Mandell, Douglas y Bennett

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

PRINCIPIOS Y PRÁCTICA

séptima edición

GERALD L. MANDELL
JOHN E. BENNETT
RAPHAEL DOLIN

ELSEVIER
CHURCHILL
LIVINGSTONE

Volumen 1

Mandell, Douglas y Bennett

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

PRINCIPIOS Y PRÁCTICA

Mandell, Douglas y Bennett

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

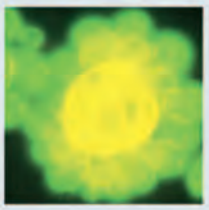
PRINCIPIOS Y PRÁCTICA

séptima edición

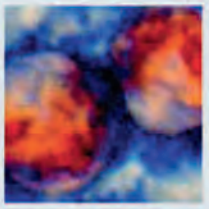
booksmedicos.org

Volumen 1

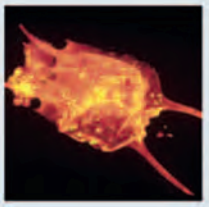
GERALD L. MANDELL, MD, MACP
Professor of Medicine Emeritus
Owen R. Cheatham Professor of the Sciences Emeritus
Chief of Infectious Diseases Emeritus
University of Virginia Health Center
Charlottesville, Virginia



JOHN E. BENNETT, MD, MACP
Adjunct Professor of Medicine
Uniformed Services University of the Health Sciences
F. Edward Hébert School of Medicine
Bethesda, Maryland



RAPHAEL DOLIN, MD
Maxwell Finland Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics)
Harvard Medical School
Attending Physician
Beth Israel Deaconess Medical Center
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts



Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto

ELSEVIER

ELSEVIER

Edición en español de la séptima edición de la obra original en inglés

Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases

Copyright © MMX Elsevier Inc. All rights reserved

© 2012 Elsevier España, S.L.
Travessera de Gràcia, 17-21 – 08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C.P.)
Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores. . .). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.
Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.
Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

ISBN edición original: 978-0-4430-6839-3
ISBN edición española: 978-84-8086-885-3 (Obra completa)
978-84-8086-883-9 (Volumen 1)

Depósito legal: B-31.572-2011
Impreso en España por Grafos

Traducción y producción editorial: DRK Edición

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar la dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

REVISORES DE LA EDICIÓN ESPAÑOLA

Rafael Fernández Muñoz
Vocal de la Sociedad Española de Virología. Jefe de la Unidad de Virología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid

María Meseguer Peinado
Especialista en Microbiología. Médico Adjunto del Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid

Jorge Vergas García
Especialista en Medicina Interna. Médico Adjunto de la Unidad de VIH/Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Mª Jesús Téllez Molina
Especialista en Medicina Interna. Médico Adjunto de la Unidad de VIH/Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Jesús Díez Sebastián
Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Médico Adjunto del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital La Paz de Madrid. Profesor Asociado de la Universidad Autónoma de Madrid

José Ramón Toral Revuelta
Especialista en Medicina Interna. Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Gómez Ulla de Madrid

Luz Martín Carbonero
Especialista en Medicina Interna. Médico Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Carlos III de Madrid

Cristina Sarriá Cepeda
Especialista en Medicina Interna. Médico Adjunto del Departamento Medicina Interna-Infecciosas del Hospital Universitario La Princesa de Madrid

José Antonio de Diego Cabrera
Profesor Titular de Parasitología. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

Juan García Caballero
Profesor Titular de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario La Paz de Madrid

Luis de Rafael Nerpell
Especialista en Microbiología. Médico Adjunto del Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid

Lourdes Lledó García
Profesora Titular de Universidad. Departamento Microbiología y Parasitología (Área de Microbiología), Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares

Fernando Dronda Núñez
Especialista en Microbiología Clínica y Parasitología. Médico Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal de Madrid

Pedro del Río Martínez
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

COLABORADORES

N. Franklin Adkinson, Jr., MD
Professor of Medicine and Senior Laboratory Investigator, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Alergia a los β-lactámicos

David M. Allen, MD
Partner, ID Specialists, Dallas, Texas
Género *Acinetobacter*

Ban Mishu Allos, MD
Assistant Professor of Medicine and Preventive Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Campylobacter jejuni y especies relacionadas

Guy W. Amsden, PharmD
Director, Department of Pharmaceutical Care Services, Bassett Healthcare, Cooperstown, New York
Farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos antiinfecciosos; Tablas farmacológicas de los medicamentos antimicrobianos

David A. Anderson, PhD
Associate Professor, Deputy Director, and National Health and Medical Research Council Senior Research Fellow, Macfarlane Burnet Institute for Medical Research and Public Health, Melbourne, Victoria, Australia
Virus de la hepatitis E

David R. Andes, MD
Associate Professor, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin
Cefalosporinas

Fred Y. Aoki, MD
Professor, Departments of Medicine, Medical Microbiology, Pharmacology, and Therapeutics, University of Manitoba Faculty of Medicine; Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canada
Fármacos antivirales (distintos de los antirretrovirales)

Petra M. Apfalter, MD, DTMH
Associate Professor, Medical University of Vienna, Vienna; Attending Physician, Elisabethinen Hospital Linz, Linz, Austria
Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae

Michael A. Apicella, MD
Professor and Head, Department of Microbiology, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa
Neisseria meningitidis

Cesar A. Arias, MD, MSc, PhD
Assistant Professor of Medicine, University of Texas Medical School at Houston, Houston, Texas; Director, Molecular Genetics and Antimicrobial Resistance Unit, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia
Género *Enterococcus*, grupo *Streptococcus bovis* y género *Leuconostoc*

Michael H. Augenbraun, MD
Professor of Medicine, State University of New York Downstate College of Medicine; Director, Sexually Transmitted Diseases Clinic, Kings County Hospital Center, Brooklyn, New York
Lesiones cutáneas y mucosas genitales

Dimitri T. Azar, MD
Professor of Ophthalmology, University of Illinois College of Medicine at Chicago; Professor and Head, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Illinois at Chicago Medical Center, Chicago, Illinois
Conjuntivitis microbiana; Queratitis microbiana

Larry M. Baddour, MD
Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Endocarditis sobre válvulas protésicas; Infecciones de dispositivos cardiovasculares no valvulares

Lindsey R. Baden, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Director of Clinical Research (Division of Infectious Diseases), and Director of Transplant Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital; Director of Infectious Diseases, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Vacunas contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1

Carol J. Baker, MD
Professor of Pediatrics, Molecular Virology, and Microbiology, Department of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine; Attending Physician, Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Streptococcus agalactiae (estreptococos del grupo B)

Ronald C. Ballard, PhD
Branch Chief, Laboratory Reference and Research Branch, Division of Sexually Transmitted Diseases Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Klebsiella granulomatis (donovanosis, granuloma inguinal)

Charles H. Ballow, PharmD
Director, Buffalo Clinical Research Center, Buffalo, New York
Farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos antiinfecciosos

Scott D. Barnes, MD
Chief, Warfighter Refractive Eye Surgery Clinic, Womack Army Medical Center, Fort Bragg, North Carolina
Conjuntivitis microbiana; Queratitis microbiana

Miriam J. Baron, MD
Assistant Professor, Department of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Infecciones pancreáticas

Dan H. Barouch, MD, PhD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Vaccine Research, and Staff Physician, Beth Israel Deaconess Medical Center; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Vacunas contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1; Adenovirus

Alan Barrett, PhD
Professor, Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Flavivirus (fiebre amarilla, dengue, fiebre del dengue hemorrágico, encefalitis japonesa, encefalitis del Nilo Occidental, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas)

Sarice L. Bassin, MD
Assistant Professor of Neurology, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Fellowship Director, Neurocritical Care, Northwestern Memorial Hospital, McGaw Medical Center, Chicago, Illinois
Rabdovirus

Byron E. Batteiger, MD
Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, and Department of Microbiology and Immunology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Introducción a *Chlamydia* y *Chlamydophila*; *Chlamydia trachomatis* (tracoma, infecciones perinatales, linfogranuloma venéreo y otras infecciones genitales)

Stephen G. Baum, MD
Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University; Attending Physician, North Bronx Healthcare Network, Bronx, New York
Virus de la parotiditis; Introducción a *Mycoplasma* y *Ureaplasma*; *Mycoplasma pneumoniae* y neumonía atípica

Arnold S. Bayer, MD
Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles; Associate Chief, Adult Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Harbor-UCLA Medical Center; Senior Investigator, St. John's Cardiovascular Research Center, Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, California
Endocarditis e infecciones intravasculares

J. David Beckham, MD
Assistant Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Colorado Denver School of Medicine; Assistant Professor of Medicine, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado
Encefalitis

Susan E. Beekmann, RN, MPH
University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa
Infecciones causadas por dispositivos intravasculares percutáneos

Beth P. Bell, MD, MPH
Associate Director for Epidemiologic Science, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Virus de la hepatitis A

John E. Bennett, MD
Adjunct Professor of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences F. Edward Hébert School of Medicine, Bethesda, Maryland
Meningitis crónica; Introducción a las micosis

Elie F. Berbari, MD
Associate Professor, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic College of Medicine; Attending Physician, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Osteomielitis

Jonathan D. Berman, MD, PhD
Senior Vice President for Clinical Affairs, Fast-Track Drugs and Biologics, LLC, North Potomac, Maryland
Medicinas alternativas en enfermedades infecciosas

Joseph S. Bertino, Jr., PharmD
Associate Professor of Pharmacology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York; Bertino Consulting, Schenectady, New York
Farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos antiinfecciosos

Holly H. Birdsall, MD, PhD
Professor of Otolaryngology and Immunology, Baylor College of Medicine; Associate Chief of Staff for Research, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas
Anticuerpos

Alan L. Bisno, MD
Professor Emeritus, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine; Staff Physician, Miami Veterans Affairs Medical Center, Miami, Florida
Clasificación de los estreptococos; *Streptococcus pyogenes*; Secuelas postestreptocócicas no supurativas: fiebre reumática y glomerulonefritis

Hope H. Biswas, ScM
Staff Scientist, Blood Systems Research Institute, San Francisco, California
Virus linfotrópicos T humanos tipos I y II

Brian G. Blackburn, MD
Clinical Assistant Professor and Co-Director of Clinical Services, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford Hospital and Clinics, Stanford, California
Amebas de vida libre

Martin J. Blaser, MD
Frederick H. King Professor of Internal Medicine; Chair, Department of Medicine; and Professor of Microbiology, New York University School of Medicine; Chief, Medical Services, Bellevue Hospital Center; Chief, Medical Services, New York University Langone Medical Center; Staff Physician, Department of Medical Services, New York Harbor Veterans Affairs Medical Center, New York, New York
Introducción a las bacterias y a las enfermedades bacterianas; *Campylobacter jejuni* y especies relacionadas; *Helicobacter pylori* y otras especies gástricas de *Helicobacter*

David L. Blazes, MD, MPH
Chief, Global Emerging Infections System Operations, Armed Forces Health Surveillance Center, Silver Spring, Maryland
Investigación de brotes

Thomas P. Bleck, MD
Assistant Dean and Professor of Neurological Sciences, Neurosurgery, Medicine, and Anesthesiology, Rush Medical College of Rush University; Associate Chief Medical Officer (Critical Care), Rush University Medical Center, Chicago, Illinois
Rabdovirus; *Clostridium tetani* (tétanos); *Clostridium botulinum* (botulismo)

Nicole M.A. Blijlevens, MD, PhD
Consultant and Lecturer, Department of Haematology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands
Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos: principios generales

David A. Bobak, MD
Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and HIV Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Associate Chair for Clinical Affairs, Division of Infectious Diseases and HIV Medicine; Director, Traveler's Healthcare Center; Chair, Health System Medication Safety and Therapeutics Committee; and Staff Physician, Transplant Infectious Diseases Clinic, University Hospitals of Cleveland–Case Medical Center, Cleveland, Ohio
Náuseas, vómitos y diarrea no inflamatoria

William Bonnez, MD
Associate Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Attending Physician, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Papilomavirus

John C. Boothroyd, PhD
Professor of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Toxoplasma gondii

Patrick J. Bosque, MD
Associate Professor, Department of Neurology, University of Colorado Denver School of Medicine, Aurora; Attending Physician, Neurology Division, Department of Medicine, Denver Health Medical Center, Denver, Colorado
Priones y enfermedades priónicas del sistema nervioso central (enfermedades neurodegenerativas transmisibles)

Richard C. Boucher, Jr., MD
William Rand Kenan Professor of Medicine, Cystic Fibrosis Research and Treatment Center, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Fibrosis quística

Barry D. Brause, MD
Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College; Attending Physician and Director of Infectious Diseases, Hospital for Special Surgery; Attending Physician, New York–Presbyterian Hospital, New York, New York
Infecciones de las prótesis óseas y articulares

Kevin E. Brown, MD
Consultant Medical Virologist, Virus Reference Department, Centre for Infections, Health Protection Agency, London, United Kingdom
Parvovirus humanos, incluidos el parvovirus B19 y el bocavirus humano

Patricia D. Brown, MD
Associate Professor of Medicine, Wayne State University School of Medicine; Chief of Medicine, Detroit Receiving Hospital, Detroit, Michigan
Infecciones en adictos a drogas por vía parenteral

Barbara A. Brown-Elliott, MS, MT(ASCP)SM
Assistant Professor of Microbiology and Supervisor, *Mycobacteria/Nocardia* Laboratory, University of Texas Health Science Center, Tyler, Texas
Infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas diferentes a *Mycobacterium avium-intracellulare*

Eileen M. Burd, PhD
Associate Professor, Emory University School of Medicine; Director, Clinical Microbiology, Emory University Hospital, Atlanta, Georgia
Otros bacilos gramnegativos y gramvariables

James E. Burns, MD, MBA
Clinical Assistant Professor, Department of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville; Deputy Commissioner, Virginia Department of Health, Richmond, Virginia
Epiglotitis

Larry M. Bush, MD
Clinical Associate Professor of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami; Clinical Associate Professor of Medicine, Florida Atlantic University School of Biomedical Science, Boca Raton; Chief, Infectious Diseases, John F. Kennedy Medical Center, Atlantis, Florida
Peritonitis y abscesos intraperitoneales

David P. Calfee, MD, MS
Associate Professor of Medicine, Mount Sinai School of Medicine; Hospital Epidemiologist, Mount Sinai Hospital, New York, New York
Rifamicinas

Ellis S. Caplan, MD
Clinical Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Maryland School of Medicine; Chief, Infectious Diseases, R. Adams Cowley Shock Trauma Center, Baltimore, Maryland
Oxígeno hiperbárico

Michel Carael, PhD
Professor Emeritus, Free University of Brussels, Brussels, Belgium; Manager, HIV and AIDS Data HUB, UNICEF and UNAIDS, Asia Pacific, Bangkok, Thailand
Perspectivas globales sobre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Charles C.J. Carpenter, MD
Professor of Medicine, Warren Alpert Medical School of Brown University; Director, Lifespan/Tufts/Brown Center for AIDS Research; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, Miriam Hospital, Providence, Rhode Island
Otros vibrios patogénicos

Mary T. Caserta, MD
Associate Professor of Pediatrics, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Attending Physician, Golisano Children's Hospital at Strong, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Faringitis; Laringitis aguda

Elio Castagnola, MD, PhD
Chief, Section for Infections in the Immunocompromised Host, Infectious Diseases Unit, Department of Hematology and Oncology, G. Gaslini Children's Hospital, Genoa, Italy
Profilaxis y tratamiento empírico de las infecciones en pacientes oncológicos

Richard E. Chaisson, MD
Professor of Medicine, Epidemiology, and International Health, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Manifestaciones clínicas generales de la infección por el VIH (incluidos el síndrome retroviral agudo y las enfermedades orales, cutáneas, renales, oculares, metabólicas y cardíacas)

Henry F. Chambers, MD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine; Chief, Infectious Diseases, San Francisco General Hospital, San Francisco, California
Penicilinas e inhibidores de las β-lactamasas; Antibióticos carbapenémicos y monobactámicos

Stanley W. Chapman, MD
Professor of Medicine and Associate Professor of Microbiology, University of Mississippi School of Medicine; Division of Infectious Diseases, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi
Blastomyces dermatitidis

James D. Chappell, MD, PhD
Assistant Professor of Pathology and Pediatrics, Vanderbilt University School of Medicine; Director, Clinical Diagnostic Virology Laboratory, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Introducción a los virus y enfermedades virales

Sharon C-A. Chen, PhD, MB BS
Clinical Senior Lecturer, University of Sydney Faculty of Medicine, Sydney; Senior Staff Specialist, Centre for Infectious Diseases and Microbiology, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, Australia
Género *Nocardia*

Sanjiv Chopra, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Consultant in Hepatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Hepatitis viral aguda

Anthony W. Chow, MD
Professor Emeritus, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of British Columbia Faculty of Medicine; Honorary Staff, Department of Medicine, Division of Infectious Disease, Vancouver Hospital Health Sciences Center, Vancouver, British Columbia, Canada
Infecciones de la cavidad oral, el cuello y la cabeza

Alexandra Chroneou, MD
University of Athens Medical School; Attending Physician, Sotiria Hospital for Chest Diseases, Athens, Greece
Neumonías nosocomiales

Nicholas P. Cianciotto, PhD
Professor of Microbiology-Immunology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Legionella

Rebecca A. Clark, MD, PhD
Professor of Medicine, Louisiana State University Health Sciences Center; Clinical Medical Director, HIV Outpatient Program, Interim LSU Public Hospital, New Orleans, Louisiana
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer

Robert A. Clark, MD
Professor of Medicine and Associate Chair for Research, Assistant Vice President for Clinical Research, and Director of the Institute for Integration of Medicine and Science, University of Texas Health Science Center at San Antonio; Staff Physician, University Health System and South Texas Veterans Health Care System, San Antonio, Texas
Fagocitos granulocíticos

Jeffrey I. Cohen, MD
Chief, Medical Virology Section, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Introducción a los Herpesviridae; Virus herpes humanos de tipos 6 y 7; Virus del herpes B

Myron S. Cohen, MD
Professor of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine; Chief, Division of Infectious Diseases, University of North Carolina Health Care, Chapel Hill, North Carolina
El enfermo agudo con fiebre y exantema

Ronit Cohen-Poradosu, MD
Research Associate, Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Infecciones por anaerobios: conceptos generales

Susan E. Cohn, MD, MPH
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Attending Physician, Strong Memorial Hospital, Rochester, New York
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer

Mark Connors, MD
Chief, HIV-Specific Immunity Section, Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Inmunología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Lawrence Corey, MD
Head, Virology Division, and Professor of Medicine and Laboratory Medicine, University of Washington School of Medicine; Senior Vice President and Co-Director, Vaccine and Infectious Disease Institute, and Head, Program in Infectious Disease, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington
Virus del herpes simple

Patricia A. Cornett, MD
Health Science Clinical Professor, University of California, San Francisco, School of Medicine; Chief, Hematology/Oncology, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, California
Enfermedades malignas en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Heather L. Cox, PharmD
Assistant Professor of Medicine and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Virginia School of Medicine; Clinical Specialist, Infectious Diseases, Department of Pharmacy Services, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Linezolid y otras oxazolidinonas

William A. Craig, MD
Professor, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin
Cefalosporinas

Donald E. Craven, MD
Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston; Chairman, Department of Infectious Diseases, Lahey Clinic Medical Center, Burlington, Massachusetts
Neumonías nosocomiales

Kent B. Crossley, MD
Professor of Medicine, University of Minnesota Medical School; Associate Chief of Staff for Education, Minneapolis Veterans Affairs Medical Center, Minneapolis, Minnesota
Infecciones en el anciano

John A. Crump, MB ChB, DTM&H
Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and International Health, Duke University School of Medicine; Director, Duke Tanzania Operations, Duke Global Health Institute, Durham, North Carolina
Fiebre entérica y otras causas de síntomas abdominales asociados a fiebre

Clyde S. Crumpacker, II, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Citomegalovirus

James W. Curran, MD, MPH
Dean and Professor of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University; Co-Director, Emory Center for AIDS Research, Atlanta, Georgia
Epidemiología y prevención del SIDA y de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Bart J. Currie, FRACP, DTM&H
Professor in Medicine, Tropical and Emerging Infectious Diseases Division, Menzies School of Health Research and Northern Territory Clinical School; Infectious Diseases Physician, Royal Darwin Hospital, Darwin, Northern Territory, Australia
Burkholderia pseudomallei y Burkholderia mallei: melioidosis y muermo

Michael P. Curry, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Medical Director, Liver Transplantation, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Hepatitis viral aguda

Inger K. Damon, MD, PhD
Adjunct Clinical Faculty, Department of Medicine, Emory University School of Medicine; Chief, Poxvirus and Rabies Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Ortopoxvirus: vaccinia (vacuna antivariólica), viruela, viruela del mono y viruela de la vaca; Otros poxvirus que infectan al ser humano: parapoxvirus, molluscum contagiosum y yatapoxvirus

Rabih O. Darouiche, MD
Professor of Medicine and Physical Medicine and Rehabilitation and Director, Center for Prostheses Infection, Baylor College of Medicine; Veterans Affairs Distinguished Service Professor, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas
Infecciones en los pacientes con lesiones medulares

Roberta L. DeBiasi, MD
Associate Professor of Pediatrics, George Washington University School of Medicine and Health Sciences; Attending Physician, Division of Pediatric Infectious Diseases, Children's National Medical Center, Washington, DC
Ortoreovirus y orbivirus; Coltivirus y seadornavirus

George S. Deepe, Jr., MD
Morgan Professor of Medicine, University of Cincinnati College of Medicine; Professor, Division of Infectious Diseases, University Hospital and Veterans Affairs Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio
Histoplasma capsulatum

Carlos del Rio, MD
Professor and Chair, Hubert Department of Global Health, Rollins School of Public Health, Emory University; Co-Director, Emory Center for AIDS Research, Atlanta, Georgia
Epidemiología y prevención del SIDA y de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Gregory P. DeMuri, MD
Associate Professor, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health; Attending Physician, American Family Children's Hospital, Madison, Wisconsin
Sinusitis

David T. Dennis, MD, MPH
Faculty Affiliate, Department of Microbiology, Immunology, and Pathology, Colorado State University College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Fort Collins, Colorado; Medical Epidemiologist, Division of Influenza, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Género *Yersinia*, incluida la peste

Peter Densen, MD
Executive Dean, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa
Complemento

Ben E. De Pauw, MD, PhD
Professor, Blood Transfusion and Transplantation Immunology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands
Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos: principios generales

Terence S. Dermody, MD
Dorothy Overall Wells Professor of Pediatrics and Professor of Microbiology and Immunology, Vanderbilt University School of Medicine; Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, Monroe Carell Jr. Children's Hospital at Vanderbilt, Nashville, Tennessee
Introducción a los virus y enfermedades virales

Robin Dewar, PhD
Principal Scientist, SAIC–Frederick, National Cancer Institute–Frederick, Frederick, Maryland
Diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

James H. Diaz, MD, MPH and TM, PhD
Professor of Public Health and Preventive Medicine and Head, Environmental and Occupational Health Sciences, School of Public Health; Professor of Anesthesiology, School of Medicine, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana
Introducción a las enfermedades ectoparasitarias; Piojos (pediculosis); Sarna; Miasis y tungiasis; Garrapatas, incluidas las parálisis por garrapatas; Ácaros, incluidos los trombicúlidos

Carl W. Dieffenbach, PhD
Director, Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Mecanismos innatos (generales o inespecíficos) de defensa del huésped

Jules L. Dienstag, MD
Carl W. Walter Professor of Medicine and Dean for Medical Education, Harvard Medical School; Attending Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Hepatitis viral crónica

Raphael Dolin, MD
Maxwell Finland Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Attending Physician, Beth Israel Deaconess Medical Center and Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Fármacos antivirales (distintos de los antirretrovirales); Vacunas contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1; Paramixovirus zoonóticos: virus Nipah, Hendra y Menangle; Norovirus y otros calicivirus; Astrovirus y picobirnavirus

Scott H. Donaldson, MD
Associate Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Fibrosis quística

J. Peter Donnelly, PhD
Coordinator of Studies in Supportive Care, Department of Haematology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands
Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos: principios generales

Michael S. Donnenberg, MD
Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Enterobacteriaceae

Gerald R. Donowitz, MD
Edward W. Hook Professor of Medicine and Infectious Diseases, University of Virginia School of Medicine; Vice-Chair for Education, Department of Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Linezolid y otras oxazolidinonas; Neumonía aguda

Philip R. Dormitzer, MD, PhD
Senior Director and Senior Project Leader, Viral Vaccine Research, Novartis Vaccines and Diagnostics, Cambridge, Massachusetts
Rotavirus

James M. Drake, MB BCh, MSc
Professor of Surgery, University of Toronto Faculty of Medicine; Neurosurgeon in Chief and Harold Hoffman Shopper's Drug Mart Chair in Pediatric Neurosurgery, Division of Neurosurgery, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada
Infecciones de las derivaciones de líquido cefalorraquídeo

J. Stephen Dumler, MD
Professor, Department of Pathology, Division of Medical Microbiology, Johns Hopkins University School of Medicine; Professor, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; Associate Director, Medical Microbiology, Department of Pathology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Rickettsia typhi (tifus murino); *Ehrlichia chaffeensis* (ehrlichiosis monocitotrópica humana), *Anaplasma phagocytophilum* (anaplasmosis granulocitotrópica humana) y otros miembros de la familia Anaplasmataceae

J. Stephen Dummer, MD
Professor of Medicine and Surgery and Chief, Transplant Infectious Diseases, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Factores de riesgo y abordaje de las infecciones en los receptores de trasplantes; Infecciones en los receptores de trasplantes de órganos sólidos

Herbert L. DuPont, MD
Professor of Epidemiology and Director, Center for Infectious Diseases, University of Texas School of Public Health; Vice Chairman, Department of Medicine, Baylor College of Medicine; Chief, Internal Medicine Service, St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, Texas
Género *Shigella* (disentería bacilar)

David T. Durack, MB, DPhil
Consulting Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; Senior Vice President, Beckton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey
Fiebre de origen desconocido; Prevención de la endocarditis infecciosa

Marlene L. Durand, MD
Assistant Professor, Harvard Medical School; Director, Infectious Disease Service, Massachusetts Eye and Ear Infirmary; Physician, Infectious Disease Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Endoftalmitis; Uveítis de etiología infecciosa; Infecciones perioculares

Paul H. Edelstein, MD
Professor of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine; Director of Clinical Microbiology, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Legionella

Michael B. Edmond, MD, MPH, MPA
Professor of Internal Medicine, Epidemiology, and Community Health and Chair, Division of Infectious Diseases, Virginia Commonwealth University School of Medicine; Hospital Epidemiologist, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, Virginia
Organización para el control de las infecciones; Aislamiento

John E. Edwards, Jr, MD
Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles; Chief, Division of Infectious Diseases, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California
Género *Candida*

Morven S. Edwards, MD
Professor of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine; Attending Physician, Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Streptococcus agalactiae (estreptococos del grupo B)

George M. Eliopoulos, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Staff Physician, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Principios del tratamiento antiinfeccioso

N. Cary Engleberg, MD
Professor, Department of Microbiology and Immunology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Síndrome de fatiga crónica

Joel D. Ernst, MD
Professor, Departments of Medicine, Pathology, and Microbiology, and Director, Division of Infectious Diseases, New York University School of Medicine, New York, New York
Mycobacterium leprae

Rick M. Fairhurst, MD, PhD
Chief, Malaria Pathogenesis and Human Immunity Unit, Laboratory of Malaria and Vector Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Género *Plasmodium* (malaria)

Jessica K. Fairley, MD
Fellow, Division of Infectious Diseases and HIV Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio
Cestodos (tenias)

Stanley Falkow, PhD
Robert W. and Vivian K. Cahill Professor of Microbiology and Immunology and Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Perspectiva molecular de la patogenicidad microbiana

Ann R. Falsey, MD
Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Attending Physician, Rochester General Hospital, Rochester, New York
Metapneumovirus humano

Anthony S. Fauci, MD
Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Inmunología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Stephen M. Feinstone, MD
Chief, Laboratory of Hepatitis Viruses, Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Bethesda, Maryland
Virus de la hepatitis A

Thomas Fekete, MD
Professor of Medicine and Chief, Section of Infectious Diseases, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Otras especies de *Bacillus* distintas de *Bacillus anthracis* y géneros relacionados

Paul D. Fey, PhD
Associate Professor, Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center College of Medicine, Omaha, Nebraska
Staphylococcus epidermidis y otros estafilococos coagulasa-negativos

Steven M. Fine, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Virus de la estomatitis vesicular y vesiculovirus relacionados

Sydney M. Finegold, MD
Emeritus Professor of Medicine and Emeritus Professor of Microbiology, Immunology, and Molecular Genetics, David Geffen School of Medicine at UCLA; Staff Physician, Infectious Diseases Section, West Los Angeles Veterans Affairs Medical Center, Los Angeles, California
Cocos anaerobios

Neil O. Fishman, MD
Associate Professor of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine; Director, Department of Healthcare Epidemiology and Infection Prevention and Control, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Responsabilidad en el uso de los antimicrobianos

Daniel W. Fitzgerald, MD
Associate Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Mycobacterium tuberculosis

Anthony R. Flores, MD, PhD, MPH
Postdoctoral Fellow, Pediatric Infectious Diseases, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Faringitis

Vance G. Fowler, Jr., MD, MHS
Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Endocarditis e infecciones intravasculares

David O. Freedman, MD
Professor of Medicine and Epidemiology, Gorgas Center for Geographic Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham School of Medicine; Director, University of Alabama at Birmingham Travelers Health Clinic, University of Alabama at Birmingham Health System, Birmingham, Alabama
Protección del viajero; Infecciones al regreso de viajes

Arthur M. Friedlander, MD
Adjunct Professor of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences F. Edward Hébert School of Medicine, Bethesda; Senior Scientist, U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Frederick, Maryland
Bacillus anthracis (carbunco)

John N. Galgiani, MD
Professor, University of Arizona College of Medicine; Director, University of Arizona Valley Fever Center for Excellence; Chief Medical Officer, Valley Fever Solutions, Inc., Tucson, Arizona
Género *Coccidioides*

John I. Gallin, MD
Director, Clinical Center, National Institutes of Health; Senior Investigator, Laboratory of Host Defenses, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Evaluación del paciente con sospecha de inmunodeficiencia

Robert C. Gallo, MD
Director, Institute of Human Virology, and Professor, Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Virus de la inmunodeficiencia humana

Wendy S. Garrett, MD, PhD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School and Harvard School of Public Health; Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Gangrena gaseosa y otras enfermedades asociadas con *Clostridium*; Géneros *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium* (y otros bacilos anaerobios gramnegativos destacados desde el punto de vista médico)

Jeffrey A. Gelfand, MD
Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School; Attending Physician, Infectious Diseases Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Género *Babesia*

Steven P. Gelone, PharmD
Associate Professor of Community Medicine and Preventive Health, Drexel University College of Medicine, Philadelphia; Vice President, Clinical Development, Virolharma Inc., Exton, Pennsylvania
Antibacterianos tópicos

Anne A. Gershon, MD
Professor of Pediatrics and Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Virus del sarampión; Virus de la rubéola

David N. Gilbert, MD
Professor of Medicine, Oregon Health & Science University School of Medicine; Chief, Infectious Diseases, Providence Portland Medical Center, Portland, Oregon
Aminoglucósidos

Peter H. Gilligan, PhD
Professor of Microbiology, Immunology and Pathology, and Laboratory Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Fibrosis quística

Michael S. Glickman, MD
Associate Member, Division of Infectious Diseases, Immunology Program, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York
Defensa contra la infección mediada por células

Ulf B. Göbel, MD, PhD
Professor of Clinical Microbiology, Humboldt University of Berlin; Director, Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
Stenotrophomonas maltophilia y complejo *Burkholderia cepacia*

Deborah Goldstein, MD
Fellow, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Georgetown University Hospital, Washington DC
Diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Ellie J.C. Goldstein, MD
Clinical Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA; Director, Infection Control, Kindred Hospital–Los Angeles, Los Angeles; Director, R. M. Alden Research Laboratory, Santa Monica, California
Mordeduras

Fred M. Gordin, MD
Professor of Medicine, George Washington University School of Medicine and Health Sciences; Chief, Infectious Diseases, Veterans Affairs Medical Center, Washington, DC
Complejo *Mycobacterium avium*

Eduardo Gotuzzo, MD
Professor of Medicine and Principal Investigator, Alexander von Humboldt Tropical Medicine Institute, Cayetano Heredia University; Chief, Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, National Hospital Cayetano Heredia, Lima Peru
Vibrio cholerae

Paul S. Graman, MD
Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Attending Physician and Clinical Director, Infectious Diseases Division, Strong Memorial Hospital, Rochester, New York
Esofagitis

Margot Graves, BS
Public Health Microbiologist and Supervisor, Microbial Diseases Laboratory, Center for Infectious Disease, California Department of Public Health, Richmond, California
Capnocytophaga

Patricia M. Griffin, MD
Chief, Enteric Diseases Epidemiology Branch, Division of Foodborne, Bacterial, and Mycotic Diseases, National Center for Zoonotic, Vectorborne, and Enteric Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Toxiinfección alimentaria

David E. Griffith, MD
Professor of Medicine and William A. and Elizabeth B. Moncrief Distinguished Professor, University of Texas Health Science Center at Tyler, Tyler, Texas
Fármacos antimicobacterianos

Richard L. Guerrant, MD
Thomas H. Hunter Professor of International Medicine; Director, Center for Global Health, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Principios y síndromes de infección entérica; Náuseas, vómitos y diarrea no inflamatoria; Enteritis inflamatorias; Fiebre entérica y otras causas de síntomas abdominales asociados a fiebre

David A. Haake, MD
Professor of Medicine in Residence, David Geffen School of Medicine at UCLA; Staff Physician, Veterans Affairs Greater Los Angeles Healthcare System, Los Angeles, California
Género *Leptospira* (leptospirosis)

David W. Haas, MD
Associate Professor, Departments of Medicine, Microbiology, and Immunology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Mycobacterium tuberculosis

Caroline Breese Hall, MD
Professor of Pediatrics and Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York
Laringotraqueobronquitis aguda (crup); Bronquiolitis; Virus respiratorio sincitial

Scott Halperin, MD
Professor, Departments of Pediatrics and Microbiology and Immunology, Dalhousie University Faculty of Medicine; Head, Division of Pediatric Infectious Diseases, Dalhousie University and IWK Health Centre, Halifax, Nova Scotia, Canada
Bordetella pertussis

Margaret R. Hammerschlag, MD
Professor of Pediatrics and Medicine, State University of New York Downstate College of Medicine; Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, State University of New York Downstate Medical Center, Brooklyn, New York
Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae

H. Hunter Handsfield, MD
Senior Research Leader, Battelle Centers for Public Health Research and Evaluation; Clinical Professor of Medicine, University of Washington Center for AIDS and Sexually Transmitted Diseases, Seattle, Washington
Neisseria gonorrhoeae

Rashidul Haque, MD, PhD
International Scientist, Laboratory Sciences Division, International Centre for Diarrheal Diseases Research, Dhaka, Bangladesh
Género *Entamoeba*, incluida la amebiasis

Barry J. Hartman, MD
Clinical Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; Attending Physician, New York–Presbyterian Hospital, New York, New York
Género *Acinetobacter*

Roderick J. Hay, DM
Honorary Professor, Clinical Research Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London; Emeritus Professor, Queens University, Belfast, United Kingdom
Dermatofitosis y otras micosis superficiales

Frederick G. Hayden, MD
Stuart S. Richardson Professor of Clinical Virology and Professor of Internal Medicine and Pathology, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Fármacos antivirales (distintos de los antirretrovirales)

Craig W. Hedberg, PhD
Division of Environmental Health Sciences, University of Minnesota School of Public Health, Minneapolis, Minnesota
Principios epidemiológicos

David K. Henderson, MD
Deputy Director for Clinical Care, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Preparación hospitalaria ante las enfermedades infecciosas emergentes y muy contagiosas: preparación ante las epidemias o pandemias futuras; Infecciones causadas por dispositivos intravasculares percutáneos; Virus de la inmunodeficiencia humana en el entorno sanitario; Infecciones nosocomiales causadas por virus del herpes

J. Owen Hendley, MD
Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine.; Attending Physician, Division of Pediatric Infectious Diseases, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Epiglotitis

Erik L. Hewlett, MD
Professor of Medicine and Pharmacology, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Toxinas

Kevin P. High, MD, MS
Professor of Medicine and Chief, Section on Infectious Diseases, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina
Nutrición, inmunidad e infecciones

Adrian V.S. Hill, DPhil, DM
Professor of Human Genetics, Wellcome Trust Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom
Genética humana e infección

David R. Hill, MD, DTM&H
Honorary Professor, London School of Hygiene and Tropical Medicine; Director, National Travel Health Network and Centre, University College London Hospitals National Health Service Foundation Trust, London, United Kingdom
Giardia lamblia

Alan R. Hinman, MD, MPH
Adjunct Professor of Epidemiology and Global Health, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta; Senior Public Health Scientist, Task Force for Global Health, Decatur, Georgia
Inmunización

Martin S. Hirsch
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Infectious Diseases Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Steven M. Holland, MD
Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Evaluación del paciente con sospecha de inmunodeficiencia

Edward W. Hook, III, MD
Professor of Medicine, Epidemiology and Microbiology, University of Alabama at Birmingham School of Medicine and University of Alabama at Birmingham School of Public Health, Birmingham, Alabama
Treponematosis endémicas

David C. Hooper, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Infection Control Unit, and Associate Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Quinolonas; Fármacos para el tracto urinario: nitrofurantoína y metenamina

Thomas M. Hooton, MD
Professor of Clinical Medicine and Director, Institute for Women's Health, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida
Infecciones urinarias nosocomiales

C. Robert Horsburgh, Jr., MD, MUS
Professor of Epidemiology, Biostatistics, and Medicine and Chairman, Department of Epidemiology, Boston University School of Public Health; Attending Physician, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts
Complejo *Mycobacterium avium*

Duane R. Hospenthal, MD, PhD
Professor of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences F. Edward Hébert School of Medicine, Bethesda, Maryland; Chief, Infectious Disease Service, San Antonio Military Medical Center and Brooke Army Medical Center, Fort Sam Houston, Texas
Microorganismos causantes de cromoblastomicosis; Microorganismos causantes de micetomas; Hongos poco frecuentes y *Prototheca*

James M. Hughes, MD
Professor of Medicine (Infectious Diseases), Emory University School of Medicine; Professor of Public Health (Global Health), Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia
Riesgos infecciosos emergentes y reemergentes; Toxiinfección alimentaria

Molly A. Hughes, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Toxinas

Christopher D. Huston, MD
Assistant Professor, Division of Infectious Diseases, University of Vermont College of Medicine; Attending Physician, Fletcher Allen Health Care, Burlington, Vermont
Adherencia microbiana

Jonathan R. Iredell, MB BS, PhD
Associate Professor, University of Sydney Faculty of Medicine, Sydney; Senior Staff Specialist, Centre for Infectious Diseases and Microbiology, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, Australia
Género *Nocardia*

J. Michael Janda, PhD
Chief, Microbial Diseases Laboratory, Center for Infectious Disease, Division of Communicable Disease Control, California Department of Public Health, Richmond, California
Capnocytophaga

Eric C. Johannsen, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa, neoplasias asociadas al virus de Epstein-Barr y otras enfermedades)

Warren D. Johnson, Jr., MD
B. H. Kean Professor of Tropical Medicine and Director, Center for Global Health, Weill Cornell Medical College; Attending Physician, New York–Presbyterian Hospital and Weill Cornell Medical Center, New York, New York
Género *Borrelia* (fiebre recurrente)

Angela D.M. Kashuba, PharmD
Associate Professor, Eshelman School of Pharmacy; Director, Clinical Pharmacology and Analytical Chemistry Core, Center for AIDS Research, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina
Farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos antiinfecciosos

Dennis L. Kasper, MD
Professor of Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School; William Ellery Channing Professor of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Infecciones por anaerobios: conceptos generales

Donald Kaye, MD
Professor of Medicine, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Polymyxins (Polymyxin B and Colistin); Urinary Tract Infections

Keith S. Kaye, MD, MPH
Professor of Medicine, Wayne State University School of Medicine; Corporate Director, Hospital Epidemiology and Antimicrobial Stewardship, Detroit Medical Center, Detroit, Michigan
Polimixinas (polimixina B y colistina)

Kenneth M. Kaye, MD
Associate Professor, Department of Medicine, Harvard Medical School; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa, neoplasias asociadas al virus de Epstein-Barr y otras enfermedades); Herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (virus herpes humano de tipo 8)

James W. Kazura, MD
Professor of International Health, Medicine, and Pathology, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio
Nematodos tisulares: triquinelosis, dracunculiasis y filariasis

George E. Kenny, PhD
Professor Emeritus, Department of Global Health, University of Washington School of Public Health, Seattle, Washington
Micoplasmas genitales: *Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis* y género *Ureaplasma*

Jay S. Keystone, MD, MSc
Professor of Medicine, University of Toronto Faculty of Medicine; Tropical Disease Unit, Toronto General Hospital; Medisys Travel Health, Toronto, Ontario, Canada
Cyclospora cayetanensis, Isospora belli, género *Sarcocystis, Balantidium coli* y *Blastocystis hominis*

Rima F. Khabbaz, MD
Director, National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Riesgos infecciosos emergentes y reemergentes

Charles H. King, MD, MS
Professor of International Health, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio
Cestodos (tenias)

Louis V. Kirchhoff, MD, MPH
Professor, Departments of Internal Medicine (Infectious Diseases) and Epidemiology, University of Iowa Carver College of Medicine; Staff Physician, Medical Service, Department of Veterans Affairs Medical Center, Iowa City, Iowa
Género *Trypanosoma* (tripanosomiasis americana, enfermedad de Chagas): biología de los tripanosomas; Agentes de la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño)

Jerome O. Klein, MD
Professor of Pediatrics, Boston University School of Medicine; Consultant in Pediatrics, Maxwell Finland Laboratory for Infectious Diseases, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts
Otitis externa, otitis media y mastoiditis

Bettina M. Knoll, MD, PhD
Infectious Diseases Fellow, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Endocarditis sobre válvulas protésicas

Kirk U. Knowlton, MD
Professor of Medicine and Chief, Division of Cardiology, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California
Miocarditis y pericarditis

Stephan A. Kohlhoff, MD
Assistant Professor of Pediatrics and Medicine, State University of New York Downstate College of Medicine; Co-Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, State University of New York Downstate Medical Center, Brooklyn, New York
Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae

Eija Könönen, PPS, PhD
Professor, Institute of Dentistry, University of Turku, Turku; Department of Infectious Disease Surveillance and Control, National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland
Bacilos anaerobios grampositivos no esporulantes

Dimitrios P. Kontoyiannis, MD
Adjunct Professor, Baylor College of Medicine; Professor, Department of Infectious Diseases, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Microorganismos causantes de mucormicosis y entomoftoramicosis

Igor J. Koralnik, MD
Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director, Human Immunodeficiency Virus/Neurology Center, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Enfermedades neurológicas causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 e infecciones oportunistas; Virus JC, BK y otros poliomavirus; leucoencefalopatía multifocal progresiva

Anita A. Koshy, MD
Postdoctoral Fellow, Departments of Internal Medicine and of Microbiology and Immunology, Division of Infectious Diseases, Stanford University School of Medicine; Clinical Instructor, Department of Neurology, Stanford University Hospital, Stanford, California
Amebas de vida libre

Camille Nelson Kotton, MD
Assistant Professor, Harvard Medical School; Clinical Director, Transplant and Immunocompromised Host Infectious Diseases, Infectious Diseases Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Zoonosis

Joseph A. Kovacs, MD
Head, Acquired Immunodeficiency Syndrome Section, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Toxoplasma gondii

Phyllis Kozarsky, MD
Professor of Medicine/Infectious Diseases and Co-Director, Travel and Tropical Medicine, Emory University School of Medicine; Expert Consultant, Division of Global Migration and Quarantine, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Cyclospora cayetanensis, Isospora belli, género *Sarcocystis*, *Balantidium coli* y *Blastocystis hominis*

Margaret James Koziel, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Attending Physician, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis delta

John N. Krieger, MD
Professor of Urology, University of Washington School of Medicine; Chief of Urology, Veterans Affairs Puget Sound Health Care System; Attending Urologist, University of Washington Medical Center, Harborview Medical Center, and Seattle Children's Hospital, Seattle, Washington
Prostatitis, epididimitis y orquitis

Matthew J. Kuehnert, MD
Director, Office of Blood, Organ, and Other Tissue Safety, Division of Healthcare Quality Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Hepatitis nosocomial y otras infecciones transmitidas en transfusiones y trasplantes

James W. LeDuc, PhD
Professor, University of Texas Medical Branch School of Medicine; Deputy Director, Galveston National Laboratory, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Riesgos infecciosos emergentes y reemergentes

Laura M. Lee, BSN, RN
Special Assistant to the Deputy Director for Clinical Care, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Preparación hospitalaria ante las enfermedades infecciosas emergentes y muy contagiosas: preparación ante las epidemias o pandemias futuras

James E. Leggett, MD
Associate Professor of Medicine, Oregon Health & Science University School of Medicine; Assistant Director, Medical Education, Providence Portland Medical Center, Portland, Oregon
Aminoglucósidos

Andres G. Lescano, PhD
Director, Public Health Training, Naval Medical Research Center Detachment, Lima, Peru
Investigación de brotes

Paul N. Levett, PhD
Assistant Clinical Director, Saskatchewan Disease Control Laboratory, Regina, Saskatchewan, Canada
Género *Leptospira* (leptospirosis)

Donald P. Levine, MD
Professor of Medicine, Wayne State University School of Medicine; Vice-Chief of Medicine, Detroit Receiving Hospital, Detroit, Michigan
Infecciones en adictos a drogas por vía parenteral

Matthew E. Levison, MD
Professor of Public Health, Drexel University School of Public Health; Adjunct Professor of Medicine, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Peritonitis y abscesos intraperitoneales

Russell E. Lewis, PharmD
Associate Professor, University of Houston College of Pharmacy; Adjunct Assistant Professor, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Microorganismos causantes de mucormicosis y entomoftoramicosis

W. Conrad Liles, MD, PhD
Vice-Chair and Professor of Medicine and Canada Research Chair in Infectious Diseases and Inflammation, University of Toronto Faculty of Medicine; Director, Division of Infectious Diseases; Senior Scientist, McLaughlin-Rotman Centre for Global Health; and Senior Scientist, Toronto General Research Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada
Inmunomoduladores

Aldo A.M. Lima, MD, PhD
Professor, Federal University of Ceará School of Medicine, Fortaleza, Ceará, Brazil
Enteritis inflamatorias

Nathan Litman, MD
Professor of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University; Director of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York
Virus de la parotiditis

Bennett Lorber, MD
Thomas M. Durant Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunology, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Absceso pulmonar bacteriano; *Listeria monocytogenes*

Larry I. Lutwick, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, State University of New York Downstate Medical Center College of Medicine; Director, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Veterans Affairs New York Harbor Healthcare System—Brooklyn Campus, Brooklyn, New York
Infecciones en pacientes asplénicos

Rob Roy MacGregor, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Pennsylvania School of Medicine; Attending Physician, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Corynebacterium diphtheriae

Philip A. Mackowiak, MD, MBA
Professor and Vice Chairman, Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine; Chief, Medical Care Clinical Center, Veterans Affairs Maryland Health Care System, Baltimore, Maryland
Regulación de la temperatura y patogenia de la fiebre; Fiebre de origen desconocido

Lawrence C. Madoff, MD
Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School; Director, Division of Epidemiology and Immunization, Massachusetts Department of Public Health and University of Massachusetts Memorial Medical Center, Division of Infectious Disease and Immunology, Worcester, Massachusetts
Infecciones hepáticas y del sistema biliar; Infecciones pancreáticas; Absceso esplénico; Apendicitis; Diverticulitis y tiflitis

Alan J. Magill, MD
Associate Professor of Preventive Medicine and Biometrics and Associate Professor of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences F. Edward Hébert School of Medicine, Bethesda; Director, Division of Experimental Therapeutic, Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, Maryland
Género *Leishmania*: leishmaniasis visceral (kala-azar), cutánea y mucosa

James H. Maguire, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Division of Infectious Disease, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Introducción a las infestaciones por helmintos; Nematodos intestinales (nematelmintos); Trematodos (esquistosomas y otras especies)

Frank Maldarelli, MD, PhD
Staff Clinician, Host-Virus Interaction Branch, and Head, In Vivo Biology Group, HIV Drug Resistance Program, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Lionel A. Mandell, MD
Professor of Medicine, McMaster University Faculty of Health Sciences; Attending Physician, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canada
Ácido fusídico; Nuevos antibióticos

Barbara J. Mann, PhD
Associate Professor of Medicine and Microbiology, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Adherencia microbiana

Lewis Markoff, MD
Chief, Laboratory of Vector-Borne Virus Diseases, Office of Vaccines, Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Bethesda, Maryland
Alfavirus

Jeanne M. Marrazzo, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Neisseria gonorrhoeae

Thomas J. Marrie, MD
Dean, Dalhousie University Faculty of Medicine, Halifax, Nova Scotia, Canada
Coxiella burnetii (fiebre Q)

Thomas Marth, MD
Chief, Division of Internal Medicine, Krankenhaus Maria Hilf, Daun, Germany
Enfermedad de Whipple

Gregory J. Martin, MD
Associate Professor of Medicine and Associate Professor of Preventive Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences F. Edward Hébert School of Medicine; Attending Physician, National Naval Medical Center, Bethesda, Maryland
Bacillus anthracis (carbunco)

Georg Maschmeyer, MD, PhD
Academic Clinical Instructor, Charité University of Medicine, Berlin; Director, Department of Hematology and Oncology, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Germany
Stenotrophomonas maltophilia y complejo *Burkholderia cepacia*

Henry Masur, MD
Chief, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Tratamiento de las infecciones oportunistas asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Alison Mawle, PhD
Associate Director for Laboratory Science, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Inmunización

Kenneth H. Mayer, MD
Professor of Medicine and Community Health and Director, Brown University AIDS Program, Warren Alpert Medical School of Brown University; Attending Physician, Miriam Hospital, Providence, Rhode Island
Sulfamidas y trimetoprima

John T. McBride, MD
Professor of Pediatrics, Northeastern Ohio Universities Colleges of Medicine and Pharmacy, Rootstown; Vice Chair, Department of Pediatrics, Akron Children's Hospital, Akron, Ohio
Laringotraqueobronquitis aguda (crup); Bronquiolitis

William M. McCormack, MD
Distinguished Teaching Professor of Medicine and of Obstetrics and Gynecology, State University of New York Downstate Medical Center College of Medicine; Chief, Infectious Diseases Division, State University of New York Downstate Medical Center, Brooklyn, New York
Uretritis; Vulvovaginitis y cervicitis

Kenneth McIntosh, MD
Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Professor, Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Emeritus Chief, Division of Infectious Diseases, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts
Coronavirus, incluido el coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)

Paul S. Mead, MD, MPH
Chief, Epidemiology and Surveillance Activity, Bacterial Disease Branch, National Center for Zoonotic, Vector-Borne, and Enteric Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado
Género *Yersinia*, incluida la peste

Daniel K. Meyer, MD
Assistant Professor of Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey—Robert Wood Johnson Medical School; Program Director, Division of Infectious Diseases, Cooper University Hospital, Camden, New Jersey
Otras bacterias corineformes y rodococos

Burt R. Meyers, MD
Clinical Professor, Department of Medicine/Infectious Diseases, Mount Sinai School of Medicine, New York; Attending Physician, New York Medical College, Valhalla, New York
Tetraciclinas y cloranfenicol; Metronidazol

Mark A. Miller, MD
Associate Professor, McGill University Faculty of Medicine; Staff Physician, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada
Prebióticos, probióticos y simbióticos

Samuel I. Miller, MD
Professor, Department of Immunology, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Género *Salmonella*, incluida *Salmonella* Typhi

David H. Mitchell, MB BS
Clinical Senior Lecturer, Department of Infectious Diseases, University of Sydney Faculty of Medicine, Sydney; Senior Staff Specialist, Centre for Infectious Diseases and Microbiology, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, Australia
Género *Nocardia*

John F. Modlin, MD
Chair, Department of Pediatrics, Dartmouth-Hitchcock Medical Center; Infectious Disease and International Health, Children's Hospital at Dartmouth, Lebanon, New Hampshire
Introducción a los enterovirus y parechovirus; Poliovirus; Coxsackievirus, virus ECHO, enterovirus más recientes y parechovirus

Robert C. Moellering, Jr., MD
Shields Warren-Mallinckrodt Professor of Medical Research, Harvard Medical School; Staff Physician, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Principios del tratamiento antiinfeccioso

Susan Moir, PhD
Staff Scientist, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Inmunología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Joel M. Montgomery, PhD
Epidemiologist, Influenza Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Investigación de brotes

José G. Montoya, MD
Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Stanford University Medical Center; Director, Toxoplasma Serology Laboratory, Palo Alto Medical Foundation, Stanford, California
Toxoplasma gondii

Thomas A. Moore, MD
Clinical Professor, Department of Medicine, University of Kansas School of Medicine–Wichita Campus, Wichita, Kansas
Fármacos activos frente a parásitos y *Pneumocystis*

Philippe Moreillon, MD, PhD
Professor and Vice-Rector for Research, and Director of the Department of Fundamental Microbiology, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland
Staphylococcus aureus (incluido el síndrome del shock tóxico)

Dean S. Morrell, MD
Clinical Associate Professor, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine; Director of Residency Training Program, Pediatric Dermatology, University of North Carolina Health Care, Chapel Hill, North Carolina
El enfermo agudo con fiebre y exantema

J. Glenn Morris, Jr., MD, MPHTM
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Florida College of Medicine; Director, University of Florida Emerging Pathogens Institute, Gainesville, Florida
Enfermedades humanas asociadas a la floración de algas nocivas

Caryn Gee Morse, MD, MPH
Assistant Clinical Investigator, Laboratory of Immunoregulation, Clinical Research Section, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Nutrición, inmunidad e infecciones

Robin Moseley, MAT
Associate Director for Program Integration, National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Riesgos infecciosos emergentes y reemergentes

Robert R. Muder, MD
Professor of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine; Chief, Infectious Disease Section, Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, Pennsylvania
Otras especies de *Legionella*

Robert S. Munford, MD
Senior Clinician, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Sepsis, sepsis grave y shock séptico

Edward L. Murphy, MD, MPH
Professor, Departments of Laboratory Medicine and Epidemiology/Biostatistics, University of California, San Francisco, School of Medicine; Senior Investigator, Blood Systems Research Institute, San Francisco, California
Virus linfotrópicos T humanos tipos I y II

Timothy F. Murphy, MD
University of Buffalo Distinguished Professor, Departments of Medicine and Microbiology, and Chief, Infectious Diseases, State University of New York at Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences, Buffalo, New York
Moraxella catarrhalis, *Kingella* y otros cocos gramnegativos; Género *Haemophilus* (incluidos *H. influenzae* y chancroide)

Barbara E. Murray, MD
J. Ralph Meadows Professor of Medicine and Director, Division of Infectious Diseases, University of Texas Medical School at Houston, Houston, Texas
Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), estreptograminas (quinupristina-dalfopristina) y lipopéptidos (daptomicina); Género *Enterococcus*, grupo *Streptococcus bovis* y género *Leuconostoc*

Clinton K. Murray, MD
Associate Professor, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland; Clinical Associate Professor, University of Texas Health Science Center at San Antonio; Program Director, Infectious Disease Fellowships, San Antonio Uniformed Services Health Education Consortium, San Antonio, Texas
Quemaduras

Patrick R. Murray, PhD
Chief, Microbiology Service, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
El clínico y el laboratorio de microbiología

Daniel M. Musher, MD
Professor of Medicine, Baylor College of Medicine; Chief, Infectious Disease, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas
Streptococcus pneumoniae

Esteban C. Nannini, MD
Assistant Professor, Division of Infectious Diseases, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario; Attending Physician, Sanatorio Parque, Rosario, Argentina
Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), estreptograminas (quinupristina-dalfopristina) y lipopéptidos (daptomicina)

Theodore E. Nash, MD
Head, Gastrointestinal Parasites Section, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Giardia lamblia; Larva migratoria visceral y otras infestaciones infrecuentes por helmintos

William M. Nauseef, MD
Professor of Medicine and of Microbiology, Department of Medicine, University of Iowa Carver College of Medicine; Attending Physician, Iowa City Veterans Affairs Medical Center, Iowa City, Iowa
Fagocitos granulocíticos

Marguerite A. Neill, MD
Associate Professor of Medicine, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence; Attending Physician, Division of Infectious Disease, Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island
Otros vibrios patogénicos

Judith A. O'Donnell, MD
Professor of Clinical Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Pennsylvania School of Medicine; Hospital Epidemiologist and Director, Department of Infection Prevention and Control, Penn Presbyterian Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania
Antibacterianos tópicos

Christopher A. Ohl, MD
Associate Professor of Medicine, Wake Forest University School of Medicine; Medical Director, Center for Antimicrobial Utilization, Stewardship, and Epidemiology, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, North Carolina
Artritis infecciosa de las articulaciones nativas

Pablo C. Okhuysen, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Texas Medical School at Houston; Medical Staff, Memorial Hermann Hospital–Texas Medical Center; Medical Staff, Lyndon B. Johnson General Hospital, Houston, Texas
Sporothrix schenckii

Andrew B. Onderdonk, PhD
Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director, Clinical Microbiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Gangrena gaseosa y otras enfermedades asociadas con *Clostridium*; Géneros *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium* (y otros bacilos anaerobios gramnegativos destacados desde el punto de vista médico)

Steven M. Opal, MD
Professor of Medicine, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence; Chief, Division of Infectious Diseases, Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island
Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias

Walter A. Orenstein, MD
Deputy Director for Vaccine-Preventable Diseases, Integrated Health Solutions Development, Global Health Program, Bill and Melinda Gates Foundation, Seattle, Washington
Inmunización

Douglas R. Osmon, MD, MPH
Associate Professor, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Osteomielitis

Michael T. Osterholm, PhD, MPH
Professor, Division of Environmental Health Sciences, University of Minnesota School of Public Health; Adjunct Professor, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota
Principios epidemiológicos

Stephen M. Ostroff, MD
Director, Bureau of Epidemiology, and Acting Physician General, Pennsylvania Department of Health, Harrisburg, Pennsylvania
Riesgos infecciosos emergentes y reemergentes

Michael N. Oxman, MD
Professor of Medicine and Pathology, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla; Staff Physician (Infectious Diseases), Veterans Affairs San Diego Healthcare System, San Diego, California
Miocarditis y pericarditis

Andrea V. Page, MD
Clinician-Scientist Training Program, Department of Medicine, University of Toronto Faculty of Medicine; Clinical Associate, Divisions of Internal Medicine and Infectious Diseases, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada
Inmunomoduladores

Tara N. Palmore, MD
Deputy Hospital Epidemiologist, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Infecciones nosocomiales causadas por virus del herpes

Eric G. Pamer, MD
Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; Chief, Infectious Diseases, Memorial Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York
Defensa contra la infección mediada por células

Peter G. Pappas, MD
Professor of Medicine and Tinsley Harrison Clinical Scholar, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama
Neumonía crónica

Mark S. Pasternack, MD
Associate Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Chief, Pediatric Infectious Disease Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Celulitis, fascitis necrosante e infecciones del tejido subcutáneo; Miositis y mionecrosis; Linfadenitis y linfangitis

Thomas F. Patterson, MD
Chief, Division of Infectious Diseases; Professor of Medicine; and Director, San Antonio Center for Medical Mycology, University of Texas Health Science Center at San Antonio; Attending Physician, South Texas Veterans Health Care System, San Antonio, Texas
Género *Aspergillus*

Deborah Pavan-Langston, MD
Professor of Ophthalmology, Harvard Medical School; Attending Physician, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, Massachusetts
Conjuntivitis microbiana; Queratitis microbiana

David A. Pegues, MD
Professor of Clinical Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA; Hospital Epidemiologist and Attending Physician, Ronald Reagan UCLA Medical Center, Los Angeles, California
Género *Salmonella*, incluida *Salmonella* Typhi

Robert L. Penn, MD
Professor of Medicine, Louisiana State University Health Sciences Center in Shreveport School of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, Louisiana State Health Sciences Center–University Hospital, Shreveport, Louisiana
Francisella tularensis (tularemia);

John R. Perfect, MD
Professor of Medicine, Duke University School of Medicine and Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Cryptococcus neoformans

Stanley Perlman, MD, PhD
Professor of Microbiology and Pediatrics, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa
Coronavirus, incluido el coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)

C.J. Peters, MD
Professor, Department of Microbiology and Immunology; Professor, Department of Pathology; and John Sealy Distinguished University Chair in Tropical and Emerging Virology, University of Texas Medical Branch, Galveston; Adjunct Graduate Faculty, Texas A&M University, College Station, Texas
Fiebres hemorrágicas por los virus Marburg y Ébola; Encefalitis de California, síndrome pulmonar por *Hantavirus* y fiebres hemorrágicas producidas por *Bunyavirus*; Virus de la coriomeningitis linfocítica, virus de Lassa y fiebres hemorrágicas de Sudamérica

Phillip K. Peterson, MD
Professor of Medicine; Director, Division of Infectious Diseases and International Medicine; and Co-Director, Center for Infectious Diseases and Microbiology Translational Research, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota
Infecciones en el anciano

William A. Petri, Jr., MD, PhD
Wade Hampton Frost Professor of Epidemiology; Professor of Medicine, Microbiology, and Pathology; and Chief, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia School of Medicine; Attending Physician, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Adherencia microbiana; Introducción a las enfermedades causadas por protozoos; Género *Entamoeba*, incluida la amebiasis

Cathy A. Petti, MD
Associate Professor of Pathology and Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah
Grupo *Streptococcus anginosus*

Larry K. Pickering, MD
Professor of Pediatrics, Emory University School of Medicine; Executive Secretary, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), and Senior Adviser to the Director, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Inmunización

Gerald B. Pier, PhD
Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Microbiologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Pseudomonas aeruginosa

Satish K. Pillai, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Staff Physician, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Principios del tratamiento antiinfeccioso

Peter Piot, MD, PhD
Professor of Global Health and Director, Institute for Global Health, Imperial College London, London, United Kingdom
Perspectivas globales sobre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Susan F. Plaeger, PhD
Director, Basic Sciences Program, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Mecanismos innatos (generales o inespecíficos) de defensa del huésped

Ronald E. Polk, PharmD
Professor of Pharmacy and Medicine, Virginia Commonwealth University School of Pharmacy, Richmond, Virginia
Responsabilidad en el uso de los antimicrobianos

Aurora Pop-Vicas, MD
Assistant Professor of Medicine, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence; Infectious Disease Physician, Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island
Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias

John H. Powers, MD
Assistant Clinical Professor of Medicine, George Washington University School of Medicine, Washington, DC; Assistant Clinical Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore; Senior Medical Scientist, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Interpretación de los resultados de los ensayos clínicos sobre agentes antimicrobianos

Antonello Punturieri, MD, PhD
Program Director, Division of Lung Diseases, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y exacerbaciones agudas

Yok-ai Que, MD, PhD
Instructor and Researcher, University of Lausanne School of Medicine; Attending Physician, Department of Critical Care Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois Lausanne, Lausanne, Switzerland
Staphylococcus aureus (incluido el síndrome del shock tóxico)

Ronald P. Rabinowitz, MD
Assistant Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Maryland School of Medicine; Attending Physician, R. Adams Cowley Shock Trauma Center, Baltimore, Maryland
Oxígeno hiperbárico

Shervin Rabizadeh, MD, MBA
Instructor, David Geffen School of Medicine at UCLA; Staff Physician, Department of Pediatrics, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California
Prebióticos, probióticos y simbióticos

Reuben Ramphal, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida
Pseudomonas aeruginosa

Didier Raoult, MD, PhD
Professor and President, Marseille School of Medicine; Director, Clinical Microbiology Laboratory for the University Hospitals; Founder, WHO Collaborative Center; President, Université de la Méditerranée in Marseille, Marseille, France
Introducción a las rickettsiosis, las ehrlichiosis y las anaplasmosis; *Rickettsia akari* (rickettsiosis pustulosa o viruela rickettsiósica); *Coxiella burnetii* (fiebre Q); *Rickettsia prowazekii* (tifus epidémico o transmitido por piojos); *Orientia tsutsugamushi* (tifus de los matorrales)

Jonathan I. Ravdin, MD
Dean and Executive Vice President, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Introducción a las enfermedades causadas por protozoos

Stuart C. Ray, MD
Associate Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Hepatitis C

Annette C. Reboli, MD
Professor of Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey—Robert Wood Johnson Medical School; Deputy Chief of Medicine for Administration, Head of Infectious Diseases Division, and Hospital Epidemiologist, Cooper University Hospital, Camden, New Jersey
Otras bacterias corineformes y rodococos; *Erysipelothrix rhusiopathiae*

Pavani Reddy, MD
Assistant Professor, Division of Infectious Diseases, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Director of Antimicrobial Stewardship, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Clostridium tetani (tétanos); *Clostridium botulinum* (botulismo)

Richard C. Reichman, MD
Emeritus Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Attending Physician, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Papilomavirus

Marvin S. Reitz, Jr., PhD
Professor, Institute of Human Virology and Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Virus de la inmunodeficiencia humana

David A. Relman, MD
Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford; Chief, Infectious Diseases, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, Palo Alto, California
Perspectiva molecular de la patogenicidad microbiana

Cybèle A. Renault, MD, DTM&H
Clinical Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Stanford University School of Medicine, Stanford; Attending Physician, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, Palo Alto, California
Mycobacterium leprae

Angela Restrepo, PhD
Senior Researcher and Scientific Director, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellin, Colombia
Paracoccidioides brasiliensis

John H. Rex, MD
Adjunct Professor of Medicine, University of Texas Medical School at Houston, Houston, Texas; Infection Clinical Vice President, AstraZeneca Pharmaceuticals, Macclesfield, United Kingdom
Fármacos antifúngicos sistémicos; *Sporothrix schenckii*

Herbert Y. Reynolds, MD
Emeritus Professor of Medicine, Penn State University College of Medicine, Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania; Adjunct Professor of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences F. Edward Hébert School of Medicine; Medical Officer, Division of Lung Diseases, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y exacerbaciones agudas

Elizabeth G. Rhee, MD
Fellow, Department of Medicine, Harvard Medical School; Division of Viral Pathogenesis, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Adenovirus

Kyu Y. Rhee, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Microbiology, and Immunology and William Randolph Hearst Foundation Clinical Scholar in Microbiology and Infectious Diseases, Weill Cornell Medical College; Assistant Attending Physician, New York–Presbyterian Hospital and Weill Cornell Medical Center, New York, New York
Género *Borrelia* (fiebre recurrente)

Kathryn L. Ruoff, PhD
Associate Professor, Dartmouth Medical School, Hanover; Associate Director, Clinical Microbiology Laboratory, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire
Clasificación de los estreptococos

Mark E. Rupp, MD
Professor, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Nebraska Medical Center College of Medicine; Director, Department of Healthcare Epidemiology, Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
Mediastinitis; *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos coagulasa-negativos

Charles E. Rupprecht, VMD, PhD
Section Lead, Rabies, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Rabdovirus

Thomas A. Russo, MD
Professor of Medicine and Microbiology, Division of Infectious Diseases, State University of New York at Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences; Staff Physician, Veterans Affairs Western New York Health Care System, Buffalo, New York
Microorganismos causantes de actinomicosis

William A. Rutala, PhD, MPH
Professor of Medicine and Director, Statewide Program in Infection Control and Epidemiology, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine; Director, Hospital Epidemiology, Occupational Health and Safety Program, University of North Carolina Health Care System, Chapel Hill, North Carolina
El enfermo agudo con fiebre y exantema; Desinfección, esterilización y control de los residuos hospitalarios

Mirella Salvatore, MD
Assistant Professor, Department of Public Health, and Assistant Professor, Department of Medicine/Infectious Diseases, Weill Cornell Medical College; Assistant Attending Physician, New York–Presbyterian Hospital, New York, New York
Tetraciclinas y cloranfenicol; Metronidazol

Frank T. Saulsbury
Professor, Department of Pediatrics, Division of Immunology and Rheumatology, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Síndrome de Kawasaki

Maria C. Savoia, MD
Vice Dean for Medical Education and Professor of Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California
Miocarditis y pericarditis

Paul E. Sax, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Clinical Director, Division of Infectious Diseases and Human Immunodeficiency Virus Program, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Manifestaciones pulmonares de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

W. Michael Scheld, MD
Gerald L. Mandell–Bayer Professor of Infectious Diseases and Professor of Medicine, University of Virginia School of Medicine; Clinical Professor of Neurosurgery and Director, Pfizer Initiative in International Health, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Endocarditis e infecciones intravasculares; Meningitis aguda

Joshua T. Schiffer, MD, MS
Senior Fellow, University of Washington School of Medicine and Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington
Virus del herpes simple

David Schlossberg, MD
Professor of Medicine, Temple University School of Medicine; Adjunct Professor of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine; Medical Director, Tuberculosis Control Program, Philadelphia Department of Public Health, Philadelphia, Pennsylvania
Chlamydophila (Chlamydia) psittaci (psitacosis)

Thomas Schneider, MD, PhD
Professor of Infectious Diseases, Charité University Hospital, Benjamin Franklin Campus, Berlin, Germany
Enfermedad de Whipple

Jane R. Schwebke, MD
Professor of Medicine, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama
Trichomonas vaginalis

Cynthia L. Sears, MD
Professor of Medicine, Divisions of Infectious Diseases and Gastroenterology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Prebióticos, probióticos y simbióticos

Carlos Seas, MD
Associate Professor of Medicine and Principal Investigator, Alexander von Humboldt Tropical Medicine Institute, Cayetano Heredia University; Attending Physician, National Hospital Cayetano Heredia, Lima, Peru
Vibrio cholerae

Kent A. Sepkowitz, MD
Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; Vice-Chairman of Medicine and Director, Hospital Infection Control, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York
Hepatitis nosocomial y otras infecciones transmitidas en transfusiones y trasplantes

Edward J. Septimus, MD
Affiliate Professor and Distinguished Senior Fellow, School of Public Policy, George Mason University, Fairfax, Virginia; Medical Director, Infection Prevention, HCA Healthcare System, Nashville, Tennessee
Derrame pleural y empiema

George K. Siberry, MD, MPH
Medical Officer, Pediatric, Adolescent, and Maternal Acquired Immunodeficiency Syndrome Branch, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en los niños

Costi D. Sifri, MD
Assistant Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia School of Medicine; Attending Physician, Department of Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Infecciones hepáticas y del sistema biliar; Apendicitis; Diverticulitis y tiflitis

Nina Singh, MD
Associate Professor of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine; Chief, Transplant Infectious Diseases, Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, Pennsylvania
Infecciones en los receptores de trasplantes de órganos sólidos

Upinder Singh, MD
Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Amebas de vida libre

Scott W. Sinner, MD
Clinical Assistant Professor of Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey–Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick; Physician in Private Practice, Hillsborough, New Jersey
Estreptococos viridans, estreptococos de los grupos C y G, y género *Gemella*

Sumathi Sivapalasingam, MD
Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, New York University School of Medicine, New York, New York
Macrólidos, clindamicina y cetólidos

Leonard N. Slater, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Oklahoma College of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, and Chairman, Infection Control Committee, Oklahoma City Veterans Affairs Medical Center; Medical Director, Employee Health Service, Oklahoma University Medical Center, Oklahoma City, Oklahoma
Bartonella, incluida la enfermedad por arañazo de gato

A. George Smulian, MB BCh
Associate Professor, University of Cincinnati College of Medicine; Chief, Infectious Disease Section, Veterans Affairs Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio
Género *Pneumocystis*

Jack D. Sobel, MD
Professor of Medicine, Wayne State University School of Medicine; Chief, Division of Infectious Diseases, Detroit Medical Center, Detroit, Michigan
Infecciones del tracto urinario

Samir V. Sodha, MD, MPH
Medical Epidemiologist, Enteric Diseases Epidemiology Branch, Division of Foodborne, Bacterial, and Mycotic Diseases, National Center for Zoonotic, Vectorborne, and Enteric Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Toxiinfección alimentaria

M. Rizwan Sohail, MD
Assistant Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Infecciones de dispositivos cardiovasculares no valvulares

Tom Solomon, BM, BCh, PhD, DTM&H
Head, Brain Infections Group, and Chair, Division of Neurological Science, University of Liverpool Faculty of Medicine, Liverpool, United Kingdom
Flavivirus (fiebre amarilla, dengue, fiebre del dengue hemorrágico, encefalitis japonesa, encefalitis del Nilo Occidental, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas)

Yuli Song, PhD
Senior Scientist, Procter and Gamble Healthcare Research, Mason, Ohio
Cocos anaerobios

David E. Soper, MD
Professor, Departments of Obstetrics and Gynecology, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina
Infecciones de la pelvis femenina

Tania C. Sorrell, MB BS, MD
Professor of Clinical Infectious Diseases and Director, Centre for Infectious Diseases and Microbiology, University of Sydney Faculty of Medicine, Sydney; Director of Infectious Diseases, Sydney West Area Health Service, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, Australia
Género *Nocardia*

P. Frederick Sparling, MD
Professor of Medicine, Microbiology and Immunology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Neisseria gonorrhoeae

Walter E. Stamm, MD
Professor of Medicine, Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Introducción a *Chlamydia* y *Chlamydophila*; *Chlamydia trachomatis* (tracoma, infecciones perinatales, linfogranuloma venéreo y otras infecciones genitales)

James M. Steckelberg, MD
Professor, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Osteomielitis

Allen C. Steere, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Clinical and Translational Research, Department of Rheumatology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme, borreliosis de Lyme)

Neal H. Steigbigel, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, New York University School of Medicine; Staff Physician, Medical Service, Infectious Diseases Section, New York Veterans Affairs Medical Center, New York, New York
Macrólidos, clindamicina y cetólidos

James P. Steinberg, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Emory University School of Medicine; Chief Medical Officer, Emory University Hospital Midtown, Atlanta, Georgia
Otros bacilos gramnegativos y gramvariables

Theodore S. Steiner, MD
Associate Professor of Medicine, University of British Columbia Faculty of Medicine, Vancouver, British Columbia, Canada
Principios y síndromes de infección entérica

Timothy R. Sterling, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Vanderbilt University School of Medicine; Nashville Metro Public Health Department Tuberculosis Clinic, Nashville, Tennessee
Manifestaciones clínicas generales de la infección por el VIH (incluidos el síndrome retroviral agudo y las enfermedades orales, cutáneas, renales, oculares, metabólicas y cardíacas); *Mycobacterium tuberculosis*

David A. Stevens, MD
Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford; Chief, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, and Hospital Epidemiologist, Santa Clara Valley Medical Center; President and Principal Investigator, Infectious Disease Research Laboratory, California Institute for Medical Research, San Jose, California
Fármacos antifúngicos sistémicos

Dennis L. Stevens, PhD, MD
Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; Chief, Infectious Diseases, Boise Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho
Streptococcus pyogenes

Jacob Strahilevitz, MD
Senior Lecturer in Clinical Microbiology, Hebrew University; Staff Physician, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel
Quinolonas

Charles W. Stratton, IV, MD
Associate Professor of Pathology and Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; Director, Clinical Microbiology Laboratory, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Grupo *Streptococcus anginosus*

Anthony F. Suffredini, MD
Senior Investigator, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Sepsis, sepsis grave y shock séptico

Kathryn N. Suh, MD
Assistant Professor of Medicine and Pediatrics, University of Ottawa Faculty of Medicine; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, Ottawa Hospital, Ottawa, Ontario, Canada
Cyclospora cayetanensis, *Isospora belli*, género *Sarcocystis*, *Balantidium coli* y *Blastocystis hominis*

Mark S. Sulkowski, MD
Associate Professor of Medicine and Medical Director, Viral Hepatitis Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore; Johns Hopkins Rockland Physicians Practice and Research Group at Greenspring Station, Lutherville, Maryland
Manifestaciones gastrointestinales y hepatobiliares de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Donna C. Sullivan, PhD
Professor of Medicine and Associate Professor of Microbiology, University of Mississippi School of Medicine; Division of Infectious Diseases, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi
Blastomyces dermatitidis

Morton N. Swartz, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Firm Chief, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Celulitis, fascitis necrosante e infecciones del tejido subcutáneo; Miositis y mionecrosis; Linfadenitis y linfangitis

Thomas R. Talbot, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine and Preventive Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; Chief Hospital Epidemiologist, Vanderbilt Medical Center, Nashville, Tennessee
Infecciones de las heridas quirúrgicas y profilaxis antimicrobiana

C. Sabrina Tan, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Staff Physician, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Virus JC, BK y otros poliomavirus; leucoencefalopatía multifocal progresiva

Nathan M. Thielman, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and International Health, Duke University School of Medicine; Director, Duke Global Health Residency Program, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Colitis asociada a antibióticos; Fiebre entérica y otras causas de síntomas abdominales asociados a fiebre

Chloe Lynn Thio, MD
Associate Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis delta

David L. Thomas, MD, MPH
Professor of Medicine and Chief, Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Hepatitis C

Lora D. Thomas, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; Chief, Division of Infectious Diseases, Nashville Veterans Affairs Medical Center, Nashville, Tennessee
Factores de riesgo y abordaje de las infecciones en los receptores de trasplantes

Anna R. Thorner, MD
Instructor, Department of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Paramixovirus zoonóticos: virus Nipah, Hendra y Menangle

Alan D. Tice, MD
Assistant Professor, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii at Manoa, Honolulu, Hawaii
Tratamiento antimicrobiano intravenoso ambulatorio

Angela María Tobón, MD
Director, Chronic Infectious Diseases Unit, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellin, Colombia
Paracoccidioides brasiliensis

Edmund C. Tramont, MD
Associate Director, Special Projects, Division of Clinical Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Mecanismos innatos (generales o inespecíficos) de defensa del huésped; *Treponema pallidum* (sífilis)

John J. Treanor, MD
Professor of Medicine, Microbiology, and Immunology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Attending Physician, Strong Memorial Hospital; Chief, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Virus de la gripe, incluidos los virus de la gripe aviar y porcina; Norovirus y otros calicivirus; Astrovirus y picobirnavirus

Athe M.N. Tsibris, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Clinical Assistant in Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Allan R. Tunkel, MD, PhD
Professor of Medicine, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania; Chair, Department of Medicine, Monmouth Medical Center, Long Branch, New Jersey
Enfoque del paciente con una infección del sistema nervioso central; Meningitis aguda; Infecciones de las derivaciones de líquido cefalorraquídeo; Absceso cerebral; Empiema subdural, absceso epidural y tromboflebitis intracraneal supurativa; Estreptococos viridans, estreptococos de los grupos C y G, y género *Gemella*

Ronald B. Turner, MD
Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Resfriado común; Rinovirus

Kenneth L. Tyler, MD
Reuler-Lewin Family Professor of Neurology and Professor of Medicine and Microbiology, University of Colorado Denver School of Medicine, Aurora; Chief, Neurology Service, Denver Veterans Affairs Medical Center, Denver, Colorado
Encefalitis; Ortoreovirus y orbivirus; Coltivirus y seadornavirus; Priones y enfermedades priónicas del sistema nervioso central (enfermedades neurodegenerativas transmisibles)

Diederik van de Beek, MD, PhD
Neurologist, Center of Infection and Immunity Amsterdam (CINIMA), University of Amsterdam, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands
Meningitis aguda

Edouard G. Vannier, PharmD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Department of Medicine, Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts
Género *Babesia*

Trevor C. Van Schooneveld, MD
Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Nebraska Medical Center College of Medicine; Director, Antimicrobial Stewardship Program, Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
Mediastinitis

David W. Vaughn, MD, MPH
Director, Global Clinical Research and Development, GlaxoSmithKline Biologicals, King of Prussia, Pennsylvania
Flavivirus (fiebre amarilla, dengue, fiebre del dengue hemorrágico, encefalitis japonesa, encefalitis del Nilo Occidental, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas)

Claudio Viscoli
Professor of Infectious Disease, University of Genoa Faculty of Medicine; Chief, Infectious Diseases Unit, San Martino University Hospital, Genoa, Italy
Profilaxis y tratamiento empírico de las infecciones en pacientes oncológicos

Paul A. Volberding, MD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine; Vice Chair, Department of Medicine, University of California, San Francisco, Medical Center; Chief, Medical Service, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, California
Enfermedades malignas en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Ellen R. Wald, MD
Alfred Dorrance Daniels Professor on Diseases of Children, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health; Pediatrician-in-Chief, American Family Children's Hospital, Madison, Wisconsin
Sinusitis

David H. Walker, MD
Professor and Chairman, Department of Pathology, University of Texas Medical Branch School of Medicine; The Carmage and Martha Walls Distinguished University Chair in Tropical Diseases; Executive Director of the Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases; and Director of the WHO Collaborating Center for Tropical Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Rickettsia rickettsii y otras rickettsias del grupo de las fiebres maculosas (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y otras fiebres maculosas); *Rickettsia prowazekii* (tifus epidémico o transmitido por piojos); *Rickettsia typhi* (tifus murino); *Ehrlichia chaffeensis* (ehrlichiosis monocitotrópica humana), *Anaplasma phagocytophilum* (anaplasmosis granulocitotrópica humana) y otros miembros de la familia Anaplasmataceae

Richard J. Wallace, Jr., MD
Professor of Medicine and Chairman, Department of Microbiology, University of Texas Health Science Center at Tyler, Tyler, Texas
Fármacos antimicobacterianos; Infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas diferentes a *Mycobacterium avium-intracellulare*

Edward E. Walsh, MD
Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Attending Physician, Rochester General Hospital, Rochester, New York
Bronquitis aguda

Peter D. Walzer, MD, MSc
Professor of Medicine, University of Cincinnati College of Medicine; Associate Chief of Staff for Research, Veterans Affairs Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio
Género *Pneumocystis*

Christine A. Wanke, MD
Professor of Medicine and Public Health, Tufts University School of Medicine; Infectious Diseases Physician, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts
Esprue tropical

Ronald G. Washburn, MD
Professor of Medicine, Section of Infectious Diseases, Louisiana State University Health Sciences Center in Shreveport School of Medicine; Associate Chief of Staff for Research and Development and Chief, Section of Infectious Diseases, Shreveport Veterans Affairs Medical Center, Shreveport, Louisiana
Fiebre por mordedura de rata: *Streptobacillus moniliformis* y *Spirillum minus*

Annemarie Wasley, ScD
Senior Research Epidemiologist, Global Immunization Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Virus de la hepatitis A

Valerie Waters, MD, MSc
Assistant Professor, Department of Pediatrics, University of Toronto Faculty of Medicine; Assistant Professor, Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada
Bordetella pertussis

David J. Weber, MD, MPH
Professor of Medicine, Pediatrics, and Epidemiology, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine; Associate Chief of Staff and Medical Director, Hospital Epidemiology and Occupational Health, University of North Carolina Health Care, Chapel Hill, North Carolina
El enfermo agudo con fiebre y exantema; Desinfección, esterilización y control de los residuos hospitalarios

Arnold N. Weinberg, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Attending Physician, Infectious Disease Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Zoonosis

Geoffrey A. Weinberg, MD
Professor of Pediatrics, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Director, Pediatric Human Immunodeficiency Virus Program, Golisano Children's Hospital, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en los niños

Gail G. Weinmann, MD
Deputy Director, Division of Lung Diseases, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y exacerbaciones agudas

Daniel J. Weisdorf, MD
Professor of Medicine, Division of Hematology, Oncology, and Transplantation, and Director, Adult Blood and Marrow Transplant Program, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota
Infecciones en los receptores de trasplante de células hematopoyéticas

Louis M. Weiss, MD, MPH
Professor of Pathology, Division of Parasitology and Tropical Medicine, and Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University; Attending Physician, Weiler Hospital–Montefiore Medical Center and Jacobi Medical Center, Bronx, New York
Microsporidiosis

Michael E. Weiss, MD
Clinical Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Alergia a los β-lactámicos

David F. Welch, PhD
Associate Clinical Professor of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School; President, Medical Microbiology Consulting, LLC, Dallas, Texas
Bartonella, incluida la enfermedad por arañazo de gato

Thomas E. Wellems, MD, PhD
Chief, Laboratory of Malaria and Vector Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Género *Plasmodium* (malaria)

Richard P. Wenzel, MD, MSc
William Branch Porter Professor and Chair, Department of Internal Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, Virginia
Organización para el control de las infecciones; Aislamiento

Melinda Wharton, MD, MPH
Deputy Director, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Inmunización

A. Clinton White, Jr., MD
Paul R. Stalnaker, MD, Distinguished Professor of Internal Medicine and Director, Infectious Disease Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Género *Cryptosporidium*

Richard J. Whitley, MD
Distinguished Professor of Pediatrics and Professor of Microbiology, Medicine, and Neurosurgery, University of Alabama at Birmingham School of Medicine; Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics; Vice Chairman, Department of Pediatrics; and Co-Director, Division of Infectious Diseases, University of Birmingham at Alabama Health System, Birmingham, Alabama
Virus de la varicela zóster

Kenneth H. Wilson, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and International Health, Duke University School of Medicine; Attending Physician, Durham Veterans Affairs Medical Center, Durham, North Carolina
Colitis asociada a antibióticos

Walter R. Wilson, MD
Professor of Medicine and Assistant Professor of Microbiology, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Endocarditis sobre válvulas protésicas; Infecciones de dispositivos cardiovasculares no valvulares

Frank G. Witebsky, MD
Assistant Chief, Microbiology Service, Department of Laboratory Medicine, National Institutes of Health Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
El clínico y el laboratorio de microbiología

Matthew C. Wolfgang, PhD
Assistant Professor, Department of Microbiology and Immunology, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Fibrosis quística

Peter F. Wright, MD
Professor of Pediatrics, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire
Virus parainfluenza

Edward J. Young, MD
Professor of Medicine, Molecular Virology, and Microbiology, Baylor College of Medicine; Chief, Infection Control, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas
Género *Brucella*

Jo-Anne H. Young, MD
Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Disease, and Director, Transplant Infectious Disease Program, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota
Infecciones en los receptores de trasplante de células hematopoyéticas

Jie Lin Zhang, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Citomegalovirus

Stephen H. Zinner, MD
Charles S. Davidson Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston; Chair, Department of Medicine, Mount Auburn Hospital, Cambridge, Massachusetts
Sulfamidas y trimetoprima

John J. Zurlo, MD
Professor of Medicine, Penn State University College of Medicine, Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania
Género *Pasteurella*

CONTENIDOS

VOLUMEN 1

PARTE I Principios básicos en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas

SECCIÓN A
FACTORES DE VIRULENCIA MICROBIANA

1 Perspectiva molecular de la patogenicidad microbiana 3
DAVID A. RELMAN | STANLEY FALKOW

2 Adherencia microbiana 15
WILLIAM A. PETRI, JR. | BARBARA J. MANN | CHRISTOPHER D. HUSTON

3 Toxinas 26
ERIK L. HEWLETT | MOLLY A. HUGHES

SECCIÓN B
MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED

4 Mecanismos innatos (generales o inespecíficos) de defensa del huésped 36
CARL W. DIEFFENBACH | EDMUND C. TRAMONT | SUSAN F. PLAEGER

5 Genética humana e infección 48
ADRIAN V. S. HILL

6 Anticuerpos 58
HOLLY H. BIRDSALL

7 Complemento 76
PETER DENSEN

8 Fagocitos granulocíticos 99
WILLIAM M. NAUSEEF | ROBERT A. CLARK

9 Defensa contra la infección mediada por células 128
MICHAEL S. GLICKMAN | ERIC G. PAMER

10 Nutrición, inmunidad e infecciones 151
CARYN GEE MORSE | KEVIN P. HIGH

11 Prebióticos, probióticos y simbióticos 161
SHERVIN RABIZADEH | MARK A. MILLER | CYNTHIA L. SEARS

12 Evaluación del paciente con sospecha de inmunodeficiencia 166
STEVEN M. HOLLAND | JOHN I. GALLIN

SECCIÓN C
EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

13 Principios epidemiológicos 179
MICHAEL T. OSTERHOLM | CRAIG W. HEDBERG

14 Investigación de brotes 193
ANDRES G. LESCANO | JOEL M. MONTGOMERY | DAVID L. BLAZES

15 Riesgos infecciosos emergentes y reemergentes 198
RIMA F. KHABBAZ | STEPHEN M. OSTROFF | JAMES W. LEDUC | ROBIN MOSELEY | JAMES M. HUGHES

16 Preparación hospitalaria ante las enfermedades infecciosas emergentes y muy contagiosas: preparación ante las epidemias o pandemias futuras 220
LAURA M. LEE | DAVID K. HENDERSON

SECCIÓN D
MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

17 El clínico y el laboratorio de microbiología 231
PATRICK R. MURRAY | FRANK G. WITEBSKY

SECCIÓN E
TRATAMIENTO ANTIINFECCIOSO

18 Principios del tratamiento antiinfeccioso 267
SATISH K. PILLAI | GEORGE M. ELIOPOULOS | ROBERT C. MOELLERING, JR.

19 Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias 280
STEVEN M. OPAL | AURORA POP-VICAS

20 Farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos antiinfecciosos 297
GUY W. AMSDEN | CHARLES H. BALLOW | JOSEPH S. BERTINO, JR. | ANGELA D. M. KASHUBA

21 Penicilinas e inhibidores de las β-lactamasas 309
HENRY F. CHAMBERS

22 Cefalosporinas 323
DAVID R. ANDES | WILLIAM A. CRAIG

23 Antibióticos carbapenémicos y monobactámicos 341
HENRY F. CHAMBERS

24 Alergia a los β-lactámicos 346
MICHAEL E. WEISS | N. FRANKLIN ADKINSON, JR.

25 Ácido fusídico 354
LIONEL A. MANDELL

26 Aminoglucósidos 357
DAVID N. GILBERT | JAMES E. LEGGETT

27 Tetraciclinas y cloranfenicol 384
MIRELLA SALVATORE | BURT R. MEYERS

28 Rifamicinas 402
DAVID P. CALFEE

29 Metronidazol 418
MIRELLA SALVATORE | BURT R. MEYERS

30 Macrólidos, clindamicina y cetólidos 427
SUMATHI SIVAPALASINGAM | NEAL H. STEIGBIGEL

31 Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), estreptograminas (quinupristina-dalfopristina) y lipopéptidos (daptomicina) 450
BARBARA E. MURRAY | ESTEBAN C. NANNINI

32 Polimixinas (polimixina B y colistina) 470
KEITH S. KAYE | DONALD KAYE

33 Linezolid y otras oxazolidinonas 472
GERALD R. DONOWITZ | HEATHER L. COX

34 Sulfamidas y trimetoprima 476
STEPHEN H. ZINNER | KENNETH H. MAYER

35 Quinolonas 488
DAVID C. HOOPER | JACOB STRAHILEVITZ

36 Nuevos antibióticos 513
LIONEL A. MANDELL

37 Fármacos para el tracto urinario: nitrofurantoína y metenamina 516
DAVID C. HOOPER

38 Antibacterianos tópicos 522
JUDITH A. O'DONNELL | STEVEN P. GELONE

39 Fármacos antimicobacterianos 534
RICHARD J. WALLACE, JR. | DAVID E. GRIFFITH

40 Fármacos antifúngicos sistémicos 551
JOHN H. REX | DAVID A. STEVENS

41 Fármacos antivirales (distintos de los antirretrovirales) 566
FRED Y. AOKI | FREDERICK G. HAYDEN | RAPHAEL DOLIN

42 Inmunomoduladores 614
ANDREA V. PAGE | W. CONRAD LILES

43 Oxígeno hiperbárico 628
RONALD P. RABINOWITZ | ELLIS S. CAPLAN

44 Fármacos activos frente a parásitos y *Pneumocystis* 633
THOMAS A. MOORE

45 Medicinas alternativas en enfermedades infecciosas 673
JONATHAN D. BERMAN

46 Responsabilidad en el uso de los antimicrobianos 681
RONALD E. POLK | NEIL O. FISHMAN

47 Interpretación de los resultados de los ensayos clínicos sobre agentes antimicrobianos 692
JOHN H. POWERS

48 Tratamiento antimicrobiano intravenoso ambulatorio 705
ALAN D. TICE

49 Tablas farmacológicas de los medicamentos antimicrobianos 711
GUY W. AMSDEN

PARTE II Síndromes clínicos principales

SECCIÓN A
FIEBRE

50 Regulación de la temperatura y patogenia de la fiebre 773
PHILIP A. MACKOWIAK

51 Fiebre de origen desconocido 788
PHILIP A. MACKOWIAK | DAVID T. DURACK

52 El enfermo agudo con fiebre y exantema 799
DAVID J. WEBER | MYRON S. COHEN | DEAN S. MORRELL | WILLIAM A. RUTALA

SECCIÓN B
INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

53 Resfriado común 817
RONALD B. TURNER

54 Faringitis 822
MARY T. CASERTA | ANTHONY R. FLORES

55 Laringitis aguda 830
MARY T. CASERTA

56 Laringotraqueobronquitis aguda (crup) 832
CAROLINE BREESE HALL | JOHN T. McBRIDE

57 Otitis externa, otitis media y mastoiditis 837
JEROME O. KLEIN

58 Sinusitis 844
GREGORY P. DeMURI | ELLEN R. WALD

59 Epiglotitis 855
JAMES E. BURNS | J. OWEN HENDLEY

60 Infecciones de la cavidad oral, el cuello y la cabeza 859
ANTHONY W. CHOW

SECCIÓN C
INFECCIONES PLEUROPULMONARES Y BRONQUIALES

61 Bronquitis aguda 877
EDWARD E. WALSH

62 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y exacerbaciones agudas 881
ANTONELLO PUNTURIERI | GAIL G. WEINMANN | HERBERT Y. REYNOLDS

63 Bronquiolitis 888
CAROLINE BREESE HALL | JOHN T. McBRIDE

64 Neumonía aguda 894
GERALD R. DONOWITZ

65 Derrame pleural y empiema 922
EDWARD J. SEPTIMUS

66 Absceso pulmonar bacteriano 931
BENNETT LORBER

67 Neumonía crónica 936
PETER G. PAPPAS

68 Fibrosis quística 951
SCOTT H. DONALDSON | MATTHEW C. WOLFGANG | PETER H. GILLIGAN | RICHARD C. BOUCHER, JR.

SECCIÓN D
INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

69 Infecciones del tracto urinario 960
JACK D. SOBEL | DONALD KAYE

SECCIÓN E
SEPSIS

70 Sepsis, sepsis grave y shock séptico 990
ROBERT S. MUNFORD | ANTHONY F. SUFFREDINI

SECCIÓN F
INFECCIONES INTRAABDOMINALES

71 Peritonitis y abscesos intraperitoneales 1015
MATTHEW E. LEVISON | LARRY M. BUSH

72 Infecciones hepáticas y del sistema biliar 1040
COSTI D. SIFRI | LAWRENCE C. MADOFF

73 Infecciones pancreáticas 1050
MIRIAM J. BARON | LAWRENCE C. MADOFF

74 Absceso esplénico 1059
LAWRENCE C. MADOFF

75 Apendicitis 1061
COSTI D. SIFRI | LAWRENCE C. MADOFF

76 Diverticulitis y tiflitis 1065
COSTI D. SIFRI | LAWRENCE C. MADOFF

SECCIÓN G
INFECCIONES CARDIOVASCULARES

77 Endocarditis e infecciones intravasculares 1069
VANCE G. FOWLER, JR. | W. MICHAEL SCHELD | ARNOLD S. BAYER

78 Endocarditis sobre válvulas protésicas 1117
BETTINA M. KNOLL | LARRY M. BADDOUR | WALTER R. WILSON

79 Infecciones de dispositivos cardiovasculares no valvulares 1132
M. RIZWAN SOHAIL | WALTER R. WILSON | LARRY M. BADDOUR

80 Prevención de la endocarditis infecciosa 1149
DAVID T. DURACK

81 Miocarditis y pericarditis 1158
KIRK U. KNOWLTON | MARIA C. SAVOIA | MICHAEL N. OXMAN

82 Mediastinitis 1178
TREVOR C. VAN SCHOONEVELD | MARK E. RUPP

SECCIÓN H
INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

83 Enfoque del paciente con una infección del sistema nervioso central 1189
ALLAN R. TUNKEL

84 Meningitis aguda 1195
ALLAN R. TUNKEL | DIEDERIK VAN DE BEEK | W. MICHAEL SCHELD

85 Infecciones de las derivaciones de líquido cefalorraquídeo 1238
ALLAN R. TUNKEL | JAMES M. DRAKE

86 Meningitis crónica 1245
JOHN E. BENNETT

87 Encefalitis 1251
J. DAVID BECKHAM | KENNETH L. TYLER

88 Absceso cerebral 1273
ALLAN R. TUNKEL

89 Empiema subdural, absceso epidural y tromboflebitis intracraneal supurativa 1287
ALLAN R. TUNKEL

SECCIÓN I
INFECCIONES DE LA PIEL Y LOS TEJIDOS BLANDOS

90 Celulitis, fascitis necrosante e infecciones del tejido subcutáneo 1296
MARK S. PASTERNACK | MORTON N. SWARTZ

91 Miositis y mionecrosis 1321
MARK S. PASTERNACK | MORTON N. SWARTZ

92 Linfadenitis y linfangitis 1332
MARK S. PASTERNACK | MORTON N. SWARTZ

SECCIÓN J
INFECCIONES GASTROINTESTINALES E INTOXICACIONES ALIMENTARIAS

93 Principios y síndromes de infección entérica 1343
THEODORE S. STEINER | RICHARD L. GUERRANT

94 Esofagitis 1360
PAUL S. GRAMAN

95 Náuseas, vómitos y diarrea no inflamatoria 1366
DAVID A. BOBAK | RICHARD L. GUERRANT

96 Colitis asociada a antibióticos 1381
NATHAN M. THIELMAN | KENNETH H. WILSON

97 Enteritis inflamatorias 1395
ALDO A. M. LIMA | RICHARD L. GUERRANT

98 Fiebre entérica y otras causas de síntomas abdominales asociados a fiebre 1405
NATHAN M. THIELMAN | JOHN A. CRUMP | RICHARD L. GUERRANT

99 Toxiinfección alimentaria 1419
SAMIR V. SODHA | PATRICIA M. GRIFFIN | JAMES M. HUGHES

100 Esprue tropical 1435
CHRISTINE A. WANKE

101 Enfermedad de Whipple 1440
THOMAS MARTH | THOMAS SCHNEIDER

SECCIÓN K
INFECCIONES OSTEOARTICULARES

102 Artritis infecciosa de las articulaciones nativas 1447
CHRISTOPHER A. OHL

103 Osteomielitis 1461
ELIE F. BERBARI | JAMES M. STECKELBERG | DOUGLAS R. OSMON

104 Infecciones de las prótesis óseas y articulares 1472
BARRY D. BRAUSE

SECCIÓN L
ENFERMEDADES DE LOS ÓRGANOS DE LA REPRODUCCIÓN Y ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

105 Lesiones cutáneas y mucosas genitales 1478
MICHAEL H. AUGENBRAUN

106 Uretritis 1488
WILLIAM M. McCORMACK

107 Vulvovaginitis y cervicitis 1498
WILLIAM M. McCORMACK

108 Infecciones de la pelvis femenina 1514
DAVID E. SOPER

109 Prostatitis, epididimitis y orquitis 1524
JOHN N. KRIEGER

SECCIÓN M
INFECCIONES OCULARES

110 Conjuntivitis microbiana 1531
SCOTT D. BARNES | DEBORAH PAVAN-LANGSTON | DIMITRI T. AZAR

111 Queratitis microbiana 1541
SCOTT D. BARNES | DEBORAH PAVAN-LANGSTON | DIMITRI T. AZAR

112 Endoftalmitis 1555
MARLENE L. DURAND

113 Uveítis de etiología infecciosa 1563
MARLENE L. DURAND

114 Infecciones perioculares 1572
MARLENE L. DURAND

SECCIÓN N
HEPATITIS

115 Hepatitis viral aguda 1579
MICHAEL P. CURRY | SANJIV CHOPRA

116 Hepatitis viral crónica 1596
JULES L. DIENSTAG

SECCIÓN O
SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

117 Perspectivas globales sobre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida 1622
PETER PIOT | MICHEL CARAEL

118 Epidemiología y prevención del SIDA y de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1638
CARLOS DEL RIO | JAMES W. CURRAN

119 Diagnóstico de la infección por VIH 1667
ROBIN DEWAR | DEBORAH GOLDSTEIN | FRANK MALDARELLI

120 Inmunología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1693
SUSAN MOIR | MARK CONNORS | ANTHONY S. FAUCI

121 Manifestaciones clínicas generales de la infección por el VIH (incluidos el síndrome retroviral agudo y las enfermedades orales, cutáneas, renales, oculares, metabólicas y cardíacas) 1711
TIMOTHY R. STERLING | RICHARD E. CHAISSON

122 Manifestaciones pulmonares de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1733
PAUL E. SAX

123 Manifestaciones gastrointestinales y hepatobiliares de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1743
MARK S. SULKOWSKI

124 Enfermedades neurológicas causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 e infecciones oportunistas 1752
IGOR J. KORALNIK

125 Enfermedades malignas en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1772
PATRICIA A. CORNETT | PAUL A. VOLBERDING

126 Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer 1788
SUSAN E. COHN | REBECCA A. CLARK

127 Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en los niños 1818
GEOFFREY A. WEINBERG | GEORGE K. SIBERRY

128 Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1843
ATHE M. N. TSIBRIS | MARTIN S. HIRSCH

129 Tratamiento de las infecciones oportunistas asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1865
HENRY MASUR

130 Vacunas contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 1898
DAN H. BAROUCH | LINDSEY R. BADEN | RAPHAEL DOLIN

SECCIÓN P
OTROS SÍNDROMES

131 Síndrome de fatiga crónica 1908
N. CARY ENGLEBERG

VOLUMEN 2

PARTE III Agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas

SECCIÓN A
ENFERMEDADES VIRALES

132 **Introducción a los virus y enfermedades virales 1919**
JAMES D. CHAPPELL | TERENCE S. DERMODY

133 **Ortopoxvirus: vaccinia (vacuna antivariólica), viruela, viruela del mono y viruela de la vaca 1934**
INGER K. DAMON

134 **Otros poxvirus que infectan al ser humano: parapoxvirus, molluscum contagiosum y yatapoxvirus 1945**
INGER K. DAMON

135 **Introducción a los Herpesviridae 1949**
JEFFREY I. COHEN

136 **Virus del herpes simple 1955**
JOSHUA T. SCHIFFER | LAWRENCE COREY

137 **Virus de la varicela zóster 1976**
RICHARD J. WHITLEY

138 **Citomegalovirus 1983**
CLYDE S. CRUMPACKER II | JIE LIN ZHANG

139 **Virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa, neoplasias asociadas al virus de Epstein-Barr y otras enfermedades) 2001**
ERIC C. JOHANNSEN | KENNETH M. KAYE

140 **Virus herpes humanos de tipos 6 y 7 2023**
JEFFREY I. COHEN

141 **Herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (virus herpes humano de tipo 8) 2028**
KENNETH M. KAYE

142 **Virus del herpes B 2034**
JEFFREY I. COHEN

143 **Adenovirus 2038**
ELIZABETH G. RHEE | DAN H. BAROUCH

144 **Papilomavirus 2046**
WILLIAM BONNEZ | RICHARD C. REICHMAN

145 **Virus JC, BK y otros poliomavirus; leucoencefalopatía multifocal progresiva 2062**
C. SABRINA TAN | IGOR J. KORALNIK

146 **Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis delta 2070**
MARGARET JAMES KOZIEL | CHLOE LYNN THIO

147 **Parvovirus humanos, incluidos el parvovirus B19 y el bocavirus humano 2100**
KEVIN E. BROWN

148 **Ortoreovirus y orbivirus 2109**
ROBERTA L. DeBIASI | KENNETH L. TYLER

149 **Coltivirus y seadornavirus 2112**
ROBERTA L. DeBIASI | KENNETH L. TYLER

150 **Rotavirus 2115**
PHILIP R. DORMITZER

151 **Alfavirus 2126**
LEWIS MARKOFF

152 **Virus de la rubéola 2136**
ANNE A. GERSHON

153 **Flavivirus (fiebre amarilla, dengue, fiebre del dengue hemorrágico, encefalitis japonesa, encefalitis del Nilo Occidental, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas) 2142**
DAVID W. VAUGHN | ALAN BARRETT | TOM SOLOMON

154 **Hepatitis C 2167**
STUART C. RAY | DAVID L. THOMAS

155 **Coronavirus, incluido el coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) 2196**
KENNETH McINTOSH | STANLEY PERLMAN

156 **Virus parainfluenza 2204**
PETER F. WRIGHT

157 **Virus de la parotiditis 2209**
NATHAN LITMAN | STEPHEN G. BAUM

158 **Virus respiratorio sincitial 2216**
CAROLINE BREESE HALL

159 **Metapneumovirus humano 2231**
ANN R. FALSEY

160 **Virus del sarampión 2237**
ANNE A. GERSHON

161 **Paramixovirus zoonóticos: virus Nipah, Hendra y Menangle 2245**
ANNA R. THORNER | RAPHAEL DOLIN

162 **Virus de la estomatitis vesicular y vesiculovirus relacionados 2253**
STEVEN M. FINE

163 **Rabdovirus 2256**
SARICE L. BASSIN | CHARLES E. RUPPRECHT | THOMAS P. BLECK

164 **Fiebres hemorrágicas por los virus Marburg y Ébola 2267**
C. J. PETERS

165 **Virus de la gripe, incluidos los virus de la gripe aviar y porcina 2272**
JOHN J. TREANOR

166 **Encefalitis de California, síndrome pulmonar por *Hantavirus* y fiebres hemorrágicas producidas por *Bunyavirus* 2297**
C. J. PETERS

167 **Virus de la coriomeningitis linfocítica, virus de Lassa y fiebres hemorrágicas de Sudamérica 2303**
C. J. PETERS

168 **Virus linfotrópicos T humanos tipos I y II 2311**
EDWARD L. MURPHY | HOPE H. BISWAS

169 **Virus de la inmunodeficiencia humana 2332**
MARVIN S. REITZ, JR. | ROBERT C. GALLO

170 **Introducción a los enterovirus y parechovirus 2346**
JOHN F. MODLIN

171 **Poliovirus 2354**
JOHN F. MODLIN

172 Coxsackievirus, virus ECHO, enterovirus más recientes y parechovirus 2362
JOHN F. MODLIN

173 Virus de la hepatitis A 2375
ANNEMARIE WASLEY | STEPHEN M. FEINSTONE | BETH P. BELL

174 Rinovirus 2397
RONALD B. TURNER

175 Norovirus y otros calicivirus 2407
RAPHAEL DOLIN | JOHN J. TREANOR

176 Astrovirus y picobirnavirus 2414
RAPHAEL DOLIN | JOHN J. TREANOR

177 Virus de la hepatitis E 2417
DAVID A. ANDERSON

SECCIÓN B
ENFERMEDADES POR PRIONES

178 Priones y enfermedades priónicas del sistema nervioso central (enfermedades neurodegenerativas transmisibles) 2429
PATRICK J. BOSQUE | KENNETH L. TYLER

SECCIÓN C
ENFERMEDADES CAUSADAS POR CLAMIDIAS

179 Introducción a *Chlamydia* y *Chlamydophila* 2446
WALTER E. STAMM | BYRON E. BATTEIGER

180 *Chlamydia trachomatis* (tracoma, infecciones perinatales, linfogranuloma venéreo y otras infecciones genitales) 2450
WALTER E. STAMM | BYRON E. BATTEIGER

181 *Chlamydophila (Chlamydia) psittaci* (psitacosis) 2470
DAVID SCHLOSSBERG

182 *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* 2473
MARGARET R. HAMMERSCHLAG | STEPHAN A. KOHLHOFF | PETRA M. APFALTER

SECCIÓN D
ENFERMEDADES CAUSADAS POR *MYCOPLASMA*

183 Introducción a *Mycoplasma* y *Ureaplasma* 2482
STEPHEN G. BAUM

184 *Mycoplasma pneumoniae* y neumonía atípica 2486
STEPHEN G. BAUM

185 Micoplasmas genitales: *Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis* y género *Ureaplasma* 2495
GEORGE E. KENNY

SECCIÓN E
RICKETTSIOSIS, EHRLICHIOSIS Y ANAPLASMOSIS

186 Introducción a las rickettsiosis, las ehrlichiosis y las anaplasmosis 2498
DIDIER RAOULT

187 *Rickettsia rickettsii* y otras rickettsias del grupo de las fiebres maculosas (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y otras fiebres maculosas) 2502
DAVID H. WALKER

188 *Rickettsia akari* (rickettsiosis pustulosa o viruela rickettsiósica) 2511
DIDIER RAOULT

189 *Coxiella burnetii* (fiebre Q) 2513
THOMAS J. MARRIE | DIDIER RAOULT

190 *Rickettsia prowazekii* (tifus epidémico o transmitido por piojos) 2522
DAVID H. WALKER | DIDIER RAOULT

191 *Rickettsia typhi* (tifus murino) 2526
J. STEPHEN DUMLER | DAVID H. WALKER

192 *Orientia tsutsugamushi* (tifus de los matorrales) 2530
DIDIER RAOULT

193 *Ehrlichia chaffeensis* (ehrlichiosis monocitotrópica humana), *Anaplasma phagocytophilum* (anaplasmosis granulocitotrópica humana) y otros miembros de la familia Anaplasmataceae 2532
J. STEPHEN DUMLER | DAVID H. WALKER

SECCIÓN F
ENFERMEDADES BACTERIANAS

194 Introducción a las bacterias y a las enfermedades bacterianas 2540
MARTIN J. BLASER

195 *Staphylococcus aureus* (incluido el síndrome del shock tóxico) 2543
YOK-AI QUE | PHILIPPE MOREILLON

196 *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos coagulasa-negativos 2583
MARK E. RUPP | PAUL D. FEY

197 Clasificación de los estreptococos 2595
KATHRYN L. RUOFF | ALAN L. BISNO

198 *Streptococcus pyogenes* 2597
ALAN L. BISNO | DENNIS L. STEVENS

199 Secuelas postestreptocócicas no supurativas: fiebre reumática y glomerulonefritis 2615
ALAN L. BISNO

200 *Streptococcus pneumoniae* 2627
DANIEL M. MUSHER

201 Género *Enterococcus*, grupo *Streptococcus bovis* y género *Leuconostoc* 2649
CESAR A. ARIAS | BARBARA E. MURRAY

202 *Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B) 2662
MORVEN S. EDWARDS | CAROL J. BAKER

203 Estreptococos viridans, estreptococos de los grupos C y G, y género *Gemella* 2674
SCOTT W. SINNER | ALLAN R. TUNKEL

204 Grupo *Streptococcus anginosus* 2689
CATHY A. PETTI | CHARLES W. STRATTON IV

205 *Corynebacterium diphtheriae* 2694
ROB ROY MACGREGOR

206 Otras bacterias corineformes y rodococos 2702
DANIEL K. MEYER | ANNETTE C. REBOLI

207 *Listeria monocytogenes* 2714
BENNETT LORBER

208 *Bacillus anthracis (carbunco)* 2722
GREGORY J. MARTIN | ARTHUR M. FRIEDLANDER

209 Otras especies de *Bacillus* distintas de *Bacillus anthracis* y géneros relacionados 2734
THOMAS FEKETE

210 *Erysipelothrix rhusiopathiae* 2739
ANNETTE C. REBOLI

211 *Neisseria meningitidis* 2742
MICHAEL A. APICELLA

212 *Neisseria gonorrhoeae* 2758
JEANNE M. MARRAZZO | H. HUNTER HANDSFIELD | P. FREDERICK SPARLING

213 *Moraxella catarrhalis, Kingella* y otros cocos gramnegativos 2776
TIMOTHY F. MURPHY

214 *Vibrio cholerae* 2782
CARLOS SEAS | EDUARDO GOTUZZO

215 Otros vibrios patogénicos 2791
MARGUERITE A. NEILL | CHARLES C. J. CARPENTER

216 *Campylobacter jejuni* y especies relacionadas 2796
BAN MISHU ALLOS | MARTIN J. BLASER

217 *Helicobacter pylori* y otras especies gástricas de *Helicobacter* 2806
MARTIN J. BLASER

218 Enterobacteriaceae 2817
MICHAEL S. DONNENBERG

219 *Pseudomonas aeruginosa* 2837
GERALD B. PIER | REUBEN RAMPHAL

220 *Stenotrophomonas maltophilia* y complejo *Burkholderia cepacia* 2865
GEORG MASCHMEYER | ULF B. GÖBEL

221 *Burkholderia pseudomallei* y *Burkholderia mallei*: melioidosis y muermo 2874
BART J. CURRIE

222 Género *Acinetobacter* 2885
DAVID M. ALLEN | BARRY J. HARTMAN

223 Género *Salmonella*, incluida *Salmonella* Typhi 2890
DAVID A. PEGUES | SAMUEL I. MILLER

224 Género *Shigella* (disentería bacilar) 2908
HERBERT L. DuPONT

225 Género *Haemophilus* (incluidos *H. influenzae* y chancroide) 2915
TIMOTHY F. MURPHY

226 Género *Brucella* 2924
EDWARD J. YOUNG

227 *Francisella tularensis* (tularemia) 2930
ROBERT L. PENN

228 Género *Pasteurella* 2942
JOHN J. ZURLO

229 Género *Yersinia*, incluida la peste 2946
DAVID T. DENNIS | PAUL S. MEAD

230 *Bordetella pertussis* 2958
VALERIE WATERS | SCOTT HALPERIN

231 Fiebre por mordedura de rata: *Streptobacillus moniliformis* y *Spirillum minus* 2968
RONALD G. WASHBURN

232 *Legionella* 2972
PAUL H. EDELSTEIN | NICHOLAS P. CIANCIOTTO

233 Otras especies de *Legionella* 2988
ROBERT R. MUDER

234 *Capnocytophaga* 2994
J. MICHAEL JANDA | MARGOT GRAVES

235 *Bartonella*, incluida la enfermedad por arañazo de gato 2998
LEONARD N. SLATER | DAVID F. WELCH

236 *Klebsiella granulomatis* (donovanosis, granuloma inguinal) 3013
RONALD C. BALLARD

237 Otros bacilos gramnegativos y gramvariables 3016
JAMES P. STEINBERG | EILEEN M. BURD

238 *Treponema pallidum* (sífilis) 3036
EDMUND C. TRAMONT

239 Treponematosis endémicas 3056
EDWARD W. HOOK III

240 Género *Leptospira* (leptospirosis) 3060
PAUL N. LEVETT | DAVID A. HAAKE

241 Género *Borrelia* (fiebre recurrente) 3068
KYU Y. RHEE | WARREN D. JOHNSON, JR.

242 *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme, borreliosis de Lyme) 3071
ALLEN C. STEERE

243 Infecciones por anaerobios: conceptos generales 3083
RONIT COHEN-PORADOSU | DENNIS L. KASPER

244 *Clostridium tetani* (tétanos) 3091
PAVANI REDDY | THOMAS P. BLECK

245 *Clostridium botulinum* (botulismo) 3097
PAVANI REDDY | THOMAS P. BLECK

246 Gangrena gaseosa y otras enfermedades asociadas con *Clostridium* 3103
ANDREW B. ONDERDONK | WENDY S. GARRETT

247 Géneros *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium* (y otros bacilos anaerobios gramnegativos destacados desde el punto de vista médico) 3110
WENDY S. GARRETT | ANDREW B. ONDERDONK

248 Cocos anaerobios 3119
SYDNEY M. FINEGOLD | YULI SONG

249 Bacilos anaerobios grampositivos no esporulantes 3122
EIJA KÖNÖNEN

250 *Mycobacterium tuberculosis* 3126
DANIEL W. FITZGERALD | TIMOTHY R. STERLING | DAVID W. HAAS

251 *Mycobacterium leprae* 3162
CYBÈLE A. RENAULT | JOEL D. ERNST

252 Complejo *Mycobacterium avium* 3174
FRED M. GORDIN | C. ROBERT HORSBURGH, JR.

253 Infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas diferentes a *Mycobacterium avium-intracellulare* 3187
BARBARA A. BROWN-ELLIOTT | RICHARD J. WALLACE, JR.

254 Género *Nocardia* 3196
TANIA C. SORRELL | DAVID H. MITCHELL | JONATHAN R. IREDELL | SHARON C-A. CHEN

255 Microorganismos causantes de actinomicosis 3206
THOMAS A. RUSSO

SECCIÓN G
MICOSIS

256 Introducción a las micosis 3217
JOHN E. BENNETT

257 Género *Candida* 3222
JOHN E. EDWARDS, JR.

258 Género *Aspergillus* 3239
THOMAS F. PATTERSON

259 Microorganismos causantes de mucormicosis y entomoftoramicosis 3254
DIMITRIOS P. KONTOYIANNIS | RUSSELL E. LEWIS

260 *Sporothrix schenckii* 3267
JOHN H. REX | PABLO C. OKHUYSEN

261 Microorganismos causantes de cromoblastomicosis 3272
DUANE R. HOSPENTHAL

262 Microorganismos causantes de micetomas 3276
DUANE R. HOSPENTHAL

263 *Cryptococcus neoformans* 3281
JOHN R. PERFECT

264 *Histoplasma capsulatum* 3299
GEORGE S. DEEPE, JR.

265 *Blastomyces dermatitidis* 3314
STANLEY W. CHAPMAN | DONNA C. SULLIVAN

266 Género *Coccidioides* 3329
JOHN N. GALGIANI

267 Dermatofitosis y otras micosis superficiales 3341
RODERICK J. HAY

268 *Paracoccidioides brasiliensis* 3352
ANGELA RESTREPO | ANGELA MARÍA TOBÓN

269 Hongos poco frecuentes y *Prototheca* 3359
DUANE R. HOSPENTHAL

270 Género *Pneumocystis* 3371
PETER D. WALZER | A. GEORGE SMULIAN

271 Microsporidiosis 3386
LOUIS M. WEISS

SECCIÓN H
ENFERMEDADES CAUSADAS POR PROTOZOOS

272 Introducción a las enfermedades causadas por protozoos 3403
JONATHAN I. RAVDIN | WILLIAM A. PETRI, JR.

273 Género *Entamoeba*, incluida la amebiasis 3405
WILLIAM A. PETRI, JR. | RASHIDUL HAQUE

274 Amebas de vida libre 3421
ANITA A. KOSHY | BRIAN G. BLACKBURN | UPINDER SINGH

275 Género *Plasmodium* (malaria) 3431
RICK M. FAIRHURST | THOMAS E. WELLEMS

276 Género *Leishmania*: leishmaniasis visceral (kala-azar), cutánea y mucosa 3459
ALAN J. MAGILL

277 Género *Trypanosoma* (tripanosomiasis americana, enfermedad de Chagas): biología de los tripanosomas 3478
LOUIS V. KIRCHHOFF

278 Agentes de la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño) 3487
LOUIS V. KIRCHHOFF

279 *Toxoplasma gondii* 3493
JOSÉ G. MONTOYA | JOHN C. BOOTHROYD | JOSEPH A. KOVACS

280 *Giardia lamblia* 3526
DAVID R. HILL | THEODORE E. NASH

281 *Trichomonas vaginalis* 3534
JANE R. SCHWEBKE

282 Género *Babesia* 3538
JEFFREY A. GELFAND | EDOUARD G. VANNIER

283 Género *Cryptosporidium* 3545
A. CLINTON WHITE, JR.

284 *Cyclospora cayetanensis*, *Isospora belli*, género *Sarcocystis*, *Balantidium coli* y *Blastocystis hominis* 3560
KATHRYN N. SUH | PHYLLIS KOZARSKY | JAY S. KEYSTONE

SECCIÓN I
ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR ALGAS TÓXICAS

285 Enfermedades humanas asociadas a la floración de algas nocivas 3568
J. GLENN MORRIS, JR.

SECCIÓN J
ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR HELMINTOS

286 Introducción a las infestaciones por helmintos 3571
JAMES H. MAGUIRE

287 Nematodos intestinales (nematelmintos) 3574
JAMES H. MAGUIRE

288 Nematodos tisulares: triquinelosis, dracunculiasis y filariasis 3584
JAMES W. KAZURA

289 Trematodos (esquistosomas y otras especies) 3593
JAMES H. MAGUIRE

290 Cestodos (tenias) 3604
CHARLES H. KING | JESSICA K. FAIRLEY

291 Larva migratoria visceral y otras infestaciones infrecuentes por helmintos 3615
THEODORE E. NASH

SECCIÓN K
ENFERMEDADES ECTOPARASITARIAS

292 Introducción a las enfermedades ectoparasitarias 3622
JAMES H. DIAZ

293 Piojos (pediculosis) 3625
JAMES H. DIAZ

294 Sarna 3629
JAMES H. DIAZ

295 Miasis y tungiasis 3634
JAMES H. DIAZ

296 Ácaros, incluidos los trombicúlidos 3639
JAMES H. DIAZ

297 Garrapatas, incluidas las parálisis por garrapatas 3645
JAMES H. DIAZ

SECCIÓN L
ENFERMEDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA

298 Síndrome de Kawasaki 3660
FRANK T. SAULSBURY

PARTE IV PROBLEMAS ESPECIALES

SECCIÓN A
INFECCIONES NOSOCOMIALES

299 Organización para el control de las infecciones 3667
MICHAEL B. EDMOND | RICHARD P. WENZEL

300 Aislamiento 3671
MICHAEL B. EDMOND | RICHARD P. WENZEL

301 Desinfección, esterilización y control de los residuos hospitalarios 3675
WILLIAM A. RUTALA | DAVID J. WEBER

302 Infecciones causadas por dispositivos intravasculares percutáneos 3695
SUSAN E. BEEKMANN | DAVID K. HENDERSON

303 Neumonías nosocomiales 3714
DONALD E. CRAVEN | ALEXANDRA CHRONEOU

304 Infecciones urinarias nosocomiales 3723
THOMAS M. HOOTON

305 Hepatitis nosocomial y otras infecciones transmitidas en transfusiones y trasplantes 3736
KENT A. SEPKOWITZ | MATTHEW J. KUEHNERT

306 Virus de la inmunodeficiencia humana en el entorno sanitario 3750
DAVID K. HENDERSON

307 Infecciones nosocomiales causadas por virus del herpes 3769
TARA N. PALMORE | DAVID K. HENDERSON

SECCIÓN B
INFECCIONES EN HUÉSPEDES ESPECIALES

308 Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos: principios generales 3780
J. PETER DONNELLY | NICOLE M. A. BLIJLEVENS | BEN E. DE PAUW

309 Profilaxis y tratamiento empírico de las infecciones en pacientes oncológicos 3791
CLAUDIO VISCOLI | ELIO CASTAGNOLA

310 Factores de riesgo y abordaje de las infecciones en los receptores de trasplantes 3807
J. STEPHEN DUMMER | LORA D. THOMAS

311 Infecciones en los receptores de trasplante de células hematopoyéticas 3818
JO-ANNE H. YOUNG | DANIEL J. WEISDORF

312 Infecciones en los receptores de trasplantes de órganos sólidos 3836
J. STEPHEN DUMMER | NINA SINGH

313 Infecciones en los pacientes con lesiones medulares 3849
RABIH O. DAROUICHE

314 Infecciones en el anciano 3855
KENT B. CROSSLEY | PHILLIP K. PETERSON

315 Infecciones en pacientes asplénicos 3863
LARRY I. LUTWICK

316 Infecciones en adictos a drogas por vía parenteral 3872
DONALD P. LEVINE | PATRICIA D. BROWN

SECCIÓN C
INFECCIONES QUIRÚRGICAS Y RELACIONADAS CON TRAUMATISMOS

317 Infecciones de las heridas quirúrgicas y profilaxis antimicrobiana 3889
THOMAS R. TALBOT

318 Quemaduras 3904
CLINTON K. MURRAY

319 Mordeduras 3909
ELLIE J. C. GOLDSTEIN

SECCIÓN D
INMUNIZACIÓN

320 Inmunización 3915
WALTER A. ORENSTEIN | LARRY K. PICKERING | ALISON MAWLE | ALAN R. HINMAN | MELINDA WHARTON

SECCIÓN E
ZOONOSIS

321 Zoonosis 3949
CAMILLE NELSON KOTTON | ARNOLD N. WEINBERG

SECCIÓN F
PROTECCIÓN DEL VIAJERO

322 Protección del viajero 3959
DAVID O. FREEDMAN

323 Infecciones al regreso de viajes 3969
DAVID O. FREEDMAN

Índice alfabético 3981

PRÓLOGO A LA PRIMERA EDICIÓN

Las enfermedades infecciosas traspasan los límites habituales establecidos por las especialidades médicas. Pueden afectar a todos los sistemas orgánicos y todos los médicos asistenciales pueden tener que enfrentarse a pacientes infecciosos. El formato de este libro se escogió con la intención de que contuviera la información necesaria para ayudar al médico en la comprensión, el diagnóstico y el tratamiento de los procesos infecciosos. Por ello, internistas, médicos de familia, pediatras, cirujanos, obstetras, ginecólogos, urólogos, residentes y médicos que se forman en subespecialidades, estudiantes de Medicina, personal hospitalario de control de infecciones y microbiólogos clínicos deberían encontrar en el texto un punto de referencia de utilidad.

Al planificar este libro, los editores consideraron varios patrones organizativos diferentes. El sistema adoptado permite que el lector enfoque al paciente infeccioso de tres formas distintas: *a)* desde el síndrome clínico fundamental, *b)* desde el microorganismo etiológico específico y *c)* desde las características del huésped en los pacientes afectados.

Enfermedades infecciosas. Principios y práctica consta de cuatro partes principales. Puede leerse en su totalidad, o bien se pueden examinar los capítulos de forma individual cuando el lector esté interesado en un problema específico. La parte I trata los principios básicos necesarios para una comprensión clara de los conceptos de diagnóstico y tratamiento del proceso infeccioso. Aquí se incluyen los capítulos referidos a los factores de virulencia microbiana, los mecanismos de defensa del huésped, la epidemiología de las enfermedades infecciosas y las pruebas de laboratorio clínicas y microbiológicas. Además, se ofrece una exhaustiva descripción de la quimioterapia antiinfecciosa.

La parte II trata los síndromes clínicos principales, tras cuya descripción se presenta un análisis de los posibles agentes etiológicos, la evaluación de los posibles diagnósticos diferenciales y un resumen del tratamiento empírico. En esta parte del libro se describen todas las enfermedades infecciosas fundamentales.

La parte III describe todos los microorganismos patógenos relevantes para el ser humano y las enfermedades que provocan. El patógeno se clasifica y se describe, se analiza la epidemiología, se enumeran las manifestaciones clínicas y se presenta la información específica sobre tratamiento y prevención. Se puede encontrar la explicación más detallada de cada enfermedad si se lee tanto el apartado del agente etiológico como el del síndrome clínico. Por ello, el tratamiento detallado de la neumonía neumocócica podría encontrarse en las secciones apropiadas de los capítulos referidos a neumonía aguda y a *Streptococcus pneumoniae*. Se ha intentado elaborar de forma completa los capítulos referidos a los agentes etiológicos y los que recogen los síndromes, por lo que es inevitable cierta repetición.

La parte final, la IV, trata los problemas especiales de las enfermedades infecciosas: infecciones nosocomiales, infecciones en huéspedes comprometidos, inmunizaciones y protección del viajero.

Los editores agradecemos la ayuda de nuestros expertos colaboradores. Estos médicos son los líderes mundiales en sus campos y han elaborado de forma eficaz unos capítulos escritos con cuidado, bien documentados y actuales. Nuestras secretarias atendieron con habilidad y meticulosidad todas las dificultades a la hora de compilar *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. John de Carville, editor ejecutivo de John Wiley & Sons, animó y aconsejó a los autores acerca de los pasos formativos durante todo el proceso hasta su finalización. Por último, y quizá lo fundamental, agradecemos a nuestras esposas e hijos su tolerancia ante las interminables labores y reuniones editoriales.

Gerald L. Mandell, M.D.

R. Gordon Douglas, Jr., M.D.

John E. Bennett, M.D.

PRÓLOGO A LA SÉPTIMA EDICIÓN

Resulta curioso comparar la primera edición de *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica* con esta nueva, que ya es la séptima. Desde 1979, año en el que se publicó la primera edición, se han descubierto numerosos antibióticos nuevos y varias enfermedades y patógenos que se han identificado por primera vez: legionelosis, enfermedad de Lyme, sarcoma de Kaposi, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), tuberculosis multirresistente, colitis por *Clostridium difficile*, leucoencefalopatía multifocal progresiva, síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) y la nueva gripe H1N1, por mencionar tan solo unos cuantos. Al comparar ésta con la sexta edición, publicada en 2004, se observa un incremento de nuestros conocimientos sobre enfermedades, microorganismos y fármacos de reciente descubrimiento. Los avances en ciencias básicas han sido asombrosos, con nuevas técnicas genómicas que permiten en la actualidad un diagnóstico rápido y un tratamiento eficaz.

Enfermedades infecciosas. Principios y práctica difiere de otras fuentes de información, como muchos recursos presentes en internet, por el hecho de estar editado de forma cuidadosa y porque sus contenidos están contextualizados por expertos en enfermedades infecciosas. Esta nueva edición combina los conocimientos y la experiencia de especialistas de reconocimiento mundial con la revisión cuidadosa de todos los capítulos por parte de los tres editores.

Esta edición está orientada y diseñada para médicos (especialistas en enfermedades infecciosas, internistas, médicos de familia, especialistas en medicina del viajero, investigadores en VIH/SIDA), farmacólogos, expertos en salud pública, microbiólogos y científicos de áreas básicas. Los lectores que consulten los volúmenes que constituyen la obra pueden encontrar con rapidez la información clínica clave que les ayude a diagnosticar y tratar a sus pacientes. El texto contiene información actualizada e incluye muchas referencias de los últimos años. Se han añadido nuevos capítulos y todos los demás se han sometido a una revisión exhaustiva, con actualización de tablas, figuras y referencias.

Los 323 capítulos que constituyen la obra permiten una cobertura excelente de temas tales como la patogenia microbiana, infecciones en pacientes oncológicos, infecciones emergentes, nuevos fármacos antimicrobianos, resistencia a antibióticos, medicina del viajero, vacunas e infecciones relacionadas con mascotas exóticas.

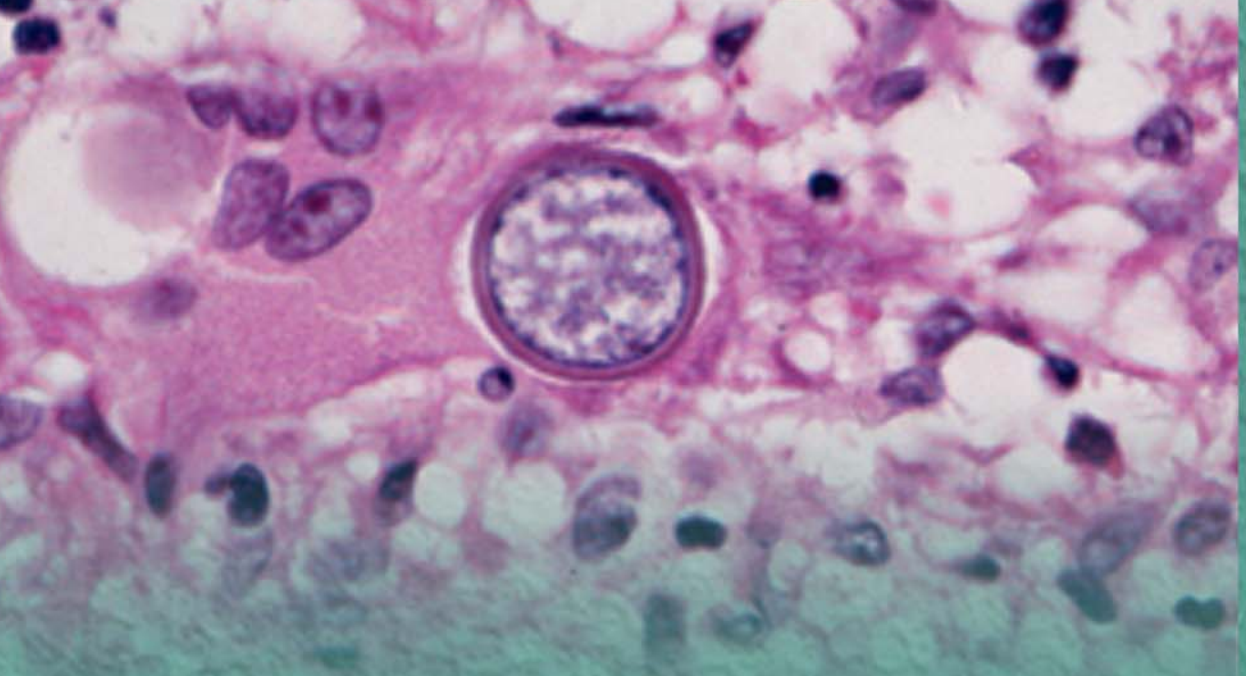
La versión en internet del libro contiene toda la obra, con la posibilidad de realizar búsquedas por todo el texto, seleccionar texto y archivarlo, y añadir notas y guardarlas.

Este libro no habría sido posible sin la ayuda y la inmensa paciencia de nuestras mujeres, Judy Mandell, Shirley Bennett y Kelly Dolin, que han resistido con estoicismo las innumerables horas que sus maridos han pasado en casa sin hablar con ellas, inmersos en el trabajo que supone escribir una nueva edición de este tratado. También queremos agradecer a Janet Morgan su impagable ayuda al Dr. Dolin.

Gerald L. Mandell, M.D.

John E. Bennett, M.D.

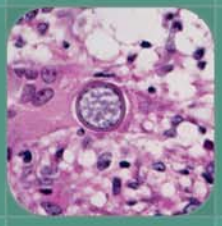
Raphael Dolin, M.D.



PARTE

III

Agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas



132

Introducción a los virus y enfermedades virales

JAMES D. CHAPPELL | TERENCE S. DERMODY

Historia

Los virus suponen una carga enorme para la población humana y son la causa individual más significativa de morbimortalidad por enfermedades infecciosas en todo el mundo. Las enfermedades virales en el ser humano se conocen desde la antigüedad y han tenido un papel destacado en la historia social y ecológica. El estudio científico de los virus y de las enfermedades que causan no comenzó hasta el siglo XIX y permitió la identificación de enfermedades específicas causadas por virus. Una cuidadosa observación clínica hizo posible identificar y diferenciar numerosas afecciones virales (p. ej., la viruela frente a la varicela y el sarampión frente a la rubéola). Los progresos en la comprensión de las enfermedades a nivel de células y tejidos, de los que son buena muestra los trabajos pioneros de Virchow, permitieron definir la anatomía patológica de muchas enfermedades virales. Por último, los trabajos de Pasteur marcaron el comienzo del uso sistemático de animales de laboratorio para el estudio de la patogenia de las enfermedades infecciosas, incluidas las causadas por virus.

Los primeros virus se describieron a finales del siglo XIX, cuando Ivanovsky y Beijerinck identificaron el virus del mosaico del tabaco, y Loeffler y Frosch el de la fiebre aftosa. A continuación, se descubrió el virus de la fiebre amarilla y aparecieron los trabajos iniciales sobre la patogenia de ésta, que llevaron a cabo Walter Reed y la U.S. Army Yellow Fever Commission[1]. A finales de la década de 1930 se habían identificado ya algunos oncovirus, bacteriófagos, el virus de la gripe, el de la parotiditis y muchos de los transmitidos por artrópodos. El proceso de descubrimiento ha continuado con un impulso creciente hasta nuestros días, siendo los paramixovirus zoonóticos, Hendra y Nipah[2,3], el poliomavirus asociado al cáncer de piel de células de Merkel[4] y un parvovirus recién identificado asociado a enfermedad del aparato respiratorio humano (bocavirus humano)[5] las novedades más recientes en el catálogo de virus causantes de enfermedades humanas.

En la década de 1940, Delbruck, Luria y otros autores establecieron muchos de los principios básicos de la genética y de la biología molecular microbianas gracias a sus trabajos con virus bacteriófagos, al tiempo que identificaron los pasos clave de la replicación viral[6,7]. Los innovadores experimentos de Avery y cols. sobre la transformación de los neumococos descubrieron que su material genético era el ADN[8] y establecieron las bases para los experimentos que posteriormente realizaron Hershey y Chase[9]. A finales de esta misma década, Enders y cols. cultivaron poliovirus en cultivos celulares[10], lo que permitió el desarrollo de dos vacunas contra la polio: la inactivada en formol (Salk)[11] y la de virus vivos atenuados (Sabin)[12]. Estos trabajos marcaron el comienzo de la era moderna de la virología experimental y clínica.

En los últimos años se han podido visualizar las estructuras de los virus a un nivel de resolución atómico gracias al uso de la cristalografía por difracción de rayos X. En la actualidad, se conoce la secuencia completa de nucleótidos de la mayoría de los virus que afectan al ser humano y se han definido los dominios funcionales de muchas proteínas estructurales y enzimáticas virales. Toda esta información ha permitido el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico para las enfermedades virales y el diseño de nuevos tratamientos más eficaces. Las técnicas de detección del genoma viral, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y sus derivadas, han demostrado ser mejores que los análisis serológicos convencionales y las técnicas de cultivo para el diagnóstico de muchas enfermedades virales. En la actualidad, se usan estrategias basadas en ácidos nucleicos de forma sistemática para el diagnóstico de infecciones causadas por enterovirus, virus de la hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), virus herpes, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, con frecuencia creciente, virus respiratorios.

Un nuevo avance, quizá aún más prometedor, es la posibilidad de introducir nuevo material genético en los genomas virales. Existen estrategias para insertar en el genoma de numerosos virus mutaciones concretas o incluso genes completos, algo que abre la posibilidad al diseño de nuevas vacunas y al desarrollo de vectores virales con el fin de introducir determinados genes en las células. Además, estas poderosas técnicas innovadoras están proporcionando descubrimientos significativos en los problemas fundamentales de la patogenia viral, tales como la naturaleza de las interacciones virus-célula que producen la enfermedad, las respuestas inmunoprotectora e inmunopatológica del huésped a la infección y los determinantes de contagio virales y del huésped. Una mejor comprensión de estos aspectos de la infección viral facilitará nuevos enfoques para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades virales.

Estructura y clasificación de los virus

La primera clasificación de los virus como entidades distintas de otros microorganismos se basó en su capacidad para atravesar filtros con poros de tamaño muy pequeño (agentes filtrables). Las subclasificaciones iniciales se basaron sobre todo en características anatomopatológicas, como su tropismo por determinados órganos (p. ej., los virus de hepatitis), o en aspectos epidemiológicos comunes, como su transmisión por vectores artrópodos (p. ej., los arbovirus). El sistema de clasificación actual se basa en los siguientes criterios: 1) el tipo y la estructura del ácido nucleico del virus, junto a su estrategia de replicación, 2) el tipo de simetría de la cápside viral (helicoidal frente a icosaédrica) y 3) la presencia o no de una envoltura lipídica (tabla 132-1).

Las partículas virales o viriones se componen básicamente de un sistema de transporte que envuelve un cargamento (fig. 132-1). Dicho sistema de transporte integra los componentes estructurales que el virus utiliza para sobrevivir en el medio ambiente y unirse a las células huésped, mientras que el cargamento contiene el genoma viral y, a menudo, las enzimas necesarias para iniciar la replicación. En casi todos los casos, el virión debe perder su sistema de transporte para que pueda comenzar su replicación.

Este sistema de transporte no sólo media en la unión con las células del huésped, sino que también desempeña un papel crucial en el modo de transmisión entre huéspedes. Los virus con envoltura lipídica son sensibles a la deshidratación ambiental y suelen transmitirse sobre todo por las vías respiratoria, parenteral y sexual; sin embargo, los que no están envueltos soportan condiciones ambientales mucho más adversas y en general se transmiten por vía fecal-oral.

Existen genomas virales de formas y tamaños variados, y se componen de ARN o ADN (v. tabla 132-1). Los genomas de virus de animales varían en tamaño desde los 3 kb, que codifican sólo tres o cuatro proteínas en los virus pequeños como los hepadnavirus, a más de 300 kb, con codificación de varios cientos de proteínas en los virus de gran tamaño, como los poxvirus. Los genomas virales son mono o bicatenarios y circulares o lineales. Los genomas de ARN están formados por una sola molécula de ácido nucleico o múltiples segmentos discretos, que pueden variar en número desde tan sólo dos en los arenavirus hasta 12 en algunos miembros de la familia Reoviridae. El ácido nucleico viral se empaqueta en una cubierta proteica o cápside, que consta de múltiples subunidades proteicas. La combinación del

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 132-1 Clasificación de los virus

Familia	*Ejemplo*	*Tipo de ácido nucleico*	*Tamaño del genoma (kb o kpb)*	*Cubierta*	*Simetría de cápside*
Virus de ARN					
Picornaviridae	Poliovirus	ARN (+) MC	7-9	No	I
Astroviridae	Astrovirus	ARN (+) MC	6-7	No	I
Caliciviridae	Virus Norwalk	ARN (+) MC	7-8	No	I
Togaviridae	Virus de la rubéola	ARN (+) MC	10-12	Sí	I
Flaviviridae	Virus de la fiebre amarilla	ARN (+) MC	10-12	Sí	E
Coronaviridae	Coronavirus	ARN (+) MC	28-31	Sí	H
Rhabdoviridae	Virus de la rabia	ARN (−) MC	11-15	Sí	H
Paramyxoviridae	Virus del sarampión	ARN (−) MC	13-18	Sí	H
Filoviridae	Virus Ébola	ARN (−) MC	19	Sí	H
Arenaviridae	Virus de la coriomeningitis linfocítica	2 segmentos de ARN circulares MC (ambos sentidos)	11	Sí	E
Bunyaviridae	Virus de la encefalitis de California	3 segmentos de ARN circulares MC (ambos sentidos)	11-19	Sí	H
Orthomyxoviridae	Virus de la gripe	6–8 segmentos de ARN (−) MC*	10-15	Sí	H
Reoviridae	Rotavirus	10-12 segmentos de ARN BC*	19-32	No	I
Retroviridae	VIH	2 segmentos de ARN (+) MC idénticos	7-13	Sí	E
Virus de ADN					
Hepadnaviridae	Virus de la hepatitis B	ADN BC circular con porciones MC	3-4	Sí	I
Parvoviridae	Parvovirus humano B-19	ADN (+) o (−) MC	4-6	No	I
Polyomaviridae	Virus JC	ADN circular BC	5	No	I
Papillomaviridae	Virus del papiloma humano	ADN circular BC	7-8	No	I
Adenoviridae	Adenovirus	ADN lineal BC	26-45	No	I
Herpesviridae	Virus del herpes simple	ADN lineal BC	125-240	Sí	I
Poxviridae	Virus vaccinia	ADN lineal BC	130-375	Sí	Compleja

*Reovirus y orbivirus: 10 segmentos; rotavirus: 11 segmentos; virus de la fiebre de Colorado por garrapatas: 12 segmentos.
(+), transcripción en sentido positivo; (−), transcripción en sentido negativo; BC, bicatenario; E, esférica; H, helicoidal; I, icosaédrica; MC, monocatenario.
Datos de Condit RC. Principles of virology. En Knipe DM, Howley PM, eds: *Fields Virology*. 5.ª ed. Filadelfia, Lippincott Raven Press, 2007:25-57.

ácido nucleico viral y la cápside proteica que la rodea se denomina nucleocápside (fig. 132-2).

En la actualidad se conocen los detalles estructurales de muchos virus hasta un nivel de resolución atómico (fig. 132-3). Se pueden observar las características generales de la estructura viral por microscopia electrónica de viriones con tinción negativa y en microfotografías de cortes finos de tejidos infectados o cultivos celulares. Estas técnicas permiten identificar con rapidez el tamaño y la forma del virión, su simetría, las características de su superficie, la presencia o no de envoltura e incluso el sitio de ensamblaje del virus en el interior celular. La criomicroscopia electrónica y las técnicas de procesamiento de imágenes por ordenador se usan a la hora de determinar la estructura tridimensional de virus esféricos, alcanzando unos niveles de resolución mucho mayores que los obtenidos en microfotografías de microscopia electrónica con tinción negativa. Una ventaja esencial de esta técnica es la capacidad de realizar los estudios estructurales

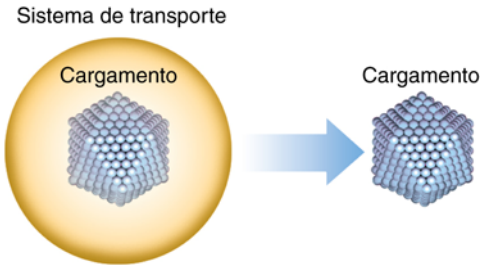


Figura 132-1 Diagrama esquemático de una partícula viral. Los virus son estructuras simples que consisten en un sistema de transporte y un cargamento. El sistema de transporte le protege contra la degradación en el medio ambiente y contiene las estructuras utilizadas para unirse a las células susceptibles en el huésped. El cargamento útil de un virus contiene el genoma y las enzimas necesarias para iniciar los primeros pasos de la replicación viral.

bajo condiciones que no alteren la estructura original de los virus. Además, los recientes avances en criomicroscopia electrónica han ampliado la resolución posible de proteínas asociadas a las partículas a niveles casi atómicos, suficiente para reconocer rasgos característicos de elementos de la estructura secundaria[13]. Las imágenes de reconstrucciones de micrografías de criomicroscopia electrónica, a veces en combinación con cristalografía de rayos X, se pueden utilizar también para investigar los aspectos estructurales de diversas funciones virales, como la unión al receptor[14-16] y la interacción con los anticuerpos[17,18]. La identificación de elementos clave, como los lugares de unión a receptores o los dominios inmunodominantes, proporciona el marco necesario para comprender las bases estructurales de las interacciones entre células y virus.

Tras el estudio de la estructura de los virus han surgido varios principios generales, como que en la mayoría de los casos la cápside se compone de una serie repetitiva de subunidades con estructura similar, cada una de las cuales está compuesta a su vez sólo de unas pocas proteínas diferentes. El uso ahorrativo de las proteínas estructurales de una manera repetitiva minimiza la cantidad de información genética requerida para codificar la cápside viral y da origen a disposiciones estructurales con características simétricas. Excepto en los virus más complejos, la simetría es helicoidal o icosaédrica (v. tabla 132-1). Los virus helicoidales tienen subunidades repetidas de proteínas unidas a intervalos regulares a lo largo de una espiral formada por el ácido nucleico viral. Hay que destacar el hecho de que todos los virus animales conocidos que exhiben esta simetría tienen un genoma de ARN. Los virus con simetría icosaédrica muestran dos, tres o cinco ejes de simetría rotacional y su ácido nucleico está íntimamente asociado a determinadas proteínas de la cápside en una disposición de empaquetamiento ordenada.

Al utilizar subunidades repetidas, con interacciones simétricas entre proteínas, se facilita el ensamblaje de la cápside, siendo éste en la mayoría de los casos un proceso aparentemente espontáneo que ocurre bajo las condiciones fisiológicas apropiadas y que a menudo puede reproducirse cuando las proteínas virales recombinantes se expresan sin replicación viral[19,20]. En muchos virus este ensamblaje

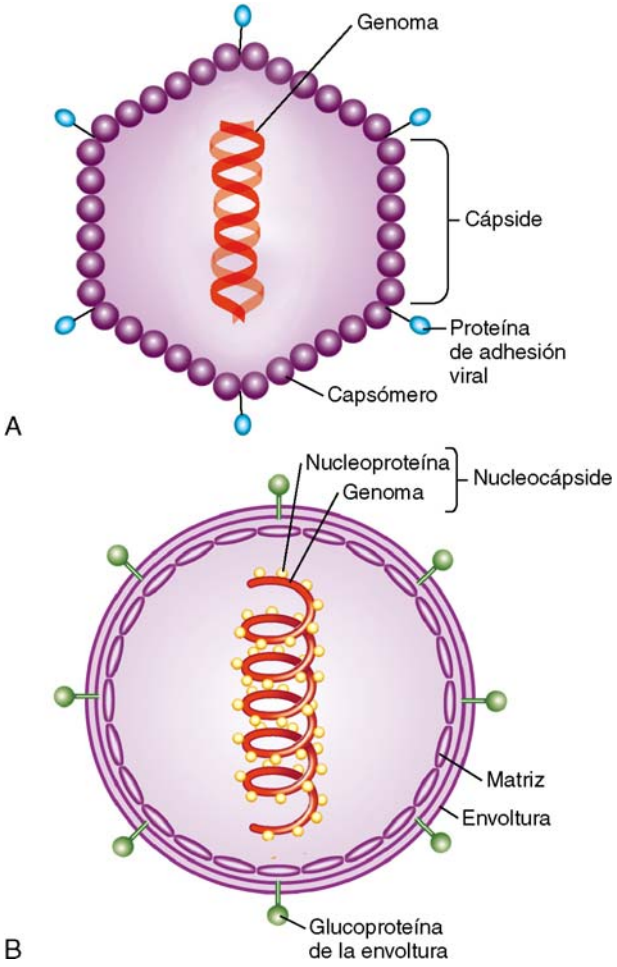


Figura 132-2 Nucleocápside: combinación de un ácido nucleico viral y la cápside proteica que la rodea. Estos diagramas esquemáticos ilustran la estructura de un virus icosaédrico sin envoltura (**A**) y un virus helicoidal con envoltura (**B**).

de la cápside ocurre mediante determinados pasos intermedios, cada uno de los cuales proporciona un núcleo sobre el que sucesivamente se van añadiendo los siguientes componentes de la secuencia de ensamblaje.

Uno de los aspectos peor comprendidos dentro de este proceso de ensamblaje viral es el paso que asegura la correcta introducción del ácido nucleico dentro de la cápside. En los virus helicoidales puede existir un punto de inicio dentro del ácido nucleico al que se une la primera subunidad proteica de la cápside, que después desencadenará la adición de sucesivas subunidades. Los genomas de la mayoría de los virus que contienen ADN se introducen en cápsides intermedias preensambladas (procápsides) a través de mecanismos que consumen ATP[21]. En preparaciones de muchos virus icosaédricos no es raro encontrar cápsides vacías (es decir, sin ácido nucleico), lo que indica que el ensamblaje puede completarse sin requerir la presencia del genoma viral.

En algunos virus, la nucleocápside está rodeada por una envoltura lipídica que se adquiere cuando la partícula viral sale de la célula del huésped, arrastrando parte de su membrana citoplásmica, nuclear o endoplásmica (v. fig. 132-2). Dentro de esta bicapa lipídica se insertan proteínas virales (p. ej., la neuraminidasa y hemaglutinina [HA] del virus de la gripe y la gp41 y gp120 del VIH), que quedan expuestas en la superficie de la partícula viral. Estas proteínas suelen contener una porción externa glucosilada hidrófila y unos dominios internos hidrófobos que abarcan la membrana lipídica y anclan la proteína a la envoltura viral. En algunos casos existe otra proteína viral, a menudo denominada *proteína de matriz*, asociada a la superficie interna (citoplásmica) de la envoltura lipídica, donde puede interaccionar con los dominios citoplásmicos de las glucoproteínas de dicha envoltura. Este tipo de proteínas pueden intervenir a la hora de estabilizar la interacción entre las glucoproteínas virales y la envoltura lipídica, dirigir el genoma viral hacia los lugares de ensamblaje en el interior celular o facilitar que el virus salga de la célula huésped. También pueden influir en determinadas funciones celulares, por ejemplo en la inhibición de la transcripción de la célula huésped[22,23] y soslayar la respuesta antiviral innata de la célula[24].

Interacciones entre virus y célula

Los virus precisan una célula huésped intacta para su replicación y durante un único ciclo de la infección pueden sintetizarse cientos o miles de nuevos virus. Al contrario de lo que ocurre con otros microorganismos, los virus no se reproducen por fisión binaria, sino que la partícula infectiva debe desensamblarse para poder poner en marcha la síntesis de su descendencia.

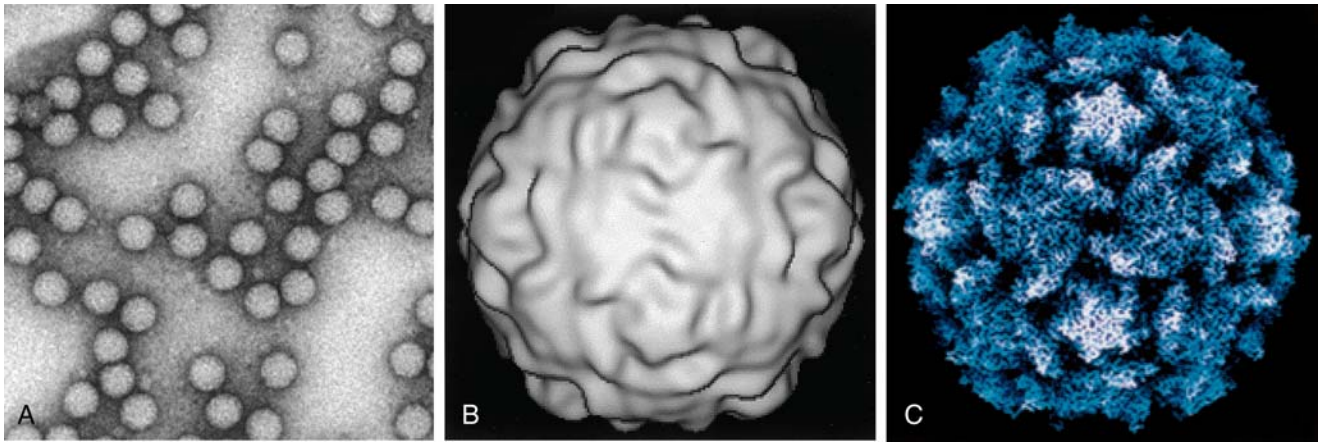


Figura 132-3 Estudios estructurales del virus de la polio. A, Micrografía electrónica de tinción negativa. **B,** Reconstrucción de la imagen tridimensional de microfotografías de criomicroscopia electrónica. **C,** Estructura determinada por cristalografía de rayos X. *(Por cortesía del Dr. James Hogle, Universidad de Harvard.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 132-2 Etapas en la interacción entre el virus y la célula

1	Unión
2	Penetración
3	Desensamblaje
4	Transcripción
5	Traducción
6	Replicación
7	Ensamblaje
8	Salida

UNIÓN A LA CÉLULA

La replicación viral pasa por una serie ordenada de etapas (tabla 132-2), la primera de las cuales consiste en la adhesión de la partícula viral a determinados receptores específicos de la superficie de la célula del huésped. Esta primera interacción entre el virus y la célula está mediada por unas proteínas virales de unión, entre las que se encuentran: componentes individuales de la cápside que destacan sobre la superficie del virión, como ocurre en los adenovirus[25], reovirus[26] y rotavirus[27,28]; glucoproteínas de superficie en el caso de los virus envueltos, como el de la gripe[29,30] (fig. 132-4) o el VIH[31,32]; proteínas de la cápside que forman unas concavidades de unión donde se introduce el receptor celular, simulando una forma de cañón, como en el caso de los poliovirus[33] y rinovirus[34]; y proteínas de la cápside que contienen largos bucles capaces de unirse a los receptores, como en el virus de la fiebre aftosa[35]. Los estudios sobre la unión de distintos grupos de virus, como adenovirus, coronavirus, virus del herpes, lentivirus y reovirus, indican que durante la fase de acoplamiento ocurren múltiples interacciones entre el virus y la célula. Estas observaciones apuntan a la existencia de una secuencia específica de etapas de unión entre el virus y la célula, que optimiza la especificidad y contribuye a una estabilidad significativa de la asociación[36].

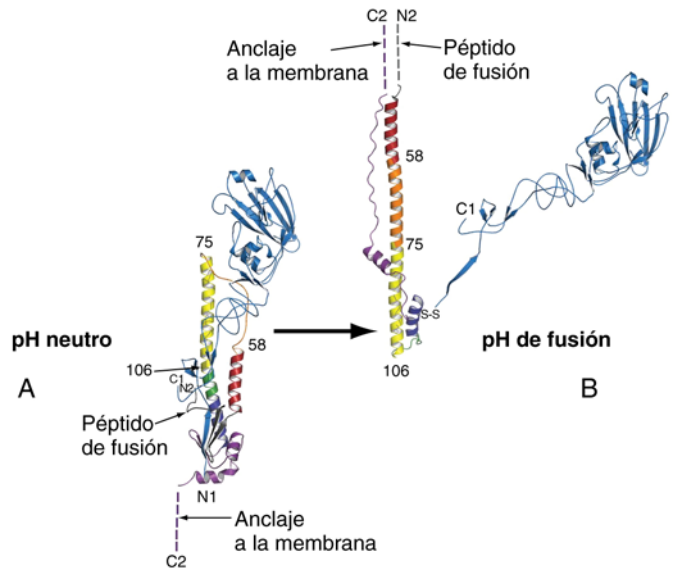


Figura 132-4 Estructura terciaria de la hemaglutinina (HA) del virus de la gripe y su reorganización cuando se expone a un pH bajo. A, Monómero HA. El dominio HA1 se representa en azul y el dominio HA2 en multicolor. La zona de unión al receptor celular se encuentra en la porción distal del dominio HA1. La membrana del virus estaría en la parte inferior de esta figura. **B,** Cambio conformacional en HA inducido por la exposición a un pH bajo. Obsérvese la drástica reorganización estructural en HA2, en donde los residuos de aminoácidos 40-105 se convierten en una hélice alfa continua. Las líneas discontinuas indican las regiones con una estructura sin determinar. Este modelo de HA en su conformación de fusión es una combinación de la estructura del dominio HA1 y de la estructura a bajo pH del dominio HA2. (*Adaptada de Russell RJ, Kerry PS, Stevens DJ y cols. Structure of influenza hemagglutinin in complex with an inhibitor of membrane fusion.* Proc Natl Acad Sci U S A. *2008;105:17736-17741, con autorización.*)

Una de las áreas de investigación con mayor dinamismo dentro de la virología es la identificación de receptores virales en las células huésped. Este interés se debe en parte a la gran relevancia que tiene la fase de adhesión como determinante de la selección de la célula huésped diana para muchos virus. Varios receptores virales ya han sido identificados (tabla 132-3), y los estudios realizados sobre ellos han establecido tres principios destacados. El primero supone que los virus se han adaptado a usar como receptores determinadas moléculas de la superficie celular que se utilizan para facilitar diferentes funciones celulares normales. Estos receptores de los virus pueden ser proteínas altamente especializadas con una distribución tisular limitada, como los receptores del complemento, receptores de factores de crecimiento o de neurotransmisores, o bien componentes más universales de las membranas celulares, como integrinas y otras moléculas de adhesión intercelular, glucosaminoglucanos u oligosacáridos que contienen ácido siálico. El segundo principio establece que muchos virus utilizan más de un receptor para mediar en los diferentes pasos de la unión y la internalización. Así, por ejemplo, los adenovirus se unen al receptor que tienen en común con los virus coxsackie (CAR)[37] y también a las integrinas $\alpha v\beta 3$ o $\alpha v\beta 5$[38]; el virus del herpes simple (VHS) se une al heparansulfato[39-41] y al mediador de entrada del virus del herpes (HVEM/HveA)[42], así como a la nectina 1 (PRR1/HveC)[43] o a la nectina 2 (PRR2/HveB)[44]; y el VIH se une al $CD4$[45,46] y a los receptores de quimiocinas $CXCR4$[47,48] o $CCR5$[49-51]. En tercer lugar, muchas veces el tropismo de cada virus por determinadas células y tejidos del huésped no viene determinado únicamente por el tipo de receptores expresados, de manera que, aunque la unión a los mismos es el primer paso en la interacción entre virus y célula, para que se produzca una infección productiva son necesarios otros acontecimientos posteriores que permitan completar el ciclo de replicación viral.

Varios virus se unen a receptores que se expresan en las zonas de contacto entre células[52]. Las moléculas de adhesión intercelular de tipo A (JAM-A), que sirven de receptores para los reovirus[53] y calicivirus felinos[54], y el receptor de virus coxsackie y adenovirus (CAR)[37] se expresan en las uniones estrechas[55,56] y en las uniones adherentes[57,58]. Las zonas de unión están sometidas a una intensa actividad de reciclaje de la membrana, de internalización por endocitosis y de señalización intracelular[59], hecho que posiblemente aprovechen los virus, seleccionando como receptores a proteínas de estas uniones para usurpar sus funciones fisiológicas y facilitar su entrada a la célula. En este sentido, las interacciones de los virus coxsackie con el factor acelerador de la degradación provocan una cascada de señalización basada en tirosincinasas que media las interacciones posteriores del virus con el CAR en las uniones estrechas[60]. Se ha determinado la estructura de complejos de ácido siálico con proteínas virales, e incluso con toda la partícula viral, en algunos casos, como la HA del virus de la gripe[30,61] (v. fig. 132-4), el poliomavirus[62,63] o el virus de la fiebre aftosa[64]. En todos estos casos, la unión del ácido siálico se produce en un surco poco profundo situado en la superficie de la proteína viral. Sin embargo, los sitios de unión presentan diferentes estructuras. También se han determinado las estructuras de los complejos entre las proteínas o partículas virales y los receptores proteicos de la superficie celular. Algunos ejemplos son la protuberancia de las espículas del adenovirus y el CAR[65], la proteína gp42 del virus de Epstein-Barr (VEB) y el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de tipo II[66], la glucoproteína D de VHS y HVEM/HveA[67], la proteína gp120 del VIH y $CD4$[32], la proteína $\sigma 1$ de reovirus y JAM-A[68], y el virión de rinovirus e ICAM-1[69]. En varios de estos casos las proteínas de unión virales se acoplan de una manera precisa a los mismos dominios usados por sus receptores para unirse a sus ligandos naturales.

PENETRACIÓN Y DESENSAMBLAJE

Tras producirse la unión, el virus debe penetrar a través de la membrana celular y la cápside ha de seguir una serie de pasos para su desensamblaje (pérdida de la envoltura) que preparan al virus para la siguiente etapa de su replicación. Los virus envueltos, como los paramixovirus y los retrovirus, penetran en las células mediante la

TABLA 132-3 Receptores y mediadores de entrada seleccionados usados por algunos virus humanos

Virus	*Receptor*
Adenovirus	Receptor de coxsackievirus y adenovirus (CAR)[37,237]
	CD46[238,239]
	Integrinas αvβ3, αvβ5[38]
	Oligosacáridos que contienen ácido siálico[240]
Coronavirus	Oligosacáridos que contienen ácido siálico 9-O-acetilado (HCoV-OC43)[241]
	Aminopeptidasa N (HCoV-229E)[242,243]
	Enzima convertidora de angiotensina 2 (SARS-CoV)[244]
Coxsackievirus	Integrina αvβ3[245]
	Factor acelerador de degradación (CD55)[246,247]
	Receptor de coxsackievirus y adenovirus (CAR)[37]
	Molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1)[248]
	GRP78/BiP[249]
	Heparansulfato[250]
Citomegalovirus	Heparansulfato[251,252]
	Integrinas α2β1, α6β1, αvβ3[253]
	Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas α[254]
Hantavirus	Integrinas β3[260]
Henipavirus	Efrina-B2[261,262]
Metaneumovirus humano	Integrina αvβ1[269]
Parvovirus	Antígeno P del eritrocito (globósido)[277]
Poliomavirus JC	Receptor de serotonina 5HT2A[278]
Poliovirus	Receptor del virus de la polio (PVR, CD155)[163]
Reovirus	Oligosacáridos que contienen ácido siálico[281,282]
	Molécula de unión intracelular estrecha A (JAM-A)[53]
	Integrinas β1[283]
Rinovirus	Molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1)[284-286]
	Receptor de lipoproteínas de baja densidad[287]
Rotavirus	Oligosacáridos que contienen ácido siálico[288,289]
	Integrinas α2β1, α4β1, αvβ3, αxβ2[290,291]
Virus ECHO	Integrina α2β1[255]
	Factor acelerador de la degradación del complemento (CD55)[256,257]
Virus de Epstein-Barr	Receptor 2 del complemento (CD21)[258,259]
	Proteína MHC de clase II[66]
Virus de la fiebre de Lassa	α-Distroglucano[273]
Virus de la gripe	Oligosacáridos que contienen ácido siálico[30,271]
Virus de la hepatitis A	Proteína de tipo mucina TIM-1[263]
Virus de la hepatitis C	CD81[264,265]
	Receptor eliminador B1 (SRB1)[266,267]
	Claudina[268]
Virus de la inmunodeficiencia humana	CD4[45,46]
	Receptor de quimiocinas CXCR4[47,48]
	Receptor de quimiocinas CCR5[49-51]
Virus de la leucemia T humana	Transportador de glucosa GLUT-1[270]
Virus de la rabia	Molécula de adhesión neuronal (CD56)[279]
	Receptor del factor de crecimiento neural (p75NTR)[280]
Virus del herpes del sarcoma de Kaposi	Integrina α3β1[272]
Virus del herpes simple	Heparansulfato[39-41]
	Mediador de entrada del virus herpes (HVEM/HveA)[42]
	Nectina 1 (PRR1/HveC)[43]
	Nectina 2 (PRR2/HveB)[44]
Virus del sarampión	CD46[274,275]
	Molécula de la activación de señalización en linfocitos (SLAM)[276]

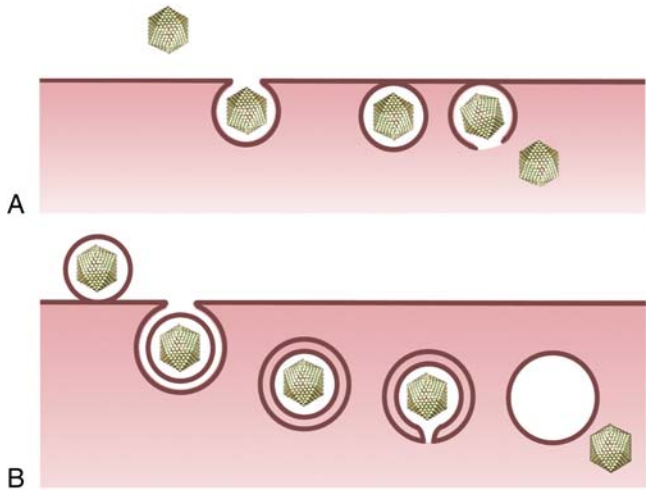


Figura 132-5 Mecanismos de penetración del virus en la célula. A, Penetración viral en la superficie celular. **B,** Entrada del virus por endocitosis mediada por receptor.

fusión de su envoltura con la membrana celular (fig. 132-5). La unión de estos virus a la superficie celular induce cambios en las proteínas de su envoltura, necesarios para esta fusión. Por ejemplo, la unión de la glucoproteína gp120 de la envoltura del VIH sufre unos cambios de conformación al unirse al receptor CD4 y a ciertos receptores de citocinas que provocan la exposición de la proteína transmembrana gp41[70,71]. La fusión de las membranas celular y viral ocurre mediante sucesivas interacciones del péptido de fusión hidrófobo gp41 con la membrana celular[72-75].

Otros virus penetran en las células por endocitosis mediada por receptor (v. fig. 132-5). Tras la unión al receptor, el complejo virus-receptor induce la formación de unas cavidades revestidas de clatrina, que se invaginan desde la membrana celular para formar vesículas recubiertas. Estas vesículas rápidamente pierden su recubrimiento y se fusionan con endosomas tempranos, los cuales dirigen selectivamente a las proteínas internalizadas para que luego sean recicladas hacia la membrana celular o hacia otros compartimentos celulares, como endosomas tardíos o lisosomas[76]. Los virus envueltos como el virus del dengue[77], el de la gripe[78] y el del bosque de Semliki[79] aprovechan el entorno ácido del compartimento endocítico para inducir cambios conformacionales en las glucoproteínas de superficie requeridas para la fusión de membranas. Los estudios de alta resolución sobre la estructura de la hemaglutinina del virus de la gripe en medios con pH ácido han demostrado los drásticos cambios de conformación en las proteínas de unión del virus que son necesarios para la fusión de membranas[78] (v. fig. 132-4).

En algunos virus sin envoltura, como es el caso de los adenovirus[80,81], los parvovirus[82] y los reovirus[83,84], se requiere también un proceso de endocitosis y acidificación para su entrada. En estos casos, el pH ácido puede facilitar el desensamblaje de la cápside viral para permitir la penetración subsiguiente en las membranas endosómicas. Además del pH ácido, las catepsinas (proteasas intracelulares) parecen también ser necesarias para el desensamblaje de varios virus, como el virus Ébola[85], Hendra[86], reovirus[87] y el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)[88].

A diferencia de los virus con envoltura, los virus sin envoltura atraviesan las membranas celulares utilizando mecanismos que no implican la fusión de membranas. Este grupo de virus incluye varios patógenos humanos, siendo los adenovirus, picornavirus y los rotavirus ejemplos destacados. A pesar de las diferencias en la composición del genoma y la cápside, cada uno de estos virus debe penetrar en las membranas celulares para transportar el material genético al interior de la célula. Los reordenamientos de la cápside desencadenados por la unión al receptor[89,90], el pH ácido[80,81], o la proteólisis[91,92] cumplen funciones esenciales en el paso de la membrana de algunos virus sin envoltura. Aunque no se comprenden con precisión los mecanismos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bioquímicos que subyacen a la penetración de la membrana viral, se sabe que se requieren pequeñas proteínas de la cápside de varios virus sin envoltura, como el adenovirus[93], el virus de la polio[94] y el reovirus[95], para atravesar la membrana, tal vez mediante la formación de poros en las membranas de la célula huésped.

REPLICACIÓN GENÓMICA

Una vez que el virus ha penetrado en la célula diana, debe replicar su genoma y las proteínas. Los mecanismos que utilizan para ello los virus que contienen ARN monocatenario dependen de si el genoma puede usarse como ARNm. Los genomas que pueden utilizarse directamente en la traducción, como los de los coronavirus, flavivirus, picornavirus y togavirus, se denominan genomas con *sentido positivo* (+) y se traducen por los ribosomas celulares inmediatamente después de su entrada en el citoplasma. En la mayoría de los virus con estos genomas (+), la traducción produce la síntesis de una gran poliproteína que se divide en otras más pequeñas gracias a la acción de proteasas virales. Una de estas proteínas resultantes es una polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp), que replica el ARN viral. Esta replicación de los virus que contienen ARN de sentido positivo necesita primero la síntesis de un ARN intermediario con sentido negativo (–), que sirva como molde para la producción del ARN genómico con sentido (+).

Los virus que contienen ARN con sentido (−) utilizan una estrategia diferente. El genoma de este tipo de virus, entre los que se encuentran los filovirus, ortomixovirus, paramixovirus y rabdovirus, no puede actuar directamente como ARNm. Por esta razón, la partículas virales deben contener una RdRp generada previamente para transcribir ARNm de sentido (+) usando el ARN genómico de sentido (−) como plantilla. La replicación genómica de los virus con ARN de sentido (−) requiere la síntesis de un ARN intermediario de sentido (+) que actúa como molde para la producción de un ARN genómico de sentido (−). Los mecanismos que determinan si ese ARN (+) intermediario se utiliza para la síntesis del nuevo genoma o para la traducción en proteínas virales no se comprenden aún con precisión.

Los virus de ARN pertenecientes a la familia Reoviridae cuentan con genomas de ARN bicatenario (bc) segmentado. La cubierta proteica más interna de estos virus (denominada *núcleo* o *partícula con cubierta sencilla*) contiene una RdRp que cataliza la síntesis de ARNm de sentido (+) usando como molde la cadena (–) de cada segmento de ARNbc. Después, se añade al ARNm de estos virus una caperuza en el extremo 5′-terminal por diversas enzimas codificadas por el virus, tras lo que se expulsa al citoplasma celular a través de unos canales de la partícula con cubierta sencilla[96]. Estos ARNm de sentido (+) también sirven como molde para la replicación de segmentos genéticos de ARNbc. Por tanto, la replicación del genoma viral es totalmente conservativa: ninguna de las hebras del ARNbc parental está presente en los segmentos genómicos recién formados.

Los retrovirus son virus con ARN que se reproducen usando un intermediario de ADN. Su genoma tiene ARN de sentido (+) y monocatenario, pero que no actúa como ARNm tras la penetración viral. Por el contrario, ese genoma de ARN sirve como molde para la síntesis de una copia de ADN bicatenario denominada *provirus*. La síntesis de este último ocurre gracias a la acción de una ADN-polimerasa dependiente de ARN que codifica el propio virus, denominada también transcriptasa inversa, puesto que revierte la información genética del ARN en ADN. Después, el provirus se transloca hacia el núcleo celular, donde se integra en el ADN del huésped. La expresión de este ADN integrado está regulada principalmente por la maquinaria transcripcional de la propia célula huésped, si bien los retrovirus humanos, como el VIH y el virus de la leucemia T humano (HTLV), codifican determinadas proteínas que potencian la transcripción de los genes virales. La expresión genética de los retrovirus también puede activarse por mediación de las cascadas de segundos mensajeros intracelulares, de manera que ciertos estímulos pueden tener un papel significativo para potenciar aún más la replicación viral[97]. La transcripción del provirus produce ARNm, que codifica las proteínas virales, y ARN de longitud genómica, que posteriormente se empaqueta dentro de los viriones producidos. Este mecanismo de replicación causa una infección persistente del huésped, ya que el genoma viral permanece integrado en el genoma de la célula huésped y se replica con cada división celular.

A excepción de los poxvirus, los virus que contienen genomas de ADN se replican en el núcleo y, en su mayor parte, utilizan las enzimas celulares para la transcripción y replicación de sus genomas. La transcripción de la mayoría de estos virus está estrechamente regulada y da lugar a la síntesis de transcritos de ARNm tempranos y tardíos. Los transcritos tempranos codifican proteínas reguladoras y otras requeridas para la replicación del ADN, mientras que los transcritos tardíos hacen lo propio con proteínas de tipo estructural. Algunos virus con ADN, como los adenovirus y el virus del papiloma humano (VPH), inducen la producción de proteínas por parte de la propia célula huésped, necesarias para la replicación de su genoma, mediante la estimulación de la progresión del ciclo celular. Por ejemplo, la proteína E7 del VPH se une al producto pRB del gen del retinoblastoma y libera el factor de transcripción E2F, que induce el ciclo celular[98,99]. Para evitar la muerte celular programada en respuesta a la progresión anómala del ciclo celular mediada por la proteína E7, el VPH posee otra proteína, la E6, que media la degradación y ubicuitinación de la proteína supresora tumoral p53[100-102]. Algunos virus de ADN, como los virus del herpes, pueden causar infecciones latentes en el huésped. Al contrario que los retrovirus, los virus del herpes no integran su genoma en el del huésped, sino que su ADN permanece como episomas similares a los plásmidos. Los mecanismos que regulan el período de latencia y la subsiguiente reactivación de la replicación no se conocen con detalle. Sin embargo, los microARN codificados por el citomegalovirus (CMV) pueden favorecer la persistencia del virus al dirigirse contra ARNm virales y celulares que controlan la expresión génica y la replicación de los virus y las respuestas inmunitarias innatas frente a la infección viral[103,104].

Un aspecto fascinante de la interacción virus-célula es el establecimiento de microambientes de replicación en las células infectadas. La replicación viral es una interacción sofisticada de transcripción, traducción, amplificación de ácidos nucleicos y ensamblaje de partículas. Además, la infección debe proceder bajo sistemas de vigilancia muy sensibles frente a patógenos, que están entrenados para detectar patrones moleculares asociados a virus (p. ej., dinucleótidos CpG no metilados en los genomas de ADN viral) y los intermediarios de replicación (p. ej., ARNbc generados durante la replicación del ARN del virus) que pueden convertirse en obstáculos infranqueables para la infección[105]. La compartimentación de la maquinaria de replicación viral respecto al medio circundante intracelular satisface un requisito logístico para concentrar las proteínas y ácidos nucleicos virales, a fin de lograr una amplificación del genoma y encapsidación eficientes al mismo tiempo que se blindan los productos virales frente a los sensores celulares que provocan las respuestas inmunitarias antivirales innatas. Por tanto, por regla general, la replicación viral es un proceso localizado, producido en estructuras citoplasmáticas o nucleares morfológicamente delimitadas que reciben varias denominaciones: *inclusiones virales* (o *cuerpos de inclusión*), *virosomas, factorías virales* o *viroplasmas*. Estas entidades constituyen unos nuevos orgánulos, metabólicamente activos y formados por contribuciones tanto del virus como de la célula. Muchas de las características claramente reconocibles del efecto citopático viral observado mediante microscopia óptica, como las inclusiones nucleares densas o las densidades refractivas citoplasmáticas, representan regiones localmente concentradas de ácido nucleico y proteínas virales.

Los complejos replicasa asociados a membranas usurpados por virus ARN de sentido (+) son quizás los ejemplos más evidentes de replicación viral compartimentada. En las células infectadas por estos virus, las membranas intracelulares procedentes del retículo endoplásmico (RE; p. ej., picornavirus[106,107]), compartimentos intermedios RE-Golgi y sistema *trans*-Golgi (p. ej., flavivirus[108]), vesículas endolisosómicas (p. ej., alfavirus[109]) y vacuolas autofágicas (p. ej., poliovirus[110]) se reduplican y reorganizan por las proteínas virales en las plataformas que anclan los complejos de replicación viral consistentes en la RdRp y otras enzimas modificadoras de ARN necesarias para la síntesis de ARN viral. Curiosamente, los virus de ARNbc generan factorías de replicación intracitoplásmica no membranosas, a pesar de que sus ciclos vitales pasan a través de un intermediario de ARN con polaridad (+). Sin embargo, en un interesante paralelismo funcional con virus de ARN de sentido (+), la vía de ensamblaje de rotavirus, un virus de

ARNbc, implica la gemación de partículas inmaduras en el RE, donde adquieren transitoriamente una envoltura lipídica que después se sustituye por la capa proteica más externa[111]. Quizás estén por descubrir funciones adicionales de las membranas celulares en los complejos de replicación virales no asociados a membranas.

La estrecha relación entre la replicación de virus de ARN y las membranas celulares es menos predecible en los virus de ADN. Por ejemplo, a diferencia de la función de apoyo de la autofagia en la replicación de algunos virus de ARN, los autofagosomas (vesículas de doble membrana inducidas por el estrés, que eliminan los materiales nocivos citoplasmáticos hacia los lisosomas para su degradación) defienden contra la infección por VHS-1, el cual codifica una proteína que inhibe la inducción de la autofagia y acentúa la virulencia viral[112,113]. La replicación y los complejos de ensamblaje de muchos virus de ADN, como los adenovirus, virus de herpes, virus del papiloma, poliomavirus y parvovirus, se asocian a los cuerpos nucleares de la leucemia promielocítica (LPM)[114,115], a los que se han atribuido funciones en diversos procesos nucleares que abarcan la regulación génica, la supresión tumoral, la apoptosis y la eliminación de agregados o de proteínas exógenas[116]. Parece que los virus de ADN utilizan los cuerpos LPM de diversas formas, como la consolidación y la eliminación de proteínas virales mal empaquetadas, la retención de factores de respuesta al estrés de células huésped que bloquean la infección, y la segregación de proteínas que interfieren con la reparación del ADN celular de los sitios de replicación viral[117].

Los ciclos vitales de todos los virus que se replican en las células eucarióticas están entrelazados con el citoesqueleto desde un punto de vista físico y funcional. Muchos virus con programas de replicación nuclear, como los adenovirus, el VHS y el virus de la gripe, son transportados a través de poros nucleares por proteínas motoras a lo largo de los microtúbulos hacia el núcleo, lo que culmina en la liberación del genoma viral en el nucleoplasma[118]. La red de microtúbulos también se emplea como vía de salida por varios virus con envoltura (p. ej., el VIH, el VHS y el virus vaccinia) para el transporte de partículas inmaduras a los sitios de la membrana plasmática de gemación de las partículas víricas[119]. Además, los microtúbulos y filamentos de actina pueden servir como puntos de anclaje para los complejos de nucleoproteínas que coordinan la expresión o replicación del genoma con los programas de replicación citoplasmática, ejemplificados por el virus parainfluenza (VPI)[120], los reovirus[121] y el virus vaccinia[122]. Debido a que el citoesqueleto es un orgánulo celular descentralizado que une elementos estructurales de las células con la maquinaria metabólica y de transporte, no es de extrañar que los virus aprovechen este sistema altamente integrador, que proporciona una plataforma estable para la replicación y permite el movimiento dirigido de los viriones o componentes subvirales dentro de las células para facilitar la compartimentación necesaria de ensamblaje y desensamblaje de las partículas virales.

DESTRUCCIÓN CELULAR

La infección viral puede comprometer numerosos procesos celulares, como la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, el mantenimiento de la arquitectura del citoesqueleto o la conservación de la integridad de la membrana celular[123]. Muchos virus también son capaces de inducir el mecanismo de muerte celular programada genéticamente que culmina en la apoptosis de la célula huésped[124,125]. La muerte celular por apoptosis se caracteriza porque la célula se encoge, la membrana forma evaginaciones, la cromatina nuclear se condensa y se activan unas endonucleasas endógenas, lo que causa la escisión del ADN en fragmentos de la longitud de oligonucleosomas[126]. Estos cambios discurren según programas de desarrollo predeterminados o en respuesta a ciertos estímulos ambientales. En algunos casos, la apoptosis puede ser un mecanismo de defensa frente al virus para limitar su replicación mediante la destrucción de las células infectadas o limitando una respuesta inflamatoria demasiado perjudicial inducida por la infección viral[127]. En otros casos, la apoptosis puede deberse a la activación por el virus de ciertos factores celulares necesarios para una replicación viral eficaz[124,125]. Por lo general, los virus de ARN, como el de la gripe o el sarampión, los poliovirus, los reovirus y el virus de Sindbis, inducen la apoptosis de las células huésped, mientras que los virus de ADN, como los adenovirus, CMV, el VEB, el VPH y los poxvirus, codifican proteínas que bloquean la apoptosis. En algunos virus es la duración del ciclo infectivo la que determina si la apoptosis es inducida o inhibida. Los virus capaces de completar su ciclo infectivo antes de inducir la apoptosis pueden no necesitar un mecanismo para inhibir esta respuesta celular a la infección viral. Resulta muy interesante el hecho de que algunos virus que provocan encefalitis puedan inducir la apoptosis de las neuronas infectadas (fig. 132-6)[128-130].

FÁRMACOS ANTIVIRALES

El conocimiento de los mecanismos de replicación viral ha proporcionado información sobre las etapas cruciales del ciclo vital del virus que pueden servir como dianas potenciales para el tratamiento antiviral. Por ejemplo, pueden diseñarse fármacos que interfieran en la unión del virus a las células diana, o que eviten la entrada y el desensamblaje que se producen tras la fase de unión con el receptor. Otras posibles dianas terapéuticas son los distintos pasos implicados en la replicación del genoma viral, de manera que ciertos productos antivirales inhiben la polimerasa viral, como los fármacos activos contra los virus del herpes (p. ej., el aciclovir), el VIH (p. ej., la zidovudina) y el VHB (p. ej., entecavir). Se han desarrollado fármacos que inhiben la proteasa viral y algunos se emplean en la infección por VIH. Estos medicamentos bloquean el procesamiento de las poliproteínas Gag y Gag-Pol, por lo que son potentes inhibidores de la replicación del VIH[131]. Otras

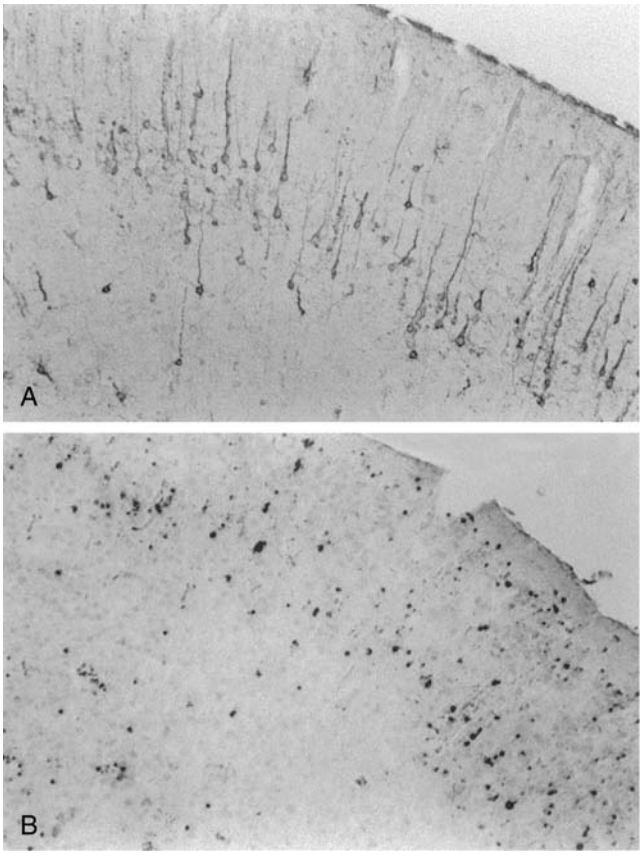


Figura 132-6 Apoptosis inducida por reovirus en el sistema nervioso central del ratón. Células con tinción positiva para (**A**) antígeno de reovirus y (**B**) ADN fragmentado usando la técnica de marcado del extremo libre con desoxi-UTP (TUNEL) en cortes consecutivos de la corteza cerebral obtenidos de un ratón recién nacido 6 días después de la inoculación intracraneal con una cepa de reovirus de tipo 3 Dearing. Las células positivas para el antígeno del reovirus contienen un precipitado oscuro en el citoplasma, que incluye los procesos neuronales. Las células positivas para la técnica TUNEL contienen un precipitado oscuro en el núcleo (aumento original, ×25). (*Adaptada de Oberhaus SM, Smith RL, Clayton GH y cols. Reovirus infection and tissue injury in the mouse central nervous system are associated with apoptosis.* J Virol. *1997;71:2100-2106, con autorización.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

enzimas virales pueden actuar también como dianas para el tratamiento antiviral, como la neuraminidasa del virus de la gripe, necesaria para la liberación de la progenie de las partículas virales desde las células infectadas. El oseltamivir y el zanamivir son potentes inhibidores de la neuraminidasa al unirse al lugar catalítico de la molécula[132], motivo por el que se utilizan en la profilaxis y el tratamiento de la infección por el virus de la gripe[133].

Un mayor conocimiento sobre los mecanismos de replicación viral y de inducción de la muerte celular por parte de los virus está abriendo nuevos caminos hacia un diseño racional de fármacos antivirales novedosos. Una de las estrategias más interesantes en el diseño de nuevos fármacos es la utilización de la cristalografía por rayos X de alta resolución, que permite optimizar las interacciones entre estas moléculas inhibidoras y sus proteínas virales diana. Este nuevo sistema de diseño de fármacos basado en el estudio estructural se ha traducido en la aparición de péptidos sintéticos (p. ej., enfuvirtida) que inhiben la penetración del VIH al bloquear la fusión de membranas mediada por gp41[134]. Otros pasos vulnerables en la replicación del VIH son blanco de nuevos medicamentos que se encuentran en la fase de ensayos clínicos o recientemente aprobados para el tratamiento de pacientes, como los inhibidores de la entrada que interfieren con la unión de gp120 a CCR5[135], los que impiden la integración proviral en el ADN celular mediante la inhibición de la actividad de la integrasa viral[136], así como los inhibidores de la «madurasa» que bloquean los pasos finales del procesamiento proteolítico de la cápside viral necesarios para la infectividad del VIH[137]. Varios inhibidores de la proteasa y la polimerasa del VHC también son objeto de ensayos clínicos[138].

A pesar de los prometedores avances en el diseño racional de medicamentos antivirales, los enfoques terapéuticos actuales para algunas infecciones virales se basan en gran medida en compuestos con mecanismos de acción menos específicos. Uno de estos agentes, el interferón (IFN)-α, inhibe con eficacia un amplio espectro de virus y se segrega por diversos tipos celulares como parte de la respuesta inmunitaria innata. El IFN-α recombinante se usa actualmente para tratar las infecciones por el VHB y el VHC. La ribavirina, un análogo sintético de la guanosina, inhibe la replicación de muchos virus que contienen ARN y ADN a través de mecanismos complejos que implican la inhibición de la síntesis del ARN viral y la alteración de los niveles intracelulares de GTP[139,140]. Este medicamento suele utilizarse junto con IFN-α para tratar la infección por el VHC, y en ocasiones se administra en forma de aerosol para tratar la infección respiratoria baja por el virus respiratorio sincitial (VRS) en pacientes gravemente enfermos e inmunodeprimidos. La terapia de ribavirina reduce la mortalidad asociada a ciertas fiebres hemorrágicas virales, como la causada por el virus de Lassa[141]. Las terapias de espectro más amplio, como el IFN-α y la ribavirina, siguen formando parte de la primera línea de defensa contra los patógenos emergentes y de otros virus sensibles, para los cuales la información estructural y bioquímica es insuficiente a fin de diseñar fármacos específicos y de alta potencia contra el patógeno.

Interacción entre virus y huésped

Una de las dificultades más formidables de la virología es aplicar los conocimientos obtenidos sobre las interacciones entre virus y células en sistemas de cultivo tisular a la comprensión del modo en el que los virus interactúan con los huéspedes vivos para producir enfermedades. Esta interacción entre virus y huésped suele describirse en términos de patogenia y virulencia. La patogenia es el proceso mediante el cual un virus interacciona con su huésped en una serie de etapas definidas para producir enfermedad (tabla 132-4). La virulencia es la capacidad del virus para causar enfermedad en un huésped susceptible y suele medirse en términos de la cantidad de virus necesarios para producir enfermedad o la muerte en el 50% de una cohorte de animales experimentales infectados por el virus. La virulencia depende de factores del virus y del huésped, y debe medirse en condiciones muy controladas (p. ej., cepa del virus, dosis, vía de inoculación, así como especie, edad y estado inmunitario del huésped). En muchos casos se ha podido identificar el papel que desempeñan determinadas proteínas virales y del huésped en etapas concretas de la patogenia viral, así como definir su relevancia en la virulencia del virus.

TABLA 132-4 Etapas de la interacción virus-huésped

1	Penetración en el huésped
2	Replicación primaria
3	Diseminación
4	Tropismo celular y tisular
5	Replicación secundaria
6	Lesión celular o persistencia viral
7	Respuesta inmunitaria del huésped

PENETRACIÓN EN EL HUÉSPED

El primer paso de la interacción entre virus y huésped es la exposición de un huésped susceptible a un virus viable en condiciones que favorezcan la infección (fig. 132-7). Los virus con capacidad infectiva pueden encontrarse en gotículas respiratorias o en aerosoles, en aguas o alimentos contaminados por residuos fecales, o en líquidos o tejidos orgánicos (p. ej., sangre, saliva, orina, semen o un órgano trasplantado) a los que se expone el huésped susceptible. En algunos casos, el virus se

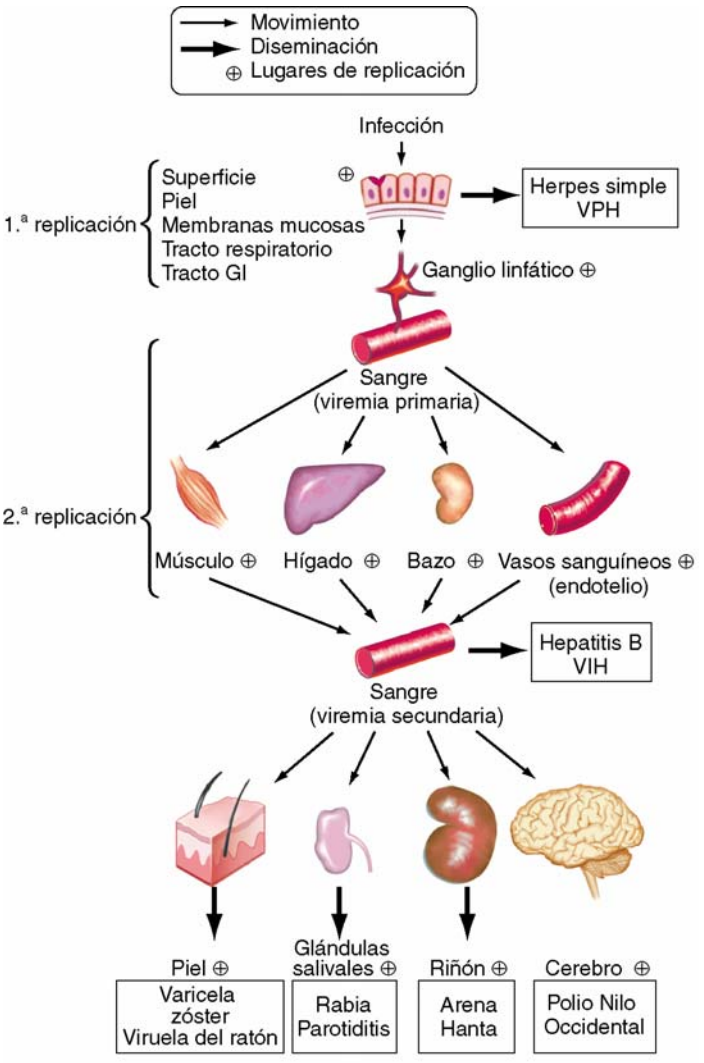


Figura 132-7 Entrada y diseminación de virus en huéspedes humanos. Se muestran algunas etapas principales de la diseminación viral y la invasión de los órganos diana. No se ilustra la diseminación neural. GI, gastrointestinal; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; VPH, virus del papiloma humano. (*Adaptada de Nathanson N, Tyler KL. Entry, dissemination, shedding, and transmission of viruses. En: Nathanson N, eds.* Viral Pathogenesis. *Filadelfia: Lippincott-Raven; 1997:13-33, con autorización.*)

inocula directamente en el huésped por la mordedura de un animal que actúa como vector o por el uso de agujas contaminadas.

La infección también puede transmitirse de la madre al hijo, por un virus que infecte la placenta o el canal del parto o a través de la leche materna. En otros casos, la infección aguda se debe a la reactivación de un virus endógeno latente (p. ej., del VHS, que produce herpes labial), en lugar de ser una exposición nueva a un virus exógeno.

Una de las puertas de entrada más destacada para los virus es la mucosa respiratoria, expuesta a una inoculación directa o a la inhalación. Así, un simple golpe de tos puede generar hasta 10.000 pequeñas partículas en aerosol potencialmente infecciosas, y un estornudo hasta unos 2 millones. La distribución de estas partículas depende de diferentes factores ambientales, entre los que destacan la temperatura, la humedad y las corrientes de aire. Además de estos factores, el tamaño de las partículas también es fundamental a la hora de determinar su distribución. En general, las partículas de menor tamaño permanecen más tiempo en el aire que las más grandes. El tamaño también determina su destino tras la inhalación, de manera que las mayores (>6 μm) suelen quedar atrapadas en los cornetes nasales, mientras que las más pequeñas pueden llegar incluso hasta los espacios alveolares del tracto respiratorio inferior.

La transmisión fecal-oral es otra vía significativa de entrada del virus en el huésped. Los alimentos, el agua o las manos contaminadas por material fecal infectado pueden facilitar la entrada del virus a través de la boca al aparato digestivo, cuyo medio exige que los virus con capacidad infecciosa por esta vía tengan ciertas propiedades físicas, como la capacidad de permanecer estables en medios ácidos y de resistir a las sales biliares. La mayoría de los virus transmitidos por vía fecal-oral carece de envoltura, ya que las condiciones del estómago y el intestino destruyen lípidos que forman parte de la misma. De hecho, muchos de estos virus precisan de la proteólisis de ciertos componentes de su cápside antes de poder infectar eficazmente a las células intestinales. El tratamiento de ratones con inhibidores de las proteasas intestinales puede bloquear la infección por reovirus[142] y rotavirus[143], lo que demuestra la gran relevancia de la proteólisis para el inicio de la infección entérica por estos virus.

Para producir una enfermedad sistémica, un virus debe cruzar la barrera mucosa que separa el compartimento luminal de los tractos respiratorio, gastrointestinal o genitourinario de los tejidos parenquimatosos del huésped. Los estudios realizados en reovirus ilustran una de las estrategias utilizadas por los virus para cruzar las superficies mucosas e invadir al huésped tras la entrada en el tracto gastrointestinal[144,145]. Tras la inoculación oral en ratones, el reovirus se adhiere a la superficie de las células de las microvellosidades intestinales (células M), que recubren los acúmulos de tejido linfoide intestinal (placas de Peyer). Mediante microscopia electrónica se pueden seguir secuencialmente los viriones a medida que se transportan dentro de vesículas desde la superficie luminal hasta la subluminal de las células M. Después, los viriones aparecen en las placas de Peyer y desde allí se distribuyen a los ganglios linfáticos regionales y a órganos linfáticos extraintestinales como el bazo. Una vía de diseminación similar se ha descrito para los poliovirus[146] y el VIH[147] lo que sugiere que las células M representan un sitio de entrada significativo para la invasión viral del huésped después de la entrada en el tracto gastrointestinal.

DISEMINACIÓN

Una vez que el virus ha entrado en el huésped, puede reproducirse localmente o bien diseminarse desde el lugar de entrada hacia otros órganos para producir una enfermedad sistémica (v. fig. 132-7). Algunos ejemplos de infecciones localizadas, en las que la entrada y la replicación del virus se producen en el mismo lugar anatómico, son las infecciones respiratorias causadas por el virus de la gripe, el VRS y los rinovirus, las infecciones entéricas provocadas por astrovirus, calicivirus y rotavirus, así como las infecciones cutáneas producidas por el VPH (verrugas) y el virus paravaccinia. Otros virus se diseminan hacia otros lugares distantes dentro del huésped tras la primera replicación en los sitios de entrada, como los poliovirus, que desde el tracto gastrointestinal viajan hacia el sistema nervioso central (SNC) y producen meningitis, encefalitis o poliomielitis. El virus del sarampión y el de la varicela zóster (VVZ) entran en el huésped por el aparato respiratorio y desde allí se diseminan a los ganglios linfáticos, la piel y las vísceras.

En las células polarizadas, como las epiteliales, la liberación de algunos virus se produce de forma preferente bien por la superficie apical o por la basolateral. En los virus con envoltura, esta liberación polarizada suele depender de la distribución preferente de las glucoproteínas de la envoltura a determinadas áreas de gemación viral, de manera que secuencias específicas de aminoácidos en estas proteínas virales dirigen su transporte hacia determinadas zonas de la superficie celular[148,149]. Dicha liberación polarizada de los virus en las superficies apicales puede facilitar una diseminación local de la infección, mientras que si la liberación ocurre en las superficies basolaterales puede provocar la invasión sistémica, ya que de esta manera el virus tiene acceso a los tejidos linfoide, neural o vascular de la zona subepitelial.

Muchos virus utilizan el torrente sanguíneo como medio de diseminación desde los lugares iniciales de replicación primaria hacia los tejidos diana más distales (v. fig. 132-7). En algunos casos, los virus acceden a dicho torrente directamente, a través de transfusiones o por picaduras de artrópodos, pero por lo general lo hacen tras replicarse en alguna localización primaria, como las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos en el caso de los virus entéricos, las células broncoalveolares en el caso de los virus respiratorios, y el tejido celular subcutáneo y el músculo esquelético en cuanto a los alfavirus y flavivirus. En los reovirus, la infección de células endoteliales causa la diseminación hematógena en el huesped[150].

Los estudios clásicos de Fenner sobre el virus de la viruela del ratón (ectromelia) han sugerido que una viremia inicial de título bajo (viremia primaria) produce una diseminación viral a distintos órganos intermedios, donde un período de mayor replicación provoca una viremia de títulos altos (viremia secundaria), que disemina el virus a los órganos diana definitivos[151] (fig. 132-8). Suele ser difícil diferenciar entre las viremias primaria y secundaria en una infección viral natural. Sin embargo, la replicación de muchos virus en órganos reticuloendoteliales (como el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos o la médula ósea), el músculo, la grasa, e incluso en las células del endotelio vascular, puede desempeñar un papel relevante en el mantenimiento de la viremia.

Los virus que alcanzan el torrente sanguíneo pueden viajar libremente en el plasma (como los enterovirus y los togavirus) o asociados a determinadas células sanguíneas[152], por ejemplo macrófagos (como el CMV, VIH, o el virus del sarampión) o linfocitos (como el CMV, el VEB, el VIH, el HTLV, o el virus del sarampión). Aunque muchos virus pueden aglutinar los eritrocitos in vitro (proceso denominado hemaglutinación), sólo en casos excepcionales (p. ej., el del virus de la fiebre por garrapatas de Colorado) se ha demostrado que los eritrocitos transportan los virus a través del torrente circulatorio.

El mantenimiento de la viremia depende de la interacción entre los factores que estimulan la producción del virus y los que favorecen su eliminación. Se han identificado distintas variables que pueden afectar a la eficacia de la eliminación de virus en el plasma. En general, cuanto mayor es el tamaño de la partícula viral, más eficaz será la eliminación. Asimismo, los virus que producen títulos elevados de anticuerpos neutralizantes se eliminan más eficazmente que los que no provocan una intensa respuesta inmunológica humoral. Por último, la fagocitosis del virus por el sistema reticuloendotelial del huésped también puede contribuir a esta eliminación.

Una de las principales vías de diseminación de los virus desde los lugares de replicación primaria hacia el sistema nervioso central está constituida por los nervios. Muchos virus, como el de la enfermedad de Borna, los coronavirus, el VHS, los poliovirus, el virus de la rabia, el reovirus o el virus de la encefalitis equina venezolana (EEV), pueden presentar esta diseminación neural. Algunos de ellos se acumulan en las uniones neuromusculares tras la replicación primaria en el músculo esquelético[153,154]. El VHS parece penetrar en las células nerviosas a través de receptores localizados principalmente en las terminaciones sinápticas, en lugar de en el cuerpo neuronal[155]. La escisión de las terminaciones nerviosas adecuadas o el uso de inhibidores químicos del transporte axonal puede interrumpir la distribución posterior al SNC tanto del virus de la rabia[153,154] como del VHS[156]. La diseminación

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

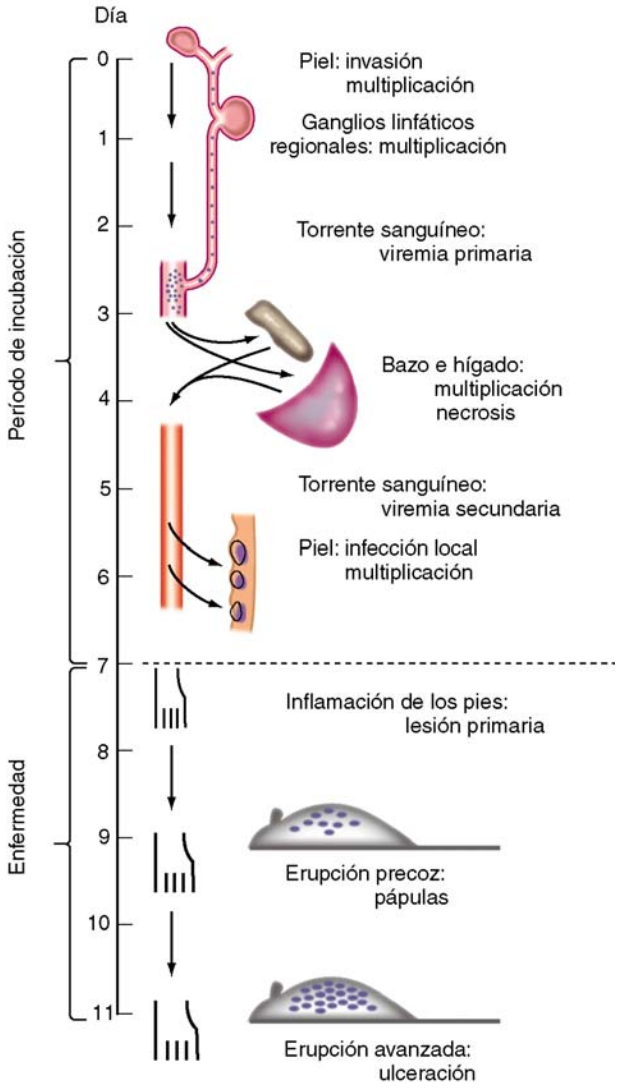


Figura 132-8 Patogenia de la infección por el virus de la viruela del ratón. Se muestra cómo, a través de sucesivas fases de viremia, el virus invade el bazo y el hígado y después la piel. *(De Fenner F. Mousepox [infectious ectromelia of mice]: a review.* J Immunol. *1949;63:341-373, con autorización.)*

neural de algunos de estos virus se produce a través del sistema de transporte axonal rápido asociado a los microtúbulos[157].

Los virus no tienen una única vía de diseminación; por ejemplo, el VVZ penetra en el huésped por vía respiratoria y se distribuye después desde el epitelio respiratorio hacia el sistema reticuloendotelial y la piel por el torrente sanguíneo. La infección de la piel produce el exantema característico de la varicela. A continuación, el virus penetra en las terminaciones distales de las neuronas sensitivas y viaja hasta los ganglios de las raíces dorsales, donde permanece como infección latente. La reactivación del VVZ desencadena el transporte del virus por los nervios sensitivos hasta la piel, donde brotan las típicas lesiones vesiculares del zóster, con su característica distribución en dermatomas.

Los poliovirus también pueden diseminarse por las vías hematógena y neural. Solía considerarse que el poliovirus se distribuía desde el tracto gastrointestinal al SNC por el torrente circulatorio, pero se ha sugerido la posibilidad de que el virus se disemine por los nervios autónomos del intestino hacia el tronco del encéfalo y la médula espinal[158,159]. Esta hipótesis se ve avalada por algunos experimentos que han utilizado ratones transgénicos que expresan el receptor humano del poliovirus[160]. Cuando se inocula dicho virus por vía intramuscular a estos ratones en una extremidad posterior y se secciona el nervio ciático homolateral, el poliovirus no alcanza el SNC[161]. El transporte axonal es la principal vía de diseminación una vez que el poliovirus llega al SNC. Unos mecanismos similares pueden encontrarse en otros enterovirus.

TROPISMO

El *tropismo* es la capacidad de un virus para infectar a un determinado grupo de células del huésped y, para muchos virus, este tropismo viene determinado por la disponibilidad de receptores virales en la superficie de esas células. Este concepto se desarrolló inicialmente gracias a los estudios realizados en poliovirus, donde se apreció que la capacidad de los virus para infectar determinados tejidos iba paralela a su capacidad de unirse in vitro a homogeneizados del tejido susceptible[162]. La relevancia que tiene la expresión de receptores a la hora de determinar el tropismo de los poliovirus se demostró de forma concluyente al comprobarse que células que no permitían la replicación del poliovirus se transformaban en susceptibles mediante la expresión recombinante del receptor del poliovirus[163]. Además de la disponibilidad de estos receptores virales, el tropismo también puede depender de otros pasos posteriores a la unión del virus en la replicación viral, como la regulación de su expresión génica. Por ejemplo, algunos virus tienen elementos genéticos, denominados potenciadores, que estimulan la transcripción de genes virales[164,165]. Algunos potenciadores están activos en casi todos los tipos de células, mientras que otros muestran una especificidad tisular muy marcada. La región promotora-potenciadora del poliomavirus JC es activa en cultivos de células gliales humanas, pero no en los de células epiteliales cervicales HeLa[166]. La expresión con especificidad celular del genoma del virus JC se correlaciona con su capacidad para producir leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes inmunodeprimidos, una enfermedad en la que la infección por virus JC se limita a la oligodendroglía del SNC.

El tropismo viral también puede verse influido en gran medida por determinados pasos de la interacción virus-huésped, como las vías de entrada y de diseminación. Por ejemplo, los virus de la encefalitis como el de la EEV se transmiten al ser humano por la picadura de insectos, tras lo cual sufren una replicación primaria y después se diseminan al SNC por vía hematógena o neural[167]. Después de la inoculación oral, el virus de la EEV es incapaz de realizar la replicación primaria y diseminarse al SNC, lo que muestra que el tropismo puede depender del lugar de entrada en el huésped. El virus de la gripe sólo sale de las células epiteliales respiratorias a través de su superficie apical[168], lo que limita su habilidad para diseminarse al interior del organismo del huésped e infectar células distantes.

Una amplia variedad de factores del huésped pueden influir en el tropismo viral. Entre ellos se encuentran la edad, el estado nutricional, la capacidad de respuesta inmunitaria e incluso la presencia de ciertos polimorfismos genéticos que alteran la susceptibilidad a la infección. La susceptibilidad relacionada con la edad se observa en muchos virus, como reovirus[169,170], VRS[171-173] y rotavirus[174,175]. La mayor sensibilidad de los niños pequeños a estos virus puede deberse en parte a la inmadurez de la respuesta inmunitaria, aunque también podrían existir factores intrínsecos dependientes de la edad que potencien esa susceptibilidad. El estado nutricional es un factor esencial en el tropismo y la virulencia de muchos virus. Por ejemplo, las personas con déficit de vitamina A son más susceptibles a la infección por el virus del sarampión[176,177]. De igual modo, el pronóstico de la mayoría de las infecciones virales está estrechamente relacionado con el grado de competencia inmunológica del huésped.

La base genética de la susceptibilidad del huésped a las infecciones virales es compleja. Varios estudios realizados en cepas endogámicas de ratones indican que la variación genética puede alterar esa susceptibilidad por diversos mecanismos[178], como diferentes respuestas inmunológicas, variabilidad en la capacidad para inducir mediadores antivirales como el interferón, o expresión diferencial de los receptores funcionales del virus. Los polimorfismos de la expresión del receptor de quimiocinas CCR5, que actúa como correceptor del VIH[49-51], se asocian con alteraciones de la susceptibilidad a la infección en el ser humano[179,180].

INFECCIONES PERSISTENTES

Muchos virus pueden producir infecciones persistentes, de las que se conocen dos tipos: crónicas y latentes. Las *infecciones virales crónicas* se caracterizan por la existencia de una liberación continua de virus durante largos períodos de tiempo. Ejemplos de ello son las infecciones congénitas por rubéola o CMV y las infecciones persistentes por VHB y VHC. Las *infecciones virales latentes* se caracterizan por el mantenimiento del genoma viral dentro de las células del huésped sin que exista replicación, como sucede en las infecciones por virus del herpes y retrovirus. La distinción entre estos dos tipos de infecciones persistentes (crónico y latente) no resulta tan clara para algunos virus como el VIH, que puede provocar ambas infecciones en su huésped[181-183]. Los virus capaces de producir infecciones persistentes deben tener un medio para evadir la respuesta inmunitaria del huésped y un mecanismo para atenuar su virulencia. Los lentivirus, como el virus de la anemia equina infecciosa[184] y el VIH[185-187], pueden tener grandes variaciones antigénicas que les permiten escapar de las respuestas de anticuerpos neutralizantes del huésped. Otros virus codifican proteínas que atenúan directamente esta respuesta; por ejemplo la proteína E3/19K del adenovirus y el producto génico US11 del CMV bloquean la expresión en la superficie celular de las proteínas del MHC de clase I, lo que produce una menor presentación de antígenos virales a los linfocitos T citotóxicos[188,189]. Los poxvirus codifican distintas moléculas inmunomoduladoras, como CrmA, que bloquea la apoptosis de las células infectadas mediada por linfocitos T[190]. En algunos casos, como por ejemplo en el SNC, el sistema inmunitario no tiene un acceso fácil a los sitios preferentes de las infecciones virales persistentes[191], lo que favorece el establecimiento de la persistencia de virus.

VIRUS Y CÁNCER

Algunos virus son patógenos porque estimulan la transformación maligna de las células del huésped. Los primeros trabajos en demostrar que las infecciones virales pueden provocar cáncer fueron los realizados por Peyton Rous con un retrovirus aviar[192]. El virus del sarcoma de Rous codifica un oncogén, *v-src,* que es un homólogo del protooncogén celular *c-src*[193,194]. Las células infectadas con el virus de sarcoma Rous se transforman[195-199]. Varios virus se relacionan con enfermedades malignas en el ser humano, como el VEB, asociado a muchas neoplasias, como el linfoma de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin, el linfoma B de células grandes, el leiomiosarcoma y el carcinoma de cavum. El VHB y el VHC se asocian al hepatocarcinoma, el VPH al carcinoma de cérvix y a otras neoplasias anogenitales, y el virus herpes del sarcoma de Kaposi está asociado a dicho sarcoma y al linfoma primario de cavidades en personas infectadas por el VIH.

A menudo, la asociación entre un virus y una neoplasia concreta puede atribuirse a las propiedades transformadoras del propio virus. Por ejemplo, el VEB codifica diversas proteínas asociadas a su estado de latencia que son responsables de la inmortalización de los linfocitos B. Es probable que estas proteínas desempeñen un papel fundamental en la patogenia de las neoplasias asociadas a este virus[200]. De igual modo, el VPH codifica las proteínas E6 y E7 que bloquean la apoptosis[101,102] e inducen la progresión del ciclo celular[98,99], respectivamente. Se ha formulado la hipótesis de que la sobreexpresión de estas proteínas, inducida por la integración aberrante del genoma del VPH en el ADN del huésped, es la responsable de la transformación maligna de las células[201]. La oncogenicidad de los poliomavirus, que son oncogénicos en especies de roedores, está mediada por una familia de proteínas virales denominadas antígenos tumorales (T). De forma similar a las proteínas E6 y E7 del VPH, los antígenos T inducen el ciclo celular y bloquean la consiguiente respuesta apoptótica a la división celular no programada[202]. El genoma del poliomavirus, que es episómico en condiciones normales, se integra en el ADN celular durante la transformación neoplásica de las células no permisivas incapaces de tolerar el programa completo de replicación viral, que culminaría en la muerte celular. El reciente descubrimiento de un nuevo poliomavirus humano integrado por clonación en las células de una forma agresiva de cáncer de piel (carcinoma de células de Merkel[4]), corrobora la sospecha que se tenía desde hace tiempo de que los poliomavirus también pueden desencadenar neoplasias en el ser humano.

En otros casos, los mecanismos que desencadena la infección viral para la transformación neoplásica están menos claros. El VHC es un virus de ARN que no tiene transcriptasa inversa ni medios para integrar su genoma en el del huésped. Sin embargo, su infección crónica tiene una fuerte asociación con el desarrollo de hepatocarcinoma[203]. Es posible que el incremento del recambio celular y los mediadores inflamatorios estimulados por la infección crónica con el VHC aumenten el riesgo de daño genético, lo que culmina en la transformación maligna. Además, algunas proteínas del VHC pueden intervenir también en esta alteración, como la proteína que compone su núcleo, que podría proteger a la célula contra la apoptosis inducida por distintos estímulos, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α)[204].

DETERMINANTES DE LA VIRULENCIA VIRAL

Las proteínas de la superficie viral involucradas en la unión y penetración influyen en la virulencia de varios grupos de virus. Por ejemplo, los polimorfismos de las proteínas de unión del virus de la gripe[205,206], poliomavirus[207], reovirus[208], rotavirus[209] y virus de la EEV[210] están fuertemente asociados a la virulencia y pueden denominarse acertadamente *determinantes de la virulencia*. Las proteínas virales de unión pueden tener esta función al alterar la afinidad de las interacciones virus-receptor o al modular la cinética del desensamblaje viral. Hay que destacar que las secuencias del genoma viral que no codifican proteínas también pueden influir en la virulencia viral. Por ejemplo, las mutaciones que atenúan la virulencia de las cepas de Sabin del poliovirus se localizan en la región 5′ no traducida del genoma del virus[211]. Estas mutaciones atenúan la virulencia del poliovirus al reducir la eficacia de la síntesis proteica viral.

Algunos virus codifican proteínas que potencian la virulencia al modular la respuesta inmunitaria del huésped. En muchos casos, estas proteínas no son indispensables para la replicación viral en cultivos in vitro. De este modo, los determinantes inmunomoduladores de virulencia viral se parecen a los factores clásicos de virulencia bacteriana, como distintos tipos de toxinas secretadas.

RESPUESTAS DEL HUÉSPED A LA INFECCIÓN VIRAL

La respuesta inmunitaria a la infección viral implica interacciones complejas entre leucocitos, células no hematopoyéticas, proteínas de señalización, mediadores proinflamatorios solubles, moléculas presentadoras de antígenos y anticuerpos. Estas células y moléculas colaboran de una manera muy regulada para limitar la replicación y la diseminación viral a través del reconocimiento de patrones moleculares muy conservados, seguidos de las respuestas de inmunidad adaptativa específica para el virus que controlan aún más la infección y establecen una memoria inmunológica selectiva de antígeno. La respuesta antiviral innata es una defensa perimetral, local, transitoria e independiente de antígeno, que se centra estratégicamente en el sitio de la incursión del virus en un órgano o tejido. El sistema inmunitario innato está mediado por familias evolutivamente antiguas de moléculas asociadas a la membrana y al citosol denominadas receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y detecta patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), que son componentes estructurales básicos de los productos microbianos como ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos[212]. Los PAMP virales en forma de ARNmc, ARNbc y ADN evocan la respuesta inmunitaria innata a través de dos grupos de PRR: los receptores transmembrana de tipo Toll (TLR) y los sensores de ácido nucleico citosólico. Estos últimos incluyen el gen inducible por ácido retinoico-I (RIG-I), el gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma (Mda-5) y el activador dependiente de ADN de los factores reguladores de IFN (DAI)[213,214]. La unión de ácidos nucleicos a los PRR activa las vías de señalización que conducen a la producción y liberación extracelular de IFN-α e IFN-β. A través de la unión al receptor de la superficie celular IFN-α/β, estas moléculas estimulan la expresión de cientos de productos génicos que suprimen en conjunto la replicación viral y establecen un estado intracelular antiviral en las células vecinas no infectadas. Entre los productos génicos inducibles por IFN bien descritos se encuentran enzimas latentes como la proteincinasa dependiente de ARNbc (PKR) y la 2′,5′-oligoadenilato sintetasa (OAS), las cuales se activan por ARNbc[215]. La enzima PKR inhibe la iniciación de la síntesis de proteínas mediante la fosforilación del factor de iniciación

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la traducción eIF2α. Los 2′,5′–oligoadenilatos generados por la OAS se unen y activan la endorribonucleasa RNasa L, que degrada el ARNm viral. Además de intervenir en la instauración del estado antiviral intracelular, el IFN-α/β también estimula la destrucción independiente de antígeno de las células infectadas por virus por una población especializada de linfocitos denominados linfocitos citolíticos naturales (NK)[216]. Un dato destacable es que los IFN sirven de conexión entre las respuestas inmunitarias antivirales innata y adaptativa a través de múltiples modos de acción, como la mejora de la presentación del antígeno viral por proteínas MHC de clase I[217], lo que favorece la proliferación de linfocitos T citolíticos (LTC) $CD8^+$ restringidos al MHC de clase I[218] y facilita la maduración funcional de las células dendríticas[219].

La respuesta inmunitaria adaptativa confiere una inmunidad selectiva frente a patógenos sistémica y duradera a través de la expansión y la diferenciación funcional de los linfocitos T y B específicos de los antígenos virales. Al poseer tanto funciones reguladoras como efectoras, los linfocitos T ocupan una posición central en el esquema de la inmunidad adaptativa. El principal tipo celular involucrado en la resolución de la infección viral aguda son los LTC $CD8^+$, que inducen una señalización proapoptótica letal en las células infectadas por el virus a partir del reconocimiento de fragmentos de proteínas virales producidas de forma endógena y presentados en la superficie de la célula por moléculas MHC de clase I. En pocas ocasiones, los linfocitos T $CD4^+$, que reconocen oligopéptidos virales asociados a MHC de clase II procesados a partir de proteínas adquiridas de forma exógena, también exhiben citotoxicidad contra las células que presentan el antígeno viral[220]. La función normal de los linfocitos T $CD4^+$ es orquestar y equilibrar las respuestas celular (LTC) y humoral (linfocitos B) contra la infección. Se han definido cuatro clases principales de subconjuntos de linfocitos $CD4^+$ cooperadores (Th1, Th2, Th17 y Treg o T reguladores) en función de patrones característicos de excreción de citocinas y actividades efectoras[221]. Los linfocitos Th1 y Th2 suelen asociarse al desarrollo de las respuestas celular y humoral contra la infección viral, respectivamente. Más reciente es la descripción de los subconjuntos Th17 y Treg $CD4^+$, que son relevantes para el control de la respuesta inmunitaria y la prevención de la autoinmunidad, pero su papel exacto en la enfermedad viral y la inmunidad antiviral no se conocen con precisión. Para ciertas infecciones virales persistentes, como las causadas por el VIH y el VHS, los linfocitos Treg podrían exacerbar la enfermedad a través de la supresión de los LTC o, paradójicamente, mejorar la enfermedad, al atenuar la lesión celular y tisular causada por la respuesta inmunitaria[222].

La primacía de la respuesta inmunitaria celular en la lucha contra las infecciones virales se manifiesta por la extrema vulnerabilidad a enfermedades virales crónicas y potencialmente mortales de las personas con disfunción de su inmunidad celular. Las personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) son un ejemplo de las consecuencias catastróficas del colapso de la inmunidad celular; la leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por el poliomavirus JC, junto con las infecciones graves mucocutánea y diseminada por CMV, VHS y VVZ, son complicaciones frecuentes de la desaparición de los linfocitos T $CD4^+$. Del mismo modo, la inmunodeficiencia celular iatrogénica asociada al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o de órganos sólidos, o bien a las pautas de tratamiento antineoplásico, predispone a infecciones graves, potencialmente mortales, por virus herpes y patógenos respiratorios virales como adenovirus, VPI y VRS[223], todas las cuales producen normalmente una enfermedad autolimitada en huéspedes inmunocompetentes. La prevención y el tratamiento de las infecciones respiratorias virales graves constituyen dificultades considerables en las unidades de mielosupresión por la transmisibilidad de los virus respiratorios y la escasez de fármacos eficaces para combatir a estos patógenos ubicuos. Las personas con una alteración intensa de la inmunidad celular también presentan un mayor riesgo de replicación viral exacerbada y de enfermedad sistémica tras la inmunización con vacunas virales vivas atenuadas (p. ej., las vacunas del sarampión, la parotiditis y la rubéola y la del VVZ). Por tanto, las vacunas de virus vivos suelen estar contraindicadas en personas inmunodeprimidas.

A diferencia de los mecanismos de inmunidad celular, las respuestas humorales no suelen ser un factor determinante en la resolución de las primoinfecciones virales. (Una excepción notable es un síndrome de meningitis crónica por enterovirus en el contexto de la agammaglobulinemia[224].) Sin embargo, para la mayor parte de los patógenos virales humanos, la presencia de anticuerpos se asocia con la protección contra la infección inicial en los vacunados o con reinfección en aquellos huéspedes con antecedentes de infección natural[225]. Los estudios longitudinales indican que los títulos protectores de anticuerpos séricos (inducidos por la infección natural o la vacunación) frente a los virus comunes, como el VEB, el sarampión, las parotiditis y la rubéola, son notablemente estables, con semividas calculadas para estos anticuerpos que oscilan desde varias décadas a una inmunidad de por vida[226]. El papel protector de los anticuerpos en la exposición secundaria suele explicarse como la interrupción de la diseminación virémica cuando se produce una fase hematógena, como ocurre con el sarampión, la parotiditis y la rubéola, poliomielitis, VVZ y la mayoría de los arbovirus. Sin embargo, la mayoría de los virus humanos, salvo los agentes transmitidos por insectos, entran en el huésped atravesando una barrera mucosa, realizando con frecuencia la replicación primaria en el epitelio de la mucosa o en tejidos linfoides adyacentes. La IgA neutralizante secretada en la superficie epitelial de la mucosa puede proteger contra la primoinfección en dicho sitio de entrada del virus. Un ejemplo clásico es la inmunidad de la mucosa intestinal inducida por la vacuna Sabin contra el poliovirus administrada por vía oral, que contiene virus vivos atenuados. La IgA secretora frente al poliovirus bloquea la infección en el sitio de replicación primaria y, por tanto, interrumpe la cadena de transmisión viral, aunque los virus mutantes revertientes completamente virulentos surgen con regularidad en los vacunados, que pueden desarrollar la enfermedad y también transmitir las estirpes revertientes a personas no inmunizadas. Varios estudios clínicos y experimentales de la inmunidad frente al VIH han indicado que los anticuerpos neutralizantes residentes probablemente sean componentes esenciales de la resistencia del huésped a la primoinfección por VIH a nivel de las mucosas, y la consecución de una inmunidad potente en la mucosa está surgiendo como un objetivo fundamental para el diseño de vacunas frente al VIH[227]. A pesar de la aparición de anticuerpos neutralizantes en el suero contra el VIH varias semanas después de la infección, la eliminación del virus se ve frustrada por la selección de cepas variantes del virus resistentes a la neutralización a partir de una población de mutantes que se repone continuamente debido a la alta plasticidad en los sitios determinantes de neutralización de las glucoproteínas de la envoltura viral[228].

La protección frente a la infección viral por las inmunoglobulinas séricas a menudo se correlaciona con la neutralización mediada por anticuerpos de la infectividad viral en cultivos celulares. Los anticuerpos interrumpen el ciclo vital del virus en las primeras etapas, lo que puede incluir la formación de agregados de viriones no infectivos mediante puentes cruzados de anticuerpos, el bloqueo estérico de la unión al receptor, o la interferencia con el desensamblaje del virus[229]. Se supone que la neutralización del virus en cultivos celulares por suero humano es un reflejo de la actividad de los anticuerpos en el huésped intacto, pero el mecanismo del bloqueo de la infección y la prevención de enfermedades por los anticuerpos in vivo es difícil de definir con precisión. Por ejemplo, hay funciones de la respuesta antiviral humoral que se producen exclusivamente in vivo, como la fagocitosis del virión mediada por el dominio Fc de las inmunoglobulinas[230,231] o la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). Aunque formalmente es una rama de la inmunidad innata, las respuestas de CCDA requieren efectores de los sistemas innato y adaptativo, como los linfocitos NK y los anticuerpos, respectivamente[232]. La base de la CCDA es el reconocimiento por linfocitos NK (mediado por el receptor FcγRIIIa) de IgG específicas de virus unidas a antígenos expresados en la superficie de células infectadas, lo que lleva a la liberación de perforina y granzimas por los linfocitos NK, que desencadena la apoptosis de las células infectadas. Los neutrófilos, linfocitos y macrófagos también poseen receptores Fc y pueden participar en la CCDA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reed W. Recent researches concerning the etiology, propagation and prevention of Yellow Fever by the United States Army Commission. *J Hyg* 1902;**2**:101-9.
2. Murray K, Selleck P, Hooper P, et al. A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science* 1995;**268**:94-7.
3. Chua KB, Bellini WJ, Rota PA, et al. Nipah virus: A recently emergent deadly paramyxovirus. *Science* 2000;**288**:1432-5.
4. Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;**319**:1096-100.
5. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:12891-6.
6. Delbruck M. The growth of bacteriophage and lysis of the host. *J Gen Physiol* 1940;**23**:643.
7. Luria SE. Bacteriophage: An essay on virus reproduction. *Science* 1950;**111**:507-11.
8. Avery OT, MacLeod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *J Exp Med* 1944;**79**:137-58.
9. Hershey AD, Chase M. Independent functions of viral protein and nucleic acid in the growth of bacteriophage. *J Gen Physiol* 1952;**36**:39-56.
10. Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science* 1949;**109**:85-7.
11. Salk JE. Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis. I. A preliminary report of experiments in progress. *JAMA* 1953;**151**:1081-98.
12. Sabin AB, Boulger LR. History of Sabin attenuated poliovirus oral live vaccine strains. *J Biol Stand* 1973;**1**:115-8.
13. Zhang X, Settembre E, Xu C, et al. Near-atomic resolution using electron cryomicroscopy and single-particle reconstruction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**:1867-72.
14. Chiu CY, Mathias P, Nemerow GR, et al. Structure of adenovirus complexed with its internalization receptor, αvβ5 integrin. *J Virol* 1999;**73**:6759-68.
15. He Y, Bowman VD, Mueller S, et al. Interaction of the poliovirus receptor with poliovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;**97**:79-84.
16. Xiao C, Bator CM, Bowman VD, et al. Interaction of coxsackievirus A21 with its cellular receptor, ICAM-1. *J Virol* 2001;**75**:2444-51.
17. Che Z, Olson NH, Leippe D, et al. Antibody-mediated neutralization of human rhinovirus 14 explored by means of cryoelectron microscopy and X-ray crystallography of virus-Fab complexes. *J Virol* 1998;**72**:4610-22.
18. Nason EL, Wetzel JD, Mukherjee SK, et al. A monoclonal antibody specific for reovirus outer-capsid protein sigma3 inhibits sigma1-mediated hemagglutination by steric hindrance. *J Virol* 2001;**75**:6625-34.
19. Bertolotti-Ciarlet A, White LJ, Chen R, et al. Structural requirements for the assembly of Norwalk virus-like particles. *J Virol* 2002;**76**:4044-55.
20. Biemelt S, Sonnewald U, Galmbacher P, et al. Production of human papillomavirus type 16 virus-like particles in transgenic plants. *J Virol* 2003;**77**:9211-20.
21. Guo P, Lee TJ. Viral nanomotors for packaging of dsDNA and dsRNA. *Mol Microbiol* 2007;**64**:886-903.
22. Ahmed M, Lyles DS. Effect of vesicular stomatitis virus matrix protein on transcription directed by host RNA polymerases I, II, and III. *J Virol* 1998;**72**:8413-9.
23. Ahmed M, McKenzie MO, Puckett S, et al. Ability of the matrix protein of vesicular stomatitis virus to suppress beta interferon gene expression is genetically correlated with the inhibition of host RNA and protein synthesis. *J Virol* 2003;**77**: 4646-57.
24. Stojdl DF, Lichty BD, tenOever BR, et al. VSV strains with defects in their ability to shutdown innate immunity are potent systemic anti-cancer agents. *Cancer Cell* 2003;**4**:263-75.
25. van Raaij MJ, Mitraki A, Lavigne G, et al. A triple β-spiral in the adenovirus fibre shaft reveals a new structural motif for a fibrous protein. *Nature* 1999;**401**:935-8.
26. Chappell JD, Prota A, Dermody TS, et al. Crystal structure of reovirus attachment protein σ1 reveals evolutionary relationship to adenovirus fiber. *EMBO J* 2002;**21**:1-11.
27. Shaw AL, Rothnagel R, Chen D, et al. Three-dimensional visualization of the rotavirus hemagglutinin structure. *Cell* 1993;**74**:693-701.
28. Dormitzer PR, Sun ZY, Wagner G, et al. The rhesus rotavirus VP4 sialic acid binding domain has a galectin fold with a novel carbohydrate binding site. *EMBO J* 2002;**21**:885-97.
29. Wilson IA, Skehel JJ, Wiley DC. Structure of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus at 3-Å resolution. *Nature* 1981;**289**:366-73.
30. Weis W, Brown JH, Cusack S, et al. Structure of the influenza virus haemagglutinin complexed with its receptor, sialic acid. *Nature* 1988;**333**:426-31.
31. Lasky LA, Nakamura G, Smith DH, et al. Delineation of a region of the human immunodeficiency virus type 1 gp120 glycoprotein critical for interaction with the CD4 receptor. *Cell* 1987;**50**:975-85.
32. Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, et al. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing antibody. *Nature* 1998;**393**:648-59.
33. Hogle JM, Chow M, Filman DJ. Three-dimensional structure of poliovirus at 2.9-Å resolution. *Science* 1985;**229**:1358-65.
34. Rossmann MG, Arnold E, Erickson JW, et al. Structure of a human common cold virus and functional relationship to other picornaviruses. *Nature* 1985;**317**:145-53.
35. Acharya R, Fry E, Stuart D, et al. The three-dimensional structure of foot-and-mouth disease virus at 2.9-Å resolution. *Nature* 1989;**327**:709-16.
36. Haywood AM. Virus receptors: Binding, adhesion strengthening, and changes in viral structure. *J Virol* 1994;**68**:1-5.
37. Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, et al. Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science* 1997;**275**:1320-3.
38. Wickham TJ, Mathias P, Cheresh DA, et al. Integrins $\alpha_v\beta_3$ and $\alpha_v\beta_5$ promote adenovirus internalization but not virus attachment. *Cell* 1993;**73**:309-19.
39. WuDunn D, Spear PG. Initial interaction of herpes simplex virus with cells is binding to heparan sulfate. *J Virol* 1989;**63**:52-8.
40. Lycke E, Johansson M, Svennerholm B, et al. Binding of herpes simplex virus to cellular heparan sulphate; An initial step in the adsorption process. *J Gen Virol* 1991;**72**:1131-7.
41. Shieh MT, WuDunn D, Montgomery RI, et al. Cell surface receptors for herpes simplex virus are heparan sulfate proteoglycans. *J Cell Biol* 1992;**116**:1273-81.
42. Montgomery RI, Warner MS, Lum BJ, et al. Herpes simplex virus-1 entry into cells mediated by a novel member of the TNF/NGF receptor family. *Cell* 1996;**87**:427-36.
43. Geraghty RJ, Krummenacher C, Cohen GH, et al. Entry of alphaherpesviruses mediated by poliovirus receptor-related protein 1 and poliovirus receptor. *Science* 1998;**280**:1618-20.
44. Warner MS, Geraghty RJ, Martinez WM, et al. A cell surface protein with herpesvirus entry activity (HveB) confers susceptibility to infection by mutants of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and pseudorabies virus. *Virology* 1998;**246**:179-89.
45. Dalgleish AG, Beverley PCL, Clapham PR, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984;**312**:763-7.
46. Maddon PJ, Dalgleish AG, McDougal JS, et al. The T4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain. *Cell* 1986;**47**:333-48.
47. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, et al. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996;**272**:872-7.
48. Oberlin E, Amara A, Bachelerie F, et al. The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1. *Nature* 1996;**382**:833-5.
49. Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major coreceptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996;**381**:661-6.
50. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996;**381**:667-73.
51. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: A RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996;**272**:1955-8.
52. Spear PG. Viral interactions with receptors in cell junctions and effects on junctional stability. *Dev Cell* 2002;**3**:462-4.
53. Barton ES, Forrest JC, Connolly JL, et al. Junction adhesion molecule is a receptor for reovirus. *Cell* 2001;**104**:441-51.
54. Makino A, Shimojima M, Miyazawa T, et al. Junctional adhesion molecule 1 is a functional receptor for feline calicivirus. *J Virol* 2006;**80**:4482-90.
55. Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneemann M, et al. Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. *J Cell Biol* 1998;**142**: 117-27.
56. Cohen CJ, Shieh JT, Pickles RJ, et al. The coxsackievirus and adenovirus receptor is a transmembrane component of the tight junction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;**98**:15191-6.
57. Takahashi K, Nakanishi H, Miyahara M, et al. Nectin/PRR: An immunoglobulin-like cell adhesion molecule recruited to cadherin-based adherens junctions through interaction with Afadin, a PDZ domain-containing protein. *J Cell Biol* 1999;**145**:539-49.
58. Yoon M, Spear PG. Disruption of adherens junctions liberates nectin-1 to serve as receptor for herpes simplex virus and pseudorabies virus entry. *J Virol* 2002;**76**:7203-8.
59. Zahraoui A, Louvard D, Galli T. Tight junction, a platform for trafficking and signaling protein complexes. *J Cell Biol* 2000;**151**:F31-6.
60. Coyne CB, Bergelson JM. Virus-induced Abl and Fyn kinase signals permit coxsackievirus entry through epithelial tight junctions. *Cell* 2006;**124**:119-31.
61. Eisen MB, Sabesan S, Skehel JJ, et al. Binding of the influenza A virus to cell-surface receptors: Structures of five hemagglutinin-sialyloligosaccharide complexes determined by X-ray crystallography. *Virology* 1997;**232**:19-31.
62. Stehle T, Yan Y, Benjamin TL, et al. Structure of murine polyomavirus complexed with an oligosaccharide receptor fragment. *Nature* 1994;**369**:160-3.
63. Stehle T, Harrison SC. High-resolution structure of a polyomavirus VP1-oligosaccharide complex: Implications for assembly and receptor binding. *EMBO J* 1997;**16**:5139-48.
64. Fry EE, Lea SM, Jackson T, et al. The structure and function of a foot-and-mouth disease virus-oligosaccharide receptor complex. *EMBO J* 1999;**18**:543-54.
65. Bewley MC, Springer K, Zhang YB, et al. Structural analysis of the mechanism of adenovirus binding to its human cellular receptor, CAR. *Science* 1999;**286**:1579-83.
66. Mullen MM, Haan KM, Longnecker R, et al. Structure of the Epstein-Barr virus gp42 protein bound to the MHC class II receptor HLA-DR1. *Mol Cell* 2002;**9**:375-85.
67. Carfi A, Willis SH, Whitbeck JC, et al. Herpes simplex virus glycoprotein D bound to the human receptor HveA. *Mol Cell* 2001;**8**:169-79.
68. Kirchner E, Guglielmi KM, Strauss HM, et al. Structure of reovirus σ1 in complex with its receptor junctional adhesion molecule-A. *PLoS Pathog* 2008;**4**:e1000235.
69. Kolatkar PR, Bella J, Olson NH, et al. Structural studies of two rhinovirus serotypes complexed with fragments of their cellular receptor. *EMBO J* 1999;**18**:6249-59.
70. Doranz BJ, Berson JF, Rucker J, et al. Chemokine receptors as fusion cofactors for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *Immunol Res* 1997;**16**:15-28.
71. Moore JP, Trkola A, Dragic T. Co-receptors for HIV-1 entry. *Curr Opin Immunol* 1997;**9**:551-62.
72. Kowalski M, Potz J, Basiripour L, et al. Functional regions of the envelope glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1. *Science* 1988;**237**:1351-5.
73. Sattentau QJ. CD4 activation of HIV fusion. *Int J Cell Clon* 1992;**10**:323-32.
74. Weissenhorn W, Dessen A, Harrison SC, et al. Atomic structure of the ectodomain from HIV-1 gp41. *Nature* 1997;**387**:426-30.
75. Dutch RE, Jardetzky TS, Lamb RA. Virus membrane fusion proteins: Biological machines that undergo a metamorphosis. *Biosci Rep* 2000;**20**:597-612.
76. Trowbridge IS, Collawn JE, Hopkins CR. Signal-dependent membrane protein trafficking in the endocytic pathway. *Annu Rev Cell Biol* 1993;**9**:129-61.
77. Modis Y, Ogata S, Clements D, et al. Structure of the dengue virus envelope protein after membrane fusion. *Nature* 2004;**427**:313-9.
78. Bullough PA, Hughson FM, Skehel JJ, et al. Structure of influenza haemagglutinin at the pH of membrane fusion. *Nature* 1994;**371**:37-43.
79. Gibbons DL, Vaney MC, Roussel A, et al. Conformational change and protein-protein interactions of the fusion protein of Semliki Forest virus. *Nature* 2004;**427**:320-5.
80. Varga MJ, Weibull C, Everitt E. Infectious entry pathway of adenovirus type 2. *J Virol* 1991;**65**:6061-70.
81. Greber UF, Willetts M, Webster P, et al. Stepwise dismantling of adenovirus 2 during entry into cells. *Cell* 1993;**75**:477-86.
82. Basak S, Turner H. Infectious entry pathway for canine parvovirus. *Virology* 1992;**186**:368-76.
83. Maratos-Flier E, Goodman MJ, Murray AH, et al. Ammonium inhibits processing and cytotoxicity of reovirus, a nonenveloped virus. *J Clin Invest* 1986;**78**:1003-7.
84. Sturzenbecker LJ, Nibert ML, Furlong DB, et al. Intracellular digestion of reovirus particles requires a low pH and is an essential step in the viral infectious cycle. *J Virol* 1987;**61**:2351-61.
85. Chandran K, Sullivan NJ, Felbor U, et al. Endosomal proteolysis of the Ebola virus glycoprotein is necessary for infection. *Science* 2005;**308**:1643-5.
86. Pager CT, Dutch RE. Cathepsin L is involved in proteolytic processing of the Hendra virus fusion protein. *J Virol* 2005;**79**:12714-20.
87. Ebert DH, Deussing J, Peters C, et al. Cathepsin L and cathepsin B mediate reovirus disassembly in murine fibroblast cells. *J Biol Chem* 2002;**277**:24609-17.
88. Huang I-C, Bosch BJ, Li F, et al. SARS coronavirus, but not human coronavirus NL63, utilizes cathepsin L to infect ACE2-expressing cells. *J Biol Chem* 2006;**281**:3198-203.
89. Fricks CE, Hogle JM. Cell-induced conformational change in poliovirus: Externalization of the amino terminus of VP1 is responsible for liposome binding. *J Virol* 1990;**64**:1934-45.
90. Greve JM, Forte CP, Marlor CW, et al. Mechanisms of receptor-mediated rhinovirus neutralization defined by two soluble forms of ICAM-1. *J Virol* 1991;**65**:6015-23.
91. Odegard AL, Chandran K, Zhang X, et al. Putative autocleavage of outer capsid protein μ1, allowing release of myristoylated peptide μ1N during particle uncoating, is critical for cell entry by reovirus. *J Virol* 2004;**78**:8732-45.
92. Dormitzer PR, Nason EB, Prasad BV, et al. Structural rearrangements in the membrane penetration protein of a non-enveloped virus. *Nature* 2004;**430**:1053-8.
93. Wiethoff CM, Wodrich H, Gerace L, et al. Adenovirus protein VI mediates membrane disruption following capsid disassembly. *J Virol* 2005;**79**:1992-2000.
94. Danthi P, Tosteson M, Li QH, et al. Genome delivery and ion channel properties are altered in VP4 mutants of poliovirus. *J Virol* 2003;**77**:5266-74.
95. Agosto MA, Ivanovic T, Nibert ML. Mammalian reovirus, a nonfusogenic nonenveloped virus, forms size-selective pores in a model membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**: 16496-501.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

96. Lawton JA, Estes MK, Prasad BVV. Three-dimensional visualization of mRNA release from actively transcribing rotavirus particles. *Nature Struct Biol* 1997;**4**:118-21.
97. Nabel GJ. The role of cellular transcription factors in the regulation of human immunodeficiency virus gene expression. In: Cullen BR, editor. *Human Retroviruses.* Oxford: IRL Press; 1993: 49-73.
98. Dyson N, Howley PM, Munger K, et al. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989;**243**:934-7.
99. Dyson N, Guida P, Munger K, et al. Homologous sequences in adenovirus E1A and human papillomavirus E7 proteins mediate interaction with the same set of cellular proteins. *J Virol* 1992;**66**:6893-902.
100. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, et al. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990;**63**:1129-36.
101. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990;**248**:76-9.
102. Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD, et al. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell* 1993;**75**:495-505.
103. Grey F, Meyers H, White EA, et al. A human cytomegalovirus-encoded microRNA regulates expression of multiple viral genes involved in replication. *PLoS Pathog* 2007;**3**:e163.
104. Stern-Ginossar N, Elefant N, Zimmermann A, et al. Host immune system gene targeting by a viral miRNA. *Science* 2007;**317**:376-81.
105. Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: An interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol* 2008;**89**:1-47.
106. Bienz K, Egger D, Pasamontes L. Association of polioviral proteins of the P2 genomic region with the viral replication complex and virus-induced membrane synthesis as visualized by electron microscopic immunocytochemistry and autoradiography. *Virology* 1987;**160**:220-6.
107. Schlegel A, Giddings TH Jr, Ladinsky MS, et al. Cellular origin and ultrastructure of membranes induced during poliovirus infection. *J Virol* 1996;**70**:6576-88.
108. Mackenzie J. Wrapping things up about virus RNA replication. *Traffic* 2005;**6**:967-77.
109. Froshauer S, Kartenbeck J, Helenius A. Alphavirus RNA replicase is located on the cytoplasmic surface of endosomes and lysosomes. *J Cell Biol* 1988;**107**:2075-86.
110. Jackson WT, Giddings TH Jr, Taylor MP, et al. Subversion of cellular autophagosomal machinery by RNA viruses. *PLoS Biol* 2005;**3**:e156.
111. Estes MK, Kapikian AZ. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 1917-74.
112. Talloczy Z, Virgin HWt, Levine B. PKR-dependent autophagic degradation of herpes simplex virus type 1. *Autophagy* 2006; **2**:24-9.
113. Orvedahl A, Alexander D, Talloczy Z, et al. HSV-1 ICP34.5 confers neurovirulence by targeting the Beclin 1 autophagy protein. *Cell Host Microbe* 2007;**1**:23-35.
114. Everett RD. Interactions between DNA viruses, ND10 and the DNA damage response. *Cell Microbiol* 2006;**8**:365-74.
115. Netherton C, Moffat K, Brooks E, et al. A guide to viral inclusions, membrane rearrangements, factories, and viroplasm produced during virus replication. *Adv Virus Res* 2007;**70**: 101-82.
116. Bernardi R, Pandolfi PP. Structure, dynamics and functions of promyelocytic leukaemia nuclear bodies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;**8**:1006-16.
117. Wileman T. Aggresomes and pericentriolar sites of virus assembly: Cellular defense or viral design? *Annu Rev Microbiol* 2007;**61**:149-67.
118. Radtke K, Dohner K, Sodeik B. Viral interactions with the cytoskeleton: A hitchhiker's guide to the cell. *Cell Microbiol* 2006;**8**:387-400.
119. Dohner K, Nagel CH, Sodeik B. Viral stop-and-go along microtubules: Taking a ride with dynein and kinesins. *Trends Microbiol* 2005;**13**:320-7.
120. Gupta S, De BP, Drazba JA, et al. Involvement of actin microfilaments in the replication of human parainfluenza virus type 3. *J Virol* 1998;**72**:2655-62.
121. Parker JS, Broering TJ, Kim J, et al. Reovirus core protein μ2 determines the filamentous morphology of viral inclusion bodies by interacting with and stabilizing microtubules. *J Virol* 2002;**76**:4483-96.
122. Mallardo M, Schleich S, Krijnse Locker J. Microtubule-dependent organization of vaccinia virus core–derived early mRNAs into distinct cytoplasmic structures. *Mol Biol Cell* 2001;**12**:3875-91.
123. Wagner RR. Cytopathic effects of viruses: A general survey. In: Fraenkel-Conrat H, Wagner RR, editors. *Comprehensive Virology*. New York: Plenum Press; 1984: 1-63.
124. O'Brien V. Viruses and apoptosis. *J Gen Virol* 1998;**79**:1833-45.
125. Roulston A, Marcellus RC, Branton PE. Viruses and apoptosis. *Ann Rev Microbiol* 1999;**53**:577-628.
126. Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: The significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 1980;**68**:251-306.
127. Everett H, McFadden G. Apoptosis: An innate immune response to virus infection. *Trends Microbiol* 1999;**7**:160-5.
128. Lewis J, Wesselingh SL, Griffin DE, et al. Alphavirus-induced apoptosis in mouse brains correlates with neurovirulence. *J Virol* 1996;**70**:1828-35.
129. Jackson AC, Rossiter JP. Apoptosis plays an important role in experimental rabies virus infection. *J Virol* 1997;**71**:5603-7.
130. Oberhaus SM, Smith RL, Clayton GH, et al. Reovirus infection and tissue injury in the mouse central nervous system are associated with apoptosis. *J Virol* 1997;**71**:2100-6.
131. McQuade TK, Tomasselli AG, Liu L, et al. HIV-1 protease inhibitor with antiviral activity arrest HIV-like particle maturation. *Science* 1990;**247**:454-6.
132. Woods JM, Bethell RC, Coates JA, et al. 4-Guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-*N*-acetylneuraminic acid is a highly effective inhibitor both of the sialidase (neuraminidase) and of growth of a wide range of influenza A and B viruses *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;**37**:1473-9.
133. Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. *CMAJ* 2003;**168**:49-56.
134. Kilby JM, Eron JJ. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *N Engl J Med* 2003;**348**:2228-38.
135. MacArthur RD, Novak RM. Reviews of anti-infective agents: Maraviroc: The first of a new class of antiretroviral agents. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:236-41.
136. Pace P, Rowley M. Integrase inhibitors for the treatment of HIV infection. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2008;**11**:471-9.
137. Salzwedel K, Martin DE, Sakalian M. Maturation inhibitors: A new therapeutic class targets the virus structure. *AIDS Rev* 2007;**9**:162-72.
138. Stauber RE, Kessler HH. Drugs in development for hepatitis C. *Drugs* 2008;**68**:1347-59.
139. Crotty S, Maag D, Arnold JJ, et al. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat Med* 2000;**6**:1375-9.
140. Leyssen P, Balzarini J, De Clercq E, et al. The predominant mechanism by which ribavirin exerts its antiviral activity *in vitro* against flaviviruses and paramyxoviruses is mediated by inhibition of IMP dehydrogenase. *J Virol* 2005;**79**:1943-7.
141. McCormick JB, King IJ, Webb PA, et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 1986;**314**:20-6.
142. Bass DM, Bodkin D, Dambrauskas R, et al. Intraluminal proteolytic activation plays an important role in replication of type 1 reovirus in the intestines of neonatal mice. *J Virol* 1990;**64**:1830-3.
143. Vonderfecht SL, Miskuff RL, Wee S, et al. Protease inhibitors suppress the *in vitro* and *in vivo* replication of rotaviruses. *J Clin Invest* 1988;**82**:2011-6.
144. Wolf JL, Rubin DH, Finberg R, et al. Intestinal M cells: A pathway of entry of reovirus into the host. *Science* 1981; **212**:471-2.
145. Wolf JL, Kauffman RS, Finberg R, et al. Determinants of reovirus interaction with the intestinal M cells and absorptive cells of murine intestine. *Gastroenterology* 1983;**85**:291-300.
146. Sicinski P, Rowinski J, Warchol JB, et al. Poliovirus type 1 enters the human host through intestinal M cells. *Gastroenterology* 1990;**98**:56-8.
147. Amerongen HM, Weltzin R, Farnet CM, et al. Transepithelial transport of HIV-1 by intestinal M cells: A mechanism for transmission of AIDS. *J AIDS* 1991;**4**:760-5.
148. Ball JM, Mulligan MJ, Compans RW. Basolateral sorting of the HIV type 2 and SIV enveloope glycoproteins in polarized epithelial cells: Role of the cytoplasmic domain. *AIDS Res Hum Retrovir* 1997;**13**:665-75.
149. Huang XF, Compans RW, Chen S, et al. Polarized apical targeting directed by the signal/anchor region of simian virus 5 hemagglutinin-neuraminidase. *J Biol Chem* 1997;**272**: 27598-604.
150. Antar AAR, Konopka JL, Campbell JA, et al. Junctional adhesion molecule-A is required for hematogenous dissemination of reovirus. *Cell Host Microbe* 2009;**5**:59-71.
151. Fenner F. The pathogenesis of acute exanthems. *Lancet* 1948;**2**:915.
152. Tyler KL, Nathanson N. Pathogenesis of viral infections. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Press*; 2001: 199-243.
153. Tsiang H. Evidence for intraaxonal transport of fixed and street rabies virus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1979;**38**:286-97.
154. Lycke E, Tsiang H. Rabies virus infection of cultured rat sensory neurons. *J Virol* 1987;**61**:2733-41.
155. Ziegler RJ, Herman RE. Peripheral infection in culture of rat sensory neurons by herpes simplex virus. *Infect Immun* 1980;**28**:620-3.
156. Kristensson K, Lycke E, Sjostrand J. Spread of herpes simplex virus in peripheral nerves. *Acta Neuropathology (Berlin)* 1971;**17**:44-53.
157. Smith GA, Gross SP, Enquist LW. Herpesviruses use bidirectional fast-axonal transport to spread in sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;**98**:3466-70.
158. Bodian D. Poliomyelitis: Pathogenesis and histopathology. In: Rivers TM, Horsfall FL, editors. *Viral and Rickettsial Infections of Man,* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 1959: 479-518.
159. Sabin AB. Paralytic poliomyelitis: old dogmas and new perspectives. *Rev Infect Dis* 1981;**3**:543-64.
160. Ren R, Costantini FC, Gorgacz EJ, et al. Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor: A new model for poliomyelitis. *Cell* 1990;**63**:353-62.
161. Ren R, Racaniello VR. Poliovirus spreads from muscle to central nervous system by neural pathways. *J Infect Dis* 1992;**166**:747-52.
162. Holland JJ. Receptor affinities as major determinants of enterovirus tissue tropisms in humans. *Virology* 1961;**15**: 312-26.
163. Mendelsohn CL, Wimmer E, Racaniello VR. Cellular receptor for poliovirus: Molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily. *Cell* 1989;**56**:855-65.
164. McKnight S, Tijan R. Transcriptional selectivity of viral genes in mammalian cells. *Cell* 1986;**46**:795-805.
165. Maniatis T, Goodbourn S, Fischer JA. Regulation of inducible and tissue-specific gene expression. *Science* 1987;**236**:1237-45.
166. Kenney S, Natarajan V, Strike D, et al. JC virus enhancer-promoter active in human brain cells. *Science* 1984;**226**: 1337-1339.
167. Davis NL, Grieder FB, Smith JF, et al. A molecular genetic approach to the study of Venezuelan equine encephalitis virus pathogenesis. *Arch Virol* Supp 1994;**9**:99-109.
168. Tucker SP, Compans RW. Virus infection of polarized epithelial cells. *Adv Virus Res* 1993;**42**:187-247.
169. Tardieu M, Powers ML, Weiner HL. Age-dependent susceptibility to reovirus type 3 encephalitis: Role of viral and host factors. *Ann Neurol* 1983;**13**:602-7.
170. Mann MA, Knipe DM, Fischbach GD, et al. Type 3 reovirus neuroinvasion after intramuscular inoculation: Direct invasion of nerve terminals and age-dependent pathogenesis. *Virology* 2002;**303**:222-31.
171. Hall CB, Hall WJ, Speers DM. Clinical and physiologic manifestations of bronchiolitis and pneumonia: Outcome of respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1979;**133**:798-802.
172. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, et al. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1979;**300**:530-4.
173. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Amer J Dis Child* 1986;**140**:543-6.
174. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, et al. Rotavirus gastroenteritis in the Washington, D.C. area. Incidence of cases resulting in admission to the hospital. *Am J Dis Child* 1980;**134**:777-9.
175. Bishop RF. Natural history of human rotavirus infections. In: Kapikian AZ, editor. *Viral Infections of the Gastrointestinal Tract*. New York: Marcel Dekker; 1994: 131-68.
176. Barclay AJG, Foster A, Sommer A. Vitamin A supplements and mortality related to measles: A randomised clinical trial. *BMJ* 1987;**294**:294-6.
177. Hussey GD, Klein M. Routine high-dose vitamin A therapy for children hospitalized with measles. *J Trop Pediatr* 1993;**39**: 342-5.
178. Rosenstreich DL, Weinblatt AC, O'Brien AD. Genetic control of resistance to infection in mice. *CRC Crit Rev Immunol* 1982;**3**:263-300.
179. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. *Science* 1996;**273**:1856-62.
180. Hoffman TL, MacGregor RR, Burger H, et al. CCR5 genotypes in sexually active couples discordant for human immunodeficiency virus type 1 infection status. *J Infect Dis* 1997;**176**: 1093-6.
181. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;**373**:123-6.
182. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997;**278**:1291-5.
183. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997;**278**:1295-300.
184. Montelaro RC, Parekh B, Orrego A, et al. Antigenic variation during persistent infection by equine infectious anemia virus, a retrovirus. *J Biol Chem* 1984;**259**:10539-44.
185. Robert-Guroff M, Brown M, Gallo RC. HTLV-III-neutralizing antibodies in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Nature* 1985;**316**:72-4.
186. Weiss RA, Clapham PR, Cheingsong-Popou R, et al. Neutralization of human T lymphotropic virus type III by sera of AIDS and AIDS-risk patients. *Nature* 1985;**316**:69-72.
187. Fauci A. Immunopathogenesis of HIV infection. *AIDS* 1993;**6**:655-62.
188. Burgert H, Maryanski J, Kvist S. "E3/19K" protein of adenovirus type 2 inhibits lysis of cytolytic T lymphocytes by blocking cell-surface expression of histocompatibility class I antigens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;**84**:1356-60.
189. Wiertz E, Jones T, Sun L, et al. The human cytomegalovirus US11 gene product dislocates MHC class I heavy chains from the endoplasmic reticulum to the cytosol. *Cell* 1996;**84**:769-79.
190. Tewari M, Telford WG, Miller RA, et al. CrmA, a poxvirus-encoded serpin, inhibits cytotoxic T-lymphocyte-mediated apoptosis. *J Biol Chem* 1995;**270**:22705-8.
191. Stevenson PG, Hawke S, Sloan DJ, et al. The immunogenicity of intracerebral virus infection depends on anatomical site. *J Virol* 1997;**71**:145-51.
192. Rous P. A transmissible avian neoplasm: Sarcoma of the common fowl. *J Exp Med* 1910;**12**:696-705.
193. Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, et al. DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature* 1976;**260**:170-3.
194. Takeya T, Hanafusa H. Nucleotide sequences of *c-src*. *Cell* 1983;**32**:881-90.
195. Manaker RA, Groupe V. Discrete foci of altered chicken embryo cells associated with Rous sarcoma virus in tissue culture. *Virology* 1956;**2**:838-40.

196. Temin HM, Rubin H. Characteristics of an assay for Rous sarcoma virus and Rous sarcoma cells in tissue culture. *Virology* 1958;**6**:669-88.
197. Toyoshima K, Vogt PK. Temperature-sensitive mutants of an avian sarcoma virus. *Virology* 1969;**39**:930-1.
198. Martin GS. Rous sarcoma virus: A function required for the maintenance of the transformed state. *Nature* 1970;**227**:1021-3.
199. Cooper JA, Howell B. The when and how of Src regulation. *Cell* 1993;**73**:1051-4.
200. Dolcetti R, Masucci MG. Epstein-Barr virus: Induction and control of cell transformation. *J Cell Physiol* 2003;**196**:207-18.
201. Wentzensen N, Ridder R, Klaes R, et al. Characterization of viral-cellular fusion transcripts in a large series of HPV16 and 18 positive anogenital lesions. *Oncogene* 2002;**21**:419-26.
202. Sullivan CS, Pipas JM. T antigens of simian virus 40: Molecular chaperones for viral replication and tumorigenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 2002;**66**:179-202.
203. Tsukuma H, Hiyana T, Tanka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;**328**:1797-801.
204. Marusawa H, Hijikata M, Chiba T, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits Fas- and tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis via NF-kappaB activation. *J Virol* 1999; **73**:4713-20.
205. Nestorowicz A, Kawaoka Y, Bean WJ, et al. Molecular analysis of the hemagglutinin genes of Australian H7N7 influenza viruses: Role of passerine birds in maintenance or transmission? *Virology* 1987;**11**:400-18.
206. Horimoto T, Kawaoka Y. Reverse genetics provides direct evidence for a correlation of hemagglutinin cleavability and virulence of an avian influenza A virus. *J Virol* 1994;**68**:3120-8.
207. Chen MH, Benjamin T. Roles of N-glycans with alpha2,6 as well as alpha2,3 linked sialic acid in infection by polyoma virus. *Virology* 1997;**233**:440-2.
208. Bassel-Duby R, Spriggs DR, Tyler KL, et al. Identification of attenuating mutations on the reovirus type 3 S1 double-stranded RNA segment with a rapid sequencing technique. *J Virol* 1986; **60**:64-7.
209. Offit PA, Blavat G, Greenberg HB, et al. Molecular basis of rotavirus virulence: Role of gene segment 4. *J Virol* 1986;**57**:46-9.
210. Grieder FB, Davis NL, Aronson JF, et al. Specific restrictions in the progression of Venezuelan equine encephalitis virus–induced disease resulting from single amino acid changes in the glycoproteins. *Virology* 1995;**206**:994-1006.
211. Brown F, Lewis BP. Poliovirus attenuation: Molecular mechanisms and practical aspects. *Dev Biol Stand* 1993;**78**:1-187.
212. Kumagai Y, Takeuchi O, Akira S. Pathogen recognition by innate receptors. *J Infect Chemother* 2008;**14**:86-92.
213. Takaoka A, Wang Z, Choi MK, et al. DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response. *Nature* 2007;**448**:501-5.
214. Saito T, Gale M Jr. Principles of intracellular viral recognition. *Curr Opin Immunol* 2007;**19**:17-23.
215. Sadler AJ, Williams BR. Interferon-inducible antiviral effectors. *Nat Rev Immunol* 2008;**8**:559-68.
216. Biron CA, Nguyen KB, Pien GC, et al. Natural killer cells in antiviral defense: Function and regulation by innate cytokines. *Annu Rev Immunol* 1999;**17**:189-220.
217. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* 2001;**14**:778-809.
218. Le Bon A, Durand V, Kamphuis E, et al. Direct stimulation of T cells by type I IFN enhances the CD8+ T cell response during cross-priming. *J Immunol* 2006;**176**:4682-9.
219. Le Bon A, Tough DF. Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. *Curr Opin Immunol* 2002; **14**:432-6.
220. van de Berg PJ, van Leeuwen EM, ten Berge IJ, et al. Cytotoxic human CD4(+) T cells. *Curr Opin Immunol* 2008;**20**:339-43.
221. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: Fates, functions, and faults. *Blood* 2008;**112**:1557-69.
222. Rouse BT, Sarangi PP, Suvas S. Regulatory T cells in virus infections. *Immunol Rev* 2006;**212**:272-86.
223. Ison MG, Hayden FG. Viral infections in immunocompromised patients: What's new with respiratory viruses? *Curr Opin Infect Dis* 2002;**15**:355-67.
224. McKinney RE Jr, Katz SL, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:334-56.
225. Slifka MK, Ahmed R. Long-term humoral immunity against viruses: Revisiting the issue of plasma cell longevity. *Trends Microbiol* 1996;**4**:394-400.
226. Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med* 2007;**357**:1903-15.
227. Haynes BF, Shattock RJ. Critical issues in mucosal immunity for HIV-1 vaccine development. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:3-9.
228. McMichael AJ. HIV vaccines. *Annu Rev Immunol* 2006;**24**: 227-255.
229. Parren PW, Burton DR. The antiviral activity of antibodies in vitro and in vivo. *Adv Immunol* 2001;**77**:195-262.
230. Huber SA, Lodge PA. Coxsackievirus B-3 myocarditis in Balb/c mice. Evidence for autoimmunity to myocyte antigens. *Am J Pathol* 1984;**116**:21-9.
231. McCullough KC, De Simone F, Brocchi E, et al. Protective immune response against foot-and-mouth disease. *J Virol* 1992;**66**:1835-40.
232. Trinchieri G. Biology of natural killer cells. *Adv Immunol* 1989;**47**:187-376.
233. Russell RJ, Kerry PS, Stevens DJ, et al. Structure of influenza hemagglutinin in complex with an inhibitor of membrane fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**:17736-41.
234. Nathanson N, Tyler KL. Entry, dissemination, shedding, and transmission of viruses. In: Nathanson N, editor. *Viral Pathogenesis*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 13-33.
235. Fenner F. Mousepox (infectious ectromelia of mice): A review. *J Immunol* 1949;**63**:341-73.
236. Condit RC. Principles of virology. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 25-57.
237. Tomko RP, Xu R, Philipson L. HCAR and MCAR: The human and mouse cellular receptors for subgroup C adenoviruses and group B coxsackieviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;**94**:3352-6.
238. Segerman A, Atkinson JP, Marttila M, et al. Adenovirus type 11 uses CD46 as a cellular receptor. *J Virol* 2003;**77**:9183-91.
239. Gaggar A, Shayakhmetov DM, Lieber A. CD46 is a cellular receptor for group B adenoviruses. *Nat Med* 2003;**9**:1408-12.
240. Arnberg N, Edlund K, Kidd AH, et al. Adenovirus type 37 uses sialic acid as a cellular receptor. *J Virol* 2000;**74**:42-8.
241. Vlasak R, Luytjes W, Spaan W, et al. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;**85**:4526-9.
242. Delmas B, Gelfi J, L'Haridon R, et al. Aminopeptidase N is a major receptor for the entero-pathogenic coronavirus TGEV. *Nature* 1992;**357**:417-20.
243. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature* 1992;**357**:420-2.
244. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;**426**:450-4.
245. Roivainen M, Piirainen L, Hovi T, et al. Entry of coxsackievirus A9 into host cells: Specific interactions with αvβ3 integrin, the vitronectin receptor. *Virology* 1994;**203**:357-65.
246. Bergelson JM, Mohoanty JG, Crowell RL, et al. Coxsackievirus B3 adapted to growth in RD cells binds to decay-accelerating factor (CD55). *J Virol* 1995;**69**:1903-6.
247. Shafren DR, Bates RC, Agrez MV, et al. Coxsackieviruses B1, B3, and B5 use decay accelerating factor as a receptor for cell attachment. *J Virol* 1995;**69**:3873-7.
248. Shafren DR, Dorahy DJ, Ingham RA, et al. Coxsackievirus A21 binds to decay-accelerating factor but requires intercellular adhesion molecule 1 for cell entry. *J Virol* 1997;**71**:4736-43.
249. Triantafilou K, Fradelizi D, Wilson K, et al. GRP78, a coreceptor for coxsackievirus A9, interacts with major histocompatibility complex class I molecules which mediate virus internalization. *J Virol* 2002;**76**:633-43.
250. Zautner AE, Korner U, Henke A, et al. Heparan sulfates and coxsackievirus-adenovirus receptor: Each one mediates coxsackievirus B3 PD infection. *J Virol* 2003;**77**:10071-7.
251. Neyts J, Snoeck R, Schols D, et al. Sulfated polymers inhibit the interaction of human cytomegalovirus with cell surface heparan sulfate. *Virology* 1992;**189**:48-58.
252. Compton T, Nowlin DM, Cooper NR. Initiation of human cytomegalovirus infection requires initial interaction with cell surface heparan sulfate. *Virology* 1993;**193**:834-41.
253. Feire AL, Koss H, Compton T. Cellular integrins function as entry receptors for human cytomegalovirus via a highly conserved disintegrin-like domain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:15470-5.
254. Soroceanu L, Akhavan A, Cobbs CS. Platelet-derived growth factor-α receptor activation is required for human cytomegalovirus infection. *Nature* 2008;**455**:391-5.
255. Bergelson JM, Shepley MP, Chan BM, et al. Identification of the integrin VLA-2 as a receptor for echovirus 1. *Science* 1992;**255**:1718-20.
256. Bergelson JM, Chan M, Solomon KR, et al. Decay-accelerating factor (CD55), a glycosylphosphatidylinositol-anchored complement regulatory protein, is a receptor for several echoviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;**91**:6245-9.
257. Ward T, Pipkin PA, Clarkson NA, et al. Decay-accelerating factor CD55 is identified as the receptor for echovirus 7 using CELICS, a rapid immuno-focal cloning method. *EMBO J* 1994;**13**:5070-4.
258. Fingeroth JD, Weis JJ, Tedder TF, et al. Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes is the C3d receptor CR2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;**81**:4510-4.
259. Frade R, Barel M, Ehlin-Henriksson B, et al. gp140, the C3d receptor of human B lymphocytes, is also the Epstein-Barr virus receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;**82**:1490-3.
260. Gavrilovskaya IN, Shepley M, Shaw R, et al. β3 integrins mediate the cellular entry of hantaviruses that cause respiratory failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**:7074-9.
261. Bonaparte MI, Dimitrov AS, Bossart KN, et al. Ephrin-B2 ligand is a functional receptor for Hendra virus and Nipah virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:10652-7.
262. Negrete OA, Levroney EL, Aguilar HC, et al. EphrinB2 is the entry receptor for Nipah virus, an emergent deadly paramyxovirus. *Nature* 2005;**436**:401-5.
263. Kaplan G, Totsuka A, Thompson P, et al. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *EMBO J* 1996;**15**:4282-96.
264. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;**282**:938-41.
265. Lindenbach BD, Evans MJ, Syder AJ, et al. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science* 2005;**309**:623-6.
266. Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO J* 2002;**21**:5017-25.
267. Bartosch B, Vitelli A, Granier C, et al. Cell entry of hepatitis C virus requires a set of co-receptors that include the CD81 tetraspanin and the SR-B1 scavenger receptor. *J Biol Chem* 2003;**278**:41624-30.
268. Evans MJ, von Hahn T, Tscherne DM, et al. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature* 2007;**446**:801-5.
269. Cseke G, Maginnis MS, Cox RG, et al. Integrin αvβ1 promotes infection by human metapneumovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;**106**:1566-71.
270. Manel N, Kim FJ, Kinet S, et al. The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. *Cell* 2003;**115**:449-59.
271. Higa HH, Rogers GN, Paulson JC. Influenza virus hemagglutinins differentiate between receptor determinants bearing N-acetyl-, N-glycollyl-, and N,O-diacetylneuraminic acid groups. *Virology* 1985;**144**:279-82.
272. Akula SM, Pramod NP, Wang FZ, et al. Integrin α3β1 (CD 49c/29) is a cellular receptor for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) entry into the target cells. *Cell* 2002; **108**:407-19.
273. Cao W, Henry MD, Borrow P, et al. Identification of alpha-dystroglycan as a receptor for lymphocytic choriomeningitis virus and Lassa fever virus. *Science* 1998;**282**:2079-81.
274. Dörig RE, Marcil A, Chopra A, et al. The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain). *Cell* 1993;**75**:295-305.
275. Naniche D, Varior-Krishnan G, Cervoni F, et al. Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J Virol* 1993;**67**:6025-32.
276. Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, et al. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* 2000;**406**:893-7.
277. Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 1993;**262**:114-7.
278. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004;**306**:1380-3.
279. Thoulouze MI, Lafage M, Schachner M, et al. The neural cell adhesion molecule is a receptor for rabies virus. *J Virol* 1998;**72**:7181-90.
280. Tuffereau C, Benejean J, Blondel D, et al. Low-affinity nerve-growth factor receptor (P75NTR) can serve as a receptor for rabies virus. *EMBO J* 1998;**17**:7250-9.
281. Gentsch JR, Pacitti AF. Effect of neuraminidase treatment of cells and effect of soluble glycoproteins on type 3 reovirus attachment to murine L cells. *J Virol* 1985;**56**:356-64.
282. Paul RW, Choi AH, Lee PWK. The α-anomeric form of sialic acid is the minimal receptor determinant recognized by reovirus. *Virology* 1989;**172**:382-5.
283. Maginnis MS, Forrest JC, Kopecky-Bromberg SA, et al. β1 integrin mediates internalization of mammalian reovirus. *J Virol* 2006;**80**:2760-70.
284. Greve JM, Davis G, Meyer AM, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 1989;**56**:839-47.
285. Staunton DE, Merluzzi VJ, Rothlein R, et al. A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinoviruses. *Cell* 1989;**56**:849-53.
286. Tomassini JE, Graham D, DeWitt CM, et al. cDNA cloning reveals that the major group rhinovirus receptor on HeLa cells is intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;**86**:4907-11.
287. Hofer F, Gruenberger M, Kowalski H, et al. Members of the low-density lipoprotein receptor family mediate cell entry of a minor-group common cold virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;**91**:1839-42.
288. Fukudome K, Yoshie O, Konno T. Comparison of human, simian, and bovine rotaviruses for requirement of sialic acid in hemagglutination and cell adsorption. *Virology* 1989;**172**: 196-205.
289. Willoughby RE, Yolken RH, Schnaar RL. Rotaviruses specifically bind to the neutral glycosphingolipid asialo-GM1. *J Virol* 1990;**64**:4830-5.
290. Hewish MJ, Takada Y, Coulson BS. Integrins α2β1 and α4β1 can mediate SA11 rotavirus attachment and entry into cells. *J Virol* 2000;**74**:228-36.
291. Graham KL, Halasz P, Tan Y, et al. Integrin-using rotaviruses bind α2β1 integrin α2 I domain via VP4 DGE sequence and recognize αXβ2 and αVβ3 by using VP7 during cell entry. *J Virol* 2003;**77**:9969-78.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

133

Ortopoxvirus: vaccinia (vacuna antivariólica), viruela, viruela del mono y viruela de la vaca

INGER K. DAMON*

Antecedentes

El género *Orthopoxvirus* pertenece a la familia de los Poxviridae, un grupo de virus grandes y complejos de ADN bicatenario que se replican en el citoplasma de su célula huésped y se definen por sus similitudes genómicas, estructurales y antigénicas[1,2]. Los seres humanos pueden verse infectados por distintos géneros de poxvirus, pero suelen ser sólo huéspedes fortuitos. La mayoría de las infecciones en el ser humano son zoonóticas, y la exposición a determinados animales y la localización geográfica son pistas relevantes para descubrir el agente etiológico. Una excepción es el ortopoxvirus de la viruela, que sí es un patógeno humano selectivo. Esta enfermedad fue declarada erradicada en todo el mundo en 1980 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Otros ortopoxvirus de los que se sabe que infectan al ser humano son el de la viruela vacuna, el virus vaccinia y la viruela del mono. En cuanto a las especies de poxvirus que infectan al ser humano y no pertenecen al género *Orthopoxvirus,* se comentan en el capítulo 134. Recientemente se han publicado revisiones extensas (capítulos de libros y monografías) sobre la virología de los poxvirus[3-5].

Una de las razones fundamentales para que la vacunación confiera protección cruzada entre distintas especies de ortopoxvirus es la capacidad neutralizante que un suero producido contra una de esas especies tiene sobre otras. Ahora se sabe que la vacuna contra la viruela se compone de la especie de ortopoxvirus denominada virus vaccinia. Recientemente se ha suscitado un gran interés por el estudio de los ortopoxvirus y poxvirus, en parte por su posible utilización como agentes de bioterrorismo o armas biológicas (v. cap. 324). Existen nuevos estudios relevantes sobre el virus vaccinia, tanto sobre sus propiedades virales fundamentales como sobre su utilidad como vector (vacuna). La aparición en 2003 de casos humanos de viruela del mono en Estados Unidos, así como la actividad de la enfermedad en África central, las infecciones recurrentes en humanos por virus vaccinia en Brasil y el subcontinente indio, y las infecciones por viruela de las vacas en Eurasia han estimulado también la necesidad de mejorar el conocimiento que existe sobre estos virus. Los ortopoxvirus, el virus de viruela de los monos, el virus de viruela del dromedario y el virus de la viruela se consideran agentes especiales por el Department of Health and Human Services o el Department of Agriculture estadounidenses; estas consideraciones imponen restricciones adicionales sobre el uso en laboratorios de investigación y en la notificación del hallazgo de estos agentes en muestras clínicas[6].

Morfología y estructura química

Los poxvirus descritos en estos capítulos pertenecen a la familia Poxviridae, subfamilia Chordopoxviridae[1]. Existen ocho géneros dentro de los poxvirus de vertebrados: *Orthopoxvirus, Parapoxvirus, Avipoxvirus, Capripoxvirus, Leporipoxvirus, Suipoxvirus, Molluscipoxvirus* y *Yatapoxvirus*. Se sabe que sólo pueden afectar al ser humano las especies de *Orthopoxvirus, Parapoxvirus, Molluscipoxvirus* y *Yatapoxvirus*. Los tres últimos se describen en el capítulo 134. Los viriones de los ortopoxvirus son grandes y con forma de ladrillo (como los de los yatapoxvirus y molluscipoxvirus). Los viriones de los poxvirus tienen unas dimensiones de 220-450 nm × 140-260 nm × 140-260 nm[7,8]. El aspecto que ofrecen mediante microscopia electrónica varía en parte según la preparación de la muestra[3]. Mediante criomicroscopia electrónica de muestras vitrificadas sin tinción ni fijación, el virus vaccinia y otros ortopoxvirus parecen rectángulos de bordes lisos y redondeados, con un núcleo uniforme rodeado de una membrana de 30 nm. Sin embargo, en cortes finos convencionales el núcleo adquiere una forma parecida a una mancuerna y está rodeado por una compleja serie de membranas. Con tinción negativa, la mayoría de los viriones tienen en su superficie unos túbulos cortos de unos 10 nm de diámetro, denominados formas M (por su aspecto de fruto de la morera), mientras que una minoría de ellos, ligeramente más grandes y electrodensos, parecen tener una gruesa membrana o cápsula, de 20-25 nm (forma C) (fig. 133-1). Las partículas de poxvirus contienen alrededor de la mitad de las 200 posibles proteínas codificadas por el genoma del virus; los viriones constan de proteínas estructurales y enzimas, incluido un sistema casi completo de ARN-polimerasa para la transcripción primaria de los genes virales[3]. El genoma, que está dentro de un complejo de nucleoproteínas (nucleosoma), en el interior del núcleo, consiste en una única molécula lineal de ADN bicatenario, con alrededor de 130-375 kilopares de bases, según la cepa, con sus extremos sellados covalentemente. Los extremos son telómeros semejantes a horquillas. La secuencia completa del ADN genómico se ha descrito para distintas especies de ortopoxvirus de las que se detallan en este capítulo; los datos de GenBank están disponibles en una página específica de Internet (www.poxvirus.org).

Durante la replicación del virus[3,9,10], la morfogénesis del virión comienza en el citoplasma. Las imágenes de microscopia electrónica en cortes finos de células en las primeras etapas de la infección muestran unas estructuras membranosas con forma de semiluna que progresan a una forma circular, denominadas viriones inmaduros, los cuales contienen un complejo denso de nucleoproteína. La transcripción primaria precede a la producción de estas semilunas (con forma de taza en tres dimensiones) y de los viriones inmaduros. Posteriormente, la membrana de superficie del virión, con su doble capa, comienza a diferenciarse, de manera que una de las capas se convierte en la membrana externa y la otra en la nuclear, dando lugar a un virión maduro (VM) intracelular. Una pequeña proporción de VM continúa su procesamiento y adquiere una envoltura bicapa procedente de la membrana de un compartimento intermedio del aparato de Golgi, que contiene proteínas virales específicas. El VM con envoltura intracelular (VEI) se desplaza a continuación hacia la superficie celular a través de los microtúbulos, donde la actina se polimeriza por detrás del VEI. A continuación, el VEI sale de la célula a través de unas microvellosidades características, fusionando su capa más externa de lipoproteínas con la membrana plasmática y liberando así el VM en el interior de la capa interna de lipoproteínas. La partícula expulsada se denomina virión envuelto extracelular (VEE); los viriones envueltos (VE) que quedan unidos a la superficie externa de la célula se denominan VE asociados a la célula (VEC). Los VM y VE son partículas infecciosas maduras, cada una con distintas propiedades antigénicas de superficie. Se cree que las formas envueltas y no envueltas tienen distintos sitios de anclaje en la célula[3], pero el resultado común es la fusión de la membrana del VM con la membrana plasmática, seguida de la entrada y decapsidación de la partícula, la liberación del contenido viral en la célula y el inicio de la transcripción controlada por el virus de las proteínas tempranas, intermedias y tardías[3]. Los procesos de fusión y entrada se han revisado recientemente[5,11]. La secreción o la expresión de proteínas virales modula la respuesta inmunitaria del huésped o la señalización intracelular para permitir el posterior ensamblaje, la morfogénesis, la liberación y la infectividad de la progenie de viriones.

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

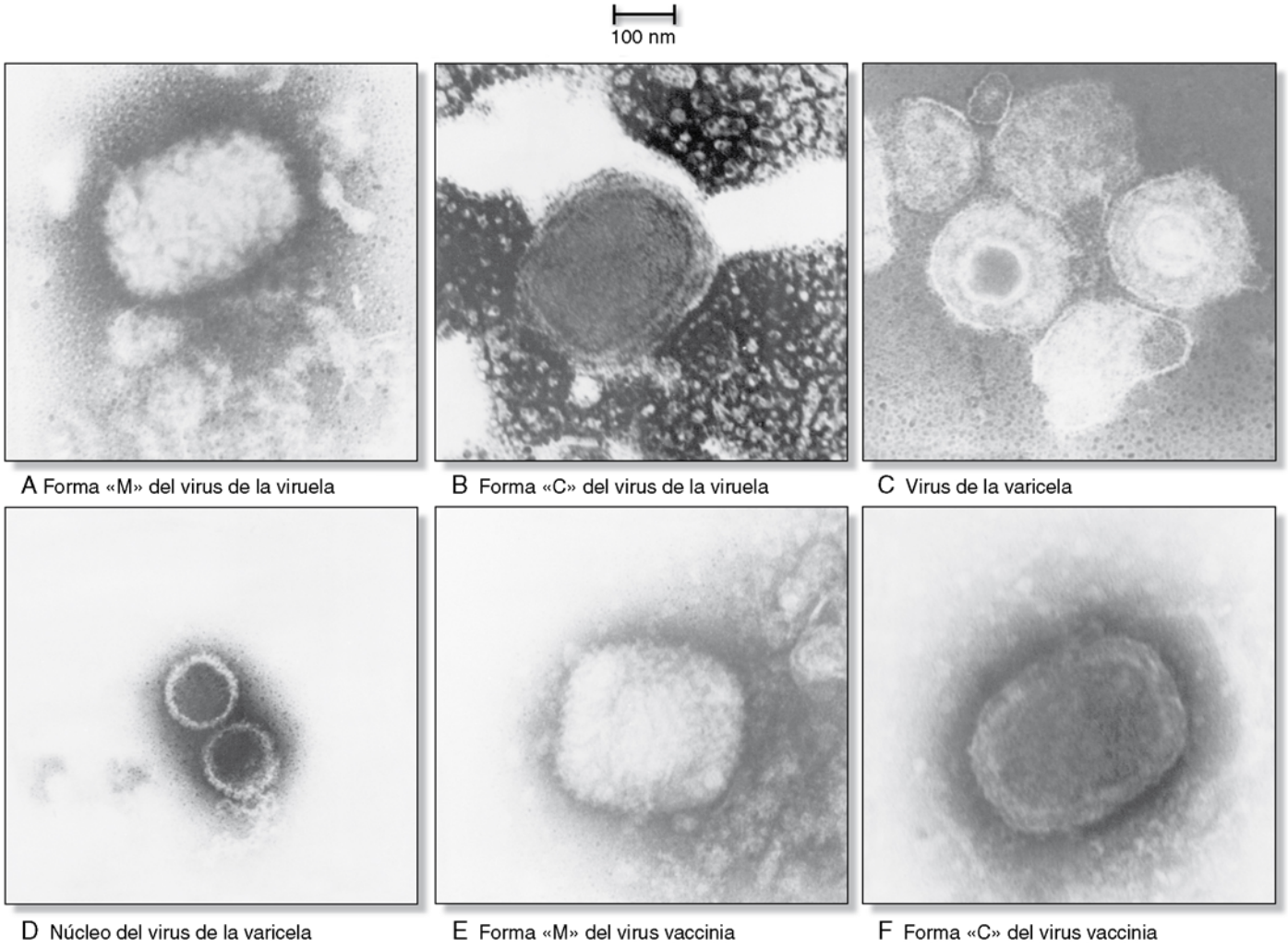


Figura 133-1 **Microfotografías electrónicas de los virus de la viruela, la varicela y vaccinia.** *(De la Public Health Information Library [PHIL] de los CDC en http://phil.cdc.gov/phil/default.asp. ID de la imagen 5 2426. Microfotografía electrónica tomada en 1975 por el Dr. James Nakano, CDC. Esta imagen es de dominio público y no tiene restricciones para su copia.)*

La diseminación de los viriones liberados de forma espontánea (VE) es un aspecto relevante de la patogenia del virus y se han identificado algunos genes (p. ej., *B5R*) que codifican las proteínas necesarias para el correcto desarrollo de los VEE y la expresión de su virulencia. En esta diseminación de los VEE también intervienen factores de las células huésped[9,10,12].

Patogenia

Las infecciones por poxvirus pueden evolucionar como una enfermedad localizada (cutánea) relativamente benigna o bien como una infección sistémica, con diseminación viral y lesiones cutáneas generalizadas, que suele implicar cierto grado de morbilidad y mortalidad. La patogenia de las infecciones sistémicas humanas por ortopoxvirus se ha extrapolado en gran medida desde modelos de infección por ortopoxvirus relacionados en animales, como la viruela del ratón (ectromelia), la viruela del conejo y la del mono en primates no humanos[13-17]. Existen además numerosas publicaciones sobre modelos animales utilizados para conocer el papel de proteínas codificadas por el virus supuestamente implicadas en la patogenia viral o que pueden ser útiles para examinar el efecto de distintos métodos terapéuticos, o ambas cosas[18-20]. El modelo general de patogenia de la infección sistémica por ortopoxvirus consiste en que el virus penetra en el huésped a través de la vía respiratoria, por una superficie mucosa o por una dehiscencia cutánea, y a continuación se reproduce localmente. Entonces, el virus se disemina por el sistema linfático local, provocando la viremia primaria y llegando así al sistema reticuloendotelial. La multiplicación del virus en estos órganos causa la viremia secundaria que suele acompañarse de fiebre. Por último, el virus invade la piel, produciendo la erupción característica.

La respuesta inmunitaria del huésped implica probablemente todos los brazos del sistema inmunitario. El complemento, el interferón, las células inflamatorias y los linfocitos citolíticos naturales (NK) están involucrados en la respuesta temprana innata; los anticuerpos específicos para poxvirus (incluidos los neutralizantes) son componentes posteriores de la respuesta humoral, y los linfocitos citotóxicos específicos para poxvirus intervienen en la respuesta celular para eliminar la infección[21-26]. Los grandes genomas de los poxvirus codifican una serie de proteínas cuya función se piensa podría ser el modular la respuesta inmunitaria del huésped y que afectan tanto a la supervivencia viral como a la patogenia de la enfermedad. Algunas de ellas se unen e interfieren en la función de las citocinas, las quimiocinas, el interferón y el complemento del huésped, mientras que otras podrían interferir con la apoptosis. Existen publicaciones sobre las propiedades inmunomoduladoras de los poxvirus que revisan determinadas propiedades de estos productos génicos codificados por el virus[5,27-29].

Vaccinia: vacuna y efectos adversos de la vacunación

El virus vaccinia es un ortopoxvirus y también el más estudiado de los poxvirus. En algún momento reemplazó al virus de la viruela del

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ganado vacuno como vacuna antivariólica. Su origen es incierto[30], y en la vacunación contra la viruela en Estados Unidos se utiliza una única cepa del virus, la derivada del New York City Board of Health (NYCBOH). Para la vacunación en otros lugares del mundo se han empleado otras cepas.

La vacuna antivariólica se administra con una aguja especial bifurcada, diseñada para contener en su punta una pequeña cantidad estándar de suspensión de virus vivos para la inoculación. La piel sobre el deltoides o el tríceps se perfora repetidas veces con suficiente fuerza para que tras unos segundos aparezca una gota de sangre. Después de unos 2-5 días se forma una pápula en el punto de vacunación, que evoluciona hasta convertirse en una vesícula y luego en una pústula, y que alcanza su tamaño máximo (alrededor de 1 cm de diámetro) a los 8-10 días. Después se seca dejando una costra que suele desprenderse a los 14-21 días[31,32]. La lesión puede rodearse de una aureola a medida que evoluciona, y a veces se acompaña de febrícula en los niños, pero no en los adultos. También pueden aparecer adenopatías regionales. Por lo general, queda una cicatriz de por vida en el lugar de la inyección, que sin embargo no es sinónimo de una vacunación eficaz, pues puede ser el resultado de una sobreinfección bacteriana o haberse producido por la vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin.

INMUNIDAD PRODUCIDA POR LA VACUNACIÓN

La inmunización con el virus vaccinia confiere protección cruzada frente a otras infecciones por ortopoxvirus, incluida la viruela. La eficacia de la vacuna antes de la exposición se estima hasta en un 100% durante 1-3 años después de la vacunación[33], y los informes sobre los esfuerzos de erradicación de la viruela indicaron que «esta enfermedad raramente se produce en los 4-5 años siguientes a una vacunación infantil satisfactoria»[34]. La protección completa contra la viruela no es de por vida, aunque hay datos que sugieren la permanencia de una protección sustancial hasta 15-20 años después[34-36]. Las experiencias con la viruela del mono en Estados Unidos en 2003 sugieren que la inmunidad no protege por completo contra la adquisición de la enfermedad sistémica por ortopoxvirus tras más de 20 años después de la vacunación[37,38]. La protección contra la muerte por la enfermedad podría ser incluso más duradera que contra la propia enfermedad[39,40].

Es probable que debido al período relativamente largo de incubación asintomática de las enfermedades sistémicas por ortopoxvirus (10-14 días), la vaccinia también sea eficaz en la profilaxis postexposición para personas en contacto con pacientes afectados de viruela. Pero la vacunación debe realizarse lo más pronto posible tras la exposición, ya que hay datos en los informes del programa de erradicación de la viruela que sugieren una menor eficacia si dicha vacunación se demora más de 3 días[41-44]. La eficacia fue mayor en las personas que habían sido vacunadas con anterioridad.

A pesar de los avances recientes, la correlación de la inmunidad frente a la viruela no se comprende del todo bien. Las respuestas humorales, incluidos los anticuerpos neutralizantes, se correlacionan con la protección tanto en animales[45] como en seres humanos[46-48]. También se cree que las respuestas mediadas por células y linfocitos T son fundamentales para el éxito de la vacunación[49]. Las respuestas de los linfocitos T se han documentado hasta 35 años después de la vacunación[50-52] y los anticuerpos neutralizantes también permanecen durante períodos prolongados[51,53,54].

COMPLICACIONES DE LA VACUNACIÓN

De todas las vacunas utilizadas hoy en día, la de la viruela es una de las que tiene los índices más altos de efectos adversos (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5204a1.htm)[31,55-59]. Entre las principales complicaciones se encuentran una enfermedad por virus vaccinia progresiva, el eczema por el virus vaccinia (eczema vaccinatum), la vaccinia generalizada, la infección accidental, la encefalitis posvacunación y la carditis.

La enfermedad progresiva por vaccinia, antes denominada vaccinia necrosum o vaccinia gangrenosum, es una complicación infrecuente y a menudo mortal de la vacuna que puede ocurrir en personas con inmunodeficiencias celulares graves[55]. En un año (1968) hubo en Estados Unidos cinco casos entre unos 6 millones de vacunaciones primarias y seis casos entre 8,6 millones de personas revacunadas[57]. Cuatro de estos 11 pacientes fallecieron. Esta enfermedad se caracteriza por la diseminación progresiva, muchas veces indolora, del virus desde el punto de inoculación, a menudo provocando necrosis y en ocasiones metástasis en otros sitios del cuerpo[60]. Debe considerarse su diagnóstico si la lesión continúa progresando y se extiende sin una aparente mejoría durante más de 15 días tras la vacunación[61]. Los signos inflamatorios en la zona son inicialmente escasos o inexistentes, y el examen histopatológico muestra la ausencia de células inflamatorias[62]. El tratamiento de la vaccinia progresiva consistía clásicamente en una terapia enérgica con inmunoglobulina anti-vaccinia (IGV) y metisazona, desbridamiento y la transfusión de sangre completa procedente de personas previamente vacunadas para reforzar la inmunidad celular. Sin embargo, esta última terapia en ocasiones producía enfermedad de injerto contra huésped[60], y la metisazona se considera actualmente ineficaz. Las medidas de soporte y las encaminadas a evitar las sobreinfecciones bacterianas también son beneficiosas. Los nuevos fármacos, como el cidofovir, podrían ser útiles, aunque su eficacia no se ha demostrado[31,55]. La IGV está disponible en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) como formulación intravenosa.

El eczema por vaccinia puede aparecer en personas con antecedentes de dermatitis atópica (eczema), con independencia de la actividad o gravedad de la enfermedad. Esta complicación se debe a la diseminación local o a mayor distancia desde el punto de inoculación o del contacto inadvertido de una lesión vacunal aún sin costra con la piel de una persona atópica sensible[63,64]. La presentación clínica consiste en la aparición de una erupción papular, vesicular o pustulosa, de forma localizada o generalizada en cualquier parte del cuerpo o en las zonas con lesiones previas de eczema. También pueden aparecer síntomas de enfermedad sistémica como fiebre, malestar general y linfadenopatías. En la encuesta realizada en Estados Unidos en 1968 había 66 casos (y ningún fallecimiento) entre 14,5 millones de vacunaciones (4,6 casos por millón), y 60 casos (con un fallecido) entre los varios millones de personas en contacto con los individuos vacunados. El tratamiento de este eczema consistía en la administración de IGV (0,6 ml/kg i.m. cada 24 horas repetidos hasta que no aparezcan lesiones nuevas)[33], el soporte hemodinámico con control y reposición hidroelectrolítica y los cuidados de la piel[31]. En un estudio, la administración precoz de IGV redujo la mortalidad del 30-40% al 7%[65]. En 2007 se trató con éxito un caso grave de eczema vaccinatum con una combinación de múltiples dosis de IGV i.v., una única dosis de cidofovir, un ciclo de varios días de un compuesto bajo investigación (ST-246, descrito en la sección de tratamiento), cuidados intensivos de la piel e injertos cutáneos[66].

La enfermedad generalizada por vaccinia es un término inespecífico que se emplea para describir la erupción vesicular que aparece tras la vacunación. Salvo la diseminación asociada al eczema de la vacuna y la vaccinia progresiva, es excepcional encontrar documentación sobre la existencia de virus dentro de esas lesiones vesiculares[67]. Por ello se piensa que la vaccinia generalizada verdadera representa el resultado final de la diseminación virémica del virus. No se han identificado factores predisponentes y no suele ser necesario el tratamiento, al ser una erupción autolimitada. Las lesiones evolucionan y se resuelven más rápido que la del punto de inoculación, posiblemente por el desarrollo de una respuesta inmunitaria frente al virus. Se estima que esta complicación aparece en unos 242 casos por cada millón de vacunaciones primarias (http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/vaccination/reactions-vacc-clinic.asp). En general, esta complicación no necesita la administración de IGV a menos que sea grave o que el paciente tenga una inmunodepresión subyacente. Como tratamiento sintomático pueden utilizarse fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o antipruriginosos por vía oral[31].

La encefalomielitis posvacunación (EMPV) es una complicación infrecuente, pero grave, que suele producirse sólo en vacunaciones primarias. Su incidencia varía mucho entre los países y según la cepa de vaccinia usada. En la encuesta de 1968 realizada en Estados Unidos se encontró una incidencia de 2,9-12,3 casos por millón de vacunaciones primarias[31]. La incidencia era menor con la cepa NYCBOH que con la usada en otros países[68]. No se han descrito factores predisponentes, aunque se piensa que los dependientes del huésped son relevantes, y la fisiopatología no se conoce con detalle. Los distintos casos han

presentado características clínicas y diagnósticas variables que sugerían una encefalomielitis desmielinizante postinmunización/encefalomielitis desmielinizante aguda (EMDA), o bien una invasión directa del sistema nervioso por el virus. Esta reacción posvacunal suele producirse 11-15 días después de la vacunación. Entre los síntomas de la EMPV pueden aparecer fiebre, cefalea, vómitos, confusión, delirio, desorientación, agitación, somnolencia o letargo, convulsiones e incluso coma. El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede presentar una presión elevada, pero suele mostrar un recuento celular y un perfil bioquímico normales[69-71].

Los niños menores de 2 años también pueden padecer una rara encefalopatía posvacunación (EPV), parecida al desarrollo de la EMPV, pero que aparece antes, dentro de los 6-10 días siguientes a la vacunación, con los mismos síntomas que la EMPV, a los que pueden añadirse hemiplejía y afasia[4,31].

El diagnóstico de EPV o de EMPV es de exclusión, ya que no se dispone de pruebas que puedan confirmarlo, y muchas otras etiologías infecciosas o tóxicas pueden producir un cuadro similar. Varios casos recientes han mostrado la presencia de anticuerpos en el LCR reactivos contra los ortopoxvirus[72,73]. El papel de los modernos fármacos antivirales es dudoso; la IGV, aunque es eficaz como profilaxis, no ha demostrado beneficios claros después del inicio de los síntomas. Algunos casos recientes han respondido a una combinación de IGIV, corticoides e IGV[72]. Se dispone de una revisión de la patogenia de la EMDA y de los tratamientos sugeridos (v. también cap. 87)[74].

La infección accidental se produce cuando el virus se transfiere desde el punto inicial de vacunación hacia otras zonas del propio paciente o a otra persona por un contacto cutáneo íntimo. En general, esto ocurre en las vacunaciones primarias y no en las revacunaciones. La autoinoculación accidental, que se produce sobre todo en la cara, boca, labios u órganos genitales, no suele ser grave y no precisa tratamiento específico. Sin embargo, la inoculación de la conjuntiva, la córnea o el párpado es más grave y puede comprometer la visión si no se diagnostica y se trata apropiadamente. En el período de 5 años de 1963 a 1968 se diagnosticaron 348 casos de vaccinia ocular, 259 en vacunados y 66 entre personas en contacto con ellos; de éstos, 22 mostraban afectación de la córnea y 11 quedaron con secuelas permanentes[75]. No hay ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento, pero los antivirales oftalmológicos tópicos habituales (trifluorotimidina, vidarabina)[76] tienen actividad in vitro contra el virus vaccinia y algunos oftalmólogos han recomendado su uso en esta situación, aunque fuera de las indicaciones del prospecto[31].

Los efectos adversos cardíacos son infrecuentes y no se habían publicado antes de 2003 en ninguna persona vacunada con la cepa NYCBOH, pero se han descrito casos de miocarditis tras la vacunación con cepas de virus vaccinia usadas en Australia y Europa[77,78], y entre 2002 y 2003 se diagnosticaron 18 casos de miopericarditis entre 230.734 vacunaciones primarias realizadas con la cepa NYCBOH en personal militar estadounidense[79]. También se han descrito casos de arritmias e isquemia miocárdica, pero la asociación con la vacunación no está tan clara[80-84].

Los programas de vacunación diseñados para la preparación de la población civil y militar contra un posible ataque bioterrorista usando el virus de la viruela, llevados a cabo entre 2002 y 2003, han mostrado menores tasas de efectos adversos que las previas, quizá en parte gracias a unos criterios de selección estrictos y programas educativos para detectar personas con alto riesgo de complicaciones (http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/vaccination/index.asp)[80,85,86]. Aun así, siguen documentándose casos de erupciones generalizadas a los 10-14 días de la vacunación. Sólo por la clínica es difícil diferenciar entre vaccinia generalizada, que presumiblemente representa una diseminación hematógena del virus, y una forma de eritema multiforme o erupciones eritematosas urticariformes, que pueden estar causadas por una respuesta inmunitaria. La distinción entre estos cuadros la proporciona el laboratorio de virología por la identificación del virus en muestras procedentes del exantema generalizado. Los estudios sobre las campañas recientes de vacunación también han encontrado casos de foliculitis localizada o generalizada en relación con la vacunación[87].

Las recomendaciones de 2001 del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) sobre la vacunación con vaccinia pueden consultarse en la página de Internet http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5010a1.htm. La ACIP recomienda la vacunación para los trabajadores de laboratorios y el personal sanitario con alto riesgo de infección por ortopoxvirus como medida de seguridad. En Estados Unidos, los CDC proporcionan la vacuna tras la aprobación de una petición reglamentaria por parte del facultativo que va a administrarla. La IGV está disponible para el tratamiento de las posibles complicaciones posvacunación, que pueden ser graves. En 2003 el ACIP publicó unas recomendaciones suplementarias para la vacunación de las personas designadas por las autoridades sanitarias para llevar a cabo la investigación y el seguimiento de los casos iniciales de viruela, que podrían necesitar un contacto directo con el paciente. Estas recomendaciones están disponibles en la página http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr52070a1.htm[88]. Recientemente, en Estados Unidos, el uso de un derivado clonal obtenido en cultivo celular del virus de la vacuna contra la viruela NYCBOH/Dryvax (Wyeth Pharmaceuticals, Collegeville, PA) ha sustituido al uso de Dryvax. Recientemente se ha publicado una revisión sobre los estudios y el desarrollo de esta nueva vacuna (ACAM2000)[89].

VIRUS VACCINIA COMO ZOONOSIS

Las infecciones por vaccinia no suelen considerarse espontáneas, aunque durante la campaña de erradicación de la viruela se dieron casos de transmisión de personas vacunadas al ganado y del ganado a seres humanos. Han existido brotes esporádicos de infección producidos por la subespecie de vaccinia denominada viruela del búfalo, con transmisión entre búfalos de ordeño, ganado vacuno y seres humanos, sobre todo en India, pero también en Egipto, Bangladesh, Pakistán e Indonesia. Se han observado lesiones similares a las de vaccinia en las ubres de los animales y en las manos de los ordeñadores. Los datos biológicos y algunos análisis de ADN de cepas aisladas durante el brote de 1985 en India sugieren que el virus de la viruela del búfalo podría derivar de las cepas de vaccinia utilizadas en la era de las vacunaciones contra la viruela, que el ser humano habría transmitido al ganado[90-92]. Un virus vaccinia posiblemente relacionado con la cepa utilizada en la campaña de erradicación de la viruela en Brasil se ha encontrado en el ganado vacuno y en sus cuidadores en zonas rurales de Río de Janeiro[93,94]. Las publicaciones subsiguientes y los esfuerzos de vigilancia indican que estas infecciones por el virus vaccinia están activas y que por lo menos dos clados o subgrupos de este virus están circulando en Brasil, lo que representa probablemente enfermedades endémicas de bajo nivel[95-97]. Los factores ecológicos que sustentan la persistencia de vaccinia en esta región del mundo siguen siendo desconocidos y son un tema de estudio[98,99]. Existe además al menos un caso de infección humana por una vacuna recombinante frente a la rabia que usaba virus vaccinia como vector, distribuida en cebos para controlar la rabia entre la fauna salvaje; el cebo que lo contenía fue introducido en aquel hogar por un perro de la familia[100].

Viruela

En 1980, la Asamblea General de la OMS declaró que la viruela había sido erradicada. Sin embargo, la destrucción de los virus almacenados en las reservas, programada para 1999 y después para 2002, se ha retrasado en un intento de desarrollar investigaciones que permitan una mayor preparación en caso de un posible rebrote de la enfermedad como resultado del uso delictivo del virus. El virus es un patógeno humano estricto y no tiene reservorios animales. Las cepas de viruela mayor producían una enfermedad con pródromo grave, fiebre y postración. En general, el virus se transmitía entre los seres humanos por gotitas respiratorias de tamaño relativamente grande, inhaladas por personas susceptibles con un contacto estrecho y prolongado con una persona infectada. En menos ocasiones se transmitía por aerosoles o por contacto directo con una lesión de la erupción o con la costra desprendida de las mismas[101]. La toxemia u otras formas de shock sistémico producían unas cifras de letalidad de hasta un 30%. Las cifras de ataque secundario entre contactos domiciliarios no vacunados eran del 30–80%. Las cepas de viruela menor (virus alastrim, amass o Kaffir) producían infecciones más leves, con una mortalidad menor del 1%, aunque las tasas de ataque secundario entre los contactos no vacunados eran las mismas. El último caso espontáneo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de viruela se produjo en Somalia en octubre de 1977, pero en Reino Unido ocurrió un caso posterior de infección mortal por contagio, que tuvo lugar en un laboratorio de la Universidad de Birmingham en agosto de 1978[101].

La infección por el virus de la viruela adquirido de forma natural provocaba una enfermedad exantemática febril sistémica. En el caso de la viruela común, la presentación clínica más frecuente, después de un período de incubación asintomático de 10-14 días (rango de 7-17 días), era una fase febril, con temperaturas rápidamente ascendentes hasta unos 39,5 °C, acompañadas a veces de petequias dérmicas. También se producían síntomas generales como dolor de espalda, cefalea, vómitos y postración. Uno o dos días después del período de incubación aparecía la característica erupción cutánea centrífuga (es decir, con mayor número de lesiones en la mucosa oral, la cara y las extremidades que en el tronco) con afectación de las palmas y las plantas (figs. 133-2 y 133-3). Inicialmente las lesiones eran maculares, para después evolucionar a pápulas que iban aumentando de tamaño y seguían evolucionando a vesículas hacia los días 4 o 5 y a pústulas hacia el día 7. Después, hacia el día 14, se convertían en lesiones costrosas que se desprendían (fig. 133-4). Las lesiones cutáneas eran profundas y estaban en la misma fase de desarrollo en toda la superficie corporal. Se documentaron variedades más leves y también más graves del exantema variólico. Las manifestaciones más leves de la enfermedad se describieron en personas vacunadas previamente (viruela modificada o viruela sin erupción), mientras que en otras con una capacidad de respuesta inmunitaria deficiente se manifestaron exantemas hemorrágicos o con lesiones planas.

La viruela por cepas de viruela mayor se clasificaba en los siguientes cuatro grandes tipos clínicos:

1. Viruela común (90% de los casos), que producía viremia, fiebre, postración y erupción. Su mortalidad era generalmente proporcional a la intensidad de la erupción, variando entre menos del 10% para la variedad denominada, según la clasificación de la OMS, viruela «común con lesiones separadas» y el 50-75% para la variedad más rara «común confluente».
2. Viruela modificada (por la vacunación) (5% de los casos), que producía unos pródromos leves y escasas lesiones cutáneas en personas previamente vacunadas, con una mortalidad bastante menor del 10%.
3. La viruela plana (5% de los casos) causaba lesiones focales de desarrollo lento acompañadas de una infección generalizada y tenía una mortalidad aproximada de un 50%.
4. La viruela hemorrágica (<1% de los casos) producía hemorragias en la superficie cutánea y las mucosas, y resultaba mortal en todos los casos en el plazo de una semana.

La infección por cepas alastrim de viruela menor producía una variedad discreta de la forma común, con un típico pródromo febril y erupción[101]. La OMS estableció un sistema de clasificación para los casos de viruela basado en la presentación clínica y la intensidad de la erupción. Los tipos hemorrágico y plano ya se han descrito con brevedad anteriormente. El tipo común se subdividió en tres categorías según la extensión de la erupción en la cara y el cuerpo. En la variante común confluente no había zonas de piel sana visible entre las lesiones vesiculopustulosas de la cara y el tronco; en la enfermedad común semiconfluente se podían ver algunas zonas de piel sana entre las lesiones del tronco, y en la variante con lesiones separadas también podían apreciarse esas zonas de piel sana en la cara. La enfermedad modificada (por la vacunación) presentaba un número limitado de lesiones. La infección confería inmunidad de por vida[101,102].

Figura 133-3 Este niño estaba infectado por el virus de la viruela y en el 8.° día de la erupción muestra las lesiones típicas en las palmas. *(De la PHIL de los CDC en http://phil.cdc.gov/phil/default.asp. ID de la imagen 5 3303. Fotografía tomada en 1972 por el Dr. Paul B. Dean, CDC. Esta imagen es de dominio público y no tiene restricciones para su copia.)*

Figura 133-2 Lesiones de viruela en la piel del tronco. *(De la PHIL de los CDC en http://phil.cdc.gov/phil/default.asp. ID de la imagen 5 284. Fotografía tomada en 1973 por James Hicks, CDC. Esta imagen es de dominio público y no tiene restricciones para su copia.)*

Figura 133-4 Lesiones de viruela en el 17.° día de la erupción en un niño indonesio convaleciente de 5 años. *(De la PHIL de los CDC en http://phil.cdc.gov/phil/default.asp. ID de la imagen 5 2041. Fotografía tomada en 1963 por J. D. Millar, CDC. Esta imagen es de dominio público y no tiene restricciones para su copia.)*

Antes de su erradicación, la viruela era relativamente fácil de identificar como entidad clínica, pero otras enfermedades exantemáticas podían confundirse con ella[101-103]. Por ejemplo, la erupción de una varicela grave, causada por el virus de la varicela zóster, podía diagnosticarse por error como viruela, pero la varicela produce una erupción con distribución centrípeta y raramente afecta a las palmas o las plantas. Además, en este caso los pródromos de fiebre y la sintomatología general son leves, si es que existen, las lesiones son superficiales y pueden coexistir en distintas etapas de evolución en una misma zona corporal. Otras enfermedades que se pueden confundir con la etapa vesicular de la viruela son la viruela del mono, la vaccinia generalizada, el herpes zóster diseminado, la infección diseminada por virus del herpes simple, las erupciones por reacción medicamentosa, el eritema multiforme, las infecciones por enterovirus, la sarna, las picaduras de insectos, el impétigo y el molusco contagioso. Entre las enfermedades que pueden confundirse con la viruela hemorrágica se encuentran la leucemia aguda, la meningococemia y la púrpura trombocitopénica idiopática. Los CDC, en colaboración con múltiples organizaciones profesionales, han desarrollado un algoritmo para la evaluación de los pacientes con viruela, que ayuda en el diagnóstico diferencial de la fase vesiculopustulosa de la erupción. Este algoritmo e información adicional sobre pruebas de laboratorio virológico están disponibles en la página de Internet http://emergency.cdc.gov/agent/smallpox/#diagnosis. El diagnóstico diferencial de las enfermedades febriles con erupción vesiculopustulosa se describe en la tabla 133-1.

Viruela del mono

El virus de la viruela del mono se denominó así porque se describió por primera vez en monos asiáticos cautivos, aunque sólo se ha observado de forma natural en África (sin embargo, también ha habido casos en Estados Unidos como resultado de la globalización del comercio) y hay datos que apuntan a los roedores como reservorios destacados de la enfermedad. Se han publicado revisiones sobre la infección en seres humanos por este virus[104,105].

Esta enfermedad fue descrita por primera vez en Copenhague, en 1958, por Von Magnus, que la caracterizó como una enfermedad exantemática de primates en cautividad. Después se identificó en otros animales cautivos, como primates de zoológicos y de centros de importación de animales. El interés por esta enfermedad aumentó en 1970, cuando los programas de vigilancia de la viruela en África detectaron casos en seres humanos de viruela del mono, cuya clínica es indistinguible de la primera, sobre todo en Zaire (ahora República Democrática del Congo [RDC]). Los estudios serológicos y las investigaciones virológicas llevadas a cabo por la OMS en la década de 1980 en este país demostraron la presencia de infección esporádica tanto en monos como en seres humanos. Las tres cuartas partes de los casos, en especial en niños menores de 15 años, tenían como antecedente un contacto con animales. También se observó que la vacuna con vaccinia tenía cerca de un 85% de eficacia protectora y que el virus probablemente contaba con una larga lista de huéspedes potenciales, incluidas las ardillas (*Funisciurus* spp. y *Heliosciurus* spp.). La viruela del mono en seres humanos tiene una tasa de ataque secundario de un 9% entre contactos domiciliarios no vacunados (es decir, es mucho menos transmisible que la viruela). Desde 1970, la enfermedad ha aparecido en RDC, Liberia, Costa de Marfil, Sierra Leona, Nigeria, Benín, Camerún y Gabón. La mayoría de los casos se han producido en RDC, que en 1980 tenía una población de unos 30 millones (338 casos fueron descubiertos de forma prospectiva por la OMS mediante su programa de vigilancia intensiva de la viruela del mono en Zaire, entre 1981 y 1986). Recientemente han aparecido otros casos en RDC, en especial entre niños menores de 15 años. Basándose en las fechas de inicio de los casos de viruela del mono recogidos en un amplio estudio retrospectivo que se complicó con un brote simultáneo de varicela, se produjeron unos 250 casos de viruela del mono con confirmación serológica entre una población de 0,5 millones de personas de 78 aldeas entre febrero de 1996 y octubre de 1997. Cerca de tres cuartas partes de los casos se debieron a transmisión interpersonal, aunque la tasa de ataque secundario entre contactos domésticos no vacunados se mantuvo en el 8%, similar a la encontrada en el programa de vigilancia que se realizó entre 1981 y 1986[104,106].

En la actualidad siguen apareciendo brotes esporádicos de la enfermedad, que causan cierta preocupación[104,107], aunque la información más detallada desde el punto de vista clínico, epidemiológico y ecológico sobre la enfermedad en África confirmada por laboratorios de virología se obtuvo antes de 1988. Los estudios de prevalencia en animales realizados inicialmente en Zaire detectaron anticuerpos específicos para el virus de la viruela del mono en 85 de 347 ardillas analizadas (25%), pero en ninguno de 233 roedores terrestres. Se encontraron anticuerpos específicos de esta enfermedad en muy pocos monos, lo que apoya la idea de que sean sólo huéspedes ocasionales, igual que en el ser humano[108]. Otros trabajos posteriores realizados en RDC[106] encontraron evidencias de serorreactividad frente a ortopoxvirus en algunos pequeños mamíferos terrestres analizados, como ratas de Gambia *(Cricetomys emini)* y musarañas elefante *(Petrodromus tetradactylus)*. Varios estudios realizados en la década de 1980 que usaron un muestreo directo del virus en animales en cautividad encontraron el virus sólo en una especie de *Funisciurus*.

En 2003 se identificaron casos de viruela del mono en seres humanos en Estados Unidos como resultado de la exposición a perros de la pradera enfermos, que probablemente se contagiaron a su vez por la exposición a pequeños mamíferos infectados del oeste de África importados como mascotas exóticas[109]. En este trabajo se demostró la infección, por aislamiento del virus y por detección de ácido nucleico mediante reacción en cadena de la polimerasa, en una rata de Gambia *(Cricetomys gambianus)*, una ardilla funámbula (*Funisciurus* sp.) y un lirón (*Graphiurus* sp.), de la remesa de animales exóticos africanos procedente de Ghana implicada en el brote de viruela del mono en Estados Unidos[109].

TABLA 133-1 Diagnóstico diferencial de enfermedades febriles exantemáticas vesiculopustulosas susceptibles de confundirse con la viruela

Enfermedad	*Rasgos diferenciadores*
Varicela	Más frecuente en niños menores de 10 años; los niños no suelen tener una fase prodrómica
Herpes zóster diseminado	Pacientes inmunodeprimidos o ancianos; erupción similar a la de la varicela, que en general comienza con distribución en dermatomas
Impétigo *(Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus)*	Presenta las clásicas costras melicéricas con ampollas, pero puede comenzar en forma de vesículas
Erupciones medicamentosas	Exposición a fármacos
Eritema multiforme menor	Lesiones en diana o en «ojo de buey», generalmente después de una infección viral sistémica como el herpes simple; puede afectar a palmas y plantas
Eritema multiforme (incluido el síndrome de Stevens-Johnson)	Afecta a las mucosas y conjuntiva
Infecciones por enterovirus (sobre todo la enfermedad mano-pie-boca)	Estacional: verano y otoño
Herpes simple diseminado	Similar a la varicela
Sarna y picaduras de insectos	Prurito, paciente afebril
Molusco contagioso	Puede diseminarse en pacientes inmunosuprimidos
Vaccinia diseminada	Antecedentes de vacunación antivariólica o contacto con personas vacunadas
Viruela del mono	Viajes a áreas endémicas; exposición a animales

Adaptada de Evaluating Patients for Smallpox: Acute Generalized Vesicular or Pustular Rash Illness Protocol, en http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/diagnosis/pdf/spox-poster-full.pdf.

PATOGENIA

Se supone que la patogenia de la viruela del mono en los seres humanos es similar a la de la viruela: un exantema febril agudo, que se manifiesta tras un período de incubación de unos 12 días. En este período, el virus se disemina inicialmente a los órganos internos y luego a la piel[101,105].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las principales diferencias básicas consisten en la menor capacidad de transmisión entre humanos y la mayor presencia de adenopatías en el caso de la viruela del mono. La principal preocupación consiste en dilucidar la fuente de infección y el mecanismo de contagio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de los casos de esta enfermedad descritos en África central suelen ser similares a las de las variedades común y modificada de la viruela. La principal diferencia radica en la mayor afectación de los ganglios linfáticos, sobre todo de las zonas submandibular, cervical y sublingual, con adenopatías más pronunciadas.

La mayoría de los casos se producen en niños no vacunados. En Zaire, entre 1981 y 1986 tuvieron lugar 291 casos en niños menores de 10 años (86%), de los cuales sólo 12 (4%) tenían cicatrices de vacunación previa. La enfermedad se prolonga durante 2-4 semanas. De los 292 pacientes no vacunados, 22 (7,5%) presentaban una enfermedad leve, con menos de 25 lesiones cutáneas y sin incapacidad; 55 (19%) de ellos tenían de 25 a 99 lesiones y eran incapaces de realizar la mayoría de las actividades físicas, con necesidad de cuidados de enfermería, y 218 (75%) presentaban más de 100 lesiones y estaban totalmente incapacitados, precisando cuidados intensivos de enfermería. Se presentaron complicaciones en un 40% de los pacientes, sobre todo en forma de sobreinfección bacteriana cutánea (16%), problemas respiratorios (12%) o gastrointestinales (5%) y queratitis (3,8%). La mortalidad global fue de alrededor del 10%, siempre en pacientes pediátricos sin vacunación previa, grupo en el que la mortalidad ascendió al 15%[105]. En el brote de Estados Unidos de 2003, la enfermedad fue más leve y sólo tres de los 37 casos confirmados por el laboratorio de virología presentaron complicaciones o una evolución más grave, con la presencia de queratitis, encefalopatía (con edema difuso cortical, talámico y cerebral, realce meníngeo y anomalías de la señal parietal derecha y talámica izquierda en la resonancia magnética [RM])[109] y linfadenitis del tracto respiratorio superior con disfagia y compromiso de la vía respiratoria[110]. No se produjo ningún fallecimiento. Aunque las vías de exposición y los factores del huésped pueden haber sido muy diferentes en los brotes africano y norteamericano, también hay evidencias de las diferencias entre las cepas/clados de los virus aislados en RDC/cuenca del Congo y en Estados Unidos/oeste de África[111-113]. Varios estudios adicionales en animales y en humanos están comenzando a definir algunas distinciones genéticas víricas que pueden contribuir a las diferencias en la patogenicidad y la aparente transmisibilidad interhumana de los dos clados virales[114,115]. Las lesiones cutáneas de la viruela del mono se ilustran en la figura 133-5.

DIAGNÓSTICO

Hasta el año 2003 no se detectaron casos humanos de viruela del mono fuera de África. El diagnóstico clínico puede ser problemático, pues quedan pocos facultativos con experiencia capaces de conocer las manifestaciones clínicas de la viruela, a la cual se parece mucho esta enfermedad. Además, en personas vacunadas la erupción puede ser mucho más pleomorfa y no encontrarse todas las lesiones en el mismo estadio de evolución[105]. El acceso a un laboratorio de virología permite hacer el diagnóstico mediante la detección del virus por microscopia electrónica o con métodos moleculares. En algunas circunstancias puede ser relevante hacer el diagnóstico diferencial entre la viruela del mono y el tanapox. En el pasado era esencial diferenciar entre la viruela humana y la del mono, lo cual solía hacerse por examen de las lesiones (hemorrágicas o no) y por la presencia de las mismas producidas en la membrana corioalantoidea de embriones de pollo inoculados a 39 °C, temperatura a la que se inhibe el crecimiento del virus de la viruela humana. En la actualidad también existen técnicas diagnósticas de ácidos nucleicos que permiten la diferenciación de estos virus[116-121].

La detección de antígenos específicos de viruela del mono no es sencilla, dada la gran similitud serológica que hay entre todos los ortopoxvirus. Sin embargo, se han desarrollado algunos métodos que se están perfeccionando y parecen útiles, en especial para estudios epidemiológicos del virus en sus reservorios naturales[7,108]. Un análisis virológico de captura para la determinación de inmunoglobulina M (IgM) ha demostrado ser sensible y específico en la identificación de casos de viruela de los monos de 4 a 56 días después de la aparición del exantema; esta prueba puede tener una utilidad similar en la identificación de casos de viruela humana[122].

Figura 133-5 Lesiones cutáneas de la viruela del mono.

EPIDEMIOLOGÍA Y CONTROL

En casos individuales se ha realizado un tratamiento de soporte, reduciéndose el contagio entre personas mediante aislamiento y, en caso de ser posible, la vacunación de los contactos con la vacuna antivariólica. El uso potencial de nuevos fármacos se expone a final de este capítulo. Los casos humanos detectados en África suelen producirse en aldeas de las selvas tropicales, donde se capturan diversos animales para la alimentación. El contagio de los niños podría producirse al jugar o trabajar con cadáveres de animales. Un estudio exhaustivo realizado en la década de 1980 detectó que los principales infectados eran niños no vacunados y que la transmisión entre humanos resultaba poco frecuente. Las medidas de control aconsejadas se basan en la interposición de una zona de seguridad deforestada entre las tierras de cultivo y la reserva arbórea, la potenciación de los animales de granja como fuente de carne y la educación sobre la manipulación de los animales salvajes, con especial hincapié en que sean las personas vacunadas quienes la realicen. No se consideró necesario continuar con las campañas de vacunación[105,108].

En África central sólo han aparecido casos puntuales en seres humanos después del cese de la campaña de vigilancia sistemática realizada tras la erradicación de la viruela, pero entre 1996 y 1997 hubo un rebrote que aún hoy no se ha podido explicar del todo. Los desplazamientos de población como consecuencia de los disturbios políticos favorecen el abandono de las medidas de control rutinarias; además, los niveles de inmunidad inducida por la vacunación disminuyen con el paso del tiempo. Un hecho que puede ser grave y que precisaría de un mayor estudio es el aumento de contagios entre seres humanos que parece haber ocurrido con más frecuencia de 1996 a 1997 que antes[107]. Más recientemente, un estudio de un brote en República del Congo mostró que el virus fue propagado de forma bastante eficiente entre las generaciones sucesivas de transmisión en seres humanos en un brote asociado a un complejo hospitalario; se identificaron y confirmaron seis generaciones de transmisión ininterrumpida entre humanos mediante estudios virológicos de laboratorio[123]. Se siguen notificando casos humanos de viruela de los monos en la cuenca del Congo, y la viruela de los monos levemente sintomática u otras infecciones por ortopoxvirus podrían también coexistir en esa zona[124-126]. La comparación de los genomas de cepas de virus de la viruela humana y del mono aislados hasta 1986 sugiere que ambos virus han evolucionado limitadamente[127], lo cual se ha confirmado con la secuenciación completa de los genomas[128]. Los empleados de laboratorios que trabajen con el virus de la viruela del mono deben vacunarse con vaccinia y manipular el virus en cabinas de seguridad biológica certificada. Los contenedores utilizados han de tener un nivel de seguridad biológica 2 (BSL-2) como

mínimo, de acuerdo con la definición de los *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. La protección biológica mejoraría si se utilizan prácticas de laboratorio ajustadas a un nivel de seguridad biológica 3 (BSL-3). Como se mencionó anteriormente, se deben cumplir requisitos adicionales selectivos para la manipulación de este virus.

Viruela de la vaca

VIRUS DE LA VIRUELA DE LA VACA

La viruela de la vaca es una rara enfermedad profesional del ser humano que puede transmitirse por el contacto con vacas infectadas, aunque con más frecuencia la fuente del contagio son otros animales (p. ej., ratas, gatos domésticos y elefantes de zoológico o circo). El análisis filogenético muestra cómo el virus que la provoca es una especie con una considerable variabilidad y tiene una distribución geográfica limitada a Europa y a zonas próximas de Asia[129-131]. Un estudio serológico en animales salvajes de Gran Bretaña encontró anticuerpos contra ortopoxvirus en muestras de ratones de campo y ribera y en ratones de bosque, lo que apoya la teoría de que los pequeños roedores son el reservorio natural de este virus[132].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La principal fuente de información sobre esta enfermedad es un análisis detallado de 54 casos ocurridos entre 1969 y 1993[130]. Las lesiones suelen limitarse al rostro y las manos, y la mayoría de los pacientes (72%) presentan una lesión única. Cuando hay lesiones múltiples pueden deberse a múltiples inoculaciones primarias o por autoinoculación, y ocasionalmente por diseminación linfática o virémica. La enfermedad en el ser humano suele presentarse en los dedos de las manos, con eritema y edema, y es posible la autoinoculación a otras zonas del cuerpo. Ha habido casos de infecciones sistémicas graves, a menudo en pacientes con situaciones de inmunosupresión[133]. Las lesiones cutáneas se asemejan a las de la vacunación primaria con vaccinia, de manera que tras su aspecto macular adquieren forma de pápula y en 4 o 5 días se desarrolla una vesícula. La lesión pasa por las fases de mácula, pápula y pústula antes de formar una costra negra y dura que habitualmente deja una cicatriz permanente al desprenderse. Esta lesión suele ser dolorosa y en las fases tardías vesicular y pustulosa suelen aparecer eritema y edema, así como linfadenitis, fiebre y malestar general, en un cuadro de tipo seudogripal. Los rasgos clínicos suelen ser graves en niños. Dieciséis de los 54 pacientes del mencionado estudio (30%) fueron hospitalizados. La mayoría de los pacientes tardaron 6-8 semanas en recuperarse, aunque algunos tardaron más de 12 semanas. Las cicatrices suelen ser permanentes.

DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO DE ORTOPOXVIRUS

La microscopia electrónica de muestras procedentes del líquido vesicular o de extracto de costras resulta muy útil, ya que puede diferenciar entre infecciones por parapoxvirus, virus herpes y otras presuntas infecciones por ortopoxvirus. De los 24 casos de viruela de la vaca en los que se disponía de muestras adecuadas, la microscopia electrónica resultó satisfactoria en 23 de ellos. Se alcanzó una sensibilidad similar en el diagnóstico de la viruela[8]. También se han usado muchas técnicas diagnósticas basadas en determinaciones proteicas[5,7] y se han perfeccionado aún más[134]. En la actualidad, también se utilizan de una manera habitual técnicas basadas en ácido nucleicos[117-119] para diagnosticar las infecciones por ortopoxvirus y para la determinación de su especie. Dentro de las especies definidas actualmente, no todas las cepas de viruela de las vacas son idénticas, y el análisis del genoma puede mostrar diferencias de valor epidemiológico. Además, aunque las diferencias filogenéticas no son tan grandes como en el virus de la viruela de los monos y en el virus vaccinia, se han desarrollado técnicas de diagnóstico virológico para diferenciar clados del virus de la viruela del mono y las cepas del virus vaccinia.

El virus puede aislarse en la membrana corioalantoidea, donde la producción de las lesiones hemorrágicas características resulta diagnóstica. En muchas líneas celulares se produce un efecto citopático (Vero, MRC-5, RK13), y el hallazgo de inclusiones de tipo A suele ser diagnóstico para infecciones por el virus humano de viruela de las vacas, al igual que si se detectasen en material de biopsias.

Tratamiento de las infecciones por ortopoxvirus

El desarrollo y evaluación de nuevos tratamientos para las infecciones por ortopoxvirus es en la actualidad un área muy activa de la investigación virológica. Hoy en día no hay ningún fármaco antiviral específico aprobado para el tratamiento de las infecciones por ortopoxvirus ni por otros poxvirus. Se han publicado algunas revisiones exhaustivas sobre la historia y los últimos avances en antivirales y tratamientos para los poxvirus[5,76,135]. Además, algunos de estos nuevos compuestos se están evaluando en modelos experimentales de primates no humanos infectados con viruela[136] y en otros modelos de animales infectados con ortopoxvirus[19,20,137]. El cidofovir, un antiviral utilizado en infecciones por citomegalovirus en pacientes con inmunosupresión, también parece prometedor en el tratamiento de algunas infecciones por poxvirus. La IGV, utilizada en el tratamiento de determinadas complicaciones por la vacunación con vaccinia[31], también podría ser útil en el tratamiento de las infecciones por otros ortopoxvirus, aunque no se han encontrado beneficios claros al usarse en monoterapia para el tratamiento de la viruela[101].

Los primeros compuestos que demostraron actividad frente a los ortopoxvirus, incluido el de vaccinia, fueron los derivados de la tiosemicarbazona. Los primeros estudios de casos aislados y series de casos sugerían que estos fármacos podrían ser eficaces en la profilaxis de la viruela y en el tratamiento de la vaccinia progresiva y el eczema vaccinatum[138,139]. Sin embargo, ensayos clínicos posteriores controlados y con doble enmascaramiento no mostraron beneficios de la profilaxis variólica[140].

Se han probado distintos tipos de tratamientos para el tratamiento sistémico o tópico de las enfermedades por ortopoxvirus, entre ellos compuestos que podrían interferir con ciertas enzimas virales y dianas celulares[141]. Los estudios in vitro se han centrado generalmente en fármacos ya aprobados o que están en ensayos de fase I o II, aunque también existen estudios sobre nuevas moléculas. Los candidatos más prometedores se han estudiado luego en modelos de animales pequeños (ratones, conejos y otros) y en primates no humanos. Dado que la viruela humana y la del mono producen enfermedad en el ser humano, con una mortalidad que se sitúa en el 10-40% en personas no vacunadas, los modelos se han diseñado para evaluar la eficacia de los fármacos en casos de enfermedad sistémica mortal, provocada por inoculación intranasal, en aerosol o (en el pasado) intracerebral. La inoculación intravenosa se ha usado clásicamente para evaluar el efecto del fármaco sobre el desarrollo del exantema o el progreso de la enfermedad, aunque también pueden emplearse dosis mayores del virus en modelos de infecciones letales[142]. Actualmente los modelos animales principales suelen implicar la inoculación del virus por aerosol o por vía intranasal, lo que provoca una enfermedad pulmonar y la muerte. Los modelos de lesiones exantemáticas localizadas se realizan con inoculación directa sobre una escarificación de la piel del animal. Los modelos terapéuticos de queratitis implican la escarificación del tejido corneal. Los trabajos para evaluar el posible uso de fármacos antivirales en el tratamiento de las complicaciones sistémicas de la vacuna antivariólica (vaccinia progresiva y eczema vaccinatum) utilizan poblaciones de ratones inmunodeficientes.

Los fármacos más estudiados son los inhibidores de la ADN polimerasa. Algunos análogos de nucleósidos con actividad frente a los virus del herpes, en especial el aciclovir y sus derivados, carecen de actividad frente a los poxvirus. Sin embargo, otros fármacos antiherpéticos, como la 5-yodo-2′-desoxiuridina, el arabinósido de adenina y la trifluorotimidina, sí muestran actividad in vitro e in vivo frente a los poxvirus[143-146]. Dado que tienen toxicidad sistémica, estos compuestos también se utilizan de forma tópica para tratar las infecciones oculares por ortopoxvirus (y por herpes). De los tres compuestos, la trifluorotimidina parece ser el de mayor disponibilidad. Muchos análogos de nucleósido-fosfonato, como el cidofovir, tienen actividad frente a los ortopoxvirus. In vitro, el cidofovir ha demostrado actividad frente a los virus de la viruela de la vaca, vaccinia, viruela del mono y viruela humana[20,147,148]. En estudios in vivo, el cidofovir ha conferido una protección eficaz de los animales expuestos al virus cuando se administra de forma profiláctica o temprana en la evolución de la enfermedad, a menudo antes del comienzo de los síntomas francos. Este

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

fármaco tiene una toxicidad renal conocida y debe administrarse con hidratación y con probenecid. Tiene una semivida intracelular prolongada, pero carece de biodisponibilidad por vía oral. Este problema es superado por su análogo, el éster alcoxialquílico, denominado 1-*O*-hexadeciloxipropil cidofovir (HDP-CDV), que sí tiene biodisponibilidad oral, y se han comunicado resultados preliminares sobre el efecto protector del HDP-CDV (CMX-001) en ratones inoculados con el virus de la viruela de la vaca mediante aerosol; asimismo, se ha descrito su efecto protector en un modelo de infección mortal de viruela del ratón[148,149]. También se están estudiando otros análogos de nucleósidos[150,151].

El ST-246 es un nuevo compuesto biodisponible por vía oral con actividad antiortopoxvirus, que se caracteriza por inhibir la liberación de ortopoxvirus. La caracterización genética de mutantes virales resistentes a ST-246 indica que el objetivo viral es el homólogo ortopoxvirus de la proteína F13 de vaccinia, que hace falta para la envoltura de los virus antes de su liberación como una partícula viral envuelta[152]. El fármaco ha demostrado ser activo contra muchas especies de ortopoxvirus, como la viruela del mono y el virus de la viruela[153,154]. El ST-246 se ha demostrado en varios modelos animales pequeños, utilizado con fines profilácticos antes de la aparición de los síntomas o terapéuticamente después de la aparición de los síntomas, para ser eficaz en la prevención de la enfermedad o para mitigar de manera significativa la gravedad de la enfermedad y la mortalidad[155-157]. Como se menciona en la sección sobre el virus vaccinia, se ha utilizado, en combinación con otros métodos terapéuticos, en el tratamiento exitoso de un caso grave humano de eczema vacunal. En estudios recientes en animales se ha demostrado que el fármaco tiene un beneficio sinérgico cuando se combina con CMX-001[158].

Otros fármacos antivirales estudiados contra los ortopoxvirus están dirigidos contra dianas celulares. La ribavirina, un inhibidor de la inosinmonofosfato deshidrogenasa, tiene actividad in vitro contra algunos ortopoxvirus[159] y ha mostrado también eficacia frente a estos virus en modelos animales de queratitis por vaccinia[160] y en lesiones en la cola de ratones inoculados[161]. Se han publicado casos aislados de tratamiento conjunto con ribavirina e IGV para casos de vaccinia progresiva[162]. El tratamiento inicial con ribavirina en monoterapia era ineficaz para evitar la aparición de nuevas lesiones, pero al añadirse IGV se detenía la aparición de nuevas lesiones.

Los estudios adicionales de compuestos dirigidos a inhibir las cinasas celulares son interesantes como una posible nueva estrategia terapéutica antiortopoxvirus. Se ha demostrado que varias cinasas celulares (abl, src y otras) intervienen en la salida del virus, y su bloqueo proporciona un mecanismo de acción terapéutica «antiviral» diferente[163,164]. Los estudios del inhibidor de la cinasa erbB (CI-1033) mostraron un efecto positivo en el tratamiento de ratones infectado con vaccinia; su beneficio aumentó con el uso de un anticuerpo monoclonal que neutraliza las partículas virales de VM. El fármaco CI-1033 parece inhibir in vitro la liberación local de partículas virales de células infectadas, lo que impide la capacidad del virus de infectar después otras células adyacentes (no infectadas)[165].

Se dispone de revisiones exhaustivas recientes sobre los tratamientos contra ortopoxvirus[5,141,142,166-168], un área que es objeto de una intensa actividad investigadora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moyer RW, Arif BM, Black DN, et al. Poxviridae. In: van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, et al. editors. *Virus Taxonomy: Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego: Academic Press; 2000:137-57.
2. Fenner F, Wittek R, Dumbell KR. *The Orthopoxviruses*. Boston: Academic Press; 1989:6.
3. Moss B. Poxviridae: The viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al. editors. *Fields' Virology,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:2905-47.
4. Damon IK. Poxviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al. editors. *Fields' Virology,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:2947-76.
5. Mercer AA, Schmidt A, Weber O, editors. *Poxviruses Advances in Infectious Diseases*. Boston: Birkhauser; 2007.
6. Centers for Disease Control, Prevention (CDC). Department of Health and Human Services (HHS). Possession, use, and transfer of select agents and toxins. Final rule. *Fed Regist* 2008;**73**:61363-6.
7. Damon IK. Poxviruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. editors. *Manual of Clinical Microbiology,* 9th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007:1631-40.
8. Nakano JH. Poxviruses. In: Lennette EH, Schmidt NJ, editors. *Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial, and Chlamydial Infections,* 5th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 1979:257-308.
9. Smith GL, Vanderplasschen A, Law M. The formation and function of extracellular enveloped vaccinia virus. *J Gen Virol* 2002;**83**:2915-31.
10. Smith GL. Vaccinia virus morphogenesis and dissemination. *Trends Microbiol* 2008;**16**:472-9.
11. Moss B. Poxvirus entry and membrane fusion. *Virology* 2006;**344**:48-54.
12. Payne LG. Significance of extracellular enveloped virus in the in vitro and in vivo dissemination of vaccinia virus. *J Gen Virol* 1980;**50**:89-100.
13. Fenner F, Wittek R, Dumbell KR. *The Pathogenesis, Pathology, and Immunology of Orthopoxvirus Infections. The Orthopoxviruses*. Boston: Academic Press; 1989 85-141.
14. Roberts JA. Histopathogenesis of mousepox. I. Respiratory infection. *Br J Exp Pathol* 1962;**43**:451-61.
15. Bedson HS, Duckworth MJ. Rabbitpox: An experimental study of the pathways of infection in rabbits. *J Pathol Bacteriol* 1963;**85**:1-20.
16. Buller RM, Palumbo GJ. Poxvirus pathogenesis. *Microbiol Rev* 1991;**55**:80-122.
17. Zaucha GM, Jahrling PB, Geisbert TW, et al. The pathology of experimental aerosolized monkeypox virus infection in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Lab Invest* 2001;**81**:1581-600.
18. Smith S, Kotwal GJ. Immune response to poxvirus infections in various animals. *Crit Rev Microbiol* 2002;**28**:149-85.
19. Martinez MJ, Bray M, Huggins JW. A mouse model of aerosol-transmitted orthopoxviral disease. *Arch Pathol Lab Med* 2000;**124**:362-77.
20. Bray M, Martinez M, Smee DF, et al. Cidofovir protects mice against lethal aerosol or intranasal cowpox virus challenge. *J Infect Dis* 2000;**181**:10-9.
21. Karupiah G, Fredrickson TN, Holmes KL, et al. Importance of interferons in recovery from mousepox. *J Virol* 1993;**63**: 4214-26.
22. Wakamiya N, Okada N, Wang YL, et al. Tumor cells treated with vaccinia virus can activate the alternate pathway of mouse complement. *Jpn J Cancer Res* 1989;**80**:765-70.
23. West BC, Eschete ML, Cox ME, et al. Neutrophil uptake of vaccinia virus in vitro. *J Infect Dis* 1987;**156**:597-606.
24. Jones JF. Interactions between human neutrophils and vaccinia virus: Induction of oxidative metabolism and virus inactivation. *Pediatr Res* 1982;**16**:525-9.
25. Doherty PC, Korngold R. Characteristics of poxvirus-induced meningitis: Virus specific and non-specific cytotoxic effectors in the inflammatory exudates. *Scand J Immunol* 1983;**18**:1-7.
26. Blanden RV, Gardner ID. The cell-mediated response to ectromelia virus infection. I. Kinetics and characteristics of the primary effector T cell response in vivo. *Cell Immunol* 1976;**22**:271-82.
27. Seet BT, Johnston JB, Brunetti CR, et al. Poxviruses and immune evasion. *Annu Rev Immunol* 2003;**21**:377-423.
28. Smith GL, Symons JA, Khanna A, et al. Vaccinia virus immune evasion. *Immunol Rev* 1997;**159**:137-54.
29. Johnston JB, MacFadden G. Poxvirus immunomodulatory strategies: Current perspectives. *J Virol* 2003;**77**:6093-100.
30. Baxby D. *Jenner's Smallpox Vaccine: The Riddle of Vaccinia Virus and Its Origin*. London: Heinemann Educational; 1981 1-214.
31. Cono J, Casey CG, Bell D. Smallpox vaccination and adverse reactions: Guidance for clinicians. *MMWR Recomm Rep* 2003;**52**:1-28.
32. Arenstein AW, Rubins K, Relman DA. Smallpox vaccination. *N Engl J Med* 2003;**348**:1925.
33. Neff JM. Vaccinia virus (cowpox). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2000:1553-5.
34. World Health Organization Expert Committee on Smallpox Eradication. Second report. *WHO Tech Rep Ser* 1972;493:35.
35. Hammarlund E, Lewis MW, Hansen SG, et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nat Med* 2003;**9**:1131-7.
36. Taub DD, Ershler WB, Janowski M, et al. Immunity from smallpox vaccine persists for decades: A longitudinal study. *Am J Med* 2008;**121**:1058-64.
37. Karem KL, Reynolds M, Hughes C, et al. Monkeypox-induced immunity and failure of childhood smallpox vaccination to provide complete protection. *Clin Vaccine Immunol* 2007;**14**: 1318-27.
38. Croft DR, Sotir MJ, Williams CJ, et al. Occupational risks during a monkeypox outbreak, Wisconsin, 2003. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:1150-7.
39. Mack TM. Smallpox in Europe, 1950-1971. *J Infect Dis* 1972; **125**:161-9.
40. Hanna W, Baxby B. Studies in small-pox and vaccination. 1913. *Rev Med Virol* 2002;**12**:201-9.
41. Massoudi MS, Barker L, Schwartz B. Effectiveness of postexposure vaccination for the prevention of smallpox: Results of a Delphi analysis. *J Infect Dis* 2003;**188**:973-6.
42. Rao AR, Jacob ES, Kamalakshi S, et al. Epidemiological studies in smallpox: A study of intrafamilial transmission in a series of 254 infected families. *Indian J Med Res* 1968;**56**: 1826-54.
43. Heiner GG, Fatima N, McCrumb FR. A study of intrafamilial transmission of smallpox. *Am J Epidemiol* 1974;**99**:316-26.
44. Sommer A. The 1972 smallpox outbreak in Khulna Municipality, Bangladesh. II. Effectiveness of surveillance and containment in urban epidemic control. *Am J Epidemiol* 1974;**99**:303-13.
45. Fenner F. Studies in mousepox: Infectious ectromelia of mice. IV. Quantitative investigations on the spread of virus through the host in actively and passively immunized animals. *Aust J Exp Biol Med* 1947;**27**:1-18.
46. Mack TM, Noble J Jr, Thomas DB. A prospective study of serum antibody and protection against smallpox. *Am J Trop Med Hyg* 1972;**21**:214-8.
47. Sarkar JK, Mitra AC, Mukherjee MK. The minimum protective levels of antibodies in smallpox. *Bull World Health Organ* 1975;**52**:307-11.
48. McClain DJ, Harrison S, Yeager CL, et al. Immunologic responses to vaccinia vaccines administered by different parenteral routes. *J Infect Dis* 1997;**175**:756-63.
49. Ennis FA, Cruz J, Demkowicz WE Jr, et al. Primary induction of human C^{D8+} cytotoxic T lymphocytes and interferon-γ–producing T cells after smallpox vaccination. *J Infect Dis* 2002;**185**:1657-9.
50. Demkowicz WE Jr, Littaua RA, Wang J, et al. Human cytotoxic T-cell memory: Long lived responses to vaccinia virus. *J Virol* 1996;**70**:2627-31.
51. Hammersland E, Lewis MW, Hansen SG, et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nat Med* 2003;**9**:1131-7.
52. Hsieh SM, Pan SC, Chen SY, et al. Age distribution for T cell reactivity to vaccinia virus in a healthy population. *Clin Infect Dis* 2003;**38**:86-9.
53. Baruch E, Roth Y, Winder A, et al. The persistence of neutralizing antibodies after revaccination against smallpox. *J Infect Dis* 1990;**161**:446-8.
54. Frey SE, Newman FK, Yan L, et al. Response to smallpox vaccine in persons immunized in the distant past. *JAMA* 2003;**289**:3295-6.
55. Bray M, Wright M. Progressive vaccinia. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:766-74.
56. Neff JM, Lane MM, Pert J, et al. Complications of smallpox vaccination. I. National survey in the United States, 1963. *N Engl J Med* 1967;**276**:125-32.
57. Lane JM, Ruben FL, Beff JM, et al. Complications of smallpox vaccination, 1968: National surveillance in the United States. *N Engl J Med* 1969;**281**:1201-8.

58. Lane JM, Ruben F, Neff JM, et al. Complications of smallpox vaccination, 1968: Results of ten statewide surveys. *J Infect Dis* 1970;**122**:303-9.
59. Feery BJ. Adverse reactions after smallpox vaccination. *Med J Aust* 1977;**2**:41-2.
60. Fulginetti V, Kempe C, Hathaway W, et al. Progressive vaccinia in immunologically deficient individuals. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1968;**4**:129-45.
61. Goldstein J, Neff J, Lane J, et al. Smallpox vaccination reactions, prophylaxis and therapy of complications. *Pediatrics* 1975;**55**:342-7.
62. Keidan SE, McCarthy K, Haworth JC. Fatal generalized vaccinia with failure of antibody production and absence of serum gamma globulin. *Arch Dis Child* 1953;**28**:110-6.
63. Copeman PWM, Wallace HJ. Eczema vaccinatum. *BMJ* 1964;**5414**:906-8.
64. Rachelefsky GS, Opelz G, Mickey R. Defective T cell function in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1976;**57**:569-76.
65. Kempe CH. Studies on smallpox and complications of smallpox vaccination. *Pediatrics* 1960;**26**:176-89.
66. Vora S, Damon I, Fulginiti V, et al. Severe eczema vaccinatum in a household contact of a smallpox vaccinee. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1555-61.
67. Miller JR, Cirino NM, Philbin EF. Generalized vaccinia 2 days after smallpox revaccination. *Emerg Infect Dis* 2003;**12**: 1649-50.
68. Fenner F, Henderson DA, Arita I, et al. *Smallpox and Its Eradication*. Geneva: World Health Organization; 1988 307.
69. De Vries E. *Postvaccinial Perivenous Encephalitis*. Amsterdam: Elsevier; 1960.
70. Tenembaum S, Nestor C, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: A long term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002;**59**:1224-31.
71. Guvich E, Viseova I. Vaccinia virus in postvaccinial encephalitis. *Acta Virol* 1983;**27**:154-9.
72. Van Dam CN, Syed S, Eron JJ, et al. Severe postvaccinia encephalitis with acute disseminated encephalomyelitis: Recovery with early intravenous immunoglobulin, high-dose steroids, and vaccinia immunoglobulin. *Clin Infect Dis* 2009. Epub ahead of print.
73. Melekhin VV, Karem KL, Damon IK, et al. Encephalitis after secondary smallpox vaccination. *Clin Infect Dis* 2009; **48**:e1-2.
74. Miravalle A, Roos KL. Encephalitis complicating smallpox vaccination. *Arch Neurol* 2003;**60**:925-8.
75. Ruben FL, Lane JM. Ocular vaccinia: An epidemiologic analysis of 348 cases. *Arch Ophthalmol* 1970;**84**:45-8.
76. Kern E. *In vitro* activity of potential anti-poxvirus agents. *Antivir Res* 2003;**57**:35-40.
77. Karjalainen J, Heikkila J, Nieminen MS, et al. Etiology of mild acute infectious myocarditis. *Acta Med Scand* 1983;**213**:65-73.
78. Helle EJ, Koskenvuo K, Heikkila J, et al. Myocardial complications of immunisations. *Ann Clin Res* 1978;**10**:280-7.
79. Halsell JS, Riddle JR, Atwood JE, et al. Myopericarditis following smallpox vaccination among vaccinia-naïve U.S. military personnel. *JAMA* 2003;**289**:3283-9.
80. Grabenstein JD, Winkenwerder W. U.S. military smallpox vaccination program experience. *JAMA* 2003;**289**:3278-82.
81. Supplemental recommendations on adverse events following smallpox vaccine in the pre-event vaccination program: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52: 282-284. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5213a5.htm>.
82. Cardiac adverse events following smallpox vaccination—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:248-50.
83. Macadam DB, Whitaker W. Cardiac complication after vaccination for smallpox. *BMJ* 1962;**5312**:1099-100.
84. Ahlborg B, Linroth K, Nordgren B. ECG—changes without subjective symptoms after smallpox vaccination of military personnel. *Acta Med Scand* 1966;**S464**:127-34.
85. Update: Adverse events following civilian smallpox vaccination—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:819-820.
86. Update on cardiac and other adverse events following civilian smallpox vaccination—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:639-42.
87. Talbot TR, Bredenberg HK, Smith M, et al. Focal and generalized folliculitis following smallpox vaccination among vaccinia-naïve recipients. *JAMA* 2003;**289**:3290-4.
88. Wharton M, Strikas RA, Harpaz R, et al. Recommendations for using smallpox vaccine in a pre-event vaccination program. *MMWR Recomm Rep* 2003;**52**:1-16.
89. Greenberg RN, Kennedy JS. ACAM2000: a newly licensed cell culture-based live vaccinia smallpox vaccine. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;**17**:555-64.
90. Dumbell KR, Richardson M. Virological investigations of specimens from buffaloes affected by buffalopox in Maharashtra State, India between 1985 and 1987. *Arch Virol* 1993;**128**:257-67.
91. Mathew T. *Advances in Medical and Veterinary Virology, Immunology and Epidemiology: Cultivation and Immunological Studies on Pox Groups of Viruses with Special Reference to Buffalo Pox Virus*. New Delhi, India: Thajema Publishers; 1987.
92. Zafar A, Swanepoel R, Hewson R, et al. *Nosocomial buffalopoxvirus infection, Karachi, Pakistan. Emerg Infect Dis* 2007; **13**:902-4.
93. Damaso CRA, Esposito JJ, Condit RC, et al. An emergent poxvirus from humans and cattle in Rio de Janeiro state: Cantagalo virus may derive from Brazilian smallpox vaccine. *Virology* 2000;**277**:439-49.
94. Schatzmayr HG, Sampaio de Lemos ER, Mazur C, et al. Detection of poxvirus in cattle associated with human cases in the state of Rio de Janeiro: Preliminary report. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000;**95**:625-7.
95. Trindade GS, Guedes MI, Drumond BP, et al. Zoonotic vaccinia virus: Clinical and immunological characteristics in a naturally infected patient. *Clin Infect Dis* 2009;**48**:e37-40.
96. Trindade GS, Lobato ZI, Drumond BP, et al. Short report: Isolation of two vaccinia virus strains from a single bovine vaccinia outbreak in rural area from Brazil: Implications on the emergence of zoonotic orthopoxviruses. *Am J Trop Med Hyg* 2006;**75**:486-90.
97. Leite JA, Drumond BP, Trindade GS, et al. Passatempo virus, a vaccinia virus strain, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:1935-8.
98. Trindade GS, Emerson GL, Carroll DS, et al. Brazilian vaccinia viruses and their origins. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:965-72.
99. da Fonseca FG, Trindade GS, Silva RL, et al. Characterization of a vaccinia-like virus isolated in a Brazilian forest. *J Gen Virol* 2002;**83**:223-8.
100. Rupprecht CE, Blass L, Smith K, et al. Human infection due to recombinant vaccinia-rabies glycoprotein virus. *N Engl J Med* 2001;**345**:582-6.
101. Fenner F, Henderson DA, Arita I, et al. *Smallpox and Its Eradication*. Geneva: World Health Organization; 1988.
102. Breman JA, Henderson DA. Diagnosis and management of smallpox. *N Engl J Med* 2002;**346**:1300-8.
103. Dixon CW. *Differential Diagnosis Laboratory Diagnosis Postmortem Appearance in Smallpox*. London: Churchill; 1962: 67-91.
104. Bremen JG. Monkeypox: An emerging infection for humans? In: Scheld WM, Craig WA, Hughes JM, editors. *Emerging Infections 4*. Washington, DC: ASM Press; 2000:45-67.
105. Jezek Z, Fenner F. Human monkeypox. *Monogr Virol* 1988;**17**:1-140.
106. Hutin YJF, Williams RJ, Malfait P, et al. Outbreak of human monkeypox in the Democratic Republic of Congo, 1996-1997. *Emerg Infect Dis* 2000;**7**:434-8.
107. Heymann DL, Szczeniowski M, Esteves K. Re-emergence of monkeypox in Africa: A review of the past six years. *Br Med Bull* 1998;**54**:693-702.
108. Khodacevich L, Jezek Z, Messinger D. Monkeypox virus: Ecology and public health significance. *Bull World Health Organ* 1988;**66**:747-52.
109. Update: Multistate outbreak of monkeypox—Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:642-46.
110. Anderson M, Frenkel LD, Homann S, et al. A case of severe monkeypox virus disease in an American child: Emerging infections and changing professional values. *Pediatr Infect Dis J* 2003;**22**:1093-6.
111. Reed KD, Melski JW, Graham MB, et al. The detection of monkeypox in humans in the western hemisphere. *N Engl J Med* 2004;**350**:342-50.
112. Reynolds MG, Davidson WB, Curns AT, et al. Spectrum of infection and risk factors for human monkeypox, United States, 2003. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:1332-9.
113. Likos AM, Sammons SA, Olson VA, et al. A tale of two clades: Monkeypox viruses. *J Gen Virol* 2005;**86**:2661-72.
114. Chen N, Li G, Liszewski MK, et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. *Virology* 2005;**340**:46-63.
115. Olson VA, Carroll DS, Abel JA, et al. A prairie dog animal model of systemic orthopoxvirus disease using West African and Congo Basin strains of monkeypox virus. *J Gen Virol* 2009;**90**:323-33.
116. Ibrahim MS, Kulesh D, Saleh SS, et al. Real-time PCR assay to detect smallpox virus. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:3385-9.
117. Meyer H, Ropp SL, Esposito JJ. Gene for A-type inclusion body protein is useful for a polymerase chain reaction assay to differentiate orthopoxviruses. *J Virol Methods* 1997;**64**:217-22.
118. Meyer H, Ropp SL, Esposito JJ. Poxviruses. In: Warnes A, Stephenson J, editors. *Methods in Molecular Biology: Diagnostic Virology Protocols, 1998*. Totowa, NJ: Humana Press; 1998:199-211.
119. Ropp SL, Jin Q, Knight JC, et al. PCR strategy for identification and differentiation of smallpox and other orthopoxviruses. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2069-76.
120. Loparev VN, Massung RF, Esposito JJ, et al. Detection and differentiation of Old World orthopoxviruses: Restriction length polymorphism of the crmB gene region. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:94-100.
121. Li Y, Olson VA, Laue T, et al. Detection of monkeypox virus with real-time PCR assays. *J Clin Virol* 2006;**36**:194-203.
122. Karem KL, Reynolds M, Braden Z, et al. Characterization of acute-phase humoral immunity to monkeypox: Use of immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assay for detection of monkeypox infection during the 2003 North American outbreak. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;**12**:867-72.
123. Learned LA, Reynolds MG, Wassa DW, et al. Extended interhuman transmission of monkeypox in a hospital community in the Republic of the Congo, 2003. *Am J Trop Med Hyg* 2005;**73**:428-34.
124. Meyer H, Perrichot M, Stemmler P, et al. Outbreaks of disease suspected of being due to human monkeypox virus infection in the Democratic Republic of Congo in 2001. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:2919-21.
125. Rimoin AW, Kisalu N, Kebela-Ilunga B, et al. Endemic human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 2001-2004. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:934-7.
126. Lederman ER, Reynolds MG, Karem K, et al. Prevalence of antibodies against orthopoxviruses among residents of Likouala region, Republic of Congo: Evidence for monkeypox virus exposure. *Am J Trop Med Hyg* 2007;**77**:1150-6.
127. Douglas NJ, Dumbell KR. Independent evolution of monkeypox and variola viruses. *J Virol* 1992;**66**:7565-7.
128. Shchelkunov SN, Totmenin AV, Safronov PF, et al. Analysis of the monkeypox genome. *Virology* 2002;**297**:172-94.
129. Baxby D. Poxvirus infections in domestic animals. In: Darai G, editor. *Virus Diseases in Laboratory and Captive Animals*. Boston: Nijhoff; 1988:17-35.
130. Baxby D, Bennett M, Getty B. Human cowpox 1969-93: A review based on 54 cases. *Br J Dermatol* 1994;**131**:598-607.
131. Bennett M, Gaskell CJ, Baxby D, et al. Feline cowpox infection. *J Small Anim Pract* 1990;**31**:167-73.
132. Bennett M, Crouch AJ, Begon M, et al. Cowpox in British voles and mice. *J Comp Pathol* 1997;**116**:35-44.
133. Pelkonen PM, Tarvainen K, Hynninen A, et al. Cowpox with severe generalized eruption, Finland. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:1458-61.
134. Dubois ME, Slifka MK. Retrospective analysis of monkeypox infection. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:592-9.
135. Neyts J, De Clerq E. Therapy and short term prophylaxis of poxvirus infections: Historical background and perspectives. *Antiviral Res* 2003;**57**:25-33.
136. LeDuc J, Damon I, Meegan J, et al. Smallpox research activities: U.S. interagency collaboration. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:742-5.
137. Keith KA, Hitchcock MJ, Lee WA, et al. Evaluation of nucleoside phosphonates and their analogs and prodrugs for inhibition of orthopoxvirus replication. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:2193-8.
138. Bauer DJ. The antiviral and synergistic actions of isatin thiosemicarbazone and certain phenoxypyrimidines in vaccinia infection in mice. *Br J Exp Pathol* 1955;**36**:105-14.
139. Rao M, McFadzean J, Squires S. The laboratory and clinical assessment of an iso-thiazole thiosemicarbazone (M&B 7714) against pox viruses. *Ann N Y Acad Sci* 1965;**130**:118-27.
140. Heiner GG, Fatima N, Russell PK, et al. Field trials of methisazone as a prophylactic agent against smallpox. *Am J Epidemiol* 1971;**94**:435-49.
141. Neyts J, De Clerq ED. Therapy and short term prophylaxis of poxvirus infections: Historical background and perspectives. *Antiviral Res* 2003;**57**:25-33.
142. Smee DF, Sidwell RW. A review of compounds exhibiting anti-orthopoxvirus activity in animal models. *Antiviral Res* 2003;**57**:41-52.
143. Neyts J, Verbeken E, De Clerq E. Effect of 5-iodo-2′-deoxyuridine on vaccinia virus (orthopoxvirus) infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:2842-7.
144. Hyndiuk R, Seideman S, Leibsohn JM. Treatment of vaccinial dermatitis with trifluorothymidine. *Arch Ophthalmol* 1976;**94**:1785-6.
145. Hyndiuk R, Okumoto M, Damiano R, et al. Treatment of vaccinial keratitis with vidarabine. *Arch Ophthalmol* 1976;**94**: 1363-4.
146. Kaufman H, Nesburn A, Maloney E. Cure of vaccinia infection by 5-iodo-2-deoxyuridine. *Virology* 1962;**18**:567-9.
147. Quenelle DC, Collins DJ, Kern ER. Efficacy of multiple or single dose cidofovir against vaccinia and cowpox virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:3275-80.
148. Winegarden KL, Ciesla SL, Aldern KA, et al. Oral pharmacokinetics and preliminary toxicology of *1*-O-hexadecyloxypropyl-cidofovir in mice. Abstracts of the 15th International Conference on Antiviral Research, Prague, Czech Republic, March 17-21, 2002. *Antiviral Res* 2002;**53**:A67.
149. Parker S, Touchette E, Oberle C, et al. Efficacy of therapeutic intervention with an oral ether-lipid analogue of cidofovir (CMX001) in a lethal mousepox model. *Antiviral Res* 2008;**77**:39-49.
150. Smee D, Bailey K, Sidwell R. Treatment of lethal cowpox virus respiratory infections in mice with 2-amino-7-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]purine and its orally active diacetate ester prodrug. *Antiviral Res* 2002;**54**:113-20.
151. Neyts J, De Clerq E. Efficacy of 2-amino-7-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) purine for treatment of vaccinia virus (orthopoxvirus) infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**45**:84-7.
152. Yang G, Pevear DC, Davies MH, et al. An orally bioavailable antipoxvirus compound (ST-246) inhibits extracellular virus formation and protects mice from lethal orthopoxvirus challenge. *J Virol* 2005;**79**:13139-49.
153. Smith SK, Olson VA, Karem KL, et al. ST246 in vitro efficacy against smallpox and monkeypox. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 [Epub ahead of print].
154. Duraffour S, Snoeck R, de Vos R, et al. Activity of the anti-orthopoxvirus compound ST-246 against vaccinia, cowpox and camelpox viruses in cell monolayers and organotypic raft cultures. *Antivir Ther* 2007;**12**:1205-16.
155. Nalca A, Hatkin JM, Garza NL, et al. Evaluation of orally delivered ST-246 as postexposure prophylactic and antiviral therapeutic in an aerosolized rabbitpox rabbit model. *Antiviral Res* 2008;**79**:121-7.
156. Sbrana E, Jordan R, Hruby DE, et al. Efficacy of the antipoxvirus compound ST-246 for treatment of severe orthopoxvirus infection. *Am J Trop Med Hyg* 2007;**76**:768-73.
157. Quenelle DC, Buller RM, Parker S, et al. Efficacy of delayed treatment with ST-246 given orally against systemic orthopoxvirus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:689-95.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

158. Quenelle DC, Prichard MN, Keith KA, et al. Synergistic efficacy of the combination of ST-246 with CMX001 against orthopoxviruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:4118-24.
159. Baker RO, Bray M, Huggins JW. Potential antiviral therapeutics for smallpox, monkeypox and other orthopoxvirus infections. *Antiviral Res* 2003;**57**:13-23.
160. Sidwell R, Allen L, Khare G, et al. Effect of 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (Virazole, ICN 1229) on herpes and vaccinia keratitis and encephalitis in laboratory animals. *Antimicrob Agents Chemother* 1973;**3**:242-6.
161. De Clerq E, Luczak M, Shugar D, et al. Effect of cytosine arabinoside, iododeoxyuridine, ethyldeoxyuridine, thiocyanatodeoxyuridine, and ribavirin on tail lesion formation in mice infected with vaccinia virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976;**151**:487-90.
162. Kesson A, Ferguson J, Rawlinson W, et al. Progressive vaccinia treated with ribavirin and vaccinia immune globulin. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:911-4.
163. Newsome TP, Weisswange I, Frischknecht F, et al. Abl collaborates with Src family kinases to stimulate actin-based motility of vaccinia virus. *Cell Microbiol* 2006;**8**:233-41.
164. Reeves PM, Bommarius B, Lebeis S, et al. Disabling poxvirus pathogenesis by inhibition of Abl-family tyrosine kinases. *Nat Med* 2005;**11**:731-9 Epub 2005 Jun 26. Erratum:1361.
165. Yang H, Kim SK, Kim M, et al. Antiviral chemotherapy facilitates control of poxvirus infections through inhibition of cellular signal transduction. *J Clin Invest* 2005;**115**:379-87.
166. Bray M. Pathogenesis and potential antiviral therapy of complications of smallpox vaccination. *Antiviral Res* 2003;**58**:101-14.
167. Progress in the discovery of compounds inhibiting orthopoxviruses in animal models. *Antivir Chem Chemother*. 2008;19:115-124.
168. De Clercq E. Emerging antiviral drugs. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008;**13**:393-416.

134

Otros poxvirus que infectan al ser humano: parapoxvirus, molluscum contagiosum y yatapoxvirus

INGER K. DAMON*

Parapoxvirus

Los parapoxvirus, que pueden encontrarse en cualquier lugar del mundo, son patógenos habituales de ovejas, cabras y ganado vacuno. La infección en el ser humano se caracteriza por presentar lesiones epiteliales localizadas y es una enfermedad profesional de personas que trabajan con animales infectados. Cuando afecta a ovejas y cabras se suele denominar *dermatitis o ectima pustular contagioso,* conocido también como *orf*. La correspondiente infección en el ser humano se denomina también *orf*. Taxonómicamente, la especie principal se denomina *virus del Orf* (ORFV; sinonimia, virus de la dermatitis pustular contagiosa, y virus del ectima contagioso). La infección del ganado lechero por parapoxvirus se conoce como *paravacuna, seudovacuna* o *seudoviruela vacuna* o *úlceras en anillo* y su equivalente en seres humanos, como *paravacuna, seudoviruela vacuna* o *nódulos de los lecheros*. La especie vírica se denomina *virus seudovacuna* (VSV). Los parapoxvirus del ganado vacuno se denominan *virus de la estomatitis papular bovina* (VEPB), y su infección, *estomatitis papulosa.* Otros enfermedades zoonóticas provocadas por miembros temporales del género parapoxvirus que pueden infectar al hombre suelen asociarse al contacto con camellos (ectima contagioso o *enfermedad de Ausdyk*) o, con menos frecuencia, con focas (viruela de la foca)[1,2]. Otra especie parapoxvirus es el *Parapoxvirus del ciervo común en Nueva Zelanda* (PCNZ). Las lesiones de los animales se encuentran en la piel, en la mucosa orofaríngea y en las superficies externas. Otros parapoxvirus causantes de infecciones en ungulados, pinnípedos y otros animales también pueden afectar al ser humano. Pueden consultarse revisiones detalladas sobre los miembros de este género[3–6].

MORFOLOGÍA Y COMPOSICIÓN DEL AGENTE

Los parapoxvirus son únicos entre los poxvirus en cuanto a su aspecto, como se demuestra mediante microscopia electrónica tras tinción negativa. La mayoría de los viriones de poxvirus tienen forma de ladrillo, pero las partículas de parapoxvirus son rectangulares, redondeadas u ovoideas. Además, los miembros del género parapoxvirus tienen una característica forma en M que puede también observarse mediante microscopia electrónica tras tinción negativa: una larga espícula envuelve la partícula, produciendo un efecto de líneas entrelazadas[7]. La estabilidad del virus en la escara se correlaciona con la posibilidad de transmisión del mismo a través de fómites.

El genoma del parapoxvirus está formado por una doble cadena de ADN lineal de unos 135 kilopares de bases (kpb), con horquillas terminales cerradas de forma covalente; el genoma tiene un alto contenido en G + C y es más pequeño que el de otros poxvirus. Ya se han completado las secuencias genómicas de ORFV y VEPB[8]. Algunas de las proteínas que parecen tener un papel en la patogenia viral son: una proteína que se une a quimiocinas[9], un homólogo de la interleucina (IL)-10[10], un homólogo del factor de crecimiento del endotelio vascular[11], un gen que confiere resistencia al interferón[12] y una proteína con capacidad para unirse a citocinas[13].

PATOGENIA Y RESPUESTA INMUNOLÓGICA

La infección suele producirse a través de cortes o arañazos y permanecer localizada en el epitelio o en la mucosa oral. Las lesiones típicas del orf en humanos se deben a la hipertrofia y proliferación de células epidérmicas, que suele ser bastante intensa y posiblemente se relaciona con el homólogo del factor de crecimiento endotelial codificado por el virus y con la infiltración leucocitaria. El examen histológico de las lesiones humanas demuestra la presencia de muchas pequeñas vesículas multiloculares dentro de la dermis, y son muy raras la verdaderas macrovesículas[14,15]. Raras veces la infección progresa hacia una sintomatología general con malestar, linfadenopatías y lesiones diseminadas, y la respuesta inmune no protege contra la recurrencia de la enfermedad a largo plazo[15,16]. Se producen ataques secundarios en un 8-12% de los individuos[15,17].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Existen publicaciones con descripciones detalladas de la evolución de la enfermedad en los seres humanos[14–16], también con imágenes[18,19]. De forma sucinta, la infección se manifiesta como una lesión local en el lugar de la inoculación que ha producido un animal enfermo. La puerta de entrada suele ser una herida en la piel. Se describen seis fases en el proceso clínico. Tras un corto período de incubación de 3 a 5 días, la lesión comienza como una mácula eritematosa y pruriginosa que después crece formando una pápula, generalmente con forma de diana (días 7 a 14). A continuación las lesiones pasan a ser nodulares o vesiculares y a menudo se ulceran tras 14-21 días; esta ulceración define la fase aguda. La curación completa puede tardar hasta 4-6 semanas y se caracteriza por un papiloma regenerativo y una serie de fases regresivas en las que vuelve a aparecer epitelio normal[15]. Pueden aparecer grandes lesiones granulomatosas, más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos, que requieran drenaje quirúrgico, aunque ahora existen métodos terapéuticos más adecuados y de los que se habla más adelante en este capítulo[20]. Las lesiones denominadas «nódulos de los lecheros» pueden tener una apariencia más nodular, sin ulceración. Los casos de infección por parapoxvirus publicados en personal en contacto con bueyes almizcleros en Noruega son de tipo más granulomatoso y persisten durante meses[21]. A las infecciones por estos virus se han asociado casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

DIAGNÓSTICO

Se han descrito pruebas diagnósticas de reacción en cadena de la polimerasa genéricas para parapoxvirus[22,23] y orf[23,24], pero el diagnóstico suele ser clínico, en base a los antecedentes de exposición y a la presencia de la lesión característica. Las imágenes de microscopia de transmisión tras tinción negativa de material obtenido en una de las lesiones, en manos de un observador con experiencia, pueden ser diagnósticas si se observan las estructuras típicas. El aislamiento del virus en cultivo celular precisa de células primarias ovinas o bovinas y puede ser bastante difícil de obtener[25]. El desarrollo de sueros inmunológicos específicos para los parapoxvirus constituye otra fuente de reactivos diagnósticos[26].

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por parapoxvirus es un riesgo profesional para los granjeros, trabajadores de mataderos, veterinarios, estudiantes y otros individuos expuestos con frecuencia a ovejas, cabras o ganado vacuno. La infección de orf humano es más común en primavera, cuando la alimentación de los corderos con biberones puede exponer a estas personas al riesgo del contagio, y en otoño, cuando se realiza la

*El material de este capítulo es de dominio público, con excepción de cualquier tabla o figura cedida por terceros.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos.

matanza y se esquila el ganado[15]. De 191 casos de orf o nódulos de lechero con una fuente de contagio conocida, registrados entre 1978 y 1995, el 84% tuvieron su origen en ovejas y el 16% en ganado vacuno. Otros 32 casos ocurrieron en trabajadores de mataderos[27]. Un estudio reciente evaluó un grupo de casos en niños del medio oeste de EE.UU. y observó que el contacto facial con animales infectados a menudo provocaba la adquisición de la enfermedad[23]. La mayoría de los trabajadores en riesgo resultan infectados en algún momento de su vida profesional y la reinfección no es infrecuente. Los individuos afectados deben tener cuidado para no infectarse más ellos mismos mediante autoinoculación y no diseminar la enfermedad por contacto a otras personas o animales. La vacuna utilizada en el control del orf en ovejas es muy virulenta y ha causado infecciones en humanos.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos, la enfermedad es autolimitada. Existen publicaciones anecdóticas sobre el aparente efecto beneficioso de usar cremas de cidofovir al 3%[28,29], pero no hay ensayos controlados. Recientemente se demostró que el uso de imiquimod, compuesto modulador de interferón/receptor tipo Toll, lograba beneficios en el tratamiento tópico en una lesión de orf gigante tras el fracaso de la aplicación tópica e intralesional de cidofovir[30].

Molluscum contagiosum

El molluscum contagiosum es una enfermedad que provoca una erupción papular o una tumoración benigna limitada en la piel, que se ha descrito en todos los lugares del mundo y se considera una infección específica del ser humano[31]. Sin embargo, aunque no hay evidencias de que exista transmisión de seres humanos a animales, se han detectado lesiones similares a las del molluscum que contienen poxvirus en otras especies, como caballos y chimpancés.

DESCRIPCIÓN DEL AGENTE

Se han descrito cuatro subtipos del virus, caracterizados según las distintas digestiones sufridas por endonucleasas[32]. La enfermedad producida por todos ellos parece ser similar. Se ha secuenciado el genoma del virus del molluscum contagiosum de tipo I[33], el cual codifica algunos productos implicados en la patogenia de la infección y en su capacidad de evitar al sistema inmunológico, entre los que se encuentran una proteína capaz de unirse a la IL-18[34] e inhibidores de la apoptosis[35].

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde hace mucho tiempo se conoce la característica anatomía patológica de las lesiones del molluscum contagiosum. En 1841, Henderson y Paterson describieron por primera vez los típicos cuerpos del molluscum: cuerpos de Henderson-Paterson. La infección comienza cuando el virus inicia su replicación en las capas inferiores de la epidermis[36], extendiéndose luego hacia arriba. El período de incubación es muy variable y puede resultar muy largo (entre 2 y 7 semanas y hasta 6 meses). La epidermis se hipertrofia y extiende hacia los estratos de la dermis subyacente. Las inclusiones características (cuerpos de Henderson-Paterson o del molluscum) se forman en la capa de células espinosas y van creciendo progresivamente a medida que las células envejecen y migran hacia la superficie. Luego son reemplazadas por una hiperplasia de la capa de células basales. La estructura de la membrana basal permanece intacta y las células epidérmicas hipertrofiadas, con su citoplasma ocupado por una gran masa granular acidófila (el cuerpo del molluscum), se proyectan sobre la piel y toman el aspecto de un tumor[37]. Apenas se puede apreciar algún infiltrado inflamatorio hasta la fase final de la enfermedad, justo antes de la resolución natural de la lesión[38].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La infección se produce a causa de una herida en la piel. De forma característica comienza como una pequeña pápula que al madurar pasa a ser un nódulo definido de unos 2-5 mm de diámetro, suave, con forma de cúpula, de color perla o rosado, que a menudo está umbilicado (fig. 134-1). De la lesión algunas veces puede obtenerse un material blanquecino o amarillento similar al queso fresco. Generalmente existen de 1 a 20 lesiones, pero a veces puede haber cientos de ellas. Como consecuencia de múltiples infecciones simultáneas o de la extensión mecánica, las lesiones pueden agruparse a lo largo de la línea de una herida e incluso pueden aparecer otras satélites.

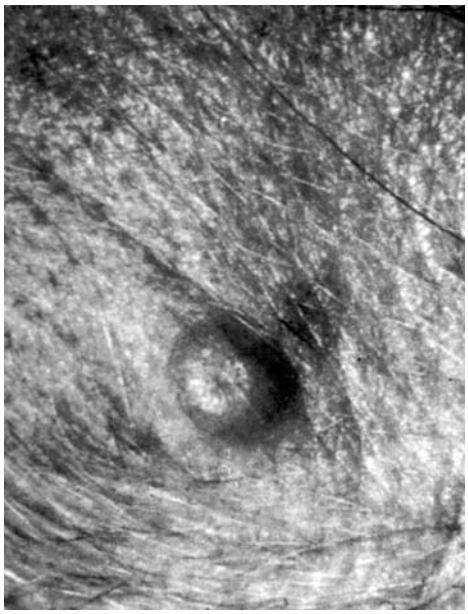


Figura 134-1 Molluscum contagiosum. *(Reproducida con autorización de Wood MJ. Skin and soft tissue infection. En: Farrar WE, Wood MJ, Innes JA y cols.* Infectious diseases text and color atlas. *Hong Kong: Gower Medical Publishing; 1992:11.17, fig. 11.69. Con autorización de Mosby International Ltd.)*

En los niños, las lesiones aparecen sobre todo en el tronco y región proximal de las extremidades, y en los adultos en el tronco, el pubis y los muslos, pero en ambos casos la infección puede transmitirse a otras zonas por autoinoculación[38]. En pacientes con VIH, las infecciones aparecen a lo largo de la línea de la barba en los hombres. Cuando la cara se ve afectada, pueden producirse casos de afectación de los ojos, como daños en la conjuntiva bulbar[39]. Cada lesión dura unos dos meses, pero la enfermedad suele prolongarse por un plazo de 6-9 meses[40]. En individuos con alteración de la inmunidad celular, como los afectados por el VIH, la infección puede ser más grave y prolongada[31,41].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele ser clínico, por el aspecto típico de las lesiones. Si el material parecido al queso obtenido de las lesiones se examina al microscopio electrónico de transmisión tras tinción negativa, se pueden observar numerosos viriones de forma rectangular. Este virus no se ha cultivado en los habituales medios de cultivo celular. La anatomía patológica característica de las lesiones es diagnóstica, aunque se han descrito métodos que se realizan mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)[42,43]. A veces se pueden ver lesiones umbilicadas similares en pacientes con SIDA afectados por criptococosis diseminada.

EPIDEMIOLOGÍA Y CONTROL

El virus tiene una distribución mundial y su incidencia se ha incrementado paralelamente al aumento de casos de SIDA. Las vías de contagio tradicionales se asocian a leves traumatismos cutáneos y, en algunos casos, con fómites (al compartir toallas); sin embargo, cada vez hay más datos que indican que se produce por transmisión sexual, y las lesiones genitales son frecuentes[31]. Esta enfermedad representa un problema principalmente para los niños que acuden a guarderías o al colegio, por el potencial contagio con otros niños. En estos casos, la transmisión puede evitarse cubriendo las lesiones y con la limpieza de las manos tras un contacto con las lesiones.

TRATAMIENTO

La infección es benigna y la recuperación suele ser espontánea, pero puede resultar necesario el tratamiento por motivos estéticos, en especial en el caso de lesiones faciales o múltiples. Se han estudiado distintos tratamientos[31], como la crioterapia[44], el curetaje mecánico[44,45] y la aplicación de sustancias químicas como podofilinas/podofilox, cantaridina, yodo y tretinoína[45–47]. Muchos de los métodos químicos tienen como efecto adverso la irritación local. La aplicación tópica de cremas o suspensiones de un fármaco antiviral como el cidofovir al 3%[48,49] ha demostrado ser eficaz en algunos casos, al igual que el inmunomodulador cimetidina[50] o el tratamiento tópico con imiquimod[51]. Sin embargo, la ausencia de ensayos controlados hace difícil la decisión terapéutica del clínico. Para los pacientes con SIDA y molluscum contagiosum, el tratamiento más eficaz es el antirretroviral altamente activo, que permite aumentar el recuento de CD4.

Yatapoxvirus

El género *Yatapoxvirus* incluye al virus del tanapox y al del tumor del mono Yaba.

TANAPOX

La infección humana con el virus del tanapox, descrita por primera vez en la zona de la cuenca del río Tana de Kenia en 1957, se conoció en profundidad durante las campañas de vigilancia posteriores a la erradicación de la viruela. Se ha publicado la experiencia de 264 casos confirmados por laboratorio en Zaire (República Democrática del Congo), con imágenes en color[52], y también existe información sobre el propio virus[53]. Asimismo su genoma se ha secuenciado[54]. El virus que produce el tanapox en seres humanos es una variante de la especie del que causa la enfermedad tipo Yaba en los monos[6,55]. Recientemente se han publicado casos aislados de pacientes fuera de África, que ilustran la necesidad de considerar a los poxvirus como causa de enfermedad en viajeros o inmigrantes que proceden de áreas donde el virus es endémico[56–58].

Fisiopatología y características clínicas

La infección por tanapox comienza como una corta enfermedad febril de 2-4 días de duración, con temperaturas de 38-39 °C, que suele acompañarse de cefaleas, dolor de espalda o postración. La erupción de una lesión suele estar precedida por prurito en la zona, y aparece primero como una mácula hiperpigmentada, generalmente con una elevación central, que evoluciona después a una forma de pápula, con una induración palpable. La fiebre y los síntomas sistémicos desaparecen cuando comienza la erupción. Más tarde la pápula adquiere un aspecto más pustuloso, pero no contiene ningún líquido y puede umbilicarse o formar una seudocostra en esta etapa. A continuación suele convertirse en un nódulo elevado, firme y adherido a planos profundos. Hacia el final de la primera semana, la lesión está rodeada por una zona de piel eritematosa e indurada, generalmente acompañada de adenopatías regionales. Tras esta fase, la lesión puede ulcerarse o convertirse en un nódulo mayor, de hasta 2 cm de diámetro. En las series descritas en África, el mayor tamaño por lo general se alcanzaba a las dos semanas, para luego comenzar a remitir la inflamación local e iniciarse la granulación de la lesión. La resolución completa se producía en unas seis semanas[52].

La mayoría de los pacientes (el 78% en una de las series[47]) presenta un único nódulo, aunque se han descrito casos con hasta diez lesiones. La localización más habitual de las mismas se encuentra en los miembros inferiores (72%) y la más infrecuente en la cara y las zonas habitualmente cubiertas por ropa[52]. La infección parece conferir inmunidad de por vida.

Diagnóstico

En el diagnóstico de tanapox, hay que tener en cuenta su limitada distribución geográfica y los antecedentes de viajes a esas regiones. Las características clínicas que permiten diferenciar esta enfermedad de otras infecciones producidas por ortopoxvirus son la erupción con lesiones nodulares, las adenopatías regionales, el escaso número de lesiones, su lenta resolución y el curso benigno de la enfermedad. Las lesiones sólidas, nodulares o ulceradas son mayores y se desarrollan con más lentitud que las de la viruela del mono, pero resultan más pequeñas y rápidas en su evolución que las úlceras tropicales.

El virus del tanapox puede detectarse por microscopia electrónica, y los viriones en general aparecen envueltos[59]. Este hallazgo no excluye la posibilidad de infección por otros poxvirus rectangulares morfológicamente similares. En este caso podrían utilizarse las pruebas de ácidos nucleicos[56,57] sobre extractos de la lesión. El virus del tanapox crece en distintas líneas celulares (p. ej., riñón de mono búho, Vero, MRC-5 y BSC-1), pero no en la membrana corio-alantoica (CAM).

Epidemiología y control

El virus del tanapox sólo se encuentra en África, sobre todo en Kenia y en la República Democrática del Congo, y posiblemente su reservorio sea un simio[55]. Se han descrito casos de transmisión directa entre un primate y el ser humano, producidos en cuidadores de animales a través de heridas en la piel, pero dichos casos son muy raros[60,61]. Distintos factores apuntan a la hipótesis de que existe un vector, insecto o artrópodo implicado en la transmisión, ya que personas afectadas niegan haber tenido contacto con primates no humanos, y sí refieren antecedentes de picaduras de artrópodos o mosquitos culex antes de la infección. Además, en pacientes con lesiones múltiples, no hay evidencias de una diseminación mecánica del virus[52]. Las variaciones estacionales de la infección humana por tanapox son paralelas a la actividad de poblaciones locales de artrópodos, lo que apoya esta hipótesis. No se ha descrito ningún caso de transmisión entre seres humanos. Las medidas de prevención del tanapox son las mismas aplicables a la viruela del mono, con la excepción de la vacuna.

VIRUS DEL TUMOR DEL MONO YABA

El virus del tumor del mono Yaba es una especie definida de Yatapoxvirus. Se aisló originalmente como causante de un tumor cutáneo en un mono rhesus *(Mucaca mulatta)*. En monos asiáticos el virus provoca histiocitomas benignos que se resuelven en 1-2 meses[62]. Los seguimientos serológicos sugieren que los monos verdes africanos son los huéspedes naturales del virus[63].

Clínica

Las infecciones secundarias a punciones accidentales en personal encargado de los animales y las provocadas en voluntarios sanos demuestran la aparición de lesiones cutáneas localizadas en el lugar de la inoculación[64]. No se ha informado de casos recientes de infecciones en seres humanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becher P, Konig M, Muller G, et al. Characterization of sealpox, a separate member of the parapoxviruses. *Arch Virol* 2002;**147**:113-4.
2. Nollens HH, Gulland FM, Jacobson ER, et al. Parapoxviruses of seals and sea lions make up a distinct subclade within the genus Parapoxvirus. *Virology* 2006;**349**:316-24.
3. Haig DM, Mercer AA. Ovine diseases: Orf. *Vet Res*. 1998;**29**: 311-26.
4. Mercer A, Fleming S, Robinson A, et al. Molecular genetic analyses of parapoxviruses pathogenic for humans. *Arch Virol Suppl* 1997;**13**:25-34.
5. Robinson AJ, Lyttle DJ. Parapoxviruses: Their biology and potential as recombinant vaccines. In: Binns MM, Smith GL, editors. *Recombinant Poxviruses* Boca Raton, FL: CRC Press; 1992. p. 285-327.
6. Mercer AA, Schmidt A, Weber O, editors. *Poxviruses Advances in Infectious Diseases* Boston: Birkhauser; 2007.
7. Nakano JH. Poxviruses. In: Lennette EH, Schmidt NJ, editors. Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial, and Chlamydial Infections, 5th ed. Washington, DC: American Public Health Association, Inc; 1979. p. 257-308.
8. Delhon G, Tulman ER, Alfonso CL. Genomes of parapoxviruses, orf virus, and bovine papular stomatitis virus. *J Virol* 2004;**78**:168-77.
9. Seet BT, McCaughan CA, Handel TM, et al. Analysis of an orf virus chemokine-binding protein: Shifting ligand specificities among a family of poxvirus viroceptors. *PNAS* 2003;**100**:15137-42.
10. Fleming SB, Haig DM, Nettleton P, et al. Sequence and functional analysis of a homolog of interleukin-10 encoded by the parapoxvirus orf virus. *Virus Genes* 2000;**21**:85-95.
11. Savory LJ, Stacker SA, Fleming SB, et al. Viral vascular endothelial growth factor plays a critical role in orf virus infection. *J Virol* 2000;**74**:10699-706.
12. Haig DM, McInnes CJ, Thompson J, et al. The orf virus OV20.0L gene product is involved in interferon resistance and inhibits an interferon-inducible, double-stranded RNA-dependent kinase. *Immunology* 1998;**93**:335-40.
13. Deane D, McInnes CJ, Percival A, et al. Orf virus encodes a novel secreted protein inhibitor of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2. *J Virol* 2000; **74**:1313-20.
14. Johanneson JV, Krogh HK, Solberg I, et al. Human orf. *J Cutan Pathol* 1975;**2**:265-83.
15. Yirrell DL, Vestey JP. Human orf infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994;**3**:451-9.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

16. Leavell UW, McNamara MJ, Muelling R, et al. Orf: Report of 19 human cases with clinical and pathological observations. *JAMA* 1968;**204**:657-64.
17. Robinson AJ, Peterson GV. Orf virus infection of workers in the meat industry. *N Z Med J* 1983;**96**:81-5.
18. Baxby D, Bennett M, Getty B. Human cowpox 1969-93: A review based on 54 cases. *Br J Dermatol* 1994;**131**:598-607.
19. Diven DG. An overview of poxviruses. *J Am Acad Dermatol* 2001;**44**:1-16.
20. Pether JVS, Guerrier CJW, Jones SM, et al. Giant orf in a normal individual. *Br J Dermatol* 1986;**115**:497-9.
21. Falk ES. Parapoxvirus infections of reindeer and musk ox associated with unusual human infections. *Br J Dermatol* 1978;**99**:647-54.
22. Inoshima Y, Morooka A, Sentsui H. Detection and diagnosis of parapoxvirus by the polymerase chain reaction *J Virol Methods* 2000;**84**:201-8.
23. Lederman ER, Austin C, Trevino I, et al. ORF virus infection in children: Clinical characteristics, transmission, diagnostic methods, and future therapeutics *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:740-4.
24. Torafson EG, Gunadottir S. Polymerase chain reaction for laboratory diagnosis of orf cirus infections. *J Clin Virol* 2002;**24**:79-84.
25. Fenner F, Nakano JH. Poxviridae: The poxviruses In: Lennette EH, Halonen P, Murpy FA, editors. *The Laboratory Diagnoses of Infectious Diseases: Principles and Practices, v II. Viral, Rickettsial, and Chlamydial Diseases* New York: Springer Verlag; 1988. p. 177-210.
26. Czerny CP, Waldmann R, Scheubeck T. Identification of three distinct antigenic sites in parapoxviruses. *Arch Virol* 1997; **142**:807-21.
27. Baxby D, Bennett M. Poxvirus zoonoses. *J Med Microbiol* 1997;**46**:17-20.
28. Geerinck K, Lukito G, Snoeck G, et al. A case of human orf in an immunocompromised patient treated successfully with cidofovir cream. *J Med Virol* 2001;**75**:1205-10.
29. McCabe D, Weston B, Storch G. Treatment of orf poxvirus lesion with cidofovir cream. *Pediatr Infect Dis J* 2003;**22**:1027-8.
30. Lederman ER, Green GM, DeGroot HE, et al. Progressive ORF virus infection in a patient with lymphoma: Successful treatment using imiquimod. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:e100-3.
31. Birthistle K, Carrington D. Molluscum contagiosum virus *J Infect* 1997;**34**:21-8.
32. Nakamura J, Muraki Y, Yamada M, et al. Analysis of molluscum contagiosum genomes isolated in Japan. *J Med Virol* 1995;**46**:339-48.
33. Senkevich TG, Bugert JJ, Sisler JJ, et al. Genome sequence of a human tumorigenic poxvirus: Prediction of specific host response evasion genes. *Science* 1996;**273**:813-6.
34. Xiang Y, Moss B. IL-18 binding and inhibition of interferon gamma induction by human poxvirus-encoding proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;**96**:11537-42.
35. Bertin J, Armstrong RC, Ottilie S, et al. Death effector domain-containing herpesvirus and poxvirus proteins inhibit both Fas- and TNFR1-induced apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;**94**:1172-6.
36. Pierard-Franchimont C, Legrain A, Pierard GE. Growth and regression of molluscum contagiosum. *J Am Acad Dermatol* 1983;**9**:669-72.
37. Shelly WB, Burmeister V. Demonstration of a unique viral structure: The molluscum viral colony sac. *Br J Dermatol* 1986;**115**:557-62.
38. Brown S, Nalley JF, Kraus SJ. Molluscum contagiosum. *Sex Transm Dis* 1981;**8**:227-34.
39. Pepose JS, Esposito JJ. Molluscum contagiosum, orf and vaccinia ocular infections in humans In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular Infection and Immunity* St Louis: Mosby; 1996. p. 846-5.
40. Steffen C, Markman J. Spontaneous disappearance of molluscum contagiosum. *Arch Dermatol* 1989;**116**:923-4.
41. Gottlieb SL, Myskowski PL. Molluscum contagiosum. *Int J Dermatol* 1994;**33**:453-61.
42. Nunez A, Funes JM, Agromayor M, et al. Detection and typing of molluscum contagiosum virus in skin lesions using a simple lysis method and polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1996;**50**:342-9.
43. Thompson CH. Identification and typing of molluscum contagiosum virus in clinical specimens by polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1997;**53**:205-11.
44. Janniger CK, Schwartz RA. Molluscum contagiosum in children. *Cutis* 1993;**52**:194-6.
45. Valentine CL, Diven DG. Treatment modalities for molluscum contagiosum. *Dermatol Ther* 2000;**13**:285-9.
46. Silverburg NB, Sidbury R, Mancini AJ. Childhood molluscum contagiosum: Experience with cantharidin therapy in 300 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;**43**:503-7.
47. Ohkuma M. Molluscum contagiosum treated with iodine solution and salicylic plaster. *Int J Dermatol* 1990;**29**:443-5.
48. Calista D. Topical cidofovir for severe cutaneous human papillomavirus and molluscum contagiosum infection in patient with HIV/AIDS. A pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;**14**:484.
49. Zabawaski Jr EJ, Cockerell CJ. Topical cidofovir for molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol* 1999;**16**: 414-5.
50. Dohil M, Prendiville JS. Treatment of molluscum contagiosum with oral cimetidine: Clinical experience on 13 patients. *Pediatr Dermatol* 1996;**13**:310-2.
51. Hengge UR, Esser S, Schultewolter T, et al. Self administered topical 5% imiquod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. *Br J Dermatol* 2000; **143**:1026-31.
52. Jezek Z, Arita I, Szczeniowski M, et al. Human tanapox in Zaire: Clinical and epidemiological observations on cases confirmed by laboratory studies. *Bull World Health Organ* 1985;**63**: 1027-35.
53. Knight JC, Novembre FJ, Brown DR, et al. Studies on tanapox virus. *Virology* 1989;**172**:116-24.
54. Lee HJ, Essani K, Smith GL. The genome sequence of Yaba-like disease virus, a yatapoxvirus. *Virology* 2001; **281**:170-92.
55. Downie A, Espana C. Comparison of tanapox and yaba-like viruses causing epidemic diseases in monkeys. *J Hyg Camb* 1972;**70**:23-33.
56. Croitoru AG, Birge MB, Rudikoff D, et al. Tanapox virus infection. *Skin Med* 2002;**1**:56.
57. Stich A, Meyer H, Kohler B, et al. Tanapox: First report in a European traveller and identification by PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;**96**:178-9.
58. Dhar AD, Werchniak AE, Li Y, et al. Tanapox infection in a college student. *N Engl J Med* 2004;**350**:361-6.
59. Fenner F, Nakano JH. Poxviridae: The poxviruses In: Lennette EH, Halonen P, Murphy FA, editors. *The Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice, v II. Viral, Rickettsial, and Chlamydial Diseases* New York: Springer Verlag; 1988. p. 177-210.
60. McNulty WPJ, Lobitz WCJ, Hu F, et al. A pox disease in monkeys transmitted to man: Clinical and histological features. *Arch Dermatol* 1968;**97**:286-93.
61. Hall AS, McNulty Jr WP. A contagious pox disease in monkeys. *J Am Vet Med Assoc* 1967;**151**:833-8.
62. Bearcroft WG, Jamieson MF. An outbreak of subcutaneous tumors in rhesus monkeys. *Nature* 1958;**182**:195-6.
63. Tsuchiya Y, Tagaya I. Sero-epidemiological survey on Yaba and 1211 virus infections among several species of monkeys. *J Hyg (Lond)* 1971;**69**:445-51.
64. Grace Jr JT, Mirand EA. Yaba virus infection in humans. *Exp Med Surg* 1965;**23**:213-6.

135 Introducción a los Herpesviridae

JEFFREY I. COHEN*

Aunque hay cientos de virus herpes que infectan a la práctica totalidad de las especies animales, existen ocho que infectan al ser humano de forma natural (tabla 135-1). Un noveno virus herpes, el virus del herpes B, que infecta en condiciones naturales a macacos, puede causar una encefalitis mortal en los seres humanos. Este capítulo es un resumen de los virus herpes que infectan al ser humano; en los capítulos siguientes (caps. 136 a 142) se describe cada virus de forma individual.

Clasificación

Los miembros de la familia de los herpesvirus se distinguen de otras familias de virus por su estructura y genoma. Los herpesvirus contienen un ADN bicatenario rodeado por una nucleocápside icosaédrica, que se encuentra dentro de un tegumento compuesto por varias proteínas y rodeado por una envoltura lipídica repleta de glucoproteínas virales (fig. 135-1)[1]. La envoltura deriva de las membranas de las células huésped. Los virus herpes varían en tamaño desde los 120 hasta los 260 nm de diámetro. Los viriones contienen un conjunto característico de proteínas virales, así como algunas proteínas de la célula huésped.

Los virus herpes humanos se subdividen en tres subfamilias (v. tabla 135-1). Los herpesvirus alfa comprenden los virus del herpes simple (VHS) de tipo 1 y 2, el virus varicela-zóster (VVZ) y el virus del herpes B. Estos virus están latentes en las neuronas de los ganglios sensitivos y la infección de células en cultivo provoca la destrucción rápida de las células. Provocan infecciones mucocutáneas en personas sanas. Los herpesvirus beta son el citomegalovirus (CMV), el virus herpes humano 6 (VHH-6) y el virus herpes humano 7 (VHH-7). Estos virus tienen una gama de huéspedes más limitada, se replican lentamente en cultivos celulares y establecen latencia en las células mononucleares. Los herpesvirus gamma comprenden el virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi (VHSK, también denominado VHH-8). Estos virus quedan latentes en las células linfoides y causan infección lítica en las células epiteliales o en los fibroblastos. Los herpesvirus beta y gamma pueden causar linfoproliferación con mononucleosis.

El VEB y el VHH-6 comprenden dos tipos, denominados A y B. Los tipos de VEB pueden variar dependiendo de la ubicación geográfica de la persona infectada. Aunque el VHS-1 y el VHS-2 tienen una identidad de secuencia igual o mayor al 50%, los diferentes tipos de VEB y VHH-6 tienen una relación mucho más estrecha.

Estructura genómica y proteínas

El virus del herpes humano contiene de 125.000 a 229.000 pares de bases en su ADN bicatenario (v. tabla 135-1), y su contenido global de guanosina y citosina varía del 36% (para el VHH-7) al 70% (para el VHS-2). Los genomas constan de largas regiones únicas y de cortas regiones repetidas. Estas repeticiones, así como los polimorfismos de nucleótido único, suelen ser útiles para estudios epidemiológicos moleculares, ya que la digestión con enzimas de restricción da lugar a fragmentos de diferentes tamaños que pueden ayudar a indicar si diferentes personas están infectadas con distintas cepas del virus. Así, después del trasplante, los tamaños de las regiones repetidas pueden ayudar a indicar si el virus procede del donante o del receptor[2]. El VEB tiene repeticiones terminales en los extremos de su genoma. El número de repeticiones terminales es fijo en las células que fueron infectadas con el mismo clon del virus, pero su número varía si las células fueron infectadas por diferentes clones virales[3]. El genoma viral es lineal en el interior del virión, pero se circulariza en las células infectadas. Algunas partes de muchos genes del virus herpes se solapan en el genoma y la mayoría de los genes del virus del herpes no se procesan por corte y empalme.

Los VHH codifican de 71 a 166 genes. Los virus herpes codifican un conjunto central de unas 40 proteínas que se conservan entre todas las especies de virus herpes; entre ellas se incluyen las proteínas implicadas en la síntesis del ácido nucleico (p. ej., la ADN polimerasa viral), el metabolismo del ácido nucleico (p. ej., la ribonucleótido reductasa), la modificación de proteínas (p. ej., las proteincinasas) y la estructura del virión (proteína principal de la cápside, glucoproteínas B, H y L). Además, cada virus herpes alfa, beta y gamma contiene un conjunto de genes conservado exclusivo de cada subfamilia, como los genes que codifican proteínas esenciales para la entrada del virus. Los virus herpes tienen una fase lítica de replicación que provoca la muerte celular y una fase latente de replicación en la que no se sintetiza ninguna proteína viral o sólo un pequeño conjunto de ellas.

Replicación viral

Los virus herpes utilizan al menos dos métodos principales para penetrar en las células[4]. El virus puede penetrar en las células por endocitosis y fusión posterior de la envoltura del virión a la membrana endocítica, lo que permite la entrada de la nucleocápside en el citoplasma. Por otra parte, la envoltura del virión puede fusionarse con la membrana celular en la superficie de la célula para transportar directamente la nucleocápside al citoplasma. Las glucoproteínas virales se unen a receptores de la membrana celular, lo que permite la entrada en la célula. Los virus herpes a menudo tienen más de un receptor en la superficie celular (v. tabla 135-1). La nucleocápside viral se transporta desde el citoplasma al núcleo, donde el ADN viral lineal se circulariza, y la replicación del ADN puede comenzar. La replicación prosigue mediante un patrón ordenado de expresión génica viral. Los genes tempranos-inmediatos se expresan inicialmente y codifican proteínas que regulan la expresión de genes virales. A continuación, se expresan las proteínas virales tempranas, muchas de las cuales codifican enzimas esenciales para la replicación del ADN viral o la fosforilación de proteínas. Por último, se producen las proteínas tardías, muchas de las cuales codifican proteínas estructurales como las glucoproteínas virales y las proteínas de la nucleocápside. Los genes virales se transcriben en el núcleo y las proteínas se sintetizan en el citoplasma. Las nucleocápsides de los herpesvirus se ensamblan en el núcleo y se envuelven en la membrana nuclear interna, se desprenden de la envoltura en la membrana nuclear externa y se vuelven a cubrir de envoltura en la membrana citoplasmática, tras lo cual salen de la célula. La replicación lítica de los virus herpes inhibe la síntesis del ARN y de las proteínas de la célula huésped.

Latencia y reactivación virales

No se conocen bien los mecanismos por los que los herpesvirus establecen y mantienen la latencia. Algunos virus, como el VHS, expresan una familia de transcritos asociados a la latencia que no codifican proteínas, pero que pueden ser relevantes para evitar la apoptosis[5]. Otros virus expresan proteínas durante la latencia. El VVZ expresa la proteína IE63, que inhibe la actividad del interferón α[6], y el VEB expresa la proteína del antígeno nuclear 1 del VEB, que permite la partición de los episomas virales a los linfocitos B en división que están infectados de forma latente[7]. El VEB y el VHSK codifican varias proteínas de latencia expresadas en diferentes tipos de neoplasias malignas asociadas a virus. Los genomas de virus herpes se encuentran en una forma circular episómica durante la latencia.

Se han propuesto recientemente varios mecanismos para mantener la latencia en los herpesvirus, como la expresión de microARN virales

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 135-1 Características biológicas de los herpesvirus que infectan al ser humano

Virus	Genoma: Subfamilia	Genoma: Tamaño (kpb)	Receptor(es)	Zonas de latencia
Virus humanos				
VHS-1 (VHH-1)	α	152	Nectina 1, nectina 2 TNFRSF14, 3-OS-HS	Ganglios nerviosos craneales y sensitivos
VHS-2 (VHH-2)	α	152	Nectina 1, nectina 2 TNFRSF14	Ganglios nerviosos craneales y sensitivos
Virus varicela-zóster (VHH-3)	α	125	IDE	Ganglios nerviosos craneales y sensitivos
Citomegalovirus (VHH-5)	β	229	PDGFRα, EGFR? $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$	Monocitos, macrófagos, linfocitos $CD34^+$
VHH-6	β	165	CD46	Linfocitos $CD34^+$, monocitos, macrófagos
VHH-7	β	145	CD4?	Linfocitos CD4
Virus de Epstein-Barr (VHH-4)	γ	172	CD21, MHC de clase II	Linfocitos B memoria
Virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi (VHH-8)	γ	165	Integrina $\alpha_3\beta_1$ XCT, DC-SIGN	Linfocitos B
Virus de simio				
Virus del herpes B (herpesvirus de cercopitecos 1)	α	150	Desconocido	Ganglios nerviosos craneales y sensitivos

DC-SIGN, no integrina de captura de ICAM-3 específica de células dendríticas; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; IDE, enzima degradadora de insulina; MHC, com-plejo principal de histocompatibilidad; 3-O-S-HS, 3-O-sulfotransferasas; PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; TNFRSF14, miembro 14 de la superfamilia de receptores de factores de necrosis tumoral; VHH, virus herpes humano; VHS, virus del herpes simple; XCT, cadena ligera del sistema transportador de glutamato/cistina humano.

Adaptada de Straus SE. Introduction to Herpesviridae. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6.ª ed. Filadelfia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2005:1756-1762.

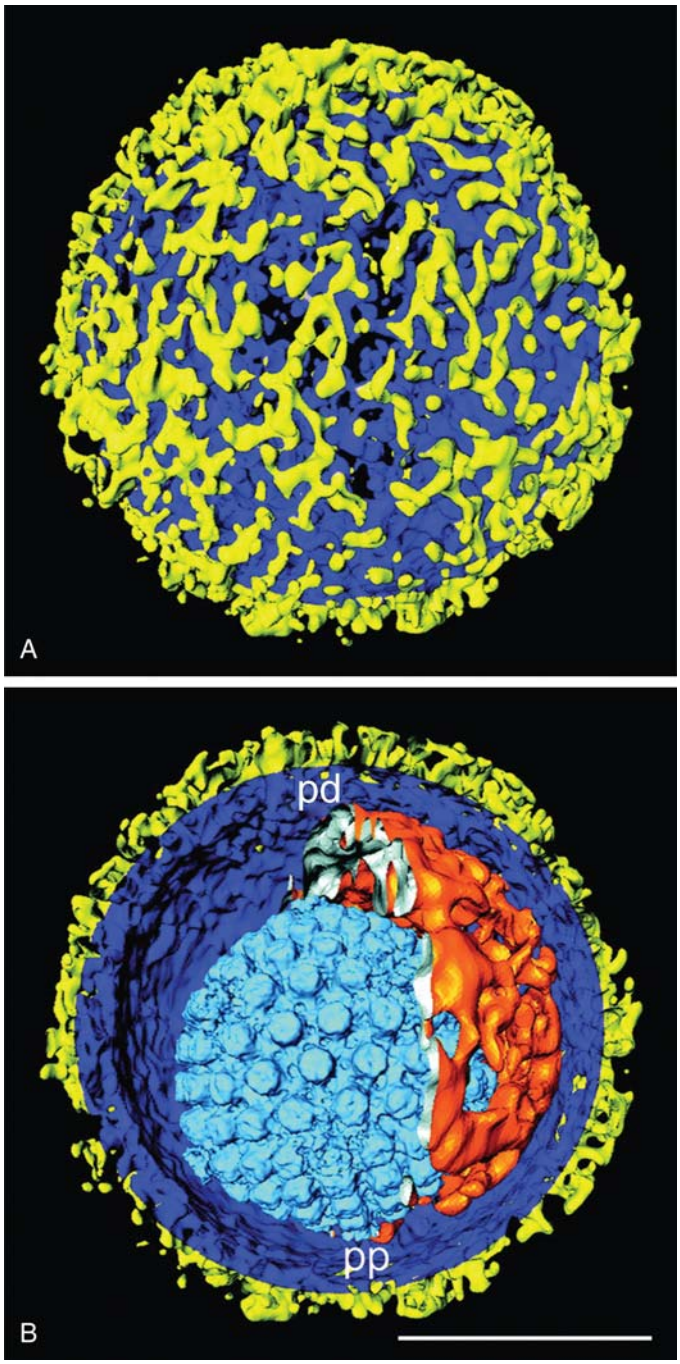


Figura 135-1 Estructura de un virión del virus del herpes simple basada en la tomografía por criomicroscopia electrónica. A, La superficie externa del virión muestra glucoproteínas virales *(amarillo)* insertadas en la membrana viral *(azul)*. **B,** El interior del virión muestra la nucleocápside viral *(azul claro)* rodeada por el tegumento proteico *(naranja)*, que está dentro de la envoltura viral *(azul y amarillo)*. pd, polo distal; pp, polo proximal; barra de escala, 100 nm. *(De Grünewald K, Desai P, Winkler DC y cols. Three-dimensional structure of herpes simplex virus from cryo-electron tomography.* Science. *2003;302:1396-1398, con autorización.)*

durante la latencia, que inhiben la expresión de genes virales tempranos-inmediatos[8,9] y la metilación de las proteínas histonas asociadas a los genes líticos, que se traduce en la compactación de la cromatina y el silenciamiento de los genes líticos[10,11]. Además, ciertas proteínas virales y celulares, que están normalmente en el núcleo de las células en las que se está replicando un virus herpes, pueden quedar secuestradas en el citoplasma durante la latencia a fin de que las proteínas virales no puedan activar la expresión génica viral[12,13].

Los genomas virales latentes pueden reactivarse para producir virus infecciosos. La reactivación puede estimularse en algunas células infectadas por el virus mediante radiación, traumatismos de los nervios (en el caso de herpesvirus alfa), hipertermia[14] o hipoxia[15]. La reactivación es más común en huéspedes inmunosuprimidos o inmunocomprometidos que tienen alterada la inmunidad por linfocitos T. La reactivación permite que el virus se transmita a otras personas, lo que perpetúa la infección viral a lo largo del tiempo a otras generaciones.

Patogenia

Muchos herpesvirus, como el VHS, el VEB, el CMV, el VHH-6 y el VHH-7, se desprenden de la mucosa oral sin síntomas y es precisamente durante su diseminación asintomática, más que durante la enfermedad sintomática, cuando la mayor parte de los virus se transmiten de forma interpersonal. Sin embargo, el VVZ sólo se transmite cuando los pacientes sufren varicela o zóster.

Ciertos herpesvirus causan una enfermedad sintomática que se asocia a la replicación lítica del virus y cuya consecuencia es la aparición de lesiones cutáneas debidas a VHS o VVZ o lesiones viscerales por VHS, VVZ o CMV. Otras enfermedades, como el eritema multiforme asociado a VHS o la anemia hemolítica asociada a CMV o VEB, se deben a la respuesta inmunitaria frente al virus. La mayoría de los síntomas de la mononucleosis infecciosa relacionada con el VEB se deben a la proliferación de los linfocitos T que responden a la infección y no a la destrucción lítica de linfocitos B infectados por el virus.

La mayoría de las exposiciones del ser humano a herpesvirus son asintomáticas o inducen síntomas muy leves. Muchas personas infectadas por VHS-1 o VHS-2 son asintomáticas, y los niños pequeños y los lactantes infectados por CMV y VEB suelen ser asintomáticos. Por el contrario, la mayoría de las personas infectadas por VVZ presentan varicela y la mayoría de las infectadas por VHH-6 tienen fiebre. Las infecciones pocas veces son mortales, excepto en personas muy inmunocomprometidas. La propagación del virus aumenta si el huésped sobrevive, por lo que la infección se puede transmitir a otras personas. Aunque algunos herpesvirus (p. ej., VHS, VVZ, CMV, VHH-6) infectan a una gran variedad de células del cuerpo, otros (p. ej., VEB, VHH-7, VHSK) tienen una gama de células huésped más estrecha.

Epidemiología

Casi todos los adultos están infectados por VHS-1, VVZ, VEB, VHH-6 y VHH-7 (tabla 135-2). Alrededor del 20-50% de los adultos de Estados Unidos están infectados por VHS-2, entre el 40% y el 70% por CMV y menos del 5% por VHSK. Las tasas de infección por VHS-1, VHS-2, CMV, VEB y VHSK son más altas en los países en vías de desarrollo que en Estados Unidos.

Los herpesvirus suelen propagarse por contacto directo, ya que los virus con envoltura no sobreviven mucho tiempo en el medio ambiente; el VVZ es la excepción, pues se contagia por transmisión aérea. El VHS, el VEB, el CMV y el VHH-6 se transmiten por saliva infectada; es probable que el VHH-7 y el VHSK también se transmitan por la saliva. El contacto sexual provoca la propagación del VHS, del CMV, del VHSK y, tal vez, del VEB. Se puede producir una infección intrauterina por VHS, VVZ y CMV; la mayoría de los lactantes infectados por VHS adquieren la infección en el momento del parto. El CMV, el VEB y el VHSK se han transmitido por trasplante de órganos, y el CMV y el VEB se han transmitido por transfusiones de sangre.

Síndromes clínicos

Varios virus herpes causan síndromes clínicos similares consistentes en lesiones cutáneas vesiculares, retinitis, hepatitis, encefalitis y mononucleosis; se precisan pruebas diagnósticas específicas de cada virus para distinguir el que causa un síndrome concreto (tablas 135-2 y 135-3).

Los herpesvirus causan enfermedades más graves en personas con deterioro de la inmunidad celular, pero no con alteraciones de la inmunidad humoral (v. tabla 135-2). Los pacientes con alteraciones de la inmunidad de linfocitos T, como los receptores de trasplante de órganos que reciben tratamientos inmunosupresores, receptores de trasplantes de células hematopoyéticas, pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o pacientes con deficiencia congénita de linfocitos T o de linfocitos citotóxicos naturales, tienen unas infecciones por herpesvirus más graves[16]. Los pacientes con VIH y recuentos bajos de linfocitos CD4 a menudo presentan infecciones graves por herpesvirus. Puede haber infecciones erosivas mucocutáneas persistentes por VHS a nivel anogenital u oral, y la resistencia al aciclovir no es infrecuente. El VVZ puede causar lesiones verrugosas en la piel o vasculitis de pequeños vasos del sistema nervioso central, o bien radiculopatía en pacientes con SIDA. El CMV puede causar encefalitis, retinitis, colitis o radiculopatía; sin embargo, la neumonitis es poco frecuente en pacientes con SIDA. El VEB se asocia a linfomas del sistema nervioso central o linfoma no Hodgkin, mientras que el VHSK se asocia con el sarcoma de Kaposi, el linfoma primario de cavidades y la enfermedad de Castleman en pacientes con SIDA. Curiosamente, el VHH-6 y el VHH-7 pocas veces causan enfermedad en pacientes con SIDA. La infección por VHS-2 aumenta la tasa de transmisión e infección por VIH[17].

Inmunidad

La inmunidad humoral contribuye a la protección contra la primoinfección por herpesvirus. Los anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria

TABLA 135-2 Características de las infecciones por herpesvirus y seroepidemiología

			Seroprevalencia (%)		
			Niños sanos	Adultos sanos	
Virus	*Primoinfección en personas sanas*	*Infección en personas inmunocomprometidas*		*EE.UU.*	*Países en vías de desarrollo*
Virus del herpes simple 1	Gingivoestomatitis Queratoconjuntivitis Herpes cutáneo Herpes genital	Gingivoestomatitis Queratoconjuntivitis Herpes cutáneo Infecciones viscerales	20-40	50-70	50-90
Virus del herpes simple 2	Herpes cutáneo Herpes genital Gingivoestomatitis Meningitis aséptica Herpes neonatal	Herpes cutáneo Herpes genital Infección generalizada	0-5	20-50	20-60
Virus varicela-zóster	Varicela	Infección generalizada	50-75	85-95	50-80
Citomegalovirus	Mononucleosis Hepatitis Enfermedad congénita de cuerpos de inclusión citomegálicos	Hepatitis Retinitis Otras infecciones viscerales	10-30	40-70	40-80
Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis Hepatitis Encefalitis	Síndromes linfoproliferativos policlonales y monoclonales Leucoplasia oral vellosa	10-30	80-95	90-100
Virus herpes humano 6	Exantema súbito, fiebre infantil con convulsiones, encefalitis	Fiebre y erupciones Encefalitis Aplasia medular	80-100	60-100	60-100
Virus herpes humano 7	Exantema súbito, fiebre infantil con convulsiones, encefalitis	¿Encefalitis?	40-80	60-100	40-100
Virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi	Exantema febril ¿Mononucleosis?	Sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, linfoma primario de cavidades	<3	<3	10-60
Virus herpes B	Lesiones mucocutáneas Encefalitis	?	0	<<1	<<1

Adaptada de Straus SE. Introduction to Herpesviridae. En: Mandell GL, Bennett EJ, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6.ª ed. Filadelfia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2005:1756-1762.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 135-3 Síndromes clínicos asociados con herpesvirus humanos

Síndrome	*VHS-1*	*VHS-2*	*VVZ*	*CMV*	*VEB*	*VHH-6*	*VHH-7*	*VHSK*	*Herpesvirus B*
Gingivoestomatitis	+	+	–	–	–	–	–	–	–
Lesiones genitales	+	+	–	–	–	–	–	–	–
Queratoconjuntivitis	+	+	+	–	–	–	–	–	–
Lesiones cutáneas	+	+	+	–	–	–	–	+	+
Infección neonatal	+	+	+	+	–	–	–	–	–
Retinitis	+	+	+	+	–	–	–	–	–
Esofagitis	+	+	+	+	–	–	–	–	–
Neumonitis	+	+	+	+	+	+	–	–	–
Hepatitis	+	+	+	+	+	+	–	–	–
Meningitis	–	+	+	–	–	+	–	–	–
Encefalitis	+	+	+	+	+	+	–	–	+
Mielitis	+	+	+	+	+	–	–	–	+
Mononucleosis	–	–	–	+	+	+	–	+?	–
Anemia hemolítica	–	–	+	+	+	–	–	–	–
Leucopenia	–	–	+	+	+	+	–	–	–
Trombocitopenia	–	–	+	+	+	+	–	–	–

CMV, citomegalovirus; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH, virus herpes humano; VHS, virus del herpes simple; VHSK, virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi; VVZ, virus varicela-zóster.

Adaptada de Straus SE. Introduction to Herpesviridae. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6.ª ed. Filadelfia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2005:1756-1762.

protegen a los recién nacidos frente al VHS, el VVZ y el CMV; la infección de los recién nacidos cuando las madres desarrollan una primoinfección y carecen de anticuerpos específicos contra el virus cerca del momento del nacimiento puede causar una enfermedad grave en el recién nacido. La infección por VVZ y CMV durante el desarrollo fetal se asocia a retraso del crecimiento intrauterino y defectos congénitos. Los anticuerpos frente al VVZ (inmunoglobulina antivaricela-zóster) o frente al CMV (hiperinmunoglobulina anticitomegalovirus) reducen la gravedad de la enfermedad primaria en personas inmunocomprometidas. La mayoría de los virus herpes se diseminan en el cuerpo de forma intercelular y no como viriones libres, por lo que el efecto de los anticuerpos es limitado una vez que la infección está bien establecida.

La observación de que los pacientes con hipogammaglobulinemia no corren riesgo de desarrollar infecciones graves por herpesvirus, mientras que aquellos con alteraciones de la inmunidad celular pueden tener una enfermedad potencialmente mortal, indica el papel significativo de la inmunidad celular en el control de la gravedad de la enfermedad por virus herpes. Muchos epítopos virales son reconocidos por linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, y pocos parecen ser dominantes en la infección por VHS y CMV[18,19]. Los pacientes con mutaciones en genes de la vía de la inmunidad innata como el TLR3[20] y el UNC-393[21] son propensos a desarrollar encefalitis por VHS. Las mutaciones de la proteína asociada a SLAM[22] y de XIAP[23] pueden dar lugar a una enfermedad grave por VEB. Los polimorfismos de los genes HLA se asocian a infecciones sintomáticas por VHS[24] o VEB[25], mientras que los polimorfismos en TLR2[26] o interleucina 10[27] se relacionan con una mayor gravedad de la infección por VHS o VEB, respectivamente.

Los virus herpes codifican numerosos genes que inhiben los mecanismos de inmunidad celular[28,29]. El VEB y el VHSK codifican homólogos de la proteína antiapoptótica bcl-2, mientras que el VHS, el CMV y el VHH-6 codifican otras proteínas que inhiben la apoptosis. Muchos herpesvirus codifican proteínas que inhiben el reconocimiento de las células infectadas por linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ y por linfocitos citolíticos. El VHS y el CMV codifican proteínas que inhiben la proteína TAP, que es necesaria para procesar las moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad, y el VHSK codifica proteínas que mejoran la endocitosis de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I de la superficie celular. El VSH y el CMV también codifican las proteínas que inhiben el complejo principal de histocompatibilidad de clase II, mientras que el CMV y el VHSK codifican proteínas que inhiben los linfocitos citolíticos. El VHS, el VVZ, el VEB, el CMV y el VHSK codifican proteínas que inhiben la acción del interferón. El VHS codifica una glucoproteína (gE) que inhibe la actividad de los anticuerpos, mientras que el VHS y el VHSK codifican proteínas que inhiben el complemento. El VEB y el CMV codifican homólogos de la interleucina 10, y el VHSK codifica un homólogo de la interleucina 6. El VHH-6 y el VHH-8 codifican quimiocinas, y el CMV, el VEB, el VHH-6, el VHH-7 y el VHSK codifican homólogos del receptor de quimiocinas[30]. Estas proteínas permiten que el virus no sea destruido por el sistema inmunitario del huésped.

Oncogénesis

Dos virus herpes humanos (VEB y VHSK) son oncogénicos en nuestra especie, mientras que los otros herpesvirus humanos no se asocian con cáncer[31]. Los virus oncogénicos deben mantenerse en las células y transmitirse a las células de la progenie. Los virus oncogénicos expresan un conjunto limitado de proteínas virales durante la latencia para evitar la detección por el sistema inmunitario y con el fin de proporcionar las funciones necesarias para inmortalizar la célula. El VEB y el VHSK codifican proteínas que activan la expresión de genes celulares y las vías de señalización de los linfocitos B. La proteína LMP-1 del VEB actúa como un oncogén e imita la actividad de CD40 para activar el factor nuclear kappa B, así como transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT), mientras que el VHSK codifica varias proteínas (p. ej., K1, K12, ORF74) con actividad transformadora. El VEB se asocia con la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, el linfoma de Burkitt, el linfoma T y el carcinoma nasofaríngeo, mientras que el VHSK se asocia con el sarcoma de Kaposi, el linfoma primario de cavidades y la enfermedad de Castleman.

Diagnóstico

La mayoría de las primoinfecciones por herpesvirus, como la gingivitis herpética, el herpes genital, la varicela y la roséola, se diagnostican por sus síntomas clínicos. La serología es útil para confirmar una infección aguda o pasada. Se dispone de serologías específicas del tipo para el VHS-1 y el VHS-2, dos virus que pueden causar enfermedades orales o genitales.

La prueba estándar para la detección de encefalitis por VHS, VVZ, VEB, CMV o VHH-6 es la reacción en cadena de la polimerasa; el cultivo del virus en el líquido cefalorraquídeo tiene muchas menos probabilidades de ser positivo[32]. La reacción en cadena de la polimerasa del líquido cefalorraquídeo también es útil para el diagnóstico de meningitis por VHS y puede aportar una pista muy valiosa en el

diagnóstico del linfoma del sistema nervioso central por VEB en pacientes muy inmunocomprometidos. La cuantificación de ADN del CMV y del VEB en la sangre es útil para monitorizar el riesgo de enfermedad por estos virus y la respuesta al tratamiento en receptores de trasplantes. El cultivo de virus herpes es mucho menos sensible que la reacción en cadena de la polimerasa, pero es útil para el análisis de virus resistentes a los medicamentos. Debido a que la diseminación asintomática es frecuente para la mayoría de los herpesvirus, un cultivo positivo no indica necesariamente que el virus esté causando enfermedad. El análisis de anticuerpos con fluorescencia directa es útil para la detección del VVZ en lesiones cutáneas.

La replicación lítica de los herpesvirus causa inclusiones intranucleares características en los tejidos. El CMV y el VHH-6 causan inclusiones tanto intranucleares como citoplasmáticas, mientras que el VHS y el VVZ sólo provocan inclusiones intranucleares (fig. 135-2). Se puede utilizar la inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales para identificar virus específicos en los tejidos.

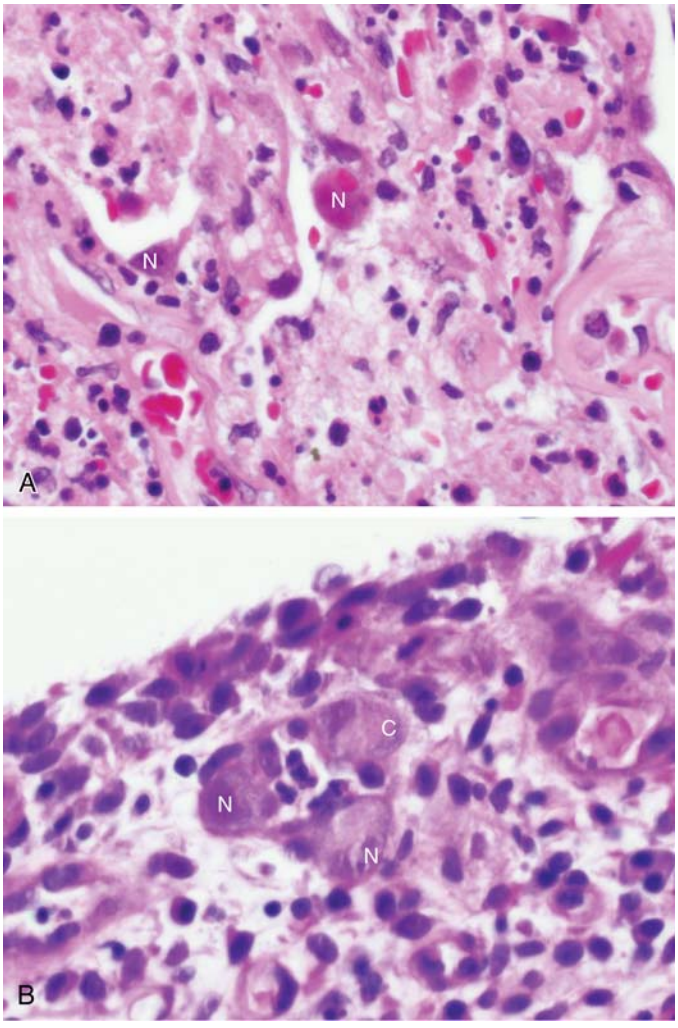


Figura 135-2 Inclusiones intranucleares en las células infectadas por el virus del herpes simple (A) e inclusiones intranucleares y citoplasmáticas en las células infectadas por citomegalovirus (B). N, intranuclear; C, citoplasmática. *(Por cortesía de David Kleiner, Laboratory of Pathology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD.)*

Tratamiento

En la actualidad, todos los fármacos antivirales por vía oral o intravenosa aprobados por la FDA para las infecciones por herpesvirus actúan en la misma etapa de la replicación viral; inhiben la ADN polimerasa viral[33]. Algunos agentes antivirales son fosforilados por la timidina cinasa del VHS o del VVZ (aciclovir, penciclovir) o por la proteincinasa UL97 del CMV (ganciclovir), mientras que otros antivirales no requieren fosforilación (foscarnet, cidofovir). En general, el foscarnet y el cidofovir son más tóxicos para las células, ya que son activos en las células infectadas y no infectadas. El valaciclovir, el valganciclovir y el famciclovir son profármacos que se convierten en su forma activa (aciclovir, ganciclovir y penciclovir, respectivamente) por enzimas celulares. Los nuevos fármacos en fase de desarrollo, como el marabavir, actúan en una etapa diferente de la replicación del virus, como la inhibición de las proteincinasas virales (v. también cap. 41).

La resistencia del VHS, el VVZ o el CMV a los fármacos antivirales suele producirse sólo en personas muy inmunocomprometidas y por lo general se debe a mutaciones en la timidina cinasa del VHS o del VVZ, o bien en la proteincinasa del CMV; para el tratamiento del VHS, el VVZ o el CMV farmacorresistentes se utiliza foscarnet o, con menos frecuencia, cidofovir. La resistencia a estos dos últimos fármacos puede deberse a mutaciones de la ADN polimerasa viral. El tratamiento antiviral no ha demostrado eficacia clínica para tratar el VHH-6, el VHH-7 y el VHSK. La terapia antiviral no contribuye a reducir los síntomas de la enfermedad por VEB, a excepción de la leucoplasia vellosa oral. Los corticoides se usan en ocasiones para tratar las manifestaciones graves del VEB, que se deben a la respuesta proliferativa de linfocitos T frente al virus en lugar de a una replicación lítica en los linfocitos B.

Los antivirales disponibles en la actualidad inhiben la replicación lítica, pero no la replicación latente, por lo que no afectan al reservorio latente de ADN viral. Una estrategia que se ha sugerido para reducir el reservorio latente de ADN de virus herpes es activar la replicación lítica en células con infección latente (p. ej., usando un inhibidor de la histona desacetilasa) y luego tratar con un inhibidor de la replicación lítica (aciclovir o ganciclovir). Este enfoque se ha utilizado in vitro[34] y en pacientes con linfomas positivos para VEB[35]. Otra estrategia es infundir linfocitos T citotóxicos HLA compatibles para que destruyan las células con infección latente, lo que ha tenido éxito en las enfermedades por VEB y CMV[36].

Prevención

La inmunoglobulina antivaricela se utiliza para disminuir la gravedad de la enfermedad en personas inmunocomprometidas expuestas a la varicela o al herpes zóster, y la inmunoglobulina anti-CMV para disminuir la enfermedad en receptores de trasplante de órganos con alto riesgo de padecer enfermedad por CMV. El aciclovir reduce las recidivas del VHS y la gravedad de la varicela en personas inmunocomprometidas no infectadas previamente expuestas al VVZ; el ganciclovir reduce el riesgo de enfermedad por CMV en receptores de trasplantes que a menudo sufren la reactivación del virus.

En la actualidad, sólo se dispone de vacunas aprobadas para prevenir la varicela y el zóster causados por el VVZ[37]. Se trata de vacunas vivas atenuadas y sólo se diferencian en el título de virus vacunal utilizado; la vacuna contra el herpes tiene alrededor de 14 veces el título de la vacuna contra la varicela. Ambas vacunas inducen inmunidad humoral y celular. Las vacunas vivas atenuadas no son alternativas probables para el VEB y el VHSK, que contienen oncogenes y otros genes capaces de inducir la proliferación de linfocitos. Las vacunas candidatas para los virus herpes que están más avanzadas en los ensayos clínicos son vacunas de subunidades. Una vacuna de glucoproteína D para el VHS-2[38], la vacuna de glucoproteína B para el CMV[39] y la glucoproteína gp350 para el VEB[40] se han evaluado en ensayos clínicos y continúan analizándose en seres humanos. Se describen con más detalle en los capítulos siguientes, donde se exponen los virus herpes de forma individual.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pellett PE, Roizman B. The family Herpesviridae: a brief introduction. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007; : 2479-99
2. Walker A, Petheram SJ, Ballard L, et al. Characterization of human cytomegalovirus strains by analysis of short tandem repeat polymorphisms. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:2219-26.
3. Katz BZ, Raab-Traub N, Miller G. Latent and replicating forms of Epstein-Barr virus DNA in lymphomas and lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis* 1989;**160**:589-98.
4. Heldwein EE, Krummenacher C. Entry of herpesviruses into mammalian cells. *Cell Mol Life Sci* 2008;**65**:1653-68.
5. Perng GC, Jones C, Ciacci-Zanella J, et al. Virus-induced neuronal apoptosis blocked by the herpes simplex virus latency-associated transcript. *Science* 2000;**287**:1500-3.
6. Ambagala AP, Cohen JI. Varicella-zoster virus IE63, a major viral latency protein, is required to inhibit the alpha interferon-induced antiviral response. *J Virol* 2007;**81**:7844-51.
7. Hochberg D, Middeldorp JM, Catalina M, et al. Demonstration of the Burkitt's lymphoma Epstein-Barr virus phenotype in dividing latently infected memory cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:239-44.
8. Umbach JL, Kramer MF, Jurak I, et al. MicroRNAs expressed by herpes simplex virus 1 during latent infection regulate viral mRNAs. *Nature* 2008;**454**:780-3.
9. Murphy E, Vanícek J, Robins H, et al. Suppression of immediate-early viral gene expression by herpesvirus-coded microRNAs: implications for latency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; **105**:5453-8.
10. Gary L, Gilden DH, Cohrs RJ. Epigenetic regulation of varicella-zoster virus open reading frames 62 and 63 in latently infected human trigeminal ganglia. *J Virol* 2006;**80**:4921-6.
11. Knipe DM, Cliffe A. Chromatin control of herpes simplex virus lytic and latent infection. *Nat Rev Microbiol* 2008;**6**:211-21.
12. Kristie TM, Vogel JL, Sears AE. Nuclear localization of the C1 factor (host cell factor) in sensory neurons correlates with reactivation of herpes simplex virus from latency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;**96**:1229-33.
13. Lungu O, Panagiotidis CA, Annunziato PW, et al. Aberrant intracellular localization of Varicella-Zoster virus regulatory proteins during latency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**: 7080-5.
14. Sawtell NM, Thompson RL. Rapid in vivo reactivation of herpes simplex virus in latently infected murine ganglionic neurons after transient hyperthermia. *J Virol* 1992;**66**:2150-6.
15. Davis DA, Rinderknecht AS, Zoeteweij JP, et al. Hypoxia induces lytic replication of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Blood* 2001;**97**:3244-50.
16. Orange JS. Human natural killer cell deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;**6**:399-409.
17. Corey L, Wald A, Celum CL, et al. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; **35**:435-45.
18. Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med* 2005;**202**:673-85.
19. Hosken N, McGowan P, Meier A, et al. Diversity of the CD8+ T-cell response to herpes simplex virus type 2 proteins among persons with genital herpes. *J Virol* 2006;**80**:5509-15.
20. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 2007;**317**:1522-7.
21. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 2006;**314**:308-12.
22. Sayos J, Wu C, Morra M, et al. The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature* 1998;**395**:462-9.
23. Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature* 2006;**444**:110-4.
24. Lekstrom-Himes JA, Hohman P, Warren T, et al. Association of major histocompatibility complex determinants with the development of symptomatic and asymptomatic genital herpes simplex virus type 2 infections. *J Infect Dis* 1999;**179**:1077-85.
25. McAulay KA, Higins CD, Macween KF, et al. HLA class I polymorphisms are associated with development of infectious mononucleosis upon primary EBV infection. *J Clin Invest* 2007;**117**:3042-8.
26. Bochurd PY, Magaret AS, Koelle DM, et al. Polymorphisms in TLR2 are associated with increased viral shedding and lesional rate in patients with genital herpes simplex virus type 2 infection. *J Infect Dis* 2007;**196**:505-9.
27. Helminen M, Lahdenpohja N, Hume M. Polymorphism of the interleukin-10 gene is associated with susceptibility to Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 1999;**180**:496-9.
28. Tortorella D, Gewurz BE, Furman MH, et al. Viral subversion of the immune system. *Annu Rev Immunol* 2000;**18**:861-926.
29. Powers C, DeFilippis V, Malouli D, et al. Cytomegalovirus immune evasion. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008;**325**:333-59.
30. Nicholas J. Human gammaherpesvirus cytokines and chemokine receptors. *Interferon Cytokine Res* 2005;**25**:373-83.
31. Cohen JI. Herpesviruses. In: Kufe DW, Bast RC, Hait WN, et al. *Cancer Medicine,* 7th ed. Hamilton: BC Decker; 2006: 310-7.
32. DeBiasi RL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Weinberg AM, et al. Use of PER for the diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *J Clin Virol* 2002;**25**(Suppl 1):S5-11.
33. Naesens L, De Clercq E. Recent developments in herpesvirus therapy. *Herpes* 2001;**8**:12-6.
34. Feng WH, Hong G, Delecluse HJ, et al. Lytic induction therapy for Epstein-Barr virus-positive B-cell lymphomas. *J Virol* 2004;**78**:1893-902.
35. Perrine SP, Hermine O, Small T, et al. A phase 1/2 trial of arginine butyrate and ganciclovir in patients with Epstein-Barr virus-associated lymphoid malignancies. *Blood* 2007;**109**:2571-8.
36. Leen AM, Myers GD, Sili U, et al. Monoculture-derived T lymphocytes specific for multiple viruses expand and produce clinically relevant effects in immunocompromised individuals. *Nat Med* 2006;**12**:1160-6.
37. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;**352**:2271-84.
38. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002;**347**:1652-61.
39. Zhang C, Buchanan H, Andrews W, et al. Detection of cytomegalovirus infection during a vaccine clinical trial in healthy young women: seroconversion and viral shedding. *J Clin Virol* 2006;**35**:338-42.
40. Sokal EM, Hoppenbrouwers K, Vandermeulen C, et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. *J Infect Dis* 2007;**196**:1749-53.

136 Virus del herpes simple

JOSHUA T. SCHIFFER | LAWRENCE COREY

Los virus del herpes simple tipos 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2) producen una amplia variedad de enfermedades, como infecciones mucocutáneas, infecciones del sistema nervioso central (SNC) e infección ocasional de órganos viscerales; algunas de estas enfermedades pueden comprometer la vida del paciente. La aparición de una quimioterapia eficaz para el tratamiento de la infección por el VHS ha hecho que su diagnóstico precoz tenga relevancia clínica.

La palabra herpes (del griego «reptar») se ha usado en medicina desde la antigüedad. Las úlceras frías (herpes febril) fueron descritas por el médico romano Herodoto en el año 100 después de Cristo[1]. John Astruc, médico del rey de Francia, describió por primera vez el herpes genital en 1736; la primera traducción inglesa apareció en su tratado sobre enfermedades venéreas publicado en 1754[2,3]. A finales del siglo XIX, la infección de las lesiones orolabiales se transmitió a otros seres humanos. A principios del siglo XX, la enfermedad se transmitió con éxito a conejos, y en 1925 el VHS fue replicado in vitro[4,5]. En la década de 1960, Nahmias y Dowdle[6] describieron dos tipos antigénicos de VHS que se aislaban de distintas partes del cuerpo.

Descripción del virus

Los ocho virus herpes humanos (VHH) conocidos se dividen en tres grupos, de acuerdo con su genoma y su comportamiento biológico: los herpesvirus alfa (VHS-1, VHS-2 y varicela-zóster), los herpesvirus beta (VHH-6, VHH-7 y citomegalovirus) y los herpesvirus gamma (virus de Epstein-Barr, herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi o VHH-8) (v. cap. 135). Los herpesvirus comparten una morfología similar; poseen un núcleo interno, que contiene ADN bicatenario, una cápside icosaédrica de 162 capsómeros, un material amorfo que rodea la cápside denominado tegumento y una envoltura lipídica que contiene glucoproteínas virales en su superficie. Su diámetro es de alrededor de 160 nm[7]. A pesar de su morfología común, las características biológicas y epidemiológicas de cada herpesvirus son diferentes. Aunque el VHS-1 y el VHS-2 son los dos herpesvirus más estrechamente relacionados, son distintos desde los puntos de vista serológico y genético[6].

El genoma del VHS es una molécula de ADN lineal bicatenario (peso molecular de alrededor de 100×10^6), que codifica unas 90 unidades transcripcionales, 84 de las cuales parecen codificar proteínas. La organización genética tiene secuencias repetidas en forma invertida en ambas porciones terminales del genoma. Esto divide al genoma en dos componentes característicos[8]. La homología global de la secuencia entre el VHS-1 y el VHS-2 es de alrededor del 50%[9]. Las secuencias homólogas están distribuidas por todo el mapa del genoma y la mayoría de los polipéptidos específicos de un tipo viral tienen una relación antigénica con los polipéptidos específicos del otro tipo. No obstante, existen muchas regiones específicas de tipo relacionadas tan sólo con proteínas del VHS-1 o del VHS-2, y muchas de estas regiones parecen esenciales para la inmunidad del huésped.

El VHS tiene un genoma estable y se puede establecer la diferencia entre los dos subtipos y entre las cepas de cada subtipo utilizando el análisis del ADN viral mediante endonucleasas de restricción o mediante su secuenciación[10,11]. La variabilidad de las secuencias de los nucleótidos de las cepas clínicas del VHS-1 y del VHS-2 es tal que las cepas de VHS obtenidas de dos personas se pueden diferenciar con facilidad[12]. Las cepas procedentes de fuentes relacionadas epidemiológicamente, como parejas sexuales, madre-hijo y víctimas de un brote de fuente común, son idénticas[13-15].

La replicación del virus consta de las fases nuclear y citoplasmática. Las etapas iniciales de la replicación son la unión y la fusión de la envoltura viral con la membrana celular para liberar la nucleocápside en el citoplasma celular. Se requieren varios receptores celulares y glucoproteínas de la envoltura viral para la adhesión del virus. La unión inicial a la membrana celular implica la interacción de las glucoproteínas C y B virales con el heparansulfato celular[16]. Luego, la glucoproteína D viral se une a correceptores celulares que pertenecen a la familia de proteínas receptoras del factor de necrosis tumoral, a la superfamilia de las inmunoglobulinas (familia de la nectina), o a ambas[17,18]. La ubicuidad de estos receptores subraya la amplitud del abanico de huéspedes de los herpesvirus y su presencia en neuronas sensitivas implica su papel en el desarrollo de la infección neuronal y, por tanto, en la latencia[19-21].

Tras la unión, la nucleocápside rodeada del tegumento y liberada de su envoltura es transportada a los poros nucleares en los que el ADN viral se libera e introduce en el núcleo celular. Tras la fusión de la envoltura del virión con la membrana de la célula huésped, los viriones liberan varias proteínas funcionales. La proteína del virión interruptora de la síntesis de proteínas del huésped detiene dicha síntesis (al aumentar la degradación del ARN celular), mientras que VP16 pone en marcha la transcripción de los genes tempranos inmediatos de la replicación del VHS[22]. Algunos de los productos de los genes tempranos inmediatos (designados genes α) son determinantes significativos de neurovirulencia en modelos animales, mientras que otros se precisan para la síntesis del siguiente grupo de proteínas, los polipéptidos β o tempranos. Muchas proteínas β son proteínas reguladoras y enzimas necesarias para la replicación del ADN. La mayoría de los fármacos antivirales actuales interfieren con las proteínas β, como la enzima ADN polimerasa viral. La transcripción del genoma viral, la replicación del ADN viral y el ensamblaje de las cápsides se llevan a cabo en el núcleo[23]. Además, la clase de genes tardíos (γ) del VHS necesita la replicación del ADN viral para expresarse. Estas proteínas tardías son estructurales y ayudan a la salida del virus. La replicación del ADN se produce según un patrón de «círculo rodante», parecido a un rollo dispensador de papel. Ciertos genes específicos del virus «fijan» el extremo del ADN viral en el interior de la procápside.

Después de que se ensamblen las nucleocápsides en el núcleo, se produce la envoltura mientras la nucleocápside sale a través de la membrana nuclear interna hacia el espacio perinuclear. En algunas células, la replicación viral en el núcleo forma dos tipos de cuerpos de inclusión: cuerpos basófilos tipo A, positivos para la tinción de Feulgen, que contienen ADN viral y cuerpos de inclusión eosinófilos desprovistos de ácido nucleico o de proteínas del virus que representan «cicatrices» de la infección. Más tarde, los viriones son transportados a través del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi hacia la superficie celular. El ciclo completo de la replicación dura 16-20 horas. El VHS es citopático para las células en las que se produce el ciclo completo de su replicación[24].

La infección por el VHS de algunas neuronas no produce la muerte celular. En lugar de eso, la célula mantiene el genoma del virus en un estado de represión compatible con la supervivencia y las actividades normales de la célula, denominado latencia[25,26]. La latencia se asocia con la transcripción de sólo un número limitado de ARN codificados por el virus[27-29]. Después se puede producir la activación del genoma del virus, lo que genera el patrón normal de expresión génica, replicación y excreción del VHS reguladas por el virus, aunque sin una lesión aparente para la neurona infectada. La excreción de viriones de la neurona sigue un complejo proceso de transporte anterógrado a lo largo de toda la longitud de los axones de las neuronas[30]. La entrada posterior del virus en las células epiteliales puede dar como resultado la replicación viral: este proceso se denomina reactivación[31,32].

Aunque no se suelen poder cultivar virus infectivos a partir de ganglios sensitivos o del sistema nervioso autónomo procedentes de la disección de cadáveres, el mantenimiento y el crecimiento de las neuronas en cultivos celulares se traducen en la formación de viriones infectivos (explantación) y en la posterior infección permisiva de las células susceptibles (cocultivo)[33]. El hecho de que la replicación del VHS se detectara primero en las neuronas durante la reactivación in

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

vitro sugirió que la neurona albergaba el virus latente in vivo[27]. El ADN y el ARN virales se han encontrado desde entonces en tejido nervioso en momentos en los que no se puede aislar virus infectivo[29,34]. Se ha documentado la presencia de neuronas individuales infectadas por múltiples cepas de virus sensibles y resistentes a los fármacos en pacientes gravemente inmunodeprimidos, lo que sugiere que el VHS puede volver a colonizar los ganglios en varias ocasiones a lo largo de la infección crónica[35]. No está claro si esto ocurre de una forma frecuente entre las personas inmunocompetentes.

Tres transcritos asociados a la latencia (LAT) de ARN no codificante son los únicos transcritos abundantes en los núcleos de neuronas con infección latente[27,36,37]. Se han elaborado mutantes de deleción de la región genómica viral que puede pasar a ser latente, y se ha observado una reducción de la eficacia de su reactivación posterior[36,38]. Además, la sustitución del LAT del VHS-2 por el LAT del VHS-1 induce un patrón de reactivación del VHS-1[37]. Por tanto, los LAT parecen mantener la latencia, en lugar de establecerla. El LAT del VHS-1 favorece la supervivencia de las neuronas con infección aguda, tal vez al inhibir las vías apoptóticas[39,40]. El microARN derivado del LAT se expresa en gran medida durante el estado latente y parece silenciar la expresión de la proteína de la célula infectada (ICP)34.5, que es un factor clave de neurovirulencia[41], y unirse en una configuración complementaria al ARN mensajero ICPo para impedir la expresión de esta proteína temprana inmediata, que es vital para la reactivación del VHS. Varios trabajos recientes que emplean la microdisección más la reacción en cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real de neuronas individuales de explantes de ganglios del trigémino de cadáveres mostraron que muchas más neuronas (2-10%) albergaban VHS de las que se podría predecir a partir de estudios de hibridación in situ para LAT, y que el número de copias del genoma viral es similar en neuronas LAT positivas y negativas[42,43]. Esto añade incertidumbre sobre el papel que desempeñan los LAT en la prevención de la reactivación. En la actualidad, los mecanismos moleculares de latencia del VHS no se conocen con exactitud y no se dispone de estrategias para interrumpir o mantener la latencia en las neuronas[44,45].

Epidemiología

Los virus del herpes simple tienen una distribución universal, y se encuentran en las poblaciones humanas más remotas. No se conocen vectores animales del VHS y, aunque los animales de experimentación se infectan con facilidad, el ser humano parece ser el único reservorio natural. La infección por herpes es la causa predominante de úlceras genitales en todo el mundo. Esto se debe a una disminución general de las infecciones por *Treponema pallidum* por chancro blando en la mayoría de la población, al mayor uso de PCR para la detección de infección por VHS[46] y a la reactivación frecuente de VHS-2 en las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[47].

La infección por el VHS-1 se contrae con más frecuencia y antes que la infección por el VHS-2[48]. Más del 90% de los adultos tiene anticuerpos frente al VHS-1 en la quinta década de su vida. La prevalencia de los anticuerpos frente al VHS-1 aumenta con la edad y muestra una relación inversa con el estado socioeconómico. En gran parte de Asia y África, la infección por VHS-1 es casi universal y se adquiere en la primera infancia. Sin embargo, en la época posterior a la Segunda Guerra Mundial en las poblaciones occidentales, el 80-100% de los adultos de mediana edad de los estados socioeconómicos más bajos tenían anticuerpos frente al VHS-1, en comparación con sólo el 30-50% de los adultos de los grupos de nivel socioeconómico más alto[49,50]. Los estudios serológicos continúan mostrando una disminución de la prevalencia por grupos de edad para el VHS-1 tanto en Estados Unidos como en la mayor parte de Europa, aunque permanecen las diferencias según la clase socioeconómica[51]. La disminución del contagio del VHS-1 durante la infancia justifica el aumento de la frecuencia de las infecciones por el VHS-1 a través del contacto sexual en adolescentes y el incremento de la proporción de casos neonatales que son debidos a VHS-1[48,50,52,53].

Los anticuerpos frente al VHS-2 empiezan a aparecer durante la pubertad y se correlacionan con el inicio de la actividad sexual[51,54]. El uso generalizado de las pruebas serológicas ha proporcionado una caracterización detallada en todo el mundo de una pandemia de VHS-2 en las últimas dos décadas (tabla 136-1)[51,55-57]. La mayoría de los

TABLA 136-1 Seroprevalencia del virus herpes simple tipo 2 en poblaciones seleccionadas

Población	*Frecuencia de infección por VHS-2 (%)*
Estados Unidos	
Población general	22
Mujeres	26
Varones	18
Clínica ginecológica, Albuquerque, Nuevo México	31
Mujeres en clínica de enfermedades de transmisión sexual (ETS), Birmingham, Alabama	64
HRH VIH negativos, Seattle, Washington	26
Encuesta en barrios de San Francisco	
Mujeres	41
Varones	25
Europa	
Donantes de sangre, Alemania	13
Clínica de ETS, Francia	55
Clínica de ETS, Milán, Italia	25
HRH, Italia	55
Clínica de obstetricia y ginecología, Italia	18
Donantes de sangre, Londres, Reino Unido	8
Población general, Helsinki, Finlandia	16
Clínica de ETS, Londres, Reino Unido	
Mujeres	25
Varones	17
Población alemana escogida al azar, 1996	13
Clínica de ETS, Holanda	32
Clínica de ETS, Suecia	17
Clínica de obstetricia, Suecia	33
Clínica de obstetricia, Estonia	24
África	
Adultos de zonas rurales, Rakai, Uganda	
Mujeres	74
Varones	57
Adultos de área urbana, Kisumu, Kenia	
Mujeres	68
Varones	35
Adultos de área urbana, Cotonou, Benin	
Mujeres	30
Varones	12
Adultos de área urbana, Yaounde, Camerún	
Mujeres	51
Varones	27
Adultos de área urbana, Kinshasa, Zaire	41
Obreros de fábrica, Zimbabwe	45
Clínica de ETS, Sudáfrica	60
Prostitutas, Zaire	90
Latinoamérica/Sudamérica	
Mujeres que solicitan la prueba de VIH-1, Ciudad de México	29
Estudio en amas de casa, Costa Rica	39
Mujeres gestantes, Sao Paulo, Brasil	39
HRH, Perú	52
Clínica de ETS, Perú	83
Mujeres de Brasil	42
Asia	
Mujeres casadas, Bangladesh	12
Mujeres gestantes, Japón	7
Prostitutas, Tailandia	76
Mujeres, Filipinas	9
Clínica prenatal, India	14
Clínica prenatal, Sri Lanka	21
Australia	
Mujeres gestantes	15
Clínica de ETS	
Mujeres	55
Varones	35
Clínica de ETS, Auckland, Nueva Zelanda	26

ETS enfermedades de transmisión sexual; HRH, hombres con relaciones homosexuales; VHS-2, virus del herpes simple tipo 2; VIH-1, virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.

Adaptada de Corey L, Wald A, Celum C, Quinn TC. The effects of HSV-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35:435-445.

estudios africanos indican niveles muy altos de infección. La seroprevalencia es menor en Europa, Australia, Latinoamérica y Asia, aunque sigue dependiendo mucho del riesgo del grupo que se está evaluando. En Estados Unidos, las encuestas nacionales mostraron un incremento de la seroprevalencia del VHS-2 del 16,4% al 21,7% en adultos entre 1979 y 1991, con una disminución al 17% entre 1999 y 2004[51,55,58]. La incidencia acumulada durante la vida del VHS-2 alcanza el 25% en mujeres de raza blanca, 20% en varones de raza blanca, 80% en las mujeres afroamericanas y el 60% en los varones afroamericanos. Las tasas más altas de VHS-2 entre los afroamericanos pueden reflejar patrones de las redes de relaciones sexuales más que las conductas individuales de alto riesgo.

La prevalencia de VHS-2 en la población se define según la región geográfica, sexo, hábitos sexuales y la población de estudio. Hay siempre una mayor prevalencia del VHS-2 en mujeres que en varones[49,50,52,56]. La frecuencia de anticuerpos frente al VHS-2 es mayor en las personas reclutadas en las clínicas de enfermedades de transmisión sexual (ETS) y en los hombres con relaciones homosexuales[56,57,59]. Los niveles de anticuerpos frente al VHS-2 se encuentran muy relacionados con el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, la edad de inicio de la actividad sexual y los antecedentes de otras ETS[60,61].

Resulta complicado estimar la incidencia de la infección por VHS-2, debido a la frecuencia de la seroconversión asintomática, la atenuación de los síntomas debido a una infección previa por VHS-1, la localización de las lesiones en zonas no visibles (perianales), y un acceso desigual al sistema de salud y al diagnóstico. Por ejemplo, entre mujeres seronegativas respecto al VHS en el grupo control de un estudio de vacunas contra el VHS-2, solamente la mitad de seroconversiones mostraban sintomatología clínica[62]. Sin embargo, se van recopilando datos y estos varían en las distintas poblaciones en función de las características del riesgo y de la localización geográfica. En estudios sobre prevención mediante vacunación y uso del preservativo llevados a cabo en parejas serodiscordantes se pueden documentar niveles de seroincidencia del VHS-2 de 6,7-8,6 infecciones por 100 personas-años para mujeres y de 1,5-3,7 por 100 personas-años en varones[63-65]. La incidencia serológica en varias cohortes de jóvenes urbanos de alto riesgo fue de 11,7 casos por 100 personas-años[66]. En los hombres con relaciones homosexuales (HRH) de alto riesgo, la seroincidencia del VHS-2 fue menor, con 1,9 casos por 100 personas-años, pero la seroprevalencia del VHS-2 era ya del 20% y la incidencia del VHS-2 fue idéntica a la del VIH. de tipo 1 (VIH-1)[67]. En las poblaciones de África caracterizadas por una alta seroprevalencia previa de VHS-2, la incidencia serológica fue de 1,8-12,9 por 100 personas-años, con tasas de adquisición más elevadas entre las personas con VIH-1 y entre las mujeres seronegativas que tenían una relación monógama con un varón seropositivo[68-70].

Los cofactores de riesgo de adquisición del VHS-2 genital para una persona están bien definidos a partir de ensayos prospectivos. Las mujeres tienen mayor riesgo de adquirir el VHS-2 que los varones[62,63]. Entre las posibles explicaciones, hay que citar una mayor superficie de la mucosa, así como una mayor probabilidad de úlceras asintomáticas en los varones, lo que puede facilitar la transmisión. No está claro si una infección previa por el VHS-1 reduce el riesgo de infección por el VHS-2. Sin embargo, las personas que han tenido anteriormente VHS-1 tienen tres veces más probabilidades de adquirir el VHS-2 de forma subclínica[62]. A diferencia de las ETS bacterianas, el VHS-2 suele transmitirse en parejas estables y duraderas en lugar de en relaciones sexuales casuales. Los estudios longitudinales de estas parejas mostraron tasas de transmisión del 3-12% al año[63,65,71]. La mediana del tiempo para la transmisión en parejas con serología discordante es de 3 meses, con una mediana de sólo 24 actos sexuales antes del contagio[65]. Además, un 33% de los componentes infectados en parejas con serología discordante niegan haber tenido lesiones genitales previas[72]. Por tanto, los esfuerzos de prevención son esenciales. Saber que el compañero estable VHS-2-positivo disminuye la incidencia de transmisión en un 50%, lo que subraya la relevancia de un diagnóstico fundamentado y la comunicación de la infección[65,73]. El uso sistemático del preservativo disminuye la adquisición de VHS entre las mujeres y la quimioprofilaxis de la pareja también reduce el contagio[65,71]. La circuncisión, que disminuye la adquisición del VIH-1, puede tener menos efecto sobre el riesgo de adquisición del VHS-2[74].

Transmisión de la infección por el virus del herpes simple

En 1921, Lipschutz[5] inoculó material procedente de lesiones genitales herpéticas en la piel de varias personas, lo que provocó la infección clínica en el plazo de 24-48 horas en seis personas y en 24 días en otra. La transmisión de las infecciones por el VHS se produce con más frecuencia a través del contacto estrecho con una persona que excreta virus en una zona periférica, en una superficie mucosa o en las secreciones genitales u orales[75,76]. La infección se produce por inoculación del virus en las superficies mucosas susceptibles (p. ej., la orofaringe, el cuello uterino, la conjuntiva), o a través de pequeñas heridas en la piel. Debido a que el VHS se inactiva fácilmente a temperatura ambiente y por desecación, su transmisión por aerosoles y por fómites es poco común[77]. La transmisión de VHS-1 por contacto orogenital cada vez es más habitual, debido probablemente a la disminución de la prevalencia asociada a la edad del VHS-1 cuando comienza la actividad sexual[78]. La extensión de la infección por el VHS-1 a partir de secreciones orales hacia otras áreas cutáneas es un riesgo de determinadas profesiones (p. ej., dentistas, personal de las unidades de neumología) y se han notificado brotes por contagio en el laboratorio así como brotes nosocomiales en personal hospitalario y guarderías[77]. Está demostrada la existencia de brotes entre luchadores[79]. La transmisión del VHS puede producirse en los recién nacidos de madres que excretan el VHS en el momento del parto[80]. Las infecciones anales y perianales por el VHS-1 y el VHS-2 son frecuentes en las poblaciones de HRH sexualmente activos[81]. La mayoría de los casos ocurren dentro de los 5 primeros días de contacto, lo que pone de relieve el corto período de incubación de la primoinfección.

No se conocen con exactitud los determinantes virológicos de la probabilidad de la transmisión. Para que se produzca la infección por VIH, se establece una relación clara entre la carga viral de VIH genital y plasmático y el riesgo de transmisión del VIH por coito[82]. Sin embargo, debido a que los niveles del VHS-2 genital fluctúan rápidamente con el tiempo, se desconoce cómo afecta el nivel de la carga viral del componente de la pareja infectado durante el acto sexual a la probabilidad de que se produzca la transmisión[83]. La excreción subclínica o asintomática de VHS en las secreciones orales y genitales es habitual, incluso en personas inmunocompetentes, y la transmisión se produce con más frecuencia durante la excreción asintomática[75,84]. La frecuencia de la excreción detectable es muy heterogénea entre los seropositivos para el VHS-2, lo que sugiere que la transmisión por coito puede ser muy dependiente del componente de la pareja infectado[84]. Un estudio de modelos predijo que un grupo central de «supertransmisores» con altas tasas de reactivación puede representar un porcentaje desproporcionadamente grande de nuevas infecciones[85]. Sin embargo, la frecuencia de las recidivas sintomáticas fue un mal factor predictivo de la probabilidad de transmisión en el estudio de prevención con valaciclovir[86]. Los inhibidores de la ADN polimerasa que disminuyen la frecuencia de excreción asintomática, así como el pico del título de VHS-2 durante la recidiva reducen la transmisión en parejas con serologías discordantes[71].

Patogenia

La exposición de las superficies mucosas o de áreas cutáneas lesionadas al VHS permite la entrada del virus y el inicio de su replicación en las células de la epidermis y la dermis[87]. A menudo, la infección inicial es subclínica, sin lesiones aparentes. En modelos animales y en personas, tanto el contagio clínico como el subclínico se asocian a una replicación viral suficiente para permitir la infección de las terminaciones nerviosas de los nervios sensitivos o del sistema nervioso autónomo[29,87,88]. Tras atravesar el espacio neuroepitelial y entrar en la neurona, el virus o, más probablemente, la nucleocápside, pasa por transporte intraaxonal hacia el cuerpo celular situado en los ganglios[89]. En la infección por el VHS-1, los ganglios del trigémino son los que se infectan con mayor frecuencia, aunque también se extiende a los ganglios cervicales inferiores y superiores[25,26]. En la infección genital, los ganglios de las raíces del nervio sacro (S2-S5) son los que se afectan con mayor frecuencia[31]. En el ser humano, se desconoce el intervalo de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tiempo entre la inoculación del virus en el tejido periférico y la diseminación a los ganglios.

La replicación viral se produce en los ganglios y el tejido nervioso contiguo sólo durante la primoinfección[87,88]. Tras la inoculación inicial del ganglio nervioso, los virus se extienden a otras superficies mucocutáneas mediante la migración centrífuga de los viriones infecciosos a través de los nervios sensitivos periféricos. Esta forma de propagación explica el desarrollo característico de nuevas lesiones en áreas alejadas del grupo inicial de vesículas en los pacientes con primoinfección genital u orolabial por el VHS, la gran superficie sobre la cual pueden visualizarse estas vesículas y la recuperación del virus a partir del tejido nervioso alejado de las neuronas que inervan el área de inoculación[90]. También se puede producir la diseminación por contigüidad de los virus por autoinoculación, lo que permite una mayor extensión de la enfermedad. La viremia está presente en alrededor del 25% de las primoinfecciones por VHS-2, y su presencia puede afectar a la historia natural de la enfermedad por VHS-2 en términos de localización, gravedad y frecuencia de reactivación[91].

Después de la resolución de la enfermedad primaria, el VHS infectivo ya no puede cultivarse a partir de los ganglios. Sin embargo, el ADN viral está presente en el 2-11% de las células ganglionares en la región anatómica de la infección inicial[42]. Por lo tanto, muchas neuronas pueden contribuir a la reactivación. El mecanismo de reactivación se desconoce. Varios estudios recientes indican que la respuestas de linfocitos T del huésped, tanto en el ganglio como a nivel de mucosa periférica, influyen en la frecuencia y gravedad de la reactivación del VHS[32,33]. Recientemente, se han recuperado linfocitos T específicos del VHS en ganglios de la raíz de nervios periféricos. Los linfocitos $CD8^+$ residentes y las citocinas derivadas de linfocitos parecen ser relevantes para evitar que los viriones infecciosos sean transportados a lo largo del axón para su liberación en la capa basal de la epidermis[92-94]. Los linfocitos T $CD8^+$ se yuxtaponen a las neuronas con infección latente por VHS-1 en el ganglio trigémino[95] y pueden bloquear la reactivación tanto con la liberación de interferón γ[96] como con la degradación mediante la proteína granzima B de la proteína temprana inmediata, la proteína 4 de la célula infectada[97]. Además, parece que hay una carga viral latente en los ganglios que tiene una correlación positiva con el número de neuronas infectadas y la tasa de la reactivación, pero inversa con el número de linfocitos $CD8^+$ presentes[98,99]. Sin embargo, no se sabe si los estímulos reactivantes suprimen de forma transitoria a estas células inmunitarias, si estimulan de forma independiente la transcripción de los genes líticos, o si ejercen ambos efectos. No obstante, una vez que el virus llega a la unión dermoepidérmica, hay dos posibles consecuencias: excreción subclínica de virus o recidiva, que se define desde el punto de vista clínico por una ampolla en la piel y ulceración (fig. 136-1). En cuanto al estudio histológico, las lesiones herpéticas consisten en vesículas de paredes finas o úlceras en la región basal, células multinucleadas que pueden presentar inclusiones intranucleares, necrosis e infección inflamatoria aguda. La reepitelización se produce una vez que se limita la replicación viral, casi siempre sin formación de cicatriz. No se sabe si aparece un exceso de inflamación en los breves episodios de excreción asintomática.

Los estudios recientes sugieren que la tasa de reactivación es mucho más frecuente y dinámica de lo que se admitía con anterioridad[84,100]. (fig. 136-2). La toma diaria de muestras con torunda en la región anogenital para su estudio con PCR mostró que la tasa diaria (mediana) de excreción de virus del 95% de los pacientes con anticuerpos positivos frente al VHS-2 que excretaban el virus era del 25% de los días, con una amplia gama de variabilidad entre pacientes (rango del 2-75%)[101]. Además, en un estudio con un muestreo realizado cada 6 horas, se observó que el 49% de los episodios de reactivación genital duran menos de 12 horas y el 29% menos de 6 horas[84]. Sin embargo, incluso estos episodios cortos de reactivación se asociaban con un número de copias lo bastante alto como para provocar el contagio. La conclusión de estos estudios recientes fue que la inmunidad ganglionar es mucho menos eficaz de lo que se creía con anterioridad, lo que, a su vez, plantea la posibilidad de que el control inmunitario periférico podría determinar la probabilidad y gravedad de las recidivas, así como la frecuencia de excreción subclínica. Hay una fuerte asociación entre la magnitud de la respuesta de los linfocitos $CD8^+$ y la eliminación del virus de las lesiones genitales[102,103]. La falta de esta respuesta, más que los bajos recuentos de linfocitos $CD4^+$, también predice las recidivas frecuentes y graves del VHS-2 en pacientes infectados por el VIH-1 sin y con tratamiento[104,105]. Los linfocitos T $CD8^+$ y $CD4^+$ contra el VHS-2 parecen persistir durante períodos prolongados (2-4 meses) en la piel genital involucrada con anterioridad en una reactivación del VHS-2. La ubicación, la eficacia y la longevidad de los linfocitos T y tal vez otras células inmunitarias efectoras pueden ser un factor destacado en la expresión de la enfermedad y la probabilidad de la transmisión a lo largo del tiempo.

En las personas inmunocompetentes que adquieren el VHS-1 por vía oral y genital, este virus se reactiva con más frecuencia en la región oral que en la genital. Asimismo, en el caso del VHS-2, la reactivación en la región genital es 8-10 veces más frecuente que en la región oral[106,107]. En modelos de animales experimentales, tanto los ganglios del trigémino como los sacros contienen virus latentes, pero la reactivación difiere

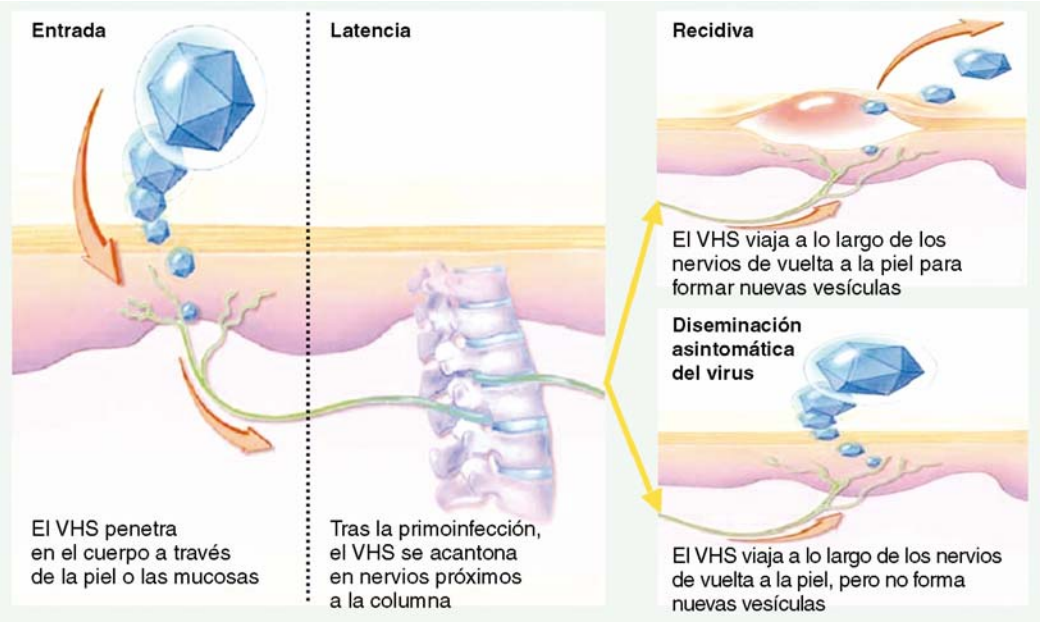


Figura 136-1 Esquemas de la recidiva y la diseminación viral asintomática del virus del herpes simple (VHS).

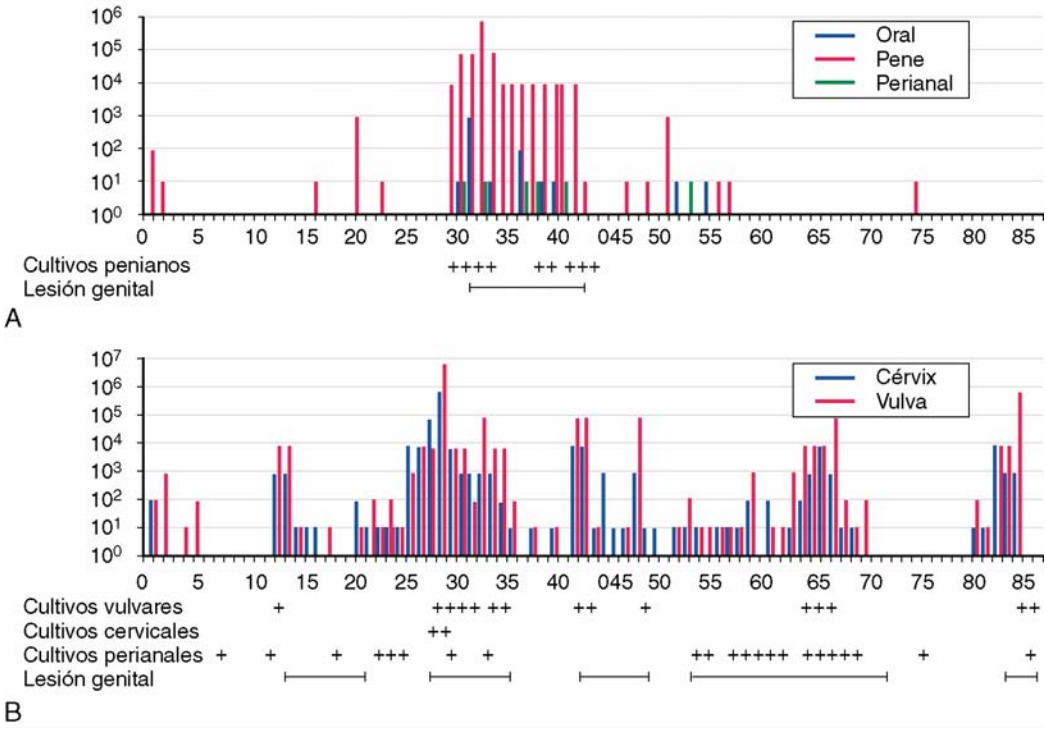


Figura 136-2 Patrón de la excreción clínica y virológica según se detecta mediante cultivo viral y análisis de ADN viral por amplificación con PCR, en un varón (A) y en una mujer (B). El varón comenzó a obtener diariamente cultivos virales alrededor del día 30 después de la adquisición de la infección genital por VHS de tipo 2. Aún no habían pasado 6 meses desde que la mujer había adquirido el VHS genital de tipo 2 cuando se enroló en el estudio.

según sea la zona anatómica de la infección[108]. Cuando la región que contiene los transcriptos del VHS-2 asociados a la latencia se insertó en un virus VHS-1, se produjo un aumento de la reactivación en los ganglios de las raíces de los nervios sacros, lo que indica que los factores virales influyen en la zona de reactivación[37].

Diversos estudios clínicos demuestran que los factores del huésped también influyen en la reactivación. Los pacientes inmunodeprimidos sufren una enfermedad más grave[109,111]. Las personas con agammaglobulinemia parecen sobrellevar normalmente la infección por el VHS. El VHS neonatal es más probable en niños nacidos por parto vaginal cuando la madre tiene una primoinfección más que una recidiva, ya que se producen anticuerpos placentarios después de la primoinfección e incrementan su avidez con el tiempo[112-114]. Se puede producir una extensión local y diseminación generalizadas en pacientes con inmunodeficiencia celular, incluidos lactantes, receptores de trasplantes de órganos y personas infectadas por el VIH[115]. La diseminación virémica a los órganos viscerales puede producir una enfermedad potencialmente mortal[109]. También se pueden desarrollar infecciones graves, e incluso mortales, en pacientes con inmunodeficiencias innatas de linfocitos citolíticos naturales (NK) y de células dendríticas plasmocitoides[116,117].

Múltiples poblaciones celulares, como los linfocitos citolíticos naturales, los macrófagos, diversos linfocitos T y las linfocinas sintetizadas por estas células, intervienen en la defensa del huésped frente a las infecciones por el VHS[115,118]. La eliminación experimental de los linfocitos indicó que los linfocitos T desempeñan un papel destacado en la contención del virus y la prevención de la enfermedad diseminada mortal, aunque los anticuerpos también ayudan a reducir el título viral en el tejido nervioso[119]. En animales de experimentación, la transferencia pasiva de linfocitos estimulados protege frente a la reinfección posterior[118]. La protección máxima suele requerir la activación de múltiples subpoblaciones de linfocitos T, como los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos T responsables de la hipersensibilidad retardada[120,121]. Los linfocitos T pueden proteger mediante la liberación de linfocinas (p. ej., interferones) estimulada por antígenos, que tienen un efecto antiviral directo o pueden activar otras células efectoras inespecíficas[122,123].

Cada vez está más claro que la respuesta inmunitaria celular a la infección por VHS-2 está muy compartimentada y que las respuestas en los ganglios nerviosos, el sistema nervioso central, y las mucosas pueden tener papeles diferentes[94,124]. Las biopsias de las lesiones herpéticas muestran que el infiltrado celular predominante es al principio de linfocitos $CD4^+$ [125,126]. Estas células que infiltran la lesión muestran marcadores de activación, como el receptor de la interleucina 2, DR^+ e ICAM-1^+, y también secretan grandes cantidades de interferón γ[127]. En un plazo de 2-4 días, los linfocitos T $CD8^+$ infiltran las lesiones. La erradicación del VHS-2 de las lesiones genitales se asocia a la infiltración de linfocitos T $CD8^+$ específicos del VHS, y estas células están representadas de forma desproporcionada en la mucosa, en comparación con el suero[102,128]. A la inversa, los linfocitos $CD8^+$ de los ganglios controlan la tasa de reactivación[99].

Las glucoproteínas de la superficie viral necesarias para la unión a la célula también participan como antígenos que son reconocidos por los anticuerpos que controlan la neutralización y la citólisis mediada por la respuesta inmunitaria (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos)[129]. Los anticuerpos monoclonales específicos para cada una de las glucoproteínas virales conocidas han conferido protección experimental contra la enfermedad neurológica posterior o la latencia ganglionar[130]. En un modelo ex vivo de reactivación humana, las concentraciones adecuadas de anticuerpos neutralizantes impidieron la transmisión con éxito del VHS de las neuronas ganglionares de la raíz dorsal a los queratinocitos, a pesar del transporte anterógrado adecuado de partículas virales totalmente ensambladas a lo largo de la neurona sensitiva[131]. Se produce una gran cantidad de anticuerpos frente a las proteínas del tegumento, de la cápside y a otras glucoproteínas virales no esenciales, aunque la relevancia de la magnitud de la respuesta, amplitud, la especificidad del compartimento tisular y las subclases de los anticuerpos no están definidas para la infección por el VHS[101].

Por último, los mecanismos de inmunidad innata parecen tener un papel antiviral directo. Las células dendríticas plasmáticas expresan receptores tipo Toll y producen interferón α[132,133], los defectos de los receptores del interferón en ratones favorecen la exacerbación de la infección[134], los polimorfismos del receptor tipo Toll 2 se asocian a una

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mayor excreción y a recidivas más frecuentes[135] y la aplicación tópica de agonistas de los receptores tipo Toll 7 y 8 redujo la excreción de virus en un ensayo clínico aleatorizado reciente[136]. Sin embargo, el papel de la respuesta inmunitaria innata no suele estar claramente diferenciada de la inmunidad adquirida: los interferones que son producidos por las células de la inmunidad innata (células dendríticas plasmocitoides, linfocitos T citolíticos naturales, y linfocitos citolíticos naturales) pueden influir en el balance de la respuesta Th1/Th2 frente al VHS-2 y activar vías de transcripción similares en las células de la inmunidad innata y adquirida[101,133].

La familia de los herpesvirus es antigua desde el punto de vista evolutivo, infecta a una amplia gama de huéspedes primitivos y muy desarrollados, y ha desarrollado mecanismos complejos para evadir sistemas inmunológicos sofisticados. Tanto el VHS-1 como el VHS-2 codifican proteínas dirigidas a alterar las respuestas innatas y adquiridas[137,138]. La proteína ICP47 interactúa con la actividad de la proteína transportadora, e impide la interacción entre los péptidos específicos del VHS y las moléculas HLA de clase I presentes sobre la superficie celular, lo que altera la respuesta de los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos frente al VHS[138,139]. La proteína del VHS bloquea la síntesis del ARN de la célula huésped y, después, las defensas del huésped[140]. La proteína gJ inhibe los mecanismos celulares de apoptosis y, por tanto, aumenta la replicación del virus[141,142]. Las proteínas γ34.5 ICP0 y US11 del VHS son proteínas virales que contrarrestan el efecto antiviral del interferón α[143,144]. La proteína viral UNC-93B interviene en la señalización de receptores tipo Toll, y se han detectado mutaciones funcionales en este gen en una cohorte consanguínea de pacientes con encefalitis mortal por VHS[145].

Algunos aspectos de la enfermedad por el VHS pueden estar relacionados con fenómenos inmunopatológicos. En animales de experimentación, la queratitis estromal asociada a la infección por el VHS-1 se desencadena por linfocitos T específicos del VHS[146]. La reactividad cruzada por mimetismo molecular entre proteínas del VHS y proteínas celulares parece intervenir en este fenómeno[147].

Figura 136-3 **Gingivoestomatitis primaria por el virus herpes simple en un niño, con extensión a las mejillas, la barbilla y la piel periocular.**

Espectro de enfermedades causadas por el virus del herpes simple

El VHS se ha aislado de casi todas las localizaciones viscerales y mucocutáneas. Las manifestaciones clínicas y la evolución de la infección por el VHS dependen de la región anatómica afectada, la edad y el estado inmunitario del huésped, así como del tipo antigénico del virus. Las presentaciones varían desde una excreción subclínica del virus desde las mucosas a una sepsis o encefalitis muy graves. Los primeros episodios de la enfermedad por el VHS, sobre todo las primoinfecciones (las primeras infecciones con el VHS-1 o el VHS-2 en las que el huésped carece de anticuerpos en el suero de la fase aguda), se acompañan a menudo de signos y síntomas sistémicos, con afectación de la mucosa y de zonas extramucosas, tienen una mayor tasa de complicaciones, y los síntomas y la excreción de virus a partir de las lesiones duran más tiempo[148,149]. Por el contrario, también es frecuente la primoinfección asintomática. Ambos subtipos virales pueden causar infecciones genitales y orofaciales, y las infecciones causadas por los dos subtipos son clínicamente indiferenciables. Sin embargo, la región anatómica y el tipo de virus influyen en la frecuencia de la reactivación de la infección[150].

Infección orofacial por el virus del herpes simple

La gingivoestomatitis y la faringitis son las manifestaciones clínicas más frecuentes del primer episodio de la infección por el VHS-1[151,152], suelen estar causadas por la primoinfección y se observan más a menudo en niños y adultos jóvenes[153,154]. Los síntomas y los signos clínicos, como el malestar general, mialgias, afagia, irritabilidad y adenopatía cervical, duran 3-14 días. Las lesiones pueden afectar al paladar duro y blando, las encías, la lengua, los labios y la cara (fig. 136-3). La infección por el VHS-1 y el VHS-2 de la faringe suele producir lesiones exudativas o ulcerosas de la pared posterior de la faringe, los pilares amigdalinos, o de ambos. En un tercio de los casos, las lesiones de la lengua, la mucosa bucal y las encías aparecen de un modo más tardío durante la enfermedad. La fiebre dura 2-7 días. Puede resultar difícil distinguir clínicamente la faringitis producida por el VHS de la faringitis bacteriana, las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y las ulceraciones faríngeas de causas no infecciosas (p. ej., el síndrome de Stevens-Johnson). El herpes labial recidivante es la manifestación clínica más frecuente de la reactivación. No hay ninguna evidencia notable que sugiera que la reactivación de la infección orolabial por el VHS se relacione con faringitis recidivante sintomática[155]. La excreción del VHS a partir de los ganglios del trigémino puede asociarse a la excreción salival asintomática del virus, ulceraciones en la mucosa del interior de la boca y ulceraciones en el borde del bermellón labial o en la piel de la cara. La enfermedad orolabial por VHS se desarrolla en alrededor del 50-70% de los pacientes seropositivos sometidos a descompresión de la raíz del nervio trigémino y en el 10-15% de los sometidos a extracción dental, al cabo de 3 días (mediana) después de estos procedimientos[155,156].

En los pacientes inmunodeprimidos, la infección se puede extender hacia las capas mucosas y cutáneas profundas. Puede observarse la presencia de friabilidad, necrosis, hemorragia, dolor intenso e incapacidad para comer y beber[157]. Las lesiones de la mucositis por el VHS son similares a las lesiones orales causadas por quimioterapia citotóxica, traumatismos e infecciones fúngicas y bacterianas[158]. Las infecciones ulcerosas persistentes y discapacitantes por el VHS son habituales en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida[159]. Las infecciones por VHS y *Candida* suelen aparecer de forma concurrente. El tratamiento sistémico con aciclovir acelera la curación y alivia el dolor de las infecciones mucosas por VHS en los pacientes inmunodeprimidos[157,158]. Los pacientes con eczema atópico o quemaduras pueden contraer infecciones orofaciales graves por el VHS *(eczema herpético)*, que pueden afectar con rapidez a extensas áreas de la piel, con diseminación sistémica ocasional[160]. El eczema herpético extenso se ha resuelto rápidamente con la administración de aciclovir intravenoso[161].

El eritema multiforme se asocia también a las infecciones por el VHS y la evidencia sugiere que la infección por el VHS es el factor desencadenante en alrededor del 75% de los casos de eritema multiforme cutáneo[162]. La presencia del antígeno del VHS se ha demostrado en estos pacientes en forma de inmunocomplejos circulantes y en las muestras de biopsias cutáneas[163]. Los pacientes con eritema multiforme grave asociado al VHS son candidatos a recibir tratamiento antiviral supresor continuado por vía oral[164].

Los virus del VHS-1 y de la varicela zóster se han implicado como causas comunes de la parálisis de Bell (parálisis facial de la porción mandibular del nervio facial)[165]. En un elevado porcentaje de personas que sufren cirugía descompresiva por esta enfermedad, se halló ADN del VHS en el líquido ganglionar, lo que sugiere que la reactivación reciente es la causa de la enfermedad[166]. Estos hallazgos se corroboraron por un ensayo clínico que demostró que el uso temprano de fármacos antivirales dirigidos contra el VHS o el virus de la varicela zóster determina una resolución más rápida y más frecuente de la parálisis facial. Hay que señalar, sin embargo, que los datos sobre los resultados del tratamiento antiviral para la parálisis de Bell son contradictorios, lo que se quizá se relaciona con el momento del inicio del tratamiento[167,168]. Por lo tanto, no hay un consenso sobre el uso de antivirales frente a esteroides o a las dos modalidades de forma simultánea en el tratamiento de la parálisis de Bell.

Infección genital

El primer episodio de herpes genital primario se asocia a una duración prolongada de los síntomas, las lesiones (10-12 días) y la excreción viral. Esto es especialmente cierto para la primoinfección (es decir, anticuerpos anti-VHS-1 y anti-VHS-2 negativos), que es lo que sucede en alrededor de la mitad de los casos de un primer episodio[148]. Alrededor del 25% de los pacientes que tienen su primer episodio clínico de herpes genital sintomático presentan anticuerpos contra el VHS-2. Por lo tanto, es probable que su adquisición se produjese en el pasado y que fuese asintomática[169]. Los primeros episodios de herpes genital causados por el VHS-2 en pacientes que habían tenido una infección previa por VHS-1 se asocian con síntomas sistémicos menos frecuentes y una curación más rápida que el herpes genital primario, aunque las tasas de recidiva son las mismas[148-150]. La evolución clínica de un primer episodio de herpes genital en pacientes con infecciones por VHS-1 y VHS-2 es similar; sin embargo, las tasas de recidiva a los 12 meses en pacientes con primeros episodios de infecciones por VHS-2 y VHS-1 son del 90% y el 55 %, respectivamente[106,150]. La infección genital por VHS-1 suele ser una primoinfección, ya que es raro adquirir el VHS-1 después de una infección por VHS-2[170]. Una infección oral previa por VHS-1 puede proteger contra una infección genital por VHS-1, aunque se desconoce el grado de protección.

En el 70% de las mujeres y el 40% de los varones, el primer episodio de herpes genital se acompaña de fiebre, cefalea, malestar general y mialgias. El dolor, prurito, disuria, secreciones vaginales y uretrales, así como las linfadenopatías inguinales dolorosas a la palpación son los síntomas locales predominantes que persisten durante varios días después de los síntomas sistémicos. El pico de los síntomas locales se produce entre los días 7 y 11 de excreción detectable, mientras que el dolor inguinal a la palpación puede persistir durante varias semanas. En la exploración son características las lesiones bilaterales de los genitales externos ampliamente distanciadas (figs. 136-4 y 136-5). Las lesiones pueden aparecer en diversas etapas, como vesículas, pústulas, úlceras eritematosas dolorosas, formación de costras (superficies secas), o reepitelización (superficies mucosas). Las pequeñas lesiones múltiples a menudo se unen para formar una úlcera mayor. Si no se tratan, es habitual que se formen nuevas úlceras entre los días 4 y 10 de la infección. El tiempo medio desde la aparición de una lesión genital primaria por VHS hasta la curación completa es de 19,5 días para las mujeres y 16,5 días para los varones[148,149].

En el primer episodio de VHS se observa una secreción mucoide transparente y disuria en el 83% de las mujeres y el 44% de los varones. La gravedad de la disuria suele ser desproporcionada respecto a la secreción uretral vista en la exploración y la inflamación leve detectada en el análisis de orina. La cervicitis por VHS-2, cuando es sintomática, se caracteriza por una secreción vaginal purulenta o hemática y puede ser difícil de diferenciar de la infección por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Cuando está presente en la exploración con espéculo, las ulceraciones o necrosis del cuello uterino son específicas para la infección por VHS-2. El VHS-2 está presente en el cuello uterino y la uretra en más del 80% de las mujeres con un primer

Figura 136-4 Primoinfección por el virus del herpes simple genital tipo 2 en la vulva.

Figura 136-5 Lesión de tipo chancroide en el pene por virus del herpes simple. (*De Handsfield HH.* Color Atlas and synopsis of Sexually Transmitted Diseases, *2.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

episodio de infección y en el 20% de las mujeres con lesiones recidivantes (fig. 136-6)[171,172]. La colposcopia y el frotis de Papanicolaou tradicionales carecen de sensibilidad en la infección cervical por el VHS[173]. Además, el VHS puede aislarse de la uretra y la orina de varones y mujeres sin lesiones genitales externas y de la uretra del 5% de las mujeres con el síndrome de disuria-polaquiuria[172-174]. En ocasiones, la enfermedad por el VHS del aparato genital se manifiesta por endometritis y salpingitis en las mujeres, y prostatitis en los varones[175,176].

Tanto el VHS-1 como el VHS-2 pueden causar infecciones rectales y perianales sintomáticas o asintomáticas. La proctitis por el VHS se suele asociar a la práctica del coito anal[177,178]. Los síntomas consisten en dolor y anorrectales, tenesmo y estreñimiento. La sigmoidoscopia muestra lesiones ulcerosas de los 10 cm distales de la mucosa rectal. La biopsia rectal pone de manifiesto la presencia de úlceras en la mucosa, necrosis, infiltrados polimorfonucleares y linfocíticos en la lámina propia y, de forma ocasional, células multinucleadas con inclusiones intranucleares. Las lesiones perianales externas están presentes en alrededor de la mitad de los casos[177]. El tratamiento antiviral acelera la curación[177-179]. Las lesiones herpéticas perianales también se observan en los pacientes inmunosuprimidos que reciben tratamiento citotóxico. Entre los pacientes infectados por el VIH, son comunes las lesiones herpéticas perianales extensas, la proctitis por VHS, o ambas alteraciones[159]. La excreción perianal subclínica de VHS se detecta tanto en varones heterosexuales como en mujeres que no refieren relaciones sexuales anales[179,180]. Este fenómeno se debe al establecimiento de la latencia en el dermatoma sacro de una infección previa del aparato genital, con la reactivación posterior en las células epiteliales de la región perianal.

Complicaciones del herpes genital

Las complicaciones del herpes genital se relacionan con la extensión local, la propagación a áreas extragenitales, o con ambas[80,181]. Las complicaciones se producen más a menudo en mujeres que en varones[148].

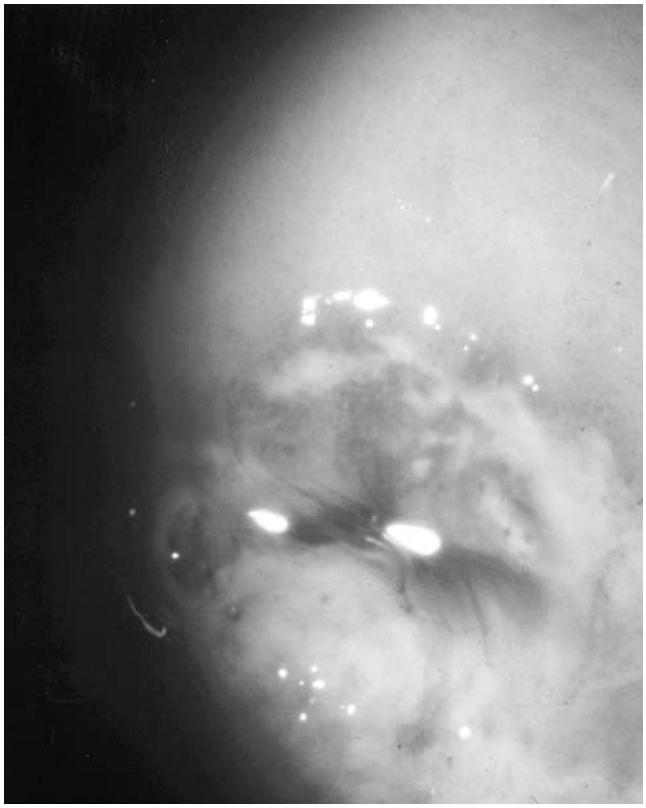


Figura 136-6 Cervicitis por virus herpes simple. (*De Corey L. Herpes simplex virus infections. En: Mandell GL, series ed.* Atlas of Infectious Diseases, *Volume V,* Sexually Transmitted Diseases. *Rein MF, ed. Filadelfia: Churchill Livingstone/Current Medicine; 1996, fig. 15-21B.*)

MENINGITIS ASÉPTICA/MIELITIS TRANSVERSA/RADICULOPATÍA SACRA

Tanto el VHS-1 como el VHS-2 se han aislado del líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque la meningitis viral manifiesta es mucho más común con el VHS-2[182,183]. En una serie, el 36% de las mujeres y el 13% de los varones con primoinfección genital por el VHS-2 tenían rigidez de nuca, cefalea y fotofobia en dos exploraciones consecutivas[148]. La hospitalización fue necesaria para el 6,4% de las mujeres y el 1,6% de los varones en los casos de meningitis aséptica en estos pacientes. En un estudio sobre herpes genital primario realizado a principios de la década de 1900, también había una elevada frecuencia de pleocitosis en el LCR de los pacientes con una clara evidencia clínica de irritación meníngea, lo que sugiere que la afectación meníngea puede ser bastante común en el herpes genital primario[184].

Los síntomas predominantes de la meningitis aséptica por el VHS son: fiebre, cefalea, vómitos, fotofobia y rigidez de nuca. Los síntomas meníngeos suelen aparecer 3-12 días después del inicio de las lesiones genitales, alcanzan por lo general el máximo nivel a los 2-4 días del inicio de la enfermedad, y disminuyen sin secuelas de forma gradual a lo largo de 2-3 días. El LCR suele ser transparente y las presiones de apertura pueden estar algo elevadas. La cifra de leucocitos en el LCR oscila normalmente entre 10 y 1.000 células/mm^3. En los adultos, la pleocitosis es sobre todo linfocítica, aunque al principio de la enfermedad y en recién nacidos, se puede observar una respuesta de predominio polimorfonuclear. La concentración de glucosa en el LCR supera a menudo el 50% de la glucemia, aunque se han notificado casos de hipoglucorraquia[185]. Las proteínas suelen estar algo elevadas en el LCR. En algunos casos de meningitis aséptica, se puede aislar el VHS en el LCR, pero la PCR del ADN del VHS es una prueba diagnóstica más sensible[183]. El diagnóstico diferencial de la meningitis aséptica es amplio, pero la presencia tanto de afectación neurológica como de úlceras genitales restringe las posibilidades y se limita al herpes zóster sacro, síndrome de Behçet, colagenosis vascular, enfermedad intestinal inflamatoria y porfiria. En pocas ocasiones, la meningitis aséptica es el único signo de presentación de la nueva adquisición del VHS-2. El uso de quimioterapia sistémica antiviral en una etapa precoz del herpes genital primario disminuye la aparición posterior de meningitis aséptica. No se han realizado ensayos clínicos con grupo control para valorar el uso de aciclovir intravenoso en el tratamiento de la meningitis por VHS establecida. Sin embargo, se recomienda la administración intravenosa de 5 mg/kg de aciclovir cada 8 horas en los pacientes sintomáticos hospitalizados.

La meningitis linfocitaria recidivante benigna, o meningitis de Mollaret, se caracteriza por episodios recidivantes de meningitis que duran 3-7 días y se resuelve sin secuelas neurológicas[186]. Aunque el diagnóstico diferencial de meningitis crónica es amplio, el VHS-2 es el responsable de la mayoría de los casos recidivantes[187]. En una pequeña serie de pacientes con meningitis durante el primer episodio de infección genital por VHS-2, el 27% tenía evidencia de posibles síntomas de meningitis recidivante y el 10% se documentó una enfermedad recidivante mediante la demostración de ADN del VHS en el LCR[188]. Se suelen recomendar dosis profilácticas de inhibidores de la ADN polimerasa en los pacientes con meningitis recidivantes frecuente.

La disfunción del sistema nervioso autónomo puede asociarse a la infección genital por el VHS[189,190]. Las manifestaciones consisten, entre otras, en hiperestesia o anestesia del perineo, las regiones sacra y lumbar, así como retención urinaria y estreñimiento. Esta complicación se produce con más frecuencia en mujeres que en varones pero a veces está presente en varones con proctitis por VHS. La exploración física pone de manifiesto la existencia de una vejiga urinaria dilatada, disminución de la sensibilidad en la región sacra e hipotonía del esfínter rectal y perineal. En los varones, se ha observado la aparición de impotencia y la abolición de los reflejos bulbocavernosos. En algunos pacientes es posible hallar pleocitosis del LCR. La electromiografía suele revelar la existencia de una disminución de la velocidad de conducción nerviosa y de potenciales de fibrilación en el área afectada, mientras que la cistometría urinaria muestra una vejiga grande y atónica. En la mayoría de los casos, el cuadro se resuelve en 4-8 semanas.

También se han descrito casos de mielitis transversa relacionada con la primoinfección genital por el VHS[191]. En estos casos, se observa una reducción de los reflejos tendinosos profundos y de la fuerza muscular

en las extremidades inferiores, así como la presencia de los signos y síntomas del sistema nervioso autónomo descritos con anterioridad. En algunos casos, puede producirse una disfunción neurológica residual. No se sabe si la disfunción del sistema nervioso autónomo y de la médula espinal se produce como consecuencia de la invasión del SNC por el virus o por una respuesta inmunológica inusual ante la infección.

LESIONES EXTRAGENITALES

Se suelen desarrollar lesiones extragenitales durante el curso del herpes genital primario, y son más comunes en mujeres que en varones. Las lesiones extragenitales se localizan sobre todo en los glúteos, la ingle y el muslo, aunque los dedos y los ojos también pueden estar afectados. El 9% de los pacientes con primoinfección por el VHS-2 desarrollan lesiones extragenitales, sobre todo en los glúteos. El 25% de los pacientes con primoinfección genital por VHS-1 contraen lesiones extragenitales, en general dentro o alrededor de la boca[170]. La distribución de las lesiones en las extremidades o en las áreas próximas a las lesiones genitales y su aparición típica transcurridas 2 semanas del curso de la enfermedad, sugieren que la mayoría de las lesiones extragenitales se desarrollan por autoinoculación del virus o por reactivación del mismo en otra zona del dermatoma afectado, más que por extensión virémica[148,170]. Sin embargo, la demostración frecuente de viremia plasmática durante la primoinfección por el VHS sugiere que la diseminación virémica también puede participar[91,192]. Se ha observado que tanto el VHS-1 como el VHS-2 pueden ser causa infrecuente de enfermedad pélvica inflamatoria. Aunque esto puede representar una infección doble con otros patógenos de transmisión sexual, como *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis,* se han notificado casos de extensión de la infección por el VHS al interior de la cavidad uterina con evidencias laparoscópicas de lesiones vesiculares VHS-positivas en la trompa de Falopio[175].

INFECCIÓN DISEMINADA

En las personas con herpes mucocutáneo primario, es muy poco frecuente que se produzca la diseminación a través de la sangre, que se manifiesta por la aparición de múltiples vesículas en amplias áreas del tórax y las extremidades[193,194]. La diseminación cutánea suele producirse al principio de la enfermedad, y a menudo se asocia a meningitis aséptica, hepatitis o neumonitis. Otras complicaciones de la primoinfección genital por el VHS-2 son: artritis monoarticular[195], trombocitopenia[196], necrosis suprarrenal[197] y mioglobinuria[198]. El embarazo puede predisponer a una diseminación visceral grave de la enfermedad genital primaria por el VHS[199,200]. La reactivación del VHS genital en los pacientes inmunosuprimidos, sobre todo en aquellos con alteración de la respuesta inmunitaria, se puede asociar a neumonitis intersticial, hepatitis, y meningitis, similares a las manifestaciones de la infección diseminada neonatal[201,202]. Las infecciones viscerales generalizadas en los pacientes inmunosuprimidos y en las embarazadas se asocian a una mortalidad elevada y han de tratarse con quimioterapia antiviral sistémica.

SOBREINFECCIÓN

En los pacientes inmunocompetentes, la sobreinfección bacteriana del herpes genital es una complicación infrecuente. La celulitis pélvica aparece en forma de eritema avanzado e inflamación del área perineal: estos pacientes deberían recibir un tratamiento antibiótico sistémico. La vaginitis fúngica suele observarse hacia el final de los síntomas asociados al herpes genital y a menudo conlleva la reaparición del prurito y un aumento de la secreción; la infección fúngica simultánea es más frecuente en las mujeres con herpes genital[148]. La vaginosis bacteriana también parece ser más común en mujeres seropositivas para el VHS-2[203].

Recidivas mucocutáneas de las infecciones por el virus del herpes simple

A diferencia de los primeros episodios de la infección genital, los síntomas, signos y localizaciones anatómicas de la infección recidivante del herpes genital y orolabial suelen estar circunscritos a un área mucocutánea determinada[204,205]. Los síntomas locales como el dolor y el prurito son leves o moderados en comparación con el primer episodio de la infección, y la duración del episodio es menor. Las lesiones suelen estar circunscritas a un lado, y la extensión del área afectada es como promedio una décima parte que en la primoinfección[206,207]. El herpes orolabial recidivante tiende a tener una duración menor que el herpes genital. Las lesiones orolabiales a menudo pasan por todos los estadios clínicos de la infección con más rapidez y, en general, la mediana del tiempo desde el inicio de las parestesias hasta la curación es de 5 días[151].

La reactivación del herpes tanto oral como genital se asocia con frecuencia a síntomas prodrómicos que aparecen en la ausencia de lesiones en el 20% de los episodios[204]. Los síntomas prodrómicos varían desde una sensación de hormigueo leve que aparece entre 0,5 y 48 horas antes de la erupción, hasta dolor lancinante en los glúteos, piernas o caderas, que aparece 1-5 días antes de la erupción. En muchos pacientes, los síntomas prodrómicos son el aspecto más molesto del episodio. El VHS está presente en las superficies mucosas más a menudo durante el pródromo, lo que sugiere que la reactivación viral se asocia a estos síntomas[180,207]. La gravedad y la duración media del dolor es mayor en mujeres (5,9 días) que en varones (3,9 días), al igual que la probabilidad de disuria (27% frente a 9%), aunque la disuria suele ser externa y el aislamiento de VHS de la uretra es mucho menos común que durante el primer episodio de infección por VHS-2. La duración media de la excreción (~4 días en ambos sexos) es menor que durante la primoinfección, pero es muy variable entre las distintas personas y en un mismo paciente con el transcurso del tiempo[208].

Cada vez se conoce mejor el variado espectro clínico del VHS recidivante. En primer lugar, la reactivación subclínica del virus en las superficies mucosas es frecuente[180]. Asimismo, en los estudios de las lesiones ulcerativas orolabiales y genitales se ha hallado una frecuencia sorprendentemente elevada de cepas de VHS procedentes de síndromes clínicos atípicos (~33%), como fisuras lineales o úlceras serpiginosas sin base eritematosa (v. fig. 136-5)[174]. Incluso los médicos experimentados suelen establecer diagnósticos clínicos de herpes genitales falsos positivos y falsos negativos[62,209,210]. Por tanto, nosotros recomendamos que se tomen muestras de todas las lesiones ulcerativas de la mucosa oral y genital para detectar la presencia del VHS[211]. El diagnóstico etiológico definitivo se establece mejor mediante la demostración del ácido nucleico viral o con el aislamiento del virus en el área afectada. La detección del VHS-2 no excluye la coinfección con *T. pallidum* o *Haemophilus ducreyi,* que deben considerarse en el contexto clínico y epidemiológico apropiado[210,212].

Se debe destacar que la gran mayoría de las personas seropositivas para el VHS-2 que niegan tener lesiones genitales no son verdaderamente asintomáticas, sino que tienen lesiones genitales que no reconocen como herpéticas. En varios estudios, las mujeres seropositivas y los varones que antes no eran conscientes de su diagnóstico fueron instruidos sobre los signos y síntomas del herpes genital. Durante períodos de seguimiento de sólo unos meses, se desarrollaron lesiones recidivantes clásicas en el 48-62% de estos pacientes[75,205,213]. En un estudio, se desarrollaron síntomas genitales localizados en un 25% adicional[75]. La tasa de excreción subclínica fue igual entre varones y mujeres con VHS genital detectado y no detectado, aunque las recidivas son más probables y duraderas en aquellos con una enfermedad detectada previamente.

Frecuencia de reactivación y de recidiva

La principal morbilidad de las infecciones genitales por VHS-2 se debe a la alta frecuencia de la reactivación[214]. El 90% de las personas con un primer episodio sintomático de herpes genital por VHS-2 padece reactivaciones clínicas y el 98% presenta excreción subclínica del VHS-2 en la mucosa genital[215-218]. La mediana de la tasa de recidiva es de 4-5 episodios anuales, aunque existe una gran heterogeneidad entre los pacientes: el 20% de los mismos refieren más de 10 recidivas durante el año siguiente a la primoinfección[150]. Los estudios sobre la reactivación clínica de la infección por el VHS-2 muestran una disminución constante, pero gradual, de la tasa de recidivas a lo largo del tiempo. En un estudio, las recidivas anuales del herpes genital disminuyeron de una media de 5 a 2 por año durante un período de tiempo de 5-8 años. La reducción se produjo sobre todo 3-5 años después del contagio. Sin embargo, hubo también una gran variabilidad con un 20% de los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pacientes que refieren más recidivas a lo largo del tiempo[219]. Tanto la recidiva como la excreción del virus persisten en niveles elevados incluso 10 años después de la infección inicial (W. Phipps, comunicación personal).

El VHS-2 recidiva con mucha más frecuencia en el aparato genital que el VHS-1. Menos del 5% de las personas con primoinfección por VHS-1 del aparato genital tendrán más de cuatro recidivas durante su vida[106]. Los varones tienen algunas recidivas más que las mujeres. Una duración prolongada de la primoinfección (>35 días) también es un factor predictivo de recidiva temprana y frecuente[150]. Es probable que haya determinantes genéticos de la frecuencia y la gravedad de la reactivación, pero aún no se han identificado.

La excreción subclínica o asintomática del virus es un concepto crucial para comprender las características epidemiológicas y de transmisión de las infecciones genitales y orolabiales producidas por el VHS[72,220-222]. Los estudios previos indicaron que dos tercios de los episodios de excreción del VHS-1 o VHS-2 a partir de la mucosa son subclínicos[180,217,222-224]. En varios estudios nuevos con tomas de muestras frecuentes mediante torunda para el VHS-2 en el tracto anogenital detectan un elevado número de episodios de excreción que antes se pasaban por alto y que duran menos de 6 horas, lo que implica que es probable que el porcentaje de episodios que no son sintomáticos sea aún mayor (v. fig. 136-2)[84]. Los episodios subclínicos de VHS pueden durar desde menos de 2 horas a varios días, a menudo interviene más de un sitio anatómico y, al igual que las recidivas clínicas, se presentan con mayor frecuencia después del contagio y luego disminuyen gradualmente a niveles estables a lo largo de un período de 2-3 años. En las mujeres, los sitios anatómicos de excreción asintomática son el cuello del útero, la vulva, el ano y la uretra[180]. En los varones, la diseminación se produce a partir de la piel del pene, la uretra, el ano y, en ocasiones, del semen[218]. Entre los HRH, la excreción perianal es más común, mientras que lo contrario es cierto para los varones que adquieren el VHS a través del contacto heterosexual, lo que sugiere que el sitio de la inoculación inicial y la latencia influyen en el patrón posterior de reactivación. Se producen patrones similares de reactivación subclínica en la orofaringe, donde la excreción habitual se correlaciona con recidivas frecuentes.

El VHS puede cultivarse a partir del tracto genitourinario inferior de mujeres y varones que no presentan úlceras genitales ni cualquier otro tipo de lesión. La detección de ADN del VHS mediante análisis de PCR demuestra la presencia del VHS en las superficies de las mucosas unas 3-4 veces más frecuentemente que el aislamiento viral[211]. Los estudios de la terapia antiviral han demostrado que el tratamiento diario a largo plazo reduce la excreción viral en un 70-95% (del 28% al 8% de los días), lo que indica que el ADN del VHS detectado por PCR en las superficies de las mucosas representa la forma replicante del virus y, por tanto, es probable que sea infeccioso[217]. La mayoría de las transmisiones sexuales y maternofetales se producen durante los episodios de excreción subclínica. Del mismo modo, la excreción subclínica puede causar primoinfecciones genitales por VHS-1 a través de la actividad sexual orogenital. Por tanto, el asesoramiento de los pacientes con herpes genital debe hacer hincapié en la posibilidad de infectividad, con independencia de la sintomatología, y proporcionar estrategias adecuadas para disminuir el riesgo de las parejas sexuales de los pacientes.

Panadizo herpético

El panadizo herpético (infección de los dedos por VHS) puede producirse como una complicación del herpes oral o genital primario mediante la inoculación del virus a través de una rotura en la superficie epidérmica o por introducción directa del virus en la mano a través de una exposición laboral o de algún otro tipo[225]. Antes del uso generalizado de guantes en los centros sanitarios, el VHS-1 se aislaba con más frecuencia de las infecciones herpéticas de la mano. Sin embargo, en un estudio se observó que el agente causal predominante era el VHS-2[170]. Los signos y síntomas clínicos del panadizo herpético son la aparición brusca de edemas, eritema e hipersensibilidad dolorosa localizada en el dedo infectado. Puede ser difícil distinguir entre las lesiones pustulosas o vesiculares de la punta de los dedos y las lesiones producidas por la infección bacteriana piógena. La fiebre, la linfadenitis y la linfadenopatía epitroclear y axilar son frecuentes. La infección puede recidivar. El diagnóstico precoz es esencial para evitar el tratamiento quirúrgico, que es innecesario y puede agravar la transmisión. Se recomienda la quimioterapia antiviral para acelerar la curación del proceso.

Herpes gladiatorum

El VHS puede infectar casi cualquier área de la piel. Se producen infecciones mucocutáneas por VHS en el tórax, las orejas, la cara y las manos (herpes gladiatorium) en brotes entre los luchadores. La transmisión de estas infecciones se ve facilitada por los traumatismos cutáneos que se ocasionan durante los combates. El diagnóstico y tratamiento precoces son necesarios para contener la propagación de esta infección[226].

Infecciones oculares

La infección ocular por VHS es la causa más frecuente de ceguera corneal en Estados Unidos[227,228]. La queratitis por VHS comienza con la aparición aguda de dolor, visión borrosa, quemosis, conjuntivitis y lesiones dendríticas características de la córnea (fig. 136-7). El uso de corticoides tópicos puede agravar los síntomas y causar la afectación de las estructuras profundas del ojo[229]. El desbridamiento, el tratamiento tópico antiviral, la terapia con interferón, o una combinación de estos métodos aceleran la curación. La enfermedad primaria suele ser autolimitada, pero las recidivas son comunes y las estructuras más profundas del ojo pueden sufrir una cicatrización irreversible debido a una lesión inmunopatológica. Ambos ojos se afectan en alrededor del 5% de los casos. La blefaritis y conjuntivitis por VHS-1 se distinguen de otros casos de conjuntivitis vírica autolimitada por la presencia de vesículas en el borde del párpado. La coriorretinitis se produce en los recién nacidos o en pacientes con infección por VIH que tienen infección diseminada[230]. El VHS y el virus de la varicela-zóster también pueden causar retinitis necrosante aguda, una enfermedad devastadora que provoca la pérdida indolora de la visión y afecta a ambos ojos en alrededor del 25% de las ocasiones. Esta entidad se puede observar tanto en personas inmunocompetentes, como en mujeres embarazadas y en personas infectadas por el VIH-1. La necrosis retiniana es rápida y se recomienda una quimioterapia antiviral sistémica precoz, corticoides sistémicos para reducir la inflamación, la biopsia del vítreo y la detección de ADN viral por PCR, así como la retinopexia con láser. Es frecuente una ceguera residual[228,231,232].

Encefalitis viral por herpes simple

El VHS es la causa identificada con más frecuencia en la encefalitis viral aguda esporádica en Estados Unidos, donde supone el 10-20% de los casos[233]. La incidencia estimada es de unos 2-3 casos por millón de

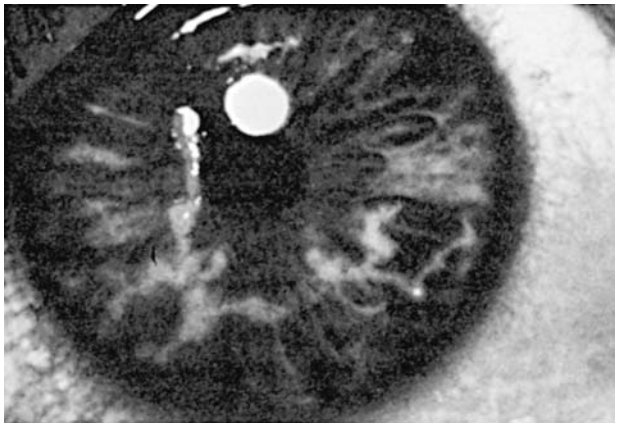


Figura 136-7 Queratitis dendrítica por el virus herpes simple tipo 1. (*De Pavan-Langston D, ed.* Ocular Viral Disease, *Volume 15. Boston: Little, Brown; 1975:19-36.*)

personas al año. A diferencia de las infecciones por enterovirus, los casos se distribuyen a lo largo del año, y la distribución por edades parece ser bifásica, con máximos en edades de 5-30 años y en mayores de 50 años de edad[234]. El VHS-1 causa más del 95% de los casos[235,236].

La patogenia de la encefalitis por VHS es variable. En niños y en adultos jóvenes, la primoinfección por VHS puede causar encefalitis; se supone que el virus adquirido de forma exógena entra en el SNC por la propagación neurotrópica desde la periferia a través del bulbo olfatorio. La mayoría de los adultos con encefalitis por VHS tienen evidencia clínica o serológica de una infección mucocutánea por VHS-1 antes de la aparición de los síntomas[236]. Sin embargo, en alrededor del 25% de los pacientes examinados, las cepas de VHS-1 del tejido de la orofaringe y del cerebro del mismo paciente son diferentes, por lo que algunos casos pueden deberse a una reinfección por otra cepa de VHS-1 que alcanza el SNC[237]. La reactivación de la infección latente por el VHS-1 en las raíces del nervio trigémino o de nervios autónomos puede asociarse a la entrada del virus en el SNC a través de los nervios que inervan la fosa craneal media. La presencia de ADN del VHS se ha demostrado por hibridación de ADN en el tejido cerebral obtenido en la autopsia de adultos sanos[236]. Por tanto, la reactivación de una infección latente de larga evolución del SNC es un posible mecanismo final para el desarrollo de la encefalitis por VHS.

El signo clínico característico de la encefalitis por VHS es la aparición brusca de fiebre y síntomas neurológicos focales (sobre todo del lóbulo temporal). Es difícil diferenciar la encefalitis por VHS de otras encefalitis virales, infecciones focales y procesos no infecciosos[238]. El método no invasivo más sensible para el diagnóstico precoz de la encefalitis por VHS es la demostración de ADN del VHS en el LCR por PCR, aunque en casos excepcionales la PCR puede positivarse sólo unos días después del inicio de la enfermedad. Aunque los títulos de anticuerpos anti-VHS en el LCR y el suero aumentan en la mayoría de los casos de encefalitis por VHS, pocas veces lo hacen antes de los 10 días de la enfermedad, por lo que no suelen ser útiles para establecer un diagnóstico clínico precoz[239-241].

La resonancia magnética es la técnica de neuroimagen de elección para la detección de las anomalías asociadas con encefalitis por VHS y, con frecuencia, se observan lesiones que realzan con gadolinio en el lóbulo temporal. Hace unos años, se utilizaba con frecuencia la biopsia cerebral para establecer el diagnóstico de la encefalitis por VHS. Esta técnica tiene una baja tasa de complicaciones y es muy sensible para la determinación del antígeno del VHS, ADN viral o la replicación del virus en el tejido cerebral obtenido por biopsia. En la actualidad, la biopsia cerebral se emplea pocas veces, pero ofrece la mejor oportunidad para identificar las causas alternativas y potencialmente tratables de encefalitis y puede plantearse cuando la presentación clínica sea atípica o si el diagnóstico es incierto[238].

La mayoría de los expertos recomiendan el uso empírico de aciclovir intravenoso en pacientes con sospecha de encefalitis por VHS hasta que el diagnóstico se confirme o se establezca un diagnóstico alternativo. Todos los casos confirmados deben tratarse con aciclovir intravenoso en dosis de 30 mg/kg/día en tres tomas divididas, durante 14-21 días[242]. Se han descrito casos de recidiva clínica de la encefalitis después de dejar un tratamiento que debía ser más prolongado. Por esta razón, algunos expertos prefieren un ciclo inicial de 21 días y muchos continúan el tratamiento hasta que el ADN del VHS se ha eliminado del LCR. Incluso con tratamiento, las secuelas neurológicas son frecuentes, sobre todo en personas mayores de 35 años.

Infecciones viscerales

La viremia suele causar la infección de los órganos viscerales por el VHS y es común la afectación multiorgánica. En ocasiones, las manifestaciones clínicas de la infección por VHS sólo afectan al esófago, al pulmón o al hígado. La extensión directa de la infección orofaríngea por VHS al esófago o la reactivación y la diseminación de VHS a la mucosa del esófago a través del nervio vago puede provocar una esofagitis por VHS[243,244]. Se trata de una complicación bien conocida en pacientes con SIDA y debería distinguirse de las infecciones por *Candida* y citomegalovirus y de las úlceras aftosas, mediante un examen histológico. Los síntomas predominantes de la esofagitis por VHS son odinofagia, disfagia, dolor retroesternal y pérdida de peso. El esófago distal es la zona más afectada, con ulceraciones ovaladas múltiples sobre una base eritematosa, con o sin una seudomembrana blanca parcheada. En la enfermedad extensa, la friabilidad difusa puede afectar a todo el esófago. Ni el examen endoscópico ni el tránsito baritado diferencian la esofagitis por VHS de las ulceraciones esofágicas relacionadas con *Candida,* lesión térmica, radiación o sustancias corrosivas. Las secreciones obtenidas por endoscopia para el examen citológico y el cultivo, proporcionan el material diagnóstico más útil. La quimioterapia antiviral sistémica suele reducir los síntomas y cura las ulceraciones.

La neumonitis por VHS es poco frecuente, excepto en pacientes con inmunodepresión grave y puede producirse por la extensión de la traqueobronquitis herpética al parénquima pulmonar[245-247]. Debido a que la excreción oral del VHS puede producir una contaminación, un cultivo positivo por VHS en una muestra respiratoria debe ser interpretado con cautela en un huésped con pocas probabilidades de tener infección por este virus o en ausencia de evidencia radiológica de la enfermedad. Sin embargo, la demostración de la presencia del virus en muestras de las vías respiratorias inferiores debe evaluarse con prontitud para ver si hay evidencia de traqueobronquitis o una enfermedad verdadera del parénquima pulmonar. La neumonía por VHS-1 suele presentarse como una neumonía necrosante focal. También puede producirse la diseminación hematógena del virus desde los focos de la enfermedad mucocutánea oral o genital y producir una neumonitis intersticial bilateral. Es habitual la presencia de copatógenos bacterianos, fúngicos y parasitarios, y la mortalidad debida a neumonía por VHS no tratada en pacientes inmunodeprimidos es alta (>80%)[245,246]. También se ha observado la asociación del VHS con el síndrome de enfermedad respiratoria aguda[248,249]. La mayoría de los expertos creen que la presencia del VHS en los aspirados traqueales en esas circunstancias se debe a la reactivación del VHS en la región traqueal y a traqueítis localizadas en personas con intubación prolongada. Estos pacientes deben evaluarse por la posible extensión de la infección por el VHS al parénquima pulmonar. No se han realizado ensayos clínicos con grupo control para evaluar el papel que desempeñan los agentes antivirales contra el VHS en la morbilidad y la mortalidad del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

El VHS es una causa poco frecuente de la hepatitis en pacientes inmunocompetentes. La infección por VHS del hígado se asocia a fiebre, elevaciones bruscas de los niveles de bilirrubina y transaminasas séricas, y leucopenia (<4.000 leucocitos/μl). También puede producirse un cuadro de coagulación intravascular diseminada[197].

Interacciones entre la infección genital por el virus herpes simple y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La infección persistente por VHS es una manifestación clínica común de la infección por el VIH[159]. El VHS-2 también es un factor fundamental que influye en la epidemia de VIH-1 basándose en el incremento tanto de la adquisición como de la transmisión del VIH-1 en el contexto de la coinfección por VHS-2. En todo el mundo, la infección por VHS-2 es habitual en las personas infectadas con el VIH-1 y en aquellas con alto riesgo de contraer el VIH-1. La mayoría de los varones homosexuales con infección por el VIH tienen anticuerpos contra el VHS[250], y una cuarta parte de los HRH negativos para el VIH-1 también son seropositivos para el VHS-2[59]. En parejas heterosexuales serodiscordantes para el VIH-1, tanto en países desarrollados como en otros en vías de desarrollo, la infección por VHS-2 es común entre los posibles transmisores (70% y 95%, respectivamente) y en las personas con riesgo de contraer un infección por VIH-1[251].

La reactivación del VHS, sobre todo la excreción perianal en los varones y la excreción vulvar subclínica en las mujeres, es más común en las personas VIH positivas que en los controles VIH negativos. En cuanto a la población VIH negativa, las tasas de reactivación del VHS-2 en las mucosas varían de forma considerable entre los pacientes[179,252]. Por ejemplo, se detectó ADN del VHS el 30-80% de los días en dos cohortes de personas VIH positivas[252,253]. Las cifras bajas de CD4 y la carga viral elevada de VHI se asocian a un aumento de la frecuencia de la excreción del VHS[104,179,254]. El tratamiento antirretroviral de gran

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

actividad parece reducir en gran medida la frecuencia de las lesiones genitales, pero sólo disminuye de forma modesta la frecuencia de excreción subclínica[104].

La infección por VHS-2 tiene efectos significativos en la epidemiología mundial del VIH. Los estudios de casos y controles y de cohortes han demostrado que la infección previa por VHS-2 se asocia a un mayor riesgo de contraer el VIH[255-259]. La probabilidad por contacto de adquirir el VIH-1 se afecta también por el estado serológico respecto al VHS-2 y la carga viral plasmática de VIH-1 en el pareja con el virus (tabla 136-2). En una revisión se estimó un riesgo atribuible poblacional del 20% en poblaciones con prevalencia moderada del VHS-2, como Estados Unidos, y del 45% en poblaciones con una seroprevalencia muy elevada de VHS-2[260]. Un metaanálisis realizado con todos los estudios prospectivos disponibles estimó un riesgo relativo ajustado por edad de 3,1 para la adquisición del VIH-1 en personas con infección por el VHS-2[251]. El riesgo era elevado en HRH, así como en varones y mujeres heterosexuales, pero no en mujeres de alto riesgo. Un modelo matemático de la coinfección predijo que alrededor de un 25% de las infecciones en una ciudad de alta prevalencia en África eran directamente atribuibles al VHS-2 y que este virus facilita la propagación del VIH en poblaciones de bajo riesgo a través de relaciones estables y duraderas[261]. Por desgracia, dos grandes ensayos clínicos aleatorizados y controlados no mostraron una disminución de la adquisición del VIH-1 cuando se administró aciclovir dos veces al día a las mujeres de alto riesgo seropositivas para el VHS-2 en África, así como a HRH de alto riesgo en Perú y Estados Unidos[262,263]. En estudios recientes, se indica que el VHS parece imprimir una respuesta inflamatoria focal de las células susceptibles al VIH que no se afecta por la terapia antiviral. Los estudios detallados in situ de las biopsias realizadas después de la curación indican que, a pesar de la curación clínica y el aspecto de piel sana, en la región persiste un foco inflamatorio de linfocitos T $CD4^+$ que expresan el receptor 5 (CCR-5) de quimiocinas (motivo C-C) y de células dendríticas que expresan la no-integrina de unión a la molécula de adhesión intercelular 3 específica de células dendríticas (DC-SIGN)[264]. Este foco residual de células inflamatorias ofrece más posibilidades para que el VIH encuentre las células sensibles a través de dehiscencias epiteliales asociadas con las relaciones sexuales o por transcitosis a través de las células epiteliales.

El riesgo de contagio del VIH atribuible al VHS-2 se evaluó en un estudio de parejas serodiscordantes en África, que estimó una tasa de transmisión más alta por coito en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerativa genital[82]. Debido a que el VHS-2 es la enfermedad ulcerativa genital más común en África, esto sugiere que el VHS-2 puede afectar a la transmisión sexual del VIH-1. La evidencia inicial sugiere también que el VHS-2 puede aumentar la transmisión maternofetal del VIH[265,266]. La carga viral plasmática de VIH es un factor determinante de la transmisión sexual[267]. Por tanto, el descubrimiento de un incremento aproximado del 30% de la carga viral plasmática y genital del VIH-1 en pacientes infectados por VHS-2 durante la recidiva clínica y subclínica del VHS-2 y durante varias semanas después, aumenta la validez del posible aumento del contagio del VIH[253,257,268,269]. La frecuencia de excreción del VHS-2 se correlaciona con la carga viral plasmática de VIH: el valaciclovir dos veces al día redujo la carga viral plasmática de VIH-1 en alrededor de 0,2-0,5 log y disminuyó la frecuencia y la cantidad media de VIH-1 excretado en el tracto genital[270,271]. Las reducciones plasmáticas del ARN del VIH tardan 6-12 semanas en observarse y no se detectan con el uso episódico de estos fármacos. Se planteó la hipótesis inicial de que los inhibidores de la ADN polimerasa del VHS-2 reducían la carga viral del VIH-1 indirectamente al disminuir el nivel general de la activación de linfocitos T respecto a la recrudescencia del VHS-2. Sin embargo, estudios recientes in vitro indican que el aciclovir puede actuar directamente sobre la transcriptasa inversa del VIH-1 e incluso podría predisponer al desarrollo de mutaciones de la transcriptasa inversa del VIH-1 de relevancia clínica[272]. El aciclovir requiere la timidina cinasa del VHS para su paso inicial de fosforilación; por lo tanto, in vivo, sería de esperar que su actividad anti-VIH requiriera la coinfección de un número significativo de células con VIH-1 y VHS-2 para observar este efecto. Se está realizando en la actualidad un ensayo clínico aleatorizado para evaluar si el tratamiento prolongado con aciclovir del miembro positivo para VHS-2/VIH-1 en una pareja serodiscordante disminuye la transmisión del VIH-1[273] y si dicho tratamiento induce mutaciones significativas en la persona infectada por VIH-1.

Los estudios de laboratorio apoyan la idea de que el VHS puede ser un cofactor clave para influir sobre el título y la frecuencia de la infección de las mucosas por el VIH. Las proteínas reguladoras ICPo e ICP4 del VHS pueden aumentar la tasa de replicación del VIH in vitro[274-276]; las lesiones herpéticas se asocian también a una afluencia de linfocitos CD4 activados[126], lo que puede aumentar la expresión del VIH en las superficies mucosas en pacientes VHS-positivos y una mayor superficie de células diana del VIH en pacientes VHS-negativos. Por último, in vivo, la coinfección de las células epiteliales por VHS-2 y VIH produce un mayor número de copias de viriones del VHS[275]. Los viriones del VIH se pueden detectar en las lesiones del herpes genital y durante los episodios de reactivación subclínica del VHS-2 se encuentran títulos más altos del VIH-1[277,278].

TABLA 136-2 Probabilidad por contacto de adquisición del VIH-1 estratificada por cantidad plasmática de ARN del VIH-1 en parejas seropositivas para el VIH-1 y estado serológico respecto al VHS en la pareja susceptible

ARN plasmático del VIH-1 en el miembro origen de la pareja (copias/ml)	Probabilidad por contacto en la pareja susceptible de VIH-1	
	VHS-2 positivo	*VHS-2 negativo*
<1.700	0,0001	0,00004
1.700-12.499	0,0023	0,0005
12.500-38.499	0,0018	0,0002
>38.499	0,0036	0,0007

VHS-2, virus herpes simple tipo 2; VIH-1, virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.
Adaptada de Quinn T, Wawer M, Sewankambo N y cols. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:921-929.

Infecciones por virus herpes simple en pacientes inmunodeprimidos no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Los receptores de trasplantes de órganos, los pacientes que reciben quimioterapia antioncológica y los que tienen una inmunodeficiencia por malnutrición o alteraciones de la integridad de la piel, como quemaduras o eczema, tienen un riesgo de desarrollar infecciones graves por el VHS[279-281]. En estas personas, además de causar infecciones mucocutáneas extensas, el VHS se puede diseminar hacia órganos viscerales como las glándulas suprarrenales, el hígado, la médula ósea y el aparato digestivo. La mayoría de los receptores de trasplantes renales, de hígado y de médula ósea excretan VHS-1 en la saliva durante las 2-3 primeras semanas siguientes al trasplante[280]. Aunque estas reactivaciones suelen ser asintomáticas, se pueden producir ulceraciones mucocutáneas extensas (fig. 136-8) y, si persisten, se extienden al esófago o al pulmón. En la mayoría de los centros oncológicos, debido a la dificultad para diferenciar la mucositis causada por el VHS de la relacionada con la quimioterapia, se administra una profilaxis sistemática frente al VHS durante el período inicial tras el trasplante o al inicio de la quimioterapia para acortar la evolución o prevenir las infecciones mucocutáneas por VHS. El aciclovir profiláctico redujo la bacteriemia por patógenos orales en pacientes después de la quimioterapia en un único ensayo clínico[282]. Se ha demostrado la relevancia de la inmunidad adoptiva mediada por linfocitos T para controlar la resolución del VHS. Las personas seropositivas para el VHS-1 que recibieron un trasplante de médula ósea de un donante VHS seronegativo tenían un mayor riesgo de presentar recidivas y era más probable que aparecieran cepas de VHS resistentes al aciclovir que aquéllas que lo recibieron de un donante VHS-1 seropositivo[283].

Herpes neonatal

Los lactantes adquieren la infección a través del contacto con secreciones infectadas por el VHS, por lo general en el momento del parto[112,113,230,284]. El 90% de los casos de herpes neonatal se adquieren

Figura 136-8 Infección mucocutánea grave por el virus del herpes simple tipo 1 en un receptor de trasplante de médula ósea. (*De Corey L. Herpes simplex virus infections. En: Mandell GL, series ed.* Atlas of Infectious Diseases, *Volume V,* Sexually Transmitted Diseases. *Rein MF, ed. Filadelfia: Churchill Livingstone/Current Medicine; 1996, fig. 15-47B.*)

de forma perinatal, el 5-8% son congénitos y unos pocos casos se adquieren después del nacimiento[230]. La práctica totalidad del 70% de las infecciones neonatales por VHS causadas por el VHS-2 se debe al contacto durante el parto con secreciones genitales infectadas. Aunque se han descrito casos de lactantes con infección congénita, estos niños casi siempre nacen de madres que tuvieron una primoinfección por VHS-1 o por VHS-2 durante el embarazo[285,286]. Los niños presentan microcefalia, hidrocefalia y coriorretinitis. Las infecciones neonatales por VHS-1 también pueden adquirirse por contacto posnatal con trabajadores sanitarios o familiares cercanos que tienen una infección orolabial por VHS-1 sintomática o asintomática.

Los recién nacidos (lactantes menores de 6 semanas) tienen la mayor frecuencia de infecciones viscerales o del SNC, o ambas, de cualquier población infectada por el VHS. Si no se trata, el herpes neonatal se disemina o provoca una infección del SNC en más del 70% de los casos. Sin tratamiento, la mortalidad global por el herpes neonatal es del 65%; menos del 20% de los recién nacidos con infección del SNC tienen un desarrollo normal[230,287]. La morbilidad del SNC es menos grave en la infección por VHS-1 que por VHS-2[288]. A pesar de que las lesiones cutáneas son las características más reconocidas de la enfermedad, muchos lactantes no desarrollan lesiones visibles hasta una fase muy evolucionada de la misma[289]. La afectación cutánea por sí sola no se asocia con la mortalidad. Las dosis altas (60 mg/kg/día) de aciclovir intravenoso divididas en tres tomas diarias durante 21 días (14 días en la afectación cutánea exclusiva) reducen la mortalidad y morbilidad, pero las discapacidades a largo plazo siguen siendo comunes, sobre todo en los recién nacidos con infección por VHS-2 que afecta al SNC[290].

Los lactantes nacidos por cesárea de mujeres antes de la ruptura de las membranas o por parto vaginal de mujeres sin evidencia de infección reciente por el VHS tienen un riesgo mínimo de desarrollar una infección por el VHS, y la mayoría de los hospitales no recomienda separar al niño del resto del nido de la maternidad. Una estrategia más cautelosa consiste en situar al lactante en una incubadora Isolette para que el personal del hospital sea consciente de la necesidad de utilizar precauciones en la herida y en la piel, así como del uso de técnicas adecuadas de lavado de manos. Los lactantes nacidos de mujeres con lesiones activas se deberían aislar. Hay que realizar cultivos virales, estudios de función hepática y análisis del LCR, y el niño debe observarse cuidadosamente durante el primer mes de vida. Cualquier síntoma de enfermedad neonatal (por ejemplo, falta de apetito, fiebre, hipotermia, lesiones cutáneas, letargo, crisis comiciales) debería investigarse con prontitud para buscar pruebas de la infección neonatal por VHS.

El control del contacto entre el bebé y la madre debe planificarse de forma individual. En las mujeres que adquieren herpes genital primario al final del embarazo, la alta incidencia de lesiones extragenitales sugiere que se debe separar a la madre del bebé hasta que el tratamiento haya producido una respuesta clínica y virológica. Debido a que el herpes genital materno recidivante pocas veces se asocia a la diseminación de la enfermedad o al desarrollo de lesiones extragenitales en las extremidades expuestas, la protección del lactante frente a la exposición a las secreciones genitales infectadas es adecuada. Al manipular al bebé en el hospital, la madre debe usar una bata y respetar las técnicas correctas de lavado de manos. El herpes orolabial presenta un riesgo mayor de contagio posnatal de infecciones por VHS al recién nacido que el herpes genital[13]. Por lo tanto, el personal de enfermería y otros adultos con lesiones externas causadas por VHS no deberían participar en un contacto íntimo con el recién nacido.

Virus del herpes simple en el embarazo

Los datos de incidencia de VHS neonatal eran similares a la infección por VIH antes de la instauración del uso rutinario de antirretrovirales durante el embarazo y son más altos que los de la sífilis congénita, la toxoplasmosis y la rubéola congénita en los años endémicos[80]. En la población de pacientes estudiados, el nivel socioeconómico, la edad y la actividad sexual previa influyen sobre la prevalencia de la infección genital por el VHS durante el embarazo y en la incidencia de la infección neonatal por el VHS[291]. En Estados Unidos, el 22% de todas las mujeres embarazadas y el 55% de las mujeres afroamericanas no latinas embarazadas tienen serología positiva para el VHS-2[292]. Sin embargo, el riesgo más elevado de transmisión del VHS en el período perinatal se da durante el contagio del VHS cerca del momento del parto[80,113,223]. En la tabla 136-3 se muestra la frecuencia de la infección neonatal en relación con el estado serológico de la madre.

Evolución clínica de la infección por herpes genital en el embarazo

Las manifestaciones clínicas del herpes genital recidivante, entre ellas la frecuencia de la infección subclínica frente a la infección clínica, la duración de las lesiones, el dolor y los síntomas sistémicos, son similares tanto en las mujeres embarazadas como en las no embarazadas. La frecuencia de las recidivas aumenta durante el transcurso del embarazo[293,294]. Sin embargo, se ha observado que entre las mujeres seropositivas para el VHS-2 que se quedan embarazadas, no se modifica el pronóstico neonatal, incluidos el peso al nacer y la edad gestacional[295]. Las primoinfecciones durante el embarazo tienen consecuencias más graves para la madre y el lactante[223,285,296,297]. En ocasiones se produce una diseminación visceral materna durante el tercer trimestre del embarazo, así como la aparición de prematuridad o crecimiento intrauterino retardado. El contagio de la enfermedad primaria durante el embarazo, tanto si es por el VHS-1 como por el VHS-2, conlleva el riesgo de una posible transmisión transplacentaria del virus al feto y puede producir un aborto espontáneo, aunque esto es relativamente infrecuente[298]. Nosotros recomendamos el tratamiento antiviral de la infección genital por VHS recién adquirida durante el embarazo con 7-10 días de aciclovir (400 mg/8 h) o valaciclovir (500-1.000 mg/12 h), aunque se desconoce el efecto de esta intervención en la transmisión.

Los criterios para el cribado de laboratorio y la vigilancia, así como los procedimientos que se deben seguir durante el parto en las mujeres con infección genital recidivante por VHS son cuestiones que se suelen encontrar los médicos que atienden a mujeres embarazadas[299,300]. La alta prevalencia del VHS-2 en el embarazo y la baja incidencia de enfermedad neonatal (1/6.000 a 1/20.000 nacidos vivos) indican que sólo unos pocos lactantes tienen riesgo de contraer el VHS (v. tabla 136-3)[301]. Por tanto, no está justificada la cesárea en todas las mujeres con enfermedad genital recidivante[302]. Como la transmisión de la infección intraparto supone la mayoría de los casos, la cesárea se debe plantear sólo en las mujeres que excretan VHS en el parto[112,302]. Distintos estudios han demostrado que no existe ninguna relación entre la recidiva de la excreción del virus antes del parto y la excreción del virus al término del embarazo[284,302,303]. Por tanto, no se recomienda el control virológico y la amniocentesis semanal.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 136-3 Tasas de transmisión neonatal del virus del herpes simple (VHS) en función del estado serológico materno frente al VHS en mujeres que dieron a luz en el hospital de la Universidad de Washington y en el hospital militar de Madigan

Estado serológico materno frente al VHS	*N.°/total (%) de recién nacidos con VHS neonatal*	*Tasa por 100.000 nacidos vivos (IC 95%)*
VHS seronegativo	6/11.115 (0,054)	54 (19,8-118)
Seropositivo sólo frente a VHS-1	6/23.480 (0,026)	26 (9,3-56)
Todos los seropositivos frente a VHS-2	3/13.795 (0,022)	22 (4,4-64)
Sólo frente a VHS-2	2/5.761 (0,035)	35 (4,2-126)
Frente a VHS-1 y VHS-2	1/8.034 (0,012)	12 (0,3-7)

VHS, virus del herpes simple; VHS-1, virus herpes del simple tipo 1; VHS-2, virus del herpes simple tipo 2.

Adaptada de Brown ZA, Ashley RL, Selka S, y cols. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*. 2003;289:203.

La frecuencia de la transmisión de la madre al recién nacido es mucho mayor en las mujeres que contraen el VHS cerca del final del embarazo (30-50%) que en aquellas en quienes el VHS-2 se reactiva en el parto (<1%)[112]. Aunque los anticuerpos maternos contra el VHS-2 son protectores, los anticuerpos contra el VHS-1 ofrece poca o ninguna protección frente a la infección neonatal por VHS-2[304]. Sólo en el 2% de las mujeres seropositivas para el VHS-2 se pudo aislar VHS-2 de sus secreciones cervicales en el parto, y sólo el 1% de los recién nacidos así expuestos desarrollan la infección, probablemente por los efectos protectores de los anticuerpos transferidos por la madre y quizá también por los bajos títulos de virus durante la reactivación[112,223]. A pesar de la baja frecuencia de transmisión del VHS en este contexto, el 30-50% de los lactantes con VHS neonatal son hijos de madres con herpes genital establecido.

El aislamiento de VHS mediante torunda cervicovaginal en el momento del parto es el mayor factor de riesgo para la transmisión de VHS durante el parto (riesgo relativo = 346); sin embargo, hay casos bien descritos de transmisión durante el parto con cultivo negativo y PCR positiva. La nueva adquisición de VHS (cociente de posibilidades [OR] = 49), el aislamiento de VHS-1 en lugar de VHS-2 (OR = 35), detección de VHS cervical frente a vulvar (OR = 15), el uso de electrodos en el cuero cabelludo fetal (OR = 3,5) y una edad menor de la madre confieren un mayor riesgo de contagio, mientras que la cesárea es un factor protector (OR = 0,14)[112]. La exploración física predice mal la ausencia de excreción[305] y la PCR es muy superior al cultivo en términos de sensibilidad y de velocidad. Por lo tanto, la detección por PCR al inicio del parto se debería utilizar para ayudar a la toma de decisiones clínicas en las mujeres con anticuerpos frente al VHS-2. Ya que la cesárea parece un método eficaz de reducir el contagio maternofetal, se debe animar a las pacientes con herpes genital recidivante a que acudan pronto al hospital en el momento del parto para realizar una exploración cuidadosa de los genitales externos y del cuello uterino, así como para tomar una muestra con torunda para el aislamiento del virus. En las mujeres que no presentan evidencias de lesiones, el parto debe realizarse por vía vaginal. La presencia de lesiones activas en el cuello uterino o en los genitales externos es una indicación de cesárea.

Este protocolo provoca la exposición de algunos lactantes a episodios de excreción cervical o vulvar asintomática, o ambas[305]. La identificación de los recién nacidos expuestos al VHS proporciona información esencial al pediatra que los atiende. Si se ha producido un primer episodio de exposición (p. ej., si la serología del VHS muestra que la madre es seronegativa o si la madre es VHS-1 seropositiva y la cepa en el momento del parto es VHS-2), muchos expertos iniciarían el tratamiento antiviral del recién nacido con aciclovir intravenoso[306,307]. Como mínimo, se deberían obtener cultivos virales y PCR a partir de la faringe, la nasofaringe, los ojos y el recto de estos recién nacidos de inmediato y a intervalos de 5-10 días. El letargo, las lesiones cutáneas o la fiebre se deben evaluar con rapidez. Todos los lactantes en los que se aísle VHS 24 horas después del parto se deben tratar con aciclovir intravenoso según las posologías terapéuticas recomendadas.

Todavía no está bien definida la relación entre el tiempo durante el que las membranas están rotas en la mujer con lesiones clínicamente aparentes y la transmisión del VHS al lactante[303]. En determinadas ocasiones, el parto mediante cesárea, incluso en mujeres con las membranas intactas, causa un cuadro de herpes neonatal. El contacto prolongado con las secreciones infectadas puede aumentar el riesgo de contraer la enfermedad. Muchos expertos recomiendan que si las membranas se rompen más de 4-6 horas antes del parto, ya no se debe considerar la cesárea como protectora frente a la transmisión del VHS. Sin embargo, la transmisión puede producirse sólo a través de la exposición a las lesiones genitales externas. Por tanto, nosotros recomendamos la cesárea en mujeres con herpes genital recidivante que tienen lesiones genitales externas activas durante el parto.

Prevención del contagio del virus del herpes simple en el embarazo mediante el uso de antivirales

El uso de tratamiento antiviral durante el embarazo es motivo de controversia. El tratamiento antiviral suministrado después de 36 semanas de gestación reduce la recidiva del VHS-2 en el parto, pero no la elimina del todo[307,308]. Las revisiones sistemáticas sugieren que la frecuencia de cesárea también se puede disminuir[309,310]. Aunque los modelos matemáticos sugieren que esta estrategia puede ser rentable para reducir el número de cesáreas, no hay datos que respalden que sea capaz de reducir la infección neonatal. Debido a que el riesgo de contagio neonatal es bajo en las mujeres seropositivas para el VHS-2, el uso sistemático de terapia antiviral en las mujeres embarazadas seropositivas para el VHS-2 conllevaría una situación en la que habría muchas mujeres tratadas y pocos casos de VHS-2 neonatal prevenidos, incluso aunque los efectos sobre la reducción de la transmisión maternofetal sean elevados. Por lo tanto, nosotros no creemos que se deba recomendar el uso rutinario de la terapia antiviral al final de la gestación hasta que no se evalúe mejor la información sobre la eficacia y la posible seguridad neonatal. Un enfoque más lógico, descrito anteriormente, que requiere un estudio más detallado, sería cribar a las madres seropositivas de bajo riesgo en el parto mediante PCR en tiempo real y monitorizar cuidadosamente a los niños con exposición al VHS-2 después del nacimiento.

Los programas de cribado más eficaces se dirigirían a mujeres seronegativas para el VHS-2; en un estudio, el 2% de las mujeres seroconvirtieron durante el embarazo y una tercera parte de estas seroconversiones ocurrieron durante el tercer trimestre. Los enfoques posibles van desde el asesoramiento para la abstinencia rutinaria de coitos en todas las mujeres después de las 34 semanas de gestación hasta el uso rutinario del cribado serológico para identificar las mujeres susceptibles al VHS. A continuación, estas mujeres recibirían asesoramiento acerca de la relevancia de practicar solamente coitos con protección durante la última parte del embarazo. El 20% de las mujeres con serología para VHS discordante con su pareja revisten un interés especial y presentan un riesgo elevado de primoinfección (3,5% para el VHS-1, 20% para el VHS-2)[311].

Un posible tercer tipo de programa de cribado podría ser la identificación y tratamiento con terapia antiviral de las parejas sexuales VHS-2-positivas de las mujeres embarazadas seronegativas y monitorizarlas periódicamente para detectar la posible seroconversión, aunque el coste sería considerable[312]. Los datos clínicos y demográficos no distinguen entre las mujeres que tienen un riesgo alto o bajo de transmitir el VHS a sus lactantes[313]. El embarazo también puede aumentar la adquisición del VHS, lo que puede reducir la eficacia de las medidas de profilaxis estándar, como los preservativos[314]. Puesto que casi el 30% del VHS neonatal se debe al VHS-1, también se debe prestar atención a reducir la adquisición del VHS-1 a través de relaciones sexuales orogenitales.

Diagnóstico

Los criterios clínicos son esenciales para considerar el diagnóstico de infección por el VHS. Sin embargo, dada la gravedad de diagnosticar una ETS viral para toda la vida, nosotros creemos que una gestión adecuada del paciente siempre debe incluir la confirmación de laboratorio. A menudo se puede inferir un diagnóstico clínico cuando aparecen unas lesiones vesiculares múltiples características sobre una

base eritematosa. En esta situación, dada la morbilidad prolongada de un primer episodio de infección genital por el VHS y la capacidad de los agentes antivirales para mitigar los síntomas sistémicos y prevenir el desarrollo de nuevas úlceras, es conveniente iniciar el tratamiento antiviral oral a la espera de la confirmación del laboratorio. Los médicos cada vez son más conscientes de que las lesiones herpéticas pueden ser similares a las úlceras cutáneas producidas por otras causas[60,209]. La infección de las mucosas por el VHS puede aparecer en forma de uretritis o faringitis sin lesiones cutáneas. Ante la incertidumbre clínica, el diagnóstico de laboratorio es esencial para guiar el tratamiento[62].

El mejor modo de confirmar la infección por el VHS es el aislamiento del virus en cultivos tisulares o la demostración del ADN del VHS en raspados de las lesiones[209,211]. El VHS causa un efecto citopático perceptible en diferentes sistemas de cultivos celulares, por lo general al cabo de 48-96 horas después de la inoculación. El cultivo amplificado por centrifugación con la tinción posterior para el antígeno del VHS acorta el tiempo necesario para identificar el VHS a menos de 24 horas. La sensibilidad del aislamiento del virus es mayor en las lesiones vesiculares que en las ulcerosas durante el primer episodio más que en episodios recidivantes de la enfermedad y en muestras de pacientes inmunosuprimidos más que en pacientes inmunocompetentes. La detección del ADN del VHS es tres o cuatro veces más sensible que el aislamiento del virus, la variabilidad del método de transporte de la muestra le afecta menos, es el método de diagnóstico de elección, si está disponible, y puede ser más rentable en comparación con el cultivo[211]. La confirmación del laboratorio permite identificar el subtipo del virus, lo que puede ayudar a predecir la frecuencia de la reactivación después de la primoinfección oral o genital por el VHS, el sitio de la infección del SNC y la probabilidad de la resistencia al fármaco[315]. La tinción de raspados de la base de las lesiones con tinción de Wright, Giemsa (preparación de Tzanck) o Papanicolaou demuestra la presencia de células gigantes o inclusiones intranucleares características de la infección por el VHS. Estas técnicas citológicas resultan útiles como procedimientos rápidos en la consulta para confirmar el diagnóstico. Las limitaciones son su incapacidad de diferenciar entre la infección producida por el VHS y la producida por el virus de la varicela zóster, su insensibilidad relativa y la necesidad de experiencia para identificar de la manera correcta las células gigantes.

La evaluación de la seroprevalencia del VHS-1 y VHS-2 se ha reforzado en gran medida por el desarrollo de pruebas serológicas específicas de tipo[316-318]. Estos análisis permiten la detección de VHS-2 en presencia de anticuerpos de VHS-1 y viceversa. La mayoría de los análisis disponibles a nivel comercial miden anticuerpos frente a proteínas específicas purificadas del VHS-1 o VHS-2 como las glucoproteínas gG1 y gG2, que presentan diferencias antigénicas entre los dos subtipos. Los análisis gG1 y gG2 son precisos para definir a las personas con infecciones por VHS de larga duración, con independencia de los síntomas clínicos y son adecuados para su uso clínico, aunque algunos no son tan sensibles para infección episódica por VHS-1[316,319-321]. También se ha desarrollado otro análisis que utiliza un formato de inmunotransferencia para identificar varios anticuerpos específicos de tipo, por ejemplo, gG2 y el complejo ICP-35[319]. El análisis mediante inmunotransferencia de Western es la prueba más precisa disponible y tiene una sensibilidad y especificidad superiores al 98% para distinguir entre los anticuerpos específicos del VHS-1 y VHS-2[322,323]. Los análisis que utilizan extractos virales o antígenos completos son inexactos y no deberían ser utilizarse en ninguna etapa de diagnóstico clínico ni en estudios epidemiológicos[324,325]. Por desgracia, estas pruebas no se han retirado del mercado y son de uso generalizado en muchos laboratorios.

El suero de las fases aguda y de convalecencia puede ser útil para demostrar la seroconversión durante la primoinfección por el VHS-1 y el VHS-2. Sólo el 5% de los pacientes con infección orogenital recidivante tienen un incremento de cuatro o más veces del título de anticuerpos frente al VHS en el intervalo de tiempo que media entre la recogida de las dos muestras. Se ha desarrollado un análisis específico, aunque con una sensibilidad sólo parcial, para la determinación de la inmunoglobulina M y la IgG2, pero no está disponible a nivel comercial.

Tratamiento

La aparición de los fármacos antivirales frente a las infecciones producidas por el VHS-1 y el VHS-2 ha convertido al tratamiento de estas infecciones en parte de la práctica clínica estándar (v. cap. 41). El aciclovir y los fármacos relacionados, famciclovir y valaciclovir, son los pilares principales del tratamiento de las infecciones mucocutáneas y viscerales por el VHS. Existen distintos fármacos antivirales que se pueden usar por vía tópica para el tratamiento de las infecciones oculares por el VHS: idoxuridina, trifluorotimidina, vidarabina tópica y cidofovir. El aciclovir intravenoso es el fármaco de elección para la encefalitis por el VHS y el herpes neonatal. En pacientes inmunodeprimidos, se pueden encontrar virus resistentes al aciclovir y se tratan con foscarnet o cidofovir.

El aciclovir fue el primer fármaco antiviral con una acción eficaz frente a las infecciones por el VHS claramente demostrada. Se trata de un análogo nucleosídico acíclico. Es un sustrato de la timidina cinasa específica del VHS y se fosforila de forma selectiva en las células infectadas por el VHS para transformarse en aciclovir monofosfato[327,328]. A continuación, varias enzimas celulares fosforilan el aciclovir monofosfato y lo transforman en aciclovir-trifosfato, que es un inhibidor competitivo de la ADN polimerasa viral. El aciclovir-trifosfato se incorpora a la cadena del ADN del virus en formación, y causa la terminación de la cadena. El aciclovir tiene una potente actividad in vitro frente al VHS-1 y el VHS-2[329].

Se han realizado numerosos ensayos clínicos con aciclovir en el tratamiento de las infecciones mucocutáneas por VHS tanto en personas inmunocompetentes como en huéspedes inmunosuprimidos[330-335]. El famciclovir (la formulación oral del penciclovir) también presenta eficacia clínica en el tratamiento de varias infecciones producidas por el VHS-1 y el VHS-2[336-339]. El valaciclovir es el éster valina del aciclovir y posee una mayor biodisponibilidad que el aciclovir[340-342]. Debido a las elevadas concentraciones sanguíneas de aciclovir que se consiguen con el valaciclovir, se puede usar una vez al día como tratamiento supresor, y en los ciclos de tratamiento cortos, de 1-2 días de duración, para el tratamiento de la infección orogenital por el VHS-1[343,344]. El ganciclovir posee actividad frente al VHS-1 y el VHS-2, pero como es más tóxico que el aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir, no se suele recomendar para el tratamiento de las infecciones por el VHS[345]. En la tabla 136-4 se describen varias opciones terapéuticas para el uso de estos compuestos.

Cada vez es más frecuente utilizar ciclos terapéuticos más cortos para el tratamiento de infecciones mucocutáneas recidivantes por VHS-1 o VHS-2 en pacientes inmunocompetentes. Los tratamientos con valaciclovir y famciclovir de un día son eficaces desde el punto de vista clínico, más cómodos y, en general, menos costosos que una terapia más prolongada[335,337,346-349].

El aciclovir intravenoso (30 mg/kg/día, administrado en perfusión de 10 mg/kg durante 1 hora, en intervalos de 8 horas) resulta eficaz para reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la encefalitis por el VHS[242]. El inicio precoz del tratamiento es un factor fundamental para el resultado final. La insuficiencia renal transitoria es el principal efecto secundario y suele estar causada por la cristalización del fármaco en el parénquima renal. Esta reacción adversa se puede evitar administrando el medicamento lentamente durante 1 hora, e hidratando de modo adecuado al paciente. Como las concentraciones de aciclovir en el LCR sólo representan el 30-50% de las concentraciones plasmáticas, la dosis de aciclovir utilizada para el tratamiento de la infección del SNC (30 mg/kg/día) es el doble de la que se emplea para tratar la enfermedad mucocutánea o visceral (15 mg/kg/día). Para el tratamiento del herpes neonatal diseminado, se recomienda el uso de dosis elevadas por vía intravenosa (60 mg/kg/día divididos en tres tomas) durante 21 días[290]. En los pacientes inmunosuprimidos, se usa aciclovir intravenoso o valaciclovir oral para prevenir la reactivación del VHS durante el trasplante o la quimioterapia; las dosis elevadas de valaciclovir también previenen la reactivación del citomegalovirus[345].

Se han descrito cepas de VHS resistentes al aciclovir[350-352]. Casi todos los casos de resistencia al aciclovir significativa desde el punto de vista clínico se detectan en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en personas infectadas por el VIH. Aunque las cepas resistentes se

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 136-4 Quimioterapia antiviral para la infección por el virus del herpes simple

Infecciones mucocutáneas por VHS

Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Episodios primarios o recidivantes agudos sintomáticos: aciclovir 5 mg/kg cada 8 horas i.v., aciclovir 400 mg v.o. 4 veces al día, famciclovir 500 mg v.o. 3 veces al día o valaciclovir 500 mg v.o. 2 veces al día durante 7-10 días es eficaz. La duración del tratamiento puede variar de 7 a 14 días.

Supresión de la reactivación de la enfermedad: aciclovir 5 mg/kg cada 8 horas i.v., valaciclovir 500 mg v.o. 2 veces al día o aciclovir 400-800 mg v.o. 3-5 veces al día previene las recidivas durante el período inmediato 30 días postrasplante. La supresión a más largo plazo suele usarse para las personas con inmunosupresión continuada. En receptores de trasplantes de médula ósea y renales, el valaciclovir 2 g v.o. 3-4 veces al día también es eficaz en la prevención de la infección por CMV. Sin embargo, el valaciclovir 2 g v.o. 4 veces al día se ha asociado a PTT después de un uso prolongado en personas VIH positivas. En las personas infectadas por el VIH, el famciclovir 500 mg v.o. 2 veces al día es eficaz para reducir las reactivaciones subclínicas y clínicas del VHS-1 y VHS-2.

Herpes genital

Episodios primarios: aciclovir 200 mg v.o. 5 veces al día (I) o 400 mg 3 veces al día v.o. (V) durante 7-10 días. Valaciclovir 1.000 mg v.o. 2 veces al día durante 7-10 días (I). Famciclovir 250 mg v.o. 3 veces al día durante 7-10 días (I). El aciclovir 5 mg/kg cada 8 horas i.v. durante 5 días se administra en la enfermedad grave o las complicaciones neurológicas como meningitis aséptica. El tratamiento puede prolongarse si la curación es incompleta después de diez días de tratamiento.

Herpes genital recidivante sintomático: aciclovir 200 mg v.o. 5 veces al día durante 5 días, 400 mg v.o. 3 veces al día durante 5 días (V), **800 mg v.o. 3 veces al día durante 2 días** o dos veces al día durante 5 días (II). **Valaciclovir 500 mg v.o. 2 veces al día durante 3-5 días (I)** o 1 g/día v.o. durante 5 días (I) o **1 g v.o. 2 veces al día durante 1 día (II). Famciclovir** 125 mg v.o. 2 veces al día durante 5 días (I), 500 mg v.o. 2 veces al día durante 5 días (II), **1 g v.o. 2 veces al día durante 1 día (I) o 500 mg una vez y luego 250 mg v.o. 2 veces al día 3 veces (I).** Todos estos tratamientos son eficaces para acortar la duración de la lesión. Las opciones de corta duración (1, 2 o 3 días de tratamiento) se deben considerar para una mayor comodidad, probabilidad de cumplimiento y reducción de costos, y se muestran en negrita. Dado el breve período de replicación viral y la rápida evolución de las lesiones, los pacientes deben recibir fármacos para la autoadministración cuando se produzcan síntomas prodrómicos.

Supresión de herpes genital recidivante: aciclovir 400 mg v.o. 2 veces al día (I) o 400-800 mg v.o. 2-3 veces al día (I). El valaciclovir 500 mg/día v.o. (I) o 1.000 mg/día v.o. (I) o 250-500 mg v.o. 2 veces al día (I) impide la reactivación sintomática. Las personas con reactivación frecuente (menos de nueve episodios anuales) pueden tomar valaciclovir 500 mg/día v.o.; las que tienen más de nueve episodios anuales deben tomar valaciclovir 1.000 mg/día v.o. o 500 mg v.o. 2 veces al día. Se debe considerar la posibilidad de supresión con valaciclovir para los pacientes con recidivas frecuentes (más de seis episodios) o graves, en pacientes inmunodeprimidos o como complemento para prevenir la transmisión. Famciclovir 250 mg v.o. 2 veces al día (I) o 500 mg v.o. 2 veces al día (II).

Infecciones orolabiales por VHS

Primer episodio: aciclovir 15 mg/kg v.o. (hasta 200 mg) 5 veces al día (II) o 400 mg 3 veces al día v.o. (V) durante 7 días. Famciclovir 500 mg v.o. 2 veces al día (V). Valaciclovir 1.000 mg v.o. 2 veces al día (V) durante 7 días.

Episodios recidivantes: aciclovir 400 mg v.o. 5 veces al día durante 5 días (II). **Valaciclovir 2.000 mg v.o. 2 veces al día durante 1 día (I)**. **Famciclovir 1.500 mg v.o. una vez (I)**. Autoiniciar el tratamiento con crema tópica de penciclovir al 1% cada 2 h durante las horas de vigilia (I); crema de aciclovir tópico al 5% 5 veces al día durante 4 días (I). Se deberían considerar opciones de corta duración para una mayor comodidad y probabilidad de cumplimiento; se muestran en negrita. Dado el breve período de la replicación viral y la rápida evolución de las lesiones, los pacientes deben recibir fármacos para la autoadministración cuando se producen síntomas prodrómicos.

Supresión de la reactivación del VHS orolabial: aciclovir 400 mg v.o. 2 veces al día (II) o valaciclovir 500 mg/día o 1.000 mg/día v.o. (II) o famciclovir 500 mg v.o. 2 veces al día (V). Se debe considerar en los pacientes con recidivas frecuentes (más de seis episodios) o graves, en pacientes inmunodeprimidos o como complemento para prevenir la transmisión.

Panadizo herpético

Aciclovir 200 mg v.o. 5 veces al día durante 7-10 días.

Proctitis por VHS

El aciclovir 400 mg v.o. 5 veces al día es útil para acortar la evolución de la infección. En los pacientes inmunosuprimidos o con infecciones graves, puede ser útil el aciclovir 5 mg/kg cada 8 horas i.v.

Infecciones herpéticas oculares

En la queratitis aguda, la trifluorotimidina tópica, vidarabina, idoxuridina, aciclovir, penciclovir y el interferón son beneficiosos. Puede ser necesario el desbridamiento; los esteroides tópicos pueden empeorar la enfermedad (v. cap. 111).

Infecciones del SNC por VHS

Encefalitis por VHS: aciclovir 10 mg/kg i.v. cada 8h (30 mg/kg/día) durante 14-21 días.

Meningitis aséptica por VHS: no hay estudios de quimioterapia antiviral sistémica. En general, se debe utilizar el aciclovir 5 mg/kg cada 8 horas i.v.

Radiculopatía autonómica: no hay estudios disponibles.

Infecciones neonatales por VHS

Aciclovir 60 mg/kg/día i.v. (divididos en 3 dosis) durante 21 días. Debe realizarse un seguimiento de las recidivas, y algunos expertos recomiendan la supresión continua del virus con suspensión de aciclovir v.o. durante 3-4 meses.

Infecciones viscerales por VHS

Esofagitis por VHS: aciclovir 15 mg/kg/día i.v. En algunos pacientes con formas más leves de inmunosupresión, la terapia oral con valaciclovir o famciclovir es eficaz.

Neumonitis por VHS: no existen estudios con grupo control. Se debería considerar aciclovir 15 mg/kg/día i.v.

Infecciones diseminadas por VHS

No existen estudios con grupo control. Sin embargo, debería administrarse aciclovir 10 mg/kg cada 8h i.v. No existe una evidencia definitiva que indique que la terapia reduzca el riesgo de fallecimiento.

Eritema multiforme asociado al VHS

Observaciones anecdóticas sugieren que el aciclovir 400 mg v.o. 2 o 3 veces al día o el valaciclovir 500 mg v.o. 2 veces al día suprime el eritema multiforme.

Profilaxis quirúrgica

Varios procedimientos quirúrgicos, como la renovación cutánea con láser, la descompresión de la raíz del nervio trigémino y la cirugía discal lumbar, se han asociado a reactivación del VHS. El aciclovir 3 mg/kg i.v. y el aciclovir 800 mg v.o. 2 veces al día, valaciclovir 500 mg v.o. 2 veces al día o famciclovir 250 mg v.o. 2 veces al día son eficaces para reducir la reactivación. La terapia debe iniciarse 48 horas antes de la cirugía y continuarse durante 3-7 días.

Infecciones por VHS resistente al aciclovir

Se debe administrar foscarnet 40 mg/kg cada 8 horas i.v. hasta que se curen las lesiones. La duración óptima del tratamiento y la utilidad de su continuación para suprimir las lesiones no están claras. Algunos pacientes pueden beneficiarse de la aplicación cutánea de trifluorotimidina o del gel de cidofovir al 5%.

CMV, citomegalovirus; PTT, púrpura trombocitopénica trombótica; SNC sistema nervioso central; VHS, virus del herpes simple; VIH, virus de inmunodeficiencia humana. I, II, III, IV y V representan el nivel de evidencia.

Adaptada en parte de Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med*. 2008;168:1137-1144; y Spruance S, Aoki FY, Tyring S, y cols. Short-course therapy for recurrent genital herpes and herpes labialis: entering an era of greater convenience, better treatment adherence, and reduced cost. *J Fam Pract*. 2007;56:30-36.

generan a nivel local en los sitios de replicación en la mucosa en huéspedes inmunocompetentes que reciben tratamiento, estas cepas no se acantonan en el reservorio viral latente y no tienen efecto sobre el resultado del tratamiento[353]. La mayoría de las cepas de VHS resistentes al aciclovir presentan una deficiencia de timidina cinasa, la enzima que fosforila el aciclovir[354,355]. Por tanto, se suele observar resistencia cruzada al famciclovir (v. cap. 41). En ocasiones, surge alguna cepa con alteración de la especificidad de la timidina cinasa que es sensible al famciclovir, pero no al aciclovir. En algunos pacientes infectados con virus deficientes en timidina cinasa, las dosis más elevadas de aciclovir se relacionan con la desaparición de las lesiones[356]. En otros, la enfermedad clínica progresa. El aislamiento del VHS en las lesiones persistentes, a pesar de la administración de las dosis adecuadas, debe hacer pensar en la posibilidad de que el virus sea resistente. Se debe iniciar un tratamiento con foscarnet, que suele tener éxito, aunque sus efectos secundarios son comunes y consisten en insuficiencia renal, pérdida de electrólitos, náuseas, parestesias y crisis comiciales[357,358]. Debido a su toxicidad y a su coste, el foscarnet intravenoso se suele reservar para pacientes con infecciones mucocutáneas extensas y resistencia confirmada por el laboratorio. El cidofovir es un análogo nucleotídico y existe en forma de fosfonato y de monofosfato. La mayoría de las cepas del VHS con déficit de timidina cinasa son sensibles al cidofovir, que puede utilizarse por vía tópica o intravenosa una vez por semana. La pomada de cidofovir acelera la curación de las lesiones resistentes al aciclovir[359,360], pero el propio fármaco también puede causar ulceraciones mucocutáneas. La forma intravenosa provoca con mucha frecuencia insuficiencia renal, neutropenia, exantema y molestias digestivas debido al probenecid que se administra simultáneamente. La pomada de trifluridina es útil para la infección oftálmica por VHS y se han descrito casos aislados de su utilidad para las lesiones mucosas por VHS resistente en pacientes con SIDA[361]. El resiquimod, un agonista tópico de los receptores tipo Toll 7 y 8, disminuyó la excreción y las tasas de recidiva del VHS-2 anogenital, pero se ha detenido el desarrollo comercial posterior de este fármaco[136].

Asesoramiento y prevención

Muchos pacientes con un primer episodio de VHS genital sufren una morbilidad sustancial y, por consiguiente, faltan al trabajo o a la escuela. Sin embargo, una proporción significativa, sobre todo varones, no solicitan consejo médico[362]. Muchos pacientes refieren sentimientos de depresión y miedo al rechazo y al descubrimiento de las lesiones. Estos sentimientos negativos tienden a disminuir con el tiempo, aunque no por completo[363]. Por tanto, durante la enfermedad aguda, es mejor garantizar la paliación sintomática recomendando la terapia antiviral, analgésicos antiinflamatorios, baños de asiento y secado local de las lesiones. Por lo general, se debe informar al paciente en las consultas posteriores sobre la cronicidad de la infección, la historia natural de la recidiva y la reactivación asintomática. También deberían abordarse las preocupaciones de las mujeres con respecto a las cuestiones relacionadas con el embarazo y el parto. En algunos pacientes asintomáticos de atención primaria, en mujeres embarazadas o en los pacientes de clínicas de enfermedades de transmisión sexual, la infección se diagnosticará por los resultados serológicos y no por los síntomas. Esto también puede ser motivo de sufrimiento para los pacientes, y se deberían utilizar estrategias similares. Debería hacerse especial hincapié en el reconocimiento de úlceras genitales sutiles.

Por último, se deberían recalcar a los pacientes las estrategias para la prevención del contagio del VHS-2, sobre todo a aquellos que tengan relaciones serodiscordantes. Entre las estrategias parcialmente eficaces, pueden citarse la divulgación completa de la enfermedad a la pareja susceptible, el uso del preservativo, la abstinencia durante la presencia de lesiones sintomáticas y el tratamiento antiviral[71,73,364]. El valaciclovir (500 mg/día) redujo la transmisión del herpes genital en un 50% al suprimir los episodios de excreción subclínica y es una estrategia de prevención primaria, aunque imperfecta, en las relaciones serodiscordantes[71]. El desarrollo de una vacuna eficaz contra el VHS sería la mejor manera de abordar la prevención frente al virus. Hasta la fecha, no se dispone de ninguna vacuna autorizada. Los ensayos clínicos de una vacuna consistente en la proteína gD2 del VHS-2 con un adyuvante especial de tipo lípido A monofosforilado (MPL) mostraron una eficacia parcial contra la infección por el VHS-2 (75% de disminución de la enfermedad clínica y 40% de disminución de la seroconversión) en mujeres seronegativas para el VHS-1; la vacuna está aún en fase de evaluación clínica. Por desgracia, esta vacuna no mostró eficacia en los ensayos de fase 2 en los varones o mujeres VHS-1-seropositivos[63], lo que limita su uso potencial a nivel global. Otras vacunas y espermicidas para evitar la infección por el VHS están en fases clínicas iniciales de desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wildy P. Herpes history and classification. In: Kaplan A, editor. *The Herpes Viruses*. New York: Academic Press; 1973:1-25.
2. Astruc J. *De Morbis Venereis Libri Sex*. Paris; 1736.
3. Hutfield D. History of herpes genitalis. *Br J Vener Dis*. 1996;42:263.
4. Parker F, Nye R. Studies on filterable viruses: II. Cultivation of herpes virus. *Am J Pathol*. 1925;1:337.
5. Lipschutz B. Untersuchungen uber die Aetiologie der Krankheiten der Herpes Gruppe (herpes zoster, herpes genitalis, herpes febrillis). *Arch Dermatol Symp (Berl)*. 1921;136:428.
6. Nahmias AJ, Dowdle WR. Antigenic and biologic differences in herpesvirus hominis. *Prog Med Virol*. 1968;10:110-159.
7. Roizman B. The structure and isomerization of herpes simplex virus genomes. *Cell*. 1979;16:481-494.
8. Dolan A, Jamieson FE, Cunningham C, et al. The genome sequence of herpes simplex virus type 2. *J Virol*. 1998;72:2010-2021.
9. Gentry GA, Lowe M, Alford G, et al. Sequence analyses of herpesviral enzymes suggest an ancient origin for human sexual behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:2658-2661.
10. Buchman TG, Roizman B, Adams G, et al. Restriction endonuclease fingerprinting of herpes simplex virus DNA: a novel epidemiological tool applied to a nosocomial outbreak. *J Infect Dis*. 1978;138:488-498.
11. Schmidt OW, Fife KH, Corey L. Reinfection is an uncommon occurrence in patients with symptomatic recurrent genital herpes. *J Infect Dis*. 1984;149:645-646.
12. Buchman TG, Roizman B, Nahmias AJ. Demonstration of exogenous genital reinfection with herpes simplex virus type 2 by restriction endonuclease fingerprinting of viral DNA. *J Infect Dis*. 1979;140:295-304.
13. Douglas J, Schmidt O, Corey L. Acquisition of neonatal HSV-1 infection from a paternal source contact. *J Pediatr*. 1983;103:908-910.
14. Hammer SM, Buchman TG, D'Angelo LJ, et al. Temporal cluster of herpes simplex encephalitis: investigation by restriction endonuclease cleavage of viral DNA. *J Infect Dis*. 1980;141:436-440.
15. Lakeman AD, Nahmias AJ, Whitley RJ. Analysis of DNA from recurrent genital herpes simplex virus isolates by restriction endonuclease digestion. *Sex Transm Dis*. 1986;13:61-66.
16. Spear PG, Longnecker R. Herpesvirus entry: an update. *J Virol*. 2003;77:10179-10185.
17. Montgomery RI, Warner MS, Lum BJ, et al. Herpes simplex virus-1 entry into cells mediated by a novel member of the TNF/NGF receptor family. *Cell*. 1996;87:427-436.
18. Krummenacher C, Nicola AV, Whitbeck JC, et al. Herpes simplex virus glycoprotein D can bind to poliovirus receptor-related protein 1 or herpesvirus entry mediator, two structurally unrelated mediators of virus entry. *J Virol*. 1998;72:7064-7074.
19. Struyf F, Posavad CM, Keyaerts E, et al. Search for polymorphisms in the genes for herpesvirus entry mediator, nectin-1, and nectin-2 in immune seronegative individuals. *J Infect Dis*. 2002;185:36-44.
20. Haarr L, Shukla D, Rødahl E, et al. Transcription from the gene encoding the herpesvirus entry receptor nectin-1 (HveC) in nervous tissue of adult mouse. *Virology*. 2001;287:301-309.
21. Mata M, Zhang M, Hu X, et al. HveC (nectin-1) is expressed at high levels in sensory neurons, but not in motor neurons, of the rat peripheral nervous system. *J Neurovirol*. 2001;7:476-480.
22. Zelus BD, Stewart RS, Ross J. The virion host shutoff protein of herpes simplex virus type 1: messenger ribonucleolytic activity in vitro. *J Virol*. 1996;70:2411-2419.
23. Homa FL, Brown JC. Capsid assembly and DNA packaging in herpes simplex virus. *Rev Med Virol*. 1997;7:107-122.
24. Roizman B, Knipe DM. Herpes simplex viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al, editors. *Field's Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
25. Cushing H. Surgical aspects of major neuralgia of trigeminal nerve: report of 20 cases of operation upon the gasserian ganglion with anatomic and physiologic notes on the consequences of its removal. *JAMA*. 1905;44:773-779.
26. Stevens JG, Cook ML. Latent herpes simplex virus in spinal ganglia of mice. *Science*. 1971;173:843-845.
27. Stevens JG, Haarr L, Porter DD, et al. Prominence of the herpes simplex virus latency-associated transcript in trigeminal ganglia from seropositive humans. *J Infect Dis*. 1988;158:117-123.
28. Mehta A, Maggioncalda J, Bagasra O, et al. In situ DNA PCR and RNA hybridization detection of herpes simplex virus sequences in trigeminal ganglia of latently infected mice. *Virology*. 1995;206:633-640.
29. Burke RL, Hartog K, Croen KD, et al. Detection and characterization of latent HSV RNA by in situ and northern blot hybridization in guinea pigs. *Virology*. 1991;181:793-797.
30. Saksena MM, Wakisaka H, Tijono B, et al. Herpes simplex virus type 1 accumulation, envelopment, and exit in growth cones and varicosities in mid-distal regions of axons. *J Virol*. 2006;80:3592-3606.
31. Baringer JR. Recovery of herpes simplex virus from human sacral ganglions. *N Engl J Med*. 1974;291:828-830.
32. Sawtell NM, Thompson RL. Rapid in vivo reactivation of herpes simplex virus in latently infected murine ganglionic neurons after transient hyperthermia. *J Virol*. 1992;66:2150-2156.
33. Sawtell NM, Thompson RL. Herpes simplex virus type 1 latency-associated transcription unit promotes anatomical site-dependent establishment and reactivation from latency. *J Virol*. 1992;66:2157-2169.
34. Carton CA, Kilbourne ED. Activation of latent herpes simplex by trigeminal sensory-root section. *N Engl J Med*. 1952;246:172.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

35. Wang K, Mahalingam G, Hoover S, et al. Diverse herpes simplex virus type 1 thymidine kinase mutants in individual human neurons and ganglia. *J Virol*. 2007;81:6817-6826.
36. Javier RT, Stevens JG, Dissette VB, et al. A herpes simplex virus transcript abundant in latently infected neurons is dispensable for establishment of the latent state. *Virology*. 1988;166:254-257.
37. Yoshikawa T, Hill JM, Stanberry LR, et al. The characteristic site-specific reactivation phenotypes of HSV-1 and HSV-2 depend upon latency-associated transcript region. *J Exp Med*. 1996;184:659.
38. Krause PR, Stanberry LR, Bourne N, et al. Expression of the herpes simplex virus type 2 latency-associated transcript enhances spontaneous reactivation of genital herpes in latently infected guinea pigs. *J Exp Med*. 1995;181:297-306.
39. Thompson RL, Sawtell NM. Herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript gene promotes neuronal survival. *J Virol*. 2001;75:6660-6675.
40. Perng GC, Jones C, Ciacci-Zanella J, et al. Virus-induced neuronal apoptosis blocked by the herpes simplex virus latency-associated transcript. *Science*. 2000;287:1500-1503.
41. Tang S, Bertke AS, Patel A, et al. An acutely and latently expressed herpes simplex virus 2 viral microRNA inhibits expression of ICP34.5, a viral neurovirulence factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:10931-10936.
42. Wang K, Lau T, Morales M, et al. Laser-capture microdissection: refining estimates of the quantity and distribution of latent herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus DNA in human trigeminal ganglia at the single-cell level. *J Virol*. 2005;79:14079-14087.
43. Chen X, Mata M, Kelley M, et al. The relationship of herpes simplex virus latency associated transcript expression to genome copy number: a quantitative study using laser capture microdissection. *J Neurovirol*. 2002;8:204-210.
44. Perng GC, Thompson RL, Sawtell NM, et al. An avirulent ICP34.5 deletion mutant of herpes simplex virus type 1 is capable of in vivo spontaneous reactivation. *J Virol*. 1995;69:3033-3041.
45. Coen DM, Kosz-Vnenchak M, Jacobson JG, et al. Thymidine kinase-negative herpes simplex virus mutants establish latency in mouse trigeminal ganglia but do not reactivate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:4736-4740.
46. Mertz KJ, Trees D, Levine WC, et al. Etiology of genital ulcers and prevalence of human immunodeficiency virus coinfection in 10 US cities. The Genital Ulcer Disease Surveillance Group. *J Infect Dis*. 1998;178:1795-1798.
47. Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, et al. Relationship between antibodies to herpes simplex virus (HSV) and symptoms of HSV infection. *J Infect Dis*. 1996;174:470-475.
48. Cowan FM, Copas A, Johnson AM, et al. Herpes simplex virus type 1 infection: a sexually transmitted infection of adolescence? *Sex Transm Infect*. 2002;78:346-348.
49. Malkin JE, Morand P, Malvy D, et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population. *Sex Transm Infect*. 2002;78:201-203.
50. Tunback P, Bergstrom T, Andersson AS, et al. Prevalence of herpes simplex virus antibodies in childhood and adolescence: a cross-sectional study. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:498-502.
51. Xu F, Sternberg M, Kottiri B, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA*. 2006;296:964-973.
52. Vyse AJ, Gay NJ, Slomka MJ, et al. The burden of infection with HSV-1 and HSV-2 in England and Wales: implications for the changing epidemiology of genital herpes. *Sex Transm Infect*. 2000;76:183-187.
53. Kropp R, Wong T, Cormier L, et al. Neonatal herpes simplex virus infections in Canada: results of a 3-year national prospective study. *Pediatrics*. 2006;117:1955-1962.
54. Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, et al. Antibody to herpes simplex virus type 2 as serological marker of sexual lifestyle in populations. *Br Med J*. 1994;309:1325-1329.
55. Fleming D, McQuillan G, Johnson R, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med*. 1997;337:1105-1111.
56. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes*. 2004;11(Suppl 1):24A-35A.
57. Malkin JE. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes*. 2004;11(Suppl 1):2A-23A.
58. Johnson RE, Nahmias AJ, Magder LS, et al. A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. *N Engl J Med*. 1989;321:7-12.
59. Corey L, Wald A, Celum C, et al. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:435-445.
60. Koutsky LA, Ashley RL, Holmes KK, et al. The frequency of unrecognized type 2 herpes simplex virus infection among women: implications for the control of genital herpes. *Sex Transm Dis*. 1990;17:90-94.
61. Cherpes TL, Meyn LA, Krohn MA, et al. Risk factors for infection with herpes simplex virus type 2: role of smoking, douching, uncircumcised males, and vaginal flora. *Sex Transm Dis*. 2003;30:405-410.
62. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, et al. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:1432-1438.
63. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med*. 2002;347:1652-1661.
64. Corey L, Langenberg AG, Ashley R, et al. Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized controlled trials. Chiron HSV Vaccine Study Group. *JAMA*. 1999;282:331-340.
65. Wald A, Langenberg A, Link K, et al. Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA*. 2001;285:3100-3106.
66. Gottlieb SL, Douglas JM Jr, Foster M, et al. Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in 5 sexually transmitted disease (STD) clinics and the effect of HIV/STD risk-reduction counseling. *J Infect Dis*. 2004;190:1059-1067.
67. Brown E, Wald A, Hughes J, et al. High risk of human immunodeficiency virus in men who have sex with men with herpes simplex virus type 2 in the EXPLORE study. *Am J Epidemiol*. 2006;164:733-741.
68. Kebede Y, Dorigo-Zetsma W, Mengistu Y, et al. Transmission of herpes simplex virus type 2 among factory workers in Ethiopia. *J Infect Dis*. 2004;190:365-372.
69. Kamali A, Nunn A, Mulder D, et al. Seroprevalence and incidence of genital ulcer infections in a rural Ugandan population. *Sex Transm Infect*. 1999;75:98-102.
70. McFarland W, Gwanzura L, Bassett M, et al. Prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection among male Zimbabwean factory workers. *J Infect Dis*. 1999;180:1459-1465.
71. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*. 2004;350:11-20.
72. Mertz GJ, Schmidt O, Jourden JL, et al. Frequency of acquisition of first-episode genital infection with herpes simplex virus from symptomatic and asymptomatic source contacts. *Sex Transm Dis*. 1985;12:33-39.
73. Wald A, Krantz E, Selke S, et al. Knowledge of partners' genital herpes protects against herpes simplex virus type 2 acquisition. *J Infect Dis*. 2006;194:42-52.
74. Weiss H, Thomas S, Munabi S, et al. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2006;82:101-110.
75. Wald A, Zeh J, Selke S, et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med*. 2000;342:844-850.
76. Blank H, Haines HG. Experimental human reinfection with herpes simplex virus. *J Invest Dermatol*. 1973;61:223-225.
77. Perl TM, Haugen TH, Pfaller MA, et al. Transmission of herpes simplex virus type 1 infection in an intensive care unit. *Ann Intern Med*. 1992;117:584-586.
78. Cherpes TL, Meyn LA, Hillier SL. Cunnilingus and vaginal intercourse are risk factors for herpes simplex virus type 1 acquisition in women. *Sex Transm Dis*. 2005;32:84-89.
79. Belongia EA, Goodman JL, Holland EJ, et al. An outbreak of herpes gladiatorum at a high-school wrestling camp. *N Engl J Med*. 1991;325:906-910.
80. Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med*. 1997;337:509-515.
81. Quinn TC, Corey L, Chaffee RG, et al. The etiology of anorectal infections in homosexual men. *Am J Med*. 1981;71:395-406.
82. Gray R, Wawer M, Brookmeyer R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai. *Uganda. Lancet*. 2001;357:1149-1153.
83. Sacks SL, Griffiths PD, Corey L, et al. Introduction: is viral shedding a surrogate marker for transmission of genital herpes? *Antiviral Res*. 2004;63(Suppl 1):S3-S9.
84. Mark KE, Wald A, Margaret AS, et al. Rapidly cleared episodes of herpes simplex virus reactivation in immunocompetent adults. *J Infect Dis*. 2008;198:1141-1149.
85. Blower S, Wald A, Gershengorn H, et al. Targeting virological core groups: a new paradigm for controlling herpes simplex virus type 2 epidemics. *J Infect Dis*. 2004;190:1610-1617.
86. Kim H, Wald A, Harris J, et al. Does frequency of genital herpes recurrences predict risk of transmission? Further analysis of the valacyclovir transmission study. *Sex Transm Dis*. 2008;35:124-128.
87. Stanberry LR, Kern ER, Richards JT, et al. Genital herpes in guinea pigs: pathogenesis of the primary infection and description of recurrent disease. *J Infect Dis*. 1982;146:397-404.
88. Sawtell NM. Quantitative analysis of herpes simplex virus reactivation in vivo demonstrates that reactivation in the nervous system is not inhibited at early times postinoculation. *J Virol*. 2003;77:4127-4138.
89. Rock DL, Fraser NW. Detection of HSV-1 genome in central nervous system of latently infected mice. *Nature*. 1983;302:523-525.
90. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses (1). *N Engl J Med*. 1986;314:686-691.
91. Johnston C, Magaret A, Selke S, et al. Herpes simplex virus viremia during primary genital infection. *J Infect Dis*. 2008;198:31-34.
92. Chen S, Garber D, Schaffer P, et al. Persistent elevated expression of cytokine transcripts in ganglia latently infected with herpes simplex virus in the absence of ganglionic replication or reactivation. *Virology*. 2000;278:207-216.
93. Liu T, Khanna K, Carriere B, et al. Gamma interferon can prevent herpes simplex virus type 1 reactivation from latency in sensory neurons. *J Virol*. 2001;75:11178-11184.
94. Liu T, Khanna K, Chen X, et al. CD8(+) T cells can block herpes simplex virus type 1 (HSV-1) reactivation from latency in sensory neurons. *J Exp Med*. 2000;191:1459-1466.
95. Verjans GM, Hintzen RQ, van Dun JM, et al. Selective retention of herpes simplex virus-specific T cells in latently infected human trigeminal ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:3496-3501.
96. Decman V, Kinchington PR, Harvey SA, et al. Gamma interferon can block herpes simplex virus type 1 reactivation from latency, even in the presence of late gene expression. *J Virol*. 2005;79:10339-10347.
97. Knickelbein JE, Khanna KM, Yee MB, et al. Noncytotoxic lytic granule-mediated $CD8^+$ T cell inhibition of HSV-1 reactivation from neuronal latency. *Science*. 2008;322:268-271.
98. Hoshino Y, Qin J, Follmann D, et al. The number of herpes simplex virus-infected neurons and the number of viral genome copies per neuron correlate with the latent viral load in ganglia. *Virology*. 2008;372:56-63.
99. Hoshino Y, Pesnicak L, Cohen JI, et al. Rates of reactivation of latent herpes simplex virus from mouse trigeminal ganglia ex vivo correlate directly with viral load and inversely with number of infiltrating CD8+ T cells. *J Virol*. 2007;81:8157-8164.
100. Crespi C, Cumberland W, Wald A, et al. Longitudinal study of herpes simplex virus type 2 infection using viral dynamic modelling. *Sex Transm Infect*. 2007;83:359-364.
101. Koelle D, Corey L. Herpes simplex: insights on pathogenesis and possible vaccines. *Annu Rev Med*. 2008;59:381-395.
102. Koelle D, Posavad C, Barnum G, et al. Clearance of HSV-2 from recurrent genital lesions correlates with infiltration of HSV-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Clin Invest*. 1998;101:1500-1508.
103. Koelle DM, Liu Z, McClurkan CM, et al. Expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen by CD8(+) T cells specific for a skin-tropic virus. *J Clin Invest*. 2002;110:537-548.
104. Posavad C, Wald A, Kuntz S, et al. Frequent reactivation of herpes simplex virus among HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2004;190:693-696.
105. Posavad CM, Koelle DM, Shaughnessy MF, et al. Severe genital herpes infections in HIV-infected individuals with impaired herpes simplex virus-specific $CD8^+$ cytotoxic T lymphocyte responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:10289-10294.
106. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, et al. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis*. 2003;30:174-177.
107. Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, et al. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection: influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med*. 1987;316:1444-1449.
108. Landry ML, Zibello TA. Ability of herpes simplex virus (HSV) types 1 and 2 to induce clinical disease and establish latency following previous genital infection with the heterologous HSV type. *J Infect Dis*. 1988;158:1220-1226.
109. Kusne S, Schwartz M, Breinig MK, et al. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. *J Infect Dis*. 1991;163:1001-1007.
110. Modiano P, Salloum E, Gillet-Terver MN, et al. Acyclovir-resistant chronic cutaneous herpes simplex in Wiskott-Aldrich syndrome. *Br J Dermatol*. 1995;133:475-478.
111. Johnson JR, Egaas S, Gleaves CA, et al. Hepatitis due to herpes simplex virus in marrow-transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1992;14:38-45.
112. Brown Z, Wald A, Morrow R, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*. 2003;289:203-209.
113. Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, et al. Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*. 1987;316:240-244.
114. Brown EL, Morrow R, Krantz EM, et al. Maternal herpes simplex virus antibody avidity and risk of neonatal herpes. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:115-120.
115. Koelle DM, Corey L. Recent progress in herpes simplex virus immunobiology and vaccine research. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:96-113.
116. Abbo L, Vincek V, Dickinson G, et al. Selective defect in plasmacytoid dendritic cell function in a patient with AIDS-associated atypical genital herpes simplex vegetans treated with imiquimod. *Clin Infect Dis*. 2007;44:e25-e27.
117. Dalloul A, Oksenhendler E, Chosidow O, et al. Severe herpes virus (HSV-2) infection in two patients with myelodysplasia and undetectable NK cells and plasmacytoid dendritic cells in the blood. *J Clin Virol*. 2004;30:329-336.
118. Manickan E, Rouse BT. Roles of different T-cell subsets in control of herpes simplex virus infection determined by using T-cell-deficient mouse-models. *J Virol*. 1995;69:8178-8179.
119. Kapoor AK, Nash AA, Wildy P, et al. Pathogenesis of herpes simplex virus in congenitally athymic mice: the relative roles of cell-mediated and humoral immunity. *J Gen Virol*. 1982;60:225-233.
120. Smith CM, Belz GT, Wilson NS, et al. Cutting edge: conventional CD8 alpha+ dendritic cells are preferentially involved in CTL priming after footpad infection with herpes simplex virus-1. *J Immunol*. 2003;170:4437-4440.
121. Khanna KM, Bonneau RH, Kinchington PR, et al. Herpes simplex virus-specific memory $CD8^+$ T cells are selectively activated and retained in latently infected sensory ganglia. *Immunity*. 2003;18:593-603.

122. Ashkar AA, Bauer S, Mitchell WJ, et al. Local delivery of CpG oligodeoxynucleotides induces rapid changes in the genital mucosa and inhibits replication, but not entry, of herpes simplex virus type 2. *J Virol*. 2003;77:8948-8956.
123. Kobelt D, Lechmann M, Steinkasserer A. The interaction between dendritic cells and herpes simplex virus-1. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2003;276:145-161.
124. Zhu J, Koelle D, Cao J, et al. Virus-specific $CD8^+$T cells accumulate near sensory nerve endings in genital skin during subclinical HSV-2 reactivation. *J Exp Med*. 2007;204:595-603.
125. Cunningham AL, Turner RR, Miller AC, et al. Evolution of recurrent herpes simplex lesions: an immunohistologic study. *J Clin Invest*. 1985;75:226-233.
126. Koelle DM, Abbo H, Peck A, et al. Direct recovery of herpes simplex virus (HSV)-specific T lymphocyte clones from recurrent genital HSV-2 lesions. *J Infect Dis*. 1994;169:956-961.
127. Cunningham AL, Merigan TC. gamma Interferon production appears to predict time of recurrence of herpes labialis. *J Immunol*. 1983;130:2397-2400.
128. Posavad C, Koelle D, Shaughnessy M, et al. Severe genital herpes infections in HIV-infected individuals with impaired herpes simplex virus-specific $CD8^+$ cytotoxic T lymphocyte responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:10289-10294.
129. Dubin G, Fishman NO, Eisenberg RJ, et al. The role of herpes simplex virus glycoproteins in immune evasion. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1992;179:111-120.
130. Balachandran N, Bacchetti S, Rawls WE. Protection against lethal challenge of BALB/c mice by passive transfer of monoclonal antibodies to five glycoproteins of herpes simplex virus type 2. *Infect Immun*. 1982;37:1132-1137.
131. Mikloska Z, Sanna P, Cunningham A. Neutralizing antibodies inhibit axonal spread of herpes simplex virus type 1 to epidermal cells in vitro. *J Virol*. 1999;73:5934-5944.
132. Siegal FP, Kadowaki N, Shodell M, et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science*. 1999;284:1835-1837.
133. Lund JM, Linehan MM, Iijima N, et al. Cutting edge: plasmacytoid dendritic cells provide innate immune protection against mucosal viral infection in situ. *J Immunol*. 2006;177: 7510-7514.
134. Leib DA. Counteraction of interferon-induced antiviral responses by herpes simplex viruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2002;269:171-185.
135. Bochud PY, Magaret AS, Koelle DM, et al. Polymorphisms in TLR2 are associated with increased viral shedding and lesional rate in patients with genital herpes simplex virus type 2 infection. *J Infect Dis*. 2007;196:505-509.
136. Mark K, Corey L, Meng T, et al. Topical resiquimod 0.01% gel decreases herpes simplex virus type 2 genital shedding: a randomized, controlled trial. *J Infect Dis*. 2007;195:1324-1331.
137. Jerome KR, Fox R, Chen Z, et al. Inhibition of apoptosis by primary isolates of herpes simplex virus. *Arch Virol*. 2001;146: 2219-2225.
138. York IA, Roop C, Andrews DW, et al. A cytosolic herpes simplex virus protein inhibits antigen presentation to $CD8^+$ T lymphocytes. *Cell*. 1994;77:525-535.
139. Tigges MA, Koelle D, Hartog K, et al. Human $CD8^+$ herpes simplex virus-specific cytotoxic T-lymphocyte clones recognize diverse virion protein antigens. *J Virol*. 1992;66:1622-1634.
140. Murphy JA, Duerst RJ, Smith TJ, et al. Herpes simplex virus type 2 virion host shutoff protein regulates alpha/beta interferon but not adaptive immune responses during primary infection in vivo. *J Virol*. 2003;77:9337-9345.
141. Barcy S, Corey L. Herpes simplex inhibits the capacity of lymphoblastoid B cell lines to stimulate CD4+ T cells. *J Immunol*. 2001;166:6242-6249.
142. Jerome KR, Chen Z, Lang R, et al. HSV and glycoprotein J inhibit caspase activation and apoptosis induced by granzyme B or Fas. *J Immunol*. 2001;167:3928-3935.
143. Lin R, Noyce RS, Collins SE, et al. The herpes simplex virus ICP0 RING finger domain inhibits IRF3- and IRF7-mediated activation of interferon-stimulated genes. *J Virol*. 2004;78: 1675-1684.
144. Sanchez R, Mohr I. Inhibition of cellular 2′-5′ oligoadenylate synthetase by the herpes simplex virus type 1 Us11 protein. *J Virol*. 2007;81:3455-3464.
145. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science*. 2006;314:308-312.
146. Thomas J, Rouse BT. Immunopathogenesis of herpetic ocular disease. *Immunol Res*. 1997;16:375-386.
147. Zhao ZS, Granucci F, Yeh L, et al. Molecular mimicry by herpes simplex virus-type 1: autoimmune disease after viral infection. *Science*. 1998;279:1344-1347.
148. Corey L, Adams HG, Brown ZA, et al. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med*. 1983;98:958-972.
149. Reeves WC, Corey L, Adams HG, et al. Risk of recurrence after first episodes of genital herpes: relation to HSV type and antibody response. *N Engl J Med*. 1981;305:315-319.
150. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med*. 1994;121:847-854.
151. Bader C, Crumpacker CS, Schnipper LE, et al. The natural history of recurrent facial-oral infection with herpes simplex virus. *J Infect Dis*. 1978;138:897-905.
152. Glezen WP, Fernald GW, Lohr JA. Acute respiratory disease of university students with special reference to the etiologic role of herpesvirus hominis. *Am J Epidemiol*. 1975;101:111-121.
153. Schmitt DL, Johnson DW, Henderson FW. Herpes simplex type 1 infections in group day care. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10:729-734.
154. Amir J, Harel L, Smetana Z, et al. The natural history of primary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 1999;16:259-263.
155. Openshaw H, Bennett HE. Recurrence of herpes simplex virus after dental extraction. *J Infect Dis*. 1982;146:707.
156. Pazin GJ, Armstrong JA, Lam MT, et al. Prevention of reactivated herpes simplex infection by human leukocyte interferon after operation on the trigeminal root. *N Engl J Med*. 1979;301:225-230.
157. Straus SE, Smith HA, Brickman C, et al. Acyclovir for chronic mucocutaneous herpes simplex virus infection in immunosuppressed patients. *Ann Intern Med*. 1982;96:270-277.
158. Eisen D, Essell J, Broun ER, et al. Clinical utility of oral valacyclovir compared with oral acyclovir for the prevention of herpes simplex virus mucositis following autologous bone marrow transplantation or stem cell rescue therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:51-55.
159. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med*. 1981;305:1439-1444.
160. Foley FD, Greenawald KA, Nash G, et al. Herpesvirus infection in burned patients. *N Engl J Med*. 1970;282:652-656.
161. Garland SM, Hill PJ. Eczema herpeticum in pregnancy successfully treated with acyclovir. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994;34:214-215.
162. Shelley W. Herpes simplex virus as a cause of erythema multiforme. *JAMA*. 1967;210:153.
163. Orton PW, Huff JC, Tonnesen MG, et al. Detection of a herpes simplex viral antigen in skin lesions of erythema multiforme. *Ann Intern Med*. 1984;101:48-50.
164. Green JA, Spruance SL, Wenerstrom G, et al. Post-herpetic erythema multiforme prevented with prophylactic oral acyclovir. *Ann Intern Med*. 1985;102:632-633.
165. Vahlne A, Edstrom S, Arstila P, et al. Bell's palsy and herpes simplex virus. *Arch Otolaryngol*. 1981;107:79-81.
166. Furuta Y, Fukuda S, Chida E, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy. *J Med Virol*. 1998;54:162-166.
167. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med*. 2007;357:1598-1607.
168. Hato N, Yamada H, Kohno H, et al. Valacyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Otol Neurotol*. 2007;28: 408-413.
169. Bernstein D, Lovett M, Bryson Y. Serologic analysis of first-episode nonprimary genital herpes simplex virus infection: presence of type 2 antibody in acute serum samples. *Am J Med*. 1984;77:1055-1060.
170. Benedetti JK, Zeh J, Selke S, et al. Frequency and reactivation of nongenital lesions among patients with genital herpes simplex virus. *Am J Med*. 1995;98:237-242.
171. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir: a randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med*. 1983;308:916-921.
172. Corey L, Fife KH, Benedetti JK, et al. Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes. *Ann Intern Med*. 1983;98:914-921.
173. Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, et al. Causes of the acute urethral syndrome in women. *N Engl J Med*. 1980;303:409-415.
174. Koutsky LA, Stevens CE, Holmes KK, et al. Underdiagnosis of genital herpes by current clinical and viral-isolation procedures. *N Engl J Med*. 1992;326:1533-1539.
175. Lehtinen M, Rantala I, Teisala K, et al. Detection of herpes simplex virus in women with acute pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis*. 1985;152:78-82.
176. Morrisseau PM, Phillips CA, Leadbetter GW Jr. Viral prostatitis. *J Urol*. 1970;103:767-769.
177. Goodell SE, Quinn TC, Mkrtichian E, et al. Herpes simplex virus proctitis in homosexual men: clinical, sigmoidoscopic, and histopathological features. *N Engl J Med*. 1983;308: 868-871.
178. Rompalo AM, Mertz GJ, Davis LG, et al. Oral acyclovir for treatment of first-episode herpes simplex virus proctitis. *JAMA*. 1988;259:2879-2881.
179. Schacker T, Hu HL, Koelle DM, et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128:21-28.
180. Wald A, Zeh J, Selke S, et al. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. *N Engl J Med*. 1995;333:770-775.
181. Whitley R, Barton N, Collins E, et al. Mucocutaneous herpes simplex virus infections in immunocompromised patients: a model for evaluation of topical antiviral agents. *Am J Med*. 1982;73:236-240.
182. Skoldenberg B, Jeansson S, Wolontis S. Herpes simplex virus type 2 and acute aseptic meningitis: clinical features of cases with isolation of herpes simplex virus from cerebrospinal fluids. *Scand J Infect Dis*. 1975;7:227-232.
183. Schlesinger Y, Tebas P, Gaudreault-Keener M, et al. Herpes simplex virus type 2 meningitis in the absence of genital lesions: improved recognition with use of the polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 1995;20:842-848.
184. Ravaut P, Darré M. Les reactions nerveuses au cours de herpes genitaux. *Ann Dermatol Syphiligr*. 1904;5:481.
185. Brenton DW. Hypoglycorrhachia in herpes simplex type 2 meningitis. *Arch Neurol*. 1980;37:317.
186. Bruyn GW, Straathof LJ, Raymakers GM. Mollaret's meningitis: differential diagnosis and diagnostic pitfalls. *Neurology*. 1962;12:745-753.
187. Tedder DG, Ashley R, Tyler KL, et al. Herpes simplex virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis. *Ann Intern Med*. 1994;121:334-338.
188. Bergstrom T, Vahlne A, Alestig K, et al. Primary and recurrent herpes simplex virus type 2-induced meningitis. *J Infect Dis*. 1990;162:322-330.
189. Riehle RA Jr, Williams JJ. Transient neuropathic bladder following herpes simplex genitalis. *J Urol*. 1979;122:263-264.
190. Goldmeier D, Bateman JR, Rodin P. Urinary retention and intestinal obstruction associated with ano-rectal herpes simplex virus infection. *Br Med J*. 1975;2:425.
191. Shturman-Ellstein R, Borkowsky W, Fish I, et al. Myelitis associated with genital herpes in a child. *J Pediatr*. 1976;88:523.
192. Diamond C, Mohan K, Hobson A, et al. Viremia in neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:487-489.
193. Frederick DM, Bland D, Gollin Y. Fatal disseminated herpes simplex virus infection in a previously healthy pregnant woman: a case report. *J Reprod Med*. 2002;47:591-596.
194. Moody JL, Lerman SJ, White RJ. Fatal disseminated herpes simplex virus infection in a healthy child. *Am J Dis Child*. 1981;135:45-47.
195. Friedman HM, Pincus T, Gibilisco P, et al. Acute monoarticular arthritis caused by herpes simplex virus and cytomegalovirus. *Am J Med*. 1980;69:241-247.
196. Whitaker JA 3rd, Hardison JE. Severe thrombocytopenia after generalized herpes simplex virus-2 (HSV-2) infection. *South Med J*. 1978;71:864-865.
197. Flewett TH, Parker RG, Philip WM. Acute hepatitis due to herpes simplex virus in an adult. *J Clin Pathol*. 1969;22:60-66.
198. Schlesinger JJ, Gandara D, Bensch KG. Myoglobinuria associated with herpes-group viral infections. *Arch Intern Med*. 1978;138:422-424.
199. Goyette RE, Donowho EM Jr, Hieger LR, et al. Fulminant herpesvirus hominis hepatitis during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1974;43:191-195.
200. Kobbermann T, Clark L, Griffin WT. Maternal death secondary to disseminated herpesvirus hominis. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137:742-743.
201. Nahmias AJ. Disseminated herpes-simplex-virus infections. *N Engl J Med*. 1970;282:684-685.
202. Sutton AL, Smithwick EM, Seligman SJ, et al. Fatal disseminated herpesvirus hominis type 2 infection in an adult with associated thymic dysplasia. *Am J Med*. 1974;56:545-553.
203. Kaul R, Nagelkerke N, Kimani J, et al. Prevalent herpes simplex virus type 2 infection is associated with altered vaginal flora and an increased susceptibility to multiple sexually transmitted infections. *J Infect Dis*. 2007;196:1692-1697.
204. Sacks SL. Frequency and duration of patient-observed recurrent genital herpes simplex virus infection: characterization of the nonlesional prodrome. *J Infect Dis*. 1984;150:873-877.
205. Frenkel LM, Garratty EM, Shen JP, et al. Clinical reactivation of herpes simplex virus type 2 infection in seropositive pregnant women with no history of genital herpes. *Ann Intern Med*. 1993;118:414-418.
206. Corey L, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: current concepts in diagnosis, therapy, and prevention. *Ann Intern Med*. 1983;98:973-983.
207. Diaz-Mitoma F, Ruben M, Sacks S, et al. Detection of viral DNA to evaluate outcome of antiviral treatment of patients with recurrent genital herpes. *J Clin Microbiol*. 1996;34: 657-663.
208. Sacks SL, Varner TL, Davies KS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, patient-initiated study of topical high- and low-dose interferon-alpha with nonoxynol-9 in the treatment of recurrent genital herpes. *J Infect Dis*. 1990;161:692-698.
209. Morse SA, Trees DL, Htun Y, et al. Comparison of clinical diagnosis and standard laboratory and molecular methods for the diagnosis of genital ulcer disease in Lesotho: association with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1997;175:583-589.
210. Fast MV, D'Costa LJ, Nsanze H, et al. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men in the tropics. *Sex Transm Dis*. 1984;11:72-76.
211. Wald A, Huang ML, Carrell D, et al. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis*. 2003;188:1345-1351.
212. Chapel TA, Jeffries CD, Brown WJ. Simultaneous infection with *Treponema pallidum* and herpes simplex virus. *Cutis*. 1979;24:191-192.
213. Langenberg A, Benedetti J, Jenkins J, et al. Development of clinically recognizable genital lesions among women previously identified as having "asymptomatic" herpes simplex virus type 2 infection. *Ann Intern Med*. 1989;110:882-887.
214. Rand KH, Hoon EF, Massey JK, et al. Daily stress and recurrence of genital herpes simplex. *Arch Intern Med*. 1990;150: 1889-1893.
215. Cone RW, Hobson AC, Brown Z, et al. Frequent reactivation of genital herpes simplex viruses among pregnant women. *JAMA*. 1994;272:792-796.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

216. Krone MR, Tabet SR, Paradise M, et al. Herpes simplex virus shedding among human immunodeficiency virus-negative men who have sex with men: site and frequency of shedding. *J Infect Dis*. 1998;178:978-982.
217. Wald A, Corey L, Cone R, et al. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women: effect of acyclovir treatment. *J Clin Invest*. 1997;99:1092-1097.
218. Wald A, Zeh J, Selke S, et al. Genital shedding of herpes simplex virus among men. *J Infect Dis*. 2002;186(Suppl 1):S34-S39.
219. Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med*. 1999;131:14-20.
220. Bryson Y, Dillon M, Bernstein DI, et al. Risk of acquisition of genital herpes simplex virus type 2 in sex partners of persons with genital herpes: a prospective couple study. *J Infect Dis*. 1993;167:942-946.
221. Mertz GJ, Coombs RW, Ashley R, et al. Transmission of genital herpes in couples with one symptomatic and one asymptomatic partner: a prospective study. *J Infect Dis*. 1988;157:1169-1177.
222. Rooney JF, Felser JM, Ostrove JM, et al. Acquisition of genital herpes from an asymptomatic sexual partner. *N Engl J Med*. 1986;314:1561-1564.
223. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med*. 1991;324:1247-1252.
224. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, et al. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med*. 1992;116:197-202.
225. Gill MJ, Arlette J, Buchan K. Herpes simplex virus infection of the hand: a profile of 79 cases. *Am J Med*. 1988;84:89-93.
226. Anderson BJ. The epidemiology and clinical analysis of several outbreaks of herpes gladiatorum. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1809-1814.
227. Liesegang TJ, Melton LJ 3rd, Daly PJ, et al. Epidemiology of ocular herpes simplex: incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:1155-1159.
228. Cook SD. Herpes simplex virus in the eye. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:365-366.
229. Benz MS, Glaser JS, Davis JL. Progressive outer retinal necrosis in immunocompetent patients treated initially for optic neuropathy with systemic corticosteroids. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:551-553.
230. Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM, et al. The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics*. 1980;66:489-494.
231. Culbertson WW, Blumenkranz MS, Haines H, et al. The acute retinal necrosis syndrome. Part 2: histopathology and etiology. *Ophthalmology*. 1982;89:1317-1325.
232. Holland GN. Acquired immunodeficiency syndrome and ophthalmology: the first decade. *Am J Ophthalmol*. 1992;114:86-95.
233. Olson LC, Buescher EL, Artenstein MS, et al. Herpesvirus infections of the human central nervous system. *N Engl J Med*. 1967;277:1271-1277.
234. Whitley RJ, Lakeman F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. *Clin Infect Dis*. 1995;20:414-420.
235. Whitley RJ, Soong SJ, Hirsch MS, et al. Herpes simplex encephalitis: vidarabine therapy and diagnostic problems. *N Engl J Med*. 1981;304:313-318.
236. Fraser NW, Lawrence WC, Wroblewska Z, et al. Herpes simplex type 1 DNA in human brain tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78:6461-6465.
237. Whitley R, Lakeman AD, Nahmias A, et al. DNA restriction-enzyme analysis of herpes simplex virus isolates obtained from patients with encephalitis. *N Engl J Med*. 1982;307:1060-1062.
238. Whitley RJ, Cobbs CG, Alford CA Jr, et al. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis: diagnosis, presentation, and outcome. NIAD Collaborative Antiviral Study Group. *JAMA*. 1989;262:234-239.
239. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, et al. Encephalitis in immunocompetent patients due to herpes simplex virus type 1 or 2 as determined by type-specific polymerase chain reaction and antibody assays of cerebrospinal fluid. *J Med Virol*. 1993;39:179-186.
240. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis*. 1995;171:857-863.
241. Rowley AH, Whitley RJ, Lakeman FD, et al. Rapid detection of herpes-simplex-virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. *Lancet*. 1990;335:440-441.
242. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med*. 1986;314:144-149.
243. McBane RD, Gross JB Jr. Herpes esophagitis: clinical syndrome, endoscopic appearance, and diagnosis in 23 patients. *Gastrointest Endosc*. 1991;37:600-603.
244. McDonald GB, Sharma P, Hackman RC, et al. Esophageal infections in immunosuppressed patients after marrow transplantation. *Gastroenterology*. 1985;88:1111-1117.
245. Ramsey PG, Fife KH, Hackman RC, et al. Herpes simplex virus pneumonia: clinical, virologic, and pathologic features in 20 patients. *Ann Intern Med*. 1982;97:813-820.
246. Cook CH, Yenchar JK, Kraner TO, et al. Occult herpes family viruses may increase mortality in critically ill surgical patients. *Am J Surg*. 1998;176:357-360.
247. Graham BS, Snell JD Jr. Herpes simplex virus infection of the adult lower respiratory tract. *Medicine (Baltimore)*. 1983;62:384-393.
248. Camps K, Jorens PG, Demey HE, et al. Clinical significance of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:758-759.
249. Prellner T, Flamholc L, Haidl S, et al. Herpes simplex virus—the most frequently isolated pathogen in the lungs of patients with severe respiratory distress. *Scand J Infect Dis*. 1992;24:283-292.
250. Siegel D, Golden E, Washington AE, et al. Prevalence and correlates of herpes simplex infections: the population-based AIDS in Multiethnic Neighborhoods Study. *JAMA*. 1992;268:1702-1708.
251. Freeman E, Weiss H, Glynn J, et al. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS*. 2006;20:73-83.
252. Augenbraun M, Feldman J, Chirgwin K, et al. Increased genital shedding of herpes simplex virus type 2 in HIV-seropositive women. *Ann Intern Med*. 1995;123:845-847.
253. Schacker T, Zeh J, Hu H, et al. Changes in plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA associated with herpes simplex virus reactivation and suppression. *J Infect Dis*. 2002;186:1718-1725.
254. McClelland RS, Wang CC, Overbaugh J, et al. Association between cervical shedding of herpes simplex virus and HIV-1. *AIDS*. 2002;16:2425-2430.
255. Holmberg S, Stewart J, Gerber A, et al. Prior herpes simplex virus type 2 infection as a risk factor for HIV infection. *JAMA*. 1988;259:1048-1050.
256. Hook EW 3rd, Cannon RO, Nahmias AJ, et al. Herpes simplex virus infection as a risk factor for human immunodeficiency virus infection in heterosexuals. *J Infect Dis*. 1992;165:251-255.
257. Serwadda D, Gray R, Sewankambo N, et al. Human immunodeficiency virus acquisition associated with genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 infection: a nested case-control study in Rakai. *Uganda. J Infect Dis*. 2003;188:1492-1497.
258. Stamm W, Handsfield H, Rompalo A, et al. The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. *JAMA*. 1988;260:1429-1433.
259. Brown J, Wald A, Hubbard A, et al. Incident and prevalent herpes simplex virus type 2 infection increases risk of HIV acquisition among women in Uganda and Zimbabwe. *AIDS*. 2007;21:1515-1523.
260. Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis*. 2002;185:45-52.
261. Abu-Raddad L, Magaret A, Celum C, et al. Genital herpes has played a more important role than any other sexually transmitted infection in driving HIV prevalence in Africa. *PLoS ONE*. 2008;3:e2230.
262. Celum C, Wald A, Hughes J, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2109-2119.
263. Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in Tanzania. *N Engl J Med*. 2008;358:1560-1571.
264. Zhu J, Hladik F, Woodward A, et al. Persistence of HIV-1 receptor-positive cells after HSV-2 reactivation: a potential mechanism for increased HIV-1 acquistion. *Nat Med*. 2009 (in press).
265. Chen KT, Segu M, Lumey LH, et al. Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 2005;106:1341-1348.
266. Drake A, John-Stewart G, Wald A, et al. Herpes simplex virus type 2 and risk of intrapartum human immunodeficiency virus transmission. *Obstet Gynecol*. 2007;109:403-409.
267. Quinn T, Wawer M, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:921-929.
268. Mole L, Ripich S, Margolis D, et al. The impact of active herpes simplex virus infection on human immunodeficiency virus load. *J Infect Dis*. 1997;176:766-770.
269. Nagot N, Ouedraogo A, Konate I, et al. Roles of clinical and subclinical reactivated herpes simplex virus type 2 infection and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-induced immunosuppression on genital and plasma HIV-1 levels. *J Infect Dis*. 2008;198:241-249.
270. Nagot N, Ouédraogo A, Foulongne V, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med*. 2007;356:790-799.
271. Zuckerman R, Lucchetti A, Whittington W, et al. Herpes simplex virus (HSV) suppression with valacyclovir reduces rectal and blood plasma HIV-1 levels in HIV-1/HSV-2-seropositive men: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Infect Dis*. 2007;196:1500-1508.
272. McMahon MA, Siliciano JD, Lai J, et al. The anti-herpetic drug acyclovir inhibits HIV replication and selects the V75i reverse transcriptase multi-drug resistance mutation. *J Biol Chem*. 2008;283:31289-31293.
273. Lingappa JR, Celum C. Clinical and therapeutic issues for herpes simplex virus-2 and HIV co-infection. *Drugs*. 2007;67:155-174.
274. Albrecht MA, DeLuca NA, Byrn RA, et al. The herpes simplex virus immediate-early protein, ICP4, is required to potentiate replication of human immunodeficiency virus in CD4+ lymphocytes. *J Virol*. 1989;63:1861-1868.
275. Kucera LS, Leake E, Iyer N, et al. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and herpes simplex virus type 2 (HSV-2) can coinfect and simultaneously replicate in the same human CD4+ cell: effect of coinfection on infectious HSV-2 and HIV-1 replication. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1990;6:641-647.
276. Margolis D, Rabson A, Straus S, et al. Transactivation of the HIV-1 LTR by HSV-1 immediate-early genes. *Virology*. 1992;186:788-791.
277. Mbopi Keou F, Grésenguet G, Mayaud P, et al. Genital herpes simplex virus type 2 shedding is increased in HIV-infected women in Africa. *AIDS*. 1999;13:536-537.
278. Schacker T, Ryncarz A, Goddard J, et al. Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. *JAMA*. 1998;280:61-66.
279. Straus SE, Seidlin M, Takiff H, et al. Oral acyclovir to suppress recurring herpes simplex virus infections in immunodeficient patients. *Ann Intern Med*. 1984;100:522-524.
280. Wade JC, Newton B, McLaren C, et al. Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex virus infection after marrow transplantation: a double-blind trial. *Ann Intern Med*. 1982;96:265-269.
281. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis*. 1980;142:338-346.
282. Ringden O, Heimdahl A, Lonnqvist B, et al. Decreased incidence of viridans streptococcal septicaemia in allogeneic bone marrow transplant recipients after the introduction of acyclovir. *Lancet*. 1984;1:744.
283. Nichols WG, Boeckh M, Carter RA, et al. Transferred herpes simplex virus immunity after stem-cell transplantation: clinical implications. *J Infect Dis*. 2003;187:801-808.
284. Arvin AM, Hensleigh PA, Prober CG, et al. Failure of antepartum maternal cultures to predict the infant's risk of exposure to herpes simplex virus at delivery. *N Engl J Med*. 1986;315:796-800.
285. Florman AL, Gershon AA, Blackett PR, et al. Intrauterine infection with herpes simplex virus: resultant congenital malformations. *JAMA*. 1973;225:129-132.
286. Kimura H, Futamura M, Kito H, et al. Detection of viral DNA in neonatal herpes simplex virus infections: frequent and prolonged presence in serum and cerebrospinal fluid. *J Infect Dis*. 1991;164:289-293.
287. Whitley R, Arvin A, Prober C, et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324:450-454.
288. Corey L, Whitley RJ, Stone EF, et al. Difference in neurologic outcome after antiviral therapy of neonatal central nervous system herpes simplex virus type 1 versus herpes simplex virus type 2 infection. *Lancet*. 1988;2:1-4.
289. Arvin AM, Yeager AS, Bruhn FW, et al. Neonatal herpes simplex infection in the absence of mucocutaneous lesions. *J Pediatr.*. 1982;100:715-721.
290. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001;108:230-238.
291. Forsgren M, Skoog E, Jeansson S, et al. Prevalence of antibodies to herpes simplex virus in pregnant women in Stockholm in 1969, 1983 and 1989: implications for STD epidemiology. *Int J STD AIDS*. 1994;5:113-116.
292. Xu F, Markowitz LE, Gottlieb SL, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(Suppl):e1-e6.
293. Brown ZA, Vontver LA, Benedetti J, et al. Genital herpes in pregnancy: risk factors associated with recurrences and asymptomatic viral shedding. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;153:24-30.
294. Vontver LA, Hickok DE, Brown Z, et al. Recurrent genital herpes simplex virus infection in pregnancy: infant outcome and frequency of asymptomatic recurrences. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;143:75-84.
295. Brown ZA, Benedetti J, Selke S, et al. Asymptomatic maternal shedding of herpes simplex virus at the onset of labor: relationship to preterm labor. *Obstet Gynecol*. 1996;87:483-488.
296. Chalhub EG, Baenziger J, Feigen RD, et al. Congenital herpes simplex type II infection with extensive hepatic calcification, bone lesions and cataracts: complete postmortem examination. *Dev Med Child Neurol.*. 1977;19:527-534.
297. Hain J, Doshi N, Harger JH. Ascending transcervical herpes simplex infection with intact fetal membranes. *Obstet Gynecol*. 1980;56:106-109.
298. Abrams C. Isolation of herpes simplex from a mother and aborted fetus. *Ghana Med J.*. 1966;5:41.
299. Kulhanjian JA, Soroush V, Au DS, et al. Identification of women at unsuspected risk of primary infection with herpes simplex virus type 2 during pregnancy. *N Engl J Med*. 1992;326:916-920.
300. Prober CG, Corey L, Brown ZA, et al. The management of pregnancies complicated by genital infections with herpes simplex virus. *Clin Infect Dis*. 1992;15:1031-1038.
301. Kropp RY, Wong T, Cormier L, et al. Neonatal herpes simplex virus infections in Canada: results of a 3-year national prospective study. *Pediatrics*. 2006;117:1955-1962.
302. Gibbs RS, Mead PB. Preventing neonatal herpes—current strategies. *N Engl J Med*. 1992;326:946-947.

303. Rouse DJ, Stringer JS. Cesarean delivery and risk of herpes simplex virus infection. *JAMA*. 2003;289:22082003. author reply, 2209.
304. Brown EL, Gardella C, Malm G, et al. Effect of maternal herpes simplex virus (HSV) serostatus and HSV type on risk of neonatal herpes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86:523-529.
305. Gardella C, Brown Z, Wald A, et al. Poor correlation between genital lesions and detection of herpes simplex virus in women in labor. *Obstet Gynecol*. 2005;106:268-274.
306. Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ, et al. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:569-576.
307. Watts DH, Brown Z, Money D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:836-843.
308. Sheffield J, Hill J, Hollier L, et al. Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108:141-147.
309. Hollier L, Wendel G. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. CD004946.
310. Scott L, Alexander J. Cost-effectiveness of acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes in term pregnancy. *Am J Perinatol*.. 1998;15:57-62.
311. Gardella C, Brown Z, Wald A, et al. Risk factors for herpes simplex virus transmission to pregnant women: a couples study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1891-1899.
312. Barnabas R, Carabin H, Garnett G. The potential role of suppressive therapy for sex partners in the prevention of neonatal herpes: a health economic analysis. *Sex Transm Infect*. 2002;78:425-429.
313. Mark KE, Kim HN, Wald A, et al. Targeted prenatal herpes simplex virus testing: can we identify women at risk of transmission to the neonate? *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:408-414.
314. Kaushic C, Ashkar AA, Reid LA, et al. Progesterone increases susceptibility and decreases immune responses to genital herpes infection. *J Virol*. 2003;77:4558-4565.
315. Corey L, Huang ML, Selke S, et al. Differentiation of herpes simplex virus types 1 and 2 in clinical samples by a real-time taqman PCR assay. *J Med Virol*. 2005;76:350-355.
316. Cowan FM, French RS, Mayaud P, et al. Seroepidemiological study of herpes simplex virus types 1 and 2 in Brazil, Estonia, India, Morocco, and Sri Lanka. *Sex Transm Infect*. 2003;79:286-290.
317. Lee FK, Coleman RM, Pereira L, et al. Detection of herpes simplex virus type 2-specific antibody with glycoprotein G. *J Clin Microbiol*. 1985;22:641-644.
318. Ashley RL, Wu L, Pickering JW, et al. Premarket evaluation of a commercial glycoprotein G-based enzyme immunoassay for herpes simplex virus type-specific antibodies. *J Clin Microbiol*. 1998;36:294-295.
319. Ashley RL, Militoni J, Lee F, et al. Comparison of Western blot (immunoblot) and glycoprotein G-specific immunodot enzyme assay for detecting antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 in human sera. *J Clin Microbiol*. 1988;26:662-667.
320. Morrow R, Friedrich D, Meier A, et al. Use of "biokit HSV-2 Rapid Assay" to improve the positive predictive value of Focus HerpeSelect HSV-2 ELISA. *BMC Infect Dis*. 2005;5:84.
321. Ngo T, Laeyendecker O, La H, et al. Use of commercial enzyme immunoassays to detect antibodies to the herpes simplex virus type 2 glycoprotein G in a low-risk population in Hanoi, Vietnam. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:382-384.
322. Martins TB, Woolstenhulme RD, Jaskowski TD, et al. Comparison of four enzyme immunoassays with a Western blot assay for the determination of type-specific antibodies to herpes simplex virus. *Am J Clin Pathol*. 2001;115:272-277.
323. Turner KR, Wong EH, Kent CK, et al. Serologic herpes testing in the real world: validation of new type-specific serologic herpes simplex virus tests in a public health laboratory. *Sex Transm Dis*. 2002;29:422-425.
324. Ashley R, Cent A, Maggs V, et al. Inability of enzyme immunoassays to discriminate between infections with herpes simplex virus types 1 and 2. *Ann Intern Med*. 1991;115:520-526.
325. Morrow RA, Friedrich D. Inaccuracy of certain commercial enzyme immunoassays in diagnosing genital infections with herpes simplex virus types 1 or 2. *Am J Clin Pathol*. 2003;120:839-844.
326. Page J, Taylor J, Tideman RL, et al. Is HSV serology useful for the management of first episode genital herpes? *Sex Transm Infect*. 2003;79:276-279.
327. Dorsky DI, Crumpacker CS. Drugs five years later: acyclovir. *Ann Intern Med*. 1987;107:859-874.
328. Schaeffer HJ, Beauchamp L, de Miranda P, et al. 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine activity against viruses of the herpes group. *Nature*. 1978;272:583-585.
329. Crumpacker CS, Schnipper LE, Zaia JA, et al. Growth inhibition by acycloguanosine of herpesviruses isolated from human infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1979;15:642-645.
330. Douglas JM, Critchlow C, Benedetti J, et al. A double-blind study of oral acyclovir for suppression of recurrences of genital herpes simplex virus infection. *N Engl J Med*. 1984;310:1551-1556.
331. Mindel A, Faherty A, Carney O, et al. Dosage and safety of long-term suppressive acyclovir therapy for recurrent genital herpes. *Lancet*. 1988;1:926-928.
332. Raborn GW, McGaw WT, Grace M, et al. Treatment of herpes labialis with acyclovir: review of three clinical trials. *Am J Med*. 1988;85:39-42.
333. Reichman RC, Badger GJ, Mertz GJ, et al. Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir: a controlled trial. *JAMA*. 1984;251:2103-2107.
334. Rooney JF, Straus SE, Mannix ML, et al. Oral acyclovir to suppress frequently recurrent herpes labialis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;118:268-272.
335. Wald A, Carrell D, Remington M, et al. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis*. 2002;34:944-948.
336. Bartlett BL, Tyring SK, Fife K, et al. Famciclovir treatment options for patients with frequent outbreaks of recurrent genital herpes: the RELIEF trial. *J Clin Virol*. 2008;43:190-195.
337. Bodsworth N, Bloch M, McNulty A, et al. 2-day versus 5-day famciclovir as treatment of recurrences of genital herpes: results of the FaST study. *Sex Health*. 2008;5:219-225.
338. Sacks SL, Aoki FY. Famciclovir for the management of genital herpes simplex in patients with inadequate response to aciclovir or valaciclovir. *Clin Drug Investig*. 2005;25:803-809.
339. Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, et al. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes: a randomized, double-blind multicenter trial. Canadian Famciclovir Study Group. *JAMA*. 1996;276:44-49.
340. Laiskonis A, Thune T, Neldam S, et al. Valacyclovir in the treatment of facial herpes simplex virus infection. *J Infect Dis*. 2002;186(Suppl 1):S66-S70.
341. Reitano M, Tyring S, Lang W, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. International Valaciclovir HSV Study Group. *J Infect Dis*. 1998;178:603-610.
342. Soul-Lawton J, Seaber E, On N, et al. Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:2759-2764.
343. Strand A, Patel R, Wulf HC, et al. Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomised controlled trial with valaciclovir. *Sex Transm Infect*. 2002;78:435-439.
344. Romanowski B, Marina RB, Roberts JN. Patients' preference of valacyclovir once-daily suppressive therapy versus twice-daily episodic therapy for recurrent genital herpes: a randomized study. *Sex Transm Dis*. 2003;30:226-231.
345. Burns LJ, Miller W, Kandaswamy C, et al. Randomized clinical trial of ganciclovir vs acyclovir for prevention of cytomegalovirus antigenemia after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:945-951.
346. Bavaro J, Drolette L, Koelle D, et al. One-day regimen of valacyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus 2 infection. *Sex Transm Dis*. 2008;35:383-386.
347. Spruance SL, Jones TM, Blatter MM, et al. High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1072-1080.
348. Spruance S, Aoki FY, Tyring S, et al. Short-course therapy for recurrent genital herpes and herpes labialis. *J Fam Pract*. 2007;56:30-36.
349. Abudalu M, Tyring S, Koltun W, et al. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valacyclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. *Clin Infect Dis*. 2008;47:651-658.
350. Sacks SL, Wanklin RJ, Reece DE, et al. Progressive esophagitis from acyclovir-resistant herpes simplex: clinical roles for DNA polymerase mutants and viral heterogeneity? *Ann Intern Med*. 1989;111:893-899.
351. Erlich KS, Mills J, Chatis P, et al. Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1989;320:293-296.
352. Englund JA, Zimmerman ME, Swierkosz EM, et al. Herpes simplex virus resistant to acyclovir: a study in a tertiary care center. *Ann Intern Med*. 1990;112:416-422.
353. Gupta R, Hill E, McClernon D, et al. Acyclovir sensitivity of sequential herpes simplex virus type 2 isolates from the genital mucosa of immunocompetent women. *J Infect Dis*. 2005;192:1102-1107.
354. Chibo D, Mijch A, Doherty R, et al. Novel mutations in the thymidine kinase and DNA polymerase genes of acyclovir and foscarnet resistant herpes simplex viruses infecting an immunocompromised patient. *J Clin Virol*. 2002;25:165-170.
355. McLaren C, Corey L, Dekket C, et al. In vitro sensitivity to acyclovir in genital herpes simplex viruses from acyclovir-treated patients. *J Infect Dis*. 1983;148:868-875.
356. Lehrman SN, Douglas JM, Corey L, et al. Recurrent genital herpes and suppressive oral acyclovir therapy: relation between clinical outcome and in-vitro drug sensitivity. *Ann Intern Med*. 1986;104:786-790.
357. Safrin S, Elbeik T, Phan L, et al. Correlation between response to acyclovir and foscarnet therapy and in vitro susceptibility result for isolates of herpes simplex virus from human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:1246-1250.
358. Safrin S, Crumpacker C, Chatis P, et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1991;325:551-555.
359. Lalezari J, Schacker T, Feinberg J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cidofovir gel for the treatment of acyclovir-unresponsive mucocutaneous herpes simplex virus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis*. 1997;176:892-898.
360. Mendel DB, Barkhimer DB, Chen MS. Biochemical basis for increased susceptibility to cidofovir of herpes simplex viruses with altered or deficient thymidine kinase activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:2120-2122.
361. Snoeck R, Andrei G, Gerard M, et al. Successful treatment of progressive mucocutaneous infection due to acyclovir- and foscarnet-resistant herpes simplex virus with (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine (HPMPC). *Clin Infect Dis*. 1994;18:570-578.
362. Richards J, Krantz E, Selke S, et al. Healthcare seeking and sexual behavior among patients with symptomatic newly acquired genital herpes. *Sex Transm Dis*. 2008;35:1015-1021.
363. Catotti DN, Clarke P, Catoe KE. Herpes revisited: still a cause of concern. *Sex Transm Dis*. 1993;20:77-80.
364. Wald A, Langenberg A, Krantz E, et al. The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. *Ann Intern Med*. 2005;143:707-713.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

137 Virus de la varicela zóster

RICHARD J. WHITLEY

El virus de la varicela zóster causa dos enfermedades clínicas distintas. La varicela, comúnmente denominada «viruelas locas», es la infección primaria, y se produce como consecuencia de la exposición al virus de una persona susceptible. La varicela es ubicua y extremadamente contagiosa, pero en la mayoría de los casos se trata de una enfermedad leve caracterizada por un exantema generalizado. Su aparición es estacional y epidémica. La recidiva de la infección produce una enfermedad más localizada denominada *herpes zóster*, llamada muchas veces *culebrilla*, que es frecuente entre las personas ancianas. En Estados Unidos existen dos vacunas de virus vivos atenuados para la prevención de la varicela y del herpes zóster; en el caso de la de la varicela se recomienda su uso en niños sanos y adultos susceptibles (v. cap. 320), y en el de la del herpes zóster en adultos mayores de 60 años para disminuir el coste de la enfermedad y la incidencia global del cuadro. La incidencia de la varicela se acercaba a la proporción anual de nacimientos pero ha disminuido enormemente debido al uso de la vacuna. La vigilancia de la varicela en tres condados de California, Texas y Pensilvania en el período 1995-2000 puso de manifiesto la disminución del número de casos de varicela del 71-84% en los años 1999 y 2000[1], con sólo 500 casos en 2004[2]. Se estima que en Estados Unidos se producen un millón de casos anuales de herpes zóster, lo que supone dos millones de visitas al médico por año. Probablemente, tal aproximación infraestima de forma notable la incidencia de la enfermedad. Muchas de estas personas precisan atención médica durante un largo período de tiempo, debido a la neuralgia postherpética (NPH).

Visión histórica global

El herpes zóster se ha reconocido, desde los tiempos antiguos, como una entidad clínica única a causa del exantema vesicular dermatomérico; sin embargo, la varicela se confundía a menudo con la viruela[3]. En 1875, Steiner consiguió transmitir con éxito el VVZ a «voluntarios» mediante la inoculación del líquido procedente de una persona que padecía varicela[4]. Más tarde, von Bokay definió la naturaleza infecciosa del VVZ[5,6] al observar la aparición de varicela en personas que habían tenido contacto íntimo con otras que padecían herpes zóster. Asimismo, describió de la manera correcta el período medio de incubación para el desarrollo de la varicela en pacientes susceptibles, así como la duración media de la enfermedad. En 1925, Kundratitz[7] probó que la inoculación del líquido de las vesículas de los pacientes con herpes zóster en personas susceptibles producía varicela. Brunsgaard[8] y otros[9], y Garland[10] en 1943, sugirieron que el herpes zóster era la consecuencia de la reactivación del VVZ latente.

Desde comienzos del siglo XX, las similitudes en las características histopatológicas de las lesiones cutáneas y en los estudios epidemiológicos e inmunológicos indicaban que la varicela y el herpes zóster estaban causados por el mismo virus[11,12]. Tyzzer[13] describió las características histopatológicas de las lesiones cutáneas que aparecen en la infección por el VVZ y observó la aparición de inclusiones intranucleares y de células gigantes multinucleadas. Estas descripciones procedían de los estudios histológicos realizados en una serie de muestras cutáneas tomadas mediante biopsia durante la primera semana de la enfermedad. En 1921, Lipschutz[14] amplió estas descripciones histológicas para el herpes zóster.

El aislamiento del VVZ en 1958 permitió la definición de la biología del virus[12]. Los aislados virales procedentes de pacientes con varicela o herpes zóster pusieron de manifiesto la presencia de cambios similares en los cultivos celulares, en concreto la aparición de inclusiones intranucleares eosinofílicas y células gigantes multinucleadas. Estos hallazgos son casi idénticos a los presentes en el material disponible mediante biopsia. Tales datos, tomados en conjunto, proporcionaron la aceptación universal de que ambas enfermedades estaban causadas por el VVZ. Hacia 1958, Weller y cols.[12,15-17] establecieron que no existía ninguna diferencia, ni biológica ni inmunológica, entre los virus aislados en pacientes con estas dos entidades clínicas. Estudios posteriores proporcionaron su identidad mediante métodos bioquímicos rigurosos[18]. Los ADN virales de un paciente con varicela que luego desarrolló herpes zóster se compararon mediante análisis con endonucleasas de restricción, y se verificó la identidad molecular de estos dos virus[19,20].

El virus y su replicación

El VVZ es uno de los miembros de la familia Herpesviridae y comparte características estructurales con otros miembros de la familia. El virus tiene una simetría icosapentaédrica, y contiene ADN de doble cadena localizado en un núcleo central, rodeado por la envoltura. El tamaño del virus es de 150-200 nm, y tiene una envoltura lipídica con espículas de glucoproteínas[19]. La cápsida desnuda tiene un diámetro de aproximadamente 90-95 nm[21-23]. El ADN contiene 120.000 pares de bases, o aproximadamente 80 megadaltons, y codifica unas 75 proteínas. La organización del genoma viral es similar a la de los otros herpesvirus. En el genoma se encuentran una región larga única (150-kb) y una región corta única (5,2-kb). Cada secuencia única contiene secuencias repetidas en sus extremos. Al replicarse, la región corta única (U_s) puede invertirse y originar dos formas isoméricas[24-26].

En el VVZ se han identificado cinco familias de glucoproteínas (gp): gpI, gpII, gpIII, gpIV y gpV. Las homólogas en el virus del herpes simple (VHS) son: gE, gB, gH, U_s7 y gC, respectivamente. Los anticuerpos monoclonales dirigidos frente a gpI, gpII y gpIII pueden neutralizar la infectividad del virus. Estas glucoproteínas han sido objeto de gran interés por parte de los investigadores, ya que son los principales marcadores tanto de la respuesta inmunológica humoral como de la respuesta inmunológica celular.

Sólo los viriones con envoltura son infecciosos; esto puede explicar la labilidad del VVZ. Además, la envoltura es sensible al detergente, al éter y al aire seco. El VVZ posee un elevado grado de asociación celular y se extiende de célula a célula por contacto directo. El virus se puede aislar en diferentes sistemas de cultivos celulares continuos y discontinuos de origen humano y de simios. La inmunofluorescencia específica del virus se puede detectar en las células contiguas al foco inicial de la infección, aproximadamente 8 o 10 horas después de la infección. Esto va unido a la expansión radial del proceso histopatológico observado al microscopio[27,28]. Los estudios de microscopia electrónica demuestran la aparición de partículas virales inmaduras en las 12 horas siguientes al inicio de la infección. Al igual que sucede con el VHS, las cápsidas desnudas adquieren la envoltura en la membrana nuclear, y son liberadas al interior del espacio perinuclear, donde se forman grandes vacuolas[21,29]. Más tarde, el virus infeccioso se disemina a las células contiguas tras la fusión de las membranas citoplasmáticas.

Epidemiología de las infecciones por el virus de la varicela zóster

VARICELA

El hombre es el único reservorio conocido del VVZ. La varicela se produce tras la exposición de la persona susceptible o seronegativa al VVZ y representa la forma primaria de la infección. Aunque se asume que el virus se propaga por vía respiratoria y se replica en la nasofaringe o en el tracto respiratorio superior, en muy pocas ocasiones es posible recuperar el virus en personas que están incubando el VVZ. Sin embargo, la aplicación de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a las secreciones nasofaríngeas de personas expuestas y susceptibles ha permitido detectar ADN del VVZ, y apoya esta teoría. La varicela fue una infección frecuente en la infancia, y afecta

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

por igual a los dos sexos y a personas de todas las razas. Hasta cierto punto, el virus es endémico en la población en general; sin embargo, se vuelve epidémico en las personas susceptibles durante el final del invierno y el principio de la primavera[30]. El contacto íntimo parece el factor determinante clave de la transmisión.

En general, la varicela es una enfermedad de la infancia, ya que el 90% de los casos se produce en los niños menores de 13 años. De forma típica, el virus afecta a los niños en edad escolar o preescolar. En un estudio realizado por Wells y Holla[31], 61 de 67 niños susceptibles, desde la guardería hasta el cuarto grado, contrajeron la varicela. Se considera que aproximadamente el 10% de las personas mayores de 15 años son susceptibles a la infección por el VVZ. Se cree que el período de incubación del VVZ (es decir, el intervalo de tiempo entre la exposición de una persona susceptible hasta el momento en que se desarrolla el exantema vesicular en un caso índice) en general es de 14-15 días, pero la enfermedad puede aparecer en un intervalo de tiempo de 10-20 días[32,33]. La proporción de ataques secundarios en hermanos susceptibles presentes en la misma casa es del 70-90%[34]. Los pacientes son infecciosos durante aproximadamente las 48 horas anteriores a la formación de las vesículas y 4-5 días después de la formación de las costras.

Aunque la varicela afecta a todos los niños en cualquier parte del mundo, ataca con más frecuencia a los adultos que residen en las regiones tropicales que a quienes viven en otras áreas geográficas. Stokes observó una mayor incidencia de varicela en los soldados que servían en el extranjero durante la segunda guerra mundial (1,41-2,27 por 1.000 personas por año). Esta frecuencia contrasta con la de Estados Unidos, que era casi la mitad de la notificada en los soldados[35].

HERPES ZÓSTER

La epidemiología del herpes zóster es algo distinta. El VVZ se vuelve latente tras la infección primaria en los ganglios de las raíces dorsales. La reactivación produce el herpes zóster, que es una enfermedad esporádica. El análisis histopatológico de la raíz nerviosa tras la infección con el VVZ muestra las características indicativas de la infección por el VVZ. El análisis de los ganglios de las raíces nerviosas de las personas que mueren tras un herpes zóster reciente revela satelitosis, infiltración linfocítica en la raíz nerviosa y degeneración de las células ganglionares[36,37]. En el interior de las células ganglionares es posible hallar inclusiones intranucleares. Aunque se puede demostrar la presencia del VVZ mediante microscopia electrónica, no ha sido posible aislar el virus en cultivos, por lo general a partir de explantes de los ganglios de las raíces dorsales, tal y como se ha hecho tras la infección por el VHS. Todavía no se conoce el mecanismo biológico por el que el VVZ establece la latencia.

El herpes zóster es una enfermedad que ocurre a todas las edades, pero, en general, afecta al 20% o más de la población, sobre todo a los ancianos[38,39]. El herpes zóster, conocido también como *culebrilla,* se produce en personas que son VVZ seropositivas, o más en concreto, en aquellas que han padecido varicela. La reactivación parece depender del equilibrio entre los factores del virus y los del huésped. La mayoría de los pacientes que desarrolla herpes zóster no tiene historia de exposición a otras personas con infección por el VVZ en el momento de la aparición de las lesiones. La incidencia más elevada de la enfermedad es de 5-10 casos por 1.000 personas mayores de 60 años[15]. Aproximadamente el 4% de los enfermos padece un segundo episodio de herpes zóster; sin embargo, las recidivas de las lesiones dermatoméricas suelen estar causadas por el VHS. En un estudio de 7 años de duración realizado por McGregor[40], la frecuencia anual de herpes zóster era de 4,8 casos por 1.000 pacientes, y las tres cuartas partes de éstos superaba los 45 años. Las personas inmunocomprometidas tienen una incidencia más elevada, tanto de varicela como de herpes zóster[41-44]. El herpes zóster aparece en los dos primeros años de vida en los niños nacidos de madres que padecieron la varicela durante el embarazo. Estos casos probablemente reflejen la existencia de varicela en el útero con reactivación a una edad temprana.

Patogenia

La varicela se produce en personas susceptibles que han estado expuestas al virus después de un contacto personal estrecho. Los hallazgos histopatológicos en las infecciones por el VVZ en pacientes, bien varicela o bien herpes zóster, son prácticamente idénticos. Las vesículas afectan a la dermis. A medida que la replicación viral progresa, las células epiteliales sufren cambios degenerativos que se caracterizan por balonización celular y posterior aparición de células gigantes multinucleadas e inclusiones intranucleares eosinofílicas prominentes. Bajo condiciones poco habituales, en la porción superior de la dermis puede aparecer necrosis y hemorragia. Al irse desarrollando la vesícula, el líquido se vuelve turbio como consecuencia de la aparición de leucocitos polimorfonucleares, células degeneradas y fibrina. Al final, o bien las vesículas se rompen y se libera el líquido infeccioso, o bien el líquido se reabsorbe de forma gradual.

Probablemente, la transmisión se realice por vía respiratoria, y a continuación se produce la replicación localizada en una zona indefinida, lo que establece la colonización del sistema reticuloendotelial y, por último, la viremia. La existencia de viremia en pacientes con varicela está apoyada por la naturaleza dispersa y difusa de las lesiones cutáneas, y se puede verificar en determinados pacientes mediante la recuperación del virus a partir de la sangre[45]. Se ignora el mecanismo por el que la reactivación del VVZ produce la aparición de herpes zóster.

Manifestaciones clínicas

VARICELA

El cuadro es generalmente benigno y autolimitado en niños inmunocompetentes, en quienes la incidencia ha disminuido de forma drástica gracias a la aplicación de la vacuna. En Estados Unidos se producen menos de 50 fallecimientos al año[46,47]. En los niños no vacunados sanos, la mortalidad asociada a la varicela es inferior a 2 por 100.000 casos. En el adulto, este riesgo aumenta en más de 15 veces. La presentación de la varicela se produce a través de la aparición de exantema, febrícula y malestar general. En un pequeño número de pacientes, aparecen síntomas prodrómicos 1 o 2 días antes del inicio del exantema. En la mayor parte de los casos, la varicela en los niños inmunocompetentes es una enfermedad asociada a lasitud y fiebre comprendida en 37,8-39,5 °C, de 3-5 días de duración. Los síntomas sistémicos posteriores son: malestar general, prurito, anorexia y apatía; estos síntomas desaparecen de manera gradual al ceder la enfermedad. Las manifestaciones cutáneas, que constituyen el pilar característico de la enfermedad, son maculopápulas, vesículas y costras en diferentes estadios de evolución. Las lesiones contienen en principio líquido claro, pero al cabo de un breve período de tiempo se transforman en pústulas y costras. Casi todas las lesiones son pequeñas, con una base eritematosa que tiene un diámetro que oscila entre 5 y 12-13 mm. Las lesiones pueden ser redondas u ovales; al progresar hacia la curación se produce la umbilicación central de estas lesiones. Muchas veces, los médicos se refieren a estas lesiones como «gotas de rocío» durante los primeros estadios de formación. Si no se rompen al cabo de unas pocas horas, el contenido adquiere pronto un aspecto purulento. Las lesiones aparecen en el tronco y cara, y rápidamente se extienden de forma centrífuga, y afectan a otras áreas del organismo. Los grupos sucesivos de lesiones aparecen por lo general en un período de tiempo de 2-4 días. Por esto, al inicio de la enfermedad, la característica fundamental de la infección es la presencia de lesiones en todos los estadios, como ya se ha comentado. Las lesiones se pueden encontrar también en la mucosa de la orofaringe, e incluso de la vagina; sin embargo, estas localizaciones se afectan con menos frecuencia. Las costras caen por completo al cabo de 1-2 semanas después del inicio de la infección, y dejan un área ligeramente deprimida en la piel.

Los niños inmunocomprometidos, sobre todo los que padecen leucemia, presentan un mayor número de lesiones, sobre una base hemorrágica con frecuencia. En esta población, la curación toma casi tres veces más tiempo[41]. Estos niños tienen más riesgo de padecer complicaciones viscerales, lo que sucede en el 30-50% de los casos, y sin tratamiento es mortal en el 15% de los casos. La infección bacteriana secundaria, asociada a menudo a microorganismos grampositivos, es una gran complicación de las lesiones cutáneas. El shock tóxico por estreptococos constituye una complicación poco común pero poten-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cialmente mortal de la varicela. En el huésped neutropénico, la infección puede ser sistémica.

El sistema nervioso central (SNC) es el área no cutánea que con más frecuencia se afecta después de la varicela; las alteraciones neurológicas se manifiestan como ataxia cerebelosa aguda o encefalitis[30,48-50]. Se ha estimado que la ataxia cerebelosa se produce en 1 de cada 4.000 casos en niños menores de 15 años. La ataxia cerebelosa puede aparecer incluso pasados 21 días del inicio del exantema. Sin embargo, es más frecuente que aparezca en la primera semana tras el inicio del exantema. La amplia revisión de 120 casos realizada por Underwood[50] demostró que en la exploración física era frecuente la presencia de ataxia, vómitos, alteración del habla, fiebre, vómitos y temblor. El líquido cefalorraquídeo (LCR) de estos pacientes solía mostrar la presencia de linfocitosis y concentraciones elevadas de proteínas. En los niños, esto suele ser una complicación leve, y se resuelve en 2-4 semanas. Las técnicas de PCR pueden detectar el ADN del VVZ en el LCR[51].

La encefalitis es una complicación más grave del SNC, que puede poner en peligro la vida de los pacientes adultos. Se ha notificado que la encefalitis se produce en el 0,1-0,2% de las personas con esta enfermedad[49]. La revisión realizada por Underwood[50] reveló que esta enfermedad se caracteriza por la depresión del nivel de conciencia con cefaleas progresivas, vómitos, alteración de los patrones de pensamiento, fiebre y frecuentes crisis epilépticas. La duración de la enfermedad en dichos pacientes es de al menos 2 semanas. Algunos pacientes sufren un deterioro neurológico progresivo que los conduce a la muerte. Se ha estimado que la mortalidad en los pacientes que desarrollan encefalitis es del 5-20%, y las secuelas neurológicas se observan hasta en el 15% de los supervivientes.

La aparición tardía de angitis cerebral es una complicación neurológica que se ha de tener en cuenta tras el herpes zóster oftálmico. Este problema se ha detectado en distintos pacientes, y se considera progresivo y con una elevada tasa de mortalidad. La meningitis, la mielitis transversa y el síndrome de Reye son otras manifestaciones nerviosas de la varicela.

La neumonitis por varicela es otra complicación grave que pone en peligro la vida del paciente. Esta complicación se produce más a menudo en adultos y en personas inmunocomprometidas[30,48,52]. Se estima que en los adultos se da en 1 de cada 400 casos de infección y, en no pocas ocasiones, en ausencia de síntomas clínicos; aparece al cabo de 3-5 días en el curso de la enfermedad y se asocia a taquipnea, tos, disnea y fiebre. La radiografía de tórax revela la presencia de neumonitis nodular o intersticial. La neumonitis por varicela puede poner en peligro la vida de las pacientes cuando afecta a mujeres embarazadas durante el segundo o tercer trimestre del embarazo.

En un estudio prospectivo realizado en varones del ejército, las alteraciones radiológicas se detectaron en casi el 16% de los reclutados que desarrollaron varicela, aunque sólo una cuarta parte tenía signos de tos[52]. Sólo el 10% de los pacientes con alteraciones radiológicas desarrolló signos de taquipnea, lo que indica que la neumonitis asintomática puede producirse con más frecuencia de lo que se predijo en principio. La aparición de miocarditis, nefritis, diátesis hemorrágica y hepatitis son otras manifestaciones de afectación extracutánea y extraneurológica.

La varicela perinatal se asocia a una elevada tasa de muerte cuando la madre desarrolla la enfermedad 5 días antes del parto o hasta 48 horas después del parto[53,54]. En gran medida, esto se debe a que el recién nacido no recibe por vía transplacentaria los anticuerpos protectores, y también a la inmadurez del sistema inmunitario del neonato. En tales circunstancias, se ha notificado una mortalidad de hasta el 30%. Los niños afectados tienen enfermedad progresiva con afectación orgánica, sobre todo del pulmón. Brunell[55] resumió el resultado en estos niños. La varicela congénita, aunque es poco frecuente, se caracteriza por cicatrices cutáneas, extremidades hipoplásicas, alteraciones oculares y signos de alteración del SNC[56].

La varicela se ha asociado epidemiológicamente con el desarrollo del síndrome de Reye y la administración concomitante de aspirina. Por tanto, la administración de aspirina está contraindicada en personas con varicela. Las complicaciones dermatológicas más serias son el desarrollo de infecciones cutáneas secundarias, sobre todo las causadas por *Staphylococcus aureus*.

Varicela en el paciente inmunocomprometido

La varicela es causa de morbilidad y mortalidad graves, tanto en el niño como en el adulto inmunocomprometidos. Como ya se ha comentado, la curación de las lesiones cutáneas tarda más que en las personas inmunocompetentes, y puede ser como mínimo tres veces más larga. No obstante, la afectación progresiva de los órganos es un problema mayor. Los datos procedentes de distintas poblaciones de enfermos inmunocomprometidos indican que las personas con neoplasias linfoproliferativas y tumores sólidos presentan un amplio espectro de manifestaciones en comparación con aquellas que reciben trasplante de médula ósea. Aproximadamente un tercio de los niños desarrolla enfermedad progresiva con afectación multiorgánica, incluidos los pulmones, el hígado y el SNC[41]. La mayoría de estos niños desarrolló neumonitis en la primera semana tras el inicio de la infección, como sucede en el 20% de todos los que contraen la varicela. La mortalidad en esta población de pacientes es del 15-18%[41,57,58]. Los pacientes con neoplasias linfoproliferativas que necesitan quimioterapia continua parecen tener un mayor riesgo de afectación orgánica.

Se ha estimado que en las personas que sufren trasplante de células hematopoyéticas, la incidencia de las infecciones por el VVZ durante el primer año es del 30%. El 80% de estas infecciones se produce en los primeros 9 meses siguientes al trasplante, y el 45% de estos pacientes tiene diseminación cutánea u orgánica (v. cap. 311). En una serie prospectiva se produjeron, globalmente, 23 fallecimientos[43]. Los factores de riesgo para contraer la varicela identificados son: edad de 10-29 años, un diagnóstico que no sea el de leucemia mielínica crónica, uso de globulina antitimocito después del trasplante, trasplante alogénico y enfermedad injerto frente al huésped aguda o crónica. Debe destacarse que la enfermedad injerto frente al huésped aumenta de forma considerable la probabilidad de diseminación orgánica.

HERPES ZÓSTER

El herpes zóster o culebrilla se caracteriza por erupción vesicular unilateral con distribución dermatomérica. Los dermatomas torácicos y lumbares son los que se afectan con más frecuencia (fig. 137-1). El herpes zóster puede alcanzar a los párpados cuando la primera o la segunda rama del quinto par craneal están afectadas, pero el herpes zóster oftálmico es una enfermedad que pone en peligro la vista del paciente. Aunque se ha dicho que las lesiones de la punta de la nariz presagian la lesión corneal, la ausencia de estas lesiones cutáneas no garantiza que la córnea no esté afectada. La queratitis puede seguirse de iridociclitis grave, glaucoma secundario o queratitis neuroparalítica. Se debe pedir la consulta del oftalmólogo ante cualquier paciente con sospecha de padecer herpes zóster oftálmico. En general, el dolor en el dermatoma afectado, 48 o 72 horas antes de que aparezcan las lesiones, anuncia el inicio de la enfermedad. Las lesiones maculopapulares eritematosas aparecen en los primeros momentos del curso de la enfermedad, y evolucionan pronto hacia exantema vesicular. Las vesículas pueden coalescer formando lesiones bullosas. En el huésped normal, estas lesiones se siguen formando durante 3-5 días, y la duración total de la enfermedad es de 10-15 días. Sin embargo, puede pasar hasta 1 mes hasta que la piel vuelve a la normalidad.

Además del herpes zóster oftálmico, la afectación de la rama maxilar y mandibular del nervio trigémino que determina la afectación intraoral con lesiones en el paladar, fosa amigdalar, suelo de la boca y lengua

Figura 137-1 Herpes zóster que afecta a un dermatoma lumbar.

es otra manifestación cutánea inusual del herpes zóster. Cuando se afecta el ganglio geniculado se puede producir el síndrome de Ramsey Hunt, con dolor y vesículas en el conducto auditivo externo, pérdida del sentido del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua y parálisis facial ipsilateral.

No se conocen los factores responsables de la precipitación de los episodios de herpes zóster. Si el herpes zóster se produce en niños, el curso suele ser benigno, y no se asocia con dolor progresivo o malestar. En los adultos, las manifestaciones sistémicas son ante todo las asociadas al dolor, como se comentará en los párrafos siguientes.

Las manifestaciones clínicas más significativas del herpes zóster son las asociadas a la neuritis aguda, y luego la NPH. El modelo del dolor atribuido al herpes zóster define tres fases de enfermedad: aguda, subaguda y crónica[59]. Históricamente, las dos últimas componen la NPH. Tal y como se identificó más tarde, se puede definir el impacto del tratamiento en cada fase. La NPH, aunque es poco frecuente en las personas jóvenes, puede aparecer en el 25-50% de las personas mayores de 50 años[60-62]. Hasta el 50% de las personas mayores de 50 años tiene dolor debilitante, que persiste durante más de 1 mes. La NPH puede causar dolor constante en el dermatoma afectado o dolor punzante intermitente. El dolor puede ser más intenso por la noche, o al exponerse a cambios de temperatura, y en el peor de los casos la neuralgia puede resultar incapacitante[63].

El SNC es una de las localizaciones extracutáneas que pueden verse afectadas, y su afectación se manifiesta por meningoencefalitis o encefalitis. Las manifestaciones clínicas son similares a las de otras infecciones virales del cerebro. Sin embargo, la angitis granulomatosa cerebral, que suele seguir al herpes zóster oftálmico, es una manifestación poco común de la afectación del SNC por el herpes zóster. Probablemente, la afectación del SNC por el herpes zóster cutáneo es más frecuente de lo que se reconoce desde el punto de vista clínico. A menudo, los pacientes a los que se les practica un examen del LCR por otros motivos durante un episodio de herpes zóster muestran signos de pleiocitosis sin aumento de la concentración de proteínas. Estos pacientes no tienen signos de irritación meníngea, y en muy pocas ocasiones presentan cefaleas.

Clásicamente, la infección por el VVZ afecta a los ganglios sensitivos; sin embargo, puede aparecer una parálisis motora como consecuencia de la afectación de las células del asta anterior, de forma similar a la parálisis de la polio. Los pacientes con afectación de las células del asta anterior tienen muchas probabilidades de padecer dolor muy agudo. El síndrome de Guillain-Barré, la mielitis transversa[64] y la miositis[65,66] son otras alteraciones neuromusculares asociadas al herpes zóster.

El herpes zóster en los pacientes inmunocomprometidos es más grave que en las personas previamente sanas. La formación de lesiones continúa durante 2 semanas y la formación de costras puede que no se produzca hasta la tercera o la cuarta semana del curso de la enfermedad[44]. Los pacientes con neoplasias linfoproliferativas tienen riesgo de presentar diseminación cutánea y afectación orgánica, con neumonitis, hepatitis y meningoencefalitis por varicela. Sin embargo, incluso en el paciente inmunocomprometido, el herpes zóster diseminado es mortal en muy pocos casos.

El herpes zóster se ha reconocido como una infección frecuente en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y se presenta en el 8-11% de los pacientes. Aunque la aparición de diseminación cutánea resulta poco común, se ha notificado la aparición de complicaciones tales como retinitis por el VVZ, necrosis retiniana aguda y encefalitis crónica progresiva[67]. Recientemente se ha asociado el uso de anticuerpos monoclonales antiTNF-α con el aumento de incidencia de herpes zóster.

El herpes zóster crónico puede producirse también en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en las personas con infección por VIH. Los pacientes padecen la formación de nuevas lesiones sin que se les hayan curado las ya existentes. Estos síndromes pueden ser muy debilitantes y se han relacionado con el aislamiento de VVZ resistentes al aciclovir.

Diagnóstico

El diagnóstico de la varicela y del herpes zóster se realiza en general a través de la historia clínica y la exploración física. A principios del siglo XXI, el diagnóstico diferencial de la varicela y el herpes zóster es menos difícil que 20 o 30 años atrás. La viruela o la vaccinia diseminada se confundían con la varicela debido al aspecto similar de las lesiones, y podrían representar de nuevo un problema en la era del bioterrorismo. Con la erradicación mundial de la viruela, estas entidades mórbidas sólo sirven para confundir el diagnóstico, para saber si son usadas por un bioterrorista o constituyen una complicación de la vacunación. El exantema cutáneo característico de la varicela con lesiones en todos los estadios de desarrollo proporciona las bases para el diagnóstico clínico de la infección. La presencia de prurito, dolor y febrícula ayuda también a establecer el diagnóstico de la varicela. La localización y la distribución del exantema vesicular sirven para establecer con gran probabilidad el diagnóstico de herpes zóster; sin embargo, otros exantemas virales pueden confundirse en algunas ocasiones con esta enfermedad.

La varicela y el impétigo se pueden confundir asimismo en la clínica. El impétigo está causado por lo general por estreptococos β-hemolíticos del grupo A, y aparece con frecuencia después de la abrasión de la piel o la inoculación de la bacteria en la zona en la que la piel está rota, y se puede asociar con la formación de pequeñas vesículas en el área circundante. Si se desarrolla celulitis progresiva o bacteriemia secundaria, pueden aparecer signos sistémicos de la enfermedad. Tras levantar la cubierta de las vesículas una tinción de Gram meticulosa del raspado de la base de las lesiones debe revelar la presencia de cocos grampositivos agrupados en cadenas, lo que sugiere la presencia de estreptococos, o de cocos grampositivos agrupados en racimos, lo que sugiere la presencia de estafilococos, que también pueden causar lesiones vesiculares cutáneas, o de ambos microorganismos. El tratamiento de estas últimas infecciones es completamente distinto del usado para la varicela, y se precisa administrar el antibiótico apropiado.

En un reducido número de casos, las lesiones vesiculares diseminadas pueden estar causadas por el VHS. En tales casos, la infección diseminada por el VHS suele ser consecuencia de la enfermedad cutánea subyacente, como dermatitis atópica o eczema. El diagnóstico preciso se realiza sólo mediante el aislamiento del virus en cultivos celulares.

Se ha notificado que las infecciones diseminadas por enterovirus, en especial las causadas por los virus coxsackie del grupo A, pueden causar lesiones vesiculares extendidas de modo distal. Estos exantemas tienen una naturaleza más morbiliforme, con un componente hemorrágico más que un aspecto vesicular o vesiculopustular. Estas infecciones suelen producirse durante la estación de los enterovirus, al final del verano y comienzo del otoño, y se asocian a lesiones de la orofaringe, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Este último hallazgo resulta útil para diferenciar la enfermedad enteroviral de la varicela.

Las lesiones vesiculares unilaterales en el patrón dermatomérico deben hacer sospechar de inmediato al médico el diagnóstico de herpes zóster. El VHS y las infecciones por los virus coxsackie pueden causar también lesiones vesiculares dermatoméricas. En estas situaciones, los cultivos virales son el mejor método de diagnóstico para establecer la causa de la infección. La confirmación del diagnóstico se puede hacer mediante el aislamiento del VVZ en cultivos de líneas celulares susceptibles, o la demostración de seroconversión o subida de título de anticuerpos mediante pruebas de serología virológica en las muestras de sueros de la fase aguda y de convalecencia. La tinción de Tzank, realizada en las muestras obtenidas por raspado de la base de la lesión, puede demostrar la presencia de células gigantes multinucleadas; sin embargo, la sensibilidad de dicha prueba no supera el 60%. Los reactivos comercializados son útiles para la inmunofluorescencia directa de las muestras obtenidas del raspado de las lesiones vesiculares. En las lesiones cutáneas atípicas, tales tinciones tienen una sensibilidad y una especificidad adecuadas para guiar las decisiones terapéuticas. En los laboratorios de investigación, la PCR es una herramienta diagnóstica útil; sin embargo, su elevado coste y la ausencia de métodos estándar de realización impiden su uso como método de diagnóstico rutinario. El ensayo de hemoaglutinación por inmunoadherencia, el ensayo de inmunofluorescencia para antígenos de membrana (FAMA) y el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) son útiles para la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

determinación de anticuerpos anti-VVZ[68]. La aplicación de la PCR al LCR se puede usar para detectar el ADN del VVZ y, por tanto, las infecciones del SNC.

Tratamiento

El tratamiento médico de la varicela y el herpes zóster en el huésped normal se dirige a la reducción de las complicaciones. En la varicela, la higiene es fundamental, incluidos los baños, los líquidos astringentes y el corte de las uñas de los dedos para evitar una fuente de infección bacteriana secundaria asociada al rascado de las lesiones cutáneas pruriginosas. El prurito se puede reducir mediante el vendaje tópico o la administración de fármacos antipruriginosos. Los baños con acetato de aluminio o con solución de Burow pueden ser tanto calmantes como limpiadores[69]. En los pacientes con varicela se debe usar paracetamol para bajar la fiebre, debido a la asociación establecida entre el síndrome de Reye y la aspirina.

En Estados Unidos se aprobó el aciclovir para el tratamiento de la varicela, y el herpes zóster en el huésped normal. El tratamiento con aciclovir en niños, adolescentes y adultos previamente sanos acorta la duración de la formación de las lesiones en aproximadamente 1 día, reduce el número total de nuevas lesiones en aproximadamente un 25%, y disminuye los síntomas sistémicos en un tercio de los pacientes[69-72]. La Academia Americana de Pediatría recomienda el tratamiento para adolescentes y adultos, y también para los pacientes de alto riesgo (p. ej., recién nacidos prematuros, niños con displasia broncopulmonar) en las primeras 24 horas tras el inicio de la enfermedad. En los niños de 2-16 años, la dosis oral es de 20 mg/kg 4 veces al día durante 5 días (máximo 800 mg diarios). Los adolescentes y los adultos pueden recibir hasta 800 mg 5 veces al día. El tratamiento oral del herpes zóster en el huésped normal acelera la curación cutánea y reduce la neuritis aguda.

El aciclovir se ha evaluado en estudios controlados para todas las infecciones producidas por los herpesvirus. Se trata de un derivado de la guanina con un alto grado de selectividad para la inhibición de la replicación del VVZ, debido a su fosforilización selectiva y activación por la timidina cinasa del virus y su posterior inhibición selectiva de la ADN polimerasa del virus. Se estima que la concentración de aciclovir precisa para inhibir la replicación del VVZ in vitro es de 2,1-6,3 μM, una concentración que se obtiene sin esfuerzo tras la administración intravenosa de aciclovir[73]. Sin embargo, estas concentraciones no se alcanzan fácilmente tras la administración incluso de dosis elevadas por vía oral, tal y como se resume en el artículo citado[74]. La dosis recomendada de aciclovir es de 5 o 10 mg/kg por vía intravenosa cada 8 horas o, como sugieren algunos, 500 mg/m^2 por vía intravenosa cada 8 horas, sobre todo en niños.

Los profármacos de aciclovir y penciclovir, denominados valaciclovir y fanciclovir respectivamente, se han aprobado para el tratamiento del herpes zóster[75,76]. El uso de valaciclovir se traduce en un aumento de la biodisponibilidad, de aproximadamente el 60%, en comparación con el aciclovir. La biodisponibilidad del fanciclovir es de alrededor del 80%. Ambos fármacos parecen superiores al aciclovir en la aceleración de la curación cutánea, y son al menos igual de eficaces, si no mejores, en la resolución del dolor. El valaciclovir se administra en dosis de 1-3 g diarios durante 7-10 días[75]. El fanciclovir se administra en dosis de 500 mg 3 veces al día durante 7-10 días[75]. Ambos medicamentos se toleran bien. Estas medicaciones afectan sobre todo a las fases aguda y subaguda de la enfermedad, tal y como se ha comentado antes.

La administración concomitante de corticoides y de un antiviral sigue siendo motivo de controversia. En un estudio, este régimen no tuvo efecto sobre la NPH, aunque la resolución de la neuritis aguda se aceleró[77]. Dicho estudio no estaba controlado con placebo. Un ensayo controlado con placebo, en el que se usó un diseño factorial de 2 × 2, demostró una notable mejoría de la calidad de vida[78]. Los pacientes mayores de 50 años que recibieron aciclovir (800 mg 5 veces al día durante 3 semanas) y dosis decrecientes de prednisona (60 mg diarios durante 7 días, 30 mg diarios durante 7 días y 15 mg diarios durante 7 días) experimentaron la resolución de la neuritis aguda, fueron capaces de dormir de forma ininterrumpida y volvieron a su actividad habitual antes que los controles, y también tuvieron menos necesidad de analgésicos. No se encontraron complicaciones; sin embargo, se excluyó a los pacientes con alto riesgo de padecer complicaciones, debido a las dosis elevadas de corticoides.

El tratamiento de la neumonitis por varicela y de otras complicaciones precisa tratamiento de apoyo excelente, además de la evaluación, de forma individualizada, de la posible necesidad de tratamiento antiviral. El tratamiento de la neuritis aguda y de la NPH puede resultar muy problemático. Requiere el uso juicioso de analgésicos, que van desde los derivados no narcóticos hasta los narcóticos, y puede incluir el uso de fármacos como clorhidrato de amitriptilina, parches de lidocaína, gabapentina y pregabalina[79-82]. Además, se ha notificado que la administración intratecal de narcóticos es valiosa[83].

Prevención

En el huésped normal, la profilaxis de la varicela se realiza mediante la vacunación. La posible transmisión del VVZ en el hospital a pacientes inmunosuprimidos, sobre todo niños, es un problema grave que se trata con detalle en el capítulo 307. Los pacientes que precisan hospitalización a causa de la varicela constituyen una fuente de infección nosocomial en el ambiente hospitalario. Debido a que aproximadamente el 10% de los adultos es seronegativo, los riesgos en el ambiente hospitalario pueden ser elevados. Las enfermeras y el personal sanitario que cuida a los pacientes son los profesionales sanitarios con mayor probabilidad de infectarse. Las corrientes de aire pueden representar un medio de transmisión de la infección de un área a otra del hospital.

En las personas inmunocomprometidas que no han estado expuestas con anterioridad a la varicela, la administración de inmunoglobulina varicela zóster (IGVZ, v. cap. 320) se ha revelado útil para prevenir y mejorar la varicela sintomática en las personas con riesgo elevado[84-87]. La IGVZ se debe administrar a los pacientes inmunodeficientes menores de 15 años que no tienen antecedentes clínicos de varicela o no se conocen, que no están vacunados contra VVZ o que han estado en contacto en casa con un compañero de juegos o han compartido la habitación del hospital durante más de 1 hora. Las guías recientes recomiendan asimismo la administración de IGVZ a las mujeres embarazadas que se sabe son seronegativas y que han tenido una exposición considerable. La IGVZ se debe administrar también al recién nacido cuya madre ha tenido el inicio de la varicela en el período de tiempo comprendido entre 5 días antes del parto y 48 después del mismo. El uso de IGVZ en personas inmunocompetentes susceptibles mayores de 15 años se debe evaluar de forma individualizada.

Se ha aprobado una vacuna para la prevención de la varicela en personas inmunocompetentes[88-94]. Los estudios realizados hasta este momento indican una protección excelente tras la vacunación. Takahashi y cols. desarrollaron la cepa Oka del VVZ en Japón, y la estudiaron ampliamente tanto en niños sanos como en niños con leucemia. En niños inmunocomprometidos, la evidencia serológica de la respuesta del huésped después de la vacunación se alcanzó en el 89-100% de las personas vacunadas. Sin embargo, el exantema inducido por la vacuna es usual, aparece en porcentajes variables de pacientes, y es del 6-47%. El grado de inmunosupresión es el factor que más a menudo predice la aparición de exantema. En los niños con leucemia linfoblástica aguda, en concreto, la probabilidad de exantema puede ser de hasta el 40-50%. En los estudios controlados más grandes, la posterior aparición de varicela natural tras la exposición en la comunidad disminuyó una media del 8-16%. Durante el período de seguimiento, la vacuna no pareció aumentar la probabilidad de la posterior aparición de herpes zóster.

El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda la vacunación de los niños de forma rutinaria[95]. En los ensayos clínicos, el desarrollo de la respuesta de anticuerpos fue mayor que la observada en los huéspedes inmunocomprometidos, y fue del 94-100%. El exantema inducido por la vacuna fue mucho menos común en los niños sanos, y se presentó con una frecuencia del 0,5-19%, con una proporción de posterior aparición de varicela tras la exposición en la comunidad del 1-5%. Hoy en día se está comprobando el impacto de esta vacuna en las ciudades centinelas, donde la incidencia de la varicela ha descendido de forma considerable[1,96]. Recientemente el ACIP ha recomendado una segunda dosis de vacuna

al inicio de la escolarización por la aparición de pequeños brotes[97] (v. también cap. 320).

La vacuna Oka también se ha evaluado en adultos para prevenir el herpes, pero fue necesaria una dosis mayor de virus vivos atenuados para desencadenar aumentos persistentes de las respuestas inmunitarias mediadas por células (IMC). Zostavax se desarrolló específicamente para la protección frente al herpes zóster. La vacuna contiene de media 19.400 unidades formadoras de placa (UFP) por dosis,[98] mientras que las vacunas de varicela contienen unas 9.800 UFP (tetravalente frente a sarampión, parotiditis, rubéola y varicela)[99] o 1.350 UFP (monovalente frente a varicela).[100] Para que una vacuna de zóster sea eficaz debe aumentar las respuestas IMC en adultos y, de esta forma, remedar el beneficio inmunológico de la exposición a la varicela en adultos inmunes a VVZ[101]. De hecho, varios estudios sobre intervalos de dosis de vacunas observaron un estímulo en respuestas IMC ya disminuidas en adultos de edad avanzada[102–104]. El Shingles Prevention Study evaluó la vacuna atenuada viva de alta dosis[105] en cerca de 40.000 personas mayores de 60 años con una media de seguimiento de 3 años. El beneficio se definió en tres áreas específicas. Primero, la incidencia de herpes zóster disminuyó un 50% en el grupo vacunado frente al que recibió placebo (5,4 casos por 1.000 personas-años frente a 11,1 casos por 1.000 personas-años, $P < 0{,}001$). Para aquellos pacientes que desarrollaron herpes zóster durante el estudio, el virus vacunal no se detecto mediante PCR. Segundo, la incidencia de NPH disminuyó un 67% en los vacunados (0,5 casos por 1.000 personas-años frente a 1,4 casos por 1.000 personas-años, $P < 0{,}001$). Además, la duración media del dolor cuando se desarrollaba el cuadro fue más corta entre los vacunados, a pesar de su limitada aplicación clínica (21 días frente a 24, $P = 0{,}003$). Tercero, la vacunación disminuyó significativamente la carga de enfermedad global en los pacientes que desarrollaron zóster (determinada mediante evaluación del área bajo la curva, $P = 0{,}008$). Cuando los pacientes se analizaban según dos grupos de edad, de 60 a 69 años y >70 años, se observaron diferencias en la eficacia de la vacuna. La vacunación era más eficaz a la hora de prevenir el herpes zóster en el grupo de los jóvenes. Sin embargo, disminuía la carga de enfermedad y la NPH de manera similar en ambos grupos. Además, no parece aumentar el riesgo de desarrollo posterior de herpes zóster en los vacunados.[106]

En 2006, la Food and Drug Administration de EE.UU. aprobó la vacuna del zóster para la prevención del cuadro en personas mayores de 60 años[98,105]. Esta vacuna no está indicada para el tratamiento de la NPH o del herpes zóster.

La vacuna Oka inactivada está siendo evaluada para la prevención del herpes zóster tras el trasplante de células madre humanas[107].

BIBLIOGRAFÍA

1. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;**287**:606-11.
2. Seward JF, Marin M, Vazquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: A review. *J Infect Dis* 2008;**197**(suppl 2):S82-89.
3. Gordon JE, Meader FM. The period of infectivity and serum prevention of chickenpox. *JAMA* 1929;**93**:2013-5.
4. Steiner P. Zur inokulation der varicellen. *Wien Med Wochenschr* 1875;**25**:306.
5. von Bokay J. Das auftreten der schafblattern unter besonderen umstanden. *Ungar Arch Med* 1892;**1**:159.
6. von Bokay J. Uber den atiologischen zusammenhang der varizellen mit ewissen fallen von herpes zoster. *Wien Klin Wochemscher* 1909;**22**:1323.
7. Kundratiz K. Experimentelle ubertragungen von herpes zoster auf menschen und die beziehungen von herpes zoster zu varicellen. *A Kinderheilkd* 1925;**39**:379.
8. Brunsgaard E. The mutual relation between zoster and varicella. *Br J Dermatol Syph* 1932;**44**:1.
9. School Epidemics Committee of Great Britain, Medical Research Council, Special Report Series. His Majesty's Stationery Office, 1938.
10. Garland J. Varicella following exposure to herpes zoster. *N Engl J Med* 1943;**228**:336.
11. Seiler H. A study of herpes zoster particularly in its relationship to chicken pox. *J Hyg* 1949;**47**:253-62.
12. Weller TH, Witton HM. The etiologic agents of varicella and herpes zoster: serologic studies with the viruses as propagated in vitro. *J Exp Med* 1958;**108**:869-90.
13. Tyzzer EE. The histology of the skin lesions in varicella. *Philipp J Sci*, 1906:349.
14. Lipschutz B. Untersuchugen uber die atiologie der krankheiten der herpesgruppe (herpes zoster, herpes genitalis, and herpes febrilis). *Arch Dermatol Syph* 1921;**136**:428-82.
15. Weller TH. Serial propagation in vitro of agents producing inclusion bodies derived from varicella and herpes zoster. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;**83**:340.
16. Weller TH, Coons AH. Fluorescent antibody studies with agents of varicella and herpes zoster propagated in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;**86**:789.
17. Weller TH, Stoddard MB. Intranuclear inclusion bodies in cultures of human tissue inoculated with varicella vesicle fluid. *J Immunol* 1952;**68**:311-9.
18. Davison AJ, Scott JE. The complete DNA sequence of varicella-zoster virus. *J Gen Virol* 1986;**67**:1759-816.
19. Sawyer MH, Ostrove JM, Felser JM, et al. Mapping of the varicella zoster virus deoxypyrimidine kinase gene and preliminary identification of its transcript. *Virology* 1986;**149**:1-9.
20. Dumas AM, Geelen JL, Mares W, et al. Infectivity and molecular weight of varicella-zoster virus DNA. *J Gen Virol* 1980;**47**:233-5.
21. Achong BC, Meurisse EV. Observation on the fine structure and replication of varicella virus in cultivated human amnion cells. *J Gen Virol* 1968;**3**:305.
22. Almeida JD, Howatson AF, Williams MG. Morphology of varicella (chickenpox) virus. *Virology* 1962;**16**:353.
23. Tournier P, Cathala F, Bernhard W. [Ultrastructure and intracellular development of varicella virus observed with electron microscope]. *Presse Med* 1957;**65**(52):1229-34.
24. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G, et al. NIH conference. Varicella-zoster virus infections: biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med* 1988;**108**:221-37.
25. Gelb LD. Varicella-zoster virus. In: Fields BN, Knipe DM, editors. *Fields Virology*. New York: Raven Press; 1990. p. 2011-54.
26. Arvin A. Varicella-zoster virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 2547.
27. Rapp F, Vanderslice D. Spread of zoster virus in human embryonic lung cells and the inhibitory effect of iododeoxyuridine. *Virology* 1964;**22**:321.
28. Vaczi L, Geder L, Koller M, et al. Influence of temperature on the multiplication of varicella virus. *Acta Microbiol Acad Sci Hung* 1963;**10**:109.
29. Grose C, Perrotta DM, Brunell PA, et al. Cell-free varicella-zoster virus in cultured human melanoma cells. *J Gen Virol* 1979;**43**:15-27.
30. Preblud SR. Varicella. complications and cost. *Pediatrics* 1986;**78**:728-35.
31. Wells MW, Holla WA. Ventilation in the flow of measles and chickenpox through a community. *JAMA* 1950;**142**:1337-44.
32. Preblud SR, Orenstein WA, Bart KJ. Varicella. Clinical manifestations, epidemiology and health impact in children. *Pediatr Infect Dis* 1984;**3**:505-9.
33. Hope-Simpson RE. Infectiousness of communicable diseases in the household (measles, chickenpox, and mumps). *Lancet* 1952;**2**:549-54.
34. Ross AH. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 1962;**267**:369-76.
35. Stokes Jr J, editor. Chickenpox: communicable diseases transmitted chiefly through respiratory and alimentary tracts. Preventive Medicine in World War II. Vol. IV:Washington, DC: Office of the Surgeon General, Department of the Army; 1958;55-6.
36. Bastian FO, Rabson AS, Yee CL, et al. Herpes virus varicella isolated from human dorsal root ganglia. *Arch Pathol* 1974;**97**:331-6.
37. Esiri MM, Tomlinson AH. Herpes zoster: demonstration of virus in trigeminal nerve and ganglion by immunofluorescence and electron microscopy. *J Neurol Sci* 1972;**15**:35-48.
38. Ragozzino MW, Melton 3rd LJ, Kurland LT, et al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982;**61**:310-6.
39. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;**58**:9-20.
40. McGregor RM. Herpes zoster, chickenpox, and cancer in general practice. *Br Med J* 1957;**1**:84-7.
41. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975;**56**:388-99.
42. Arvin AM, Pollard RB, Rasmussen LE, et al. Cellular and humoral immunity in the pathogenesis of recurrent herpes viral infection in patients with lymphoma. *J Clin Invest* 1980;**65**:869-78.
43. Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, et al. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985;**152**:1172-81.
44. Whitley RJ. Varicella-zoster virus infections. In: Galasso GJ, Merigan TC, Buchanan RA, editors. *Antiviral Agents and Viral Diseases of Man*. New York: Raven Press; 1984. pp. 517-41.
45. Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, et al. Viremia is present in incubation period in nonimmunocompromised children with varicella. *J Pediatr* 1985;**106**:69-71.
46. Reynolds MA, Watson BM, Plott-Adams KK, et al. Epidemiology of varicella hospitalizations in the United States, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008;**197**(Suppl 2):S120-126.
47. Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, et al. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 2005;**294**:797-802.
48. Fleisher G, Henry W, McSorley M, et al. Life threatening complications of varicella. *Am J Dis Child* 1981;**135**:896-9.
49. Johnson R, Milbourn PE. Central nervous system manifestations of chickenpox. *Can Med Assoc J* 1970;**102**:831-6.
50. Underwood EA. The neurological complications of varicella: a clinical and epidemiological study. *Br J Child Dis* 1935;**32**:376-8.
51. Burke DG, Kalayjian RC, Vann VR, et al. Polymerase chain reaction detection and clinical significance of varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid from human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1997;**176**:1080-4.
52. Triebwasser J, Harris RE, Bryant RE, et al. Varicella pneumonia in adults: Report of seven cases and review of the literature. *Medicine* 1967;**46**:409-20.
53. Brunell PA. Fetal and neonatal varicella-zoster infections. *Semin Perinatol* 1983;**7**:47-56.
54. Preblud SR, Bregman DJ, Vernon LL. Deaths from varicella in infants. *Pediatr Infect Dis* 1985;**4**:503-7.
55. Brunell PA. Placental transfer of varicella zoster antibody. *Pediatrics* 1966;**38**:1034-8.
56. Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med* 1986;**314**:1542-6.
57. Arvin AM, Kushner JH, Feldman S, et al. Human leukocyte interferon for treatment of varicella in children with cancer. *N Engl J Med* 1982;**306**:761-7.
58. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, et al. Early vidarabine therapy to control the complications of herpes zoster in immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1982;**307**:971-5.
59. Arani RB, Soong SJ, Weiss HL, et al. Phase specific analysis of herpes zoster associated pain data: a new statistical approach. *Stat Med* 2001;**20**:2429-3.
60. De Moragas JM, Kierland RR. The outcome of patients with herpes zoster. *AMA Arch Derm* 1957;**75**:193-6.
61. Watson PN, Evans RJ. Postherpetic neuralgia: A review. *Arch Neurol* 1986;**43**:836-40.
62. Esmann V, Geil JP, Kroon S, et al. Prednisolone does not prevent post-herpetic neuralgia. *Lancet* 1987;**2**:126-9.
63. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia—pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996;**335**:32-42.
64. Hogan EL, Krigman MR. Herpes zoster myelitis. *Arch Neurol* 1973;**29**:309-13.
65. Rubin D, Fusfeld RD. Muscle paralysis in herpes zoster. *Calif Med* 1965;**103**:261-6.
66. Norris Jr FH, Dramov B, Calder CD, et al. Virus-like particles in myositis accompanying herpes zoster. *Arch Neurol* 1969;**21**:25-31.
67. Gnann JW, Whitley RJ. Natural history and treatment of varicella-zoster in high risk populations. *J Hosp Infect* 1991;**18**:317-29.
68. Forghani B, Schmidt NJ, Dennis J. Antibody assays for varicella-zoster virus: comparison of enzyme immunoassay with neutralization, immune adherence hemagglutination, and complement fixation. *J Clin Microbiol* 1978;**8**:545-52.
69. Balfour Jr HH, Kelly JM, Suarez CS, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990;**116**:633-9.
70. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991;**325**:1539-44.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

71. Balfour Jr HH, Rotbart HA, Feldman S, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. The Collaborative Acyclovir Varicella Study Group. *J Pediatr* 1992;**120**:627-33.
72. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, et al. Treatment of adult varicella with oral acyclovir: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;**117**:358-63.
73. Huff JC, Bean B, Balfour Jr HH, et al. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med* 1988;**85**:84-9.
74. Whitley RJ, Gnann J. Acyclovir. A decade later. *N Engl J Med* 1992;**327**:782-9.
75. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, et al. Valacyclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:1546-53.
76. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: Effects on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;**123**:89-96.
77. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, et al. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994;**330**:896-900.
78. Whitley RJ, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster: a randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med* 1996;**125**:376-83.
79. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007;**44** (Suppl 1):S1-26.
80. Galer BS, Jensen MP, Ma T, et al. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain* 2002;**18**:297-301.
81. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;**280**:1837-42.
82. Dworkin RH, Schmader KE. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:877-82.
83. Gnann JW, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002;**347**:340-6.
84. Brunell PA, Ross A, Miller LH, et al. Prevention of varicella by zoster immune globulin. *N Engl J Med* 1969;**280**:1191-4.
85. Gershon AA, Steinberg S, Brunell PA. Zoster immune globulin: A further assessment. *N Engl J Med* 1974;**290**:243-5.
86. Zaia JA, Levin MJ, Preblud SR. Evaluation of varicella-zoster immune globulin: protection of immunosuppressed children after household exposure to varicella. *J Infect Dis* 1983;**147**:737-43.
87. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella zoster immune globulin for the prevention of chickenpox: recommendations of the immunization practices advisory committee. *Ann Intern Med* 1984;**100**:859-65.
88. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, et al. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospitals. *Lancet* 1974;**2**:1288-90.
89. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults. *Pediatrics* 1986;**78**:757-62.
90. Takahashi M. Clinical overview of varicella vaccine: development and early studies. *Pediatrics* 1986;**78**:736-41.
91. Yabuuchi H, Baba K, Tsuda N, et al. A live varicella vaccine in a pediatric community. *Biken J* 1984;**27**:43-9.
92. Horiuchi K. Chickenpox vaccination of healthy children: Immunological and clinical responses and protective effect in 1978-1982. *Biken J* 1984;**27**:37-8.
93. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, et al. Live attenuated varicella virus vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 1984;**310**:1409-15.
94. Asano Y, Nagai T, Ito S, et al. Long-term protective immunity of recipients of the OKA strain of life varicella vaccine. *Pediatrics* 1985;**75**:667-71.
95. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G, et al. NIH Conference. Varicella-zoster virus infections: biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med* 1988;**108**:221-37.
96. Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999;**48**(RR–6):1-5.
97. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007;**356**(11):1121-9.
98. Zostavax. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co.; 2006 (package insert). Available at: http://www.fda.gov/cber/label/zostavaxLBf.pdf. Accessed 5/30/09.
99. ProQuad. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co.; 2005 (package insert). Available at: http://www.fda.gov/cber/label/proquadLB2.pdf. Accessed 5/30/09.
100. Varivax. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co.; 2005 (package insert). Available at: http://www.fda.gov/cber/label/varivaxfrozenLB.pdf. Accessed 5/30/09.
101. Levin MJ, Murray M, Zerbe GO, et al. Immune responses of elderly persons 4 years after receiving a live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1994;**170**:522-6.
102. Levin MJ, Barber D, Goldblatt E, et al. Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect. *J Infect Dis* 1998;**178**(Suppl 1):S109-112.
103. Oxman MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurology* 1995;**45** (12 Suppl 8):S41-46.
104. Trannoy E, Berger R, Hollander G, et al. Vaccination of immunocompetent elderly subjects with a live attenuated Oka strain of varicella zoster virus: a randomized, controlled, dose-response trial. *Vaccine* 2000;**18**:1700-6.
105. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;**352**:2271-84.
106. Lawrence R, Gershon AA, Holzman R, et al. The risk of zoster after vaccination in children with leukemia. *N Engl J Med* 1988;**318**:543-8.
107. Hata A, Asanuma H, Rinki M, et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med* 2002;**347**:26-34.

138 Citomegalovirus

CLYDE S. CRUMPACKER II | JIE LIN ZHANG

El *citomegalovirus humano* (CMVH), un virus herpes β (v. cap. 135), es uno de los virus de mayor tamaño que infectan al ser humano. Su genoma codifica 230 proteínas, muchas de las cuales desempeñan un papel esencial en la inhibición de la respuesta inmunitaria. La infección es frecuente en todas las poblaciones humanas y llega al 60-70% en las ciudades de Estados Unidos[1] y casi al 100% en algunas zonas de África. Las personas infectadas con citomegalovirus (CMV) presentan manifestaciones variables, desde la ausencia de enfermedad en los huéspedes sanos hasta el síndrome congénito por CMV en recién nacidos, que suele ser mortal, y el síndrome de mononucleosis infecciosa en adultos jóvenes. En los pacientes con inmunodepresión, el CMV produce los síndromes más significativos y graves en los pacientes con trasplante de pulmón, hígado, riñón y corazón. El CMV es el patógeno oportunista que se detecta con más frecuencia en esos contextos y causa una mortalidad y morbilidad significativas[2]. En el trasplante de médula ósea, la neumonía por CMV es la complicación infecciosa potencialmente mortal más común tras el trasplante[3]. En los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el CMV es el virus más habitual, y la retinitis por CMV es la infección que pone en peligro la vista del paciente más a menudo, incluso en la época del tratamiento antirretroviral de gran actividad[4]. Por fortuna, se han establecido terapias eficaces para el tratamiento y prevención de la enfermedad grave por CMV en pacientes con inmunodepresión, y los fundamentos para el uso de estos tratamientos se han clarificado[5].

Al igual que todos los herpesvirus, el CMV establece una infección latente en el huésped tras la recuperación de la infección aguda. Todavía no se conocen con claridad los mecanismos exactos que controlan la latencia, pero las células polimorfonucleares, los linfocitos T, el tejido endotelial vascular, las células epiteliales renales y las glándulas salivales pueden albergar el virus en una forma no replicativa o de replicación lenta. La activación a partir de dicho estado latente puede producirse después de inmunosupresión, otra enfermedad o el uso de fármacos quimioterápicos[6].

El CMV puede producir tanto infección primaria como secundaria. La *primoinfección* se produce en pacientes que son seronegativos y que nunca se han infectado con el CMV. La *infección secundaria* representa la activación de una infección latente o una reinfección en una persona con inmunidad seropositiva. Tanto los lactantes como los adultos se pueden infectar por múltiples cepas del virus. Se han encontrado distintas cepas de CMV al mismo tiempo en la orina de los pacientes con SIDA[7]. La enfermedad clínica por CMV puede deberse a infección primaria o secundaria; en la primoinfección, el virus se suele replicar en mayor medida y la enfermedad es más grave. La infección congénita del recién nacido se debe casi siempre a la primoinfección de la madre durante el embarazo[8].

En este capítulo se hace énfasis en las manifestaciones clínicas de la enfermedad por CMV y en los mecanismos patogénicos. El tratamiento y la prevención con fármacos antivirales han cambiado mucho la gestión del tratamiento de la enfermedad por CMV en el paciente con inmunodeficiencia; se hará hincapié en estos avances. También se describen las limitaciones del tratamiento antiviral, tales como la resistencia a los fármacos antivirales.

Descripción del virus

La era de la virología moderna del CMV empezó con el aislamiento del CMV murino[9]. Poco después, se comunicó el aislamiento del CMV humano por tres grupos independientes liderados por Smith, Weller, Rowe y cols.[10-12]. El CMV humano se aisló en las glándulas salivales, y el término *citomegalovirus* se usó por primera vez para reemplazar el de *virus de la glándula salival* o *virus de la enfermedad con inclusión citomegálica*[13]. En 1965 se documentó la primera descripción reconocible de la enfermedad por CMV en un adulto sano[14]. Se observó que, de forma esporádica o después de transfundir sangre[15] o derivados de linfocitos[16], se producía un síndrome de mononucleosis por CMV.

El CMV humano (CMVH) es el miembro de mayor tamaño del grupo de herpes virus humanos y es el virus más grande de los que infectan a nuestra especie. El genoma del CMV es una molécula de ADN lineal bicatenario (230 kpb) que se ha secuenciado en su totalidad[17] y que contiene marcos de lectura abiertos no superpuestos para 230 proteínas. Todavía no se han identificado todas las proteínas, y tampoco se conoce la función de muchas de ellas. La cepa de laboratorio AD169 es la mejor estudiada, y fue la primera cepa en la que se determinó su secuencia de nucleótidos. Esta cepa tiene un genoma más corto que muchas cepas clínicas, y la cepa Toledo del CMVH contiene 15 kilobases (kb) adicionales de ADN que no están presentes en la cepa AD169[18]. Este gran bloque de ADN doble contiene 19 genes que codifican las glucoproteínas virales y otras funciones especializadas. El gran bloque de genes del CMV en esta región está diseñado para imitar e interactuar con funciones celulares. El marco de lectura abierta (ORF) UL144 presenta una gran diversidad de polimorfismo genético entre las cepas clínicas. UL144 tiene una alta homología de secuencia de nucleótidos con la familia de receptores del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) humano[19]. El ORF UL146 tiene una alta homología con la quimiocina CXC[19a]. La regulación y la función de muchos de estos ORF están aún por determinar. La estructura del genoma del CMVH lo convierte en un miembro del grupo β de herpesvirus humanos, porque contiene secuencias terminales repetidas complementarias entre sí. El genoma del CMVH contiene un único origen de replicación, y al igual que todos los herpes virus humanos, codifica un gen de la ADN polimerasa y un juego completo de genes necesarios para la replicación de su propio ADN. La ADN polimerasa viral es una diana clave para fármacos antivirales y la inhibición de la ADN polimerasa viral es el objetivo final de todos los tratamientos actuales para la enfermedad por CMV[5]. La ADN polimerasa del CMV está codificada por un ORF del virus denominado UL54. La ADN polimerasa del CMV está altamente conservada y las cepas clínicas sólo tienen un 4% de variación polimórfica de nucleótidos[20], además de contar con una proteína accesoria relevante, la UL44, que aumenta la capacidad de procesado de la ADN polimerasa[21]. Las proteínas UL54 y UL44 forman el complejo funcional de la ADN polimerasa completa en células infectadas.

El genoma del CMV también codifica una proteína enzimática, la fosfotransferasa, que es el producto de UL97, cuyo papel en la replicación del ADN del CMV no se comprende del todo[22]. Esta proteína UL97 es capaz de fosforilar el ganciclovir para formar ganciclovir monofosfato; este paso de activación es necesario para que el ganciclovir inhiba la replicación del ADN del CMV[5,23,24]. Todavía no se ha definido el papel de la UL97 en la replicación del CMV, pero se ha demostrado que fosforila residuos de serina[25]. La proteína UL97 puede fosforilar otras proteínas implicadas en la replicación del ADN y puede fosforilar el UL144 del CMV. La proteína UL97 del CMV fosforila e inactiva al supresor tumoral celular del retinoblastoma[26].

El citomegalovirus contiene también muchos genes que codifican proteínas directamente implicadas en la inhibición del sistema inmunitario del huésped. Una de las proteínas principales de las mencionadas impide a las moléculas HLA-1 de la célula alcanzar la superficie celular[27]. Por esto, el HLA-1 y las glucoproteínas del CMV no pueden formar complejos sobre la superficie celular que desencadenen el reconocimiento y la destrucción por los linfocitos T $CD8^+$, los que permite al genoma del CMV permanecer en las células infectadas y evitar la destrucción por el sistema inmunitario.

En el virión infectivo, el ADN bicatenario del CMV está envuelto en un *core* nucleoproteico rodeado de proteínas de la matriz y del antígeno pp65 del CMV. Este último es fundamental para el diagnóstico del

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

CMV, porque se puede detectar con facilidad en las células infectadas con inmunofluorescencia, inmunoperoxidasa y otros métodos de detección de antígenos[28]. La envoltura lipídica que envuelve la matriz y el núcleo interior contiene glucoproteínas virales que participan en la entrada del virus en la célula.

Todavía no se ha identificado la proteína celular que sirve como receptor específico para la entrada del CMV, pero el virus infecta las células por un proceso de endocitosis. El genoma viral pierde su cobertura en el interior de la célula, y el núcleo de ADN y proteínas es transportado hasta el núcleo celular. Tras la síntesis de la ADN polimerasa viral se produce la replicación del CMV en el núcleo de las células infectadas y se forman las grandes inclusiones nucleares, que son el rasgo característico de la infección por CMV en los cultivos celulares y en las células infectadas y que, en las células infectadas, representan agregados de los *cores* nucleoproteicos del CMV replicativo. El reconocimiento de tales inclusiones nucleares es útil en el diagnóstico de la infección por el CMV[29].

La capacidad del virus para permanecer latente tras la infección contribuye en gran medida a la gravedad de la enfermedad por CMV. Después de la infección inicial, en muchos tejidos existen signos de la persistencia del genoma del CMV y de antígenos, y el CMV se ha hallado en las células mononucleares circulantes y en los neutrófilos polimorfonucleares[30]. Los antígenos del CMV se han detectado en las células del endotelio vascular; se ha sugerido que esta localización es una causa de inflamación vascular y de desarrollo de aterosclerosis. La detección de las inclusiones intranucleares de CMV en el tejido epitelial renal y en las secreciones pulmonares proporciona pruebas de que el CMV puede persistir también en esos tejidos. Todavía no se conocen los mecanismos que controlan la latencia, pero la capacidad del CMV para eludir la destrucción inmunitaria de las células infectadas a través de la inhibición de la expresión de los marcadores de la superficie celular, tales como el HLA-1, puede contribuir a la capacidad del virus para permanecer indetectado[27]. Cuando los pacientes desarrollan una inmunosupresión, debido a la infección por el VIH o por tratamientos inmunosupresores (como la perfusión de anticuerpo antilinfocito, OKT3)[31], el CMV se puede reactivar y replicarse hasta alcanzar títulos elevados, lo que produce enfermedad en los distintos órganos.

En el ser humano, el citomegalovirus infecta una amplia gama de tipos celulares, como las células epiteliales, endoteliales, neuronales, musculares lisas, fibroblastos, monocitos y macrófagos[32]. Varios trabajos recientes con células endoteliales han localizado el determinante principal del tropismo celular del CMVH en el locus UL131-128[33]. Dos moléculas de ARN mensajero (ARNm) están codificadas por este locus, y contienen tres ORF: UL128, UL130 y UL131[34]. Una mutación en cualquiera de estos tres ORF suprime el tropismo por las células endoteliales[33]. Las cepas de virus adaptadas en el laboratorio que no infectan las células endoteliales con eficacia, siempre contienen mutaciones en esta región. La cepa de laboratorio AD169 contiene un único cambio nucleotídico en el exón UL131 y la cepa Towne tiene una mutación de cambio del marco de lectura en la región carboxilo terminal de UL130[32,35]. Ninguna de estas cepas de laboratorio es capaz de infectar las células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC), y cuando las cepas clínicas se someten a pases por fibroblastos, puede bastar con tan sólo tres pases para seleccionar las mutaciones en el locus UL131-128[33]. Estos genes del CMVH (UL131-128) son indispensables para el crecimiento en las células endoteliales. Las células endoteliales vasculares infectadas por CMVH también han demostrado ser la fuente de la infección por CMVH de los neutrófilos[36]. Cuando los leucocitos polimorfonucleares atraviesan los tejidos vasculares para alcanzar el sitio de infección, se infectan con el CMVH presente en las células endoteliales vasculares[36]. Los genes intactos UL131-128 son necesarios para esta transferencia a leucocitos polimorfonucleares[33]. La reparación de UL131 en la cepa AD169 del virus permite infectar células epiteliales y endoteliales[35].

Las afirmaciones previas sobre las propiedades oncogénicas del CMV se contemplan en la actualidad con gran escepticismo. El CMV no se asocia a la inmortalización de las células en cultivos ni con el aumento de la replicación del ADN celular; en su lugar, la infección por CMV se puede relacionar con la parada del ciclo celular o con un menor crecimiento. El CMV no muestra ninguna relación estrecha con tumores en los pacientes con inmunodepresión, y se diferencia de la asociación oncogénica de otros virus como el virus de Epstein-Barr (v. cap. 139).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la infección por el CMV depende del crecimiento del virus a partir de la orina u otros líquidos corporales, o de la demostración de los componentes del virión tales como los antígenos virales o el ADN del virus. El diagnóstico depende casi siempre de la confirmación de laboratorio, ya que no se puede realizar basándose sólo en la clínica. La primera prueba de laboratorio útil se basó en la detección de las células con inclusiones intranucleares grandes en el sedimento urinario[29]. Esta prueba fue útil sobre todo en recién nacidos y la enfermedad asociada se denominó *enfermedad del lactante con inclusión citomegálica*. El crecimiento del virus en cultivos de fibroblastos humanos (células MRC-5) era laborioso y se necesitaban varias semanas para que el virus creciera en los cultivos celulares. La técnica del cultivo se pudo acelerar en gran medida gracias al uso de los cultivos celulares en viales de tipo *shell,* en los que los antígenos tempranos inmediatos se detectan mediante el uso de anticuerpos monoclonales[28,37].

La detección directa de los antígenos en los neutrófilos con la utilización de un anticuerpo monoclonal frente a la proteína pp65 de la matriz del CMV se ha mostrado muy útil[38]. Esta prueba proporciona una medida directa de la presencia del CMV y puede detectar los antígenos del virus en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con síndrome de polirradiculopatía por CMV, y también en la sangre periférica de los pacientes con inmunodepresión. Otros métodos para la detección del ADN o el ARN del CMV han usado sondas marcadas de ácido nucleico viral e hibridación con ácidos nucleicos en los líquidos corporales o en muestras de tejidos[1,39,40].

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que usa cebadores en el gen que codifica los antígenos tempranos inmediatos del CMV[41] o en la ADN polimerasa del virus[42], es una técnica muy sensible para la detección del CMV. La PCR puede detectar pequeñas cantidades de ADN del CMV en muchos líquidos corporales. Ha resultado útil para la detección del ADN del virus en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con encefalitis o síndrome de polirradiculopatía por CMV[43,44].

Tres artículos relevantes han descrito el uso de la PCR para detectar el ADN del CMV en la sangre de los pacientes con SIDA; estos hallazgos revelan que la presencia del ADN viral podría predecir el desarrollo de la retinitis por CMV varios meses después[45-47]. Aunque en los tres estudios se usaron técnicas de PCR distintas, todos coincidían en mostrar un valor predictivo de alrededor del 60% en la correlación entre la presencia del ADN del CMV y el desarrollo posterior de enfermedad clínica. La PCR cuantitativa se ha usado también para probar que un número elevado de copias de ADN de CMV por mililitro de plasma se correlacionaba con la actividad de la enfermedad por CMV en pacientes con SIDA[48]. La PCR para detectar el ADN del CMV está revolucionando asimismo la forma de tratar la enfermedad por CMV en los pacientes con trasplantes hepáticos, renales y de médula ósea (v. después)[49]. Una vez que se dispone de tratamiento antiviral eficaz, la prevención de la enfermedad por CMV mediante el uso de la PCR para detectar la presencia del ADN del virus en el plasma antes de que se desarrolle la enfermedad del órgano diana constituye uno de los objetivos del tratamiento. El tratamiento antiviral se puede usar a continuación para reducir las concentraciones de ADN del CMV y prevenir el desarrollo de la enfermedad en el órgano diana por CMV. Esto se ha denominado *tratamiento presintomático*[5]. La detección del antígeno del CMV en las células del LCR y las concentraciones de ADN en el LCR determinadas con PCR han proporcionado información análoga sobre el curso del tratamiento antiviral para la infección por el CMV del sistema nervioso central (SNC)[51]. Otro estudio ha sugerido que el tratamiento profiláctico con ganciclovir puede ser mejor que el tratamiento presintomático dirigido por la determinación de antígeno del CMV para prevenir la neumonía por CMV durante los primeros 100 días siguientes al trasplante[52]. Deben realizarse más estudios comparativos sobre el uso de análisis en plasma y neutrófilos a fin de valorar su utilidad relativa en diferentes situaciones clínicas.

Los laboratorios clínicos han adoptado pronto tecnologías moleculares basadas en kits comerciales para el diagnóstico de la enfermedad

activa por CMV. Estos kits se basan en la PCR o en el análisis de captura por hibridación en solución[53]. Aunque la tecnología basada en la amplificación basada en la secuencia de ácido nucleico (NASBA) resulta prometedora[16], su uso todavía no se ha extendido.

El COBAS Amplicor CMV Monitor (Roche Molecular Diagnostics, Pleasauton, California) es un análisis basado en un kit que emplea la tecnología de la PCR. Este análisis utiliza plasma y se basa en la coamplificación de una secuencia de 365 bases de pares en la porción amino terminal del gen de la ADN polimerasa del virus, y en un estándar de cuantificación de concentración conocida. El análisis detecta un rango de detección de 400 y 100.000 copias por mililitro. Varios estudios realizados en distintas poblaciones susceptibles a la infección por CMV han mostrado una sensibilidad y especificidad elevadas de dicho análisis en la detección de la presencia de concentraciones sanguíneas de ADN del CMV[54-57].

La versión 2.0 del análisis de captura por hibridación del ADN del CMV (Digene, Gaithersburg, Maryland) es un análisis de hibridación rápida en solución con amplificación de señal que usa sondas de ARN para el ADN del CMV presente en los leucocitos y anticuerpos para capturar los híbridos de ARN-ADN resultantes, y expresa los resultados en picogramos por mililitro. Como sucede con el COBAS Amplicor, diferentes estudios han mostrado una sensibilidad y especificidad elevadas de este análisis para detectar los niveles sanguíneos de ADN del CMV en distintos grupos de pacientes[58,59].

Aunque se están acumulando datos que respaldan la utilidad de estos análisis para la detección temprana de la infección por CMV, todavía no está claro si estas pruebas son igual de eficaces para predecir la enfermedad o la respuesta al tratamiento[60-65]. Dos estudios en los que se compararon las propiedades del análisis de captura de híbridos de Digene (2.0) con las del análisis cuantitativo COBAS Amplicor, en una cohorte de receptores de trasplante renal, puso de manifiesto una correlación entre los resultados obtenidos con cada análisis. Sin embargo, se observó una divergencia del 8-9% entre los resultados, al considerar cada grupo por separado. Ambos estudios revelaron un límite de detección menor para el análisis con Digene 2.0. Tong y cols.[60] observaron que esta divergencia tenía más probabilidades de producirse al principio o al final de la infección. En esta población, se estimó que un punto de corte para el ADN del CMV de más de 40.000 copias/ml era específico para la enfermedad por CMV. La sensibilidad de este punto de corte es sólo del 29,4% (COBAS Amplicor) y del 41,2% (Digene), pero puede aumentar hasta el 76,5% y el 82,4%, respectivamente, si el punto de corte para predecir la enfermedad se reduce a más de 1.000 copias/ml. Como se supo que este punto de corte se relacionaba con un valor predictivo positivo bajo (46,2% [COBAS Amplicor] y 56% [Digene]), los autores sugirieron que este valor debería utilizarse sólo para descartar la enfermedad por CMV en esta población específica[66].

En un estudio en el que se usaron muestras de receptores de trasplante alogénico de células progenitoras, el análisis de captura de híbridos Digene, se comparó con la prueba de PCR de la polimerasa del CMV (Roche) y un análisis Qiagen de PCR en tiempo real con ciclador de luz en muestras de plasma y en un estándar de virus completos. Los autores concluyeron que los análisis de PCR mostraron una mayor velocidad, sensibilidad y especificidad. En un estudio[62], que analizó de forma prospectiva el uso clínico semanal de los análisis COBAS Amplicor y el análisis de antigenemia pp65 para predecir el desarrollo de enfermedad activa por CMV en 97 receptores consecutivos de trasplante hepático, se halló que la carga viral de CMV se correlacionaba muy bien con la antigenemia del CMV. Se observó que 21 pacientes tenían enfermedad activa por CMV. Se determinó que el punto de corte óptimo de la carga viral de CMV para predecir la enfermedad era de 2.000-5.000 copias/ml; con un punto de corte superior a 5.000 copias/ml se habrían predicho 18 de los 21 casos de CMV. Este punto de corte se asoció a una sensibilidad del 85,7%, una especificidad del 86,8%, un valor predictivo positivo (VPP) del 64,3% y un valor predictivo negativo (VPN) del 95,7%. El punto de corte óptimo para la antigenemia se fijó en 4-6 células positivas por placa (VPP, 50-60,7%; VPN, 96,6-94,2%). En otro estudio independiente, se observó que la carga viral elevada (>10.000 copias/ml) se relacionaba de forma constante con donantes positivos/receptores negativos (D+/R−) tras el trasplante hepático con infección activa por CMV[63]. La carga viral máxima era distinta en las infecciones sintomáticas de los pacientes D+/R+y D−/R+. Como la carga viral máxima de los pacientes asintomáticos D+/R+ no tratados no superaba las 5.500 copias/ml, el punto de corte óptimo para esta población concreta se sugirió que debería ser de 5.000 copias/ml. Un estudio de 51 receptores de trasplante alogénico de células progenitoras indica que la detección por PCR cuantitativa se produjo antes de la antigenemia pp65 y tuvo utilidad clínica[67]. En un estudio prospectivo que comparó una PCR cuantitativa del CMV (COBAS) en el plasma y la antigenemia pp65 en los pacientes tras el trasplante de células progenitoras (TCP) alogénico, se observó que se detectaban bajos niveles de carga viral de CMV con frecuencia después del TCP. En un estudio longitudinal prospectivo de 38 pacientes con riesgo de infección por CMV después de TCP, se obtuvieron 534 muestras de sangre con un seguimiento semanal de la infección por CMV durante 100 días después del TCP, con el análisis simultáneo de pp65 Ag y PCR. Ese estudio encontró que el 74% de los pacientes tenían una infección activa por CMV en los primeros 100 días tras el TCP con el uso de los análisis para detectar la carga viral de CMV en muestras de sangre. Tres pacientes (7,9%) desarrollaron enfermedad digestiva por CMV. El estudio concluyó que el análisis de PCR del ADN del CMV (COBAS) en plasma y el análisis de Ag pp65 fueron eficaces para detectar la infección por CMV, pero se observó con frecuencia una discordancia entre ambos métodos. Los autores concluyeron que los análisis plasmáticos mediante PCR de ADN del CMV y Ag pp65 fueron complementarios para el diagnóstico y tratamiento de la infección por CMV[68].

Han de realizarse otros estudios comparativos sobre el uso de estos análisis en plasma y neutrófilos a fin de evaluar su utilidad relativa en diferentes condiciones clínicas[69-71]. A medida que se disponga de nuevos datos, el diagnóstico de laboratorio rápido y su correlación con las condiciones clínicas y los resultados cambiarán de forma considerable el tratamiento clínico de múltiples aspectos de la enfermedad por CMV.

Cultivo de citomegalovirus

El CMV humano se ha cultivado sólo en células humanas, sin que aún se hayan comprobado las publicaciones previas que indicaban que el CMV podía crecer en células de otros animales[72]. Aunque el CMV puede cultivarse fácilmente en fibroblastos humanos, su crecimiento suele ser lento. Para que en los cultivos celulares aparezcan los cambios citopáticos típicos, deben pasar 1-4 semanas. El CMV produce unas células infectadas características, grandes y redondeadas, que contienen inclusiones citoplasmáticas con apariencia de «vidrio esmerilado». Estas células infectadas son el sello del CMV e indican la presencia del virus en la muestra[29].

El citomegalovirus se puede aislar con facilidad en la orina, muestras bucales, capa leucocitaria, tejido cervical y tejidos obtenidos por biopsia o en la autopsia. El virus se puede demostrar incluso en presencia de anticuerpos neutralizantes.

El citomegalovirus no se suele cultivar a partir de muestras tomadas en adultos sanos, y puede ser difícil cultivarlo a partir de muestras de la sangre, incluso en pacientes con inmunodepresión. El virus se puede cultivar a partir de muestras del cuello uterino de mujeres sanas[73] y de semen de varones homosexuales sanos[74].

El crecimiento del CMV a partir de muestras tomadas de la faringe, orina o sangre es un hallazgo patológico, pero sólo el cultivo a partir de la sangre se muestra muy sugerente de infección patógena por CMV, pues la presencia del virus en la faringe u orina se relaciona a menudo con infección asintomática. Los pacientes que se recuperan de una mononucleosis aguda por CMV pueden excretar el virus por la orina y la faringe durante varias semanas. Los pacientes con inmunodepresión pueden eliminar virus también en los lavados faríngeos o broncoalveolares. En estos últimos casos, hay que observar la presencia de los cambios histológicos, tales como las inclusiones intranucleares, para establecer el diagnóstico de neumonitis por CMV[29].

Mononucleosis por citomegalovirus

La primoinfección por CMV en los adultos jóvenes puede producir un síndrome de *mononucleosis* infecciosa con fiebre, linfadenopatía y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

linfocitosis relativa. Se estima que el 79% de los casos de mononucleosis infecciosa están causados por el virus de Epstein-Barr (VEB; v. cap. 139); la mayoría del 21% restante se debe a la infección aguda por CMV[75]. La prueba de las aglutininas heterófilas es negativa en la mononucleosis por CMV, pero suele ser positiva en la mononucleosis por el VEB. La presencia de dolor faríngeo con las amígdalas inflamadas y cubiertas de exudado, que es más frecuente en la infección por el VEB, es otro rasgo característico que distingue las enfermedades causadas por ambos virus. El síndrome de mononucleosis infecciosa inducido por CMV se ha denominado *tifoideo,* ya que los síntomas pueden ser de naturaleza sistémica, puede predominar la fiebre y se encuentran pocos signos de aumento de tamaño de los ganglios linfáticos o de esplenomegalia[75].

La linfocitosis relativa constituye el rasgo hematológico característico del síndrome de mononucleosis infecciosa, de modo que más del 50% de los leucocitos de la sangre periférica son linfocitos. De éstos, el 10% o más son linfocitos atípicos que poseen núcleos anómalos y forman rosetas en torno a los eritrocitos.

Un estudio prospectivo de 8 años de duración, realizado en Finlandia con 494 pacientes, es el estudio clave que definió las características clínicas de la mononucleosis infecciosa[75]. En dicho estudio, el 79% de los pacientes daba positivo en la prueba de la aglutinina heterófila e infección aguda por el VEB; 73 pacientes mayores de 15 años tenían una respuesta heterófila negativa y 33 de ellos (45%) presentaban infección por CMV. El primer suero, tomado 3-20 días después del inicio de la enfermedad, mostró que 11 de 19 pacientes eran seronegativos (título, $\leq$1:4) y tuvieron un seroconversión de anticuerpos fijadores del complemento. El título máximo se alcanzó en 4-7 semanas después del inicio de la enfermedad. La presencia de CMV en la orina se documentó en 10 de los 12 pacientes estudiados. Este análisis llevó a la conclusión de que la mononucleosis por CMV representa una primoinfección en personas previamente seronegativas. El intervalo de edad de los pacientes infectados era de 18-66 años, con un promedio de 29 años (mayor que en el grupo con mononucleosis inducida por el VEB). La fiebre fue frecuente en todos los pacientes, y persistió 9-35 días (media de 19 días). La linfocitosis en estos pacientes fue del 55-86%; el 12-55% de los leucocitos totales eran linfocitos atípicos. En los pacientes infectados por el CMV, la faringitis y la amigdalitis eran poco frecuentes. Ni el aumento del tamaño de los ganglios linfáticos ni la esplenomegalia eran un signo prominente de la mononucleosis por CMV, aunque pueden aparecer. Las alteraciones leves de la función hepática constituyen signos usuales de la mononucleosis por CMV, y pueden representar un dato esencial para el diagnóstico. La aparición de hepatitis grave o de ictericia es poco común.

La mononucleosis por citomegalovirus puede aparecer sin que haya una fuente clara, pero en ocasiones se han identificado el «beso» y la transferencia directa de linfocitos y células polimorfonucleares como fuente de infección. Otras formas de contacto sexual íntimo también son relevantes en la transmisión del CMV.

La transfusión de sangre es la fuente de contagio del CMV y del VEB identificada con mayor claridad. El CMV también se transmite con facilidad a través de la transfusión de la fracción de leucocitos[76]. Cuanto mayor sea el número de unidades de sangre transfundidas, mayor será el riesgo de infección a partir de dicha fuente. Cuando se han transfundido grandes cantidades de sangre, se debe tener en cuenta el CMV como una causa posible de fiebre postoperatoria. El riesgo de contagio del CMV a través de la sangre se redujo mucho mediante el cribado sanguíneo para detectar la presencia de anticuerpos y con la eliminación de las unidades procedentes de donantes seropositivos[73,77].

En la mononucleosis inducida tanto por CMV como por VEB pueden aparecer alteraciones de laboratorio o inmunológicas transitorias, como crioaglutininas, factor reumatoide, crioglobulinemia mixta, anticuerpos antinucleares y actividad anticomplemento[75].

En un estudio en el que se incluyeron 124 pacientes, se usaron las concentraciones elevadas de inmunoglobulina M (IgM) (>300 U/ml) como indicador de infección aguda por el CMV; los pacientes presentaron fiebre, malestar general, ictericia, hepatitis, diaforesis o enfermedad seudomononucleósica, y se proporcionó un análisis detallado de los síntomas. En cada caso se confirmó la especificidad de la prueba de IgM frente al CMV mediante el análisis de avidez de la inmunoglobulina G (IgG) frente al CMV. Los autores se aseguraron cuidadosamente de la inclusión de pacientes que no tenían infección por el VEB, hepatitis A, anticuerpos frente al antígeno central de la hepatitis B, *Toxoplasma gondii,* anticuerpos IgM y factor reumatoide. El estudio examinó muestras obtenidas de 7.630 pacientes de Reino Unido desde diciembre de 1998 hasta junio de 2001 y halló 106 pacientes con infección por CMV que fueron tratados por médicos generales, y 18 que fueron hospitalizados. En este grupo, los síntomas más frecuentes fueron malestar general (67%), fiebre (46%) y diaforesis (46%). Los resultados anómalos en las pruebas de la función hepática fueron el hallazgo de laboratorio más común (69%). La recidiva de la enfermedad se observó en el 12% de los pacientes; los síntomas persistieron hasta 32 semanas, con una duración media de 7,8 semanas. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes que fueron tratados por médicos generales y los que fueron hospitalizados, salvo en la gravedad de los síntomas, que era mayor en estos últimos. Cuatro pacientes estaban embarazadas en el momento de la infección aguda por CMV. Tres de ellas tuvieron niños sanos, pero un niño presentó crecimiento intrauterino retardado e hipoacusia grave. Dicho estudio amplió la gama de síntomas clínicos asociados a la infección aguda por CMV demostrada por laboratorio[78].

Complicaciones asociadas

En la infección por CMV pueden aparecer diferentes hallazgos asociados, que pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad incluso en huéspedes sanos. Estas complicaciones se describen en las secciones siguientes.

NEUMONÍA INTERSTICIAL

La *neumonía intersticial* es la complicación más grave de la enfermedad por CMV en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), y también puede aparecer, aunque con menor frecuencia, en la mononucleosis inducida por el CMV en el huésped sano. En Finlandia se estudió una serie extensa[75] y se observó que la neumonitis por CMV se produjo en 2 de 33 pacientes. Los infiltrados intersticiales en la radiografía de tórax, que acaban por desaparecer, son el principal hallazgo (fig. 138-1), lo que constituye una clara diferenciación en cuanto a los signos que se observan en la neumonitis por CMV en pacientes con TCHP, en quienes la neumonitis por CMV tiene una mortalidad elevada incluso con tratamiento antiviral agresivo. La neumonitis por CMV que se produce en la mononucleosis por este virus suele ser leve y no precisa tratamiento.

Figura 138-1 **Neumonitis intersticial bilateral causada por citomegalovirus en un receptor de trasplante de médula ósea.**

HEPATITIS

La *hepatitis* se asocia a menudo a la mononucleosis por CMV, pero suele ser leve y en muy pocos casos es sintomática en pacientes inmunocompetentes. Se ha descrito el caso de un paciente de 21 años inmunocompetente, en quien se sospechó una hepatitis infecciosa y que tenía hepatomegalia con hipersensibilidad dolorosa a la palpación, pero sin linfocitos atípicos. El CMV se aisló en la orina y se observó un incremento significativo de los anticuerpos fijadores del complemento, que confirmó el diagnóstico de infección aguda por CMV[79]. La hepatitis granulomatosa puede ser también una manifestación inicial de la infección por CMV que acompaña a la mononucleosis[80]. En estos pacientes, se observa la presencia de fiebre, vómitos y una linfocitosis muy atípica de alrededor del 50%. El CMV se aísla en la faringe y se observa un aumento de la cifra de anticuerpos fijadores del complemento, lo que tiene valor diagnóstico. En estos pacientes, la biopsia hepática revela la presencia de hepatitis en fase de resolución con infiltrados de células mononucleares en el área portal junto con granulomas microscópicos con células gigantes. En el contexto de la infección aguda por CMV, la hepatitis se suele resolver por completo. Cuando en la biopsia se hallan granulomas microscópicos dispersos, se debe pensar en la infección por CMV.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

La asociación del *síndrome de Guillain-Barré* con la mononucleosis infecciosa se describió por primera vez en 1971, cuando nueve pacientes con mononucleosis aguda por CMV presentaron una polineuritis caracterizada por alteraciones sensitivas y debilidad motora en las extremidades. La afectación de los nervios craneales también era frecuente, y 4 pacientes fueron tratados en la unidad de neumología[81]. La recuperación de la sensibilidad precedió a la mejoría motora, y en la mayoría de los pacientes la recuperación completa ocurrió al cabo de unos 3 meses.

En una gran serie de 94 casos de síndrome de Guillain-Barré, la infección aguda por CMV se documentó en 10 pacientes[82]. En nueve de ellos se encontró un título elevado de anticuerpos IgM por inmunofluorescencia en la muestra inicial y presentó una disminución que fue diagnóstica de infección por CMV en el momento del alta hospitalaria. El título de anticuerpos fijadores del complemento ya estaba elevado en estos pacientes y no se observó un aumento posterior. Todos los pacientes tenían linfocitos atípicos en el frotis de sangre y todos se recuperaron.

En los pacientes con SIDA, en quienes se ha observado la presencia de inclusiones de CMV en los núcleos de las células de Schwann, asociada a un síndrome de debilidad motora que conduce a la pérdida del control del intestino y la vejiga (v. después), se ha mostrado la evidencia más sólida de que el CMV puede ser una causa directa de polirradiculopatía y miopatía[83].

MENINGOENCEFALITIS

La aparición de *meningoencefalitis* asociada a mononucleosis infecciosa inducida por el CMV se ha notificado en muy pocos casos en pacientes inmunocompetentes[84]. Estos pacientes pueden tener también alteraciones sensitivas y motoras similares a las de la radiculopatía. Los síntomas más indicativos de meningoencefalitis son: cefalea intensa, fotofobia, letargo y síntomas de alteración del tracto piramidal. El LCR suele mostrar un número moderado de linfocitos. Tanto en la meningoencefalitis como en la polirradiculopatía por CMV, la presencia de ADN del virus, detectado con PCR, puede ayudar al médico en el diagnóstico[43,44].

MIOCARDITIS

Una de las complicaciones de la mononucleosis inducida por el CMV puede ser la afectación del miocardio o *miocarditis*. En tres de ocho casos, se observó la inversión de las ondas T[85]. Un paciente era un varón de 14 años que falleció con pruebas serológicas de infección aguda por CMV, hepatitis, miocarditis y coagulopatía de consumo. Otro caso se notificó en una mujer inmunocompetente de 43 años con miocarditis adquirida, insuficiencia cardíaca, encefalitis, hepatitis e insuficiencia suprarrenal[86]. En la autopsia, el CMV se cultivó a partir de las glándulas suprarrenales. La afectación del miocardio se describe en muy pocos casos de niños con infección congénita por CMV.

TROMBOCITOPENIA Y ANEMIA HEMOLÍTICA

La *trombocitopenia* y la *anemia hemolítica* se producen con frecuencia en los niños con enfermedad congénita por CMV, y a veces como complicación de la mononucleosis por CMV en adultos sanos. Un varón de 33 años con evidencia serológica de infección aguda por CMV y viruria tuvo una disminución profunda de la cifra de plaquetas, hasta 500/mm^3, anemia hemolítica, hemoglobina de 3,6 g/dl y recuento de reticulocitos del 12%[87]. El paciente tenía púrpura generalizada y gingivorragia, y se recuperó por completo después del tratamiento con prednisona. En un varón de 26 años con infección aguda por CMV que presentaba trombocitopenia y púrpura, se observaron una disminución de la supervivencia de los eritrocitos y un aumento de la cifra de reticulocitos[88].

ERUPCIONES CUTÁNEAS

Los *exantemas maculopapulares* y *rubeoliformes* pueden aparecer también en el contexto de la mononucleosis por CMV. Estos exantemas pueden desarrollarse tras la administración de ampicilina[89], y se atribuyen a la reacción inmunológica ante los antígenos celulares que se exponen o que se expresan asociados a la infección aguda por el CMV. En un informe insólito, un varón de 40 años con viremia y viruria agudas por CMV presentó epidermólisis 8 semanas después del inicio de la hepatitis[90]. Por tanto, las manifestaciones cutáneas de la infección aguda por CMV suelen ser leves, pero en ocasiones pueden ser graves.

Infección por citomegalovirus en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida

La inmunodeficiencia profunda causada por la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) produce inmunodeficiencia celular frente a muchos agentes infecciosos comunes, entre los que se encuentra el CMV. La coinfección con el CMV se ha observado en más del 90% de los varones homosexuales con anticuerpos frente al VIH-1[91]. Un porcentaje elevado de los varones homosexuales tiene asimismo CMV que se detecta en la orina, incluso en ausencia de infección por el VIH-1[92]. Los pacientes infectados con el VIH-1 cuya cifra de linfocitos CD4 es inferior a 100 células/mm^3 presentan un riesgo mayor de desarrollar enfermedad grave por CMV.

El citomegalovirus es la infección oportunista más habitual en pacientes con SIDA; se ha estimado que el 21-44% de estos enfermos contraía la enfermedad por CMV en la etapa anterior al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)[4]. La retinitis por CMV es la forma más frecuente, con gran diferencia, de enfermedad por este virus, y suele aparecer cuando la cifra de CD4 es menor de 50 células/μl[93]. Las autopsias han revelado que hasta el 81% de los pacientes con VIH mostraba evidencia clínica o anatomopatológica de enfermedad por CMV en el momento de su fallecimiento y el 32% tenía retinitis por CMV[94]. La enfermedad retiniana secundaria al CMV se produce en muy pocos pacientes con trasplante de médula ósea o de órganos sólidos. La retinitis por CMV causa una infección de todas las capas de las células retinianas y produce la destrucción progresiva de la retina, lo que culmina en ceguera en un período de 4-6 meses. Ahora que el TARGA es capaz de inhibir el VIH, la incidencia de enfermedad orgánica por CMV ha disminuido en más de un 80%[95], lo que ha modificado en gran medida el tratamiento de la retinitis por CMV, que se describe en detalle en el capítulo 129[4]. La mejor respuesta inmunitaria frente al CMV debida al TARGA es la razón más probable para la disminución de la enfermedad por CMV[96].

La retinitis por citomegalovirus se diagnostica sobre todo por la clínica. La lesión característica es un infiltrado retiniano blanco y algodonoso con áreas de hemorragia (fig. 138-2). También puede aparecer como un área granulosa blanca sin hemorragia. Esta forma se debe distinguir de las manchas de aspecto algodonoso observadas en la retina de los pacientes con SIDA, que no están relacionadas con el CMV.

En principio, el tratamiento de la retinitis por CMV incluyó el uso de ganciclovir intravenoso durante 3 semanas, en dosis de 7,5-15 mg/kg/día en tres dosis, durante 14-21 días, seguido de un régimen de mantenimiento de 5-6 mg/kg/día, durante 5-7 días por semana[97], para prevenir la recidiva. Se observó que el ganciclovir oral, administrado en

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 138-2 **Retinitis por citomegalovirus (CMV). A,** Enfermedad precoz con afectación de la retina a lo largo de los vasos sanguíneos. **B,** Extensas lesiones y hemorragias en la retina. **C,** Retinitis por CMV con papilitis.

dosis de 1.000 mg tres veces al día, a pesar de su baja biodisponibilidad por vía oral (8%)[98], era casi equivalente al ganciclovir intravenoso en lo que respecta a la prevención de la progresión de la enfermedad y la conservación de la visión, sobre todo si la retinitis inicial por CMV no ponía en peligro la visión del paciente[99]. El valganciclovir ha sustituido al ganciclovir oral para el tratamiento de la infección por el CMV (v. después).

El implante de un dispositivo de liberación sostenida de ganciclovir en el ojo afectado, más ganciclovir por vía oral (4,5 g/día) para prevenir la infección en el otro ojo, tiene grandes ventajas cuando se usa como tratamiento para la retinitis por CMV. Este dispositivo se implanta quirúrgicamente en el ojo y no interfiere con la visión. El implante libera una concentración intravítrea elevada de ganciclovir, que mantiene unos niveles adecuados del fármaco durante 8-10 meses[99]. En la actualidad, se emplean nuevos implantes que pueden liberar ganciclovir durante un período de hasta 2 años. El implante de ganciclovir más ganciclovir oral era capaz de prevenir la recidiva de la retinitis por CMV durante alrededor de 270 días en el 25% de los pacientes[100]. Este resultado era muy superior al observado en personas tratadas sólo con ganciclovir intravenoso, e incluso resultaba favorable al compararlo con el observado en pacientes tratados con implante y ganciclovir intravenoso. La incidencia de complicaciones graves por la toxicidad del ganciclovir, como depresión de la médula ósea causante de neutropenia y trombocitopenia, disminuyó también en alrededor de un 40% en quienes recibían ganciclovir oral[99]. Sin embargo, en quienes se administró ganciclovir oral en dosis de 4,5 g/día, se observó una incidencia de neutropenia mayor que en los pacientes que recibían ganciclovir intravenoso o placebo, lo que limitaba el uso de esta dosis eficaz en algunos pacientes[101]. La disminución significativa desde el punto de vista estadístico de la aparición de sarcoma de Kaposi asociado al SIDA fue otro beneficio esencial en los pacientes que recibían ganciclovir oral en dosis de 4,5 g/día junto con el implante de ganciclovir[101]. El sarcoma de Kaposi se asocia estrechamente al virus herpes humano 8 (v. cap. 141), y este virus es sensible al ganciclovir in vitro.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En los pacientes con SIDA, la polirradiculopatía es la infección del SNC más frecuente causada por el CMV[83]. Este síndrome tiene un inicio característico, con debilidad ascendente en las extremidades inferiores asociada a pérdida de los reflejos tendinosos profundos y, por último, pérdida del control intestinal y de la vejiga. El síndrome suele comenzar con lumbalgia acompañada de irradiación radicular o perianal, seguida en 1-6 semanas de parálisis fláccida progresiva. Se observan cambios patológicos significativos en la cola de caballo y en las raíces de los nervios lumbosacros, con destrucción de los axones por infiltrados de células mononucleares, acompañados de inclusiones de CMV en las células de Schwann y en las células epiteliales[83]. La punción lumbar revela la presencia característica de células polimorfonucleares, una elevación leve de las proteínas y una hipoglucorraquia moderada en el LCR. Estos hallazgos se confunden a menudo con los de la meningitis bacteriana, pero los resultados de los cultivos bacterianos son negativos. El diagnóstico se suele realizar mediante la detección del ADN del CMV por PCR en el LCR[43,44], o por cultivo del CMV a partir del LCR.

El tratamiento con ganciclovir mejoró la debilidad y la polirradiculopatía en algunos pacientes tratados al inicio de la enfermedad sólo con ganciclovir o con ganciclovir y foscarnet[102,103], aunque el tratamiento sólo con ganciclovir ha sido en general decepcionante[104]. Algunos de estos malos resultados se pueden deber a que en el LCR sólo se alcanza alrededor de un tercio de la concentración plasmática de ganciclovir intravenoso; el SNC puede representar un área privilegiada en la que sólo penetran concentraciones bajas de ganciclovir[105].

El tratamiento preferido hoy en día para la polirradiculopatía por CMV consiste en la administración temprana de ganciclovir y foscarnet, aunque no se ha publicado ningún análisis clínico sólido que muestre el beneficio de esta pauta. Se han notificado observaciones esporádicas que sugieren que la meningoencefalitis por CMV en pacientes con SIDA puede responder al tratamiento con ganciclovir y foscarnet[106].

La mononeuritis múltiple y la neuropatía periférica dolorosa, atribuidas al CMV, son otras de las afecciones del SNC que se observan en pacientes con SIDA[107]. Los beneficios del tratamiento antiviral en estos casos son dudosos.

APARATO DIGESTIVO

La infección del aparato digestivo por el CMV era común en los pacientes con SIDA antes de la era del TARGA. El CMV puede causar úlceras en el esófago y los pacientes presentan dolor y disfagia. Las úlceras superficiales se detectan mediante la exploración endoscópica. El diagnóstico de la esofagitis por CMV se realiza con la demostración de las inclusiones intranucleares en las muestras obtenidas en la biopsia de las úlceras o con el cultivo del CMV a partir de las muestras tisulares tomadas en la biopsia.

En los pacientes con SIDA, la diarrea acuosa explosiva debida a la colitis por CMV puede ser la forma de presentación. La fiebre es frecuente en la colitis por CMV, y en ocasiones se puede observar la presencia de diarrea hemorrágica. El diagnóstico se realiza mediante sigmoidoscopia, que revela la presencia de seudomembranas similares a placas, muchas erosiones y úlceras serpiginosas[108].

La colitis por citomegalovirus puede observarse como una lesión tumoral que produce obstrucción parcial o como lesiones similares al sarcoma de Kaposi[109]. El CMV puede estar presente en el colon junto con otros patógenos, como el complejo *Mycobacterium avium* y *Crypstosporidium*. En la colitis grave por CMV, se han descrito perforación y gangrena, aunque la infección sólo por CMV puede que no sea la única alteración que se asocie a estos hallazgos. El diagnóstico de la colitis por CMV se realiza mediante biopsia, que pone de manifiesto la presencia de los típicos cuerpos de inclusión, o con cultivo del CMV a partir del material tomado en la biopsia. Los cuerpos de inclusión se suelen observar en el epitelio[108] o en las criptas de la mucosa intestinal[109]. La primera publicación del éxito del tratamiento de la colitis por CMV describía el uso de ganciclovir en 1986[110]; a continuación, se realizó un estudio controlado con placebo con ganciclovir intravenoso, en dosis de 5 mg/kg, durante 14 días, en el que se observó una disminución de la frecuencia de cultivos colónicos y urinarios infectados por el CMV en el grupo que recibió tratamiento con ganciclovir, en comparación con el grupo que recibió placebo ($P = 0{,}03$ y $P < 0{,}001$,

respectivamente). La puntuación de la colonoscopia mejoró con más frecuencia en los pacientes que recibieron ganciclovir (23% de los pacientes) que en el grupo del placebo (9%; $P = 0{,}03$)[111]. Sin embargo, la diarrea persistía en ambos grupos al final del tratamiento. Estos resultados sugieren que el tratamiento durante 14 días puede ser inadecuado para lograr la curación del colon y el fin de la diarrea. En otro estudio realizado en pacientes con trasplante de médula ósea, se observó que el ganciclovir no causaba beneficio clínico aparente[112]. Los cultivos se negativizaron con el tratamiento de ganciclovir, pero los síntomas digestivos mejoraban tanto en el grupo tratado con ganciclovir como en el que se administraba placebo. No se ha encontrado ninguna evidencia de que el tratamiento de mantenimiento con ganciclovir resulte útil para la prevención de la recidiva de la colitis por CMV.

También se pueden infectar con el CMV otras partes del aparato digestivo. Los pacientes con SIDA pueden contraer pancreatitis aguda por CMV[113]. La colecistitis se ha asociado a la presencia del CMV en el conducto colédoco, la vesícula biliar y el árbol biliar[113], incluidas la colecistitis alitiásica, la estenosis papilar y la colangitis esclerosante[114].

Tratamiento antiviral

Tres fármacos que actúan inhibiendo la ADN polimerasa del virus han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad orgánica por CMV, y su uso ha sido aprobado en Estados Unidos: ganciclovir, foscarnet y cidofovir (v. caps. 41 y 129). Otro fármaco, el valaciclovir, parece retrasar el tiempo hasta la progresión de la retinitis en pacientes con retinitis por CMV[115]. El fomivirsen, un inhibidor complementario del CMV, se puede usar para el tratamiento de la retinitis por CMV por inyección intraocular directa en el humor vítreo y este fármaco se ha aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense[116]. Tales medicamentos se han usado para tratar muchas formas de enfermedad por CMV en pacientes con SIDA y otros cuadros de inmunodepresión, por ejemplo, receptores de trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos. En las secciones siguientes se tratan los fármacos útiles en el tratamiento de la enfermedad asociada al CMV.

GANCICLOVIR

El *ganciclovir* es un análogo nucleosídico de la guanosina y homólogo del aciclovir, y fue el primer fármaco antiviral que se mostró eficaz en el tratamiento de la enfermedad por CMV en seres humanos[5,117-119]. Inhibe todos los virus herpes y bloquea la transformación de los linfocitos normales de la sangre del cordón umbilical por el VEB[120,121].

Para adquirir actividad antiviral, el ganciclovir necesita fosforilarse por la acción de una enzima específica viral, pero el CMV no posee una timidina cinasa similar a la timidina cinasa del virus del herpes simple. La fosfotransferasa producida por el gen UL97 del CMV convierte el ganciclovir en ganciclovir monofosfato. A continuación, el monofosfato es fosforilado por las enzimas celulares a la forma trifosfato. El ganciclovir trifosfato es un potente inhibidor de la enzima ADN polimerasa del CMV, e inhibe de forma competitiva la incorporación del desoxiguanosintrifosfato a la cadena del ADN viral en formación. Tras la escisión del pirofosfato, el ganciclovir monofosfato se incorpora al extremo de la cadena del ADN viral en formación, lo que enlentece mucho la replicación[122]. El ganciclovir no es un terminador absoluto de la cadena de ADN, por lo que se siguen sintetizando pequeños fragmentos de ADN del CMV[123,124]. Todos los efectos antivirales del fármaco se deben a su capacidad para inhibir la síntesis del ADN del CMV y la replicación del virus al retrasar la elongación del ADN viral[5].

La semivida del ganciclovir trifosfato en las células infectadas por el CMV es de 16,5 horas, frente a las 2,5 horas del aciclovir trifosfato[125]. Aunque el ganciclovir trifosfato no es un inhibidor tan eficaz de la ADN polimerasa del CMV como el aciclovir trifosfato, esta concentración de ganciclovir trifosfato en las células infectadas por el CMV es 10 veces superior a la concentración de aciclovir trifosfato[125]. La elevada concentración de ganciclovir trifosfato y su prolongada semivida intracelular hacen que el ganciclovir sea un inhibidor más eficaz de la replicación del CMV in vivo que el aciclovir.

VALGANCICLOVIR

El *valganciclovir* es el éster valina del ganciclovir; tiene una biodisponibilidad oral mucho mayor que el ganciclovir (se absorbe alrededor del 68%, frente al 6-8% del ganciclovir oral). Una valina esterasa presente en la mucosa intestinal humana escinde la valina, y el ganciclovir entra en el torrente circulatorio. Dos comprimidos de 450 mg por vía oral (v.o.) producen una concentración plasmática equivalente a la que se alcanza con ganciclovir intravenoso en dosis de 5 mg/kg/día. En un estudio sobre el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con VIH, se observó que el valganciclovir era equivalente al ganciclovir intravenoso para el tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV en pacientes que reciben TARGA. Los efectos adversos del valganciclovir son similares a los del ganciclovir: sobre todo, neutropenia y trombocitopenia[126]. El valganciclovir ha sustituido en gran medida al ganciclovir, debido a su mejor biodisponibilidad y comodidad.

Resistencia al ganciclovir

El principal mecanismo de resistencia del CMV frente al ganciclovir es la selección de mutantes que son incapaces de fosforilar el ganciclovir. Estos virus tienen mutaciones en las dos regiones principales de la proteína UL97. Son mutaciones puntuales en el codón 460 y mutaciones puntuales o deleciones alrededor de los codones 590-596[127,128]. La mutación en el codón 520 también confiere incapacidad para fosforilar el ganciclovir[129]. También se han descrito virus resistentes al ganciclovir que tienen mutaciones o deleciones en las regiones de la proteína UL97 que afectan a la unión del nucleótido y a la transferencia del fosfato.

En 1989, se notificó por primera vez la presencia de cepas clínicas de citomegalovirus resistentes al ganciclovir[130]. Estas cepas se obtuvieron de tres pacientes con inmunodepresión con enfermedad por CMV, que presentaban progresión de la enfermedad y fallecieron a pesar del tratamiento, y en los que todos los resultados de los cultivos virales fueron positivos. En un estudio posterior en el que participaron 72 pacientes con retinitis por CMV que recibían tratamiento de mantenimiento con ganciclovir, el 80% tenía cultivos negativos a los 3 meses del tratamiento[131]. En el 38% de los que siguieron presentando cultivos positivos, se aisló CMV resistente (con una incidencia global del 8%), y la resistencia se asoció claramente con la progresión de la enfermedad. A partir de estos 72, pacientes se obtuvieron nueve cepas de CMV resistentes y ninguna de ellas podía fosforilar ganciclovir (fig. 138-3)[132]. Todas las cepas eran sensibles al foscarnet, un fármaco que actúa directamente sobre la ADN polimerasa viral (v. después).

Otro mecanismo de resistencia al ganciclovir implica mutaciones que se producen en el gen de la ADN polimerasa del CMV[133]. Estas mutaciones se han identificado en cepas clínicas, y son menos frecuentes que las

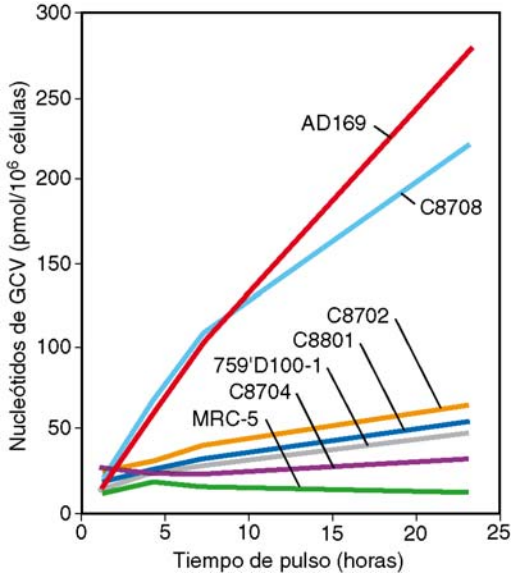


Figura 138-3 Fosforilación intracelular del ganciclovir por cepas clínicas de CMV. (*De Stanat SC, Reardon JE, Erice A, y cols. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus clinical isolates: Modes of resistance to ganciclovir.* Antimicrob Agents Chemother. *1991;35:2191-2197.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mutaciones del gen de la UL97[134]. También se ha descrito la presencia de cepas de CMV con mutaciones en el gen UL97 y en el de la ADN polimerasa del virus[135]. Estas cepas presentan un elevado grado de resistencia con una concentración inhibitoria del 50% (CI_{50}) superior a 30 µmol/l. La concentración inhibitoria de las cepas clínicas que son sensibles al ganciclovir es igual o inferior a 6 µmol/l[135]. Algunas cepas clínicas presentan una sensibilidad intermedia, de 6-12 µmol/l. En un estudio realizado para correlacionar las mutaciones en el gen UL97 o en el de la ADN polimerasa con la resistencia, la presencia de una mutación en cualquiera de estos dos genes se asoció a una CI_{50} superior a 7 µmol/l[134]. En un análisis de la variabilidad del gen de la ADN polimerasa se observó que, en 40 cepas clínicas sensibles al ganciclovir y al foscarnet, la variabilidad era inferior al 4%. En las cepas naturales no se encontraron mutaciones en las regiones muy conservadas de la ADN polimerasa, lo que indica que las mutaciones que se producen en estas regiones muy conservadas son consecuencia, con mayor probabilidad, de la selección realizada por los fármacos antivirales[136].

De los pacientes tratados con ganciclovir durante un período de tiempo prolongado para la retinitis debida al CMV, el 27% mostró datos de resistencia al ganciclovir tras 9 meses de tratamiento[137]. La detección del citomegalovirus resistente al ganciclovir en la sangre u orina de un paciente con retinitis por CMV se relacionó con un aumento del riesgo de mal pronóstico ocular[138].

En la era del TARGA, la incidencia de CMV farmacorresistente en el contexto del SIDA se ha reducido un 5% anual a causa de un control más eficaz del CMV con un tratamiento antirretroviral combinado[139]. En receptores de trasplante de órganos sólidos, la mayor tasa de resistencia a los fármacos se produce cuando un receptor CMV seronegativo recibe un donación de órganos de un donante CMV seropositivo (D+/R−). La resistencia es más común después del trasplante de pulmón o de riñón y páncreas[139-142].

FOSCARNET

El *foscarnet,* un análogo de pirofosfato que se une directamente a la ADN polimerasa del CMV y de otros virus herpes (v. cap. 41), es un inhibidor competitivo y reversible que no se incorpora a la cadena de ADN viral en formación. Este fármaco debe encontrarse en concentraciones elevadas en el interior de las células para permanecer en contacto con la ADN polimerasa e inhibir su actividad. Cuando la concentración intracelular de foscarnet disminuye, ya no se fija a la ADN polimerasa y se reinicia la síntesis de ADN viral[143]. Las cepas de CMV resistentes al ganciclovir que tienen una mutación o una deleción en el gen de la proteincinasa UL97 y no son capaces de fosforilar el ganciclovir siguen siendo sensibles al foscarnet.

El foscarnet se ha utilizado para tratar a pacientes con SIDA y retinitis por CMV que tienen virus resistentes a ganciclovir o que no lo toleran[144]; su uso produce la estabilización de la retinitis y su curación. Los pacientes deben recibir pautas de mantenimiento durante un tiempo prolongado con foscarnet intravenoso para prevenir la recidiva o la progresión de la retinitis por CMV.

Se ha descrito la presencia de cepas de citomegalovirus resistentes al foscarnet, con mutaciones en el gen de la ADN polimerasa del CMV en los codones 711 y 714[145] en la región muy conservada II de la polimerasa. También se ha observado la presencia de mutaciones adicionales en las regiones muy conservadas VI y III de la polimerasa que confieren resistencia al foscarnet[146]. En pacientes con SIDA que recibieron foscarnet para el tratamiento de la retinitis por CMV, se detectó la presencia de resistencia al foscarnet en 30 cepas clínicas mediante la secuenciación del gen *pol* del CMV en estas cepas. Nueve cepas tenían mutaciones que conferían resistencia al foscarnet; en siete de ellas, las mutaciones estaban en el codón V781L o en el V715M, lo que ya se había comunicado con anterioridad. Se observaron dos mutaciones nuevas en V787L y E756Q, que se confirmaron en experimentos de transferencia de marcadores[146]. El significado clínico de la resistencia del CMV al foscarnet se valoró también en estos pacientes con retinitis por CMV y SIDA. Se comprobó que el análisis fenotípico de reducción de placas (PRA) con CI_{50} superior a 400 mmol/l se correlacionaba con la resistencia genotípica, mientras que el análisis de hibridación de ADN (DHA) para determinar la resistencia mostraba que una CI_{50} superior a 600 mmol/l se correlacionaba con la presencia de mutaciones que conferían resistencia. Dieciséis de las dieciocho cepas mostraron un fenotipo concordante en el análisis de reducción de placas y en el análisis de hibridación de ADN. En 44 pacientes tratados con foscarnet, la resistencia al mismo aumentó el riesgo de progresión de la retinitis (OR, 148; $P = 0{,}016$). La incidencia de resistencia al foscarnet pasados 6 meses fue del 13% y al cabo de 12 meses de tratamiento era del 37%[147]. Hasta el momento actual, las mutaciones en la ADN polimerasa del CMV que confieren resistencia al foscarnet no se suelen producir en las regiones de la polimerasa que confieren resistencia al ganciclovir. Se ha publicado el caso de una cepa clínica que tenía una mutación en el ADN de la región III de la polimerasa de CMV y que era resistente a foscarnet y ganciclovir[148].

El foscarnet, en dosis de 90 mg/kg/día por vía i.v., administrado en dos dosis divididas, se ha mostrado equivalente al ganciclovir en el tratamiento inicial de la retinitis por CMV[149], pero la mortalidad en los pacientes con SIDA mejoró en quienes recibieron foscarnet. En un estudio posterior sobre la retinitis por CMV en pacientes con SIDA, no se confirmó el beneficio sobre la supervivencia[150], pero la combinación de ganciclovir y foscarnet fue superior en el tratamiento de la retinitis.

El foscarnet se asocia a nefrotoxicidad y toxicidad metabólica significativas[130]. La insuficiencia renal, la hipomagnesemia y la hipofosfatemia son consecuencias graves del tratamiento con foscarnet que se pueden tratar de forma eficaz mediante el control estrecho de las concentraciones séricas de creatinina y con la administración por vía oral de suplementos de magnesio, calcio y fosfato.

CIDOFOVIR

El *cidofovir* ([S]-1[3-hidroxi-2(fosforilmetoxi) propil] citosina) es un análogo nucleotídico de la citosina que tiene una elevada actividad antiviral frente al CMV in vitro (v. cap. 41). La CI_{50} del cidofovir frente a las cepas clínicas de CMV es de 2 µmol/l[151]. El cidofovir contiene un grupo fosfonato y no necesita ser fosforilado por una enzima viral. Por tanto, es activo frente a virus del herpes simple que carecen de timidina cinasa[152] y frente al citomegalovirus, en el que las mutaciones en el gen UL97 confieren resistencia al ganciclovir. Las enzimas celulares transforman el cidofovir en cidofovir trifosfato, que es el inhibidor activo de la ADN polimerasa viral. El cidofovir trifosfato tiene una semivida intracelular larga, por lo que se administra sólo una vez por semana. La dosis máxima tolerada es de 5 mg/kg semanales por vía intravenosa[153]. Esta dosis se administra semanalmente durante 2 semanas como tratamiento de inducción, y luego una vez cada 2 semanas. El fármaco se ha aprobado sólo para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA. El cidofovir ha de administrarse junto con probenecid oral (2 g) antes de cada dosis intravenosa. El principal efecto tóxico del cidofovir se debe a su absorción por las células del túbulo contorneado proximal, lo que produce degeneración y necrosis de estas células que puede ser irreversible[154]. Los pacientes con nefrotoxicidad irreversible debido a que el cidofovir se administró sin probenecid necesitaron diálisis. El probenecid impide la captación del cidofovir y preserva las células del túbulo renal de la lesión degenerativa.

RESISTENCIA CRUZADA A LOS FÁRMACOS ANTIVIRALES EN LAS CEPAS CLÍNICAS DE CITOMEGALOVIRUS

El mecanismo de acción de todos los fármacos antivirales sistémicos aprobados para su uso clínico tiene como objetivo último la inhibición de la ADN polimerasa viral. Existe la posibilidad de que aparezcan resistencias cruzadas entre todos estos fármacos que actúan sobre la ADN polimerasa, pero hasta este momento parece que están emergiendo patrones definidos. Un estudio inicial demostró que la resistencia al ganciclovir de la ADN polimerasa del virus del herpes simple se podía superar con un análogo del foscarnet, ácido fosfonoactivo, lo que sugiere que los fármacos que actúan sobre la polimerasa viral pueden actuar sinérgicamente[155] para superar la resistencia que actúa sobre la ADN polimerasa. Se ha demostrado la actividad sinérgica del ganciclovir y el foscarnet in vitro frente al CMV[156]. Si una cepa de CMV es muy resistente al ganciclovir (CI_{50} = 30 µmol/l) y contiene mutaciones en los genes de la UL97 y la ADN polimerasa, se puede observar también la presencia de resistencia cruzada al cidofovir[157,158]. Estas

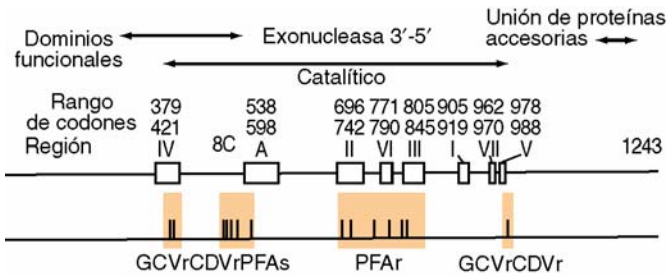


Figura 138-4 Mapa de la ADN polimerasa del citomegalovirus (CMV). La ADN polimerasa del CMV presenta dominios funcionales y regiones altamente conservadas de secuencias de nucleótidos del ADN (I a VII). Las *áreas sombreadas* son las regiones asociadas a fenotipos de resistencia a los fármacos. Los codones asignados a la resistencia a fármacos en cepas clínicas se muestran como *barras*. *CDV,* cidofovir; *GCV,* ganciclovir; *PFA,* foscarnet. (*Adaptada de Chou S, Lurain NS, Weinberg A y cols. Interstrain variation in the human cytomegalovirus DNA polymerase sequence and its effect on genotype diagnosis of antiviral drug resistance.* Antimicrob Agents Chemother. *1999;43:1500-1502.*)

cepas todavía siguen siendo sensibles al foscarnet. No se ha observado resistencia cruzada entre el ganciclovir y el foscarnet con una excepción[148], lo que puede reflejar que ambos fármacos se unen a diferentes regiones de la ADN polimerasa viral. Las mutaciones que generan resistencia a los fármacos antivirales usados frente al CMV parecen agruparse en tres regiones distintas de la ADN polimerasa, sin que se haya observado un solapamiento significativo (fig. 138-4)[158].

MARIBAVIR

La proteína UL97 también es la diana del medicamento antiviral *maribavir,* un nucleósido L-ribofuranosil, que es un potente inhibidor de la replicación del CMV mediante la inhibición de la síntesis de ADN y la salida de la nucleocápside del núcleo de las células infectadas[159]. El maribavir inhibe intensamente la actividad cinasa de la UL97 viral. El maribavir es un inhibidor competitivo de ATP por la unión a la UL97[160,161]. El maribavir también inhibe la fosforilación y la acumulación del antígeno temprano D del VEB, que es un cofactor esencial en la replicación de este virus[162].

Un ensayo clínico de fase II de maribavir en pacientes trasplantados de médula ósea mostró que la profilaxis con maribavir después del trasplante fue eficaz para prevenir la enfermedad por CMV e hizo disminuir mucho la infección por CMV en comparación con el placebo[163]. Este estudio de la profilaxis de maribavir para prevenir la infección por CMV en receptores de trasplante alogénico de células progenitoras tenía un diseño de escalado de dosis, aleatorizado, controlado con placebo y con doble enmascaramiento. Veintiocho pacientes recibieron placebo y 111 pacientes se distribuyeron de forma aleatoria para recibir maribavir en dosis de 100 mg dos veces al día, 400 mg una vez al día o 400 mg dos veces al día. Dentro de los primeros 100 días después del trasplante, la incidencia de infección por CMV según lo determinado por la detección de antígeno pp65 del CMV se redujo en cada uno de los grupos de maribavir (15%, 19% y 15%, respectivamente) en comparación con el grupo del placebo (39%). La incidencia de infección por CMV basada en el ADN del CMV en plasma fue menor en cada uno de los grupos de maribavir (7%, 11% y 19%, respectivamente) en comparación con el grupo del placebo (45%). Se encontraron tres casos de enfermedad por CMV en el grupo control con placebo y ninguno en los pacientes que recibieron maribavir. El maribavir fue bien tolerado y los efectos secundarios principales fueron disgeusia, náuseas y vómitos. El maribavir no tuvo efectos adversos sobre el recuento de neutrófilos o plaquetas, en contraste con el tratamiento con ganciclovir en la población de receptores de trasplante de células progenitoras[163]. Estos resultados sugieren que el tratamiento con maribavir puede evitar la mielosupresión observada con el ganciclovir. Se están realizando estudios de fase III a gran escala de la profilaxis con maribavir en los receptores de trasplante de células progenitoras.

Cuando el CMV desarrolla resistencia frente al maribavir, se encuentran mutaciones en la proteína UL97, pero en las regiones distintas de las mutaciones que confieren resistencia frente al ganciclovir. Los pases repetidos de cepas de laboratorio del CMVH en presencia de maribavir dieron lugar a una mutación L397R en la proteína UL97, que se ha asociado con la resistencia a la MBV de alto nivel[164]. Recientemente, el pase de dos cepas clínicas de CMVH en presencia de maribavir, a partir de 0,3 mmol/L y con un aumento de 1,5 µmol/l, dio lugar a virus resistentes con mutaciones en T409M y V353A de UL97 y un aumento de 20 veces en la concentración CI_{50} necesaria para inhibir la replicación del CMV[161]. Cuando las mutaciones T409M y V353A se transfirieron a una cepa de laboratorio de CMV, los virus recombinantes también mostraron un aumento de 15 y 80 veces, respectivamente, en la resistencia a maribavir. Los experimentos con una cepa de CMV propensa a los errores de replicación confirmaron una nueva mutación de resistencia al maribavir en el codón 411 (H411L o H411N). V353A y T409M son las mutaciones in vitro de UL97 seleccionadas con más frecuencia[160]. Las combinaciones de las mutaciones UL97, en el codón 353, con aquellas en los codones 409 o 411, dan lugar a niveles muy altos de resistencia a maribavir (aumento >150 veces de la IC_{50}), lo que es similar a lo observado con L397R en solitario[160].

Las mutaciones conocidas de resistencia frente a maribavir (codones 353, 397, 409 y 411) están localizadas en las proximidades del dominio de unión de ATP en la cinasa y están en sentido 5′ respecto a las mutaciones conocidas de resistencia al ganciclovir (GCV)[161]. Los modelos estructurales de la cinasa UL97 sugieren con fuerza que el maribavir es un inhibidor de la cinasa UL97 competitivo del ATP[160]. Se ha sugerido que la mutación en L397R modifica la unión del maribavir, ya sea porque afecta a un punto de contacto o mediante la alteración del espaciamiento entre los residuos 353 y 409-411[160]. Suele describirse una falta de resistencia cruzada entre las cepas de CMV resistentes a GCV y las que son resistentes a maribavir. Se han realizado análisis en los que los mutantes de UL97 resistentes a maribavir identificados recientemente se expusieron a GCV, y se observó que son sensibles a este fármaco[159,160].

Prevención de la enfermedad por citomegalovirus

Uno de los mayores avances en este campo fue la demostración de que la enfermedad grave por CMV se puede prevenir tras los trasplantes de médula ósea y órganos sólidos si se administra tratamiento antiviral. En cuatro estudios independientes, realizados de 1991 a 1995, se probó de forma clara que la administración de ganciclovir puede prevenir la neumonía por CMV potencialmente mortal u otras enfermedades asociadas al CMV en receptores de trasplante de médula ósea, corazón e hígado. En los trasplantes de médula ósea, en concreto, el desarrollo de neumonía intersticial hasta pasados 120 días del trasplante se debe, en general, al CMV, y tiene una mortalidad muy elevada. En uno de los estudios realizados en 1991, el cultivo positivo para CMV procedente de cualquier localización y en cualquier momento después del trasplante de médula ósea se usó como indicación de que se debía empezar el tratamiento con ganciclovir intravenoso[165]. Se observó que esto era más eficaz en cuanto a prevención de la neumonía por CMV o el fallecimiento (97% de eficacia) que la exploración selectiva para detectar el CMV en lavado broncoalveolar el día 35 (75% de eficacia)[166], y daba una indicación fiable de cuándo se debe iniciar el ganciclovir. En un estudio con 20 pacientes en los que se detectaba el CMV en lavado broncoalveolar, y que más tarde recibieron un ciclo completo de tratamiento con ganciclovir, se observó que en ninguno de ellos se desarrolló neumonía por CMV[166]. Esta estrategia de prevención de la neumonía por CMV se confirmó pronto en los pacientes con trasplante cardíaco que eran seropositivos para el CMV y recibieron ganciclovir o placebo durante los 28 días posteriores al trasplante[167]. En los pacientes que recibieron ganciclovir, la incidencia de la enfermedad por CMV a los 120 días del trasplante se redujo del 46 al 9%. La incidencia de la infección por CMV el día 60 era del 56% en el grupo que recibió placebo y sólo del 19% en quienes recibieron ganciclovir[167]. En los 250 pacientes a quienes se administró ganciclovir o aciclovir intravenoso después del trasplante hepático, el ganciclovir previno casi por completo la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

enfermedad por CMV durante el período de seguimiento de 120 días, mientras que la enfermedad por CMV se produjo en el 38% de quienes recibieron aciclovir[168].

En primer lugar, se demostró que el ganciclovir oral era eficaz en la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes con SIDA que tenían cifras de CD4 inferiores a 100 células/mm^3 de sangre. En un estudio en el que se comparó el ganciclovir oral en dosis de 1.000 mg cada 8 horas con placebo en 725 pacientes, sólo el 14% de los pacientes que recibieron ganciclovir contrajo la enfermedad por CMV, frente a un 26% en los que recibieron placebo[169]. En el grupo al que se administró ganciclovir se observó una tendencia a presentar una supervivencia más prolongada. Los pacientes que recibieron ganciclovir también tenían menos resultados de urocultivos positivos para CMV que quienes recibieron placebo, lo que proporcionó una correlación virológica con el beneficio clínico. El análisis del ADN del CMV plasmático en los pacientes que contraen la enfermedad por CMV mostró que el ganciclovir beneficiaba sobre todo a quienes tenían una concentración plasmática de ADN del CMV muy baja en el momento de su inclusión en el estudio, y que era eficaz para la prevención de la retinitis por CMV en quienes presentaban un número bajo de copias de ADN del CMV en el momento de su inclusión en el estudio[48]. Si en dicho momento los pacientes tenían un número elevado de copias de ADN del CMV, había poca evidencia que indicase que el ganciclovir prevendría la enfermedad por CMV[170]. Como el ganciclovir oral tiene una biodisponibilidad oral baja (6-8%), la concentración sérica máxima es de 1,2 μg/ml[98]. Es probable que esta concentración resulte demasiado baja para ser activa frente a un número elevado de copias del CMV que se está replicando de manera activa.

El ganciclovir oral también se ha mostrado eficaz para prevenir la enfermedad por CMV en los pacientes con trasplante hepático, así como para reducir la mortalidad de la infección por CMV[98,171]. En los pacientes con trasplante renal, el ganciclovir oral ha resultado eficaz en la prevención de la enfermedad por CMV y en la disminución de las concentraciones plasmáticas de ADN del CMV. En los pacientes que recibieron ganciclovir oral, la concentración plasmática de ADN viral puede reducirse hasta valores indetectables, pero aun así se produce el rechazo del riñón trasplantado. Esto sugiere que la enfermedad por CMV quizá no sea la única causa del rechazo del trasplante renal; el control riguroso de la replicación del CMV no elimina el rechazo del injerto renal[172].

El valganciclovir representa un avance significativo en la prevención de la enfermedad por CMV y ha reemplazado al ganciclovir oral. El aumento significativo de la biodisponibilidad oral proporcionada por el valganciclovir sobre el ganciclovir oral tiene como consecuencia un drástico efecto antiviral. En un estudio que comparaba el valganciclovir (900 mg/día) con ganciclovir oral (1.000 mg tres veces al día) en 364 pacientes con trasplante de órganos sólidos CMV D+/R−, los pacientes que recibieron valganciclovir tenían una incidencia de viremia por CMV superior al límite cuantitativo (400 copias/ ml) de 2,5% frente a 10,4% para el ganciclovir oral (P = 0,001)[173]. El valganciclovir también se asoció a un mayor intervalo de tiempo hasta el desarrollo de la viremia y un pico inferior de carga de CMV en plasma. La principal razón de esta supresión viral más intensa con valganciclovir es una exposición superior en comparación con el ganciclovir oral.

El área bajo la curva de ganciclovir (AUC, 0 a 24 h = 46,3 mg/h/ml) tras 900 mg/día en este estudio, fue comparable con el ganciclovir intravenoso (i.v.) en dosis de 5 mg/kg/día en pacientes con trasplante hepático[173]. Otra medida de la mayor supresión de la viremia observada con el valganciclovir fue la disminución de la resistencia al ganciclovir. Un año después del trasplante, ningún mutante resistente al ganciclovir se asoció con el tratamiento de valganciclovir en comparación con la baja incidencia de mutantes resistentes al ganciclovir del 1,9% en los pacientes que recibieron ganciclovir oral durante una profilaxis de 100 días. En los pacientes en los que se desarrolló la enfermedad por CMV después del tratamiento con ganciclovir oral, el 6,1% tenía virus resistentes a ganciclovir. La mejor supresión antiviral lograda con valganciclovir no se tradujo en una reducción de la incidencia global a largo plazo de la enfermedad por CMV en comparación con el ganciclovir oral. A los 6 meses, el 12,1% de los receptores de valganciclovir y el 15,2% de los de ganciclovir desarrollaron enfermedad por CMV[173]. A los 12 meses, la incidencia de enfermedad por CMV fue del 17,2% en el grupo de valganciclovir y del 18,4% en el de ganciclovir. Ambos grupos fueron similares en cuanto a incidencia de la enfermedad por CMV y en todos los signos, síntomas y criterios de laboratorio.

Se observaron diferencias interesantes en la incidencia de la enfermedad por CMV según el tipo de trasplante de órganos en los grupos de valganciclovir y ganciclovir, con un 8% y 23% para el riñón, 6% y 10% para el corazón, 0% y 17% para los de páncreas y riñón, y 19% y 12% de los trasplantes de hígado, respectivamente[173].

Infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados

Después del TCPH y de los trasplantes de órganos sólidos, las pautas de inmunosupresión intensa utilizadas para prevenir el rechazo del trasplante predisponen a los trasplantados a padecer formas graves de enfermedad por CMV. (v. también caps. 311 y 312). La aparición de la enfermedad es distinta en cada tipo de trasplante. La gravedad de la enfermedad del órgano diana causada por el CMV se relaciona con el grado de inmunosupresión. Cuanto más intensa sea ésta, como la que se necesita después del TCPH, más grave será la enfermedad que se produzca. Por tanto, la neumonía por CMV durante los 120 primeros días después del TCPH es mucho más grave y potencialmente mortal que en el trasplante renal. Todos los trasplantes principales (riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón y TCPH de médula) se asocian a un aumento del riesgo de infección por CMV. En un resumen de 16 estudios de 1.276 pacientes, se ha visto que la tasa de infección después del trasplante renal determinada por el aumento serológico de los anticuerpos frente al CMV o el aislamiento del virus en sangre, orina o faringe se encuentra en el rango del 59-70%, con una mediana del 70%[73]. La tasa de infección era mucho mayor en los trasplantados que eran seropositivos antes del trasplante (84%) que en los seronegativos (52%). Las primoinfecciones pueden aparecer cuando el paciente se infecta a través de la exposición a sangre en el centro de diálisis o en la unidad de cuidados intensivos; sin embargo, en la actualidad esto no es frecuente, debido al uso de sangre filtrada. Aunque el CMV se puede contraer a partir del órgano trasplantado, la mayoría de los casos de enfermedad asociada al CMV se deben a la reactivación del virus en el receptor[73].

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS ADQUIRIDA A PARTIR DEL ÓRGANO DONADO

Aunque los intentos de aislar el CMV infeccioso a partir de los órganos de huéspedes sanos suelen fracasar, se ha descrito la presencia del antígeno del CMV en los principales órganos. Esto hace posible la activación del CMV después del trasplante. En el caso de los pacientes con trasplante renal, dos estudios han notificado el desarrollo de primoinfección en el 83% de los receptores seronegativos que recibieron el riñón de donantes seropositivos[174,175]. El desarrollo de la infección por CMV en quienes recibieron el riñón de donantes seronegativos fue infrecuente. La infección por CMV también es habitual en los trasplantados seronegativos que reciben el hígado de donantes seropositivos; en estos casos, hasta el 50-70% de los trasplantados contrae la enfermedad por CMV. El receptor seropositivo para el CMV también presenta un riesgo de desarrollar la infección por CMV después del trasplante de un órgano de un donante seropositivo. En un estudio con 486 receptores de trasplante renal, se produjo antigenemia por CMV con más frecuencia en los receptores seronegativos de trasplantes de riñón de donantes seropositivos (D+/R−), pero el estado de los donantes también tuvo un efecto significativo en la antigenemia por CMV en los receptores seropositivos (D+/R+; P = 0,006; cociente de posibilidades [OR], 2,2). Por tanto, los autores concluyeron que el estado de los donantes desempeñó un papel significativo en la determinación del CMV en el receptor seropositivo[176]. En un ensayo clínico que comparó el ganciclovir oral en dosis de 3 g/día frente a placebo para la prevención de la enfermedad por CMV se observó que el 44% de los pacientes seronegativos del grupo del placebo que recibieron un trasplante hepático de donantes seropositivos contrajeron la enfermedad por CMV[171]. La evidencia de que el órgano donado es una fuente de CMV la proporcionó la demostración de la presencia de cepas de CMV idénticas en dos trasplantados que contrajeron enfermedad por CMV tras compartir el mismo donante[73].

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Los fármacos inmunosupresores desempeñan un papel esencial en la reactivación del CMV[177] Los fármacos citotóxicos, como la ciclofosfamida y la azatioprina, bastan por sí mismos para reactivar el CMV[178]. Los corticoides no son capaces por sí solos de potenciar la infección por CMV, a no ser que actúen sinérgicamente con otros fármacos. El uso de dosis altas de corticoides más azatioprina se ha relacionado con una incidencia muy elevada de reactivación del CMV[179].

La ciclosporina se ha usado ampliamente como fármaco inmunosupresor y su potencia ha contribuido al éxito de los trasplantes. El uso de ciclosporina por sí misma no aumenta la enfermedad por CMV. Un ensayo clínico controlado en pacientes con trasplante renal en el que se compararon la azatioprina y la prednisona con la ciclosporina y la prednisona puso de manifiesto que la infección y la gravedad de la enfermedad por CMV eran comparables en ambos grupos de pacientes[180]. El tacrolimús es el otro pilar de la inmunosupresión y no potencia la infección por CMV, aunque no elimina la enfermedad asociada al virus[181]. Sin embargo, algunas pautas novedosas de inmunosupresión aumentan la frecuencia de enfermedad grave por CMV; el ejemplo más notable de ellas lo constituye la infusión del antisuero OKT3 que se emplea para tratar el rechazo en los pacientes con trasplante hepático[31]. El uso de OKT3 se asocia a un aumento de la hepatitis por CMV y de la diseminación del virus en estos pacientes. El tipo de órgano trasplantado es un factor esencial en relación con la morbilidad de la enfermedad por CMV, como se comentará en las secciones posteriores.

TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

En el TCPH alogénico, la neumonía intersticial por CMV, que suele producirse en los primeros 120 días después del trasplante, es la complicación infecciosa potencialmente mortal más frecuente. Esta neumonitis suele mostrar un patrón de enfermedad intersticial más que alveolar, pero en la radiografía de tórax se puede observar también la presencia de nódulos. La neumonitis por CMV suele tener un inicio rápido, con síntomas respiratorios de menos de dos semanas de duración. En los casos graves, es frecuente hallar fiebre, tos no productiva y disnea que progresa a hipoxia. La hipoxia necesita a menudo ventilación asistida. En los pacientes con TCPH, la neumonitis por CMV tiene una tasa de mortalidad muy elevada (en una serie grande, 84%)[3]. Parte de la gravedad de la neumonía por CMV observada en los pacientes con TCPH puede deberse a la reacción de injerto contra huésped en el pulmón. La enfermedad de injerto contra huésped se ha notificado con más frecuencia en los pacientes con neumonía por CMV (82%) que en los que no la padecen (27%)[3].

En los pacientes con trasplante renal, la neumonía debida al CMV es menos grave que la observada en las personas con trasplante de médula ósea, y el tratamiento con ganciclovir ha salvado muchas vidas. En los pacientes con TCPH, sin embargo, la neumonía intersticial grave es difícil de tratar con cualquier monoterapia. Los intentos de tratarla con ganciclovir, aciclovir, vidarabina, interferón leucocitario humano e interferón linfoblastoide más aciclovir, han tenido un éxito limitado[110,182,183]. De los 10 pacientes con trasplante de médula ósea tratados con ganciclovir por neumonía debida a CMV, sólo uno sobrevivió, aunque el CMV desapareció con rapidez de la orina y las secreciones pulmonares de los 10[182]. Entre otros 20 receptores de TCPH con neumonía por CMV, sólo el 38% sobrevivió después del tratamiento con ganciclovir. Cuatro de estos supervivientes también recibieron títulos elevados de inmunoglobulina anti-CMV[183]. En estudios sin grupo control, la tasa de supervivencia en los pacientes con TCPH tratados con ganciclovir intravenoso y dosis elevadas de inmunoglobulina anti-CMV i.v. era del 52-69%[184-186]. Aunque estos ensayos clínicos carecían de grupo control, la combinación de ganciclovir y títulos elevados de inmunoglobulina anti-CMV es el tratamiento recomendado en la actualidad para la neumonía por CMV en pacientes con TCPH.

Los resultados de los estudios europeos no han corroborado los resultados favorables observados en estos tres estudios[187]. Un estudio retrospectivo de 49 receptores alogénicos de TCPH tratados con ganciclovir e inmunoglobulina intravenosa mostró que sólo el 35% respondió al tratamiento. Un mes después del diagnóstico, la mortalidad del tratamiento combinado fue del 69%. Los pacientes americanos estudiados puede que no fuesen comparables con los europeos que recibieron este tratamiento, debido a las diferencias existentes en las pautas inmunosupresoras usadas en ambos continentes.

Tanto la profilaxis antiviral como el tratamiento preventivo son eficaces para disminuir la incidencia de la enfermedad por CMV en los pacientes trasplantados. El ganciclovir ha sido el fármaco anti-CMV más usado; al determinar la antigenemia pp65 o detectar el ADN del CMV mediante PCR, se observa que el ganciclovir es eficaz para prevenir la enfermedad por CMV durante los 3 primeros meses tras el TCPH cuando se administra durante el prendimiento[188-190]. El uso del ganciclovir también mejora la supervivencia en determinados pacientes de alto riesgo[190-192].

El valaciclovir se comparó con el ganciclovir i.v. para la prevención de la enfermedad por CMV en 168 pacientes después del TCPH alogénico. Los pacientes recibieron aciclovir después del trasplante, hasta el momento en el que se produjo el prendimiento de los neutrófilos; más tarde, se distribuyeron de forma aleatoria para recibir valaciclovir oral o ganciclovir i.v. durante 100 días. No se observó ninguna diferencia significativa entre los dos grupos del estudio en lo referente a la incidencia de la enfermedad por CMV y a la media del tiempo hasta el inicio de la enfermedad viral. En dicho estudio, el valaciclovir y el ganciclovir fueron equivalentes, y los autores llegaron a la conclusión de que el valaciclovir oral puede representar una alternativa en los pacientes que no pueden tolerar el ganciclovir debido a la neutropenia[193].

La publicación de un ensayo clínico de fase II de maribavir para prevenir la enfermedad por CMV después del trasplante de médula ósea ha ofrecido resultados prometedores, indicativos de que la profilaxis con maribavir después del trasplante es eficaz en la prevención de la enfermedad por CMV y para disminuir en gran medida la infección por CMV en comparación con el placebo. En los primeros 100 días después del trasplante, la incidencia de detección del antígeno pp65 del CMV y del ADN del virus en plasma se redujo con el tratamiento de maribavir. No se produjo ningún caso de enfermedad por CMV en los pacientes tratados con maribavir[163]. El fármaco se toleró bien y no tuvo efectos adversos sobre el recuento de neutrófilos o plaquetas.

El uso de estrategias para prevenir la enfermedad por CMV produce un síndrome denominado *enfermedad por CMV de inicio tardío,* que en muchos casos implica la infección con virus resistentes al ganciclovir[193,194]. El tratamiento con ganciclovir, así como la enfermedad de injerto contra huésped y su tratamiento pueden retrasar la recuperación de la inmunidad por linfocitos T específicos frente al CMV después del TCPH. Esta inmunodeficiencia específica frente al CMV puede persistir tras la suspensión del tratamiento con ganciclovir. La detección continuada del antígeno pp65 del CMV o del ADN viral en el plasma o los leucocitos de sangre periférica, así como la presencia de linfopenia tras 3 meses de tratamiento preventivo con ganciclovir son factores predictivos clave de enfermedad tardía por CMV y mortalidad[193]. En el 18% de 146 pacientes, se desarrolló enfermedad por CMV tardía al cabo de una mediana de 146 días tras el trasplante de médula ósea, con una mortalidad del 46%. Las medidas preventivas frente a la enfermedad tardía por CMV se deben dirigir a los pacientes en quienes el CMV se reactiva durante los 3 primeros meses siguientes al trasplante y a pacientes con mala inmunidad específica frente al CMV y cifras bajas de linfocitos CD4.

TRASPLANTE HEPÁTICO

El citomegalovirus sigue siendo el patógeno aislado con más frecuencia tras el trasplante de órgano sólido, incluido el trasplante de hígado[195,196]. La hepatitis por CMV constituye un gran problema que aparece después del trasplante en adultos, niños y lactantes, y es más común después de la primoinfección por CMV. La enfermedad por CMV, una causa esencial de morbilidad durante las primeras 14 semanas siguientes al trasplante, aumenta los costes y el tiempo de estancia en el hospital[197]. La incidencia de hepatitis por CMV es mayor después del trasplante a partir de un donante seropositivo para el CMV. Todos los casos de hepatitis por CMV se caracterizan por fiebre prolongada, hiperbilirrubinemia e incremento de las concentraciones de las enzimas hepáticas. La hepatitis por CMV puede producir también insuficiencia hepática que obliga a repetir el trasplante. El tratamiento puede

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ser difícil porque los signos de hepatitis por CMV grave se pueden confundir fácilmente con los del rechazo del injerto. La biopsia hepática es el único método fiable para diferenciar entre el rechazo y la hepatitis por CMV[198]. Los médicos deben distinguir entre estas dos posibilidades, pues el rechazo se trata aumentando la inmunosupresión, mientras que la hepatitis por CMV se trata disminuyendo la inmunosupresión e iniciando el tratamiento antiviral. El CMV predispone a otras infecciones oportunistas[199] y aumenta el riesgo de rechazo del injerto[200]. Los intentos para prevenir la enfermedad por CMV en los receptores de trasplante hepático mediante la administración de inmunoglobulina anti-CMV[201] o aciclovir oral[202,203] o con la combinación de ambos[204] han tenido poco efecto sobre la incidencia de la enfermedad por CMV en los trasplantados seronegativos. Los mejores resultados en la profilaxis de la enfermedad por CMV en los pacientes con trasplante hepático se han conseguido con la administración de ciclos largos de ganciclovir intravenoso[167]. En 250 pacientes que se distribuyeron de manera aleatoria para recibir ganciclovir o aciclovir por vía intravenosa después del trasplante hepático, se observó que quienes recibieron ganciclovir tenían una incidencia de enfermedad por CMV del 0,8% durante un período de seguimiento de 120 días, mientras que los que recibieron aciclovir presentaron una incidencia del 38%. El ganciclovir intravenoso redujo la incidencia de la infección por CMV tanto en los pacientes que eran positivos con respecto al antígeno del CMV como en quienes eran negativos. El descenso llamativo de la enfermedad por CMV también incluyó reducciones de la incidencia de neumonía, enfermedad gastrointestinal, hepatitis, retinitis, encefalitis y síndrome por CMV (v. después).

En receptores de trasplante hepático se comparó un ciclo largo de ganciclovir oral (en dosis de 1.000 mg tres veces al día) frente a placebo[171]. El fármaco se inició no más tarde de 10 días después del trasplante, y se continuó hasta el día 98 después del trasplante. El ganciclovir oral redujo la incidencia de enfermedad por CMV en todos los subgrupos cuando se comparó con placebo. La incidencia de enfermedad por CMV a los 6 meses fue del 18,9% en el grupo que recibió placebo y del 4,8% (7 de 150) en el que recibió ganciclovir ($P < 0{,}001$). En el grupo de alto riesgo de pacientes seronegativos que reciben hígados seropositivos (D+/R−), la incidencia de la enfermedad por CMV fue del 44% en el grupo que recibió placebo y del 14,8% en el que recibió ganciclovir. También se observó un beneficio en los pacientes a los que se administró globulina antilinfocito, en quienes la incidencia de la enfermedad por CMV fue del 32,9% en el grupo del placebo, frente al 4,6% en el grupo del ganciclovir. El estudio mostró que la profilaxis con ganciclovir oral era eficaz a pesar de la intensa inmunosupresión de los anticuerpos antilinfocito. El ganciclovir oral no fue tan eficaz para la profilaxis como el ganciclovir intravenoso, lo que se asoció a una incidencia de enfermedad por CMV del 0,8%, frente a una incidencia del 4,8% en los que recibieron ganciclovir oral[171].

La mielosupresión es el efecto tóxico habitual que limita la dosis de ganciclovir, y es menos frecuente en los receptores de trasplantes de órganos sólidos[167] que en los pacientes con TCPH[165] y que en pacientes con SIDA[169]. En el estudio del ganciclovir oral en receptores de trasplante hepático, no se observó la presencia de mielotoxicidad grave asociada. En los pacientes que recibieron ganciclovir se comprobó una tendencia a presentar una concentración sérica de creatinina más elevada, lo que refleja los efectos nefrotóxicos leves del ganciclovir[167].

El valganciclovir ha suplantado el uso de ganciclovir oral en estos pacientes. En el primer ensayo clínico en la población trasplantada, el valganciclovir tuvo la misma eficacia clínica que el ganciclovir oral en la prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante de órganos. En los receptores de trasplante hepático, sin embargo, el 19% de los pacientes tratados con valganciclovir tenían enfermedad por CMV en comparación con el 12% en los que recibieron ganciclovir oral en dosis de 1.000 mg/día. Este resultado difiere de los trasplantes renales, donde un 8% de los pacientes que recibían valganciclovir tenían enfermedad por CMV en comparación con el 23% de ganciclovir. Esta diferencia no se explica[173].

TRASPLANTE RENAL

Los pacientes con trasplante renal presentan la morbilidad más baja por CMV, pero puede producirse la primoinfección a partir de un donante seropositivo a un receptor seronegativo, y es mucho más sintomática que la infección secundaria. Dos estudios[174,175] describieron los hallazgos clínicos y de laboratorio en un total de 154 pacientes con trasplante renal que tenían infección por CMV. En una de las series, 13 de las 18 primoinfecciones se relacionaron con al menos dos de los siguientes síntomas: fiebre, leucopenia, linfocitos atípicos, linfocitosis, hepatoesplenomegalia, mialgia y artralgia. Esta serie de hallazgos se ha denominado *síndrome por CMV,* que se define en la actualidad como una infección por CMV acompañada por fiebre de más de 48 horas de duración inexplicada por otra causa, malestar general y descenso de la cifras de neutrófilos durante tres días consecutivos[171]. Esta manifestación, que es la más frecuente de la enfermedad asociada al CMV en pacientes con trasplante renal, contrasta con las características de las infecciones secundarias por CMV, en las que sólo el 19% se asocia a fiebre.

La hepatitis por CMV con una clínica significativa aparece en muy pocos pacientes con trasplante renal[205], pero en 10 de 16 casos (63%) de primoinfección por CMV en pacientes con trasplante renal, se observó un aumento de los niveles de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa)[175]. En este grupo se encontraron 5 casos de neumonía intersticial por CMV. En 4 de los 16 pacientes con primoinfección se observó asimismo el rechazo del riñón trasplantado. En dicho estudio, 24 pacientes seronegativos que recibieron riñones de donantes seronegativos y continuaron siendo negativos no sufrieron rechazo. Éste es uno de los pocos estudios en el que se llegó a la conclusión de que la infección por CMV puede aumentar la probabilidad de rechazo del órgano trasplantado[175]. En una serie extensa de 126 pacientes con trasplante renal, se observó disfunción hepática en el 22%[206]. La hepatitis grave se observó en 7, y en todos ellos se aisló CMV en los líquidos corporales. En la autopsia, cinco de estos pacientes mostraban evidencias de la presencia del CMV en el hígado.

En una serie pequeña de pacientes con trasplante renal que desarrollaron neumonía por CMV, se observó una mortalidad del 48%[207]. Ésta tasa es mucho menor que la observada en los pacientes con trasplante de médula ósea, en los que se ha comunicado una mortalidad de hasta el 84%[3]. Tal y como se ha comentado con anterioridad, en los pacientes con trasplante renal que contraen neumonía por CMV, la monoterapia con ganciclovir ha resultado eficaz en el tratamiento de la neumonía intersticial grave[208].

La posibilidad de prevenir la enfermedad por CMV también se ha estudiado ampliamente en pacientes con trasplante renal. En un estudio de la infección por CMV, se administró globulina hiperinmune a 24 pacientes seronegativos con trasplante renal en el transcurso de las 72 horas siguientes al trasplante, continuando su administración durante 16 semanas. La tasa de infección por CMV fue del 71%, frente al 77% en 35 personas del grupo de control, pero la tasa de enfermedad sintomática disminuyó del 60 al 21%[209]. Dicho estudio notificó un fallecimiento debido a CMV en el grupo que recibió tratamiento y cinco en el grupo de control; las tasas más altas de enfermedad por CMV y de mortalidad pueden haberse relacionado con el amplio uso de globulina antitimocito. La profilaxis con inmunoglobulina no se ha revelado eficaz en la enfermedad primaria por CMV, que se produce después del trasplante de otros órganos sólidos, como el hígado[210]. La detección del antígeno del CMV se ha usado al inicio del ganciclovir como tratamiento presintomático en los pacientes seropositivos para CMV con trasplante renal y se ha utilizado con éxito en la prevención de la enfermedad por dicho virus[211]. El tratamiento con ganciclovir oral se ha empleado también con éxito para reducir las concentraciones de ADN del CMV y prevenir la enfermedad por CMV después del trasplante renal.

El valganciclovir se utiliza en la actualidad ampliamente después del trasplante renal[172]. En el estudio original en el que se comparó el valganciclovir con el ganciclovir oral para prevenir la enfermedad por CMV en pacientes con trasplante renal, el 8% de los pacientes tratados con valganciclovir desarrollan enfermedad por CMV en comparación con el 23% de los pacientes que recibían ganciclovir[173].

RESISTENCIA A FÁRMACOS EN PACIENTES CON TRASPLANTES DE ÓRGANOS SÓLIDOS

Se estima que más del 67% de los receptores de trasplante de órganos sólidos que son seronegativos con respecto al CMV (R−) o que han recibido un órgano de un donante seropositivo (D+) tienen evidencias

de infección por CMV. Sólo un pequeño subgrupo de estos pacientes desarrolla en realidad enfermedad orgánica por CMV. La primoinfección por el virus que aparece en los pacientes seronegativos que reciben un órgano sólido de donantes seropositivos (D+/R−) se asocia al mayor incremento del riesgo a desarrollar la enfermedad. Un estudio a largo plazo de un gran número de receptores de trasplante de órgano sólido se centró en las características virológicas relacionadas con la resistencia al fármaco[142]. Dicho estudio observó que el estado serológico (D+/R−) era el único factor claramente predictivo de resistencia al fármaco en las cohortes de pacientes de Chicago y Cleveland. En la cohorte de Cleveland, la carga viral elevada se asoció de forma significativa al CMV farmacorresistente. El ganciclovir se utilizó para la profilaxis y el tratamiento de todos los trasplantados; la mayoría de los que desarrollaron resistencia al ganciclovir recibieron múltiples ciclos de tratamiento con este fármaco. Dos factores esenciales del huésped se relacionaron de forma estrecha con la detección de cepas de CMV resistentes al ganciclovir: trasplante de pulmón y estado serológico con respecto al CMV (D+/R−)[142]. Entre todos los grupos de trasplantes, 28 de los 30 receptores que tenían cepas resistentes al CMV eran D+/R−. Este hallazgo es similar a lo observado por Limaye y cols.[141]. El CMV farmacorresistente se documentó fenotípica y genotípicamente más a menudo en las personas con trasplante de pulmón: el 2,2% de los 228 pacientes con trasplante de pulmón en la cohorte de Cleveland y el 4,6% de los 325 pacientes con trasplantes de pulmón en la cohorte de Chicago, durante un período de 7 años (1994-2001). Cuando se estudió el subgrupo de trasplantados D+/R−, la resistencia al fármaco en las cepas de CMV aumentó al 10,5% en la cohorte de receptores de trasplante pulmonar de Cleveland y al 18,3% en la de Chicago. Dicho estudio usó también métodos genotípicos directos para analizar la resistencia a los fármacos en los que se emplean extractos de ADN de muestras clínicas como moldes para su amplificación directa mediante PCR y secuenciarlos con el fin de detectar las mutaciones conocidas que confieren resistencia a los fármacos. Esto acorta en gran medida el tiempo necesario para detectar las resistencias, elimina la necesidad de realizar cultivos y permite la detección de todas las mutaciones conocidas en los genes UL97 y UL54 del CMV, que indican la resistencia del CMV al ganciclovir. Esto hace posible que las pruebas de resistencia estén disponibles en 3 días, y permite al médico usar las pruebas de resistencia cuando tenga que tomar decisiones sobre el tratamiento. Este estudio muestra que la resistencia al fármaco es un aspecto clave de la patogenia del CMV en los pacientes con trasplante de órgano sólido. Todos los pacientes con cepas resistentes al fármaco tenían enfermedad relacionada con el CMV, y al menos el 50% falleció como consecuencia de la infección[142].

Infección por citomegalovirus y enfermedades cardiovasculares

El papel del CMV como factor potencial en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (CV) ha sido objeto de estudios epidemiológicos, clínicos y de laboratorio sustanciales[20,212-233]. Los estudios epidemiológicos han utilizado generalmente la detección de anticuerpos IgG contra el CMV para determinar la presencia de infección por CMV. En varios de estos estudios, la correlación de la infección por CMV con la enfermedad CV es significativa desde el punto de vista estadístico ($P < 0{,}05$), con un intervalo de confianza (IC) del 95% y un tamaño muestral del estudio desde 40 hasta 3.168 pacientes, con un promedio de edad de 49-65,4 años[212-218]. Los estudios han detectado ADN genómico de CMV en plasma, en aterectomía coronaria, en la autopsia de miocardio y en las válvulas cardíacas de los donantes de pacientes con enfermedades cardiovasculares; se emplearon las pruebas de PCR de y de hibridación in situ[215-219].

Uno de estos ensayos clínicos es el denominado HOPE (acrónimo inglés de Evaluación de la prevención de los resultados cardíacos), que es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y prospectivo que definió los factores para la prevención de complicaciones CV entre 9.541 pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, ictus, vasculopatía periférica o diabetes de alto riesgo[212]. Las muestras de sangre basales al entrar en el ensayo de 3.168 pacientes de Canadá del estudio HOPE se analizaron para medir la relación entre el estado serológico y 494 criterios de valoración establecidos de infarto de miocardio (IM), ictus o muerte de causa cardiovascular a lo largo de 4,5 años de seguimiento. Los pacientes tenían un promedio de edad de 65,4 años y el 77,6% eran varones. El anticuerpo IgG anti-CMV fue positivo en 2.220 de 3.153 pacientes (70,4%). El estado serológico respecto a CMV se asoció a un exceso de complicaciones CV (prueba del orden logarítmico, 0,03), con un cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio,* HR) no ajustado de 1,26 (IC 95%, 1,03-1,54; $P = 0{,}02$) y un HR ajustado de 1,24 (1,01-1,53; $P = 0{,}04$). El CMV se asoció al criterio de valoración primario del IM solo y con las complicaciones primarias combinadas con la revascularización. El CMV también se asoció al criterio de valoración primario de las enfermedades cardiovasculares, con un HR ajustado de 1,05 (IC 95%, 0,59-1,88; $P = 0{,}86$) para las mujeres y 1,28 (IC 95%, 1,03-1,59; $P = 0{,}03$) para los varones. Los autores concluyeron que la presencia del CMV se asocia al fallecimiento posterior por infarto de miocardio, ictus o fallecimiento de causa cardiovascular en los pacientes del estudio HOPE[212].

Los experimentos en modelos animales han demostrado que el citomegalovirus murino (CMVM) o la infección por citomegalovirus de rata (CMVR) aumenta notablemente la expresión de las citocinas proinflamatorias, como TNF-α, interferón γ (IFN-γ) e interleucina 10 (IL-10) y da lugar a lesiones ateroscleróticas en las paredes vasculares de los animales de experimentación[220-222]. Los estudios realizados en ratones han demostrado que la infección persistente de las células vasculares con CMVM por sí sola causa un aumento significativo de la presión arterial[249]. Además, el CMVM inactivado por radiación ultravioleta aumenta significativamente la media de las áreas de lesión aterosclerótica y la infiltración de linfocitos T, lo que sugiere que las lesiones cardiovasculares asociadas a CMVM no requieren replicación viral activa en las células cardiovasculares[223]. Además, la terapia génica con ADN que codifica subtipos de interferón reduce significativamente la infiltración por linfocitos T $CD8^+$ en el miocardio de los ratones, lo que sugiere que las respuestas autoinmunitarias inducidas por la infección crónica por CMVM puede desempeñar un papel destacado en la patogenia de la miocarditis por CMVM[224].

Mediante cultivos celulares in vitro y análisis de biología molecular, se ha demostrado que el CMV puede infectar las células endoteliales (CE) cardiovasculares y las células del músculo liso (CML) vascular de forma crónica o persistente[225-233]. La infección por CMV de CE y CML activa varias vías de transducción de señales, como las vías relacionadas con la cinasa p53, NFκB e IκB en las células del huésped. Además, la infección por CMV aumenta la expresión de citoquinas proinflamatorias y de factores de adhesión vascular, como el TNF-α, IL-1, IL-6, MCP-1, leucotrienos (LT), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la molécula de adhesión a las células vasculares 1 (VCAM-1)[225-233]. La inducción de la expresión de citocinas proinflamatorias debida a la infección por CMV también puede estimular de forma secuencial la expresión de moléculas de adhesión intercelular en las células vecinas no infectadas, a través de una acción paracrina[229-233].

El papel potencial del CMV en la patogenia de las enfermedades CV sigue siendo un tema de interés en la investigación activa. Se requieren estudios cuidadosamente diseñados y controlados que utilicen terapia anti-CMV, para evaluar en última instancia, la contribución de la infección por CMV en el desarrollo y riesgos de las enfermedades CV[222a].

Infección congénita por citomegalovirus

La infección intrauterina por CMV se produce en el 0,5-22% de todos los nacidos vivos[234]. Esta forma de infección es menos frecuente que la infección perinatal, pero se asocia a una enfermedad más grave por CMV, que aparece durante el período neonatal. La viruria durante la primera semana de vida es el mejor método para diagnosticar la infección congénita. La presencia de anticuerpos IgM frente al CMV en el suero del cordón umbilical sugiere la presencia de infección congénita, pero no es completamente específica. La infección congénita relevante desde el punto de vista clínico se produce con más frecuencia en lactantes de madres primíparas con primoinfección durante el embarazo[73]. Esta infección se diagnostica en la madre por seroconversión para CMV, o con la detección de anticuerpos IgM anti-CMV.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En un grupo de 3.712 embarazadas procedentes de grupos socioeconómicos altos y bajos de Alabama, se detectó la presencia de 21 primoinfecciones en 1.382 madres seronegativas[235]. La infección congénita se produjo en 11 de estas 21 madres; 3 fueron asintomáticas. Este hallazgo indica que la tasa de infección intrauterina de los lactantes después de la primoinfección es elevada (55%). La tasa de primoinfección (0,52%) no varía con el nivel socioeconómico ni con el estado inmunitario de la población. La tasa de infección intrauterina por CMV (24 en 8.416 embarazos) por primoinfección fue del 0,3%; el 25% de los casos fueron sintomáticos. Estos datos indican que la primoinfección en cualquier estadio del embarazo presenta un riesgo de infección intrauterina; el riesgo es mayor durante la primera mitad del embarazo[236].

La infección congénita se observó en 20 niños de un grupo de 2.330 madres (0,5%) seropositivas[235]. Este tipo de infección congénita se produce con más frecuencia en madres que pertenecen a niveles socioeconómicos bajos, con una prevalencia elevada de infección previa. Ninguno de los 20 niños tuvo síntomas de infección congénita[235]. Otras publicaciones han afirmado que en casos excepcionales la infección sintomática se debe a la infección en una madre inmune[237]. Estos resultados indican que los recién nacidos que contraen la enfermedad por CMV suelen adquirirla de una madre que no es inmune. Cuando las madres son inmunes, la mayoría de las infecciones en los niños son asintomáticas. Un pequeño número de infecciones se desarrollan por infección transplacentaria. La infección perinatal se produce cuando el CMV está presente en el cuello uterino durante los últimos estadios del embarazo, y también cuando se encuentra en la leche materna.

Los síntomas que aparecen en niños con infección congénita a partir de madres no inmunes implican la presencia de una enfermedad fulminante por inclusión citomegálica, que consiste en ictericia, hepatoesplenomegalia, exantema petequial y afectación multiorgánica. Los signos del SNC tales como microcefalia, discapacidad motora, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales también están presentes[238]. En el momento del nacimiento o poco después del mismo, se produce la aparición de letargo, dificultad respiratoria y crisis comiciales. El niño puede morir al cabo de unos días o unas pocas semanas. La ictericia y la hepatoesplenomegalia pueden remitir, pero las secuelas neurológicas, la microcefalia y el retraso mental persisten. Muchos defectos extraneurológicos, como las alteraciones de la audición, se han relacionado con la infección congénita, y la mayoría de las manifestaciones mórbidas se deben a la inflamación tras la invasión viral[238]. En la infección por CMV no se observa interferencia con la organogénesis (como sucede en la rubéola).

Las infecciones que se producen en los recién nacidos después del nacimiento son diferentes de las infecciones congénitas; no se produce la afectación orgánica difusa ni los trastornos del SNC. El cuadro clínico puede parecerse al de la mononucleosis por CMV en algunos aspectos, aunque no suele observarse el cuadro completo del síndrome de mononucleosis. En muy pocos casos, la mononucleosis por CMV aparece en niños pequeños[14], y la enfermedad asociada al CMV, mucho más grave, puede producirse a causa de exanguinotransfusiones[239].

Aunque las infecciones perinatales son completamente asintomáticas y causan alteraciones imperceptibles a largo plazo, se han descrito efectos sutiles sobre la audición y la inteligencia. En un estudio en el que se incluyeron 8.664 recién nacidos de familias de clase media, se identificaron 53 que tenían anticuerpos IgM frente al CMV en la sangre del cordón umbilical (0,6%)[240]. Se evaluó a 44 de estos niños cuando tuvieron 3,5 y 7 años de edad. La media del cociente de inteligencia (CI) para el grupo fue de 103, lo que era inferior al valor obtenido en el grupo de control. La tasa de fracaso escolar de este grupo fue 2,7 veces superior a la obtenida en el grupo de control del mismo nivel socioeconómico. El 13% de estos niños (5 de 40) presentaban hipoacusia grave, y tres tenían sordera profunda. La infección asintomática por CMV durante el período neonatal se está invocando como causa de la incidencia de 1 de cada 1.000 casos de sordera profunda en los niños americanos. Otra publicación describió la incidencia de hipoacusia neurosensorial en los pacientes con infección por CMV neonatal. En dicho estudio, 59 pacientes padecieron infección congénita intrauterina y ocho presentaron síntomas en el momento del nacimiento[241]. Veintiún niños sufrieron una infección perinatal por CMV, y ninguno tuvo hipoacusia. La pérdida de la audición de inicio tardío se desarrolló en el 17% de los niños con infección congénita sintomática y en el 14% de los que la padecieron de forma asintomática. En este estudio, la histopatología mostró la presencia del virus en las células del órgano de Corti y en las neuronas de los ganglios auditivos[241]. En las células de la cóclea se observaron pocas inclusiones nucleares típicas. El problema de la hipoacusia asociada al CMV no se puede predecir por la gravedad de la infección o de la concentración de IgM en el momento del nacimiento. Este problema de hipoacusia por CMV se ha citado como uno de los principales estímulos para el desarrollo de una vacuna eficaz y para investigar otras medidas preventivas contra la infección por CMV.

Infección por citomegalovirus en mujeres embarazadas

Una de las posibles vías de transmisión sexual del CMV es la presencia del virus en el cuello uterino y en el semen. En Estados Unidos, alrededor del 1-2% de las mujeres que acuden a la medicina privada para una revisión rutinaria porta el virus en el cuello uterino[73]. En Taiwán, en el 18% de un grupo de mujeres con relaciones sexuales esporádicas se aisló CMV en el cuello uterino[242]. En un estudio en el que se incluyeron 134 mujeres que acudieron a una clínica de enfermedades de transmisión sexual en Seattle se observó que el 34% de las mujeres mayores de 21 años excretaban CMV en el cuello uterino y en muchas de ellas se encontró que excretaban múltiples cepas de CMV[243]. La frecuencia de la colonización se correlacionaba con el número de parejas sexuales y la edad a la que tuvieron la primera relación sexual, aunque ninguna prueba directa ha confirmado que el CMV presente en el cuello uterino proceda del acto sexual o que se transmita por el mismo. También se encuentran títulos elevados de CMV en el semen de los varones homosexuales y heterosexuales[74].

Durante los últimos estadios del embarazo se produce un aumento de la tasa de la infección cervical. El CMV presente en el cuello uterino es una fuente de infección transmisible al recién nacido durante su paso a través del canal del parto. Tres estudios con 987 mujeres embarazadas demostraron un aumento de la prevalencia de la infección que aumentaba conforme se pasaba del primer trimestre (0-2%) al segundo (6-10%) y al tercero (11-28%; tabla 138-1)[244-246]. Estos tres estudios se centraron en distintas poblaciones. El estudio japonés[244] incluyó una población no promiscua de clase media, con un 85% de seropositivos para el CMV. El estudio de Alabama, Estados Unidos, englobó a un grupo de personas jóvenes, sexualmente promiscuas, con una tasa de gonorrea del 10% y un 89% de seropositivos para el CMV[245]. El tercer estudio incluyó a 71 nativos americanos navajos y 125 mujeres embarazadas de raza blanca y negra de clase media[246].

La excreción elevada de CMV durante el tercer trimestre del embarazo conlleva un riesgo de infección en el recién nacido durante el parto, pero este riesgo puede ser menor que el asociado a la transmisión de la infección perinatal a través de la leche infectada. En un estudio de 50 niños nacidos de madres que no secretaban CMV, sólo dos (4%) se infectaron, frente al 12,5% de los niños nacidos de madres que excretaban CMV en el cuello uterino durante el primer o segundo

TABLA 138-1 Infección del cuello del útero por citomegalovirus durante el embarazo

Fuente	*Primer trimestre*	*Segundo trimestre*	*Tercer trimestre*	*Infección global*
Numazaki y cols.[244]	0/30 (0)*	6/62 (9,7%)	17/61 (27,9%)	23/153(15%)
Montgomery y cols.[246]	1/43 (2%)	6/83 (7,2%)	6/49 (12,2%)	13/175 (7,4%)
Stagno y cols.[245]	3/183 (1,6%)†	22/359 (6,1%)	42/371 (11,3%)	63/659 (9,6%)
Total infectadas/ analizadas	4/256	34/504	65/481	99/987
Porcentaje de infectadas	1,6	6,7	13,5	10

*Representa el número de pacientes con resultados positivos entre el número de pacientes analizadas.
†Número de infectadas entre el número de muestras analizadas.
De Ho M. Cytomegalovirus. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 4.ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 1995:1351.

trimestre del embarazo y el 37% de los niños nacidos de madres que excretaban el virus durante el tercer trimestre. La tasa de infección en los niños cuyas madres excretaban el virus después del parto y, probablemente, en el momento del nacimiento, ascendió al 57%[247]. Durante el embarazo, la primoinfección en la madre puede manifestarse como un síndrome mononucleósico leve, pero por suele ser asintomática y se asocia a viruria por CMV durante 4-7 días. Antes se creía que las infecciones recidivantes durante el embarazo eran sobre todo asintomáticas. Boppana y cols[228]. demostraron que la reinfección durante el embarazo con una cepa distinta de CMV puede producir la transmisión intrauterina y una infección congénita sintomática. Esta conclusión se basa en la presencia de anticuerpos frente a epítopos específicos de estirpe de la glucoproteína H del CMV, que no están presentes en la sangre materna antes del embarazo en curso. Es necesario realizar otros estudios prospectivos a largo plazo y con un mayor número de pacientes para mejorar nuestro conocimiento sobre la verdadera frecuencia y relevancia clínica de la infección congénita por CMV causada por infecciones maternas recidivantes[248].

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang LJ, Hanpf P, Rutherford C, et al. Detection of cytomegalovirus, DNA, RNA, and antibody in normal donor blood. *J Infect Dis*. 1995;171:1002-1006.
2. Patel R, Surydman DR, Rubin RH, et al. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 1996;61:1279-1289.
3. Myers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis*. 1986;153:478-488.
4. Masur H, Whitcup SM, Cartwright C, et al. Advances in the management of AIDS-related CMV retinitis. *Ann Intern Med*. 1996;125:126-136.
5. Crumpacker CS, Ganciclovir. *N Engl J Med*. 1996;335:721-729.
6. Ho M. Cytomegalovirus. In: Mandell GM, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995.
7. Spector SA, Hirata KK, Neumann TR. Identification of multiple cytomegalovirus strains in homosexual men with acquired immunodeficiency syndrome. *J Infect Dis*. 1984;6: 953-956.
8. Griffiths PD, Stagno S, Pass RF, et al. Infection with cytomegalovirus during pregnancy: Specific IgM antibodies as a marker of recent primary infection. *J Infect Dis*. 1982;145:647-653.
9. Smith MG. Propagation of salivary gland virus of the mouse in tissue cultures. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1954;86: 435-440.
10. Smith MG. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1956;92:424-430.
11. Weller TH, Macauley JC, Craig JM, et al. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1957;94:4-12.
12. Rowe WP, Hartley JW, Waterman S, et al. Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1956;92:418-424.
13. Weller TH, Hanshaw JB, Scott DE. Serologic differentiation of viruses responsible for cytomegalic inclusion disease. *Virology*. 1960;12:130-132.
14. Klemola E, Kaarianen L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br Med J*. 1965;1099:102.
15. Kaarianen L, Klemola E, Paloheimo J. Rise of cytomegalovirus antibodies in an infectious-mononucleosis-like syndrome after transfusion. *Br Med J*. 1966;2:1270-1272.
16. Winston DJ, Ho WG, Howell CL, et al. Cytomegalovirus infections associated with leukocyte transfusions. *Ann Intern Med*. 1980;93:671-675.
17. Chee MS, Bankier AT, Becks S, et al. Analysis of the protein-coding content of the sequence of human cytomegalovirus strain—AD 169. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1990;154: 125-169.
18. Cha T, Tom S, Kemble GW, et al. Human cytomegalovirus clinical isolates carry at least 19 genes not found in laboratory strains. *J Virol*. 1996;70:78-83.
19. Lurain NS, Kapell KS, Huang DD, et al. Human cytomegalovirus UL144 open reading frame: sequence hypervariability in low-passage clinical isolates. *J Virol*. 1999;73:10040-10050.

19a. Penfold ME, Dairaghi DJ, Duke GM, et al. Cytomegalovirus encodes a potent alpha chemokine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:9839-9844.

20. Zhou YF, Shou M, Harrell RF, et al. Chronic non-vascular cytomegalovirus infection: effects on the neointimal response to experimental vascular injury. *Cardiovasc Res*. 2000;45:1019-1025.
21. Rul PF, Powell KL. Physical and functional interaction of human cytomegalovirus DNA polymerase and its accessory protein (ZCP36) expressed in insect cells. *J Virol*. 1992;66: 4126-4133.
22. Chee MS, Lawrence GL, Barell BG. Alpha-, beta- and gamma-herpesviruses encode a putative phosphotransferase. *J Gen Virol*. 1989;70:1151-1160.
23. Sullivan V, Talarico CL, Stanat SC, et al. A protein kinase homologue controls phosphorylation of ganciclovir in human cytomegalovirus infected cells. *Nature*. 1992;358: 162-1641992 [Errata. Nature. 1992;359:85 and. 1993;366:756.].
24. Littler E, Stuart AD, Chee MS. Human cytomegalovirus UL 97 open reading frame encodes a protein that phosphorylates the antiviral nucleoside analogue ganciclovir. *Nature*. 1992;358:160-162.
25. He Z, He YS, Kim Y, et al. The human cytomegalovirus UL97 protein is a protein kinase that autophosphorylates on serines and threonines. *J Virol*. 1997;71:405-411.
26. Hume AJ, Finkel JS, Kamil JP, et al. Phosphorylation of retinoblastoma protein by viral protein with cyclin-dependent kinase function. *Science*. 2008;320:797-799.
27. Beersma MF, Bizlemaker MJ, Ploegh HL. Human cytomegalovirus down regulates HLA class I expression by reducing the stability of class I H chains. *J Immunol*. 1993;151: 4455-4464.
28. Schuster EA, Bencke JS, Tegtmeier GE, et al. Monoclonal antibody for rapid laboratory detection of cytomegalovirus infections: Characterization and diagnostic application. *Mayo Clin Proc*. 1985;60:577-585.
29. Fetterman GH. A new laboratory aid in the clinical diagnosis of inclusion disease of infancy. *Am J Clin Pathol*. 1952;22: 424-425.
30. Rinaldo CR, Black PH, Hirsch MS. Interactions of cytomegalovirus with leukocytes from patients with mononucleosis due to cytomegalovirus. *J Infect Dis*. 1977;136:667-678.
31. Singh N, Dummer JS, Ho M, et al. Infections with cytomegalovirus and other herpesviruses in 121 liver transplant recipients: Transmission by donated organ and the effect of OKT3 antibodies. *J Infect Dis*. 1988;158:124-131.
32. Plachter B, Sinzger C, Jahn G. Cell types involved in replication and distribution of human cytomegalovirus. *Adv Virus Res*. 1996;46:195-261.
33. Hahn G, Revello MG, Patrone M, et al. Human cytomegalovirus UL131-128 genes are indispensable for virus growth in endothelial cells and virus transfer to leukocytes. *J Virol*. 2004;78:10023-10033.
34. Akter P, Cunningham C, McSharry BP, et al. Two novel spliced genes in human cytomegalovirus. *J Gen Virol*. 2003;84:1117-1122.
35. Wang D, Shenk T. Human cytomegalovirus UL131 open reading frame is required for epithelial cell tropism. *J Virol*. 2005;79:10330-10338.
36. Grundy JE, Lawson KM, MacCormac LP, et al. Cytomegalovirus-infected endothelial cells recruit neutrophils by the secretion of C-X-C chemokines and transmit virus by direct neutrophil-endothelial cell contact and during neutrophil transendothelial migration. *J Infect Dis*. 1998;177:1465-1474.
37. Martin WJ, Smith TJ. Rapid detection of cytomegalovirus in bronchoalveolar lavage specimens by a monoclonal antibody method. *J Clin Microbiol*. 1986;23:1006-1008.
38. van der Bij W, Schirm J, Torensma R, et al. Comparison between viremia and antigenemia for detection of cytomegalovirus in blood. *J Clin Microbiol*. 1988;26:2531-2535.
39. Chou S, Merigan TC. Rapid detection and quantitation of human cytomegalovirus in urine through DNA hybridization. *N Engl J Med*. 1983;308:921-925.
40. Churchill MA, Zaia JA, Forman SJ, et al. Quantitation of human cytomegalovirus DNA in lungs from bone marrow transplant recipients with interstitial pneumonia. *J Infect Dis*. 1987;155:501-509.
41. Stanier P, Kitchen AD, Taylor DL, et al. Detection of human cytomegalovirus in peripheral mononuclear cells and urine samples using PCR. *Mol Cell Probes*. 1992;6:51-58.
42. Gerna G, Zipeto D, Parea M, et al. Monitoring of human cytomegalovirus infections and ganciclovir treatment in heart transplant recipients by determination of viremia, antigenemia, and DNAemia. *J Infect Dis*. 1991;164:488-498.
43. Wolf DG, Spector SA. Diagnosis of human cytomegalovirus central nervous system disease in AIDS patients by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *J Infect Dis*. 1992;166:1412-1415.
44. Fox JD, Brink NS, Zuckerman MA, et al. Detection of herpesvirus DNA by nested polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus-infected persons with neurologic disease: A prospective evaluation. *J Infect Dis*. 1995;172:1087-1090.
45. Bowen F, Sabiwca Wilson P, et al. Cytomegalovirus (CMV) viraemia detected by polymerase chain reaction identifiers. A group at high risk of CMV disease. *AIDS*. 1997;11:889-893.
46. Shinkai M, Boizette SA, Powderly W, et al. Utility of urine and leukocyte cultures and plasma DNA PCR for identification of AIDS patients at risk for developing human cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 1997;175:302-332.
47. Dodt KK, Jacobsen PH, Hofman B, et al. Development of cytomegalovirus (CMV) disease can be predicted in HIV infected patients by CMV polymerase chain reaction and antigenemia test. *AIDS*. 1997;11F:21-28.
48. Spector SA, Wong R, Hiza K, et al. Plasma cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts CMV disease and survival in AIDS patients. *J Clin Invest*. 1998;101:497-502.
49. Imbert-Marcille BM, Cantarovich D, Ferre-Aubineau V, et al. Usefulness of DNA viral load quantification for cytomegalovirus disease monitoring in renal and pancreas/renal transplant recipients. *Transplantation*. 1997;63:1476-1481.
50. Singh N, Yu VL, Mieles L, et al. High-dose acyclovir compared with short-course preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1994;120: 375-381.
51. Flood J, Drew WL, Miner R, et al. Diagnosis of cytomegalovirus (CMV) polyradiculopathy and documentation of in vivo anti-CMV activity in cerebrospinal fluid by using branched DNA signal amplification and antigen assays. *J Infect Dis*. 1997;176:348-352.
52. Boeckl M, Gooley TA, Myerson D, et al. Cytomegalovirus pp65 antigenemia guided early treatment with ganciclovir marrow transplantation: A randomized double blind study. *Blood*. 1997;88:4063-4071.
53. Avery RK, Adal KA, Longworth DL, et al. A survey of allogeneic bone marrow transplant programs in the United States regarding cytomegalovirus prophylaxis and pre-emptive therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:763-767.
54. Schulenburg A, Watkins-Riedel T, Greinix HT, et al. CMV monitoring after peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation by pp65 antigen and quantitative PCR. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:765-768.
55. Boivin G, Belanger R, Delage R, et al. Quantitative analysis of cytomegalovirus (CMV) viremia using the pp65 antigenemia assay and the COBAS AMPLICOR CMV MONITOR PCR test after blood and marrow allogeneic transplantation. *J Clin Microbiol*. 2000;38:4356-4360.
56. Masaoka T, Hiraoka A, Ohta K, et al. Evaluation of the AMPLICOR CMV, COBAS AMPLICOR CMV monitor and antigenemia assay for cytomegalovirus disease. *Jpn J Infect Dis*. 2001;54:12-16.
57. Sia IG, Wilson JA, Smith TF, et al. Evaluation of the COBAS AMPLICOR CMV MONITOR test for detection of viral DNA in specimens taken from patients after liver transplantation. *J Clin Microbiol*. 2000;38:600-606.
58. Ho SK, Li FK, Lai KN, et al. Comparison of the CMV brite turbo assay and the digene hybrid capture CMV DNA (Version 2.0) assay for quantitation of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2000;38: 3743-3745.
59. Mazzulli T, Drew LW, Yen-Lieberman B, et al. Multicenter comparison of the digene hybrid capture CMV DNA assay (Version 2.0), the pp65 antigenemia assay, and cell culture for detection of cytomegalovirus viremia. *J Clin Microbiol*. 1999;37:958-963.
60. Tong CY, Cuevas LE, Williams H, et al. Comparison of two commercial methods for measurement of cytomegalovirus load in blood samples after renal transplantation. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1209-1213.
61. Siennicka J, Rechnio M, Durlik M, et al. Quantitative detection of CMV DNA by PCR and hybridization methods in renal transplant recipients. *Acta Microbiol Pol*. 2000;49: 261-264.
62. Humar A, Gregson D, Caliendo AM, et al. Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68:1305-1311.
63. Piiparinen H, Hockerstedt K, Lappalainen M, et al. Monitoring of viral load by quantitative plasma PCR during active cytomegalovirus infection of individual liver transplant patients. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2945-2952.
64. Flexman J, Kay I, Fonte R, et al. Differences between the quantitative antigenemia assay and the cobas amplicor monitor quantitative PCR assay for detecting CMV viraemia in bone marrow and solid organ transplant patients. *J Med Virol*. 2001;64:275-282.
65. Caliendo AM, St George K, Allega J, et al. Distinguishing cytomegalovirus (CMV) infection and disease with CMV nucleic acid assays. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1581-1586.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

66. Erice A, Tierney C, Hirsch M, et al. Cytomegalovirus (CMV) and human immunodeficiency virus (HIV) burden, CMV end-organ disease, and survival in subjects with advanced HIV infection (AIDS Clinical Trials Group Protocol 360). *Clin Infect Dis*. 2003;37:567-578.
67. Corez KJ, Fischer SH, Fahle GA, et al. Clinical trial of quantitative real-time polymerase chain reaction for detection of cytomegalovirus in peripheral blood of allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. *J Infect Dis*. 2003;188: 967-972.
68. Gentile G, Picardi A, Capobianchi A, et al. A prospective study comparing quantitative cytomegalovirus (CMV) polymerase chain reaction in plasma and PP65 antigenemia assay in monitoring patients after allogeneic stem cell transplantation. *BMC Infect Dis*. 2006;6:167.
69. Razonable RR, Brown RA, Wilson J, et al. The clinical use of various blood compartments for cytomegalovirus (CMV) DNA quantitation in transplant recipients with CMV disease. *Transplantation*. 2002;73:968-973.
70. Gerna G, Baldanti F, Lilleri D, et al. Human cytomegalovirus pp67 mRNAemia versus pp65 antigenemia for guiding preemptive therapy in heart and lung transplant recipients: A prospective, randomized, controlled, open-label trial. *Transplantation*. 2003;75:1012-1019.
71. Weinberg A, Schissel D, Giller R. Molecular methods for cytomegalovirus surveillance in bone marrow transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4203-4206.
72. Dunkel EC, Scheer DI, Zhu Q, et al. A rabbit model for human cytomegalovirus-induced chorioretinal disease (retraction). *J Infect Dis*. 1998;177:1778.
73. Ho M. *Cytomegalovirus: Biology and Infection*. 2nd ed. New York: Plenum; 1991:440.
74. Lang DJ, Kummer JF. Demonstration of cytomegalovirus in semen. *N Engl J Med*. 1972;287:756-758.
75. Klemola E, von Essen R, Henle G, et al. Infectious-mononucleosis-like disease with negative heterophil agglutination test. Clinical features in relation to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus and antibodies. *J Infect Dis*. 1970;121: 608-614.
76. Chou S, Kim DY, Norman DJ. Transmission of cytomegalovirus by pretransplant leukocyte transfusions in renal transplant candidates. *J Infect Dis*. 1987;155:565-567.
77. Bowden RA, Sayers M, Flourney N, et al. Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1986;314:1006-1010.
78. Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, et al. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37: 1603-1606.
79. Carter AR. Cytomegalovirus disease presenting as hepatitis. *Br Med J*. 1968;3:786.
80. Bonkowsky HL, Lee RV, Klatskin G. Acute granulomatous hepatitis: Occurrence in cytomegalovirus mononucleosis. *JAMA*. 1984;37:1284-1288.
81. Leonard JC, Tobin JOH. Polyneuritis associated with cytomegalovirus infections. *Q J Med*. 1971;40:435-442.
82. Schmitz H, Enders G. Cytomegalovirus as a frequent cause of Guillain-Barre syndrome. *J Med Virol*. 1977;1:21-27.
83. Eidelberg D, Sotrel A, Vogel H, et al. Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology*. 1986;36:912-916.
84. Klemola E, Kaariainen L, von Essen R, et al. Further studies on cytomegalovirus mononucleosis in previously healthy individuals. *Acta Med Scand*. 1967;182:311-322.
85. Tiula E, Leinikki P. Fatal cytomegalovirus infection in a previously healthy boy with myocarditis and consumption coagulopathy as presenting signs. *Scand J Infect Dis*. 1972;4:57-60.
86. Waris E, Rasanen P, Kreus KE, et al. Fatal cytomegalovirus disease in a previously healthy adult. *Scand J Infect Dis*. 1972;4:61-67.
87. Chanarin I, Walford DM. Thrombocytopenic purpura in cytomegalovirus mononucleosis. *Lancet*. 1973;1:238-239.
88. Harris AI, Meyer RJ, Brody EA. Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia and hemolysis in an adult. *Ann Intern Med*. 1975;83:670-671.
89. Klemola E. Hypersensitivity reactions to ampicillin in cytomegalovirus mononucleosis. *Scand J Infect Dis*. 1970;2:29-31.
90. Muller-Stamou A, Senn HJ, Emody G. Epidermolysis in a case of severe cytomegalovirus infection. *Br Med J*. 1974;3:609-610.
91. Collier AC, Meyers JD, Corey L, et al. Cytomegalovirus infection in homosexual men. *Am J Med*. 1987;82:493-600.
92. Drew WL, Mills J, Levy J, et al. Cytomegalovirus infection and abnormal T-leukocyte subset ratios in homosexual men. *Ann Intern Med*. 1985;103:61-63.
93. Gallant JE, Moore RD, Richman DP, et al. Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. *J Infect Dis*. 1992;166:1223-1227.
94. McKenzie R, Travis WD, Dolan SA, et al. The causes of death in patients with human immunodeficiency virus infection: A clinical and pathologic study with emphasis on the role of pulmonary diseases. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:326-343.
95. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleosides analogues plus indinavir in persons with immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med*. 1997;337: 725-732.
96. Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4 T-cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*. 1997;277:112-116.
97. Mills J, Jacobsen MA, O'Donnell JJ, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Rev Infect Dis*. 1988;3:5522-5531.
98. Anderson RD, Griffy KG, Jung D, et al. Ganciclovir absolute bioavailability and steady state pharmacokinetics after oral administration of two 3000-mg/d dosing regimens in human immunodeficiency virus- and cytomegalovirus-seropositive patients. *Clin Ther*. 1995;17:425-432.
99. Drew WI, Ives D, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med*. 1995;333:615-620.
100. Martin DF, Parks DJ, Mellow SD, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained release ganciclovir implant: A randomized controlled clinical trial. *Arch Ophthamol*. 1994;112:1531-1539.
101. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. for the Roche Ganciclovir Study Group. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med*. 1999;340:1063-1070.
102. Miller RG, Storcy JR, Greco CM. Ganciclovir in the treatment of progressive AIDS-related polyradiculopathy. *Neurology*. 1990;40:569-574.
103. Fuller GN, Gill SK, Guiloff RJ, et al. Ganciclovir for lumbosacral polyradiculopathy in AIDS. *Lancet*. 1990;335:48-49.
104. Jacobson MA, Mills J, Rush J, et al. Failure of antiviral therapy for acquired immunodeficiency syndrome-related cytomegalovirus myelitis. *Arch Neurol*. 1988;45:1090-1092.
105. Fletcher CV, Balfour HH. Evaluation of ganciclovir for cytomegalovirus disease. *DICP*. 1989;23:5-12.
106. Enting R, de Gans J, Reiss P, et al. Ganciclovir/foscarnet for cytomegalovirus meningoencephalitis in AIDS. *Lancet*. 1992;340:559-560.
107. Fuller GN. Cytomegalovirus and the peripheral nervous system in AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5:S33-S36.
108. Knapp AB, Horst DA, Eliopoulos G, et al. Widespread cytomegalovirus gastroenterocolitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology*. 1983;85: 1399-1402.
109. Meiselman MS, Cello JP, Margaretten W. Cytomegalovirus colitis. Report of the clinical, endoscopic, and pathologic findings in two patients with acquired immune deficiency syndrome. *Gastroenterology*. 1985;88:171-175.
110. Collaborative DHPG Treatment Study Group. Treatment of serious cytomegalovirus infections with 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine in patients with AIDS and other immunodeficiencies. *N Engl J Med*. 1986;314:801-805.
111. Dieterich DT, Kotler DP, Busch DF, et al. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus colitis in AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *J Infect Dis*. 1992;167:278-282.
112. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, et al. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med*. 1988;109:783-788.
113. Texidor HS, Honig CL, Norsoph E, et al. Cytomegalovirus infection of the alimentary canal: Radiologic findings with pathologic correlation. *Radiology*. 1987;163:317-323.
114. Blumberg RS, Kelsey P, Perrone T, et al. Cytomegalovirus- and cryptosporidium-associated acalculous gangrenous cholecystitis. *Am J Med*. 1984;76:1118-1123.
115. Feinberg JE, Hurwitz S, Cooper D, et al. A randomized double-blind trial of valaciclovir prophylates for cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1998;177:48-56.
116. Goudrield J, Khardori N. Cytomegalovirus. The taming of the beast? *Lancet*. 1997;350:1718-1719.
117. Martin JC, Dvorak CA, Smee DF, et al. 9-[(1,3-Dihydroxy-2-propoxy)methyl] guanine: A new potent and selective antiherpes agent. *J Med Chem*. 1983;26:759-761.
118. Ashton WT, Karkas JD, Field AK, et al. Activation by thymidine kinase and potent antiherpetic activity of 2′-nor-2′-deoxyguanosine (2′NDG). *Biochem Biophys Res Commun*. 1982;108:1716-1721.
119. Ogilvie UK, Cheriyan UD, Radatus OX, et al. Biologically active acyclonucleoside analogues. II. The synthesis of 9-(2-hydroxy-1-[hydroxymethyl, ethoxymethyl]guanine) BIOLF-62. *Can J Chem*. 1982;60:3005-3010.
120. Cheng YC, Huang ES, Lin JC, et al. Unique spectrum of activity of 9-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]-guanine against herpesviruses in vitro and its mode of action against herpes simplex virus type 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80:2767-2770.
121. Field AK, Davies ME, DeWitt C, et al. 9[{2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl) ethoxy}methyl]guanine: A selective inhibitor of herpes group virus replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80:4139-4143.
122. Cheng YC, Grill SP, Dutschman GE, et al. Metabolism of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine, a new antiherpes virus compound, in herpes simplex virus-infected cells. *J Biol Chem*. 1983;258:12460-12464.
123. Hamzeh FM, Lietman PS. Intranuclear accumulation of subgenomic noninfectious human cytomegalovirus DNA in infected cells in the presence of ganciclovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:1818-1823.
124. Hamzeh FM, Lietman PS, Gibson W, et al. Identification of the lytic origin of DNA replication in human cytomegalovirus by a novel approach utilizing ganciclovir-induced chain termination. *J Virol*. 1990;64:6184-6195.
125. Biron KK, Stanat SC, Sorrell JB, et al. Metabolic activation of the nucleoside analog 9-[{hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy}methyl]guanine in human diploid fibrolasts infected with human cytomegalovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82:2473-2477.
126. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. 2002;346:1119-1126.
127. Chou S, Erice A, Jordan MC, et al. Analysis of the UL97 phosphotransferase coding sequence in clinical cytomegalovirus isolates and identification of mutations conferring ganciclovir resistance. *J Infect Dis*. 1995;171:576-583.
128. Lurain NS, Spatford LE, Thompson KD. Mutation in the UL97 open reading frame of human cytomegalovirus strains resistant to ganciclovir. *J Virol*. 1994;68:4427-4431.
129. Erice A, Gil-Roda C, Perez JL, et al. Antiviral susceptibilities and analysis of UL97 and DNA polymerase sequences of clinical cytomegalovirus isolates from immunocompromised patients. *J Infect Dis*. 1997;175:1087-1092.
130. Erice A, Chou S, Biron KK, et al. Progressive disease due to ganciclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients. *N Engl J Med*. 1989;320:289-293.
131. Drew WL, Miner RC, Busch DF, et al. Prevalence of resistance in patients receiving ganciclovir for serious cytomegalovirus infection. *J Infect Dis*. 1991;163:716-719.
132. Stanat SC, Reardon JE, Erice A, et al. Ganciclovir resistant cytomegalovirus clinical isolates: Mode of resistance to ganciclovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:2191-2197.
133. Lurain NS, Thompson KD, Holmes EW, et al. Point mutations in the DNA polymerase gene of human cytomegalovirus that result in resistance to antiviral agents. *J Virol*. 1992;66:7146-7152.
134. Chou S, Guentzel S, Michels KR, et al. Frequency of UL97 phosphotransferase mutations related to ganciclovir resistance in clinical cytomegalovirus isolates. *J Infect Dis*. 1995;172:239-242.
135. Sullivan V, Biron KK, Talarico C, et al. A point mutation in the human cytomegalovirus DNA polymerase gene confers resistance to ganciclovir and phosphonylmethoxyalkyl derivatives. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:19-25.
136. Chou S, Lurain NS, Weinberg A, et al. Interstrain variation in the human cytomegalovirus DNA polymerase sequence and its effect on genotype diagnosis of antiviral drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1500-1502.
137. Jabs DA, Enger C, Dunn JP, et al. for the CMV Retinitis and Viral Resistance Study Group. Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: Ganciclovir resistance. *J Infect Dis*. 1998;177: 770-773.
138. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Cytomegalovirus resistance to ganciclovir and clinical outcomes of patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*. 2003;135: 26-34.
139. Martin BK, Ricks MO, Forman MS, et al. Change over time in incidence of ganciclovir resistance in patients with cytomegalovirus retinitis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1001-1008.
140. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, et al. Impact of evolving trends in recipient and donor characteristics on cytomegalovirus infection in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2004;77:106-110.
141. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, et al. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet*. 2000;356:645-649.
142. Lurain NS, Bhorade SM, Pursell KJ, et al. Analysis and characterization of antiviral drug-resistant cytomegalovirus isolates from solid organ transplant recipients. *J Infect Dis*. 2002;186:760-768.
143. Crumpacker CS. Mechanism of action of foscarnet against viral polymerases. *Am J Med*. 1992;92:1992. 2A3S–2A7S.
144. Jacobson MA, Wulfsohn M, Feinberg JE, et al. Phase II dose-ranging trial of foscarnet salvage therapy for cytomegalovirus retinitis in AIDS patients intolerant of or resistant to ganciclovir (ACTG protocol 093). *AIDS*. 1994;8:451-459.
145. Baldanti F, Underwood MR, Stanat SC, et al. Single amino acid changes in the DNA polymerase confer foscarnet resistance and slow growth phenotype, while mutation in the UL 97-encoded phosphotransferase confers ganciclovir resistance in the double-resistant human cytomegalovirus strains removed from patients with AIDS. *J Virol*. 1996;70:1390-1395.
146. Chou S, Marousek G, Parenti DM, et al. Mutation in region III of the DNA polymerase gene conferring foscarnet resistance in cytomegalovirus isolates from 3 subjects receiving prolonged antiviral therapy. *J Infect Dis*. 1998;178:526-530.
147. Weinberg A, Jabs DA, Chou S, et al. Mutations conferring foscarnet resistance in a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis*. 2003;187:777-784.
148. Chou S, Marousek GI, Van Wechel LC, et al. Growth and drug resistance phenotypes resulting from cytomegalovirus DNA polymerase region III mutations observed in clinical specimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51: 4160-4162.
149. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, AIDS Clinical Trials Group. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. 1992;326:213-220.[Erratum, N Engl J Med. 1992;326:1172.].

150. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, AIDS Clinical Trials Group. Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs. monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS: The Cytomegalovirus Retreatment Trial. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:23-33.
151. Ho HT, Woods KL, Bronson JJ, et al. Intercellular metabolism of the antiherpes agent (S)-1-{3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propyl}cytosine. *Mol Pharmacol*. 1992;41: 197-202.
152. Lalezari JP, Jaffe HS, Stagg RG, et al. Randomized controlled study of the safety and efficacy of intravenous cidofovir for the treatment of relapsing cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J AIDS*. 1998;17:339-344.
153. Polis MA, Spooner KM, Baird BF, et al. Anticytomegaloviral activity and safety of ganciclovir in patients with human immunodeficiency virus infection and cytomegaloviruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:882-886.
154. Lalezari JP, Stagg RJ, Kupperman BD, et al. Intravenous ganciclovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 1997;126:257-263.
155. Crumpacker CS, Kowalsky PN, Oliver SA, et al. Resistance of herpes simplex virus to 9-{[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl) ethoxy]methyl}guanine: Physical mapping of drug synergism within the viral DNA polymerase locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81:1556-1560.
156. Manischevitz JF, Quinnan GV, Lane HC, et al. Synergistic effect of ganciclovir and foscarnet on cytomegalovirus replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34: 373-375.
157. Cherrington JM, Fuller MD, Lamy PD, et al. In vitro antiviral susceptibilities of isolates from CMV retinitis patients receiving first or second line cidofovir therapy, relationship to clinical outcome. *J Infect Dis*. 1998;178:1821-1825.
158. Chilar T, Fuller MD, Cherrington JM. Characterization of drug resistance associated mutations in the human cytomegalovirus DNA polymerase gene by using recombinant mutant viruses generated from overlapping DNA fragments. *J Virol*. 1998;72:5927-5936.
159. Biron KK, Harvey RJ, Chamberlain SC, et al. Potent and selective inhibition of human cytomegalovirus replication by 1263W94, a benzimidazole L-riboside with a unique mode of action. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2365-2372.
160. Chou S. Cytomegalovirus UL97 mutations in the era of ganciclovir and maribavir. *Rev Med Virol*. 2008;18:233-246.
161. Chou S, Marousek GI. Accelerated evolution of maribavir resistance in a cytomegalovirus exonuclease domain II mutant. *J Virol*. 2008;82:246-253.
162. Gershburg E, Pagano JS. Phosphorylation of the Epstein-Barr virus (EBV) DNA polymerase processivity factor EA-D by the EBV-encoded protein kinase and effects of the L-riboside benzimidazole 1263W94. *J Virol*. 2002;76:998-1003.
163. Winston DJ, Young JA, Pullarkat V, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Blood*. 2008;111:5403-5410.
164. Chou S, Wechel LC, Marousek GI. Cytomegalovirus UL97 kinase mutations that confer maribavir resistance. *J Infect Dis*. 2007;196:91-94.
165. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, et al. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1991;325:1601-1607.
166. Schmidt GM, Horack DA, Niland JC, et al. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *N Engl J Med*. 1991;324:1005-1011.
167. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, et al. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *N Engl J Med*. 1992;326:1182-1186.
168. Winston DJ, Wirin D, Shaked A, et al. Randomized comparison of ganciclovir and high-dose acyclovir for long-term cytomegalovirus prophylaxis in liver-transplant recipients. *Lancet*. 1995;346:69-74.
169. Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *N Engl J Med*. 1996;334:1491-1497.
170. Spector SA, Wong R, Hiza K, et al. Plasma cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts CMV disease and survival in AIDS patients. *J Clin Invest*. 1998;101:497-502.
171. Gane E, Salida F, Valdecasas GJC, et al. Randomized trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Lancet*. 1997;350:1729-1733.
172. Brennan D, Garlick K, Singer G, et al. Prophylactic oral ganciclovir compared to deferred therapy for control of cytomegalovirus disease in renal transplant patients. *Transplantation*. 1997;64:1843-1846.
173. Chou S, Wechel LC, Marousek GI. Cytomegalovirus UL97 kinase mutations that confer maribavir resistance. *J Infect Dis*. 2007;196:91-94.
174. Ho M, Suwansirikul S, Dowling JN, et al. The transplanted kidney as a source of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 1975;293:1109-1112.
175. Betts RF, Freeman RB, Douglas RG Jr, et al. Transmission of cytomegalovirus infection with renal allograft. *Kidney Int*. 1975;8:387-394.
176. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:611-620.
177. Ho M. Virus infections after transplantation in man. *Arch Virol*. 1977;55:1-24.
178. Dowling JN, Saslow AR, Ho M, et al. Cytomegalovirus infection in patients receiving immunosuppressive therapy for rheumatologic disorders. *J Infect Dis*. 1976;133:399-408.
179. Rubin RH. Infection in the renal transplant patient. In: Rubin RH, Young LS, editors. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. New York: Plenum; 1981:553-605.
180. Dummer JS, Hardy A, Poorsatter A, et al. Early infections in kidney, heart and liver transplant recipients on cyclosporine. *Transplantation*. 1983;36:259-267.
181. Thomason AW. FK-506—How much potential? *Immunol Today*. 1990;11:6-9.
182. Shepp DH, Dandliker PS, de Miranda P, et al. Activity of 9-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxymethyl]guanine in the treatment of cytomegalovirus pneumonia. *Ann Intern Med*. 1985;103:368-373.
183. Crumpacker CS, Marlowe S, Zhang JL, et al. Ganciclovir Bone Marrow Transplant Treatment Group. Treatment of cytomegalovirus pneumonia. *Rev Infect Dis*. 1988;10: S538-S546.
184. Emmanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med*. 1988;109:783-788.
185. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, et al. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med*. 1988;109:783-788.
186. Schmidt GM, Kovacs A, Zaia JA, et al. Ganciclovir/immunoglobulin combination therapy for the treatment of human cytomegalovirus-associated interstitial pneumonia in bone marrow allograft recipients. *Transplantation*. 1988;46: 905-907.
187. Ljungman P, Engelhard D, Link H. Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin: Experience of European bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. 1992;14:831-835.
188. Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, et al. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med*. 1993;118: 179-184.
189. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, et al. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: A randomized double-blind study. *Blood*. 1996;88:4063-4071.
190. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, et al. Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood*. 1995;86: 2815-2820.
191. Ljungman P, Aschan J, Lewensohn-Fuchs I, et al. Results of different strategies for reducing cytomegalovirus-associated mortality in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplantation*. 1998;66:1330-1334.
192. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: Importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*. 2003;101:407-414.
193. Winston DJ, Yeager AM, Chandrasekar PH, et al. Randomized comparison of oral valacyclovir and intravenous ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. 2003;36:749-758.
194. Krause H, Hebart H, Jahn G, et al. Screening for CMV-specific T cell proliferation to identify patients at risk of developing late onset CMV disease. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19:1111-1116.
195. Patel R, Snydman DR, Rubin RH, et al. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 1996;61:1279-1289.
196. Stratta RJ, Shaeffer MS, Markin RS, et al. Clinical patterns of cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Arch Surg*. 1989;124:1433-1450.
197. McCarthy JM, Karim MA, Keown PA. The cost impact of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1993;55:1277-1282.
198. Demetris AJ, Lasky S, Van Thiel DH, et al. Pathology of hepatic transplantation. *Am J Pathol*. 1985;116:151-161.
199. Paya CV, Weisner RH, Hermans PE, et al. Risk factors for cytomegalovirus and severe bacterial infections following liver transplantation: A prospective multivariate time-dependent analysis. *J Hepatol*. 1993;18:185-195.
200. O'Grady JG, Alexander GJ, Sutherland S, et al. CMV infection and donor/recipient HLA antigens: Interdependent co-factors in the pathogenesis of vanishing bile duct syndrome after liver transplantation. *Lancet*. 1988;2:302-305.
201. Snydman DR, Werner BG, Dougherty NN, et al. for the Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. Cytomegalovirus immune globulin prophylaxis in liver transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119:984-991.
202. Singh N, Yu VL, Mieles L, et al. High-dose acyclovir compared with short-course preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Ann Intern Med*. 1994;120:375-381.
203. Martin M, Manez R, Linden P, et al. A prospective randomized trial comparing sequential ganciclovir-high dose acyclovir to high dose acyclovir for prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Transplantation*. 1994;58:779-785.
204. Stratta RJ, Shaefer MS, Cushing KA, et al. A randomized prospective trial of acyclovir and immune globulin prophylaxis in liver transplant recipients receiving OKT3 therapy. *Arch Surg*. 1992;127:55-64.
205. Ho M. Cytomegalovirus. In: Mandell J, Bennett J, Dolin R, editors. *Principles of Infectious Disease*. Philadelphia: Saunders; 1996.
206. Aldrete JS, Sterling WA, Hathaway BM, et al. Gastrointestinal and hepatic complications affecting patients with renal allografts. *Am J Surg*. 1975;129:115-124.
207. Petersen PK, Balfour HH Jr, Marker SC, et al. Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: A prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59:283-300.
208. Hecht DW, Snydman DR, Crumpacker CS, et al. for the Boston Renal Transplant CMV Study Group. Ganciclovir for treatment of renal transplant-associated primary cytomegalovirus pneumonia. *J Infect Dis*. 1988;157:187-190.
209. Snydman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B, et al. Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1987;317:1049-1054.
210. Snydman DR, Werner BG, Dougherty NN, et al. Cytomegalovirus prophylaxis in liver transplantation. *Ann Intern Med*. 1993;119:984-991.
211. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123:18-26.
212. Smieja M, Gnarpe J, Lonn E, et al. Multiple infections and subsequent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. 2003;107: 251-257.
213. Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, et al. Cytomegalovirus seropositivity and C-reactive protein have independent and combined predictive value for mortality in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:1917-1923.
214. Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, et al. Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med*. 2008;36:3145-3150.
215. Guech-Ongey M, Brenner H, Twardella D, et al. Role of cytomegalovirus sero-status in the development of secondary cardiovascular events in patients with coronary heart disease under special consideration of diabetes. *Int J Cardiol*. 2006;111:98-103.
216. Schlitt A, Blankenberg S, Weise K, et al. Herpesvirus DNA (Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, cytomegalovirus) in circulating monocytes of patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol*. 2005;60:605-610.
217. Gredmark S, Jonasson L, Van Gosliga D, et al. Active cytomegalovirus replication in patients with coronary disease. *Scand Cardiovasc J*. 2007;41:230-234.
218. Kyto V, Vuorinen T, Saukko P, et al. Cytomegalovirus infection of the heart is common in patients with fatal myocarditis. *Clin Infect Dis*. 2005;40:683-688.
219. Donoso Mantke O, Meyer R, et al. Frequent detection of viral nucleic acids in heart valve tissue. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2298-2300.
220. Tang-Feldman YJ, Wojtowicz A, Lochhead GR, et al. Use of quantitative real-time PCR (qRT-PCR) to measure cytokine transcription and viral load in murine cytomegalovirus infection. *J Virol Methods*. 2006;131:122-129.
221. Vliegen I, Duijvestijn A, Grauls G, et al. Cytomegalovirus infection aggravates atherogenesis in apoE knockout mice by both local and systemic immune activation. *Microbes Infect*. 2004;6:17-24.
222. Rott D, Zhu J, Zhou YF, et al. IL-6 is produced by splenocytes derived from CMV-infected mice in response to CMV antigens, and induces MCP-1 production by endothelial cells: a new mechanistic paradigm for infection-induced atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2003;170:223-228.
222a.. Cheng J, Ke Q, Jin Z, et al. Cytomegalovirus infection causes an increase of arterial blood pressure. *PLoS Pathog*. 2009;5: e1000427.
223. Vliegen I, Herngreen SB, Grauls GE, et al. Mouse cytomegalovirus antigenic immune stimulation is sufficient to aggravate atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis*. 2005;181:39-44.
224. Bartlett EJ, Lenzo JC, Sivamoorthy S, et al. Type I IFN-beta gene therapy suppresses cardiac CD8+ T-cell infiltration during autoimmune myocarditis. *Immunol Cell Biol*. 2004;82:119-126.
225. Speir E, Modali R, Huang ES, et al. Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science*. 1994;265:391-394.
226. Gravel SP, Servant MJ. Roles of an IkappaB kinase-related pathway in human cytomegalovirus-infected vascular smooth muscle cells: a molecular link in pathogen-induced proatherosclerotic conditions. *J Biol Chem*. 2005;280: 7477-7486.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

227. Villacres MC, Longmate J, Auge C, et al. Predominant type 1 CMV-specific memory T-helper response in humans: evidence for gender differences in cytokine secretion. *Hum Immunol*. 2004;65:476-485.
228. Soderberg-Naucler C. HCMV microinfections in inflammatory diseases and cancer. *J Clin Virol*. 2008;41:218-223.
229. Bolovan-Fritts CA, Trout RN, Spector SA. Human cytomegalovirus-specific CD4+-T-cell cytokine response induces fractalkine in endothelial cells. *J Virol*. 2004;78:13173-13181.
230. Lunardi C, Bason C, Corrocher R, et al. Induction of endothelial cell damage by hCMV molecular mimicry. *Trends Immunol*. 2005;26:19-24.
231. Woodroffe SB, Garnett HM, Danis VA. Interleukin-1 production and cell-activation response to cytomegalovirus infection of vascular endothelial cells. *Arch Virol*. 1993;133: 295-308.
232. Dengler TJ, Raftery MJ, Werle M, et al. Cytomegalovirus infection of vascular cells induces expression of pro-inflammatory adhesion molecules by paracrine action of secreted interleukin-1beta. *Transplantation*. 2000;69: 1160- 1168.
233. Reinhardt B, Schaarschmidt P, Bossert A, et al. Upregulation of functionally active vascular endothelial growth factor by human cytomegalovirus. *J Gen Virol*. 2005;86: 23-30.
234. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, et al. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol*. 1983;7:31-42.
235. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, et al. Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med*. 1982;306: 945-949.
236. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 1985;313:1270-1274.
237. Ahlfors K, Harris S, Ivarsson S, et al. Secondary maternal cytomegalovirus infection causing symptomatic congenital infection. *N Engl J Med*. 1981;305:284.
238. Hanshaw JB. Developmental abnormalities associated with congenital cytomegalovirus infection. In: Wollam DHM, editor. *Advances in Teratology. v. 4*. New York: Academic Press; 1970:64.
239. Yeager AS, Grumet FC, Hafleigh EB, et al. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in newborn infants. *J Pediatr*. 1981;98:281-287.
240. Hanshaw JB, Scheiner AP, Moxley AW, et al. School failure and deafness after "silent" congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 1976;295:468-470.
241. Stagno S, Reynolds DW, Amos CS, et al. Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and *Toxoplasma* infections. *Pediatrics*. 1977;59:669-678.
242. Alexander ER. Maternal and neonatal infection with cytomegalovirus in Taiwan [abstract]. *Pediatr Res*. 1967;1:210.
243. Chandler SH, Handsfield HH, McDougall JK. Isolation of multiple strains of cytomegalovirus from women attending a clinic for sexually transmitted diseases. *J Infect Dis*. 1987;155:655-660.
244. Numazaki Y, Yano N, Morizuka T, et al. Primary infection with human cytomegalovirus: Virus isolation from healthy infants and pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1970;91: 410-417.
245. Stagno S, Reynolds D, Tsiantos A, et al. Cervical cytomegalovirus excretion in pregnant and non-pregnant women: Suppressions in early gestation. *J Infect Dis*. 1975;131: 522-527.
246. Montgomery RL, Youngblood LA, Medearis DN Jr. Recovery of cytomegalovirus from the cervix in pregnancy. *Pediatrics*. 1972;49:524-531.
247. Reynolds DW, Stagno S, Hosty TS, et al. Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. *N Engl J Med*. 1973;289:1-5.
248. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, et al. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med*. 2001;344:1366-1371.

139

Virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa, neoplasias asociadas al virus de Epstein-Barr y otras enfermedades)

ERIC C. JOHANNSEN | KENNETH M. KAYE

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un virus herpes humano ubicuo. La infección por el VEB es frecuente, de distribución universal y, por lo general, subclínica en la primera infancia. El VEB ha demostrado ser el agente causal de la mononucleosis infecciosa positiva para anticuerpos heterófilos que suele aparecer al final de la adolescencia o al inicio de la edad adulta. Además, el VEB se ha asociado como agente causal al desarrollo de enfermedades malignas, tales como linfoma de Burkitt, enfermedad linfoproliferativa, linfoma de Hodgkin, linfomas primarios del sistema nervioso central (SNC) en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y carcinoma nasofaríngeo, según los datos seroepidemiológicos y la detección del genoma del VEB en estos tumores. Algunos estudios epidemiológicos describen una asociación entre VEB y enfermedades autoinmunitarias, en especial la esclerosis múltiple; sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

Historia

Los informes históricos sobre mononucleosis infecciosa suelen atribuir la descripción original de la enfermedad a Filatov o a Pfeiffer, quienes a finales del siglo XIX describieron, casi a la vez, una enfermedad caracterizada por malestar general, fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y molestias abdominales[1,2]. Esta enfermedad se denominó «Drusenfieber» (fiebre glandular) y aparecía en forma de brotes familiares. Sin embargo, al carecer de técnicas específicas para establecer el diagnóstico, el concepto de Drusenfieber como entidad clínica se desprestigió. En 1910-1920, varios médicos notificaron casos de aparente remisión espontánea de la leucemia, con un curso clínico consistente con la resolución espontánea de la mononucleosis infecciosa[3,4]. El establecimiento de la mononucleosis infecciosa como entidad clínica se atribuye a Sprunt y Evans[5], quienes en 1920 describieron seis casos de fiebre, linfadenopatía y postración que ocurrieron en adultos jóvenes previamente sanos. Los autores pusieron de relieve la linfocitosis mononuclear que todos estos pacientes desarrollaron, y contrastaron el aspecto patológico de estos linfocitos con la morfología uniforme de los linfocitos en los niños que tenían otras infecciones. Dos años más tarde, Downey y McKinlay[6] describieron otros casos de mononucleosis infecciosa y proporcionaron una descripción morfológica más detallada de los linfocitos atípicos[6]. El reconocimiento de la linfocitosis atípica como marcador hematológico para la enfermedad originó descripciones más precisas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Un avance esencial se produjo en 1932, cuando Paul y Bunnell[7], que estaban investigando los mecanismos inmunológicos de la enfermedad del suero, hallaron de forma inesperada títulos elevados de aglutininas para los eritrocitos de carnero que se producían de forma espontánea en el suero de pacientes con mononucleosis infecciosa. Más tarde, Davidsohn[8] aumentó la especificidad de la detección de estos anticuerpos heterófilos mediante la adsorción diferencial del suero con extractos de riñón de cobaya y eritrocitos bovinos.

Durante las décadas de 1940 y 1950, se realizaron grandes esfuerzos para detectar el agente causal de la mononucleosis infecciosa. Los intentos para cultivar las bacterias y virus relacionados etiológicamente a partir de los pacientes con mononucleosis infecciosa fracasaron. La enfermedad no se podía transmitir a los animales. El fracaso al no apreciar la amplia incidencia de infección asintomática en preadolescentes y la ausencia de un marcador serológico de la inmunidad impidieron la interpretación de los intentos experimentales para transmitir la enfermedad a otros seres humanos[9-11].

La identificación del VEB vino tras la descripción por Burkitt[12] en 1958 de un linfoma inusual con predilección por la cabeza y el cuello. La distribución geográfica de este tumor era paralela a la de ciertas enfermedades transmitidas por mosquitos en África, y se emprendió la búsqueda del arbovirus relacionado desde el punto de vista etiológico. En 1964, Epstein y cols.[13] describieron la presencia de partículas similares a un herpesvirus en cultivos de biopsias de pacientes con linfoma de Burkitt. Sin embargo, los intentos para propagar el virus en cultivos tisulares convencionales fracasaron. Werner y Gertrude Henle[14] desarrollaron una técnica de inmunofluorescencia indirecta para detectar los anticuerpos ante este virus que ahora se denomina virus de Epstein-Barr, y en los pacientes con linfoma de Burkitt se hallaron títulos elevados de estos anticuerpos. Otros estudios revelaron que el 90% de los adultos americanos también tenía anticuerpos demostrables frente al VEB[14]. El desarrollo de mononucleosis infecciosa en un técnico del laboratorio de los Henle cuyas muestras de suero obtenidas de modo secuencial se analizaron para detectar la presencia de anticuerpos frente al VEB, sugirieron que la infección aguda por el VEB podía estar relacionada con esta enfermedad[15]. Los estudios epidemiológicos a gran escala[16-19] mostraron que la mononucleosis infecciosa con anticuerpos heterófilos positivos se producía en pacientes que no tenían anticuerpos previos frente al VEB, y que, a la inversa, la mononucleosis infecciosa con anticuerpos heterófilos positivos siempre se acompañaba de la aparición de anticuerpos frente al VEB. Estos estudios epidemiológicos indicaron que también se producía una infección subclínica por el VEB. Con las pruebas específicas para detectar los anticuerpos frente al VEB se ha puesto de manifiesto que el 10-20% de los casos de mononucleosis (la mayoría de los cuales eran negativos para anticuerpos heterófilos), estaban causados por otros agentes, de los cuales el citomegalovirus (CMV) es el más común. Este capítulo se centra sobre todo en la mononucleosis infecciosa inducida por el VEB.

Descripción del virus de Epstein-Barr

PROPIEDADES FÍSICAS

El VEB, o virus herpes humano tipo 4, es un herpesvirus gamma-1. Al igual que los otros miembros de la familia Herpesviridae, el VEB tiene ADN bicatenario dentro de una nucleocápside proteica icosaédrica rodeada de una envoltura lipídica que contiene las glucoproteínas virales. Los virus herpes también tienen una capa proteica amorfa (el tegumento), que se encuentra entre la cápside y la envoltura. Se observó que la cepa de laboratorio B95-8 del VEB (el primer genoma de herpesvirus secuenciado) tiene una deleción de 12 kilobases (kb), y hoy en día se sabe que el genoma del VEB natural tiene un tamaño aproximado de 184 kb y que codifica casi 100 proteínas[20,21].

CICLO INFECTIVO DEL VIRUS

La primoinfección con el VEB se produce tras la exposición a las secreciones orales de personas seropositivas a través del beso, cuando se comparten alimentos, o mediante otro contacto íntimo. En la

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 139-1 Frecuencia de excreción del virus de Epstein-Barr

Descripción de la población	*Tasa de excreción orofaríngea (rango)*	*Referencias*
Personas seronegativas para VEB	0	82
Adultos sanos seropositivos	12-25%	82-87
Pacientes con tumor sólido	27%	86, 87
Personas infectadas por VIH-1	50%	88
Receptores de trasplantes renales	56-70%	85, 87
Pacientes con mononucleosis infecciosa	50-100%	82-84, 325
Pacientes en estado crítico con leucemia o linfoma	74-92%	86, 87

actualidad, se ha puesto en duda la idea muy aceptada de que tras la infección inicial productiva (o lítica) de las células epiteliales orales el VEB se propaga a los linfocitos B[22,23]. Las biopsias de las amígdalas realizadas en pacientes con primoinfección por el VEB no revelaron la presencia de infección en las células epiteliales, pero se observaban con facilidad linfocitos infectados[24,25]. El VEB tiene, sin duda, un tropismo clínicamente significativo para las células epiteliales, tal y como se ha observado en el carcinoma nasofaríngeo y en la leucoplasia vellosa oral. Es posible que se produzca una infección significativa de las células epiteliales en localizaciones extraamigdalinas, o que un ciclo inicial de replicación lítica preceda a la propagación al compartimento de linfocitos B y al inicio de los síntomas[26,27]. Los linfocitos B infectados provocan una respuesta intensa de linfocitos T citotóxicos. Dichos linfocitos T son los linfocitos atípicos característicos de la primoinfección por el VEB[28,29]. En las personas previamente sanas, la mayoría de los linfocitos B infectados se eliminan por la vigilancia inmunológica, pero 1-50 linfocitos B por millón permanecen infectados de forma quiescente, y sirven como reservorio para la infección de por vida de la persona[30,31]. De este modo, el VEB comparte las propiedades de latencia y permanencia de por vida de otros miembros de la familia de los herpesvirus. A diferencia de lo que sucede en los herpesvirus alfa (virus del herpes simple y virus de la varicela zóster), la excreción de las partículas infecciosas del VEB en la saliva durante los períodos de reactivación de las células infectadas de forma latente es del todo asintomática. Esta excreción se produce en personas por lo demás sanas, pero es más común en huéspedes inmunosuprimidos (tabla 139-1).

El rango de huéspedes del virus es limitado. El cultivo in vitro del virus se ha descrito sobre todo en linfocitos B y también en células epiteliales nasofaríngeas del ser humano y de otros primates[32]. El VEB se fija a su receptor, la molécula CD21, mediante la interacción con su principal glucoproteína de la envoltura, la gp350. La CD21 es una glucoproteína de 145 kDa que es también el receptor de la región d del tercer componente del complemento, por lo que se denomina asimismo receptor C3d o CR2[33,34]. Este receptor es demostrable en los linfocitos B y en las células epiteliales nasofaríngeas del ser humano y de otros primates, y en una pequeña proporción de los linfocitos no-B y no-T portadores del receptor del complemento[35-39]. Otra glucoproteína del VEB, la gp42, se fija a las moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que sirven como correceptores en la infección de los linfocitos B[40-44].

INFECCIÓN LATENTE Y TRANSFORMACIÓN DEL CRECIMIENTO

Tras la infección con el VEB, los linfocitos B inician el ciclo celular y proliferan continuamente en un proceso denominado *transformación* o *inmortalización;* estas células se pueden propagar in vitro de forma indefinida[45]. Dicha capacidad del VEB para convertir los linfocitos B de la sangre periférica en líneas celulares linfoblastoides (LCL) inmortalizadas se usa mucho en los estudios genómicos como una forma de preservar las muestras de ADN procedentes de donantes voluntarios para su futura utilización[46]. In vivo, durante la mononucleosis infecciosa, se observa la proliferación de los linfocitos B inducida por el VEB, que servirá probablemente para propagar con rapidez el conjunto de linfocitos B infectados. Estos linfocitos B se suelen eliminar rápidamente de la circulación[47-50]. Sin embargo, en ausencia de una respuesta inmunitaria intacta, la infección por el VEB puede producir una enfermedad linfoproliferativa (ELP) potencialmente mortal[51,52]. La capacidad de transformación del crecimiento que tiene el VEB puede actuar junto con cofactores genéticos y ambientales para causar neoplasias malignas también en huéspedes inmunocompetentes[53,54].

La infección de los linfocitos B por el virus de Epstein-Barr se caracteriza por un estado de latencia viral, en el que el genoma se circulariza en el núcleo y se replica por las enzimas celulares como un episoma, al mismo tiempo que los cromosomas del huésped. La infección es latente en el sentido de que no se generan partículas virales, pero no está en absoluto inactivo. Persiste una expresión limitada de genes virales, que ejercen efectos sobre las células infectadas. In vitro, la infección latente de los linfocitos B con el VEB se caracteriza por la expresión de las proteínas de membrana 1 y 2) de la infección latente (LMP1 y LMP2), seis antígenos nucleares (EBNA) del VEB y dos ARN nucleares pequeños y no codificantes (ARN codificados por VEB [EBER]) que son transcritos por la ARN polimerasa III (tabla 139-2)[55]. En la infección latente se han detectado transcritos adicionales del VEB denominados transcritos de cadena complementaria (CST) o transcritos hacia la derecha del sitio BamH1 A (BART). Todavía no se ha demostrado la traducción de estos transcritos en proteínas, pero parecen servir como precursores de dos o tres grupos de microARN (miARN) codificados por el VEB cuyo papel en la biología del virus se desconoce[56,57]. El análisis de genética inversa recombinante ha determinado que sólo *LMP1*, *EBNA1*, *EBNA2*, *EBNA3A*, *EBNA3C* y *EBNALP* son imprescindibles para la transformación de los linfocitos B[55]. Los mecanismos en virtud de los cuales estos genes del VEB promueven el crecimiento de los linfocitos B han sido objeto de una intensa investigación.

Una vez que el virus ha entrado en los linfocitos B susceptibles, EBNA2 y EBNALP son las primeras proteínas que se expresan.

TABLA 139-2 Patrones de expresión de genes latentes del virus de Epstein-Barr (VEB)

				Enfermedades malignas asociadas al VEB				
		Infección aguda	Portador sano	Latencia III		Latencia II		Latencia I
Gen del VEB	*Función*	*MI*	*LBSP*	*ELP*	*LPSNC*	*LH*	*CNF*	*LB*
EBNA1	Mantenimiento del genoma del VEB	+	?	+	+	+	+	+
EBNA2	Activa la expresión de genes del VEB y del huésped	+	−	+	+	−	−	−
*EBNA3**	Desconocido	+	−	+	+	−	−	−
EBNALP	Se coactiva con *EBNA2*	+	−	+	+	−	−	−
LMP1	Mimetiza la señalización de CD40	+	−	+	+	+	+	−
LMP2	Mimetiza la señalización de BCR	+	+	+	+	+	+	−
EBER	ARN sobreexpresados no codificantes	+	+	+	+	+	+	+

CNF, carcinoma nasofaríngeo; ELP, enfermedades linfoproliferativas; LB, linfoma de Burkitt; LBSP, linfocitos B de sangre periférica; LH, linfoma de Hodgkin; LPSNC, linfoma primario del sistema nervioso central; MI, mononucleosis infecciosa.

*Incluye *EBNA3A, EBNA3B y EBNA3C.*

EBNA2 es un transactivador acídico que actúa como el principal factor que estimula la expresión de los genes virales del estado de latencia, y también de distintos transcritos de linfocitos B (entre ellos CD21, CD23 y c-fgr). No tiene la capacidad intrínseca de unirse a una secuencia específica del ADN, sino que más bien se dirige a los promotores mediante su asociación con la proteína de unión al ADN del huésped RBP-Jκ (denominada también CBF1 o CSL), que es un componente del tramo final de la vía de señalización de Notch[58,59]. Mediante un mecanismo que aún no se conoce en su totalidad, EBNALP coopera con EBNA2 para activar la expresión de las proteínas nucleares restantes y de LMP1 y LMP2[60]. El gen *LMP1* es el principal oncogén codificado por el VEB, y su expresión en ratones transgénicos produce linfomas B[61,62]. Activa de forma constitutiva las vías que mimetizan las señales de crecimiento y supervivencia que los linfocitos T $CD4^+$ envían a los linfocitos B a través de la glucoproteína de superficie CD40. La proteína LMP1 emite esta señal a través de su cola citoplasmática, que se fija a un conjunto de proteínas segundas mensajeras similares, pero no idénticas a las usadas por CD40[63,64]. A diferencia de CD40, LMP1 no necesita la presencia de un ligando para autoagregarse en la membrana celular, sino que se autoasocia de forma constitutiva, aproximando sus colas citoplásmicas para activar la señalización[65]. Esto determina la activación del factor nuclear κB (NF-κB) y de c-jun, la estimulación de la expresión de las moléculas de adhesión (molécula 1 de adhesión intercelular, LFA-1 y LFA-3), la producción de citocinas, la proliferación de los linfocitos B y la inducción de un estado antiapoptósico[47,54]. La LMP2, una segunda proteína de membrana de latencia del VEB, simula otra señal necesaria para la supervivencia de los linfocitos B[66]. Al interactuar con las moléculas señalizadoras del receptor de los linfocitos B (BCR), LMP2 simula la activación de los BCR mediante la formación de autoagregados constitutivos en la membrana, de forma similar a la LMP1. Probablemente, la LMP2 interfiere también con la señal normal de los BCR mediante estimulación antigénica para inhibir la activación de la replicación lítica del virus (se detalla más adelante). Debe destacarse que la presencia de la LMP2 no es necesaria in vitro para el crecimiento de los linfocitos B mediado por el VEB, pero es probable que sea un componente fundamental de la estrategia del virus in vivo. La proteína nuclear EBNA1 actúa promoviendo la replicación del genoma viral por la maquinaria del huésped cuando el virus se encuentra en el estadio de latencia episómica y asegurando la segregación adecuada del genoma del VEB a las dos células hijas. Las proteínas EBNA3 tienen una función incierta, pero se sabe que interactúan con la misma proteína de unión al ADN que la EBNA2 (RBP-Jκ) y pueden modular la expresión de genes de la célula y del virus. Todavía no se conoce en su totalidad la función de los ARN altamente expresados y no codificantes del VEB (EBER).

Las neoplasias malignas asociadas al virus de Epstein-Barr se asocian en exclusiva con la infección latente y la expresión de genes de latencia. Se ha observado que existen tres patrones generales de expresión de las proteínas codificadas por el VEB asociados a la latencia (v. tabla 139-2)[47,48]. La expresión de todos los genes latentes se observa en las ELP en huéspedes inmunodeprimidos, en el linfoma primario del SNC de los pacientes con SIDA y durante la primoinfección por el VEB (mononucleosis infecciosa), y este programa de expresión génica se denomina latencia III[54]. El carcinoma nasofaríngeo asociado al VEB, el linfoma de Hodgkin y los linfomas T presentan un patrón más restringido de expresión de los genes del VEB (latencia II), que comprende LMP1, LMP2, EBNA1, EBER y EBNA1[67-69]. En el linfoma de Burkitt (latencia I) sólo se expresan los EBER y EBNA1[53]. Es probable que los patrones más restringidos de expresión de los genes de latencia en algunos tumores se deban a la intensa respuesta inmunitaria frente a las proteínas virales.

INFECCIÓN LÍTICA

La infección latente se puede activar y pasar a infección lítica mediante la estimulación de los linfocitos B del huésped con determinadas sustancias químicas, ionóforos del calcio y anticuerpos frente a las inmunoglobulinas de superficie[70]. Se ignora cuáles son las señales fisiológicas que reactivan la replicación lítica del VEB, pero la señalización a través de los receptores de los linfocitos B tras la estimulación antigénica podría constituir una posible situación. Después de este fenómeno estimulador, se expresan dos activadores transcripcionales codificados por el VEB: BZLF1 y BRLF1. La expresión de estos genes tempranos inmediatos produce una cascada de acontecimientos que culminan en la formación de productos de los genes tempranos del VEB (antígeno temprano [EA]), responsables de la replicación viral (p. ej., timidina cinasa y ADN polimerasa) y de los genes tardíos (estructurales) del virus, entre los que se encuentran los antígenos de la cápside del virus (VCA)[71]. La infección lítica produce viriones y puede causar la muerte de la célula huésped.

Epidemiología

PREVALENCIA DE LOS ANTICUERPOS SÉRICOS

Los anticuerpos frente al VEB se han encontrado en todos los grupos de población estudiados, y en la mayoría de los estudios se ha observado que no muestran predilección por sexos. Los anticuerpos aparecen más pronto en los países en vías de desarrollo que en los países industrializados, pero en la mayoría de las poblaciones se puede demostrar su presencia en el 90-95% de los adultos[72,73]. En Estados Unidos y Gran Bretaña, la seroconversión se produce antes de los 5 años de edad en alrededor del 50% de la población[73-75]. La segunda ola de seroconversión aparece hacia la mitad de la segunda década de la vida. En los estados del sur de Estados Unidos, la seroconversión puede ocurrir con un promedio de edad menor que en otras áreas del país[76]. Los grupos de nivel socioeconómico más bajo tienen una mayor prevalencia de anticuerpos frente al VEB que los de nivel alto, usados como grupo control y emparejados por edad.

Se han definido dos cepas de VEB a partir de las secuencias de los genes del virus expresadas durante la latencia y de su capacidad para transformar los linfocitos B[70]. Las cepas (tipo 1 [A] y 2 [B]) no se pueden diferenciar por características serológicas, pero expresan epítopos específicos identificados por los linfocitos T citotóxicos (CTL). Aunque en un primer momento se pensó que estas dos cepas de VEB se distribuían en zonas geográficas específicas, en la actualidad se sabe que ambas se encuentran muy extendidas y que una persona puede estar coinfectada por las dos.

INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN

La mononucleosis infecciosa sintomática es más común en poblaciones en las que la exposición primaria al VEB se produce después de la primera década de vida. La enfermedad se diagnostica más a menudo en los adolescentes de niveles socioeconómicos más altos de los países industrializados[77]. En un amplio estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos, se observó que la incidencia de la mononucleosis infecciosa era de 45,2 casos por 100.000 por año y fue máxima en el grupo de edad de 15-24 años[78]. La incidencia fue la misma en mujeres y en varones, pero el valor máximo de la incidencia relacionada con la edad se produjo 2 años antes en las mujeres. La mononucleosis infecciosa es 30 veces más frecuente en las personas de raza blanca que en las de raza negra. La escasa frecuencia de la mononucleosis infecciosa en las últimas, que se detectó ya en 1940, probablemente sea un reflejo de que sufren la primoinfección con más precocidad y de la mayor frecuencia de infecciones subclínicas en niños[79-81]. No se ha observado una clara incidencia estacional.

FORMAS DE PROPAGACIÓN

En los lavados faríngeos de los pacientes con mononucleosis infecciosa se encuentran títulos bajos de VEB[82-84]. Los compañeros de habitación susceptibles a la infección a partir de estudiantes universitarios con mononucleosis infecciosa o con infección asintomática por el VEB padecen seroconversión con la misma frecuencia que la población universitaria general susceptible[18,76]. Sólo el 6% de los que presentan mononucleosis infecciosa declara haber tenido contacto previo con otro caso de mononucleosis[78]. El virus persiste en los linfocitos B durante toda la vida del huésped, y puede cultivarse a partir de lavados faríngeos en el 10-20% de los adultos sanos, en el 50% de los pacientes con trasplante renal, y en mayores proporciones a partir de los enfermos con leucemia y linfoma en estado muy grave (v. tabla 139-1)[85-87]. Alrededor del 50% de los varones con relaciones homosexuales que están infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(VIH-1) excretan VEB en las secreciones orofaríngeas[88]. En el conducto parotídeo y en el epitelio cervical uterino se ha identificado la presencia de ADN y/o proteínas del VEB, pero la implicación de tal distribución no está clara con respecto a la transmisión del virus[89,90].

El virus de Epstein-Barr, al igual que otros virus herpes, es relativamente lábil en el laboratorio y no se ha aislado a partir de fuentes ambientales, incluidos los fómites. Estos datos sugieren que el VEB es un agente muy extendido, no especialmente contagioso, y que es posible que la mayoría de los casos de mononucleosis infecciosa se contraiga por contacto íntimo entre personas susceptibles y las que son excretoras asintomáticas del VEB. En los adultos jóvenes, la propagación del virus puede estar facilitada por la transferencia de saliva al besarse[91,92]. La evidencia serológica sugiere que el virus puede propagarse asimismo en las personas susceptibles dentro del ámbito familiar[93,94]. El VEB se ha propagado también por transfusión sanguínea y tras la cirugía a corazón abierto, como el «síndrome posperfusión con bomba extracorpórea»[95]. No obstante, casi todos los casos de mononucleosis infecciosa posperfusión con bomba extracorpórea son heterófilos negativos y atribuibles al CMV.

Aunque se han descrito varias epidemias claras de mononucleosis infecciosa, estos informes no se han respaldado con datos serológicos del VEB y carecen de soporte epidemiológico, clínico y analítico riguroso. Algunos de ellos se debieron a errores en la realización de las pruebas Monospot[96]. Según la información ya expuesta, es improbable que se produzcan auténticas epidemias de mononucleosis infecciosa.

IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Las poblaciones universitaria y militar son las que padecen la morbilidad más elevada por mononucleosis infecciosa, aunque también se producen casos en otros grupos. La mononucleosis infecciosa representó el 5% de todas las hospitalizaciones de los estudiantes de la Universidad de Wisconsin, con una incidencia de 450 ingresos por 100.000 estudiantes por año. Otras universidades estadounidenses han comunicado tasas de incidencia similares[97,98]. Alrededor del 12% de los estudiantes universitarios susceptibles sufre la seroconversión cada año[18,19]. Muchas de estas infecciones son subclínicas (v. más adelante)[18,76]. Aunque la primoinfección por VEB puede ser sintomática en sólo un 10% de los casos que se producen en la población militar, la mononucleosis infecciosa ocupa el cuarto lugar como causa de baja por enfermedad en el personal militar[99,100]. No existe información detallada sobre el impacto de la mononucleosis infecciosa en la población general, pues en la mayoría de los estados no se trata de una enfermedad de declaración obligatoria. Sin embargo, la morbilidad de la mononucleosis infecciosa probablemente se infravalore, porque no se pueda realizar un diagnóstico específico y la enfermedad inespecífica se puede atribuir a otras causas.

Patogenia

RESPUESTA INMUNITARIA DEL HUÉSPED

El virus de Epstein-Barr representa un tremendo desafío para el sistema inmunitario. En el momento de la infección aguda, hasta el 20% de los linfocitos B de la sangre periférica puede expresar EBNA, y el 0,005-0,5% de las células mononucleares circulantes son capaces de establecer líneas celulares continuas cuando se cultivan in vitro[101,102]. La respuesta inmunitaria frente a los linfocitos transformados por la infección por el VEB es compleja, e involucra tanto a mecanismos de la inmunidad humoral como de la celular[28]. Para evitar la proliferación incontrolada de estas células, como se observa en las ELP, se requiere una respuesta inmunitaria intacta, aunque dicha respuesta sea responsable también de la mayoría de los síntomas de la mononucleosis infecciosa. El aumento de la prevalencia de infección por VEB aguda sintomática con la edad de la seroconversión probablemente se deba a las diferencias existentes entre las respuestas inmunitarias generadas en cada grupo de edad.

La respuesta inmunitaria celular frente al VEB es compleja y bien orquestada e implica a los CTL $CD8^+$ y $CD4^+$ y los linfocitos citolíticos naturales (NK)[29,103-106]. La linfocitosis atípica masiva de la mononucleosis infecciosa se compone sobre todo de linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ estimulados por antígeno. En un estudio, el 40% de los linfocitos T $CD8^+$ circulantes eran reactivos frente a un único epítopo del VEB[107]. Es probable que esta linfocitosis produzca la mayoría de los signos y síntomas de la mononucleosis infecciosa a través de la abundante formación de citocinas, entre ellas el factor de necrosis tumoral, la interleucina 1 (IL-1) y la IL-6[108] Durante la infección aguda, predominan los linfocitos T $CD8^+$ específicos frente a los antígenos líticos, pero durante la convalecencia se produce un cambio hacia las células que reconocen las proteínas de latencia, sobre todo las proteínas EBNA3[28,107,109]. Los linfocitos T reactivos frente a las proteínas de latencia del VEB son lo bastante numerosos para que las células mononucleares no seleccionadas procedentes de adultos inmunes al VEB supriman in vitro el sobrecrecimiento de los linfocitos B autólogos infectados con el VEB[106]. En la mononucleosis infecciosa se ha descrito asimismo la expansión de los linfocitos $CD4^+$ específicos frente al VEB, pero es de pequeña magnitud, y no se conoce con claridad su significado en la contención de la infección aguda por VEB[110,111].

La respuesta inmunitaria humoral frente al VEB se ha estudiado en profundidad, sobre todo como un medio para diagnosticar la infección por el VEB (para una exposición detallada v. la sección de Diagnóstico de laboratorio). En general, en la mayoría de los pacientes con mononucleosis infecciosa es posible demostrar la presencia de anticuerpos específicos dirigidos contra los antígenos líticos del VEB (VCA y EA). Por el contrario, la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos nucleares del VEB asociados a la latencia (EBNA1, EBNA2, EBNA3s y EBNALP) no se desarrolla hasta la convalecencia[28]. Todavía no se ha establecido la relevancia de ninguna de estas respuestas de anticuerpos en el control de la infección por el VEB; sin embargo, se ha mostrado que los anticuerpos frente a las glucoproteínas de superficie del VEB impiden la infección experimental por el virus[112-114].

Debido a razones que no están claras, la primoinfección por el VEB se asocia a la síntesis de grandes cantidades de anticuerpos reactivos frente a los antígenos hallados en los eritrocitos de carnero, caballo y buey. Estos anticuerpos, denominados heterófilos, son un grupo heterogéneo de anticuerpos, con predominio de inmunoglobulina M (IgM), que no reaccionan con las proteínas específicas del VEB[115]. La detección de tales anticuerpos en el suero de los pacientes con síndromes de mononucleosis predice la infección aguda por el VEB con sensibilidad y especificidad elevadas, y se comenta en la sección de Diagnóstico de laboratorio. No existe una buena correlación entre el título de los anticuerpos heterófilos y la gravedad de la enfermedad, y dichos anticuerpos tampoco tienen un papel definido en la patogenia de la enfermedad por el VEB o en la eliminación inmunitaria del virus.

El virus de Epstein-Barr ha desarrollado múltiples estrategias para eludir esta respuesta inmunológica agresiva. La proteína BCRF1 del VEB comparte un 70% de homología con la citocina IL-10. Esta proteína del VEB es funcional, y se piensa que simula la acción inhibitoria de la IL-10 sobre la síntesis del interferón-γ por las células mononucleares en la sangre periférica. De este modo, la expresión de la BCRF1 durante la infección lítica produciría un desplazamiento hacia los $CD4^+$ diferenciados efectores Th2 que podrían ayudar a los linfocitos B, pero no favorecen la respuesta de los $CD8^+$ precisa para destruir las células infectadas por el VEB[116,117]. Otra proteína del VEB, la BARF1, puede funcionar como un receptor soluble para el factor 1 estimulante de colonias y puede interferir en la capacidad de esta citocina para aumentar la expresión del interferón-α por los monocitos[118]. El VEB también codifica un homólogo de bcl2, que se expresa durante la replicación lítica, y puede actuar para evitar la apoptosis de la célula huésped[119]. Por último, el virus ha desarrollado una estrategia para asegurar su persistencia en los linfocitos B memoria. Una vez que la infección aguda se ha resuelto, la mayor parte de las proteínas latentes dejan de expresarse para evitar la fuerte presión inmunitaria ejercida sobre el VEB. Sin embargo, en cualquier célula inmersa en el ciclo celular, el VEB debe expresar EBNA1 para asegurar la replicación de su genoma. Para evitar el ataque a esta proteína clave, la EBNA1 contiene una secuencia de repeticiones de glicina-alanina expandidas, que no es necesaria para su función en el mantenimiento del genoma, pero que puede inhibir el procesamiento proteosómico de la proteína[120]. Sin este procesamiento, los péptidos de la EBNA1 no pueden presentarse por las moléculas de clase I del CMH, y las células que expresan EBNA1 pueden eludir la vigilancia inmunitaria.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Dado que es muy infrecuente realizar biopsias de pacientes con mononucleosis infecciosa no complicada, la mayoría de los datos procede de los exámenes histopatológicos de los tejidos obtenidos en los casos mortales o en aquellos con características atípicas, en los que las muestras se obtienen para definir el diagnóstico. Durante la fase aguda de la enfermedad, los ganglios linfáticos de todo el cuerpo se hallan moderadamente aumentados de tamaño. Los ganglios individuales muestran la presencia de un incremento del número de folículos linfoides aumentados de tamaño y moderadamente activos. Los centros germinales también están aumentados de tamaño, con núcleos que contienen células blásticas, histiocitos y linfocitos. Aunque el entramado de reticulina permanece intacto, la invasión por la pulpa hiperplásica difumina sus bordes[121]. En estudios realizados en los bazos obtenidos en las autopsias, o en el quirófano tras su rotura, el órgano suele pesar el doble o el triple de lo normal[122]. La cápsula esplénica y las trabéculas están edematosas, adelgazadas e invadidas por células linfoides. En la mayoría de los casos, el aumento del tamaño del bazo se debe a la hiperplasia de la pulpa roja. Es evidente la presencia de células blásticas pleomorfas en toda la pulpa roja. El bazo suele estar congestionado con hemorragias focales, sobre todo subcapsulares. La pulpa blanca es relativamente normal. Las muestras procedentes de la biopsia amigdalina obtenidas durante el curso de la mononucleosis revelan la presencia de una proliferación intensa, con numerosas mitosis[123]. El aspirado de la médula ósea y las muestras obtenidas por biopsia a menudo resultan sorprendentemente normales cuando se comparan con los cambios floridos observados en la sangre periférica. Las muestras de biopsia suelen ser normocelulares o ligeramente hipercelulares. Se puede observar la presencia de pequeños granulomas, pero éstos no son específicos de la mononucleosis y no tienen significado pronóstico[124,125].

Los cambios en las características histológicas del hígado suelen ser leves. Los hepatocitos presentan mínima tumefacción y vacuolización. Suele ser evidente la presencia de infiltrados portales linfocíticos y monocíticos pleomorfos. Los conductos biliares pueden mostrar una mínima tumefacción, pero la estasis biliar franca es infrecuente[126,127]. En los casos de mononucleosis infecciosa mortal, se ha notificado una serie de cambios histopatológicos en el sistema nervioso[123,128,129], como la degeneración neuronal, los manguitos perivasculares, la hemorragia perivascular y la hiperplasia de los astrocitos. Se puede observar la presencia de una pequeña infiltración mononuclear a pesar de los cambios degenerativos demostrables en las neuronas de la corteza, los ganglios basales, el cerebelo o la médula espinal.

Manifestaciones clínicas

MONONUCLEOSIS INFECCIOSA (PRIMOINFECCIÓN)

Manifestaciones de la enfermedad

El virus de Epstein-Barr induce un amplio espectro de manifestaciones de la enfermedad en el ser humano. La mononucleosis clásica o típica es una enfermedad aguda que se caracteriza clínicamente por dolor de garganta, fiebre y linfadenopatía, a nivel serológico, por la aparición transitoria de anticuerpos heterófilos, y en el aspecto hematológico por leucocitosis mononuclear, formada en parte por linfocitos atípicos (tabla 139-3). Un caso individual puede tener la mayoría de estas características, pero no necesariamente todas. Las pruebas serológicas específicas para el VEB indican que la infección produce un espectro de manifestaciones clínicas. Los intentos de excluir los casos que no reúnen los criterios clásicos de mononucleosis infecciosa generan distinciones artificiales y a menudo erróneas.

La edad del paciente tiene una gran influencia en la expresión clínica de la infección por el VEB. En los niños, la primoinfección suele ser asintomática. Los niños pequeños son más propensos a presentar exantemas, neutropenia y neumonía que las personas con la primoinfección a una edad más avanzada[130]. Las infecciones sintomáticas en los niños muy pequeños son negativas con respecto a los anticuerpos heterófilos en casi la mitad de los casos[131]. La proporción de enfermedad manifiesta y de casos heterófilos positivos aumentan con la edad. A los 4 años de edad, el 80% de los niños con primoinfección por el VEB son positivos con respecto a los anticuerpos heterófilos[132]. Durante el curso de la enfermedad, el 90% de los adolescentes con mononucleosis infecciosa sintomática debería tener anticuerpos heterófilos positivos.

En los pacientes de edad universitaria, la proporción de personas sintomáticas/asintomáticas por la infección por el VEB varía de 1:3 a 3:1[18,76]. En los reclutas militares, esta proporción puede ser de tan sólo 1:10[100]. Debido a la inmunidad previa, la enfermedad es menos común en los pacientes mayores. Sin embargo, cuando se produce, las manifestaciones clínicas y serológicas son similares a las que presentan los adolescentes[133]. En general, la infección por el VEB es asintomática, o es una enfermedad autolimitada que dura 2-3 semanas. En muy pocos casos, la enfermedad puede ser devastadora, y puede acompañarse de postración intensa, complicaciones graves e incluso el fallecimiento[134], tal y como se comentará a continuación.

Síntomas

La mayor parte de los casos de mononucleosis infecciosa consisten en la tríada clínica de dolor de garganta, fiebre y linfadenopatía (tabla 139-4). Los estudios epidemiológicos sugieren que el período de incubación de la mononucleosis infecciosa aguda es de 30-50 días, pero esto todavía no se ha confirmado con técnicas de epidemiología molecular[83,138]. Así pues, el período de incubación de la enfermedad resulta un tanto especulativo. El inicio puede ser brusco, pero con frecuencia se pueden detectar varios días de síntomas prodrómicos, como escalofríos, diaforesis, sensación febril, anorexia y malestar general. La pérdida de las ganas de fumar es frecuente al principio de la enfermedad, pero no constituye un síntoma específico de la misma. Las cefaleas retroorbitarias, las mialgias y la plenitud abdominal son otros síntomas prodrómicos comunes. El dolor de garganta es el síntoma más frecuente y puede ser el de más intensidad padecido por el enfermo[135,136]. Otros pacientes acuden al médico por fiebre prolongada o por malestar, y en menos casos porque han advertido de manera fortuita la presencia de linfadenopatía. En muy pocas ocasiones, la primera manifestación de la enfermedad es una de las complicaciones de la mononucleosis infecciosa que se describe a continuación.

Signos

En la tabla 139-5 se resumen los signos de la mononucleosis infecciosa. La fiebre está presente en más del 90% de los pacientes con mononucleosis infecciosa. Suele alcanzar su punto máximo después del mediodía,

TABLA 139-3 Manifestaciones de la mononucleosis infecciosa inducida por el virus de Epstein-Barr

Clínicas
Fiebre
Dolor faríngeo
Linfadenopatía
Hematológicas
Más del 50% de células mononucleares
Más del 10% de linfocitos atípicos
Serológicas
Aparición transitoria de anticuerpos heterófilos
Aparición permanente de anticuerpos contra el VEB

TABLA 139-4 Síntomas de la mononucleosis infecciosa[97,135-137]

Síntoma	*Tasa*	*Porcentaje*	*Rango (%)*
Dolor faríngeo	409/502	82	70-88
Malestar general	243/426	57	43-76
Cefalea	216/426	51	37-55
Anorexia	117/546	21	10-27
Mialgias	66/326	20	12-22
Escalofríos	54/326	16	9-18
Náuseas	18/156	12	2-17
Molestias abdominales	37/426	9	2-14
Tos	3/56	5	5
Vómitos	3/56	5	5
Artralgias	1/56	2	2

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 139-5 Signos de la mononucleosis infecciosa[135-137,139]

Signo	*Proporción*	*Porcentaje*	*Rango (%)*
Linfadenopatía	495/526	94	93-100
Faringitis	444/526	84	69-91
Fiebre	399/526	76	63-100
Esplenomegalia	244/470	52	50-63
Hepatomegalia	34/370	12	6-14
Enantema palatino	18/156	11	5-13
Ictericia	37/426	9	4-10
Exantema	49/470	10	0-15

con temperaturas de 38-39 °C, aunque no es infrecuente que se alcancen los 40 °C. En la mayoría de los casos, la fiebre desaparece al cabo de 10-14 días. El exantema, que puede ser macular, petequial, escarlatiniforme, urticarial o similar al del eritema multiforme, está presente en alrededor del 5% de los pacientes. La administración de ampicilina o de amoxicilina produce una erupción maculopapular pruriginosa en el 90-100% de los pacientes (fig. 139-1), y dicho exantema puede aparecer después de la suspensión del tratamiento[140,141]. El exantema relacionado con la ampicilina no predice necesariamente la futura intolerancia a la ampicilina o la amoxicilina[142,143]. En algunas series, se ha notificado que hasta un tercio de los pacientes tiene edema periorbitario[136], pero en otras series se ha observado que presenta una frecuencia menor[137]. Las amígdalas suelen estar aumentadas de tamaño y en ocasiones se juntan en la línea media. La faringe está eritematosa con exudado en un tercio de los casos. Las petequias palatinas se pueden observar en el 25-60% de los casos, pero no son diagnósticas de la mononucleosis infecciosa. Las petequias suelen ser múltiples, de 1-2 mm de diámetro, surgen en grupos que duran 3-4 días, y por lo general se observan en la unión del paladar duro con el blando[144]. Las adenopatías cervicales, a menudo simétricas, aparecen en el 80-90% de los pacientes. La localización posterior es más común, pero las adenopatías submaxilares y anteriores son también bastante frecuentes, y también pueden aparecer a nivel axilar e inguinal. Los ganglios son movibles y no duelen espontáneamente, aunque resultan algo dolorosos a la palpación. Los resultados de la exploración pulmonar y cardíaca suelen ser normales. La exploración abdominal puede detectar la presencia de hepatomegalia en el 10-15% de los casos, aunque el dolor leve a la primera percusión sobre el hígado está presente en un mayor número de casos[135,137]. La ictericia aparece en alrededor del 5% de los casos[136]. La esplenomegalia se observa en casi la mitad de los casos si se busca con detenimiento durante el curso de la enfermedad. La esplenomegalia suele ser máxima al comienzo de la segunda semana de enfermedad, y regresa en los 7-10 días siguientes. Los resultados de la exploración neurológica suelen ser normales, aunque a veces pueden surgir complicaciones (v. después).

Figura 139-1 Paciente con mononucleosis infecciosa y erupción inducida por la ampicilina. Erupción maculopapular que se extiende por el tronco y las extremidades. La erupción suele tener un tono violáceo y a menudo se acompaña de prurito. *(Cortesía del Dr. Stephen Gellis.)*

Complicaciones

La mayoría de los pacientes con mononucleosis infecciosa se recupera sin problemas. Las complicaciones que pueden aparecer en algunas ocasiones se han descrito ampliamente en la bibliografía. Aun así, estas complicaciones suelen resolverse por completo, aunque se han notificado algunos pocos casos mortales.

Hematológicas. La anemia hemolítica autoinmunitaria se produce en el 0,5-3% de los pacientes con mononucleosis infecciosa[145,146]. Las crioaglutininas, casi siempre de la clase IgM, están presentes en el 70-80% de los casos[147]. En el 20-70% de los mismos se ha notificado la presencia de especificidad anti-i[148,149]. La mayoría de los casos de anemia hemolítica autoinmunitaria en la mononucleosis infecciosa están mediados por los anticuerpos de dicha especificidad[150-153]. La hemólisis suele manifestarse clínicamente durante la segunda o la tercera semana de enfermedad y desaparece al cabo de 1-2 meses[154]. Los corticoides pueden acelerar la recuperación en algunos casos. El síndrome hemofagocítico, una rara complicación de la infección por el VEB, se describe después en una sección específica.

La trombocitopenia leve es frecuente en la mononucleosis infecciosa. En una serie, se observó una cifra de plaquetas inferior a 140.000/mm^3 en el 50% de los pacientes con mononucleosis infecciosa no complicada[155]. En muy pocos casos se produce una trombocitopenia grave con hemorragia[156], pero se han notificado recuentos de plaquetas inferiores a 1.000/mm^3 y fallecimientos por hemorragia intracerebral[157,158]. Se ignora el mecanismo por el que se produce la trombocitopenia. La presencia de cifras normales o aumentadas de megacariocitos en la médula, asociada a las publicaciones sobre la presencia de anticuerpos antiplaquetarios sugiere que puede haber una destrucción periférica de plaquetas, debida posiblemente a causas autoinmunitarias[148,152,159]. Se ha observado que, en algunos casos, los corticoides son beneficiosos para la trombocitopenia[156-158,160]. En los casos refractarios, la esplenectomía puede estar indicada[159]. La neutropenia se suele observar en la mononucleosis infecciosa no complicada. La neutropenia suele ser leve y autolimitada, aunque se han descrito fallecimientos asociados a sepsis o neumonía bacteriana, o a ambas[161-168]. También se ha descrito la aparición de sepsis anaerobia no asociada a granulocitopenia, de probable origen faríngeo[169].

Rotura del bazo. La rotura esplénica es una complicación poco frecuente, pero grave, de la mononucleosis infecciosa. La infiltración linfocítica de la cápsula, las trabéculas y las paredes vasculares, junto con el aumento rápido del tamaño del bazo predispone a la rotura de este órgano. La incidencia de rotura es máxima en la segunda o tercera semana de enfermedad, pero puede ser el primer signo de mononucleosis infecciosa. El dolor abdominal no es común en la mononucleosis infecciosa[170], por lo que la rotura del bazo se debe tener muy en consideración si aparece dolor abdominal. El inicio de este dolor puede ser insidioso o brusco. El examen anatomopatológico de algunos de los bazos rotos ha puesto de manifiesto la presencia de hematomas subcapsulares que sugieren que la rotura puede estar precedida de hemorragia subcapsular intermitente. El dolor, localizado por lo general en el hipocondrio izquierdo, puede irradiar hacia el área escapular izquierda. El dolor en el hipocondrio izquierdo a la palpación, con o sin dolor de rebote, suele estar presente junto con signos peritoneales o

matidez desplazable a la percusión. En muy pocos casos, la rotura del bazo no se acompaña de dolor y se manifiesta por shock. Entre los hallazgos de laboratorio, se observa un valor de hematocrito en descenso y, en algunos casos, elevación del hemidiafragma izquierdo. El cuadro catastrófico abdominal puede invertir el típico recuento diferencial de la mononucleosis infecciosa y sugerir una neutrofilia. Cuando se sospecha la rotura del bazo, no se debe esperar a los hallazgos confirmatorios. La esplenectomía precoz es el tratamiento de elección, aunque la observación no intervencionista y la esplenorrafia desempeñan un papel en el tratamiento de determinados pacientes con hematoma esplénico subcapsular[171,172]. Debido a que en casi la mitad de los casos de rotura del bazo hay antecedentes de traumatismo[173], la eliminación de los deportes de contacto, el tratamiento del estreñimiento y el cuidado a la hora de realizar la palpación del bazo son medidas prudentes que se deben tomar durante al menos el primer mes siguiente al diagnóstico (v. sección de Tratamiento).

Neurológicas. Las complicaciones neurológicas, que se producen en menos del 1% de los casos, pueden dominar la presentación clínica (tabla 139-6)[174-189]. En alguna ocasión, estos signos pueden ser las primeras o las únicas manifestaciones de la mononucleosis infecciosa. En muchos casos, la determinación de los anticuerpos heterófilos es negativa, los linfocitos atípicos pueden tener un valor bajo o su aparición puede retrasarse, y el diagnóstico se debe realizar por las determinaciones de los anticuerpos específicos frente al VEB[174,175,180]. La encefalitis que aparece en la mononucleosis infecciosa puede tener un inicio agudo y progresar con rapidez, pero en general se asocia a recuperación completa. La encefalitis suele manifestarse como cerebelitis, pero también puede ser global[176-178]. La presentación clínica puede parecerse asimismo a la de la meningitis aséptica. Tanto en la encefalitis como en la meningitis, los cambios en el líquido cefalorraquídeo son leves. La presión de apertura es normal, o algo elevada. Se puede observar la presencia de pleiocitosis de predominio mononuclear, en general con recuentos celulares mucho menores de 200/mm^3. En algunos casos, se ha observado la presencia de linfocitos atípicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La concentración de proteínas suele ser normal o algo elevada y la de glucosa suele ser normal. En el LCR, se pueden encontrar títulos bajos de anticuerpos anti-VCA del VEB[179]. En la primoinfección por el VEB se han notificado casos de síndrome de Guillain-Barré, parálisis de Bell y mielitis transversa[180]. Aunque las complicaciones neurológicas son la causa más habitual de fallecimiento en la mononucleosis infecciosa, se debe hacer énfasis en la evolución benigna de la mayoría de estos episodios[190]. El 85% de los pacientes con complicaciones neurológicas se recupera por completo[174].

Hepáticas. Las manifestaciones hepáticas consisten sobre todo en elevación autolimitada de las concentraciones de las enzimas hepáticas, que están presentes en el 80-90% de los casos de mononucleosis infecciosa[191]. Los casos notificados de mononucleosis infecciosa que produce cirrosis u otras secuelas crónicas están muy poco documentados.

Renales. En la mononucleosis infecciosa resulta frecuente la alteración del sedimento urinario[192,193]. La hematuria microscópica y la proteinuria son las alteraciones más observadas[194]. Sin embargo, la disfunción renal franca es excepcional, aunque se han notificado algunos casos esporádicos de insuficiencia renal aguda asociados a mononucleosis infecciosa[195]. Se ha propuesto la hipótesis de que las manifestaciones renales de la mononucleosis infecciosa se pueden atribuir en general a nefritis intersticial debida a infiltración renal por los linfocitos T activados[195]. También se ha indicado la presencia de disfunción renal asociada a la rabdomiólisis inducida por el VEB, aunque no todos los casos de rabdomiólisis se acompañan de disfunción renal[196].

TABLA 139-6 Complicaciones neurológicas de la mononucleosis infecciosa

Encefalitis[175-179]	Neuropatía del plexo braquial[184]
Meningitis[175]	Crisis comiciales[175,179]
Síndrome de Guillain-Barré [179]	Panencefalitis esclerosante subaguda[185]
Neuritis óptica[181]	Mielitis transversa[186]
Neuritis retrobulbar[182]	Psicosis[187]
Parálisis de nervios craneales[179]	Desmielinización[188]
Mononeuritis múltiple[183]	Hemiplejía[189]

Cardíacas. La enfermedad cardíaca clínicamente significativa es poco frecuente. En una serie, se notificó que el 6% de los casos presentaba alteraciones electrocardiográficas, limitadas por lo general a alteraciones en la onda ST-T[197]. También se ha observado la presencia de pericarditis y de miocarditis mortal[198,199].

Pulmonares. Las manifestaciones pulmonares de la mononucleosis infecciosa son poco frecuentes[200-203]. Los primeros estudios revelaron la presencia de infiltrados intersticiales en el 3-5% de los casos. Sin embargo, en dichos estudios no se realizó una exploración sistemática para establecer otras causas de neumonías no bacterianas, por ejemplo, *Mycoplasma,* y no está claro que tales infiltrados estén relacionados con la infección por el VEB. No obstante, se ha destacado la presencia de neumonía y, al menos en un caso, se encontró la presencia de EBER en el tejido pulmonar[204,205]. La atribución de las lesiones pulmonares a la infección por el VEB sólo se debería hacer después de que se haya excluido la presencia de otros patógenos.

Fallecimiento. La mortalidad por mononucleosis infecciosa es poco usual[190,206]. Se puede producir como consecuencia de una infección de intensidad arrolladora por el VEB o por las complicaciones de la enfermedad. Las complicaciones neurológicas, la rotura del bazo y la obstrucción de las vías respiratorias superiores son las principales causas de muerte por mononucleosis infecciosa en las personas previamente sanas. También se han notificado casos de fallecimiento por las complicaciones asociadas a granulocitopenia, trombocitopenia, insuficiencia hepática y miocarditis[153,166,190,199,207,208].

Curso clínico

La mayoría de los casos de mononucleosis infecciosa se resuelven de forma espontánea en un período de 2-3 semanas. El dolor de garganta suele ser máximo durante 3-5 días, para resolverse de manera gradual en el transcurso de 7-10 días. Los pacientes permanecen febriles durante 10-14 días, pero en los últimos 5-7 días, suele tratarse de febrícula, que se asocia a poca morbilidad. La postración relacionada con la mononucleosis infecciosa suele resolverse de forma más gradual. A medida que la enfermedad se va resolviendo, los pacientes tienen días de bienestar relativo, alternados con el recrudecimiento sintomático.

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA LIGADA AL CROMOSOMA X

Se ha descrito un síndrome ligado al cromosoma X en el que los niños varones, sin otra evidencia de inmunodeficiencia, desarrollan una primoinfección por el VEB muy grave con virus demostrable en los ganglios linfáticos, el bazo, el timo y otros órganos[209,210]. Este cuadro se ha denominado *síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X*, y a veces se denomina síndrome de Purtilo o enfermedad de Duncan. Los niños afectados desarrollan una gran proliferación de linfocitos B y T policlonales en respuesta a la primoinfección por el VEB, que suele producir una hepatitis fulminante y un síndrome hemofagocítico (se describe a continuación). Los pacientes que sobreviven a la primoinfección por el VEB desarrollan con frecuencia agammaglobulinemia progresiva, aunque también pueden desarrollar un linfoma varios años después de la infección inicial[211-216]. En 1998, este trastorno se asoció a mutaciones del gen de la SAP (proteína asociada a SLAM [molécula de señalización de activación de linfocitos])[217]. Se piensa que la SAP es un mediador esencial de la transducción de la señal en los linfocitos T y NK; sin embargo, todavía no se conoce por qué las mutaciones de SAP confieren una susceptibilidad específica frente a la infección por el VEB[218,219].

INFECCIÓN CRÓNICA ACTIVA POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Se ha sugerido que la infección persistente por el VEB es causa común de fatiga y malestar general en los adultos jóvenes y de mediana edad[220-223]. Esta especulación ha surgido como consecuencia de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

comunicaciones sobre un síndrome caracterizado por fatiga, dolor de garganta, disfunción cognitiva leve y mialgias, que se observó en principio asociado a un aumento aparente de los títulos de anticuerpos frente al complejo EA del VEB[220,221] (v. sección de Diagnóstico de laboratorio). Estos informes incluyeron sobre todo a adultos jóvenes, en general con predominio femenino, que referían haber padecido un complejo de síntomas inespecíficos que recordaba más a pródromos de la mononucleosis infecciosa que al síndrome en sí mismo (denominado a menudo *síndrome de la mononucleosis crónica* o *síndrome de fatiga crónica*). Estos pacientes se habían identificado de forma esporádica[220,221,224], o en brotes epidémicos[223]. La hipótesis inicial de que el síndrome era atribuible al VEB se ha revelado insostenible según las observaciones serológicas y epidemiológicas[224,225]. La investigación del síndrome se ha visto dificultada por la vaguedad de los síntomas y la ausencia de criterios diagnósticos de laboratorio objetivos. Se ha elaborado una definición consensuada de caso que se centra más en la fatiga que en el VEB como característica central del síndrome[226,227]. El síndrome de fatiga crónica se describe con más detalle en el capítulo 131.

A diferencia de lo que sucede con el síndrome inespecífico, comentado con anterioridad, se han identificado pacientes en quienes el VEB parece desempeñar un papel directo en la disfunción activa de los sistemas orgánicos[228-231]. A estos casos se les ha denominado *infección activa crónica por VEB* (CAEBV por sus siglas en inglés) y son muy poco comunes en Estados Unidos. La CAEBV es más frecuente en Asia y Sudamérica, donde, en un marcado contraste con otras enfermedades linfoproliferativas por VEB, se ha asociado con la infección por VEB de linfocitos NK o T[232-234]. Para distinguir la CAEBV de otros síndromes inespecíficos, se han propuesto criterios diagnósticos[235-237]. En primer lugar, los pacientes padecen una enfermedad grave de más de 6 meses de duración, que empezó como primoinfección por el VEB y se asoció a cifras muy elevadas de los títulos contra los antígenos líticos del virus (inmunoglobulina G [IgG] VCA $\geq$ 1:640 o IgG EA $\geq$ 1:160) o de los niveles en sangre de ADN del VEB (>300 copias/μg ADN). En segundo lugar, existe evidencia histológica de afectación orgánica grave, como neumonía intersticial, hemofagocitosis, uveítis, linfadenitis o hepatitis persistente. En tercer lugar, los tejidos afectados deberían contener cantidades elevadas de ADN, ARN o proteínas del VEB mediante hibridación in situ o tinción inmunohistoquímica. El pronóstico de estos pacientes es malo y la mayoría fallece al cabo de unos pocos años por pancitopenia progresiva e hipogammaglobulinemia o por linfoma nasal de linfocitos T/NK, aunque algunos sobreviven durante más de 10 años después de haberse realizado el diagnóstico[231]. Si se presenta antes de los 8 años de edad, sin trombocitopenia, o con un fenotipo de linfocitos NK, se asocia con un mejor pronóstico[238]. El tratamiento antiviral con aciclovir o ganciclovir no produce ningún beneficio, pero se han encontrado algunos casos del uso de inmunoterapia y trasplante de médula ósea en pacientes con CAEBV[230,239-243]. La patogenia de la CAEBV no se conoce bien, pero es probable que sea el resultado de un defecto inmunitario que permite la proliferación de linfocitos T o NK infectados por el VEB[244]. El número limitado de casos de CAEBV diagnosticados en Estados Unidos suele incluir la enfermedad asociada con la infección por VEB de los linfocitos B[243]. El hecho de si la CAEBV por linfocitos B representa una entidad clinicopatológica específica es una pregunta interesante, aunque académica, debido a que el pronóstico es igual de malo y las opciones terapéuticas no difieren de las de la CAEBV de linfocitos T o NK.

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA ASOCIADA AL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

El síndrome hemofagocítico se caracteriza por un exceso de activación e infiltración de linfocitos y macrófagos (histiocitos) de la médula ósea, de los ganglios linfáticos, del bazo y del hígado con una fagocitosis intensa de los eritrocitos y las células nucleadas[245]. Aunque el síndrome hemofagocítico puede ocurrir como consecuencia del síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP) o de la CAEBV, puede presentarse como una entidad clínica específica en ausencia de estas enfermedades y se ha denominado *linfohistiocitosis hemofagocítica* (LHH). Los niños son los más afectados, por lo general antes de los 3 años de edad, con fiebre alta, pancitopenia, disfunción hepática y coagulopatía[245,246]. La LHH suele desarrollarse como las secuelas de una infección viral, que con más frecuencia es una primoinfección por VEB. La mayoría, si no todos, los casos de LHH se asocian con una proliferación monoclonal de linfocitos T que suelen ser $CD8^{+}$[246-248]. En la LHH asociada al VEB, la mayor parte de los linfocitos T infiltrantes tienen una infección monoclonal por VEB[249-251]. Se cree que estos linfocitos T con una proliferación no regulada explican los niveles muy elevados de factor de necrosis tumoral α (TNF-α), interferón γ, M-CSF, IL-6, IL-10, IL-18, y sIL-2R que caracterizan la LHH y desencadenan la activación de los macrófagos[252,253]. Las formas familiares de LHH han puesto de manifiesto que se trata de una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la alteración de la actividad de los linfocitos NK y han relacionado la enfermedad con las mutaciones de PRF1 (perforina), MUNC13-4, y UNC13D[246]. Se cree que estos dos últimos genes son esenciales para la liberación de gránulos citotóxicos de linfocitos NK y T $CD8^{+}$ que contienen perforina. En un estudio, cinco de 20 casos esporádicos (no familiares) de LHH también se asociaron con mutaciones del gen PRF1. Curiosamente, no se vieron mutaciones de PRF1 en ninguno de los seis casos relacionados con el VEB, sin embargo, MUNC13-4 y UNC13D no se evaluaron[254]. Sin tratamiento, el pronóstico de la LHH asociada a VEB es malo. Sin embargo, el tratamiento basado en el protocolo LHH-94 con etopósido, dexametasona y ciclosporina se ha asociado a unas tasas de supervivencia de alrededor del 75%[255].

LEUCOPLASIA VELLOSA ORAL

Tal y como se ha comentado con anterioridad, la reactivación de la replicación lítica del VEB en la saliva suele ser totalmente asintomática. La *leucoplasia vellosa oral* (LVO) es una gran excepción a esta regla. Normalmente aparece como una lesión blanca ondulada o vellosa en la superficie lateral de la lengua pero a veces aparece en otras partes. Esta lesión benigna se observa en el SIDA y otros estados de inmunosupresión, y está causada por la replicación lítica incontrolada del VEB[256,257]. El diagnóstico de la LVO se basa en el aspecto atípico de las lesiones dentro del contexto clínico apropiado. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la candidiasis oral, que a diferencia de LVO, se puede eliminar de la lengua con un raspado suave. Por otra parte, la candidiasis se puede diagnosticar por preparación fresca con KOH para microscopia, o debería responder a una prueba empírica de tratamiento antifúngico. No suele ser necesario practicar una biopsia para hibridación in situ o tinción inmunofluorescente para detectar el VEB, pero sirven para confirmar el diagnóstico. La detección del VEB mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en raspados bucales no tiene sensibilidad ni especificidad para diagnosticar la LVO[258].

NEOPLASIAS MALIGNAS ASOCIADAS AL VEB

El virus de Epstein-Barr es un parásito excepcionalmente bien adaptado, que establece una infección latente de por vida, sin efectos adversos duraderos en alrededor del 95% de la población humana. Sin embargo, en huéspedes inmunosuprimidos, las propiedades de transformación del crecimiento del VEB pueden originar neoplasias malignas. En ocasiones, el VEB, junto con factores ambientales o genéticos, o ambos, puede generar neoplasias malignas en huéspedes inmunocompetentes (tabla 139-7).

Enfermedad linfoproliferativa

Cuando no existe una vigilancia inmunitaria eficaz, se puede producir la proliferación incontrolada de los linfocitos B infectados por el VEB. Este trastorno se denomina *enfermedad linfoproliferativa* y es el equivalente in vivo a la inmortalización de los linfocitos B infectados por el VEB que se produce in vitro. Los linfocitos B proliferantes que se forman en la ELP expresan todas las proteínas latentes del VEB (latencia III), incluso las proteínas EBNA3, que suelen ser las dianas significativas para los linfocitos T $CD8^{+}$ citotóxicos (v. tabla 139-2)[28,55]. Los pacientes con ELP suelen presentar síntomas similares a los de la mononucleosis infecciosa, o fiebre e infiltración linfomatosa de los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, la médula ósea, el riñón, los pulmones, el SNC y el intestino (fig. 139-2). La frecuencia de esta enfermedad en los pacientes con trasplante de órganos sólidos y médula ósea ha hecho que se denomine *enfermedad linfoproliferativa*

TABLA 139-7 Enfermedades malignas asociadas al virus de Epstein-Barr (VEB)

Enfermedad maligna	*Asociación a VEB*	*Población de riesgo*	*Cofactores*
Enfermedad linfoproliferativa	~90%	Pacientes trasplantados	Inmunosupresión
Linfoma primario del SNC	100%	SIDA con recuentos muy bajos de $CD4^+$	Inmunosupresión
Linfoma de Hodgkin	~50%, dependiendo del subtipo histológico	Niños (países en vías de desarrollo) Adultos jóvenes (países occidentales)	Desconocidos
Carcinoma nasofaríngeo	100% del indiferenciado 30-100% del epidermoide	Población del sur de China, inuit	Predisposición genética y factores de dieta
Linfoma de Burkitt	>95% del endémico ~20% del esporádico ~40% del asociado a VIH	Niños africanos Independiente del recuento de $CD4^+$	Translocaciones de *c-myc* (todos) Paludismo (sólo endémico)

Adaptada de Kieff E, Rickinson AB. Epstein-Barr virus and its replication. En: Knipe D, Howley P, Griffin D y cols., eds. *Fields Virology*. 5.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:2603-2654.

postrasplante (ELPPT), pero se puede observar en cualquier paciente que reciba dosis elevadas de inmunosupresores o en aquellos con enfermedades hereditarias que afectan a la inmunidad mediada por linfocitos T. Los pacientes que padecen una alteración mayor de la inmunidad celular, como los que reciben trasplante de médula ósea con depleción de linfocitos T o globulina antitimocito, tienen un mayor riesgo de padecer ELPPT, al igual que aquellos que tienen primoinfección por VEB después del trasplante[51,52]. En especial, la cronología del riesgo de ELPPT difiere en el trasplante de células progenitoras en comparación con el trasplante de órganos debido a las diferencias en la inmunosupresión. En los trasplantes de células progenitoras, el riesgo general es del 1%, y este riesgo es mayor en los primeros 5 meses después del trasplante cuando la inmunosupresión es grave y antes de la reconstitución inmunitaria[259]. En el trasplante de órganos sólidos, el riesgo es más prolongado por la necesidad de inmunosupresión a largo plazo. La ELPPT es más frecuente en el trasplante multivisceral (hasta un 33%), menos común en el trasplante renal y hepático (~1-2%) e intermedia en el trasplante de corazón o de pulmón (2-9%) o intestinal (~10%)[260,261]. Hasta la mitad de los casos de ELPPT se producen en el contexto de la primoinfección por VEB, que pueden surgir justo después del trasplante y con frecuencia se presentan en niños, que son más propensos a ser seronegativos para el VEB[262]. El linfoma difuso de células grandes, un linfoma B que aparece en pacientes con VIH, tiene un parecido sorprendente con la ELPPT. Al igual que ésta, se produce en el contexto de una gran inmunosupresión; los pacientes con las cifras más bajas de CD4 durante el tiempo más prolongado son los que tienen un mayor riesgo de padecerlo. La presentación como un linfoma primario del SNC es común, y casi todos los linfomas del SNC son positivos para el VEB, mientras que sólo las dos terceras partes de los linfomas difusos asociados al SIDA de células grandes localizados fuera del SNC son positivos con respecto al VEB[263].

Linfoma de Burkitt

El *linfoma de Burkitt* es un linfoma de alto grado, con los típicos linfocitos B pequeños y no hendidos, que es endémico en África ecuatorial. El linfoma de Burkitt endémico muestra una asociación geográfica con el paludismo por *Plasmodium falciparum,* y suele aparecer como un tumor de la mandíbula. Pese a la clara asociación de más del 90% de los linfomas de Burkitt con el VEB, todavía no se sabe con claridad cuál es el papel que desempeña el virus en su patogenia, pues la mayoría de los genes transformadores del VEB no se expresan. De hecho, la expresión de los genes del virus está restringida a EBNA1 y a los EBER (latencia I; v. tabla 139-2)[48,53,54]. Es poco probable que el VEB sea un simple pasajero, porque el análisis de las repeticiones terminales de los genomas del VEB ha confirmado que la infección viral se produce antes de la expansión del tumor[264]. Además, en las regiones endémicas, las personas con títulos elevados contra antígenos líticos del VEB tienen un mayor riesgo de padecer linfoma de Burkitt[265]. Además de la asociación con el VEB, casi todos los linfomas de Burkitt contienen una translocación cromosómica que afecta al oncogén c-*myc* y al locus de la cadena pesada o ligera de la inmunoglobulina. La expresión no regulada de este potente oncogén sustituye

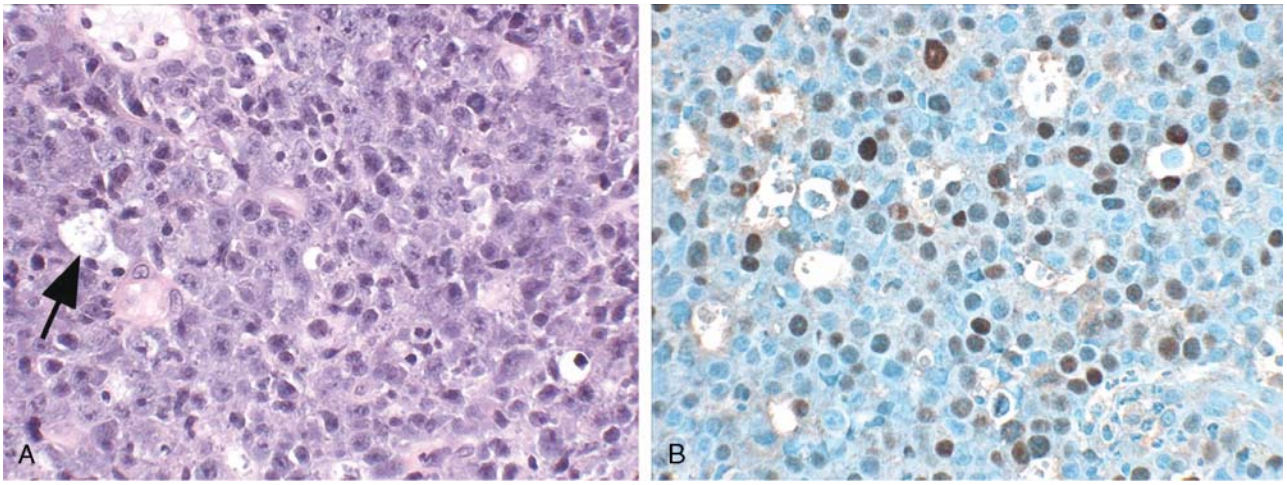


Figura 139-2 Enfermedad linfoproliferativa postrasplante que afecta al colon. A, El tumor está compuesto por células linfoides grandes y atípicas (hematoxilina y eosina). Se ven macrófagos dispersos *(flecha)*, que producen un aspecto de «cielo estrellado». **B,** La hibridación in situ para el ARN codificado por el virus de Epstein-Barr (VEB) (EBER, *marrón*) muestra una tinción nuclear con intensidad variable en la mayoría de las células tumorales, lo que indica infección por VEB. (Ampliación original, ×400.) *(Cortesía del Dr. Jeffery Kutok.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

probablemente la necesidad de expresión de muchos de los genes transformadores del VEB, que de otro modo servirían como dianas de la vigilancia inmunitaria. Además de la forma endémica del linfoma de Burkitt, se ha observado la presencia esporádica de linfomas similares a éste, que suelen presentarse como masas abdominales. Dichos linfomas también contienen la translocación *c-myc*, pero no se asocian de forma tan estrecha con el VEB (sólo en alrededor del 25% de los casos)[263]. Las personas infectadas por VIH presentan un riesgo mayor de padecer un linfoma similar al de Burkitt, con independencia del grado de inmunodeficiencia[266].

Linfoma de Hodgkin

El *linfoma de Hodgkin* es una neoplasia maligna inusual en la que las células de Hodgkin y de Reed-Sternberg (HRS) representan sólo el 1% del tumor. El resto de la masa del tumor está compuesto por un infiltrado reactivo de células mononucleares y del estroma. Ya en 1966, se propuso una etiología infecciosa para el linfoma de Hodgkin basándose en la epidemiología de la enfermedad, pero la evidencia definitiva tardó un tiempo en surgir, debido a las dificultades técnicas presentadas por la escasez de células HRS[267-269]. Más tarde, se demostró la presencia del ADN del VEB y la expresión de las proteínas del virus en las células HRS en algunas formas del linfoma de Hodgkin[270,271]. La asociación más estrecha con el VEB se produce en los subtipos histológicos de celularidad mixta (fig. 139-3) y de depleción linfocítica[67]. No se ha podido probar una asociación con el subtipo de predominio linfocítico, y hoy en día se considera una entidad diferente no asociada al VEB. Incluso en el linfoma de Hodgkin clásico se encuentra una considerable variación en el grado de asociación al VEB, que depende de otros factores, como la edad, el sexo, la raza y el país de residencia. Sin embargo, existe un acuerdo generalizado respecto a que en el linfoma de Hodgkin asociado al VEB, las células HRS neoplásicas son linfocitos B del centro posgerminal, que expresan un patrón de genes de latencia del VEB de tipo II (LMP1, LMP2, EBNA1 y EBER; v. tabla 139-2). Cuando los genomas del VEB están presentes en las células HRS, son monoclonales de acuerdo al análisis de repeticiones terminales, lo que sugiere que la infección por el VEB precede al desarrollo de la neoplasia[271]. Muchas HRS contienen «mutaciones invalidantes» en sus genes de inmunoglobulina o dejan de expresar inmunoglobulinas de superficie y por lo tanto carecen de una señal antiapoptótica crítica transmitida normalmente por el receptor de linfocitos B (BCR). La expresión de LMP2A del VEB puede servir como una señal sustitutiva del BCR y puede permitir la supervivencia de las células destinadas de otro modo a la apoptosis por no poder expresar inmunoglobulina funcional[272]. La activación de la señal NF-κB es típica también de las células HRS, lo que sugiere la activación de esta vía por la LMP1[273]. En algunas células HRS negativas para el VEB se ha descrito la presencia de mutaciones del gen IκB-α, que podrían representar un medio alternativo para activar constitutivamente la vía del NF-κB[274]. Se podría especular que la expresión de los genes del VEB puede servir como un paso en la transformación neoplásica de las células HRS y que ésta es soslayada por otras mutaciones en las formas de la enfermedad negativas para el VEB.

Carcinoma nasofaríngeo

El *carcinoma nasofaríngeo* es una enfermedad poco frecuente en la mayoría de los países occidentales, pero su prevalencia se acerca a 50 por 100.000 en el sureste de China y entre los inuit de Alaska[275]. La asociación entre el VEB y el carcinoma nasofaríngeo se sugirió por primera vez al observar que los pacientes con este tipo de cáncer tenían títulos elevados de IgG e inmunoglobulina A (IgA) frente a los antígenos líticos del VEB (VCA y EA)[276]. La forma indiferenciada (fig. 139-4) se asocia al VEB en casi el 100% de los casos, mientras que los carcinomas nasofaríngeos epidermoides no siempre se asocian al VEB, sobre todo fuera de las regiones endémicas. La forma indiferenciada muestra un cierto parecido con el linfoma de Hodgkin, ya que el tumor se compone de células positivas para el VEB (de origen epitelial en este caso) que expresan un patrón de genes de latencia II con células linfoides no neoplásicas y reactivas[68,277,278]. Los análisis de las repeticiones terminales han confirmado que estas células epiteliales contienen genomas monoclonales del VEB, lo que sitúa la infección por el virus en las fases iniciales de la génesis de la neoplasia, tal y como se observa en la neoplasia de linfocitos B asociada al VEB[279]. Existen pruebas indicativas de que, además del VEB, factores genéticos y ambientales pueden intervenir en el desarrollo del tumor[280-282].

Otras neoplasias malignas

Los *linfomas T y NK nasales* son linfomas angiocéntricos que suelen presentarse como una enfermedad destructiva de la línea media facial (granuloma mortal de la línea media), pero también pueden surgir en otras regiones extraganglionares[283]. Están muy asociados con el VEB, y, al igual que el carcinoma nasofaríngeo (CNF) y el linfoma de Hodgkin (LH), las células malignas suelen expresar un patrón de genes de latencia II[284]. Como se ha discutido previamente, las personas con CAEBV tienen un alto riesgo de desarrollar este subtipo de linfoma T periférico[285,286]. En la actualidad, se sabe que una enfermedad maligna angiocéntrica similar, la granulomatosis linfomatoide (GL), es una entidad clínica causada por los linfocitos B proliferativos infectados por VEB con un infiltrado exuberante de linfocitos T reactivos. Los pacientes con GL suelen presentar lesiones pulmonares y lesiones sincrónicas en el cerebro, piel, riñón e hígado que pueden confundirse fácilmente con infecciones fúngicas diseminadas[287]. Se ha comunicado la existencia de una posible asociación con el VEB en algunos cánceres gástricos, mamarios, hepatocelulares y tumores de músculo liso, pero

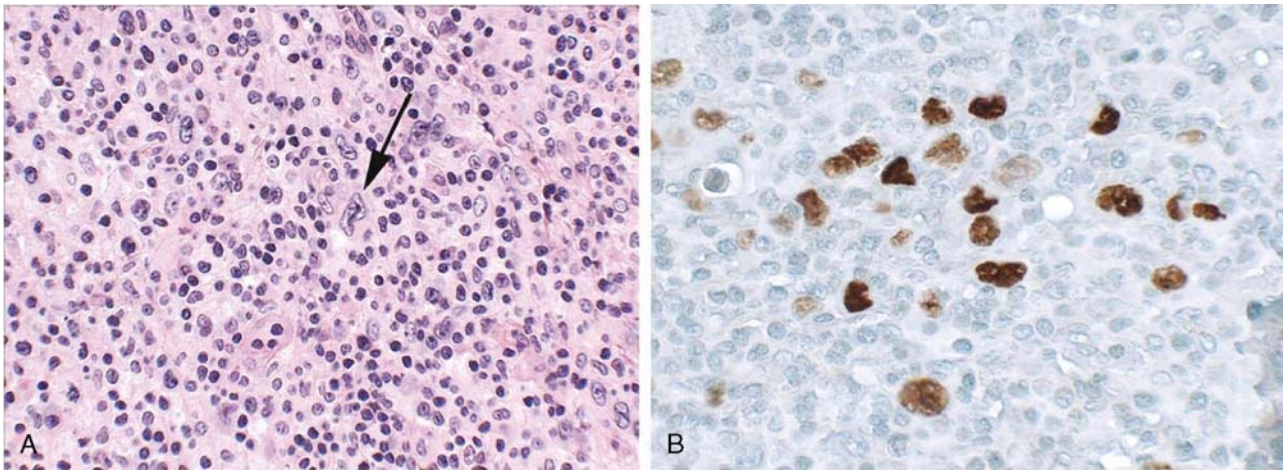


Figura 139-3 Linfoma de Hodgkin clásico con celularidad mixta. A, La arquitectura ganglionar aparece borrada por un infiltrado compuesto por linfocitos pequeños, histiocitos epitelioides, células plasmáticas, eosinófilos y células de Hodgkin y de Reed-Sternberg (*flecha*; hematoxilina y eosina). **B,** La hibridación in situ para el ARN codificado por el virus de Epstein-Barr (VEB) (EBER, *marrón*) muestra la infección por VEB en células malignas de Hodgkin y de Reed-Sternberg. (Ampliación original, ×400.) *(Cortesía del Dr. Jeffery Kutok.)*

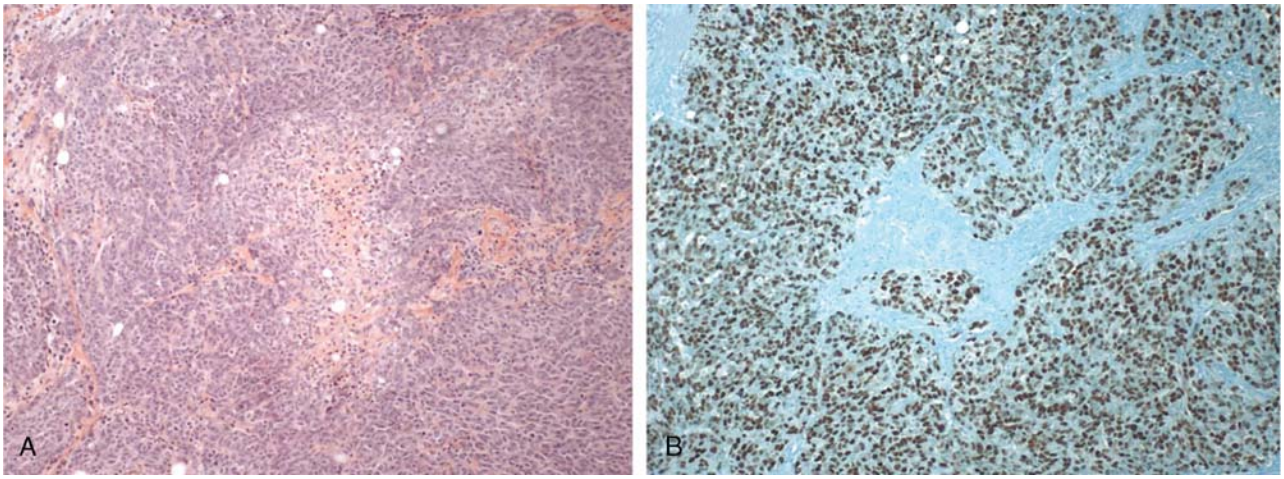


Figura 139-4 **Carcinoma nasofaríngeo. A,** Nidos de carcinoma nasofaríngeo indiferenciado metastásico en un estroma fibroso de un ganglio linfático (hematoxilina y eosina). Las metástasis a menudo carecen de linfocitos infiltrantes. **B,** La hibridación in situ para el ARN codificado por el virus de Epstein-Barr (VEB) (EBER, *marrón*) muestra la infección por VEB en la mayoría de las células en la misma zona de tejido. (Ampliación, ×100.) *(Cortesía del Dr. Miguel Rivera.)*

todavía no se ha establecido la contribución del VEB a la patogenia de estas neoplasias[288-290].

Además de las personas con linfomas de Burkitt y linfomas difusos de células grandes, aquellas con VIH (o con otro tipo de inmunosupresión) tienen mayor riesgo de padecer un tipo inusual de linfoma asociado al VEB, el *linfoma primario de cavidades* (LPC)[291,292]. Estos linfomas relacionados con el herpesvirus humano tipo 8 (herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi) suelen estar coinfectados con el VEB. Los LPC han adquirido su nombre de su tendencia a surgir en el interior de las cavidades virtuales del organismo, como los espacios pleural, pericárdico y peritoneal y con frecuencia siguen una evolución clínica agresiva. El *linfoma asociado a piotórax* (LAP) a veces se confunde con el LPC, pero difiere en que se asocia estrictamente al VEB (no al virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi), constituye una lesión en masa identificable, se presenta en pacientes con inflamación pleural de larga evolución y se observa en pacientes sin VIH[293]. En los pacientes pediátricos con SIDA, se ha observado la presencia de VEB en muestras de biopsia de leiomiosarcoma[294].

ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Se sospecha desde hace mucho tiempo que los virus son desencadenantes ambientales de enfermedades autoinmunitarias en personas con predisposición genética. El VEB ha sido un candidato, basándose en estudios seroepidemiológicos que lo relacionan con el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y *esclerosis múltiple* (EM)[295-297]. Aunque no se dispone de pruebas definitivas, los pacientes con EM son más propensos a ser seropositivos para el VEB que las personas del grupo control emparejadas por edad[297]. Esta diferencia es más notable en pacientes pediátricos, en los que la tasa de seropositividad para el VEB de las personas del grupo de control es mucho menor[298]. Los pacientes con EM tienen títulos mayores frente a los antígenos del VEB, mientras que los títulos elevados no se observan en otros virus, como el CMV, virus varicela-zóster (VVZ), y el virus del herpes simple (VHS)[298-302]. Además, los estudios prospectivos han demostrado que los títulos de anticuerpos, en especial frente a EBNA1, se elevan más de 10 años antes de la aparición de síntomas de la EM[303-305]. Por otro lado, los antecedentes de mononucleosis infecciosa sintomática se asocian con un riesgo dos veces mayor de desarrollar EM respecto a la primoinfección asintomática por VEB[306]. Por último, la presencia de IgG oligoclonal en el LCR es una característica bien establecida de la EM. Cepok y cols.[307] determinaron que las dos reactividades específicas de EM más frecuentes en el LCR reconocen péptidos que se encuentran en las proteínas del VEB EBNA1 y BRRF2. Por lo tanto, una serie de datos respalda la asociación entre la infección por VEB y la EM. Todavía queda por demostrar si estas diferencias observadas en las respuestas inmunitarias al VEB causan EM o no son más que un epifenómeno debido a la misma desregulación inmunológica que causa la EM.

Diagnóstico de laboratorio

MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

Hallazgos hematológicos

La linfocitosis circulante es la manifestación hematológica central de la enfermedad. En el momento de su presentación, se detecta una linfocitosis mononuclear relativa y absoluta en alrededor del 70% de los casos. La linfocitosis alcanza sus valores máximos durante la segunda o tercera semana de la enfermedad, y los monocitos y los linfocitos representan el 60-70% de la cifra total de leucocitos, que es de 12.000-18.000/mm^3. Sin embargo, es frecuente encontrar cifras más elevadas de leucocitos, y algunos pacientes presentan 30.000-50.000 leucocitos/mm^3. Los linfocitos atípicos son el rasgo hematológico característico de la mononucleosis infecciosa y en su momento álgido representan alrededor del 30% del recuento diferencial[136,137]. Es bien conocido el amplio abanico de la linfocitosis atípica, y en algunos casos no se detecta ninguno o muy pocos linfocitos atípicos, mientras que en otras ocasiones se observa que hasta un 90% o más de los linfocitos circulantes pueden ser atípicos. Dichos linfocitos atípicos están formados, en su mayor parte, por linfocitos T CD8$^+$ citotóxicos reactivos y no son patognomónicas de la mononucleosis infecciosa (tabla 139-8). Su presencia se ha observado también en otros síndromes, tales como la infección por el CMV, la primoinfección por VIH, hepatitis viral, toxoplasmosis, rubéola, parotiditis y roséola, así como en reacciones a fármacos[308,309]. En general, el linfocito atípico es más grande que el linfocito maduro de la sangre periférica. El citoplasma suele ser vacuolado y basófilo, y sus bordes parecen estar enrollados con una tendencia a fluir alrededor de los eritrocitos

TABLA 139-8 Diagnóstico diferencial de la linfocitosis atípica

Primoinfección por el virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa)
Primoinfección por citomegalovirus (mononucleosis con anticuerpos heterófilos negativos)*
Primoinfección por virus herpes humano 6 (roséola)
Primoinfección por VIH
Toxoplasmosis
Hepatitis viral aguda
Rubéola, sarampión
Reacciones frente a fármacos (p. ej., fenitoína, sulfamidas)

*El CMV es la causa más común de mononucleosis con anticuerpos heterófilos negativos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

adyacentes en los frotis de sangre periférica. Los núcleos suelen ser lobulados y están situados en posición excéntrica. Aunque las células pueden parecer bastante inmaduras, la heterogeneidad de las características morfológicas y de tinción de las mismas ayuda a diferenciar los linfocitos atípicos de los linfoblastos más uniformes de la leucemia linfocítica aguda[6,308].

En el 60-90% de los casos, se observa la presencia de neutropenia relativa y absoluta, y los neutrófilos que permanecen en la circulación presentan una ligera desviación hacia la izquierda[162,163]. En la mayoría de los casos, la neutropenia es leve, con una cifra total de granulocitos de 2.000-3.000/mm^3, aunque se han notificado casos con granulocitopenia pronunciada[161,164-168,212,310]. La neutropenia suele ser autolimitada, y el recuento aumenta de forma gradual hacia el valor normal al cabo de un mes tras el inicio de la enfermedad[162].

La trombocitopenia también es frecuente, y en una serie se observaron cifras de plaquetas inferiores a 140.000/mm^3 en el 50% de los enfermos[155]. Aunque se han descrito casos con trombocitopenia intensa y hemorragia[156-160], suelen ser poco comunes, y contrastan mucho con la evolución habitual benigna de la trombocitopenia leve habitual.

Anticuerpos heterófilos

Los anticuerpos heterófilos, descritos en principio por Paul y Bunnell[7] como aglutininas de los eritrocitos del carnero, están presentes en alrededor del 90% de los casos en algún momento durante la enfermedad. En la mononucleosis infecciosa se puede demostrar también la aparición de hemolisinas de eritrocitos bovinos y de anticuerpos aglutinantes frente a los eritrocitos de caballo, cabra y camello. El clásico título de anticuerpos heterófilos se notifica como la mayor dilución sérica a la que los eritrocitos de carnero se aglutinan tras la adsorción del suero de prueba por extractos de riñón de cobaya (tabla 139-9). La adsorción diferencial permite distinguir entre los anticuerpos de Forssman que se producen de modo natural, los anticuerpos de la enfermedad del suero y los anticuerpos heterófilos de la mononucleosis infecciosa. Las hemolisinas de los eritrocitos bovinos no necesitan una adsorción diferencial para su interpretación. Aunque los títulos pueden variar según las técnicas de laboratorio, un título igual o superior a 40 tras la adsorción con riñón de cobaya, junto con una presentación clínica compatible, es una prueba bastante sólida de mononucleosis infecciosa.

Los anticuerpos heterófilos pueden observarse al inicio de la enfermedad, o pueden aparecer de manera más tardía durante la misma. El retraso en la aparición de los anticuerpos heterófilos puede asociarse a una convalecencia más prolongada[311]. La aglutinación de los eritrocitos de caballo es más sensible que las pruebas de aglutinación de los eritrocitos de carnero y que la hemólisis de los eritrocitos bovinos. Las aglutininas de los eritrocitos de caballo persisten durante un año después del diagnóstico en el 75% de los casos[312], mientras que las aglutininas de los eritrocitos de carnero disminuyen a títulos inferiores a 40 al cabo de un año en el 70% de los casos. Los títulos falsos positivos superiores a 40 de las aglutininas de los eritrocitos de carnero y caballo se han hallado en el 12% y el 6,7% de los sueros, respectivamente[313]. Se dispone de kits de diagnóstico rápido comerciales, que suelen tener una sensibilidad y especificidad adecuadas para los anticuerpos heterófilos. La correlación entre los resultados obtenidos con estos kits y los logrados mediante el método clásico en tubo es bastante buena, aunque la sensibilidad de las pruebas rápidas sobre portaobjetos resulta algo superior a la prueba clásica en tubo. En algunas ocasiones, se han notificado pruebas Monospot falsas positivas en pacientes con linfoma o hepatitis, pero la escasa incidencia de este hecho hace que en general sea innecesario confirmar la prueba Monospot positiva con serología específica para VEB[314-316]. Se han descrito tres casos de pruebas Monospot falsas positivas en el contexto de la primoinfección por VIH[317]. Un estudio de 132 pacientes con resultados Monospot positivos no encontró casos de primoinfección por VIH[318]. Sin embargo, la tasa exacta de los resultados falsos positivos del Monospot entre los pacientes con primoinfección por VIH no se conoce.

TABLA 139-9 Anticuerpos heterófilos: efecto de adsorción

		Tras la adsorción con	
Fuente de suero	*No adsorbido*	*Riñón de cobaya*	*Eritrocitos de vaca*
Mononucleosis infecciosa	++++	+++	0
Enfermedad del suero	+++	0	0
Suero normal (anticuerpo Forssman)	+	0	+

Anticuerpos específicos frente al virus de Epstein-Barr

La infección por el VEB determina, además de los anticuerpos heterófilos transitorios, el desarrollo de anticuerpos específicos frente al virus. Los anticuerpos se forman frente a las proteínas estructurales o VCA, las proteínas no estructurales que se expresan de forma temprana en el ciclo lítico o EA, y las proteínas nucleares que aparecen durante la fase latente o EBNA. La determinación de los anticuerpos específicos frente al VEB no suele requerirse para establecer el diagnóstico de mononucleosis infecciosa, ya que el 90% de los casos son positivos para los anticuerpos heterófilos, y además, si la prueba se realiza de forma correcta, se obtienen muy pocos falsos positivos (v. discusión previa). La determinación de los anticuerpos frente al VEB puede ayudar a establecer la causa en los casos con anticuerpos heterófilos negativos y en los casos atípicos (tabla 139-10)[319].

Los anticuerpos frente a las VCA determinados por inmunofluorescencia aparecen temprano en la enfermedad y en la mayoría de los casos es posible observar su presencia en el momento de la presentación. Los anticuerpos IgG frente a las VCA suelen aparecer a títulos iguales o superiores a 80 en la primera visita al médico. Como estas concentraciones detectadas en un principio están próximas a los títulos máximos de VCA, sólo en el 10-20% de los casos se puede ver la cuadruplicación de estos valores. Tras la recuperación, los títulos de los anticuerpos IgG frente a las VCA se mantienen de por vida. Por tanto, los títulos de anticuerpos IgG frente a las VCA son de poca ayuda para el diagnóstico de mononucleosis infecciosa. A la inversa, la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos IgM frente a las VCA basta para establecer el diagnóstico de mononucleosis infecciosa. En el 90% de los casos se puede detectar la presencia de títulos de anticuerpos IgM superiores a 5 al principio de la enfermedad, determinados con inmunofluorescencia indirecta. Los títulos disminuyen con rapidez después, y sólo en el 10% de los casos se mantienen por encima de 5 a los 4 meses del diagnóstico[312,320]. En la población general no se detecta la presencia de anticuerpos IgM frente a las VCA, de modo que su presencia es casi diagnóstica de infección aguda por el VEB.

Los anticuerpos séricos frente al EA se observan también mediante inmunofluorescencia indirecta, y presentan dos patrones distintos de fluorescencia[319,320]. En algunos sueros, tanto el núcleo como el citoplasma se tiñen de forma difusa (anti-EA-D) mientras que en otros sueros la tinción se restringe a agregados citoplasmáticos (anti-EA-R). Los anticuerpos anti-EA-D se hallan en alrededor del 70% de los pacientes con mononucleosis infecciosa aguda (v. tabla 139-10). Los títulos de los anticuerpos anti-EA-D aparecen después que los de anti-VCA y desaparecen tras la recuperación. Los anticuerpos anti-EA-D se pueden encontrar en el suero de los pacientes con carcinoma nasofaríngeo avanzado, pero no en el de la población general. La aparición de anticuerpos anti-EA-D en un paciente con anticuerpos IgG frente a las VCA sugiere la presencia de infección reciente por el VEB. Por desgracia, sólo el 70% de los casos inducidos por el VEB manifiesta anticuerpos anti-EA-D. La presencia y el título de anticuerpos anti-EA-D se correlacionan con la duración y la gravedad de la enfermedad clínica[320]. Los anticuerpos anti-EA-R sólo se detectan de forma ocasional en la mononucleosis infecciosa (v. tabla 139-10). Están presentes más a menudo en los casos prolongados o atípicos, y aparecen después del máximo de los anticuerpos anti-EA-D; permanecen detectables hasta 2 años[321]. Los anticuerpos anti-EA-R también están presentes con títulos más elevados en los enfermos con linfoma de Burkitt africano, y a veces en personas sanas que presentan también títulos elevados de VCA[322].

Los anticuerpos frente al EBNA aparecen de forma tardía en todos los casos de mononucleosis infecciosa, y persisten durante toda la vida[323]. La aparición de anticuerpos frente al EBNA en un paciente previamente positivo frente a las VCA y negativo con respecto al EBNA es una prueba sólida de infección reciente por el VEB. Estos

TABLA 139-10 Anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr (VEB)

Especificidad de anticuerpos	*Momento de la aparición en la mononucleosis infecciosa*	*Porcentaje de casos de mononucleosis inducida por VEB con anticuerpos*	*Persistencia*	*Comentarios*
Antígenos de la cápside viral (VCA)				
IgM VCA	En la presentación clínica	100	4-8 semanas	Muy sensible y específica; gran utilidad diagnóstica
IgG VCA	En la presentación clínica	100	Toda la vida	El título elevado en la presentación y la persistencia de por vida hacen que la IgG VCA sea más útil como herramienta epidemiológica que como herramienta de diagnóstico en casos individuales
Antígenos tempranos				
Anti-EA-D	Máximo 3-4 semanas después de la aparición de síntomas	70	3-6 meses	Correlacionado con enfermedad grave; también se detecta en el carcinoma nasofaríngeo
Anti-EA-R	2 semanas a varios meses después de la aparición de síntomas	Bajo	2 meses a >3 años	Detectado en ocasiones con enfermedad inusualmente grave o prolongada; también se observa en el linfoma de Burkitt africano
Antígeno nuclear de VEB	3-4 semanas después de la aparición de síntomas	100	Toda la vida	La aparición tardía ayuda en el diagnóstico de casos con anticuerpos heterófilos negativos

anticuerpos pueden reaccionar frente a cualquiera de las seis proteínas nucleares que se expresan durante la infección latente. Los anticuerpos neutralizantes frente al VEB aparecen también de manera tardía en la mononucleosis infecciosa y alcanzan su concentración máxima a las 6-7 semanas tras el inicio de la enfermedad[324]. Los anticuerpos neutralizantes persisten con títulos estables (media, 40) durante toda la vida. La aparición o elevación del título de los anticuerpos neutralizantes frente al VEB indica asimismo la presencia de infección reciente por el VEB. Sin embargo, los anticuerpos neutralizantes son difíciles de medir, y los métodos para detectarlos no están disponibles de forma rutinaria.

Detección del virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr se puede cultivar a partir de lavados bucofaríngeos y de los linfocitos circulantes del 80-90% de los pacientes con mononucleosis infecciosa[83,84,91,101,325]. Sin embargo, el cultivo del virus no es un método diagnóstico que se encuentre disponible de forma rutinaria en la mayor parte de los laboratorios de virología. Esto, junto con la ubicuidad de la excreción del virus tanto en personas sanas como en aquellas con enfermedades no relacionadas, hace que el cultivo del virus sea una técnica de poca utilidad clínica (v. tabla 139-1). También se han desarrollado técnicas de diagnóstico rápido basadas en la hibridación del ADN y en los anticuerpos monoclonales, pero por razones similares no suelen ser útiles en el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa[326-328]. Curiosamente, hasta el 50% de los linfocitos B memoria están infectados con VEB durante la mononucleosis infecciosa, en comparación con 1 de cada 10^4-10^6 linfocitos B memoria que contienen el virus en personas sanas[329,330]. El ADN del virus puede detectarse en el plasma al principio de la mononucleosis infecciosa, además de en los linfocitos. La detección de ADN del VEB en el plasma es por lo demás infrecuente en personas sanas[331]. La carga viral de VEB en la sangre es alta al principio en la mononucleosis, pero luego disminuye con rapidez (v. la descripción posterior de la carga viral de VEB)[332].

Otras alteraciones de las pruebas de laboratorio

Las pruebas de la función hepática son anómalas en casi todos los casos de mononucleosis infecciosa[191,333,334]. Los niveles de las enzimas hepatocelulares aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y lactato deshidrogenasa suelen estar elevados en la mayoría de los casos, y una de las tres tiene un valor anómalo en alrededor del 90% de los pacientes. Los aumentos suelen ser moderados, con valores individuales comprendidos en el intervalo de 2-3 veces el límite superior de la normalidad. Cuando el aumento es de más de 10 veces el límite superior de la normalidad, hay que buscar otro diagnóstico[191]. La concentración de fosfatasa alcalina está elevada en casi el 60% de los casos[333,334]. En alrededor del 45% de las ocasiones se observa un aumento leve de la concentración de bilirrubina, aunque la ictericia evidente sólo aparece en el 5%. Dichos aumentos alcanzan su valor máximo en la segunda semana de la enfermedad y disminuyen de manera progresiva en un período de 3-4 semanas.

En el 90-95% de los pacientes se observa la presencia de cantidades pequeñas de crioproteínas[149,335], que suelen ser una mezcla de crioglobulinas de las clases IgG e IgM. Cuando las crioglobulinas se disocian, suele detectarse la presencia de anticuerpos anti-i o anti-I, o de ambos[335,336].

CARGA VIRAL DEL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

La detección del ADN del VEB en sangre se utiliza cada vez más para una serie de enfermedades asociadas al virus. En su forma más moderna, el ADN se cuantifica mediante PCR en tiempo real para determinar un número de copia específico. Aunque el uso de cargas de VEB es muy prometedor, la técnica se ve actualmente obstaculizada por la falta de normalización en los distintos centros. Por ejemplo, las unidades de medida varían entre los estudios, como el número de copias de ADN del virus por mililitro de sangre o por microgramo de ADN total. Además, se utilizan diferentes tipos de muestras para el análisis de carga viral y puede tratarse de sangre completa, plasma o células mononucleares de sangre periférica. El VEB es un virus asociado a las células y, por tanto, suele encontrarse en el componente celular mononuclear de sangre periférica de la sangre, pero en cierto estados patológicos, sobre todo en el carcinoma nasofaríngeo, puede aparecer en niveles altos en plasma, probablemente debido a la muerte celular y la liberación de ADN episómico a la circulación sanguínea. Además, la amplia variabilidad en la cuantificación se puede encontrar como resultado de una falta de estandarización entre diferentes laboratorios debido a las distintas técnicas de extracción de ADN y a las diversas dianas usadas en la amplificación génica[337,338]. En conjunto, estos factores han dado lugar a una falta de datos validados en los ensayos clínicos multicéntricos. Así, los distintos centros a menudo tienen sus propios protocolos para la monitorización de la carga viral y los puntos de decisión para la intervención. Esta situación difiere mucho de otros patógenos como el VIH o la hepatitis B o C, que tienen los requisitos reglamentarios para la calibración del análisis, en gran medida por las necesidades del cribado de los donantes de sangre[338-342]. Cabe destacar que, aunque la variación entre laboratorios en las mismas muestras es bastante alta, la variación intralaboratorio tiende a ser muy baja, lo que indica la precisión dentro de cada sistema y sugiere que el seguimiento cuantitativo de los pacientes individuales en un laboratorio permite una evaluación precisa de las tendencias[337,338].

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPPT)

Tal vez la enfermedad en la que se han estudiado con más intensidad las cargas de VEB sea la *enfermedad linfoproliferativa postrasplante* (ELPPT). A pesar de que no se dispone de protocolos estándar y que no se han realizado ensayos controlados, varios estudios indican que la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

carga viral de VEB puede predecir la ELPPT, sobre todo en el contexto de los trasplantes de células progenitoras con depleción de linfocitos T[262,331,343-345]. Por tanto, en la actualidad numerosos centros de trasplante controlan las cargas de VEB y consideran los valores elevados como una evidencia del aumento del riesgo de ELPPT en el trasplante de células progenitoras. Algunos centros ya tratan de manera rutinaria las cargas altas de VEB con rituximab, un anticuerpo anti-CD20 que destruye los linfocitos B y reduce rápidamente la carga de VEB, o con otros métodos (que se detallan después)[346,347]. El rituximab redujo la tasa de ELPPT en comparación con los controles históricos en un estudio[348].

El uso de cargas virales de VEB está menos claro después de la ELPPT en el trasplante de órganos sólidos y se necesitan estudios a gran escala para establecer los protocolos. Después del trasplante de órganos sólidos, las cargas virales de VEB tienden a permanecer uniformemente altas, sin un riesgo claro para el desarrollo de ELPPT[349-352]. Un rápido aumento de la carga viral puede alertar del desarrollo de ELPPT. El seguimiento de la carga de VEB es fundamental tras el trasplante en personas que son seronegativas para el VEB, en especial si el donante es VEB positivo, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de ELPPT después de la primoinfección[262].

CARCINOMA NASOFARÍNGEO

El carcinoma nasofaríngeo es difícil de diagnosticar en sus primeras etapas, por lo tanto, los pacientes suelen presentarse en un estadio avanzado de la enfermedad. El síntoma inicial de presentación más frecuente es una masa en el cuello (fig. 139-5). El diagnóstico requiere endoscopia para visualizar la nasofaringe y un examen histológico del tejido de la biopsia[353]. Los estudios radiológicos son útiles para revelar la extensión de la enfermedad (fig. 139-6). Los pacientes con carcinoma nasofaríngeo tienen niveles elevados de IgA sérica dirigida contra las proteínas VCA y EA del VEB[354-356]. El incremento de los anticuerpos IgA puede ocurrir varios años antes de la aparición del carcinoma nasofaríngeo. A la luz de este hallazgo, se ha instituido un programa para el cribado de personas a fin de detectar títulos elevados de IgA del VEB contra VCA y EA en el sur de China, donde el carcinoma nasofaríngeo es una de las principales enfermedades malignas. Las personas con títulos elevados de IgA se observan muy de cerca a partir de ese momento para analizar el desarrollo de la enfermedad. Este programa de cribado aumentó el diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo en las primeras etapas de la enfermedad, frente a etapas más avanzadas de la misma.

Figura 139-5 **Paciente con carcinoma nasofaríngeo y una masa en el cuello (*flecha*).**

En un estudio, también se ha propuesto la detección de ADN del VEB en las biopsias de cepillado nasofaríngeo como posible mecanismo de monitorización de poblaciones de alto riesgo. En este estudio se detectó ADN del VEB en 19 de 21 biopsias de cepillado en pacientes con carcinoma nasofaríngeo recientemente diagnosticado, pero sólo en el 1,3% de los sujetos control[357].

En pacientes con carcinoma nasofaríngeo, se ha detectado con frecuencia ADN del VEB extracelular en el plasma[353]. Se ha propuesto que el ADN extracelular del VEB se libera a la circulación tras la muerte de las células tumorales. En dos estudios realizados por los mismos autores[358,359] sobre pacientes con carcinoma nasofaríngeo, el análisis cuantitativo de la concentración de ADN en el plasma era útil para monitorizar a los pacientes ante la recidiva de la enfermedad. Además, los pacientes con carcinoma nasofaríngeo que se presentan con mayor carga viral plasmática tienen peor pronóstico y mayores tasas de recidiva temprana o metástasis después de la radioterapia[360,361].

LINFOMA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

La detección del ADN del VEB en LCR mediante la reacción en cadena de la polimerasa ha sido útil en el diagnóstico del linfoma del SNC en pacientes infectados por VIH[362-365]. Casi todos los linfomas primarios del SNC en la enfermedad por VIH se asocian a VEB, según lo descrito previamente. Mientras que los pacientes con VIH sin linfoma del SNC pocas veces tienen ADN del VEB a nivel detectable en el LCR, el ADN del VEB se detecta con frecuencia en los casos de linfoma del SNC. Por lo tanto, la determinación por PCR de ADN del VEB en el LCR asociada a los estudios radiológicos puede reducir la necesidad de una biopsia cerebral en ciertos casos. La cuantificación del ADN del VEB en el LCR también puede ser útil para monitorizar los efectos del tratamiento del linfoma del SNC[366].

Diagnóstico diferencial de la mononucleosis infecciosa

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa es sencillo. Las manifestaciones clínicas de dolor de garganta, fiebre, linfadenopatía y malestar general junto con la linfocitosis atípica y una prueba de anticuerpos heterófilos positiva bastan para establecer el diagnóstico de mononucleosis infecciosa inducida por el VEB. No obstante, es más difícil de establecer cuando las manifestaciones clínicas son menos llamativas, sobre todo cuando los resultados de la prueba de los anticuerpos heterófilos son negativos.

La mononucleosis infecciosa negativa con anticuerpos heterófilos negativos puede estar causada por distintos agentes. Prestar atención a las manifestaciones clínicas y el uso apropiado del laboratorio permiten realizar el diagnóstico etiológico en el 85-90% de todos los casos de mononucleosis infecciosa. La frecuencia de la mononucleosis infecciosa negativa para los anticuerpos heterófilos depende sobre todo de tres factores: 1) edad de los pacientes (la mononucleosis infecciosa inducida por el VEB tiende a ser más leve, y es negativa con respecto a los anticuerpos heterófilos con más frecuencia en la población infantil que en los adultos jóvenes); 2) sensibilidad de la prueba de los anticuerpos heterófilos (los anticuerpos heterófilos se demuestran más con la aglutinación de los eritrocitos de caballo que por la hemólisis de los eritrocitos bovinos o la aglutinación de los eritrocitos de carnero); y 3) la rapidez con la que se buscan los anticuerpos heterófilos (los casos típicos de mononucleosis infecciosa pueden ser negativos para anticuerpos heterófilos en la presentación, pero si se repite la prueba más tarde puede convertirse en positiva).

El CMV es la causa más común de mononucleosis infecciosa negativa para los anticuerpos heterófilos en la mayoría de las poblaciones[367]. Aunque diferenciar entre los casos individuales de mononucleosis inducida por el VEB y los inducidos por el CMV puede ser difícil, algunas características son más frecuentes en la infección por CMV. Esta última se produce más a menudo después de una transfusión, y se suele manifestar como un síndrome similar a la fiebre tifoidea sin dolor de garganta ni linfadenopatía. La esplenomegalia puede ser algo más marcada en la enfermedad inducida por el CMV, mientras que la linfocitosis atípica resulta en general menos intensa en la

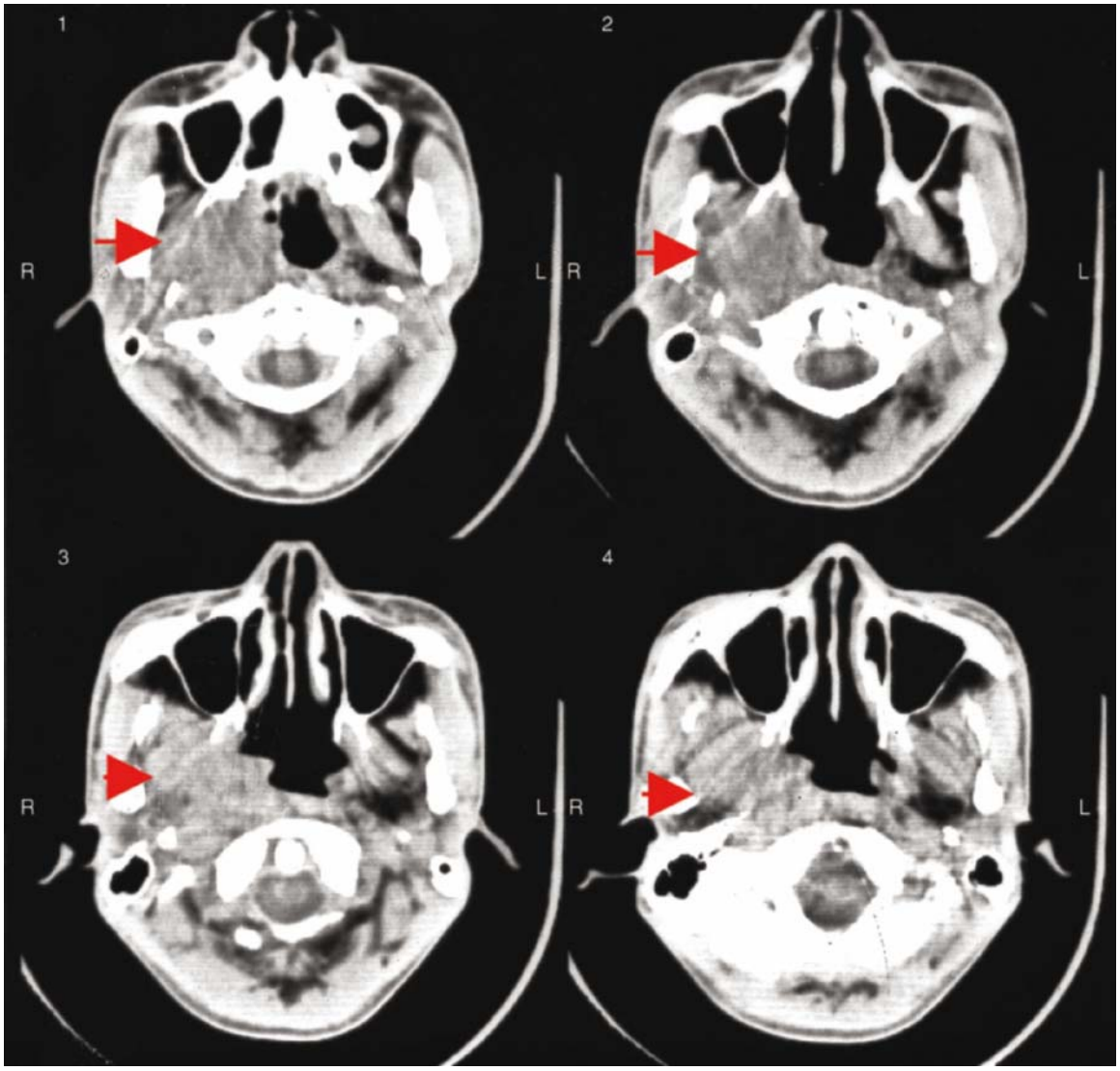


Figura 139-6 **Tomografía computarizada de un varón de 25 años de edad con carcinoma nasofaríngeo *(flecha).*** El tumor afecta al espacio parafaríngeo derecho. *(Cortesía del Dr. Yi Zeng.)*

mononucleosis inducida por el CMV. En los controles emparejados por la edad del paciente, los resultados de las pruebas de función hepática son menos elevados cuando el CMV es el agente causal. Tanto en la enfermedad inducida por el CMV como en la inducida por el VEB, pueden aparecer crioglobulinas, pero la especificidad anti-i no se observa en la mononucleosis inducida por el CMV[336]. La enfermedad se puede atribuir al CMV cuando existen pruebas serológicas de infección aguda por el CMV, sin que haya pruebas de infección aguda por el VEB.

El VEB puede causar también mononucleosis infecciosa negativa con respecto a los anticuerpos heterófilos. Tal y como se ha comentado con anterioridad, esto no es infrecuente en pediatría[131,132]. El diagnóstico se basa en la demostración de los cambios apropiados en las pruebas serológicas específicas para el VEB (v. tabla 139-10).

La hepatitis viral puede producir fiebre, linfadenopatía, malestar general y linfocitosis atípica. En general, la linfocitosis atípica es de menor magnitud y supone menos del 10% de los leucocitos. En la hepatitis viral, las concentraciones de las enzimas hepatocelulares suelen estar muy elevadas en la visita inicial, mientras que en la mononucleosis infecciosa sólo se encuentran ligeramente elevadas al inicio de la enfermedad y aumentan de forma gradual en el plazo de 1-2 semanas. Además, hoy en día se dispone en el mercado de pruebas serológicas específicas para la detección de la infección por los virus de la hepatitis A, B y C.

La toxoplasmosis aguda puede originar asimismo una enfermedad similar a la mononucleosis infecciosa. El grado de linfocitosis suele ser leve y el diagnóstico se puede establecer con las pruebas serológicas para *Toxoplasma*. La rubéola puede manifestarse también en ocasiones con fiebre, linfadenopatía y linfocitosis atípica leve, pero el aspecto del exantema y el curso clínico de la enfermedad no se suelen confundir con los de la mononucleosis infecciosa. Si la duda sobre el diagnóstico persiste, se puede obtener el diagnóstico serológico de la infección reciente por rubéola. La linfocitosis infecciosa de la infancia es una enfermedad de causa desconocida caracterizada por fiebre, linfadenopatía, diarrea ocasional y linfocitosis, constituida casi en exclusiva por linfocitos maduros pequeños. La enfermedad es más frecuente en la edad pediátrica, puede aparecer en forma de epidemia y no se relaciona con la infección por el VEB[368].

La faringitis estreptocócica puede simular también desde el punto de vista clínico el cuadro de mononucleosis infecciosa. Por lo general, hay adenopatías a nivel submandibular y cervical anterior, y no existe esplenomegalia. El cultivo de estreptococos β-hemolíticos del grupo A a partir de muestras faríngeas no es una prueba concluyente de este diagnóstico, aunque lo apoya, ya que la colonización por este microorganismo es común en esta población de pacientes. Las pruebas serológicas para determinar la infección reciente por estreptococos del grupo A pueden ayudar a establecer la causa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los pacientes con una primoinfección por VIH pueden presentar también fiebre, linfadenopatía y faringitis[369-371]. Estos pacientes pueden tener asimismo un exantema maculopapular y signos de meningitis aséptica. Los pacientes con primoinfección por VIH suelen ser heterófilos negativos; sin embargo, se han descrito casos infrecuentes heterófilos positivos en la primoinfección por VIH[317]. Por tanto, el suero o plasma deben ser enviados para detectar el ARN de VIH (carga viral) en el marco de la evaluación de la mononucleosis infecciosa con anticuerpos heterófilos negativos e incluso puede ser apropiado en pacientes de alto riesgo heterófilos positivos (v. cap. 121). Los pacientes con primoinfección por VIH suelen tener serología de VIH negativa o indeterminada.

Tratamiento

MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

Tratamiento de soporte

El tratamiento de la mononucleosis infecciosa es en gran medida de soporte, porque más del 95% de los pacientes se recupera sin secuelas sin tratamiento específico. El nivel de actividad se adapta en general a lo que cada paciente pueda tolerar con comodidad. Los deportes de contacto o el levantamiento de peso se deben evitar durante los primeros meses de la enfermedad y hasta la resolución de la esplenomegalia, a fin de impedir el traumatismo esplénico. La ecografía se puede utilizar para controlar el tamaño del bazo. El estreñimiento ha de tratarse con un laxante suave. El paracetamol y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden ayudar a aliviar el dolor de garganta y a suprimir la fiebre. El dolor de garganta se puede mitigar con gargarismos de agua templada con sal.

Fármacos antivirales

El aciclovir, el ganciclovir y el foscarnet inhiben la replicación del VEB in vitro[372-374]. No obstante, dichos fármacos tienen como diana la ADN polimerasa, que sólo se expresa durante la infección lítica. Como la infección por el VEB es sobre todo latente, no es sorprendente que estos fármacos sean ineficaces en el tratamiento de la mononucleosis infecciosa. Además, los síntomas y los signos clínicos de la mononucleosis infecciosa son el resultado en su mayor parte de la potente respuesta inmunitaria dirigida contra el VEB. Un metaanálisis de 5 estudios controlados y aleatorizados mostró que el aciclovir no producía ningún beneficio en el tratamiento de la mononucleosis infecciosa. En estos estudios participaron pacientes con mononucleosis leve, moderada y grave. Tal y como se esperaba, la excreción viral en la orofaringe, donde se suele producir la replicación lítica, se redujo, pero la supresión de la excreción sólo duró 3 semanas tras la suspensión del fármaco antiviral[375-379].

Corticoides

En general, los corticoides no se deben usar en la mononucleosis infecciosa no complicada. Un estudio con doble enmascaramiento y controlado con placebo mostró que la combinación de aciclovir y prednisolona no redujo la duración de los síntomas ni determinó que los pacientes volvieran antes al trabajo[378]. Otros estudios con corticoides han mostrado que los mismos disminuyen el período febril y aceleran la resolución de los síntomas faringoamigdalinos, pero que no tienen un efecto reproducible sobre la linfadenopatía ni sobre la afectación hepática y esplénica[380-384]. El hecho de que los corticoides se hayan asociado a complicaciones infrecuentes como encefalitis y miocarditis constituye una razón para evitar su uso en la mononucleosis infecciosa no complicada[47,384]. Además, existe el riesgo teórico de que los corticoides puedan inhibir la respuesta inmunitaria del huésped, lo que se traduciría en un aumento del reservorio de las células infectadas de forma latente, que podría colocar a los pacientes en situación de riesgo de padecer una neoplasia maligna asociada al VEB.

Los corticoides pueden ser de ayuda en los casos de mononucleosis infecciosa con complicaciones[384-386]. Un aumento del tamaño de las amígdalas que comprometa las vías respiratorias puede responder con rapidez a los corticoides, lo que elimina la necesidad de traqueotomía. Los corticoides pueden ser útiles también en la anemia hemolítica autoinmunitaria, la trombocitopenia grave y la anemia aplásica. Algunos investigadores también defienden su uso en la afectación del SNC, la miocarditis y la pericarditis. Los corticoides pueden resultar beneficiosos en casos seleccionados de postración grave o prolongada. Si los corticoides se administran en tales situaciones, el tratamiento se debe iniciar en dosis equivalentes a 60-80 mg de prednisona por día, administrados en una pauta fraccionada diaria. La respuesta suele ser rápida y la dosis se puede reducir gradualmente en un período de 1-2 semanas.

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA

La mortalidad global de la ELP sigue siendo alta, de alrededor del 50%. Los resultados parecen ser mejores con un diagnóstico y tratamiento precoces[387]. En el tratamiento de la ELP se han utilizado múltiples métodos, pero se necesitan ensayos clínicos amplios para determinar los mejores enfoques[51,52,262,388]. El enfoque terapéutico varía dependiendo de si la ELP surge en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o de órganos sólidos. La reducción de la inmunosupresión constituye el pilar del tratamiento de la ELP en el trasplante de órganos sólidos. Esta estrategia es lógica, ya que lo más probable es que la ELP sea la consecuencia de la ineficacia de la vigilancia inmunitaria sobre los linfocitos B infectados por el VEB. La reducción de la inmunosupresión provoca la regresión del tumor hasta en el 50% de los casos. Sin embargo, este enfoque suele ser ineficaz en el trasplante de células progenitoras, debido a que estos pacientes reciben dosis altas de quimio y radioterapia para destruir el sistema inmunitario y dependen del éxito del injerto de las células inmunitarias del donante[387]. La reducción de la inmunosupresión puede aumentar el riesgo de rechazar el injerto. La resección quirúrgica y la radioterapia se emplean con frecuencia en la ELP localizada y se pueden combinar con la reducción de la inmunosupresión en receptores de trasplantes de órganos sólidos con buenos resultados. El interferón α produce efectos antivirales y estimula la función inmunitaria, por lo que se usa en el tratamiento de la ELP, aunque conlleva un riesgo de rechazo del injerto. Es difícil valorar con exactitud la eficacia del interferón α, ya que en general se combina con otros tratamientos.

El tratamiento antiviral con fármacos tales como el aciclovir o el ganciclovir se usa a menudo en el tratamiento de la ELP, con o sin inmunoglobulina[51,52,388]. La mayoría de las células en la ELP están infectadas de forma latente por el virus, por lo que no expresan la ADN polimerasa del VEB. Como el aciclovir y el ganciclovir se dirigen contra la ADN polimerasa, las células tumorales infectadas de forma latente no serían susceptibles a estos fármacos. El aciclovir y el ganciclovir pueden evitar la expansión global de células B infectadas por el VEB al impedir la propagación de célula a célula a través de la inhibición de la replicación lítica que, de otro modo, se produciría en un pequeño porcentaje de células. Es posible que la inmunoglobulina pueda neutralizar al VEB liberado o ejercer una toxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos sobre las células tumorales. Un enfoque experimental ha consistido en inducir la infección lítica (y, por tanto, inducir la expresión de la ADN polimerasa del VEB) en las células de la ELP con el tratamiento mediante butirato de arginina seguido de ganciclovir[389]. Los resultados iniciales han sido prometedores. La quimioterapia citotóxica, por lo general con las pautas usadas para el linfoma no Hodgkin, se suele emplear después de que otros tratamientos iniciales hayan fracasado, pero se asocia con una mortalidad elevada.

El tratamiento y la profilaxis de la ELP con anticuerpos dirigidos contra los linfocitos B se utiliza a menudo en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas[51,52,388]. El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B. La unión de dicho anticuerpo a los linfocitos B produce la muerte de las células a través de la fijación del complemento o por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Las tasas de respuesta oscilan de alrededor del 70% al 100% con rituximab en diferentes estudios, y estas diferencias pueden deberse a la puntualidad con la que se realizó el diagnóstico[387]. El rituximab provoca una intensa depleción de linfocitos B durante hasta 8 meses, por lo que la profilaxis debe reservarse para los pacientes en quienes se considera que existe un riesgo especialmente alto de sufrir ELP. El rituximab también se ha utilizado como terapia auxiliar en el trasplante de órganos sólidos en pacientes que no responden bien a la reducción de la inmunosupresión.

La inmunoterapia adoptiva es otra estrategia terapéutica de la ELP. Es especialmente útil en los receptores alogénicos de células progenitoras donde la ELP suele surgir de las células del donante y el donante suele estar disponible para obtener CTL. Esta estrategia se basa en la reconstitución de la respuesta inmunitaria celular frente al VEB para tratar las células tumorales infectadas. Los receptores de células progenitoras alogénicas con ELP se han tratado con células mononucleares no seleccionadas de donantes[390,391]. Este tratamiento produce una tasa de respuesta de hasta el 90%, pero también se traduce en una proporción elevada de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), debido a la presencia de los linfocitos T alorreactivos perfundidos. Para evitar la EICH, se ha utilizado otra estrategia consistente en perfundir CTL específicos del VEB seleccionados, procedentes del donante[392,393]. El marcaje de los linfocitos T transfundidos ha demostrado que persisten hasta 18 meses. Este enfoque se ha usado también con éxito como profilaxis de la ELP en los receptores de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas. Debe destacarse que un paciente murió de ELPPT a pesar de haber recibido inmunoterapia adoptiva. El análisis del tumor del paciente mostró una deleción en EBNA 3B, gen que no es necesario para la transformación del crecimiento de los linfocitos B. Como los CTL perfundidos se dirigen sobre todo contra el EBNA-3B, seleccionaron el VEB mutado. Este caso suscitó preocupación sobre la posibilidad de escape de los mutantes al tratamiento con CTL[394].

La inmunoterapia adoptiva se puede usar asimismo en los pacientes con trasplante de órganos sólidos. Los CTL del receptor del órgano se pueden expandir in vitro y volver a perfundirse después al paciente[395]. Los CTL infundidos no se expanden de una manera tan intensa como en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y sólo muestran una persistencia transitoria, quizá al menos en parte debido a la inmunosupresión continua[387]. Una limitación de este método se produce en la primoinfección por VEB, en la que un rápido inicio de ELP puede no dejar tiempo para generar CTL específicos para el VEB. Otro enfoque en los trasplantes de órganos sólidos ha sido la utilización de CTL alogénicos con una estrecha compatibilidad. Un banco de alrededor de 100 CTL de donantes sanos se ha utilizado para seleccionar el injerto con un antígeno leucocitario humano (HLA) lo más compatible posible con el receptor para tratar la ELP[396]. En un ensayo multicéntrico de fase II, 33 pacientes con ELP en quienes había fracasado la terapia convencional fueron tratados con estos CTL alogénicos[397]. Se observó una tasa de respuesta del 52% a los 6 meses y 14 pacientes lograron la remisión completa.

La medición de la carga de ADN del VEB en la sangre puede ser útil para predecir la respuesta al tratamiento de la ELP. En un estudio, una disminución de la carga de ADN del VEB en un plazo de 72 horas se correlacionó con la respuesta al tratamiento en siete pacientes que respondieron, y todos los que no lo hicieron tenían una mayor carga de VEB a las 72 horas[398]. Sin embargo, debe destacarse que tras el tratamiento con rituximab, la concentración de ADN del VEB en las células mononucleares de sangre periférica puede disminuir incluso en el caso de progresión del tumor[399].

TERAPIA DIRIGIDA CONTRA EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR EN ENFERMEDADES MALIGNAS ASOCIADAS

Una descripción exhaustiva de las distintas modalidades terapéuticas para todas las enfermedades malignas asociadas al VEB está fuera del alcance de este capítulo. El éxito de la inmunoterapia del VEB en la ELP ha motivado su investigación en otras enfermedades malignas asociadas al VEB. Estas enfermedades malignas, sin embargo, presentan dificultades para la inmunoterapia que no se han encontrado en la ELP. En primer lugar, la expresión de genes del VEB es más limitada en otros tumores, y a diferencia de la ELP, no expresan las proteínas EBNA3 inmunodominantes. En segundo lugar, debido a que otras enfermedades malignas asociadas al VEB surgen en el contexto de una respuesta inmunitaria aparentemente intacta, no está claro que la inmunoterapia funcione. Varios ensayos clínicos a pequeña escala han evaluado la seguridad y eficacia de las infusiones de CTL para el linfoma de Hodgkin VEB positivo y, más recientemente, el carcinoma nasofaríngeo. En un estudio, 14 pacientes con recidiva de un linfoma de Hodgkin recibieron infusiones de CTL autólogos que habían sido expandidos in vitro con el estímulo antigénico de LCL transformados por el VEB[400]. Después de 40 meses de seguimiento, los resultados fueron cinco respuestas completas, una respuesta parcial, cinco pacientes con enfermedad estable y tres sin respuesta. Se demostró que los CTL infundidos anidaron en los focos tumorales y persistieron durante al menos 12 meses, con buena tolerancia. Un segundo estudio examinó el efecto de CTL autólogos específicos para el VEB, a los que se añadió reactividad específica frente a LMP2A[401]. Con esta terapia, dos de tres pacientes con linfoma de Hodgkin activos alcanzaron una respuesta completa, otro no tuvo respuesta y cinco de cinco pacientes sin enfermedad activa se mantuvieron en remisión después del tratamiento. El uso de CTL alogénicos específicos para el VEB también se ha evaluado para el linfoma de Hodgkin en un solo estudio con seis pacientes[402]. Tres pacientes que recibieron sólo infusiones de CTL tuvieron una respuesta parcial, dos de los tres pacientes que recibieron fludarabina seguida por infusiones de CTL lograron una respuesta parcial y el tercero presentaba una enfermedad estable.

Al menos tres estudios han analizado el uso de CTL autólogos específicos para VEB en el carcinoma nasofaríngeo. En un estudio se describió una disminución de la carga viral de VEB en tres de cuatro pacientes tratados con enfermedad en fase IV o V, pero no se detectó ninguna respuesta clínica[403]. En un segundo estudio con seis pacientes que tenían un carcinoma nasofaríngeo refractario en fase III o IV se observaron dos respuestas completas y una parcial; un paciente tenía una enfermedad estable y dos no respondieron[404]. Otros cuatro pacientes en remisión tratados con infusiones de CTL permanecieron en remisión tras un seguimiento mínimo de 19 meses. Un tercer estudio evaluó las infusiones de CTL específicos para el VEB en 10 pacientes con enfermedad refractaria en fase IV[405]. Este tratamiento dio lugar a dos respuestas parciales, cuatro pacientes con enfermedad estable y cuatro pacientes con progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento. Un segundo enfoque de la inmunoterapia utilizada en el carcinoma nasofaríngeo es el uso de vacunas para inducir respuestas contra los antígenos del VEB. Entre los 16 pacientes con carcinoma nasofaríngeo recidivante o metastásico que fueron vacunados con células dendríticas estimuladas con péptidos de LMP2A, sólo dos tuvieron una respuesta parcial, aunque se vio que en nueve aumentó la citotoxicidad específica de epítopo[406]. Otra vacuna con una cepa del virus vaccinia Ankara modificado (MVA) para expresar una proteína híbrida EBNA1-LMP2A parece ser segura en pacientes con carcinoma nasofaríngeo y se encuentra actualmente en fase de ensayos clínicos[407]. En resumen, hay datos limitados que sugieren que la inmunoterapia frente al VEB en pacientes con linfoma de Hodgkin VEB-positivo avanzado o carcinoma nasofaríngeo se tolera bien y puede ser beneficiosa. Por el contrario, los fármacos antivirales no tienen ningún papel demostrado en el tratamiento de enfermedades malignas por VEB.

LEUCOPLASIA VELLOSA ORAL

La leucoplasia vellosa oral se diferencia de la mayoría de las enfermedades relacionadas con el VEB porque la infección viral es sobre todo lítica en vez de latente. En este contexto de infección lítica activa, resulta eficaz el uso de fármacos como el aciclovir, el ganciclovir y el foscarnet[408-411]. El tratamiento tópico, como la resina de podofilino, también se ha mostrado eficaz frente a la LVO[412,413]. En el contexto de la LVO en infectados por VIH, las lesiones orales suelen remitir al instaurarse un tratamiento antirretroviral eficaz.

Prevención

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

Como la propagación del virus requiere un contacto íntimo, no hace falta aislar a los pacientes con mononucleosis infecciosa. Se puede observar una viremia elevada durante varios meses después de la recuperación, por lo que se debe posponer la donación de sangre por parte de los pacientes con mononucleosis infecciosa durante al menos 6 meses después del inicio de la enfermedad.

VACUNAS

El desarrollo de una vacuna frente al virus del Epstein-Barr ha sido un objetivo esquivo durante muchos años. Como la infección por el VEB

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

no causa enfermedad grave en la mayoría de los casos, la vacuna debe ser especialmente segura[49]. La vacuna con virus vivos atenuados frente a la varicela zóster es la única vacuna frente a un herpesvirus aprobada en la actualidad por la Food and Drug Administration. Debido a la asociación del VEB con neoplasias malignas, es muy improbable que una vacuna con virus vivos atenuados resulte aceptable.

Los objetivos de una vacuna contra el VEB aún no están claramente definidos[262] y es probable que se determinen en función de los niveles de protección proporcionados por distintas formulaciones de la vacuna. A primera vista, el objetivo principal parece ser la protección completa contra la infección, pero su consecución puede verse limitada por la biología del virus (v. análisis posterior). Otro objetivo posible es la prevención de la infección sintomática de la mononucleosis infecciosa, sin necesidad de prevención de la infección viral latente para toda la vida. En tal caso, es fundamental determinar si la vacuna también proporciona alguna protección contra las complicaciones del VEB, como las enfermedades malignas o la primoinfección fulminante en la enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X. Otra posibilidad podría ser una vacuna que previniera las enfermedades malignas asociadas al VEB, aunque sin la prevención de la infección latente o incluso de los síntomas de la mononucleosis.

Se han adoptado dos estrategias principales para el desarrollo de la vacuna frente al VEB. Una de ellas consiste en inducir anticuerpos neutralizantes frente al VEB dirigidos contra la glucoproteína viral gp350, que se une al receptor celular del VEB[414]. La inmunización con gp350 protege contra los linfomas generados por el VEB en modelos animales[415]. Debe señalarse que, a pesar de las expectativas iniciales, la inmunidad celular parece desempeñar un papel destacado en la prevención del linfoma mediante la vacunación con gp350 en este modelo[416]. Un estudio a pequeña escala realizado en China con el virus vaccinia recombinante que expresa gp350, protegió a seis de nueve niños de la infección por VEB a los 16 meses, en comparación con ninguno de los 10 pacientes del grupo control[417]. Sin embargo, es poco probable que se generalice el uso de vacunas vivas basadas en virus vaccinia[262]. Los estudios de fase I y II de una vacuna con gp350 han mostrado recientemente que protege frente a los síntomas de la mononucleosis infecciosa, pero sin prevenir la infección asintomática por el virus. Es de destacar que un participante inicialmente VEB seropositivo experimentó una oligoartritis reactiva, que pudo haber estado relacionada con la vacuna[418-420]. Se ha sugerido que la mononucleosis sintomática produciría un déficit a largo plazo de la capacidad de respuesta de los linfocitos T, por lo que esta vacuna podría tener otros beneficios además de la prevención de la enfermedad sintomática, con la consiguiente pérdida de productividad[418,421].

La segunda estrategia consiste en desarrollar una vacuna con epítopos conocidos del VEB para CTL restringidos por HLA de clase I[422-424]. Aunque una vacuna de estas características no había sido diseñada necesariamente para prevenir la primoinfección, se espera que mejore los síntomas de la mononucleosis[422]. Otro posible uso destacado de esta vacuna sería estimular la respuesta de los CTL para evitar el desarrollo de las neoplasias asociadas al VEB, o posiblemente tratarlas. En la actualidad, se ha identificado un número considerable de epítopos del VEB reconocidos por los CTL. En Australia se ha terminado un ensayo clínico de fase I con un único epítopo EBNA3 del VEB. En este ensayo, en el que dos receptores de placebo se infectaron con VEB, uno tenía mononucleosis sintomática; ninguno de los cuatro receptores de la vacuna que adquirieron la infección por VEB desarrollaron síntomas[425]. Para generar una respuesta amplia de CTL se ha de utilizar una vacuna que contenga múltiples epítopos del VEB. Además, la inclusión de los principales epítopos en una vacuna es fundamental, ya que los CTL de las personas con diferentes alelos HLA reconocen distintos epítopos del VEB. Por tanto, los trabajos recientes se han fusionado distintos epítopos peptídicos de VEB para su uso en posibles vacunas[49,422].

BIBLIOGRAFÍA

1. Filatov NF. *Lektuse ob ostrikh infektsion Nikh Lolieznyak (Lectures on Acute Infectious Disease of children)*. Moscow: U. Deitel; 1885.
2. Pfeiffer E. Drusenfieber. *Jahrb Kinderheilkd* 1889;**29**:257.
3. Türk W. Septische Erkrankungen bei Verkümmerung des Granulozytensystems. *Wien Klin Wochenschr* 1907;**20**: 157.
4. Hall AJ. A case resembling acute lymphatic leukaemia, ending in complete recovery. *Proc R Soc Med* 1915;**8**:15-9.
5. Sprunt TP, Evans FA. Mononuclear leukocytosis in reaction to acute infections ("infectious mononucleosis"). *Johns Hopkins Hosp Bull* 1920;**31**:410.
6. Downey H, McKinlay CA. Acute lymphadenosis compared with acute lymphatic leukemia. *Arch Intern Med* 1923;**32**: 82-112.
7. Paul JR, Bunnell W. The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. *Am J Med Sci* 1932;**183**:90-104.
8. Davidsohn I. Serologic diagnosis of infectious mononucleosis. *JAMA* 1937;**108**:289-95.
9. Evans AS. Experimental attempts to transmit infectious mononucleosis to man. *Yale J Biol Med* 1947;**20**:19-26.
10. Evans AS. Further experimental attempts to transmit infectious mononucleosis to man. *J Clin Invest* 1950;**29**:508-12.
11. Niederman JC, Scott RB. Studies on infectious mononucleosis: Attempts to transmit the disease to human volunteers. *Yale J Biol Med* 1965;**38**:1-10.
12. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg* 1958;**46**:218-23.
13. Epstein MA, Achong BA, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964;**1**: 702-3.
14. Henle G, Henle W. Immunofluorescence in cells derived from Burkitt lymphoma. *J Bacteriol* 1966;**91**:1248-56.
15. Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitt's tumor associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1968;**59**:94-101.
16. Niederman JC, McCollum RW, Henle G, et al. Infectious mononucleosis: Clinical manifestations in relation to EB virus antibodies. *JAMA* 1968;**203**:205-9.
17. Evans AS, Niederman JC, McCollum RW. Seroepidemiologic studies of infectious mononucleosis with EB virus. *N Engl J Med* 1968;**279**:1121-7.
18. Sawyer RN, Evans AS, Niederman JC, et al. Prospective studies of a group of Yale University freshmen. I. Occurrence of infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 1971;**123**:263-70.
19. University Health Physicians PHLS Laboratories. A joint investigation of infectious mononucleosis and its relationship to EB virus antibody. *Br Med J* 1971;**4**:643-6.
20. Baer R, Bankier AT, Biggin MD, et al. DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein-Barr virus genome. *Nature* 1984;**310**:207-11.
21. Parker BD, Bankier A, Satchwell S, et al. Sequence and transcription of Raji Epstein-Barr virus DNA spanning the B95-8 deletion region. *Virology* 1990;**179**:339-46.
22. Allday MJ, Crawford DH. Role of epithelium in EBV persistence and pathogenesis of B-cell tumours. *Lancet* 1988;**1**:855-7.
23. Sixbey JW, Nedrud JG, Raab-Traub N, et al. Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells. *N Engl J Med* 1984;**310**:1225-30.
24. Anagnostopoulos I, Hummel M, Kreschel C, et al. Morphology, immunophenotype, and distribution of latently and/or productively Epstein-Barr virus–infected cells in acute infectious mononucleosis: Implications for the interindividual infection route of Epstein-Barr virus. *Blood* 1995;**85**:744-50.
25. Niedobitek G, Agathanggelou A, Herbst H, et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: Virus latency, replication and phenotype of EBV-infected cells. *J Pathol* 1997;**182**:151-9.
26. Borza CM, Hutt-Fletcher LM. Alternate replication in B cells and epithelial cells switches tropism of Epstein-Barr virus. *Nat Med* 2002;**8**:594-9.
27. Farrell PJ. Cell-switching and kissing. *Nat Med* 2002;**8**:559-60.
28. Moss DJ, Burrows SR, Silins SL, et al. The immunology of Epstein-Barr virus infection. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;**356**:475-88.
29. Rickinson AB, Moss DJ. Human cytotoxic T lymphocyte responses to Epstein-Barr virus infection. *Annu Rev Immunol* 1997;**15**:405-31.
30. Babcock GJ, Decker LL, Volk M, et al. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity* 1998;**9**:395-404.
31. Wagner HJ, Bein G, Bitsch A, et al. Detection and quantification of latently infected B lymphocytes in Epstein-Barr virus–seropositive, healthy individuals by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2826-9.
32. Sixbey JW, Vesterinen EH, Nedrud JG, et al. Replication of Epstein-Barr virus in human epithelial cells infected in vitro. *Nature* 1983;**306**:480-3.
33. Fingeroth JD, Weiss JJ, Tedder TF, et al. Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes is the C3d receptor CR2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;**81**:4510-4.
34. Frade R, Barel M, Ehlin-Eriksson B, et al. gp140, the C3d receptor of human B lymphocytes, is also the Epstein-Barr virus receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;**82**:1490-3.
35. Young LS, Sixbey JW, Clark D, et al. Epstein-Barr virus receptor on human pharyngeal epithelia. *Lancet* 1986;**1**:240-2.
36. Sixbey JW, Davis DS, Young LS, et al. Human epithelial cell expression of an Epstein-Barr virus receptor. *J Gen Virol* 1987;**68**:805-11.
37. Jondal M, Klein G. Surface markers on human B and T lymphocytes. II. Presence of Epstein-Barr virus receptors on B lymphocytes. *J Exp Med* 1973;**138**:1365-78.
38. Yefenof E, Bakacs T, Einhorn L, et al. Epstein-Barr virus receptors, complement receptors and EBV infectibility of different lymphocyte fractions of human peripheral blood. I. Complement receptor distribution and complement binding by separated lymphocyte subpopulations. *Cell Immunol* 1978;**35**:34-42.
39. Einhorn L, Steinitz M, Yefenof E, et al. Epstein-Barr virus receptors, complement receptors and EBV infectibility of different lymphocyte fractions of human peripheral blood. II. Epstein-Barr virus studies. *Cell Immunol* 1978;**35**:43-58.
40. Haan KM, Kwok WW, Longnecker R, et al. Epstein-Barr virus entry utilizing HLA-DP or HLA-DQ as a coreceptor. *J Virol* 2000;**74**:2451-4.
41. Li Q, Spriggs MK, Kovats S, et al. Epstein-Barr virus uses HLA class II as a cofactor for infection of B lymphocytes. *J Virol* 1997;**71**:4657-62.
42. McShane MP, Mullen MM, Haan KM, et al. Mutational analysis of the HLA class II interaction with Epstein-Barr virus glycoprotein 42. *J Virol* 2003;**77**:7655-62.
43. Mullen MM, Haan KM, Longnecker R, et al. Structure of the Epstein-Barr virus gp42 protein bound to the MHC class II receptor HLA-DR1. *Mol Cell* 2002;**9**:375-85.
44. Wang X, Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr virus lacking glycoprotein gp42 can bind to B cells but is not able to infect. *J Virol* 1998;**72**:158-63.
45. Pope JH, Horne MK, Scott W. Transformation of foetal human leukocytes in vitro by filtrates of a human leukaemic cell line containing herpes-like virus. *Int J Cancer* 1968;**3**:857-66.
46. Steinberg K, Beck J, Nickerson D, et al. DNA banking for epidemiologic studies: A review of current practices. *Epidemiology* 2002;**13**:246-54.
47. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;**343**:481-92.
48. Crawford DH. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;**356**:461-73.
49. Macsween KF, Crawford DH. Epstein-Barr virus: Recent advances. *Lancet Infect Dis* 2003;**3**:131-40.
50. Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: Exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol* 2001;**1**:75-82.
51. Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Intern Med* 2003;**163**:1997-2004.

52. Loren AW, Porter DL, Stadtmauer EA, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder: A review. *Bone Marrow Transplant* 2003;**31**:145-55.
53. Kuppers R. B cells under influence: Transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol* 2003;**3**:801-12.
54. Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis: From latent genes to tumours. *Oncogene* 2003;**22**:5108-21.
55. Kieff E, Rickinson AB. Epstein-Barr virus and its replication. In: Knipe D, Howley P, Griffin D, et al, editors. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:2603-54.
56. Smith P. Epstein-Barr virus complementary strand transcripts (CSTs/BARTs) and cancer. *Semin Cancer Biol* 2001;**11**: 469-76.
57. Edwards RH, Marquitz AR, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus BART microRNAs are produced from a large intron prior to splicing. *J Virol* 2008;**82**:9094-106.
58. Grossman SR, Johannsen E, Tong X, et al. The Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 transactivator is directed to response elements by the J kappa recombination signal binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;**91**:7568-72.
59. Henkel T, Ling PD, Hayward SD, et al. Mediation of Epstein-Barr virus EBNA2 transactivation by recombination signal-binding protein J kappa. *Science* 1994;**265**:92-5.
60. Harada S, Kieff E. Epstein-Barr virus nuclear protein LP stimulates EBNA-2 acidic domain–mediated transcriptional activation. *J Virol* 1997;**71**:6611-8.
61. Kulwichit W, Edwards RH, Davenport EM, et al. Expression of the Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces B cell lymphoma in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**:11963-8.
62. Wang D, Liebowitz D, Kieff E. An EBV membrane protein expressed in immortalized lymphocytes transforms established rodent cells. *Cell* 1985;**43**:831-40.
63. Mosialos G, Birkenbach M, Yalamanchili R, et al. The Epstein-Barr virus transforming protein LMP1 engages signaling proteins for the tumor necrosis factor receptor family. *Cell* 1995;**80**:389-99.
64. Uchida J, Yasui T, Takaoka-Shichijo Y, et al. Mimicry of CD40 signals by Epstein-Barr virus LMP1 in B lymphocyte responses. *Science* 1999;**286**:300-3.
65. Gires O, Zimber-Strobl U, Gonnella R, et al. Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus mimics a constitutively active receptor molecule. *EMBO J* 1997;**16**:6131-40.
66. Merchant M, Swart R, Katzman RB, et al. The effects of the Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A on B cell function. *Int Rev Immunol* 2001;**20**:805-35.
67. Flavell KJ, Murray PG. Hodgkin's disease and the Epstein-Barr virus. *Mol Pathol* 2000;**53**:262-9.
68. Raab-Traub N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol* 2002;**12**:431-41.
69. Su IJ. Epstein-Barr virus and T-cell lymphoma. *EBV Rep* 1996;**3**:1-6.
70. Straus SE, Cohen JI, Tosato G, et al. Epstein-Barr virus infections: Biology, pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1992;**118**:45-58.
71. Ragoczy T, Heston L, Miller G. The Epstein-Barr virus Rta protein activates lytic cycle genes and can disrupt latency in B lymphocytes. *J Virol* 1998;**72**:7978-84.
72. Henle G, Henle W, Clifford P, et al. Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups. *J Natl Cancer Inst* 1969;**43**:1147-54.
73. Pereira MS, Blake JM, Macrae AD. EB virus antibody at different ages. *Br Med J* 1969;**4**:526-7.
74. Porter DD, Wimberly I, Benyesh-Melnick M. Prevalence of antibodies to EB virus and other herpesviruses. *JAMA* 1969;**208**:1675-9.
75. Gerber P, Birch SM, Rosenblum EN. The incidence of complement fixing antibodies in sera of human and non-human primates to viral antigens derived from Burkitt's lymphocyte cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967;**58**:478-84.
76. Hallee TJ, Evans AS, Niederman JC, et al. Infectious mononucleosis at the United States Military Academy. A prospective study of a single class over 4 years. *Yale J Biol Med.* 1974;**47**: 182-95.
77. Nye FJ. Social class and infectious mononucleosis. *J Hyg (Lond)* 1973;**71**:145-9.
78. Heath CW Jr, Brodsky AL, Potolsky AI. Infectious mononucleosis in a general population. *Am J Epidemiol* 1972;**95**:46-52.
79. Bernstein A. Infectious mononucleosis. *Medicine (Baltimore)* 1940;**19**:85-159.
80. Henle G, Henle W. Observations on childhood infections with the Epstein-Barr virus. *J Infect Dis* 1970;**121**:303-10.
81. Tamir D, Benderly A, Levy J, et al. Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus in childhood. *Pediatrics* 1974;**53**:330-5.
82. Gerber P, Nonoyama M, Lucas S, et al. Oral excretion of Epstein Barr virus by healthy subjects and patients with infectious mononucleosis. *Lancet* 1972;**2**:988-9.
83. Chang RS, Golden HD. Transformation of human leukocytes from throat washings from infectious mononucleosis patients. *Nature* 1971;**234**:359-60.
84. Niederman JC, Miller G, Pearson HA, et al. Infectious mononucleosis: Epstein Barr virus shedding in saliva and the oropharynx. *N Engl J Med* 1976;**294**:1355-9.
85. Strauch B, Siegel N, Andrews LL, et al. Oropharyngeal excretion of Epstein Barr virus by renal transplant recipients and other patients treated with immunosuppressive drugs. *Lancet* 1974;**1**:234-7.
86. Chang RS, Lewis JP, Abildgaard CF. Prevalence of oropharyngeal excreters of leukocyte transforming agents among a human population. *N Engl J Med* 1973;**289**:1325-9.
87. Chang RS, Lewis JS, Reynolds RD, et al. Oropharyngeal excretion of Epstein Barr virus by patients with lymphoproliferative disorders and by recipients of renal homografts. *Ann Intern Med* 1978;**88**:34-40.
88. Ferbas J, Rahman MA, Kingsley LA, et al. Frequent oropharyngeal shedding of Epstein-Barr virus in homosexual men during early HIV infection. *AIDS* 1992;**6**:1273-8.
89. Wolf H, Haus M, Wilmer E. Persistence of Epstein Barr virus in the parotid gland. *J Virol* 1984;**51**:795-8.
90. Sixbey JW, Lemon SM, Pagano JS. A second site for Epstein-Barr virus shedding: The uterine cervix. *Lancet* 1986;**2**:122-4.
91. Lipman M, Andrews L, Niederman J, et al. Direct visualization of enveloped Epstein-Barr herpesvirus in throat washing with leukocyte transforming activity. *J Infect Dis* 1975;**132**:520-3.
92. Hoagland RS. The transmission of infectious mononucleosis. *Am J Med Sci* 1955;**229**:262-72.
93. Fleisher GR, Pasquariello PS, Warren WS, et al. Intrafamilial transmission of Epstein-Barr virus infections. *J Pediatr* 1981;**98**:16-9.
94. Larsson BO, Linde A. Intrafamilial transmission of Epstein-Barr virus infection among six adult members of one adult family. *Scand J Infect Dis* 1990;**22**:363-6.
95. Gerber P, Walsh JH, Rosenblum EN, et al. Association of EB virus infection with the post perfusion syndrome. *Lancet* 1969;**1**:593-5.
96. Herbert JT, Feorino P, Caldwell GG. False-positive epidemic infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 1977;**115**:119-21.
97. Evans AS. Infectious mononucleosis in University of Wisconsin students. Report of a 5 year investigation. *Am J Hyg* 1960;**71**:342-62.
98. Evans AS. Epidemiology and pathogenesis of infectious mononucleosis. *Proceedings of the International Infectious Mononucleosis Symposium.* Evanston, Ill: American College Health Association; 1967:40.
99. Evans AS. Infectious mononucleosis in the Armed Forces. *Mil Med* 1970;**135**:300-4.
100. Lehane DE. A seroepidemiologic study of infectious mononucleosis. The development of EB virus antibody in a military population. *JAMA.* 1970;**212**:2240-2.
101. Rocchi G, DeFelici A, Ragona G, et al. Quantitative evaluation of Epstein-Barr virus infected mononuclear peripheral blood leukocytes in infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 1977;**296**:132-4.
102. Robinson JE, Smith D, Niederman J. Plasmacytic differentiation of circulating Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes during acute infectious mononucleosis. *J Exp Med* 1981;**153**: 235-44.
103. Blazar B, Patarroyo M, Klein E, et al. Increased sensitivity of human lymphoid lines to natural killer cells after induction of the Epstein-Barr viral cycle by superinfection or sodium butyrate. *J Exp Med* 1980;**151**:614-27.
104. Rickinson AB, Crawford D, Epstein MA. Inhibition of the in vitro outgrowth of Epstein-Barr virus transformed lymphocytes by thymus dependent lymphocytes from infectious mononucleosis patients. *Clin Exp Immunol* 1977;**28**:72-9.
105. Thorley-Lawson DA, Chess L, Strominger JA. Suppression of in vitro Epstein Barr virus infection: A new role for the adult human T lymphocyte. *J Exp Med* 1977;**146**:495-508.
106. Schooley RT, Haynes BF, Payling-Wright CR, et al. Development of suppressor T-lymphocytes for Epstein-Barr virus induced B-lymphocyte outgrowth: Assessment by two quantitative systems. *Blood* 1981;**57**:510-7.
107. Callan MF, Tan L, Annels N, et al. Direct visualization of antigen-specific CD8 T cells during the primary immune response to Epstein-Barr virus in vivo. *J Exp Med* 1998;**187**: 1395-402.
108. Foss HD, Herbst H, Hummel M, et al. Patterns of cytokine gene expression in infectious mononucleosis. *Blood* 1994;**83**: 707-12.
109. Catalina MD, Sullivan JL, Bak KR, et al. Differential evolution and stability of epitope-specific $CD8^+$ T cell responses in EBV infection. *J Immunol* 2001;**167**:4450-7.
110. Amyes E, Hatton C, Montamat-Sicotte D, et al. Characterization of the CD4 T cell response to Epstein-Barr virus during primary and persistent infection. *J Exp Med* 2003;**198**: 903-11.
111. Precopio ML, Sullivan JL, Willard C, et al. Differential kinetics and specificity of EBV-specific CD4 and CD8 T cells during primary infection. *J Immunol* 2003;**170**:2590-8.
112. Hoffman GJ, Lazarowitz SG, Hayward SD. Monoclonal antibody against a 250,000-dalton glycoprotein of Epstein-Barr virus identifies a membrane antigen and a neutralizing antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;**77**:2979-83.
113. Qualtiere LF, Chase R, Pearson GR. Purification and biologic characterization of a major Epstein Barr virus–induced membrane glycoprotein. *J Immunol* 1982;**129**:814-8.
114. Thorley-Lawson DA, Geilinger K. Monoclonal antibodies against the major glycoprotein (gp350/220) of Epstein-Barr virus neutralize infectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;**77**:5307-11.
115. Henle W, Henle G, Hewetson J, et al. Failure to detect heterophile antigens in Epstein Barr virus infected cells and to demonstrate interaction of heterophile antibodies with Epstein Barr virus. *Clin Exp Immunol* 1974;**17**:281-6.
116. Hsu DH, de Waal Malefyt R, Fiorentino DF, et al. Expression of interleukin-10 activity by Epstein-Barr virus protein BCRF1. *Science* 1990;**250**:830-2.
117. Moore KW, Vieira P, Fiorentino DF, et al. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRFI. *Science* 1990;**248**:1230-4.
118. Cohen JI, Lekstrom K. Epstein-Barr virus BARF1 protein is dispensable for B-cell transformation and inhibits alpha interferon secretion from mononuclear cells. *J Virol* 1999;**73**: 7627-32.
119. Henderson S, Huen D, Rowe M, et al. Epstein-Barr virus–coded BHRF1 protein, a viral homologue of Bcl-2, protects human B cells from programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;**90**:8479-83.
120. Levitskaya J, Coram M, Levitsky V, et al. Inhibition of antigen processing by the internal repeat region of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1. *Nature* 1995;**375**:685-8.
121. Downey H, Stasney J. The pathology of the lymph nodes in infectious mononucleosis. *Folia Haematol (Leipz)* 1936;**54**: 417-38.
122. Smith EB, Custer RP. Rupture of spleen in infectious mononucleosis: Clinicopathologic report of 7 cases. *Blood* 1946;**1**: 317-33.
123. Custer RP, Smith EB. The pathology of infectious mononucleosis. *Blood* 1948;**3**:830-57.
124. Hovde RF, Sundberg RD. Granulomatous lesions in the bone marrow in infectious mononucleosis. *Blood* 1950;**5**:209-32.
125. Pease GL. Granulomatous lesions in bone marrow. *Blood* 1956;**11**:720-34.
126. Nelson RS, Darragh JH. Infectious mononucleosis hepatitis. A clinicopathologic study. *Am J Med* 1956;**21**:26-33.
127. Sullivan BH, Irey NS, Pieggi VJ, et al. The liver in infectious mononucleosis. *Am J Dig Dis* 1957;**2**:210-23.
128. Bergin JD. Fatal encephalopathy in glandular fever. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;**23**:69-73.
129. Ambler M, Stoll J, Tzamaloukas A, et al. Focal encephalomyelitis in infectious mononucleosis. A report with pathologic description. *Ann Intern Med* 1971;**75**:579-83.
130. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics* 1985;**75**:1003-10.
131. Schmitz H, Volz D, Krainick-Riechert CH, et al. Acute Epstein-Barr virus infections in children. *Med Microbiol Immunol* 1972;**158**:58-63.
132. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. II. Heterophil antibody and viral-specific responses. *Pediatrics* 1985;**75**:1011-9.
133. Horwitz CA, Henle W, Henle G, et al. Clinical and laboratory evaluation of elderly patients with heterophile antibody positive infectious mononucleosis. Report of seven patients ages 40 to 78. *Am J Med.* 1976;**61**:333-9.
134. Britton S, Andersson-Anvret M, Gergely P, et al. Epstein Barr virus immunity and tissue distribution in a fatal case of infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 1978;**298**:89-92.
135. Cameron D, MacBear LM. *A Clinical Study of Infectious Mononucleosis and Toxoplasmosis.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1973 8.
136. Hoagland RJ. Infectious mononucleosis. *Am J Med* 1952;**13**: 158-71.
137. Mason WR Jr, Adams EK. Infectious mononucleosis. An analysis of 100 cases with particular attention to diagnosis, liver function tests, and treatment of selected cases with prednisone. *Am J Med Sci* 1958;**236**:447-59.
138. Hoagland RJ. The incubation period of infectious mononucleosis. *Am J Public Health Nations Health* 1964;**54**: 1699-705.
139. Joncas J, Chaisson JP, Turcotte J, et al. Studies on infectious mononucleosis. III. Clinical data, serologic and epidemiologic findings. *Can Med Assoc J* 1968;**98**:848-54.
140. Pullen H, Wright N, Murdock J McC. Hypersensitivity reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis. *Lancet* 1967;**2**:1176-8.
141. Patel BM. Skin rash with infectious mononucleosis and ampicillin. *Pediatrics* 1967;**40**:910-1.
142. Bierman CW, Pierson WE, Zeitz SJ, et al. Reactions associated with ampicillin therapy. *JAMA* 1972;**220**:1098-1100.
143. Nazareth I, Mortimer P, McKendrick GD. Ampicillin sensitivity in infectious mononucleosis: Temporary or permanent? *Scand J Infect Dis* 1972;**4**:229-30.
144. Caird FI, Holt PR. The enanthem of glandular fever. *Br Med J* 1958;**1**:85-7.
145. Karzon DT. Infectious mononucleosis. *Adv Pediatr* 1976;**22**: 231-65.
146. Hoagland RJ. *Infectious Mononucleosis.* New York: Grune & Stratton; 1967 64.
147. Horwitz CA, Moulds J, Henle W, et al. Cold agglutinins in infectious mononucleosis and heterophile antibody negative mononucleosis like syndromes. *Blood* 1977;**50**:195-202.
148. Jenkins WJ, Koster HG, Marsh WL, et al. Infectious mononucleosis: An unsuspected source of anti-i. *Br J Haematol* 1965;**11**:480-83.
149. Capra JD, Dowling P, Cook S, et al. An incomplete cold reactive γ G antibody with i specificity in infectious mononucleosis. *Vox Sang* 1969;**16**:10-17.
150. Bowman HS, Marsh WL, Schumacher HR, et al. Auto anti-N immunohemolytic anemia in infectious mononucleosis. *Am J Clin Pathol* 1974;**61**:465-72.
151. Troxel DB, Innella F, Cohen RJ. Infectious mononucleosis complicated by hemolytic anemia due to anti-i. *Am J Clin Pathol* 1966;**46**:625-31.
152. Wilkinson LS, Petz LD, Garraty G. Reappraisal of the role of anti-i in haemolytic anemia in infectious mononucleosis. *Br J Haematol* 1973;**25**:715-22.
153. Rosenfield RE, Schmidt PJ, Calvo RC, et al. Anti-i, a frequent cold agglutinin in infectious mononucleosis. *Vox Sang* 1965;**10**:631-4.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

154. Worlledge SM, Dacie JV. Hemolytic and other anemias in infectious mononucleosis. In: Carter RL, Penman HG, editors. *Infectious Mononucleosis.* Oxford: Blackwell Scientific; 1969:82-120.
155. Carter RL. Platelet levels in infectious mononucleosis. *Blood* 1965;**25**:817-21.
156. Clark BF, Davies SH. Severe thrombocytopenia in infectious mononucleosis. *Am J Med Sci* 1964;**248**:703-8.
157 Radel EG, Schorr JB. Thrombocytopenic purpura with infectious mononucleosis. *J Pediatr* 1963;**63**:46-60.
158. Goldstein E, Porter DY. Fatal thrombocytopenia with cerebral hemorrhage in mononucleosis. *Arch Neurol* 1969;**20**:533-5.
159. Ellman L, Carvalho A, Jacobson BM, et al. Platelet autoantibody in a case of infectious mononucleosis presenting as thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1973;**55**:723-6.
160. Grossman LA, Wolff SM. Acute thrombocytopenic purpura in infectious mononucleosis. *JAMA* 1959;**171**:2208-10.
161. Schooley RT, Densen P, Harmon D, et al. Antineutrophil antibodies in infectious mononucleosis. *Am J Med* 1984;**76**:85-90.
162. Carter RL. Granulocyte changes in infectious mononucleosis. *J Clin Pathol* 1966;**19**:279-83.
163. Cantow EK, Kostinas JE. Studies on infectious mononucleosis. IV. Changes in the granulocytic series. *Am J Clin Pathol* 1966;**46**:43-7.
164. Wulff HR. Acute agranulocytosis following infectious mononucleosis. Report of a case. *Scand J Haematol* 1965;**2**:180-2.
165. Habib MA, Babka JC, Burningham RA. Case report. Profound granulocytopenia associated with infectious mononucleosis. *Am J Med Sci* 1973;**265**:339-46.
166. Neel EU. Infectious mononucleosis. Death due to agranulocytosis and pneumonia. *JAMA* 1976;**236**:1493-4.
167. Eriksson KF, Holmberg L, Gustafbergstrand C. Infectious mononucleosis and agranulocytosis. *Scand J Infect Dis* 1979;**11**:307-9.
168. Hammond WP, Harlan JM, Steinberg SE. Severe neutropenia in infectious mononucleosis. *West J Med* 1979;**131**:92-7.
169. Dagan R, Powell KR. Postanginal sepsis following infectious mononucleosis. *Arch Intern Med* 1987;**147**:1581-3.
170. Hoagland RJ, Henson HM. Splenic rupture in infectious mononucleosis. *Ann Intern Med* 1957;**46**:1184-91.
171. Peters RM, Gordon LA. Nonsurgical treatment or splenic hemorrhage in an adult with infectious mononucleosis. *Am J Med* 1986;**80**:123-5.
172. McLean ER, Diehl W, Edoga JK, et al. Failure of conservative management of splenic rupture in a patient with mononucleosis. *J Pediatr Surg* 1987;**22**:1034-5.
173. Smith EB. The anatomic pathology of infectious mononucleosis and its complications. *Proceedings of the International Infectious Mononucleosis Symposium.* Washington, DC: American College Health Association; 1967:109.
174. Bernstein TC, Wolff HG. Involvement of the nervous system in infectious mononucleosis. *Ann Intern Med* 1950;**33**:1120-38.
175. Silverstein A, Steinberg S, Nathanson M. Nervous system involvement in infectious mononucleosis. The heralding and/or major manifestation. *Arch Neurol* 1972;**26**:353-8.
176. Bennett DR, Peters HA. Acute cerebellar syndrome secondary to infectious mononucleosis in a 52 year old man. *Ann Intern Med* 1961;**55**:147-9.
177. Gilbert JW, Culebras A. Cerebellitis in infectious mononucleosis. *JAMA* 1972;**220**:727.
178. Bejada S. Cerebellitis in glandular fever. *Med J Aust* 1976;**1**:153-6.
179. Joncas JH, Chicoine L, Thivierge R, et al. Epstein-Barr virus antibodies in the cerebrospinal fluid. *Am J Dis Child* 1974;**127**:282-5.
180. Grose C, Henle W, Henle G, et al. Primary Epstein Barr virus infections in acute neurologic diseases. *N Engl J Med* 1975;**292**:392-5.
181. Tanner OR. Ocular manifestations of infectious mononucleosis. *Arch Ophthalmol* 1954;**51**:229-41.
182. Shechter FR, Lipsius EI, Rasansky HN. Retrobulbar neuritis. *Am J Dis Child* 1955;**89**:58-61.
183. Gautier-Smith PC. Neurological complications of glandular fever (infectious mononucleosis). *Brain* 1965;**88**:323-4.
184. Watson P, Ashby P. Brachial plexus neuropathy associated with infectious mononucleosis. *Can Med Assoc J* 1976;**114**:758-67.
185. Forino PM, Humphrey D, Hochberg F, et al. Mononucleosis associated subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 1975;**2**:530-2.
186. Cotton PB, Webb-Peploe MM. Acute transverse myelitis as a complication of glandular fever. *Br Med J*, 1966:654-5.
187. Raymond RW, Williams RL. Infectious mononucleosis with psychosis Report of a case. *N Engl J Med* 1948;**239**:542-4.
188. Bray PF, Culp KW, McFarlin DE, et al. Demyelinating disease after neurologically complicated primary Epstein-Barr virus infection. *Neurology* 1992;**42**:278-82.
189. Adamson DJ, Gordon PM, Hemiplegia. A rare complication of acute Epstein-Barr virus (EBV) infection. *Scand J Infect Dis* 1992;**24**:379-80.
190. Penman HG. Fatal infectious mononucleosis: A critical review. *J Clin Pathol* 1970;**23**:765-71.
191. Finkel M, Parker GW, Fanselau HA. The hepatitis of infectious mononucleosis: Experience with 235 cases. *Mil Med* 1964;**129**:533-8.
192. Hoagland RJ. The clinical manifestations of infectious mononucleosis: A report of two hundred cases. *Am J Med Sci* 1960;**240**:21-9.
193. Stevens JE. Infectious mononucleosis: A clinical analysis of 210 sporadic cases. *Va Med Mon* 1952;**79**:74-80.
194. Lee S, Kjellstrand CM. Renal disease in infectious mononucleosis. *Clin Nephrol* 1978;**9**:236-40.
195. Mayer HB, Wanke CA, Williams M, et al. Epstein-Barr virus–induced infectious mononucleosis complicated by acute renal failure: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:1009-18.
196. Osmah H, Finkelstein R, Brook JG. Rhabdomyolysis complicating acute Epstein-Barr virus infection. *Infection* 1995;**23**:119-20.
197. Hoagland RJ. Mononucleosis and heart disease. *Am J Med Sci* 1964;**248**:1-6.
198. Shapiro SC, Dimich I, Steier M. Pericarditis as the only manifestation of infectious mononucleosis. *Am J Dis Child* 1973;**126**:662-3.
199. Frishman W, Kraus ME, Zabkar J, et al. Infectious mononucleosis and fatal myocarditis. *Chest* 1977;**72**:535-8.
200. Mundy GR. Infectious mononucleosis with pulmonary parenchymal involvement. *Br Med J* 1972;**1**:219-20.
201. Offit PA, Fleisher GR, Koven NI, et al. Severe Epstein-Barr virus pulmonary involvement. *J Adolesc Health Care* 1981;**2**:121-5.
202. Andiman WA, McCarthy P, Markowitz RI, et al. Clinical, virologic, and serologic evidence of Epstein-Barr virus infection in association with childhood pneumonia. *J Pediatr* 1981;**99**:880-6.
203. Barbera JA, Hayashi S, Hegele RG, et al. Detection of Epstein-Barr virus in lymphocytic interstitial pneumonia by *in situ* hybridization. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:940-6.
204. Sriskandan S, Labrecque LG, Schofield J. Diffuse pneumonia associated with infectious mononucleosis: Detection of Epstein-Barr virus in lung tissue by *in situ* hybridization. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:578-9.
205. Haller A, von Segesser L, Baumann PC, et al. Severe respiratory insufficiency complicating Epstein-Barr virus infection: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:206-9.
206. Lukes RJ, Cox FH. Clinical and morphologic findings in 30 fatal cases of infectious mononucleosis. *Am J Pathol* 1958;**34**:586.
207. Allen UR, Bass BH. Fatal hepatic necrosis in glandular fever. *J Clin Pathol* 1963;**16**:337-41.
208. Dorman JM, Glick TH, Shannon DC, et al. Complications of infectious mononucleosis: A fatal case in a 2-year-old child. *Am J Dis Child* 1974;**128**:239-43.
209. Purtilo DT, Cassel CK, Yang JPS, et al. X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease). *Lancet* 1975;**1**:935-40.
210. Purtilo DT, Cassel CK, Yang JPS. Fatal infectious mononucleosis in familial lymphohistiocytosis. *N Engl J Med* 1974;**291**:736.
211. Purtilo DT, Bhawan J, Hutt LM, et al. Epstein-Barr virus infections in the X-linked recessive lymphoproliferative syndrome. *Lancet* 1978;**1**:798-801.
212. Provisor AJ, Iacuone JJ, Chilcote RR, et al. Acquired agammaglobulinemia after a life-threatening illness with clinical and laboratory features of infectious mononucleosis in three related male children. *N Engl J Med* 1975;**293**:62-5.
213. Purtilo DT, Yang JP, Cassel CK, et al. X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency. *Lancet* 1975;**1**:935-40.
214. Hamilton JK, Paquin L, Sullivan J, et al. X-linked lymphoproliferative syndrome registry report. *J Pediatr* 1980;**96**:669-73.
215. Purtilo DT, DeFloria D Jr, Hutt L, et al. Variable phenotypic expression of an X-linked expressive lymphoproliferative syndrome. *N Engl J Med* 1977;**297**:1077-80.
216. Sullivan JL, Byron KS, Brewster FE, et al. X-linked lymphoproliferative syndromes: Natural history of the immunodeficiency. *J Clin Invest* 1983;**71**:1765-78.
217. Sayos J, Wu C, Morra M, et al. The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature* 1998;**395**:462-9.
218. Latour S, Veillette A. Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Rev* 2003;**192**:212-24.
219. Schwartzberg PL, Mueller KL, Qi H, et al. SLAM receptors and SAP influence lymphocyte interactions, development and function. *Nat Rev Immunol* 2009;**9**:39-46.
220. Jones JF, Ray CG, Minnich LL, et al. Evidence for active Epstein Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses: Elevated anti-early antigen antibodies. *Ann Intern Med* 1985;**102**:1-7.
221. Straus SE, Tosato G, Armstrong G, et al. Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection. *Ann Intern Med* 1985;**102**:7-16.
222. Straus SE. The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis* 1988;**157**:405-12.
223. Holmes GP, Kaplan JE, Stewart JA, et al. A cluster of patients with a chronic mononucleosis-like syndrome. *JAMA* 1987;**257**:2297-3302.
224. Buchwald D, Sullivan JL, Komaroff AL. Frequency of "chronic active Epstein-Barr virus infection" in a general medical practice. *JAMA* 1987;**257**:2303-7.
225. Horwitz CA, Henle W, Henle G, et al. Long-term serological follow-up of patients for Epstein-Barr virus after recovery from infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 1985;**151**:1150-3.
226. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic fatigue syndrome: A working case definition. *Ann Intern Med* 1988;**108**:387-9.
227. Holmes GP. Defining the chronic fatigue syndrome. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:S54-5.
228. Virelizier J-L, Lenoir G, Griscelli C. Persistent Epstein-Barr virus infection in a child with hypergammaglobulinaemia and immunoblastic proliferation associated with a selective defect in immune interferon secretion. *Lancet* 1978;**2**:231-4.
229. Katano H, Ali MA, Patera AC, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood* 2004;**103**:1244-52.
230. Savoldo B, Huls MH, Liu Z, et al. Autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for the treatment of persistent active EBV infection. *Blood* 2002;**100**:4059-66.
231. Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* 2001;**98**:280-6.
232. Jones JF, Shurin S, Abramowsky C, et al. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1988;**318**:733-41.
233. Quintanilla-Martinez L, Kumar S, Fend F, et al. Fulminant EBV^+ T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: A distinct clinicopathologic syndrome. *Blood* 2000;**96**:443-51.
234. Kasahara Y, Yachie A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;**44**:283-94.
235. Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, et al. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: Overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. *Pathol Int* 2008;**58**:209-17.
236. Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol* 2005;**80**:64-9.
237. Straus SE. Acute progressive Epstein-Barr virus infections. *Annu Rev Med* 1992;**43**:437-49.
238. Kimura H, Morishima T, Kanegane H, et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 2003;**187**:527-33.
239. Kawa K, Okamura T, Yasui M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Epstein-Barr virus–associated T/NK-cell lymphoproliferative disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;**44**:251-7.
240. Kuzushima K, Yamamoto M, Kimura H, et al. Establishment of anti–Epstein-Barr virus (EBV) cellular immunity by adoptive transfer of virus-specific cytotoxic T lymphocytes from an HLA-matched sibling to a patient with severe chronic active EBV infection. *Clin Exp Immunol* 1996;**103**:192-8.
241. Okano M. Therapeutic approaches for severe Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Hematol Oncol* 1997;**14**:109-19.
242. Gotoh K, Ito Y, Shibata-Watanabe Y, et al. Clinical and virological characteristics of 15 patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1525-34.
243. Cohen JI. Optimal treatment for chronic active Epstein-Barr virus disease. *Pediatr Transplant* 2009;**13**:393-6.
244. Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol* 2006;**16**:251-61.
245. Janka G, Imashuku S, Elinder G, et al. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;**12**:435-44.
246. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Review of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;**53**:209-23.
247. Kawaguchi H, Miyashita T, Herbst H, et al. Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 1993;**92**:1444-50.
248. Noma T, Kou K, Yoshizawa I, et al. Monoclonal proliferation of Epstein-Barr virus-infected T-cells in a patient with virus-associated haemophagocytic syndrome. *Eur J Pediatr* 1994;**153**:734-8.
249. Imashuku S, Hibi S, Tabata Y, et al. Outcome of clonal hemophagocytic lymphohistiocytosis: analysis of 32 cases. *Leuk Lymphoma* 2000;**37**:577-84.
250. Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, et al. Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Blood* 1993;**82**:3259-64.
251. Su IJ, Chen RL, Lin DT, et al. Epstein-Barr virus (EBV) infects T lymphocytes in childhood EBV-associated hemophagocytic syndrome in Taiwan. *Am J Pathol* 1994;**144**:1219-25.
252. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;**44**:259-72.
253. Kikuta H. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Leuk Lymphoma* 1995;**16**:425-9.
254. Ueda I, Morimoto A, Inaba T, et al. Characteristic perforin gene mutations of haemophagocytic lymphohistiocytosis patients in Japan. *Br J Haematol* 2003;**121**:503-10.
255. Imashuku S, Teramura T, Tauchi H, et al. Longitudinal follow-up of patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2004;**89**:183-8.
256. Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, et al. Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral "hairy" leukoplakia, an AIDS-associated lesion. *N Engl J Med* 1985;**313**:1564-71.
257. Triantos D, Porter SR, Scully C, Teo CG. Oral hairy leukoplakia: Clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:1392-6.

258. Scully C, Porter SR, Di Alberti L, et al. Detection of Epstein-Barr virus in oral scrapes in HIV infection, in hairy leukoplakia, and in healthy non–HIV-infected people. *J Oral Pathol Med* 1998;**27**:480-2.
259. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999;**94**:2208-16.
260. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001;**3**:70-8.
261. Preiksaitis JK. New developments in the diagnosis and management of posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1016-23.
262. Williams H, Crawford DH. Epstein-Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice. *Blood* 2006;**107**: 862-9.
263. Hamilton-Dutoit SJ, Raphael M, Audouin J, et al. In situ demonstration of Epstein-Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome–related lymphomas: Correlation with tumor morphology and primary site. *Blood* 1993;**82**:619-24.
264. Neri A, Barriga F, Inghirami G, et al. Epstein-Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome–associated lymphoma. *Blood* 1991;**77**:1092-5.
265. de-The G, Geser A, Day NE, et al. Epidemiological evidence for causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study. *Nature* 1978;**274**:756-61.
266. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome–related lymphoma: Clinical aspects. *Semin Oncol* 2000;**27**:442-53.
267. Gutensohn N, Cole P. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1980;7:92-102.
268. MacMahon B. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966;**26**:1189-201.
269. Mueller N, Evans A, Harris NL, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med* 1989;**320**:689-95.
270. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, et al. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. *Lancet* 1991;**337**:320-2.
271. Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA, et al. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1989;**320**:502-6.
272. Ambinder RF. Epstein-barr virus and hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2007:204-9.
273. Bargou RC, Leng C, Krappmann D, et al. High-level nuclear NF-kappa B and Oct-2 is a common feature of cultured Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *Blood* 1996;**87**:4340-7.
274. Jungnickel B, Staratschek-Jox A, Brauninger A, et al. Clonal deleterious mutations in the IkappaBalpha gene in the malignant cells in Hodgkin's lymphoma. *J Exp Med* 2000;**191**: 395-402.
275. Zeng Y, Zhang LG, Li HY, et al. Serological mass survey for early detection of nasopharyngeal carcinoma in Wuzhou City. *China. Int J Cancer* 1982;**29**:139-41.
276. Henle G, Henle W. Epstein-Barr virus–specific IgA serum antibodies as an outstanding feature of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1976;**17**:1-7.
277. Chan AT, Teo PM, Johnson PJ. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2002;**13**:1007-15.
278. Niedobitek G. Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Mol Pathol* 2000;**53**:248-54.
279. Raab-Traub N, Flynn K. The structure of the termini of the Epstein-Barr virus as a marker of clonal cellular proliferation. *Cell* 1986;**47**:883-9.
280. Farrow DC, Vaughan TL, Berwick M, et al. Diet and nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *Int J Cancer* 1998;**78**: 675-9.
281. Liebowitz D. Nasopharyngeal carcinoma: The Epstein-Barr virus association. *Semin Oncol* 1994;**21**:376-81.
282. Yuan JM, Wang XL, Xiang YB, et al. Preserved foods in relation to risk of nasopharyngeal carcinoma in Shanghai. *China. Int J Cancer* 2000;**85**:358-63.
283. Jaffe ES, Chan JK, Su IJ, et al. Report of the Workshop on Nasal and Related Extranodal Angiocentric T/Natural Killer Cell Lymphomas. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 1996;**20**:103-11.
284. Chiang AK, Tao Q, Srivastava G, et al. Nasal NK- and T-cell lymphomas share the same type of Epstein-Barr virus latency as nasopharyngeal carcinoma and Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1996;**68**:285-90.
285. Kanegane H, Nomura K, Miyawaki T, Tosato G. Biological aspects of Epstein-Barr virus (EBV)–infected lymphocytes in chronic active EBV infection and associated malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;**44**:239-49.
286. Kawa K. Diagnosis and treatment of Epstein-Barr virus–associated natural killer cell lymphoproliferative disease. *Int J Hematol* 2003;**78**:24-31.
287. Jaffe ES, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis: pathogenesis, pathology and clinical implications. *Cancer Surv.* 1997;**30**:233-48.
288. Herrmann K, Niedobitek G. Epstein-Barr virus–associated carcinomas: Facts and fiction. *J Pathol.* 2003;**199**:140-5.
289. Lee ES, Locker J, Nalesnik M, et al. The association of Epstein-Barr virus with smooth-muscle tumors occurring after organ transplantation. *N Engl J Med.* 1995;**332**:19-25.
290. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol.* 2000;**53**:255-61.
291. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, et al. Kaposi's sarcoma–associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med.* 1995;**332**: 1186-91.
292. Cesarman E, Nador RG, Aozasa K, et al. Kaposi's sarcoma–associated herpesvirus in non-AIDS related lymphomas occurring in body cavities. *Am J Pathol.* 1996;**149**:53-7.
293. Aozasa K. Pyothorax-associated lymphoma. *J Clin Exp Hematop.* 2006;**46**:5-10.
294. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. *N Engl J Med* 1995;**332**:12-8.
295. Alspaugh MA, Henle G, Lennette ET, et al. Elevated levels of antibodies to Epstein-Barr virus antigens in sera and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1981;**67**:1134-40.
296. Evans AS, Rothfield NF, Niederman JC. Raised antibody titres to E.B. virus in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1971;**1**: 167-8.
297. Sumaya CV, Myers LW, Ellison GW. Epstein-Barr virus antibodies in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1980;**37**:94-6.
298. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, et al. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004;**291**:1875-9.
299. Bray PF, Bloomer LC, Salmon VC, et al. Epstein-Barr virus infection and antibody synthesis in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1983;**40**:406-8.
300. Myhr KM, Riise T, Barrett-Connor E, et al. Altered antibody pattern to Epstein-Barr virus but not to other herpesviruses in multiple sclerosis: a population based case-control study from western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;**64**: 539-42.
301. Sundstrom P, Juto P, Wadell G, et al. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004;**62**:2277-82.
302. Wandinger K, Jabs W, Siekhaus A, et al. Association between clinical disease activity and Epstein-Barr virus reactivation in MS. *Neurology* 2000;**55**:178-84.
303. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, et al. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA* 2001;**286**:3083-8.
304. DeLorenze GN, Munger KL, Lennette ET, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: evidence of association from a prospective study with long-term follow-up. *Arch Neurol* 2006;**63**:839-44.
305. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, et al. Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005;**293**:2496-500.
306. Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM, et al. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch Neurol* 2007;**64**:72-5.
307. Cepok S, Zhou D, Srivastava R, et al. Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2005;**115**:1352-60.
308. Wood TA, Frenkel EP. The atypical lymphocyte. *Am J Med* 1967;**42**:923-36.
309. Chin TDY. Diagnosis of infectious mononucleosis. *South Med J* 1976;**69**:654-8.
310. Penman HG. Extreme neutropenia in glandular fever. *J Clin Pathol* 1968;**21**:48-9.
311. Chretien JH, Esswein JG, Holland WG, et al. Predictors of the duration of infectious mononucleosis. *South Med J* 1977;**70**: 437-9.
312. Evans AS, Niederman JC, Cenabre LC, et al. A prospective evaluation of heterophile and Epstein Barr virus specific IgM antibody tests in clinical and subclinical infectious mononucleosis. Specificity and sensitivity of the tests and persistence of antibody. *J Infect Dis* 1975;**132**:546-54.
313. Hochberg FG, Miller G, Schooley RT, et al. Central nervous system lymphoma related to Epstein-Barr virus. *N Engl J Med* 1983;**309**:745-8.
314. Basson V, Sharp AA. Monospot: A differential slide test for infectious mononucleosis. *J Clin Pathol* 1969;**22**:324-5.
315. Seitanidis B. A comparison of the Monospot with the Paul-Bunnell test in infectious mononucleosis and other diseases. *J Clin Pathol* 1969;**22**:321-3.
316. Wolf P, Dorfman R, McClenahan J, et al. False-positive infectious mononucleosis spot test in lymphoma. *Cancer* 1970;**25**:626-8.
317. Vidrih JA, Walensky RP, Sax PE, et al. Positive Epstein-Barr virus heterophile antibody tests in patients with primary human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 2001;**111**: 192-4.
318. Walensky RP, Rosenberg ES, Ferraro MJ, et al. Investigation of primary human immunodeficiency virus infection in patients who test positive for heterophile antibody. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:570-2.
319. Henle W, Henle G, Horwitz CA. Epstein-Barr virus specific diagnostic tests in infectious mononucleosis. *Hum Pathol* 1974;5:551-65.
320. Henle W, Henle G, Niederman JC, et al. Antibodies to early antigens induced by Epstein Barr virus in infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 1971;**124**:58-67.
321. Horwitz CA, Henle W, Henel G, et al. Clinical evaluation of patients with infectious mononucleosis and development of antibodies to the R component of the Epstein-Barr virus induced early antigen complex. *Am J Med* 1975;**58**:330-8.
322. Reedman BM, Klein G. Cellular localization of an Epstein Barr virus associated complement fixing antigen in producer and nonproducer lymphoblastoid cell lines. *Int J Cancer* 1973;**11**: 499-520.
323. Henle G, Henle W, Horwitz CA. Antibodies to Epstein Barr virus associated nuclear antigen in infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 1974;**130**:231-9.
324. Hewetson JF, Rocchi S, Henle W, et al. Neutralizing antibodies to Epstein Barr virus in healthy populations and patients with infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 1973;**128**:283-9.
325. Miller G, Niederman JC, Andrews LL. Prolonged oropharyngeal excretion of Epstein Barr virus after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 1973;**288**:229-32.
326. Yamamoto M, Kimura H, Hironaka T, et al. Detection and quantification of virus DNA in plasma of patients with Epstein-Barr virus–associated diseases. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:1765-8.
327. Jones JF, Shurin S, Abramowsky C, et al. T cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1988;**318**:733-41.
328. Diaz-Mitoma F, Preiksaitis JK, Leung WC, et al. DNA-DNA dot hybridization to detect Epstein-Barr virus in throat washings. *J Infect Dis* 1987;**155**:297-303.
329. Babcock GJ, Decker LL, Volk M, et al. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity* 1998;**9**:395-404.
330. Hochberg D, Souza T, Catalina M, et al. Acute infection with Epstein-Barr virus targets and overwhelms the peripheral memory B-cell compartment with resting, latently infected cells. *J Virol* 2004;**78**:5194-204.
331. Kimura H, Ito Y, Suzuki R, Nishiyama Y. Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: the significance and application for each EBV-associated disease. *Rev Med Virol* 2008;**18**:305-19.
332. Balfour HH Jr, Holman CJ, Hokanson KM, et al. A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 2005;**192**: 1505-12.
333. Baron DN, Bell JL, Demmett WN. Biochemical studies on hepatic involvement in infectious mononucleosis. *J Clin Pathol* 1965;**18**:209-11.
334. Rosalki SB, Jones TG, Verney AF. Transaminase and liver function studies in infectious mononucleosis. *Br Med J* 1960;**1**:929-32.
335. Kaplan ME. Cryoglobulinemia in infectious mononucleosis: Quantitation and characterization of the cryoproteins. *J Lab Clin Med* 1968;**71**:754-65.
336. Horwitz CA, Moulds J, Henle W, et al. Cold agglutinins in infectious mononucleosis and heterophil-antibody-negative mononucleosis-like syndromes. *Blood* 1977;**50**:195-202.
337. Hayden RT, Hokanson KM, Pounds SB, et al. Multicenter comparison of different real-time PCR assays for quantitative detection of Epstein-Barr virus. *J Clin Microbiol* 2008;**46**: 157-63.
338. Preiksaitis JK, Pang XL, Fox JD, et al. Interlaboratory comparison of Epstein-Barr virus viral load assays. *Am J Transplant* 2009;**9**:269-79.
339. Pisani G, Cristiano K, Saldanha J, et al. External quality assessment for the detection of blood-borne viruses in plasma by nucleic acid amplification technology: the first human immunodeficiency virus and hepatitis B virus studies (HIV EQA/1 and HBV EQA/1) and the fifth hepatitis C virus study (HCV EQA/5). *Vox Sang* 2004;**87**:91-5.
340. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang* 2001;**80**:63-71.
341. Saldanha J, Heath A, Aberham C, et al. World Health Organization collaborative study to establish a replacement WHO international standard for hepatitis C virus RNA nucleic acid amplification technology assays. *Vox Sang* 2005;**88**:202-4.
342. Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO Collaborative Study Group. *Vox Sang* 1999;**76**:149-58.
343. Baiocchi OC, Colleoni GW, Caballero OL, et al. Quantification of Epstein-Barr viral load and determination of a cut-off value to predict the risk of post-transplant lymphoproliferative disease in a renal transplant cohort. *Haematologica* 2004;**89**:366-8.
344. Riddler SA, Breinig MC, McKnight JL. Increased levels of circulating Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes and decreased EBV nuclear antigen antibody responses are associated with the development of posttransplant lymphoproliferative disease in solid-organ transplant recipients. *Blood* 1994;**84**:972-84.
345. van Esser JW, van der Holt B, Meijer E, et al. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell–depleted SCT. *Blood* 2001;**98**:972-8.
346. Meerbach A, Wutzler P, Hafer R, et al. Monitoring of Epstein-Barr virus load after hematopoietic stem cell transplantation for early intervention in post-transplant lymphoproliferative disease. *J Med Virol* 2008;**80**:441-54.
347. Wagner HJ, Cheng YC, Huls MH, et al. Prompt versus preemptive intervention for EBV lymphoproliferative disease. *Blood* 2004;**103**:3979-81.
348. van Esser JW, Niesters HG, van der Holt B, et al. Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;**99**: 4364-9.
349. Carpentier L, Tapiero B, Alvarez F, et al. Epstein-Barr virus (EBV) early-antigen serologic testing in conjunction with

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

peripheral blood EBV DNA load as a marker for risk of post-transplantation lymphoproliferative disease. *J Infect Dis* 2003;**188**:1853-64.
350. Doesch AO, Konstandin M, Celik S, et al. Epstein-Barr virus load in whole blood is associated with immunosuppression, but not with post-transplant lymphoproliferative disease in stable adult heart transplant patients. *Transpl Int* 2008;**21**: 963-71.
351. Hopwood PA, Brooks L, Parratt R, et al. Persistent Epstein-Barr virus infection: unrestricted latent and lytic viral gene expression in healthy immunosuppressed transplant recipients. *Transplantation* 2002;**74**:194-202.
352. Sato T, Fujieda M, Tanaka E, et al. Monitoring of Epstein-Barr virus load and antibody in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Int* 2008;**50**:454-8.
353. Chan KC, Lo YM. Circulating EBV DNA as a tumor marker for nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2002;**12**: 489-96.
354. de The G, Zeng Y. Population screening for EBV markers: toward improvement of nasopharyngeal carcinoma control. In: Epstein MA, Achong BG, editors. *The Epstein-Barr Virus: Recent Advances*. New York: Wiley; 1986:237-49.
355. Zeng Y. Seroepidemiological studies on nasopharyngeal carcinoma in China. *Adv Cancer Res* 1985;**44**:121-38.
356. Zeng Y, Deng H, Zhong J, et al. A 10 year prospective study on nasopharyngeal carcinoma in Wuzhou city and Zangwu county, Guangxi, China. In: Tursz T, Ablashi DV, de The G, et al, editors. *The Epstein-Barr Virus and Associated Diseases*. Paris: Colloque INSERM/John Libbey Eurotext; 1993:735-41.
357. Tune CE, Liavaag PG, Freeman JL, et al. Nasopharyngeal brush biopsies and detection of nasopharyngeal cancer in a high-risk population. *J Natl Cancer Inst* 1999;**91**:796-800.
358. Lo YM, Chan LY, Chan AT, et al. Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1999;**59**:5452-5.
359. Lo YM, Chan LY, Lo KW, et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1999;**59**:1188-91.
360. Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2004;**350**:2461-70.
361. Lo YM, Chan AT, Chan LY, et al. Molecular prognostication of nasopharyngeal carcinoma by quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA. *Cancer Res* 2000;**60**:6878-81.
362. Antinori A, Ammassari A, De Luca A, et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: A decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 1997;**48**:687-94.
363. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of AIDS-related central nervous system lymphoma. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:1580-3.
364. De Luca A, Antinori A, Cingolani A, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid EBV-DNA and IL-10 as markers for in vivo diagnosis of AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol* 1995;**90**:844-9.
365. Lechowicz MJ, Lin L, Ambinder RF. Epstein-Barr virus DNA in body fluids. *Curr Opin Oncol* 2002;**14**:533-7.
366. Antinori A, Cingolani A, De Luca A, et al. Epstein-Barr virus in monitoring the response to therapy of acquired immunodeficiency syndrome–related primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 1999;**45**:259-61.
367. Horwitz CA, Henle W, Henle G, et al. Heterophile negative infectious mononucleosis and mononucleosis-like illness. Laboratory confirmation of 43 cases. *Am J Med* 1977;**63**:947-57.
368. Blacklow NR, Kapikian AZ. Serological studies with EB virus in infectious lymphocytosis. *Nature* 1970;**226**:647.
369. Ho DD, Sarngadharan MG, Resnick L, et al. Primary human T-lymphotropic virus type III infection. *Ann Intern Med* 1985;**103**:880-3.
370. Cooper DA, Gold J, MacLean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection: Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985;**1**:537-40.
371. Goudsmit J, de Wolf F, Paul DA, et al. Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-Ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. *Lancet* 1986;**2**:177-80.
372. Summers WC, Klein G. Inhibition of Epstein-Barr virus DNA synthesis and late gene expression by phosphonoacetic acid. *J Virol* 1976;**18**:151-5.
373. Colby BM, Shaw JE, Elion GB, et al. Effect of acyclovir 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine. on Epstein-Barr virus DNA replication. *J Virol* 1980;**34**:560-8.
374. Lin JC, Smith MC, Pagano JS. Prolonged inhibitory effect of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine against replication of Epstein-Barr virus. *J Virol* 1984;**50**:50-5.
375. Andersson J, Skoldenberg B, Henle W, et al. Acyclovir treatment in infectious mononucleosis: A clinical and virological study. *Infection* 1987;**15**:14-20.
376. Andersson J, Britton S, Ernberg I, et al. Effect of acyclovir on infectious mononucleosis: A double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1986;**153**:283-90.
377. van der Horst C, Joncas J, Aronheim G, et al. Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 1991;**164**:788-92.
378. Tynell E, Aurelius E, Brandell A, et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996;**174**:324-31.
379. Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: A meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 1999;**31**: 543-7.
380. Schumacher HR, Jacobson WA, Bemiller CR. Treatment of infectious mononucleosis. *Ann Intern Med* 1963;**58**: 217-28.
381. Bender CE. The value of corticosteroids in the treatment of infectious mononucleosis. *JAMA* 1967;**15**:529-31.
382. Klein EM, Cochran JF, Buck RL. The effects of short-term corticosteroid therapy on the symptoms of infectious mononucleosis pharyngotonsillitis: A double blind study. *J Am Coll Health Assoc* 1969;**17**:446-52.
383. Collins M, Fleischer G, Kreisberg J, et al. Role of steroids in the treatment of infectious mononucleosis in the ambulatory college student. *J Am Coll Health Assoc* 1984;**33**:101-5.
384. Straus SE, Cohen JI, Tosato G, et al. NIH conference. Epstein-Barr virus infections: Biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 1993;**118**:45-58.
385. Papesch M, Watkins R. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Clin Otolaryngol* 2001;**26**:3-8.
386. McGowan JE Jr, Chesney PJ, Crossley KB, et al. Guidelines for the use of systemic glucocorticosteroids in the management of selected infections. Working Group on Steroid Use, Antimicrobial Agents Committee, Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis.* 1992;**165**:1-13.
387. Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Med* 2005;**56**:29-44.
388. Preiksaitis JK, Keay S. Diagnosis and management of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:S38-46.
389. Faller DV, Mentzer SJ, Perrine SP. Induction of the Epstein-Barr virus thymidine kinase gene with concomitant nucleoside antivirals as a therapeutic strategy for Epstein-Barr virus–associated malignancies. *Curr Opin Oncol* 2001;**13**: 360-7.
390. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, et al. Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus–associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994;**330**:1185-91.
391. Porter DL, Orloff GJ, Antin JH. Donor mononuclear cell infusions as therapy for B-cell lymphoproliferative disorder following allogeneic bone marrow transplant. *Transplant Sci* 1994;**4**:14-6 12-14; discussion 14-6.
392. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr-virus–related lymphoproliferation. *Lancet* 1995;**345**:9-13.
393. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus–induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. *Blood* 1998;**92**:1549-55.
394. Gottschalk S, Ng CY, Perez M, et al. An Epstein-Barr virus deletion mutant associated with fatal lymphoproliferative disease unresponsive to therapy with virus-specific CTLs. *Blood* 2001;**97**:835-43.
395. Nalesnik MA, Rao AS, Zeevi A, et al. Autologous lymphokine-activated killer cell therapy of lymphoproliferative disorders arising in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1997;**29**:1905-6.
396. Wilkie GM, Taylor C, Jones MM, et al. Establishment and characterization of a bank of cytotoxic T lymphocytes for immunotherapy of epstein-barr virus-associated diseases. *J Immunother* 2004;**27**:309-16.
397. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood* 2007;**110**:1123-31.
398. van Esser JW, Niesters HG, Thijsen SF, et al. Molecular quantification of viral load in plasma allows for fast and accurate prediction of response to therapy of Epstein-Barr virus–associated lymphoproliferative disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2001;**113**:814-21.
399. Yang J, Tao Q, Flinn IW, et al. Characterization of Epstein-Barr virus–infected B cells in patients with posttransplantation lymphoproliferative disease: Disappearance after rituximab therapy does not predict clinical response. *Blood* 2000;**96**:4055-63.
400. Bollard CM, Aguilar L, Straathof KC, et al. Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus Hodgkin's disease. *J Exp Med* 2004;**200**:1623-33.
401. Bollard CM, Gottschalk S, Leen AM, et al. Complete responses of relapsed lymphoma following genetic modification of tumor-antigen presenting cells and T-lymphocyte transfer. *Blood* 2007;**110**:2838-45.
402. Lucas KG, Salzman D, Garcia A, Sun Q. Adoptive immunotherapy with allogeneic Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T-lymphocytes for recurrent, EBV-positive Hodgkin disease. *Cancer* 2004;**100**:1892-901.
403. Chua D, Huang J, Zheng B, et al. Adoptive transfer of autologous Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cells for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 2001;**94**:73-80.
404. Straathof KC, Bollard CM, Popat U, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with Epstein-Barr virus–specific T lymphocytes. *Blood* 2005;**105**:1898-904.
405. Comoli P, Pedrazzoli P, Maccario R, et al. Cell therapy of stage IV nasopharyngeal carcinoma with autologous Epstein-Barr virus-targeted cytotoxic T lymphocytes. *J Clin Oncol* 2005;**23**:8942-9.
406. Lin CL, Lo WF, Lee TH, et al. Immunization with Epstein-Barr Virus (EBV) peptide-pulsed dendritic cells induces functional CD8 T-cell immunity and may lead to tumor regression in patients with EBV-positive nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 2002;**62**:6952-8.
407. Hui EP, Ma BB, Chan SL, et al. Therapeutic vaccination with modified vaccinia Ankara (MVA) encoding Epstein-Barr virus (EBV) target antigens in EBV nasopharyngeal carcinoma (NPC). *J Clin Oncol* 2008;**26**: abstr 3052.
408. Albrecht H, Stellbrink HJ, Brewster D, et al. Resolution of oral hairy leukoplakia during treatment with foscarnet. *AIDS* 1994;**8**:1014-6.
409. Greenspan D, De Souza YG, Conant MA, et al. Efficacy of desciclovir in the treatment of Epstein-Barr virus infection in oral hairy leukoplakia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;**3**:571-8.
410. Newman C, Polk BF. Resolution of oral hairy leukoplakia during therapy with 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine (DHPG). *Ann Intern Med* 1987;**107**:348-50.
411. Resnick L, Herbst JS, Ablashi DV, et al. Regression of oral hairy leukoplakia after orally administered acyclovir therapy. *JAMA* 1988;**259**:384-8.
412. Gowdey G, Lee RK, Carpenter WM. Treatment of HIV-related hairy leukoplakia with podophyllum resin 25% solution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;**79**: 64-7.
413. Lozada-Nur F, Costa C. Retrospective findings of the clinical benefits of podophyllum resin 25% sol on hairy leukoplakia. Clinical results in nine patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;**73**:555-8.
414. Thorley-Lawson DA, Poodry CA. Identification and isolation of the main component (gp350-gp220) of Epstein-Barr virus responsible for generating neutralizing antibodies in vivo. *J Virol* 1982;**43**:730-6.
415. Morgan AJ. Epstein-Barr virus vaccines. *Vaccine* 1992;**10**: 563-71.
416. Wilson AD, Lovgren-Bengtsson K, Villacres-Ericsson M, et al. The major Epstein-Barr virus (EBV) envelope glycoprotein gp340 when incorporated into Iscoms primes cytotoxic T-cell responses directed against EBV lymphoblastoid cell lines. *Vaccine* 1999;**17**:1282-90.
417. Gu SY, Huang TM, Ruan L, et al. First EBV vaccine trial in humans using recombinant vaccinia virus expressing the major membrane antigen. *Dev Biol Stand* 1995;**84**:171-7.
418. Balfour HH Jr. Epstein-Barr virus vaccine for the prevention of infectious mononucleosis: and what else? *J Infect Dis* 2007;**196**:1724-6.
419. Moutschen M, Leonard P, Sokal EM, et al. Phase I/II studies to evaluate safety and immunogenicity of a recombinant gp350 Epstein-Barr virus vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2007;**25**: 4697-705.
420. Sokal EM, Hoppenbrouwers K, Vandermeulen C, et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. *J Infect Dis* 2007;**196**:1749-53.
421. Sauce D, Larsen M, Curnow SJ, et al. EBV-associated mononucleosis leads to long-term global deficit in T-cell responsiveness to IL-15. *Blood* 2006;**108**:11-8.
422. Bharadwaj M, Moss DJ. Epstein-Barr virus vaccine: A cytotoxic T-cell-based approach. *Expert Rev Vaccines* 2002;**1**: 467-76.
423. Khanna R, Sherritt M, Burrows SR. EBV structural antigens, gp350 and gp85, as targets for ex vivo virus-specific CTL during acute infectious mononucleosis: Potential use of gp350/gp85 CTL epitopes for vaccine design. *J Immunol* 1999;**162**:3063-9.
424. Moss DJ, Schmidt C, Elliott S, et al. Strategies involved in developing an effective vaccine for EBV-associated diseases. *Adv Cancer Res* 1996;**69**:213-45.
425. Elliott SL, Suhrbier A, Miles JJ, et al. Phase I trial of a CD8 T-cell peptide epitope-based vaccine for infectious mononucleosis. *J Virol* 2008;**82**:1448-57.

140 Virus herpes humanos de tipos 6 y 7

JEFFREY I. COHEN*

Los virus herpes humanos 6 y 7 (VHH-6 y VHH-7) pertenecen a la subfamilia de los herpesvirus β. Ambos virus infectan a los linfocitos T, son ubicuos y pueden causar exantema súbito (o roséola del lactante). Además, ambos virus se reactivan con frecuencia en pacientes muy inmunocomprometidos, aunque pocas veces causan una infección grave en estos pacientes.

Virus herpes humano de tipo 6

HISTORIA

El VHH-6 fue descubierto por Salahuddin y cols. en 1986 en pacientes con trastornos linfoproliferativos y VIH[1]. A continuación, se describieron dos variantes de VHH-6, VHH-6A y VHH-6B[2]. Se observó que el VHH-6B era un agente etiológico de exantema súbito[3], mientras que el VHH-6A se ha asociado pocas veces con enfermedades.

DESCRIPCIÓN DEL VIRUS

El VHH-6 es un miembro del género *Roseolovirus* de herpesvirus β y comparte varias características con los citomegalovirus, incluidas numerosas proteínas virales homólogas y unas estructuras genómicas similares[4]. El VHH-6A y el VHH-6B, que comparten el 90% de identidad de secuencia de nucleótidos, son tan diferentes en sus secuencias y en su tropismo celular que podrían clasificarse como especies separadas de virus herpes. El receptor para el VHH-6 es CD46, que interactúa con un complejo que consta de las glucoproteínas virales gH, gL, gQ1 y gQ2. El genoma del VHH-6 contiene alrededor de 165 kilopares de bases de ADN.

EPIDEMIOLOGÍA

Más del 95% de los adultos son seropositivos para el VHH-6. Los anticuerpos maternos contra este virus disminuyen durante los primeros 5 meses de vida. Alrededor del 40-50% de los niños están infectados al cumplir el primer año de edad y el 77-82% lo están a los 2 años de edad (fig. 140-1)[5,6]. El pico de infección se produce entre los 9 y los 21 meses. Alrededor del 90% de las infecciones en los niños son sintomáticas; en un estudio, el 40% de los niños con VHH-6 fueron atendidos por un médico[5]. No hay pico estacional de primoinfección por VHH-6[5]. Este virus suele transmitirse de manera horizontal, presumiblemente por la saliva infectada proveniente de contactos cercanos a los niños. Se han descrito brotes de infección por VHH-6 en guarderías.

El VHH-6 infecta las células mononucleares de la sangre periférica (CMSP) y las células del hígado, las glándulas salivales, las células endoteliales y el sistema nervioso central. El ADN del VHH-6 se ha detectado en CMSP en el 22% y en frotis cervicales en el 7,5% de las mujeres embarazadas[7]. El virus también se ha detectado en alrededor del 1% de las muestras de sangre del cordón umbilical y en la sangre fetal, lo que indica una posible enfermedad del feto. La infección congénita por el VHH-6 se debe sobre todo a virus integrado a nivel cromosómico, transmitido en el ADN de la línea germinal. En un estudio, el 86% de las infecciones congénitas provinieron de ADN viral integrado en el cromosoma y el 14% se debieron a una infección transplacentaria[8]. Estos lactantes tienen 10^5 o 10^6 copias de ADN de VHH-6 por microgramo de ADN celular. El ADN del VHH-6 persiste en la sangre de forma intermitente después de la primoinfección en la mayoría de los niños y puede reactivarse en niños sanos sin enfermedad aparente[9]. EL VHH-6 se ha transmitido por trasplante de órganos[10] y también a los receptores de trasplante de células hematopoyéticas por el virus que estaba integrado en el cromosoma de las células del donante[11].

El VHH-6 se reactiva con frecuencia en pacientes inmunocomprometidos. En alrededor del 50% de los receptores de células hematopoyéticas y en cerca del 33% de los receptores de trasplantes de órganos sólidos se reactiva el VHH-6, lo que se demuestra por la detección de ADN viral en sangre periférica[12,13]. Más del 95% de las reactivaciones del VHH-6 en los receptores de trasplante de células hematopoyéticas se deben al VHH-6B. La reactivación del virus suele producirse dentro del primer mes del trasplante, y la reactivación se incrementa si existe una depresión de la inmunidad celular, sobre todo en los pacientes que reciben anticuerpos anti-CD3 o corticoides, y en aquellos que han sido sometidos a trasplantes alogénicos o de sangre de cordón[13,14]. También se han descrito casos de reactivación en el 54% de los pacientes en estado crítico sin inmunodepresión por otras causas[15].

PATOGENIA

El VHH-6 infecta a su diana primaria (los linfocitos T $CD4^+$) y también a otros linfocitos T y B, linfocitos citolíticos, monocitos, macrófagos, células epiteliales y células nerviosas. El VHH-6A tiene una mayor predilección por infectar las células nerviosas que el VHH-6B, mientras que éste se detecta sobre todo en CMSP. La infección de los linfocitos por VHH-6 produce balonización de las células con inclusiones intranucleares, seguida de muerte celular. El VHH-6 establece una infección latente en células progenitoras hematopoyéticas $CD34^+$, monocitos y/o macrófagos, así como una infección persistente en las glándulas salivales. El VHH-6 se detecta en la saliva, pero con una frecuencia mucho menor que el VHH-7. La inmunidad celular es más relevante que la inmunidad humoral para el control de la infección por VHH-6.

El VHH-6 induce la expresión de CD4 en la superficie de los linfocitos T, lo que puede aumentar la susceptibilidad a la infección por VIH. Sin embargo, la infección de las células por VHH-6 disminuye la expresión del correceptor del VIH CXCR4 en la superficie de las células y aumenta la de la quimiocina RANTES, lo que puede inhibir la replicación de las cepas del VIH con tropismo por CCR5 en las células infectadas por VHH-6. El VHH-6A inhibe la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I en las células dendríticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fiebre y convulsiones infantiles

El período de incubación de la infección por VHH-6 se estima en 1-2 semanas. La fiebre infantil es la manifestación más común de la infección por VHH-6. Más del 90% de los niños infectados por VHH-6 tienen síntomas, como irritabilidad, rinorrea y fiebre en más de la mitad de los pacientes; en alrededor del 33% de los pacientes hay tos, diarrea y erupción cutánea (tabla 140-1)[5]. Se estima que entre el 5% y el 25% de las visitas a urgencias por cuadros febriles en lactantes se deben al VHH-6. Los niños mayores de 6 meses de edad son más propensos a tener fiebre que los niños más pequeños[5]. De los niños menores de 3 años de edad que acudieron a urgencias por fiebre, el 10% tenía una primoinfección por VHH-6; este número aumentó al 20% en los niños de 6-12 meses de edad (fig. 140-2)[16]. El promedio de edad de la primoinfección por VHH-6 fue de 9,4 meses; la mediana de la duración de la enfermedad fue de 6 días, y la temperatura media fue de 39,6 °C. En otro estudio de 243 niños que acudieron a urgencias con infección por VHH-6, más del 50% tenían fiebre de 40 °C o más, malestar general, otitis y congestión nasal[17].

El VHH-6 provoca alrededor de un tercio de las convulsiones febriles en niños de hasta 2 años de edad[16]. De 160 niños que presentaban infecciones graves por VHH-6, el 13% tenían convulsiones y la mediana de edad de los niños con VHH-6 y convulsiones fue de 14 meses. La primoinfección por VHH-6 se asocia con más frecuencia a convulsiones más graves, prolongadas y recidivantes que las convulsiones no asociadas a VHH-6[18].

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

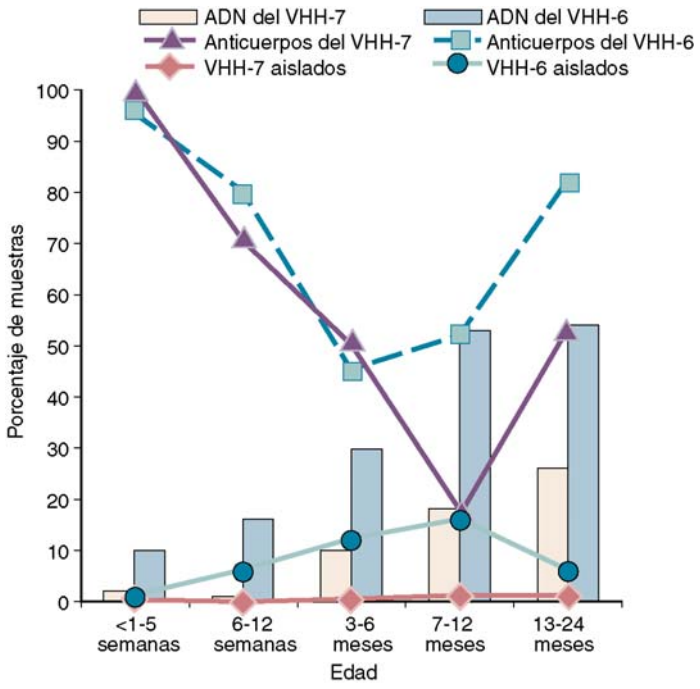


Figura 140-1 **Porcentajes de muestras de sangre de niños de 2 años de edad o más jóvenes con anticuerpos, cultivo de virus y PCR para VHH-6 y VHH-7.** (*De Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC y cols. Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV) 7 infections in relation to infection with HHV-6.* J Infect Dis. *2006;193:1063-1069.*)

Exantema súbito (roséola del lactante o sexta enfermedad)

El exantema súbito está causado tanto por el VHH-6B como por el VHH-7. Alrededor del 25% de los pacientes con infección por VHH-6 en EE.UU. presentan exantema súbito[5]; en cambio, en Japón cerca del 75% de las primoinfecciones por VHH-6 causan exantema súbito[19]. La enfermedad comienza con fiebre alta que suele durar 3-4 días[5,19]. Cuando desaparece la fiebre, los pacientes desarrollan una erupción macular o maculopapular que se inicia en el cuello o el tronco, se extiende a las extremidades y persiste desde unas horas a 2 días (fig. 140-3). La enfermedad puede acompañarse de tos, linfadenopatía cervical y occipital, eritema timpánico, conjuntivitis, edema palpebral, fontanelas abultadas, linfadenopatía, diarrea o manchas de Nagayama (pápulas eritematosas en el paladar blando o la base de la úvula). La mediana de la duración de los síntomas es de 9 días. Entre las

TABLA 140-1 **Incidencia de síntomas y consultas médicas entre los niños con infección primaria por VHH-6 y controles emparejados por edad sin infección por el virus**

Variable	*VHH-6-Positivo (N = 80)*	*VHH-6-Negativo (N = 80)*	*Valor P*
	% (IC 95%)*		
Algún síntoma	94 (88-99)	71 (61-81)	0,004
Fiebre	58 (47-68)	14 (6-21)	<0,001
Irritación	70 (60-80)	46 (35-57)	0,009
Rinorrea	66 (56-77)	46 (35-57)	0,02
Tos	34 (23-44)	33 (22-43)	0,87
Vómitos	8 (2-13)	5 (0-10)	0,53
Diarrea	26 (17-36)	11 (4-18)	0,05
Exantema	31 (21-41)	8 (2-13)	0,002
Roséola	24 (14-33)	3 (0-6)	0,003
Convulsiones	0 (0-2)	0 (0-2)	—
Consultas médicas	39 (28-49)	19 (10-27)	0,009

*IC, intervalo de confianza.

De Zerr DM, Meier AS, Selke SS y cols. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med.* 2005;352:768-776.

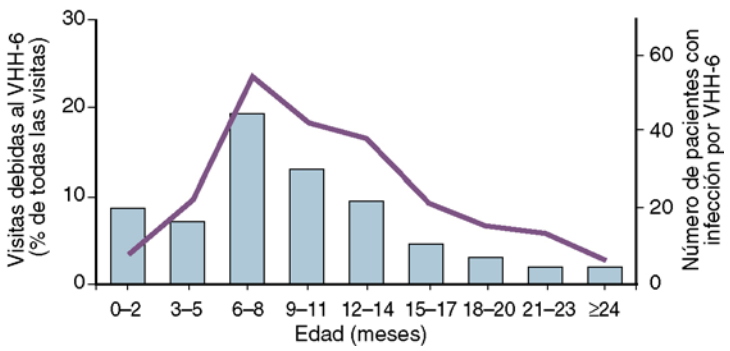


Figura 140-2 **Porcentaje de visitas a urgencias por enfermedades febriles asociadas con el VHH-6 *(línea)* y número de niños con primoinfección por VHH-6 *(barras).*** (*De Hall CB, Long CE, Schnabel KC y cols. Human herpesvirus-6 infection in children: A prospective study of complications and reactivation.* N Engl J Med. *1994;331:432-438.*)

complicaciones infrecuentes figuran convulsiones febriles, meningitis y encefalitis. Los pacientes a menudo tienen leucocitosis durante el primer día, seguida de leucopenia con linfocitosis relativa y, en algunos casos, trombocitopenia.

Otros síntomas neurológicos asociados al VHH-6

El VHH-6 es una causa infrecuente de meningitis; el virus también puede provocar encefalitis en niños en principio sanos que presentan una alteración del nivel de consciencia, convulsiones, psicosis o déficits de nervios craneales[20]. Estos niños suelen presentar una panencefalitis y pueden tener secuelas neurológicas persistentes. El 8% (13/156) de los niños pequeños hospitalizados en Gran Bretaña e Irlanda con encefalitis o fiebre y convulsiones tenían una infección aguda por VHH-6[21]. El ADN viral se detectó en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del 7% (9/138) de los pacientes con encefalitis que tenían pleocitosis linfocítica, pero no se observaron diferencias específicas en pacientes con encefalitis atribuidas al VHH-6 en comparación con las debidas a otras causas[22].

Figura 140-3 **Niño con exantema súbito.** *(Por cortesía del prof. K. Yaminishi, Osaka University Medical School, Japón.)*

El ADN del VHH-6 se detectó en el LCR del 0,4% (4/1.000) de las personas del estudio California Encephalitis Project[23].

El VHH-6 se ha asociado con esclerosis múltiple sobre la base de la detección de ADN en el LCR y de ADN y antígenos virales en el cerebro; sin embargo, también se han detectado ADN y proteínas virales en el cerebro de los controles[24,25], y el papel del VHH-6 en la esclerosis múltiple es controvertido[26]. Se han detectado antígenos virales en astrocitos cultivados a partir del cerebro de pacientes con epilepsia de la porción mesial del lóbulo temporal[27].

Mononucleosis infecciosa

Los pacientes mayores que desarrollan una infección primaria por VHH-6 pueden presentar mononucleosis infecciosa, con fiebre, linfadenopatía, erupción generalizada y linfocitos atípicos[28]. Las biopsias de los ganglios linfáticos muestran inclusiones intranucleares y citoplasmáticas con antígenos virales (fig. 140-4)[29].

Otras complicaciones en personas sanas

El VHH-6 se ha asociado a casos de hepatitis crónica o fulminante[30], púrpura trombocitopénica, miocarditis y síndrome hemofagocítico. Aunque se ha encontrado ADN viral en algunos linfomas, no hay pruebas convincentes de que el VHH-6 se pueda asociar a neoplasias malignas. El VHH-6 no es una causa del síndrome de fatiga crónica.

Infección congénita

Las infecciones congénitas por VHH-6 (que se definen por la detección del virus en la sangre del cordón umbilical) se produjeron en el 1% (57/5.638) de los nacimientos y, a diferencia de las infecciones más tardías, fueron asintomáticas[31].

Infección en huéspedes inmunocomprometidos

Dado que en una alta proporción de receptores de células hematopoyéticas y de trasplante de órganos se reactiva el VHH-6, con presencia de ADN viral en la sangre periférica (v. Epidemiología), a menudo es difícil confirmar cuáles son los síntomas de los pacientes con un trasplante que se deben al virus.

El VHH-6 suele asociarse a fiebre y exantema poco después del trasplante[13,32]. El virus también se ha relacionado con un prendimiento tardío de los monocitos y las plaquetas en los receptores de trasplante de células hematopoyéticas[33]. Un estudio demostró que los altos niveles de ADN viral en la sangre se correlacionaban con un prendimiento tardío de las plaquetas tras el trasplante[34]. El VHH-6 infecta las células progenitoras hematopoyéticas, lo que inhibe la formación de colonias in vitro[35], y se ha asociado con mielosupresión y prendimiento tardío del injerto en algunos estudios[12], pero no en otros[36]. La asociación de la reactivación del VHH-6 con la infección por citomegalovirus (CMV) y la enfermedad injerto contra huésped puede hacer que sea difícil confirmar que el VHH-6 es la causa principal de la mielosupresión o del rechazo del injerto.

Una de las manifestaciones mejor documentadas del VHH-6 en pacientes inmunosuprimidos es la encefalitis[37]. Se han descrito cerca de 50 casos en la literatura, y la mayoría se diagnosticaron mediante la detección del VHH-6 en el LCR[38]; la detección de antígenos del VHH-6 en el cerebro es más específica para el diagnóstico. Los pacientes a menudo debutan 2-6 semanas después del trasplante de células hematopoyéticas con cefalea y confusión, y una exploración neurológica sin focalidad que puede progresar a crisis comiciales, psicosis y déficit de los nervios craneales. Aunque la TC no suele mostrar al principio anomalías, la resonancia magnética las pone de manifiesto en el 75% de los pacientes con cambios en la sustancia gris de los lóbulos temporales, sobre todo en su cara medial. El LCR muestra una elevación de las proteínas en el 66% de los casos con una ligera pleocitosis linfocítica en una minoría de los pacientes. Se han descrito casos de encefalitis límbica, con pérdida de la memoria a corto plazo e insomnio, asociada a la presencia de proteínas o ARN del virus en el hipocampo y la amígdala, en receptores de trasplante de células hematopoyéticas. Se ha publicado una serie de nueve pacientes trasplantados con encefalitis límbica en los que la RM mostraba alteraciones en la amígdala y el hipocampo, junto con secreción anómala de la hormona antidiurética y amnesia anterógrada[41].

A pesar de que se detectaron altos niveles de ADN del VHH-6 en los pulmones de los pacientes con trasplante de médula ósea y neumonía idiopática en comparación con los niveles más bajos observados en los pulmones de los pacientes control inmunocompetentes[42], otros estudios no han confirmado estos resultados[36]. La alta frecuencia de reactivación del virus en estos pacientes subraya la relevancia de la detección de proteínas virales en los tejidos (v. Diagnóstico).

Se han descrito casos aislados en los que el VHH-6 se asocia con hepatitis de células gigantes[10], otras formas de hepatitis, colitis y gastroduodenitis en receptores de trasplantes. Los antígenos del VHH-6 se han detectado en células mononucleares que infiltraban biopsias de la mucosa gastroduodenal en el 23% de los receptores de trasplante hepático, aunque también en el 19% de pacientes inmunocompetentes con síntomas digestivos altos; el número de células positivas para el VHH-6 tendía a ser mayor en los pacientes sometidos a trasplante que en los pacientes inmunocompetentes[43]. Se han detectado proteínas del VHH-6 en el epitelio tubular de riñones con rechazo tras el trasplante.

El VHH-6 se ha asociado con menos frecuencia a encefalitis y neumonitis en pacientes con SIDA. En general, no se ha demostrado que el VHH-6 influya en la velocidad de progresión de infección por VIH a SIDA.

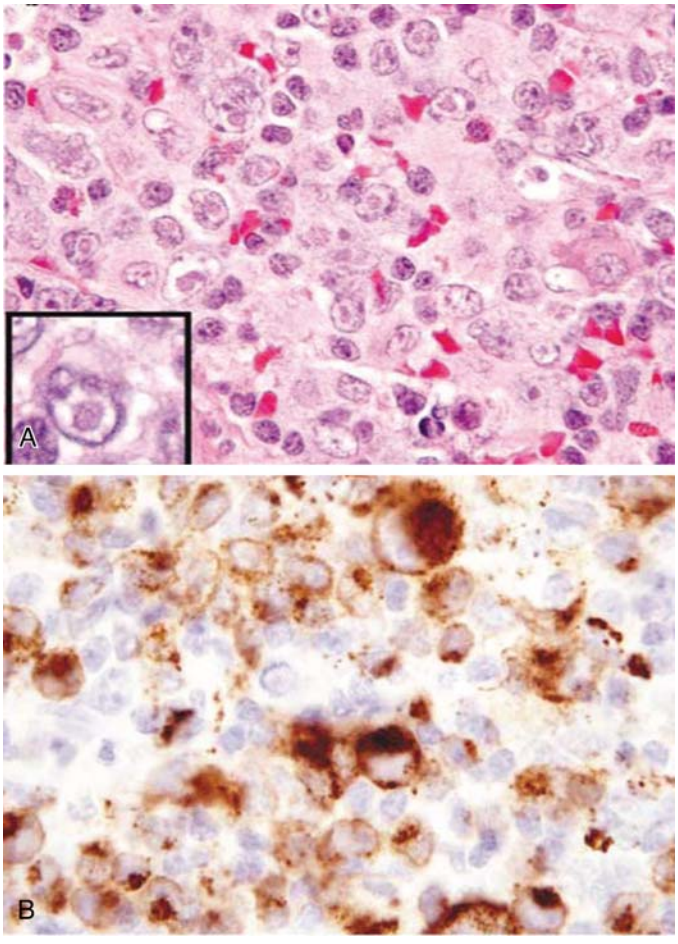


Figura 140-4 Inclusiones eosinófilas intranucleares y citoplasmáticas con tinción de hematoxilina-eosina (A) y tinción inmunohistoquímica con anticuerpos frente a la glucoproteína gp60 de la envoltura del VHH-6 en inclusiones virales (B) en un ganglio linfático de un paciente con mononucleosis infecciosa por VHH-6. *(De Maric I, Bryant R, Abu-Asab M y cols. Human herpesvirus-6-associated acute lymphadenitis in immunocompetent adults.* Mod Pathol. *2004;17:1427-1433.)*

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Personas sanas

El diagnóstico de exantema súbito suele hacerse clínicamente. La prueba diagnóstica más utilizada para la enfermedad aguda por VHH-6 en los niños es la comparación del suero agudo y convaleciente

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para detectar la seroconversión de anticuerpos contra VHH-6[44]. La observación de reactivaciones asintomáticas del VHH-6 en personas sanas indica que la detección de un aumento de 4 veces o más del título por sí solo puede no ser diagnóstico de la infección aguda. La IgG del VHH-6 suele estar presente una semana después de la infección, alcanza un máximo en la segunda semana y persiste de por vida. Una prueba alternativa para diagnosticar la enfermedad aguda en los niños es la detección de ADN viral en el suero o el plasma en un momento en el que los anticuerpos contra el virus están ausentes, lo que refleja la viremia transitoria que se produce antes de la aparición de anticuerpos; sin embargo, esta prueba es menos específica que la seroconversión[44]. Las pruebas serológicas utilizadas en la actualidad son la detección de anticuerpos específicos por inmunofluorescencia, el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) y el análisis de inmunotransferencia. Estas pruebas no pueden distinguir el VHH-6A del VHH-6B y puede haber reactividad cruzada entre el VHH-6 y el VHH-7. La IgM anti-VHH-6 está presente en el inicio de la infección y persiste durante varias semanas; sin embargo, puede no ser detectable en table en algunos niños. Este anticuerpo se ha detectado en algunos adultos, lo que sugiere la reactivación del virus.

El cultivo del VHH-6 a partir de CMSP, suero o plasma de pacientes con exantema súbito durante el período febril se considera diagnóstico[3], pero sólo está disponible en los laboratorios de investigación. La detección de ADN del VHH-6 en el plasma en niños menores de 2 años no se considera lo bastante específica como para diferenciar los niños con infección aguda por VHH-6 de aquellos con infecciones bacterianas graves[45].

Personas inmunocomprometidas

El diagnóstico de VHH-6 como causa de los síntomas en los pacientes inmunocomprometidos suele ser difícil. Dado que el VHH-6 con frecuencia se reactiva en una gran proporción de estos pacientes, se debe distinguir entre infecciones latentes que no están asociadas con la enfermedad e infecciones por VHH-6 productivas que pueden causar la enfermedad. Un nivel alto o creciente de ADN viral, o la detección de ARN viral (sólo disponible como prueba de investigación), en la sangre hace más probable distinguir la infección productiva asociada a la enfermedad por VHH-6 respecto al ADN viral latente. En un estudio de receptores de trasplante de células hematopoyéticas, la presencia de más de 10^3 copias de ADN del VHH-6 por 10^6 CMSP mostró una asociación estadística con mielosupresión, neumonitis, fiebre y erupción cutánea[12]. La detección de ADN viral en el suero o el plasma también puede predecir mejor la enfermedad que la presencia de VHH-6 en CMSP. La detección del ARN viral y sobre todo de las proteínas del virus en tejidos es más específica para la enfermedad activa que la detección del ADN viral. Además de un nivel creciente de VHH-6 en sangre y, preferentemente, la detección del VHH-6 en el tejido, se deben descartar otras posibles causas de la enfermedad (como el CMV, que suele asociarse con el VHH-6) antes de considerar que el VHH-6 tiene un papel etiológico en la enfermedad.

La detección del VHH-6 en el LCR es muy sugestiva de una enfermedad del sistema nervioso central (SNC), pero no es totalmente diagnóstica, ya que en algunos pacientes con presencia de VHH-6 en el LCR se han documentado otras enfermedades del SNC en la autopsia y se ha detectado VHH-6 en el LCR de niños varios años después de una infección aguda[46]. En un estudio se detectó ADN del VHH-6 en el LCR de 8/11 (73%) pacientes con disfunción neurológica y en 3/11 (27%) receptores asintomáticos de trasplante de células hematopoyéticas[47]. Aunque en otro estudio se describió la presencia de VHH-6 en el LCR del 23% de los pacientes trasplantados con encefalitis, en comparación con sólo el 1% de los pacientes trasplantados sin encefalitis, los controles no estaban emparejados correctamente con el nivel de inmunosupresión[48]. Por tanto, se deben descartar otras causas de encefalitis antes de aceptar el diagnóstico de encefalitis por VHH-6 basado en los hallazgos del LCR. La detección de proteínas del VHH-6 en el cerebro es más específica que la detección de ADN, ya que se ha detectado ADN viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el cerebro de alrededor del 33% de las personas sanas[49].

El uso de la PCR para el diagnóstico del VHH-6 se complica por la constatación de que el virus se integra en el ADN cromosómico en el 0,7-1,5% de las personas[50]. Las células progenitoras que contienen copias integradas del VHH-6 han transmitido ADN viral a los receptores[11]. Por tanto, se debe tener en cuenta la integración del VHH-6 en los cromosomas del huésped, además de la infección productiva por VHH-6, cuando el diagnóstico se basa en la detección del virus en leucocitos o en el LCR que pueda contener leucocitos.

TRATAMIENTO

El VHH-6 es sensible a ganciclovir, foscarnet y cidofovir in vitro; los dos últimos fármacos son más activos en cultivos celulares. El VHH-6, al igual que el CMV, no es sensible al aciclovir. La proteincinasa U69 del VHH-6 fosforila el ganciclovir. Los niveles de ADN en el LCR y el suero se redujeron con el tratamiento de ganciclovir o foscarnet en una serie; sin embargo, sin un grupo control no se sabe si esto se relacionaba con el tratamiento[47]. La terapia antiviral ha sido utilizada en algunos pacientes inmunocomprometidos, pero no hay ningún estudio controlado que haya mostrado que estos fármacos sean eficaces. La publicación de algunos casos aislados sugiere que los pacientes con encefalitis por VHH-6 pueden haber respondido a un tratamiento de 7 días de ganciclovir o foscarnet. En un paciente con SIDA se ha aislado un VHH-6 resistente a ganciclovir, debido a una mutación en la proteincinasa viral U69[51]. Se ha documentado que la profilaxis con ganciclovir reduce la reactivación del VHH-6[52,53], pero no se recomienda debido a la toxicidad del fármaco y a la baja incidencia de la enfermedad en pacientes inmunocomprometidos.

Virus herpes humano de tipo 7

HISTORIA

El VHH-7 fue descubierto por Frenkel y cols. en 1990 en una persona sana[54] y se ha demostrado que es una causa de exantema súbito[55].

DESCRIPCIÓN DEL VIRUS

El VHH-7, al igual que el VHH-6, es un miembro del género *Roseolovirus* y comparte el 20-75% de identidad de aminoácidos con el VHH-6 en muchas de sus proteínas[4]. El genoma del VHH-7 contiene alrededor de 145 kilopares de bases de ADN.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por VHH-7 ocurren a una edad más tardía que las debidas al VHH-6 (v. fig. 140-1)[6]. Alrededor del 18% de los niños se infectan con VHH-7 en el primer año de vida y el 53%, en los primeros 2 años. La mayoría de los niños se infectan entre los 2 y los 5 años, presumiblemente a partir de la saliva infectada de los padres y hermanos[56]. El ADN del VHH-7 se detectó en un 67% de las CMSP y en un 3% de los frotis cervicales de mujeres embarazadas[7]. En alrededor del 50% de los receptores de células hematopoyéticas y en el 20% de los receptores de trasplantes se reactiva el VHH-7, según se indica por la presencia de ADN viral en la sangre periférica[13,57].

PATOGENIA

El VHH-7 tiene un tropismo tisular más estrecho que el VHH-6. El VHH-7 infecta los linfocitos T $CD4^+$, las células epiteliales de las glándulas salivales y las células de los pulmones y la piel. El virus se libera con frecuencia en la saliva en niveles altos durante toda la vida en la mayoría de los adultos y los niños[58]. El virus se ha detectado en la leche materna y queda latente en los linfocitos $CD4^+$. El VHH-7 induce la degradación de las moléculas del MHC de clase I.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La primoinfección por VHH-7 puede ser asintomática o asociarse a fiebre o convulsiones febriles. En un estudio de 30 niños con viremia por VHH-7, la presentación clínica más común fueron las convulsiones, que se produjeron a los 12-63 meses de edad; 10 de 12 pacientes tuvieron convulsiones febriles[6]. La segunda presentación más común de la viremia por VHH-7 fue la fiebre inespecífica, con una temperatura media de 40,1 °C. Los síntomas menos comunes fueron enfermedades de las vías respiratorias altas, vómitos y diarrea. Se observó leucopenia con frecuencia. En un estudio con 496 niños que acudieron a urgencias, los niños con VHH-7 tenían un nivel similar de fiebre, erupción cutánea y síntomas digestivos, pero

eran mayores y más propensos a tener convulsiones que aquellos con VHH-6[59].

El VHH-7 también es una causa de exantema súbito, aunque la mayoría de los casos se deben a VHH-6. El VHH-7 se ha asociado con menos frecuencia a enfermedades del SNC que el VHH-6, pero se han descrito dos casos de hemiplejía asociada al VHH-7. El VHH-7 se ha asociado a encefalitis en pacientes inmunocompetentes[60] e inmunosuprimidos[61]. Se ha observado que el 10% (15/156) de los niños pequeños hospitalizados en Gran Bretaña e Irlanda con encefalitis o fiebre y convulsiones tenían una infección aguda por VHH-7[44]. No se ha constatado que el VHH-7 cause una infección congénita (que se define por la presencia de ADN viral en la sangre del cordón umbilical) en más de 5.600 nacimientos[31].

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Al igual que para el VHH-6, la prueba de diagnóstico más común para el VHH-7 en los niños es la seroconversión basada en la detección de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta o ELISA[44]. La detección del VHH-7 en el suero o el plasma es mucho menos común que para VHH-6; por tanto, la presencia de ADN del VHH-7 en la sangre, en ausencia de anticuerpos, tiene más probabilidades de indicar una infección aguda. El VHH-7 se ha cultivado a partir de CMSP de pacientes con exantema súbito, pero esto sólo se lleva a cabo en los laboratorios de investigación.

A diferencia del VHH-6, los niveles sanguíneos del VHH-7 no se correlacionaron con enfermedad en pacientes inmunocomprometidos [12]. Debido a que se ha detectado ADN del VHH-7 en el cerebro mediante PCR en el 37% de los adultos[62], la detección de las proteínas del VHH-7 es más específica que la del ADN viral para realizar el diagnóstico de la encefalitis.

TRATAMIENTO

Al igual que el VHH-6, el VHH-7 es más sensible a foscarnet y cidofovir in vitro, aunque la replicación del virus también se inhibe con ganciclovir. No hay suficientes publicaciones clínicas para indicar si estos fármacos son eficaces in vivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986;**234**:596-601.
2. Schirmer EC, Wyatt LS, Yamanishi K, et al. Differentiation between two distinct classes of viruses now classified as human herpesvirus 6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;**88**:5922-6.
3. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988;**1**(8594):1065-7.
4. Yamanishi K, Mori Y, Pellett PE. Human herpesviruses 6 and 7. In: Knipe DM, Howley PM, et al, editors. *Fields Virology 2006,* 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2007:2819-45.
5. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med* 2005;**352**:768-76.
6. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, et al. Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV) 7 infections in relation to infection with HHV-6. *J Infect Dis* 2006;**193**:1063-9.
7. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, et al. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 infections in pregnant women. *J Infect Dis* 2007;**196**:1296-303.
8. Hall CB, Caserta MT, Schnabel K, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics* 2008;**122**:513-20.
9. Caserta MT, McDermott MP, Dewhurst S, et al. Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persistence and reactivation in healthy children. *J Pediatr* 2004;**145**:478-84.
10. Potenza L, Luppi M, Barozzi P, et al. HHV-6A in syncytial giant-cell hepatitis. *N Engl J Med* 2008;**359**:593-602.
11. Clark DA, Nacheva EP, Leong HN, et al. Transmission of integrated human herpesvirus 6 through stem cell transplantation: Implications for laboratory diagnosis. *J Infect Dis* 2006;**193**:912-6.
12. Boutolleau D, Fernandez C, André E, et al. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7: two closely related viruses with different infection profiles in stem cell transplantation recipients. *J Infect Dis* 2003;**187**:179-86.
13. Dockrell DH, Paya CV. Human herpesvirus-6 and -7 in transplantation. *Rev Med Virol* 2001;**11**:23-36.
14. Sashihara J, Tanaka-Taya K, Tanaka S, et al. High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. *Blood* 2002;**100**:2005-11.
15. Razonable RR, Fanning C, Brown RA, et al. Selective reactivation of human herpesvirus 6 variant a occurs in critically ill immunocompetent hosts. *J Infect Dis* 2002;**185**:110-3.
16. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children: a prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994;**331**:432-8.
17. Pruksananonda P, Hall CB, Insel RA, et al. Primary human herpesvirus 6 infection in young children. *N Engl J Med* 1992;**326**:1445-50.
18. Suga S, Suzuki K, Ihira M, et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child* 2000;**82**:62-6.
19. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Clinical features of infants with primary human herpesvirus 6 infection (exanthem subitum, roseola infantum). *Pediatrics* 1994;**93**:104-8.
20. Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, et al. Clinical and virological analyses of 21 infants with exanthem subitum (roseola infantum) and central nervous system complications. *Ann Neurol* 1993;**33**:597-603.
21. Ward KN, Andrews NJ, Verity CM, et al. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2005;**90**:619-23.
22. McCullers JA, Lakeman FD, Whitley RJ. Human herpesvirus 6 is associated with focal encephalitis. *Clin Infect Dis* 1995;**21**: 571-6.
23. Isaacson E, Glaser CA, Forghani B, et al. Evidence of human herpesvirus 6 infection in 4 immunocompetent patients with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:890-3.
24. Cermelli C, Berti R, Soldan SS, et al. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection. *J Infect Dis* 2003;**187**:1377-87.
25. Goodman AD, Mock DJ, Powers JM, et al. Human herpesvirus 6 genome and antigen in acute multiple sclerosis lesions. *J Infect Dis* 2003;**187**:1365-76.
26. Clark D. Human herpesvirus type 6 and multiple sclerosis. *Herpes* 2004;**11**(Suppl 2):112A-9A.
27. Fotheringham J, Donati D, Akhyani N, et al. Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS Med* 2007;**4**(5):e180.
28. Akashi K, Eizuru Y, Sumiyoshi Y, et al. Brief report: Severe infectious mononucleosis-like syndrome and primary human herpesvirus 6 infection in an adult. *N Engl J Med* 1993;**329**: 168-71.
29. Maric I, Bryant R, Abu-Asab M, et al. Human herpesvirus-6-associated acute lymphadenitis in immunocompetent adults. *Mod Pathol* 2004;**17**:1427-33.
30. Härmä M, Höckerstedt K, Lautenschlager I. Human herpesvirus-6 and acute liver failure. *Transplantation* 2003;**76**: 536-9.
31. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr* 2004;**145**:472-7.
32. Chang FY, Singh N, Gayowski T, et al. Fever in liver transplant recipients: Changing spectrum of etiologic agents. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:59-65.
33. Zerr DM, Corey L, Kim HW, et al. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:932-40.
34. Ljungman P, Wang FZ, Clark DA, et al. High levels of human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood leucocytes are correlated to platelet engraftment and disease in allogeneic stem cell transplant patients. *Br J Haematol* 2000;**111**:774-81.
35. Isomura H, Yamada M, Yoshida M, et al. Suppressive effects of human herpesvirus 6 on in vitro colony formation of hematopoietic progenitor cells. *J Med Virol* 1997;**52**:406-12.
36. Yoshikawa T, Asano Y, Ihira M, et al. Human herpesvirus 6 viremia in bone marrow transplant recipients: clinical features and risk factors. *J Infect Dis* 2002;**185**:847-53.
37. Drobyski WR, Knox KK, Majewski D, et al. Brief report: Fatal encephalitis due to variant B human herpesvirus-6 infection in a bone marrow-transplant recipient. *N Engl J Med* 1994;**330**:1356-60.
38. Zerr DM. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol.* 2006;**37**(Suppl 1):S52-6.
39. Fotheringham J, Akhyani N, Vortmeyer A, et al. Detection of active human herpesvirus-6 infection in the brain: correlation with polymerase chain reaction detection in cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 2007;**195**:450-4.
40. Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al. Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol* 2001;**50**:612-9.
41. Seeley WW. Post-transplant acute limbic encephalitis. *Neurology* 2007;**69**:156-65.
42. Cone RW, Hackman RC, Huang ML, et al. Human herpesvirus 6 in lung tissue from patients with pneumonitis after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1993;**329**:156-61.
43. Halme L, Arola J, Höckerstedt K, et al. Human herpesvirus 6 infection of the gastroduodenal mucosa. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:434-9.
44. Ward KN. The natural history and laboratory diagnosis of human herpesviruses-6 and-7 infections in the immunocompetent host. *J Clin Virol* 2005;**32**:183-93.
45. Zerr DM, Frenkel LM, Huang ML, et al. Polymerase chain reaction diagnosis of primary human herpesvirus-6 infection in the acute care setting. *J Pediatr* 2006;**149**:480-5.
46. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, et al. Neuroinvasion and persistence of human herpesvirus 6 in children. *J Infect Dis* 1994;**170**:1586-9.
47. Zerr DM, Gupta D, Huang ML, et al. Effect of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:309-17.
48. Wang FZ, Linde A, Hägglund H, et al. Human herpesvirus 6 DNA in cerebrospinal fluid specimens from allogeneic bone marrow transplant patients: does it have clinical significance? *Clin Infect Dis* 1999;**28**:562-8.
49. Cuomo L, Trivedi P, Cardillo MR, et al. Human herpesvirus 6 infection in neoplastic and normal brain tissue. *J Med Virol* 2001;**63**:45-51.
50. Leong HN, Tuke PW, Tedder RS, et al. 2007. The prevalence of chromosomally integrated human herpesvirus 6 genomes in the blood of UK blood donors. J Med Virol **79**:45-51.
51. Manichanh C, Olivier-Aubron C, Lagarde JP, et al. Selection of the same mutation in the U69 protein kinase gene of human herpesvirus-6 after prolonged exposure to ganciclovir in vitro and in vivo. *J Gen Virol* 2001;**82**:2767-76.
52. Tokimasa S, Hara J, Osugi Y, et al. Ganciclovir is effective for prophylaxis and treatment of human herpesvirus-6 in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;**29**:595-8.
53. Rapaport D, Engelhard D, Tagger G, et al. Antiviral prophylaxis may prevent human herpesvirus-6 reactivation in bone marrow transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2002;**4**:10-6.
54. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, et al. Isolation of a new herpesvirus from human $CD4^+$ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;**87**:748-52.
55. Tanaka K, Kondo T, Torigoe S, et al. Human herpesvirus 7: Another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr* 1994;**125**:1-5.
56. Wyatt LS, Rodriguez WJ, Balachandran N, et al. Human herpesvirus 7: antigenic properties and prevalence in children and adults. *J Virol* 1991;**65**:6260-5.
57. Chan PKS, Li CK, Chik KW, et al. Risk factors and clinical consequences of human herpesvirus 7 infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Med Virol* 2004;**72**:668-74.
58. Ihira M, Yoshikawa T, Ohashi M, et al. Variation of human herpesvirus 7 shedding in saliva. *J Infect Dis* 2003;**188**:1352-4.
59. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, et al. Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. *J Pediatr* 1998;**133**:386-9.
60. Ward KN, Kalima P, MacLeod KM, et al. Neuroinvasion during delayed primary HHV-7 infection in an immunocompetent adult with encephalitis and flaccid paralysis. *J Med Virol* 2002;**67**:538-41.
61. Chan PKS, Chik KW, To KF, et al. Case report: Human herpesvirus 7 associated fatal encephalitis in a peripheral blood stem cell transplant recipient. *J Med Virol* 2002;**66**:493-6.
62. Chan PKS, Ng HK, Cheung JLK, et al. Prevalence and distribution of human herpesvirus 7 in normal brain. *J Med Virol* 2000;**62**:345-8.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

141

Herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (virus herpes humano de tipo 8)

KENNETH M. KAYE

El herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (SK) (HVSK o VHH-8) es el octavo, y más recientemente descubierto, virus humano del herpes. El HVSK se descubrió como consecuencia de su conexión con el SK y también se relaciona con el linfoma primario de cavidades (LPC) y la enfermedad de Castleman multicéntrica. El papel del HVSK en las neoplasias malignas ha generado gran interés por este virus.

Historia

Moritz Kaposi, un eminente dermatólogo húngaro, describió por primera vez el sarcoma de Kaposi en 1872[1]. Publicó sus hallazgos en cinco varones con un «sarcoma cutáneo con pigmentación múltiple de carácter idiopático»[2] y subrayó que el síndrome era incurable y rápidamente mortal[3]. De hecho, tres de los varones estudiados por Kaposi fallecieron en los 16 meses siguientes a la presentación de la enfermedad, y la autopsia demostró la presencia de una enfermedad diseminada. A pesar de la naturaleza agresiva de la enfermedad descrita por Kaposi, el SK se consideró más tarde como una enfermedad indolente que afectaba a varones ancianos con antepasados en el área mediterránea y Europa oriental. No se sabe con certeza qué justificó la evolución de la definición de las características del SK desde la enfermedad rápidamente mortal y agresiva descrita por Kaposi a otra relativamente leve. Durante la década de 1950, el SK fue reconocido como una enfermedad grave en áreas de África subsahariana[4]. Luego, en 1981, Alvin Friedman-Kein describió un grupo de 50 varones jóvenes homosexuales que presentaban SK de la piel, los ganglios linfáticos, las mucosas y las vísceras[5]. Esta publicación fue el anuncio de la epidemia del SIDA. La similitud del síndrome original descrito por Kaposi y el observado en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es sorprendente, y suscita la pregunta de si los varones del informe inicial tendrían una supresión inmunitaria similar al SIDA[3].

En 1994, Chang y Moore y cols. identificaron el HVSK en lesiones del SK mediante una técnica basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) denominada *análisis de diferencias en la expresión de secuencias*[6]. Esta técnica busca ADN, como el procedente de un virus, que está presente en los tejidos enfermos, pero que no lo está en los tejidos sanos[7]. Estas investigaciones se basaron en observaciones epidemiológicas que sugerían que un agente infeccioso podía intervenir en el SK. Este sarcoma se presenta con una proporción 20 veces mayor en los varones homosexuales enfermos de SIDA, en comparación con los que contraen SIDA por otras vías, como la vía sanguínea. Tras este descubrimiento inicial, el trabajo realizado por muchos grupos en todo el mundo ha esclarecido múltiples aspectos de este virus.

Clasificación y biología

El HVSK, es el único rhadinovirus humano conocido (herpesvirus gamma-2), y está relacionado con otros rhadinovirus, entre ellos los que infectan a monos de Sudamérica y de África y roedores (herpesvirus gamma 68 murino)[8-12]. Dos rhadinovirus que infectan a monos de África (RFHVMm y RFHVMn) se han encontrado en la fibromatosis retroperitoneal. Esta entidad tiene similitudes histológicas con el SK. El herpesvirus saimiri (HVS), un virus de Sudamérica, puede causar linfomas T al infectar a monos del nuevo mundo que no son sus huéspedes naturales[13]. El virus de Epstein-Barr, un herpesvirus gamma-1, es el pariente más próximo entre los virus humanos del HVSK.

El HVSK tiene envoltura, mide 140 nm de diámetro, y no es posible diferenciarlo de otros herpesvirus mediante microscopia electrónica[14,15]. El HVSK se une a las células antes de su internalización mediante su fijación al heparansulfato y a la integrina $\alpha_3\beta_1$, presentes en la superficie celular[16]. El genoma del HVSK contiene una secuencia única[8,17] de alrededor de 140 kb que codifica unos 100 marcos de lectura abiertos (ORF). La nomenclatura de los ORF se basa en la del HVS, debido a la alta homología de secuencia y posicional con este virus, y al hecho de que éste era el único herpesvirus gamma-2 completamente secuenciado antes del HVSK. Los ORF sin homología con los del HVS se numeran de forma secuencial con el prefijo K. Varios genes del HVSK son homólogos de genes humanos que probablemente fueron «pirateados» de las células de los mamíferos durante la evolución del virus. La secuencia única del HVSK está flanqueada por unas 40 copias[18] de elementos de repetición terminales de 0,8 kb ricos en guanina y citosina.

El HVSK puede producir infecciones líticas y latentes[9,19,20]. Debido a su capacidad para infectar de forma latente, la persistencia del HVSK en su huésped humano es de por vida, al igual que sucede con otros herpesvirus. Durante la infección lítica, en el interior de una célula se produce una elevada progenie de virus encapsidados que más tarde se liberan al morir la célula infectada. Casi todos los genes de los cerca de 100 que tiene el HVSK se usan en la infección lítica, y sólo se expresan durante la misma. Estos genes codifican proteínas responsables de la replicación del ADN viral y de su incorporación ADN en el interior de las cápsides. Cuando se incorpora a la cápside viral el genoma es lineal, con repeticiones terminales en cada extremo. Además de los genes involucrados en la replicación del virus, algunos de los genes que se expresan durante la infección lítica intervienen en la evasión del sistema inmunitario, lo que impide que la respuesta del huésped sea adecuada y que se dirija contra las células infectadas[21-23].

La infección latente por el HVSK se distingue claramente de la infección lítica[19,20,24]. La infección latente predomina sobre la lítica en los tumores y líneas celulares infectadas por el HVSK, y sólo una pequeña fracción de las células infectadas sufre infección lítica. En las células infectadas de forma latente, el genoma viral adopta una forma circular mediante la unión de los extremos de sus repeticiones terminales y persiste como un episoma extracromosómico (plásmido) multicopia (oscilando de 10 a 50 copias) en el interior del núcleo. Sólo unos cinco genes del HVSK se expresan durante la infección latente. Más que causar la muerte celular, estos genes estimulan la supervivencia de la célula. Debido a que la estimulación de la supervivencia de las células es también un rasgo destacado de las neoplasias malignas, no sorprende que el HVSK se asocie a determinados tumores[25].

Los genes que se expresan en la infección latente desempeñan papeles clave en la oncogénesis[19,20,24,26]. Para persistir en la infección latente en células en fase de proliferación como las células tumorales, los episomas del HVSK deben replicarse y segregarse de modo eficaz entre los núcleos de la progenie. El gen del antígeno nuclear asociado a la latencia del virus (LANA u ORF73) media la replicación del ADN del HVSK, y más tarde fija los episomas a los cromosomas durante la mitosis, a fin de asegurar la segregación eficaz entre las células hijas. El LANA influye también en la regulación de la transcripción y el crecimiento celular. La ciclina D viral (ORF72) es homóloga de la ciclina D celular y estimula la transición de G1 a S del ciclo celular. La ciclina D viral es resistente a múltiples inhibidores, que por lo general inhiben la ciclina D celular, lo que se traduce en un crecimiento celular incontrolado. La proteína viral HVSK inhibitoria de FLICE (vFLIP o K13) activa el factor nuclear kappa B e inhibe la apoptosis celular (o suicidio celular), por lo que impide que la célula se autoelimine una vez que «detecta» que está infectada. El locus de la kaposina codifica ORF solapantes, y este ARN transcrito y sus productos proteicos se inducen en la infección lítica. La kaposina A (K12) tiene

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

efectos transformantes y la kaposina B incrementa la expresión de las citocinas. La proteína de membrana asociada a la latencia (LAMP o K15) interactúa con las proteínas que controlan el crecimiento. LANA2 (vIRF3), que inhibe la apoptosis, se expresa en los linfocitos B, pero no en el tejido del SK.

Aunque sólo un pequeño porcentaje (~1%) de las células tumorales sufre infección lítica, dichas células también pueden desempeñar un papel esencial en la oncogénesis. Por ejemplo, en la infección lítica se expresa un homólogo del receptor acoplado a la proteína G (ORF74), que es activo constitutivamente y tiene efectos paracrinos[27]. De esta forma, aunque la célula con infección lítica morirá, puede producir factores que tienen efectos sobre el crecimiento de las células circundantes. De hecho, los ratones transgénicos que expresan esta proteína viral tienen lesiones similares al SK[28,29].

Los modelos de cultivo celular y de transformación para el HVSK siguen siendo bastante limitados. Las células endoteliales primarias de la médula ósea pueden infectarse y transformarse, pero sólo se infecta alrededor del 5% de las células, que tienen efectos paracrinos estimulantes del crecimiento en las otras células[30]. Debido a la carencia de una línea celular permisiva para la replicación lítica del HVSK, la base de la producción de virus lo constituyen líneas celulares derivadas de los linfomas primarios de cavidades asociados al HVSK. La inmensa mayoría de las células de estas líneas se encuentran infectadas de forma latente, pero la infección lítica (y los viriones) se puede inducir por distintos métodos, como la incubación con ésteres de forbol. Sin embargo, este método produce títulos relativamente bajos del virus. Los modelos de células microvasculares dérmicas son los más manejables usados hasta el momento para estudiar los efectos de la infección por el virus HVSK[20]. Este virus induce cambios fenotípicos en dichas células, como la formación de células fusiformes, pero ni las inmortaliza ni las transforma por completo.

Patogenia

El HVSK tiene un papel etiológico en el SK, el LPC y en la enfermedad de Castleman multicéntrica. En general, el HVSK se adapta bien a su huésped humano y no suele causar enfermedad. Este tipo de situación es ideal desde el punto de vista del virus, porque una existencia como comensal sin lesionar al huésped aumenta su supervivencia a largo plazo. La supresión del sistema inmunitario parece alterar este delicado equilibrio entre el HVSK y su huésped humano y puede producir el desarrollo de neoplasias malignas asociadas al virus. No obstante, otros factores poco comprendidos también contribuyen a la carcinogénesis. Por ejemplo, en muchos casos no se conoce con exactitud la causa de la mayor frecuencia de aparición del SK en varones que en mujeres, pese a la prevalencia similar de la infección por el HVSK en ambos sexos. Además, antes de la epidemia de SIDA, el SK se presentaba de forma relativamente frecuente en Uganda y Camerún, pero no en Bostwana ni en Gambia, a pesar de que la infección por el HVSK es frecuente en todos estos países[31]. Tales hallazgos indican que existen factores todavía desconocidos que interactúan con el HVSK para inducir el SK.

Epidemiología

Las pruebas para identificar a las personas infectadas están todavía en fase de evolución[9,20,32-34]. Los análisis serológicos para detectar los anticuerpos frente a los antígenos específicos del HVSK expresados durante la infección lítica o latente son los más utilizados. Estos análisis difieren en cuanto a sensibilidad y especificidad, de tal forma que algunos sobrestiman y otros subestiman la seropositividad. Teniendo presentes estas limitaciones, se pueden establecer algunas conclusiones generales con respecto a la prevalencia de la infección por el HVSK. La detección del ADN del HVSK mediante PCR en sangre tiene una menor sensibilidad que las pruebas serológicas, lo que refleja la alta variabilidad de la viremia existente entre las personas con o sin enfermedad inducida por el HVSK.

El HVSK se distingue de otros herpesvirus porque no causa infección ubicua en todo el mundo[9,20,32]. En su lugar, la prevalencia de la infección en la población general varía de forma significativa en las diferentes partes del globo. En África subsahariana, donde alrededor del 50% de la población está infectada, se observa la mayor tasa de infección. En la región mediterránea la seroprevalencia es de alrededor del 10%, aunque en determinadas áreas de Italia se acerca al 30%. La seroprevalencia en Estados Unidos y el norte de Europa es de alrededor del 5%, pero en Japón sólo hay un 0,2% de personas positivas. A pesar de la baja prevalencia del HVSK en la población general de Estados Unidos, alrededor del 15-20% de los varones VIH-negativos y un 40% de los varones homosexuales VIH-positivos son HVSK seropositivo[35]. A diferencia de la población general, alrededor del 90-100% de las personas con SK son seropositivas, lo que concuerda con el papel etiológico del HVSK en dicha enfermedad.

Existen varios patrones de transmisión del HVSK. En Estados Unidos, el virus se propaga predominantemente por contacto sexual entre varones homosexuales. En este grupo, la seropositividad con respecto al HVSK se asocia a un elevado número de parejas sexuales, una historia de enfermedades de transmisión sexual y el uso de nitrato de amilo[35,36]. A diferencia de la transmisión sexual bien documentada en varones homosexuales, la evidencia de transmisión heterosexual del HVSK es contradictoria[37-41]. En las zonas del mundo donde la infección por el HVSK es más prevalente, la transmisión también se produce por vía no sexual, y la infección por HVSK aparece en niños antes de que tengan relaciones sexuales[42,43]. Asimismo, se ha documentado la agrupación intrafamiliar de casos, lo que es otra prueba de la transmisión por vías distintas a la sexual[44]. Es probable que la saliva sea un vehículo compartido por la transmisión sexual y no sexual del HVSK. En la saliva de las personas infectadas se pueden hallar títulos relativamente altos del ADN del HVSK, mientras que en otras localizaciones no se detectan títulos elevados. En un estudio en el que participaron 50 varones infectados con el HVSK que tuvieron relaciones sexuales con otros varones sin SK, se observó que el 30% de las muestras orofaríngeas, frente al 1% de las muestras anales y genitales, eran positivas para el HVSK. El título del HVSK de la cavidad oral era 2,5 logs más elevado que el de otras localizaciónes[35]. Es interesante destacar que el beso profundo («francés») era un factor de riesgo para la transmisión del HVSK en los varones homosexuales[35]. Algunos alelos HLA pueden influir en el grado de transmisión de HVSK por la saliva[45]. En el trasplante de órganos sólidos se ha demostrado que el HVSK se transmite también de un donante seropositivo a un receptor seronegativo[46]. La transmisión vertical, de la madre al hijo, es posible, pero parece poco frecuente[47]. También puede ocurrir la transmisión por transfusiones de sangre y el riesgo es mayor en regiones con alta seroprevalencia de HVSK. Existen controversias sobre si se debe analizar o no la sangre para transfusiones en Estados Unidos, donde la seroprevalencia es baja. Sin embargo, no existen en la actualidad pruebas diagnósticas de la infección por HVSK aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA), lo que limita las posibles estrategias para el cribado de la infección por HVSK en la sangre y hemoderivados[48-50].

Manifestaciones clínicas

PRIMOINFECCIÓN

El síndrome de primoinfección por el HVSK no se ha descrito con claridad y es probable que la mayoría de las infecciones sean asintomáticas o no se detecten. En un estudio prospectivo realizado en Egipto, se evaluó a 86 niños de 1 a 4 años que acudieron al servicio de urgencias con fiebre de origen desconocido, a fin de establecer si padecían infección por el HVSK. Seis de estos niños probablemente estuviesen infectados por el HVSK, pues aunque eran seronegativos, se les detectó ADN del HVSK en la saliva. En tres de estos niños se realizó un seguimiento serológico y en todos se observó la seroconversión con respecto al HVSK. Todos menos uno de estos seis niños presentaron exantema maculopapular, que comenzó en la cara y se extendió de forma gradual hacia abajo, por el tronco y las extremidades. Cinco de estos seis niños también tenían síntomas asociados de afectación de las vías respiratorias altas. La fiebre persistió durante una mediana de 10 días[51]. En cuatro de cinco varones VIH-negativos, la primoinfección por el HVSK se relacionó con síntomas leves de diarrea, fatiga, exantema localizado (tobillo y cara) y linfadenopatía (cervical y submentoniana)[52]. Un varón de 43 años con infección por el VIH desarrolló fiebre, artralgias, linfadenopatía cervical y esplenomegalia 5 semanas después de la seroconversión con respecto al HVSK, y su enfermedad se resolvió de manera espontánea en 10 semanas. Las biopsias

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 141-1 Sarcoma de Kaposi del pie (izquierda) y de la pierna (derecha) en dos pacientes VIH-positivos. Las lesiones están muy vascularizadas y con frecuencia aparecen en las extremidades inferiores. Las lesiones de SK más recientes son típicamente violáceas (pie) y evolucionan a un color marrón (pierna) con el tiempo debido al depósito de hemosiderina. Las etiquetas forman parte de un ensayo clínico de tratamiento. *(Por cortesía de Bruce Dezube, MD.)*

revelaron la presencia de hiperplasia angiolinfoide y focos de SK. Tras 8 años de seguimiento (recibiendo tratamiento antirretroviral de gran actividad [TARGA]), se observó que ni las lesiones ni los síntomas clínicos habían recidivado[53]. Cuatro meses después del trasplante, dos receptores de trasplante renal alogénico desarrollaron una primoinfección por HVSK del mismo donante HVSK-positivo. Uno de los trasplantados desarrolló SK diseminado y el otro un síndrome con fiebre, esplenomegalia, citopenia y aplasia medular con plasmocitosis. En el paciente con aplasia medular se observó la presencia de infección por el HVSK en las células progenitoras inmaduras de una médula ósea aplásica[54]. Aunque estos datos son muy limitados, parece que la primoinfección en los huéspedes inmunocompetentes es autolimitada, mientras que en los huéspedes inmunosuprimidos puede resultar grave y tiene consecuencias significativas.

SARCOMA DE KAPOSI

El SK afecta típicamente a la piel y se manifiesta en forma de lesiones que aumentan de tamaño, pasando de manchas a placas y más tarde a nódulos[55,56]. Las lesiones suelen tener un color violáceo al inicio y luego adquieren un color marrón, debido al depósito de hemosiderina (fig. 141-1). Las lesiones del SK están compuestas de espacios vasculares, eritrocitos extravasados y distintos tipos de células (fig. 141-2), entre las que se encuentran las células malignas fusiformes y células mononucleares infiltrantes, como los macrófagos cargados de hemosiderina. La naturaleza hipervascular del SK le confiere su color púrpura. En el estadio nodular, casi todas las células fusiformes están infectadas por el HVSK (v. fig. 141-2).

Existen cuatro variedades de SK con características epidemiológicas y clínicas distintas[9,20,57,58]. La aparición del SK refleja en gran medida la seroprevalencia de la población, de modo que el SK es más frecuente en áreas con elevada seropositividad con respecto al HVSK. El SK clásico aparece en ancianos del área mediterránea o de Europa del este, afecta sobre todo a la piel de las extremidades inferiores y es indolente. El SK endémico aparece en determinados países de África subsahariana. Antes de la epidemia de SIDA había al menos dos formas de SK endémico. En los adultos, el SK cutáneo predominaba en varones con una proporción aproximada de 20:1; desde el punto de vista clínico se parecía al SK clásico de los adultos. Sin embargo, en los niños menores de 10 años, el SK causaba una forma linfadenopática, multifocal y agresiva, a menudo sin lesiones cutáneas, que solía ser mortal[55,56,59]. El SK epidémico, que se refiere al SK en las personas infectadas por el VIH, tiende a ser agresivo y afecta en especial a la piel, el aparato digestivo y el sistema respiratorio. A diferencia del SK clásico, las lesiones suelen afectar a la cara (con frecuencia la nariz), los genitales y la cavidad oral (paladar y encías), además de a las extremidades inferiores[60]. Esta forma es la más típica en Estados Unidos, donde afecta sobre todo a varones homosexuales. Sin embargo, el SK afecta en gran medida a personas heterosexuales infectadas por el VIH en África. Desde el inicio de la epidemia del VIH en África, la proporción varones:mujeres con SK ha descendido 10 veces, hasta ser aproximadamente de 2:1. Con la epidemia de SIDA, el número de casos infantiles de SK ha aumentado de forma considerable en África[61,62]. Por ejemplo, en Zambia, al principio de la década de 1980, el SK representaba el 0-2% de las neoplasias malignas pediátricas, pero en 1992 suponía alrededor del 25% de las neoplasias infantiles[62-64]. El SK iatrogénico aparece en personas inmunosuprimidas, como por ejemplo después de un trasplante, y tiende a ser agresivo. Los receptores de un alotrasplante renal parecen tener un riesgo mayor de desarrollar SK en comparación con los que reciben otro tipo de trasplantes[65]. Se produjo una regresión del SK en pacientes trasplantados renales con SK que fueron cambiados de una inmunosupresión por ciclosporina a otra con rapamicina (sirolimús). Por tanto, debe considerarse la inmunosupresión con rapamicina (o cualquiera de sus análogos) en pacientes trasplantados con SK[66,67]. Curiosamente, la reducción de la inmunosupresión puede causar la remisión de SK, lo que pone de relieve el papel fundamental de la respuesta inmunitaria en esta infección. Del mismo modo, el SK epidémico suele responder a la estimulación de la respuesta inmunitaria con TARGA[56,58]. La incidencia del SK en la infección por VIH ha disminuido considerablemente en los países desarrollados desde la introducción del TARGA, pero la

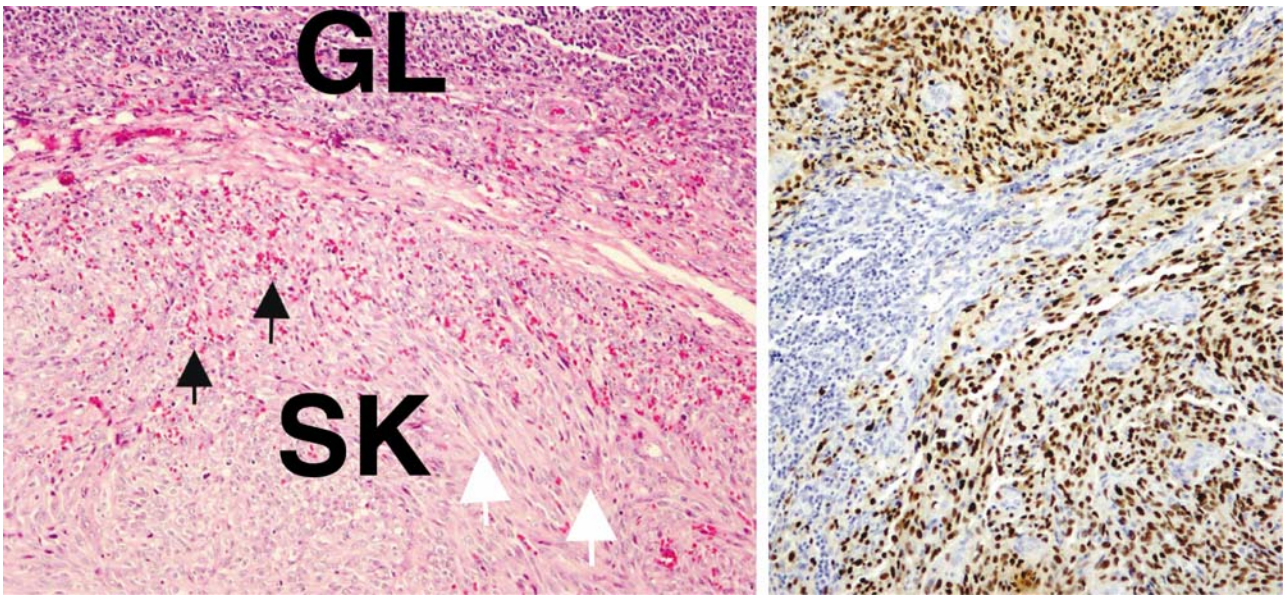


Figura 141-2 **Afectación ganglionar linfática por sarcoma de Kaposi. Izquierda,** Proliferación de células fusiformes *(flechas blancas)* que contienen espacios vasculares mal formados con eritrocitos atrapados *(flechas negras)*. Las áreas de los ganglios linfáticos no afectados (GL) se ven en la parte superior (hematoxilina-eosina). **Derecha,** La detección inmunohistoquímica de HVSK LANA *(marrón)* en el núcleo de numerosas células fusiformes indica infección por HVSK (×200). *(Por cortesía de Dan Jones, MD, PhD.)*

incidencia estandarizada sigue siendo máxima para el SK en comparación con otros tipos de cáncer en la infección por el VIH[69,70].

Aunque un clínico experimentado suele reconocer el SK, la biopsia confirma el diagnóstico con facilidad[56,60]. Los estadios iniciales del SK pueden resultar más difíciles de identificar. El diagnóstico diferencial del SK se debe hacer con la angiomatosis bacilar, que está causada por especies de *Bartonella*. Las lesiones cutáneas de la angiomatosis bacilar se hallan muy vascularizadas, y pueden simular a las del SK[56].

La medición de las cargas virales del HVSK se ha realizado en sangre periférica de los pacientes con sarcoma de Kaposi. Las cargas virales se determinaron por PCR del ADN viral en plasma o en células mononucleares de sangre periférica (CMSP), y los estudios varían en cuanto al componente de la sangre que se utiliza. Un estudio demostró que la detección de ADN viral en CMSP de personas infectadas por el VIH pero sin SK predice el desarrollo de lesiones de SK[71]. Los niveles plasmáticos de ADN viral fueron mayores en la enfermedad por SK más avanzada en comparación con una enfermedad menos avanzada; también fueron mayores en el SK en pacientes con SIDA en comparación con el SK clásico[72,73]. Los niveles de HVSK fueron mayores en CMSP en pacientes con sarcoma de Kaposi activo en comparación con aquéllos con SK en remisión[73], y los niveles de HVSK en las células de la capa leucocitaria fueron mayores en los pacientes con índices más altos de erupciones de lesiones por SK[74]. En un estudio en el que se comparó la carga de HVSK en el plasma y en las CMSP en pacientes con SK se observó que en general había una relación lineal entre ambas[72], aunque hubo una variación significativa de la correlación en muchas personas. A pesar de la detección de HVSK en la sangre de pacientes con SK y la aparente correlación con la carga viral y la actividad de la enfermedad, el uso clínico de la carga viral para monitorizar la actividad del SK o como guía para el tratamiento está limitado por los niveles relativamente bajos de viremia por HVSK[73]. Por el contrario, los niveles de dicha viremia son significativamente más altos en la enfermedad de Castleman multicéntrica.

El tratamiento del SK en la infección por el VIH es paliativo, pero no curativo[56,60,66,68]. Según la gravedad de la enfermedad, las opciones terapéuticas pueden incluir la observación, el tratamiento tópico o el tratamiento sistémico (v. cap. 125). El tratamiento local puede englobar el uso de fármacos quimioterápicos, tratamiento con láser, crioterapia y radioterapia. El tratamiento sistémico se reserva para los casos de enfermedad más grave y consiste en antraciclinas liposómicas, paclitaxel y vinorelbina.

LINFOMA PRIMARIO DE CAVIDADES

El LPC fue descrito por primera vez en 1989 en pacientes infectados con el VIH[75]. Se presenta en los espacios virtuales de las cavidades pleural, pericárdica y peritoneal[9,76]. Las células linfomatosas (fig. 141-3) crecen en suspensión con un componente escaso o nulo de masa sólida contigua. Las células contienen genes de inmunoglobulina clonal, lo que indica el origen a partir de linfocitos B, a pesar de carecer de la mayoría de los antígenos típicos de estos linfocitos B. Las células neoplásicas se encuentran infectadas con el HVSK, y además suelen estar coinfectadas por el virus de Epstein-Barr. El LPC es poco frecuente y representa alrededor del 3% de los linfomas relacionados con el SIDA y sólo el 0,4% de los linfomas no-Hodgkin de células grandes no asociados a SIDA[77]. El pronóstico es malo y el paciente suele fallecer a los pocos meses de haber sido diagnosticado. Los pacientes con LPC tienden a tener niveles más altos de viremia por HVSK que aquéllos con SK, pero niveles más bajos que los que tienen una enfermedad de Castleman multicéntrica[73,78].

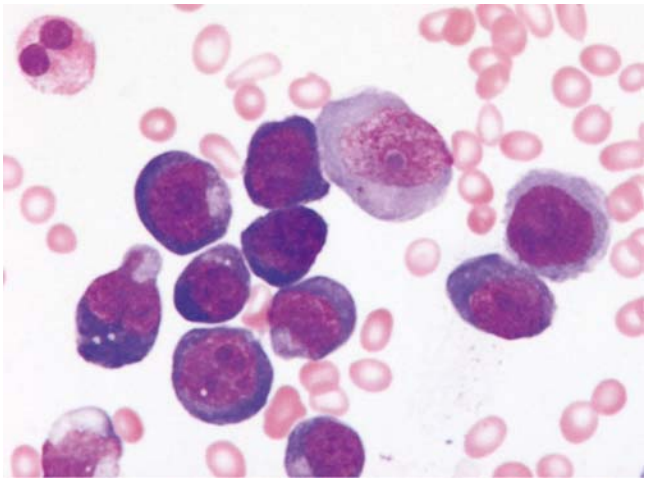


Figura 141-3 **Las células de linfoma primario de cavidades infectadas por HVSK de este derrame pleural presentan características plasmocitoides y un citoplasma intensamente basófilo.** Se observan eritrocitos entre las células del linfoma. (Giemsa Wright, ×1.000.) *(Por cortesía de Dan Jones, MD, PhD.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

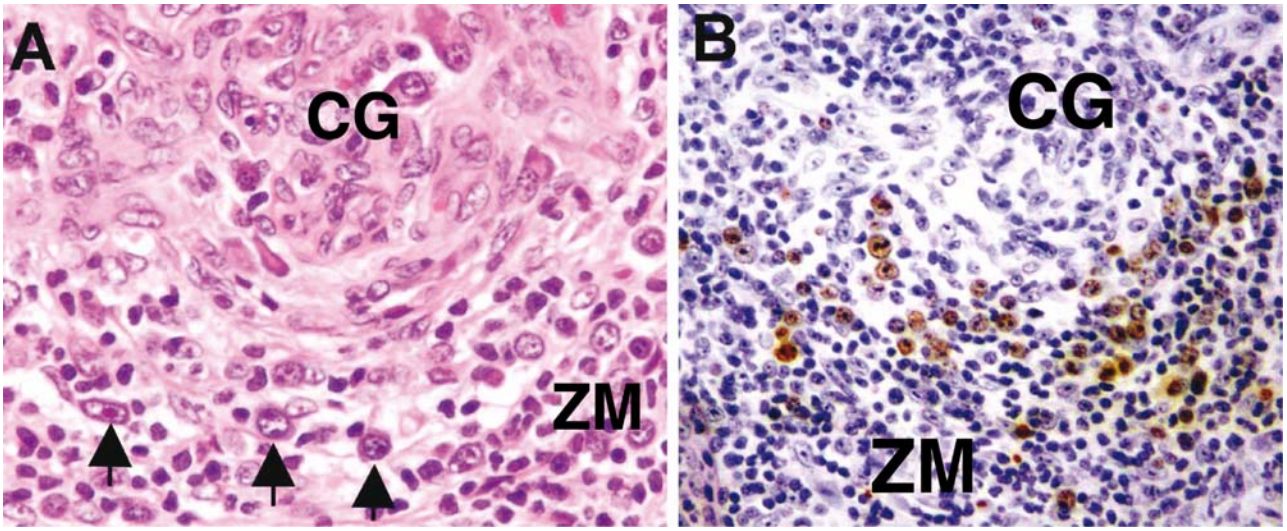


Figura 141-4 **Enfermedad de Castleman multicéntrica en un ganglio linfático de un paciente VIH-negativo. A,** Un centro germinal (CG) en regresión con plasmablastos atípicos *(flechas)* concentrados en la zona del manto folicular (ZM) (hematoxilina-eosina, ×600). **B,** La detección inmunohistoquímica de HVSK LANA *(marrón)* en los núcleos de los plasmablastos indica que se trata de células infectadas por HVSK (×400). *(Por cortesía de Dan Jones, MD, PhD.)*

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA

La enfermedad de Castleman es una enfermedad linfoproliferativa poco frecuente, descrita por primera vez en 1956[79] y que se presenta bajo dos formas. La enfermedad de Castleman localizada (variedad vascular hialina) no se asocia al HVSK y tiene una evolución clínica indolente. La enfermedad de Castleman multicéntrica (variedad de células plasmáticas), descrita por primera vez en 1978[80], se asocia al HVSK y presenta una evolución clínica mucho más agresiva, que suele producir la muerte del paciente. La variante multicéntrica suele acompañarse de fiebre, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía generalizada. Entre las complicaciones se encuentran las infecciones (que suelen ser la causa de muerte) y el desarrollo de un linfoma o de SK[81]. En las personas infectadas con el VIH, el HVSK se asocia casi siempre a la enfermedad de Castleman multicéntrica, mientras que en aquéllas sin infección con el VIH, la infección por el HVSK sólo se asocia en alrededor del 50% de los casos[82,83]. La interleucina 6 (IL-6), que induce la diferenciación de las células B, se expresa en niveles elevados en los centros germinales de los ganglios linfáticos afectados, y puede ser la responsable del alto número de células plasmáticas presentes (fig. 141-4A). Como dato interesante, el HVSK codifica un homólogo de la IL-6 que se expresa en la infección lítica, y podría intervenir en la enfermedad[84,85]. Se suelen observar plasmoblastos infectados por el HVSK en la zona del manto de los ganglios linfáticos afectados (fig. 141-4B)[86]. Aunque todavía no está definido el tratamiento óptimo de la enfermedad de Castleman, en la actualidad los tratamientos consisten en corticoides y quimioterapia[81,87].

Curiosamente, las cargas virales de HVSK en sangre periférica son relativamente altas en la enfermedad de Castleman multicéntrica (alcanzan hasta 4 o 5 logs). Se pueden observar niveles elevados de HVSK tanto en las CMSP como en el plasma[78]. Además, la presencia de síntomas o la enfermedad activa se ha asociado con niveles mayores de HVSK en CMSP en comparación con la ausencia de síntomas o con la remisión de la enfermedad[73,88]. Por esta razón, las cargas virales de HVSK pueden ser útiles para monitorizar la actividad de la enfermedad durante el tratamiento de pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica[73]. No se sabe por qué hay niveles más altos de ADN de HVSK en la enfermedad de Castleman multicéntrica en comparación con el SK. Es posible que en los pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica haya niveles superiores de replicación lítica del virus[73,89], pero esta posibilidad no está demostrada.

OTROS SÍNDROMES

Se han relacionado diversos síndromes con la infección por el HVSK, pero siguen siendo motivo de controversia, o no se ha confirmado su asociación. Entre ellos se encuentran enfermedades cutáneas como el pénfigo y el penfigoide ampolloso, la sarcoidosis, la enfermedad de Kikuchi, el mieloma múltiple, el síndrome hemofagocítico y la hipertensión pulmonar primaria[9,90]. Se ha observado un vínculo intrigante entre el HVSK y la diabetes con propensión a cetosis[91].

Tratamiento y prevención

Distintos fármacos son activos frente a la replicación lítica del HVSK, pero ninguno tiene efectos demostrados en las enfermedades asociadas al HVSK. El ganciclovir, el foscarnet, el cidofovir y el adefovir, pero no el aciclovir, inhiben la replicación lítica del HVSK[92-95]. Probablemente la falta de eficacia de estos fármacos en las enfermedades asociadas al HVSK se deba a que atacan la replicación lítica del HVSK, más que la replicación latente. La inmensa mayoría de las células infectadas por el HVSK en el SK, el LPC y la enfermedad de Castleman multicéntrica lo están de forma latente, no lítica. Por tanto, el desarrollo de fármacos dirigidos contra la infección latente se traduciría probablemente en un avance terapéutico considerable de las enfermedades asociadas al HVSK.

La infección lítica por HVSK interviene en la biología y la transmisión del HVSK. En especial, un estudio que investigaba la retinitis por CMV en el SIDA puso de manifiesto que el ganciclovir reducía la incidencia de SK[96]. Además, un estudio aleatorizado mostró que el valganciclovir oral redujo la excreción orofaríngea del HVSK[97], lo que indica que la interferencia con la infección lítica podría reducir las tasas de transmisión del HVSK. Sin embargo, a pesar de que el valganciclovir se toleraba bien en este estudio, los efectos adversos de ganciclovir o del valganciclovir podrían aminorar la expectativa de su posible administración para la prevención de la transmisión del virus HVSK o de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Archiv Dermatol Syphilis* 1872;3:265-73.
2. Sternbach G, Moritz VJ. Kaposi: idiopathic pigmented sarcoma of the skin. *J Emerg Med* 1995;13:671-4.
3. Breimer L. Original description of Kaposi's sarcoma. *BMJ* 1994;**308**:1303-4.
4. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2000;**342**: 1027-38.
5. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men—New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981;30:305-8.
6. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;**266**:1865-9.
7. Lisitsyn N, Wigler M. Cloning the differences between two complex genomes. *Science* 1993;**259**:946-51.

8. Russo JJ, Bohenzky RA, Chien M-C, et al. Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;**93**:14862-87.
9. Ablashi DV, Chatlynne LG, Whitman JE Jr, et al. Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:439-64.
10. Greensill J, Sheldon JA, Renwick NM, et al. Two distinct gamma-2 herpesviruses in African green monkeys: a second gamma-2 herpesvirus lineage among old world primates? *J Virol* 2000;**74**:1572-7.
11. Davison AJ. Evolution of the herpesviruses. *Vet Microbiol* 2002;**86**:69-88.
12. Virgin HW, Latreille P, Wamsley P, et al. Complete sequence and genomic analysis of murine gammaherpesvirus 68. *J Virol* 1997;**71**:5894-904.
13. Jung JU, Trimble JJ, King NW, et al. Identification of transforming genes of subgroup A and C strains of *Herpesvirus saimiri*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;**88**:7051-5.
14. Wu L, Lo P, Yu X, et al. Three-dimensional structure of the human herpesvirus 8 capsid. *J Virol* 2000;**74**:9646-54.
15. Trus BL, Heymann JB, Nealon K, et al. Capsid structure of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, a gammaherpesvirus, compared to those of an alphaherpesvirus, herpes simplex virus type 1, and a betaherpesvirus, cytomegalovirus. *J Virol* 2001;**75**:2879-90.
16. Akula SM, Pramod NP, Wang FZ, et al. Integrin alpha3beta1 (CD 49c/29) is a cellular receptor for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) entry into the target cells. *Cell* 2002;**108**:407-19.
17. Neipel F, Albrecht JC, Fleckenstein B. Cell-homologous genes in the Kaposi's sarcoma-associated rhadinovirus human herpesvirus 8: determinants of its pathogenicity? *J Virol* 1997;**71**:4187-92.
18. Lagunoff M, Ganem D. The structure and coding organization of the genomic termini of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8). *Virology* 1997;**236**:147-54.
19. Verma SC, Robertson ES. Molecular biology and pathogenesis of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *FEMS Microbiol Lett* 2003;**222**:155-63.
20. Dourmishev LA, Dourmishev AL, Palmeri D, et al. Molecular genetics of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8) epidemiology and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003;**67**:175-212.
21. Moore PS, Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus immunoevasion and tumorigenesis: two sides of the same coin? *Annu Rev Microbiol* 2003;**57**:609-39.
22. Means RE, Choi JK, Nakamura H, et al. Immune evasion strategies of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002;**269**:187-201.
23. Liang C, Lee JS, Jung JU. Immune evasion in Kaposi's sarcoma-associated herpes virus associated oncogenesis. *Semin Cancer Biol* 2008;**18**:423-36.
24. Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8). *J Gen Virol* 1998;**79**:1573-91.
25. Cesarman E. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus—The high cost of viral survival. *N Engl J Med* 2003;**349**:1107-9.
26. Ganem D. KSHV infection and the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Annu Rev Pathol* 2006;**1**:273-96.
27. Bais C, Santomasso B, Coso O, et al. G-protein-coupled receptor of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a viral oncogene and angiogenesis activator. *Nature* 1998;**391**:86-9.
28. Holst PJ, Rosenkilde MM, Manfra D, et al. Tumorigenesis induced by the HHV8-encoded chemokine receptor requires ligand modulation of high constitutive activity. *J Clin Invest* 2001;**108**:1789-96.
29. Yang TY, Chen SC, Leach MW, et al. Transgenic expression of the chemokine receptor encoded by human herpesvirus 8 induces an angioproliferative disease resembling Kaposi's sarcoma. *J Exp Med* 2000;**191**:445-54.
30. Flore O, Rafii S, Ely S, et al. Transformation of primary human endothelial cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nature* 1998;**394**:588-92.
31. Dedicoat M, Newton R. Review of the distribution of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in Africa in relation to the incidence of Kaposi's sarcoma. *Br J Cancer* 2003;**88**:1-3.
32. Chatlynne LG, Ablashi DV. Seroepidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV). *Semin Cancer Biol* 1999;**9**:175-85.
33. Hudnall SD. Crazy 8: unraveling human herpesvirus 8 seroprevalence. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1059-61.
34. Hudnall SD, Chen T, Rady P, et al. Human herpesvirus 8 seroprevalence and viral load in healthy adult blood donors. *Transfusion* 2003;**43**:85-90.
35. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* 2000;**343**:1369-77.
36. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998;**338**:948-54.
37. Malope BI, MacPhail P, Mbisa G, et al. No evidence of sexual transmission of Kaposi's sarcoma herpes virus in a heterosexual South African population. *AIDS* 2008;**22**:519-26.
38. Engels EA, Atkinson JO, Graubard BI, et al. Risk factors for human herpesvirus 8 infection among adults in the United States and evidence for sexual transmission. *J Infect Dis* 2007;**196**:199-207.
39. Smith NA, Sabin CA, Gopal R, et al. Serologic evidence of human herpesvirus 8 transmission by homosexual but not heterosexual sex. *J Infect Dis* 1999;**180**:600-6.
40. Kedes DH, Operskalski E, Busch M, et al. The seroepidemiology of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus): distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission [published erratum appears in *Nat Med.* 1996;2:1041]. *Nat Med* 1996;**2**:918-24.
41. Cannon MJ, Dollard SC, Smith DK, et al. Blood-borne and sexual transmission of human herpesvirus 8 in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2001;**344**:637-43.
42. Gessain A, Mauclere P, van Beveren M, et al. Human herpesvirus 8 primary infection occurs during childhood in Cameroon, Central Africa. *Int J Cancer* 1999;**81**:189-92.
43. Andreoni M, El-Sawaf G, Rezza G, et al. High seroprevalence of antibodies to human herpesvirus-8 in Egyptian children: evidence of nonsexual transmission. *J Natl Cancer Inst* 1999;**91**:465-469.
44. Angeloni A, Heston L, Uccini S, et al. High prevalence of antibodies to human herpesvirus 8 in relatives of patients with classic Kaposi's sarcoma from Sardinia. *J Infect Dis* 1998;**177**:1715-1718.
45. Alkharsah KR, Dedicoat M, Blaszczyk R, et al. Influence of HLA alleles on shedding of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in saliva in an African population. *J Infect Dis* 2007;**195**:809-16.
46. Munoz P, Alvarez P, de Ory F, et al. Incidence and clinical characteristics of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in Spain: importance of seroconversion against HHV-8. *Medicine (Baltimore)* 2002;**81**:293-304.
47. Brayfield BP, Phiri S, Kankasa C, et al. Postnatal human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus type 1 infection in mothers and infants from Zambia. *J Infect Dis* 2003;**187**:559-568.
48. Blajchman MA, Vamvakas EC. The continuing risk of transfusion-transmitted infections. *N Engl J Med* 2006;**355**:1303-5.
49. Moore PS, Chang Y, Jaffe HW. Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med* 2007;**356**:88-9.
50. Hladik W, Dollard SC, Mermin J, et al. Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med* 2006;**355**:1331-1338.
51. Andreoni M, Sarmati L, Nicastri E, et al. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. *JAMA* 2002;**287**:1295-300.
52. Wang QJ, Jenkins FJ, Jacobson LP, et al. Primary human herpesvirus 8 infection generates a broadly specific CD8(+) T-cell response to viral lytic cycle proteins. *Blood* 2001;**97**:2366-73.
53. Oksenhendler E, Cazals-Hatem D, Schulz TF, et al. Transient angiolymphoid hyperplasia and Kaposi's sarcoma after primary infection with human herpesvirus 8 in a patient with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;**338**:1585-90.
54. Luppi M, Barozzi P, Schulz TF, et al. Bone marrow failure associated with human herpesvirus 8 infection after transplantation. *N Engl J Med* 2000;**343**:1378-85.
55. Habif TP. Clinical Dermatology. 3rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1996.
56. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: Epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002;**2**:281-92.
57. Friedman-Kien AE, Saltzman BR. Clinical manifestations of classical, endemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1990;**22**:1237-50.
58. Sarid R, Klepfish A, Schattner A. Virology, pathogenetic mechanisms, and associated diseases of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8). *Mayo Clin Proc* 2002;**77**:941-9.
59. Wabinga HR, Parkin DM, Wabwire-Mangen F, et al. Trends in cancer incidence in Kyadondo County, Uganda, 1960-1997. *Br J Cancer* 2000;**82**:1585-92.
60. Dezube BJ, Groopman JE. AIDS-related Kaposi's sarcoma: clinical features and treatment. Available at www.uptodate.com; 2003. Accessed November 12.
61. Wabinga HR, Parkin DM, Wabwire-Mangen F, et al. Cancer in Kampala, Uganda, in 1989-91: changes in incidence in the era of AIDS. *Int J Cancer* 1993;**54**:26-36.
62. Bayley AC. Occurrence, clinical behaviour and management of Kaposi's sarcoma in Zambia. *Cancer Surv* 1991;**10**:53-71.
63. Patil PS, Elem B, Gwavava NJ, et al. The pattern of paediatric malignancy in Zambia (1980-1989): a hospital-based histopathological study. *J Trop Med Hyg* 1992;**95**:124-7.
64. Chintu C, Athale UH, Patil PS. Childhood cancers in Zambia before and after the HIV epidemic. *Arch Dis Child* 1995;**73**:100-5.
65. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, et al. Classic Kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer* 2000;**88**:500-17.
66. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, et al. HIV/AIDS: epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1209-15.
67. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;**352**:1317-23.
68. Scadden DT. AIDS-related malignancies. *Annu Rev Med* 2003;**54**:285-303.
69. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;**148**:728-36.
70. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008;**123**:187-94.
71. Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M, et al. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995;**346**:799-802.
72. Campbell TB, Borok M, White IE, et al. Relationship of Kaposi sarcoma (KS)-associated herpesvirus viremia and KS disease in Zimbabwe. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1144-51.
73. Marcelin AG, Motol J, Guihot A, et al. Relationship between the quantity of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in peripheral blood and effusion fluid samples and KSHV-associated disease. *J Infect Dis* 2007;**196**:1163-6.
74. Nsubuga MM, Biggar RJ, Combs S, et al. Human herpesvirus 8 load and progression of AIDS-related Kaposi sarcoma lesions. *Cancer Lett* 2008;**263**:182-8.
75. Knowles DM, Inghirami G, Ubriaco A, et al. Molecular genetic analysis of three AIDS-associated neoplasms of uncertain lineage demonstrates their B-cell derivation and the possible pathogenetic role of the Epstein-Barr virus. *Blood* 1989;**73**:792-9.
76. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: Pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis* 2002;**2**:344-52.
77. Carbone A, Gloghini A, Vaccher E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences in AIDS-related and AIDS-unrelated lymphomatous effusions. *Br J Haematol* 1996;**94**:533-43.
78. Tedeschi R, Marus A, Bidoli E, et al. Human herpesvirus 8 DNA quantification in matched plasma and PBMCs samples of patients with HHV8-related lymphoproliferative diseases. *J Clin Virol* 2008;**43**:255-9.
79. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;**9**:822-30.
80. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, et al. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;**69**:86-90.
81. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 1998;**128**:657-62.
82. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995;**86**:1276-80.
83. Gessain A, Sudaka A, Briere J, et al. Kaposi sarcoma-associated herpes-like virus (human herpesvirus type 8) DNA sequences in multicentric Castleman's disease: is there any relevant association in non-human immunodeficiency virus-infected patients? *Blood* 1996;**87**:414-6.
84. Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, et al. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science* 1996;**274**:1739-44.
85. Parravinci C, Corbellino M, Paulli M, et al. Expression of a virus-derived cytokine, KSHV vIL-6, in HIV-seronegative Castleman's disease. *Am J Pathol* 1997;**151**:1517-22.
86. Dupin N, Fisher C, Kellam P, et al. Distribution of human herpesvirus-8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castleman's disease, and primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;**96**:4546-51.
87. Brown JR, Harris NL, Freedman AS. Castleman's disease. Available at www.uptodate.com; 2003. Accessed November 19.
88. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric Castleman disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000;**96**:2069-73.
89. Parravicini C, Chandran B, Corbellino M, et al. Differential viral protein expression in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-infected diseases: Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman's disease. *Am J Pathol* 2000;**156**:743-9.
90. Cool CD, Rai PR, Yeager ME, et al. Expression of human herpesvirus 8 in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003;**349**:1113-22.
91. Sobngwi E, Choukem SP, Agbalika F, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in sub-Saharan Africans. *JAMA* 2008;**299**:2770-6.
92. Kedes DH, Ganem D. Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs: implications for potential therapy. *J Clin Invest* 1997;**99**:2082-6.
93. Medveczky MM, Horvath E, Lund T, et al. In vitro antiviral drug sensitivity of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *AIDS* 1997;**11**:1327-32.
94. Neyts J, De Clercq E. Antiviral drug susceptibility of human herpesvirus 8. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;**41**:2754-6.
95. Flore O, Gao SJ. Effect of DNA synthesis inhibitors on Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus cyclin and major capsid protein gene expression. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997;**13**:1229-1233.
96. Martin DR, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with CMV retinitis treated with a ganciclovir impant. *N Engl J Med* 1999;**340**:1063-70.
97. Casper C, Krantz EM, Corey L, et al. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis* 2008;**198**:23-30.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

142 Virus del herpes B

JEFFREY I. COHEN*

El virus del herpes B (virus del herpes cercopitecino 1, o virus del herpes de simio) causa una enfermedad en los macacos que es similar a la observada con el virus del herpes simple (VHS) tipo 1 en el ser humano; sin embargo, la infección de los seres humanos inmunocompetentes por el virus del herpes B puede causar una encefalitis mortal. Las personas que son arañadas, mordidas, o salpicadas en las mucosas por material procedente de macacos, deberían ser evaluadas para detectar una posible infección por virus del herpes B y, en su caso, deben recibir profilaxis postexposición o tratamiento.

Historia

El virus del herpes B fue descrito por primera vez en 1933[1] en un investigador que murió tras ser mordido por un macaco. Sabin y Wright[2] aislaron el virus y lo denominaron virus B por el apellido del paciente. Se han publicado cerca de 50 casos de virus del herpes B en seres humanos, con 26 casos bien documentados[3].

Descripción del virus

El virus del herpes B es un virus del herpes alfa, de la misma subfamilia que el VHS. La secuencia completa del virus del herpes B[4] muestra que tiene una estrecha relación con el VHS, con una estructura genómica conservada, y las glucoproteínas virales presentan alrededor de un 50% de identidad de aminoácidos entre ambos virus.

Epidemiología

El virus del herpes B es endémico en los macacos del Viejo Mundo y la mayoría de los macacos en cautividad (a no ser que sean separados de sus progenitores al nacer y criados aparte de otros animales) deben considerarse como posiblemente infectados. La mayoría de los macacos se infectan durante la adolescencia y casi el 100% de los macacos adultos (≥2,5 años) criados en cautividad o en estado salvaje están infectados[5]. El virus infecta de forma natural a todos los tipos de macacos del Viejo Mundo, incluidos los macacos rhesus *(Macaca mulatta),* monos cynomolgus *(Macaca fascicularis)* y los macacos de cola de cerdo *(Macaca nemestrina)*. El virus también se ha aislado de los macacos de bonete, macaco japonés, macaco rabón y de otros macacos, pero ningún otro mono del Viejo Mundo ni los monos del Nuevo Mundo se infectan de forma natural[6]. El virus del herpes B también se ha detectado en monos en libertad de Bali y de otros lugares del sudeste asiático[7].

Los seres humanos son huéspedes accidentales, con casos de infección por mordeduras y arañazos de los macacos. Otras exposiciones que han transmitido el virus son un pinchazo con una aguja que se expuso a los tejidos perioculares de un macaco o una aguja que se pensaba que se utilizó para inyectar a monos, la contaminación de heridas con la saliva de macacos, laceraciones con frascos que contenían cultivos celulares de macacos, arañazos con jaulas, exposición a tejidos nerviosos de mono durante autopsia y la posible exposición a aerosoles[3]. Se ha descrito un caso por una salpicadura en el ojo de material procedente de un macaco enjaulado[8], así como un único caso de transmisión interpersonal del virus del herpes B en una mujer que se infectó después de aplicar una crema de hidrocortisona a sus lesiones de dermatitis por contacto y a las lesiones de la piel de herpes virus B de su marido[9]. Se ha descrito la infección por el virus del herpes B de un cuidador de primates que no había atendido a primates desde hacía más de 10 años. Se supone que la enfermedad se debió a la reactivación del virus que estaba latente en el trabajador[10]; sin embargo, este caso es controvertido y el paciente pudo haber tenido una exposición no identificada más reciente al virus del herpes B. Todos los casos de virus del herpes B, a excepción del paciente con la salpicadura en las mucosas, se han debido a una exposición percutánea. A pesar de que se produce un gran número de mordeduras y arañazos de animales, los casos de virus del herpes B son poco frecuentes; sin embargo, la posibilidad de fallecimientos requiere que se evalúe cada una de estas exposiciones.

Patogenia

Los animales se infectan a través de las mucosas o la piel por las secreciones orales o genitales de otros animales. El virus del herpes B pocas veces es patógeno en los macacos, aunque se pueden producir lesiones orales (fig. 142-1). El virus está latente en los ganglios sensitivos de los animales y puede reactivarse y empezar su propagación. Los sitios de excreción son el tracto genital y las mucosas oral y conjuntival. En un día concreto, alrededor del 2% de los monos adultos sanos seropositivos para el virus del herpes B excreta virus[11]. La excreción es más frecuente en animales enfermos, inmunodeprimidos, estresados, o en período de cría. Al igual que sucede con el virus del herpes simple en el ser humano, los macacos que tienen una infección latente excretan el virus de forma intermitente y a menudo en ausencia de lesiones. Se ha descrito que la sangre periférica de macacos enfermos contiene virus del herpes B[12]; además, la viremia nunca o casi nunca se produce en macacos sanos[13].

Las personas se infectan por secreciones orales, genitales u oculares, o por tejidos del sistema nervioso del mono, con un período de incubación habitual de 5-21 días (rango, 2-35 días). El virus se replica en el sitio de la infección y luego asciende por el sistema nervioso periférico de forma retrógrada antes de pasar al sistema nervioso central (SNC). Los anticuerpos frente al VHS no protegen al ser humano frente a la infección por virus del herpes B.

Manifestaciones clínicas

No se ha detectado una infección asintomática (es decir, seropositividad sin enfermedad) por el virus del herpes B en personas que trabajan con primates, incluida la mayoría quienes tenían antecedentes de mordeduras y arañazos[14,15]. La mayoría de las infecciones humanas se han descrito a partir de animales sin ningún síntoma. La infección del ser humano por el virus del herpes B puede manifestarse inicialmente de tres formas diferentes. En primer lugar, los pacientes pueden presentar síntomas inespecíficos seudogripales, como fiebre, escalofríos, mialgias y malestar general antes de desarrollar los síntomas del SNC. En segundo lugar, los pacientes pueden tener síntomas en el sitio de inoculación del virus del herpes B, como prurito, hormigueo, entumecimiento o dolor. Algunos pacientes tienen una erupción vesicular en el sitio de inoculación y pueden tener linfadenopatías en el territorio linfático de drenaje. En tercer lugar, los pacientes pueden presentar directamente los síntomas periféricos o del SNC. Los pacientes con las dos primeras formas pueden desarrollar debilidad o parestesias que afectan al nervio en el sitio de la infección antes de desarrollar síntomas del SNC, que consisten en cefalea, rigidez de nuca, náuseas, vómitos, confusión, disfagia, disartria, ataxia, retención urinaria y parálisis de nervios craneales. La enfermedad avanza desde la médula espinal superior al tronco del encéfalo y luego deriva en una encefalitis global que se manifiesta por crisis comiciales, parálisis ascendente, hemiplejía, coma e insuficiencia respiratoria. Los síntomas adicionales pueden consistir en sinusitis, conjuntivitis, hipo y dolor abdominal. La mortalidad en seres humanos no tratados se estima en el 70%[6] y es considerablemente menor en las personas tratadas en una etapa temprana de la enfermedad.

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Figura 142-1 Macaco con una lesión en el labio superior debida a la infección por el virus del herpes B. *(Cortesía de J. Hilliard, Georgia State University, Atlanta, Georgia.)*

Diagnóstico de laboratorio después de la exposición

Algunos expertos recomiendan la obtención de suero basal en el momento de la exposición, con el fin de compararlo en el mismo análisis con suero obtenido 3-6 semanas después para demostrar la seroconversión o un aumento de cuatro veces del título entre ambos. En las personas que reciben aciclovir, puede haber un retraso de la seroconversión; el suero debería obtenerse en los pacientes que recibieron profilaxis postexposición 3-6 semanas después del posible contacto con el virus y a las 12 semanas. Debido a que nunca se ha observado una infección asintomática, otros expertos no recomiendan analizar los sueros, excepto para confirmar el diagnóstico en personas con síntomas compatibles con la enfermedad por el virus del herpes B. Las serologías positivas se pueden confirmar por ELISA de competición o mediante inmunotransferencia (Western Blot)[14].

Los cultivos de la herida o de la mucosa expuesta deben obtenerse sólo después de efectuar una limpieza, para no retrasar los primeros auxilios o la eliminación del virus del sitio de inoculación. Algunos expertos consideran que los cultivos no son de gran ayuda, ya que las decisiones deben tomarse considerando la profilaxis postexposición antes de recibir los resultados. Mientras que un cultivo negativo no es útil (ya que puede haber ocurrido un error de muestreo), un cultivo positivo indica una exposición real (pero no necesariamente una infección). Cualquier paciente que tenga un cultivo positivo del virus del herpes B necesita que se hagan nuevos cultivos de seguimiento para asegurarse de que no continúa excretando el virus.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el ADN del virus del herpes B se puede realizar en torundas de la lesión[16], líquido cefalorraquídeo[17] y otras localizaciones; una PCR positiva cuando existen síntomas compatibles con el virus del herpes B se considera diagnóstica de la infección.

Algunos expertos recomiendan analizar a los primates con los que el paciente estuvo en contacto en busca del virus del herpes B mediante cultivo o una prueba serológica. Sin embargo, los monos pueden estar en proceso de seroconversión en el momento de la exposición, y una prueba serológica positiva en un mono no indica que excrete virus de forma activa. Los cultivos del virus pueden ser negativos por errores de muestreo y la toma de muestras para cultivos puede conllevar un riesgo de infección por virus del herpes B en la persona encargada de tomar las muestras.

En Estados Unidos, los cultivos, las pruebas serológicas y la PCR en los seres humanos y en los primates se realizan en el National B Virus Resource Center en Atlanta, Georgia; el virus debe aislarse sólo en un laboratorio BL-3. Su página de Internet (http://www.gsu.edu/~wwwvir/index.html) ofrece información útil sobre la recogida y envío de muestras. La Health Protection Agency del Center for Infections realiza pruebas similares en Reino Unido (http://www.hpa.org.uk/srmtests/).

Evaluación y profilaxis postexposición

Los primeros auxilios, con una irrigación precoz de las heridas y de las mucosas expuestas, son esenciales para reducir la probabilidad de infección. Las mucosas deben lavarse con solución salina y las heridas han de irrigarse con detergente (p. ej., clorhexidina o povidona yodada) durante 15 minutos[3]. Un profesional sanitario debe evaluar el sitio de inoculación y la minuciosidad de la limpieza, documentar el tipo de exposición (en especial si se trataba de un macaco), considerar la posibilidad de obtener muestras de suero de referencia y de cultivar la herida, instruir al paciente sobre los signos y síntomas del virus del herpes B, identificar a un consultor médico local en caso de necesidad y plantear la profilaxis postexposición. Se debería evaluar el historial médico del mono, incluso si se trata de monos enfermos o inmunodeprimidos o con lesiones compatibles con la infección por virus del herpes B. Todos estos factores aumentan el riesgo de que el animal esté excretando activamente el virus del herpes B.

La profilaxis postexposición con aciclovir o ganciclovir oral ha demostrado ser eficaz en un modelo de infección por virus del herpes B en conejos[18,19], pero no en seres humanos. Sin embargo, a pesar de que la profilaxis postexposición con terapia antiviral se recomienda sólo desde 1995[6], no se ha descrito ningún caso de enfermedad por virus del herpes B hasta la fecha en personas que recibieron profilaxis postexposición en los 3 días siguientes a la exposición[3].

Un grupo de trabajo convocado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) preparó una serie de recomendaciones para la profilaxis postexposición frente al virus del herpes B en 2002[3]. Algunos tipos de exposición a los macacos se consideraron que conllevaban un mayor riesgo de infección por virus del herpes B en el ser humano. Entre ellos, hay que citar las heridas mal limpiadas, las heridas incisas profundas (que son difíciles de limpiar), las mordeduras en la cabeza y la cara (en las que el virus puede viajar rápidamente al SNC), la exposición que implica materiales infectados o muy probablemente infectados por el virus del herpes B y las exposiciones a macacos enfermos o inmunodeprimidos, o a aquellos con lesiones compatibles con la enfermedad por virus del herpes B. Las recomendaciones sobre qué pacientes deben recibir profilaxis postexposición se describen en la tabla 142-1. La profilaxis postexposición se administra en cuanto sea posible y dentro de los 5 días tras la exposición, ya que los animales a los que se administraron fármacos antivirales los recibieron en los 5 días posteriores a la inoculación[18,19]. La profilaxis postexposición no puede sustituir a la limpieza rápida y exhaustiva de la zona infectada. La mayoría de los expertos recomiendan 1 g de valaciclovir tres veces al día o bien 800 mg de aciclovir cinco veces al día durante 14 días, aunque estos fármacos no están aprobados para este uso por la Food and Drug Administration estadounidense. Se utilizan dosis altas de fármacos orales, ya que la dosis necesaria para inhibir la replicación del virus en un 50% (IC_{50}) para el virus del herpes B es de 18 μg/ml[19], que es unas 10 veces mayor que para el virus del herpes simple. El valaciclovir es el fármaco de elección, debido a que se consiguen niveles más altos de aciclovir que con el aciclovir oral. Desde que se realizan estudios en conejos con aciclovir, se recomienda valaciclovir o aciclovir en vez de penciclovir o famciclovir. Si los síntomas compatibles con la enfermedad por el virus del herpes B se producen mientras los pacientes reciben profilaxis postexposición, se debe comenzar el tratamiento para el virus del herpes B, por lo que se debe realizar un seguimiento de los pacientes con una posible exposición al virus del herpes B con independencia de si reciben o no profilaxis postexposición.

Diagnóstico de la enfermedad por el virus del herpes B

Se debe realizar una exploración física del sitio de la lesión (en busca de vesículas) y una exploración neurológica completa en personas con enfermedad por virus del herpes B. Se recomienda efectuar cultivos de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 142-1 Recomendaciones para la profilaxis postexposición de las personas expuestas al virus del herpes B

Profilaxis recomendada
Exposición cutánea* (con pérdida de integridad de la piel) o exposición de las mucosas (con o sin lesiones) a una fuente de alto riesgo (p. ej., un macaco que está enfermo, inmunodeprimido, o del que se sabe que excreta el virus, o que tiene lesiones compatibles con la enfermedad por virus del herpes B)
Limpieza inadecuada de la exposición cutánea (con pérdida de integridad de la piel) o de la exposición de la mucosa (con o sin lesiones)
Laceraciones en la cabeza, el cuello o el tórax
Mordeduras con punción profunda
Pinchazos con agujas asociadas a tejido o líquido del sistema nervioso, lesiones sospechosas para el virus del herpes B en párpados o mucosas
Punción o laceración tras la exposición a objetos a) que estén contaminados con líquidos de lesiones orales o genitales de monos o con los tejidos del sistema nervioso, o b) que se sepa que contienen virus del herpes B
Un cultivo realizado tras la limpieza de la lesión es positivo para el virus del herpes B
Valorar profilaxis
Salpicaduras que han alcanzado las mucosas y que se han limpiado adecuadamente
Laceración (con pérdida de integridad de la piel) que se ha limpiado adecuadamente
Pinchazos con agujas contaminadas con sangre de un macaco enfermo o inmunodeprimido
Punción o laceración con a) objetos contaminados con líquidos corporales de monos (excepto los de una lesión), o b) cultivos celulares potencialmente infectados
Profilaxis no recomendada
Exposición cutánea con integridad de la piel
Exposición asociada a especies de primates no humanos distintos a macacos

*Las exposiciones consisten en mordeduras o arañazos de macacos, o contacto con las secreciones oculares, orales o genitales, tejidos del sistema nervioso, o materiales contaminados por los macacos (p ej., jaulas o equipamientos).

De Cohen JI, Davenport DS, Stewart JA y cols. Recommendations for prevention and therapy of persons exposed to B virus (Cercopithecine virus del herpes 1). *Clin Infect Dis*. 2002;35:1191-1203.

la conjuntiva, la orofaringe y el sitio de exposición, junto con la obtención de suero para efectuar pruebas serológicas del virus. Hay que realizar una resonancia magnética cerebral y el LCR debe remitirse para llevar a cabo pruebas de PCR[6,17,20,21]. La electroencefalografía puede ayudar a diferenciar el virus del herpes B, cuyo cuadro se inicia con una afectación de la médula espinal superior y del tronco del encéfalo para culminar en una encefalitis difusa, de la encefalitis por VHS, que suele afectar a uno de los lóbulos temporales. Los potenciales evocados somatosensitivos pueden ayudar a identificar las lesiones tempranas en el cerebro o la médula espinal.

Se ha descrito un análisis de PCR para el virus de herpes B en el que se usan cebadores para la glucoproteína G (gG), que difiere de la gG del VHS-1 y VHS-2[21]. Los análisis de PCR en tiempo real tuvieron la misma especificidad, pero el doble de sensibilidad que el cultivo para detectar el virus del herpes B en muestras humanas y de mono.

Tratamiento

Se debe comenzar un tratamiento intravenoso en lugar de profilaxis postexposición por vía oral en cualquier paciente con signos o síntomas de enfermedad por el virus del herpes B, o que tenga un resultado positivo del cultivo o la PCR (sin incluir un cultivo posterior a la limpieza o la PCR de la herida) si el paciente ha tenido una exposición comprobada a un macaco. Si no hay síntomas del SNC, se recomienda aciclovir (12,5-15 mg/kg/8 h i.v.) o ganciclovir (5 mg/kg/12 h i.v.) hasta que los síntomas desaparezcan y dos cultivos en un período de 2 semanas sean negativos para el virus del herpes B[3]. Debido a que los modelos animales muestran que el virus del herpes B es más sensible al ganciclovir que al aciclovir[19], la mayoría de los expertos recomiendan usar ganciclovir en los pacientes con síntomas del SNC. Si el virus del herpes B puede quedar latente y reactivarse en el ser humano, la interrupción de la terapia antiviral podría permitir que se produjera la reactivación. Por tanto, muchos expertos recomiendan que las personas que sobreviven a la infección por virus del herpes B sigan tomando aciclovir o valaciclovir oral, al principio en las dosis utilizadas para la profilaxis postexposición y luego en dosis supresoras, durante un tiempo prolongado después de interrumpir el tratamiento intravenoso[3,6]. Se suele recomendar repetir los cultivos para el virus del herpes B después de cambiar el tratamiento intravenoso a la vía oral para confirmar que no se produce excreción del virus del herpes B, o cuando se interrumpe el tratamiento antiviral.

Antes del tratamiento antiviral, alrededor del 80% de las personas con infección por virus del herpes B fallecían; con la terapia antiviral, se estima que sobrevive el 80% de los pacientes[22]. Aunque se han documentado relativamente pocos casos de infección por el virus del herpes B tratados en la época de la terapia antiviral, en cinco pacientes con infección por virus del herpes B confirmada con pruebas de laboratorio (algunos de los cuales tenían síntomas del SNC) y que recibieron aciclovir o ganciclovir intravenoso, se resolvieron sus síntomas en un período de 2-3 semanas de tratamiento[9,15,23,24]. Al igual que la encefalitis por VHS, es probable que el tratamiento para la encefalitis por el virus del herpes B sea más eficaz cuanto antes se administre.

Prevención

No existe todavía una vacuna para el virus del herpes B. La prevención contra este virus requiere precauciones estrictas cuando se trabaja con primates no humanos. A la vista de un caso mortal por virus del herpes B que ocurrió en una mujer que recibió salpicaduras en los ojos, el personal que trabaja con primates y que está expuesto a los macacos debe usar gafas con protectores laterales y una mascarilla o una protección a la altura del mentón y una mascarilla para evitar la infección de los ojos y la mucosa oral[3]. A pesar de que sólo se ha descrito un único caso de transmisión interpersonal del virus del herpes B[9], las personas infectadas por el microorganismo pueden propagar el virus infeccioso durante más de una semana, incluso mientras reciben aciclovir intravenoso[3]; por tanto, los líquidos corporales deben considerarse potencialmente infecciosos. Las secreciones orales y genitales de las personas que han estado expuestas al virus del herpes B, cuando todavía no se sabe si están infectadas, deben considerarse potencialmente infecciosas para los demás. Si el período de incubación del virus del herpes B (por lo general de 5 semanas en personas no tratadas) ha pasado y la persona está asintomática y/o las serologías repetidas son negativas (al menos 12 semanas después de la exposición en los pacientes que recibieron la profilaxis antiviral), entonces la probabilidad de infección y transmisión del virus es muy baja.

Es esencial que las personas expuestas a los macacos reciban información sobre la relevancia de los primeros auxilios y la necesidad de una limpieza rápida de las heridas o la exposición de las mucosas, así como sobre la necesidad de acudir al personal sanitario para evaluar la profilaxis postexposición y los signos y síntomas de la enfermedad por virus del herpes B, de manera que se pueda iniciar un tratamiento precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gay FP, Holden M. Isolation of herpes virus from several cases of epidemic encephalitis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1933;**30**:1051-3.
2. Sabin AB, Wright AM. Acute ascending myelitis following a monkey bite, with the isolation of a virus capable of reproducing the disease. *J Exp Med* 1934;**59**:115-36.
3. Cohen JI, Davenport DS, Stewart JA, et al. Recommendations for prevention and therapy of persons exposed to B virus (Cercopithecine herpesvirus 1). *Clin Infect Dis* 2002;**35**:1191-203.
4. Perelygina L, Zhu L, Zurkuhlen H, et al. Complete sequence and comparative analysis of the genome of herpes B virus (Cercopithecine herpesvirus 1) from a rhesus monkey. *J Virol* 2003;**77**:6167-77.
5. Weigler BJ, Roberts JA, Hird DW, et al. A cross sectional survey for B virus antibody in a colony of group housed rhesus macaques. *Lab Anim Sci* 1990;**40**:257-61.
6. Holmes GP, Chapman LE, Stewart JA, et al. Guidelines for the prevention and treatment of B-virus infections in exposed persons: the B virus Working Group. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:421-39.
7. Engel GA, Jones-Engel L, Schillaci MA, et al. Human exposure to herpesvirus B-seropositive macaques, Bali, Indonesia. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:789-95.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal Cercopithecine herpesvirus 1 (B virus) infection following a mucocutaneous exposure and interim recommendations for worker protection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;**47**:1073-6 1083.

9. Holmes GP, Hilliard JK, Klontz KC, et al. B virus (Herpesvirus simiae) infection in humans: epidemiologic investigation of a cluster. *Ann Intern Med* 1990;**112**:833-9.
10. Fierer J, Bazeley P, Braude AI. Herpes B virus encephalomyelitis presenting as ophthalmic zoster: a possible latent infection reactivated. *Ann Intern Med* 1973;**79**:225-8.
11. Keeble SA, Christofinis GJ, Wood W. Natural B virus infection in rhesus monkeys. *J Pathol Bacteriol* 1958;**76**: 189-99.
12. Simon MA, Daniel MD, Lee-Parritz D, et al. Disseminated Herpes B virus infection in a cynomolgus monkey. *Lab Anim Sci* 1993;**43**:545-50.
13. Keeble SA. B virus infection in monkeys. *Ann N Y Acad Sci* 1960;**85**:960-9.
14. Freifeld AG, Hilliard J, Southers J, et al. A controlled seroprevalence survey of primate handlers for evidence of asymptomatic herpes B virus infection. *J Infect Dis* 1995; **171**:1031-4.
15. Davenport DS, Johnson DR, Holmes GP, et al. Diagnosis and management of human B virus (Herpesvirus simiae) infections in Michigan. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:33-41.
16. Scinicariello F, Eberle R, Hilliard JK. Rapid detection of B virus (herpesvirus simiae) DNA by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1993;**168**:747-50.
17. Scinicariello F, English WJ, Hilliard JK. Identification by PCR of meningitis caused by herpes B virus. *Lancet* 1993;**341**:1660-1.
18. Boulter EA, Thornton D, Bauer DJ, et al. Successful treatment of experimental B virus (Herpesvirus simiae) infection with acyclovir. *Br Med J* 1980;**280**:681-3.
19. Zwartouw HT, Humphreys CR, Collins P. Oral chemotherapy of fatal B virus (herpesvirus simiae) infection. *Antiviral Res* 1989;**11**:275-83.
20. Slomka MJ, Brown DW, Clewley JP, et al. Polymerase chain reaction for detection of herpesvirus simiae (B virus) in clinical specimens. *Arch Virol* 1993;**131**:89.
21. Perelygina L, Patrusheva I, Manes N, et al. Quantitative real-time PCR for detection of monkey B virus (Cercopithecine herpesvirus 1) in clinical samples. *J Virol Methods* 2003; **109**:245-51.
22. Whitley RJ, Hilliard J. Cercopithecine herpes virus 1 (B virus). In: Knipe DM, Howley PM, et al, editors. *Fields Virology 2007,* 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 2889-903.
23. Centers for Disease Control. *B virus infections in humans—Michigan MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989;**38**:453-4.
24. Artenstein AW, Hicks CB, Goodwin BS Jr, et al. Human infection with B virus following a needlestick injury. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:288-91.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

143 Adenovirus

ELIZABETH G. RHEE | DAN H. BAROUCH

En 1953, Rowe y cols. aislaron un nuevo agente citopático de muestras quirúrgicas de adenoides humanas, que en cultivo de tejidos mostraban daños citopáticos espontáneos[1]. Poco después, Hilleman y Werner aislaron agentes virales similares de casos de enfermedad respiratoria aguda (ERA) en personal militar[2]. Para indicar su origen, estos agentes se denominaron adenovirus. Posteriormente, se establecieron una relación con la enfermedad clínica mediante estudios en los que se detectó el aumento de los títulos de anticuerpos anti-adenovirus en muestras históricas de suero del personal militar de la Segunda Guerra Mundial y de pacientes con ERA, amigdalitis exudativa y neumonía atípica[3]. En 1955, el adenovirus de serotipo 8 se identificó como una causa de queratoconjuntivitis epidémica[4].

En los 20 años posteriores al descubrimiento del adenovirus por Rowe y cols., se identificaron más de 30 serotipos diferentes y se mostró que causaban varios síndromes clínicos, como las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, queratoconjuntivitis, y gastroenteritis infantil[5]. Los estudios epidemiológicos en las décadas de 1960 y 1970 establecieron que las infecciones por adenovirus son muy frecuentes y causan el 5-10% de todas las enfermedades febriles en lactantes y niños pequeños[6]. Aunque las infecciones sintomáticas por adenovirus suelen ser leves y autolimitadas en pacientes inmunocompetentes, se han observado brotes de enfermedad respiratoria grave asociada con una morbilidad significativa y fallecimientos ocasionales en los recién nacidos y reclutas militares[7-9] y, más recientemente, en poblaciones civiles[7,10]. Los adenovirus también se han convertido en serios patógenos oportunistas en pacientes inmunodeprimidos que habían recibido transplantes de células progenitoras hematopoyéticas o de órganos sólidos[11,12]. Con la aparición del diagnóstico molecular, se han identificado hasta la fecha 51 serotipos de adenovirus humanos. A pesar de que varios serotipos no han sido vinculados a la enfermedad clínica, se ha demostrado que muchos causan una amplia variedad de síndromes clínicos, como hepatitis, cistitis hemorrágica, nefritis, miocarditis y meningoencefalitis[13].

En 1962, se demostró que el serotipo 12 de adenovirus causa tumores en células de roedores[14]. Esta fue la primera descripción de un virus humano que podría inducir tumores malignos en animales, y algunos adenovirus se convirtieron en sistemas modelo para el estudio de la oncogénesis. Sin embargo, la capacidad oncogénica de los adenovirus no se ha asociado hasta ahora con ningún cáncer en seres humanos. Los adenovirus también proporcionaron un destacado modelo para estudiar la expresión y regulación génica viral y celular, así como el control del ciclo celular y la replicación del ADN[15]. Recientemente, ha habido un gran interés en la utilización de adenovirus modificados como vectores para la terapia génica y en vacunas para enfermedades infecciosas y cánceres.

Descripción del patógeno

Los adenovirus son virus de ADN líticos y sin envoltura. Los viriones maduros tienen 70-90 nm de diámetro y contienen una molécula de ADN lineal bicatenaria de 36 kb en un complejo nuclear que cual está encapsulado dentro de una cápside icosaédrica (fig. 143-1). La cápside del adenovirus se compone básicamente de tres proteínas capsídicas principales denominadas *hexón, pentón* y *fibra* (fig. 143-2). Hay 252 subunidades llamadas *capsómeros,* incluidas 240 hexones y 12 pentones que forman las 20 caras y 12 vértices de la cápside. En cada vértice se encuentra una proteína pentón en cuya base sobresale una proteína fibra. La proteína de la fibra interacciona con los receptores celulares primarios y consta de un pomo distal globular, un eje central, y una cola que ancla la fibra al pentón basal[15,16]. Otras proteínas minoritarias están peor caracterizadas, como IIIa, VI, VIII y IX, que contribuyen a la estabilización de la estructura de la cápside. La mayoría de los epítopos reconocidos por los anticuerpos específicos de serotipo y de grupo están presentes en las proteínas de tipo hexón y fibra. Las proteínas hexón contienen siete regiones hipervariables cortas que se encuentran en la superficie expuesta al disolvente y que representan las dianas específicas de serotipo para los anticuerpos neutralizantes dominantes. Las proteínas de la fibra también contienen ciertos determinantes antigénicos específicos de serotipo que son responsables de las características de la hemaglutinación in vitro[17].

Se han aislado más de 100 adenovirus de vertebrados, desde los reptiles a los seres humanos. No se ha demostrado que los adenovirus no humanos causen enfermedad clínica en seres humanos. Los adenovirus humanos pertenecen a los géneros *Mastadenovirus* (que abarcan todos los adenovirus de mamíferos) y se dividen en seis subgrupos (A a la F) en función de las características de la hemaglutinación (tabla 143-1). La caracterización adicional en 51 serotipos se ha determinado por su resistencia a la neutralización por anticuerpos dirigidos contra otros adenovirus conocidos[18]. Los adenovirus también se han clasificado por sus propiedades oncogénicas (incluida su capacidad para transformar células en cultivos y producir tumores en animales) y por el porcentaje de guanina y citosina en el ADN del adenovirus; estos sistemas de clasificación se describen en otra parte[15].

Interacciones con el huésped

Los adenovirus pueden causar una amplia variedad de síndromes clínicos, pero no se entiende bien por qué determinados serotipos de adenovirus específicos se asocian a menudo con síndromes concretos. El portal de entrada del virus parece determinar con frecuencia el sitio primario de la enfermedad, como sucede en la propagación de la ERA por gotitas respiratorias o de la diarrea infantil por transmisión fecal-oral, mientras que otras enfermedades limitadas a un órgano, como la cistitis hemorrágica probablemente se deben a una fase virémica de la infección. El tropismo tisular varía entre los diferentes grupos de adenovirus, el grupo C, E, y algunos virus B suelen infectar el aparato respiratorio, el virus del grupo D puede causar infecciones oculares y gastrointestinales, y los virus de grupo A y F tienen como diana el aparato digestivo. El tropismo viral puede estar determinado en parte por las diferencias en la unión del virus y la entrada en la célula huésped, que suele iniciarse por la unión del pomo de la fibra a un receptor de alta afinidad en la superficie celular. La interiorización de la partícula viral está mediada a continuación por la asociación de la base pentón con las integrinas de la superficie celular[19].

El receptor celular primario para la mayoría de los adenovirus, incluidos los grupos de adenovirus A, C, E y F, es el receptor del virus coxsackie B-adenovirus (CAR), una proteína transmembrana perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas. La proteína CAR es un componente de las uniones celulares estrechas epiteliales y se expresa abundantemente en el corazón, páncreas, sistemas nerviosos central y periférico, próstata, testículo, hígado, pulmón e intestino[20]. Por el contrario, varios adenovirus de los grupos B y D se unen a la proteína transmembrana CD46, que también se expresa en abundancia[21]. Además, se ha visto que varios receptores de otro tipo, como CD80 y CD86[22], ácido siálico[23] y proteoglucanos heparán sulfato[24], contribuyen a la unión e interiorización de determinados serotipos de adenovirus en las células huésped. También se ha demostrado que el factor de coagulación X media en la unión de la proteína hexón del adenovirus de serotipo 5 a los hepatocitos, lo que proporciona una explicación para el tropismo hepático de este serotipo[25].

Después de la interiorización en los endosomas, la cápside del virus sufre cambios conformacionales y se libera en el citoplasma. A continuación, el virión se transporta por los microtúbulos a los poros nucleares, por donde se transfiere el genoma del adenovirus al interior

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

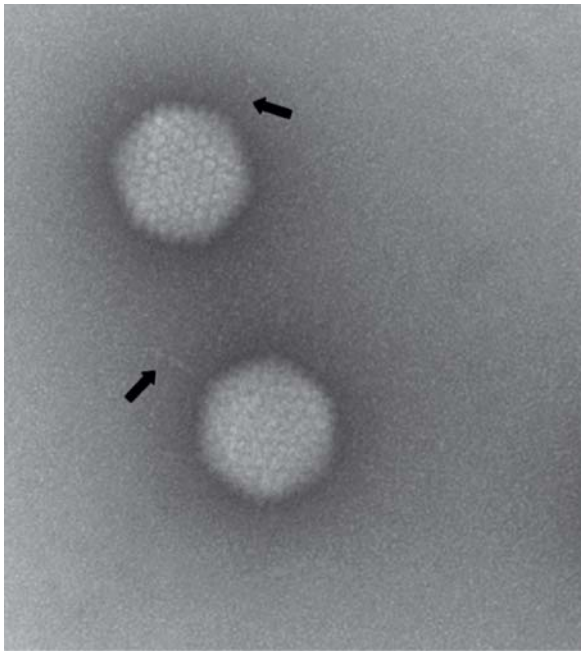


Figura 143-1 Microfotografía electrónica de partículas de adenovirus. Las flechas indican las fibras.

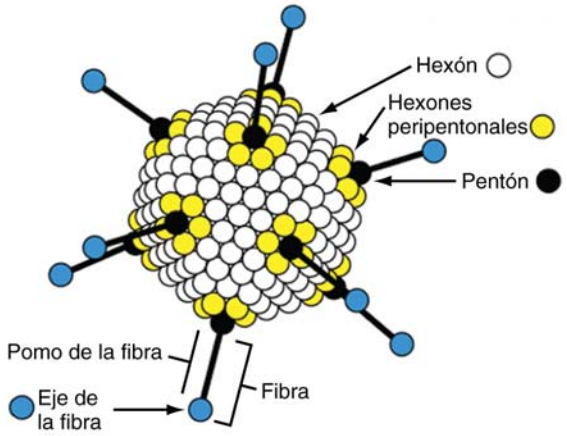


Figura 143-2 Esquema de la cápside de un adenovirus.

del núcleo. La activación de la transcripción viral conduce a la expresión de las proteínas tempranas que dan lugar a una desregulación del ciclo celular y a la modulación de la respuesta inmunitaria antiviral del huésped. Estas proteínas reguladoras tempranas están bajo el control de los genes de la región temprana 1A (E1A), que a su vez controlan la expresión de otros genes tempranos (E1B, E2, E3 y E4). Los genes E3 codifican varias proteínas que modulan las respuestas inmunitarias del huésped, incluida la inhibición de la expresión del complejo principal de histocompatibilidad de clase I y la presentación antigénica e inhibición la expresión de Fas, del factor de necrosis tumoral (TNF) y de los receptores del ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF (TRAIL), lo que inhibe la apoptosis. En un plazo de horas tras el inicio de la infección, se inicia la síntesis de ADN viral, seguida por la producción de proteínas virales estructurales codificadas por los genes tardíos. Se ensamblan nuevos viriones en el núcleo de las células infectadas y son liberados por la lisis celular[15].

Hay evidencias de que el adenovirus puede persistir como una infección latente durante años después de una infección aguda inicial. Se ha demostrado que la excreción fecal intermitente de adenovirus del grupo C persiste durante meses después de una infección respiratoria aguda inicial[6,26,27]. Se ha documentado la excreción persistente de adenovirus en las lágrimas hasta 10 años después de la conjuntivitis[28]. Los reservorios potenciales más probables de adenovirus son los linfocitos T de las amígdalas y las adenoides, ya que se ha demostrado que albergan ADN de adenovirus durante varios años en ausencia de partículas infectivas[29]. Aunque se ha demostrado la latencia, los mecanismos para esta fase de infección no están establecidos.

Epidemiología

Las infecciones por adenovirus son ubicuas. La mayoría de las personas tienen evidencia serológica de infecciones previas por adenovirus antes de los 10 años de edad, y a menudo se han infectado por varios serotipos de adenovirus en la primera infancia[5]. Alrededor del 50% de todas las infecciones por adenovirus causan una enfermedad subclínica y la mayoría de las infecciones sintomáticas son leves y de curación espontánea[26]. Por lo tanto, la mayoría de las infecciones por adenovirus pasan desapercibidas, y los datos epidemiológicos proceden de varios estudios de vigilancia epidemiológica y de las investigaciones de brotes esporádicos. Los estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos en las décadas de 1960 y 1970 demostraron que el 5-10% de todas las enfermedades febriles en lactantes y niños pequeños son atribuibles a infecciones por adenovirus, que suelen afectar a las vías respiratorias y están causadas a menudo por los serotipos 1, 2, 3 y 5[6,26]. Según una encuesta realizada en Reino Unido, el 61% de las infecciones por adenovirus documentadas se produjeron en niños menores de 5 años de edad[30]. A pesar de que los serotipos que causan enfermedades respiratorias pueden transmitirse a través de gotitas en aerosol, la secreción prolongada después de una infección aguda se produce a través del aparato digestivo, de modo que la transmisión fecal-oral puede explicar un número elevado de infecciones en niños pequeños[26]. Se han comprobado brotes esporádicos de infecciones pediátricas en guarderías, campamentos de verano y piscinas públicas[31].

Por el contrario, las infecciones agudas por adenovirus son menos comunes en los adultos inmunocompetentes, con la notable excepción de los reclutas militares. En esta población, se han documentado con detalle varias epidemias de ERA causadas por adenovirus y han causado una morbilidad significativa[32]. Los estudios iniciales en el personal militar demostraron que estas epidemias se debían sobre todo a los serotipos de adenovirus 4 y 7, lo que motivó el desarrollo de una vacuna oral con virus vivos que se administró a los militares hasta 1999[33,34]. Tras la interrupción de esta vacuna, resurgieron los brotes de infecciones respiratorias relacionadas con adenovirus[9,35]. En estudios

TABLA 143-1 Clasificación de los adenovirus

Grupo	*Grupos de hemaglutinación*	*Serotipos*	*Sitios frecuentes de infección*
A	IV (poca o ninguna aglutinación)	12, 18, 31	Tracto GI, tracto respiratorio
B	I (aglutinación completa de los eritrocitos de mono)	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50	Tracto respiratorio, tracto GU
C	III (aglutinación parcial de eritrocitos de rata)	1, 2, 5, 6	Tracto respiratorio, hígado
D	II (aglutinación completa de eritrocitos de rata)	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51	Ojos, tracto GI
E	III	4	Tracto respiratorio
F	III	40, 41	Tracto GI

GI, gastrointestinal; GU, genitourinario.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

posteriores del personal militar, los investigadores han demostrado que los serotipos 3, 4 y 21 son las infecciones más comunes por adenovirus[10] y que varios adenovirus del grupo B, incluidos los serotipos 3, 7, 14 y 21, han causado brotes de ERA[10,35-37].

Las infecciones graves o mortales por adenovirus en adultos inmunocompetentes son poco habituales, pero en 2006 y 2007 hubo varios brotes de ERA grave causados por una cepa virulenta del adenovirus del serotipo 14 que afectaron a militares, lactantes y adultos inmunocompetentes. La mayoría de los pacientes hospitalizados por estos brotes fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos y varios fallecieron, incluidos adultos jóvenes previamente sanos[7,36].

La transmisión de infecciones por adenovirus suele producirse a través de gotitas respiratorias o por la vía fecal-oral desde las personas con infección aguda o por excreción asintomática de virus después de la infección. Se han documentado casos infrecuentes de transmisión a través de las secreciones del cuello uterino en los recién nacidos[8,38]. Las infecciones también pueden transmitirse por contacto con fómites contaminados por adenovirus, pues éstos pueden sobrevivir durante largos periodos de tiempo en las superficies ambientales. En un estudio, una cepa causante de queratoconjuntivitis epidémica (QCE) se mantuvo viable durante 35 días en una superficie inerte[39]. Se han documentado infecciones nosocomiales por adenovirus en brotes de queratoconjuntivitis[40] y enfermedades respiratorias[41] en salas de hospitales.

Síndromes clínicos

La mayoría de las infecciones por adenovirus son autolimitadas, aunque se pueden producir infecciones mortales en huéspedes inmunodeprimidos, recién nacidos, y, en ocasiones, en niños y adultos sanos. Los casos graves también se asocian con determinados serotipos, como los adenovirus 5, 7, 14 y 21. Existe un amplio espectro de la enfermedad clínica asociada a adenovirus, presumiblemente como resultado de los diversos serotipos y tropismos tisulares de los adenovirus (tabla 143-2).

TABLA 143-2 Enfermedades clínicas secundarias a infección por adenovirus

Enfermedades clínicas	*Poblaciones de riesgo*	*Serotipos de adenovirus causales*
Faringitis	Lactantes, niños	1-7
Fiebre faringoconjuntival	Niños	3, 7
Síndrome similar a la tos ferina	Niños	5
Neumonía	Lactantes, niños	1-3, 21
	Reclutas militares	4, 7, 14
Enfermedad respiratoria aguda	Reclutas militares	3, 4, 7, 14, 21
Conjuntivitis	Niños	1-4, 7
Queratoconjuntivitis epidémica	Adultos, niños	8, 11, 19, 37
Gastroenteritis	Lactantes	31, 40, 41
	Niños	2, 3, 5
Invaginación intestinal	Niños	1, 2, 4, 5
Cistitis hemorrágica	Niños	7, 11, 21
	Receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas y receptores de trasplante renal	34, 35
Meningoencefalitis	Niños, huéspedes inmunodeprimidos	2, 6, 7, 12, 32
Hepatitis	Receptores pediátricos de trasplante hepático	1-3, 5, 7
Nefritis	Receptores de trasplante renal	11, 34, 35
Miocarditis	Niños	7, 21
Uretritis	Adultos	2, 19, 37
Enfermedad diseminada	Recién nacidos, huéspedes inmunodeprimidos	1, 2, 5, 11, 31, 34, 35, 40

ENFERMEDAD DEL TRACTO RESPIRATORIO

En los niños, los adenovirus causan alrededor del 5% de las infecciones de las vías respiratorias superiores y el 10% de las neumonías[42]. Lo más común es que la enfermedad del aparato respiratorio superior se presente como una faringitis leve o traqueítis acompañada de rinorrea. Los serotipos comunes que causan estos síndromes son los adenovirus 1, 2, 5 y 6, así como, en ocasiones, 3 y 7. Son frecuentes otras manifestaciones sistémicas, como la fiebre, malestar general, cefalea, mialgias y dolor abdominal[43-45]. La amigdalitis exudativa y las adenopatías cervicales pueden estar presentes y es posible que no puedan distinguirse clínicamente de una infección por estreptococos del grupo A[43]. En niños menores de 1 año, la otitis media también puede ser una presentación común[44,45]. Los adenovirus también se han asociado con un síndrome similar a la tos ferina, en casos donde nunca se cultivaron bacterias[46,47]. Varios serotipos de adenovirus, incluidos del 1 al 5, 7, 14 y 21, puede causar neumonía infantil y en ocasiones pueden dar lugar a secuelas tales como bronquiectasias. Ciertos adenovirus del subgrupo B (3, 7, 14 y 21) se han asociado a neumonías graves y complicadas, sobre todo en los lactantes. En estudios retrospectivos de Sudamérica, la infección por adenovirus del serotipo 7 causó una mortalidad sustancial en lactantes con neumonía[48,49], y en un brote de infección neonatal por adenovirus del serotipo 30 en Estados Unidos, la neumonía se asoció a una mayor mortalidad[50].

Se han documentado varios brotes de ERA en reclutas militares, debidos por lo general a los serotipos 4, 7, 14 y 21. El síndrome clínico se caracteriza por fiebre, dolor de garganta, tos, disfonía y rinorrea, y puede progresar hasta afectar al aparato respiratorio inferior. Los síntomas suelen durar 3-5 días, y en la exploración puede apreciarse faringitis, estertores, y roncus En las radiografías de tórax, las opacidades parcheadas bilaterales en vidrio esmerilado concuerdan con la aparición de la neumonía viral. Se han descrito complicaciones extrapulmonares infrecuentes, como meningoencefalitis, hepatitis, miocarditis, nefritis, neutropenia y coagulación intravascular diseminada[51,52].

ENFERMEDAD OCULAR

La fiebre faringoconjuntival es un síndrome común que consiste en conjuntivitis folicular benigna, fiebre, faringitis y adenitis cervical, cuya causa suelen ser los adenovirus de serotipos 3 y 7. Las conjuntivitis palpebral y bulbar pueden ser el único hallazgo y suele ser bilateral. Es una enfermedad común esporádica en niños y también se ha asociado con brotes en los campamentos infantiles de verano, piscinas y lagos. La enfermedad suele ser leve y autolimitada[53].

Por el contrario, la QCE es una enfermedad más grave. Los pacientes presentan una conjuntivitis folicular uni o bilateral seguida de infiltrados corneales subepiteliales que son dolorosas y pueden causar visión borrosa. La linfadenopatía preauricular prominente es común. El período de incubación suele durar 8-10 días, y el virus puede aislarse hasta 9 días después de la aparición de los síntomas[54]. Se ha demostrado que los adenovirus de serotipos 8, 19 y 37 causan los brotes. Aunque la QCE suele ser autolimitada, puede tardar hasta un mes en curarse y se asocia a una morbilidad significativa. Las opacidades corneales pueden persistir durante meses o años después de la infección[55,56]. La QCE es muy contagiosa y se han documentado brotes en escuelas, bases militares y plantas hospitalarias. La transmisión por instrumentos, colirios y la piel se ha documentado en la práctica oftalmológica[39,57].

ENFERMEDAD DEL TRACTO DIGESTIVO

La detección de cepas de adenovirus en las heces de pacientes con o sin enfermedad clínica confundió los intentos iniciales de atribuir enfermedades diarreicas a adenovirus. Las infecciones subclínicas, confirmadas por coprocultivos positivos y respuestas de anticuerpos, parecían justificar la mayoría de las infecciones. Además, se han observado a menudo coprocultivos positivos sin síntomas digestivos durante semanas o meses tras la enfermedad respiratoria por adenovirus. Después, la identificación de adenovirus «no cultivables» mediante un estudio con microscopia electrónica de heces de pacientes sintomáticos condujo al descubrimiento de los serotipos de adenovirus entéricos 40 y 41, que se han asociado estrechamente a la diarrea infantil. Estos virus pueden detectarse fácilmente por la reacción en cadena de la polimerasa

(PCR) y los análisis de detección de antígenos, y se pueden cultivar en líneas celulares especiales. La gastroenteritis infantil aguda causa una diarrea acuosa que dura 8-12 días de promedio, acompañada de fiebre y vómitos[58,59]. En los niños pequeños, alrededor del 2-5% de las enfermedades diarreicas agudas se deben a los adenovirus 40 y 41[60]. Aunque los casos suelen adquirirse en la comunidad, también se han descrito infecciones nosocomiales. Además de los serotipos de adenovirus 40 y 41, los serotipos 2, 3, 8 y 31 se han asociado con diarrea infantil en algunos trabajos[61].

Los adenovirus de los serotipos inferiores (1, 2, 5 y 6), pero no los adenovirus 40 o 41, se asocian a adenitis mesentérica, cuya clínica puede simular una apendicitis y se ha demostrado que en ocasiones causan invaginación intestinal. En estos casos, los adenovirus se han aislado de coprocultivos y de ganglios linfáticos. En varios estudios de niños con invaginación intestinal, la evidencia de la infección por adenovirus osciló entre el 22% y el 61%[62,63].

ENFERMEDAD DEL TRACTO GENITOURINARIO

En los niños, los adenovirus pueden causar cistitis hemorrágica aguda, que es una enfermedad benigna y autolimitada. Los pacientes se presentan hematuria macroscópica con una duración media de 3 días, sin fiebre ni inestabilidad hemodinámica. La hematuria microscópica y la disuria pueden persistir varios días más, pero las pruebas de función renal se mantienen normales. Los varones se afectan con una frecuencia 2-3 veces mayor que las mujeres. En Japón, varias series de casos de cistitis hemorrágica han atribuido hasta el 70% de las infecciones a adenovirus. En Estados Unidos, sólo el 20% de los casos de cistitis hemorrágica se pueden asociar a la infección aguda por adenovirus. Los adenovirus de serotipos 11 y 21 son los que se aíslan con más frecuencia, aunque también se ha detectado el adenovirus de serotipo 7[64,65].

Se han descrito casos de cistitis hemorrágica y nefritis tubulointersticial, ya sea como síndromes aislados o como parte de una enfermedad diseminada, en receptores de trasplante renal y de células progenitoras, causados por adenovirus de serotipos 11, 34 y 35. Los varones adultos inmunocompetentes, se han asociado casos infrecuentes de uretritis no gonocócica a los serotipos de adenovirus 19 y 37[66,67].

ENFERMEDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los adenovirus se han asociado a casos esporádicos de meningitis y meningoencefalitis, ya sea como manifestación primaria o como complicación de una infección sistémica o respiratoria. De forma muy ocasional, el adenovirus se ha cultivado sólo a partir del líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes inmunocompetentes[68] y en pacientes sometidos a quimioterapia por un linfoma[69]. Con más frecuencia, la meningoencefalitis se ha descrito como una complicación de una neumonía grave, vista sobre todo con la infección por el serotipo 7, aunque también se ha descrito con los serotipos 1, 6 y 12[51]. El recuento de células del LCR y la bioquímica son variables en estos casos.

OTROS SÍNDROMES CLÍNICOS

La miocarditis causada por adenovirus se ha descrito en varias series de casos de miocarditis aguda en niños, basándose en la detección de virus en el tejido miocárdico por PCR[70,71]. En un gran estudio que incluyó a recién nacidos y adultos, la PCR para adenovirus en muestras de tejido cardíaco fue positiva en el 23% de los pacientes con miocarditis, el 12% de pacientes con miocardiopatía dilatada y en ninguno de los pacientes del grupo control, lo que sugiere que el adenovirus puede ser una causa común de miocarditis[71].

Se han descrito casos infrecuentes de miositis asociada a rabdomiólisis[72], artritis[73] y pancreatitis[74] causados por adenovirus. La enfermedad adenoviral diseminada se ha descrito sobre todo en pacientes pediátricos e inmunodeprimidos, en especial en recién nacidos, lactantes y receptores de trasplantes de células progenitoras. En estos casos, se han aislado varios serotipos, incluidos los adenovirus 3, 7, 21 y 30[75,76].

Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Los adenovirus se han convertido en patógenos oportunistas significativos en huéspedes inmunodeprimidos. Las infecciones pueden variar desde la excreción asintomática del virus a una enfermedad diseminada y potencialmente mortal. La mayoría de las infecciones por adenovirus con relevancia clínica se producen en los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y de trasplante de órgano sólido (TOS). La incidencia de las infecciones por adenovirus en estas poblaciones se ha incrementado en los últimos 20 años debido a la mejora de los métodos diagnósticos, las pautas de inmunosupresión más agresivas, y la instauración de vigilancia de la infección adenoviral por PCR en algunos centros[11,12]. Estas poblaciones también son más propensas a tener coinfecciones por más de un serotipo[10].

RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Las tasas de la enfermedad por adenovirus en los receptores de TCPH son difíciles de evaluar debido a las variaciones en el diagnóstico y en los criterios de inclusión del estudio, pero la mortalidad de la enfermedad por adenovirus en esta población es considerable, oscilando del 6% al 70% en diferentes series de casos[11]. En un estudio de 1.050 receptores de TCPH, se observó que el 4,8% de los pacientes transmitían adenovirus de forma asintomática y el 0,9% tenían una enfermedad invasiva[77]. Los receptores pediátricos de TCPH tienen un riesgo tres veces mayor de sufrir infecciones por adenovirus y son más propensos a tener enfermedad grave[78,79]. Es probable que el mayor riesgo de sufrir una enfermedad clínica en niños se deba a un riesgo más elevado de contraer la primoinfección, aunque también puede producirse la reactivación de una infección latente o la reactivación de la infección en las células trasplantadas. Además de la menor edad, otros factores de riesgo para la infección son los donantes no emparentados, enfermedad del injerto contra el huésped, eliminación de linfocitos T del injerto, trasplantes de cordón umbilical, inmunosupresión agresiva, irradiación corporal total y un bajo recuento de linfocitos T después del trasplante[80]. Los adenovirus suelen detectarse en los primeros 100 días tras el trasplante, con una media en el día 58 y una cifra máxima del día 333 en un estudio[81]. La presencia de ADN de adenovirus en la sangre, un mayor grado de inmunosupresión, linfocitopenia y un aumento de la carga viral incrementan el riesgo de enfermedad clínica grave relacionada con adenovirus[82]. En la población pediátrica con TCPH, la enfermedad más común por adenovirus es la diarrea o gastroenteritis[83]. También se han descrito casos de neumonía, cistitis hemorrágica, neumonitis, nefritis tubulointersticial, hepatitis, colangiohepatitis, encefalitis y enfermedad diseminada[11].

La vigilancia de las muestras de sangre mediante PCR para adenovirus con el fin de evaluar el riesgo de infección se ha convertido en una práctica común en algunos centros de TCPH pediátricos[84,85]. Esta práctica se basa en estudios que han demostrado que el adenovirus puede detectarse en la sangre 2-3 semanas antes del desarrollo de los síntomas clínicos[84]. Los estudios también han mostrado que el aumento de las mediciones de la carga viral se ha asociado a una mayor mortalidad una vez que se ha establecido la enfermedad clínica. Sin embargo, no está claro el uso potencial del tratamiento presintomático en estos casos[86-88].

RECEPTORES DE TRANSPLANTES DE ÓRGANOS SÓLIDOS

En los receptores de TOS, el órgano trasplantado suele ser el sitio primario de la enfermedad. La enfermedad clínica por adenovirus puede deberse a la primoinfección o la reactivación del virus latente en el órgano trasplantado, porque las infecciones son más comunes en niños y en pacientes con un estado de adenovirus donante positivo/receptor negativo. Los casos graves, que pueden incluir la diseminación, son más comunes en la población de trasplantes pediátricos, en especial los receptores de hígado y de pulmón, y en pacientes que reciben anticuerpos antilinfocitos[11]. En los adultos, la infección por adenovirus puede ser menos grave. En un estudio prospectivo que incluyó receptores adultos de transplante de hígado, corazón y riñón, la viremia se documentó por PCR en el 7% de los casos, y más de la mitad de los pacientes permanecieron asintomáticos y fueron capaces de eliminar la infección de forma espontánea[89].

La hepatitis por adenovirus se ha demostrado en niños receptores de trasplante hepático. En una serie de casos, la tasa de hepatitis fue del 3-10% y causó a menudo la pérdida del injerto y el fallecimiento, con una mortalidad de hasta un 53%[81]. Por lo general, la hepatitis se debe a adenovirus del serotipo 5, pero también se han documentado casos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

debidos a adenovirus de los serotipos 1 y 2. Los receptores de trasplantes de pulmón pueden desarrollar neumonía por adenovirus en el período precoz postrasplante. Un estudio de adultos y niños documentó una prevalencia del 1,3% en esta población, y se ha descrito el fracaso posterior del injerto, el fallecimiento o bronquiolitis obliterante[90,91]. Los receptores de trasplante renal pueden desarrollar cistitis hemorrágica aguda, a veces complicada por nefritis tubulointersticial. En estos casos, se han detectado los adenovirus de serotipos 11, 34 y 35. En general, las infecciones por adenovirus son menos comunes y menos graves en receptores de trasplante renal, aunque se han descrito pacientes con neumonía y casos infrecuentes de infecciones diseminadas mortales[89,92]. También se han descrito infecciones por adenovirus que afectan al órgano injertado en receptores de trasplante cardíaco y de intestino delgado[11].

PACIENTES CON VIH/SIDA

La mayoría de observaciones sobre infecciones por adenovirus en pacientes VIH-positivos se realizaron antes de la disponibilidad del tratamiento antirretroviral de gran actividad. En estos estudios, el riesgo de infección por adenovirus fue del 28% en pacientes con SIDA y del 17% en pacientes con recuentos de CD4 mayores de 200 células/μl[93]. Si bien los adenovirus pueden aislarse con frecuencia de las heces y la orina de pacientes con SIDA, no se ha establecido ninguna relación causal con diarrea, hematuria, u otros síndromes clínicos. Se han detectado varios serotipos nuevos de adenovirus en las heces de pacientes con SIDA, incluidos muchos de los serotipos del grupo D y los últimos nueve serotipos de adenovirus[13,94]. Si hay síntomas, suelen atribuirse a otras infecciones oportunistas. Se han notificado casos infrecuentes de necrosis hepática mortal, neumonía mortal, encefalitis, nefritis y de infección sistémica causados por adenovirus, pero las infecciones por adenovirus en pacientes con SIDA son una causa poco frecuente de morbilidad o mortalidad[95-97].

Diagnóstico

Debido a que la mayoría de las infecciones por adenovirus en pacientes inmunocompetentes son leves y autolimitadas, no se suele buscar el diagnóstico de forma sistemática. Sin embargo, establecer el diagnóstico puede ser útil en el contexto de un brote o para las personas inmunodeprimidas o gravemente enfermas. Los métodos tradicionales para determinar la infección por adenovirus son el cultivo viral, análisis específicos de antígeno y serologías. Recientemente, la detección por PCR se ha generalizado debido a la mayor sensibilidad y especificidad, así como a la rapidez de sus resultados.

Con la excepción de los serotipos 40 y 41, los adenovirus pueden detectarse mediante un cultivo tisular rutinario. Crecen bien en líneas celulares epiteliales humanas, produciendo un efecto citopático típico en un plazo de 2-7 días, aunque algunos serotipos del grupo D pueden requerir hasta 4 semanas para aislarse. Los virus pueden recuperarse a partir de frotis o aspirados nasofaríngeos, frotis faríngeos, frotis o raspado conjuntival, heces o hisopos rectales, orina, LCR y tejidos. La excreción viral es detectable en los primeros 1-3 días en pacientes con faringitis, 3-5 días en pacientes con fiebre faringoconjuntival, y hasta 2 semanas en pacientes con queratoconjuntivitis[98]. Si el cultivo no está disponible, la detección directa del antígeno proporciona un diagnóstico rápido. El análisis de inmunofluorescencia (IFA) es útil para las muestras respiratorias y tejidos, y el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas es la prueba de elección para detectar los adenovirus 40 y 41 en heces[99]. La sensibilidad de la detección viral por IFA en muestras respiratorias es un 40-60% menor en comparación con el cultivo[100]. La infección por adenovirus también se puede establecer mediante la detección de un aumento de cuatro veces o más de los títulos de anticuerpos específicos para adenovirus en sueros pareados agudos y de convalecencia. El análisis de serotipos de las cepas virales no se realiza de rutina, pero se puede efectuar en un laboratorio de virología de referencia mediante la determinación de los patrones de hemaglutinación y la realización de análisis de neutralización del suero frente a un panel de sueros específicos de tipo.

La detección de ADN adenoviral por PCR se ha convertido en un método cada vez más atractivo para el diagnóstico, la identificación del serotipo y la cuantificación del virus en una variedad de muestras clínicas, como los tejidos fijados, suero y sangre. Los cebadores podrán dirigirse contra el genes conservados del hexón o de la fibra, pero puede realizarse una tipificación más específica mediante PCR múltiple, seguida de secuenciación para detectar e identificar los 51 serotipos[101,102]. La PCR en tiempo real también ha permitido la cuantificación del virus, que se emplea a veces para monitorizar la carga viral en muestras de sangre periférica de pacientes inmunodeprimidos, sobre todo pacientes pediátricos de TCPH. La especificidad de la PCR en adultos asintomáticos e inmunocompetentes es alta, del 96-100% en los estudios de orina, frotis faríngeos y sangre periférica[11,103].

Cuando se obtiene tejido, debe remitirse para cultivo y estudio anatomopatológico. Los hallazgos histopatológicos en el pulmón consisten en neumonitis intersticial difusa, bronquitis necrosante, bronquiolitis y neumonía con infiltración de células mononucleares y formación de membranas hialinas[104]. Las células infectadas en el período precoz tras la infección, pueden presentar pequeñas inclusiones eosinófilas. Durante la infección tardía, aparecen inclusiones basófilas intranucleares rodeadas por un claro halo delgado y, al final, se agrandan y ocultan la membrana nuclear. Esto produce «células borrosas», que son características de las infecciones por adenovirus (fig. 143-3). A diferencia del citomegalovirus, no hay inclusiones intracitoplasmáticas ni células gigantes multinucleadas. Para establecer el diagnóstico, se puede realizar un estudio adicional por microscopia electrónica, análisis inmunohistoquímicos específicos de adenovirus, e hibridación in situ del ADN.

Tratamiento

En la actualidad, no hay fármacos antivirales aprobados para el tratamiento de las infecciones por adenovirus. La eliminación de la infección de adenovirus en pacientes de TCPH y TOS suele asociarse a la reconstitución inmunitaria, en especial con la mejora del recuento absoluto de linfocitos y de la subpoblación T CD4[105,106]. No hay ensayos clínicos controlados y prospectivos sobre fármacos antivirales para las infecciones por adenovirus, por lo que la experiencia clínica se limita a series de casos retrospectivas, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. El cidofovir tiene una buena actividad in vitro contra los adenovirus y se ha notificado que es útil en ciertos modelos animales de infecciones oculares por adenovirus[107]. Sin embargo, un gran ensayo multicéntrico para evaluar la eficacia potencial del cidofovir tópico en la QCE se suspendió debido a la toxicidad[108]. En varias series de casos y publicaciones de casos aislados sobre receptores de TCPH pediátricos y adultos, con diversos síndromes clínicos por adenovirus, el tratamiento con cidofovir pareció asociarse a una mejoría clínica en un subgrupo de pacientes, aunque todavía se produjeron fallecimientos y se observó

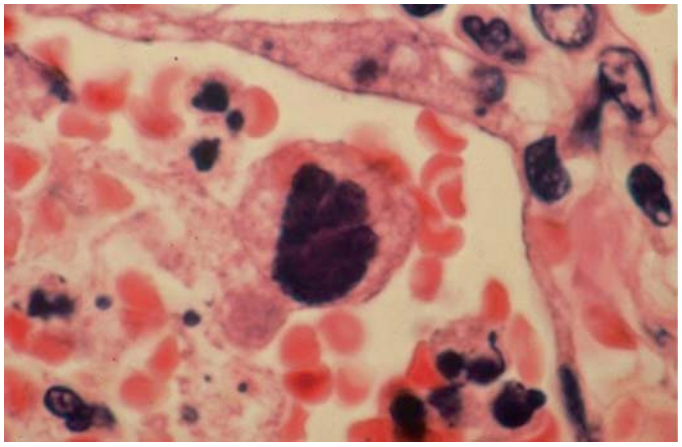


Figura 143-3 Muestra de biopsia de pulmón de un paciente con neumonía por adenovirus que muestra una «célula borrosa» característica (tinción de hematoxilina-eosina, ×400). *(Cortesía de Franz C. Lichtenberg, MD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)*

una nefrotoxicidad significativa[79,109-111]. Además, no estaba claro si la mejoría clínica en estos pacientes se debió al fármaco. Se ha descrito el uso de ribavirina en varios casos de infección por adenovirus en receptores de TCPH, pero los resultados en una serie de casos han sido discordantes[112,113] y pueden explicarse en parte por la observación de que la actividad in vitro de la ribavirina parece limitarse a los serotipos del grupo C[114]. Se ha descrito que la vidarabina y el ganciclovir poseen actividad in vitro contra los adenovirus, pero los datos clínicos sobre estos fármacos son escasos[115]. En algunos centros, se ha propuesto el tratamiento presintomático para los pacientes que tienen riesgo de infección por adenovirus. En un estudio de 58 receptores pediátricos de TCPH en el que los pacientes se sometieron a una evaluación prospectiva semanal para detectar la infección y después recibieron cidofovir, los síntomas y la viremia se resolvieron en la mayoría de los receptores[109]. Está claro que se necesitan estudios prospectivos a gran escala para determinar si cualquiera de estos fármacos antivirales tiene eficacia clínica y si su uso está justificado en ciertos contextos clínicos.

Varios grupos están investigando la inmunoterapia adoptiva mediante linfocitos T, pero sigue siendo una estrategia de investigación. Un grupo describió la inducción de una respuesta eficaz de linfocitos T después de la infusión de linfocitos T CD4 y CD8 del donante específicos para adenovirus en pacientes pediátricos de TCPH[116-118]. La inmunoglobulina intravenosa también se ha utilizado en pacientes inmunodeprimidos con resultados discordantes[119,120].

Prevención

Debido a la morbilidad observada en las infecciones respiratorias por adenovirus en los reclutas militares, se desarrollaron y administraron vacunas orales vivas en esta población para los serotipos 4 y 7 a partir de 1971, con resultados satisfactorios. La vacuna se introdujo en cápsulas entéricas para garantizar que la replicación se produjera en el aparato digestivo y no en las vías respiratorias, lo que dio lugar a una infección subclínica y una buena respuesta de anticuerpos neutralizantes. El único fabricante suspendió la producción de vacunas en 1996, y la vacunación se interrumpió en 1999, cuando se agotaron las reservas de la vacuna[34]. Desde entonces, los casos de ERA han reaparecido en los reclutas militares con tasas similares a las de la época prevacunal. Ha habido varios brotes que afectaron hasta al 80% de los reclutas, con tasas de hospitalización del 11-20% y fallecimientos ocasionales[37,121]. Debido a la reaparición de casos de ERA, se ha vuelto a desarrollar una vacuna contra los adenovirus 4 y 7, que actualmente está en la fase de ensayos clínicos[122].

Adenovirus como vectores para terapia génica y vacunas

Ha habido una intensa investigación durante las últimas dos décadas acerca de la capacidad de los adenovirus para servir base en la elaboración de vectores para la transferencia de genes, tanto para la terapia génica como para vacunaciones. Por lo general, se puede lograr que los adenovirus sean incompetentes para replicarse si se elimina el gen E1, lo que permite la inserción de un módulo de expresión transgénico que codifica un gen de interés. Se han realizado muchos ensayos clínicos en seres humanos utilizando vectores adenovirales, y otros están en curso o planificados. Los vectores adenovirales se han estudiado bien y tienen varias ventajas sobre otros vectores disponibles, como su capacidad de producirse en altas concentraciones, de infectar a varios tipos de células, tanto en división como en reposo, y de acomodar inserciones de genes de manera estable.

Las aplicaciones para terapia génica se han centrado sobre todo en el transporte de un gen funcional para sustituir a un producto génico disfuncional o ausente en enfermedades como la fibrosis quística, la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, la hemofilia y la deficiencia de bilirrubina UDP glucuronosil transferasa. A pesar de ser prometedores en varios modelos animales, los estudios iniciales de terapia génica en humanos han sido decepcionantes, debido al ineficiente transporte del gen[123]. Los primeros estudios también demostraron que los vectores adenovirales en dosis altas provocan respuestas inmunitarias innatas tempranas, como la producción de citocinas proinflamatorias que pueden causar toxicidad sistémica y ocasionaron el fallecimiento de un voluntario en un ensayo clínico[124,125]. También se desarrollan con rapidez respuestas inmunitarias específicas del vector, lo que limita la eficacia de la administración repetida del mismo. Se han desarrollado varias estrategias para minimizar la inmunidad específica frente al vector, como el uso de diferentes serotipos de adenovirus humanos, adenovirus no humanos, y adenovirus con modificaciones estructurales para crear nuevos vectores.

Los vectores adenovirales también se están desarrollando como vacunas tanto para enfermedades infecciosas como para el cáncer, debido sobre todo a su capacidad para inducir respuestas inmunitarias celulares intensas contra los transgenes codificados. Estos vectores contienen genes que codifican antígenos específicos del patógeno y provocan respuestas intensas de linfocitos T $CD8^+$. En la actualidad, se están investigando vacunas candidatas basadas en vectores adenovirales para diversas enfermedades infecciosas, como el paludismo, virus del herpes simple, tuberculosis y VIH-1[126], aunque un estudio de eficacia en fase II B en el que se usaba un adenovirus de serotipo 5 como vector para el VIH-1 ha fracasado. También se están realizando ensayos clínicos para los vectores adenovirales en el campo de las vacunas antitumorales. Las estrategias consisten, entre otras, en la incorporación de genes que controlan el crecimiento celular, la apoptosis y la angiogénesis o que expresan citocinas para inducir respuestas antitumorales. Otro enfoque ha sido modificar los vectores adenovirales para replicarse e inducir la lisis selectiva de las células tumorales pero no de las células sanas. Los vectores adenovirales que utilizan estas estrategias han llegado a las fases II y III de ensayos clínicos para el tratamiento de cánceres de cabeza y cuello[127,128].

BIBLIOGRAFÍA

1. Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, et al. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1953;84:570-573.
2. Hilleman MR, Werner JH. Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1954;85:183-188.
3. Ginsberg HS, Gold E, Jordan WS Jr, et al. Relation of the new respiratory agents to acute respiratory diseases. *Am J Public Health Nation's Health*. 1955;45:915-922.
4. Jawetz E, Kimura S, Nicholas AN, et al. New type of APC virus from epidemic keratoconjunctivitis. *Science*. 1955;122:1190-1191.
5. Knight V, Kasel JA. Adenoviruses. In: Knight V, editor. *Viral and Mycoplasmal Infections of the Respiratory Tract*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1973:65-86.
6. Fox JP, Hall CE, Cooney MK. The Seattle Virus Watch. VII. Observations of adenovirus infections. *Am J Epidemiol*. 1977;105:362-386.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14—four states, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:1181-1184.
8. Pinto A, Beck R, Jadavji T. Fatal neonatal pneumonia caused by adenovirus type 35: report of one case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 1992;116:95-99.
9. Ryan MA, Gray GC, Smith B, et al. Large epidemic of respiratory illness due to adenovirus types 7 and 3 in healthy young adults. *Clin Infect Dis*. 2002;34:577-582.
10. Gray GC, McCarthy T, Lebeck MG, et al. Genotype prevalence and risk factors for severe clinical adenovirus infection, United States 2004-2006. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1120-1131.
11. Echavarria M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:704-715.
12. Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2006;43:331-339.
13. De Jong JC, Wermenbol AG, Verweij-Uijterwaal MW, et al. Adenoviruses from human immunodeficiency virus-infected individuals, including two strains that represent new candidate serotypes Ad50 and Ad51 of species B1 and D, respectively. *J Clin Microbiol*. 1999;37:3940-3945.
14. Trentin JJ, Yabe Y, Taylor G. The quest for human cancer viruses. *Science*. 1962;137:835-841.
15. Berk AJ. Adenoviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:2355-2394.
16. Valentine RC, Pereira HG. Antigens and structure of the adenovirus. *J Mol Biol*. 1965;13:13-20.
17. Russell WC, Kemp GD. Role of adenovirus structural components in the regulation of adenovirus infection. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1995;199:81-98.
18. Hierholzer JC, Adrian T, Anderson LJ, et al. Analysis of antigenically intermediate strains of subgenus B and D adenoviruses from AIDS patients. *Arch Virol*. 1988;103:99-115.
19. Wickham TJ, Mathias P, Cheresh DA, et al. Integrins alpha v beta 3 and alpha v beta 5 promote adenovirus internalization but not virus attachment. *Cell*. 1993;73:309-319.
20. Meier O, Greber UF. Adenovirus endocytosis. *J Gene Med*. 2004;6:S152-S163.
21. Gaggar A, Shayakhmetov DM, Lieber A. CD46 is a cellular receptor for group B adenoviruses. *Nature Med*. 2003;9:1408-1412.
22. Short JJ, Pereboev AV, Kawakami Y, et al. Adenovirus serotype 3 utilizes CD80 (B7.1) and CD86 (B7. 2) as cellular attachment receptors. *Virology*. 2004;322:349-359.
23. Arnberg N, Edlund K, Kidd AH, et al. Adenovirus type 37 uses sialic acid as a cellular receptor. *J Virol*. 2000;74:42-48.
24. Dechecchi MC, Melotti P, Bonizzato A, et al. Heparan sulfate glycosaminoglycans are receptors sufficient to mediate the

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

initial binding of adenovirus types 2 and 5. *J Virol*. 2001;75: 8772-8780.
25. Waddington SN, McVey JH, Bhella D, et al. Adenovirus serotype 5 hexon mediates liver gene transfer. *Cell*. 2008;132: 397-409.
26. Fox JP, Brandt CD, Wassermann FE, et al. The virus watch program: a continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. VI. Observations of adenovirus infections: virus excretion patterns, antibody response, efficiency of surveillance, patterns of infections, and relation to illness. *Am J Epidemiol*. 1969;89:25-50.
27. Adrian T, Schafer G, Cooney MK, et al. Persistent enteral infections with adenovirus types 1 and 2 in infants: no evidence of reinfection. *Epidemiol Infect*. 1988;101:503-509.
28. Kaye SB, Lloyd M, Williams H, et al. Evidence for persistence of adenovirus in the tear film a decade following conjunctivitis. *J Med Virol*. 2005;77:227-231.
29. Garnett CT, Erdman D, Xu W, et al. Prevalence and quantitation of species C adenovirus DNA in human mucosal lymphocytes. *J Virol*. 2002;76:10608-10616.
30. Cooper RJ, Hallett R, Tullo AB, et al. The epidemiology of adenovirus infections in Greater Manchester, UK 1982-96. *Epidemiol Infect*. 2000;125:333-345.
31. Foy HM, Cooney MK, Hatlen JB. Adenovirus type 3 epidemic associated with intermittent chlorination of a swimming pool. *Arch Environ Health*. 1968;17:795-802.
32. Hilleman MR. Efficacy of and indications for use of adenovirus vaccine. *Am J Public Health Nation's Health*. 1958;48: 153-158.
33. Top FH Jr, Dudding BA, Russell PK, et al. Control of respiratory disease in recruits with types 4 and 7 adenovirus vaccines. *Am J Epidemiol*. 1971;94:142-146.
34. Gaydos CA, Gaydos JC. Adenovirus vaccines in the U.S. military. *Milit Med*. 1995;160:300-304.
35. Russell KL, Broderick MP, Franklin SE, et al. Transmission dynamics and prospective environmental sampling of adenovirus in a military recruit setting. *J Infect Dis*. 2006;194: 877-885.
36. Binn LN, Sanchez JL, Gaydos JC. Emergence of adenovirus type 14 in US military recruits—a new challenge. *J Infect Dis*. 2007;196:1436-1437.
37. Metzgar D, Osuna M, Kajon AE, et al. Abrupt emergence of diverse species B adenoviruses at US military recruit training centers. *J Infect Dis*. 2007;196:1465-1473.
38. Montone KT, Furth EE, Pietra GG, et al. Neonatal adenovirus infection: a case report with in situ hybridization confirmation of ascending intrauterine infection. *Diagn Cytopathol*. 1995;12: 341-344.
39. Azar MJ, Dhaliwal DK, Bower KS, et al. Possible consequences of shaking hands with your patients with epidemic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:711-712.
40. Birenbaum E, Linder N, Varsano N, et al. Adenovirus type 8 conjunctivitis outbreak in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child*. 1993;68:610-611.
41. Gerber SI, Erdman DD, Pur SL, et al. Outbreak of adenovirus genome type 7d2 infection in a pediatric chronic-care facility and tertiary-care hospital. *Clin Infect Dis*. 2001;32:694-700.
42. Brandt CD, Kim HW, Vargosko AJ, et al. Infections in 18,000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease. I. Adenovirus pathogenicity in relation to serologic type and illness syndrome. *Am J Epidemiol*. 1969;90:484-500.
43. Dominguez O, Rojo P, de Las Heras S, et al. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:733-734.
44. Edwards KM, Thompson J, Paolini J, et al. Adenovirus infections in young children. *Pediatrics*. 1985;76:420-424.
45. Pacini DL, Collier AM, Henderson FW. Adenovirus infections and respiratory illnesses in children in group day care. *J Infect Dis*. 1987;156:920-927.
46. Nelson KE, Gavitt F, Batt MD, et al. The role of adenoviruses in the pertussis syndrome. *J Pediatr*. 1975;86:335-341.
47. Ferrer A, Calico I, Manresa JM, et al. Microorganisms isolated in cases of pertussis-like syndrome. *Enfermedades Infecciosas Microbiol Clin*. 2000;18:433-438.
48. Murtagh P, Cerqueiro C, Halac A, et al. Adenovirus type 7h respiratory infections: a report of 29 cases of acute lower respiratory disease. *Acta Paediatr*. 1993;82:557-561.
49. Frabasile S, Vitureira N, Perez G, et al. Genotyping of Uruguayan human adenovirus isolates collected between 1994 and 1998. *Acta Virol*. 2005;49:129-132.
50. Faden H, Wynn RJ, Campagna L, et al. Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2005;146:523-527.
51. Simila S, Jouppila R, Salmi A, et al. Encephaloningitis in children associated with an adenovirus type 7 epidemic. *Acta Paediatr Scand*. 1970;59:310-316.
52. Wadell G, Varsanyi TM, Lord A, et al. Epidemic outbreaks of adenovirus 7 with special reference to the pathogenicity of adenovirus genome type 7b. *Am J Epidemiol*. 1980;112: 619-628.
53. Bell JA, Rowe WP, Engler JI, et al. Pharyngoconjunctival fever: epidemiological studies of a recently recognized disease entity. *J Am Med Assoc*. 1955;157:1083-1092.
54. Koc J, Wigand R, Weil M. The efficiency of various laboratory methods for the diagnosis of adenovirus conjunctivitis. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hygiene*. 1987;263:607-615.
55. Dawson C, Darrell R. Infections due to adenovirus type 8 in the United States. I. An outbreak of epidemic keratoconjunctivitis originating in a physician's office. *N Engl J Med*. 1963;268: 1031-1034.
56. Dawson C, Darrell R, Hanna L, et al. Infections due to adenovirus type 8 in the United States. II. Community-wide infection with adenovirus type 8. *N Engl J Med*. 1963;268:1034-1037.
57. Jernigan JA, Lowry BS, Hayden FG, et al. Adenovirus type 8 epidemic keratoconjunctivitis in an eye clinic: risk factors and control. *J Infect Dis*. 1993;167:1307-1313.
58. Van R, Wun CC, O'Ryan ML, et al. Outbreaks of human enteric adenovirus types 40 and 41 in Houston day care centers. *J Pediatr*. 1992;120:516-521.
59. Uhnoo I, Wadell G, Svensson L, et al. Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. *J Clin Microbiol*. 1984;20:365-372.
60. de Jong JC, Wigand R, Kidd AH, et al. Candidate adenoviruses 40 and 41: fastidious adenoviruses from human infant stool. *J Med Virol*. 1983;11:215-231.
61. Krajden M, Brown M, Petrasek A, et al. Clinical features of adenovirus enteritis: a review of 127 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:636-641.
62. Bines JE, Liem NT, Justice FA, et al. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *J Pediatr*. 2006;149:452-460.
63. Montgomery EA, Popek EJ. Intussusception, adenovirus, and children: a brief reaffirmation. *Hum Pathol*. 1994;25:169-174.
64. Lee HJ, Pyo JW, Choi EH, et al. Isolation of adenovirus type 7 from the urine of children with acute hemorrhagic cystitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:633-634.
65. Mufson MA, Belshe RB. A review of adenoviruses in the etiology of acute hemorrhagic cystitis. *J Urol*. 1976;115:191-194.
66. Harnett GB, Phillips PA, Gollow MM. Association of genital adenovirus infection with urethritis in men. *Med J Aust*. 1984;141:337-338.
67. Swenson PD, Lowens MS, Celum CL, et al. Adenovirus types 2, 8, and 37 associated with genital infections in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2728-2731.
68. Soeur M, Wouters A, de Saint-Georges A, et al. Meningoencephalitis and meningitis due to an adenovirus type 5 in two immunocompetent adults. *Acta Neurol Belg*. 1991;91:141-150.
69. Fianchi L, Scardocci A, Cattani P, et al. Adenovirus meningoencephalitis in a patient with large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2003;82:313-315.
70. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, et al. Acute myocarditis: rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation*. 1994;90: 330-339.
71. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:466-472.
72. Sakata H, Taketazu G, Nagaya K, et al. Outbreak of severe infection due to adenovirus type 7 in a paediatric ward in Japan. *J Hosp Infect*. 1998;39:207-211.
73. Fraser KJ, Clarris BJ, Muirden KD, et al. A persistent adenovirus type 1 infection in synovial tissue from an immunodeficient patient with chronic, rheumatoid-like polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 1985;28:455-458.
74. Niemann TH, Trigg ME, Winick N, et al. Disseminated adenoviral infection presenting as acute pancreatitis. *Hum Pathol*. 1993;24:1145-1148.
75. Munoz FM, Piedra PA, Demmler GJ. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1194-1200.
76. Abzug MJ, Levin MJ. Neonatal adenovirus infection: four patients and review of the literature. *Pediatrics*. 1991;87: 890-896.
77. Shields AF, Hackman RC, Fife KH, et al. Adenovirus infections in patients undergoing bone-marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1985;312:529-533.
78. Howard DS, Phillips IG, Reece DE, et al. Adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1494-1501.
79. Muller WJ, Levin MJ, Shin YK, et al. Clinical and in vitro evaluation of cidofovir for treatment of adenovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1812-1816.
80. van Tol MJ, Kroes AC, Schinkel J, et al. Adenovirus infection in paediatric stem cell transplant recipients: increased risk in young children with a delayed immune recovery. *Bone Marrow Transpl*. 2005;36:39-50.
81. Kojaoghlanian T, Flomenberg P, Horwitz MS. The impact of adenovirus infection on the immunocompromised host. *Rev Med Virol*. 2003;13:155-171.
82. van Tol MJ, Claas EC, Heemskerk B, et al. Adenovirus infection in children after allogeneic stem cell transplantation: diagnosis, treatment and immunity. *Bone Marrow Transpl*. 2005;35:S73-S76.
83. de Mezerville MH, Tellier R, Richardson S, et al. Adenoviral infections in pediatric transplant recipients: a hospital-based study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:815-818.
84. Lion T, Baumgartinger R, Watzinger F, et al. Molecular monitoring of adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. *Blood*. 2003;102:1114-1120.
85. Sivaprakasam P, Carr TF, Coussons M, et al. Improved outcome from invasive adenovirus infection in pediatric patients after hemopoietic stem cell transplantation using intensive clinical surveillance and early intervention. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:81-85.
86. Schilham MW, Claas EC, van Zaane W, et al. High levels of adenovirus DNA in serum correlate with fatal outcome of adenovirus infection in children after allogeneic stem-cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2002;35:526-532.
87. Echavarria M, Forman M, van Tol MJ, et al. Prediction of severe disseminated adenovirus infection by serum PCR. *Lancet*. 2001;358:384-385.
88. Leruez-Ville M, Minard V, Lacaille F, et al. Real-time blood plasma polymerase chain reaction for management of disseminated adenovirus infection. *Clin Infect Dis*. 2004;38:45-52.
89. Humar A, Kumar D, Mazzulli T, et al. A surveillance study of adenovirus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005;5:2555-2559.
90. Ohori NP, Michaels MG, Jaffe R, et al. Adenovirus pneumonia in lung transplant recipients. *Hum Pathol*. 1995;26:1073-1079.
91. Doan ML, Mallory GB, Kaplan SL, et al. Treatment of adenovirus pneumonia with cidofovir in pediatric lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:883-889.
92. Stalder H, Hierholzer JC, Oxman MN. New human adenovirus (candidate adenovirus type 35) causing fatal disseminated infection in a renal transplant recipient. *J Clin Microbiol*. 1977;6:257-265.
93. Khoo SH, Bailey AS, de Jong JC, et al. Adenovirus infections in human immunodeficiency virus-positive patients: clinical features and molecular epidemiology. *J Infect Dis*. 1995;172: 629-637.
94. Hierholzer JC, Wigand R, Anderson LJ, et al. Adenoviruses from patients with AIDS: a plethora of serotypes and a description of five new serotypes of subgenus D (types 43-47). *J Infect Dis*. 1988;158:804-813.
95. Krilov LR, Rubin LG, Frogel M, et al. Disseminated adenovirus infection with hepatic necrosis in patients with human immunodeficiency virus infection and other immunodeficiency states. *Rev Infect Dis*. 1990;12:303-307.
96. Anders KH, Park CS, Cornford ME, et al. Adenovirus encephalitis and widespread ependymitis in a child with AIDS. *Pediatr Neurosurg*. 1990;16:316-320.
97. Shintaku M, Nasu K, Ito M. Necrotizing tubulo-interstitial nephritis induced by adenovirus in an AIDS patient. *Histopathology*. 1993;23:588-590.
98. Wold WSM, Horwitz MS. Adenoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:2395-2436.
99. Gleaves CA, Militoni J, Ashley RL. An enzyme immunoassay for the direct detection of adenovirus in clinical specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993;17:57-59.
100. Shetty AK, Treynor E, Hill DW, et al. Comparison of conventional viral cultures with direct fluorescent antibody stains for diagnosis of community-acquired respiratory virus infections in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:789-794.
101. Ebner K, Suda M, Watzinger F, et al. Molecular detection and quantitative analysis of the entire spectrum of human adenoviruses by a two-reaction real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3049-3053.
102. Casas I, Avellon A, Mosquera M, et al. Molecular identification of adenoviruses in clinical samples by analyzing a partial hexon genomic region. *J Clin Microbiol*. 2005;43:6176-6182.
103. Echavarria M, Sanchez JL, Kolavic-Gray SA, et al. Rapid detection of adenovirus in throat swab specimens by PCR during respiratory disease outbreaks among military recruits. *J Clin Microbiol*. 2003;41:810-812.
104. Becroft DM. Histopathology of fatal adenovirus infection of the respiratory tract in young children. *J Clin Pathol*. 1967;20:561-569.
105. Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, et al. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood*. 2002;100:1619-1627.
106. Heemskerk B, Veltrop-Duits LA, van Vreeswijk T, et al. Extensive cross-reactivity of $CD4^+$ adenovirus-specific T cells: implications for immunotherapy and gene therapy. *J Virol*. 2003;77:6562-6566.
107. de Oliveira CB, Stevenson D, LaBree L, et al. Evaluation of cidofovir (HPMPC, GS-504) against adenovirus type 5 infection in vitro and in a New Zealand rabbit ocular model. *Antiviral Res*. 1996;31:165-172.
108. Kinchington PR, Romanowski EG, Jerold Gordon Y. Prospects for adenovirus antivirals. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55: 424-429.
109. Yusuf U, Hale GA, Carr J, et al. Cidofovir for the treatment of adenoviral infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Transplantation*. 2006;81:1398-1404.
110. Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, et al. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 2003;31:481-486.
111. Nagafuji K, Aoki K, Henzan H, et al. Cidofovir for treating adenoviral hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transpl*. 2004;34:909-914.
112. Hromas R, Clark C, Blanke C, et al. Failure of ribavirin to clear adenovirus infections in T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 1994;14:663-664.
113. Lankester AC, Heemskerk B, Claas EC, et al. Effect of ribavirin on the plasma viral DNA load in patients with disseminating adenovirus infection. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1521-1525.
114. Morfin F, Dupuis-Girod S, Mundweiler S, et al. In vitro susceptibility of adenovirus to antiviral drugs is species-dependent. *Antiviral Ther*. 2005;10:225-229.
115. Kitabayashi A, Hirokawa M, Kuroki J, et al. Successful vidarabine therapy for adenovirus type 11-associated acute hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 1994;14:853-854.

116. Feuchtinger T, Matthes-Martin S, Richard C, et al. Safe adoptive transfer of virus-specific T-cell immunity for the treatment of systemic adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2006; 134:64-76.
117. Feuchtinger T, Richard C, Joachim S, et al. Clinical grade generation of hexon-specific T cells for adoptive T-cell transfer as a treatment of adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *J Immunother*. 2008;31:199-206.
118. Leen AM, Myers GD, Bollard CM, et al. T-cell immunotherapy for adenoviral infections of stem-cell transplant recipients. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1062:104-115.
119. Crooks BN, Taylor CE, Turner AJ, et al. Respiratory viral infections in primary immune deficiencies: significance and relevance to clinical outcome in a single BMT unit. *Bone Marrow Transpl*. 2000;26:1097-1102.
120. Dagan R, Schwartz RH, Insel RA, et al. Severe diffuse adenovirus 7a pneumonia in a child with combined immunodeficiency: possible therapeutic effect of human immune serum globulin containing specific neutralizing antibody. *Pediatr Infect Dis*. 1984;3:246-251.
121. Kolavic-Gray SA, Binn LN, Sanchez JL, et al. Large epidemic of adenovirus type 4 infection among military trainees: epidemiological, clinical, and laboratory studies. *Clin Infect Dis*. 2002;35:808-818.
122. Lyons A, Longfield J, Kuschner R, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the safety and immunogenicity of live, oral type 4 and type 7 adenovirus vaccines in adults. *Vaccine*. 2008;26:2890-2898.
123. Grubb BR, Pickles RJ, Ye H, et al. Inefficient gene transfer by adenovirus vector to cystic fibrosis airway epithelia of mice and humans. *Nature*. 1994;371:802-806.
124. Schnell MA, Zhang Y, Tazelaar J, et al. Activation of innate immunity in nonhuman primates following intraportal administration of adenoviral vectors. *Mol Ther*. 2001;3: 708-722.
125. Raper SE, Chirmule N, Lee FS, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in an ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab*. 2003;80:148-158.
126. Barouch DH. Challenges in the development of an HIV-1 vaccine. *Nature*. 2008;455:613-619.
127. Roth JA. Adenovirus p53 gene therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6:55-61.
128. Nemunaitis J, Khuri F, Ganly I, et al. Phase II trial of intratumoral administration of ONYX-015, a replication-selective adenovirus, in patients with refractory head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:289-298.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

144 Papilomavirus

WILLIAM BONNEZ | RICHARD C. REICHMAN

Los papilomavirus se han detectado en diversos vertebrados superiores. Los virus del papiloma humanos (VPH) se encuentran ampliamente difundidos en toda la población, causan tumores epiteliales en la piel y las mucosas, y muestran una asociación estrecha con enfermedades malignas del aparato genital. Los VPH muestran una especificidad estricta de especie y no se han observado infecciones cruzadas entre especies incluso en estudios experimentales. La naturaleza infecciosa de las verrugas humanas fue percibida inicialmente a finales del siglo XIX, cuando se observó que la inyección de extractos de verrugas humanas daba lugar a la aparición de lesiones verrugosas en seres humanos. Ciuffo[1], en 1907, sugirió que el agente infeccioso de las verrugas era un virus después de que pudo transmitir la infección mediante filtrados acelulares. A pesar de estas primeras observaciones, los VPH no se han estudiado con técnicas virológicas convencionales, debido a que no se han podido propagar de manera satisfactoria en cultivos celulares o en animales de laboratorio estándar. Por esta razón, la mayor parte de los conocimientos que poseemos sobre la biología de los VPH y de las enfermedades que causan procede de la aplicación de técnicas de biología molecular y, más recientemente, de cultivos organotípicos y modelos animales complejos. Estas técnicas han permitido conocer la organización genómica de dichos virus, las funciones de los distintos genes virales y la multiplicidad de los tipos de VPH. Se han publicado revisiones detalladas sobre estas cuestiones[2-6].

Virología

Los papilomavirus constituyen el género *Papillomavirus* de la familia Papillomaviridae. Son virus carentes de envoltura lipídica que tienen un diámetro de 55 nm y una cápside icosaédrica constituida por 72 capsómeros que rodean a un genoma constituido por ADN circular bicatenario. Las partículas virales (virión) contienen al menos dos proteínas de la cápside. La proteína principal de la cápside constituye el 80% en peso del virión y tiene un peso molecular de unos 56.000 daltons. La proteína minoritaria de la cápside tiene un peso molecular de alrededor de 76.000 daltons.

El genoma de VPH está constituido por unos 7.900 pares de bases. Todas las supuestas secuencias codificantes (marcos de lectura abiertos [ORF, *open reading frames*]) se disponen en una de las cadenas de ADN, y todos los papilomavirus comparten la misma organización genómica[5-7]. A partir de los ORF se generan productos proteicos específicos. No obstante, en los análisis de los transcritos de ARN mensajero (ARNm) viral se ha observado que la mayor parte de las proteínas del virus procede del corte y empalme de más de un ARNm con especificidad de ORF. El genoma está dividido en tres regiones funcionales. Una región reguladora 5′ no codificante contribuye al control de la replicación del ADN y a la transcripción de 8-9 ORF que se clasifican en regiones tempranas (E1 a E7) y tardías (L1 y L2)[5-7]. La región E1 está implicada en la replicación de los plásmidos virales[8]. El producto E2 es un modulador significativo de la transcripción viral y también participa en la replicación del virus[8]. Las proteínas E4 forman tramas citoplásmicas filamentosas y comparten la misma distribución celular que los filamentos intermedios de citoqueratina, con los que pueden interaccionar. La proteína E5 se localiza en la membrana celular e impide la acidificación de los endosomas[2,9]. Dicha proteína estimula la actividad transformante del receptor del factor de crecimiento epidérmico y contribuye a la oncogenicidad del VPH[7,8,10]. Los productos génicos de E6 y E7 de los tipos oncogénicos de VPH tienen propiedades destacadas de transformación celular a través de su unión a diversos factores celulares y proteínas supresoras de tumores fundamentales[2-4,6,7]. La proteína E6 se une al producto del gen supresor tumoral p53 y anula su actividad al acelerar su degradación. La proteína E7 también se une al producto de un gen supresor tumoral, la proteína del retinoblastoma, así como a proteínas relacionadas, inhibiendo sus funciones. Tanto la proteína E6 como la E7 pueden impedir la apoptosis. Los ORF L1 y L2 codifican las proteínas principal y minoritaria de la cápside, respectivamente[6,7].

Aunque los genomas de diversos papilomavirus pueden transformar ciertas líneas celulares en cultivo tisular, la replicación y propagación del VPH no ha sido posible in vitro hasta hace poco, con el uso de sistemas de cultivos organotípicos[7,11]. Además, los VPH de tipo 6, 11, 16, 40 y 59 se han propagado con buenos resultados en piel humana injertada en ratones atímicos o en ratones con inmunodeficiencia combinada grave[12]. Los injertos infectados por VPH recuperados en estos animales pueden mantener in vitro la producción de partículas virales.

Los viriones de la mayor parte de los tipos de VPH no se pueden purificar en cantidades significativas a partir de lesiones de tipo natural, de manera que hasta hace poco tiempo no ha sido posible disponer de antígenos bien caracterizados con especificidad de tipo[13]. Por tanto, los distintos tipos se determinan según el grado de homología de la secuencia del ácido nucleico, más que por técnicas serológicas. Los distintos tipos de VPH comparten menos de un 90% de las secuencias de ADN en el ORF L1, y los subtipos comparten entre el 90% y el 98%[14]. El VPH pertenece a cinco de los 18 géneros de Papillomaviridae: alfa, beta, gamma, mu y nu. Un género puede subdividirse en especies. Por ejemplo, el VPH-16 es el tipo representativo de la especie 9, que también incluye los tipos 31, 33, 35, 52 y 67. Actualmente se han caracterizado al menos 111 tipos de VPH y se han reconocido otros muchos. Los VPH muestran especificidad de huésped y cada tipo se asocia, en gran medida, a un proceso histopatológico distintivo (tabla 144-1).

Un determinante antigénico con especificidad de género y con amplia reactividad cruzada, localizado en la parte media de la proteína principal de la cápside[15], se puede preparar por desnaturalización de las partículas virales, generalmente a partir del papilomavirus bovino, mediante el uso de detergentes y agentes reductores. Los antisueros preparados contra este antígeno común del papilomavirus se han utilizado para el diagnóstico inmunocitoquímico de las infecciones causadas por VPH (v. sección Diagnóstico)[16]. Las características antigénicas de las partículas virales nativas también se pueden estudiar mediante el uso de partículas seudovirales (VLP, *virus-like particles*), que se obtienen mediante expresión en sistemas eucariotas de los ORF L1 o L1 y L2 (v. sección Prevención). Parece existir una correlación estrecha entre el genotipo y el serotipo[13].

Epidemiología

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Aunque las infecciones clínicas por VPH son las más relevantes para el paciente y el médico, así como las de más fácil diagnóstico por parte de este último, es probable que las infecciones subclínicas y asintomáticas (latentes) sean las más frecuentes, y quizá las infecciones previas por VPH representen un grupo aún mayor[17-19]. El estudio de estos diferentes tipos de infección plantea diversos problemas técnicos, y se posee un conocimiento desigual de sus respectivas epidemiologías y de las interrelaciones entre éstas.

Tal como se ilustra en la tabla 144-1, las infecciones por VPH también se pueden clasificar según la localización anatómica predominante. Así, las infecciones genitales o mucosas se distinguen de las infecciones no genitales, entre las que están las infecciones cutáneas.

Hay tres tipos de infecciones cutáneas por VPH con una distribución amplia en la población general[20]. Las verrugas comunes, que representan hasta el 71% de todas las verrugas cutáneas, son frecuentes en los niños en edad escolar, con una prevalencia del 4-20%[21,22]. Aunque menos comunes (el 34% de las verrugas cutáneas), las verrugas

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 144-1 Tipos de virus del papiloma humano y su asociación con enfermedades

Enfermedad	Tipos de VPH*	
	Asociación frecuente	*Asociación menos frecuente*
Verrugas plantares	1, 2	4, 63
Verrugas comunes	2, 1, 4	26†, 27, 29, 41‡, 57, 65, 77‡
Verrugas comunes de manipuladores de carne, aves y pescado	7, 2	1, 3, 4, 10, 28
Verrugas planas e intermedias	3, 10	26, 27†, 28, 38, 41‡, 49†, 75, 76
Epidermodisplasia verruciforme	5‡, 8‡, 9, 12, 14‡, 15, 17‡	19, 20‡§, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38‡, 47‡, 49, 50, 93
Condilomas acuminados	6, 11	16‡, 18‡, 31‡, 33‡, 35‡, 40, 42, 43, 44, 45‡, 51‡, 52‡, 53‡, 54, 55, 56‡, 58‡, 59‡, 66, 68‡, 70
Neoplasia intraepitelial, sin especificar		26‡, 30‡, 34, 39‡, 40, 53‡, 57, 59‡, 61, 62, 67‡, 68‡, 69, 71, 81, 83
Bajo grado	6, 11	16‡, 18‡, 31‡, 33‡, 35‡, 42, 43, 44§, 45‡, 51‡, 52‡, 54, 61, 70, 72, 74†
Alto grado	16‡, 18‡	6, 11, 31‡, 34§, 33‡, 35‡, 39‡, 42, 44, 45‡, 51‡, 52‡, 56‡, 58‡, 66‡, 67‡
Carcinoma de cérvix	16‡, 18‡	31‡, 33‡, 35‡, 39‡, 45‡, 51‡, 52‡, 56‡, 58‡, 59‡, 66‡, 67‡, 68‡, 73†‡, 82‡
Papilomatosis respiratoria recidivante	6, 11	16‡, 18‡, 31‡, 33‡, 35‡, 39‡
Hiperplasia epitelial focal de Heck	13, 32	18‡, 33‡, 45‡
Papilomas y carcinomas conjuntivales	6, 11, 16‡	
Otras lesiones cutáneas¶		36, 37, 38‡, 41‡, 48†‡, 60, 72†, 88, 92, 93, 94, 95, 96, 107, 110, 111
Otras lesiones genitales		30‡, 84‡, 85, 86‡, 87, 89, 90, 91, 97, 101, 102, 103, 106

*La distinción entre la asociación frecuente y menos frecuente es arbitraria en muchos casos. La estadística descriptiva a gran escala de la distribución del tipo de VPH por enfermedad no está disponible para la mayoría de los tipos de VPH. Además, muchos tipos de VPH se han buscado o identificado una sola vez.

†Primeros tipos aislados de pacientes con inmunosupresión o inmunodeficiencia.

‡Tipos de alto potencial maligno o aislados en una sola o unas pocas lesiones que fueron malignas.

§El VPH-46 resultó ser el VPH-20, el VPH-64 es una variante del VPH-34 y el VPH-55 es el VPH-44.

¶Incluye quistes epidermoides, queratoacantoma, carcinoma de laringe y melanoma maligno.

La información sobre secuencias de ADN del VPH está disponible en las bases de datos GenBank y EMBL. Además, datos más antiguos aunque extensos están disponibles en la página de internet http://hpv-web.lanl.gov/HTML_FILES/HPVcompintro4.html. Obsérvese que la información de la secuencia en algunos de los genotipos más recientes aún no está disponible.

plantares se observan a menudo en adolescentes y adultos jóvenes. Las verrugas juveniles o planas son las menos frecuentes de los tres tipos (4%) y afectan sobre todo a los niños. Otros grupos de alto riesgo para la aparición de verrugas cutáneas son los carniceros y empaquetadores de carne y los manipuladores de pescado[23]. La epidermodisplasia verruciforme es un cuadro infrecuente, por lo general autosómico recesivo, que se caracteriza por la aparición de verrugas cutáneas diseminadas desde las primeras fases de la vida, con transformación maligna frecuente[24].

Se estima que se produjeron 6,2 millones de infecciones genitales por VPH en el grupo de edad de 15-44 años en EE.UU. durante el año 2000[25]. Estas infecciones representan la enfermedad de transmisión sexual (ETS) viral adquirida más frecuente. Por tanto, es probable que 20 millones de norteamericanos estén infectados y sean contagiosos. Las encuestas directas realizadas entre la población de EE.UU. ofrecen unos datos más precisos. En una muestra de 1.921 mujeres de 14-59 años de edad, la prevalencia general de ADN de VPH cervical era del 27%. Un 60% de estos casos eran tipos de alto riesgo de neoplasias cervicales[26]. La mayor parte de la población sexualmente activa tiene probabilidad de infectarse a lo largo de su vida[17].

La prevalencia de condiloma acuminado o de verrugas anogenitales (verrugas venéreas) en la población general es de alrededor del 1%[17]. En una encuesta realizada en EE.UU. en personas de 18-59 años de edad, el 5,6% refirió haber tenido verrugas genitales[27]. La incidencia de la enfermedad ha aumentado. El número anual de primeras consultas médicas para el tratamiento de verrugas genitales casi se duplicó entre 2000 y 2006, de 220.000 a 422.000[28]. En estudios de menor envergadura realizados sobre grupos de pacientes mejor definidos también se ha observado un incremento espectacular de la prevalencia de esta enfermedad[29]. Se ha estimado que cada año sufren verrugas genitales sintomáticas alrededor de 500.000 personas[30]. La infección por VPH del cuello uterino sigue siendo la causa más frecuente de anomalías de las células epiteliales detectadas en los frotis cervicovaginales teñidos con la técnica de Papanicolaou[31].

La incidencia de la papilomatosis respiratoria recidivante, un trastorno que afecta sobre todo a la laringe, se ha estimado en 4,3 por cada 100.000 personas al año para la forma de inicio juvenil de la enfermedad, mientras que la forma de inicio en la vida adulta muestra una prevalencia de 1,8 por cada 100.000 personas al año[32]. La prevalencia es unas 2-9 veces mayor[32].

TRANSMISIÓN

Se considera que el contacto personal estrecho es relevante para la transmisión de la mayor parte de las verrugas cutáneas, aunque no hay datos epidemiológicos sólidos que apoyen esta suposición[23,33]. Los traumatismos leves en la zona de inoculación también son relevantes, como indica la elevada frecuencia de la enfermedad entre los manipuladores de carne[23].

La evidencia de que las verrugas anogenitales se transmiten por vía sexual incluye la observación de que la edad de inicio de este proceso es similar a la de otras enfermedades de transmisión sexual (ETS), así como el hecho de que la enfermedad aparece en alrededor del 66% de los contactos sexuales de pacientes con verrugas anogenitales[34,35]. Además, los pacientes con verrugas anogenitales suelen presentar otras ETS o bien antecedentes de estas infecciones. Por otra parte, tal como se señala en la tabla 144-1, estas lesiones están relacionadas con tipos concretos de VPH que no se suelen observar en otras localizaciones. Por último, el contacto con un elevado número de parejas sexuales se asocia a un riesgo mayor de condilomas acuminados o de infección por VPH en el cuello uterino[17,36,37]. A pesar de estas observaciones efectuadas en adultos, los niños pequeños pueden adquirir las verrugas genitales por el contacto de las manos con lesiones no genitales[38]. Alrededor de la quinta parte de los niños en edad prepuberal con condiloma acuminado tiene VPH de tipos 1 o 2 en las lesiones[39-41]. Por el contrario, en las verrugas cutáneas de los contactos familiares de los niños con verrugas anogenitales se ha identificado el ADN del VPH-6[40].

En los adultos, las estimaciones de la tasa de transmisión del VPH (expresada en número de episodios por cada 100 personas/mes) son de 4,9 del pene al cuello uterino y de 17,4 en el sentido contrario[42].

Se considera que los episodios recidivantes de papilomatosis respiratoria en los niños pequeños se deben a su paso a través de un canal del parto infectado[32]. Esta hipótesis se basa en las observaciones de que la papilomatosis respiratoria y las verrugas anogenitales se asocian a tipos similares de VPH y de que un gran porcentaje de las madres de estos niños tiene antecedentes de infección por VPH en el tracto genital[32]. Además, los recién nacidos tienen más posibilidades de ser portadores del ADN de VPH en la cavidad oral en los casos en los que en el cuello uterino de la madre se detecta ADN del VPH[32]. Muchos niños con papilomatosis respiratoria recidivante son primogénitos nacidos por vía vaginal de mujeres jóvenes (a menudo, adolescentes). Aunque la mediana de edad de inicio de la papilomatosis respiratoria recidivante es de 3 años, también se han observado casos desde el nacimiento, incluso después de una cesárea[32]. Esta observación sugiere que la enfermedad se puede adquirir durante la fase intrauterina, posiblemente por infección ascendente a partir del tracto genital de la madre. Se desconoce el papel que desempeña la cesárea en la prevención de la transmisión y no se recomienda la realización de este procedimiento para intentar evitar la infección[32]. Los familiares y otras personas que mantienen un contacto personal estrecho con estos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pacientes no muestran riesgo de desarrollar la enfermedad. En la forma de inicio en la edad adulta, la papilomatosis respiratoria recidivante se asocia a un número mayor del esperado de parejas sexuales a lo largo de la vida y con contactos orogenitales[32].

No se ha definido la función que pueden desempeñar los fómites en la transmisión de la infección por VPH; sin embargo, parece posible la transmisión nosocomial ya que se pueden recuperar virus con capacidad infecciosa a partir de las emanaciones emitidas durante el tratamiento de las lesiones mediante láser de dióxido de carbono o con electrocoagulación[43]. Además, el VPH es resistente al calor y tal vez sea necesario el uso del autoclave para la esterilización de los instrumentos contaminados[44,45].

ASOCIACIÓN ENTRE PAPILOMAVIRUS HUMANO Y CÁNCER

El potencial oncogénico de los papilomavirus animales se mostró hace ya muchos años[46]. Las observaciones realizadas en pacientes con epidermodisplasia verruciforme aportaron la evidencia inicial de que el VPH también podría ser carcinógeno. En estos pacientes, las lesiones cutáneas características inducidas por tipos específicos de VPH sufren a menudo transformación maligna, sobre todo cuando aparecen en zonas expuestas a la luz solar[24]. La mayor parte de la investigación sobre el potencial oncogénico de los VPH se ha centrado en enfermedades malignas del tracto genital.

La baja prevalencia de cáncer de cuello uterino entre las monjas católicas[47], la asociación directa del riesgo con el número de parejas sexuales y el aumento del riesgo de enfermedad maligna que se asocia con una pareja sexual masculina cuya anterior consorte tenía cáncer cervical son observaciones concordantes con el hecho de que haya un agente de transmisión sexual implicado en la patogenia del cáncer de cuello uterino[48-50]. De entre diversos agentes, se sospechó insistentemente del virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2). Sin embargo, en los últimos 30 años, una serie amplia y coherente de observaciones biológicas y epidemiológicas ha demostrado que la infección por VPH es la causa necesaria, si no suficiente, del cáncer de cuello uterino[51]. Estas pruebas se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Existe una fuerte asociación entre los tipos de VPH denominados de alto riesgo oncogénico (v. tabla 144-1) y el cáncer de cuello uterino, con cocientes de posibilidades (OR, *odds ratio*) que varían de 50 a 100 veces. En los tipos más oncogénicos de estos virus (el VPH-16 para el carcinoma de epidermoide [CE] y el VPH-18 para el adenocarcinoma), las OR varían entre 100 y 900. En una encuesta a nivel mundial, el ADN del VPH se encontró en el 99,7% de las muestras de cáncer de cuello uterino[52].
2. La asociación ha sido constante en muchos estudios realizados en diferentes países y poblaciones.
3. La asociación ha sido específica, de forma que entre los cerca de 40 tipos de VPH asociados con los órganos genitales, o más ampliamente, las superficies mucosas, sólo un subconjunto de los tipos (por lo menos 15) son oncogénicos para el cuello uterino. Además, los mismos tipos de VPH, en ocasiones con frecuencias ligeramente diferentes, se encuentran en otros CE. El 40% de los carcinomas de vulva, vagina y pene se asocian con el VPH[53]. Esta asociación es mucho mayor si sólo se consideran las variantes histológicas verrugosa y basaloide de estos tumores. El VPH se encuentra en el 90% de los CE anales. Además, hasta el 60% de los cánceres de la orofaringe puede atribuirse a VPH de alto riesgo, de los que el 95% son VPH-16 o VPH 18[54].

   El VPH-16 se ha observado en algunos CE de la conjuntiva y del lecho ungueal.

   Los tipos de VPH presentes en pacientes con CE que presentan epidermodisplasia verruciforme también se han encontrado en alrededor de un 33% de CE y carcinomas basocelulares en huéspedes inmunocompetentes y hasta en el 80% de los huéspedes inmunodeprimidos. Sin embargo, la base biológica de esta asociación todavía es incierta[55].
4. La infección por VPH precede al desarrollo de anomalías cervicales y de cáncer. La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y duran una media de 13,5 meses para los VPH de alto riesgo y 4,8 meses para los tipos de bajo riesgo. Sin embargo, entre el 15% y 30% de las mujeres con citología cervical normal, pero con alto riesgo de infección por VPH, desarrollan en los siguientes 4 años una neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de grados 2 o 3. Por el contrario, la CIN 2 o 3 es poco probable que se desarrolle en las mujeres con anomalías citológicas escamosas leves que sean negativas para el VPH de alto riesgo. Aunque la eliminación del ADN del VPH parece preceder a la desaparición de las lesiones cervicales, la persistencia de ADN del VPH después del tratamiento para la CIN 2 o 3 es un factor predictivo de recaída.

   La asociación temporal entre el VPH y las lesiones premalignas del cuello uterino ha demostrado ser útil para las estrategias de prevención. Por tanto, el análisis de VPH es más sensible que la citología cervical repetida en la identificación de mujeres con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US por su acrónimo en inglés) que en aquéllas con CIN 2 o 3.

   El número de parejas sexuales, la edad de la primera relación sexual y la conducta sexual del varón son factores de riesgo para las infecciones por VPH y cáncer de cuello uterino, que ocurre más adelante en la vida. Esta secuencia temporal es compatible con una relación de causalidad entre la infección y el cáncer.
5. En algunos estudios, se ha observado una relación directa entre la carga viral y el riesgo de cáncer, que es concordante con un gradiente biológico.
6. Diversas líneas de evidencia biológica apoyan el papel oncogénico del VPH. Casi todas las células neoplásicas en los tejidos del cáncer de cuello uterino contienen ADN del VPH, incluidas las metástasis. Los genes E6 y E7 tienen un mayor nivel de expresión en neoplasias que en lesiones benignas. Cuando los genes E6 o E7 de los tipos de VPH de alto riesgo se introducen en células normales, causan una transformación maligna en cultivos celulares. Los animales transgénicos portadores de estos genes desarrollan CE. Las funciones de las proteínas de los genes E6 y E7 se describen con más detalle en la sección Patogenia.
7. Los virus del papiloma pueden causar cáncer en modelos experimentales de animales, como el virus de papiloma del conejo de cola de algodón (CRPV) en el conejo doméstico o el virus de papiloma bovino en la vaca. Además, los injertos de prepucios neonatales humanos infectados con VPH-16 introducidos en ratones con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) desarrollan neoplasias intraepiteliales[56].
8. Otros factores de riesgo alternativos de cáncer de cuello uterino, como el uso de anticonceptivos orales, alta paridad, tabaquismo, la nutrición (vitaminas C y E, carotenoides y xantofilinas), inmunosupresión, infección previa por VSH-2 o por *Chlamydia trachomatis*, no tienen la fuerza ni la coherencia de la evidencia recogida para el VPH. Su contribución podría ser sólo secundaria frente al papel principal de la infección por VPH.
9. Por último, los ensayos clínicos de la vacuna del VPH (v. sección Prevención) han demostrado ampliamente que la inmunización contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH protege no sólo contra la infección posterior, sino también contra enfermedades (verrugas y neoplasias intraepiteliales de todos los grados) causadas por el genotipo homólogo en el cuello uterino, la vagina, la vulva y en la parte externa de los genitales masculinos (aunque en estos últimos, sólo para verrugas).

Patogenia

Varios autores han revisado la patogenia de la enfermedad causada por VPH[2-4,6-10,57-59]. El período de incubación fue establecido experimentalmente mediante la inoculación a personas de extractos de verrugas cutáneas[1,60]. Las verrugas solían aparecer a los 3-4 meses, aunque en ocasiones las lesiones crecían ya a las 6 semanas o bien incluso hasta a los 2 años de la inoculación. Se observó un período de incubación similar respecto a las verrugas genitales en las esposas de soldados estadounidenses que volvieron de la Guerra de Corea[61]. El VPH puede infectar cualquier tipo de epitelio escamoso, pero a excepción del epitelio glandular cervical, el resto de los tejidos parece ser resistente a una infección productiva. El aspecto histológico macroscópico de las lesiones individuales varía según la localización de la infección y el tipo

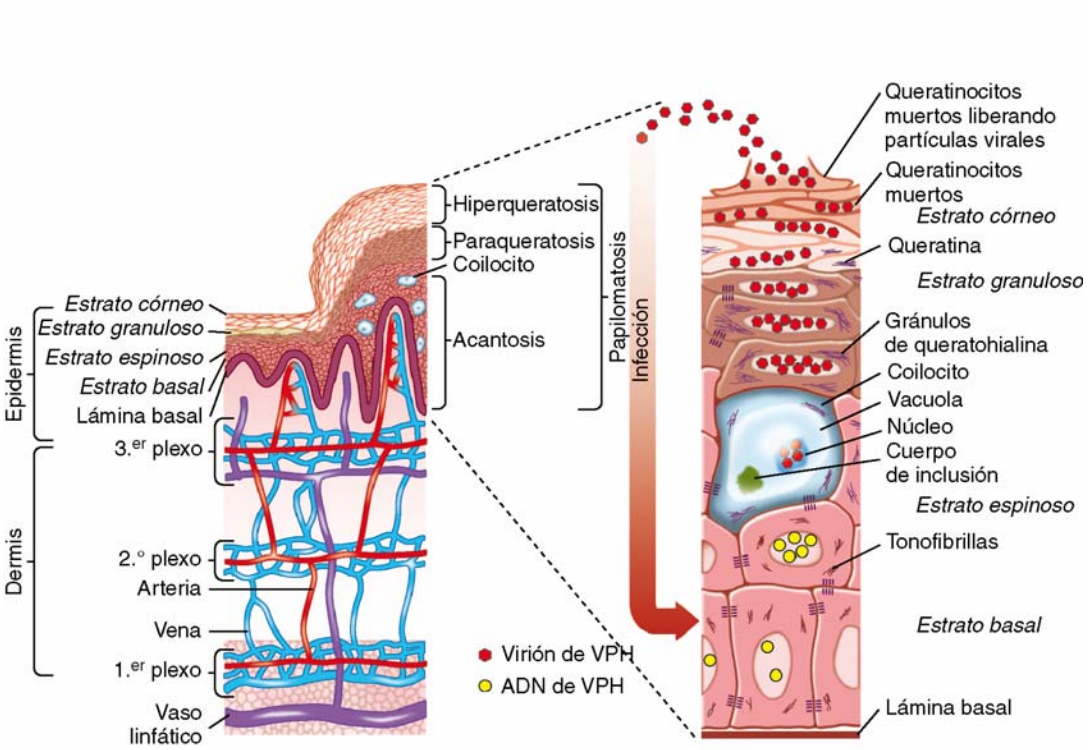


Figura 144-1 Verruga cutánea exofítica: patogenia del virus del papiloma humano (VPH). A, Características histológicas. **B,** Características citológicas (v. el texto para los detalles).

de virus. La figura 144-1 es un diagrama esquemático de una verruga cutánea exofítica típica.

Aunque se sabe poco acerca de la fase inicial de la infección por VPH, se considera que el ciclo replicativo del virus comienza con la entrada de las partículas en el estrato germinativo (basal) debido a que se puede detectar la presencia de ADN viral en los núcleos de las células basales[58,59]. A medida que las células basales se diferencian y se desplazan hacia la superficie del epitelio, tienen lugar la replicación y la transcripción del ADN del VPH y se ensamblan las partículas virales en el núcleo. En última instancia, se liberan viriones completos, lo que posiblemente está muy relacionado con el proceso de eliminación de los restos de los queratocitos muertos[62]. En una verruga o un condiloma, la replicación viral se asocia a una proliferación excesiva de todas las capas epidérmicas, excepto de la capa basal. Este proceso provoca acantosis, paraqueratosis e hiperqueratosis. También aumenta la profundidad de las crestas interpapilares, que da lugar a la configuración citoarquitectónica papilomatosa típica. Algunas células infectadas muestran la transformación citológica característica denominada coilocitosis. En el estudio histológico, los coilocitos (del griego *koilos,* «cavidad») son células escamosas grandes y generalmente poligonales con un núcleo contraído e hipercromático que queda situado en el interior de una gran vacuola citoplásmica. También se pueden observar cuerpos de inclusión en forma de gránulos citoplásmicos de queratohialina. La proliferación excesiva de células de tipo basal (proliferación basaloide) con un cociente núcleo/citoplasma elevado, acompañada de un gran número de mitosis (algunas de ellas atípicas [discariosis]) representa una característica de la transformación maligna incipiente asociada al VPH.

El epitelio de aspecto normal puede contener ADN del VPH[63,64] y la presencia de ADN residual tras el tratamiento de las verrugas puede dar lugar a una enfermedad recidivante. En las lesiones benignas causadas por VPH, el ADN viral se encuentra a nivel extracromosómico, en los núcleos de las células infectadas. No obstante, cuando se detecta ADN del VPH en neoplasias intraepiteliales de alto grado y en cánceres, suele aparecer integrado[4,7,59]. La integración del ADN del VPH puede producirse en zonas preferentes de los cromosomas de la célula huésped[3] y rompe específicamente el ORF E2. Es probable que la interrupción de E2 intervenga en la patogenia de la enfermedad maligna, dado que la expresión de este ORF suele disminuir la expresión de E6 y de E7, cuyos productos interfieren con las proteínas supresoras tumorales p53 y del retinoblastoma (v. sección Virología)[2-4,7,10,57]. Sin embargo, la frecuencia de la integración viral varía con el genotipo de VPH y no parece ser necesaria para la oncogénesis[57]. Otros fenómenos también son relevantes, como la hipermetilación del ADN viral y celular, la inhibición de la apoptosis y de la activación de la telomerasa (dos fenómenos que confieren inmortalidad) y la cooperación con los oncogenes celulares activados. El desarrollo de la inestabilidad cromosómica y las deleciones (6p, 3p, 4p, 6q, 10p y en última instancia 11q) se producen cuando la lesión se convierte en una neoplasia intraepitelial de alto grado[4,7,59].

Las respuestas de defensa del huésped frente a la infección por VPH no se conocen con detalle. No obstante, hay varias observaciones clínicas que sugieren el papel destacado de la normalidad del sistema inmunitario para la resolución de la infección por VPH. Las enfermedades por VPH son frecuentes y a menudo son graves en pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria, como el síndrome de Wiskott-Aldrich o la inmunodeficiencia variable común[65], así como en los pacientes con trastornos linfoproliferativos y los que sufren infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[66-69]. El rango de enfermedades relacionadas con el VPH en los pacientes con infección por VIH engloba las verrugas cutáneas, verrugas anogenitales, CIN en las mujeres, así como neoplasia intraepitelial anal y cáncer en los varones con relaciones homosexuales[66,70,71]. La infección por VIH aumenta unas 4-40 veces la incidencia y prevalencia de las verrugas genitales y CIN[70]. La prevalencia de estos trastornos es mayor en los pacientes con recuentos bajos de linfocitos T $CD4^+$ y niveles elevados de ARN del VIH-1. En comparación con las personas seronegativas para el VIH, los pacientes con SIDA muestran un mayor riesgo de desarrollar un carcinoma epidermoide in situ o invasivo de cérvix, de la zona vulvovaginal, del ano (en ambos sexos) y del pene[72]. Al contrario de la expectativa que dio lugar a la consideración del cáncer cervical como criterio definitorio de SIDA, la progresión hacia SIDA no parece incrementar el riesgo de cáncer cervical[72-74]. Esto podría reflejar un mejor reconocimiento por parte de los médicos de la enfermedad en las mujeres, con una detección más precoz de las lesiones más fáciles de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tratar[74]. Sin embargo, la misma observación se ha hecho con el cáncer anal, para el que parece menos probable que las medidas preventivas hayan tenido un gran impacto[74]. El tratamiento inmunosupresor, sobre todo en los receptores de aloinjerto renal, también se ha asociado a tasas elevadas de infección extensa por VPH[68,69]. Otra indicación de la función que desempeña el sistema inmunitario procede de la observación de que la regresión de una verruga se puede acompañar al poco tiempo de la regresión espontánea de otras[75,76]. Aunque la inmunosupresión relativa que acompaña al embarazo parece estar relacionada con un aumento de la incidencia y gravedad de la enfermedad por VPH[35,77], no se ha visto que las tasas de infección por VPH sean sustancialmente mayores en las mujeres embarazadas que en las no embarazadas[78-80].

La frecuencia, gravedad y persistencia de las infecciones y enfermedades por VPH en los pacientes inmunodeprimidos abogan fuertemente por un papel determinante del sistema inmunitario, sobre todo la inmunidad celular[74,81]. Por desgracia, nuestra comprensión del sistema inmunitario en las infecciones por VPH es limitada[80a]. La epidermodisplasia verruciforme es una genodermatosis debida a la inactivación de dos genes, *EVER1/TMC6* y *EVER2/TMC8*, que codifican proteínas transportadoras endoplásmicas. En pacientes con verrucosis extensa, se han descrito mutaciones que afectan al receptor de quimiocinas CXCR4 o a los genes de la cinasa Janus 3. La evidencia también indica que las proteínas del VPH-16 E6 y E7 pueden inhibir los receptores tipo Toll (TLR) 9, un componente de la inmunidad innata.

La proliferación celular inducida por el VPH también se asocia con el aumento del tráfico de leucocitos y la angiogénesis, que es el resultado de la producción de numerosas citocinas y quimiocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), la proteína quimiotáctica monocítica (MCP-1), la quimiocinas CCL27, el factor de crecimiento celular endotelial vascular (VEGF), los interferones α, β y γ, la proteína 10 inducible por interferón γ (IP-10), el CXCL10, el ácido retinoico y el factor de crecimiento tumoral β[2,4,7].

Estos cambios moleculares resaltan la relevancia del sistema inmunitario adaptativo e innato para controlar la enfermedad por VPH. Al mismo tiempo, a nivel histológico, se observa una alteración del número y función de los linfocitos citotóxicos naturales (NK), los linfocitos T cooperadores y las células cutáneas de Langerhans[82,83]. Estas células contribuyen a la respuesta inmunitaria local y sistémica, que se hace más evidente en las verrugas en regresión, ya que muestran un claro infiltrado celular linfomononuclear[84].

Después de una infección por VPH, se desarrolla una respuesta inmunitaria humoral y celular, pero su correlación con las pruebas de laboratorio no es necesariamente uniforme o constante. Las proteínas E7 y L1 son los antígenos más potentes[85-87]. La estimulación tras la inmunización de la formación de anticuerpos frente a la proteína L1 nativa se ha aprovechado para producir la primera vacuna actualmente disponible (v. sección Prevención).

La capacidad de las infecciones y enfermedades por VPH para persistir y progresar se puede explicar en parte por la capacidad de las proteínas E5, E6 y E7 para suprimir el sistema inmunitario a diferentes niveles[88]. Los factores inmunogenéticos también son relevantes. En un amplio estudio de casos y controles sobre la asociación del antígeno leucocitario humano (HLA) de clases A, B y C, alelos DRB1 y DQB1 y el CE cervical, se observaron varias asociaciones de baja magnitud (alrededor de dos veces o menos)[89]. Por ejemplo, el alelo HLA de clase I A*0301 aumentó el riesgo y el B*1501 lo redujo. De forma similar, el alelo HLA de clase II DQB1*0301 era un factor de riesgo y el DRB1*1302 era protector. Una combinación particular de alelos, B*4402-DRB1*1101-DQB1*1302 aumentó el riesgo 10 veces. Los mismos factores de riesgo inmunogenéticos se observaron con el adenocarcinoma cervical y el CE vulvar. Estos resultados confirman el papel significativo que desempeñan las respuestas celulares citotóxicas y cooperadoras en el desarrollo del cáncer genital asociado al VPH.

Manifestaciones clínicas

VERRUGAS CUTÁNEAS

Las *verrugas cutáneas* son las verrugas plantares profundas, las verrugas comunes y las verrugas planas[90,91].

Las *verrugas plantares profundas (verrucae plantaris),* también denominadas *mirmecia* (del griego, «hormiguero»), afectan sobre todo a adolescentes y adultos jóvenes. Estas lesiones tienen el aspecto característico de haces sobreelevados de fibras queratósicas blandas de 2 mm a 1 cm de diámetro; tras su afeitado, se pueden observar vasos sanguíneos puntiformes y hemorrágicos. Estas lesiones suelen ser dolorosas y pueden estar situadas en las palmas de las manos.

Las *verrugas vulgares (verrucae vulgaris)* aparecen como pápulas hiperqueratósicas, exofíticas y bien delimitadas, con una superficie rugosa. Se pueden localizar en el dorso de las manos, entre los dedos, alrededor de las uñas (verrugas periungueales), en las palmas o las plantas y raramente en las mucosas. Las verrugas pueden coalescer y alcanzar un diámetro de hasta 1 cm. Una variante morfológica de las verrugas vulgares está constituida por las verrugas en mosaico, que tienen el aspecto de grupos de verrugas en empedrado con un diámetro de varios centímetros y que muestra una ligera sobreelevación sobre una base indurada. También puede haber verrugas filiformes en la cabeza y verrugas vegetantes hiperproliferativas en las manos en los carniceros, los manipuladores de pescado y los empaquetadores de carne[23].

Las *verrugas planas (verrucae planae)* se observan con frecuencia en los niños y aparecen en forma de pápulas múltiples y ligeramente elevadas, con un contorno y distribución irregulares y superficie lisa. Se pueden observar en la cara, el cuello y las manos. Cuando muestran una protrusión mayor, se denominan *verrugas intermedias*.

Las verrugas cutáneas suelen ser asintomáticas, aunque pueden sangrar y ser dolorosas cuando se localizan en superficies de carga o en zonas de rozamiento. Es raro que las verrugas cutáneas degeneren hacia carcinoma verrugoso[92]. La evolución natural de las verrugas cutáneas no ha sido bien definida. La resolución espontánea parece producirse en el 50% y el 90% de los niños en el transcurso de 1 y 5 años, respectivamente[20]. En un paciente dado, las dos terceras partes de las verrugas que desaparecen de forma espontánea lo hacen en el transcurso de 2 meses[93].

EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME

La *epidermodisplasia verruciforme* es una genodermatosis autosómica recesiva relacionada con loci genéticos situados en el cromosoma 17[81]. Las lesiones se asocian a una amplia gama de tipos de VPH (v. tabla 144-1), la mayor parte de las cuales son específicas para la epidermodisplasia verruciforme[24,81]. Estas verrugas presentan diversas variantes morfológicas. Pueden aparecer como verrugas planas, aunque lo más habitual es que presenten un aspecto similar al de la pitiriasis versicolor, con afectación del tórax y de las extremidades superiores. En las superficies extensoras, estas verrugas pueden presentar hipertrofia y coalescencia. En la mayor parte de los pacientes, las verrugas aparecen durante el primer decenio de la vida. En alrededor del 33% de los pacientes, aparecen en los primeros años de la edad adulta y las lesiones pueden malignizarse hacia un carcinoma epidermoide, sobre todo cuando se localizan en áreas de exposición al sol. A pesar de que estos pacientes pueden presentar una depresión de la inmunidad celular[81], parecen mostrar una resistencia normal frente a otros patógenos. La epidermodisplasia verruciforme no parece contagiarse a personas sanas. Hay que destacar que en los receptores de aloinjerto de órganos sólidos se han observado lesiones similares a las de la epidermodisplasia verruciforme[19].

VERRUGAS ANOGENITALES

Las *verrugas anogenitales* son pápulas cutáneas exofíticas, hiperqueratósicas, de coloración carnosa o grisácea, sésiles o, con mayor frecuencia, con un pedículo corto y ancho (fig. 144-2). El aspecto de las lesiones oscila desde las pápulas perladas y lisas hasta los crecimientos más acuminados e irregulares. Su tamaño oscila entre menos de 1 mm de diámetro y varios centímetros cuadrados cuando se unen y se convierten en placas. En los varones no circuncidados, la cavidad del prepucio se afecta en el 85-90% de los casos[35,94]. En Estados Unidos, donde alrededor del 85% de los varones está circuncidado, la localización más común de las lesiones es el cuerpo del pene. El meato uretral también se afecta en el 1-25% de los pacientes[95]. Las verrugas uretrales son claramente visibles tras la eversión del meato o mediante el uso de

Figura 144-2 Condilomas acuminados vulvares. *(De Gagné H. Colposcopy of the vagina and vulva.* Obstet Gynecol Clin North Am. *2008;35:659-669.)*

un espéculo nasal pediátrico. Suelen estar confinadas en la fosa navicular o, con menos frecuencia, en los 3 cm distales de la uretra. Es excepcional la afectación de la vejiga o de la parte proximal de la uretra[95]. La afectación de la zona perianal varía según las prácticas sexuales, desde una incidencia muy elevada en varones con relaciones homosexuales (cerca del 10%, y el doble en los VIH positivos) hasta una incidencia baja en los heterosexuales[96,97]. En ocasiones, las lesiones pueden observarse en el escroto, el periné, las ingles o la zona púbica.

En las mujeres, la mayoría de las lesiones aparece en la parte posterior del introito vaginal y, con menor frecuencia, en los labios mayores y menores, así como en el clítoris (v. fig. 144-2). En orden decreciente de frecuencia, el periné, la vagina, el ano, el cuello uterino y la uretra representan cada una menos del 25% de los sitios de afectación[35].

El uso del colposcopio y la impregnación previa de los tejidos explorados con ácido acético al 3-5% han ampliado el espectro clínico de las verrugas anogenitales, sobre todo de las causadas por los tipos 16 y 18 de VPH, que pueden ser pequeñas pápulas blancas tras el tratamiento con ácido acético[98]. Esta técnica se utilizó inicialmente para demostrar la existencia de condilomas planos en el cuello uterino. Por lo general, estas lesiones son manchas brillantes y blanquecinas con bordes mal definidos y una superficie irregular que contiene asas capilares características[99,100]. La presencia de verrugas en los genitales externos puede indicar la existencia de lesiones epiteliales cervicales causadas por VPH, incluida la CIN[101,102]. La diferenciación morfológica de los distintos grados de lesión epitelial escamosa cervical no es lo bastante fiable y se recomienda encarecidamente la realización de una biopsia para establecer el diagnóstico[103,104].

En la vagina, además de los condilomas planos, se han descrito pequeños nódulos blanquecinos centrados en un asa capilar, denominados *condilomas espiculados*[105]. El introito vulvar puede mostrar papilas prominentes y en ocasiones dolorosas, cuya relación con la infección por VPH es improbable, aunque controvertida[106,107]. La infección por VPH en la vulva también puede aparecer en forma de parches blanquecinos demostrados o acentuados por la aplicación de ácido acético, aunque el blanqueamiento por esta sustancia carece de especificidad[108].

En los varones, el tratamiento previo con ácido acético y la evaluación mediante un colposcopio han demostrado que las pápulas y máculas infectadas por VPH son dos veces más frecuentes que los condilomas exofíticos, sobre todo en el prepucio y el escroto[98,109]. En los genitales externos de varones y mujeres se pueden observar pápulas sésiles y redondeadas con una coloración marrón o azul metálico y cuyo tamaño va desde las lesiones minúsculas hasta otras de 1 cm de diámetro (fig. 144-3). Es esencial identificar estas lesiones, así como las máculas de coloración similar, debido a que pueden corresponder a condilomas benignos infectados por VPH-6 o VPH-11[110,111], queratosis seborreicas[112] o neoplasias intraepiteliales asociadas a infección por los tipos 16 o 18 de VPH[111,113].

Alrededor del 75% de los pacientes con verrugas anogenitales son asintomáticos. Sin embargo, a menudo presentan prurito y sensación de escozor, dolor e hipersensibilidad dolorosa a la palpación. Además, la enfermedad puede causar efectos psicológicos graves[114]. No se conoce con detalle la evolución natural de las verrugas genitales, sobre todo en lo referente a la enfermedad subclínica por VPH, pero puede haber una remisión espontánea, tal como muestran los resultados de los ensayos clínicos terapéuticos aleatorizados y controlados con placebo en los que, a lo largo de un período de 3-4 meses, se ha observado una tasa de remisión espontánea del 10-20% en las lesiones no tratadas[115-119].

Las verrugas genitales exofíticas no se suelen transformar en carcinoma epidermoide invasivo, incluido el carcinoma verrugoso. También pueden alcanzar un tamaño considerable, en especial durante la gestación o en situaciones de inmunosupresión[120]. En los casos en los que los condilomas de gran tamaño muestran características histológicas de infiltración local destructiva sin metástasis, se denominan *tumores de Buschke-Löwenstein,* un término que engloba los carcinomas verrugosos y los condilomas gigantes[121-123]. Una lesión relacionada, el carcinoma condilomatoso (verrugoso), puede metastatizar[123]. Las infecciones genitales por VPH también pueden pertenecer al espectro de las neoplasias intraepiteliales del pene, anal, vulvar, vaginal y las neoplasias cervicales intraepiteliales (PIN, AIN, VIN, VAIN y CIN, respectivamente)[124,125]. Por razones históricas, también se reconocen algunas variantes de neoplasias intraepiteliales. Desde el punto de vista histológico, las pápulas pigmentadas de los genitales externos pueden mostrar una citoarquitectura condilomatosa con evidencia de neoplasia intraepitelial[111]. Esta entidad clinicopatológica se denomina *papulosis bowenoide* (v. fig. 144-3)[126]. La *papulosis*

Figura 144-3 Verrugas pigmentadas en el pene que simulan una papulosis bowenoide. *(De Habit TP, ed.* Clinical Dermatology, *4.ª ed. Londres, Mosby, 2004.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bowenoide puede evolucionar hacia una *enfermedad de Bowen,* que se manifiesta en forma de una placa rojiza o marrón, plana, con bordes bien delimitados y una superficie irregular y descamativa[127]. Cuando se localiza en el glande, la lesión se denomina *eritroplasia de Queyrat*. La histología muestra un carcinoma in situ. En la *papulosis bowenoide* y en la *enfermedad de Bowen* se han aislado VPH-16 y VPH-18[128]. La evolución natural de las neoplasias intraepiteliales se conoce mejor en las lesiones cervicales[129]. Es evidente que la evolución (regresión, estabilización o progresión) es muy variable y depende del grado histológico del tumor, del tipo de VPH y del método de diagnóstico (conización, biopsia en sacabocados o raspado). Las lesiones de CIN de grado 1 tienen una probabilidad de regresión aproximada de un 60%, de estabilización del 30% y de progresión hacia CIN 3 del 10%; el 1% evoluciona hacia un carcinoma invasivo[129]. En lo que respecta a las lesiones de CIN 2, las cifras correspondientes son del 40%, el 40%, el 20% y el 5%, respectivamente. El riesgo de progresión a cáncer es máximo en las lesiones de CIN 3, con un 12%; sólo un 33% de estas lesiones desaparece de forma espontánea.

Las verrugas perianales son frecuentes en los varones homosexuales y hasta un 66% de los pacientes con verrugas anales externas también tiene lesiones internas[130]. Por tanto, la presencia de verrugas perianales o de síntomas anales junto con antecedentes de coito anal obliga a realizar una exploración digital anal y una evaluación anoscópica. Después de que se describiera la transformación maligna de los condilomas anales[131], en los varones con relaciones homosexuales se reconoció la asociación entre displasia o carcinoma anorrectal e infección por VPH[132,133]. El coito anal pasivo conlleva un riesgo de cáncer de ano en los varones con relaciones homosexuales, y los varones y las mujeres heterosexuales con antecedentes de verrugas anogenitales muestran un riesgo de padecer la enfermedad 30 veces mayor que los grupos de población de control[134]. El ano y el cuello uterino tienen una biología diferente respecto al VPH. Las infecciones por VPH en mujeres con y sin VIH tienen una prevalencia en el ano del 79% y 43%, respectivamente, pero sólo del 53% y 25% en el cuello uterino[135]. En la población general, los antecedentes de verrugas anales aumentan unas 10 veces el riesgo de cáncer anal[136]. Durante el embarazo, puede aumentar la excreción de VPH y los condilomas pueden alcanzar un tamaño tan grande como para dificultar el parto normal desde el punto de vista mecánico[80,120,137]. Las verrugas anogenitales en los niños deben plantear siempre la posibilidad de abuso sexual, aunque en los niños muy pequeños, la forma predominante de adquisición de estas lesiones puede ser extragenital o, posiblemente, por transmisión perinatal[138-140].

PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECIDIVANTE

Varios autores han descrito la papilomatosis respiratoria recidivante[32]. Los pacientes presentan disfonía o, en el caso de los lactantes, llanto alterado. Estos síntomas se acompañan en ocasiones de disnea o estridor. La enfermedad se puede diseminar a la tráquea y los pulmones y causar obstrucción, infección e insuficiencia respiratoria. En los niños pequeños, el crecimiento rápido de las lesiones compromete a menudo el tracto respiratorio superior y obliga con frecuencia a la escisión quirúrgica para evitar la asfixia. En los adultos, la evolución de la enfermedad suele ser menos agresiva, aunque las lesiones pueden malignizarse, sobre todo en los pacientes que han recibido radioterapia o en casos con afectación pulmonar.

OTRAS INFECCIONES POR PAPILOMAVIRUS HUMANOS

El papiloma escamoso oral (papiloma epidermoide) es la lesión por VPH más frecuente de la cavidad oral. Hay una entidad muy relacionada que presenta características histológicas ligeramente diferentes y que se denomina condiloma acuminado oral. Ambos tipos de lesiones se deben a la alteración de la mucosa por el VPH (sobre todo por VPH-6, VPH-11 y VPH-16). Las verrugas vulgares orales son menos frecuentes y sólo se pueden diferenciar fiablemente mediante su estudio histológico. Están causadas por los VPH cutáneos (VPH-2, VPH-4, VPH-57)[141]. La hiperplasia epitelial focal de la cavidad oral (enfermedad de Heck) está causada principalmente por VPH-3 y VPH-13, y suele regresar de forma espontánea[142]. En la cavidad oral también pueden aparecer otras infecciones por VPH[142]. También se han descrito papilomas y CE conjuntivales asociados al VPH, así como CE periungueales[51]. Asimismo, se ha identificado la presencia de ADN del VPH en otras lesiones cutáneas, como quistes epidermoides, queratosis seborreicas (sobre todo vulvares), carcinomas cutáneos epidermoides y basocelulares[19] y carcinomas del tracto aerodigestivo. La prevalencia del VPH en estas distintas lesiones es variable, lo que dificulta el establecimiento de un vínculo causal.

Diagnóstico

El diagnóstico de las verrugas se suele realizar clínicamente mediante la exploración física. Las verrugas exofíticas tienen un aspecto característico. Las verrugas plantares profundas se pueden confundir con callos cutáneos, pero su raspado suele mostrar los típicos capilares puntiformes trombosados. En el diagnóstico diferencial de las verrugas cutáneas deben considerarse los nevos, la queratosis seborreica, los fibromas blandos, los acantomas, el molluscum contagiosum, el liquen plano, los siringomas y los dermatofibromas. Las lesiones de epidermodisplasia verruciforme pueden ser similares a las de las verrugas planas o la pitiriasis versicolor, pero los antecedentes del paciente aclaran el diagnóstico.

El condiloma acuminado del tracto anogenital externo no debería confundirse con otras ETS como el condiloma plano de la sífilis, la sarna nodular, el herpes genital, el linfogranuloma venéreo, el chancroide o el granuloma inguinal. No obstante, el molluscum contagiosum puede ser difícil de diferenciar de las verrugas anogenitales, sobre todo en sus formas de presentación más atípicas. Al contrario que las lesiones del condiloma acuminado, las del molluscum contagiosum tienden a ser más abundantes sobre el pubis y no suelen ser pediculadas, sino sésiles y lisas, con un color similar al de la piel o más claro y con una zona central deprimida cuya expresión puede dar lugar a la salida de un material similar al queso fundido. En los varones, hay una variante anatómica normal de la corona del glande, la papilomatosis hirsutoide (pápulas coronales perladas, papilas de la corona del glande) que puede ser difícil de diferenciar de las verrugas pequeñas. En el introito vulvar hay una variante anatómica similar que puede presentar un aspecto idéntico al de la papilomatosis vulvar relacionada con el VPH. En la vulva queratinizada, el hidroadenoma papilífero se puede confundir con una verruga de gran tamaño. En el escroto, debería ser fácil identificar los quistes epidermoides y los angioqueratomas. Las lesiones pequeñas y planas causadas por VPH pueden ser difíciles de diferenciar respecto al liquen plano, el liquen escleroso y atrófico, el liquen nítido y los siringomas, incluso con ayuda del colposcopio y tras la aplicación de ácido acético. Por último, las lesiones de VPH pigmentadas se pueden confundir con nevos o queratosis seborreica (v. fig. 144-3).

Aunque se diseñó inicialmente para la evaluación del tracto genital interno femenino, el colposcopio, con aplicación previa durante 3-5 minutos de una solución de ácido acético al 3-5%, se ha convertido en una herramienta diagnóstica relevante también para el resto de las infecciones por VPH[143]. En estudios realizados sobre parejas sexuales masculinas de mujeres con condilomas o displasias cervicales, se han detectado condilomas genitales demostrados mediante biopsia en el 65% y 88% de los pacientes, respectivamente. Un dato más significativo es que el 43-73% de las lesiones sólo se detectó mediante el colposcopio, mientras que el blanqueamiento con ácido acético como medida diagnóstica única permitió establecer el diagnóstico en el 22% de los pacientes[98,144,145]. Esta misma técnica aplicada a la vulva reveló una infección subclínica por papilomavirus en el 96% de las mujeres con verrugas vulgares y en el 80% de aquellas cuyo compañero sexual presentaba verrugas en el pene[146]. En la cavidad oral, el 83% de las lesiones causadas por VPH sólo se observa con ayuda del colposcopio[147]. La relevancia clínica de las lesiones que se detectan únicamente mediante blanqueamiento con ácido acético se desconoce, y este blanqueamiento carece de especificidad para el diagnóstico de infección por VPH, sobre todo para las verrugas anogenitales externas[112,148,149].

Las lesiones de los genitales externos que son pigmentadas (v. fig. 144-3), aparecen en forma de placas, sangran o son grandes deben evaluarse mediante biopsia para establecer el diagnóstico y descartar malignidad[111]. La biopsia también está indicada para confirmar

el diagnóstico de epidermodisplasia verruciforme y para determinar la causa de las lesiones de la cavidad oral y de las vías respiratorias superiores.

La exploración anoscópica se debe considerar en los pacientes con verrugas perianales, sintomatología anal o antecedentes de coito anal receptivo. La mayoría de las lesiones intraanales se localiza por debajo de la línea pectínea, por lo que no suele estar indicada la sigmoidoscopia sistemática[150,151]. La cavidad oral debe evaluarse en todos los pacientes con verrugas anogenitales por la posibilidad de que presenten verrugas orales concomitantes[147].

Siempre que esté indicada, la evaluación de la vagina y del cérvix debe constar de colposcopia y aplicación de ácido acético, y debe tratar de descartar un carcinoma infiltrante[143]. En la actualidad, se ha desarrollado una terminología colposcópica internacional que debería mejorar la precisión y fiabilidad diagnósticas[100]. En las mujeres con antecedentes de enfermedad anogenital por VPH o en cuyas parejas sexuales se ha diagnosticado una enfermedad anogenital por VPH, se debe realizar un estudio citológico de un frotis cervical (frotis de Papanicolau), al menos como parte del cribado sistemático (v. sección Prevención). La observación de coilocitos en un frotis citológico es el hallazgo patognomónico de infección por VPH[152]. Aún más relevante es el hecho de que en el frotis se puede establecer el diagnóstico de displasia y cáncer[153]. Dependiendo de la edad de la paciente y la localización y naturaleza de la infección por el VPH, la sensibilidad del frotis de Papanicolau para la detección de la infección por VPH oscila entre el 30% y el 90%[154].

El uso del colposcopio durante la exploración anoscópica (anoscopia de alta resolución [AAR]) en combinación con la citología anal se ha aplicado con buenos resultados para el diagnóstico de las infecciones intraanales por VPH[155]. Podría constituirse en una herramienta de cribado de las neoplasias intraepiteliales anales en varones homosexuales o bisexuales, así como en las mujeres infectadas por VIH[135,156-158]. Hasta ahora, sólo el estado de Nueva York recomienda la citología anal y la AAR para el tratamiento de mujeres con VIH con neoplasia intraepitelial de alto grado y de cualquier paciente con VIH con hallazgos anómalos en la exploración física anal (http://www.hivguidelines.org). No obstante, esta estrategia diagnóstica todavía no se ha validado en estudios aleatorizados, con enmascaramiento y a largo plazo sobre sus resultados y costes económicos.

Un avance en la citología cervical ha sido la introducción de una técnica basada en la toma de muestras líquidas[153,159,16]. Así, hoy en día en que la determinación del ADN del VPH forma parte de la estrategia de cribado, esta tecnología permite la realización tanto del estudio citológico como de la determinación del ADN del VPH en la misma muestra[159-161].

La citología cervical ha avanzado en gran medida tras el desarrollo del sistema Bethesda, cuya última revisión tuvo lugar en 2001. Este esquema de interpretación analiza la idoneidad de la muestra, clasifica sus alteraciones anatomopatológicas y ofrece directrices para el control y seguimiento, actualizadas en 2006 (http://www.asccp.org/consensus.shtml)[160-162]. Las alteraciones epiteliales escamosas relacionadas con el VPH se reagrupan en cuatro categorías: 1, células escamosas atípicas (a) de significado indeterminado (ASC-US) o (b) que no permiten excluir una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H); 2, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), diagnóstico que reagrupa los diagnósticos citológicos e histológicos previos de atipia coilocítica o condilomatosa, displasia leve y CIN 1; 3, lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL), que incluía previamente los diagnósticos de displasia moderada y grave, CIN 2 y CIN 3 y el carcinoma in situ (CIS); y 4, carcinoma epidermoide (CE).

Las características histopatológicas generales de la infección por VPH suelen ser típicas (v. sección Patogenia). Por tanto, la biopsia se puede usar para confirmar la mayoría de los diagnósticos. Además, el estudio histológico permite identificar la presencia de neoplasia intraepitelial o carcinoma invasivo. Aunque la histología es el patrón oro, al igual que la citología, carece de precisión y fiabilidad en lo referente a los grados de la enfermedad[153,163].

Se dispone de varias técnicas para incrementar la sensibilidad y especificidad del estudio citohistopatológico, sobre todo en el contexto de la investigación[164]. Estas técnicas se basan en la demostración de antígenos del papilomavirus o de sus ácidos nucleicos en las muestras de biopsia. El antígeno común del papilomavirus suele detectarse por tinción inmunocitoquímica con peroxidasa-antiperoxidasa y se observa en casi la mitad de las lesiones causadas por VPH, aunque es menos frecuente en las infecciones debidas a VPH-16 o VPH-18[16].

La detección de ADN del VPH se puede llevar a cabo mediante dos análisis, el sistema de captura de híbridos de segunda generación (Hybrid Capture II, Digene Corporation) y el sistema Cervista VPH HR y VPH 16/18 (Hologic Inc.), que fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para la clasificación de los frotis de Papanicolau con el diagnóstico de ASC-US y para el cribado primario del cáncer cervical en combinación con la citología. El análisis Hybrid Capture II se basa en una reacción de hibridación líquida realizada en una microplaca de 96 pocillos. La muestra de ADN se hibrida con sondas de ARN dirigidas contra los VPH genitales de alto riesgo (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). Esta técnica es rápida y, a diferencia de la fundamentada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), no es susceptible de contaminación cruzada. Además, su sensibilidad sólo es ligeramente inferior a la de las técnicas de PCR[164]. Los análisis Cervista se aprobaron en marzo de 2009. La versión VPH HR detecta los mismos genotipos de alto riesgo que la Hybrid Capture II, así como el tipo 66. La versión VPH 16/18 se limita a estos dos tipos. La tecnología se basa en sondas solapantes de oligonucleótidos específicos de tipo, una enzima endonucleasa y la amplificación de una señal fluorescente.

Se han desarrollado otras muchas tecnologías novedosas de cribado, que, además de la determinación del genotipo del VPH, se basan en otras estrategias como la detección de ARNm del VPH, su carga viral, la integración del virus, el perfil de metilación, detección de la proteína p16 y los marcadores de proliferación o del ciclo celular[5,164]. Ninguno de ellos ha sido aprobado todavía por la FDA.

Las técnicas de cultivo de virus no están disponibles para el diagnóstico clínico de las infecciones por VPH. La infección por el VPH puede provocar una respuesta serológica. Se han detectado anticuerpos dirigidos contra la cápside viral en pacientes con verrugas cutáneas, condiloma acuminado o papilomatosis respiratoria recidivante[165-167]. Las partículas seudovirales (VLP) recombinantes basadas en las proteínas L1 o L1 y L2 ofrecen las mismas propiedades antigénicas que las cápsides virales[168]. Se han utilizado ampliamente para mostrar, mediante análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), que alrededor del 50% a casi el 90% de los pacientes con infección por el VPH tienen anticuerpos anticápside[86]. Los anticuerpos anti-VPH tienden a desaparecer con la resolución de la enfermedad, pero pueden persistir durante varios años en los pacientes asintomáticos[86]. Una fracción de los anticuerpos producidos en respuesta a la infección por el VPH son neutralizantes, pero probablemente no en cantidades suficientes para ofrecer una protección significativa[169]. No se dispone de análisis comerciales para el diagnóstico serológico de infecciones por el VPH, debido a que su sensibilidad y especificidad son insuficientes. Estos análisis se han utilizado para los estudios seroepidemiológicos. Además, los análisis que miden la fijación y la actividad neutralizante de anticuerpos frente a la cápside viral han sido útiles en la evaluación de la respuesta inmunitaria tras la vacunación contra el VPH (v. sección Prevención).

Tratamiento

En la actualidad, no hay tratamientos completamente eficaces y seguros frente a las enfermedades causadas por el VPH, y las terapias que se aplican hoy en día no persiguen el objetivo de eliminar el virus, sino que tratan de disminuir o, si es posible, eliminar las manifestaciones clínicas. El arsenal terapéutico actual se ha desarrollado principalmente de forma empírica a lo largo de decenios y con demasiada frecuencia se fundamenta en la destrucción física o química de las lesiones. Las nuevas estrategias terapéuticas se dirigen contra dianas moleculares virales y a la inmunomodulación[170,171].

VERRUGAS CUTÁNEAS

La elección de tratamientos frente a las verrugas cutáneas se complica porque la evidencia disponible es escasa y confusa[172,173]. No obstante, la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estrategia terapéutica más habitual (aplicación tópica de preparados que contienen ácido salicílico, un agente queratolítico) es eficaz para el tratamiento de las verrugas comunes[172,173]. En un metaanálisis de seis ensayos clínicos controlados con placebo se demostró una tasa de respuesta completa del 75% (144 de 191) en los casos y del 48% (89 de 185) en los grupos de control[172]. Un preparado sin receta muy conocido y que se usa como autotratamiento es la combinación de ácido salicílico y ácido láctico (ácido salicílico, ácido láctico, colodión, 1:1:4 [SAL]) aplicado en forma de tintura a diario durante un período de hasta 12 semanas. Puede ser necesario eliminar la capa cornificada que suele cubrir las verrugas; la eliminación se realiza empapando la lesión con agua caliente y después se frota con piedra pómez, papel de lija o una lima. Los vendajes oclusivos parecen incrementar la eficacia del tratamiento. Las verrugas en mosaico suelen ser más resistentes al tratamiento, en comparación con la mirmecia.

La crioterapia es un tratamiento popular, pero requiere su aplicación por parte del médico. Se suele emplear mediante bastoncillos de algodón inmersos en nitrógeno líquido que se aplican sobre la lesión o por pulverización de nitrógeno líquido sobre la misma[174]. En estudios aleatorizados y controlados con placebo, no se han obtenido resultados concluyentes sobre su eficacia, pero este tratamiento parece ser equivalente a los preparados de ácido salicílico[172]. Las variaciones de la técnica pueden explicar estos resultados contradictorios. No obstante, la crioterapia agresiva, con una congelación sostenida durante 10 segundos, es más eficaz que la crioterapia tradicional más breve, a pesar de la incidencia mayor de dolor y de ampollas cutáneas[175]. A menudo es necesario más de un tratamiento. El intervalo de 2 semanas representa el mejor compromiso entre la aparición de efectos adversos y la brevedad del tratamiento[176]. Una duración superior a 3 meses o la aplicación de más de 4 sesiones de crioterapia aporta una escasa ventaja[177].

En un estudio aleatorizado y con enmascaramiento, se comparó la crioterapia con la oclusión mediante cinta adhesiva (un tratamiento usado desde hace tiempo) en el tratamiento de las verrugas comunes[178]. La eliminación completa de las verrugas tuvo lugar en el 85% (22 de 26) de los pacientes que recibieron el tratamiento oclusivo y en sólo el 60% (15 de 25) de los tratados con crioterapia. Sin embargo, este estudio tuvo limitaciones con el enmascaramiento y el seguimiento. Dos ensayos posteriores controlados con placebo en los que el tratamiento se aplicaba mediante oclusión con cinta adhesiva ofrecieron resultados negativos[179,180].

Otros métodos terapéuticos menos utilizados son el glutaraldehído, formaldehído, podofilotoxina y cantaridina. Su fundamento es empírico. La inyección de bleomicina intralesional ha sido mejor estudiada, pero su comparación con el placebo ofrece resultados no concluyentes[172]. Se suele reservar para el tratamiento de las verrugas periungueales.

La sensibilización alérgica con dinitroclorobenceno (DNCB) seguida de la aplicación directa de DNCB sobre las lesiones ha obtenido una eficacia doble que el placebo[172,181]. Sin embargo, el uso de DNCB es peligroso y por ello se han empleado agentes sensibilizantes como la 2,3-difenilciclopropenona, el éster dibutílico del ácido escuárico y la crema de masoprocol al 10%, que parecen ser más seguros y eficaces[181,182].

El imiquimod es un inmunomodulador aprobado por la FDA para el tratamiento tópico de las verrugas genitales (v. después). Utilizado fuera de sus indicaciones aprobadas en un estudio sin enmascaramiento, la crema de imiquimod al 5% aplicada 1 vez al día durante 5 días a la semana y con una duración de hasta 16 semanas dio lugar a una respuesta completa en verrugas comunes[183].

La cimetidina es un bloqueador H_2 con propiedades inmunomoduladoras, del cual se ha hecho una publicidad abundante como tratamiento eficaz frente a las verrugas cutáneas según resultados obtenidos en estudios sin grupo control. Sin embargo, varios ensayos clínicos controlados con placebo y con doble enmascaramiento no han confirmado su supuesta eficacia[181].

Otras modalidades empleadas son la electrocirugía y la cirugía láser, pero son métodos caros que no se han evaluado de forma rigurosa[172,181,184-186]. La electrocirugía está relativamente contraindicada en el tratamiento de las verrugas plantares debido al riesgo de formación de cicatrices permanentes y dolorosas. La cirugía con láser también puede dar lugar a cicatrices, aunque es útil en ocasiones en el tratamiento de las verrugas peri y subungueales.

El tratamiento fotodinámico se basa en el uso de luz láser para activar localmente la citotoxicidad de un compuesto administrado por vía sistémica o tópica; esta modalidad es superior al placebo en el tratamiento de las verrugas cutáneas[172]. No obstante, la técnica es cara y sólo se realiza en determinados centros.

Entre las estrategias alternativas que se han propuesto para el tratamiento de las verrugas cutáneas están la sugestión o la hipnosis, la homeopatía y la curación a distancia[187-191]. Estudios más rigurosos de estas intervenciones han ofrecido resultados poco prometedores o nulos.

Para algunos tipos específicos de verrugas se han propuesto métodos terapéuticos concretos. Por ejemplo, las verrugas planas no suelen requerir tratamiento, pero, en caso contrario, se suelen tratar mediante crioterapia o electrocirugía (electrodesecación). La crioterapia también se puede usar para tratar las verrugas palpebrales y periungueales, mientras que la electrodesecación es útil para eliminar las verrugas planas o filiformes.

VERRUGAS ANOGENITALES

Existen numerosas modalidades terapéuticas para el condiloma acuminado, pero son insatisfactorias; no obstante, se han publicado protocolos para intentar optimizar la estrategia terapéutica[119,192-196]. El fundamento para el tratamiento es limitado, dada la escasez o inexistencia de pruebas que muestren que el tratamiento afecte directamente a la erradicación del VPH o la transmisión de la infección o que prevenga la infrecuente aparición de tumores[63,197,198]. Este fundamento engloba aspectos estéticos, el alivio de los síntomas locales, la mejora del impacto psicológico adverso causado por la presencia de verrugas anogenitales[114] y el restablecimiento de la función fisiológica normal (p. ej., disminución del volumen de las lesiones que obstruyen el canal del parto). Antes de iniciar el tratamiento, hay que comentar con el paciente los objetivos del tratamiento, las alternativas, los costes y los posibles efectos adversos. Además, se observa la resolución espontánea de la enfermedad en el 10-20% de los pacientes en un plazo de 3-4 meses[115-119]. Con independencia del tratamiento, la orientación del paciente forma parte de la estrategia terapéutica[199].

Ninguno de los métodos terapéuticos disponibles es drásticamente mejor que los demás, pero cada uno tiene sus ventajas particulares. Dado que la comodidad es una de las ventajas principales, la disponibilidad desde hace pocos años de tratamientos que pueden aplicarse por el propio paciente (podofilotoxina e imiquimod) ha despertado un interés considerable.

La podofilotoxina es un derivado del podofilino que ha sido durante mucho tiempo el tratamiento principal de las verrugas genitales aplicado por los médicos. El podofilino, un extracto resinoso del rizoma de *Podophyllum peltatum* (resina de podofilino [USP]) o de *Podophyllum emodi,* ha constituido el método terapéutico principal durante muchos años[200,201]. Las moléculas activas son los lignanos, en especial la podofilotoxina. Aunque el podofilino es un compuesto antimitótico, su mecanismo de acción en las verrugas es desconocido. El compuesto se suele aplicar en forma de solución al 10-25% en benzoína, directamente sobre la verruga, una vez a la semana. Se recomienda el lavado de las lesiones al cabo de 12 horas para minimizar las reacciones locales. La ausencia de regresión de la lesión al cabo de cuatro aplicaciones indica la necesidad de un tratamiento alternativo. El podofilino nunca se ha comparado con placebo. Su eficacia se ha evaluado en una serie de ensayos clínicos aleatorizados y controlados en los que se ha comparado con otros métodos terapéuticos; las tasas de eliminación completa han oscilado entre el 20% y el 40%, tras tener en cuenta las frecuentes recidivas[94,200]. Los efectos adversos son locales y sistémicos[200,201]. Se observan quemaduras químicas en un 33-50% de los pacientes. También se han descrito casos de alteraciones histopatológicas seudoneoplásicas transitorias. La aplicación tópica de podofilino se ha asociado a complicaciones neurológicas, hematológicas y febriles que en ocasiones han causado el fallecimiento del paciente; asimismo, ha inducido cuadros de sensibilización alérgica. Por tanto, no se deben

tratar superficies cutáneas mayores de 10 cm^2. Este fármaco está contraindicado durante el embarazo.

La podofilotoxina está disponible en Estados Unidos. Presenta ventajas claras sobre el podofilino. Tiene una composición química uniforme y una potencia estandarizada. También es más eficaz y menos tóxica que el podofilino[94,201-203]. Por último, no es necesario eliminarla mediante lavado. En estudios aleatorizados y controlados, se ha demostrado que la solución de podofilotoxina al 0,5% aplicada dos veces al día durante 3 días consecutivos cada semana a lo largo de un período de hasta 4 semanas da lugar a tasas de respuesta completa del 45-58%[119,196,203-206]. Una formulación en gel es más fácil de aplicar, sin que se disperse por la piel. Los efectos adversos suelen ser leves y similares a los del podofilino. Al igual que con el podofilino, las recidivas son frecuentes y se observan en el 33-91% de los pacientes[119,196,203-206]. La aplicación de podofilotoxina para evitar las recidivas es eficaz y bien tolerada, pero se desconocen los resultados a largo plazo tras la interrupción del tratamiento[207]. Además de la solución de podofilotoxina al 0,5%, también se comercializa actualmente un gel al 0,5%. El gel ha dado lugar a una tasa de eliminación completa del 45% (81 de 181) tras 8 semanas en un ensayo clínico extenso aleatorizado y controlado, en comparación con una tasa del 4% (5 de 93) al aplicar únicamente el excipiente[208].

El imiquimod es una imidazoquinolineamina que induce la producción de interferón α y de otras citocinas. Parece ejercer su efecto antitumoral y antiviral específico a través de su unión a los receptores de tipo TLR 7 y posiblemente 8 de las células dendríticas[209]. Se comercializa en forma de crema al 5% para el autotratamiento del condiloma acuminado[210]. Esta preparación se ha comparado con la aplicación únicamente del excipiente en un ensayo clínico aleatorizado y con doble enmascaramiento, en el que se administró tres veces a la semana, en días alternos, durante un máximo de 8 semanas[211]. Al final del período de tratamiento, fue posible evaluar a 108 pacientes en los que la tasa de respuesta completa fue del 37% en el grupo de imiquimod y del 0% en el grupo control (P <0,001). El 19% de los pacientes presentó una recidiva durante un período de 10 semanas de seguimiento. En un estudio similar, la duración del tratamiento se amplió hasta 16 semanas y la crema de imiquimod al 5% se comparó con una crema al 1% y con el excipiente[212]. Al final del tratamiento, las tasas de respuesta completa en los tres grupos fueron del 50%, el 21% y el 14%, respectivamente. La crema de imiquimod al 5% fue mucho mejor que cualquiera de las otras dos preparaciones (P <0,001). En el grupo de imiquimod al 5%, el 72% de las mujeres y sólo el 33% de los varones tuvieron una respuesta completa. Durante el seguimiento de 12 semanas, se observaron recidivas en el 13%, el 0 y el 10% de los pacientes de los tres grupos, respectivamente. Las reacciones adversas fueron de tipo local y consistieron en prurito y escozor, eritema, erosiones y edema; en general, fueron bien toleradas. La aplicación diaria de crema de imiquimod al 5% ofrece una eficacia algo mayor, sobre todo en los varones, pero se acompaña de una incidencia bastante mayor de efectos adversos[213]. Por tanto, la crema al 5% sólo se ha aprobado para su aplicación 3 veces a la semana. Se han efectuado ensayos clínicos adicionales que han complementado y apoyado los resultados obtenidos en estos primeros estudios[195,214,215]. El imiquimod también parece ser útil en el tratamiento de otros procesos posiblemente relacionados con el VPH, como queratosis actínica, carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide in situ[183].

Un nuevo preparado, la polifenona E, que contiene catequinas del té verde fue aprobado en 2008 por la FDA como un pomada al 15%[216]. Estos compuestos tienen alguna actividad antiviral y anticancerígena. El producto se autoaplica tres veces al día sobre las lesiones hasta su desaparición completa, pero no más allá de 16 semanas. Se han realizado tres estudios clínicos controlados y aleatorizados en varones y mujeres con verrugas genitales, con un total de más de 300 pacientes en el grupo de la pomada al 15%. En conjunto, la tasa de desaparición completa fue del 58% con el compuesto activo y del 34% en el grupo del placebo. La eficacia fue mayor en mujeres que en varones. Los efectos secundarios fueron locales, con eritema (18%), prurito (14%), dolor (14%) y ulceración (12%). El fármaco está contraindicado en el embarazo. La coloración roja en la zona de aplicación de la sustancia y su frecuencia de administración son posibles inconvenientes.

Se han comercializado varios tratamientos a aplicar por el médico. Se pueden clasificar en tratamientos médicos o quirúrgicos y se describen a continuación.

La resina de podofilino (v. antes) todavía se utiliza con frecuencia debido a su bajo coste, aunque la podofilotoxina al 0,5% en solución o gel es más eficaz y segura[201].

El ácido tricloroacético y, en menor medida, el ácido dicloroacético se han recomendado por los ginecólogos en el tratamiento de las verrugas genitales[217]. Ambos se pueden utilizar durante el embarazo. El ácido tricloroacético en solución al 10-90% se utiliza por vía tópica a intervalos semanales. La aplicación es dolorosa y puede causar úlceras. El ácido sobrante debe eliminarse mediante polvo de talco o bicarbonato sódico. En un ensayo clínico de comparación, el tratamiento con ácido tricloroacético dio lugar a resultados equivalentes a los de la crioterapia, con tasas de respuesta completa y de recidiva del 81% y el 36%, respectivamente[218]. En otro estudio tampoco fue posible detectar diferencias entre ambos, con tasas de respuesta completa del 64% para la crioterapia y del 70% para el ácido tricloroacético[219]. El ácido tricloroacético al 50% no tiene efectos aditivos a los del podofilino solo y no es eficaz en el tratamiento de las verrugas vaginales y cervicales[220,221].

La crioterapia se lleva a cabo mediante nitrógeno líquido o con una criosonda. Las lesiones se congelan cada 1-2 semanas. La crioterapia se considera un tratamiento eficaz, con tasas de curación que oscilan entre el 50% y el 100%, y es segura incluso durante el embarazo[218,222]. En un estudio comparativo se señaló que la crioterapia es más eficaz que el podofilino, pero posiblemente menos que la electrocirugía[223-225]. Sus efectos secundarios son tolerables y consisten en la sensación de escozor, que desaparece al cabo de unas pocas horas, y la ulceración, que se cura a los 7-10 días con pocas o ninguna cicatriz.

Se dispone de otras técnicas quirúrgicas para tratar las verrugas anogenitales[194-196]. La cirugía convencional con tijera ofrece la ventaja de la eliminación inmediata de las lesiones visibles. Esta técnica se ha reservado principalmente para el tratamiento de las verrugas perianales, pero también se puede aplicar con buenos resultados en otras verrugas genitales siempre que su número sea limitado. Se producen recidivas hasta en un 33% de los pacientes; la complicación más habitual son las cicatrices, aunque suelen limitarse a una ligera decoloración cutánea[226-229]. Las técnicas electroquirúrgicas se han aplicado con frecuencia en el tratamiento de las verrugas genitales externas, con resultados posiblemente mejores que los de la crioterapia, pero pueden dejar cicatrices[224,225]. Con el láser de dióxido de carbono se han descrito tasas de respuesta del 80-90%[230-232]. Sin embargo, en un estudio comparativo, el tratamiento con láser no se consideró superior a la cirugía convencional[227], y en estudios posteriores con un diseño mejor se ha demostrado una tasa de respuesta completa a largo plazo del 19-39%[233,234]. El tratamiento con láser es caro, puede requerir anestesia general y a menudo se acompaña de dolor y de cicatrices permanentes.

La disponibilidad de la crema de lidocaína-prilocaína (EMLA), que se debe aplicar 1 hora antes del procedimiento, ha facilitado la anestesia local antes de la crioterapia y de la cirugía con láser[235-238].

Hay dos tratamientos que hoy en día casi no se utilizan pero que merecen ser mencionados: el 5-fluorouracilo y la inyección intralesional de interferón. El 5-fluorouracilo aplicado diariamente por vía tópica en forma de crema al 5% ha permitido obtener tasas de curación del 30-95%; los mejores resultados se han logrado en las verrugas intrauretrales[94,239,240]. En un ensayo clínico comparativo realizado en varones, el 5-fluorouracilo mostró una eficacia equivalente a la del podofilino[241]. Además, también se ha descrito la actividad profiláctica del 5-fluorouracilo en las verrugas vulgares[242]. Este fármaco no se suele utilizar porque causa un dolor considerable, ulceración y, cuando se aplica en la uretra, disuria[94]. Al igual que otros antimetabolitos, está contraindicado durante el embarazo.

Los interferones tienen propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antiproliferativas[243,244]. Los resultados alentadores obtenidos en los estudios in vitro y en ensayos clínicos preliminares fueron confirmados por los obtenidos en cuatro ensayos clínicos aleatorizados y con doble enmascaramiento, en los que se mostró la eficacia de la inyección intralesional de interferón α e interferón β, en comparación con el placebo[75,245-247]. La administración parenteral de interferones también

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se ha evaluado en el tratamiento del condiloma acuminado, pero por lo general no ha sido eficaz[115-117,248]. A las dosis utilizadas, el interferón se ha tolerado bien. Los efectos adversos (síntomas seudogripales, neutropenia y trombocitopenia) suelen ser leves y aparecen con más frecuencia con dosis elevadas. El imiquimod, un inductor del interferón α, es una alternativa más práctica y barata a éste. Hasta la fecha no se han publicado datos sobre el uso de interferones pegilados.

El cidofovir es un nucleótido acíclico con un potente efecto inhibidor de la ADN polimerasa del citomegalovirus y de otros virus herpes, y ha sido aprobado para el tratamiento intravenoso de la retinitis por citomegalovirus. Aunque los VPH no poseen una ADN polimerasa, este compuesto induce la apoptosis de las células infectadas por VPH[249]. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con el excipiente, se evaluó el gel al 1% aplicado diariamente en las verrugas genitales durante 5 días consecutivos en semanas alternas; a las 12 semanas, en el grupo de tratamiento hubo una tasa de eliminación completa del 47% (9 de 19), en comparación con el 0% (0 de 11) en el grupo del excipiente ($P = 0{,}006$)[250]. Se observaron con frecuencia dolor, prurito, erupción cutánea, erosiones y ulceraciones, pero con la misma incidencia en ambos grupos. El coste, el riesgo de carcinogénesis asociado al cidofovir y la inexistencia de datos a largo plazo son aspectos que obligan a mantener las reservas respecto a este tratamiento que todavía no ha sido aprobado por la FDA.

Aunque los protocolos existentes son útiles, no siempre es posible establecer recomendaciones firmes acerca de la estrategia terapéutica adecuada en el condiloma acuminado. Los resultados contradictorios obtenidos en varios análisis de rentabilidad refuerzan esta consideración[251-253]. Los costes pueden variar ampliamente para un tratamiento concreto, las recidivas son frecuentes (aunque la evolución a largo plazo no ha sido bien estudiada) y la influencia de posibles antecedentes de verrugas genitales y de tratamientos no se conoce con detalle. Además, la relevancia de factores como el sexo, la localización de las verrugas, el tamaño de las lesiones y su número es prácticamente desconocida en lo que se refiere a cada tratamiento. No obstante, la duración de las lesiones (>1 año), su número (>10) y su localización en zonas de piel seca en lugar de húmeda son factores predictivos adversos respecto a la respuesta terapéutica[195,254,255]. La respuesta al tratamiento puede mejorar con la interrupción del consumo de anticonceptivos orales, del rasurado del vello púbico y del tabaco[256,257].

En la práctica, la disponibilidad, la comodidad, las reacciones adversas, la localización de las lesiones y las características de los pacientes son los factores determinantes a la hora de elegir el tratamiento. Debe darse preferencia a los tratamientos autoaplicados por el paciente. Las verrugas del meato uretral se pueden tratar con la aplicación cuidadosa de podofilino, podofilotoxina[94] o crioterapia[258]. También se puede usar la crema de 5-fluorouracilo[94,259]. La cirugía láser y la instilación de interferón α pueden emplearse en las verrugas intrauretrales[109,260]. Las verrugas perianales y anales se pueden tratar mediante escisión con bisturí[226-228], crioterapia[261], cirugía láser[262], ácido tricloroacético o dicloroacético[194] o incluso mediante tampones anales de gasa o algodón empapados en imiquimod como tratamiento complementario[263].

En lo que se refiere a las verrugas vaginales, la crioterapia (con aerosol), el ácido tricloroacético y el podofilino son opciones sencillas[264]; el tratamiento con láser[265,266] y la crioterapia[267] tienen la ventaja de ser más seguros en el embarazo y de poder utilizarse también en el tratamiento de las verrugas cervicales. Aunque en el tratamiento de una verruga única y muy grande puede estar indicada la inyección intralesional de interferón, el tratamiento con láser parece ser más adecuado para las lesiones grandes y extensas.

Las verrugas genitales en los pacientes inmunodeprimidos, incluidos aquéllos con VIH, parecen ser relativamente resistentes al tratamiento[268]. Por tanto, la administración aislada de podofilino, podofilotoxina, interferón intralesional e imiquimod ha sido poco eficaz[269-273]. El tratamiento combinado parece tener más éxito, como la electrocirugía asociada a escisión con bisturí frío[269,274] o a la inyección intralesional de interferón en las verrugas anales[275]. El imiquimod también se puede administrar como tratamiento complementario[276]. No obstante, la monoterapia, sobre todo en las lesiones intraanales pequeñas ($\leq 1\ cm^2$), puede ser eficaz, como se ha demostrado con el ácido tricloroacético, el nitrógeno líquido o el uso de un coagulador por radiación infrarroja[158,277]. No suele haber problemas con la curación de las lesiones después de las operaciones quirúrgicas[278]. Otras recomendaciones para el tratamiento de pacientes con VIH e infectados por VPH se encuentran disponibles en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5315a1.htm y http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm?s_cid=rr5804a1_e) y en el Department of Health del estado de Nueva York (http://www.hivguidelines.org). Los efectos del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) sobre las enfermedades causadas por VPH siguen siendo objeto de debate. El TARGA parece incrementar la incidencia de verrugas genitales y orales, no afecta a la AIN y puede ser útil en la regresión de la CIN[279-281].

Debido a que las verrugas genitales internas se asocian a menudo a cuadros de displasia genital y a enfermedades malignas en esta zona, y teniendo en cuenta la dificultad diagnóstica y los recursos técnicos necesarios para un diagnóstico y tratamiento adecuados, los pacientes con lesiones internas deben ser remitidos a un especialista cualificado.

OTRAS VERRUGAS

Las lesiones de epidermodisplasia verruciforme deben observarse estrechamente para tratar cualquier cambio de malignización con técnicas quirúrgicas (bisturí frío o láser), crioterapia o pomada de 5-fluorouracilo[24]. Los retinoides en combinación con interferón intralesional o calciferol son útiles en el tratamiento de las lesiones de epidermodisplasia verruciforme[24,282].

El tratamiento de la papilomatosis respiratoria recidivante es complejo[32,283,284]. La mayor parte de los cirujanos utiliza el láser de CO_2 para la reducción primaria del tamaño de las lesiones. También se emplean dispositivos de tipo mecánico, como un microrresector. La fototerapia dinámica con láser es una técnica cada vez más aceptada. La naturaleza recidivante de esta enfermedad requiere sopesar con cuidado los riesgos y los beneficios de la cirugía, algo que sólo pueden conseguir los cirujanos experimentados. Es necesario evitar la traqueotomía, debido a que la papilomatosis se podría extender hacia esa zona y desde ahí hacia el árbol respiratorio. La radioterapia está contraindicada por el riesgo conocido de malignización. Se han introducido diversos tratamientos adyuvantes. La administración parenteral de interferón α puede lograr respuestas completas a largo plazo en el 25% de los pacientes. En los 5 últimos años, el interés terapéutico se ha desplazado hacia la inyección intralesional de cidofovir[285]. El entusiasmo generado por los resultados de las primeras series de casos ha impedido la realización de un ensayo clínico con un diseño adecuado. Dado el pequeño tamaño de estas series, se desconocen los riesgos a largo plazo, incluidos los de las enfermedades malignas. El indol-3-carbinol (I3C) y su metabolito principal, el diindolil metano (DIM), son derivados de las verduras crucíferas (p. ej., brécol, col, coliflor) muy utilizados en los pacientes con papilomatosis respiratoria recidivante. Al incrementar la 2-hidroxilación del estradiol, estos compuestos estimulan la formación de 2-hidroxiestrona, una molécula no estrogénica con propiedades antiproliferativas, antiangiogénicas y apoptóticas, más que la de 16α-hidroxiestrona. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, se ha mostrado la capacidad del I3C para inducir la regresión de cuadros de CIN 2 o 3 demostrados mediante biopsia[286]. No se ha efectuado un estudio similar para la papilomatosis respiratoria recidivante.

Las verrugas orales (papiloma escamoso, condiloma acuminado y verruga vulgar) se pueden tratar mediante escisión quirúrgica, crioterapia, cirugía láser o aplicación de podofilino[287]. Dada su evolución benigna, no es necesario el tratamiento de la hiperplasia epitelial focal.

Prevención

En la actualidad, no hay métodos de prevención eficaces para las verrugas cutáneas, salvo la evitación del contacto con las lesiones infecciosas. En el caso de las verrugas plantares, esta evitación se consigue en las piscinas con el uso de calzado protector (calcetines antiverrugas)[33].

Los preservativos masculinos ofrecen una protección imperfecta contra la infección por VPH en las mujeres. Sin embargo, un estudio

prospectivo de 82 mujeres en edad universitaria, vírgenes al comienzo del curso, mostró la protección contra la infección por VPH cervical en relación directa con la frecuencia de uso del preservativo durante el coito[288]. En dos ensayos clínicos aleatorizados, se han obtenido resultados mucho más convincentes a favor de los preservativos tras demostrar que su uso durante al menos 3 meses favorece la regresión de las lesiones de CIN y la eliminación del ADN de VPH en las parejas sexuales femeninas, así como la regresión de las lesiones del pene causadas por VPH en los pacientes[289,290]. Esto ocurrió únicamente en parejas con tipos de VPH concordantes[291]. Por tanto, la reinfección tiene relevancia clínica.

Aunque los CDC estadounidenses han señalado que la evaluación de las parejas sexuales es innecesaria para el tratamiento de las verrugas genitales, el estudio de los compañeros sexuales ofrece una oportunidad para la orientación, el asesoramiento y la detección de la enfermedad causada por el VPH y otras ETS[194,199].

El frotis de Papanicolau es una herramienta esencial para la detección y prevención del cáncer cervical[292]. La American Cancer Society en 2002 y la U.S. Preventive Services Task Force y el American College of Obstetricians and Gynecologists en 2003 han publicado sus directrices más recientes sobre el cribado del cáncer cervical[293-295]. Estas directrices se resumen en la tabla 144-2. La American Society for Colposcopy and Cervical Pathology ha elaborado un documento de consenso respecto al tratamiento de las anomalías citológicas e histológicas[159,163]. Hay otras fuentes adicionales de información respecto al uso de las pruebas para la detección de ADN del VPH[160,161]. En las mujeres infectadas por VIH, el frotis de Papanicolau debería realizarse dos veces el primer año tras el diagnóstico de la infección por VIH y, si los resultados son normales, cada año a partir de entonces[194]. Hasta el momento, no pueden ofrecerse unas directrices validadas clínicamente respecto al cribado del cáncer anal por citología anal en pacientes con VIH. Sin embargo, la creciente incidencia de esta neoplasia en la población con VIH ha llevado al estado de Nueva York a recomendar este enfoque (http://www.hivguidelines.org). La papilomatosis respiratoria recidivante infantil puede adquirirse durante el paso por el canal del parto, según se ha descrito previamente. Es probable que la realización de una cesárea sólo tenga un papel limitado o nulo en la prevención de la papilomatosis respiratoria[32].

Una novedad relevante en el ámbito de las enfermedades causadas por VPH ha sido la disponibilidad desde junio de 2006 de una vacuna aprobada por la FDA para la prevención de varias enfermedades genitales secundarias al VPH, incluido el cáncer de cuello uterino. Esta vacuna tetravalente, Gardasil (Merck, West Point, Pennsylvania), se dirige contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del virus, por lo que combate el 80-90% de los agentes de las verrugas genitales y el 70% de los agentes del cáncer de cuello de útero[296]. Se produce mediante la expresión del gen L1 de estos genotipos en la levadura del pan. La proteína principal de la cápside producida se pliega de forma espontánea en capsómeros y luego en cápsides correctamente conformadas que carecen de cualquier ácido nucleico infectivo; éstas cápsides huecas se denominan partículas seudovirales (VLP). Una vacuna similar a la VLP L1, dirigida solamente contra el VPH-16 y VPH-18 (Cervarix, de GlaxoSmithKline, Londres, Reino Unido) y producida en células de insecto, sólo está disponible en la actualidad fuera de Estados Unidos (junio de 2009)[297]. Aunque la vacuna Gardasil cuenta como adyuvante con un sulfato hidrofosfato de aluminio amorfo patentado, la vacuna Cervarix lleva un adyuvante AS04 que contiene una mezcla de lípidos A monofosforilados adsorbidos en hidróxido de aluminio hidratado.

Los viriones y VLP son capaces de inducir la formación de títulos altos de anticuerpos neutralizantes, que son suficientes para proteger a la persona vacunada[298]. La protección no depende de una respuesta inmunitaria celular.

La eficacia protectora de la vacuna del VPH se ha demostrado en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en el que a un grupo de mujeres de 16-23 años de edad, sin infección por VPH y sin ninguna anomalía en la citología cervical, se administró los meses 0, 2 y 6 la vacuna VLP del VPH-16 por vía intramuscular o bien un placebo con el adyuvante únicamente[299]. Ninguna de las mujeres que recibió la vacuna (0 de 768) desarrolló una infección por el VPH, mientras que sí lo hizo el 5,4% (41 de 765) del grupo placebo (P <0,001). Como criterio de valoración secundario, ninguna de las mujeres que recibieron la vacuna del VPH-16 desarrolló una CIN asociada al virus, lo que sí ocurrió en nueve de las 41 receptoras de placebo infectadas por el VPH-16 (el 22%). En ese estudio, 290 mujeres fueron seguidas también

TABLA 144-2 Resumen de las directrices de cribado del cáncer de cuello uterino

Cuándo comenzar la prueba de Papanicolau para el cribado	
USPSTF y ACS	Unos 3 años después de que una mujer comience a tener relaciones sexuales, pero no después de los 21 años de edad.
¿Con qué frecuencia?	
USPSTF	Cada 3 años (con independencia de la técnica de la citología cervical que se utilice).
ACS	1. Anualmente con citología convencional. *o* 2. A los 30 años o después, las mujeres que han tenido tres resultados citológicos consecutivos, técnicamente satisfactorios y normales-negativos pueden ser examinadas cada 2-3 años. A MENOS QUE a. Tengan antecedentes de exposición intrauterina a dietilestilbestrol (DES). b. Sean VIH-positivas. c. Tengan inmunodeficiencia a partir de un trasplante de órganos, quimioterapia o tratamiento prolongado con corticoides.
Cuándo interrumpir el cribado	
USPSTF	A los 65 años de edad en las mujeres que han tenido resultados normales previamente y que no presenten un riesgo alto de padecer cáncer de cuello uterino por otros factores.
ACS	A los 70 años de edad o más en las mujeres con un cuello del útero intacto y que hayan tenido tres o más citologías cervicales documentadas, consecutivas, técnicamente satisfactorias y normales-negativas, y ninguna citología anómala-positiva en los 10 años previos a los 70 años de edad. EXCEPCIONES: a. Mujeres que no han sido previamente estudiadas. b. Mujeres para quienes la información sobre el cribado previo no está disponible. c. Mujeres para quienes es improbable que se hayan realizado pruebas de cribado previas. d. Mujeres con antecedentes de (i) cáncer de cuello uterino, (ii) exposición intrauterina al DES. e. Mujeres con inmunodeficiencia (por ejemplo, a causa de trasplante de órganos, infección por VIH, quimioterapia o tratamiento prolongado con corticoides). f. Mujeres que han dado positivo para ADN del VPH.
Cribado tras la histerectomía	
USPSTF y ACS	No es necesario si la histerectomía (total) se realizó por una enfermedad benigna.
Cribado del VPH con pruebas de ADN (por captura de híbridos de 2.ª generación para tipos de VPH de alto riesgo)	
USPSTF	No recomendado.
ACS	Se debe utilizar, con la citología, sólo a los 30 años de edad o más y no con una frecuencia superior a 3 años.
Pautas adicionales	
ACS	Se deben realizar visitas periódicas de salud, incluida la atención ginecológica (con exploración pélvica) y el cribado y prevención de ETS. El asesoramiento y educación relacionados con la infección del VPH son fundamentales si se realizan las pruebas de ADN del VPH.
ACOG	Las pruebas anuales usando sólo citología siguen siendo un plan de cribado aceptable.
CDC	Las mujeres que tienen verrugas genitales externas no necesitan pruebas de Papanicolaou con mayor frecuencia que las que no tienen verrugas, a menos que se indique lo contrario. En las mujeres infectadas por VIH, se debe realizar una citología cervical en dos ocasiones en el primer año después del diagnóstico de la infección por VIH y, si los resultados son normales, posteriormente cada año.

ACOG, American College of Obstetrics and Gynecology; *ACS*, American Cancer Society; *USPSTF*, US Preventive Services Task Force.

American Cancer Society (ACS)[293]: http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/short/52/6/342

US Preventive Services Task Force (USPSTF)[294]: http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspscerv.htm

American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)[295].

Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)[163]: http://www.cdc.gov/std/treatment

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

durante una media de 8,5 años. Ninguna de las que recibieron la vacuna y 5 de las que recibieron placebo desarrollaron una CIN asociada al VPH-16, una indicación favorable de la longevidad de la protección[299a]. Varios ensayos de fase III que utilizaron la prevención de enfermedades, sobre todo la neoplasia intraepitelial de alto grado, en lugar de considerar la infección como criterio de valoración principal, llevaron a la aprobación de la vacuna[296,298]. Estos ensayos englobaron un total de 17.000 mujeres, con edades de 16 a 26 años, que eran seronegativas y negativas para el ADN del VPH para los tipos virales incluidos en la vacuna. El análisis por protocolo mostró una eficacia del 100% después de 3 años de seguimiento en la prevención de la CIN de cualquier grado, adenocarcinoma in situ (AIS), VIN 1 y VAIN 1, verrugas genitales externas causadas por cualquiera de los tipos vacunales, así como VIN 2 o 3 y VAIN 2 o 3 causadas por los tipos 16 o 18 del VPH. Cuando se incluyeron las pacientes que no recibieron las series de inmunización completas, que incurrieron en pequeñas infracciones del protocolo o que tuvieron una citología vaginal anómala, la eficacia de la vacuna para estas condiciones osciló del 82% al 98%. Cuando se incluyeron las mujeres que eran seropositivas o positivas para el ADN del VPH para los tipos vacunales, la eficacia se redujo al 44% para la CIN 2 o 3 y AIS y al 76% para las verrugas genitales[300]. Las mismas cifras fueron del 18% y 51%, respectivamente, si se incluían las enfermedades de cualquier tipo de VPH y no sólo los tipos de VPH incluidos en la vacuna. Sin embargo, estos resultados de eficacia realmente mejoran con más tiempo de seguimiento, ya que las tasas de adquisición de la enfermedad difieren más entre los receptores de la vacuna y del placebo. Para demostrar que la vacuna puede ser eficaz si se administra a niños de 9-15 años, que de otro modo son difíciles de estudiar debido a su baja tasa de enfermedad por VPH, los niveles de anticuerpos neutralizantes se utilizaron como sustituto y demostraron ser superiores en los niños y las niñas que en las mujeres[296,298]. Los ensayos clínicos han indicado que la vacuna Gardasil también es eficaz en mujeres mayores (24-45 años de edad) y en varones para la prevención de las verrugas genitales (los datos están disponibles en internet en http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/slides.htm)[300a]. La evidencia muestra también que la vacuna ofrece protección cruzada frente a la CIN 2 o 3 y la AIS causadas por los tipos 31 (relacionado con el tipo 16) y 45 (relacionado con el tipo 18). La inmunización de los varones se está estudiando, ya que podría aumentar la inmunidad de grupo y también por la creciente incidencia de cánceres anal y orofaríngeo relacionados con el VPH.

La vacuna Gardasil está indicada para la prevención del CE y AIS del cuello uterino, CIN 1, 2 y 3, VAIN 2 y 3, VIN 2 y 3 y las verrugas genitales externas en mujeres de 9 a 26 años. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) estadounidense ha recomendado la vacunación para niñas de 11 a 12 años y una actualización de la inmunización para personas de 13 a 26 años de edad[299]. La vacuna se administra mediante una inyección intramuscular (0,5 ml) en los meses 0, 2 y 6. Hasta la fecha no es necesaria una dosis de recuerdo y los datos muestran que la protección dura por lo menos 5 años[169]. Se recomienda la observación del paciente durante los 15 minutos posteriores a la inyección, ya que se puede producir un síncope después de la inmunización. Las otras reacciones adversas significativas de la vacuna son el dolor en el sitio de la inyección (85%) y la inflamación (26%). Se ha notificado fiebre en el 13,5% de las vacunaciones en comparación con el 10,2% que se produjo con el placebo. La vacuna, por lo demás, parece segura. El riesgo de síndrome de Guillain-Barré, esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunitarias asociado a esta vacuna ha suscitado una gran preocupación, sin que se haya llegado a sustanciar. Los CDC y los países nórdicos han puesto en marcha varias herramientas de seguimiento para examinar cualquier posible relación con la vacuna (v. la sesión del ACIP de octubre de 2008, disponible en la página de internet http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/slides.htm).

No son necesarias pruebas previas sobre la presencia de ADN del VPH cervical, de anomalías citológicas o de anticuerpos contra el VPH porque no son contraindicaciones para la vacunación. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes tendrían una infección presente o pasada de todos los tipos de VPH incluidos en la vacuna, y la protección contra los tipos del VPH que no ha padecido el paciente no se ve alterada por infecciones anteriores o actuales por otros tipos de VPH incluidos en la misma.

La vacuna está contraindicada en personas alérgicas a la levadura *(Saccharomyces cerevisiae)* o que hayan tenido una reacción alérgica previa a la vacuna o a sus componentes. No existen datos sobre la presencia de los antígenos de la vacuna o de los anticuerpos inducidos por la misma en la leche materna. El embarazo es una contraindicación. Si la serie de tres vacunas tuviera que ser interrumpida, se debería completar cuando fuera posible. Los anticonceptivos orales no alteran la inmunogenicidad de la vacuna. Debido a que es una vacuna inerte y no infectiva, no está contraindicada en pacientes con inmunodeficiencia o inmunosupresión. Sin embargo, no se dispone de datos en la actualidad sobre la eficacia de la vacuna en estas poblaciones. Se debe comunicar a los pacientes la necesidad de continuar el cribado del cáncer cervical según los criterios estándar.

Hay otras dos vacunas que están en el calendario de inmunización para la población diana principal, entre las edades de 11-12 años: tétanos, difteria y tos ferina acelular (Tdap) y la vacuna meningocócica tetravalente (v. cap. 320). Aunque no se haya estudiado formalmente, la administración de estas vacunas (en diferentes sitios anatómicos), junto con Gardasil, ha sido aprobada por el ACIP y la American Academy of Pediatrics[301,302]. La administración conjunta de Gardasil con la vacuna contra la hepatitis B (Recombivax HB, Merck) no mostró interacción en la respuesta inmunitaria a cada vacuna[303]. El fabricante cobra 120 dólares por dosis, pero el coste real para el paciente varía mucho y puede ser considerablemente mayor. La mayoría de las principales aseguradoras sanitarias reembolsan el valor de la vacuna hasta los 18 años de edad. El programa Vaccine for Children estadounidense es un programa federal administrado por los estados que cubre los costes de la vacunación para los niños desfavorecidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ciuffo G. Imnesto positivo con filtrato di verruca volgare. *G Ital Mal Veneree* 1907;**48**:12-7.
2. Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol* 2006;**16**:83-97.
3. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Bios* 2006;**11**:2286-302.
4. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol* 2006;**208**:152-64.
5. Bonnez W. *Guide to Genital HPV Diseases and Prevention.* New York: Informa Healthcare Publishers; 2009.
6. Bonnez W. Papillomavirus. In: Richman RD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical Virology,* 3rd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2009. p. 603-44.
7. Garcea RL, DiMaio D. The Papillomaviruses. New York: Springer; 2007.
8. Kadaja M, Silla T, Ustav E, et al. Papillomavirus DNA replication: from initiation to genomic instability. *Virology* 2009;**384**:360-8.
9. Talbert-Slagle K, DiMaio D. The bovine papillomavirus E5 protein and the PDGF beta receptor: it takes two to tango. *Virology* 2009;**384**:345-51.
10. Howie HL, Katzenellenbogen RA, Galloway DA. Papillomavirus E6 proteins. *Virology* 2009;**384**:324-34.
11. Wang HK, Duffy AA, Broker TR, Chow LT. Robust production and passaging of infectious HPV in squamous epithelium of primary human keratinocytes. *Genes Dev* 2009;**23**: 181-94.
12. Bonnez W. Murine models of human papillomavirus-infected human xenografts. *Papillomavirus Rep* 1998;**9**: 27-38.
13. Giroglou T, Sapp M, Lane C, et al. Immunological analyses of human papillomavirus capsids. *Vaccine* 2001;**19**: 1783-93.
14. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2005;**32**:S1-6.
15. Strike DG, Bonnez W, Rose RC, et al. Expression in *Escherichia coli* of seven DNA segments comprising the complete L1 and L2 open reading frames of human papillomavirus type 6b and the location of the "common antigen". *J Gen Virol* 1989;**70**:543-55.
16. Jenson AB, Kurman RJ, Lancaster WD. Detection of papillomavirus common antigens in lesions of skin and mucosa. *Clin Dermatol* 1985;**3**:56-63.
17. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006;**24**:S1-S15.
18. Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, et al. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses. *J Virol* 2000;**74**:11636-41.
19. Sterling JC. Human papillomaviruses and skin cancer. *J Clin Virol* 2005;**32**:S67-71.
20. Massing AM, Epstein WL. Natural history of warts. A two year study. *Arch Dermatol* 1963;**87**:306-10.
21. Williams HC, Pottier A, Strachan D. The descriptive epidemiology of warts in British schoolchildren. *Br J Dermatol* 1993;**128**:504-11.
22. Larsson PA, Liden S. Prevalence of skin diseases among adolescents 12-16 years of age. *Acta Derm Venereol* 1980;**60**: 415-23.

23. Bonnez W. A comment on "Butcher's warts: Dermatological heritage or testable misinformation?". *Arch Dermatol* 2002;**138**:411.
24. Gewirtzman A, Bartlett B, Tyring S. Epidermodysplasia verruciformis and human papilloma virus. *Curr Opin Infect Dis* 2008;**21**:141-6.
25. Weinstock H, Berman S, Cates W Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004;**36**:6-10.
26. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;**297**:813-9.
27. Dinh TH, Sternberg M, Dunne EF, Markowitz LE. Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999-2004. *Sex Transm Dis* 2008;**35**:357-60.
28. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2006*. Atlanta: Department of Health and Human Services; 2007.
29. Koshiol JE, Laurent SA, Pimenta JM. Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States. *Sex Trans Dis* 2004;**31**:748-52.
30. Chesson HW, Blandford JM, Gift TL, et al. The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004;**36**:11-9.
31. Stoler MH. Advances in cervical screening technology. *Modern Pathology* 2000;**13**:275-84.
32. Derkay CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;**115**:1-11.
33. Bunney MH. Prevention of plantar warts by the use of protective footwear in swimming pool. *Commun Med* 1972;**127**:127-9.
34. Barrett TJ, Silbar JD, McGinley JP. Genital warts: A venereal disease. *JAMA* 1954;**154**:333-4.
35. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971;**47**:1-13.
36. Habel LA, van den Eeden SK, Sherman KJ, et al. Risk factors for incident and recurrent condylomata acuminata among women. A population-based study. *Sex Transm Dis* 1998;**25**:285-92.
37. van den Eeden SK, Habel LA, Sherman KJ, et al. Risk factors for incident and recurrent condylomata acuminata among men. A population-based study. *Sex Transm Dis* 1998;**25**:278-84.
38. Fairley CK, Gay NJ, Forbes A, et al. Hand-genital transmission of genital warts? An analysis of prevalence data. *Epidemiol Infect* 1995;**115**:169-76.
39. Obalek S, Jablonska S, Favre M, et al. Condylomata acuminata in children: Frequent association with human papillomaviruses responsible for cutaneous warts. *J Am Acad Dermatol* 1990;**23**:205-13.
40. Cohen BA, Honig P, Androphy E. Anogenital warts in children: Clinical and virologic evaluation for sexual abuse. *Arch Dermatol* 1990;**126**:1575-80.
41. Gutman LT, Herman-Giddens ME, Phelps WC. Transmission of human genital papillomavirus disease: Comparison of data from adults and children. *Pediatrics* 1993;**91**:31-8.
42. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:888-94.
43. Sawchuk WS, Weber PJ, Lowy DR, et al. Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: Detection and protection. *J Am Acad Dermatol* 1989;**21**:41-9.
44. Bonnez W, Rose RC, Borkhuis C, et al. Evaluation of the temperature sensitivity of human papillomavirus (HPV) type 11 using the human xenograft severe combined immunodeficiency (SCID) mouse model. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:1575-7.
45. Roden RB, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus is resistant to desiccation. *J Infect Dis* 1997;**176**:1076-9.
46. Campo MS. Animal models of papillomavirus pathogenesis. *Virus Res* 2002;**89**:249-61.
47. Fraumeni JF Jr, Lloyd JW, Smith EM, et al. Cancer mortality among nuns: Role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. *J Natl Cancer Inst* 1969;**42**:455-68.
48. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1995;**94**:1-379.
49. Morris M, Tortolero-Luna G, Malpica A, et al. Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;**23**:347-410.
50. Franco EL. Epidemiology of anogenital warts and cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;**23**:597-623.
51. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;**55**:244-65.
52. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;**111**:278-85.
53. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;**24**:S11-25.
54. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;**356**:1944-56.
55. Sterling JC. Human papillomaviruses and skin cancer. *J Clin Virol* 2005;**32**:S67-71.
56. Bonnez W, DaRin C, Borkhuis C, et al. Isolation and propagation of human papillomavirus type 16 in human xenografts implanted in the severe combined immunodeficiency mouse. *J Virol* 1998;**72**:5256-61.
57. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. The human papillomavirus E7 oncoprotein. *Virology* 2009;**384**:335-44.
58. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005;**32**:S7-S15.
59. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Rev Cancer* 2007;**7**:11-22.
60. Goldschmidt H, Klingman AM. Experimental inoculation of humans with ectodermotropic viruses. *J Invest Dermatol* 1958;**31**:175-82.
61. Barrett TJ, Silbar JD, McGinley JP. Genital warts: A venereal disease. *JAMA* 1954;**154**:333-4.
62. Lehr E, Jarnik M, Brown DR. Human papillomavirus type 11 alters the transcription and expression of loricrin, the major cell envelope protein. *Virology* 2002;**298**:240-7.
63. Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, et al. Latent papillomavirus and recurring warts. *N Engl J Med* 1985;**313**:784-8.
64. Steinberg BM, Gallagher T, Stoler M, et al. Persistence and expression of human papillomavirus during interferon therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;**114**:27-32.
65. Kirchner H. Immunobiology of human papillomavirus infection. *Prog Med Virol* 1986;**33**:1-41.
66. Garman ME, Tyring SK. The cutaneous manifestations of HIV infection. *Dermatol Clin* 2002;**20**:193-208.
67. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001;**411**:390-5.
68. Leigh IM, Buchanan JA, Harwood CA, et al. Role of human papillomaviruses in cutaneous and oral manifestations of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;**21**:S49-57.
69. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000;**7**:147-56.
70. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. Chapter 16: HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine* 2006;**24**:S140-6.
71. Kojic EM, Cu-Uvin S. Update: human papillomavirus infection remains highly prevalent and persistent among HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol* 2007;**19**:464-9.
72. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000;**92**:1500-10.
73. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;**41**:1-19.
74. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, et al. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2007;**99**:962-72.
75. Reichman RC, Oakes D, Bonnez W, et al. Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered intralesionally: A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1988;**108**:675-9.
76. Tagami H. Regression phenomenon of numerous flat warts: An experiment on the nature of tumor immunity in man. *Int J Dermatol* 1983;**22**:570-1.
77. Arena S, Marconi M, Ubertosi M, et al. HPV and pregnancy: Diagnostic methods, transmission and evolution. *Minerva Ginecol* 2002;**54**:225-37.
78. Kemp EA, Hakenewerth AM, Laurent SL, et al. Human papillomavirus prevalence in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;**79**:649-56.
79. Morrison EA, Gammon MD, Goldberg GL, et al. Pregnancy and cervical infection with human papillomaviruses. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;**54**:125-30.
80. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, et al. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: Trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *Br J Cancer* 2002;**87**:75-80.
80a. Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis* 2009;**9**:347-56.
81. Orth G. Genetics of epidermodysplasia verruciformis: Insights into host defense against papillomaviruses. *Semin Immunol* 2006;**18**:362-74.
82. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;**24**:S16-22.
83. Hong K, Greer CE, Ketter N, et al. Isolation and characterization of human papillomavirus type 6–specific T cells infiltrating genital warts. *J Virol* 1997;**71**:6427-32.
84. Oguchi M, Komura J, Tagami H, et al. Ultrastructural studies of spontaneously regressing plane warts. Macrophages attack verruca-epidermal cells. *Arch Dermatol Res* 1981;**270**:403-11.
85. Bonnez W, DaRin C, Rose RC, et al. Use of human papillomavirus type 11 virions in an ELISA to detect specific antibodies in humans with condylomata acuminata. *J Gen Virol* 1991;**72**:1343-7.
86. Dillner J. The serological response to papillomaviruses. *Semin Cancer Biol* 1999;**9**:423-30.
87. Konya J, Dillner J. Immunity to oncogenic human papillomaviruses. *Adv Cancer Res* 2001;**82**:205-38.
88. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Current Cancer Drug Targets* 2007;**7**:79-89.
89. Madeleine MM, Johnson LG, Smith AG, et al. Comprehensive analysis of HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, and HLA-DQB1 loci and squamous cell cervical cancer risk. *Cancer Res* 2008;**68**:3532-9.
90. Grussendorf-Conen E-I. Papillomavirus-induced tumors of the skin: Cutaneous warts and epidermodysplasia verruciformis. In: Syrjänen K, Gissmann L, Koss LG, editors. *Papillomaviruses and Human Disease*. New York: Springer Verlag; 1987. p. 158-81.
91. Jablonska S, Orth G, Obalek S, et al. Cutaneous warts. Clinical, histologic, and virologic correlations. *Clin Dermatol* 1985;**3**:71-82.
92. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995;**32**:1-21.
93. Allington HV. Review of the psychotherapy of warts. *AMA Arch Derm Syphilol* 1952;**66**:316-26.
94. von Krogh G. Podophyllotoxin for condylomata acuminata eradication. Clinical and experimental comparative studies on *Podophyllum lignans*, colchicine and 5-fluorouracil. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1981;**98**:1-48.
95. Kaplinsky RS, Pranikoff K, Chasan S, et al. Indications for urethroscopy in male patients with penile condylomata. *J Urol* 1995;**153**:1120-1.
96. Goorney BP, Waugh MA, Clarke J. Anal warts in heterosexual men. *Genitourin Med* 1987;**63**:216.
97. Oriel JD. Anal warts and anal coitus. *Br J Vener Dis* 1971;**47**:373-6.
98. Barrasso R, De Brux J, Croissant O, et al. High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 1987;**317**:916-23.
99. Reid R, Laverty CR, Coppleson M, et al. Noncondylomatous cervical wart virus infection. *Obstet Gynecol* 1980;**55**:476-83.
100. Walker P, Dexeus S, De Palo G, et al. International terminology of colposcopy: An updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003;**101**:175-7.
101. Walker PG, Colley NV, Grubb C, et al. Abnormalities of the uterine cervix in women with vulvar warts. *Br J Vener Dis* 1983;**59**:120-3.
102. Schwebke JR, Zajackowski ME. Effect of concurrent lower genital tract infections on cervical cancer screening. *Genitourin Med* 1997;**73**:383-6.
103. Väyrynen M, Syrjänen H, Castrén O, et al. Colposcopy in women with papillomavirus lesions of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1985;**65**:409-15.
104. Dexeus S, Cararach M, Dexeus D. The role of colposcopy in modern gynecology. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;**23**:269-77.
105. Roy M, Meisels A, Fortier M, et al. Vaginal condylomata: A human papillomavirus infection. *Clin Obstet Gynecol* 1981;**24**:461-83.
106. Strand A, Wilander E, Zehbe I, et al. Vulvar papillomatosis, aceto-white lesions, and normal-looking vulvar mucosa evaluated by microscopy and human papillomavirus analysis. *Gynecol Obstet Invest* 1995;**40**:265-70.
107. Gentile G, Formelli G, Pelusi G, et al. Is vestibular micropapillomatosis associated with human papillomavirus infection? *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;**18**:523-5.
108. Strand A, Rylander E. Human papillomavirus. Subclinical and atypical manifestations. *Dermatol Clin* 1998;**16**:817-22.
109. Rosemberg SK, Jacobs H, Fuller T. Some guidelines in the treatment of urethral condylomata with carbon dioxide laser. *J Urol* 1982;**127**:906-8.
110. Campion MJ. Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;**14**:363-88.
111. Demeter LM, Stoler MH, Bonnez W, et al. Penile intraepithelial neoplasia: Clinical presentation and an analysis of the physical state of human papillomavirus DNA. *J Infect Dis* 1993;**168**:38-46.
112. Gross G, Ikenberg H, Gissmann L, et al. Papillomavirus infection of the anogenital region: Correlation between histology, clinical picture, and virus type. Proposal of a new nomenclature. *J Invest Dermatol* 1985;**85**:147-52.
113. Löwhagen G-B, Bolmstedt A, Ryd W, et al. The prevalence of "high-risk" HPV types in penile condyloma-like lesions: Correlation between HPV type and morphology. *Genitourin Med* 1993;**69**:87-90.
114. Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: Perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS* 1998;**9**:571-8.
115. Schonfeld A, Nitke S, Schattner A, et al. Intramuscular human interferon-β injections in treatment of condylomata acuminata. *Lancet* 1984;**1**:1038-42.
116. Reichman RC, Oakes D, Bonnez W, et al. Treatment of condyloma acuminatum with three different alpha interferon preparations administered parenterally: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 1990;**162**:1270-6.
117. Condylomata International Collaborative Study Group. Recurrent condylomata acuminata treated with recombinant interferon alfa-2a. A multicenter double-blind placebo-controlled clinical trial. *JAMA* 1991;**265**:2684-7.
118. Schiffman MH. Latest HPV findings: Some clinical implications. *Contemp OB/GYN* 1993;**38**:27-40.
119. Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, et al. Genital warts and their treatment. *Clin Infect Dis* 1998;**28**:S37-56.
120. Osborne NG, Adelson MD. Herpes simplex and human papillomavirus genital infections: Controversies around obstetric management. *Clin Obstet Gynecol* 1990;**33**:801-11.
121. Becker FT, Walder HJ, Larson DM. Giant condylomata acuminata. Buschke-Lowenstein tumor. *Arch Dermatol* 1969;**100**:184-6.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

122. Kibrite A, Zeitouni NC, Cloutier R. Aggressive giant condyloma acuminatum associated with oncogenic human papilloma virus: A case report. *Can J Surg* 1997;**40**:143-5.
123. Cubilla AL, Velazques EF, Reuter VE, et al. Warty (condylomatous) squamous cell carcinoma of the penis: A report of 11 cases and proposed classification of 'verruciform' penile tumors. *Am J Surg Pathol* 2000;**24**:505-12.
124. Anderson MC, Brown CL, Buckley CH, et al. Current views on cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol* 1991;**44**: 969-78.
125. Okagaki T. Impact of human papillomavirus research on the histopathologic concepts of genital neoplasms. *Curr Top Pathol* 1992;**85**:273-307.
126. Wade TR, Kopf AW, Ackerman AB. Bowenoid papulosis of the penis. *Cancer* 1978;**42**:1890-903.
127. De Villez RL, Stevens CS. Bowenoid papules of the genitalia. A case progressing to Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 1980;**3**:149-52.
128. Ikenberg H, Gissmann L, Gross G, et al. Human papillomavirus type 16–related DNA in genital Bowen's disease and in bowenoid papulosis. *Int J Cancer* 1983;**32**:563-5.
129. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;**12**:186-92.
130. Schlappner OLA, Schaffer EA. Anorectal condylomata acuminata: A missed part of the condyloma spectrum. *Can Med Assoc J* 1978;**118**:172-3.
131. Prassad ML, Abcarian H. Malignant potential of perianal condyloma acuminatum. *Dis Colon Rectum* 1980;**23**:191-7.
132. Metcalf AM, Dean T. Risk of dysplasia in anal condyloma. *Surgery* 1995;**118**:724-6.
133. Koblin BA, Hessol NA, Zauber AG, et al. Increased incidence of cancer among homosexual men, New York City and San Francisco, 1978-1990. *Am J Epidemiol* 1996;**144**:916-23.
134. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987;**317**:973-7.
135. Bratcher J, Palefsky J. Anogenital human papillomavirus coinfection and associated neoplasia in HIV-positive men and women. *PRN Notebook* 2008; 13:1-8; available at http://www.prn.org/index.php/coinfections/article/anogenital_hpv_neoplasia_hiv_positive_502.
136. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997;**337**:1350-8.
137. Ziegler A, Kastner C, Chang-Claude J. Analysis of pregnancy and other factors on detection of human papilloma virus (HPV) infection using weighted estimating equations for follow-up data. *Stat Med* 2003;**22**:2217-33.
138. Watts DH, Koutsky LA, Holmes KK, et al. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: Results from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;**178**: 365-73.
139. Armstrong DK, Handley JM. Anogenital warts in prepubertal children: Pathogenesis, HPV typing and management. *Int J STD AIDS* 1997;**8**:78-81.
140. Hammerschlag MR. Sexually transmitted diseases in sexually abused children: Medical and legal implications. *Sex Transm Dis* 1998;**74**:167-74.
141. Bonnez WA. Issues with HIV and oral human papillomavirus infections. *AIDS Reader* 2002;**12**:174-6.
142. Syrjänen S. Human papillomavirus infections and oral tumors. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2003;**192**:123-8.
143. Sellors JW, Sankaranarayanan R. *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2003; available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9283204123_eng.pdf.
144. Sedlacek TV, Cunnane M, Carpiniello V. Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. *Am J Obstet Gynecol* 1986;**154**:494-6.
145. Krebs H-B, Schneider V. Human papillomavirus-associated lesions of the penis: Colposcopy, cytology, and histology. *Obstet Gynecol* 1987;**70**:299-304.
146. Singer A, Campion MJ, Clarkson PK, et al. Recognition of subclinical human papillomavirus infection of the vulva. *J Reprod Med* 1986;**31**:985-6.
147. Panici PB, Scambia G, Perrone L, et al. Oral condyloma lesions in patients with extensive genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;**167**:451-8.
148. Reid R, Greenberg M, Jenson AB, et al. Sexually transmitted papillomaviral infections: I. The anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. *Am J Obstet Gynecol* 1987;**156**:212-22.
149. Jonsson M, Karlsson R, Evander M, et al. Acetowhitening of the cervix and vulva as a predictor of subclinical human papillomavirus infection: Sensitivity and specificity in a population-based study. *Obstet Gynecol* 1997;**90**: 744-7.
150. McMillan A. Sigmoidoscopy: A necessary procedure in the routine investigation of homosexual men? *Genitourin Med* 1987;**63**:44-6.
151. Parker BJ, Cossart YE, Thompson H, et al. The clinical management and laboratory assessment of anal warts. *Med J Aust* 1987;**147**:59-63.
152. Sidawy MK. Cytology in gynecological disorders. *Curr Top Pathol* 1992;**85**:233-72.
153. Sherman ME. Chapter 11: Future directions in cervical pathology. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;**31**:72-9.
154. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med* 2000;**132**:810-9.
155. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, et al. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;**14**:415-22.
156. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA* 1999;**281**:1822-9.
157. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men: Prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;**17**:320-6.
158. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:1127-34.
159. Russell J, Crothers BA, Kaplan KJ, et al. Current cervical screening technology considerations: liquid-based cytology and automated screening. *Clin Obstet Gynecol* 2005;**48**: 108-19.
160. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;**197**:346-55.
161. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007;**197**:340-50.
162. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;**287**:2114-9.
163. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations. Realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;**285**:1500-5.
164. Gravitt PE, Coutlee F, Iftner T, et al. New technologies in cervical cancer screening. *Vaccine* 2008;**26**:K42-52.
165. Kienzler JL, Lemoine MT, Orth G, et al. Humoral and cell-mediated immunity to human papillomavirus type 1 (HPV-1) in human warts. *Br J Dermatol* 1983;**108**:665-72.
166. Bonnez W, DaRin C, Rose RC, et al. Use of human papillomavirus type 11 virions in an ELISA to detect specific antibodies in humans with condylomata acuminata. *J Gen Virol* 1991;**72**:1343-7.
167. Bonnez W, Kashima HK, Leventhal B, et al. Antibody response to human papillomavirus (HPV) type 11 in children with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Virology* 1992;**188**:384-7.
168. Rose RC, Reichman RC, Bonnez W. Human papillomavirus type 11 (HPV-11) recombinant virus-like particles (VLPs) induce the formation of neutralizing antibodies and detect HPV-specific antibodies in human sera. *J Gen Virol* 1994;**75**:2075-9.
169. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;**25**:4931-9.
170. Underwood MR, Shewchuk LM, Hassell AM, et al. Searching for antiviral drugs for human papillomaviruses. *Antiviral Ther* 2000;**5**:229-42.
171. Snoeck R. Papillomavirus and treatment. *Antiviral Res* 2006;**71**:181-91.
172. Gibbs S, Harvey I, Sterling J, et al. Local treatments for cutaneous warts: Systematic review. *BMJ* 2002;**325**:461.
173. Luk NM, Tang YM. Warts (non-genital). *BMJ Clin Evid* 2007;**12**:1-18.
174. Jackson AD. Cryosurgery: A guide for GPs. *Practitioner* 1999;**243**:131-6.
175. Connolly M, Bazmi K, O'Connell M, et al. Cryotherapy of viral warts: A sustained 10-s freeze is more effective than the traditional method. *Br J Dermatol* 2001;**145**:554-7.
176. Bourke JF, Berth-Jones J, Hutchinson PE. Cryotherapy of common viral warts at intervals of 1, 2 and 3 weeks. *Br J Dermatol* 1995;**132**:433-6.
177. Berth-Jones J, Hutchinson PE. Modern treatment of warts: Cure rates at 3 and 6 months. *Br J Dermatol* 1992;**127**:262-5.
178. Focht DR III, Spicer C, Fairchok MP. The efficacy of duct tape vs cryotherapy in the treatment of verruca vulgaris (the common wart). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;**156**:971-4.
179. de Haen M, Spigt MG, van Uden CJ, et al. Efficacy of duct tape vs placebo in the treatment of verruca vulgaris (warts) in primary school children. *Arch Ped Adolesc Med* 2006;**160**: 1121-5.
180. Wenner R, Askari SK, Cham PM, et al. Duct tape for the treatment of common warts in adults: a double-blind randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 2007;**143**:309-13.
181. Torrelo A. What's new in the treatment of viral warts in children. *Pediatr Dermatol* 2002;**19**:191-9.
182. Buckley DA, Du Vivier AW. The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. *Br J Dermatol* 2001;**145**:385-405.
183. Najarian DJ, English JC III. Imiquimod cream: A new multipurpose topical therapy for dermatology. *P&T* 2003;**28**: 122-6.
184. Benton EC. Therapy of cutaneous warts. *Clin Dermatol* 1997;**15**:449-55.
185. Tanzi EL, Lupton JR, Alster TS. Lasers in dermatology: Four decades of progress. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:1-31 quiz 31-34.
186. Odell RC. Electrosurgery: Principles and safety issues. *Clin Obstet Gynecol* 1995;**38**:610-20.
187. Shenefelt PD. Hypnosis in dermatology. *Arch Dermatol* 2000;**136**:393-9.
188. Johnson RFQ, Barber TX. Hypnosis, suggestion, and warts: An experimental investigation implicating the importance of "believed-in efficacy". *Am J Clin Hypn* 1978;**20**:165-74.
189. Spanos NP, Stenstrom RJ, Johnston JC. Hypnosis, placebo, and suggestion in the treatment of warts. *Psychosom Med* 1988;**50**:245-60.
190. Smolle J, Prause G, Kerl H. A double-blind, controlled clinical trial of homeopathy and an analysis of lunar phases and postoperative outcome. *Arch Dermatol* 1998;**134**:1368-70.
191. Harkness EF, Abbot NC, Ernst E. A randomized trial of distant healing for skin warts. *Am J Med* 2000;**108**:448-52.
192. Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, et al. External genital warts: Report of the American Medical Association Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:796-806.
193. von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001;**11**:598-603 quiz 604.
194. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:S73-6.
195. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. External genital warts: Diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002;**35**: S210-24.
196. Buck HW Jr. Warts (genital). *BMJ Clin Evid* 2007;**12**:1-20.
197. Krebs H-B, Helmkamp BF. Does the treatment of genital condylomata in men decrease the treatment failure rate of cervical dysplasia in the female sexual partner? *Obstet Gynecol* 1990;**76**:660-3.
198. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Eklund G. Condylomata acuminata and risk of cancer: An epidemiological study. *BMJ* 1991;**303**:341-4.
199. Gilbert LK, Alexander L, Grosshans JF, et al. Answering frequently asked questions about HPV. *Sex Transm Dis* 2003;**30**:193-4.
200. Miller RA. Podophyllin. *Int J Dermatol* 1985;**24**:491-8.
201. von Krogh G, Longstaff E. Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. *Sex Transm Infect* 2001;**77**:409-12.
202. Beutner KR. Podophyllotoxin in the treatment of genital human papillomavirus infection: A review. *Semin Dermatol* 1987;**6**:10-8.
203. Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect* 2003;**79**: 270-5.
204. Beutner KR, Friedman-Kien AE, Artman NN, et al. Patient-applied podofilox for treatment of genital warts. *Lancet* 1989;**1**:831-4.
205. Kirby P, Dunne A, King DH, et al. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med* 1990;**88**:465-9.
206. Greenberg MD, Rutledge LH, Reid R, et al. A double-blind, randomized trial of 0.5% Podofilox and placebo for the treatment of genital warts in women. *Obstet Gynecol* 1991;**77**:735-9.
207. Bonnez W, Elswick RK Jr, Bailey-Farchione A, et al. Efficacy and safety of 0.5% podofilox solution in the treatment and suppression of anogenital warts. *Am J Med* 1994;**96**:420-5.
208. Tyring S, Edwards L, Cherry LK, et al. Safety and efficacy of 0.5-percent podofilox gel in the treatment of anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998;**134**:33-8.
209. Hurwitz DJ, Pincus L, Kupper TS, Imiquimod. A topically applied link between innate and acquired immunity. *Arch Dermatol* 2003;**139**:1347-50.
210. Slade HB, Owens ML, Tomai MA, et al. Imiquimod 5% cream (Aldara(tm)). *Exp Opin Invest Drugs* 1998;**7**:437-49.
211. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, et al. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* 1998;**38**:230-9.
212. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998;**134**:25-30.
213. Beutner KR, Tyring SK, Trofatter KF Jr, et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:789-94.
214. Moore RA, Edwards JE, Hopwood J, et al. Imiquimod for the treatment of genital warts: A quantitative systematic review. *BMC Infect Dis* 2001;**1**:3.
215. Garland SM, Sellors JW, Wikstrom A, et al. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts: Results of an open-label, multicentre phase IIIB trial. *Int J STD AIDS* 2001;**12**:722-9.
216. Meltzer SM, Monk BJ, Tewari KS. Green tea catechins for treatment of external genital warts. *Am J Obstet Gynecol* 2009;**200**:233.e7.
217. Richart RM, Kaufman RM, Woodruff JD. Advances in managing condylomas. *Contemp OB/GYN* 1982;**20**:164-71 175, 177, 180, 182, 187, 188, 190-192, 194.
218. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, et al. Cryotherapy compared with trichloracetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* 1987;**63**:390-2.
219. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloracetic acid. *Sex Transm Dis* 1993;**20**:344-5.

220. Gabriel G, Thin RNT. Treatment of anogenital warts: Comparison of trichloracetic acid and podophyllin versus podophyllin alone. *Br J Vener Dis* 1983;**59**:124-6.
221. Boothby RA, Carlson JA, Rubin M, et al. Single application treatment of human papillomavirus infection of the cervix and vagina with trichloracetic acid: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 1990;**76**:278-80.
222. Stone KM. Human papillomavirus infection and genital warts: Update on epidemiology and treatment. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:S91-7.
223. Bashi SA. Cryotherapy versus podophyllin in the treatment of genital warts. *Int J Dermatol* 1985;**24**:535-6.
224. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, et al. Treatment of external genital warts: A randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990;**66**:16-9.
225. Simmons PD, Langlet F, Thin RNT. Cryotherapy versus electrocautery in the treatment of genital warts. *Br J Vener Dis* 1981;**57**:273-4.
226. Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. *Lancet* 1985;**2**:1146-8.
227. Duus BR, Philipsen T, Christensen JD, et al. Refractory condylomata acuminata: A controlled clinical trial of carbon dioxide laser versus conventional surgical treatment. *Genitourin Med* 1985;**61**:59-61.
228. McMillan A, Scott GR. Outpatient treatment of perianal warts by scissor excision. *Genitourin Med* 1987;**63**:114-5.
229. Bonnez W, Oakes D, Choi A, et al. Therapeutic efficacy and complications of excisional biopsy of condyloma acuminatum. *Sex Transm Dis* 1996;**23**:273-6.
230. Baggish MS. Improved laser techniques for the elimination of genital and extragenital warts. *Am J Obstet Gynecol* 1985;**153**:545-50.
231. Reid R. Physical and surgical principles governing expertise with the carbon dioxide laser. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;**14**:513-35.
232. Bar-Am A, Shilon M, Peyser MR, et al. Treatment of male genital condylomatous lesions by carbon dioxide laser after failure of previous nonlaser methods. *J Am Acad Dermatol* 1991;**24**:87-9.
233. Petersen CS, Bjerring P, Larsen J, et al. Systemic interferon alpha-2b increases the cure rate in laser treated patients with multiple persistent genital warts: A placebo-controlled study. *Genitourin Med* 1991;**67**:99-102.
234. Condylomata International Collaborative Study Group. Randomized placebo-controlled double-blind combined therapy with laser surgery and systemic interferon-alpha 2a in the treatment of anogenital condylomata acuminatum. *J Infect Dis* 1993;**167**:824-9.
235. Lassus A, Kartamaa M, Happonen H-P. A comparative study of topical analgesia with a lidocaine/prilocaine cream (EMLA (r)) and infiltration anesthesia for laser surgery of genital warts in men. *Sex Transm Dis* 1990;**17**:130-2.
236. Rylander E, Sjoberg I, Lillieborg S, et al. Local anesthesia of the genital mucosa with a lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for laser treatment of condylomata acuminata: A placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1990;**75**:302-6.
237. Mansell-Gregory M, Romanowski B. Randomised double blind trial of EMLA for the control of pain related to cryotherapy in the treatment of genital HPV lesions. *Sex Transm Infect* 1998;**74**:274-5.
238. Gupta AK, Koren G, Shear NH. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of eutectic lidocaine/prilocaine cream 5% (EMLA) for analgesia prior to cryotherapy of warts in children and adults. *Pediatr Dermatol* 1998;**15**:129-33.
239. de Benedictis JT, Marmar JL, Praiss DE. Intraurethral condylomata acuminata: Management and a review of the literature. *J Urol* 1977;**118**:767-9.
240. Dretler SP, Klein LA. The eradication of intraurethral condyloma acuminata with 5 per cent 5-fluorouracil cream. *J Urol* 1975;**113**:195-8.
241. Wallin J. 5-Fluorouracil in the treatment of penile and urethral condylomata acuminata. *Br J Vener Dis* 1977;**53**:240-3.
242. Krebs H-B. Prophylactic topical 5-fluorouracil following treatment of human papillomavirus-associated lesions of the vulva and vagina. *Obstet Gynecol* 1986;**68**:837-41.
243. Edwards L. The interferons. *Dermatol Clin* 2001;**19**:139-46 ix.
244. Parmar S, Platanias LC. Interferons: Mechanisms of action and clinical applications. *Curr Opin Oncol* 2003;**15**:431-9.
245. Eron LJ, Judson F, Tucker S, et al. Interferon therapy for condylomata acuminata. *N Engl J Med* 1986;**315**:1059-64.
246. Friedman-Kien A, Eron LJ, Conant M, et al. Natural interferon alfa for treatment of condylomata acuminata. *JAMA* 1988;**259**:533-8.
247. Vance JC, Bart BJ, Hansen RC, et al. Intralesional recombinant alpha-2 interferon for the treatment of patients with condyloma acuminatum or verruca plantaris. *Arch Dermatol* 1986;**122**:272-7.
248. Condylomata International Collaborative Study Group. A comparison of interferon alfa-2a and podophyllin in the treatment of primary condylomata acuminata. *Genitourin Med* 1991;**67**:394-9.
249. Johnson JA, Gangemi JD. Selective inhibition of human papillomavirus-induced cell proliferation by (*S*)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propyl]cytosine. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:1198-205.
250. Snoeck R, Bossens M, Parent D, et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:597-602.
251. Strauss MJ, Khanna V, Koenig JD, et al. The cost of treating genital warts. *Int J Dermatol* 1996;**35**:340-8.
252. Langley PC, Tyring SK, Smith MH. The cost effectiveness of patient-applied versus provider-administered intervention strategies for the treatment of external genital warts. *Am J Manag Care* 1999;**5**:69-77.
253. Alam M, Stiller M. Direct medical costs for surgical and medical treatment of condylomata acuminata. *Arch Dermatol* 2001;**137**:337-41.
254. Bonnez W, Oakes D, Bailey-Farchione A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of systemically administered alpha-, beta-, or gamma-interferon in combination with cryotherapy for the treatment of condyloma acuminatum. *J Infect Dis* 1995;**171**:1081-9.
255. Wilson JD, Brown CB, Walker PP. Factors involved in clearance of genital warts. *Int J STD AIDS* 2001;**12**:789-92.
256. Ross JD. Is oral contraceptive associated with genital warts? *Genitourin Med* 1996;**72**:330-3.
257. Feldman JG, Chirgwin K, Dehovitz JA, et al. The association of smoking and risk of condyloma acuminatum in women. *Obstet Gynecol* 1997;**89**:346-50.
258. Sand PK, Shen W, Bowen LW, et al. Cryotherapy for the treatment of proximal urethral condyloma acuminatum. *J Urol* 1987;**137**:874-6.
259. Ng N, Vuignier BI, Hart LL. Fluorouracil in condyloma acuminatum. *Drug Intel Clin Pharm* 1987;**21**:175-6.
260. Levine LA, Elterman L, Rukstalis DB. Treatment of subclinical intraurethral human papilloma virus infection with interferon alfa-2b. *Urology* 1996;**47**:553-7.
261. Dodi G, Infantino A, Moretti R, et al. Cryotherapy of anorectal warts and condylomata. *Cryosurgery* 1982;**19**:287-8.
262. Bullingham RP, Lewis RG. Laser versus electrical cautery in the treatment of condylomata acuminata of the anus. *Surg Gynecol Obstet* 1982;**155**:865-7.
263. Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, et al. Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol* 2002;**147**:757-9.
264. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;**47**:1-116.
265. Ferenczy A. Treating genital condyloma during pregnancy with the carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol* 1984;**148**:9-12.
266. Wertheimer A. Indirect colposcopy and laser vaporization in the management of vaginal condylomata. *J Reprod Med* 1986;**31**:39-42.
267. Matsunaga J, Bergman A, Bhatia NN. Genital condylomata acuminata in pregnancy: Effectiveness, safety and pregnancy outcome following cryotherapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;**94**:168-72.
268. Bonnez W. Sexually transmitted human papillomavirus infection. In: Dolin R, Masur H, Saag M, editors. *AIDS Therapy, 3rd ed. Philadelphia: Saunders*; 2008.
269. Beck DE, Jaso RG, Zajac RA. Surgical management of anal condylomata in the HIV-positive patient. *Dis Colon Rectum* 1990;**33**:180-3.
270. Orkin BA, Smith LE. Perineal manifestations of HIV infection. *Dis Colon Rectum* 1992;**35**:310-4.
271. Kilewo CD, Urassa WK, Pallangyo K, et al. Response to podophyllotoxin treatment of genital warts in relation to HIV-1 infection among patients in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J STD AIDS* 1995;**6**:114-6.
272. Douglas JM, Rogers M, Judson FN. The effect of asymptomatic infection with HTLV-III on the response of anogenital warts in intralesional treatment with recombinant alpha-2 interferon. *J Infect Dis* 1986;**154**:331-4.
273. Gilson RJ, Shupack JL, Friedman-Kien AE, et al. A randomized, controlled, safety study using imiquimod for the topical treatment of anogenital warts in HIV-infected patients. Imiquimod Study Group. *AIDS* 1999;**13**:2397-404.
274. Miles AJG, Mellor CH, Gazzard B, et al. Surgical management of anorectal disease in HIV-positive homosexuals. *Br J Surg* 1990;**77**:869-71.
275. Fleshner PR, Freilich MI. Adjuvant interferon for anal condyloma: A prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1994;**37**:1255-9.
276. Conant MA. Immunomodulatory therapy in the management of viral infections in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2000;**43**:S27-30.
277. Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: an AIDS malignancy consortium pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;**47**:56-61.
278. Lord RVN. Anorectal surgery in patients infected with human immunodeficiency virus: Factors associated with delayed wound healing. *Ann Surg* 1997;**226**:92-9.
279. O'Brien ME, Clayton JL, Clark R, et al. Association between antiretroviral therapy and condyloma acuminatum. 39th Meeting of the Infectious Disease Society of America, San Francisco, 2001:659.
280. Greenspan D, Canchola AJ, MacPhail LA, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet* 2001;**357**:1411-2.
281. Heard I, Palefsky JM, Kazatchkine M. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. *Antivir Ther* 2004;**9**:13-22.
282. Majewski S, Skopinska M, Bollag W, et al. Combination of isotretinoin and calcitriol for precancerous and cancerous skin lesions. *Lancet* 1994;**344**:1510-1.
283. Auborn KJ. Therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Antivir Ther* 2002;**7**:1-9.
284. Kimberlin DW. Pharmacotherapy of recurrent respiratory papillomatosis. *Expert Opin Pharmacother* 2002;**3**:1091-9.
285. Pransky SM, Albright JT, Magit AE. Long-term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir. *Laryngoscope* 2003;**113**:1583-7.
286. Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL, et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN. *Gynecol Oncol* 2000;**78**:123-9.
287. Dilley DC, Siegel MA, Budnick S. Diagnosing and treating common oral pathologies. *Pediatr Clin North Am* 1991;**38**:1227-64.
288. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;**354**:2645-54.
289. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: A randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003;**107**:811-6.
290. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003;**107**:804-10.
291. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, et al. Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:612-20.
292. Monsonego J, Bosch FX, Coursaget P, et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer* 2004;**108**:329-33.
293. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;**52**:342-62.
294. U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for Cervical Cancer*. AHRQ Publication No. 03-515A, January 2003. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality; 2003.
295. ACOG Practice Bulletin. Cervical cytology screening. Number 45, August 2003. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;**83**:237-47.
296. Barr E, Sings HL. Prophylactic HPV vaccines: new interventions for cancer control. *Vaccine* 2008;**26**:6244-57.
297. Keam SJ, Harper DM. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix]. *Drugs* 2008;**68**:359-72.
298. Bonnez W. Human papillomavirus vaccine-recent results and future developments. *Current Opin Pharmacol* 2007;**7**:1-8.
299. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;**347**:1645-51.
299a. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Alvarez FB, et al. Long-term efficacy of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. *25th International Papillomavirus Conference*. May 8-14, 2009. Malmö, Sweden. Abstract O-01.03.
300. Barr E, Gause CK, Bautista OM, et al. Impact of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in a sexually active population of North American women. *Am J Obstet Gynecol* 2008;**198**:261.e1-261.e11.
300a. Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2009;**373**:1949-57.
301. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR—Morbidity and Mortality Weekly Report* 2007;**56**:1-24.
302. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommended immunization schedules for children and adolescents: United States, 2007. *Pediatrics* 2007;**119**:207-8.
303. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, et al. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine* 2008;**26**:686-96.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

145

Virus JC, BK y otros poliomavirus; leucoencefalopatía multifocal progresiva

C. SABRINA TAN | IGOR J. KORALNIK

Los poliomavirus humanos, *virus JC* (VJC) y *virus BK* (VBK), son ubicuos en la mayoría de las poblaciones humanas de todo el mundo y no son patógenos en personas inmunocompetentes. Hasta el 90% y el 86% de la población general adulta es seropositiva para el VBK y el VJC, respectivamente[1,2]. En personas inmunodeprimidas, el VJC es el agente etiológico de una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), mientras que el VBK causa nefropatía, cistitis hemorrágica y estenosis uretral. La LMP es una infección oportunista definitoria del SIDA[3]. La nefropatía por VBK es una causa de pérdida del aloinjerto en los receptores de transplante renal. Recientemente, se han caracterizado tres nuevos poliomavirus humanos. En este capítulo se describen las características de los poliomavirus humanos y sus enfermedades asociadas.

Virología

HISTORIA

Los poliomavirus son virus sin envoltura y pequeños (45 nm) que están compuestos por 72 capsómeros con simetría icosaédrica, contienen un ADN circular bicatenario y pertenecen a la familia Papovaviridae. El otro miembro de esta familia es el género *Papillomavirus*. El género polioma fue nombrado así por el virus del polioma murino, que causa tumores múltiples en ratones recién nacidos[4]. Los poliomavirus son ubicuos en la naturaleza y son específicos para cada especie, incluido el ser humano (VJC, VBK), monos (virus de simio 40 [SV40]) y ratones (poliomavirus de ratón). En el ser humano, el VJC se aisló por primera vez a partir del cerebro de un paciente con LMP cuyas iniciales eran J.C.[5]. Del mismo modo, B.K. eran las iniciales de un paciente con trasplante renal en el que se describió por primera vez la estenosis ureteral asociada al VBK. Los nuevos miembros de los poliomavirus son WU (Universidad de Washington) y KI (Instituto Karolinska). Ambos se han aislado recientemente de las secreciones del tracto respiratorio humano y se han denominado de acuerdo con las instituciones en las que fueron descubiertos. Un tercer virus es el del carcinoma de células de Merkel (VCM), bautizado así por haberse detectado en los tejidos de este carcinoma[7-9].

EPIDEMIOLOGÍA

Tanto el VJC como el VBK tienen una distribución a nivel mundial, incluidas ciertas poblaciones aisladas desde el punto de vista geográfico, con poca exposición a otras infecciones[10]. A pesar de que la seroprevalencia para el VBK y el VJC aumenta rápidamente con la edad[11], la primoinfección de cada virus se produce de forma independiente[12]. Después de la primoinfección, el VBK y el VJC se pueden detectar en las células epiteliales tubulares renales, donde pueden permanecer latentes. Aunque la viruria por VJC se produce con independencia del estado inmunitario del huésped, la viremia por VJC sólo se suele detectar en personas con inmunosupresión. De hecho, el VJC se encuentra en la orina del 20-30% de personas sanas e inmunosuprimidas por igual, con o sin LMP[13,14]. Sin embargo, la viremia por VJC sólo se ha detectado en el 20-40% de las personas que son VIH-positivas sin LMP y en el 60-80% de los pacientes con LMP[15,16]. Por el contrario, la viruria por VBK se produce en el 0-20% de los pacientes asintomáticos e inmunocompetentes[1], pero la excreción viral en la orina es mayor en personas inmunosuprimidas (10-60%)[17-19], lo que se correlaciona con el grado de inmunosupresión[20]. En concreto, en la orina de los pacientes que son VIH-positivos, aumenta la carga viral de VBK con la disminución en el número de linfocitos T $CD4^+$ [21,22]. Aunque no se suele detectar VBK en la sangre periférica de personas inmunocompetentes o con inmunosupresión, la detección de ADN del VBK en el plasma de pacientes con trasplante renal es un indicador del desarrollo de la nefropatía inducida por VBK[17,23].

GENOMA

Los poliomavirus tienen un ADN genómico circular bicatenario de alrededor de 5 kb. Los genomas del VBK y del VJC se han utilizado ampliamente en estudios de migraciones de las poblaciones humanas, debido a sus regiones codificantes muy conservadas. El VJC y el VBK tienen una homología del genoma de alrededor del 70%[24] y todos los poliomavirus mantienen la característica de tener secuencias codificantes en ambas cadenas de ADN. Las proteínas tempranas, T grande y t pequeña, se transcriben en el sentido contrario a las agujas del reloj a partir de una cadena, mientras que las proteínas tardías, VP1, VP2, VP3 y la agnoproteína, se transcriben en el sentido de las agujas del reloj desde la cadena opuesta (fig. 145-1). El genoma puede dividirse en tres áreas distintas: 1, la región de los genes tempranos, que incluye los antígenos de la T grande y de la t pequeña, las proteínas reguladoras responsables de la transformación viral, la replicación y la regulación de la expresión génica; 2, la región de genes tardíos, que codifica las proteínas de la cápside VP1, VP2 y VP3 y la agnoproteína; y 3, la región reguladora no codificante. La agnoproteína es esencial tanto en la regulación de la transcripción y de la traducción del VJC, como en la desregulación del ciclo de la célula huésped y del mecanismo de reparación del ADN[25,26]. Al igual que en el origen de la replicación del ADN, la región reguladora no codificante también contiene varios sitios de unión para factores nucleares, que desempeñan funciones significativas en la transcripción del VJC. Las deleciones, inserciones y reordenamientos en la región reguladora se asocian con el tropismo tisular y la virulencia. La región reguladora arquetípica se encuentra sobre todo en el VJC aislado de células renales y, en consecuencia, de la orina. Se cree que es el tipo del que todos las demás secuencias de las regiones reguladoras del VJC han evolucionado. El tipo reorganizado de región reguladora del VJC se detecta sobre todo en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con LMP. Mientras que el tipo reorganizado de la región reguladora se encuentra en la sangre periférica de los pacientes con LMP, en la médula ósea está presente una mezcla de ambos tipos[15,27]. No se sabe qué tipo de región reguladora se asocia con la primoinfección.

RECEPTORES Y ENTRADA EN LA CÉLULA

Virus JC

Los datos de varios estudios sugirieron que una glucoproteína con enlace N-glucosídico que contiene una molécula de ácido siálico unido mediante un enlace alfa (2,6) puede actuar como receptor del VJC. Además, la evidencia obtenida a partir de cultivos celulares mostró que el VJC utiliza los receptores serotoninérgicos 5HT2a para la entrada en la célula[28]. El bloqueo farmacológico de los receptores serotoninérgicos restringe la infección por VJC in vitro. El receptor 5HT2a está presente en las células gliales y astrocitos, así como en linfocitos B, plaquetas y células epiteliales renales. El VJC también utiliza las cavidades recubiertas de clatrina en la superficie celular tras la unión y la adsorción, mediada por la proteína de la cápside VP1. La entrada en la célula se produce por endocitosis y da lugar a la fusión de la vesícula que porta el virus con la membrana nuclear[29].

Virus BK

El virus BK utiliza como receptor una glucoproteína con enlace N-glucosídico que contiene un ácido siálico unido mediante un enlace

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

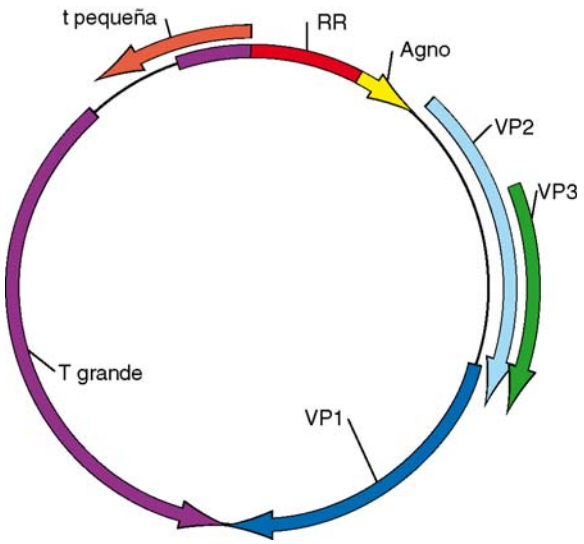


Figura 145-1 Mapa genómico del poliomavirus (~5 kb). RR, región reguladora. *(Cortesía del Dr. Yiping Chen.)*

alfa (2,3). La entrada en la célula se produce a través de endocitosis mediada por caveolas[30].

NUEVOS POLIOMAVIRUS HUMANOS

En 2007, se descubrieron dos nuevos virus; los análisis filogenéticos los han ubicado en el género poliomavirus. Los poliomavirus KI y WU se aislaron por primera vez a partir de muestras respiratorias con cribado de alto rendimiento[7,8]. Posteriormente, los estudios de epidemiología molecular indicaron una distribución mundial para ambos virus en las secreciones respiratorias de niños, con cifras de incidencia de hasta un 2,5% en Australia[31] para el virus KI y del 7% en Corea del Sur[32] para el virus WU. En un estudio en el que se analizaron aspirados nasofaríngeos en Reino Unido se demostró una distribución bimodal por edades del virus KI y la detección del virus WU en muestras de pacientes menores de 15 años de edad[33]. Ambos virus comparten similitudes genómicas y de proteínas significativas con los virus VBK y VJC. Aunque hay pruebas convincentes de la presencia del ADN de estos virus en las vías respiratorias de pacientes con enfermedades respiratorias, por el momento no se ha descrito ningún análisis serológico ni aislamientos de partículas virales maduras. Por lo tanto, todavía falta por establecer la prueba de su existencia como virus infecciosos genuinos.

El poliomavirus de las células de Merkel (VCM) fue descubierto en 2008 hasta en un 80% de los tejidos con carcinoma de células de Merkel, un tumor neuroectodérmico agresivo y mortal que afecta sobre todo a pacientes con inmunosupresión[9]. Los estudios moleculares indican que el VCM comparte un genoma similar con los poliomavirus humanos y que lo más probable es que la integración del VCM en el genoma del tumor se lleve a cabo antes de la expansión clonal de las células tumorales. A diferencia de los virus KI y WU, el VCM es más parecido al poliomavirus linfotrópico del mono verde africano. Curiosamente, los tres poliomavirus recién descubiertos se diferencian de todos los demás poliomavirus humanos porque no contienen un gen que codifique la agnoproteína. La agnoproteína recibió esta denominación inicialmente porque se desconocía su función. Sin embargo, esta proteína parece tener funciones reguladoras significativas tanto de los poliomavirus como de las células huésped. Todavía está por determinar la relevancia de la deleción del gen de la agnoproteína en estos tres poliomavirus descubiertos más recientemente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva y otros síndromes asociados al virus JC

EPIDEMIOLOGÍA

La leucoencefalopatía multifocal progresiva fue descrita inicialmente en 1958[34]. Se estima que la enfermedad ocurre en el 0,07% de las personas con neoplasias hematológicas malignas[35], como la leucemia y el linfoma, o en muy pocos pacientes con cáncer de órgano sólido o receptores de trasplantes de órganos. Desde la década de 1980, en la era de la infección por el VIH, la LMP se ha reconocido como una infección oportunista significativa que afecta hasta al 5% de los pacientes con SIDA[3]. En la actualidad, el 80% de los pacientes con LMP tienen SIDA, el 13% tienen neoplasias hematológicas malignas, el 5% son receptores de órganos sólidos o de médula ósea y el 2% tienen enfermedades inflamatorias crónicas[36]. Por último, un nuevo grupo de pacientes con LMP ha surgido entre los pacientes tratados con fármacos inmunomoduladores para las enfermedades malignas o autoinmunitarias, como los tratados con natalizumab para la esclerosis múltiple o enfermedad de Crohn[37-39], el rituximab para el linfoma[40,41] o el lupus[42] y el efalizumab para la psoriasis[43].

PATOGENIA

La primoinfección por VJC es asintomática, tras lo que el virus pasa a una fase de latencia clínica. El ADN del VJC se detecta con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en los tejidos amigdalinos en el 39% de personas sanas, lo que sugiere una posible vía oral o respiratoria de la infección[44,45]. La detección del VJC en la orina de adultos sanos indica que el riñón es un sitio de latencia. La tinción inmunohistoquímica muestra proteínas virales en las células epiteliales tubulares del riñón. La detección del ADN del VJC en la médula ósea[44a] y el cerebro de los pacientes sin LMP sugiere que estos también son posibles sitios de latencia.

En los pacientes con LMP, el VJC infecta los oligodendrocitos y astrocitos en el cerebro y pocas veces la médula espinal, lo que causa una infección lítica que destruye la vaina de mielina. Los estudios anatomopatológicos de las lesiones de la LMP muestran una desmielinización extensa de las zonas afectadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Leucoencefalopatía multifocal progresiva clásica

Debido a que la LMP causa una desmielinización multifocal de la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC), los déficits neurológicos resultantes corresponden a la ubicación de las lesiones. Aunque los síntomas iniciales de la LMP pueden variar considerablemente entre los pacientes, predominan las dificultades de coordinación, marcha inestable, disfunción cognitiva, problemas visuales y paresias de las extremidades. Suelen respetarse los nervios ópticos y la médula espinal del sistema nervioso central, pero se han descubierto signos post mórtem casuales de lesiones de LMP en la médula espinal de un paciente que era VIH-positivo con LMP hemisférica[46]. Además, aunque las lesiones de LMP suelen localizarse en la sustancia blanca, las crisis comiciales, que suelen considerarse como de origen cortical, se pueden ver en hasta un 18% de los pacientes con LMP y se asocian con la localización de las lesiones desmielinizadas inmediatamente adyacentes a la corteza (tabla 145-1)[47].

Leucoencefalopatía multifocal progresiva en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria

La LMP inflamatoria se ha detectado a menudo cuando la respuesta inmunitaria se restablece con rapidez mediante un tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes con VIH. Los pacientes suelen tener un recuento de linfocitos $CD4^+$ cada vez mayor y una carga viral plasmática del VIH en descenso. A diferencia de la LMP clásica, las lesiones de LMP en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS) muestran realce con contraste en la resonancia magnética (RM), lo que indica una rotura de la barrera hematoencefálica, junto con el empeoramiento de los síntomas de presentación iniciales. Los trastornos pueden estabilizarse después del empeoramiento inicial de los síntomas, pero se han descrito casos de evolución mortal[48,49].

En las muestras de autopsias de pacientes con LMP-IRIS, se detectaron principalmente linfocitos $CD8^+$ en las lesiones, con una escasez de linfocitos $CD4^+$. El tiempo descrito de la aparición de la LMP-IRIS fue de 4 a 108 semanas después del inicio del TARGA[48,49]. En algunos casos, el TARGA se inició como tratamiento para la LMP[48-54], y en otros, la LMP fue diagnosticada en el momento de la presentación del IRIS[48,55].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 145-1 Enfermedades asociadas al virus JC

Presentación clínica	*LMP clásica*	*LMP-IRIS*	*NCG VJC*	*E VJC*
Aparición	Subaguda	Reconstitución inmunitaria	Crónica	Subaguda
RM	Lesiones de la sustancia blanca subcortical, asimétricas y bien delimitadas, sin realce de la señal; hiperintensas en T2 y FLAIR; hipointensas en T1	Lesiones que realzan con contraste y posible efecto de masa	Atrofia cerebelosa	Lesiones corticales
Síntomas neurológicos	Basados en la localización	Basados en la localización y en la inflamación	Síndrome cerebeloso	Encefalopatía
Histología	Lesiones desmielinizantes a menudo en el límite entre las sustancias gris y blanca; VJC detectado en oligodendrocitos agrandados, astrocitos anómalos; presencia de linfocitos T $CD8^+$ cerca de las células infectadas por VJC	Desmielinización similar a la LMP clásica, pero con marcados infiltrados inflamatorios	Áreas focales de pérdida de células en la capa de células granulares del cerebelo; VJC detectado en las neuronas granulares agrandadas	Áreas focales de pérdida de células en la corteza hemisférica; VJC detectado en las neuronas piramidales agrandadas

E, encefalopatía; FLAIR, recuperación de la inversión de fluido atenuado; IRIS, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; NCG, neuronopatía de células granulares; RM, resonancia magnética; VJC, virus JC.

Neuronopatía de células granulares por el virus JC

La desmielinización de la sustancia blanca en el cerebelo está ampliamente demostrada en pacientes con LMP. Además de los oligodendrocitos y astrocitos, el VJC también puede infectar y destruir las neuronas granulares del cerebelo. Esta infección neuronal puede dar lugar a un síndrome nuevo, caracterizado por atrofia cerebelosa, ataxia de la marcha, y falta de coordinación, sin desmielinización asociada[56]. Este nuevo síndrome, distinto de la LMP, se denomina neuronopatía de células granulares (NCG) por VJC[57,58]. La NCG por VJC parece deberse a una variante del VJC que tiene una deleción de 10 pb en el extremo C del gen VP1.[59] Un estudio histológico reciente indicó que la infección de las neuronas granulares puede encontrarse hasta en la mitad de los pacientes con LMP[60].

Encefalopatía por el virus JC

El virus JC también puede infectar las neuronas piramidales corticales de los hemisferios. La presentación clínica difiere tanto de la LMP clásica como de la NCG por VJC. Las lesiones cerebrales están restringidas inicialmente a la sustancia gris en la RM y el paciente se presenta con deterioro cognitivo global y afasia, en lugar de con déficits neurológicos focales, tales como la disfunción sensitiva o motora[61].

Meningitis por el virus JC

Aunque no se realizan análisis sistemáticos para detectar el VJC en el LCR de los pacientes con síntomas meníngeos, varios estudios han documentado que el VJC era el único patógeno presente en el LCR de pacientes con síntomas típicos de meningitis, como rigidez de nuca y diplopía[62-64]. No está claro si estos casos se deben a una primoinfección o a una reactivación del VJC. Debido a que no se realiza una prueba de PCR del VJC de forma sistemática en el LCR de pacientes con meningitis que no tienen lesiones del SNC, no se conoce la incidencia exacta de la meningitis por este virus.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de imagen

Desde el punto de vista radiológico, las lesiones cerebrales de LMP suelen aparecer como múltiples lesiones de la sustancia blanca, por lo general respetando la corteza, que no siguen territorios vasculares concretos. No se suele observar un efecto de masa asociado o un realce con contraste. En el diagnóstico de la LMP se pueden utilizar tanto la tomografía computarizada (TC) como la RM. Las lesiones aparecen en la sustancia blanca como hipodensas o parcheadas en la TC y, en la RM, como áreas de hiperintensidad (brillantes) de la señal en las imágenes potenciadas en T2 y de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR), y como señales hipointensas (oscuras) en las imágenes potenciadas en T1. La RM es más sensible que la TC y es la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de la LMP. Como el nombre de LMP sugiere, suelen aparecer lesiones múltiples; a menudo se encuentran en la sustancia blanca subcortical o en los pedúnculos cerebelosos[65,66]. Las lesiones también se pueden encontrar en las estructuras de la sustancia gris como los ganglios basales o el tálamo, que también contienen fibras mielinizadas. Aunque las características de las imágenes de RM no se relacionan con el tiempo de supervivencia, la detección de un efecto de masa (que es infrecuente), es un factor predictivo de mal pronóstico[67]. Por último, se observan lesiones atípicas de LMP, como las que muestran captación de contraste, en la LMP inflamatoria debida al IRIS (fig. 145-2)[48].

Biopsia cerebral

La biopsia cerebral es el patrón oro para el diagnóstico de la LMP. Esta prueba tiene una sensibilidad del 64-96% y una especificidad del 100%. El examen histológico muestra áreas desmielinizadas, con gliosis reactiva, astrocitos agrandados y atípicos, así como macrófagos que contienen mielina fagocitada y restos celulares. Estas lesiones se localizan en las regiones corticales y subcorticales del cerebro[68]. Se puede detectar VJC en los oligodendrocitos infectados con núcleos agrandados anfófilos situados en la periferia de las lesiones. Suele haber infiltrados de linfocitos T $CD8^+$ intraparenquimatosos y perivasculares en la LMP-IRIS (fig. 145-3)[49].

Reacción en cadena de la polimerasa en el LCR

La biopsia cerebral puede no ser factible en algunos pacientes, dependiendo de la localización de las lesiones y la discapacidad del paciente. Además, la biopsia conlleva una morbilidad inherente y un riesgo de mortalidad. Por lo tanto, el examen del líquido cefalorraquídeo se usa con más frecuencia como un método diagnóstico alternativo. Los pacientes con LMP suelen tener un perfil de LCR inespecífico, así como pleocitosis leve, concentraciones ligeramente elevadas de proteínas y normales de glucosa. La detección del VJC mediante PCR del LCR tenía una sensibilidad del 72-92% y una especificidad del 92-100%[69] antes de la disponibilidad generalizada del TARGA. Sin embargo, en la era post-TARGA, la sensibilidad de la detección por PCR del LCR ha disminuido significativamente al 58%, sin cambios en la especificidad en pacientes con VIH que presentan LMP a pesar de recibir TARGA[70].

PRONÓSTICO

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad mortal en la mayoría de los casos. Antes de la era del TARGA, sólo el 10% de los pacientes que eran VIH-positivos con LMP vivían más de un año después del diagnóstico[71,72]. Después de la utilización generalizada del TARGA, la supervivencia a 1 año ha aumentado al 50%[72]. Varios estudios han delineado diversos marcadores pronósticos, entre ellos: pacientes que presentan una menor carga de VJC en el LCR, respuesta inmunitaria detectable esp table esecífica frente al VJC en sangre y LCR, y desarrollo de la respuesta inmunitaria inflamatoria en el SNC[78,79]. Debido a que se detecta una serología positiva para virus JC en la mayoría de los pacientes, incluidos aquellos con LMP, la respuesta inmunitaria humoral por sí sola no es capaz de evitar la reactivación viral. Sin embargo, se ha detectado una respuesta inmunitaria celular frente al VJC en los pacientes con LMP, y una respuesta intensa se asocia a un mejor pronóstico. Varios estudios han demostrado la presencia de linfocitos T citotóxicos que reconocen dos epítopos de la proteína principal de la cápside VP1 restringidos por el antígeno leucocitario humano A*0201 en pacientes con LMP que sobrevivieron más de 1 año[75,80-82]. Además, la elevación del mioinositol, un marcador

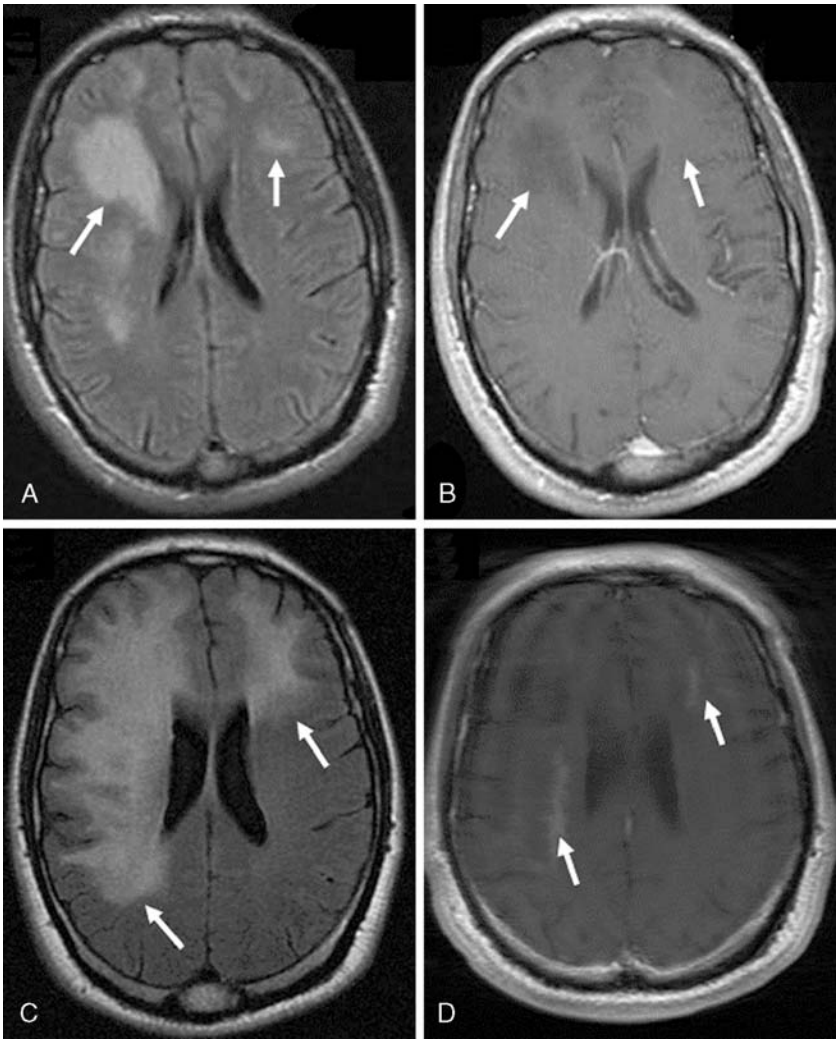


Figura 145-2 Resonancia magnética de un paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana con leucoencefalopatía multifocal progresiva clásica en el momento de su presentación. A, Las imágenes de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR) muestran lesiones en los lóbulos frontales derecho e izquierdo *(flechas),* que no realzan tras la inyección de gadolinio en las secuencias potenciadas en T1. **B,** Resonancia magnética del mismo paciente que muestra una leucoencefalopatía multifocal progresiva en el contexto de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (LMP-IRIS) después de recibir tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Se observa la progresión de las lesiones en ambos hemisferios en las imágenes FLAIR en **C.** Se puede observar un realce periférico en las imágenes potenciadas en T1, **D,** tras la inyección de gadolinio *(flechas).*

de inflamación detectado por espectroscopia de resonancia magnética en las lesiones de la LMP, se asoció a un mejor pronóstico[79,83].

TRATAMIENTO

No existe ningún tratamiento específico para la LMP. Sin embargo, en pacientes infectados por el VIH, la iniciación o la optimización del TARGA se ha asociado a un aumento de la supervivencia de la LMP a un año del 10% al 50%[72]. Para los pacientes que son VIH negativos, la mejora del estado inmunitario mediante la reducción de la inmunosupresión puede permitir que el sistema inmunitario adaptativo tome el control de la infección. Debido a que una inmunidad celular enérgica contra el VJC se ha asociado a una mejor evolución clínica, las inmunoterapias destinadas a potenciar la respuesta inmunitaria pueden convertirse en una opción terapéutica para la LMP[84]. La citarabina ha demostrado tener un efecto in vitro en el control de la replicación y multiplicación del VJC[85]. En un ensayo clínico aleatorizado y con grupo control, realizado en pacientes con LMP que fueron positivos para el VIH, no demostró ser eficaz[86], pero un pequeño estudio retrospectivo sí mostró estabilización de la enfermedad después de un tratamiento intravenoso con citarabina[87] en siete de 19 pacientes VIH-negativos (37%) con LMP que tenían leucemia o linfoma. El cidofovir es otro fármaco antiviral potente que ha demostrado actividad in vitro contra el poliomavirus murino y el SV40, pero no se ha probado contra el VJC o el VBK. Sin embargo, múltiples estudios realizados en diferentes centros con cidofovir en pacientes con y sin VIH no han demostrado un efecto significativo a la hora de modificar la evolución de la enfermedad[72,88-90]. Por último, debido a que los estudios in vitro revelaron que el VJC infecta las células a través del receptor de la serotonina 5HT2a, la mirtazapina, un bloqueante del receptor de la serotonina, se ha considerado como un posible candidato para la contención de la infección por el VJC[28]. Sin embargo, hasta ahora la mejoría clínica de la LMP con mirtazapina sigue siendo anecdótica[91]. Recientemente, un amplio estudio de cribado farmacológico sugirió que la mefloquina, un medicamento antipalúdico, inhibe la replicación del virus JC en cultivos celulares[92]. Así, un estudio multicéntrico está estudiando en la actualidad el papel de la mefloquina para el tratamiento de la LMP.

En el tratamiento de los pacientes con LMP inflamatoria, donde puede haber inflamación del cerebro y un efecto de masa, se puede utilizar un tratamiento corto de corticoides, como prednisona, dexametasona o metilprednisolona, con moderación para mitigar la inflamación perilesional, sobre todo si hay riesgo de herniación cerebral. Sin embargo, el uso de estos fármacos en casos de LMP-IRIS sigue siendo motivo de debate[93,94]. En los pacientes con VIH, no hay evidencia de que la interrupción del TARGA durante el tratamiento con corticoides sea beneficiosa. En los estudios de casos publicados, la mayoría de los médicos optaron por continuar el TARGA después del diagnóstico de LMP-IRIS. La interrupción a corto plazo del TARGA puede utilizarse para reducir temporalmente la reacción inmunitaria incontrolada. Sin embargo, los médicos deben ser conscientes de que las interrupciones del TARGA se han asociado a un mayor rebote de la carga viral del VIH y a una reducción del recuento de $CD4$[95,96]. Además, no está claro si al reiniciar el TARGA se puede desarrollar una recidiva del IRIS. Los corticoides, como la dexametasona, prednisona e hidrocortisona, se han utilizado de forma anecdótica por sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores[97]. Sin

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

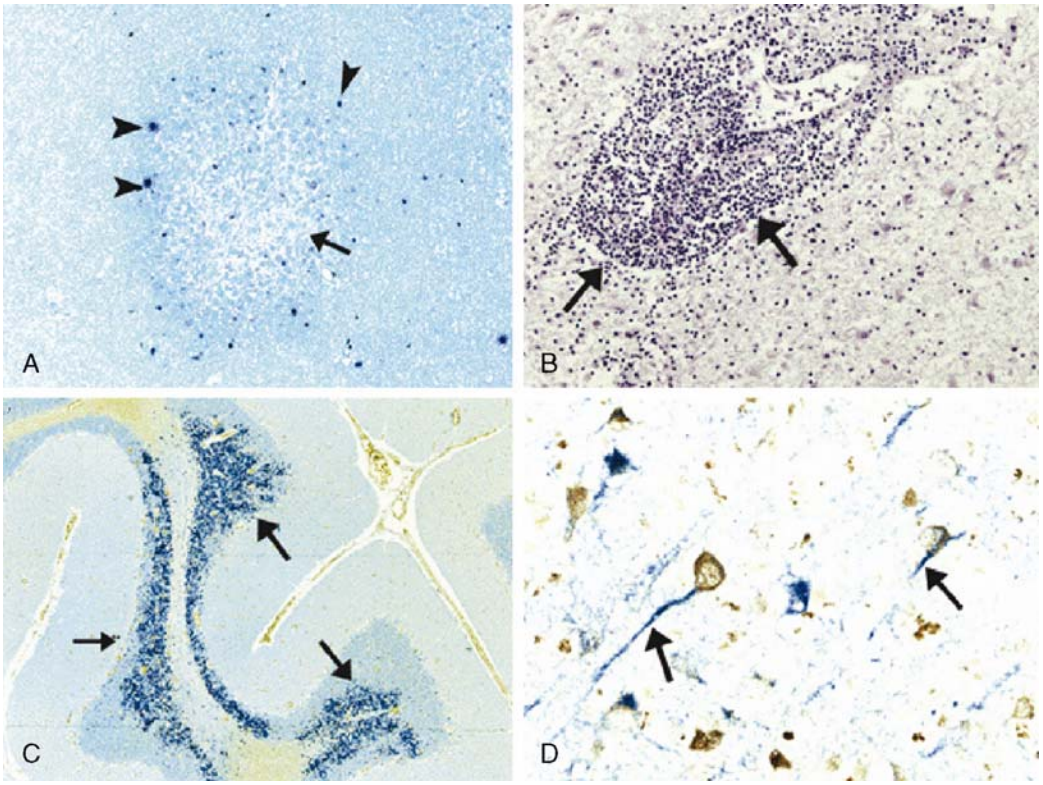


Figura 145-3 Características histológicas de la infección por el virus JC (VJC) en el sistema nervioso central. A, Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) clásica, con lesión desmielinizante en la sustancia blanca *(flecha),* rodeada por múltiples células gliales infectadas por VJC *(de color azul oscuro, indicadas por puntas de flechas).* **B,** Leucoencefalopatía multifocal progresiva en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (LMP-IRIS), con marcados infiltrados linfocíticos perivasculares *(flechas).* **C,** Neuronopatía de células granulares por VJC en un paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana, con infección focal por VJC de las neuronas granulares *(azul oscuro, indicadas por flechas).* **D,** Encefalopatía por VJC con neuronas corticales hemisféricas *(marrón)* infectadas por el virus JC *(azules, indicadas por flechas).* (**A, C** y **D** *por cortesía del Dr. Christian Wühtrich.* **B,** *por cortesía de la Dra. Françoise Gray.*)

embargo, no existen directrices claras para los tratamientos con corticoides en pacientes con LMP-IRIS. Por lo tanto, estos fármacos sólo deben utilizarse si hay un claro empeoramiento clínico o radiológico atribuible al IRIS, incluidas las situaciones potencialmente mortales asociadas a edema cerebral y a una herniación cerebral inminente.

Nefropatía y otras enfermedades asociadas al virus BK

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la nefropatía inducida por el VBK pocas veces se produce en un riñón nativo[98,99], la prevalencia de esta afección en los receptores de riñones trasplantados oscila entre el 1% y el 10%[100,101]. El diagnóstico suele realizarse 44 semanas después del trasplante, con un máximo alrededor de las 24 semanas[17]. Gracias a la disponibilidad de fármacos inmunosupresores potentes, como tacrolimús y micofenolato, se ha observado una tendencia al aumento de la prevalencia de la nefropatía inducida por VBK en pacientes con trasplante renal[102]. La incidencia de viremia y viruria por VBK disminuyen de forma significativa un año después del trasplante, lo que reduce el riesgo de reactivación del VBK[103]. Además, la incidencia de estenosis ureterales inducida por VBK en pacientes con trasplante renal se estima en el 3%[104]; se produce en el 0,5-6% de la población trasplantada general[105]. Por último, la cistitis hemorrágica es la complicación más prevalente asociada al VBK y se produce en el 10-25% de los receptores de trasplante de médula ósea[106].

PATOGENIA DEL VIRUS BK

La primoinfección por el virus BK se produce en la infancia y es asintomática. A partir de entonces, el virus permanece latente en el riñón. La mayoría de los casos de viruria asintomática por VBK no se asocian a nefropatía o cistitis hemorrágica. Por lo tanto, la patogenia del VBK se debe a varios factores, como: la predisposición del huésped, la lesión del órgano diana y la inmunosupresión. Durante el período postrasplante inicial, las pautas que producen una intensa inmunosupresión terapéutica son un detonante para la reactivación del VBK en las células renales. Tal reactivación puede causar una infección productiva y la lisis de las células epiteliales tubulares renales. A pesar de la capacidad del huésped para instaurar una inmunidad específica frente al VBK, que puede ser limitada por los fármacos inmunosupresores, la lisis celular resultante y la necrosis mediada por las células inmunitarias pueden provocar una mayor insuficiencia renal. En el huésped, la seropositividad para el VBK, una edad más avanzada y los niveles altos de inmunoglobulina G (IgG) anti-VBK antes del trasplante se han asociado a un mayor riesgo de reactivación del VBK[107]. Además, al final del período de prendimiento del trasplante, la recuperación de la función inmunitaria puede producir lesiones inflamatorias adicionales causadas por la reconstitución inmunitaria, lo que da lugar a una cistitis hemorrágica[108]. Por último, la desregulación aloinmunitaria puede desempeñar un papel significativo, porque la cistitis hemorrágica inducida por VBK pocas veces se detecta en los receptores de trasplante autólogo que recibieron pautas condicionantes similares[109].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Nefropatía

El virus BK tiene un tropismo por las células del tracto genitourinario. La infección por VBK en pacientes con inmunodeficiencia puede causar hematuria asintomática, cistitis tanto hemorrágica como no hemorrágica y estenosis uretrales. Además, el VBK puede inducir nefritis intersticial en pacientes con VIH o trasplante renal. Sin embargo, en pacientes con aloinjerto renal, la infección epitelial tubular renal inducida por VBK causa una nefropatía, que no se asocia a ninguna

medicación inmunosupresora en concreto. La viruria y la viremia por VBK suelen preceder a la nefropatía. Los factores asociados con la detección del VBK en la orina y la sangre son, entre otros, los títulos altos de anticuerpos frente al VBK en el donante y, posiblemente, la ausencia del alelo del antígeno leucocitario humano (HLA) C7 de clase I en el donante y en el receptor[110]. Además, un mayor riesgo de desarrollo de la nefropatía por BK se asocia a una mayor edad, el sexo masculino, la comorbilidad por diabetes mellitus y la raza blanca[101]. El inicio de la nefropatía por VBK después del trasplante oscila entre 6 días y 5 años, con un intervalo medio de 10-13 meses[111,112]. La manifestación clínica de la nefropatía por VBK es similar al rechazo del injerto, con un aumento lento de los niveles séricos de creatinina y sin síntomas. Se puede detectar hematuria y fiebre en algunos pacientes[113,114]. Los hallazgos de laboratorio sugieren la existencia de insuficiencia renal y alteraciones urinarias. En la reactivación del virus puede observarse un aumento del título de la serología del VBK; sin embargo, este aumento no impide la progresión de la enfermedad[110].

Estenosis ureteral

Los pacientes trasplantados renales con estenosis ureteral no suelen presentar dolor ni molestias, debido a que el riñón trasplantado carece de inervación. Sin embargo, los pacientes pueden presentar obstrucción urinaria y una elevación de la creatinina sérica en las pruebas analíticas.

Cistitis hemorrágica

Debido al tropismo del VBK por las células del tracto urinario renal, cerca del 50% de los pacientes con trasplante de médula ósea (TMO) desarrollaron viruria por VBK dentro de los dos meses posteriores al trasplante[24,106], por lo general después del prendimiento del injerto[115]. La tasa de viruria por VBK no difiere entre los injertos alogénicos frente a los autólogos[116], y está implicada en las manifestaciones clínicas de cistitis hemorrágica (10-25%), estenosis uretral y nefritis intersticial. Sin embargo, la mayoría de los casos de cistitis hemorrágica se producen en los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénicas que también presentan una enfermedad de injerto contra huésped[109], lo que indica que la reconstitución inmunitaria es parte de la patogenia. El diagnóstico de la cistitis hemorrágica inducida por VBK se considera cuando los pacientes postinjerto de TMO presentan hematuria, disuria, micción imperiosa, polaquiuria o dolor suprapúbico. Además de la hemorragia grave y la formación de coágulos, las complicaciones pueden consistir en obstrucción del tracto urinario e insuficiencia renal.

DIAGNÓSTICO

Reacción en cadena de la polimerasa en la orina

En el contexto clínico apropiado, la detección de viruria por VBK y de insuficiencia renal es diagnóstica de la nefropatía inducida por este virus. La citología de la orina que contiene células señuelo (núcleo agrandado con una sola gran inclusión intranuclear basófila) es una indicación de la infección viral, pero no es específica de la infección por VBK, ya que estas células también se asocian a la infección por VJC y por adenovirus[117,118]. Aunque la detección de ADN del VBK mediante PCR en la orina de pacientes con cistitis hemorrágica es sensible, no es específica, porque la viruria asintomática por VBK es frecuente. Sin embargo, un aumento de la carga viral del VBK en la orina junto con hematuria puede facilitar el diagnóstico.

Biopsia renal

La biopsia renal suele usarse en el diagnóstico de la nefropatía. El examen histológico de la biopsia renal muestra la replicación viral en las células del epitelio tubular con grandes inclusiones intranucleares y desprendimiento de células (fig. 145-4)[119]. Estos cambios citopáticos se localizan inicialmente en la médula y los túbulos distales, con progresión a los túbulos proximales. Sin embargo, la biopsia renal se asocia a una tasa de falsos negativos de hasta un 30% debido a la naturaleza focal de la enfermedad.

Reacción en cadena de la polimerasa en la sangre

El ADN del VBK puede detectarse en el plasma de los receptores de trasplante renal. Sin embargo, esta prueba es más útil para descartar la nefropatía por VBK que para su diagnóstico. La determinación por PCR del VBK en la sangre tiene un valor predictivo negativo del 100%, pero un valor predictivo positivo de sólo el 50% de la nefropatía por VBK[24]. Sin embargo, en un estudio se indicó que una carga viral plasmática de VBK por encima de 10^4 copias por ml tiene una sensibilidad y especificidad del 93% para predecir las manifestaciones histológicas de la nefropatía[120]. A diferencia de la nefropatía, el VBK no se suele detectar en la sangre de pacientes con cistitis hemorrágica o estenosis ureteral.

PRONÓSTICO

La nefropatía inducida por el VBK se asocia con el fracaso irreversible del trasplante en el 1-10% de los casos[44]. Los hallazgos histológicos de cambios citopáticos virales leves con mínimos infiltrados inflamatorios o fibrosis se correlacionaron con un mejor pronóstico para el resultado del alotrasplante[120]. Varios estudios han mostrado una menor incidencia de nefropatía con el cribado precoz de la viruria y viremia por VBK y la consiguiente reducción de los fármacos inmunosupresores[23,121-123]. En los pacientes con nefropatía por VBK después del trasplante renal, una respuesta inmunitaria celular intensa específica del VBK se correlaciona con la disminución de la viruria y la viremia, mientras que la respuesta inmunitaria humoral se correlaciona sólo con la disminución de la viremia[124].

TRATAMIENTO

Nefropatía

El tratamiento de la nefropatía inducida por el VBK consiste en la reducción de la inmunosupresión. Varios fármacos antivirales, como el cidofovir, leflunomida, quinolonas y la inmunoglobulina intravenosa, han mostrado resultados variables en estudios clínicos a pequeña escala[125-128]. Sin embargo, en los pacientes de estos estudios también se redujeron de forma concomitante los fármacos inmunosupresores. Debido a que no existe un tratamiento antiviral específico para el VBK, la reducción de la inmunosupresión es el tratamiento de elección y debe sopesarse con el aumento del riesgo de rechazo del injerto. La eliminación del VBK del plasma es un marcador alternativo de la resolución de la patología del tejido renal.

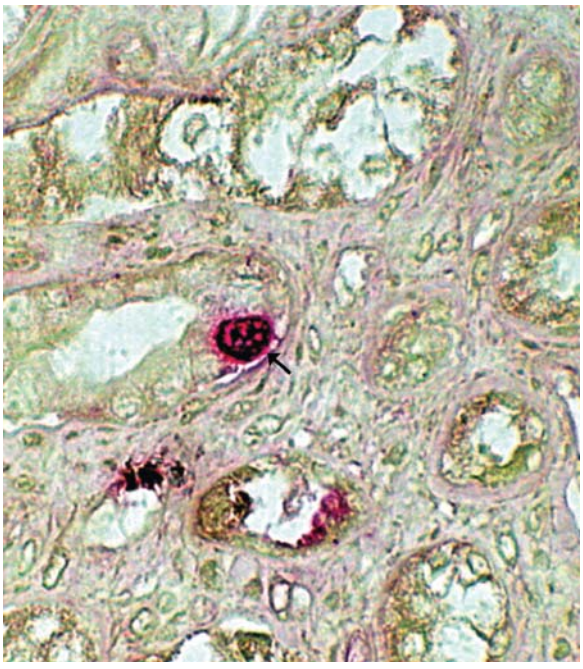


Figura 145-4 Histología de la nefropatía por VBK. Células infectadas por el virus BK *(flecha)* en el epitelio tubular renal. *(Cortesía del Departamento de Patología, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston Massachusetts.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Estenosis ureteral

En los pacientes postrasplante renal en los que se produce una estenosis ureteral asociada al VBK puede ser beneficioso reducir la inmunosupresión. Otros tratamientos consisten sobre todo en intervenciones quirúrgicas que alivian la obstrucción.

Cistitis hemorrágica

El tratamiento de la cistitis hemorrágica es sintomático y consta de irrigaciones continuas de la vejiga, analgesia, hiperhidratación, diuresis forzada y transfusión para mantener los niveles de plaquetas por encima de 50.000 y los del hematocrito superiores al 25%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knowles WA. Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV). *Adv Exp Med Biol*. 2006;577:19-45.
2. Weber T, Trebst C, Frye S, et al. Analysis of the systemic and intrathecal humoral immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis*. 1997;176:250-254.
3. Berger JR, Kaszovitz B, Post MJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. A review of the literature with a report of sixteen cases. *Ann Intern Med*. 1987;107:78-87.
4. Gross L. A filterable agent, recovered from Ak leukemic extracts, causing salivary gland carcinomas in C3H mice. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1953;83:414-421.
5. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet*. 1971;1:1257-1260.
6. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, et al. New human papovavirus (B. K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet*. 1971;1:1253-1257.
7. Allander T, Andreasson K, Gupta S, et al. Identification of a third human polyomavirus. *J Virol*. 2007;81:4130-4136.
8. Gaynor AM, Nissen MD, Whiley DM, et al. Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. *PLoS Pathog*. 2007;3:e64.
9. Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319:1096-1100.
10. Brown P, Tsai T, Gajdusek DC. Seroepidemiology of human papovaviruses. Discovery of virgin populations and some unusual patterns of antibody prevalence among remote peoples of the world. *Am J Epidemiol*. 1975;102:331-340.
11. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol*. 2003;71:115-123.
12. Shah KV, Daniel RW, Warszawski RM. High prevalence of antibodies to BK virus, an SV40-related papovavirus, in residents of Maryland. *J Infect Dis*. 1973;128:784-787.
13. Doerries K. Human polyomavirus JC and BK persistent infection. *Adv Exp Med Biol*. 2006;577:102-116.
14. Kitamura T, Aso Y, Kuniyoshi N, et al. High incidence of urinary JC virus excretion in nonimmunosuppressed older patients. *J Infect Dis*. 1990;161:1128-1133.
15. Koralnik IJ, Schmitz JE, Lifton MA, et al. Detection of JC virus DNA in peripheral blood cell subpopulations of HIV-1-infected individuals. *J Neurovirol*. 1999;5:430-435.
16. Tornatore C, Berger JR, Houff SA, et al. Detection of JC virus DNA in peripheral lymphocytes from patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 1992;31:454-462.
17. Nickeleit V, Klimkait T, Binet IF, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med*. 2000;342:1309-1315.
18. Howell DN, Smith SR, Butterly DW, et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68:1279-1288.
19. Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant M, et al. A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005;5:1926-1933.
20. Ahsan N, Shah KV. Polyomaviruses and human diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2006;577:1-18.
21. Knowles WA, Pillay D, Johnson MA, et al. Prevalence of long-term BK and JC excretion in HIV-infected adults and lack of correlation with serological markers. *J Med Virol*. 1999;59:474-479.
22. Gluck TA, Knowles WA, Johnson MA, et al. BK virus-associated haemorrhagic cystitis in an HIV-infected man. *AIDS*. 1994;8:391-392.
23. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2002;347:488-496.
24. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:611-623.
25. Safak M, Barrucco R, Darbinyan A, et al. Interaction of JC virus agno protein with T antigen modulates transcription and replication of the viral genome in glial cells. *J Virol*. 2001;75:1476-1486.
26. Khalili K, White MK, Sawa H, et al. The agnoprotein of polyomaviruses: a multifunctional auxiliary protein. *J Cell Physiol*. 2005;204:1-7.
27. Marzocchetti A, Wuthrich C, Tan CS, et al. Rearrangement of the JC virus regulatory region sequence in the bone marrow of a patient with rheumatoid arthritis and progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2008;14:455-458.
28. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science*. 2004;306:1380-1383.
29. Eash S, Manley K, Gasparovic M, et al. The human polyomaviruses. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:865-876.
30. Dugan AS, Eash S, Atwood WJ. Update on BK virus entry and intracellular trafficking. *Transpl Infect Dis*. 2006;8:62-67.
31. Bialasiewicz S, Whiley DM, Lambert SB, et al. A newly reported human polyomavirus, KI virus, is present in the respiratory tract of Australian children. *J Clin Virol*. 2007;40:15-18.
32. Han TH, Chung JY, Koo JW, et al. WU polyomavirus in children with acute lower respiratory tract infections South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1766-1768.
33. Abedi Kiasari B, Vallely PJ, Corless CE, et al. Age-related pattern of KI and WU polyomavirus infection. *J Clin Virol*. 2008;43:123-125.
34. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain*. 1958;81:93-127.
35. Power C, Gladden JG, Halliday W, et al. AIDS- and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. *Neurology*. 2000;54:743-746.
36. Koralnik IJ, Schellingerhout D, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 14-2004. A 66-year-old man with progressive neurologic deficits. *N Engl J Med*. 2004;350:1882-1893.
37. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med*. 2005;353:375-381.
38. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2005;353:369-374.
39. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005;353:362-368.
40. Rey J, Belmecheri N, Bouayed N, et al. JC papovavirus leukoencephalopathy after first line treatment with CHOP and rituximab. *Haematologica*. 2007;92:e101.
41. Bonavita S, Conforti R, Russo A, et al. Infratentorial progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with fludarabine and rituximab. *Neurol Sci*. 2008;29:37-39.
42. Harris HE. Progressive multifocal leucoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:224-225.
43. Genetech. Important safety information. Accessed 2008. Available at <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/raptiva_dhcp.pdf>.
44. Monaco MC, Jensen PN, Hou J, et al. Detection of JC virus DNA in human tonsil tissue: evidence for site of initial viral infection. *J Virol*. 1998;72:9918-9923.

44a. Tan CS, Dezube BJ, Bhargava P, et al. Detection of JC virus DNA and proteins in the bone marrow of HIV-positive and HIV-negative patients: implications for viral latency and neurotropic transformation. *J Infect Dis*. 2009;199:881-888.

45. Goudsmit J, Wertheim-van Dillen P, van Strien A, et al. The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. *J Med Virol*. 1982;10:91-99.
46. Bernal-Cano F, Joseph JT, Koralnik IJ. Spinal cord lesions of progressive multifocal leukoencephalopathy in an acquired immunodeficiency syndrome patient. *J Neurovirol*. 2007;13:474-476.
47. Lima MA, Drislane FW, Koralnik IJ. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2006;66:262-264.
48. Du Pasquier RA, Koralnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol*. 2003;9:25-31.
49. Vendrely A, Bienvenu B, Gasnault J, et al. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2005;109:449-455.
50. Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. *Neurology*. 2006;67:383-388.
51. D'Amico R, Sarkar S, Yusuff J, et al. Immune reconstitution after potent antiretroviral therapy in AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:347-350.
52. Martinez JV, Mazziotti JV, Efron ED, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with PML in AIDS: a treatable disorder. *Neurology*. 2006;67:1692-1694.
53. Rushing EJ, Liappis A, Smirniotopoulos JD, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome of the brain: case illustrations of a challenging entity. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67:819-827.
54. Kastrup O, Wanke I, Esser S, et al. Evolution of purely infratentorial PML under HAART: negative outcome under rapid immune reconstitution. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107:509-513.
55. Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1142-1144.
56. Hecht JH, Glenn OA, Wara DW, et al. JC virus granule cell neuronopathy in a child with CD40 ligand deficiency. *Pediatr Neurol*. 2007;36:186-189.
57. Du Pasquier RA, Corey S, Margolin DH, et al. Productive infection of cerebellar granule cell neurons by JC virus in an HIV+ individual. *Neurology*. 2003;61:775-782.
58. Koralnik IJ, Wuthrich C, Dang X, et al. JC virus granule cell neuronopathy: A novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2005;57:576-580.
59. Dang X, Koralnik IJ. A granule cell neuron-associated JC virus variant has a unique deletion in the VP1 gene. *J Gen Virol*. 2006;87:2533-2537.
60. Wuthrich C, Cheng YM, Joseph JT, et al. Frequent infection of cerebellar granule cell neurons by polyomavirus JC in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68:15-25.
61. Wüthrich C, Dang X, Westmoreland S, et al. Fulminant JC virus encephalopathy with productive infection of cortical pyramidal neurons. *Ann Neurol*. In press.
62. Viallard JF, Ellie E, Lazaro E, et al. JC virus meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14:964-966.
63. Blake K, Pillay D, Knowles W, et al. JC virus associated meningoencephalitis in an immunocompetent girl. *Arch Dis Child*. 1992;67:956-957.
64. Behzad-Behbahani A, Klapper PE, Vallely PJ, et al. BKV-DNA and JCV-DNA in CSF of patients with suspected meningitis or encephalitis. *Infection*. 2003;31:374-378.
65. Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002;34:103-115.
66. Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology*. 1993;187:233-240.
67. Post MJ, Yiannoutsos C, Simpson D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: are there any MR findings useful to patient management and predictive of patient survival? AIDS Clinical Trials Group, 243 Team. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:1896-1906.
68. Moll NM, Rietsch AM, Ransohoff AJ, et al. Cortical demyelination in PML and MS: Similarities and differences. *Neurology*. 2007.
69. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS*. 1997;11:1-17.
70. Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, et al. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4175-4177.
71. Berger JR, Pall L, Lanska D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol*. 1998;4:59-68.
72. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol*. 2003;9:47-53.
73. Yiannoutsos CT, Major EO, Curfman B, et al. Relation of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid to survival in acquired immunodeficiency syndrome patients with biopsy-proven progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 1999;45:816-821.
74. Koralnik IJ. Overview of the cellular immunity against JC virus in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2002;8:59-65.
75. Du Pasquier RA, Kuroda MJ, Schmitz JE, et al. Low frequency of cytotoxic T lymphocytes against the novel HLA-A*0201-restricted JC virus epitope VP1(p36) in patients with proven or possible progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol*. 2003;77:11918-11926.
76. Lima MA, Marzocchetti A, Autissier P, et al. Frequency and phenotype of JC virus-specific CD8+ T lymphocytes in the peripheral blood of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol*. 2007;81:3361-3368.

77. Du Pasquier RA, Autissier P, Zheng Y, et al. Presence of JC virus-specific CTL in the cerebrospinal fluid of PML patients: rationale for immune-based therapeutic strategies. *AIDS*. 2005;19:2069-2076.
78. Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, et al. Predictive factors for prolonged survival in acquired immunodeficiency syndrome-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 1998;44:341-349.
79. Katz-Brull R, Lenkinski RE, Du Pasquier RA, et al. Elevation of myoinositol is associated with disease containment in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2004;63:897-900.
80. Koralnik IJ, Du Pasquier RA, Letvin NL. JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes in individuals with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol*. 2001;75:3483-3487.
81. Koralnik IJ, Du Pasquier RA, Kuroda MJ, et al. Association of prolonged survival in HLA-A2+ progressive multifocal leuko¬encephalopathy patients with a CTL response specific for a commonly recognized JC virus epitope. *J Immunol*. 2002;168:499-504.
82. Du Pasquier RA, Kuroda MJ, Zheng Y, et al. A prospective study demonstrates an association between JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain*. 2004;127: 1970-1978.
83. Chang L, Ernst T, Tornatore C, et al. Metabolite abnormalities in progressive multifocal leukoencephalopathy by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurology*. 1997;48: 836-845.
84. Marzocchetti A, Lima M, Tompkins T, et al. Efficient in vitro expansion of JC virus-specific CD8(+) T-cell responses by JCV peptide-stimulated dendritic cells from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Virology*. 2009;383:173-177.
85. Hou J, Major EO. The efficacy of nucleoside analogs against JC virus multiplication in a persistently infected human fetal brain cell line. *J Neurovirol*. 1998;4:451-456.
86. Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team [see comments]. *N Engl J Med*. 1998;338:1345-1351.
87. Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol*. 2001;7:386-390.
88. Marra CM, Rajicic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS*. 2002;16:1791-1797.
89. Osorio S, de la Camara R, Golbano N, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after stem cell transplantation, unsuccessfully treated with cidofovir. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:963-966.
90. Herrlinger U, Schwarzler F, Beck R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: cidofovir therapy in three patients with underlying hematological disease. *J Neurol*. 2003;250:612-614.
91. Verma S, Cikurel K, Koralnik IJ, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *J Infect Dis*. 2007;196:709-711.
92. Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1840-1849.
93. Tan K, Roda R, Ostrow L, et al. PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. 2009;72:1458-1464.
94. Berger JR. Steroids for PML-IRIS A double-edged sword? *Neurology*. 2009;72:1454-1455.
95. Li X, Margolick JB, Conover CS, et al. Interruption and discontinuation of highly active antiretroviral therapy in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38:320-328.
96. Steingrover R, Pogany K, Fernandez Garcia E, et al. HIV-1 viral rebound dynamics after a single treatment interruption depends on time of initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:1583-1588.
97. Czock D, Keller F, Rasche FM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:61-98.
98. Limaye AP, Smith KD, Cook L, et al. Polyomavirus nephropathy in native kidneys of non-renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005;5:614-620.
99. Barber CE, Hewlett TJ, Geldenhuys L, et al. BK virus nephropathy in a heart transplant recipient: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2006;8:113-121.
100. Nickeleit V, Hirsch HH, Zeiler M, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:324-332.
101. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*. 2005;79:1277-1286.
102. Ramos E, Drachenberg CB, Portocarrero M, et al. BK virus nephropathy diagnosis and treatment: experience at the University of Maryland Renal Transplant Program. *Clin Transpl*. 2002:143-153.
103. Koukoulaki M, Grispou E, Pistolas D, et al. Prospective monitoring of BK virus replication in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:1-10.
104. Coleman DV, Mackenzie EF, Gardner SD, et al. Human polyomavirus (BK) infection and ureteric stenosis in renal allograft recipients. *J Clin Pathol*. 1978;31:338-347.
105. Karam G, Hetet JF, Maillet F, et al. Late ureteral stenosis following renal transplantation: risk factors and impact on patient and graft survival. *Am J Transplant*. 2006;6: 352-356.
106. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, et al. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Engl J Med*. 1986;315:230-234.
107. Wong AS, Chan KH, Cheng VC, et al. Relationship of pretransplantation polyoma BK virus serologic findings and BK viral reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2007;44:830-837.
108. Leung AY, Yuen KY, Kwong YL. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:929-937.
109. Leung AY, Yuen KY, Cheng VC, et al. Clinical characteristics of and risk factors for herpes zoster after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2002;87: 444-446.
110. Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, et al. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *Am J Transplant*. 2005;5: 2213-2221.
111. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation*. 1999;67:103-109.
112. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2145-2151.
113. Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, et al. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2005;68:1834-1839.
114. Dall A, Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:S68-75.
115. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1995;13:1103-1109.
116. Azzi A, Cesaro S, Laszlo D, et al. Human polyomavirus BK (BKV) load and haemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation patients. *J Clin Virol*. 1999;14:79-86.
117. Kahan AV, Coleman DV, Koss LG. Activation of human polyomavirus infection-detection by cytologic technics. *Am J Clin Pathol*. 1980;74:326-332.
118. Traystman MD, Gupta PK, Shah KV, et al. Identification of viruses in the urine of renal transplant recipients by cytomorphology. *Acta Cytol*. 1980;24:501-510.
119. Drachenberg RC, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, et al. Morphological spectrum of polyoma virus disease in renal allografts: diagnostic accuracy of urine cytology. *Am J Transplant*. 2001;1:373-381.
120. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant*. 2004;4:2082-2092.
121. Burgos D, Lopez V, Cabello M, et al. Polyomavirus BK nephropathy: the effect of an early diagnosis on renal function or graft loss. *Transplant Proc*. 2006;38:2409-2411.
122. Almeras C, Foulongne V, Garrigue V, et al. Does reduction in immunosuppression in viremic patients prevent BK virus nephropathy in de novo renal transplant recipients? A prospective study. *Transplantation*. 2008;85:1099-1104.
123. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant*. 2005;5: 582-594.
124. Chen Y, Trofe J, Gordon J, et al. Interplay of cellular and humoral immune responses against BK virus in kidney transplant recipients with polyomavirus nephropathy. *J Virol*. 2006;80:3495-3505.
125. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005;40:528-537.
126. Williams JW, Javaid B, Kadambi PV, et al. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med*. 2005;352: 1157-1158.
127. Sener A, House AA, Jevnikar AM, et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation*. 2006;81:117-120.
128. Randhawa PS. Anti-BK virus activity of ciprofloxacin and related antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1366-13672005. author reply 1367.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

146

Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis delta

MARGARET JAMES KOZIEL | CHLOE LYNNE THIO

Introducción

El virus de la hepatitis B (VHB) infecta a más de 500 millones de personas en todo el mundo. Es la principal causa de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC), secuelas que causan más de un millón de muertes al año. La evolución de la infección y el espectro de la enfermedad presentan grandes variaciones. En la fase aguda, las infecciones oscilan desde la hepatitis asintomática hasta una forma ictérica, incluida la hepatitis fulminante. Una vez que se establece la infección crónica, el espectro de la enfermedad varía desde el estado de portador sano y asintomático hasta una enfermedad hepática progresiva que culmina en las secuelas de la hepatopatía terminal, incluidas la cirrosis y el CHC. Aunque no ha sido posible cultivar el VHB, se sabe lo suficiente del ciclo viral para que los antivirales específicos disponibles sean capaces de controlar la replicación del virus en los pacientes. Además, la identificación de los determinantes de la inmunidad protectora ha facilitado el uso generalizado de una vacuna muy eficaz que previene el estado de portador crónico del virus y la aparición subsiguiente de CHC, por lo que se trata de la primera vacuna contra el cáncer.

CONTEXTO HISTÓRICO Y CLASIFICACIÓN

Hipócrates definió la propagación de cuadros de ictericia por agentes infecciosos ya en el año 400 a. C. Los primeros casos de infección por VHB se relacionaron con el uso de vacunas virales convencionales preparadas a partir de suero humano o que lo contenían. En 1885, Lurman describió la aparición de cuadros de ictericia en el 15% de 1.289 trabajadores de astilleros que recibieron una vacuna contra la viruela preparada a partir de linfa humana[1]. También se observaron epidemias de hepatitis tras administrar la vacuna contra la fiebre amarilla, que se estabilizaba con suero humano[2]. A principios del siglo XX, el uso cada vez más frecuente de jeringas y agujas contaminadas por parte de pacientes diabéticos que requerían insulina y por quienes recibían tratamiento frente a la sífilis en consultas de enfermedades venéreas aumentó la relevancia de la hepatitis sérica[3,4]. Esto dio lugar a la asociación de la hepatitis B con la sangre y los hemoderivados, y a su diferenciación de la hepatitis infecciosa causada por el virus de la hepatitis A (de la familia Picornaviridae)[5]. El primer dato de la etiología viral lo aportó Blumberg, que descubrió un antígeno humano en aborígenes australianos al que denominó antígeno Australia (Au)[6]. Después, el antígeno Au se denominó antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), y se asoció a la hepatitis aguda. El Dr. Baruch Blumberg recibió por este descubrimiento el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1976. En 1971, Dane (especialista en microscopia electrónica) visualizó partículas subvirales de HBsAg de 22 nm junto con partículas virales completas de 42 nm en la sangre de pacientes con hepatitis B (fig. 146-1)[7].

Debido a las características biológicas y moleculares especiales, y a su tropismo hepático, se creó una nueva familia denominada Hepadnaviridae (*vir*us *hepa*totrópicos de *ADN*) para incluir el virus VHB y los virus animales similares al mismo[8]. El VHB, que es el patógeno humano, y otros virus de la hepatitis de los mamíferos con homología de secuencia y una organización genómica similar se agrupan en el género *Orthohepadnavirus*. El género *Avihepadnavirus* incluye los virus que infectan a patos, gallinas y garzas. Los modelos animales de infección por *Hepadnavirus*, que incluyen el virus de hepatitis del pato (VHBP)[9], el de la hepatitis de la marmota americana (VHM) y el virus de la hepatitis de la ardilla de suelo, se han estudiado con detalle y han contribuido a adquirir los conocimientos actuales de la biología molecular de la infección y replicación de VHB. Sin embargo, estos genomas virales muestran divergencias considerables respecto al VHB humano y no hay muchas herramientas para estudiar la respuesta inmunitaria frente a los virus en estos animales. El huésped principal del VHB es el ser humano, aunque también se ha demostrado positividad para HBsAg en chimpancés, gibones, orangutanes, monos verdes africanos y monos ardilla, aunque el uso de estos animales para el estudio de la patogenia es difícil y caro. Por tanto, no hay un modelo animal adecuado ni un sistema de cultivo tisular eficaz para el VHB. La clonación molecular del virus se logró a partir del suero de pacientes en 1979, con determinación de la secuencia completa de su ADN[10-12]. Esto dio lugar a la investigación de los aspectos moleculares de la biología molecular del VHB, sobre todo en relación con los esquemas de regulación de la expresión génica y la replicación.

BIOLOGÍA

El VHB es un virus de ADN de tamaño pequeño, cuyo genoma de ADN parcialmente bicatenario de 3.200 kilobases (kb) presenta una configuración circular[13]. Las moléculas parcialmente dobles de ADN representan la síntesis incompleta del ADN viral durante la morfogénesis (fig. 146-2)[14]. Una de las características específicas de la infección por VHB es la producción de numerosas partículas subvirales esféricas y filamentosas de HBsAg, además de partículas virales completas. Mediante microscopia electrónica, las partículas virales completas (partículas de Dane) tienen un diámetro de 42 nm, y las partículas subvirales aparecen como estructuras esféricas y filamentosas de 22 nm (fig. 146-1)[7]. El HBsAg se expresa en la parte exterior de todas ellas. Las partículas subvirales de HBsAg alcanzan concentraciones de 10^{13}/ml, mientras que las virales presentan concentraciones de 10^{4}-10^{9}/ml. Todas estas partículas circulan en la sangre y permiten diagnosticar con facilidad la presencia del antígeno viral mediante técnicas de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) o de radioinmunoanálisis (RIA)[15]. El HBsAg es el componente viral de la envoltura lipoproteica, que mantiene en su interior una zona central donde se encuentra el genoma de ADN viral y la proteína polimerasa codificada por el virus. La nucleocápside o núcleo *(core)* está constituida por una fosfoproteína básica de 21 kDa que se suele denominar antígeno *core* del VHB (HBcAg)[16]. Se ha demostrado la presencia de actividad cinasa celular en asociación con las partículas de los viriones[17], pero no se ha definido su significación funcional.

Las partículas y filamentos de HBsAg de 20 nm están formados por tres formas de polipéptidos del antígeno de superficie y por lípidos procedentes de las membranas de los hepatocitos. El contenido lipídico representa cerca del 30% del peso y contiene fosfolípidos, colesterol, ésteres de colesterol y triglicéridos[18,19]. Estas partículas carecen de genoma de ADN del VHB y, por ello, no son infecciosas. Por su alta inmunogenicidad, las partículas purificadas del HBsAg se pueden usar como vacuna frente al VHB. El HBsAg induce la aparición de anticuerpos neutralizantes que suelen proteger frente a la reinfección[20,21]. Las elevadas concentraciones de HBsAg a lo largo de la infección natural pueden ser útiles para la adsorción de anticuerpos neutralizantes y, por tanto, para la protección del virus frente a las defensas del huésped.

UNIÓN, ENTRADA Y HEPATOTROPISMO

El VHB infecta principalmente a hepatocitos. Se introduce en estas células a través de un receptor hepatocitario específico no identificado, lo que concuerda con el hepatotropismo estricto que muestra éste y otros miembros de la familia Hepadnaviridae. Entre los posibles receptores para el VHB se citan la endonexina, la carboxipeptidasa y las apolipoproteínas séricas, pero ninguna parece cumplir todos los criterios de un receptor con especificidad hepatocitaria que confiera hepatotropismo al VHB y a otros virus de la hepatitis relacionados. Hay pruebas de que la entrada en los hepatocitos puede ser un proceso en varios pasos que implique la unión a proteoglucanos heparán sulfato,

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

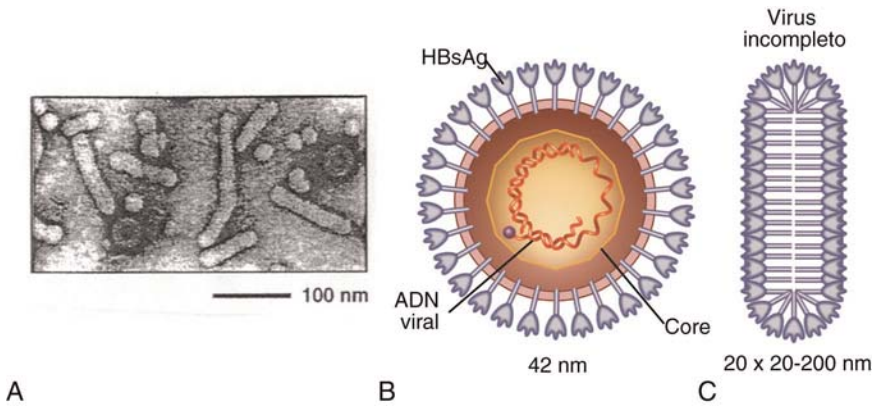


Figura 146-1 **Estructura del virus de la hepatitis B (VHB) y partículas del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). A,** Microfotografía electrónica de tinción negativa del VHB. **B,** Diagrama de la partícula de 42 nm del VHB que muestra el genoma viral, un ADN circular parcialmente bicatenario con una proteína unida covalentemente al extremo 5′ de la cadena completa. **C,** Diagrama del filamento de 22 nm del HBsAg. (*Adaptada de Flint SJ, Enquist LW, Racaniello VR y cols.* Principles of Virology, *2.ª ed. Washington, DC: ASM Press; 2004, pág. 808.*)

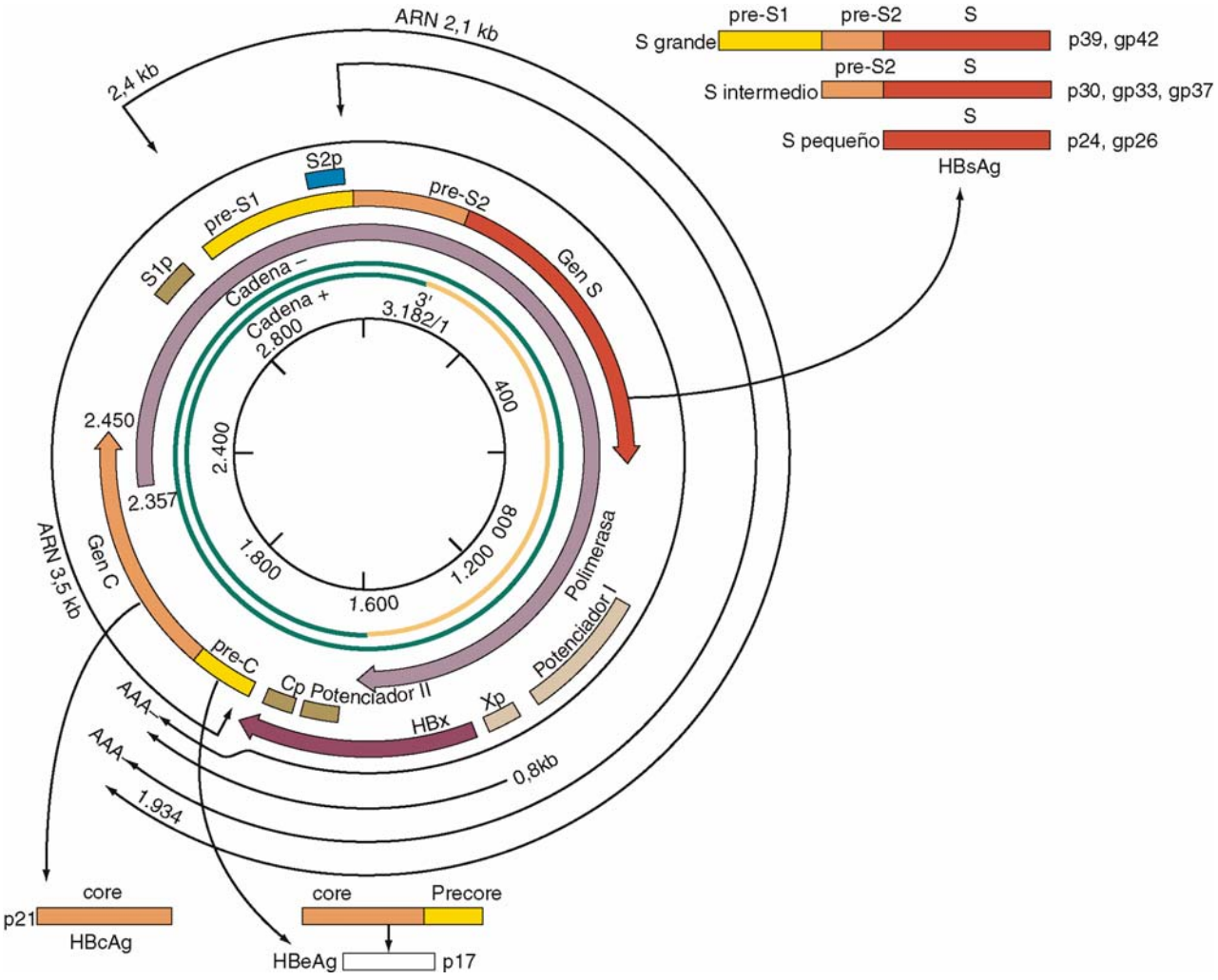


Figura 146-2 **Organización del genoma del virus de la hepatitis B (VHB), mapa de transcritos virales y proteínas.** El ADN viral de 3,2 kb parcialmente bicatenario se muestra en el círculo interior. La región monocatenaria (mc) se indica en un color amarillo-naranja. La extensión de la región mc varía de molécula a molécula. Los genes superpuestos codificados por el VHB se indican en los círculos exteriores en varios colores. Cuatro regiones promotoras situadas antes de un gen correspondiente se indican como S1p, S2p, Cp y Xp. También se muestran dos elementos potenciadores (I y II). Los transcritos virales se indican en los círculos más periféricos *(líneas finas)*. Asimismo, se muestran las tres formas de polipéptidos HBsAg, HBcAg y HBeAg (superficie, núcleo y antígeno temprano). (*Adaptada de Hepatitis viruses. En Murray PA, Rosenthal KS, Kobayashi GS, y cols., eds:* Medical Microbiology, *4.ª ed. San. Luis, Missouri, Mosby; 2002, págs. 591-605.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que se encuentran en diversas células, seguido de un paso muy específico para el VHB[22]. Los viriones unidos a la superficie celular introducen las partículas de la nucleocápside en el citoplasma, las cuales se dirigen hacia el interior del núcleo celular a través del complejo del poro nuclear[23]. En el núcleo, el ADN del virión (parcialmente bicatenario) madura y se convierte en una forma de ADN circular de doble cadena cerrada covalentemente (CCC) (fig. 146-3)[24]. La especificidad hepática también se demuestra a nivel de la expresión génica viral, que está controlada en gran parte por los promotores y los potenciadores (fig. 146-2)[25].

El hígado parece ser la localización principal de la infección viral, pero puede que no sea la única. Se ha descrito la presencia de ADN del VHB en otros tipos celulares, sobre todo los linfocitos[26]. Hasta el momento, no se ha demostrado con claridad y coherencia que en estas células tenga lugar la replicación del ADN viral, su transcripción y su traducción. No obstante, se pueden detectar VHM infecciosos en los linfocitos tras estimulación mitógena, lo que implica que éstos son un segundo reservorio para el VHB[27,28].

GENOMA VIRAL

El VHB utiliza estrategias de transcripción y traducción específicas para maximizar la limitada capacidad de codificación de su genoma. El genoma de ADN del VHB es una molécula de cadena parcialmente bicatenaria localizada en el interior de los viriones (v. fig. 146-1)[29]. La cadena completa (negativa) contiene una proteína unida de manera covalente a su extremo 5′ [30]. La cadena incompleta (positiva) tiene una longitud variable, que tiene en su extremo 5′ un oligorribonucleótido dotado a su vez de una caperuza en su extremo 5′ (fig. 146-2)[31]. La asimetría de las cadenas de ADN refleja la síntesis incompleta de ADN en la maduración de las partículas virales. El ADN del VHB codifica 4 marcos de lectura abierta (ORF) superpuestos: S, para el gen del antígeno de superficie o de la envoltura (HBsAg); C, para el gen de la nucleocápside *(core)* y del antígeno e (HBcAg, HBeAg); P, para el gen de la polimerasa y X para el gen HBx (fig. 146-2). El ORF del antígeno de superficie contiene tres codones de iniciación intramarco desde los que se sintetizan los polipéptidos del HBsAg pequeño o principal (S), intermedio (M) y grande (L) según su peso molecular. Estos

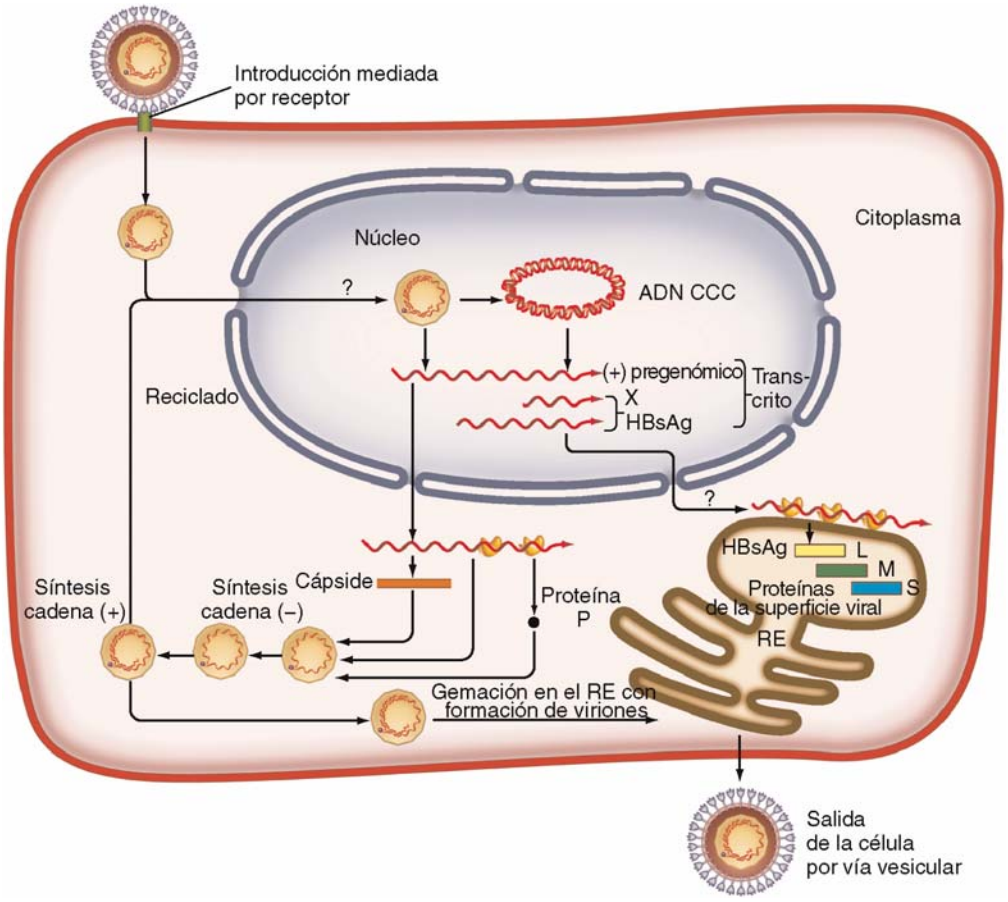


Figura 146-3 Ciclo replicativo del virus de la hepatitis B (VHB). El virión se une a un hepatocito susceptible a través del reconocimiento de un receptor celular de superficie que todavía no se ha identificado. Se desconoce el mecanismo de penetración del virus, y la reparación de la cadena de ADN (+) con una discontinuidad se lleva a cabo por enzimas aún no identificadas. El ADN se transloca al núcleo, donde se encuentra en una forma circular cerrada covalentemente, denominada ADN CCC. La cadena (−) del ADN CCC es el molde para la transcripción por la ARN polimerasa II celular de un ARN más largo que el genoma, denominado pregenoma y de transcritos subgenómicos más cortos. Los ARN mensajeros (ARNm) virales son transportados desde el núcleo al citoplasma. Los ARNm virales que codifican los antígenos de superficie del virus son traducidos por los ribosomas unidos al retículo endoplásmico (RE), y las proteínas entran en la vía secretora. El ARN pregenómico se traduce con baja eficiencia para producir una proteína polimerasa de 90 kDa, P, que posee actividad de transcriptasa inversa. Después, esta proteína se une a una localización específica en el extremo 5′ de su propio transcrito, donde se inicia al final la síntesis del ADN viral. El ARN pregenómico también desempeña el papel de ARNm para la proteína de la cápside. Al mismo tiempo que se produce la formación de la cápside, el complejo de la proteína P-ARN se empaqueta y comienza la transcripción inversa con la síntesis de la cadena (−) de ADN seguida por la síntesis de la cadena (+). Antes de completar la síntesis de las cadenas + y −, las partículas del núcleo *(core)* maduran y estas estructuras adquieren la envoltura al introducirse en el RE, donde se completa la morfogénesis viral. Los viriones con envoltura de la progenie son liberados de la célula por exocitosis o se reciclan al núcleo, donde se repite el proceso. (*Adaptada de Flint SJ, Enquist LW, Racaniello VR y cols.* Principles of Virology, *2.ª ed. Washington, DC: ASM Press, 2004, pág. 809.*)

polipéptidos muestran una glucosilación variable y dan lugar a varias moléculas: los polipéptidos S, p24/gp26; M, p30/gp33/gp37, y L p39/gp42 kDa del HBsAg, respectivamente. Las moléculas M y L del HBsAg contienen las regiones características preS-1 y preS-2, por lo que también se denominan dominios preS-1 y preS-2. Las partículas subvirales de 22 nm están constituidas principalmente por polipéptidos S y por cantidades menores de polipéptidos M, con poca o nula presencia de polipéptidos L. La partícula Dane de 42 nm, que representa el virus completo, contiene las 3 formas de HBsAg. El polipéptido L contiene el dominio de reconocimiento del receptor[32], por lo que es necesario para unirse al receptor hepatocítico no identificado[33]. Por tanto, las bajas cantidades o la ausencia de proteína L en las partículas de 22 nm impiden que estas formas abundantes compitan con los viriones por los receptores de la superficie celular.

La región C (ORF del *core*) contiene 2 codones de iniciación intramarco, de los que el primer codón ATG es el responsable de la síntesis de polipéptidos del antígeno e (HBeAg) (v. fig. 146-2). El segundo codón ATG actúa como codón de iniciación para el polipéptido del HBcAg. El HBeAg es segregado por las células y se acumula en el suero como un antígeno soluble con especificidad inmunológica, y actúa como marcador de la replicación viral activa[34]. Ambos productos génicos (polipéptidos del *core* y e) proceden del mismo marco de lectura abierto. Los ORF P y X codifican las proteínas polimerasa y HBx, respectivamente.

Antes de la aparición de los métodos moleculares actuales, el VHB se dividía en serotipos basados en la respuesta de los anticuerpos frente al HBsAg. Sin embargo, en la actualidad se divide en ocho genotipos (A-H) basados en la diversidad genética de al menos el 8% del genoma[35,36]. Dentro de estos genotipos están los subgenotipos, que difieren al menos en un 4%. Estos genotipos y subgenotipos se distribuyen geográficamente con los genotipos A en Norteamérica, Europa y partes de África, los genotipos B y C en Asia, el genotipo D en India, Oriente Medio, la región mediterránea y partes de África, el genotipo E en África y el genotipo F en Sudamérica. Los genotipos G y H se han identificado más recientemente, por lo que su distribución geográfica está menos clara. Cada vez hay más datos indicativos de que las diferencias genotípicas se asocian con la evolución de la enfermedad y con el resultado del tratamiento. El genotipo C se asocia a una enfermedad hepática más grave, una seroconversión más lenta del HBeAg comparada con la del genotipo B, y unas tasas más altas de CHC[37-39]. Los genotipos A y B son más sensibles al tratamiento con interferón (IFN) α pegilado (peg) que los genotipos C y D[40].

TRANSCRIPCIÓN

El genoma del VHB emplea una estrategia destacable para maximizar el uso de su limitado tamaño genómico mediante el empleo de múltiples marcos de lectura solapantes y de diversos codones de iniciación para producir proteínas con diferencias antigénicas. El ADN viral CCC en el núcleo actúa como sustrato para la transcripción viral y utiliza la polimerasa II (pol II) del huésped para la síntesis de los transcritos virales (fig. 146-3). El análisis de la secuencia del ADN del genoma viral permitió identificar 4 genes distintos: C, S, P y X, que codifican el HBc/eAg, HBsAg, la polimerasa y la proteína HBx, respectivamente[15]. La expresión de estos genes está regulada por 4 elementos promotores (S1p, S2p, Cp y Xp) y por los elementos potenciadores (I y II; v. fig. 146-2). Estos elementos de regulación de la transcripción dirigen la síntesis de múltiples transcritos virales con una longitud aproximada de 3,5, 2,4/2,1 y 0,8 kb, respectivamente. Todos transcritos virales no sufren corte y empalme, contienen una caperuza y están poliadenilados. Todos los transcritos están codificados en una de las cadenas del ADN y cofinalizan en un sitio de poliadenilación idéntico[41]. El ARN pregenómico contiene señales de corte y empalme que permiten al mecanismo humano de corte y empalme producir transcritos de ARN procesados de este modo. Las variantes de corte y empalme son abundantes in vivo, con una prevalencia de hasta un 96%[42]. Una proteína denominada proteína del VHB generada por corte y empalme está codificada por el ARN pregenómico con un único corte y empalme[43]; sin embargo, todavía no se ha determinado la significación biológica de esta proteína.

El promotor preS-1 (S1p) dirige la síntesis de los transcritos de 2,4 kb que codifican el polipéptido grande de la envoltura (HBsAg L). Este promotor contiene sitios de unión para dos factores de transcripción abundantes en el hígado, HNF-3 y HNF-1, principales responsables de la actividad con especificidad hepática de este promotor[44]. El promotor preS-2 o S (S2p) dirige la transcripción de múltiples moléculas de ARN mensajero (ARNm) que codifican los polipéptidos preS-2/M y HBsAg S. En conjunto, estas moléculas de ARN tienen una longitud cercana a 2,1 kb, con extremos 5′ heterogéneos. Los ARNm, que se inician en un punto situado en sentido 3′ respecto al codón ATG iniciador preS-2, codifican el polipéptido S o principal. El promotor S2p muestra también especificidad hepática y está controlado por el elemento potenciador II localizado a una distancia aproximada de 2.000 pares de bases (pb) (v. fig. 146-2)[45]. El promotor S2p es más potente que el promotor S1p, lo que da lugar a la síntesis de un exceso de formas de HBsAg S respecto a las formas L (preS-1) y M (preS-2). Esta regulación es crucial para la síntesis de las concentraciones apropiadas de las tres formas de proteína de superficie en el interior de la célula. La regulación diferencial de estos promotores se basa en los mecanismos que implican a los elementos que actúan en *cis* positivos y negativos, así como a los factores de transcripción con acción en *trans*[15,46].

El promotor *core*/pregenómico (Cp) controla la expresión de dos transcriptos de longitud mayor que el genoma (3,5 kb) denominados ARN del prenúcleo (pre-C, de *precore*) y del núcleo o nucleocápside (C, de *core*). El ARN del prenúcleo es algo mayor y dirige la traducción del polipéptido HBeAg. El ARN C es más pequeño y se utiliza para la traducción de las proteínas de la nucleocápside y la polimerasa. El codón ATG de la polimerasa (transcriptasa inversa) se localiza a varios cientos de nucleótidos del extremo 5′ (v. fig. 146-2). Tras su traducción en polipéptidos de la nucleocápside, el ARN C empaqueta su propio ARN que, a continuación, actúa como ARN pregenómico. El promotor Cp contiene sitios de unión a varios factores de transcripción abundantes en el hígado y de distribución ubicua[47]. Justo yuxtapuesto al mismo, se localiza el intensificador II que, junto con el potenciador I, funciona como regulador de la expresión génica global del VHB. En el interior de estos elementos de control parece existir un complejo esquema de regulación de la transcripción[48].

El promotor X (Xp) se localiza justo en posición 3′ respecto al potenciador I y regula la síntesis de los escasos transcritos X de 0,8 kb, que se correlacionan con la presencia de niveles similares de síntesis de proteína HBx en las células infectadas[49,50]. Los factores tanto ubicuos como abundantes en el hígado que se unen al potenciador I regulan la biosíntesis de los transcritos X.

TRADUCCIÓN

El VHB utiliza también estrategias de traducción específicas para maximizar la limitada capacidad de codificación de su genoma. El virus codifica tres transcritos virales principales (2,4/2,1, 3,5, 0,9 kb; v. fig. 146-2). La región S contiene tres codones de iniciación de traducción intramarco, desde donde se regula la síntesis de tres polipéptidos del antígeno de superficie diferentes (L/preS-1, M/preS-2 y S). Estas proteínas muestran extremos amino distintos y difieren en la intensidad con la que son modificadas mediante glucosilación tras la traducción[51]. La proteína S se denomina antígeno de superficie principal, debido a que representa cerca del 85% del HBsAg producido por el virus. Las proteínas preS-1 (L) y preS-2 (M) representan alrededor del 15% y el 1-2%, respectivamente. Esta producción diferencial de las proteínas del antígeno de superficie se correlaciona con la regulación diferencial de los dos elementos promotores de dicho antígeno, que dirigen su transcripción (v. «Transcripción»).

Los ARNm pre-C y C son traducidos en polipéptidos e y *core* (HBc/eAg), respectivamente. La proteína pre-C contiene una secuencia peptídica señal que codifica 19 residuos de aminoácidos y que dirige a esta proteína hacia la vía secretora en el retículo endoplásmico (RE)[52]. El procesamiento posterior de la proteína incluye la escisión del péptido señal y de varios residuos de aminoácidos en el extremo carboxilo, lo que produce HBeAg de 17 kDa (fig. 146-2). El HBeAg se segrega y se detecta en el suero de los pacientes, de modo que sirve de marcador de la replicación activa en la hepatitis crónica. Aunque la función del HBeAg no ha sido bien definida, un estudio demostró que inhibía la expresión del receptor tipo Toll 2 en los hepatocitos y monocitos, lo que provoca una disminución de la expresión de citocinas[53]. Estos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

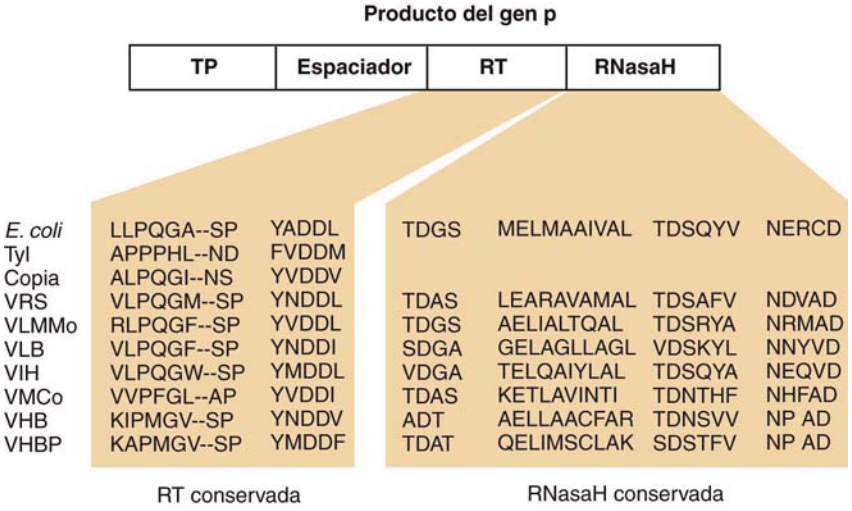


Figura 146-4 Estructura de los dominios de la proteína polimerasa de hepadnavirus. Arriba, Representación esquemática de los dominios funcionales de la proteína P. TP, proteína terminal; RT, transcriptasa inversa; RNasaH, ribonucleasa H. **Abajo,** Alineamientos de secuencias de aminoácidos con otras ADN polimerasas dependientes de ARN; estas homologías forman la base de la asignación de los dominios RT y RNasaH. (*Adaptada de Ganem DE, Schneider RI. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. En Knipe D, Howley P, eds.* Fundamental Virology, *4.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001, págs. 1285-1331.*)

datos sugieren la participación del HBeAg en la modificación de la respuesta inmunitaria innata frente al VHB. El HBeAg es prescindible en la replicación, ya que en la naturaleza se detectan mutaciones de terminación o del marco de lectura en la proteína pre-C. En los portadores del VHB, aparecen de forma espontánea virus mutantes con defectos en la región pre-C, que son tanto infecciosos como patógenos[54,55]. El ARN C se inicia en sentido 3′ respecto al codón ATG pre-C y se traduce en HBcAg y en la polimerasa (aunque con menos frecuencia). Dado que el codón ATG de la polimerasa se localiza a varios cientos de nucleótidos del extremo 5′ (v. fig. 146-2), los ribosomas deben acceder a este codón iniciador a través de un mecanismo diferente del rastreo ribosómico. Debido a que este proceso es ineficaz, sólo se traduce una proteína polimerasa por cada 200-300 moléculas de polipéptidos del *core*.

La proteína polimerasa del VHB consta de 832 aa y presenta 4 dominios: la proteína terminal (TP), la región espaciadora, la transcriptasa inversa (RT) y la ribonucleasa H (RNasaH) (fig. 146-4)[15]. El dominio TP representa la porción de la proteína polimerasa que se une de manera covalente a la cadena negativa de ADN. El dominio espaciador o de fijación conecta el dominio TP con la RT, que contiene el dominio catalítico para la polimerasa. El dominio RT contiene la secuencia consenso YMDD característica, que es la zona catalítica de la RT y constituye en la actualidad un objetivo destacado para el desarrollo de fármacos frente al VHB (v. fig. 146-4 y «Tratamientos con nucleósidos y nucleótidos»). El dominio RT se continúa con el dominio RNasaH, cuya función es la hidrólisis del molde de ARN pregenómico tras la transcripción inversa, en el interior de la nucleocápside[56,57].

REPLICACIÓN

Aunque el VHB es un virus de ADN, su replicación tiene lugar a través de un intermediario de ARN; esto hace que los hepadnavirus estén muy relacionados con los retrovirus. Gran parte de lo que hoy se conoce sobre la estrategia de replicación del VHB procede de los experimentos clásicos de Summers y Mason[58], que demostraron que el VHB se amplifica a través de la transcripción inversa de un intermediario de ARN en el interior de las partículas subvirales de la nucleocápside, en el citoplasma. Los complejos mecanismos a través de los cuales el ARN pregenómico se convierte en un virión de ADN bicatenario se han estudiado con gran detalle (fig. 146-5)[59]. La replicación del VHB se inicia con la encapsidación del ARN pregenómico por parte del polipéptido de la nucleocápside junto con la polimerasa[60,61]. El ARN pregenómico posee secuencias terminales redundantes de 200 nucleótidos entre las que hay una estructura básica en horquilla épsilon (ε) y una secuencia corta de 11-12 nucleótidos denominada DR1 (v. fig. 146-5). La polimerasa del VHB se une al ARN pregenómico preferentemente en la copia 5′ de la estructura en horquilla ε correspondiente a su propia molécula. La interacción entre la señal ε del ARN pregenómico y la polimerasa junto con la nucleocápside conforma un complejo de ribonucleoproteína. La cápside *(core)* del VHB se ensambla formando una partícula con capacidad replicativa[15]. La secuencia de acontecimientos y el mecanismo de ensamblaje no han sido aún definidos. El dominio TP de la proteína polimerasa actúa como cebador proteico para el inicio de la transcripción inversa, un proceso denominado *cebado de nucleótidos* o *transcripción inversa cebada por proteína* (fig. 146-4)[62]. La cadena positiva se extiende en longitudes variables para proporcionar ADN del VHB maduro. La interrupción de la síntesis de la cadena positiva en distintas fases de su síntesis coincide con la maduración de las partículas de la nucleocápside y con su entrada en el RE, lo que da lugar al empaquetamiento del ADN genómico parcialmente bicatenario que se observa en los viriones de la hepatitis B (HB) (fig. 146-3)[63]. Esta entrada en el RE impide el acceso a las reservas citoplásmicas de desoxinucleótidos necesarias para finalizar la síntesis del ADN. Las partículas maduras de la nucleocápside se enfrentan a dos opciones en esta fase: o se introducen en el RE, quedan empaquetadas en viriones con polipéptidos HBsAg y salen por gemación a través de la membrana en forma de partículas Dane de 42 nm, o se introducen en el núcleo y aportan su ADN parcialmente bicatenario y repiten el ciclo de replicación (fig. 146-3). En el núcleo, el ADN de los viriones se repara para producir moléculas de ADN CCC. En el núcleo de un hepatocito infectado se acumulan entre 5-50 copias de ADN CCC, que actúa como sustrato para la síntesis viral de ARNm; es la forma estable del ADN del VHB que es más resistente al tratamiento antiviral y a la respuesta inmunitaria del huésped[64]. En resumen, las características principales de la replicación del VHB son el uso del ARN viral como molde para la transcripción inversa, el cebado proteico en el que participan los dominios TP y RT de la polimerasa viral, así como la síntesis incompleta de la cadena positiva de ADN que origina el genoma de ADN parcialmente bicatenario del interior de los viriones de HB.

PROTEÍNA HBx

La proteína reguladora HBx es necesaria para el ciclo replicativo del virus, aunque no se conoce cuál es su papel[65]. Esta proteína es reguladora de la expresión génica viral y celular. No se une directamente al ADN, sino que parece interactuar con factores del huésped que se unen al ADN[66], como los factores de transcripción y los componentes del mecanismo de transcripción basal[15]. Los objetivos celulares son numerosos y la lista de las funciones celulares moduladas por HBx no deja de aumentar[15]. De manera general, la proteína HBx se caracteriza por actuar como transactivador de la transcripción. El NF-kB fue uno de los primeros elementos identificados que responden a HBx[67]. Debido a

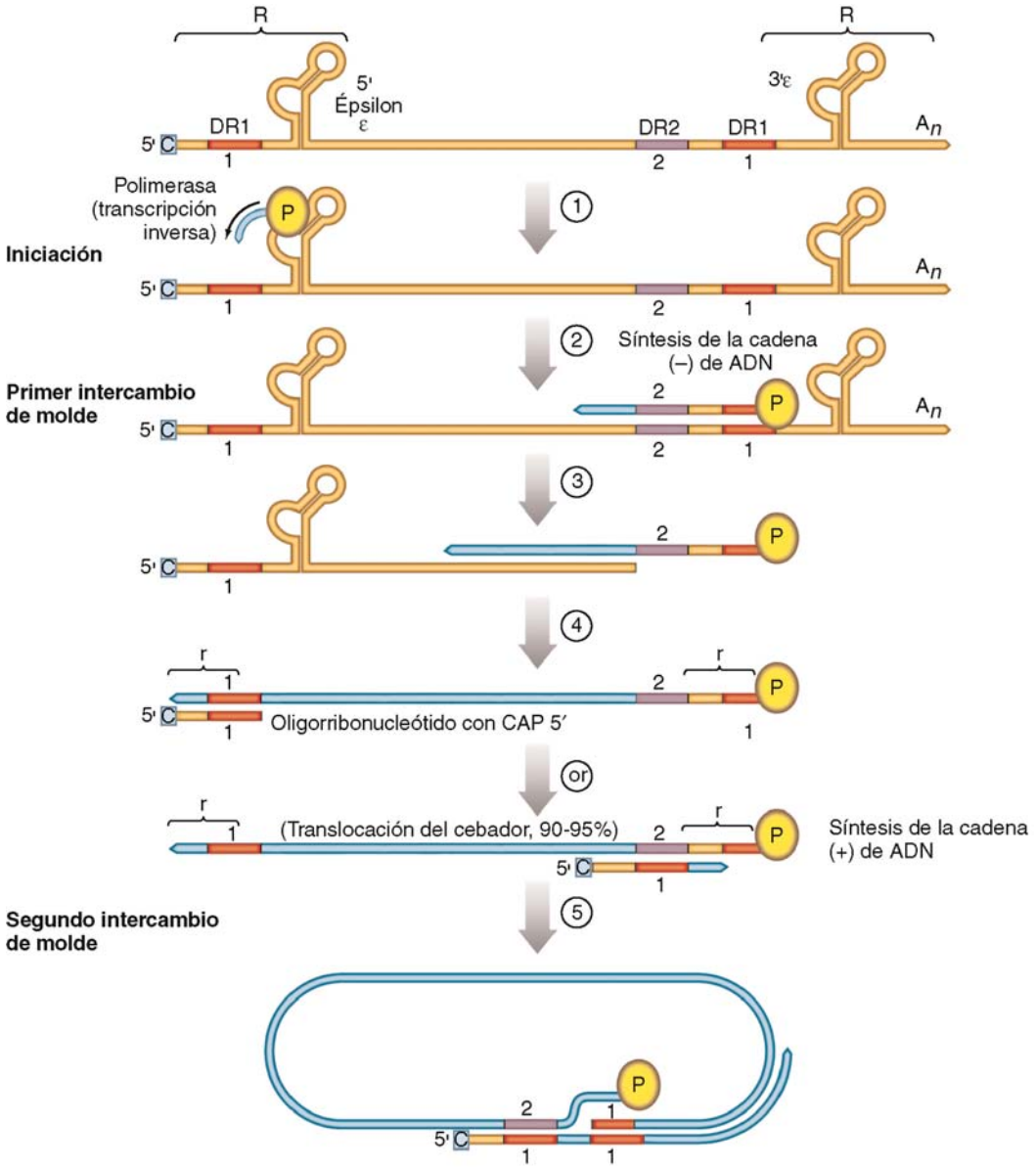


Figura 146-5 **Vía de la replicación del virus de la hepatitis B (VHB).** El ARN pregenómico redundante a nivel terminal *(línea superior)* tiene una caperuza y está poliadenilado. Los recuadros 1 y 2 representan a DR1 y DR2, respectivamente. La llave horizontal marcada como R representa la región redundante a nivel terminal del ARN. Los elementos en horquilla épsilon (ε) se indican en los extremos. El empaquetado del ARN pregenómico en los núcleos *(cores)* se inicia por la interacción de la polimerasa (P) de la proteína con la copia 5′ de ε. La síntesis del ADN de cadena (–) se inicia en el 5′ε del ARN y está cebada por la proteína P. Tras el primer intercambio de molde (paso 2), la síntesis de ADN continúa usando la copia 3′ de DR1 como molde (paso 3). A medida que avanza la síntesis, el molde de ARN recién copiado se degrada por la actividad de ribonucleasa H asociada de la polimerasa (paso 4). La elongación de la cadena (–) de ADN se termina al finalizar el copiado completo del molde de ARN pregenómico. El producto es una especie de ADN de cadena (–) completa redundante a nivel terminal. Las redundancias (8-10 nucleótidos) están etiquetadas como r. En este momento, el cebador para la síntesis de la cadena (+) se genera a partir de los 15-18 nucleótidos situados en el extremo 5′ del ARN pregenómico. Al cebador se le añade la caperuza y contiene la secuencia hasta el extremo 3′ de DR1. La elongación de la cadena (+) da lugar a un genoma lineal bicatenario. En la mayoría de los casos, el cebador se transloca para aparearse con la secuencia DR2 cerca del extremo 5′ de la cadena de ADN (–) (paso 5). A continuación, se inicia la síntesis de la cadena (+) y luego comienza la elongación. Al llegar al extremo 5′ de la cadena de ADN (–), se produce un intercambio intramolecular de molde, lo que da lugar a un genoma de ADN circular (paso 5). Este intercambio se ve facilitado por la redundancia terminal corta en la cadena (–) de ADN. La síntesis de la cadena (+) de ADN continúa después a lo largo de una distancia variable, lo que da lugar a la forma circular parcialmente bicatenaria relajada del genoma que se encuentra en los viriones maduros. (*Adaptada de Tavis JE The replication strategy of the hepadnaviruses.* Viral Hepatitis Rev. *1996; 2:205-218.*)

que no existe un sitio NF-kB en el genoma del VHB, se cree que el potencial de transactivación de HBx se extiende a los genes diana celulares implicados en la inflamación. Otros factores de transcripción que responden a HBx son ATF-2/CREB, AP-1, STAT-3 y NF-AT[68,69]. Se localiza en el interior del citoplasma y en las mitocondrias e induce un estrés oxidativo por medio de transducción de señales mediante calcio[70,71]. Estas actividades pueden interceder en la lesión hepática mediada por mitocondrias. También se ha demostrado que HBx modula diversas vías de transducción de señales[72,73]. Se ha demostrado que activa la cinasa Src y estimula la vía de transducción de señales relacionada con la cinasa Ras-Raf-MAP[74]. En el contexto de las infecciones humanas, aún no se ha establecido la relevancia fisiológica de ninguna de estas observaciones. Aunque no se considera que HBx sea directamente oncogénica, en función de su papel en la activación de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

factores de transcripción, y por la elevación de los radicales reactivos del oxígeno, así como por la inhibición de la apoptosis[75], se considera como un posible contribuyente a los procesos de oncogénesis hepática[15].

MORFOGÉNESIS Y ENSAMBLAJE

El proceso de envoltura de la nucleocápside tiene lugar en el RE o en compartimentos intermedios entre el RE y el Golgi[15]. Las 3 formas de proteínas de superficie se sintetizan en el RE como proteínas transmembrana integrales y participan en la morfogénesis de los viriones[76]. La proporción global entre estas proteínas es de alrededor 1.000:10:1. El ensamblaje viral se inicia con la traducción del ARN C en las proteínas de la nucleocápside y la polimerasa. Tras su traducción, la proteína polimerasa parece unirse a la señal localizada en la misma molécula, que ahora funciona como un pregenoma, formando un complejo preensamblaje que inicia la asociación con la proteína de la nucleocápside. Los monómeros de la proteína de la nucleocápside experimentan dimerización con rapidez y constituyen un reservorio de productos intermedios de ensamblaje. La formación del virión se inicia con interacciones específicas entre las partículas de la nucleocápside y, tras su gemación, los viriones se segregan mediante transporte vesicular a través de los compartimentos restantes de las vías secretoras, y al final se liberan hacia el torrente sanguíneo. La proteína M es irrelevante para la morfogénesis, pero sí es necesaria para la infectividad. La proteína L es necesaria para la morfogénesis de los viriones[77] y su retención en un compartimento inicial de la vía secretora permite que el proceso de ensamblaje sea eficaz. En la hepatitis crónica, la acumulación de partículas que contienen la proteína de superficie L se ha asociado al fenotipo anatomopatológico de los hepatocitos «esmerilados»[15].

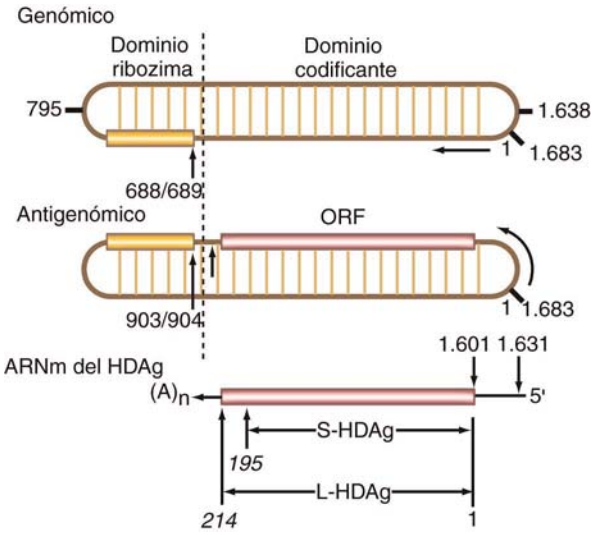


Figura 146-6 Estructuras esquemáticas del ARN genómico y antigenómico del virus de la hepatitis D y del ARN mensajero (ARNm) que codifica el antígeno (HDAg) de la hepatitis D. Las ribozimas mínimas están indicadas por recuadros. Los números en cursiva del HDAg son residuos de aminoácidos. Todos los otros números son posiciones de nucleótidos del ARN con sentido genómico. ORF, marco de lectura abierto. (*Adaptada de Macnaughton TB, Lai MC. The molecular biology of hepatitis delta virus. En Ou JE, ed.* Hepatitis Viruses. *Norwell, MA: Kluwer; 2002, págs. 109-128.*)

Virus de la hepatitis delta

El agente delta fue identificado por Mario Rizzetto en 1977 como un antígeno nuclear diferente del HBsAg, HBcAg y HBeAg en los hepatocitos de pacientes italianos portadores del HBsAg (fig. 146-6). Al poco tiempo, se hizo evidente que este virus pasajero, denominado virus de la hepatitis D (VHD), acompañaba a la infección por VHB. Este genoma de ARN excepcional muestra similitudes con diversos patógenos vegetales, como los viroides y virusoides[78]. El VHD es el único miembro del género *Deltavirus*[79]. En la naturaleza, el VHD sólo se observa en pacientes con coinfección por VHB. Las regiones de mayor prevalencia son la cuenca mediterránea, el norte de África y Sudamérica[80]. En EE.UU., su prevalencia es baja en la población general, aunque es elevada en los consumidores de drogas. De forma global, cerca del 10% de las personas infectadas por el VHB presenta coinfección por el VHD. La infección por VHD de portadores crónicos se asocia a menudo a secuelas graves de la hepatitis crónica y es la causa de los casos de hepatitis fulminante. Hay siete genotipos conocidos (I a VII)[81]. El genotipo I es el más frecuente en todo el mundo y se asocia a una patogenicidad grave. El II se observa en Asia y el VHD asociado a este genotipo es una forma más leve. El genotipo III se encuentra en Sudamérica y se asocia a la forma más grave de VHD[82]. El genotipo IV se encuentra en Taiwán y los genotipos V a VII se encuentran en el oeste y centro de África.

El VHD es un virus de 36 nm con envoltura y es diferente de las partículas de HBsAg de 22 nm y de VHB de 42 nm (v. fig. 146-6)[83]. El genoma del VHD es un pequeño ARN circular monocatenario rodeado por el antígeno de la hepatitis delta, que actúa como nucleocápside para el genoma viral[84,85]. La envoltura viral está constituida por las tres formas de HBsAg (L, M y S). Dado que la cubierta de HBsAg procede de las células infectadas por VHB, el VHD no se puede propagar sin VHB.

ANTÍGENO DE LA HEPATITIS DELTA

La nucleocápside del antígeno de la hepatitis delta (HD) está constituida por dos moléculas: S-HDAg pequeña (24 kDa) y L-HDAg grande (27 kDa) (fig. 146-7). Ambas se inician a partir del mismo codón ATG y presentan secuencias N-terminales similares, aunque difieren en el uso de los codones de terminación[86]. Cada una se traduce a partir de moléculas diferentes de ARN. El transcrito L-HDAg procede de un episodio específico de edición del ARN que da lugar a la adición de 19 residuos de aminoácidos en el extremo N[87]. Las HDAg L y S están fosforiladas, contienen una señal de localización nuclear y se localizan en el núcleo[88,89]. Experimentan multimerización entre sí a través de espirales enrolladas de forma antiparalela[90]. La L-HDAg es una proteína del tipo adaptador de clatrina que se une a la cadena pesada de clatrina del huésped, lo que facilita el ensamblaje de nuevas partículas de VHD[91]. También actúa como inhibidor dominante negativo de la replicación. La proteína S-HDAg interviene en el inicio de la replicación del ARN y se supone que presenta actividad chaperona de ARN[92].

GENOMA DE ARN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS D Y REPLICACIÓN

El genoma de ARN del VHD tiene 1,7 kb, pero no codifica proteínas. En su lugar, el ARN complementario antigenómico del virus codifica el HDAg y contiene una secuencia de cerca de 85 nucleótidos con actividad intrínseca de ribozima (v. fig. 146-7)[93,94]. La actividad de ribozima del VHD es imprescindible para la replicación del ARN[95]. Se estima que en un hepatocito infectado hay alrededor de 100.000 copias de ARN genómico. Se supone que la proteína S-HDAg interviene en la replicación del ARN y que puede actuar como chaperona de ARN[96]. Debido a que el VHD no codifica ninguna polimerasa, utiliza la ARN pol II del huésped para este propósito[92,97]. El VHD interactúa con la pinza de la ARN pol II, una estructura que mantiene en su sitio la estructura de ARN y ADN. El HDAg afloja la pinza, lo que facilita la translocación anterógrada de la ARN pol II a costa de sacrificar la fidelidad de la enzima[98]. El proceso de envoltura del VHD sigue el esquema de ensamblaje de virión similar al del VHB. Debido a que el ensamblaje del VHD también puede tener lugar mediante un mecanismo independiente de la proteína L, se pueden producir viriones no infecciosos de VHD en abundancia (alrededor del 90%). Estas partículas no son infecciosas por carecer del dominio preS-1, necesario para la infectividad.

El VHD sólo infecta los hepatocitos y no hay evidencia de su replicación extrahepática. El mecanismo de entrada del VHD es similar al del VHB, ya que requiere la proteína L HBsAg para la entrada mediada por un receptor específico de los hepatocitos no identificado. A semejanza del VHB, no se han establecido sistemas de cultivo para el VHD. El rango de huéspedes del VHD se limita a aquellas especies que pueden soportar la replicación de hepadnavirus y suministrar la envoltura de

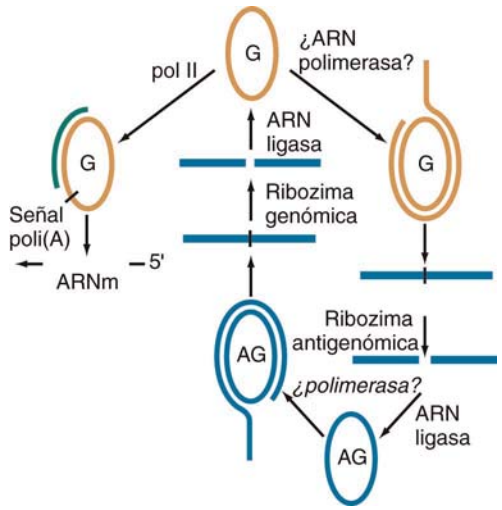


Figura 146-7 Modelo propuesto de la replicación del ARN del virus de la hepatitis D. El ARN mensajero que codifica el antígeno de la hepatitis D se sintetiza por la polimerasa II (pol II) a partir del molde del ARN genómico con independencia de la replicación del ARN. Todavía no se conocen las enzimas para la replicación del ARN genómico y antigenómico. AG, cadena antigenómica; G, cadena genómica. (*Adaptada de Macnaughton TB, Lai MC. The molecular biology of hepatitis delta virus. En Ou JE, ed.* Hepatitis Viruses. *Norwell. MA: Kluwer; 2002, págs. 109-128.*)

HBsAg en trans. Por ejemplo, el VHD puede infectar a la marmota americana y también puede ser empaquetado con el HBsAg procedente del VHM[100]. Los chimpancés son susceptibles a la infección por VHD, que es similar a la del ser humano[80]. Por tanto, los chimpancés han servido como modelo experimental y han contribuido a los conocimientos actuales de la infección viral. En el chimpancé, la infección por VHD permanece confinada en el hígado.

Patogenia de la enfermedad

No se han definido los mecanismos precisos de la hepatopatía crónica en la infección por el VHB, aunque la mayoría de los estudios sugieren que el virus de la hepatitis no induce un efecto citopático directo sobre el hepatocito[101,102]. Tampoco se ha encontrado un sistema de cultivo tisular adecuado, pero la existencia de portadores asintomáticos del VHB en los que tanto la histología como la función hepática son normales, indica que el virus no tiene un efecto citopático directo. Varios estudios a gran escala, tanto clínicos como en animales de experimentación, han demostrado que la hepatopatía mediada por VHB se inicia a través de una respuesta inmunitaria celular y humoral específica frente al virus. En más del 95% de los adultos inmunocompetentes, la respuesta inmunitaria es intensa, policlonal y multiespecífica, con aparición de una hepatitis aguda autolimitada que da lugar a la reducción de la carga viral y a la aparición de una inmunidad humoral y celular de larga duración. La infección persistente se asocia a actividad necroinflamatoria que culmina en cirrosis. No se han definido los mecanismos de la persistencia viral ni de la lesión hepática inmunoinducida.

HEPATITIS B AGUDA

La recuperación natural de la infección aguda por VHB parece depender de múltiples componentes de las respuestas inmunitarias celulares, incluidos los linfocitos citolíticos naturales (NK), linfocitos T citolíticos naturales (T NK), linfocitos T $CD4^+$ y linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ (CTL) específicos frente al virus. Los linfocitos NK y T NK contribuyen a la eliminación del virus mediante la producción de IFN-α/β, que media el control no citopático de la replicación viral[103]. La infección aguda por VHB también se acompaña de una expansión intensa y transitoria de linfocitos T $CD4^+$ dirigidos frente a numerosos epítopos del interior del VHB. El HBc es el antígeno predominante reconocido por los linfocitos T $CD4^+$ en la mayoría de los casos de infección aguda por VHB en fase de resolución[104]. Estos linfocitos $CD4^+$ con especificidad HBc facilitan la producción de anticuerpos frente al HBsAg y también se asocian a la aparición de una respuesta enérgica y policlonal de CTL capaces de reconocer diferentes epítopos codificados por el genoma del VHB[105]. Las personas que eliminan satisfactoriamente la infección por VHB, tanto de forma espontánea como tras el tratamiento con IFN, mantienen estas intensas y amplias respuestas CTL periféricas[106]. La memoria respecto a los linfocitos $CD4^+$ y a los CTL en presencia de concentraciones bajas de ADN persistente del VHB se ha mantenido hasta 23 años después de la infección, pese a los marcadores de recuperación serológica. Tanto los linfocitos $CD4^+$ como los CTL específicos del virus contribuyen al control de la replicación de VHB mediante citólisis directa de las células infectadas y, sobre todo, a través de la producción de citocinas que controlan la replicación viral[107]. El análisis de las respuestas de linfocitos NK, CTL y T $CD4^+$ en la fase de incubación ha demostrado que la respuesta de CTL aumenta en paralelo a la concentración de alanina aminotransferasa (ALT), lo que concuerda con los conceptos previamente observados de que la actividad de los CTL es la responsable de la lesión hepática y alcanza su nivel máximo cuando comienzan a disminuir las concentraciones de ADN del VHB[108].

El HBcAg es muy inmunógeno durante la infección por VHB y después de la vacunación. La IgM anti-HBc es el primer anticuerpo que se detecta y suele aparecer en el primer mes desde la aparición de HBsAg y 1-2 semanas antes del incremento de ALT (fig. 146-8). Durante la convalecencia, la concentración de IgM anti-HBc disminuye al mismo tiempo que aumenta la de IgG anti-HBc. A pesar de que se suele considerar que la IgM anti-HBc se asocia a la infección aguda, puede persistir hasta 2 años en el 20% de los pacientes y, por otra parte, se pueden observar concentraciones bajas en personas con infección crónica, que aumentan durante las exacerbaciones agudas del VHB.

El desarrollo de anticuerpos frente al antígeno de superficie (anti-HBs) tiene lugar tras la desaparición del antígeno de superficie e indica la recuperación de la infección por VHB. Los anticuerpos anti-HBs son una protección suficiente frente a la infección por VHB, tal como los demuestra el éxito de las vacunas actuales frente al VHB, incluso aunque pueden no ser el único mecanismo que intervenga en la eliminación de la infección aguda. El determinante «a» es el epítopo predominante para los linfocitos B en todos los subtipos de VHB. Los anticuerpos frente a este epítopo confieren inmunidad frente a todos los subtipos de VHB. La coexistencia de HBsAg y anticuerpos anti-HBs se observa hasta en el 24% de los pacientes con infección crónica, en cuyo caso estos anticuerpos se dirigen contra uno de los determinantes de subtipo y se ha producido una mutación que evita la neutralización del virus. Otros antígenos de superficie que estimulan las respuestas de anticuerpos son los antígenos preS-1 y preS-2. Los anticuerpos frente a estos antígenos aparecen durante la recuperación y se pueden detectar antes que los anticuerpos anti-HBs; sin embargo, las técnicas serológicas rutinarias para su análisis no son de fácil acceso. En el determinante a suele existir una mutación en el gen S, lo que permite al virus escapar a la neutralización por anticuerpos. Esta evasión se puede producir tras el uso de inmunoglobulina frente a la hepatitis B para la inmunización pasiva de los recién nacidos y de los receptores de trasplantes.

HEPATITIS B CRÓNICA

La infección persistente por VHB puede deberse al fracaso de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas iniciales. En los lactantes que se infectan durante el parto, los factores del virus y del huésped intervienen en el desarrollo de la infección crónica. La presencia de HBeAg y la concentración viral en la madre son factores relacionados directamente con la probabilidad de la infección en el lactante. En modelos animales, el HBeAg puede ser tolerogénico[109] y, debido a que el HBeAg y el HBcAg muestran reactividad cruzada a nivel de los linfocitos T, la eliminación de las respuestas T $CD4^+$ con especificidad para HBc dan lugar a la ineficacia de las respuestas CTL frente al HBcAg.

Los adultos inmunocompetentes que no pueden eliminar la infección aguda por VHB también muestran respuestas T $CD4^+$ y CTL menos intensas. Al contrario de la infección aguda en fase de resolución,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

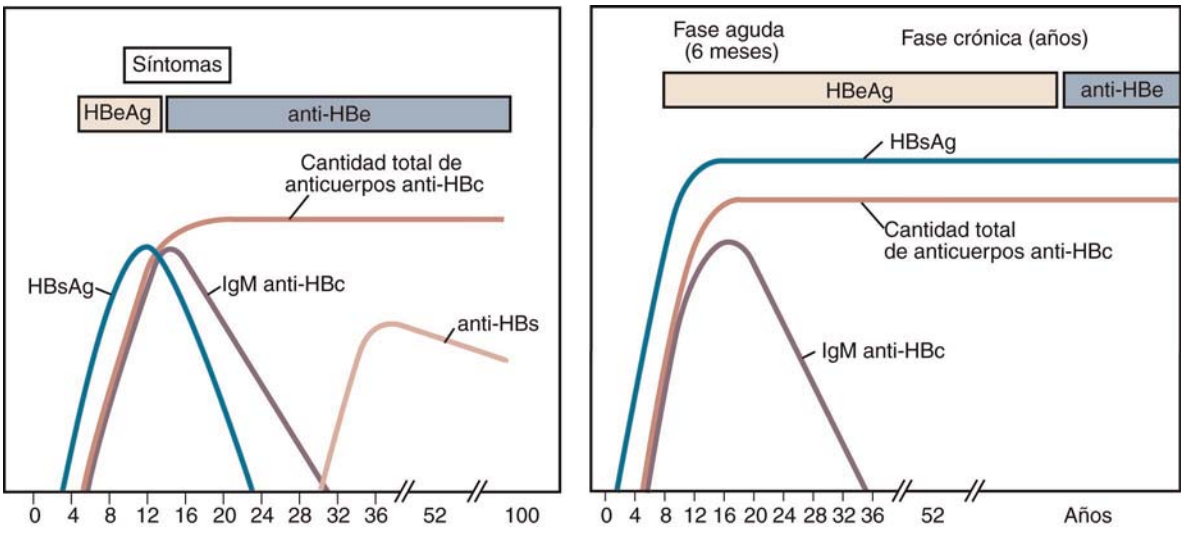


Figura 146-8 **Evolución típica de la hepatitis B. Izquierda,** Evolución típica de la hepatitis B aguda. **Derecha,** Hepatitis B crónica. Anti-HBc, anticuerpo contra el antígeno central de la hepatitis B; HBeAg, antígeno temprano de la hepatitis B; anti-HBe, anticuerpo contra el antígeno temprano de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; anti-HBs, anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina M.

las respuestas periféricas T $CD4^+$ y CTL en los pacientes con infección crónica son débiles y más restringidas[110]. Los mecanismos por los cuales el VHB evade la respuesta inmunitaria y da lugar a la infección crónica no han sido bien definidos. En parte, la evasión está determinada por factores genéticos del huésped, dado que las personas con ciertos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) parecen ser más susceptibles a la infección crónica[111-114]. También se ha sugerido que el tamaño del inóculo viral inicial y la cinética del virus pueden hacer que el sistema inmunitario se vea superado por el virus y acabe por «agotarse»[115]. A pesar de la respuesta débil y de rango estrecho de los CTL de la sangre periférica, es posible aislar linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ con especificidad para el VHB en el hígado de los pacientes con infección crónica por VHB que pueden mostrar una actividad citolítica ex vivo con restricción de clase I en respuesta a los péptidos de la envoltura y de la nucleocápside. La citotoxicidad mediada por estas células parece ser lo bastante intensa como para causar lesión hepática, pero no lo suficiente para erradicar el virus de todos los hepatocitos[116,117]. Además de los linfocitos con especificidad viral, el hígado inflamado contiene otras células que pueden participar en la lesión de los hepatocitos[118].

VIRUS DE LA HEPATITIS D

El HDAg es la única proteína viral conocida que se expresa durante la infección por VHD. La detección de anticuerpos es el método habitual para diagnosticar la infección aguda. Durante la infección por VHD, se pueden detectar anticuerpos IgM e IgG en el suero de los pacientes. Una concentración elevada de anticuerpos IgM anti-VHD se asocia con fuerza a una viremia elevada por VHD y a una gravedad mayor de la lesión hepática, mientras que en las personas con IgG anti-VHD la infección por VHD suele evolucionar mejor. A pesar de que estas respuestas de anticuerpos aparecen durante las infecciones aguda y crónica, no hay pruebas convincentes de que los anticuerpos anti-VHD ejerzan un papel protector[119]. Las marmotas americanas inmunizadas con HDAg recombinante quedan protegidas sólo parcialmente frente a la inoculación posterior del VHD, lo que indica que debe haber otros mecanismos responsables de la inmunidad[120].

No se han definido los mecanismos de la lesión hepática en la infección por VHD. Al contrario que con el VHB, la lesión de los hepatocitos secundaria a la infección por VHD puede deberse a un efecto citopático viral directo más que a una lesión mediada por mecanismos inmunitarios[121]. La aparición de respuestas de linfocitos T específicas para el VHD se asocia a concentraciones bajas de ALT, lo que indica que el control inmunitario de la replicación viral da lugar a grados menores de lesión hepática[118,119]. Sin embargo, la evaluación histológica demuestra que el grado de infiltración celular en los espacios portales y en los lobulillos hepáticos se correlaciona con la intensidad de la tinción para HDAg en los hepatocitos, lo que indica que la respuesta inmunitaria contribuye a la lesión hepatocelular[122].

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Aunque la evidencia epidemiológica apoya la función del VHB como factor causal en el cáncer hepático (v. «Epidemiología de la hepatitis B»)[123,124], ha habido extensos debates sobre los mecanismos moleculares subyacentes al vínculo entre la infección viral y el desarrollo de CHC[125]. A pesar de las numerosas investigaciones sobre esta cuestión, aún no se conoce con claridad el mecanismo por el cual la infección por VHB inicia los acontecimientos que dan lugar a la oncogénesis hepática. El desarrollo del CHC, tal como ocurre con otros tumores malignos, se produce en múltiples pasos que se correlacionan con la aparición de lesiones específicas en el hígado de los pacientes con CHC: focos de hepatocitos alterados, nódulos displásicos (neoplásicos) y CHC de bajo y alto grados. Las lesiones se caracterizan por presentar niveles distintos de diferenciación celular. A semejanza de otros tumores malignos humanos bien caracterizados, el CHC progresa a través de estas fases individuales. Todavía están por identificar los cambios moleculares asociados a cada una de las fases del desarrollo del CHC. Aunque el modelo del VHM ha sido útil en el estudio de la patogenia de los hepadnavirus, hay diferencias considerables. Comparado con el VHB, el VHM es un hepatocarcinógeno más potente. Casi el 100% de las marmotas americanas infectadas por VHM presentan CHC a los 18-24 meses de edad[126]. De forma similar, el CHC humano se asocia sobre todo a cirrosis, pero en la marmota americana esta asociación es infrecuente.

El CHC relacionado con el VHB se debe a la expansión clonal de una única célula transformada o células neoplásicas[123]. Mientras que el 80% de los CHC asociados a VHB contienen el ADN viral integrado, la mayoría de los genes del VHB aparecen truncados o inactivados a nivel de la transcripción[15]. Frente a lo que ocurre con la replicación retroviral, la integración del ADN del VHB no es una parte obligatoria del ciclo replicativo del virus, sino que puede actuar como un mutágeno de inserción[127]. Tras la integración en el cromosoma de las células huésped, los elementos de control del ADN del VHB, como los potenciadores o los promotores, pueden actuar en cis para activar un oncogén celular. El VHB se integra de forma aleatoria en múltiples puntos de los cromosomas de la célula huésped y en el análisis molecular de los puntos de unión e integración del VHB no se ha demostrado una integración adyacente o próxima a oncogenes celulares[128]. En el caso del VHM, sin embargo, se ha demostrado la integración en la proxi-

midad del gen *N-myc2* en el 40-50% de los CHC de la marmota americana[99]. Se ha intentado, sin éxito, demostrar algo similar en la activación por inserción en el caso del VHB. De forma alternativa, la integración del ADN viral podría tener mayores consecuencias que la simple activación o represión de los genes adyacentes. Las integraciones inestables podrían dar lugar con frecuencia a inestabilidad genómica a causa de aberraciones cromosómicas como amplificaciones, translocaciones y deleciones, las cuales pueden iniciar fenómenos que dan lugar a la neoplasia hepática. De hecho, en los carcinomas hepáticos asociados al VHB, los elementos integrados de ADN del VHB muestran una intensa reorganización con deleciones, inversiones y reiteraciones de secuencia[129].

Las múltiples funciones del gen HBx en el CHC se han implicado en el proceso de la oncogénesis hepática y han suscitado numerosas investigaciones[130], entre las que destaca la capacidad de HBx para activar factores de transcripción mediante la interacción física directa, así como la capacidad de modulación de vías de transducción de señal celular, o ambas, lo que modifica el perfil de expresión génica de la célula huésped. Otras funciones son sus efectos en los procesos de reparación del ADN y la posibilidad de causar una lesión oxidativa directa en el ADN de la célula huésped al aumentar las concentraciones intracelulares de especies reactivas de oxígeno[15,65,100]. Estas y otras propiedades de HBx se han implicado como factores contribuyentes en la aparición del CHC. Dado que la mayoría de los genes del VHB ya han desaparecido en los tumores avanzados, lo más probable es que el papel del virus en el desarrollo del CHC puede tener lugar durante la iniciación o promoción de la hepatocarcinogénesis, o en ambas. Esta posibilidad excluiría la presencia de HBx en el mantenimiento del fenotipo transformado.

Por último, el CHC asociado al VHB puede deberse a una división celular repetida asociada a la respuesta inflamatoria[15,13]. El CHC asociado al VHB casi siempre se origina en el contexto de una cirrosis, aunque se han publicado algunos casos de CHC sin cirrosis[132]. Dicha cirrosis es el resultado de años de inflamación y de procesos repetidos de reparación, en los cuales hay una intensa destrucción celular con regeneración repetida de los hepatocitos. En todas las lesiones hepáticas se observa un aumento de la producción de radicales libres, una disminución significativa de las defensas antioxidantes, o ambos[133]. El estrés oxidativo a lo largo de un período prolongado de tiempo puede dar lugar a tasas elevadas de mutación en los hepatocitos infectados. Las mutaciones, al conferir a la célula una ventaja proliferativa y ofrecer la oportunidad de lograr un fenotipo transformado, quedan perpetuadas. Por tanto, según este modelo, la función que desarrolla el VHB, si es que ejerce alguna, es sólo la inducción de la lesión hepática, y los acontecimientos subsiguientes se deben a la respuesta inmunitaria del huésped.

Epidemiología de la hepatitis B

La prevalencia del estado de portador del VHB varía mucho y es inversamente proporcional a la edad a la que se adquiere la infección. La prevalencia oscila entre la que se observa en las zonas de prevalencia baja (0,1-2%, EE.UU., Canadá, Europa Occidental, Australia y Nueva Zelanda) y la que existe en las áreas con una prevalencia intermedia del 2-7% (Japón, Asia Central, Israel, Europa del Sur y del Este, Centroamérica y Sudamérica), o en las áreas con una seroprevalencia superior al 8% (sureste asiático, China, Oriente Medio excepto Israel, Haití y República Dominicana, así como África; fig. 146-9 y tabla 146-1). En estas últimas, el VHB se adquiere con mayor frecuencia en la edad perinatal, con el consiguiente riesgo elevado de infección crónica (90%). En cuanto a las infecciones adquiridas durante la infancia más avanzada (1-5 años), el riesgo de infección crónica es del 10-20%; por último, respecto a las infecciones adquiridas por adultos inmunocompetentes, el riesgo es de alrededor del 5%. Esto propicia un círculo vicioso en el que el lactante infectado puede adquirir el VHB y transmitirlo a sus compañeros de juego, sus parejas sexuales futuras y, en mujeres infectadas, a sus hijos.

La epidemiología del VHB está cambiando gracias a los programas de vacunación universal adoptados por muchos países. Por ejemplo, en EE.UU. el número estimado de nuevas infecciones anuales era superior a 275.000 a mediados de la década de 1980. Tras la introducción en 1991 de la vacunación universal en los lactantes y de las vacunas «de actualización» en los niños mayores, en 2006 se estimó que habían aparecido 46.000 nuevos casos (fig. 146-10)[134]. Las tasas más altas se

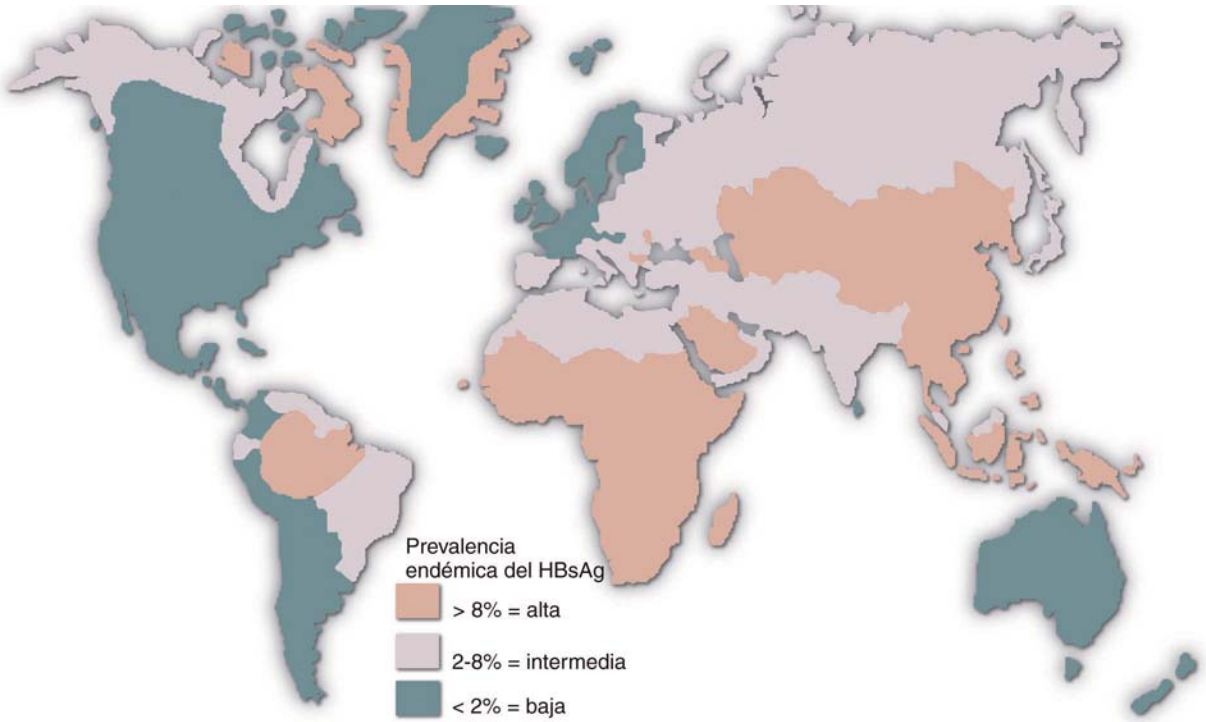


Figura 146-9 Prevalencia global de la antigenemia de superficie de la hepatitis B. *(De la OMS. Introduction of Hepatitis B Vaccine into Childhood Immunization Services. Ginebra: WHO; 2001. WHO/V and B/01.31. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscrlyo20022.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 146-1 Tasas mundiales de seroprevalencia y modos de transmisión de la hepatitis B

Característica	*Alta*	*Intermedia*	*Baja*
Tasa de portadores (%)	>8	2-7	<2
Distribución	Sudeste asiático, China, esquimales de Alaska, África Subsahariana, Oriente Medio excepto Israel, Haití, República Dominicana	Europa Oriental y Meridional, Mediterráneo, Asia Central, Latinoamérica, Israel	Estados Unidos, Canadá, Europa Occidental, Australia, Nueva Zelanda
Edad al adquirir la infección	Perinatal y primera infancia	Infancia	Edad adulta
Modo de transmisión	Materna y perinatal	Percutánea	Sexual y percutánea

encuentran entre los varones de 25-44 años[135]. No obstante, en EE.UU. aún existen 750.000-1.000.000 de portadores de VHB de los cuales el 20-40% desarrollará secuelas graves a lo largo de su vida y 5.000 fallecerán anualmente a causa de las complicaciones de la hepatopatía crónica, incluido el CHC. El número de portadores crónicos estimado en todo el mundo es superior a 400 millones.

A pesar del aumento de incidencia del CHC asociado a la infección por el VHC en Japón y América, la infección crónica por VHB sigue siendo la causa principal de CHC en todo el mundo[136]. En los estudios epidemiológicos clásicos efectuados en Taiwán en portadores de VHB, se estableció el vínculo absoluto entre la infección por VHB y el CHC[137,138]. En ellos se señaló que el intervalo entre la infección y el desarrollo del CHC era de varias décadas (promedio, 30 años). El CHC es el quinto cáncer más frecuente en todo el mundo, con cerca de 500.000 nuevos casos anuales[139]. El riesgo de CHC que presentan los portadores crónicos de VHB a lo largo de su vida se estima en un 20-40%[136]. La incidencia de CHC presenta variaciones geográficas y étnicas. Es más frecuente en áreas endémicas para el VHB, como África Subsahariana y el sureste asiático. En algunos de estos países africanos y asiáticos, el CHC relacionado con el VHB es una de las causas principales de cáncer y los portadores de VHB muestran un riesgo relativo de CHC 100 veces mayor que los no portadores[140]. En Europa Occidental y Norteamérica, el CHC es infrecuente, lo que refleja la incidencia del 0,1-0,5% de la hepatitis crónica. En un estudio efectuado en Taiwán, se demostró un gran descenso de la incidencia de CHC en la población coincidiendo con una vacunación masiva frente al VHB (v. «Inmunización activa»)[141]. En Asia, el CHC se ha asociado a un mayor índice de masa corporal, el aumento de los niveles de ADN del VHB y el genotipo C[142-144].

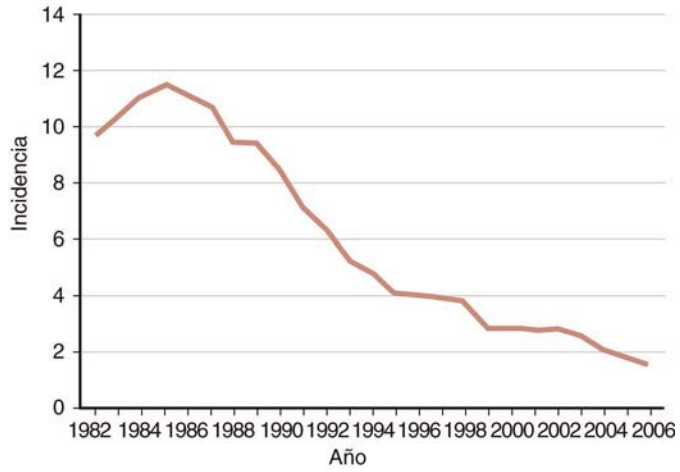


Figura 146-10 Incidencia de hepatitis B aguda por 100.000 habitantes por año. Estados Unidos, de 1982 a 2006. *(Adaptada de Surveillance Summaries: Surveillance for Acute Viral Hepatitis—United States, 2006.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. *2008;57[SS02]:1-24.)*

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS DELTA

Aunque la infección por VHD tiene una distribución mundial, existen diferencias considerables que no reflejan con exactitud la prevalencia de la infección por VHB. En el norte de Europa y EE.UU., donde el VHD no es endémico, la infección se limita a los consumidores de drogas intravenosas[145], mientras que casi ha desaparecido en quienes reciben transfusiones múltiples y en los hemofílicos a consecuencia del cribado universal del HBsAg y de las campañas de vacunación frente al VHB[146]. En las áreas en las que el VHB es endémico, como en los países de la cuenca mediterránea, la mayoría de los casos de transmisión del VHD se deben a una exposición parenteral inaparente[147].

Vías de transmisión

El VHB se replica hasta alcanzar concentraciones elevadas en la sangre (10^8-10^{10} viriones/ml), sobre todo en la fase aguda de la enfermedad. Por tanto, cualquier exposición parenteral o mucosa a la sangre infectada conlleva un riesgo potencial de adquisición de la hepatitis B y explica la eficacia 100 veces mayor de la transmisión del VHB en comparación con el VIH tras los pinchazos con agujas contaminadas[148]. El VHB también se detecta en otros líquidos corporales en cantidades variables, como semen, saliva, secreciones cervicales y leucocitos; además, puede sobrevivir durante largos períodos de tiempo en las superficies ambientales. Por tanto, la exposición incluso a cantidades mínimas de sangre o de secreciones contaminadas puede transmitir el virus y la infección puede producirse a través del contacto personal estrecho y prolongado, como ocurre entre los niños o las personas que residen en instituciones para discapacitados mentales, quizá debido al contacto inaparente de secreciones infectadas con la piel no intacta. El modo mayoritario de trasmisión del VHB puede variar según la prevalencia de la infección (v. tabla 146-1). La infección perinatal es el modo de transmisión predominante en las áreas de prevalencia elevada, mientras que la transmisión horizontal (sobre todo durante la primera infancia) prevalece en la mayoría de casos de infección crónica por VHB en áreas de prevalencia intermedia. En cuanto a los adultos, el coito sin protección y el consumo de drogas i.v. son las vías principales de transmisión en las áreas de prevalencia baja. Las personas con un mayor riesgo de adquisición de la infección por VHB son los siguientes grupos: consumidores de drogas por vía parenteral, varones y mujeres heterosexuales y varones homosexuales con múltiples parejas sexuales, contactos domésticos y parejas sexuales de portadores del VHB, lactantes nacidos de mujeres infectadas por VHB, pacientes y personal de instituciones para enfermos mentales, receptores de ciertos productos derivados del plasma (incluidos los pacientes con defectos congénitos de la coagulación), pacientes de hemodiálisis, trabajadores sanitarios y de la seguridad pública que tienen contacto con sangre y personas nacidas en áreas muy endémicas para el VHB y sus hijos (tabla 146-2). En las personas con riesgo de exposición al VHB, se precisa la detección de marcadores de la infección por VHB para que reciban la vacuna correspondiente de la hepatitis B en caso de ser seronegativos (v. «Prevención de la infección por hepatitis B»).

Manifestaciones clínicas y pronóstico

El espectro de las manifestaciones clínicas de la infección por VHB es distinto en la infección aguda y en la crónica. Durante la fase aguda, las manifestaciones oscilan desde los procesos subclínicos o hepatitis anictérica hasta los cuadros de hepatitis ictérica y, en algunos casos, de hepatitis fulminante. Durante la fase crónica, van desde el estado de portador asintomático hasta los signos y síntomas de cirrosis y CHC. En ambos casos pueden aparecer manifestaciones extrahepáticas.

HEPATITIS B AGUDA

Tras la exposición al VHB, hay un período de incubación de 1-4 meses[149]. La hepatitis B aguda es un síndrome con una clínica idéntica a otras hepatitis agudas y suele cursar con un cuadro seudogripal de

TABLA 146-2 Prevalencia de la hepatitis B en poblaciones seleccionadas

Población	Marcador del VHB (%)	
	Prevalencia de HBsAg⁺	*Cualquier marcador*
Residentes en áreas endémicas	10-20	70-85
Nativos de Alaska	5-15	40-70
Residentes en instituciones psiquiátricas	10-20	35-38
Adictos a drogas por vía parenteral	5-10	60-80
Varones con relaciones homosexuales	4-8	35-80
Contactos domésticos de pacientes con HBsAg⁺	3-6	30-60
Pacientes en hemodiálisis	3-10	20-80
Reclusos	1-8	10-80
Heterosexuales con varias parejas sexuales	0,5	5-20
Trabajadores sanitarios	0,5	3-10
Población general de Estados Unidos	0,2	4,8
Afroamericanos	0,85	13
Blancos	0,19	3

HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; VHB, virus de la hepatitis B.

malestar, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos y molestias en el hipocondrio derecho. Antes del inicio de la ictericia pueden aparecer manifestaciones clínicas similares a las de la enfermedad del suero. Los signos físicos son ictericia y hepatomegalia dolorosa a la palpación. La probabilidad de sufrir un cuadro ictérico es inversamente proporcional a la edad. La hepatitis sintomática no suele aparecer en niños menores de 1 año y se observa en el 10% de los menores de 5 años y entre el 30-80% de los adultos[150]. La mayoría de las infecciones por VHB son cuadros de enfermedad ictérica, aunque se cree que son más las infecciones que dan lugar tanto a un cuadro subclínico como a los procesos que sólo se diagnostican retrospectivamente. La enfermedad aguda puede ser más intensa con otras coinfecciones, como la adquisición simultánea de hepatitis delta, o también en caso de alguna hepatopatía subyacente como la de causa alcohólica. Los síntomas y la ictericia suelen desaparecer al cabo de 1-3 meses, pero algunos pacientes muestran fatiga prolongada incluso tras la desaparición de las concentraciones séricas altas de aminotransferasas. (La fig. 146-8 ilustra la evolución clínica y analítica típica de la hepatitis B aguda comparada con la de la hepatitis B crónica.)

HALLAZGOS ANALÍTICOS

Las pruebas analíticas realizadas durante la fase aguda revelan elevaciones de las concentraciones de ALT y de aspartato aminotransferasa (AST); en dicha fase, suelen observarse valores iguales o superiores a 1.000-2.000 UI/l, de manera que la ALT suele superar las cifras de la AST. La concentración sérica de bilirrubina puede ser normal en los pacientes con hepatitis anictérica. El tiempo de protrombina (TP) es el mejor indicador del pronóstico, y un TP elevado indica una insuficiencia hepática fulminante[151]. Entre los pacientes que se recuperan, la normalización de las concentraciones séricas de las aminotransferasas se suele producir en 1-4 meses. La elevación persistente de la concentración sérica de ALT durante más de 6 meses indica la progresión a hepatitis crónica. En la fase aguda, aparecen anticuerpos IgM contra el antígeno de la nucleocápside, seguidos de la aparición de IgG anti-HBc (v. «Establecimiento del diagnóstico viral»). Los marcadores de la replicación viral, como la antigenemia HBs y la detección del ADN del VHB en el suero, aparecerán al mismo tiempo que los anticuerpos anti-HBc.

La mayoría de los adultos inmunocompetentes elimina la infección, pero en un porcentaje menor al 5% en los adultos, del 10-25% en los niños pequeños y del 80-90% en los lactantes se produce una hepatitis crónica (definida por la elevación persistente de las concentraciones séricas de aminotransferasas durante más de 6 meses o bien por la persistencia de HBsAg en el suero)[150]. Las tasas son similares en los procesos agudos sintomáticos o asintomáticos. La inmunidad se caracteriza por la desaparición del ADN del VHB, HBeAg, HBsAg e IgM anti-HBc, así como por la aparición de anticuerpos anti-HBe y anti-HBs. Los pacientes con inmunidad natural adquirida a través de una infección desarrollarán anticuerpos anti-HBs y anti-HBc. Quienes se recuperan de la hepatitis B aguda no suelen mostrar una curación real de la infección, dado que en un número significativo de estas personas se puede detectar ADN del VHB mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) muchos años después de la recuperación clínica[152]. En general, estas personas muestran protección frente a la enfermedad durante toda su vida, a menos que sufran una inmunosupresión significativa con pérdida de las respuestas inmunitarias protectoras, como ocurre en el contexto de la infección por el VIH o del trasplante de médula ósea[153,154].

HEPATITIS FULMINANTE

La hepatitis B fulminante es infrecuente y se observa sólo en el 0,1-0,5% de los pacientes; constituye la causa de menos del 10% de los cuadros de insuficiencia hepática fulminante en EE.UU.[155,156]. Los pacientes suelen presentar una hepatitis aguda y rápidamente progresiva con una evolución inferior a 28 días desde el inicio de los síntomas, acompañada de signos de insuficiencia hepática como coagulopatía, encefalopatía y edema cerebral. Son factores de mal pronóstico para la supervivencia sin necesidad de trasplante la presión arterial media reducida en el momento del ingreso y un recuento plaquetario bajo[155]. Las pruebas analíticas pueden no mostrar la presencia de HBsAg debido a su eliminación temprana, pero habrá IgM anti-HBc y positividad para el ADN del VHB.

La patogenia de la insuficiencia hepática fulminante no se ha aclarado, aunque puede estar relacionada con respuestas inmunitarias masivas frente al virus. Las tinciones de cortes tisulares hepáticos en la hepatitis fulminante por VHB suelen mostrar una cantidad escasa de copias de VHB, lo que indica que el principal factor responsable de la patogenia es una respuesta inmunitaria masiva[157]. La hepatitis fulminante también es más frecuente en el contexto de la coinfección con el VHD[158] y de la retirada del tratamiento inmunosupresor, como puede ocurrir tras el trasplante[159]. Además de los factores del huésped relacionados con las características inmunitarias, hay algunas variantes del VHB que también se han implicado en diversos brotes de hepatitis fulminante por VHB[160]. Al menos algunas de estas variantes dan lugar a una terminación prematura del antígeno e (los mutantes pre-C), de manera que se puede detectar el antígeno de la nucleocápside en la sangre sin detección de HBeAg. Dado que el HBeAg puede actuar como tolerogénico[161], el mecanismo propuesto es la existencia de una potenciación de la respuesta inmunitaria. No obstante, en estudios epidemiológicos detallados se ha cuestionado la posibilidad de que estos mutantes y otras mutaciones en la nucleocápside sean realmente más frecuentes en la enfermedad fulminante[162,163], de modo que las concentraciones relativamente bajas del virus y la respuesta inmunitaria intensa podrían deberse a otros factores virales y del huésped todavía no bien definidos.

HEPATITIS B CRÓNICA

La hepatitis B crónica se define por un período de al menos 6 meses de enfermedad persistente por VHB. Muchos pacientes con hepatitis B crónica no se diagnostican en el seguimiento tras un cuadro ictérico o debido a una sintomatología específica, sino a consecuencia de la observación casual de elevaciones de las concentraciones séricas de aminotransferasas o por la pertenencia del paciente a una categoría de riesgo. En los casos sintomáticos, los síntomas pueden ser tan inespecíficos como fatiga, a menos que haya un cuadro de cirrosis o de CHC. Menos frecuentes son las náuseas, sensibilidad dolorosa a la palpación en el hipocondrio derecho, anorexia, mialgias y artralgias. Los síntomas no suelen correlacionarse con la gravedad de la enfermedad, con las concentraciones séricas de aminotransferasas ni con la lesión hepática detectada en la biopsia del hígado. La exploración física puede ser normal aunque puede observarse hepatomegalia. La ictericia, esplenomegalia, ascitis, encefalopatía o edema pedio sugieren cirrosis.

PRUEBAS ANALÍTICAS EN LA HEPATITIS B CRÓNICA

Las alteraciones analíticas en la hepatitis B crónica son tan variadas como las manifestaciones clínicas. Las concentraciones séricas de las aminotransferasas pueden ser normales, aunque la mayoría de los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pacientes con hepatitis crónica activa muestran al menos elevaciones leves o moderadas. Los pacientes presentarán marcadores de replicación viral como HBsAg y a menudo HBeAg o ADN del VHB. Durante las exacerbaciones de la actividad de la enfermedad, o justo antes de la seroconversión con aparición de anticuerpos anti-HBe, se pueden producir elevaciones intensas de las aminotransferasas séricas a más de 20 veces las cifras normales. Las exacerbaciones de la actividad de la enfermedad pueden deberse a modificaciones del nivel de la replicación del VHB, seguidas de la respuesta inmunitaria frente al virus. En algunos pacientes, estos mecanismos dan lugar a la repoblación de las especies virales por una variante nueva[164]. En los pacientes con exacerbación de la actividad de la enfermedad debe comprobarse la aparición de anticuerpos anti-HBe, que indica el control de la replicación viral[165]. La tasa de seroconversión espontánea varía según la edad, pero en los adultos por lo demás sanos se ha estimado que es del 10-20% anual[166]. Se debe sospechar cirrosis cuando hay evidencia de hiperesplenismo (manifestado por una disminución del recuento plaquetario) o de inhibición de la función de síntesis hepática (que se refleja como hipoalbuminemia, o hiperbilirrubinemia). A semejanza de la variabilidad en las pruebas analíticas, las alteraciones observadas en la biopsia hepática van desde inflamación mínima a la cirrosis.

No hay rasgos característicos que permitan diferenciar la hepatitis B de otras hepatitis virales, aunque en la biopsia hepática se puede realizar la tinción inmunohistoquímica para demostrar la presencia de HBsAg y de HBcAg. La alteración histológica más típica de la infección crónica por VHB es la presencia de hepatocitos esmerilados, que se atribuye a la acumulación de HBsAg en el interior del RE[167]. La diferenciación respecto a la hepatopatía alcohólica se puede establecer mediante los patrones característicos de esteatosis, cuerpos de Mallory y cirrosis micronodular, mientras que la infección crónica por VHC se caracteriza por esteatosis y por la presencia de folículos linfoides típicos en los espacios portales. Los pacientes con inmunosupresión pueden mostrar una variante de hepatitis por VHB denominada hepatitis colestásica fibrosante, que cursa con fibrosis periportal, balonización hepatocitaria, estasis biliar y una inflamación escasa o nula[168].

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

La evolución natural de la hepatitis B se puede contemplar en 3 fases, secundarias a la interrelación entre el virus y el huésped[169]. Entre los factores virales, están el nivel de replicación y entre los del huésped, el sexo, el consumo de alcohol, la infección por otros virus de la hepatitis como el virus de la hepatitis C (VHC), y la magnitud de inmunosupresión. La primera fase es la de inmunotolerancia, en la que en la circulación se detectan HBsAg, HBeAg y concentraciones elevadas de ADN del VHB. La respuesta inmunitaria frente al virus es muy escasa, y se observan sólo elevaciones mínimas de las concentraciones séricas de aminotransferasas, así como una inflamación hepática también mínima. En la infección perinatal, esta fase puede durar décadas, durante las cuales las tasas de seroconversión espontánea con aparición de anticuerpos anti-HBe son muy bajas. La tasa acumulada de eliminación espontánea de HBeAg es de cerca del 2% durante los 3 primeros años de vida y de sólo el 15% tras 20 años de infección en los casos de infección perinatal[170,171]. Por el contrario, entre los adultos inmunocompetentes, esta fase suele producirse sólo durante el período de incubación.

Durante la segunda fase de la infección, hay una reducción de los niveles de ADN del VHB con un aumento de la inmunidad, acompañada de un incremento de las aminotransferasas y de la inflamación hepática. Se cree que ésta es la fase en la que se produce una potenciación de la inmunidad innata y de la adquirida frente al VHB, lo que da lugar a la destrucción citolítica de los hepatocitos en un momento en el que el nivel máximo de la respuesta inmunitaria coincide con las elevaciones de las aminotransferasas[172]. En adultos, éste suele ser el período de hepatitis B aguda sintomática, aunque esta fase de la infección puede durar incluso décadas si la reacción inmunitaria no es lo bastante intensa como para eliminar el virus.

La tercera fase anuncia la conversión desde la antigenemia HBe hasta la aparición de anticuerpos anti-HBe y suele dar lugar a la disminución de la replicación viral y de las concentraciones de aminotransferasas. Aunque no siempre, esta seroconversión se suele acompañar de un aumento de las aminotransferasas sobre el nivel basal, lo que sugiere el control del virus por mecanismos inmunitarios[165]. Sin embargo, persisten tanto el HBsAg como niveles bajos de ADN del VHB, por lo que esta etapa se denomina estado de portador inactivo. La seroconversión puede ser asintomática o se puede acompañar de elevaciones drásticas de las concentraciones de aminotransferasas, lo que indica una hepatitis fulminante. Dado que los anticuerpos IgM anti-HBc pueden aumentar durante estas exacerbaciones, esto se puede traducir en un diagnóstico erróneo de hepatitis aguda[173]. No todas las exacerbaciones agudas dan lugar a seroconversión anti-HBe y, de hecho, los episodios repetidos de las mismas constituyen un factor de riesgo para el CHC.

En la infección adquirida durante la fase perinatal, este período suele tener lugar durante la 2.ª o 3.ª década de la vida y las tasas de seroconversión se aproximan al 10-20% anual[137,170]. Se han observado tasas similares en adultos con infección crónica. En un estudio realizado con 1.536 nativos de Alaska que adquirieron la infección por VHB en la edad adulta, más del 70% eliminó el HBeAg en los primeros 10 años de seguimiento[174]. La probabilidad de seroconversión es inversamente proporcional a las concentraciones séricas de aminotransferasas. En los niños con ALT normal, la tasa de seroconversión es menor del 2% durante los 3 primeros años de vida y del 4-5% en los niños mayores. Se observa una seroconversión espontánea en el 50% de los pacientes cuyas concentraciones séricas de aminotransferasas son más de 5 veces superiores al límite superior de la normalidad, frente a una tasa de seroconversión espontánea menor del 10% en los pacientes con concentraciones menores de aminotransferasas[175]. La seroconversión espontánea está marcada por la aparición de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ específicos para el HBcAg[176], aunque no se han definido los factores concretos que la generan ni la relación con mutantes virales específicos, tal como se creía antes[177]. Los varones y las personas de edad avanzada también son más propensos a presentar seroconversión espontánea, en la que puede influir el genotipo viral[38]. En los ensayos clínicos sobre el tratamiento contra el VHB, se debe tener en cuenta esta tasa de seroconversión espontánea, dado que un agente terapéutico puede no incrementar las tasas de seroconversión de anti-HBe por encima de las tasas de seroconversión espontánea observadas en un grupo de población dado.

Tras el desarrollo de anticuerpos anti-HBe, los pacientes entran en la tercera fase de la enfermedad, la fase no replicativa. El fin de la replicación del virus se asocia por lo general a una regresión bioquímica e histológica de la actividad inflamatoria[178]. Algunos pacientes también eliminan el HBsAg, aunque esto es infrecuente y se observa al año en menos del 1% de los pacientes adultos y en el 0,05-0,8% de los pacientes que adquirieron la infección durante la lactancia o la infancia[174,179]. En ausencia de cirrosis, el pronóstico de los portadores sanos suele ser bueno, aunque estos pacientes pueden presentar una reactivación de la replicación si sufren inmunosupresión[180].

MUTANTES PRECORE O CON NEGATIVIDAD PARA HBeAG

En los primeros estudios se describían pacientes en los que no se detectaba HBeAg aunque seguían presentando concentraciones elevadas de ADN del VHB, por lo general en asociación a una hepatopatía grave[181-184]. Esto se debe a la aparición de mutantes del VHB que no pueden producir HBeAg, ya que presentan mutaciones en el promotor pre-C o de la nucleocápside (v. «Traducción»)[185]. La mutación pre-C más frecuente es el cambio de G por A en el nucleótido 1.986, lo que crea un codón de terminación prematura en la región pre-C que detiene la producción de HBeAg[186]. No obstante, se han observado otras variantes en las que hay mutaciones en las regiones pre-C y promotora de la nucleocápside. Todas ellas anulan la síntesis de HBeAg sin influir en la replicación del virus; la mayor parte de estas mutaciones precore muestran una mayor replicación del VHB[187]. Otras mutaciones (p. ej., en el péptido señal) dan lugar a un descenso de la expresión de HBeAg[188,189]. Los mutantes VHB pre-C suelen convertirse en la cuasiespecie viral dominante dentro de las poblaciones de virus de un paciente.

Originalmente, se consideró que éste era un fenómeno relacionado sobre todo con factores geográficos, dado que la hepatitis con negatividad para HBeAg tiene una prevalencia mayor en ciertas zonas, en especial en Asia y los países mediterráneos. Sin embargo, varios

estudios más recientes determinaron que la probabilidad de hepatitis B crónica con negatividad para HBeAg se relaciona con la duración de la infección, como lo sugiere la edad más avanzada en el momento de su inicio[190], lo que podría ser la causa de la mayor prevalencia aparente en las áreas en las que predomina la transmisión perinatal. La enfermedad HBeAg-negativa es más frecuente con los genotipos B, C y D que con la infección por el genotipo A[191]. En un estudio prospectivo reciente se demostró que los casos de hepatitis crónica con negatividad para HBeAg se acumulan a lo largo del tiempo después de la seroconversión anti-HBe, con una incidencia acumulada del 25% a los 16 años de seguimiento[192]. Los pacientes con hepatitis negativa para HBcAg pero con positividad para ADN del VHB muestran una inflamación más intensa y una probabilidad mayor de cirrosis, mientras que el 29-38% padece cirrosis durante la presentación inicial[190,193]. Estos pacientes muestran tasas muy bajas de seroconversión espontánea (<0,5% anual[192]) y responden peor al tratamiento[182].

PRONÓSTICO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

La probabilidad de morbilidad y mortalidad en la hepatitis B crónica se relaciona directamente con el desarrollo de cirrosis. En quienes eliminan el HBsAg, el pronóstico es bueno aunque no del todo benigno. En un estudio realizado sobre 189 pacientes sin cirrosis en el momento de la eliminación del HBsAg, tres (1,6%) desarrollaron cirrosis, dos (1,1%) presentaron CHC y uno falleció por CHC. Sin embargo, todas estas complicaciones aparecieron en pacientes con infección concomitante por VHC o VHD[194]. Sin cirrosis, el pronóstico a largo plazo es bueno incluso en pacientes con positividad para el HBsAg. Por ejemplo, en un estudio con seguimiento durante 16 años de un grupo de 317 donantes de sangre de Montreal con positividad para el HBsAg, sólo tres fallecieron debido a cirrosis relacionada con el VHB y ninguno desarrolló CHC[195]. Se han observado tasas mayores de mortalidad en otros grupos de población, lo que podría relacionarse con la duración de la enfermedad. En un estudio con pacientes HBsAg-positivos efectuado en Inglaterra y Gales durante un período de seguimiento medio de 22 años, el 17,4% de los fallecimientos en un grupo de pacientes con positividad para HBsAg fue debido a CHC o hepatopatía[196]. El riesgo de cirrosis en los pacientes con positividad crónica para HBsAg es de 1-5,4 por cada 100 personas-años, con una probabilidad acumulada a los 5 años de progresión a cirrosis del 8-20%[190,197,198].

Existen múltiples variables que justifican las amplias estimaciones de riesgo. Un estudio reciente de Taiwán realizado en 3.582 personas con hepatitis B crónica seguidas durante 11 años, encontró que el mejor factor predictivo de la progresión a cirrosis era el nivel de ADN del VHB, que era independiente del nivel del HBeAg y de la inflamación representaba por las cifras de ALT[199]. Las personas con más de 10^6 copias/ml de ADN del VHB tenían una incidencia acumulada del 36,2% de cirrosis en comparación con el 4,5% en aquellas con menos de 300 copias/ml. La mayoría de las personas de este estudio adquirieron el VHB en la etapa de lactancia o la primera infancia, por lo que este estudio no puede ser aplicable a la hepatitis B adquirida en la edad adulta. La tasa de progresión a cirrosis puede ser mayor en los pacientes que son HBeAg-negativos en comparación con los que son HBeAg-positivos[182], aunque estos hallazgos pueden estar sesgados por la mayor duración de la enfermedad en los primeros. Los pacientes con inflamación y fibrosis más intensas desde el inicio del cuadro también son más propensos a evolucionar hacia cirrosis. Fattovich y cols. observaron que el 30% de los pacientes con hepatitis crónica activa de grado moderado desarrollaron un cuadro histológico de cirrosis al cabo de 6 años, mientras que el 50% de los pacientes con hepatitis crónica activa intensa (necrosis con formación de puentes) desarrollaron un cuadro histológico de cirrosis al cabo de 4 años[175]. De forma similar, en un estudio la gravedad de la fibrosis fue del 0%, 6% y 17%, respectivamente, de los pacientes sin fibrosis, con grados leves de fibrosis o con cuadros moderados de fibrosis en la biopsia inicial[200]. El consumo de alcohol también aumenta tanto el riesgo de cirrosis como de CHC[201]. La infección por VHC también incrementa la tasa de progresión a cirrosis cuando se acompaña de replicación activa de ambos virus[202,203], lo que también sucede en la hepatitis delta[204].

En los pacientes con cirrosis compensada, la supervivencia a los 5 y 10 años es del 84 y el 68%, respectivamente[205]. Cuando aparece la cirrosis, el riesgo de descompensación es del 20-25% anual[175,206]. El pronóstico es muy malo tras la descompensación, con una supervivencia estimada de sólo el 55-70% al cabo de 1 año y del 14-35% a los 5 años[197,207]. En un estudio realizado en pacientes europeos con cirrosis demostrada mediante biopsia, a lo largo de un período de 6 años de seguimiento apareció CHC en 32 (9%) de los 349 pacientes y se observó descompensación en 88 (28%) de los 317 pacientes sin tumor. Tras el primer episodio de descompensación, la probabilidad de supervivencia a los 5 años fue de tan sólo el 35%[197].

Otra causa principal de mortalidad en la infección crónica por VHB es el CHC, que conlleva un pronóstico malo (a menos que se detecte con un tamaño pequeño que sea susceptible de resección quirúrgica). El riesgo de CHC en los pacientes con cirrosis se estima en un 6-15%[193,197,208]. En un estudio, la probabilidad de desarrollar CHC en un período de 5 años es del 9% en los pacientes con cirrosis de estadio A de Child, con una incidencia de 2,2/100 personas-años[205]. Los factores de riesgo para el desarrollo de CHC son el sexo masculino, edad, alcohol, la presencia de HBeAg y unos niveles mayores de ADN del VHB. En un estudio realizado con más de 11.000 varones, la incidencia de CHC fue de 1.169/100.000 personas-años entre aquellos con positividad para HBsAg y para HBeAg, de 324/100.000 personas-años en los que presentaban únicamente positividad para HBsAg y de 39/100.000 personas-años en los varones con negatividad para ambos[209]. El riesgo relativo de CHC fue de 9,6 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 6-15,2) en los varones con positividad únicamente para HBsAg y de 60,2 (IC del 95%, 35,5-102,1) en aquellos con positividad para HBsAg y HBeAg, en comparación con los varones que mostraban negatividad para ambos[209]. En un estudio de casos y controles, el riesgo relativo de CHC fue de 4,5 respecto al consumo de alcohol como factor único, de 12,6 respecto a la positividad para HBsAg como factor único y de 53,9 en los pacientes con hepatitis viral y alcoholismo[210]. Los niveles de ADN del VHB también son un factor de riesgo, de modo que una cifra superior a 10^5 copias/ml se relaciona intensamente con el desarrollo de CHC[142]. La eliminación del HBsAg a los 50 años de edad parece disminuir el riesgo de CHC[211]. Los varones presentan una probabilidad 2-4 veces superior a las mujeres respecto al desarrollo de CHC[212], lo cual puede deberse a cofactores como el alcohol, o bien a un efecto directo de la testosterona sobre la replicación del VHB[213].

HEPATITIS D

A semejanza del VHB, el VHD se contagia a través de la sangre, los hemoderivados y las secreciones corporales[214]. Tras la exposición, hay un período corto de incubación de 3-7 semanas. Debido a que el VHD requiere la colaboración del VHB, la enfermedad puede aparecer como una coinfección aguda con VHB o como una sobreinfección de una infección crónica por VHB. Al igual que en la hepatitis B, la presentación clínica y la historia natural son muy variables. El período de incubación en la coinfección puede mostrar un patrón bifásico de las concentraciones de ALT por las distintas concentraciones del virus, dado que el período de incubación es inversamente proporcional al tamaño del inóculo viral. Por lo general, el primer episodio se debe a la replicación del VHB y a la respuesta inmunitaria, seguida de la replicación del VHD. La sobreinfección de portadores crónicos con VHD suele dar lugar a una hepatitis grave con un período de incubación relativamente corto seguido de una hepatitis D crónica en la mayoría de los casos. La sobreinfección con VHD también se asocia a hepatitis fulminante y a hepatitis crónica activa con cirrosis. La hepatitis fulminante es una forma grave de hepatitis aguda cuya incidencia es 10 veces mayor en la coinfección. El diagnóstico de hepatitis D se puede establecer mediante PCR, que es más sensible que las técnicas de hibridación[215]; también se puede establecer mediante la determinación de anticuerpos IgM e IgG anti-HDAg.

En adultos, la mayor parte de las infecciones agudas simultáneas se eliminan junto con el VHB. El 1-3% de las coinfecciones agudas se cronifican y el 70-80% de las sobreinfecciones evolucionan a hepatitis D crónica. Cuando se ha establecido la infección crónica, se acelera la evolución clínica de la hepatitis. El 60-80% de los pacientes con hepatitis D crónica desarrollan cirrosis y el riesgo de CHC es unas 3 veces superior[216]. La sobreinfección evoluciona a cronicidad en más del 90% de los casos. Estos pacientes muestran una hepatopatía más grave, con

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una posibilidad del 60-80% de evolución a cirrosis y con un aumento del riesgo de CHC[217-219]. En un estudio donde la seroprevalencia para VHD fue del 6%, el riesgo relativo de cirrosis y CHC fue de 2,58 y 2,87, respectivamente, en pacientes con ambas infecciones, frente a los que sólo presentaban infección por VHB[217]. El alto riesgo de CHC puede reflejar la mayor incidencia de cirrosis.

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS DE LA HEPATITIS B

Las manifestaciones extrahepáticas, que se atribuyen a la mediación por inmunocomplejos circulantes, se pueden observar en las formas agudas y crónicas de hepatitis B. La hepatitis aguda se puede manifestar en el 10-20% de los pacientes en forma de un cuadro similar al de la enfermedad del suero, con fiebre, erupción cutánea, artralgias y poliartritis, que suele aparecer justo antes del inicio de la ictericia y que desaparece tras el comienzo de ésta. La erupción cutánea puede ser de cualquier tipo: eritematosa, macular, maculopapular, urticarial o petequial. La panarteritis nudosa es una complicación infrecuente del VHB. Es una vasculitis de arterias de calibre pequeño o intermedio y suele cursar con fiebre, exantema, hipertensión, eosinofilia, dolor abdominal, nefropatía y poliartritis. Hay una proporción variable de pacientes con panarteritis nudosa que son positivos para el VHB y en quienes puede ser beneficioso un tratamiento antiviral[220]. Los esteroides pueden mejorar las manifestaciones, pero pueden empeorar la hepatitis B. Se han utilizado tanto nucleósidos como IFN-α[221,222]. También hay un cuadro infrecuente pero característico en los niños, la acrodermatitis papular (síndrome de Gianotti-Crosti), consistente en máculas y pápulas eritematosas de 2-3 mm localizadas en la cara y las extremidades, junto con linfadenopatía generalizada en el contexto de una hepatitis B aguda[223-225]. La glomerulonefritis también puede ser una manifestación de la infección por VHB. El síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa es una complicación infrecuente de la infección por VHB que afecta sobre todo a niños con replicación viral activa. La presentación característica es un cuadro de proteinuria en rango nefrótico. Alrededor del 30-60% de los niños con nefropatía membranosa relacionada con VHB presenta una remisión espontánea, por lo general junto con la seroconversión de HBeAg a la aparición de anticuerpos anti-HBe[226]. Se puede producir una evolución hacia la insuficiencia renal, sobre todo en los adultos. Su pronóstico es variable, pero en los adultos puede haber una insuficiencia renal progresiva[227]. Se han obtenido buenos resultados con IFN-α[228].

Manifestaciones clínicas e historia natural en huéspedes con características especiales

PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

Debido a que el VHB y el VIH se suelen transmitir por vía parenteral, ambos aparecen a menudo de forma simultánea. En un estudio realizado en 16.248 pacientes infectados por VIH, la incidencia de infección aguda por VHB fue de 12,2/1.000 personas-años, con cifras menores en los pacientes que tomaban tratamiento antirretroviral (TAR) con o sin lamivudina, o que habían recibido una o más dosis de la vacuna frente al VHB[229]. Las estimaciones actuales indican que el 65% de los estadounidenses con seropositividad para el VIH muestra positividad para algún marcador de infección previa por VHB y que el 6-14% presenta positividad para HBsAg[230]. En las regiones con una alta endemicidad para el VHB, hasta un 20% de las personas infectadas por el VIH tienen una coinfección crónica por VHB[231]. Los pacientes con infección por VIH y SIDA son más propensos a sufrir una infección crónica por VHB, tienen una mayor replicación de este virus manifestada por una mayor carga de su ADN, y es más probable que sean positivos para HBeAg[232]. A pesar de las bajas concentraciones séricas de aminotransferasas, los pacientes con coinfección VIH-VHB tienen más probabilidades de presentar cirrosis en la biopsia[233]. Esto se traduce en una mortalidad mayor asociada al hígado en los pacientes con coinfección comparados con los que presentan sólo uno de los dos virus[234]. En los pacientes coinfectados, la tasa por causas hepáticas fue máxima durante el nadir del recuento de linfocitos T $CD4^+$ y fue casi el doble después de 1996, cuando se introdujo el TAR eficaz, lo que puede estar sesgado por la mayor duración de la infección por VHB en los pacientes que sobreviven gracias al TAR. En los pacientes con infección por VIH, la pérdida de linfocitos T $CD4^+$ se puede acompañar de una reactivación de la enfermedad en los portadores previamente sanos[235] y de una hepatitis colestásica fibrosante rápidamente progresiva en otros pacientes[236]. Un patrón serológico de anti-HBc aislado se encuentra en alrededor del 20% de los pacientes infectados por VIH[237], pero las tasas de hepatitis B oculta en este grupo son variables, con cifras que oscilan de menos del 5% hasta un 90%[237-241].

HEPATITIS B DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

En ausencia de tratamiento específico, la mayoría de los pacientes con hepatitis B presentará reinfección del aloinjerto. En algunos pacientes, se produce una insuficiencia hepática rápidamente progresiva caracterizada por una variante histológica denominada hepatitis colestásica fibrosante[168]. La inmunoglobulina hiperinmune antihepatitis B (HBIg) puede evitar la reinfección del aloinjerto, pero es un tratamiento caro y se debe continuar de manera indefinida para evitar la reinfección. La lamivudina también se puede usar para tratar y evitar la recidiva de la infección por VHB, aunque su eficacia a largo plazo está limitada por la aparición de resistencia frente a la misma (v. «Tratamientos con nucleósidos y nucleótidos»)[242]. La supervivencia a largo plazo tras el trasplante hepático por hepatitis B suele ser muy buena cuando se combinan la HBIg y los antivirales. En un estudio a gran escala realizado entre 1988 y 2002, la supervivencia al cabo de 1, 5 y 10 años fue del 91, 81 y 73%[243], respectivamente, cifras comparables a las relacionadas con otros procesos que obligan al trasplante.

HEPATITIS B TRAS OTROS TIPOS DE TRASPLANTE

Dada la frecuente necesidad de hemoderivados en algunos grupos de pacientes, los que reciben otro tipo de trasplante también presentan un riesgo alto de infección por VHB seguida de una hepatitis progresiva durante la inmunosupresión. En épocas anteriores, muchos pacientes tratados mediante hemodiálisis crónica se infectaban por la contaminación de los equipos de diálisis y las transfusiones de sangre por la anemia crónica. Gracias al mejor cumplimiento de las medidas adecuadas para controlar la infección y a la mayor vacunación, la incidencia de hepatitis B en los pacientes con nefropatía crónica ha disminuido. El trasplante renal se asocia a una menor supervivencia en los pacientes sometidos a hemodiálisis y positivos para el HBsAg, frente a la mayor supervivencia de los pacientes seropositivos para el VHC[244]. De forma similar, los receptores de trasplante de médula ósea también tienen un riesgo de hepatitis B recidivante, que puede presentarse como una exacerbación grave en el momento de la retirada de la inmunosupresión[245], o en forma de hepatopatía crónica progresiva[246]. Los receptores con depleción de linfocitos T parecen presentar un riesgo especial[247]. Sin embargo, hay que destacar que se han publicado casos de curación de la hepatitis B tras el trasplante de médula ósea, debido a la transferencia con el trasplante de células inmunitarias específicas frente al VHB[248,249].

COINFECCIÓN CON EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La coinfección con el VHC y la replicación activa de ambos virus son infrecuentes, aunque el 10-20% de los pacientes con evidencia de VHB pueden presentar algún marcador de ambas infecciones[175,250]. La coinfección por VHC suele dar lugar a la supresión de la replicación del VHB y estos pacientes a menudo son negativos para el HBeAg[251,252]. No obstante, cuando ambos virus están en fase replicativa, la hepatopatía suele ser más grave que en los pacientes infectados sólo por VHB[219,253]. Los pacientes con infección doble por VHB y VHC también pueden sufrir una tasa más elevada de CHC en comparación con los infectados por cualquiera de estos virus de manera aislada[254]. Los pacientes con hepatitis B oculta (detección de ADN del VHB sólo por PCR) pueden presentar una tasa de respuesta menor frente a la monoterapia con IFN-α en la hepatitis C[255], aunque la tasa de respuesta frente a la combinación de IFN y ribavirina parece ser igual a la de quienes sólo muestran infección por VHC[256].

Establecimiento del diagnóstico viral

La infección por VHB se asocia a patrones característicos de antígenos y anticuerpos de la hepatitis B. Además de confirmar la fase de la

infección por VHB, la interpretación adecuada de las pruebas disponibles ayuda en el seguimiento de los pacientes y en la selección del tratamiento antiviral.

HEPATITIS AGUDA

El diagnóstico de hepatitis B aguda se basa en la detección de HBsAg y de anticuerpos IgM anti-HBc (tabla 146-3 y v. fig. 146-8). Durante la fase replicativa de la infección, también se observan HBeAg y ADN del VHB. La recuperación se acompaña de la desaparición de los marcadores de la replicación del VHB y de la aparición de anticuerpos frente a estas proteínas.

El HBsAg es el marcador serológico clave de la infección por VHB. Se puede detectar mediante RIA o ELISA. El HBsAg aparece en el suero 1-10 semanas después de la exposición aguda al VHB, antes del inicio de los síntomas o de que se eleven las concentraciones séricas de ALT. En los pacientes que se recuperan después, el HBsAg suele ser indetectable al cabo de 4-6 meses. La persistencia de HBsAg durante más de 6 meses suele definir la infección crónica, aunque en algunos casos infrecuentes, el HBsAg puede persistir hasta 1 año[150]. El HBeAg es una proteína secretada que se procesa a partir de la proteína pre-C y es un marcador de la replicación del VHB y de su infectividad[34]. Durante la recuperación de la infección aguda, aparecen primero anticuerpos anti-HBe seguidos de los anticuerpos anti-HBs. En la mayoría de quienes se recuperan, los anticuerpos anti-HBs persisten durante toda la vida aportando una inmunidad duradera.

El HBcAg es un antígeno intracelular que no se detecta en el suero. Se pueden observar anticuerpos anti-HBc a lo largo de toda la evolución de la infección por VHB y su presencia indica una infección natural. Durante la infección aguda, los anticuerpos anti-HBc son sobre todo de clase IgM y pueden constituir el único marcador de la infección por VHB durante el período ventana que va desde la desaparición del HBsAg hasta la aparición de los anticuerpos anti-HBs. La detección de anticuerpos IgM anti-HBc se suele considerar una indicación de infección aguda por VHB. Sin embargo, los anticuerpos IgM anti-HBc pueden permanecer indetectables hasta 2 años después de la infección aguda. Los anticuerpos IgG anti-HBc persisten incluso en pacientes con antigenemia HBsAg, lo que indica que la presencia de estos anticuerpos no protege frente a la replicación viral.

INFECCIÓN PREVIA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La infección previa por VHB se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-HBs e IgG anti-HBc. La inmunidad frente a esta infección tras la vacunación se indicada sólo por la presencia de anticuerpos anti-HBs.

INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

El diagnóstico de infección crónica por VHB se basa en la persistencia de HBsAg durante más de 6 meses. Es necesario realizar pruebas adicionales en aquellos pacientes con hepatitis B crónica para determinar la replicación del VHB (HBeAg y ADN del VHB en el suero). La presencia de antigenemia HBe significa un incremento de la infectividad y más cantidad de ADN del VHB, lo que se traduce en unas tasas mayores de transmisión vertical y nosocomial[34]. En los adultos, si el HBeAg es negativo, el ADN del VHB es indetectable y las concentraciones séricas de aminotransferasas son normales, es probable que el paciente sea un portador sano y no requiere más evaluaciones, aunque la mayoría de los expertos recomiendan la determinación periódica (cada 6-12 meses) de las aminotransferasas y del ADN del VHB para detectar los casos infrecuentes de reactivación. La tasa anual de exacerbación de ALT es de alrededor del 4% y sus factores predictivos son las mutaciones pre-C, el sexo masculino y la edad superior a 30 años[257]. Los pacientes con infección perinatal por VHB pueden presentar concentraciones séricas de aminotransferasas normales o mínimamente elevadas por un fenómeno de tolerancia inmunitaria, pero se distinguen de los portadores sanos por los altos niveles de ADN del VHB[258].

Los pacientes con hepatopatía progresiva pueden ser HBeAg-positivos o negativos, tienen ADN del VHB detectable, y suelen presentar concentraciones elevadas de ALT sérica. El nivel de ADN del VHB en la hepatitis B crónica tiende a ser mayor en los pacientes HBeAg-positivos que en los HBeAg-negativos. Los pacientes HBeAg-negativos tienen una mutación de codón de parada en la región pre-C que evita la producción de HBeAg (v. «Mutantes precore o HBeAg-negativos»)[181], por lo que el ADN del VHB es el parámetro que determina la replicación viral.

En los pacientes HBeAg-positivos, el desarrollo de anti-HBe puede tener lugar en cualquier momento de la infección crónica por VHB; ocurre de forma espontánea en un pequeño porcentaje de pacientes cada año. Suele acompañarse de un aumento de las concentraciones séricas de aminotransferasas, seguido de la desaparición del HBeAg y del ADN del VHB en el suero, así como de la mejoría de la inflamación hepática. No obstante, algunos pacientes siguen presentando hepatopatía activa y niveles detectables de ADN del VHB en el suero tras la seroconversión del HBeAg[259].

En los pacientes con hepatitis B crónica se tendría que cuantificar el ADN del VHB, así como analizar posibles infecciones como hepatitis C, VIH, y la inmunidad frente al VHA. Si no son inmunes al VHA, deberían ser vacunados ya que puede haber una hepatitis A fulminante en pacientes con hepatitis B crónica, aunque es infrecuente.

DETERMINACIÓN DEL NIVEL DE REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Los análisis basados en PCR son la forma estándar de cuantificar la replicación del VHB. Se dispone de varios análisis de PCR en tiempo real y tienen unos límites inferiores de sensibilidad de alrededor de 10 UI/ml y unos límites superiores de 4×10^9 UI/ml. Los análisis de hibridación más antiguos son menos sensibles; por tanto, no se recomiendan. Un estudio realizado en Taiwán, con 3.653 participantes con hepatitis B crónica demostró que los niveles de ADN del VHB se correlacionan con el riesgo de desarrollar cirrosis o CHC[142,199]. Se observó una relación dosis-respuesta entre el nivel de ADN del VHB y el riesgo para estas evoluciones de la enfermedad. La función principal del análisis de ADN del VHB es la evaluación de los pacientes con

TABLA 146-3 Interpretación de las pruebas serológicas de la hepatitis B

Prueba	*Hepatitis B aguda*	*Inmunidad tras la infección**	*Inmunidad tras la vacunación*	*Hepatitis B crónica*†	*Portador sano*
HBsAg	+	−	−	+	+
Anti-HBs	−	+	+	−	−
HBeAg	+	−	−	+/−	−
Anti-HBe	−	+/−	−	+/−	+
Anti-HBc	+	+	−	+	+
IgM anti-HBc	+	−	−	−	−
ADN del VHB‡	+	−	−	+	+ (bajo)
ALT	Elevada	Normal	Normal	Elevada	Normal

*En ocasiones las personas que han sufrido una infección en el pasado sólo tienen anti-HBc como único marcador. La presencia de IgG anti-HBc aislada puede indicar un período ventana durante la infección aguda o una infección previa remota con pérdida de HBsAg o anti-HBs. En tales casos, puede ser útil una prueba de ADN del VHB.

†La hepatitis B crónica con un mutante precore es HBeAg− y anti-HBe+.

‡La presencia de ADN del VHB depende de la sensibilidad de la prueba utilizada.

ALT, alanina aminotransferasa; HBcAg, antígeno *core* (nucleocápside) de la hepatitis B; HBeAg, antígeno temprano de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina M; VHB, virus de la hepatitis B.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hepatitis B crónica HBeAg-positiva o negativa para elegir un posible tratamiento. En los que se tratan, es esencial seguir la evolución del ADN del VHB para monitorizar la respuesta al tratamiento. Hay varias circunstancias en las que la determinación del ADN del VHB es útil. La primera es la distinción entre el período ventana de la infección aguda y la infección crónica en aquellos pacientes que sólo muestran anticuerpos IgG anti-HBc. El ADN del VHB también es útil en casos de hepatitis fulminante, donde puede haber concentraciones indetectables de HBsAg. La determinación del ADN del VHB también está indicada en pacientes con evidencia bioquímica o histológica de replicación viral, pero con negatividad para el HBeAg. Es posible que estos pacientes tengan mutantes pre-C. En cualquier caso, la indicación principal para la determinación del ADN del VHB la constituyen los pacientes con infección crónica por VHB para evaluar la idoneidad y la respuesta frente al tratamiento antiviral. Los pacientes con concentraciones altas de ADN del VHB antes del tratamiento tienen menos probabilidades de responder al IFN, aunque la respuesta frente a los antivirales nucleosídicos no parece estar influida por los niveles de ADN del VHB previos al tratamiento[260-262]. La eliminación del ADN sérico del VHB se puede utilizar como criterio de valoración para determinar la respuesta al tratamiento antiviral.

La mayor sensibilidad de las nuevas pruebas, sobre todo de los métodos basados en PCR, también cuestiona la significación de la viremia de baja intensidad. Anteriormente, se consideraba que la recuperación de la infección aguda se acompañaba de una eliminación completa del VHB del suero. Sin embargo, el uso de métodos basados en PCR ha demostrado que algunos pacientes pueden tener niveles muy bajos de replicación en ausencia de cualquier tipo de marcador bioquímico o histológico de lesión hepática[263]. No se sabe la significación de esto, aunque en algunos estudios se ha señalado que esta hepatitis B «oculta» se asocia a una hepatopatía progresiva. El nivel umbral asociado al riesgo de progresión hacia hepatopatía crónica se desconoce. Se ha indicado un valor arbitrario superior a 20.000 UI/ml o 10^5 copias/ml como criterio diagnóstico para la hepatitis crónica[263], pero también se pueden observar niveles inferiores a éste en algunos pacientes con lesión hepática progresiva, sobre todo con negatividad para el HBeAg. Dado que los niveles de ADN del VHB pueden fluctuar a lo largo del tiempo en un paciente dado, no se recomienda la aplicación de la prueba de detección del ADN del VHB como determinación única para establecer el pronóstico[264].

ANTICUERPOS ANTI-HBc COMO ÚNICO MARCADOR

La presencia aislada de anticuerpos anti-HBc no es infrecuente y se observa en el 0,4-1,7% de los donantes de sangre en áreas de prevalencia baja[265], así como en el 10-20% de la población general en países endémicos[266]. Se pueden detectar anticuerpos anti-HBc aislados en pacientes que permanecen en el período ventana de la hepatitis aguda, muchos años después de la resolución de la misma, debido a una disminución de los anticuerpos anti-HBs hasta concentraciones indetectables, o también (en menos casos) años después de la infección crónica, con disminución del HBsAg hasta concentraciones inferiores al límite de detección. Quienes muestran anticuerpos anti-HBc como alteración única deben ser reevaluados para excluir un resultado falso positivo; también es necesario determinar los anticuerpos IgM anti-HBc para excluir una hepatitis aguda, así como determinar el ADN del VHB. El anti-HBc aislado es más común en personas coinfectadas con la hepatitis C crónica o el VIH. La significación clínica de la observación aislada de anticuerpos anti-HBc con o sin una positividad de concentraciones bajas del ADN del VHB no ha sido definida; sin embargo, estos pacientes deben ser considerados potencialmente infecciosos, dado que se han publicado casos de transmisión del VHB a partir de la sangre y de órganos donados por pacientes cuya única alteración era la presencia de anticuerpos anti-HBc[267,268].

Tratamiento de la hepatitis B

HEPATITIS B AGUDA

El tratamiento de la hepatitis B aguda suele consistir en medidas de apoyo. Deben revisarse los medicamentos que toma el paciente y evitar o al menos disminuir las dosis de los fármacos metabolizados por el hígado. Esto es especialmente necesario en fármacos como el paracetamol, que pueden tomar los pacientes para reducir las molestias y la fiebre. El tratamiento de la hepatitis fulminante también consta de medidas de apoyo, incluido el trasplante hepático en aquellos pacientes que no presentan recuperación espontánea. No está indicada la administración de antivirales en la hepatitis B aguda[269]; sin embargo, hay alguna evidencia de su beneficio en los casos de hepatitis aguda fulminante por VHB[270,271].

HEPATITIS B CRÓNICA

Los objetivos del tratamiento antiviral en la hepatitis B son la reducción de la morbilidad y la mortalidad debidas a enfermedades hepáticas. Se han usado diversos criterios de valoración para definir la respuesta al tratamiento en ensayos clínicos, como la normalización de las concentraciones séricas de aminotransferasas (respuesta bioquímica), la mejoría de la histología hepática (respuesta histológica), la mejora del nivel de ADN del VHB o el logro de cifras indetectables de ADN del VHB en el suero (respuesta virológica) y la desaparición de HBeAg con o sin anticuerpos anti-HBe (respuesta serológica)[264,272]. La eliminación del HBsAg es infrecuente, pero significativa, dado que el riesgo de cáncer hepático sigue siendo elevado en los pacientes con antigenemia HBs persistente[211].

Dado que los estudios a largo plazo han demostrado que, o bien la seroconversión a anti-HBe o la supresión duradera del ADN del VHB se asocia a una reducción de la cirrosis[273,274], una mejora de la supervivencia[275-278], y una reducción de las tasas de CHC[279], estos son los marcadores sustitutos más comunes utilizados tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos para monitorizar la eficacia del tratamiento. En los pacientes HBeAg-positivos que alcanzan la seroconversión a anti-HBe, el tratamiento suele continuarse 6-12 meses después de la seroconversión para lograr una respuesta duradera[280-282]. Para los que no seroconvierten tras el tratamiento o que son HBeAg negativos, el tratamiento con un nucleósido o nucleótido se suele continuar por tiempo indefinido; a menos que se desarrolle resistencia, el tratamiento suele ser eficaz durante largos períodos de tiempo[283-288].

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES PARA EL TRATAMIENTO (v. también cap. 116)

Los tratamientos disponibles en la actualidad tienen una eficacia limitada a corto y largo plazo, así como un coste sustancial, tanto en lo que se refiere a los efectos adversos (como en el caso del IFN) como a las cuestiones económicas. Por tanto, el tratamiento no está justificado en todos los pacientes. Las recomendaciones actuales indican que se debe tratar a los pacientes con evidencia de replicación viral (es decir, con positividad para HBeAg con una concentración de ADN del VHB no amplificado de >20.000 UI/ml, o, en el caso de enfermedad HBeAg-negativa, con ADN del VHB >2.000 UI/ml) y con concentraciones de aminotransferasas séricas superiores a más del doble del límite superior de referencia, o con evidencia de necroinflamación moderada o intensa en la biopsia (tabla 146-4)[272]. Sin embargo, una interpretación estricta de estas normas puede perder de vista los factores virales y del huésped (por ejemplo, mutaciones, pre-C) que son predictivos de resultados adversos a largo plazo[289]; por tanto, el tratamiento se puede adaptar también a la edad del paciente y a los hallazgos histológicos. La elección del tratamiento, en especial de la medicación inicial con nucleósidos/nucleótidos, es objeto de una evaluación sustancial y se rige en parte por los aspectos del paciente de tolerabilidad y por los escasos datos disponibles sobre la estrategia óptima para evitar el desarrollo de resistencias al antiviral a largo plazo.

INTERFERÓN

El IFN-α es la versión recombinante de una o más proteínas producidas de forma natural por el organismo en respuesta a la infección viral. Estas proteínas tienen efectos antiviral, antiproliferativo, inmunomodulador y antifibrosis. El mecanismo de su eficacia no se ha establecido, aunque el IFN-α se ha utilizado en el tratamiento de la hepatitis B durante más de 25 años[261]. Más recientemente, el IFN-α peg, administrado en una inyección única semanal de 180 μg, ha sustituido al IFN-α estándar para el tratamiento de la hepatitis B. La eficacia del IFN-α depende del paciente[290,291]. Los factores predictivos de una respuesta alta al IFN-α peg en la enfermedad HBeAg-negativa son una

TABLA 146-4 Selección de pacientes para el tratamiento de la hepatitis B crónica

HBeAg	*ADN VHB**	*ALT†*	*Estrategia del tratamiento*
+	>20.000 UI/ml	<2 × LSR	Seguimiento del paciente Considerar la posibilidad de una biopsia hepática si edad >40, ALT >1, pero <2 × LSR, antecedentes familiares de CHC, VIH+; tratar si la inflamación es moderada o grave, o si hay fibrosis
+	>20.000 UI/ml	>2 × LSR	Seguimiento durante 3-6 meses para ver si hay seroconversión espontánea de HBe Tratamiento con IFN PEG (48 semanas) o NUC (al menos 1 año, mínimo 6 meses después de la seroconversión de HBe)
−	>20.000 UI/ml	>2 × LSR	Tratamiento con IFN PEG (48 semanas) o NUC (criterio de valoración no definido; probablemente indefinido)
−	>2.000 UI/ml	1 a <2 × LSR	Considerar biopsia hepática y tratamiento si hay una inflamación moderada o grave, o fibrosis (IFN PEG o NUC)
−	>2.000 UI/ml	<LSR	Seguimiento; tratar si aumenta el nivel de ADN del VHB o el de ALT
+/−	+	Cirrosis	Compensado: tratar con NUC si el ADN del VHB >2.000 UI/ml; si el ADN del VHB <2.000 UI/ml, considerar el tratamiento si ALT >LSR Descompensado: NUC; considerar el trasplante hepático
+/−	−	Cirrosis	Compensado: observación Descompensado: considerar la posibilidad de trasplante hepático

*Factor de conversión a copias/ml = 5,6 (20.000 UI/ml equivalen a alrededor de 10^5 copias/ml).

†Se debe usar también la necroinflamación moderada o grave en la biopsia hepática como guía.

ALT, alanina aminotransferasa; HBeAg, antígeno temprano del virus de la hepatitis B; IFN, interferón α; LSR, límite superior de referencia; NUC, nucleósidos o nucleótidos; VHB, virus de la hepatitis B.

Adaptada de Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-539.

baja concentración de ADN del VHB, la edad, el sexo femenino, y el genotipo B o C (en comparación con el genotipo D)[292]. El tratamiento de los pacientes con ALT normal, tanto adultos como niños, se traduce en tasas de respuesta menores del 10%[293], lo que sugiere la relevancia de la respuesta inmunitaria en el tratamiento basado en IFN.

En pacientes HBeAg-positivos, el tratamiento suele administrarse durante 48 semanas, con independencia del tiempo hasta la seroconversión. La tasa de seroconversión en un año es del 27%[40,294]; la durabilidad de la respuesta mejora si el IFN-α peg se mantiene durante al menos 24 semanas después de la seroconversión. La pérdida de HBeAg y HBsAg se mantuvo en el 37% y el 11%, respectivamente, durante 3 años después del tratamiento con IFN-α peg[295]. En los pacientes HBeAg-negativos, el criterio de valoración del tratamiento suele ser la normalización de la ALT y la pérdida del ADN del VHB en el suero. La tasa de ADN del VHB sostenida e indetectable, medida a las 24 semanas de un tratamiento de 48 semanas, es de alrededor del 19% en la enfermedad con HBeAg-negativo. Dada la toxicidad del IFN-α, la mayoría de los médicos no lo usan en la enfermedad HBeAg-negativa, ya que la tolerabilidad de los nucleósidos/nucleótidos a largo plazo es mejor. Sin embargo, se pueden obtener una respuesta sostenida en el 15-25% de los pacientes y un seguimiento a largo plazo mostró que el 15-30% de los que tuvieron una respuesta sostenida eliminaron el HBsAg[291,296]. Además, quienes tuvieron una respuesta a largo plazo parecían mostrar un riesgo menor de CHC y de fallecimiento relacionado con la hepatopatía. El IFN-α peg, junto con la ribavirina, también se puede utilizar en el contexto de una infección dual con VHB y VHC[297].

El IFN-α peg se administra en inyecciones subcutáneas. Los pacientes deben tratarse durante al menos 12 meses, pero no está claro si una duración mayor del tratamiento incrementará la tasa de respuesta sostenida[298]. El tratamiento con IFN-α causa muchos efectos adversos, como cuadros seudogripales, fiebre, mialgias, cefalea y fatiga. Muchos de los efectos secundarios agudos mejoran tras los primeros días o semanas de tratamiento, aunque pueden perdurar levemente en algunos pacientes durante todo el tratamiento. Otros efectos adversos que aparecen en los tratamientos prolongados son leucopenia y trombocitopenia, alopecia y alteraciones del estado de ánimo, como irritabilidad, trastornos del sueño y depresión, que pueden ser intensos. El tratamiento con IFN-α también puede dar lugar a la aparición de autoanticuerpos, como anticuerpos antitiroideos, y a un empeoramiento de otras enfermedades autoinmunitarias[299].

El IFN-α está contraindicado en la cirrosis descompensada, ya que puede precipitar exacerbaciones de la actividad de la enfermedad, con una descompensación posterior[300,301]. Sin embargo, el IFN-α es seguro y puede ser eficaz en pacientes con cirrosis compensada. En ensayos clínicos de los pacientes HBeAg-positivos, con hepatitis crónica, hasta el 60% de los pacientes incluidos tenían cirrosis histológica, y menos del 1% de los pacientes que recibieron una dosis estándar de IFN-α desarrollaron una descompensación hepática[301].

TRATAMIENTOS CON NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS

El reconocimiento de que el VHB, al igual que el VIH, necesita un paso de RT en su ciclo replicativo motivó que se evaluaran numerosos antivirales derivados de nucleósidos (tabla 146-5). Dado que estos antivirales se toleran mejor que el IFN-α, se han introducido como tratamiento a largo plazo tanto para la supresión del virus como para mejorar la afectación histológica. A diferencia del IFN-α, los nucleósidos/nucleótidos se pueden utilizar en el contexto de la descompensación hepática[302] e incluso pueden prevenir o retrasar la necesidad de trasplante en esta situación[303]. Sin embargo, con el tiempo se desarrollan resistencias a estos antivirales. La rapidez de la supresión del ADN del VHB es predictiva del beneficio virológico, serológico, bioquímico e histológico del tratamiento y, además, el grado de supresión es inversamente proporcional a la probabilidad de resistencias[260].

LAMIVUDINA

La lamivudina es el enantiómero negativo de la 2′,3′-didesoxi-3′-tiacitidina (v. cap. 41). Se fosforila por enzimas del huésped y la incorporación de la forma trifosfato en el ADN da lugar a una interrupción prematura de la cadena. La lamivudina se administra en dosis de 100 mg/día y, a diferencia del IFN, se tolera bien, con efectos adversos similares a los que se han observado con el placebo en la mayoría de las series. La dosis recomendada en los niños es de 3 mg/kg/día, con una dosis máxima de 100 mg/día. Es necesario disminuir la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <50 ml/min). En varios ensayos clínicos a gran escala y aleatorizados con pacientes infectados por VHB, positividad para HBeAg y elevación de las aminotransferasas, se han obtenido tasas de seroconversión del HBeAg del 16-18%, frente al 4-6% en los controles[304,305]. Además de la mejoría virológica, en el 49-56% de los pacientes tratados se demostró una mejoría histológica (definida por una reducción de la puntuación necroinflamatoria mayor de 2 puntos), lo que sólo ocurrió en el 23-25% de los controles. Estos efectos beneficiosos se incrementaron con el tiempo. En un estudio multinacional realizado con pacientes asiáticos, se observó que las tasas de seroconversión aumentaron desde el 17-27% a los 2 años hasta el 40% a los 3 años, el 47% a los 4 años y el 50% a los 5 años[283,284]. Un factor predictivo destacado de la respuesta es la concentración de aminotransferasas antes del tratamiento. Al cabo de 1 año, se observó la seroconversión del HBeAg en el 5% de los pacientes con una ALT menor del doble del límite superior de referencia, en el 26% de los pacientes cuya ALT era 2-5 veces mayor que el límite superior de referencia y en el 64% de aquellos cuya ALT era 5 veces

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 146-5 Antivirales aprobados para el tratamiento de la hepatitis B crónica*

	IFN-α peg	*Lamivudina*	*Adefovir*	*Entecavir*	*Telbivudina*	*Tenofovir*
Vía	Subcutánea	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Dosis	180 μg/semana	100 mg/día†	10 mg/día†	0,5 mg/día† (1 si resistentes a lamivudina)	600 mg/día†	300 mg/día†
Duración (semanas)	48	48 a ≥52	≥48	≥48	≥52	≥48
Tolerabilidad	Síntomas seudogripales	Buena	Seguimiento de la función renal	Buena	Buena	Seguimiento de la función renal
Seroconversión a HBe	27%	16-21%	12%	21%	22%	21%
ADN de VHB indetectable	25-63%	60-73%	51-64%	67-90%	60-88%	80-95%
Normalización de ALT	39%	41-75%	48-61%	68%	60%	77%
Pérdida de HBeAg	3%	<1%	0%	2%	<1%	3%
Resistencia viral	Ninguna	15-30%	Mínima	Ninguna‡	6%	0%

*Todos los datos son para 1 año a menos que se indique lo contrario.
†Ajuste de dosis según aclaramiento de creatinina.
‡Ninguna; de lo contrario, 7% si hay una resistencia anterior a la lamivudina.
ALT, alanina aminotransferasa; HBeAg, antígeno temprano de la hepatitis B; IFN, interferón α; VHB, virus de la hepatitis B.
Adaptada de Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-539; Dienstag JL. Hepatitis B infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1486-1500.

mayor que dicho límite[306]. Por el contrario, los pacientes con concentraciones normales de aminotransferasas mostraron una probabilidad de seroconversión inferior al 10%[262]. Los pacientes con hepatitis y negatividad para el HBeAg parecen presentar tasas de respuesta similares[286,307,308], al igual que los pacientes sin respuesta previa al tratamiento con IFN-α[309]. El genotipo, como ocurre con todos los fármacos orales, no es un factor predictivo conocido de la respuesta al tratamiento. A diferencia del IFN-α, la lamivudina se puede administrar en pacientes con cirrosis compensada o descompensada, aunque la probabilidad de seroconversión HBeAg es pequeña en estos grupos[302,310].

Uno de los principales aspectos que deben tenerse en cuenta en el tratamiento con lamivudina es la duración y la durabilidad de la respuesta, pues se desarrolla resistencia con rapidez durante la monoterapia (v. «Resistencia viral»). La lamivudina puede suprimir la replicación del VHB, pero no puede eliminar el ADN CCC, lo que en la mayoría de los pacientes en los que no se consigue la seroconversión HBeAg da lugar a la rápida recidiva de la viremia al cesar el tratamiento. En aquellos pacientes con hepatitis B HBeAg-positiva que no muestran seroconversión de HBeAg, las recomendaciones actuales consisten en el tratamiento durante 1 año y después la interrupción del mismo[311]. Debido al riesgo de recidiva, el tratamiento no se debe finalizar antes del año, incluso si la seroconversión se produce con rapidez. Si los pacientes no presentan seroconversión del HBeAg pero sí una supresión de la replicación del ADN del VHB, entonces el tratamiento se puede continuar, pues existe evidencia de un incremento progresivo de la tasa de seroconversión del HBeAg cuanto más dura el tratamiento, así como de una mejoría histológica continuada[273]. Una vez que ha ocurrido la seroconversión del HBeAg, la tasa de respuesta duradera es del 30-80%[312]. La duración del tratamiento adicional con lamivudina tras la seroconversión del HBeAg y las concentraciones séricas de ADN del VHB anteriores al tratamiento son factores predictivos independientes de la recidiva tras el tratamiento[309].

ADEFOVIR

El adefovir dipivoxilo es el profármaco oral del adefovir, un nucleótido fosfonato análogo del monofosfato de adenosina (v. cap. 41). Inhibe la ADN polimerasa del VHB en dosis mucho menores que las que inhiben la ADN polimerasa del ser humano. Los ensayos clínicos en fases I y II mostraron que el adefovir disminuyó los niveles séricos de ADN del VHB de 2 a 4 $\log_{10}$[313]; sin embargo, es el antiviral oral menos potente. Dos grandes ensayos multicéntricos han demostrado la eficacia del adefovir en la hepatitis B crónica, lo que condujo a su aprobación en EE.UU. En un estudio con 515 pacientes que tenían hepatitis B HBeAg-positiva, el 21% de los pacientes tratados con adefovir en dosis de 10 mg/día tuvieron una supresión del ADN del VHB a niveles indetectables en comparación con el 0% de los controles, y el 53% de los pacientes tratados mejoraron su histología frente al 25% de los controles[314]. Del grupo de adefovir, el 12% tuvo una seroconversión del HBeAg comparado con el 6% de los controles. De manera similar, en la hepatitis B crónica HBeAg negativa, tras 48 semanas con adefovir en dosis de 10 mg/día, el 51% de los pacientes tratados mostraron supresión del VHB en comparación con el 0% de los controles no tratados, y el 64% tuvo una mejoría histológica en comparación con el 33% de los controles[315]. Al principio se creía que no se desarrollaba resistencia, por lo menos hasta 60 semanas de tratamiento[316], aunque una publicación reciente describe el desarrollo de una mutación nueva de asparagina a treonina en el residuo rtN236T en el dominio D de la polimerasa del VHB, con un aumento ADN sérico del VHB y una sensibilidad menor al adefovir in vitro[317]. Después de 240 semanas de tratamiento, la probabilidad acumulada de resistencia fue del 29%, pero la resistencia virológica y la recidiva bioquímica se observó sólo en el 11% de los pacientes[287,288].

En los ensayos clínicos, los efectos secundarios más comunes son la cefalea y el dolor abdominal. A pesar de que el uso de adefovir en dosis más altas (120 mg/día) como se usaba anteriormente para el VIH provoca grados considerables de toxicidad renal de tipo Fanconi, las dosis menores de adefovir, como se hace al tratar el VHB, no parecen causar dicha toxicidad renal[315]. Los datos in vitro y clínicos preliminares demostraron que el adefovir es eficaz en la supresión de la replicación de los VHB mutantes resistentes a lamivudina[313,318]; por tanto, el adefovir puede ser útil para el tratamiento de las personas que ya son resistentes a la lamivudina.

ENTECAVIR

El entecavir es un análogo de la guanosina que inhibe las tres funciones de la polimerasa del VHB: cebado, transcripción inversa de la cadena negativa y síntesis de la cadena positiva del ADN del VHB. Recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de la hepatitis B crónica HBeAg negativa y positiva en 2005. En un ensayo con doble enmascaramiento, con grupo control, realizado con 709 pacientes HBeAg-positivos, los 354 que recibieron 48 semanas de entecavir tuvieron una disminución del ADN del VHB de 6,9 log copias/ml, que fue superior a los 5,4 log copias/ml en los 355 que recibieron lamivudina[319]. La dosis de entecavir fue de 0,5 mg/día para los que no tuvieron tratamiento previo con lamivudina y de 1 mg/día en los que habían recibido lamivudina con anterioridad. Además, el 67% de los pacientes del grupo de entecavir frente al 36% del grupo de lamivudina alcanzaron un nivel de ADN del VHB menor de 300 copias/ml, y la mejoría histológica se produjo en el 72% y el 62% en los grupos de entecavir y lamivudina, respectivamente. Sin embargo, la seroconversión de HBeAg fue similar entre ambos grupos. Los resultados después de 96 semanas de tratamiento mostraron unas tasas de eficacia similar[320]. El entecavir produce una reducción logarítmica mayor desde el nivel basal de ADN del VHB después del tratamiento, en comparación con el adefovir ($-6,23$ $\log_{10}$ copias/ml frente a $-4,42$ $\log_{10}$ copias/ml en la semana 12)[321]; y tanto la reducción media de ADN del VHB y el porcentaje con niveles indetectables de ADN del VHB en suero son mayores en el grupo de entecavir. Del mismo modo, en los pacientes HBeAg-negativos, el 70%

de los 331 del grupo de entecavir tuvieron una mejoría histológica en comparación con el 61% de los 317 en el grupo de lamivudina. Se logró un nivel indetectable de ADN del VHB en un 90% en el grupo de entecavir, frente al 72% en el grupo de lamivudina. Los efectos secundarios son cefalea, dolor abdominal y diarrea.

El entecavir inhibe la replicación del VIH-1 y puede seleccionar los virus con la mutación M184V del VIH resistente a la lamivudina cuando se administra en monoterapia[322]; por lo tanto, se debería comprobar el estado del VIH antes de iniciar el tratamiento para la hepatitis B crónica con entecavir. Además, no debería administrarse en pacientes coinfectados con VIH sin un tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

TELBIVUDINA

La telbivudina es un análogo L-nucleosídico que tiene una relación estructural con la lamivudina (v. cap. 41) y por lo tanto tiene patrones de resistencia superpuestos en la posición rtM204. A diferencia de la lamivudina, no se sabe que inhiba la replicación del VIH-1. El ensayo clínico GLOBE fue el ensayo de registro de la telbivudina. Se trató de un estudio internacional en el que se distribuyó de forma aleatoria a los pacientes para recibir 600 mg de telbivudina al día (n = 680) o 100 mg de lamivudina (n = 687)[323]. Este estudio incluyó pacientes tanto HBeAg-positivos como negativos, con cifras de ADN del VHB superiores a 6 $\log_{10}$ copias/ml y ALT elevada. A las 52 semanas, la disminución de ADN del VHB en los pacientes HBeAg-positivos fue significativamente mayor en el grupo de telbivudina, con 6,5 $\log_{10}$ copias/ml, frente a 5,5 $\log_{10}$ copias/ml en el grupo de lamivudina. La proporción con niveles indetectables de ADN del VHB (<300 copias/ml) fue mayor en el grupo de la telbivudina que en el de la lamivudina (60% frente al 40%, respectivamente), pero las seroconversiones de HBeAg, al igual que con otros análogos de nucleósidos, fueron similares entre los grupos, con un 22% y 21%, respectivamente. En la semana 104, la telbivudina siguió siendo superior, pero la disminución del ADN del VHB desde el nivel basal en el grupo de la telbivudina se redujo a 5,7 $\log_{10}$ copias/ml, y la proporción con niveles indetectables de ADN viral se redujo al 56%. Estos cambios se deben al desarrollo de resistencia en el rtM204I, que alcanzó el 25% en la semana 104. Los resultados del grupo HBeAg-negativo también mostraron la superioridad de la telbivudina sobre la lamivudina y demostraron la poca durabilidad de la respuesta debido al desarrollo de la resistencia, que ocurrió en el 8,6% del grupo de la telbivudina. La tasa más baja de resistencia en los pacientes HBeAg-negativos se debe a los niveles más bajos de ADN del VHB al inicio del tratamiento. Los pacientes se distribuyeron en grupos basados en el nivel de ADN del VHB en la semana 24: indetectable, detectable pero inferior a 3 $\log_{10}$ copias/ml, de 3 a 4 $\log_{10}$ copias/ml, y de más de 4 $\log_{10}$/ml. En la semana 24, los que estaban en el grupo indetectable tenían la mayor proporción (77%) de los pacientes con niveles indetectables de ADN del VHB, y los del grupo de más de 4 $\log_{10}$ copias/ml tenían la menor proporción (12%) del grupo indetectable. Uno de los efectos secundarios de la telbivudina que es reseñable es el mayor riesgo de elevaciones de creatinina cinasa (siete veces superior al nivel de referencia), que se produjo en el 7,5% del grupo de la telbivudina y el 3,1% del de la lamivudina. En alrededor del 70% de estos casos, se redujo a menos de dos veces el nivel de referencia en la próxima visita, sin un cambio del tratamiento. Las elevaciones de creatinina cinasa no se correlacionaron con los síntomas clínicos. Un paciente presentó un incremento de la creatinina cinasa y dolor muscular, que se resolvió en los 9-12 meses posteriores a la interrupción de la telbivudina[324].

FUMARATO DE TENOFOVIR DISOPROXILO

El fumarato de tenofovir disoproxilo (DF) fue aprobado para el tratamiento de la hepatitis B en 2008 y también está aprobado para el tratamiento del VIH-1 (v. cap. 41). En dos ensayos clínicos de fase III que compararon el tenofovir con el adefovir, una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron tenofovir DF que aquellos que recibieron adefovir dipivoxilo habían alcanzado el criterio de valoración primario de menos de 400 copias/ml de ADN del VHB en la semana 48[325]. La supresión viral se produjo en más pacientes HBeAg-negativos que recibieron tenofovir DF que en pacientes que recibieron adefovir dipivoxilo (93% frente al 63%, P <0,001), y en más pacientes HBeAg-positivos que recibieron tenofovir DF que en pacientes que recibieron adefovir dipivoxilo (76% frente al 13%, P <0,001). Como dato significativo, más pacientes HBeAg-positivos tratados con tenofovir DF que los tratados con adefovir dipivoxilo presentaron una normalización de los niveles de ALT (68% frente al 54%, P = 0,03) y la pérdida del HBsAg (3% frente al 0%, P = 0,02). En la semana 48, las sustituciones de aminoácidos dentro de la ADN polimerasa del VHB asociadas con resistencia fenotípica al tenofovir o a otros fármacos utilizados para tratar la infección por el VHB no se habían desarrollado en ninguno de los pacientes. El tenofovir DF produjo una respuesta similar del ADN del VHB en los pacientes, con independencia del uso anterior de lamivudina. Después de 48 semanas, los que recibieron adefovir fueron cambiados a tenofovir DF en la fase sin enmascaramiento del estudio. Después de 96 semanas, el 91% de los pacientes HBeAg-negativos del grupo original de tenofovir DF tenían una concentración de ADN del VHB de menos de 400 copias/ml, y el 89% del grupo de adefovir a tenofovir DF logró este objetivo. En un análisis por intención de tratar realizado en el grupo HBeAg-positivo, el 78% de ambos grupos tenía cifras de ADN del VHB de menos de 400 copias/ml después de 96 semanas. La seroconversión del HBeAg ocurrió en el 26% en el grupo de tenofovir DF continuo y en el 24% del grupo de adefovir a tenofovir DF. El principal efecto secundario del tenofovir DF que se ha observado en pacientes infectados por VIH es una posible insuficiencia renal con aumento de la creatinina sérica. En estos dos ensayos clínicos de registro en pacientes monoinfectados por VHB, ninguno de ellos presentó un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min.

RESISTENCIA VIRAL

La principal limitación del uso de fármacos orales para la hepatitis B es el desarrollo de resistencias, que se ha observado con el empleo de todos los agentes autorizados, aunque en diferentes momentos y con frecuencias distintas. La resistencia genotípica a la lamivudina se desarrolla con rapidez, de modo que el 14-32% de los pacientes tiene evidencia de mutaciones después de 1 año de tratamiento[304,305]. La resistencia acumulada aumenta con el tiempo, y en un estudio se han descrito tasas acumuladas del 15%, 38%, 55%, 67% y 69%, en 1, 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente[283]. La mutación más frecuente afecta a la posición rtM204V/I del ADN del VHB, que es esencial en la actividad polimerasa y da lugar a la sustitución de metionina por isoleucina (I) o valina (V) en la posición 204 de la ADN polimerasa[283,326]. Debido a las variaciones en los genotipos, en los sistemas previos de numeración el cambio de aminoácido se situaba en las posiciones 552, 550, 539 o 549[327]. Los VHB mutantes con rtM204V/I parecen presentar una capacidad replicativa menor in vitro e in vivo, en comparación con el VHB natural[328]. No obstante, la variante rtM204V/I suele acompañarse de la sustitución de leucina por metionina en una región 5′ (L180M; previamente, en las posiciones 528, 526, 515 o 525). La mutación doble combinada M204I/V/L180M restablece la capacidad replicativa, al menos in vitro[328]. Se ha descrito recientemente otra nueva mutación (cambio Met→Ser en rt204; M204S), que confiere resistencia frente a lamivudina in vivo e in vitro, y que da lugar a una expansión virológica con incremento de la ALT[329]. Las tasas de resistencia a la lamivudina en pacientes tratados por hepatitis B crónica HBeAg negativa parecen ser más variables (0-27% a 1 año y 10-56% a los 2 años)[308,330]. Sin embargo, incluso en presencia de mutantes rtM204V/I comprobados, la continuación de la lamivudina parece mejorar las lesiones histológicas[273].

Aunque las tasas de resistencia a la telbivudina son menores que a la lamivudina (11% frente al 26% a los 2 años), la resistencia puede suponer un freno a su uso generalizado[331]. La telbivudina no era activa contra cepas del VHB que tenían mutaciones L180M/M204V/I de resistencia a lamivudina, pero se mantuvo activa contra el único mutante M204V in vitro, lo que podría explicar la diferencia en los perfiles de resistencia entre la telbivudina y la lamivudina. Frente a los genomas del VHB con mutaciones de resistencia conocida a la telbivudina (rtM204I y rtL80I/M204I) la telbivudina, la lamivudina y el entecavir vieron disminuida su actividad entre 353 y más de 1.000 veces, mientras que el adefovir y tenofovir no presentaron una variación superior a 3-5 veces. Por el contrario, frente a las líneas celulares transfectadas por

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

VHB que expresan las mutaciones de resistencia al adefovir rtN236T y rtA181V, o el mutante rtA194T asociado con resistencia al tenofovir, la telbivudina se mantuvo activa, como lo demuestran los cambios respectivos de 0,5 veces (rtN236T) y 1 vez (rtA181V y rtA194T)[332].

El entecavir tiene una alta barrera genética a la resistencia, ya que requiere la presencia de múltiples mutaciones, incluidas rtM204V y rtL180M junto con rtT184S/A/I/L o rtC202G/C. Además, cuenta con la supresión más potente y rápida de ADN del VHB, lo que sugiere que la resistencia se puede desarrollar con menos frecuencia en la práctica clínica. En los pacientes que no han recibido tratamiento previo y que no tienen la mutación rtM204V o rtL180M preexistente, las tasas de resistencia son menores del 1% anual, con una tasa acumulada a los 5 años del 1,2%[333]. Sin embargo, en pacientes con las mutaciones de lamivudina características rtM204V y rtL180M, la incidencia acumulada es del 51% a los 5 años.

La resistencia al adefovir es infrecuente hasta la semana 60 en pacientes que no han recibido tratamiento previo[287,288,316]; sin embargo, aumenta al 22% en aquellos con resistencia previa a la lamivudina[334]. Las mutaciones identificativas son la rtN236T y rtA181T/V. Las tasas de resistencia al tenofovir DF parecen bajas, pero las mutaciones concretas con resistencia confirmada al tenofovir DF no se han caracterizado por completo. Las mutaciones de resistencia al adefovir rtA181T/V y rtN236T confieren una menor sensibilidad al tenofovir DF. En un estudio retrospectivo, los pacientes con estas mutaciones eran menos propensos a lograr cifras de ADN del VHB menores de 400 copias/ml con tenofovir DF que aquellos que no tenían las mutaciones[335].

Todavía no se dispone de forma generalizada de análisis para la determinación de la resistencia genotípica o fenotípica, pero la resistencia es clínicamente patente en forma de una reaparición del ADN del VHB, con un cambio mayor de un $\log_{10}$ o la reaparición de ADN del VHB detectable. Las concentraciones séricas de aminotransferasas pueden estar elevadas o no, y se han observado casos infrecuentes de exacerbación aguda y descompensación hepática[336]. No obstante, la mayor parte de los pacientes parece presentar concentraciones de aminotransferasas y de ADN del VHB algo menores que antes del tratamiento. El efecto de estas modificaciones sobre la actividad de la enfermedad es impredecible. Aunque en algunos pacientes se mantiene la supresión de la enfermedad o incluso se produce la seroconversión del HBeAg, en otros puede recidivar la hepatitis con aparición de insuficiencia hepática a pesar de la continuación del nucleósido/nucleótido. Debido a que las mutaciones que confieren resistencia pueden disminuir la adaptación del virus in vitro e in vivo, la mayoría de los expertos recomiendan en la actualidad añadir un fármaco adicional con un patrón de resistencia no superpuesto (por ejemplo, añadir tenofovir a la lamivudina) en vez de intercambiar los fármacos[337]. En general, los nucleósidos (lamivudina, telbivudina y entecavir) no tienen resistencia cruzada con los nucleótidos (adefovir, tenofovir). La adición de adefovir o tenofovir en pacientes con resistencia a lamivudina dio lugar a una prevención duradera del escape del virus al tratamiento, con un 80% de los pacientes que mantenían niveles indetectables de ADN del VHB y un 100% sin escape clínico o virológico[338-341].

Dada la superposición de los marcos de lectura, las mutaciones en la polimerasa del VHB pueden dar lugar a cambios en el antígeno de superficie, incluso en el determinante a inmunogénico. Un estudio demostró que un mutante triple que se produce en la monoterapia con lamivudina (rtV173L/rtL180M/rtM204V) produce cambios en la superficie sE164D/I195M. Estos cambios en el antígeno de superficie dieron lugar a la reducción de la unión del anti-HBs in vitro, de modo que el virus se comporta como un mutante de escape a la vacuna[342].

OTROS ANTIVIRALES Y COMBINACIONES DE TRATAMIENTOS

El otro antiviral que ha sido aprobado para el tratamiento de VIH pero que también es activo frente al VHB es la emtricitabina. Se trata de un fármaco similar a la lamivudina, pero tiene una semivida mayor. Las mutaciones que dan resistencia frente a la lamivudina también confieren resistencia a la emtricitabina. La clevudina también está en fase de desarrollo para el tratamiento del VHB (v. cap. 41)[343].

La terapia combinada contra la hepatitis B es atractiva, ya que puede incrementar la potencia y disminuir las tasas del desarrollo de resistencia; sin embargo, estos conceptos no se han demostrado claramente hasta la fecha. La combinación de IFN-α peg y lamivudina produjo una disminución mayor del ADN del VHB en comparación con la monoterapia con cualquiera de los fármacos al final del tratamiento de 48 semanas. Sin embargo, la tasa de recidiva en el grupo combinado fue mayor, por lo que 24 semanas después del final del tratamiento, no había diferencia entre el grupo de IFN peg en monoterapia o con lamivudina, independientemente del estado de HBeAg[40,344]. Dada la expansión del número de fármacos orales disponibles, es deseable considerar su combinación como se hace con el tratamiento del VIH. Todos los fármacos contra el VHB apuntan a la misma parte del ciclo replicativo viral, de modo que la situación no es totalmente análoga al VIH, donde los fármacos se dirigen contra diferentes aspectos del ciclo viral. En un modelo del VHM, la terapia combinada con adefovir o tenofovir junto con lamivudina o emtricitabina fue superior a cualquiera de estos fármacos en monoterapia[345]. Un estudio en seres humanos demostró que el adefovir más lamivudina durante 104 semanas lograba una disminución mayor del ADN del VHB (−5,2 frente a −3,4 $\log_{10}$ copias/ml) y disminuía el desarrollo de VHB resistente a los fármacos (15% frente a 43%) en comparación con la monoterapia con lamivudina[346]. Sin embargo, esta ventaja de la combinación sólo se observaba tras las primeras 52 semanas de tratamiento y se debía sobre todo a la diferencia en la aparición de resistencia más que al incremento de la potencia de la combinación. Un estudio de adefovir con emtricitabina comparados con una monoterapia de adefovir durante 96 semanas demostró que la disminución del ADN del VHB en el grupo combinado fue mayor que en el grupo de la monoterapia (5,3 frente a 3,98 $\log_{10}$ copias/ml)[347]. En este estudio, las diferencias se observaron durante las primeras 4 semanas de tratamiento, lo que sugiere que había una mayor potencia antiviral. Como alternativa, la combinación de telbivudina con lamivudina no fue superior a la telbivudina en solitario, lo que puede estar relacionado con el mecanismo de acción similar y la resistencia cruzada de estos fármacos[348]. Por tanto, existe una ventaja potencial del tratamiento combinado, pero todavía se necesitan más estudios para definir la combinación óptima.

Tratamiento de grupos especiales de pacientes

TRASPLANTE HEPÁTICO

En el pasado, la infección por VHB se consideraba una contraindicación relativa al trasplante hepático, debido a las elevadas tasas de recidiva viral (90%) y a las graves consecuencias de la reinfección. El tratamiento de la hepatopatía por VHB en los pacientes trasplantados es difícil por varias razones, como los elevados niveles de replicación del VHB y el tratamiento inmunosupresor continuo. La HBIg se introdujo a principios de la década de 1980 y los nucleósidos a principios de la de 1990, con una reducción progresiva de la probabilidad de recidiva cuando se aplicaban estas formas de intervención. En los centros de trasplante estadounidenses, se suele emplear una pauta de dosis fija de HBIg con infusiones mensuales de 10.000 UI, mientras que en los centros europeos la dosis de HBIg se va cambiando para mantener el nivel mínimo de anticuerpos anti-HBs entre dos dosis por encima de 100 UI/ml. Cuando sólo se utiliza HBIg, las tasas de recidiva son del 20-25%, según la pauta de administración y la concentración de anticuerpos anti-HBs mínima entre dos dosis. Las mutaciones del determinante a de HBs se asocian a recidiva de la hepatitis B[349]. Debido al elevado coste económico de la HBIg, también se ha intentado la monoterapia con lamivudina, con tasas de recidiva del 10-35% al cabo de 1 año y del 40-50% a los 3 años[350].

Por tanto, el tratamiento estándar actual suele consistir en lamivudina más HBIg, con tasas de reinfección de tan sólo el 10%[351,352]. Varios estudios recientes han demostrado que el uso de lamivudina tanto pre como postoperatoria puede permitir una reducción de la dosis de HBIg, lo que se traduce en un ahorro considerable[353]. La supervivencia del paciente a los 2 años aumentó desde el 85% en 1988-1993, antes de la introducción de los antivirales, hasta el 94% a partir de 1997, momento a partir del cual los pacientes recibieron una combinación de inmunoglobulina anti-hepatitis B y lamivudina ($P < 0,05$). Las tasas de recidiva a los 2 años durante estos dos períodos fueron del 42 y el 8% ($P < 0,05$),

respectivamente. En resumen, con el tratamiento de combinación que se utiliza en la actualidad, la supervivencia es excelente en los pacientes que reciben un trasplante hepático para la hepatopatía por VHB, incluso en los casos en los que antes del trasplante hay una replicación viral activa.

La monoterapia con lamivudina ha dado lugar a la aparición de variantes de VHB que son resistentes a estos compuestos, tal como ya se ha señalado previamente. El análisis molecular de estas mutaciones muestra modificaciones en el gen que codifica la ADN polimerasa viral. Debido al solapamiento de los ORF del VHB, los cambios de nucleótidos en la polimerasa pueden causar modificaciones de los aminoácidos no sólo en la proteína polimerasa, sino también en la proteína de superficie, lo que a su vez podría teóricamente alterar la unión de la HBIg[354]. La resistencia a la lamivudina tras el trasplante se ha asociado en ocasiones a una enfermedad postrasplante grave e incluso mortal en pacientes tratados con la combinación de lamivudina más inmunoglobulina anti-hepatitis B[355]. No obstante, esto no es universal y los pacientes pueden beneficiarse del uso continuado de lamivudina[242,356]. El fracaso de la terapia antiviral no es un factor predictivo del fracaso del trasplante o de mortalidad pretrasplante[357].

Por fortuna, la disponibilidad de los nuevos antivirales frente a la hepatitis B, como el adefovir, ha permitido la supresión viral de las variantes resistentes a lamivudina[313] e incluso la resolución de cuadros de fracaso del injerto en estos pacientes que los tienen[358]. Un pequeño estudio reciente en 34 pacientes mostró que la combinación de adefovir y lamivudina ofreció una protección equivalente a la HBIg más lamivudina[359], aunque no se conoce su duración y los efectos secundarios a largo plazo.

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El tratamiento de las personas con VIH es complicado, debido a la doble actividad de algunos antivirales contra el VIH y el VHB, lo que conduce a la posibilidad de desarrollar resistencia a ambos virus. Teniendo en cuenta estas cuestiones, si el tratamiento del VIH está indicado, se recomienda tratar el VHB al mismo tiempo, con independencia del estadio de la enfermedad. El tenofovir y la emtricitabina son la pauta básica recomendada en el tratamiento del VIH y ambos fármacos son eficaces frente al VHB en pacientes infectados por VIH[360]. Si sólo se necesita tratamiento para el VHB, los fármacos que son activos frente al VHB y que no inducen resistencia a los medicamentos anti-VIH son la telbivudina, el adefovir y el IFN peg. Se pensaba que el entecavir no afectaba a la replicación del VIH, pero se ha demostrado que inhibe su replicación tanto in vivo como in vitro. Además, el entecavir puede seleccionar las cepas resistentes del VIH con la mutación M184V[322]. La telbivudina no es ideal, por su alta tasa de resistencia en la monoterapia frente al VHB y por las tasas desconocidas en la coinfección por VIH. Se ha recomendado un tratamiento TARGA precoz en este grupo de pacientes, ya que el control del VIH también puede ralentizar la progresión de la hepatopatía.

La eficacia de los nucleósidos/nucleótidos no parece estar comprometida por la coinfección con VIH[361]. Sin embargo, la monoterapia con lamivudina hace que la resistencia a los fármacos se desarrolle antes que en la monoinfección por VHB[362], pero no se sabe si esto es cierto para otros fármacos anti-VHB más recientes. La eficacia del IFN peg en la coinfección con el VIH no se conoce. El VHB resistente a lamivudina es frecuente en la coinfección por VIH, ya que ha sido un agente básico de la terapia del VIH durante años. Debido a la resistencia cruzada con otros fármacos, la mejor opción terapéutica contra el VHB resistente a lamivudina es añadir tenofovir DF a ésta. La adición de tenofovir DF en lugar de cambiar puede retrasar el desarrollo del VHB resistente a tenofovir, como se ha demostrado con un fármaco relacionado, el adefovir.

RECEPTORES DE QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA

Varias publicaciones han demostrado el riesgo de reactivación del VHB incluso en presencia de anti-HBs, aunque la reactivación es más frecuente en los que son HBsAg positivos[363-365]. Por ejemplo, en 244 pacientes HBsAg positivos que recibían quimioterapia, el 3% tuvo una reactivación de la enfermedad[366]. El uso de nucleósidos antes de iniciar la quimioterapia ha demostrado disminuir el riesgo[367,368]. Un metaanálisis reciente demostró el beneficio de la lamivudina profiláctica antes de la quimioterapia en pacientes HBsAg positivos[352]. Se desconoce la duración óptima del tratamiento profiláctico, pero la mayoría de los autores recomiendan continuarlo durante un mínimo de 6 meses tras finalizar la quimioterapia[272,369].

HEPATITIS DELTA

La lamivudina no es eficaz para controlar la replicación del VHD[370]; por tanto, el único tratamiento aprobado para ello es el IFN-α. No obstante, la eficacia del IFN-α en el tratamiento del VHD es limitada, a menos que se administren dosis elevadas (9 millones de unidades tres veces a la semana)[371]. Hay que destacar que el IFN-α parece mejorar los parámetros bioquímicos e histológicos, pero no influye en las concentraciones de ADN del VHD[372]. Si se controla la replicación del VHD y se produce una normalización de las concentraciones séricas de aminotransferasas, el efecto parece ser muy duradero. La mejoría histológica hepática se mantuvo 10 años después del tratamiento en pacientes que recibieron dosis elevadas de IFN-α[372].

Otros aspectos del tratamiento de la hepatitis B crónica

Los pacientes con hepatitis B crónica deben recibir información sobre los factores que permiten modificar la enfermedad, así como de las formas de prevención de la transmisión del VHB a otras personas. Por ejemplo, se les debería asesorar sobre las formas de contagio de los virus de las hepatitis delta y C para evitar la sobreinfección por los mismos. También hay que recomendar un consumo mínimo o nulo de alcohol, pues no se dispone de datos sobre los posibles niveles seguros de consumo de esta sustancia, teniendo en cuenta que la ingestión de cantidades elevadas de alcohol es un factor de riesgo evidente para la progresión más rápida a la cirrosis. Otras cuestiones destacadas en el tratamiento de los pacientes con VHB crónica son la prevención de la hepatitis A, la prevención de la transmisión del VHB y la vigilancia respecto al CHC.

VACUNACIÓN CONTRA LA HEPATITIS A

La recomendación oficial del Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP) estadounidense es la vacunación frente al virus de la hepatitis A (VHA) en todos los pacientes con hepatopatía crónica[373]. Los datos que apoyan esta recomendación no son sólidos[374] y al menos en un estudio se ha señalado que el riesgo de hepatitis A fulminante aparece significativamente aumentado sólo en los pacientes con hepatitis C subyacente, pero no con hepatitis B[375]. No obstante, las directrices de la American Association for the Study of Liver Disease indican la vacunación frente al VHA en todos los pacientes con VHB crónica[311].

CRIBADO Y VACUNACIÓN DE LOS CONTACTOS

Los contactos sexuales y domésticos de las personas con hepatitis B tienen un mayor riesgo de infección. Todas las parejas sexuales y los contactos domésticos de los pacientes deben ser evaluados respecto a la hepatitis B y vacunados en caso de seronegatividad. Hasta que se complete la serie de vacunación, las parejas sexuales deben utilizar métodos de barrera. Se debe aconsejar a los pacientes y los contactos sobre las distintas formas de contagio y los métodos para la prevención de la trasmisión en el contexto familiar, incluido el no compartir elementos que podrían estar contaminados con cantidades pequeñas de sangre (como los cepillos de dientes) y la necesidad de cubrir las heridas abiertas. Las mujeres embarazadas o que deseen tener un hijo y que están infectadas por el VHB también deben recibir información respecto al riesgo de trasmisión al recién nacido y sobre los métodos de prevención de esta transmisión. La combinación de HBIg y de vacuna frente a la hepatitis B ha demostrado una eficacia del 95% en la prevención de la transmisión perinatal del VHB[135] (v. cap. 320).

Las recomendaciones respecto a los profesionales sanitarios infectados por el VHB son distintas en cada país. Aunque existe un consenso general de que los pacientes con una concentración de HBeAg o de ADN del VHB superior a 5×10^4 copias/ml presentan un riesgo elevado de transmisión[376], se han demostrado casos de contagio por parte de profesionales sanitarios en ausencia de HBeAg y durante la realiza-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ción de procedimientos de «bajo riesgo»[377,378]. En Estados Unidos, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan que estos profesionales no realicen procedimientos invasivos sin el control de un experto y sin la revisión del procedimiento por el profesional sanitario[379,380]. En otros países, los portadores HBsAg positivos tienen prohibido específicamente la realización de procedimientos invasivos en los que pueda haber un riesgo de exposición inadvertido del paciente a la sangre del profesional sanitario (p. ej., cirugías profundas en las que hay una visibilidad limitada del campo quirúrgico)[381,382].

VIGILANCIA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

En numerosos estudios con diseño longitudinal se ha demostrado que los portadores de HBsAg presentan un mayor riesgo de sufrir CHC[209]. El objetivo del cribado del CHC es la detección de tumores pequeños y susceptibles de resección quirúrgica, debido a que el pronóstico de las lesiones más avanzadas es malo. En la actualidad, se recomienda realizar un cribado periódico en las personas con positividad para HBsAg y con riesgo elevado de CHC, como los varones mayores de 45 años, los pacientes con cirrosis y aquellos con antecedentes familiares de CHC[383]. En general, cuanto mayor sea la duración de la enfermedad en los pacientes con positividad para HBsAg, mayor será el riesgo de CHC. La combinación del análisis de la concentración sérica de α-fetoproteína (AFP) y de la ecografía repetida cada 6 meses parece ser el método con mayor sensibilidad y especificidad, aunque en las personas de riesgo menor se puede realizar únicamente la determinación de AFP.

Prevención de la infección por el virus de la hepatitis B

La vacunación adecuada no solamente es eficaz para prevenir la infección por VHB, sino también las secuelas de la infección crónica por el virus, y representa el primer ejemplo de prevención del cáncer mediante vacunación[141]. En Taiwán, que fue un pionero en adoptar la vacunación infantil universal frente al VHB, la incidencia media anual de CHC en niños de 6-14 años disminuyó de 0,7 por 100.000 niños antes de la vacunación universal hasta 0,36 después de iniciarla (P <0,01). También disminuyó la mortalidad correspondiente por CHC. La incidencia de CHC en los niños de 6-9 años de edad disminuyó de 0,52 en los nacidos entre 1974 y 1984 a 0,13 en los nacidos entre 1984 y 1986[384]. En la actualidad, las vacunas disponibles son seguras y eficaces, con tasas de seroconversión superiores al 90% en los adultos y niños sanos. Los obstáculos principales para una vacunación universal verdadera son el coste económico de la vacuna en los países en vías de desarrollo, no poder llegar los grupos de alto riesgo y la incapacidad de convencer a los potenciales receptores de la necesidad de la vacuna.

INMUNOPROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

La profilaxis postexposición con HBIg y con la vacuna se recomienda en todas las personas no inmunes que han tenido contacto con sangre contaminada a nivel percutáneo, sexual, ocular o en otras mucosas, incluidas las mordeduras humanas que atraviesan la piel (v. cap. 320). La primera dosis de 0,6 ml/kg (o 5 ml en los adultos) se debe administrar lo antes posible, preferiblemente en las 12 primeras horas, aunque hay un período ventana de hasta 24 horas[385]. La primera dosis de la vacuna se debe administrar al mismo tiempo, aunque en una zona distinta, seguida de las demás dosis. En las personas vacunadas en las que no se han documentado unas concentraciones adecuadas de anticuerpos anti-HBs, se recomienda administrar tanto HBIg como la vacuna, hasta la demostración de una concentración adecuada de anticuerpos anti-HBs. En las personas que no responden a una serie de vacunación son necesarias dos dosis de HBIg con un intervalo de 1 mes[135].

INMUNIZACIÓN ACTIVA

Se dispone de vacunas derivadas del plasma y recombinantes. Ambas son similares en eficacia y durabilidad. La vacuna derivada de plasma se desarrolló en primer lugar y ya no está disponible en Norteamérica ni en Europa, pero todavía se usa con frecuencia en distintos países de Asia y en India. Se han distribuido globalmente más de 200 millones de dosis de vacunas derivadas del plasma y parecen ser tanto seguras como eficaces. Su producción es más barata que la de la vacuna recombinante, sobre todo en las áreas de seroprevalencia elevada de HBsAg. No obstante, la preocupación por el uso de cualquier producto derivado de plasma ha dado lugar en los países desarrollados a la adopción generalizada de vacunas recombinantes. Debido a que los anticuerpos anti-HBs por sí solos son suficientes para conferir una inmunidad protectora, la mayor parte de las vacunas recombinantes únicamente han expresado HBsAg. Se han comercializado dos vacunas sin timerosal que expresan HBsAg (Engerix-B y Recombivax HB) que han sido aprobadas para su uso en los pacientes de cualquier grupo de edad (v. cap. 320). Hay una vacuna de combinación (Twinrix) que expresa tanto HBsAg como antígeno del VHA y que ha sido aprobada para su uso en adultos en Estados Unidos y Europa. Esta vacuna suele usarse por comodidad cuando se requiere la protección frente a ambos virus.

INDICACIONES PARA LA VACUNACIÓN

A todas las personas no vacunadas no inmunes y con riesgo alto de infectarse por el VHB (v. «Vías de transmisión») se les debe ofrecer la vacunación. Las normas recientes de los CDC recomiendan que las personas nacidas en áreas con una prevalencia alta o intermedia de VHB, los niños no vacunados pero nacidos de madres que viven en zonas con una endemicidad alta y las personas de grupos de alto riesgo deberían analizarse los marcadores de VHB y recibir la vacuna si existe un riesgo activo de adquirir el VHB[386]. Muchos países están recomendando la vacunación universal de todos los lactantes y la incorporación de la vacuna frente a la hepatitis B en el calendario convencional de vacunaciones infantiles. La vacunación universal de todos los recién nacidos y la aplicación de vacunas de actualización en los niños mayores comenzó en Estados Unidos en 1991. Los países que iniciaron los programas de vacunación universal durante la década de 1980 ya han empezado a comprobar las reducciones en las tasas de infección crónica por VHB y del CHC subsiguiente.

POSOLOGÍA

En EE.UU. se han autorizado dos vacunas recombinantes frente al VHB: Engerix-B y Recombivax HB. Engerix-B contiene 20 µg de HBsAg/ml y Recombivax HB contiene 10 µg de HBsAg/ml (tabla 146-6). La recomendación en los adultos es la administración de Engerix-B 20 µg o de Recombivax HB 10 µg en tres dosis en los meses 0, 1 y 2, y después a los 6-12 meses. En los lactantes, son necesarias tres dosis de 0,5 ml de la vacuna para completar el ciclo, cuya administración depende del contexto clínico[135]. En los adolescentes (11-19 años de edad) se recomienda la administración de tres dosis de 0,5 ml de Recombivax HB o de 1 ml de Engerix-B. Ambas vacunas se pueden intercambiar durante la serie de inyecciones. En los adolescentes de 11-15 años de edad, también se ha aprobado una pauta opcional de dos dosis de Recombivax HB (1 ml con 10 µg de HBsAg, con una segunda dosis administrada a los 4-6 meses de la primera)[387].

Las vacunas se deben administrar por vía intramuscular, ya que la inyección de la vacuna en el tejido adiposo da lugar a una tasa de seroconversión menor[388]. Las reacciones adversas son infrecuentes y en su mayoría consisten en molestias en la zona de inyección. Se observan cuadros de febrícula, malestar, cefalea y mialgias en menos del 1% de los vacunados. La vacuna se puede administrar durante el embarazo. Se han publicado varios casos de secuelas neurológicas tras la vacunación, incluidos procesos desmielinizantes[389], lo que suscitó temores sobre la posible relación de la vacunación frente a la hepatitis B con la esclerosis múltiple. No obstante, en numerosos estudios posteriores no se ha confirmado la asociación entre este cuadro y la vacunación[390,391].

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN PERINATAL

El riesgo de trasmisión de la madre al lactante se relaciona con el estado replicativo del VHB en la madre. Este riesgo es del 85-90% para los hijos de mujeres HBeAg positivas y del 32% para los de madres HBeAg negativas[392,393]. Las concentraciones del ADN del VHB en el suero materno también se correlacionan con el riesgo de trasmisión[394]. La transmisión madre-hijo se puede producir durante la etapa intrauterina, en el parto o tras el parto. La elevada eficacia protectora (95%) de la vacunación neonatal indica que la infección se produce sobre todo

TABLA 146-6 Dosis y pautas para las vacunas autorizadas frente a la hepatitis B*

Vacunas contra la hepatitis B	*Edad*	*Dosis*	*Volumen*	*Pauta*
Engerix-B	<20 años	10 µg	10 µg/0,5 ml	Lactantes†: nacimiento, 1-4, 6-18 meses Niños mayores: 0, 1-2, 4 meses
	>20 años	20 µg	20 µg/1 ml	0, 1, 6 meses
	Diálisis	40 µg	2-20 µg/1 ml dosis	0, 1, 2, 6 meses
Recombivax HB	<20 años	5 µg	5 µg/0,5 ml	Lactantes†: nacimiento, 1-4, 6-18 meses Niños mayores: 0, 1-2, 4 meses
	11-15 años	10 µg	10 µg/1 ml	0, 4-6 meses
	>20 años	10 µg	10 µg/1 ml	0, 1, 6 meses
	Diálisis	40 µg‡	40 µg/1 ml	0, 1, 6 meses
Combinación de vacunas	***Edad§***	***Antígeno***	***Volumen***	***Pauta***
Comvax	6 semanas-4 años	PedvaxHIB‖ y Recombivax	0,5 ml	2, 4, 12-15 meses
Pediarix	6 semanas-6 años	Engerix B, Infarix (DTaP) y VPI	0,5 ml	2, 4, 6 meses
Twinrix	>18 años	Havrix (VHA) y Engerix B (20 µg)	1 ml	0, 1, 6 meses

*Todas las vacunas deben administrarse por vía intramuscular en el deltoides.
†Los lactantes nacidos de madres positivas para el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) deben recibir inmunoglobulinas de hepatitis B (HBIg) dentro de las 12 horas posteriores al parto, junto con la vacuna en un sitio separado. Si se desconoce el estado HBsAg de la madre, se debe administrar la vacuna en el plazo de las 12 horas posteriores y hacer las pruebas a la madre. Si la madre es HBsAg positiva, se debe administrar HBIg en un plazo de una semana.
‡Formulación especial.
§La dosis al nacimiento debe ser sólo la vacuna monovalente; las dosis posteriores pueden ser combinadas.
‖PedvaxHIB, vacuna autorizada contra *Haemophilus influenzae* de tipo B; Infarix, vacuna autorizada contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (DTaP); Havrix, vacuna autorizada contra la hepatitis A (VHA).

durante el parto o después del mismo. No hay evidencia de que la cesárea impida la trasmisión madre-hijo y, por tanto, no se recomienda su realización sistemática. La lactancia y la amniocentesis no parecen incrementar el riesgo de transmisión[395].

En la actualidad, se recomienda la inmunización pasiva-activa de los recién nacidos de mujeres portadoras. Los lactantes deben recibir tanto HBIg (0,06 ml/kg) como la vacuna, cuya primera dosis se debe administrar en las primeras 12 horas tras el parto, mientras que las dosis segunda y tercera se administran al mes y a los 6-12 meses, respectivamente. Esta pauta tiene una eficacia protectora del 95%[392,393]. En un estudio sobre la administración de lamivudina a madres HBsAg-positivas con altos niveles de ADN del VHB mostró una tendencia a favor de la profilaxis con lamivudina, pero sin significación estadística[396].

EFICACIA

El nivel protector de la respuesta inmunitaria tras la vacunación se define como la aparición de una concentración de anticuerpos anti-HBs superior a 10 UI/l. Aunque este umbral es un tanto arbitrario, en varios ensayos clínicos se ha señalado que la disminución de las concentraciones por debajo de este nivel se acompaña de riesgo de infección. En un estudio con seguimiento durante 5 años realizado con 773 varones homosexuales vacunados en 1980, la tasa de infección aguda aumentó en siete veces cuando el título de anticuerpos anti-HBs fue inferior a 10 UI/l[397]. Los datos a largo plazo provenientes de Taiwán indican que la vacuna proporciona una protección a largo plazo de hasta 20 años; en la actualidad, no se recomiendan dosis de recuerdo[398].

Al usar el umbral de 10 UI/l de anticuerpos anti-HBs como criterio de respuesta positiva, la tasa global de seroconversión en los adultos sanos es de alrededor del 95%. Los factores que pueden reducir la inmunogenicidad de la vacuna son la edad superior a 40 años, el peso corporal, las características genéticas, el tabaquismo, la infección por VIH o cualquier forma de inmunosupresión, la administración inadecuada (p. ej., la administración en las nalgas o la inyección subcutánea) y la congelación de la vacuna. En los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica, la tasa de respuesta a las vacunas recombinantes es del 50-60%[399]. En los pacientes con infección por VIH las tasas de respuesta son del 40-70% y no se correlacionan necesariamente de manera estrecha con el recuento de linfocitos $CD4^+$[400,401]. Dada la elevada tasa de respuesta en personas por lo demás sanas, no se recomienda la evaluación posvacunal sistemática, excepto en los trabajadores sanitarios y en otras personas con riesgo alto de exposición repetida al VHB, como los consumidores de drogas por vía intravenosa y los varones homosexuales. El análisis se debe realizar al cabo de 1-2 meses de la finalización de la serie de vacunación, salvo en los lactantes nacidos de mujeres HBsAg positivas, en los que se debe realizar a los 9-15 meses de edad.

En los pacientes tratados mediante hemodiálisis o con insuficiencia renal crónica, se han aplicado diversas estrategias para incrementar la eficacia de la vacuna. Una de ellas ha sido la inyección intradérmica, que ha dado buenos resultados, pero es técnicamente difícil[402]. En la actualidad, la mayor parte de las personas reciben una dosis incrementada que se debe administrar antes del inicio de la diálisis, si es posible (v. tabla 146-6). En las personas con infección por VIH, los incrementos transitorios de los recuentos de linfocitos T $CD4^+$ mediante la administración de interleucina 2 o del factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) no han aumentado los títulos posvacunación[403]. No se ha determinado si las personas vacunadas antes de la disminución del recuento de linfocitos T $CD4^+$ mantienen la inmunidad o bien si las vacunaciones en personas con un recuento superior a un cierto valor umbral de $CD4^+$ tienen más posibilidades de lograr una inmunidad protectora. Por último, hay otras personas en las que la falta de respuesta está determinada genéticamente por la presencia de haplotipos HLA[404].

DURABILIDAD DE LA RESPUESTA

En las personas por lo demás sanas en las que la concentración de anticuerpos anti-HBs es nula o insuficiente tras una primera serie, se recomienda en la actualidad administrar una o más dosis de la vacuna. Después de 1-2 dosis, hasta el 25% de los pacientes con ausencia de respuesta o respuesta insuficiente previa pueden mostrar títulos adecuados; después de tres dosis, hasta el 50% pueden tener concentraciones adecuadas de anticuerpos[135]. Los pacientes en los que los títulos de anticuerpos son todavía insuficientes no están protegidos frente a la infección por VHB y deben recibir HBIg tras una exposición.

Tras una serie de vacunación primaria con buenos resultados, la durabilidad de la respuesta es excelente. El 50-85% de los lactantes y de los niños pequeños vacunados frente a la hepatitis B mantiene concentraciones protectoras de anticuerpos anti-HBsAg 9-15 años después de la vacunación. Además, incluso si los títulos de anticuerpos anti-HBs están por debajo del umbral protector aceptado habitualmente (10 UI), la mayor parte de estos lactantes y niños pequeños sigue presentando protección frente al VHB 9-15 años después de la vacunación[405-408]. En un estudio con seguimiento durante 5 años en 773 varones con relaciones homosexuales vacunados en 1980, la tasa de infección por VHB fue significativamente menor en el grupo vacunado (2,9 frente al 21%), a pesar de la observación de que a los 5 años en el 15% de los vacunados no se detectaban anticuerpos anti-HBs y otro 27% mostraba títulos de anticuerpos anti-HBs inferiores a 10 UI/l[397]. El riesgo de infección

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tardía por VHB en los pacientes con una respuesta inicial adecuada frente a la vacuna aumentó de manera considerable cuando las concentraciones de anticuerpos disminuyeron por debajo de 10 UI, pero sólo una de 34 infecciones tardías dio lugar a viremia y a inflamación hepática[348]. Por tanto, los CDC no recomiendan en la actualidad la administración sistemática de dosis de recuerdo de la vacuna en las personas por lo demás sanas que fueron vacunadas durante la infancia o la edad adulta. El único grupo en el que se recomienda la administración de dosis de recuerdo es el de los pacientes en hemodiálisis, en los que es necesaria la comprobación anual de las concentraciones de anticuerpos y la administración de una dosis de recuerdo de la vacuna si el título de anticuerpos anti-HBs baja de 10 UI/ml[409]. También debería considerarse la revacunación a este nivel en personas infectadas por VIH si éstas presentan un riesgo persistente de exposición[410].

MUTANTES DE ESCAPE DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DE LA HEPATITIS B

Los mutantes del HBs se han descrito en lactantes infectados por el VHB tras una vacunación pasiva-activa[411], así como en receptores de trasplante hepático tratados mediante ciclos prolongados de HBIg para prevenir la recidiva en el aloinjerto[349,412]. La mutación más frecuente es una sustitución de glicina por arginina en el codón 145 (G145R) del determinante a del HBsAg. Esta mutación disminuye la unión del HBsAg a los anticuerpos anti-HBs y puede ser la razón de que estos lactantes desarrollen una infección por «escape». La mutación G145R también se ha observado en receptores de trasplante hepático con infección recidivante por VHB a pesar de la profilaxis con HBIg. La prevalencia de estos mutantes de escape aumenta con el tiempo[413,414], pero no se ha determinado su relevancia clínica o epidemiológica ni tampoco su efecto sobre las estrategias actuales de vacunación. No obstante, en un modelo de la infección en chimpancés, las vacunas actuales parecen ser protectoras frente a la trasmisión de mutantes HBs[415]. Debido a la presencia de ORF solapantes en el VHB, el dominio catalítico de la polimerasa del VHB se solapa con el determinante a inmunogénico del HBsAg. Un mutante triple que se selecciona por la lamivudina (rtV173L/rtL180M/rtM204V) causa mutaciones de la envoltura sE164D/I195M. Estas mutaciones de la envoltura se comportan como un mutante de escape de la vacuna in vitro[416].

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer la contribución de Aleem Siddiqui a este capítulo en la sexta edición de esta obra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lurman A. Eine icterus Epidemic. *Berlin Klinische Wochenschrift*. 1885;22:20-23.
2. Findlay G, MacCallum F. Note on acute hepatitis and yellow fever immunization. *Trans Soc Trop Med Hyg*. 1937;31:297.
3. Bigger J, Dubi S. Jaundice in syphilitics under treatment. *Lancet*. 1943;1:457.
4. Flaum A, Malmros H, Persson E. Eine nosocomiale icterus epidemic. *Acta Med Scand Suppl*. 1926;16:544.
5. Feinstone S, Kapikian A, Purcell R, et al. Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med*. 1975;282:767.
6. Blumberg B, Alter H, Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA*. 1965;191:541-546.
7. Dane DS, Cameron C, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis. *Lancet*. 1970;2:695-698.
8. Robinson W, Marion P, Feitelson M, et al. *The Hepadnavirus Group: Hepatitis B and Related Viruses*. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1982.
9. Mason WS, Seal G, Summers J. Virus of Pekin ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus. *J Virol*. 1980;36(3):829-836.
10. Sninsky JJ, Siddiqui A, Robinson WS, et al. Cloning and endonuclease mapping of the hepatitis B viral genome. *Nature*. 1979;279(5711):346-348.
11. Galibert F, Mandart E, Fitoussi F, et al. Nucleotide sequence of the hepatitis B virus genome (subtype ayw) cloned in *E. coli*. *Nature*. 1979;281(5733):646-650.
12. Valenzuela P, Gray P, Quiroga M, et al. Nucleotide sequence of the gene coding for the major protein of hepatitis B virus surface antigen. *Nature*. 1979;280(5725):815-819.
13. Landers TA, Greenberg HB, Robinson WS. Structure of hepatitis B Dane particle DNA and nature of the endogenous DNA polymerase reaction. *J Virol*. 1977;23(2):368-376.
14. Robinson WS, Clayton DA, Greenman RL. DNA of a human hepatitis B virus candidate. *J Virol*. 1974;14(2):384-391.
15. Ganem D, Schenider RJ. The molecular biology of the hepatitis B viruses. In: Howley PM, Knipe DM, editors. *Fields Virology*. 4th ed. New York: Lippincott; 2001.
16. Roossinck MJ, Siddiqui A. In vivo phosphorylation and protein analysis of hepatitis B virus core antigen. *J Virol*. 1987;61(4):955-961.
17. Albin C, Robinson WS. Protein kinase activity in hepatitis B virus. *J Virol*. 1980;34(1):297-302.
18. Gavilanes F, Gonzalez-Ros JM, Peterson DL. Structure of hepatitis B surface antigen: characterization of the lipid components and their association with the viral proteins. *J Biol Chem*. 1982;257(13):7770-7777.
19. Peterson DL. Isolation and characterization of the major protein and glycoprotein of hepatitis B surface antigen. *J Biol Chem*. 1981;256(13):6975-6983.
20. Gerin JL, Alexander H, Shih JW, et al. Chemically synthesized peptides of hepatitis B surface antigen duplicate the d/y specificities and induce subtype-specific antibodies in chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80(8):2365-2369.
21. Thornton G, Moriarty A, Milich D, et al. Protection of chimpanzees from hepatitis B virus infection after immunization with synthetic peptides. In: Brown F, Channock T, Ginsberg H, Lerner R, editors. *Vaccines 89*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory; 1989:467.
22. Schulze A, Gripon P, Urban S. Hepatitis B virus infection initiates with a large surface protein-dependent binding to heparan sulfate proteoglycans. *Hepatology*. 2007;46(6):1759-1768.
23. Rabe B, Vlachou A, Pante N, et al. Nuclear import of hepatitis B virus capsids and release of the viral genome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(17):9849-9854.
24. Mason WS, Seal G, Summers J. Virus of Pekin ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus. *J Virol*. 1983;36(3):829-836.
25. Kosovsky M, Qadri I, Siddiqui A. *The Regulation of Hepatitis B Virus Gene Expression: An Overview of the CIS- and Trans-acting Components*. London: Imperial College Press; 1998.
26. Romet-Lemonne JL, McLane MF, Elfassi E, et al. Hepatitis B virus infection in cultured human lymphoblastoid cells. *Science*. 1983;221(4611):667-669.
27. Korba BE, Cote PJ, Shapiro M, et al. In vitro production of infectious woodchuck hepatitis virus by lipopolysaccharide-stimulated peripheral blood lymphocytes. *J Infect Dis*. 1989;160(4):572-576.
28. Michalak TI, Pardoe IU, Coffin CS. Occult lifelong persistence of infectious hepadnavirus and residual liver inflammation in woodchucks convalescent from acute viral hepatitis. *Hepatology*. 1999;29(3):928-938.
29. Hruska JF, Clayton DA, Rubenstein JL, et al. Structure of hepatitis B Dane particle DNA before and after the Dane particle DNA polymerase reaction. *J Virol*. 1977;21(2):666-672.
30. Gerlich WH, Robinson WS. Hepatitis B virus contains protein attached to the 5′ terminus of its complete DNA strand. *Cell*. 1980;21(3):801-809.
31. Lien JM, Aldrich CE, Mason WS. Evidence that a capped oligoribonucleotide is the primer for duck hepatitis B virus plus-strand DNA synthesis. *J Virol*. 1986;57(1):229-236.
32. Neurath AR, Kent SB, Strick N, et al. Identification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus. *Cell*. 1986;46(3):429-436.
33. Gripon P, Cannie I, Urban S. Efficient inhibition of hepatitis B virus infection by acylated peptides derived from the large viral surface protein. *J Virol*. 2005;79(3):1613-1622.
34. Baraldini M, Facchini A, Miglio F, et al. Radioimmunoassay for hepatitis B "e" antigen and antibody: correlations with viral replication and prognostic value. *Vox Sang*. 1981;41(3):139-145.
35. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol*. 1988;69(Pt 10):2575-2583.
36. Allain JP. Epidemiology of hepatitis B virus and genotype. *J Clin Virol*. 2006;36(Suppl 1):S12-S17.
37. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2000;118(3):554-559.
38. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1756-1762.
39. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology*. 2003;37(1):19-26.
40. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2682-2695.
41. Russnak R, Ganem D. Sequences 5′ to the polyadenylation signal mediate differential poly(A) site use in hepatitis B viruses. *Genes Dev*. 1990;4(5):764-776.
42. Rosmorduc O, Petit MA, Pol S, et al. In vivo and in vitro expression of defective hepatitis B virus particles generated by spliced hepatitis B virus RNA. *Hepatology*. 1995;22(1):10-19.
43. Soussan P, Tuveri R, Nalpas B, et al. The expression of hepatitis B spliced protein (HBSP) encoded by a spliced hepatitis B virus RNA is associated with viral replication and liver fibrosis. *J Hepatol*. 2003;38(3):343-348.
44. Raney AK, Milich DR, McLachlan A. Characterization of hepatitis B virus major surface antigen gene transcriptional regulatory elements in differentiated hepatoma cell lines. *J Virol*. 1989;63(9):3919-3925.
45. Zhou DX, Yen TS. Differential regulation of the hepatitis B virus surface gene promoters by a second viral enhancer. *J Biol Chem*. 1990;265(34):20731-20734.
46. Bulla GA, Siddiqui A. The hepatitis B virus enhancer modulates transcription of the hepatitis B virus surface antigen gene from an internal location. *J Virol*. 1988;62(4):1437-1441.
47. Lopez-Cabrera M, Letovsky J, Hu KQ, et al. Multiple liver-specific factors bind to the hepatitis B virus core/pregenomic promoter: trans-activation and repression by CCAAT/enhancer binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(13):5069-5073.
48. Guo W, Chen M, Yen TS, et al. Hepatocyte-specific expression of the hepatitis B virus core promoter depends on both positive and negative regulation. *Mol Cell Biol*. 1993;13(1):443-448.
49. Siddiqui A, Jameel S, Mapoles J. Expression of hepatitis B virus X gene in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(8):2513-2517.
50. Treinin M, Laub O. Identification of a promoter element located upstream from the hepatitis B virus X gene. *Mol Cell Biol*. 1987;7(1):545-548.
51. Heermann K-HGW. Surface proteins of hepatitis B viruses. In: McLachlan A, editor. *Molecular Biology of the Hepatitis B Virus*. LaJolla, Calif: CRC Press; 1991:109-144.
52. Ou JH, Laub O, Rutter WJ. Hepatitis B virus gene function: the precore region targets the core antigen to cellular membranes and causes the secretion of the e antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(6):1578-1582.
53. Visvanathan K, Skinner NA, Thompson AJ, et al. Regulation of Toll-like receptor-2 expression in chronic hepatitis B by the precore protein. *Hepatology*. 2007;45(1):102-110.
54. Bonino F, Brunetto MR, Rizzetto M, et al. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen. *Gastroenterology*. 1991;100(4):1138-1141.
55. Gunther S, Meisel H, Reip A, et al. Frequent and rapid emergence of mutated pre-C sequences in HBV from e-antigen positive carriers who seroconvert to anti-HBe during interferon treatment. *Virology*. 1992;187(1):271-279.
56. Schodel F, Weimer T, Will H, et al. Amino acid sequence similarity between retroviral and *E. coli* RNase H and hepadnaviral gene products. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1988;4(6):ix-ix10.
57. Radziwill G, Tucker W, Schaller H. Mutational analysis of the hepatitis B virus P gene product: domain structure and RNase H activity. *J Virol*. 1990;64(2):613-620.
58. Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B–like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell*. 1982;29(2):403-415.
59. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000;64(1):51-68.
60. Pollack JR, Ganem D. An RNA stem-loop structure directs hepatitis B virus genomic RNA encapsidation. *J Virol*. 1993;67(6):3254-3263.
61. Wang GH, Zoulim F, Leber EH, et al. Role of RNA in enzymatic activity of the reverse transcriptase of hepatitis B viruses. *J Virol*. 1994;68(12):8437-8442.

62. Wang GH, Seeger C. The reverse transcriptase of hepatitis B virus acts as a protein primer for viral DNA synthesis. *Cell*. 1992;71(4):663-670.
63. Lutwick LI, Robinson WS. DNA synthesized in the hepatitis B Dane particle DNA polymerase reaction. *J Virol*. 1977;21(1): 96-104.
64. Le Mire MF, Miller DS, Foster WK, et al. Covalently closed circular DNA is the predominant form of duck hepatitis B virus DNA that persists following transient infection. *J Virol*. 2005;79(19):12242-12252.
65. Zoulim F, Saputelli J, Seeger C. Woodchuck hepatitis virus X protein is required for viral infection in vivo. *J Virol*. 1994;68 (3):2026-2030.
66. Maguire HF, Hoeffler JP, Siddiqui A. HBV X protein alters the DNA binding specificity of CREB and ATF-2 by protein-protein interactions. *Science*. 1991;252(5007):842-844.
67. Siddiqui A, Gaynor R, Srivivasan A, et al. Trans-activation of viral enhancers including long terminal repeat of the human immunodeficiency virus by the hepatitis B virus X protein. *Virology*. 1989;169(2):479-484.
68. Benn J, Su F, Doria M, et al. Hepatitis B virus HBx protein induces transcription factor AP-1 by activation of extracellular signal-regulated and c-Jun N-terminal mitogen-activated protein kinases. *J Virol*. 1996;70(8):4978-4985.
69. Waris G, Siddiqui A. Interaction between STAT-3 and HNF-3 leads to the activation of liver-specific hepatitis B virus enhancer 1 function. *J Virol*. 2002;76(6):2721-2729.
70. Rahmani Z, Huh KW, Lasher R, et al. Hepatitis B virus X protein colocalizes to mitochondria with a human voltage-dependent anion channel, HVDAC3, and alters its transmembrane potential. *J Virol*. 2000;74(6):2840-2846.
71. Shirakata Y, Koike K. Hepatitis B virus X protein induces cell death by causing loss of mitochondrial membrane potential. *J Biol Chem*. 2003;278(24):22071-22078.
72. Cross JC, Wen P, Rutter WJ. Transactivation by hepatitis B virus X protein is promiscuous and dependent on mitogen-activated cellular serine/threonine kinases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(17):8078-8082.
73. Kekule AS, Lauer U, Weiss L, et al. Hepatitis B virus transactivator HBx uses a tumour promoter signalling pathway. *Nature*. 1993;361(6414):742-745.
74. Benn J, Schneider RJ. Hepatitis B virus HBx protein activates Ras-GTP complex formation and establishes a Ras, Raf, MAP kinase signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91 (22):10350-10354.
75. Elmore LW, Hancock AR, Chang SF, et al. Hepatitis B virus X protein and p53 tumor suppressor interactions in the modulation of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94 (26):14707-14712.
76. Huovila AP, Eder AM, Fuller SD. Hepatitis B surface antigen assembles in a post-ER, pre-Golgi compartment. *J Cell Biol*. 1992;118(6):1305-1320.
77. Bruss V, Ganem D. The role of envelope proteins in hepatitis B virus assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(3): 1059-1063.
78. Gerin JL. Animal models of hepatitis delta virus infection and disease. *Ilar J*. 2001;42(2):103-106.
79. van Regenmortel M, Fauquet C, Bishop D, et al. Virus taxonomy: the classification and nomenclature of viruses. *The Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses; 2000*. San Diego, Calif: Academic Press; 2000.
80. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, et al. Transmission of the hepatitis B virus–associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis*. 1980;141(5):590-602.
81. Deny P. Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades? *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;307:151-171.
82. Casey JL, Brown TL, Colan EJ, et al. A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(19):9016-9020.
83. Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL. Epidemiology of HBV-associated delta agent: geographical distribution of anti-delta and prevalence in polytransfused HBsAg carriers. *Lancet*. 1980;1 (8180):1215-1218.
84. Gerin JL, Casey JL, Purcell RH. Hepatitis delta virus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. New York: Lippincott; 2001:3037-3050.
85. MacNaughton TB, Lai MM. Genomic but not antigenomic hepatitis delta virus RNA is preferentially exported from the nucleus immediately after synthesis and processing. *J Virol*. 2002;76(8):3928-3935.
86. Weiner AJ, Choo QL, Wang KS, et al. A single antigenomic open reading frame of the hepatitis delta virus encodes the epitope(s) of both hepatitis delta antigen polypeptides p24 delta and p27 delta. *J Virol*. 1988;62(2):594-599.
87. Luo GX, Chao M, Hsieh SY, et al. A specific base transition occurs on replicating hepatitis delta virus RNA. *J Virol*. 1990;64(3):1021-1027.
88. Chang MF, Chang SC, Chang CI, et al. Nuclear localization signals, but not putative leucine zipper motifs, are essential for nuclear transport of hepatitis delta antigen. *J Virol*. 1992;66 (10):6019-6027.
89. Xia YP, Lai MM. Oligomerization of hepatitis delta antigen is required for both the trans-activating and trans-dominant inhibitory activities of the delta antigen. *J Virol*. 1992;66 (11):6641-6648.
90. Wang JG, Lemon SM. Hepatitis delta virus antigen forms dimers and multimeric complexes in vivo. *J Virol*. 1993;67 (1):446-454.
91. Huang C, Chang SC, Yu IC, et al. Large hepatitis delta antigen is a novel clathrin adaptor-like protein. *J Virol*. 2007;81 (11):5985-59942007. Epub 2007 Mar 21.
92. Lai MM. The molecular biology of hepatitis delta virus. *Annu Rev Biochem*. 1995;64:259-286.
93. Sharmeen L, Kuo MY, Dinter-Gottlieb G, et al. Antigenomic RNA of human hepatitis delta virus can undergo self-cleavage. *J Virol*. 1988;62(8):2674-2679.
94. Wu HN, Lin YJ, Lin FP, et al. Human hepatitis delta virus RNA subfragments contain an autocleavage activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(6):1831-1835.
95. Macnaughton TB, Wang YJ, Lai MM. Replication of hepatitis delta virus RNA: effect of mutations of the autocatalytic cleavage sites. *J Virol*. 1993;67(4):2228-2234.
96. Huang YH, Wu JC, Chau GY, et al. Detection of serum hepatitis B, C, and D viral nucleic acids and its implications in hepatocellular carcinoma patients. *J Gastroenterol*. 1998;33 (4):512-516.
97. Taylor J. Replication of human hepatitis delta virus: recent developments. *Trends Microbiol*. 2003;11(4):185-190.
98. Yamaguchi Y, Mura T, Chanarat S, et al. Hepatitis delta antigen binds to the clamp of RNA polymerase II and affects transcriptional fidelity. *Genes Cells*. 2007;12(7):863-875.
99. Nassal M. Hepatitis B virus morphogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1996;214:297-337.
100. Ponzetto A, Cote PJ, Popper H, et al. Transmission of the hepatitis B virus–associated delta agent to the eastern woodchuck. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81(7):2208-2212.
101. Ferrari C, Missale G, Boni C, et al. Immunopathogenesis of hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39(Suppl 1):S36-S42.
102. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol*. 2007;85(1):16-23.
103. Baron JL, Gardiner L, Nishimura S, et al. Activation of a nonclassical NKT cell subset in a transgenic mouse model of hepatitis B virus infection. *Immunity*. 2002;16(4):583-594.
104. Ferrari C, Bertoletti A, Penna A, et al. Identification of immunodominant T cell epitopes of the hepatitis B virus nucleocapsid antigen. *J Clin Invest*. 1991;88(1):214-222.
105. Penna A, Chisari FV, Bertoletti A, et al. Cytotoxic T lymphocytes recognize an HLA-A2-restricted epitope within the hepatitis B virus nucleocapsid antigen. *J Exper Med*. 1991;174 (6):1565-1570.
106. Penna A, Artini M, Cavalli A, et al. Long-lasting memory T cell responses following self-limited acute hepatitis B. *J Clin Invest*. 1996;98(5):1185-1194.
107. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:65-91.
108. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-induced viral purging—role in viral pathogenesis. *Curr Opin Microbiol*. 1999;2(4):388-391.
109. Milich DR, Schodel F, Peterson DL, et al. Characterization of self-reactive T cells that evade tolerance in hepatitis B e antigen transgenic mice. *Eur J Immunol*. 1995;25(6):1663-1672.
110. Bertoletti A, Sette A, Chisari FV, et al. Natural variants of cytotoxic epitopes are T-cell receptor antagonists for antiviral cytotoxic T cells. *Nature*. 1994;369(6479):407-410.
111. Thursz MR, Kwiatkowski D, Allsopp CE, et al. Association between an MHC class II allele and clearance of hepatitis B virus in the Gambia. *N Engl J Med*. 1995;332(16):1065-1069.
112. Frodsham AJ. Host genetics and the outcome of hepatitis B viral infection. *Transpl Immunol*. 2005;14(3–4):183-186.
113. Thio CL, Mosbruger T, Astemborski J, et al. Mannose binding lectin genotypes influence recovery from hepatitis B virus infection. *J Virol*. 2005;79(14):9192-9196.
114. Thio CL, Astemborski J, Thomas R, et al. Interaction between RANTES promoter variant and CCR5Delta32 favors recovery from hepatitis B. *J Immunol*. 2008;181(11):7944-7947.
115. Chisari FV. Rous-Whipple Award Lecture. Viruses, immunity, and cancer: lessons from hepatitis B. *Am J Pathol*. 2000;156(4):1117-1132.
116. Barnaba V, Franco A, Alberti A, et al. Recognition of hepatitis B virus envelope proteins by liver-infiltrating lymphocytes in chronic HBV infection. *J Immunol*. 1989;143(8):2650-2655.
117. Barnaba V, Franco A, Alberti A, et al. Selective killing of hepatitis B envelope antigen-specific B cells by class I-restricted, exogenous antigen-specific T lymphocytes. *Nature*. 1990;345:258-260.
118. Maini MK, Boni C, Lee CK, et al. The role of virus-specific CD8 (+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *J Exp Med*. 2000;191(8):1269-1280.
119. Nisini R, Paroli M, Accapezzato D, et al. Human $CD4^+$ T-cell response to hepatitis delta virus: identification of multiple epitopes and characterization of T-helper cytokine profiles. *J Virol*. 1997;71(3):2241-2251.
120. Karayiannis P, Saldanha J, Jackson AM, et al. Partial control of hepatitis delta virus superinfection by immunisation of woodchucks (*Marmota monax*) with hepatitis delta antigen expressed by a recombinant vaccinia or baculovirus. *J Med Virol*. 1993;41(3):210-214.
121. Cole SM, Gowans EJ, Macnaughton TB, et al. Direct evidence for cytotoxicity associated with expression of hepatitis delta virus antigen. *Hepatology*. 1991;13(5):845-851.
122. Negro F, Rizzetto M. Pathobiology of hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 1993;17(Suppl 3):S149-S153.
123. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981;2(8256):1129-1133.
124. Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology*. 2006;44(3):521-526.
125. Cougot D, Neuveut C, Buendia MA. HBV induced carcinogenesis. *J Clin Virol*. 2005;34(Suppl 1):S75-S78.
126. Popper H, Roth L, Purcell RH, et al. Hepatocarcinogenicity of the woodchuck hepatitis virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(3):866-870.
127. Brechot C, Pourcel C, Louise A, et al. Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. *Nature*. 1980;286(5772):533-535.
128. Koike K, Kobayashi M, Gondo M, et al. Hepatitis B virus DNA is frequently found in liver biopsy samples from hepatitis C virus–infected chronic hepatitis patients. *J Med Virol*. 1998;54 (4):249-255.
129. Buendia MA. Hepatitis B viruses and cancerogenesis. *Biomed Pharmacother*. 1998;52(1):34-43.
130. Caselmann W, Koshy R. *Transactivators of HBV, Signal Transduction and Tumorigenesis*. London: Imperial College Press; 1998.
131. Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, et al. Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(10):4186-4190.
132. Yu MW, Yang YC, Yang SY, et al. Hormonal markers and hepatitis B virus–related hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study among men. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93 (21):1644-1651.
133. Hussain S, Hofseth L, Harris C. Radical causes of cancer. *Nat Rev*. 2003;3:276-285.
134. McNabb SJ, Jajosky RA, Hall-Baker PA, et al. Summary of notifiable diseases—United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;55(53):1-92.
135. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1991; 40(RR-13):1-25.
136. Chen CJ, Chen DS. Interaction of hepatitis B virus, chemical carcinogen, and genetic susceptibility: multistage hepatocarcinogenesis with multifactorial etiology. *Hepatology*. 2002;36 (5):1046-1049.
137. Liaw YF, Chu CM, Lin DY, et al. Age-specific prevalence and significance of hepatitis B e antigen and antibody in chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: a comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *J Med Virol*. 1984;13(4):385-391.
138. Lai MY, Chen DS, Chen PJ, et al. Status of hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma: a study based on paired tumor and nontumor liver tissues. *J Med Virol*. 1988;25 (3):249-258.
139. Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999;83:18-29.
140. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988;61(10):1942-1956.
141. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(26):1855-1859.
142. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295(1):65-73.
143. Huang Y, Wang Z, An S, et al. Role of hepatitis B virus genotypes and quantitative HBV DNA in metastasis and recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Med Virol*. 2008;80(4):591-597.
144. Yu MW, Shih WL, Lin CL, et al. Body-mass index and progression of hepatitis B: a population-based cohort study in men. *J Clin Oncol*. 2008;26(34):5576-5582.
145. Novick DM, Farci P, Croxson TS, et al. Hepatitis D virus and human immunodeficiency virus antibodies in parental drug abusers who are hepatitis B surface antigen positive. *J Infect Dis*. 1988;158:795-803.
146. Rosina F, Saracco G, Rizzetto M. Risk of post-transfusion infection with the hepatitis delta virus: a multicenter study. *N Engl J Med*. 1985;321:1488-1491.
147. Liaw YF, Chiu KW, Chu CM, et al. Heterosexual transmission of hepatitis delta virus in the general population of an area endemic for hepatitis B virus infection: a prospective study. *J Infect Dis*. 1990;162:1170-1172.
148. Gerberding JL. Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: final report from a longitudinal study. *J Infect Dis*. 1994;170(6):1410-1417.
149. Hoofnagle JH. Type B hepatitis: virology, serology and clinical course. *Semin Liver Dis*. 1981;1(1):7-14.
150. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*. 1985;151(4):599-603.
151. Lee WM. Medical progress: hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997;337(24):1733-1745.
152. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T lymphocyte response. *Nat Med*. 1996;2:1104-1108.
153. Al-Taie OH, Mork H, Gassel AM, et al. Prevention of hepatitis B flare-up during chemotherapy using lamivudine: case report and review of the literature. *Ann Hematol*. 1999;78 (5):247-249.
154. Bessesen M, Ives D, Condreay L, et al. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus–infected

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis*. 1999;28(5):1032-1035.
155. Schiodt FV, Atillasoy E, Shakil AO, et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg*. 1999;5(1):29-34.
156. Wai CT, Fontana RJ, Polson J, et al. Clinical outcome and virological characteristics of hepatitis B–related acute liver failure in the United States. *J Viral Hepat*. 2005;12(2):192-198.
157. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1992;339 (8799):952-955.
158. Wu JC, Chen CL, Hou MC, et al. Multiple viral infection as the most common cause of fulminant and subfulminant viral hepatitis in an area endemic for hepatitis B: application and limitations of the polymerase chain reaction. *Hepatology*. 1994;19(4):836-840.
159. Vento S, Cainelli F, Mirandola F, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet*. 1996;347(8994):92-93.
160. Liang TJ, Hasegawa K, Munoz SJ, et al. Hepatitis B virus precore mutation and fulminant hepatitis in the United States: a polymerase chain reaction–based assay for the detection of specific mutation. *J Clin Invest*. 1994;93(2):550-555.
161. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, et al. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(17):6599-6603.
162. Sterneck M, Kalinina T, Gunther S, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. *Hepatology*. 1998;28(5):1390-1397.
163. Bartholomeusz A, Locarnini S. Hepatitis B virus mutants and fulminant hepatitis B: fitness plus phenotype. *Hepatology*. 2001;34(2):432-435.
164. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, et al. A prospective study characterizing full-length hepatitis B virus genomes during acute exacerbation. *Gastroenterology*. 2003;124(1):80-90.
165. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology*. 2001;120(4):1009-1022.
166. Wong JB, Koff RS, Tine F, et al. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med*. 1995;122(9):664-675.
167. Gerber MA, Hadziyannis S, Vissoulis C, et al. Electron microscopy and immunoelectronmicroscopy of cytoplasmic hepatitis B antigen in hepatocytes. *Am J Pathol*. 1974;75(3):489-502.
168. Harrison RF, Davies MH, Goldin RD, et al. Recurrent hepatitis B in liver allografts: a distinctive form of rapidly developing cirrhosis. *Histopathology*. 1993;23(1):21-28.
169. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48(2):335-352.
170. Lok AS, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1839-1843.
171. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, et al. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology*. 1995;22(5):1387-1392.
172. Yang PL, Althage A, Chung J, et al. Hydrodynamic injection of viral DNA: a mouse model of acute hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(21):13825-13830.
173. Liaw YF, Chu CM, Huang MJ, et al. Determinants for hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Liver*. 1984;4 (5):301-306.
174. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med*. 2001;135(9):759-768.
175. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut*. 1991;32 (3):294-298.
176. Tsai SL, Chen PJ, Lai MY, et al. Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens: implications for hepatitis B e antigen seroconversion. *J Clin Invest*. 1992;89 (1):87-96.
177. Schulte-Frohlinde E, Foster GR. Spontaneous seroconversion in chronic hepatitis B: role of mutations in the precore/core gene. *Dig Dis Sci*. 1998;43(8):1714-1718.
178. Fattovich G, Rugge M, Brollo L, et al. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology*. 1986;6 (2):167-172.
179. Liaw YF, Lin SM, Sheen IS, et al. Acute hepatitis C virus superinfection followed by spontaneous HBeAg seroconversion and HBsAg elimination. *Infection*. 1991;19(4):250-251.
180. Kawatani T, Suou T, Tajima F, et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Eur J Haematol*. 2001;67(1):45-50.
181. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet*. 1989;2(8663):588-591.
182. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, et al. Long-term follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B. *Hepatology*. 1988;8(6):1651-1654.
183. Gunther S, Sommer G, Von Breunig F, et al. Amplification of full-length hepatitis B virus genomes from samples from patients with low levels of viremia: frequency and functional consequences of PCR-introduced mutations. *J Clin Microbiol*. 1998;36(2):531-538.
184. Hawkins AE, Gilson RJ, Bickerton EA, et al. Conservation of precore and core sequences of hepatitis B virus in chronic viral carriers. *J Med Virol*. 1994;43(1):5-12.
185. Tong SP, Li JS, Vitvitski L, et al. Evidence for a base-paired region of hepatitis B virus pregenome encapsidation signal which influences the patterns of precore mutations abolishing HBe protein expression. *J Virol*. 1993;67(9):5651-5655.
186. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Immunopathogenesis of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B infection. *Antiviral Res*. 2001;52(2):91-98.
187. Tong SP, Li JS, Vitvitski L, et al. Active hepatitis B virus replication in the presence of anti-HBe is associated with viral variants containing an inactive pre-C region. *Virology*. 1990; 176(2):596-603.
188. Lok AS, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(9):4077-4081.
189. Volz T, Lutgehetmann M, Wachtler P, et al. Impaired intrahepatic hepatitis B virus productivity contributes to low viremia in most HBeAg-negative patients. *Gastroenterology*. 2007;133 (3):843-852.
190. Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, et al. Comparison of anti-HBe-positive and HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in France. French Multicentre Group. *J Hepatol*. 1994;20(5): 636-640.
191. Chan HL, Hussain M, Lok AS. Different hepatitis B virus genotypes are associated with different mutations in the core promoter and precore regions during hepatitis B e antigen seroconversion. *Hepatology*. 1999;29(3):976-984.
192. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;35(6):1522-1527.
193. Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 1999;30(1):257-264.
194. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, et al. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1084-1089.
195. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology*. 1994;106(4):1000-1005.
196. Crook PD, Jones ME, Hall AJ. Mortality of hepatitis B surface antigen-positive blood donors in England and Wales. *Int J Epidemiol*. 2003;32(1):118-124.
197. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology*. 1995;21(1):77-82.
198. Moreno-Otero R, Garcia-Monzon C, Garcia-Sanchez A, et al. Development of cirrhosis after chronic type B hepatitis: a clinicopathologic and follow-up study of 46 HBeAg-positive asymptomatic patients. *Am J Gastroenterol*. 1991;86 (5):560-564.
199. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006;130(3):678-686.
200. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol*. 1998;28(6):930-938.
201. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002;155(4):323-331.
202. Liaw YF. Hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol*. 2002;37 (Suppl 13):S65-S68.
203. Crespo J, Lozano JL, de la Cruz F, et al. Prevalence and significance of hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(8):1147-1151.
204. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis*. 1987;155(5):931-935.
205. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol*. 1994;21(4):656-666.
206. Liaw YF, Lin DY, Chen TJ, et al. Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Liver*. 1989;9(4):235-241.
207. de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*. 1992;103(5):1630-1635.
208. Fattovich G. Progression of hepatitis B and C to hepatocellular carcinoma in Western countries. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(Suppl 3):S1206-S1213.
209. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2002;347 (3):168-174.
210. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2002;36(5):1206-1213.
211. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135 (4):1192-1199.
212. Chen CJ, Yu MW, Liaw YF. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12(9–10):S294-S308.
213. Farza H, Salmon AM, Hadchouel M, et al. Hepatitis B surface antigen gene expression is regulated by sex steroids and glucocorticoids in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(5):1187-1191.
214. Ponzetto A, Forzani B, Parravicini PP, et al. Epidemiology of hepatitis delta virus (HDV) infection. *Eur J Epidemiol*. 1985;1 (4):257-263.
215. Jardi R, Buti M, Cotrina M, et al. Determination of hepatitis delta virus RNA by polymerase chain reaction in acute and chronic delta infection. *Hepatology*. 1995;21(1):25-29.
216. Beral V, Blum H, Ma B. Hepatitis D virus. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 1994;59: 223-253.
217. Tamura I, Kurimura O, Koda T, et al. Risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in subjects with hepatitis B and delta virus infection: a study from Kure, Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 1993;8(5):433-436.
218. Lozano JL, Crespo J, de la Cruz F, et al. Correlation between hepatitis B viremia and the clinical and histological activity of chronic delta hepatitis. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 1994;183(3):159-167.
219. Weltman MD, Brotodihardjo A, Crewe EB, et al. Coinfection with hepatitis B and C or B, C and delta viruses results in severe chronic liver disease and responds poorly to interferon-alpha treatment. *J Viral Hepat*. 1995;2(1):39-45.
220. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus: a prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74 (5):238-253.
221. Avsar E, Savas B, Tozun N, et al. Successful treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon alpha as first-line therapy. *J Hepatol*. 1998;28(3):525-526.
222. Simsek H, Telatar H. Successful treatment of hepatitis B virus–associated polyarteritis nodosa by interferon alpha alone. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20(3):263-265.
223. Boeck K, Mempel M, Schmidt T, et al. Gianotti-Crosti syndrome: clinical, serologic, and therapeutic data from nine children. *Cutis*. 1998;62(6):271-2741998. quiz 86.
224. De Gaspari G, Bardare M, Costantino D. AU antigen in Crosti-Gianotti acrodermatitis. *Lancet*. 1970;1(7656):1116-1117.
225. Fergin P. Gianotti-Crosti syndrome: non-parenterally acquired hepatitis B with a distinctive exanthem. *Med J (Aust)*. 1983;1(4):175-176.
226. Gilbert RD, Wiggelinkhuizen J. The clinical course of hepatitis B virus–associated nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 1994;8 (1):11-14.
227. Lhotta K. Beyond hepatorenal syndrome: glomerulonephritis in patients with liver disease. *Semin Nephrol*. 2002;22 (4):302-308.
228. Conjeevaram HS, Hoofnagle JH, Austin HA, et al. Long-term outcome of hepatitis B virus–related glomerulonephritis after therapy with interferon alfa. *Gastroenterology*. 1995;109 (2):540-546.
229. Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, et al. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus–infected subjects. *J Infect Dis*. 2003;188(4):571-577.
230. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol*. 2006;44(Suppl 1):S6-S9.
231. Nyirenda M, Beadsworth MB, Stephany P, et al. Prevalence of infection with hepatitis B and C virus and coinfection with HIV in medical inpatients in Malawi. *J Infect*. 2008;57(1):72-77.
232. Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS*. 1997;11(5):597-606.
233. Colin JF, Cazals-Hatem D, Loriot MA, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. 1999;29(4):1306-1310.
234. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002;360(9349):1921-1926.
235. Altfeld M, Rockstroh JK, Addo M, et al. Reactivation of hepatitis B in a long-term anti-HBs-positive patient with AIDS following lamivudine withdrawal. *J Hepatol*. 1998;29 (2):306-309.
236. Fang JW, Tung FY, Davis GL, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in a transplant recipient with hepatitis B virus precore mutant. *Gastroenterology*. 1993;105(3):901-904.
237. Neau D, Winnock M, Galperine T, et al. Isolated antibodies against the core antigen of hepatitis B virus in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2004;5(3):171-173.
238. Santos EA, Yoshida CF, Rolla VC, et al. Frequent occult hepatitis B virus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22(2):92-98.
239. Sherman KE, Shire N, Rouster S, et al. Prevelance of occult hepatitis B infections in HIV patients: analysis of a geographically distributed ACTG cohort. In 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2003; Boston, 2003.
240. Tsui JI, French AL, Seaberg EC, et al. Prevalence and long-term effects of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected women. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):736-740.
241. Shire NJ, Rouster SD, Stanford SD, et al. The prevalence and significance of occult hepatitis B virus in a prospective cohort of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(3):309-314.

242. Terrault NA. Treatment of recurrent hepatitis B infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2002;8(10 Suppl 1): S74-S81.
243. Steinmuller T, Seehofer D, Rayes N, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B–related liver disease. *Hepatology*. 2002;35(6):1528-1535.
244. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation*. 2002;74(4):427-437.
245. Bird GL, Smith H, Portmann B, et al. Acute liver decompensation on withdrawal of cytotoxic chemotherapy and immunosuppressive therapy in hepatitis B carriers. *Q J Med*. 1989;73 (270):895-902.
246. Locasciulli A, Alberti A, Bandini G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation from $HBsAg^+$ donors: a multicenter study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 1995;86(8):3236-3240.
247. Mertens T, Kock J, Hampl W, et al. Reactivated fulminant hepatitis B virus replication after bone marrow transplantation: clinical course and possible treatment with ganciclovir. *J Hepatol*. 1996;25(6):968-971.
248. Ilan Y, Nagler A, Adler R, et al. Ablation of persistent hepatitis B by bone marrow transplantation from a hepatitis B-immune donor. *Gastroenterology*. 1993;104(6):1818-1821.
249. Lau GK, Suri D, Liang R, et al. Resolution of chronic hepatitis B and anti-HBs seroconversion in humans by adoptive transfer of immunity to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology*. 2002;122(3):614-624.
250. Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, et al. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 1991;14(1):64-67.
251. Shih CM, Lo SJ, Miyamura T, et al. Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cells. *J Virol*. 1993;67(10):5823-5832.
252. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, et al. Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology*. 2000;32(5):1106-1110.
253. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol*. 1998;28(1):27-33.
254. Sun CA, Farzadegan H, You SL, et al. Mutual confounding and interactive effects between hepatitis C and hepatitis B viral infections in hepatocellular carcinogenesis: a population-based case-control study in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(3):173-178.
255. Zignego AL, Fontana R, Puliti S, et al. Impaired response to alpha interferon in patients with an inapparent hepatitis B and hepatitis C virus coinfection. *Arch Virol*. 1997;142(3):535-544.
256. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, et al. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology*. 2003;37(3):568-576.
257. Kumar M, Chauhan R, Gupta N, et al. Spontaneous increases in alanine aminotransferase levels in asymptomatic chronic hepatitis B virus–infected patients. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1272-12802009. Epub 2009 Jan 16.
258. Bortolotti F. Chronic viral hepatitis in childhood. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1996;10(2):185-206.
259. Bonino F, Rosina F, Rizzetto M, et al. Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe. *Gastroenterology*. 1986;90(5 Pt 1):1268-1273.
260. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, et al. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology*. 2001;34(4 Pt 1): 785-791.
261. Manns MP. Current state of interferon therapy in the treatment of chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2002;22(Suppl 1):7-13.
262. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;36(1):186-194.
263. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1554-1568.
264. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000—Summary of a workshop. *Gastroenterology*. 2001;120 (7):1828-1853.
265. Hadler SC, Murphy BL, Schable CA, et al. Epidemiological analysis of the significance of low-positive test results for antibody to hepatitis B surface and core antigens. *J Clin Microbiol*. 1984;19(4):521-525.
266. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology*. 1988;8(4):766-770.
267. Hoofnagle JH, Seefe LB, Bales ZB, et al. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med*. 1978;298(25):1379-1383.
268. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology*. 1997;113(5):1668-1674.
269. Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(1):97-101.
270. Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, et al. Lamivudine treatment for severe acute HBV hepatitis. *Int J Med Sci*. 2008;5 (6):309-312.
271. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat*. 2006;13 (4):256-263.
272. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507-539.
273. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003;124(1):105-117.
274. Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Rakhshani N, et al. Reversibility of cirrhosis in chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(4):344-347.
275. van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2004;39(3):804-810.
276. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology*. 2005;42(1):121-129.
277. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2001;34(2):306-313.
278. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1996;334(22):1422-1427.
279. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1521-1531.
280. Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2003;37(4):748-755.
281. Dienstag JL, Schiff ER, Mitchell M, et al. Extended lamivudine retreatment for chronic hepatitis B: maintenance of viral suppression after discontinuation of therapy. *Hepatology*. 1999;30 (4):1082-1087.
282. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol*. 2003;39 (4):614-619.
283. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology*. 2000;119(1):172-180.
284. Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology*. 2001;33(6):1527-1532.
285. Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, et al. Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2005;42(2):173-179.
286. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):847-851.
287. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2673-2681.
288. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1743-1751.
289. Tong MJ, Hsien C, Hsu L, et al. Treatment recommendations for chronic hepatitis B: an evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States. *Hepatology*. 2008;48(4):1070-1078.
290. Heathcote J. Treatment of HBe antigen-positive chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003;23(1):69-80.
291. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Vassilopoulos D. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003;23(1):81-88.
292. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut*. 2007;56(5):699-705.
293. Torre D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 1996;23(1):131-137.
294. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9454):123-129.
295. Buster EH, Hansen BE, Buti M, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology*. 2007;46 (2):388-394.
296. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alfa-2a. *Gastroenterology*. 2009;136: 2169-2179.
297. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology*. 2009;136 (2):496-504.
298. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology*. 2003;37(4):756-763.
299. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology*. 1997;26(1):206-210.
300. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, et al. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 1993;104(4):1116-1121.
301. Perillo R, Schiff E, Davis G, et al. A Randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1990;323:295-301.
302. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000;31(1):207-210.
303. Fontana RJ, Keeffe EB, Carey W, et al. Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl*. 2002;8(5):433-439.
304. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1256-1263.
305. Lai C-L, Chien R-N, Leung NWY, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1998;339 (2):61-68.
306. Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology*. 1999;30(3):770-774.
307. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology*. 2000;32 (4 Pt 1):828-834.
308. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology*. 1999;29(3):889-896.
309. Schiff ER. Lamivudine for hepatitis B in clinical practice. *J Med Virol*. 2000;61(3):386-391.
310. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2000;33(2):301-307.
311. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34(6):1225-1241.
312. Lee KM, Cho SW, Kim SW, et al. Effect of virological response on post-treatment durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat*. 2002;9(3):208-212.
313. Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology*. 2000;32(1):129-134.
314. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348(9):808-816.
315. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348(9):800-807.
316. Yang H, Westland CE, Delaney WE, et al. Resistance surveillance in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil for up to 60 weeks. *Hepatology*. 2002;36(2):464-473.
317. Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology*. 2003;125 (2):292-297.
318. Xiong X, Flores C, Yang H, et al. Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. *Hepatology*. 1998;28 (6):1669-1673.
319. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1001-1010.
320. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1437-1444.
321. Leung N, Peng CY, Hann HW, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: a randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology*. 2009;49(1):72-79.
322. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir—effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2614-2621.
323. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357 (25):2576-2588.
324. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Globe Study Group. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357:2576-2588.
325. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2442-2455.
326. Das K, Xiong X, Yang H, et al. Molecular modeling and biochemical characterization reveal the mechanism of hepatitis B virus polymerase resistance to lamivudine (3TC) and emtricitabine (FTC). *J Virol*. 2001;75(10):4771-4779.
327. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology*. 2001;33(3):751-757.
328. Ono SK, Kato N, Shiratori Y, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest*. 2001;107(4):449-455.
329. Bozdayi AM, Uzunalimoglu O, Turkyilmaz AR, et al. YSDD: a novel mutation in HBV DNA polymerase confers clinical resistance to lamivudine. *J Viral Hepat*. 2003;10(4):256-265.
330. Lok AS, Hussain M, Cursano C, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology*. 2000;32(5):1145-1153.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

331. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009;136(2):486-495.
332. Seifer M, Patty A, Serra I, et al. Telbivudine, a nucleoside analog inhibitor of HBV polymerase, has a different in vitro cross-resistance profile than the nucleotide analog inhibitors adefovir and tenofovir. *Antiviral Res*. 2009;81(2):147-155.
333. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49:1503-1514.
334. Chen CH, Wang JH, Lee CM, et al. Virological response and incidence of adefovir resistance in lamivudine-resistant patients treated with adefovir dipivoxil. *Antivir Ther*. 2006;11(6):771-778.
335. Villet S, Pichoud C, Billioud G, et al. Impact of hepatitis B virus rtA181V/T mutants on hepatitis B treatment failure. *J Hepatol*. 2008;48(5):747-755.
336. Liaw YF. Acute exacerbation and superinfection in patients with chronic viral hepatitis. *J Formos Med Assoc*. 1995;94(9):521-528.
337. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, et al. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology*. 2006;44(3):703-712.
338. Kuo A, Dienstag JL, Chung RT. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(3):266-272.
339. Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, et al. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: two-year follow-up. *J Hepatol*. 2008;48(6):923-931.
340. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1445-1451.
341. van Bommel F, Zollner B, Sarrazin C, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology*. 2006;44(2):318-325.
342. Torresi J, Earnest Silveira L, Deliyannis G, et al. Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HBsAg protein arising as a consequence of sequence changes in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy. *Virology*. 2005;293(2):305-313.
343. Yoo BC, Kim JH, Kim TH, et al. Clevudine is highly efficacious in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B with durable off-therapy viral suppression. *Hepatology*. 2007;46(4):1041-1048.
344. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351(12):1206-1217.
345. Menne S, Butler SD, George AL, et al. Antiviral effects of lamivudine, emtricitabine, adefovir dipivoxil, and tenofovir disoproxil fumarate administered orally alone and in combination to woodchucks with chronic woodchuck hepatitis virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(10):3617-3632.
346. Sung JJ, Lai JY, Zeuzem S, et al. Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2008;48(5):728-735.
347. Hui CK, Zhang HY, Bowden S, et al. 96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2008;48(5):714-720.
348. Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2005;129(2):528-536.
349. Ghany MG, Ayola B, Villamil FG, et al. Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology*. 1998;27(1):213-222.
350. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;33(2):424-432.
351. Lok AS. Prevention of recurrent hepatitis B post-liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8(10 Suppl 1):S67-S73.
352. Loomba R, Rowley AK, Wesley R, et al. Hepatitis B immunoglobulin and lamivudine improve hepatitis B–related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(6):696-700.
353. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology*. 2007;132(3):931-937.
354. Locarnini S, McMillan J, Bartholomeusz A. The hepatitis B virus and common mutants. *Semin Liver Dis*. 2003;23(1):5-20.
355. Bock CT, Tillmann HL, Torresi J, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutants with enhanced replication by lamivudine treatment after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2002;122(2):264-273.
356. Seehofer D, Rayes N, Steinmuller T, et al. Occurrence and clinical outcome of lamivudine-resistant hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001;7(11):976-982.
357. Osborn MK, Han SH, Regev A, et al. Outcomes of patients with hepatitis B who developed antiviral resistance while on the liver transplant waiting list. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1454-1461.
358. Mutimer D, Feraz-Neto BH, Harrison R, et al. Acute liver graft failure due to emergence of lamivudine resistant hepatitis B virus: rapid resolution during treatment with adefovir. *Gut*. 2001;49(6):860-863.
359. Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI, et al. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology*. 2008;48(5):1460-1466.
360. Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, et al. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfected antiretroviral naive individuals in Thailand. *Hepatology*. 2008;48(4):1062-1069.
361. Peters MG, Andersen J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology*. 2006;44(5):1110-1116.
362. Matthews GV, Bartholomeusz A, Locarnini S, et al. Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS*. 2006;20(6):863-870.
363. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol*. 2000;62(3):299-307.
364. Yeo W, Chan PK, Chan HL, et al. Hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy-enhanced viral replication precedes overt hepatitis. *J Med Virol*. 2001;65(3):473-477.
365. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*. 2006;131(1):59-68.
366. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*. 2006;131(1):59-68.
367. Idilman R, Arat M, Soydan E, et al. Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies. *J Viral Hepat*. 2004;11(2):141-147.
368. Shibolet O, Ilan Y, Gillis S, et al. Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. *Blood*. 2002;100(2):391-396.
369. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut*. 2005;54(11):1597-1603.
370. Lau DT, Doo E, Park Y, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology*. 1999;30(2):546-549.
371. Villa E, Grottola A, Buttafoco P, et al. High doses of alpha-interferon are required in chronic hepatitis due to coinfection with hepatitis B virus and hepatitis C virus: long term results of a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2973-2977.
372. Farci P, Mandas A, Coiana A, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med*. 1994;330(2):88-94.
373. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1996;45(RR-15):1-30.
374. Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol*. 1995;90(2):201-205.
375. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;338(5):286-290.
376. Corden S, Ballard AL, Ijaz S, et al. HBV DNA levels and transmission of hepatitis B by health care workers. *J Clin Virol*. 2003;27(1):52-58.
377. Transmission of hepatitis B to patients from four infected surgeons without hepatitis B e antigen. The Incident Investigation Teams and others. *N Engl J Med*. 1997;3363:178-184.
378. Spijkerman IJ, van Doorn LJ, Janssen MH, et al. Transmission of hepatitis B virus from a surgeon to his patients during high-risk and low-risk surgical procedures during 4 years. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(6):306-312.
379. Leads from the MMWR. Update: universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in health-care settings. *JAMA*. 1988;260(4):462-465.
380. Management of healthcare workers infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, or other bloodborne pathogens. AIDS/TB Committee of the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997;185:349-363.
381. Proceedings of the Consensus Conference on Infected Health Care Worker Risk for transmission of bloodborne pathogens. *Can Commun Dis Rep*. 1998; 24(Suppl 4):i-iii, 1-25; i-iii, 1-28.
382. Mele A, Ippolito G, Craxi A, et al. Risk management of HBsAg or anti-HCV positive healthcare workers in hospital. *Dig Liver Dis*. 2001;33(9):795-802.
383. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208-1236.
384. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(26):1855-1859.
385. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) post-exposure prophylaxis of hepatitis B. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1984;3321:285-290.
386. Implementation of newborn hepatitis B vaccination—worldwide, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;5746:1249-1252.
387. Alternate two dose hepatitis B vaccination schedule for adolescents aged 11 to 15 years. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000;49:261.
388. Lindsay KL, Herbert DA, Gitnick GL. Hepatitis B vaccine: low postvaccination immunity in hospital personnel given gluteal injections. *Hepatology*. 1985;5(6):1088-1090.
389. Herroelen L, de Keyser J, Ebinger G. Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet*. 1991;338(8776):1174-1175.
390. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344(5):327-332.
391. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol*. 2003;60(4):504-509.
392. Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ, et al. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine: efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA*. 1987;257(19):2612-2616.
393. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States: prevention by passive-active immunization. *JAMA*. 1985;253(12):1740-1745.
394. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin: double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 1984;1(8383):921-926.
395. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, et al. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet*. 1975;2(7938):740-741.
396. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 2003;10(4):294-297.
397. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med*. 1986;315(4):209-214.
398. Ni YH, Huang LM, Chang MH, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology*. 2007;132(4):1287-1293.
399. Propst T, Propst A, Lhotta K, et al. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(6):1041-1045.
400. Wong EK, Bodsworth NJ, Slade MA, et al. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection $CD4^+$ lymphocyte count and vaccination schedule. *Int J STD AIDS*. 1996;7(7):490-494.
401. Collier AC, Corey L, Murphy VL, et al. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med*. 1988;109(2):101-105.
402. Waite NM, Thomson LG, Goldstein MB. Successful vaccination with intradermal hepatitis B vaccine in hemodialysis patients previously nonresponsive to intramuscular hepatitis B vaccine. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5(11):1930-1934.
403. Valdez H, Mitsuyasu R, Landay A, et al. Interleukin-2 increases $CD4^+$ lymphocyte numbers but does not enhance responses to immunization: results of A5046s. *J Infect Dis*. 2003;187(2):320-325.
404. Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med*. 1989;321(11):708-712.
405. Ding L, Zhang M, Wang Y, et al. A 9-year follow-up study of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. *Clin Infect Dis*. 1993;17(3):475-479.
406. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, et al. Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine*. 1996;14(16):1503-1505.
407. Wu JS, Hwang LY, Goodman KJ, et al. Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10-year follow-up. *J Infect Dis*. 1999;179(6):1319-1325.
408. Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, et al. Long-term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2):157-163.
409. Saab S, Weston SR, Ly D, et al. Comparison of the cost and effectiveness of two strategies for maintaining hepatitis B immunity in hemodialysis patients. *Vaccine*. 2002;20(25–26):3230-3235.
410. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR–11):1-94.

411. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet*. 1990;336 (8711):325-329.
412. Carman WF, Trautwein C, van Deursen FJ, et al. Hepatitis B virus envelope variation after transplantation with and without hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology*. 1996;24(3):489-493.
413. Hsu HY, Chang MH, Liaw SH, et al. Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan. *Hepatology*. 1999;30 (5):1312-1317.
414. He C, Nomura F, Itoga S, et al. Prevalence of vaccine-induced escape mutants of hepatitis B virus in the adult population in China: a prospective study in 176 restaurant employees. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(12):1373-1377.
415. Ogata N, Cote PJ, Zanetti AR, et al. Licensed recombinant hepatitis B vaccines protect chimpanzees against infection with the prototype surface gene mutant of hepatitis B virus. *Hepatology*. 1999;30(3):779-786.
416. Torresi J, Earnest-Silveira L, Deliyannis G, et al. Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HBsAg protein arising as a consequence of sequence changes in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy. *Virology*. 2002;293(2):305-313.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

147

Parvovirus humanos, incluidos parvovirus B19 y bocavirus humano

KEVIN E. BROWN

Parvum en latín significa pequeño, y los Parvoviridae están entre los virus de ADN más pequeños conocidos de los que infectan células de mamíferos. Los viriones son partículas sin envoltura de alrededor de 22 nm de diámetro, con una simetría icosaédrica. La familia Parvoviridae se divide en dos subfamilias, Parvovirinae y Densovirinae, según su capacidad para infectar las células de vertebrados o invertebrados, respectivamente. La subfamilia Parvovirinae se subdivide en cinco géneros en función de su mapa de transcripción, su capacidad para replicarse de manera eficaz, ya sea de forma autónoma o con un virus cooperador, y su homología de secuencia. Los cinco géneros son: *Parvovirus, Dependovirus, Erythrovirus, Bocavirus* y *Amdovirus*[1].

Se conocen por lo menos cuatro parvovirus diferentes que infectan al ser humano. El parvovirus B19 (VB19) es el mejor caracterizado, y se clasifica como miembro del género *Erythrovirus,* de la cual es la especie tipo. Los otros virus de nuestra especie son los virus adenoasociados humanos (VAA, o dependovirus), bocavirus humano (BoVH) y parvovirus humano 4. Los dos últimos virus no han sido clasificados oficialmente todavía, pero el BoVH es claramente un miembro del género *Bocavirus,* mientras que el parvovirus humano 4 es muy diferente de todos los otros virus conocidos y es probable que forme parte de un nuevo género.

Parvovirus B19 (VB19)

Este virus fue descubierto en 1974 durante un estudio de técnicas para determinación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B utilizando varios paneles de muestras de suero[2]. La muestra 19 del panel B (de aquí su denominación B19) dio lugar a un resultado anómalo, un «falso positivo» en la técnica relativamente poco sensible de contrainmunoelectroforesis, y, tras recortar la línea de inmunoprecipitación, el examen con microscopia electrónica mostró la presencia de partículas de 23 nm similares a las de los parvovirus. Aunque originalmente se denominó partícula sérica de tipo parvovirus o parvovirus humano, en 1985 el virus fue reconocido oficialmente como miembro de la familia Parvoviridae y el International Committee on Taxonomy of Viruses recomendó la denominación de VB19 para impedir su confusión con otros virus.

La asociación del VB19 con una enfermedad clínica significativa no se estableció hasta 1981, aunque en la actualidad se sabe que la infección por VB19 da lugar a una amplia gama de manifestaciones que dependen de las características inmunológicas y hematológicas del huésped (tabla 147-1). En los niños sanos inmunocompetentes, el VB19 provoca el eritema infeccioso (EI), también denominado quinta enfermedad o enfermedad de «la cara abofeteada», que es una enfermedad exantemática leve. En ocasiones, sobre todo en las mujeres, la quinta enfermedad causa una poliartropatía simétrica aguda que puede parecerse a la artritis reumatoide. En personas con trastornos hemolíticos subyacentes o con incremento de la eritropoyesis, o ambas, la infección causa una insuficiencia temporal de la producción de eritrocitos y una crisis aplásica transitoria (CAT). En las personas con inmunosupresión, la viremia VB19 persistente se manifiesta en forma de una aplasia eritroide pura (AEP) con anemia crónica, mientras que en el feto (en el que la respuesta inmunitaria es inmadura) la infección puede causar muerte intrauterina, hídrops fetal o, en pocas ocasiones, una anemia congénita.

Características del virus

Mediante microscopia electrónica, las partículas del VB19 se observan con la morfología característica de los parvovirus (fig. 147-1). Las partículas infecciosas maduras tienen un peso molecular de $5{,}6 \times 10^6$ y muestran una densidad de flotación en gradientes de cloruro de cesio de 1,41 g/ml. A consecuencia de la falta de cubierta y de su limitado contenido de ADN, el VB19 resiste la inactivación por medios físicos. Aunque el virus puede inactivarse por calor a concentraciones bajas de proteína[3], resiste la inactivación a 56 °C durante más de 60 minutos y en situaciones de concentraciones virales elevadas resiste 80 °C durante 72 horas en concentrados de factores de la coagulación[4]. El VB19 es estable en disolventes lipídicos como el éter y el cloroformo, aunque puede inactivarse por el formol, la β-propiolactona, los agentes oxidantes y la radiación γ.

El VB19 tiene un genoma de tamaño reducido, constituido por una única cadena de ADN de unos 5.600 nucleótidos, con secuencias repetidas terminales de 360 nucleótidos de longitud, idénticas e invertidas, en cada extremo. El mapa de transcripción del VB19 lo diferencia de otros Parvovirinae. En el extremo izquierdo del genoma hay un promotor único y potente, mientras que en la parte media del genoma hay señales de poliadenilación poco habituales[5]. Las tres proteínas principales del virus (una proteína no estructural y las proteínas de la cápside) son producidas por corte y empalme alternativo a partir del promotor y de su secuencia líder acompañante. Las cantidades relativas de las proteínas mayor y menor de la cápside están reguladas en parte por la presencia de múltiples codones AUG 5' situados antes del auténtico codón de iniciación de la transcripción[6]. Además, hay transcritos que codifican varias proteínas pequeñas de 7,5 y 11 kD. Aunque se sabe que la proteína de 11 kD es necesaria para la producción de virus infecciosos, se desconoce el papel de la proteína de 7,5 kD[7].

El único transcrito sin corte y empalme codifica la proteína no estructural, una fosfoproteína de 78 kD[8]. En congruencia con su función en la propagación del virus, esta proteína presenta propiedades de unión a ADN, así como actividad adenosina y guanosina trifosfatasa[9]. La expresión de la proteína no estructural da lugar a la muerte de la célula huésped mediante la inducción de apoptosis[10].

El virión VB19 es un icosaedro constituido por 60 copias de proteínas de la cápside. La mayor parte de la cápside está constituida por VP2, una proteína de 58 kD; el 5% o menos de la cápside está constituido por la proteína VP1 de 84 kD. La proteína VP1 difiere de VP2 debido a que presenta 227 aminoácidos adicionales en el extremo amino. Mediante técnicas de ingeniería genética es posible expresar las proteínas de la cápside en diversas líneas celulares de mamíferos[11], insectos[12,13] y de levadura[14]. Las proteínas de la cápside se autoensamblan en ausencia de ADN de VB19 y en estos sistemas la expresión proteica da lugar a la formación de una cápside recombinante vacía; la proteína VP1 no es necesaria para la formación de la cápside.

Se ha resuelto la estructura atómica de la cápside vacía VP2 del VB19 y del virus infectivo[15,16]. La superficie del virión muestra una cavidad principal que engloba el eje de simetría quíntuple, de manera similar a la estructura de cañón que se observa en los virus icosaédricos de ARN. En la cápside del VB19 también existe una estructura cilíndrica hueca alrededor de los ejes de simetría quíntuple que parece penetrar en el interior del virión. La distribución estructural de VP1 en la cápside del VB19 no se puede inferir solamente a partir de las estructuras cristalográficas, pero según los estudios de unión a anticuerpos y estructurales, en el VB19 infectivo la región VP1 parece estar expuesta en la superficie viral adyacente al eje de simetría quíntuple del cilindro[16]. Se ha demostrado que una región característica de VP1 de todos los parvovirus, incluido el VB19, muestra un motivo de fosfolipasa A_2[17]. En estudios de infección causada por VB19 (y otros parvovirus) se ha demostrado que este motivo es necesario para la infectividad viral[17,18].

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 147-1 Manifestaciones de la enfermedad y persistencia de la infección por parvovirus B19 en diferentes poblaciones de huéspedes

Enfermedad	*Agudo o crónico*	*Huésped*
Quinta enfermedad	Agudo	Niños sanos
Síndrome de poliartropatía	Agudo o crónico	Adultos sanos
Crisis aplásica transitoria	Agudo	Pacientes con aumento de la eritropoyesis
Hídrops fetal o anemia congénita	Agudo o crónico	Feto (<20 semanas)
Anemia persistente	Crónico	Pacientes inmunodeficientes o inmunodeprimidos

Ahora se sabe que hay tres genotipos diferentes con una variabilidad aproximada entre ellos del 10% a nivel del ADN[19]. La mayoría de los VB19 identificados son del genotipo 1[20], el genotipo original VB19, que se distribuye por todo el mundo. El genotipo 3 parece ser el predominante del VB19 en Ghana, donde representa más del 90% de las secuencias identificadas[21]. El genotipo 2 se ha encontrado sobre todo en los tejidos de pacientes de mayor edad (nacidos antes de 1973), lo que sugiere que podría haber circulado con mayor frecuencia antes de la década de 1970[22]. Sin embargo, en ocasiones se identifican muestras de sangre o donaciones que contienen un título alto de genotipo 2[23], y las secuencias de los genotipos 2 y 3 se han detectado en muestras de sangre y de tejidos provenientes de distintas partes del mundo[24-27], lo que sugiere una distribución más amplia que la prevista inicialmente. Sin embargo, la verdadera prevalencia de estos genotipos diferentes se desconoce en la actualidad.

A pesar de las diferencias en las secuencias de ADN, la secuencia proteica de la cápside se conserva entre los diferentes genotipos, y hay evidencia de esto tanto por ensayos serológicos como de neutralización cruzada[23,28,29].

Patogenia

Al igual que los otros parvovirus autónomos, el parvovirus B19 depende para su replicación de células con actividad mitótica. Sin embargo, el VB19 muestra un rango muy estrecho de células diana y sólo se puede propagar con eficacia en células progenitoras eritroides humanas. Este virus no se puede cultivar fácilmente en el laboratorio, salvo en eritroblastos primarios[30]. El ser humano es el único huésped conocido del parvovirus B19; todos los primates analizados son resistentes a la infección por VB19, aunque tienen sus propios eritrovirus relacionados[31].

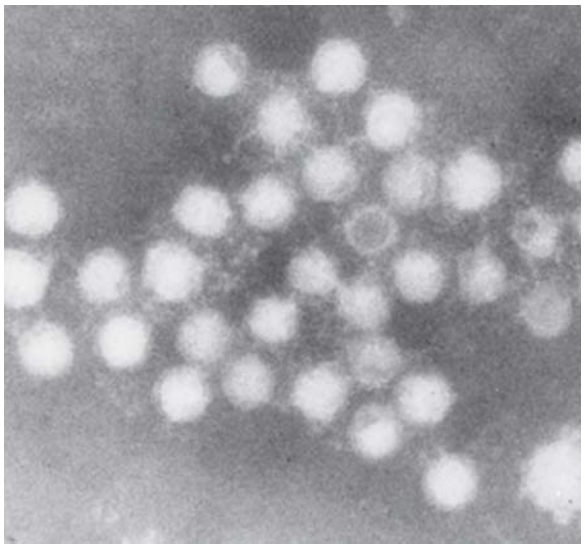


Figura 147-1 Micrografía electrónica de partículas de parvovirus B19 que muestran simetría icosaédrica. *(Micrografía electrónica por cortesía de la Dra. Anne Field.)*

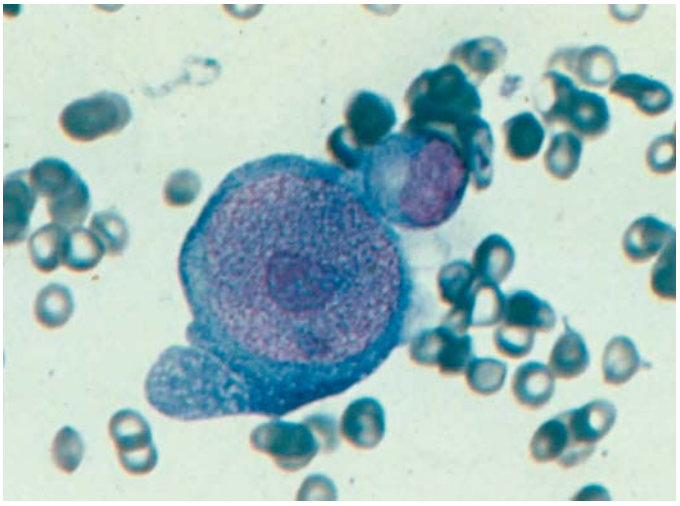


Figura 147-2 Pronormoblasto gigante en un paciente con infección por B19.

En líneas eritroides humanas obtenidas de la médula ósea, la susceptibilidad frente al parvovirus B19 aumenta con la diferenciación; las células progenitoras pluripotenciales parecen ser respetadas y las principales células diana son los progenitores eritroides (células capaces de originar colonias eritroides in vitro) y los eritroblastos CD 36-positivos[31,32]. La infección por parvovirus B19 es citotóxica[33] debido a la expresión de la proteína no estructural en las células infectadas[34]. Los cultivos infectados se caracterizan por la presencia de pronormoblastos gigantes de 25-32 µm de diámetro, vacuolización citoplásmica, cromatina inmadura y grandes cuerpos de inclusión eosinófilos intranucleares (fig. 147-2). La microscopia electrónica permite visualizar las partículas virales en el núcleo y en la membrana citoplásmica; además, las células infectadas muestran marginación de la cromatina, formación de seudópodos y vacuolización citoplásmica[34], alteraciones todas ellas características de las células en fase de apoptosis.

La especificidad eritroide del parvovirus B19 se debe, en parte, a la distribución tisular del globósido receptor celular del virus, también denominado antígeno de grupo sanguíneo P[34]. El antígeno P se observa en los progenitores eritroides, los eritroblastos y los megacariocitos[35]. También aparece en las células endoteliales, que pueden ser dianas de la infección viral y que están implicadas en la patogenia de la transmisión transplacentaria, posiblemente de la vasculitis, así como en el exantema de la quinta enfermedad y en la afectación de las células del miocardio fetal. Una minoría de personas con carencia genética del antígeno P en los eritrocitos son resistentes a la infección por VB19 y su médula ósea no se infecta in vitro por VB19[36]. Sin embargo, aunque se requiere el antígeno P para la infección, no es suficiente para la entrada del virus, y se han propuesto otras moléculas como supuestos correceptores celulares[37,38]. Además, la especificidad eritroide también puede modularse por factores de transcripción específicos de las células eritroides.

Varios estudios en voluntarios sanos han demostrado que la infección por VB19 causaba una interrupción aguda pero autolimitada (4-8 días) de la producción de eritrocitos, con la correspondiente disminución de la concentración de hemoglobina[39]. En pacientes con un recambio eritroide normal, esta corta interrupción de la producción de eritrocitos no provoca anemia, pero en los pacientes con un recambio eritroide elevado debido a hemólisis, hemorragia u otras causas, la insuficiencia temporal de la eritropoyesis puede precipitar una crisis aplásica. La anemia mejora a medida que se desarrolla la respuesta inmunitaria. En los pacientes con inmunodepresión, la infección puede persistir y causar una AEP crónica.

El feto infectado puede sufrir efectos graves debido al intenso recambio de eritrocitos y la respuesta inmunitaria deficiente. Durante el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

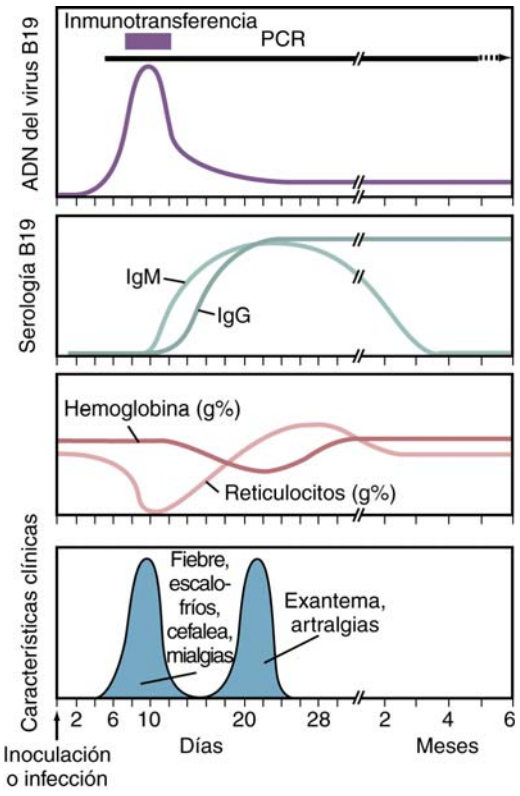


Figura 147-3 Evolución virológica, inmunológica y clínica tras una infección aguda por B19 en una persona sana. IgG, inmunoglobulina G; PCR, reacción en cadena de la polimerasa. *(De Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR y cols. Experimental parvoviral infection in humans.* J Infect Dis. *1985;152:257-265; Patou G, Pillay D, Myint S, Pattison J. Characteriza-tion of a nested polymerase chain reaction assay for detection of parvovirus B19.* J Clin Microbiol. *1993;31:540-546.)*

segundo trimestre hay un gran incremento de la masa eritrocitaria. Las partículas de parvovirus se pueden detectar mediante microscopia electrónica en el tejido hematopoyético del hígado y del timo[40]. En el miocardio de los fetos infectados se han detectado el ADN de VB19 y el antígeno de la cápside[41], y también hay pruebas de que el feto puede desarrollar miocarditis[42], lo que complica la anemia grave y la insuficiencia cardíaca secundaria. Hacia el tercer trimestre, la existencia de una respuesta inmunitaria fetal más eficaz frente al virus probablemente explica la disminución de las muertes fetales durante esta fase del embarazo.

La patogenia del exantema del EI y de la poliartropatía es casi con certeza un proceso mediado por inmunocomplejos (fig. 147-3). En estudios realizados en voluntarios, los inmunocomplejos aparecieron en momentos en los que ya no se detectaban títulos elevados de viremia, coincidiendo con una respuesta inmunitaria manifiesta[39]. Se han observado alteraciones similares en personas con infección crónica tratadas con inmunoglobulinas[43]. Sin embargo, en estudios in vitro se ha demostrado que la proteína no estructural del VB19, no sólo induce la apoptosis en las células del huésped, sino que también activa la interleucina 6[41], y el motivo de fosfolipasa en la región VP1u de VP1 es funcional[44]; ambos hallazgos podrían contribuir in vivo a la artropatía inducida por B19.

Epidemiología

PREVALENCIA E INCIDENCIA

La infección por parvovirus B19 es frecuente durante la niñez, y hacia los 15 años alrededor del 50% de los niños presenta inmunoglobulinas G (IgG) detectables frente al virus. La infección también puede aparecer durante la edad adulta y más del 80% de los ancianos presenta anticuerpos detectables[45]. Las mujeres estadounidenses y europeas en edad fértil muestran una tasa anual de seroconversión de alrededor del 1%[46,47]. En estudios realizados en diferentes países (Francia, Alemania, Japón, Reino Unido y Estados Unidos) se han observado patrones similares, con una prevalencia ligeramente mayor en los niños de países africanos y de Brasil. En algunas poblaciones tribales aisladas se ha observado una prevalencia mucho menor: un 2% en Isla Rodrigues, África[48], y un 4-10% en las tribus de la zona de Belem, Brasil[49].

A pesar de que la prevalencia de los anticuerpos es elevada en la población general, la viremia con niveles elevados ($>10^9$ copias de genoma/ml) es infrecuente: alrededor de 1/20.000 a 1/40.000 unidades de sangre obtenidas durante las estaciones epidémicas contienen títulos elevados de VB19[46]. Sin embargo, las estimaciones de la prevalencia de niveles más bajos de ADN del VB19 varían ampliamente dependiendo de la sensibilidad del método utilizado[50], de modo que alrededor del 1% de las donaciones contienen ADN de VB19 detectable cuando se usa la técnica altamente sensible de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)[51]. Se desconoce la relevancia de estos niveles bajos de ADN de VB19 en muestras de sangre[50].

MECANISMO Y VÍAS DE TRASMISIÓN

Las infecciones por parvovirus B19 en climas templados son más frecuentes a finales del invierno, en primavera y al principio del verano[52]. Las tasas de infección también pueden aumentar cada 3-4 años, tal como queda reflejado por los correspondientes incrementos en las manifestaciones clínicas principales de la infección por VB19 (CAT y EI)[53,54].

Se ha detectado la presencia de ADN del VB19 en las secreciones respiratorias de los pacientes en el momento de la viremia[55], lo que indica que la infección se transmite generalmente por vía respiratoria. El virus se puede transmitir fácilmente por un contacto estrecho y en diversos contextos se ha calculado la tasa de ataque secundaria; en un estudio, la tasa de ataque secundaria a partir de pacientes sintomáticos con EI o CAT a contactos familiares susceptibles (con negatividad para IgG) fue de alrededor del 50%[55]. En lo que se refiere a los brotes escolares, no suele disponerse de estudios serológicos detallados, pero el 10-60% de los escolares pueden presentar un exantema congruente con infección por VB19[56,57]. Las tasas de ataque secundarias y de seroconversión anual más elevadas, incluso en ausencia de un brote comunitario conocido, se observan en los trabajadores que están en contacto estrecho con los niños afectados, como el personal de las guarderías y de los colegios[58]. Se han descrito casos de transmisión nosocomial[59], pero es posible que ésta sea una vía infrecuente, sobre todo a partir de pacientes con infección crónica. No obstante, los pacientes con CAT o con enfermedad persistente deben considerarse infecciosos y es necesario adoptar las precauciones adecuadas para limitar su contacto con otros pacientes y con los trabajadores susceptibles.

El virus se puede localizar en el suero y la infección se puede transmitir por la sangre y los hemoderivados[60], como la albúmina y el plasma[61,62]. Tal como ya se ha señalado, los parvovirus, incluido el VB19, son muy resistentes al calor y pueden soportar el tratamiento térmico dirigido contra los agentes infecciosos presentes en los hemoderivados. Además, los métodos de esterilización con disolventes-detergentes, que sólo inactivan los virus con envoltura lipídica, son ineficaces. La infección por VB19 se ha transmitido a través de factores tratados con vapor, calor seco y disolventes-detergentes, aunque los hemofílicos tratados únicamente con factor VIII esterilizado mediante calor han presentado una prevalencia menor de anticuerpos anti-VB19 y tasas menores de seroconversión que los pacientes tratados con este mismo factor no sometido a calentamiento[63].

Manifestaciones clínicas

ERITEMA INFECCIOSO

Las manifestaciones de la infección por parvovirus B19 son variables, incluso en los huéspedes sanos, y van desde una infección asintomática o subclínica (la mayor parte de las personas con anticuerpos específicos frente a VB19 no muestra ningún síntoma específico) hasta

Figura 147-4 **Aspecto de cara abofeteada en un niño con la quinta enfermedad.**

los cuadros de tipo bifásico con sintomatología durante las fases virémica y mediada por inmunocomplejos de la enfermedad; no obstante, la manifestación principal es el EI. Es probable que esta enfermedad fuese bien caracterizada clínicamente antes del descubrimiento del VB19[64]. Esta enfermedad cutánea exantemática infantil fue descrita probablemente por primera vez por Robert Willan en 1799 e ilustrada en su libro de texto editado en 1808. Se redescubrió en Alemania cuando en 1899 Slicker la denominó *eritema infeccioso,* y 6 años después Cheinisse la consideró la «quinta enfermedad exantemática» de los seis exantemas clásicos de la infancia[65]. A menudo, los datos epidemiológicos han indicado «una exposición de fuente común frente a un trasmisor muy eficaz», y en algún momento se consideró que el agente responsable era un virus de la rubéola atípico o un virus ECHO. No obstante, en los pacientes con la quinta enfermedad no fue posible aislar ninguno de esos virus. En 1983, tras un brote de EI en Londres, los 31 niños o adolescentes afectados presentaban IgM con especificidad anti-B19[66]; se obtuvieron resultados similares en otras epidemias de la quinta enfermedad y actualmente sabemos que el agente etiológico es el parvovirus B19.

Los síntomas clínicos comienzan con un cuadro prodrómico inespecífico que a menudo pasa inadvertido; puede haber fiebre, catarro nasal, cefaleas y molestias gastrointestinales leves como náuseas y diarrea. Al cabo de 2-5 días aparece el eritema característico de «cara abofeteada», una erupción intensamente eritematosa en las mejillas acompañada de una relativa palidez perioral (fig. 147-4). Puede haber una erupción cutánea de segunda fase al cabo de unos pocos días y un exantema maculopapular eritematoso en el tronco y los miembros; a medida que desaparece esta erupción cutánea queda un aspecto característico «en encaje». Se observan grandes variaciones en los síntomas dermatológicos: el eritema clásico de las mejillas «abofeteadas» es mucho más frecuente en los niños que en los adultos; la erupción de la segunda fase puede ser un eritema tenue y escasamente perceptible o bien un exantema florido; además, esta erupción puede ser transitoria o recidivar durante varias semanas. En contadas ocasiones se pueden observar otros cuadros dermatológicos: una erupción cutánea vesiculopustulosa[67], un síndrome papular pruriginoso con afectación en guante y calcetín[68], otras erupciones cutáneas purpúricas con o sin manchas de Koplik[69,70] y un eritema multiforme[71]. El prurito, sobre todo en las plantas de los pies, puede ser el síntoma predominante[72].

ARTROPATÍA

Aunque la infección por VB19 en los niños suele ser leve y de corta duración, una elevada proporción de adultos (sobre todo mujeres) sufre artralgias o una artritis florida con dolores articulares acompañados a menudo de tumefacción y rigidez de las articulaciones[57]. La artralgia suele ser simétrica con afectación predominante de las articulaciones pequeñas de las manos y los pies; suele durar entre 1 y 3 semanas, aunque puede persistir o recidivar durante meses o incluso años. Cuando no hay antecedentes de erupción cutánea, los síntomas se pueden confundir con los de una artritis reumatoide aguda, sobre todo por que los síntomas prolongados no se correlacionan con los estudios serológicos, como la duración de la respuesta IgM frente al VB19 o la persistencia de la viremia. Además, la infección por VB19 se puede asociar a la producción transitoria de factor reumatoide[73]. En un estudio extenso sobre pacientes atendidos en una consulta de «sinovitis inicial» en Inglaterra, el 12% presentó evidencia de infección reciente por VB19[74]. Tres de los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de artritis reumatoide manifiesta de la American Rheumatism Association. La infección por VB19 se debe considerar parte del diagnóstico diferencial en cualquier paciente con artritis aguda.

Se ha señalado que el VB19 está implicado en el inicio y la perpetuación de la artritis reumatoide que causa lesiones articulares[75], aunque estos resultados no han podido ser reproducidos por otros grupos de investigación. Por el contrario, el ADN del parvovirus VB19 se detecta a menudo en el tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, artropatía crónica y personas de un grupo control. En un estudio detallado y con grupo control, aunque se detectó la presencia del ADN de VB19 en el tejido sinovial del 28% de los pacientes con artritis crónica, también se observó en el 48% de los controles sin artropatía[76], lo que indica que el ADN del VB19 detectable mediante PCR puede persistir en los tejidos sinoviales durante meses o años. Además, en un estudio con seguimiento a largo plazo, ninguno de los 54 pacientes con artralgias asociadas a B19 mostró persistencia de la tumefacción articular o de la restricción de movimientos, y no se detectaron signos de artropatía inflamatoria[77]. Por tanto, parece poco probable que el VB19 intervenga en la artritis reumatoide erosiva clásica. La asociación del VB19 y la enfermedad reumática juvenil es más convincente[78], pero está menos claro si es la causa de la enfermedad o uno de los muchos posibles factores desencadenantes.

CRISIS APLÁSICA TRANSITORIA

La CAT representa una interrupción súbita de la eritropoyesis caracterizada por reticulocitopenia, ausencia de precursores eritroides en la médula ósea y anemia con agravamiento muy marcado; este cuadro fue la primera enfermedad clínica que se asoció a la infección por VB19. Al evaluar la presencia del virus VB19 en muestras almacenadas de suero correspondientes a niños ingresados en un hospital londinense, en las muestras de seis inmigrantes jamaicanos con drepanocitosis y que sufrían una crisis aplásica se observaron evidencias de infección reciente por VB19 (antigenemia o seroconversión)[79]. En estudios retrospectivos de muestras de suero de pacientes jamaicanos con drepanocitosis se observó que el 86% de las CAT se asociaba a infección reciente por parvovirus[80].

La CAT causada por VB19 se ha descrito en la actualidad en una amplia gama de pacientes con trastornos hemolíticos subyacentes, como esferocitosis hereditaria, talasemia, alteraciones enzimáticas de los hematíes como deficiencia de piruvato cinasa y anemia hemolítica autoinmunitaria[81]. La CAT también puede aparecer en condiciones de «estrés» de la línea eritroide, como hemorragia, anemia ferropénica y en los cuadros de trasplante renal o de médula ósea. La anemia aguda se ha descrito en personas sin alteraciones hematológicas[82], y en voluntarios sanos se ha observado una disminución del recuento eritrocitario (en el rango de la normalidad) y de los reticulocitos[39].

Aunque los pacientes con crisis aplásica padecen en última instancia una enfermedad autolimitada, pueden padecer un cuadro grave. Los síntomas pueden consistir en disnea, astenia e incluso confusión en relación con el empeoramiento de la anemia. También pueden aparecer cuadros de insuficiencia cardíaca congestiva, de necrosis grave de la médula ósea[83] y complicaciones cerebrovasculares[84], y la enfermedad puede ser mortal. La crisis aplásica puede ser la manifestación inicial de una enfermedad hemolítica subyacente en un paciente hasta el momento bien compensado.

La crisis aplásica adquirida en la comunidad se debe casi siempre a infección por parvovirus B19[85] y esta infección debe ser el diagnóstico de sospecha en cualquier anemia debida a la interrupción súbita de la eritropoyesis, como se observa por la disminución de la reticulocitosis

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y la morfología de la médula ósea. Al contrario de lo que ocurre con los pacientes que presentan EI, aquéllos con CAT suelen mostrar viremia desde el inicio, con concentraciones del virus de hasta 10^{14} copias de genoma/ml (UI/ml); por tanto, el diagnóstico se puede establecer fácilmente mediante la detección del ADN del VB19 en el suero. A medida que las concentraciones de ADN viral disminuyen en el suero, se empieza a detectar la IgM con especificidad para VB19. La CAT se puede tratar fácilmente mediante transfusión sanguínea. La inmunidad es permanente tras la infección aguda.

La CAT y la infección por VB19 en pacientes sin anomalías hematológicas se suelen asociar a alteraciones en otras líneas celulares, grados variables de neutropenia[86] y trombocitopenia[87]. Se han descrito algunos casos de púrpura trombocitopénica idiopática y de púrpura de Schönlein-Henoch[88] tras la infección por parvovirus B19. La pancitopenia transitoria tras la infección por parvovirus es infrecuente. Aunque algunos casos de neutropenia crónica infantil también se han atribuido a infección por parvovirus B19[89], en otros estudios no se ha confirmado esta asociación[90].

El parvovirus B19 no parece ser la causa de la anemia aplásica clásica (crónica)[91] ni tampoco de la eritroblastopenia transitoria infantil (ETI)[92], que representa una insuficiencia temporal de la producción de hematíes en niños sanos. Se han descrito algunos casos esporádicos de ETI con trombocitopenia y evidencia de infección reciente por VB19, mientras que la ETI «clásica» se asocia a recuentos plaquetarios *elevados*.

APLASIA ERITROIDE PURA

La infección persistente por VB19 puede causar una AEP, lo que se ha observado en un elevado número de pacientes con inmunosupresión, como aquéllos con inmunodeficiencia congénita, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y trastornos linfoproliferativos o receptores de trasplante[93]. La presentación clínica más característica es una anemia persistente en lugar de la sintomatología inmunitaria de exantema o artropatía. Los pacientes muestran niveles bajos o inexistentes de anticuerpos específicos frente al VB19 y se detecta una viremia persistente o recidivante por parvovirus con presencia de ADN del VB19 en el suero. En el estudio de la médula ósea se suele observar la presencia de pronormoblastos gigantes dispersos. La administración de inmunoglobulinas puede ser, si no curativa[94], beneficiosa y mejorar los síntomas.

La prevalencia de la anemia inducida por B19 en los pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es probablemente mayor de lo que se consideraba. En un estudio inicial realizado en 50 pacientes con SIDA, no se identificó ningún caso de viremia por VB19. En un estudio de cohortes más amplio, se detectó ADN del VB19 únicamente en 1 de 191 (0,5%) homosexuales con seropositividad para el VIH. Sin embargo, se observó la presencia del ADN del VB19 en 5 de 30 (17%) homosexuales seropositivos para el VIH dependientes de transfusiones; cuando se estableció como criterio un hematocrito inferior a 20 ml/dl, se detectó positividad en 4 de 13 pacientes (31%)[95]. Al contrario de lo observado en los estudios iniciales, la morfología de la médula ósea no necesariamente es indicativa de AEP y puede que no se observen pronormoblastos gigantes.

En pacientes con cuadros menos intensos de inmunosupresión (p. ej., pacientes con lupus eritematoso sistémico en tratamiento con esteroides), también se han descrito episodios de anemia prolongada tras la infección por VB19[96]. Sin embargo, en estos pacientes tuvo lugar un desarrollo espontáneo, aunque retardado, de anticuerpos y la viremia desapareció sin tratamiento. Estos pacientes representan uno de los extremos del espectro de las manifestaciones patológicas del VB19 en caso de inmunodepresión.

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO ASOCIADO A VIRUS

El síndrome hemofagocítico asociado a virus (SHFV) se caracteriza por hiperplasia histiocitaria, hemofagocitosis intensa y citopenias asociadas a una enfermedad viral sistémica[97]. Al contrario que la histiocitosis maligna, el SHFV suele ser una enfermedad benigna y autolimitada en la que la proliferación histiocitaria es reversible. La hemofagocitosis no es infrecuente y se observa en el contexto de una amplia gama de infecciones, no sólo virales sino también bacterianas, por rickettsias, fúngicas y parasitarias[98]. No obstante, en muchos pacientes hay un problema subyacente de inmunosupresión, generalmente de origen iatrogénico, de manera que no se ha determinado el papel que puede desempeñar el patógeno incriminado como agente etiológico o como infección oportunista coincidente.

Se ha detectado la infección por parvovirus B19 en 15 casos de síndrome hemofagocítico en niños y adultos[99]. La mayor parte de los pacientes estaban sanos anteriormente, pero cuatro mostraban inmunosupresión por tratamientos farmacológicos. La evolución fue favorable excepto en un caso (un paciente con inmunosupresión falleció debido a aspergilosis fulminante). Son necesarios más estudios para determinar si el parvovirus B19 es una causa principal de SHFV, así como la incidencia de SHFV en casos por lo demás no complicados de infección por parvovirus B19.

INFECCIÓN FETAL (HÍDROPS FETAL Y ABORTO)

El parvovirus B19 causa el 10-15% de todos los casos de hídrops fetal no inmunitario[100]. Este cuadro es infrecuente (1 de cada 3.000 nacimientos) y en alrededor del 15% de los casos la etiología es desconocida. En un estudio realizado con 63 pacientes, en 8 se detectó la infección por parvovirus B19. En los casos en los que se han realizado estudios anatomopatológicos, los fetos infectados por B19 mostraron evidencias de reacción leucoeritroblástica en el hígado, así como células pálidas grandes con cuerpos de inclusión eosinófilos y condensación periférica o marginación de la cromatina nuclear. El ADN de parvovirus B19 se puede detectar por PCR e hibridación in situ, y las partículas virales por microscopia electrónica.

Incluso en ausencia de tratamiento, la evolución fetal adversa no es típica tras la infección materna por VB19. En un estudio prospectivo británico realizado con más de 400 mujeres con infección por VB19 durante el embarazo confirmada por serología, la tasa excesiva de abortos se limitó a las primeras 20 semanas de gestación y tuvo una incidencia promedio de sólo el 9%[101]. En los lactantes que sobrevivieron no se detectaron alteraciones al nacer, a pesar de la evidencia de infección intrauterina demostrada por la presencia de IgM VB19 en la sangre del cordón umbilical; además, no se observaron secuelas a largo plazo en los 129 niños en los que se realizó el seguimiento durante más de 7 años. Se han realizado hallazgos similares en estudios hechos en otros países[102,103].

En ningún estudio sistemático se ha demostrado evidencias de malformaciones congénitas por la infección por parvovirus VB19[101,104], aunque se han publicado algunos casos aislados de malformaciones congénitas oculares y alteraciones neurológicas después de la infección materna por VB19. También se han descrito casos infrecuentes de anemia congénita después de una exposición materna al VB19[105,106]. En estos casos la carga viral suele ser baja y la anemia no responde a la terapia de inmunoglobulina. La infección por VB19 puede simular la anemia de Blackfan-Diamond[107], y el papel de la infección intrauterina por VB19, que induce el fracaso constitucional de la médula ósea, como en la anemia de Blackfan-Diamond, todavía no está claro.

OTRAS MANIFESTACIONES PATOLÓGICAS

La infección por VB19 se ha asociado a otras manifestaciones patológicas, como afectación neurológica, miocarditis, nefropatía, hepatitis y vasculitis. No obstante, la mayor parte de estos cuadros corresponde a casos aislados o se ha limitado a estudios en los que se ha utilizado PCR y en los que los controles fueron poco estudiados. La determinación del papel que puede desempeñar el VB19 en estas enfermedades suele ser difícil; son enfermedades infrecuentes y el VB19 puede no ser la única causa. Además, cuando se utilizan técnicas de alta sensibilidad basadas en PCR es posible detectar el ADN de B19 en muchos tejidos, como la médula ósea, la sinovial y otros tejidos correspondientes a personas sanas, probablemente de por vida después de la infección[22,108]. Cuando una enfermedad es infrecuente, son necesarios extensos ensayos clínicos multicéntricos para aceptar o descartar la relación causal.

Se han observado cuadros de encefalitis y, con mayor frecuencia, de meningitis aséptica en pacientes con infección por VB19[109] confirmada mediante serología y en pacientes donde se ha detectado ADN del VB19 en el líquido cefalorraquídeo. El resultado a largo plazo de la infección fue en general favorable, y sólo en pocas ocasiones se produjeron

secuelas a largo plazo. En pacientes con infección por VB19 también se han descrito cuadros de neuropatía del plexo braquial con debilidad y déficits sensitivos[110], y en un estudio el 50% de los pacientes con una quinta enfermedad clásica (confirmada mediante serología) presentó síntomas neurológicos (parestesias y entumecimiento en los dedos de las manos y los pies)[111].

Se han publicado varios casos aislados de miocarditis asociada a infección por VB19, tanto en niños como en adultos[112,113]. En muchos de los informes, el diagnóstico del VB19 como causa se hace simplemente en función de la detección del genoma del ADN del VB19, y dada la conocida persistencia del ADN del VB19 en los tejidos, esta interpretación puede ser errónea. Sin embargo, el supuesto papel que puede desempeñar el VB19 en la patogenia de la miocarditis debe ser investigado con mayor detalle, en especial debido a que el antígeno P se observa en las células miocárdicas fetales y a que el VB19 parece causar miocarditis en el feto[41,42].

De forma similar, en algunos casos aislados se ha descrito la asociación de infección por parvovirus B19 y glomerulonefritis tanto en niños como en adultos[114].

No se ha definido con precisión el papel que puede desempeñar el parvovirus VB19 en la hepatitis y la vasculitis. Aunque la elevación transitoria de las transaminasas hepáticas no es infrecuente en la infección por VB19, son muy pocos los casos de hepatitis florida asociada a esta infección[115]. En estudios realizados con PCR, se ha señalado que el parvovirus B19 puede ser el agente causal de cuadros de insuficiencia hepática fulminante y de anemia aplásica asociada[116]. No obstante, la detección del ADN del VB19 en el tejido hepático control no es infrecuente y en estudios con controles apropiados no se ha podido confirmar esta supuesta relación[24,117].

Se han descrito varios casos aislados de serología positiva para VB19 en pacientes con vasculitis o panarteritis nudosa, vasculitis necrosante sistémica y enfermedad de Kawasaki, una vasculitis multiorgánica que afecta a los niños pequeños. Sin embargo, en otros estudios no se ha podido confirmar la relación entre VB19 y la vasculitis[118] o la enfermedad de Kawasaki[119].

Respuesta inmunitaria

Tras la infección experimental[39] y natural por parvovirus B19 aparecen anticuerpos IgM e IgG con especificidad para el virus (v. fig. 147-3). Después de la inoculación intranasal en voluntarios, el virus se puede detectar inicialmente los días 5-6 y sus concentraciones alcanzan niveles máximos los días 8-9. Los anticuerpos IgM frente al virus aparecen hacia los 10-12 días de la inoculación experimental y los anticuerpos IgG hacia las 2 semanas (v. fig. 147-3). La evolución temporal es similar a la de las infecciones naturales. En los pacientes con CAT pueden circular 10^8-10^{14} copias de genoma por mililitro de ADN viral. Es posible observar anticuerpos IgM en los pacientes con CAT en el momento de la concentración más baja de reticulocitos y durante los 10 días siguientes; los anticuerpos IgG suelen aparecer durante el período de recuperación hematopoyética. La viremia de alto título no es detectable en los pacientes con clínica de quinta enfermedad (las manifestaciones son secundarias a la formación de inmunocomplejos).

Se pueden detectar anticuerpos IgM en las muestras de suero durante varios meses después de la exposición[120]. La IgG persiste toda la vida y sus concentraciones aumentan tras la reexposición[39]. Los anticuerpos detectables de tipo IgA específicos frente al VB19 pueden participar en la protección frente a la infección por vía nasofaríngea[121].

En las personas inmunocompetentes, la respuesta inicial de anticuerpos se dirige contra la proteína principal de la cápside VP2, pero a medida que madura la respuesta inmunitaria, predomina la reactividad frente a la proteína menor de la cápside, VP1. Los sueros de los pacientes con infección persistente por VB19 suelen contener anticuerpos frente a VP2, pero no frente a VP1[122]. La relevancia de la respuesta inmunitaria frente a VP1 en lo que se refiere a la inmunidad protectora se ha confirmado en animales de experimentación utilizando cápsides recombinantes. Los conejos inmunizados con cápsides que contenían únicamente VP2 produjeron una intensa respuesta de anticuerpos medida por inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), pero los títulos de anticuerpos neutralizantes en el suero eran bajos. Por el contrario, los conejos inmunizados con cápsides que contenían VP1 produjeron anticuerpos neutralizantes a concentraciones comparables a las que aparecen en el ser humano tras la infección aguda por VB19[123]. Además, la relevancia de la respuesta inmunitaria humoral se demuestra al recuperarse de la infección cuando aparecen anticuerpos circulantes con especificidad frente al virus; asimismo, la administración de inmunoglobulinas comerciales puede curar o aliviar la infección persistente por parvovirus en pacientes con inmunodeficiencia.

El papel de la respuesta inmunitaria celular a la hora de limitar la infección por parvovirus B19 se ha estudiado con menos detalle. Usando una combinación de cápsides recombinantes y péptidos de la SN y proteínas de la cápside, ahora está claro que la infección por VB19 induce respuestas intensas de tipo $CD8^{+}$[124] y $CD4^{+}$[125-127], las cuales son necesarias para la eliminación del virus.

La infección persistente por parvovirus VB19 es el resultado de la falta de producción de anticuerpos neutralizantes eficaces por los huéspedes con inmunodepresión. Quizá debido al limitado número de epítopos que presenta el parvovirus B19 al sistema inmunitario, los estados de inmunodeficiencia congénita asociados a la infección persistente pueden tener manifestaciones clínicas sutiles, con una susceptibilidad limitada principalmente al parvovirus, aunque, cuando se realiza una evaluación directa de la función de los linfocitos T y B, se detectan múltiples defectos del sistema inmunitario.

Diagnóstico

No hay ningún método adecuado para el aislamiento del virus a partir de muestras clínicas y su identificación se basa en la detección de ADN del VB19. Se puede detectar un título elevado de ADN del VB19 en el suero en el momento de la CAT utilizando hibridación mediante inmunotransferencia (nivel de sensibilidad $>10^6$ copias de genoma/ml) o PCR cuantitativa, y también se ha utilizado la hibridación in situ para identificar la presencia del ADN viral en la médula ósea y en otras células. En los pacientes inmunocompetentes, el ADN del VB19 sólo es detectable en títulos elevados durante 2-4 días (v. fig. 147-3), por lo que el diagnóstico de infección aguda por VB19 se basa en las determinaciones de IgM que se deben realizar preferiblemente mediante la técnica de captura[128]. Mediante ELISA es posible detectar la presencia de anticuerpos en más del 90% de los casos al tercer día de la CAT o cuando aparece el exantema en el EI. Los anticuerpos IgM siguen siendo detectables durante 2-3 meses después de la infección.

La IgG anti-VB19 se puede detectar mediante la técnica de captura o por un análisis indirecto. La IgG suele aparecer hacia el séptimo día de la enfermedad y es probable que se mantenga de por vida. Dado que más del 50% de la población general presenta anticuerpos IgG frente al VB19, esta prueba no es útil para el diagnóstico de infección aguda. Los pacientes con inmunodepresión o inmunodeficiencia e infección crónica no suelen mostrar una respuesta inmunitaria frente al virus y para documentar una infección reciente es necesaria la determinación de los antígenos del VB19 o, lo más habitual, del ADN viral.

El nivel de sensibilidad de la detección del VB19 ha aumentado en gran medida mediante el uso de PCR, pero con el riesgo de una posible contaminación y de resultados falsamente positivos que complican la interpretación. Incluso en personas inmunocompetentes, la PCR permite detectar en el suero concentraciones bajas de ADN del VB19 durante más de 4 meses tras la infección aguda[129,130] y durante años en la médula ósea, la sinovial, el hígado, corazón y otros tejidos[22,108]. Como se ha señalado anteriormente en este capítulo, la detección de ADN del virus en los tejidos no demuestra que la enfermedad que sufre el paciente se deba a la infección por VB19. En general, el diagnóstico de infección aguda o crónica se puede establecer mediante PCR cuantitativa (en tiempo real) en combinación con las técnicas serológicas para la demostración de IgG y/o IgM específicas para B19[131].

El estudio de la infección fetal o congénita por VB19 se debe realizar junto con las determinaciones serológicas en el suero materno. En el momento de la infección fetal, la madre debe presentar evidencia de infección reciente por VB19 con IgG y, posiblemente, IgM detectables. Si la concentración de IgM es baja o inexistente, la infección reciente se puede documentar mediante estudios de avidez por IgG. Si el título de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

IgM es bajo o nulo, la infección reciente puede demostrarse con estudios de avidez de IgG, o midiendo los niveles de ADN viral[132]. La infección fetal puede confirmarse mediante muestras de líquido amniótico, de sangre fetal o de tejido post mórtem.

Tratamiento

En la inmensa mayoría de los niños y adultos, la infección por VB19 es un cuadro benigno y autolimitado que deja inmunidad para toda la vida y que no requiere ningún tratamiento aparte de las medidas sintomáticas. Los pacientes con artralgias y artritis suele responder a los antiinflamatorios no esteroideos, aunque en algunos pacientes los síntomas pueden persistir durante meses o incluso años[74]. En los pacientes con afectación hematológica o infección persistente puede ser necesario un tratamiento específico.

Los pacientes inmunocompetentes con CAT muestran un cuadro autolimitado y la CAT típica se puede tratar fácilmente mediante transfusiones de sangre y medidas de soporte sin más. En un estudio sobre pacientes con drepanocitosis y crisis aplásica fueron necesarias transfusiones de sangre en el 87% de los casos, y la hospitalización debida a la sintomatología en el 61%. Un paciente falleció antes de que pudiera recibir la transfusión[133], lo que subraya la relevancia de la intervención médica rápida.

En los pacientes con inmunosupresión e infección documentada y persistente por VB19, la interrupción temporal de la inmunosupresión puede bastar para que el paciente elabore una respuesta inmunitaria y resuelva la infección por VB19, sin que se requiera ningún otro tratamiento[134]. En los casos en los que no es factible la interrupción temporal de la inmunosupresión, o bien ésta es ineficaz, puede ser beneficiosa la administración de inmunoglobulinas[43,94]. La pauta habitual es la administración de IgG intravenosa en dosis de 0,4 g/kg durante 5 días. Los pacientes suelen responder con una reducción marcada del nivel de la viremia por VB19, con reticulocitosis y resolución de la anemia al cabo de 1-2 semanas del tratamiento. No obstante, se requiere un seguimiento del paciente para descartar una recidiva mediante la comprobación de los recuentos de reticulocitos y análisis cuantitativos del ADN viral, siempre que esté indicado. Cuando la recidiva tiene lugar antes de transcurridos 6 meses del tratamiento inicial, sobre todo en pacientes VIH-positivos, se puede controlar la viremia por VB19 mediante tratamiento empírico con una infusión de 0,4 g/kg/día de IgG cada 4 semanas.

Se ha demostrado que es beneficioso el papel de las transfusiones intrauterinas de sangre en el tratamiento del hídrops fetal relacionado con la infección materna por parvovirus B19[135,136]. Sin embargo, estas transfusiones conllevan riesgos y se sabe que el hídrops asociado a B19 desaparece espontáneamente y que el feto puede ser normal tras el parto. Además, existe el riesgo teórico de que el tratamiento pueda estar comprometido por un incremento de la incidencia de infección y lesión potenciadas por anticuerpos, sobre todo de las células miocárdicas y del sistema inmunitario[105].

Prevención y vacunación

Las únicas medidas disponibles en la actualidad para prevenir la infección por VB19 son las que interrumpen la trasmisión del virus. Sin embargo, dado que los pacientes presentan viremia y son infecciosos antes de que aparezcan los síntomas del EI, no hay razones para el aislamiento de los que presentan la quinta enfermedad. Los pacientes con CAT y AEP muestran viremia y son infecciosos, por lo que deben separarse de forma adecuada de contactos de riesgo alto. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan que en los pacientes con CAT se adopten precauciones de aislamiento respiratorio durante 7 días, mientras que en aquéllos con infección crónica el aislamiento se debe continuar durante toda la hospitalización[137].

El componente humoral desempeña la función principal en la respuesta inmunitaria frente a parvovirus. Aunque los anticuerpos parecen ejercer un efecto protector tanto en la inmunización pasiva como en la activa, no hay datos suficientes para determinar la eficacia de la inmunoprofilaxis[138,139].

Las perspectivas de la vacunación son favorables y actualmente se está desarrollando una vacuna con cápsides vacías de VB19. La presencia de la proteína VP1 en la porción inmunógena de la cápside parece clave para la producción de anticuerpos neutralizantes de la actividad del virus in vitro; además, las cápsides con un contenido de VP1 superior al normal son incluso más eficaces para inducir la actividad de neutralización en los animales inmunizados. Los resultados obtenidos en ensayos clínicos de fase I con una vacuna frente a VB19 producida por baculovirus potenciados con VP1 parecían prometedores[140], de manera que se están realizando ensayos clínicos de fase II. Sin embargo, aún no se ha definido la población diana de esta vacuna. Existen dudas sobre si se debería administrar sólo a las personas con riesgo alto de enfermedad grave o potencialmente mortal, como los pacientes con drepanocitosis, o si, a la vista de la amplia gama de sus manifestaciones que afectan a todos los estratos de la población, se debería aplicar una política de vacunación universal.

Otros parvovirus humanos

DEPENDOVIRUS HUMANOS

Hasta la fecha se han descrito por lo menos nueve dependovirus de primates[141] y los tipos 1, 2, 3, 8 y 9 son agentes frecuentes de infecciones humanas[141]. A pesar de que el ADN del VAA se ha detectado en una amplia gama de tejidos, incluidos algunos tejidos de fetos abortados, ninguno de los dependovirus se ha vinculado definitivamente con la enfermedad en seres humanos o animales. Esta falta de patogenicidad, más la capacidad del genoma para infectar células tanto en división como quiescentes y de integrarse en el genoma humano, ha hecho de los dependovirus una alternativa de elección para ser modificados y utilizados como vectores de terapia génica en diversas aplicaciones clínicas[142].

BOCAVIRUS HUMANO

Los bocavirus son parvovirus que infectan los aparatos respiratorio y digestivo de animales jóvenes. Recientemente, se identificaron las secuencias de un bocavirus humano (BoVH) en muestras respiratorias de niños suecos con infecciones respiratorias bajas mediante un método de cribado molecular[143]. Se han determinado las secuencias de nucleótidos de BoVH y tienen un 42-43% de homología de aminoácidos con parvovirus de animales (el virus diminuto canino y el parvovirus bovino). La organización genómica del BoVH también es similar a los parvovirus animales[143]. En la actualidad, el BoVH sólo puede detectarse mediante técnicas de PCR, y se han identificado las secuencias en secreciones respiratorias, sangre y heces[144-146]. Se han detectado anticuerpos específicos del BoVH mediante análisis de fijación a las proteínas de la cápside viral[147]. En estudios posteriores se han identificado secuencias de ADN viral en niños de muchas partes del mundo, pero las muestras suelen contener otros virus patógenos. Los estudios de seroepidemiología indican que el bocavirus es una infección frecuente de la primera infancia, y la mayoría de pacientes adquiere anticuerpos en los primeros 4 años de vida[148]. Pese a que se ha observado a menudo junto con otros patógenos, cada vez hay más evidencias de que el virus es patógeno por sí mismo y se asocia principalmente con sibilancias y enfermedades respiratorias en niños pequeños[149]. El BoVH se ha detectado en todo el mundo y se ha observado en el 1,5-19% de las secreciones respiratorias en los estudios de prevalencia, sobre todo de niños con enfermedad respiratoria aguda[144]. Varios estudios han descrito que el BoVH es más frecuente en pacientes con síntomas respiratorios que en otros asintomáticos[150-153]. La infección por BoVH se ha implicado en varias afecciones respiratorias, como enfermedades respiratorias altas y bajas[147], sobre todo en niños pequeños. Las infecciones por BoVH en adultos por lo demás sanos con enfermedades respiratorias parecen poco frecuentes, pero se han descrito en especial en personas inmunodeprimidas[153-155]. La asociación de la infección por BoVH con enfermedades respiratorias se ve dificultada por la coinfección frecuente con otros virus respiratorios y el aparente largo período de excreción de BoVH tras las infecciones[144]. Se están realizando estudios que aportarán información adicional sobre la relevancia patógena de la infección por BoVH. En la actualidad no se conoce ningún tratamiento.

PARVOVIRUS HUMANO 4 (PARV4)

Los métodos similares a los utilizados para identificar el BoVH han permitido descubrir un cuarto grupo de parvovirus, Parv4[156], con tres genotipos diferentes de Parv4 identificados hasta la fecha[157]. Las secuencias virales se encuentran frecuentemente en muestras de sueros combinados[158], así como en la médula ósea y el tejido linfoide de usuarios de drogas inyectadas y de hemofílicos[159]. Sin embargo, se desconoce si el virus es patógeno en sí mismo. Éste no ha crecido en cultivos, pero los estudios preliminares del mapa de transcripción sugieren que los Parv4 no se agrupan con los virus incluidos en ningún otro género de parvovirus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tattersall P, Bergoin M, Bloom ME, et al. Parvoviridae. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, et al. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses: Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. New York: Elsevier Academic Press; 2005. p. 353-69.
2. Cossart YE, Field AM, Cant B, et al. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975;**1**:72-3.
3. Yunoki M, Tsujikawa M, Urayama T, et al. Heat sensitivity of human parvovirus B19. *Vox Sang* 2003;**85**:67-8.
4. Bartolomei Corsi O, Azzi A, Morfini M, et al. Human parvovirus infection in haemophiliacs first infused with treated clotting factor concentrates. *J Med Virol* 1988;**25**:165-70.
5. Ozawa K, Ayub J, Hao YS, et al. Novel transcription map for the B19 (human) pathogenic parvovirus. *J Virol* 1987;**61**: 2395-2406.
6. Ozawa K, Ayub J, Young N. Translational regulation of B19 parvovirus capsid protein production by multiple upstream AUG triplets. *J Biol Chem* 1988;**263**:10922-6.
7. Zhi N, Mills IP, Lu J, et al. Molecular and functional analyses of a human parvovirus B19 infectious clone demonstrates essential roles for NS1, VP1, and the 11-kilodalton protein in virus replication and infectivity. *J Virol* 2006;**80**:5941-50.
8. Ozawa K, Young N. Characterization of capsid and noncapsid proteins of B19 parvovirus propagated in human erythroid bone marrow cell cultures. *J Virol* 1987;**61**:2627-30.
9. Momoeda M, Wong S, Kawase M, et al. A putative nucleoside triphosphate-binding domain in the nonstructural protein of B19 parvovirus is required for cytotoxicity. *J Virol* 1994; **68**:8443-6.
10. Moffatt S, Yaegashi N, Tada K, et al. Human parvovirus B19 nonstructural (NS1) protein induces apoptosis in erythroid lineage cells. *J Virol* 1998;**72**:3018-28.
11. Kajigaya S, Frickhofen N, Kurtzman G, et al. A genetically engineered cell line that produces empty capsids of human parvovirus B19. *Vaccines* 1990;**90**:63-8.
12. Kajigaya S, Fujii H, Field A, et al. Self-assembled B19 parvovirus capsids, produced in a baculovirus system, are antigenically and immunogenically similar to native virions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;**88**:4646-50.
13. Brown CS, Van Lent JW, Vlak JM, et al. Assembly of empty capsids by using baculovirus recombinants expressing human parvovirus B19 structural proteins. *J Virol* 1991;**65**:2702-6.
14. Lowin T, Raab U, Schroeder J, et al. Parvovirus B19 VP2-proteins produced in *Saccharomyces cerevisiae*: comparison with VP2-particles produced by baculovirus-derived vectors. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2005;**52**:348-52.
15. Kaufmann B, Simpson AA, Rossmann MG. The structure of human parvovirus B19. *Proc Natl Acad Sci U S A* 10-8-2004;**101**:11628-33.
16. Kaufmann B, Chipman PR, Kostyuchenko VA, et al. Visualization of the externalized VP2 N termini of infectious human parvovirus B19. *J Virol* 2008;**82**:7306-12.
17. Zadori Z, Szelei J, Lacoste MC, et al. A viral phospholipase A2 is required for parvovirus infectivity. *Dev Cell* 2001;**1**:291-302.
18. Filippone C, Zhi N, Wong S, et al. VP1u phospholipase activity is critical for infectivity of full-length parvovirus B19 genomic clones. *Virology* 2008;**374**:444-52.
19. Servant A, Laperche S, Lallemand F, et al. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J Virol* 2002;**76**:9124-34.
20. Nguyen QT, Wong S, Heegaard ED, et al. Identification and characterization of a second novel human erythrovirus variant. *A6. Virology* 2002;**301**:374-80.
21. Candotti D, Etiz N, Parsyan A, et al. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *J Virol* 2004;**78**:12169-78.
22. Norja P, Hokynar K, Aaltonen LM, et al. Bioportfolio: lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:7450-3.
23. Blumel J, Eis-Hubinger AM, Stuhler A, et al. Characterization of Parvovirus B19 genotype 2 in KU812Ep6 cells. *J Virol* 2005;**79**:14197-206.
24. Wong S, Young NS, Brown KE. Prevalence of parvovirus B19 in liver tissue: no association with fulminant hepatitis or hepatitis-associated aplastic anemia. *J Infect Dis* 2003;**187**:1581-6.
25. Cohen BJ, Gandhi J, Clewley JP. Genetic variants of parvovirus B19 identified in the United Kingdom: implications for diagnostic testing. *J Clin Virol* 2006;**36**:152-5.
26. Sanabani S, Neto WK, Pereira J, et al. Sequence variability of human erythroviruses present in bone marrow of Brazilian patients with various parvovirus B19-related hematological symptoms. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:604-6.
27. Freitas RB, Melo FL, Oliveira DS, et al. Molecular characterization of human erythrovirus B19 strains obtained from patients with several clinical presentations in the Amazon region of Brazil. *J Clin Virol* 2008;**43**:60-5.
28. Corcoran A, Doyle S, Allain JP, et al. Evidence of serological cross-reactivity between genotype 1 and genotype 3 erythrovirus infections. *J Virol* 2005;**79**:5238-9.
29. Ekman A, Hokynar K, Kakkola L, et al. Biological and immunological relations among human parvovirus B19 genotypes 1 to 3. *J Virol* 2007;**81**:6927-35.
30. Wong S, Zhi N, Filippone C, et al. Ex vivo-generated $CD36^+$ erythroid progenitors are highly permissive to human parvovirus B19 replication. *J Virol* 2008;**82**:2470-6.
31. Brown KE, Young NS. The simian parvoviruses. *Rev Med Virol* 1997;**7**:211-8.
32. Takahashi T, Ozawa K, Takahashi K, et al. Susceptibility of human erythropoietic cells to B19 parvovirus in vitro increases with differentiation. *Blood* 1990;**75**:603-10.
33. Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, et al. Parvovirus B19 infection induces apoptosis of erythroid cells in vitro and in vivo. *J Infect* 1999;**39**:68-76.
34. Morey AL, Ferguson DJ, Fleming KA. Ultrastructural features of fetal erythroid precursors infected with parvovirus B19 in vitro: evidence of cell death by apoptosis. *J Pathol* 1993;**169**: 213-220.
35. Rouger P, Gane P, Salmon C. Tissue distribution of H, Lewis and P antigens as shown by a panel of 18 monoclonal antibodies. *Rev Fr Transfus Immunohematol* 1987;**30**:699-708.
36. Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med* 1994;**330**:1192-6.
37. Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. Alpha5beta1 integrin as a cellular coreceptor for human parvovirus B19: requirement of functional activation of beta1 integrin for viral entry. *Blood* 2003;**102**:3927-33.
38. Munakata Y, Saito-Ito T, Kumura-Ishii K, et al. Ku80 autoantigen as a cellular coreceptor for human parvovirus B19 infection. *Blood* 2005;**106**:3449-56.
39. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, et al. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985;**152**:257-65.
40. Field AM, Cohen BJ, Brown KE, et al. Detection of B19 parvovirus in human fetal tissues by electron microscopy. *J Med Virol* 1991;**35**:85-95.
41. Morey AL, Keeling JW, Porter HJ, et al. Clinical and histopathological features of parvovirus B19 infection in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;**99**:566-74.
42. Naides SJ, Weiner CP. Antenatal diagnosis and palliative treatment of non-immune hydrops fetalis secondary to fetal parvovirus B19 infection. *Prenat Diagn* 1989;**9**:105-14.
43. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med* 1990;**113**:926-33.
44. Lu J, Zhi N, Wong S, et al. Activation of synoviocytes by the secreted phospholipase A2 motif in the VP1-unique region of parvovirus B19 minor capsid protein. *J Infect Dis* 2006;**193**: 582-590.
45. Rohrer C, Gartner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect*, 2008:1-12.
46. Koch WC, Adler SP. Human parvovirus B19 infections in women of childbearing age and within families. *Pediatr Infect Dis J* 1989;**8**:83-7.
47. Mossong J, Hens N, Friederichs V, et al. Parvovirus B19 infection in five European countries: seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection. *Epidemiol Infect* 2008;**136**:1059-68.
48. Schwarz TF, Gürtler LG, Zoulek G, et al. Seroprevalence of human parvovirus B19 infection in Sao Tomé and Principe, Malawi and Mascarene Islands. *Int J Med Microbiol* 1989;**271**:231-6.
49. de Freitas RB, Wong D, Boswell F, et al. Prevalence of human parvovirus (B19) and rubella virus infections in urban and remote rural areas in northern Brazil. *J Med Virol* 1990;**32**: 203-208.
50. Brown KE, Simmonds P. Parvoviruses and blood transfusion. *Transfusion* 2007;**47**:1745-50.
51. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, et al. Prevalence and quantitation of parvovirus B19 DNA levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. *Transfusion* 2007;**47**:1756-64.
52. Anderson MJ, Cohen BJ. Human parvovirus B19 infections in United Kingdom 1984-86 [letter]. *Lancet* 1987;**1**:738-9.
53. Kelly HA, Siebert D, Hammond R, et al. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Victoria, Australia compared with other parts of the world. *Epidemiol Infect* 2000;**124**:449-57.
54. Serjeant GR, Serjeant BE, Thomas PE, et al. Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet* 1993;**341**:1237-40.
55. Chorba T, Coccia P, Holman RC, et al. The role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (fifth disease). *J Infect Dis* 1986;**154**:383-93.
56. Gillespie SM, Cartter ML, Asch S, et al. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum. *J Am Med Assoc* 1990;**263**:2061-5.
57. Woolf AD, Campion GV, Chishick A, et al. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. *Arch Intern Med* 1989;**149**:1153-6.
58. Adler SP, Manganello AM, Koch WC, et al. Risk of human parvovirus B19 infections among school and hospital employees during endemic periods. *J Infect Dis* 1993;**168**:361-8.
59. Seng C, Watkins P, Morse D, et al. Parvovirus B19 outbreak on an adult ward. *Epidemiol Infect* 1994;**113**:345-53.
60. Azzi A, Morfini M, Mannucci PM. The transfusion-associated transmission of parvovirus B19. *Transfus Med Rev* 1999;**13**:194-204.
61. Brown KE, Young NS, Alving BM, et al. Parvovirus B19: implications for transfusion medicine: summary of a workshop. *Transfusion* 2001;**41**:130-5.
62. Koenigbauer UF, Eastlund T, Day JW. Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion* 2000;**40**:1203-6.
63. Williams MD, Cohen BJ, Beddall AC, et al. Transmission of human parvovirus B19 by coagulation factor concentrates. *Vox Sang* 1990;**58**:177-81.
64. Balfour HH. Erythema infectiosum (fifth disease): clinical review and description of 91 cases seen in an epidemic. *Clin Pediatr (Phila)* 1969;**8**:721-7.
65. Cheinisse L. Une cinquième maladie éruptive: le mégal-érythème épidémique. *Sem Med* 1905;**25**:205-7.
66. Anderson MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP, et al. Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? [letter]. *Lancet* 1983;**1**:1378.
67. Naides SJ, Piette W, Veach LA, et al. Human parvovirus B19-induced vesiculopustular skin eruption. *Am J Med* 1988;**84**: 968-972.
68. Smith PT, Landry ML, Carey H, et al. Papular-purpuric gloves and socks syndrome associated with acute parvovirus B19 infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:164-8.
69. Shiraishi H, Umetsu K, Yamamoto H, et al. Human parvovirus (HPV/B19) infection with purpura. *Microbiol Immunol* 1989;**33**: 369-372.
70. Evans LM, Grossman ME, Gregory N. Koplik spots and a purpuric eruption associated with parvovirus B19 infection. *J Am Acad Dermatol* 1992;**27**:466-7.
71. Lobkowicz F, Ring J, Schwarz TF, et al. Erythema multiforme in a patient with acute human parvovirus B19 infection. *J Am Acad Dermatol* 1989;**20**:849-50.
72. Jacks TA. Pruritus in parvovirus infection. *J R Coll Gen Pract* 1987;**37**:210-1.
73. Luzzi GA, Kurtz JB, Chapel H. Human parvovirus arthropathy and rheumatoid factor [letter]. *Lancet* 1985;**1**:1218.
74. White DG, Woolf AD, Mortimer PP, et al. Human parvovirus arthropathy. *Lancet* 1985;**1**:419-21.
75. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**:8227-32.
76. Soderlund M, von Essen R, Haapasaari J, et al. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *Lancet* 1997;**349**:1063-5.
77. Speyer I, Breedveld FC, Dijkmans BA. Human parvovirus B19 infection is not followed by inflammatory joint disease during long term follow-up: a retrospective study of 54 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1998;**16**:576-8.
78. Lehmann HW, Knoll A, Kuster RM, et al. Frequent infection with a viral pathogen, parvovirus B19, in rheumatic diseases of childhood. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:1631-8.
79. Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia. *Lancet* 1981;**1**:664-5.
80. Serjeant GR, Topley JM, Mason K, et al. Outbreak of aplastic crisis in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. *Lancet* 1981;**2**:595-7.
81. Young NS. Hematologic manifestations and diagnosis of parvovirus B19 infections. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;**4**:908-10.
82. Hamon MD, Newland AC, Anderson MJ. Severe aplastic anaemia after parvovirus infection in the absence of underlying haemolytic anaemia [letter]. *J Clin Pathol* 1988;**41**:1242.
83. Conrad ME, Studdard H, Anderson LJ. Aplastic crisis in sickle cell disorders: bone marrow necrosis and human parvovirus infection. *Am J Med Sci* 1988;**295**:212-5.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

84. Wierenga KJ, Serjeant BE, Serjeant GR. Cerebrovascular complications and parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 2001;**139**:438-42.
85. Anderson MJ, Davis LR, Hodgson J, et al. Occurrence of infection with a parvovirus-like agent in children with sickle cell anaemia during a two-year period. *J Clin Pathol* 1982;**35**:744-9.
86. Saunders PW, Reid MM, Cohen BJ. Human parvovirus induced cytopenias: a report of five cases [letter]. *Br J Haematol* 1986;**63**:407-10.
87. Inoue S, Kinra NK, Mukkamala SR, et al. Parvovirus B-19 infection: aplastic crisis, erythema infectiosum and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:251-3.
88. Lefrère JJ, Couroucé AM, Muller JY, et al. Human parvovirus and purpura [letter]. *Lancet* 1985;**2**:730.
89. McClain K, Estrov Z, Chen H, et al. Chronic neutropenia of childhood: frequent association with parvovirus infection and correlations with bone marrow culture studies. *Br J Haematol* 1993;**85**:57-62.
90. Hartman KR, Brown KE, Green SW, et al. Lack of evidence for parvovirus B19 viraemia in children with chronic neutropenia [letter]. *Br J Haematol* 1994;**84**:895-6.
91. Hsu HC, Lee YM, Su WJ, et al. Bone marrow samples from patients with aplastic anemia are not infected with parvovirus B19 and *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Clin Pathol* 2002;**117**:36-40.
92. Skeppner G, Kreuger A, Elinder G. Transient erythroblastopenia of childhood: prospective study of 10 patients with special reference to viral infections. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;**24**:294-8.
93. Frickhofen N, Young NS. Persistent parvovirus B19 infections in humans. *Microb Pathog* 1989;**7**:319-27.
94. Kurtzman GJ, Cohen B, Meyers P, et al. Persistent B19 parvovirus infection as a cause of severe chronic anaemia in children with acute lymphocytic leukaemia. *Lancet* 1988;**2**:1159-62.
95. Abkowitz JL, Brown KE, Wood RW, et al. Human parvovirus B19 (HPV B19) is not a rare cause of anemia in HIV-seropositive individuals [abstract]. *Clin Res* 1993;**41**:393A.
96. Koch WC, Massey G, Russell CE, et al. Manifestations and treatment of human parvovirus B19 infection in immunocompromised patients. *J Pediatr* 1990;**116**:355-9.
97. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1979;**44**:993-1002.
98. Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis: a report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1988;**67**:369-88.
99. Shirono K, Tsuda H. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome in healthy adults. *Br J Haematol* 1995;**89**:923-926.
100. Ismail KM, Martin WL, Ghosh S, et al. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med* 2001;**10**:175-81.
101. Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, et al. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;**105**:174-8.
102. Enders M, Weidner A, Zoellner I, et al. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004;**24**:513-8.
103. Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, et al. Serologic study of human parvovirus B19 infection in pregnancy in Japan. *J Infect* 1999;**38**:30-5.
104. Rodis JF, Rodner C, Hansen AA, et al. Long-term outcome of children following maternal human parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 1998;**91**:125-8.
105. Brown KE, Green SW, Antunez de Mayolo J, et al. Congenital anaemia after transplacental B19 parvovirus infection. *Lancet* 1994;**343**:895-6.
106. Heegaard ED, Hasle H, Skibsted L, et al. Congenital anemia caused by parvovirus B19 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;**19**:1216-8.
107. Heegaard ED, Hasle H, Clausen N, et al. Parvovirus B19 infection and Diamond-Blackfan anaemia. *Acta Paediatr* 1996;**85**:299-302.
108. Soderlund-Venermo M, Hokynar K, Nieminen J, et al. Persistence of human parvovirus B19 in human tissues. *Pathol Biol (Paris)* 2002;**50**:307-16.
109. Tabak F, Mert A, Ozturk R, et al. Prolonged fever caused by parvovirus B19-induced meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:446-7.
110. Walsh KJ, Armstrong RD, Turner AM. Brachial plexus neuropathy associated with human parvovirus infection. *Br Med J* 1988;**296**:896.
111. Faden H, Gary GW Jr, Korman M. Numbness and tingling of fingers associated with parvovirus B19 infection [letter]. *J Infect Dis* 1990;**161**:354-5.
112. Enders G, Dotsch J, Bauer J, et al. Life-threatening parvovirus B19-associated myocarditis and cardiac transplantation as possible therapy: two case reports. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:355-358.
113. Chia JK, Jackson B. Myopericarditis due to parvovirus B19 in an adult. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:200-1.
114. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus B19 and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;**2**(Suppl 1), S47-56.
115. Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, et al. Human parvovirus B19 infection associated with acute hepatitis. *Lancet* 1996;**347**:868-869.
116. Langnas AN, Markin RS, Cattral MS, et al. Parvovirus B19 as a possible causative agent of fulminant liver failure and associated aplastic anemia. *Hepatology* 1995;**22**:1661-5.
117. Lee WM, Brown KE, Young NS, et al. Brief report: no evidence for parvovirus B19 or hepatitis E virus as a cause of acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2006;**51**:1712-5.
118. Eden A, Mahr A, Servant A, et al. Lack of association between B19 or V9 erythrovirus infection and ANCA-positive vasculitides: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2003;**42**:660-664.
119. Chua PK, Nerurkar VR, Yu Q, et al. Lack of association between Kawasaki syndrome and infection with parvovirus B19, human herpesvirus 8, TT virus, GB virus C/hepatitis G virus or *Chlamydia pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 2000;**19**:477-479.
120. Anderson LJ, Tsou C, Parker RA, et al. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1986;**24**:522-6.
121. Erdman DD, Usher MJ, Tsou C, et al. Human parvovirus B19 specific IgG, IgA, and IgM antibodies and DNA in serum specimens from persons with erythema infectiosum. *J Med Virol* 1991;**35**:110-5.
122. Kurtzman GJ, Cohen BJ, Field AM, et al. Immune response to B19 parvovirus and an antibody defect in persistent viral infection. *J Clin Invest* 1989;**84**:1114-23.
123. Rosenfeld SJ, Young NS, Alling D, et al. Subunit interaction in B19 parvovirus empty capsids. *Arch Virol* 1994;**136**:9-18.
124. Isa A, Kasprowicz V, Norbeck O, et al. Prolonged activation of virus-specific $CD8^+$ cells after acute B19 infection. *PLoS Med* 2005;**2**:e343.
125. von Poblotzki A, Gerdes C, Reischl U, et al. Lymphoproliferative responses after infection with human parvovirus B19. *J Virol* 1996;**70**:7327-30.
126. Lindner J, Barabas S, Saar K, et al. $CD4^+$ T-cell responses against the VP1-unique region in individuals with recent and persistent parvovirus B19 infection. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2005;**52**:356-61.
127. Kasprowicz V, Isa A, Tolfvenstam T, et al. Tracking of peptide-specific $CD4^+$ T-cell responses after an acute resolving viral infection: a study of parvovirus B19. *J Virol* 2006;**80**:11209-11217.
128. Anderson MJ, Davis LR, Jones SE, et al. The development and use of an antibody capture radioimmunoassay for specific IgM to a human parvovirus-like agent. *J Hyg (Lond)* 1982;**88**:309-324.
129. Patou G, Pillay D, Myint S, et al. Characterization of a nested polymerase chain reaction assay for detection of parvovirus B19. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:540-6.
130. Musiani M, Zerbini M, Gentilomi G, et al. Persistent B19 parvovirus infections in haemophilic HIV-1 infected patients. *J Med Virol* 1995;**46**:103-8.
131. Gallinella G, Zuffi E, Gentilomi G, et al. Relevance of B19 markers in serum samples for a diagnosis of parvovirus B19-correlated diseases. *J Med Virol* 2003;**71**:135-9.
132. Enders M, Weidner A, Rosenthal T, et al. Improved diagnosis of gestational parvovirus B19 infection at the time of nonimmune fetal hydrops. *J Infect Dis* 2008;**197**:58-62.
133. Goldstein AR, Anderson MJ, Serjeant GR. Parvovirus associated aplastic crisis in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1987;**62**:585-8.
134. Smith MA, Shah NR, Lobel JS, et al. Severe anemia caused by human parvovirus in a leukemia patient on maintenance chemotherapy. *Clin Pediatr (Phila)* 1988;**27**:383-6.
135. Fairley CK, Smoleniec JS, Caul OE, et al. Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection. *Lancet* 1995;**346**:1335-7.
136. Rodis JF, Borgida AF, Wilson M, et al. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 1998;**179**:985-8.
137. Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, et al. Guideline for infection control in health care personnel, 1998. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;**19**:407-63.
138. Pillay D, Patou G, Hurt S, et al. Parvovirus B19 outbreak in a children's ward. *Lancet* 1992;**339**:107-9.
139. Torok TJ, Pavia AT, Anderson LJ. Efficacy of immune globulin for prevention of human parvovirus B19 infection [abstract]. Montpellier, France: Sixth Parvovirus Workshop; 1995:P6 #8.
140. Ballou WR, Reed JL, Noble W, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C.1. *J Infect Dis* 2003;**187**:675-8.
141. Gao G, Vandenberghe LH, Alvira MR, et al. Clades of Adeno-associated viruses are widely disseminated in human tissues. *J Virol* 2004;**78**:6381-8.
142. Daya S, Berns KI. Gene therapy using adeno-associated virus vectors. *Clin Microbiol Rev* 2008;**21**:583-93.
143. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:12891-6.
144. Allander T. Human bocavirus. *J Clin Virol* 2008;**41**:29-33.
145. Vicente D, Cilla G, Montes M, et al. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:636-7.
146. Lau SK, Yip CC, Que TL, et al. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *J Infect Dis* 2007;**196**:986-93.
147. Lindner J, Karalar L, Schimanski S, et al. Clinical and epidemiological aspects of human bocavirus infection. *J Clin Virol* 2008;**43**:391-5.
148. Kahn JS, Kesebir D, Cotmore SF, et al. Seroepidemiology of human bocavirus defined using recombinant virus-like particles. *J Infect Dis* 2008;**198**:41-50.
149. Allander T, Jartti T, Gupta S, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:904-10.
150. Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, et al. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J Infect Dis* 2006;**194**:1276-82.
151. Allander T, Jartti T, Gupta S, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:904-10.
152. Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, et al. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J Infect Dis* 2007;**195**:1038-1045.
153. Maggi F, Andreoli E, Pifferi M, et al. Human bocavirus in Italian patients with respiratory diseases. *J Clin Virol* 2007;**38**:321-5.
154. Manning A, Russell V, Eastick K, et al. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. *J Infect Dis* 2006;**194**:1283-90.
155. Kupfer B, Vehreschild J, Cornely O, et al. Severe pneumonia and human bocavirus in adults. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:1614-1616.
156. Jones MS, Kapoor A, Lukashov VV, et al. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome. *J Virol* 2005;**79**:8230-6.
157. Simmonds P, Douglas J, Bestetti G, et al. A third genotype of the human parvovirus PARV4 in sub-Saharan Africa. *J Gen Virol* 2008;**89**:2299-302.
158. Fryer JF, Delwart E, Hecht FM, et al. Frequent detection of the parvoviruses, PARV4 and PARV5, in plasma from blood donors and symptomatic individuals. *Transfusion* 2007;**47**:1054-1061.
159. Manning A, Willey SJ, Bell JE, et al. Comparison of tissue distribution, persistence, and molecular epidemiology of parvovirus B19 and novel human parvoviruses PARV4 and human bocavirus. *J Infect Dis* 2007;**195**:1345-52.

148 Ortoreovirus y orbivirus

ROBERTA L. DEBIASI | KENNETH L. TYLER

La familia Reoviridae de virus consta de nueve géneros, cuyos miembros presentan un rango muy amplio de huéspedes, entre los que hay plantas y animales invertebrados (insectos, crustáceos) y vertebrados (mamíferos, reptiles, aves). En cinco géneros se ha establecido una relación etiológica con enfermedades del ser humano: *Orthoreovirus, Orbivirus, Rotavirus, Coltivirus* y *Seadornavirus*. El genoma de todos los miembros de la familia Reoviridae consiste en un ARN lineal bicatenario rodeado de una cápside icosaédrica sin envuelta de 60-80 nm de diámetro. El material genómico se organiza en 10-12 segmentos, que son capaces de reorganizarse y dar lugar a la producción de nuevos virus[1]. En este capítulo se resume la información con relevancia clínica relativa a la infección humana por ortoreovirus y orbivirus. Los rotavirus, coltivirus y seadornavirus se describen en los capítulos 149 y 150.

Ortoreovirus

ANTECEDENTES Y EPIDEMIOLOGÍA

Los reovirus se descubrieron por primera vez en la década de 1950, tras el aislamiento a partir de muestras entéricas humanas. Posteriormente se documentó que infectan a una amplia gama de huéspedes. Los reovirus de los serotipos 1, 2 y 3 tienen una distribución ubicua en el ambiente y se encuentran en aguas estancadas, agua de ríos y aguas residuales no tratadas. El término *reovirus* es un acrónimo inglés que corresponde a virus respiratorio entérico huérfano (*r*espiratory *e*nteric *o*rphan *virus*, denominación que hace hincapié en la localización anatómica donde se aislaron por primera vez, así como en el hecho de que la infección del ser humano, aunque es frecuente, sólo se asocia a una enfermedad grave en contadas ocasiones. La infección humana da lugar sobre todo a un cuadro asintomático o a unos síntomas leves y autolimitados en forma de cuadro catarral de vías altas y gastroenteritis[2,3]. En algunas ocasiones, los reovirus se han identificado como agente etiológico en casos de meningitis, encefalitis, neumonía y miocarditis en el ser humano, y pueden asociarse con cuadros de atresia biliar y quistes del colédoco (se describe más adelante)[2–4]. Los estudios serológicos de la prevalencia de los reovirus han demostrado un incremento desde la lactancia (5-10% de positividad al año de edad; 30% a los 2 años; 50% a los 5 años) hasta la edad adulta (50% a los 20-30 años; >80% a los 60 años de edad)[4,5], lo que refleja la inmunidad adquirida debido a la infección natural. A pesar de esto, ha sido difícil proporcionar una evidencia convincente que asocie los reovirus con enfermedades humanas específicas. La transmisión se produce por las vías fecal-oral y por el aire en el ser humano. La infección por reovirus es un modelo experimental fundamental en animales de encefalitis y miocarditis virales, lo que está fuera del ámbito de este capítulo, pero se describe en los capítulos 81 y 87[6].

ENFERMEDAD CLÍNICA

Respiratoria

Se ha descrito en niños una enfermedad respiratoria leve de vías altas que consiste sobre todo en rinorrea y faringitis, acompañadas de febrícula, cefalea y malestar general (35-80%), con o sin diarrea leve (15-65%), que aparece en brotes y que se ha reproducido en infecciones experimentales con reovirus en voluntarios adultos[7,8]. En los niños, se han descrito casos de exantema maculopapular (y, en un caso, vesicular)[4] y de otitis media. En menos ocasiones, se han descrito cuadros de enfermedad respiratoria de vías bajas con neumonía intersticial o confluente, uno de los cuales fue mortal[9]. En 2003, se aisló un nuevo reovirus recombinante, que se denominó cepa BYD1, en cinco pacientes con síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) que tenían una coinfección con el coronavirus asociado a SARG (CoV-SARG). La caracterización posterior en modelos experimentales animales ha sugerido un posible papel copatógeno de este virus en el SARG[10,11]. Más recientemente, se han identificado y caracterizado dos virus nuevos y estrechamente relacionados (virus Melaka y Kampar) a partir de seis pacientes adultos y pediátricos de Malasia que tenían una infección respiratoria aguda[12,13]. Ambos virus proceden supuestamente de murciélagos y se transmiten al ser humano por las deyecciones o por frutas contaminadas. Los casos índice en adultos presentaban fiebre elevada, escalofríos, dolor faríngeo, cefalea y mialgia. Se ha comprobado la transmisión entre seres humanos mediante el análisis serológico de los casos secundarios, incluidos los niños.

Gastrointestinal y hepatobiliar

Un estudio realizado durante 20 años en niños que tenían diarrea ha implicado a los reovirus en tan sólo un 0,1% de los casos, sobre todo en lactantes menores de 1 año[2]. Desde hace mucho tiempo, se ha propuesto la participación de la infección por reovirus en la patogenia de la atresia biliar extrahepática (ABEH) y los quistes del colédoco (QC), basándose en las similitudes entre los cambios anatomopatológicos observados en los pacientes pediátricos que tenían estas enfermedades y los ratones infectados por reovirus[14]. Sin embargo, los resultados de estudios basados en la serología y de otros más recientes basados en técnicas moleculares son contradictorios[14,15]. En un estudio, se detectó ARN de reovirus en los tejidos hepáticos o biliares en el 55% de los pacientes con ABEH y en el 78% de los que tenían QC, en comparación con el 21% de los pacientes que presentaban otras enfermedades hepatobiliares y el 12% de los casos de autopsias[14]. Sin embargo, un estudio posterior no logró detectar el genoma de reovirus en tejidos hepatobiliares tomados de 26 pacientes con ABEH y de 28 pacientes con dilatación congénita del conducto colédoco[15]. No existen datos convincentes que respalden un papel etiológico de la infección por reovirus en el contexto de las hepatopatías colestásicas idiopáticas en adultos.

Sistema nervioso central

Los reovirus de tipos 1, 2 y 3 se han aislado a partir del líquido cefalorraquídeo de lactantes con meningitis, enfermedad sistémica o ambos cuadros. El tipo 1 se ha aislado de un niño de 3 meses previamente sano con síntomas de meningitis, diarrea, vómitos y fiebre[16]. El tipo 2 (identificado posteriormente como un nuevo tipo de reovirus de mamíferos, el Winnipeg tipo 2) se ha aislado del líquido cefalorraquídeo de un niño de 8 años que presentaba también un cuadro de infección activa por virus varicela-zóster, sepsis por *Escherichia coli,* fiebre intermitente, diarrea e intolerancia a la alimentación[17,18]. Un nuevo reovirus de serotipo 3 (T3C/96) se ha aislado a partir de un niño de 6 semanas de edad con meningitis y con posterioridad se ha demostrado que es capaz de causar una encefalitis mortal en ratones recién nacidos[19]. Estos casos ilustran la capacidad neuroinvasiva de los reovirus en el huésped humano, aunque es infrecuente.

Reovirus como agentes oncolíticos

Los reovirus inducen la apoptosis en muchos tipos celulares[6]. Estos virus se replican preferentemente en células que tienen activados los genes de la familia *ras* o la vía de señalización de *ras,* lo que sucede hasta en el 60-80% de las neoplasias malignas humanas y en el 90% de las metástasis[20]. Una amplia serie de estudios preclínicos ha demostrado la posible aplicación de los reovirus como agente oncolítico anticanceroso[21]. Se ha puesto de manifiesto que muchos tipos de tumores son susceptibles de infectarse por reovirus in vitro como un agente antitumoral novedoso. Entre ellos, hay que destacar el cáncer de mana, ovario, cerebral (glioma, meduloblastoma), colon, melanoma, vejiga, páncreas, próstata y pulmón, el sarcoma infantil y los tumores

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

de cabeza y cuello[22,23]. Varios ensayos clínicos en seres humanos con reovirus de mamíferos Dearing del serotipo 3 (Reolysin, Oncolytics Biotech Inc., Calgary, Alberta, Canadá) comenzaron en 2002. Hasta el momento, se han tratado más de 230 pacientes en 12 ensayos clínicos (en Estados Unidos, Canadá y Reino Unido), usando Reolysin por vía intratumoral o intravenosa, de forma aislada o combinada con otros agentes quimioterápicos o con radioterapia[24,25]. Recientemente se han descrito los resultados de un ensayo clínico de fase I sobre los reovirus como tratamiento del glioma maligno recidivante en 12 pacientes adultos[26]. La administración intratumoral estereotáxica del reovirus sin modificaciones genéticas se toleró bien en estos pacientes: 10 tuvieron una progresión tumoral, 1 se estabilizó y en otro la respuesta no fue evaluable. También se ha publicado la caracterización de las respuestas inmunitarias al Reolysin[27]. Se están realizando ensayos clínicos de fase II que evalúan el Reolysin sistémico como monoterapia para el sarcoma, melanoma y cáncer de ovario. Está previsto realizar un ensayo clínico fundamental aleatorizado de fase II/III en el que se emplea Reolysin en combinación con paclitaxel/carboplatino en pacientes con cánceres refractarios de cabeza y cuello.

Orbivirus

ANTECEDENTES Y EPIDEMIOLOGÍA

El género *Orbivirus* contiene más de 100 subespecies clasificadas en 14 serogrupos, que infectan a una amplia gama de huéspedes artrópodos y vertebrados. Los orbivirus reciben su nombre por sus típicas capsómeras en forma de rosquilla. La mayor parte de las enfermedades debidas a orbivirus se producen en vertebrados no humanos; los identificados con más frecuencia son el virus de la lengua azul (ovejas, vacas, cabras y ungulados salvajes), el virus de la enfermedad equina africana (caballos, burros y perros) y el virus de la enfermedad hemorrágica epizoótica (ciervo). Los casos humanos de enfermedad por estos virus se han descrito en pocas ocasiones (menos de 100 casos en la literatura mundial). Sin embargo, pueden producirse infecciones en seres humanos que actúan como huéspedes accidentales durante el ciclo de mantenimiento de la transmisión propagada por vectores entre huéspedes vertebrados no humanos. Los vectores de la enfermedad pueden ser mosquitos, quironómidos, jejenes, flebotomos y garrapatas[28,29].

ENFERMEDAD CLÍNICA

Sólo cuatro serogrupos de orbivirus se han relacionado con enfermedades en el ser humano; se trata de los virus pertenecientes al complejo antigénico Kemerovo, incluidos los virus Kemerovo, Lipovnik y Tribec (Rusia y Europa oriental), el virus Orungo (África subsahariana), el virus Lebombo (Sudáfrica y Nigeria) y el virus Changuinola (Centroamérica)[29]. La gama de enfermedades descritas en el ser humano comprende infecciones neurológicas (encefalitis, meningitis, meningoencefalitis, polirradiculitis) y enfermedades febriles agudas. Muchos orbivirus infectan de forma preferente a las células endoteliales vasculares; por tanto, las manifestaciones clínicas y de laboratorio pueden simular las que se observan en las enfermedades causadas por rickettsias. No se han descrito fallecimientos en seres humanos por la infección causada por orbivirus y los pacientes suelen recuperarse sin secuelas a largo plazo de la infección. Se pueden infectar todos los grupos de edad; sin embargo, la población pediátrica está sobrerrepresentada en los estudios de seroprevalencia. En los animales, la infección por orbivirus se ha relacionado con anomalías congénitas como hidranencefalia, artrogriposis e hipoacusia, pero esto no se ha descrito en el ser humano[29].

Características clínicas de agentes específicos

Complejo antigénico del virus Kemerovo. Los virus del complejo Kemerovo (Kemerovo, Tribec y Lipovnik) se transmiten por garrapatas del género *Ixodes* en Rusia y Europa oriental. Se aislaron por primera vez en 1963 en garrapatas y pacientes con meningitis y meningoencefalitis. La meningoencefalitis y la polirradiculitis se han relacionado con el virus Lipovnik en la antigua Checoslovaquia. Los estudios de seroprevalencia realizados en habitantes sanos en esta región indican una seropositividad de hasta el 18%; la evaluación serológica adicional de pacientes neurológicos de Europa central con virus de la encefalitis transmitida por garrapatas demostró la presencia simultánea de anticuerpos frente al virus Lipovnik en más del 50% de los pacientes[30].

Fiebre por garrapatas de Oklahoma. En Estados Unidos, en Oklahoma y Texas, se han descrito casos de una enfermedad febril aguda, denominada con posterioridad fiebre por garrapatas de Oklahoma, y se ha atribuido a una infección por orbivirus, probablemente un virus relacionado con el virus Kemerovo. Las características clínicas de los casos publicados consisten en mialgia, vómitos y dolor abdominal intenso. Los datos de laboratorio son leucopenia transitoria, trombocitopenia y anemia, lo que sugiere una posible enfermedad por rickettsias; sin embargo, los análisis serológicos para la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la fiebre por garrapatas de Colorado y el virus Powassan han sido negativos[28]. El diagnóstico se ha basado en la serología positiva para los orbivirus relacionados con el grupo Kemerovo (Sixgun City y Lipovnik). Estos pacientes no tenían viremia; por tanto, en estos casos no se confirmó una etiología viral específica. Se ha documentado la transmisión de virus relacionados con el grupo Kemorovo en conejos y poblaciones de animales de gran tamaño en los estados del medio oeste de EE. UU., pero hasta el momento no se han descrito casos en seres humanos.

Virus orungo. El virus Orungo se transmite sobre todo por mosquitos del género *Aedes,* pero también de los géneros *Culex* y *Anopheles* en regiones del África subsahariana. Los estudios de seroprevalencia en esa región ofrecen datos de hasta un 24-34%[31]. Se han descrito casos de enfermedad febril aguda, con fiebre, cefalea y mialgia, así como un caso de encefalitis en un niño con convulsiones y parálisis flácida[32,33]. También se ha descrito la coinfección con el virus de la fiebre amarilla[34].

Virus Lebombo. La transmisión del virus Lebombo se produce a partir de mosquitos de los géneros *Aedes* y *Mansonia* en Sudáfrica y Nigeria. Se ha descrito un caso de enfermedad febril aguda inespecífica en un niño nigeriano[32].

Virus Changuinola. Se han descrito casos de enfermedad febril aguda debida al virus Changuinola en una única persona de Panamá. Los estudios de seroprevalencia indican unas tasas elevadas de seropositividad en partes de Sudamérica, pero la proporción infección/enfermedad se desconoce. Se ha propuesto que la transmisión se produce por mosquitos del género *Phlebotomus*.

Virus de la enfermedad equina africana. No se han descrito casos de infección natural por este virus en el ser humano. Sin embargo, cuatro trabajadores de una consulta veterinaria de Sudáfrica se infectaron en 1989 de forma accidental al formarse un aerosol con un virus liofilizado presente en una vacuna que contenía cepas virales atenuadas. La enfermedad fue grave en todos los trabajadores expuestos: tres desarrollaron encefalitis frontotemporal y cuatro presentaron una uveocoriorretinitis. El diagnóstico se confirmó mediante serología[35].

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio de la infección por orbivirus se realiza con técnicas serológicas al detectar un aumento de cuatro veces entre las respuestas de anticuerpos séricos aguda y de convalecencia, o mediante el aislamiento del virus a partir de suero o de líquido cefalorraquídeo por la inoculación de ratones lactantes o en cultivos celulares (Vero o BHK021). La prueba de inmunoglobulina M específica contra el virus está disponible en los laboratorios de referencia, como los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades y el Medical Research Institute for Infectious Diseases del ejército estadounidense. No se dispone de tratamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schiff LA, Nibert ML, Tyler KL. Orthoreoviruses and their replication. In: Knipe DM, Roizman B, Howley PM, et al, editors. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Giordano MO, Martinez LC, Isa MB, et al. Twenty year study of the occurrence of reovirus infection in hospitalized children with acute gastroenteritis in Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2002;**21**:880-2.
3. El-Rai FM, Evans AS. Reovirus infections in children and young adults. *Arch Environ Health* 1963;**7**:700-4.
4. Lerner AM, Cherry JD, Klein JO, et al. Infections with reoviruses. *N Engl J Med* 1962;**267**:947-52.
5. Tai JH, Williams JV, Edwards KM, et al. Prevalence of reovirus-specific antibodies in young children in Nashville. *Tennessee. J Infect Dis* 2005;**191**:1221-4.
6. Clarke P, DeBiasi RL, Goody R, et al. Mechanisms of reovirus-induced cell death and tissue injury: role of apoptosis and virus-induced perturbation of host-cell signaling and transcription factor activation. *Viral Immunol* 2005;**18**:89-115.
7. Rosen L, Evans HE, Spickard A. Reovirus infections in human volunteers. *Am J Hyg* 1963;**77**:29-37.
8. Rosen L, Hovis JF, Mastrota FM, et al. Observations on a newly recognized virus (Abney) of the reovirus family. *Am J Hyg* 1960;**71**:258-65.
9. Tillotson JR, Lerner AM. Reovirus type 3 associated with fatal pneumonia. *N Engl J Med* 1967;**276**:1060-3.
10. Song L, Zhou Y, He J, et al. Comparative sequence analyses of a new mammalian reovirus genome and the mammalian reovirus S1 genes from six new serotype 2 human isolates. *Virus Genes* 2008;**37**:392-9.
11. He C, Yang Q, Lei M, et al. Diffuse alveolar lesion in BALB/c mice induced with human reovirus BYD1 strain and its potential relation with SARS. *Exp Anim* 2006;**55**:439-47.
12. Chua KB, Crameri G, Hyatt A, et al. A previously unknown reovirus of bat origin is associated with an acute respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;**104**:11424-9.
13. Chua KB, Voon K, Crameri G, et al. Identification and characterization of a new orthoreovirus from patients with acute respiratory infections. *PLoS ONE* 2008;**3**:e3803.
14. Tyler KL, Sokol RJ, Oberhaus SM, et al. Detection of reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cysts. *Hepatology* 1998;**27**:1475-82.
15. Saito T, Shinozaki K, Matsunaga T, et al. Lack of evidence for reovirus infection in tissues from patients with biliary atresia and congenital dilatation of the bile duct. *J Hepatol* 2004;**40**:203-11.
16. Johansson PJ, Sveger T, Ahlfors K, et al. Reovirus type 1 associated with meningitis. *Scand J Infect Dis* 1996;**28**:117-20.
17. Hermann L, Embree J, Hazelton P, et al. Reovirus type 2 isolated from cerebrospinal fluid. *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**:373-5.
18. Jiang J, Hermann L, Coombs KM. Genetic characterization of a new mammalian reovirus, type 2 Winnipeg (T2W). *Virus Genes* 2006;**33**:193-204.
19. Tyler KL, Barton ES, Ibach ML, et al. Isolation and molecular characterization of a novel type 3 reovirus from a child with meningitis. *J Infect Dis* 2004;**189**:1664-75.
20. Figova K, Hrabeta J, Eckschlager T. Reovirus—possible therapy of cancer. *Neoplasma* 2006;**53**:457-62.
21. Kim M, Chung YH, Johnston RN. Reovirus and tumor oncolysis. *J Microbiol* 2007;**45**:187-92.
22. Comins C, Heinemann L, Harrington K, et al. Reovirus: viral therapy for cancer 'as nature intended'. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;**20**:548-54.
23. Yap TA, Brunetto A, Pandha H, et al. Reovirus therapy in cancer: has the orphan virus found a home? *Expert Opin Investig Drugs* 2008;**17**:1925-35.
24. Stoeckel J, Hay JG. Drug evaluation: Reolysin–wild-type reovirus as a cancer therapeutic. *Curr Opin Mol Ther* 2006;**8**:249-60.
25. Liu TC, Kirn D. Systemic efficacy with oncolytic virus therapeutics: clinical proof-of-concept and future directions. *Cancer Res* 2007;**67**:429-32.
26. Forsyth P, Roldan G, George D, et al. A phase I trial of intratumoral administration of reovirus in patients with histologically confirmed recurrent malignant gliomas. *Mol Ther* 2008;**16**:627-32.
27. White CL, Twigger KR, Vidal L, et al. Characterization of the adaptive and innate immune response to intravenous oncolytic reovirus (Dearing type 3) during a phase I clinical trial. *Gene Ther* 2008;**15**:911-20.
28. Tsai TF. Arboviral infections in the United States. *Infect Dis Clin North Am* 1991;**5**:73-102.
29. Tsai TF. Orbiviruses and coltiviruses. In: Feigen RD, Cherry J, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1897-901.
30. Libikova H, Heinz F, Ujhazyova D, et al. Orbiviruses of the Kemerovo complex and neurological diseases. *Med Microbiol Immunol* 1978;**166**:255-63.
31. Tomori O, Fabiyi A. Neutralizing antibodies to Orungo virus in man and animals in Nigeria. *Trop Geogr Med* 1976;**28**:233-8.
32. Moore DL, Causey OR, Carey DE, et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964-1970. *Ann Trop Med Parasitol* 1975;**69**:49-64.
33. Familusi JB, Moore DL, Fomufod AK, et al. Virus isolates from children with febrile convulsions in Nigeria. A correlation study of clinical and laboratory observations. *Clin Pediatr (Phila)* 1972;**11**:272-6.
34. Monath TP, Craven RB, Adjukiewicz A, et al. Yellow fever in the Gambia, 1978-1979: epidemiologic aspects with observations on the occurrence of orungo virus infections. *Am J Trop Med Hyg* 1980;**29**:912-28.
35. Swanepoel R, Erasmus BJ, Williams R, et al. Encephalitis and chorioretinitis associated with neurotropic African horsesickness virus infection in laboratory workers. Part III. Virological and serological investigations. *S Afr Med J* 1992;**81**:458-61.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

149 Coltivirus y seadornavirus

ROBERTA L. DEBIASI | KENNETH L. TYLER

Coltivirus y *Seadornavirus* son dos de los cinco géneros que componen la familia de virus Reoviridae en los que se ha documentado su papel etiológico en enfermedades humanas; *Orthoreovirus, Orbivirus* y *Rotavirus* se describen en los capítulos 148 y 150. Al igual que todos los miembros de la familia Reoviridae, los coltivirus y los seadornavirus son virus de ARN bicatenario sin envuelta, con un genoma segmentado. Los coltivirus tienen 12 segmentos génicos inmersos en el interior de dos cápsides. Estuvieron clasificados en el género *Orbivirus* hasta 1991, momento en el que se estableció su identidad molecular específica y se propuso un género diferenciado[1-4]. Los coltivirus se subclasificaron inicialmente en el subgrupo A de virus transmitidos por garrapatas (distribución en Norteamérica y Europa) y el subgrupo B de los transmitidos por mosquitos (distribución asiática). En el año 2000, los coltivirus se reclasificaron en el nuevo género denominado *Seadornavirus* (acrónimo inglés de virus dodeca-ARN del sudeste asiático [Southeast Asian *do*deca *RNA virus*]), en función de los datos de secuenciación y de las propiedades antigénicas. Los coltivirus asociados con enfermedades humanas son el virus de la fiebre por garrapatas de Colorado específico de tipo (CTFV; Norteamérica), el virus Eyach (EYAV; Francia, Alemania, República Checa) y el virus de Salmon River (SRV; Norteamérica). El único seadornavirus implicado en enfermedades humanas hasta la fecha es el virus Banna (BAV; Indonesia y China). Sin embargo, la infección por seadornavirus se considera una enfermedad infecciosa emergente y es probable que no se conozca del todo la gama completa de las enfermedades humanas[3,5-7]. Aunque aún no se han aislado en el ser humano, los seadornavirus Kadipiro y Liao ning sí se han aislado en mosquitos y se replican bien en ratones[3,8], lo que sugiere la posibilidad de que infecten al ser humano.

Coltivirus

VIRUS DE LA FIEBRE POR GARRAPATAS DE COLORADO

Epidemiología

Una revisión exhaustiva reciente del CTFV indica que se notifican hasta 400 casos en Estados Unidos al año, lo que la convierte en la segunda infección por arbovirus identificada con más frecuencia en Estados Unidos, después del virus del Nilo Occidental[9]. Las garrapatas son los principales vectores de los coltivirus, pero también se han aislado a partir de mosquitos, roedores y seres humanos[6,10]. Los coltivirus presentan una elevada frecuencia de reorganización de los segmentos de ARN en sus vectores (garrapatas)[11]. El CTFV se mantiene en un ciclo epizoótico entre el vector principal *(Dermacentor andersoni)* y pequeños mamíferos, como puercoespines, ardillas de tierra y ardillas listadas. El ser humano se infecta por la picadura de garrapatas adultas[9,12]. La distribución geográfica del CTFV específico de tipo comprende China, Europa y Norteamérica. En Estados Unidos, su distribución coincide con la del principal vector, *D. andersoni*. El virus se ha aislado en 11 estados, sobre todo en la región de las Montañas Rocosas (California, Colorado, Idaho, Montana, Nevada, Nuevo México, Oregón, Dakota del Sur, Utah, Washington y Wyoming), así como en el suroeste de Canadá[9]. La mayoría de los casos se producen en Colorado, Montana, Utah y Wyoming[9]. Una altitud de 1.200-3.000 m y las zonas rocosas son ideales para el CTFV[9,12,13]. La transmisión coincide con la actividad estacional de las garrapatas *D. andersoni,* de modo que la mayoría de los casos se producen entre abril y julio[9]. La transmisión de la enfermedad puede producirse incluso durante un breve contacto con la garrapata, a diferencia de la prolongada fijación que requiere el contagio de *Borrelia burgdorferi* o *Rickettsia ricketsii*[9]. El 90% de los pacientes refieren una exposición a garrapatas, pero sólo el 48% recuerda una fijación de éstas[14]. La mitad de los casos descritos se producen en pacientes de 20-49 años de edad y un 25% adicional corresponde a pacientes menores de 20 años[9,14]. Se ha descrito la infección sintomática relacionada con una transfusión[15]. No se debería permitir que los pacientes con infección por CTFV sean donantes para la obtención de hemoderivados ni de células progenitoras hematopoyéticas hasta que la infección se haya resuelto por completo y los análisis sanguíneos mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) sean negativos, lo que puede requerir 4 meses o más (v. más adelante). La transmisión intrauterina durante el embarazo humano ha dado lugar al nacimiento de niños sanos, pero también se ha asociado con algunos casos de aborto espontáneo y otras anomalías congénitas[16]. También se han comunicado casos de transmisión en laboratorios.

Características clínicas

El CTFV se ha aislado en pacientes con síndromes febriles agudos, meningitis y encefalitis en Norteamérica. Las primeras descripciones clínicas publicadas de CTFV aparecieron ya en 1855 y el virus se identificó en 1946, después de su aislamiento a partir del suero humano[9,17]. Se han descrito al menos 22 cepas de CTFV[18], muchas de las cuales son patógenas en el ser humano. El inicio de los síntomas suele producirse después de una incubación de 3-5 días (rango, 0-14 días)[9,14,19]. Los síntomas suelen consistir en inicio brusco de fiebre, escalofríos y cefalea, que pueden acompañarse de dolor retroorbitario, fotofobia, conjuntivitis, mialgia, debilidad generalizada o letargo[9,14,19]. Otros hallazgos clínicos descritos son faringitis (20% de los pacientes), enantema palatino, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y esplenomegalia[9,14,19]. En una minoría de pacientes (5-12%) aparece un exantema, que se ha descrito como macular, maculopapular o petequial[9]. La fiebre suele durar 2-3 días y o bien se resuelve por completo, o bien, en un 50% de los casos, recidiva tras un período de 1-3 días de remisión (aunque el malestar general puede continuar), lo que se denomina *patrón de fiebre en silla de montar*. Esta segunda fase de enfermedad febril dura unos 2 días[14,19]. La resolución completa de los síntomas suele producirse en un plazo de 1 semana. Los pacientes mayores (>30 años de edad) pueden tener fatiga, que persiste semanas o meses[9]. Las complicaciones neurológicas (meningitis aséptica, meningoencefalitis o encefalitis) son más habituales en la población pediátrica y se producen hasta en el 10% de los niños sintomáticos[9]. Otras complicaciones menos frecuentes son la miocarditis, pericarditis, neumonitis, hepatitis y orquiepididimitis[6,9,18]. La gravedad de la enfermedad justifica la hospitalización hasta en el 20% de los pacientes con infección por CTFV[6]. No se ha descrito mortalidad en adultos y es infrecuente en niños, donde los fallecimientos se han asociado a shock hemorrágico, coagulación intravascular diseminada o meningoencefalitis[9,14,19].

Hallazgos de laboratorio y diagnósticos

La leucopenia (900-4.000 células/mm^3) es frecuente (65% de los pacientes)[6] y suele haber un nadir a los 6 días del inicio de los síntomas[20]. La linfocitosis relativa es habitual, aunque también se ha descrito la presencia de linfocitos atípicos y neutrófilos con gránulos tóxicos. Asimismo, puede haber una trombocitopenia moderada (20.000-97.000/µl)[20]. En el aspirado de médula ósea se observa una reducción de granulocitos y megacariocitos maduros, con un aumento de las formas inmaduras[18]. En los pacientes con meningitis, meningoencefalitis o encefalitis, se puede detectar una pleocitosis linfocítica en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de hasta 300 leucocitos/mm^3, elevaciones leves de las proteínas y una cifra normal o ligeramente disminuida de glucosa. Ninguno de estos hallazgos es distinguible de los que se observan en otras causas de meningoencefalitis[9,19].

El virus se puede aislar a partir de la sangre y el LCR. La viremia por CTFV es prolongada, con persistencia hasta 4 meses tras el inicio de la

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

enfermedad en el 50% de los casos, lo que se relaciona con la infección de las células progenitoras hematopoyéticas y la persistencia a través de la maduración del eritrocito[6,21,22]. Recientemente se ha descrito un análisis cuantitativo de RT-PCR en tiempo real para la detección del ARN viral del CTFV en muestras clínicas humanas, incluido el suero[23,24]. Se ha demostrado que la sensibilidad de este análisis es mayor que la del aislamiento del virus en células Vero. El análisis puede ser especialmente útil para el diagnóstico durante los 5-6 primeros días de enfermedad[23].

Se han usado diversos métodos para el diagnóstico serológico[25]. Existe un análisis mediante inmunofluorescencia que permite la detección rápida de los anticuerpos anti-CTFV. Un análisis de neutralización por reducción en placas puede detectar los anticuerpos neutralizantes que aparecen 14-21 días después del inicio de la enfermedad. También se cuenta con un análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) que detecta la inmunoglobulina M (IgM) y la IgG que aparecen a la vez o varios días después que los anticuerpos neutralizantes. Los títulos de IgM para el CTFV alcanzan un máximo a los 30-40 días de la infección, tras lo que disminuyen con rapidez después del día 45. Un análisis de ELISA basado en la proteína VP7 y una prueba de inmunotransferencia basada en la proteína VP12 sintética también muestran una buena sensibilidad[26]. La prueba de fijación del complemento carece de sensibilidad; los anticuerpos fijadores del complemento sólo se detectan en una fase tardía de la infección en el 75% de los pacientes y son indetectables en el 25%.

En el diagnóstico diferencial de la infección por CTFV hay que tener en cuenta las enfermedades por rickettsias (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, ehrlichiosis), tularemia, fiebre recidivante y enfermedad de Lyme, así como otras causas de meningitis y encefalitis virales.

Tratamiento

No se dispone de un tratamiento antiviral específico, por lo que sólo se utilizan medidas de soporte. La aspirina debería evitarse, porque puede agravar la posibilidad de que se produzcan hemorragias asociadas a la trombocitopenia[9]. Los modelos de animales muestran una mayor supervivencia cuando se usa ribavirina, pero no hay datos en seres humanos que respalden su eficacia o seguridad en el tratamiento de la infección por CTFV en las personas[9]. Las estrategias de prevención frente a las garrapatas son fundamentales para limitar la enfermedad en el ser humano. Se cree que la infección por CTFV produce inmunidad a largo plazo frente a la reinfección.

VIRUS DE SALMON RIVER

El SRV (CTFV-Ca) se considera un serotipo del CTFV y se ha asociado con enfermedades humanas. Se aisló a partir de un paciente virémico que tenía una enfermedad parecida a la causada por el CTFV y recibe su nombre por la zona donde es probable que se adquiriese la infección: en la zona media de la bifurcación del río Salmon de Idaho. Algunos expertos han propuesto la teoría de que el SRV puede ser la causa de la mayoría de las enfermedades parecidas a la provocada por el CTFV en Idaho y Montana. Muchos mamíferos pequeños y grandes se infectan de forma natural por el virus, pero sólo el ser humano desarrolla una enfermedad clínica[27].

VIRUS EYACH

El virus Eyach (EYAV) es distinto al CTFV, con el que guarda una relación antigénica. Se aisló por primera vez a partir de garrapatas del género *Ixodes* en Francia y Alemania[6,10,18,28,29]. El EYAV se ha implicado con posterioridad en enfermedades febriles y síndromes neurológicos (encefalitis y polirradiculoneuritis) en pacientes de la antigua República Checa[30]. Se han detectado anticuerpos contra el EYAV en el suero y el LCR en el 12% de los pacientes checos, la mayoría de los cuales tenía un cuadro clínico sugestivo de una infección por un virus de la encefalitis transmitida por garrapatas. El EYAV no se aisló en estos pacientes. El ciclo natural del virus aún no se conoce por completo. Se cree que el reservorio es el conejo europeo, y los estudios serológicos han demostrado la presencia de anticuerpos frente al EYAV en ciervos, ovinos y caprinos[1]. El aislamiento y propagación del virus no son posibles en cultivo celular y suelen requerir la inyección intracraneal en ratones lactantes. Los análisis de fijación del complemento y neutralización para el EYAV no están disponibles de forma generalizada. Se dispone de un análisis ELISA muy sensible y específico dirigido contra la proteína recombinante VP6 del EYAV, que diferencia con eficacia entre CTFV y EYAV[31]. En una evaluación de 340 sueros de donantes de sangre franceses, la especificidad de esta prueba de ELISA fue del 100%, y no se detectó reactividad cruzada con anticuerpos frente al CTFV. También se ha usado la PCR para el diagnóstico[4].

Seadornavirus

VIRUS BANNA

Epidemiología y características clínicas

Los seadornavirus son arbovirus transmitidos por mosquitos endémicos del sudeste asiático, sobre todo de Indonesia y China. La epidemiología de estos virus sigue sin conocerse por completo. El virus BAV, que es la especie tipo del género, es el único seadornavirus que se ha aislado en el ser humano y que se ha asociado con enfermedades en nuestra especie[3,6,7,32]. El BAV se ha aislado en muchas especies de mosquitos (*Anopheles*, *Culex* y *Aedes* spp.), cerdos y ganado bovino, así como en humanos, lo que sugiere una distribución generalizada en todo el sudeste asiático[5,6]. El BAV se aisló por primera vez en 1987 a partir del LCR y sueros de pacientes con encefalitis del sur de China (provincia de Yunnan) y después se ha detectado hasta en el 24% de los pacientes con fiebre de origen desconocido o encefalitis en otras partes de China[6,7,33]. Los pacientes infectados por BAV presentan síntomas seudogripales, mialgia, artralgia, fiebre y encefalitis[6]. La infección por BAV puede que esté infranotificada, porque circula en regiones con una incidencia elevada de encefalitis japonesa y podría confundirse con esta enfermedad[10]. Se han aislado otros dos seadornavirus (Kadipiro y Liao ning) sólo en mosquitos, pero podrían convertirse en patógenos humanos[6,8].

Se han desarrollado análisis de diagnóstico serológico basados en las proteínas de la cubierta externa responsable de la unión a las células y de la neutralización[7,26,31,34]. Se han diseñado técnicas de diagnóstico molecular para detectar el BAV, como la RT-PCR[25,35]. No existe un tratamiento específico, sino que se aplican medidas sintomáticas para la fiebre y analgésicos. Se han documentado respuestas inmunológicas intensas y duraderas en pacientes infectados por BAV[6].

BIBLIOGRAFÍA

1. Attoui H, Jaafar FM, Biagini P, et al. Genus *Coltivirus* (family Reoviridae): genomic and morphologic characterization of Old World and New World viruses. *Arch Virol* 2002;**147**:533-61.
2. Attoui H, Billoir F, Biagini P, et al. Sequence determination and analysis of the full-length genome of Colorado tick fever virus, the type species of genus *Coltivirus* (family Reoviridae). *Biochem Biophys Res Commun* 2000;**273**:1121-5.
3. Attoui H, Billoir F, Biagini P, et al. Complete sequence determination and genetic analysis of Banna virus and Kadipiro virus: proposal for assignment to a new genus (Seadornavirus) within the family Reoviridae. *J Gen Virol* 2000;**81**:1507-15.
4. Attoui H, Charrel RN, Billoir F, et al. Comparative sequence analysis of American, European and Asian isolates of viruses in the genus Coltivirus. *J Gen Virol* 1998;**79**(Pt 10), 2481-9.
5. Nabeshima T, Nga PT, Posadas G, et al. Isolation and molecular characterization of Banna virus from mosquitoes, Vietnam. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1276-9.
6. Attoui H, Mohd Jaafar F, de Micco P, et al. Coltiviruses and seadornaviruses in North America, Europe, and Asia. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:1673-9.
7. Tao SJ, Chen BQ. Studies of coltivirus in China. *Chin Med J (Engl)* 2005;**118**:581-6.
8. Attoui H, Mohd Jaafar F, Belhouchet M, et al. Liao ning virus, a new Chinese seadornavirus that replicates in transformed and embryonic mammalian cells. *J Gen Virol* 2006;**87**:199-208.
9. Romero JR, Simonsen KA. Powassan encephalitis and Colorado tick fever. *Infect Dis Clin North Am* 2008;**22**:545-59, x.
10. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, et al. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004;**10**:1040-55.
11. Brown SE, Miller BR, McLean RG, et al. Co-circulation of multiple Colorado tick fever virus genotypes. *Am J Trop Med Hyg* 1989;**40**:94-101.
12. McLean RG, Shriner RB, Pokorny KS, et al. The ecology of Colorado tick fever in Rocky Mountain National Park in 1974. III. Habitats supporting the virus. *Am J Trop Med Hyg* 1989;**40**:86-93.
13. Emmons RW. Ecology of Colorado tick fever. *Annu Rev Microbiol* 1988;**42**:49-64.
14. Goodpasture HC, Poland JD, Francy DB, et al. Colorado tick fever: clinical, epidemiologic, and laboratory aspects of 228 cases in Colorado in 1973-1974. *Ann Intern Med* 1978;**88**:303-10.
15. Leiby DA, Gill JE. Transfusion-transmitted tick-borne infections: a cornucopia of threats. *Transfus Med Rev* 2004;**18**:293-306.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

16. Parsonson IM, Della-Porta AJ, Snowdon WA. Developmental disorders of the fetus in some arthropod-borne virus infections. *Am J Trop Med Hyg* 1981;**30**:660-73.
17. Florio L, Miller MS, Mugrage ER. Colorado tick fever: isolation of the virus from Dermacentor andersoni in nature and a laboratory study of the transmission of the virus in the tick. *J Immunol* 1950;**64**:257-63.
18. Klasco R. Colorado tick fever. *Med Clin North Am* 2002;**86**: 435-40, ix.
19. Spruance SL, Bailey A. Colorado tick fever. A review of 115 laboratory confirmed cases. *Arch Intern Med* 1973;**131**:288-93.
20. Andersen RD, Entringer MA, Robinson WA. Virus-induced leukopenia: Colorado tick fever as a human model. *J Infect Dis* 1985;**151**:449-53.
21. Philipp CS, Callaway C, Chu MC, et al. Replication of Colorado tick fever virus within human hematopoietic progenitor cells. *J Virol* 1993;**67**:2389-95.
22. Hughes LE, Casper EA, Clifford CM. Persistence of Colorado tick fever virus in red blood cells. *Am J Trop Med Hyg* 1974;**23**:530-2.
23. Lambert AJ, Kosoy O, Velez JO, et al. Detection of Colorado Tick Fever viral RNA in acute human serum samples by a quantitative real-time RT-PCR assay. *J Virol Methods* 2007;**140**: 43-8.
24. Johnson AJ, Karabatsos N, Lanciotti RS. Detection of Colorado tick fever virus by using reverse transcriptase PCR and application of the technique in laboratory diagnosis. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:1203-8.
25. Attoui H, Billoir F, Bruey JM, et al. Serologic and molecular diagnosis of Colorado tick fever viral infections. *Am J Trop Med Hyg* 1998;**59**:763-8.
26. Mohd Jaafar F, Attoui H, Gallian P, et al. Recombinant VP7-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Colorado tick fever virus. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:2102-5.
27. Tsai T. Orbiviruses and coltiviruses. In: Feigen RD, Cherry J, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1897-901.
28. Chastel C. Erve and Eyach: two viruses isolated in France, neuropathogenic for man and widely distributed in Western Europe. *Bull Acad Natl Med* 1998;**182**:801-9 discussion 809-810.
29. Rehse-Kupper B, Casals J, Rehse E, et al. Eyach: An arthropod-borne virus related to Colorado tick fever virus in the Federal Republic of Germany. *Acta Virol* 1976;**20**:339-42.
30. Malkova D, Holubova J, Kolman JM, et al. Antibodies against some arboviruses in persons with various neuropathies. *Acta Virol* 1980;**24**:298.
31. Mohd Jaafar F, Attoui H, De Micco P, et al. Recombinant VP6-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Eyach virus (genus Coltivirus). *J Clin Virol* 2004;**30**:248-53.
32. Mohd Jaafar F, Attoui H, Mertens PP, et al. Structural organization of an encephalitic human isolate of Banna virus (genus Seadornavirus, family Reoviridae). *J Gen Virol* 2005;**86**: 1147-57.
33. Xu P, Wang Y, Zuo J, et al. New orbiviruses isolated from patients with unknown fever and encephalitis in Yunnan province. *Chinese J Virol* 1990;**6**:27-33.
34. Mohd Jaafar F, Attoui H, Gallian P, et al. Recombinant VP9-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Banna virus (genus *Seadornavirus*). *J Virol Methods* 2004;**116**:55-61.
35. Billoir F, Attoui H, Simon S, et al. Molecular diagnosis of group B coltiviruses infections. *J Virol Methods* 1999;**81**:39-45.

150 Rotavirus

PHILIP R. DORMITZER

Historia y generalidades

Los rotavirus constituyen un género dentro de Reoviridae, una familia de virus animales icosaédricos sin envuelta, con genomas segmentados de ARN bicatenario. En la familia Reoviridae se incluyen también los reovirus, que se han aislado en ocasiones en pacientes con enfermedades respiratorias, pero que no han sido confirmados como causa de enfermedad humana (v. cap. 148), y los coltivirus y seadornavirus, que son patógenos para el ser humano (v. cap. 149). Los rotavirus son la causa principal de gastroenteritis grave con deshidratación en niños menores de 5 años en todos los estratos socioeconómicos y regiones del mundo[1]. Son responsables de cerca de 611.000 fallecimientos en lactantes y niños cada año, los cuales ocurren principalmente en los países en vías de desarrollo[1]. En los climas templados, los rotavirus causan el apogeo anual de hospitalizaciones pediátricas por deshidratación debida a gastroenteritis durante los meses más fríos del año[2].

Antes de que se conociera que los rotavirus son causantes de enfermedad humana, los agentes etiológicos no se identificaban en la mayoría de los casos de gastroenteritis infantil. En 1973, el examen con microscopio electrónico de muestras de biopsia duodenales de seis de nueve niños con gastroenteritis aguda mostró partículas virales similares, que tenían unos 70 nm de diámetro[3]. Estas partículas eran indistinguibles a nivel morfológico de virus identificados antes en muestras procedentes de ratones y vacas con diarrea[4,5], y se denominaron rotavirus a causa de su aspecto de ruedas con radios al microscopio electrónico (fig. 150-1). La semejanza antigénica entre los virus humanos y bovinos se confirmó cuando un intercambio de heces líquidas y sueros de fase de convalecencia entre un laboratorio veterinario y uno médico mostró que los anticuerpos séricos de niños y terneros aglutinaban las partículas de rotavirus presentes en las heces de ambas especies[6]. El suero humano también neutralizaba la capacidad de infección del virus bovino, que había sido adaptado para crecer en cultivos celulares[6].

Desde el descubrimiento de este agente, la comprensión de la replicación, patogenia e inmunidad frente a rotavirus se ha basado en el estudio de cepas que crecen bien en cultivos celulares y en modelos de infección y enfermedad en animales grandes y pequeños. La capacidad de «aparear» las cepas de rotavirus mediante la coinfección de células para lograr la reorganización de los 11 segmentos genómicos ha permitido realizar estudios genéticos clásicos. Los amplios conocimientos sobre la epidemiología global se basan en estudios serológicos elaborados, que en la actualidad se complementan con técnicas diagnósticas basadas en los ácidos nucleicos. Este trasfondo científico ha permitido la introducción reciente de vacunas vivas atenuadas para su uso en seres humanos. Estas vacunas han comenzado a cambiar la epidemiología y el impacto clínico de los rotavirus en las regiones donde se han introducido[7]. La extensión de una inmunización eficaz a las poblaciones más afectadas en los países en vías de desarrollo es el siguiente reto fundamental. La aplicación de las técnicas de biología molecular y estructural ofrece la promesa de proporcionar las bases científicas de la siguiente generación de vacunas.

Estructura viral

El virión de un rotavirus es una partícula icosaédrica sin envuelta de unos 770 Å de diámetro, excluyendo las espículas VP4 (fig. 150-2)[8]. Consta de una triple cubierta proteica que constituye la cápside y engloba 11 segmentos de ARN bicatenario estrechamente empaquetados, junto con la polimerasa y los complejos enzimáticos de formación de la caperuza 5′. Cada segmento genómico contiene uno o, en el caso del segmento 11, dos marcos de lectura abiertos. Estos segmentos codifican seis proteínas estructurales (de VP1 a VP4, VP6 y VP7) y seis proteínas no estructurales (de NSP1 a NSP6).

La cubierta proteica más interna consta de 120 copias de VP2, dispuestas en una malla (T = 1 con dos moléculas VP2 que constituyen cada unidad asimétrica icosaédrica)[8]. La polimerasa (VP1) y la enzima formadora de la caperuza 5′ (VP3) están ancladas en el interior de la cubierta de VP2, adyacentes a los poros en los vértices icosaédricos. La capa media consta de 780 copias de VP6, que forman unos gruesos pilares triméricos en una malla icosaédrica (T = 13 *levo*). Aunque la proteína VP6 no está expuesta en la superficie viral, es el objetivo de los anticuerpos más abundantes que se sintetizan en respuesta a la infección por rotavirus. El genoma, las proteínas VP1 y VP3 y las dos capas proteicas interiores constituyen la partícula subviral de doble cubierta (PDC), que es activa desde el punto de vista transcripcional.

La delgada capa más externa consta de 780 copias de VP7, una glucoproteína de cubierta, y de 60 espículas VP4, que sobresalen del virión[8]. Ciento treinta y dos orificios permeables al agua atraviesan las capas externa y media de la cápside. Las proteínas VP4 y VP7 hacen posible la translocación de las PDC al citoplasma a través de la membrana celular. Ambas proteínas de la capa externa constituyen antígenos de neutralización[9]. La molécula VP4 es la principal proteína de unión a la célula, así como un determinante de virulencia y de limitación de crecimiento en cultivos celulares[10,11]. La proteína VP7 forma la malla icosaédrica (T = 13 *levo*) de la cápside externa, que está superpuesta a la malla de VP6 de la capa media. Las proteínas VP4 y VP7 se desprenden del virión al entrar en la célula. In vitro, la quelación del calcio del virión origina la disociación de los trímeros de VP7[12], lo que causa la decapsidación del virus y la activación de la polimerasa viral[13].

Las partículas de rotavirus son físicamente robustas y resisten la inactivación por fluorocarbonos, éter y concentraciones de cloro que se usan de forma habitual para tratar aguas residuales y agua potable[14]. Sin embargo, el virus se inactiva por quelantes del calcio, algunos antisépticos que contienen concentraciones relativamente altas de alcoholes (más del 40%), cloro libre (más de 20.000 ppm) y yodóforos (más de 10.000 ppm de yodo)[15]. Un producto para la desinfección de las manos de uso habitual, que contiene un 62% de etanol, reduce de forma considerable el estado de portador de rotavirus viables en las yemas de los dedos[16] y un desinfectante en pulverizador, que contiene un 79% de alcohol y un 0,1% de *o*-fenilfenol, inhibe la transmisión experimental de rotavirus a voluntarios a partir de fómites[17]. La supervivencia de los rotavirus se reduce significativamente en ambientes con alta humedad relativa[14].

Replicación viral

La infectividad eficaz de los rotavirus requiere el corte por la tripsina intestinal de la proteína VP4 de las espículas, que escinde un fragmento aminoterminal VP8*, dotado de un dominio de hemaglutinación (que forma las «cabezas» de las espículas), y un fragmento carboxiterminal VP5*, que incluye un dominio de interacción con la membrana (que forma el «cuerpo» de las espículas) (v. fig. 150-2)[18,19]. La escisión para dar lugar a VP5* y VP8* desencadena una reordenación inicial de VP4 que aumenta la rigidez de las espículas[20].

La vía de entrada a la célula de las partículas de rotavirus conlleva interacciones con varias moléculas de la superficie celular[21]. Algunas cepas de rotavirus, incluidas muchas de las que causan enfermedades en animales no humanos, se unen a las células en la zona donde las cabezas de VP8* de las espículas de VP4 se unen a sialósidos sensibles a neuraminidasa en las glucoproteínas o glucolípidos de la membrana celular[18,22]. La mayor parte de las cepas patógenas para el ser humano se unen a un receptor alternativo, posiblemente una integrina, mediante el fragmento VP5* de VP4[21,23]. Durante la entrada, el fragmento VP5* de VP4 experimenta una reorganización drástica de

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

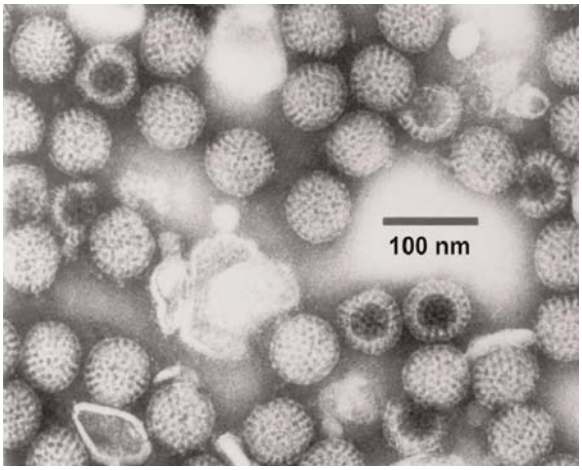


Figura 150-1 Microfotografía electrónica de viriones de rotavirus con tinción negativa en un filtrado de heces procedente de un niño con gastroenteritis. La cápside externa aparece como un fino ribete que rodea las protrusiones romas formadas por trímeros de VP6. Las partículas «vacías» con centros oscuros carecen de ARN genómico. *(De Kapikian AZ, Kim HW, Wyatt RG y cols. Reoviruslike agent in stools: association with infantile diarrhea and development of serologic tests.* Science. *1974;185:1049-1053.)*

retroplegamiento, de modo que se transloca su vértice hidrofóbico de un extremo de la molécula al otro[19]. Este movimiento se parece a las reorganizaciones de retroplegamiento de las proteínas de fusión de los virus con envuelta, que median la fusión entre la envuelta viral y una membrana celular. Por analogía, es probable que el plegamiento en «hoja de navaja» de VP5* ayude a las partículas de rotavirus sin envuelta a romper la membrana celular durante su entrada. La rotura de la membrana debe ser considerable. Debido a que los segmentos genómicos de ARN bicatenario de los virus una vez desprovistos de su cubierta no son infecciosos, toda la PDC de 710 Å activa desde el punto de vista transcripcional debe translocarse al citoplasma para comenzar la infección.

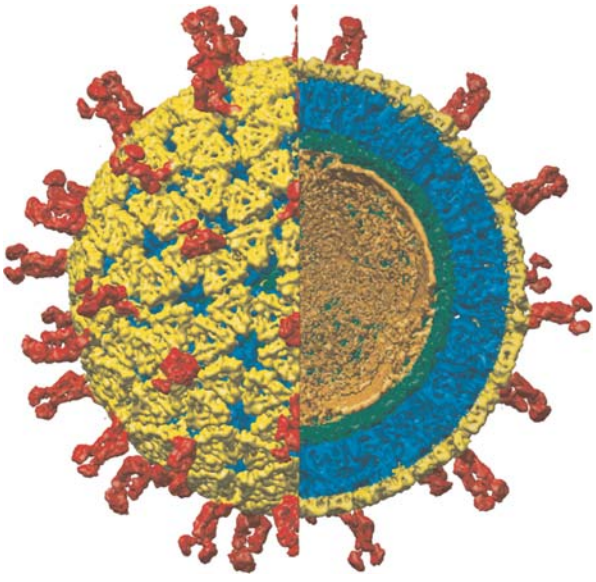


Figura 150-2 Imagen de criomicroscopia electrónica de la partícula de rotavirus (cepa SA11-4F) con sus tres capas, a una resolución de 9,5 Å. La proteína de la capa icosaédrica más interna (VP2) aparece en verde; la proteína de la capa icosaédrica intermedia (VP6) aparece en azul, y la proteína de la capa icosaédrica más externa (VP7) se representa en amarillo. La proteína espicular VP4 se muestra en rojo y una capa del interior de la partícula, que está rellena del ARN genómico, la polimerasa y la enzima formadora de la caperuza 5′, aparece de color naranja. Los viriones usados para crear esta reconstrucción se produjeron en presencia de tripsina, por lo que VP4 se ha escindido en VP5* y VP8*. *(De Li Z, Baker ML, Jiang W y cols. Rotavirus architecture at subnanometer resolution.* J Virol. *2008, imagen publicada en Internet antes de su impresión, con autorización.)*

La entrada del rotavirus depende de la función de la dinamina, lo que sugiere, aunque no demuestra, que estos virus entran en las células a través de los endosomas[24]. La acidificación endosómica y la función de la clatrina no parecen ser necesarias para la entrada, como sí sucede con otros virus, lo que sugiere que la vía del rotavirus tiene unos aspectos específicos[24]. Es probable que dicha entrada requiera una disminución de la concentración endosómica de calcio[25]. Debido a que los viriones de rotavirus se decapsidan cuando las concentraciones de calcio disminuyen[13], una concentración baja de calcio en los endosomas podría desencadenar una serie de reorganizaciones moleculares asociadas, lo que daría lugar a la permeabilización de la membrana y la entrada.

Una vez en el citoplasma, la PDC del rotavirus actúa como una transcriptasa autocontenida, que provoca la extrusión del ARN mensajero (ARNm) no poliadenilado con su caperuza 5′ a través de canales situados en sus vértices icosaédricos pentaplegados[13,26]. El genoma permanece encapsidado durante la transcripción. La traducción de los ARNm virales se potencia por la circularización, que está mediada por la unión específica de la proteína no estructural del rotavirus NSP3 al extremo 3′ del ARNm viral y a la proteína celular de unión a la caperuza, eIF4G[27,28]. Por tanto, NSP3 sustituye a una proteína de unión al ácido poliadenílico para favorecer la traducción preferente de los ARNm virales no poliadenilados respecto a los ARNm del huésped.

La replicación del genoma del rotavirus debe superar dos dificultades fundamentales: se debe seleccionar una copia de cada uno de los 11 ARN diferentes para su empaquetamiento y el ARN bicatenario recién sintetizado debe secuestrarse de modo que no induzca una respuesta de interferón. El mecanismo del empaquetamiento selectivo sigue sin dilucidarse, mientras que el del secuestro genómico se conoce mejor[29]. La polimerasa, VP1, se une de forma específica a los ARNm del rotavirus mediante el reconocimiento de una secuencia consenso (UGUG) situada cerca de sus extremos 3′, pero mantiene los ARNm en un complejo inactivo[30]. El ARNm se desplaza a una posición que permite la síntesis de la cadena negativa sólo cuando la polimerasa se une a un decámero de la proteína de la cubierta interna, VP2[29]. La dependencia de la síntesis de la cadena negativa respecto de la unión de los complejos VP1-ARNm a la proteína de la cubierta interna garantiza que el ARN genómico bicatenario se sintetice en una partícula naciente.

Varias proteínas no estructurales virales intervienen en la replicación del genoma y en el ensamblaje de las partículas precursoras[29]. Las PDC se ensamblan en «factorías» virales denominadas *viroplasmas,* que se forman por la interacción de las proteínas no estructurales del rotavirus NSP2 y NSP5[31]. NSP2 es una estructura octamérica en forma de rosquilla con actividades de unión al ARN, desestabilización de la hélice, nucleósido trifosfatasa y nucleósido difosfato seudocinasa[32]. Las actividades propuestas para NSP2 son su actuación como motor molecular para dirigir el ARNm en replicación a las partículas nacientes y el mantenimiento de los reservorios de nucleótidos en los viroplasmas durante la replicación[32,33]. NSP5 es una fosfoproteína con actividad autocinasa[34]. Es probable que tenga una función reguladora, compitiendo con el ARN monocatenario en su unión a los surcos del octámero NSP2[35]. Una vez que VP6 se une a la partícula naciente, la PDC recién formada puede transcribir el ARNm y amplificar la producción de virus.

El ARN del rotavirus recién transcrito entra en dos reservorios: el ARNm que permanece secuestrado en los viroplasmas se replica y se empaqueta, mientras que el que escapa de los viroplasmas se traduce[36]. A pesar de la barrera impuesta por la necesidad de introducir el ARNm recombinante en los viroplasmas para su replicación, los genes recombinantes se han incorporado a genomas infecciosos de rotavirus[37]. El sistema de genética inversa conlleva la transfección de las células con un plásmido que posee un gen recombinante controlado por el promotor T7, la infección con un virus de vaccinia que expresa la polimerasa T7, la coinfección con un rotavirus colaborador y la selección

frente a una progenie de virus colaboradores de tipo salvaje con anticuerpos neutralizantes. De este modo, se ha creado un rotavirus recombinante con una VP4 quimérica que es un mosaico antigénico de genotipos P[38]. Dado que la genética inversa es más eficaz, la técnica permite albergar la esperanza de realizar unos descubrimientos básicos con gran rapidez y, posiblemente, obtener cepas de vacunas atenuadas.

Después de la replicación del genoma y del ensamblaje de la PDC, se añade la cápside externa mediante un proceso de maduración inusual. La PDC se une a la cola citoplásmica de NSP4, una proteína no estructural del rotavirus que es residente de las membranas del retículo endoplásmico (RE) y de las vesículas asociadas al viroplasma, y sale por gemación a la luz del RE, adquiriendo una envuelta de forma transitoria[39,40]. La proteína VP7, que también es residente del RE, media la retirada de la envuelta transitoria y se une a la PDC, bloqueando la proteína espicular VP4 en su posición[41,42]. Por tanto, el rotavirus atraviesa dos veces las membranas. Durante la entrada, el rotavirus atraviesa la membrana celular mediante un mecanismo que implica reorganizaciones de la VP4 escindida a medida que la cápside externa se desensambla; durante la maduración, el rotavirus atraviesa una envuelta derivada del RE a través de un mecanismo que implica a VP7 y posiblemente a NSP4 a medida que la cápside externa se ensambla. La salida del rotavirus de los enterocitos infectados se realiza mediante la liberación desde la superficie apical después del transporte vesicular desde el RE por una vía que soslaya el aparato de Golgi[43].

Manifestaciones clínicas

Los lactantes y niños pequeños con diarrea por rotavirus son más propensos a padecer síntomas graves y a deshidratarse que los pacientes con diarrea causada por otros patógenos entéricos comunes[44,45]. Las manifestaciones clínicas de la gastroenteritis por rotavirus en la especie humana se han estudiado en infecciones experimentales en adultos. En un estudio, 4 de 18 voluntarios presentaron vómitos de uno a tres días después de la administración oral de una cepa de rotavirus virulenta[46]. Los vómitos dieron paso a diarrea, que duró de 1 a 4 días, asociada a anorexia, dolor abdominal cólico y febrícula. Se detectó la eliminación de virus por las heces en un plazo de 6 a 10 días o más. Dos tercios de los voluntarios adultos mostraron evidencias serológicas de infección sin enfermedad. De la misma manera, la mayoría de las infecciones naturales por rotavirus en adultos son asintomáticas, y se manifiestan sólo por un aumento del título de anticuerpos[47]. Sin embargo, la infección natural por rotavirus en los adultos también puede producir enfermedad grave, incluso mortal[48].

Los estudios observacionales realizados en Norteamérica en niños hospitalizados a causa de gastroenteritis por rotavirus muestran un patrón clínico similar, aunque más grave[44,45,49]. Esta gastroenteritis en los niños comienza generalmente con vómitos y fiebre, que duran 2-3 días, tras lo que evoluciona a diarrea acuosa profusa, que continúa durante 4-5 días. Los vómitos son más frecuentes y prolongados en la gastroenteritis por rotavirus que en las causadas por la mayoría de los demás agentes infecciosos en los niños[45].

Los hallazgos de laboratorio en niños hospitalizados con gastroenteritis por rotavirus son reflejo de la deshidratación isotónica y consisten en un aumento de la densidad urinaria y acidosis metabólica[44,49]. Esta gastroenteritis no se asocia en general a leucocitosis, pero a veces conlleva un ligero aumento de las transaminasas y la uricemia[44,49]. Las heces líquidas de niños con diarrea por rotavirus no suelen contener sangre ni leucocitos[44,59], aunque en ocasiones pueden aparecer estos últimos[45]. Habitualmente, los antígenos del virus se detectan en las heces durante 4-10 días tras el comienzo de los síntomas[44]. Sin embargo, cuando se utiliza un análisis sensible de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR), puede detectarse la eliminación de ARN viral hasta durante 57 días en niños inmunocompetentes, aunque esto no indica necesariamente que se eliminen partículas infecciosas[50].

La deshidratación y los trastornos hidroelectrolíticos graves, que pueden causar un shock cardiovascular, son las causas inmediatas más frecuentes de muerte en la gastroenteritis por rotavirus[51]. Las convulsiones y la aspiración de vómitos también pueden causar la muerte[51]. En una serie de casos de Toronto, los padres de 16 lactantes y niños pequeños, incluidos entre los 21 que habían fallecido a causa de gastroenteritis por rotavirus, habían consultado con un médico durante la enfermedad. Sin embargo, después de una mediana de 2 días de evolución, 20 de los 21 pacientes llegaron al final al hospital muertos o moribundos. En varios casos, las dificultades de comunicación entre los médicos y los padres por motivos lingüísticos o culturales pudieron contribuir al fatal desenlace[51].

En el espectro clínico de las infecciones por rotavirus en lactantes y niños pequeños se incluyen también casos de gastroenteritis leves e infecciones asintomáticas. En algunas salas de neonatología, cepas de rotavirus endémicos difíciles de erradicar infectan de forma asintomática a los neonatos a lo largo del año[52,53]. Un tipo de VP4 común (P[6]) y la estabilidad genética en el tiempo sugieren que dichas cepas pueden ser menos virulentas que la mayoría de las circulantes[52], aunque la inmunidad transmitida por la madre, así como la resistencia adquirida con la maduración, también pueden proteger a los recién nacidos de la enfermedad. Dado que en las salas de neonatología también se producen brotes de diarrea por rotavirus, la resistencia por maduración no puede ser absoluta[54].

Los rotavirus también causan manifestaciones extraintestinales. La viremia, que es frecuente en la infección sintomática y asintomática por rotavirus, tiene una significación desconocida en los niños inmunocompetentes[55]. En niños inmunocomprometidos, la infección por rotavirus se ha asociado a diarrea crónica y a manifestaciones extraintestinales. Entre los trastornos asociados a infección crónica por rotavirus hay que citar la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, la hipoplasia de pelo y cartílago, el SIDA y el síndrome de DiGeorge[56–59]. Los rotavirus excretados por los niños con infección crónica a menudo tienen segmentos de genoma alterados[57,59]. Las tinciones inmunohistoquímicas de detección de proteínas estructurales y no estructurales de rotavirus en muestras de necropsias han demostrado que se produce la replicación del virus en los hepatocitos y las células tubulares renales de niños inmunodeficientes con infección crónica por rotavirus en el momento de la muerte[56]. Se ha observado una gastroenteritis por rotavirus relativamente grave en adultos ingresados con inmunosupresión por trasplante de riñón o de médula ósea[60,61]. Los rotavirus se asocian con cuadros diarreicos en adultos con SIDA y recuentos de linfocitos T $CD4^+$ muy bajos, pero no es una de las causas más frecuentes de diarrea en esta población[62].

Los rotavirus se han asociado a una variedad de síndromes no gastroenteríticos, como infecciones respiratorias[63], enterocolitis necrosante[64], neumatosis intestinal[65], absceso hepático[66], miocarditis[67], convulsiones[68] y meningoencefalitis[68]. Dado que las infecciones por rotavirus son universales, estas asociaciones pueden ser casuales más que causales, por lo que no se ha establecido una relación etiológica. Aunque se ha asociado de forma temporal la invaginación intestinal con la inmunización mediante la vacuna RotaShield, una vacuna con rotavirus vivos atenuados que ya no se comercializa (v. «Inmunización»), dicho cuadro no parece asociarse con la infección por el rotavirus natural[69].

Se ha propuesto la existencia de relaciones entre la infección por rotavirus y el desarrollo posterior de enfermedades autoinmunitarias. Aunque algunas cepas de rotavirus pueden causar atresia biliar en modelos murinos y los rotavirus de grupo C se han detectado en el tejido hepático de pacientes con atresia biliar, no se ha demostrado de forma convincente que estos virus causen esta afección en el ser humano[70–72]. De forma similar, dependiendo de la cronología de la infección por rotavirus, ésta puede acelerar o diferir el inicio de la diabetes en ratones diabéticos no obesos[73], pero esta infección no se ha asociado con el desarrollo de diabetes de tipo I en el ser humano[74]. La evidencia serológica de una mayor frecuencia de infección por rotavirus se ha asociado con el desarrollo de enfermedad celíaca en niños predispuestos[75]. La introducción de la inmunización eficaz frente a rotavirus clarificará si la infección sintomática por los rotavirus del grupo A desencadena estos síndromes clínicos específicos.

Patogenia

La patogenia de la diarrea por rotavirus es compleja y no se conoce por completo. Se cree que pueden estar implicadas enterotoxinas virales, la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

malabsorción por lesión mucosa y el descenso de las disacaridasas, así como la hipersecreción mediada por el sistema nervioso autónomo entérico (SNE). El examen post mórtem del tubo digestivo de cerdos gnotobióticos con diarrea, tras la infección experimental por una cepa virulenta de rotavirus humanos, demostró que la replicación viral afecta principalmente al epitelio velloso del intestino delgado[76]. Este patrón concuerda con la distribución parcheada en el epitelio velloso de los antígenos de rotavirus, observada mediante inmunofluorescencia de las muestras de biopsia duodenales de niños con gastroenteritis graves[77]. El estudio con microscopio óptico de esas muestras revela la presencia de vellosidades romas y acortadas con un epitelio cuboideo, hipertrofia de las criptas e infiltración de la lámina propia por células mononucleares[3,78].

La gravedad de la diarrea en niños con gastroenteritis por rotavirus se correlaciona con el grado de lesión de la mucosa, lo que sugiere que la malabsorción debida a la pérdida de células de absorción puede contribuir a la diarrea en fases avanzadas de la infección[78]. Sin embargo, en cerdos gnotobióticos infectados experimentalmente, la diarrea precedía a la atrofia de las vellosidades[76]. Del mismo modo, las biopsias de intestino delgado de niños con gastroenteritis por rotavirus relativamente leve no mostraron cambios histológicos de forma constante, probablemente por la distribución parcheada epitelial de las lesiones[79]. Estas observaciones indican que quedan células del epitelio velloso con capacidad de absorción a pesar de la pérdida neta de líquido, y que otros factores distintos a la destrucción del epitelio intestinal también son significativos en la patogenia de la gastroenteritis por rotavirus.

En varios modelos animales, la infección por rotavirus origina una secreción neta de líquido, sodio y cloruro en segmentos del intestino[80]. El cotransporte de glucosa y electrólitos se inhibe[81], aunque el grado de inhibición en los seres humanos no impide el empleo de soluciones de rehidratación por vía oral. Además, la disminución de la actividad de las disacaridasas reduce la disponibilidad de glucosa para el cotransporte[3,81]. Los cambios en la distribución de pesos moleculares del polietilenglicol absorbido en niños con gastroenteritis por rotavirus denotan un incremento de la permeabilidad paracelular[82]. Los experimentos realizados en cultivos celulares sugieren que la alteración de las uniones estrechas por VP8* o NSP4 pueden mediar este aumento de la permeabilidad[83,84].

En algunos modelos animales, la glucoproteína no estructural del rotavirus NSP4 actúa como una enterotoxina para inducir un estado secretor[86]. Aunque la mayor parte de las moléculas de NSP4 son residentes en la membrana del RE, una cierta proporción se transporta a la membrana plasmática por una vía independiente del Golgi y libera un péptido correspondiente a los residuos 112-175[39,86]. Esta región contiene una enterotoxina con una estructura tetramérica superenrollada[87]. La enterotoxina, aplicada a nivel extracelular, inhibe el transporte de sodio acoplado a glucosa y estimula la fosfolipasa C para producir inositol 1,4,5 trifosfato, lo que provoca una entrada de calcio y la liberación del calcio de los depósitos intracelulares[88,89]. El aumento resultante de la concentración intracelular de calcio induce un estado secretor al activar un canal aniónico, distinto del regulador transmembrana de la fibrosis quística[90]. Aunque los anticuerpos contra NSP4 administrados por vía oral protegen a los ratones de la diarrea por rotavirus, el anticuerpo anti-NSP4 adquirido de forma activa no protege a los cerdos gnotobióticos de la exposición antigénica y aún no se ha establecido el papel de una enterotoxina extracelular en la gastroenteritis humana por rotavirus[85,91].

El sistema nervioso entérico (SNE) participa en la patogenia de la gastroenteritis por rotavirus. El tratamiento de los ratones infectados por rotavirus con lidocaína (un anestésico bloqueante de los canales de sodio), granisetrón (un agonista de los receptores de serotonina) o un agonista de los receptores de VIP atenúa la diarrea[92,93]. La capacidad del racecadotrilo (un inhibidor de la encefalinasa) de atenuar la diarrea infantil por rotavirus confirma que la secreción mediada por el SNE contribuye a la patogenia de la diarrea en el ser humano y es un objetivo para la intervención terapéutica (v. «Tratamiento»)[94]. Puesto que la diarrea inducida por las toxinas bacterianas también puede mejorarse mediante la inhibición del SNE, los papeles de una enterotoxina y del SNE en la patogenia de la diarrea por rotavirus no son mutuamente excluyentes.

Clasificación serológica

La diversidad de rotavirus, su capacidad de intercambiar segmentos genómicos que codifican determinantes antigénicos y la evolución de la tecnología diagnóstica han llevado a modificar la serología y los sistemas de clasificación. Las cepas de rotavirus se clasifican en función de su serogrupo, subgrupo, serotipos G y P, así como por agrupamientos genéticos, como el electroferotipo, los genotipos G y P y el genogrupo.

El agrupamiento serológico más amplio es el serogrupo. Los siete serogrupos (A a G) se definen por la identificación cruzada de partículas por los anticuerpos séricos obtenidos de animales hiperinmunizados por vía parenteral[95]. Los determinantes de serogrupo se localizan de forma predominante en VP2 y VP6 (las proteínas de las capas interna y media). No se ha observado intercambio genético entre miembros de diferentes serogrupos. Los serogrupos A, B y C causan enfermedad en la especie humana y en animales, mientras que los grupos del D al G se han descrito sólo en animales. El serogrupo A es el más relevante desde el punto de vista clínico, ya que los virus del grupo A causan la gastroenteritis endémica en niños. Los grupos B y C se han asociado con epidemias de gastroenteritis en todos los grupos de edad. El grupo B contiene la cepa ADRV (acrónimo inglés de diarrea del adulto por rotavirus), que se ha relacionado con brotes extensos de diarrea grave en adultos en China[96]. Los virus del grupo C se han asociado con gastroenteritis menos graves en niños y adultos[97,98]. El serogrupo A se subdivide en los subgrupos I, II, I + II y no-I no-II, a partir de la identificación mediante anticuerpos monoclonales de los determinantes antigénicos de VP6[11].

Dentro del grupo A, los serotipos de los rotavirus se definen en función de la neutralización cruzada recíproca por anticuerpos. Al principio, los serotipos de los rotavirus se designaban mediante un sistema unitario, que reflejaba sobre todo los anticuerpos neutralizantes dirigidos contra VP7. Este sistema no explicaba por completo los patrones de neutralización cruzada, porque VP4 también contiene determinantes de neutralización[99–101]. Los rotavirus del grupo A se clasifican ahora en serotipos mediante una nomenclatura binomial, en la que la neutralización por anticuerpos contra VP7 define el serotipo «G» (de antígeno glucoproteico), mientras que la neutralización por anticuerpos contra VP4 define el serotipo «P» (de antígeno sensible a proteasas). Para complicar más la serología de los rotavirus, tanto VP7 como VP4 son dianas tanto de anticuerpos homotípicos, que neutralizan sólo en cada serotipo, como de anticuerpos heterotípicos, que neutralizan varios serotipos[102,103]. En el caso de VP4, los epítopos específicos de serotipo se encuentran sobre todo en el dominio variable de hemaglutinación VP8*, situado en los ápices de las espículas, mientras que los epítopos heterotípicos se sitúan de forma fundamental en el dominio de interacción de membrana, más conservado, que constituye el cuerpo de las espículas[18,19,102].

Hasta ahora se han identificado 15 serotipos G (de G1 a G15), de los cuales 5 (G1-4 y G9) suelen infectar al ser humano y otros 6 (G5-6, G8 y G10-12) se han detectado con menos frecuencia[95,104]. La secuencia del segmento genómico que codifica VP7 predice fielmente el serotipo G[105], de tal manera que la genotipificación constituye en la práctica un sustituto de la determinación del serotipo G. Los virus del serotipo G2 predominan en brotes de gastroenteritis por rotavirus del grupo A en adultos, lo que sugiere que la inmunidad heterotípica tras la infección natural puede proteger con menor eficacia contra los virus G2, o que éstos pueden ser especialmente virulentos en adultos[106].

De momento se han identificado 14 serotipos P (de los cuales, el 1, 2 y 5 se dividen en sendos subtipos A y B)[95,104]. Los reactantes inmunológicos que posibilitan la determinación del serotipo P son limitados, y la serotipificación P se complica por la reactividad cruzada entre los distintos serotipos P. Por ello, se utiliza más a menudo el genotipo P en la clasificación. Se han identificado hasta la fecha 27 genotipos P (de P1 a P27)[95,104]. Al contrario que los serotipos G, que poseen una correspondencia uno a uno con los genotipos G, algunos serotipos P comprenden más de un genotipo P. En la descripción de cepas, el genotipo aparece entre corchetes tras el número del serotipo. Así, G2P1B[4] corresponde a un

virus con serotipo G 2, serotipo P 1B y genotipo P 4. Los tipos P de los que se sabe que infectan al ser humano son P1A[8], P1B[4], P2A[6], P3[9], P4[10], P5A[3], P7[5], P8[11], P11[14], P12[19] y P[25][95,104].

Un número limitado de combinaciones serotípicas causa la mayoría de las infecciones sintomáticas en el ser humano. Los rotavirus con cuatro de esas combinaciones (G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G4P[8]) causaron el 88,5% de los casos de gastroenteritis pediátrica en todo el mundo en las tres décadas que van de 1973 a 2003[95]. Sin embargo, la distribución de cepas presenta una variación geográfica y temporal considerable. Por ejemplo, G1P[8] causa alrededor del 70% de las infecciones por rotavirus en Norteamérica y Europa, pero sólo el 23% en África[95]. La diversidad serotípica y genotípica es mayor en África, Asia y Sudamérica que en Norteamérica, Europa y Australia[95].

La aparición de cepas de rotavirus G9 resalta la fluidez de la evolución de los rotavirus. Las cepas G9 se identificaron como patógenos humanos por primera vez en 1980, tras lo que se detectaron en Estados Unidos y Japón a mediados de la década de 1980. Luego desaparecieron durante alrededor de otra década y volvieron a reaparecer a mediados de la década de 1990 en tres estirpes y asociadas a varios tipos P, de modo que se convirtieron en el quinto tipo G más frecuente causante de enfermedad en el ser humano en todo el mundo[107,108]. En otro ejemplo, aunque las cepas P[6] se detectaron inicialmente asociadas a infecciones asintomáticas en guarderías, en la actualidad se han convertido en la causa prevalente de diarrea en Sudamérica, África y el subcontinente indio[52,53,95]. El intercambio de genes entre cepas de rotavirus humanos y animales, la deriva antigénica y la introducción ocasional de rotavirus animales en el conjunto de virus que circulan entre los seres humanos, hacen posible un aporte continuo de diversidad genética, lo que requiere una vigilancia constante para determinar si las vacunas frente a rotavirus requerirán cambios de cepas en el futuro para mantener su eficacia[109].

Otros métodos de clasificación genética alternativos se correlacionan en distinto grado con la clasificación serológica. El electroferotipo clasifica los rotavirus del grupo A en cepas «largas», «cortas» y «ultracortas», en función de la movilidad electroforética de los segmentos genómicos 10 y 11. En general, los rotavirus del subgrupo I tienen un electroferotipo corto, mientras que los del subgrupo II presentan un electroferotipo largo[110]. Las cepas de rotavirus humanos se han clasificado en tres genogrupos según la similitud global de la secuencia genómica[111]. Un análisis de todo el genoma, mediante el que se han designado genotipos para cada uno de los 11 segmentos genómicos, indica que los dos genogrupos principales de rotavirus humanos comparten sus orígenes con los rotavirus de animales domesticados: el genogrupo similar a Wa con los rotavirus porcinos y el similar a DS-1 con los rotavirus bovinos[112].

Epidemiología

La infección por rotavirus es universal, y casi todos los niños adquieren anticuerpos séricos contra el virus en los primeros 2 o 3 años de vida[113]. La gastroenteritis grave causada por rotavirus afecta con más frecuencia a lactantes y niños de entre 6 meses y dos años[114], aunque en poblaciones más pobres el pico de la enfermedad puede ser algo más precoz[114–116]. La edad de mayor sensibilidad a la enfermedad grave puede acotarse entre la disminución de la inmunidad pasiva transferida por la madre y la maduración del tubo digestivo hacia los 6 meses, por un lado, y la adquisición de inmunidad activa tras la infección natural, más avanzada la niñez, por otro.

Los rotavirus son la causa más frecuente de diarrea grave deshidratante que motiva la hospitalización de lactantes y niños, tanto en el mundo industrializado como en los países en vías de desarrollo. Un análisis de estudios publicados muestra que los rotavirus ocasionan al año unos 139 millones de casos de gastroenteritis y 611.000 fallecimientos infantiles en todo el mundo[1,117]. Mientras que la incidencia de gastroenteritis por rotavirus es similar con independencia del grado de desarrollo del país, la mortalidad se concentra en las naciones más pobres (fig. 150-3)[1]. Las causas de la mayor mortalidad por rotavirus en los países en vías de desarrollo pueden relacionarse con una mayor prevalencia de desnutrición, un acceso más escaso al tratamiento, el mayor tamaño del inóculo y la sinergia con otros patógenos o flora del intestino[115]. Aunque las vacunas contra rotavirus aún no se usan de forma generalizada en las regiones donde la mortalidad por estos patógenos es frecuente, se cree que la mortalidad global debida a la infección por rotavirus ha disminuido alrededor de un 30% desde 1985[1]. Es probable que el mejor acceso al tratamiento, en especial el mayor uso de soluciones de rehidratación oral, influya en la reducción de la mortalidad, aunque la mejor nutrición y una menor incidencia de enfermedades concurrentes también pueden contribuir.

La resistencia física de las partículas de rotavirus, la alta concentración de viriones en las heces (hasta 10^{11} partículas por ml)[118] y la reducida dosis infecciosa mínima (DI_{50} = 10 unidades formadoras de focos)[119] explican la débil asociación entre la incidencia de gastroenteritis por rotavirus y el nivel de desarrollo económico y de higiene. En los países desarrollados, la infección por rotavirus es una causa principal de morbilidad y de gasto sanitario. Aunque alrededor del 75% de los niños de Estados Unidos padecen gastroenteritis por rotavirus en los primeros 5 años de vida, sólo de 20 a 40 mueren cada año por esa causa[120]. En este país, alrededor de 3 millones de casos de gastroenteritis infantil por rotavirus motivan unas 735.000 consultas médicas y 27.000 hospitalizaciones al año[120,121], lo que supone un gasto aproximado de 319 millones de dólares en costes sanitarios directos y de 893 millones en costes totales a la sociedad[120].

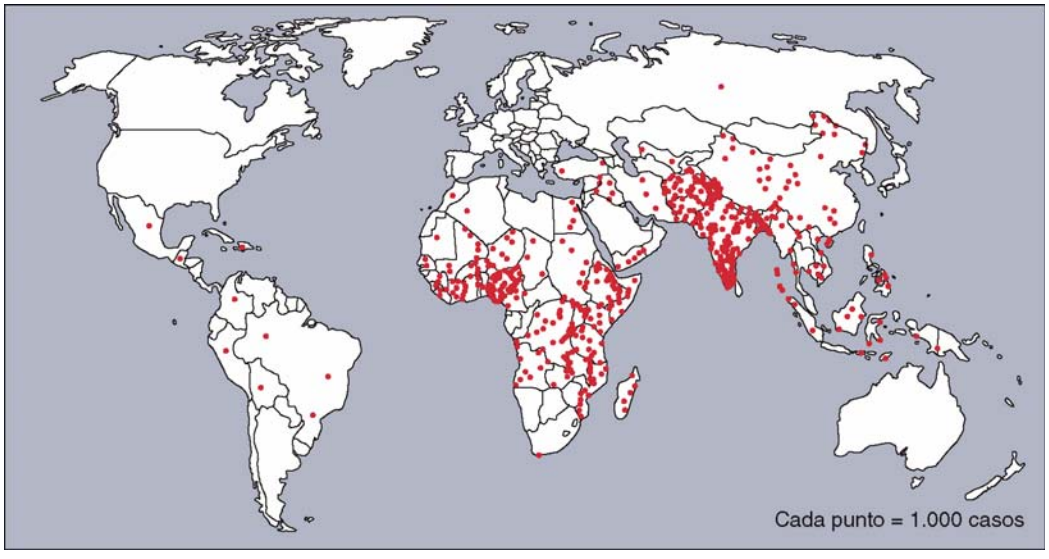


Figura 150-3 Distribución global estimada de los fallecimientos anuales relacionados con rotavirus. *(Adaptada de Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS y cols. Rotavirus and severe childhood diarrhea.* Emerg Infect Dis. *2006;12:304-306.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

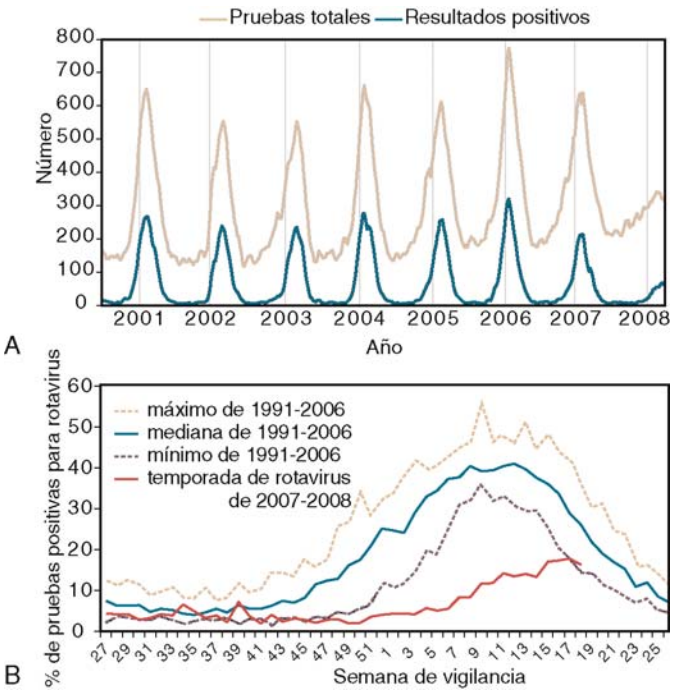


Figura 150-4 Distribución estacional de la infección por rotavirus y disminución de la incidencia con la introducción de la inmunización en Estados Unidos. A, Número total de pruebas de rotavirus y de resultados positivos a las mismas en los laboratorios del National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System, del 2 de julio de 2000 al 3 de mayo de 2008. **B,** Porcentaje de pruebas de rotavirus con resultados positivos de los laboratorios participantes. *(Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention. Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity—United States, November 2007-May 2008.* MMWR. *2008;57:697-700.)*

La gastroenteritis por rotavirus presenta un marcado componente estacional en los climas templados, con su punto álgido en los meses más fríos del año (fig. 150-4A)[2,114,122]. En Norteamérica, la epidemia anual por rotavirus comienza en el otoño en el Sudoeste, se extiende hacia el Norte y el Este, alcanza la costa oriental al final del invierno y va desapareciendo en primavera[122]. En los trópicos, aunque la distribución estacional es menos pronunciada, la infección es más frecuente en las épocas más frías y secas del año[123]. Debido a que la partícula de rotavirus se inactiva más deprisa en condiciones de humedad relativamente alta, el tiempo seco puede favorecer el contagio[14]. Durante una temporada de rotavirus suelen circular múltiples cepas, que representan varios tipos P y G. En una determinada región, las cepas dominantes varían de año en año; en el mismo año, dichas cepas dominantes difieren de una región a otra[124].

La vía de transmisión de rotavirus mejor documentada es la fecal-oral[119]. Sin embargo, la mayor prevalencia en la estación invernal y la universalidad de la infección en edades tempranas son más propias de patógenos de transmisión respiratoria. Ciertos experimentos sobre la transmisión de gastroenteritis por rotavirus (diarrea epizoótica en ratones lactantes) entre jaulas de ratones apoyan la posibilidad de que exista diseminación aérea[125]. Aunque los rotavirus pueden transmitirse a través de los alimentos, no constituyen una causa principal de toxiinfección alimentaria[126]. También se ha documentado la transmisión por agua contaminada. Por ejemplo, un gran brote de gastroenteritis por rotavirus del grupo B en China se atribuyó a una contaminación fecal del suministro de agua[96].

La asistencia a guarderías es un factor de riesgo de hospitalización pediátrica debido a gastroenteritis por rotavirus[127]. La enfermedad puede difundirse dentro de las familias y causar gastroenteritis en los cuidadores de niños pequeños[128,129]. Es probable que el gran inóculo viral ingerido por estos cuidadores sea en parte responsable de que la enfermedad tenga lugar a pesar de cierto grado de inmunidad adquirida. Han aparecido brotes de rotavirus en residencias de ancianos, en ocasiones con fallecimientos[48,106]. Los rotavirus son una causa relevante de infección nosocomial. Además de las infecciones asintomáticas asociadas a las endemias de estos virus en las salas de neonatología, los rotavirus ocasionan brotes nosocomiales sintomáticos, secundarios a la circulación de los mismos en la comunidad[130]. También pueden causar diarrea del viajero[131].

Los rotavirus son patógenos destacados en veterinaria y causan enfermedad en ejemplares lactantes de vacas, ovejas, cerdos y camellos, así como en pollos y pavos adultos, y también en mascotas como gatos y perros. Algunas cepas que circulan y producen enfermedades en los seres humanos están más estrechamente relacionadas con las cepas de rotavirus animales que con las de otros rotavirus humanos y las que suelen circular en los animales domésticos en ocasiones provocan enfermedad en el ser humano[132,133]. Además, algunos rotavirus humanos poseen segmentos genómicos individuales que están estrechamente relacionados con los de rotavirus animales, lo que sugiere que existe una recombinación entre virus con diferentes huéspedes primarios[132,134]. No obstante, la mayoría de los rotavirus se atenúan en huéspedes no nativos y no se transmiten de forma eficaz. Ningún brote extenso de gastroenteritis por estos virus se ha relacionado directamente con el contacto con animales infectados.

Inmunidad

La respuesta inmunitaria frente a rotavirus es compleja y redundante: hay mecanismos innatos, celulares y humorales que contribuyen a eliminar la infección y la inmunidad humoral parece tener un papel predominante (pero no exclusivo) en la protección frente a las formas graves o la reinfección, o bien frente a la primoinfección tras la inmunización. La observación de que la infección por rotavirus naturales, tanto sintomática como asintomática, proporciona una protección parcial contra episodios posteriores de gastroenteritis por rotavirus ha guiado el desarrollo de la generación actual de vacunas. Por ejemplo, la infección asintomática de recién nacidos por cepas de rotavirus de las salas de neonatología protege contra una gastroenteritis grave posterior por rotavirus, pero no contra la reinfección asintomática o la enfermedad leve o moderada[135]. En un estudio observacional prospectivo, 200 lactantes mexicanos se monitorizaron desde el nacimiento hasta los 2 años de edad. La protección contra cuadros diarreicos posteriores moderados o graves por rotavirus fue del 87% tras una infección natural de cualquier gravedad y del 100% después de dos de estas infecciones[113].

La duración de la inmunidad frente a rotavirus es limitada, y se producen infecciones sintomáticas repetidas por rotavirus (generalmente de gravedad decreciente) tanto en niños como en adultos[106,113,136]. En comunidades humanas aisladas con una exposición previa a rotavirus limitada, se observan epidemias explosivas de diarrea por rotavirus con altas tasas de ataque en adultos[48,137]. Aunque algunos animales experimentales, incluidos los ratones, muestran una resistencia a la enfermedad por rotavirus con la maduración[125,138], estas observaciones clínicas sugieren que la resistencia que confiere la maduración es menos significativa en humanos y no explica del todo la menor incidencia de enfermedad grave en niños mayores y adultos. Son más bien los episodios asintomáticos repetidos o levemente sintomáticos de gastroenteritis por rotavirus, repetidos a lo largo de la vida, los que parecen tener relevancia para que se mantenga la inmunidad[47,139].

En estudios experimentales de inmunidad frente a los rotavirus transferida pasivamente en ratones, los anticuerpos neutralizantes circulantes no protegen contra la enfermedad. Sin embargo, la presencia de concentraciones suficientes en el intestino de anticuerpos monoclonales neutralizantes o derivados del calostro sí confiere protección[140,141]. En ratones inmunizados, la aparición de inmunoglobulina A (IgA) en el intestino se correlaciona con la eliminación de la infección[142]. La infusión pasiva de anticuerpos neutralizantes en monos protege frente a la exposición experimental al virus y, en dosis altas, permite la detección de anticuerpos en las heces[143]. Estos resultados experimentales corroboran la observación de que, en niños expuestos de forma natural, la preexistencia de IgA sérica y de IgA fecal

específicas de rotavirus, que reflejan la IgA duodenal, se asocian con la protección frente a la enfermedad[128,139,144]. Los anticuerpos séricos específicos contra el virus se pueden correlacionar con la protección en niños porque significan una infección previa, sin que tengan que ser necesariamente un efector primario de protección[116,145].

Los datos sobre si la lactancia materna protege a los lactantes de la diarrea por rotavirus son contradictorios. En Bangladesh, es más frecuente que los niños hospitalizados con diarrea por rotavirus reciban lactancia materna que los que padecen diarrea por otras causas, lo que sugiere que la leche materna previene la gastroenteritis por rotavirus con menos eficacia que la que producen otros agentes infecciosos[146]. Sin embargo, en algunos estudios clínicos sobre gastroenteritis por rotavirus, la lactancia materna se asocia a una menor frecuencia de vómitos y a una deshidratación de menor gravedad o, en lactantes menores de 6 meses de edad, a un menor riesgo de hospitalización[127,147,148].

El serotipo influye, pero no determina, el grado de protección contra la inoculación. La protección tras una infección natural o una inmunización activa parece ser algo más fiable frente a los virus del mismo serotipo (tipo G) que el de la cepa inmunizante[113,136,149–152]. Por otra parte, es evidente que también hay una protección cruzada entre serotipos, en especial tras múltiples infecciones[113,149,153]. Este hallazgo se correlaciona con una respuesta de anticuerpos neutralizantes principalmente homotípica frente a la primoinfección y con respuestas cada vez más heterotípicas a la reinfección con el mismo o con otros serotipos[154,155].

Los mecanismos de neutralización de rotavirus por los anticuerpos se han estudiado en detalle. Los anticuerpos monoclonales neutralizantes que reconocen el fragmento VP8* de VP4 bloquean la unión de los rotavirus dependientes de ácido siálico a las células o desencadenan el desprendimiento prematuro de la cubierta viral[156,157]. Los anticuerpos que reconocen el fragmento VP5* de VP4 bloquean un paso de la entrada posterior a la unión[156], y los anticuerpos contra la proteína VP7 de cubierta bloquean la decapsidación del virión[158]. Aunque VP8*, que tiene una alta variabilidad de secuencia, contiene de forma predominante epítopos de neutralización específicos de serotipo P, la proteína VP5*, relativamente conservada, contiene epítopos neutralizantes heterotípicos[102,159]. La mayoría de los anticuerpos monoclonales que reconocen a VP4 y neutralizan cepas de rotavirus humanos se unen al fragmento VP5*[159], lo que indica posiblemente el papel de esta región en la unión a la célula en las cepas (incluidas la mayoría de las que infectan al ser humano) que no se unen a los sialósidos de la superficie celular sensibles a neuraminidasa[22,23]. VP7 contiene epítopos neutralizantes tanto específicos de serotipo G como heterotípicos[103]. Por tanto, los anticuerpos que reconocen VP5* y VP7 probablemente contribuyen de forma significativa a la protección heterotípica contra los rotavirus.

Los anticuerpos IgA monoclonales que reconocen la proteína de la capa media, VP6, no neutralizan los viriones, pero sí bloquean la transcripción por parte de las PDC in vitro y protegen a los ratones de la infección por rotavirus cuando se segregan al suero por tumores de tipo hibridoma inducidos en la espalda del ratón[160,161]. Se requieren las cadenas J del huésped para lograr la protección heterotípica tras la inmunización de ratones con partículas seudovirales (PSV) recombinantes que contienen sólo VP2 y VP6[162]. Estas observaciones sugieren que la IgA anti-VP6 puede bloquear la infección al interferir con la transcripción viral mientras se produce la transcitosis a través del epitelio intestinal. Sin embargo, la protección no se confiere por inmunógenos que carecen de VP4 y VP7 en todos los modelos animales. Por ejemplo, la inmunización de cerdos gnotobióticos con PSV VP2/6 potencia las respuestas protectoras provocadas por la inmunización con virus vivos, pero la inmunización primaria con estas PSV no protege a dichos cerdos de la diarrea cuando se exponen a una cepa virulenta de rotavirus humano[163]. Los fragmentos de anticuerpos monocatenarios de llama que reconocen a VP6 pueden neutralizar los viriones de varios serotipos y subgrupos y, cuando se administran de forma intragástrica, confieren protección pasiva a los ratones frente a la exposición al virus, lo que sugiere una nueva estrategia para la profilaxis mediante anticuerpos administrados por vía oral[164]. Es posible que los pequeños sitios de combinación antigénica de los fragmentos, que carecen de cadenas ligeras, puedan acceder a VP6 a través de orificios en la cubierta de VP7.

El papel de la inmunidad innata y celular en la eliminación y prevención de la infección por rotavirus se ha estudiado en un modelo de infección por rotavirus sin diarrea en ratones adultos. Aunque algunos ratones con IDCG inoculados con rotavirus excretan virus de forma persistente, en el 40% de los ratones con IDCG sobre una base C57BL/6 se resuelve la infección[165]. Esta observación sugiere que los mecanismos inmunitarios innatos pueden resolver las infecciones por rotavirus, pero son poco fiables. De hecho, los rotavirus antagonizan la inmunidad innata mediante la acción de la proteína no estructural NSP1, que degrada varios factores de respuesta al interferón, lo que bloquea la expresión del interferón de tipo I[166]. Los ratones con deficiencia de linfocitos T tras la inactivación genética del receptor T αβ/γδ se recuperan de la infección primaria poco después que los ratones inmunocompetentes, producen una modesta respuesta de anticuerpos IgA (principalmente contra VP6) y son resistentes a la reinfección cuando se exponen al virus[165]. La mayoría de los ratones con deficiencia de linfocitos B (tras inactivación genética de J_HD) y con linfocitos T $CD8^+$ intactos también se recuperan de la primoinfección por rotavirus, pero pueden reinfectarse[167]. Por tanto, aunque la inmunidad celular o la humoral resuelven de manera eficaz dicha primoinfección, la humoral es más eficaz para proteger a los ratones frente a la reinfección.

Diagnóstico

La gastroenteritis por rotavirus no se distingue con claridad de otras causas de gastroenteritis aguda sólo por las manifestaciones clínicas. Dado que el tratamiento convencional de la gastroenteritis por rotavirus es la rehidratación y el tratamiento de soporte, en la mayoría de los casos no es necesario un diagnóstico microbiológico específico. Sin embargo, en diarreas prolongadas, en casos complicados y en huéspedes inmunocomprometidos, cuando se consideran diagnósticos alternativos o se necesitan datos epidemiológicos o de control de la infección, puede ser conveniente determinar si los rotavirus son el agente causal. El diagnóstico definitivo de la gastroenteritis por rotavirus puede asimismo evitar el uso innecesario y potencialmente perjudicial de antibióticos.

Los rotavirus pueden detectarse mediante numerosas técnicas, entre ellas varias pruebas comerciales de detección de antígenos, RT-PCR, microscopia e inmunomicroscopia electrónicas, electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE) para ARN genómico viral y el cultivo de virus. La detección de antígenos virales en heces o frotis rectales, habitualmente por ELISA o aglutinación de látex, es la base de los sistemas comerciales disponibles más prácticos y utilizados[168]. La aglutinación de látex es especialmente adecuada para su empleo en áreas con recursos limitados, aunque es conveniente una técnica de confirmación para valorar resultados dudosos, debido a la sensibilidad limitada de la prueba[168,169]. Los análisis comerciales de antígenos detectan de forma fundamental las proteínas VP2 y VP6 de la partícula bicapa subviral y localizan sólo rotavirus del grupo A. Las pruebas de ELISA específicas de serotipo, basadas en la identificación de VP7 o VP4, permiten la determinación del serotipo sin necesidad de realizar pruebas de neutralización[100]. Aunque existen varias técnicas para medir anticuerpos contra rotavirus en el suero, la saliva o las heces, el carácter agudo y en general autolimitado de las infecciones por rotavirus reduce su utilidad como herramientas de decisión clínica.

La RT-PCR múltiple se ha convertido en un instrumento diagnóstico principal en los estudios epidemiológicos. Esta técnica permite la determinación de los serotipos P y G y hace posible una definición más precisa de las diferencias entre cepas[170,171]. La RT-PCR en tiempo real ofrece más sensibilidad y velocidad que el diagnóstico mediante PCR convencional o anidada[172]. Los métodos de micromatrices de oligonucleótidos de ADN que se están introduciendo en la actualidad ofrecen una mayor solidez frente a la deriva de secuencia (que puede evitar la amplificación de la PCR si se afecta el sitio de unión del cebador) y una mayor capacidad de distinguir una infección mixta de una provocada por una sola cepa[173].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tanto la PAGE como la microscopia electrónica pueden detectar cepas no habituales de rotavirus (como los rotavirus no-A) que podrían pasar inadvertidas con los análisis convencionales de antígenos o basados en ácido nucleico. La microscopia electrónica de muestras de heces teñidas negativamente con ácido fosfotúngstico es rápida y, a pesar de tener una sensibilidad moderada, muestra una alta especificidad por el aspecto característico de las partículas de rotavirus (fig. 150-1)[174]. La electroforesis de preparaciones sencillas de suspensiones de heces en geles de poliacrilamida, seguida de una tinción argéntica, muestra el patrón correspondiente a los 11 segmentos genómicos de ARN bicatenario, y permite tanto el diagnóstico como el seguimiento de las cepas de rotavirus en estudios epidemiológicos moleculares[175]. Los rotavirus pueden detectarse, aunque con una sensibilidad relativamente baja, mediante cultivo en medios celulares. Las cepas de rotavirus humanos han demostrado ser más difíciles de cultivar de forma habitual que la mayoría de las cepas de rotavirus de animales, pero en muchos casos pueden propagarse en células MA104 o en células primarias de riñón de mono verde, cultivadas en tubos en rotación con la adición de tripsina al medio de cultivo[118,176].

Tratamiento

Las recomendaciones terapéuticas se resumen en una guía de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)[177]. Como la gastroenteritis por rotavirus en general es autolimitada y la deshidratación representa la principal causa de morbilidad y mortalidad, la rehidratación y el restablecimiento del equilibrio hidroelectrolítico constituyen el tratamiento fundamental. Las soluciones de rehidratación oral (SRO) son eficaces en el tratamiento de la deshidratación producida por esta enfermedad, aun en presencia de vómitos moderados, y resultan preferibles a la rehidratación intravenosa en los casos leves o moderados[177,178]. El principio en que se basan dichas soluciones es el del cotransporte acoplado de sodio y solutos por los enterocitos, que continúa realizándose aun en el intestino lesionado[179]. Entre los solutos eficaces hay que citar la glucosa, los aminoácidos y los oligopéptidos cortos.

En 2002, la OMS revisó la fórmula estándar de rehidratación oral recomendada para aconsejar una solución de baja osmolaridad (245 mOsm/l), que se asocia a menos vómitos, una menor producción de heces y una necesidad más baja de infusiones intravenosas. La formulación de baja osmolaridad tiene una concentración de 75 mM de Na^+, 20 mM de K^+, 65 mM de Cl^-, 10 mM de citrato, y 75 mM de glucosa (v. la referencia bibliográfica para consultar las variaciones aceptables)[180]. Cuando la hidratación oral no se puede mantener debido a vómitos intensos, disminución del nivel de conciencia o íleo intestinal, así como en los casos de deshidratación grave (con una pérdida superior al 9% del peso corporal), se recomienda la hidratación i.v. con solución de Ringer lactato, suero salino fisiológico u otra solución similar[177]. Sin embargo, cuando el paciente se ha reanimado y puede ingerir líquidos orales, se debería iniciar la rehidratación oral. A pesar de la reducción de la concentración de disacaridasa asociada con la gastroenteritis por rotavirus, se recomienda que los lactantes ingresados mantengan la lactancia materna durante la rehidratación y que los niños reanuden la dieta oral en cuanto puedan tolerar la ingesta. La reintroducción precoz de una dieta apropiada para la edad, evitando los alimentos ricos en azúcares simples, tiene beneficios nutricionales y acorta la duración de la diarrea en alrededor de medio día[177,181].

Los estudios clínicos aleatorizados y controlados llevados a cabo en países en vías de desarrollo han demostrado que un ciclo corto de suplementación con zinc durante 10-14 días puede reducir de forma significativa la prevalencia de enfermedad diarreica en los siguientes 2-3 meses (cociente de posibilidades [OR] = 0,66) y que la suplementación de zinc durante un episodio de diarrea aguda puede reducir la duración de la enfermedad (reducción del 15% de la probabilidad de diarrea persistente en un día concreto)[182,183]. Basándose en estos datos, la OMS ha recomendado la suplementación con zinc (10-14 días de 10 mg/día para lactantes menores de 6 meses y 20 mg/día para los de mayor edad), junto con el tratamiento de rehidratación oral[184]. Debido a que los beneficios de la suplementación con zinc en poblaciones bien nutridas no se han establecido, los CDC no recomiendan esta intervención actualmente para lactantes y niños en Estados Unidos[177].

El racecadotrilo, del cual no existen en la actualidad preparaciones comerciales en Estados Unidos, es un inhibidor de la encefalinasa que inhibe la hipersecreción intestinal, y ha sido evaluado como complemento de las SRO en un ensayo controlado con placebo en Perú. El racecadotrilo, combinado con la SRO, reduce el volumen total de las heces y la duración de la diarrea más o menos a la mitad, en comparación con la SRO sola, en el tratamiento de la gastroenteritis por rotavirus[94]. Aunque estos resultados son prometedores, el papel en la clínica del racecadotrilo no se ha establecido todavía con claridad[177].

La administración oral de inmunoglobulinas no está indicada de forma rutinaria, pero puede usarse para tratar cuadros crónicos de diarrea por rotavirus y es posible que deba evaluarse con más detalle con vistas a la profilaxis en contextos de alto riesgo en los que la vacunación aún no ha demostrado su eficacia. En publicaciones de casos aislados, la administración de inmunoglobulina sérica humana a niños con diarrea crónica por rotavirus se ha seguido de la resolución de la diarrea y de la eliminación del virus por las heces[185]. Cuando se administró de forma profiláctica a lactantes con bajo peso al nacer, la gammaglobulina oral redujo la gravedad de la diarrea asociada con las infecciones neonatales por rotavirus[186].

Debido a las complicaciones que pueden producirse, como íleo o depresión respiratoria, los fármacos inhibidores de la motilidad intestinal, como la loperamida, no se utilizan en el tratamiento de la gastroenteritis en la infancia[177]. El subsalicilato de bismuto ha demostrado que reduce la duración de la diarrea y de la ingesta de SRO en niños con gastroenteritis[187], pero el modesto beneficio obtenido y la posibilidad teórica de que se produzca un síndrome de Reye relacionado con la absorción de salicilato son razones en contra de su uso habitual[177]. Aunque su mecanismo de acción no está claro, el tratamiento probiótico de la gastroenteritis infantil, incluida la producida por rotavirus, mediante la administración oral de lactobacilos, parece acortar la duración de la diarrea en alrededor de 0,7 días, según un metaanálisis de estudios controlados, aleatorizados y con enmascaramiento[188].

Inmunización

Debido a que la falta de acceso al tratamiento es una de las principales causas de mortalidad infantil por rotavirus y a que la mejora de las condiciones sanitarias tiene un efecto limitado en la prevalencia de estos virus, la prevención por inmunización es una estrategia clave para disminuir el impacto de dicha infección. En 1998, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense autorizó la primera vacuna contra rotavirus humanos, RotaShield (Wyeth Lederle Vaccines), que fue recomendada para lactantes por el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Se trataba de una vacuna tetravalente recombinante, basada en una estrategia «jenneriana», en la que se usó un virus vivo de animal para inmunizar al ser humano. Para ampliar la especificidad serotípica de la respuesta inmunitaria, se presentaron moléculas VP7 de cada uno de los tipos G 1 a 4 en el fondo genético de una cepa de rotavirus de simios (RRV), que se atenuaron para el ser humano mediante restricción del rango del huésped y con el paso por cultivos celulares. En los ensayos clínicos de fase III, la vacuna demostró ser segura y muy eficaz frente a la diarrea moderada o grave tanto en países desarrollados (Estados Unidos y Finlandia) como en naciones en vías de desarrollo (Venezuela)[149,189,190].

En 1999, después de haber administrado más de 1 millón de dosis de RotaShield, una asociación entre la inmunización y la invaginación intestinal (introducción de un segmento intestinal en el segmento inmediatamente distal) obligó al fabricante a retirar voluntariamente la vacuna del mercado[191]. Un estudio de casos y controles mostró un aumento significativo de la incidencia de invaginación intestinal en los niños vacunados a los 3-14 días de la administración de la primera dosis (OR = 21,7) y un incremento menor después de la segunda dosis (OR = 3,3)[192]. El riesgo relativo de invaginación poco después de la inmunización aumentaba cuando lo hacía la edad en el momento de recibir la primera dosis de la vacuna[193]. Un nuevo análisis de la base de datos del estudio de casos y controles y un estudio de las tasas globales

de hospitalización por invaginación intestinal después de la introducción de la vacuna sugirió que puede haberse producido un descenso compensador de la invaginación después del breve período de mayor riesgo justo posterior a la inmunización, lo que produciría un efecto global nulo en cuanto al aumento de invaginación en los niños vacunados[194].

El mecanismo desconocido de la asociación temporal entre la invaginación y la inmunización, combinado con la imposibilidad de observar esta complicación en los ensayos clínicos previos a la autorización de la vacuna RotaShield, aumentó el número de pacientes de los ensayos clínicos de fase III necesarios para la autorización de las siguientes vacunas con rotavirus vivos atenuados en la mayoría de los países. Sin embargo, otras dos vacunas de este tipo, RotaRix (GlaxoSmithKline) y RotaTeq (Merck), han sido autorizadas sin que se haya observado una asociación con la invaginación intestinal en los ensayos clínicos[151,195].

RotaRix es una vacuna oral con virus vivos atenuados obtenida a partir de una cepa de rotavirus humanos (cepa 89-12; P[8]G1) que se ha atenuado mediante el paso seriado en cultivo celular[151]. Debido a que esta vacuna es monovalente, el rango de cobertura se basa en la protección cruzada entre serotipos, como se ha observado después de la infección natural por rotavirus[113]. En un ensayo clínico de fase III realizado en Finlandia y en poblaciones latinoamericanas de renta per cápita media, esta vacuna demostró ser eficaz (84,7%) contra la gastroenteritis grave por cualquier serotipo de rotavirus. La vacuna tenía una eficacia del 87,3% contra la gastroenteritis grave causada por cepas que compartían el tipo P[8] VP4 con la vacuna y del 91,8% contra cepas que compartían tanto el tipo VP4 como el VP7 (G1) con ella[151]. Aunque los criterios de eficacia no se cumplieron para las cepas con doble discordancia de G2P[4] en el ensayo clínico inicial de fase III o después del segundo año de monitorización de un subgrupo de lactantes de ese ensayo, RotaRix logró una protección del 85,5% contra la diarrea grave causada por cepas G2P[4] en un ensayo clínico controlado con placebo y con doble enmascaramiento realizado en lactantes europeos[151,153,196]. Desde que esta vacuna se autorizó por primera vez en México y República Dominicana en 2004, se ha autorizado en más de 90 países adicionales, incluida la Unión Europea en febrero de 2006 y Estados Unidos en abril de 2008. El ACIP ha recomendado la inmunización con RotaRix a los 2 y 4 meses de edad, con la obligación de administrar la primera dosis antes de las 15 semanas de vida[197].

RotaTeq es una vacuna jenneriana modificada multivalente que se administra por vía oral. Las cinco cepas de esta vacuna son recombinantes con un fondo de rotavirus bovino (cepa WC3). Cada una tiene una proteína VP7 de uno de los cuatro serotipos G de rotavirus humanos prevalentes (G1, G2, G3 y G4) o un serotipo G bovino (G6) combinado con una proteína VP4 del genotipo P de rotavirus humano común, P[8], o un genotipo P de rotavirus bovino, P[7][198]. En un ensayo clínico de fase III, RotaTeq mostró una gran eficacia (>98% de protección) frente a la gastroenteritis grave por rotavirus y fue eficaz contra cualquier forma de diarrea causada por rotavirus G1 o G2 (74,9% y 63,4% de protección, respectivamente)[195]. RotaTeq se autorizó en Estados Unidos y la Unión Europea en 2006. El ACIP ha recomendado esta vacuna para su uso sistemático en Estados Unidos, con la administración de las dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad (la primera dosis debe aplicarse antes de las 13 semanas de vida)[199]. Las recomendaciones posteriores han aumentado la edad máxima de la primera inmunización a menos de 15 semanas de vida[197]. Los primeros datos de la temporada 2007-2008 de rotavirus (que es la primera temporada completa del uso de RotaTeq) indican que el inicio de la actividad de la enfermedad por rotavirus en Estados Unidos se ha retrasado 2-4 meses y su intensidad se ha reducido más de un 50% respecto a los años previos (fig. 150-4B)[7]. En función de las tasas estimadas de cobertura vacunal, parece que la vacuna RotaTeq no sólo proporciona una protección considerable a los niños vacunados, sino que también produce un grado de inmunidad de rebaño[7]. Hasta septiembre de 2007, con más de 100.000 dosis administradas, la monitorización postautorización no ha mostrado ninguna asociación significativa entre esta vacuna y la invaginación intestinal[200].

La monitorización continua permitirá evaluar el modo en el que las cepas de rotavirus circulantes evolucionan en respuesta a la nueva presión inmunitaria impuesta por la inmunización frente a los rotavirus. Es posible que el mayor impacto de las vacunas frente a rotavirus sobre la mortalidad se produzca en las poblaciones empobrecidas de Asia y África, entre los pacientes en quienes las estrategias con vacunas orales de virus vivos atenuados para la inmunización contra rotavirus y otros agentes hayan sido menos eficaces que en entornos con mayor renta per cápita[201]. Las vacunas RotaRix y RotaTeq se están probando actualmente en dichas poblaciones[202]. La introducción de vacunas desarrolladas y producidas a nivel local, como una realizada a partir de la cepa 116E neonatal que se está estudiando en India, podría ayudar a superar las barreras económicas que impiden la inmunización generalizada[152]. De hecho, en el año 2000, la vacuna de cordero Lanzhou, una vacuna monovalente de virus ovino (P[12]G10), se autorizó en China como vacuna oral de virus vivo atenuado. Más de 5 millones de lactantes y niños se han inmunizado con esta vacuna, pero no se ha analizado en un ensayo clínico de fase III controlado frente a placebo, y se dispone de una cantidad limitada de datos sobre su eficacia y seguridad[203]. Las vacunas parenterales, como las de partículas seudovirales no infecciosas recombinantes[204] o las de partículas de rotavirus inactivadas[201], podrían ser estables sin necesidad de una cadena de frío y se podrían integrar con más facilidad en los programas de inmunización infantil que las vacunas de virus vivos atenuados, lo que reduciría las barreras prácticas que frenan la inmunización universal en los entornos más complejos.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a Albert Z. Kapikian por haber facilitado las fotografías de microscopia electrónica de las partículas de rotavirus, a Umesh D. Parashar por proporcionar los datos epidemiológicos y las figuras, y a B.V. Venkataram Prasad y Matthew L. Baker por aportar una imagen de reconstrucción de criomicroscopia electrónica de un virión de rotavirus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:304-6.
2. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, et al. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ* 1990;**68**:171-7.
3. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, et al. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973;**2**:1281-3.
4. Adams WR, Kraft LM. Epizootic diarrhea of infant mice: identification of the etiologic agent. *Science* 1963;**141**:359-60.
5. Mebus CA, Underdahl NR, Rhodes MB, et al. Calf diarrhea (scours): reproduced with a virus from a field outbreak. *Univ Nebr Res Bull*, 1969;233.
6. Flewett TH, Bryden AS, Davies H, et al. Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *Lancet* 1974;**2**:61-3.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity—United States, November 2007-May 2008. *MMWR* 2008;**57**:697-700.
8. Li Z, Baker ML, Jiang W, et al. Rotavirus architecture at subnanometer resolution. *J Virol* 2009;**83**:1754-66.
9. Greenberg HB, Valdesuso J, van Wyke K, et al. Production and preliminary characterization of monoclonal antibodies directed at two surface proteins of rhesus rotavirus. *J Virol* 1983;**47**:267-75.
10. Offit PA, Blavat G, Greenberg HB, et al. Molecular basis of rotavirus virulence: role of gene segment 4. *J Virol* 1986;**57**:46-9.
11. Greenberg HB, Flores J, Kalica AR, et al. Gene coding assignments for growth restriction, neutralization and subgroup specificities of the W and DS-1 strains of human rotavirus. *J Gen Virol* 1983;**64**:313-20.
12. Dormitzer PR, Greenberg HB, Harrison SC. Purified recombinant rotavirus VP7 forms soluble, calcium-dependent trimers. *Virology* 2000;**277**:420-8.
13. Cohen J, Laporte J, Charpilienne A, et al. Activation of rotavirus RNA polymerase by calcium chelation. *Arch Virol* 1979;**60**:177-86.
14. Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar SA. Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:448-61.
15. Lloyd-Evans N, Springthorpe VS, Sattar SA. Chemical disinfection of human rotavirus-contaminated inanimate surfaces. *J Hyg (Lond)* 1986;**97**:163-73.
16. Macinga DR, Sattar SA, Jaykus L-A, et al. Improved inactivation of nonenveloped enteric viruses and their surrogates by a novel alcohol-based hand sanitizer. *Appl Env Microbiol* 2008;**74**:5047-52.
17. Ward RL, Bernstein DI, Knowlton DR, et al. Prevention of surface-to-human transmission of rotaviruses by treatment with disinfectant spray. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:1991-6.
18. Dormitzer PR, Sun ZY, Wagner G, et al. The rhesus rotavirus VP4 sialic acid binding domain has a galectin fold with a novel carbohydrate binding site. *EMBO J* 2002;**21**:885-97.
19. Dormitzer PR, Nason EB, Prasad BV, et al. Structural rearrangements in the membrane penetration protein of a non-enveloped virus. *Nature* 2004;**430**:1053-8.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

20. Crawford SE, Mukherjee SK, Estes MK, et al. Trypsin cleavage stabilizes the rotavirus VP4 spike. *J Virol* 2001;**75**:6052-61.
21. Lopez S, Arias CF. Early steps in rotavirus cell entry. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;**309**:39-66.
22. Ciarlet M, Ludert JE, Iturriza-Gomara M, et al. Initial interaction of rotavirus strains with N-acetylneuraminic (sialic) acid residues on the cell surface correlates with VP4 genotype, not species of origin. *J Virol* 2002;**76**:4087-95.
23. Zarate S, Espinosa R, Romero P, et al. The VP5 domain of VP4 can mediate attachment of rotaviruses to cells. *J Virol* 2000;**74**:593-9.
24. Sanchez-San Martin C, Lopez T, Arias CF. Characterization of rotavirus cell entry. *J Virol* 2004;**78**:2310-8.
25. Chemello ME, Aristimuno OC, Michelangeli F, et al. Requirement for vacuolar H^+-ATPase activity and Ca^{2+} gradient during entry of rotavirus into MA104 cells. *J Virol* 2002;**76**:13083-7.
26. Lawton JA, Estes MK, Prasad BV. Three-dimensional visualization of mRNA release from actively transcribing rotavirus particles. *Nat Struct Biol* 1997;**4**:118-21.
27. Groft CM, Burley SK. Recognition of eIF4G by rotavirus NSP3 reveals a basis for mRNA circularization. *Mol Cell* 2002;**9**:1273-8.
28. Vende P, Piron M, Castagne N, et al. Efficient translation of rotavirus mRNA requires simultaneous interaction of NSP3 with the eukaryotic translation intiation factor EIF4G and the mRNA 3′ end. *J Virol* 2000;**74**:7064-71.
29. Patton JT, Vasquez-Del Carpio R, Tortorici MA, et al. Coupling of rotavirus genome replication and capsid assembly. *Adv Virus Res* 2007;**69**:167-201.
30. Lu X, McDonald SM, Tortorici MA, et al. Mechanism for coordinated RNA packaging and genome replication by rotavirus polymerase VP1. *Structure* 2008;**16**:1678-88.
31. Fabbretti E, Afrikanaova I, Vascotto F. Two non-structural rotavirus proteins, NSP2 and NSP5, form viroplasm-like structures in vivo. *J Gen Virol* 1999;**80**:333-9.
32. Kumar M, Jayaram H, Vasquez-Del Carpio R, et al. Crystallographic and biochemical analysis of rotavirus NSP2 with nucleotides reveals a nucleoside disphosphate kinase-like activity. *J Virol* 2007;**81**:12272-84.
33. Schuck P, Taraporewala Z, McPhie P, et al. Rotavirus nonstructural protein NSP2 self-assembles into octamers that undergo ligand-induced conformational changes. *J Biol Chem* 2001;**276**:9679-87.
34. Bar-Magen T, Spencer E, Patton JT. An ATPase activity associated with the rotavirus phosphoprotein NSP5. *Virology* 2007;**369**:89-99.
35. Jiang X, Jayaram H, Kumar M, et al. Cryoelectron microscopy structures of rotavirus NSP2-NSP5 and NSP2-RNA complexes: implications for genome replication. *J Virol* 2006;**80**:10829-35.
36. Silvestri LS, Taraporewala ZF, Patton JT. Rotavirus replication: plus-sense templates for double-stranded RNA synthesis are made in viroplasms. *J Virol* 2004;**78**:7763-74.
37. Komoto S, Sasaki J, Taniguchi K. Reverse genetics system for introduction of site-specific mutations into the double-stranded RNA genome of infectious rotavirus. *PNAS* 2006;**103**:4646-51.
38. Komoto S, Kugita M, Sasaki J, et al. Generation of recombinant rotavirus with an antigenic mosaic of cross-reactive neutralization epitopes on VP4. *J Virol* 2008;**82**:6753-7.
39. Berkova Z, Crawford SE, Trugnan G, et al. Rotavirus NSP4 induces a novel vesicular compartment regulated by calcium and associated with viroplasms. *J Virol* 2005;**80**:6061-71.
40. O'Brien JA, Taylor JA, Bellamy AR. Probing the structure of rotavirus NSP4: a short sequence at the extreme C terminus mediates binding to the inner capsid particle. *J Virol* 2000;**74**:5388-94.
41. Lopez T, Camacho M, Zayas M, et al. Silencing the morphogenesis of rotavirus. *J Virol* 2005;**79**:184-92.
42. Trask SD, Dormitzer PR. Assembly of highly infectious rotavirus particles recoated with recombinant outer capsid proteins. *J Virol* 2006;**80**:11293-304.
43. Jourdan N, Maurice M, Delautier D, et al. Rotavirus is released from the apical surface of cultured human intestinal cells through nonconventional vesicular transport that bypasses the Golgi apparatus. *J Virol* 1997;**71**:8268-78.
44. Kovacs A, Chan L, Hotrakitya C, et al. Rotavirus gastroenteritis: clinical and laboratory features and use of the Rotazyme test. *Am J Dis Child* 1987;**141**:161-6.
45. Rodriguez WJ, Kim HW, Arrobio JO, et al. Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children. *J Pediatr* 1977;**91**:188-93.
46. Kapikian AZ, Wyatt RG, Levine MM, et al. Oral administration of human rotavirus to volunteers: induction of illness and correlates of resistance. *J Infect Dis* 1983;**147**:95-106.
47. Kim HW, Brandt CD, Kapikian AZ, et al. Human reovirus-like agent infection: occurrence in adult contacts of pediatric patients with gastroenteritis. *JAMA* 1977;**238**:404-7.
48. Hrdy DB. Epidemiology of rotaviral infection in adults. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:461-9.
49. Tallett S, MacKenzie C, Middleton P, et al. Clinical, laboratory, and epidemiologic features of a viral gastroenteritis in infants and children. *Pediatrics* 1977;**60**:217-22.
50. Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, et al. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. *Lancet* 1998;**351**:1844-8.
51. Carlson JA, Middleton PJ, Szymanski MT, et al. Fatal rotavirus gastroenteritis: an analysis of 21 cases. *Am J Dis Child* 1978;**132**:477-9.
52. Rodger SM, Bishop RF, Birch C, et al. Molecular epidemiology of human rotaviruses in Melbourne, Australia, from 1973 to 1979, as determined by electrophoresis of genome ribonucleic acid. *J Clin Microbiol* 1981;**13**:272-8.
53. Gorziglia M, Green K, Nishikawa K, et al. Sequence of the fourth gene of human rotaviruses recovered from asymptomatic or symptomatic infections. *J Virol* 1988;**62**:2978-84.
54. Widdowson MA, van Doornum GJ, van der Poel WH, et al. An outbreak of diarrhea in a neonatal medium care unit caused by a novel strain of rotavirus: investigation using both epidemiologic and microbiological methods. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;**23**:665-70.
55. Blutt SE, Matson DO, Crawford SE, et al. Rotavirus antigenemia is associated with viremia. *PLoS Med* 2007;**4**:e121.
56. Gilger MA, Matson DO, Conner ME, et al. Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. *J Pediat* 1992;**120**:912-7.
57. Wood DJ, David TJ, Chrystie IL, et al. Chronic enteric virus infection in two T-cell immunodeficient children. *J Med Virol* 1988;**24**:435-44.
58. Saulsbury FT, Winkelstein JA, Yolken RH. Chronic rotavirus infection in immunodeficiency. *J Pediatr* 1980;**97**:61-5.
59. Oishi I, Kimura T, Murakami T, et al. Serial observations of chronic rotavirus infection in an immunodeficient child. *Microbiol Immunol* 1991;**35**:953-61.
60. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR, et al. Infectious gastroenteritis in bone-marrow-transplant recipients. *N Engl J Med* 1982;**306**:1010-2.
61. Peigue-Lafeuille H, Henquell C, Chambon M, et al. Nosocomial rotavirus infections in adult renal transplant recipients. *J Hosp Infect* 1991;**18**:67-70.
62. Thomas PD, Pollok RCG, Gazzard BG. Enteric viral infections as a cause of diarrhea in the acquired immunodeficiency syndrome. *HIV Med* 1999;**1**:19-24.
63. Zheng BJ, Chang RX, Ma GZ, et al. Rotavirus infection of the oropharynx and respiratory tract in young children. *J Med Virol* 1991;**34**:29-37.
64. Rotbart HA, Nelson WL, Glode MP, et al. Neonatal rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: case control study and prospective surveillance during an outbreak. *J Pediatr* 1988;**112**:87-93.
65. Capitanio MA, Greenberg SB. Pneumatosis intestinalis in two infants with rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Radiol* 1991;**21**:361-2.
66. Grunow JE, Dunton SF, Waner JL. Human rotavirus-like particles in a hepatic abscess. *J Pediatr* 1985;**106**:73-6.
67. Cioc AM, Nuovo GJ. Histologic and in situ viral findings in the myocardium in cases of sudden, unexpected death. *Mod Pathol* 2002;**15**:914-22.
68. Lynch M, Lee B, Azimi P, et al. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:932-8.
69. Bines JE, Liem NT, Justice FA, et al. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *J Pediatr* 2006;**149**:452-60.
70. Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, et al. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis* 1996;**174**:8-15.
71. Allen SR, Jafri M, Donnelly B, et al. Effect of rotavirus strain in the murine model of biliary atresia. *J Virol* 2007;**81**:1671-9.
72. Rauschenfels S, Krassmann M, Al-Masri AN, et al. Incidence of hepatotropic viruses in biliary atresia. *Eur J Pediatr* 2009;**168**:469-76.
73. Graham KL, Sanders N, Tan Y, et al. Rotavirus infection accelerates type 1 diabetes in mice with established insulitis. *J Virol* 2008;**82**:6139-49.
74. Makela M, Oling V, Marttila J, et al. Rotavirus-specific T cell responses and cytokine mRNA expression in children with diabetes-associated autoantibodies and type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2006;**145**:261-70.
75. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastoenterol* 2006;**101**:2333-40.
76. Ward LA, Rosen BI, Yuan L, et al. Pathogenesis of an attenuated and a virulent strain of group A human rotavirus in neonatal gnotobiotic pigs. *J Gen Virol* 1996;**77**:1431-41.
77. Davidson GP, Goller I, Bishop RF, et al. Immunofluorescence in duodenal mucosa of children with acute enteritis due to a new virus. *J Clin Pathol* 1975;**28**:263-6.
78. Davidson GP, Barnes GL. Structural and functional abnormalities of the small intestine in infants and young children with rotavirus enteritis. *Acta Paediatr Scand* 1979;**68**:181-6.
79. Kohler T, Erben U, Wiedersberg H, et al. [Histological findings of the small intestinal mucosa in rotavirus infections in infants and young children]. *Kinderarztl Prax* 1990;**58**:323-7.
80. Lundgren O, Svensson L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. *Microbes Infect* 2001;**3**:1145-56.
81. Davidson GP, Gall DG, Petric M, et al. Human rotavirus enteritis induced in conventional piglets: intestinal structure and transport. *J Clin Invest* 1977;**60**:1402-9.
82. Stintzing G, Johansen K, Magnusson KE, et al. Intestinal permeability in small children during and after rotavirus diarrhoea assessed with different-size polyethyleneglycols (PEG 400 and PEG 1000). *Acta Paediatr Scand* 1986;**75**:1005-9.
83. Tafazoli F, Zeng CQ, Estes MK, et al. NSP4 enterotoxin of rotavirus induces paracellular leakage in polarized epithelial cells. *J Virol* 2001;**75**:1540-6.
84. Nava P, Loperz S, Arias CF, et al. The rotavirus surface protein VP8 modulates the gate and fence function of tight junctions in epithelial cells. *J Cell Sci* 2004;**117**:5509-19.
85. Ball JM, Tian P, Zeng CQ, et al. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science* 1996;**272**:101-4.
86. Zhang M, Zeng CQ, Morris AP, et al. A functional NSP4 enterotoxin peptide secreted from rotavirus-infected cells. *J Virol* 2000;**74**:11663-70.
87. Bowman GD, Nodelman IM, Levy O, et al. Crystal structure of the oligomerization domain of NSP4 from rotavirus reveals a core metal-binding site. *J Mol Biol* 2000;**304**:861-71.
88. Halaihel N, Lievin V, Ball JM, et al. Direct inhibitory effect of rotavirus NSP4(114-135) peptide on the Na^+-D-glucose symporter of rabbit intestinal brush border membrane. *J Virol* 2000;**74**:9464-70.
89. Dong Y, Zeng CQ, Ball JM, et al. The rotavirus enterotoxin NSP4 mobilizes intracellular calcium in human intestinal cells by stimulating phospholipase C-mediated inositol 1,4,5- trisphosphate production. *PNAS* 1997;**94**:3960-5.
90. Morris AP, Scott JK, Ball JM, et al. NSP4 elicits age-dependent diarrhea and Ca^{2+} mediated I^- influx into intestinal crypts of CF mice. *Am J Physiol* 1999;**277**:G431-444.
91. Yuan L, Honma S, Ishida S, et al. Species-specific but not genotype-specific primary and secondary isotype-specific NSP4 antibody responses in gnotobiotic calves and piglets infected with homologous host bovine (NSP4[A]) or porcine (NSP4[B]) rotavirus. *Virology* 2004;**330**:92-104.
92. Lundgren O, Peregrin AT, Persson K, et al. Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. *Science* 2000;**287**:491-5.
93. Kordasti S, Sjovall H, Lundgren O, et al. Serotonin and vasoactive intestional peptide antagonists attenuate rotavirus diarrhea. *Gut* 2004;**53**:952-7.
94. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, et al. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000;**343**:463-7.
95. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005;**15**:29-56.
96. Hung T, Chen GM, Wang CG, et al. Waterborne outbreak of rotavirus diarrhoea in adults in China caused by a novel rotavirus. *Lancet* 1984;**1**:1139-42.
97. Nilsson M, Svenungsson B, Hedlund KO, et al. Incidence and genetic diversity of group C rotavirus among adults. *J Infect Dis* 2000;**182**:678-84.
98. Jiang B, Dennehy PH, Spangenberger S, et al. First detection of group C rotavirus in fecal specimens of children with diarrhea in the United States. *J Infect Dis* 1995;**172**:45-50.
99. Hoshino Y, Sereno MM, Midthun K, et al. Independent segregation of two antigenic specificities (VP3 and VP7) involved in neutralization of rotavirus infectivity. PNAS 1985;**82**:8701-4.
100. Coulson BS. VP4 and VP7 typing using monoclonal antibodies. *Arch Virol Suppl* 1996;**12**:113-8.
101. Ward RL, McNeal MM, Sander DS, et al. Immunodominance of the VP4 neutralization protein of rotavirus in protective natural infections of young children. *J Virol* 1993;**67**:464-8.
102. Mackow ER, Shaw RD, Matsui SM, et al. The rhesus rotavirus gene encoding protein VP3: location of amino acids involved in homologous and heterologous rotavirus neutralization and identification of a putative fusion region. *PNAS* 1988;**85**:645-9.
103. Mackow ER, Shaw RD, Matsui SM, et al. Characterization of homotypic and heterotypic VP7 neutralization sites of rhesus rotavirus. *Virology* 1988;**165**:511-7.
104. Santos N, Honma S, Timenetsky M do C, et al. Development of a microtiter plate hybridization-based PCR-enzyme-linked immunosorbent assay for identification of clinically relevant human group A rotavirus G and P genotypes. *J Clin Micro* 2008;**46**:462-9.
105. Green KY, Sears JF, Taniguchi K, et al. Prediction of human rotavirus serotype by nucleotide sequence analysis of the VP7 protein gene. *J Virol* 1988;**62**:1819-23.
106. Griffin DD, Fletcher M, Levy ME, et al. Outbreaks of adult gastroenteritis traced to a single genotype of rotavirus. *J Infect Dis* 2002;**185**:1502-5.
107. Hoshino Y, Honma S, Jones RW, et al. A porcine G9 rotavirus strain shares neutralization and VP7 phylogenetic sequence lineage 3 characteristics with contemporary G9 rotavirus strains. *Virology* 2005;**332**:177-88.
108. Cao D, Santos N, Jones RW, et al. The VP7 genes of two G9 rotaviruses isolated in 1980 from diarrheal stool samples collected in Washington, DC, are unique molecularly and serotypically. *J Virol* 2008;**82**:4175-9.
109. Gentsch JR, Laird AR, Biefelt B, et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis* 2005;**192**:S146-59.
110. Hoshino Y, Kapikian AZ. Classification of rotavirus VP4 and VP7 serotypes. *Arch Virol Suppl* 1996;**12**:99-111.
111. Heiman EM, McDonald SM, Barro M, et al. Group A human rotavirus genomics: evidence that gene constellations are influenced by protein-protein interactions. *J Virol* 2008;**82**:11106-16.
112. Matthijnssens J, Ciarlet M, Heiman E, et al. Full genome-based classification of rotaviruses reveals a common origin between human Wa-like and porcine rotavirus strains and human DS-1-like and bovine rotavirus strains. *J Virol* 2008;**82**:3204-19.
113. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;**335**:1022-8.
114. Brandt CD, Kim HW, Rodriguez WJ, et al. Pediatric viral gastroenteritis during eight years of study. *J Clin Microbiol* 1983;**18**:71-8.

115. Dagan R, Bar-David Y, Sarov B, et al. Rotavirus diarrhea in Jewish and Bedouin children in the Negev region of Israel: epidemiology, clinical aspects and possible role of malnutrition in severity of illness. *Pediatr Infect Dis J* 1990;**9**:314-21.
116. Velazquez FR, Matson DO, Guerrero ML, et al. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis* 2000;**182**:1602-9.
117. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:565-72.
118. Ward RL, Knowlton DR, Pierce MJ. Efficiency of human rotavirus propagation in cell culture. *J Clin Microbiol* 1984;**19**: 748-53.
119. Ward RL, Bernstein DI, Young EC, et al. Human rotavirus studies in volunteers: determination of infectious dose and serological response to infection. *J Infect Dis* 1986;**154**:871-80.
120. Widdowson M-A, Meltzer MI, Zhang X, et al. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics* 2007;**119**:684-97.
121. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, et al. Active, population-based surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States. *Pediatrics* 2008;**122**:1235-43.
122. Laboratory-based surveillance for rotavirus—United States, July 1996-June 1997. *MMWR* 1997;46:1092-4.
123. Levy K, Hubbard AE, Eisenberg JNS. Seasonality of rotavirus disease in the tropics: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 20008;Epub ahead of print. 2008.
124. Desselberger U, Iturriza-Gomara M, Gray JJ. Rotavirus epidemiology and surveillance. *Novartis Found Symp* 2001;**238**: 125-7.
125. Kraft LM. Studies on the etiology and transmission of epidemic diarrhea of infant mice. *J Exp Med* 1957;**106**:743-55.
126. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999;5:607-25.
127. Dennehy PH, Cortese MM, Begue RE, et al. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:1123-31.
128. Matson DO, O'Ryan ML, Herrera I, et al. Fecal antibody responses to symptomatic and asymptomatic rotavirus infections. *J Infect Dis* 1993;**167**:577-83.
129. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, et al. Common exposure outbreak of gastroenteritis due to type 2 rotavirus with high secondary attack rate within families. *J Infect Dis* 1979;**140**: 353-7.
130. Chandran AC, Heinzen RR, Santosham M, et al. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J Pediatr* 2006;**149**: 448-51.
131. Black RE. Epidemiology of travelers' diarrhea and relative importance of various pathogens. *Rev Infect Dis* 1990;**12**: S73-79.
132. Nakagomi O, Nakagomi T. Interspecies transmission of rotaviruses studied from the perspective of genogroup. *Microbiol Immunol* 1993;**37**:337-48.
133. De Grazia S, Martella V, Giammanco GM, et al. Canine-origin G3P[3] rotavirus strain in child with acute gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:1091-3.
134. Browning GF, Snodgrass DR, Nakagomi O, et al. Human and bovine serotype G8 rotaviruses may be derived by reassortment. *Arch Virol* 1992;**125**:121-8.
135. Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, et al. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection: a prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1983;**309**:72-6.
136. Chiba S, Yokoyama T, Nakata S, et al. Protective effect of naturally acquired homotypic and heterotypic rotavirus antibodies. *Lancet* 1986;**2**:417-21.
137. Linhares AC, Pinheiro FP, Freitas RB, et al. An outbreak of rotavirus diarrhea among a nonimmune, isolated South American Indian community. *Am J Epidemiol* 1981;**113**:703-10.
138. Bass DM, Baylor M, Broome R, et al. Molecular basis of age-dependent gastric inactivation of rhesus rotavirus in the mouse. *J Clin Invest* 1992;**89**:1741-5.
139. Coulson BS, Grimwood K, Hudson IL, et al. Role of coproantibody in clinical protection of children during reinfection with rotavirus. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:1678-84.
140. Offit PA, Clark HF. Protection against rotavirus-induced gastroenteritis in a murine model by passively acquired gastrointestinal but not circulating antibodies. *J Virol* 1985;**54**:58-64.
141. Offit PA, Shaw RD, Greenberg HB. Passive protection against rotavirus-induced diarrhea by monoclonal antibodies to surface proteins VP_3 and VP7. *J Virol* 1986;**58**:700-3.
142. Burns JW, Krishnaney AA, Vo PT, et al. Analyses of homologous rotavirus infection in the mouse model. *Virology* 1995;**207**:143-5.
143. Westerman LE, McClure HM, Jiang B, et al. Serum IgG mediates mucosal immunity against rotavirus infection. *PNAS* 2005;**102**:7268-73.
144. Gonzalez R, Franco M, Sarmiento L, et al. Serum IgA levels induced by rotavirus natural infection, but not following vaccine (Rotashield), correlate with protection. *J Med Virol* 2005;**76**:608-12.
145. Ward RL, Clemens JD, Knowlton DR, et al. Evidence that protection against rotavirus diarrhea after natural infection is not dependent on serotype-specific neutralizing antibody. *J Infect Dis* 1992;**166**:1251-7.
146. Glass RI, Stoll BJ, Wyatt RG, et al. Observations questioning a protective role for breast-feeding in severe rotavirus diarrhea. *Acta Paediatr Scand* 1986;**75**:713-8.
147. Weinberg RJ, Tipton G, Klish WJ, et al. Effect of breast-feeding on morbidity in rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 1984;**74**: 250-3.
148. Duffy LC, Byers TE, Riepenhoff-Talty M, et al. The effects of infant feeding on rotavirus-induced gastroenteritis: a prospective study. *Am J Public Health* 1986;**76**:259-63.
149. Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH, et al. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines: report of the National Multicenter Trial. United States Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *Pediatrics* 1996;**97**:7-13.
150. Bernstein DI, Glass RI, Rodgers G, et al. Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *JAMA* 1995;**273**:1191-6.
151. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;**354**:11-22.
152. Bhandari N, Sharma P, Glass RI. Safety and immunogenicity of two live attenuated human rotavirus vaccine candidates, 116E and I321, in infants: results of a randomised controlled trial. *Vaccine* 2006;**24**:5817-23.
153. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastorenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;**370**:1757-63.
154. Ward RL, Sander DS, Schiff GM, et al. Effect of vaccination on serotype-specific antibody responses in infants administered WC3 bovine rotavirus before or after a natural rotavirus infection. *J Infect Dis* 1990;**162**:1298-303.
155. Green KY, Taniguchi K, Mackow ER, et al. Homotypic and heterotypic epitope-specific antibody responses in adult and infant rotavirus vaccinees: Implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1990;**161**:667-79.
156. Ruggeri FM, Greenberg HB. Antibodies to the trypsin cleavage peptide VP8 neutralize rotavirus by inhibiting binding of virions to target cells in culture. *J Virol* 1991;**65**:2211-9.
157. Zhou YJ, Burns JW, Morita Y, et al. Localization of rotavirus VP4 neutralization epitopes involved in antibody-induced conformational changes of virus structure. *J Virol* 1994; **68**:3955-64.
158. Ludert JE, Ruiz MC, Hidalgo C, et al. Antibodies to rotavirus outer capsid glycoprotein VP7 neutralize infectivity by inhibiting virion decapsidation. *J Virol* 2002;**76**:6643-51.
159. Kobayashi N, Taniguchi K, Urasawa S. Identification of operationally overlapping and independent cross-reactive neutralization regions on human rotavirus VP4. *J Gen Virol* 1990;**71**:2615-23.
160. Feng N, Lawton JA, Gilbert J, et al. Inhibition of rotavirus replication by a non-neutralizing, rotavirus VP6-specific IgA mAb. *J Clin Invest* 2002;**109**:1203-13.
161. Burns JW, Siadat-Pajouh M, Krishnaney AA, et al. Protective effect of rotavirus VP6-specific IgA monoclonal antibodies that lack neutralizing activity. *Science* 1996;**272**:104-7.
162. Schwartz-Cornil I, Benureau Y, Greenberg H, et al. Heterologous protection induced by the inner capsid proteins of rotavirus requires transcytosis of mucosal immunoglobulins. *J Virol* 2002;**76**:8110-7.
163. Gonzalez AM, Nguyen TV, Azevedo MS, et al. Antibody responses to human rotavirus (HRV) in gnotobiotic pigs following a new prime/boost vaccine strategy using oral attenuated HRV priming and intranasal VP2/6 rotavirus-like particle (VLP) boosting with ISCOM. *Clin Exp Immunol* 2004;**135**: 361-7.
164. Garaicoechea L, Olichon A, Marcoppido G, et al. Llama-derived single-chain antibody fragments directed to rotavirus VP6 protein possess broad neutralizing activity in vitro and confer protection against diarrhea in mice. *J Virol* 2008;**82**: 9753-64.
165. Franco MA, Greenberg HB. Immunity to rotavirus in T cell deficient mice. *Virology* 1997;**238**:169-79.
166. Barro M, Patton JT. Rotavirus NSP1 inhibits expression of type I interferon by antagonizing the function of interferon regulatory factors IRF_3, IRF_5, and IRF7. *J Virol* 2007;**81**: 4473-81.
167. Franco MA, Greenberg HB. Role of B cells and cytotoxic T lymphocytes in clearance of and immunity to rotavirus infection in mice. *J Virol* 1995;**69**:7800-6.
168. Doern GV, Herrmann JE, Henderson P, et al. Detection of rotavirus with a new polyclonal antibody enzyme immunoassay (Rotazyme II) and a commercial latex agglutination test (Rotalex): comparison with a monoclonal antibody enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1986;**23**:226-9.
169. Raboni SM, Nogueira MB, Hakim VM, et al. Comparison of latex agglutination with enzyme immunoassay for detection of rotavirus in fecal specimens. *Am J Clin Pathol* 2002;**117**: 392-4.
170. Gouvea V, Glass RI, Woods P, et al. Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:276-82.
171. Gentsch JR, Glass RI, Woods P, et al. Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:1365-73.
172. Pang XL, Lee B, Boroumand N, et al. Increased detection of rotavirus using a real time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay in stool specimens from children with diarrhea. *J Med Virol* 2004;**72**:496-501.
173. Honma S, Chizhikov V, Santos N, et al. Development and validation of DNA microarray for genotyping group A rotavirus VP4 (P[4], P[6], P[8], P[9], and P[14]) and VP7 (G1 to G6, G8 to G10, and G12) genes. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:2641-8.
174. Brandt CD, Kim HW, Rodriguez WJ, et al. Comparison of direct electron microscopy, immune electron microscopy, and rotavirus enzyme-linked immunosorbent assay for detection of gastroenteritis viruses in children. *J Clin Microbiol* 1981;**13**:976-81.
175. Dolan KT, Twist EM, Horton-Slight P, et al. Epidemiology of rotavirus electropherotypes determined by a simplified diagnostic technique with RNA analysis. *J Clin Microbiol* 1985;**21**:753-8.
176. Sato K, Inaba Y, Shinozaki T, et al. Isolation of human rotavirus in cell cultures: Brief report. *Arch Virol* 1981;**69**: 155-60.
177. King CK, Glass R, Breese JS, et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR* 2003;**52**:1-16.
178. Santosham M, Daum RS, Dillman L, et al. Oral rehydration therapy of infantile diarrhea: a controlled study of well-nourished children hospitalized in the United States and Panama. *N Engl J Med* 1982;**306**:1070-6.
179. Schedl HP, Clifton JA. Solute and water absorption by human small intestine. *Nature* 1963;**199**:1264-7.
180. World Health Organization. *Reduced Osmolarity Oral Rehydration Salts (Ors) Formulation*. WHO/FCH/CAH/01.22. Geneva, Switzerland. 2002.
181. Brown KH, Gastanaduy AS, Saavedra JM, et al. Effect of continued oral feeding on clinical and nutritional outcomes of acute diarrhea in children. *J Pediatr* 1988;**112**:191-200.
182. Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *J Peds* 1999;**135**:689-97.
183. Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, et al. Therapeutic effects of zinc in actue and persistent diarrhea in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000;**72**:1516-22.
184. World Health Organization/United Nations Childrens Fund Joint Statement. *Clinical Management of Acute Diarrhoea*. Geneva, Switzerland. 2004.
185. Guarino A, Guandalini S, Albano F, et al. Enteral immunoglobulins for treatment of protracted rotaviral diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:612-4.
186. Barnes GL, Doyle LW, Hewson PH, et al. A randomised trial of oral gammaglobulin in low-birth-weight infants infected with rotavirus. *Lancet* 1982;**1**:1371-3.
187. Figueroa-Quintanilla D, Salazar-Lindo E, Sack RB, et al. A controlled trial of bismuth subsalicylate in infants with acute watery diarrheal disease. *N Engl J Med* 1993;**328**:1653-8.
188. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, et al. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002;**109**:678-84.
189. Joensuu J, Koskenniemi E, Vesikari T. Prolonged efficacy of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998;**17**:427-9.
190. Perez-Schael I, Guntinas MJ, Perez M, et al. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med* 1997;**337**:1181-7.
191. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine—United States, 1998-1999. *MMWR*. 1999;48:577-581.
192. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;**344**:564-72.
193. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, et al. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005;**192**:S36-S43.
194. Murphy BR, Morens DM, Simonsen L, et al. Reappraisal of the association of intussusception with the licensed live rotavirus vaccine challenges initial conclusions. *J Infect Dis* 2003;**187**:1301-8.
195. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC_3) reassortant rotavirus vaccine. *New Engl J Med* 2006;**354**:23-33.
196. Bernstein DI, Sack DA, Reisinger K, et al. Second-year follow-up evaluation of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12 in healthy infants. *J Infect Dis* 2002;**186**:1487-9.
197. Cortese MM, Parashar UD. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2009;**58**:1-25.
198. Clark HF, Offit PA, Ellis RW, et al. The development of multivalent bovine rotavirus (strain WC_3) reassortant vaccine for infants. *J Infect Dis* 1996;**174**:S73-S80.
199. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;**55**:1-13.
200. Haber P, Patel M, Izurieta HS, et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics* 2008;**121**:1206-12.
201. Jiang B, Gentsch JR, Glass RI. Inactivated rotavirus vaccines: a priority for accelerated vaccine development. *Vaccine* 2008;**26**:6754-8.
202. World Health Organization. Evaluating clinical trial data and guiding future research for rotavirus vaccines. *Weekly Epidem Rec* 2008;**83**:385-92.
203. Fu C, Wang M, Liang J, et al. Effectiveness of Lanzhou lamb rotavirus vaccine against rotavirus requiring hospitalization: a matched case-control study. *Vaccine* 2007;**25**:8756-61.
204. Istrate C, Hinkula J, Charpilienne A, et al. Parenteral adminstration of RF8-2/6/7 rotavirus-like particles in a one dose regimen induce protective immunity in mice. *Vaccine* 2008;**26**:4594-601.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

151 Alfavirus

LEWIS MARKOFF

Los vectores de todos los alfavirus con relevancia en medicina son artrópodos. La mayoría tiene huéspedes en la naturaleza distintos a los seres humanos y a los vectores, y dichos huéspedes son fundamentales para el ciclo vital del virus. En la actualidad, tres alfavirus que tienen como vectores a mosquitos producen enfermedades humanas en Estados Unidos: los virus de la encefalitis equina oriental (EEOr), la encefalitis equina occidental (EEOc) y la encefalitis equina venezolana (EEV). Estos mismos se encuentran entre los alfavirus del «Nuevo Mundo», definidos por la relación entre sus secuencias de antígenos y nucleótidos, así como por su distribución geográfica. Las especies principales de alfavirus del «Viejo Mundo» son los virus Chikungunya (CHIK) (en África y Asia), O'nyong-nyong (África), Mayaro (Sudamérica), Ross River (Australia y Oceanía), Sindbis (África, Escandinavia, países de la antigua Unión Soviética y Asia) y bosque de Barmah (Australia). Los alfavirus del Viejo Mundo producen sobre todo fiebre, exantema y artropatía. En la tabla 151-1 se presenta información relevante sobre los alfavirus que tienen un papel destacado en medicina y algunas especies relacionadas.

Historia

Los virus de la EEOc y de la EEOr se aislaron por primera vez en encéfalos de caballos con encefalitis en California (1930) y Nueva Jersey (1933), respectivamente. En 1938 ya se había establecido que estos dos microorganismos causaban encefalitis en seres humanos[1]. De forma similar, el virus de la EEV se aisló por primera vez en Venezuela, en el encéfalo de caballos durante una epidemia de encefalitis en 1938[2]. Las primeras descripciones de infección por el virus EEV en seres humanos procedieron de laboratorios en los que se estaban estudiando cepas equinas en 1943. Aparentemente, este brote estuvo producido por la propagación de virus infecciosos en forma de aerosol a trabajadores de laboratorio. El virus de la EEV adquirido de forma natural en seres humanos se describió por primera vez en Colombia en 1952, asociado a una enfermedad epizoótica en equinos[3]. Las primeras descripciones de la infección de seres humanos por el virus de la EEV en Estados Unidos se publicaron en 1968[4]. El análisis retrospectivo de descripciones históricas indica que el virus CHIK produjo epidemias de fiebre, exantema y artralgias en Indonesia (1779), África oriental (1823 y 1870), India (1824, 1871, 1901 y 1923), Extremo Oriente (1901), África occidental (1925) y la zona suroriental de Estados Unidos (1827). El virus se aisló por primera vez durante una epidemia en Tanzania en 1952 y 1953[5]. Hoy en día (desde 2004 hasta la actualidad), se está produciendo una epidemia de CHIK que se originó en África y posteriormente se diseminó hasta las islas del océano Índico, India y otras partes de Asia, África y Europa[6].

Patógenos

Los alfavirus constituyen un género de la familia Togaviridae[7]. El género contiene al menos 30 virus diferentes clasificados en 7 serocomplejos[8]. Se trata de viriones con cubierta lipídica con un diámetro de 50-60 nm. El genoma de los alfavirus es una cadena de ARN positiva (o sentido del mensaje) bicistrónica de 11-12 kilobases. En las partículas víricas el ARN genómico forma un complejo con la proteína del núcleo codificada por el virus en una estructura de nucleocápside icosaédrica. Dos glucoproteínas, E1 y E2, están insertadas en la membrana lipídica que rodea a la nucleocápside y se proyectan hacia el exterior desde la membrana. Las proteínas E1 y E2 parecen formar tanto heterodímeros como homodímeros durante la morfogénesis del virión[9]. Una pequeña proteína estructural vírica adicional, la proteína 6K[10], y una segunda proteína, derivada del segmento del gen 6K mediante un cambio del marco de lectura ribosómico (proteína TF)[11], también están asociadas a las membranas. La proteína 6K aumenta la permeabilidad de la membrana al inducir la formación de poros[12], y la expresión de 6K en células cultivadas induce la apoptosis dependiente de caspasas[13]. Parece que la proteína E2 es responsable sobre todo de la unión del virus a la superficie celular. Los anticuerpos frente a E2, pero por lo general no frente a E1, pueden neutralizar la infectividad del virus. La proteína E1 tiene actividad hemaglutinina y contiene los epítopos que dan lugar a la reacción cruzada entre distintos alfavirus.

Los alfavirus entran en las células por un mecanismo de endocitosis mediada por receptor. Después de que la proteína de la cubierta E2 se una al receptor celular, la partícula vírica es englobada en una vesícula endocítica, y una reacción de fusión dependiente de un pH bajo y mediada por la proteína de la cubierta E1 da lugar a la liberación del contenido de la partícula vírica hacia el citoplasma. A continuación se producen cuatro proteínas no estructurales del virus por la traducción de los dos tercios 5′-terminales del ARN genómico y la escisión secuencial de la poliproteína resultante. Los productos de la escisión parcial de la poliproteína no estructural inician la síntesis de una cadena negativa de ARN después de la infección. El procesamiento completo del precursor no estructural es necesario para la síntesis posterior de la cadena positiva de ARN y para escapar de la respuesta antivírica celular, que está mediada por nsp2[14]. Las proteínas estructurales del virus están codificadas por un ARN mensajero subgenómico (26S) colineal con el tercio 3′-terminal del genoma. Los productos iniciales de la traducción del ARN mensajero 26S son un polipéptido precursor de E2 de 62 kDa (PE2 o «p62»), E1 y la proteína hidrófoba 6K. PE2 y E1 forman un heterodímero estable en el retículo endoplásmico, que se transporta hasta la membrana plasmática por la vía secretora. PE2 se escinde por las enzimas celulares en vesículas de transporte ácidas para dar lugar a E2, y las partículas nacientes mediante gemación en la membrana plasmática adquieren el heterodímero E2/E1. La escisión de PE2 desestabiliza el heterodímero con E1, de modo que se disocia más rápidamente por un pH bajo, lo que activa el proceso de fusión para obtener viriones maduros[9,15-17].

Las pruebas de fijación del complemento, inhibición de la hemaglutinación (IH) y neutralización por reducción en placa definen siete complejos antigénicos diferentes de alfavirus y distinguen entre especies de virus dentro de un mismo complejo. Los virus de la EEOr, la EEV y la EEOc son virus prototípicos de cada uno de tres complejos antigénicos[18]. El genoma del virus de la EEOc y los genomas de virus similares al de la EEOc, excepto el virus Aura (v. más adelante), son recombinantes intragénicos: los genes de las proteínas no estructurales y de las del núcleo proceden de un genoma ancestral similar al del virus de la EEOr, mientras que las glucoproteínas estructurales E1 y E2 derivan del genoma de un virus similar al virus Sindbis[19]. Los resultados de las pruebas de fijación del complemento, IH y neutralización por reducción en placa dependen en gran medida de la antigenicidad de E2. Por tanto, algunos de los alfavirus del Viejo Mundo, el virus Sindbis y diversos virus similares a éste se agrupan con el virus de la EEOc y con otros virus del Nuevo Mundo relacionados. Los virus CHIK, O'nyong-nyong, Mayaro y Ross River se agrupan con el virus del bosque de Semliki en un cuarto complejo. Los virus Middelburg, Nduma y del bosque de Barmah, respectivamente, constituyen las únicas especies de cada uno de los tres serogrupos adicionales de alfavirus (v. tabla 151-1).

La secuenciación nucleotídica parcial y completa de los genomas de los alfavirus ha permitido el subagrupamiento filogenético de los alfavirus. Cuando se compararon las secuencias 3′-terminales de más de 24 alfavirus distintos, unos clados diferentes desde el punto de vista genético parecían coincidir con cada uno de los siete complejos que se habían definido mediante las distinciones antigénicas, con discrepancias pequeñas entre

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 151-1 Alfavirus relevantes en medicina y algunas especies de alfavirus relacionadas

Complejo antigénico	*Virus*	*Distribución geográfica*	*Reservorio animal*	*Vector humano**	*Enfermedad humana (animales afectados)*
EEE	EEOr	NA, SA, Caribe	Aves	*Aedes*	Encefalitis (caballos, aves)
WEE	EEOc	NA, SA	Aves, caballos	*Culex tarsalis*	Fiebre, encefalitis (caballos, aves [sobre todo emús])
	Aura	SA	Aves		
	Fort Morgan	Colorado	Aves		
	Highlands J	EE.UU. orientales	Aves	*Culex, Aedes*	(Encefalitis en pavos, faisanes, perdices, patos, emús y caballos)
	Kyzylagach	Azerbaiyán	Aves		
	Sindbis	AUS, AFR, EUR, Asia Menor	Aves	*Aedes*	Fiebre, artritis, exantema
	Whataroa	AUS, NZ	Aves		
VEE	EEV	NA, SA	Caballos y otros	*Psorophora, Aedes*	Fiebre, encefalitis (caballos)
	Cabassou	SA			
	Everglades	Florida	Mamíferos	*Ochlerotatus*	Encefalitis
	Pixuna	Brasil	Mamíferos		
SF	Bosque de Semliki	AFR	Mamíferos	*Aedes*	Fiebre, artritis, ¿exantema? (infrecuente)
	Bebaru	Asia			
	Chikungunya	AFR, sudeste asiático, Filipinas	Primates	*Culex, Aedes*	Fiebre, artritis, exantema
	Getah	Asia	Mamíferos	*Culex, Aedes*	¿Fiebre? (caballos)
	Mayaro	SA		*Haemagogus, Aedes*	Fiebre, artritis, exantema
	O'nyong-nyong	AFR		*Anopheles*	Fiebre, artritis, exantema
	Ross River	AUS, Pacífico sur	Mamíferos	*Aedes, Culex*	Fiebre, artritis, exantema
BF	Bosque de Barmah	AUS	Aves	*Aedes*	Fiebre, artritis, exantema

*Se muestra el género o la especie del mosquito vector necesario para la transmisión epizoótica de la infección. No se presenta el vector epizoótico para los virus que pocas veces producen enfermedades o para los que no se han descrito casos de enfermedad.

AFR, África; AUS, Australia; BF, Bosque de Barmah; EE.UU., Estados Unidos; EEOc (WEE), encefalitis equina occidental; EEOr (EEE), encefalitis equina oriental; EEV (VEE), encefalitis equina venezolana; EUR, Europa; NA, Norteamérica; NZ, Nueva Zelanda; SA, Sudamérica; SF, Bosque de Semliki.

ambos métodos[8]. Dentro de cada clado o complejo hay virus que aparecen en regiones del mundo que tienen una lejanía geográfica entre sí, aunque comparten características relevantes desde el punto de vista médico además de su relación genética y antigénica. Por ejemplo, a pesar de su distribución geográfica no superpuesta, los virus de los complejos de los virus de la EEOr y la EEV comparten la posibilidad de producir encefalitis en equinos y en seres humanos, y el complejo del virus del bosque de Semliki de los virus Mayaro (limitado a Latinoamérica) y O'nyong-nyong (limitado a África) produce síndromes idénticos de fiebre, exantema y artralgias. El complejo del virus de la EEOc consta de virus que producen síndromes artrálgicos (subgrupo de virus similares al virus Sindbis) o encefalíticos (virus de la EEOc y subgrupo del virus Highlands J), con independencia de sus respectivas distribuciones geográficas. La capacidad de producir encefalitis de estos últimos virus probablemente refleje la contribución genética de los genes del núcleo y no estructurales de virus ancestrales similares al virus de la EEOr, más que la contribución de los genes *E1* y *E2* procedentes de virus similares al virus de Sindbis.

Dentro del complejo antigénico del virus de la EEOr se distinguen los subtipos norteamericano y sudamericano según el análisis de IH. Un análisis filogenético sugirió que los subtipos norteamericanos constituyen una estirpe única y que hay tres estirpes diferentes entre los subtipos sudamericanos. Cada una de las cuatro estirpes parecía ser también diferente desde el punto de vista antigénico, según los resultados de las pruebas de neutralización por reducción en placa[20]. Este hallazgo es relevante para el desarrollo de una vacuna contra el virus de la EEOr. Como ya se ha mencionado, el complejo antigénico del virus de la EEOc consta de los virus del Nuevo Mundo de la EEOc, Buggy Creek, Highlands J, Fort Morgan y Aura, y los virus del Viejo Mundo Sindbis y los subtipos del virus Sindbis Babanki (África), Ockelbo (Europa septentrional), Kyzylagach (Azerbaiyán, China) y Whataroa (Nueva Zelanda). Se distinguen cinco subtipos del virus de la EEV. El subtipo I aparece en América tropical y es el que tiene un papel más destacado en medicina. Se pueden distinguir cuatro variantes geográficas del subtipo I. Las variantes IAB y IC se asociaron a epizootias en equinos y epidemias en seres humanos que se produjeron entre las décadas de 1920 y comienzos de la de 1970. Las variantes ID y IE y el subtipo II (virus Everglades) son menos virulentas y se asocian a enfermedad enzoótica. Un estudio filogenético de los alfavirus, en el que se emplearon las secuencias del genoma completo y las secuencias de proteínas totales predichas[21] (fig. 151-1), confirmó básicamente las clasificaciones ya citadas. Utilizando el genoma del virus de la rubéola (familia Togaviridae; género *Rubivirus*) como comparador, se agruparon todos los alfavirus con relevancia en medicina en dos clados, el clado del virus del bosque de Semliki, incluidos los virus CHIK, O'nyong-nyong y Ross River, y el clado de Sindbis-encefalitis equina, incluidos los virus Sindbis, de la EEV, de la EEOc y de la EEOr.

Epidemiología

ALFAVIRUS CAUSANTES DE ENCEFALITIS

La distribución geográfica de los alfavirus está limitada por el rango de sus correspondientes artrópodos vectores. La infección por el virus de la EEOr presenta focos a lo largo de las costas occidental y del Golfo de México de Estados Unidos, y se han producido casos documentados en zonas tan septentrionales como el sur de Canadá y tan meridionales como las áreas norteñas de Sudamérica y el Caribe[22]. La EEOr es una enfermedad estival que se produce con más frecuencia en niños y ancianos. Todos los años se producen algunos casos en seres humanos. Aunque es relativamente infrecuente, los brotes suelen ser destacables debido a la elevada letalidad (50-70%). La incidencia de casos equinos supera en gran medida a la de los seres humanos, y se han descrito brotes que han causado la muerte de cientos de caballos en la parte nororiental de Estados Unidos y en Florida[22]. En los caballos, la infección puede afectar a múltiples sistemas orgánicos, como el corazón, bazo, aparato urinario y tubo digestivo, además de a todo el sistema nervioso central (SNC)[23].

En Norteamérica, el principal vector enzoótico de la EEOr es el mosquito *Culiseta melanura,* que se cría en pantanos de agua dulce y se alimenta de aves paseriformes. La infección de las aves puede producir su muerte en algunos casos y puede carecer de consecuencias aparentes en otros. En cualquier caso, produce una viremia de suficiente magnitud y frecuencia que permite mantener un reservorio de mosquitos infectados[24]. La transmisión desde las aves hasta los caballos y a los seres humanos está mediada por mosquitos diferentes a *C. melanura,* que es muy ornitófilo. Entre los posibles vectores se

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

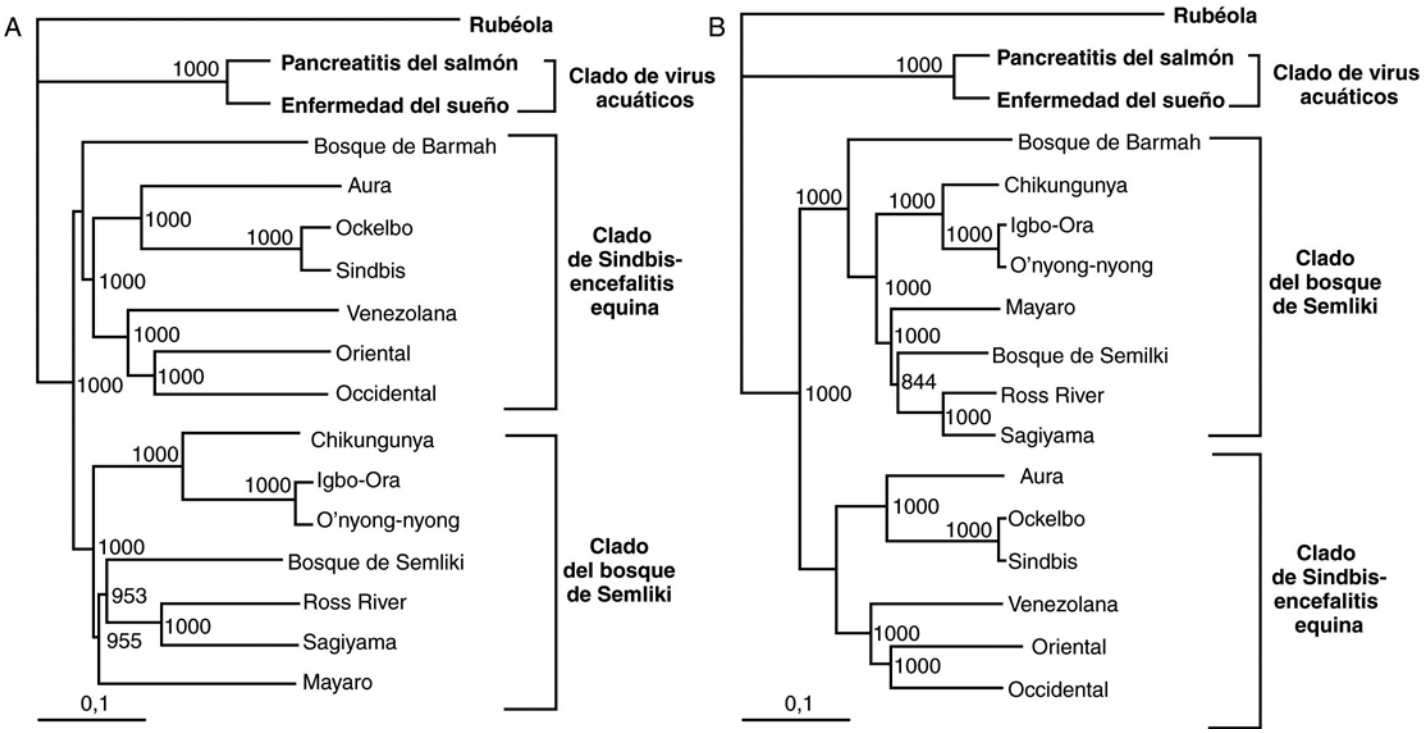


Figura 151-1 Filogramas que analizan los genomas completos de los alfavirus. Estos árboles se generaron utilizando los métodos Clustal X y de unión de pares. Todos los clados de alfavirus se identifican en negrita. Los virus de la rubéola, la pancreatitis del salmón y la enfermedad del sueño están en negrita para indicar su colocación como grupos externos. **A,** Secuencias genómicas alfavíricas completas de ADN complementario. **B,** Secuencias genómicas alfavíricas completas de aminoácidos. (*Reproducida con autorización de Luers AJ, Adams SD, Smalley JV y cols. A phylogenetic study of the genus Alphavirus employing whole genome comparison.* Comp Func Genom. *2005;6:217-227.*)

encuentran los géneros *Aedes* y *Coquillettidia*[25]. Los caballos y los seres humanos presentan niveles de viremia bajos o indetectables. Por tanto, estos huéspedes no actúan como reservorios para una diseminación posterior del virus. En resumen, las condiciones para una epizootia de EEOr son la presencia de *C. melanura* y de poblaciones de aves susceptibles simultáneamente a la de mosquitos vectores capaces de alimentarse tanto de las aves como de los caballos y los seres humanos próximos. En climas templados, el invierno impide en teoría el mantenimiento de la epizootia, lo que puede explicar la relativa escasez de estas epidemias. Sin embargo, se puede aislar el virus de la EEOr en los mismos focos endémicos en años sucesivos, y la secuenciación de los nucleótidos de los genomas de 42 virus de la EEOr aislados a lo largo de la costa este de Estados Unidos sugirió que el virus persiste o «sobrevive al invierno» en climas fríos. Estos mismos datos también indicaron que cepas del virus de la EEOr migran del sur al norte a lo largo de la costa este de Estados Unidos[26]. Al igual que ocurre con el virus de la EEV (v. antes) y otros alfavirus, la transmisión por mosquitos no es el único mecanismo de diseminación del virus de la EEOr. El virus también es muy infeccioso por la vía aerosólica[27]. Sin embargo, este mecanismo de infección plantea un riesgo asociado únicamente a la manipulación de aves infectadas o a la exposición en el laboratorio.

La EEOr es una enfermedad infrecuente en Sudamérica, y se han descrito tan sólo dos casos, pero en esta zona persisten cepas del virus de la EEOr que son diferentes desde el punto de vista genético de los virus de la EEOr aislados en Norteamérica[28]. Un reciente estudio serológico en una población peruana expuesta al virus de la EEOr mostró que se producen infecciones sin enfermedad posterior, lo que sugiere que las cepas sudamericanas son relativamente avirulentas en seres humanos[29]. Esta diferencia de virulencia entre las cepas norteamericanas y sudamericanas se puede deber a una eficacia distinta de la replicación en neuronas y a la sensibilidad al interferón (IFN), y es probable que sea de origen multigénico[30].

Los virus de la EEOc se distribuyen principalmente en América. Se supone que un subtipo del virus de la EEOc, aislado en Argentina, es representativo de las cepas endémicas de Sudamérica[31]. En Norteamérica, la EEOc es una enfermedad estival de caballos y seres humanos en los estados al oeste del río Mississippi y en las correspondientes provincias canadienses. El vector es *Culex tarsalis*. Entre los factores de riesgo de la infección se encuentran la residencia en el medio rural, el trabajo en el exterior en granjas (porque el vector prefiere las áreas irrigadas) y el sexo masculino. Durante una epidemia, un porcentaje muy elevado de la población adulta experimenta seroconversión, aunque la proporción caso/infección varía desde menos de 1:1.000 en ancianos hasta casi 1:1 en lactantes. Por tanto, la encefalitis es más frecuente en lactantes menores de 1 año. Sin embargo, la encefalitis tiene su máxima gravedad en ancianos. Las tasas de letalidad son del 3-4%. Por el contrario, las tasas de infección por el virus de la EEOr son bajas durante una epidemia, aunque la proporción caso/infección es mayor que para la EEOc y es máxima en jóvenes[32]. En un estudio de laboratorio sobre la virulencia del virus de la EEOc, ocho cepas individuales de este virus tenían fenotipos de virulencia elevada o baja en ratones. Las ocho cepas se segregaban en uno de dos genotipos que se correlacionaban con su poder patógeno[33].

Entre 1964 y 2000 se notificaron a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) 640 casos totales de EEOc y 182 casos totales de EEOr. Todos los casos de EEOc se produjeron antes de 1996 y aparecieron con más frecuencia en Colorado (173 casos), Texas (94 casos), Dakota del Norte (78 casos) y California (53 casos), con cifras significativas adicionales de casos en Missouri, Dakota del Sur y Kansas. La EEOr se produjo con más frecuencia en Florida (53 casos), Georgia (22 casos) y Massachusetts (21 casos), así como en Nueva Jersey, Carolina del Norte y Luisiana. El hecho de que no se notificasen casos de EEOc entre 1996 y 2000 y también entre 2000 y 2007 indica que los intentos de control y otras variables naturales han tenido un drástico efecto negativo sobre la incidencia de la enfermedad[34]. Por el contrario, 31 de los 182 casos de EEOr notificados entre 1964 y 2000 se produjeron en 1996 o después, y se siguieron notificando casos con una frecuencia de menos de 10 casos anuales entre 2000 y 2007[35]. Se ha señalado que los casos de EEOr en Massachusetts se agrupan en ciclos que duran 2-3 años y que recidivan cada 10-20 años[34-36]. En la

actualidad se estima que la EEOr produce alrededor del 1% de todos los casos de encefalitis vírica en Estados Unidos[36].

Las cepas epizoóticas del virus de la EEV (subtipos ID, IE y II) tienen la capacidad especial de producir enfermedad en caballos y en seres humanos. Las infecciones por el virus de la EEV en Sudamérica y Centroamérica se han asociado a decenas de miles de casos en equinos y en seres humanos[37]. En lo que respecta a los virus epizoóticos, los equinos desempeñan un papel destacado para el mantenimiento, porque presentan viremia a títulos elevados y, por tanto, es probable que transmitan la infección a los mosquitos. Se ha propuesto que al menos 10 especies de mosquitos, como *Culex, Aedes, Mansonia, Psorophora* y *Deinocerites,* son probables vectores epidémicos[38]. Se han documentado epizootias en Venezuela, Colombia, Ecuador y Perú a intervalos de 10 años o menos desde la década de 1930. Por lo general, las epizootias comienzan en áreas de selva tropical durante la estación lluviosa. En el centro de una epizootia, la transmisión suele continuar hasta que todos los caballos están muertos o son inmunes. La diseminación se puede producir hacia zonas contiguas o puede ser esporádica. Los principales brotes de encefalitis venezolana se produjeron en 1962, 1973 y 1995, y el último brote ocasionó hasta 100.000 casos en seres humanos[39]. Casi todos los virus aislados durante el brote de 1995 estaban muy relacionados con los virus del subtipo IC que se habían aislado en 1973. Cinco años después, los virus aislados de algunos casos dispersos de EEV en Venezuela estaban relacionados con los que se habían aislado en 1995, aunque los vectores epizoóticos no eran abundantes. Esto sugirió que los virus epizoóticos podrían persistir en la naturaleza mediante un ciclo de transmisión críptico[40].

El aumento de la incidencia de la enfermedad en seres humanos suele producirse 1-2 semanas después que el de la enfermedad equina. La enfermedad humana grave con encefalitis es más frecuente en niños. Al igual que los caballos, los seres humanos también presentan una viremia de suficiente magnitud para infectar a los mosquitos. Sin embargo, nunca se ha implicado a los seres humanos en la transmisión epidémica. De forma similar, aunque el virus de la EEV se puede aislar de los gargarismos faríngeos y es infeccioso por vía de aerosoles, no se ha documentado la transmisión interpersonal[41].

Los estudios que han comparado las cepas epizoóticas con las cepas enzoóticas aisladas habitualmente sugirieron en un principio que estos conjuntos de subtipos del virus de la EEV no estaban relacionados. De hecho, *Culex taeniopus,* el vector común de las cepas enzoóticas del virus de la EEV, es refractario a la infección oral por el virus epizoótico[42]. Sin embargo, las comparaciones de las secuencias nucleotídicas de virus epizoóticos nuevos que están surgiendo en Sudamérica (similares a IC) sugieren que han evolucionado desde un grupo de virus similares a ID mediante una o varias mutaciones espontáneas en la secuencia del gen *E2* que aumentan la carga positiva del exodominio E2[43,44]. Esta hipótesis se confirmó después en estudios en caballos sobre la virulencia de virus de la EEV quiméricos derivados de genomas en los que los genes de las glucoproteínas estructurales de los subtipos IAB y IC se habían sustituido por los de un virus del subtipo ID sobre un trasfondo genético ID[45]. Más tarde, se demostró que una mutación de Thr a Lys en el aminoácido 213 de la proteína E2 del subtipo ID bastaba para inducir el fenotipo epizoótico IC en el contexto de un genoma ID estrechamente relacionado[46]. La figura 151-2 ilustra los mecanismos generales alternativos mediante los cuales virus como el de la EEOr, el de la EEOc y el de la EEV podrían pasar de un ciclo enzoótico a uno epizoótico.

Los caballos no son huéspedes que amplifiquen las cepas enzoóticas del virus de la EEV. Estos virus se mantienen principalmente por sus mosquitos vectores y por los roedores que viven en los pantanos y bosques tropicales y subtropicales. Los seres humanos que viven en estas áreas tienen una elevada prevalencia de anticuerpos. Estos virus producen encefalitis de forma esporádica en Centroamérica (subtipos ID y IE) y Florida (subtipo II).

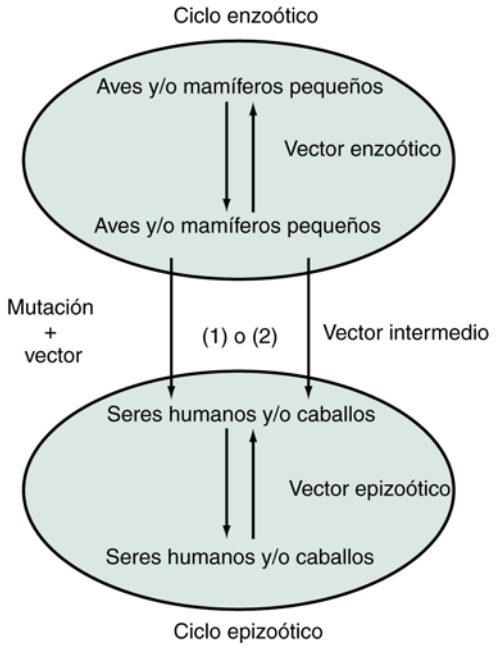


Figura 151-2 Diagrama de dos mecanismos diferentes que dan lugar a la propagación epizoótica de las infecciones por alfavirus. El ciclo vital enzoótico normal depende de los hábitos de los mosquitos vectores que están adaptados para alimentarse de los pequeños animales que actúan de huésped, como aves y roedores. La infección vírica se extiende a los caballos, los seres humanos, o ambos, cuando 1) se produce una mutación en el genoma vírico que permite su adaptación a la replicación en animales grandes y en mosquitos vectores que están adaptados para alimentarse de ellos, o 2) un vector «intermedio» transmite el virus directamente desde los animales implicados en el ciclo enzoótico hasta los seres humanos o los caballos. Una vez que se ha iniciado el ciclo epizoótico, el virus se propaga por un vector o un conjunto de vectores diferente adaptado al animal grande que actúa como huésped. El virus de la encefalitis equina venezolana es un ejemplo de un alfavirus que precisa una mutación para iniciar la diseminación epizoótica (mecanismo 1). El virus de la encefalitis equina oriental es un ejemplo de un alfavirus que se puede propagar al ser humano y a los caballos por la acción de un mosquito vector intermedio (mecanismo 2).

ALFAVIRUS QUE PRODUCEN FIEBRE, EXANTEMA Y POLIARTRITIS

Virus Chikungunya

Chikungunya significa «caminar encorvado», en referencia a las manifestaciones artríticas invalidantes de la enfermedad. Los mosquitos *Aedes* del subgénero *Stegomyia* son los principales vectores en África, y el virus parece mantenerse por la transmisión a primates no humanos. Los seres humanos con concentraciones adecuadas también constituyen un reservorio para la infección de los mosquitos. Una epidemia significativa de infección por el virus CHIK comenzó aparentemente en Kenia en 2004, y produjo una cifra estimada de 500.000 casos en África, con una extensión al principio en 2006 a Isla Reunión, en el océano Índico. En Reunión, alrededor de 265.000 de 770.000 habitantes refirieron síntomas de la enfermedad en 2006 y hubo 237 fallecimientos[47]. El brote se extendió después a la costa suroriental de India, las islas Mauricio, Seychelles y Mayotte, y a Madagascar e Italia. También se produjo un brote de fiebre por el virus CHIK en Malasia en 2006, que se cree que se originó directamente en África[6]. En India se notificaron al menos 1.400.000 casos de fiebre por el virus CHIK en 2006-2007. El principal vector implicado en el brote de Reunión y en Italia fue *Aedes albopictus,* mientras que *Aedes aegypti* está implicado como vector en epidemias urbanas en India y en otras partes de Asia. Una única mutación de la glucoproteína de la cubierta E1 se asocia a la adaptación de cepas del virus CHIK africano a los mosquitos *Aedes albopictus*[48]. En 2005-2006 se diagnosticaron 12 casos de fiebre por el virus CHIK en viajeros que regresaron a Estados Unidos desde estas zonas endémicas o epidémicas[49]. Los casos que se originaron en el nordeste de Italia parecen haberse originado en un varón que visitó Italia procedente de India[50].

El estudio serológico de poblaciones nativas utilizando análisis de IH indica que las epidemias se producen de forma periódica cuando el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

grupo de habitantes más joven de una zona endémica es susceptible. Entre el 20% y más del 90% de la población de África tropical y subtropical tiene datos serológicos de infección previa. Los siguientes factores indican la posibilidad de futuras epidemias amplias de fiebre por el virus CHIK, sobre todo en América: 1) la creciente prevalencia de las especies de *Aedes,* en especial *albopictus,* en Norteamérica, Sudamérica y Europa[47], 2) la creciente movilidad de las poblaciones que residen en áreas endémicas o actualmente epidémicas, 3) la ausencia del requisito de un huésped animal distinto a los seres humanos para mantener el ciclo vital del virus CHIK y 4) la presencia de grandes poblaciones de personas sin datos inmunológicos de exposición previa en occidente[5,6].

Virus O'nyong-nyong

El virus O'nyong-nyong está estrechamente relacionado con el virus CHIK, desde los puntos de vista antigénico y genético. Al principio, apareció en Uganda como una epidemia que afectó a un total de 2 millones de personas a mediados-finales de la década de 1960. El virus desapareció después hasta 1996, cuando reapareció en el contexto de una segunda epidemia en el sur de Uganda. Se demostró, mediante el análisis de secuencias nucleotídicas, que el nuevo virus estaba estrechamente relacionado con la cepa de 1959[51]. Durante el otoño de 2003, hubo un tercer brote de fiebre por el virus O'nyong-nyong en Costa de Marfil, que inicialmente se confundió con sarampión[52]. Tanto el virus O'nyong-nyong como el CHIK tienen una estrecha relación con un tercer virus, Igbo-Aura, que también se encuentra en África. Uno de los factores de riesgo de la fiebre por el virus O'nyong-nyong consiste en vivir en áreas rurales en las que se congregan los mosquitos vectores *Anopheles.* No se ha identificado un reservorio de la infección en primates no humanos.

Virus Sindbis

El virus Sindbis se transmite entre las aves por mosquitos *Culex*. Los estudios realizados en Sudáfrica muestran que se produce un gran número de casos en el ser humano coincidiendo con años de precipitaciones abundantes asociadas a inundación de regiones habitualmente áridas. Por tanto, es probable que de ese modo entren en contacto los mosquitos infectados y los seres humanos susceptibles. Las tasas de infección pueden llegar al 15% durante una época de transmisión amplia. El virus Sindbis y el flavivirus virus del Nilo Occidental comparten los huéspedes aviares y el mosquito *Culex* (v. cap. 153). En Sudáfrica, el valle del Nilo de Egipto e Israel, las personas que tienen anticuerpos frente al virus Sindbis con frecuencia también los tienen frente al virus del Nilo Occidental. En el norte de Europa, la infección sintomática se denomina enfermedad de Pogosta y se ha detectado en la región situada entre los 60° y 65° de latitud norte en Suecia, Finlandia y la Comunidad de Estados Independientes. La enfermedad de Pogosta se caracteriza por artritis, exantema pruriginoso, astenia, febrícula, cefalea y mialgias. Es una enfermedad de adultos que trabajan o pasan las vacaciones en áreas forestales. Entre 1981 y 1996 se confirmaron serológicamente 2.183 casos de enfermedad de Pogosta en Finlandia, con un promedio anual de 136 casos, aunque la enfermedad alcanza su máximo en ciclos de 7 años[53]. Se ha aislado el virus en mosquitos *Culiseta, Aedes* y *Culex*. Un estudio serológico reciente de aves migratorias realizado en Finlandia indica que el urogallo es el principal huésped aviar del virus Sindbis en esa zona[54].

Virus Ross River

El virus Ross River es una causa de poliartritis epidémica, mialgia y astenia en áreas tropicales septentrionales húmedas de Australia. Es la enfermedad por arbovirus más frecuente y más extendida en este país. Los síntomas articulares son especialmente intensos y pueden durar hasta 3 años después de que hayan desaparecido la fiebre y el exantema[55]. Se ha documentado su diseminación a las islas del Pacífico. Los hechos de que este virus se haya aislado en mosquitos y que la enfermedad humana sea estacional aportan datos sobre su dependencia de la transmisión por vectores. Un segundo alfavirus, el virus de la enfermedad del bosque de Barmah, también se encuentra en el norte de Australia. Cada vez hay más casos de infección por este virus; se notificaron 1.895 casos desde 2005 hasta 2006. El virus de la enfermedad del bosque de Barmah produce en general una artritis menos grave y de duración más corta que la causada por el virus Ross River[56].

Virus Mayaro

El virus Mayaro se aisló por primera vez en el Caribe en la década de 1950, asociado a una epidemia de una enfermedad febril con exantema y artropatía ocasional. Desde entonces se ha documentado que ha producido epidemias en Brasil y Bolivia. El virus se ha aislado en mosquitos *Haemagogus* y en monos tití, así como en otros primates no humanos[57]. Estos animales pueden constituir el reservorio del virus en el entorno natural.

Hay una larga lista de alfavirus, como los virus Bebaru, Cabassou, Getah, Kyzylagach, Middelburg, Nduma, Pixuna, Sagiyama, del bosque de Semliki, Una y Whataroa, que no causan enfermedades humanas conocidas, o que producen una enfermedad infrecuente del tipo de fiebre-artropatía.

Patogenia

La replicación del alfavirus en el mosquito tiene lugar en el epitelio del intestino medio, al que llega el virus después de que el mosquito haya ingerido sangre de un hospedador virémico. Se piensa en general que la infección del mosquito es productiva, persistente y que dura toda la vida, aunque puede haber cambios necróticos asociados en el intestino medio[58]. Las infecciones humanas por alfavirus se inician por la picadura de un mosquito infectado, que deposita el virus en los tejidos subcutáneos y posiblemente cutáneos. La fase inicial de la infección se caracteriza por viremia y por una respuesta febril, que indica la replicación del virus en tejidos no neurales. La respuesta inmunitaria más precoz que puede detectarse frente al virus de la EEV es un anticuerpo dirigido contra un componente de la superficie del virión que no es neutralizante, pero que interviene en la eliminación del virus. A esto le sigue la aparición de anticuerpos neutralizantes con especificidad frente a E2. Antes de la invasión del SNC en animales de investigación, el virus de la EEV se replica en los tejidos linfáticos, lo que da lugar a cambios necróticos, y en la médula ósea, lo que produce linfopenia. En ratones, la infección linfática se sigue de una viremia con títulos elevados, durante la cual se produce la diseminación en el SNC desde el sistema nervioso periférico, sobre todo a través del sistema olfatorio[59]. El virus de la EEV también se replica en el páncreas y las glándulas salivales de animales de experimentación, aunque no parece tener efecto diabetógeno en seres humanos que han sobrevivido a la encefalitis. La infección de las neuronas por el virus de la EEV en seres humanos produce una encefalitis aguda con necrosis, infiltrado neutrófilo leve o moderado, gliosis y formación de manguitos perivasculares con afectación de las células de Purkinje[60]. La susceptibilidad al virus de la EEV y la mortalidad son mayores en ratones que carecen de factores reguladores de IFN (IRF-1 e IRF-2), receptores de IFN o el propio IFN de tipo I[61,62]. Además, la función del gen de la óxido nítrico sintasa inducible se asocia a la recuperación de la EEV en ratones. La muerte de las neuronas inducida por el virus de la EEV se debe a apoptosis[63].

El virus de la EEOr produce lesiones en todo el encéfalo y la médula espinal, que afectan con más intensidad a la corteza cerebral y los ganglios basales. El virus de la EEOc produce necrosis focal del estriado, el globo pálido, la corteza cerebral, el tálamo, la protuberancia y las meninges. La diseminación transplacentaria de los virus de la EEV y la EEOc puede afectar al feto, lo que produce necrosis cerebral masiva[37,64].

Aunque no suele invadir el SNC humano, el virus Sindbis produce una encefalitis mortal en ratones, que sirve como modelo para el estudio de la encefalitis por alfavirus en seres humanos. La neurovirulencia se relaciona directamente con la adaptación previa del virus al encéfalo del ratón, la vía de administración y las diferencias genéticas entre las distintas cepas de ratones; se relaciona inversamente con la edad[65]. El fenómeno inicial parece ser la infección de las células endoteliales capilares, lo que permite que el virus llegue a las células neuronales a través de la microvasculatura o mediante transporte a través de las paredes vasculares hasta el parénquima cerebral[66]. Una vez infectadas, las neuronas maduras son más resistentes a la muerte celular apoptósica producida por el virus Sindbis que las neuronas inmaduras, lo que puede explicar la mayor susceptibilidad de los ratones muy jóvenes a la encefalitis por el virus Sindbis[67]. La apoptosis se desencadena por el fenómeno de fusión que se produce durante la entrada del virus. Los cambios conformacionales de la esfingomielina

asociados a la fusión activan la enzima esfingomielinasa, lo que produce un aumento de la ceramida, una sustancia proapoptósica[68]. A pesar de la participación de las esfingomielinasas en la génesis de la apoptosis, los ratones jóvenes con deficiencia de esta enzima son más susceptibles a la diseminación del virus de la encefalitis con muerte celular apoptósica[69]. Para explicar este hallazgo, se ha propuesto que los alfavirus pueden desencadenar la muerte celular apoptósica por otros diversos mecanismos. Por ejemplo, la proteína 6K induce la apoptosis, además de sus funciones como viroporina[13]. La consecuencia de la infección al nivel celular parece relacionarse con la respuesta neuronal, con producción de mediadores de la apoptosis (p. ej., BAX) frente a los antagonistas de la apoptosis (p. ej. BCL-2, beclina-1 y algunos inhibidores de la proteasa)[67].

En ratones adultos infectados por el virus Sindbis adaptado al entorno neuronal, las neuronas infectadas por este virus y las neuronas próximas no infectadas mueren por la vía necrótica y de forma secundaria a la inflamación, respectivamente, además de por apoptosis[70]. Las neuronas corticales murinas en cultivo fueron protegidas específicamente de la muerte celular necrótica e inflamatoria por antagonistas de una subclase de receptores de glutamato (antagonistas del receptor AMPA)[71,72]. La evaluación adicional del mecanismo de protección mostró que la respuesta inflamatoria estaba muy reducida en el encéfalo de los ratones tratados; los linfocitos no estaban activados y no proliferaban. También hubo un retraso de la eliminación del virus en los ratones tratados, a pesar de la eficacia protectora del fármaco[71].

La respuesta inmunitaria humoral es la principal responsable de la eliminación del virus Sindbis del SNC, no sólo mediante neutralización directa de la infectividad del virus, sino también por citólisis de las células infectadas dependiente de anticuerpos y mediada por el complemento[73]. Además, determinados anticuerpos monoclonales específicos frente al virus Sindbis pueden inducir la eliminación del virus del SNC mediante la restricción de la expresión de los genes virales en las neuronas. A pesar de este efecto de los anticuerpos extracelulares, se pudo demostrar que el ARN vírico persistía en las neuronas infectadas durante varios meses. La retirada del anticuerpo daba lugar a una recrudescencia de la infección[74]. Este fenómeno era completamente independiente de una respuesta inmunitaria celular y sugería un mecanismo para la persistencia de las infecciones por alfavirus en el SNC. Aunque los síntomas neurológicos se pueden encontrar entre las secuelas de la infección humana por los flavivirus neurotrópicos, no se ha documentado la persistencia a largo plazo de alfavirus infecciosos en el SNC. Sin embargo, hay algunos datos sugestivos de que los alfavirus que producen el síndrome de fiebre/exantema/artritis pueden persistir durante semanas o meses en las articulaciones infectadas (v. más adelante).

Los linfocitos T parecen ser necesarios sobre todo para la eliminación tardía del ARN vírico de las neuronas[75]. Sin embargo, también pueden participar en la eliminación del virus infeccioso, al menos en situaciones específicas. Por ejemplo, los ratones inmunizados con la proteína no estructural nsp-2 del virus Sindbis no presentan una respuesta inmunitaria humoral protectora, pero sí se recuperan de la parálisis producida por la replicación del virus Sindbis en el SNC. Probablemente, la protección esté mediada por los linfocitos T[76], aunque es posible que los ratones estuvieran protegidos porque los anticuerpos anti-nsp2 interfieren con la función de nsp2 en la supresión de los IFN[77]. Los linfocitos T secretores de IFN-γ eran necesarios para la eliminación no citolítica del virus de las neuronas de la médula espinal y del tronco del encéfalo, aunque no fueron eficaces para la eliminación del virus de las neuronas corticales[78]. Además, en consonancia con los resultados de estudios que utilizaron antagonistas de AMPA[72], los linfocitos T también pueden contribuir a la respuesta inflamatoria lesiva asociada a la encefalomielitis vírica aguda mortal mediante la producción de IFN-γ[79].

Se han estudiado menos los mecanismos mediante los cuales los alfavirus producen exantema y artritis. Durante la infección autolimitada por un alfavirus no neurotrópico, como el virus CHIK, el nivel de viremia es muy paralelo a la curva de la fiebre. A medida que se atenúa la viremia y desaparece la fiebre, empieza a aumentar el título de anticuerpos de IH y neutralizantes, lo que sugiere que estas respuestas inmunitarias acortan la infección. La biopsia del exantema maculopapular o macular en la infección por el virus CHIK muestra manguitos perivasculares linfocíticos y extravasación de eritrocitos desde los capilares superficiales[80]. Las artralgias pueden acompañar a los síntomas precoces de fiebre y malestar (virus CHIK) o pueden estar ligeramente retrasadas y ser bastante intensas, dando lugar a artritis franca (virus Ross River). Se piensa que la enfermedad producida por estos virus se inicia por la replicación viral, lo que induce una respuesta inflamatoria del huésped en los tejidos afectados. Esto se basa en la detección del ARN y del antígeno del virus Ross River en los tejidos articulares, así como por la presencia de infiltrados celulares inflamatorios formados sobre todo por monocitos y macrófagos infectados por el virus dentro de los derrames sinoviales[81,82]. De forma similar, se han encontrado antígenos del virus CHIK en piezas de biopsia muscular que tenían miositis grave con macrófagos inflamatorios, linfocitos T y patología miofibrilar[83]. La gravedad de la enfermedad por el virus Ross River se redujo mucho en ratones con depleción de macrófagos. Los ratones tratados también tuvieron menores concentraciones de las citocinas inflamatorias factor de necrosis tumoral α, IFN-γ y proteína quimiotáctica de macrófagos 1[84]. El receptor del complemento 3 también favorece la inflamación en los focos de infección por el virus Ross River en el modelo murino[85]. En consonancia con estos hallazgos, la sulfasalazina, que bloquea el factor nuclear-κB, mejoró la enfermedad inflamatoria en seres humanos[84]. En la figura 151-3 se muestra un esquema general de la evolución temporal de la patogenia de las enfermedades agudas por alfavirus.

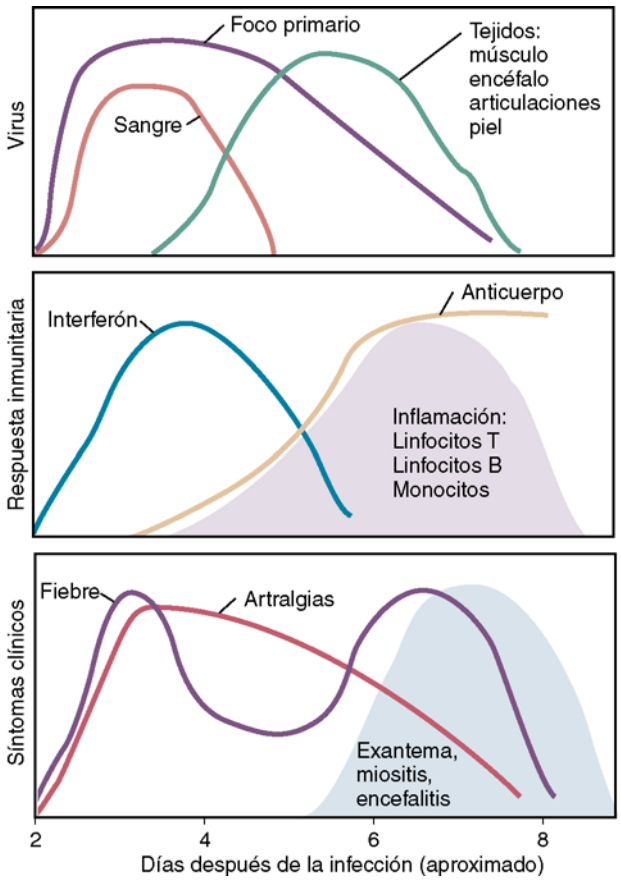


Figura 151-3 Diagrama esquemático de la patogenia de la enfermedad inducida por alfavirus. La viremia se puede acompañar de producción de interferón, de otras citocinas proinflamatorias y de fiebre. A continuación, el virus se disemina por la sangre hasta otros tejidos diana. Cuando se induce la respuesta inmunitaria finaliza la viremia, aunque la fiebre resurge con la aparición de una respuesta inflamatoria mononuclear en los tejidos infectados. En las infecciones que producen exantema y artritis, las artralgias suelen aparecer poco después de la infección y antes de que lo haga el exantema. *(De Griffin D. The alphaviruses. En: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology. 5.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:1031.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Manifestaciones clínicas

ALFAVIRUS QUE PRODUCEN ENCEFALITIS

La EEOr está precedida por un pródromo de 5-10 días de cefalea, fiebre elevada, escalofríos, náuseas y vómitos o diarrea. En pacientes en los que aparece afectación del SNC, los síntomas iniciales se siguen de confusión mental y somnolencia, acompañada a menudo de fotofobia. Las crisis comiciales o las convulsiones se producen la mayoría de las veces en pacientes más jóvenes. Las convulsiones suelen ser tonicoclónicas, aunque también puede haber crisis complejas parciales. Puede producirse una progresión rápida a un coma franco. La exploración física puede mostrar rigidez de nuca, hipo o hiperreflexia, temblor, fasciculaciones musculares, parálisis espástica, papiledema bilateral y parálisis de nervios craneales, que puede ser secundaria a un aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) o estar relacionada directamente con la inflamación. Los nervios craneales VI, VII y XII son los que se afectan con más frecuencia. Los lactantes pueden tener protrusión de las fontanelas. Otros hallazgos ocasionales consisten en cianosis secundaria a disminución del impulso respiratorio y edema facial, periorbitario o generalizado[36,86].

Los hallazgos de laboratorio en la EEOr aguda son los siguientes[36,86]. En la mayoría de los casos hay leucocitosis polimorfonuclear hasta niveles de 15.000 células/mm^3 o más. Cuando aparece hiponatremia, se puede deber a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Hay un aumento de las proteínas en el LCR, con 500-2.000 células/mm^3, principalmente linfocitos. En ocasiones también se observan eritrocitos. No hay hipoglucorraquia. Las pruebas serológicas son positivas para anticuerpos frente al virus de la EEOr (v. más adelante).

Las secuelas neurológicas consisten en retraso mental, cambios conductuales, trastornos convulsivos y parálisis, que pueden producirse en el 70% de las personas que se recuperan de una infección por el virus de la EEOr. Los signos de pronóstico negativo en la EEOr son: edad mayor de 40 años, progresión rápida a coma, hiponatremia grave y recuento celular mayor de 500/mm^3 en el LCR[36,86]. Entre los pacientes que se recuperan las secuelas son menos frecuentes en adultos.

La infección por el virus de la EEOc también está precedida por una fase prodrómica corta que dura de 1 a 4 días. Durante este período, los síntomas y signos son muy similares a los descritos para la EEOr. En adultos la fase prodrómica puede desaparecer espontáneamente sin complicaciones neurológicas. En personas en las que sí hay progresión, la evolución de la encefalitis recuerda también a la de la EEOr, excepto que las alteraciones neurológicas focales pueden ser menos frecuentes[36,87]. Los estudios de laboratorio suelen mostrar una leucocitosis polimorfonuclear, aunque los recuentos son significativamente menores que en la EEOr. Por lo general, se observa hiperproteinorraquia, con presencia de linfocitos y eritrocitos en el LCR. Los recuentos celulares son menores que los señalados para la EEOr. La glucosa es normal. Se producen secuelas neurológicas en el 30% de los pacientes jóvenes, y son similares a las señaladas para la EEOr[87]. El parkinsonismo es una secuela tardía ocasional de la encefalitis por EEOc en adultos.

La manifestación clínica más frecuente de la infección epizoótica por el virus de la EEV es una enfermedad febril con malestar después de un período de incubación de 1-6 días. Es frecuente que haya escalofríos, mialgias y cefalea, con o sin fotofobia, hiperestesia y vómitos. En ocasiones los pacientes refieren dolor faríngeo. La fiebre puede remitir en poco tiempo, con recrudescencia al día siguiente. Alrededor del 4% de los niños y menos del 1% de los adultos progresan a una encefalitis grave, que suele producirse varios días o una semana después de la enfermedad prodrómica[38]. Las características de la encefalitis consisten en rigidez de nuca, ataxia, convulsiones, coma y parálisis, en orden ascendente de gravedad. Los estudios de laboratorio suelen mostrar una linfopenia, en ocasiones acompañada por neutropenia y trombocitopenia leve uno o dos días tras el inicio. Las enzimas séricas transaminasa glutámico-oxalacética (aspartato aminotransferasa) y lactato deshidrogenasa suelen estar aumentadas. El estudio del LCR muestra varios cientos de linfocitos. La tasa de letalidad global es menor del 1%, aunque es próxima al 20% en personas que progresan a encefalitis. Casi todas las personas de áreas endémicas contraen una infección epizoótica por el virus de la EEV, como lo indican los resultados de los estudios serológicos[38]. La mayoría parece haber experimentado una fase prodrómica similar a una gripe o haber tenido una infección asintomática.

ALFAVIRUS QUE PRODUCEN FIEBRE, EXANTEMA Y POLIARTRITIS

Se considera que la fiebre CHIK es el prototipo de las enfermedades producidas por este extenso grupo de alfavirus. Se trata de una infección vírica aguda que se caracteriza por una transición rápida desde un estado de buena salud hasta una enfermedad con artralgias intensas y fiebre[88]. El período de incubación dura de 1 a 12 días. La temperatura corporal aumenta súbitamente a valores de hasta 40 °C, y con frecuencia se acompaña de escalofríos. Después de varios días la fiebre puede desaparecer y reaparecer, dando lugar a una curva febril en «silla de montar» (v. fig. 151-3). Las artralgias son poliarticulares y afectan sobre todo a articulaciones pequeñas y a zonas de lesiones previas, y son más intensas al levantarse. Los pacientes suelen evitar el movimiento en la medida de lo posible. Las articulaciones pueden estar tumefactas sin una acumulación significativa del líquido. Estos síntomas pueden durar desde 1 semana hasta varios meses y se acompañan de mialgias. El exantema aparece por lo general el primer día de la enfermedad, aunque el inicio puede ser diferido. Suele manifestarse como un enrojecimiento de la cara y el cuello, que se transforma en un patrón maculopapular o papular que puede ser pruriginoso. Estas últimas lesiones aparecen en el tronco, las extremidades, la cara, las palmas y las plantas, por orden de frecuencia. También se han observado lesiones cutáneas petequiales. En esa situación también se produce cefalea, fotofobia, dolor retroorbitario, dolor faríngeo con signos objetivos de faringitis, náuseas y vómitos. Los resultados de las pruebas de laboratorio pueden mostrar leucopenia leve con linfocitosis relativa. La velocidad de sedimentación globular suele aparecer muy elevada y la proteína C reactiva es positiva[89]. La afectación artrítica grave se ve la mayoría de las veces en adultos, mientras que los niños en ocasiones consultan con síntomas atribuibles al SNC, como crisis comiciales y convulsiones. Se ha descrito la afectación articular a largo plazo asociada al antígeno leucocítico humano B27[64].

Como consecuencia de la reciente epidemia de CHIK se han documentado aspectos clínicos adicionales de la enfermedad. De 88 pacientes de Isla Reunión a los que se evaluó durante una mediana de 18 meses después del inicio de la enfermedad, 56 referían artralgias persistentes, y la mitad de estos pacientes mostraba una reducción asociada de su capacidad para realizar las actividades diarias. Todos tenían afectación poliarticular, y el dolor era continuo en más de la mitad de los que referían artralgias. Alrededor del 40% del total tenía persistencia de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M específicos frente al virus CHIK[90]. Se ha descrito una afectación ocular transitoria en pacientes adultos del sur de India, y las principales manifestaciones consisten en uveítis anterior, neuritis óptica, neuritis retrobulbar y lesiones dendríticas[91]. En otro estudio realizado en Isla Reunión, se definieron los casos atípicos de infección por el virus CHIK como aquéllos en los que los pacientes presentaban síntomas distintos a fiebre y artralgias. Se estudió un total de 610 casos de este tipo, de los cuales se consideró que 222 eran graves. De ellos fallecieron 65 pacientes. Las manifestaciones atípicas consistieron en meningoencefalitis, hepatitis, dermatitis ampollosa, neumonía y diabetes[92]. Según una publicación de otro hospital de Isla Reunión, la infección aguda y grave por el virus CHIK produjo encefalitis (14 casos), miocarditis, hepatitis y síndrome de Guillain-Barré en 33 pacientes que ingresaron en una unidad de cuidados intensivos. En este grupo grave hubo una tasa de letalidad del 48%[93].

Se ha demostrado la transmisión maternofetal de la infección por el virus CHIK en un estudio retrospectivo realizado en recién nacidos. Los signos clínicos observados en 38 lactantes fueron fiebre (79%), exantema (82%), dolor (100%) y edema periférico (58%). Las alteraciones de laboratorio consistieron en trombocitopenia, linfopenia, disminución de la protrombina y elevación de la alanina aminotransferasa. El virus se detectó en el LCR de 22 de 24 lactantes evaluados mediante la reacción en cadena de la polimerasa; 14 de ellos presentaban anomalías en la resonancia magnética del encéfalo, con lesiones de la sustancia blanca o hemorragias intraparenquimatosas. Se documentó hipertrofia miocárdica, disfunción ventricular, pericarditis y

dilatación de las arterias coronarias en una pequeña proporción de este grupo, y un recién nacido murió por enterocolitis necrosante[94]. Se estimó que la tasa de letalidad global de los pacientes de Isla Reunión era de 1/1.000. Se calcularon tasas mayores para Mauricio y diversas partes de India.

Se han descrito casos de fiebre CHIK en viajeros que volvieron a sus países de origen desde las áreas epidémicas. En un estudio alemán, se documentó infección por el virus CHIK en 20 de 69 pacientes que inicialmente referían síntomas similares a los que produce el virus, como fiebre y artralgias. Dos tercios de los pacientes tuvieron artralgias persistentes durante más de 2 meses, y el 13% las tuvo durante más de 6 meses. Se encontró viremia activa en todos los pacientes que consultaron con un médico en la primera semana de la enfermedad[95]. En un trabajo prospectivo de 14 meses realizado en Francia se diagnosticó y siguió a 47 pacientes. Casi todos tenían fiebre, exantema y artritis, y 38 de 47 tenían reumatismo de más de 2 semanas de duración, que se caracterizaba por dolor articular intenso, tenosinovitis y una pérdida significativa de la capacidad funcional[96].

Diagnóstico

La epidemiología de cada una de las enfermedades producidas por alfavirus es muy específica y constituye un indicio esencial para el diagnóstico. Por tanto, el conocimiento de un viaje reciente o de un antecedente de exposición del paciente al ambiente exterior es fundamental. En algunas zonas, durante la diseminación epidémica de una enfermedad, el diagnóstico es evidente. En Estados Unidos, los síntomas y signos iniciales de la infección por el virus de la EEOr o de la EEOc pueden simular a los de los enterovirus. Puede producirse encefalitis por los flavivirus del Nilo Occidental y de la encefalitis de San Luis en el mismo contexto que la encefalitis producida por el virus de la EEOc, aunque la enfermedad clínica relacionada con la encefalitis de San Luis es más frecuente en ancianos que en lactantes. De forma similar, la encefalitis por el virus del Nilo Occidental se debe incluir en el diagnóstico diferencial de una encefalitis vírica en áreas de Estados Unidos en las que tradicionalmente se produce EEOr. Los criterios de los CDC para el diagnóstico de una encefalitis arbovírica precisan la presencia de una enfermedad febril aguda con encefalitis durante un período en el que la transmisión del virus sea probable, más uno de los siguientes criterios: 1) aumento de más de cuatro veces del título de anticuerpos víricos entre la muestra de suero de la fase aguda y de la de convalecencia, 2) aislamiento del virus en el SNC, la sangre u otros tejidos y 3) IgM positiva frente al virus en el LCR.

En el caso de la EEOr, el virus se puede aislar en ocasiones del suero durante el pródromo[36], aunque históricamente la mayoría de los casos se diagnostican estudiando sueros emparejados mediante análisis de IH o con un método de neutralización, porque en los seres humanos se produce una viremia de nivel bajo. Los pacientes convalecientes pueden tener títulos elevados de anticuerpos mediante fijación del complemento, y se pueden detectar anticuerpos IgM mediante análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA)[97]. La resonancia magnética con técnicas radiológicas especializadas, como recuperación de la inversión de fluido atenuado y potenciación en T_2, es útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la evolución clínica de la encefalitis[98]. La EEOr produjo cambios radiográficos focales que afectaban a los ganglios basales, el tálamo y el tronco del encéfalo, en orden decreciente de frecuencia, en un estudio de 36 casos[86].

El estudio diagnóstico de la EEOc sigue un patrón similar, excepto que la viremia no suele ser detectable. Se puede documentar la presencia de EEOc en una muestra mediante la inoculación en ratones lactantes o en huevos embrionados. Por el contrario, el suero obtenido de pacientes con infección por EEV en las primeras 48 horas del comienzo suele ser positivo para el virus. Sin embargo, los sueros de pacientes con encefalitis florida suelen ser negativos y el diagnóstico se puede establecer mediante fijación del complemento. Se dispone de ELISA para la IgM específica frente a EEV en el suero y el LCR. El ELISA con IgG e IgM utilizando el virus de la EEV atenuado como antígeno es la prueba diagnóstica más sensible, aunque el seguimiento se debe realizar con el análisis de neutralización por reducción en placa para demostrar su especificidad[99].

Se están desarrollando análisis sensibles de amplificación de ácidos nucleicos utilizando la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa para el diagnóstico rápido de las infecciones por los virus de EEOr, EEOc, EEV y del Nilo Occidental[100]. Más recientemente, se han combinado las pruebas de ELISA y de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en un único sistema de detección rápida que utiliza sondas de oligonucleótidos biotinilados complementarias de secuencias nucleotídicas amplificadas específicas de los genomas de los virus de la EEOc, EEOr, EEV y del virus Mayaro[101]. Se han expresado en bacteriófagos anticuerpos monoclonales humanos dirigidos frente a virus de la EEV epizoóticos y se están utilizando para análisis de diagnóstico rápido[102]. Cuando se disponga de estos métodos de análisis constituirán un sustituto muy rápido del cultivo real del virus obtenido de una muestra clínica.

La fiebre CHIK puede ser clínicamente indistinguible de la enfermedad producida por los virus Mayaro, O'nyong-nyong, Ross River y Sindbis. Además, la infección por parvovirus, el pródromo de la hepatitis B, la artritis reumatoide juvenil, la fiebre dengue y la rubéola se pueden confundir también con la fiebre CHIK o con las otras infecciones por alfavirus. Los pacientes con fiebre CHIK suelen tener viremia en las primeras 48 horas, y el virus se aísla fácilmente mediante métodos in vivo o in vitro. La viremia puede ser tan intensa (título $>10^7$ unidades formadoras de placa/ml de sangre) como para dar cantidades detectables de actividad hemaglutinante en el suero[103]. Por consiguiente, los virus del suero a menudo también se pueden detectar directamente mediante ELISA[104]. Como ya se ha mencionado, la disminución de los niveles de viremia es paralela a un rápido aumento de los títulos de anticuerpos de IH y neutralizantes. El análisis mediante ELISA de los anticuerpos fijadores de virus puede detectar respuestas inmunitarias con reactividad cruzada a otros alfavirus. Las recientes epidemias de CHIK en África y Asia han estimulado el desarrollo de pruebas de diagnóstico rápido basadas en variaciones de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real, con un énfasis concreto en su capacidad de distinguir el dengue de la fiebre CHIK[104,105].

Tratamiento y prevención

No hay ningún tratamiento específico para ninguna de las enfermedades producidas por alfavirus. En la encefalitis están indicados las medidas de soporte y los cuidados de enfermería intensivos. La ribavirina y otros análogos de nucleósidos tienen cierta actividad in vitro frente a estos virus en cultivo tisular, pero no se utilizan clínicamente. La inmunoglobulina intravenosa ha mostrado una eficacia aparente a la hora de favorecer la recuperación de al menos un paciente con infección aguda por el virus de la EEOr que tenía una encefalitis florida y coma[98].

La prevención de la EEOc y la EEOr depende sobre todo del control de las poblaciones de mosquitos vectores. Durante los brotes, se debe aconsejar a las personas susceptibles que realizan actividades de alto riesgo que eviten la exposición en la medida de lo posible utilizando repelentes de mosquitos eficaces y mosquiteras, usando pantalones largos y camisas de manga larga, y que eviten también las actividades en el exterior al menos durante los períodos de máxima actividad de los mosquitos. Se dispone de vacunas inactivadas frente a los virus de la EEOr y la EEOc para su uso limitado en seres humanos. Se están utilizando vacunas veterinarias similares frente a la EEOr en caballos y aves, y frente a la EEOc en caballos. La vacuna inactivada frente a la EEOr deriva de una cepa aislada del virus norteamericano y puede no ser eficaz para la prevención de la enfermedad producida por la variante antigénica sudamericana del virus de la EEOr[106].

Las vacunas, tanto inactivadas con formol como vivas atenuadas para prevenir la infección por el virus de la EEV, tienen un uso limitado en seres humanos. La eficacia de la vacuna inactivada con formol aumentó mucho en ratones cuando los antígenos estaban microencapsulados en microesferas biodegradables[107]. La cepa TC-83 de la vacuna viva atenuada frente al virus de la EEV se utiliza para la prueba diagnóstica de ELISA, y la vacunación a gran escala de los caballos con esta cepa es la principal estrategia para la prevención de las epizootias por el virus de la EEV. Se ha demostrado que una vacuna viva atenuada para prevenir la fiebre CHIK (cepa TSI-GSD-218) es segura en voluntarios,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en estudios clínicos de fase II[108]. Un estudio en el que se administraron secuencialmente a voluntarios humanos vacunas vivas atenuadas experimentales frente a los virus de la EEV y de la fiebre CHIK indicó que la inmunidad preexistente frente a los alfavirus interfiere con una respuesta posterior de anticuerpos neutralizantes frente al virus de la vacuna heteróloga[109].

Las vacunas vivas frente a la EEV y la CHIK que se barajan como candidatas y que ya se han mencionado se obtuvieron hace varios años mediante el pase seriado de cepas virulentas aisladas de seres humanos en cultivo tisular, y ninguna ha sido autorizada por alguna autoridad reguladora. Los nuevos enfoques para el desarrollo de vacunas frente a los alfavirus, tanto vivas como basadas en ADN, han implicado el uso de tecnología de ADN recombinante. Se han desarrollado virus de la EEV mutantes atenuados con la finalidad tanto de prevenir la EEV como de usar el virus de la EEV como vector para la presentación de antígenos extraños, debido a la propensión del virus de la EEV a atacar a las células dendríticas. Un virus mutante viable derivado del ADN infeccioso del virus de la EEV, que contiene mutaciones que afectan a la escisión de las proteínas estructurales del virus, fue avirulento en ratones, produjo una sólida inmunidad mucosa frente al virus de la EEV, y en la actualidad es una alternativa prometedora sobre todo como vacuna en caballos[110,111]. Este esqueleto genético constituye la base de diversas vacunas frente al virus de la EEV basadas en ADN y diseñadas para inducir inmunidad frente a antígenos extraños víricos y no víricos[112-114], sobre todo cuando se considera que las respuestas inmunitarias mucosas son fundamentales para la protección[114], aunque en los últimos años se ha ralentizado el progreso en relación con las vacunas para uso humano.

Las nuevas vacunas para prevenir la EEOr y la fiebre CHIK se basan en un ADN infeccioso del virus Sindbis; en todos estos casos se sustituyeron los genes de las proteínas estructurales del virus Sindbis por los del virus de la EEOr o los del virus CHIK, en el contexto de un ADN infeccioso del virus Sindbis[115,116]. Todas estas vacunas fueron inmunógenas y protectoras en ratones. Ninguna de estas vacunas candidatas ha sido objeto todavía de estudios clínicos. La vacunología es un campo rápidamente cambiante y se recomienda al lector que realice una búsqueda en la literatura médica si desea información actualizada sobre vacunas contra los alfavirus y el uso terapéutico de vacunas derivadas de ADN recombinante basadas en los genomas de los alfavirus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fothergill LD, Dingle JH, Farber S, et al. Human encephalitis caused by a virus of eastern variety of equine encephalitis. *N Engl J Med* 1983;**219**:411.
2. Beck CG, Wyckof RWG. Venezuelan equine encephalitis. *Science* 1938;**88**:530.
3. San Martin-Barberi C, Groot H, Osborn-Mesa E. Human epidemic in Colombia caused by the Venezuelan equine encephalitis virus. *Am J Trop Med Hyg* 1954;**3**:283.
4. Ehrenkranz NJ, Ventura AK. Venezuelan equine encephalitis virus infection in man. *Annu Rev Med* 1974;**25**:9-14.
5. Peters CJ, Dalrymple JM. Alphaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, editors. *Virology,* 2nd ed. New York: Raven Press; 1990: 713-61.
6. Pialoux G, Gauzere BA, Jaureguiberry S, et al. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:319-27.
7. Francki RIB, Fauquet CM, Knudson DL, et al. Classification and nomenclature of viruses. *Arch Virol* 1991;**2**(Suppl):223.
8. Powers AM, Brault AC, Shirako Y, et al. Evolutionary relationships and systematics of the alphaviruses. *J Virol* 2001;**75**:10118-31.
9. Strauss JH, Strauss EG. Virus evolution: how does an enveloped virus make a regular structure. *Cell* 2001;**105**:5-8.
10. Gaedigk-Nitschko K, Schlesinger MJ. The Sindbis virus 6K protein can be detected in virions and is acylated with fatty acids. *Virology* 1990;**175**:274-81.
11. Firth AE, Chung BY, Fleeton MN, et al. Discovery of frameshifting in alphavirus 6K resolves a 20-year enigma. *Virol J* 2008;**5**:108.
12. Sanz MA, Perez L, Carrasco L. Semliki Forest virus 6K protein modifies membrane permeability after inducible expression in *Escherichia coli* cells. *J Biol Chem* 1994;**269**:12106-10.
13. Madan V, Castello A, Carrasco L. Viroporins from RNA viruses induce caspase-dependent apoptosis. *Cell Microbiol* 2008;**10**:437-51.
14. Gorchakov R, Frolova E, Sawicki S, et al. A new role for ns polyprotein cleavage in Sindbis virus replication. *J Virol* 2008;**82**:6218-31.
15. Smit JM, Klimstra WB, Ryman KD, et al. PE2 cleavage mutants of Sindbis virus: Correlation between virus infectivity and pH-dependent membrane fusion activation of the spike heterodimer. *J Virol* 2001;**75**:11196-204.
16. Zhang X, Fugere M, Day R, et al. Furin processing and proteolytic activation of Semliki Forest virus. *J Virol* 2003; **77**:2981-9.
17. Mukhopadyay S, Zhang W, Gabler S, et al. Mapping the structure and function of the E1 and E2 glycoproteins in alphaviruses. *Structure* 2006;**14**:63-73.
18. Calisher CH, Shope RE, Brandt WE, et al. Proposed antigenic classification of registered arboviruses. I. Togaviridae. *Alphavirus Intervirol* 1980;**14**:229-32.
19. Weaver SC, Kang W, Shirako Y, et al. Recombinational history and molecular evolution of Western equine encephalitis complex alphaviruses. *J Virol* 1997;**71**:613-23.
20. Brault AC, Powers AM, Chavez CL, et al. Genetic and antigenic diversity among eastern equine encephalitis viruses from North, Central, and South America. *Am J Trop Med Hyg* 1999;**61**:579-86.
21. Luers AJ, Adams SD, Smalley JV, et al. A phylogenetic study of the genus Alphavirus employing whole genome comparison. *Comp Func Genom* 2005;**6**:217-27.
22. Monath TP. Arthropod-borne encephalitides in the Americas. *Bull World Health Organ* 1979;**57**:513-33.
23. Del Piero F, Wilkins PA, Dubovi EJ, et al. Clinical, pathologic, immunohistochemical, and virologic findings of eastern equine encephalitis in two horses. *Vet Pathol* 2001;**38**:451-6.
24. Shope RE, de Andrade AHP, Bensabeth G, et al. The epidemiology of EEE, WEE, SLE, and Tralock viruses. *Am J Epidemiol* 1966;**84**:467-77.
25. Chamberlain RW. Vector relationship of the arthropod-borne encephalitides in North America. *Ann N Y Acad Sci* 1958;**70**:312-9.
26. Young DS, Kramer LD, Maffel JG, et al. Molecular epidemiology of eastern equine encephalitis virus, New York. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:454-60.
27. Reed DS, Lackemeyer MG, Garza NL, et al. Severe encephalitis in cynomolgus macaques exposed to aerosolized eastern equine encephalitis virus. *J Infect Dis* 2007;**196**:441-50.
28. Kondig JP, Turrell MJ, Lee JS, et al. Genetic analysis of South American eastern equine encephalitis viruses isolated from mosquitoes collected in the Amazon Basin region of Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2007;**76**:408-16.
29. Aguilar PV, Robich RM, Turell MJ, et al. Endemic eastern equine encephalitis in the Amazon region of Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2007;**76**:293-8.
30. Aguilar PV, Adams AP, Wang E, et al. Structural and nonstructural protein genome regions of eastern equine encephalitis virus are determinants of interferon sensitivity and murine neurovirulence. *J Virol* 2008;**82**:4920-30.
31. Reisen WK, Monath TP. Western equine encephalomyelitis. Monath TP, editor. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*. 1989;**Vol. 5**:Boca Raton, FL: CRC Press 1989: 90-137.
32. Feemster RF. Equine encephalitis in Massachusetts. *N Engl J Med* 1957;**257**:701-4.
33. Nagata LP, Hu WG, Parker M, et al. Infectivity variation and genetic diversity among strains of Western equine encephalitis virus. *J Gen Virol* 2006;**87**:2353-61.
34. Centers for Disease Control and Prevention. <www.cdc.gov>.
35. <http://www.infectiousdiseasenews.com/200605/equine.asp>.
36. Hirsch MS, DeMaria A, Schaefer PW, et al. Case 22-2008: a 52-year-old woman with fever and confusion. *N Engl J Med* 2008;**359**:294-303.
37. Groot H. The health and economic impact of Venezuelan equine encephalitis. In: *Venezuelan Encephalitis, Proceedings of the Workshop-Symposium on Venezuelan Encephalitis Virus*. Washington, DC: Pan American Health Organization; 1972:244.
38. Johnson KM, Martin DH. Venezuelan equine encephalitis. *Adv Vet Sci Comp Med* 1974;**18**:79.
39. Weaver SC, Salas R, Rico-Hesse R, et al. Re-emergence of epidemic Venezuelan equine encephalitis in South America. VEE Study Group. *Lancet* 1996;**348**:436-40.
40. Navarro JC, Medina G, Vazquez C, et al. Postepizootic persistence of Venezuelan equine encephalitis virus, Venezuela. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:1907-15.
41. Bowen GS, Fashinell TR, Dean PB, et al. Clinical aspects of human Venezuelan equine encephalitis in Texas. *Bull Pan Am Health Org* 1976;**10**:46-57.
42. Scherer WF, Cupp EW, Dziem GM, et al. Mesenteronal infection threshold of an epizootic strain of Venezuelan equine encephalitis virus in *Culex* (*Melanoconion*) *taeniopus* mosquitoes and its implication to the apparent disappearance of this virus from an enzootic habitat in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 1982;**31**:1030-7.
43. Powers AM, Obserste MS, Brault AC, et al. Repeated emergence of epidemic/epizootic Venezuelan equine encephalitis from a single genotype of enzootic subtype 1D virus. *J Virol* 1997;**71**:6697-705.
44. Brault AC, Powers AM, Holmes EC, et al. Positively charged amino acid substitutions in the E2 envelope glycoprotein are associated with the emergence of Venezuelan equine encephalitis virus. *J Virol* 2002;**76**:1718-30.
45. Greene IP, Paessler S, Austgen L, et al. Envelope glycoprotein mutations mediate equine amplification and virulence of epizootic Venezuelan equine encephalitis virus. *J Virol* 2005;**79**:9128-33.
46. Anishchenko M, Bowen RA, Paessler S, et al. Venezuelan encephalitis emergence mediated by a phylogenetically predicted viral mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**: 4994-9.
47. Charrel RN, Lamballerie X, Raoult D. Chikungunya outbreaks—the globalization of vector-borne diseases. *N Engl J Med* 2007;**356**:769-71.
48. Kumar NP, Joseph R, Kamaraj T, et al. A 226V mutation in virus during the 2007 chikungunya outbreak in Kerala, India. *J Gen Virol* 2008;**89**:1945-8.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Update: chikungunya fever diagnosed among international travelers—United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;**56**:276-7.
50. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, et al. Infection with chikungunya in Italy: An outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007;**370**:1840-6.
51. Lanciotti RS, Ludwig ML, Rwaguma EB, et al. Emergence of epidemic O'nyong-nyong fever in Uganda after a 35-year absence: genetic characterization of the virus. *Virology* 1998;**252**:258-68.
52. Posey DL, O'Rourke T, Roehrig JT, et al. Short report: O'nyong-nyong fever in West Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2005;**73**:32.
53. Brummer-Korventkontio M, Vapalahti O, Kuusisto P, et al. Epidemiology of Sindbis virus infections in Finland 1981-96: possible factors explaining a peculiar disease pattern. *Epidemiol Infect* 2002;**129**:335-45.
54. Kurkela S, Ratti O, Huhtamo E, et al. Sindbis virus infection in resident birds, migratory birds, and humans, Finland. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:41-7.
55. Mudge PR. Clinical features of epidemic polyarthritis. *Arbovirus Res Aust*, 1982:158-66.
56. Jacups SP, Whelan PI, Currie BJ. Ross River virus and Barmah Forest virus infections: a review of history, ecology, and predictive models, with implications for northern Australia. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2008;**8**:283-97.
57. Pinheiro FP, LeDuc JW. Mayaro virus disease. In: Monath TP, editor. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1988: 137-50.
58. Weaver SC, Lorenz LH, Scott TW. Pathologic changes in the midgut of *Culex tarsalis* following infection with Western equine encephalomyelitis virus. *Am J Trop Med Hyg* 1992;**47**:691-701.
59. Charles PC, Walters E, Margolis F, et al. Mechanism of neuroinvasion of Venezuelan equine encephalitis virus in the mouse. *Virology* 1995;**208**:662-71.
60. Gorelkin L. Venezuelan equine encephalitis in an adult animal host. *Am J Pathol* 1973;**73**:425-32.
61. Grieder FB, Vogel SN. Role of interferon and interferon regulatory factors in early protection against Venezuelan equine encephalitis virus infection. *Virology* 1999;**257**:106-18.
62. Schoneboom BA, Lee JS, Grieder FB. Early expression of IFN alpha/beta and iNOS in the brains of Venezuelan equine encephalitis virus-infected mice. *J Interferon Cytokine Res* 2000;**20**:205-15.
63. Jackson AC, Rossiter JP. Apoptotic cell death is an important cause of neuronal cell injury in Venezuelan equine encephalitis virus infection of mice. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997;**93**:349-53.

64. Tsai TF, Monath TP. Viral diseases in North America transmitted by arthropods or from vertebrate reservoirs. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases,* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988: 1417.
65. Thach DC, Kimura T, Griffin DE. Differences between C57Bl/6 and BALB/c mice in mortality and virus replication after intranasal infection with neuroadapted Sindbis virus. *J Virol* 2000;**74**:6156-61.
66. Dropulic B, Masters CL. Entry of neurotropic arboviruses into the central nervous system: an in vitro study using mouse brain endothelium. *J Infect Dis* 1990;**161**:685-91.
67. Griffin DE. Neuronal cell death in alphavirus encephalitis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005;**289**:57-77.
68. Jan JT, Chatterjee S, Griffin DE. Sindbis virus entry into cells triggers apoptosis by activating sphingomyelinase, leading to release of ceramide. *J Virol* 2000;**74**:6425-32.
69. Ng CG, Griffin DE. Acid sphingomyelinase deficiency increases susceptibility to fatal alphavirus encephalomyelitis. *J Virol* 2006;**80**:10989-99.
70. Havert MB, Schonfeld B, Griffin DE, et al. Divergent neuronal cell death pathways activated in different target cell populations during neuroadapted Sindbis virus infection of mice. *J Virol* 2000;**74**:5352-6.
71. Nargi-Aizenman JL, Griffin DE. Sindbis virus-induced neuronal death is both necrotic and apoptotic and is ameliorated by *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *J Virol* 2001;**75**: 7114-7121.
72. Greene IP, Lee EY, Prow N, et al. Protection from fatal viral encephalomyelitis: AMPA receptor antagonists have a direct effect on the inflammatory response to infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**:3575-80.
73. Grosfeld H, Lustig S, Gozes Y, et al. Divergent envelope E2 alphavirus sequences spanning amino acids 297 to 352 induce in mice virus-specific immunity and antibodies with complemented-mediated cytolytic activity. *Virology* 1992;**66**: 1084-1090.
74. Levine B, Griffin DE. Persistence of viral RNA in mouse brains after recovery from acute alphavirus encephalitis. *J Virol* 1992;**66**:6429-35.
75. Kimura T, Griffin DE. The role of $CD8^+$ T cells and major histocompatibility complex class I expression in the central nervous system of mice infected with neurovirulent Sindbis virus. *J Virol* 2000;**74**:6117-25.
76. Gorrell MD, Lemm JA, Rice CM, et al. Immunization with nonstructural proteins promotes functional recovery of alphavirus-infected neurons. *J Virol* 1997;**71**:3415-9.
77. Breakwell L, Dosenovic P, Karlsson Hedestam GB, et al. Semliki Forest virus nonstructural protein 2 is involved in suppression of the type I interferon response. *J Virol* 2007;**81**:8677-84.
78. Binder GK, Griffin DE. Interferon-γ-mediated site-specific clearance of alphavirus from CNS neurons. *Science* 2000;**293**:303-6.
79. Rowell JF, Griffin DE. Contribution of T cells to mortality in neurovirulent Sindbis virus encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2002;**127**:106-14.
80. Fourie ED, Morrison JGL. Rheumatoid arthritis syndrome after chikungunya fever. *S Afr Med J* 1979;**56**:130-2.
81. Soden M, Vasudevan H, Roberts B, et al. Detection of viral ribonucleic acid and histologic analysis of inflamed synovium in Ross River virus infection. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:365-9.
82. Suhrbier A, La Linn M. Clinical and pathologic aspects of arthritis due to Ross River virus and other alphaviruses. *Curr Opin Rheumatol* 2004;**16**:374-9.
83. Ozden S, Huerre M, Riviere JP, et al. Human muscle satellite cells as targets of chikungunya virus infection. *PLoS ONE* 2007;**2**:e527.
84. Lidbury BA, Rulli NE, Suhrbier A. Macrophage-derived proinflammatory factors contribute to the development of arthritis and myositis after infection with arthrogenic alphavirus. *J Infect Dis* 2008;**197**:1585-93.
85. Morrison TE, Simmons JD, Heise MT. Complement receptor 3 promotes severe Ross River virus-induced disease. *J Virol* 2008;**82**:11263-72.
86. Deresiewicz RL, Thaler SJ, Zamani AA. Clinical and neuroradiographic manifestations of eastern equine encephalitis. *N Engl J Med* 1997;**336**:1867-74.
87. Nandalur M, Urban AW. Western equine encephalitis. 2002; <www.emedicine.com/med/topic3155.htm>.
88. Deller JJ, Russell PK. Chikungunya disease. *Am J Trop Med Hyg* 1968;**17**:1007-11.
89. Kennedy AC, Fleming J, Solomon L. Chikungunya viral arthropathy: a clinical description. *J Rheumatol* 1980;**7**:231-6.
90. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on Reunion Island. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:469-75.
91. Lalitha P, Rathinam S, Banushree K, et al. Ocular involvement associated with an epidemic outbreak of chikungunya virus infection. *Am J Ophthalmol* 2007;**144**:552-6.
92. Economopoulou A, Dominguez M, Helnyk B, et al. Atypical chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality, and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak in Reunion. *Epidemiol Infect* 2008;**11**:1-8.
93. Lemant J, Boisson V, Winer A, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med* 2008;**36**:2536-41.
94. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, et al. Mother-to-child transmission of chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis* 2007;**26**:811-5.
95. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, et al. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:e1-4.
96. Simon F, Parola P, Grandadam M, et al. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands: Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;**86**:123-37.
97. Calisher CH, El-Kafrawi AO, Al-Deen Mahmud MI, et al. Complex-specific immunoglobulin M antibody patterns in humans infected with alphaviruses. *J Clin Microbiol* 1986;**23**:155-9.
98. Golomb MR, Durand ML, Schaefer PW, et al. A case of immunotherapy-responsive eastern equine encephalitis with diffusion-weighted imaging. *Neurology* 2001;**56**:420-1.
99. Coates DM, Makh SR, Jones N, et al. Assessment of assays for the serodiagnosis of Venezuelan equine encephalitis. *J Infect Dis* 1992;**25**:279-89.
100. Lambert AJ, Martin DA, Lanciotti RS. Detection of North American eastern and western equine encephalitis viruses by nucleic acid amplification assays. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:379-85.
101. Wang E, Paessler S, Aguilar PV, et al. An RT-PCR-ELISA for rapid detection and differentiation of alphavirus infections. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:4000-8.
102. Kirsch MI, Hulseweh B, Nacke C, et al. Development of human antibody fragments using antibody phage display for the detection and diagnosis of Venezuelan equine encephalitis virus. *BMC Biotechnol* 2008;**8**:66.
103. Carey DE, Myers RM, DeRanitz CM, et al. The 1964 chikungunya epidemic at Vellore, South India, including observations about concurrent dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1969;**63**:434-5.
104. Edwards CJ, Welch SR, Chamberlain J, et al. Molecular diagnosis and analysis of chikungunya virus. *J Clin Virol* 2007;**39**:271-5.
105. Dash PK, Parida M, Santhosh SR, et al. Development and evaluation of a 1-step duplex reverse transcription polymerase chain reaction for differential diagnosis of chikungunya and dengue infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;**62**:52-7.
106. Strizki JM, Repik PM. Differential reactivity of immune sera from human vaccinees with field strains of equine encephalitis virus. *Am J Trop Med Hyg* 1995;**53**:564-70.
107. Greenway TE, Eldridge JH, Ludwig G, et al. Enhancement of protective immune responses to Venezuelan equine encephalitis virus with micro-encapsulated vaccine. *Vaccine* 1995;**13**:1411-20.
108. Edelman R, Tacket CO, Wasserman SS, et al. Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. *Am J Trop Med Hyg* 2000;**62**:681-5.
109. McClain DJ, Pittman PR, Ramsburg HH, et al. Immunologic interference from sequential administration of live attenuated alphavirus vaccines. *J Infect Dis* 1998;**177**:634-41.
110. Fine DL, Roberts BA, Teehee ML, et al. Venezuelan equine encephalitis virus vaccine candidate (V3526) safety, immunogenicity and efficacy in horses. *Vaccine* 2007;**25**:1868-75.
111. Charles PC, Brown KW, Davis NL, et al. Mucosal immunity induced by immunization with a live attenuated Venezuelan equine encephalitis vaccine candidate. *Virology* 1997;**228**:153-60.
112. Davis NL, Brown KW, Johnston RE. A viral vaccine vector that expresses foreign genes in lymph nodes and protects against mucosal challenge. *J Virol* 1996;**70**:3781-7.
113. Pushko P, Parker M, Ludwig GV, et al. Replicon-helper systems from attenuated Venezuelan equine encephalitis virus: expression of heterologous genes in vitro and immunization against heterologous pathogens in vivo. *Virology* 1997;**239**:389-401.
114. Carey IJ, Betts MR, Irlbeck DM, et al. Humoral, mucosal, and cellular immunity in response to a human immunodeficiency virus type 1 immunogen expressed by a Venezuelan equine encephalitis virus vaccine vector. *J Virol* 1997;**71**:3031-8.
115. Wang E, Volkova E, Adams AP, et al. Chimeric alphavirus vaccine candidates for chikungunya. *Vaccine* 2008;**26**:5030-9.
116. Wang E, Petrakova O, Adams AP, et al. Chimeric Sindbis/eastern equine encephalitis vaccine candidates are highly attenuated and immunogenic in mice. *Vaccine* 2007;**25**: 7573-7581.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

152 Virus de la rubéola

ANNE A. GERSHON

La rubéola (sarampión alemán) es una infección exantemática viral aguda de niños y adultos. Los síntomas clínicos característicos de la enfermedad son exantema, fiebre y linfadenopatías y recuerda un caso leve de sarampión. Aunque muchas infecciones causadas por este agente son subclínicas, el virus tiene el potencial de provocar infección fetal, con el resultado de malformaciones congénitas y (rara vez, aunque especialmente en adultos) diversas formas de artritis.

El virus de la rubéola fue aislado por primera vez en 1962 por Parkman y cols.[1] y por Weller y Neva[2]. Este virus está clasificado dentro de la familia *Togaviridae*[3,4] sobre la base de su genoma de ARN poliadenilado monocatenario de sentido positivo, estrategia de replicación, cápsida icosaédrica y envuelta lipoproteica. El virus de la rubéola está estrechamente relacionado con los alfavirus, pero en contraste con los mismos, no se requiere ningún vector para su transmisión, y es serológicamente distinto de los alfavirus[4]. Por todo ello, el virus rubéola ha sido situado como único miembro de un género separado, *Rubivirus*. Existen 2 clados y al menos 13 genotipos[5].

Al microscopio electrónico, el virus de la rubéola es aproximadamente esférico. Su envuelta, que presenta proyecciones cortas en la superficie, tiene un diámetro de alrededor de 60 nm. La envuelta rodea la nucleocápside icosaédrica, que posee un diámetro de alrededor de 30 nm y está compuesta de una hélice de proteína y ARN. El virus madura mediante gemación a partir de la membrana celular[6].

Las tres proteínas estructurales asociadas al virus de la rubéola se denominan E1, E2 y C. También existen dos proteínas no estructurales relacionadas con la replicación y la transcripción. E1 y E2 son glucoproteínas transmembrana, y C es la proteína de la cápside que rodea el ARN del virión. La hemaglutinina y los antígenos fijadores de complemento están compuestos por combinación de proporciones variables de E1, E2 y C[7,8]. E1 es importante para la fijación, fusión, hemaglutinación y neutralización.

El virus de la rubéola es relativamente inestable. Se inactiva por solventes lipídicos, tripsina, formalina, luz ultravioleta, así como por pH y temperatura extremos, y es inhibido por la amantadina[9]. El efecto citopático puede no detectarse en todas las líneas celulares en las cuales se replica el virus. Sin embargo, dicho efecto se observa con facilidad en la línea celular del riñón de conejo RK-13 y en células primarias del mono verde africano[7].

Epidemiología

La rubéola no fue diferenciada de algunas otras infecciones exantemáticas hasta finales del siglo XIX. Se denominó *tercera enfermedad* cuando el sarampión y la escarlatina eran considerados *primera enfermedad* y *segunda enfermedad,* respectivamente[10]. Como la enfermedad posnatal constituye un cuadro leve, durante muchos años se le restó importancia. Sin embargo, en 1941, cuando Gregg[11] reconoció la relación entre la rubéola materna y ciertas malformaciones congénitas, comenzó a aparecer una imagen más completa de la enfermedad causada por el virus de la rubéola.

Antes del uso generalizado de la vacuna, la incidencia de casos clínicos de rubéola posnatal era más alta en primavera, y tradicionalmente se reconocía que era más frecuente en niños de 5-9 años[12]. La rubéola es una enfermedad moderadamente contagiosa, en contraste con el sarampión. Así, en la era prevacunal, sólo un 80-90% de adultos eran inmunes a la rubéola, mientras que un 98% eran al sarampión[13].

En la era prevacunal se producían epidemias de rubéola de pequeñas proporciones cada 6-9 años, y cada 30 años aparecían epidemias a gran escala. En Estados Unidos la última gran epidemia tuvo lugar en 1964, durante la cual se infectaron 12.500.000 personas[14]. Desde la aprobación de una vacuna viva atenuada de rubéola en 1969 no han aparecido más epidemias de importancia en aquellos países donde dicha vacuna es ampliamente usada. Sin embargo, han continuado apareciendo brotes limitados en lugares tales como centros de trabajo, escuelas y cuarteles, donde los grupos de personas susceptibles están en estrecho contacto unos con otros[13,15]. En 2001, sólo se comunicaron a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) 23 casos de rubéola posnatal y 3 casos confirmados del síndrome de rubéola congénita[16]. Durante algunos años se detectó un aumento en la tendencia a padecer rubéola en jóvenes hispanas, y se trató de aumentar la capacidad de detectar a estas mujeres antes del embarazo[16,17].

Cabe destacar que en 2005 la rubéola dejó de considerarse endémica en Estados Unidos[5,18-20]. Desde 2001 se produjeron menos de 25 casos posnatales anuales y sólo algún caso aislado de síndrome de rubéola congénita. El 95% de los niños en edad escolar estaban vacunados, más del 90% de la población presentaba inmunidad, se realizó una vigilancia adecuada para detectar los brotes y existían evidencias moleculares de que no había genotipos americanos circulantes del virus de la rubéola; la rubéola se consideró erradicada del país[21]. Se trataba de un gran paso en la sanidad pública y se produjo al mismo tiempo que el sarampión dejó por su parte de considerarse endémico en EE.UU., también como resultado de las amplias vacunaciones. Como en el caso del sarampión, los casos aislados de rubéola serían importados de otros países, pero sólo con escasas posibilidades de diseminación. Los modelos matemáticos indican que la transmisión de la rubéola cesa al alcanzarse niveles del 90% de inmunizaciones, algo logrado ya en EE.UU.[5,22]. A escala mundial se están llevando a cabo esfuerzos para disminuir la presencia tanto de casos de rubéola como de síndrome de rubéola congénita[23].

Transmisión de la rubéola

El virus de la rubéola se transmite en el interior de gotas que forman parte de las secreciones respiratorias de las personas infectadas. Los pacientes son más contagiosos cuando el exantema comienza a aparecer, pero pueden transmitir el virus a partir de la faringe, desde 10 días antes hasta 15 días después del inicio del exantema. Las personas con casos subclínicos de la enfermedad pueden también transmitirla[9].

Los niños con rubéola congénita eliminan grandes cantidades de virus por las secreciones corporales durante varios meses y, por ello, pueden transmitir la infección a aquellos que los cuidan. Estos niños continúan excretando el virus a pesar de tener títulos elevados de anticuerpos neutralizantes, un fenómeno sorprendente que no ha sido explicado todavía[24]. Se ha especulado con la posibilidad de una tolerancia inmunológica debida a la infección fetal[8]. Los hijos de inmigrantes recientes procedentes de países en vías de desarrollo que presentan rubéola congénita pueden infectar a personas susceptibles si no se logra el diagnóstico y no se inmuniza a los contactos.

Las personas que son vacunadas contra la rubéola no transmiten la enfermedad a otros, aunque el virus puede aislarse de manera transitoria de la faringe. Es posible que la cantidad de virus eliminado sea demasiado pequeña para resultar infectiva[17].

Duración de la inmunidad frente a la rubéola

Tras un episodio de rubéola, se desarrolla inmunidad de por vida frente a la enfermedad en la mayoría de las personas. Sin embargo, los factores responsables de esta protección no se conocen con precisión. Se desarrollan títulos de anticuerpos frente a la rubéola, pero el significado del descenso del título de anticuerpos sigue sin aclararse. Se ha detectado también la presencia de inmunidad celular frente al virus, asociada a linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ mediante experimentos in vitro[7,25] meses y años después de un ataque de rubéola. Se ha documentado la persistencia a largo plazo de inmunidad humoral y celular frente a la

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

rubéola en un grupo de monjas de clausura que no tenían la oportunidad de reexponerse al virus rubéola[26]. También se ha demostrado la persistencia de anticuerpos específicos durante 14 años tras la inmunización[27,28].

Sin embargo, a pesar de la presencia de inmunidad específica frente al virus de la rubéola, parece que puede tener lugar la reinfección por este virus. Este hecho había sido sospechado durante mucho tiempo sobre la base de datos exclusivamente clínicos[29,30]. Se han detectado reinfecciones mediante la detección de aumentos significativos del título de anticuerpos en personas con inmunidad natural tras la reexposición al virus. La mayoría de estas reinfecciones son asintomáticas[31] Es probable que el virus pueda multiplicarse localmente en el tracto respiratorio superior, pero que la viremia sea infrecuente porque la respuesta inmune del huésped erradique el virus antes de que pueda invadir la sangre. Sin embargo, se han registrado algunos pocos casos de pacientes que han tenido reinfecciones años después de una rubéola adquirida de manera natural, con síntomas que indican viremia (p. ej., artritis, exantema)[32].

También se ha observado la reinfección por rubéola meses o años después de la recepción de la vacuna. Varios investigadores han documentado reinfecciones hasta en el 80% de personas que habían recibido previamente la vacuna contra la rubéola en el transcurso de una epidemia[31,33]. La mayoría de estas reinfecciones no se caracterizaban por la enfermedad clínica, sino que eran detectadas sólo por un aumento en el título de anticuerpos. En tales casos probablemente la viremia es muy poco frecuente[33–35], aunque el virus pueda recuperarse en las secreciones respiratorias durante las reinfecciones[31,34]. En un estudio realizado sobre 8 adultos seronegativos vacunados que fueron expuestos experimentalmente al virus de la rubéola salvaje se detectó en 7 la replicación en el tracto respiratorio, mientras que la viremia apareció en 2[36]. Sin embargo, estas personas experimentaron sólo una enfermedad leve o permanecieron asintomáticas[36].

Las reinfecciones son más frecuentes entre los vacunados que entre las personas que han padecido la rubéola natural, y son más habituales entre personas con títulos de inhibición de la hemaglutinación (IHA) de 1:64 o menores[31,33,34]. Se ha sugerido que pueden existir diferencias cualitativas en los anticuerpos entre las personas con inmunidad inducida por la vacunación y las que poseen inmunidad natural, porque en un estudio, incluso con títulos de IHA similares, los vacunados se reinfectaban con una probabilidad 10 veces superior a la de los que tenían inmunidad natural frente a la rubéola[31].

La posibilidad de que la reinfección que se produce en el embarazo pueda transmitirse al feto ha sido sujeto de intenso debate. En la bibliografía más antigua aparecen varios casos en los cuales se han adscrito defectos fetales a la reinfección materna por rubéola que, con toda probabilidad, eran en realidad infecciones primarias maternas[37,38]. En una mujer con títulos detectables de rubéola antes de la inmunización se documentó viremia[39]. Boué y cols.[40] estudiaron un pequeño número de mujeres con casos documentados de reinfección subclínica de rubéola durante el embarazo que llevaron el mismo a término; todos los recién nacidos fueron normales. En varios casos de reinfección durante el embarazo, los niños nacidos (a término) de las madres afectadas presentaban síntomas sugerentes de rubéola congénita[41-46]. La mayor parte de estas reinfecciones transcurrían años después de la infección natural[45,46]. Sin embargo, estos casos constituyen acontecimientos de muy poca frecuencia sobre todo si se considera la incidencia extremadamente baja de rubéola congénita en Estados Unidos en la actualidad.

En resumen, parece que las personas inmunes frente a la rubéola, ya sea por haber tenido la infección natural o por haber recibido la vacuna, pueden reinfectarse cuando se reexponen. Sin embargo, esta reinfección suele ser asintomática y detectable sólo mediante métodos serológicos. La viremia en la reinfección parece ser un acontecimiento poco frecuente.

La existencia de muchas personas inmunes en una comunidad parece ser capaz de evitar que aparezcan epidemias; este efecto se denomina *inmunidad de grupo*. Aunque se ha documentado que la inmunidad de grupo no elimina por completo la diseminación de la rubéola, probablemente juegue un papel principal en el control de esta infección, que en la actualidad es poco frecuente en Estados Unidos[5].

Patogenia

El período de incubación de la rubéola es de 12-23 días (media, 18 días). Como en el sarampión (v. cap. 160), se cree que una viremia primaria y secundaria acompañan a la rubéola. El virus ha sido detectado en los leucocitos de pacientes desde 1 semana antes del inicio de los síntomas[47]. También como en el sarampión, el exantema de la rubéola aparece al desarrollarse la inmunidad y el virus desaparece de la sangre[7], lo que sugiere que el exantema está mediado inmunológicamente. Aunque se detectan complejos inmunes circulantes, no parece que contribuyan al desarrollo del exantema[7,48]. Se ha aislado el virus rubéola de la piel afectada[49], pero este hecho no elimina la posibilidad de que el exantema sea secundario a una respuesta inmune frente al virus.

Manifestaciones clínicas

La edad es el factor más importante de la gravedad de la rubéola. La rubéola adquirida de manera posnatal suele ser una infección inocua y, como sucede con muchas enfermedades virales, los niños presentan una enfermedad más leve que los adultos. En contraste, el feto tiene un riesgo muy alto de desarrollar una rubéola grave, que podrá implicar secuelas importantes si se infecta transplacentariamente en la primera parte del embarazo como consecuencia de la rubéola materna.

RUBÉOLA POSNATAL

Muchos de los casos de rubéola posnatal, si no la mayoría, son subclínicos[14,50]. Entre los pacientes sintomáticos, los niños no experimentan una fase prodrómica, pero los adultos pueden tener pródromos tales como malestar general, fiebre y anorexia durante varios días. Las principales manifestaciones clínicas de la rubéola posnatal son las adenopatías, que pueden durar varias semanas, y el exantema. Los ganglios linfáticos afectados comprenden las cadenas auricular posterior, cervical posterior y suboccipital. A veces puede aparecer esplenomegalia[51]. Estos síntomas no son específicos de la rubéola, y clínicamente la enfermedad puede recordar el sarampión, la toxoplasmosis, la escarlatina, la roseola, la infección por parvovirus B19 y ciertas infecciones por enterovirus.

El exantema de la rubéola comienza en la cara y se extiende hacia el cuerpo. Es maculopapuloso, pero no confluente; puede ser descamativo durante la convalecencia y estar ausente en algunos casos. Se ha descrito en la rubéola un enantema consistente en lesiones petequiales en el paladar blando (manchas de Forschheimer), pero este enantema no es diagnóstico de rubéola (al contrario que las manchas de Koplik en el sarampión). El exantema puede acompañarse de un cuadro catarral leve y de conjuntivitis. En general el exantema dura 3-5 días. La fiebre, si aparece, no suele persistir más allá del primer día de exantema.

COMPLICACIONES DE LA RUBÉOLA POSNATAL

Las complicaciones de la rubéola posnatal son poco frecuentes al contrario de lo que ocurre con el sarampión. Las sobreinfecciones bacterianas tras la rubéola son raras.

Se han documentado artritis o artralgias hasta en un tercio de mujeres con rubéola; esta complicación es menos habitual en niños y hombres[52]. La artritis tiende a afectar a los dedos, muñecas y rodillas, y tiene lugar bien cuando el exantema está apareciendo, o bien poco después. Puede desaparecer con lentitud, hasta en un mes. Es muy raro que se desarrolle artritis crónica.

La patogenia de la artritis por rubéola no se conoce completamente. La frecuencia de detección y la cantidad de inmunocomplejos circulantes es mayor en vacunados contra la rubéola que tienen molestias articulares que en los que no tienen afectación articular[48,53]. El virus rubéola ha sido aislado de derrames articulares en pacientes con artritis aguda o recurrente por rubéola asociada bien con infección natural, bien con vacunación[54-63]. El virus rubéola ha sido aislado de las células mononucleares de sangre periférica en pacientes con artritis crónica[61-64]. Se ha comunicado la infección persistente por este virus de células sinoviales humanas cultivadas in vitro, y este hecho se ha sugerido como explicación de la patogenia de las formas crónicas de artritis por rubéola[65].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las manifestaciones hemorrágicas se producen como complicación en aproximadamente uno de cada 3.000 casos de rubéola[51,66]. En contraste con otras complicaciones de la rubéola, las manifestaciones hemorrágicas ocurren más a menudo en niños que en adultos. Esta complicación puede ser secundaria tanto a trombocitopenia como a daño vascular, y parece estar mediada inmunológicamente[66]. Algunos investigadores han sugerido que a menudo existe un grado leve de trombocitopenia no detectado en casos de rubéola no complicada[67]. La trombocitopenia puede durar de semanas a meses y causar problemas graves si se produce sangrado en áreas vitales (p. ej., cerebro, riñón, ojo)[51]. También se ha registrado la aparición de púrpura trombocitopénica como la única manifestación clínica de la rubéola en niños[66].

La encefalitis es una complicación extremadamente rara de la rubéola; su incidencia durante una epidemia fue de 1 de cada 5.000 casos. Ocurre con más frecuencia en adultos que en niños, y se asocia a una mortalidad del 20-50%[51,68,69]. Los supervivientes no suelen presentar secuelas[7]. También se ha registrado un caso fatal de encefalitis por rubéola en un niño de 2 meses cuya madre tuvo rubéola la última semana del embarazo[70].

Se ha descrito un cuadro de hepatitis leve como complicación poco habitual de la rubéola[71].

SÍNDROME DE RUBÉOLA CONGÉNITA

La rubéola puede ser una enfermedad devastadora en los primeros momentos de la gestación y conducir a la muerte fetal, al parto prematuro y un amplio conjunto de malformaciones congénitas. La incidencia de rubéola congénita en una población dada es muy variable, y depende del número de personas susceptibles, de la circulación del virus en la comunidad y, en los tiempos recientes, del uso de la vacuna. La epidemia de rubéola de 1964 dejó en su estela 30.000 niños afectados. Entre 1969 y 1979, sin embargo, se comunicaron a los CDC una media de 39 casos al año[72-74]. Desde el inicio del siglo XXI, la rubéola congénita ha desaparecido prácticamente en Estados Unidos[16,21].

Los efectos del virus rubéola sobre el feto dependen globalmente del momento de la infección; en general, cuanto más joven es el feto cuando se infecta, más grave es la enfermedad. Durante los dos primeros meses de gestación, el feto tiene un 65-85% de posibilidades de verse afectado, con un pronóstico de malformaciones congénitas múltiples, aborto espontáneo o ambas cosas[7]. La rubéola durante el tercer mes de vida fetal se asocia a una probabilidad del 30-35% de desarrollar una malformación única, tales como sordera o cardiopatía congénita. La infección fetal durante el cuarto mes tiene un riesgo de un 10% de una única malformación congénita. En ocasiones puede aparecer daño fetal (sordera sólo) si la rubéola tiene lugar por encima de la vigésima semana de gestación[75].

Los signos y síntomas específicos de la rubéola congénita pueden clasificarse como temporales (p. ej., bajo peso al nacer), permanentes (p. ej., sordera) y en desarrollo (p. ej., miopía)[72]. Las manifestaciones más comunes son sordera, catarata o glaucoma, cardiopatía congénita y retraso mental: en la tabla 152-1 se presenta una lista de las principales manifestaciones clínicas[72].

Los estudios prospectivos sobre rubéola congénita sugieren que ésta no debe considerarse una enfermedad estática. En algunos niños, cuyas madres tuvieron rubéola durante el embarazo y que, en el parto, fueron considerados normales, se encuentran manifestaciones de rubéola congénita cuando alcanzan la edad escolar[76,77]. En la infancia tardía, la diabetes mellitus se ha observado con una frecuencia 50 veces mayor en niños con rubéola congénita que en niños normales[7,78]. Se ha registrado la existencia de diabetes dependiente de insulina en un 40% de adultos supervivientes de rubéola congénita de la epidemia de 1942[79]. Es de destacar, en un estudio de seguimiento de 242 niños con rubéola congénita, que la diabetes inducida por el virus rubéola tenía características genéticas e inmunológicas similares a las observadas en otras formas de diabetes dependientes de insulina: la frecuencia del alelo antigénico leucocitario humano HLA-DR3 estaba aumentada, y la de HLA-DR2 disminuida[80]. En un 80% de los pacientes con alteraciones en la concentración de glucosa sanguínea estaban presentes anticuerpos frente a las células de los islotes pancreáticos o anticuerpos citotóxicos de superficie[80]. En autopsias de pacientes con rubéola congénita el virus se aisló del páncreas, en el que se detectó un número anormalmente bajo de células glandulares[80]. En niños con rubéola congénita se observó una encefalopatía progresiva similar a la panencefalitis esclerosante subaguda[81,82]. En 1991, un grupo de 40 adultos nacidos con síndrome de rubéola congénita entre 1939 y 1943 fueron reexaminados. Aunque presentaban múltiples malformaciones que afectaban a la audición, diabetes, retraso en el desarrollo y alteraciones oculares y cardíacas, la mayoría estaban bien integrados socialmente. No hubo un aumento en la incidencia de neoplasias malignas en estos supervivientes de 50 años[83].

TABLA 152-1 Manifestaciones de la rubéola congénita: transitoria (T), permanente (P) y en desarrollo (D)

Frecuentes	*Poco frecuentes o raras*
Bajo peso al nacer (T)	Ictericia (T)
Púrpura trombocitopénica (T)	«Anomalía» en dermatoglifos (P)
Hepatoesplenomegalia (T)	Glaucoma (P)
«Lesiones» óseas (T)	Opacidad corneal (T)
Fontanela anterior de gran tamaño (T)	Miopía grave (P,D)
Meningoencefalitis (T)	Alteraciones en miocardio (P)
Pérdida de la audición (P,D)	Hepatitis (T)
Catarata (y microftalmía) (P)	Linfadenopatía generalizada (T)
Retinopatía (P)	Anemia hemolítica (T)
Conducto arterioso persistente (P)	Neumonitis por rubéola (T)
Estenosis pulmonar (P,D)	Diabetes mellitus (P,D)
Retraso mental (P,D)	Trastornos tiroideos (P,D)
Trastornos del comportamiento (P,D)	Convulsiones (D)
Trastornos del centro del lenguaje (P,D)	Pubertad precoz (D)
Criptorquidia (P)	Enfermedad cerebral neurodegenerativa (D)
Hernia inguinal (P)	
Diplejía espástica (P)	
Microcefalia (P)	

De Cooper LZ. Congenital rubella in the United States. En: Krugman S, Gershon A eds. *Infections of the Fetus and Newborn Infant*. Nueva York: Alan R. Liss; 1975: reproducida con autorización de John Wiley & Sons, Inc. Copyright © 1975. Este material se publica con permiso de Wiley-Liss, Inc., subsidiaria de John Wiley & Sons Inc.

Los niños con rubéola congénita desarrollan títulos elevados de anticuerpos neutralizantes que pueden persistir durante años[84]. Sin embargo, estos niños pueden eventualmente perder los anticuerpos detectables[85]. La reinfección con rubéola ha sido documentada también en algunos de estos niños[86]. En ciertos niños con rubéola congénita se ha encontrado deterioro en la inmunidad celular frente a antígeno de rubéola[87].

Se han propuesto varios mecanismos patológicos para explicar algunas manifestaciones de rubéola congénita. Se ha sugerido que la infección persistente por el virus rubéola lleva a una parada de la mitosis de las células, que a su vez causa inhibición de la multiplicación celular y, por consiguiente, un retraso en el crecimiento de los órganos[88]. Otras hipótesis adicionales para explicar el retraso en el crecimiento asociado a rubéola congénita son que la infección da lugar a angiopatía con vasculitis placentaria y fetal, que compromete el crecimiento[89], y que la necrosis tisular sin inflamación o daño fibrótico conduce a daño celular[90]. Otra posible explicación es que la infección de diversos tipos de células durante la gestación interfiere con el balance normal del crecimiento y diferenciación, lo que lleva a defectos en la organogénesis[7]. Los fibroblastos humanos infectados por el virus rubéola in vitro producen un inhibidor del crecimiento, que puede también influir en el retraso del crecimiento fetal[91]. Se ha encontrado un aumento de la frecuencia de roturas cromosómicas en células cultivadas de niños con rubéola congénita, en comparación con células de niños sanos[92]. Se han logrado obtener pruebas moleculares de la detención del ciclo celular provocada por el virus de la rubéola[93]. Se ha postulado que las anomalías linfocitarias en pacientes con el síndrome de rubéola congénita pueden predisponerlos a autoinmunidad específica de órgano[94].

Diagnóstico

Como la rubéola suele ser una enfermedad leve con síntomas inespecíficos, a menudo es difícil de diagnosticar clínicamente. La enfermedad ha sido confundida con otras infecciones tales como

escarlatina, sarampión leve, mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis, roseola, eritema infeccioso y diversas infecciones por enterovirus[95,96]. Los estudios rutinarios de laboratorio no son útiles para el diagnóstico porque pueden revelar sólo leucopenia y linfocitosis atípica; suelen ser necesarias, por ello, técnicas de laboratorio más específicas.

El aislamiento del virus a partir de exudados faríngeos, orina, líquido sinovial u otras secreciones corporales constituye un método aceptable para el diagnóstico. Sin embargo, esta técnica es lenta y costosa, por lo que suele reservarse para situaciones especiales, tales como investigación de artritis y otros síndromes que se supone que representan complicaciones de la rubéola posnatal, y para el diagnóstico de rubéola congénita[7,9]. Este diagnóstico se ha realizado mediante el aislamiento del virus del líquido amniótico[97]. Hoy día se prefieren las técnicas moleculares, tales como la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), al aislamiento del virus[8].

El diagnóstico de laboratorio de la rubéola posnatal suele realizarse mediante serología. Anteriormente, la IHA era la técnica preferida para medir los títulos de anticuerpos anti-rubéola, pero esta técnica se ha sustituido en general por técnicas más simples y adecuadas con similar sensibilidad[9,96,98-104].

Estas técnicas son: enzimoinmunoanálisis (ELISA), aglutinación con látex y prueba de hemólisis radial. Las diferentes pruebas presentan diferentes sensibilidades. La mayoría de ellas pueden utilizarse para medir, bien anticuerpos de la clase inmunoglobulina G (IgG) o IgM. La demostración de IgG específica en una muestra de suero evidencia inmunidad frente a la rubéola. La infección aguda puede diagnosticarse tanto por demostración de IgM específica en una muestra de suero, como por un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos entre la fase aguda y la convaleciente probando ambos sueros de manera simultánea[8,105]. Las pruebas positivas para IgM anti-rubéola se han asociado no sólo con infección primaria sino también con reinfección por el virus rubéola[106]. Este fenómeno puede explicar, al menos en parte, por qué se han registrado resultados falsos positivos de pruebas IgM anti-rubéola por ELISA en mujeres embarazadas[107]. Los resultados de muchas de estas pruebas serológicas están disponibles en minutos u horas y pueden suministrar información útil con rapidez.

Para un diagnóstico serológico de rubéola congénita en el período neonatal deben medirse los anticuerpos frente a rubéola tanto en el suero del niño como en el de la madre. Puede ser necesario realizar varias determinaciones de anticuerpos en el suero del niño para detectar si los títulos de anticuerpos anti-rubéola caen (lo que indicaría presencia de anticuerpos maternos adquiridos pasivamente) o suben, (lo que sugeriría infección por el virus). Si se detecta IgM anti-rubéola en el suero del neonato, entonces ha tenido lugar la infección transplacentaria por rubéola. La rubéola congénita se ha diagnosticado mediante las siguientes pruebas: biopsia placentaria a las 12 semanas, demostración de antígeno de rubéola mediante anticuerpos monoclonales, cordocentesis y detección de ARN mediante hibridación in situ[108], y PCR[109]. Puede también diagnosticarse por la presencia de IgM específica en sangre fetal, pero ésta puede no ser detectable hasta la vigesimosegunda semana de gestación[110,111].

Tratamiento

Como la rubéola posnatal es una enfermedad leve en la mayoría de los casos, no está indicado tratamiento alguno. No existe un tratamiento específico, pero para los pacientes con fiebre y artritis o artralgia está indicado el tratamiento sintomático. Antiguamente se indicaba la administración de inmunoglobulina (IG) para la prevención o el tratamiento precoz de la rubéola en mujeres embarazadas susceptibles que hubiesen estado expuestas a la infección. Sin embargo, se descubrió que, aunque la IG podía suprimir los síntomas, no necesariamente impedía la viremia[112]. Por ello, las indicaciones del uso de IG para la profilaxis frente a la rubéola son escasas. Posiblemente, la IG pudiese administrarse en mujeres embarazadas susceptibles expuestas a la rubéola y en aquellas en quienes el aborto no sería una opción válida si desarrollasen la enfermedad. Con la llegada de la vacuna es posible, en el momento actual, inmunizar frente a la rubéola a las mujeres susceptibles en edad fértil antes de que se queden embarazadas.

Vacunación frente a la rubéola

El virus de la rubéola fue descubierto en 1962[1,2] y atenuado en 1966[113]; la vacuna con virus vivos atenuados fue aprobada para su uso en Estados Unidos en 1969. El sentido de la vacuna es evitar la rubéola congénita a través del control de la rubéola posnatal (v. cap. 320). En Estados Unidos, la primera estrategia consistió en vacunar a los niños prepúberes, de forma que se minimizara la exposición de las mujeres embarazadas susceptibles a la rubéola. Más recientemente, se ha hecho énfasis en la inmunización de las mujeres jóvenes en edad fértil que no estén embarazadas. A menudo esto se hace después de un parto; las madres así vacunadas no causan ningún problema a sus hijos. En algunos países la estrategia ha sido vacunar a las niñas frente a la rubéola al aproximarse a la pubertad.

Los programas de vacunación en Estados Unidos han reducido de manera drástica la transmisión de la rubéola en niños pequeños y han evitado las epidemias importantes de la enfermedad. No se ha producido ninguna de dichas epidemias en los últimos 40 años, un fenómeno nunca observado previamente en Estados Unidos. En 1990 hubo una preocupante pequeña epidemia de 21 casos de rubéola congénita en el sur de California. Más del 55% de las madres tuvieron un total de 22 oportunidades perdidas de haberse vacunado en el momento del matrimonio o tras un parto previo; por ello, más de la mitad de estos casos de rubéola congénita fueron evitables[114].

La incidencia de rubéola posnatal cayó a un mínimo histórico en 1988, pero en 1991 había aumentado tres veces. Se produjo un aumento concomitante de los casos de rubéola congénita durante el mismo período, aunque, aun así, hubo una disminución del 98% en el número de casos de rubéola en comparación con la era prevacunal. El aumento observado en el número de casos se atribuyó a un fallo en la inmunización, más que a un fallo en la vacuna[73]. Con las mejoras en la distribución de la vacuna desde 1991, la incidencia de rubéola en Estados Unidos bajó. En 1995 y 1996 se comunicaron menos de 300 casos[115], y sólo se registraron 23 casos de rubéola posnatal en 2001[16]. Como se comentó antes, la rubéola ha sido erradicada en EE.UU. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de enfatizar la importancia de la inmunización de mujeres susceptibles en edad fértil que no estén embarazadas y de personal de hospitales, así como de niños[113,114,116,117].

En el momento actual, la única vacuna disponible en Estados Unidos es la RA 27/3. Esta vacuna se ha utilizado ampliamente en Europa, es más inmunógena que las previamente empleadas, HPV 77 DE5 y Cendehill, y presenta menos efectos colaterales. La vacuna RA 27/3 también estimula la producción de IgA secretora, así como humoral, lo que podría explicar el motivo de su mayor potencia inmunógenica[118-120].

COMPLICACIONES DE LA VACUNACIÓN

La vacuna de la rubéola puede causar viremia[121,122], y por ello las principales complicaciones son fiebre, adenopatías, artritis y artralgias. Todas las complicaciones son más frecuentes en adultos que en niños, así como en mujeres de más de 25 años[123-125]. En un estudio, hasta un 40% de dichos grupos vacunados desarrolla complicaciones articulares[124]; sin embargo, todas las reacciones fueron transitorias. Es poco habitual que los niños presenten complicaciones. En general, la incidencia de complicaciones articulares, incluso en adultos, es menor tras la vacunación que tras la enfermedad natural[13,122]. En 1991, un comité del Instituto de Medicina examinó el tema de la aparición de artritis crónica tras la administración de la vacuna RA 27/3 y concluyó que existe una extraña relación causa-efecto[126]. El riesgo de artritis aumenta en personas portadoras de los alelos de HLA DR1, DR4 y DR6[127]. La evidencia in vitro indica que las cepas salvajes de virus rubéola pueden propagarse con más eficacia en tejidos articulares que las cepas vacunales[128].

EFICACIA DE LA VACUNACIÓN

Desde la introducción de la vacuna, el número de casos registrados de rubéola clínica ha ido disminuyendo de manera progresiva. Las vacunas disponibles hoy día, cuando se administran adecuadamente, producen una tasa de seroconversión de alrededor del 95% tras una dosis[13]. La seroconversión que aparece como respuesta a la vacunación no se ve afectada en niños con infecciones del tracto respiratorio superior[129]. Como los títulos de anticuerpos son más bajos tras la vacunación que

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tras la infección natural, se ha especulado con la posibilidad de si el título de anticuerpos, años después de la vacunación, permanecería lo suficientemente elevado como para prevenir la rubéola clínica. Sólo el tiempo y un seguimiento continuo proporcionarán una respuesta a esta pregunta, pero en el momento actual existen escasas evidencias de una disminución de la inmunidad[27,28], lo que se ve reflejado en la baja incidencia de rubéola en Estados Unidos. Por ello no están indicadas dosis de recuerdo de vacuna antirrubéola.

EFECTOS DE LA VACUNA SOBRE EL FETO

Desde que la vacuna antirrubéola fue autorizada en 1969, los CDC han monitorizado la evolución de niños nacidos de madres que fueron vacunadas de forma inadvertida durante las primeras fases del embarazo. Hasta 1987, 812 de estas mujeres que tuvieron sus hijos a término fueron incluidas en el estudio de los CDC, sin que hubiera casos de rubéola congénita que pudieran atribuirse a la vacuna[130]. Así, el riesgo observado de rubéola congénita tras la vacunación sería cero; sin embargo, el riesgo teórico máximo sería del 1-2%. En contraste, el riesgo de rubéola congénita tras rubéola materna en el primer trimestre de embarazo sería del 20% o mayor[130]. Es de destacar que el virus vacunal puede atravesar la placenta. Se ha aislado el virus rubéola tanto de la decidua como de tejido fetal en abortos tras vacunación inadvertida de la madre embarazada[130–134]. El virus rubéola se aisló del feto de una mujer a la que se administró la vacuna 7 semanas antes de la concepción[135]. Se ha registrado un caso de infección persistente en un feto cuya madre fue vacunada de manera inadvertida en etapas precoces del embarazo; el niño no presentaba signos ni síntomas de rubéola congénita[136].

Basado en el análisis de 293 neonatos normales nacidos de madres susceptibles a la rubéola vacunadas 1-2 semanas antes o 4-6 semanas después de la concepción, para los cuales el riesgo teórico del feto es de 1,3%, los CDC recomiendan que las mujeres eviten el embarazo durante 28 días tras la vacunación de la rubéola[137]. Aunque no se recomienda que la vacuna se administre a mujeres embarazadas, el riesgo teórico mínimo fetal reconocido hoy en día no obliga a terminar automáticamente el embarazo. Muchas, si no la mayoría de tales mujeres vacunadas, pueden tener su bebé a término.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkman PD, Buescher EC, Artenstein MS. Recovery of rubella virus from army recruits. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;**111**:225.
2. Weller TH, Neva FA. Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with rubella-like illness. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;**111**:215.
3. Andrewes CH. Generic names of viruses of vertebrates. *Virology* 1970;**40**:1070.
4. Horzinek M, Maess J, Laufs R. Studies on the substructure of togaviruses. II. Analysis of equine arteritis, rubella, bovine viral diarrhea, and hog cholera viruses. *Arch Gesamte Virusforsch* 1971;**33**:306.
5. Icenogle JP, Frey TK, Abernathy E, et al. Genetic analysis of rubella viruses found in the United States between 1966 and 2004: evidence that indigenous rubella viruses have been eliminated. *Clin Infect Dis* 2006;**43**(Suppl 3): S133-40.
6. Murphy FA, Halomen PE, Harrison AK. Electron microscopy of the development of rubella virus in BHK-21 cells. *J Virol* 1968;**2**:1223.
7. Chandler J, Wolinsky JS, Tingle A. Rubella. In: Fields BM, Knipe DM, Chano RM, et al, editor. *Virology,* 4th ed. New York: Raven Press; 2001. p. 963-90.
8. Bellini WJ, Icenogle J. Measles and rubella virus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgenson JH, et al, editor. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC: ASM Press; 2003. p. 1389-403.
9. Beor J, O'Shea S. Rubella virus. In: Lennette EH, Lennette DA, Lennette ET, editor. *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections,* 7th ed. New York: American Public Health Association; 1995. p. 583-600.
10. Shapiro L. The numbered diseases: First through sixth. *JAMA* 1971;**194**:680.
11. Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1941;**3**:35.
12. Witte JJ, Karchmer AW, Case G, et al. Epidemiology of rubella. *Am J Dis Child* 1969;**118**:107.
13. Krugman S. Present status of measles and rubella immunization in the United States: A medical progress report. *J Pediatr* 1977;**90**:1.
14. Horstmann DM. Rubella: The challenge of its control. *J Infect Dis* 1971;**123**:640.
15. Danovaro-Holliday MC, LeBaron CW, Allenworth C, et al. A large rubella outbreak with spread from the workplace to the community. *JAMA* 2000;**284**:2733-9.
16. Reef SE, Frey TK, Theall K, et al. The changing epidemiology of rubella in the 1990s: on the verge of elimination and new challenges for control and prevention. *JAMA* 2002;**287**:464-72.
17. Sheridan E, Aitken C, Jeffries D, et al. Congenital rubella syndrome: A risk in immigrant populations. *Lancet* 2002;**359**:674-5.
18. Plotkin SA. The history of rubella and rubella vaccination leading to elimination. *Clin Infect Dis* 2006;**43**(Suppl 3): S164-168.
19. Reef SE, Cochi SL. The evidence for the elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the United States: a public health achievement. *Clin Infect Dis* 2006;**43**(Suppl 3): S123-5.
20. Reef SE, Redd SB, Abernathy E, et al. The epidemiological profile of rubella and congenital rubella syndrome in the United States, 1998-2004: the evidence for absence of endemic transmission. *Clin Infect Dis* Nov 1 2006;**43**(Suppl 3): S126-32.
21. Centers for Disease Control, Prevention. Elimination of rubella and congenital rubella syndrome: United States, 1969-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;**54**:279-82.
22. Bloom S, Smith P, Stanwyck C, et al. Has the United States population been adequately vaccinated to achieve rubella elimination? *Clin Infect Dis* 2006;**43**(Suppl 3): S141-145.
23. Best JM, Castillo-Solorzano C, Spika JS, et al. Reducing the global burden of congenital rubella syndrome: report of the World Health Organization Steering Committee On Research Related To Measles and Rubella Vaccines and Vaccination, June 2004. *J Infect Dis* 2005;**192**:1890-7.
24. Cooper LZ, Green RH, Krugman S, et al. Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of rubella contracted in vitro. *Am J Dis Child* 1965;**110**:416.
25. Steele RW, Hensen SA, Vincent MM, et al. A ^{51}Cr microassay technique for cell-mediated immunity to viruses. *J Immunol* 1973;**110**:1502.
26. Rossier E, Phipps PH, Weber JM, et al. Persistence of humoral and cell-mediated immunity to rubella virus in cloistered nuns and in schoolteachers. *J Infect Dis* 1981;**144**:137-41.
27. Horstmann D, Schluederberg A, Emmons JE, et al. Persistence of vaccine-induced immune responses to rubella: Comparison with natural infection. *Rev Infect Dis* 1985;**7** (Suppl): 80-5.
28. Plotkin S, Buser F. History of RA27/3 rubella vaccine. *Rev Infect Dis* 1985;**7**(Suppl): 77-8.
29. Hillenbrand FKM. Rubella in a remote community. *Lancet* 1956;**2**:64.
30. Fry J, Dillane JB, Fry L. Rubella 1962. *Br Med J* 1962;**2**:833.
31. Horstmann DM, Liebhaber H, Le Bouvier GL, et al. Rubella: Reinfection of vaccinated and naturally immune persons exposed in an epidemic. *N Engl J Med* 1970;**283**:771.
32. Wilkins J, Leedom JM, Salvotore MA, et al. Clinical rubella with arthritis resulting from reinfection. *Ann Intern Med* 1972;**77**:930.
33. Davis WJ, Larson HE, Simsarian JP, et al. A study of rubella immunity and resistance to infection. *JAMA* 1971;**215**:600.
34. Wilkins J, Leidom JM, Portnoy B, et al. Reinfection with rubella virus despite live vaccine-induced immunity. *Am J Dis Child* 1969;**118**:275.
35. Forrest JM, Menser MA, Honeyman MC, et al. Clinical rubella eleven months after vaccination. *Lancet* 1972;**2**:399.
36. Schiff G, Young B, Stefanovic GM, et al. Challenge with rubella virus after loss of detectable vaccine-induced immunity. *Rev Infect Dis* 1985;**7**(Suppl): 156-63.
37. Northrop RL, Gardner WM, Guttmann WF. Rubella reinfection during early pregnancy: A case report. *Obstet Gynecol* 1972;**39**:524.
38. Biano S, Cochran W, Herrmann KL, et al. Rubella reinfection during pregnancy. *Am J Dis Child* 1975;**129**:1353.
39. Balfour HH, Groth KE, Edelman CK. Rubella viraemia and antibody responses after rubella vaccination and reimmunization. *Lancet* 1981;**1**:1078.
40. Boué A, Nicolas A, Montagron B. Reinfection with rubella in pregnant women. *Lancet* 1971;**1**:2151.
41. Eilard T, Strannegard O. Rubella reinfection in pregnancy followed by transmission to the fetus. *J Infect Dis* 1974; **129**:594.
42. Levine JB, Berkowitz CD, St Geme JW. Rubella virus reinfection during pregnancy leading to late-onset congenital rubella syndrome. *J Pediatr* 1982;**100**:589.
43. Fosgren M, Carlson G, Strongert K. Case of congenital rubella after maternal reinfection. *Scand J Infect Dis* 1979; **11**:81-93.
44. Partridge JW, Flewett TH, Whitehead JEM. Congenital rubella affecting an infant whose mother had rubella antibodies before conception. *Br Med J* 1981;**282**:187-8.
45. Bott LM, Eizenberg DH. Congenital rubella after successful vaccination. *Med J Aust* 1982;**1**:514-5.
46. Robinson J, Lemay M, Vaudry WL. Congenital rubella after anticipated maternal immunity: Two cases and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:812-5.
47. Heggie AD, Robbins FC. Rubella in naval recruits. *N Engl J Med* 1964;**271**:231.
48. Coyle PK, Wolinsky JS, Buimovici-Klein E, et al. Rubella-specific immune complexes after congenital infection and vaccination. *Infect Immun* 1982;**36**:498-503.
49. Heggie AD. Pathogenesis of rubella exanthem. *Isolation of rubella virus from skin. N Engl J Med* 1971;**285**:664.
50. Buescher EL. Behavior of rubella virus in adult populations. *Arch Gesamte Virusforsch* 1965;**16**:470.
51. Heggie AD, Robbins FC. Natural rubella acquired after birth. *Am J Dis Child* 1969;**118**:12.
52. Johnson RE, Hall AP. Rubella arthritis. *N Engl J Med* 1958;**258**:743.
53. Vergani D, Morgan-Capner P, Davies ET, et al. Joint symptoms, immune complexes and rubella. *Lancet* 1980;**1**:321-2.
54. Hildebrandt HM, Maasab HF. Rubella synovitis in a one-year-old patient. *N Engl J Med* 1966;**274**:1428.
55. Phillips CA, Behbehani AM, Johnson LW, et al. Isolation of rubella virus: An epidemic characterized by rash and arthritis. *JAMA* 1965;**191**:615.
56. Ogra PL, Herd JK. Arthritis associated with induced rubella infection. *J Immunol* 1971;**107**:810-3.
57. Smith CA, Petty RE, Tingle AJ. Rubella virus and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1987;**13**:265-74.
58. Grahame R, Armstrong R, Simmons NA, et al. Isolation of rubella virus from synovial fluid in five cases of seronegative arthritis. *Lancet* 1981;**2**:649-51.
59. Grahame R, Armstrong R, Simmons NA, et al. Chronic arthritis associated with the presence of intrasynovial rubella virus. *Ann Rheum Dis* 1983;**42**:2-13.
60. Fraser JR, Cunningham AL, Hayes K, et al. Rubella arthritis in adults: Isolation of virus, cytology, and other aspects of synovial infection. *Clin Exp Rheumatol* 1983;**1**:287-93.
61. Chantler JK, Tingle AJ, Petty RE. Persistent rubella virus infection associated with chronic arthritis in children. *N Engl J Med* 1985;**313**:1117-23.
62. Chantler JK, da Roza DM, Bonnie ME, et al. Sequential studies on synovial lymphocyte stimulation by rubella antigen, and rubella virus isolation in an adult with persistent arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985;**44**:564-8.
63. Bosma TJ, Etherington J, O'Shea S, et al. Rubella virus and chronic joint disease: is there an association? J Clin Microbiol 1998;**36**:3524-6.
64. Chantler JK, Ford DK, Tingle AJ. Persistent rubella infection and rubella-associated arthritis. *Lancet* 1982;**1**:1323-5.
65. Cunningham AL, Fraser JRE. Persistent rubella virus infection of human synovial cells cultured in vitro. *J Infect Dis* 1985;**151**:638-45.
66. Ozsoyla S, Kanra G, Savas G. Thrombocytopenic purpura related to rubella infection. *Pediatrics* 1978;**62**:567.
67. Boyer WL, Sherman FE, Michaels RH, et al. Purpura in congenital and acquired rubella. *N Engl J Med* 1965;**273**:1362.
68. Steen E, Torp KH. Encephalitis and thrombocytopenic purpura after rubella. *Arch Dis Child* 1956;**31**:470.
69. Sherman FE, Michaels RH, Kenny FM. Acute encephalopathy (encephalitis) complicating rubella. *JAMA* 1965;**192**:675.
70. Sheinis M, Sarov I, Maor E, et al. Severe neonatal rubella following maternal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1985;**4**: 202-3.
71. Zeldis JB, Miller JG, Dienstag JL. Hepatitis in an adult with rubella. *Am J Med* 1985;**79**:515-6.
72. Cooper LZ. Congenital rubella in the United States. In: Krugman S, Gershon A, editor. *Infections of the Fetus and the Newborn Infant*. New York: Alan R. Liss; 1975. p. 1.
73. Centers for Disease Control, Prevention. Increase in rubella and congenital rubella—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991;**40**:93-9.
74. Centers for Disease Control, Prevention. Control and prevention of rubella: Evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;**50**(Suppl): 1-22.
75. Marshall WC. Rubella: Current problems and recent developments. *Br J Clin Pract* 1976;**30**:56.

76. Menser MA, Forrest JM. Rubella: High incidence of defects in children considered normal at birth. *Med J Aust* 1974;**1**:123.
77. Peckham CS. Clinical and laboratory study of children exposed in utero to maternal rubella. *Arch Dis Child* 1972; **47**:571.
78. Norris JM, Dorman JS, Rewers M, et al. The epidemiology and genetics of insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Pathol Lab Med* 1987;**111**:905-9.
79. Menser MA, Forrest JM, Honeyman MC, et al. Diabetes, HLA antigens and congenital rubella. *Lancet* 1974;**2**:1508-9.
80. Ginsberg-Felner F, Witt ME, Fedun B, et al. Diabetes mellitus and auto-immunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl): 170-6.
81. Townsend JJ, Baringer JR, Wolinsky JS, et al. Progressive rubella panencephalitis: Late onset after congenital rubella. *N Engl J Med* 1975;**292**:990.
82. Weil MC, Itabashi HH, Cremer NE, et al. Chronic progressive panencephalitis due to rubella virus simulating subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med* 1975;**292**:994.
83. McIntosh ED, Menser MA. A fifty-year follow-up of congenital rubella. *Lancet* 1992;**340**:414-5.
84. Alford CA, Neva FA, Weller TH. Virologic and serologic studies on human products of conception after maternal rubella. *N Engl J Med* 1964;**271**:1275.
85. Hardy JB, Sever JL, Gilkeson MR. Declining antibody titers in children with congenital rubella. *J Pediatr* 1969;**75**:213.
86. Doege TC, Kim KK. Studies of rubella and its prevention with gamma globulin. *JAMA* 1967;**200**:584.
87. Fuccillo DA, Steele RW, Hensen SA, et al. Impaired cellular immunity to rubella virus in congenital rubella. *Infect Immun* 1974;**9**:81.
88. Naeye RL, Blanc W. Pathogenesis of congenital rubella. *JAMA* 1965;**194**:1277.
89. Driscoll SG. Histopathology of gestational rubella. *Am J Dis Child* 1969;**118**:49.
90. Tondury G, Smith DW. Fetal rubella pathology. *J Pediatr* 1966;**68**:867.
91. Plotkin SA, Vaheri A. Human fibroblasts infected with rubella virus produce a growth inhibitor. *Science* 1967;**154**:659.
92. Nusbacher J, Hirschhorn K, Cooper LZ. Chromosomal abnormalities in congenital rubella. *N Engl J Med* 1967; **276**:1409.
93. Atreya CD, Mohan KV, Kulkarni S. Rubella virus and birth defects: molecular insights into the viral teratogenesis at the cellular level. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;**70**:431-7.
94. Rabinowe SL, George KL, Loughlin R, et al. Congenital rubella: Monoclonal antibody-defined T cell abnormalities in young adults. *Am J Med* 1986;**81**:779-82.
95. Bell EF, Ross CA, Grist NR. ECHO 9 infection in pregnant women with suspected rubella. *J Clin Pathol* 1975;**28**:267.
96. Black JB, Durigon E, Kite-Powell K, et al. Seroconversion to human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 among Brazilian children with clinical diagnoses of measles or rubella. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:1156-8.
97. Levin MJ, Oxman MN, Moore MG, et al. Diagnosis of congenital rubella in utero. *N Engl J Med* 1974;**290**:1187.
98. Chernesky M, Wyman L, Mahoney J, et al. Clinical evaluation of the sensitivity and specificity of a commercially available enzyme immunoassay for detection of rubella virus-specific immunoglobulin M. *J Clin Microbiol* 1984;**20**:400-4.
99. Field PR, Gong CM. Diagnosis of postnatally acquired rubella by use of three enzyme-linked immunoadsorbent assays for specific immunoglobulins G and M and single radial hemolysis for specific immunoglobulin G. *J Clin Microbiol* 1944;**20**:951-8.
100. Wittenburg RA, Roberts M, Elliott L, et al. Comparative evaluation of commercial rubella virus antibody kits. *J Clin Microbiol* 1985;**21**:161-3.
101. Hedman K, Salonen E, Keski-Oja J, et al. Single-serum radial hemolysis to detect recent rubella infection. *J Infect Dis* 1986;**154**:1018-23.
102. Ferraro MJ, Kallas WM, Welch KP, et al. Comparison of a new, rapid enzyme immunoassay with a latex agglutination test for qualitative detection of rubella antibodies. *J Clin Microbiol* 1987;**25**:1722-4.
103. Mubareka S, Richards H, Gray M, et al. Evaluation of commercial rubella immunoglobulin G avidity assays. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:231-3.
104. Tipples GA, Hamkar R, Mohktari-Azad T, et al. Evaluation of rubella IgM enzyme immunoassays. *J Clin Virol* 2004;**30**:233-8.
105. Best JM, O'Shea S, Tipples G, et al. Interpretation of rubella serology in pregnancy: Pitfalls and problems. *BMJ* 2002;**325**:147-8.
106. Morgan-Capner P, Hodgson J, Hambling MH, et al. Detection of rubella-specific IgM in subclinical reinfection in pregnancy. *Lancet* 1985;**1**:244-6.
107. Belin E, Safyer S, Braslow C. False positive IgM-rubella enzyme-linked immunoassay in three first trimester pregnant patients. *Pediatr Infect Dis J* 1990;**9**:671-2.
108. Terry GM, Ho TL, Warren RC, et al. First trimester prenatal diagnosis of congenital rubella: A laboratory investigation. *BMJ* 1986;**292**:930-3.
109. Bosma TJ, Corbett KM, Eckstein MB, et al. Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2881-7.
110. Daffos F, Forestier F, Grangeot-Keros L, et al. Prenatal diagnosis of congenital rubella. *Lancet* 1984;**2**:1-3.
111. Grose C, Itani O, Weiner C. Prenatal diagnosis of fetal infection: Advances from amniocentesis to cordocentesis—Congenital toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, varicella virus, parvovirus and human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1989;**8**:459-68.
112. Schiff GM. Titered lots of immune globulin: Efficacy in the prevention of rubella. *Am J Dis Child* 1969;**118**:322.
113. Parkman PD, Meyer HM, Kirschstein RL, et al. Attenuated rubella virus. I. Development and laboratory characterization. *N Engl J Med* 1966;**275**:569.
114. Ewert DP, Frederick PD, Moscola L. Resurgence of congenital rubella syndrome in the 1990s: Report on missed opportunities and failed prevention policies among women of childbearing age. *JAMA* 1992;**267**:2616-20.
115. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, et al. Measles, mumps, and rubella: Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;**47**(RR–8): 1-57.
116. Mellinger AK, Cragan JD, Atkinson WL, et al. High incidence of congenital rubella syndrome after a rubella outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:573-8.
117. Robinson JL, Lee BE, Preiksaitis JK, et al. Prevention of congenital rubella syndrome: What makes sense in 2006? *Epidemiol Rev* 2006;**28**:81-7.
118. Plotkin SA, Farquhar JD, Katz M, et al. Attenuation of RA 27/3 rubella virus in W1-38 human diploid cells. *Am J Dis Child* 1969;**118**:178.
119. LeBouvier GL, Plotkin SA. Precepitin responses to rubella vaccine RA 27/3. *J Infect Dis* 1971;**123**:220.
120. Ogra PL, Kerr-Grant D, Umana G, et al. Antibody response in serum and nasopharynx after naturally acquired and vaccine-induced infection with rubella virus. *N Engl J Med* 1971;**285**:1333.
121. Modlin JF, Brandling-Bennett AD, Witte JJ, et al. A review of 5 years' experience with rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 1975;**55**:20.
122. Tingle AJ, Chantler JK, Pot KH, et al. Postpartum rubella immunization: Association with development of prolonged arthritis, neurological sequelae, and chronic rubella viremia. *J Infect Dis* 1985;**152**:606-12.
123. Horstmann DM, Liebheber H, Kohorn EI. Postpartum vaccination of rubella-susceptible women. *Lancet* 1970;**2**:1003.
124. Lerman ST, Nankervis GA, Heggie AD, et al. Immunologic response, virus excretion and joint reactions with rubella vaccine: A study of adolescent girls and young women given live attenuated virus vaccine (HPV-77 DE5). *Ann Intern Med* 1971;**74**:67.
125. Weibel RE, Benor DE. Chronic arthropathy and musculoskeletal symptoms associated with rubella vaccines: A review of 124 claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program. *Arthritis Rheum* 1996;**39**:1529-34.
126. Howson CP, Katz M, Johnston Jr RB, et al. Chronic arthritis after rubella vaccination. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:307-12.
127. Mitchell LA, Tingle AJ, MacWilliam L, et al. HLA-DR class II associations with rubella vaccine-induced joint manifestations. *J Infect Dis* 1998;**177**:5-12.
128. Miki NPH, Chantler JK. Differential ability of wild-type and vaccine strains of rubella virus to replicate and persist in human joint tissue. *Clin Exp Rheumatol* 1992;**10**:3-12.
129. Dennehy PH, Saracen CL, Peter G. Seroconversion rates to combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine of children with upper respiratory infection. *Pediatrics* 1994;**94**:514-6.
130. Centers for Disease Control, Prevention. Rubella vaccination during pregnancy 1971-1986. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987;**36**:457-61.
131. Phillips CA, Maeck JVS, Rogers WA, et al. Intrauterine rubella infection following immunization with rubella vaccine. *JAMA* 1970;**213**:624.
132. Vahieri A, Vesikari T, Oker-Blum N, et al. Isolation of attenuated rubella-vaccine virus from human products of conception and uterine cervix. *N Engl J Med* 1972;**286**:1071.
133. Wyll SA, Herrmann K. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: Fetal risk in 215 cases. *JAMA* 1973;**225**:1472.
134. Modlin JF, Herrmann K, Brandling-Bennett AD, et al. Risk of congenital abnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women. *N Engl J Med* 1976;**294**:972.
135. Fleet WF, Benz EW, Karzon DT, et al. Fetal consequences of maternal rubella immunization. *JAMA* 1974;**227**:621.
136. Hofmann J, Kortung M, Pustowoit B, et al. Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy. *J Med Virol* 2000;**61**:155-8.
137. Centers for Disease Control, Prevention. Notice to readers: Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;**50**:1117.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

153

Flavivirus (fiebre amarilla, dengue, fiebre del dengue hemorrágico, encefalitis japonesa, encefalitis del Nilo Occidental, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas)

DAVID W. VAUGHN | ALAN BARRETT | TOM SOLOMON

El género *Flavivirus* comprende más de 60 especies, de las que la mayoría se transmiten por artrópodos o son zoonóticos, de los cuales 30 se sabe que causan enfermedad humana[1]. Muchos de los restantes tienen un potencial patogénico desconocido, pero se han implicado en infecciones de laboratorio, y varios son patógenos veterinarios. Los agentes se clasifican en la familia Flaviviridae (de *flavus,* en latín «amarillo» y por el *virus de la fiebre amarilla*, la especie tipo), junto con los virus del género *Pestivirus* (que son de importancia veterinaria) y los del género *Hepacivirus* (virus similares al de la hepatitis C), según características morfológicas y estructuras genómicas similares[1]. No obstante, se han demostrado relaciones no antigénicas entre virus en los respectivos géneros.

Desde una perspectiva global, las cargas que suponen para la salud pública las infecciones flavivirales tales como el dengue, la fiebre amarilla (FA), la encefalitis japonesa (EJ) o la encefalitis transmitida por garrapatas (ETG) han sido de suficiente magnitud para estimular, en un estadio precoz, el desarrollo de vacunas dirigidas a controlar las enfermedades[2–4]. La licencia y distribución de vacunas eficaces para la FA durante más de 70 años, de la EJ durante más de 50 años, y la de la ETG durante más de 30 años han provocado una reducción significativa de la incidencia y, en algunos lugares, la desaparición efectiva de casos; las vacunas del dengue se encuentran en desarrollo activo[5]. Muchos de los otros flavivirus causan una morbilidad considerable, pero, ya que sólo aparecen como casos individuales o en brotes infrecuentes o son demasiado locales, no han tenido impacto para estimular una estrategia coordinada para la prevención y el control.

Las infecciones por flavivirus son consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial de las infecciones del sistema nervioso central (SNC), la fiebre hemorrágica, y la enfermedad febril aguda con artropatía o exantema, sobre todo con los viajeros que regresan[6,7]. Si se evalúa la historia epidemiológica, los lugares y las fechas del viaje, las actividades y las vacunaciones, junto con las características clínicas de las enfermedades y sus períodos de incubación, los clínicos pueden obtener pistas para perseguir o excluir el diagnóstico. Las enfermedades más graves de este grupo se describen más adelante en este capítulo.

Historia

FIEBRE AMARILLA

Aunque los registros históricos y los estudios moleculares taxonómicos de las cepas de virus han indicado el origen africano de la FA, la enfermedad se reconoció por primera vez en un brote que se produjo en el Nuevo Mundo en 1648 (fig. 153-1A)[8]. El virus fue probablemente introducido por barcos de tráfico de esclavos, infectados por *Aedes aegypti*, procedentes de África occidental. Durante los dos siguientes siglos, brotes similares se extendieron y llegaron a las ciudades portuarias del Nuevo Mundo y Europa. Las calamidades resultantes fueron ilustradas por la epidemia de Filadelfia de 1793, en la que una décima parte de la población de la ciudad murió, y por la epidemia del Valle del Missisipi, con 100.000 casos en 1878; el coste de dichas epidemias fue igual al presupuesto nacional. Las medidas sanitarias, en concreto la introducción de agua conducida por cañerías, sirvieron de forma inadvertida para disminuir la transmisión de la enfermedad, si bien su ruta de extensión ligada al mosquito no se demostró hasta 1900, y su etiología viral, hasta 1928. El desarrollo por parte de Theiler de la vacuna atenuada de la cepa 17D en la década de 1930 tuvo el reconocimiento de un premio Nobel, pero, más de 60 años después, la implementación de la vacuna (Programa Expandido de Vacunación) en áreas con transmisión endémica sigue siendo fragmentaria, y los brotes recurren de forma periódica[9].

DENGUE

A causa de los hallazgos clínicos inespecíficos del dengue, la interpretación de los registros históricos en busca de evidencia de epidemias pasadas está abierta a la especulación[10]. No obstante, la descripción de Benjamin Rush de la epidemia de Filadelfia de 1780 fue la primera en inglés de la denominada «fiebre quebrantahuesos». Posteriormente se comunicaron brotes esporádicos a lo largo de los trópicos y subtrópicos. Los brotes fueron más comunes en la zona continental de Estados Unidos a lo largo de las primeras décadas del siglo xx; las mayores epidemias aparecieron en Florida en 1934 y en Nueva Orleans en 1945. Las descripciones clínicas del dengue complicado por hemorragias, shock y muerte se comunicaron en brotes producidos en Australia en 1897, en Grecia en 1928 y en Formosa en 1931. La transmisión de la infección ligada al mosquito *A. aegypti* se probó en 1903, y su etiología viral en 1906. Aunque el virus se aisló en 1944, Sabin demostró la incapacidad de dos cepas virales para producir protección cruzada en humanos, y de esa forma estableció la existencia de serotipos del virus del dengue. Hammon caracterizó dos serotipos más en 1956. Después de la Segunda Guerra Mundial, apareció una pandemia con transmisión intensificada de múltiples serotipos virales en el Sudeste asiático, lo que provocó brotes de fiebre del dengue hemorrágico (FDH). En los últimos 30 años, un patrón similar de transmisión viral intensificada y un incremento de la incidencia de FDH se ha establecido en el Sudoeste Asiático, América y Oceanía, alimentado por cambios seculares hacia la urbanización, el crecimiento de la población y el incremento de la movilidad.

ENCEFALITIS JAPONESA

El virus de la EJ se aisló del caso mortal de un paciente en Japón en 1934, pero brotes de encefalitis estival que originaron miles de casos se describieron antes de ese año, y se denominarán *encefalitis japonesa B*, para diferenciarla de la encefalitis letárgica de Von Economo, que se denominaba *encefalitis de tipo A* (la calificación *B* ha caído en desuso). La transmisión del virus ligada al mosquito se estableció en 1938. La carga de las epidemias anuales llevó a la introducción, a mediados de la década de 1960, de vacunas que eliminaron de forma eficaz la enfermedad de Japón, Corea y Taiwán, y redujeron 10 veces su incidencia anual en China, desde 160.000 casos en 1966 a 16.000 en 1996. Desde la década de 1970, la incidencia se ha incrementado en países del sudeste asiático, India, Nepal y Sri Lanka, probablemente debido en parte a los cambios en la productividad agrícola y al aumento en su reconocimiento (v. fig. 153-1B). Se notifican unos 35.000-50.000 casos y 10.000-15.000 muertes anualmente,

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

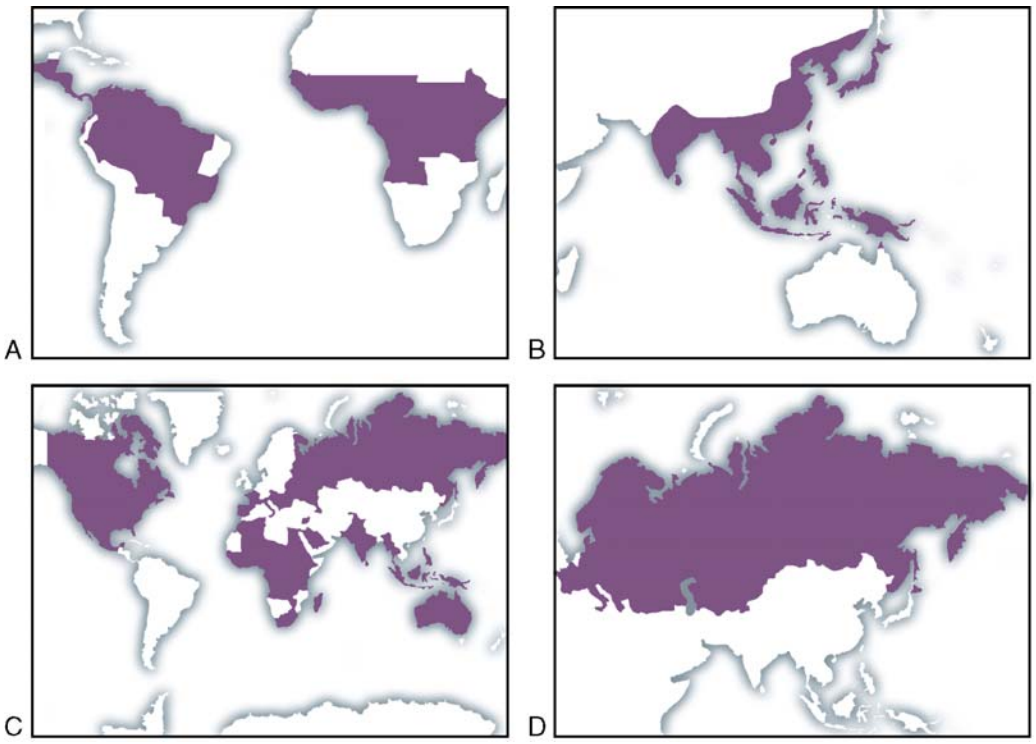


Figura 153-1 Distribución geográfica de flavivirus significativos desde el punto de vista médico. A, Regiones con transmisión de fiebre amarilla. **B,** Regiones con transmisión de la encefalitis japonesa. **C,** Países con transmisión del virus del Nilo Occidental. **D,** Países con transmisión de encefalitis transmitida por garrapatas.

lo que convierte al virus de la EJ en la mayor causa de encefalitis epidémica viral a nivel mundial. Además, la introducción novedosa en el norte de Australia en 1995 y 1998, y dos veces en las islas del Pacífico occidental, han puesto de manifiesto la habilidad de este virus para propagarse. Se han establecido programas de vacunación infantil en Tailandia, áreas de Vietnam, India y Sri Lanka, pero resta una gran tarea por realizar.

ENCEFALITIS DEL NILO OCCIDENTAL

El virus del Nilo Occidental (NO) fue aislado de la sangre de una mujer febril en la región del Nilo occidental en Uganda en 1937, y se probó pronto la transmisión por el mosquito entre huéspedes vertebrados (especialmente aves). Aunque no se asoció con enfermedad neurológica en ese momento, se demostró por reactividad cruzada que el virus estaba relacionado de forma cercana con los entonces recientemente identificados virus neurotropos, virus de la EJ y virus de la encefalitis de San Luis (ESL). Más tarde, casos esporádicos y brotes más grandes de enfermedad febril (fiebre del NO) se notificaron en Oriente Medio y África, en ocasiones en asociación con artralgias y exantema. En la década de 1950, se apreció irritación meníngea y meningoencefalitis en unos pocos pacientes en Israel. Brotes de meningoencefalitis humana y equina aparecieron en el sur de Francia durante la década de 1960, y un subtipo del virus del NO (virus de Kunjin) se aisló en Australasia. Desde la década de 1990, la epidemiología del virus del NO ha cambiado con una frecuencia y gravedad crecientes de los brotes en el sur de Europa, Rusia y Oriente Medio, y se ha extendido a América (v. fig. 153-1C). El primer brote en América tuvo lugar en el noreste de Estados Unidos en 1999. El virus se extendió pronto a través del continente, hasta alcanzar la Costa del Pacífico en 2002. Durante 2002, y de nuevo en 2003, se comunicaron más de 2.000 casos de enfermedad del SNC y 200 muertes en Estados Unidos, con casos adicionales en Canadá y transmisión endozoótica notificada en el Caribe y Centroamérica. Desde 2003, el número de casos descritos en Estados Unidos ha disminuido, pero aún hay más de 1.000 casos neurológicos anuales. La actividad del virus NO no se ha descrito en la parte tropical de Sudamérica, pero se produjo un brote equino en Argentina en 2003[11].

ENCEFALITIS DE SAN LUIS

La ESL se comunicó por primera vez como una epidemia de causa desconocida en San Luis, Missouri, en 1933, aunque brotes compatibles con ESL se habían descrito desde la década de 1920. La investigación del Public Health Service de EE.UU. identificó la causa viral y, según los hallazgos epidemiológicos, sustentó un modo de transmisión ligado al mosquito, que fue demostrado después por el aislamiento viral a partir de mosquitos del género *Culex* en brotes en el valle Yakima, Washington. Con más de 10.000 casos en más de 50 brotes a lo largo de la década de 1990, la enfermedad era la causa más notable de ESL en Estados Unidos hasta que apareció el virus NO. En 1975 hubo 2.900 casos en 31 estados y más de 200 casos se produjeron durante una epidemia en Florida, en 1990. La ESL sigue activa en Estados Unidos, sobre todo entre ancianos de los estados del sur[12]. Resulta interesante que el virus NO está desplazando al virus de la ESL de su ecosistema en California y Texas[13,14].

ENCEFALITIS TRANSMITIDA POR GARRAPATAS

Las primeras descripciones de una enfermedad compatible con ETG aparecieron en Austria a principios de la década de 1930, aunque el aislamiento del virus responsable de esta enfermedad (que entonces se denominaba *encefalitis de Europa central*, EEC) no se comunicó hasta 1948. No obstante, la investigación de casos similares en la región del lejano oriente de Rusia en 1932 ha llevado a la descripción de la denominada encefalitis rusa primavero-estival (ERPE), (RSSE, por su acrónimo inglés) y en 1937 el virus se aisló de la sangre de un paciente y de las garrapatas vectores del género *Ixodes*. Ahora se sabe que existen tres subtipos muy relacionados de virus de la ETG, cuyos nombres reflejan las áreas geográficas a las que afectan principalmente: Europa, Siberia y el Lejano Oriente (v. fig. 153-1D). No obstante, a lo largo de esta vasta área geográfica, la enfermedad ha recibido diferentes nombres, entre ellos EEC, ERPE, encefalitis del Lejano Oriente y fiebre láctea bifásica. Este último nombre refleja la transmisión del virus de la ETG a través de la ingestión de leche no pasteurizada de ganado infectado, confirmada por primera vez durante una fuente epidémica común, en 660 casos en Checoslovaquia en 1951.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La incidencia surge en una amplia zona geográfica. Durante las dos últimas décadas, se han descrito tanto nuevos focos endémicos como un aumento de los casos en muchos países europeos[15]. La incidencia de la ETG varía según la localización y el año. Después del colapso de la antigua Unión Soviética y del menor uso de pesticidas y vacunas contra la ETG, la incidencia anual aumentó en más de 10.000 casos. En Austria, donde ha habido varios cientos de casos al año, se introdujo una vacuna inactivada por formol en la década de 1970. La administración de una forma purificada de la vacuna en campañas masivas desde la década de 1980 ha causado una reducción drástica del número de casos. El grupo serocomplejo de la ETG también incluye virus que son una causa rara de enfermedad neurológica (como el virus Powassan, aislado por primera vez de un caso mortal en Ontario, Canadá, en 1958, y el virus de la encefalomielitis ovina aislado por primera vez de una oveja en Escocia, en 1930) y los virus que producen el síndrome de la fiebre hemorrágica (tales como la fiebre hemorrágica de Omsk y la enfermedad del bosque de Kyasanur).

Patógenos

Los flavivirus son icosaédricos, con un diámetro de unos 50 nm, y constan de una envuelta lipídica densamente cubierta con proyecciones de superficie que comprenden 180 copias de la glucoproteína M (membrana) y 180 copias de la E (envuelta)[16,17]. Estas últimas se encuentran organizadas como dímeros, emparejadas horizontalmente de la cabeza a la cola, en la superficie del virión. Los virus son inestables en el ambiente y sensibles al calor, a la radiación ultravioleta, a los desinfectantes (incluidos el alcohol y el yodo) y al pH ácido. La nucleocápside une la proteína capsídica (C) con una única cadena de ARN de sentido positivo de 11 kilobases, con un único marco de lectura abierta de 10 kilobases que se traduce en una única poliproteína precursora. Ésta se procesa durante y después de la traducción para dar lugar a 10 proteínas. El orden de los productos de los genes de la proteína desde el extremo 5 es C, premembrana (preM, un precursor de la proteína madura M), E, y una serie de 7 proteínas no estructurales necesarias en el proceso viral de replicación: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5. El genoma está flanqueado por una región corta 5′ no codificante (de unos 100 nucleótidos) y una región 3′ codificante de longitud variable (100-700 nucleótidos).

La proteína E muestra importantes propiedades biológicas, entre ellas la unión a los receptores de la célula huésped, la fusión de la membrana endosómica y la exposición de sitios que median la hemoaglutinación y la neutralización del virus[16]. Su extremo carboxilo provee un anclaje a la membrana, y el ectodominio se pliega en tres dominios estructurales y los correspondientes dominios antigénicos (I, II y III)[18]. El dominio II interviene en la fusión y el III en la unión al receptor. Los epítopos neutralizantes virales están en los tres dominios; como la proteína está plegada no son lineales y dependen de la conformación. La proteína preM contribuye al plegamiento de la proteína E en la vía secretoria celular, lo que evita su plegamiento erróneo, antes de ser escindida a su forma M en el virión maduro. La proteína NS1 se expresa en la superficie de las células infectadas, y también se secreta como un antígeno fijador de complemento. Aunque los anticuerpos frente a NS1 no neutralizan el virus, contribuyen a la inmunidad protectora, probablemente por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y respuestas mediadas por células frente a las células infectadas[19]. Además de sus funciones en la replicación viral NS1, NS2A, NS3 y NS5 presentan epítopos que determinan el serotipo viral y las respuestas linfocíticas restringidas por los antígenos leucocitarios humanos (HLA) con reactividad cruzada entre los flavivirus[20,21]. Los estudios sugieren que NS4B y NS5 intervienen en el antagonismo frente al interferón[22,23].

La unión del virus a receptores celulares no identificados se sigue de la captación endocítica de vesículas que contienen virus. Los cambios inducidos por pH ácido en la envuelta viral dan lugar a actividad de fusión, denudan la nucleocápside y liberan ARN viral en el citoplasma. Los glucosaminoglucanos y los proteoglucanos han sido implicados como correceptores en algunos estudios, pero también pueden intervenir receptores proteináceos, y es evidente que la unión del virus varía con cada tipo de célula[24,25]. La poliproteína viral se procesa durante y después de la traducción por el pase repetido a través del retículo endoplásmico rugoso, lo que da lugar al complejo replicativo para seguir la síntesis de ARN y de proteínas del virus y al ensamblaje de los viriones nacientes que maduran a través de la red del Golgi y del trans-Golgi. Los viriones inmaduros se captan en el retículo endoplásmico hipertrofiado y en vesículas secretorias antes de su liberación, aunque se han observado acumulaciones intracelulares de nucleocápside en algunos sistemas virus-célula.

Los flavivirus se han adaptado a crecer en una amplia variedad de insectos, garrapatas y células de vertebrados, y a temperaturas que abarcan la temperatura normal de sus huéspedes artrópodos, reptiles, mamíferos y aves. Producen cambios citopatológicos y formación de placas en las células Vero LLCMK2, BHK-21, PS, y en células primarias de embriones de pollo y pato, mientras que la infección de las líneas de células de mosquitos (p. ej., C6/36, AP61) es típicamente no destructiva y puede hacerse persistente.

Un amplio rango de vertebrados, incluidos los mamíferos, pájaros y reptiles se infectan naturalmente como huéspedes amplificadores en el ciclo de transmisión de la infección, alternando artrópodos y vertebrados[1]. Estas infecciones suelen ser asintomáticas, pero determinados virus pueden ser patogénicos para animales salvajes y domésticos; por ejemplo, varios flavivirus neurotrópicos, entre ellos los de la EJ, ESL, Kunjin, EEC y Powassan, producen encefalitis en caballos, y ciertas cepas virales de la EEC son neurotrópicos para perros, ovejas y cabras. El virus de la EJ constituye una causa significativa de aborto porcino, la encefalomielitis ovina es una manifestación de encefalitis en ovejas y la enfermedad de FA y del bosque de Kyasanur resultan mortales en algunas especies de monos. Los roedores de laboratorio suelen ser susceptibles a la infección neurotrópica, con una sensibilidad inversamente relacionada con la edad.

Con pocas excepciones, los flavivirus pueden clasificarse por análisis de neutralización cruzada en ocho grupos antigénicos, de los cuales el más significativo es el complejo de la EJ, que consta de los virus de la EJ, ESL, NO, y de la encefalitis del Valle del Murray; el complejo del dengue de los virus dengue 1 a 4; el complejo de virus transmitidos por garrapata, entre ellos la ETG, la encefalomielitis ovina, la enfermedad Powassan, del bosque de Kyasanur y los virus de la fiebre hemorrágica de Omsk; el virus de la FA y un complejo de virus no transmitido por vectores y asociado a roedores y murciélagos[1,26]. Los estudios genéticos apoyan en gran parte la clasificación antigénica, y sugieren la evolución de los flavivirus a partir de virus que solo se encuentran en insectos, de ahí a virus transmitidos por mosquitos y después a flavivirus no transmitidos por vectores y transmitidos por garrapatas[27]. Los estudios de secuenciación genómica de virus específicos han facilitado el análisis evolutivo y el seguimiento de los movimientos del virus a través de la historia y en epidemias. Por ejemplo, las cepas virales de la FA se han dividido en siete genotipos: tres del este y centro de África, dos del oeste africano y dos de Sudamérica, con una estrecha relación entre los dos últimos, lo que apoya la hipótesis de que el virus de la FA fue introducido en América desde África[28]. Los marcadores genotípicos han sido de especial ayuda para entender la aparición del dengue y las epidemias de EJ después de las introducciones de virus desde otras regiones[29,30]. Los genotipos también se han correlacionado con las características biológicas virales, que son la razón fundamental de sus patrones de transmisión. Por ejemplo, los genotipos del virus de la ESL del este y el oeste de Estados Unidos exhiben distinta neurovirulencia y características de transmisión concordantes con las observaciones epidemiológicas[31,32]. En un nivel clínico, se han descrito diferencias estructurales entre cepas asociadas al dengue clásico y el DH que dan pistas potenciales para identificar determinantes moleculares de la virulencia viral del dengue[32].

Epidemiología

FIEBRE AMARILLA

La FA se transmite en áreas de África subsahariana y de América del Sur (v. fig. 153-1A). La enfermedad no se ha documentado nunca en Asia, pero en principio la transmisión antroponótica del virus (interpersonal transmitida por vector) podría producirse allí y en otros lugares infectados por el mosquito *A. aegypti*, incluido el sur de Estados Unidos[3,33,34]. La FA epidémica («urbana») se transmite por los mosquitos *A. aegypti*, que se infectan después de alimentarse de humanos virémicos, y luego propagan la enfermedad en los subsiguientes intentos de alimentarse. La

amenaza de una transmisión epidémica se eleva cuando una persona con una infección adquirida en la selva viaja a localidades infectadas por *A. aegypti* mientras está virémica.

La incidencia fluctuante de la FA ha estado dominada por epidemias en África; el 90% de los 200.000 casos anuales se producen allí y ha habido 34 brotes entre 1985 y 2005. Sin embargo, las comunicaciones oficiales subestiman considerablemente la verdadera magnitud de estas epidemias, cuyos estudios de campo la consideran 50 veces mayor[34–36]. Las tasas de ataque epidémico fueron de hasta 30 de cada 1.000 personas, con cifras de letalidad del 20-50%. Desde el año 2000, los brotes en África occidental han producido más de 2.000 casos registrados en Burkina Faso, Costa de Marfil, Guinea, Ghana, Sudán, Camerún, Togo y Liberia. El tamaño variable y la frecuencia de las epidemias en los últimos años pueden reflejar cambios cíclicos en la actividad viral y en la inmunidad humana, adquirida en recientes epidemias y a través de la vacunación en campañas de emergencia y del Programa Expandido de Vacunación (PEV) de la Organización Mundial de la Salud.

En Sudamérica, se ha descrito una media anual de unos 100 casos en los últimos 25 años, lo que refleja que se han producido casos adquiridos en regiones forestales y en las cuencas de los ríos Magdalena, Orinoco y Amazonas[37,38]. En su *ciclo selvático*, el virus se transmite desde los mosquitos de las oquedades de los árboles *Haemagogus* y *Sabethes* a los monos de la selva en epizootias errantes que siguen los desplazamientos de los animales y de los virus a la población susceptible. Los casos en humanos predominan entre enero y marzo en varones de 15-45 años que son picados de modo casual por mosquitos infectados mientras están empleados como trabajadores agrícolas o forestales, soldados o colonos. Varios brotes recientes han aparecido entre emigrantes no inmunes, que han viajado desde sus hogares en la costa o andinos a localidades de riesgo en la zona tropical. Una intensificación de la transmisión viral enzoótica suele producir la muerte de monos en grupos, lo que indica un incremento del riesgo de la transmisión a humanos. El último brote humano en América tuvo lugar en Paraguay, en 2008, después de un período de 54 años desde el último, que se comunicó en Trinidad en el año 1954. Pero el crecimiento de las áreas urbanas y su reinfestación por *A. aegypti* ha renovado la preocupación por la aparición de epidemias, especialmente en ciudades que limitan con áreas selváticas, lo que se ha ejemplificado por la situación de Paraguay en 2008. Desde 1995, varios pacientes con enfermedad adquirida en la jungla han sido hospitalizados en ciudades de Brasil y en Santa Cruz, Bolivia (afortunadamente, sin alcanzar ciudades). La inminente amenaza de transmisión epidémica ha promovido campañas de vacunación masiva y otras medidas de control[37–39].

En la sabana húmeda africana, una variedad de mosquitos que anidan en las oquedades de los árboles transmiten las infecciones entre humanos y monos durante el final de la estación lluviosa, lo que provoca infecciones tempranas en niños y casos esporádicos que suelen pasar sin ser reconocidos. Se estima una cifra de infecciones anuales en el rango del 1% en áreas del oeste africano, lo que sugiere que pueden producirse más de 200.000 casos endémicos anualmente[34,40]. Las infecciones se extienden con facilidad a causa de la migración, con la posible implicación de *A. aegypti* en áreas urbanas y en zonas secas donde los almacenamientos de agua proveen lugares para que los mosquitos críen. Durante la estación seca, los virus sobreviven en los huevos de los mosquitos infectados, que son resistentes a la desecación.

DENGUE Y FIEBRE DEL DENGUE HEMORRÁGICO

Se conocen cuatro serotipos de virus del dengue y corresponden a cuatro especies distintas de virus (dengue-1 a dengue-4), basadas en características antigénicas y genéticas. Se transmiten en los trópicos, en un área aproximadamente entre los 35 grados norte y los 35 grados de latitud sur, que corresponde a la distribución de *A. aegypti*, el principal mosquito vector (fig. 153-2)[41]. *Aedes albopictus, Aedes polynesiensis* y otras especies pueden transmitir el virus en circunstancias específicas. Aunque se ha descrito la transmisión ezoótica entre monos selváticos en Asia y África, la transmisión viral antroponótica basta para mantener el virus, y estas infecciones animales podrían representar un epifenómeno o quizá un ciclo selvático vestigial[42]. La intensificación de la transmisión del dengue en ciudades tropicales, donde poblaciones crecientes viven hacinadas, puede entenderse en vista de la estrecha relación de *A. aegyti* con los humanos[43,44]. Después de que el mosquito hembra se alimenta de una persona virémica, se produce la replicación viral en el mosquito durante 1-2 semanas (período de incubación extrínseco), antes de que pueda trasmitir el virus en subsiguientes intentos de alimentarse. Los intentos de alimentarse pueden ocurrir varias veces en un día a lo largo del período de vida de 1-4 semanas del insecto. También se ha sugerido la transmisión mecánica, sin incubación extrínseca. *A. aegypti* está adaptado para reproducirse alrededor de las viviendas humanas, donde los insectos depositan sus huevos en contenedores de almacenamiento de agua destapados, así como en diversos recipientes que contienen agua tales como jarrones, bandejas de flores, latas, neumáticos de automóviles y otros objetos de deshecho. Los mosquitos adultos se cobijan dentro de las casas y pican durante intervalos de 1-2 horas por la mañana, y a últimas horas de la tarde. En áreas con transmisión endémica, 1 de cada 20 casas puede contener un mosquito infectado[45]. Los casos suelen agruparse en familias, y los desplazamientos humanos y el deambular de los mosquitos dentro de un rango de 800 metros extienden la infección con rapidez[46,47]. En áreas tropicales, la transmisión se mantiene a lo largo de todo el año, y se intensifica al comienzo de la estación lluviosa, cuando los mosquitos vectores son más abundantes, ya que la mayor humedad alarga su período de vida y el incremento de las temperaturas acorta el período extrínseco de incubación.

Cuando los virus se introducen en poblaciones susceptibles, normalmente por viajeros virémicos, las tasas de ataque epidémico pueden alcanzar el 50-70%. Como la inmunidad protectora cruzada entre los

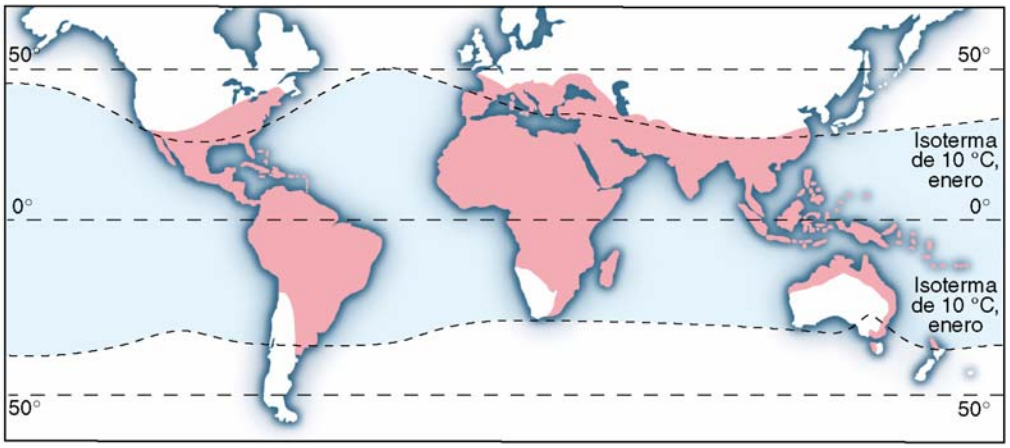


Figura 153-2 Distribución real y potencial aproximada de *Aedes aegypti*. La banda entre las isotermas de 10 °C representa la distribución potencial. *(De la Organización Mundial de la Salud. Technical Guide for Diagnosis, Treatment, Surveillance, Prevention and Control of Dengue Haemorrhagic Fever, 2.ª ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1997.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

serotipos es limitada, la transmisión epidémica se repite cuando se introducen nuevos tipos de virus. Más aún, como las infecciones secundarias predisponen al FDH (v. después), la transmisión concurrente de múltiples serotipos virales establece las condiciones necesarias para la FDH endémica. En estas circunstancias casi todos los casos de FDH se producen en personas con infecciones secundarias, sobre todo niños, de forma que se asocia un riesgo relativo de hasta 100 de desarrollar el cuadro en infecciones secundarias en comparación con la primoinfección[48–51]. El papel central de la inmunidad anterior para al menos algunos tipos de virus se ilustra por el fenómeno de la FDH en lactantes nacidos de madres inmunes, que se infectan por primera vez antes del año de edad. En estos casos, la distribución por edades del inicio de la enfermedad es paralela al declive esperado de los anticuerpos maternos adquiridos de forma pasiva[52–54]. Los brotes en Cuba en 1981 y 1997, en los que los casos de FDH aparecieron sólo en la cohorte de edad expuesta durante el último período epidémico (mayores de 3 años y mayores de 17 años, respectivamente), remarcaron aún más el papel de la infección secundaria como prerrequisito esencial para el cuadro, al menos para algunos serotipos[55–57]. No obstante, se han descrito casos anecdóticos de FDH en personas con primoinfección, lo que apunta a la contribución de las cepas virales y los factores del huésped[58,59]. Se han implicado la raza y ciertos haplotipos específicos HLA en el riesgo de adquirir FDH, y se ha observado un predominio variable de casos graves en niñas y en niños con buena nutrición, lo que indica la contribución de factores del huésped tanto genéticos como adquiridos en la susceptibilidad al síndrome[60–62].

La transmisión intensificada del dengue en Asia después de la Segunda Guerra Mundial evolucionó hacia el patrón descrito con anterioridad, lo que causó nuevas epidemias de FDH que comenzaron en la década de 1950. Las tasas de infección del dengue en áreas del Sudeste Asiático con transmisión hiperendémica están ahora en el rango del 5-10%, con tasas de incidencia de FDH de 10-300 por 100.000 personas[44,63]. En Tailandia, el dengue causa un tercio de las enfermedades febriles agudas en niños que consultan al médico[48,64]. Aunque el FDH todavía es sobre todo una enfermedad de niños menores de 15 años en las áreas hiperendémicas, el pico de edad se ha elevado a medida que la transmisión del virus del dengue ha declinado en algunas áreas hiperendémicas, debido al incremento del uso de barreras antimosquitos y del aire acondicionado. El dengue se produce en todos los grupos de edad cuando es nuevo en una zona y, en las infecciones secundarias por algunos serotipos del virus del dengue, puede producirse sólo en adultos con exposición inmunológica previa[56].

El incremento más espectacular del dengue y de la FDH se ha producido en el Caribe y en América Latina, donde *A. aegypti* se ha reestablecido ampliamente desde su práctica erradicación como parte de los esfuerzos para el control de la FA, que finalizaron en la década de 1970[44,65–67]. Antes de 1977, en América sólo se transmitían los virus dengue-2 y dengue-3, y el FDH era casi inexistente. Las introducciones del virus del dengue-1 en 1977 (en Cuba y en otras partes) y del dengue-4 cuatro años después se siguieron de una rápida expansión del dengue en la región. La introducción en Cuba en 1981 de una nueva cepa de dengue-2 desde el sudeste Asiático produjo la primera epidemia significativa de FDH en América, con el resultado de 116.143 hospitalizaciones, incluidas 10.000 por shock. Santiago de Cuba escapó al brote de dengue-2 en 1981 hasta la reaparición en 1997, cuando tan sólo enfermaron los adultos infectados durante el brote de dengue-1 de 1977-1979[56]. Una explicación parcial del aumento de la frecuencia de la enfermedad es la aparente mayor capacidad de replicación de algunos virus del sudeste asiático en los mosquitos vectores[68]. Desde 1989, se han descrito brotes recurrentes de FDH en la mayor parte de Centroamérica y Sudamérica, lo que ha provocado varios miles de casos de FDH cada año[8,67,69]. Con la reintroducción de la nueva cepa de dengue-3 en Centroamérica en 1994, en la actualidad los cuatro serotipos de virus dengue circulan en América, lo que aumenta la incidencia y gravedad del dengue en la región[70,71].

La diseminación del virus del dengue por viajeros virémicos se ha visto facilitada por la creciente movilidad de la población que vive dentro del área endémica, y de manera internacional gracias al incremento del transporte aéreo. En el período de 1997-2000, se confirmaron un total de 390 casos aislados entre viajeros que regresaban a Estados Unidos[72]. Las tasas de incidencia entre los soldados estadounidenses durante la Segunda Guerra Mundial fueron de hasta 300 por cada 1.000 personas y por mes en el Pacífico[73]. Más recientemente, las tasas para el personal militar destinado de forma temporal a Somalia y Haití estuvieron en el rango de 1 por 1.000 por mes[74]. En varios estudios, la infección por dengue se documentó en el 7-45% de los viajeros febriles que regresaban de viaje[75,76]. Un reducido número de casos autóctonos adquiridos en ciudades de Texas, en la frontera con México, se detectaron en 1980, 1986, 1995 y 2005[77,78].

La infección puede transmitirse por un pinchazo accidental[79]. La alta incidencia de infección en áreas endémicas sugiere que los casos asociados a transfusión podrían ocurrir a menudo, pero en estas mismas poblaciones la inmunidad en receptores también es elevada, y diferenciar una caso transmitido por transfusión de uno de infección natural podría resultar complicado.

ENCEFALITIS JAPONESA

La EJ se transmite en Asia sobre un área que abarca un tercio de la circunferencia del globo, desde el extremo más occidental de Pakistán hasta el borde oriental de Rusia (v. fig. 153-1B, tabla 153-1). La enfermedad es endémica, y periódicamente epidémica en el sudeste asiático, China y el subcontinente asiático[80]. Durante 2005-2006, hubo brotes extensos en el norte de India, con varios miles de fallecidos[81]. Se han descrito casos esporádicos en Asia tropical, incluidos Indonesia y los archipiélagos filipinos, pero estudios de campo sugieren una incidencia más alta[82,83]. Dos veces, en 1947 y en 1990, el virus fue introducido en el Pacífico occidental, produciendo brotes en Guam y Saipán. El virus invadió las islas Torres Strait de Australia en 1995 y el continente australiano en 1998[30,84].

En todo el mundo, se notificaron 160.000 casos de EJ a la OMS en 1966 y 16.000 en 1996, una reducción de 10 veces que refleja la vacunación generalizada infantil en China, Japón, Corea y Taiwán, así como el desarrollo económico regional y la reducción del peso de la agricultura. En los últimos 3 países, se han notificado pocos casos recientemente, aunque la transmisión viral endozoótica persiste. En áreas con transmisión endémica, se estima una incidencia anual de 2,5 por 10.000 niños menores de 15 años, con una letalidad del 25% y de discapacidad del 45% de los pacientes que sobreviven[3,80]. Si se extrapola esta incidencia a la población de 700 millones de niños menores de 15 años de la región, se estima que 175.000 casos de EJ, 45.000 muertes y 78.000 nuevos casos de niños con discapacidad reciente se producirían cada año en ausencia de vacunación[82]. Descontando a los países donde existe vacunación, el número esperado de casos anuales es superior a 125.000. El hecho de que sólo la quinta parte de éstos se registre oficialmente probablemente refleje la falta de notificación por parte de muchos países donde no existen hoy en día sistemas de vigilancia[82]. En una era en que la polio se ha reducido hasta casi su erradicación, la EJ es ahora la causa pediátrica predominante entre las infecciones del SNC en la región. La introducción de las directrices de vigilancia de la OMS en muchos países asiáticos debería mejorar la detección[85,86].

En las áreas templadas, la EJ se transmite de forma esporádica de julio a septiembre con una incidencia relativamente baja y con epidemias estacionales periódicas. En Asia subtropical, la transmisión viral se extiende de marzo a octubre con un patrón hiperendémico, lo que genera casos durante todo el año y la ausencia de epidemias estacionales fácilmente detectables. La distribución geográfica de distintos genotipos de virus EJ fue propuesta para explicar las diferencias en la epidemiología clínica[84], pero ahora se cree que se explica mejor gracias a la evolución de los virus en la región de Indonesia-Malasia y su subsiguiente expansión como genotipos de evolución más reciente[87].

El virus se transmite por el mosquito *Culex tritaeniorhynchus,* y mosquitos relacionados que crían en el suelo y estanques, a cerdos y aves acuáticas, que son los principales huéspedes amplificadores del virus[88]. Los cerdos adultos virémicos están asintomáticos, pero la cerda gestante abortará o tendrá mortinatos. Los caballos y los humanos infectados se encuentran sintomáticos, pero son huéspedes incidentales. Como los arrozales son hábitats favorables para que procreen los mosquitos vectores, el riesgo de infección es más alto en las áreas rurales. No obstante, tanto los cerdos como los arrozales se encuentran en los alrededores de algunas ciudades asiáticas, lo que provoca casos aislados y raramente brotes urbanos. Los mosquitos vectores se alimentan principalmente en el exterior, al atardecer, y prefieren huéspedes animales a humanos.

TABLA 153-1 Riesgo estimado de encefalitis japonesa por país y estación*

País	*Áreas afectadas*	*Estación de transmisión*	*Comentarios*
Australia†	Islas de Torres Strait	Máximo en febrero-abril; riesgo de transmisión todo el año	Brote localizado en Torres Strait en 1995 y casos esporádicos en 1998 en Torres Strait y en el continente de Australia en la península de Cape York
Bangladesh	Pocos datos, pero probablemente extensa	Posiblemente julio-diciembre, como en el norte de India	Brote en el Distrito de Tangail, División Dacca; casos esporádicos en División de Rajshahi
Bhutan	Sin datos	Sin datos	—
Brunei	Se supone esporádica-endémica, como en Malasia	Se supone transmisión todo el año	—
Camboya	Endémica-hiperendémica en todo el país	Se supone mayo-octubre	Casos en campos de refugiados en la frontera con Tailandia y en Phnom Penh
Filipinas	Se supone endémica en todas las islas	Incierto: especulaciones basadas en localizaciones y agroecosistemas Luzón Occidental, Mindoro, Negros, Palawan: abril-noviembre Otro sitio: a lo largo del año, con mayor riesgo en abril-enero	Brotes descritos en Nueva Ecija, Luzón (incluido enero 2004) y Manila
India	Casos comunicados en todos los estados, excepto Arunachal, Dadra, Daman, Diu, Gujarat, Himachal, Jammu, Kashmir, Lakshadweep, Meghalaya, Nagar Haveli, Orissa, Punjab, Rajastán y Sikkim	Sur de India: mayo-octubre en Goa, octubre-enero en Tamil Nadu, agosto-diciembre en Karnataka Segundo máximo: abril-junio en Distrito Mandya Andrha Pradesh: septiembre-diciembre Norte India: julio-diciembre	Brotes en Bengala Oeste, Bihar, Karnataka, Tamil Nadu, Andrha Pradesh, Kerala, Asma, Uttar Pradesh, Manipure y Goa; casos urbanos comunicados (p. ej., en Luchnow)
Indonesia	Kalimantén, Bali, Nusa, Tenggara, Sulawesi, Malucas, Irian Baya (Papúa Nueva Guinea) y Lombok	Probablemente riesgo todo el año; varía en cada isla; máximo de riesgo asociado a lluvias, cultivo de arroz y presencia de cerdos Períodos de máximo riesgo: noviembre-marzo, junio y julio en algunos años	Endémica en Bali, Java y posiblemente en Lombock; casos esporádicos reconocidos en otros sitios
Japón†	Infrecuente; casos esporádicos en todas las islas, excepto Hokkaido	Junio-septiembre, excepto abril-diciembre en las islas Ryuku (Okinawa)	Vacunación no recomendada rutinariamente para viajar a Tokio y otras ciudades grandes; transmisión enzoótica sin casos humanos observados en Hokkaido
Laos	Se supone endémica-hiperendémica en todo el país	Se supone mayo-octubre	—
Malasia	Esporádica-endémica en todos los estados de Península, Sarawak, y probablemente Sabah	Transmisión todo el año; octubre-febrero en Sarawak	La mayoría de los casos de Penang, Perak, Salangor, Johord, y Sarawack
Myanmar	Se supone endémica-hiperendémica en todo el país	Se supone mayo-octubre	Brotes repetidos en el estado de Shan, en el valle de Chiang Mai
Nepal	Hiperendémica en las tierras bajas del sur (Terai); casos esporádicos en el valle de Katmandú	Julio-diciembre	Vacunaciones no recomendadas para viajeros que vayan sólo a áreas de gran altitud
Pacífico occidental	Dos epidemias descritas en Guam y Saipan desde 1947	Incierto; posiblemente septiembre-enero	El ciclo enzoótico puede no ser sostenible; las epidemias han ocurrido después de la introducción del virus
Pakistán	Puede transmitirse en los deltas centrales	Se supone junio-enero	Casos descritos cerca de Karachi; las áreas endémicas se solapan con aquellos del Nilo Occidental; la parte más baja del valle del Indo puede ser un área endémica
Papúa Nueva Guinea	Islas Normanby y provincia Oeste	Probablemente riesgo a lo largo de todo el año	Casos esporádicos localizados
República de Corea†	Esporádica-endémica con brotes ocasionales	Julio-octubre	Los últimos brotes grandes fueron en 1982-1983
República Democrática de Corea	Se supone endémica en todo el país, en áreas rurales <800 m de altitud	Julio-octubre	Epidemia en la década de 1970, pocos datos recientes
República Popular China†	Casos en todas las provincias, excepto Xizang (Tíbet), Xinjiang, QingHai Áreas templadas: endémica a periódicamente epidémica Sur de China: hiperendémica Hong Kong: casos infrecuentes en nuevos territorios	Norte de China: mayo-septiembre Sur de China: abril-octubre (provincias de Guangxi, Yunnan, Guangdong, y sur de Fujian; Sichuan, Guizhou, Hunan y Jiangxi) Hong Kong: abril-octubre	Vacunación no recomendada de forma rutinaria para viajeros que vayan sólo a áreas urbanas
Rusia	Áreas marítimas del lejano oriente al sur de Khabarousk	Período máximo julio-septiembre	Transmisión esporádica en ciclos rural y selvático
Singapur	Tasas más altas de transmisión enzoótica en áreas rurales occidentales de la isla	Transmisión a lo largo de todo el año, con máximo en abril	Vacunación no recomendada rutinariamente; dos casos esporádicos en 2001
Sri Lanka	Endémica en todas las áreas, excepto en las montañas; periódicamente epidémica en las provincias central y del norte	Octubre-enero; pico secundario de transmisión enzoótica en mayo-junio	Brotes en las provincias noroeste y central (Anuradhapura)
Tailandia†	Hiperendémica en el norte; esporádica-endémica en el sur	Mayo-octubre	Brotes anuales en el Valle de Chiang Mai; casos esporádicos en los suburbios de Bangkok
Taiwán†	Casos endémicos esporádicos en toda la isla	Abril-octubre; máximo en junio	

(Continúa)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 153-1 Riesgo estimado de encefalitis japonesa por país y estación* *(cont.)*

País	*Áreas afectadas*	*Estación de transmisión*	*Comentarios*
			Casos comunicados en Taipei y la cuenca del río Kao-hsiung-Pingtung y a su alrededor
Vietnam†	Endémica-hiperendémica en todas las provincias	Mayo-octubre en el norte, todo el año en el sur	Las más altas tasas en Hanoi y cerca de esta ciudad

*Los datos se basan en publicaciones, informes de vigilancia y comunicaciones personales. Las extrapolaciones se han elaborado con los datos disponibles. Los patrones de transmisión pueden cambiar.

†Las tasas de incidencia comunicadas localmente pueden no reflejar los riesgos para los visitantes no inmunes, ya que las altas tasas de inmunización local pueden ocultar la transmisión enzoótica continua.

Modificada de las referencias 2 y 90, y actualizada de ProMed Mail (http://www.promedmail.org/), y siguiendo la Global Alliance for Vaccines and Immunizations, Southeast Asia and Western Pacific Regional Working Group's Japanese Encephalitis Meeting: Setting the Global Agenda on Public Health Solutions and National Needs, Bangkok, Tailandia, 2002.

Más del 99% de las infecciones con virus de la EJ son subclínicas; así pues, en áreas con transmisión endémica, la infección adquirida naturalmente a edad temprana se traduce en inmunidad de más del 80% de los adultos jóvenes. Los casos se producen sobre todo en niños de 2-10 años, con un ligero predominio de los varones. En Japón, Corea y Taiwán, los niños están protegidos por las vacunaciones, y los casos aparecen principalmente en ancianos, lo que refleja la disminución de la inmunidad u otros factores biológicos asociados a la senectud[89].

Se han reconocido casos en expatriados y en viajeros desde 1932, y los brotes entre soldados americanos, británicos y australianos en la Segunda Guerra Mundial y las guerras de Corea y Vietnam se consideraron militarmente relevantes. Los viajeros de todas las edades sin anticuerpos protectores adquiridos de forma natural corren el riesgo de adquirir la enfermedad. Dicho riesgo es pequeño, y se estima en 1 por 150.000 personas-meses de exposición, lo que refleja las bajas tasas de infección del mosquito vector (0,5%) y la pequeña relación caso/infección (0,3%)[90]. No obstante, los casos de EJ entre viajeros, incluso en viajes cortos al Sudeste Asiático, sirven como recordatorio del riesgo impredecible de adquirir esta enfermedad[91–93].

ENCEFALITIS DEL NILO OCCIDENTAL

El virus del NO es uno de los arbovirus más ampliamente distribuido; se encuentra en toda África, Europa meridional, Oriente Medio, Asia, Australia (subtipo Kunjin) y, más recientemente, América[94,95]. En brotes recientes se han confirmado casi 400 casos en Rumanía en 1996, casi 200 casos en la región de Volgogrado de Rusia en 1999, y más de 200 casos en Israel en el año 2000 (tabla 153-2)[95]. En 1999, el virus apareció en Norteamérica por primera vez, en la zona de Nueva York, con 62 casos humanos confirmados y 25 casos equinos. El virus se asentó con rapidez en Norteamérica, con un máximo en 2003 de casi 10.000 casos clínicos (286 de ellos con manifestaciones neurológicas). Desde 2004, el número de casos se ha reducido, pero aún se cuentan 1.000-1.500 casos anuales de tipo neurológico y la mortalidad ha permanecido estable en un 10% en los casos neurológicos. Al igual que la EJ, muchos de los supervivientes a la infección neurológica del NO presentan alteraciones neuropsiquiátricas que pueden durar hasta 3-4 años. Resulta sorprendente que se hayan descrito pocos casos de enfermedad humana al sur de Estados Unidos, con tan sólo unos pocos casos en Argentina.

El virus del NO se transmite en un ciclo enzoótico entre las aves, a través de los mosquitos (fig. 153-3). Varios estudios recientes en Estados

TABLA 153-2 Brotes de infección por el virus del Nilo Occidental*

Año del brote	*País*	*N.° de casos sospechados*	*N.° de casos investigados*	*N.° de casos confirmados*	*N.° de fallecimientos*	*Notas*
1957	Israel	419	247	Unos 180	4	Incluidos los primeros casos de encefalitis, en infecciones naturales (12 pacientes)
1974	Sudáfrica	18.000	558	307	0	Estimados 18.000 casos de fiebre del NO
1962-1966	Francia (Camargue)	—	—	14	1	Muchos caballos también se afectaron
1994	Argelia	50	18	17	8	—
1996	Rumanía	835	509	393	17	Casos continuos en el período 1997-1999
1997	Túnez	173	129	111	8	—
1998	República Democrática del Congo	35	35	23	0	Personal militar recién llegado a la zona
1999	EE.UU. (Nueva York)	719	719	62	7	—
1999	Rusia (Región de Volgogrado)	826	318	183	40	—
2000	Israel	—	—	233	33	91 pacientes no hospitalizados con fiebre del NO también identificados
2000-2001	EE.UU.	—	—	85	24	—
2002	EE.UU.	—	—	4.156	284	2.956 con enfermedad del SNC
2003	EE.UU.	—	—	9.862	264	2.866 con enfermedad del SNC
2004	EE.UU.			2.539	100	1.142 con enfermedad del SNC
2005	EE.UU.			3.000	119	1.294 con enfermedad del SNC
2006	EE.UU.			4.269	177	1.459 con enfermedad del SNC
2007	EE.UU.			3.630	124	1.217 con enfermedad del SNC

*Sólo se muestran los detalles de los brotes seleccionados. Los criterios de hospitalización, definiciones de caso y métodos diagnósticos varían entre los brotes, y algunos números son aproximados.

NO, Nilo Occidental; SNC, sistema nervioso central.

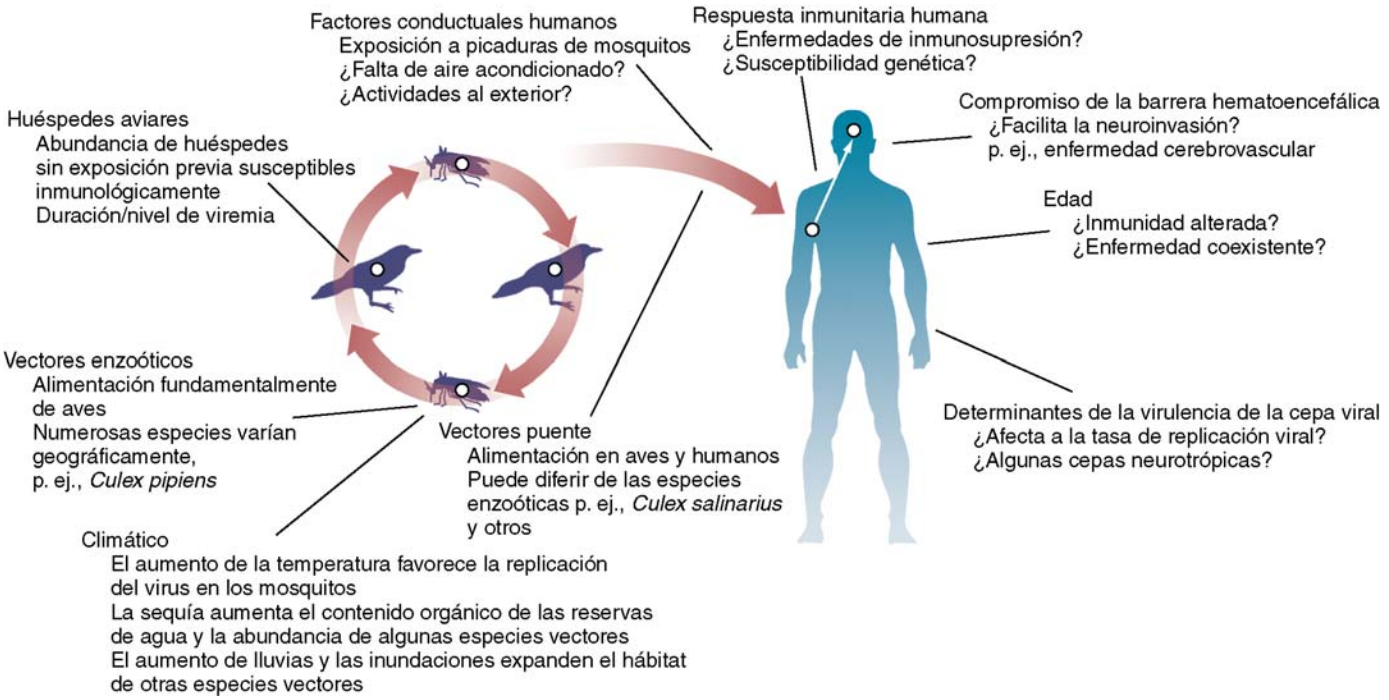


Figura 153-3 **Ciclo de transmisión del virus del Nilo Occidental y ejemplos de la modificación de factores climatológicos, de los vertebrados, los mosquitos y humanos sobre la infección y la enfermedad.**

Unidos han demostrado infección en al menos 300 especies diferentes de aves y en 62 de mosquitos. Además, al menos 30 especies de vertebrados se infectan, pero tienen una viremia insuficiente para infectar a los mosquitos que se alimentan de ellas y se consideran huéspedes «finales». Sin embargo, algunas pueden presentar infección clínica (p. ej., el ser humano). Ciertos miembros del orden Passeriformes (arrendajos, mirlos, pinzones, currucas, golondrinas, y cuervos) parecen ser relevantes en la transmisión del virus en la naturaleza; la familia Corvidae (cuervos y arrendajos azules) se revela especialmente susceptible. En algunas áreas, la llegada del virus fue anunciada por la caída de pájaros muertos del cielo. La ausencia de resistencia y la infección mortal de los huéspedes avícolas intermedios evidencia la nueva introducción de virus en el ecosistema de América, al contrario que la infección asintomática de los pájaros autóctonos por el virus estrechamente relacionado de la ESL. De las numerosas especies de mosquitos de las que se ha aislado el virus NO, las especies *Culex* parecen significativas en el ciclo enzoótico, aunque las especies varían en función de la localización geográfica. La transmisión transovárica del virus en los mosquitos permite probablemente la hibernación del virus. Durante el brote del año 2002 en Estados Unidos, se hizo evidente que en raras ocasiones la transmisión se puede producir por el trasplante de órganos infectados, desde hemoderivados infectados, a través de la placenta, y posiblemente, por la leche materna[96,97]. Durante el pico más alto de la epidemia de 2002, el riesgo de infección por transfusión se estimó hasta en 21 por 10.000 donaciones[96,97], y se ha instituido el cribado de la sangre mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR), lo que ha reducido drásticamente el riesgo de la sangre contaminada (v. el cap. 305).

Los medios por los que el virus NO se introduce en nuevas áreas no se comprenden por completo. Las aves migratorias se consideran esenciales para el movimiento de los virus desde África hasta el sur de Europa. Éstas pueden haber estado implicadas en su introducción en Norteamérica, aunque la importación de aves exóticas virémicas o de anfibios y el transporte inadvertido de mosquitos son explicaciones alternativas[98]. La evidencia de genética molecular sugiere una única introducción en Estados Unidos de una cepa, posiblemente desde Oriente Medio[99].

La mayoría de las infecciones humanas con el virus del Nilo Occidental son asintomáticas. Los estudios epidemiológicos realizados después del brote de 1999 en Nueva York sugieren que aproximadamente 1 de cada 5 personas infectadas desarrolla fiebre, y sólo 1 de cada 150 presenta enfermedad del SNC[96,97]. Estas cifras son similares a las tasas de ataque del brote de Rumanía de 1997[100], pero parecen ser mucho mas altas que las comunicadas en Egipto y Sudáfrica[101,102], debido probablemente a la presencia previa de anticuerpos en las personas de África. En Nueva York, Rumanía e Israel, el riesgo de enfermedad neurológica se incrementó con la edad, lo que puede explicarse, en parte, gracias a los diferentes patrones epidemiológicos vistos en zonas de África. En Egipto, la mayoría de la población se infecta durante la infancia, y la enfermedad neurológica es rara[101]. En Sudáfrica, un gran brote afectó a una población estimada de 18.000 personas de todas las edades, aunque sólo se comunicó un único caso de encefalitis del Nilo Occidental (ENO)[102].

ENCEFALITIS DE SAN LUIS

Se han descrito casos de ESL asociados a brotes en casi todos los estados de EE.UU., las provincias de Ontario y Manitoba en Canadá, y el estado de Sonora en México, mientras que sólo se han notificado casos esporádicos en Argentina, Brasil, Panamá, Trinidad, Guayana francesa, Surinam, Curasao, Jamaica y República Dominicana. También se ha identificado transmisión viral enzoótica en Alberta y Columbia Británica en Canadá y en Ecuador, Guatemala y Haití, y puede aparecer en cualquier otro lugar de América[103,104].

En Estados Unidos, el virus se transmite a las aves en 3 ciclos distintos, solapándose a los del virus NO: por *Culex pipiens* y *Culex quinquefasciatus* en los estados del Este y medio Este, por *Culex nigripalpus* en Florida, así como por *Culex tarsalis* en las Grandes Llanuras y en el Lejano Oeste. Las personas se infectan de manera fortuita a partir del ciclo enzoótico y, como en la infección por NO, son huéspedes finales. Las características de los vectores y sus respectivos ciclos de transmisión definen las características epidemiológicas en cada zona geográfica.

En los estados del este, la ESL se transmite periódicamente en brotes regionales y localizados con largos intervalos, sin transmisión significativa en años interpuestos. Los brotes ocurren en las áreas urbanas al final del verano y otoño, a menudo en los vecindarios mas antiguos, donde el agua residual sucia provee el hábitat para la procreación de C. *pipiens* y *C. quinquefaasciatus*, mosquitos de las casas del norte y del sur, respectivamente. Más de 50 epidemias, de alrededor de cientos de casos, han sido reconocidas en pequeñas ciudades o capitales, entre ellas Houston, Dallas, Memphis, Nueva Orleans, Chicago y Detroit. La más grande, en 1976, produjo más de 3.000 casos de infección neurológica a nivel nacional, similar en escala y localización geográfica a los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

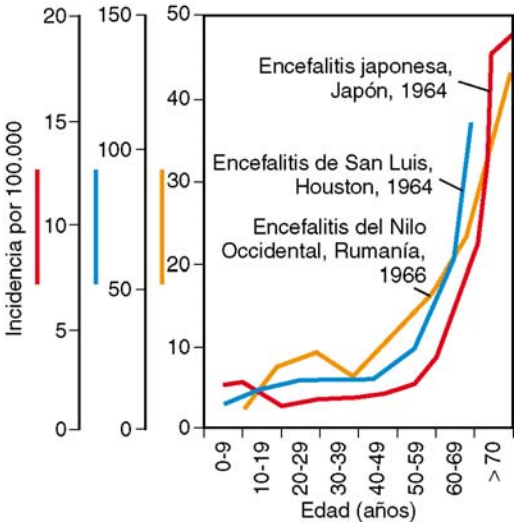


Figura 153-4 **Incidencia por grupos de edades de la encefalitis de San Luis, encefalitis del Nilo Occidental y de la encefalitis japonesa.**

brotes recientes de ENO. En tres brotes desde 1991, se comunicó un riesgo desproporcionado entre indigentes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo que probablemente refleje su mayor vulnerabilidad a la picadura de los mosquitos al atardecer, cuando los vectores son más activos[105]. En el período 1992-2000, han aparecido brotes mucho mas pequeños y casos esporádicos (mediana de 14 casos; rango 2-26 casos anualmente). El brote de 2001 en Louisiana produjo 71 casos, y fue un recordatorio de la transmisión enzoótica continua y del potencial epidémico del virus[106].

Los brotes en Florida ocurren de forma más difusa en localidades suburbanas y urbanas, donde zonas bajas encharcadas y estanques facilitan lugares de cría para *C. nigripalpus*[107]. En los estados del Oeste, la ESL se transmite de forma perenne y a bajo nivel en las áreas rurales, a menudo en asociación con granjas irrigadas y pastizales. Hace 40 años, los brotes en áreas agrícolas se producían a intervalos regulares; más recientemente, los casos han sido más esporádicos, y con frecuencia han estado relacionados con exposición profesional o han ocurrido próximos a ciudades. También han aparecido pequeños brotes urbanos. El descenso de los casos se ha atribuido a cambios seculares en el uso de la tierra, a las viviendas con aire acondicionado, y a otros factores que conducen a una menor exposición. La exposición disminuida a la infección se ha confirmado en poblaciones rurales de California, donde las tasas de seroprevalencia oscilan ahora entre el 0,1 y el 11%[104].

El riesgo de enfermedad se asocia más estrechamente a la edad avanzada, pero también se ve un riesgo ligeramente mayor en los lactantes. La importancia de la edad se refleja en la proporción decreciente entre infección asintomática y sintomática, con rangos que van de 800 : 1 en niños a 85 : 1 en adultos mayores de 60 años (fig. 153-4)[108]. Entre 1999 y 2007, el 75% de todos los pacientes fueron mayores de 40 años, con un mayor riesgo en varones y en personas de raza negra[12].

ENCEFALITIS TRANSMITIDA POR GARRAPATAS

El virus de la ETG se clasifica como una especie dentro del grupo mamífero de los flavivirus transmitidos por garrapatas, y se subdivide en tres subtipos: Lejano Oriente (antes ERPE), Siberiano (previamente Siberiano occidental) y Europeo (anteriormente EEC). En este capítulo, se sigue esta última clasificación, aunque muchas de las referencias más antiguas usan los nombres primitivos para los subtipos virales.

Los tres subtipos del virus de la ETG, así como otros flavivirus relacionados con la transmisión por garrapatas, se transmiten a lo largo de la región holártica con alguna evidencia de su diseminación desde una fuente de Asia[27,109]. El subtipo del Lejano Oriente se transmite en el este de Rusia, Corea, China y parte de Japón; el subtipo europeo y cepas virales relacionadas se encuentran en Escandinavia, Europa y estados orientales de la antigua unión Soviética; y el subtipo Siberiano se encuentra en Siberia Occidental (v. fig. 153-1D). La distribución geográfica se solapa en Europa oriental, donde pueden aislarse tanto los subtipos Siberiano y del Lejano Oriente[15]. El virus de la encefalomielitis ovina se encuentra en las islas británicas, y el virus de Powassan en Norteamérica y norte de Asia. Entre los flavivirus transmitidos por garrapatas muy relacionados están los virus de las encefalitis ovinas de Turquía y España, que se encuentran en la región meridional de Europa[110], y dos virus que causan fiebre hemorrágica (el virus de la enfermedad del bosque de Kyasanur en India y el de la fiebre hemorrágica de Omsk en Siberia).

La ETG se ha identificado en toda Europa, excepto en Portugal y los países del Benelux, pero la transmisión endémica es más intensa en Austria, áreas de Alemania, Polonia, Hungría, la antigua Yugoslavia, Checoslovaquia y los estados del Báltico y Rusia Occidental. En estos países, las tasas de incidencia en la población no vacunada se han aproximado a 50/100.000 personas, pero el riesgo es muy focal. En Austria, los programas de vacunación nacional han reducido la incidencia de enfermedad a menos de 1/100.000[111]. Se han recogido casos esporádicos en Francia, Liechtenstein, Suecia, Suiza, Italia y Grecia. En el Lejano Oriente, los casos de ETG se dan sobre todo entre personas que viven o trabajan en áreas forestales de Rusia, Corea, Norte de China e isla de Hokkaido, Japón. Los nuevos modelos basados en factores ambientales y en datos de satélite sugieren que el cambio climático es responsable en parte de la mayor incidencia en Europa[112]. Los estudios longitudinales muestran que el virus circula ahora a mayores altitudes en República Checa.

Los virus se transmiten horizontalmente entre garrapatas y vertebrados, y a lo largo del invierno por transmisión vertical en las garrapatas e infecciones latentes en los animales que hibernan. Los virus pasan de forma transovárica y a través de los diversos estadios, desde el huevo a la larva, ninfa y adulto, así que todos los estadios de la garrapata, y tanto la garrapata macho como la hembra, transmiten la infección a animales y seres humanos. Además, parece que el virus puede ser transmitido entre las garrapatas, que se alimentan en la piel del mismo huésped, por la infección del sistema reticuloendotelial y de las células inflamatorias del huésped, sin necesidad de viremia en éste[113]. Las larvas y ninfas de las garrapatas se alimentan sobre todo de aves y de pequeños mamíferos, y las adultas de mamíferos grandes, tales como el corzo, el ciervo, las cabras domésticas, ovejas, vacas, gatos, perros y seres humanos. Las infecciones humanas son incidentales para el ciclo de la transmisión. Los movimientos animales pueden propagar las garrapatas y los virus a nuevos focos.

Dentro de los rangos de *Ixodes ricinus* y de *Ixodes persulcatus* (las principales garrapatas vectores de los subtipos Europeo y del Lejano Oriente, respectivamente) las garrapatas se distribuyen focalmente en microhábitats resguardados con alta humedad y temperaturas moderadas, limitadas a elevaciones menores de 1.000 m. Estudios ecológicos de paisaje han caracterizado ecotonos forestales entre campos o praderas, y bajas masas de árboles caducifolios y arbustos con una espesa copa como biotopos de alto riesgo que se correlacionan con focos de casos humanos[114]. Los focos de transmisión tienden a ser muy estables, pero están sujetos a modificaciones ambientales humanas, y posiblemente al cambio climático[115]. En Europa central, los casos aparecen desde abril hasta noviembre, con el máximo en junio y julio, y una elevación secundaria en octubre.

Los casos se producen principalmente en adultos de 20-50 años de edad, con predominio masculino, lo que refleja la exposición ocupacional forestal y agrícola. Sin embargo, los niños que juegan en el exterior y las personas con exposición recreativa al pasear por el monte, recoger frutos silvestres, o setas, también pueden estar en riesgo, según la localización y la estación. No obstante, el riesgo para la mayoría de las personas con exposiciones cortas es escaso. Entre los soldados americanos destacados en Europa central no se ha comunicado ningún caso, y la tasa de seroconversiones es baja (0,1-0,4%)[116]. La enfermedad causada por el virus de la encefalomielitis ovina es ante todo una enfermedad ocupacional de veterinarios, pastores y carniceros[117].

El virus de la ETG es estable a pH ácido, y el consumo de leche no pasteurizada o de productos lácteos de cabras, ovejas o vacas infectadas constituía en principio el 10-20% de los casos de algunas partes de Europa central. Se ha sugerido la posibilidad de que el virus de Powassan pueda transmitirse a través de productos lácteos crudos en Estados Unidos[118]. El sacrificio o el despiece de animales infectados o de su carne es el principal modo de transmisión del virus de la enfermedad de la encefalomielitis ovina a los humanos, y también se ha

descrito en la ETG y en brotes del virus de Alkhurma (v. descripción posterior)[119]. La infección también se ha adquirido a partir de garrapatas infectadas llevadas a los hogares en fómites.

Además del virus de la ETG, *I. ricinus* también transmite varias borrelias responsables de la enfermedad de Lyme (así como *Anaplasma phagocytophilum, Babesia microti* y varias especies de rickettsia), y se han observado infecciones dobles por garrapatas en animales y en humanos. No obstante, en áreas de alto riesgo, la enfermedad de Lyme es mucho más común que las otras enfermedades. Esta diferencia refleja la baja proporción de garrapatas infectadas por el virus (0,1-5%), y las tasas 10 veces más elevadas de infección por borrelia de las garrapatas en la misma localización. Esta distinción puede deberse a la brevedad de las viremias en los huéspedes animales, que dejan pocos días para que las garrapatas se infecten; en contraste, las infecciones persistentes por borrelia de los roedores ofrecen una mayor probabilidad de infección de la garrapata mientras se alimentan. Una situación análoga se produce en Estados Unidos, donde *Ixodes scapularis* transmite la enfermedad de Lyme, la babesiosis, la anaplasmosis humana, y un genotipo del virus de Powassan representado por el virus de la garrapata del ciervo[120]. No obstante, las garrapatas *Ixodes cookei* (principal vector del virus Powassan) e *I. scapularis* difieren algo en su rango de huéspedes, lo que puede limitar más aún la oportunidad para que los ciclos transmisores de virus y de borrelia se entrecrucen.

Patogenia

FIEBRE AMARILLA

Los estadios tempranos de la infección de la FA se pueden inferir de los estudios de la vacuna humana y de las infecciones experimentales con virus salvaje en los primates. Dos días después de la inoculación de la vacuna atenuada 17D, los niveles del factor de necrosis tumoral α (TNF-α), el antagonista del receptor de la interleucina-1 (ARIL-1) y, en menor medida la interleucina-6 (IL-6), aumentan, con un pico secundario de TNF-α 7 días más tarde[3,33,121,122]. Las citocinas se sintetizan en respuesta a la difusión local de la vacuna, y de nuevo como respuesta a la viremia que alcanza su máximo entre los días 3 y 6[3,33,123]. Las elevaciones del TNF-α corresponden a la disminución del recuento de los linfocitos. Después de una infección por el virus salvaje, la fase gripal de la FA precoz se asocia presumiblemente a un período similar de elaboración de citocinas. En los monos rhesus inoculados experimentalmente, el virus se replica en principio en los ganglios linfáticos locales, seguido con rapidez de una infección por vía sanguínea de los macrófagos fijos, sobre todo de las células de Kupffer en el hígado, y a continuación invasión y replicación adicionales en el hígado, pulmón, riñón y glándulas suprarrenales, y de un modo más intenso en el tejido linfático regional, el bazo y la médula ósea[3,33]. Se cree que la infección por la picadura del mosquito, que introduce citocinas con la saliva del insecto, difiere de la inoculación experimental con aguja en el resultado de la replicación y distribución local, pero se ignora la importancia de estos factores a la hora de modular las infecciones por flavivirus.

Los cambios anatomopatológicos son más pronunciados en el hígado y los riñones, pero se encuentran hemorragias extensas en las superficies mucosas, en la piel y dentro de varios órganos. Numerosas hemorragias petequiales y la erosión de la mucosa gástrica contribuyen a la hematemesis, que suele marcar el comienzo de la enfermedad. La lesión hepatocelular se caracteriza por una distribución mediozonal parcheada, que deja libres las células que rodean la vena central y la tríada portal. La extensión de la necrosis lobular es variable, con un promedio del 60%, pero incluso con necrosis lobular confluente la arquitectura reticular está conservada. La preservación de la red reticulínica, los cambios inflamatorios mínimos y la morfología de los hepatocitos en degeneración concuerdan con la apoptosis como principal vía de muerte celular. Los cambios iniciales en los hepatocitos infectados consisten en depleción del colágeno e inflamación nebulosa, seguida de acumulación de grasa y pigmento ceroide. Las células necróticas finalmente se coagulan, con la formación de los cuerpos característicos eosinofílicos de Councilman, que corresponden a células apoptóticas. El antígeno viral se identifica inicialmente en las células de Kupffer, y aparece más tarde en los hepatocitos, cuerpos de Councilman y células endoteliales[124–126]. La cicatrización se produce sin fibrosis.

La albuminuria y la insuficiencia renal reflejan factores prerrenales, incluidos los vómitos y la miocarditis, así como la invasión del parénquima y, en la enfermedad avanzada, necrosis tubular aguda[33,127]. El antígeno viral puede identificarse en el riñón, y también en el corazón, donde la infiltración grasa degenerativa del miocardio y del sistema de conducción contribuye a disminuir el gasto y a provocar arritmias[126]. Los hallazgos neurológicos probablemente reflejen las alteraciones metabólicas, el edema cerebral y las hemorragias, más que la encefalitis. La causa de la diátesis hemorrágica está mal definida, pero probablemente represente una combinación de una síntesis hepática reducida de los factores de coagulación, coagulación intravascular, trombopenia, y disfunción endotelial y plaquetaria. Una combinación de daño parenquimatoso directo y de un síndrome similar a la respuesta sistémica inflamatoria parece contribuir al shock y a la evolución mortal. Los anticuerpos neutralizantes elaborados dentro de la primera semana de enfermedad eliminan el virus, y a la recuperación sigue inmunidad de por vida.

Se cree que la inmunidad flaviviral heteróloga (p. ej., dengue previo) provee una protección parcial frente a la infección, lo que puede contribuir a la ausencia de FA en Asia[128]. No obstante, frente a la situación con el FDH, no se produce una estimulación inmunitaria mediada por anticuerpos. La selección genética se ha descrito en supervivientes de epidemias de FA, y tanto la juventud como la edad avanzada se han considerado factores de riesgo para la enfermedad sintomática[3,129]. Ser portador de hepatitis B, que es prevalente en áreas de África con FA endémica, no constituye un factor de riesgo para la enfermedad sintomática[130].

DENGUE Y FIEBRE DEL DENGUE HEMORRÁGICO

La mayoría de las infecciones por el virus del dengue son subclínicas. La fiebre del dengue autolimitada es la evolución clínica habitual de la infección, pero una respuesta inmunopatológica en algunos pacientes, por lo general en el contexto de la inmunidad heteróloga, produce el síndrome del FDH (fig. 153-5)[131–133].

Después de la picadura de un mosquito infeccioso, el virus se replica en los ganglios linfáticos locales, y en 2-3 días se disemina por vía sanguínea a varios tejidos. Los virus suelen circular en la sangre durante 5 días en los monocitos/macrófagos infectados, y en menor grado en los linfocitos B y T. También se replica en la piel, en las células linfoides reactivas del bazo y en los macrófagos[134,135]. El antígeno viral, que posiblemente refleja una captación de inmunocomplejos, pero no una replicación viral activa, puede demostrarse más ampliamente en las células de Kupffer hepáticas y los endotelios, las células tubulares renales y los macrófagos alveolares y el endotelio. Casi todos los pacientes están virémicos en el momento de la presentación clínica con fiebre, y eliminan el virus de la sangre unos días después de la defervescencia[136,137]. El malestar y los síntomas seudogripales que tipifican el dengue probablemente reflejen la respuesta de citocinas de los pacientes; no obstante, la mialgia, un síntoma cardinal de la enfermedad, puede indicar asimismo cambios anatomopatológicos en el músculo, caracterizados por un moderado infiltrado mononuclear perivascular con acumulación de lípidos[138]. El dolor musculoesquelético (fiebre quebrantahuesos) podría reflejar la infección por el virus de los elementos de la medula ósea, como los macrófagos móviles y las células dendríticas (CD11b/CD18 [MAC-1]-positivas), así como células reticulares adventicias relativamente inmóviles (positivas para el receptor del factor de crecimiento neural)[135]. La supresión local de la poyesis eritrocítica, mielocítica y trombocítica dentro de 4-5 días se refleja en citopenias periféricas. El examen histopatológico de la piel de pacientes con exantema muestra un grado menor de vasculitis dérmica linfocitaria y, de forma variable, antígeno viral[134,136]. Se ha descrito una elevación de las transaminasas hepáticas en la mayoría de los casos de dengue, con el nivel de la aspartato aminotransferasa (AST) inicialmente más alta que la de la alanina aminotransferasa (ALT), y con niveles más altos en la FDH que en el dengue[64,139]. En los casos mortales, los hallazgos histopatológicos recuerdan los de la FA precoz leve, con hipertrofia de las células de body, balonización focal y necrosis de los hepatocitos en distribución medio-zonal con formación ocasional de cuerpos de Councilman, cambios grasos leves y una respuesta celular mononuclear periportal escasa[140]. El antígeno viral se ha demostrado en hepatocitos, las células de Kupffer y el endotelio[135]. Las complicaciones neurológicas se han atribuido principalmente a las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

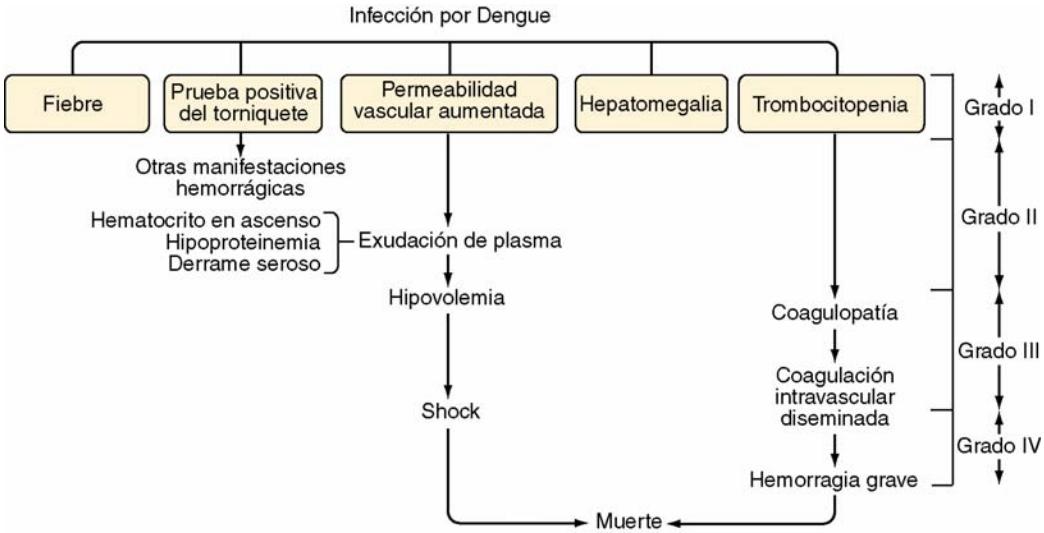


Figura 153-5 Espectro clínico, fisiopatología y clasificación del dengue hemorrágico. Arriba están los hallazgos clínicos claves; en el centro, los mecanismos fisiopatológicos; y en el lado derecho la clasificación de casos de la Organización Mundial de la Salud: *Grado 1:* fiebre acompañada de síntomas constitucionales inespecíficos; las únicas manifestaciones hemorrágicas son un resultado positivo de la prueba del torniquete, hematomas fáciles, o ambos. *Grado 2:* hemorragia espontánea, además de las manifestaciones del grado 1, por lo general en forma de hemorragias cutáneas o de otras zonas. *Grado 3:* shock circulatorio manifestado por un pulso débil, rápido y estrechamiento de la presión del pulso o hipotensión, piel fría y sudorosa e inquietud. *Grado 4:* shock profundo con presión arterial o pulso indetectables. *(De la Organización Mundial de la Salud. Technical Guide for Diagnosis, Treatment, Surveillance, Prevention and Control of Dengue Haemorrhagic Fever; 2.ª ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1997.)*

alteraciones metabólicas y a las hemorragias intracraneales, focales y a veces masivas, pero la publicación de casos aislados y de series limitadas han indicado la posibilidad de invasión viral del SNC y encefalitis[141–144].

El shock en el síndrome del shock del dengue (SSD) aparece tras la repentina extravasación de plasma en sitios extravasculares, entre ellos la pleura y las cavidades abdominales, normalmente con defervescencia de la fiebre[132,145]. El aumento extenso de la permeabilidad vascular se asocia a la activación inmunitaria, según se manifiesta por unos niveles plasmáticos incrementados de los receptores solubles del factor de necrosis tumoral (sTNFR/75), IL-8, IFN-γ y otros mediadores, así como por la producción endotelial local de IL-8 y RANTES con muerte celular endotelial apoptótica[146–153]. Además, la formación de inmunocomplejos activa el sistema del complemento, con incremento de C3a y C5a[154]. Los niveles de IL-6 y de la molécula-1 de adhesión intercelular están deprimidos en paralelo con la hipoalbuminemia y la pérdida general de proteínas séricas. La rápida reversibilidad predecible del síndrome en 48 horas y la escasez de una correlación de los datos histopatológicos (normalmente edema perivascular con diapédesis de eritrocitos y hemorragias focales generalizadas) sugieren que la respuesta inflamatoria produce una vasculopatía. La reducción del gasto cardíaco puede contribuir aún más al shock[155]. La diátesis hemorrágica es compleja y no se comprende bien. Refleja una acción de las citocinas y el daño vascular, anticuerpos virales que se unen a las plaquetas o reacción cruzada con el plasminógeno y otros factores de la coagulación, una función y supervivencia plaquetarias reducidas, y una coagulopatía leve de consumo[156–159].

El aumento de la frecuencia de FDH en las infecciones secundarias del dengue ha sugerido la participación de los anticuerpos heterólogos a la hora de aumentar la captación y replicación viral en las células portadoras de receptores Fc (refuerzo de la inmunidad mediada por anticuerpos)[160,161]. Al mismo tiempo, los niveles de TNF-α, CD8 soluble, e IL-2 soluble que están más altos en pacientes con FDH que en aquéllos con la fiebre del dengue indican una activación de la reactividad cruzada de los linfocitos memoria $CD4^+$ y $CD8^+$ en respuesta a una infección secundaria[146]. La producción resultante de IL-2, interferón-γ y otras linfocinas es reforzada por la abundancia incrementada de células diana infectadas, resultante de la estimulación mediada por el interferón-γ de receptores Fc y de la expresión inducida por flavivirus de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de tipo I y II que activan aún más a los linfocitos T[162,163]. Los monocitos infectados activados y el endotelio producen y liberan con su lisis TNF-α, IL-1, factor activador de las plaquetas (PAF), IL-8, y RANTES, que actúan en sinergia con linfocinas, histamina y C3a y C5a inducidos por inmunocomplejos virales para producir la disfunción endotelial temporal que da lugar al escape de plasma. En paralelo al papel patogénico de los anticuerpos secundarios reforzantes en el FDH, las respuestas de memoria celular a los antígenos heterólogos también pueden contribuir a la inmunopatología. Mientras que las células activadas que responden a antígenos con reactividad cruzada predominan sobre las respuestas primarias al virus infectante, siguiendo el paradigma del pecado antigénico original, éstas están abocadas a morir por apoptosis, son ineficaces en la eliminación del virus y pueden ser una fuente de citocinas con un efecto clínico negativo[146].

Aunque la infección con cualquiera de los serotipos puede producir FDH, algunos datos indican una mayor propensión después de una segunda infección con ciertos serotipos, o con cepas específicas de una virulencia supuestamente mayor en una población concreta parcialmente inmune[57,164,165]. Las tendencias hacia una gravedad mayor o fluctuante de la enfermedad durante brotes prolongados se ha atribuido a la evolución de cuasiespecies virales[166].

La elevación de los niveles de anticuerpos séricos neutralizantes se correlaciona con la eliminación de la viremia, pero la inmunidad se asocia tanto a la respuesta inmunitaria humoral como a la celular[136,153]. Esta última se encuentra mediada por linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$ que reconocen epítopos específicos de serotipo, epítopos con reactividad cruzada entre serotipos del dengue, y epítopos con reactividad cruzada entre flavivirus[20,167–169]. La estimulación de la inmunidad protectora cruzada de la infección con un serotipo del virus del dengue debe ser limitada y breve, ya que la infección con un segundo tipo durante la misma estación de transmisión no es infrecuente. La enfermedad después de la infección con dos serotipos (p. ej., un tercer ataque de dengue) es poco frecuente, y la enfermedad después de tres infecciones, casi nunca ocurre. Rara vez se han observado episodios repetidos de FDH, presumiblemente porque los factores inmunitarios que favorecen las respuestas inmunopatológicas son sobrepasados por las respuestas inmunitarias que eliminan la infección[170].

ENCEFALITIS POR FLAVIVIRUS

El período de incubación variable y potencialmente largo de 4-21 días (por lo general, 1 semana) puede reflejar el intervalo para la replicación viral en las células cutáneas de Langerhans y los ganglios linfáticos locales, con una breve viremia posterior antes de que el virus invada el SNC[171]. Los virus pueden recuperarse pocas veces de la sangre, normalmente menos de 1 semana después del inicio de la enfermedad y

antes del establecimiento de los síntomas neurológicos, pero a veces más tarde en pacientes inmunodeprimidos. Para el virus NO, la detección mediante PCR en tiempo real es más frecuente[172]. La gran proporción de infecciones que son asintomáticas, aproximadamente 300 veces el número de casos sintomáticos, es sorprendente y presenta una uniformidad llamativa entre la ESL, EJ y ENO. La infección subclínica posiblemente refleja la eliminación periférica del virus antes de que se produzca la neuroinvasión.

Las respuestas innatas se consideran esenciales para esta eliminación. Por ejemplo, durante la infección por el virus NO, la respuesta del huésped limita la propagación viral mediante la activación de la vía del factor 3 regulador del IFN[173]. Se cree que una respuesta inflamatoria dependiente del receptor de tipo Toll 3 interviene en la penetración del virus en el cerebro y en la lesión neuronal en modelos animales[174]. La expresión en el SNC del receptor de quimiocinas CCR5 y su ligando CCL5 están muy estimuladas por el virus NO, y se asocian con la infiltración del SNC por linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, linfocitos $NK1.1^+$ y macrófagos que expresan CCR5.

Se ha demostrado que varios polimorfismos genéticos de los genes de las citocinas y sus promotores en el huésped son relevantes en una serie de trastornos inflamatorios e infecciosos. En modelos murinos de encefalitis por flavivirus, los polimorfismos del gen inducido por IFN de la 2-5-oligoadenilato sintetasa 1 (*OAS-1*) se asocian con distintos pronósticos después de la infección[174,175]. Otros polimorfismos genéticos pueden ser relevantes a la hora de proteger a las neuronas contra la lesión oxidativa, o al restringir la progresión de la enfermedad, quizá al actuar a nivel del desplazamiento de los leucocitos al cerebro. Por ejemplo, en un estudio reciente con seres humanos infectados por el virus NO, un alelo defectivo en el receptor de quimiocinas CCR5 (CCR5Δ32), que se produce sobre todo en personas de raza blanca, se observó que se asociaba de forma muy significativa con la infección sintomática por el virus NO en dos poblaciones independientes de Estados Unidos. Un polimorfismo similar se asocia con casos de enfermedad grave de ETG[175]. La alteración de la función de los linfocitos T cooperadores respecto a la proteína no estructural 3 se ha asociado con la gravedad del pronóstico después de la infección con el virus de la EJ[176].

En modelos animales de encefalitis por arbovirus, el virus entra al SNC cruzando el endotelio vascular o a través del epitelio olfativo, donde la barrera hematoencefálica está alterada. No obstante, en el ser humano la evidencia sugiere la transmisión a través del endotelio vascular, bien por transferencia pasiva o por replicación del virus en células endoteliales[177]. Para la EJ, la función de la célula endotelial puede estar alterada[172].

Dentro del cerebro, los viriones se propagan de célula a célula. Los cambios anatomopatológicos consisten en congestión meníngea e inflamación, edema cerebral, y una extensa encefalitis con predilección por el hipocampo y la corteza temporal, el tálamo, la sustancia negra, el cerebelo, las áreas periventriculares del tronco del encéfalo y la médula espinal anterior. La destrucción de los núcleos de las motoneuronas más bajas en el tronco del encéfalo y de las astas anteriores de la médula cervical y lumbar alta se ve con frecuencia en la ETG, más aún en la forma de la enfermedad del Lejano Oriente, y menos en la EJ, ESL y ENO. La degeneración neuronal focal y la necrosis con neuronofagia evolucionan hacia la formación de nódulos gliales y, con la cicatrización, cambios espongiformes. El antígeno viral aparece en los cuerpos neuronales y sus procesos, y más tarde en las células fagocíticas[178]. Los infiltrados perivasculares inflamatorios consisten en linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ activados, macrófagos y linfocitos B.

En un estudio anatomopatológico de ETG, el antígeno viral se ha identificado sobre todo en neuronas de gran tamaño; había una mala relación topográfica entre los infiltrados inflamatorios (sobre todo linfocitos T y macrófagos) y la distribución del antígeno, lo que sugiere un proceso de muerte celular mediada por fenómenos inmunitarios en lugar de una lisis viral directa[179].

Dentro del líquido cefalorraquídeo (LCR), los linfocitos T predominan por encima de su proporción en el suero, con una proporción correspondientemente más baja de linfocitos B y linfocitos citolíticos naturales. La activación de linfocitos T se evidencia por la expresión de HLA-DR seguida de CD25 (receptor de la IL-2) y CD71 (receptor de la transferrina), y por el incremento de los niveles en el LCR de los niveles de neopterina y β_2-microglobulina[180,181]. Hay varios procesos que pueden contribuir a la muerte neuronal, como la apoptosis, la hinchazón citoplasmática, la vacuolizacion y la ruptura de la membrana.

La infrecuente recuperación del virus a partir del LCR, a menudo en pacientes con enfermedad mortal y fulminante, se asocia a la ausencia de anticuerpos intratecales, lo que indica un papel esencial de la neutralización viral en la recuperación[182]. Las respuestas de linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$ a la proteína NS3 del virus EJ y al interferón-γ inducido por dicha proteína se correlacionó con la protección frente a la enfermedad y con el pronóstico, lo que indica un papel clave de esta proteína instruccional como ayuda para estimular una respuesta anamnéstica de anticuerpos, así como en la eliminación de la infección establecida del SNC[176]. Por otro lado, la formación de inmunocomplejos intratecales y de anticuerpos antineurofilamento y antiproteína básica de mielina también se ha asociado a un mal pronóstico, lo que sugiere una lesión inmunopatológica[183,184]. La inmunopatología está implicada en algunos modelos animales de encefalitis por flavivirus[185], y es compatible con la observación de que en algunos pacientes inmunodeprimidos infectados por el virus NO hay un comienzo retrasado de las características clínicas, a pesar de los altos niveles de viremia[186].

El curso bifásico y relativamente prolongado de la enfermedad en la ETG se refleja en la neopterina del LCR, la β_2-microglobulina y la síntesis intratecal de inmunoglobulina G (IgG), que permanece elevada durante 6 semanas, y la pleocitosis, que persiste mucho más que en otras infecciones del SNC, lo que concuerda con una reacción inflamatoria prolongada[187]. Aunque este curso temporal alude a un proceso postinfeccioso, los cambios anatomopatológicos con antígeno viral en las neuronas, los infiltrados focales y perivasculares, y la recuperación de virus de los casos de los pacientes fallecidos son compatibles con una encefalitis primaria[188]. En algunos estudios de ETG progresiva y crónica, se ha descrito la presencia de mutaciones del gen viral *NS1* y respuestas defectivas de los linfocitos T[189,190].

La eliminación retrasada del virus de la EJ también se ha sugerido por la presencia de virus infectivos, antígeno, o anticuerpos IgM en el SNC varias semanas después del comienzo de la enfermedad. El antígeno viral del virus de la EJ se ha detectado en las células mononucleares de la sangre periférica meses después de la recuperación clínica[191,192]. Clínicamente, la parálisis progresiva y subaguda de la musculatura de los miembros y la epilepsia crónica son características bien conocidas de la ETG[193,194], y se ha demostrado la persistencia viral en el SNC[195]. Se han creado infecciones crónicas sintomáticas similares en monos infectados por los virus de la ETG y la ENO.

La edad avanzada es un dato destacado entre los factores de riesgo para desarrollar infección neurológica. En las poblaciones susceptibles, las tasas de enfermedad se elevan de forma abrupta con la edad, aunque las infecciones atacan de manera uniforme a personas de todas las edades, lo que indica la existencia de factores del huésped relacionados con la edad más que un incremento en la exposición como factor de riesgo (v. fig. 153-4)[1,37,100,108]. Las bases biológicas para la susceptibilidad relacionada con la edad están mal definidas. Los estudios en ratones indican un papel crítico de la respuesta precoz de anticuerpos para contener la replicación viral y limitar la diseminación en el SNC. Aunque el riesgo relacionado con la edad puede reflejar tan sólo la inmunosenescencia, otras observaciones indican un papel para los cambios funcionales o estructurales del SNC que facilitan la neuroinvasión. Por ejemplo, en algunos estudios, la neurocisticercosis fue más prevalente en pacientes con casos mortales de EJ que en aquellos que fallecieron por otras enfermedades, y en un único estudio, la hipertensión se asoció con un incremento de la incidencia de casos mortales de ESL[196]. Se ha comunicado que la interacción de infecciones concurrentes virales, bacterianas o parasitarias altera la evolución esperada de la ETG y de la EJ, lo que se relaciona con una neuroinvasión facilitada o con factores inmunitarios[197,198]. La inmunidad al dengue heterólogo se ha relacionado con un mejor pronóstico de la ESL y la EJ[199–201].

Características clínicas

FIEBRE AMARILLA

La enfermedad de la FA varía en gravedad, desde una gripe indiferenciada y autolimitada a una fiebre hemorrágica, mortal en el 50% de los casos[3,33,127]. Además, el 5-50% de las infecciones son asintomáticas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Después de un período de incubación de 3-6 días, la fiebre, la cefalea y las mialgias comienzan abruptamente, acompañadas por pocos hallazgos en la exploración física, a excepción de inyección conjuntival, enrojecimiento facial, bradicardia relativa (signo de Faget) y, en el examen de laboratorio, leucopenia. En la mayoría de los casos, la resolución de este *período de infección* concluye la enfermedad, pero en otros, la remisión de la fiebre durante unas pocas horas hasta varios días se sigue de síntomas renovados, fiebre alta, cefalea, dolor lumbosacro, náuseas, vómitos, dolor abdominal y somnolencia *(período de intoxicación)*. A continuación sobreviene una debilidad profunda y postración, complicadas por una escasa ingesta oral y vómitos prolongados, pero la enfermedad multisistémica grave está dominada por la hepatitis ictérica y una diátesis hemorrágica con hemorragia digestiva prominente y hematemesis, epistaxis, hemorragia gingival, y hemorragias petequiales y purpúricas. La albuminuria es un hecho constante, que ayuda a diferenciar la FA de otras causas de hepatitis viral. La ictericia progresiva y la elevación de los niveles de las transaminasas continúan durante varios días, al mismo tiempo que sobrevienen la azoemia y la oliguria progresiva. Mientras que los niveles de bilirrubina directa se elevan a 5-10 mg/dl, los de fosfatasa alcalina sólo están ligeramente incrementados; a menudo, la AST puede hallarse elevada por encima de la ALT, a causa de la lesión miocárdica[202]. Finalmente, aparecen hipotensión, shock y acidosis metabólica en algunos pacientes, complicados por la disfunción miocárdica y las arritmias como fenómenos tardíos y la necrosis tubular aguda. La confusión, las convulsiones y el coma distinguen los últimos estadios de la enfermedad, pero el análisis del LCR revela un incremento de los niveles de proteínas sin pleocitosis, compatible con edema cerebral o encefalopatía. La muerte suele producirse dentro de los 7-10 días siguientes al inicio. Si el paciente sobrevive al período critico de la enfermedad, las infecciones bacterianas secundarias que culminan en neumonía o sepsis son complicaciones comunes. La recuperación no se ha seguido de hepatitis crónica.

Clínicamente, la FA grave recuerda a otras fiebres hemorrágicas virales que aparecen en África y Sudamérica, así que se requiere la confirmación de laboratorio para hacer su diagnóstico. La exclusión precoz de otras causas con el potencial de contagio interpersonal es fundamental para evitar la transmisión nosocomial. Otras formas de hepatitis viral, en concreto la hepatitis E (que suele aparecer en brotes), la leptospirosis, el paludismo, la fiebre tifoidea, la fiebre recurrente, el hígado agudo graso del embarazo y la hepatitis relacionada con toxinas, son alternativas diagnósticas.

DENGUE Y FIEBRE DEL DENGUE HEMORRÁGICO

La fiebre clásica del dengue es una enfermedad febril aguda con cefaleas, artromialgias y exantema, pero la gravedad de la enfermedad y de las manifestaciones clínicas varía con la edad y el tipo de virus. La infección suele ser asintomática o inespecífica y consiste en fiebre, malestar, inyección faríngea, síntomas respiratorios de vías altas y exantema (especialmente en niños)[8,203,204]. Es más probable que los virus dengue del tipo 2 y 4 causen infecciones inaparentes en personas no expuestas a flavivirus[137]. La gravedad de la infección puede estar aumentada entre lactantes y ancianos[205]. Después de un período de incubación de 4-7 días, la fiebre (a menudo con escalofríos, cefalea frontal grave y dolor retroorbitario) se desarrolla de manera abrupta con una rápida progresión a la postración, intenso dolor musculoesquelético y lumbalgias, así como dolor abdominal a la presión. La anorexia, náuseas, vómitos, hiperestesia de la piel y disgeusia son quejas comunes. Inicialmente, la piel aparece enrojecida, pero en un plazo de 3-4 días y con la lisis de la fiebre, se desarrolla un exantema macular inespecífico y a veces escarlatiniforme, excepto en la palmas y plantas. A medida que el exantema se desvanece o descama, pueden permanecer grupos localizados de petequias en las superficies extensoras de los miembros. Un segundo episodio de fiebre y síntomas puede sobrevenir (patrón en «silla de montar»). La recuperación puede seguirse de un período prolongado de falta de atención, fatigabilidad fácil e incluso depresión.

Aunque casi ningún caso se complica, la hemorragia leve de las mucosas (a menudo epistaxis, hemorragia gingival, hematuria y metrorragias) no es infrecuente, y puede haber hemorragia digestiva y hemoptisis (v. fig. 153-5)[206]. En pacientes con úlcera péptica preexistente, grave, e incluso mortal, puede precipitarse la hemorragia digestiva[207]. También se han descrito casos de hemorragia esplénica subcapsular y rotura del bazo, hemorragia uterina causante de aborto espontáneo y hemorragia grave posparto[208,209]. Es fundamental diferenciar estos fenómenos de la diátesis hemorrágica que acompaña al síndrome potencialmente mortal de hipotensión e insuficiencia circulatoria de la FDH-SSD.

La hepatitis suele complicar la fiebre del dengue[64,139,210]. En Taiwán, se observó que los niveles de transaminasas se elevaron 10 veces por encima de lo normal en el 11% de los casos, con fallecimientos infrecuentes por causa hepática. Los síntomas neurológicos asociados a la fiebre del dengue se han comunicado esporádicamente, y se han atribuido a hemorragias o edema cerebral, pero la recuperación del virus del LCR, la IgM intratecal específica del virus y la evidencia inmunohistoquímica de infección en el cerebro indican la posibilidad de encefalitis por dengue primario en algunos casos[141–143,211]. También se han descrito casos de miositis con rabdomiólisis.

La transmisión vertical del virus del dengue a recién nacidos cuyas madres tuvieron el inicio de la fiebre del dengue primario o secundario hasta 5 semanas antes del parto ha resultado en un dengue neonatal agudo que se manifiesta como fiebre, cianosis, apnea, erupción macular, hepatomegalia y recuentos plaquetarios de tan sólo 11.000/μl[203,212]. Un lactante falleció de hemorragia intracerebral, pero otros, aunque estaban enfermos, no tuvieron otros síntomas de FDH y se recuperaron sin incidencias. El virus del dengue se aisló de los recién nacidos en algunos casos. La evolución de la infección adquirida de forma más temprana en el embarazo, no se ha plasmado de manera satisfactoria. Se han publicado casos aislados de abortos espontáneos (v. antes) y diversos defectos congénitos, así como, en una investigación postepidémica, un incremento de defectos del tubo neural[213]. Otras investigaciones no encontraron incrementos de embarazos con evolución anómala[212,214,215]. En un estudio de muestras del cordón umbilical de lactantes nacidos 5-9 meses después de un brote, 4 de 59 muestras tuvieron IgM específica del virus, pero todos los lactantes parecían normales[216].

Las características clínicas centrales de la FDH-SSD son los fenómenos hemorrágicos, así como el shock hipovolémico causado por el aumento de la permeabilidad vascular y la fuga de plasma[145,217,218]. Los hallazgos clínicos iniciales en los niños que finalmente desarrollarán FDH-SSD no se distinguen de los de la fiebre del dengue ordinario, consistentes en fiebre, malestar, cefalea, dolor musculoesquelético, enrojecimiento facial, anorexia, náuseas y vómitos. No obstante, con la defervescencia de la fiebre 2-7 días después, la hipoperfusión y los signos precoces de shock se manifiestan por cianosis central, inquietud, diaforesis y presencia de piel y extremidades frías y sudorosas. El dolor abdominal es un síntoma común. En los casos con un curso benigno de la enfermedad, la presión arterial y el pulso pueden mantenerse, pero un pulso débil y rápido, un estrechamiento de la presión diferencial a menos de 20 mmHg y, en los casos más extremos, una presión arterial indetectable, establecen el síndrome del shock. El recuento plaquetario disminuye y las petequias aparecen en una distribución extensa con equimosis espontánea. La hemorragia se produce en las mucosas del tubo digestivo y en los lugares de venopunción. El hígado se palpa agrandado en hasta el 75% de los pacientes, con esplenomegalia variable. Hasta en el 40% de los pacientes se observa un aumento de los niveles de amilasa y signos ecocardiográficos de dilatación pancreática. Los derrames pleurales se pueden detectar en más del 80% de los casos si se realiza una radiografía en decúbito; en combinación con un hematocrito elevado e hipoalbuminemia, lo que refleja una hemoconcentración, estos estudios proporcionan medidas objetivas de pérdida de plasma. No obstante, la ecografía ha sido más sensible a la hora de detectar los derrames pleurales, la ascitis, el edema de la vesícula biliar en más del 95% de los casos graves y los derrames para y perirrenales en el 77%, así como el derrame subcapsular hepático y esplénico, y los derrames pericárdicos[219,220]. La presencia de derrame pleural y peritoneal se asocia a enfermedad grave. Puede desarrollarse un síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) con fuga alvéolo-capilar[221]. En pacientes no tratados, la hipoperfusión complicada por la disfunción miocárdica y la disminución de la fracción de eyección provoca acidosis metabólica e insuficiencia orgánica. Con medidas de soporte durante el período crítico de la enfermedad, a menudo puede esperarse la resolución espontánea de la vasculopatía y la insuficiencia circulatoria en 2-3 días, con recuperación completa después. La

duración de la enfermedad es de 7-10 días en la mayoría de los casos. La mortalidad ha alcanzado el 50% en poblaciones infraatendidas sanitariamente, pero en centros experimentados menos del 1% de los casos son mortales. La encefalopatía, el shock prolongado, y la insuficiencia hepática y renal no suelen complicar la enfermedad, pero se asocian a un mal pronóstico. Como sería de esperar en áreas donde el dengue infecta al 10% de los niños cada año, la infección concurrente con bacterias, parásitos y otros virus patógenos aparece con frecuencia. Se han observado infecciones dobles, sobre todo sepsis por gramnegativos, en 1 de 200 niños hospitalizados con dengue, y han dado lugar a fiebre prolongada y hospitalización[222].

Es improbable que los intentos para diferenciar la fiebre del dengue de otras enfermedades febriles agudas tengan éxito, aunque el diagnóstico se facilita si las pruebas de laboratorio indican leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, o niveles ligeramente elevados de AST[7,64,166]. Incluso cuando el rubor facial fue incluido como un criterio selectivo en un estudio que también englobaba a pacientes con FDH, los síntomas diferenciadores fueron la anorexia, las náuseas y los vómitos. Una prueba del torniquete positiva, que es un requisito en la definición de caso de FDH, se obtiene más a menudo que en niños con otras enfermedades febriles, pero su especificidad es baja. En comparación con el chikungunya, otra infección epidémica transmitida por *A. aegypti*, es más probable que los pacientes con dengue tengan conjuntivitis, exantema y dolor musculoesquelético[223]. La dificultad de diferenciar el dengue de la rubéola, el sarampión e incluso la gripe ha sido enfatizada por la falta de reconocimiento inicial de epidemias enteras. La diferenciación clínica de la FDH respecto a la FA y a otras fiebres virales hemorrágicas también es difícil, y el diagnóstico requiere la confirmación de laboratorio.

La diferenciación clínica o de laboratorio, en el momento de la primera presentación, de niños destinados a desarrollar FDH facilitaría la intervención antes de la aparición repentina de shock[224]. En un estudio, las elevaciones de AST por encima de 60 U/ml, el recuento de leucocitos menor de 5.000/mm^3, y el recuento absoluto de neutrófilos inferior a 3.000/mm^3 tuvieron valores predictivos más altos que la prueba del torniquete para diferenciar el dengue de otra enfermedad febril[64,166]. En otro estudio, un nivel elevado de sTNFR/75 tuvo una sensibilidad de un 93% y un valor predictivo negativo del 95% en la predicción del shock[151]. Se están evaluando otras citocinas como marcadores en la predicción de la enfermedad leve o grave. Aunque hay pocos estudios prospectivos, los resultados son variables y la aplicación de medidas útiles en el punto de asistencia puede ser difícil[153,225].

ENCEFALITIS JAPONESA

La infección es sintomática en menos del 1% de los casos de EJ, pero la enfermedad suele ser una encefalitis grave que a menudo conduce al coma y a una evolución mortal en el 25% de los casos. Es probable que el espectro de la enfermedad clínica sea más amplio de lo apreciado en la evaluación de los pacientes hospitalizados. Los casos de EJ se encuentran entre los niños hospitalizados con fiebre aguda de origen indeterminado e, indudablemente, muchos pacientes con enfermedad febril y cefalea o meningitis aséptica no acuden al hospital. Algunos estudios han llamado la atención sobre pacientes que se presentan con parálisis espinal sin signos encefalíticos, que se diagnosticaron de forma errónea en principio como casos de poliomielitis, y, por el contrario, cambios conductuales agudos que imitan psicosis y sin signos motores[1,2,177,226,227]. Los signos más precoces son el letargo y la fiebre y, a menudo, la cefalea, el dolor abdominal, las náuseas y los vómitos. El letargo se incrementa durante varios días, tras lo que suelen aparecer conductas inusuales asociadas a un delirio con agitación, inquietud y movimientos motores anómalos, que avanzan hacia una somnolencia progresiva y el coma. Aunque el pródromo puede evolucionar a lo largo de varios días a una semana, algunos niños debutan con una convulsión repentina después de una breve enfermedad febril.

Los principales hallazgos son fiebre alta y alteración del nivel de conciencia, que va desde una ligera desorientación o cambios sutiles de la personalidad a un estado intenso de confusión, delirio y coma[1,2,177]. El mutismo ha sido una forma de presentación en algunos casos. La rigidez de nuca es un hallazgo variable, y se presenta en un 33-66% de los casos. En un tercio de los casos se detectan parálisis de nervios craneales con parálisis facial y mirada no conjugada. La debilidad muscular puede asociarse a disminución o incremento del tono, y puede ser generalizada o asimétrica, con hemiparesia, o distribución inusual de parálisis flácida o espástica. Puede evidenciarse la presencia de hiperreflexia, clonus del tobillo, y otros reflejos anormales. Los movimientos descoordinados, tales como balismos no estereotipados, ataxia o temblor, pueden estar presentes al principio. La coreatetosis, rigidez, facies en máscara y otros signos extrapiramidales aparecen de forma no infrecuente más tarde en la enfermedad. Las convulsiones focales o generalizadas se desarrollan hasta en el 85% de los niños y el 10% de los adultos[228]. Las convulsiones múltiples y el estatus epiléptico se asocian a un mal pronóstico. También puede haber un estatus epiléptico motor sutil, en el que la única manifestación clínica podría ser el espasmo muscular en un dedo o párpado, pero pasar desapercibido con facilidad[228].

Los signos de aumento de la presión intracraneal, tales como papiledema e hipertensión, se detectan en una minoría de pacientes, aunque algunos casos mortales muestran signos de herniación uncal o tentorial, y los signos clínicos compatibles con síndromes de herniación del tronco del encéfalo no son infrecuentes[228]. Más de un tercio de los pacientes en coma necesita ventilación asistida. Los casos fulminantes pueden ser rápidamente mortales. De forma más típica, es de esperar que se produzca la mejoría después de una semana, con la defervescencia de la fiebre. La función neurológica se recobra de modo gradual a lo largo de varias semanas, con una recuperación posterior tras el alta hospitalaria, a lo largo de intervalos de meses o años[229,230]. Las infecciones de las úlceras de estasis, las infecciones urinarias, la neumonía y la bacteriemia suelen complicar la recuperación prolongada desde el coma y la parálisis, y pueden ser causas secundarias de muerte. La virulencia de la infección se pone de manifiesto por una mortalidad actual del 25% en lugares con unidades de cuidados intensivos. Las anomalías neurológicas tales como trastornos comiciales, paresia de los nervios motores y craneales, ceguera cortical y trastornos del movimiento persisten hasta en un tercio de los pacientes después de cinco años. Una mayor proporción, quizás incluso del 75% de los niños que se recuperan, muestra anomalías psicológicas y conductuales. Los casos aislados de recidiva clínica semanas después del alta hospitalaria con recuperación del virus de la sangre periférica se han atribuido al retraso de la eliminación del virus o a su persistencia, pero el significado de estas observaciones resulta incierto[192]. En la enfermedad adquirida durante el primer o segundo trimestres del embarazo, el virus puede infectar la unidad fetoplacentaria y precipitar el aborto[231]. No se ha descrito que los casos adquiridos en el tercer trimestre del embarazo interrumpan la gestación. Las infecciones congénitas sólo se han notificado cuando el virus se introdujo por primera vez en una población adulta susceptible, ya que casi todas las mujeres en las áreas endémicas tienen inmunidad adquirida. Los viajeros no inmunes pueden tener un riesgo mayor.

Los estudios de laboratorio muestran una leucocitosis periférica, de hasta 30.000/mm^3 con desviación izquierda e hiponatremia. La presión de apertura del LCR está elevada en alrededor del 50% de los pacientes[228]. El rango de pleocitosis va desde menos de 10 a varios miles de células por milímetro cúbico, con una mediana de varios cientos de células de predominio linfocítico. Las proteínas del LCR pueden estar normales o elevadas hasta 100 mg/dl. El electroencefalograma muestra un patrón difuso de ondas lentas (zeta o delta) con actividad comicial superpuesta, incluidas descargas epileptiformes periódicas lateralizadas (DEPLS)[228,232]. Las pruebas de imagen cerebral revelan un edema difuso de la sustancia blanca y señales anómalas, sobre todo en el tálamo (a menudo sin evidencia de hemorragia), los ganglios basales, el cerebelo, el mesencéfalo, el puente y la médula espinal[233,234]. La electromiografía muestra cambios de desnervación parcial crónica compatible con destrucción de las células del asta anterior.

En la zona rural de Asia, la meningitis tuberculosa, bacteriana (en especial, tratada parcialmente) y el paludismo cerebral son los principales diagnósticos alternativos[7,82,235,236]. La fiebre tifoidea con temblores y ataxia, la infección por el dengue con encefalopatía, la intoxicación por plomo, el golpe de calor y la encefalitis por el enterovirus 71 se han confundido con la EJ. En las áreas endémicas de EJ, cualquier brote de encefalitis se asume inicialmente como EJ, pero el brote del virus de Nipah (previamente desconocido) en Malasia en 1999 (v. cap. 161) y los brotes de infección del virus de Chandipura en India desde 2003

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mostraron lo fácil que puede ser confundirla[237]. Las infecciones por los virus NO y de la EJ en concreto pueden confundirse mutuamente, ya que los virus se solapan en su distribución en el sudoeste asiático y pueden producir una enfermedad clínica indistinguible en brotes actuales, y porque la diferenciación en las pruebas de laboratorio puede ser muy complicada.

ENCEFALITIS DEL NILO OCCIDENTAL

La mayoría de las infecciones son asintomáticas; cuando los síntomas aparecen, se desarrollan después de un período de incubación que suele durar 2-6 días, pero que puede llegar a 14 días, o incluso más en personas inmunodeprimidas. En brotes recientes, el síndrome de la fiebre del NO se produce en alrededor del 20% de las personas infectadas, que desarrollan un comienzo súbito de una enfermedad aguda seudogripal inespecífica que dura 3-6 días, con fiebre alta y escalofríos, malestar, dolor de espalda, artralgia, mialgia y dolor retroorbitario, sin síntomas neurológicos evidentes[94,95,177]. Otros hallazgos inespecíficos son anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, tos y dolor faríngeo. En algunas epidemias, la rubefacción facial, la inyección conjuntival y la linfadenopatía generalizada fueron comunes, y se notificó un exantema maculopapular o pálido roseolar en cerca del 50% de los pacientes, más a menudo en niños. En un brote, el 20% de los pacientes con fiebre del NO tuvieron hepatomegalia, y un 10% esplenomegalia[238]. Se han descrito casos de miocarditis, pancreatitis y hepatitis ocasionales en la infección grave por el virus del NO.

La enfermedad neurológica aparece en menos del 1% de las personas infectadas. Los pacientes suelen tener un pródromo febril de 1-7 días, que puede ser bifásico, antes de desarrollar los síntomas neurológicos (fig. 153-6). Aunque en la mayoría de los casos el pródromo es inespecífico, el 15-20% de los pacientes tiene hallazgos sugestivos de fiebre del NO con dolor ocular, congestión facial o exantema; menos de un 5% tendrán linfadenopatía[239]. En brotes recientes, aproximadamente dos tercios de los enfermos hospitalizados tenían encefalitis (con o sin signos de irritación meníngea), y un tercio presentaba meningitis[100,240,241]. Se han reconocido casos de parálisis flácida aguda causada por infección viral del asta anterior de la medula espinal (mielitis) en brotes recientes[242–244]. El cuadro clínico sugiere poliomielitis; la parálisis es a menudo asimétrica, y puede estar o no asociada a meningoencefalitis. Una vez establecida la parálisis, se ha descrito poca mejoría a largo plazo. Aunque las convulsiones aparecían en casi el 30% de los pacientes en las descripciones precoces de la ENO, no parecen ser un dato clínico esencial en los brotes más recientes[241,245]. Otros cuadros neurológicos son las neuropatías craneales, la neuritis óptica y la ataxia. La espasticidad, rigidez, espasmos, bradicinesia y temblores, asociados a lesión de los ganglios basales, también se han reconocido hace poco en la ENO[245,246].

En brotes recientes, las tasas de letalidad global en pacientes hospitalizados son del 4-14%, pero fueron más altas en pacientes ancianos[240,241,245]. Otros factores de riesgo de mortalidad son la presencia de una gran debilidad, coma profundo, incapacidad de producir anticuerpos IgM, alteración de la inmunidad y enfermedades coexistentes, como

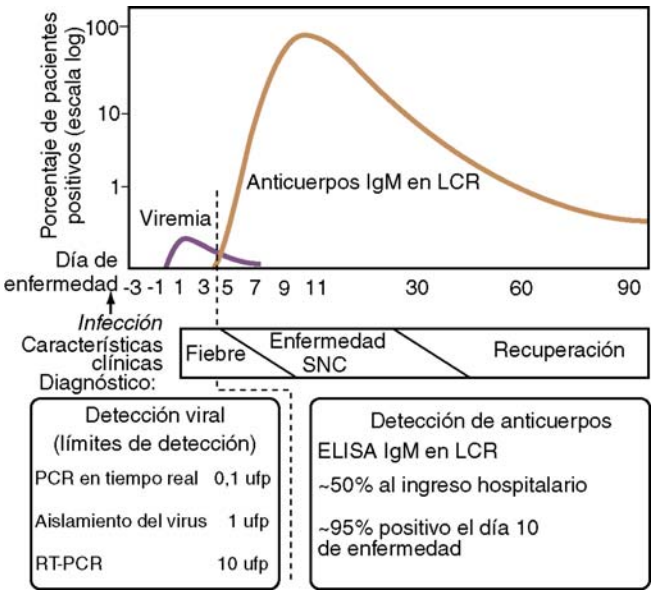


Figura 153-6 Representación esquemática del curso clínico de la encefalitis del Nilo Occidental. Viremia, desarrollo de anticuerpos e implicaciones para el diagnóstico (como porcentaje aproximado de pacientes). Los límites de detección del virus se expresan como unidades formadoras de placas (ufp) por 100 µl; se piensa que la viremia humana es <10 ufp/100 µl. El primer día de fiebre se toma como el primero de la enfermedad; la mayor parte de los pacientes no ingresa en el hospital hasta el día 3-5 de la enfermedad. SNC, Sistema nervioso central; LCR, líquido cefalorraquídeo; ELISA, análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas; IgM, inmunoglobulina M; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RT, transcriptasa inversa. *(De Solomon T, Ooi MH West Nile encephalitis. BMJ. 2003; 326:865-869.)*

la hipertensión y la diabetes mellitus[241,247]. Las secuelas neurológicas son comunes entre los supervivientes. En un estudio, la mitad de los pacientes hospitalizados todavía tenía un déficit funcional al alta[248], y sólo un tercio se había recuperado por completo al cabo de un año.

Alrededor del 50% de los enfermos tiene una leucocitosis periférica, y el 15% leucopenia[241,248]. La hiponatremia aparece en ocasiones en pacientes con encefalitis. El examen del LCR muestra típicamente una pleocitosis linfocítica moderada, aunque a veces no hay células, o pueden predominar los neutrófilos. Las proteínas están moderadamente elevadas, y el cociente de la glucosa suele ser normal. La resonancia magnética puede mostrar señales hiperintensas en el tálamo en las secuencias potenciadas en T_2 y en difusión en algunos pacientes, aunque se trata de un hallazgo tardío y aparece en los pacientes más graves (fig. 153-7)[245,246]. Los electroencefalogramas muestran

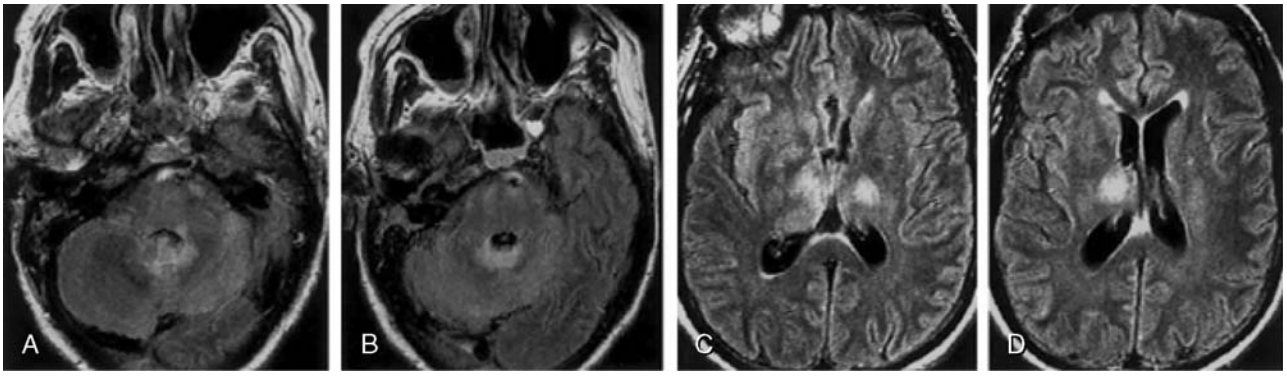


Figura 153-7 Cambios en la resonancia magnética en la encefalitis del Nilo Occidental (ENO). Imágenes de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR) de un paciente con ENO en el día 10 de hospitalización, donde se observa un incremento de la intensidad de señal en la sustancia gris periventricular del cuarto ventrículo en el vermis del cerebelo (**A** y **B**) y un aumento de la intensidad de señal en ambos tálamos y en el núcleo caudado derecho (**C** y **D**). *(De Solomon T, Dung NM, Kneen R, y cols. Seizures and raised intracraneal pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. Brain. 2002;125:1084-1093. Con autorización de Oxford University Press.)*

enlentecimiento difuso y, en algunos casos, actividad comicial focal. Los estudios de conducción nerviosa suelen mostrar amplitudes motoras axonales reducidas, concordantes con lesión de las células del asta anterior, aunque también puede haber algún enlentecimiento de las velocidades de conducción y cambios de los nervios sensitivos[177].

ENCEFALITIS DE SAN LUIS

La ESL se ha clasificado en tres síndromes, caracterizados, respectivamente, por síntomas constitucionales y cefalea (cefalea febril), meningitis aséptica y encefalitis mortal[1,103,108]. La proporción de casos en cada categoría depende de la edad, con proporciones crecientes de encefalitis y casos mortales en adultos, sobre todo en ancianos. La enfermedad suele comenzar con un pródromo febril de malestar, fiebre, cefalea y mialgias, a veces con síntomas de las vías respiratorias superiores o abdominales, que evolucionan a lo largo de varios días a más de 1 semana con letargo progresivo, períodos de confusión, y el establecimiento de temblores, torpeza y ataxia. Los vómitos y la diarrea son comunes, y algunos pacientes refieren disuria, urgencia miccional e incontinencia.

La alteración del nivel de conciencia, marcada por confusión, delirio, o somnolencia, es la característica de presentación predominante, y la debilidad motora generalizada es más común que los signos focales. Las indicaciones de irritación meníngea se revelan inconsistentes, y se aprecian más a menudo en niños. La obnubilación mental puede ser sutil, y manifestarse sólo por desorientación ligera. La mayoría de los pacientes no progresa hacia el coma profundo. Es frecuente la presencia de temblor que afecta a los párpados, la lengua, los labios y las extremidades, y son comunes los signos cerebelosos y de pares craneales[106,249]. Puede haber varios movimientos anómalos, como sacudidas mioclónicas y nistagmo. Las convulsiones son infrecuentes y constituyen un signo de mal pronóstico excepto en niños; también se han descrito convulsiones motoras sutiles. La mayor parte de los pacientes mejora a lo largo de varios días: no obstante, la neumonía, la tromboflebitis, la embolia pulmonar, los accidentes cerebrovasculares, la hemorragia digestiva y la infección nosocomial pueden complicar la recuperación. La mortalidad es globalmente del 8-20% en pacientes mayores de 60 años. En adultos convalecientes, la astenia, labilidad emocional, ansiedad, irritabilidad, olvidos, temblor, mareo e inestabilidad pueden persistir durante meses, acompañados de temblor, reflejos osteotendinosos asimétricos y alteraciones de la visión[250]. No se ha descrito ningún caso de recidiva clínica o enfermedad progresiva. Los lactantes y niños pequeños suelen exhibir secuelas neurológicas significativas en el momento del alta, pero la función psicomotora suele recuperarse más tarde, en el seguimiento[251]. Poco se sabe del riesgo o de la evolución de la infección congénita. El embarazo y el parto progresaron normalmente en un caso en el que la infección se adquirió en el tercer trimestre (T. F. Tsai, observación no publicada). Las personas VIH positivas parecen tener un riesgo mayor para adquirir la ESL, pero no está claro si esto se relaciona con su estado inmunitario o con otros factores (p. ej., mayor riesgo de exposición debido a la indigencia)[105].

El recuento de los leucocitos periféricos puede estar ligeramente elevado. En algunos pacientes, se ha informado de hematuria microscópica, proteinuria y piuria. La hiponatremia debida al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) se presenta en más de un tercio de los pacientes, y las concentraciones de ALT y de creatina fosfocinasa, pueden estar algo elevadas. Un tercio de los pacientes tiene un aumento de la presión de apertura del LCR, y suele haber una pleocitosis mononuclear moderada, con hiperproteinorraquia. El electroencefalograma muestra enlentecimiento difuso y actividad comicial, incluido DEPLS. La resonancia magnética puede mostrar hiperintensidad de señal en la sustancia negra[252]. El diagnóstico debería sospecharse si el caso se agrupa con otros en el verano o al inicio del otoño, sobre todo si el paciente es un anciano o un indigente. Un cuadro isquémico cerebral, un golpe de calor, la medicación o la toxicidad por fármacos, u otras causas de delirio o encefalopatía han sido con frecuencia el diagnóstico inicial en casos confirmados. Otras causas infecciosas de meningitis asépticas o encefalitis aguda, incluida la ENO (que puede trasmitirse de forma simultánea), no se pueden distinguir con facilidad según la clínica.

ENCEFALITIS TRANSMITIDA POR GARRAPATAS

La infección causa síntomas de ETG en sólo 1 de cada 250 personas. Un 75% de los pacientes son capaces de recordar la picadura de una garrapata, con una mediana de 8 días (rango, 4-28 días) antes del desarrollo de los síntomas[187,253,254]. La enfermedad suele iniciarse con una gripe inespecífica con fiebre, malestar, cefalea, náuseas, vómitos y mialgias que pueden estar acompañadas de fasciculación. En el plazo de una semana, estos síntomas se resuelven de forma espontánea. En la mayoría de los pacientes que han tenido la «forma febril» de la enfermedad, no hay más síntomas[109], pero en otros que progresan a una enfermedad más grave, la remisión de los síntomas es temporal, a menudo de 2-8 días (rango 1-20 días), antes de que reaparezcan la fiebre alta, la cefalea y los vómitos. La segunda fase puede estar limitada a una «forma meníngea» con meningitis aséptica (por lo general en niños), o puede manifestarse como una «forma meningoencefálica», una «forma poliomielítica» con parálisis flácida similar a la poliomielitis, o una «forma polirradiculoneurítica» con parálisis similar al Guillain-Barré, que suele resolverse de forma espontánea. En una serie, casi el 50% de los pacientes hospitalizados tuvo meningitis, el 40% meningoencefalitis y el 10% meningoencefalomielitis[255]. Las infecciones neurológicas suelen ser benignas en niños, mientras que la enfermedad grave ocurre más a menudo en personas ancianas. La forma del lejano Oriente de la ETG se considera más grave, con mortalidad en el 20% de los pacientes hospitalizados y secuelas neurológicas hasta en el 60% de los que se recuperan[193]. Aunque las diferencias en las tasas de ingreso hospitalario pueden haber confundido alguna de estas observaciones, las diferencias intrínsecas en la neurovirulencia de diversos subtipos virales de la ETG se han demostrado en infecciones animales experimentales.

Los síntomas prodrómicos precoces pueden no detectarse en niños, cuya enfermad en más del 66% de los casos consiste en meningitis aséptica. La presentación con encefalitis se caracteriza por alteración del nivel de conciencia, ataxia, temblor, parestesias, signos focales y, con menor frecuencia, convulsiones. La debilidad de los miembros y la parálisis suelen representar lesiones de la motoneurona inferior causadas por mielitis o neuritis radicular; la paresia puede ser transitoria o puede evolucionar a debilidad permanente y atrofia muscular. La cintura escapular y la musculatura del miembro superior están afectadas en la mayoría de los casos, y la continencia urinaria y otras funciones anatómicas también se hallan alteradas. La afectación de los pares craneales III, VII, IX, X y XI produce parálisis de la mirada, parálisis facial periférica y disfagia. La evolución es buena en general, sobre todo en niños, pero el pronóstico varía con la edad. Se ha descrito un síndrome hemorrágico en algunos casos, y también en una infección por el virus de la encefalomielitis ovina adquirida en el laboratorio[256].

Alrededor del 1% de los casos son mortales, sobre todo en pacientes ancianos. Se comunican secuelas en hasta el 40-60% de los enfermos, más a menudo consistentes en alteraciones psicológicas como astenia, cefalea, pérdida de memoria y concentración disminuida, ansiedad y labilidad emocional. Entre las anomalías motoras residuales se encuentran: ataxia e incoordinación, temblor, disfasia y, en menos del 5% de los casos, parálisis específicas craneales o de músculos espinales[187,257]. La debilidad motora progresiva y la epilepsia parcial continua (epilepsia de Kozhevnikov) son síndromes específicos que pueden reflejar un proceso encefalítico crónico. Se han notificado casos de neumonía, insuficiencia cardíaca y otras complicaciones asociadas a hospitalización prolongada.

La encefalitis de Possawan es un cuadro grave, con una letalidad de alrededor del 10%. Han aparecido signos focales en más del 50% de los casos comunicados; en un paciente, la presentación clínica con alucinaciones olfativas y convulsiones del lóbulo temporal simuló una encefalitis herpética[258]. Pueden quedar secuelas significativas en forma de hemiplejía, cuadriplejía o afasia, y la parálisis medular con atrofia muscular residual es similar a la mielitis asociada a la ETG.

El estudio de la sangre periférica en la ETG muestra leucopenia en la fase inicial de la enfermedad y leucocitosis de hasta 20.000/mm^3 durante la segunda fase, con una transición a la leucopenia de nuevo antes de la recuperación. También puede aparecer trombopenia en la fase virémica inicial[259]. Una elevación de la velocidad de sedimentación y de la concentración de proteína C reactiva son comunes cuando los pacientes presentan enfermedad neurológica, y se han descrito casos aislados de elevación de los niveles de ALT y AST y de anomalías electrocardiográficas[253]. Existe una pleocitosis linfocítica moderada en el LCR (promedio de menos de 100 leucocitos/mm^3). El nivel de proteínas en el LCR, aunque normal al comienzo de los síntomas neurológicos, se eleva

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

durante las siguientes 6 semanas, con un incremento en el índice de IgG que indica síntesis intratecal. La proporción de la albúmina en LCR/suero, que revela alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, puede permanecer anormal durante hasta un año[187]. El número y la distribución de los linfocitos del LCR y sus marcadores celulares difieren en la ETG y la neuroborreliosis, un hecho que puede tener valor diagnóstico para identificar pronto a los pacientes candidatos a tratamiento antibiótico[181]. Los patrones anómalos en la resonancia magnética son más frecuentes en el tálamo y los ganglios basales[260]. Los electroencefalogramas muestran enlentecimiento difuso en el 90% de los pacientes con encefalitis, con o sin anomalías focales[253].

Aunque el antecedente de picadura de garrapata no se refiere en todos los casos, la exposición a un foco endémico durante la transmisión estacional debería suscitar la sospecha. La ETG se transmite bajo las mismas circunstancias que *Borrelia burgdorferi* y, desde el punto de vista clínico, los síndromes radiculares y de meningitis aséptica pueden solaparse. Se han descrito casos aislados que sugieren que los síntomas neurológicos de la enfermedad de Lyme pueden aparecer más a menudo en el contexto de ETG concurrente y, a la inversa, que la ETG puede ser más grave en una infección doble[197,198]. La ETG da lugar a un curso más prolongado de enfermedad y hospitalización que las otras encefalitis agudas de supuesto origen viral; este patrón y la presencia de parálisis medular pueden ayudar a realizar el diagnóstico.

Diagnóstico de laboratorio

El aislamiento viral es relevante para el diagnóstico de sospecha de la FA y el dengue, ya que los pacientes pueden presentarse mientras todavía están virémicos y los títulos de infectividad viral en sangre son lo suficientemente altos para que los intentos puedan ser satisfactorios. Sin embargo, la transcriptasa inversa-PCR en tiempo real (RT-PCR) se ha convertido en la técnica de elección para detectar la viremia. Identificar el serotipo viral infectivo del dengue es fundamental, sobre todo por razones de salud pública, pero un paciente individual también puede beneficiarse, porque la futura exposición a otros serotipos sitúa al enfermo ante un riesgo más alto de FDH. Los flavivirus neurotropos pueden aislarse de forma ocasional de la sangre extraída dentro de la primera semana de enfermedad, y antes del establecimiento de los síntomas neurológicos, o más tarde, si los pacientes están inmunodeprimidos. En general, la recuperación del virus de la sangre sólo se logra antes de que se desarrolle la respuesta de anticuerpos. En contra de lo esperado, el aislamiento de virus neurotropos del LCR suele resultar infructuoso, excepto en los estadios mas tempranos de enfermedad fulminante.

Las muestras tisulares, bien de biopsia o de autopsia, idealmente deben ser divididas en alícuotas que serán congeladas a −70 °C para el aislamiento viral, y fijadas en formol tamponado y glutaraldehído para la microscopia óptica y electrónica. Las muestras hepáticas de viscerotomía se toman con frecuencia después de la muerte como medio de diagnóstico post mórtem de la FA, pero ya que los cambios histológicos no son patognomónicos, el diagnóstico puramente histológico debería ser considerado de presunción, y debería complementarse con tinciones inmunohistoquímicas, usando anticuerpos específicos del virus. La biopsia hepática no se debería intentar en pacientes con sospecha de FA, ya que presentan un riesgo de hemorragia mortal. Los virus de la ESL, NO, ETG y EJ se han aislado del cerebro, pulmón, hígado, bazo y riñones con éxito variable, según la duración de la enfermedad y el día de la muerte. Deben tomarse muestras de diversas áreas del cerebro y de la médula espinal. El virus de la EJ pocas veces se cultiva a partir de la sangre periférica usando técnicas convencionales, pero el cultivo de virus a partir de leucocitos separados de los coágulos sanguíneos puede ser positivo[261]. El virus de la ESL también se ha aislado del humor vítreo en un caso. La inoculación de ratones lactantes y los cultivos en células de mosquito C6/36 o AP61 son los sistemas más sensibles para el aislamiento viral, si bien también se han utilizado las líneas celulares Vero, LLCMK$_2$, PS y otras líneas celulares continuas de vertebrados[262].

Los análisis de PCR múltiple en varios formatos que identifican a la vez la presencia del virus del dengue y sus serotipos en muestras de suero se emplean sólo en laboratorios especializados en Estados Unidos y varios países de Asia, África y Sudamérica[263]. Se han detectado en sangre secuencias genómicas del virus de la FA, pero la experiencia clínica es limitada. En pacientes con encefalitis por flavivirus, la RT-PCR no resultó muy útil, aunque puede tener un papel en la detección del virus de la ETG en suero agudo. No obstante, la PCR en tiempo real (TaqMan) ha demostrado sensibilidad para detectar el virus NO en el LCR y en el suero, y se ha usado para el cribado de hemoderivados[97,263].

El diagnóstico de laboratorio, en la mayoría de los casos, y sobre todo en viajeros que solicitan atención clínica después de que la viremia ha desaparecido, depende principalmente de las pruebas serológicas en el suero y, en el caso de infecciones neurológicas, en el LCR[264]. La detección de IgM mediante análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) de captura de anticuerpos es la técnica preferida para el diagnóstico específico, aunque algunos laboratorios detectan con éxito los anticuerpos IgM e IgG por inmunofluorescencia indirecta. El análisis tiene más del 95% de la sensibilidad cuando se analizan las muestras de suero obtenidas 7-10 días después del comienzo. En infecciones flavivirales secundarias, una combinación de ELISA para IgM e IgG tiene una sensibilidad del 100% a los 4-5 días del inicio de la enfermedad. Tanto el LCR como el suero deberían examinarse en caso de encefalitis flaviviral, ya que la IgM puede aparecer de manera más precoz en el LCR. Si se analizan ambas muestras, se obtienen resultados positivos en casi todos los pacientes dentro de los primeros 10 días del inicio de la enfermedad, por lo general con un 10% de incremento de la positividad por cada día (v. fig. 153-6). No obstante, algunos pacientes fallecen sin presentar una respuesta de anticuerpos[177]. La IgM sérica en la infección por dengue declina a niveles indetectables en un plazo de 60 días, pero los anticuerpos persisten hasta 9 meses en los enfermos convalecientes de la ESL y la ETG, y durante más de 16 meses en algunos pacientes de ENO[265], lo que puede limitar la especificidad de las pruebas (v. después).

Las reacciones heterólogas con otros flavivirus son problemáticas donde cocirculan numerosos flavivirus, debido a una extensa reactividad cruzada serológica entre estos patógenos, pero en Asia tropical, donde sólo los virus de la EJ y del dengue infectan a los humanos, las infecciones se distinguen con facilidad. Las circunstancias son más complejas en África, e incluso en Australia, donde cocirculan más flavivirus. Las vacunas recientes contra la EJ o la FA, o infecciones recientes con el dengue o la ESL, pueden causar resultados falsos positivos en pruebas para IgM del virus NO; los análisis de neutralización, como la prueba de neutralización de reducción de placas, y ELISA, que detectan anticuerpos frente al NS5, son más específicos[266]. El fraccionamiento de IgM antes de la prueba de la inhibición de la hemoaglutinación, y la ELISA competitiva de bloqueo de epítopos mejoran la especificidad. No obstante, entre los sueros de pacientes africanos, todas las estrategias serológicas suelen fallar a la hora de distinguir entre infecciones previas y recientes. Los anticuerpos flavivirales heterólogos han llegado a ser un problema incluso en muestras remitidas a Estados Unidos para el diagnóstico de arbovirus. La infección previa por el dengue, que refleja exposiciones anteriores en personas que han residido en el extranjero, es ahora un hallazgo frecuente que puede interferir en la interpretación del diagnóstico serológico de una infección flaviviral reciente. Estos anticuerpos heterólogos del dengue suelen plantear dificultades en la interpretación de las pruebas para las encefalitis de ESL, ENO y de Powassan. Aunque las pruebas de neutralización aportan la mayor especificidad, son laboriosas, caras de realizar, y se ofrecen sólo en los laboratorios especializados, además de requerir sueros de referencia de control para obtener resultados fiables. Las pruebas de inhibición de la hemoaglutinación y las de fijación del complemento se usan poco ahora, pero todavía tienen utilidad en determinadas circunstancias. Los anticuerpos que fijan el complemento, que reconocen la proteína NS1, son relativamente específicos a la hora de distinguir entre complejos antigénicos, y como se elevan más tarde (a menudo 4-6 semanas después del inicio) y declinan con una semivida de 3 años, las reacciones positivas indican infección en el período intermedio, después de la desaparición de los anticuerpos IgM. En estudios recientes se ha demostrado que la proteína NS1 está presente pronto en la infección por el virus del dengue y ofrece una nueva técnica para diagnosticar dicha infección basada en la ELISA de captura del antígeno NS1[267]. La inhibición de la hemoaglutinación y los anticuerpos neutralizantes pueden persistir durante décadas después de la infección. Las pruebas rápidas inmunocromatográficas en forma de pequeñas carpetas plegadas para detectar

el dengue y la IgM e IgG de la EJ han demostrado una sensibilidad y especificidad elevadas en las evaluaciones de campo (100 y 90% respectivamente para la prueba del dengue) y podrían facilitar la confirmación por el laboratorio de casos en centros clínicos[268].

En un paciente con una enfermedad compatible, un caso se confirma cuando el título de anticuerpos en el suero aumenta cuatro veces, o de forma alternativa en los pacientes con encefalitis, por la demostración de IgM específica del virus en LCR, que refleja la respuesta inmunitaria intratecal. Un nivel elevado de anticuerpos IgM en el suero por sí solo se considera una evidencia de sospecha de infección reciente si existen tasas elevadas de prevalencia de IgM en la población a causa de infecciones asintomáticas frecuentes, y porque los anticuerpos pueden persistir mas allá de una única transmisión estacional.

Los estudios serológicos para la ESL, NO, dengue y otros arbovirus seleccionados se realizan en varios laboratorios privados, la mayoría de los laboratorios estatales de EE.UU., los Centers for Disease Control and Prevention, el Medical Research Institute for Infectious Diseases del ejército de EE.UU. y otros laboratorios de referencia. Además, en Estados Unidos puede comprarse un kit con un análisis de inmunofluorescencia indirecta para arbovirus domésticos, que incluye el antígeno de la ESL, y en Europa puede obtenerse un kit ELISA para la ETG. Las carpetas inmunocromatográficas y kits de ELISA para dengue se venden en Asia y Australia[269].

Prevención y tratamiento

FIEBRE AMARILLA

Se recomienda la hospitalización en una unidad de cuidados intensivos, donde el paciente pueda ser aislado de los mosquitos, para realizar una monitorización clínica estrecha y cuidados de soporte, así como para prevenir la transmisión antroponótica. La sangre en la fase aguda de la enfermedad es potencialmente infecciosa. No se dispone de un tratamiento antiviral, y no se han evaluado intervenciones específicas de soporte. El soporte general con oxígeno, líquidos y fármacos vasopresores está indicado para tratar y prevenir la hipotensión y la acidosis metabólica. Los antagonistas de los receptores de la histamina de tipo 2 (H_2) y el sucralfato pueden ser útiles a la hora de prevenir o mejorar la hemorragia gástrica. Resulta prudente evitar los sedantes y fármacos que dependen del metabolismo hepático, y los intervalos de dosificación deberían ajustarse al grado de insuficiencia renal. En la encefalopatía se deben investigar causas metabólicas tratables, en concreto la hipoglucemia. Se han administrado plasma fresco congelado y vitamina K para reponer los factores de coagulación. No se ha probado el efecto del tratamiento con heparina. Las infecciones secundarias deberían investigarse y tratarse.

La FA puede prevenirse mediante la vacunación con la vacuna atenuada 17D, que produce inmunidad en más del 95% de quienes la reciben a largo plazo (al menos 10 años y posiblemente de por vida) con una única dosis subcutánea de 0,5 ml. La vacunación se ha asociado a anafilaxia en 1 de cada 116.000 dosis, pero el papel relativo de la hipersensibilidad a los huevos y a la gelatina no está clara, ya que la vacuna se produce en embriones de pollo, y la gelatina añadida como un estabilizador de la vacuna se ha implicado en otros fenómenos de hipersensibilidad[270]. Otros cuadros que también son graves y potencialmente mortales son los raros casos de infección del SNC o de enfermedad sistémica asociados a la vacuna que simulan una infección por la cepa salvaje del virus y que se han descrito en muchos países. Hasta el momento, se han descrito un total de 41 casos de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna de la FA. Todos los casos conocidos son personas vacunadas por primera vez, con un rango de edad de 4-79 años (media, 50 años). Los signos clínicos de fiebre elevada, artralgias, mialgias, cefalea y vómitos suelen aparecer a los 2-5 días de la vacunación y después se observa una elevación de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina, así como trombocitopenia y linfocitopenia. Con posterioridad, se han observado combinaciones de hepatitis fulminante, shock, insuficiencia renal y trastornos de la coagulación, todos ellos compatibles con FA. Cuando se han realizado pruebas de laboratorio para el virus, se detectan grandes cantidades de virus de la vacuna en los tejidos o la sangre. El cuadro clínico y analítico, sumado a la histología y la inmunohistoquímica en la autopsia, son similares a los observados con la infección por FA de tipo salvaje. La letalidad es de alrededor del 60%. Ha habido 39 casos de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna de la FA, pero sólo dos han sido mortales. El rango de edad es de 1-78 años, con una media de unos 43 años de edad. Los signos clínicos de cefalea y fiebre (38,6 °C), disfunción neurológica focal y alteración del nivel de conciencia son los primeros que aparecen a los 2-30 días de la vacunación y se acompañan de pleocitosis del LCR o hiperproteinorraquia[271–273].

La tasa de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna de la FA es de 0,3-0,4 casos por 100.000 dosis administradas, lo que no ha provocado cambios en las recomendaciones para los viajeros. Sin embargo, quienes la administren están obligados a asegurarse de que el destino del viajero es una zona endémica, porque se han dado dos casos de enfermedad sistémica asociada a la vacuna en personas que viajaban a áreas sin FA. Debido a que existe un riesgo bien establecido de encefalitis asociada a la vacuna en lactantes, la vacuna de la FA está contraindicada por debajo de los 4 meses de edad y se recomienda entre los 4 y los 9 meses sólo en situaciones de alto riesgo. Las vacunas de la FA y el sarampión se administran juntas a los 9 meses en el Programa de Vacunación Expandida según las recomendaciones de la OMS-UNICEF en 35 países africanos, aunque con un bajo cumplimiento. El riesgo de la vacuna en el embarazo no se ha determinado. Se ha descrito la presencia de anticuerpos IgM contra el virus en sangre del cordón, lo que indicaba una infección congénita, en un caso sin evidencia de defectos congénitos[274,275]. En pequeños estudios, la vacuna fue menos inmunogénica en mujeres embarazadas, adultos infectados por el VIH asintomáticos (respuesta de anticuerpos del 77%) y en lactantes infectados por el VIH (respuesta de anticuerpos del 17%). No se notificaron fenómenos adversos en los últimos dos estudios, pero se ha descrito un caso de infección mortal del SNC en un paciente infectado por el VIH que recibió la vacuna[274–279].

Los viajeros a países con riesgo en África y Sudamérica deberían recibir la vacuna a intervalos de 10 años para cumplir los requerimientos internacionales. La vacuna puede darse de manera simultánea con la del sarampión, la polio oral, la hepatitis A y B, el polisacárido meningocócico, la tifoidea oral o intramuscular, o las vacunas del cólera oral, así como con cloroquina o la inmunoglobulina sérica.

La prevención de la FA epidémica transmitida por *A. aegypti* sigue la misma estrategia que el control del dengue, con la reducción de los sitios donde crían los mosquitos en las casas y alrededores. En la sabana seca y localizaciones urbanas donde el agua potable debe ser almacenada con frecuencia, el simple hecho de cubrir los contenedores o reservorios elimina una fuente principal de procreación. Se ha propuesto la vigilancia de la actividad viral monitorizando las tasas de infección en los mosquitos selváticos como un sistema de alerta precoz para África Occidental y Central, donde a menudo aparecen brotes en una amplia región de distribución. El descubrimiento de la actividad viral intensificada, incluso en un pequeño número de lugares centinela, puede ser un indicador lo bastante sensible de actividad viral en un área más amplia para poner en marcha a tiempo una inmunización en masa eficaz. En Sudamérica, se realizan estudios para detectar monos muertos en el suelo del bosque, a fin de monitorizar la transmisión del virus y el riesgo de su paso al ser humano.

DENGUE Y FIEBRE DEL DENGUE HEMORRÁGICO

Los antipiréticos pueden ayudar a aliviar los síntomas de la fiebre del dengue, pero para evitar el síndrome de Reye y las complicaciones hemostáticas, la aspirina no debería utilizarse. La rehidratación oral está indicada para reemplazar las pérdidas por los vómitos y la fiebre elevada. Una atenta monitorización clínica de los pacientes con sospecha de FDH-SSD y el cuidado anticipado y de soporte pueden salvar la vida, y han reducido la mortalidad en 50-100 veces. Se han publicado los algoritmos de tratamiento y protocolos para monitorizar a los pacientes mediante marcadores clínicos y de laboratorio basados en la práctica en el Queen Sirikit National Institute of Child Health (antiguo Hospital Infantil de Bangkok)[280]. Las actividades fundamentales consisten en monitorizar las pérdidas circulatorias y vasculares por el registro seriado de pulso, presión arterial, perfusión cutánea, diuresis y hematocrito para iniciar la sueroterapia intravenosa. Un incremento en el hematocrito de más del 20% (p. ej., del 35% al 42%) indica una pérdida significativa de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

volumen intravascular y la necesidad urgente para la reanimación hídrica. Para mantener la circulación se administra suero salino, con monitorización continua en caso de shock recidivante. El shock necesita una rápida intervención con soluciones de cristaloides o coloides isotónicos, o, si es preciso, transfusiones de plasma o sangre completa[281]. Se han publicado casos aislados que sugieren que la desmopresina puede reducir la necesidad de sueroterapia intravenosa y mejorar la hemostasia; no obstante, no se han realizado estudios controlados[282]. Como la integridad vascular suele restaurarse espontáneamente en 48 horas, la hiperhidratación que causa edema de pulmón es un riesgo, y puede ser necesaria la ventilación con presión positiva teleespiratoria. Como resultado del peligro de SDRA debido a la fuga capilar y a la excesiva administración de líquidos, se ha descrito que la FDH-SSD es la tercera causa más común de SDRA en niños hospitalizados en Malasia[221]. Puede que se requieran transfusiones de sangre, plaquetas y plasma fresco congelado si existe una hemorragia significativa, pero hay que ser cauto a la hora de administrar heparina, excepto en pacientes con claros síntomas de coagulación intravascular diseminada[283]. Las transfusiones preventivas pueden ser perjudiciales y deberían evitarse, y los procedimientos invasivos deberían ser minimizados, para eludir las complicaciones hemorrágicas. El tratamiento para evitar la replicación viral podría ser beneficioso, aunque los niveles de viremia normalmente están disminuyendo de forma drástica cuando se acude al centro médico[284]. En algunos sitios se ha utilizado gammaglobulina intravenosa de forma empírica, pero no se ha determinado ningún beneficio en una evaluación controlada. Ni las dosis altas de metilprednisolona (30 mg/kg) ni la AC-17 (sulfonato sódico de carbazocromo), que al parecer reduce la permeabilidad vascular, fueron beneficiosos en estudios controlados[285,286]. El tratamiento con anticuerpos anti-TNF y antioxidantes se está evaluando en un modelo del dengue en ratones[287,288]. Las infecciones secundarias y concurrentes deberían ser investigadas y tratadas.

La prevención del dengue se basa en la actualidad en programas de control de *A. aegypti* de salud pública y de la comunidad, para eliminar y destruir los lugares de procreación del mosquito[46]. La ubicuidad de los recipientes que pueden constituir hábitats para la procreación en los vecindarios urbanos y las casas individuales hace de esto un reto formidable. Aunque una combinación de vigilancia del vector, tratamiento del área y monitorización puede resultar efectiva, rara vez ha tenido éxito durante períodos prolongados. La fumigación con insecticida se considera de poca ayuda, pero en casas selladas, los espráis de insecticidas de interiores deberían ser eficaces[289]. Se están siguiendo varias estrategias para el desarrollo de la vacuna. La más avanzada es una combinación tetravalente de cepas atenuadas del dengue, aunque otras estrategias basadas en la atenuación molecular y virus quiméricos están en fase de evaluación clínica[8]. Los viajeros deben ser advertidos para que se protejan a sí mismos con repelentes y pulverizadores de insecticidas dentro de las casas.

ENCEFALITIS POR FLAVIVIRUS

No se ha desarrollado un tratamiento específico para la encefalitis por flavivirus. Se ha descrito el uso anecdótico del interferón-α en la profilaxis y el tratamiento en casos de EJ y de ESL, pero un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo de interferón-α-2a en niños con EJ no mejoró la evolución en el momento del alta hospitalaria o a los tres meses de seguimiento[290]. Una mezcla de anticuerpos monoclonales neutralizantes del virus de la EJ se consideró beneficiosa en un ensayo clínico en China, pero la amplia experiencia con el tratamiento con inmunoglobulina en la ETG ha destacado los posibles riesgos de la inmunoterapia[291,292]. La inmunización pasiva parece estar asociada a exacerbaciones de la enfermedad, y su uso, incluso dentro del intervalo recomendado de 96 horas después de la picadura de la garrapata, debería llevarse a cabo con precaución. No obstante, no hay notificaciones sobre dicho empeoramiento en ensayos no controlados de inmunoglobulina en la ENO[293], y se está realizando un ensayo multicéntrico controlado en Estados Unidos sobre el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa para la ENO. Los anticuerpos monoclonales humanizados contra la proteína de la cubierta del virus NO han mostrado ser eficaces en ratones y hámsteres, incluso cuando se administran en una dosis única el día 5 tras la infección, y cuando el virus ha llegado al SNC[294,295].

El tratamiento con corticoides para la ETG produjo una reducción más rápida de la fiebre, pero prolongó la hospitalización, mientras que en la EJ, un pequeño ensayo clínico de tratamiento con corticoides no logró demostrar beneficios ni perjuicios[296]. En un pequeño estudio controlado, la tetraciclina administrada como inmunomodulador mostró que reducía la síntesis de citocinas proinflamatorias y que aceleraba la recuperación de la ETG[297]. Se han descrito oligómeros complementarios que inhiben la replicación del virus NO in vitro[298], mientras que se ha usado una estrategia de cribado con ARN de interferencia para analizar en detalle las interacciones entre los virus y las células del huésped humano, con el fin de identificar posibles objetivos de tratamientos antivirales[299]. Además, se han desarrollado análisis de alto rendimiento basados en células para realizar un cribado de bibliotecas de compuestos en busca de fármacos eficaces contra el virus NO y otros flavivirus[300].

El tratamiento de soporte debería enfocarse hacia el control de las convulsiones, la aplicación de soporte ventilatorio en la insuficiencia respiratoria, y la monitorización y reducción del edema cerebral. En muchas partes de Asia, el manitol, los corticoides, o ambos se emplean en pacientes con EJ grave. La administración de líquidos y electrólitos debería compensar las necesidades circulatorias, y evitar el edema cerebral y el SIADH. Se deberían prever y tratar las infecciones secundarias, y hay que prestar una atención de enfermería cuidadosa para minimizar las complicaciones, tales como escaras y contracturas.

En la actualidad existen 3 vacunas autorizadas de la EJ y hay otras en diversas etapas de desarrollo. Una vacuna inactivada derivada del cerebro de ratón producida en Japón, Corea, Taiwán, Tailandia y Vietnam se administra en la primera infancia en dos dosis primarias, con 4-6 recuerdos adicionales a intervalos variables hasta los 15 años de edad[201]. La eficacia de los ensayos de campo fue del 91%. Las vacunas japonesa y coreana se han distribuido a escala internacional a personal militar y viajeros en 3 dosis de 1 ml, administrada subcutáneamente, en los días 0, 7 y 30. Se han producido casos de angioedema y urticaria generalizada con un inicio hasta 3 días después de la vacunación en alrededor del 0,3% de los vacunados; por tanto, en viajeros, la serie debería completarse una semana antes de la partida[301]. Se han comunicado casos anecdóticos de encefalomielitis aguda diseminada relacionada de forma temporal con la vacunación[2]. A causa de los efectos secundarios de la vacuna y del ligero riesgo de adquirir la enfermedad durante el viaje, la vacunación no se recomienda de manera rutinaria y se reserva para expatriados en Asia, personas con alto riesgo de exposición, y viajeros que vayan a estar mas de 30 días durante la estación de transmisión en un área endémica (v. tabla 153-1). No obstante, como se han producido casos individuales en viajeros con exposiciones de tan sólo unos pocos días, un uso más permisivo puede resultar apropiado en determinadas circunstancias[91,92].

Debido a los problemas descritos con anterioridad, las vacunas derivadas del cerebro de ratón se están dejando de fabricar. La producción de la vacuna para la EJ por los laboratorios Biken en Japón ha finalizado, pero se están desarrollando nuevas vacunas (tabla 153-3)[302]. Entre ellas, hay que citar las vacunas inactivadas derivadas de cultivos tisulares, basadas en las cepas de virus Beijing-1 y P3, que se producen en Japón y China para su uso local.

Una vacuna viva-atenuada (SA-14-14-2) desarrollada por investigadores chinos se ha usado ampliamente en China y, dado que los problemas sobre las células usadas en su elaboración se han resuelto, también se ha empleado en Corea del Sur, Nepal, India y Sri Lanka[303]. Se administran dos dosis durante las campañas de primavera a niños mayores de 1 año. Sin embargo, la vacuna viva es muy eficaz incluso después de una única dosis[2,303,304]. La vacuna tiene una historia extensa de uso seguro, con una eficacia del 98%. En el verano de 2006, se vacunaron más de 9 millones de niños en India[305].

Los genes estructurales de esta vacuna se han insertado en el genoma estructural de la vacuna YF 17D para crear una vacuna viva quimérica que en la actualidad está en una fase avanzada de desarrollo[306]. El virus atenuado SA14-14-2 también se ha utilizado para elaborar la nueva vacuna inactivada derivada de células Vero, que ha resultado ser segura e inmunógena en una comparación de no inferioridad con la vacuna Biken[307]. Con la desaparición de las vacunas Biken, esta vacuna se está considerando como una alternativa para los viajeros. El Advisory

TABLA 153-3 Resumen de las vacunas contra la encefalitis japonesa

Descripción	*Cepa viral*	*Nombre común*	*Fabricante o desarrollador*	*Notas*
Vacunas inactivadas				
Células primarias de riñón de hámster	P3		China	Vacuna principal previamente en China
Células Vero	P3		China	Recientemente autorizada en China
Cerebro de ratón	Nakayama	BIKEN	Japón, BIKEN	Fabricada para su distribución internacional; producción interrumpida en la actualidad
Cerebro de ratón	Nakayama	Green Cross	Corea, Green Cross	Algunas disponibles a escala internacional a través de socios de Green Cross; distribución en India por Shanta Biotech
Cerebro de ratón	Beijing-1		Japón	Fabricada para el mercado doméstico
Vacunas vivas atenuadas				
Células primarias de riñón de hámster	SA14-14-2		China	Muy usada en China, también en ensayos clínicos en Nepal y Corea del Sur
Células primarias de riñón de hámster	SA14-5-3		China	Abandonada después de los ensayos clínicos por escasa inmunogenicidad
Vacunas inactivadas en fase avanzada de desarrollo y de ensayos clínicos				
Células Vero	Beijing-1	BK-VJE	Japón, BIKEN	Dirigida al mercado japonés
Células Vero	Beijing-1	Kaketsuken	Japón, Kaketsuken	Dirigida al mercado japonés
Células Vero	SA14-14-2	JE-PIV/IC51	WRAIR, Intercell	Acuerdo de comercialización y distribución con Novartis para Estados Unidos, Europa y algunos mercados asiáticos y latinoamericanos
Vacunas vivas quiméricas atenuadas en fase avanzada de desarrollo y de ensayos clínicos				
Fiebre amarilla 17 D vectorizada	SA14-14-2	ChimeriVax-Je	Acambis	Acuerdos de comercialización y distribución con Sanofi Pasteur y Bharat Biotech International Ltd. (subcontinente indio)

De Beasley DW, Lewthwaite P, Solomon T. Current use and development of vaccines for Japanese encephalitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8:95-106.

Committee on Immunization Practices (ACIP) está revisando las recomendaciones para la vacunación frente a la EJ en viajeros. Con independencia de la disponibilidad de la vacuna y de las recomendaciones, para minimizar el riesgo de adquirir la infección, los viajeros deberían evitar la exposición al exterior durante el crepúsculo y deberían emplear repelentes contra mosquitos y mosquiteras en las camas.

No existen vacunas autorizadas contra los virus NO o ESL; sin embargo, en Estados Unidos se comercializan vacunas para caballos contra el virus NO inactivadas con formol y vectorizadas por el virus de la viruela del canario. Una vacuna quimérica viva atenuada, la WN/YF 17D, está en fase de evaluación clínica[306,308]. También se han desarrollado vacunas quiméricas frente al virus NO combinadas con los virus 2 o 4 del dengue y han demostrado proporcionar una protección completa contra el virus NO en experimentos de exposición[309].

Dos vacunas inactivadas para la ETG, derivadas de células del embrión de pollos infectados con virus de la ETG del subtipo europeo, se encuentran comercializadas en Europa, y distribuidas con considerables tasas de captación en áreas que tienen un alto riesgo de transmisión[111]. La vacunación masiva se ha realizado en Austria desde la década de 1990. La administración en tres dosis durante un período de 1 año, con una dosis adicional de recuerdo 3 años más tarde, ha sido muy eficaz a la hora de reducir las tasas de enfermedad. Una pauta de inmunización abreviada a los 0, 7, y 21 o 28 días también es inmunógena[310]. En animales se ha demostrado protección cruzada frente al subtipo del Lejano Oriente de la ETG, pero no se ha comunicado eficacia clínica contra la enfermedad. Se notificaron sobre todo efectos adversos leves (fiebre y reacciones locales); no obstante, se han apreciado efectos adversos neurológicos, incluido el síndrome de Guillain-Barré, aunque sin una asociación causal probada, en aproximadamente uno de cada millón de vacunados. Aunque no se ha realizado un análisis de rentabilidad oficial, la campaña de vacunación en Austria tuvo un beneficio anual estimado en la década de 1990 equivalente a 80 millones de dólares, basándose en la morbilidad prevenida, sin tener en cuenta los costes de la vacunación[311].

La vacuna no está autorizada en Estados Unidos, y ya no se mantiene como un fármaco de investigación por el ejército de EE.UU. Para la mayoría de los viajeros, el riesgo de adquirir la enfermedad es extremadamente bajo, y las medidas de protección personal (p. ej., evitar hábitats de riesgo, empleo de ropas protectoras, uso de repelentes) son apropiados. Los expatriados pueden elegir ser inmunizados en el extranjero, y para los viajeros excepcionales de corta estancia con actividades de alto riesgo, la profilaxis preexposición con inmunoglobulina contra la ETG (0,05 ml/kg intramuscular) representa una alternativa, aunque su eficacia se desconoce y se han notificado casos en pacientes vacunados y agravación de la enfermedad. Las vacunas vivas atenuadas y de ADN desnudo están en fase de desarrollo.

El control de los vectores es impracticable como método de prevención de la EJ, a causa de las extensas áreas que deberían ser tratadas. La inmunización de los cerdos previene eficazmente el aborto en este animal y puede modular la transmisión de la enfermedad al ser humano, pero la implementación a amplia escala no es práctica. La aplicación de adulticidas a través del aire o desde sistemas montados en camiones se realiza de forma rutinaria en respuesta a las epidemias de ESL y ENO, por lo general junto con programas de vigilancia aviar o de mosquitos que dan la primera alarma del aumento de la transmisión de virus. Se ha demostrado que los avisos de salud pública para evitar las actividades exteriores en el atardecer y los cambios de horario de los partidos vespertinos de fútbol americano de las escuelas de enseñanza secundaria y de las actividades infantiles de Halloween para realizarlas en horas diurnas reducían el riesgo de adquirir ESL en Florida central. En ausencia de tratamientos o profilaxis eficaz, las intervenciones de salud pública son las únicas medidas preventivas disponibles. El control de la ETG en localidades definidas por la aplicación de acaricidas en toda la zona ha sido eficaz a la hora de reducir las garrapatas vectores, pero la implementación generalizada no es práctica.

Otras infecciones por flavivirus

ENCEFALITIS DEL VALLE DE MURRAY

El virus de la encefalitis del valle de Murray es un miembro del complejo antigénico de los virus de EJ, ESL, ENO, y al igual que ellos, se transmite en un ciclo mosquito-aviar, sobre todo por *Culex annulirostris*. Los focos de transmisión viral perenne se mantienen en el oeste de Australia, donde aparecen casos esporádicos y pequeños brotes. La mayor parte de los casos esporádicos aparece en niños aborígenes que viven en áreas donde están expuestos al virus, pero también ha habido casos en viajeros de dichas áreas[312,313], incluido un visitante europeo[314]. Desde que la enfermedad se identificó por primera vez en 1917, el virus se ha extendido a intervalos infrecuentes a los valles muy poblados de los ríos del sureste, donde se han producido los brotes más extensos, el más reciente en 1981. También se han detectado casos esporádicos en Papúa Nueva Guinea. Se han notificado alrededor de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

350 casos en total, con una letalidad del 20% en el brote más reciente. El inicio de la encefalitis se precede de un pródromo de cefalea, náuseas, vómitos, fotofobia y rigidez de nuca, seguidos en un plazo de 2-5 días de cambios del nivel de conciencia, estupor y signos motores. En los casos graves se desarrolla coma, parálisis de los miembros y depresión respiratoria con la necesidad de soporte ventilatorio. La recuperación se sigue de parálisis motora en los casos graves y de alteraciones motoras más leves y síntomas emocionales y psicológicos en una proporción más alta de supervivientes. El diagnóstico serológico puede verse dificultado por la reactividad cruzada a los anticuerpos de Kunjin, Kokobera, EJ, Edge Hill, Alfuy, Sepik, dengue y otros flavivirus de la región. El tratamiento de soporte ha reducido la mortalidad y la morbilidad. La vigilancia regional de las infecciones de pollos centinela se mantiene como un sistema precoz de alarma.

ENCEFALITIS ROCÍO

La encefalitis Rocío se detectó como una causa nueva de una serie de brotes de encefalitis aparecidos en 1975-1977 en el valle Ribiera y en las tierras bajas de Santista en los estados costeros de Sao Paulo y Paraná, Brasil[315]. Se identificaron más de 1.000 casos, principalmente en pescadores y otras personas con ocupaciones en el exterior. El virus se aisló del cerebro humano, y se demostró su relación con el virus de la ESL, mediante estudios antigénicos, y mas tarde por secuenciación genómica. El virus se transmite de los mosquitos *Psorophora* a las aves y las infecciones humanas son fortuitas. Se han detectado infecciones asintomáticas esporádicas en estudios de campo, pero los brotes no han reaparecido. En 1996, se informó de evidencia serológica de infección en el Estado de Bahía, lejos y hacia el norte, pero el virus no se ha aislado fuera del foco original. Un pródromo de fiebre, cefalea, malestar, vómitos y conjuntivitis precede al inicio de la alteración de la conciencia, la debilidad muscular y, a menudo, los signos cerebelosos. La infección neurológica progresa hacia el coma en un tercio de los casos y al fallecimiento en el 10%. Las secuelas neurológicas y psicológicas se han descrito en el 20% de los supervivientes. El tratamiento de soporte puede salvar la vida del paciente. Las aplicaciones urgentes de insecticidas se han aplicado en el control de los brotes.

ENFERMEDAD DEL BOSQUE DE KYASANUR

La notificación de un brote de muertes de monos y de fiebre hemorrágica con ictericia en 1957 en el bosque de Kyasanur del estado de Mysore (ahora Karnataka), India, desencadenó una investigación de lo que se sospechó que era la muy temida introducción de la FA en Asia[316–319]. El virus, aislado de monos langures muertos y de las garrapatas *Haemaphysalis,* resultó ser un nuevo miembro del complejo antigénico de los flavivirus transmitidos por garrapatas que se propagaron entre varias garrapatas Ixodidae, y roedores de bosque, insectívoros y monos. Esa epidemia y los posteriores casos esporádicos y brotes se produjeron durante la estación seca entre campesinos que desbrozaban los bosques para pastos, y el área endémica se extendió de forma gradual y creció en relación con dichas actividades. También se han descrito datos serológicos de infección en el noroeste de India y de las islas Andamán. A pesar de la disponibilidad local de la vacuna, desde enero de 1999 a enero de 2005, se detectó un número creciente de casos en el estado indio de Kamataka. El período de incubación es de 3-8 días, y después del mismo la enfermedad comienza abruptamente con fiebre, cefalea, escalofríos, vómitos, mialgia, fotofobia y extravasación conjuntival. En la exploración se encuentran hiperemia conjuntival y facial, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y petequias. Se desarrollan hemorragias difusas desde las fosas nasales, las encías y el aparato digestivo, con edema pulmonar hemorrágico en el 40% de los casos e insuficiencia renal en los casos graves. Después de la defervescencia y la remisión de los síntomas durante 1-3 semanas, se desarrolla una segunda fase de la enfermedad, con síntomas neurológicos en el 15-50% de los pacientes. Los hallazgos de laboratorio son similares a los de la FDH, con leucopenia, trombocitopenia, hematocrito elevado que refleja hemoconcentración y elevación de las transaminasas. Los pacientes tienen viremia detectable hasta 12 días después del comienzo de la enfermedad. El 5-10% de los casos son mortales, y se ha descrito la presencia de iridoqueratitis en los supervivientes. Una variante genotípica del virus de la enfermedad del bosque de Kyasanur (el virus de la fiebre hemorrágica de Alkhurma) se identificó hace poco en Arabia Saudí y comparte una homología de nucleótidos del 89% con el virus de la enfermedad del bosque de Kyasanur.

TABLA 153-4 Infecciones flavivirales comúnmente menos reconocidas

Virus	*Síndrome clínico*	*Distribución geográfica*	*Ciclo de transmisión*	*Modo de transmisión*
Alkhurma[119]	Fiebre hemorrágica, encefalitis	Arabia Saudí	Presumiblemente transmitida por garrapata	COI, ?V
Alma-Arasan[320]	Enfermedad febril, meningitis	Kazajstán	*¿Ixodes persulcatus?*	V
Apoi[323]	Encefalitis	Japón	¿Roedores?	L
Banzi[324]	Enfermedad febril inespecífica	Este y sur de África	*Culex rubinotus*–roedores	V
Bussuquara[325]	Fiebre, artralgias	Brasil, Colombia, Panamá	*Culex melaconion* spp.–roedores	V
Edge Hill[326]	Fiebre, poliartritis	Australia	*Aedes vigilax*–marsupiales	V
Ilhéus[325,327]	Fiebre, mialgias, encefalitis	Argentina, Brasil, Colombia, Guatemala, Panamá, Trinidad	*Psorophora ferox*–aves	V, E
Karshi[320]	Enfermedad febril inespecífica	Uzbekistán	Varias garrapatas– roedores	V
Kokobera[328]	Fiebre, poliartralgias	Australia, Papúa Nueva Guinea	*¿Culex annulirostris*–? Marsupiales	V
Koutango[1]	Fiebre, exantema, artralgias	África Oeste y Central	Garrapata-roedores	L
Kunjin[95]	Fiebre, poliartralgias, encefalitis	Australia, Malasia, Tailandia	*Culex annulirostris*–aves	V
Langat[329]	Fiebre, encefalitis	Malasia, Tailandia, Rusia	Garrapatas *Ixodes*–roedores	V
Modoc[330]	Meningitis aséptica	Oeste de Estados Unidos, Canadá	Roedores-roedores	Z
Negishi[323]	Encefalitis	Japón, China, Rusia	Garrapatas-desconocido	L, V
Río Bravo[331]	Enfermedad febril inespecífica, meningitis	Oeste de Estados Unidos, Canadá	Murciélago-murciélago	Z, L
Sepik[332]	Enfermedad febril inespecífica	Papúa Nueva Guinea	*¿Mansonia* spp.–?	V
Spondweni[334]	Fiebre, exantema, artralgias	Oeste y sur de África	*¿Aedes* spp.–?	L, V
Usutu[335]	Fiebre, exantema	África del Sur y Central	*Culex* spp.–aves	V
Virus relacionados con SPH 16111[333]	Neumonía, encefalitis, linfadenopatías, exantema	Sao Paulo, Brasil	Desconocido	D
Wesselsbron[336]	Fiebre, artralgias, exantema, encefalitis	África subsahariana, Tailandia	*¿Aedes* spp.–?	V, L, COI
Zika[337]	Fiebre, exantema, artralgia	África Oeste, Este y Central; Indonesia, Malasia	*Aedes* spp.–monos	V

COI, contacto con oveja infectada; D, desconocido; E, infección experimental; L, infección adquirida en laboratorio; V, transmitido por vector; Z, infección zoonótica.

FIEBRE HEMORRÁGICA DE OMSK

El virus de la fiebre hemorrágica de Omsk se transmite entre las garrapatas *Dermacentor* y pequeños mamíferos en zonas de bosque denso estepario de las regiones de Omsk, Novosibirsk, Kurgan y Tjumen del oeste de Siberia, pero la enfermedad apareció de forma significativa sólo después de que las ratas almizcleras fuesen introducidas en la región para establecer una industria peletera[320–322]. Los brotes en 1945 y 1958 produjeron epizootias en las ratas almizcleras y 1.500 casos humanos, sobre todo entre los tramperos, miembros de sus familias y trabajadores de laboratorio. La infección se transmite directamente desde los tejidos de los animales infectados o por picaduras de garrapata, mostrando un máximo en la primavera o a principios del verano y otro máximo en otoño. Esta afección se asemeja a la enfermedad del bosque de Kyasanar, pero se han notificado más a menudo secuelas neuropsiquiátricas. La letalidad es inferior al 3%. Se ha descrito que una vacuna inactivada de la ETG (producida en Rusia) ofrece protección cruzada frente a la enfermedad.

INFECCIONES POR FLAVIVIRUS IDENTIFICADAS CON MENOS FRECUENCIA

Se ha descrito un pequeño número de casos, e incluso casos aislados de las enfermedades enumeradas en la tabla 153-4. En algunas ocasiones, la infección experimental del ser humano (evaluada como tratamiento antioncológico) proporciona los únicos datos sobre su patogenicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lindenbach BD, Thiel HJ, Rice CM. Flaviviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Field's Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 2007. p. 1103-13.
2. Halstead SB, Tsai TF. Japanese encephalitis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 919-58.
3. Monath TP. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 815-80.
4. Barrett PN, Dorner F, Plotkin SA. Tick-borne encephalitis vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 767-80.
5. Halstead S, Vaughn DW. Dengue fever vaccine. In: Jong EC, Zuckerman JN, editors. *Travelers' Vaccines*. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 2004. p. 298-310.
6. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006;**354**:119-30.
7. Tsai TF, Niklasson B. Arboviruses and zoonotic viruses. In: DuPont HL, Steffen R, editors. *Textbook of Travel Medicine and Health*. 2nd ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2001. p. 290-312.
8. Bryant JE, Holmes EC, Barrett AD. Out of Africa: a molecular perspective on the introduction of yellow fever virus into the Americas. *PLoS Pathog* 2007;**3**:e75.
9. Barrett AD, Higgs S. Yellow fever: a disease that has yet to be conquered. *Annu Rev Entomol* 2007;**52**:209-29.
10. Vaughn DW, Whitehead SS, Durbin AP. Dengue. In: Barret AD, Stanberry L, editors. *Vaccines for Biodefense and Emerging and Neglected Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 285-321.
11. Morales MA, Barrandeguy M, Fabbri C, et al. West Nile virus isolation from equines in Argentina, 2006. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:1559-61.
12. Reimann CA, Hayes EB, Diguiseppi C, et al. Epidemiology of neuroinvasive arboviral disease in the United States, 1999-2007. *Am J Trop Med Hyg* 2008;**79**:974-9.
13. May FJ, Li L, Zhang S, et al. Genetic variation of St. Louis encephalitis virus. *J Gen Virol* 2008;**89**:1901-10.
14. Reisen WK, Lothrop HD, Wheeler SS, et al. Persistent West Nile virus transmission and the apparent displacement St. Louis encephalitis virus in southeastern California, 2003-2006. *J Med Entomol* 2008;**45**:494-508.
15. Suss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine* 2003;**21**(Suppl 1). S19-35.
16. Heinz FX, Allison SL. Flavivirus structure and membrane fusion. *Adv Virus Res* 2003;**59**:63-97.
17. Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, et al. Structure of dengue virus: Implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell* 2002;**108**:717-25.
18. Rey FA, Heinz FX, Mandl C, et al. Nature: The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2 A resolution. *Nature* 1995;**375**:291-8.
19. Co MD, Terajima M, Cruz J, et al. Human cytotoxic T lymphocyte responses to live attenuated 17D yellow fever vaccine: Identification of HLA-B35-restricted CTL epitopes on nonstructural proteins NS1, NS2b, NS3, and the structural protein E. *Virology* 2002;**293**:151-63.
20. Brinton MA, Perelygen AA. Genetic resistance to flaviviruses. *Adv Virus Res* 2003;**60**:43-85.
21. Stephens HA, Klaythong R, Sirikong M, et al. HLA-A and -B allele associations with secondary dengue virus infections correlate with disease severity and the infecting viral serotype in ethnic Thais. *Tissue Antigens* 2002;**60**:309-18.
22. Muñoz-Jordan JL, Sánchez-Burgos GG, Laurent-Rolle M, et al. Inhibition of interferon signaling by dengue virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:14333-8.
23. Best SM, Morris KL, Shannon JG, et al. Inhibition of interferon-stimulated JAK-STAT signaling by a tick-borne flavivirus and identification of NS5 as an interferon antagonist. *J Virol* 2005;**79**:12828-39.
24. Wei HY, Jiang LF, Fang DY, et al. Dengue virus type 2 infects human endothelial cells through binding of the viral envelope glycoprotein to cell surface polypeptides. *J Gen Virol* 2003;**84**:3095-8.
25. Hilgard P, Stockert R. Heparan sulfate proteoglycans initiate dengue virus infection of hepatocytes. *Hepatology* 2000;**32**:1069-1077.
26. Van Regenmortel M, Fauquet CM, Bishop DH. Flaviviruses. *In: Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego: Academic Press; 2000. p. 859-78.
27. Cook S, Holmes EC. A multigene analysis of the phylogenetic relationships among the flaviviruses (family: Flaviviridae) and the evolution of vector transmission. *Arch Virol* 1998;**151**:309-25.
28. Chang GJ, Cropp BC, Kinney RM, et al. Nucleotide sequence variation of the envelope protein gene identifies two distinct genotypes of yellow fever virus. *J Virol* 1995;**69**:5773.
29. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology* 1997;**230**:244.
30. Hanna JN, Ritchie SA, Phillips DA, et al. An outbreak of Japanese encephalitis in the Torres Strait, Australia. *1995. Med J Aust* 1996;**165**:256.
31. Trent DW, Monath TP, Bown GS, et al. Variation among strains of St Louis encephalitis virus: Basis for a genetic, pathogenic and epidemiologic classification. *Ann N Y Acad Sci* 1980;**354**:219.
32. Rico-Hesse R. Microevolution and virulence of dengue viruses. *Adv Virus Res* 2003;**59**:315-41.
33. Monath TP. Yellow fever: An update. *Lancet Infect Dis* 2001;**1**:11-20.
34. Barrett AD, Monath TP. Epidemiology and ecology of yellow fever virus. *Adv Virus Res* 2003;**61**:291-315.
35. Robertson SE, Hull BP, Tomori O, et al. Yellow fever: A decade of reemergence. *JAMA* 1996;**276**:1157.
36. Monath TP. Yellow fever: Victor, Victoria? Conqueror, conquest? Epidemics and research in the last forty years and prospects for the future. *Am J Trop Med Hyg* 1991;**45**:1-43.
37. de Filippis AM, Nogueira RM, Schatzmayr HG, et al. Outbreak of jaundice and hemorrhagic fever in the southeast of Brazil in 2001: Detection and molecular characterization of yellow fever virus. *J Med Virol* 2002;**68**:620-7.
38. Vasconcelos PF, Costa ZG, Travassos Da Rosa ES, et al. Epidemic of jungle yellow fever in Brazil, 2000: Implications of climatic alterations in disease spread. *J Med Virol* 2001;**65**:598-604.
39. Van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, et al. Urbanisation of yellow fever in Santa Cruz. *Bolivia. Lancet* 1999;**353**:1558-62.
40. Monath TP, Nasidi A. Should yellow fever vaccine be included in the expanded program of immunization in Africa? A cost-effectiveness analysis for Nigeria. *Am J Trop Med Hyg* 1993;**48**:274.
41. World Health Organization. *Technical Guide for Diagnosis, Treatment, Surveillance, Prevention, and Control of Dengue Haemorrhagic Fever*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1997.
42. Wang E, Ni H, Xu R, et al. Evolutionary relationships of endemic/epidemic and sylvatic dengue viruses. *J Virol* 2000;**74**:3227-34.
43. Reiter P, Lathrop S, Bunning M, et al. Texas lifestyle limits transmission of dengue virus. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:86-9.
44. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998;**11**:480-96.
45. Kuno G. Factors influencing the transmission of dengue viruses. In: Gubler DJ, Kuno G, editors. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. New York: CAB International; 1997. p. 61-88.
46. Reiter P, Gubler DJ. Surveillance and control of urban dengue vectors. In: Gubler DJ, Kuno G, editors. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. New York: CAB International; 1997. p. 425-62.
47. De Benedictis J, Chow-Shaffer E, Costero A, et al. Identification of the people from whom engorged *Aedes aegypti* took blood meals in Florida, Puerto Rico, using polymerase chain reaction-based DNA profiling. *Am J Trop Med Hyg* 2003;**68**:437-46.
48. Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, et al. A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg* 1988;**38**:172-180.
49. Sangkawhibha N, Rohanasuphor S, Ahandrik S, et al. Risk factors in dengue shock syndrome: A prospective study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol* 1984;**120**:653-69.
50. Thein S, Aung MM, Shwe TN, et al. Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**56**:566-72.
51. Halstead SB. Dengue and hemorrhagic fevers of Southeast Asia. *Yale J Biol Med* 1965;**37**:434-54.
52. Nguyen TH, Lei HY, Nguyen TL, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants. *J Infect Dis* 2004;**189**:221-32.
53. Watanaveeradej V, Endy TP, Samakoses R, et al. Transplacentally transferred maternal-infant antibodies to dengue virus. *Am J Trop Med Hyg* 2003;**69**:123-8.
54. Halstead SB, Lan NT, Myint TT, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:1474-9.
55. Kouri GP, Guzman MG, Bravo JR, et al. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: Lessons from the Cuban epidemic. *Bull World Health Organ* 1989;**67**:375-80.
56. Guzman MG, Kouri G, Valdes L, et al. Epidemiologic studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997. *Am J Epidemiol* 2000;**152**:793-99.
57. Vaughn DW. Invited commentary: Dengue lessons from Cuba. *Am J Epidemiol* 2000;**152**:800-3.
58. Scott RM, Nimmanitya S, Bancroft WH, et al. Shock syndrome in primary dengue infections. *Am J Trop Med Hyg* 1976;**25**:866-74.
59. Rosen L. Comments on the epidemiology, pathogenesis and control of dengue. *Med Trop (Mars)* 1999;**59**:495-8.
60. Bravo JR, Guzman MG, Louri GP. Why dengue hemorrhagic fever in Cuba? I. Individual risk factors for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987;**81**:816-20.
61. Thisyakorn U, Nimmanitya S. Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:295-7.
62. Chiewslip P, Scott RM, Bhamarapravati N. Histocompatibility antigens and dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1981;**30**:1100-5.
63. Halstead SB. The XXth century dengue pandemic: Need for surveillance and research. *World Health Stat Q* 1992;**45**:292-8.
64. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* 1997;**176**:313-21.
65. Castleberry JS, Mahon CR. Dengue fever in the Western Hemisphere. *Clin Lab Sci* 2003;**16**:34-8.
66. Ramirez-Ronda CH, Garcia CD. Dengue in the Western Hemisphere. *Infect Dis Clin North Am* 1994;**8**:107-28.
67. Thomas SJ, Strickman D, Vaughn DW. Dengue epidemiology: Virus epidemiology, ecology, and emergence. *Adv Virus Res* 2003;**61**:235-89.
68. Anderson JR, Rico-Hesse R. Aedes aegypti vectorial capacity is determined by the infecting genotype of dengue virus. *Am J Trop Med Hyg* 2006;**75**:886-92.
69. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: Lessons and challenges. *J Clin Virol* 2003;**27**:1-13.
70. Guzman MG, Vazquez S, Martinez E, et al. Dengue in Nicaragua, 1994: Reintroduction of serotype 3 in the Americas. *Bol Oficina Sanit Panam* 1996;**12**:102-10.
71. Uzcategui NY, Comach G, Camacho D, et al. Molecular epidemiology of dengue virus type 3 in Venezuela. *J Gen Virol* 2003;**84**:1569-75.
72. Imported dengue—United States, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;**51**:281-83.
73. McCoy OR, Sabin AB. Dengue. In: Coates JB, Hoff EC, Hoff PM, editors. *Preventive medicine in World War II: Communicable disease. VII. Arthropodborne Diseases Other Than Malaria*. Washington, DC: Office of the Surgeon General; 1946. p. 29-62.
74. Trofa AF, DeFraites RF, Smoak BL, et al. Dengue in US military personnel in Haiti. *JAMA* 1997;**277**:1546-8.
75. Jelinek T, Muhlberger N, Harms G, et al. Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe: Sentinel surveillance data from TropNetEurop. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:1047-1052.
76. Wichmann O, Gascon J, Schunk M, et al. Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis* 2007;**195**:1089-96.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

77. Rawlings JA, Hendricks KA, Burgess CR, et al. Dengue surveillance in Texas, 1995. *Am J Trop Med Hyg* 1998;**59**:95.
78. Dengue hemorrhagic fever: U.S. -Mexico border, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;**56**:785-89.
79. Langgartner J, Audebert F, Scholmerich J, et al. Dengue virus infection transmitted by needle stick injury. *J Infect* 2002;**44**:269-70.
80. Endy TP, Nisalak A. Japanese encephalitis virus: Ecology and epidemiology. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002;**267**:11-48.
81. Mudur G. Japanese encephalitis outbreak kills 1300 children in India. *BMJ* 2005;**331**(7528): 1288.
82. Tsai TF. New initiatives for the control of Japanese encephalitis by vaccination. Minutes of a WHO/CVI meeting, Bangkok, Thailand, 13-15 October 1998. *Vaccine* 2000;**18** (Suppl): 21-5.
83. Kari K, Liu W, Gautama K, et al. A hospital-based surveillance for Japanese encephalitis in Bali, Indonesia. *BMC Med* 2006;**4**:8.
84. Paul WS, Moore PS, Karabatsos N, et al. Outbreak of Japanese encephalitis on the island of Saipan, 1990. *J Infect Dis* 1993;**167**:1053-8.
85. Solomon T, Thao TT, Lewthwaite P, et al. A cohort study to assess the new WHO Japanese encephalitis surveillance standards. *Bull World Health Organ* 2008;**86**:178-86.
86. World Health Organization. Japanese encephalitis surveillance standards—Field Test Version. http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDFo6/843.pdf; accessed online 7/8/2009.
87. Solomon T, Ni H, Beasley DW, et al. Origin and evolution of Japanese encephalitis virus in Southeast Asia. *J Virol* 2003;**77**:3091-8.
88. Rosen L. The natural history of Japanese encephalitis virus. *Ann Revu Microbiol* 1986;**40**:395.
89. Kitaoka M. Shift of age distribution of cases of Japanese encephalitis in Japan during the period 1950 to 1967. In: Hammon WM, Kitaoka M, Downs WG, editors. *Immunization for Japanese Encephalitis*. Tokyo: Igaku-Shoin; 1972. p. 287-91.
90. Tsai TF. Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine: Recommendations of the ACIP. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;**42**(RR–1), 1-15.
91. Buhl MR, Black FT, Andersen PL, et al. Fatal Japanese encephalitis in a Danish tourist visiting Bali for 12 days. *Scand J Infect Dis* 1996;**28**:189.
92. Shlim DR, Solomon T. Japanese encephalitis vaccine for travelers: Exploring the limits of risk. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:183-8.
93. Lehtinen VA, Huhtamo E, Siikamäki H, et al. Japanese encephalitis in a Finnish traveler on a two-week holiday in Thailand. *J Clin Virol* 2008;**43**:93-5.
94. Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, et al. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002;**9**:519-29.
95. Solomon T, Ooi MH. West Nile encephalitis. *BMJ* 2003;**326**:865-9.
96. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med* 2003;**349**:1236-45.
97. Ravindra KV, Freifeld AG, Kalil AC, et al. West Nile virus–associated encephalitis in recipients of renal and pancreatic transplants: Case series and literature review. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1257-60.
98. Rappole JH, Derrickson SR, Hubalek Z. Migratory birds and spread of West Nile virus in the Western Hemisphere. *Emerg Infect Dis* 2000;**6**:319-28.
99. Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V, et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science* 1999;**286**:2333-7.
100. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, et al. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet* 1998;**352**:767-71.
101. Taylor R, Work T, Rizk F, et al. A study of the ecology of West Nile virus in Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 1956;**5**:579-620.
102. McIntosh BM, Jupp PG. Epidemics of West Nile and Sindbis viruses in South Africa with *Culex (culex) univittatus* Theobold as vector. *S Afr J Sci* 1976;**72**:295-300.
103. Monath TP, Tsai TF. St Louis encephalitis: Lessons from the last decade. *Am J Med Hyg* 1987;**37**:40S.
104. Reisen WK. Epidemiology of St. Louis encephalitis virus. *Adv Virus Res* 2003;**61**:139-83.
105. Okhuysen PC, Crane JK, Pappas J. St. Louis encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:140-1.
106. Jones SC, Morris J, Hill G, et al. St. Louis encephalitis outbreak in Louisiana in 2001. *J La State Med Soc* 2002;**154**:303-6.
107. Meehan PJ, Wells DL, Paul W, et al. Epidemiological features of and public health response to a St. Louis encephalitis epidemic in Florida, 1990-1991. *Epidemiol Infect* 2000;**125**:181-8.
108. Luby JP, Miller G, Gardner P, et al. The epidemiology of St Louis encephalitis in Houston, Texas, 1964. *Am J Epidemiol* 1967;**86**:584-97.
109. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res* 2003;**57**:129-46.
110. Heinz FX. Molecular aspects of TBE virus research. *Vaccine* 2003;**21**(Suppl 1): S3-S10.
111. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* 2003;**21**(Suppl 1), S50-5.
112. Randolph E, Rogers DJ. Fragile transmission cycles of tick-borne encephalitis virus may be disrupted by predicted climate change. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 2000;**267**:1741-4.
113. Nuttall PA, Labuda M. Dynamics of infection in tick vectors and at the tick-host interface. *Adv Virus Res* 2003;**60**:233-72.
114. Daniel M, Kolar J, Zeman P, et al. Predictive map of *Ixodes ricinus* high-incidence habitats and a tick-borne encephalitis risk assessment using satellite data. *Exp Appl Acarol* 1998;**22**:417-33.
115. Daniel M, Danielova V, Kriz B, et al. Shift of the tick *Ixodes ricinus* and tick-borne encephalitis to higher altitudes in central Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;**22**:327-8.
116. McNeil JG, Lednar WM, Stansfield SK, et al. Central European tick-borne encephalitis: Assessment of risk for persons in the armed services and vacationers. *J Infect Dis* 1985;**152**:650-1.
117. Davidson MM, Williams H, MacLoed JA. Louping ill in man: A forgotten disease. *J Infect* 1991;**23**:241-9.
118. Woodall JP, Roz A. Experimental milk-borne transmission of Powassan virus in the goat. *Am J Trop Med Hyg* 1977;**26**:190-2.
119. Charrel RN, de Lamballerie X. The Alkhurma virus (family Flaviviridae, genus *Flavivirus*): An emerging pathogen responsible for hemorrhage fever in the Middle East. *Med Trop (Mars)* 2003;**63**:296-9.
120. Kuno G, Artsob H, Karabatsos N, et al. Genomic sequencing of deer tick virus and phylogeny of Powassan-related viruses of North America. *Am J Trop Med Hyg* 2001;**65**:671-6.
121. Hacker UT, Jelinek T, Erhardt S, et al. In vivo synthesis of tumor necrosis factor-α in healthy humans after live yellow fever vaccination. *J Infect Dis* 1998;**177**:774-8.
122. Bonnevie-Nielsen V, Heron I, Monath TP, et al. Lymphocytic 2′,5′-oligoadenylate synthetase activity increases prior to the appearance of neutralizing antibodies and immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies after primary and secondary immunization with yellow fever vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995;**2**:302-6.
123. Wheelock EF, Sibley WA. Circulating virus, interferon and antibody after vaccination with the 17-D strain of yellow fever virus. *N Engl J Med* 1965;**273**:194-8.
124. Monath TP, Ballinger ME, Miller BR, et al. Detection of yellow fever viral RNA by nucleic acid hybridization and viral antigen by immunocytochemistry in fixed human liver. *Am J Trop Med Hyg* 1989;**40**:663-8.
125. Deubel V, Huerre M, Cathomas G, et al. Molecular detection and characterization of yellow fever virus in blood and liver specimens of a non-vaccinated fatal human case. *J Med Virol* 1997;**53**:212-7.
126. DeBrito T, Sigueira SAC, Santos RTM, et al. Human fatal yellow fever: Immunohistochemical detection of viral antigens in the liver, kidney and heart. *Pathol Res Pract* 1992;**188**:177.
127. Monath TP. Yellow fever: A medically neglected disease. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:165-75.
128. Monath TP. The absence of yellow fever in Asia: Hypotheses. A cause for concern? *Virus Inform Exch Newslett* 1989;**6**:106-7.
129. DeVries RRP, Meera Khan P, Bernini LF, et al. Genetic control of survival in epidemics. *J Immunogenet* 1979;**6**:271-87.
130. Monath TP, Hadler SC. Type B hepatitis and yellow fever infections in West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987;**18**:172-3.
131. Halstead SB, Shotwell H, Casals J. Studies on the pathogenesis of dengue infection in monkeys. II. Clinical laboratory responses to heterologous infection. *J Infect Dis* 1973;**128**:15-22.
132. Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock and hemorrhage: A pathogenetic cascade. *Rev Infect Dis* 1989;**11**:S830-9.
133. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: Challenges to molecular biology. *Science* 1988;**239**:476-81.
134. Wu SJ, Grouard-Vogel G, Sun W, et al. Human skin Langerhans cells are targets of dengue virus infection. *Nat Med* 2000;**6**:816-20.
135. Jessie K, Fong MY, Devi S, et al. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues by immunohistochemistry and in situ hybridization. *J Infect Dis* 2004;**189**:1411-8.
136. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, et al. Dengue in the early febrile phase: Viremia and antibody responses. *J Infect Dis* 1997;**176**:322-30.
137. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2000;**181**:2-9.
138. Malheiros SMF, Oliveira ASB, Schmidt B, et al. Dengue: Muscle biopsy findings in 15 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1993;**51**:159.
139. Kuo C-H, Tai D-I, Chang-Chien C-S, et al. Liver biochemical tests and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg* 1992;**47**:265-70.
140. Bhamarapravati N, Toochinda P, Boonyapaknavik V. Pathology of Thailand hemorrhagic fever. V. A study of 100 autopsy cases. *Ann Trop Med Parasitol* 1967;**61**:500-10.
141. Lum LCS, Lam SK, Choy YS, et al. Dengue encephalitis: A true entity? *Am J Trop Med Hyg* 1996;**54**:256-9.
142. Hommel D, Talarmin A, Deubel V, et al. Dengue encephalitis in French Guinea. *Res Virol* 1998;**149**:235-8.
143. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet* 2000;**355**:1053-9.
144. Wasay M, Channa R, Jumani M, et al. Encephalitis and myelitis associated with dengue viral infection clinical and neuroimaging features. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;**110**:635-40.
145. Monath TP. Early indicators in acute dengue infection. *Lancet* 1997;**350**:1719-20.
146. Mongkolsapaya J, Dejnirattisai W, Xu XN, et al. Original antigenic sin and apoptosis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Nat Med* 2003;**9**:921-7.
147. Espina LM, Valero NJ, Hernandez JM, et al. Increased apoptosis and expression of tumor necrosis factor-alpha caused by infection of cultured human monocytes with dengue virus. *Am J Trop Med Hyg* 2003;**68**:48-53.
148. Gagnon SJ, Mori M, Kurane I, et al. Cytokine gene expression and protein production in peripheral blood mononuclear cells of children with acute dengue virus infections. *J Med Virol* 2002;**67**:41-6.
149. Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, et al. Elevated plasma interleukin-10 levels in acute dengue correlate with disease severity. *J Med Virol* 1999;**59**:329-34.
150. Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis* 2006;**19**:429-36.
151. Bethell DB, Flobbe K, Phuong CXT, et al. Pathophysiologic and prognostic role of cytokines in dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1998;**177**:778.
152. Avirutnan P, Malasit P, Seliger B, et al. Dengue virus infection of human endothelial cells leads to chemokine production, complement activation, and apoptosis. *J Immunol* 1998;**161**: 6338-6346.
153. Rothman AL. Immunology and immunopathogenesis of dengue disease. *Adv Virus Res* 2003;**60**:397-419.
154. Bokisch VA, Top Jr FH, Russell PK, et al. The potential pathogenic role of complement in dengue hemorrhagic shock syndrome. *N Engl J Med* 1973;**289**:996-1000.
155. Kabra SK, Juneja R, Madhulika, et al. Myocardial dysfunction in children with dengue haemorrhagic fever. *Natl Med J India* 1998;**11**:59-61.
156. Huang YH, Lei HY, Liu HS, et al. Tissue plasminogen activator induced by dengue virus infection of human endothelial cells. *J Med Virol* 2003;**70**:610-6.
157. Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, et al. Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am J Trop Med Hyg* 2001;**65**:840-7.
158. Mairuhu AT, MacGillavry MR, Setiati TE, et al. Is clinical outcome of dengue-virus infections influenced by coagulation and fibrinolysis? A critical review of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2003;**3**:33-41.
159. Falconar AKI. The dengue virus nonstructural-1 protein (NS1) generates antibodies to common epitopes on human blood clotting, integrin/adhesin proteins and binds to human endothelial cells: Potential implications in haemorrhagic fever pathogenesis. *Arch Virol* 1997;**142**:897.
160. Kliks SC, Nisalak A, Brandt WE, et al. Antibody dependent enhancement of dengue virus growth in human monocytes as a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1989;**40**:444.
161. Halsted SB. Neutralization of antibody-dependent enhancement of dengue virus. *Adv Virus Res* 2003;**60**:421-67.
162. Mullbacher A, Lobigs M. Up-regulation of MHC class I by flavivirus-induced peptide translocation into the endoplasmic reticulum. *Immunity* 1995;**3**:207.
163. Mathew A, Rothman AL. Understanding the contribution of cellular immunity to dengue disease pathogenesis. *Immunol Rev* 2008;**225**:300-13.
164. Watts DM, Porter KR, Putvatana P, et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1999;**354**:1431-4.
165. Kochel TJ, Watts DM, Halstead SB, et al. Effect of dengue-1 antibodies on American dengue-2 viral infection and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 2002;**360**:310-2.
166. Deparis X, Murgue B, Roche C, et al. Changing clinical and biological manifestations of dengue during the dengue-2 epidemic in French Polynesia in 1996/97: Description and analysis in a prospective study. *Trop Med Int Health* 1998;**3**:859-65.
167. Mathew A, Kurane I, Green S, et al. Predominance of HLA-restricted cytotoxic T-lymphocyte responses to serotype-cross-reactive epitopes on nonstructural proteins following natural secondary dengue virus infection. *J Virol* 1998;**72**: 3999-4004.
168. Kurane I, Zeng L, Brinton MA, et al. Definition of an epitope on NS3 recognized by human $CD4^+$ cytotoxic T lymphocyte clones cross-reactive for dengue virus types 2, 3, and 4. *Virology* 1998;**240**:169-74.
169. Mangada MM, Endy TP, Nisalak A, et al. Dengue-specific T cell responses in peripheral blood mononuclear cells obtained prior to secondary dengue virus infections in Thai schoolchildren. *J Infect Dis* 2002;**185**:1697-703.
170. Gibbons RV, Kalanarooj S, Jarman RG, et al. Analysis of repeat hospital admissions for dengue to estimate the frequency of third or fourth dengue infections resulting in admissions and dengue hemorrhagic fever, and serotype sequences. *Am J Trop Med Hyg* 2007;**77**:910-3.
171. Chambers TJ, Diamond MS. Pathogenesis of flavivirus encephalitis. *Adv Virus Res* 2003;**60**:273-342.
172. Lanciotti RS, Kerst AJ, Nasci RS, et al. Rapid detection of West Nile virus from human clinical specimens, field-collected mosquitoes, and avian samples by a TaqMan reverse transcriptase-PCR assay. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:4066-71.
173. Fredericksen BL, Smith M, Katze MG, et al. The host response to West Nile virus infection limits viral spread through the activation of the interferon regulatory factor 3 pathway. *J Virol* 2004;**78**:7737-4.
174. Wang T, Town T, Alexopoulou L, et al. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nat Med* 2004;**10**:1366-73.
175. Kindberg E, Mickiene A, Ax C, et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J Infect Dis* 2008;**197**:266-9.
176. Kumar P, Sulochana P, Nirmala G, et al. Impaired T helper 1 function of nonstructural protein 3-specific T cells in Japanese patients with encephalitis with neurological sequelae. *J Infect Dis* 2004;**189**:880-91.

177. Solomon T, Vaughn DW. Pathogenesis and clinical features of Japanese encephalitis and West Nile virus infections. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002;**267**:171-94.
178. Desai A, Shankar SK, Ravi V, et al. Japanese encephalitis virus antigen in the human brain and its topographic distribution. *Acta Neuropathol* 1995;**89**:368.
179. Gelpi E, Preusser M, Garzuly F, et al. Visualization of Central European tick-borne encephalitis in fatal human cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;**64**:506-12.
180. Johnson RT, Intralawan P, Puapanwatton S. Japanese encephalitis: Identification of inflammatory cells in cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 1986;**20**:691.
181. Tomazic J, Ihan A. Flow cytometric analysis of lymphocytes in cerebrospinal fluid in patients with tick-borne encephalitis. *Acta Neurol Scand* 1997;**95**:29.
182. Leake CJ, Burke DS, Nisalak A, et al. Isolation of Japanese encephalitis virus from clinical specimens using a continuous mosquito cell line. *Am J Trop Med Hyg* 1986;**35**:1045-50.
183. Desai A, Ravi V, Guru SC, et al. Detection of autoantibodies to neural antigens in the CSF of Japanese encephalitis patients and correlation of findings with the outcome. *J Neurol Sci* 1994;**122**:109-16.
184. Desai A, Ravi V, Chandramuki A, et al. Proliferative response of human peripheral blood mononuclear cells to Japanese encephalitis virus. *Microbiol Immunol* 1995;**39**:269.
185. Leyssen P, Paeshuyse J, Charlier N, et al. Impact of direct virus-induced neuronal dysfunction and immunological damage on the progression of flavivirus (Modoc) encephalitis in a murine model. *J Neurovirol* 2003;**9**:69-78.
186. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;**348**:2196-203.
187. Gunther G, Haglund M, Lindquist L, et al. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: A prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol* 1997;**244**:230.
188. Tomazic J, Poljak M, Popovi M, et al. Tick-borne encephalitis: Possibly a fatal disease in its acute stage. PCR amplification of TBE RNA from postmortem brain tissue (Case report). *Infection* 1997;**25**:41-3.
189. Gritsun TS, Frolova TV, Zhankov AI, et al. Characterization of a Siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis. *J Virol* 2003;**77**:25-36.
190. Naslednikova IO, Ryazantseva NV, Novitskii VV, et al. Chronic tick-borne encephalitis virus antigenemia: possible pathogenesis pathways. *Bull Exp Biol Med* 2005;**139**:451-4.
191. Ravi V, Desai AS, Shenoy PK, et al. Persistence of Japanese encephalitis virus in the human nervous system. *J Med Virol* 1993;**40**:326-9.
192. Sharma S, Mathur A, Prakash R, et al. Japanese encephalitis virus latency in peripheral blood lymphocytes and recurrence of infection in children. *Clin Exp Immunol* 1991;**85**:85-9.
193. Silber LA, Soloviev VD. Far Eastern tick-borne spring-summer (spring) encephalitis. In: Davis BD, Fisher SH, editors. *American Review of Soviet Medicine*. New York: America-Soviet Medical Society; 1946. p. 1.
194. Ogawa M, Okubo H, Tsuji Y, et al. Chronic progressive encephalitis occurring 13 years after Russian spring-summer encephalitis. *J Neurol Sci* 1973;**19**:363.
195. Gritsun TS, Frolova TV, Zhankov AI, et al. Characterization of a Siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis. *J Virol* 2003;**77**:25-36.
196. Broun GO. Relationship of hypertensive vascular disease to mortality in cases of St Louis encephalitis. *Med Bull St. Louis Univ* 1952;**4**:32.
197. Cimperman J, Maraspin V, Lotri-Furlan S, et al. Double infection with tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi sensu laou. Wien Klin Wochenschr* 2002;**114**:620-2.
198. Oksi J, Viljanen MK, Kalimo H, et al. Fatal encephalitis caused by concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi. Clin Infect Dis* 1993;**16**:392-6.
199. Edelman R, Schneider RJ, Chieowanich P, et al. The effect of dengue virus infection on the clinical sequelae of Japanese encephalitis: A one year follow-up study in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1975;**6**:308-15.
200. Bond JO, Hammon WM. Epidemiologic studies of possible cross protection between dengue and St Louis encephalitis arboviruses in Florida. *Am J Epidemiol* 1970;**92**:321-9.
201. Hoke CH, Nisalak A, Singawhipa N, et al. Protection against Japanese encephalitis by inactivated vaccines. *N Engl J Med* 1988;**319**:608-14.
202. Francis TI, Moore DL, Edington GM, et al. A clinicopathological study of human yellow fever. *Bull World Health Organ* 1972;**46**:659-67.
203. Endy TP, Chunsuttiwat S, Nisalak A, et al. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: A prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet. *Thailand. Am J Epidemiol* 2002;**156**:40-51.
204. Hanafusa S, Chanyasanha C, Sujirarat D, et al. Clinical features and differences between child and adult dengue infections in Rayong Province, southeast Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008;**39**:252-9.
205. Garcia-Rivera EJ, Rigau-Perez JG. Dengue severity in the elderly in Puerto Rico. *Rev Panam Salud Publica* 2003;**13**:362-8.
206. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue infections with unusual manifestations. *J Med Assoc Thai* 1994;**77**:410-3.
207. Tsai JC, Juo CH, Chen PC. Upper gastrointestinal bleeding in dengue fever. *Am J Gastroenterol* 1991;**86**:33-5.
208. Imbert P, Sordet D, Hovette P, et al. Spleen rupture in a patient with dengue fever. *Trop Med Parasitol* 1993;**44**:327-8.
209. Chye JK, Lim CT, Ng KB, et al. Vertical transmission of dengue. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:1374-7.
210. Innis BL, Mhint KSA. Acute liver failure is one important cause of fatal dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1990;**21**:658-62.
211. Ramos C, Sanchez G, Pando RH, et al. Dengue virus in the brain of a fatal case of hemorrhagic dengue fever. *J Neurovirol* 1998;**4**:465-8.
212. Phongsamart W, Yoksan S, Vanaprapa N, et al. Dengue virus infection in late pregnancy and transmission to the infants. *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**:500-4.
213. Sharma JB, Gulati N. Potential relationships between dengue fever and neural tube defects in a northern district of India. *Int J Gynecol Obstet* 1992;**39**:291-5.
214. Mirovsky J, Holub J, Nguyen BC. Influence de la dengue sur la grossesse et le foetus. *Gynecol Obstet (Paris)* 1965;**65**:673.
215. Tan PC, Rajasingam G, Devi S, et al. Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008;**111**:1111-7.
216. Fernandez R, Rodriguez T, Borbonet F, et al. Study of the relationship dengue- pregnancy in a group of Cuban mothers (in Spanish). *Rev Cubana Med Trop* 1994;**46**:76-8.
217. Cohen SN, Halstead SB. Shock associated with dengue infection. I. The clinical and physiologic manifestations of dengue hemorrhagic fever in Thailand, 1964. *J Pediatr* 1966;**68**:448-56.
218. Kautner I, Robinson MJ, Kuhnle U. Dengue virus infection: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and prevention. *J Pediatr* 1997;**131**:516-24.
219. Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H, et al. Dengue haemorrhagic fever: Ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr Radiol* 1998;**28**:1-4.
220. Statler J, Mammen M, Lyons A, et al. Sonographic findings of healthy volunteers infected with dengue virus. *J Clin Ultrasound* 2008;**36**:413-7.
221. Lum LCS, Thong MK, Cheah YK, et al. Dengue-associated adult respiratory distress syndrome. *Ann Trop Paediatr* 1995;**15**:335.
222. Pancharoen C, Thisyakorn U. Coinfections in dengue patients. *Pediatr Infect Dis J* 1998;**17**:81-2.
223. Halstead SB, Nimmannitya S, Margiotta MR. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand. II. Observations on disease in outpatients. *Am J Trop Med Hyg* 1969;**18**:972-83.
224. Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007;**370**:1644-52.
225. Bozza FA, Cruz OG, Zagne SM, et al. Multiplex cytokine profile from dengue patients: MIP-1beta and IFN-gamma as predictive factors for severity. *BMC Infect Dis* 2008;**8**:86.
226. Solomon T, Kneen R, Dung NM, et al. Poliomyelitis-like illness due to Japanese encephalitis virus. *Lancet* 1998;**351**:1094-7.
227. Dickerson RB, Newton JR, Hansen JE. Diagnosis and immediate prognosis of Japanese B encephalitis. *Am J Med* 1952;**12**:227.
228. Solomon T, Dung NM, Kneen R, et al. Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. *Brain* 2002;**125**:1084-93.
229. Ooi MH, Lewthwaite P, Lai BF, et al. The epidemiology, clinical features, and long-term prognosis of Japanese encephalitis in central Sarawak, Malaysia, 1997-2005. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:458-68.
230. Ding D, Hong Z, Zhao SJ, et al. Long-term disability from acute childhood Japanese encephalitis in Shanghai, China. *Am J Trop Med Hyg* 2007;**77**:528-33.
231. Chaturvedi UC, Mathur A, Chandra A, et al. Transplacental infection with Japanese encephalitis virus. *J Infect Dis* 1980;**141**:712-5.
232. Misra UK, Kalita J, Jain SK, et al. Radiological and neurophysiological changes in Japanese encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;**57**:1484-7.
233. Singh P, Kalra N, Ratho RK, et al. Coexistent neurocysticercosis and Japanese B encephalitis: MR imaging correlation. *Am J Neuroradiol* 2001;**22**:1131-6.
234. Kalita J, Misra UK, Pandey S, et al. A comparison of clinical and radiological findings in adults and children with Japanese encephalitis. *Arch Neurol* 2003;**60**:1760-4.
235. Srey VH, Sadones H, Ong S, et al. Etiology of encephalitis syndrome among hospitalized children and adults in Takeo, Cambodia, 1999-2000. *Am J Trop Med Hyg* 2002;**66**:200-7.
236. Kumar A. Movement disorders in the tropics. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;**9**:69-75.
237. Chadha MS, Arankalle VA, Jadi RS, et al. An outbreak of Chandipura virus encephalitis in the eastern districts of Gujarat state, India. *Am J Trop Med Hyg* 2005;**73**(3), 566-70.
238. Goldblum N, Sterk VV, Paderski B. West Nile fever: The clinical features of the disease and the isolation of West Nile virus from the blood of nine human cases. *Am J Hyg* 1954;**59**:89-103.
239. Asnis DS, Conetta R, Teixeira AA, et al. The West Nile Virus outbreak of 1999 in New York: The Flushing Hospital experience. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:413-8 erratum in Clin Infect Dis. 2000;**30**:841.
240. Chowers MY, Lang R, Nassar F, et al. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:675-8.
241. Nash D, Mostashari F, Fine A, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2001;**344**:1807-14.
242. Gadoth N, Weitzman S, Lehmann EE. Acute anterior myelitis complicating West Nile fever. *Arch Neurol* 1979;**36**:172-3.
243. Leis AA, Stokic DS, Webb RM, et al. Clinical spectrum of muscle weakness in human West Nile virus infection. *Muscle Nerve* 2003;**28**:302-8.
244. Sejvar JJ, Leis AA, Stokic DS, et al. Acute flaccid paralysis and West Nile virus infection. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:788-93.
245. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA* 2003;**290**:511-5.
246. Solomon T, Fisher AF, Beasley DW, et al. Natural and nosocomial infection in a patient with West Nile encephalitis and extrapyramidal movement disorders. *Clin Infect Dis* 2003;**36**: E140-5.
247. Cernescu C, Ruta SM, Tardei G, et al. A high number of severe neurologic clinical forms during an epidemic of West Nile virus infection. *Rom J Virol* 1997;**48**:13-25.
248. Weiss D, Carr D, Kellachan J, et al. Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:654-8.
249. Wasay M, Diaz-Arrastia R, Suss RA, et al. St Louis encephalitis: A review of 11 cases in a 1995 Dallas, Tex, epidemic. *Arch Neurol* 2000;**57**:114-8.
250. Azar GJ, Bond JO, Chappell GL, et al. Follow-up studies of St Louis encephalitis in Florida: Sensorimotor findings. *Am J Public Health* 1966;**56**:1074-81.
251. Palmer RJ, Finley KH. Sequelae of encephalitis: Report of a study after the California epidemic. *Calif Med* 1956;**84**:98-100.
252. Cerna F, Mehrad B, Luby JP, et al. St. Louis encephalitis and the substantia nigra: MR imaging evaluation. *Am J Neuroradiol* 1999;**20**:1281-3.
253. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-1998: A prospective study of 656 patients. *Brain* 1999;**122**:2067-78.
254. Mickiene A, Laiskonis A, Gunther G, et al. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: Disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:650-8.
255. Cizman M, Rakar R, Zakotnik B, et al. Severe forms of tick-borne encephalitis in children. *Wien Klin Wochenschr* 1999;**111**:484-7.
256. Ternovoi VA, Kurzhukov GP, Sokolov YV, et al. Tick-borne encephalitis with hemorrhagic syndrome, Novosibirsk region, Russia, 1999. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:743-6.
257. Haglund M, Forsgren M, Lindh G, et al. A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: Need for a vaccination strategy. *Scand J Infect Dis* 1996;**28**:217-24.
258. Conway D, Rossier E, Spence L, et al. Powassan virus encephalitis with shoulder girdle involvement. *Can Dis Weekly Rep* 1976;**85**:2.
259. Lotric-Furlan S, Strle F. Thrombocytopenia: A common finding in the initial phase of tick-borne encephalitis. *Infection* 1995;**23**:203-6.
260. Alkadhi H, Kollias SS. MRI in tick-borne encephalitis. *Neuroradiology* 2000;**42**:753-5.
261. Sapkal GN, Wairagkar NS, Ayachit VM, et al. Detection and isolation of Japanese encephalitis virus from blood clots collected during the acute phase of infection. *Am J Trop Med Hyg* 2007;**77**(6), 1139-45.
262. Tsai TF, Chandler LJ. Arboviruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorensen J, et al. *Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. Washington, DC: American Society of Microbiology*; 2003. p. 1553-69.
263. Lanciotti R. Molecular amplification assays for the detection of flaviviruses. *Adv Virus Res* 2003;**61**:67-99.
264. Kuno G. Serodiagnosis of flaviviral infections and vaccinations in humans. *Adv Virus Res* 2003;**61**:3-65.
265. Roehrig JT, Nash D, Maldin B, et al. Persistence of virus-reactive serum immunoglobulin M antibody in confirmed West Nile virus encephalitis cases. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:376-9.
266. Shi PY, Wong SJ. Serologic diagnosis of West Nile virus infection. *Expert Rev Mol Diagn* 2003;**3**:733-41.
267. Bessoff K, Delorey M, Sun W, et al. Comparison of two commercially available dengue virus (DENV) NS1 capture enzyme-linked immunosorbent assays using a single clinical sample for diagnosis of acute DENV infection. *Clin Vaccine Immunol* 2008;**15**(10), 1513-8.
268. Cuzzubbo AJ, Vaughn DW, Nisalak A, et al. Comparison of PanBio Dengue Duo IgM and IgG Capture ELISA and Venture Technologies Dengue IgM and IgG Dot Blot. *J Clin Virol* 2000;**16**:135-44.
269. Blacksell SD, Bell D, Kelley J, et al. Prospective study to determine accuracy of rapid serological assays for diagnosis of acute dengue virus infection in Laos. *Clin Vaccine Immunol* 2007;**14**:1458-64.
270. Kelso JM, Mootrey GT, Tsai TF. Anaphylaxis from yellow fever vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1999;**103**:698-701.
271. Barrett AD, Monath TP, Barban V, et al. 17D yellow fever vaccines: new insights. A report of a workshop held during the World Congress on medicine and health in the tropics, Marseille, France, Monday 12 September 2005. *Vaccine* 2007;**25**:2758-65.
272. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine* 2008;**26**: 6077-6082.
273. Hayes EB. Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;**101**: 967-971.
274. Advisory Committee on Immunization Practices. Yellow fever vaccine. Recommendations of the ACIP, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;**RR-17**:1-11.
275. Tsai TF, Paul R, Lynberg MC, et al. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis* 1993;**168**:1520-3.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

276. Kengsakul K, Sathirapongsasuti K, Punyagupta S. Fatal myeloencephalitis following yellow fever vaccination in a case with HIV infection. *J Med Assoc Thai* 2002;**85**:131-4.
277. Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, et al. Yellow fever vaccine and pregnancy: A four year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;**87**:337.
278. Goujon C, Tohr M, Feuillie V, et al. Good tolerance and efficacy of yellow fever vaccine among subjects who are carriers of human immunodeficiency virus (Abstract). Fourth International Conference on Travel Medicine, Acapulco, Mexico, April 23-27, 1995:63.
279. Sibailly TS, Wiktor SZ, Tsai TF, et al. Poor antibody response to yellow fever vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1997;**16**:1177-9.
280. *Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. 2nd ed. Geneva, World Health Organization; 1997.
281. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al. Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:204-13.
282. Pea L, Roda L, Moll F. Desmopressin treatment for a case of dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1611-2.
283. Lum LC, Abdel-Latif-Yel A, Goh AY, et al. Preventive transfusion in dengue shock syndrome—is it necessary? *J Pediatr* 2003;**143**:682-4.
284. Diamond MS, Roberts TG, Edgil D, et al. Modulation of Dengue virus infection in human cells by alpha, beta, and gamma interferons. *J Virol* 2000;**74**:4957-66.
285. Tassniyom S, Vasanawathana S, Dhiensiri T, et al. Failure of carbazochrome sodium sulfonate (AC-17) to prevent dengue vascular permeability or shock: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997;**131**:525-8.
286. Tassniyom S, Vasanawathana S, Chirawatkul A, et al. Failure of high-dose methylprednisolone in established dengue shock syndrome: A placebo-controlled, double-blind study. *Pediatrics* 1993;**92**:111-5.
287. Atrasheuskaya A, Petzelbauer P, Fredeking TM, et al. Anti-TNF antibody treatment reduces mortality in experimental dengue virus infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;**35**:33-42.
288. Yen YT, Chen HC, Lin YD, et al. TNF-α enhancing dengue virus-induced endothelium production of reactive nitrogen and oxygen species is key to hemorrhage development. *J Virol* 2008;**82**:12312-24.
289. Kyle JL, Harris E. Global spread and persistence of dengue. *Annu Rev Microbiol* 2008;**62**:71-92.
290. Solomon T, Dung NM, Wills B, et al. Interferon alfa-2a in Japanese encephalitis: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:821-6.
291. Arras C, Fescharek R, Gregersen JP. Do specific hyperimmunoglobulins aggravate clinical course of tick-borne encephalitis? *Lancet* 1996;**347**:1331.
292. Kluger G, Schottler A, Waldvogel K, et al. Tickborne encephalitis despite specific immunoglobulin prophylaxis. *Lancet* 1995;**346**:1502.
293. Shimoni Z, Niven MJ, Pitlick S, et al. Treatment of West Nile virus encephalitis with intravenous immunoglobulin. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:759.
294. Oliphant T, Engle M, Nybakken G, et al. Development of a humanized monoclonal antibody with therapeutic potential against West Nile virus. *Nat Med* 2005;**11**:522-30.
295. Morrey JD, Siddharthan V, Olsen AL, et al. Defining limits of humanized neutralizing monoclonal antibody treatment for West Nile virus neurological infection in a hamster model. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:2396-402.
296. Hoke Jr CH, Vaughn DW, Nisalak A, et al. Effect of high-dose dexamethasone on the outcome of acute encephalitis due to Japanese encephalitis virus. *J Infect Dis* 1992;**165**:631.
297. Atrasheuskaya AV, Fredeking TM, Ignatyev GM. Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis. *Clin Exp Immunol* 2003;**131**:148-54.
298. Deas TS, Binduga-Gajewska I, Tilgner M, et al. Inhibition of flavivirus infections by antisense oligomers specifically suppressing viral translation and RNA replication. *J Virol* 2005;**79**:4599-5509.
299. Krishnan MN, Ng A, Sukumaran B, et al. RNA interference screen for human genes associated with West Nile virus infection. *Nature* 2008;**455**:242-5.
300. Puig-Basagoiti F, Tilgner M, Forshey B, et al. Triaryl pyrazoline compound inhibits flavivirus RNA replication. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:1320-9.
301. Plesner AM. Allergic reactions to Japanese encephalitis vaccine. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;**23**:665-97.
302. Beasley DW, Lewthwaite P, Solomon T. Current use and development of vaccines for Japanese encephalitis. *Expert Opin Biol Ther* 2008;**8**:95-106.
303. Bista MB, Banerjee MK, Shin SH, et al. Efficacy of single-dose SA 14-14-2 vaccine against Japanese encephalitis: A case control study. *Lancet* 2001;**358**:791-5.
304. Hennessy S, Liu Z, Tsai TF, et al. Effectiveness of live-attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14-14-2): A case-control study. *Lancet* 1996;**347**:1583-6.
305. World Health Organization. Safety of Japanese encephalitis vaccination in India. *Weekly Epidemiological Record* 2007;**82**:23.
306. Monath TP, Guirakhoo F, Nichols R, et al. Chimeric live, attenuated vaccine against Japanese encephalitis (ChimeriVax-JE): Phase 2 clinical trials for safety and immunogenicity, effect of vaccine dose and schedule, and memory response to challenge with inactivated Japanese encephalitis antigen. *J Infect Dis* 2003;**188**:1213-30.
307. Tauber E, Kollaritsch H, Korinek M, et al. Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:1847-53.
308. Hall RA, Khromykh AA. ChimeriVax-West Nile vaccine. *Curr Opin Mol Ther* 2007;**9**:498-504.
309. Pletnev AG, Putnak R, Speicher J, et al. West Nile virus/dengue type 4 virus chimeras that are reduced in neurovirulence and peripheral virulence without loss of immunogenicity or protective efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:3036-41.
310. Zent O, Jilg W, Plentz A, et al. Kinetics of the immune response after primary and booster immunization against tick-borne encephalitis (TBE) in adults using the rapid immunization schedule. *Vaccine* 2003;**21**:4655-60.
311. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet* 2008;**371**:1861-7.
312. Bennett NM. Murray Valley encephalitis, 1974: Clinical features. *Med J Aust* 1976;**2**:446-50.
313. Burrow JN, Whelan PI, Kilburn CJ, et al. Australian encephalitis in the Northern Territory: clinical and epidemiological features, 1987-1996. *Aust N Z J Med* 1998;**28**:590-6.
314. Douglas MW, Stephens DP, Burrow JN, et al. Murray Valley encephalitis in an adult traveller complicated by long-term flaccid paralysis: case report and review of the literature. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;**101**(3), 284-8.
315. Lopes O, Sacchetta L de A, Coimbra TLM, et al. Emergence of a new arbovirus disease in Brazil. II. Epidemiologic studies on 1975 epidemic. *Am J Epidemiol* 1978;**108**:394.
316. Pavri K. Clinical, clinicopathologic, and hematologic features of Kyasanur Forest disease. *Rev Infect Dis Suppl* 1989;**4S**:854.
317. Prabha A, Prabhu MG, Raghuvcer CV, et al. Clinical study of 100 cases of Kyasanur Forest disease with clinicopathological correlation. *Indian J Med Sci* 1993;**47**:124.
318. Pattnaik P. Kyasanur forest disease: an epidemiological view in India. *Rev Med Virol* 2006;**16**:151-65.
319. Lehrer AT, Holbrook MR. Tick-borne encephalitis. In: Barret AD, Stanberry L, editors. *Vaccines for Biodefense and Emerging and Neglected Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 713-34.
320. Lvov DK. Arboviral zoonoses of northern Eurasia (Eastern Europe and The Commonwealth of Independent States). In: Beran GW, editor. *Handbook of Zoonoses, 2nd ed. Boca Raton, Fla: CRC*; 1994. p. 237.
321. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, et al. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004;**10**:1040-55.
322. Grard G, Moureau G, Charrel RN, et al. Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: new insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy. *Virology* 2007;**361**:80-92.
323. Kurane I, Takasaki T, Yamada K. Trends in flavivirus infections in Japan. *Emerg Infect Dis* 2000;**6**:569-71.
324. Smithburn KC, Paterson HE, Heymann CS, et al. An agent related to Uganda S virus from man and mosquitoes in South Africa. *S Afr Med J* 1959;**33**:959.
325. Figueiredo LT. The Brazilian flaviviruses. *Microbes Infect* 2000;**2**:1643-9.
326. Aaskov JG, Phillips DA, Wiemers MA. Possible clinical infection with Edge Hill virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;**87**:452-3.
327. Southam CM, Moore AE. West Nile, Ilheus, and Bunyamwera infections in man. *Am J Trop Med* 1951;**31**:724-41.
328. Boughton CR, Hawkes RA, Naim HM. Illness caused by a Kokobera-like virus in southeastern Australia. *Med J Aust* 1986;**145**:90-2.
329. Webb HE. Leukaemia and neoplastic processes treated with Langat and Kyasanur Forest disease viruses: A clinical and laboratory study of 28 patients. *BMJ* 1966;**5482**:258-66.
330. Reeves WC. *Epidemiology and Control of Mosquito-Borne Arboviruses in California*, 1943-1987. Sacramento, Calif: California Mosquito Vector Control Association; 1990.
331. Sulkin SE, Burns KF, Shelton DF, et al. Bat salivary gland virus: Infections of man and monkey. *Tex Rep Biol Med* 1962;**20**:113-27.
332. Woodroofe GM, Marshall ID. Arboviruses from the Sepik district of New Guinea. *John Curtin School of Medical Research Annual Report*. Canberra, Australia: Australian National University; 1971. p. 90.
333. Nassar ES, Coimbra TL, Rocco IM, et al. Human disease caused by an arbovirus closely related to Ilheus virus: Report of five cases. *Intervirology* 1997;**40**:247-52.
334. Wolfe MS, Calisher CH, McGuire K. Spondweni virus infection in a foreign resident of Upper Volta. *Lancet* 1982;**2**:1306.
335. *Rapport Annuel du Centre Collaborateur OMS de Reference et de Recherche pours les Arbovirus*. Dakar: Institut Pasteur; 1983.
336. Heymann CS, Kokernot RH, De Meillon B. Wesselsbron virus infections in man. *S Afr Med J* 1958;**32**:543-5.
337. Digoutte J-P, Salaun J-J, Robin Y, et al. Les arboviroses mineures en Afrique centrale et occidentale. *Med Trop (Mars)* 1980;**40**:523-33.

154 Hepatitis C

STUART C. RAY | DAVID L. THOMAS

Hepatitis viral no-A, no-B y hepatitis C

Después del desarrollo de pruebas serológicas para el virus de la hepatitis A (VHA) y el virus de la hepatitis B (VHB) en la década de 1970, se observó que la mayoría de las hepatitis secundarias a transfusión debían tener otra causa infecciosa, por lo que se acuñó el término *hepatitis no-A, no-B* (NANB)[1,2]. Los estudios en chimpancés confirmaron que la NANB transmitida por sangre era transmisible y estaba producida por un virus relativamente pequeño con envuelta lipídica[3,4]. A finales de la década de 1980, el laboratorio de Michael Houghton en la Chiron Corporation, junto con el laboratorio de Daniel Bradley en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), identificaron un antígeno codificado por un virus, relacionado con la NANB, al que se denominó «virus de la hepatitis C» (VHC)[5]. A este descubrimiento le siguió la clonación molecular del genoma viral completo[6] y otros descubrimientos importantes, como el reconocimiento de la propensión de este virus a establecer infección persistente y su intensa asociación con la hepatitis crónica, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular.

Virus de la hepatitis C

PROPIEDADES DEL VIRIÓN Y CLASIFICACIÓN

El VHC es un virus de ARN monocatenario con sentido positivo, aproximadamente esférico, con envuelta, de unos 55 nm de diámetro (fig. 154-1)[7-10]. Su estructura, organización genómica y ciclo de replicación lo sitúan en la familia Flaviviridae, aunque es lo suficientemente distinto como para considerarlo un género específico, el *Hepacivirus*. Entre los géneros relacionados están los *Flavivirus* (virus de la fiebre amarilla y del dengue) y los *Pestivirus* (virus de la diarrea viral bovina y de la fiebre porcina viral clásica). Varios virus «GB» también pertenecen a la familia Flaviviridae[11,12], aunque todavía no han sido asignados a un género concreto. Son el virus GBC (VGB-C), que previamente se había considerado inadecuadamente un virus de la «hepatitis» (el llamado «virus de la hepatitis G»), y el virus GBB (VGB-B), que es un verdadero virus de la hepatitis de primates y es el más emparentado genéticamente con el VHC de todos los virus animales conocidos[13]. Los estudios por centrifugación en gradientes de sacarosa de plasmas y sueros infectados indican que el VHC puede asociarse con lipoproteínas de baja densidad y, en algunas muestras, con anticuerpos en complejos de alta densidad que son menos infectivas para los chimpancés[14-17].

ORGANIZACIÓN DEL GENOMA DEL VHC

El genoma del VHC es una molécula de ARN monocatenario con sentido positivo de unos 9,6 kb de longitud. A diferencia de un ARN mensajero (ARNm) eucariota típico, el ARN genómico del VHC no tiene ni la caperuza 5′ ni está poliadenilado, y contiene un amplio marco de lectura abierto (ORF), que codifica una única proteína de gran tamaño (de unos 3.010 aminoácidos). Se ha sugerido que un cambio de marco de lectura cerca del extremo 5′ del ORF hace que algunos ribosomas traductores lean un segundo marco de lectura truncada, dando lugar a una supuesta proteína «F», que si existiera, no tiene una función clara en el ciclo vital del virus. El ORF amplio está flanqueado por regiones no traducidas (UTR) 5′ y 3′ muy conservadas, que funcionan tanto en la traducción como en la replicación del ARN viral (fig. 154-2)[6].

Segmentos de ARN no traducidos

La región UTR 5′ del VHC tiene una longitud aproximada de 341 nucleótidos, presenta una estructura de ARN secundaria y terciaria extensas (fig. 154-2), y contiene dos regiones funcionales parcialmente solapantes. Los 125 nucleótidos del extremo 5′ son esenciales para la replicación del ARN viral, probablemente para el reconocimiento del ARN por la replicasa viral, mientras que el resto de la UTR 5′ parece que desempeña un papel secundario en el proceso[18]. Un segmento solapante de unos 300 nucleótidos actúa como sitio interno de entrada al ribosoma (IRES), que dirige la traducción independiente del capuchón del ORF viral[18-23]. El IRES del VHC y los elementos IRES de los pestivirus estrechamente relacionados son únicos entre los ARN de los eucariotas por el hecho de que pueden unirse directamente a la subunidad 40S del ribosoma en ausencia de factores de iniciación de la traducción de proteínas[24-26]. El complejo binario formado por la UTR 5′ del ARN y la subunidad 40S parece involucrar interacciones macromoleculares específicas alrededor del codón iniciador AUG del VHC[27]. Así, el VHC inicia la traducción de sus proteínas a través de un mecanismo peculiar similar al de los procariotas, que puede ser una diana útil para el desarrollo de futuros fármacos antivirales.

La UTR 3′ está formada por un segmento muy variable de 30-60 nucleótidos, situado en dirección 3′ respecto al codón de terminación, al que sigue un segmento poli U/UC muy variable de 50-100 nucleótidos. En dirección 3′ respecto a este segmento hay una secuencia muy conservada de 98 bases, conocida como región «3′-X»[28-30]. Esta secuencia de 98 bases 3′ terminal, altamente estructurada, es el segmento más conservado del genoma del VHC. Los experimentos in vitro indican que las interacciones de tipo bucle de contacto (*kissing loop*) entre las estructuras de ARN en la región 3′-X y la región codificante NS5B, así como los 33 residuos consecutivos de U en el segmento poli-U/UC son absolutamente necesarios para la replicación del ARN viral[31-33]. Varios trabajos recientes indican que el segmento poli-U/UC es el principal patrón molecular asociado a patógeno (PAMP) del VHC detectado por el receptor de reconocimiento de patrones (PRR) citoplasmático humano RIG-I (v. «Mecanismos de persistencia»)[34]. Una característica muy inusual de la replicación del VHC que implica a las UTR es la presencia de secuencias complementarias para microARN 122 (miR122) específico del hígado, una interacción que ha resultado ser necesaria para la replicación del VHC, que puede contribuir al tropismo hepático del VHC y que tal vez represente una diana terapéutica[35].

Poliproteína

El ORF de aproximadamente 9 kb codifica una poliproteína que se procesa mientras es traducida para producir al menos 10 proteínas, entre las que hay tres proteínas estructurales: la proteína de la nucleocápside, la proteína del núcleo (C), y dos proteínas de la envuelta (E1 y E2), dos proteínas que son esenciales para la producción de viriones pero que no son necesarias para la replicación de ARN viral (p7 y NS2), así como cinco proteínas no estructurales que forman el complejo replicasa del ARN viral (NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B; v. fig. 154-2). El procesamiento de la poliproteína está dirigido por proteasas virales y celulares. Hay cuatro secuencias señalizadoras distintas en el tercio aminoterminal de la poliproteína que dirigen la translocación de la proteína naciente al retículo endoplásmico (RE), lo que tiene como consecuencia la escisión por una peptidasa señal de la poliproteína en las uniones C/E1, E1/E2, E2/p7 y p7/NS2. La proteína naciente NS2/NS3 es una cisteinproteasa que actúa sólo *en cis* para escindir la unión NS2/NS3, mientras que la proteína NS3 contiene una segunda actividad proteasa (serinproteasa) que cataliza *en trans* el resto de las escisiones de la poliproteína entre las proteínas no estructurales. La expresión completa de la proteasa NS3 requiere la formación de un complejo con la proteína NS4A.

Proteínas estructurales

El segmento de 191 aminoácidos del extremo amino de la poliproteína del VHC se escinde del polipéptido naciente por una peptidasa señal, formando la proteína del núcleo *(core)* que es altamente básica, y que tiene actividad de unión al ARN[36-39]. Una nueva escisión tiene lugar justo en dirección 5′ de la secuencia de péptido de señal, en las membranas del

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

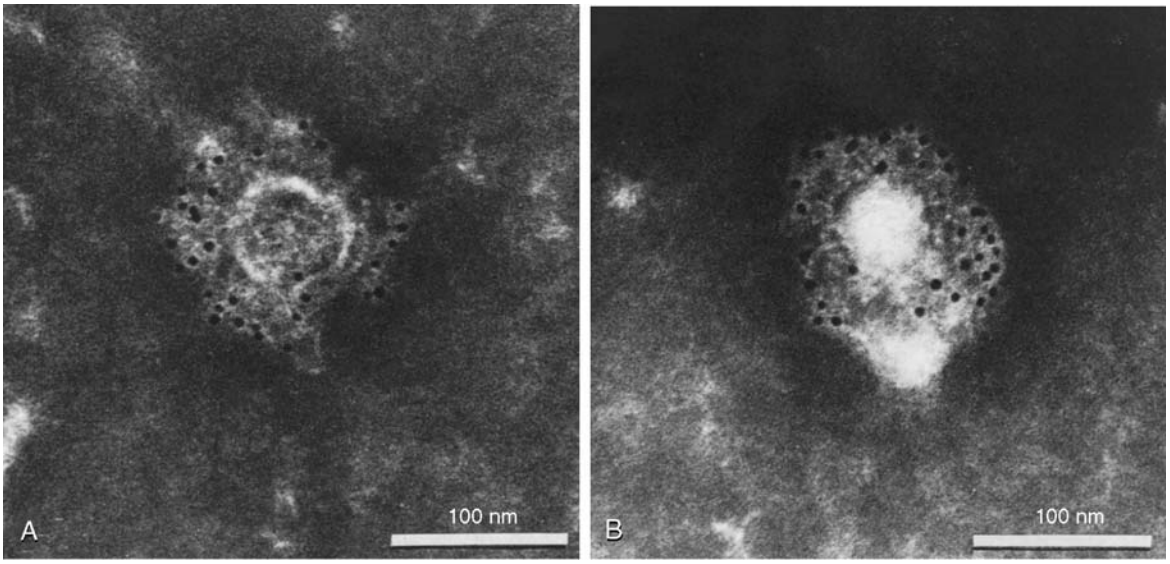


Figura 154-1 A y B, Imágenes de microscopia electrónica de viriones del virus de la hepatitis C (VHC) concentrados de plasma humano por centrifugación a alta velocidad. Los viriones se identifican por tinción con anticuerpos marcados con oro frente a las proteínas de la envuelta viral. *(De Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Koham K y cols. Hepatitis C virus particle detected by inmunoelectron microscopic study. J Gen Virol. 1994;75: 1755-1760.)*

RE, y está dirigida por la peptidasa que reconoce al péptido de señal[40]. Esto libera la proteína del núcleo madura de unos 171 aminoácidos en el citoplasma de la célula, donde se asocia a la superficie de pequeñas gotas de lípidos en un compartimento membranoso[41].

Varias actividades biológicas se han relacionado con la proteína del núcleo, como la supresión de la replicación del VHB, alteraciones de la regulación del ciclo celular y transcripción de protooncogenes celulares, inducción y supresión de apoptosis, y transformación de fibroblastos de embrión de rata[42-52]. También se ha sugerido que la proteína del núcleo interfiere con las respuestas inmunológicas anti-VHC a través de varios mecanismos, como la inhibición de los linfocitos NK por aumento de la expresión del MHC de clase I, inhibición de la proliferación de linfocitos T por interacción con el receptor del complemento gC1qR, e interacción con el extremo citoplasmático de varios receptores celulares de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF)[48,49,51,53,54]. Sin embargo, estos datos provienen en gran parte de estudios en los que la proteína del núcleo se ha hiperexpresado a partir de ADNc recombinante. No está claro si dicha proteína produce estos efectos biológicos cuando se expresa por replicación del virus en el hígado, e incluso en numerosos casos se han encontrado en la bibliografía resultados in vitro contradictorios con estos efectos. La proteína del núcleo es inmunogénica; en el suero de las personas infectadas generalmente se detecta tanto proteína del núcleo como su anticuerpo.

El virus de la fiebre amarilla y otros miembros del género *Flavivirus* tienen una única proteína de la envuelta principal y una proteína NS1 glucosilada asociada a células, que puede provocar la formación de anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, el VHC tiene dos glucoproteínas de la envuelta principales (E1 y E2) y ninguna proteína comparable a la NS-1. Las peptidasas de señal dirigen la escisión de la poliproteína del VHC en los residuos aminoacídicos 383 y 746 (numeración basada en la cepa prototipo de H77), produciendo las proteínas E1 y E2, respectivamente (v. fig. 154-2)[37]. Éstas se secretan en el RE como proteínas de membrana tipo 1 y quedan ancladas en la membrana por una secuencia de anclaje hidrofóbica carboxiterminal (fig. 154-3). Las proteínas E1 y E2 están muy glucosiladas y la porción glucídica representa cerca del 50% de su masa madura. Las dos proteínas principales de la envuelta están asociadas entre sí formando un complejo heterodimérico no covalente; también se han identificado complejos unidos por enlaces covalentes, pero se cree que se deben a

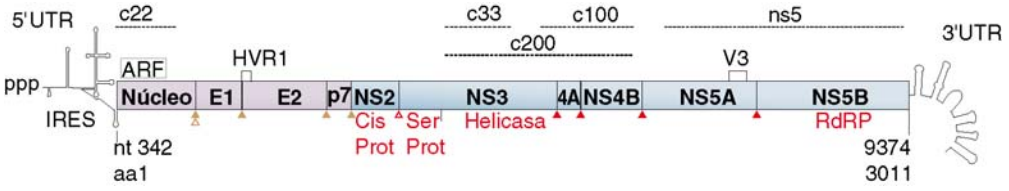


Figura 154-2 Organización del genoma del virus de la hepatitis C (VHC) y de la poliproteína viral. Las estructuras de ARN de las regiones no traducidas (UTR) 5′ y 3′ (curvas) flanquean al principal marco de lectura abierto (ORF). A diferencia del ARNm eucariota, el genoma de ARN viral tiene un segmento trifosfato 5′ («ppp») y no una zona de poliadenilación 3′. La UTR 5′ contiene un sitio de entrada interno al ribosoma (IRES). Los triángulos indican los sitios de escisión por la peptidasa señal celular del huésped (en marrón; sin relleno indica un procesamiento adicional por la peptidasa de péptido señal) y las proteasas virales (en rojo; sin relleno indica la escisión por la cisteinproteasa NS2/NS3). Las supuestas proteínas estructurales maduras (púrpura) y no estructurales (azul) (recuadros) producidas por estas escisiones aparecen con su nombre y debajo se muestran en rojo las funciones enzimáticas virales cisteinproteasa NS2/NS3 (Cis Prot), serinproteasa NS3 (Ser Prot), helicasa NS3 y polimerasa dependiente de ARN NS5B (RdRP). Se muestran las posiciones de los primeros y últimos nucleótidos (nt) y aminoácidos (aa) del ORF de la poliproteína, basándose en el genoma de referencia H77 (número de acceso de GenBank AF009606). Por encima del ORF están las posiciones de la proteína del marco de lectura alternativo (ARF), las regiones variables HVR-1 y V3, así como los antígenos incluidos en los análisis serológicos EIA y RIBA (líneas de puntos). V. «Organización del genoma del VHC».

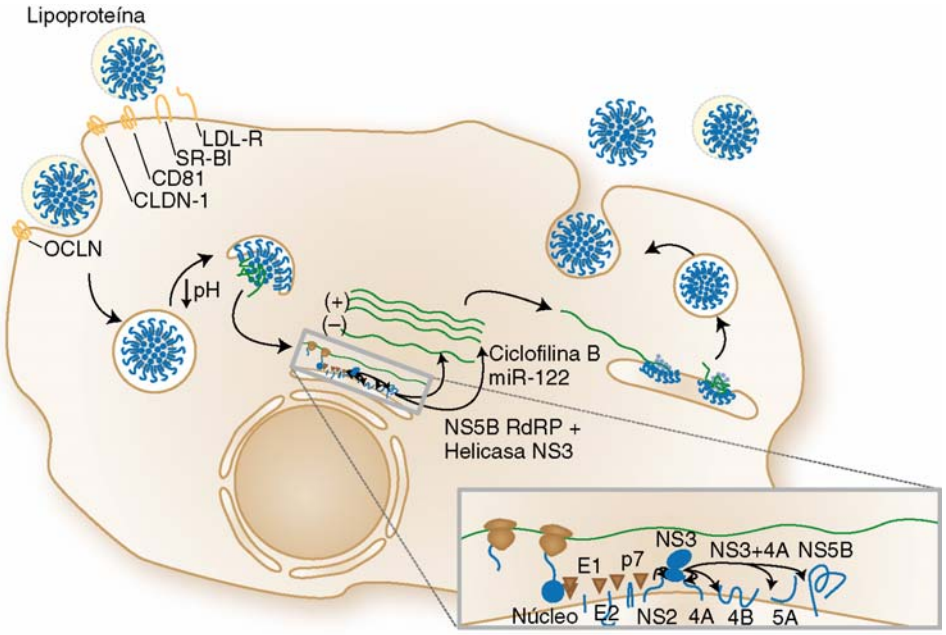


Figura 154-3 Principales fenómenos supuestos en la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). Los pasos específicos son: adhesión y penetración del virión en el hepatocito a través de un complejo receptor que no se ha caracterizado por completo; fusión de la membrana dependiente del pH y liberación del ARN viral (línea verde continua) en el citoplasma; traducción independiente de caperuza dirigida por el sitio interno de entrada en el ribosoma (IRES) y procesamiento de la poliproteína viral (triángulos), lo que da lugar a la producción de las proteínas virales (azul) del núcleo, E1 y E2 de la envuelta, la supuesta viroporina p7 y 5 proteínas no estructurales que son esenciales para la replicación del ARN que forman el complejo replicasa; ensamblaje de una «red membranosa» de las estructuras del RE (mediada por NS4B) y del complejo replicasa en el extremo 3′ del ARN del virión; síntesis de un ARN intermedio replicativo de cadena negativa (« − »); síntesis de múltiples copias de cadena positiva (« + ») del ARN; ensamblaje de las partículas virales en los compartimentos del RE tardío y Golgi precoz; y liberación de la progenie viral desde la célula. Muchos de estos detalles aún están por confirmar mediante evidencias experimentales directas. V. «Replicación». (Dibujo de *Jocelyn Ray*)

proteínas con plegado erróneo[55]. En cultivo celular, E1 y E2 se localizan en el compartimento del RE, quizá como consecuencia de señales de retención en el RE, localizadas en el dominio transmembrana[41,56-58]. Esto indica que las partículas de VHC, como otros miembros de *Flaviviridae*, se ensamblan y salen de la célula por gemación en vesículas intracitoplasmáticas, y después siguen la ruta secretora para su liberación.

Un segmento de alta variabilidad de aproximadamente 30 residuos aminoacídicos situado cerca del extremo amino terminal de E2 se ha denominado región 1 hipervariable (HVR-1)[59-61]. Es el segmento de las proteínas de la envuelta más variable genéticamente y se cree que existe como bucle polipeptídico en la superficie del virión. Las personas infectadas con frecuencia tienen anticuerpos que reaccionan con los péptidos sintéticos que representan las secuencias de la HVR-1 del virus con el que están infectados. La aparición de estos anticuerpos parece alterar las cuasiespecies, seleccionando variantes con secuencias HVR-1 menos reactivas. La evidencia existente sugiere que las HVR-1 contienen uno o más epítopos de neutralización y que es un sitio de mutaciones que producen escape inmunológico durante la infección aguda y crónica[62-65]. Estas mutaciones pueden aparecer con pocas consecuencias para el virus, dado que la extensión de la heterogeneidad de secuencias en la HVR-1 indica que hay pocas constricciones ligadas a secuencias en su función; sin embargo, se han observado algunas limitaciones (v. «Inmunidad humoral»)[66-68]. Se ha propuesto que la HVR-1 funciona como un reclamo inmunológico durante la infección, enmascarando una estructura más profunda y más conservada dentro de la envuelta, como un sitio de reconocimiento del receptor celular[69]. Resulta relevante que la deleción de esta región no elimina la capacidad del virus para infectar a chimpancés, lo que indica que no es crítica para la entrada o liberación del virus[70].

Proteínas p7 y NS2

Estas dos proteínas pueden intervenir en el ensamblaje de las partículas virales o en su salida de la célula, pero ninguna de las dos es necesaria para la replicación del ARN del virus[71]. La escisión por una peptidasa de señal cerca del extremo carboxílico de E2 genera la proteína p7 (antes NS2A) (v. fig. 154-2). Es un polipéptido hidrofóbico corto, de 63 aminoácidos, que parece capaz de formar un canal iónico regulado por voltaje, de forma que se cree que podría tratarse de una viroporina. Esta actividad, que es esencial para la producción de viriones infecciosos, se inhibe in vitro por la amantadina y sus derivados iminoazúcares de cadena alquílica larga, lo que podría constituir una posible diana terapéutica[71-74].

La proteína NS2 (antes NS2B) es una cisteinproteasa dimérica asociada a membrana con dos sitios activos compuestos que media la escisión en la unión NS2/NS3[75-77]. Las estructuras de los dominios trasmembrana y proteasa de NS2 son esenciales para la producción de viriones infecciosos en cultivo celular, mientras que la actividad proteasa no lo es[71,78]. El papel preciso de los dominios transmembrana y proteasa de NS2 en el ensamblaje del virión sigue sin conocerse, aunque el análisis estructural y el estudio in vitro de virus quiméricos intergenotipo cultivados sugiere que NS2 puede interactuar directamente con p7 y NS3[77,79].

Proteínas no estructurales implicadas en la replicación del ARN

Las proteínas situadas en la región de la poliproteína desde NS3 a NS5B (v. fig. 154-2) son necesarias para la replicación del ARN, lo que se produce en un complejo replicasa asociado a membrana dentro del citoplasma. La proteína NS3 tiene actividad serinproteasa, localizada en su tercio amino terminal, y una ARN helicasa con actividad NTPasa en su dominio carboxiterminal. La proteasa NS3, totalmente activa y madura, necesita la asociación no covalente de NS3 a la proteína NS4A, que pasa a ser parte integral de la estructura de la proteasa[80-83]. Se han determinado las estructuras con una resolución a nivel atómico de estos dominios, por separado y en conjunto y ambas se han estudiado como posibles dianas de medicamentos antivirales (v. «Antivirales específicos de pequeña molécula para la hepatitis C»)[80,84,85]. La serinproteasa NS3 es activa *en trans*, dependiente de zinc, y es responsable

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la escisión en *cis* de NS3/NS4A, de NS4A/NS4B, NS4B/NS5A y NS5A/NS5B, que siguen al procesamiento de la poliproteína. Los 465 aminoácidos carboxiterminales de NS3 contienen las actividades NTPasa y ARN helicasa, que probablemente van a dirigir el desenrollamiento de las moléculas de ARN de doble banda en algún punto durante la replicación del genoma viral. Hay datos de que la helicasa actúa en dirección 3′ a 5′ y se une a la secuencia 3′ poli-U/UC[86,87]. No se ha identificado un sitio de corte entre la proteasa NS3 y la helicasa, lo que indica que estos dominios son interdependientes[88].

Se ha demostrado que la actividad proteasa NS3 interfiere con la transmisión de la señal mediada por interferón, mediante el bloqueo de la fosforilación activada por el virus del factor 3regulador del interferón (IRF3), lo que proporciona un mecanismo por el que el VHC puede evadir las defensas celulares antivirales innatas (v. «Mecanismos de persistencia»)[89]. La naturaleza multifuncional de NS3, incluido el procesamiento de la poliproteína, su actuación en la ARN replicasa y contribución a la evasión inmunológica es típica de las proteínas de los virus pequeños con ARN de cadena única positiva como el VHC. Además la proteína NS3 podría intervenir de forma más directa en la patogenia viral ya que se ha demostrado que la expresión NS3 transforma las células NIH 3T3 e induce tumores en ratones atímicos[90].

La proteína NS4A actúa como cofactor de la proteasa NS3, como ya se ha indicado. Un segmento aminoterminal de la proteína ancla el complejo NS3/NS4A en las membranas intracelulares, mientras que la NS4A también interactúa con NS5A como un componente esencial del complejo replicasa. Por su parte NS4B es una proteína hidrofóbica asociada a membranas. Parece que media las modificaciones de la membrana del RE que aparecen relacionadas con el ensamblaje de la replicasa, y con ello puede inhibir también las vías secretorias normales del RE al Golgi[91,92].

La NS5A es una fosfoproteína de unión al ARN anclada a membrana que parece intervenir en la replicación del ARN, aunque se desconoce su función exacta[93-95]. Existen unos polimorfismos de secuencia dentro de un segmento corto de NS5A (región determinante de la sensibilidad al interferón, o ISDR), que se han correlacionado en algunos estudios con la resistencia al tratamiento con interferón de algunos genotipos de VHC y este efecto puede estar mediado por la interacción de NS5A con el dominio catalítico de la proteincinasa R (PKR), activada por ARN bicatenario (ARNbc) e inducida por interferón[96-99]. La inactivación de PKR por la NS5A disminuiría tanto la actividad antiviral como antiproliferativa del interferón, aunque esto no se ha demostrado. Además, NS5A puede inducir la expresión de IL-8, que antagoniza la expresión de genes estimulados por interferón[100].

La molécula NS5B es una proteína unida a membrana que contiene un motivo Gly-Asp-Asp característico de las ARN polimerasas dependientes de ARN. Se considera el centro catalítico del complejo replicasa. La actividad de unión a ARN de NS5B se estimula por la ciclofilina B y se inhibe por la ciclosporina A[101,102]. Al igual que con las actividades enzimáticas de la proteína NS3, la ARN polimerasa de la NS5B es una diana útil para el desarrollo de fármacos antivirales. Actualmente se investiga con análogos de nucleósidos y otras moléculas pequeñas inhibidoras no nucleosídicas, así como con análogos de la ciclosporina A (v. «Antivirales específicos de molécula pequeña para la hepatitis C»).

Además de la poliproteína descrita, hay datos de que el cambio de marco de lectura ribosómico puede generar la proteína F (desplazamiento del marco de lectura) o ARF (marco de lectura alterno) a partir de un ORF corto encontrado en la región del núcleo de algunas cepas de genotipo 1[103-105]. Se ha observado que algunas personas con infección por VHC, pero no las infectadas con VHB, tienen anticuerpos séricos y reactividad de los linfocitos T a la proteína F sintetizada in vitro, lo que sugiere que la proteína se expresa in vivo. El papel de la proteína F sigue siendo especulativo y la evidencia reciente sugiere que un elemento de ARN relacionado, en lugar de la propia proteína ARF, es necesario para la infección in vitro e in vivo[106].

REPLICACIÓN

Los detalles del ciclo vital del virus se evaluaron inicialmente con replicones de ARN subgenómicos competentes en cultivos celulares y, más recientemente, con un sistema de cultivo celular que completa el ciclo vital del virus desde la entrada en la célula a la liberación de viriones infecciosos. Estos estudios y unas analogías razonables con otros virus de ARN de cadena positiva sugieren el siguiente escenario (v. fig. 154-3). Es probable que el virus entre en la célula por interacción con más de una molécula receptora de la superficie celular específica; estos receptores podrían ser los CD81, el receptor de LDL, DC-SIGN, L-SIGN, y el receptor humano de eliminación SR-B1, así como la proteína de la unión estrecha claudina-1[107-113]. Después de la unión, penetración e integración en un endosoma celular, los cambios locales de pH pueden alterar la conformación de las proteínas de la envuelta, de manera que se fusionen con la membrana del endosoma. El ARN del virus se libera al citoplasma, donde actúa como ARN mensajero, dirigiendo la traducción independiente de caperuza de la poliproteína viral. La capacidad de obtener virus infectivos por inoculación intrahepática en chimpancés de ARN sintético de la longitud genómica, así como la competencia replicativa del ARN viral en células transfectadas, respalda con fuerza la hipótesis sobre este paso en el ciclo de replicación[114,115]. La traducción viral se asocia al RE rugoso por el proceso de entrada interna de los ribosomas anteriormente descrito, y la poliproteína sufre durante su traducción una serie de escisiones proteolíticas adicionales, tal y como se ha descrito en el apartado anterior.

La proteína del núcleo permanece en el citoplasma después de la escisión de la secuencia señal en su extremo carboxilo provocada por la peptidasa de péptido de señal, mientras que E1 y E2 se secretan a la luz del RE, quedando unidas a la membrana y glucosilándose profusamente. Un complejo replicasa formado por NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B forma acúmulos citoplasmáticos de «retículos membranosos» derivados del RE. Este complejo replicasa reconoce estructuras y secuencias específicas en el extremo 3′ del ARN genómico y después dirige la síntesis de una copia negativa del genoma. Lo más probable es que el ARN doble resultante sirva como molde para la síntesis de múltiples copias de ARN genómico positivo, después de que la replicasa reconozca el extremo opuesto. El ARN genómico es empaquetado en nuevas partículas virales, que probablemente se extruyen al RE, lo que provoca la liberación de virus por la ruta secretora vesicular.

Aunque parece que el hígado es el origen primario de virus en sangre, hay pocos datos que apoyen esta hipótesis directamente. Dentro de los hepatocitos se han identificado antígenos específicos del VHC y cadenas de ARN viral tanto positivo como negativo, lo que indica que la replicación en estas células implica un intermediario de cadena negativa, como ya se ha comentado[116-118]. Sin embargo, algunos datos adicionales sugieren que el virus puede replicarse también en células mononucleares periféricas de origen linfoide y quizá de la médula ósea (v. «Tropismo viral»)[119,120].

Los modelos matemáticos de cinética viral indican una semivida de unas 2,5 horas para los viriones en el torrente sanguíneo y una producción diaria de hasta 10^{12} viriones en un ser humano con infección crónica[121,122]. Esta velocidad iguala o supera los cálculos comparables de producción de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[123].

DIVERSIDAD GENÉTICA

Variación de cuasiespecies

La alta velocidad de recambio de viriones, junto con la ausencia de corrección de errores por la NS5B ARN polimerasa, así como la «tolerancia» de muchas regiones genómicas para múltiples nucleótidos producen una acumulación relativamente rápida de mutaciones del virus. Del plasma e hígado de una persona infectada se pueden obtener en cualquier momento múltiples variantes del VHC. Como resultado, al igual que sucede con muchos virus de ARN, en cada persona infectada el VHC existe como cuasiespecies o «enjambre» de secuencias genéticas distintas, aunque muy relacionadas[61,124]. Por ejemplo, hasta el 85% de los clones de ADNc obtenidos de ARN virales en la sangre de una persona infectada recientemente pueden representar variantes genéticas distintas[125]. Durante la replicación del ARN, es probable que las mutaciones aparezcan de forma casi aleatoria a lo largo del genoma, mientras que la fijación de una sustitución en la población de cuasiespecies depende de la influencia de la sustitución en la adaptación del virus al entorno, incluyendo su efecto sobre la funcionalidad de las

estructuras de proteínas y ARN, a la capacidad de replicación viral y a la interacción de virus y huésped.

Las respuestas inmunológicas parecen ser una fuerza selectiva destacada. Por ejemplo, los ARN virales que contienen mutaciones espontáneas en el segmento HVR-1 de la proteína E2 (v. comentario previo) pueden verse favorecidos para sobrevivir en el huésped si aquéllas disminuyen la unión a la envuelta del virus de anticuerpos neutralizantes preexistentes, y pueden ser relativamente neutrales en cuanto a la replicación viral[126-129]. Es significativo que en los pacientes agammaglobulinémicos se observe una evolución más lenta de los cambios de la secuencia de aminoácidos en HRV-1[130,131]. También hay datos de que la respuesta inmunológica celular puede dirigir la selección de variantes de cuasiespecies específicas[68,132,133]. Por tanto, las variantes de cuasiespecies obtenidas de la sangre reflejan el equilibrio entre la producción y las fuerzas selectivas.

Aunque las sustituciones de nucleótidos identificadas en virus circulantes representan sólo una fracción de todas las mutaciones generadas durante la replicación del virus, se calcula que éstas aparecen a una velocidad global de 0,9-1,92 $\times 10^{-3}$ sustituciones de base por posición al año durante la infección crónica[134-136]. La variación dentro de un enjambre de cuasiespecies de VHC puede describirse como el número de diferencias de nucleótidos existente entre las variantes de una única muestra de sangre *(diversidad genética)*, o como el número de las diferentes variantes *(complejidad genética)* existentes. Sería muy valioso determinar la correspondencia clínica de estos parámetros. Aunque queda mucho por aprender, parece que la complejidad genética se asocia a la extensión de la enfermedad y a la duración de la infección[137,138]. Esto concuerda con la hipótesis de que las respuestas inmunológicas afectan tanto al grado de progresión de la enfermedad como a la generación de diversidad de secuencias. Por tanto, la variación de cuasiespecies es el resultado de la persistencia de la infección en presencia de una respuesta inmunológica activa pero sin eficacia completa; sin embargo, no parece probable que sea la única causa de la persistencia (v. «Mecanismos de persistencia»). Se han descrito diferencias en las cuasiespecies de VHC presentes en sangre y en hígado (y tal vez en otros tejidos), lo que indica que las diferencias en el tropismo celular pueden también afectar a la variación genética[120,139,140].

El grado de la diversidad genética varía mucho a lo largo del genoma del VHC, y es más alto en el segmento que codifica el extremo amino de la segunda proteína de la envuelta, E2, dentro de la zona denominada HVR-1, mientras que es mínima en el gen del núcleo y en los segmentos 5′ y 3′ no traducidos del genoma[126-129,141]. La alta conservación en determinados *loci* sugiere una restricción funcional; es decir, las mutaciones pueden ser letales o lo suficientemente desventajosas para la replicación, de forma que no se detecten entre las poblaciones de virus supervivientes.

Genotipos del VHC

Además de la impresionante heterogeneidad que suele existir entre las secuencias de VHC presentes en una misma persona infectada (variación de cuasiespecies), también existe una notable heterogeneidad genética y divergencia entre las secuencias de VHC obtenidas de diferentes personas (variación de cepa y genotipo). La evaluación filogenética de las secuencias de VHC obtenidas en múltiples regiones geográficas sugiere que existen al menos seis genotipos principales o clados, con una identificación provisional de un séptimo genotipo en una muestra procedente de África central[142,143]. Estos genotipos son aún más diversos que los causantes de la pandemia del VIH-1 (fig. 154-4), debido en parte a una historia epidémica mucho más prolongada del VHC[144]. En función de la región genómica evaluada, las secuencias de VHC asignadas a los diferentes genotipos pueden tener una identidad de secuencias de nucleótidos inferior al 50%. Este grado de divergencia en la secuencia de nucleótidos habitualmente se correlaciona con diferencias sustanciales de serotipo entre otros virus ARN; por ejemplo, el poliovirus tipo 1 y el poliovirus tipo 2 no presentan neutralización cruzada en pruebas de neutralización mediadas por anticuerpos. Sin embargo, se sabe poco del grado de variación serotípica entre las cepas de VHC. A pesar de los estudios exhaustivos realizados, pocos datos pueden confirmar que los genotipos de VHC se diferencien en transmisibilidad, grado de replicación o velocidad de progresión de la hepatopatía resultante. Hay diferencias genotípicas en la respuesta al tratamiento con interferón y están surgiendo datos de diferencias en cuanto a la actividad inhibitoria de fármacos de molécula pequeña (v. «Tratamiento»).

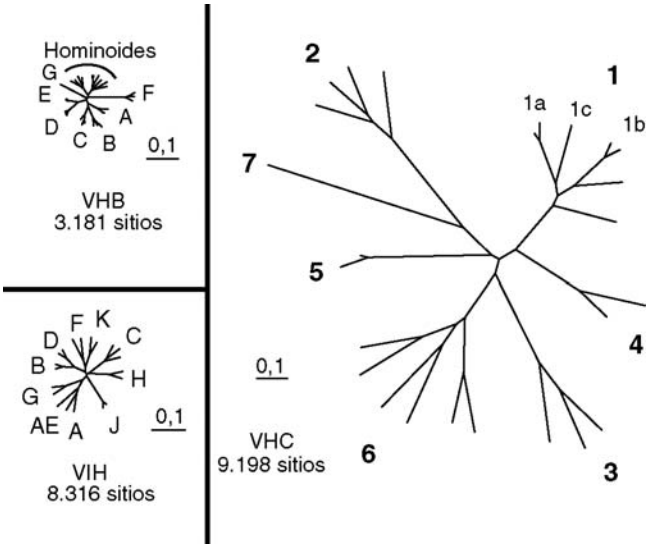


Figura 154-4 Árboles filogenéticos del virus de la hepatitis B (VHB), del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del virus de la hepatitis C (VHC) mostrados a la misma escala en términos de distancia genética de nucleótidos, basados en secuencias de nucleótidos del genoma completo. Las secuencias de las cepas representativas de los genotipos principales se obtuvieron de GenBank y se alinearon utilizando ClustalX con ajustes manuales menores; después se retiraron las secuencias que contenían intervalos y quedaron alineados 3.181 sitios para el VHB, 8.316 para el VIH y 9.198 para el VHC. Los árboles de máxima probabilidad se dedujeron utilizando PAUP versión 4b10, con la selección del modelo (GTR + I + G en los tres casos) y los parámetros mediante ModelTest 3.7 usando el criterio AIC.

Dentro de los genotipos individuales del VHC, las cepas pueden agruparse en subgenotipos (subtipos) que suelen compartir una identidad de secuencias de nucleótidos del 75-85% en las regiones núcleo-E1 y NS5B del genoma[142,145]. Por el contrario, las variantes de cuasiespecies existentes en una única persona tienen habitualmente una identidad del 91-99% en esas regiones[146]. Parece que el agrupamiento filogenético de las cepas de VHC es en gran medida independiente del segmento del genoma que se analiza[142,147].

La distribución geográfica de los genotipos del VHC no está totalmente caracterizada, pero hay algunas tendencias claras. En EE.UU., del 60% al 70% de las cepas aisladas son de genotipo 1a o 1b (fig. 154-5)[148,149]. Por el contrario, las infecciones por el genotipo 4 son prevalentes en África y Oriente Medio[150]. Por ejemplo, más del 90% de las secuencias de virus obtenidos en un estudio egipcio eran del genotipo 4[151]. En Sudáfrica y el sudeste asiático se han registrado los genotipos 5 y 6[152-154]. En Asia aparece el genotipo 3, pero en otras regiones éste se ha relacionado con el consumo de drogas ilegales[155]. Las diferencias entre las primeras propuestas de nomenclatura de los genotipos pueden producir confusión al interpretar estos estudios; sin embargo, actualmente se acepta una nomenclatura revisada[13,156].

TROPISMO VIRAL

El VHC se replica en el hepatocito y la expresión específica del hígado de miR122 puede contribuir a esta especificidad, como se ha indicado previamente. Sin embargo, también puede producirse la replicación en otro tipo de células. En algunos estudios se ha sugerido la presencia de cadenas negativas de ARN del VHC (intermediario de replicación) en linfocitos T, linfocitos B y monocitos, sobre todo en pacientes con infección crónica[157-159]. Sin embargo, en otros estudios esto aparece con poca frecuencia[119] o nunca[160,161], pero, como ya se ha indicado, las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

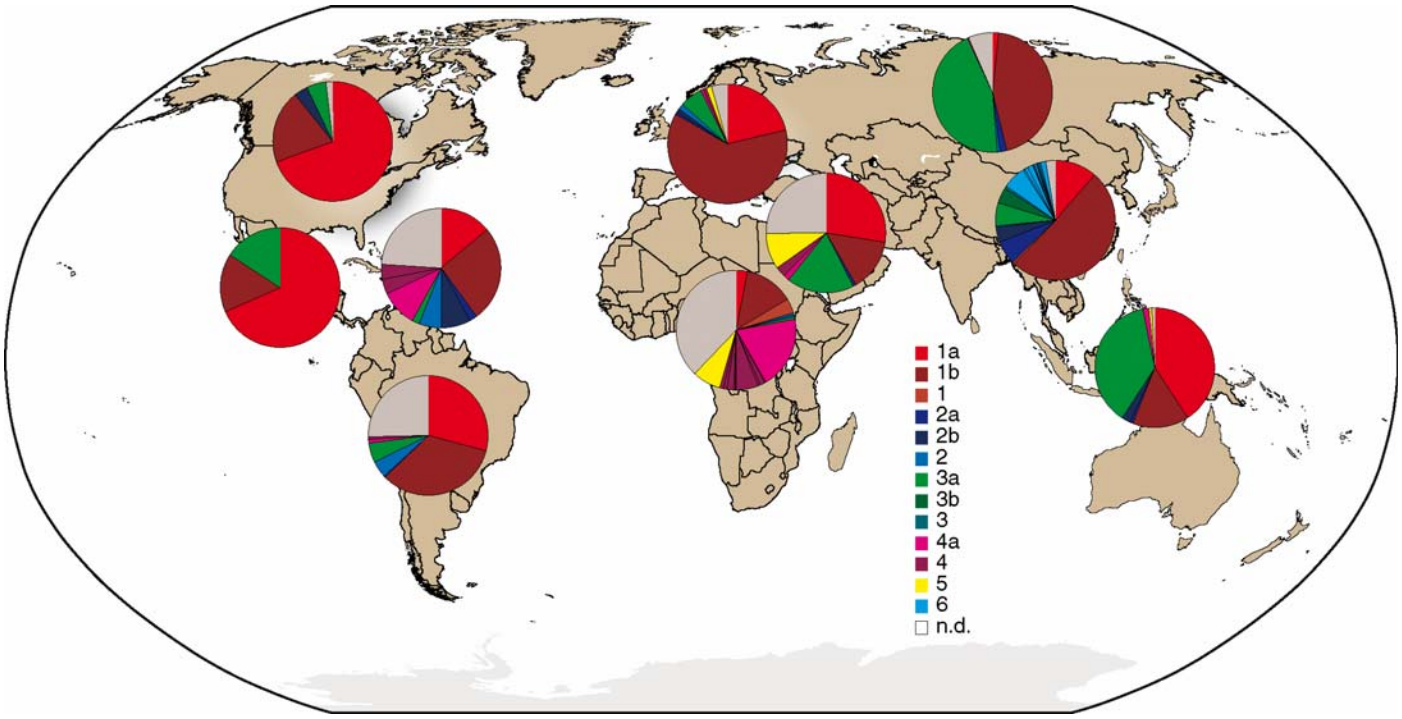


Figura 154-5 Distribución mundial de los subtipos del virus de la hepatitis C (VHC) según la disponibilidad de las bases de datos informáticas, puesto que no se dispone sistemáticamente de muestras basadas en la población. Adaptada de los datos generados usando la herramienta interactiva «Geography» en la página http://hcv.lanl.gov. La información geográfica estaba disponible para 39.316 secuencias, que se agruparon por regiones: África, Asia, Caribe, Centroamérica, Europa, antigua URSS, Oriente Medio, Norteamérica, Oceanía y Sudamérica. Se ha sugerido un supuesto 7.° genotipo para un virus encontrado en África Central.

diferencias en las poblaciones de cuasiespecies dominantes en varios compartimentos apoyan la infección extrahepática. También hay pruebas que avalan la capacidad del VHC de replicarse en bajo grado en cultivos celulares humanos de origen linfocitario T o B[162].

Se ha detectado ARN del VHC en lesiones cutáneas de personas con crioglobulinemia y vasculitis asociadas al VHC[163], en muestras de biopsia renal de pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a VHC[164] y, con resultados variables, en varias secreciones corporales como saliva, semen, lágrimas, orina y líquido ascítico[165-167]. A diferencia del VHB, el VHC no produce un ADN que pueda integrar su información genética en el ADN cromosómico. Por tanto, la detección de secuencias de VHC en estos tejidos y fluidos podría indicar la presencia de virus infectantes, aunque la transmisión a través de estos fluidos parece que no es frecuente (v. «Transmisión del VHC»).

MODELOS EXPERIMENTALES

Replicones virales de replicación autónoma y ARN de longitud del genoma

Los ARN subgenómicos constituidos específicamente por VHC (replicones) y los ARN de la longitud del genoma presentan una replicación autónoma en algunos cultivos celulares. Estos modelos proporcionan una información significativa sobre los mecanismos de replicación del ARN del VHC y las interacciones con las células del huésped. El primero de estos replicones fue el ARN dicistrónico derivado de ADNc clonado molecularmente (fig. 154-6A)[168]. La expresión de un marcador antibiótico escogible, como la neomicina fosfotransferasa (Neo), del cistrón 5′ de los ARN dicistrónicos controlados por el IRES natural del VHC, permitía la selección de clones celulares estables que apoyaban la replicación del ARN después de su transfección a las células. El cistrón 3′, que codifica las proteínas estructurales NS2-NS5B o NS3-NS5B, se colocaba bajo el control de la traducción de un IRES de picornavirus. Este ARN presentó un fenotipo replicante sorprendentemente potente en células de hepatoma humano cultivadas (células Huh7), pero por lo general sólo después de la acumulación de mutaciones adaptativas dentro de la secuencia de VHC (a menudo en la proteína NS5A)[169]. Resulta interesante comprobar que estas mutaciones parecen disminuir sustancialmente la capacidad del virus para replicarse en chimpancés[170]. Algunos ARN del VHC se han adaptado posteriormente al crecimiento en células HeLa e incluso en células de origen murino[171].

Dado que los replicones subgenómicos de ARN suelen carecer de la secuencia que codifica las proteínas estructurales (núcleo, E1, E2 y p7), no son capaces de producir partículas infectivas. Sin embargo, también se han desarrollado ARN dicistrónicos seleccionables, aptos para la replicación, que codifican todas las proteínas virales y parece que tampoco producen partículas infectivas a pesar de la replicación en células de hepatoma[172]. No se conoce la naturaleza del aparente bloqueo para la producción de viriones en estas células, pero se ha observado que la mayoría de las mutaciones adaptativas que aumentaban la eficiencia del replicón (en términos de producción de ARN) perjudicaban la replicación in vivo en el modelo de chimpancé. Aunque los primeros replicones se extrajeron de cepas de genotipo 1b de VHC, se ha podido adaptar el ARN de otros genotipos (1a y 2a) para lograr una replicación muy eficaz en células Huh7. Los replicones subgenómicos de VHC y el ARN de longitud del genoma parece que recapitulan los mecanismos naturales de replicación del ARN del VHC. Por ello están demostrando su utilidad para discernir las diferencias de sensibilidad de las distintas cepas y genotipos del virus hacia los nuevos antivirales y para estudiar los mecanismos de resistencia.

Propagación del virus en cultivos celulares

La descripción en 2005 de un sistema completo de cultivo celular para propagar el VHC (denominado VHCcc) abrió una nueva era en la investigación de este virus, al permitir el estudio in vitro de todo su ciclo vital[10,173,174]. Los aspectos clave de este sistema fueron la observación de que el clon de ARN genómico JFH-1 se replicaba con eficiencia sin la necesidad de mutaciones adaptativas, y el aislamiento de unos derivados muy permisivos de la línea celular de hepatoma Huh7, que pueden ser defectivos en algunos componentes de la respuesta inmunitaria innata. El sistema VHCcc se ha ampliado para incluir quimeras de la cepa JFH-1 (VHC de subtipo 2a), que tienen porciones de otras

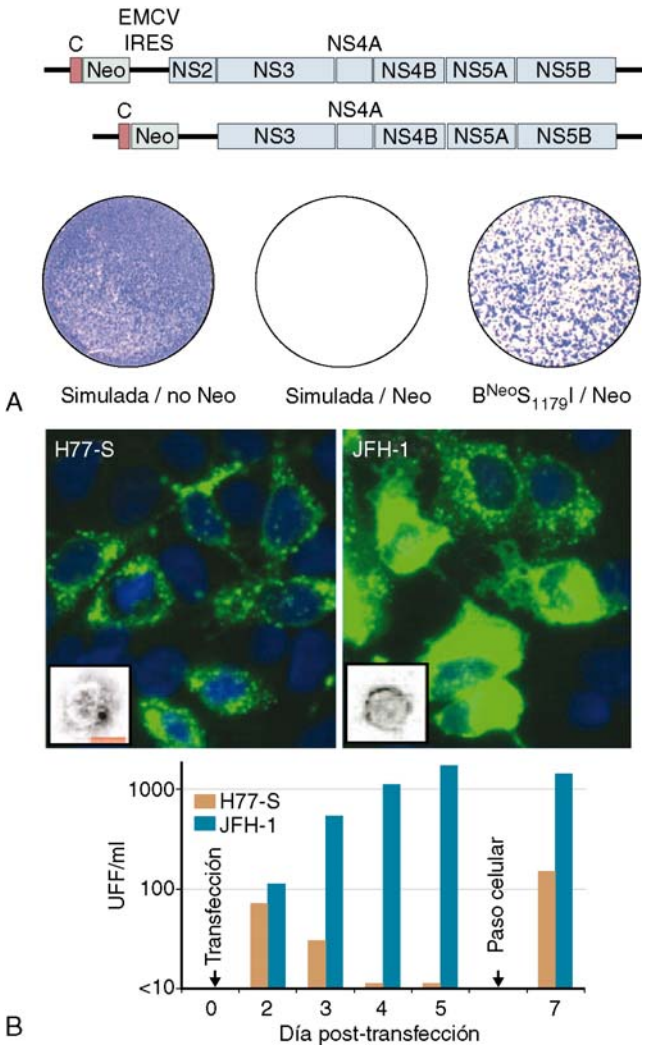


Figura 154-6 Organización de los replicones subgenómicos del virus de la hepatitis C y selección de células de hepatoma humanas resistentes a los antibióticos después de transfección con un replicón de ARN que expresa neomicina fosfotransferasa. A, En la parte superior figura la organización genética de los replicones subgenómicos que codifican los segmentos NS3-NS5B y NS2-NS5B de la poliproteína viral, según descripción de Lohman y cols.[168]. En la parte inferior aparecen las fotografías de los cultivos de células de hepatoma humano (Huh7) transfectadas o con transfección simulada con un replicón subgenómico de ARN NS3-NS5B que contenía una mutación de adaptación a cultivo celular en NS5A ($B^{Neo}S_{1179}I$). Después de la transfección, las células de las dos placas de la derecha se trataron con G418 (neomicina). Todos los cultivos se tiñeron con cristal violeta aproximadamente 3 semanas después. **B,** Cultivo celular de virus de hepatitis C (ccVHC) usando la línea celular Huh-7.5 muy permisiva transfectada con los clones virales H77-S (imagen superior izquierda, a las 96 horas) y JFH-1 (imagen superior derecha, a las 48 horas), tras lo que se fijaron y tiñeron con un anticuerpo monoclonal marcado con fluorescencia frente a la proteína del núcleo (los recuadros del panel superior son las partículas virales marcadas con inmunooro anti-E2). La imagen inferior muestra la secuencia temporal de la infección del ccVHC, medida en unidades formadoras de focos (UFF) por ml. (*De Yi M, Villanueva RA, Thomas DL y cols. Production of infectious genotype 1a hepatitis C virus (Hutchinson strain) in cultured human hepatoma cells.* PNAS (USA). *2006;103:2310-2315.*)

cepas, así como derivados de la cepa H77 de subtipo 1a, que son relevantes debido a la elevada prevalencia del genotipo 1, incluso aunque estas cepas no se replican en la actualidad con tanta eficacia como las JFH-1 (fig. 154-6B).

Modelos animales

El chimpancé, *Pan troglodytes,* es la principal especie animal no humana con permisividad para la replicación del VHC. La inoculación percutánea de plasma con ARN del VHC, y en una ocasión con saliva, ha producido infección por VHC[175-177]. Además, como se ha indicado antes, se ha conseguido infectar a chimpancés por inoculación intrahepática de ARN sintético de la longitud del genoma derivado de clones de ADNc[114,115]. Por tanto, el chimpancé es un modelo válido de infección por hepatitis C. Sin embargo, suele haber muchos menos datos de hepatopatía asociada a VHC en chimpancés infectados que en humanos infectados, y también puede haber diferencias en la frecuencia de persistencia del virus y en la naturaleza de la respuesta inmunológica[177]. Dado que el chimpancé es una especie en riesgo de extinción, su utilización está muy limitada por el coste, la escasez de animales y las consideraciones éticas. Por tanto, es interesante que la infección por VGB-B de titís y tamarinos que no están en peligro de extinción sea un modelo sustituto prometedor para la hepatitis C. El VGB-B presenta más secuencias homólogas con el VHC que con otros virus animales, se replica en el hígado del animal y puede producir hepatitis aguda o crónica, de características muy parecidas a las de la hepatitis C[178].

En un principio, los modelos murinos de infección por VHC se limitaban a ratones transgénicos con expresión de transgenes que codifican todas o algunas de las proteínas del VHC controladas por promotores constitutivos o inducibles específicos del hígado[179-181]. Más recientemente, el xenotrasplante de hepatocitos humanos a ratones inmunodeficientes con hepatopatía crónica ha dado lugar a un modelo en animal pequeño que permite la replicación del VHC[182]. Por ejemplo, los ratones con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) transgénicos para la expresión del activador del plasminógeno bajo el control del promotor de la albúmina se trasplantaron con hepatocitos humanos y después se emplearon para probar la protección mediante inmunización pasiva usando varios anticuerpos monoclonales específicos de los genes de la envuelta del VHC[183]. Estos experimentos demostraron una amplia neutralización de un enjambre viral heterólogo para algunos anticuerpos, pero solo a títulos elevados.

Historia natural y patogenia

PERSISTENCIA DEL VIRUS

El ARN del VHC puede detectarse en plasma unos días después de la exposición tanto en chimpancés infectados de forma experimental como en seres humanos, con frecuencia de 1 a 4 semanas antes de que aumenten las enzimas hepáticas[175,184-188]. Habitualmente la viremia es máxima en las primeras 8-12 semanas de infección, después cae a niveles más bajos y se mantiene (fig. 154-7)[189]. En algunos casos, el ARN del VHC en plasma pasa a ser indetectable en los primeros meses y se mantiene así indefinidamente (aclaramiento viral); en otros casos, la viremia se detecta precozmente de forma irregular y no es evidente un patrón estable de recuperación o de persistencia durante más de 6 meses[175,187,190-193]. En consumidores activos de drogas por vía parenteral se han observado casos de viremia intermitente que pueden reflejar una reinfección[190]. En otros casos, la viremia de rebote puede representar un escape de una respuesta inmunológica inicialmente eficaz[133,191,193,194]. En general, la viremia persiste en el 50-85% de las personas infectadas de forma aguda (v. «Tratamiento de la hepatitis C aguda»)[187,190,195,196].

Dadas las limitaciones de los modelos experimentales y la frecuente falta de reconocimiento de la infección aguda natural, los mecanismos de aclaramiento del virus no se conocen con detalle. Los datos clínicos y epidemiológicos indican que los factores del huésped son críticos. El papel del huésped en la persistencia del virus se hace evidente en los brotes de fuente común, en los que muchas personas se contagiaron accidentalmente con el mismo inóculo de VHC y sólo algunas se recuperaron[197]. Además, la infección con frecuencia es más persistente en afroamericanos que en americanos caucásicos, y en infectados por el VIH que en inmunocompetentes[198,199]. Las personas que muestran síntomas (p. ej., ictericia) tienen más tendencia a eliminar la infección por VHC, lo que corresponde a una respuesta inmunológica más activa[190]. Sin embargo, ha sido difícil definir los mecanismos inmunológicos de persistencia del VHC y sus determinantes genéticos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

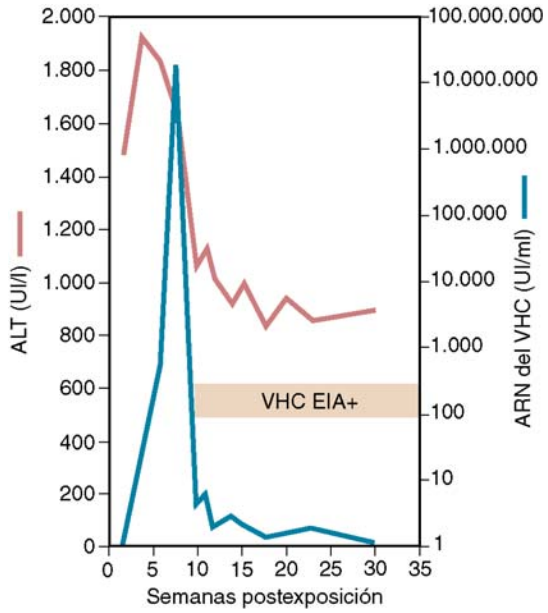


Figura 154-7 Evolución de la infección aguda por virus de la hepatitis C (VHC) en un trabajador sanitario después de un pinchazo accidental (tiempo 0). *(De Sulkowski MS, Ray SC, Thomas DL. Needlestick transmission of hepatitis C. JAMA. 2002;287:2406-2413.)*

Inmunidad humoral

En los primeros meses después de la infección, se detectan anticuerpos en sangre frente a múltiples antígenos recombinantes que corresponden a genes del VHC estructurales y no estructurales[200]. La aparición de anticuerpos específicos frente al VHC no se correlaciona temporalmente con la recuperación de la infección por el virus. De hecho, aunque casi todas las personas inmunocompetentes desarrollan anticuerpos frente a algunos antígenos del VHC, la mayor parte de las infecciones persisten. La recuperación de la infección viral también se ha descrito en personas con agammaglobulinemia congénita[201]. Por otro lado, la respuesta inmunitaria humoral puede neutralizar variantes individuales. Por ejemplo, hubo menos infecciones por VHC entre los receptores de trasplante hepático a los que se administró gammaglobulina antes de 1990 cuando tenía anticuerpos frente al VHC[202]. Asimismo, en un estudio aleatorizado y controlado, la administración de inmunoglobulina se asoció a una menor transmisión sexual del VHC[203]. Farci y cols. en el modelo de chimpancé demostraron que los anticuerpos podían neutralizar la infección por VHC si los anticuerpos estaban dirigidos contra la secuencia HVR-1 en la proteína E2, y que esos mismos anticuerpos no neutralizaban un inóculo obtenido más tarde que presentaba cambios en los aminoácidos de la secuencia de envoltura[62,204]. Krawczynski y cols. demostraron que la administración de inmunoglobulina postexposición aumentaba la incubación de la infección por VHC, y en estudios posteriores, que se asociaba a la finalización temprana de la infección[205]. Los pacientes con inmunidad humoral disminuida también acumulan menos mutaciones en los aminoácidos de la secuencia E2[131,206]. En las personas que se recuperan de la infección por el VHC, las respuestas de anticuerpos contra el virus disminuyen, en ocasiones por debajo del nivel de detección de los análisis comerciales[177,190,207]. Por el contrario, las respuestas de linfocitos $CD4^+$ suelen mantenerse (v. «Inmunidad celular»).

Se han descrito varios sistemas de expresión funcional en las proteínas de la envuelta del VHC, entre ellos la utilización de lentivirus seudotipificados en análisis basados en cultivo celular para anticuerpos neutralizantes[208-210]. La aplicación de este sistema a muestras de una persona bien caracterizada sugirió que el VHC escapa continuamente a las respuestas de anticuerpos neutralizantes in vivo[65]. Los anticuerpos contra las proteínas de la envuelta del VHC aparecen después y a títulos menores en comparación con los anticuerpos dirigidos contra las proteínas no estructurales, lo que sugiere que los anticuerpos neutralizantes pueden desempeñar tan sólo un papel menor en la resolución espontánea[200,210]. Sin embargo, los datos recientes de un brote de fuente común sugieren que el uso de un antígeno autólogo frente a la envuelta con una correspondencia mucho mayor revelan una aparición más precoz de anticuerpos neutralizantes[211]. En conjunto, estos datos sugieren que la respuesta inmunitaria humoral puede neutralizar variantes individuales de VHC y posiblemente puede limitar la gravedad o incluso el riesgo de infección recurrente, pero no son ni necesarios ni suficientes para la eliminación primaria del virus.

Inmunidad celular

La recuperación viral se ha relacionado con una respuesta inmunitaria celular potente y amplia[191,212-214]. Parece que en los pacientes con infección persistente, la respuesta de linfocitos T $CD4^+$ es más difícil de detectar en sangre periférica que la respuesta de linfocitos T $CD8^+$[215]. Se ha observado que algunos linfocitos T $CD8^+$ específicos de VHC son incapaces de producir interferón-γ (un fenotipo denominado «aturdido») y suelen expresar moléculas contrarreguladoras como la proteína muerte programada-1 (PD-1), que podrían contribuir a su incapacidad para erradicar la infección[216-218]. Las respuestas de linfocitos T citotóxicos (CTL) policlonales más potentes en sangre periférica e hígado también se han asociado a niveles menores de ARN circulante del VHC[219,220]. También se han encontrado CTL específicos del VHC en personas expuestas al VHC, pero en las que nunca se han detectado ni anticuerpos ni viremia[221,222]. En experimentos llevados a cabo en chimpancés se ha observado que los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ de memoria desempeñan un papel decisivo en la protección frente a la reinfección por VHC[223,224]. El control de las infecciones repetidas parece estar relacionado cinéticamente con la adquisición rápida de actividad citolítica por los linfocitos T $CD8^+$ presentes en el hígado, y suele asociarse a la expansión de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ de memoria circulantes[224].

Mecanismos de persistencia

Se sabe muy poco sobre por qué algunas respuestas inmunitarias celulares son amplias y potentes mientras otras son ineficaces. La coinfección con el VIH o la esquistosomiasis se ha asociado a la persistencia del virus, que corresponde con una disminución en la respuesta de linfocitos T $CD4^+$[198,225,226]. Se han descrito diferencias del tipo de huésped entre personas con infecciones persistentes y otras que la han eliminado, como la presencia de ciertos alelos del MHC de clase I y II[227-230].

Es probable que la inmunidad innata sea fundamental en la contención inicial de la infección y en la consiguiente activación de las respuestas inmunológicas adaptativas[231]. Como ya se ha descrito, la proteasa NS3/4A dirige el bloqueo de la activación por el virus del IRF3[232], un factor de transcripción citoplasmático latente que, cuando se activa por la infección viral, se transloca al núcleo e induce la transcripción de interferón-β. Éste estimula, a través de mecanismos autocrinos y paracrinos, la síntesis de interferón-α y de muchas otras citocinas y quimiocinas antivirales que inhiben la replicación viral y ayudan a organizar la respuesta inmunitaria adaptativa[89]. Estudios recientes indican que el bloqueo por proteasa NS3/4A de la activación de IRF3 se asocia a la capacidad de la proteasa de escindir mediante proteólisis dos moléculas relevantes del huésped: TRIF, una proteína adaptadora para el receptor 3 de tipo Toll de la molécula detectora de ARNbc, e IPS-1, una proteína adaptadora de la cascada de señalización RIG-I[233-235]. Cuando se infectan por virus Sendai, las células de hepatoma que contienen replicones de VHC transcriben menos genes de las citocinas reguladas por NF- κB (como IL-6 e IL-12), así como interferones regulados por IRF-3 y genes estimulados por interferón (ISG), un efecto que se bloquea por el tratamiento con inhibidores de pequeña molécula de la proteasa NS3/4A[233,235]. Los estudios de la expresión génica mediante micromatrices han demostrado una respuesta potente de interferón tipo 1 en el hígado de chimpancés, tanto con infección aguda como con infección crónica, lo que indica que estos efectos son incompletos[236,237]. Se necesitan más estudios para discriminar si estos interferones son producidos por células no infectadas en las que NS3/4A aún no es activa, o por otros mecanismos.

Además de poder bloquear la inducción de interferones, el VHC parece ser capaz de afectar a las funciones efectoras relacionadas con

interferón. En ratones transgénicos con VHC se han descrito defectos en la vía de señalización de Jak-STAT[238]. En ratones transgénicos con VHC y en biopsias hepáticas humanas, la alteración de la señalización por Jak-STAT se acompañó de una hipometilación de STAT-1, lo que a su vez se relacionaba con una mayor expresión de la proteinfosfatasa 2A (PP2A)[239]. Además, como se ha indicado en la descripción de NS5A en la sección previa («Organización del genoma del VHC»), hay ciertas evidencias de que la proteína NS5A puede antagonizar la señalización de interferón de tipo I por la estimulación de la producción de IL-8 y la inhibición de PKR[98,100]. Se necesita la confirmación de estos hallazgos en sistemas modelo que expresen proteínas del VHC en un contexto más fisiológico antes de poder extraer ninguna conclusión.

Los linfocitos NK y T NK son abundantes en el hígado y ponen en marcha la respuesta inmune celular a través de la producción de interferón-γ y otras citocinas[240]. Por tanto, es importante que la unión de la proteína E2 al antígeno CD81 se haya relacionado con la inhibición de la actividad de los linfocitos NK[241,242]. De la misma forma, *HLA Cw*04* y sus haplotipos relacionados, los cuales se ha descrito que se unen a receptores tipo inmunoglobulina inhibitorios en los linfocitos NK, están relacionados con la persistencia del virus[227,243]. Curiosamente, los haplotipos *HLA-C-NKIR* menos inhibitorios se asocian más intensamente con la recuperación. El VHC puede interferir con la activación de las células dendríticas por parte de los linfocitos NK, lo que facilita la estimulación de los linfocitos T[244]. En algunos estudios, aunque no en otros, la infección del VHC se ha asociado a un deterioro de la función de las células dendríticas periféricas[245,246]. Esta alteración es un posible mecanismo que podría explicar la detención del desarrollo y el posterior colapso de la respuesta inmunitaria celular observada durante la transición de la infección aguda a la crónica[247]. No se sabe si el VHC infecta las células dendríticas. Además, Crispe y cols. han señalado que las respuestas inmunológicas en el hígado pueden estar predeterminadas de forma inherente hacia la tolerancia por la exposición frecuente del ambiente intrahepático a material antigénico presente en los alimentos[231].

Se han propuesto más mecanismos que reducen la susceptibilidad de las células infectadas al ataque citolítico de las células inmunitarias. Según los estudios de expresión ectópica, la proteína del núcleo de VHC se une a la cola citoplasmática del receptor del TNF-α y al receptor de linfotoxina-β[48,49,51]. Esta unión se produce justo al lado del dominio de muerte y puede modular la transducción de señal a través del receptor. Aunque los efectos biológicos de esta interacción están sujetos a controversia, es posible que proteja a las células infectadas frente a la muerte celular apoptósica mediada por TNF-α. A pesar de que esto no se ha observado en ratones transgénicos con VHC, se han documentado defectos de la apoptosis mediada por Fas en ratones transgénicos por inserción de VHC, tanto in vivo como en cultivos de hepatocitos ex vivo[248].

La profusa glucosilación de la proteína de la envuelta de VHC puede protegerlo frente a la neutralización mediada por anticuerpos, de modo análogo a la hipótesis del «escudo de glucano» para el VIH-1[249]. Además, la envuelta del virus puede haber adquirido evolutivamente una estructura (concretamente, la HVR-1) que permite atraer anticuerpos y así proteger a un ligando para el receptor, que de otro modo sería vulnerable al ataque de los anticuerpos[69]. Además, el virus puede inhibir la replicación hasta un grado demasiado bajo para alterar la homeostasis celular y que genera sólo escasas cantidades de PAMP y de antígenos virales.

Por último, la variación de secuencias del VHC y el escape inmunitario a los linfocitos T y B puede contribuir también a la persistencia del virus[69,250]. La mutación en la secuencia de aminoácidos de un epítopo crítico puede permitir a una nueva variante de cuasiespecie eludir una respuesta inmunitaria previamente supresora, tanto celular como humoral[64,65,116]. En varios estudios, las personas con infección aguda que desarrollan infección persistente tienen cuasiespecies más complejas[69,250]. De acuerdo con esto, el escape viral en los epítopos de CTL se ha descrito con frecuencia en personas con infección persistente, incluso cuando se analizan durante la infección aguda[133]. Coincidiendo con esta idea, en chimpancés con una respuesta inadecuada de linfocitos T $CD8^+$ de memoria, se observaron probables mutaciones de escape en los epítopos restringidos por MHC de clase I, debido a la depleción de anticuerpos de células de memoria $CD4^{+}$[224]. En resumen, es posible que haya muchos factores que contribuyan a la persistencia del VHC y que el virus haya desarrollado a lo largo de su evolución varios mecanismos de evasión inmunitaria redundantes y superpuestos para asegurar su persistencia a largo plazo en la mayoría de las personas infectadas inmunológicamente normales. Es probable que en el futuro se identifiquen más mecanismos de evasión inmunitaria del virus.

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Aunque la infección por VHC produce inflamación hepática y esteatosis, la principal consecuencia anatomopatológica de la infección persistente es el desarrollo de fibrosis hepática, que puede evolucionar hacia cirrosis con riesgo vital y un aumento considerable del riesgo de carcinoma hepatocelular. Estas complicaciones a largo plazo aparecen generalmente más de 20 años después del inicio de la infección, aunque se han descrito casos de progresión más rápida[251-253]. Se han realizado estimaciones groseras (5-25%) de la probabilidad de cirrosis en un plazo de 20 años después de la infección y hay muy poca información disponible sobre su evolución después de 30 años (fig. 154-8)[254,255]. Dos estudios diferentes realizados a mujeres contagiadas a partir de inmunoglobulina Rh contaminada dieron como resultado una incidencia muy baja (<5%) de cirrosis durante 15-20 años de seguimiento[256-258]. Sin embargo, la progresión de la enfermedad en estas cohortes puede estar limitada por la relativa juventud y el sexo femenino de estas pacientes, y posiblemente por una menor frecuencia de cofactores relevantes, como el consumo de alcohol. En otra cohorte formada por 1.667 consumidores de drogas por vía parenteral infectados por el VHC, contagiados que llevaban infectados una media de 14 años y que se controlaron durante una media de 8,8 años, la incidencia de mortalidad asociada al hígado fue también baja (3 por 1.000 personas-años)[198]. Se realizaron biopsias en una muestra aleatoria de 210 personas de esta cohorte infectadas por el virus, y sólo el 10% presentaba datos de hepatopatía grave (puntuación de fibrosis de Ishak modificada de 3 a 6), con una progresión muy escasa un promedio de 3 años después[259,260].

En otro estudio, Seeff y cols. evaluaron la mortalidad y la morbilidad en una cohorte de pacientes una media de 18 años después de contraer una hepatitis postransfusión, comparados con pacientes control transfundidos, pero sin hepatitis reconocible[256,261]. La mortalidad global fue alta, lo que refleja la gravedad de la patología subyacente, pero no fue más alta en los pacientes con VHC. La mortalidad por causa hepática fue discretamente más alta en los pacientes con hepatitis postransfusión (3%) que en los controles (1,5%), y se calculó que alrededor del 10% de los pacientes con hepatitis postransfusión tuvo cirrosis 20 años más tarde[256]. En otros estudios de hepatitis postransfusión se ha descrito una mayor incidencia de cirrosis[251,253]. En un estudio comunitario llevado a cabo por Alberti se revisó a 4.820 empleados de Italian Telecom en busca de infección por VHC y se evaluó una posible

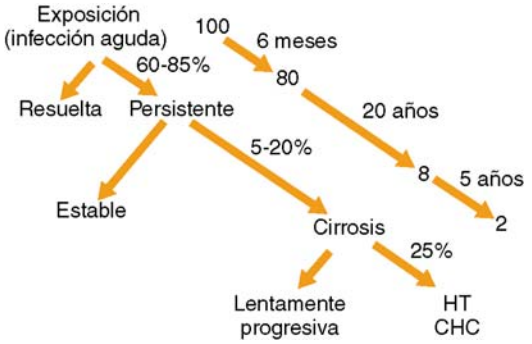


Figura 154-8 Historia natural de la infección por virus de la hepatitis C (VHC). El cálculo de los resultados más frecuentes de la infección por VHC se realiza por extrapolación de la infección aguda hipotética de 100 personas (100, 80, 8, 2). HT, hepatopatía terminal (varices esofágicas, ascitis, encefalopatía hepática); CHC, carcinoma hepatocelular. V. «Progresión de la enfermedad».

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hepatopatía en 78 de los infectados[262]. En el 40% de éstos se detectaron anomalías histológicas hepáticas significativas.

La identificación retrospectiva de personas infectadas por el VHC mediante el análisis de sueros almacenados proporciona datos limitados sobre su progresión en períodos de más de 30 años. Seeff y cols. descubrieron que los sueros de 17 personas, almacenados en el período 1948-1954, contenían anticuerpos anti-VHC[263]. Siete de ellas ya habían muerto (una de hepatopatía), dos no pudieron localizarse, y se estableció contacto con las otras ocho. Cinco de las ocho no presentaban signos de hepatopatía, dos manifestaban alteraciones bioquímicas de cirrosis, pero sin síntomas, y una murió antes de la evaluación de cáncer primario desconocido que afectaba al hígado. Una vez aparecida la cirrosis, la progresión hacia insuficiencia hepática (cirrosis descompensada) y carcinoma hepatocelular es del 2-4% y el 1-7% al año, respectivamente[264-266].

Esta variabilidad e incertidumbre a la hora de calcular la frecuencia de hepatopatía que conlleva riesgo vital es fruto de las limitaciones de las herramientas de investigación básica y las diferentes influencias de factores ambientales, del huésped y posiblemente del virus en la progresión de la enfermedad en diferentes estudios de cohortes (tabla 154-1). Los estudios en hospitales de nivel terciario generalmente predicen tasas más elevadas de riesgo, porque incluyen una proporción mayor de pacientes sintomáticos (sesgo de remisión). La valoración de la enfermedad también es difícil. Puesto que la infección por VHC habitualmente es asintomática, es difícil evaluar la progresión de la enfermedad antes de que aparezcan manifestaciones clínicas de cirrosis o de hepatopatía terminal (v. «Manifestaciones clínicas de la infección por el VHC»). La fibrosis hepática puede diagnosticarse por biopsia (v. «Biopsia hepática»). La comparación entre distintas escalas biópsicas con estimaciones de la duración de la infección llevó a Poynard y cols. a proponer la idea de que la fibrosis progresa de forma lineal[267]. En su estudio, realizado a 2.235 personas, la mediana de la tasa estimada de progresión hacia fibrosis por año fue de 0,133 «unidades de fibrosis» (intervalo de confianza de 95%, 0,125-0,143). Dado que los factores que determinan la progresión, como el consumo de alcohol, varían con el tiempo, es sorprendente que en otras investigaciones se hayan obtenido resultados parecidos, como en los estudios prospectivos de Ghany y cols. (0,12/año) y de Wally y cols. (0,15/año)[268,269]. Sin embargo, las biopsias hepáticas no son fáciles de obtener, sobre todo fuera de los centros de referencia, y puede haber errores en la interpretación del grado de enfermedad debido a la variabilidad de las muestras y de las interpretaciones[270-272].

TABLA 154-1 Factores relacionados con la cirrosis en personas con infección por el virus de la hepatitis C

Factor	*Impacto*	*Comentario*
Ambiental		
Consumo de alcohol	+4	No se ha determinado la importancia de la ingesta mínima de alcohol (<20 g/día)
Huésped		
Infección por VIHl	+4	Cada vez más relevante a medida que la supervivencia relacionada con el VIH mejora. Puede enmascararse por la mortalidad competitiva.
Edad	+4	Efecto intenso; aumenta con tan sólo 40 años. Difícil de distinguir de la duración de la infección.
Duración de la infección por el VHC	+3	La cirrosis no es frecuente antes de 10 años
Tipo HLA	+1?	HLA B54 se correlaciona con un mayor riesgo de cirrosis y DRB1*0301 con su ausencia.
Viral		
Complejidad de cuasiespecies	+1	En los estudios transversales no se puede evaluar la causalidad; la duración de la infección puede ser un factor de confusión de la complejidad.
Genotipo 1 del VHC	+1?	Genotipo 1b en algunos estudios, pero no en todos; la mayor duración de las infecciones 1b podrían ser un factor de confusión.
Determinación cuantitativa de viremia (ARN del VHC en plasma o suero)	+2	No siempre se detecta o se pierde en el 2análisis multifactorial de la edad o el VIH.

El principal determinante ambiental parece ser el consumo de alcohol[273-275]. Aunque el abuso de éste y la infección por VHC pueden producir cirrosis de forma independiente, la exposición combinada tiene un efecto sinérgico[198,273,276]. Esto es especialmente cierto en los consumos muy altos (>50-125 g/día), tal y como demostró un estudio según el cual el riesgo de cirrosis aumentó aproximadamente 100 veces[273]. El mecanismo que subyace a este efecto sinérgico con un tóxico ambiental sigue sin aclararse, pero tanto el consumo de alcohol como la infección por VHC pueden producir esteatosis microvesicular, lo que indica una vía común que implica lesión mitocondrial[277,278]. La coinfección con VHB también puede acelerar la progresión de la enfermedad, mientras que la infección persistente por VGB-C (denominado *virus de la hepatitis G*) no parece afectar a la hepatitis C[279-283]. La infección por VIH aumenta la viremia de VHC y se asocia a una progresión más rápida de hepatopatía (v. «Coinfección por VIH»)[284-288]. De igual forma, en Egipto la coinfección con esquistosomiasis se relaciona con una progresión mucho más rápida de la fibrosis producida por VHC[289]. En pacientes con inmunodepresión por agammaglobulinemia o trasplante también se ha registrado una mayor progresión de la hepatopatía[290-292].

Los datos confirman que la enfermedad evoluciona más deprisa en las personas que se infectan a edad avanzada. Este factor por sí solo puede explicar parte de la variabilidad que se observa en los estudios, porque las personas infectadas por transfusiones parecen tener los porcentajes más altos de progresión a cirrosis[198,262,267]. Aunque hay pocos estudios que detallen la historia natural de la infección por VHC en niños, la tasa global de progresión de la enfermedad parece ser bastante lenta, con pocas excepciones notables[293-295]. Sin embargo sigue en gran medida sin explicarse la fuerte asociación entre progresión de fibrosis por un lado y edad avanzada y varias formas de inmunodepresión por otro.

Fibrosis hepática

La fibrosis hepática es el resultado final de un proceso dinámico, estrechamente regulado y complejo en el que el colágeno y otras proteínas se depositan y se eliminan de una matriz en el espacio subendotelial existente entre los hepatocitos y el endotelio sinusoidal. La acumulación de fibrosis hepática se produce en respuesta a todas las formas de lesión hepática. En la hepatitis viral empieza en la zona periportal y se extiende gradualmente en forma de «tabiques» que pueden expandirse y crear «puentes» entre las áreas portales[296]. Al extenderse la matriz y cambiar su composición, la fisiología hepática normal se altera y la arquitectura del órgano cambia, aunque no está claro si este proceso es clínicamente evidente antes del desarrollo de la cirrosis. Parece que las células estrelladas hepáticas (células de Ito) son las principales formadoras de esta matriz, en respuesta a varios estímulos que producen diferentes estadios de activación (v. la excelente revisión de Friedman[297]).

Las citocinas, moléculas de oxígeno reactivo y otros mediadores de inflamación, pueden iniciar la activación de las células estrelladas, que se puede perpetuar por estimulación autocrina y paracrina. Las células de Kupffer también pueden tener una función importante en el inicio y perpetuación de la fibrogénesis, a través de la producción de TGF-β, metaloproteinasas y moléculas de oxígeno reactivo[298-300]. Los linfocitos $CD8^+$ y $CD4^+$ también parecen influir en la patogenia de la fibrosis, sobre todo por activación de las células estrelladas. En el modelo murino CCl_4, la fibrogénesis se potencia cuando las respuestas de linfocitos Th1/$CD8^+$ (en especial el interferón-γ) se agotan y por la producción de citocinas derivadas de linfocitos Th2/$CD4^+$, como la IL-4[301]. Estos datos son interesantes puesto que se ha observado clínicamente un mayor desarrollo de fibrosis en personas coinfectadas con esquistosomiasis, en quienes predominaban las respuestas de tipo Th2[289], y una progresión extremadamente rápida en personas con agammaglobulinemia congénita[290]. De forma similar, la evidencia

reciente sugiere que la lesión hepática y la fibrosis relacionadas con el alcohol pueden estar mediadas en parte por productos de translocación bacteriana, como el lipopolisacárido, que puede desencadenar la presencia de TRL4 en las células estrelladas, lo que provoca el reclutamiento de las células de Kupffer y la sensibilización de las células estrelladas a la acción profibrótica del TGF-β[302].

Sin embargo, todavía no se sabe por qué sólo algunas personas inmunocompetentes con hepatitis C crónica desarrollan cirrosis y existen pocos motivos para creer que algunas variantes virales son más virulentas que otras o que el virus es citopático. En la infección aguda, el virus se replica rápidamente durante semanas sin que haya ninguna o escasa evidencia de daño hepático. En algunos estudios, la cirrosis se asociaba a infección por virus de genotipo 1, presencia de mayor complejidad de las cuasiespecies de VHC y viremias más altas[137,303,304]. Sin embargo, no hay una correlación clara entre la viremia y la progresión de la enfermedad, como sucede en la infección por VIH[305,306], mientras que el genotipo y la complejidad viral no se han confirmado.

Los factores genéticos del huésped probablemente influyen en el desarrollo de cirrosis de algunos pacientes infectados. Wiley y cols. comunicaron que los afroamericanos mostraban una progresión hacia fibrosis más lenta que los americanos caucásicos, hallazgo que parecía independiente de otros factores, y que ya se había observado[307]. Algunos alelos específicos HLA se han asociado a diferencias en la progresión de la enfermedad, así como a polimorfismos en varios genes, que se cree que influyen en la patogenia de la enfermedad, como los del gen TGF-β[308-310]. Sin embargo, con pocas excepciones, sigue sin estar clara la relación entre estos polimorfismos y la patogenia de la enfermedad.

Carcinoma hepatocelular

Los pacientes infectados por el VHC, especialmente los que tienen cirrosis, presentan un riesgo más alto de padecer carcinoma hepatocelular. En los últimos años, en los países occidentales ha aumentado la incidencia de carcinoma hepatocelular, lo que se ha atribuido al incremento previo de la prevalencia de infección por VHC[311,312]. A escala mundial, existe una variación considerable del porcentaje de carcinoma hepatocelular atribuido a la infección por VHC[313-316]. En Japón, Corea y el sur de Europa, el 50-75% de los casos de carcinoma hepatocelular se relacionan con infección por VHC[317]. Un estudio realizado en Italia encontró infección por VHC en el 71% de los pacientes con cáncer hepático e infección por el VHB sólo en el 15%[316].

Por otra parte, un estudio llevado a cabo en Japón registró un aumento de la incidencia de carcinoma hepatocelular relacionada con infección por VHC tres veces mayor que con la hepatitis B crónica[317]. La mortalidad por carcinoma hepatocelular se duplicó en Japón durante la década de 1980, un incremento que podría atribuirse totalmente al aumento de la incidencia de cáncer de hígado asociado al VHC[318]. Los informes del Ministerio de Sanidad de Japón indican que este aumento relativamente reciente de la enfermedad asociada a VHC se debe a la utilización parenteral ilícita de anfetaminas en la década de 1950 y la consiguiente propagación del VHC en la población japonesa 25 o 30 años antes de que el uso ilegal de la droga inyectada alcanzara sus mayores índices en EE.UU. Algunos expertos han sostenido que EE.UU. debería prever un aumento similar de casos de cáncer hepatocelular relacionado con el VHC, un fenómeno que quizá ya se esté observando. En estudios recientes realizados en EE.UU., se concluye que cerca del 25% de los pacientes con carcinoma hepatocelular están infectados con el VHC[319,320]. Sin embargo, mientras que los casos de cirrosis potencialmente mortal parecen superar en gran medida a los de cáncer hepático relacionado con el VHC en EE.UU., actualmente en Japón parece suceder lo contrario.

Como en el caso de la cirrosis, se han propuesto varios cofactores que intervienen en la aparición del carcinoma hepatocelular relacionado con el VHC. La coinfección con el VHB parece aumentar el riesgo de este carcinoma en infectados por el VHC[280,321]. La infección con el genotipo 1b también se ha asociado con el desarrollo de este tumor, pero puede deberse a una mayor duración de la infección[315,319,322]. Otros factores relacionados con el carcinoma hepatocelular en infectados por el VHC son el consumo de alcohol y tabaco, la edad avanzada y el sexo masculino[280,315].

Se sabe relativamente poco sobre el mecanismo por el que la infección crónica por VHC provoca cáncer. El genoma del VHC no sufre transcripción inversa a ADN y por tanto no puede integrarse en los cromosomas de las células del huésped. Las proteínas del núcleo y NS3 se han asociado con actividades de transformación[47,90]. Existen pruebas consistentes de la acción transformadora directa o indirecta de la proteína del núcleo, derivadas de estudios con ratones transgénicos que desarrollan estos tumores en ausencia de una respuesta inmunitaria[180,323]. Además, es posible que la NS5A favorezca el desarrollo de tumores al reprimir la actividad antitumoral del PKR[98]. Sin embargo, la replicación crónica del VHC en humanos por sí misma no es capaz de producir carcinoma hepatocelular, incluso aunque se acompañe de inflamación, porque el cáncer hepático habitualmente no aparece en un elevado número de personas infectadas por VHC desde hace mucho tiempo y que no presentan cirrosis. Incluso en el modelo transgénico de ratones, el cáncer hepático probablemente aparezca como resultado de un aumento de la renovación de los hepatocitos y una desregulación de las rutas de señales proapoptósicas y antiapoptósicas, la producción de radicales libres hidroxilo capaces de lesionar el ADN celular o una combinación de estos factores[278,324].

Manifestaciones clínicas de la infección por el VHC

HEPATITIS C AGUDA

Aunque la hepatitis C aguda suele ser asintomática, puede producir malestar general, náuseas y dolor en el hipocondrio derecho, seguidos de coluria e ictericia (v. el cap. 115). Esta infección es indistinguible desde el punto de vista clínico de otras formas de hepatitis viral aguda. El ARN del VHC se puede detectar en la sangre pocos días después de la exposición, y posteriormente hay un aumento de la concentración sérica de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y en algunos casos de bilirrubina[187,190,325]. La información más detallada de la evolución temporal de la infección aguda procede de estudios de receptores de transfusión contaminadas por VHC. Mosley y cols. realizaron un estudio retrospectivo de 94 personas infectadas por transfusión[188]. En 67 sueros recogidos entre el 4.° y el 8.° día postransfusión, el ARN del VHC se detectaba en todos menos dos, lo que subraya el rápido inicio de la replicación viral. Existía una variación amplia en la incubación (tiempo transcurrido hasta la elevación de la ALT o la aparición de síntomas), que oscilaba de 6 a 112 días (mediana, 46 días). Una incubación más corta se asociaba con cifras mayores de ALT y la ictericia solo se detectó en el 21% de los casos.

HEPATITIS C FULMINANTE

La frecuencia de hepatitis fulminante por VHC está sujeta a controversia. En Japón se ha relacionado el VHC con el 40-60% de las hepatitis no-A no-B fulminantes, mientras que es una causa muy poco frecuente de hepatopatía fulminante en países occidentales[326-328]. Esta discordancia podría deberse a la variación de los factores del huésped, de las cepas virales o de ambos. Parece que la hepatitis fulminante después de una hepatitis A aguda es más frecuente en pacientes con hepatitis C crónica subyacente[329].

HEPATITIS C CRÓNICA

Entre el 50% y el 85% de los pacientes con infección aguda por VHC desarrollan infección persistente con viremia prolongada (como se describe en la sección previa, «Persistencia viral»; v. también el cap. 116 y la fig. 154-8). Por tanto, aunque sólo 1 de cada 6 casos de hepatitis viral aguda se debe a infección por VHC, este virus es la causa infecciosa más frecuente de hepatopatía crónica en EE.UU. Los pacientes con infección persistente suelen presentar pocos síntomas claramente producidos por el VHC (p. ej., cansancio o malestar general), lo que ha llevado a algunos a dudar de que la hepatitis C tenga alguna consecuencia para la mayor parte de los pacientes que no desarrollan cirrosis[330]. De forma alternativa, muchos pacientes que presentan fatiga crónica u otros síntomas inespecíficos preguntarán si la infección por el VHC es la causa (y si el tratamiento será de ayuda). Muchos índices de calidad de vida aparecen disminuidos en los pacientes infectados por el VHC, incluso en ausencia de cirrosis, pero mejoran con el tratamiento adecuado[331-333]. Resulta difícil determinar en los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pacientes concretos el grado en el que los síntomas se deben a la infección, la hepatopatía relacionada, el impacto psicológico de tener una enfermedad crónica o la depresión subyacente que puede estar relacionada con el consumo de drogas ilegales.

Una vez cronificada, la infección por el VHC suele persistir durante décadas. La concentración de ALT sérica generalmente fluctúa con independencia de los síntomas, mientras que la concentración sérica de ARN del VHC se mantiene casi constante[195,251,334,335]. El grado de inflamación en las muestras de biopsia hepática también varía con el tiempo[252,336]. Algunos pacientes desarrollan fibrosis, que suele empezar en las tríadas portales, aunque puede tender puentes entre éstas y las venas centrales, y a la larga destruir la arquitectura hepática, con progresión a cirrosis[296]. No hay una buena correlación entre la lesión hepática necroinflamatoria, la concentración sérica de ALT, la de ARN del VHC y el grado de la fibrosis[337]. Una vez establecida la cirrosis, del 10 al 20% de los pacientes con infección por VHC presenta una descompensación clínica en el plazo de 5 años, con la aparición de varices esofágicas, ascitis, coagulopatía, encefalopatía y carcinoma hepatocelular[264-266]. Un estudio reciente ha subrayado la relevancia del carcinoma hepatocelular en los pacientes con cirrosis[338]. De 214 personas con hepatitis C crónica y cirrosis compensada (grado A de Child) seguidas un promedio de 114 meses, el 32% desarrolló un carcinoma hepatocelular, con una tasa del 3,9% anual.

La infección crónica por VHC se asocia con trastornos metabólicos, como resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II y esteatosis[277,339-341]. Resulta interesante citar que existen evidencias firmes de una relación viral directa entre la esteatosis y la infección crónica por el VHC de genotipo 3. La prevalencia de la esteatosis es mayor en pacientes con infección por VHC de este genotipo y la esteatosis mejora con el tratamiento adecuado del VHC[277,342]. En pacientes que tienen la infección por el genotipo 1 del VHC (más frecuente), también existe una correlación con la resistencia a la insulina y la esteatosis, lo que reduce la probabilidad de responder al tratamiento anti-VHC basado en interferón[340,341].

La anatomía patológica del hígado sigue siendo el mejor indicador del estadio de la enfermedad (v. «Biopsia hepática») y puede ser especialmente útil cuando no se sabe la duración de la infección. Por ejemplo, los pacientes infectados durante más de 25 años, con poca inflamación y sólo una fibrosis portal discreta, es muy poco probable que desarrollen cirrosis en los 5 años siguientes[260]. La información que proporciona la biopsia es también útil si hay contraindicaciones relativas para el tratamiento o si aparecen reacciones adversas graves. Sin embargo, muchas veces se desconoce la duración de la infección y la anatomía patológica del hígado muestra un grado intermedio de inflamación y fibrosis. Se sabe demasiado poco sobre la historia natural de la enfermedad en estos pacientes como para aventurar un pronóstico fiable a largo plazo ($\geq$10 años) sólo con una biopsia hepática.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

El carcinoma hepatocelular primario suele ser una complicación tardía de la hepatitis C crónica y habitualmente aparece en pacientes con cirrosis[315,316]. El cáncer hepático relacionado con el VHC se ha observado especialmente en Japón e Italia y con frecuencia aparece dos o más décadas después de la infección. La incidencia también está en aumento en EE.UU., y es la principal preocupación en la historia natural de la cirrosis[338,343]. Los hallazgos clínicos pueden ser un empeoramiento repentino de los síntomas y signos previos de cirrosis (cansancio, ascitis, ictericia), a menudo acompañados de dolor en el hipocondrio derecho. Sin embargo, en el momento del trasplante hepático, no es raro encontrar pequeños carcinomas hepatocelulares asintomáticos. La α-fetoproteína sérica suele estar muy aumentada, pero la utilidad de esta prueba en el cribado se ha puesto en entredicho[344]. En la ecografía o la tomografía computarizada se observa una masa intrahepática, pero se necesita una biopsia para realizar un diagnóstico definitivo.

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VHC

La infección por VHC está claramente relacionada con la crioglobulinemia mixta esencial, glomerulonefritis membranoproliferativa, y porfiria cutánea tarda. Hasta la mitad de las personas infectadas por el VHC tienen crioglobulinas circulantes. Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje desarrolla el síndrome vasculítico de crioglobulinemia esencial (tipo II o tipo III con inmunocomplejos policlonales IgG e IgM circulantes)[345,346]. La glomerulonefritis membranoproliferativa puede aparecer asociada a crioglobulinemia relacionada con el VHC, habitualmente en ausencia de vasculitis[164,346]. Existen ciertos datos de que el tratamiento de la infección por VHC estabiliza la progresión de la nefropatía[347]. La infección por el VHC también se relaciona con trastornos linfoproliferativos de linfocitos B[348-350]. En el 60-80% de los pacientes con porfiria cutánea tarda esporádica (pero no familiar) se ha encontrado infección crónica por VHC[351,352]. Con menor frecuencia, la infección por VHC se ha asociado a úlceras corneales de Mooren, síndrome de Sjögren, liquen plano y fibrosis pulmonar idiopática[353], aunque todavía no se conoce la patogenia de estos trastornos. Sin embargo, se ha observado sialoadenitis similar a la que aparece en el síndrome de Sjögren en ratones transgénicos que expresan proteínas de la envuelta del VHC[354]. Por otra parte, en mujeres la hepatitis crónica C se ha asociado también a autoanticuerpos tiroideos, tiroiditis de Hashimoto e hipotiroidismo[355].

Diagnóstico de laboratorio de la infección por VHC

SEROLOGÍA

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VHC se basa principalmente en la detección de anticuerpos frente a polipéptidos de VHC recombinante. Ha habido varias «generaciones» de inmunoanálisis enzimático (EIA) que detectaban anticuerpos frente a secuencias de NS4, proteína de núcleo, NS3 y NS5[356-358]. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha autorizado dos EIA: Abbott VHC EIA 2.0 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) y ORTHO VHC Versión 3.0 ELISA (Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ), así como el inmunoanálisis de quimioluminiscencia anti-VHC VITROS (Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ). La sensibilidad del EIA de tercera generación se estima en el 97% y puede detectar anticuerpos del VHC de 6 a 8 semanas después de la exposición[359,360]. Estas pruebas detectan la infección por el VHC, no la inmunidad. Se han descrito pruebas de neutralización parecidas, que utilizan partículas de lentivirus seudotipificados (v. «Inmunidad humoral»). Las pruebas para anticuerpos IgM del VHC no son útiles en clínica.

Las pruebas denominadas de confirmación se utilizan con frecuencia para evaluar un resultado positivo de EIA. La FDA ha aprobado el análisis de inmunotransferencia recombinante (RIBA) Chiron RIBA VHC 3.0 SIA (Chiron Corporation, Emeryville, CA) como prueba de anticuerpo complementaria. El RIBA generalmente identifica los antígenos específicos frente a los que reaccionan los anticuerpos en el EIA, y puede ser positivo (2 antígenos), indeterminado (un antígeno) o negativo[361,362]. Los sueros positivos para EIA y RIBA generalmente contienen ARN del VHC, como indica la detección directa (v. «Detección directa») y los estudios retrospectivos de donaciones que produjeron infección postransfusional[363,364]. Los sueros positivos para EIA e indeterminados para RIBA pueden contener también ARN del VHC, sobre todo si la reactividad es frente a los antígenos de núcleo o NS3 (bandas c22-3 y c33-c), respectivamente[365].

El EIA está configurado para optimizar la sensibilidad, puesto que se utiliza sobre todo para la detección sistemática de la infección por VHC. Como sucede con todas las pruebas, su valor predictivo depende de la prevalencia de la infección en la población estudiada. En los consumidores de drogas por vía parenteral, el ARN del VHC se puede detectar en cerca del 85% de los sueros positivos para EIA de segunda generación. Más del 98% de los sueros EIA positivos y ARN negativos de estos pacientes son positivos para RIBA, lo que indica que la mayoría de las muestras reactivas en EIA de estos pacientes son verdaderos positivos (D. Thomas, datos no publicados). En el otro extremo, hasta el 40% de los resultados positivos para EIA de tercera generación en donantes de sangre sanos no tiene ARN del VHC detectable o positividad con RIBA[365].

El uso de una proporción elevada entre la señal y el punto de corte ha sustituido en gran medida a los análisis de RIBA para mejorar la especificidad de los resultados del EIA. En los laboratorios clínicos, las muestras reactivas en EIA con una elevada densidad óptica (p. ej., $>$ 3,8 para las pruebas EIA de Ortho y Abbott antes mencionadas) son casi siempre RIBA positivas o contienen ARN del VHC[366].

Por tanto, las recomendaciones de análisis del VHC suelen indicar que se realice un cribado con EIA, seguido del análisis del ARN[367].

DETECCIÓN DIRECTA

El ARN del VHC puede detectarse en plasma y suero mediante varias técnicas moleculares, como PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR), PCR en tiempo real, amplificación mediada por transcripción (TMA) y tecnologías de ADN ramificado (ADNr). Inicialmente, las pruebas usadas para medir la cantidad de virus eran menos sensibles que las empleadas para detectar el ARN del VHC y tampoco caracterizaban con precisión el ARN viral en las personas con unos niveles estimados en más de 6 $\log_{10}$ unidades internacionales por mililitro (UI/ml). Por consiguiente, algunas pruebas están aprobadas por la FDA de forma específica para la detección y otras para la cuantificación. Los análisis de PCR en tiempo real desarrollados más recientemente cuantifican el virus en un amplio rango de valores y tienen una sensibilidad comparable (10-50 UI/ml) a los análisis cualitativos[368-370].

En las personas con infección persistente que no reciben tratamiento, los niveles de ARN del VHC tienden a permanecer estables (dentro de 0,5 $\log_{10}$) a lo largo de los años[371,372]. Varios factores pueden afectar a la estimación de la cantidad de VHC, como el análisis utilizado, el tiempo para la separación del suero, la temperatura de almacenamiento, el tubo de recogida y el laboratorio que realiza la prueba[370,373]. Para mejorar la comparabilidad de los resultados de ARN del VHC, los clínicos deberían utilizar el mismo análisis y laboratorio para monitorizar a un paciente que reciba tratamiento y los laboratorios deberían informar de los resultados cuantitativos en unidades internacionales, que corresponden a una cantidad estandarizada de ARN del VHC en lugar de usar partículas virales[374]. Se han publicado algoritmos para la conversión de los valores de unidades propios de cada análisis comercializado a unidades internacionales[375].

El antígeno central del VHC también puede detectarse en el suero mediante EIA (Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ)[375]. El título de este antígeno corresponde estrechamente con el nivel de ARN del VHC, pero esta prueba no se utiliza mucho en la práctica[376].

Genotipo

La determinación del genotipo del virus puede ser útil para predecir la respuesta al tratamiento (v. «Diversidad genética»). Se han comercializado varios análisis para determinar los genotipos del VHC que se basan en la evaluación directa de la secuencia 5′ no codificante, como Trugene 5′NC VHC Genotyping Kit (Bayer Healthcare Diagnostics Division, Tarrytown, NY), así como de hibridación con sondas de oligonucleótidos no codificantes 5′ específicas de genotipo, como INNO-LiPa HCV II (Innogenetics, Ghent, Belgium) y Versant HCV Genotyping Assay 2.0 (Bayer Healthcare Diagnostics Division, Tarrytown, NY)[377]. El análisis de sonda lineal (LiPa) identifica con precisión el genotipo, lo que suele ser suficiente para la toma de decisiones clínicas, pero en ocasiones se clasifica mal el subtipo. También se ha desarrollado un método serológico para establecer el genotipo (pero no el subtipo), aunque no se dispone de él de forma generalizada.

APLICACIÓN CLÍNICA DE LAS PRUEBAS PARA DETECTAR EL VHC

Diagnóstico

La infección crónica por VHC se suele diagnosticar por detección de anticuerpos frente al VHC mediante EIA, y después determinando el ARN del VHC en los sueros reactivos por EIA para comprobar si la infección es persistente. Es conveniente utilizar una prueba cuantitativa de ARN del VHC para confirmar la presencia de viremia, puesto que la información sobre el nivel del ARN viral es útil para predecir y monitorizar la respuesta al tratamiento[375]. De forma ideal, el análisis cuantitativo del ARN viral debería tener un límite de sensibilidad menor de 50 UI/ml y un amplio rango lineal, de modo que se pueda utilizar el mismo análisis para monitorizar al paciente durante el tratamiento. Un resultado de ARN negativo (<50 UI/ml) en un paciente en quien se han demostrado anticuerpos frente al VHC mediante EIA indica con más probabilidad que la infección por el VHC se ha resuelto. Otras posibilidades son un resultado falso positivo de EIA, falso negativo de ARN del VHC o, rara vez, viremia intermitente o de bajo grado. Esta última situación puede producirse de forma transitoria en los dos primeros años de infección, pero es excepcional en la hepatitis C crónica.

Aunque la utilidad del RIBA en la práctica clínica es limitada, puede ser útil para determinar si una prueba de EIA positiva en una persona con ARN viral no detectable representa una infección previa resuelta o un falso positivo (resultado de inmunotransferencia negativo). En este último caso no es necesario realizar más pruebas, lo que hace que el RIBA sea útil cuando hay una sospecha fundada de EIA falso positivo (p. ej., cuando no hay factores de riesgo, como en el caso de donantes de sangre o cuando se trata de análisis para seguros). La especificidad de un resultado de EIA positivo para VHC también varía en función de la densidad óptica del resultado y esta información puede usarse en lugar del RIBA en el contexto clínico[366]. Por ejemplo, para los análisis de EIA para el VHC de Ortho y Abbott mencionados antes, unos valores mayores de 3,8 veces el valor de corte son muy específicos de una infección por VHC[367]. En la infección aguda por VHC o en estados de inmunosupresión, un EIA negativo no excluye la infección por VHC. El análisis del ARN del virus es útil si se sospecha una infección aguda por VHC seronegativa, y el ARN viral puede detectarse en un plazo de 2-3 días tras la exposición, mientras que los anticuerpos son detectables un promedio de 7-8 semanas después[187,188]. Los análisis de ARN viral pueden usarse también para detectar la infección por VHC en personas con resultados negativos de EIA frente a VHC, en quienes se sabe que tienen enfermedades asociadas a una menor producción de anticuerpos, como infección por VIH y hemodiálisis.

Evaluación previa al tratamiento

Después de confirmar una infección por VHC y de asesorar adecuadamente al paciente para disminuir el riesgo de transmisión, reducir la ingesta de alcohol y recomendar la vacunación frente a la hepatitis A y B a las personas susceptibles, hay que considerar si el paciente puede mejorar con el tratamiento específico de la hepatitis C (v. «Selección de pacientes»). Si se plantea aplicar el tratamiento, se aconseja cuantificar la concentración de ARN del VHC y determinar su genotipo. Además, muchos expertos recomiendan también una biopsia hepática para la estadificación y descartar otras causas de hepatopatía (hepatopatía autoinmunitaria, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de α_1-antitripsina y hepatitis B crónica), así como infección por VIH si existen factores de riesgo[378,379].

BIOPSIA HEPÁTICA

La biopsia hepática sigue siendo el método más definitivo para evaluar el estadio de lesión hepática asociado a la infección por VHC. Además de identificar otras causas de hepatopatía, como el consumo de alcohol o la hemocromatosis, también aporta información esencial acerca de cuatro procesos diferentes relacionados con el VHC: necrosis periportal (necrosis parcheada o de interfase), lesión parenquimatosa, inflamación portal y fibrosis[296,336,380]. La «escala de Knodell» o índice de actividad histológica (IAH) es un sistema de gradación estandarizado que, basándose en una suma de puntos, proporciona una representación numérica de la extensión de la enfermedad entre 0 y 22 (tabla 154-2)[380]. Sin embargo, el grado de la fibrosis probablemente es el hallazgo fundamental en pacientes con hepatitis C crónica. Se han desarrollado otros sistemas para «puntuar» las biopsias hepáticas (v. tabla 154-2)[381,382].

Aunque la biopsia es el mejor sistema disponible para determinar el tipo y extensión de la lesión hepática, presenta limitaciones. Pese a que se han descrito variaciones entre observadores, la principal preocupación corresponde a la falta de sensibilidad de la prueba (incapacidad para detectar una fibrosis significativa), que depende del tamaño de la muestra tomada[383-385]. Las muestras tisulares menores de 15 mm de longitud son especialmente propensas a pasar por alto una enfermedad significativa. También puede haber complicaciones, como una hemorragia grave, aunque es infrecuente (<1%).[383,384]. La «instantánea» histológica del estado de inflamación y fibrosis en ese momento tampoco predice la evolución futura de la enfermedad con el nivel de certeza esperado para una prueba invasiva. Las contraindicaciones para la biopsia hepática son la coagulopatía no corregible y los signos clínicos de cirrosis descompensada.

MARCADORES NO INVASIVOS DE FIBROSIS HEPÁTICA

Debido a las limitaciones de la biopsia hepática, existe un considerable interés por el desarrollo de marcadores no invasivos de fibrosis hepática. Se ha pensado en muchos marcadores séricos de fibrosis, como las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 154-2 Comparación de los sistemas de gradación de la fibrosis hepática en personas infectadas por el VHC

	Biopsia hepática			No invasiva		
Hallazgo histológico	*HAI modificada*[382]	*METAVIR*[381]	*Knodell*[*380]	*Fibroscan*[399]	*Fibrotest*[393]	*APRI*[394]
Sin fibrosis	0	0	0		<0,21	
Expansión de algunas zonas portales	1	1	1			
Expansión de la mayoría de las zonas portales	2	1	1	<7,1	0,27-0,31	≤0,5
Expansión de la mayoría de las zonas portales y algún puente	3	2[†]		7,1-9,4	0,48-0,58	
Expansión de la mayoría de las zonas portales y puentes evidentes	4	3[‡]	3	9,5-12,4	0,58-0,72	>1,5
Puentes muy evidentes y nódulos ocasionales	5	3				
Cirrosis	6	4	4	12,5	>0,74	

*HAI, índice de actividad histológica; Fibroscan es una técnica radiológica; Fibrotest se comercializa como FibroSURE en Estados Unidos; APRI, índice de proporción AST/plaquetas. Se han usado otros umbrales para algunas de estas pruebas no invasivas. V. «Marcadores no invasivos de fibrosis hepática».
[†]>1 tabique.
[‡]Tabiques portales centrales.

enzimas hepáticas ALT, AST y γ-glutamil transferasa (GGT), la determinación directa o indirecta de moléculas sintetizadas o procesadas en el hígado, como el tiempo de protrombina, el recuento plaquetario y la concentración de albúmina sérica, bilirrubina, γ-globulina y apolipoproteína A_1, así como los marcadores de inflamación, fibrinólisis, fibrogénesis o activación de células estrelladas (YKL-40, ácido hialurónico, péptido N del procolágeno III, factor transformador de crecimiento-β [TGF-β], α_2-macroglobulina y α_2-globulina).

Las determinaciones de las enzimas hepáticas son baratas, se obtienen con facilidad y son los marcadores más estudiados[260,268,386]. Las tendencias longitudinales de las concentraciones de ALT y AST pueden mejorar su correlación con la enfermedad histológica[259,260,268,387,388]. Además, se ha descrito que un cambio del cociente AST/ALT es un indicador fiable de desarrollo de cirrosis[389,390]. Entre otras pruebas sistemáticas de laboratorio, los indicadores más precoces de cirrosis son la disminución del recuento de plaquetas, la inversión del cociente AST/ALT y la prolongación del tiempo de protrombina[391,392]. Sin embargo, la mayoría de las veces, estas pruebas no son lo suficientemente sensibles ni específicas para desempeñar un papel destacado en la toma de decisiones clínicas.

El grupo europeo MULTIVIRC descubrió que podía conseguir valores predictivos positivos y negativos relativamente altos utilizando la combinación de seis marcadores: α_2-macroglobulina, o haptoglobina, apolipoproteína A1, GGT, ALT y bilirrubina total[393]. El análisis relacionado puede conseguirse en Estados Unidos (FibroSURE, Lab Corp). Sin embargo, los altos valores predictivos negativos y positivos necesitaban una puntuación que sólo concernía al 12% y 34% de las personas, respectivamente. Además, la prueba no parece predecir la progresión futura a fibrosis, ni la enfermedad presente[260]. Otros grupos han descrito un éxito variable con algoritmos multiprueba para predecir la fibrosis diseñados para detectar un grado de fibrosis significativo (metavir 2-4) o la cirrosis (metavir 4) en personas con hepatitis C crónica, con o sin coinfección por VIH[394-397]. Por ejemplo, en 192 pacientes con hepatitis C crónica, un grado significativo de fibrosis podía predecirse con precisión en el 51% de los casos usando el índice de proporción entre aspartato aminotransferasa y plaquetas (APRI), que se calcula dividiendo la concentración de AST (valor superior de la normalidad) entre el recuento de plaquetas (10^9/l) y multiplicando por 100[394]. Las precisiones diagnósticas de varios paneles de marcadores varían según los estudios. Sin embargo, cuando se comparan con la biopsia hepática, la precisión (área bajo una curva operativa del receptor [ROC]) pocas veces supera el 0,8-0,9. Es muy probable que este «techo» refleje el error en el estándar de referencia que es la biopsia, en lugar de una imprecisión de las propias pruebas sustitutas[398].

Con la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética, se pueden detectar las hepatopatías importantes. Estas técnicas pueden detectar la presencia de un hígado nodular pequeño, ascitis, esplenomegalia, varices intraabdominales y carcinoma hepatocelular. Sin embargo, aunque estas técnicas de imagen pueden ser útiles en el control de la cirrosis conocida (para descartar carcinoma hepatocelular), o como un medio para evitar la biopsia si hay una alta sospecha clínica de cirrosis, con frecuencia aportan poco a la estadificación inicial de la infección por VHC. Por el contrario, la elastografía transitoria (Fibroscan) se ha introducido como un método no invasivo de estadificar la hepatopatía en personas con hepatitis C crónica[399-401]. Basándose en la premisa de que la fibrosis hepática puede predecirse midiendo la rigidez hepática, esta prueba no invasiva puede discriminar una fibrosis de grado metavir 0-1 respecto a estadios más avanzados (metavir 2-4) y es especialmente sensible para detectar la cirrosis.

En 2009, se recomendó el uso de uno o más métodos de estadificación hepática para los pacientes con hepatitis C crónica. La biopsia sigue siendo el método de elección para algunos autores, mientras que otros confían en pruebas no invasivas y otros usan ambos. Puesto que gran parte de la utilidad de la estadificación se relaciona con la evaluación de la urgencia del tratamiento, la biopsia hepática no suele recomendarse cuando la decisión terapéutica ya está clara, por ejemplo, en pacientes con una probabilidad muy elevada de tener una evolución favorable o, por el contrario, cuando hay una contraindicación al tratamiento[378]. En tales pacientes, la estadificación también debería realizarse pero con pruebas no invasivas, para evaluar si está indicado realizar un cribado de carcinoma hepatocelular (metavir 3-4).

Las personas con hepatitis C crónica y fibrosis en puentes o cirrosis (metavir 3-4) deberían someterse al cribado del carcinoma hepatocelular[344]. Las elevaciones de α-fetoproteína (AFP) sérica pueden indicar el desarrollo de este tumor en personas con cirrosis relacionada con el VHC; sin embargo, la AFP no es sensible ni específica y el método de elección para el cribado del cáncer hepatocelular en estos pacientes es la ecografía cada 6-12 meses[344].

Epidemiología de la hepatitis C

El VHC se transmite en la mayoría de los casos por exposición percutánea a la sangre. Sin embargo, la forma de transmisión predominante puede cambiar con el tiempo y variar entre países e incluso dentro del mismo país. En los países desarrollados, la mayor parte de las infecciones por VHC se deben al consumo de drogas por vía parenteral, a pesar de que las transfusiones sanguíneas fueron anteriormente una fuente importante de infección. El VHC también puede transmitirse por vía sexual y de madre a hijo, aunque estas formas de transmisión son relativamente poco frecuentes comparadas con el VHB. El VHC también puede contagiarse por procedimientos médicos percutáneos, cuando existe un fallo en los protocolos de control de la infección. Esta vía de transmisión es especialmente significativa en contextos con pocos recursos para mantener los estándares de control de la infección.

PREVALENCIA DEL HCV

Se han descrito casos de infección por VHC en casi todos los países donde se ha estudiado con cuidado, lo que indica que el VHC, a diferencia del VIH, tiene una distribución global antigua. Aunque sólo hay unas pocas regiones del mundo donde los datos de prevalencia son representativos, se calcula que en total hay más de 170 millones de personas infectadas[402]. En los países desarrollados, la prevalencia es

generalmente del 1-2% en la población general y menos de 0,5% en los donantes de sangre. En el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 1999-2002 se ofrece una estimación de la prevalencia de la hepatitis C en Estados Unidos[403]. En general, los resultados de este estudio indicaban que cerca de 4,1 millones de personas, es decir, el 1,6% de la población general se había infectado por el VHC en este país. Sin embargo, se trata de una subestimación del número total de personas infectadas porque los casi 2 millones de reclusos de EE.UU. no se incluyeron en el estudio NHANES, aunque tienen una prevalencia muy elevada de la infección, del 20-40%[404]. La prevalencia de infección por VHC en EE.UU. es mayor entre las minorías raciales que entre los estadounidenses de raza blanca y es más alta entre los afroamericanos que entre los mexicanos. Además, es más prevalente en personas de niveles socioeconómicos bajos, y en varones nacidos entre 1945 y 1964.

Aunque la prevalencia de VHC es notablemente similar en muchas partes del mundo, hay unas regiones geográficas donde la infección es especialmente frecuente. En Egipto, la infección por VHC aparece en el 10-30% de la población general[405,406]. En algunas regiones de Japón, Taiwán e Italia se han encontrado tasas igual de altas. En estas zonas, la infección por VHC suele ser más habitual entre personas mayores de 40 años y no es frecuente por debajo de los 20 años[407-410]. Este efecto de cohorte indica que la transmisión tuvo lugar a través de una práctica ya interrumpida, como la utilización de remedios tradicionales o la reutilización de agujas de inyección[407,411,412]. Es probable que una campaña para tratar la esquistosomiasis fuese responsable de muchas infecciones por VHC en Egipto[413]. En la década de 1970 se administraron inyecciones para el tratamiento de la esquistosomiasis a pueblos enteros y con mucha frecuencia se reutilizaron las agujas.

En algunas zonas urbanas de países desarrollados también se ha registrado una prevalencia elevada de infección por VHC. En Baltimore, Maryland, se detectó infección por VHC en el 18% de los pacientes que acudieron a un departamento de urgencias y en el 15% de las personas que consultaron en una clínica cercana de enfermedades de transmisión sexual[414,415]. También se ha observado una alta prevalencia de infección por VHC entre la población reclusa en California, Maryland y Texas[404]. Sin ninguna duda, la utilización previa de drogas por vía parenteral es la causa fundamental de la adquisición de la infección en estos contextos.

INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN POR VHC

En la década de 1980, la incidencia anual de infección por VHC en Estados Unidos era aproximadamente de 15 por 100.000 personas, pero desde entonces ha disminuido de forma notable[416]. Los CDC han calculado que al menos dos tercios de todas las infecciones por VHC adquiridas en la comunidad están relacionadas con el consumo de drogas por vía parenteral.

TRANSMISIÓN DEL VHC

Bases biológicas de la transmisión

Para que el VHC se transmita, es necesario que los viriones infecciosos entren en contacto con células susceptibles que admitan la replicación. Puede detectarse ARN del VHC en sangre (suero y plasma), saliva, lágrimas, líquido seminal, líquido ascítico y líquido cefalorraquídeo[166,167,417]. La sangre con ARN del VHC es infectante si se inocula por vía i.v. (transfusión). Además, se ha contagiado un chimpancé por inoculación i.v. de saliva[176]. Sin embargo, se dispone de poca información sobre la infectividad potencial de otros líquidos corporales que contienen ARN del VHC. Tampoco está claro si se pueden infectar otras células distintas a los hepatocitos (y, por tanto, si la infección requiere una inoculación percutánea directa en el torrente sanguíneo).

Transmisión percutánea

La infección aparece en más del 90% de los receptores seronegativos transfundidos con sangre procedente de donantes con anticuerpos anti-VHC positivos[364,418]. Antes de la introducción de las pruebas alternativas no específicas (ALT sérica y anticuerpos antiproteína de núcleo del VHB) y de las pruebas específicas de EIA para la detección de infección por VHC en sangre donada, la causa de cerca del 17% de las infecciones por VHC en EE.UU. era la transfusión[419]. Desde la introducción de la prueba EIA para el cribado de las donaciones, el riesgo de hepatitis C transmitida por transfusión ha disminuido notablemente (hasta <1 por 100.000) en zonas donde se determina también el ARN del VHC en los donantes, como en EE.UU. [420,421].

Otra vía de contagio del VHC ha sido la administración de hemoderivados contaminados, como la inmunoglobulina[422,423]. En los últimos años, sin embargo, el riesgo de transmisión por estos productos se ha eliminado eficazmente con la introducción de disolventes detergentes y de otros procedimientos para inactivar los virus. El trasplante de un órgano procedente de un donante infectado por el VHC casi siempre produce una infección por el virus en el receptor seronegativo[424], y en un receptor seropositivo puede causar una sobreinfección con una cepa diferente del virus[425].

En la mayoría de los países desarrollados, las agujas contaminadas y otra parafernalia asociada al consumo de drogas ilegales causan la mayor parte de las infecciones por VHC. Desde 1992, al menos dos tercios de las infecciones por VHC en EE.UU. se han relacionado con el consumo de drogas ilegales[426]. A escala mundial, entre el 50% y el 95% de los pacientes que reconocen consumir drogas tiene infección por VHC[427-430]. Generalmente la infección aparece en los primeros meses de consumo por vía parenteral de drogas ilegales. En una cohorte, el 80% de las personas que reconocieron consumir drogas por vía parenteral durante dos o más años tenía el virus, lo que supone una prevalencia más alta que la del VIH o el VHB[427,431]. La adquisición temprana del VHC se relaciona probablemente con la práctica de los antiguos consumidores (infectados) de drogas intravenosas de enseñar a los nuevos iniciados (no infectados) haciendo una demostración en sí mismos y luego en el nuevo iniciado[432]. En EE.UU. parece que ha habido una disminución significativa de la incidencia de VHC asociada a consumo parenteral de drogas desde finales de la década de 1980[426].

El VHC puede transmitirse por otro tipo de exposición percutánea no relacionada con drogas, pero no es lo suficientemente frecuente como para aparecer en muchos estudios. Por ejemplo, se ha relacionado la infección por VHC con los tatuajes[433,434]. Las mordeduras humanas, la utilización de algunos métodos de medicina tradicional como la acupuntura y las escarificaciones rituales pueden relacionarse con la infección por VHC[435].

Infección nosocomial

En todo el mundo, las prácticas médicas no seguras podrían ser la vía predominante de transmisión del VHC. En los países en los que se cuenta con los recursos adecuados para seguir las precauciones universales, la transmisión nosocomial es infrecuente y se asocia con el incumplimiento de los protocolos del control de la infección[436,437]. Sin embargo, una publicación reciente de España sugiere que la diseminación nosocomial puede ser una de las formas más evitables de transmisión del VHC[438]. Los investigadores analizaron 109 casos de hepatitis aguda diagnosticados entre 1998 y 2005. En el período de 6 meses previo al diagnóstico de la hepatitis C aguda, hubo un ingreso hospitalario en 73 (67%) de los casos, mientras que el consumo de drogas intravenosas sólo se notificó en 9 pacientes (8%) y el contacto sexual en 6 (5%). Entre los 73 pacientes en quienes el ingreso hospitalario era el único factor de riesgo, 33 se sometieron a cirugía y 24 ingresaron en urgencias o en una planta médica; los restantes 16 pacientes se sometieron a un procedimiento diagnóstico o terapéutico invasivo. En algunos casos se identificó el vector de transmisión (p. ej., recipientes de suero salino multidosis, viales de infusión de heparina, o colonoscopio)[439-442]. En un ejemplo, 16 personas se infectaron de un único paciente puntual por la preparación de inyecciones de radiofármacos[443]. La transmisión nosocomial del VHC en unidades de hemodiálisis es una preocupación especial relacionada con la contaminación de superficies y el incumplimiento de la higiene de las manos y del uso de guantes en dichas unidades[444-446].

En las regiones del mundo en vías de desarrollo, la transmisión del VHC se produce por el uso generalizado (y la reutilización) de inyecciones y por otras prácticas percutáneas en los contextos médicos tradicional y no convencional. Por ejemplo, un análisis estimó que la proporción anual de inyecciones por personas oscilaba de 1,7 a 11,3, y la reutilización del instrumental sin esterilización era de hasta el 75% en algunas zonas, como el sureste asiático[447]. Como ya se ha comentado, el uso generalizado de inyecciones para el tratamiento de la esquistosomiasis parece explicar la prevalencia aproximada del 20% de VHC en la población en Egipto[413].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El contagio del VHC a trabajadores sanitarios se produce en el 1-2% de los pinchazos accidentales con agujas de pacientes infectados por el virus[448-450]. Los estudios de estos accidentes indican que el riesgo de contagio es intermedio (cerca del 3% de las exposiciones documentadas) entre el del VIH y el del VHB (alrededor del 0,3 y 30% respectivamente)[448,450,451]. Aunque los pinchazos con agujas huecas suponen la mayor parte de los contagios documentados, se han descrito casos de infección después de salpicaduras de sangre en la conjuntiva y de pinchazos con agujas macizas[452]. A pesar de este riesgo, la prevalencia de la infección entre los trabajadores sanitarios y odontológicos es inferior o similar a la de la población general[453-455].

El VHC también pueden transmitirlo los trabajadores sanitarios a los pacientes[456,457]. La realización de procedimientos en los que se pueden producir lesiones percutáneas (p. ej., cirugía intratorácica) son una característica común. En estudios comunitarios realizados en EE.UU., los pacientes con infección aguda por VHC habitualmente no refieren una relación reciente con trabajadores sanitarios, y las restricciones no son sistemáticas para los trabajadores sanitarios con infección por este virus[426]. Por tanto, aunque el contagio nosocomial es una causa destacada de infección en países en vías de desarrollo, es infrecuente cuando los recursos permiten adoptar precauciones generales.

Transmisión sexual

Aunque es difícil demostrar el contagio de hepatitis C en las relaciones sexuales, hay cada vez más pruebas circunstanciales de que ocurre. Se ha detectado ARN del VHC en el semen y en saliva[166,458], y tanto las personas con muchas parejas sexuales como las dedicadas a la prostitución tienen una prevalencia elevada de VHC[459,460]. En muchos estudios de familias de pacientes infectados por el VHC llevados a cabo en Japón y Europa, las parejas sexuales del paciente generalmente eran los únicos contactos familiares con mayor riesgo de contagio por la misma variante viral, y este riesgo era mayor en las relaciones más largas[459,461-463]. Aunque estas observaciones apoyan la transmisión sexual como vía de contagio, no se pueden descartar otras exposiciones frecuentes, como compartir maquinillas de afeitar o agujas.

La asociación entre la conducta sexual y la infección por VHC es mucho más débil que para las infecciones por el VHB o el VIH. Los estudios realizados con parejas sexuales de larga duración de hemofílicos infectados y de receptores de transfusión por el VHC no muestran ninguna (o muy poca) evidencia de transmisión del virus, incluso si se tienen relaciones sexuales sin protección[464-467]. Vandelli y cols. estudiaron a 895 parejas sexuales monógamas de personas con hepatitis C crónica durante 8.000 años-persona y no observaron casos convincentes de transmisión del VHC, a pesar de que había un promedio de 1,8 relaciones sexuales sin protección por semana[468]. La prevalencia de hepatitis C en varones homosexuales generalmente es inferior a la de otras infecciones como VIH, VHB y sífilis, en las que la transmisión sexual está bien demostrada[469,470]. En un estudio se comprobó que sólo el 4,6% de una cohorte de varones homosexuales estaban infectados por el VHC, frente al 81% por el VHB[471].

Por tanto, los datos disponibles sugieren que el VHC puede contagiarse a través de las relaciones sexuales, pero que es muy poco frecuente. Se ha propuesto que la transmisión sexual se produce con más frecuencia a partir de personas con infección aguda por el VHC que a partir de pacientes con hepatitis C crónica. Esto podría explicar la alta prevalencia en contextos en los que es probable la exposición a personas con hepatitis C aguda (p. ej., pareja de un consumidor de drogas inyectadas) y la relativamente baja incidencia de transmisión en parejas de larga duración de personas con hepatitis C crónica. Sin embargo, se debe informar a los pacientes con relaciones monógamas de larga duración sobre el bajo riesgo de transmisión futura y, según las normas actuales del Public Health Service estadounidense, animarlas a comentar este riesgo y a utilizar métodos anticonceptivos de barrera con sus parejas sexuales[378,416].

Transmisión vertical

La transmisión del VHC de madre a hijo es poco habitual. Las estimaciones de frecuencia de transmisión perinatal oscilan entre el 0% y el 4% en los estudios más amplios[472-475]. No se conoce la cronología de la transmisión. Sin embargo, se ha detectado ARN del VHC un mes después del nacimiento en niños alimentados con lactancia artificial y nacidos mediante cesárea, lo que indica que la transmisión es intrauterina, al menos en algunas ocasiones[474]. Debido a la transferencia pasiva de anticuerpos anti-VHC maternos, el diagnóstico de la hepatitis C del lactante debe basarse en la detección de ARN del virus o en la persistencia de anticuerpos después de los 18 meses de edad.

Se ha detectado ARN del VHC en la leche materna[476]. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios, el riesgo de transmisión del virus es similar en niños alimentados con lactancia materna y con lactancia artificial[473,477,478]. Ni los CDC ni la American Academy of Pediatrics recomiendan que las madres con hepatitis C utilicen lactancia artificial para evitar la transmisión del VHC[416,479]. De la misma manera, aunque en un estudio se observó una disminución de la transmisión perinatal del VHC en mujeres sometidas a cesárea programada, no se recomienda esta medida de forma sistemática a las madres infectadas por VHC[416,480].

Cofactores de transmisión

Los factores de riesgo para la transmisión del VHC se relacionan sobre todo con la probabilidad de que el virus llegue al torrente sanguíneo del receptor. La concentración de ARN viral del donante importa, sobre todo en los valores extremos. En una revisión de 2.022 exposiciones parenterales, sexuales y perinatales al VHC, sólo transmitieron el virus los pacientes con viremia detectable[481]. La transmisión no parenteral (p. ej., perinatal) del VHC es muy rara si el grado de viremia es bajo[482]. Algunos estudios (pero no todos) indican que la infección por VIH puede ser un cofactor destacado en la transmisión sexual y vertical[473,483,484], posiblemente porque la infección por VIH se asocia a concentraciones más altas de ARN del VHC[285,286,485].

Tratamiento de la hepatitis C crónica

Existe un gran interés en desarrollar regímenes terapéuticos capaces de inhibir la replicación del VHC, eliminar la infección y de mejorar la historia natural de la enfermedad (v. también el cap. 116). El tratamiento con interferón-α (generalmente recombinante) es el más estudiado y ha experimentado varias mejoras progresivas aumentando la duración del tratamiento, utilizando interferón-α asociado a ribavirina oral, utilizando formulaciones pegiladas del interferón-α (peginterferón-α) con ribavirina y, últimamente, añadiendo inhibidores de molécula pequeña de la replicación del VHC a esta pauta. Las principales dificultades siguen siendo, además del coste, las reacciones adversas y la eficacia de los tratamientos actuales, así como la penetración limitada del tratamiento en la población con la mayor prevalencia de infección, como los consumidores de drogas inyectadas. Sin embargo, se están realizando progresos farmacológicos intensos y es de prever que se logren avances fundamentales en el tratamiento del VHC.

RESPUESTAS AL TRATAMIENTO

Respuestas virológicas

El objetivo principal del tratamiento es prevenir las complicaciones de la hepatitis C crónica mediante la eliminación de la infección. El tratamiento puede eliminar la infección de forma permanente, de tal modo que no se detecte ARN del virus en sangre e hígado, que disminuyan los títulos de anticuerpos frente al VHC y que mejore o remita la anatomía patológica hepática dependiente del VHC[486,487]. Por consiguiente, el tratamiento se controla principalmente con la determinación del ARN viral en varios momentos clave (fig. 154-9). Una respuesta virológica se considera «rápida» (respuesta virológica rápida o RVR) cuando el ARN viral es indetectable (<50 UI/ml) 4 semanas después de comenzar y «precoz» (respuesta virológica precoz, o RVP) cuando el nivel de ARN viral disminuye al menos dos log (o se vuelve indetectable) 12 semanas después del inicio. La presencia de niveles indetectables de virus al final del tratamiento se denomina respuesta al final del tratamiento (RFT). Una respuesta virológica sostenida (RVS) se define como la ausencia de ARN viral en el suero analizada por una prueba sensible al final del tratamiento y 6 meses después. El término *recidiva* se utiliza cuando el ARN del VHC se detecta de nuevo en personas que lograron una RFT. Las personas en quienes los niveles de ARN viral no disminuyen al menos 2 log a las 24 semanas se consideran no respondedores, mientras que aquellas en quienes los niveles disminuyen pero nunca llegan a ser indetectables se denominan respondedores parciales.

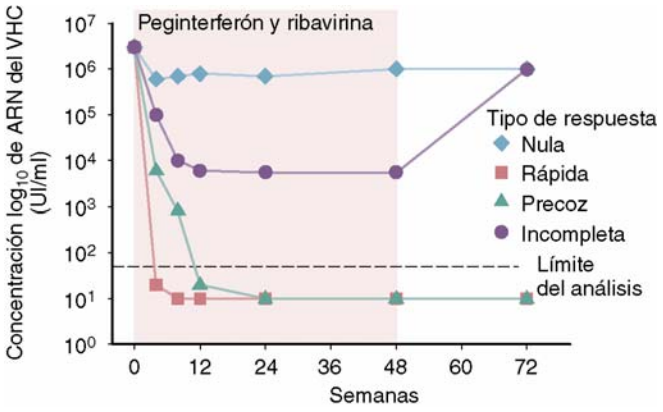


Figura 154-9 Patrones de respuesta del ARN del VHC a un tratamiento de 48 semanas con interferón y ribavirina para la hepatitis C crónica. Una respuesta ausente (o nula) significa una reducción menor de 2 $\log_{10}$ UI/ml a las 12 semanas; una respuesta virológica rápida significa la presencia indetectable de ARN del VHC después de 4 semanas; una respuesta virológica precoz significa la presencia de VHC indetectable o una reducción mayor o igual a 2 $\log_{10}$ después de 12 semanas; y una respuesta incompleta significa una reducción mayor de 2 $\log_{10}$ UI/ml, pero no indetectable a las 24 semanas, circunstancia que suele asociarse con la recidiva. El límite de detección de muchos análisis es de 50 UI/ml.

Respuestas histológicas y clínicas al tratamiento

La histología hepática (sobre todo inflamación, pero en algunos casos fibrosis) puede mejorar en los pacientes que reciben interferón-α o peginterferón-α junto con ribavirina, sobre todo en los pacientes que logran una RVS[488-492]. En un estudio retrospectivo se evaluó la evolución de 479 personas con hepatitis C crónica durante una mediana de 2,1 años después de que recibieron un tratamiento basado en interferón-α. El riesgo de complicación clínica (insuficiencia hepática, cáncer de hígado o fallecimiento) fue mucho menor en el 30% que había logrado una RVS en comparación con los otros[493]. Es difícil evaluar si la RVS previno las complicaciones clínicas en este estudio o si fue un marcador de un menor estadio patológico previo al tratamiento (lo que aumenta la probabilidad de RVS). En publicaciones japonesas, el uso de interferón-α se asocia a una menor incidencia de carcinoma hepatocelular, observaciones que son difíciles de generalizar a otros contextos con menores incidencias de este tumor[494-496]. Por tanto, aunque están apareciendo datos que demuestran la mejoría de los resultados clínicos asociados al tratamiento del VHC, se necesitan (y se están realizando) más estudios prospectivos con un seguimiento más prolongado.

El beneficio clínico del tratamiento parece limitarse en gran medida a lograr una respuesta virológica al tratamiento, en comparación con el tratamiento continuo de «mantenimiento» en personas sin supresión viral inicial. En un gran ensayo clínico multicéntrico, 1.050 personas con hepatitis C crónica y fibrosis avanzada que no respondieron al tratamiento previo con peginterferón y ribavirina fueron distribuidas de forma aleatoria para recibir peginterferon-α-2a (90 µg/semana durante 3,5 años) o ningún tratamiento. En ambos grupos, no se detectó ninguna diferencia en cuanto al riesgo de fallecimiento, de carcinoma hepatocelular, descompensación hepática o, en los que tenían fibrosis en puentes en la evaluación basal, un incremento de la escala de Ishak para fibrosis de 2 o más puntos[497]. El porcentaje de pacientes con al menos una complicación grave fue de 38,6% en el grupo de tratamiento y del 31,8% en el grupo control.

TRATAMIENTO

Interferón-α

Los interferones de tipo 1 (entre los que se encuentran varios tipos de interferón-α así como el interferón-β) abarcan un grupo heterogéneo de citocinas que se expresan en respuesta a la infección viral. Los interferones pueden alterar el curso de las infecciones virales directa o indirectamente. En el caso del VHC existen datos convincentes in vivo e in vitro de una respuesta antiviral directa mediada por el interferón, que en algunos casos puede eludir el virus parcialmente (v. «Mecanismos de persistencia»)[122,232]. Sin embargo, no se conocen bien los mecanismos de actuación exactos por los que el interferón-α ejerce su efecto antiviral frente al VHC. Hay dos posibilidades: una de ellas es la interrupción específica de la traducción viral dirigida por IRES y otra la degradación acelerada del ARN del virus. El interferón-α es también un inmunomodulador y, entre otros efectos, aumenta el grado de expresión de los antígenos de histocompatibilidad en la superficie de los hepatocitos.

La concentración de interferón-α en suero es máxima aproximadamente 6 horas después de la administración subcutánea y es indetectable a las 16 horas. El fármaco se elimina fundamentalmente por catabolismo renal y tiene una semivida de unas 2 horas. La correlación entre concentración en suero y la actividad biológica no está completamente clara. En las primeras 8 horas después de empezar el tratamiento se detecta una disminución del ARN del VHC circulante, y a las 48 horas la viremia se reduce un 90%[122]. Sin embargo, se han descrito casos de viremia de rebote entre dosis separadas 48 horas, lo que hace suponer que los tratamientos de acción más prolongada podrían tener ventajas.

La FDA ha aprobado las formas recombinantes de interferón-α-2b, interferón-α-2a e interferón-α con secuencia consenso (acon-1) para el tratamiento de la hepatitis C. En el primer ensayo clínico a gran escala se comparó la administración subcutánea de 3 millones de unidades de interferón-α-2b tres veces a la semana durante 6 meses frente a placebo, y se consiguió un porcentaje de RVS menor del 15%[498,499]. Cuando se alargó el tratamiento a 12-18 meses mejoró el porcentaje de RVS hasta el 20-30%[500]. En general, con el interferón-α-2a y el acon-1 se han registrado porcentajes de RVS similares[501,502].

Peginterferón-α

Si se conjuga una molécula de polietilenglicol inerte con el interferón-α disminuye la excreción renal y aumenta la semivida. Se han aprobado dos formulaciones de este tipo para el tratamiento de la infección por VHC en EE.UU.: el peginterferón-α-2b de 12 kd y el peginterferón-α-2a de 40 kd. Gracias a su semivida larga, se pueden administrar por vía subcutánea una vez a la semana. En ensayos aleatorizados controlados extensos, se consiguieron mejores resultados de RVS con los peginterferones-α que con el interferón-α clásico, e incluso mejores si se combinaba el peginterferón-α con ribavirina oral dos veces al día[503-506].

Tratamiento combinado con ribavirina e interferón-α

La ribavirina es un análogo de la guanosina con una biodisponibilidad oral alta y una actividad antiviral de amplio espectro, aunque no especialmente potente. Se han propuesto al menos cuatro mecanismos de acción diferentes para explicar su eficacia en el tratamiento de la infección por VHC: 1) la ribavirina es un potente inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenada celular, y por tanto puede influir en la reserva de nucleósidos intracelulares, 2) es posible que la ribavirina inhiba débilmente la ARN polimerasa dependiente del ARN codificado por NS5B, 3) se ha demostrado que la ribavirina facilita la mutagenicidad de los virus de ARN y 4) la ribavirina puede modular el equilibrio Th1/Th2 en la respuesta inmunitaria del huésped[507-510]. Cuando se administra sola, la ribavirina parece reducir las concentraciones de enzimas hepáticas en un 21-43% de los pacientes[511-513]. Sin embargo, los niveles de ARN viral se redujeron de forma significativa únicamente en un pequeño porcentaje de pacientes que recibieron esta monoterapia. El uso de ribavirina oral junto con interferón-α y peginterferón-α aumenta en gran medida la tasa de RVS al reducir la recidiva[514-516]. Resulta interesante señalar que esta protección contra la recidiva parece ocurrir también cuando el peginterferón se combina con un inhibidor de molécula pequeña, como el telaprevir.

Eficacia e indicadores de respuesta

A principios de 2009, el uso combinado de peginterferón-α y ribavirina aún constituye el estándar de asistencia para el tratamiento de la infección por VHC[378,379,517]. La dosis de peginterferón-α-2a es de 180 µg semanales junto con ribavirina en dosis de 1.000 mg para pacientes de 75 kg o menos y de 1.200 mg para quienes pesen más de 75 kg; la dosis de peginterferón-α-2b es de 1,5 µg/kg semanales junto

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

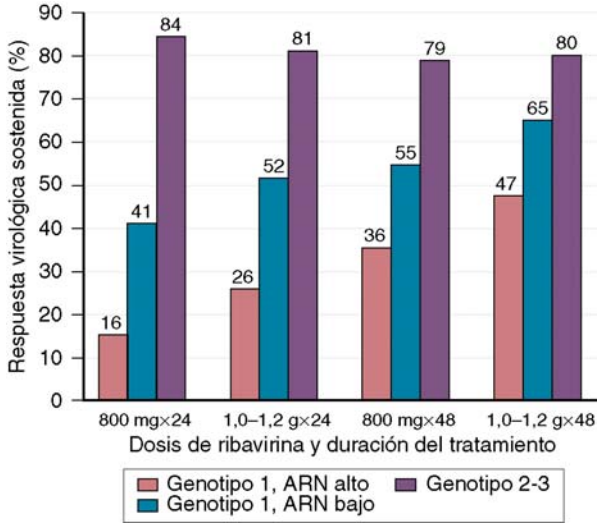


Figura 154-10 Factores que predicen la respuesta al tratamiento de la infección por VHC. Porcentaje de respuesta virológica sostenida al tratamiento estándar con interferón y ribavirina agrupados por pares de factores preterapéuticos. Aunque se logran tasas mayores con peginterferón-α y ribavirina, se observan diferencias similares teniendo en cuenta los factores preterapéuticos. (*De Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR y cols. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose.* Ann Intern Med. *2004;140:346-355.*)

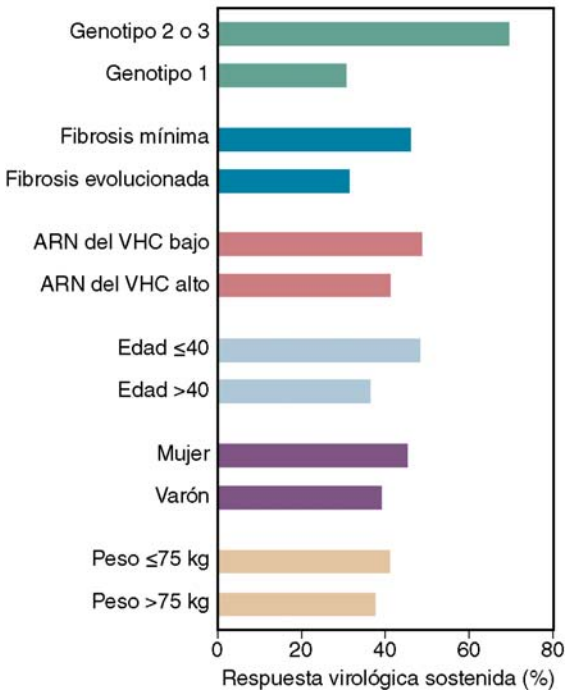


Figura 154-11 Porcentaje de respuesta virológica sostenida en personas en tratamiento con peginterferón y ribavirina según la duración del tratamiento y las dosis de ribavirina, estratificados por genotipo del VHC y concentración de ARN del VHC. *(De Hadzianyis SJ, Sette H Jr., Morgan TR y cols. Peginterferon alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med. 2004;140:346-355.)*

con ribavirina, en dosis de 800 mg para quienes pesen menos de 65 kg, 1.000 para quienes pesen 65-85 kg, 1.200 mg para un peso de 85-105 kg y 1.400 mg por encima de 105 kg[378]. La duración óptima del tratamiento y la dosis de ribavirina se analizaron en un ensayo clínico controlado, aleatorizado y multicéntrico en el que todos los pacientes recibieron peginterferón-α-2a en dosis de 180 µg, mientras que los cuatro grupos del estudio recibieron durante 24 o 48 semanas dosis de ribavirina de 800 mg o 1-1,2 g/día (fig. 154-10)[518]. Entre los pacientes con genotipo 1, la RVS fue máxima en las personas que recibieron la mayor dosis de ribavirina y en quienes fueron tratados durante 48 semanas. Resulta interesante señalar que en los pacientes con infección por los genotipos 2 o 3, no se detectaron diferencias en cuanto a las tasas de RVS, lo que sugiere que en estos genotipos, el peginterferón-α debería administrarse sólo durante 24 semanas combinado con 800 mg de ribavirina. En otros estudios se ha demostrado una discreta reducción de la eficacia de un tratamiento de 16 semanas en comparación con otro de 24 semanas para la infección por VHC de genotipo 2 o 3[519].

La respuesta al peginterferón más ribavirina varía considerablemente dependiendo de las características previas al tratamiento, sobre todo el genotipo del VHC (fig. 154-11). Las mayores tasas de RVS se han descrito en pacientes con infección por VHC de genotipo 2 o 3, menor nivel de ARN viral previo al tratamiento, edades más jóvenes, menor peso corporal y ausencia de fibrosis en puente, cirrosis y esteatosis (o resistencia a la insulina)[505,506,518]. En los dos grandes ensayos clínicos centrales de interferón-α-2a y 2b pegilado, realizados en pacientes con infecciones por VHC de genotipo 1, las RVS fueron del 42-46%, mientras que las tasas de respuesta en los pacientes con genotipo 2 o 3 fueron del 76-82%[505,506]. En el estudio del peginterferón-α-2a, los datos se analizaron más mediante la combinación del genotipo y la carga viral[505]. Las personas con genotipo 1 y una carga viral elevada que recibieron la combinación de peginterferón-α-2a y ribavirina tuvieron una RVS del 41%, mientras que la tasa obtenida en las personas con genotipo 1 y baja carga viral tratadas con la misma pauta fue del 56%. En contraste, entre las personas con los genotipos 2 y 3 y una alta carga viral que recibieron peginterferón-α-2a y ribavirina, la tasa de RVS fue del 74%, en comparación con la de los genotipos 2 y 3 y baja carga viral, que fue del 81%. Las personas afroamericanas tienen una menor tasa de respuesta al interferón-α, lo que no tiene explicación, al igual que la menor tasa de eliminación espontánea del virus[520,521].

Reacciones adversas

Las reacciones adversas al interferón-α son frecuentes. Tras las 6 horas siguientes a la primera dosis, la mayor parte de los pacientes sufren síntomas seudogripales, que generalmente disminuyen después de 1-2 semanas. Puede aparecer cansancio, depresión y trastornos cognitivos, que en ocasiones son inaceptables, aunque se puede mantener el tratamiento con psicoterapia de apoyo y antidepresivos. La fragilidad del pelo es una complicación tardía frecuente. Aparecen alteraciones asintomáticas de la retina cuyo significado no se conoce[522]. El interferón-α también produce con frecuencia aplasia medular transitoria de leve a moderada, con anemia, trombopenia y, sobre todo, neutropenia. Cuando aparecen estas reacciones hematológicas, puede ser necesario reducir la dosis, administrar fármacos que estimulen la producción celular hemática, o ambas cosas. La ribavirina produce una disminución de 1-5 g/dl de hemoglobina (anemia) en el 90% de las personas; en un ensayo clínico de registro, el 25% de los pacientes presentó una disminución de la hemoglobina de al menos el 25% (v. la excelente revisión de Sulkowsli[523]). El tratamiento con ribavirina también produce gota, malformaciones congénitas, exantema y sinusitis.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

Tratamiento inicial de la hepatitis C crónica

Puede ser difícil determinar en cada paciente si los beneficios del tratamiento del VHC superan a los riesgos. El tratamiento tiene más ventajas potenciales para los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una hepatopatía terminal (con fibrosis hepática importante o cirrosis precoz; v. «Historia natural y patogenia») y para los que tienen más probabilidades de responder al tratamiento (infección por genotipos 2 o 3, viremia baja). Sin embargo, las ventajas disminuyen para los que tienen hepatopatía mínima, un riesgo alto de complicaciones, pocas probabilidades de respuesta, y dificultades para cumplir el tratamiento y su monitorización. Según un panel de consenso de 2002 de los

National Institutes of Health estadounidenses los pacientes que deberían tratarse son:

Se recomienda el tratamiento de los pacientes con riesgo mayor de desarrollar cirrosis. Estos pacientes se caracterizan por concentraciones de ARN del VHC superiores a 50 UI/ml, una biopsia hepática con fibrosis portal o en puente, y al menos inflamación y necrosis moderadas. La mayoría tiene también cifras de ALT elevadas de forma persistente. En algunos grupos de pacientes, los riesgos y beneficios del tratamiento están menos claros y deben establecerse de forma individual o en el contexto de ensayos clínicos[517].

Siete años después, ha habido pocos cambios en esta directriz[378,379]. Muchos expertos administran el tratamiento de forma sistemática en todos los pacientes infectados por el VHC de genotipo 2 o 3, pues las tasas de respuesta superan el 70% y el tratamiento es de 6 meses, en lugar de 12 meses. Esta práctica también se ha visto respaldada por las directrices oficiales y es probable que se amplíe al tratamiento de la infección por el genotipo 1, pues las tasas de RVS aumentan con los nuevos tratamientos y en algunos subgrupos, como los pacientes con niveles de VHC menores de 800.000 UI/ml.

Es más difícil tomar una decisión terapéutica cuando se trata de personas infectadas por el VHC con enfermedades concurrentes, como la infección por VIH, nefropatías, cirrosis, depresión, alcoholismo o toxicomanías. De igual forma, hay pocos datos para orientar las decisiones sobre el tratamiento en niños, personas con insuficiencia renal, afroamericanos, adictos a drogas por vía parenteral, pacientes con esteatosis hepática/resistencia a la insulina y otras poblaciones especiales[517,524-529].

Los momentos clave del tratamiento virológico (definidos con anterioridad) establecen una probabilidad de curación que, junto con la necesidad del tratamiento (gravedad de la enfermedad) y la experiencia con el mismo (efectos adversos), se usan para determinar si se debe continuar el tratamiento y durante cuánto tiempo. La RVS es infrecuente (~1-3%) en personas que no logran una RVP, lo que unido a los datos recientes que indican que «mantener» el tratamiento cuando se logra la RVS no es posible, respalda la recomendación de interrumpir el tratamiento si no se logra la RVP[378,379]. En contraste, la RVS es frecuente (80-90%) en pacientes que logran una RVR[505,530-533]. Los intentos de acortar el tratamiento en los pacientes con genotipo 1 que logran una RVR a las 24 semanas o en los pacientes con genotipo 2 o 3 a las 16 semanas se asocian con unas expectativas un poco menores de RVS[519,531]. Es probable que la duración del tratamiento en la infección por VHC de genotipo 1 debería ser mayor de 48 semanas (p. ej., 72 semanas) en las personas con RVP pero cuyo ARN viral no es indetectable hasta 24 semanas de comenzar el tratamiento[534].

Tratamiento de la hepatitis C aguda

El tratamiento de la infección por VHC con interferón-α en los primeros 6 meses después de la infección suele lograr una RVS[535-539]. En un estudio realizado en Alemania, se analizaron 60 pacientes con infección aguda por VHC (51 de ellos sintomáticos). Se trató a 6 inmediatamente. De los 54 restantes, 37 contaban con al menos una muestra de sangre en la que no se detectaba ARN viral, y 24 (44%) tuvieron una recuperación duradera sin tratamiento[538]. Diez pacientes no se trataron y en 20 se empezó el tratamiento de 3 a 6 meses después de la aparición de los síntomas para ver si había una recuperación espontánea. A estos 20 y a los 6 tratados inmediatamente se les administró «el mejor tratamiento disponible», desde interferón-α (3 MU tres veces a la semana), a peginterferón-α y ribavirina; 21 (81%) de los 26 tuvieron una RVS. Los autores concluyeron que la decisión de retrasar el tratamiento produjo en total la eliminación del virus en el 91% de los pacientes (autolimitada o a consecuencia del tratamiento) y evitó un tratamiento innecesario en el 44% de los pacientes. En otro estudio japonés, 13 de 15 personas distribuidas de forma aleatoria para comenzar el tratamiento en un plazo de 8 semanas se compararon con 8 de 15 en quienes el tratamiento se retrasó 12 meses[540]. Otro estudio sugiere que se pueden lograr unos resultados excelentes hasta 12 semanas después de la infección aguda[539]. Por tanto, muchos autores recomiendan no empezar el tratamiento hasta pasadas 8-12 semanas para evaluar la evolución natural, sobre todo en personas con ictericia, pues tienen las máximas tasas de resolución espontánea[378].

Retratamiento

El tratamiento inicial puede fracasar de tres formas: recidiva, respuesta parcial y falta de respuesta[541]. Los pacientes con una recidiva o una respuesta parcial después del tratamiento estándar con interferón-α en monoterapia pueden lograr una RVS si se tratan con un régimen más potente[542,543]. Sin embargo, los casos de falta de respuesta verdadera al interferón-α y a la ribavirina tienen muchas menos probabilidades de responder a un segundo ciclo de tratamiento, incluso con peginterferón-α y ribavirina[544]. La probabilidad de que respondan a un segundo ciclo también es menor en personas con indicadores de respuesta desfavorables, como infección por genotipo 1 (en vez de 2 o 3) o raza afroamericana (peor que la blanca). Hay evidencias de que el tratamiento de mantenimiento (peginterferón a mitad de dosis) no atenúa la progresión de la hepatopatía grave o cirrosis en pacientes que no responden (v. «Respuestas histológicas y clínicas al tratamiento»)[497].

FÁRMACOS ANTIVIRALES DE MOLÉCULA PEQUEÑA ESPECÍFICOS PARA LA HEPATITIS C

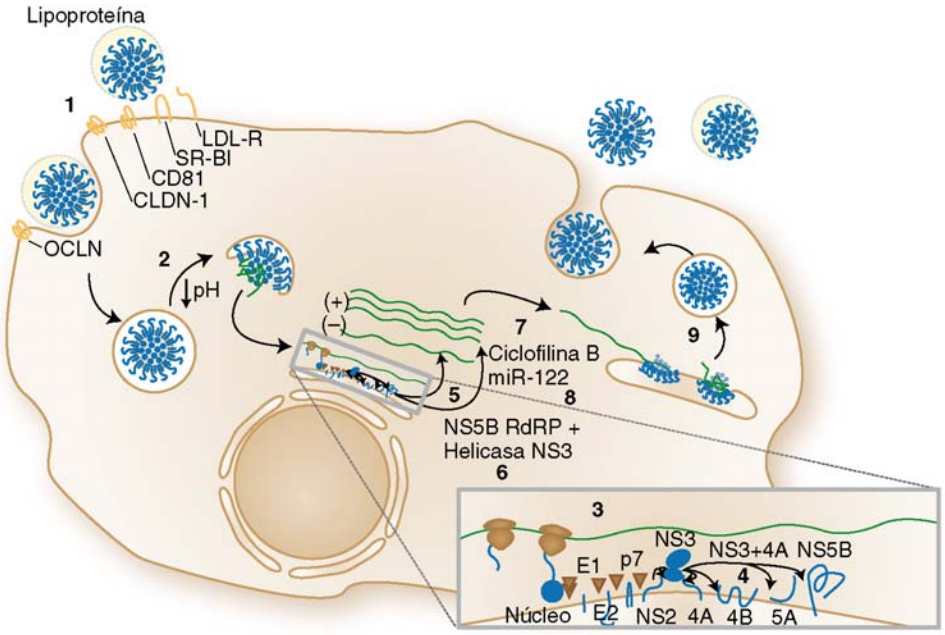
La mayor comprensión de la replicación del VHC y la resolución a nivel atómico de las estructuras de varias enzimas virales fundamentales han acelerado en gran medida el desarrollo de fármacos antivirales más potentes y específicos (fig. 154-12). En la actualidad hay compuestos en distintas fases de desarrollo, como los que inhiben las enzimas virales (p. ej., serinproteasa NS3 o polimerasa NS5B), activadores inmunitarios (p. ej., agonistas del receptor tipo Toll 7, vacunas de linfocitos T e inmunoglobulina monoclonal), microARN que parecen inhibir la replicación al unirse a la UTR 5′, ciclosporina A y los inhibidores de la ciclofilina relacionados[35,545-548]. El primero de estos compuestos que se caracterizó fue un inhibidor de la serinproteasa NS3[545]. En un estudio inicial de fase I, 31 pacientes con infección por genotipo 1 y mínima fibrosis hepática se trataron con BILN 2061 por vía oral dos veces al día durante 2 días y se observaron reducciones de la concentración de ARN viral de 2-3 $\log_{10}$ copias/ml. Aunque las pruebas de fases posteriores de este compuesto se interrumpieron por su toxicidad, se han desarrollado otros inhibidores de la proteasa potentes y, a principios de 2009, dos estaban en estudios de fase III.

El telaprevir (VX-950) es un inhibidor reversible y selectivo de la proteasa NS3/4A del VHC. Cuando se administró una dosis de 750 mg/8 h durante 14 días, se notificó una reducción (mediana) del ARN viral de 3,99 $\log_{10}$ (rango −5,28 a −1,26); cuando se usó la misma dosis junto con peginterferón-α-2a se logró una reducción (mediana) de −5,49 $\log_{10}$ (rango, −6,54 a −4,30)[549]. El boceprevir (SCH 503034) es otro inhibidor de la proteasa que ha llegado a los estudios de fase III. Se ha descrito una reducción media del ARN viral de 1,61 $\log_{10}$ con una dosis de 400 mg[550].

La replicación del VHC también puede suprimirse por inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del virus[551]. Mediante mecanismos que no se han aclarado, Nettles y cols. describieron en el congreso de 2008 de la AASLD una inhibición de hasta 3,6 $\log_{10}$ después de una única dosis de un compuesto.

La magnitud de la inhibición de la proteasa NS3/4A y de la polimerasa NS5B de las cepas de VHC varía según la secuencia respectiva de ARN. Una implicación de esto es que la eficacia clínica de estos compuestos puede variar según los genotipos y subtipos. El uso de estos compuestos puede seleccionar con rapidez variantes de un subtipo que se inhiban menos[552,553]. En un estudio, se estudiaron cepas de VHC de 507 personas que no habían recibido tratamientos previos y que tenían infección por el genotipo 1[554]. En conjunto, el 8,6% de los pacientes infectados con el genotipo 1a y el 1,4% de los infectados por el genotipo 1b tenían al menos una mutación que confería resistencia frente a un inhibidor de la proteasa o de la polimerasa NS5B. Sin embargo, parece que las cepas con resistencia de alto nivel de la proteasa no suelen ser dominantes (~2%) en las cuasiespecies antes del tratamiento[554,555].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



1. Entrada
2. Decapsidación
3. Cisteinproteasa NS2/NS3
4. Serinproteasa NS3/NS4A
5. NS5B RdRP
6. Helicasa NS3
7. Interacción de NS5B con CypB
8. Necesidad de MicroARN-122
9. Maduración y liberación del virión

Figura 154-12 Una mayor comprensión de la replicación del VHC permite seleccionar nuevas dianas terapéuticas. El ciclo vital (mostrado también en la fig. 154-3) se ha etiquetado en este caso con los pasos clave para los que se han investigado fármacos. (*Dibujo de Jocelyn Ray.*)

Prevención

PREVENCIÓN PREEXPOSICIÓN

La clave para disminuir la incidencia de infección por VHC es reducir la exposición a sangre contaminada. La incidencia de infección por VHC postransfusión ha disminuido mucho debido a la detección sistemática de anticuerpos del VHC en sangre de donantes y de otros marcadores de infección por VHC[420,556]. Aunque es más difícil medir el alcance de la transmisión nosocomial del VHC en países en vías de desarrollo, debería disminuir si en todo el mundo se respetaran las precauciones universales. Hay datos de que los programas de intercambio de jeringuillas disminuyen el contagio en toxicómanos[557]. Sin embargo, la mayoría de los estudios no han observado una reducción de la transmisión del VHC asociada con el intercambio de agujas, y hacen falta más esfuerzos para prevenir la transmisión en este contexto.

El desarrollo de la vacuna contra el VHC es complicado por la amplia diversidad genética y posiblemente antigénica que existe entre los diferentes genotipos del virus, así como por la falta de inmunidad continua después de las infecciones naturales, como ya se ha comentado. Sin embargo, algunos estudios indican que se puede adquirir inmunidad que protege contra la infección *persistente* por VHC tanto en chimpancés como en humanos. Los chimpancés con respuesta inmunológica a una infección inicial por VHC o inmunizados con vacunas experimentales, se infectaron con facilidad en posteriores exposiciones experimentales al virus[558]. Sin embargo, la infección parecía más atenuada después de las infecciones o inmunizaciones previas y rara vez fueron persistentes[186,224,559-562]. Lanford y cols. demostraron recientemente que esta protección podía conseguirse incluso entre distintos genotipos del VHC[563]. Asimismo, los toxicómanos que se recuperaron de una infección inicial por VHC, presentaban una propensión menor a la viremia[199]. Si existía viremia, con frecuencia era de bajo grado y desaparecía. Estos datos indican que una vacuna podría impedir la persistencia del virus y las graves consecuencias de la infección por VHC.

PREVENCIÓN POSTEXPOSICIÓN

Los primeros estudios aportaron datos contradictorios sobre la modificación de la infección por VHC con la administración de inmunoglobulina humana de donantes múltiples[205,564,565]. Sin embargo, dado que el plasma de los donantes positivos para VHC no se incluye ya en el que se utiliza para extraer inmunoglobulina, no se espera ninguna mejoría con los productos comercializados actualmente. En las directrices del Public Health Service estadounidense no se recomienda administrar inmunoglobulina después de la exposición al VHC[416].

En aquellas personas con exposición documentada (trabajadores sanitarios que se pinchan con una aguja de un paciente infectado) se deben determinar los anticuerpos frente al VHC lo antes posible después de la exposición para excluir una infección previa[189,416]. La serología y el análisis de ALT deben repetirse al menos a los 6 meses. La mayoría de los expertos también determinan el ARN del VHC a las 2 y a las 4 semanas de la exposición, ya que hay datos de que el interferón-α es más eficaz si se utiliza precozmente que años más tarde (v. «Tratamiento de la hepatitis C aguda»)[537].

Coinfección por el VIH

Desde la aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la hepatopatía relacionada con el VHC se ha convertido en la principal causa de mortalidad en los pacientes infectados por el VIH[566-568]. En el amplio estudio D:A:D, 23.441 personas infectadas por el VIH se siguieron desde diciembre de 1999 hasta febrero de 2004, con un total de 1.246 fallecimientos[568]. Las causas principales de mortalidad fueron el SIDA (31,1%) y la insuficiencia hepática (14,5%). Entre los que fallecieron por causas relacionadas con el hígado, el 54,6% había logrado la supresión del ARN del VIH (<400 c/ml) y la mitad de las muertes relacionadas con el hígado se produjeron en personas con recuentos de linfocitos CD4 mayores de 200 células/mm^3. Es probable que la contribución relativa de la mortalidad relacionada con el hígado aumente a medida que el pronóstico del VIH siga mejorando con el mayor uso de un tratamiento

antirretroviral mejor tolerado. Los datos poblacionales acumulados muestran que la hepatopatía atenuará los beneficios considerables a largo plazo del tratamiento antirretroviral en el subgrupo de pacientes coinfectados con el VHC (v. también los caps. 116 y 123)[569,570].

EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

Epidemiología de la coinfección

Debido a la coincidencia de las vías de transmisión, la infección por VHC se observa en personas con VIH con mucha más frecuencia que en la población general. En Estados Unidos y Europa, el 15-30% de las personas infectadas por el VIH están coinfectadas con el VHC[571,572]. Sin embargo, la prevalencia de la coinfección VIH/VHC varía en gran medida según la vía de infección del VIH, de modo que el 50-95% de los consumidores de drogas inyectadas infectados por el VIH están coinfectados, en comparación con menos del 10% de los varones homosexuales infectados por VIH[573].

La infección por VIH puede facilitar la transmisibilidad del VHC. Los datos más concluyentes proceden de estudios que comparan la frecuencia de transmisión perinatal del VHC en madres coinfectadas con el VIH, con la de madres infectadas sólo por el VHC[473,480]. No se sabe si la asociación entre la infección por VIH y una mayor concentración de ARN del VHC es el motivo que produce una mayor frecuencia de transmisión perinatal (y sexual) del VHC[285,485]. Hay pocos estudios que analicen si las personas coinfectadas tienen más facilidad para transmitir el VHC en una relación sexual, mientras que, sin embargo, parece que transmiten el VIH a sus parejas con más frecuencia. En un estudio se detectó infección por VIH en el 13% de 162 parejas sexuales femeninas, de pacientes con hemofilia coinfectados con VIH y VHC, mientras que sólo el 3% tenían exclusivamente infección por VHC[483]. La mayor transmisibilidad del VIH en las relaciones sexuales y las recomendaciones relacionadas para evitar la transmisión del VIH mediante el uso de métodos de barrera en cada relación sexual son precauciones más que suficientes para impedir el contagio del VHC a las parejas sexuales.

La transmisión del VHC en varones homosexuales infectados por el VIH también se ha descrito, con varios brotes recientes[574-576]. En uno de ellos, 60 varones infectados por el VIH que adquirieron el VHC tenían más prácticas sexuales de alto riesgo y era más probable que hubiesen compartido drogas por vía nasal o anal en el año previo en comparación con 130 controles que no adquirieron la infección por el VHC[574-576]. Se han publicado datos similares en otros países europeos, Australia y Estados Unidos. Aunque es difícil descartar la posibilidad de un consumo previo de drogas inyectadas no admitido (o no recordado) en estos casos, las publicaciones acumuladas subrayan que la infección por VHC es un factor de riesgo significativo para los varones homosexuales, sobre todo en aquellos que tienen prácticas de muy alto riesgo.

Impacto del VIH sobre la evolución de la infección por VHC

La infección por VIH afecta negativamente a todas las fases de la historia natural de la infección por VHC, aumentando la frecuencia de persistencia viral después de la infección aguda, el grado de viremia en las personas con infección persistente, la tasa de progresión a cirrosis y la proporción de pacientes que desarrollan al final hepatopatía terminal[190,198,284,285,485,577-583]. Darby y cols. estudiaron la mortalidad debida a hepatopatía y carcinoma hepatocelular en 4.865 varones con hemofilia expuestos a hemoderivados contaminados con el VHC. En todas las edades, el riesgo acumulado de muerte por hepatopatía después de la supuesta exposición al VHC fue del 1,4% (intervalo, 0,7-3%) en los no infectados por VIH, y del 6,5% (intervalo 4,5-9,5%) en los infectados por VIH[577]. Goedert y cols. también encontraron un riesgo más alto de hepatopatía en los miembros coinfectados con VIH y VHC del Multicenter Hemophilia Cohort Study[584]. En estudios realizados antes del uso generalizado del tratamiento antirretroviral eficaz, el impacto de la hepatopatía sobre la mortalidad en las personas coinfectadas por VIH/VHC era menor en los consumidores de drogas inyectadas que en los pacientes hemofílicos. Thomas y cols. no encontraron más hepatopatía terminal en los infectados por VIH de un estudio de 1.667 infectados por el VHC y antiguos consumidores de drogas por vía parenteral[198]. Esta aparente discrepancia se debe sobre todo a una gran competencia entre las causas de mortalidad en los consumidores de drogas infectados por el VIH. Sin embargo, era causa de mortalidad en el grupo de infectados por VIH. En conjunto, Graham. y cols. calcularon que la infección por VIH duplica el riesgo de cirrosis[585].

Impacto del VHC sobre la evolución de la infección por VIH

Todavía no está claro que la hepatitis C crónica afecte a la historia natural de la enfermedad por VIH. En un estudio de cohortes realizado en Suiza, Greub y cols. comunicaron que en 3.111 pacientes en tratamiento con TARGA, los coinfectados con el VHC mostraban un ligero aumento del riesgo de evolución hacia un cuadro definitorio de SIDA o al fallecimiento, incluso en el subgrupo con supresión continua de la replicación del VIH[586]. También comunicaron que el aumento de linfocitos $CD4^+$ después de un tratamiento eficaz anti-VIH era significativamente inferior en los infectados por VHC que en los no infectados, lo que sugiere que la coinfección con VHC puede atenuar la recuperación inmunitaria[586]. Por otra parte, en los 1.742 pacientes de una clínica de VIH en Baltimore, las diferencias en la progresión a SIDA o al fallecimiento parecieron deberse sobre todo a la menor exposición al TARGA en los consumidores de drogas inyectadas coinfectados con VHC[587]. Asimismo, Chung y cols. no consiguieron detectar diferencias en la restauración inmunitaria en los participantes con coinfección VIH/VHC en un estudio clínico de SIDA bien controlado, lo que sugiere que el efecto de la infección por VHC en la evolución del VIH es reducido[588].

Infección por VHC y tratamiento antirretroviral

Existe una compleja relación entre el tratamiento antirretroviral y la progresión de la hepatopatía en las personas infectadas por el VIH. Por otra parte, el propio tratamiento antirretroviral puede ser hepatotóxico. La hepatotoxicidad aparece en alrededor del 10% de las personas que reciben una nueva pauta antirretroviral, con más frecuencia si hay una coinfección por VHC[589-591]. En algunos casos, la hepatotoxicidad asociada al TARGA se ha asociado a insuficiencia hepática y fallecimiento[592]. Sin embargo, en la mayoría de los casos se manifiesta por una elevación de las enzimas hepáticas (a menudo mayor de 5 veces respecto a los valores de referencia) en ausencia de síntomas. Aunque no hay motivos para no administrar el TARGA en las personas infectadas por el VHC, se recomienda una monitorización estrecha si hay cirrosis. El tratamiento de la infección por VHC también puede reducir la incidencia de hepatotoxicidad relacionada con el tratamiento antirretroviral[593].

Por otra parte, el tratamiento antirretroviral puede proteger frente a los efectos adversos de la infección por VIH sobre la hepatopatía[581,594,595]. En un estudio prospectivo reciente, la exposición al TARGA y su eficacia se comparó en 184 personas coinfectadas por VIH/VHC en quienes se realizaron al menos 2 biopsias hepáticas entre enero de 1998 y julio de 2006, y se observó que 41 (24%) tuvieron una progresión significativa (incremento $\geq$2 puntos en el sistema de gradación de Ishak)[596]. En este estudio, se detectó una pequeña diferencia en la tasa de progresión a fibrosis en función del uso de antirretrovirales entre las biopsias. Sin embargo, puede que existiesen varios factores de confusión incluso en estudios prospectivos de este tipo, pues el uso y la eficacia de los antirretrovirales se ven sesgados por factores que también afectan a la fibrosis hepática, como el consumo de alcohol.

PATOGENIA

La patogenia de la coinfección VIH/VHC no se conoce en detalle. Es probable que la infección por VIH afecte a la respuesta inmunitaria adaptativa al VHC. A semejanza de la depleción experimental de linfocitos $CD4^+$ en el modelo de chimpancé, la infección por el VIH de los linfocitos $CD4^+$ activados para combatir el VHC podría reducir las respuestas de linfocitos $CD8^+$, así como la maduración de la inmunidad humoral[224]. Kim y cols. han correlacionado el nadir de la depleción de linfocitos CD4 con la magnitud de la reducción de las respuestas de linfocitos $CD8^+$ específicos del VHC en personas infectadas por el VIH (que, curiosamente, no tienen menores respuestas de linfocitos T $CD8^+$ específicos de virus de Epstein-Barr o de citomegalovirus)[226,597]. Asimismo, Netski observó que las respuestas humorales específicas del VHC mostraban una correlación indirecta con la supresión de linfocitos $CD4^+$[598]. Por tanto, la depleción de linfocitos CD4

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

relacionada con el VIH probablemente contribuye a la observación clínica de que la infección por el VIH reduce la probabilidad de una eliminación espontánea del VHC[198].

No se sabe si se produce la replicación del VIH en los hepatocitos, células de Kupffer y/o células estrelladas y si afecta directamente a la replicación del VHC o a la fibrogénesis. Asimismo, se ha deducido que se produce la replicación del VHC en monocitos y linfocitos, pero sólo a niveles bajos y en una minoría de las células[160,588]. Chung y cols. han descrito que las proteínas del VIH, como p24 y el virus (producido por otras células) pueden aumentar la replicación del VHC in vitro y aumentar la expresión del TGF-β 1, y que estos procesos pueden bloquearse por anticuerpos contra los correceptores CCR5 o CXCR5 del VIH[599]. El aumento de la activación de STAT1 y de la expresión del ligando Fas en las personas infectadas por el VIH puede aumentar la apoptosis de los hepatocitos, efecto que parece verse potenciado por las proteínas de la envuelta del VHC y del VIH[600,601].

La infección por el VIH también puede potenciar la fibrosis hepática al aumentar la translocación de productos bacterianos desde el intestino. La infección de los tejidos linfoides intestinales con el VIH se asocia a una mayor translocación bacteriana y estos productos se captan cerca de la vena porta por las células de Kupffer[602,603]. Como se ha demostrado en un modelo experimental de hepatopatía alcohólica, este proceso puede aumentar la activación de las células estrelladas por el receptor tipo Toll 4, sobre todo si la capacidad de la célula de Kupffer de captar productos bacterianos está disminuida por la infección con el VIH[302]. La propia cirrosis, con independencia de su etiología, aumenta la cantidad de sangre que se desvía sin pasar por el hígado y podría explicar algunos de estos hallazgos.

La interacción entre el tratamiento antirretroviral y la infección por el VHC tampoco se conoce con detalle. La hepatotoxicidad en personas coinfectadas por el VIH y el VHC podría reflejar un menor metabolismo de los fármacos, una reconstitución inmunitaria específica contra el VHC, o una mayor susceptibilidad a la disfunción mitocondrial[278,604-607]. Chung y cols. demostraron que los niveles plasmáticos de ARN del VHC realmente aumentan en los primeros meses después del TARGA y lo hacen aún más en personas con recuentos bajos de linfocitos CD4 antes del tratamiento[588,608]. Por tanto, los mecanismos por los que estos virus interactúan y la patogenia de la coinfección siguen siendo temas destacados de investigación.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL VHC EN PERSONAS INFECTADAS POR EL VIH

Pruebas serológicas

Según las directrices del Public Health Service estadounidense, a todas las personas infectadas por el VIH se les debería hacer una detección sistemática de infección por VHC al empezar la asistencia sanitaria (http://AIDSinfo.nih.gov). Ésta debe llevarse a cabo igual que en las personas sin infección por VIH (v. «Aplicación clínica de las pruebas para el VHC»). En las personas infectadas por el VIH, los títulos de anticuerpos pueden estar por debajo del nivel de detección, sobre todo cuando la inmunodeficiencia es avanzada ($CD4^+ < 100/mm^3$)[609-612]. Se han descrito casos de *serorreversión* de VHC que aparecen con la inmunodepresión y de *seroconversión* relacionada con tratamiento TARGA[605,613]. Por tanto, aunque la infección seronegativa no es frecuente en otros contextos[614], en las personas con anticuerpos negativos frente a VHC con infección por VIH y hepatopatía sin origen conocido debe determinarse el ARN del VHC para excluir esta posibilidad[378,572].

Tratamiento de la infección por VHC en personas infectadas con el VIH

El tratamiento de la infección por VHC en personas con VIH es similar en muchos aspectos al de las personas sin VIH. El estándar de asistencia actual también es la combinación de peginterferón-α y ribavirina[615-618]. En el estudio más extenso de los que se han publicado (APRICOT), 868 personas se distribuyeron de forma aleatoria para recibir interferón-α-2a estándar (3 μU, tres veces por semana) más ribavirina (800 mg/día), peginterferón-α-2a (180 μg/semana) más placebo, o peginterferón-α-2a (180 μg/semana) más ribavirina (800 mg/día); las tasas de RVS fueron del 12, 20 y 40%, respectivamente[616]. Al igual que en las personas no infectadas por el VIH, la respuesta virológica al peginterferón y la ribavirina varía en función del genotipo y del nivel de ARN del VHC previo al tratamiento[615-618]. En el estudio APRICOT, la tasa de RVS con peginterferón/ribavirina fue del 29% en las personas infectadas por el genotipo 1 y del 62% para las infectadas por el genotipo 2 o 3; las tasas de RVS también fueron mayores del 60% en las personas infectadas por el genotipo 1 con niveles de ARN del VHC previos al tratamiento menores o iguales a 800.000 UI/ml, en comparación con el 18% para las infectadas por el genotipo 1 que tenían niveles mayores de ARN del VHC y que recibieron el mismo tratamiento[616]. Como sucede en personas sin infección por el VIH, las que tomaron peginterferón y ribavirina, pero no lograron una RVP (85 de 289) casi nunca lograron una RVS (2 de 85)[615-618].

Las personas infectadas por el VIH tienen una mayor incidencia de algunos efectos adversos graves. La anemia asociada a ribavirina puede ser un problema mayor en personas coinfectadas con el VHC que en las que tienen monoinfección. Este problema se agrava por el uso concomitante de zidovudina[619]. La ribavirina también interactúa con la ddI, de modo que se eleva la concentración de ésta, con un aumento de su toxicidad, entre la que hay que citar casos mortales de hiperlactacidemia[620]. Aunque el tratamiento con interferón-α se asocia a una reducción relacionada con la dosis del recuento de leucocitos y del recuento absoluto de CD4, el porcentaje de linfocitos CD4 casi no varía y su uso no se asocia con el desarrollo de infecciones oportunistas[615-618]. También ha habido casos de insuficiencia hepática en personas coinfectadas con VIH y VHC cuando tomaban peginterferón-α y ribavirina, sobre todo cuando el tratamiento se comienza en personas que ya tienen cirrosis de grado B de Child[621]. El trasplante hepático es el único tratamiento disponible para las personas coinfectadas con VIH/VHC que presentan una cirrosis descompensada (es decir, grados B o C de Child)[622]. Sin embargo, la disponibilidad del trasplante hepático para las personas con esta coinfección en la mayoría de las zonas es baja. Es evidente que la prevención de la insuficiencia hepática (y la necesidad de trasplante) debe seguir siendo el principal objetivo.

Selección de los pacientes

Suele ser difícil decidir de forma individual el tratamiento de la infección por VHC en los pacientes coinfectados, porque debe sopesarse el aumento del riesgo de cirrosis frente a los bajos porcentajes de RVS y las preocupaciones adicionales sobre su seguridad. Al igual que en los pacientes no infectados con el VIH, estas decisiones deben basarse en el resultado de la biopsia hepática, otros factores que pueden disminuir los beneficios del tratamiento (estadio de la infección por VIH, consumo de alcohol) y enfermedades concurrentes (depresión) que puedan aumentar la toxicidad del tratamiento.

Si está indicado tratamiento del VIH, la terapia antirretroviral debe optimizarse antes de empezar el tratamiento del VHC, puesto que es razonable esperar mejores resultados. Los pacientes con hepatopatía descompensada (clase de Child B o C) no son candidatos al tratamiento, y se debe considerar el trasplante hepático, que de momento es experimental en personas infectadas por el VIH, pero puede salvar la vida[622,623].

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Stanley Lemon por sus amplias contribuciones a las primeras versiones de este capítulo. El trabajo del Dr. Thomas fue financiado en parte por las becas R01 DA013324m, R01 DA016078 y R01 DA013806 del Public Health Service de EE.UU., y el del Dr. Ray, por la beca R01 DA024565.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, et al. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 1975;**292**:767-70.
2. Prince AM, Brotman B, Grady GF, et al. Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. *Lancet* 1974;**2**:241-6.
3. Tabor E, Gerety RJ, Drucker JA, et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee. *Lancet* 1978;**1**:463-6.
4. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, et al. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1978;**1**:459-63.
5. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;**244**:359-64.
6. Choo QL, Richman KH, Han JH, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;**88**:2451-5.
7. Shimizu YK, Feinstone SM, Kohara M, et al. Hepatitis C virus: detection of intracellular virus particles by electron microscopy. *Hepatology* 1996;**23**:205-9.
8. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, et al. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol* 1994;**75**:1755-60.
9. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med* 2005;**11**:791-6.
10. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med* 2005;**11**:791-6.
11. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nat Med* 1995;**1**:564-9.
12. Theodore D, Lemon SM. GB virus C, hepatitis G virus, or human orphan flavivirus? *Hepatology* 1997;**25**:1285-6.
13. Robertson B, Myers G, Howard C, et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy. *Arch Virol* 1998;**143**:2493-50.
14. Hijikata M, Shimizu YK, Kato H, et al. Equilibrium centrifugation studies of hepatitis C virus: evidence for circulating immune complexes. *J Virol* 1993;**67**:1953-8.
15. Kanto T, Hayashi N, Takehara T, et al. Buoyant density of hepatitis C virus recovered from infected hosts: Two different features in sucrose equilibrium density-gradient centrifugation related to degree of liver inflammation. *Hepatology* 1994;**19**:296-302.
16. Choo SH, So HS, Cho JM, Ryu WS. Association of hepatitis C virus particles with immunoglobulin: A mechanism for persistent infection. *J Gen Virol* 1995;**76**:2337-41.
17. Miyamoto H, Okamoto H, Sato K, et al. Extraordinarily low density of hepatitis C virus estimated by sucrose density gradient centrifugation and the polymerase chain reaction. *J Gen Virol* 1992;**73**:715-8.
18. Friebe P, Lohmann V, Krieger N, et al. Sequences in the 5′ nontranslated region of hepatitis C virus required for RNA replication. *J Virol* 2001;**75**:12047-5.
19. Brown EA, Zhang H, Ping LH, et al. Secondary structure of the 5′ nontranslated regions of hepatitis C virus and pestivirus genomic RNAs. *Nucleic Acids Res* 1992;**20**:5041-5.
20. Bukh J, Purcell RH, Miller RH. Sequence analysis of the 5′ noncoding region of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;**89**:4942-6.
21. Kamoshita N, Tsukiyama-Kohara K, Kohara M, et al. Genetic analysis of internal ribosomal entry site on hepatitis C virus RNA: Implication for involvement of the highly ordered structure and cell type-specific transacting factors. *Virology* 1997;**233**:9-18.
22. Han JH, Shyamala V, Richman KH, et al. Characterization of the terminal regions of hepatitis C viral RNA: Identification of conserved sequences in the 5′ untranslated region and poly(A) tails at the 3′ end. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;**88**:1711-5.
23. Honda M, Ping LH, Rijnbrand RC, et al. Structural requirements for initiation of translation by internal ribosome entry within genome-length hepatitis C virus RNA. *Virology* 1996;**222**:31-42.
24. Pestova TV, Shatsky IN, Fletcher SP, et al. A prokaryotic-like mode of cytoplasmic eukaryotic ribosome binding to the initiation codon during internal translation initiation of hepatitis C and classical swine fever virus RNAs. *Genes Dev* 1998;**12**:67-83.
25. Spahn CM, Kieft JS, Grassucci RA, et al. Hepatitis C virus IRES RNA-induced changes in the conformation of the 40s ribosomal subunit. *Science* 2001;**291**:1959-62.
26. Otto GA, Puglisi JD. The pathway of HCV IRES-mediated translation initiation. *Cell* 2004;**119**:369-80.
27. Honda M, Brown EA, Lemon SM. Stability of a stem-loop involving the initiator AUG controls the efficiency of internal initiation of translation on hepatitis C virus RNA. *RNA* 1996;**2**:955-68.
28. Yamada N, Tanihara K, Takada A, et al. Genetic organization and diversity of the 3′ noncoding region of the hepatitis C virus genome. *Virology* 1996;**223**:255-61.
29. Kolykhalov AA, Feinstone SM, Rice CM. Identification of a highly conserved sequence element at the 3′ terminus of hepatitis C virus genome RNA. *J Virol* 1996;**70**:3363-71.
30. Tanaka T, Kato N, Cho MJ, et al. Structure of the 3′ terminus of the hepatitis C virus genome. *J Virol* 1996;**70**:3307-12.
31. Friebe P, Bartenschlager R. Genetic analysis of sequences in the 3′ nontranslated region of hepatitis C virus that are important for RNA replication. *J Virol* 2002;**76**:5326-38.
32. Yi M, Lemon SM. 3′ nontranslated RNA signals required for replication of hepatitis C virus RNA. *J Virol* 2003;**77**:3557-68.
33. You S, Rice CM. 3′ RNA elements in hepatitis C virus replication: Kissing partners and long poly(U). *J Virol* 2008;**82**:184-95.
34. Saito T, Owen DM, Jiang F, et al. Innate immunity induced by composition-dependent RIG-I recognition of hepatitis C virus RNA. *Nature* 2008;**454**:523-7.
35. Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, et al. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *Science* 2005;**309**:1577-81.
36. Grakoui A, Wychowski C, Lin C, et al. Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. *J Virol* 1993;**67**:1385-9.
37. Hijikata M, Kato N, Ootsuyama Y, et al. Gene mapping of the putative structural region of the hepatitis C virus genome by in vitro processing analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;**88**:5547-51.
38. Barba G, Harper F, Harada T, et al. Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;**94**:1200-5.
39. Yasui K, Wakita T, Tsukiyama-Kohara K, et al. The native form and maturation process of hepatitis C virus core protein. *J Virol* 1998;**72**:6048-55.
40. McLauchlan J, Lemberg MK, Hope G, et al. Intramembrane proteolysis promotes trafficking of hepatitis C virus core protein to lipid droplets. *EMBO J* 2002;**21**:3980-8.
41. Rouille Y, Helle F, Delgrange D, et al. Subcellular localization of hepatitis C virus structural proteins in a cell culture system that efficiently replicates the virus. *J Virol* 2006;**80**:2832-41.
42. Chen SY, Kao CF, Chen CM, et al. Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem* 2003;**278**:591-607.
43. Chang SC, Yen J-H, Kang H-Y, et al. Nuclear localization signals in the core protein of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;**205**:1284-90.
44. Santolini E, Migliaccio G, La Monica N. Biosynthesis and biochemical properties of the hepatitis C virus core protein. *J Virol* 1994;**68**:3631-4.
45. Suzuki R, Matsuura Y, Suzuki T, et al. Nuclear localization of the truncated hepatitis C virus core protein with its hydrophobic C terminus deleted. *J Gen Virol* 1995;**76**:53-61.
46. Ray RB, Meyer K, Ray R. Suppression of apoptotic cell death by hepatitis C virus core protein. *Virology* 1996;**226**:176-82.
47. Ray RB, Lagging LM, Meyer K, et al. Hepatitis C virus core protein cooperates with ras and transforms primary rat embryo fibroblasts to tumorigenic phenotype. *J Virol* 1996;**70**:4438-43.
48. Chen CM, You LR, Hwang LH, et al. Direct interaction of hepatitis C virus core protein with the cellular lymphotoxin-β receptor modulates the signal pathway of the lymphotoxin-β receptor. *J Virol* 1997;**71**:9417-26.
49. Matsumoto M, Hsieh TY, Zhu NL, et al. Hepatitis C virus core protein interacts with the cytoplasmic tail of lymphotoxin-β receptor. *J Virol* 1997;**71**:1301-9.
50. Ray RB, Steele R, Meyer K, et al. Transcriptional repression of p53 promoter by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem* 1997;**272**:10983-6.
51. Zhu NL, Khoshnan A, Schneider R, et al. Hepatitis C virus core protein binds to the cytoplasmic domain of tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 and enhances TNF-induced apoptosis. *J Virol* 1998;**72**:3691-7.
52. Shrivastava A, Manna SK, Ray R, et al. Ectopic expression of hepatitis C virus core protein differentially regulates nuclear transcription factors. *J Virol* 1998;**72**:9722-8.
53. Herzer K, Falk CS, Encke J, et al. Upregulation of major histocompatibility complex class I on liver cells by hepatitis C virus core protein via p53 and TAP1 impairs natural killer cell cytotoxicity. *J Virol* 2003;**77**:8299-30.
54. Kittlesen DJ, Chianese-Bullock KA, Yao ZQ, et al. Interaction between complement receptor gC1qR and hepatitis C virus core protein inhibits T-lymphocyte proliferation. *J Clin Invest* 2000;**106**:1239-4.
55. Yi M, Kaneko S, Yu DY, et al. Hepatitis C virus envelope proteins bind lactoferrin. *J Virol* 1997;**71**:5997-6002.
56. Op De Beeck A, Cocquerel L, Dubuisson J. Biogenesis of hepatitis C virus envelope glycoproteins. *J Gen Virol* 2001;**82**:2589-95.
57. Dubuisson J, Hsu HH, Cheung RC, et al. Formation and intracellular localization of hepatitis C virus envelope glycoprotein complexes expressed by recombinant vaccinia and Sindbis viruses. *J Virol* 1994;**68**:6147-60.
58. Ralston R, Thudium K, Berger K, et al. Characterization of hepatitis C virus envelope glycoprotein complexes expressed by recombinant vaccinia viruses. *J Virol* 1993;**67**:6753-61.
59. Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenblatt J, et al. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. *Virology* 1991;**180**:842-8.
60. Kato N, Ootsuyama Y, Ohkoshi S, et al. Characterization of hypervariable regions in the putative envelope protein of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;**189**:119-27.
61. Kato N, Ootsuyama Y, Tanaka T, et al. Marked sequence diversity in the putative envelope proteins of hepatitis C viruses. *Virus Res* 1992;**22**:107-23.
62. Farci P, Shimoda A, Wong D, et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;**93**:15394-9.
63. Kato N, Sekiya H, Ootsuyama Y, et al. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. *J Virol* 1993;**67**:3923-30.
64. Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C, et al. Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic HCV infections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;**89**:3468-72.
65. von Hahn T, Yoon JC, Alter H, et al. Hepatitis C virus continuously escapes from neutralizing antibody and T-cell responses during chronic infection in vivo. *Gastroenterology* 2007;**132**:667-78.
66. McAllister J, Casino C, Davidson F, et al. Long-term evolution of the hypervariable region of hepatitis C virus in a common-source-infected cohort. *J Virol* 1998;**72**:4893-905.
67. Penin F, Combet C, Germanidis G, et al. Conservation of the conformation and positive charges of hepatitis C virus E2 envelope glycoprotein hypervariable region 1 points to a role in cell attachment. *J Virol* 2001;**75**:5703-10.
68. Ray SC, Fanning L, Wang XH, et al. Divergent and convergent evolution after a common-source outbreak of hepatitis C virus. *J Exp Med* 2005;**201**:1753-9.
69. Ray SC, Wang YM, Laeyendecker O, et al. Acute hepatitis C virus structural gene sequences as predictors of persistent viremia: hypervariable region 1 as decoy. *J Virol* 1998;**73**:2938-46.
70. Forns X, Thimme R, Govindarajan S, et al. Hepatitis C virus lacking the hypervariable region 1 of the second envelope protein is infectious and causes acute resolving or persistent infection in chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;**97**:13318-23.
71. Jones CT, Murray CL, Eastman DK, et al. Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. *J Virol* 2007;**81**:8374-83.
72. Lin C, Lindenbach BD, Pragai BM, et al. Processing in the hepatitis C virus E2-NS2 region: identification of p7 and two distinct E2-specific products with different C termini. *J Virol* 1994;**68**:5063-7.
73. Griffin SD, Beales LP, Clarke DS, et al. The p7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug amantadine. *FEBS Lett* 2003;**535**:34-8.
74. Pavlovic D, Neville DC, Argaud O, et al. The hepatitis C virus p7 protein forms an ion channel that is inhibited by long-alkyl-chain iminosugar derivatives. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:6104-8.
75. Grakoui A, McCourt DW, Wychowski C, et al. A second hepatitis C virus-encoded proteinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;**90**:10583-7.
76. Santolini E, Pacini L, Fipaldini C, et al. The NS2 protein of hepatitis C virus is a transmembrane polypeptide. *J Virol* 1995;**69**:7461-7.
77. Lorenz IC, Marcotrigiano J, Dentzer TG, et al. Structure of the catalytic domain of the hepatitis C virus NS2-3 protease. *Nature* 2006;**442**:831-5.
78. Jirasko V, Montserret R, Appel N, et al. Structural and functional characterization of nonstructural protein 2 for its role in hepatitis C virus assembly. *J Biol Chem* 2008;**283**:28546-62.
79. Yi M, Ma Y, Yates J, et al. Compensatory mutations in E1, p7, NS2, and NS3 enhance yields of cell culture-infectious intergenotypic chimeric hepatitis C virus. *J Virol* 2007;**81**:629-38.
80. Kim JL, Morgenstern KA, Lin C, et al. Crystal structure of the hepatitis C virus NS3 protease domain complexed with a synthetic NS4A cofactor peptide. *Cell* 1996;**87**:343-55.
81. Tanji Y, Hijikata M, Satoh S, et al. Hepatitis C virus-encoded nonstructural protein NS4A has versatile functions in viral protein processing. *J Virol* 1995;**69**:1575-81.
82. Failla C, Tomei L, De Francesco R. Both NS3 and NS4A are required for proteolytic processing of hepatitis C virus nonstructural proteins. *J Virol* 1994;**68**:3753-60.
83. Lin C, Pragai BM, Grakoui A, et al. Hepatitis C virus NS3 serine proteinase: Trans-cleavage requirements and processing kinetics. *J Virol* 1994;**68**:8147-5.
84. Yao NH, Hesson T, Cable M, et al. Structure of the hepatitis C virus RNA helicase domain. *Nat Struct Biol* 1997;**4**:463-7.
85. Kim JL, Morgenstern KA, Griffith JP, et al. Hepatitis C virus NS3 RNA helicase domain with a bound oligonucleotide: the crystal structure provides insights into the mode of unwinding. *Structure* 1998;**6**:89-100.
86. Tai CL, Chi WK, Chen DS, Hwang LH. The helicase activity associated with hepatitis C virus nonstructural protein 3 (NS3). *J Virol* 1996;**70**:8477-84.
87. Kim DW, Kim J, Gwack Y, et al. Mutational analysis of the hepatitis C virus RNA helicase. *J Virol* 1997;**71**:9400-9.
88. Beran RK, Pyle AM. Hepatitis C viral NS3-4A protease activity is enhanced by the NS3 helicase. *J Biol Chem* 2008;**283**:29929-37.
89. Gale M, Foy EM. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature* 2005;**436**:939-45.
90. Sakamuro D, Furukawa T, Takegami T. Hepatitis C virus nonstructural protein NS3 transforms NIH 3T3 cells. *J Virol* 1995;**69**:3893-6.
91. Egger D, Wolk B, Gosert R, et al. Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

including a candidate viral replication complex. *J Virol* 2002;**76**:5974-8.
92. Konan KV, Giddings Jr TH, Ikeda M, et al. Nonstructural protein precursor NS4A/B from hepatitis C virus alters function and ultrastructure of host secretory apparatus. *J Virol* 2003;**77**:7843-55.
93. Macdonald A, Harris M. Hepatitis C virus NS5A: tales of a promiscuous protein. *J Gen Virol* 2004;**85**:2485-502.
94. Tellinghuisen TL, Marcotrigiano J, Rice CM. Structure of the zinc-binding domain of an essential component of the hepatitis C virus replicase. *Nature* 2005;**435**:374-9.
95. Huang L, Hwang J, Sharma SD, et al. Hepatitis C virus nonstructural protein 5A (NS5A) is an RNA-binding protein. *J Biol Chem* 2005;**280**:36417-28.
96. Witherell GW, Beineke P. Statistical analysis of combined substitutions in nonstructural 5A region of hepatitis C virus and interferon response. *J Med Virol* 2001;**63**:8-16.
97. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996;**334**:77-81.
98. Gale MJJ, Korth MJ, Tang NM, et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. *Virology* 1997;**230**:217-2.
99. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b: sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest* 1995;**96**:224-30.
100. Polyak SJ, Khabar KS, Paschal DM, et al. Hepatitis C virus nonstructural 5A protein induces interleukin-8, leading to partial inhibition of the interferon-induced antiviral response. *J Virol* 2001;**75**:6095-106.
101. Nakagawa M, Sakamoto N, Enomoto N, et al. Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;**313**:42-7.
102. Watashi K, Ishii N, Hijikata M, et al. Cyclophilin B is a functional regulator of hepatitis C virus RNA polymerase. *Mol Cell* 2005;**19**:111-22.
103. Xu Z, Choi J, Yen TS, et al. Synthesis of a novel hepatitis C virus protein by ribosomal frameshift. *EMBO J* 2001;**20**:3840-8.
104. Roussel J, Pillez A, Montpellier C, et al. Characterization of the expression of the hepatitis C virus F protein. *J Gen Virol* 2003;**84**:1751-9.
105. Branch AD, Stump DD, Gutierrez JA, et al. The hepatitis C virus alternate reading frame (ARF) and its family of novel products: the alternate reading frame protein/F-protein, the double-frameshift protein, and others. *Semin Liver Dis* 2005;**25**:105-17.
106. McMullan LK, Grakoui A, Evans MJ, et al. Evidence for a functional RNA element in the hepatitis C virus core gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;**104**:2879-84.
107. Agnello V, Abel G, Elfahal M, et al. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;**96**:12766-71.
108. Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO J* 2002;**21**:5017-25.
109. Gardner JP, Durso RJ, Arrigale RR, et al. L-SIGN (CD 209L) is a liver-specific capture receptor for hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:4498-503.
110. Lozach PY, Lortat-Jacob H, De Lavalette A, De L, et al. DC-SIGN and L-SIGN are high affinity binding receptors for hepatitis C virus glycoprotein E2. *J Biol Chem* 2003;**278**:20358-66.
111. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;**282**:938-41.
112. Evans MJ, von Hahn T, Tscherne DM, et al. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature* 2007;**446**:801-5.
113. Grove J, Huby T, Stamataki Z, et al. Scavenger receptor BI and BII expression levels modulate hepatitis C virus infectivity. *J Virol* 2007;**81**:3162-9.
114. Kolykhalov AA, Agapov EV, Blight KJ, et al. Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science* 1997;**277**:570-4.
115. Yanagi M, Purcell RH, Emerson SU, et al. Transcripts from a single full-length cDNA clone of hepatitis C virus are infectious when directly transfected into the liver of a chimpanzee. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;**94**:8738-43.
116. Shimizu YK, Hijikata M, Iwamoto A, et al. Neutralizing antibodies against hepatitis C virus and the emergence of neutralization escape mutant viruses. *J Virol* 1994;**68**:1494-500.
117. Negro F, Pacchioni D, Shimizu Y, et al. Detection of intrahepatic replication of hepatitis C virus RNA by in situ hybridization and comparison with histopathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;**89**:2247-51.
118. Krawczynski K, Beach MJ, Bradley DW, et al. Hepatitis C antigens in hepatocytes: immuno-morphologic detection and identification. *Gastroenterology* 1992;**103**:622-9.
119. Lerat H, Berby F, Trabaud MA, et al. Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells. *J Clin Invest* 1996;**97**:845-51.
120. Shimizu YK, Igarashi H, Kanematu T, et al. Sequence analysis of the hepatitis C virus genome recovered from serum, liver, and peripheral blood mononuclear cells of infected chimpanzees. *J Virol* 1997;**71**:5769-73.
121. Lam NP, Neumann AU, Gretch DR, et al. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa. *Hepatology* 1997;**26**:226-31.
122. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998;**282**:103-7.
123. Ramratnam B, Bonhoeffer S, Binley J, et al. Rapid production and clearance of HIV-1 and hepatitis C virus assessed by large volume plasma apheresis. *Lancet* 1999;**354**:1782-5.
124. Martell M, Esteban JI, Quer J, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol* 1992;**66**:3225-9.
125. Wang YM, Ray SC, Laeyendecker O, et al. Assessment of hepatitis C virus sequence complexity by electrophoretic mobilities of both single- and double-stranded DNAs. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:2982-9.
126. Kurosaki M, Enomoto N, Marumo F, et al. Rapid sequence variation in the hypervariable region of hepatitis C virus during the course of chronic infection. *Hepatology* 1993; **18**:1293-9.
127. Kao J-H, Chen P-J, Lai M-Y, et al. Quasispecies of hepatitis C virus and genetic drift of the hypervariable region in chronic type C hepatitis. *J Infect Dis* 1995;**172**:261-4.
128. Kato N, Ootsuyama Y, Sekiya H, et al. Genetic drift in hypervariable region 1 of the viral genome in persistent hepatitis C virus infection. *J Virol* 1994;**68**:4776-84.
129. Van Doorn L-J, Capriles I, Maertens G, et al. Sequence evolution of the hypervariable region in the putative envelope region E2/NS1 of hepatitis C virus is correlated with specific humoral immune responses. *J Virol* 1995;**69**:773-8.
130. Odeberg J, Yun ZB, Sönnerborg A, et al. Variation of hepatitis C virus hypervariable region 1 in immunocompromised patients. *J Infect Dis* 1997;**175**:938-43.
131. Booth JC, Kumar U, Webster D, et al. Comparison of the rate of sequence variation in the hypervariable region of E2/NS1 region of hepatitis C virus in normal and hypogammaglobulinemic patients. *Hepatology* 1998;**27**:223-7.
132. Weiner A, Erickson AL, Kansopon J, et al. Persistent hepatitis C virus infection in a chimpanzee is associated with emergence of a cytotoxic T lymphocyte escape variant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;**92**:2755-9.
133. Cox AL, Mosbruger T, Mao Q, et al. Cellular immune selection with hepatitis C virus persistence in humans. *J Exp Med* 2005;**201**:1741-52.
134. Ogata N, Alter HJ, Miller RH, Purcell RH. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;**88**:3392-6.
135. Abe K, Inchauspe G, Fujisawa K. Genomic characterization and mutation rate of hepatitis C virus isolated from a patient who contracted hepatitis during an epidemic of non-A, non-B hepatitis in Japan. *J Gen Virol* 1992;**73**:2725-9.
136. Okamoto H, Kojima M, Okada S, et al. Genetic drift of hepatitis C virus during an 8.2-year infection in a chimpanzee: variability and stability. *Virology* 1992;**190**:894-9.
137. Honda M, Kaneko S, Sakai A, et al. Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression of liver disease. *Hepatology* 1994;**20**:1144-51.
138. Wang XH, Netski DM, Astemborski J, et al. Progression of fibrosis during chronic hepatitis C is associated with rapid virus evolution. *J Virol* 2007;**81**:6513-22.
139. Cabot B, Esteban JI, Martell M, et al. Structure of replicating hepatitis C virus (HCV) quasispecies in the liver may not be reflected by analysis of circulating HCV virions. *J Virol* 1997;**71**:1732-4.
140. Maggi F, Fornai C, Vatteroni ML, et al. Differences in hepatitis C virus quasispecies composition between liver, peripheral blood mononuclear cells and plasma. *J Gen Virol* 1997; **78**:1521-5.
141. Rispeter K, Lu M, Behrens SE, et al. Hepatitis C virus variability: sequence analysis of an isolate after 10 years of chronic infection. *Virus Genes* 2000;**21**:179-88.
142. Simmonds P, Holmes EC, Cha T-A, et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 1993;**74**:2391-9.
143. Murphy D, Chamberland J, Dandavino R, et al. A new genotype of hepatitis C virus originating from central Africa. *Hepatology* 2007;**46**:623A.
144. Pybus OG, Charleston MA, Gupta S, et al. The epidemic behavior of the hepatitis C virus. *Science* 2001;**292**:2323-5.
145. Bukh J, Purcell RH, Miller RH. Sequence analysis of the core gene of 14 hepatitis C virus genotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;**91**:8239-43.
146. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995;**15**:41-63.
147. Simmonds P, Smith DB, McOmish F, et al. Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core. E1 and NS-5 regions. *J Gen Virol* 1994;**75**:1053-61.
148. Zein NN, Rakela J, Krawitt EL, et al. Hepatitis C virus genotypes in the United States: epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 1996;**125**:634-9.
149. Lau JYN, Davis GL, Prescott LE, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. *Ann Intern Med* 1996;**124**:868-76.
150. Dusheiko GM, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994;**19**:13-8.
151. Ray SC, Arthur RR, Carella A, et al. Genetic epidemiology of hepatitis C virus throughout Egypt. *J Infect Dis* 2000;**182**: 698-707.
152. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995;**21**:570-83.
153. Mellor J, Walsh EA, Prescott LE, et al. Survey of type 6 group variants of hepatitis C virus in southeast Asia by using core based genotyping assay. *J Clin Microbiol* 1996;**34**(2), 417-23.
154. Simmonds P, Mellor J, Sakuldamrongpanich T, et al. Evolutionary analysis of variants of hepatitis C virus found in South-East Asia: comparison with classifications based upon sequence similarity. *J Gen Virol* 1996;**77**:3013-24.
155. Pawlotsky J-M, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, et al. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1995;**171**:1607-10.
156. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;**42**:962-73.
157. Chang TT, Young KC, Yang YJ, et al. Hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells: comparing acute and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1996;**23**:977-81.
158. Navas S, Martín J, Quiroga JA, et al. Genetic diversity and tissue compartmentalization of the hepatitis C virus genome in blood mononuclear cells, liver, and serum from chronic hepatitis C patients. *J Virol* 1998;**72**:1640-6.
159. Zehender G, Meroni L, De Maddalena C, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in CD19 peripheral blood mononuclear cells of chronically infected patients. *J Infect Dis* 1997;**176**: 1209-14.
160. Lanford RE, Chavez D, Von Chisari F, et al. Lack of detection of negative-strand hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells and other extrahepatic tissues by the highly strand-specific rTth reverse transcriptase PCR. *J Virol* 1995; **69**:8079-83.
161. Laskus T, Radkowski M, Wang LF, et al. Hepatitis C virus negative strand RNA is not detected in peripheral blood mononuclear cells and viral sequences are identical to those in serum: a case against extrahepatic replication. *J Gen Virol* 1997;**78**:2747-50.
162. Sung VM, Shimodaira S, Doughty AL, et al. Establishment of B-cell lymphoma cell lines persistently infected with hepatitis C virus in vivo and in vitro: the apoptotic effects of virus infection. *J Virol* 2003;**77**:2134-46.
163. Agnello V, Abel G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1997;**40**:2007-15.
164. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993;**328**:465-70.
165. Chen M, Yun Z-B, Sällberg M, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in the cell fraction of saliva before and after oral surgery. *J Med Virol* 1995;**45**:223-6.
166. Fiore RJ, Potenza D, Monno L, et al. Detection of HCV RNA in serum and seminal fluid from HIV-1 co-infected intravenous drug addicts. *J Med Virol* 1995;**46**:364-7.
167. Mendel I, Muraine M, Riachi G, et al. Detection and genotyping of the hepatitis C RNA in tear fluid from patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1997;**51**:231-3.
168. Lohmann V, Korner F, Koch J, et al. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999;**285**:110-3.
169. Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM. Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science* 2000;**290**:1972-4.
170. Bukh J, Pietschmann T, Lohmann V, et al. Mutations that permit efficient replication of hepatitis C virus RNA in Huh-7 cells prevent productive replication in chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:14416-21.
171. Laras A, Zacharakis G, Hadziyannis SJ. Absence of the negative strand of GBV-C/HGV RNA from the liver. *J Hepatol* 1999;**30**:383-8.
172. Ikeda M, Yi M, Li K, et al. Selectable subgenomic and genome-length dicistronic RNAs derived from an infectious molecular clone of the HCV-N strain of hepatitis C virus replicate efficiently in cultured Huh-7 cells. *J Virol* 2002;**76**:2997-3006.
173. Yi M, Villanueva RA, Thomas DL, et al. Production of infectious genotype 1a hepatitis C virus (Hutchinson strain) in cultured human hepatoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:2310-5.
174. Lindenbach BD, Evans MJ, Syder AJ, et al. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science* 2005;**309**:623-6.
175. Farci P, Alter HJ, Wong D, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991;**325**:98-104.
176. Abe K, Inchauspe G. Transmission of hepatitis C by saliva. *Lancet* 1991;**337**:248.
177. Bassett SE, Brasky KM, Lanford RE. Analysis of hepatitis C virus-inoculated chimpanzees reveals unexpected clinical profiles. *J Virol* 1998;**72**:2589-9.
178. Martin A, Bodola F, Sangar DV, et al. Chronic hepatitis associated with GB virus B persistence in a tamarin after intrahepatic inoculation of synthetic viral RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:9962-7.
179. Kawamura T, Furusaka A, Koziel MJ, et al. Transgenic expression of hepatitis C virus structural proteins in the mouse. *Hepatology* 1997;**25**:1014-21.
180. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 1998;**4**:1065-7.
181. Wakita T, Taya C, Katsume A, et al. Efficient conditional transgene expression in hepatitis C virus cDNA transgenic mice mediated by the Cre/loxP system. *J Biol Chem* 1998; **273**:9001-6.

182. Mercer DF, Schiller DE, Elliott JF, et al. Hepatitis C virus replication in mice with chimeric human livers. *Nat Med* 2001;**7**:927-33.
183. Law M, Maruyama T, Lewis J, et al. Broadly neutralizing antibodies protect against hepatitis C virus quasispecies challenge. *Nat Med* 2008;**14**:25-7.
184. Shimizu YK, Weiner AJ, Rosenblatt J, et al. Early events in hepatitis C virus infection of chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;**87**:6441-4.
185. Abe K, Inchauspe G, Shikata T, et al. Three different patterns of hepatitis C virus infection in chimpanzees. *Hepatology* 1992;**15**:690-5.
186. Bassett SE, Guerra B, Brasky K, et al. Protective immune response to hepatitis C virus in chimpanzees rechallenged following clearance of primary infection. *Hepatology* 2001;**33**:1479-87.
187. Cox AL, Netski DM, Mosbruger T, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:951-8.
188. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005; **42**:86-92.
189. Sulkowski MS, Ray SC, Thomas DL. Needlestick transmission of hepatitis C. *JAMA* 2002;**287**:2406-13.
190. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999;**29**:908-14.
191. Thimme R, Oldach D, Chang KM, et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2001;**194**:1395-406.
192. Prince AM, Brotman B, Inchauspe G, et al. Patterns and prevalence of hepatitis C virus infection in posttransfusion non-A, non-B hepatitis. *J Infect Dis* 1993;**167**:1296-301.
193. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, et al. The course of hepatitis C viraemia in transfusion recipients prior to availability of antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2008;**15**:120-8.
194. Erickson AL, Kimura Y, Igarashi S, et al. The outcome of hepatitis C virus infection is predicted by escape mutations in epitopes targeted by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity* 2001;**15**:883-95.
195. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992;**327**:1899-905.
196. Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, et al. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995;**21**:639-44.
197. Kenny-Walsh E, Clinical outcomes after hepatitis C, infection from contaminated anti-D, immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999;**340**:1228-33.
198. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: Host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000;**284**:450-6.
199. Mehta SH, Cox A, Hoover DR, et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet* 2002;**359**:1478-83.
200. Netski DM, Mosbruger T, Depla E, et al. Humoral immune response in acute hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:667-75.
201. Adams G, Kuntz S, Rabalais G, et al. Natural recovery from acute hepatitis C virus infection by agammaglobulinemic twin children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;**16**:533-4.
202. Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. Incidence of hepatitis C in patients receiving different preparations of hepatitis B immunoglobulins after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;**128**:810-6.
203. Piazza M, Sagliocca L, Tosone G, et al. Sexual transmission of the hepatitis C virus and efficacy of prophylaxis with intramuscular immune serum globulin—A randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 1997;**157**:1537-44.
204. Farci P, Alter HJ, Wong DC, et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees after antibody-mediated in vitro neutralization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;**91**:7792-6.
205. Krawczynski K, Alter MJ, Tankersley DL, et al. Effect of immune globulin on the prevention of experimental hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 1996;**173**:822-8.
206. Gaud U, Langer B, Petropoulou T, et al. Changes in hypervariable region 1 of the envelope 2 glycoprotein of hepatitis C virus in children and adults with humoral immune defects. *J Med Virol* 2003;**69**:350-6.
207. Takaki A, Wiese M, Maertens G, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med* 2000;**6**:578-82.
208. Bartosch B, Dubuisson J, Cosset FL. Infectious hepatitis C virus pseudo-particles containing functional E1-E2 envelope protein complexes. *J Exp Med* 2003;**197**:633-42.
209. Roccasecca R, Ansuini H, Vitelli A, et al. Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1 and 2. *J Virol* 2003;**77**:1856-67.
210. Logvinoff C, Major ME, Oldach D, et al. Neutralizing antibody response during acute and chronic hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:10149-54.
211. Pestka JM, Zeisel MB, Blaser E, et al. Rapid induction of virus-neutralizing antibodies and viral clearance in a single-source outbreak of hepatitis C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; **104**:6025-30.
212. Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, et al. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. *J Clin Invest* 1996;**98**:706-14.
213. Diepolder HM, Gerlach JT, Zachoval R, et al. Immunodominant $CD4^+$ T-cell epitope within nonstructural protein 3 in acute hepatitis C virus infection. *J Virol* 1997; **71**:6011-9.
214. Gruner NH, Gerlach TJ, Jung MC, et al. Association of hepatitis C virus-specific $CD8^+$ T cells with viral clearance in acute hepatitis C. *J Infect Dis* 2000;**181**:1528-36.
215. Chang KM, Thimme R, Melpolder JJ, et al. Differential $CD4^+$ and $CD8^+$ T-cell responsiveness in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001;**33**:267-76.
216. Gruener NH, Lechner F, Jung MC, et al. Sustained dysfunction of antiviral $CD8^+$ T lymphocytes after infection with hepatitis C virus. *J Virol* 2001;**75**:5550-8.
217. Wedemeyer H, He XS, Nascimbeni M, et al. Impaired effector function of hepatitis C virus-specific $CD8^+$ T cells in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2002;**169**:3447-58.
218. Rutebemberwa A, Ray SC, Astemborski J, et al. High-programmed death-1 levels on hepatitis C virus-specific T cells during acute infection are associated with viral persistence and require preservation of cognate antigen during chronic infection. *J Immunol* 2008;**181**:8215-2.
219. Nelson DR, Marousis CG, Davis GL, et al. The role of hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocytes in chronic hepatitis C. *J Immunol* 1997;**158**:1473-81.
220. Rehermann B, Chang KM, McHutchison JG, et al. Quantitative analysis of the peripheral blood cytotoxic T lymphocyte response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Invest* 1996;**98**:1432-40.
221. Bronowicki JP, Vetter D, Uhl G, et al. Lymphocyte reactivity to hepatitis C virus (HCV) antigens shows evidence for exposure to HCV in HCV-seronegative spouses of HCV-infected patients. *J Infect Dis* 1997;**176**:518-22.
222. Koziel MJ, Wong DKH, Dudley D, et al. Hepatitis C virus-specific cytolytic T lymphocyte and T helper cell responses in seronegative persons. *J Infect Dis* 1997;**176**:859-66.
223. Shoukry NH, Grakoui A, Houghton M, et al. Memory $CD8^+$ T cells are required for protection from persistent hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2003;**197**:1645-5.
224. Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, et al. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science* 2003;**302**:659-62.
225. Kamal SM, Bianchi L, Al Tawil A, et al. Specific cellular immune response and cytokine patterns in patients coinfected with hepatitis C virus and *Schistosoma mansoni*. *J Infect Dis* 2001;**184**:972-8.
226. Kim AY, Schulze zur WJ, Kuntzen T, et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS Med* 2006;**3**:e492.
227. Thio CL, Gao X, Goedert JJ, et al. HLA-Cw*04 and hepatitis C virus persistence. *J Virol* 2002;**76**:4792-7.
228. Thursz M, Yallop R, Goldin R, et al. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The HENCORE group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research. *Lancet* 1999;**354**:2119-24.
229. Thio CL, Thomas DL, Goedert JJ, et al. Racial differences in HLA class II associations with hepatitis C virus outcomes. *J Infect Dis* 2001;**184**:16-21.
230. Neumann-Haefelin C, McKiernan S, Ward S, et al. Dominant influence of an HLA-B27 restricted $CD8^+$ T cell response in mediating HCV clearance and evolution. *Hepatology* 2006; **43**:563-72.
231. Crispe IN. Hepatic T cells and liver tolerance. *Nat Rev Immunol* 2003;**3**:51-62.
232. Foy E, Li K, Wang C, et al. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science* 2003;**300**:1145-8.
233. Li K, Foy E, Ferreon JC, et al. Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:2992-7.
234. Meylan E, Curran J, Hofmann K, et al. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature* 2005;**437**:1167-72.
235. Loo YM, Owen DM, Li K, et al. Viral and therapeutic control of IFN-beta promoter stimulator 1 during hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:6001-6.
236. Su AI, Pezacki JP, Wodicka L, et al. Genomic analysis of the host response to hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;**99**:15669-74.
237. Bigger CB, Brasky KM, Lanford RE. DNA microarray analysis of chimpanzee liver during acute resolving hepatitis C virus infection. *J Virol* 2001;**75**:7059-66.
238. Blindenbacher A, Duong FH, Hunziker L, et al. Expression of hepatitis C virus proteins inhibits interferon alpha signaling in the liver of transgenic mice. *Gastroenterology* 2003;**124**:1465-7.
239. Duong FHT, Filipowicz M, Tripodi M, et al. Hepatitis C virus inhibits interferon signaling through up-regulation of protein phosphatase 2A. *Gastroenterology* 2004;**126**:263-77.
240. Liu ZX, Govindarajan S, Okamoto S, et al. NK cells cause liver injury and facilitate the induction of T cell-mediated immunity to a viral liver infection. *J Immunol* 2000;**164**:6480-6.
241. Tseng CT, Klimpel GR. Binding of the hepatitis C virus envelope protein E2 to CD81 inhibits natural killer cell functions. *J Exp Med* 2002;**195**:43-9.
242. Crotta S, Stilla A, Wack A, et al. Inhibition of natural killer cells through engagement of CD81 by the major hepatitis C virus envelope protein. *J Exp Med* 2002;**195**:35-41.
243. Khakoo SI, Thio CL, Martin MP, et al. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science* 2004;**305**:872-4.
244. Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, et al. Negative regulation of NK cell activities by inhibitory receptor CD94/NKG2A leads to altered NK cell-induced modulation of dendritic cell functions in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2004;**173**:6072-81.
245. Bain C, Fatmi A, Zoulim F, et al. Impaired allostimulatory function of dendritic cells in chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2001;**120**:512-24.
246. Kanto T, Hayashi N, Takehara T, et al. Impaired allostimulatory capacity of peripheral blood dendritic cells recovered from hepatitis C virus-infected individuals. *J Immunol* 1999;**162**:5584-91.
247. Cox AL, Mosbruger T, Lauer GM, et al. Comprehensive analyses of $CD8^+$ T cell responses during longitudinal study of acute human hepatitis C. *Hepatology* 2005;**42**:104-12.
248. Disson O, Haouzi D, Desagher S, et al. Impaired clearance of virus-infected hepatocytes in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. *Gastroenterology* 2004;**126**: 859-72.
249. Wei X, Decker JM, Wang S, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature* 2003;**422**:307-12.
250. Farci P, Shimoda A, Coiana A, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000;**288**:339-44.
251. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;**332**:1463-6.
252. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;**12**:671-5.
253. Hopf U, Moller B, Kuther D, et al. Long-term follow-up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). *J Hepatol* 1990;**10**:69-76.
254. Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, et al. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1991;**14**:969-74.
255. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992;**16**:273-81.
256. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997;**26**:21S-8.
257. Power JP, Lawlor E, Davidson F, et al. Hepatitis C viraemia in recipients of Irish intravenous anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1994;**344**:1166-7.
258. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, et al. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000;**32**:91-6.
259. Rai R, Wilson LE, Astemborski J, et al. Severity and correlates of liver disease in hepatitis C virus–infected injection drug users. *Hepatology* 2002;**35**:1247-55.
260. Wilson LE, Torbenson M, Astemborski J, et al. Progression of liver fibrosis among injection drug users with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;**43**:788-95.
261. Seeff LB, Buskell-Bales ZB, Wright EC, et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992;**327**:1906-11.
262. Alberti A, Noventa F, Benvegnu L, et al. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002;**137**:961-4.
263. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000;**132**:105-11.
264. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis C: a follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;**112**:463-72.
265. Colombo M, De Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;**325**:675-80.
266. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;**328**:1797-801.
267. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;**349**:825-32.
268. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;**124**:97-104.
269. Wali M, Lewis S, Hubscher S, et al. Histological progression during short-term follow-up of patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 1999;**6**:445-52.
270. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994;**20**:15-20.
271. Feldmann G. Critical analysis of the methods used to morphologically quantify hepatic fibrosis. *J Hepatol* 1995;**22**:49-54.
272. Westin J, Lagging LM, Wejstal R, et al. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver* 1999;**19**:183-7.
273. Corrao G, Aricò S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998;**27**:914-9.
274. Ostapowicz G, Watson KJR, Locarnini SA, et al. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1998;**27**:1730-5.
275. Pessione F, Degos F, Marcellin P, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;**27**:1717-22.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

276. Schiff ER. Hepatitis C and alcohol. *Hepatology* 1997;**26**: 39S-42S.
277. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002;**36**:729-36.
278. Okuda M, Li K, Beard MR, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 2002;**122**: 366-75.
279. Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, et al. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991;**14**:64-7.
280. Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M, et al. The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus–related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1996;**91**:1195-203.
281. Benvegnù L, Fattovich G, Noventa F, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Cancer* 1994;**74**:2442-8.
282. Enomoto M, Nishiguchi S, Fukuda K, et al. Characteristics of patients with hepatitis C virus with and without GB virus C/ hepatitis G virus co-infection and efficacy of interferon alfa. *Hepatology* 1998;**27**:1388-93.
283. Laskus T, Radkowski M, Wang LF, et al. Lack of evidence for hepatitis G virus replication in the livers of patients coinfected with hepatitis C and G viruses. *J Virol* 1997;**71**:7804-6.
284. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;**6**:602-10.
285. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, et al. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis* 1996;**174**:690-5.
286. Sherman KE, O'Brien J, Gutierrez AG, et al. Quantitative evaluation of hepatitis C virus RNA in patients with concurrent human immunodeficiency virus infections. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:2679-82.
287. Bierhoff E, Fischer HP, Willsch E, et al. Liver histopathology in patients with concurrent chronic hepatitis C and HIV infection. *Virchows Arch Int J Pathol* 1997;**430**:271-7.
288. Cribier B, Schmitt C, Rey D, et al. HIV increases hepatitis C viraemia irrespective of the hepatitis C virus genotype. *Res Virol* 1997;**148**:267-71.
289. Kamal SM, Rasenack JW, Bianchi L, et al. Acute hepatitis C without and with schistosomiasis: correlation with hepatitis C-specific $CD4(^{+})$ T-cell and cytokine response. *Gastroenterology* 2001;**121**:646-5.
290. Bjoro K, Froland SS, Yun Z, et al. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994;**331**:1607-11.
291. Gretch DR, Bacchi CE, Corey L, et al. Persistent hepatitis C virus infection after liver transplantation: clinical and virological features. *Hepatology* 1995;**22**:1-9.
292. Collier J, Heathcote J. Hepatitis C viral infection in the immunosuppressed patient. *Hepatology* 1998;**27**:2-6.
293. Vogt M, Lang T, Frosner G, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999;**341**:866-70.
294. Kage M, Fujisawa T, Shiraki K, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children. Child Liver Study Group of Japan. *Hepatology* 1997;**26**:771-5.
295. Ni YH, Chang MH, Lin KH, et al. Hepatitis C viral infection in thalassemic children: clinical and molecular studies. *Pediatr Res* 1996;**39**:323-8.
296. Goodman ZD, Ishak KG. Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis* 1995;**15**:70-81.
297. Friedman SL. Liver fibrosis—from bench to bedside. *J Hepatol* 2003;**38**(Suppl 1):S38-53.
298. Winwood PJ, Schuppan D, Iredale JP, et al. Kupffer cell-derived 95-kd type IV collagenase/gelatinase B: characterization and expression in cultured cells. *Hepatology* 1995;**22**: 304-15.
299. Paradis V, Scoazec JY, Kollinger M, et al. Cellular and subcellular localization of acetaldehyde-protein adducts in liver biopsies from alcoholic patients. *J Histochem Cytochem* 1996;**44**:1051-7.
300. Matsuoka M, Tsukamoto H. Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell–derived transforming growth factor beta: implication for a pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis. *Hepatology* 1990;**11**:599-605.
301. Shi Z, Wakil AE, Rockey DC. Strain-specific differences in mouse hepatic wound healing are mediated by divergent T helper cytokine responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;**94**:10663-8.
302. Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007;**13**: 1324-32.
303. Nousbaum J-B, Pol S, Nalpas B, et al. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995;**122**:161-8.
304. Gretch D, Corey L, Wilson J, et al. Assessment of hepatitis C virus RNA levels by quantitative competitive RNA polymerase chain reaction: high titer viremia correlates with advanced stage of disease. *J Infect Dis* 1994;**169**:1219-25.
305. Vlahov D, Graham N, Hoover D, et al. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users—Plasma viral load and $CD4^{+}$ cell count. *JAMA* 1998;**279**:35-40.
306. Mellors JW, Rinaldo CRJ, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996;**272**:1167-70.
307. Wiley TE, Brown J, Chan J. Hepatitis C infection in African Americans: its natural history and histological progression. *Am J Gastroenterol* 2002;**97**:700-6.
308. Reynolds WF, Patel K, Pianko S, et al. A genotypic association implicates myeloperoxidase in the progression of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Genes Immun* 2002;**3**:345-9.
309. Asti M, Martinetti M, Zavaglia C, et al. Human leukocyte antigen class II and III alleles and severity of hepatitis C virus–related chronic liver disease. *Hepatology* 1999;**29**:1272-9.
310. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;**31**:828-33.
311. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;**340**:745-50.
312. Deuffic S, Poynard T, Valleron AJ. Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. *J Viral Hepat* 1999;**6**:411-3.
313. Saito I, Miyamura T, Ohbayashi A, et al. Hepatitis C virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;**87**:6547-9.
314. Bukh J, Miller RH, Kew MC, et al. Hepatitis C virus RNA in southern African blacks with hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;**90**:1848-51.
315. Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997;**25**:754-8.
316. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Intern Med* 1992;**116**:97-102.
317. Edamoto Y, Tani M, Kurata T, et al. Hepatitis C and B virus infections in hepatocellular carcinoma—Analysis of direct detection of viral genome in paraffin embedded tissues. *Cancer* 1996;**77**:1787-91.
318. Kiyosawa K, Furuta S. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1994;**61**:98-120.
319. Zein NN, Poterucha JJ, Gross J.B. Jr., et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C genotype 1b. *Am J Gastroenterol* 1996;**91**:2560-2.
320. Yu MC, Yuan JM, Ross RK, et al. Presence of antibodies to the hepatitis B surface antigen is associated with an excess risk for hepatocellular carcinoma among non-Asians in Los Angeles county, California. *Hepatology* 1997;**25**:226-8.
321. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, et al. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology* 1997;**112**:184-7.
322. Silini E, Bottelli R, Asti M, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a case-control study. *Gastroenterology* 1996;**111**:199-205.
323. Lerat H, Honda M, Beard MR, et al. Steatosis and liver cancer in transgenic mice expressing the structural and nonstructural proteins of hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2002; **122**:352-65.
324. Nakamoto Y, Guidotti LG, Kuhlen CV, et al. Immune pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Med* 1998;**188**:341-50.
325. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. *N Engl J Med* 1991; **325**:1325-9.
326. Yanagi M, Kaneko S, Unoura M, et al. Hepatitis C virus in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;**324**:1895-6.
327. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, et al. Hepatitis C virus–associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1996;**335**:631-4.
328. Wright TL, Hsu H, Donegan E, et al. Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis. *Ann Intern Med* 1991;**115**:111-2.
329. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;**338**:286-90.
330. Koretz RL, Abbey H, Coleman E, et al. Non-A, non-B post-transfusion hepatitis: looking back in the second decade. *Ann Intern Med* 1993;**119**:110-5.
331. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998;**27**:209-12.
332. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, et al. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2002;**35**:704-8.
333. Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, et al. Impact of hepatitis C on health-related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005;**41**:790-800.
334. Conry-Cantilena C, Vanraden MT, Gibble J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;**334**:1691-6.
335. Inglesby TV, Rai R, Astemborski J, et al. A prospective, community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use. *Hepatology* 1999;**29**:590-6.
336. Perrillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology* 1997;**26**:57S-61S.
337. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. *Ann Intern Med* 1995;**123**:330-7.
338. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;**43**:1303-10.
339. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Hepatology* 2001;**33**:1554.
340. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004;**126**:586-97.
341. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; **126**:840-8.
342. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;**38**:75-85.
343. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004;**127**:1372-80.
344. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;**42**:1208-36.
345. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in Type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992;**327**:1490-5.
346. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992;**117**:573-7.
347. Alric L, Plaisier E, Theault S, et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus–associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis* 2004;**43**:617-23.
348. Rasul I, Shepherd FA, Kamel-Reid S, et al. Detection of occult low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with chronic hepatitis C infection and mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1999;**29**:543-7.
349. Negri E, Little D, Boiocchi M, et al. B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: a systematic review. *Int J Cancer* 2004;**111**:1-8.
350. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, et al. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci* 2004;**95**:745-52.
351. Herrero C, Vicente A, Bruguera M, et al. Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet* 1993;**341**:788-9.
352. DeCastro M, Sanchez J, Herrera JF, et al. Hepatitis C virus antibodies and liver disease in patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1993;**17**:551-7.
353. Gumber SC, Chopra S, Hepatitis C. A multifaceted disease—Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995;**123**:615-20.
354. Koike K, Moriya K, Ishibashi K, et al. Sialadenitis histologically resembling Sjogren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;**94**:233-6.
355. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993;**18**:253-7.
356. McHutchinson JG, Person JL, Govindarajan S, et al. Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk populations. *Hepatology* 1992;**15**:19-25.
357. Nakatsuji Y, Matsumoto A, Tanaka E, et al. Detection of chronic hepatitis C virus infection by four diagnostic systems: first-generation and second-generation enzyme-linked immunosorbent assay, second-generation recombinant immunoblot assay and nested polymerase chain reaction analysis. *Hepatology* 1992;**16**:300-5.
358. Chien DY, Choo QL, Tabrizi A, et al. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection using an immunodominant chimeric polyprotein to capture circulating antibodies: reevaluation of the role of HCV in liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;**89**:10011-5.
359. Couroucé A-M, Le Marrec N, Girault A, et al. Anti-hepatitis C virus (anti-HCV) seroconversion in patients undergoing hemodialysis: comparison of second- and third-generation anti-HCV assays. *Transfusion* 1994;**34**:790-5.
360. Vallari DS, Jett BW, Alter HJ, et al. Serological markers of posttransfusion hepatitis C viral infection. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:552-6.
361. van der Poel CL, Cuypers HTM, Reesink HW, et al. Confirmation of hepatitis C virus infection by new four-antigen recombinant immunoblot assay. *Lancet* 1991;**337**:317-9.
362. Buffet C, Charnaux N, Laurent-Puig P, et al. Enhanced detection of antibodies to hepatitis C virus by use of a third-generation recombinant immunoblot assay. *J Med Virol* 1994;**43**:259-61.
363. McGuinness PH, Bishop GA, Lien A, et al. Detection of serum hepatitis C virus RNA in HCV antibody-seropositive volunteer blood donors. *Hepatology* 1993;**18**:485-90.
364. Vrielink H, van der Poel CL, Reesink HW, et al. Look-back study of infectivity of anti-HCV ELISA-positive blood components. *Lancet* 1995;**345**:95-6.
365. Damen M, Zaaijer HL, Cuypers HTM, et al. Reliability of the third-generation recombinant immunoblot assay for hepatitis C virus. *Transfusion* 1995;**35**:745-9.
366. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;**27**:1700-2.
367. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003;**52**:1-13 15.

368. Lau JY, Davis GL, Kniffen J, et al. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet* 1993; **341**:1501-4.
369. Sarrazin C, Hendricks DA, Sedarati F, et al. Assessment, by transcription-mediated amplification, of virologic response in patients with chronic hepatitis C virus treated with peginterferon alpha-2a. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:2850-5.
370. Davis GL, Lau JYN, Urdea MS, et al. Quantitative detection of hepatitis C virus RNA with a solid-phase signal amplification method: definition of optimal conditions for specimen collection and clinical application in interferon-treated patients. *Hepatology* 1994;**19**:1337-41.
371. Gordon SC, Dailey PJ, Silverman AL, et al. Sequential serum hepatitis C viral RNA levels longitudinally assessed by branched DNA signal amplification. *Hepatology* 1998;**28**:1702-6.
372. Nguyen TT, Sedghi-Vaziri A, Wilkes LB, et al. Fluctuations in viral load (HCV RNA) are relatively insignificant in untreated patients with chronic HCV infection. *J Viral Hepat* 1996;**3**:75-8.
373. Miskovsky EP, Carella AV, Gutekunst K, et al. Clinical characterization of a competitive PCR assay for quantitative testing of hepatitis C virus. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:1975-9.
374. Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO Collaborative Study Group. *Vox Sang* 1999;**76**:149-58.
375. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;**36**:S65-73.
376. Bouvier-Alias M, Patel K, Dahari H, et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology* 2002;**36**:211-8.
377. Stuyver L, Wyseur A, Van Arnhem W, et al. Second-generation line probe assay for hepatitis C virus genotyping. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:2259-66.
378. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2009;**49**:1335-74.
379. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;**130**:225-30.
380. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;**1**:431-5.
381. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;**24**:289-93.
382. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;**22**:696-9.
383. Goldin RD, Goldin JG, Burt AD, et al. Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1996;**25**:649-54.
384. McGill DB, Rakela J, Sinsmeister AR, et al. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990;**99**:1392-400.
385. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;**97**:2614-8.
386. Gordon SC, Fang JW, Silverman AL, et al. The significance of baseline serum alanine aminotransferase on pretreatment disease characteristics and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;**32**:400-4.
387. Persico M, Persico E, Suozzo R, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000;**118**:760-4.
388. Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998;**27**: 868-72.
389. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;**95**:734-9.
390. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, et al. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;**93**:44-8.
391. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;**113**:1609-16.
392. Matsumura H, Moriyama M, Goto I, et al. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C—a study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat* 2000;**7**:268-75.
393. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;**357**:1069-75.
394. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;**38**:518-26.
395. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;**36**:986-92.
396. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar K, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005;**43**:78-84.
397. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;**43**:1317-25.
398. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, et al. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol* 2009;**50**:36-41.
399. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;**128**:343-50.
400. de Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus–coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;**41**:175-9.
401. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;**55**:403-8.
402. World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec* 1997:341-8.
403. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006;**144**:705-14.
404. Baillargeon J, Wu H, Kelley MJ, et al. Hepatitis C seroprevalence among newly incarcerated inmates in the Texas correctional system. *Public Health* 2003;**117**:43-8.
405. Abdel-Wahab MF, Zakaria S, Kamel M, et al. High seroprevalence of hepatitis C infection among risk groups in Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 1994;**51**:563-7.
406. Kamel MA, Ghaffar YA, Wasef MA, et al. High HCV prevalence in Egyptian blood donors. *Lancet* 1992;**340**:427.
407. Osella AR, Misciagna G, Leone A, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of southern Italy. *J Hepatol* 1997;**27**:30-5.
408. Chiaramonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U, et al. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: a case-control study in Italy. *J Hepatol* 1996;**24**:129-34.
409. Nakashima K, Ikematsu H, Hayashi J, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus among the population of an endemic area of Japan. *JAMA* 1995;**274**:1459-61.
410. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, et al. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy. *Hepatology* 1997;**26**:1006-11.
411. Prati D, Capelli C, Silvani C, et al. The incidence and risk factors of community-acquired hepatitis C in a cohort of Italian blood donors. *Hepatology* 1997;**25**:702-4.
412. Noguchi S, Sata M, Suzuki H, et al. Routes of transmission of hepatitis C virus in an endemic rural area of Japan—Molecular epidemiologic study of hepatitis C virus infection. *Scand J Infect Dis* 1997;**29**:23-8.
413. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000;**355**:887-91.
414. Thomas DL, Cannon RO, Shapiro CN, et al. Hepatitis C, hepatitis B, and human immunodeficiency virus infections among non-intravenous drug-using patients attending clinics for sexually transmitted diseases. *J Infect Dis* 1994;**169**:990-5.
415. Kelen GD, Green GB, Purcell RH, et al. Hepatitis B and hepatitis C in emergency department patients. *N Engl J Med* 1992;**326**:1399-404.
416. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998;**47**(No. RR–19), 1-39.
417. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, et al. Hepatitis C virus RNA in saliva of patients with posttransfusion hepatitis and low efficiency of transmission among spouses. *J Med Virol* 1992;**36**:28-31.
418. Esteban JI, Lopez-Talavera JC, Genesca J, et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991;**115**:443-9.
419. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service interagency guidelines for screening blood, plasma, organs, tissue and semen for evidence of hepatitis B and C. *MMWR* 1991;**40**:1-23.
420. Donahue JG, Munoz A, Ness PM, et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992;**327**:369-73.
421. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996;**334**:1685-90.
422. Blanchette V, Walker I, Gill P, et al. Hepatitis C infection in patients with hemophilia: results of a national survey. Canadian Hemophilia Clinic Directors Group. *Transfus Med Rev* 1994;**8**:210-7.
423. Kinoshita T, Miyake K, Okamoto H, et al. Imported hepatitis C virus genotypes in Japanese hemophiliacs. *J Infect Dis* 1993;**168**:249-50.
424. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med* 1992;**327**:910-5.
425. Konig V, Bauditz J, Lobeck H, et al. Hepatitis C virus reinfection in allografts after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992;**16**:1137-43.
426. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997;**26**:62S-5.
427. Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, et al. Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users in Baltimore. *Medicine* 1995;**74**:212-20.
428. Bolumar F, Hernandez-Aguado I, Ferrer L, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C in a population of intravenous drug users in Valencia, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol* 1996;**25**:204-9.
429. Van Ameijden EJ, van den Hoek JA, Mientjes GH, et al. A longitudinal study on the incidence and transmission patterns of HIV, HBV and HCV infection among drug users in Amsterdam. *Eur J Epidemiol* 1993;**9**:255-62.
430. Patti AM, Santi AL, Pompa MG, et al. Viral hepatitis and drugs: a continuing problem. *Int J Epidemiol* 1993;**22**:135-9.
431. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, et al. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health* 1996;**86**:655-61.
432. Garfein RS, Doherty MC, Monterroso ER, et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;**18**(Suppl 1):S11-9.
433. Ko YC, Ho MS, Chiang TA, et al. Tattooing as a risk of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 1992;**38**:288-91.
434. Sun DX, Zhang FG, Geng YQ, et al. Hepatitis C transmission by cosmetic tattooing in women. *Lancet* 1996;**347**:541.
435. Dusheiko GM, Smith M, Scheuer PJ. Hepatitis C virus transmission by human bite. *Lancet* 1990;**336**:503-4.
436. Thompson ND, Perz JF, Moorman AC, et al. Nonhospital health care–associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med* 2009;**150**:33-9.
437. Acute hepatitis C virus infections attributed to unsafe injection practices at an endoscopy clinic—Nevada, 2007. *MMWR* 2008;**57**:513-7.
438. Martinez-Bauer E, Forns X, Armelles M, et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol* 2008;**48**:20-7.
439. Dumpis U, Kovalova Z, Jansons J, et al. An outbreak of HBV and HCV infection in a paediatric oncology ward: epidemiological investigations and prevention of further spread. *J Med Virol* 2003;**69**:331-8.
440. Ross RS, Viazov S, Khudyakov YE, et al. Transmission of hepatitis C virus in an orthopedic hospital ward. *J Med Virol* 2009;**81**:249-57.
441. Bronowicki JP, Venard V, Botté C, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997;**337**:237-40.
442. Allander T, Gruber A, Naghavi M, et al. Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a haematology ward. *Lancet* 1995;**345**:603-7.
443. Patel PR, Larson AK, Castel AD, et al. Hepatitis C virus infections from a contaminated radiopharmaceutical used in myocardial perfusion studies. *JAMA* 2006;**296**:2005-11.
444. Girou E, Chevaliez S, Challine D, et al. Determinant roles of environmental contamination and noncompliance with standard precautions in the risk of hepatitis C virus transmission in a hemodialysis unit. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:627-33.
445. Schvarcz R, Johansson B, Nyström B, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *Infection* 1997;**25**:74-7.
446. Munro J, Biggs JD, McCruden EAB. Detection of a cluster of hepatitis C infections in a renal transplant unit by analysis of sequence variation of the NS5a gene. *J Infect Dis* 1996;**174**:177-80.
447. Hutin YJ, Hauri AM, Armstrong GL. Use of injections in healthcare settings worldwide, 2000: literature review and regional estimates. *BMJ* 2003;**327**:1075.
448. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med* 1991;**115**:367-9.
449. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *N Engl J Med* 1997;**336**: 919-22.
450. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992;**16**:1109-14.
451. Seeff LB, Wright EC, Zimmerman HJ, et al. Type B hepatitis after needle-stick exposure: prevention with hepatitis B immune globulin. *Ann Intern Med* 1978;**88**:285-93.
452. Sartori M, La Terra G, Aglietta M, et al. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scand J Infect Dis* 1993;**25**:270-1.
453. Thomas DL, Gruninger SE, Siew C, et al. Occupational risk of hepatitis C infections among general dentists and oral surgeons in North America. *Am J Med* 1996;**100**:41-5.
454. Thomas DL, Factor S, Kelen G, et al. Hepatitis B and C in health care workers at the Johns Hopkins Hospital. *Arch Intern Med* 1993;**153**:1705-12.
455. Gerberding JL. Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: final report from a longitudinal study. *J Infect Dis* 1994;**170**:1410-7.
456. Esteban JI, Gómez J, Martell M, et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996; **334**:555-60.
457. Cardell K, Widell A, Fryden A, et al. Nosocomial hepatitis C in a thoracic surgery unit: retrospective findings generating a prospective study. *J Hosp Infect* 2008;**68**:322-8.
458. Liou TC, Chang TT, Young KC, et al. Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid, and ascites. *J Med Virol* 1992;**37**:197-202.
459. Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore: an analysis of 309 sex partnerships. *J Infect Dis* 1995;**171**:768-75.
460. van Doornum GJJ, Hooykaas C, Cuypers MT, et al. Prevalence of hepatitis C virus infections among heterosexuals with multiple partners. *J Med Virol* 1991;**35**:22-7.
461. Akahane Y, Kojima M, Sugai Y, et al. Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type C chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1994;**120**:748-52.
462. Chayama K, Kobayashi M, Tsubota A, et al. Molecular analysis of intraspousal transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1995;**22**:431-9.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

463. Kao JH, Chen PJ, Yang PM, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: the important role of infections between spouses. *J Infect Dis* 1992;**166**:900-3.
464. Bresters D, Mauser-Bunschoten ED, Reesink HW, et al. Sexual transmission of hepatitis C. *Lancet* 1993;**342**:210-1.
465. Everhart JE, Di Bisceglie AM, Murray LM, et al. Risk for non-A, non-B (type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. *Ann Intern Med* 1990;**112**:544-5.
466. Brettler DB, Mannucci PM, Gringeri A, et al. The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C infected hemophilic males: an international, multicenter study. *Blood* 1992;**80**:540-3.
467. Gordon SC, Patel AH, Kulesza GW, et al. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1992;**87**:1849-51.
468. Vandelli C, Renzo F, Romano L, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;**99**:855-9.
469. Osmond DH, Charlebois E, Sheppard HW, et al. Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B virus infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1993;**167**:66-71.
470. Bodsworth NJ, Cunningham P, Kaldor J, et al. Hepatitis C virus infection in a large cohort of homosexually active men: independent associations with HIV-1 infection and injecting drug use but not sexual behaviour. *Genitourin Med* 1996;**72**:118-22.
471. Zaaijer HL, Cuypers HTM, Reesink HW, et al. Reliability of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus. *Lancet* 1993;**341**:722-4.
472. Ohto H, Terazawa S, Nobuhiko S, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994;**330**:744-50.
473. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995;**345**:289-91.
474. Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ* 1998;**317**:437-41.
475. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005;**192**:1880-9.
476. Ogasawara S, Kage M, Kosai K, et al. Hepatitis C virus RNA in saliva and breastmilk of hepatitis C carrier mothers. *Lancet* 1993;**341**:561.
477. Resti M, Azzari C, Lega L, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Acta Paediatr* 1995;**84**:251-5.
478. Lin H-H, Kao J-H, Hsu H-Y, et al. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus–infected mothers. *J Pediatr* 1995;**126**:589-91.
479. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Hepatitis C virus infection. *Pediatrics* 1998;**101**:481-5.
480. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000;**356**:904-7.
481. Dore GJ, Kaldor JM, McCaughan GW. Systematic review of role of polymerase chain reaction in defining infectiousness among people infected with hepatitis C virus. *BMJ* 1997; **315**:333-7.
482. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1–infected mothers. *J Infect Dis* 1998;**177**:1480-8.
483. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, et al. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1991;**115**:764-8.
484. Lam JPH, McOmish F, Burns SM, et al. Infrequent vertical transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1993;**167**:572-6.
485. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, et al. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. *Blood* 1994;**84**:1020-3.
486. Lau DT, Kleiner DE, Ghany MG, et al. 10-year follow-up after interferon-α therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;**28**:1121-7.
487. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-α therapy. *Ann Intern Med* 1997;**127**:875-81.
488. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;**122**:1303-1.
489. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999;**117**:1164-72.
490. Heathcote EJ, Keeffe EB, Lee SS, et al. Re-treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon. *Hepatology* 1998;**27**: 1136-43.
491. Serfaty L, Aumaître H, Chazouillères O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus–related cirrhosis. *Hepatology* 1998;**27**:1435-40.
492. Kaneko T, Tanji Y, Satoh S, et al. Production of two phosphoproteins from the NS5A region of the hepatitis C viral genome. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;**205**:320-6.
493. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;**147**: 677-84.
494. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;**346**:1051-5.
495. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;**132**:517-24.
496. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005;**142**:105-14.
497. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008;**359**:2429-41.
498. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. *N Engl J Med* 1989;**321**:1501-6.
499. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1989;**321**:1506-10.
500. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995;**332**: 1457-62.
501. Keeffe EB, Hollinger FB, Bailey R, et al. Therapy of hepatitis C: consensus interferon trials. *Hepatology* 1997;**26**:101S-7.
502. Lee WM. Therapy of hepatitis C: interferon alfa-2a trials. *Hepatology* 1997;**26**:89S-95S.
503. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; **343**:1666-72.
504. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;**343**:1673-80.
505. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;**347**:975-82.
506. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;**358**:958-65.
507. Crotty S, Cameron CE, Andino R. RNA virus error catastrophe: direct molecular test by using ribavirin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;**98**:6895-900.
508. Lanford RE, Guerra B, Lee H, et al. Antiviral effect and virus-host interactions in response to alpha interferon, gamma interferon, poly(i)-poly(c), tumor necrosis factor alpha, and ribavirin in hepatitis C virus subgenomic replicons. *J Virol* 2003;**77**:1092-104.
509. Patterson JL, Fernandez-Larson R. Molecular mechanisms of action of ribavirin. *Rev Infect Dis* 1990;**12**:1139-46.
510. Pawlotsky JM, Dahari H, Neumann AU, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2004; **126**:703-14.
511. Bodenheimer HCJ, Lindsay KL, Davis GL, et al. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997;**26**:473-7.
512. Dusheiko G, Main J, Thomas H, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J Hepatol* 1996;**25**:591-8.
513. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C—A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;**123**:897-903.
514. Davis GL, Esteban-Muir R, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;**339**:1493-9.
515. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;**339**:1485-92.
516. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon α2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;**352**: 1426-32.
517. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C. 2002 (June 10-12, 2002). *Hepatology* 2002;**36**:S3-S20.
518. Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;**140**:346-55.
519. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;**357**:124-3.
520. Reddy KR, Hoofnagle JH, Tong MJ, et al. Racial differences in responses to therapy with interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999;**30**:787-93.
521. Theodore D, Shiffman ML, Sterling RK, et al. Intensive interferon therapy does not increase virological response rates in African Americans with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2003;**48**:140-5.
522. Manesis EK, Moschos M, Brouzas D, et al. Neurovisual impairment: a frequent complication of alpha-interferon treatment in chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1998;**27**:1421-7.
523. Sulkowski MS. Anemia in the treatment of hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2003;**37**(Suppl 4), S315-22.
524. Wright TL. Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 2002;**36**:S185-94.
525. Edlin BR. Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology* 2002;**36**:S210-9.
526. Jonas MM. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002;**36**: S173-8.
527. Sylvestre DL. Approaching treatment for hepatitis C virus infection in substance users. *Clin Infect Dis* 2005;**41**(Suppl 1): S79-82.
528. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med* 2004;**350**:2265-71.
529. Romero-Gomez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;**128**:636-41.
530. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; **43**:954-60.
531. Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology* 2008;**47**:1884-93.
532. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008;**135**: 451-8.
533. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;**36**:S145-51.
534. Berg T, Von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;**130**:1086-97.
535. Vogel W, Graziadei I, Umlauft F, et al. High-dose interferon-α_{2b} treatment prevents chronicity in acute hepatitis C—A pilot study. *Dig Dis Sci* 1996;**41**:81S-5.
536. Gursoy M, Gur G, Arslan H, et al. Interferon therapy in haemodialysis patients with acute hepatitis C virus infection and factors that predict response to treatment. *J Viral Hepat* 2001;**8**:70-7.
537. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;**345**:1452-7.
538. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;**125**:80-8.
539. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006;**130**:632-8.
540. Nomura H, Sou S, Tanimoto H, et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004;**39**:1213-9.
541. Shiffman ML. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;**36**:S128-34.
542. Cheng SJ, Bonis PA, Lau J, et al. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 2001;**33**:231-40.
543. Cummings KJ, Lee SM, West ES, et al. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;**285**:193-9.
544. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;**126**:1015-23.
545. Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, et al. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature* 2003;**426**:186-9.
546. Paeshuyse J, Kaul A, De Clercq E, et al. The non-immunosuppressive cyclosporin DEBIO-025 is a potent inhibitor of hepatitis C virus replication in vitro. *Hepatology* 2006;**43**:761-70.
547. Nakagawa M, Sakamoto N, Tanabe Y, et al. Suppression of hepatitis C virus replication by cyclosporin A is mediated by blockade of cyclophilins. *Gastroenterology* 2005;**129**:1031-4.
548. Horsmans Y, Berg T, Desager JP, et al. Isatoribine, an agonist of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2005;**42**:724-31.
549. Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, et al. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology* 2007;**46**:640-8.
550. Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus pro-tease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology* 2007;**132**:1270-8.
551. Sarrazin NM, Howe AY, Gao T, et al. HCV796: a selective nonstructural protein 5B polymerase inhibitor with potent anti-hepatitis C virus activity in vitro, in mice with chimeric human livers, and in humans infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;**49**:745-52.
552. Zhou Y, Muh U, Hanzelka BL, et al. Phenotypic and structural analyses of hepatitis C virus NS3 protease Arg155 variants: sensitivity to telaprevir (VX-950) and interferon alpha. *J Biol Chem* 2007;**282**:22619-28.
553. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007;**132**:1767-7.
554. Kuntzen T, Timm J, Berical A, et al. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naive patients. *Hepatology* 2008;**48**:1769-78.

555. Bartels DJ, Zhou Y, Zhang EZ, et al. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3.4A protease inhibitors in treatment-naive subjects. *J Infect Dis* 2008;**198**:800-7.
556. Blajchman MA, Bull SB, Feinman SV. Post-transfusion hepatitis: impact of non-A, non-B hepatitis surrogate tests. *Lancet* 1995;**345**:21-5.
557. Hagan H, Jarlais DCD, Friedman SR, et al. Reduced risk of hepatitis B and hepatitis C among injection drug users in the Tacoma syringe exchange program. *Am J Public Health* 1995;**85**:1531-7.
558. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992;**258**:135-40.
559. Major ME, Mihalik K, Puig M, et al. Previously infected and recovered chimpanzees exhibit rapid responses that control hepatitis C virus replication upon rechallenge. *J Virol* 2002;**76**:6586-95.
560. Weiner AJ, Paliard X, Selby MJ, et al. Intrahepatic genetic inoculation of hepatitis C virus RNA confers cross-protective immunity. *J Virol* 2001;**75**:7142-8.
561. Forns X, Payette PJ, Ma X, et al. Vaccination of chimpanzees with plasmid DNA encoding the hepatitis C virus (HCV) envelope E2 protein modified the infection after challenge with homologous monoclonal HCV. *Hepatology* 2000;**32**: 618-25.
562. Choo QL, Kuo G, Ralston R, et al. Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;**91**:1294-8.
563. Lanford RE, Guerra B, Chavez D, et al. Cross-genotype immunity to hepatitis C virus. *J Virol* 2004;**78**:1575-81.
564. Seeff LB, Zimmerman JH, Wright EL, et al. A randomized double-blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis. A Veterans Administration Cooperative Study. *Gastroenterology* 1977;**72**:111-2.
565. Sanchez-Quijano A, Pineda JA, Lissen E, et al. Prevention of post-transfusion non-A, non-B hepatitis by nonspecific immunoglobulin in heart surgery patients. *Lancet* 1988; **i**:1245-9.
566. Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:492-7.
567. Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat* 2007;**14**:183-8.
568. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1632-41.
569. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007;**146**:87-95.
570. Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, et al. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med* 2006;**145**: 397-406.
571. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, et al. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:831-7.
572. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;**42**:615-24.
573. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med* 2003;**138**:197-207.
574. Luetkemeyer A, Hare CB, Stansell J, et al. Clinical presentation and course of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;**41**:31-6.
575. Danta M, Brown D, Bhagani S, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 2007;**21**:983-91.
576. Fierer DS, Uriel AJ, Carriero DC, et al. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men: a prospective cohort study. *J Infect Dis* 2008;**198**:683-6.
577. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997;**350**:1425-31.
578. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;**26**:1-5.
579. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;**96**:179-83.
580. Kim WR, Gross JB, Poterucha JJ, et al. Outcome of hospital care of liver disease associated with hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2001;**33**:201-6.
581. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. The MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1999;**30**:1054-8.
582. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, et al. Hepatitis C virus infection–related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:240-7.
583. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001;**34**:1193-9.
584. Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM, et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion-associated infections. *Blood* 2002;**100**:1584-9.
585. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:562-9.
586. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000;**356**:1800-5.
587. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, et al. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002;**288**:199-206.
588. Chung RT, Evans SR, Yang Y, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. *AIDS* 2002;**16**:1915-23.
589. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;**15**:1261-8.
590. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;**283**:74-80.
591. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000;**14**:2895-902.
592. Cattelan AM, Erne E, Salatino A, et al. Severe hepatic failure related to nevirapine treatment. *Clin Infect Dis* 1999;**29**: 455-6.
593. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2007;**196**:670-6.
594. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006;**44**:47-55.
595. Qurishi N, Kreuzberg C, Rockstroh JK, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C coinfection. *Lancet* 2004;**362**:1708-13.
596. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus–co-infected adults. *AIDS* 2007;**21**:2209-16.
597. Kim AY, Lauer GM, Ouchi K, et al. The magnitude and breadth of hepatitis C virus–specific $CD8^+$ T cells depend on absolute $CD4^+$ T-cell count in individuals coinfected with HIV-1. *Blood* 2005;**105**:1170-8.
598. Netski DM, Mosbruger T, Astemborski J, et al. $CD4^+$ T cell–dependent reduction in hepatitis C virus–specific humoral immune responses after HIV infection. *J Infect Dis* 2007;**195**:857-63.
599. Lin W, Weinberg EM, Tai AW, et al. HIV increases HCV replication in a TGF-beta1–dependent manner. *Gastroenterology* 2008;**134**:803-11.
600. Balasubramanian A, Ganju RK, Groopman JE. Signal transducer and activator of transcription factor 1 mediates apoptosis induced by hepatitis C virus and HIV envelope proteins in hepatocytes. *J Infect Dis* 2006;**194**:670-81.
601. Munshi N, Balasubramanian A, Koziel M, et al. Hepatitis C and human immunodeficiency virus envelope proteins cooperatively induce hepatocytic apoptosis via an innocent bystander mechanism. *J Infect Dis* 2003;**188**:1192-204.
602. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006;**12**:1365-71.
603. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J, et al. Human immunodeficiency virus–related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology* 2008;**135**:226-33.
604. Veronese L, Rautaureau J, Sadler BM, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:821-6.
605. John M, Flexman J, French MAH. Hepatitis C virus–associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998;**12**:2289-93.
606. Barbaro G, Di Lorenzo G, Asti A, et al. Hepatocellular mitochondrial alterations in patients with chronic hepatitis C: ultrastructural and biochemical findings. *Am J Gastroenterol* 1999;**94**:2198-205.
607. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002;**16**:813-28.
608. Contreras AM, Hiasa Y, He W, et al. Viral RNA mutations are region specific and increased by ribavirin in a full-length hepatitis C virus replication system. *J Virol* 2002;**76**:8505-17.
609. Ragni MV, Ndimbie OK, Rice EO, et al. The presence of hepatitis C virus (HCV) antibody in human immunodeficiency virus–positive hemophilic men undergoing HCV "seroreversion". *Blood* 1993;**82**:1010-5.
610. Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Elias A, et al. Hepatitis C virus (HCV) viremia in human immunodeficiency virus-seronegative and -seropositive patients with indeterminate HCV recombinant immunoblot assay. *J Infect Dis* 1994;**170**:433-5.
611. Chamot E, Hirschel B, Wintsch J, et al. Loss of antibodies against hepatitis C virus in HIV-seropositive intravenous drug users. *AIDS* 1990;**4**:1275-7.
612. George SL, Gebhardt J, Klinzman D, et al. Hepatitis C virus viremia in HIV-infected individuals with negative HCV antibody tests. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;**31**:154-62.
613. Lefrère JJ, Guiramand S, Lefrère F, et al. Full or partial seroreversion in patients infected by hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1997;**175**:316-22.
614. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, et al. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus–infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:575-7.
615. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:2839-48.
616. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;**351**:438-50.
617. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004;**351**:451-9.
618. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004;**18**: F27-36.
619. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, et al. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat* 2006;**13**: 683-9.
620. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;**357**:280-1.
621. Mauss S, Valenti W, Depamphilis J, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS* 2004;**18**:F21-5.
622. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2003;**9**:239-47.
623. Roland ME, Havlir DV. Responding to organ failure in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2003;**348**:2279-81.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

155

Coronavirus, incluido el coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)

KENNETH McINTOSH | STANLEY PERLMAN

La familia Coronaviridae consta de dos géneros, los *Coronavirus* y los *Torovirus*. Ambos géneros tienen un aspecto similar al microscopio electrónico y comparten estrategias de replicación parecidas (junto a los otros miembros del orden *Nidovirales*, incluidos los *Arterivirus*). No obstante, difieren en el tamaño de su genoma de ARN y en las proteínas estructurales, así como en la morfología de sus nucleocápsides. Los coronavirus (CoV) son sobre todo patógenos respiratorios en el ser humano y hasta hace poco se consideraba que causaban enfermedades de las vías respiratorias superiores y probablemente también una proporción indeterminada de casos de diarrea viral. Durante el invierno de 2002-2003, apareció una enfermedad nueva preocupante, el síndrome respiratorio agudo grave o SRAG, atribuida de inmediato a un nuevo coronavirus, el coronavirus SRAG (SRAG-CoV). El brote se originó en el sur de China, probablemente por transmisión desde un mamífero pequeño, como la civeta del Himalaya *(Paguma larvata)* o el perro mapache *(Nyctereutes procyonoides),* al ser humano. Es probable que estos animales, enjaulados y sacrificados en mercados de comida exótica, fueran los huéspedes intermediarios de un virus procedente de los murciélagos de herradura chinos[1,2]. En consonancia con esto, el SRAG-CoV aislado en la civeta mostraba signos de adaptación rápida a este huésped intermediario[3]. En retrospectiva, la aparición del SRAG concuerda con lo que se conoce sobre los coronavirus como grupo: son patógenos relevantes en los animales, en los que causan una amplia variedad de trastornos mediante diferentes mecanismos patogénicos, y se ha observado que mutan con frecuencia e infectan a nuevas especies[4]. Los torovirus son, al menos por lo que se sabe en la actualidad, patógenos exclusivamente entéricos, tanto en animales como en el ser humano.

Historia

CORONAVIRUS RESPIRATORIOS Y SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE

En 1965, Tyrrell y Bynoe[5] cultivaron un virus obtenido de la vía respiratoria de un niño con resfriado común mediante pases en cultivos de tráquea embrionaria humana. El medio de estos cultivos produjo de forma constante resfriado en voluntarios. No obstante, el agente implicado era sensible al éter, pero no estaba relacionado con ningún virus humano conocido. Más tarde, la microscopia electrónica de los líquidos obtenidos de cultivos de órganos infectados reveló la presencia de partículas similares al virus de la bronquitis infecciosa de los pollos[6]. Más o menos al mismo tiempo, Hamre y Procknow[7] obtuvieron un agente citopático en cultivos tisulares de estudiantes de medicina con resfriado. El virus prototipo fue denominado 229E y la microscopia electrónica reveló una morfología similar o idéntica (fig. 155-1)[6].

Con técnicas similares a las empleadas por Tyrrell y Bynoe, McIntosh y cols.[8] detectaron varios agentes similares al virus de la bronquitis infecciosa procedentes de las vías respiratorias de seres humanos, cuyo prototipo fue denominado OC43 (OC es el acrónimo inglés de cultivo de órgano). Por esas fechas, se demostró que el virus de la hepatitis murina y el de la gastroenteritis transmisible porcina tenían la misma morfología en la microscopia electrónica[9,10]. Muy poco tiempo después, se escogió el nombre *coronavirus* (el prefijo *corona* indica el aspecto similar a una corona de las proyecciones de superficie) para denominar a este nuevo género[11].

El número de coronavirus animales aumentó rápidamente, con la identificación de virus que causaban enfermedades en ratas, ratones, pollos, pavos, terneros, rumiantes salvajes, perros, gatos, conejos y cerdos, con manifestaciones en el sistema respiratorio, sistema digestivo, sistema nervioso central, hígado, sistema reproductor y otros. Mediante estudios de secuenciación y de antigenicidad, los coronavirus animales y humanos se dividieron en tres grupos: el grupo 1 comprende el coronavirus humano 229E (HCoV-229E) y varios coronavirus animales, el grupo 2 comprende el HCoV-OC43 y varios virus de animales estrechamente relacionados, como el coronavirus bovino y el virus de la hepatitis murina, y el grupo 3, que consta sólo de coronavirus de aves relacionados con el virus de la bronquitis infecciosa (fig. 155-2).

El SRAG se identificó por primera vez en la provincia de Guangdong de China en noviembre de 2002[12] y de ahí se propagó a Hong Kong, a continuación a países del sudeste asiático, Europa y Norteamérica, y finalmente a todo el mundo. Diferentes laboratorios identificaron un coronavirus en pacientes con SRAG de forma independiente y casi simultánea. La secuenciación demostró que presentaba una escasa relación con todos los coronavirus humanos o animales caracterizados previamente[13-17]. El brote de SRAG promovió una respuesta de salud pública rápida e intensa coordinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y en julio de 2003 se había detenido la transmisión de la enfermedad en todo el mundo. No obstante, a pesar de este esfuerzo heroico hubo más de 8.000 casos y más de 750 muertes[18]. Se considera que el SRAG-CoV pertenece al grupo 2 de coronavirus, aunque éste y los virus animales y de murciélagos más relacionados se incluyen ahora en el grupo 2b, mientras que los otros virus del grupo 2, como el HCoV-OC43, se engloban en el grupo 2a (v. fig. 155-2)[19].

Con la aparición del SRAG y la identificación del SRAG-CoV, el campo del HCoV ha adquirido de repente una gran actividad. Se han diseñado métodos moleculares sensibles para detectar virus idénticos o muy relacionados con el HCoV-229E y el HCoV-OC43 en las vías respiratorias y se han descubierto dos especies nuevas, NL63 y HKU1[20-22]. El HCoV-NL63 fue descubierto de modo independiente por tres grupos, dos en Holanda y, algo más tarde, el tercero en New Haven, Connecticut[23]. En los tres casos, las muestras positivas eran de lactantes y niños con enfermedad respiratoria. El HCoV-HKU1 fue descubierto en Hong Kong en un adulto con enfermedad respiratoria. Estas dos nuevas cepas de HCoV se han detectado después en todo el mundo y parece que su patogenia es similar a la del HCoV-229E y HCoV-OC43, con la posible excepción de que el NL63 está presente con más frecuencia en niños con laringotraqueítis[24,25].

CORONAVIRUS Y TOROVIRUS GASTROINTESTINALES

En vista del predominio de coronavirus en las enfermedades entéricas animales, no es sorprendente que también se hayan detectado partículas similares a coronavirus (CoVLP por su acrónimo en inglés) en la materia fecal humana. Durante los últimos 15-20 años se han publicado numerosos artículos sobre estas partículas, pero ha resultado difícil caracterizarlas mejor, en parte por las dificultades para cultivarlas in vitro.

Los torovirus se describieron inicialmente en animales, igual que los coronavirus. Se detectaron por vez primera en heces de vacas (virus Breda) y de caballos (virus Berna)[26,27]. Poco después, Beards y cols.[28] examinaron materia fecal humana y hallaron partículas con un aspecto similar que se agregaban en presencia de antisuero frente a los virus bovino y equino. Ni el virus humano ni el bovino crecen en cultivos tisulares.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

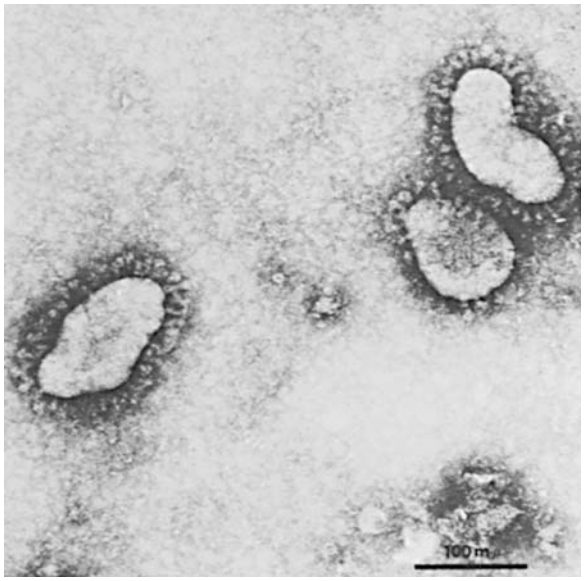


Figura 155-1 Coronavirus, cepa HCoV-229E, obtenido de células WI-38 infectadas (tinción con ácido fosfotúngstico). (*De McIntosh K, Dees JH, Becker WB y cols. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease.* Proc Natl Acad Sci USA. *1967;57:933-940.*)

Descripción de los patógenos

CORONAVIRUS

El ácido nucleico de CoV es ARN, de unas 30 kb de longitud y de sentido positivo, monocatenario, poliadenilado e infeccioso. Este ARN, que es el ARN viral más largo conocido (fig. 155-3), codifica (en orden desde el extremo 5′) una poliproteína grande, que se escinde por proteasas codificadas por el virus para formar varias proteínas no estructurales, como una ARN polimerasa dependiente de ARN y una ATPasa/helicasa, además de cuatro o cinco proteínas estructurales entrelazadas con un número variable de proteínas no estructurales y menores[29]. La primera de las proteínas estructurales principales es una proteína hemaglutinina-esterasa de superficie, presente en HCoV-OC43 y en HKU1, así como en algunos CoV animales del grupo 2, que puede intervenir en la adhesión y/o liberación de la partícula en la superficie celular. Este gen contiene secuencias similares a la hemaglutinina del virus de la gripe C, lo que probablemente refleja un episodio recombinante entre familias virales que ocurrió muchos años atrás. El siguiente gen codifica la glucoproteína de superficie que forma las proyecciones superficiales en forma de pétalo y es responsable de la unión y de la estimulación de anticuerpos neutralizantes. A continuación, hay una pequeña proteína de la envuelta, una glucoproteína de membrana y una proteína de la nucleocápside que forma un complejo con el ARN. Existen otros marcos de lectura abiertos cuyas funciones de codificación no están claras. El método de replicación de los CoV es similar a la de otros nidovirus porque todos los ARN mensajeros forman un conjunto anidado con extremos 3′ poliadenilados comunes, y la porción no común del extremo 5′ es la única que se traduce. Al igual que otros virus de ARN, las mutaciones son frecuentes en la naturaleza, en gran parte porque la ARN polimerasa dependiente de ARN carece

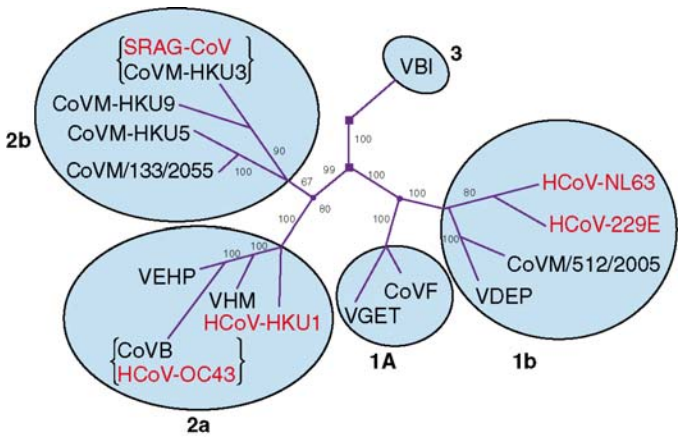


Figura 155-2 Filogenia de los coronavirus. Este diagrama de árbol muestra la relación evolutiva entre los coronavirus de distintos grupos. Los coronavirus humanos están indicados en rojo. Este tipo de árbol sin raíces fue creado empleando alineaciones de nucleótidos múltiples de la región ARN polimerasa-helicasa dependiente de ARN de los coronavirus indicados, con el programa informático PAUPP* v.4.0b10. Los virus analizados fueron HCoV-NL-63, HKU1, OC43, SRAG-CoV, virus de la diarrea epidémica porcina (VDEP), coronavirus de murciélago (CoVM) HKU3, HKU5, HKU9, 133 y 512, coronavirus felino (CoVF), virus de la gastroenteritis transmisible (VGET), virus de la hepatitis murina (VHM), coronavirus bovino (CoVB), virus de la encefalomielitis hemaglutinante porcina (VEHP) y virus de la bronquitis infecciosa (VBI). El CoVB y el HCoV-OC43 están muy relacionados y están indicados en la misma rama de este árbol filogenético. (*Modificado de Gorbalenya AE. Genomics and evolution of the nidovirales. En: Perlman S, Gallagher TM, Snijder EJ, eds.* Nidoviruses, *Washington, DC: ASM Press; 2008:15-28, Figure 2, con autorización de ASM Press.*)

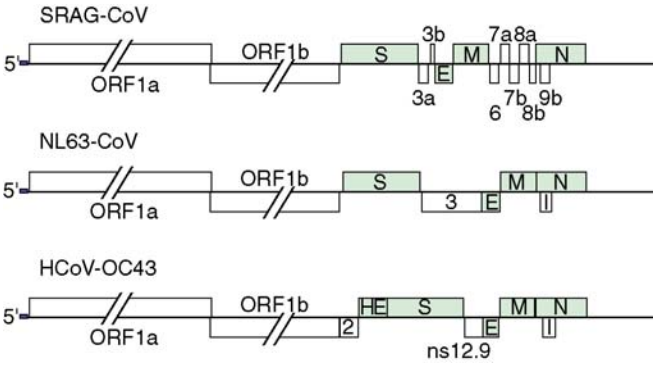


Figura 155-3 Organización del genoma de coronavirus humanos representativos. Todos los genomas de los coronavirus tienen la misma estructura básica y el mismo mecanismo de replicación[4]. El extremo 5′ de cada genoma codifica una secuencia conductora, que está conectada a cada transcrito de ARN mensajero específico de virus por un mecanismo novedoso de replicación discontinua. Los primeros dos tercios de cada genoma codifican genes asociados a replicasa. El gen 1 se traduce como dos poliproteínas grandes, con la primera expresada a partir del ORF1a y la segunda del ORF1a/b tras un desplazamiento de −1 marco de lectura. Después, estas proteínas se escinden en proteínas individuales por dos proteasas codificadas por virus. Los genes estructurales principales, las proteínas hemaglutinina-esterasa (HE), de superficie (S), de la envuelta (E), transmembrana (M) y nucleocápside (N) se indican en verde. Los genes accesorios no replicasa localizados en el extremo 3′ del genoma están indicados con recuadros abiertos. Las funciones de estas proteínas se desconocen en su mayor parte, y no hay homología de secuencia entre las proteínas accesorias de diferentes coronavirus. Algunas de estas proteínas están asociadas al virión, pero ninguna es necesaria para la replicación viral. Los marcos de lectura abiertos que codifican estas proteínas están numerados en orden de aparición desde el extremo 5′ del genoma, excepto ns12.9 del HCoV-OC43. La molécula I es una proteína interna expresada desde un marco de lectura alternativo localizado en el gen N. Es equivalente a la proteína específica 9b del SRAG-CoV. ORF, marco de lectura abierto.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

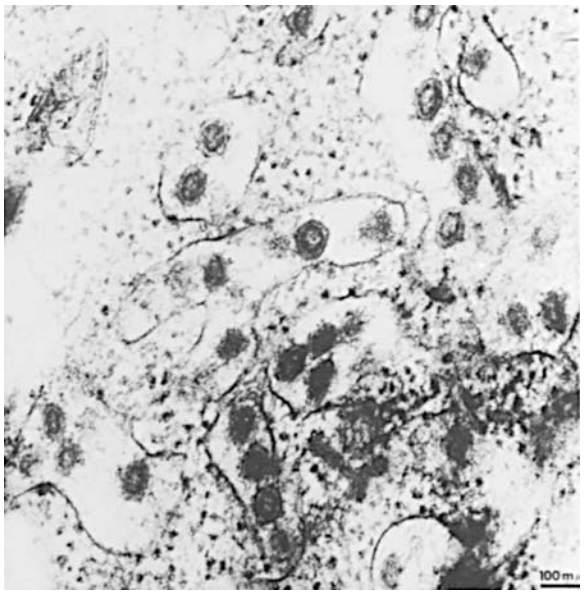


Figura 155-4 Cepa de coronavirus 229E en células WI-38. (*De Becker WB, McIntosh K, Dees JH y cols. Morphogenesis of avian infectious bronchitis virus and a related human virus (strain 229E).* J Virol. *1967;1(5):1019-1027.*)

de capacidad de corrección de pruebas. Los coronavirus también tienen capacidad de recombinación genética si dos virus infectan la misma célula al mismo tiempo.

Todos los coronavirus se desarrollan exclusivamente en el citoplasma de las células infectadas (fig. 155-4). Su gemación se produce a vesículas citoplásmicas procedentes de las membranas del retículo endoplásmico pre-Golgi. Estas vesículas cargadas de virus son expulsadas a continuación por vía secretora exocítica[30]. Las partículas virales resultantes tienen un diámetro de 70-80 nm en microscopia electrónica de corte fino, y de 60-220 nm mediante tinción negativa. Son pleomorfas, con proyecciones en forma de pétalo muy espaciadas, de 20 nm de longitud (v. fig. 155-1).

El receptor celular para el virus 229E y para la mayoría de los demás CoV del grupo 1 es la aminopeptidasa N[31]. Hay que destacar que el NL63, el otro HCoV conocido del grupo 1, usa como receptor celular la enzima convertidora de angiotensina II[32], el mismo receptor empleado por el SRAG-CoV[33]. El virus de la hepatitis murina, un CoV del grupo 2 relacionado con la cepa OC43, utiliza como receptor un miembro de la familia del antígeno carcinoembrionario[34]. El propio virus HCoV-OC43 puede utilizar una de varias moléculas de la superficie celular, como la molécula HLA-I y el ácido neuramínico 9-*O*-acetilado[35].

Todas las cepas de coronavirus respiratorios humanos crecen con dificultad en cultivo tisular. A pesar de esto, varios de ellos, como 229E, NL63 y SRAG-CoV, fueron descubiertos por su efecto citopático detectable, el primero en riñón embrionario humano[7], el segundo en LLC-MK2[20] y el tercero en células Vero E6[14]. Los HCoV OC43 y HKU1 sólo crecen en cultivo tisular tras una adaptación de laboratorio[36,37]. La detección de todos estos virus en muestras clínicas se logra con mayor comodidad y sensibilidad mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

De modo similar, ha resultado difícil cultivar in vitro los CoV entéricos. Casi todas las cepas se han detectado sólo mediante microscopia electrónica de materia fecal humana[38-42]. Se han caracterizado algunas cepas por medio de inmunomicroscopia electrónica y se ha comprobado que están relacionadas con el HCoV-OC43[43]. Dos cepas obtenidas de un brote epidémico de enterocolitis necrosante en Texas y pasadas por cultivos de órgano intestinal contenían cuatro o cinco proteínas con pesos moleculares aparentes similares a los de otros CoV pero sin relación antigénica con cepas conocidas[44]. Los hallazgos acumulados apoyan el concepto de que estas dos cepas, así como las partículas relacionadas antigénicamente con el HCoV-OC43, pertenecen a la familia Coronaviridae, aunque aún no se ha demostrado su relación con enfermedades humanas. Otras cepas menos estudiadas, denominadas CoVLP a falta de un nombre más apropiado, también podrían ser coronavirus, pero la evidencia es menos concluyente.

TOROVIRUS

Los torovirus tienen una morfología, una organización del genoma y una estrategia de replicación similares a las de los CoV[19]. Son virus recubiertos por una membrana, algo más pequeños y más pleomorfos que los CoV entéricos (100-120 nm de diámetro mayor), y sus proyecciones de superficie en forma de maza están peor diferenciadas[45-46]. El núcleo que contiene el ácido nucleico del virus adopta forma toroidal si se observa bajo determinado ángulo en microscopia electrónica[27,46,47]. El virus Berna se aisló por primera vez en caballos con diarrea en la década de 1970 y crece en cultivo tisular de células equinas. Los torovirus humanos, igual que los bovinos, no crecen en cultivos tisulares.

Las glucoproteínas de superficie de los torovirus no tienen una homología de secuencia relevante con las proteínas de superficie de los CoV[48]. Se ha identificado en el virus bovino Breda, pero no en el virus equino Berna, una segunda proteína de superficie con actividad hemaglutinina-esterasa y homología de secuencia con las proteínas hemaglutinina-esterasa del virus de la gripe C y del virus de la hepatitis murina[49]. No se sabe si esta molécula existe en los torovirus humanos, aunque éstos sí hemaglutinan los eritrocitos de conejo[46]. También existe una identidad superior al 90% en el extremo 3′ del genoma entre los torovirus humanos y animales[46,48]. Los torovirus, al igual que los CoV, tienen membrana y nucleo-proteínas, pero no existe una homología de secuencia significativa en los genes respectivos entre los torovirus y los CoV. Por el contrario, la replicasa de los torovirus tiene una secuencia similar a la de los coronavirus, y la estrategia de replicación es similar, pero no idéntica[48,50].

Epidemiología

CORONAVIRUS RESPIRATORIOS

Existen evidencias de infecciones respiratorias por CoV en todas las zonas del mundo donde se han estudiado. En los climas templados, las infecciones respiratorias por CoV son más frecuentes en invierno y primavera que en verano y otoño. La contribución de las infecciones por CoV al número total de enfermedades de las vías respiratorias superiores puede alcanzar el 35% durante las fases de máxima actividad viral. En conjunto, la proporción de resfriados en adultos por CoV puede estimarse de forma razonable en un 15%.

Los estudios iniciales en Estados Unidos sobre HCoV-OC43 y HCoV-229E demostraron la existencia de periodicidad, con epidemias extensas en intervalos de 2-3 años[51]. La cepa HCoV-229E tiende a ser epidémica en todo el territorio de Estados Unidos, mientras que HCoV-OC43 aparece en brotes localizados. No se han realizado estudios similares con los virus NL63 y HKU1, pero los datos disponibles parecen indicar que la incidencia también es muy variable de un año a otro y en las distintas localizaciones. La reinfección es frecuente y puede deberse al rápido descenso de la concentración de anticuerpos tras la infección[52]. Esta infección afecta a todas las edades, pero es más frecuente en la infancia. Alrededor de la mitad de las personas infectadas (determinado por una elevación del título de anticuerpos) contrae la enfermedad, y el virus, detectado con técnicas moleculares, está presente en personas sintomáticas y asintomáticas.

SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE

La epidemia de SRAG comenzó en la provincia de Guangdong (China) a mediados de noviembre de 2002[12]. Recibió atención mundial en marzo de 2003, cuando la OMS detectó un elevado número de casos de neumonía aguda grave en Hong Kong, Hanoi y Singapur. La enfermedad se propagó en los hospitales al personal sanitario, los visitantes, los pacientes y los familiares. En ocasiones, hubo una propagación en otros ámbitos, como hoteles, complejos de apartamentos y mercados. La propagación mundial fue rápida pero focal (fig. 155-5). El mayor número de casos se produjo en China, Hong Kong, Taiwán, Singapur y Toronto (Canadá). La tasa de letalidad global en estos lugares osciló entre el 7% y el 17%, pero las personas con enfermedades subyacentes y las mayores de 65 años tuvieron una mortalidad de hasta el 50%. No hubo mortalidad en niños menores de 12 años.

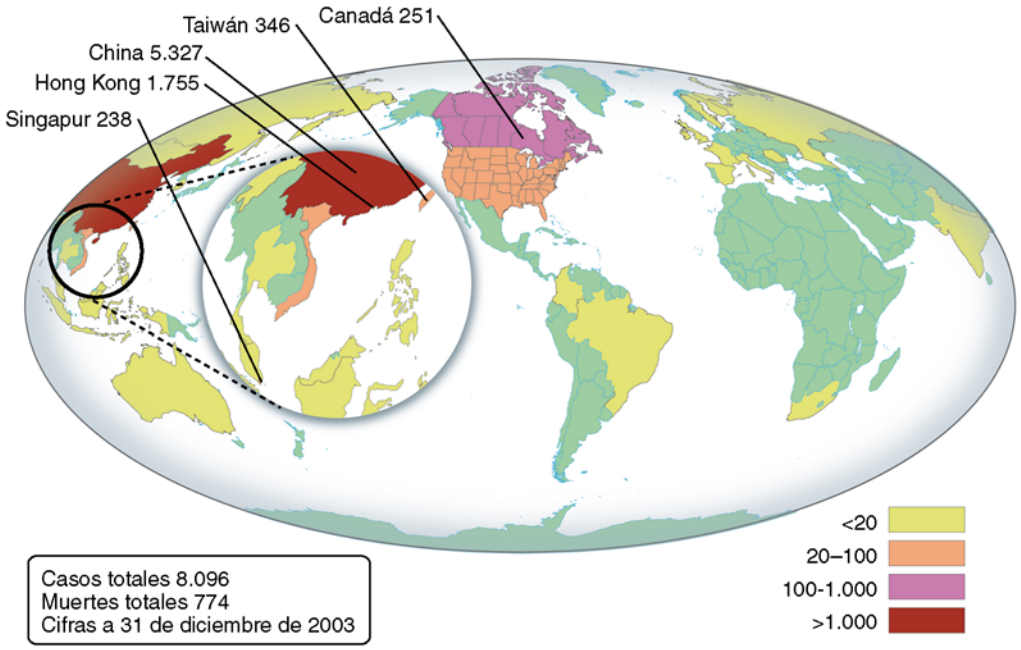


Figura 155-5 **Mapa mundial de países con síndrome respiratorio agudo grave y número de casos a 31 de diciembre de 2003.** *(Fuente: Organización Mundial de la Salud.)*

En respuesta a la propagación global y a la grave enfermedad asociada, la OMS coordinó un programa de control intensivo e inmediato consistente en el aislamiento de los enfermos, atención meticulosa a los contactos, medidas de control de la transmisión de la infección por el aire y por gotitas respiratorias, cuarentena de las personas expuestas en determinados ámbitos y medidas para controlar la propagación entre países mediante avisos y mensajes de alerta a los viajeros. La transmisión global cesó en julio de 2003, presumiblemente como consecuencia de estas medidas.

Ha habido después algunos casos de SRAG, todos como consecuencia de la propagación en laboratorio o casos individuales por contacto con gatos civeta. La transmisión interpersonal ha sido escasa o nula desde la epidemia de 2002-2003.

Se cree que la propagación del SARG al ser humano se produjo principalmente por gotitas respiratorias y contacto directo o mediante transmisión por fómites. En la mayoría de los casos, una persona infectada transmitió la infección a un pequeño número de personas. No obstante, también existen algunos casos bien documentados en los que una persona infectó a otras 100 o más («episodios de superpropagación») mediante transmisión aérea de micropartículas[53]. La propagación en el ámbito hospitalario fue sorprendentemente eficaz, pero pudo controlarse de modo efectivo mediante precauciones contra la transmisión respiratoria y por contacto[54]. Se calcula que, como promedio, una persona infectada transmitiría la infección a alrededor de otras tres, y que las medidas de contención como la cuarentena tendrían un efecto notable en la evolución de la epidemia[55,56]. Se comprobó que esto era cierto. Las medidas de contención fueron eficaces, en parte, porque los pacientes eran más contagiosos sólo después de presentar una enfermedad de las vías respiratorias bajas[57]. La cadena de transmisión se rompió finalmente en China, el último país que sufrió la propagación endémica, en junio de 2003.

Ahora parece casi seguro que la epidemia humana comenzó con la propagación del SRAG-CoV desde las civetas del Himalaya u otros animales vendidos en mercados de animales salvajes vivos al ser humano en la provincia de Guangdong (China), y que el virus se adaptó por sí mismo mediante mutación y probablemente por recombinación, hasta que se transmitió con facilidad entre los humanos. Es probable que variantes del SRAG-CoV se transmitieran muchas veces a manipuladores de animales en los mercados de animales. Sin embargo, la gran mayoría de estas transmisiones quedaron abortadas, como lo indica la tasa elevada de seroprevalencia del SRAG-CoV en manipuladores de animales de estos mercados en ausencia de enfermedad similar al SRAG[58]. El virus propagado por todo el mundo procedía en gran parte de una sola persona infectada que viajó de la provincia de Guangdong a Hong Kong e infectó a un gran número de personas en un episodio de superpropagación antes de fallecer por la enfermedad. Por el contrario, el virus de la epidemia de China era más variable. Lo más probable es que el SRAG-CoV no procediera de las civetas, y en la actualidad, la mayoría de expertos coinciden en que el origen definitivo eran los virus de tipo SRAG de los murciélagos de herradura del sur de China[2].

CORONAVIRUS GASTROINTESTINALES

Los CoV entéricos (o CoVLP) se han asociado con más frecuencia a enfermedades digestivas en recién nacidos y lactantes menores de 12 meses. Se han detectado partículas en las heces de adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida[59,60]. La diseminación asintomática es frecuente, sobre todo en los climas tropicales[61] y en las poblaciones que viven en malas condiciones higiénicas[62]. Los virus pueden detectarse durante períodos prolongados[39,41,63] y sin ningún patrón estacional aparente[64].

Patogenia

CORONAVIRUS RESPIRATORIOS

Los CoV respiratorios se replican en células epiteliales ciliadas de la nasofaringe, produciendo probablemente tanto una degeneración directa de las células ciliadas[65] como una liberación de quimiocinas e interleucinas, con un conjunto de síntomas de resfriado común similar al producido por la infección por rinovirus[66]. El período de incubación es, como promedio, de 2 días, y el punto álgido de los síntomas respiratorios, así como de la excreción de virus, se alcanza alrededor de los 3 o 4 días desde la inoculación[55].

El patrón de replicación viral de los CoV debe estar determinado al menos en parte por una interacción entre el virus y el receptor. Los dos receptores mejor conocidos de los CoV respiratorios son la aminopeptidasa N para la cepa HCoV-229E y la enzima convertidora de angiotensina II para NL63.

La patogenicidad del SRAG es más compleja e implica una propagación sistémica. Es probable que la vía de infección del SRAG-CoV sea

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la vía respiratoria. Tras un período de incubación que suele oscilar entre 4 y 7 días, pero que puede llegar a 10 o 14, comienza la enfermedad, por lo general con fiebre y otros síntomas sistémicos (seudogripales), y varios días o 1 semana después aparecen la tos y la disnea[68]. Aunque el pulmón es el centro de la enfermedad, con frecuencia existen signos de afectación de otros sistemas, como diarrea, leucopenia, trombocitopenia y, como dato más destacable, panlinfopenia[69]. Se ha detectado el virus en las secreciones respiratorias, la sangre, las heces y la orina, así como en el tejido pulmonar y renal. Según los análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa, el título de virus es máximo durante la segunda semana de la enfermedad[70] y a menudo sigue siendo detectable en la tercera semana de enfermedad e incluso a veces varios meses después[15,71]. Los síntomas pulmonares pueden empeorar más tarde durante la evolución, con aparición de un síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA)[70]. También puede haber signos tardíos de afectación hepática y renal.

Se ha descrito con detalle la anatomía patológica pulmonar de la infección por SRAG-CoV[14,72,73], pero se han publicado pocos artículos sobre la anatomía patológica en otros sistemas orgánicos[73-75]. Los cambios anatomopatológicos extrapulmonares observados con más frecuencia en las autopsias son una necrosis extensa de la pulpa blanca del bazo, así como una arteritis de pequeños vasos generalizada[73,74]. En el pulmón hay formación de membrana hialina, infiltración intersticial por linfocitos y células mononucleares, así como descamación de neumocitos en los espacios alveolares. La presencia de células gigantes es un hallazgo constante y suelen tener marcadores de macrófagos. Se han identificado partículas virales en los neumocitos de tipo I y II en muestras de lavado broncoalveolar, biopsia y autopsia[18,76].

Manifestaciones clínicas

CORONAVIRUS RESPIRATORIOS

Casi todas las cepas de CoV respiratorios diferenciadas por métodos antigénicos que fueron identificadas en la década de 1960 han sido administradas a voluntarios, y todas ellas producen enfermedades con características similares[5,67,77]. En la tabla 155-1 se expone un resumen de estas características y se hace una comparación con los resfriados producidos por rinovirus inoculados de forma similar a voluntarios. El período de incubación de los resfriados por CoV es más prolongado y su duración es algo menor, pero los síntomas son muy parecidos. En ocasiones, se produce una infección asintomática y, de hecho, es una característica de los estudios serológicos sobre infección natural en niños y adultos[78,79].

La infección más grave de la vía respiratoria inferior también está causada probablemente por las cuatro cepas de CoV no-SRAG. Las pruebas de esto no son concluyentes, pero parece probable que todas las cepas puedan causar neumonía y bronquiolitis en lactantes[23,25,80,81], otitis y reagudizaciones del asma en niños y adultos jóvenes[82-84], neumonía en adultos sanos[85], reagudizaciones del asma y de la bronquitis crónica en adultos[86], neumonía y bronquitis grave en ancianos[87,88] y neumonía en pacientes inmunodeprimidos[89,90]. Se han detectado HCoV en personas asintomáticas de todas las edades y, cuando se asocian a enfermedad, también suelen acompañarse de infecciones por otros patógenos respiratorios. Estas características (infección sin enfermedad, coinfección durante la enfermedad) son propias de muchos patógenos respiratorios, como los rinovirus, adenovirus, metapneumovirus humanos, bocavirus humanos y virus parainfluenza, pero también (aunque con menos frecuencia) del virus respiratorio sincitial y del virus de la gripe. Dado que las infecciones por HCoV respiratorios son tan frecuentes, parece probable que sean responsables de una proporción considerable de estas enfermedades graves de la vía respiratoria inferior, incluso a pesar de que la patogenicidad básica de los HCoV (en los estudios con voluntarios) es similar a la de los rinovirus y claramente inferior a la del virus respiratorio sincitial, virus de la gripe y ciertos tipos de adenovirus. También hay algunas pruebas de que la infección por NL63 en niños es diferente de otros HCoV respiratorios, porque en varios estudios se ha observado un exceso de niños con laringotraqueítis[24,25].

TABLA 155-1 Características clínicas de los resfriados producidos por la infección experimental con cuatro virus

	Coronavirus		Rinovirus	
Parámetro	*229E*	*B814*	*Tipo 2 (HGP o PK)*	*DC*
N.° de voluntarios inoculados	26	75	213	251
N.° (%) con resfriado	13 (50)	34 (45)	78 (37)	77 (31)
Período de incubación (días)				
Media	3,3	3,2	2,1	2,1
Rango	2-4	2-5	1-5	1-4
Duración (días)				
Media	7	6	9	10
Rango	3-18	2-17	3-19	2-26
N.° máximo de pañuelos/día				
Media	23	21	14	18
Rango	8-105	8-120	3-38	33-60
Malestar general (%)	46	47	28	25
Cefalea (%)	85	53	56	56
Escalofríos (%)	31	18	28	15
Fiebre (%)	23	21	14	18
Rinorrea purulenta (%)	0	62	83	80
Dolor de garganta (%)	54	79	87	73
Tos (%)	31	44	68	56
N.° (%) de voluntarios con resfriado de intensidad indicada				
Leve	10 (77)	24 (71)	63 (80)	36 (47)
Moderada	2 (15)	7 (20)	12 (15)	28 (36)
Grave	1 (8)	3 (9)	4 (5)	13 (17)

Datos de Bradburne AF, Bynoe ML, Tyrrell DAJ. Effects of a "new" human respiratory virus in volunteers. *Br Med J.* 1967;3:767-769.

SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE

El primer síntoma de enfermedad en la mayoría de los casos de SRAG es la fiebre, acompañada por lo general de cefalea, malestar general o mialgia. Esto suele dar paso, habitualmente en pocos días o hasta una semana después, a tos no productiva y, en los casos más graves, a disnea. Alrededor del 25% de los pacientes presentan diarrea. Hay que destacar que no suele haber síntomas respiratorios superiores, como rinorrea y dolor de garganta[68,70,91,92]. La radiografía de tórax suele mostrar anomalías, y se observa una opacificación dispersa del espacio aéreo, habitualmente en la periferia y en las zonas declives del pulmón[93]. La tomografía computarizada helicoidal muestra una opacificación en vidrio esmerilado y consolidación, a menudo con distribución subpleural[94-96].

La linfopenia es frecuente[70,72,91], con una cifra normal o ligeramente baja de neutrófilos. De forma paradójica, la neutrofilia se asocia a un peor pronóstico[69]. El descenso del número de linfocitos en la sangre es más pronunciado para los linfocitos T $CD4^+$, pero puede afectar a todos los fenotipos de linfocitos T, como $CD3^+$ y $CD8^+$, así como a los linfocitos citolíticos naturales. La concentración de creatincinasa suele ser anómala, así como la de lactato deshidrogenasa y la de aspartato aminotransferasa.

Alrededor del 25% de los pacientes presentan una enfermedad pulmonar grave que progresa a síndrome de dificultad respiratoria del adulto. La probabilidad de dicho síndrome asociado a infección por SRAG-CoV es más alta en pacientes mayores de 50 años o con enfermedades subyacentes como diabetes, cardiopatía o hepatitis crónica[70,91,92,97]. La mortalidad global oscila entre el 9% y el 12%, y es más alta en pacientes adultos y ancianos con hepatopatía subyacente. En algunos casos, el deterioro clínico aparece en la segunda semana de la enfermedad, cuando disminuye la concentración de virus, lo que hace pensar que la enfermedad está mediada en parte por el sistema inmunitario[70].

Curiosamente, la enfermedad pediátrica es bastante más leve que la del adulto, aunque las características son muy similares[98,99]. La enfermedad durante el embarazo puede ser muy grave, con una elevada mortalidad tanto para la madre como para el feto[100]. No se produce transmisión congénita.

CORONAVIRUS Y TOROVIRUS GASTROINTESTINALES

La naturaleza de la enfermedad asociada a las infecciones por CoV entéricos está mucho menos clara. En un estudio se observó una asociación significativa entre gastroenteritis en lactantes de 2-12 meses de edad y la presencia de CoVLP en las heces[43]. Otro estudio, limitado a lactantes de una unidad de cuidados intensivos pediátricos, detectó asociaciones muy significativas entre la presencia de CoVLP en las heces y la producción de heces líquidas, heces sanguinolentas, distensión abdominal y aspirado gástrico bilioso[41]. Otro estudio en lactantes sintomáticos con excreción de CoVLP señaló posibles diferencias entre la diarrea por rotavirus y la asociada a CoVLP: aunque la incidencia de fiebre y vómitos era muy similar, la incidencia de heces con sangre oculta era mayor (18% frente a 0%), la de heces acuosas era menor (66% frente a 92%) y la de heces con moco era mayor (32% frente a 8%) en la enfermedad relacionada con CoVLP que en la relacionada con rotavirus[63]. Por último, se ha relacionado a los CoV con al menos tres brotes epidémicos de enterocolitis necrosante en recién nacidos[40,41,44], y las cepas mejor caracterizadas se aislaron en lactantes con esta enfermedad[44].

La patogenicidad de los torovirus humanos sigue siendo dudosa, aunque los escasos estudios controlados que se han realizado han demostrado una relación más constante con la enfermedad que en el caso de los CoV entéricos. Se encuentran partículas de torovirus en las heces de personas sintomáticas y asintomáticas, pero en un número mucho mayor en las primeras, lo que indica su participación en la patogenia de la diarrea[101,102].

En un estudio efectuado en Brasil, 20 de 91 muestras fecales de niños no hospitalizados con diarrea presentaban antígeno de torovirus detectable mediante ELISA, y los torovirus tenían una asociación significativa tanto con la diarrea aguda como con la crónica ($P = 0,02$ en ambos casos)[102]. En un estudio llevado a cabo en Canadá, se obtuvieron muestras fecales en niños hospitalizados, sintomáticos y asintomáticos: se detectaron torovirus en el 35% de los primeros y en el 14,5% de los segundos. En comparación con los niños que tenían heces con rotavirus o astrovirus, los niños infectados por torovirus eran mayores (promedio de edad, 4 frente a 2 años), y con más frecuencia habían adquirido la infección en el hospital (57,6% frente al 31,3%). Los vómitos eran menos frecuentes en la infección por torovirus, pero la presencia de sangre oculta en heces era más habitual. Una amplia proporción de las infecciones sintomáticas por torovirus afectaban a niños inmunodeprimidos[101].

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

Al igual que sucede con muchos otros virus, también se ha implicado a los CoV como posible causa de la esclerosis múltiple. Esta investigación se ha visto favorecida por la capacidad de una cepa bien estudiada de virus de la hepatitis murina (JHM) para producir en ratones y ratas una encefalitis desmielinizante crónica de mecanismo inmunitario y con características histológicas similares a la esclerosis múltiple[103,104]. Se ha detectado HCoV-OC43[105,106] y HCoV-229E[107] en tejido cerebral de pacientes con esclerosis múltiple mediante técnicas de aislamiento de virus[105], hibridación in situ, inmunohistología[106] y reacción en cadena de la polimerasa[107]. Además, se ha observado que líneas de linfocitos T de pacientes con esclerosis múltiple, obtenidas mediante estimulación con proteína básica de la mielina o HCoV-229E, presentaban reacción cruzada con el antígeno opuesto, lo que indica que este mimetismo molecular podría ser un posible mecanismo patógeno de esta asociación patológica[108]. Recientemente, un adolescente con encefalitis desmielinizante aguda presentaba ARN de HCoV-OC43 en la vía respiratoria y en el líquido cefalorraquídeo[109]. A pesar de estas publicaciones intrigantes, no hay pruebas concluyentes para establecer una asociación etiológica o patogénica entre los CoV y la enfermedad del sistema nervioso central en el ser humano.

Diagnóstico de laboratorio

CORONAVIRUS RESPIRATORIOS

Aunque algunos CoV respiratorios humanos crecen en cultivo tisular directamente a partir de muestras clínicas y aunque se han desarrollado sistemas de detección de antígenos tanto para HCoV-OC43 como para HCoV-229E[110,111], el diagnóstico de laboratorio de infecciones respiratorias por CoV se realiza mejor con técnicas moleculares. Se han creado sistemas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa mediante el uso de distintos cebadores y detectores. Desde un punto de vista clínico, sería deseable un único análisis genérico para los CoV respiratorios, y se han puesto a punto dichos análisis. No obstante, cuando se hacen pruebas comparativas con sistemas específicos, los genéricos tienen menos sensibilidad[81]. Los sistemas que combinan cebadores y sondas específicas para varios CoV también han logrado un éxito considerable[112].

SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE

Aunque se ha cultivado SRAG-CoV a partir de muestras de la vía respiratoria en líneas celulares Vero E6 y de riñón fetal de mono rhesus, el método más generalizado para detectar la infección, por su mayor sensibilidad y rapidez, es la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. Con este método puede detectarse el virus en la vía respiratoria superior e inferior, en la sangre, las heces y la orina. Al principio de la enfermedad, sólo eran positivas las muestras de alrededor de un tercio de los pacientes[70]. El uso de muestras de distinto origen aumenta el rendimiento diagnóstico. Los virus se detectan con más frecuencia durante la segunda semana de la enfermedad[15,70,71].

Se han diseñado pruebas de anticuerpos con virus obtenidos mediante cultivos tisulares, así como con técnicas de inmunofluorescencia indirecta o análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas. Pueden detectarse anticuerpos IgM en la mayoría de los pacientes durante un período de tiempo limitado, y los anticuerpos IgG aparecen por primera vez unos 10 días después del inicio de la fiebre y están presentes en casi todos los pacientes a las 4 semanas[70].

CORONAVIRUS Y TOROVIRUS GASTROINTESTINALES

El diagnóstico de laboratorio de los CoV digestivos y de los torovirus humanos depende por completo en la actualidad de la microscopia electrónica de muestras de heces y de la detección de las partículas características en muestras con tinción negativa. Estas pruebas deben realizarse en laboratorios con amplia experiencia.

Tratamiento

Debido a la gravedad del SRAG, los médicos de todo el mundo trataron de forma empírica a la mayoría de los pacientes con corticoides y ribavirina oral o intravenosa[113]. Ahora se sabe que la ribavirina tiene una escasa eficacia frente al SRAG-CoV in vitro, y no hay evidencias concluyentes de su utilidad en el SRAG. Existe una evidencia anecdótica y una cierta evidencia procedente de estudios parcialmente controlados de un posible efecto beneficioso de los corticoides o del interferón α. Algunos inhibidores de la proteasa, en concreto el lopinavir/ritonavir, tienen actividad frente al SRAG-CoV in vitro. Hay opiniones diversas sobre la eficacia de estos tratamientos[114]. No obstante, una revisión crítica concluye que casi todos los estudios publicados no eran concluyentes y que ninguno de los numerosos tratamientos empleados durante la epidemia tuvo efectos beneficiosos[115].

Prevención

Se ha demostrado que la aplicación rigurosa de las medidas hospitalarias de control de la infección, sobre todo las dirigidas a la transmisión por contacto y por gotitas respiratorias, ha tenido un efecto beneficioso apreciable en la propagación del SRAG-CoV[54]. La contención del brote global de SRAG es un ejemplo del poder de la colaboración y la cooperación generadas por la OMS a fin de controlar una amenaza grave para la salud pública.

Se han obtenido vacunas frente a CoV animales y se han empleado de modo generalizado con una eficacia variable. En un caso, una vacuna contra la peritonitis infecciosa felina parecía intensificar la enfermedad con la consiguiente infección natural. Si el SRAG vuelve a aparecer, sería muy útil una vacuna efectiva para controlarlo, por lo que están investigándose diferentes tipos de estrategias de vacunación, con vacunas de virus inactivados, subunidades del virus o virus vivos atenuados[114]. Además, se ha recomendado a los hospitales que mejoren las medidas de control de la infección, para que en futuras epidemias de virus respiratorios no sean un foco de propagación de la infección, como ocurrió en la epidemia de SRAG de 2002.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lau SK, Woo PC, Li KS, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:14040-5.
2. Vijaykrishna D, Smith GJ, Zhang JX, et al. Evolutionary insights into the ecology of coronaviruses. *J Virol* 2007;**81**: 4012-20.
3. Song HD, Tu CC, Zhang GW, et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:2430-5.
4. Lai MM, Perlman S, Anderson LJ. Coronaviridae. In: Knipe DEA, editor. *Fields Virology,* 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
5. Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J* 1965;**1**: 1467-70.
6. Almeida JD, Tyrrell DAJ. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *J Gen Virol* 1967;**1**:175-8.
7. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966;**121**:190-3.
8. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, et al. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967;**57**:933-40.
9. McIntosh K, Becker WB, Chanock RM. Growth in suckling-mouse brain of "IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967;**58**: 2268-73.
10. Witte KH, Tajima M, Easterday BC. Morphologic characteristics and nucleic acid type of transmissible gastroenteritis virus of pigs. *Arch Gesamte Virusforsch* 1968;**23**:53-70.
11. Tyrrell DA, Almeida JD, Cunningham CH, et al. Coronaviridae. *Intervirology* 1975;**5**:76-82.
12. Zhao Z, Zhang F, Xu M, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol* 2003;**52**:715-20.
13. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;**361**: 1319-25.
14. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;**348**:1953-66.
15. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;**348**:1967-76.
16. Marra MA, Jones SJ, Astell CR, et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003;**300**:1399-404.
17. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003;**300**:1394-9.
18. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med* 2004;**10**:S88-97.
19. Gorbalenya AE. Genomics and evolution of the nidovirales. In: Perlman S, Gallagher TM, Snijder EJ, editors. *Nidoviruses.* Washington, DC: ASM Press; 2008. p. 15-28.
20. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004;**10**:368-73.
21. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:6212-6.
22. Woo PC, Lau SK, Chu CM, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 2005;**79**: 884-95.
23. Esper F, Weibel C, Ferguson D, et al. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *J Infect Dis* 2005;**191**: 492-8.
24. van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med* 2005;**2**:e240.
25. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:585-92.
26. Woode GN, Reed DE, Runnels PL, et al. Studies with an unclassified virus isolated from diarrheic calves. *Vet Microbiol* 1982;**7**:221-40.
27. Weiss M, Steck F, Horzinek MC. Purification and partial characterization of a new enveloped RNA virus (Berne virus). *J Gen Virol* 1983;**64**(Pt 9): 1849-58.
28. Beards GM, Hall C, Green J, et al. An enveloped virus in stools of children and adults with gastroenteritis that resembles the Breda virus of calves. *Lancet* 1984;**1**:1050-2.
29. Snijder EJ, Bredenbeek PJ, Dobbe JC, et al. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J Mol Biol* 2003;**331**:991-1004.
30. Becker WB, McIntosh K, Dees JH, et al. Morphogenesis of avian infectious bronchitis virus and a related human virus (strain 229E). *J Virol* 1967;**1**:1019-27.
31. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature* 1992;**357**:420-2.
32. Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, et al. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:7988-93.
33. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;**426**:450-4.
34. Williams RK, Jiang GS, Holmes KV. Receptor for mouse hepatitis virus is a member of the carcinoembryonic antigen family of glycoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;**88**:5533-6.
35. Collins AR. Human coronavirus OC43 interacts with major histocompatibility complex class I molecules at the cell surface to establish infection. *Immunol Invest* 1994;**23**:313-21.
36. Bruckova M, McIntosh K, Kapikian AZ, et al. The adaptation of two human coronavirus strains (OC38 and OC43) to growth in cell monolayers. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970;**135**:431-5.
37. Vabret A, Dina J, Gouarin S, et al. Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:634-9.
38. Mathan M, Mathan VI, Swaminathan SP, et al. Pleomorphic virus-like particles in human faeces. *Lancet* 1975;**1**:1068-9.
39. Baker SJ, Mathan M, Mathan VI, et al. Chronic enterocyte infection with coronavirus: one possible cause of the syndrome of tropical sprue? *Dig Dis Sci* 1982;**27**:1039-43.
40. Chany C, Moscovici O, Lebon P, et al. Association of coronavirus infection with neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1982;**69**:209-14.
41. Vaucher YE, Ray CG, Minnich LL, et al. Pleomorphic, enveloped, virus-like particles associated with gastrointestinal illness in neonates. *J Infect Dis* 1982;**145**:27-36.
42. Maass G, Baumeister HG, Freitag N. [Viruses as causal agents of gastroenteritis in infants and young children (author's transl)]. *MMW Munch Med Wochenschr* 1977;**119**:1029-34.
43. Gerna G, Passarani N, Battaglia M, et al. Human enteric coronaviruses: antigenic relatedness to human coronavirus OC43 and possible etiologic role in viral gastroenteritis. *J Infect Dis* 1985;**151**:796-803.
44. Resta S, Luby JP, Rosenfeld CR, et al. Isolation and propagation of a human enteric coronavirus. *Science* 1985;**229**:978-81.
45. Weiss M, Horzinek MC. The proposed family Toroviridae: agents of enteric infections: brief review. *Arch Virol* 1987;**92**: 1-15.
46. Duckmanton L, Luan B, Devenish J, et al. Characterization of torovirus from human fecal specimens. *Virology* 1997;**239**: 158-68.
47. Beards GM, Brown DW, Green J, et al. Preliminary characterisation of torovirus-like particles of humans: comparison with Berne virus of horses and Breda virus of calves. *J Med Virol* 1986;**20**:67-78.
48. Snijder EJ, Horzinek MC. Toroviruses: replication, evolution and comparison with other members of the coronavirus-like superfamily. *J Gen Virol* 1993;**74**:2305-16.
49. Cornelissen LA, Wierda CM, van der Meer FJ, et al. Hemagglutinin-esterase, a novel structural protein of torovirus. *J Virol* 1997;**71**:5277-86.
50. de Groot RJ. Molecular biology and evolution of toroviruses. In: Perlman S, Gallagher TM, Snijder EJ, editors. *Nidoviruses.* Washington, DC: ASM Press; 2008. p. 133-46.
51. Monto AS. Medical reviews: coronaviruses. *Yale J Biol Med* 1974;**47**:234-51.
52. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, et al. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect* 1990;**105**:435-46.
53. Severe acute respiratory syndrome—Singapore, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:405-411.
54. Seto WH, Tsang D, Yung RW, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003;**361**:1519-20.
55. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, et al. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003;**300**:1966-70.
56. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science* 2003;**300**:1961-6.
57. Hung IF, Cheng VC, Wu AK, et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:1550-7.
58. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003;**302**:276-8.
59. Kern P, Muller G, Schmitz H, et al. Detection of coronavirus-like particles in homosexual men with acquired immunodeficiency and related lymphadenopathy syndrome. *Klin Wochenschr* 1985;**63**:68-72.
60. Schmidt W, Schneider T, Heise W, et al. Stool viruses, coinfections, and diarrhea in HIV-infected patients. Berlin Diarrhea/Wasting Syndrome Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;**13**:33-8.
61. Marshall JA, Birch CJ, Williamson HG, et al. Coronavirus-like particles and other agents in the faeces of children in Efate, Vanuatu. *J Trop Med Hyg* 1982;**85**:213-5.
62. Marshall JA, Thompson WL, Gust ID. Coronavirus-like particles in adults in Melbourne, Australia. *J Med Virol* 1989;**29**: 238-43.
63. Mortensen ML, Ray CG, Payne CM, et al. Coronaviruslike particles in human gastrointestinal disease: epidemiologic, clinical, and laboratory observations. *Am J Dis Child* 1985;**139**: 928-34.
64. Payne CM, Ray CG, Borduin V, et al. An eight-year study of the viral agents of acute gastroenteritis in humans: ultrastructural observations and seasonal distribution with a major emphasis on coronavirus-like particles. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986;**5**:39-54.
65. Afzelius BA. Ultrastructure of human nasal epithelium during an episode of coronavirus infection. *Virchows Arch* 1994;**424**: 295-300.
66. Tyrrell DA, Cohen S, Schlarb JE. Signs and symptoms in common colds. *Epidemiol Infect* 1993;**111**:143-56.
67. Bradburne AF, Bynoe ML, Tyrrell DA. Effects of a "new" human respiratory virus in volunteers. *Br Med J* 1967;**3**:767-9.
68. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003;**361**:1761-6.
69. Wong RS, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *Br Med J* 2003;**326**:1358-62.
70. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;**361**: 1767-1772.
71. Ren Y, Ding HG, Wu QF, et al. [Detection of SARS-CoV RNA in stool samples of SARS patients by nest RT-PCR and its clinical value]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2003;**25**:368-71.
72. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;**348**: 1986-94.
73. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;**361**:1773-8.
74. Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol* 2003;**200**:282-9.
75. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005;**202**:415-24.
76. Nicholls JM, Butany J, Poon LL, et al. Time course and cellular localization of SARS-CoV nucleoprotein and RNA in lungs from fatal cases of SARS. *PLoS Med* 2006;**3**:e27.
77. Bradburne AF. Antigenic relationships amongst coronaviruses. *Arch Gesamte Virusforsch* 1970;**31**:352-64.
78. van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, et al. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:490-7.
79. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, et al. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:680-6.
80. McIntosh K, Chao RK, Krause HE, et al. Coronavirus infection in acute lower respiratory tract disease of infants. *J Infect Dis* 1974;**130**:502-7.
81. Gerna G, Campanini G, Rovida F, et al. Genetic variability of human coronavirus OC43-, 229E-, and NL63-like strains and their association with lower respiratory tract infections of hospitalized infants and immunocompromised patients. *J Med Virol* 2006;**78**:938-49.
82. McIntosh K, Ellis EF, Hoffman LS, et al. The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J Pediatr* 1973;**82**: 578-590.
83. Mertsola J, Ziegler T, Ruuskanen O, et al. Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infections. *Arch Dis Child* 1991;**66**:124-9.
84. Pitkaranta A, Virolainen A, Jero J, et al. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1998;**102**:291-5.
85. Wenzel RP, Hendley JO, Davies JA, et al. Coronavirus infections in military recruits: three-year study with coronavirus strains OC43 and 229E. *Am Rev Respir Dis* 1974;**109**:621-4.
86. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Br Med J* 1993;**307**:982-6.
87. Falsey AR, Walsh EE, Hayden FG. Rhinovirus and coronavirus infection-associated hospitalizations among older adults. *J Infect Dis* 2002;**185**:1338-41.
88. Graat JM, Schouten EG, Heijnen ML, et al. A prospective, community-based study on virologic assessment among elderly people with and without symptoms of acute respiratory infection. *J Clin Epidemiol* 2003;**56**:1218-23.
89. Pene F, Merlat A, Vabret A, et al. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:929-32.
90. Kumar D, Erdman D, Keshavjee S, et al. Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant* 2005;**5**: 2031-6.
91. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003;**289**:2801-9.
92. Lew TW, Kwek TK, Tai D, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003;**290**:374-80.
93. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al. Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology* 2003;**228**:401-6.
94. Antonio GE, Wong KT, Hui DS, et al. Imaging of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *AJR Am J Roentgenol* 2003;**181**:11-7.

95. Muller NL, Ooi GC, Khong PL, et al. Severe acute respiratory syndrome: radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2003;**181**:3-8.
96. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al. Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease. *Radiology* 2003;**228**: 395-400.
97. Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D, et al. Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003;**290**: 367-73.
98. Chiu WK, Cheung PC, Ng KL, et al. Severe acute respiratory syndrome in children: experience in a regional hospital in Hong Kong. *Pediatr Crit Care Med* 2003;**4**:279-83.
99. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003;**361**:1701-3.
100. Wong SF, Chow KM, de Swiet M. Severe acute respiratory syndrome and pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;**110**: 641-2.
101. Jamieson FB, Wang EE, Bain C, et al. Human torovirus: a new nosocomial gastrointestinal pathogen. *J Infect Dis* 1998;**178**:1263-9.
102. Koopmans MP, Goosen ES, Lima AA, et al. Association of torovirus with acute and persistent diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;**16**:504-7.
103. Nagashima K, Wege H, Meyermann R, et al. Corona virus induced subacute demyelinating encephalomyelitis in rats: a morphological analysis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1978;**44**: 63-70.
104. Haring J, Perlman S. Mouse hepatitis virus. *Curr Opin Microbiol* 2001;**4**:462-6.
105. Burks JS, DeVald BL, Jankovsky LD, et al. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science* 1980;**209**:933-4.
106. Murray RS, Brown B, Brian D, et al. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 1992;**31**:525-33.
107. Stewart JN, Mounir S, Talbot PJ. Human coronavirus gene expression in the brains of multiple sclerosis patients. *Virology* 1992;**191**:502-5.
108. Boucher A, Desforges M, Duquette P, et al. Long-term human coronavirus-myelin cross-reactive T-cell clones derived from multiple sclerosis patients. *Clin Immunol* 2007;**123**:258-67.
109. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, et al. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004;**113**:e73-6.
110. McIntosh K, McQuillin J, Reed SE, et al. Diagnosis of human coronavirus infection by immunofluorescence: method and application to respiratory disease in hospitalized children. *J Med Virol* 1978;**2**:341-6.
111. Lina B, Valette M, Foray S, et al. Surveillance of community-acquired viral infections due to respiratory viruses in Rhone-Alpes (France) during winter 1994 to 1995. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:3007-11.
112. Kuypers J, Martin ET, Heugel J, et al. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics* 2007;**119**:e70-6.
113. So LK, Lau AC, Yam LY, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;**361**:1615-7.
114. Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, et al. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis* 2005;**5**:147-55.
115. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;**3**:e343.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

156 Virus parainfluenza

PETER F. WRIGHT

Historia

Los tres virus parainfluenza principales[1] fueron aislados por primera vez en seres humanos entre la avalancha de nuevos virus identificados a finales de la década de 1950. Inicialmente se describieron en asociación con la laringotraqueobronquitis (crup) en niños hospitalizados y se identificaron como virus que tenían la propiedad de la hemadsorción de los eritrocitos. Más tarde se demostró su papel en la enfermedad respiratoria humana en la infancia y, más recientemente, en los pacientes inmunocomprometidos. En la década de 1960 se probó que el anticuerpo inmunoglobulina A (IgA) de la mucosa tenía un papel protector contra los virus parainfluenza; estos patógenos siguen siendo los virus en los que se ha demostrado con más claridad la protección inmunitaria de la mucosa. Los avances en genética inversa han permitido la caracterización del papel de las proteínas individuales de los virus parainfluenza y el diseño racional de candidatos vacunales para la prevención de la enfermedad respiratoria causada por estos virus[2].

Descripción de los virus

CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA

Los virus parainfluenza humanos se clasifican en cinto tipos que pertenecen a la familia Paramyxoviridae[3,4] y son miembros del género *Respirovirus* (parainfluenza tipos 1 y 3) y *Rubulavirus* (parainfluenza tipos 2, 4A y 4B). Tienen una envoltura lipídica bicapa derivada de la célula del huésped, son aproximadamente esféricos con un diámetro de 150-200 nm, tienen espículas glucoproteicas desde la superficie de la envuelta y un genoma monocatenario de ácido ribonucleico (ARN) no segmentado de sentido negativo. Los patógenos humanos incluidos en esta familia son los cinco virus parainfluenza (designados parainfluenza tipos 1, 2, 3, 4A y 4B), parotiditis, sarampión, virus de Hendra y Nipah (v. cap. 161)[5,6], metapneumovirus humano (v. cap. 159)[7] y virus respiratorio sincitial (v. cap. 158). Entre los patógenos animales significativos dentro de la familia se encuentran el virus Sendai, el virus simio tipo 5, el virus de la enfermedad de Newcastle, el virus del moquillo canino y el de la peste bovina.

REPLICACIÓN

Los virus parainfluenza se unen a las moléculas celulares que contienen ácido siálico mediante la proteína viral hemaglutinina-neuraminidasa (HN)[3]. Una amplia diversidad de células expresan ácido siálico, por lo que la especificidad de la unión no explica el tropismo de los virus parainfluenza por el tracto respiratorio. La proteína HN se acopla con la proteína de fusión activada (F) para permitir la entrada del virus en la célula[8,9]. La activación de la proteína F se realiza mediante escisión proteolítica, que está mediada por serinproteasas celulares. En el caso del virus Sendai, la escisión de la proteína F puede producirse por una proteasa que es específica de un subgrupo de células respiratorias llamadas células de Clara[10]. La localización restringida de esta proteasa puede influir a la hora de limitar la replicación de los virus parainfluenza en el tracto respiratorio. Las diferencias de tropismo son sorprendentes entre virus muy relacionados, como, por ejemplo, la localización respiratoria de los virus parainfluenza, que contrasta con la preferencia de la parotiditis por el tejido acinar. Los virus parainfluenza no parecen entrar o liberar su nucleocápside en el medio ácido del endosoma, como sí ocurre con los virus influenza. El complejo de la nucleocápside consta del ARN viral y de tres proteínas internas: proteína de nucleocápside (NP), proteína polimerasa (L) y proteína fosforilada asociada a la nucleocápside (P), que inician un ciclo de trascripción primaria para generar el ARN mensajero del que se traducen las proteínas virales. Además, se forma un antigenoma de longitud completa con ARN de sentido positivo que sirve de molde para replicar el genoma. La diversidad de la expresión de los productos codificados por el gen P genera proteínas regulatorias adicionales cuyas funciones no están del todo definidas, aunque algunas pueden inhibir la vía del interferón[11]. El ensamblaje del virión tiene lugar en varios pasos intracitoplasmáticos. La nueva proteína NP se ensambla con el ARN genómico para formar una estructura helicoidal. Los complejos de las proteínas P y L se unen entonces para formar la nucleocápside. Después de ser sintetizadas en el retículo endoplásmico y de seguir una vía secretora en la célula, las proteínas de cubierta se ensamblan en la superficie de la célula, con una polaridad que favorece a la superficie apical de la misma. La otra proteína estructural principal, la proteína matriz, interviene en el ensamblaje y liberación del virus desde la superficie celular por gemación. El componente de neuraminidasa de la proteína HN puede ayudar a la liberación de viriones desde la célula y a evitar su agregación, por escisión de los residuos de ácido siálico a los que el virus podría volver a unirse en caso contrario. El proceso global no es eficiente, ya que se forman muchas partículas incompletas no infectivas que pueden interferir con la producción de virus infecciosos.

Patogenia

TROPISMO

Los virus parainfluenza causan infecciones respiratorias agudas. El punto álgido de la enfermedad se asocia con el máximo de expulsión del virus, lo que se basa en observaciones realizadas en niños infectados con una vacuna candidata de un virus parainfluenza tipo 3 parcialmente atenuado[12]. Los virus parainfluenza se replican de forma exclusiva en las células de la capa epitelial respiratoria[4]. La capa de epitelio es una compleja mezcla de tipos de células que varían a medida que se progresa en sentido distal en las vías respiratorias superiores e inferiores. Desde el punto de vista clínico, los virus parainfluenza suelen causar enfermedad en las vías respiratorias más grandes del tracto respiratorio inferior y se manifiestan como laringotraqueobronquitis, o crup[13]. La razón para esta localización especial se desconoce. La mejor evidencia es que los virus parainfluenza se replican en las células del epitelio ciliado, que tapizan la mayor parte del tracto respiratorio superior e inferior[14]. No sólo crecen en estas células superficiales, sino que también se liberan por gemación sólo desde la superficie apical de la célula, de vuelta a la capa de mucina que recubre el epitelio[15].

Al igual que sucede con los virus influenza, una proteína de superficie de los virus parainfluenza, la proteína de fusión F, se escinde por una serinproteasa, proceso que es necesario para la replicación del virus. Con el virus Sendai (un virus murino estrechamente relacionado con el virus parainfluenza tipo 1), las mutaciones de la proteína F que facilitan su escisión proteolítica generan un mutante que se replica por todo el cuerpo[16]. Por el contrario, los mutantes del virus de Sendai que ya no sufren escisión por la tripsina están muy atenuados[17]. En modelos de roedores, se ha identificado una proteasa producida por las células de Clara del tracto respiratorio que media esta escisión proteolítica en los virus Sendai e influenza[10]. Las células de Clara son células secretoras que liberan esta proteasa a las vías respiratorias, donde presumiblemente actúa de forma paracrina para despegar el virus en el ambiente extracelular o en el proceso de gemación desde las células. Al principio de la infección por virus Sendai, las células de Clara segregan triptasa Clara en abundancia. La enzima cubre las células ciliadas contiguas, donde los virus parainfluenza están replicándose. No se ha identificado la contrapartida humana de esta proteína, pero la actividad de la serinproteasa es demostrable en las secreciones humanas[18].

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

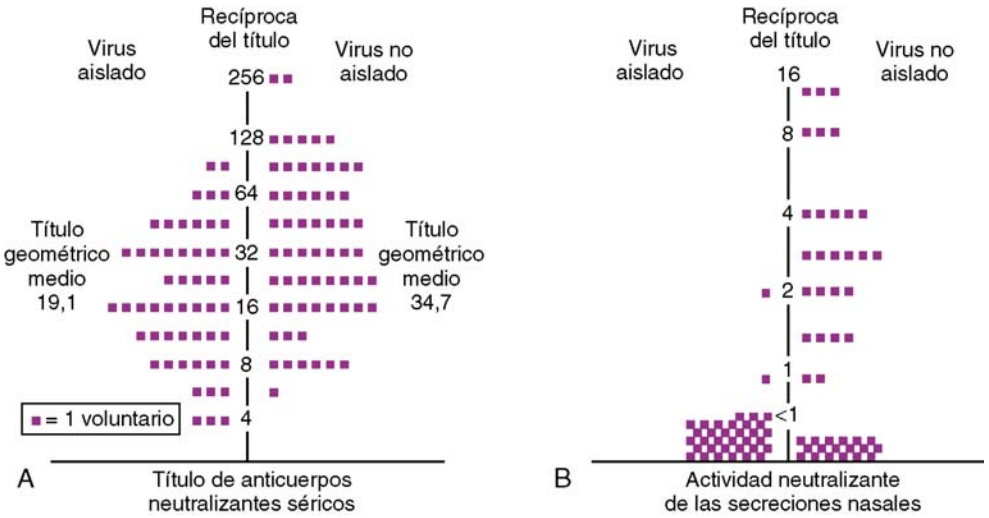


Figura 156-1 **A,** Título de anticuerpos neutralizantes séricos antes de la exposición al virus parainfluenza tipo 1. **B,** Actividad neutralizante de las secreciones nasales antes de la exposición al virus parainfluenza tipo 1. *(De Smith CB, Purcell RH, Bellanti JA y cols. Protective effect of antibody to parainfluenza type 1 virus.* N Engl J Med. *1966:275:1145-1152. Copyright © 1996 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)*

Algunos de los virus parainfluenza causan fusión celular y formación de sincitios. El papel preciso de la formación de sincitios en la enfermedad se desconoce. Podría permitir la diseminación intercelular, sin que el virus se exponga a los anticuerpos neutralizantes en el ambiente extracelular.

RESPUESTA INMUNITARIA

Los anticuerpos neutralizantes séricos y el reconocimiento de los linfocitos T se dirigen hacia los epítopos situados en la HN y las proteínas F de superficie de los virus parainfluenza[4]. Los anticuerpos monoclonales se forman de manera preferente contra epítopos de la HN viral. En animales de experimentación, los anticuerpos estimulados frente a una vacuna recombinante de HN y vaccinia fueron mucho más protectores que los anticuerpos contra la proteína F[19]. Tras varias infecciones, pueden desarrollarse anticuerpos con neutralización cruzada a diferentes cepas parainfluenza.

A pesar de estas dianas inmunológicas eficaces, los niños y adultos se infectan de forma repetida por los virus parainfluenza a lo largo de la vida. Es más probable que la reinfección afecte sólo a las vías respiratorias altas, respetando las vías bajas después de la primera o la segunda exposición en personas inmunocompetentes[20]. Sin embargo, pueden verse casos de enfermedad sintomática con afectación de las vías bajas tras la reinfección por virus parainfluenza tipo 3[21].

Existe un fenómeno de variación antigénica, pero no es progresiva[22]. Por tanto, la reinfección probablemente refleje una atenuación de la inmunidad a lo largo del tiempo, más que una deriva antigénica del virus. Este patrón contrasta claramente con el virus influenza, en el que la deriva antigénica progresiva es una de las principales vías por las que el virus escapa a la vigilancia inmunitaria.

Aunque se mantenga débilmente, la inmunidad frente al virus parainfluenza puede demostrarse con facilidad. En modelos animales, una infección previa bloquea la recuperación del virus en subsiguientes exposiciones. La infección experimental de los adultos con virus de tipo salvaje está modulada por el nivel de inmunidad[23], y es más difícil infectar a niños seropositivos con vacunas vivas atenuadas que a niños sin exposición previa[24]. Tanto en adultos como en niños, la recuperación del virus está drásticamente disminuida por exposiciones recientes al virus.

El componente principal de la resistencia parece ser la inmunidad de las mucosas. En los modelos animales, la mayor protección se consigue por vía intranasal, en lugar de mediante la administración sistémica de glucoproteínas del parainfluenza tipo 3. Además, los anticuerpos pasivos IgA liberados en las vías respiratorias del ratón proveen mucha mayor protección que la IgG. En adultos, después de una exposición experimental al virus parainfluenza tipo 1, el reaislamiento del virus fue inversamente proporcional a la detección de anticuerpos neutralizantes locales en las secreciones, y no a los anticuerpos séricos (fig. 156-1)[25]. En niños, la infección natural anterior bloquea la replicación de vacunas de virus vivos atenuados administrados de modo intranasal, los cuales se replican libremente en niños sin exposición previa al virus, incluidos los lactantes en los primeros 6 meses de vida que tienen anticuerpos séricos maternos adquiridos de forma pasiva. Los anticuerpos IgA tienen la propiedad de transportarse por transcitosis a través de las células epiteliales desde la superficie basolateral para liberarse en la superficie apical en las vías respiratorias. Se ha propuesto que los anticuerpos y el virus pueden localizarse conjuntamente dentro de las células, lo que resulta en una inhibición del ensamblaje y liberación del virus[26].

Además de prevenir la reinfección, la inmunidad interviene en la eliminación de la primoinfección. En modelos animales, el papel de los linfocitos T $CD8^+$ es crítico a la hora de eliminar el virus. Las células linfoides (algunas son específicas para el virus y otras simplemente transeúntes) se acumulan en los ganglios linfáticos peribronquiales regionales durante la infección aguda. Las células linfoides transeúntes contribuyen presumiblemente al establecimiento de la memoria inmunológica. Las células activas en la destrucción citotóxica de las células infectadas por el virus parecen acumularse en las vías respiratorias y pueden aparecer en el lavado broncoalveolar[27]. La gravedad de la infección en personas con deficiencias de linfocitos T (v. «Manifestaciones clínicas») sugiere la importancia de la inmunidad mediada por linfocitos T en la eliminación de la infección. Se ha demostrado que el virus parainfluenza tipo 3 puede inhibir la granzima B, una de las perforinas que media la citotoxicidad, lo que sugiere que los virus parainfluenza ejercen un mecanismo de modulación inmunitaria[28].

Epidemiología

Diversos estudios han examinado el impacto de las infecciones respiratorias virales en la práctica pediátrica[21,29]. El virus parainfluenza tipo 3 es el que se recupera con más frecuencia entre los tipos de virus parainfluenza en los estudios longitudinales de enfermedad respiratoria en niños. Aproximadamente se aísla la mitad de virus parainfluenza tipo 1 que de parainfluenza tipo 3, y la cuarta parte de parainfluenza tipo 2 que de parainfluenza tipo 3 (tabla 156-1)[21]. Los virus parainfluenza varían en su epidemiología estacional en función del tipo. El virus parainfluenza tipo 3 es endémico, con aislamiento a lo largo de todo el año; no obstante, se observa un pico distintivo en los meses primaverales de abril y mayo[29]. Los virus parainfluenza tipo 1 y 2 causan epidemias anuales otoñales de enfermedad, y a menudo aparecen en

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 156-1 Diagnóstico, signos y síntomas en pacientes en quienes se aislaron virus parainfluenza

	Tipo				
Número de aislamientos	*1 (n = 77)*	*2 (n = 33)*	*3 (n = 157)*	*Otros (n = 19)*	P*
Diagnóstico					
Otitis aguda	38†	30	52	32	0,03
Crup	16	6	5	21	0,01
Bronquiolitis	1	9	6	0	
Signos y síntomas					
Tos	73	67	81	77	
Disfonía	28	18	11	39	0,001
Estertores/roncus	6	15	15	11	
Sibilancias	9	12	4	5	
Temperatura >38 °C	33	16	38	6	0,004
Irritabilidad	47	30	54	72	0,02

*Prueba de Fisher exacta para la hipótesis nula según la cual todos los tipos son probables.
†Los valores son porcentajes de pacientes con el hallazgo.
(Datos de Reed G, Jewett PH, Thompson J y cols. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children <5 years old. *J Infect Dis*. 1997;175:807-813.)

años alternos, así que puede verse sólo un tipo individual cada 2 años. Los virus parainfluenza tipo 4A y 4B se aíslan tan pocas veces que su estacionalidad no está bien descrita[30].

En el ambiente específico del invierno continuo del Polo Sur, donde 20 personas estuvieron aisladas durante 6 meses, los tipos de virus parainfluenza 1 y 3 se aislaron repetidamente a lo largo del período de cuarentena, lo que sugiere que la infección persistente y repetida se pudo extender en esta pequeña cohorte[31]. En cultivos titulares se puede establecer la infección persistente en las células por el virus parainfluenza tipo 3.

La temprana edad a la que se recupera el virus parainfluenza tipo 3 es otro rasgo que lo distingue de los tipos 1 y 2. El virus parainfluenza tipo 3, al igual que el virus respiratorio sincitial, suele observarse en los primeros 6 meses de vida, una edad en la que la mayoría de las infecciones virales se previenen o atenúan por los anticuerpos maternos. A los 5 años de edad, casi todos los niños han tenido una infección con los tres tipos de parainfluenza. El impacto de estas infecciones se refleja mejor por los picos de hospitalización debidos a crup que ocurren durante las epidemias bianuales del tipo 1, que se ha estimado que causan 18.000 hospitalizaciones en EE.UU.[32]. En todos los casos de crup de los que se puede aislar virus, alrededor del 60% son parainfluenza[33]. El coste de una epidemia otoñal típica de parainfluenza tipo 1 y 2 se estima en 190 millones de dólares por el uso del departamento de urgencias y la hospitalización[34]. El virus parainfluenza tipo 3 es más endémico y se asocia menos al hallazgo distintivo del crup, pero causa más hospitalizaciones por enfermedades del tracto respiratorio inferior que el parainfluenza tipo 1 o 2. Aunque los mejores estudios tienen ahora una antigüedad de más de 40 años, es improbable que el papel de los virus parainfluenza como segunda causa de hospitalización pediátrica por enfermedad respiratoria, después del virus respiratorio sincitial, haya cambiado[35]. Se ha demostrado que se produce el contagio nosocomial de virus parainfluenza entre los pacientes hospitalizados[36].

En adultos, los virus parainfluenza se han implicado en cerca del 10% de las enfermedades respiratorias agudas. También causan enfermedad en ancianos, pero sin el impacto del virus respiratorio sincitial o el de la gripe[37]. La determinación del papel de los virus parainfluenza en los ancianos puede requerir análisis sensibles como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)[38] para detectar los niveles bajos de excreción que suelen acompañar a las infecciones virales en la vejez. Los estudios hasta la fecha implican a los virus parainfluenza en menos del 5% de las infecciones respiratorias agudas en los ancianos[39]. No obstante, se ha descrito un brote en una residencia.

Manifestaciones clínicas

Los virus parainfluenza causan una gama de enfermedades respiratorias. En niños sanos, la mayoría de las enfermedades son del tracto superior, aunque el 30-50% se asocian a otitis media[40] (v. tabla 156-1). En un estudio epidemiológico de 20 años realizado en la Universidad de Vanderbilt, el 15% de las cepas de parainfluenza se asociaban a enfermedad respiratoria del tracto inferior[21]. La enfermedad respiratoria del tracto inferior se manifiesta como bronquiolitis con los tipos 2 y 3, o crup con el tipo 1[21]. El crup se caracteriza por tos perruna, voz ronca y estridor. Desde el punto de vista radiológico, el crup se distingue por el «signo de la punta del lápiz» de estrechamiento subglótico progresivo. Como ya se ha indicado, de los virus aislados de casos de crup, alrededor del 60% son parainfluenza. En algunos niños pueden aparecer episodios repetidos de crup espasmódico. No está claro si estos episodios son enfermedades distintas. En adultos inmunocompetentes, las manifestaciones clínicas son sobre todo las de una infección del tracto respiratorio superior.

Las infecciones por parainfluenza causan enfermedad grave tanto en adultos como en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y de órgano sólido[41-43]. En los receptores de TCPH en el M. D. Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas, el 56-61% de las cepas de parainfluenza se asociaron a infecciones respiratorias superiores no complicadas; no obstante, el resto de los pacientes desarrollaron neumonía, con una mortalidad del 37%[44]. Otros pacientes inmunocomprometidos pueden tener excreción prolongada de virus parainfluenza, en concreto parainfluenza tipo 3[45]. Se han descrito neumonías mortales en niños con síndrome de inmunodeficiencia combinada grave[46]. En países desarrollados, las infecciones por virus parainfluenza no parecen ser más graves en niños con VIH, aunque se produce una excreción prolongada del virus[47]. En los países en vías de desarrollo, las infecciones por virus parainfluenza se han asociado con una mayor morbimortalidad[48]. Pocas veces, los virus parainfluenza tipos 2 y 3 se han aislado del líquido cefalorraquídeo en asociación con meningitis aséptica. No se ha establecido una relación clara entre los virus parainfluenza y el asma en adultos[49]. Sin embargo, el asma infantil sigue asociándose con una infección viral respiratoria precoz[50].

Diagnóstico

Al igual que sucede con muchos virus, en la actualidad se emplean tres métodos para el diagnóstico de la infección por virus parainfluenza: cultivo del virus, detección de antígeno viral o de ácido nucleico y análisis serológico. La prueba que sigue siendo el patrón oro es el aislamiento del virus en cultivos celulares. Los virus parainfluenza se aíslan rara vez en niños sanos, así que el hallazgo de virus parainfluenza con una enfermedad respiratoria aguda es una prueba contundente de su asociación. La sensibilidad del método es mayor en la primoinfección, donde se pueden recuperar 4-5 $\log_{10}$ de virus por mililitro de secreciones hasta 10 días después del inicio de la enfermedad[51]. En adultos y niños mayores que tienen infecciones repetidas, la magnitud y duración de la excreción del virus son mucho menores. En la enfermedad sospechada del tracto respiratorio superior en un huésped inmunocomprometido o en un receptor de trasplante, la toma directa de muestras del tracto respiratorio inferior por biopsia o lavado pulmonar puede ser necesaria para recuperar el agente. Los lavados nasales inoculados en frascos de cultivo pueden ser positivos con prontitud (v. cap. 17), pero también pueden seguir siendo positivos durante varias semanas después de la excreción inicial del virus, lo que complica su interpretación.

Las líneas celulares sensibles a los virus parainfluenza incluyen las células primarias de riñón de mono cynomolgus o rhesus y una línea celular de riñón de mono, LLC-MK2. Después del aislamiento primario y la identificación por hemadsorción, el supuesto virus parainfluenza debería ser tipificado por inmunofluorescencia o por inhibición de la hemadsorción. Con los virus parainfluenza tipo 2, la hemadsorción no es fiable para identificar todas las cepas, y se debe utilizar la inmunofluorescencia para detectar la multiplicación del virus. Para el éxito del aislamiento del virus parainfluenza son fundamentales la forma en que se recoge la muestra (lo ideal sería mediante lavado o aspiración nasal), su refrigeración (la muestra debe mantenerse a 4 °C) y su transporte (rápidamente al laboratorio). El diagnóstico rápido no tiene la sensibilidad de los cultivos celulares, y consiste en la inmunofluorescencia

directa en las células exfoliadas y las técnicas de captura por análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). En la actualidad no se dispone de ninguna prueba de ELISA comercial. La amplificación por reacción en cadena de la polimerasa se ha descrito para los virus parainfluenza tipo 1, 2 y 3 en un único análisis múltiple[52] y tiene una sensibilidad del 95-100% y una especificidad del 97-100%[53]. Se ha descrito que la PCR aumenta la sensibilidad de la detección viral 1,5 veces en comparación con el cultivo[54]. Se pueden utilizar pruebas serológicas para trazar la edad de adquisición de la infección en la infancia, y la comparación de títulos de anticuerpos en sueros estrechamente pareados durante y después de la infección es moderadamente sensible y específica, aunque supone una forma lenta de hacer el diagnóstico. Se debería obtener una muestra de suero agudo en los primeros 4 días del inicio de la enfermedad y una muestra de suero de convalecencia en las primeras 2 semanas de la enfermedad.

Tratamiento

No se ha establecido la eficacia de antivirales específicos para la infección por virus parainfluenza. Se ha descrito el uso de ribavirina en aerosol o en preparación intravenosa después de trasplantes de corazón o de TCPH en casos anecdóticos[41], pero faltan estudios bien controlados.

En niños, la opinión general es que los esteroides inhalados tienen un papel destacado en el control del crup como una enfermedad clínica[55]. En un estudio, la budesonida nebulizada se comparó con la dexametasona intramuscular y el placebo en el crup moderadamente grave en 144 niños vistos en el servicio de urgencias[56]. Todos recibieron epinefrina racémica y nebulizaciones frías. Se hicieron cultivos virales en 133 de los pacientes y se recuperaron virus parainfluenza en 46 de los niños, 29 de los cuales tuvieron parainfluenza tipo 1. Sólo se identificaron otros 7 virus además del parainfluenza. El 71% del grupo placebo requirió hospitalización, frente al 38% del grupo de budesonida y el 23% del de dexametasona. Los resultados en cada grupo fueron significativamente diferentes de los otros, y los esteroides sistémicos son el tratamiento actual de elección. La epinefrina nebulizada provee un alivio breve, pero el retorno a la obstrucción basal ocurre en 2 horas[57]. Su uso en combinación con la dexametasona oral o intramuscular parece indicado. El valor de la nebulización fría no se ha demostrado en estudios pequeños controlados, pero la impresión clínica es de mejoría de los niños en la ducha o durante el traslado al hospital con exposición al aire frío[58].

Prevención

Una vacuna inactiva trivalente de virus completos inactivados se analizó a finales de la década de 1960. Aunque fue inmunogénica, no resultó protectora[59]. Esta vacuna se evaluó en paralelo con una inactivada del virus respiratorio sincitial (VRS), lo que se tradujo en intensificación de la enfermedad en la reexposición natural al VRS. Ya que la vacuna trivalente del parainfluenza no intensificó la enfermedad, ha continuado el desarrollo de vacunas inactivadas y de subunidades. Se han desarrollado varias vacunas de subunidades, pero ninguna ha sido objeto de ensayos clínicos.

Dos vacunas vivas atenuadas, administradas por vía intranasal, del virus parainfluenza tipo 3 están en fase de desarrollo[60]. Una se ha obtenido del virus parainfluenza bovino tipo 3. Esta vacuna protege contra la exposición al virus parainfluenza humano tipo 3 en chimpancés. La cepa bovina se ha evaluado en ensayos de fase I en adultos, niños y lactantes[61-63]. Parece segura e inmunogénica, y se está llevando a cabo su desarrollo comercial. En paralelo, una vacuna de virus parainfluenza tipo 3 adaptada al frío fue atenuada por múltiples pases de una cepa humana en cultivos celulares[64]. Después de 45 pases en células de cultivos tisulares, se evaluó para la protección en un modelo de inoculación de chimpancés y a continuación en estudios escalonados en niños pequeños y lactantes[65]. La seguridad y el perfil inmunogénico del virus sometido a pases en frío fueron comparables a los de la cepa bovina, y se está continuando su evaluación clínica. El potencial para utilizar las cepas de virus parainfluenza tipo 3 (VPI 3) atenuadas a fin de generar vacunas parainfluenza tipo 1 y 2 sobre la misma base genética que las cepas del tipo 3 se está explorando en la actualidad. Por último, el VPI 3 bovino se ha usado como esqueleto en el que se ha insertado el gen HN del VPI 3 humano, al igual que la proteína F del VRS[66]. Las cuestiones críticas que todavía deben contestarse son si estas vacunas pueden despertar una respuesta inmunitaria en los lactantes, si se produce una interferencia entre las cepas y qué grado de protección o aminoración de la enfermedad generan estas estrategias de vacunación[67].

BIBLIOGRAFÍA

1. Chanock RM, Parrott RH, Cook K, et al. Newly recognized myxovirus in children with respiratory diseases. *N Engl J Med* 1958;**258**:207-13.
2. Durbin AP, Hall SL, Siew JW, et al. Recovery of infectious human parainfluenza virus type 3 from cDNA. *Virology* 1997;**235**:323-32.
3. Lamb RA, Parks GD. Paramyxoviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 1449-96.
4. Karron RA, Collins PL. Parainfluenza viruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2007. p. 1497-526.
5. Wang LF, Michelski WP, Yu M, et al. A novel P/V/C gene in the new member of the member of the Paramyxoviridae family, which causes lethal infection in humans, horses, and other animals. *J Virol* 1998;**72**:1482-90.
6. Wong KT, Shieh WJ, Zaki SR, Tan CT. Nipah virus infection; an emerging paramyxoviral zoonosis. *Springer Semin Immunopathol* 2002;**24**:215-28.
7. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature Med* 2001;**7**:719-24.
8. Yao Q, Hu X, Compans RW. Association of the parainfluenza virus fusion and hemagglutinin-neuraminidase glycoproteins on cell surfaces. *J Virol* 1997;**71**:650-6.
9. Lamb RA. Paramyxovirus fusion: A hypothesis for changes. *Virology* 1993;**197**:1-11.
10. Tashiro M, Yokogoshi Y, Tobita K, et al. Tryptase Clara, an activating protease for Sendai virus in rat lungs, is involved in pneumopathogenicity. *J Virol* 1992;**66**:7211-6.
11. He B, Paterson RG, Stock N, et al. Recovery of paramyxovirus simian virus 5 with a V protein lacking the conserved cysteine-rich domain: The multifunctional V protein blocks both interferon-beta induction and interferon signaling. *Virology* 2002; **303**:15-32.
12. Wright PF. Parainfluenza viruses 342-350. In: Belshe RB, editor. *Textbook of Human Virology,* 2nd ed. St Louis: Mosby; 1991.
13. Parrott RH, Vargosko AJ, Kim HW, et al. Clinical features of infection with hemadsorption viruses. *N Engl J Med* 1959;**260**:731-8.
14. Massion PP, Funari P, Ikeda S, et al. Parainfluenza (Sendai) virus infects ciliated cells and secretory cells but not basal cells of rat tracheal epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;**9**:361-70.
15. Blau DM, Compans RW. Polarization of viral entry and release in epithelial cells. *Semin Virol* 1996;**7**:245-53.
16. Tashiro M, Yokogoshi M, Tobita K, et al. Organ tropism of Sendai virus in mice; proteolytic activation of the fusion glycoprotein in mouse organs and budding site at the bronchial epithelium. *J Virol* 1990;**64**:3627-34.
17. Tashiro M, Seto JT, Choosakul S, et al. Changes in specific cleavability of the Sendai virus fusion protein: Implications for pathogenicity in mice. *J Virol* 1992;**73**:1575-9.
18. Morel-Barbey CL, Oeltmann TN, Edwards KM, et al. Role of respiratory tract protease in infectivity of influenza virus. *J Infect Dis* 1987;**155**:667-72.
19. Spriggs MK, Murphy BR, Prince GA, et al. Expression of the F and HN glycoproteins of human parainfluenza virus type 3 by recombinant vaccinia viruses: Contribution of the individual proteins to host immunity. *J Virol* 1987;**61**: 3416-23.
20. Glezen WP, Frank AL, Taber LH, et al. Parainfluenza virus type 3: Seasonality and risk of infection and reinfection in young children. *J Infect Dis* 1984;**150**:851-7.
21. Reed G, Jewett PH, Thompson J, et al. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children < 5 years old. *J Infect Dis* 1997;**175**:807-13.
22. van Wyke Coelingh KL, Winter C, Murphy BR. Antigentic variation in the hemagglutinin-neuraminidase protein of human parainfluenza type 3 virus. *Virology* 1985;**143**: 569-82.
23. Kapikian AZ, Chanock RM, Reichelderfer TE, et al. Inoculation of human volunteers with parainfluenza virus type 3. *JAMA* 1961;**178**:537-41.
24. Karron RA, Wright PF, Newman FK, et al. A live human parainfluenza type 3 virus is attenuated and immunogenic in healthy infants and children. *J Infect Dis* 1995;**172**:1445-50.
25. Smith CB, Purcell RH, Bellanti JA, et al. Protective effect of antibody to parainfluenza type 1 virus. *N Engl J Med* 1966;**275**:1145-52.
26. Mazanec MB, Coudret CL, Fletcher DR. Intracellular neutralization virus by immunoglobulin A anti-hemagglutination monoclonal antibodies. *J Virol* 1995;**69**:1339-43.
27. Hou S, Doherty PC. Clearance of Sendai virus $CD8^+$ T cells requires direct targeting to virus-infected epithelium. *Eur J Immunol* 1995;**25**:111.
28. Sieg S, Xia L, Huang Y, et al. Specific inhibition of granzyme B by parainfluenza virus type 3. *J Virol* 1995;**69**:3538-41.
29. Glezen WP, Loda FA, Clyde WA, et al. Epidemiologic patterns of acute lower respiratory disease of children in a pediatric group practice. *J Pediatr* 1971;**78**:397-406.
30. Gardner SD. The isolation of parainfluenza 4 sub-types A and B in England and serological studies of their prevalence. *J Hyg (Lond)* 1969;**67**:540-5.
31. Muchmore HG, Parkinson AJ, Humphries JE, et al. Persistent parainfluenza virus shedding during isolation at the South Pole. *Nature* 1981;**289**:187-9.
32. Marx A, Torok TJ, Holman RC, et al. Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): Biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics. *J Infect Dis* 1997;**176**:1423-7.
33. Denny FW, Murphy TF, Clyde Jr WA, et al. Croup: An 11 year study in a pediatric practice. *Pediatrics* 1983;**71**:871-6.
34. Hendrickson KJ, Kuhn SM, Savatski LL. Epidemiology and cost of infection with human parainfluenza virus types 1 and 2 in young children. *Clin Infect Dis* 1994;**18**:770-9.
35. Chanock RM, Parrott RH. Acute respiratory disease in infancy and childhood: Present understanding and prospects for prevention. *J Pediatr* 1965;**36**:21-30.
36. Karron RA, O'Brien KL, Froehlich JL, et al. Molecular epidemiology of parainfluenza type 3 virus outbreak on a pediatric ward. *J Infect Dis* 1993;**167**:1441-5.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

37. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, et al. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: Comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ* 1997;**315**:1060-4.
38. Echevarria JE, Erdman DD, Swierkosz EM, et al. Simultaneous detection and identification of human parainfluenza viruses 1, 2 and 3 from clinical samples by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:1388-91.
39. Falsey AR, McCann RM, Hall WJ, et al. Acute respiratory tract infection in daycare centers for older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995;**43**:30-6.
40. Henderson FW, Collier AM, Sanyal MA, et al. A longitudinal study of respiratory viruses and bacteria in the etiology of acute otitis media with effusion. *N Engl J Med* 1982;**306**:1377-84.
41. Boeckh M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2008;**143**:455-67.
42. Wendt CH, Weisdorf DJ, Jordan CM, et al. Parainfluenza virus respiratory infection after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;**326**:921-6.
43. Cortez KJ, Erdman DD, Peret TC, et al. Outbreak of human parainfluenza virus 3 infections in a hematopoietic stem cell transplant population. *J Infect Dis* 2001;**184**:1093-7.
44. Lewis VA, Champlin R, Englund J, et al. Respiratory disease due to parainfluenza virus in adult bone marrow transplant recipients. *J Clin Infect Dis* 1996;**23**:1033-7.
45. Scully RE, Mark EJ, McNeeley WF, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1996;**335**:1133-40.
46. Jarvis WR, Middleton PJ, Gelfand EW. Parainfluenza pneumonia in severe combined immunodeficiency disease. *J Pediatr* 1979;**93**:423-5.
47. King Jr JC, Burke AR, Clemens JD, et al. Respiratory syncytial virus illnesses in human immunodeficiency virus- and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;**12**:733-9.
48. Madhi SA, Ramasamy N, Petersen K, et al. Severe lower respiratory tract infections associated with human parainfluenza viruses 1-3 in children infected and noninfected with HIV type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;**21**: 499-505.
49. Sokhandan M, McFadden R, Huang YT, et al. The contribution of respiratory viruses to severe exacerbations of asthma in adults. *Chest* 1995;**107**:1570-5.
50. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:1097-8.
51. Frank AL, Taber LH, Wells CR, et al. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis* 1981;**144**:433-41.
52. Fan J, Hendrikson KJ, Savatski LL. Rapid simultaneous diagnosis of infections with respiratory syncytial viruses A and B, influenza viruses A and B, and human parainfluenza types 1,2, and 3 by multiplex quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction-enzyme hybridization assay (Hexaplex). *Clin Infect Dis* 1998;**26**:1397-402.
53. Henrickson KJ. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev* 2003;**16**:242-64.
54. Weinberg GA, Erdman DD, Edwards KM, et al. Superiority of reverse-transcriptase polymerase chain reaction to conventional viral culture in the diagnosis of acute respiratory tract infections in children. *J Infect Dis* 2004;**189**:706-10.
55. Jaffee DM. The treatment of croup with glucocorticoids. *N Engl J Med* 1998;**339**:553-5.
56. Johnson DA, Jacobson S, Edney PC, et al. A comparison of nebulized budesonide, intramuscular dexamethasone, and placebo for moderately severe croup. *N Engl J Med* 1998;**339**: 498-503.
57. Skolnick NS. Treatment of croup: A critical review. *Am J Dis Child* 1998;**143**:1045-9.
58. Bourchier D, Dawson KP, Fergusson DM. Humidification in viral croup: A controlled trial. *Aust Paediatr J* 1984;**20**: 289-91.
59. Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, et al. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidemiol* 1969;**89**:449-63.
60. Murphy BR, Collins PL. Current status of respiratory syncytial virus (RSV) and parainfluenza virus type 3 (PIV3) vaccine development: Memorandum from a joint WHO/NIAID meeting. *Bull World Health Organ* 1997;**75**:307-13.
61. Clements ML, Belshe RB, King J, et al. Evaluation of bovine, cold-adapted human, and wild-type human parainfluenza type 3 viruses in adult volunteers and in chimpanzees. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:1175-82.
62. Karron RA, Wright PF, Hall SL, et al. A live attenuated bovine parainfluenza virus type 3 vaccine is safe, infectious, immunogenic, and phenotypically stable in infants and children. *J Infect Dis* 1995;**171**:1107-14.
63. Karron RA, Makene M, Gay K, et al. Evaluation of a live attenuated bovine parainfluenza type 3 vaccine in two- to six-month-old infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;**15**:650-4.
64. Belshe RB, Hissom FK. Cold adaption of parainfluenza virus type 3: Induction of three phenotypic markers. *J Med Virol* 1982;**10**:235-42.
65. Karron RA, Belshe RB, Wright PF, et al. A live human parainfluenza type 3 virus vaccine is attenuated and immunogenic in young infants. *Pediatr Infect Dis* 2003;**22**:394-405.
66. Tang RS, Spaete RR, Thompson MW, et al. Development of a PIV-vectored RSV vaccine: preclinical evaluation of safety, toxicity, and enhanced disease and initial clinical testing in healthy adults. *Vaccine* 2008;**26**:6373-82.
67. Sato M, Wright PF. Current status of vaccines for parainfluenza virus infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**:S123-5 Review.

157 Virus de la parotiditis

NATHAN LITMAN | STEPHEN G. BAUM

La parotiditis (paperas) es una infección vírica generalizada aguda que aparece sobre todo en niños en edad escolar y en adolescentes. La manifestación más llamativa de esta enfermedad es una tumefacción dolorosa y no supurativa de las glándulas salivales, con afectación de una o las dos glándulas parótidas en la mayoría de los casos. La enfermedad es benigna y autolimitada, y un tercio de las personas afectadas tiene una infección subclínica. De las manifestaciones menos frecuentes de la enfermedad, la meningitis y la orquiepididimitis son las dos más relevantes. Como es característico en muchas infecciones víricas, la parotiditis suele producir una infección más grave en personas que han pasado la pubertad que en los niños, y en los pacientes mayores lo más habitual es que haya una afectación de glándulas extrasalivales. Aunque el uso de vacunas eficaces ha reducido mucho la incidencia de la parotiditis, la aparición de brotes de este cuadro en Reino Unido, Canadá, Estados Unidos y otras partes del mundo en los últimos años ha suscitado preocupaciones sobre el posible resurgir de la enfermedad.

Historia

Hipócrates describió la parotiditis y sus características contagiosas en el siglo v a.C. A finales del siglo XVIII Hamilton insistió en la aparición de orquitis como manifestación del cuadro. La producción experimental de la enfermedad en monos por Johnson y Goodpasture en 1934[1] aportó la confirmación de que había un virus filtrable en la saliva de los pacientes con parotiditis. En 1945, Habel describió el cultivo del virus de la parotiditis en el embrión de pollo[2]. Enders y cols. describieron la prueba cutánea y la aparición de anticuerpos fijadores del complemento después de la parotiditis en seres humanos[3]. Una vacuna con virus muertos utilizada al comienzo de la década de 1950 en seres humanos tuvo poco éxito[4], y en 1966, Buynak y Hilleman describieron el desarrollo de una vacuna eficaz con virus vivos[5].

Virología

El virus de la parotiditis es un miembro de la familia Paramyxoviridae, que consta de los siguientes géneros: *Rubulavirus* (virus de la parotiditis, virus de la enfermedad de New Castle, virus parainfluenza humanos de los tipos 2, 4a y 4b), *Paramyxovirus* (virus parainfluenza humanos de los tipos 1 y 3), *Morbillivirus* (sarampión) y *Pneumovirus* (virus respiratorio sincitial humano). El virión completo de la parotiditis tiene forma esférica irregular, con un diámetro que varía de 90 a 300 nm (promedio de alrededor de 200 nm). La nucleocápside está revestida por una cubierta que tiene tres capas y mide unos 10 nm de grosor[6]. La superficie externa está tachonada de forma periódica por glucoproteínas que poseen actividad de hemaglutinina, neuraminidasa y fusión celular. El componente medio de la cubierta es una bicapa lipídica adquirida de la célula huésped cuando el virus sale por gemación por la membrana citoplásmica. La superficie más interna de la cubierta es una proteína de membrana no glucosilada que mantiene la estructura externa del virus. El genoma viral está contenido en una nucleocápside, que es una estructura helicoidal formada por una molécula lineal continua de ARN genómico monocatenario rodeada por subunidades proteicas repetidas de forma simétrica. El genoma codifica ocho proteínas: la proteína hemaglutinina-neuraminidasa (HN), la proteína de fusión (F), la proteína de la nucleocápside (NP), la fosfoproteína (P), la proteína de la matriz (M), la proteína hidrófoba (SH) y las proteínas L[7]. La proteína P contiene dos proteínas no estructurales, V e I. Las proteínas F y HN parecen ser los principales determinantes de la inmunidad. Aunque sólo se conoce un serotipo del virus de la parotiditis, se han determinado 13 genotipos (A a M) de acuerdo con la secuenciación de la proteína SH, que es la proteína más variable en todas las cepas del virus de la parotiditis[8-10].

El virus de la parotiditis es sensible al éter debido a su cubierta lipídica. Es estable a 4 °C durante varios días y a −65 °C durante meses a años; sin embargo, la congelación y la descongelación repetidas pueden reducir su actividad.

El virus se replica en diversos cultivos celulares, así como en huevos de gallina embrionados[11]. Para el aislamiento vírico primario se utilizan cultivos de riñón de mono, riñón embrionario humano o células HeLa. Se pueden observar efectos citopáticos como aparición de inclusiones eosinófilas intracitoplásmicas, células redondeadas o fusión de las células para formar sincitios multinucleados gigantes[12]. La presencia del virus de la parotiditis se suele confirmar con la prueba de inhibición de la hemaglutinación (IHA), que utiliza suero de convalecientes después de la infección por el virus de la parotiditis para inhibir la adsorción de eritrocitos de pollo añadidos a células epiteliales infectadas por dicho virus.

Epidemiología

La parotiditis viral es endémica en todo el mundo. En Estados Unidos, antes de la autorización de la vacuna del virus de la parotiditis vivo atenuado en 1967, se producían epidemias cada 2-5 años[13]. Aunque la enfermedad se producía durante todo el año, la incidencia máxima se daba entre enero y mayo[14]. Se han descrito epidemias en poblaciones militares y en otras comunidades cerradas, como prisiones, internados, barcos e islas remotas[15,16]. Meyer demostró que la parotiditis se propaga en la comunidad por niños en las escuelas, con diseminación secundaria a sus familiares[17]. En Estados Unidos ha habido una disminución de la incidencia anual de la parotiditis de más del 99% desde 1967, con un promedio de tan sólo 265 casos/año notificados a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) desde 2001 hasta 2005; la variación estacional que era evidente en los años anteriores ya no se observa[18]. Sin embargo, se han descrito brotes de parotiditis en diversas zonas, como Países Bajos[8], Reino Unido[19], Estados Unidos[20] y Canadá[21]. En el brote de Estados Unidos de 2006 se detectaron 6.584 casos de parotiditis; el 85% de los pacientes eran de Iowa y de los siete estados colindantes; la mayor tasa de ataque se observó en el grupo de edad de 18-24 años, que supuso el 29% de todos los casos, y el 83% de este grupo acudía a la universidad[20]. El virus del brote era del genotipo G, el mismo del que había producido un brote en Reino Unido durante 2004 a 2006[19]. Resulta sorprendente que, en el caso de los pacientes de los que se conocía la situación vacunal, sólo el 13% no había recibido la vacuna y el 63% había recibido dos o más dosis de la vacuna que contenía el virus de la parotiditis. No están claros los motivos de estos brotes y del aparente fracaso de la vacuna, que pueden haber sido múltiples[21,22]. Dichos motivos incluyen la disminución progresiva de la inmunidad y la presión por exposición debido a condiciones de hacinamiento en dormitorios comunes, en los que se pueden haber juntado personas susceptibles. Había diferencias genotípicas entre la cepa Jeryl Lynn (A) de la vacuna y la cepa de virus de la parotiditis circulante en los brotes de Estados Unidos y Reino Unido (G). Sin embargo, los virus del genotipo A aparentemente fueron eficaces en el control de los brotes por el genotipo G, por lo que no está claro el papel de las diferencias de genotipo en el fracaso de la vacuna, si es que tiene alguno. La epidemia cedió rápidamente, de modo que en 2008 sólo se notificaron a los CDC 376 casos de parotiditis.

La parotiditis es infrecuente en niños menores de 1 año. La resistencia a la infección en este grupo de edad se debe a la inmunidad pasiva adquirida por la transferencia placentaria de anticuerpos maternos. En la era prevacunal, más del 50% de los casos se producía en el grupo de 5-9 años, y el 90% en niños menores de 14 años. En 2001, el 49% de las infecciones se describieron en personas mayores de 15 años. En la era

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

prevacunal, el 80-90% de los adultos estadounidenses mayores de 20 años eran inmunes al virus de la parotiditis debido a la infección natural. En la actualidad, en Estados Unidos la inmunidad frente al virus de la parotiditis en niños y en la mayoría de los adultos jóvenes depende de una vacunación previa. Los varones y las mujeres tienen la misma frecuencia de aparición de parotiditis debida a la infección por este virus[23].

Los seres humanos son el único huésped natural conocido; sin embargo, se ha infectado experimentalmente a monos y a otros animales de laboratorio[1]. Aunque el virus de la parotiditis produce con frecuencia infecciones persistentes en células cultivadas[24], no se tiene conocimiento de que exista un estado de portador en seres humanos.

Patogenia

El virus se transmite de forma natural por contacto directo, por núcleos goticulares o por fómites y entra por la nariz o la boca. Es necesario un contacto más íntimo para transmitir la parotiditis que para el sarampión o la varicela. El período de contagio máximo es justo antes del inicio de la parotiditis o en dicho momento.

Se ha producido parotiditis experimental en seres humanos y en monos mediante la instilación directa del virus en el conducto de Stenon[1]. Sin embargo, el período de incubación en este modelo experimental es menor que en la enfermedad natural y la infección inicial de la glándula parótida no explica el hecho de que se pueda producir meningitis u otras manifestaciones de la infección antes del inicio de la parotiditis. Se ha sugerido que durante el período de incubación el virus prolifera en el epitelio del aparato respiratorio superior, tras lo que se produce la viremia, con diseminación secundaria y localización en el tejido glandular y neural[25,26].

Anatomía patológica

Pocas veces se dispone de las glándulas salivales de las personas infectadas por el virus de la parotiditis para su estudio anatomopatológico, debido a la evolución benigna de la enfermedad en la inmensa mayoría de los casos. Cuando se han estudiado glándulas parótidas, se ha encontrado edema intersticial difuso, junto con un exudado serofibrinoso formado sobre todo por leucocitos mononucleares. Se acumulan neutrófilos y desechos necróticos en el interior de la luz de los conductos, y el epitelio ductal muestra cambios degenerativos. Las células glandulares están relativamente respetadas, aunque también pueden estar afectadas por edema y extensión de la reacción inflamatoria desde los tejidos intersticiales. Los sincitios multinucleados y las inclusiones eosinófilas intracitoplásmicas que se ven en ocasiones en el cultivo tisular infectado por el virus de la parotiditis no están presentes in vivo. Cuando está afectado el páncreas o el testículo, el cuadro microscópico es similar al que se ve en las glándulas salivales, excepto que la hemorragia intersticial y los leucocitos polimorfonucleares se observan con más frecuencia en la orquitis. Puede haber áreas locales de infarto, por la disminución de la vascularización debido al aumento de la presión causado por el edema dentro de una túnica albugínea inelástica. Cuando el proceso ha sido especialmente intenso, se puede producir atrofia del epitelio germinal, con la hialinización y fibrosis consiguientes.

La descripción de la afectación cerebral en la encefalitis por el virus de la parotiditis ha correspondido la mayoría de las veces a una encefalitis postinfecciosa, caracterizada por desmielinización perivenosa, formación de manguitos mononucleares perivasculares y aumento generalizado de las células de la microglía, con normalidad relativa de las neuronas[27]. Sin embargo, se han publicado descripciones de lo que parece ser una encefalitis primaria por el virus de la parotiditis que muestra neuronólisis generalizada sin datos de desmielinización[28].

Manifestaciones clínicas

El período de incubación de la parotiditis es de un promedio de 16-18 días, con un intervalo de 2-4 semanas. Es característico que los síntomas prodrómicos sean inespecíficos y consisten en febrícula, anorexia, malestar y cefalea. En un plazo de 1 día se hace evidente la naturaleza de la enfermedad, cuando el paciente refiere otalgia y se puede producir dolor a palpación de la parótida ipsilateral. Se observa pronto un aumento visible de la glándula afectada, que progresa hasta su tamaño máximo en los 2-3 días siguientes. El dolor más intenso acompaña al período de aumento rápido del tamaño. En el punto álgido, la parotiditis eleva el lóbulo de la oreja en sentido superolateral. Los grados menores de aumento del tamaño se pueden ver más fácilmente observando al paciente desde detrás. La glándula parótida agrandada oculta el ángulo de la mandíbula, mientras que las adenopatías cervicales no encubren esta referencia anatómica. Por lo general, una glándula parótida aumenta de tamaño 1-2 días después de la otra; sin embargo, la infección produce una parotiditis unilateral aislada en el 25% de los pacientes con afectación de las glándulas salivales. El orificio del conducto de Stenon suele aparecer edematoso y eritematoso. Se puede producir trismo por la parotiditis, y el paciente puede tener dificultad para pronunciar y masticar. La ingestión de cítricos o de zumos suele empeorar el dolor. Durante los primeros 3 días de la enfermedad la temperatura del paciente puede variar desde cifras normales hasta 40 °C. Después de que la tumefacción parotídea haya alcanzado su máximo desaparecen con rapidez el dolor, la fiebre y la hipersensibilidad, y la glándula parótida recupera su tamaño normal en 1 semana. Las complicaciones de la parotiditis son infrecuentes, aunque se han descrito casos de sialectasia, que produce sialoadenitis aguda recidivante y crónica[29].

Puede haber afectación de las otras glándulas salivales asociada a la parotiditis hasta en el 10% de los casos, pero es infrecuente como única manifestación de la infección (tabla 157-1). La afectación de la glándula submandibular simula los signos de una linfadenopatía cervical anterior. Las glándulas sublinguales son las que se inflaman con menos frecuencia durante el proceso; cuando se afectan, suelen hacerlo de forma bilateral y se puede asociar a tumefacción de la lengua. Aparece edema preesternal con fóvea en el 6% de los pacientes con parotiditis, la mayoría de las veces en los que tienen adenitis submandibular[30]. El supuesto mecanismo de la afectación de la lengua y del área preesternal es la obstrucción del drenaje linfático de estas regiones por las glándulas salivales aumentadas de tamaño.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) es la manifestación extrasalival más frecuente de la parotiditis. Bang y Bang[31] describieron la presencia de pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el 51% de 255 pacientes con parotiditis, pero sin ningún otro dato de meningitis, lo que documenta el notable neurotropismo de este virus. Se produce meningitis clínica en el 1-10% de los pacientes con parotiditis epidémica[32], aunque, por otro lado, sólo el 40-50% de los pacientes con meningitis urliana, confirmada mediante serología o aislamiento del virus, tiene parotiditis[32-35]. Pueden producirse síntomas meníngeos, como cualquiera de las demás manifestaciones de la infección por este virus, antes, durante o después de la parotiditis, o en ausencia de dicha alteración. Como promedio, comienza 4 días después de que aparezca la afectación de las glándulas salivales, aunque puede surgir tan pronto

TABLA 157-1 Frecuencia de las manifestaciones clínicas comunes de la parotiditis

Manifestación	*Frecuencia (%)*
Glandular	
Parotiditis	60-70
Sialoadenitis submandibular y/o sublingual	10
Orquiepididimitis*	25 (varones pospuberales)
Ooforitis*	5 (mujeres pospuberales)
Neural	
Pleocitosis del líquido cefalorraquídeo	50
Meningitis	1-10
Encefalitis	0,1
Hipoacusia transitoria de tonos agudos	4
Otra	
Anomalías electrocardiográficas	5-15
Insuficiencia renal (leve)	>60

*Infrecuente antes de la pubertad y habitualmente unilateral.

como 1 semana antes o tan tarde como 2 semanas después de la parotiditis[31-34]. Los varones se afectan con una frecuencia tres veces mayor que las mujeres[32-35], aunque la distribución por edades es la misma que para la parotiditis no complicada. Ritter ha observado que la meningitis urliana con parotiditis tiene su máxima frecuencia en primavera, mientras que la meningitis sin parotiditis es más habitual en verano[33]. El cuadro presenta los datos clínicos típicos asociados a la meningitis vírica, es decir, cefalea, vómitos, fiebre y rigidez de nuca. En la punción lumbar se obtiene un LCR que contiene de 10 a 2.000 leucocitos/mm^3. Las células predominantes suelen ser linfocitos, aunque el 20-25% de los pacientes tiene predominio de leucocitos polimorfonucleares[34]. La concentración de proteínas es normal o está ligeramente elevada y el 90-95% de los pacientes tiene un contenido de proteínas en el LCR menor de 70 mg/dl[34,35]. Se ha descrito hipoglucorraquia (concentración de glucosa en el LCR menor de 40 mg/dl) en el 6-30% de los pacientes[34-36] y parece ser más frecuente que en otras meningitis víricas. Estas anomalías del LCR pueden persistir durante 5 semanas o más[33,36]. La disminución de la concentración de glucosa en el LCR con pleocitosis moderada o marcada puede llevar al médico a incluir la meningitis bacteriana en el diagnóstico diferencial, sobre todo si predominan los neutrófilos, como puede ocurrir en las fases tempranas de la enfermedad. Al igual que en otros casos de meningitis, cuando predominan las células mononucleares en el LCR se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial la tuberculosis y las micosis.

La desaparición de la fiebre por lisis y la resolución de los síntomas suelen producirse de 3 a 10 días después del inicio de la enfermedad. La meningitis es benigna, con recuperación completa y ausencia de secuelas. Antes de la introducción de la vacuna viva atenuada contra la parotiditis en 1967, esta afección causaba alrededor del 10% de los casos de meningitis aséptica en Estados Unidos. En la actualidad, la meningitis aséptica pocas veces se atribuye a la parotiditis.

La encefalitis se ha descrito en 1 de cada 6.000[37] a 1 de cada 400[38] casos de parotiditis. Es probable que la primera proporción sea una estimación más exacta. Parece haber una distribución bimodal de los casos según el momento de inicio: un grupo de aparición temprana en el que el inicio coincide con la presencia de parotiditis y un grupo de aparición tardía, más extenso, en el que la enfermedad aparece 7-10 días después del inicio de la parotiditis. Como ya se ha señalado (v. «Anatomía patológica»), la encefalitis de inicio precoz representa la lesión directa de las neuronas como consecuencia de la invasión del virus, mientras que la enfermedad de inicio tardío es un proceso desmielinizante postinfeccioso relacionado con la respuesta del huésped a la infección. Es probable que estos dos procesos representen los extremos de un espectro continuo de enfermedad. Algunos pacientes fallecen después de la invasión primaria del encéfalo por el virus, y algunos de los que sobreviven generan anticuerpos frente al virus o los productos de degradación neurales y presentan una reacción «autoinmunitaria». Las características clínicas suelen corresponder a una encefalitis no focal; además de cambios marcados del nivel de consciencia, los hallazgos neurológicos pueden consistir en convulsiones, paresia, afasia y movimientos involuntarios. Los valores del LCR son similares a los de la meningitis no complicada. La fiebre es elevada y suele haber una temperatura de 40-41 °C. Las manifestaciones neurológicas y la fiebre se resuelven gradualmente en un período de 1-2 semanas. Se han descrito secuelas, como retraso psicomotor y trastornos comiciales[33-35], aunque no se puede determinar su frecuencia con los datos disponibles. El fallecimiento se produce en el 1,4% de los casos descritos[38].

A mediados de la década de 1960, la parotiditis era la principal causa reconocida de encefalitis vírica en Estados Unidos, y causaba el 20-30% de los casos. Sin embargo, en 1981 representaba tan sólo el 0,5% de los casos de encefalitis vírica en todo el país, y en la década de 1990 la encefalitis urliana era infrecuente. El principal factor que explica este cambio fue el programa eficaz de inmunización frente a las parotiditis.

A menudo se utiliza el término *meningoencefalitis* para describir a los pacientes con diversos grados de afectación del SNC[28,32,33,36,39]. Se debe eliminar ese término en referencia a la parotiditis, porque confunde una enfermedad frecuente y prácticamente benigna (meningitis) con una enfermedad relativamente infrecuente y grave (encefalitis) que podría causar secuelas neurológicas o el fallecimiento. Es evidente que muchos pacientes con meningitis urliana pueden tener letargo, al igual que un gran porcentaje de pacientes con cualquier infección vírica, como la gripe. Sin embargo, la presencia de cambios profundos del nivel de consciencia o de otros hallazgos indicativos de afectación supratentorial indica el diagnóstico evidente de encefalitis, en contraposición con la designación ambigua de meningoencefalitis. Aunque los pacientes con encefalitis pueden tener rigidez de nuca y pleocitosis en el LCR, el componente meníngeo es un aspecto trivial de esta enfermedad.

Se ha descrito hipoacusia transitoria de tonos agudos en el 4,4% de los casos de parotiditis en una población militar[40]. Se produce hipoacusia unilateral permanente en 1 de cada 20.000 casos de parotiditis[41]. El inicio de los síntomas otológicos puede ser gradual o súbito; con frecuencia aparece vértigo. En el estudio posterior la función vestibular era normal.

Otros síndromes neurológicos asociados con poca frecuencia a la parotiditis son ataxia cerebelosa[42], parálisis facial[43], mielitis transversa[44], polirradiculitis ascendente (síndrome de Guillain-Barré)[45] y un cuadro similar a la poliomielitis[46]. En la actualidad hay varios casos bien documentados de estenosis del acueducto e hidrocefalia después de la infección del SNC por el virus de la parotiditis[47-49]. Varios trabajos experimentales y clínicos han implicado claramente al virus de la parotiditis como probable microorganismo causal de este trastorno[50-52].

La orquiepididimitis es la manifestación extrasalival más frecuente de la enfermedad en el adulto. Aparece en el 20-30% de los varones adolescentes pospuberales con parotiditis y es bilateral en uno de cada seis pacientes con afectación testicular[53,54]. Aunque se ha descrito durante la lactancia, es infrecuente antes de la pubertad. Dos tercios de los casos se producen durante la primera semana de la parotiditis, y otro 25% durante la segunda semana[53]. Sin embargo, la afectación gonadal puede preceder a la parotiditis o puede aparecer como única manifestación del cuadro. El inicio es súbito, con temperaturas de 39-41 °C, escalofríos, cefalea, vómitos y dolor testicular. La exploración genital muestra calor, tumefacción y dolor a la palpación del testículo afectado, con eritema del escroto. Hay epididimitis en el 85% de los casos y suele preceder a la orquitis. El testículo puede tener un tamaño de tres a cuatro veces mayor de lo normal. Los síntomas constitucionales y la fiebre suelen ser paralelos a la gravedad de la afectación testicular. La fiebre desaparece en el 84% de los pacientes en 5 días o menos. El dolor y la tumefacción desaparecen poco después de que lo haga la fiebre. Sin embargo, el dolor a palpación puede persistir más de 2 semanas en el 20% de los casos[53]. En las primeras fases de la convalecencia se puede detectar pérdida de turgencia. Cuando se exploran los testículos meses o años después se observa cierto grado de atrofia en el 50% de los pacientes.

Es difícil aliviar la ansiedad que genera la orquitis urliana. El miedo psicológico a la impotencia sexual y la esterilidad supera con mucho a las posibles consecuencias de la atrofia testicular. Es evidente que la mayoría de los varones con orquitis unilateral no tienen nada que temer, aparte de un posible desequilibrio estético. Incluso a los pacientes que tienen afectación bilateral se les debe tranquilizar de que la impotencia (distinta a la impotencia psicógena) no es una secuela y que la esterilidad es inhabitual. En estudios a gran escala de varones infértiles, la parotiditis está implicada con poca frecuencia como trastorno causal. Se han descrito 28 casos de neoplasia maligna testicular en varones con atrofia testicular por orquitis urliana[55].

La ooforitis aparece en el 5% de las mujeres pospuberales con parotiditis. Los síntomas consisten en fiebre, náuseas, vómitos y dolor abdominal inferior. Se ha descrito disminución de la fertilidad y menopausia prematura como consecuencia de la afectación ovárica, aunque se debe considerar que es infrecuente[56].

La afectación articular durante la parotiditis se observa con poca frecuencia en adultos y de forma excepcional en niños[57,58]. La poliartritis migratoria es la forma clínica descrita en más ocasiones. También se ha descrito artritis monoarticular y artralgias; se afectan las articulaciones grandes y pequeñas. Los síntomas suelen comenzar 10-14 días después del inicio de la parotiditis y pueden durar hasta 5 semanas. El proceso se resuelve espontáneamente sin lesión articular residual.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La pancreatitis se manifiesta por dolor epigástrico intenso y dolor a palpación, acompañados de fiebre, náuseas y vómitos. Es infrecuente que sea una enfermedad grave; sin embargo, muchas personas afectadas pueden referir grados leves de molestias abdominales altas.

Los cambios electrocardiográficos están presentes hasta en el 15% de los pacientes con parotiditis; las alteraciones más frecuentes son el descenso del segmento ST, ondas T aplanadas o invertidas y prolongación del intervalo PR[59,60]. La miocarditis con manifestaciones clínicas es infrecuente; sin embargo, se han descrito fallecimientos asociados a la miocarditis durante la enfermedad aguda y después de una evolución con deterioro crónicamente progresivo[59,60].

Utz y cols.[61] han evaluado de forma prospectiva la función renal de 20 soldados jóvenes de la armada estadounidense ingresados con parotiditis. Estos investigadores descubrieron alteraciones transitorias leves o moderadas de la concentración urinaria, el aclaramiento de creatinina y la excreción de fenolsulfoftaleína en la mayoría de los pacientes de este grupo. Hughes y cols. han descrito dos fallecimientos relacionados con nefritis asociada a la parotiditis[62].

La infección por el virus de la parotiditis se ha acompañado de otras manifestaciones, aunque se debe considerar que son excepcionales, como tiroiditis[63], mastitis[64], prostatitis[65], hepatitis[66] y trombocitopenia[67].

Complicaciones

Las infecciones víricas gestacionales se han investigado en profundidad en un estudio de cohortes controlado realizado por Siegel y cols.[68-70]. Estos autores observaron un número excesivo de muertes fetales cuando la parotiditis se produjo durante el primer trimestre; en cambio, las infecciones durante el segundo y el tercer trimestres no se asociaron a un aumento de la mortalidad fetal[68]. Se identificó un bajo peso al nacer (menos de 2.500 g) en el 7,7% de los lactantes nacidos de madres que habían tenido parotiditis, en comparación con el 3,3% de un grupo control; sin embargo, la diferencia no es significativa desde el punto de vista estadístico. Aunque el número de casos fue pequeño, cuando se analizaron los datos en relación con el inicio de la infección, el efecto sobre el peso al nacer fue máximo cuando la parotiditis se produjo en el primer trimestre[69]. Se han descrito diversas malformaciones congénitas en gestaciones complicadas por parotiditis materna[71]; no obstante, estas malformaciones se han detallado en publicaciones de casos aislados, sin comparación con una población control no infectada. Según Siegel y cols.[70], la incidencia de malformaciones congénitas graves fue igual en poblaciones de recién nacidos del grupo con parotiditis y del grupo control; incluso cuando se analizaron los datos por trimestres no se pudieron establecer tendencias. Un equipo británico obtuvo resultados similares después de revisar 500 gestaciones complicadas por parotiditis materna[72].

St. Geme y cols.[73] han propuesto que existe una relación «embriopática» entre la infección intrauterina por el virus de la parotiditis y la fibroelastosis endocárdica (FEE), de acuerdo con la presencia de reactividad en la prueba cutánea al antígeno del virus de la parotiditis en un elevado porcentaje de pacientes con FEE. La infección del embrión de pollo inducida experimentalmente ha aportado un respaldo histopatológico a esta asociación[74]. Aunque algunos observadores han refutado que el virus de la parotiditis tenga una participación causal[75], los estudios que han utilizado técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han demostrado la presencia de ARN del virus de la parotiditis en más del 70% de las muestras de miocardio de pacientes con FEE confirmada en la autopsia[76]. Ha habido una marcada disminución de la incidencia de FEE en las 3 últimas décadas, en paralelo a la reducción de la incidencia de la parotiditis.

Hay una controversia similar sobre la posible participación de la parotiditis en la etiología de la diabetes mellitus juvenil. Se han publicado varios casos de diabetes, tanto transitoria como permanente, que se produjo poco después de la parotiditis[77,78]. Sin embargo, no está claro si esto es simplemente una coincidencia. Varios estudios epidemiológicos han demostrado una periodicidad de 7 años en la incidencia tanto de la parotiditis como de la diabetes infantil, con una latencia de 3-4 años entre sus máximos respectivos[79]. También se ha establecido una relación epidemiológica entre el virus coxsackie B4 con la diabetes[80]. Aunque la frecuencia de FEE ha disminuido en los últimos años, no ha habido una reducción de la frecuencia de la diabetes mellitus juvenil coincidiendo con el descenso de la frecuencia de la parotiditis después de la introducción de la vacuna contra esta enfermedad.

Inmunología

Después de la infección clínica o subclínica por el virus de la parotiditis, se pueden demostrar diversas respuestas inmunitarias. Los anticuerpos fijadores del complemento dirigidos contra la proteína NP (históricamente, el antígeno S) aparecen enseguida; en ocasiones están presentes en el momento del inicio de los signos clínicos de la enfermedad. Los títulos de anticuerpos frente a la proteína HN (históricamente, el antígeno V) aumentan más despacio y alcanzan su máximo unas 2-4 semanas después del comienzo de la enfermedad[81]. Sin embargo, los títulos de anticuerpos anti-NP disminuyen rápidamente durante un período de varios meses hasta concentraciones indetectables, mientras que los títulos de los anticuerpos anti-HN descienden más despacio y persisten durante años. Este patrón de respuesta ofrece la posibilidad de realizar el diagnóstico serológico de la parotiditis con una única muestra de suero. Un suero de fase aguda que tenga un título elevado de anticuerpos anti-NP y un título bajo de anticuerpos anti-HN o títulos elevados de anticuerpos anti-NP y anti-HN se puede interpretar como la confirmación de una infección actual o reciente, respectivamente. La presencia en el suero sólo de anticuerpos anti-HN indicaría una infección más antigua por el virus de la parotiditis. Los anticuerpos IgM frente al virus de la parotiditis son la respuesta humoral más temprana y suelen disminuir en 2-6 meses. Los anticuerpos IgM anti-NP detectados mediante captura o análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) son las respuestas serológicas tempranas más sensibles, y son las pruebas utilizadas por los CDC para detectar la infección aguda o reciente (v. más adelante).

Los anticuerpos neutralizantes aparecen durante la convalecencia, están dirigidos frente a las proteínas HN y F, y los títulos detectables persisten durante años. Aunque los análisis para detectar esos anticuerpos constituyen la prueba más fiable para determinar si una persona es inmune al virus de parotiditis, son laboriosos y no se realizan habitualmente. Los análisis para detectar anticuerpos de IHA, que también aparecen después del inicio de la parotiditis, son los estudios serológicos más sencillos, aunque los resultados no son fiables debido a la posible reacción cruzada con otros paramixovirus. Se han desarrollado pruebas de ELISA para detectar anticuerpos contra el virus de la parotiditis[82,83] y están disponibles de forma generalizada.

Se puede observar una reacción de hipersensibilidad retardada al antígeno de la prueba cutánea de la parotiditis administrado por vía intradérmica entre 3 semanas y 3 meses después de la infección[3]. La prueba cutánea se utilizó mucho como medida de inmunidad frente a la parotiditis y como prueba de la competencia de la hipersensibilidad retardada. El uso del antígeno de la prueba cutánea de la parotiditis para determinar la inmunidad frente al virus se ha abandonado por la variabilidad de los lotes de los antígenos para las pruebas cutáneas y por la aparición de resultados falsos positivos y negativos.

Se ha demostrado la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos fijadores del complemento, de IHA y neutralizantes frente al virus de la parotiditis[84]. Los títulos en el suero materno y el suero del cordón son casi idénticos. Los anticuerpos neutralizantes persisten durante varios meses y explican la baja incidencia de parotiditis en lactantes pequeños, además de la ausencia de respuesta a la inmunización en este grupo de edad. Un episodio de parotiditis, ya sea silente o sintomático, confiere inmunidad durante toda la vida.

Diagnóstico

El diagnóstico clásico de parotiditis se ha establecido por el antecedente de exposición y por la tumefacción parotídea con dolor a la palpación, acompañada de síntomas constitucionales leves o moderados.

En la parotiditis, el recuento y la fórmula leucocitarios son normales o puede haber una leucopenia ligera con linfocitosis relativa. Cuando

hay meningitis, orquitis o pancreatitis, el hallazgo más frecuente es la leucocitosis con desviación izquierda. La concentración sérica de amilasa está elevada cuando hay parotiditis y puede mantenerse en niveles anómalos durante 2-3 semanas. Dicha concentración también puede estar elevada sin afectación clínica de las glándulas salivales. La pancreatitis urliana también aumenta la concentración de amilasa; se puede diferenciar de la amilasa de la glándula salival mediante el análisis de las isoenzimas o por la determinación de la concentración sérica de lipasa pancreática.

Los hallazgos típicos del LCR en la meningitis urliana se han descrito previamente. Se observan alteraciones similares del LCR, aunque menos marcadas, en la mitad de los pacientes con parotiditis, pero sin afectación aparente del SNC. En los pacientes con meningitis aséptica, la elevación de la concentración sérica de amilasa debería sugerir una infección por el virus de la parotiditis.

No es necesaria la confirmación de laboratorio de un cuadro típico de parotiditis. Sin embargo, si no hay parotiditis o cuando es recidivante, cuando las manifestaciones extrasalivales son prominentes o cuando se desea documentar la presencia de un trastorno viral específico, se pueden utilizar diversos métodos diagnósticos.

El diagnóstico definitivo de la parotiditis se basa en estudios serológicos, aislamiento del virus o análisis de PCR. La presencia de anticuerpos IgM determinados mediante ELISA o un aumento al cuádruple entre el suero de fase aguda y de convalecencia en las pruebas de fijación del complemento, IHA, ELISA o neutralización confirma el diagnóstico. La prueba de IHA se puede ver afectada por respuestas de anticuerpos heterólogos frente a la infección por virus parainfluenza. Como la parotiditis puede estar producida por el virus parainfluenza 3[85], se deben realizar estudios serológicos y aislamiento del virus para detectar el virus parainfluenza 3 si se utiliza la prueba de IHA para el diagnóstico de la parotiditis. La inmunidad frente al virus de la parotiditis se suele evaluar mediante ELISA. Este método de análisis combina la facilidad de realización y fiabilidad. Se han desarrollado análisis de PCR con transcriptasa inversa (RT) que son muy sensibles y específicos, y parecen ser mucho más sensibles que los métodos de aislamiento en cultivo tisular[7,86,87].

El virus suele estar presente en la saliva durante alrededor de 1 semana, desde 2-3 días antes hasta 4-5 días después del inicio de la parotiditis[88]. Sin embargo, el virus se ha aislado en la saliva desde tan sólo 6 días antes hasta 9 días después de los primeros signos de afectación de las glándulas salivales. Además, se puede recuperar el virus en la saliva de personas con infección silente y de aquellas que tienen tan sólo signos extrasalivales[89]. Una revisión reciente de los datos de excreción del virus realizada por los CDC, la American Academy of Pediatrics (AAP) y el Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) ha concluido que la excreción del virus es relativamente baja 5 días después del inicio de la parotiditis y recomendó que no es necesario aislar a los pacientes durante más de 5 días después de la enfermedad clínica en el contexto hospitalario y comunitario[90]. El virus se aísla con frecuencia en el LCR de pacientes con meningitis clínica durante los primeros 3 días de síntomas meníngeos[32] y está presente hasta el sexto día de enfermedad del SNC. Se ha detectado viruria durante las primeras 2 semanas de la enfermedad: en un estudio, el 72% de las muestras de orina durante los primeros 5 días de la enfermedad dio un cultivo positivo[61]. Pocas veces se ha detectado viremia, y se ha observado sólo durante los primeros 2 días de enfermedad[25,26]. Se ha detectado ARN del virus de la parotiditis mediante PCR en muestras clínicas de pacientes con infección por este virus y en frotis faríngeos de niños sanos después de la administración de la vacuna contra la parotiditis[91-93].

Diagnóstico diferencial

Diversas enfermedades pueden simular una infección por el virus de la parotiditis, aunque se pueden diferenciar fácilmente de esta enfermedad por la cronicidad y por los síntomas asociados. Los procesos infecciosos que afectan a las glándulas parótidas son los que tienen más probabilidad de confundirse con la parotiditis debido a su inicio agudo y la fiebre asociada. Se ha descrito que los virus parainfluenza 3, coxsackie y de la gripe A producen parotiditis aguda[85,94,95]. Estas entidades se pueden diferenciar de la parotiditis específica sólo mediante cultivo vírico o serología. Suele observarse una tumefacción parotídea bilateral en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La parotiditis supurativa, producida en la mayoría de los casos por *Staphylococcus aureus* o por microorganismos gramnegativos, aparece por lo general en el período postoperatorio, en recién nacidos prematuros o en pacientes debilitados que tienen una ingesta oral escasa. La glándula está caliente, indurada y muy dolorosa a la palpación; la piel que la recubre aparece eritematosa. El masaje de la glándula parótida permite extraer líquido purulento por el conducto de Stenon.

El aumento del tamaño de las parótidas producido por fármacos o por trastornos metabólicos suele ser bilateral y asintomático. La fenilbutazona, el tiouracilo, los yoduros y las fenotiazinas se han implicado en este trastorno[65]. La diabetes mellitus, la malnutrición, la cirrosis y la uremia se encuentran entre los trastornos metabólicos que pueden producir tumefacción parotídea[65].

Los tumores, los quistes y la obstrucción producida por cálculos o estenosis suelen ser unilaterales. Entre los pocos cuadros que pueden simular una parotiditis hay que citar el síndrome de Mikulicz, el síndrome de Parinaud, la fiebre uveoparotídea o sarcoidosis y el síndrome de Sjögren.

Tratamiento

El tratamiento de la parotiditis es sintomático y de soporte. El uso de analgésicos-antipiréticos como aspirina y paracetamol alivia el dolor producido por la inflamación de la glándula salival y reduce la fiebre. La aplicación tópica de compresas calientes o frías en la parótida también puede aliviar las molestias. Puede precisarse la administración intravenosa de líquidos en pacientes con meningitis o pancreatitis que tengan vómitos persistentes. La punción lumbar puede aliviar la cefalea asociada a la meningitis.

El tratamiento de la orquitis es puramente sintomático. El reposo en cama, los analgésicos opiáceos, el apoyo del testículo inflamado en un suspensorio y la aplicación de compresas de hielo pueden hacer que el paciente se sienta más cómodo. El bloqueo anestésico del cordón espermático con hidrocloruro de procaína al 1% puede aliviar el dolor intenso[96]. No hay datos convincentes de que el uso de esteroides o de dietilestilbestrol, o bien la incisión de la túnica albugínea produzcan una resolución más rápida de la orquitis o eviten la atrofia posterior. La administración de interferón-alfa 2b a cuatro varones con orquitis bilateral por parotiditis produjo la resolución rápida de los síntomas, sin datos de atrofia testicular ni oligospermia durante el estudio de seguimiento[97]. Se precisan más estudios para establecer la eficacia de este tratamiento.

Gellis y cols.[98] han demostrado que la administración de 20 ml de inmunoglobulina contra la parotiditis por vía intramuscular en varones adultos con la infección reduce la incidencia de orquitis desde el 27,4% hasta el 7,8%. Sin embargo, esta inmunoglobulina ya no se comercializa.

Prevención

Como ya se ha señalado, una de las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con parotiditis es el aislamiento durante 5 días después del inicio de la tumefacción parotídea para prevenir la propagación de la infección a personas susceptibles[90]. Esta medida puede ser poco útil, sobre todo en poblaciones cerradas, como escuelas y hospitales[99], porque el virus está presente en la saliva varios días antes de la aparición del cuadro y las personas con infección asintomática pueden eliminar virus.

La inmunoglobulina frente a la parotiditis, disponible en el pasado, puede haber conferido protección pasiva a personas susceptibles expuestas. Sin embargo, Reed y cols.[16] describieron que el uso de inmunoglobulina contra la parotiditis durante una epidemia en Alaska no redujo la tasa de infección clínica ni silente y tampoco disminuyó la incidencia de meningitis y orquitis.

La inmunización activa con la cepa Jeryl Lynn de vacuna con el virus de la parotiditis atenuado ha estado disponible en Estados Unidos desde diciembre de 1967. La vacuna se prepara mediante cultivo celular

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en embrión de pollo[5]. Una única inmunización subcutánea produce concentraciones protectoras de anticuerpos neutralizantes del virus de la parotiditis en más del 95% de los vacunados[5]. Aunque las concentraciones de anticuerpos generadas son menores que después de una infección natural, se mantienen títulos adecuados durante al menos 10,5 años[100]. Las reacciones adversas a la vacuna son infrecuentes; se ha descrito supresión transitoria de la hipersensibilidad tuberculínica retardada y pocas veces se han descrito parotiditis y orquitis. El virus de la vacuna no está presente en las secreciones de los niños inmunizados. En Japón, se produjo meningitis aséptica asociada al virus de la vacuna de la parotiditis en el 0,05-0,3% de los receptores de la vacuna contra la parotiditis Urabe AM 9; las manifestaciones comenzaron 2-4 semanas después de la inmunización[101,102]. Varios estudios estadounidenses no mostraron datos de aumento del riesgo de meningitis aséptica después de la administración de la cepa Jeryl Lynn contra el virus de la parotiditis[103].

Se debe inmunizar a todos los niños mayores de 12 meses. La vacunación se debe realizar a los 12-15 meses y de nuevo a los 4-6 años de edad, como parte de la inmunización con la vacuna triple vírica frente a sarampión-parotiditis-rubéola (SPR). La mayoría de los estados requieren hoy en día datos de inmunidad frente a la parotiditis (es decir, inmunización documentada, enfermedad diagnosticada por un médico o estudios de anticuerpos) para la admisión y la asistencia a la escuela (v. cap. 320). Se recomienda un régimen de inmunización de dos dosis en todos los adolescentes y profesionales sanitarios sin datos de inmunidad frente a la parotiditis. Otros adultos deben recibir al menos una dosis de la vacuna. La inmunización después de la exposición puede no conferir protección frente a la infección natural.

Al igual que sucede con otras vacunas con virus vivos, la de la parotiditis no se debe administrar a mujeres gestantes, pacientes tratados con inmunosupresores ni pacientes con enfermedades febriles agudas, neoplasias malignas avanzadas o inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. No se han descrito reacciones graves al componente de parotiditis de la vacuna SPR en estudios a pequeña escala de pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, se produjo un caso mortal de neumonitis por sarampión en un varón de 21 años con enfermedad avanzada por el VIH al que se vacunó con la vacuna SPR; por tanto, no se debe administrar a estos pacientes[104] (v. cap. 320). Se puede inmunizar con la vacuna SPR a pacientes con infección por el VIH que no tengan una inmunodepresión grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson CD, Goodpasture EW. An investigation of the etiology of mumps. *J Exp Med* 1934;**59**:1.
2. Habel K. Cultivation of mumps virus in the developing chick embryo and its application to the studies of immunity to mumps in man. *Publ Health Rep* 1945;**60**:201.
3. Enders JF, Cohen S, Kane LW. Immunity in mumps. II. The development of complement fixing antibody and dermal hypersensitivity in human beings following mumps. *J Exp Med* 1945;**81**:119.
4. Habel K. Vaccination of human beings against mumps; vaccine administered at the start of an epidemic. I. Incidence and severity of mumps in vaccinated and control groups. *Am J Hyg* 1951;**54**:295.
5. Buynak EB, Hilleman MR. Live attenuated mumps virus vaccine. I. Vaccine development. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; **123**:768.
6. Kleiman MB. Mumps virus. In: Lennette EH, editor. *Laboratory Diagnosis of Viral Infections,* 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1992;549-66.
7. Carbone KM, Rubin S. Mumps virus. Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology,* 5th ed. **vol 1,** Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007:1527-50.
8. Kaaijk P, van der Zeijst BA, Boog MC, et al. Increased mumps incidence in the Netherlands: Review on the possible role of vaccine strain and genotype. *Eurosurveillance* 2008;**13**:18914.
9. Santos CL, Ishida MA, Foster PG, et al. Detection of a new mumps virus genotype during parotitis epidemic of 2006-2007 in the state of Sao Paulo, Brazil. *J Med Virol* 2008;**80**:323.
10. Cui A, Myers R, Xu W, et al. Analysis of the genetic variability of the mumps SH gene in viruses circulating in the UK between 1996 and 2005. *Infect Genet Evol* 2009;**9**:71.
11. Deinhardt FW, Shramek GJ. Mumps virus. In: Lennette EH, Spaulding EH, Truant JP, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: American Society for Microbiology; 1974:703-8.
12. Henle G, Deinhardt F, Girardi A. Cytolytic effects of mumps virus in tissue cultures of epithelial cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;**87**:386.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Mumps surveillance 1973. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1974;**23**:431.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991;**40**:3.
15. Philip RN, Reinhard KR, Lackman DB. Observations on a mumps epidemic in a "virgin" population. *Am J Hyg* 1959;**69**:91.
16. Reed D, Brown G, Merrick R, et al. A mumps epidemic on St. George Island, Alaska. *JAMA* 1967;**199**:967.
17. Meyer MG. An epidemiologic study of mumps; its spread in schools and families. *Am J Hyg* 1962;**75**:259.
18. Anderson LJ, Seward JF. Mumps epidemiology and immunity. *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**:S75.
19. Cohen C, White JM, Savage EJ, et al. Vaccine effectiveness estimates, 2004-2005 mumps outbreak, England. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:12.
20. Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, et al. Recent resurgence of mumps in the United States. *N Engl J Med* 2008;**358**:1580.
21. Conly JM, Johnston BL. Is mumps making a comeback? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007;**18**:7.
22. Dayan GH, Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: Are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks? *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1458.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Mumps surveillance, Report No. 1. January 1968.
24. Truant AL, Hullum JV. A persistent infection of baby hamster kidney—21 cells with mumps virus and the role of temperature sensitive variants. *J Med Virol* 1977;**1**:49.
25. Kilham L. Isolation of mumps virus from the blood of a patient. *Proc Soc Exp Biol Med* 1948;**69**:99.
26. Overman JR. Viremia in human mumps infection. *Arch Intern Med* 1958;**102**:354.
27. Donohue WL, Playfair FD, Whitaker L. Mumps encephalitis. *J Pediatr* 1955;**47**:395.
28. Taylor FB, Toreson WE. Primary mumps meningo-encephalitis. *Arch Intern Med* 1963;**112**:216.
29. Travis LW, Hecht DW. Acute and chronic inflammatory diseases of the salivary glands, diagnosis and management. *Otolaryng Clin North Am* 1977;**10**:329.
30. Gellis SS, Peters M. Mumps with presternal edema. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1944;**75**:241.
31. Bang HO, Bang J. Involvement of the central nervous system in mumps. *Acta Med Scand* 1943;**113**:487.
32. McLean DM, Bach RD, Larke RPB, et al. Mumps meningoencephalitis, Toronto, 1963. *Can Med Assoc J* 1964;**90**:458.
33. Ritter BS. Mumps meningoencephalitis in children. *J Pediatr* 1958;**52**:424.
34. Levitt LP, Rich TA, Kinde SW, et al. Central nervous system mumps. *Neurology* 1970;**20**:829.
35. Johnstone JA, Ross CAC, Dunn M. Meningitis and encephalitis associated with mumps infection. *Arch Dis Child* 1972;**47**:647.
36. Wilfert CM. Mumps meningoencephalitis with low cerebrospinal-fluid glucose, prolonged pleocytosis and elevation of protein. *N Engl J Med* 1969;**280**:855.
37. Russell RR, Donald JC. The neurological complications of mumps. *Br Med J* 1958;**2**:27.
38. Centers for Disease Control (CDC). Mumps surveillance, January 1977-December 1982. September 1984.
39. Azimi PH, Shaban S, Hilty MD, et al. Mumps meningoencephalitis-prolonged abnormality of cerebrospinal fluid. *JAMA* 1975;**234**:1161.
40. Vuori M, Lahikainen EA, Peltonen T. Perceptive deafness in connection with mumps. *Acta Otolaryngol* 1962;**55**:231.
41. Everberg G. Deafness following mumps. *Acta Otolaryngol* 1957;**48**:397.
42. Cohen HA, Ashkenazi A, Nussinovitch M, et al. Mumps-associated acute cerebellar ataxia. *Am J Dis Child* 1992;**146**:930.
43. Beardwell A. Facial palsy due to the mumps virus. *Br J Clin Pract* 1969;**23**:37.
44. Nussinovitch M, Brand N, Frydman M, et al. Transverse myelitis following mumps in children. *Acta Paediatr* 1992;**81**:183.
45. Ghosh S. Guillain-Barré syndrome complicating mumps. *Lancet* 1967;**1**:895.
46. Lennette EH, Caplan GE, Magoffin RL. Mumps virus infection simulating paralytic poliomyelitis. *Pediatrics* 1960;**25**:788.
47. Timmons GD, Johnson KP. Aqueductal stenosis and hydrocephalus after mumps encephalitis. *N Engl J Med* 1970;**283**: 1505.
48. Bray PF. Mumps: A cause of hydrocephalus? *Pediatrics* 1972; **49**:446.
49. Oran B, Ceri A, Yilmaz H, et al. Hydrocephalus in mumps meningoencephalitis: Case report. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**:724.
50. Johnson RT, Johnson KP. Hydrocephalus following viral infection. The pathology of aqueductal stenosis developing after experimental mumps virus infection. *J Neuropathol Exp Neurol* 1968;**27**:591.
51. Herndon RM, Johnson RT, Davis LE, et al. Ependymitis in mumps virus meningitis. *Arch Neurol* 1974;**30**:475.
52. Uno M, Takano T, Yamano T, et al. Age-dependent susceptibility in mumps-associated hydrocephalus: Neuropathologic features and brain barriers. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; **94**:207.
53. Candel S. Epididymitis in mumps, including orchitis: Further clinical studies and comments. *Ann Intern Med* 1951;**34**:20.
54. Lambert B. The frequency of mumps and of mumps orchitis. *Acta Genet Stat Med* 1951;**2**(Suppl 1):1.
55. Kaufman JJ, Bruce PT. Testicular atrophy following mumps, a cause of testis tumour? *J Urol* 1963;**35**:67.
56. Morrison JC, Givens JR, Wiser WL. Mumps oophoritis: A cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975;**26**:655.
57. Appelbaum E, Kohn J, Steinman RE, et al. Mumps arthritis. *Arch Intern Med* 1952;**90**:217.
58. Caranasos GJ, Felder JR. Mumps arthritis. *Arch intern Med* 1967;**119**:394.
59. Kussy JC. Fatal mumps myocarditis. *Minn Med* 1974;**57**:285.
60. Roberts WC, Fox SM. Mumps of the heart, clinical and pathologic features. *Circulation* 1965;**32**:342.
61. Utz JP, Houk VN, Alling DW. Clinical and laboratory studies of mumps. IV. Viruria and abnormal renal function. *N Engl J Med* 1964;**270**:1283.
62. Hughes WT, Steigman AJ, Delong HF. Some implications of fatal nephritis associated with mumps. *Am J Dis Child* 1966;**111**:297.
63. Eylan E, Zmucky R, Sheba C. Mumps virus and subacute thyroiditis: Evidence of a causal association. *Lancet* 1957; **1**:1062.
64. Gershon AA. Mumps. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editors. *Krugman's Infectious Diseases in Children,* 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004:391-401.
65. Pomeroy C, Jordan MC. Mumps. In: Hoeprich PD, Jordan MC, editors. *Infectious Diseases,* 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994:829-34.
66. Petersdorf RG, Bennett IL. Treatment of mumps orchitis with adrenal hormones: Report of 23 cases with a note on the hepatic involvement in mumps. *Arch Intern Med* 1957;**99**: 222.
67. Graham DY, Brown CH, Benrey J, et al. Thrombocytopenia: A complication of mumps. *JAMA* 1974;**227**:1162.
68. Siegel M, Fuerst HT, Peress NS. Comparative fetal mortality in maternal virus diseases: A prospective study on rubella, measles, mumps, chickenpox and hepatitis. *N Engl J Med* 1966; **274**:768.
69. Siegel M, Fuerst HT. Low birth weight and maternal virus diseases: A prospective study of rubella, measles, mumps, chickenpox and hepatitis. *JAMA* 1966;**197**:680.
70. Siegel MS. Congenital malformations following chickenpox, measles, mumps, and hepatitis. Results of a cohort study. *JAMA* 1973;**226**:1521.
71. Gershon AA. Chickenpox, measles and mumps. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*. Philadelphia: WB Saunders; 1990:395-445.
72. Manson MM, Logan WPD, Loy RM. *Rubella and other virus infections in pregnancy. Reports on Public Health and Medical Subjects.* No. 101, London: Ministry of Health; 1960.
73. St Geme JW, Noren GR, Adams P. Proposed embryopathic relation between mumps virus and primary endocardial fibroelastosis. *N Engl J Med* 1966;**275**:339.
74. St Geme JW, Peralta H, Farias E, et al. Experimental gestational mumps virus infection and endocardial fibroelastosis. *Pediatrics* 1971;**48**:821.
75. Gersony WM, Katz SL, Nadas AS. Endocardial fibroelastosis and the mumps virus. *Pediatrics* 1966;**37**:430.

76. Ni J, Bowles NE, Kim YH, et al. Viral infection of the endocardium in endocardial fibroelastosis. Molecular evidence for the role of mumps virus as an etiologic agent. *Circulation* 1997;**95**:133.
77. Dacou-Voutetakis C, Constantinidis M, Moschos A, et al. Diabetes mellitus following mumps: Insulin reserve. *Am J Dis Child* 1974;**127**:890.
78. Hinden E. Mumps followed by diabetes. *Lancet* 1962;**1**:1138.
79. Sultz HA, Hart BA, Zielezny M, et al. Is mumps virus an etiologic factor in juvenile diabetes mellitus? *J Pediatr* 1975;**86**:654.
80. Gamble DR, Kinsley ML, Fitzgerald MG, et al. Viral antibodies in diabetes mellitus. *Br Med J* 1969;**3**:627.
81. Henle G, Harris S, Henle W. The reactivity of various human sera with mumps complement fixation antigens. *J Exp Med* 1948;**88**:133.
82. Nigro G, Nanni F, Midulla M. Determination of vaccine-induced and naturally acquired class-specific antibodies by two indirect ELISAs. *J Virol Methods* 1986;**13**:91.
83. Doern GV, Robbie L, St Amand R. Comparison of the Vidas and Bio-Whittaker enzyme immunoassays for detecting IgG reactive with varicella-zoster virus and mumps virus. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;**28**:31.
84. Hodes D, Brunell PA. Mumps antibody placental transfer and disappearance during the first year of life. *Pediatrics* 1970; **45**:99.
85. Zollar LM, Mufson MA. Acute parotitis associated with parainfluenza 3 virus infection. *Am J Dis Child* 1970;**119**: 147.
86. Cusi MG, Bianchi S, Valassina M, et al. Rapid detection and typing of circulating mumps virus by reverse transcription/polymerase chain reaction. *Res Virol* 1996;**147**:227.
87. Poggio GP, Rodriguez C, Cisterna D, et al. Nested PCR for rapid detection of mumps virus in cerebrospinal fluid from patients with neurological diseases. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:274.
88. Polgreen PM, Bohnett LC, Cavanaugh JE, et al. The duration of mumps virus shedding after the onset of symptoms. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1447.
89. Henle G, Henle W, Wendell KK, et al. Isolation of mumps virus from human beings with induced apparent or inapparent infections. *J Exp Med* 1948;**88**:223.
90. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for isolation of persons with mumps. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;**57**:1103.
91. Boriskin YuS, Booth JC, Yamada A. Rapid detection of mumps virus by the polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 1993;**42**:23.
92. Hosoya M, Honzumi K, Sato M, et al. Application of PCR for various neurotropic viruses on the diagnosis of viral meningitis. *J Clin Virol* 1998;**11**:117.
93. Nagai T, Nakayama T. Mumps vaccine virus genome is present in throat swabs obtained from uncomplicated healthy recipients. *Vaccine* 2001;**19**:1353.
94. Howlett JG, Somlo F, Kalz F. A new syndrome of parotitis with herpangina caused by the coxsackie virus. *Can Med Assoc J* 1957;**77**:5.
95. Brill SJ, Gilfillan RF. Acute parotitis associated with influenza type. A. *N Engl J Med* 1977;**296**:1391.
96. Lyon RP, Bruyn HB. Mumps epididymo-orchitis: Treatment by anesthetic block of the spermatic cord. *JAMA* 1966; **196**:736.
97. Erpenbach KH. Systemic treatment with interferon-alpha 2B: An effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. *J Urol* 1991;**146**:54.
98. Gellis SS, McGuiness AC, Peters M. A study on the prevention of mumps orchitis with gamma globulin. *Am J Med Sci* 1945;**210**:661.
99. Brunell PA, Brickman A, O'Hare D, et al. Ineffectiveness of isolation of patients as a method of preventing the spread of mumps. *N Engl J Med* 1968;**279**:1357.
100. Weibel RE, Buynak EB, McLean AA, et al. Persistence of antibody in human subjects following administration of combined liver attenuated measles, mumps, and rubella vaccines. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980;**165**:260.
101. Fuginaga T, Youichi M, Tamura H, et al. A prefecture-wide survey of mumps meningitis associated with measles, mumps and rubella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:204.
102. Sugiura A, Yamada A. Aseptic meningitis as a complication of mumps. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:209.
103. Black S, Shinfeld H, Ray P, et al. Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in one to two year old children: An analysis of the Vaccine Safety Datalink (VSD) Project. *Pediatr Infect Dis J* 1997;**16**:500.
104. Angel JA, Walpita P, Lerch RA, et al. Vaccine-associated measles pneumonitis in an adult with AIDS. *Ann Intern Med* 1998;**129**:104.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

158 Virus respiratorio sincitial

CAROLINE BREESE HALL

Si fuéramos al menos capaces
de explicar el feudo de los virus.
Por qué un hombre es su siervo
mientras otro es su señor,
cuando todos somos su dominio...
C.B.H.

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la principal causa de enfermedad de las vías respiratorias inferiores en niños pequeños[1,2]. La propagación del virus es tan eficaz que casi todos los seres humanos contraen la infección en los primeros años de vida. Sin embargo, la inmunidad resultante no es completa y las reinfecciones son frecuentes. Aunque las infecciones potencialmente mortales ocurren sobre todo durante los dos primeros años de vida, las infecciones por VRS contribuyen a un porcentaje elevado de la morbilidad causada por las infecciones agudas de las vías respiratorias superiores e inferiores en niños mayores y adultos. Los gastos sanitarios provocados por las infecciones debidas al VRS en pacientes ambulatorios se añaden al coste estimado de 300-600 millones de dólares de la asistencia sanitaria de los lactantes hospitalizados a causa de infección por VRS[2-4]. El aumento de la morbilidad y de los costes asociados a las infecciones por VRS en ancianos suscita preocupación y cada vez se ve con más frecuencia[5-7].

Historia

El VRS fue descubierto en 1956, pero al principio no se asoció con infección respiratoria en lactantes. De hecho, cuando se observó que un grupo de 14 chimpancés sufrían resfriados y rinorrea, Morris y cols.[8] aislaron un nuevo virus en uno de los 14 chimpancés, al que denominaron agente de la coriza del chimpancé (en inglés, *chimpanzee coryza agent,* o CCA). En aquel momento, no se sabía si el virus podía infectar también al ser humano, aunque se sospechó que se producía una infección cruzada cuando un trabajador del laboratorio desarrolló anticuerpos específicos frente al CCA. Más adelante, Chanock y cols.[9] confirmaron que el virus provocaba infecciones respiratorias en seres humanos cuando aislaron dos cepas en niños que eran indistinguibles del CCA[9]. Estos virus se aislaron en frotis faríngeos de un niño con bronconeumonía (cepa de Long) y de un niño con laringotraqueobronquitis (cepa de Snyder). Después, se detectaron anticuerpos neutralizantes frente al virus CCA en la mayoría de los niños al alcanzar la edad escolar. El «agente de la coriza del chimpancé» se rebautizó de un modo más adecuado como *virus respiratorio sincitial* para indicar sus características clínicas y de laboratorio.

Descripción

CLASIFICACIÓN

El VRS pertenece al orden Mononegavirales, familia Paramyxoviridae y subfamilia Pneumovirinae. La subfamilia Pneumovirinae contiene dos géneros, *Metapneumovirus*, que engloba al metapneumovirus humano (MPVh), y *Pneumovirus,* al que pertenecen el VRS humano y otros virus similares desde los puntos de vista morfológico y biológico (virus de la neumonía del ratón, VRS bovino, VRS ovino y VRS caprino). Los rasgos característicos del VRS son el número y orden de los genes y la falta de actividades hemaglutinina y neuraminidasa.

ESTRUCTURA VIRAL Y CARACTERÍSTICAS

El VRS es un virus de ARN de mediano tamaño (120-300 nm) con envoltura, que tiene un genoma no segmentado, monocatenario y de sentido negativo que está asociado en toda su longitud a distintas proteínas virales formando la nucleocápside[4,10] (v. figs. 158-1 y 158-2). La envoltura viral consta de una doble capa lipídica derivada de la membrana plasmática de la célula huésped. En su superficie se encuentran las espículas glucoproteicas transmembrana, de 11-12 nm de longitud y que están separadas entre sí 6-10 nm, lo que da al virión un aspecto de frutos de cardo cuando se observa al microscopio electrónico (fig. 158-3).

El genoma completo del VRS (cepa A2) se ha secuenciado[10] (v. fig. 158-2). El ARN viral consta de 15.222 nucleótidos que se transcriben en 10 ARN mensajeros monocistrónicos poliadenilados, cada uno de los cuales codifica una de las proteínas principales, salvo el ARN de M2, que contiene dos marcos de lectura abiertos que codifican dos proteínas distintas (M2-1, o factor de procesividad de la transcripción, y M2-2, que es una proteína reguladora). Cuatro proteínas, N (nucleoproteína), P (fosfoproteína), L (polimerasa) y M2-1, se encuentran asociadas a la nucleocápside, mientras que a la envoltura se asocian tres proteínas transmembrana de superficie, F (fusión), G (proteína de unión) y SH (pequeña proteína hidrófoba no glucosilada). La proteína M (matriz) tapiza la superficie interior de la envoltura y tiene un papel destacado en la morfogénesis del virus. Las proteínas NS1 y NS2 son proteínas pequeñas no estructurales accesorias que pueden intervenir en la modificación de la respuesta inmunitaria frente al VRS mediante la inhibición de apoptosis y la producción de interferón[10,11].

Las dos glucoproteínas de superficie principales, F y G, son esenciales para la infectividad y patogenia del virus. Son los principales antígenos inmunoprotectores y constituyen las dos dianas para la neutralización del virus. La glucoproteína de mayor tamaño, G, es la principal mediadora de la unión del virus a las células huésped, aunque no posee actividades hemaglutinina ni neuramidinasa, que sí están presentes en las proteínas de unión de otros paramixovirus. La proteína F inicia la penetración del virus en la célula huésped al fusionar las membranas del virus y de la célula huésped y facilita la diseminación viral al unir las células infectadas a las no infectadas adyacentes, lo que da lugar a la formación de los sincitios característicos del VRS. Sin embargo, para lograr una fusión celular eficaz parece requerirse la coexpresión de la totalidad de las tres glucoproteínas de superficie, F, G y SH.

PROPIEDADES FÍSICAS Y BIOLÓGICAS DEL VIRUS

El VRS tolera mal la congelación y descongelación lentas, así como los cambios de pH y de temperatura. A 55 °C la infectividad disminuye rápidamente y a 25 °C sólo se conserva el 10% de la infectividad a las 48 horas, y a 4 °C sólo permanece un 1% a los 7 días[12]. El pH óptimo para el VRS es de 7,5. La inactivación tiene lugar con rapidez en medio ácido (pH menor de 5), éter, cloroformo y detergentes, como soluciones al 0,1% de desoxicolato sódico, dodecilsulfato sódico o Tritón X-100.

La supervivencia del VRS en el ambiente parece depender en parte del tiempo de secado y del punto de rocío. A temperatura ambiente, el VRS de las secreciones de los pacientes puede sobrevivir sobre superficies pulidas, como encimeras, durante 3-30 horas[13]. En superficies porosas, tales como paños o pañuelos de papel, la supervivencia es más corta, generalmente menor de una hora. La infectividad del virus en las manos varía de persona a persona, pero suele ser inferior a una hora.

Las líneas celulares heteroploides humanas suelen ser las preferidas para el aislamiento primario. Las más usadas son las líneas celulares HEp2, HeLa y A549. El VRS también puede cultivarse en células de riñón humano, células del amnios, fibroblastos diploides y células de riñón de mono. Es preciso monitorizar de forma continuada estas células, y su sensibilidad puede cambiar con el número de pases y

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

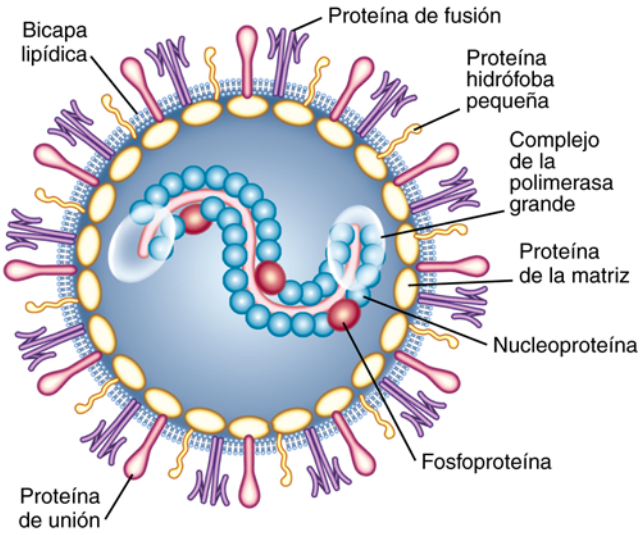


Figura 158-1 Estructura del virus respiratorio sincitial. *(Adaptada de la Massachusetts Medical Society. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. N Engl J Med. 2001;344:1917-1928.)*

condiciones del cultivo. La replicación del virus y formación de sincitios requiere que el medio de cultivo contenga calcio y glutamina. Los sucesivos pases del virus en cultivo pueden cambiar sus características de crecimiento incluida la disminución de su efecto citopático (ECP) de formación de sincitios y la alteración de la susceptibilidad a la neutralización, lo que podría relacionarse con la producción de cuasiespecies[14]. En el aislamiento primario del VRS en cultivos de células heteroploides sensibles, se puede detectar un ECP característico por primera vez después de una media de 3-5 días. Con cepas adaptadas a las condiciones de laboratorio, los nuevos virus infecciosos pueden empezar a detectarse 10-12 horas después de la inoculación. Los sincitios típicos se forman alrededor de 10-24 horas más tarde y progresan hasta que la capa celular se destruye por completo, lo que suele suceder en 4 días.

Las glucoproteínas de superficie virales pueden detectarse por inmunofluorescencia 7-10 horas tras la inoculación. A continuación, pueden detectarse virus extracelulares en el medio de cultivo, pero hasta un 90% de los virus permanecen asociados a las células[10]. La liberación de los virus asociados a células requiere agitación o sonicación. Sin embargo, una alta proporción de los virones liberados están vacíos y no son infecciosos.

INFECCIÓN EN ANIMALES

El aparato respiratorio de varias especies animales puede infectarse experimentalmente con VRS[15], pero la infección sintomática natural se limita sobre todo al ser humano y los chimpancés para el VRS humano,

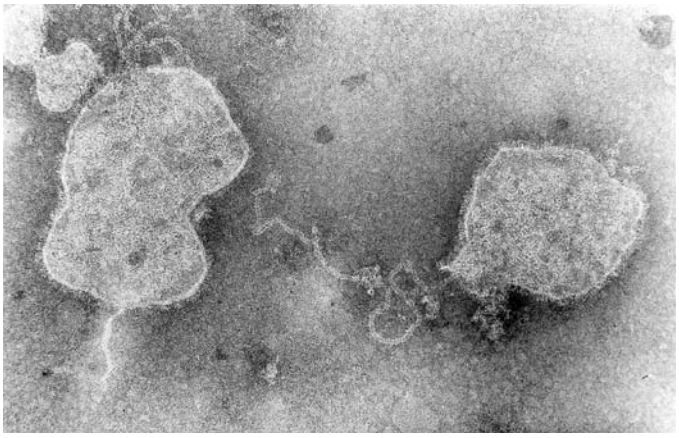


Figura 158-3 Microfotografía electrónica del virus respiratorio sincitial con tinción negativa.

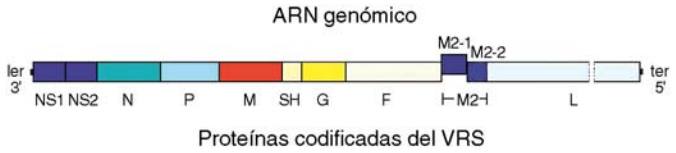


Figura 158-2 Esquema simplificado del genoma de ARN de sentido negativo del virus respiratorio sincitial (VRS) y de las proteínas que codifica. Se muestra el genoma con las regiones extragénicas conductora 3′ (ler) y remolque 5′ (ter). Los genes virales se representan entre barras verticales. De cada gen se transcribe un único ARNm codificante de proteínas, a excepción del ARNm de M2, que transcribe las dos proteínas, M2-1 y M2-2.

y a las vacas para el VRS bovino (VRSB). El VRSB está estrechamente relacionado con el VRS humano desde los puntos de vista antigénico y genético, y los anticuerpos frente a las proteínas F, N, P y M de cualquiera de los virus reconocen el virus heterólogo. De forma similar, las cepas de VRS constan de dos subgrupos antigénicos principales. Se han aislado también cepas de VRS ovino y caprino, y el análisis genético sugiere que el VRS caprino tiene una relación más estrecha que el VRS ovino con el VRSB y el VRS humano[10].

Aunque los modelos animales desarrollan una infección de las vías respiratorias superiores, su falta de enfermedad sintomática de las vías respiratorias inferiores comparable a la observada en lactantes constituye un problema. Una enfermedad más similar es la producida en los chimpancés, pues se infectan con facilidad a partir de contactos infectados y excretan niveles moderados de VRS en sus secreciones respiratorias[10]. Sin embargo su enfermedad suele ser leve, sin alcanzar el grado de afectación del aparato respiratorio observado en los lactantes. Los modelos animales más empleados son los roedores, sobre todo las ratas de cola de algodón y los ratones, pero la replicación del VRS es sólo semipermisiva y muy variable, incluso en estirpes de ratones consanguíneos[16].

Epidemiología

DISTRIBUCIÓN

En todas las áreas geográficas estudiadas, las infecciones por VRS son ubicuas y con una clínica similar, pues causan la enfermedad más grave en los lactantes e infecciones repetitivas a lo largo de la vida[4,17,18]. La incidencia estacional, sin embargo, varía según la geografía y el clima.

INCIDENCIA ESTACIONAL

El VRS tiene una capacidad peculiar de causar cada año sin excepción una elevada tasa de infecciones[19,20]. En zonas de clima templado, los brotes ocurren sobre todo en invierno y primavera y se propagan a través de Estados Unidos durante 20 o más semanas, generalmente desde octubre a mayo. En zonas climáticas más cálidas, la actividad del VRS puede ser más prolongada o incluso producirse a lo largo de todo el año[18,21-23]. La determinación de los factores que inician y finalizan los patrones recurrentes de actividad del VRS ha sido objeto de curiosidad e investigaciones continuas, pero sigue siendo un enigma[22,24,25]. Una interacción compleja y aún no comprendida por completo entre las condiciones climatológicas locales podría explicar parte de los patrones epidemiológicos variables desde el punto de vista geográfico. Entre ellos se encuentran la temperatura ambiente, la humedad, y la luz solar, así como sus efectos sobre la estabilidad e infecciosidad del VRS. Sin embargo, dado que la única fuente de infección por VRS es una persona infectada, la conducta humana es un factor indefinible esencial para su transmisión[22,26].

VARIABILIDAD ANTIGÉNICA

Las diferencias existentes entre las cepas que se aíslan de VRS también pueden afectar a la intensidad, gravedad y diversidad de los brotes del virus[27]. Las cepas de VRS se dividen en dos grupos antigénicos, A y B, y en subtipos dentro de cada grupo[10,28]. Los dos grupos de cepas presentan un 81% de identidad de nucleótidos, pero las proteínas de las cepas A y B varían considerablemente. La principal diversidad genética entre los grupos A y B se encuentra en la proteína G, seguida por las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

proteínas M2-2, y SH. Esto se refleja en la relación antigénica relativa entre los dos grupos, que es sólo del 1-7% para la proteína G en comparación con un 50% para las proteínas F. Los análisis de secuencias de nucleótidos y aminoácidos en los grupos de cepas A y B, ha mostrado aún más subtipos de linajes o clados distintos[10].

Las cepas de ambos grupos circulan simultáneamente durante los brotes, pero las proporciones entre A y B varían, lo mismo que los subtipos[27-29]. Incluso entre en áreas geográficas muy distantes, las cepas cocirculantes pueden tener genotipos similares y linajes evolutivos paralelos. Los análisis de las proteínas de las cepas aisladas durante décadas y de áreas geográficas diversas sugieren que la presión de la inmunidad de la población puede proporcionar una ventaja selectiva para el predominio de cepas que son las más divergentes respecto a las que han circulado recientemente en esa área. Sin embargo, la relación de los grupos y subtipos de cepas circulantes con la gravedad clínica y las manifestaciones de las infecciones por VRS entre los niños pequeños ha sido inconstante y, por tanto, no concluyente[29-31].

MANIFESTACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

Las consecuencias epidemiológicas características de la presencia del VRS en una población consisten en un aumento apreciable del número de casos de bronquiolitis, neumonía e ingresos hospitalarios de niños pequeños, sobre todo lactantes con enfermedad respiratoria aguda de las vías respiratorias inferiores[2,32,33]. Los brotes de VRS pueden variar cada año de tamaño e intensidad, pero los indicadores de la presencia del VRS en una comunidad suelen permanecer. La enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores por VRS en niños previamente sanos ocurre sobre todo en el primer año de vida y casi siempre se asocia a la primoinfección. Casi todos los niños se infectan por el VRS en los primeros años de vida una o más veces. Las infecciones de repetición son frecuentes no sólo entre los niños pequeños, sino a lo largo de toda la vida[5,34-37].

PREVALENCIA E INCIDENCIA

El VRS es el causante más frecuente de bronquiolitis y se estima que causa el 40-90% de las hospitalizaciones por bronquiolitis y hasta un 50% de los ingresos por neumonía en lactantes[1,3,33]. El 10-30% de los casos de traqueobronquitis se han asociado a la infección por VRS, pero sólo el 2-19% de los casos de crup. La bronquiolitis es la causa principal del total de hospitalizaciones en lactantes en Estados Unidos, y la tasa anual se incrementó 2,4 veces entre 1980 y 1996[1]. Se estima que el VRS supone el 50-80% de los casos de bronquiolitis. En total, se ha descrito que en Estados Unidos cada año ingresan hasta 120.000 niños debido a infección por VRS[1,38].

Las tasas anuales de hospitalizaciones por VRS estimadas a partir de los registros nacionales han sido variables, oscilando de 2 a 44 por 1.000 niños entre los primeros 2-5 años de vida[1,32,39-41]. Los niños menores de un año de vida tenían siempre las tasas más altas de hospitalización por bronquiolitis y otras enfermedades asociadas al VRS, y los ingresos se producían sobre todo en lactantes menores de 6 meses de edad. En estudios poblacionales recientes efectuados en Estados Unidos, se ha indicado que las tasas actuales de hospitalización son de 17 por 1.000 niños menores de 6 meses de edad y de 3 por 1.000 niños menores de 5 años[2,33]. Estas tasas fueron más del triple de las correspondientes a las infecciones por los virus parainfluenza o de la gripe en un período de 4 años de vigilancia en la misma población de niños[42,43]. Las tasas de hospitalización notificadas en países europeos han sido en general similares, oscilando de 2,5 a 11 por 1.000 niños menores de 4 años y máximas entre los menores de 12 meses de edad, con 19-22 por 1.000 niños[3,44-46].

Sin embargo, las tasas de hospitalización infantil pueden variar dependiendo de la presencia de factores de riesgo. Muchos factores del huésped, socioeconómicos y medioambientales se han asociado a una mayor probabilidad de que los niños pequeños desarrollen una infección más grave por VRS y requieran hospitalización. (v. «Pacientes con alto riesgo de infección grave»).

Se dispone de poca información sobre la carga asistencial que suponen las enfermedades debidas al VRS en pacientes ambulatorios, sobre todo en niños atendidos en consultas privadas. Sin embargo, la vigilancia epidemiológica poblacional en el período 2000-2004, mediante el análisis de las hospitalizaciones y consultas en los servicios de urgencia y ambulatorias en los condados alrededor de Rochester, Nashville y Cincinnati, indicaron que las consultas ambulatorias constituyeron la principal proporción de la carga asistencial y de los costes atribuibles a las infecciones por VRS[2]. De todas las consultas debidas a infección respiratoria aguda (IRA) en niños menores de 5 años, la infección por VRS se comprobó en el 20% de las hospitalizaciones por IRA, el 18% de las consultas al servicio de urgencias y el 15% de las consultas externas. Las tasas estimadas de consultas debida a IRA por VRS en niños menores de 5 años en la asistencia pediátrica (80 por 1.000 niños) fueron alrededor de 3 veces mayores que las observadas en los pacientes del servicio de urgencias y 26 veces mayores que las tasas en los niños hospitalizados.

La información sobre la carga asistencial debida a la infección por VRS en niños mayores y adultos es incluso menor. Las infecciones recidivantes por VRS son frecuentes en niños de edad escolar y en los adultos expuestos al virus en escuelas, en el hogar, en el trabajo o en la instrucción militar[37,40,47]. En la zona urbana de Rochester, el 44% de las familias en seguimiento que tenían niños pequeños se infectaron por VRS durante los meses de invierno cuando el virus era prevalerte en la comunidad[36]. De los miembros expuestos de la familia, el 46% adquirió la infección. Aunque la tasa de ataque fue mayor en los lactantes, el 38-47% de los niños mayores y adultos desarrollaron la infección. En el estudio de familias en Houston cuyos niños se siguieron desde el nacimiento, la tasa de infección fue de 68,8 por 100 niños en el primer año de vida, y durante el segundo año, al menos la mitad se reinfectaron[34].

Más recientemente, se ha comprobado la frecuencia de infección por VRS en adultos mayores y el considerable impacto clínico y económico que supone[5,48,49]. La infección por VRS en las personas de más edad es muy similar a la del virus de la gripe en lo referente a las manifestaciones clínicas y como causa de hospitalización. En Londres, la tasa de hospitalización atribuible a la infección por VRS en ancianos se ha estimado en 0,7 por 1.000 adultos de 65 años o mayores, comparada con 1,1 estimada para la gripe[50]. En Estados Unidos, el 2-9% de todas las hospitalizaciones por infecciones de las vías respiratorias inferiores en personas de 65 años o mayores se han asociado a infección por VRS, lo que supone un coste estimado en 1999 de 150-668 millones de dólares anuales[7].

Patogenia

La infección por VRS se adquiere sobre todo por contacto estrecho con una persona infectada o por inoculación directa en los ojos y la nariz por secreciones infecciosas[26,51,52]. Los aerosoles de partículas grandes producidos por la tos o los estornudos de una persona enferma se pueden transmitir a otras dentro de un radio de alrededor de un metro. La transmisión a mayores distancias por aerosoles de partículas pequeñas (núcleos de gotículas) parece ser mucho menos probable[26]. Sin embargo la infección tras tocar objetos que se han contaminado con secreciones infecciosas, seguida de la autoinoculación en los ojos o la nariz, constituye una forma destacada de transmisión del virus.

La infección experimental se produce en voluntarios adultos tras un período de incubación de 3-8 días, con una media de 5 días[53-55]. En la infección natural, el período medio de incubación parece ser similar, con un rango de 2-8 días. Las mucosas nasal y ocular parecen ser puertas de entrada igual de eficaces, a diferencia de la mucosa oral[55].

El VRS se replica en el epitelio respiratorio, sobre todo en las células cilíndricas ciliadas, aunque pueden verse afectadas otras células, como las dendríticas intraepiteliales[56]. Durante la primoinfección, la infección de las vías respiratorias inferiores suele manifestarse como bronquiolitis, y los hallazgos anatomopatológicos iniciales son infiltrados peribronquiolares linfocíticos, con predominio de monocitos $CD69^+$, junto a edema de las paredes y los tejidos adyacentes[56-58]. A continuación, se desarrolla la proliferación y necrosis características del epitelio de los bronquiolos. La luz de estas vías respiratorias de pequeño calibre se obstruye por el tejido desprendido y la abundante secreción de moco. Las vías respiratorias de los lactantes pequeños son especialmente vulnerables a cualquier grado de inflamación y obstrucción, dado que la resistencia al flujo de aire es inversamente proporcional al radio elevado al cubo. La impedancia al flujo de aire se produce tanto

durante la inspiración como en la espiración, aunque es mayor en esta última, cuando la luz se estrecha más por la presión positiva espiratoria. Por tanto, se produce una hiperinsuflación por atrapamiento de aire en la periferia de los sitios de oclusión parcial. Con la obstrucción completa, el aire atrapado se absorbe, lo que ocasiona las múltiples áreas de atelectasia características. Los lactantes pequeños tienen un mayor riesgo de desarrollar estas áreas de atelectasia, dado que los conductos colaterales que mantienen la expansión alveolar en presencia de obstrucción de las vías respiratorias aún no están bien desarrollados. Estas alteraciones aumentan el volumen pulmonar y la resistencia espiratoria.

Los lactantes con infección de las vías respiratorias inferiores por VRS suelen presentar evidencia anatomopatológica tanto de bronquiolitis como de neumonía. Los pacientes con neumonía muestran infiltrados intersticiales de células mononucleares, que pueden acompañarse de áreas necróticas y edema, con ocupación de los espacios alveolares[56,57]. Durante la primera semana de enfermedad, la mayoría de los niños con bronquiolitis ya presentan algún signo histológico de recuperación, como el inicio de la regeneración del epitelio bronquiolar. Sin embargo las células ciliadas pueden seguir ausentes durante semanas.

INMUNIDAD Y PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

Se han propuesto diversas teorías y se han aportado datos que las respaldan para explicar cómo el VRS produce estos hallazgos patogénicos. Gran parte de nuestros conocimientos actuales sobre las respuestas inmunológicas frente al VRS procede de estudios in vitro y en modelos animales. En el ser humano, la respuesta inmunitaria no puede separarse de los datos a veces confusos o mal comprendidos de la genética, del ambiente, la edad, y la experiencia antigénica[59-61]. Existe un consenso sobre que, durante la primoinfección, la enfermedad está mediada por efectos del virus y del sistema inmunitario. El VRS produce un cuadro más devastador cuando están presentes anticuerpos maternos específicos en abundancia. La gravedad de la infección por VRS en los lactantes pequeños con altos niveles de anticuerpos específicos y la exacerbación de la enfermedad por la vacuna anti-VRS inactivada desarrollada en la década de 1960 sugirieron por primera vez que la respuesta inmunitaria podría tener un papel destacado en la patogenia de la infección por VRS en lactantes[62-64].

La posible relevancia de la respuesta inmunitaria del huésped para el desarrollo de la enfermedad y sus complicaciones a largo plazo se ha visto respaldada aún más por la observación de que el VRS no es muy invasivo ni citopático[65]. Las cargas virales no se correlacionan con la histopatología. La reducción de la replicación del virus mediante la administración de anticuerpos neutralizantes no ha disminuido la patología pulmonar en modelos de roedores ni ha mejorado la enfermedad clínica en lactantes[66,67].

Sin embargo, se ha cuestionado la contribución relativa de la respuesta inmunitaria a la enfermedad en lactantes, por la observación de que en los niños con bronquiolitis, en aquellos en los que estaba causada por VRS se producía una repuesta más intensa de citocinas proinflamatorias en los lavados nasales que en los que tenían bronquiolitis por otros virus, pero no se asociaba con una mayor gravedad y, de hecho, parecía proteger frente a la hipoxia[68]. Además, el estudio de casos mortales de infección por VRS ha demostrado que el tejido pulmonar presentaba una gran cantidad de antígeno del VRS, lo que indica una abundante replicación viral[69]. Por otra parte, la producción de citocinas estaba prácticamente ausente y la apoptosis estaba aumentada. Por tanto, estos niños con infección mortal por VRS parecían haber tenido una respuesta inmunitaria inadecuada y una replicación viral incontrolada. Sigue existiendo controversia acerca de si las respuestas inmunitarias innata o adaptativa, o ambas, se estimulan o se suprimen en asociación con una enfermedad más grave, pero es muy probable que la patogenia de la infección por VRS sea el resultado de combinaciones diversas y todavía no comprendidas de factores virales y del huésped.

Inmunidad innata

La primera línea de defensa frente a la infección por VRS en lactantes es la respuesta inmunitaria innata, que se inicia por la infección del epitelio respiratorio[61,65,70,71]. Esta respuesta innata precoz no provoca una memoria inmunitaria. La infección del epitelio respiratorio, las células procesadoras de antígeno (células dendríticas) y los macrófagos, producen múltiples alteraciones de la expresión génica, lo que da lugar a la producción de marcadores se superficie celular y a la excreción de citocinas y quimiocinas (v. fig. 158-4). Las células inflamatorias se reclutan en el aparato respiratorio y consisten en neutrófilos, macrófagos, células mononucleares, linfocitos T, linfocitos NK y

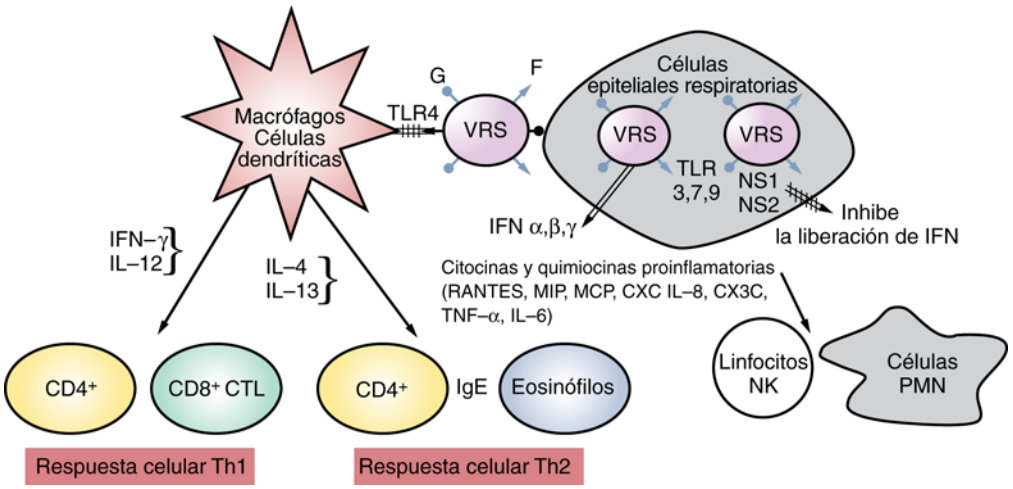


Figura 158-4 Respuestas inmunitarias innata precoz y adaptativa frente al virus respiratorio sincitial (VRS). La glucoproteína G de la envoltura del VRS se une a las células epiteliales del tracto respiratorio a través de glucosaminoglucanos expresados en la superficie celular y la proteína F interacciona con las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas) a través de la proteína TLR4 (receptor tipo Toll 4). Esta unión desencadena la producción y liberación de interferones que tienen una acción antiviral (IFN-α, IFN-β e IFN-γ), así como una cascada de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Dos proteínas producidas por los genes tempranos no-estructurales del VRS (NS1, NS2) antagonizan la producción de interferón. Las quimiocinas reclutan neutrófilos polimorfonucleares (PMN), linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK), así como linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$. Una respuesta inmunológica celular de tipo Th1 predomina bajo la influencia del IFN-γ y la interleucina 12 (IL-12), mientras que bajo la influencia de la IL-4 y la IL-13, la respuesta celular se desvía hacia el tipo Th-2, con producción de inmunoglobulina E (IgE) y eosinófilos. *(Adaptada de Hall CB, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus. En: Feigin R, Cherry J, Demmler G, Kaplan S, eds.* Textbook of Pediatric Infectious Diseases. *6.ª ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2009:2462-2487.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

eosinófilos. Un factor esencial para determinar el tipo de citocinas y quimiocinas estimuladas, así como para su polarización hacia las respuestas celulares Th1 o Th2, son las proteínas de reconocimiento de patrones denominadas receptores tipo Toll (TLR)[70]. La variabilidad de la defensa innata heredada y de la susceptibilidad del huésped también se correlacionan cada vez más con polimorfismos de genes que son esenciales para varios componentes de la inmunidad innata[70-72].

Inmunidad adaptativa

La contribución relativa y las interacciones entre los distintos componentes de la respuesta inmunitaria en la primoinfección o la exposición repetida al VRS no se conocen bien. Su relevancia en la patogenia de la infección natural o tras la inmunización es compleja y no se ha esclarecido. Sin embargo, una evidencia considerable sugiere que para lograr una respuesta inmunitaria eficaz y no perjudicial frente al VRS se requiere un equilibrio exquisito entre múltiples componentes de la inmunidad, lo que está determinado por factores tanto del virus como del huésped[59,65].

Los anticuerpos neutralizantes séricos proporcionan una cierta protección incompleta frente a la infección por el VRS. Los títulos más elevados de anticuerpos suelen correlacionarse con una resistencia mayor a la infección, pero no se ha definido un nivel de anticuerpos neutralizantes que sea predictivo del riesgo de sufrir la infección, de la gravedad de la enfermedad, o de la recuperación en niños y adultos[73,74]. Los títulos más altos de anticuerpos maternos se han correlacionado con tasas más bajas de infección y con una enfermedad menos grave en algunos estudios, pero no en otros[75,76]. Más recientemente, en ensayos clínicos de administración de anticuerpos monoclonales frente al VRS en lactantes de alto riesgo, se ha demostrado que protegen frente a formas más graves de enfermedad por VRS[77].

Los anticuerpos pasivos de origen materno suelen dejar de detectarse a los 6 meses de edad, aunque en ocasiones pueden detectarse hasta los 9-12 meses de edad. En la primoinfección, la inmunoglobulina M (IgM) aparece en el suero al cabo de varios días, aunque es transitoria y habitualmente sólo se detecta durante unas pocas semanas[65]. Durante la segunda semana comienzan a detectarse los anticuerpos de clase IgG, que alcanzan un máximo en la cuarta semana y comienzan a disminuir después de 1-2 meses. La respuesta de anticuerpos séricos IgA es más variable en los lactantes. Después de la reinfección se produce una respuesta anamnésica de estas tres clases de inmunoglobulinas y tras alrededor de tres infecciones los títulos alcanzan un nivel similar a los de los adultos.

En la primoinfección y en las siguientes infecciones se producen anticuerpos frente a muchas proteínas del VRS. Sin embargo, los principales antígenos inmunoprotectores son las dos grandes glucoproteínas de la membrana, F y G[10]. Ambas contienen epítopos neutralizantes, pero los de la proteína F están conservados entre los dos grupos de cepas, de modo que los anticuerpos frente a la proteína F muestran reactividad cruzada entre las cepas pertenecientes a los grupos A y B. En cambio, la respuesta a la proteína G variable es específica de grupo y de genotipo[78].

Aunque los niños pequeños son capaces de producir anticuerpos neutralizantes dirigidos frente a las proteínas F y G, las respuestas de anticuerpos neutralizantes en los lactantes menores de 6 meses están atenuadas, sobre todo frente a la proteína F[79]. La proteína G está muy glucosilada, por lo que es un inmunógeno débil en los lactantes. Además, los anticuerpos maternos parecen tener un mayor efecto depresor sobre la respuesta a la proteína G que ante F. En los lactantes, la respuesta de anticuerpos frente a las proteínas F y G implica sobre todo a las subclases IgG_1 e IgG_3. Sin embargo, los adultos responden a la proteína G con anticuerpos de las dos subclases IgG_1 e IgG_2, y frente a la proteína F sobre todo con IgG_1. Los anticuerpos tras la primoinfección y la recidiva suelen disminuir de forma considerable en meses. Tras la infección natural, el 75% de los adultos presenta una disminución del título de cuatro veces o más[80]. En la infección por VRS, se ha sugerido un papel protector de la producción local de anticuerpos, dado que el virus se disemina de célula a célula, y en animales de experimentación los anticuerpos circulantes no evitan la replicación viral en pases por vía nasal[73,81]. La IgA específica del VRS, que está presente en secreciones nasales en la primoinfección y las recidivas, se ha asociado con protección de las vías respiratorias superiores frente a la infección y se correlaciona con la eliminación de la excreción del virus[73]. La IgG del suero, aunque está presente en las secreciones nasales, es más protectora contra la infección de las vías respiratorias inferiores que contra la de las vías superiores. Los niños con infección por VRS también pueden producir respuestas transitorias de anticuerpos IgE específicos en las vías respiratorias. Los niveles de IgE específica frente al VRS y de cisteinil-leucotrienos en las secreciones nasales se han correlacionado con un mayor riesgo de infección aguda más grave con sibilancias respiratorias y con episodios recidivantes posteriores de sibilancias recidivantes[82,83].

La inmunidad celular parece ejercer un papel central en la eliminación del virus y la curación, aunque no está clara su implicación en la protección contra la reinfección y la enfermedad. Este papel fundamental se ve respaldado por la observación de que los pacientes, tanto adultos como pediátricos, con deficiencias de la inmunidad celular, al igual que ocurre en animales con inmunosupresión experimental, presentan una enfermedad más grave y un período más largo de excreción del virus[84,85]. Sin embargo, la mayor parte de la información que ha determinado cuáles son los componentes concretos de la respuesta celular inducida por el VRS se ha obtenido de modelos en roedores y mucho menos de estudios en seres humanos.

La infección por VRS se asocia a múltiples efectos supresores de la respuesta inmunitaria celular. La observación in vitro de respuestas linfoproliferativas disminuidas durante la primoinfección y las recidivas sugiere una alteración de la respuesta de linfocitos T cooperadores específicos para el VRS. Además, las células dendríticas infectadas por el VRS muestran una menor capacidad de activación de los linfocitos T $CD4^+$, y en lactantes con bronquiolitis por VRS se ha observado un mayor grado de apoptosis de los linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$ [86-88].

La infección por VRS, tanto en animales como en seres humanos, provoca una gama de respuestas con predominio Th1 y Th2 (v. fig. 158-4). Las respuestas con predominio Th1, que se caracterizan por la producción de linfocitos citotóxicos (LCT) $CD8^+$ y linfocitos Th1 $CD4^+$ que segregan interleucina 2 (IL-2), interferón γ (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α), se asocian a la eliminación del virus y a un efecto citopático pulmonar mínimo. Por el contrario, las respuestas con predominio Th2 inducen linfocitos Th2 $CD4^+$, que estimulan la secreción de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Estas citocinas Th2 afectan a la función de los linfocitos $CD8^+$ y alteran la eliminación del virus[16]. Las citocinas IL-4 e IL-13 también aumentan el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas a IgE y el predominio de la respuesta Th2 se ha correlacionado con sibilancias, una enfermedad más grave y un grado mayor de inflamación celular y eosinofilia en el pulmón[82,89].

Se ha demostrado que el predominio de la respuesta inducida por el VRS (Th1 o Th2) está influido por el sustrato genético individual, la edad, la experiencia de exposiciones previas al VRS y los antígenos específicos. Se ha observado que los lactantes en los primeros meses de vida producen niveles mayores de citocinas Th2 en las secreciones nasales que los lactantes de más edad[90]. Los virus inactivados, como los empleados en las vacunas iniciales inactivadas con formol, e incluso en las vacunas de subunidades, tienen más probabilidad de generar una respuesta Th2 en animales de experimentación sin estimulación previa que los virus vivos[16]. La estimulación antigénica con la proteína F se asocia a una respuesta de predominio Th1, mientras que la proteína G produce una respuesta sobre todo Th2, posiblemente porque el motivo CX3C ejerce un efecto negativo sobre la respuesta de linfocitos T $CD8^+$ [91].

Las complejidades y enigmas que quedan por resolver de la respuesta inmunitaria frente al VRS no permiten una explicación definitiva que abarque la amplia gama de observaciones clínicas y experimentales obtenida en los últimos 50 años. Sin embargo, el acúmulo de datos hoy disponibles indica que los anticuerpos de las mucosas constituyen la primera línea de defensa frente a la infección de las vías respiratorias superiores y que los anticuerpos neutralizantes del suero, que antes se consideraban perjudiciales, proporcionan una protección limitada frente a la enfermedad. La respuesta inducida de linfocitos T es esencial para lograr una eliminación del virus eficaz y la curación, y su polarización relativa hacia patrones Th1 o Th2 parece determinar las manifestaciones clínicas dentro de un molde genético indefinido.

Manifestaciones clínicas

Las observaciones clínicas realizadas a lo largo del medio siglo que se conoce el VRS han confirmado que la inmunidad adquirida de forma natural frente a la infección por VRS es incompleta, variable y no duradera. Las infecciones repetidas son frecuentes, pero pocas veces se produce una enfermedad grave después del primer episodio. En las infecciones repetidas, pueden verse afectadas las vías respiratorias inferiores, pero esto suele limitarse a los grupos de edades extremas[34,35,73].

INFECCIÓN EN NIÑOS DE CORTA EDAD

Las primoinfecciones por VRS a menudo afectan a las vías respiratorias inferiores, sobre todo en los lactantes en los primeros meses de vida. La presentación más frecuente es la bronquiolitis, seguida de neumonía y traqueobronquitis[2,34,35]. El crup es la forma menos habitual de enfermedad clínica y suele representar menos del 2-10% de los casos. Los signos de las vías respiratorias superiores casi siempre acompañan a la enfermedad de las vías inferiores, o la infección puede limitarse a las vías respiratorias superiores, lo que en los niños pequeños se asocia a menudo a fiebre y otitis media (fig. 158-5). Pocas veces la primoinfección es asintomática[34-36,92]. El riesgo de afectación de las vías respiratorias inferiores es alto en la primoinfección. Se estima que la neumonía o bronquiolitis ocurre en el 30-71% de los casos, dependiendo de la edad y población[2,34,35,92,93]. Entre los niños menores de 6 meses, en aquellos con enfermedades cardiopulmonares y en quienes están en contacto estrecho con otros niños pequeños, como los que asisten a guarderías, la proporción de los que tienen afectación de vías respiratorias inferiores puede ser incluso mayor[35]. Además, la gravedad de la enfermedad entre los niños ambulatorios en edad preescolar es considerable, pues un 66% tiene sibilancias y un 75% presenta dificultad respiratoria (v. fig. 158-5)

La infección por VRS en niños de corta edad y personas mayores comienza por lo general con afectación de las vías respiratorias superiores con congestión nasal y tos. La disfonía y la laringitis no son características prominentes. Al inicio de la enfermedad, se produce febrícula en la mayoría de los niños pequeños, con una duración de 2-4 días. La intensidad o la duración de la fiebre no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y con frecuencia está ausente cuando hay afectación de las vías respiratorias inferiores y en el momento de la hospitalización. Con la progresión de la enfermedad a las vías respiratorias inferiores, la tos puede ser más intensa y productiva, seguida de un aumento de la frecuencia respiratoria, disnea y retracción de los músculos intercostales. Con la bronquiolitis, puede ser evidente tanto la obstrucción inspiratoria como la espiratoria. En la auscultación, el lactante puede presentar crepitantes y sibilancias. La rápida variabilidad de la presencia e intensidad de estos hallazgos físicos es característica de la bronquiolitis. Por lo tanto, son necesarias las observaciones repetidas del lactante para evaluar de forma adecuada la gravedad clínica[94].

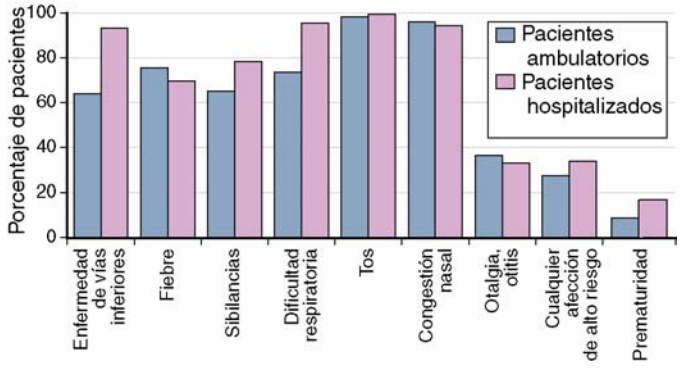


Figura 158-5 Características clínicas de los niños menores de 5 años infectados por el virus respiratorio sincitial (VRS) que fueron pacientes ambulatorios en comparación con los que fueron hospitalizados. La infección por VRS se confirmó por el laboratorio durante la vigilancia poblacional de las enfermedades respiratorias agudas llevada a cabo en los condados vecinos de Nashville (Tennessee), Rochester (Nueva York) y Cincinnati (Ohio) durante el período 2000-2004. (*Datos de Hall CB, GA Weinberg, Iwane MK y cols. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children.* N Engl J Med. *2009;360:588-598.*)

Los lactantes hospitalizados con infección respiratoria baja por VRS suelen tener algún grado de hipoxia[94]. Esto refleja una afectación difusa del parénquima pulmonar por el virus, lo que causa una relación ventilación:perfusión anormalmente baja. Esto no suele provocar síntomas y pueden persistir grados leves de desaturación a pesar de la mejoría clínica. Una pequeña proporción de los niños hospitalizados desarrollan hipoventilación alveolar e hipercapnia progresiva, y pueden requerir ventilación asistida. La hospitalización, si es necesaria, es de 3 días como promedio[2]. Para la mayoría de los lactantes, sin embargo, la enfermedad aguda dura 3-10 días, pero los signos respiratorios, sobre todo la tos, pueden estar presentes durante 4 semanas o más.

Las anomalías observadas en la radiografía de tórax pueden ser mínimas, con independencia de la gravedad de la enfermedad del niño. Se ha demostrado que la hiperaireación es especialmente indicativa de infección por VRS y puede asociarse a engrosamiento peribronquial[95,96]. La mayoría de los niños sólo presentan enfermedad de vías respiratorias. Menos del 10% de los casos de bronquiolitis tienen afectación de las vías respiratorias y del espacio aéreo, y sólo un 1% tiene consolidación parenquimatosa[95]. Sin embargo, alrededor del 20-35% de los niños con afectación de las vías respiratorias inferiores por el VRS tienen opacidades, que suelen diagnosticarse por error como neumonía bacteriana. En la mayoría de las ocasiones, son subsegmentarias en el lóbulo superior o medio derecho y se deben a atelectasia. Pocas veces se observa líquido pleural.

OTITIS MEDIA

La otitis media aguda es una complicación frecuente de la infección por VRS entre los niños de corta edad[97-100]. Hasta en el 74% de los niños menores de 3 años de vida que desarrollan otitis media aguda, se ha detectado VRS en el líquido del oído medio. La otitis media aguda suele desarrollarse unos 5 días después de la aparición de la enfermedad respiratoria y es más común en los niños mayores de 1 año que en los lactantes. Incluso entre los niños mayores y los adultos previamente sanos con infección por VRS, la otitis y la otalgia son complicaciones frecuentes[36,47]. Se ha recuperado VRS del líquido del oído medio como único patógeno, con bacterias, o con otro virus hasta en un 0-10% de los casos[97,99]. Los patógenos bacterianos concurrentes más habituales son los que suelen encontrarse en las vías respiratorias, sobre todo *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*[100]. En los niños, el VRS se detecta con una frecuencia ligeramente mayor como único patógeno que asociado a bacterias.

No está claro si el VRS causa la otitis media (que se asocia con frecuencia a la infección por el virus) sobre todo por invasión viral directa o por aumento de la obstrucción de la trompa de Eustaquio junto con una infección bacteriana, o por ambos mecanismos. Sin embargo, las evidencias clínicas y experimentales sugieren que la coinfección del VRS con un patógeno bacteriano puede prolongar la duración y empeorar el pronóstico de la otitis media, lo que conlleva una mayor probabilidad de fracaso terapéutico con antibióticos y derrame persistente en el oído.

INFECCIONES EN NIÑOS MAYORES Y ADULTOS

La frecuencia de las infecciones por VRS en todas las edades se ilustra muy bien en las familias con niños de corta edad y entre quienes están en contacto con éstos, como en las escuelas y guarderías[34-36]. En estos contextos, se pueden producir infecciones repetitivas por VRS en años sucesivos. En los niños que acuden a guarderías y que se someten a seguimiento longitudinal, se ha visto que casi todos (98%) adquieren la infección por VRS durante su primer año, y el 75% y 65% durante el segundo y tercer año, respectivamente[35]. Las infecciones recidivantes suelen ser enfermedades respiratorias de vías respiratorias superiores, pero el 20-50% de las infecciones recidivantes en los niños en edad preescolar afectan a las vías respiratorias inferiores[34]. Los segundos episodios de enfermedad de las vías respiratorias inferiores en los niños pocas veces son tan graves como el episodio inicial y muchos se asocian a sibilancias

Los adultos también pueden tener infecciones repetitivas por VRS en años consecutivos, sobre todo aquellos que viven o trabajan con niños

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 158-1 Adultos hospitalizados debido a infección por virus respiratorio sincitial (VRS) en comparación con los hospitalizados por el virus de la gripe*

Características	*VRS (N = 132)*	*Gripe A (N = 144)*
Edad (años)	76 ± 13	76 ± 12
Sexo femenino—N (%)	84 (64)	81 (56)
Enfermedad crónica—N (%)		
Cualquier enfermedad cardíaca	71 (54)	71 (49)
Insuficiencia cardíaca congestiva	39 (30)	33 (23)
Cualquier enfermedad pulmonar	77 (58)	79 (55)
Cualquier enfermedad cardíaca o pulmonar	106 (80)	113 (78)
Diabetes mellitus	35 (27)	28 (19)
Residencia en centros de crónicos—N (%)	16 (12)	15 (10)
Fumadores (actuales o en el pasado) —N (%)	88 (67)	98 (68)
Vacunados contra la gripe—N (%)	99 (75)	98 (68)
Puntuación en la escala de AVD de Katz—media ± DE	1,2 ± 2,4	1,3 ± 3
Puntuación en la escala de AIVD—media ± DE	4,1 ± 4,1	3,3 ± 4
Tiempo de estancia en el hospital—días	14 ± 41	8 ± 5
Hallazgos en radiografía de tórax—N (%)		
Infiltrados	41 (31)	43 (30)
Insuficiencia cardíaca congestiva	17 (13)	15 (10)
Otros	24 (18)	27 (19)
Ingreso en una unidad de cuidados intensivos—N (%)	20 (15)	17 (12)
Uso de ventilación mecánica—N (%)	17 (13)	15 (10)
Mayores niveles de cuidados al alta que al ingreso—N (%)	7 (5)	8 (6)
Fallecimiento—N (%)	10 (8)	10 (7)

*Los valores ± son la media ± la desviación estándar. La escala de Katz de actividades de la vida diaria (AVD) y la escala de actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) son evaluaciones funcionales basadas en una escala de 12 puntos, en la que el 0 representa la independencia total y 12 la dependencia total. El porcentaje puede que no sume 100 debido al redondeo.

Modificada de Falsey A, Hennessey PA, Formica MA y cols. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med*. 2005;352:1749-1759.

o en contextos militares y universitarios confinados[36,37,47,51,101,102]. La falta de inmunidad duradera provocada por la infección natural queda patente en un estudio de 15 adultos sanos que enfermaron con una cepa de VRS A adquirida en la comunidad y fueron expuestos después a una cepa de VRS A a intervalos repetidos de 2 a 26 meses[73]. En los 2 meses posteriores a su infección natural, el 47% se reinfectó y, a los 8 meses, un 66% se había reinfectado. Sin embargo, las infecciones sucesivas, sobre todo las que ocurrían a intervalos cortos, se asociaron a una menor intensidad de los síntomas y de la excreción del virus.

La infección por VRS en los adultos mayores se conoce desde hace algún tiempo, pero la magnitud que la carga de VRS supone para la atención sanitaria de esta población creciente no se ha apreciado por completo[5,48,103]. Se ha descrito que en centros de crónicos, el 5-27% de las infecciones respiratorias están causadas por VRS. La tasa de ataque suele estimarse en un 1-15%, la tasa de neumonía en el 10-20% y la mortalidad en un 2-5%[49]. Un análisis retrospectivo de cohortes estima que, en los pacientes de una residencia de ancianos de Tennessee, el VRS se asoció a 15 hospitalizaciones, 17 fallecimientos y 76 tratamientos con antibióticos por cada 1.000 personas, así como al 7% de las hospitalizaciones y el 9% de los fallecimientos por enfermedad cardiopulmonar[104]. Entre todos los adultos mayores ingresados con afecciones cardiopulmonares, el 10% tenía infección por VRS, en comparación con el 13% que tenía gripe[105]. La enfermedad fue igual de grave entre los dos grupos: el 18% requirió cuidados intensivos y el 10% de los pacientes con infección por VRS falleció, frente al 6% de los pacientes con gripe. De forma similar, en una población estudiada de forma prospectiva de adultos mayores que viven en la comunidad, el VRS se identificó como la causa del 7% y la gripe como la del 9% de las enfermedades respiratorias con patógeno identificable[106]. La morbilidad asociada a los dos virus también es comparable: el 82% de los pacientes con VRS y el 79% de los pacientes con gripe desarrollan enfermedad de las vías respiratorias inferiores. Entre los adultos que asisten a centros de día, el 10% de las infecciones respiratorias agudas están causadas por VRS, tasa similar a las de gripe y coronavirus[107].

Un estudio de 4 años sobre enfermedades respiratorias realizado con dos cohortes de adultos mayores con seguimiento prospectivo hizo hincapié en el impacto epidemiológico y clínico de la infección por VRS en esta población de ancianos[5] (tabla 158-1). Se siguieron dos cohortes de personas de 65 años o más de forma prospectiva; 608 estaban sanas y vivían en la comunidad y 504 eran personas mayores de alto riesgo, con enfermedades cardiopulmonares. También se evaluó un tercer grupo de 1.388 adultos hospitalizados con afecciones cardiopulmonares agudas. Mediante el aislamiento viral, reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) y serología, se identificó la infección por VRS en el 10% de las personas en cada uno de los tres grupos estudiados. En comparación, la infección por gripe se identificó en un 4% de las personas de las cohortes de seguimiento prospectivo y en el 11% de los pacientes hospitalizados. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad por VRS y la gripe fueron muy similares. Entre los pacientes ancianos sanos ambulatorios, los que tenían infección por VRS o los infectados por gripe estuvieron enfermos un promedio de 16 días. De aquellos con infección por VRS, el 39% no pudo realizar sus actividades de la vida diaria, lo que no supuso una diferencia significativa respecto a la proporción con gripe (54%). Entre los pacientes hospitalizados por VRS, se requirieron cuidados intensivos en el 15% y la mortalidad fue del 8%, frente al 12% y 7%, respectivamente, entre los pacientes con gripe. Casi todas las infecciones por VRS fueron sintomáticas y a menudo se asociaron a un deterioro funcional apreciable y a un uso considerable de los servicios de salud.

La mayor morbilidad asociada a la infección por VRS observada en los adultos mayores sólo se explica en parte por la presencia de enfermedades concurrentes y por la disminución de la función respiratoria asociada a la edad[108]. Cada vez hay más evidencia de que en los adultos mayores sanos, la edad afecta negativamente a la respuesta inmunitaria frente a la infección por VRS. Sin embargo, la inmunidad humoral contra el VRS en los ancianos es igual o mayor que la de los adultos jóvenes[48,74]. La edad puede tener su mayor efecto sobre la respuesta celular adaptativa. Los experimentos con roedores han mostrado defectos específicos en la respuesta celular a la infección por VRS relacionados con el envejecimiento, como la regulación temporal y el tipo de citocinas pulmonares producidas[109,110].

Las consecuencias de la infección por VRS entre los adultos jóvenes sanos han sido menos estudiadas, por lo que no suelen identificarse. Sin embargo, los estudios que han analizado las infecciones por VRS en esta población joven sugieren que su impacto puede ser considerable y comparable al de la gripe[36,47,101]. En los adultos sanos trabajadores, la infección por VRS fue sintomática en el 84% y un 22% presentaba afectación de vías respiratorias inferiores (tabla 158-2). En comparación con la infección por gripe en estos mismos pacientes, la fiebre fue menos frecuente, pero la otalgia y el dolor sinusal, así como la tos productiva persistente fueron mucho más frecuentes con la infección por VRS (tabla 158-3). Un 38% de las personas con infección por VRS faltó al trabajo y la duración media de la enfermedad fue de 9,5 días, una cifra mucho mayor que la debida a la gripe.

La frecuencia de las infecciones por VRS y sus manifestaciones seudogripales también se han observado entre los estudiantes universitarios y reclutas militares[37,101,102]. Las sibilancias se asocian con más frecuencia a la infección por VRS, y la proporción de reclutas militares con infección por VRS que requirieron hospitalización era igual que para la gripe. Entre los estudiantes universitarios con tos persistente durante 6 o más días, el VRS se identificó con mayor frecuencia que los virus parainfluenza, adenovirus, tos ferina, *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*. En más de la mitad de las personas con infección por VRS, las manifestaciones clínicas son indistinguibles de las de la tos ferina, y la mayoría se trató con un macrólido[102].

Complicaciones

PACIENTES CON ALTO RIESGO DE INFECCIÓN GRAVE

Los niños con enfermedades subyacentes que afectan a la función cardiopulmonar o a la inmunidad son más propensos a tener un mayor riesgo de infección complicada por VRS. Entre los niños de

TABLA 158-2 Tipos de infección respiratoria aguda en adultos con infección por el virus respiratorio sincitial (VRS)

Tipo de enfermedad respiratoria aguda	*N.° de pacientes*	*Porcentaje de pacientes con infección sintomática por VRS (n = 177)*	*Porcentaje de todos los pacientes con infección por VRS (n = 211)*
Asintomática	34	—	16
Sintomática	177	—	84
Vías respiratorias superiores	131	74	62
Con fiebre	52	29	25
Sin fiebre	79	45	37
Vías respiratorias inferiores	46	26	22
Traqueobronquitis	36	20	17
Sibilancias	10	6	5

De Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis*. 2001;33:792-796. Copyright 2001 con autorización de la Infectious Diseases Society of America.

corta edad, los más propensos a requerir hospitalización son los prematuros y aquellos con enfermedad pulmonar crónica, cianótica o con enfermedad congénita cardíaca complicada, inmunosuprimidos, o con otras enfermedades crónicas que afectan a la expulsión de las secreciones respiratorias, tales como las enfermedades neuromusculares[2,77,111,112]. Alrededor de un tercio de los niños menores de 5 años de vida, hospitalizados con infección por VRS, tienen una o más de estas afecciones subyacentes, y la proporción es mayor entre los mayores de dos años[2]. Entre los niños con infección por VRS evaluados en los departamentos de pediatría y urgencias, alrededor del 25% tiene una enfermedad crónica preexistente.

Un parto prematuro, con o sin enfermedad pulmonar crónica asociada, es claramente un factor de riesgo significativo de enfermedad grave por VRS[2,77,112]. Las tasas de hospitalización entre los lactantes con edades gestacionales menores de 36 semanas son tres o más veces superiores a las de los nacidos a término. A medida que la edad gestacional disminuye por debajo de 32 semanas, la probabilidad de ingreso con infecciones por VRS se eleva, y la necesidad de cuidados intensivos aumenta de forma significativa. Sin embargo, recientemente se ha reconocido la carga económica y clínica desproporcionada ocasionada por los prematuros tardíos, con edades gestacionales de 33-35 semanas, con infecciones por VRS, que representan cerca del 75% de todos los niños prematuros[77,113]. Estos lactantes prematuros tardíos, en comparación con los nacidos a término, no sólo han aumentado significativamente los costes y el riesgo de hospitalización, sino que también tienen una mayor necesidad de recursos médicos por lo menos durante el siguiente año.

Desde hace mucho tiempo se ha observado que los niños con cardiopatías congénitas tienen una mayor morbimortalidad cuando se infectan por el VRS. Las cardiopatías congénitas se encuentran entre las tres causas principales de hospitalización de los niños infectados por el VRS; alrededor de un 25-33% requiere cuidados intensivos y un 20% precisa ventilación mecánica[114-117]. Los lactantes hospitalizados los primeros meses de vida con cardiopatías congénitas cianóticas no corregidas tienen un riesgo especial. Sin embargo, la mayor tasa de hospitalización por VRS en los niños con cardiopatías congénitas perdura después de la lactancia y parece ser máxima durante el segundo año de vida[115,117]. Las cardiopatías congénitas cianóticas y las que se acompañan de hipertensión pulmonar se asocian a una enfermedad más complicada o grave. Sin embargo, todos los tipos de anomalías cardíacas congénitas con insuficiencia funcional se han asociado a un mayor riesgo de hospitalización debido a infección por VRS, sobre todo si todavía no se ha realizado el tratamiento quirúrgico necesario. Los avances recientes en el tratamiento quirúrgico e intensivo de estos niños, incluida la corrección temprana, han reducido considerablemente la mortalidad debida a infección por VRS en lactantes con cardiopatía congénita del 30% en la década de 1970 a menos del 2% en la actualidad.

Se han evaluado también muchos factores demográficos y ambientales para determinar si aumentan el riesgo de sufrir una infección más grave por VRS[2,118]. Los que se asocian con más frecuencia a una enfermedad por VRS que requiera hospitalización en los niños de corta edad son: sexo masculino, hacinamiento, bajo nivel socioeconómico, exposición a otros niños de corta edad en el hogar o la guardería, exposición al humo del tabaco y falta de lactancia materna. Sin embargo, el grado de riesgo de estos factores en la expresión de la enfermedad por VRS en los niños ha sido difícil de cuantificar y los datos publicados han sido heterogéneos y contradictorios. Los dos factores de riesgo independientes que parecen ser más relevantes para la hospitalización debida a infección por VRS son la prematuridad y la menor edad, sobre todo en los primeros 3 meses de vida[2,77].

Existe una evidencia considerable que atribuye un papel destacado, aunque en su mayor parte indefinido, a la genética de una persona en la susceptibilidad a la infección por VRS y la mayor gravedad de la misma[119]. Algunos grupos de niños de ciertos grupos raciales y étnicos tienen tasas mayores de hospitalización y de padecer infecciones graves por VRS, incluidos los lactantes de origen nativo americano y nativo de Alaska, sobre todo los que viven en la región del delta del Yukón-Kuskokwim, que tienen tasas de hospitalización por VRS 3-4 veces mayores que las observadas en otros niños de EE.UU.[77,120]. Las consecuencias de la primoinfección por VRS también se correlacionan cada vez más con polimorfismos genéticos específicos. Se ha demostrado que los niños con una enfermedad más grave por VRS son más propensos a tener variaciones en ciertos loci genéticos que afectan a la respuesta inmunitaria[59,61,72]. Entre estos loci están los implicados en la expresión de citocinas y quimiocinas inflamatorias asociadas con el desarrollo de sibilancias y de enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

Pacientes inmunodeprimidos

La mayor concienciación a la hora de considerar el VRS como una causa de morbilidad y mortalidad entre los pacientes inmunodeprimidos se debe a la creciente cantidad de pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos y de células hematopoyéticas (TCH), con pautas de quimioterapia más intensivas y también a la mayor disponibilidad de técnicas sensibles para identificar la infección por VRS, como los análisis de PCR. La frecuencia descrita de infección por VRS en los pacientes inmunodeprimidos varía ampliamente, del 5% al 50%, dependiendo del tipo de inmunosupresion[85,121-126]. En series retrospectivas de casos recientes se ha sugerido una mortalidad de alrededor del 9-18%.

El VRS suele introducirse en las plantas donde se encuentran los pacientes inmunodeprimidos por el personal médico o los visitantes que han adquirido en la comunidad una infección por el VRS que puede ser leve o asintomática[124,125]. Una vez introducido, sin embargo, la propagación puede ser rápida y difícil de controlar, y se acompaña de una morbilidad y mortalidad considerables[85,121,123]. La gravedad de la infección por VRS en estos pacientes se relaciona sobre todo con el grado de inmunosupresion[85,124,125,127]; los estados de inmunodeficiencia combinada grave y los receptores de TCH tienen un riesgo especial de mal pronóstico. Entre los receptores de trasplantes, el origen y el momento en el que se realiza el trasplante son factores principales. La enfermedad más grave se ha correlacionado con la aparición de la infección por VRS en los primeros 2 meses tras recibir el trasplante y antes del prendimiento, y con la presencia de enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica. La linfopenia aumenta significativamente la probabilidad de progresión a enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores. Entre los niños, la menor edad también se asocia con un peor pronóstico.

Las características clínicas de la infección por VRS en estos pacientes pueden parecerse a las de otros agentes oportunistas y motivar que la etiología correcta no se diagnostique o que ni siquiera se sospeche. La presencia de signos de las vías respiratorias superiores, sinusitis, y sibilancias puede ser más indicativa de infección por VRS que por otros patógenos[126]. Las infecciones concurrentes por otros agentes infecciosos, incluidas las infecciones adquiridas en la comunidad, pueden confundir o retrasar más el diagnóstico de infección por VRS[125,128]. Las manifestaciones de la infección por VRS varían desde una forma

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 158-3 Características clínicas de la enfermedad producida por el virus de la gripe o el virus respiratorio sincitial (VRS) en 211 adultos previamente sanos

	N.° (%) de adultos con enfermedad por:		
Característica	*VRS (n = 177)*	*Gripe (n = 59)*	P
Signo o síntoma			
Fiebre (temperatura >37,8 °C)	50 (58)	43 (73)	<0,001
Congestión nasal, rinorrea	157 (89)	46 (78)	<0,04
Dolor de garganta	102 (58)	32 (54)	0,65
Otalgia	35 (20)	3 (5)	<0,01
Cefalea	70 (40)	48 (81)	<0,001
Dolor de senos paranasales	55 (31)	8 (14)	<0,01
Tos			
No productiva	150 (85)	47 (80)	0,36
Productiva	92 (52)	14 (24)	<0,001
Signos de vías respiratorias inferiores, asma	28 (16)	5 (9)	0,16
Baja laboral	67 (38)	39 (66)	<0,001
Duración de la enfermedad, media de días (rango)	9,5 (1-20)	6,8 (39-66)	<0,001

De Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infection in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis*. 2001;33:792-796. Copyright 2001 con autorización de la Infectious Diseases Society of America.

asintomática a una enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores e insuficiencia respiratoria. Entre los pacientes con TCH, la infección por VRS antes de transcurrido un año del trasplante mostró una asociación significativa con un deterioro grave de la ventilación[129]. Cuando se afectan las vías respiratorias inferiores, los hallazgos radiográficos oscilan desde infiltrados intersticiales focales, a veces con hiperinsuflación o consolidación lobular, a infiltrados generalizados intersticiales o alveolares, o incluso a una imagen de síndrome de dificultad respiratoria aguda[123,126]. En la tomografía computarizada de alta resolución, los hallazgos característicos son la consolidación del espacio aéreo, pequeños nódulos centrolobulares, opacidades en vidrio esmerilado y engrosamiento de las paredes bronquiales. Estas manifestaciones tienden a distribuirse de forma asimétrica, pero bilateral[130].

Entre los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el VRS ha sido la causa identificada de enfermedad respiratoria viral más frecuente[121]. Aunque la mayoría de estas infecciones por VRS se adquieren en la comunidad, los pacientes con VIH también tienen un riesgo especial de infección nosocomial por VRS. Las manifestaciones de la infección por VRS varían según la fase y la gravedad de la infección por VIH. La mayoría desarrolla una enfermedad de las vías respiratorias inferiores, pero por lo general no tan grave como la que se produce entre los receptores de trasplantes, que tienen una inmunodepresión más grave[131]. Los pacientes con VIH que presentan signos de inmunodepresión pueden excretar VRS durante períodos prolongados y la infección suele afectar al tracto respiratorio inferior. Sin embargo, la observación de que los niños con infección por VIH e infecciones respiratorias virales simultáneas también tienen una tasa mayor de coinfecciones bacterianas es un factor de confusión[131]. Además, el pronóstico clínico de las infecciones respiratorias virales no ha mostrado diferencias uniformes en los niños con y sin infección por VIH.

En la actualidad, no se dispone de directrices definitivas para el tratamiento óptimo de los pacientes inmunodeprimidos con infección por VRS. La determinación de la eficacia de las distintas pautas terapéuticas que se han utilizado en pacientes con una inmunodepresión intensa se ve obstaculizada por la escasez de datos, la falta de estudios prospectivos controlados, y la diversidad de la población de pacientes. Además, la eficacia del tratamiento entre los pacientes trasplantados depende del tiempo trascurrido entre el inicio de la infección después del trasplante y el momento en que se comienza la terapia[85,123].

Los agentes terapéuticos y profilácticos que se utilizan para la infección por VRS en pacientes muy inmunodeprimidos han consistido por lo general en las inmunoglobulinas intravenosas y, más recientemente, en la administración pasiva del anticuerpo monoclonal humanizado contra la proteína F del VRS (palivizumab), con o sin ribavirina asociada. El uso de éstos fármacos por separado o en combinación se ha evaluado sobre todo mediante estudios observacionales y retrospectivos, y los resultados han sido desiguales, de modo que algunos sugieren una tendencia a disminuir la morbilidad y la progresión a una enfermedad de las vías respiratorias inferiores cuando se usan con fines terapéuticos[123,124,127,132-134]. Sin embargo, se ha llegado a un consenso sobre la aparente seguridad y buena tolerancia de estos fármacos en los pacientes con inmunodepresión grave. La administración profiláctica de palivizumab a los pacientes inmunodeprimidos no se ha evaluado adecuadamente y no se recomienda[77]. Sin embargo, la American Academy of Pediatrics afirma que los niños con inmunodeficiencias graves pueden beneficiarse de la profilaxis. Utilizando un modelo de análisis de decisiones para evaluar el efecto de la profilaxis con palivizumab para prevenir la mortalidad por VRS después de un trasplante de médula ósea en niños, se estimó que la supervivencia aumentaría en un 10%, y que se necesitaría tratar a 12 niños para prevenir una infección mortal por VRS[135].

El aspecto fundamental en el tratamiento de los pacientes inmunodeprimidos es la prevención de la infección por VRS mediante la adhesión estricta a las políticas de control de la infección. Las directrices de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades dirigidas a la prevención de infecciones oportunistas en los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ofrecen recomendaciones basadas en la evidencia para el control de la infección y transmisión del VRS. Estas pautas hacen hincapié en la prevención de la introducción de virus respiratorios de la comunidad, incluido el VRS, en unidades con pacientes inmunodeprimidos y subrayan la relevancia de un diagnóstico precoz[136,137].

COMPLICACIONES AGUDAS

La apnea es una de las complicaciones agudas más temidas y llamativas en lactantes con infección por VRS. Hasta el 20% de los niños hospitalizados con infección por VRS ingresan con apnea[138,139]. Entre los lactantes evaluados en el servicio de urgencias con bronquiolitis inespecífica, el 3% tenía un diagnóstico de apnea. Los niños con mayor riesgo de desarrollar apnea son los lactantes prematuros con una edad gestacional de 32 semanas o menos, aquellos con antecedentes de apnea de la prematuridad, y los lactantes de corta edad posnatal (menos de 44 semanas después de la concepción). La apnea suele producirse al comienzo de la infección por VRS y puede ser el signo inicial, antes de que se observen los síntomas respiratorios.

La fisiopatología de la apnea asociada al VRS no está clara. En un modelo de ratas en fase de destete, infectadas por el VRS y con apnea inducida por capsaicina, la apnea pareció deberse a la estimulación neurosensorial que ocurre durante la infección por el VRS, lo que implicó la liberación de ácido γ-aminobutírico y sustancia P[140]. Desde el punto de vista clínico, la apnea asociada a la infección por VRS no es obstructiva. El pronóstico suele ser bueno después de la infección aguda por VRS, sin episodios posteriores, incluso con infecciones respiratorias adquiridas más adelante.

Los lactantes ingresados debido a afectación de las vías respiratorias inferiores por el VRS pueden tener un mayor riesgo de aspiración, que puede mostrar similitudes clínicas con la bronquiolitis con hiperactividad de vías respiratorias[141,142]. En un estudio de lactantes hospitalizados con diagnóstico de bronquiolitis por VRS y que fueron seguidos durante un período de 12 meses, el 83% desarrolló enfermedad reactiva de las vías respiratorias si no recibían ni ribavirina ni tratamiento para la aspiración. Sin embargo, el desarrollo de hiperreactividad de las vías respiratorias se redujo al 45% en los lactantes que recibieron alimentos espesados, junto con tratamiento precoz con ribavirina. Además, la disminución de los episodios de enfermedad reactiva de las vías respiratorias fue mayor en los lactantes que recibieron ribavirina y alimentos espesados que en los que recibieron cada una de los tratamientos por separado[142].

Una infección bacteriana como complicación o coexistente es una preocupación habitual entre las personas que cuidan de los lactantes pequeños hospitalizados con enfermedades de las vías respiratorias inferiores por VRS. Como resultado, muchos niños con infección por VRS reciben antibióticos sin necesidad. Esto se debe en parte a su corta

edad, la presencia de fiebre, y, en especial, a la aparición relativamente frecuente en la radiografía de tórax de opacidades debidas a infiltrados virales y atelectasia, que suelen confundirse con la consolidación de una neumonía bacteriana. Sin embargo, muchos estudios de Estados Unidos han demostrado que una sobreinfección bacteriana es una complicación inusual de la infección por VRS[143-146]. Un estudio prospectivo de 9 años de duración realizado con niños hospitalizados con enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VRS identificó una neumonía bacteriana secundaria en menos del 1%[143]. Además, no se ha demostrado que el tratamiento con antibióticos mejore la velocidad de recuperación entre los niños con enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VRS[147]. La coinfección con otro agente viral o bacteriano es más habitual y suele producirse en este grupo de corta edad. El patógeno más habitual en estas coinfecciones es otro virus respiratorio, como adenovirus, gripe, virus parainfluenza, metapneumovirus humano y bocavirus[148]. Las infecciones del tracto urinario son las infecciones bacterianas identificadas con más frecuencia en las coinfecciones[149]. En los países en vías de desarrollo, sin embargo, las sobreinfecciones bacterianas son más comunes y pueden contribuir en gran medida a la elevada mortalidad del VRS.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

Las sibilancias recidivantes después de una enfermedad de las vías respiratorias inferiores y bronquiolitis por VRS en la época de lactancia se han identificado como una secuela frecuente, aunque sigue sin haber una clara relación directa entre ambas. Alrededor del 30-50% de los niños hospitalizados con infección por VRS desarrollan más adelante episodios repetidos de sibilancias[61,150]. Para muchos niños, la gravedad de los episodios de sibilancias recidivantes disminuye con la edad, aunque en algunos, las anomalías de la función respiratoria pueden persistir sin manifestaciones clínicas[151-153]. Otros pueden tener sibilancias persistentes en la adolescencia, o una desaparición de las mismas en la infancia, pero con reaparición en la edad adulta. En la población general, la frecuencia de esta secuela a largo plazo se confunde por la mayoría de los estudios que se centran en los niños con enfermedad más grave: aquellos que se han hospitalizado con infección por VRS o bronquiolitis[61,150]. Las similitudes entre las respuestas inmunitarias después de la infección por VRS y las respuestas observadas con la enfermedad reactiva de vías respiratorias se han propuesto como una posible explicación de la inmunopatogenia de la supuesta relación entre la bronquiolitis por VRS y las secuelas pulmonares a largo plazo que pueden persistir clínicamente en la adolescencia y contribuir en gran medida al desarrollo de reactividad de las vías aéreas en la edad adulta.

La evidencia epidemiológica indica que la atopia en el niño o la familia no es una causa principal de esta relación. Sin embargo, en un modelo murino de inflamación y remodelación de las vías respiratorias inducida por un alérgeno, la infección previa por VRS pudo inducir anomalías de la vía respiratoria en ratones expuestos a alérgenos a través de la vía respiratoria, a pesar de que estos ratones no habían sido sensibilizados previamente a los alérgenos[154]. Esto sugiere que, incluso sin antecedentes familiares atópicos, la infección por VRS puede provocar un fenotipo alérgico. Además, se ha demostrado tanto in vitro como en niños infectados con el VRS que la infección por este virus produce una respuesta inmunológica similar a la observada con la sensibilización alérgica, con un perfil de linfocitos T de predominio Th2 y liberación de mediadores proinflamatorios, IgE, y neuropéptidos[59,61,89,150,155,156] (v. «Inmunidad y patogenia de la enfermedad»). Sin embargo, otros virus distintos al VRS pueden producir una respuesta similar[150]. Es probable que la correlación directa entre la afectación de las vías respiratorias inferiores por el VRS y las secuelas pulmonares se mantenga esquiva, debido a que el síndrome clínico de hiperreactividad de las vías respiratorias se debe a muchos trastornos genéticos, del desarrollo y ambientales diferentes[61,157].

Diagnóstico

La infección por VRS en niños de corta edad se diagnostica en la mayoría de los casos por la clínica en el contexto de la estación del VRS en la comunidad. En los adultos, sin embargo, los hallazgos son menos específicos y el VRS no suele sospecharse. El diagnóstico de laboratorio se puede hacer por aislamiento viral, utilizando cultivos celulares estándar o en viales tipo *shell,* mediante una de las pruebas de diagnóstico rápido, o por serología.

El aislamiento viral, que antes era la técnica de referencia, se ha sustituido en su mayor parte por uno de los análisis rápidos de antígenos o por la amplificación de ácidos nucleicos (PCR). La sensibilidad del aislamiento viral depende en gran medida de la sensibilidad de las líneas celulares, la experiencia específica del laboratorio, así como de la calidad y la manipulación de la muestra. El VRS es un virus relativamente lábil y requiere su inoculación precoz sin someter la muestra a grandes cambios de temperatura durante el transporte. Los lavados nasofaríngeos o las secreciones traqueales suelen ser mejores que los frotis nasales, aunque un frotis faríngeo combinado con frotis de ambas fosas nasales mejora la tasa de recuperación respecto a un único frotis nasal[158,159]. Los efectos citopáticos específicos suelen aparecer en 2-5 días, pero el rango es de 2-10 días. Las principales ventajas del aislamiento en cultivo celular consisten en que se logra aislar el virus para estudios epidemiológicos, de investigación, de sensibilidad, diagnósticos y para otros posibles análisis de investigación y, en segundo lugar, la posibilidad de identificar coinfecciones virales.

Hay una amplia disponibilidad de múltiples pruebas rápidas de detección directa de antígenos y la mayoría de los laboratorios las utilizan[158]. Los análisis de inmunofluorescencia directa o indirecta son sensibles (93-98%) y específicos (92-97%), pero requieren varias horas y un personal de laboratorio experimentado. De uso más frecuente son las pruebas comerciales rápidas de detección que emplean el inmunoanálisis enzimático (EIA) y en menor medida el inmunoanálisis óptico (OIA), que tiene una sensibilidad del 88-95% y una especificidad del 97-100%. Las pruebas de EIA tienen las ventajas de la rapidez, sencillez y coste relativamente bajo. Su inconveniente es su amplio rango de especificidad (75-100%) y sensibilidad (por lo general, 60-70%, con un rango de alrededor del 50-90%)[158]. La precisión de estas pruebas puede variar según el fabricante y la cepa viral, pero dependen en gran medida de la idoneidad de la muestra y de si se obtuvo durante el pico de actividad del VRS en la comunidad. El valor predictivo positivo de estos análisis disminuye bruscamente cuando la prevalencia del VRS en la comunidad es baja. Estos análisis también tienen un rendimiento peor en pacientes inmunodeprimidos y ancianos[49,158].

El análisis mediante RT-PCR para el diagnóstico de infecciones por VRS ha mostrado de forma homogénea tasas mucho más altas de especificidad y sensibilidad que los análisis rápidos de detección antigénica[158]. De las 496 muestras obtenidas en niños con infección por VRS determinada por el aislamiento del virus o mediante análisis de RT-PCR positivos en dos ocasiones, alrededor del 50% fueron positivas tanto por RT-PCR como por cultivo, y el 50% cuando sólo se utilizó RT-PCR. Menos del 1% fueron positivas sólo por el aislamiento viral. Los análisis de RT-PCR también permiten determinar al mismo tiempo la cepa a la que pertenece el virus. Las nuevas tecnologías que están en rápida evolución han permitido mejorar los métodos de detección con PCR en tiempo real. Otros patógenos respiratorios pueden identificarse simultáneamente y, con sistemas sensibles multifunción, puede detectarse un número limitado de agentes mediante análisis cuantitativos simultáneos. La rápida expansión de la tecnología de microanálisis permite la detección simultánea de innumerables agentes con alta sensibilidad[160,161].

El diagnóstico serológico de la infección por VRS es de gran utilidad sobre todo para los estudios epidemiológicos en vez de para el tratamiento del paciente, no sólo por la demora necesaria para obtener los sueros de convalecencia, sino también porque puede que los lactantes pequeños, muchas personas mayores y los pacientes inmunodeprimidos no produzcan un aumento significativo del título de anticuerpos, dependiendo del análisis utilizado. El diagnóstico serológico suele recurrir a inmunoanálisis enzimáticos y análisis de neutralización, que permiten también la detección de las clases específicas de anticuerpos. Los métodos previos de diagnóstico serológico que utilizaban análisis de detección de anticuerpos IgM específicos tienen una utilidad limitada, debido a que dichos anticuerpos no siempre se detectan

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en pacientes con infección comprobada por VRS y su aparición puede requerir 1-7 semanas después del inicio de la enfermedad. Los inmunoanálisis enzimáticos también permiten detectar anticuerpos secretores específicos de clase para VRS en secreciones nasofaríngeas. Debido a que estos anticuerpos secretores pueden estar presentes en la infección antes que los anticuerpos humorales, su detección se ha utilizado como un complemento al diagnóstico por detección de antígeno.

Tratamiento

La mayoría de los niños y adultos con infección por VRS no requieren más que el tratamiento habitual sintomático, antipirético y la ingesta adecuada de líquidos. Para la bronquiolitis, los fármacos más empleados son los que se utilizan para las exacerbaciones de la enfermedad hiperreactiva de las vías respiratorias, sobre todo broncodilatadores y corticoides, y también antibióticos[94,162]. Muchos estudios y metaanálisis han demostrado que estos fármacos no son siempre eficaces para tratar la enfermedad por VRS o la bronquiolitis de causa no especificada en los niños previamente sanos y, por tanto, no se recomiendan de forma sistemática (v. cap. 63).

El tratamiento con antibióticos en los niños con enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VRS debería reservarse para aquellos con evidencia específica de infección bacteriana coexistente[94]. La administración presintomática de antibióticos a los niños con infección por VRS o bronquiolitis no se ha asociado a un mejor resultado. Además, en los países desarrollados, las complicaciones o infecciones bacterianas secundarias distintas a la otitis media no son frecuentes en niños con infección por VRS[143,144].

La ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida) es un nucleósido sintético que constituye el único tratamiento específico aprobado actualmente para la enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VRS en niños hospitalizados (v. cap. 41). El fármaco, administrado como un aerosol de partículas pequeñas, ha mostrado en algunos estudios un cierto beneficio clínico y un aumento de los niveles de oxigenación, pero no se ha demostrado de forma homogénea una mejora de la duración de la hospitalización o del pronóstico a corto plazo. Un análisis de los estudios que analizan el efecto del tratamiento con ribavirina en niños con enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VRS incluyó 11 ensayos clínicos aleatorizados controlados relativamente pequeños. De ellos, 7 mostraron un beneficio clínico y 4 no lo hicieron[94]. En un análisis Cochrane de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo que evaluaron la ribavirina para el tratamiento de los niños hospitalizados con enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VRS, se observó que la ribavirina redujo la duración tanto de la ventilación mecánica como de la hospitalización[163]. No se demostró una reducción significativa de la insuficiencia respiratoria o de la mortalidad, pero hubo pocos niños en estas circunstancias.

Teniendo en cuenta que no está claro el grado de beneficio de la ribavirina en aerosol en relación con el considerable coste que conlleva, la American Academy of Pediatrics recomienda que la ribavirina no debería utilizarse de forma rutinaria en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias inferiores por VRS[77,94]. El tratamiento con ribavirina se debe plantear de forma individual para los niños con enfermedades graves o que tengan un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad complicada o grave.

Se están investigando muchas estrategias novedosas a fin de desarrollar terapias específicas para la enfermedad por VRS[10,61,164]. Entre ellas, hay que citar los nuevos inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa, clase a la que pertenece la ribavirina. Otros enfoques son el desarrollo de inhibidores de la unión y de la fusión, como los pequeños péptidos inhibidores de la fusión, la proteína N y los inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN. Recientemente, se ha puesto un gran interés y se han realizado grandes esfuerzos para desarrollar oligonucleótidos que interfieren con el ARN viral, los inhibidores complementarios/ARNsi. Algunos de ellos han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos. Un enfoque alternativo ha sido el desarrollo de terapias antiinflamatorias e inmunomoduladoras.

Prevención

El veneno de la víbora,
el hechizo de la serpiente,
no arredra a la tortuga
debajo de su caparazón. . .
C.B.H.

CONTROL DE LA INFECCIÓN

El objetivo para lograr el control de la infección por VRS es la prevención más que el tratamiento, aunque no se ha alcanzado todavía. Evitar la infección en el hogar mediante la interrupción de la transmisión del virus es difícil y tiene pocas probabilidades de ser eficaz. Sin embargo, las precauciones generales pueden ser útiles contra la propagación de secreciones infecciosas en las manos y los fómites. Entre ellas, se encuentra la higiene adecuada de las manos, el uso de productos antisépticos para las manos, el cuidado con los pañuelos contaminados, los juguetes y otros objetos que puedan estar contaminados con secreciones[137].

Sin embargo, en las plantas hospitalarias, el VRS supone un riesgo específico de transmisión nosocomial[51,123,165-167]. Se producen brotes anuales con una amplia difusión de la infección entre los niños y adultos, incluido el personal médico que puede continuar trabajando a pesar de los signos de las vías respiratorias superiores. Además, la falta de inmunidad duradera frente al VRS hace que exista una amplia población potencialmente susceptible compuesta por pacientes de todas las edades. Se ha asociado una morbimortalidad considerable con la infección nosocomial por VRS entre personas con trastornos subyacentes, en especial prematuridad, afecciones cardiopulmonares e inmunodepresión. Por tanto, la adhesión estricta a las directrices recomendadas es esencial y rentable.

El VRS se puede propagar por contacto estrecho y por inoculación directa de gotitas de gran tamaño procedentes de las secreciones de una persona infectada, así como por la propagación indirecta a través de las manos que toquen las secreciones infecciosas del medio ambiente[51,166]. Por tanto, la higiene cuidadosa de las manos de todo el personal es esencial para prevenir la transmisión nosocomial (tabla 158-4). Los procedimientos adicionales para prevenir la autoinoculación son el uso de guantes y de gafas de nariz y ojos. Los guantes mejoran los métodos de higiene de manos al disminuir la probabilidad de que el personal se toque los ojos o la nariz. Los procedimientos destinados a reducir el riesgo de la introducción y propagación del VRS en el resto del personal y pacientes son el uso de batas para el contacto estrecho con pacientes infectados, el aislamiento o agrupamiento de los pacientes infectados y el uso de técnicas de diagnóstico rápido. Además, durante la temporada de VRS, el personal con síntomas de enfermedad respiratoria no debe atender a los pacientes de alto riesgo, y los visitantes deben ser examinados para ver si padecen enfermedades respiratorias. Es fundamental que los procedimientos de control de la infección por VRS se revisen anualmente con todo el personal, antes y durante la estación del VRS, para mantener el cumplimiento[51].

PROFILAXIS

En la actualidad, se dispone de profilaxis mediante la administración pasiva de anticuerpos específicos del VRS sobre todo para los grupos con mayor riesgo de padecer enfermedad grave o complicada por el virus. Se ha demostrado que los niños de alto riesgo a los que se administraron dosis mensuales de inmunoglobulina intravenosa con títulos altos de anticuerpos neutralizantes frente al virus respiratorio sincitial (VRS-IGIV) o anticuerpo monoclonal intramuscular mostraron tasas menores de hospitalización debida a infección por el virus[77]. La inmunoglobulina VRS-IGIV ya no está disponible y se ha sustituido por el palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado cuya eficacia se estima que es 50-100 veces mayor que la del anticuerpo policlonal administrado por vía intravenosa. El palivizumab fue desarrollado a partir de un anticuerpo monoclonal de ratón dirigido contra un epítopo protector de la proteína de fusión (F) del VRS. En la cadena central del anticuerpo humano sólo se insertó el sitio de reconocimiento del antígeno. Se ha demostrado que la inmunoprofilaxis con cinco dosis intramusculares mensuales de 15 mg/kg, iniciada un mes antes de la estación del VRS, reduce las tasas de hospitalización un

TABLA 158-4 Procedimientos recomendados por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (tanto precauciones estándar como de contacto) para el control de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS)

Categoría de recomendación, procedimiento	*Comentarios*
Recomendaciones de categoría 1-B*	
Lavado de manos	Agua y jabón o agente antibacteriano o frotado de manos con antiséptico sin agua
Uso de guantes	Combinado con lavado de manos antes y después de cada cambio de guantes; puede disminuir la autoinoculación
Uso de bata	Cuando es probable el contacto directo con el paciente o con sus secreciones
Uso de mascarillas más protección ocular	Los ojos y la nariz son los sitios principales de inoculación
Mantener al paciente en habitaciones individuales o en una cohorte aislada de otros pacientes	Los pacientes con infección comprobada pueden ser agrupados y aislados de otros pacientes; las camas deben estar separadas más de 0,9 m
Uso de equipamiento individual para el cuidado del paciente	Equipamiento (incluidos los juguetes) asignado a pacientes específicos
Recomendado en ocasiones con poca o ninguna evidencia que lo respalde	
Personal asignado según el estado del paciente respecto al VRS	Personal específico sólo para el cuidado de pacientes infectados por VRS
Restricción de visitantes durante la estación de VRS	Algunos permiten restringir la entrada sólo a los niños
Revisar a los visitantes para detectar enfermedades respiratorias durante la estación de VRS	Valoración de los visitantes por personal entrenado o información mediante una lista de consejos para el paciente

*De Garner JS. Guidelines for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17:53-80.
De Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: The "Cold War" has not ended. *Clin Infect Dis*. 2000;360:588-598.

34-82% entre los grupos seleccionados de niños de alto riesgo[77]. La administración de palivizumab no previene de la infección por VRS, pero se asocia a una disminución de la gravedad clínica, al riesgo de desarrollar enfermedades del tracto respiratorio inferior y a la necesidad de hospitalización.

En la actualidad, el palivizumab se recomienda para niños seleccionados menores de 2 años y en quienes se considera que existe un alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave por VRS, como aquellos con prematuridad (<32 semanas de gestación), enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía funcional grave y con enfermedades crónicas que interfieran con la expulsión de la secreción de las vías respiratorias[77]. Los lactantes nacidos entre 32 y 35 semanas de gestación también tienen un riesgo significativamente mayor de hospitalización y de uso de los servicios médicos debido a enfermedad por VRS que los lactantes nacidos a término[77,168]. Sin embargo, teniendo en cuenta que la mayoría de los niños prematuros tienen entre 32 y 35 semanas de gestación y que la profilaxis con palivizumab es muy cara, la American Academy of Pediatrics recomienda que se considere la profilaxis en los niños nacidos a las 32-35 semanas de gestación si son menores de 3 meses de edad al inicio de la temporada de VRS y tienen factores adicionales de riesgo[77].

Existe controversia sobre el alcance de la utilización de la profilaxis con palivizumab basada sobre todo en la consideración de su elevado coste en relación a su beneficio. Los análisis económicos no han mostrado por lo general un ahorro global en los costes sanitarios para la profilaxis de todos los lactantes de menos de 32 semanas de edad gestacional con trastornos de alto riesgo subyacentes, pero el beneficio en relación al coste aumenta entre los grupos de máximo riesgo[169,170]. La profilaxis con palivizumab no ha demostrado reducir la mortalidad por VRS, pero en la actualidad en Estados Unidos, la mortalidad debida a la infección por VRS, incluso entre los lactantes de alto riesgo, es muy baja. El efecto del palivizumab sobre las secuelas de la infección por VRS a largo plazo no se ha evaluado adecuadamente[171].

Se están analizando otros productos para la prevención de la enfermedad por VRS en los pacientes de alto riesgo, como un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado, el motavizumab[172], que es un derivado del palivizumab dirigido también contra la proteína F. In vitro, aumenta la capacidad de neutralización del VRS 20 veces. Un estudio multicéntrico reciente de más de 6.000 lactantes de alto riesgo mostró que aquellos que reciben motavizumab en comparación con los que reciben palivizumab tuvieron una disminución del 26% de hospitalizaciones por VRS y dicho anticuerpo fue superior al palivizumab en la reducción de las consultas externas relacionadas con la enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VRS[173].

INMUNIZACIÓN

El medio óptimo para la profilaxis frente a la infección por VRS sería una vacuna eficaz. Sin embargo, las dificultades para lograrla son considerables. Lo ideal sería que la vacuna proporcionase una mayor protección que la enfermedad natural, que no confiere inmunidad duradera. Además, aún existe una preocupación porque puede producirse una respuesta anómala impredecible en algunas personas vacunadas durante su primera infección materna por VRS, como se observó durante las pruebas iniciales con la vacuna de VRS inactivada por formol[62]. Además, la vacunación tendría que iniciarse en las primeras semanas de vida, porque la mayoría de los ingresos hospitalarios por VRS se producen en los primeros meses de vida. Otras consideraciones son que las poblaciones que pueden necesitar la inmunización son diversas y que no existe ningún modelo animal adecuado para juzgar la eficacia o seguridad de una vacuna antes de los ensayos clínicos en humanos. Incluso puede que la respuesta a una vacuna administrada a adultos y niños mayores sanos no prediga su seguridad o protección en los niños muy pequeños.

Una corta edad al inicio de la inmunización tiene una gran relevancia anatómica e inmunológica para el posible desarrollo de efectos adversos. Las consecuencias fisiológicas de cualquier aumento asociado de secreciones respiratorias provocado por una vacuna viva atenuada se magnifican en el lactante, en quien el desarrollo alveolar es incompleto y las luces de las pequeñas vías respiratorias son muy susceptibles a la obstrucción por una mayor producción de moco y secreciones[174].

Además, el repertorio inmunológico de los lactantes es incompleto y su respuesta inmunitaria es variable. Esta situación puede verse complicada por la presencia de anticuerpos maternos específicos. Entre los niños de 0-24 meses de edad hospitalizados con infección por VRS, el 66% de los lactantes menores de 6 meses desarrollaron niveles detectables de anticuerpos neutralizantes frente al VRS[175]. El nivel de anticuerpos maternos existentes antes de la infección parecía ser más relevante que la edad a la hora de determinar la respuesta del lactante. Sin embargo, entre los lactantes a los que se les administró una vacuna viva atenuada frente al VRS, todos los niños seronegativos mayores de 6 meses desarrollaron al menos una respuesta de anticuerpos de cuatro veces después de una dosis de vacuna, mientras que sólo el 44% de los lactantes de 2-4 meses de edad fueron capaces de hacerlo después de dos dosis[176].

En modelos de roedores, se ha demostrado que la respuesta de linfocitos T citotóxicos se afecta después de la infección por VRS[177], y entre los niños pequeños, la inducción de una respuesta celular citotóxica por la inmunización frente al VRS parece variable[176]. De los niños que recibieron la vacuna viva frente al VRS en el estudio citado anteriormente, menos del 40% de los menores de 5 meses de edad produjeron una respuesta detectable, pero transitoria, de linfocitos T citotóxicos contra el virus, en comparación con el 65% de los de 6-24 meses de edad.

La inmunización contra el VRS a una edad temprana se complica aún más por la aparente tendencia hacia una respuesta inmunológica contra el VRS de tipo Th2 existente durante los 3 primeros meses de vida[90]. Por tanto, la administración de una vacuna durante este período puede alterar la respuesta de citocinas e inflamatoria a la vacuna y en las exposiciones posteriores a cepas naturales del VRS, lo que puede contribuir a la disfunción de las vías respiratorias y a causar manifestaciones alérgicas[61,65]. Diversos experimentos en modelos animales han sugerido la posibilidad de que también pueda producirse la sensibilización a otros antígenos concomitantes[178]. Esto

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

implica que cualquier vacuna candidata frente al VRS también debería evaluarse cuando se administre con las otras vacunas para lactantes que se recomiendan en la actualidad.

La eficacia de una vacuna candidata frente al VRS también puede estar relacionada con su capacidad para estimular una respuesta local adecuada de anticuerpos en las vías respiratorias, que puede ser la primera línea de defensa[10]. A pesar de los altos niveles de anticuerpos frente al VRS en el suero, pocos llegan a las secreciones respiratorias. La trasudación de anticuerpos del suero es escasa, lo que da lugar a niveles de anticuerpos anti-VRS 80-160 veces menores en las secreciones de las vías respiratorias o incluso más bajos en las secreciones nasales en comparación con los niveles de anticuerpos en el suero. Sin embargo, una de las principales ventajas potenciales de una vacuna intranasal viva atenuada en comparación con una vacuna de subunidades es que es más apta para imitar la inmunidad evocada de forma natural e induce anticuerpos locales en las vías respiratorias.

Las actuales vacunas candidatas frente al VRS derivan de dos estrategias principales: el desarrollo de subunidades inmunógenas del virus respiratorio sincitial o de vacunas vivas atenuadas. Estas vacunas experimentales se han dirigido sobre todo a la obtención de respuestas contra las dos glucoproteínas de superficie del VRS, F y G, ya que ambas neutralizan la infectividad del virus e inducen linfocitos tanto T cooperadores como T citotóxicos. La respuesta no protectora de la vacuna inicial inactivada con formol y los resultados clínicos de mayor patogenicidad tras infección natural probablemente se debieron en parte a la alteración de epítopos de estas glucoproteínas de superficie[179]. La vacuna inactivada con formol indujo una respuesta de linfocitos T, pero desequilibrada, con una tendencia hacia la activación de linfocitos T $CD4^+$ y una escasa respuesta de linfocitos T $CD8^+$ [180].

Las vacunas candidatas de subunidades se han centrado en las proteínas F y G, con el uso sobre todo de la proteína F, debido a su considerable reactividad cruzada entre las cepas de los grupos A y B del VRS. Por el contrario, la proteína G presenta una reactividad cruzada limitada entre las cepas de ambos grupos. Estas vacunas de proteína F purificada han sido seguras y de inmunogenicidad variable entre personas seropositivas debido a la exposición anterior a una infección natural por VRS. Sin embargo, pueden ofrecer la posibilidad de aumentar la inmunidad de algunos grupos de niños mayores y adultos que tienen un mayor riesgo de desarrollar una infección más grave por VRS, y en las mujeres embarazadas como medio de aumentar los niveles de anticuerpos maternos en el lactante[181]. Sin embargo, debido a las consideraciones ya mencionadas sobre la experiencia inicial con VRS no replicativos, las vacunas vivas atenuadas se han considerado un enfoque más apropiado para los niños que no han tenido contacto previo con el virus. Se están explorando vacunas más inmunógenas, incluidas las de péptidos virales sintéticos y las vacunas que utilizan vectores recombinantes y plásmidos que contienen ADN complementario de los genomas F y G. La información sobre la seguridad y la protección potencial que estas vacunas pueden ofrecer está a la espera de evaluaciones adecuadas con ensayos clínicos.

Las vacunas candidatas iniciales de virus vivos se derivaron de pases seriados de mutantes sensibles a la temperatura *(ts)* de cepas naturales de VRS a temperaturas cada vez menores. A estas cepas adaptadas al frío *(cp)* se les sometió posteriormente a mutagénesis química y se analizaron para identificar los mutantes con una atenuación adecuada. A pesar de los resultados prometedores obtenidos en voluntarios adultos, los estudios posteriores demostraron que estas cepas iniciales no eran adecuadas para niños pequeños, pues daban lugar a grados inaceptables de enfermedad, estaban demasiado atenuadas y no eran protectoras, o eran inestables desde el punto de vista genético, con reversión al virus de tipo natural, que se diseminaba a continuación. Las nuevas vacunas candidatas de virus vivos atenuados se han mejorado mediante ciclos repetidos de mutagénesis química, que han producido mutantes más atenuados y con mayor estabilidad e inmunogenicidad[10].

El uso de la genética reversa ha permitido la producción de cepas candidatas recién diseñadas a partir de vacunas de cepas adaptadas al frío y sensibles a la temperatura, que contienen mutaciones escogidas específicamente por su atenuación, inmunogenicidad y otras características ventajosas[182]. Estas vacunas candidatas «de genes de diseño» son potencialmente más seguras, tienen una mayor amplitud de la expresión antigénica y permiten obtener vacunas combinadas con parainfluenza y otros patógenos respiratorios[183]. Los métodos de ingeniería genética recombinante son muy prometedores para el desarrollo de vacunas múltiples destinadas a los diversos grupos de lactantes, niños mayores y adultos que podrían beneficiarse de una menor gravedad, e incluso de una protección completa, de los brotes anuales ubicuos de infección por el VRS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shay D, Holman R, Newman R, et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282:1440-1446.
2. Hall C, Weinberg G, Iwane M, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection among healthy children. *N Engl J Med*. 2009;360:588-598.
3. Forster J, Ihorst G, Rieger C, et al. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *Eur J Pediatr*. 2004;163:709-716.
4. Hall C. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*. 2001;344:1917-1928.
5. Falsey A, Hennessey P, Formica M, et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med*. 2005;352:1749-1759.
6. Walsh E, Peterson D, Falsey A. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in elderly persons. *J Infect Dis*. 2004;189:233-238.
7. Han L, Alexander J, Anderson L. Respiratory syncytial virus pneumonia among the elderly: an assessment of disease burden. *J Infect Dis*. 1999;179:25-30.
8. Morris J, Blount R, Savage R. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1956;92:544-549.
9. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA): I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg*. 1957;66:281-290.
10. Collins P, Crowe J Jr. Respiratory syncytial virus and metapneumovirus. In: Kinpe DM, Howley PM, Griffin DE, et al, editors. *Fields Virology*, 5th ed, 368. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:73-82.
11. Tran K, He B, Teng M. Replacement of the respiratory syncytial virus nonstructural proteins NS1 and NS2 by the V protein of parainfluenza virus 5. *Virology*. 2007.
12. Hambling M. Survival of the respiratory syncytial virus during storage under various conditions. *Br J Exp Pathol*. 1964;45:647-655.
13. Hall C, Douglas RJ, Geiman J. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1980;141:98-102.
14. Marsh R, Connor A, Gias E, et al. Increased susceptibility of human respiratory syncytial virus to neutralization by anti-fusion protein antibodies on adaptation to replication in cell culture. *J Med Virol*. 2007;79:829-837.
15. Domachowske J, Bonville C, Rosenberg H. Animal models for studying respiratory syncytial virus infection and its long term effects on lung function. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:S228-S234.
16. Graham B, Rutigliano J, Johnson T. Respiratory syncytial virus immunobiology and pathogenesis. *Virology*. 2002;297:1-7.
17. Berman S. Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. *Rev Infect Dis*. 1991;13:S454-S462.
18. Shek L, Lee B. Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics. *Paediatr Respir Rev*. 2003;4:105-111.
19. Meissner C, Summary. Seasonal and geographic variation in respiratory syncytial virus outbreaks across the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:S60.
20. Centers for Disease Control. The National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS). 2008. (Accessed November 14, 2008, at: http://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/rsv/default.html).
21. Light M. Respiratory syncytial virus seasonality in southeast Florida: results from three area hospitals caring for children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:S55-S59.
22. Welliver R. Temperature, humidity, and ultraviolet b radiation predict community respiratory syncytial virus activity. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:S29-S35.
23. Fergie J, Purcell K. Respiratory syncytial virus laboratory surveillance and hospitalization trends in south Texas. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:S51-S54.
24. Donaldson G. Climate change and the end of the respiratory syncytial virus season. *Clin Infect Dis*. 2006;42:677-679.
25. Noyola D, Mandeville P. Effect of climatological factors on respiratory syncytial virus epidemics. *Epidemiol Infect*. 2008;136:1328-1332.
26. Hall C, Douglas RJ. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr*. 1981;99:100-103.
27. Peret T, Hall C, Hammond G, et al. Circulation patterns of group A and B human respiratory syncytial virus genotypes in 5 communities in North America. *J Infect Dis*. 2000;181:1891-1896.
28. Matheson J, Rich F, Cohet C, et al. Distinct patterns of evolution between respiratory syncytial virus subgroups A and B from New Zealand isolates collected over thirty-seven years. *J Med Virol*. 2006;78:1354-1364.
29. Hall C, Walsh E, Schnabel K, et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis*. 1990;162:1283-1290.
30. Papadopoulos N, Gourgiotis D, Javadyan A, et al. Does respiratory syncytial virus subtype influences the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants? *Respir Med*. 2004;98:879-882.
31. Brandenburg A, van Beek R, Moll H, et al. G protein variation in respiratory syncytial virus group A does not correlate with clinical severity. *J Clin Microbiol*. 2000;38:2849-2852.
32. Boyce T, Mellen B, Mitchel EJ, et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr*. 2000;137:865-870.
33. Iwane M, Edwards K, Szilagyi P, et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics*. 2004;113:1758-1764.
34. Glezen W, Taber L, Frank A, et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986;140:543-546.
35. Henderson F, Collier A, Clyde W, et al. Respiratory syncytial virus infections, reinfections and immunity: A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med*. 1979;300:530-534.

36. Hall C, Geiman J, Biggar R, et al. Respiratory syncytial virus infections within families. *N Engl J Med*. 1976;294:414-419.
37. O'Shea M, Ryan M, Hawksworth A, et al. Symptomatic respiratory syncytial virus infection among previously healthy young adults living in a crowded military environment. *Clin Infect Dis*. 2005;41:311-317.
38. Pelletier A, Mansbach J, Camargo CJ. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics*. 2006;118:2418-2423.
39. Leader S, Kohlhase K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997-1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:629-632.
40. Schanzer D, Langley J, Tam T. Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:795-800.
41. Howard T, Stang P. Burden of RSV Hospitalizations in the US. In: *ISPOR Fifth Annual International Meeting; Value in Health*. 2000:117.
42. Poehling K, Edwards K, Weinberg G, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*. 2006;355:31-40.
43. Weinberg G, Hall C, Iwane M, et al. Parainfluenza virus infections in children. *J Pediatr*. 2009;154:694-699.
44. Weigl J, Puppe W, Schmitt H. Incidence of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:452-459.
45. Nicholson K, McNally T, Silverman M, et al. Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine*. 2006;24:102-108.
46. Fjaerli H, Farstad T, Bratlid D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993-2000: a population-based retrospective study. *BMC Pediatr*. 2004;25:1-7.
47. Hall C. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis*. 2001;33:792-796.
48. Murata Y. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:235-240.
49. Falsey A, Walsh E. Respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *Drugs Aging*. 2005;22:577-587.
50. Mangtani P, Hajat S, Kovats S, et al. The association of respiratory syncytial virus infection and influenza with emergency admissions for respiratory disease in London: an analysis of routine surveillance data. *Clin Infect Dis*. 2006;42:640-646.
51. Hall C. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the "cold war" has not ended. *Clin Infect Dis*. 2000;31:590-596.
52. Hall C. Building Characteristics and the Spread of Infectious Diseases. In: *Green Schools: Attributes for Health and Learning*. Washington, DC, 2007; National Academies Press; pp. 105-119.
53. Johnson K, Chanock R, Rifkind D, et al. Respiratory syncytial virus. IV. Correlation of virus shedding, serologic response, and illness in adult volunteers. *JAMA*. 1961;176:663-667.
54. Kravtez H, Knight V, Chanock R, et al. Respiratory syncytial virus: III. Production of illness and clinical observations in adult volunteers. *JAMA*. 1961;176:657-663.
55. Hall C, Douglas RJ, Schnabel K, et al. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun*. 1981;33:779-783.
56. Johnson J, Gonzales R, Olson S, et al. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol*. 2007;20:108-119.
57. Visscher D, Myers J, Bronchiolitis. the pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:41-47.
58. Adams J, Imagawa D, Zike K. Epidemic bronchiolitis and pneumonia related to respiratory syncytial virus. *JAMA*. 1961;176:1037-1039.
59. Openshaw P, Tregoning J. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:541-555.
60. Peebles RJ, Graham B. Pathogenesis of respiratory syncytial virus infection in the murine model. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:110-115.
61. Moore M, Peebles R Jr. Respiratory syncytial virus disease mechanisms implicated by human, animal model, and in vitro data facilitate vaccine strategies and new therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2006;112:405-424.
62. Kim H, Canchola J, Brandt C, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969;89:422-434.
63. Fulginiti V, Eller J, Sieber O, et al. Respiratory virus immunization I. A field trial of two inactivated respiratory virus vaccines: an aqueous trivalent parainfluenza virus vaccine, and an alum-precipitated respiratory syncytial virus vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969;89:435-448.
64. Kapikian A, Mitchell R, Chanock R, et al. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969;89:405-421.
65. Collins P, Graham B. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *J Virol*. 2008;82:2040-2055.
66. Prince G, Mathews A, Curtis S, et al. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis and pneumonia in a cotton rat model with systemically administered monoclonal antibody (palivizumab) and glucocorticosteroid. *J Infect Dis*. 2000;182:1326-1330.
67. Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, et al. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis*. 1998;178:1555-1561.
68. Bennett B, Garofalo R, Cron S, et al. Immunopathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2007;195:1532-1540.
69. Welliver T, Reed J, Welliver R Sr. Respiratory syncytial virus and influenza virus infections: observations from tissues of fatal infant cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:S92-S96.
70. Finberg R, Wang J, Kurt-Jones E. Toll like receptors and viruses. *Rev Med Virol*. 2007;17:35-43.
71. Crowe J, Williams J. Immunology of viral respiratory tract infection in infancy. *Paediatr Respir Rev*. 2003;4:112-119.
72. Hull J. Genetic susceptibility to RSV disease. In: Cane PA, editor. *Respiratory Syncytial Virus*. The Netherlands: Amsterdam, 2007, Elsevier, pp. 115-140.
73. Hall C, Walsh E, Long C, et al. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1991;163:693-698.
74. Walsh E, Falsey A. Age related differences in humoral immune response to respiratory syncytial virus infection in adults. *J Med Virol*. 2004;73:295-299.
75. Glezen W, Paredes A, Allison J, et al. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr*. 1981;98:708-715.
76. Parrott R, Kim H, Arrobio J, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, DC II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race, and sex. *Am J Epidemiol*. 1973;98:289-300.
77. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering L, Baker C, Long S, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: In press.
78. Scott P, Ochola R, Sande C, et al. Comparison of strain-specific antibody responses during primary and secondary infections with respiratory syncytial virus. *J Med Virol*. 2007;79:1943-19450.
79. Wright P, Gruber W, Peters M, et al. Illness severity, viral shedding, and antibody responses in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 2002;185:1011-1018.
80. Falsey A, Singh H, Walsh E. Serum antibody decay in adults following natural respiratory syncytial virus infection. *J Med Virol*. 2006;78:1493-1497.
81. Prince G, Horswood R, Chanock R. Quantitative aspects of passive immunity to respiratory syncytial virus infection in infant cotton rats. *J Virol*. 1985;55:517-520.
82. Welliver R, Wong D, Sun M, et al. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in naso-pharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med*. 1981;305:841-846.
83. Welliver R, Garofalo R, Ogra P. Beta-chemokines, but neither T helper type 1 nor T helper type 2 cytokines, correlate with severity of illness during respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:457-561.
84. Hall C, Powell K, MacDonald N, et al. Respiratory syncytial virus infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med*. 1986;315:77-81.
85. Kim Y, Boeckh M, Englund J. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:222-242.
86. Chi B, Dickensheets H, Spann K, et al. Alpha and lambda interferon together mediate suppression of CD4 T cells induced by respiratory syncytial virus. *J Virol*. 2006;80:5032-5040.
87. Guerrero-Plata A, Casola A, Suarez G, et al. Differential response of dendritic cells to human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;34:320-329.
88. Roe M, Bloxham D, White D, et al. Lymphocyte apoptosis in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Immunol*. 2004;137:139-145.
89. Openshaw P. Antiviral immune responses and lung inflammation after respiratory syncytial virus infection. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:121-125.
90. Kristjansson S, Bjarnarson S, Wennergren G, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of life promote a local TH2-like response. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:805-811.
91. Harcourt J, Alvarez R, Jones L, et al. Respiratory syncytial virus G protein and G protein CX3C motif adversely affect CX3CR1+ T cell responses. *J Immunol*. 2006;176:1600-1608.
92. Kim H, Arrobio J, Brandt C, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D. C. I. Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. *Am J Epidemiol*. 1973;98:216-225.
93. Glezen W, Denny F. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med*. 1973;288:498-505.
94. American Academy of, Pediatrics. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118:1774-1793.
95. Schuh S, Lalani A, Allen U, et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 2007;150:429-433.
96. Friis B, Eiken M, Hornsleth A, et al. Chest x-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:219-225.
97. Chonmaitree T, Revai K, Grady J, et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis*. 2008;46:815-823.
98. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med*. 1999;340:260-264.
99. Patel J, Nguyen D, Revai K, et al. Role of respiratory syncytial virus in acute otitis media: implications for vaccine development. *Vaccine*. 2007;25:1683-1689.
100. Kleemola M, Nokso-Koivisto J, Herva E, et al. Is there any specific association between respiratory viruses and bacteria in acute otitis media of young children? *J Infect*. 2006;52:181-187.
101. Louie J, Hacker J, Gonzales R, et al. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season. *Clin Infect Dis*. 2005;41:822-828.
102. Harris J, Erdman D, Dhashemi S, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) and persistent cough at a University Health Service. In: 39th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; Oct. 25-28, 2001; San Francisco: 2001.
103. Walsh E, Peterson D, Falsey A. Is clinical recognition of respiratory syncytial virus infection in hospitalized elderly and high-risk adults possible? *J Infect Dis*. 2007;195:1046-1051.
104. Ellis J, Alvarez-Aguero A, Gregory V, et al. Influenza A/H1N2 viruses, United Kingdom, 2001-02 influenza season. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:304-310.
105. Falsey A, Cunningham C, Barker W, et al. Respiratory syncytial virus and influenza A infections in the hospitalized elderly. *J Infect Dis*. 1995;172:389-394.
106. Nicholson K, Kent J, Hammersley V, et al. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ*. 1997;315:1060-1064.
107. Falsey A, McCann R, Hall W, et al. Acute respiratory tract infection in daycare centers for older persons. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:30-36.
108. Falsey A. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:171-181.
109. Boukhvalova M, Yim K, Kuhn K, et al. Age-related differences in pulmonary cytokine response to respiratory syncytial virus infection: modulation by anti-inflammatory and antiviral treatment. *J Infect Dis*. 2007;195:511-518.
110. Liu B, Kimura Y. Local immune response to respiratory syncytial virus infection is diminished in senescence-accelerated mice. *J Gen Virol*. 2007;88:2552-2558.
111. Panitch H. Viral respiratory infections in children with technology dependence and neuromuscular disorders. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:S222-S227.
112. Simon A, Ammann R, Wilkesmann A, et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr*. 2007;166:1273-1283.
113. McLaurin K, Hall C, Jackson E, et al. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics*. 2009;123:653-659.
114. Navas L, Wang E, de Carvalho V, et al. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr*. 1992;121:348-354.
115. MacDonald N, Hall C, Suffin S, et al. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med*. 1982;307:397-400.
116. Romero J. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002 results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:S46-S54.
117. Altman C, Englund J, Demmler G, et al. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol*. 2000;21:433-438.
118. Simoes E. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 2003;143:S118-S126.
119. Grimwood K, Cohet C, Rich F, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus bronchiolitis hospital admission in New Zealand. *Epidemiol Infect*. 2008;136:1333-1341.
120. Singleton R, Bruden D, Bulkow L. Respiratory syncytial virus season and hospitalizations in the Alaskan Yukon-Kuskokwim Delta. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:S46-S50.
121. Mendoza Sanchez M, Ruiz-Contreras J, Vivanco J, et al. Respiratory virus infections in children with cancer or HIV infection. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28:154-159.
122. Raboni S, Nogueira M, Tsuchiya L, et al. Respiratory tract viral infections in bone marrow transplant patients. *Transplantation*. 2003;76:142-146.
123. Champlin R, Whimbey E. Community respiratory virus infections in bone marrow transplant recipients: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7:8s-10s.
124. Khanna N, Widmer A, Decker M, et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2008;46:402-412.
125. El Saleeby C, Somes G, DeVincenzo J, et al. Risk factors for severe respiratory syncytial virus disease in children with cancer: the importance of lymphopenia and young age. *Pediatrics*. 2008;121:235-243.
126. Sable C, Hayden F. Orthomyxoviral and paramyxoviral infections in transplant patients. *Infect Dis Clin North Am*. 1995;9:987-1003.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

127. Chemaly R, Ghosh S, Bodey G, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:278-287.
128. Koskenvuo M, Mottonen M, Rahiala J, et al. Mixed bacterial-viral infections in septic children with leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:1133-1136.
129. Erard V, Chien J, Kim H, et al. Airflow decline after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: the role of community respiratory viruses. *J Infect Dis*. 2006;193:1619-1625.
130. Gasparetto E, Escuissato D, Marchiori E, et al. High-resolution CT findings of respiratory syncytial virus pneumonia after bone marrow transplantation. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182:1133-1137.
131. Madhi S, Venter M, Madhi A, et al. Differing manifestations of respiratory syncytial virus-associated severe lower respiratory tract infections in human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:164-170.
132. de Fontbrune F, Robin M, Porcher R, et al. Palivizumab treatment of respiratory syncytial virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1019-1024.
133. Chavez-Bueno S, Mejias A, Merryman R, et al. Intravenous palivizumab and ribavirin combination for respiratory syncytial virus disease in high-risk pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:1089-1093.
134. Boeckh M, Englund J, Li Y, et al. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2007;44:245-249.
135. Thomas N, Hollenbeak C, Ceneviva G, et al. Palivizumab prophylaxis to prevent respiratory syncytial virus mortality after pediatric bone marrow transplantation: a decision analysis model. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:227-232.
136. Dykewicz C. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7:19S-22S.
137. Centers for Disease Control. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infections Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51.
138. Church N, Anas N, Hall C, et al. Respiratory syncytial virus-related apnea in infants: Demographics and outcome. *Am J Dis Child*. 1984;138:247-250.
139. Willwerth B, Harper M, Greenes D. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *Ann Emerg Med*. 2006;48:441-447.
140. Sabogal C, Auais A, Napchan G, et al. Effect of respiratory syncytial virus on apnea in weanling rats. *Pediatr Res*. 2005;57:819-825.
141. Hernandez E, Khoshoo V, Thoppil D, et al. Aspiration: a factor in rapidly deteriorating bronchiolitis in previously healthy infants? *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:30-31.
142. Khoshoo V, Ross G, Kelly B, et al. Benefits of thickened feeds in previously healthy infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:301-302.
143. Hall C, Powell K, Schnabel K, et al. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr*. 1988;113:266-271.
144. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:322-324.
145. Purcell R, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections (CSBIs) in 912 infants and young children hospitalized for treatment of respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract infection (LRT) at Driscoll Children's Hospital, 2000-2002. In: Pediatric Academic Societies Annual Meeting; May 3-6, 2003; Seattle, WA; 2003. abstract # 1906.
146. Oray-Schrom P, Phoenix C, St Martin D, et al. Sepsis workup in febrile infants 0-90 days of age with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Emerg Care*. 2003;19:314-319.
147. Kneyber MC, van Woensel J, Uijtendaal E, et al. Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease: A randomized equivalence trial. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:142-149.
148. Choi E, Lee H, Kim S, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis*. 2006;43:585-592.
149. Purcell K, Fergie J. Lack of usefulness of an abnormal white blood cell count for predicting a concurrent serious bacterial infection in infants and young children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:311-315.
150. Gern J. Viral Respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:S97-S103.
151. Martinez F. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:157-161.
152. Taussig L, Wright A, Holberg C, et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:661-675.
153. Sigurs N. Respiratory syncytial virus lower respiratory tract illness in infancy and subsequent morbidity. *Acta Paediatr*. 2007;96:156-157.
154. Tourdot S, Mathie S, Hussell T, et al. Respiratory syncytial virus infection provokes airway remodelling in allergen-exposed mice in absence of prior allergen sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1016-1024.
155. Welliver R. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:s6-s12.
156. Piedimonte G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:S66-S75.
157. Patino C, Martinez F. Interactions between genes and environment in the development of asthma. *Allergy*. 2001;56:279-286.
158. Henrickson K, Hall C. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:S36-S40.
159. Lambert S, Whiley D, O'Neill N, et al. Comparing nose-throat swabs and nasopharyngeal aspirates collected from children with symptoms for respiratory virus identification using real-time polymerase chain reaction. *Pediatrics*. 2008;122:e615-e620.
160. Chiu C, Urisman A, Greenhow T, et al. Utility of DNA microarrays for detection of viruses in acute respiratory tract infections in children. *J Pediatr*. 2008;153:76-83.
161. Takahashi H, Norman S, Mather E, et al. Evaluation of the NanoChip 400 system for detection of influenza A and B, respiratory syncytial, and parainfluenza viruses. *J Clin Microbiol*. 2008;46:1724-1727.
162. Behrendt C, Decker M, Burch D, et al. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. *Eur J Pediatr*. 1998;157:215-220.
163. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. CD000181.
164. Sidwell R, Barnard D. Respiratory syncytial virus infections: recent prospects for control. *Antiviral Res*. 2006;71:379-390.
165. Hall C, Douglas RJ, Geiman J, et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infections. *N Engl J Med*. 1975;293:1343-1346.
166. Goldmann D. Epidemiology and prevention of pediatric viral respiratory infections in health-care institutions. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:249-253.
167. Halasa N, Williams J, Wilson G, et al. Medical and economic impact of a respiratory syncytial virus outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:1040-1044.
168. Carbonell-Estrany X, Bont L, Doering G, et al. Clinical relevance of prevention of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in preterm infants born between 33 and 35 weeks gestational age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:891-899.
169. Elhassan N, Sorbero M, Hall C, et al. Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:1070-1076.
170. Reeve C, Whitehall J, Buettner P, et al. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab. *J Paediatr Child Health*. 2006;42:248-252.
171. Simoes E, Groothuis J, Carbonell-Estrany X, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr*. 2007;151:34-422007. e1.
172. Wu H, Pfarr D, Johnson S, et al. Development of motavizumab, an ultra-potent antibody for the prevention of respiratory syncytial virus infection in the upper and lower respiratory tract. *J Mol Biol*. 2007;368:652-665.
173. Carbonell-Estrany X, Genevieve L, Micki H, Edward C. Phase 3 Trial of Motavizumab (MEDI-524), an Enhanced Potency Respiratory Syncytial Virus (RSV) Specific Monoclonal Antibody (Mab) for the Prevention of Serious RSV Disease in High Risk Infants. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, 2007.
174. Welliver R. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr*. 2003;143:S112-S117.
175. Shinoff J, O'Brien K, Thumar B, et al. Young infants can develop protective levels of neutralizing antibody after infection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.*. .
176. Karron R, Wright P, Belshe R, et al. Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants. *J Infect Dis*. 2005;191:1093-1104.
177. Vallbracht S, Unsold H, Ehl S. Functional impairment of cytotoxic T cells in the lung airways following respiratory virus infections. *Eur J Immunol*. 2006;36:1434-1442.
178. Peebles R, Hashimoto K, Collins R, et al. Immune interaction between respiratory syncytial virus infection and allergen sensitization critically depends on timing of challenges. *J Infect Dis*. 2001;184:1374-1379.
179. Murphy B, Prince G, Walsh E, et al. Dissociation between serum neutralizing antibody responses of infants and children who received inactivated respiratory syncytial virus vaccine. *J Clin Microbiol*. 1986;24:197-202.
180. Moghaddam A, Olszewska W, Wang B, et al. A potential molecular mechanism for hypersensitivity caused by formalin-inactivated vaccines. *Nat Med*. 2006;12:905-907.
181. Greenberg H, Piedra P. Immunization against viral respiratory disease: a review. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:S254-S261.
182. Collins P, Murphy B. New generation live vaccines against human respiratory syncytial virus designed by reverse genetics. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:166-173.
183. Hurwitz J. Development of Recombinant Sendai Virus Vaccines for Prevention of Human Parainfluenza and Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:S126-S128.

159 Metapneumovirus humano

ANN R. FALSEY

El metapneumovirus humano (MPVh) es un nuevo patógeno respiratorio descrito por primera vez en 2001 por investigadores holandeses[1]. Este virus antes desconocido se aisló en las secreciones nasofaríngeas de 28 niños holandeses con infecciones de las vías respiratorias superiores, en muestras recogidas a lo largo de veinte años. Su morfología era similar a la de los paramixovirus y su análisis genético demostró que estaba más relacionado con la familia Pneumovirinae, cuyo miembro más destacado es el virus sincitial respiratorio (VSR). Los análisis serológicos demuestran que la infección por MPVh tiene una distribución casi universal a los 5 años de edad y que ha estado circulando sin ser detectado al menos durante 50 años. El MPVh parece que podría ser la causa de una proporción significativa de enfermedades respiratorias en las que no se encuentra implicado otro virus patógeno.

Virus

El MPVh es un virus de ARN no segmentado, monocatenario y de sentido negativo que pertenece al orden Mononegavirales, familia Paramyxoviridae, subfamilia Pneumovirinae y al género *Metapneumovirus*[1]. Las partículas virales son pleomorfas, como corresponde a un paramyxovirus, esféricas o filamentosas, con una envoltura lipídica y unas prolongaciones en su superficie apreciables mediante microscopia electrónica (v. fig. 159-1)[1,2]. Dentro de la subfamilia Pneumovirinae se incluyen los géneros *Pneumovirus* y *Metapneumovirus*. Entre los primeros se encuentran el VSR humano y una serie de patógenos animales, como los VSR ovinos, caprinos y bovinos, así como el virus de la neumonía del ratón. Hasta hace poco, el único miembro identificado del género *Metapneumovirus* era el pneumovirus aviar (PVA), también denominado *virus de la rinotraqueítis del pavo*[3], que produce infecciones del tracto respiratorio superior en pavos y otras especies de aves y fue descrito por primera vez a finales de la década de 1970 en Sudáfrica. El PVA se incluyó primero dentro de los pneumovirus, pero se desplazó después al nuevo género de los metapneumovirus por su distinto número y orden de los genes y por tener sólo un 40% de homología con los pneumovirus de mamíferos.

El análisis genético original del MPVh realizado por Van Den Hoogen y cols. indicó que el orden de los genes era 3′-N-P-M-F-M2-SH-G-L-5′[11]. Estos ocho genes codifican al menos nueve proteínas, que engloban la nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), proteína matriz (M), proteína de fusión (F), factor de elongación de la transcripción (M2-1), factor regulador de la síntesis de ARN (M2-2), proteína hidrofóbica pequeña (SH), proteína de unión (G) y subunidad mayor de la polimerasa (L)[4]. La proteína F parece ser la proteína inmunodominante principal y contiene varios elementos conservados entre las proteínas F de los paramixovirus, incluidos un supuesto sitio de escisión y dominios de fusión[5]. La proteína G del MPVh es más pequeña que la proteína G del VSR, pero la secuencia de aminoácidos predicha sugiere una estructura similar y una profusa glucosilación. La ausencia de los genes no estructurales inhibidores del interferón *NS1* y *NS2* es la diferencia más notable entre el MPVh y el VSR y confirmó su clasificación en el género *Metapneumovirus* (fig. 159-2)[6].

La homología de secuencia de los genes *N*, *P*, *M* y *F* del MPVh indica la mayor identidad con el serotipo C del PVA (PVA-C), uno de los cuatro tipos de pneumovirus aviar[6]. Dada la estrecha relación entre el MPVh y el PVA-C, se especula que el virus humano se originó en las aves. A la vista de los datos serológicos humanos que indican la presencia de anticuerpos contra el MPVh durante al menos 50 años, se supone que podría haber tenido lugar un fenómeno zoonótico antes de 1958. Aunque las evidencias actuales relacionan el MPVh con el PVA, los estudios de inoculación en animales indican que el MPVh es un patógeno humano primario en lugar de un patógeno aviar que afecta accidentalmente a nuestra especie[1].

Se han observado variaciones genéticas entre las distintas cepas de MPVh, que se agrupan en dos genotipos principales (A y B) y cuatro subgrupos con dos sublinajes (A1, A2a, A2b, B1 y B2)[7,8]. Las dos cepas que representan cada uno de los genotipos principales se han secuenciado por completo, y las identidades de aminoácidos entre los genotipos eran de un 80 y un 90% respectivamente, una cifra similar a las diferencias encontradas entre los grupos A y B del VSR. La mayor variabilidad se encuentra en dos de las glucoproteínas de superficie, la proteína hidrofóbica de superficie de pequeño tamaño (SH) y la de unión (G) (con una homología del 59 y el 37% respectivamente), lo cual supone una diversidad mucho mayor a la encontrada entre los grupos de VSR.

Patogenia

La información relativa a la patogenia de la enfermedad causada por el MPVh se ha obtenido sobre todo de modelos animales. Se ha demostrado que la infección se localiza en las células epiteliales bronquiolares y alveolares de tipo 2 en macacos cynomolgus[4]. En modelos de roedores, el MPVh se replica con eficacia en las vías respiratorias superiores e inferiores, con un pico de los títulos virales entre los días 3 y 5. La infección pulmonar se caracteriza por inflamación alveolar e intersticial[4]. Aunque el MPVh y el VSR son virus estrechamente relacionados, los perfiles de citocinas en ratones infectados por MPVh y VSR son diferentes. El MPVh provoca una respuesta más intensa de interferón α (IFN-α) e IFN-γ y una inducción más débil de interleucina 1 (IL-1), IL-6 y del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) en comparación con el VSR. La mayor respuesta al interferón del MPVh puede deberse en parte a la falta de proteínas no estructurales, que suprimen las respuestas de IFN tipo 1 durante la infección por VSR. En voluntarios humanos sanos, las células mononucleares de sangre periférica estimuladas con MPVh producen una respuesta más intensa de citocinas asociadas a la inmunidad innata y más débil de citocinas asociadas a la inmunidad adaptativa que el VSR[9]. Por el contrario, los niveles de citocinas inflamatorias medidos en secreciones nasales de lactantes infectados con MPVh son menores que en los lactantes infectados con el VSR[10].

Un número limitado de datos anatomopatológicos procedentes de seres humanos indica que las células epiteliales bronquiales están infectadas con MPVh y puede observarse una inflamación prolongada. Las muestras de lavado broncoalveolar de niños infectados por MPVh revelan cambios degenerativos epiteliales, inclusiones citoplásmicas eosinófilas, y células gigantes multinucleadas[11]. Las muestras de biopsia pulmonar obtenidas un mes después del diagnóstico inicial de niños infectados por MPVh mostraron inflamación crónica de las vías respiratorias con macrófagos espumosos y cargados de hemosiderina. El tejido pulmonar de una mujer de 89 años de edad que murió durante una infección por MPVh mostró un daño alveolar difuso y membranas hialinas con organización, trombos de fibrina e inflamación peribronquial[12]. La tinción inmunohistoquímica confirmó la presencia de antígenos del MPVh en el citoplasma de las células epiteliales bronquiolares.

Epidemiología

El MPVh es un patógeno ubicuo que afecta a todos los grupos de edad[1,13-15]. Los estudios de seroprevalencia indican que la mayoría de los niños de 5 años se han infectado por el MPVh. Tanto el MPVh como el VSR parecen ser frecuentes en los niños de corta edad, aunque la primoinfección por el MPVh parece afectar a niños un poco mayores[16,17]. Mientras que a los 2 años de edad, casi el 100% de los niños ya se han infectado por el VSR, los datos procedentes de Holanda muestran que a los dos años de edad cerca del 50% son seropositivos para el

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

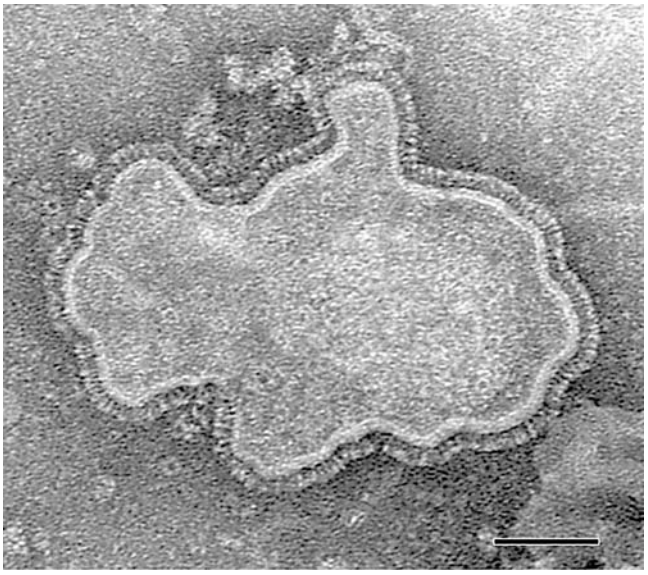


Figura 159-1 Microfotografía electrónica de una tinción negativa del metapneumovirus humano. Esta forma pleomorfa del virus es penetrada por la tinción, lo que permite visualizar partes de la envoltura del virus y la nucleocápside. También se puede observar un ribete compuesto por las protuberancias proteicas de superficie en la periferia del virus. Tinción negativa usando como contraste ácido fosfotúngstico, pH 6,5. El indicador de escala representa 100 nm. *(Cortesía de Charles Humphrey, PhD, biólogo investigador, y Dean Erdman, PhD, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.)*

MPVh, porcentaje que sube al 100% a los 5 años de edad[1]. El MPVh causa alrededor del 1-5% de las infecciones respiratorias altas (IRA) de los niños y el 10-15% de las hospitalizaciones por infecciones respiratorias bajas (IRB); sin embargo, las tasas pueden variar en función del grupo de edad y año de estudio[14,16-21]. El MPVh está en el segundo o tercer lugar como causa de la enfermedad grave del aparato respiratorio inferior en niños, después del VSR y de la gripe[16,17,20,22]. Varios estudios indican que la edad máxima de hospitalización para el MPVh es algo mayor que la hospitalización asociada a la infección por VSR[16,17]. La reinfección se produce durante toda la vida, y cerca del 2% de las enfermedades respiratorias agudas en la población general se deben al MPVh[14,15].

Muchos estudios epidemiológicos han documentado en todo el mundo la circulación del MPVh[1,5,16,20,23,24]. En las zonas templadas, el virus circula de forma preferente a finales del invierno y durante los primeros meses de primavera, y a menudo se solapa con otros patógenos respiratorios estacionales[13,19,25]. Sin embargo, se pueden producir bajos niveles de actividad por MPVh durante los meses de verano[21,24]. En el hemisferio sur, el MPVh circula durante los meses estivales y, en las zonas subtropicales, la actividad máxima se produce durante la primavera y principios del verano[16]. Ciertos estudios que abarcan varias estaciones indican un patrón bianual bastante regular que alterna brotes a gran y pequeña escala, que tienden a ser anticíclicos respecto a la actividad del VSR[26]. En un estudio de 5 años de duración realizado en Suecia, la incidencia media de infección por MPVh fue del 2,9%, pero osciló del 0,8% al 5,9%, dependiendo del año[19].

Muchos estudios realizados en diferentes lugares del planeta confirman la existencia de dos genotipos principales de MPVh que, al igual que ocurre con los grupos del VSR, pueden circular a la vez en la misma comunidad[20,25]. La prevalencia de genotipos y subgrupos varía de forma considerable cada año, lo que sugiere que la presión inmunitaria influye en el genotipo circulante dominante.

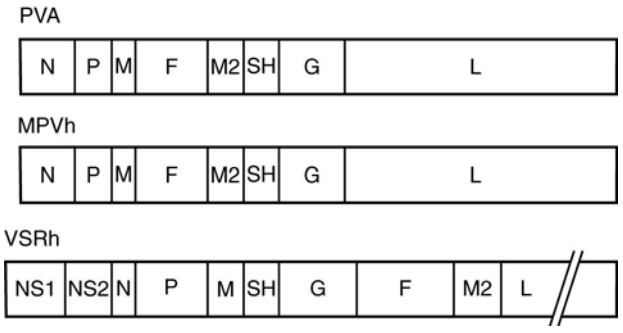


Figura 159-2 Representación esquemática del orden de los genes y la secuencia de pneumovirus aviar (PVA), metapneumovirus humano (MPVh) y virus sincitial respiratorio humano (VSRh). Las longitudes de los genes no están dibujadas a escala.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la infección por el MPVh son similares a las del VSR y oscilan de una IRA leve a una bronquiolitis o neumonía grave que precise ventilación mecánica[4,13]. El espectro de la enfermedad depende de la edad y la salud del huésped. Como ocurre con la mayoría de los virus respiratorios, el cuadro clínico no es específico y sus síntomas principales son la fiebre, la tos y la rinorrea. El período de incubación entre la exposición y aparición de los síntomas clínicos no se conoce con precisión, aunque los casos de transmisión nosocomial sugieren un período de incubación de alrededor de 5-6 días[16].

NIÑOS

La mayoría de los niños de corta edad con infección por MPVh presentan fiebre, tos y rinorrea (v. tabla 159-1)[16,17,27]. La fiebre parece ser más frecuente que en el caso del VSR; en un estudio, sólo el 3,1% de los pacientes con VSR presentaban convulsiones febriles, frente al 16% de los afectados por el MPVh[16]. También resulta frecuente la presencia de sibilancias, que afectan al 22-83% de los pacientes, según el grupo de edad estudiado[17,18]. En los niños menores de 3 años, la otitis media aguda se ha documentado hasta en un 60% de los niños infectados por MPVh, y el ARN del MPVh puede detectarse en el líquido del oído medio en algunos casos[28,29]. La conjuntivitis, faringitis y laringitis se producen con frecuencias variables[17,27,30]. Otros síntomas menos frecuentes son la erupción cutánea maculopapular en el tronco y la diarrea[16], aunque en un estudio realizado en niños franceses con infección por MPVh, 2 de los 26 casos de infección por el virus presentaban un cuadro de fiebre alta y diarrea sin síntomas respiratorios[30]. En pocas ocasiones, la encefalitis se ha atribuido a la infección por MPVh[31]. Los hallazgos de laboratorio son relativamente inespecíficos y se ha descrito la presencia de linfopenia y valores elevados de las transaminasas hepáticas[16]. En los niños infectados por MPVh es frecuente encontrar cierto grado de hipoxia y alteraciones radiológicas, de modo que las radiografías de tórax son anómalas en el 26-53% de los niños hospitalizados[16,27]. Los hallazgos radiológicos, como engrosamiento peribronquial, infiltrados perihiliares, opacidades parcheadas e hiperinsuflación, son similares a los que se encuentran en la infección por

TABLA 159-1 Comparación de los signos y síntomas en niños con MPVh, VSR y gripe A

	MPVh (%)	*VSR (%)*	*Gripe A (%)*
Fiebre	52-80	47-57	78-81
Tos	90-100	99	96
Rinorrea	88-92	91	84
Tiraje costal	65-92	95	82
Sibilancias	22-83	23-65	5-57
Lagrimeo	25	31	31
Diarrea	8-17	17	9-27
Vómitos	10-25	8	10

MPVh, metapneumovirus humano; VSR, virus sincitial respiratorio.
Datos recopilados de las referencias 17, 18 y 22.

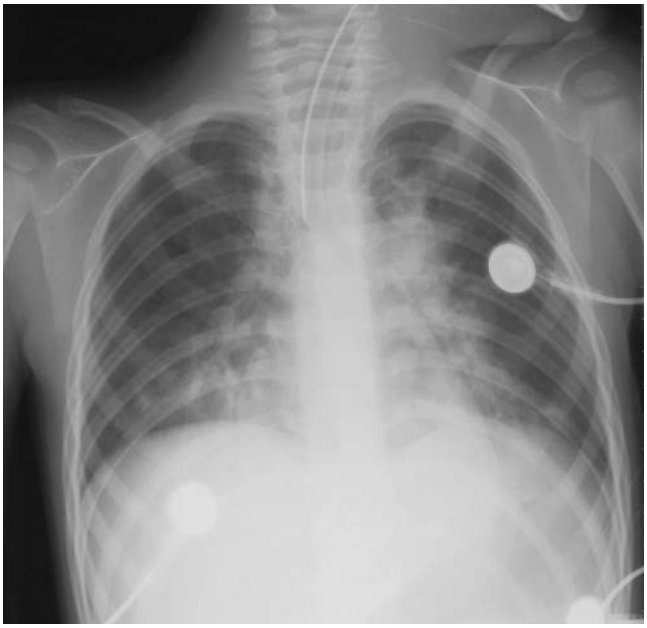


Figura 159-3 Radiografía de tórax de un niño con infección por metapneumovirus humano (MPVh). Este niño de 23 meses de edad ingresó en una unidad de cuidados intensivos y requirió ventilación mecánica durante 4 días. El lavado nasal fue positivo, con $5,5 \times 10^6$ copias/ml de MPVh en el análisis mediante transcriptasa inversa y reacción en cadena de la polimerasa. El niño se recuperó y fue dado de alta a su casa sin antibióticos al sexto día del ingreso. La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales parcheados. (*Cortesía de Janet A. Englund, MD, Professor of Pediatrics, Seattle Children's Hospital, University of Washington.*)

VSR (fig. 159-3). La consolidación lobular se ha descrito sólo en raras ocasiones y puede deberse a complicaciones bacterianas[23,32]. Los diagnósticos clínicos más frecuentes entre los niños ingresados con infección por MPVh son bronquiolitis (47-84% de los casos), asma (11-25%) y neumonía (11-17%); la estancia media en el hospital de estos niños se sitúa en 3-5 días[16,17,27,30].

Los virus suelen asociarse a exacerbaciones del asma infantil. Uno de los primeros estudios que relaciona el MPVh y el asma fue elaborado en Finlandia, donde el MPVh se detectó en el 8% de los niños (10 de 132) ingresados con sibilancias durante los meses de invierno, y en siete casos el MPVh fue el único patógeno identificado[33]. La asociación del MPVh y el asma puede depender en parte del grupo de edad estudiado. En un estudio de casos y controles realizado con 133 niños hospitalizados con sibilancias agudas, la presencia del MPVh fue significativa en los niños menores de 3 años, pero no en niños mayores[34]. En los niños mayores, el patógeno dominante asociado a las exacerbaciones de asma fue el rinovirus[35].

Aunque el MPVh afecta con frecuencia al aparato respiratorio inferior, el cuadro clínico suele ser menos grave que el producido por el VSR o el virus de la gripe A. En un estudio realizado con niños canadienses menores de 3 años, ninguno de los infectados por el MPVh necesitó ingreso en unidades de cuidados intensivos, mientras que el 15% de los pacientes infectados por VSR y el 16% de los infectados por el virus de la gripe A, respectivamente, sí precisaron este tipo de atención[17]. En este estudio, cerca del 25% de los infectados por el MPVh tenían alguna enfermedad de base, frente a sólo el 7% de los niños infectados por VSR. Una alta carga viral en las secreciones respiratorias se ha correlacionado con una menor participación de las vías respiratorias y la hospitalización en niños pequeños infectados con MPVh[36]. Existen datos contradictorios sobre la gravedad de la enfermedad y el papel del genotipo del MPVh. Varios estudios sugieren que la gravedad o los síntomas específicos pueden variar con el genotipo[37]. Sin embargo, la mayor parte de la evidencia actual indica que la gravedad de la enfermedad asociada al MPVh A es similar a la infección por MPVh B[25,36]. Otros factores de riesgo para la enfermedad grave son similares al VSR e incluyen la prematuridad, el reflujo esofágico, así como las enfermedades pulmonares y cardíacas de base[24,32].

Debido a la estacionalidad invernal del MPVh, es común la coinfección con otros patógenos respiratorios. Varios investigadores han señalado que las enfermedades asociadas con la infección doble por VSR y MPVh es más grave que con cualquiera de ellos por separado[38,39]. En un estudio de niños menores de 2 años, la coinfección por MPVh y VSR se asoció a un aumento de 10 veces del riesgo relativo para la ventilación mecánica[38]. Otros estudios no han demostrado la asociación de la gravedad con la doble infección o han observado tasas bajas de coinfección con MPVh y otros patógenos respiratorios[4].

ADULTOS

Las manifestaciones clínicas de la infección por MPVh en los adultos dependen, al igual que en los niños, de la edad y la situación basal del paciente. Los adultos sanos suelen presentar un cuadro seudogripal o catarral[13,15]. En un estudio prospectivo de 4 años sobre enfermedades respiratorias realizado en Nueva York, el MPVh se detectó por serología o transcriptasa inversa-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) en el 2,2-10,5% de las cohortes de jóvenes, ancianos sanos y adultos con riesgo alto, dependiendo del año[15]. La infección asintomática o una enfermedad muy leve era habitual; alrededor del 40% de los ancianos y el 70% de los adultos jóvenes con evidencia serológica de infección cada año refirió no presentar enfermedad. Aunque la infección leve en adultos es común, es infrecuente encontrar ARN de MPVh en las secreciones respiratorias en personas asintomáticas[40]. Los síntomas respiratorios en los adultos jóvenes son indistinguibles de otros cuadros respiratorios virales, aunque en un estudio, los pacientes con MPVh presentaban disfonía con más frecuencia que los afectados por el VSR. Además de las enfermedades respiratorias, se ha descrito un síndrome similar a la mononucleosis debido al MPVh en adultos sanos[41]. Con el envejecimiento, el impacto del MPVh es mayor. Los adultos mayores sanos que desarrollan una infección por MPVh presentan sibilancias y disnea con mayor frecuencia que los adultos jóvenes y, aunque son más sintomáticas, las personas mayores sanas no suelen requerir atención médica. Por el contrario, los adultos con afecciones cardiopulmonares subyacentes tienen un alto riesgo de hospitalización. En un estudio de 1.471 pacientes hospitalizados durante el invierno, en 118 (8,5%) se identificó una relación con el MPVh[15]. A semejanza del VSR y la gripe, el 85% de los pacientes con MPVh que requerían hospitalización, tenían problemas de corazón o trastornos pulmonares crónicos. El diagnóstico común al ingreso fue la exacerbación de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía e insuficiencia cardíaca congestiva. Se estima que en adultos la infección por MPVh representa el 4-12% de los casos de EPOC, el 7% del asma, y el 4% de los ingresos por neumonía extrahospitalaria[42-44]. Las enfermedades se caracterizan por tos grave y falta de fiebre. En el 50% de los casos, las radiografías de tórax revelan infiltrados multilobulares de distribución parcheada, asociados a pequeños derrames pleurales[43]. Se han descrito tasas de insuficiencia respiratoria y mortalidad del 12% y el 7%, respectivamente, y son similares a la morbimortalidad asociada a la gripe y el VSR esta población[15]. Por último, se han descrito brotes de MPVh en hospitales para crónicos y pueden dar lugar a tasas elevadas de neumonía y mortalidad[12]. En un estudio serológico, el MPVh fue la infección respiratoria viral identificada con más frecuencia entre los ingresados en residencias de ancianos[45].

HUÉSPEDES INMUNODEPRIMIDOS

La infección por el MPVh provoca cuadros clínicos graves y neumonía en los pacientes inmunodeprimidos, al igual que sucede con otros virus respiratorios frecuentes[46,47]. Hasta la fecha, la mayoría de los casos mortales correspondieron a pacientes que recibían quimioterapia o eran receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) o de trasplante de órganos sólidos. Los síntomas de la infección suelen comenzar con congestión nasal, fiebre y tos y pueden evolucionar a neumonía difusa con insuficiencia respiratoria. En una publicación de cinco receptores de TCPH infectados por MPVh, cuatro desarrollaron insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tuvieron un cuadro similar al shock séptico con hemorragia pulmonar[46]. Las radiografías de tórax muestran en la mayoría de los casos opacidades bilaterales de los campos pulmonares, y los hallazgos de la tomografía computarizada consisten en áreas parcheadas de opacidades en vidrio esmerilado y nódulos múltiples[48]. Junto con la lesión alveolar difusa, se ha observado la formación de células borrosas en el estudio histopatológico y es un hallazgo característico en comparación con la infección por otros paramyxovirus (fig. 159-4)[49]. Aunque la enfermedad grave por MPVh se observa a menudo en receptores de TCPH, también se ha descrito una forma leve e incluso la excreción viral asintomática persistente[50]. La bronquiolitis obliterante y el rechazo del injerto en receptores de trasplante de pulmón se ha relacionado con la infección por MPVh[47]. Entre los niños infectados por el VIH, el MPVh se ha asociado a tasas mayores de complicaciones bacterianas y mortalidad en comparación con niños no infectados por el VIH[23].

Diagnóstico

Es probable que este virus haya permanecido sin identificar durante muchos años, porque el cuadro clínico que produce no es característico y porque su aislamiento en cultivos celulares habituales resulta difícil. El MPVh se replica despacio en las líneas celulares continuas empleadas de forma habitual en el aislamiento de virus, no presenta actividad hemaglutinante y parece ser relativamente dependiente de tripsina[1]. Para su diagnóstico se utilizan en la actualidad cuatro métodos: los cultivos virales, el análisis de inmunofluorescencia (IFA), la RT-PCR y la serología.

CULTIVO VIRAL

Para aislar el MPVh es necesario inocularlo en células terciarias de riñón de macaco cynomolgus (tMK) o en células de riñón de mono rhesus (LLC-MK2), en un medio que contenga tripsina. Los cultivos deben observarse durante 21 días para detectar el efecto citopático característico, que en las células LLC-MK2 consiste en la aparición de células redondas, pequeñas, granulares y refringentes sin grandes sincitios, que suelen observarse después de una media de 17 días (intervalo entre 3 y 23 días) (v. fig. 159-5)[2,13]. La confirmación de la infección requiere realizar IFA que identifique antígenos específicos del MPVh o RT-PCR en el sobrenadante celular. El uso de cultivos en viales de tipo *shell* puede acortar en gran medida el tiempo necesario para la identificación del virus[51].

ANÁLISIS DE INMUNOFLUORESCENCIA

En la actualidad, se comercializan anticuerpos monoclonales específicos del virus para la detección directa del MPVh en las secreciones respiratorias mediante IFA[52]. En los niños, el 85% de las muestras positivas mediante RT-PCR fueron positivas con IFA. Aunque esta técnica es menos sensible que la RT-PCR, puede ser una alternativa útil en los laboratorios de microbiología comerciales que carecen de infraestructura para el diagnóstico molecular. A semejanza del VSR, el diagnóstico rápido por IFA en los adultos puede ser poco sensible debido a la baja carga viral en las secreciones.

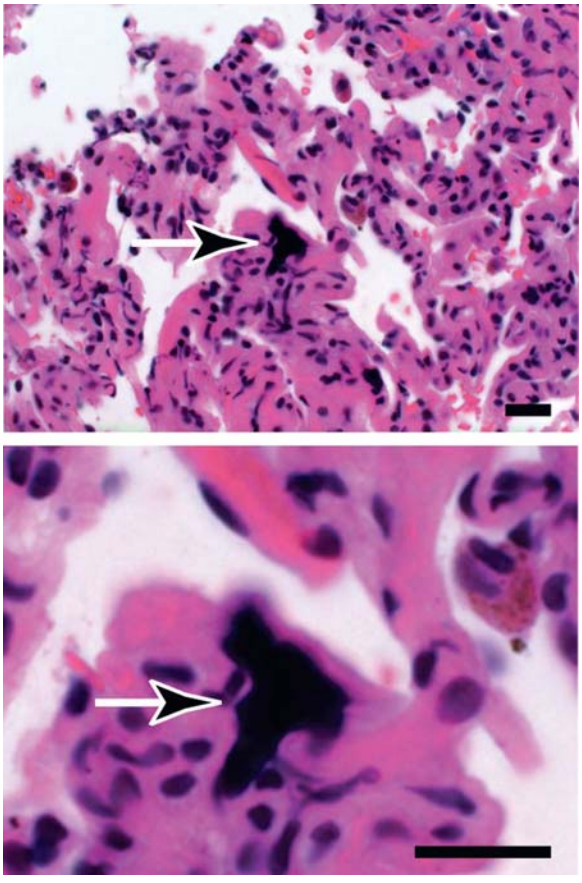


Figura 159-4 Microfotografía de la infección del tejido pulmonar por metapneumovirus humano. Tinción con hematoxilina-eosina de las muestras de biopsia transbronquial de un paciente con infección por MPVh. Las *flechas* indican las células borrosas a bajo y gran aumento. *Barra de escala*, 20 µm. *(Cortesía de Michael J. Holtzman, MD, Seldin Professor of Medicine and Cell Biology, Washington University School of Medicine, con autorización del* Journal of Infectious Diseases.*)*

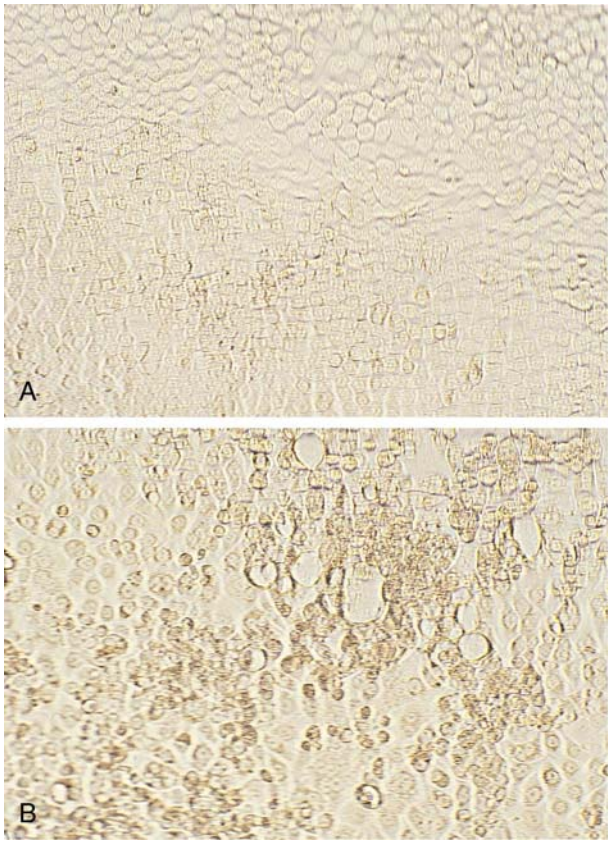


Figura 159-5 Microfotografía de metapneumovirus humano (MPVh) (CAN97-83) en células LLC-MK2. Las células LLC-MK2 en una monocapa semiconfluente se infectaron por MPVh (proporcionado por el Dr. Guy Boivan) y se dejaron crecer durante 11 días. **A,** Células LLC-MK2 no infectadas. **B,** Células LLC-MK2 infectadas. Son evidentes los efectos citopáticos granulares en células redondas, sin formación de sincitios.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA-TRANSCRIPTASA INVERSA

Debido a las dificultades con el cultivo celular, se prefiere emplear las técnicas moleculares para el diagnóstico del MPVh. Las regiones conservadas de varios genes, incluidos los de las proteínas F, N, M y L, se han utilizado con éxito tanto en la PCR anidada como en la de ciclo único[53]. La técnica de PCR en tiempo real utilizando cebadores para los genes *N* y *L* parece ser la más sensible. Debido a que no existe un patrón oro para el diagnóstico del MPVh, la infección puede confirmarse por la amplificación de dos productos génicos diferentes[16]. La detección del MPVh se ha incorporado con éxito en varios análisis de PCR múltiple comercializados, que detectan simultáneamente grupos de virus respiratorios habituales[54].

SEROLOGÍA

Dado que el resultado seropositivo es casi universal a los 5 años de edad, para realizar un diagnóstico serológico definitivo se necesitaría detectar un aumento de cuatro veces del título de anticuerpos (seroconversión). Este tipo de diagnóstico suele realizarse mediante inmunoanálisis enzimático (EIA), que utiliza como antígeno un lisado de virus completos de las cepas representativas de los dos grupos genotípicos principales, o proteínas recombinantes F o N como antígeno, o bien mediante IFA con células infectadas por MPVh fijadas en portaobjetos[4,15,55]. Las respuestas de anticuerpos presentan reacción cruzada, por lo que no es posible la genotipificación mediante el empleo exclusivo de estas técnicas serológicas[55].

Tratamiento y prevención

El tratamiento de la infección por MPVh es sólo sintomático, ya que no se dispone de fármacos antivirales ni anticuerpos para su tratamiento o prevención específicos. La ribavirina, un análogo nucleosídico con un amplio espectro antiviral, está aprobada para el tratamiento de infecciones graves por VSR en niños pequeños (v. cap. 41) y la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) policlonal está autorizada para la profilaxis de las infecciones por VSR en niños de alto riesgo (v. cap. 158). Se comparó la capacidad de estos dos fármacos para inhibir el crecimiento en cultivos celulares del VSR y el MPVh y se observó que tenían una actividad antiviral similar contra ambos virus[56]. En el modelo del ratón, la ribavirina combinada con corticoides fue eficaz para reducir los títulos virales y la inflamación histológica de pulmón[57]. Los inhibidores de la fusión específicos del MPVh se encuentran actualmente en fase de desarrollo y los modelos animales indican que estos fármacos pueden ser útiles para la profilaxis y el tratamiento presintomático de la infección por MPVh[58]. La ribavirina y la IGIV se han utilizado en pacientes gravemente enfermos inmunodeprimidos; sin embargo, no se puede recomendar el uso de estos fármacos hasta que se disponga de los datos de ensayos clínicos controlados.

No se conoce el modo transmisión del MPVh, pero dado su estrecha relación con el VSR, es probable que compartan el modo de diseminación. La transmisión eficaz del VSR se produce por contacto directo con secreciones infectadas, a través de fómites o de aerosoles con partículas de gran tamaño. La excreción del MPVh puede durar hasta 3 semanas en niños con primoinfección[24]. La transmisión nosocomial del MPVh se ha documentado en hospitales y centros para enfermos crónicos entre pacientes y trabajadores sanitarios[12,16,30]. Es fundamental la higiene cuidadosa de las manos, aunque también habría que considerar el uso de guantes y batas en el contexto de los brotes.

En la actualidad, no se dispone de ninguna vacuna para la prevención del MPVh. La reinfección se produce durante toda la vida, a pesar del desarrollo de una respuesta de anticuerpos[21]. De todos modos, se han puesto en marcha estudios para encontrar una vacuna contra el MPVh[59]. Debido a la preocupación de que las vacunas inactivadas podrían producir una enfermedad exacerbada a semejanza del VSR en personas sin exposición inmunológica al MPVh, se prefieren las vacunas vivas atenuadas para ser desarrolladas como vacunas pediátricas. Las vacunas vectorizadas, recombinantes y quiméricas parecen candidatos prometedores en modelos de pequeños roedores y de primates no humanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7:719-724.
2. Peret TC, Boivin G, Li Y, et al. Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *J Infect Dis*. 2002;185:1660-1663.
3. Cook JKA, Cavanagh D. Detection and differentiation of avian pneumoviruses (metapneumoviruses). *Avian Pathol*. 2002; 31:132.
4. Deffrasnes C, Hamelin ME, Boivin G. Human metapneumovirus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:213-221.
5. Kahn JS. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:546-557.
6. van den Hoogen BG, Besterbroer TM, Osterhaus AD, et al. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology*. 2002;295:119-132.
7. Biacchesi S, Skiadopoulos MH, Boivin G, et al. Genetic diversity between human metapneumovirus subgroups. *Virology*. 2003;315:1-9.
8. Huck B, Scharf G, Neumann-Haefelin D, et al. Novel human metapneumovirus sublineage. *Emerg Infect Dis*. 2006;12: 147-150.
9. Douville RN, Bastien N, Li Y, et al. Human metapneumovirus elicits weak IFN-gamma memory responses compared with respiratory syncytial virus. *J Immunol*. 2006;176:5848-5855.
10. Laham FR, Israele V, Casellas JM, et al. Differential production of inflammatory cytokines in primary infection with human metapneumovirus and with other common respiratory viruses in infancy. *J Infect Dis*. 2004;189:2047-2056.
11. Vargas SO, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, et al. Pathology of human metapneumovirus infection: Insights into the pathogenesis of a newly identified respiratory virus. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7:478-4862004. discussion 421.
12. Boivin G, De Serres G, Hamelin ME, et al. An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility. *Clin Infect Dis*. 2007;44: 1152-1158.
13. Boivin G, Abed Y, Pelletier G, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: A new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis*. 2002;186: 1330-1334.
14. Gray GC, Capuano AW, Setterquist SF, et al. Multi-year study of human metapneumovirus infection at a large US Midwestern medical referral center. *J Clin Virol*. 2006;37:269-276.
15. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Human metapneumovirus infections in adults: Another piece of the puzzle. *Arch Intern Med*. 2008;168:2489-2496.
16. Peiris JSM, Tang W, Chan K, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:628-633.
17. Boivin G, De Sarres G, Cote S, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:634-640.
18. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med*. 2004;350:443-450.
19. Rafiefard F, Yun Z, Orvell C. Epidemiologic characteristics and seasonal distribution of human metapneumovirus infections in five epidemic seasons in Stockholm, Sweden, 2002-2006. *J Med Virol*. 2008;80:1631-1638.
20. Sloots TP, Mackay IM, Bialasiewicz S, et al. Human metapneumovirus, Australia, 2001-2004. *Emerg Infect Dis*. 2006;12: 1263-1266.
21. Williams JV, Wang CK, Yang CF, et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: A 20-year experience. *J Infect Dis*. 2006;193:387-395.
22. Bosis S, Esposito S, Niesters HG, et al. Impact of human metapneumovirus in childhood: Comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol*. 2005;75:101-104.
23. Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L, et al. Pneumococcal coinfection with human metapneumovirus. *J Infect Dis*. 2006;193:1236-1243.
24. Robinson JL, Lee BE, Bastien N, et al. Seasonality and clinical features of human metapneumovirus infection in children in northern Alberta. *J Med Virol*. 2005;76:98-105.
25. Agapov E, Sumino KC, Gaudreault-Keener M, et al. Genetic variability of human metapneumovirus infection: Evidence of a shift in viral genotype without a change in illness. *J Infect Dis*. 2006;193:396-403.
26. Mackay IM, Bialasiewicz S, Jacob KC, et al. Genetic diversity of human metapneumovirus over 4 consecutive years in Australia. *J Infect Dis*. 2006;193:1630-1633.
27. Esper F, Boucher D, Weibel C, et al. Human metapneumovirus infection in the United States: Clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children. *Pediatrics*. 2003;111:1407-1410.
28. Heikkinen T, Osterback R, Peltola V, et al. Human metapneumovirus infections in children. *Emerg Infect Dis*. 2008;14: 101-106.
29. Williams JV, Tollefson SJ, Nair S, et al. Association of human metapneumovirus with acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70:1189-1193.
30. Freymuth F, Vabret A, Legrand L, et al. *Presence of the new human metapneumovirus in French children with bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:92-94.
31. Schildgen O, Glatzel T, Geikowski T, et al. Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:467-470.
32. Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Hubinger AM, et al. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr*. 2006;165:467-475.
33. Jartti T, van den Hoogen BG, Garofalo RP, et al. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet*. 2003;360:1394.
34. Williams JV, Crowe JE Jr, Enriquez R, et al. Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis*. 2005;192:1149-1153.
35. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1199-1206.
36. Bosis S, Esposito S, Osterhaus AD, et al. Association between high nasopharyngeal viral load and disease severity in children with human metapneumovirus infection. *J Clin Virol*. 2008;42: 286-290.
37. Vicente D, Montes M, Cilla G, et al. Differences in clinical severity between genotype A and genotype B human metapneumovirus infection in children. *Clin Infect Dis*. 2006;42: e111-e113.
38. Semple MG, Cowell A, Dove W, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005;191:382-386.
39. Foulongne V, Guyon G, Rodiere M, et al. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:354-359.
40. Ostehaus A, Fouchier R. Human metapneumovirus in the community. *Lancet*. 2003;361:890-891.
41. Li IW, To KK, Tang BS, et al. Human metapneumovirus infection in an immunocompetent adult presenting as mononucleosis-like illness. *J Infect*. 2008;56:389-392.
42. Hamelin ME, Cote S, Laforge J, et al. Human metapneumovirus infection in adults with community-acquired pneumonia and

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2005;41:498-502.
43. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, et al. Human metapneumovirus pneumonia in adults: Results of a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2008;46:571-574.
44. Martinello RA, Esper F, Weibel C, et al. Human metapneumovirus and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect*. 2006;53:248-254.
45. Falsey AR, Dallal GE, Formica MA, et al. Long-term care facilities: A cornucopia of viral pathogens. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1281-1285.
46. Englund JA, Boeckh M, Kuypers J, et al. Brief communication: Fatal human metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients. *Ann Intern Med*. 2006;144:344-349.
47. Larcher C, Geltner C, Fischer H, et al. Human metapneumovirus infection in lung transplant recipients: Clinical presentation and epidemiology. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24: 1891-1901.
48. Franquet T, Rodriguez S, Martino R, et al. Human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: High-resolution computed tomography findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29:223-227.
49. Sumino KC, Agapov E, Pierce RA, et al. Detection of severe human metapneumovirus infection by real-time polymerase chain reaction and histopathological assessment. *J Infect Dis*. 2005;192:1052-1060.
50. Debiaggi M, Canducci F, Sampaolo M, et al. Persistent symptomless human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis*. 2006;194:474-478.
51. Reina J, Ferres F, Alcoceba E, et al. Comparison of different cell lines and incubation times in the isolation by the shell vial culture of human metapneumovirus from pediatric respiratory samples. *J Clin Virol*. 2007;40:46-49.
52. Landry ML, Cohen S, Ferguson D. Prospective study of human metapneumovirus detection in clinical samples by use of light diagnostics direct immunofluorescence reagent and real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2008;46:1098-1100.
53. Maertzdorf J, Wang CK, Brown JB, et al. Real-time reverse transcriptase PCR assay for detection of human metapneumoviruses from all known genetic lineages. *J Clin Microbiol*. 2004;42:981-986.
54. Li H, McCormac MA, Estes RW, et al. Simultaneous detection and high-throughput identification of a panel of RNA viruses causing respiratory tract infections. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2105-2109.
55. Leung J, Esper F, Weibel C, et al. Seroepidemiology of human metapneumovirus (hMPV) on the basis of a novel enzyme-linked immunosorbent assay utilizing hMPV fusion protein expressed in recombinant vesicular stomatitis virus. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1213-1219.
56. Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM, et al. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res*. 2003;60:51-59.
57. Hamelin ME, Prince GA, Boivin G. Effect of ribavirin and glucocorticoid treatment in a mouse model of human metapneumovirus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:774-777.
58. Deffrasnes C, Hamelin ME, Prince GA, et al. Identification and evaluation of a highly effective fusion inhibitor for human metapneumovirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52: 279-287.
59. Herfst S, Fouchier RA. Vaccination approaches to combat human metapneumovirus lower respiratory tract infections. *J Clin Virol*. 2008;41:49-52.

160 Virus del sarampión

ANNE A. GERSHON

El sarampión es una infección aguda viral, muy contagiosa, que suele observarse en niños. Se caracteriza por tos, coriza, fiebre y un exantema maculopapular que comienza varios días después de que aparezcan los síntomas iniciales. Hay un enantema característico, las manchas de Koplick, que es específico del sarampión y precede al comienzo del exantema. La recuperación del sarampión es la regla, pero pueden presentarse complicaciones graves del tracto respiratorio y del sistema nervioso central (SNC). En Estados Unidos el sarampión se ha controlado sobre todo desde la introducción de la vacuna viva atenuada en 1963; sigue siendo un grave problema en los países en desarrollo, pero se están llevando a cabo esfuerzos satisfactorios para mejorar el control de la enfermedad[1].

El virus del sarampión (VS) pertenece al género *Morbillivirus* de la familia Paramyxoviridae. Está estrechamente relacionado con los virus responsables del moquillo canino y de las focas, de la peste bovina, la peste de los pequeños rumiantes en las cabras y ovejas, y el sarampión de algunos animales acuáticos. Aunque estos virus son agentes distintos, comparten algunos antígenos con el del sarampión[2,3]. El virus salvaje del sarampión es patógeno sólo para los primates.

Descripción del patógeno

Es un virus con envuelta no segmentado con ARN antisentido monocatenario que codifica al menos 8 proteínas estructurales[3].

MORFOLOGÍA

Al microscopio electrónico, los viriones del sarampión son esferas pleomórficas con un diámetro de 100-250 nm. Los viriones están formados por una nucleocápsida interna que es una hélice enrollada de proteínas y ARN, y una envoltura que presenta dos tipos de proyecciones de superficie cortas[3,4]. Estas proyecciones comprenden las proteínas hemaglutinina (H) y fusión (F). El peso molecular del ARN de cadena simple es 4,5 kDa. Como el genoma completo del virus del sarampión ha sido secuenciado, es posible diferenciar el virus salvaje del virus vacunal.

COMPOSICIÓN QUÍMICA Y ANTIGÉNICA

El virus del sarampión codifica al menos 8 proteínas estructurales denominadas mediante letras: F, C, H, L (grande), M (matriz), N, P y V. Tres de ellas, la nucleoproteína (N), la fosfopolimerasa (P) y la proteína grande (L) forman un complejo con el ARN. C y V interactúan con proteínas celulares y también desempeñan funciones en la regulación de la transcripción y replicación del virus. Otras tres están asociadas a la envoltura viral: la proteína M, una proteína no glucosilada asociada a la bicapa lipídica interna, y las dos glucoproteínas H y F[5]. La glucoproteína H participa en la unión del virus a las células huéspedes y la F está implicada en la diseminación del virus de célula a célula. La proteína reguladora del complemento CD46, que se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos de los primates, actúa como receptor para el virus del sarampión[3,6], así como la molécula de señalización activadora de linfocitos (SLAM; CDw150)[7]. Se ha planteado la existencia de otro receptor para el virus en las células epiteliales, pero aún queda identificarlo exactamente[8]. El que haya múltiples receptores probablemente permite que el virus entre en diferentes tipos celulares durante la infección. La glucoproteína H constituye el antígeno que media la hemaglutinación. La prueba de inhibición de la hemaglutinación (IH), que utiliza glóbulos rojos de monos euroasiáticos, es una prueba serológica históricamente importante que sirve para medir anticuerpos frente al virus del sarampión. La glucoproteína F provoca hemólisis. Al contrario de lo que sucede en muchos otros paramixovirus, no se encuentra neuraminidasa en la envoltura del virus del sarampión[9]. Las variaciones genética y antigénica de este virus son ahora conocidas; la secuencia de genes que codifican H y N es la más variable[10]. Se han descrito numerosos genotipos[11,12]. Los antígenos del virus del sarampión y su papel en la enfermedad humana[5,13] se abordan más adelante.

CRECIMIENTO DEL VIRUS DEL SARAMPIÓN EN CULTIVOS CELULARES

El virus del sarampión fue aislado por primera vez en el laboratorio por Enders y Peebles en 1954[14]. Se propagó inicialmente en células primarias de riñón humanas, y más tarde se cultivó en células de riñón de mono. El virus salvaje del sarampión es difícil de propagar in vitro porque crece con lentitud y sólo un número limitado de líneas celulares soportan su crecimiento[12]. El efecto citopático producido por el virus del sarampión en cultivos celulares consiste en células estrelladas con refractilidad aumentada y, especialmente tras los pases, células gigantes polinucleadas (sincitios) que contienen inclusiones intranucleares. En ausencia de efectos citopáticos, la replicación viral puede detectarse también mediante hemadsorción de eritrocitos de *Macaccus rhesus*. Una vez identificado de forma presuntiva el virus del sarampión se identifica de manera definitiva mediante tipación con anticuerpos monoclonales usando inmunofluorescencia o pruebas de reducción del número de placas de efecto citopático[3,15]. También se dispone de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el virus del sarampión (v. después).

HUÉSPEDES SUSCEPTIBLES

Los seres humanos son los únicos huéspedes naturales del virus salvaje del sarampión, pero los monos también se pueden infectar. En general, la enfermedad causada por el virus del sarampión en los monos es más leve que la de los seres humanos[16]. No se han podido infectar pequeños animales de laboratorio, como los roedores, con virus salvaje del sarampión. Sin embargo, roedores recién nacidos y lactantes pueden ser infectados con las cepas de la vacuna administradas por vía intracerebral[17,18].

Epidemiología

El sarampión es una enfermedad reconocida como tal desde hace más de 2.000 años, pero su naturaleza infecciosa no se admitió hasta hace unos 150 años. En 1846, Panum[19] estudió una epidemia de sarampión en las Islas Feroe y comprobó que la enfermedad era contagiosa, que tenía un período de incubación de unas 2 semanas y que parecía generar inmunidad de por vida. El siguiente gran avance en el conocimiento del sarampión se produjo en 1954, cuando Enders y Peebles[14] lograron propagar el virus salvaje del sarampión en células primarias de riñón humanas en cultivo. Esto era un prerrequisito para el desarrollo de una vacuna con virus atenuados vivos, que fue aprobada en Estados Unidos en 1963[20].

El sarampión se observa en todos los países. Sin vacuna, las epidemias duran 3-4 meses y se repiten cada 2-5 años, aproximadamente. En los países en los que se usa extensamente la vacuna se ha producido un marcado descenso en la incidencia de la enfermedad. Por ejemplo, durante muchos años se registraron anualmente 200.000-500.000 casos de sarampión en Estados Unidos. Desde 1963, cuando se autorizó la vacuna, la incidencia de sarampión en ese país ha descendido casi un 99%[21,22]. Este descenso ha sido especialmente pronunciado desde los primeros años de la década de 1980, cuando se promulgaron leyes por las cuales se exigían pruebas de inmunidad al sarampión para entrar en la escuela. La incidencia anual de sarampión en Estados Unidos alcanzó el nadir en 1983, cuando se comunicaron a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en Atlanta 1.497 casos. Al final de la década de 1980 y principios de la de 1990, sin embargo, hubo un incremento en la incidencia del sarampión; éste se controló mediante el

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

aumento de la tasa de inmunización y mediante la introducción de dos dosis de la vacuna del sarampión para todos los niños[23-25]. En 1990 se comunicaron a los CDC más de 25.000 casos de sarampión y 89 muertes asociadas a esta enfermedad[26]. En 1991, sin embargo, el número de casos informado descendió significativamente a 9.643[27]. Entre 1993 y 1996 se comunicaron a los CDC menos de 1.000 casos anuales en Estados Unidos[28]. Entre 2000 y 2007 se informó de 63 casos anuales[29]. Gracias al uso de técnicas moleculares se demostró que la transmisión del sarampión autóctono cesó en gran parte en 1993 en EE.UU. Desde ese momento, la mayoría de los casos de sarampión en Estados Unidos han sido consecuencia de importaciones internacionales del virus[11].

Sin embargo, en los 6 primeros meses de 2008 se informó de 131 casos de sarampión; el 13% se asociaron a importaciones desde Europa, Asia y oriente medio. De estos casos, 99 (76%) estaban asociados epidemiológicamente o virológicamente a importaciones. La mayoría de estos pacientes eran menores de 20 años y el 91% no estaban vacunados o se desconocía si lo estaban. De los casos no vacunados, muchos de ellos por razones filosóficas o religiosas, el 85% eran candidatos válidos para vacunación. Cuando el nivel de vacunación bajó al 80-85%, el sarampión volvió a ser endémico en Reino Unido. Aunque el nivel de vacunación actual en EE.UU, mayor del 90%, es suficiente para prevenir los brotes, no lo es para evitar los casos importados, con una diseminación limitada en el país.

El sarampión continúa siendo un problema a escala mundial que afecta principalmente a niños de los países en vías de desarrollo. En 2000 se calculaba que se producían más de 750.000 muertes atribuibles a esta enfermedad en todo el mundo. Con la instauración de los programas de inmunización de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y del Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), el número de muertes anuales se calcula que se ha reducido a 242.000. La mayor disminución se ha producido en África[30]. En este momento hay una mínima evidencia de que la inmunidad inducida por el sarampión disminuya significativamente con el tiempo[24,31-35]. Las principales razones por las cuales el sarampión no se ha eliminado totalmente de Estados Unidos son el fracaso para inmunizar a todas las personas en las que está indicado hacerlo, el fallo de la vacuna primaria y la importación de la enfermedad desde otros países[11,34-37].

DISEMINACIÓN DE LA INFECCIÓN

El virión del sarampión es muy lábil; es sensible al ácido, a enzimas proteolíticas, a la luz intensa y a la desecación[3]. El virus, sin embargo, permanece infectivo en las gotitas suspendidas en el aire durante varias horas, sobre todo en condiciones de baja humedad relativa. Esto puede ser la causa de la mayor incidencia del sarampión en invierno[38].

El virus del sarampión se transmite por vía respiratoria y se extiende por el contacto directo con gotitas de secreciones respiratorias de las personas infectadas. Se trata de una de las enfermedades infecciosas más transmisibles, especialmente durante la fase prodrómica tardía de la enfermedad, cuando la tos y la coriza se manifiestan con mayor intensidad[16]; sin embargo, la enfermedad es probablemente contagiosa desde varios días antes hasta varios días después del comienzo del exantema. El virus del sarampión se aísla de las secreciones respiratorias de los pacientes solamente hasta 48 horas después del comienzo del exantema[39]. Se ha observado la transmisión del sarampión por vía respiratoria en consultorios médicos[40,41] y en complejos deportivos[42].

Enfermedades asociadas al virus del sarampión

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es una enfermedad neurológica degenerativa crónica mortal que se produce unos 7 años después de un ataque de sarampión, sobre todo en niños que lo padecieron antes de los 2 años. La enfermedad posiblemente es autoinmune[12]. Algunos niños que fueron vacunados y que no tenían antecedentes de sarampión desarrollaron PEES. Se cree que estos niños podrían haber tenido el sarampión de forma subclínica antes de ser vacunados. La incidencia de PEES en EE.UU. ha descendido drásticamente desde la introducción de la vacuna del sarampión[21,43]. Casi siempre se debe a una cepa salvaje del virus; un único caso de encefalitis por cuerpos de inclusión, causada por la cepa vacunal, se comunicó en 1999[44]. Según el número de casos de sarampión en niños durante 1989-1991 y de PEES comunicados tras esos años se calcula que el riesgo de PEES tras el sarampión es 10 veces mayor de lo que se creía en un principio (1:11.000 casos). La genotipificación reveló que esos casos de PEES se produjeron por virus salvajes que circulaban durante esa época. Parece por tanto que la vacunación puede prevenir significativamente más casos de PEES de lo que se proyectó inicialmente[45].

Los pacientes con PEES tienen títulos de anticuerpos frente al sarampión inusualmente altos, tanto en suero como en el líquido cefalorraquídeo[46]. La PEES se debe a una infección persistente en el SNC por un virus relacionado con el del sarampión, que aparece a pesar de una respuesta inmunitaria vigorosa por parte del huésped. La patogenia de la PEES es extremadamente compleja y se ha atribuido a una combinación de factores del huésped y a fenómenos de la replicación viral. Aunque se ha aislado ocasionalmente un virus similar al del sarampión, mediante cocultivo, de los cerebros de pacientes con PEES obtenidos mediante autopsia[47,48], la infección suele caracterizarse por la incapacidad para producir progenie viral[49]. Esta incapacidad puede ser el resultado de la formación de productos defectivos codificados en los genes debido a mutaciones causadas por errores de la replicación del ARN. Originalmente, la incapacidad para la replicación se atribuyó al fracaso del virus infeccioso para producir la proteína M del sarampión[50]. Posteriormente se supo que el fracaso estaba relacionado con mutaciones de los genes que codifican esta proteína. Ahora se acepta que los defectos en los productos H y F de los genes de envoltura también aparecen como consecuencia de otras mutaciones genómicas del virus causal. Se ha postulado que determinados factores del huésped, como una inmunidad celular alterada y la capacidad de los anticuerpos específicos para confinar al virus a multiplicarse intracelularmente, desempeñan un papel en la patogenia de la PEES[49-54]. El ARN del virus del sarampión se ha demostrado in situ, mediante un análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) previa transcripción inversa del ARN viral (RT-PCR), en neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células endoteliales vasculares en el cerebro de un paciente que murió de PEES[55].

La evidencia de una relación etiológica entre la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn y el lupus eritematoso sistémico, con el virus del sarampión es muy dudosa en contraste con la que existe para la PEES[56-58], y probablemente estas enfermedades no estén relacionadas con la infección por el virus del sarampión. Se ha propuesto la posibilidad de un papel etiológico del virus del sarampión en la enfermedad ósea de Paget, pero hasta el momento no se ha demostrado[59-62].

Patogenia

El virus del sarampión (VS) se creía que infectaba invadiendo el epitelio respiratorio desde donde se diseminaba a ganglios linfáticos, sangre, pulmón, timo, hígado y piel[3,60,61]. Sin embargo, estudios recientes en monos sugieren que el VS penetra en las células linfoides del tracto respiratorio superior usando el receptor SLAM. Tras la replicación en esas células linfoides el virus invade las células epiteliales del tracto respiratorio, intestino, vejiga y piel utilizando otro receptor aún no identificado. Cuando el VS infecta las células epiteliales su progenie se libera a la vía respiratoria y así puede transmitirse a otros individuos[8]. Estudios en voluntarios inoculados con virus del sarampión vivo han puesto de manifiesto que la infección puede aparecer tras la instilación del virus en cualquier punto desde la nariz hasta las partes más bajas del tracto respiratorio[59].

El virus del sarampión se ha aislado de los leucocitos de pacientes con sarampión clínico[63]. También se ha propagado in vitro en linfocitos B y T humanos y en monocitos[64]. La célula diana más importante infectada en la sangre es el monocito[3,65]. También se infectan las células epiteliales y las endoteliales. Los tejidos infectados son: timo, bazo, ganglios linfáticos, hígado, piel, conjuntiva, intestino, vejiga y pulmón[3].

La infección de la mucosa respiratoria por completo causa la tos y la coriza, que se consideran signos clásicos del sarampión. Además, el virus puede causar directamente crup, bronquiolitis y neumonía. El daño ocasionado al tracto respiratorio por el edema y la pérdida de los cilios predispone a invasión bacteriana secundaria, lo que origina complicaciones, como otitis media y neumonía[16].

Unos días después de la afectación generalizada del tracto respiratorio, aparecen las manchas de Koplik y posteriormente se desarrolla el exantema. Se considera que ambas manifestaciones son resultado de mecanismos patológicos similares. En el examen microscópico de la piel y las mucosas, se observan células gigantes polinucleadas y otros cambios histológicos similares en la epidermis y en el epitelio oral[66]. La aparición del exantema del sarampión coincide en el tiempo con la aparición de los anticuerpos séricos y la terminación de la transmisibilidad de la enfermedad. Por tanto, se ha postulado que las manifestaciones de la piel y las mucosas en el sarampión realmente representan hipersensibilidad del huésped al virus. Se ha demostrado antígeno del VS mediante inmunofluorescencia en la piel y las mucosas afectadas[66-68]. El virus también se ha aislado del exantema en sus períodos tempranos[61]. La hipersensibilidad, mediada por la inmunidad celular en lugar de la inmunidad humoral, puede ser la causa del exantema[69], y por tanto, en los pacientes con agammaglobulinemia que contraen el sarampión se observa el exantema. Por otra parte, los pacientes con deficiencias en la inmunidad celular pueden desarrollar neumonía de células gigantes (de Hecht) sin exantema, tras la exposición al sarampión o cuando se les administra la vacuna[70,71].

Inmunidad

La inmunidad frente al sarampión tras un ataque de la enfermedad parece persistir toda la vida. De forma similar, después de la vacunación contra el sarampión, la inmunidad dura muchos años y posiblemente de por vida en la mayoría de las personas[21]. No se conoce cómo los anticuerpos antisarampión persisten durante años después de la infección. Una posible explicación es que el virus se vuelva latente después de la infección aguda y proporcione un estímulo inmunológico a la formación de anticuerpos. Sin embargo, no se ha demostrado latencia del virus del sarampión en seres humanos ni en animales de experimentación. Una explicación alternativa para la persistencia de anticuerpos frente al sarampión es que la reexposición al virus da lugar a una estimulación antigénica persistente. La reinfección por sarampión puede ocurrir y casi siempre es asintomática, incluso aunque se pueda detectar una elevación del título de anticuerpos[72]. La inmunidad celular al VS parece desempeñar un papel en la prevención de las recurrencias, porque los pacientes con agammaglobulinemia no tienen ataques múltiples de sarampión. En dos médicos en quienes no se desarrolló enfermedad a pesar de exposiciones repetidas al sarampión se detectó una respuesta mediada por células al antígeno del sarampión en ausencia de anticuerpos detectables[73]. Por tanto, cuando los anticuerpos frente al sarampión no se detectan, o se detectan a títulos bajos, la inmunidad celular puede proteger contra la enfermedad. La inmunidad celular contra el VS en sangre periférica de personas con historia de sarampión se ha puesto de manifiesto por estimulación de linfocitos in vitro después de la exposición al antígeno del sarampión[74] y por demostración de células T citotóxicas clase I y II específicas del sarampión[75-77]. Se ha comprobado la existencia de una compleja interrelación de la inmunidad celular y las citocinas antes, durante y después de la infección por sarampión en personas sanas[78].

Durante la infección, las células T CD8 y CD4 se activan y probablemente participan en la eliminación del virus y el desarrollo del exantema. Durante la recuperación se produce la supresión de la respuesta mediada por células, con elevación de citocinas supresoras tales como la interleucina-4, que puede ser responsable de la disminución de la hipersensibilidad retardada a la tuberculina[3,79]. También se han descrito efectos de la vacuna sobre el sistema inmunitario que semejan los efectos de la infección natural del sarampión[80].

Manifestaciones clínicas

El período de incubación del sarampión es de 10-14 días y es frecuentemente algo más largo en adultos que en niños. Tras el período de incubación comienza una fase prodrómica que dura varios días. Se manifiesta por malestar, fiebre, anorexia, conjuntivitis y síntomas respiratorios como tos y coriza, y puede semejar una infección del tracto respiratorio superior grave. Hacia el final de los pródromos, inmediatamente antes de la aparición del exantema, aparecen las manchas de Koplick.

Figura 160-1 Exantema típico en un paciente con sarampión.

Las manchas de Koplik son patognomónicas del sarampión. Observadas por primera vez por Koplik en 1896, consisten en machas gris-azuladas sobre una base rojiza[81]. Se han comparado con granos de arena y pueden pasar desapercibidas sin un examen de la mucosa bucal con buena luz. Se han hallado más frecuentemente sobre la mucosa opuesta a los segundos molares. Sin embargo, en casos graves toda la mucosa oral puede estar afectada. Este enantema persiste durante varios días y comienza a desaparecer cuando surge el exantema.

El exa·ntema del sarampión suele comenzar en la cara y extenderse al cuerpo para afectar finalmente las extremidades, incluidas las palmas y las plantas (fig. 160-1). Durante la fase de curación, las áreas afectadas (excepto palmas y plantas) se pueden descamar. El exantema es eritematoso y maculopapular; conforme progresa, se vuelve confluente, sobre todo en la cara y el cuello. El exantema generalmente dura unos 5 días y comienza a aclararse primero en la zona de la piel que se afectó inicialmente. El paciente con sarampión suele estar más enfermo durante el primero o segundo día del exantema. Varios días después de la aparición del exantema, la fiebre disminuye y el paciente comienza a sentirse mejor. La enfermedad, sin complicaciones, desde el final de los pródromos hasta la resolución de la fiebre, dura 7-10 días; la tos puede ser el último síntoma en desaparecer.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más comunes del sarampión son las del tracto respiratorio y el SNC. La afectación del tracto respiratorio es parte de la propia infección viral. Además, puede haber sobreinfección bacteriana en cualquier área del tracto respiratorio, incluido el oído medio. La sobreinfección puede ser secundaria al daño tisular local ocasionado por el virus y a la depresión de la inmunidad celular. La neumonía que acompaña al sarampión puede deberse a la invasión directa de los pulmones por el virus o a sobreinfección bacteriana[82]. La evidencia radiográfica de neumonía es frecuente incluso cuando el sarampión no es aparentemente complicado[16]. La neumonía es responsable de alrededor del 60% de las muertes en los niños pequeños que fallecen por el sarampión, mientras que en niños de 10-14 años, la muerte se debe con más frecuencia a complicaciones por encefalitis aguda[83,84].

La encefalitis que aparece después del sarampión en huéspedes normales puede ser aguda o crónica (p. ej., PEES). La encefalitis aguda se manifiesta con una resurgencia de la fiebre durante la convalecencia y frecuentemente con cefalea, convulsiones y cambios en el estado de la conciencia. Hasta un 50% de los pacientes con sarampión que no presentan síntomas que sugieran afectación cerebral pueden tener anomalías detectadas mediante electroencefalografía[85], por lo que se cree que la invasión viral del SNC es algo común en el sarampión. Sin

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

embargo, sólo 1 de cada 1.000 a 2.000 pacientes con sarampión presenta signos clínicos de encefalitis. La encefalitis por sarampión varía desde leve hasta grave, y una alta proporción de los pacientes que se recuperan quedan con secuelas neurológicas.

El VS se ha aislado del cerebro de varias personas muertas por encefalitis[86-89]. Sin embargo, el aislamiento del virus es poco frecuente y suele requerir técnicas virológicas especiales, tales como el cocultivo. Se ha sugerido que la encefalitis aguda por sarampión está causada por hipersensibilidad al virus del tejido cerebral. En la superficie de células infectadas por el virus del sarampión in vitro se detectan tanto antígenos virales como del huésped[90]. Por tanto, la hipersensibilidad puede estar dirigida tanto contra los antígenos virales como contra los del huésped (cerebro), lo que origina los síntomas encefalíticos. Desmielinización, manguitos vasculares, gliosis e infiltración por macrófagos espumosos cerca de las paredes de los vasos sanguíneos se observan en el tejido cerebral de los pacientes con encefalitis por sarampión[3]. En un estudio de laboratorio del suero y líquido cefalorraquídeo de 19 pacientes con encefalitis postinfecciosa por sarampión se demostró, en aproximadamente el 50% de los casos, cierta similitud con la encefalomielitis experimental alérgica (p. ej., respuesta inmunitaria a la mielina, destrucción temprana de la mielina). No hubo evidencia de síntesis intratecal de anticuerpos contra el virus del sarampión, lo que sugiere que la inmunopatología, más que la multiplicación viral, está implicada en la patogenia de la encefalitis por sarampión[91].

También se ha comunicado hepatitis transitoria durante el sarampión agudo[92].

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Sarampión modificado

Una forma muy leve de sarampión se puede observar en personas con algún grado de inmunidad pasiva al virus. Este grupo comprende niños menores de 1 año que han adquirido de forma pasiva anticuerpos maternos y personas susceptibles que han recibido inmunoglobulina después de la exposición al sarampión. Los síntomas del sarampión modificado son variables, y algunos síntomas clásicos, como el período prodrómico, la conjuntivitis, las manchas de Koplik y el exantema, pueden estar ausentes. El período de incubación puede ser más prolongado. A veces la infección es subclínica, y con un alto grado de inmunidad adquirida pasivamente se puede prevenir por completo[72].

Sarampión atípico

El sarampión atípico se ha descrito en pacientes que han recibido la vacuna muerta del sarampión (o la vacuna muerta seguida poco después por la viva) y que, varios años más tarde, quedaron expuestos al virus salvaje[93,94]. Inicialmente, estos pacientes presentan un título de anticuerpos antisarampión indetectable o muy bajo. Más tarde desarrollan manifestaciones inusuales del sarampión seguidas de la aparición de títulos de anticuerpos antisarampión inusualmente altos (p. ej., 1:100.000) en suero[95]. Después de unos pródromos caracterizados por fiebre y dolor durante 1-2 días, aparece el exantema. Al contrario de lo observado en el sarampión clásico, el exantema comienza periféricamente y puede ser urticariforme, maculopapular, hemorrágico, vesicular, o alguna combinación de estos tipos. La enfermedad puede ser mal diagnosticada como varicela, fiebre manchada de las Montañas Rocosas, púrpura de Schönlein-Henoch, erupción por drogas o síndrome del shock tóxico. El paciente presenta fiebre elevada, edema de las extremidades, infiltrados pulmonares intersticiales, hepatitis y, en ocasiones, derrame pleural. La enfermedad tiende a ser grave, con un curso algo más prolongado que el sarampión regular. Se ha registrado al menos un caso de muerte. No existe tratamiento específico disponible. El virus del sarampión no se ha aislado de estos pacientes, y estos enfermos no parecen transmitir el sarampión a otros[94].

Se cree que la patogenia de este síndrome se debe a hipersensibilidad al VS en un huésped parcialmente inmunizado. Existe controversia sobre si están implicados mecanismos inmunitarios de tipo humoral o celular, o ambos[94,96,97]. Una hipótesis en relación a la patogenia es que la vacuna del sarampión muerta carece del antígeno que estimula la inmunidad que previene la entrada del virus del sarampión en las células, lo que permite que se produzca la infección por sarampión a pesar de la inmunidad parcial derivada de la vacuna muerta[98,99]. En un modelo animal, la baja afinidad de los anticuerpos de sarampión inducidos por la vacuna inactivada provoca el fracaso de la neutralización del virus salvaje, lo que conduce al depósito de complejos inmunitarios, a vasculitis y a neumonitis[3].

No se han registrado recurrencias del sarampión atípico. Por tanto, las personas que recibieron vacuna del sarampión muerta (o la vacuna muerta seguida poco después de la viva) en el pasado, pueden ser reinmunizadas con la vacuna viva del sarampión. Sin embargo, es importante que las personas que han recibido la vacuna muerta sean conscientes de que pueden sufrir reacciones locales graves tras la inyección de la vacuna viva[100,101]. Por lo general, la reacción consiste en dolor y eritema alrededor del sitio de inyección. No obstante, también puede aparecer edema local grave y fiebre alta. Debe plantearse la inmunización con la vacuna viva porque el riesgo asociado a la misma es menor que el riesgo de la exposición al virus salvaje[102].

Pacientes inmunocomprometidos

El sarampión grave puede observarse en personas con inmunidad celular deficiente o comprometida, como sucede en los pacientes que están recibiendo tratamiento por cáncer, tras un trasplante, en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o en cualquier forma de inmunodeficiencia congénita[70,103-105]. En un informe de casos de sarampión observados en pacientes inmunodeprimidos en 1989-1990, junto con otros casos recogidos de la bibliografía, se calculó que la tasa de letalidad del sarampión grave en niños y adultos jóvenes fue del 70% en 40 pacientes oncológicos y del 40% en 11 pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[106]. Entre los pacientes oncológicos, el 40% no presentaba exantema, el 58% tenía neumonitis y el 20% encefalitis. De los pacientes infectados por el VIH, el 27% no presentaba exantema y el 82% tenía neumonía. Los pacientes inmunocomprometidos expuestos de forma inadvertida al sarampión pueden desarrollar neumonía de células gigantes sin evidencia de exantema[70,103,106]. En estos casos, el diagnóstico clínico del sarampión puede ser difícil o imposible de establecer. Ya que estos niños pueden también tener una respuesta pobre de anticuerpos, el aislamiento del virus del tejido infectado (o identificación de antígeno mediante inmunofluorescencia) puede constituir el único medio diagnóstico. En personas con inmunidad celular deficiente se ha observado también una forma de encefalitis crónica similar a la PEES, a menudo con neumonía concomitante[51,52]. Esta entidad se ha clasificado como encefalitis subaguda por sarampión y se puede confirmar detectando ARN viral o virus infeccioso en el tejido cerebral[107]. Sin embargo, incluso en la era de las técnicas de diagnóstico molecular, puede ser difícil determinar ese diagnóstico, sobre todo si la persona carece de antecedentes de sarampión clínico[108].

Los niños mal nutridos, sobre todo en países en desarrollo, también pueden desarrollar sarampión grave. Esto puede estar relacionado con una pobre respuesta inmune celular a consecuencia de la malnutrición[109]. La intensa exposición al virus por hacinamiento puede también desempeñar un papel importante en la gravedad de la enfermedad en países en desarrollo[110,111].

Los pacientes inmunocomprometidos sin antecedentes de sarampión clínico que han estado expuestos a la infección deben ser inmunizados pasivamente con inmunoglobulina, incluso aunque hayan sido inmunizados con anterioridad (v. más adelante).

Mujeres embarazadas y sus hijos

Durante el embarazo, el sarampión, al contrario de lo que sucede con la rubéola, no parece causar anomalías congénitas del feto[112]. Sin embargo, el sarampión durante el embarazo sí se ha asociado a aborto espontáneo y parto prematuro[16]. El sarampión puede ser grave en el embarazo. Desde 1988 a 1991, cuando se observó una resurgencia del sarampión en Estados Unidos, desarrollaron sarampión un determinado número de mujeres. De 13 de estas pacientes hospitalizadas en Houston, el 54% tuvo complicaciones respiratorias que requirieron admisión en la UVI y una falleció[113]. Se consideró que las pacientes tuvieron neumonía primaria por el virus del sarampión. El sarampión en los hijos de madres con la enfermedad puede manifestarse desde leve hasta grave[114,115]. Por tanto, se recomienda inmunizar con inmu-

noglobulina, al nacer, a los niños nacidos de madres con sarampión activo.

Pacientes con tuberculosis

Durante mucho tiempo se ha considerado que la tuberculosis se agrava al contraer el sarampión, presumiblemente por depresión de la inmunidad celular provocada por el virus[3]. Por ejemplo, se ha observado que la prueba de la tuberculina se negativiza alrededor de 1 mes después de contraer el sarampión o de la vacunación[16]. Por tanto, parece prudente diferir la vacunación contra el sarampión en pacientes con tuberculosis hasta que se haya instaurado tratamiento antituberculoso. En áreas geográficas donde la tuberculosis es poco frecuente, no es obligatorio realizar la prueba de la tuberculina a un niño antes de administrarle la vacuna del sarampión[116].

Sarampión en adultos

Durante mucho tiempo el sarampión se ha considerado una enfermedad infantil. Cuando sucede en adultos, es con frecuencia más grave. En una serie de 3.220 jóvenes reclutas con sarampión, entre 1976 y 1979, alrededor del 3% desarrollaron neumonía que requirió hospitalización. Se produjo sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio en un 30%, y en el 17% de los pacientes había evidencia de broncoespasmo. Además, en el 31% existió evidencia de laboratorio de hepatitis, el 29% tuvo otitis media y el 25% sinusitis[117]. Entre los pacientes con sarampión comunicados a los CDC en 1991, la incidencia de complicaciones fue más alta en los mayores de 20 años que en los niños[26].

Diagnóstico

En el sarampión clásico que se manifiesta con tos, coriza, conjuntivitis, manchas de Koplik y exantema maculopapular que comienza en la cara, es fácil el diagnóstico clínico. A menudo existe intensa leucopenia, probablemente en relación a la infección y muerte de los leucocitos. El diagnóstico de laboratorio del sarampión es útil cuando el clínico no está familiarizado con la enfermedad debido al descenso de casos con manifestaciones clínicas desde la introducción de la vacuna. El diagnóstico de laboratorio también es útil en casos de sarampión atípico, o cuando aparecen neumonía o encefalitis de origen desconocido en un paciente inmunocomprometido. En el diagnóstico diferencial del sarampión se incluye la rubéola, el síndrome de Kawasaki, la escarlatina, el exantema súbito, la mononucleosis infecciosa y las infecciones por rickettsias, enterovirus y adenovirus.

El sarampión se puede diagnosticar en el laboratorio mediante aislamiento del virus, por la identificación de antígeno o del ARN en tejidos infectados o por la demostración de una respuesta serológica significativa frente al virus. El aislamiento del virus es técnicamente difícil, y las técnicas no siempre están disponibles. Es muy útil, sin embargo, en pacientes con neumonía fatal y en pacientes con inmunodeficiencia, en quienes la respuesta de anticuerpos puede ser mínima. El examen mediante inmunofluorescencia de células de exudados nasales o del sedimento urinario para detectar antígeno viral puede contribuir a un diagnóstico rápido[112,118]. Se dispone de una técnica de amplificación de RT-PCR sensible para demostrar el ARN del virus y se puede emplear la secuenciación de nucleótidos para una caracterización precisa de las muestras diagnósticas[12,119].

Un método de diagnóstico virológico habitual es la detección de la respuesta serológica al virus. Una elevación cuádruple o mayor en el título de anticuerpos, en muestras de suero de fase aguda y convaleciente, se considera diagnóstica. El diagnóstico de PEES puede alcanzarse mediante la demostración de títulos altos de anticuerpos de sarampión en suero y LCR en presencia de clínica compatible[118]. Existen diferentes técnicas, disponibles generalmente en los laboratorios estatales u hospitalarios, para cuantificar los anticuerpos frente al virus. La neutralización requiere la propagación del virus in vitro y es técnicamente difícil, por lo que se usa poco. La fijación de complemento no es muy sensible y se usa poco. La IH no se usa mucho hoy debido a que ha sido sustituida por el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), para la que se dispone de varios kits comercializados.

La técnica de ELISA es sensible y simple de realizar y se usa mucho actualmente[120,121]. Esta técnica se puede también adaptar para detectar anticuerpos IgM específicos[122], y es útil para el diagnóstico de la infección aguda cuando disponemos de una muestra de suero. La IgM persiste hasta 1 mes tras el inicio de la enfermedad. Existen pruebas de anticuerpos que utilizan sangre capilar recogida en un papel de filtro de un dedo o del talón y que se usan en algunos laboratorios estatales[123].

Prevención

Desde la aparición de la vacuna viva del sarampión, los métodos para prevenirlo han cambiado radicalmente. La prevención debe realizarse bastante tiempo antes de que el niño se exponga al virus, mediante la administración de vacuna viva al comienzo del segundo año de vida. Sin embargo, en algunas ocasiones debe utilizarse la inmunización pasiva con globulina inmune.

La inmunización pasiva se recomienda en personas susceptibles a la enfermedad, que han estado expuestas a la infección y tienen riesgo de desarrollar sarampión fatal o grave. En este grupo se incluyen niños con enfermedades malignas, sobre todo si están recibiendo quimioterapia, radioterapia o ambas, y niños con déficit significativos de la inmunidad celular, incluidos los pacientes con SIDA. Los niños menores de 1 año (incluso los recién nacidos de madres con sarampión) tienen también mayor riesgo después de la exposición al virus. Como el sarampión se ha observado en niños infectados por el VIH, incluso después de ser vacunados, se recomienda que estos pacientes sean también inmunizados pasivamente con inmunoglobulina después de la exposición al virus[105,106,116,124]. Para que sea efectiva, la inmunización pasiva debe administrarse durante los 6 días posteriores a la exposición; después de 6 días la inmunización pasiva no parece influir en el curso de la enfermedad.

Para un niño sano de menos de 1 año de edad que ha estado expuesto al sarampión, la dosis de inmunoglobulina es de 0,25 ml/kg administrada por vía i.m. Además, el niño así inmunizado debe recibir la vacuna viva del sarampión a los 15 meses de edad[116]. En niños expuestos inmunocomprometidos se requiere una dosis mayor de inmunoglobulina. En este caso, deben recibir 0,5 ml/kg i.m., con un máximo de 15 ml.

La inmunización activa contra el sarampión se desarrolló en los primeros años de la década de 1960. Las vacunas con virus vivos y muertos se aprobaron para su uso en Estados Unidos en 1963. La vacuna con los virus muertos se retiró del mercado en 1967, tras el diagnóstico de casos de sarampión atípico en receptores de esta vacuna. La primera vacuna que se comercializó fue la de la cepa Edmonston B. Esta vacuna se asoció a una alta incidencia de reacciones colaterales moderadamente graves, como exantema y fiebre, y en consecuencia se administró a menudo junto con una dosis de inmunoglobulina. Posteriormente se crearon vacunas más atenuadas a partir de la cepa Edmonston[125]. Debido a que la incidencia de reacciones secundarias con estas vacunas es baja, no se recomienda la administración conjunta de la inmunoglobulina.

En 1976 se recomendó la administración de la vacuna viva del sarampión a todos los niños sanos a los 15 meses de edad. Actualmente se aconseja la inmunización a los 12-15 meses (generalmente como vacuna del sarampión-paperas-rubéola [triple vírica] o sarampión-paperas-rubéola-varicela)[116]. Se recomienda una segunda dosis más adelante durante la infancia[102,116]. Si se administra adecuadamente, la vacuna del sarampión se asocia a inmunidad a la enfermedad durante muchos años[125-128]. En un estudio, aunque los anticuerpos antisarampión mediante IH no se detectaron en algunas personas, sí se demostraron mediante neutralización, y la revacunación se asoció a una clásica respuesta reforzada de anticuerpos[126]. La tasa estimada de fracaso inmunitario secundario fue inferior al 0,2%. En la población general, el 95% de los niños inmunizados de forma adecuada responden a la vacuna. La vacuna de cuatro virus ha sido aprobada en EE.UU. y en muchos otros países para su uso en niños sanos (no en adultos). Tras dos dosis, esta vacuna proporciona una adecuada respuesta inmunitaria para los cuatro antígenos virales con una sola inyección[129] (v. cap. 320).

Por lo general, la vacunación no se recomienda a los niños menores de 12 meses, ya que la respuesta inmunitaria puede quedar suprimida por anticuerpos residuales adquiridos por vía transplacentaria. En situaciones en las que la incidencia de sarampión natural en niños menores de 1 año es alta, se puede administrar la vacuna viva a los 6

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y 9 meses, pero luego debe continuarse de forma rutinaria con dosis adicionales. Los títulos de anticuerpos antisarampión son más bajos en mujeres que fueron vacunadas de pequeñas que en las que han padecido la enfermedad, y los hijos de las mujeres vacunadas pierden, a menudo, los anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria antes del año de edad[130,131]. Por tanto, la vacuna puede administrarse de forma rutinaria a los 12 meses, ya que la mayoría de las mujeres en edad de tener hijos fueron vacunadas de pequeñas. En pacientes que experimentaron una inmunización pasiva tras la exposición al sarampión, no se debe proceder a la vacunación en los 5 meses siguientes a una dosis de 0,25 ml/kg, o 6 meses tras una dosis de 0,50 ml/kg[116].

Alrededor de 1 semana después de la vacunación, el 5-15% de los niños desarrollan fiebre transitoria y exantema. En un estudio de 1986, de 1.162 gemelos que recibieron la triple vírica o placebo, en 0,5-4% se observaron efectos secundarios (fiebre, irritabilidad, somnolencia, conjuntivitis)[132]. Los síntomas de disfunción del SNC después de administrar la vacuna del sarampión son muy poco frecuentes[133]. Como el sarampión puede ser grave en adultos, los CDC recomiendan la inmunización de los adultos no vacunados con anterioridad que no tienen historia de haber padecido la enfermedad, así como de los nacidos después de 1956[102]. Un estudio de 1986 realizado en empleados de un hospital de Chicago, sin embargo, puso de manifiesto que solamente 1 de 266 (0,03%) era susceptible al sarampión; alrededor de un tercio de los empleados habían nacido después de 1957[134].

Se han propuesto algunas razones para justificar el fracaso aparente de la vacuna del sarampión[21], como por ejemplo el almacenamiento inadecuado de la misma a temperaturas superiores a 4 °C, el hecho de no usar el diluyente adecuado para la vacuna liofilizada, la exposición de la vacuna a la luz o al calor, y la vacunación en presencia de bajos niveles de anticuerpos pasivos. Esto último puede suceder cuando los niños son inmunizados a los 12 meses de edad o antes, cuando son vacunados 1-2 meses después de recibir una inyección de inmunoglobulina, cuando la vacuna más atenuada se administra junto con inmunoglobulina, o si la vacuna viva se administra poco después de la vacuna muerta. La revacunación del sarampión no se ha asociado a efectos deletéreos. Si bien es poco frecuente, se ha documentado la transmisión sostenida del sarampión en escuelas secundarias incluso aunque el 95% de los estudiantes fueran inmunes y más del 99% estuvieran inmunizados[135,136].

La vacuna del sarampión está contraindicada en personas con déficit en la inmunidad mediada por células y en las mujeres embarazadas. Se han observado casos de sarampión fatal en niños con SIDA[124,137]. Aunque los riesgos potenciales de la vacuna del sarampión en estos niños se desconocen, son menores que los de la propia enfermedad. En el momento actual, se recomienda que los niños con infección asintomática conocida por el VIH sean vacunados contra el sarampión después de los 12 meses de edad[104,116]. La vacunación también se debe considerar en niños con infección por el VIH que presenten síntomas si sus niveles de CD4 están relativamente bien conservados, sobre todo si viven en zonas donde puede transmitirse el sarampión, tales como algunas áreas céntricas de las ciudades[116]. Se ha descrito un caso de neumonía fatal por sarampión debida al virus de la vacuna en un adulto joven infectado por el VIH, tras recibir una segunda dosis de vacuna[105,138]. Los niños tratados de enfermedades malignas pueden ser vacunados del sarampión 3 meses después de completarse el tratamiento[116]. Los niños de alto riesgo como los descritos deben recibir la vacuna monovalente del sarampión o la triple vírica, pero no la de cuatro virus, ya que contiene una dosis significativamente mayor del componente de la varicela. No se dispone de datos de seguridad sobre la vacuna tetravalente en niños de alto riesgo[139].

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad graves a la vacuna del sarampión en personas alérgicas a la proteína del huevo. Las personas con historia de reacción anafiláctica tras la ingestión de huevos deben vacunarse con extrema precaución[140,141].

Las personas susceptibles expuestas al sarampión, con la excepción de los niños muy pequeños, las mujeres embrazadas y las personas inmunocomprometidas, se pueden vacunar con la vacuna viva como alternativa a la inmunoglobulina. Si la vacuna se administra poco después de la exposición, se pueden prevenir las manifestaciones clínicas de la enfermedad, ya que éstas, cuando se asocian a la vacunación, aparecen alrededor de 7 días después de la misma, en comparación con un período de incubación de 10 días para el sarampión natural[16].

Una vacuna experimental derivada de la cepa Edmonton B de la vacuna original y llamada *Edmonton-Zagreb,* es inmunógena en niños de 4-6 meses de edad, cuando se administra a una dosis 10-100 veces mayor de lo habitual[142]. A pesar de su seguridad a corto plazo, la tasa de mortalidad por causas distintas del sarampión en personas que recibieron esta vacuna en Senegal fue significativamente más alta que la mortalidad observada en los niños que recibieron la vacuna estándar[143]. Como consecuencia, esta vacuna ha dejado de utilizarse.

En 1998 Wakefield y cols. apuntaron la posibilidad de que una reacción inmunitaria anómala al virus del sarampión tipo vacunal presente en la triple vírica provocara autismo[144]. Esta idea nunca fue aceptada por la gran mayoría de la comunidad científica, y 10 de los 13 autores originales del artículo terminaron retirando sus nombres al retractarse de su contenido, en parte por conflicto de intereses por parte de Wakefield[145]. Tras una extensa revisión, numerosos comités de EE.UU., incluido el Instituto de Medicina, concluyeron que no existe evidencia que soporte esta hipótesis[146-148]. Un reciente estudio de casos y controles con tres laboratorios independientes no pudo detectar la asociación entre autismo y ARN de sarampión en el intestino o la exposición a la triple vírica[149]. Otros tres estudios recientes tampoco pudieron asociar la triple vírica con el posterior desarrollo de autismo[150-152].

Por desgracia, en Reino Unido, donde ha habido mucha publicidad contra la vacuna triple vírica, la incidencia del sarampión se ha incrementado recientemente debido a tasas de vacunación subóptimas[153].

Tratamiento

Los pacientes con sarampión deben recibir tratamiento de soporte con antipiréticos y líquidos. Debe tratarse lo más rápido posible la sobreinfección bacteriana con los antimicrobianos apropiados, pero se desconoce el valor de administrar de manera profiláctica antibióticos para prevenir la sobreinfección, y por tanto no se recomienda.

La vitamina A, 200.000 UI administrada por vía oral a los niños durante 1 día, se ha utilizado con éxito para disminuir la gravedad del sarampión, sobre todo en pacientes con déficit de la vitamina (v. cap. 45)[154-156]. (Los niños de 6 meses a 1 año deben recibir 100.000 UI). Los efectos secundarios consisten en vómitos transitorios y cefalea[157]. Este tratamiento también se ha recomendado para su uso en EE.UU en niños de entre 6 meses y 2 años con sarampión, hospitalizados, y con inmunodeficiencias, malabsorción o malnutrición[116]. La administración de vitamina A parece disminuir la seroconversión en niños vacunados y se debe evitar, por tanto, en el momento de la inmunización o después de ella[158]. No se ha demostrado la eficacia de la ribavirina administrada por vía intravenosa ni mediante aerosol para el tratamiento del sarampión grave[113,124,159].

BIBLIOGRAFÍA

1. Progress in global measles control and mortality reduction, 2000-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56:1237.
2. Imagawa DT. Relationships among measles, canine distemper and rinderpest viruses. *Prog Med Virol* 1968;**10**:160.
3. Griffin DE. Measles Virus. In: Fields BN, editor. *Virology,* 5th ed. New York: Raven Press; 2007. p. 1551-85.
4. Waterson AP. Measles virus. *Arch Gesamte Virusforsch.* 1965;**16**:57.
5. Choppin PW, Richardson CD, Merz DC, et al. The functions and inhibition of the membrane glycoproteins of paramyxoviruses and myxoviruses and the role of the measles virus M protein in subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect Dis* 1981;**143**:352.
6. Naniche D, Varior-Krishnsnan G, Cervoni F, et al. Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J Virol* 1993;**67**:6025.
7. Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, et al. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* 2000;**406**:893.
8. Leonard VH, Sinn PL, Hodge G, et al. Measles virus blind to its epithelial cell receptor remains virulent in rhesus monkeys but cannot cross the airway epithelium and is not shed. *J Clin Invest* 2008;**118**:2448.
9. Howe C, Schluederberg A. Neuraminidase associated with measles virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1970;**40**:606.

10. Rota JS, Rota PA, Redd SB, et al. Genetic analysis of measles viruses isolated in the United States. 1995-1996. *J Infect Dis* 1998;**177**:204.
11. Rota PA, Liffick SL, Rota JS, et al. Molecular epidemiology of measles virus in the United States, 1997-2001. *Emerg Infect Dis*, 902.
12. Bellini WJ, Icenogle J. Measles and rubella virus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgenson JH, et al, editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2007. p. 1378–91.
13. Hall WW, Choppin PW. Measles-virus proteins in the brain tissue of patients with subacute sclerosing panencephalitis: Absence of the M protein. *N Engl J Med* 1981;**304**:1152.
14. Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;**86**:277.
15. Enders JF. Measles virus, historical review, isolation and behavior in various systems. *Am J Dis Child* 1962;**103**:282.
16. Kempe CH, Fulginiti VA. The pathogenesis of measles virus infection. *Arch Gesamte Virusforsch* 1965;**16**:103.
17. Burnstein T, Frankel JW, Jensen JH. Adaptation of measles virus to suckling hamsters. *Fed Proc* 1958;**17**:507.
18. Imagawa DT, Adams JM. Propagation of measles virus in suckling mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958;**98**:567.
19. Panum P. Observations made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846. *Med Classics* 1938-1939;**3**:829.
20. Katz SL, Enders JF, Holloway A. The development and evaluation of an attenuated measles virus vaccine. *Am J Public Health* 1962;**52**(Suppl):5.
21. Krugman S. Present status of measles and rubella immunization in the United States: A medical progress report. *J Pediatr* 1977;**90**:1.
22. Atkinson WL, Hadler SC, Redd SB, et al. Measles surveillance–United States, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 1992;**41**:1.
23. Schlenker TL, Bain C, Baughman AL, et al. Measles herd immunity: Association of attack rates with immunization rates in preschool children. *JAMA* 1992;**267**:823.
24. Frank J, Orenstein W, Bart K, et al. Major impediments to measles elimination. *Am J Dis Child* 1985;**139**:881.
25. Hutchins S, Markowitz L, Atkinson W, et al. Measles outbreaks in the United States 1987 through 1990. *Pediatr Infect Dis J* 1996;**15**:31.
26. Centers for Disease Control (CDC). Public-sector vaccination efforts in response to the resurgence of measles among preschool-aged children–United States, 1989-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;**41**:522.
27. Centers for Disease Control (CDC). Measles vaccination levels among selected groups of preschool-aged children—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991;**40**:36.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Measles: United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;**45**:305.
29. Centers for Disease Control. Measles: United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;**51**:120.
30. World Health Organization. Measles. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/index.html; 2008.
31. Markowitz LE, Preblud SR, Fine PE, et al. Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Pediatr Infect Dis J* 1990;**9**:101.
32. Krugman S. Further-attenuated measles vaccine: Characteristics and use. *Rev Infect Dis* 1983;**5**:477.
33. Mathias RG, Meekison WG, Arcand TA, et al. The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. *Am J Public Health* 1989;**79**:475.
34. Gindler JS, Atkinson W, Markowitz LE, et al. Epidemiology of measles in the United States in 1989 and 1990. *Pediatr Infect Dis J*, 841.
35. Anders JF, Jacobson RM, Poland G, et al. Secondary failure rates of measles vaccines: A meta-analysis of published studies. *Pediatr Infect Dis J* 1996;**15**:62.
36. Frank JA, Orenstein WA, Bart KJ, et al. Major impediments to measles elimination. *Am J Dis Child* 1985;**39**:881.
37. Bennish M, Arnow PM, Beem MO, et al. Epidemic measles in Chicago in 1983: Sustained transmission in the preschool population. *Am J Dis Child* 1986;**140**:341.
38. De Jong JG. The survival of measles virus in air, in relation to the epidemiology of measles. *Arch Gesamte Virusforsch* 1965;**16**:97.
39. Ruckle G, Rogers KD. Studies with measles virus: II. Isolation of virus and immunologic studies in persons who have had the natural disease. *J Immunol* 1957;**78**:341.
40. Bloch AB, Orenstein W, Ewing WM, et al. Measles outbreak in a pediatric practice: Airborne transmission in an office setting. *Pediatrics* 1985;**75**:767.
41. Remington PL, Hall W, Davis IH, et al. Airborne transmission of measles in a physician's office. *JAMA* 1985;**253**:1574.
42. Ehresmann KR, Hedberg CW, Grimm MB, et al. An outbreak of measles at an international sporting event with airborne transmission in a domed stadium. *J Infect Dis* 1995;**171**:679.
43. Modlin JF, Jabbour JT, Witte JJ, et al. Epidemiologic studies of measles, measles vaccine, and subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatrics* 1977;**59**:505.
44. Bitnun A, Shannon P, Durward A, et al. Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:855.
45. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: More cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis* 2005;**192**:1686.
46. Connolly JH, Allen IV, Hurwitz LJ, et al. Measles-virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 1967;**1**:542.
47. Barbosa LH, Fuccillo DA, Sever JL, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: Isolation of measles virus from a brain biopsy. *Nature* 1969;**221**:974.
48. Payne FE, Baublis JV, Itabashi HH. Isolation of measles virus from cell cultures of brain from a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med* 1969;**281**:585.
49. Cattaneo R, Schmidt A, Billeter MA, et al. Multiple viral mutations rather than host factors cause defective measles virus gene expression in a subacute sclerosing panencephalitis line. *J Virol* 1988;**62**:1388.
50. Hall WW, Lamb RA, Choppin PW. Measles and subacute sclerosing panencephalitis virus proteins: Lack of antibodies to the M protein in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Proc Soc Natl Acad Sci U S A* 1979;**76**:2047.
51. Aicardi J, Goutieres F, Arsenio-Nunes ML, et al. Acute measles encephalitis in children with immunosuppression. *Pediatrics* 1977;**59**:232.
52. Breitfeld V, Hashida Y, Sherman FE, et al. Fatal measles infection in children with leukemia. *Lab Invest* 1973;**28**:279.
53. Gerson KL, Haslam HA. Subtle immunologic abnormalities in four boys with subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med* 1971;**285**:78.
54. Sever JL. Persistent measles infection of the central nervous system: Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Infect Dis* 1983;**4**:467.
55. Isaacson SH, Asher DM, Goded MS, et al. Widespread, restricted low-level measles virus infection of brain in a case of subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neuropathol* 1996;**91**:135.
56. Adams JM, Imagawa DT. Measles antibodies in multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;**111**:562.
57. Tannenbaum M, Hsu K, Buda J, et al. Electron microscopic virus-like material in systemic lupus erythematosus: With preliminary immunologic observations on presence of measles antigen. *J Urol* 1971;**105**:615.
58. Feeney M, Winwood P, Snook J. A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. *Lancet* 1997;**350**:764.
59. Kress S, Schluederberg AE, Hornick RB, et al. Studies with live attenuated measles-virus vaccine. *Am J Dis Child* 1961;**101**:701.
60. Fenner F. The pathogenesis of the acute exanthems. *Lancet* 1948;**2**:915.
61. Sergiev PS, Ryazantseva NE, Shroit IG. The dynamics of pathological processes in experimental measles in monkeys. *Acta Virol (Engl)* 1960;**4**:265.
62. Siris ES. Seeking the elusive etiology of Paget disease: A progress report. *J Bone Miner Res* 1996;**11**:1599.
63. Gresser I, Chany C. Isolation of measles virus from the washed leucocytic fraction of blood. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963;**113**:695.
64. Joseph BS, Lampert PW, Oldstone MBA. Replication and persistence of measles virus in defined subpopulations of human leukocytes. *J Virol* 1975;**16**:1638.
65. Esolen IM, Ward BJ, Moench TR, et al. Infection of monocytes during measles. *J Infect Dis* 1993;**168**:47.
66. Suringa DWR, Bank LJ, Ackerman AB. Role of measles virus in skin lesions and Koplik's spots. *N Engl J Med* 1970;**283**:1139.
67. Kimura A, Tosaka K, Nakao T. Measles rash: I. Light and electron microscopic study of skin eruptions. *Arch Virol* 1975;**47**:295.
68. Kimura A, Tosaka K, Nakao T. An immunofluorescent and electron microscopic study of measles skin eruptions. *Tohoku J Exp Med* 1975;**117**:245.
69. Lackmann PJ. Immunopathology of measles. *Proc R Soc Med* 1974;**67**:12.
70. Enders JF, McCarthy K, Mitus A, et al. Isolation of measles virus at autopsy in case of giant cell pneumonia without rash. *N Engl J Med* 1959;**261**:875.
71. Mitus A, Holloway A, Evans AE, et al. Attenuated measles vaccine in children with acute leukemia. *Am J Dis Child* 1962;**103**:413.
72. Krugman S, Giles JP, Friedman H, et al. Studies on immunity to measles. *J Pediatr* 1965;**66**:471.
73. Ruckdeschel JC, Graziano KD, Mardiney MR. Additional evidence that the cell-associated immune system is the primary host defense against measles (rubeola). *Cell Immunol* 1975;**17**:11.
74. McFarland HF, Pedone CA, Mingioli ES, et al. The response of human lymphocyte subpopulations to measles, mumps, and vaccinia virus antigens. *J Immunol* 1980;**125**:221.
75. Kreth HW, ter Mulen V, Eckert G. Demonstration of HLA restricted killer cells in patients with acute measles. *Med Microbiol Immunol* 1979;**165**:203.
76. Lucas CJ, Biddison WE, Nelson ID, et al. Killing of measles virus infected cells by human cytotoxic T cells. *Infect Immunol* 1982;**38**:226.
77. Jacobson S, Rose JW, Flerlage ML, et al. Induction of measles virus-specific human cytotoxic T cells by purified measles virus nucleocapsid and hemagglutinin polypeptides. *Viral Immunol* 1987;**1**:153.
78. Griffin DE, Ward BJ, Jauregui E, et al. Immune activation in measles. *N Engl J Med* 1989;**320**:1667.
79. Smithwick EM, Berkovich S. In vitro suppression of the lymphocyte response to tuberculin by live measles virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966;**123**:276.
80. Hussey GD, Goddard EA, Hughes J, et al. The effect of Edmonston-Zagreb and Schwartz measles vaccines on immune responses in infants. *J Infect Dis* 1996;**173**:1320.
81. Koplik H. The diagnosis of the invasion of measles from a study of the exanthemata as it appears on the buccal mucous membranes. *Arch Pediatr* 1896;**13**:918.
82. Quiambao BP, Gatchalian SR, Halonen P, et al. Coinfection is common in measles-associated pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1998;**17**:89.
83. Barkin RM. Measles mortality: A retrospective look at the vaccine era. *Am J Epidemiol* 1975;**102**:341.
84. Barkin RM. Measles mortality. Analysis of the primary cause of death. *Am J Dis Child* 1975;**129**:307.
85. Gibbs FA, Gibbs EL, Carpenter PR, et al. Electroencephalographic changes in "uncomplicated" childhood diseases. *JAMA* 1959;**171**:1050.
86. McLean DM, Best JM, Smith PA, et al. Viral infections of Toronto children during 1965: II. Measles encephalitis and other complications. *Can Med Assoc J* 1966;**94**:905.
87. Meulen VT, Müller D, Käckell Y, et al. Isolation of infectious measles virus in measles encephalitis. *Lancet* 1972;**2**:1172.
88. Scott TF. Postinfectious and vaccinial encephalitis. *Med Clin North Am* 1967;**51**:701.
89. Shaffer MF, Rake G, Hodes HL. Isolation of virus from a patient with fatal encephalitis complicating measles. *Am J Dis Child* 1942;**64**:815.
90. Drzenick R, Rott R. Host-specific antigens of lipid-containing RNA viruses: Viruses as a carrier of cell-specific antigens. *Int Arch Allergy* 1969;**36**(Suppl):146.
91. Johnson RT, Griffin D, Hirsch R, et al. Measles encephalomyelitis: Clinical and immunologic studies. *N Engl J Med* 1984;**310**:137-41.
92. McLellan RK, Gleiner JA. Acute hepatitis in an adult with rubeola. *JAMA* 1982;**247**:2000.
93. Rauh LW, Schmidt R. Measles immunization with killed virus vaccine. *Am J Dis Child* 1965;**109**:232.
94. Fulginiti VA, Eller JJ, Downie AW, et al. Altered reactivity to measles virus. *JAMA* 1967;**202**:1075.
95. Frey HM, Krugman S. Atypical measles syndrome: Unusual hepatic, pulmonary, and immunologic aspects. *Am J Med* 1981;**281**:55.
96. Lennon RG, Isacson P, Rosales T, et al. Skin tests with measles and poliomyelitis vaccines in recipients of inactivated measles virus vaccine: Delayed dermal hypersensitivity. *JAMA* 1967;**200**:275.
97. Bellanti JA, Sanga RL, Klutinis B, et al. Antibody responses in serum and nasal secretions of children immunized with inactivated and attenuated measles-virus vaccines. *N Engl J Med* 1969;**280**:628.
98. Norrby E, Ruckle GE, Meulen VT. Differences in the appearance of antibodies to structural components of measles virus after immunization with inactivated and live virus. *J Infect Dis* 1975;**132**:262.
99. Annunziato D, Kaplan M, Hall WW, et al. Atypical measles syndrome: Pathologic and serologic features. *Pediatrics* 1982;**70**:203.
100. Scott TJ, Bonanno DE. Reactions to live-measles virus vaccine in children previously inoculated with killed-virus vaccine. *N Engl J Med* 1967;**277**:248.
101. Stetler HC, Gens RD, Seastrom GR. Severe local reactions to live measles virus vaccine following an immunization program. *Am J Public Health* 1983;**73**:899-900.
102. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;**43**(RR–1):1.
103. Mitus A, Enders JF, Craig JM, et al. Persistence of measles virus and depression of antibody formation in patients with giant cell pneumonia after measles. *N Engl J Med* 1959;**261**:882.
104. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee: Immunization of children infected with human immunodeficiency virus: Supplementary ACIP statement. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988;**37**:1813.
105. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles pneumonitis following M-M-R vaccination of a patient with HIV infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;**45**:603.
106. Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, et al. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 1992;**267**:1237.
107. Mustafa MM, Weitman SD, Winick NJ, et al. Subacute measles encephalitis in the young immunocompromised host: Report of two cases diagnosed by polymerase chain reaction and treated with ribavirin and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:654.
108. Turner A, Jeyaratnam D, Haworth F, et al. Measles-associated encephalopathy in children with renal transplants. *Am J Transplant* 2006;**6**:1459.
109. Katz M, Stiehm ER. Host defense in malnutrition. *Pediatrics* 1977;**59**:490.
110. Aaby P, Bukh J, Lisse IM, et al. Measles mortality, state of nutrition, and family structure: A community study for Guinea-Bissau. *J Infect Dis* 1983;**147**:693.
111. Aaby P, Bukh J, Hoff G, et al. High measles mortality in infancy related to intensity of exposure. *J Pediatr* 1986;**109**:40.
112. Gershon A, Young N. Chickenpox, measles, and mumps. In: Remington J, Klein J, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infants*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 591-602.
113. Atmar RL, Englund JA, Hammill H. Complications of measles during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:217-26.
114. Bloch AB, Orenstein WA, Hinman AR. Comment. *J Infect Dis* 1981;**143**:753.
115. Gazala E, Karplus M, Liberman JR, et al. The effect of maternal measles on the fetus. *Pediatr Infect Dis J* 1985;**4**:203.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

116. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Evanston: Ill: American Academy of Pediatrics; 2006.
117. Gremillion DH, Crawford GE. Measles pneumonia in young adults: An analysis of 106 cases. *Am J Med* 1981;**71**:539.
118. Schiff GM. Measles (rubeola). In: Lennette EH, editor. *Laboratory Diagnosis of Viral Infections,* 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1992. p. 535-47.
119. Matsuzono Y, Narita M, Ishiguro N, et al. Detection of measles virus from clinical samples using polymerase chain reaction. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;**148**:289.
120. Rice GPA, Casali P, Oldstone MBA. A new solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay for specific antibodies to measles virus. *J Infect Dis* 1983;**147**:1055.
121. Weigle K, Murphy D, Brunell P. Enzyme-linked immunosorbent assay for evaluation of immunity to measles virus. *J Clin Microbiol* 1984;**19**:376.
122. Mayo DR, Brennan T, Cormier DP, et al. Evaluation of a commercial measles virus immunoglobulin M enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:2865.
123. Wassilak S, Bernier R, Herrmann K, et al. Measles seroconfirmation using dried capillary blood specimens in filter paper. *Pediatr Infect Dis J* 1984;**3**:117.
124. Krasinski K, Borkowsky W. Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus. *JAMA* 1989;**261**:2512.
125. Miller C. Live measles vaccine: A 21-year follow-up. *Br Med J* 1987;**295**:22.
126. Krugman S. Further-attenuated measles vaccine: Characteristics and use. *Rev Infect Dis* 1983;**5**:477.
127. Pederson IR, Mordhorst CH, Ewald T, et al. Long-term antibody response after measles vaccination in an isolated arctic society in Greenland. *Vaccine* 1986;**4**:173.
128. Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med* 2007;**357**:1903.
129. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;**56**:1.
130. Chui L, Marusyk RG, Pabst HF. Measles virus–specific antibody in infants in a highly vaccinated society. *J Med Virol* 1991;**33**:199.
131. Johnson CE, Nalin DR, Chui LW, et al. Measles vaccine immunogenicity in 6- versus 15-month-old infants born to mothers in the measles vaccine era. *Pediatrics* 1994;**93**:939.
132. Peltola H, Heinonen O. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. *Lancet* 1986;**1**:939.
133. Weibel RE, Caserta V, Benor DE, et al. Acute encephalopathy followed by permanent brain injury or death associated with further attenuated measles vaccines: A review of claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program. *Pediatrics* 1998;**101**:383.
134. Chou T, Weil D, Arnow P. Prevalence of measles antibodies in hospital personnel. *Infect Control* 1986;**7**:309.
135. Wassilak S, Orenstein W, Strickland P, et al. Continuing measles transmission in students despite a school-based outbreak control program. *Am J Epidemiol* 1985;**122**:208.
136. Gustafson T, Lievens A, Brunell P, et al. Measles outbreak in a fully immunized secondary-school population. *N Engl J Med* 1987;**316**:771.
137. Centers for Disease Control (CDC). Measles in HIV-infected children, United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988;**37**:183.
138. Angel JB, Walpita P, Lerch RA, et al. Vaccine-associated measles pneumonitis in an adult with AIDS. *Ann Intern Med* 1998;**129**:104.
139. Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/pediatric_OI.pdf.
140. Herman JJ, Radin R, Schneiderman R. Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 1983;**102**:196.
141. James JM, Burks AW, Robertson P, et al. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995;**332**:1262.
142. Whittle HC, Mann G, Eccles M, et al. Immunisation of 4-6 month old Gambian infants with Edmonston-Zagreb measles vaccine. *Lancet* 1984;**2**:834.
143. Garenne M, Leroy O, Beau J-P, et al. Child mortality after high-titre measles vaccines: Prospective study in Senegal. *Lancet* 1991;**338**:903.
144. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, nonspecific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;**351**:637.
145. Murch SH, Anthony A, Casson DH, et al. Retraction of an interpretation. *Lancet* 2004;**363**:750.
146. Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of MMR-induced autism. *Pediatrics* 2001;**108**:E58.
147. Taylor B, Lingam R, Simmons A, et al. Autism and MMR vaccination in North London: No causal relationship. *Mol Psychiatry* 2002;**7**(Suppl 2):S7.
148. Taylor B, Miller E, Lingam R, et al. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002;**324**:393.
149. Hornig M, Briese T, Buie T, et al. Lack of association between measles virus vaccine and autism with enteropathy: A case-control study. *PLoS ONE* 2008;**3**:e3140.
150. D'Souza Y, Fombonne E, Ward BJ. No evidence of persisting measles virus in peripheral blood mononuclear cells from children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2006;**118**:1664.
151. Afzal MA, Ozoemena LC, O'Hare A, et al. Absence of detectable measles virus genome sequence in blood of autistic children who have had their MMR vaccination during the routine childhood immunization schedule of UK. *J Med Virol* 2006;**78**:623.
152. Baird G, Pickles A, Simonoff E, et al. Measles vaccination and antibody response in autism spectrum disorders. *Arch Dis Child* 2008;**93**:832.
153. Coughlan S, Connell J, Cohen B, et al. Suboptimal measles-mumps-rubella vaccination coverage facilitates an imported measles outbreak in Ireland. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:84.
154. Arrieta C, Zaleska M, Stutman H, et al. Vitamin A levels in children with measles in Long Beach. *California. J Pediatr* 1992;**121**:75.
155. Frieden TR, Sowell AL, Henning K, et al. Vitamin A levels and severity of measles. *Am J Dis Child* 1992;**146**:182.
156. Hussey GD, Klein M. A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 1990;**323**:160.
157. D'Souza RM, D'Souza R. Vitamin A for preventing secondary infections in children with measles: A systematic review. *J Trop Pediatr* 2002;**48**:72.
158. Semba RD, Munasir Z, Beeler J, et al. Reduced seroconversion to measles in infants given vitamin A with measles vaccination. *Lancet* 1995;**345**:1330.
159. Forni AL, Schluger NW, Roberts RB. Severe measles pneumonitis in adults: Evaluation of clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:454.

161

Paramixovirus zoonóticos: virus Nipah, Hendra y Menangle

ANNA R. THORNER | RAPHAEL DOLIN

Los virus Hendra y Nipah son paramixovirus zoonóticos muy patogénicos que surgieron durante la década de 1990 en Australia y el sudeste de Asia, respectivamente. En 1994, en Queensland, Australia, el virus Hendra causó dos brotes de una enfermedad mortal que afectaba a caballos y a sus cuidadores humanos[1,2]. Otros brotes adicionales en seres humanos ocurrieron en 2004 y 2008[3,4]. Este virus fue reconocido por primera vez cuando provocó un brote de encefalitis grave en criadores de cerdos en Malasia y en trabajadores de mataderos en Singapur en 1998 y 1999[5,6]. Con posterioridad, se han producido varios brotes en Bangladesh e India[7-14]. En 1997, otro paramixovirus zoonótico, el virus Menangle provocó un descenso en la tasa de partos y un aumento de los abortos en cerdos, así como un cuadro seudogripal en dos personas con exposición profesional a cerdos infectados[15,16]. La especie *Pteropus* del murciélago de la fruta, también denominado zorro volador, fue el reservorio para los tres virus[8,17-19]. Puesto que los virus Hendra y Nipah son agentes de nivel de bioseguridad 4, la investigación con estos patógenos ha sido difícil de realizar[20,21]. Sin embargo, el desarrollo de seudovirus y de técnicas de genética inversa ha aumentado las oportunidades para su investigación[20-22].

Virología

CLASIFICACIÓN

Los virus Nipah y Hendra son miembros del género *Henipavirus*, perteneciente a subfamilia Paramyxovirinae de la familia Paramyxoviridae[23]. Además del género *Henipavirus,* la subfamilia Paramyxovirinae también agrupa los géneros *Respirovirus* (virus parainfluenza humanos tipos 1 y 3), *Rubulavirus* (parotiditis, enfermedad de Newcastle, virus parainfluenza humanos tipos 2, 4A y 4B, y virus Menangle), *Morbillivirus* (sarampión) y *Avulavirus*[24-26]. Los virus Nipah y Hendra se parecen más a los de los géneros *Respirovirus* y *Morbillivirus*, pero existe una homología de secuencia mucho menor entre los Nipah y Hendra y los miembros de cualquiera de estos géneros[24]. Los virus Nipah y Hendra comparten una gran homología de secuencia y una organización genómica similar (fig. 161-1).

ESTRUCTURA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Virus Nipah y Hendra

Los virus Nipah y Hendra tienen un genoma de ARN monocatenario de sentido negativo y no segmentado, que está totalmente encapsidado por proteínas[27]. Las partículas del virus Nipah tienen un diámetro de 120-500 nm[24] y las del virus Hendra de 40-600 nm[28]. La envoltura del paramixovirus contiene dos glucoproteínas transmembrana: una de unión a la célula, o glucoproteína de unión al receptor celular (G) y una de fusión (F)[24]. La microscopia electrónica (ME) de cortes finos de las células infectadas muestra unas nucleocápsides filamentosas dentro de inclusiones citoplásmicas e incorporadas a los viriones que salen por gemación de la membrana plasmática. El virus Hendra muestra una doble capa, debido a las protuberancias en la superficie de la envoltura viral, mientras que el virus Nipah sólo tiene una capa de proyecciones de superficie (v. fig. 161-2)[24,29].

Los *Henipavirus* provocan la formación de sincitios en células Vero infectadas[29]. Una característica inusual de la infección por el virus Nipah es la formación de agregados de nucleocápsides en la periferia de las células sincitiales infectadas en fases avanzadas de la infección. Por el contrario, los agregados de nucleocápsides del virus Hendra se forman aleatoriamente por todo el citoplasma. Tanto el virus Nipah como el Hendra poseen nucleocápsides dispuestas en espiga[24,28]. Ambos virus, pero sobre todo el virus Nipah, provocan la aparición de estructuras tubulares en el citoplasma de las células infectadas[29]. Dichas estructuras son exclusivas de ambos y del virus Sendai, un paramixovirus que infecta a animales como los ratones. Las proteínas de unión (G) de los virus Hendra y Nipah no tienen la actividad hemaglutinina ni neuraminidasa que poseen la mayoría de las proteínas de unión de los paramixovirus[27,30,31]. Las proteínas de unión de los virus Hendra y Nipah usan la efrina-B2 y efrina-B3 como receptores, las cuales están presentes en las neuronas y las células del endotelio arterial[32-35].

Los genomas de los *Henipavirus* tienen seis unidades de transcripción que codifican las seis principales proteínas estructurales[27]. En estas unidades de transcripción se incluyen la nucleocápside (N), la fosfoproteína (P), la proteína de la matriz (M), la proteína de fusión (F), la glucoproteína o proteína de unión a la célula (G) y una proteína de gran tamaño o ARN polimerasa (L). Esta disposición genómica es más semejante a la de los géneros *Respirovirus* y *Morbillivirus*. El ARNm de los genes P de los virus Nipah y Hendra se edita al mismo tiempo que la transcripción por la inserción de los residuos de G en los sitios de edición, lo que conduce a la traducción de múltiples productos génicos, lo cual es una característica compartida con otros miembros de la subfamilia Paramyxovirinae[36,37].

Los virus Hendra y Nipah comparten el 68-92% de homología de aminoácidos en las regiones codificantes de proteínas y el 40-67% de identidad de nucleótidos en las regiones no traducidas[37-40]. Ambos virus tienen unas 18,2 kb de longitud, mientras que la mayoría de los demás miembros de la subfamilia Paramyxovirinae son mucho más cortos, oscilando desde 15,1 hasta 15,9 kb[27], con la excepción de los virus Beilong y J, descritos recientemente[41,41a]. Una cepa de virus Nipah aislada durante un brote en Bangladesh tenía seis nucleótidos menos que la cepa aislada en Malasia y compartía el 92% de homología de secuencia con ella[42]. La longitud de los genomas de los *Henipavirus* se distribuye en múltiplos de seis nucleótidos, una propiedad que comparten con otros miembros de la subfamilia Paramyxovirinae y que es relevante para una replicación viral eficaz[21,43].

Virus Menangle

Al igual que los otros paramixovirus, el virus Menangle consta de un genoma de ARN de sentido negativo, no segmentado, con envoltura y estrechamente asociado a las proteínas de la nucleocápside[25]. La ME muestra una morfología similar a la de otros miembros de la familia Paramyxoviridae[16], con partículas virales esféricas o pleomorfas que tienen un diámetro de 30-100 nm. Entre los efectos citopáticos observados en cultivos de células de riñón de crías de hámster (BHK21) infectadas con muestras de virus procedentes de pulmones, cerebros y corazones de lechones infectados, se incluyen la vacuolización y la formación de sincitios[4]. El virus Menangle, al igual que sucede con los virus Nipah y Hendra, presenta una nucleocápside con morfología en espiga. También posee una envoltura con una sola capa de proyecciones superficiales, de una longitud de 17 ± 4 nm. Su genoma codifica las seis proteínas estructurales principales ya descritas para los virus Hendra y Nipah. La secuenciación de los genes de la nucleoproteína (NP), de las proteínas P, M y F y de la hemaglutinina-neuraminidasa (HN) demuestra que este virus pertenece al género *Rubulavirus*[25], clasificación también apoyada por el análisis ultraestructural[16]. A diferencia de otros miembros del género, el virus Menangle no posee actividad hemaglutinina o neuraminidasa[25]. Su proteína HN sólo comparte una homología de secuencia del 16-20% con las proteínas HN de otros *Rubulavirus*. El virus Menangle tampoco tiene el hexapéptido NRKSCS, presente en las proteínas HN de los otros *Rubulavirus* y *Respirovirus*, y que parece ser necesario para la actividad

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

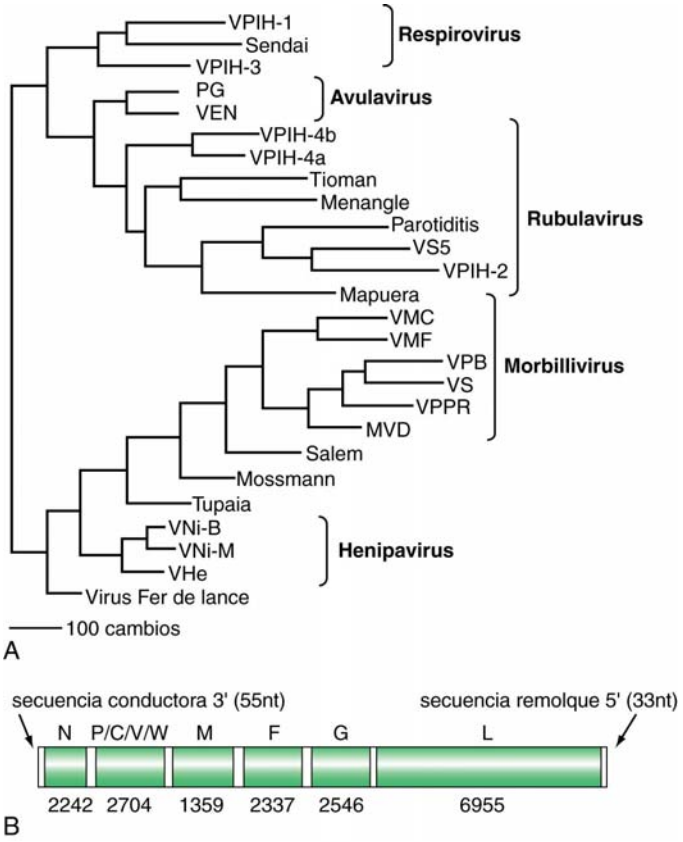


Figura 161-1 Árbol filogenético de la subfamilia Paramyxovirinae basado en la secuencia del gen de la nucleocápside (A) y esquema del genoma del virus Nipah (B). VPIH-1, virus parainfluenza humano tipo 1; VPIH-3, virus parainfluenza humano tipo 3; PG, paramixovirus de ganso; VEN, virus de la enfermedad de Newcastle; VPIH-4b, virus parainfluenza humano tipo 4b; VPIH-4a, virus parainfluenza humano tipo 4a; VS5, virus de simio 5; VPIH-2, virus parainfluenza humano tipo 2; VMC, virus del moquillo canino; VMF, virus del moquillo de fócidos; VPB, virus de la peste bovina; VS, virus del sarampión; VPPR, virus de la peste de pequeños rumiantes; MVD, morbillivirus de delfines; VNi-B, virus Nipah, cepa de Bangladesh; VNi-M, virus Nipah, cepa de Malasia; VHe, virus Hendra. En **B,** las *secciones sombreadas* corresponden a regiones codificantes de genes virales, mientras que las *secciones no sombreadas* indican las regiones no codificantes de cada gen. Los números debajo de cada región codificante indican la cantidad de nucleótidos de cada gen. *(Reimpresa de Lo MK, Rota PA. The emergence of Nipah virus, a highly pathogenic paramyxovirus.* J Clin Virol. *2008;43:396-400.)*

neuraminidasa; en la proteína HN del virus Menangle sólo se conservan los dos últimos aminoácidos de este motivo secuencial.

Virus Nipah

EPIDEMIOLOGÍA

En septiembre de 1998, se produjo un brote de encefalitis grave en criadores de cerdos del estado de Perak, en Malasia[5,6,44]. En diciembre, el brote se había extendido a los criadores de cerdos del estado de Negeri Sembilan. En marzo de 1999, 11 trabajadores de mataderos en Singapur que entraron en contacto con cerdos importados desde Malasia desarrollaron un síndrome encefalítico asociado a neumonía[45]. Los últimos casos ocurrieron en mayo de 1999 en el estado de Selangor de Malasia[46]. Hubo un total de 276 casos de infección aguda por virus Nipah, 106 de ellos mortales (tasa de letalidad, 38%)[24,45,47]. De los casos de Malasia, el 70% se produjo en personas que trabajaban directamente con los cerdos[46], y un estudio de casos y controles mostró que la exposición a cerdos enfermos era un factor de riesgo para la infección por el virus Nipah[45]. El brote terminó después de que más de 1 millón de cerdos fueran sacrificados[48].

Este virus se aisló en las secreciones respiratorias y la orina de 8 de 20 pacientes con infección aguda en Malasia[49]. Pese a demostrarse que los pacientes infectados durante el brote en Malasia y Singapur excretaban virus Nipah, los estudios serológicos en el personal sanitario expuesto no mostraron evidencia de transmisión nosocomial[50,51]. Sin embargo, se describió un único caso de una enfermera que atendía a pacientes con encefalitis por virus Nipah y que desarrolló las lesiones características de la encefalitis por dicho virus en la resonancia magnética (RM) a pesar de no presentar signos ni síntomas de infección[52].

Se han producido brotes posteriores de encefalitis por virus Nipah en Bangladesh casi todos los años desde 2001 hasta 2008, a excepción de los años 2002 y 2006[8-14,53]. También hubo brotes en las regiones de India fronterizas con Bangladesh en 2001 y 2007 (tabla 161-1)[7,53]. Todos los brotes ocurrieron entre enero y mayo. Varias características epidemiológicas distinguen los brotes de Bangladesh y de India de los que ocurrieron en Malasia y Singapur, como la ausencia de un huésped

TABLA 161-1 Brotes por los virus Nipah, Hendra y Menangle

Año(s) de los brotes	*País*	*Casos*	*Muertes*	*Tasa de letalidad (%)*	*Modo de contagio*
Virus Nipah					
1998-1999[5]	Malasia	265	105	40	Exposición a cerdos enfermos
1999[6]	Singapur	11	1	9	Exposición a cerdos enfermos
Total		276	106	38	
2001[7]	India	66	49	74	Interpersonal; nosocomial
2001[8]	Bangladesh	13	9	69	Interpersonal; exposición a vacas enfermas
2003[8,52]	Bangladesh	12	8	67	Interpersonal
2004[9,10,53]	Bangladesh	31	23	74	Trepar a los árboles; interpersonal
2004[11]	Bangladesh	36	27	75	Interpersonal
2004-2005[12]	Bangladesh	12	11	92	Exposición a savia de palmera datilera cruda
2007[13]	Bangladesh	8	5	63	
2007[13]	Bangladesh	7	3	43	
2007[51]	India	30	5	17	Interpersonal
2008[14]	Bangladesh	9	8	89	
Total		224	148	66	
Virus Hendra					
1994[1]	Australia	1	1	100	Exposición a caballos enfermos
1994[2]	Australia	1	1	100	Exposición a caballos enfermos
2004[3]	Australia	1	0	0	Exposición a caballos enfermos
2008[4]	Australia	2	1	50	Exposición a caballos enfermos
Total		5	3	60	
Virus Menangle					
1997[16]	Australia	2	0	0	Exposición a cerdos infectados

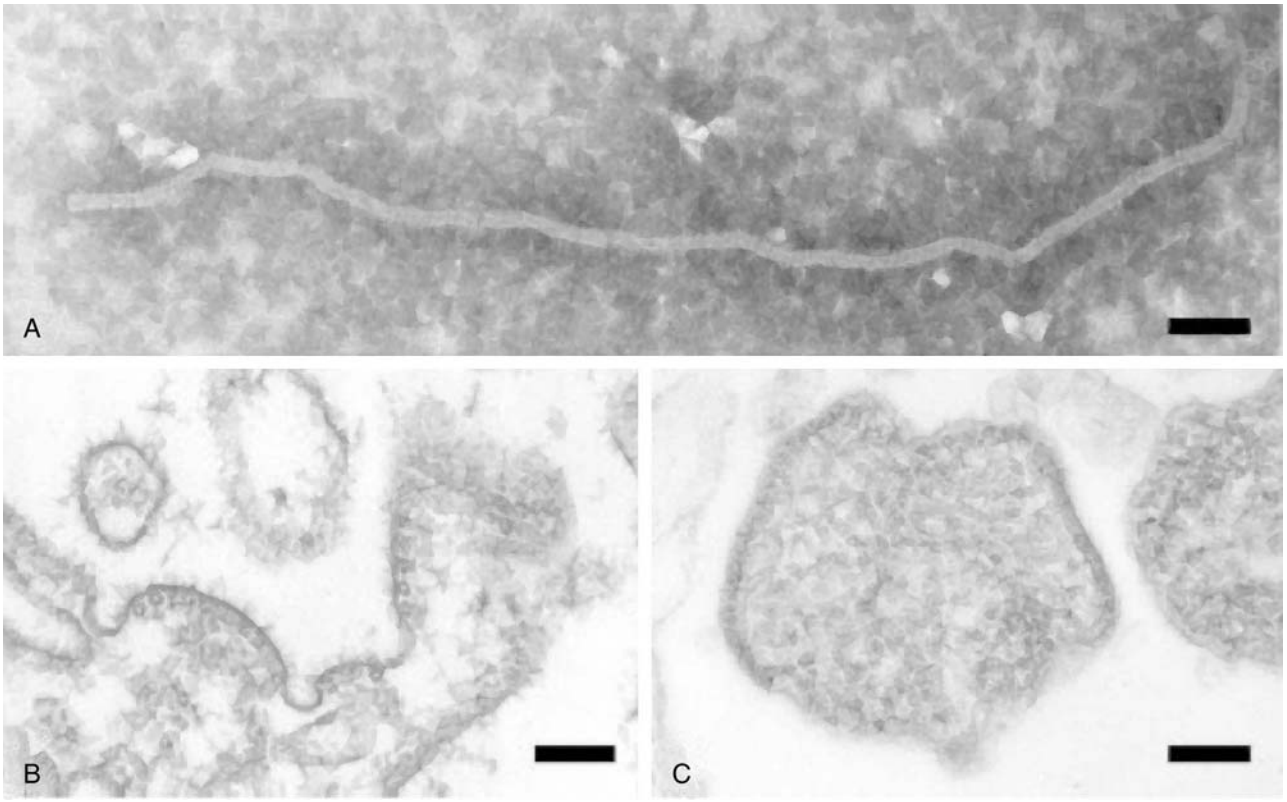


Figura 161-2 Características ultraestructurales del virus Nipah aislado en cultivos celulares como se ve por microscopia electrónica con tinción negativa (A) y de cortes finos (B y C). A, Una nucleocápside única con el aspecto típico de espiga, característico de la familia Paramyxoviridae. **B,** Nucleocápsides virales en secciones transversales y longitudinales, alineadas a lo largo de la membrana plasmática de células Vero E6 infectadas por virus Nipah. **C,** Partícula extracelular del virus Nipah que muestra una maraña curvilínea de nucleocápsides incluida dentro de la envoltura viral. Barras de escala = 100 nm. (*Reimpresa de Chua KB, Bellini WJ, Rota PA y cols. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus.* Science. *2000;288: 1432-1435, con autorización. Copyright 2000 American Association for the Advancement of Science. Todos los derechos reservados.*)

intermediario, la evidencia de contagio interpersonal y las mayores tasas de letalidad en Bangladesh e India. Algunos de los brotes de Bangladesh e India englobaron múltiples casos de transmisión interpersonal y un agrupamiento de casos en hogares[7,8,13,53-55]. Durante el brote de India de 2001, 45 de 60 pacientes (75%) tenían antecedentes de exposición a personas infectadas con el virus Nipah[7]. Muchos de los afectados fueron personal sanitario, lo que sugiere que la transmisión nosocomial desempeñó un papel destacado en el brote. Este virus también se identificó en superficies ambientales en un hospital durante un brote[11]. Sin embargo, otros dos estudios no demostraron evidencias de transmisión nosocomial durante los brotes en Bangladesh, aunque en uno de ellos, las personas que vivían con pacientes con el virus Nipah o que cuidaban de ellos fueron más propensas a contraer la infección por este virus[8,56]. La mayor incidencia de contagio interpersonal en Bangladesh e India en comparación con Malasia y Singapur puede haberse debido a las altas tasas de afectación respiratoria en pacientes de Bangladesh e India, que podría haber facilitado la transmisión[10].

Otros factores de riesgo asociados a los brotes de Bangladesh y/o India fueron la exposición a vacas enfermas[8], el consumo de savia de palmera datilera cruda contaminada[12] y trepar a los árboles[9]. Los murciélagos frugívoros se alimentan de las macetas que se utilizan para recoger la savia de la palmera datilera, lo que fue la causa probable de la contaminación de la savia que más tarde fue consumida por la gente[12]. Aunque la mayoría de los pacientes afectados por el virus Nipah eran adultos, en dos brotes de Bangladesh, el promedio de edad de las personas afectadas fue de 12 años[9,10]. Un promedio de edad menor y el predominio masculino en uno de estos brotes se debieron probablemente a una conducta que aumentaba el riesgo de infección, como trepar a los árboles[9].

El índice de letalidad fue mucho mayor en los focos de Bangladesh que en los de Malasia y Singapur. En la mayor serie publicada, que incluyó a 92 pacientes de cuatro de los brotes de Bangladesh, el índice de letalidad fue del 74% frente al 38% en el brote de Malasia y Singapur[10,24,45,47]. El máximo índice de letalidad que se ha observado fue del 92% durante un brote en Bangladesh en 2005 que afectó a 12 personas[12]. La mayor mortalidad observada en los focos de Bangladesh e India puede haberse debido a una mayor virulencia de las cepas de virus Nipah implicadas, aunque otros factores, como la insuficiencia de las instalaciones para el cuidado de pacientes en estado crítico y la malnutrición, podrían haber influido[10].

Aunque al principio se pensó que la encefalitis japonesa había causado el brote de Malasia, los investigadores aislaron un paramixovirus del líquido cefalorraquídeo (LCR) que causó formación de sincitios en células Vero a partir de dos de los tres primeros pacientes que murieron por el virus Nipah[44]. El virus se tiñó con anticuerpos frente al virus Hendra por inmunofluorescencia indirecta y un análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para determinar la IgM frente al virus Hendra fue positivo en el LCR de los tres pacientes. Dadas las diferencias epidemiológicas y clínicas entre el virus Hendra y el brote de encefalitis en Malasia, se propuso que un paramixovirus relacionado, pero distinto del virus Hendra había causado el brote[44]. Se denominó virus Nipah por el nombre de la aldea en la que residió el primer paciente del que se aisló el virus[44,46].

RESERVORIOS Y HUÉSPEDES INTERMEDIARIOS

Tras el brote inicial del virus Nipah en Malasia, los murciélagos fueron estudiados para detectar la presencia de anticuerpos anti-Nipah, porque ya se sabía que eran el reservorio del virus Hendra. Los zorros voladores insulares *(Pteropus hypomelanus)* y los zorros voladores

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

malayos *(Pteropus vampyrus)* tenían anticuerpos neutralizantes contra el virus Nipah[19]. Posteriormente, se identificaron virus que causaban un efecto citopático similar al del virus Hendra en las células Vero y que se teñían intensamente con anticuerpos frente a los virus Nipah y Hendra, a partir de dos muestras de orina de *P. hypomelanus* y de la fruta que había sido comida parcialmente por un murciélago frugívoro[57]. El murciélago *Pteropus giganteus* es el reservorio del virus Nipah en Bangladesh[8] y es probable que también sea el reservorio en India, ya que su hábitat natural incluye esta región, aunque esto no se ha demostrado mediante estudios serológicos[7]. Se han detectado anticuerpos anti-virus Nipah en especies de murciélagos *Pteropus* en otros países, como Camboya, Tailandia e Indonesia[58-60]. Además, los anticuerpos anti-virus Nipah o el ARN de este virus, o ambos, se han encontrado ocasionalmente en especies no pertenecientes al género *Pteropus* de murciélagos en Malasia y Tailandia[19,59].

Los únicos animales que se sabe que han actuado como huéspedes intermediarios del virus Nipah fueron los cerdos, durante el brote inicial en Malasia y Singapur[5,6]. La infección por el virus Nipah también se ha demostrado mediante estudios serológicos en gatos, perros, caballos y cabras[46,48]. De estas especies infectadas con menos frecuencia, sólo se ha observado la presencia de enfermedad clínica en los perros[6].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El período de incubación del virus Nipah en Malasia oscila de varios días a 2 meses, aunque más del 90% de los pacientes tuvieron un período de incubación de 2 semanas o menos[61]. En cuatro de los brotes de Bangladesh, el período de incubación osciló entre 6 y 11 días, con una mediana de 9 días[10]. Aunque se puede producir una infección subclínica, la proporción entre la infección sintomática y la infección subclínica fue de alrededor de 3:1 en el brote de Malasia[62].

En los brotes de Malasia y Singapur, los pacientes solían presentar fiebre, cefalea, mareos y vómitos[46,61,63,64]. Más del 50% de los pacientes tenían una disminución del nivel de consciencia y disfunción del tronco del encéfalo, con signos tales como mioclonías, arreflexia, hipotonía, hipertensión y taquicardia. Los signos cerebelosos también fueron frecuentes[64]. Algunos pacientes gravemente enfermos también presentaron disfunción orgánica multisistémica, con sepsis, hemorragia digestiva e insuficiencia renal[61]. Los hallazgos respiratorios fueron poco frecuentes en los brotes de Malasia y Singapur, de modo que sólo el 14% de los pacientes de Malasia tenían tos no productiva[61] y 3 de 11 pacientes de Singapur presentaban evidencia de neumonía[45]. Por el contrario, en un estudio de cuatro de los brotes de Bangladesh, 62 de 92 pacientes (69%) tuvieron dificultades respiratorias y al menos cinco pacientes presentaron síndrome de dificultad respiratoria aguda[10].

En los pacientes con una afectación más grave por el brote de Malasia, el electroencefalograma (EEG) reveló complejos periódicos temporales bilaterales de puntas y ondas lentas que ocurren cada 1-2 segundos[46]. Los hallazgos típicos en la RM fueron lesiones múltiples de 2-7 mm, que se visualizan mejor en las imágenes potenciadas en T_2, sin edema cerebral asociado ni efecto de masa; estas lesiones aparecían diseminadas por todo el cerebro, pero eran más frecuentes en la sustancia blanca subcortical y profunda de los hemisferios cerebrales (fig. 161-3A)[61,65]. En un estudio de ocho pacientes con encefalitis por virus Nipah en Malasia, todos ellos tenían múltiples focos bilaterales pequeños de prolongación de T_2 en la sustancia blanca subcortical y profunda, así como en las áreas periventriculares y el cuerpo calloso[66]. Cinco pacientes también tenían afectación cortical, tres presentaban lesiones del tronco del encéfalo y uno tenía una lesión del tálamo. En cinco de los pacientes, las imágenes potenciadas en difusión (IPD) mostraron un aumento de la señal. Cuatro pacientes presentaban realce leptomeníngeo y cuatro mostraban realce de las lesiones parenquimatosas. En un estudio de seguimiento realizado un mes después del brote de Malasia, 5 de 12 pacientes tenían focos pequeños generalizados de hiperintensidad de señal en las imágenes potenciadas en T_1, sobre todo en la corteza cerebral[67]. Las IPD mostraron una atenuación

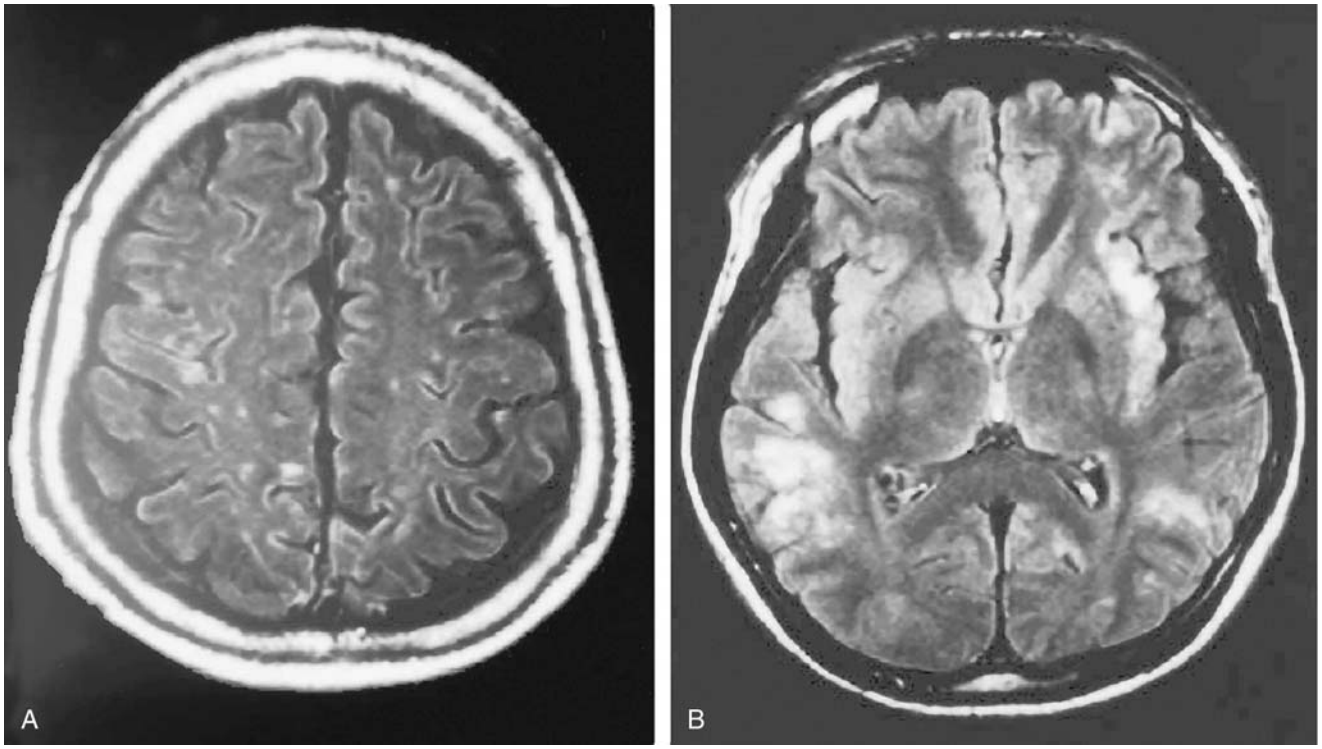


Figura 161-3 Hallazgos en cortes axiales de resonancia magnética en pacientes con encefalitis por virus Nipah, en la fase aguda (A) y en la recidiva (B). Se ha usado la secuencia FLAIR (recuperación de la inversión de fluido atenuado). A, Múltiples lesiones discretas e hiperintensas en la sustancia blanca y gris de un paciente con encefalitis aguda por virus Nipah. **B,** Lesiones confluentes que afectan sobre todo a la sustancia gris cortical en un paciente con recidiva de una encefalitis por el virus Nipah. (*Reimpresa de Goh KJ, Tan CT, Chew NK y cols. Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia.* N Engl J Med. *2000;342:1229-1235, con autorización. Copyright 2000, Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.*)

de la señal o su desaparición con el tiempo. A los 6 meses de seguimiento, no hubo evidencia radiológica de progresión o recidiva. En tres pacientes que fueron sometidos a resonancia magnética por una encefalitis aguda por el virus Nipah en Bangladesh, se observaron lesiones confluentes de hiperintensidad de señal, tanto en la sustancia gris como en la blanca[68].

En algunos pacientes se produjo una recidiva y/o una encefalitis de aparición tardía después de los brotes de Malasia y Bangladesh[61,65,69,70]. En un estudio realizado 24 meses después del brote de Malasia, que incluyó a 160 pacientes que sobrevivieron a la infección por el virus Nipah, se observó que 12 pacientes (7,5%) habían desarrollado una recidiva de la encefalitis[69]. De 89 pacientes que al principio tenían una enfermedad no encefalítica o una infección asintomática, 10 (11%) tenían una encefalitis de inicio tardío, con un intervalo medio hasta la aparición de hallazgos neurológicos de 8,4 meses. Cuatro de los 22 pacientes (18%) con recidiva o encefalitis de inicio tardío fallecieron. La RM cerebral de los pacientes con recidiva de la enfermedad solía mostrar lesiones irregulares confluentes en la sustancia gris cortical (v. fig. 161-3B)[61,65,69].

En un estudio sobre el pronóstico neurológico y funcional a largo plazo, realizado con 22 pacientes procedentes de Bangladesh que sobrevivieron a la enfermedad por virus Nipah, 17 de los cuales habían tenido encefalitis y cinco enfermedad febril, todos excepto uno presentaron fatiga incapacitante que se prolongó durante una media de 5 meses (rango de 8 días a 8 meses)[70]. Siete de 17 pacientes (41%) con encefalitis, pero ninguno con enfermedad febril, tuvieron déficit neurológico persistente, con encefalopatía, parálisis de la motricidad ocular, distonía cervical, debilidad focal y parálisis facial. Cuatro pacientes presentaron anomalías neurológicas de inicio tardío durante los meses siguientes a la enfermedad aguda.

ANOMALÍAS ANALÍTICAS Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La leucopenia (11%), trombocitopenia (30%) y la elevación de la concentración de la alanina aminotransferasa (33%) y la aspartato aminotransferasa (42%) fueron las anomalías analíticas más frecuentes en el brote de Malasia[61]. El LCR presentaba anomalías (elevación del recuento de leucocitos y/o hiperproteinorraquia) en el 75% de 92 pacientes evaluados; la media del recuento de leucocitos en el LCR fue de 41 células/µl (rango, 0-842 células/µl), y la concentración media de proteínas fue de 0,69 g/l (rango, 0,12-2,15 g/l)[61]. La glucorraquia fue normal en todos los pacientes. A diferencia del brote de Malasia, los 18 pacientes evaluados durante un brote en India y 4 de 6 pacientes evaluados durante los brotes de Bangladesh tenían un recuento normal de glóbulos blancos en el LCR ($\leq$5 células/µl)[7,10]. Entre los pacientes con infección aguda por virus Nipah en Malasia, los anticuerpos específicos contra el virus estaban presentes en el suero en más del 70% de las muestras, pero en menos de un tercio de las muestras de LCR[46]. El aislamiento del virus Nipah en el LCR mostraba una intensa correlación con la mortalidad[71]. Las muestras almacenadas de LCR de 84 pacientes con encefalitis por virus Nipah (27 mortales y 57 no mortales) fueron cultivadas para el virus Nipah, que pudo cultivarse a partir del LCR de 17 casos mortales y 1 caso no mortal[71]. El ME de transmisión con tinción negativa de muestras de LCR también se puede utilizar para detectar el virus Nipah[72]. Otros métodos que se han desarrollado para la detección del virus son la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), las pruebas de neutralización del suero y los anticuerpos monoclonales[73-75].

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El virus Nipah causa una vasculitis multiorgánica con una predilección por el sistema nervioso central[76,77]. En la autopsia, los pacientes con infección por el virus Nipah del brote de Malasia, mostraban una amplia afectación endotelial, caracterizada por vasculitis, trombosis, isquemia y necrosis parenquimatosa. Esto fue más marcado en el sistema nervioso central, aunque los pulmones, el corazón y los riñones también estaban afectados. En los vasos afectados se apreciaba la formación de células gigantes sincitiales. Se detectaron inclusiones virales tanto por microscopia óptica como por ME. Las pruebas inmunohistoquímicas revelaron la presencia de antígenos del virus Nipah en las células endoteliales y del músculo liso de los vasos sanguíneos, así como en las neuronas y otras células afectadas.

TRATAMIENTO

La clave del tratamiento para la infección por el virus Nipah son los cuidados de soporte, incluida la vigilancia en la unidad de cuidados intensivos para pacientes con enfermedades graves. En un ensayo clínico sin enmascaramiento de ribavirina oral o intravenosa en pacientes con encefalitis por virus Nipah en Malasia, 45 de los 140 pacientes (32%) del grupo de ribavirina fallecieron, en comparación con 29 de 54 (54%) en el grupo control[78]. A pesar de que estas observaciones sugieren que la ribavirina es beneficiosa, no es posible sacar conclusiones acerca de su eficacia.

PREVENCIÓN

No se dispone de vacuna para la prevención del virus Nipah, aunque se han estudiado varias en modelos de animales, como las proteínas recombinantes F y G del virus Nipah expresadas en el virus vaccinia, las proteínas de unión solubles recombinantes de los virus Nipah y Hendra, así como vectores vacunales basados en la viruela del canario que transportan genes de las proteínas F o G del virus Nipah[21,79,80]. También se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales pueden neutralizar los virus Nipah y Hendra in vitro[81].

Virus Hendra

EPIDEMIOLOGÍA

En septiembre de 1994, apareció un brote de un enfermedad respiratoria aguda en caballos purasangre en Queensland, Australia[1,82]. Los caballos afectados presentaban fiebre, edema facial, dificultad respiratoria grave, ataxia y una abundante secreción nasal espumosa, a veces sanguinolenta. El caso índice fue el de una yegua embarazada pastante que murió después de dos días de enfermedad. Durante las siguientes dos semanas, 13 caballos más del mismo establo murieron o fueron sacrificados. Cuatro caballos sobrevivieron, dos de ellos con secuelas neurológicas leves y otros tres más mostraron una seroconversión asintomática. En el plazo de una semana desde la muerte del caso índice equino, un entrenador de caballos y un trabajador de los establos sufrieron un cuadro seudogripal grave. El entrenador falleció tras desarrollar una insuficiencia respiratoria y renal, mientras que el mozo de cuadra se recuperó. En ambos casos humanos, se detectó una infección por el virus Hendra mediante aislamiento en cultivos virales, inmunomicroscopia electrónica, serología y PCR con cebadores derivados de otros paramixovirus[1,28,82].

En octubre de 1995, se descubrió de manera retrospectiva otro brote de virus Hendra, tras la muerte del propietario de una granja de caballos purasangre que sufrió una recidiva de una encefalitis, 13 meses después de un episodio leve y autolimitado de meningitis[2]. Con posterioridad, se determinó que dos caballos habían fallecido en agosto de 1994, en su granja de Mackay, en el centro de Queensland, Australia, a unos 1.000 km del lugar del brote original. El primer ejemplar era un purasangre gestante que había desarrollado un cuadro grave de dificultad respiratoria, ataxia y edema en las mejillas y la fosa supraorbitaria durante un período de 24 horas. El segundo caballo, un potro de dos años, había lamido la cara de la yegua muerta a través de una cerca y murió 11 días después, tras un cuadro de 24 horas de temblores musculares, deambulación sin rumbo y secreciones nasales hemorrágicas. El agente etiológico se denominó inicialmente Morbillivirus equino, pero después se cambió este nombre por el de virus Hendra, el nombre de la zona donde se describió el primer brote[83].

En 2004, una veterinaria de Cairns, Queensland, desarrolló un cuadro de fiebre, tos seca, dolor de garganta, linfadenopatía cervical, mialgias y malestar general, una semana después de realizar la autopsia de un caballo al que se diagnosticó más tarde una infección por el virus Hendra[3]. La veterinaria fue diagnosticada de infección por este virus mediante serologías de convalecencia, pero se recuperó del todo. Un brote en cinco caballos en Brisbane, Queensland, en julio de 2008, dio lugar a la infección por el virus Hendra en dos veterinarios, uno de los cuales falleció[4].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Se llevó a cabo un estudio serológico entre especies salvajes, que estaban presentes en los focos de los brotes[17]. Se analizaron 168 ejemplares de más de 16 especies, incluidos roedores, marsupiales, aves, anfibios e insectos, pero ninguno resultó seropositivo para el virus Hendra. Después se pensó en la posibilidad de que fuesen los pájaros migratorios y los zorros voladores (murciélagos del género *Pteropus*) los probables reservorios, dada su presencia en las dos regiones con brotes declarados y su capacidad de cubrir grandes distancias. Se detectaron anticuerpos anti-Hendra en varios tipos de zorros voladores a lo largo y ancho de Queensland. Posteriormente, se aisló el virus en el aparato reproductor de una hembra de zorro volador de cabeza gris gestante que quedó atrapada en una valla metálica y de tejidos de los fetos abortados[18]. Las cepas encontradas en los murciélagos eran idénticas a la que infectó a los caballos que murieron. Se cree que los zorros voladores sufren una infección subclínica[83-85].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas de la infección por virus Hendra oscilan de un cuadro seudogripal autolimitado a un síndrome respiratorio mortal. El período de incubación es de alrededor de 5 a 8 días[1,3,31,82]. Un paciente presentó un síndrome seudogripal, con fiebre, mialgias, cefalea, letargo y vértigo[1]. Presentó malestar durante 6 semanas, pero luego se recuperó. Otra persona tenía tos seca, dolor de garganta, linfadenopatía cervical, mialgias, fatiga y fiebre que duraron 4 días[3]. La enfermedad se prolongó un total de 8 días. Otro paciente presentó un cuadro similar, pero desarrolló con rapidez dificultad respiratoria, que requirió ventilación mecánica[1,28]. Este paciente también tuvo acidosis, deshidratación y trombosis arterial en su extremidad inferior derecha, así como irritabilidad cardíaca. Murió seis días después del inicio de la enfermedad por una parada cardíaca asistólica.

Se produjo una recidiva de la encefalitis en un paciente 14 meses después de que un caballo al que él había cuidado muriera a causa del virus Hendra[2]. Era un varón de 35 años de edad que tuvo meningitis aséptica en agosto de 1994, después de cuidar a dos caballos enfermos y de ayudar en sus autopsias. Al principio, presentó dolor de garganta, cefalea, somnolencia, vómitos y rigidez del cuello. Se le detectaron 560 leucocitos/µl en el LCR, con un predominio de polimorfonucleares, con cultivos bacterianos y virales negativos. Se recuperó por completo, pero 13 meses más tarde desarrolló irritabilidad, lumbalgia y una crisis comicial. Durante la semana siguiente, tuvo febrícula y crisis comiciales recidivantes. El 7.° día de hospitalización, tuvo una hemiplejía derecha, signos troncencefálicos y una disminución del nivel de consciencia que requirió intubación. Permaneció con fiebre e inconsciente y la actividad EEG mostraba crisis comiciales a pesar del control clínico aparente. Falleció a los 25 días del ingreso.

ANOMALÍAS ANALÍTICAS Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Uno de los pacientes que fallecieron debido a la infección por el virus Hendra tuvo trombocitopenia y elevación de las concentraciones de creatina cinasa, lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y glutamiltransferasa[28]. También presentaba signos de deshidratación y acidosis. Por el contrario, un paciente que sobrevivió no mostraba anomalías analíticas[31].

El virus Hendra forma sincitios cuando crece en células Vero[29]. Este efecto citopático y los hallazgos típicos de ME de una nucleocápside en espiga y el aspecto de doble capa de las protuberancias de superficie de la envuelta viral ayudan a su identificación[28,29]. Otros métodos de detección son el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para IgM e IgG en el suero o LCR y también un análisis de neutralización de suero[86].

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La autopsia del entrenador de caballos que falleció debido a infección aguda por virus Hendra mostró una neumonía intersticial, caracterizada por congestión pulmonar, edema y hemorragia[28,82]. El estudio histológico reveló alveolitis necrosante focal con células gigantes, formación de sincitios e inclusiones virales. También tenía una miocarditis crónica leve y regiones de inflamación con necrosis renal, así como una embolia pulmonar[82]. El tejido renal inoculado en cultivos celulares causó la formación de sincitios, mientras que el tejido pulmonar, hepático y esplénico no tuvo efecto citopático[28,82].

La autopsia del paciente que falleció por una recidiva de encefalitis evidenció una leptomeningitis con un infiltrado celular que contenía linfocitos y células plasmáticas[2]. Había pequeños focos de necrosis en la corteza cerebral, los ganglios basales, el tronco del encéfalo y el cerebelo, mientras que la sustancia blanca subcortical estaba respetada. Se observaron unas células endoteliales multinucleadas atípicas en el cerebro, el hígado, el bazo y los pulmones. La tinción inmunohistoquímica del tejido cerebral fue positiva para el virus Hendra. La microscopia electrónica mostró agregados de nucleocápsides en los restos de celulares. El virus Hendra no se pudo cultivar a partir del cerebro.

TRATAMIENTO

Debido a que no se han ensayado tratamientos antivirales específicos para la infección por virus Hendra, las únicas medidas aplicadas son de soporte, como hidratación intravenosa y ventilación mecánica cuando esté indicado. Existen datos de actividad in vitro de la ribavirina frente al virus Hendra[78]. Este fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza una proporción media LCR/plasma de 0,7[87].

Aparición de los Henipavirus

Los análisis filogenéticos muestran que los virus Nipah y Hendra son virus antiguos[28,88], lo que sugiere que su reciente aparición se ha debido a factores ecológicos más que a mutaciones propias[83]. El cambio ecológico que acercó a los zorros voladores a los caballos, cerdos y seres humanos fue probablemente el principal factor contribuyente para la aparición de los virus Hendra y Nipah. La deforestación ha hecho que los zorros voladores se desplacen a las zonas urbanas y suburbanas para usar los árboles en estas áreas para guarecerse. De hecho, la granja de cerdos donde se produjo el gran brote de infección por el virus Nipah en Malasia también era un huerto de frutales, lo que significa que los zorros voladores estaban muy cerca de los cerdos. La corta distancia entre las viviendas humanas y el transporte de cerdos a través Malasia y Singapur dieron lugar a una mayor propagación de la enfermedad.

Virus Menangle

EPIDEMIOLOGÍA

Entre abril y septiembre de 1997, la tasa de partos en una granja de cerdos de Nueva Gales del Sur, Australia, descendió del 82% al 60%[16]. Disminuyó el número de crías nacidas vivas y aumentó el de las que nacían muertas, además de producirse algunos abortos. Los fetos muertos al nacer presentaban anomalías, como degeneración grave del cerebro y la médula espinal, artrogriposis, braquignatia y, en ocasiones, derrames cavitarios fibrinosos e hipoplasia pulmonar[4]. El 96% de los cerdos de la granja afectada presentaban anticuerpos neutralizantes frente al virus, mientras que las muestras de suero y plasma procedentes de cerdos de la misma granja, pero recogidas antes de mayo de 1997, eran negativas[16,89].

Se encontró una gran colonia de murciélagos frugívoros anidando a menos de 200 m de la granja de cerdos afectados entre octubre y abril[16]. Estos animales fueron rápidamente objeto de estudio, dada su proximidad a los cerdos y el antecedente del brote de virus Hendra. De las 125 muestras séricas recogidas en murciélagos frugívoros de Nueva Gales del Sur y Queensland, Australia, 42 (el 34%) fueron positivas para anticuerpos neutralizantes frente al virus Menangle. Se encontraron anticuerpos en diversas especies de este tipo de murciélagos[90]. Los análisis serológicos de animales de otras especies de la zona, como roedores, aves, ganado vacuno, ovejas, gatos y un perro fueron negativos en todos los casos[16].

Se realizaron pruebas serológicas a 251 personas con una posible exposición a los cerdos infectados[16]. Sólo dos de ellas tenían anticuerpos neutralizantes, una de cuales trabajó en la granja afectada y la otra trabajaba en una granja de cerdos que había recibido un cargamento de animales de la granja afectada. Ambas personas habían tenido un cuadro seudogripal durante la semana posterior a la exposición al

probable material infeccioso. También fueron evaluados para una amplia gama de virus, bacterias y parásitos que podían haber causado esa sintomatología, pero ninguna de las pruebas sugirió otro diagnóstico[15].

PATOGENIA

Se ha propuesto que la transmisión por vía respiratoria es el modo probable de diseminación entre los cerdos, pero no está tan claro cómo se propaga el virus de los cerdos a los seres humanos[15]. Ambas personas que se infectaron habían tenido contacto con líquidos corporales de cerdos infectados. La primera de ellas ayudaba en el parto de cerdos y refirió que, durante el proceso, a veces se producían salpicaduras del líquido amniótico o de sangre. También indicó que solía tener pequeñas heridas en las manos y antebrazos. El segundo paciente realizó autopsias a cerdos sin utilizar guantes o gafas protectoras. Se sabe poco sobre la patogenia y la anatomía patológica del virus Menangle, pero es probable que tenga similitudes con los virus Hendra y Nipah, dada su capacidad de saltar de los murciélagos frugívoros a los cerdos y a los seres humanos, y su relación filogenética con los *Henipavirus*.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La primera persona infectada por el virus Menangle debutó a primeros de junio de 1997 con un cuadro agudo de malestar general y escalofríos, que dieron paso a una cefalea intensa y mialgias[15]. El paciente tuvo que permanecer en cama durante 10 días. A los cuatro días de evolución, presentó una erupción macular eritematosa. Su médico señaló que, además de la erupción, también tenía dolor abdominal a la palpación y linfadenopatías. Después de dos semanas, el paciente se reincorporó al trabajo, aunque seguía teniendo fatiga. Perdió 10 kg de peso durante el proceso. En la evaluación realizada 2 meses después de la enfermedad, se observó la presencia de un leve dolor abdominal inferior derecho y esplenomegalia en la ecografía abdominal, con un hígado en el límite alto de la normalidad. Los análisis de orina, el hemograma completo, la bioquímica general y la velocidad de sedimentación globular (VSG), así como el nivel de proteína C reactiva (CRP) fueron normales.

El segundo paciente también enfermó a principios de junio de 1997, con un cuadro febril acompañado de escalofríos, temblores, diaforesis, malestar general, dolor de espalda, cefalea frontal intensa y fotofobia[15]. La cefalea duró 4-5 días. Al cuarto día de evolución, apareció una erupción eritematosa macular en el tronco, que duró 7 días. La fase aguda se prolongó durante unos 10 días, en los que el paciente perdió 3 kg. Dos meses después de la enfermedad, se sometió a una evaluación médica. El análisis de orina, hemograma completo, VSG y nivel de CRP, así como la bioquímica sanguínea fueron normales, excepto por una leve elevación de las enzimas hepáticas. Sin embargo, se observó que tenía anticuerpos frente a la hepatitis C, lo que hubiera podido explicar estos hallazgos. En la ecografía abdominal se observó una leve hepatomegalia y un tamaño del bazo en el límite superior de lo normal. Ambos pacientes presentaban anticuerpos contra el virus Menangle, con títulos de 1:128 y 1:512, respectivamente[3].

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray K, Rogers R, Selvey L, et al. A novel morbillivirus pneumonia of horses and its transmission to humans. *Emerg Infect Dis*. 1995;1:31-33.
2. O'Sullivan JD, Allworth AM, Paterson DL, et al. Fatal encephalitis due to novel paramyxovirus transmitted from horses. *Lancet*. 1997;349:93-95.
3. Hanna JN, McBride WJ, Brookes DL, et al. Hendra virus infection in a veterinarian. *Med J Aust*. 2006;185:562-564.
4. ProMED-mail. Hendra virus, human, equine—Australia (Queensland). ProMED mail. August 21, 2008;20080821.2606.
5. Outbreak of Hendra-like virus—Malaysia and Singapore, 1998-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:265-269.
6. Update: outbreak of Nipah virus—Malaysia and Singapore, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:335-337.
7. Chadha MS, Comer JA, Lowe L, et al. Nipah virus-associated encephalitis outbreak, Siliguri, India. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:235-240.
8. Hsu VP, Hossain MJ, Parashar UD, et al. Nipah virus encephalitis reemergence, Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2004;10: 2082-2087.
9. Montgomery JM, Hossain MJ, Carroll GD, et al. Risk factors for Nipah virus encephalitis in Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1526-1532.
10. Hossain MJ, Gurley ES, Montgomery JM, et al. Clinical presentation of Nipah virus infection in Bangladesh. *Clin Infect Dis*. 2008;46:977-984.
11. Gurley ES, Montgomery JM, Hossain MJ, et al. Person-to-person transmission of Nipah virus in a Bangladeshi community. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1031-1037.
12. Luby SP, Rahman M, Hossain MJ, et al. Foodborne transmission of Nipah virus, Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2006;12: 1888-1894.
13. ICDDR B. Person-to-person transmission of Nipah infection in Bangladesh, 2007. *Health Sci Bull*. 2007;5:2-6.
14. ICDDR B. Outbreaks of Nipah virus in Rajbari and Manikgonj, February 2008. *Health Sci Bull*. 2008;6:12-13.
15. Chant K, Chan R, Smith M, et al. Probable human infection with a newly described virus in the family Paramyxoviridae. The NSW Expert Group. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:273-275.
16. Philbey AW, Kirkland PD, Ross AD, et al. An apparently new virus (family Paramyxoviridae) infectious for pigs, humans, and fruit bats. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:269-271.
17. Young PL, Halpin K, Selleck PW, et al. Serologic evidence for the presence in *Pteropus* bats of a paramyxovirus related to equine morbillivirus. *Emerg Infect Dis*. 1996;2:239-240.
18. Halpin K, Young PL, Field HE, et al. Isolation of Hendra virus from pteropid bats: a natural reservoir of Hendra virus. *J Gen Virol*. 2000;81:1927-1932.
19. Yob JM, Field H, Rashdi AM, et al. Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in peninsular Malaysia. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:439-441.
20. Eaton BT, Broder CC, Middleton D, et al. Hendra and Nipah viruses: different and dangerous. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4: 23-35.
21. Halpin K, Mungall BA. Recent progress in henipavirus research. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2007;30: 287-307.
22. Yoneda M, Guillaume V, Ikeda F, et al. Establishment of a Nipah virus rescue system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:16508-16513.
23. Mayo MA. A summary of taxonomic changes recently approved by ICTV. *Arch Virol*. 2002;147:1655-1663.
24. Chua KB, Bellini WJ, Rota PA, et al. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science*. 2000;288:1432-1435.
25. Bowden TR, Westenberg M, Wang LF, et al. Molecular characterization of Menangle virus, a novel paramyxovirus which infects pigs, fruit bats, and humans. *Virology*. 2001;283:358-373.
26. Bowden TR, Boyle DB. Completion of the full-length genome sequence of Menangle virus: characterisation of the polymerase gene and genomic 5' trailer region. *Arch Virol*. 2005;150:2125-2137.
27. Wang L, Harcourt BH, Yu M, et al. Molecular biology of Hendra and Nipah viruses. *Microbes Infect*. 2001;3:279-287.
28. Murray K, Selleck P, Hooper P, et al. A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science*. 1995;268:94-97.
29. Hyatt AD, Zaki SR, Goldsmith CS, et al. Ultrastructure of Hendra virus and Nipah virus within cultured cells and host animals. *Microbes Infect*. 2001;3:297-306.
30. Yu M, Hansson E, Langedijk JP, et al. The attachment protein of Hendra virus has high structural similarity but limited primary sequence homology compared with viruses in the genus Paramyxovirus. *Virology*. 1998;251:227-233.
31. Rota PA, Ksiazek TG, Berlini WJ. Zoonotic paramyxoviruses. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical Virology*. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2009:889-903.
32. Bonaparte MI, Dimitrov AS, Bossart KN, et al. Ephrin-B2 ligand is a functional receptor for Hendra virus and Nipah virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:10652-10657.
33. Negrete OA, Levroney EL, Aguilar HC, et al. EphrinB2 is the entry receptor for Nipah virus, an emergent deadly paramyxovirus. *Nature*. 2005;436:401-405.
34. Negrete OA, Wolf MC, Aguilar HC, et al. Two key residues in ephrinB3 are critical for its use as an alternative receptor for Nipah virus. *PLoS Pathog*. 2006;2:e7.
35. Bowden TA, Aricescu AR, Gilbert RJ, et al. Structural basis of Nipah and Hendra virus attachment to their cell-surface receptor ephrin-B2. *Nat Struct Mol Biol*. 2008;15:567-572.
36. Lo MK, Rota PA. The emergence of Nipah virus, a highly pathogenic paramyxovirus. *J Clin Virol*. 2008;43:396-400.
37. Harcourt BH, Tamin A, Ksiazek TG, et al. Molecular characterization of Nipah virus, a newly emergent paramyxovirus. *Virology*. 2000;271:334-349.
38. Yu M, Hansson E, Shiell B, et al. Sequence analysis of the Hendra virus nucleoprotein gene: comparison with other members of the subfamily Paramyxovirinae. *J Gen Virol*. 1998;79:1775-1780.
39. Chan YP, Chua KB, Koh CL, et al. Complete nucleotide sequences of Nipah virus isolates from Malaysia. *J Gen Virol*. 2001;82:2151-2155.
40. Harcourt BH, Tamin A, Halpin K, et al. Molecular characterization of the polymerase gene and genomic termini of Nipah virus. *Virology*. 2001;287:192-201.
41. Li Z, Yu M, Zhang H, et al. Beilong virus, a novel paramyxovirus with the largest genome of non-segmented negative-stranded RNA viruses. *Virology*. 2006;346:219-228.

41a. Jack PJM, Boyle DB, Eaton BT, et al. The complete genome sequence of J virus reveals a unique genome structure in the family Paramyxoviridae. *J Virol*. 2005;79:10690-10700.

42. Harcourt BH, Lowe L, Tamin A, et al. Genetic characterization of Nipah virus, Bangladesh, 2004. *Emerg Infect Dis*. 2005;11: 1594-1597.
43. Calain P, Roux L. The rule of six, a basic feature for efficient replication of Sendai virus defective interfering RNA. *J Virol*. 1993;67:4822-4830.
44. Chua KB, Goh KJ, Wong KT, et al. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet*. 1999;354:1257-1259.
45. Paton NI, Leo YS, Zaki SR, et al. Outbreak of Nipah-virus infection among abattoir workers in Singapore. *Lancet*. 1999;354:1253-1256.
46. Chua KB. Nipah virus outbreak in Malaysia. *J Clin Virol*. 2003;26:265-275.
47. Parashar UD, Sunn LM, Ong F, et al. Case-control study of risk factors for human infection with a new zoonotic paramyxovirus, Nipah virus, during a 1998-1999 outbreak of severe encephalitis in Malaysia. *J Infect Dis*. 2000;181:1755-1759.
48. Lam SK, Chua KB. Nipah virus encephalitis outbreak in Malaysia. *Clin Infect Dis*. 2002;34:S48-S51.
49. Chua KB, Lam SK, Goh KJ, et al. The presence of Nipah virus in respiratory secretions and urine of patients during an outbreak of Nipah virus encephalitis in Malaysia. *J Infect*. 2001;42:40-43.
50. Mounts AW, Kaur H, Parashar UD, et al. A cohort study of health care workers to assess nosocomial transmissibility of Nipah virus, Malaysia, 1999. *J Infect Dis*. 2001;183:810-813.
51. Chan KP, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. A survey of Nipah virus infection among various risk groups in Singapore. *Epidemiol Infect*. 2002;128:93-98.
52. Tan CT, Tan KS. Nosocomial transmissibility of Nipah virus. *J Infect Dis*. 2001;184:1367.
53. World Health Organization. Nipah outbreak in India and Bangladesh. WHO Newsletter: available at <http://www.searo.who.int/en/Section10/Section372_13452.htm>.
54. ICDDR B. Outbreaks of encephalitis due to Nipah/Hendra-like viruses, Western Bangladesh. *Health Sci Bull*. 2003;1:1-6.
55. ICDDR B. Person-to-person transmission of Nipah virus during outbreak in Faridpur District, 2004. *Health Sci Bull*. 2004;2:5-9.
56. Gurley ES, Montgomery JM, Hossain MJ, et al. Risk of nosocomial transmission of Nipah virus in a Bangladesh hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:740-742.
57. Chua KB, Koh CL, Hooi PS, et al. Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying-foxes. *Microbes Infect*. 2002;4:145-151.
58. Reynes JM, Counor D, Ong S, et al. Nipah virus in Lyle's flying foxes. *Cambodia. Emerg Infect Dis*. 2005;11:1042-1047.
59. Wacharapluesadee S, Lumlertdacha B, Boongird K, et al. Bat Nipah virus. *Thailand. Emerg Infect Dis*. 2005;11:1949-1951.
60. Sendow I, Field HE, Curran J, et al. Henipavirus *in Pteropus vampyrus* bats, Indonesia. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:711-712.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

61. Goh KJ, Tan CT, Chew NK, et al. Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *N Engl J Med*. 2000;342:1229-1235.
62. Tan CT, Chua KB. Nipah virus encephalitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10:315-320.
63. Chong HT, Kunjapan SR, Thayaparan T, et al. Nipah encephalitis outbreak in Malaysia; clinical features in patients from Seremban. *Can J Neurol Sci*. 2002;29:83-87.
64. Lee KE, Umapathi T, Tan CB, et al. The neurological manifestations of Nipah virus encephalitis, a novel paramyxovirus. *Ann Neurol*. 1999;46:428-432.
65. Sarji SA, Abdullah BJ, Goh KJ, et al. MR imaging features of Nipah encephalitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175:437-442.
66. Lim CC, Sitoh YY, Hui F, et al. Nipah viral encephalitis or Japanese encephalitis? MR findings in a new zoonotic disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:455-461.
67. Lim CC, Lee KE, Lee WL, et al. Nipah virus encephalitis: serial MR study of an emerging disease. *Radiology*. 2002;222:219-226.
68. Quddus R, Alam S, Majumdar MA, et al. A report of 4 patients with Nipah encephalitis from Rajbari district, Bangladesh in the January 2004 outbreak. *Neurol Asia*. 2004;9:33-37.
69. Tan CT, Goh KJ, Wong KT, et al. Relapsed and late-onset Nipah encephalitis. *Ann Neurol*. 2002;51:703-708.
70. Sejvar JJ, Hossain J, Saha SK, et al. Long-term neurological and functional outcome in Nipah virus infection. *Ann Neurol*. 2007;62:235-242.
71. Chua KB, Lam SK, Tan CT, et al. High mortality in Nipah encephalitis is associated with presence of virus in cerebrospinal fluid. *Ann Neurol*. 2000;48:802-805.
72. Chow VT, Tambyah PA, Yeo WM, et al. Diagnosis of Nipah virus encephalitis by electron microscopy of cerebrospinal fluid. *J Clin Virol*. 2000;19:143-147.
73. Wacharapluesadee S, Hemachudha T. Duplex nested RT-PCR for detection of Nipah virus RNA from urine specimens of bats. *J Virol Methods*. 2007;141:97-101.
74. Bossart KN, McEachern JA, Hickey AC, et al. Neutralization assays for differential henipavirus serology using Bio-Plex protein array systems. *J Virol Methods*. 2007;142:29-40.
75. Zhu Z, Bossart KN, Bishop KA, et al. Exceptionally potent cross-reactive neutralization of Nipah and Hendra viruses by a human monoclonal antibody. *J Infect Dis*. 2008;197:846-853.
76. Hooper P, Zaki S, Daniels P, et al. Comparative pathology of the diseases caused by Hendra and Nipah viruses. *Microbes Infect*. 2001;3:315-322.
77. Wong KT, Shieh WJ, Kumar S, et al. Nipah virus infection: pathology and pathogenesis of an emerging paramyxoviral zoonosis. *Am J Pathol*. 2002;161:2153-2167.
78. Chong HT, Kamarulzaman A, Tan CT, et al. Treatment of acute Nipah encephalitis with ribavirin. *Ann Neurol*. 2001;49:810-813.
79. Guillaume V, Contamin H, Loth P, et al. Nipah virus: vaccination and passive protection studies in a hamster model. *J Virol*. 2004;78:834-840.
80. Weingartl HM, Berhane Y, Caswell JL, et al. Recombinant Nipah virus vaccines protect pigs against challenge. *J Virol*. 2006;80:7929-7938.
81. Zhu Z, Dimitrov AS, Bossart KN, et al. Potent neutralization of Hendra and Nipah viruses by human monoclonal antibodies. *J Virol*. 2006;80:891-899.
82. Selvey LA, Wells RM, McCormack JG, et al. Infection of humans and horses by a newly described morbillivirus. *Med J Aust*. 1995;162:642-645.
83. Field H, Young P, Yob JM, et al. The natural history of Hendra and Nipah viruses. *Microbes Infect*. 2001;3:307-314.
84. Williamson MM, Hooper PT, Selleck PW, et al. Experimental Hendra virus infection in pregnant guinea-pigs and fruit bats *(Pteropus poliocepha*lus). *J Comp Pathol*. 2000;122:201-207.
85. Williamson MM, Hooper PT, Selleck PW, et al. Transmission studies of Hendra virus (equine morbillivirus) in fruit bats, horses and cats. *Aust Vet J*. 1998;76:813-818.
86. Daniels P, Ksiazek T, Eaton BT. Laboratory diagnosis of Nipah and Hendra virus infections. *Microbes Infect*. 2001;3:289-295.
87. Connor E, Morrison S, Lane J, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of systemic ribavirin in children with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:532-539.
88. Gould AR. Comparison of the deduced matrix and fusion protein sequences of equine morbillivirus with cognate genes of the Paramyxoviridae. *Virus Res*. 1996;43:17-31.
89. Kirkland PD, Love RJ, Philbey AW, et al. Epidemiology and control of Menangle virus in pigs. *Aust Vet J*. 2001;79:199-206.
90. Philbey AW, Kirkland PD, Ross AD, et al. Infection with Menangle virus in flying foxe*s (Ptero*pus spp.) in Australia. *Aust Vet J*. 2008;86:449-454.

162

Virus de la estomatitis vesicular y virus relacionados

STEVEN M. FINE

El virus de la estomatitis vesicular (VEV) provoca principalmente una afección vesicular en los animales domésticos que recuerda a la fiebre aftosa o glosopeda. Los brotes de esta enfermedad en rebaños de ganado reducen la producción y conllevan restricciones en el transporte y venta de los animales y los productos derivados de éstos, lo que provoca pérdidas económicas significativas. Este virus infecta a un alto porcentaje de personas en zonas endémicas; la enfermedad que provoca en el ser humano suele ser leve, si bien puede producirse una morbilidad considerable. Además, el VEV tiene en la actualidad un papel destacado en la investigación de biología molecular que requiere la transducción de material genético a células diana, pues la glucoproteína G del VEV puede unirse a numerosos tipos celulares diferentes, además de ser un vector de vacunas.

Clasificación y morfología

El virus de la estomatitis vesicular (VEV) es un virus con envoltura cuyo genoma es un ARN monocatenario de sentido negativo, que codifica cinco proteínas estructurales: la glucoproteína (G), la proteína de membrana (o matriz) (M), la nucleoproteína (N) y dos proteínas internas (L y P)[1,2]. Pertenece a la familia Rhabdoviridae, género *Vesiculovirus*[3], y adquiere la forma de bala característica de los virus de esta familia. Unas 1.200 copias idénticas de la proteína G recubren su superficie, formando una estructura compacta y ordenada con espículas, que contiene un único determinante antigénico accesible a los anticuerpos neutralizantes[4,5]. De las nueve especies de virus vesiculares confirmadas y de las otras 22 posibles descubiertas hasta la fecha (v. tabla 162-1), sólo seis provocan enfermedades en animales o seres humanos: EV (estomatitis vesicular)-New Jersey (EV-NJ), EV-Indiana (EV-I), EV-Alagoas, Chandipura, Isfahán y Piry[6-9].

Biología molecular

La proteína G del VEV se une a la superficie de la mayoría de tipos celulares, de manera que los biólogos moleculares a menudo reemplazan las proteínas de las envueltas de otros vectores virales por esta proteína, ya que así expanden el abanico de huéspedes potenciales del vector. Los virus producidos en líneas celulares que expresan la proteína G del VEV en su superficie están así *seudotipificados* con esta proteína y pueden infectar a una gran variedad de células, lo cual resulta muy útil para la transducción de genes[10,11]. El VEV también se utiliza como vector de expresión en el desarrollo de vacunas[12,13]. Actualmente se está ensayando un vector vivo atenuado de VEV para su uso en vacunas del VIH[14], fiebre de Ébola[15], paludismo[16] y gripe aviar[17].

Epidemiología

EPIZOOTIAS

En Norteamérica, la enfermedad por el VEV provocada por los tipos EV-NJ o EV-I aparece en brotes epizoóticos esporádicos en caballos domésticos y ganado vacuno, sobre todo en el centro y suroeste de EE.UU., Canadá y México. Se produjeron brotes de EV-I en 1942, 1956, 1964, 1965, 1997 y 1998[18], y de EV-NJ en 1944, 1949, 1957, 1963, 1982, 1985, 1995, 1997 y 2006[19,20]. Estos brotes suelen empezar a finales de la primavera, se extienden entre rebaños cercanos y lejanos y se resuelven después de que comiencen las heladas. No se conoce el vector de transmisión, aunque se sospecha de algunos insectos. El VEV se aisló en un mosquito durante un brote epizoótico en Nuevo México[21], y también en moscas enanas hematófagas (quironómidos) y moscas negras, que podrían transportar el virus a largas distancias[22-24]. El brote epizoótico que ocurrió en 1995 en el suroeste de EE.UU. comenzó en mayo, afectando a caballos de Nuevo México y en el mes de octubre se había extendido a 367 explotaciones ganaderas en Arizona, Colorado, Nuevo México, Utah y Wyoming. El 78% de los casos aparecieron en caballos y el 22% en ganado vacuno, con un caso en una llama. Las pérdidas estimadas en la producción, las cuarentenas y las restricciones a las ferias de ganado, subastas y rodeos se calculan en unos 50-100 millones de dólares[19].

ENZOOTIAS

Cada año se declaran brotes previsibles de enfermedad por EV-NJ enzoótico a principios de la estación seca (noviembre), que suelen prolongarse hasta marzo en zonas de Centroamérica y Sudamérica y en la isla de Ossabaw en Georgia, EE.UU. Las granjas con las mayores tasas de ataque suelen ser las más cercanas a los bosques y las que tienen aves de corral[25]. En Costa Rica, un año enfermó el 9-11% del ganado vacuno de las granjas afectadas, lo cual significó el 2,6% del total del país[25,26]. Los factores que aumentan el riesgo de que un animal sufra la enfermedad son la lactancia y un gran aumento agudo del título de anticuerpos frente al VEV, pero la existencia de otras afecciones no predispone a la enfermedad[25]. No se conoce el vector ni el reservorio de la enfermedad enzoótica, pero en estas zonas los flebotomos son portadores del virus[6-8,27-29] y pueden transmitirlo a otros animales y también de forma transovárica a su descendencia, donde éste puede replicarse[28,30,31]. Los mosquitos también albergan el VEV y pueden transmitirlo a otros animales en los laboratorios de experimentación[32]. Además, puede haber una transmisión horizontal entre moscas negras infectadas y no infectadas que se alimenten del mismo ratón no infectado[24]. La alta prevalencia de anticuerpos frente al virus EV-NJ en vacas de las áreas enzoóticas de Costa Rica (el 82% para EV-NJ y el 17,7% para EV-I)[26] indica que hay una elevada probabilidad de infección a lo largo de la vida del animal y que, probablemente, muchas de estas infecciones cursan de forma subclínica. Dichos anticuerpos también aparecen en animales salvajes de estas zonas: contra el EV-I sobre todo en especies arbóreas y semiarbóreas, y contra el EV-NJ en murciélagos, carnívoros, algunos roedores y ciervos de cola blanca[33,34]. Los animales con altos títulos de anticuerpos neutralizantes pueden reinfectarse con otras cepas del virus[25].

ENFERMEDAD EN ANIMALES

La infección por el virus de la estomatitis vesicular produce una enfermedad vesicular aguda en caballos, ganado vacuno, cerdos, cabras, llamas y algunos animales salvajes[19,35]. Después de un período de incubación de 2-8 días, aparece un cuadro febril con hipersalivación y formación de ampollas o vesículas dentro y alrededor de la boca y la nariz, e incluso en las pezuñas o las ubres. Estas vesículas pueden explotar y el epitelio se puede desprender, lo que deja extensas áreas expuestas e irritadas, que pueden complicarse por una sobreinfección bacteriana, con mastitis o cojeras por las lesiones en las pezuñas. A veces también aparecen manifestaciones sistémicas no vesiculares debilitantes como fiebre y pérdida de peso, pero la mayoría de los ejemplares se recuperan después de 2-3 semanas[25,36], si bien se puede seguir detectando ARN del virus[37].

ENFERMEDAD EN SERES HUMANOS

Las personas suelen contraer el VEV por contacto estrecho con animales infectados[38,39]. La mayoría de las infecciones por VEV en el ser humano pasan desapercibidas, lo que indica bien una enfermedad leve o una forma subclínica, sin embargo, la infección no siempre es benigna. De los ocho cuidadores de animales que contrajeron el virus

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 162-1 Virus vesiculares

Especies	*Lugar de aislamiento*
VS-Indiana	Estados Unidos
VS-Nueva Jersey	Estados Unidos
VS-Alagoas	Brasil[6]
VS-Carajas	Brasil[8]
Maraba	Brasil[8]
Piry	Brasil
Cocal	Trinidad[18]
Chandipura	India[64,65]
Isfahán	Irán[7]

Adaptada de Travassos da Rosa AP, Tesh RB, Travassos da Rosa JF y cols. Carajas and Maraba viruses, two new vesiculoviruses isolated from phlebotomine sand flies in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 1984;33:999-1006; y de la base de datos ICTV del 2002 International Committee on Taxonomy of Viruses. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb.

EV-I durante un episodio epizoótico de 1965 que afectó al ganado vacuno, siete presentaron síntomas como fiebre, malestar general, mialgias, vómitos y faringitis, y dos de ellos desarrollaron lesiones vesiculares orales en 24-48 horas. La mayoría de los afectados sufrieron un cuadro leve con una recuperación rápida, pero un varón previamente sano tuvo lesiones orofaríngeas, linfadenopatías y una pérdida ponderal de 8 kg en tres semanas[36]. En otro caso, un trabajador de un laboratorio sufrió una autoinoculación con el virus EV-I y a las 30 horas desarrolló un cuadro febril con escalofríos, dolor retroorbitario, mialgias, náuseas, vómitos y diarrea, que se resolvió en tres días[40].

En crías de ratón, el virus de la estomatitis vesicular es neurotrópico[41], y se conocen al menos dos casos de meningoencefalitis por este virus en pacientes pediátricos. En un caso, un niño de 3 años de edad de Panamá infectado con el virus EV-I tuvo fiebre, escalofríos, vómitos y crisis comiciales tónico-clónicas generalizadas. Este niño aún tenía secuelas neurológicas en el momento del alta hospitalaria[9].

El virus Chandipura es un virus vesicular relacionado, que parece infectar al ser humano con más facilidad que el VEV y se ha implicado recientemente en brotes de encefalitis en zonas de India. En 2003, se produjo un brote de encefalitis en niños en Andra Paresh, India, con una tasa de letalidad alta (183 de 329 casos, lo que supone un 55%). El virus Chandipura se detectó en 28 de 51 casos (51%), bien por la presencia de ARN viral, anticuerpos, inmunoglobulina M (IgM), o ambos[42]. En 2004, se observó un brote de encefalitis en niños en el este de India y hubo 26 casos, con una tasa de letalidad del 78,3%. Los estudios de laboratorio en nueve de los 13 pacientes[43] mostraron la presencia de ARN del virus Chandipura en las muestras de suero. Este virus se ha aislado en flebotomos[44], a los que se implicó como los probables vectores de propagación en el primer brote, mientras que en el segundo brote no fueron detectadas en un pequeño número de muestras de flebotomos.

En un estudio realizado en una zona de Irán enzoótica para el virus Isfahán, todos los habitantes mayores de 5 años eran seropositivos[7] y en una zona de Colombia endémica para el virus EV-Alagoas, lo era el 62-83% de la población[6], lo que es indicativo de una infección previa. Este porcentaje relativamente alto de resultados serológicos positivos, que aumenta con la edad, también aparece con otros serotipos en sus respectivas áreas enzoóticas[27,33,39,45].

Diagnóstico

El virus de la estomatitis vesicular provoca la aparición de lesiones similares a las de la glosopeda o fiebre aftosa, que es mucho más grave, por lo que conviene diagnosticar los brotes de VEV lo antes posible. Los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad son la fijación del complemento, neutralización del suero, análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) o el aislamiento viral en cultivos tisulares[19]. Ciertos análisis desarrollados recientemente, con el uso de la reacción en cadena de la polimerasa-transcripción inversa, facilitan la recogida de muestras y pueden identificar el ARN viral en lesiones tratadas con anterioridad con sustancias tóxicas. Estas técnicas se están adaptando para su uso general[46].

Respuesta del huésped y tratamiento

Los estudios realizados en ratones muestran que la presencia de linfocitos B y las respuestas de anticuerpos se asocian con la curación y el desarrollo de resistencia frente al VEV, aunque los linfocitos T $CD4^+$ contribuyen también a la supervivencia a largo plazo y la secreción de interleucina 12 puede ser beneficiosa[47-49]. La neutralización mediada por anticuerpos bloquea la unión del virus a la célula; se necesitan 200-500 moléculas de inmunoglobulina G específica frente a la proteína G del VEV por cada partícula viral[2,4]. Los anticuerpos neutralizantes se unen al mismo epítopo de la proteína G y protegen contra la infección por la misma cepa viral[5,50]. Sin embargo, en áreas endémicas, hasta el 10% del ganado con altos títulos de anticuerpos neutralizantes sufre una infección con síntomas clínicos cada año, probablemente por cepas mutantes[25].

La infección humana por el VEV suele ser leve y por lo general no necesita tratamiento. No hay un tratamiento específico y los fármacos antivirales no se han evaluado in vivo. In vitro, los interferones α, β y γ inhiben el crecimiento del virus[51-53] y protegen a los ratones recién nacidos de una infección mortal[54]. Las prostaglandinas A_1 y A_2[55,56], la ribavirina[57,58] y otros compuestos experimentales[59-61] también inhiben su crecimiento in vitro. En los animales, se deben tratar de forma adecuada las sobreinfecciones bacterianas de la boca, las ubres o las pezuñas, y un lavado oral antiséptico puede aliviar el dolor provocado por las ampollas[62]. Además, el soporte nutricional puede ayudar a los ejemplares que dejen de comer.

Prevención y vacunación

La vacunación experimental con un vector recombinante de vaccinia que expresa la proteína G del VEV estimulaba la producción de anticuerpos neutralizantes y protegía a los ratones frente a una infección mortal por VEV después de la inoculación intravenosa del virus. En el ganado vacuno, la protección fue incompleta, pero se correlacionaba con títulos altos de anticuerpos[63]. El Department of Agriculture estadounidense ha aprobado el uso de una vacuna de virus muertos para animales, pero se desconoce su eficacia[19].

BIBLIOGRAFÍA

1. Banerjee AK, Barik S. Gene expression of vesicular stomatitis virus genome RNA. *Virology*. 1992;188:417-428.
2. Dietzschold B, Schneider LG, Cox JH. Serological characterization of the three major proteins of vesicular stomatitis virus. *J Virol*. 1974;14:1-7.
3. Knudson DL. Rhabdoviruses. *J Gen Virol*. 1973;20:105-130.
4. Kelley JM, Emerson SU, Wagner RR. The glycoprotein of vesicular stomatitis virus is the antigen that gives rise to and reacts with neutralizing antibody. *J Virol*. 1972;10:1231-1235.
5. Bachmann MF, Rohrer UH, Kundig TM, et al. The influence of antigen organization on B cell responsiveness. *Science*. 1993;262:1448-1451.
6. Tesh RB, Boshell J, Modi GB, et al. Natural infection of humans, animals, and phlebotomine sand flies with the Alagoas serotype of vesicular stomatitis virus in Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 1987;36:653-661.
7. Tesh R, Saidi S, Javadian E, et al. Isfahan virus, a new vesiculovirus infecting humans, gerbils, and sandflies in Iran. *Am J Trop Med Hyg*. 1977;26:299-306.
8. Travassos da Rosa AP, Tesh RB, Travassos da Rosa JF, et al. Carajas and Maraba viruses, two new vesiculoviruses isolated from phlebotomine sand flies in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 1984;33:999-1006.
9. Quiroz E, Moreno N, Peralta PH, et al. A human case of encephalitis associated with vesicular stomatitis virus (Indiana serotype) infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;39:312-314.
10. Arai T, Matsumoto K, Saitoh K, et al. A new system for stringent, high-titer vesicular stomatitis virus G protein-pseudotyped retrovirus vector induction by introduction of Cre recombinase into stable prepackaging cell lines. *J Virol*. 1998;72:1115-1121.
11. Yee JK, Friedmann T, Burns JC. Generation of high-titer pseudotyped retroviral vectors with very broad host range. *Methods Cell Biol*. 1994;43:99-112.
12. Lichty BD, Power AT, Stojdl DF, et al. Vesicular stomatitis virus: re-inventing the bullet. *Trends Mol Med*. 2004;10:210-216.
13. Liniger M, Zuniga A, Naim HY. Use of viral vectors for the development of vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2007;6:255-266.
14. Clarke DK, Cooper D, Egan MA, et al. Recombinant vesicular stomatitis virus as an HIV-1 vaccine vector. *Springer Semin Immunopathol*. 2006;28:239-253.
15. Geisbert TW, Daddario-Dicaprio KM, Lewis MG, et al. Vesicular stomatitis virus-based ebola vaccine is well-tolerated and protects immunocompromised nonhuman primates. *PLoS Pathog*. 2008;4:e1000225.
16. Li S, Locke E, Bruder J, et al. Viral vectors for malaria vaccine development. *Vaccine*. 2007;25:2567-2574.

17. Kalhoro NH, Veits J, Rautenschlein S, et al. A recombinant vesicular stomatitis virus replicon vaccine protects chickens from highly pathogenic avian influenza virus (H7N1). *Vaccine*. 2009;27:1174-1183.
18. Jonkers AH. The epizootiology of the vesicular stomatitis viruses: A reappraisal. *Am J Epidemiol*. 1967;86:286-291.
19. Bridges VE, McCluskey BJ, Salman MD, et al. Review of the 1995 vesicular stomatitis outbreak in the western United States. *J Am Vet Med Assoc*. 1997;211:556-560.
20. Rodriguez LL. Emergence and re-emergence of vesicular stomatitis in the United States. *Virus Res*. 2002;85:211-219.
21. Sudia WD, Fields BN, Calisher CH. The isolation of vesicular stomatitis virus (Indiana strain) and other viruses from mosquitoes in New Mexico, 1965. *Am J Epidemiol*. 1967;86:598-602.
22. Cupp EW, Mare CJ, Cupp MS, et al. Biological transmission of vesicular stomatitis virus (New Jersey) by *Simulium vittatum* (Diptera: Simuliidae). *J Med Entomol*. 1992;29:137-140.
23. Mead DG, Maré CJ, Ramberg FB. Bite transmission of vesicular stomatitis virus (New Jersey serotype) to laboratory mice by *Simulium vittatum* (Diptera: Simuliidae). *J Med Entomol*. 1999;36:410-413.
24. Mead DG, Ramberg FB, Besselsen DG, et al. Transmission of vesicular stomatitis virus (New Jersey serotype) between infected and non-infected black flies co-feeding on non-viremic deer mice. *Science*. 2000;287:485-487.
25. Vanleeuwen JA, Rodriguez LL, Waltner-Toews D. Cow, farm, and ecologic risk factors of clinical vesicular stomatitis on Costa Rican dairy farms. *Am J Trop Med Hyg*. 1995;53:342-350.
26. Rodriguez LL, Vernon S, Morales AI, et al. Serological monitoring of vesicular stomatitis New Jersey virus in enzootic regions of Costa Rica. *Am J Trop Med Hyg*. 1990;42:272-281.
27. Shelokov A, Peralta PH. Vesicular stomatitis virus, Indiana type: An arbovirus infection of tropical sandflies and humans? *Am J Epidemiol*. 1967;86:149-157.
28. Comer JA, Tesh RB, Modi GB, et al. Vesicular stomatitis virus, New Jersey serotype: Replication in and transmission by *Lutzomyia shannoni* (Diptera: Psychodidae). *Am J Trop Med Hyg*. 1990;42:483-490.
29. Corn JL, Comer JA, Erickson GA, et al. Isolation of vesicular stomatitis virus New Jersey serotype from phlebotomine sand flies in Georgia. *Am J Trop Med Hyg*. 1990;42:476-482.
30. Tesh RB, Chaniotis BN, Johnson KM. Vesicular stomatitis virus, Indiana serotype: Multiplication in and transmission by experimentally infected phlebotomine sandflies *(Lutzomyia trapidoi)*. *Am J Epidemiol*. 1971;93:491-495.
31. Tesh RB, Chaniotis BN. Transovarial transmission of viruses by phlebotomine sandflies. *Ann N Y Acad Sci*. 1975;266:125-134.
32. Calisher CH, Monath TP, Sabattini MS, et al. A newly recognized vesiculovirus, Calchaqui virus, and subtypes of Melao and Maguari viruses from Argentina, with serologic evidence for infections of humans and horses. *Am J Trop Med Hyg*. 1987;36:114-119.
33. Tesh RB, Peralta PH, Johnson KM. Ecologic studies of vesicular stomatitis virus. I. Prevalence of infection among animals and humans living in an area of endemic VSV activity. *Am J Epidemiol*. 1969;90:255-261.
34. Johnson KM, Tesh RB, Peralta PH. Epidemiology of vesicular stomatitis virus: Some new data and a hypothesis for transmission of the Indian serotype. *J Am Vet Med Assoc*. 1969;155:2133-2140.
35. Green SL. Vesicular stomatitis in the horse. *Vet Clin North Am Equine Pract*. 1993;9:349-353.
36. Fields BN, Hawkins K. Human infection with the virus of vesicular stomatitis during an epizootic. *N Engl J Med*. 1967;277:989-994.
37. Letchworth GJ, Barrera JC, Fishel JR, et al. Vesicular stomatitis New Jersey virus RNA persists in cattle following convalescence. *Virology*. 1996;219:480-484.
38. Reif JS, Webb PA, Monath TP, et al. Epizootic vesicular stomatitis in Colorado, 1982: Infection in occupational risk groups. *Am J Trop Med Hyg*. 1987;36:177-182.
39. Brody JA, Fischer GF, Peralta PH. Vesicular stomatitis virus in Panama. Human serologic patterns in a cattle raising area. *Am J Epidemiol*. 1967;86:158-161.
40. Johnson KM, Vogel JE, Peralta PH. Clinical and serological response to laboratory-acquired human infection by Indiana type vesicular stomatitis virus (VSV). *Am J Trop Med Hyg*. 1966;15:244-246.
41. Bi Z, Barna M, Komatsu T, et al. Vesicular stomatitis virus infection of the central nervous system activates both innate and acquired immunity. *J Virol*. 1995;69:6466-6472.
42. Rao BL, Basu A, Wairagkar NS, et al. A large outbreak of acute encephalitis with high fatality rate in children in Andhra Pradesh, India, in 2003, associated with Chandipura virus. *Lancet*. 2004;364:869-874.
43. Chadha MS, Arankalle VA, Jadi RS, et al. An Outbreak of Chandipura Virus Encephalitis in the Eastern Districts of Gujarat State, India. *AM J Trop Med Hyg*. 2005;73:566-570.
44. Basak S, Mondal A, Polley S, et al. Reviewing Chandipura: a vesiculovirus in human epidemics. *Biosci Rep*. 2007;27:275-298.
45. Cline BL. Ecological associations of vesicular stomatitis virus in rural Central America and Panama. *Am J Trop Med Hyg*. 1976;25:875-883.
46. Rodriguez LL, Fitch WM, Nichol ST. Ecological factors rather than temporal factors dominate the evolution of vesicular stomatitis virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:13030-13035.
47. Bachmann MF, Kalinke U, Althage A, et al. The role of antibody concentration and avidity in antiviral protection. *Science*. 1997;276:2024-2027.
48. Thomsen AR, Nansen A, Andersen C, et al. Cooperation of B cells and T cells is required for survival of mice infected with vesicular stomatitis virus. *Int Immunol*. 1997;9:1757-1766.
49. Komatsu T, Barna M, Reiss CS. Interleukin-12 promotes recovery from viral encephalitis. *Viral Immunol*. 1997;10:35-47.
50. Bachmann MF, Hengartner H, Zinkernagel RM. T helper cell-independent neutralizing B cell response against vesicular stomatitis virus: Role of antigen patterns in B cell induction? *Eur J Immunol*. 1995;25:3445-3451.
51. Witter F, Barouki F, Griffin D, et al. Biologic response (antiviral) to recombinant human interferon alpha 2a as a function of dose and route of administration in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;42:567-575.
52. Maheshawari RK, Friedman RM. Interferon induced inhibition of enveloped viruses. *Prog Clin Biol Res*. 1985;202:297-305.
53. Baxt B, Sonnabend JA, Bablianian R. Effects of interferon on vesicular stomatitis virus transcription and translation. *J Gen Virol*. 1977;35:325-334.
54. DeClercq E, De Somer P. Protective effect of interferon and polyacrylic acid in newborn mice infected with a lethal dose of vesicular stomatitis virus. *Life Sci*. 1968;7:925-933.
55. Pica F, Rossi A, Santirocco N, et al. Effect of combined alpha IFN and prostaglandin A1 treatment on vesicular stomatitis virus replication and heat shock protein synthesis in epithelial cells. *Antiviral Res*. 1996;29:187-198.
56. Parker J, Ahrens PB, Ankel H. Antiviral effects of cyclopentenone prostaglandins on vesicular stomatitis virus replication. *Antiviral Res*. 1995;26:83-96.
57. Fernandez-Larsson R, O'Connell K, Koumans E, et al. Molecular analysis of the inhibitory effect of phosphorylated ribavirin on the vesicular stomatitis virus in vitro polymerase reaction. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:1668-1673.
58. Toltzis P, Huang AS. Effect of ribavirin on macromolecular synthesis in vesicular stomatitis virus-infected cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;29:1010-1016.
59. Shuto S, Obara T, Saito Y, et al. New neplanocin analogues: 6. Synthesis and potent antiviral activity of 6′-homoneplanocin A1. *J Med Chem*. 1996;39:2392-2399.
60. Spinu K, Vorozhbit V, Grushko T, et al. Antiviral activity of tomatoside from *Lycopersicon esculentum* Mill. *Adv Exp Med Biol*. 1996;404:505-509.
61. Muller-Decker K, Amtmann E, Sauer G. Inhibition of the phosphorylation of the regulatory non-structural protein of vesicular stomatitis virus by an antiviral xanthate compound. *J Gen Virol*. 1987;68:3045-3056.
62. Animal and Plant Health Inspection Service. *Precautions for Horses Diagnosed with Vesicular Stomatitis.* Lakewood, CO: Colorado Department of Agriculture Animal Industry Division; 1998.
63. Mackett M, Yilma T, Rose JK, et al. Vaccinia virus recombinants: Expression of VSV genes and protective immunization of mice and cattle. *Science*. 1985;227:433-435.
64. Fontenille D, Traore-Lamizana M, Trouillet J, et al. First isolations of arboviruses from phlebotomine sand flies in West Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 1994;50:570-574.
65. Bhatt PN, Rodrigues FM. Chandipura: A new arbovirus isolated in India from patients with febrile illness. *Indian J Med Res*. 1967;55:1295-1305.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

163 Rabdovirus

SARICE L. BASSIN | CHARLES E. RUPPRECHT | THOMAS P. BLECK

La rabia es una enfermedad vírica que provoca una encefalitis casi siempre mortal, tanto en los seres humanos como en la mayoría de los demás mamíferos. Ha existido a lo largo de toda la historia documentada y la literatura, e incluso es probable que haya precedido a la evolución de los seres humanos. La rabia continúa siendo una de las principales causas de muerte por enfermedad viral en los países en vías de desarrollo. La exposición al virus tiene implicaciones médicas y económicas significativas en todo el mundo, ya que cada año hasta 10 millones de personas reciben el tratamiento postexposición preventivo (TPE)[1]. Aunque la tecnología actual permite la producción de fármacos seguros para el TPE, las desviaciones de las pautas recomendadas de TPE pueden hacer que fracase la profilaxis y dar lugar a una enfermedad mortal.

La palabra *rabia* significa «locura» en latín, deriva del verbo *rabere,* «delirar», y está relacionada con la palabra en sánscrito que denomina la violencia, *rabhas*. El término griego para la rabia es *lyssa,* que también significa «locura» y que da nombre al género *(Lyssavirus)*. El código babilónico de Eshuna, del siglo XXIII a.C., contiene la primera mención conocida de la rabia[2]. Demócrito realizó una descripción clara de la rabia animal hacia el año 500 a.C. En el primer siglo de nuestra era, el tratamiento preferido para esta enfermedad era la cauterización de las heridas, y hasta mediados del siglo XX se aconsejaba la cauterización de las heridas producidas por mordeduras de animales rabiosos[2]. Este tratamiento siguió siendo la única terapia real hasta que Pasteur introdujo una vacuna basada en virus de la rabia atenuados en 1885.

En América, la rabia ya existía antes de la época de Colón, pero era poco frecuente debido a la baja densidad de población[3]. A principios del siglo XVI, los murciélagos propagaron la enfermedad entre el ganado y las personas en Centroamérica[4]. Las epizootias de rabia comenzaron en las zonas del norte y este de EE.UU. en el siglo XIX, lo que reflejó la importación de zorros para las cacerías[5]. A nivel mundial, el 99% de todos los casos de rabia humana se produce a través de la transmisión por perros[1].

El diagnóstico de la rabia fue solamente clínico hasta que, en 1903, Adelchi Negri describió las inclusiones citoplásmicas que llevan su nombre[6]. Estas inclusiones fueron el único marcador anatomopatológico disponible antes del desarrollo del método de inmunofluorescencia en 1958[7].

Virología

CLASIFICACIÓN

Los Rhabdoviridae son virus de ARN monocatenario, no segmentado, de sentido negativo y con forma cilíndrica. Tres de sus géneros infectan a los animales (*Lyssavirus, Vesiculovirus* y *Ephemerovirus*); uno de ellos infecta las plantas y otros miembros no están aún bien caracterizados. El virus de la rabia (serotipo 1) es la especie tipo del género *Lyssavirus*[5], de igual forma que el virus de la estomatitis vesicular es la del género *Vesiculovirus* y el de la fiebre bovina efímera es la del género *Ephemerovirus*. La rabia es una enfermedad enzoótica, y a veces epizoótica, en diferentes mamíferos. El lyssavirus del murciélago australiano (ABLV) es diferente desde el punto de vista genético del virus de la rabia, pero provoca una enfermedad parecida a la rabia en los zorros voladores y los murciélagos insectívoros de Australia. Se han producido dos muertes humanas en Australia, ambas después de una enfermedad parecida a la rabia, debido a infecciones por ABLV adquiridas de animales[8]. Los otros cinco miembros del género pocas veces provocan enfermedad en los seres humanos (tabla 163-1). En todo el mundo siguen apareciendo supuestas especies de lyssavirus en murciélagos[9,10].

Los vesiculovirus comparten muchas características virológicas de los lyssavirus. Infectan a una gran variedad de especies animales y de insectos, y los seres humanos se infectan en ocasiones mediante el contacto con animales, normalmente con sus secreciones respiratorias[11]. Se conocen 7 vesiculovirus que a veces infectan al ser humano[12]. Existe otro virus de ARN monocatenario, codificado en sentido negativo, denominado borna, que infecta el sistema nervioso central (SNC) de aves y primates, y al que algunos autores han relacionado con enfermedades psiquiátricas humanas. Al contrario que los rabdovirus, este virus se replica en el núcleo y no en el citoplasma, no pertenece a los rabdovirus y su taxonomía sigue siendo incierta.

COMPOSICIÓN

Los lyssavirus tienen forma de bala, con una longitud media de 180 nm y un diámetro de unos 75 nm[13]. El virus completo consiste en una nucleocápside helicoidal con 30-35 espirales de entre 4,2 y 4,6 nm de largo[14], rodeada de una envoltura lipoproteica de 7,5-10 nm de espesor, de la cual surgen unas protuberancias espinosas formadas por glucoproteínas (proteína G) de 10 nm de longitud[15]. Estas espículas recubren la superficie del virus excepto en su extremo romo (fig. 163-1).

El genoma del virus consiste en una única molécula de ARN monocatenario de sentido negativo, con un peso molecular de unos $4{,}6 \times 10^3$ kD[16] y que codifica cinco genes: N, NS (o M_1), M (o M_2), G y L (tabla 163-2)[17]. Para que la transcripción y replicación del ARN viral sean eficaces se necesita la fosforilación de la nucleoproteína N[18,19], que es potencialmente inmunógena[20]. Es probable que este paso resulte necesario para pasar de la transcripción de los productos génicos a la síntesis de una cadena positiva completa de ARN[21]. La fosfoproteína NS (también denominada P en los estudios más recientes) puede regular a la proteína L, una ARN polimerasa dependiente de ARN[22,23]. La proteína M, o de matriz, se sitúa entre la nucleocápside y la envoltura lipoproteica[24] y es responsable, junto con la proteína G, del ensamblaje y gemación de partículas virales en forma de bala[25]. Esta proteína M determina el balance entre la transcripción y la replicación[26] y afecta a la síntesis de ARN[27].

La proteína G interviene en la unión a los receptores celulares y es el antígeno que induce la producción de anticuerpos neutralizantes. La variabilidad de esta proteína es la que determina las diferencias serotípicas entre los lyssavirus[28] y las mutaciones en la posición 333 de la misma (con sustitución de la arginina por glutamina o isoleucina) alteran la virulencia[29]. Este residuo de arginina parece tener un papel esencial en la fusión de la envoltura viral con las neuronas[30]. Las modificaciones moleculares de la proteína G pueden aumentar su antigenicidad[31].

ESTRATEGIA DE REPLICACIÓN

Es probable que la adhesión del virus a las neuronas se produzca por más de un mecanismo, como la unión a un gangliósido[32] e independientemente a la molécula de adhesión neuronal (CD56)[33]. En el músculo, el virus se une al receptor nicotínico de acetilcolina[34]. Tras la unión al receptor, el virus se interioriza al parecer por endocitosis mediada por receptor formando una vesícula recubierta que se fusiona con un lisosoma y de la que luego escapa la nucleocápside hacia el citosol[35]. La envoltura viral proviene de la membrana de la célula huésped, en la que se insertan las proteínas G y M[36] y que contiene pequeñas cantidades de proteínas del huésped[23].

El virus no tolera un pH menor de 3 o mayor de 11 y se inactiva con la luz ultravioleta, la exposición solar, la desecación, el formol, el fenol, el éter, la tripsina, la β-propiolactona o los detergentes.

Epidemiología

RABIA HUMANA

En la actualidad, la rabia tiene una distribución mundial, excepto en la Antártida y algunas naciones insulares. En 2007 (último año del que hay datos mundiales disponibles), 103 países declararon casos de la

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 163-1 Miembros del género *Lyssavirus*

Virus	*Serotipo*	*Reservorio*
Rabia	1	Se encuentra en todo el mundo a excepción de unas pocas naciones insulares, Australia y la Antártida
Murciélago de Lagos	2	Probablemente enzoótica en murciélagos frugívoros, sin casos notificados en humanos
Mokola	3	Probablemente una especie de roedor o insectívoro limitada a partes de África; se han notificado unos pocos casos en animales domésticos y dos casos en humanos
Duvenhage	4	Probablemente murciélagos insectívoros; se han identificado casos en Sudáfrica, Zimbabue y Senegal
Lyssavirus 1 del murciélago europeo (EBLV1)	5	Murciélagos insectívoros europeos (probablemente *Eptesicus serotinus*)
Lyssavirus 2 del murciélago europeo (EBLV2)	6	Murciélagos insectívoros europeos (probablemente *Myotis dasycneme*)
Lyssavirus del murciélago australiano	7	Zorros voladores y murciélagos insectívoros

Adaptada de Rupprecht CE, Smith JS, Fekadu M, Childs JE. The ascension of wildlife rabies: A cause for public health concern or intervention? *Emerg Infect Dis.* 1995;1:107-114.

enfermedad y 42 aseguraron estar libres de ella[37]. En todo el mundo, en los perros se produce el 54% de los casos de rabia animal, mientras que el 42% corresponde a animales salvajes terrestres y el 4% a murciélagos.

La epidemiología de la rabia en los seres humanos refleja la que se da en los animales en un área concreta[38]. En las zonas en vías de desarrollo, donde sigue siendo habitual la rabia canina, la mayoría de los casos humanos se deben a mordeduras de perros, mientras que en los países donde estos animales están inmunizados, los casos suelen deberse a la exposición a animales salvajes infectados.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año fallecen unas 55.000 personas por esta enfermedad. El número de muertes probablemente se ha subestimando y la tasa real de incidencia de la enfermedad podría estar en torno a 100.000 muertes anuales[5]. Un número desproporcionado de los afectados son niños menores de 15 años[39]. Unos 10 millones de personas reciben cada año TPE, y la mayoría de los tratamientos con tipos de vacunas que conllevan un riesgo de producir complicaciones neurológicas[1,40].

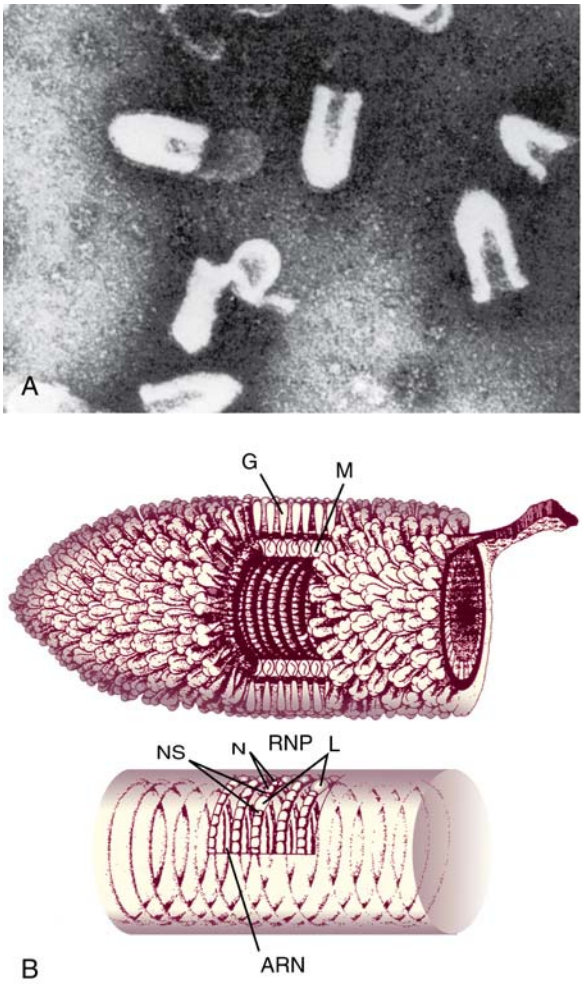


Figura 163-1 Morfología del virus de la rabia. A, Microfotografía electrónica del virus de la rabia. Ampliación original, ×55.000. **B,** Esquema del virus de la rabia *(arriba)*, que muestra las espículas de la glucoproteína de superficie (G) extendiéndose desde la envoltura lipídica que rodea la RNP y la proteína matriz (M) que reviste la envoltura. La ribonucleoproteína helicoidal (RNP) *(abajo)* tiene un genoma de ARN monocatenario, además de la nucleoproteína (N), la fosfoproteína (NS) y la transcriptasa (L). (*De Dietzschold B, Rupprecht CE, Fu ZF, Koprowski H. Rhabdoviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM y cols., eds.* Fields Virology. 3.ª *ed. Filadelfia: Lippincott Raven; 1996:1137-1159.*)

TABLA 163-2 Genes y productos rabdovirales

Gen	*Sinónimos*	*Tamaño (kDa)*	*Función*
N (nucleocápside)	—	50	—
NS (no estructurales)	M_1, P	40	Originalmente se pensó que codificaba una proteína no estructural, pero ahora se sabe que produce una proteína estructural que es fosforilada por las cinasas en la célula huésped y que se une a L
M (matriz)	M_2	26	Responsable del ensamblaje y gemación de las partículas con forma de bala, coordinadamente con la proteína G
G (glucoproteína)	—	65	Unión a los receptores celulares del huésped
L (grande)	—	160-190	ARN polimerasa dependiente de ARN; es necesaria para la transcripción del ARN viral de sentido negativo; parece formar un complejo con NS

Adaptada de Rupprecht CE, Smith JS, Fekadu M, Childs JE. The ascension of wildlife rabies: A cause for public health concern or intervention? *Emerg Infect Dis.* 1995;1:107-114.

En los países con baja prevalencia, cada vez más casos son importados, aparecen tras largos períodos de incubación o no tienen una exposición conocida[41,42]. En EE.UU. se han comunicado de uno a cuatro casos anuales en la última década (fig. 163-2), y el origen de la enfermedad humana ha pasado de ser sobre todo los animales domésticos (de 1945 a 1965) a ser desconocido en muchas ocasiones (de 1976 a la actualidad). Se registraron tres casos de rabia humana en Texas, Illinois y California durante el año 2006. Los casos en Indiana y Texas eran de variantes de la rabia de murciélagos. El caso de California fue causado por rabia canina adquirida en Filipinas[41]. Durante el año 2007 se comunicó un caso de rabia humana. Este caso mortal, en Minnesota, se atribuyó a la exposición a un murciélago[43].

En 2003, un varón de 23 años en Virginia murió de rabia por la estirpe viral del mapache; no se pudo obtener información acerca de si hubo exposición a animales por parte de la familia o conocidos del paciente[44]. Hasta la fecha no se ha notificado ningún otro caso de infección de rabia humana a partir de la estirpe viral del mapache.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

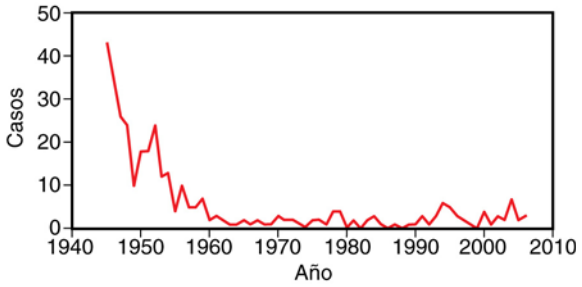


Figura 163-2 Casos anuales comunicados de rabia humana en Estados Unidos durante el período 1945-2006. (*De McNabb SJN, Jajosky RA, Hall-Baker PA y cols. Summary of Notifiable Diseases: United States, 2006.* Morb Mortal Wkly Rep. *2008;53:1-94.*)

RABIA ANIMAL

En los países en vías de desarrollo, la rabia es un problema que afecta sobre todo a los animales domésticos y salvajes. En Estados Unidos, la mayoría de las variantes caninas del virus de la rabia en perros, *Canis lupus,* se declararon eliminadas en 2006 como resultado de los programas intensivos de vacunación oral[43]. En los países desarrollados hace tiempo que se erradicó la rabia en los animales domésticos, con lo que el grupo más afectado es el de los animales salvajes. Éstos representan más del 90% de los casos descritos de rabia en Estados Unidos en 2007[41]. La incidencia de rabia animal ha aumentado en las dos últimas décadas (fig. 163-3), y el número de casos notificados en 2007 fue un 6% mayor al de 2006[41]. En 1977 comenzó el resurgimiento de los casos de rabia entre los mapaches cerca de la frontera entre Virginia y Virginia occidental, y en las dos décadas siguientes la enfermedad se extendió hasta afectar a la mayoría de estados del este del país. Hasta la fecha se han declarado más de 20.000 casos de rabia en mapaches, con otros cientos de casos secundarios en perros y otros animales[45]. Durante el año 2007 se comunicó un aumento de casos de mapaches rabiosos por 11 de los 20 estados del este, donde la rabia del mapache es enzoótica[43].

Los murciélagos son una fuente cada vez más frecuente de casos humanos de rabia en EE.UU.[46]. La epizoología de la rabia en estos animales está cambiando de los reservorios habituales (p. ej., el gran murciélago pardo común) y ahora comprende especies que raramente resultaban afectadas antes (p. ej., el murciélago plateado)[47]. La mayoría de los casos humanos de rabia contraídos a partir de murciélagos en EE.UU. desde 1980, corresponden a virus de las variantes de murciélago plateado o murciélago común (género *Pipistrellus*)[48]. Los casos de rabia también están aumentando entre especies que antes pocas veces se veían afectadas en otras partes de EE.UU., como los coyotes[49]. En animales salvajes poco comunes (p. ej., las hienas manchadas) la infección puede ser asintomática[50]. Al menos en una especie de murciélago *(Eptesicus serotinus)* las muestras de saliva pueden contener ARN viral, mientras que las muestras cerebrales del mismo ejemplar resultan negativas[51]. Aún no se conoce la implicación que este dato pueda tener en la búsqueda del virus en animales salvajes tras un contacto de riesgo con personas.

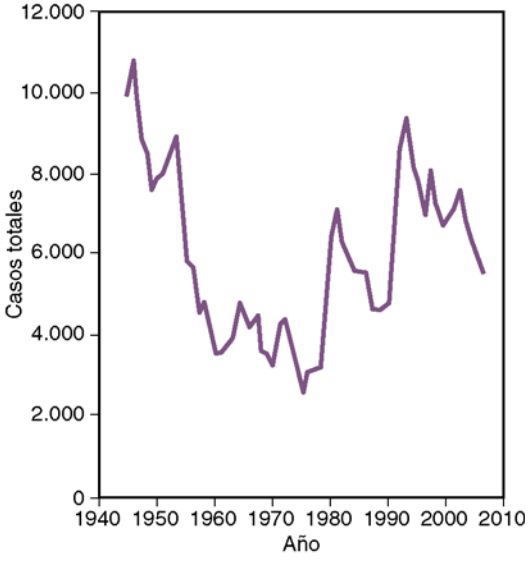


Figura 163-3 Casos anuales comunicados de rabia animal en Estados Unidos durante el período 1945-2006. (*De McNabb SJN, Jajosky RA, Hall-Baker PA y cols. Summary of Notifiable Diseases: United States, 2006.* Morb Mortal Wkly Rep. *2008;53:1-94.*)

Continúan apareciendo por todo el mundo variantes del virus de la rabia no identificadas previamente a partir de posibles transmisiones cruzadas entre especies[42,52,53]. La evidencia basada en la epidemiología molecular refuerza la relevancia de evitar el contacto con murciélagos caídos u otros animales salvajes[54,55].

Patogenia

La infección de la rabia comienza con la propagación centrípeta del virus por los nervios periféricos hacia el SNC, donde prolifera, y desde allí después se extiende de manera centrífuga, de nuevo a través de los nervios periféricos, hacia distintos tejidos[27,56]. Después de que el virus penetre a través de una rotura de la piel, una superficie mucosa o el tracto respiratorio, se replica en las células musculares, infectando los husos musculares contiguos. A continuación, infecta al nervio que inerva el huso y se desplaza en sentido central dentro de los axones de estas neuronas. El virus se replica en las neuronas periféricas, pero no suele hacerlo en la glía periférica ni central. En un plazo de 60-72 horas desde la inoculación, el virus ya está presente en los ganglios de las raíces dorsales, antes de llegar a las neuronas de la médula espinal, lo que confirma su transporte a lo largo de las neuronas sensitivas.

Algunos estudios sugieren que la unión neuromuscular también es un sitio principal de invasión neuronal[57] y que el bloqueo de los receptores de acetilcolina inhibe la adhesión del virus[58]. Existe una homología parcial de secuencias entre las glucoproteínas del virus de la rabia y algunas neurotoxinas de serpientes que se unen a este receptor[59]. Sin embargo, el virus también puede penetrar en neuronas que no expresan receptores de acetilcolina, aunque con menor eficacia, lo que indica que hay otros receptores implicados[60].

La infección que ocurre de forma natural parece necesitar un período inicial de replicación local del virus, tal vez para aumentar la cuantía del inóculo, antes de la infección del sistema nervioso. Por ello, la administración oportuna de la inmunoglobulina antirrábica y una inmunización activa pueden prevenir la diseminación del virus al sistema nervioso y el desarrollo de la enfermedad. Una vez que el virus ha penetrado en los nervios periféricos, los tratamientos disponibles en la actualidad probablemente no eviten la replicación y propagación, por lo que el virus se desplaza con rapidez en sentido central. El virus de la rabia asciende mediante un sistema de transporte axónico rápido, con la probable intervención de una interacción entre la cadena ligera citoplásmica de la dineína y la fosfoproteína NS viral[61]. El virus del herpes simple y la toxina botulínica también utilizan sistemas de transporte microtubulares[62]. Después de alcanzar la médula espinal, el virus se disemina por el SNC, siguiendo unos patrones sinápticos predeterminados[63], aunque al final casi todas las neuronas resultan infectadas[35].

Después de infectar el SNC, el virus se propaga al resto del organismo a través de los nervios periféricos. Las terminaciones nerviosas sensitivas de la mucosa oral diseminan el virus de manera que aparece en altas concentraciones en la saliva[36], hecho que también refleja su replicación en las glándulas salivales.

No están claros los mecanismos de lesión neuronal, dado que los datos anatomopatológicos de necrosis en el SNC suelen ser mínimos o inexistentes[64]. El virus de la rabia puede interferir con la neurotransmisión[65] y con los sistemas de opiáceos endógenos[66]. El hecho de que la producción local de óxido nítrico aumente casi 30 veces[67] sugiere que

también se produce un mecanismo excitotóxico. Existe una relación inversamente proporcional entre la concentración de proteína G producida y la patogenicidad de diferentes cepas, así como una proporcionalidad directa entre la patogenicidad y la inducción de apoptosis neuronal[68]. La infección también puede inducir la apoptosis de linfocitos T[69], lo cual podría estar relacionado con la incapacidad de la respuesta inmunitaria para controlar la enfermedad.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Por lo general, el cerebro en los casos de rabia furiosa (v. descripción posterior) no suele mostrar alteraciones macroscópicas[70], salvo congestión vascular. En el examen microscópico se observa la típica encefalitis con cuerpos de Negri (fig. 163-4), aunque no todas las muestras de autopsia presentan el característico infiltrado linfocítico perivascular y la necrosis que caracterizan la encefalitis, e incluso algunos casos tienen un aspecto histológico de meningitis[71]. Los cuerpos de Negri se concentran en las células piramidales del hipocampo y con menos frecuencia aparecen en las neuronas corticales o las células cerebelosas de Purkinje[70]. Consisten en inclusiones citoplásmicas redondas u ovaladas, generalmente eosinófilas, de entre 1 y 7 µm de diámetro, que contienen nucleocápsides virales[72]. El cuerpo acidófilo denominado lyssa es idéntico a nivel ultraestructural al cuerpo de Negri[73], aunque ambos sólo se detectan en un porcentaje relativamente pequeño de células infectadas (diagnosticadas por inmunohistoquímica)[74].

La rabia paralítica afecta sobre todo a la médula espinal, donde produce una grave inflamación y necrosis[75]. El tronco del encéfalo también se afecta, aunque menos. Algunos pacientes presentan cuerpos de Negri corticales. En los nervios periféricos aparece una desmielinización segmentaria que se parece a la polineuropatía inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré).

La anatomía patológica sistémica se caracteriza por la presencia de una miocarditis[76] similar a la que aparece en los estados hipercatecolaminérgicos como el feocromocitoma, la hemorragia subaracnoidea o el tétanos[62]. En algunos pacientes pueden encontrarse cuerpos de Negri en el tejido cardíaco, lo que sugiere que el virus está directamente implicado en la lesión[77]. La presencia de ganglioneuritis auricular hace pensar que el virus alcanza el miocardio a través del sistema nervioso[78].

RESPUESTAS INMUNITARIAS

La respuesta inmunitaria que induce de forma natural la infección por el virus de la rabia resulta insuficiente para prevenir la enfermedad. El virus puede incluso producir una inmunosupresión[79] y si los pacientes no vacunados desarrollan una respuesta humoral cuantificable, se produce en fases tardías de la enfermedad[80]. Los pacientes en los que se desarrolla una respuesta inmunitaria celular tienden a sufrir la variante con encefalitis (rabia furiosa) en lugar de la forma paralítica y fallecen más rápido que aquellos que no tienen este tipo de respuesta[81]. El hecho de desarrollar formas de la enfermedad con encefalitis o paralíticas parece más relacionado con las diferentes respuestas inmunitarias del huésped que con las distintas estirpes del virus que causan la infección natural[82]. Algunos autores piensan que el efecto inmunosupresor del virus podría explicarse por la producción de interleucina-1 a nivel del SNC[83]. Un estudio sugiere que el virus puede quedar acantonado en los macrófagos y surgir después para producir la enfermedad[84], lo que puede explicar algunos casos con períodos muy largos de incubación, o el secuestro del virus en otros tejidos.

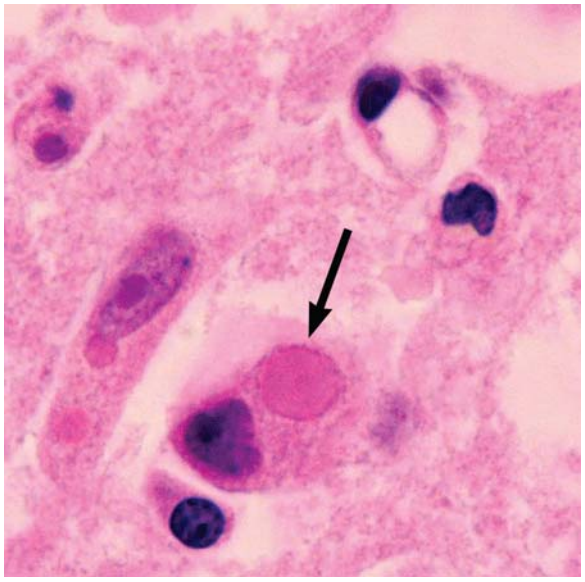


Figura 163-4 **Cuerpo de Negri *(flecha).*** Ampliación original, ×400. *(Por cortesía de Maria-Beatriz Lopes, MD, División de Neuropatología de la Universidad de Virginia.)*

Manifestaciones clínicas

RABIA HUMANA

El riesgo de infección por el virus de la rabia y las probabilidades de desarrollar la enfermedad después de la exposición a un animal afectado dependen de diferentes variables[85]. El inóculo viral es relevante y existe una relación entre la magnitud de la exposición a la saliva y la velocidad de progresión, de manera que una mordedura con gran contaminación por saliva (p. ej., a través de piel desnuda) puede contagiar la rabia con mayor probabilidad que una mordedura a través de una espesa capa de ropa, que elimina la saliva de los dientes del animal. La enfermedad tiene más probabilidades de transmitirse si existen varias mordeduras que con una sola. La localización también influye: las mordeduras son más peligrosas en la cara que en las extremidades. El contagio puede ocurrir a través de una herida preexistente que se contamine con saliva o por la exposición de mucosas o del aparato respiratorio al virus en aerosol[86].

Se conocen casos de contagio interpersonal a través de trasplante de córnea[87,88]. Un receptor de trasplante consiguió evitar la enfermedad gracias a recibir el TPE habitual más interferón[88]. En 2004, la rabia se confirmó como causa del fallecimiento de receptores de trasplantes múltiples de órganos. Un varón fallecido en Texas por una encefalopatía desconocida (posteriormente se diagnosticó que estaba causada por el virus de la rabia) donó ambos riñones, el hígado y un segmento de la arteria ilíaca. Una investigación de salud pública determinó que el donante infectado había notificado que había sido mordido por un murciélago[89]. Seis pacientes recibieron la donación de órganos o tejidos de una mujer en Alemania que había sido infectada por la rabia debido a una mordedura de perro durante un viaje a India. Tres de los seis receptores murieron después de rabia[90]. Los otros tres receptores, que recibieron TPE, no desarrollaron síntomas de la infección.

El período de incubación descrito puede variar entre unos días y más de 19 años, pero el 75% de los pacientes enferman en los 90 días siguientes a la exposición. Los tres pacientes con trasplante de órganos sólidos descritos antes enfermaron 1 mes después del trasplante. El período más corto de incubación en estos pacientes se atribuyó a su estado de inmunosupresión[91].

Los síntomas iniciales se parecen a los de otras infecciones virales sistémicas, con fiebre, cefalea, malestar general y alteraciones de los aparatos respiratorio superior y digestivo (tabla 163-3)[92]. Los primeros síntomas neurológicos pueden consistir en ligeros cambios de personalidad y la cognición, así como parestesias o dolor cerca de la zona de inoculación. La rabia es una enfermedad que pocas veces se contempla en el diagnóstico diferencial inicial. En una serie, los médicos sólo pensaron en esta opción en 3 de 21 pacientes en la primera consulta, a pesar de que muchos tenían antecedentes de exposición[92]. El pródromo suele durar unos 4 días, aunque los síntomas y signos más específicos pueden demorarse hasta 10 días[92]. Un signo presente durante dicho pródromo y que permanece a lo largo de la enfermedad es el mioedema (elevación de parte del músculo cuando se golpea con un martillo de exploración que desaparece a los pocos segundos)[93].

Las infecciones humanas por la rabia se dividen en dos formas: furiosa (o «encefalítica») y paralítica (o «muda»). La primera presenta

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 163-3 Duración de los diferentes estadios de la rabia

Estadio	*Duración (% de casos)*	*Hallazgos asociados*
Período de incubación	<30 días (25%) 30-90 días (50%) 90 días a 1 año (20%) >1 año (5%)	Ninguno
Pródromos y síntomas precoces	2-10 días	Parestesias o dolor en el sitio de la herida, fiebre, malestar general, anorexia, náuseas y vómitos
Enfermedad neurológica aguda; rabia furiosa (80% de casos)	2-7 días	Alucinaciones, comportamiento extraño, ansiedad, agitación, mordeduras, hidrofobia, disfunción autonómica, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)
Rabia paralítica (20% de casos)	2-7 días	Parálisis flácida ascendente
Coma, muerte*	0-14 días	—

*Se han comunicado recuperaciones muy ocasionales.

Datos de Fishbein DB. Rabies in humans. En: Baer GM, ed. *The Natural History of Rabies*. 2nd ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1991:519-549.

el típico cuadro de hidrofobia, delirio y agitación. Cerca de un 20% de los pacientes presentan la forma paralítica, en la que hay pocos datos clínicos de afectación cerebral hasta fases tardías de la evolución. En la rabia paralítica, las partes más afectadas son la médula espinal y el tronco del encéfalo. Las diferencias patogénicas de ambas formas no están del todo claras, pero no parecen basarse en diferencias genéticas o antigénicas del virus[94]. En cualquiera de los dos casos, la fase sintomática suele durar entre 2 y 14 días, después de lo cual sobreviene el coma. En una serie de 32 pacientes, la mediana de la duración de la enfermedad fue de 19 días[95]. Algunos casos de rabia en seres humanos comunicados en los últimos años no encajan en la descripción de la enfermedad clásica, por lo que este diagnóstico debe considerarse en cualquier encefalitis progresiva de causa inexplicada.

Rabia furiosa

El síntoma más frecuente en este tipo de rabia es la hidrofobia. Sir William Gowers[96] realizó una descripción inicial de la misma y de sus secuelas:

«... alguna molestia en la garganta, cierta sensación ocasional de asfixia o una pequeña dificultad al deglutir líquidos... El intento de beber desencadena un espasmo faríngeo que progresa en las siguientes horas, extendiéndose a los músculos respiratorios y provocando una inspiración rápida y entrecortada, como «interrumpida»... La gravedad va aumentando y el esfuerzo inspiratorio se hace cada vez mayor, de modo que intervienen los músculos respiratorios accesorios, esternocleidomastoideos, escalenos, etc., e incluso los músculos faciales. Los hombros se elevan y los ángulos de la boca se retraen. A medida que aumenta la intensidad de los espasmos también se incrementa la excitabilidad. Éstos pueden desencadenarse por el mero contacto del agua en los labios y se desarrolla un estado de hiperestesia cutánea en el que estímulos como una corriente de aire, que normalmente favorecen la inspiración, provocan un espasmo. Puede ser suficiente para ello el simple soplo de aire causado por el movimiento de las sábanas. A menudo el paciente es incapaz de deglutir su propia saliva, que suele ser abundante y viscosa, de manera que queda retenida en la boca y se expulsa con dificultad... Los vómitos son frecuentes... Los espasmos alteran mucho al paciente; el estado mental que provocan aumenta, a su vez, la posibilidad de que se desencadenen los episodios. En algunos casos, el simple hecho de ver el agua o escucharla gotear provoca un nuevo ataque. Se puede desencadenar incluso por estímulos visuales que provoquen sensaciones parecidas, como el reflejo de un espejo o una luz intensa. El paciente desarrolla verdadero terror a estos estímulos. Por tanto, la dificultad para deglutir líquidos, que constituye... el primer y más característico síntoma de la enfermedad desemboca, por un lado, en una alteración mental y, por otro, en una espasticidad muscular generalizada. Otros síntomas van apareciendo en cada una de estas tendencias. Los espasmos, primero limitados a los músculos de la deglución y respiración, se extienden al resto del cuerpo y los paroxismos, inicialmente respiratorios, se convierten en generalizados y adquieren carácter de convulsiones, aunque todavía desencadenadas por los mismos estímulos. Estas convulsiones pueden aparecer como rigidez muscular generalizada, a veces de carácter tetanoide, con un auténtico opistótonos... En ocasiones aparecen ideas delirantes e incluso un delirio plenamente establecido. Las alteraciones mentales son más intensas durante los espasmos paroxísticos, en los que el paciente puede escupir a quienes le rodean, e incluso intentar morderles, emitiendo extraños sonidos guturales que recuerdan el ladrido de un perro.»

La hidrofobia representa un reflejo de irritación exagerada de las vías respiratorias, que posiblemente se genere en el núcleo ambiguo[97]. Otros hallazgos pueden ser una hiperactividad episódica, convulsiones y aerofobia. La hiperventilación también es frecuente. Cuando sobreviene el coma, a menudo surgen disfunciones hipofisarias, en especial un desequilibrio hidroelectrolítico (secreción inadecuada de hormona antidiurética o diabetes insípida). La hiperventilación evoluciona hacia formas de respiración episódica o atáxica[97] hasta que al final se produce la apnea. Son frecuentes las arritmias cardíacas, sobre todo taquicardias y bradicardias supraventriculares, que reflejan la existencia de una disfunción del tronco del encéfalo o una miocarditis[98]. También se observa la disfunción autonómica, que se manifiesta como midriasis, anisocoria, piloerección, hipersalivación, diaforesis y, en pocas ocasiones, priapismo[99] o eyaculación espontánea[100]. Se han descrito dos casos de vasoespasmo arterial cerebral asociado a rabia que se pudieron tratar con medicamentos dirigidos a la vía de la óxido nítrico sintasa[101]. Este vasoespasmo puede estar relacionado con una deficiencia de tetrahidrobiopterina, y podría mejorar con su reposición[102].

Salvo en casos excepcionales publicados, la mayoría de los pacientes que entran en coma fallecen tras 1 o 2 semanas, a pesar de instaurar un tratamiento de soporte máximo. Los pacientes con rabia encefalítica que sobreviven más tiempo del esperado gracias a estos cuidados parecen atravesar una fase paralítica antes de fallecer[94].

Rabia paralítica (muda)

Los pacientes con este tipo de rabia, al contrario de los que sufren la forma encefalítica, no presentan hidrofobia, aerofobia, hiperactividad o convulsiones. Los hallazgos iniciales suelen sugerir una parálisis ascendente, con hipofonía, que recuerda a la polineuropatía inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré) o a una tetraparesia simétrica. La debilidad puede ser más acusada en el miembro donde se produjo la inoculación. Puede haber signos meníngeos marcados (cefalea, rigidez de nuca) a pesar de que el paciente mantenga un nivel de consciencia normal. A medida que la enfermedad avanza, el enfermo desarrolla confusión y se deteriora hasta entrar en coma.

Síntomas no neurológicos

Además de las arritmias cardíacas ya mencionadas, las complicaciones sistémicas de la rabia son similares a las que ocurren en otros pacientes críticos. El virus se disemina a muchos órganos[103,104], aunque no hay pruebas de que intervenga en las alteraciones que éstos puedan sufrir. También pueden surgir alteraciones digestivas, como hemorragias, vómitos, diarrea o íleo[105]. El fallecimiento suele deberse a edema cerebral o a miocarditis, que provoca arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva[106].

RABIA ANIMAL

Está fuera del objetivo de esta obra realizar una descripción exhaustiva de los efectos de la rabia en la conducta de las distintas especies animales infectadas. Los estudios de la OMS han establecido una clasificación según la susceptibilidad de cada una de ellas a la infección, que se resume en la tabla 163-4[107]. Pueden consultarse en otros textos las descripciones de los cambios de conducta de los animales afectados por la rabia[108,109].

Diagnóstico

El diagnóstico de la rabia no ofrece muchas dificultades en el caso de un paciente no inmunizado que presente hidrofobia después de la mordedura de un animal rabioso, pero este cuadro no es habitual en las zonas donde los animales domésticos están inmunizados. Durante el período de incubación no existe ningún método diagnóstico útil en los pacientes; los antecedentes de exposición a un animal potencialmente infectado obligan a iniciar un tratamiento profiláctico lo antes posible. Cuando comienzan los síntomas, las pruebas de laboratorio habituales no distinguen de forma fiable la rabia de otras encefalitis. El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser normal, pero se ha descrito la presencia de pleocitosis, la elevación leve del número de eritrocitos y el aumento moderado de las proteínas[110,111].

La tinción con anticuerpos fluorescentes directos (AFD) de una biopsia o de los tejidos de necropsia (animal o humano) sigue siendo el estándar para el diagnóstico de la rabia. En los seres humanos el procedimiento de elección es el análisis mediante AFD de una biopsia de piel obtenida de la nuca, por encima de la línea de implantación del pelo[112]. El virus suele localizarse en los folículos pilosos. Durante la primera semana de los síntomas, alrededor del 50% de las muestras revelan el virus de la rabia, con un porcentaje cada vez mayor a partir de entonces[113]. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR-RT) es otro procedimiento diagnóstico alternativo en casos sospechosos de rabia humana[114]. Esta prueba se puede realizar en LCR o en la saliva de pacientes, o en tejidos. La PCR-RT permite una determinación más específica del origen geográfico y de la especie de huésped de un virus de la rabia concreto[115,116]. Puede realizarse con éxito en muestras de cerebro descompuesto[117], mientras que las técnicas más antiguas no tienen éxito con ese material[118]. La prueba más antigua que usa muestras tomadas por impresión de la córnea sobre portaobjetos de vidrio ya no se suele utilizar[119]. Las recomendaciones actuales para las pruebas diagnósticas en animales y seres humanos, con instrucciones para la toma de muestras y su remisión, están disponibles en la página de Internet http://www.cdc.gov/rabies o llamando al laboratorio de rabia de los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) al teléfono: (404) 639-1050. En Estados Unidos, se debe consultar al departamento estatal de salud cada vez que se sospeche un diagnóstico de rabia. Los números de teléfono de contacto de cada estado para consultar sobre la rabia también están disponibles en la página de Internet de los CDC.

La prueba rápida de inhibición de focos fluorescentes (RFFIT) es una técnica serológica para determinar anticuerpos neutralizantes contra el virus de la rabia[120]. Unos pocos pacientes sin tratar tienen anticuerpos detectables hacia el día 6 de enfermedad clínica, el 50% en el día 8 y, por lo general, el 100% hacia el día 15. Cualquier nivel de anticuerpos en el LCR es útil para el diagnóstico, incluso en pacientes que han recibido TPE. También se puede analizar en el LCR la presencia de bandas oligoclonales específicas para el virus de la rabia que no se encuentren en el suero, como método de confirmación de la infección del SNC[121].

Los resultados de la tomografía computarizada (TC) cerebral suelen ser normales en las fases iniciales de la enfermedad[88], a no ser que haya existido hipoxia cerebral. Más tarde puede aparecer edema cerebral si el paciente recibe cuidados intensivos de soporte prolongados (fig. 163-5). La resonancia magnética (RM) muestra zonas de hiperseñal en secuencias T_2 en el hipocampo, el hipotálamo, el tronco del encéfalo y otras áreas[122]. La figura 163-6 muestra una imagen potenciada en T_2 donde destaca la afectación del tálamo y del hipotálamo. En fases más tardías de la evolución puede aparecer realce con gadolinio en las zonas afectadas más profundas, lo que indica una rotura de la barrera hematoencefálica. En la rabia paralítica puede ser útil la RM de la médula espinal y las raíces nerviosas[123]. Ningún hallazgo radiológico es patognomónico de la rabia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El principal diagnóstico diferencial de la rabia encefalítica son otras encefalitis virales. La distinción puede ser difícil de realizar si no hay antecedentes de exposición a un animal rabioso o si el paciente no

TABLA 163-4 Susceptibilidad a la rabia de diferentes especies de animales

Muy alta	*Alta*	*Moderada*	*Baja*
Lobos	Hámsteres	Perros	Zarigüeyas
Zorros	Mofetas	Primates	
Coyotes	Mapaches		
Ratas canguro	Gatos domésticos		
Ratas de cola algodonosa	Conejos		
Chacales	Murciélagos		
Topos	Ganado vacuno		

Datos de la Organización Mundial de la Salud. Sixth Report of the Expert Committee on Rabies: Technical Report Series 523. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1973.

Figura 163-5 Tomografía computarizada sin contraste que muestra zonas tanto de edema cerebral grave *(flechas)* como de tumefacción más generalizada.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

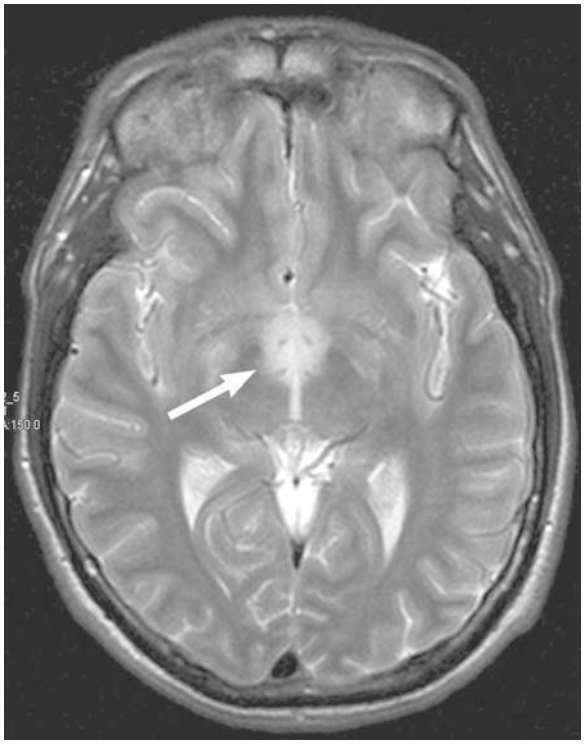


Figura 163-6 **Resonancia magnética potenciada en T2 que muestra un aumento de señal en el diencéfalo *(flecha)*.**

presenta hidrofobia ni hiperactividad significativas[124]. Como los hallazgos en el LCR o electroencefalográficos (EEG) pueden parecerse a los de una encefalitis por virus del herpes simple, algunos pacientes reciben tratamiento profiláctico con aciclovir hasta que se establece un diagnóstico definitivo (p. ej., con PCR). A veces la rabia puede confundirse con el tétanos, ya que en ambas enfermedades puede aparecer un cuadro de opistótonos[62]. Sin embargo, en el tétanos no aparecen otros síntomas de la rabia, como la hidrofobia, y los resultados del LCR y EEG son normales en el tétanos. También debe descartarse una intoxicación por estricnina mediante pruebas de laboratorio.

La rabia paralítica puede simular una polineuropatía inflamatoria aguda, mielitis transversa o poliomielitis. La polineuropatía puede diferenciarse de la rabia por estudios electromiográficos. En la mielitis transversa puede ser de ayuda el dolor en el nivel de la lesión, así como la presencia de una lesión hiperintensa en secuencia T_2. En esta enfermedad existe un típico nivel sensitivo, mientras que en la rabia la función sensitiva suele ser normal[99]. En la poliomielitis, la fiebre suele aparecer antes que la debilidad muscular y se resuelve al inicio de los síntomas neurológicos, hecho que apoya el diagnóstico; además, deben investigarse los antecedentes de vacunación contra la polio.

En ocasiones, el período de incubación de la rabia es largo y recuerda a las infecciones lentas del SNC por virus convencionales (p. ej., la leucoencefalopatía multifocal progresiva)[125]. Sin embargo, el virus de la rabia no precisa un estado de inmunodepresión en el huésped ni una mutación viral para desarrollar la enfermedad, lo que le diferencia del resto de agentes de este grupo. En la rabia también pueden aparecer cambios espongiformes en el tejido cerebral[126] que recuerden a las enfermedades causadas por priones[127].

En la actualidad es excepcional encontrar efectos secundarios en el SNC provocados por las vacunas contra la rabia disponibles en los países desarrollados, pero los pacientes que reciben las formas antiguas de la vacuna, que contienen determinantes antigénicos de mielina, pueden desarrollar en ocasiones una encefalomielitis diseminada aguda (EMDA; también denominada encefalomielitis posvacunal; v. sección sobre Prevención). Este síndrome puede producirse por muchos otros procesos, además de por la vacuna contra la rabia, y suele asemejarse a una encefalitis, aunque a veces puede aparecer una masa similar a un absceso cerebral. Suele comenzar 10-14 días después de la vacunación, lo que supone un período de incubación inusualmente corto para la rabia. Incluso en pacientes inmunizados, en ausencia de un aislamiento del virus, una titulación elevada de anticuerpos neutralizantes RFFIT en el LCR se considera indicativa de rabia y no de EMDA[128], al igual que un resultado positivo de la PCR-RT. La EMDA también produce unas imágenes hiperintensas en secuencias T_2 en la RM[129], pero la diferente distribución de las lesiones en esta enfermedad y en la rabia puede ayudar en el diagnóstico diferencial[130].

Los pacientes con una posible exposición a la enfermedad pueden tener una reacción psicológica denominada rabia histérica[131] en la que a veces rechazan incluso beber agua, al contrario de los enfermos con rabia verdadera que, al menos al principio, sí intentan beber, aunque les disuaden los espasmos faríngeos.

Prevención

PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN

A pesar de que el control de la rabia en los animales es esencial para la prevención de la enfermedad en el ser humano, pocas naciones han conseguido eliminarla, e incluso éstas mantienen medidas de cuarentena para el caso de que reaparezca la enfermedad. Por tanto, las medidas profilácticas (para animales domésticos y personas seleccionadas) y el TPE en los seres humanos siguen siendo fundamentales. En muchos países la profilaxis en perros y gatos es obligatoria por ley; en EE.UU. se pueden utilizar vacunas de 1 o 3 años, aunque sólo se recomiendan estas últimas[132]. La vacunación debe llevarla a cabo o al menos supervisarla un veterinario, ya que su administración inadecuada puede producir una inmunización insuficiente[133]. Pueden controlarse las tasas de seroconversión en animales para asegurar la protección[134]. En zonas con un aumento de la prevalencia de la rabia también se recomienda la vacunación del ganado.

La vacunación de animales salvajes es una medida eficaz de salud pública[135] que puede realizarse con vacunas orales incorporadas en alimentos[136]. Una campaña intensiva realizada en Bélgica durante 4 años casi llegó a eliminar la rabia entre la población de zorros[137]. Este método también puede ser eficaz en los perros[138]. En EE.UU., cada vacuna veterinaria cuesta unos 0,5 dólares, mientras que las de uso humano de tipo Semple (obtenidas a partir de cultivos cerebrales de oveja), cuestan unos 5 dólares por ciclo. En Francia, la vacuna obtenida en células Vero asciende a unos 160 dólares por ciclo, y la obtenida en células diploides humanas (HDCV) en EE.UU. a más de 500 dólares cada ciclo[139].

La profilaxis preexposición se reserva para personas con un riesgo relativamente alto de exposición a la rabia, como veterinarios, trabajadores de laboratorio que manipulen el virus, espeleólogos o personas que planeen viajar a países con una alta prevalencia de rabia canina en los que el acceso a una atención médica adecuada sea difícil. Las recomendaciones actuales para viajes internacionales pueden consultarse en la página de Internet de los CDC (http://www.cdc.gov/rabies). Es suficiente administrar tres dosis intramusculares o intradérmicas (en los días 0, 7 y 21 o 28), y en las personas sanas no se necesita cuantificar la respuesta de anticuerpos a las mismas. En las personas con un riesgo continuado se recomienda administrar dosis de recuerdo cada 2-3 años. Se considera que existe una respuesta adecuada de anticuerpos neutralizantes cuando se obtiene una neutralización completa con un título de 1:5 con la prueba rápida de inhibición de focos fluorescentes, lo que equivale a la concentración de títulos de anticuerpos de 0,5 UI/ml recomendada por la OMS.

TRATAMIENTO POSTEXPOSICIÓN

En el estado de Nueva York, el número de personas que recibieron TPE aumentó de 84 en 1989 a más de 1.000 en 1992[140]. El coste medio por paciente en Massachusetts fue de 2.376 dólares en 1995, con una estimación del coste total para el estado de 6,4 millones de dólares[141]. A pesar de los altos costes relativos, el reciente análisis de rentabilidad del Advisory Committee on Inmmunization Practices demostró que siempre supone un ahorro administrar TPE si un paciente es mordido por un animal rabioso que ha dado positivo para la rabia o si un paciente es mordido por un animal perteneciente a una especie que sea un vector

reservorio del virus, incluso aunque no se disponga del animal para analizarlo[41].

La principal medida preventiva de la rabia es una buena limpieza de la herida, que puede reducir el riesgo de enfermedad en un 90%[142]. Un lavado a fondo con solución de jabón al 20% resulta tan eficaz como los compuestos con amonio cuaternario que se recomendaban anteriormente[143]. También se aconseja la irrigación con un agente virucida, como la povidona-yodada[144]. Después de la limpieza de la herida, el médico debe decidir si aplicar una inmunización activa o pasiva, para lo cual se aconseja consultar pronto con los servicios de salud pública, ya que esta decisión se basa en la incidencia de rabia en la especie animal implicada en la exposición en cada zona y momento[145]. El informe más reciente del Immunization Practices Advisory Committee está disponible en la página de Internet http://www.cdc.gov/rabies[146].

En los países con baja prevalencia, un perro o gato sano que haya mordido o transmitido saliva a una persona es observado durante 10 días. Si el comportamiento del animal es normal en este tiempo, el paciente no necesita recibir TPE aparte del lavado de la herida, pero si cambia deben buscarse de inmediato evidencias anatomopatológicas de infección por rabia. Si ésta se confirma, se está a tiempo de iniciar el TPE. La mayoría de los casos de exposición a mamíferos salvajes, en especial si éstos manifiestan un comportamiento anómalo, justifican el TPE. Si el animal puede analizarse y el examen histológico cerebral no demuestra la presencia del virus, el TPE puede interrumpirse (fig. 163-7). El descubrimiento de un murciélago en una habitación con un bebé o un niño que no pueda informar sobre la existencia de una mordedura de forma fiable, y en los que no se puede encontrar ninguna mordedura, plantea la cuestión de si aplicar TPE o no. Si el murciélago es capturado y las pruebas son positivas para la rabia, el TPE está indicado. Si el murciélago no es capturado, la decisión acerca del TPE debe individualizarse. El TPE parece ser seguro durante el embarazo, por lo que no debe evitarse si hay indicación de administrarlo[147].

El tratamiento postexposición debe constar siempre de la administración de anticuerpos pasivos y de la vacuna, tanto para exposiciones por mordedura y sin mordedura en personas sin vacunación previa contra la rabia. Existen formulaciones de inmunoglobulina antirrábica humana (IGARH) y equina (antisuero de origen equino [ARS] y suero antirrábico purificado de origen equino [IGARE]). Estas inmunoglobulinas se obtienen purificando suero de donantes hiperinmunizados. La IGARH se administra sólo una vez en una dosis de 20 UI/kg, y es aplicable a todas las edades, incluidos los niños. Las recomendaciones actuales de la OMS y los CDC son administrar toda la dosis en la zona de la herida si la anatomía lo permite[1,146]. Cualquier volumen restante se debe administrar por vía intramuscular (i.m.) en una localización anatómica distante de la utilizada para la vacuna activa. Las dosis recomendadas de IGARE son de 40 UI/kg. El hecho de no infiltrar la herida con la inmunoglobulina antirrábica o de suturarla quirúrgicamente antes de hacerlo se ha asociado con el desarrollo de rabia en pacientes que recibieron un TPE por lo demás adecuado[148]. Si no se administra IGARH cuando se inicia la vacunación activa, es posible hacerlo hasta el día 7 de la serie de profilaxis postexposición[146]. La administración experimental de anticuerpos antirrábicos monoclonales con éxito plantea la posibilidad de que la IGARH y la IGARE podrían ser sustituidas por un producto más fácil de elaborar y más seguro[149].

Desde el éxito inicial de Pasteur con la vacuna antirrábica en 1882 han aparecido numerosas formas de vacunación. En algunos países en vías de desarrollo todavía se usan las vacunas de tipo Semple, que tienen un riesgo de complicaciones neurológicas centrales o periféricas del orden de 1 caso por cada 200-1.600 dosis[92]. Además, esta vacuna suele producirse en cultivos del SNC de oveja, con el riesgo teórico de transmitir el prión de la encefalopatía espongiforme ovina[150]. La vacuna obtenida en cerebro de ratón lactante es eficaz y más segura, con una tasa aproximada de complicaciones neurológicas de 1:8.000.

Las vacunas disponibles hoy en día autorizadas para su uso humano en EE.UU. son la vacuna de células diploides humanas (HDCV; Imovax) y la vacuna purificada de células de embrión de pollo (PCECV; RabAvert). Ambas son vacunas de virus inactivados que son muy seguras e inmunógenas. Producen frecuentes reacciones locales (dolor, hinchazón o induración), pero los síntomas sistémicos (fiebre, cefalea, malestar general, náuseas, dolor abdominal o linfadenopatías) son poco comunes y las reacciones graves, como el síndrome de Guillain-Barré, resultan excepcionales[151]. Para comunicar una reacción a la vacuna, se debe llamar al número correspondiente (para HDCV, Sanofi Pasteur en el 800-822-2463; para PCECV, Novartis Vaccines en el 800-244-7668). Los corticoides deben reservarse para pacientes con reacciones que pongan en peligro la vida del vacunado, ya que interfieren con la respuesta inmunitaria. Los enfermos con inmunodepresión pueden no tener una respuesta adecuada a la vacunación, por lo que deben cuantificarse los títulos de anticuerpos a las 2-4 semanas tras recibir la vacuna[146].

En otros países se emplean a veces otras vacunas para el TPE (p. ej., vacunas producidas en embriones de pollo o en cultivos de células Vero) y pautas de administración alternativas[152]. Puede ser útil consultar con las autoridades de salud pública a la hora de tratar a pacientes que hayan iniciado el TPE con formulaciones no disponibles en cada país.

La vacuna antirrábica HDCV proporciona protección cruzada frente al ABLV[153]. Los protocolos para una posible exposición al ABLV recomiendan una limpieza exhaustiva de la herida, el uso de la misma dosis

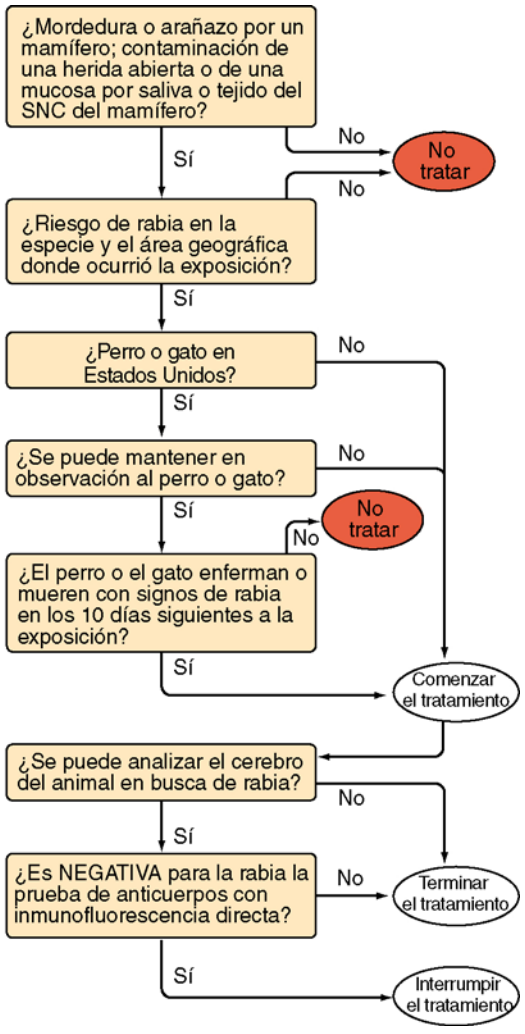


Figura 163-7 Algoritmo para la profilaxis postexposición al virus de la rabia en seres humanos. En los animales altamente sospechosos, el tratamiento debe iniciarse de inmediato e interrumpirse si los resultados de la prueba con anticuerpos fluorescentes en el cerebro de los animales son negativos. En algunos casos de bajo riesgo, el tratamiento puede demorarse hasta 48 horas a la espera del resultado de la prueba con anticuerpos fluorescentes.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la vacuna y los mismos calendarios recomendados para la rabia, y, si es posible, analizar el murciélago para detectar el ABLV. Los protocolos difieren en las recomendaciones específicas respecto a la influencia sobre el TPE del resultado de las pruebas en el murciélago y del tipo de exposición[154].

La dosis habitual para la profilaxis postexposición de la vacuna HDCV es de 1 ml i.m. el día de la exposición (o lo antes posible), repitiéndola los días 3, 7, 14 y 28. Para los adultos, la vacuna debe administrarse siempre en la región deltoidea en lugar de en la zona glútea. Las inyecciones de HDCV en los glúteos dan lugar a títulos de anticuerpos neutralizantes más bajos[155]. En los niños pequeños la vacuna se puede administrar en la cara lateral del muslo. Se dispone de otras pautas para su uso; los médicos que no estén familiarizados con esta vacunación deben consultar a las autoridades de salud pública locales y revisar las recomendaciones más recientes de la OMS y los CDC[1,146]. La diferente capacidad inmunógena de cada pauta y su interacción con la respuesta a la inmunoglobulina[156] suscitan la posibilidad de un fracaso del tratamiento si no se siguen las recomendaciones de forma cuidadosa. Nunca se debe administrar la vacuna en la misma zona que la inmunoglobulina. La inyección intradérmica sólo se recomendaba antes para la profilaxis preexposición, pero la OMS la aconseja como alternativa al TPE en las zonas donde el coste de la administración i.m. sea prohibitivo[1]. Los pacientes que hayan sido vacunados previamente reciben 1 ml i.m. sólo en los días 0 y 3, sin necesidad de recibir la inmunoglobulina antirrábica.

En 1994 se comunicó un único caso de falso positivo transitorio en el resultado de la prueba de ELISA para el VIH tras la inmunización con la vacuna HDCV[157]. No se han encontrado nuevos casos en la detección selectiva realizada con muestras de pacientes recientemente inmunizados contra la rabia[158,159], pero, a la vista de fenómenos similares ocurridos con otras vacunas, los médicos deben considerar esta posibilidad.

El personal sanitario al cuidado de pacientes con rabia debe respetar las precauciones universales y respiratorias estándar. Además, si por su trabajo no se espera una exposición a material potencialmente contaminado, tienen que recibir una pauta de inmunización preexposición y mantener unos niveles de anticuerpos antirrábicos de 0,5 UI/ml[160], mientras que el personal expuesto a secreciones o tejidos potencialmente contaminados debe someterse a un TPE estándar.

Tratamiento

Sólo existe un caso de recuperación completa de la rabia en un paciente que no había recibido profilaxis antirrábica, ya sea antes o después del inicio de la enfermedad[161]. El paciente era una joven de 15 años de Wisconsin que sufrió una mordedura de murciélago 1 mes antes del inicio de los síntomas. La paciente fue ingresada con fiebre, obnubilación, ataxia, mioclonías y disartria. Fue sometida a tratamiento con ketamina y midazolam para inducir un patrón electrocardiográfico de brote-supresión. El tratamiento antiviral comenzó con ribavirina y amantadina. No se administró ni la vacuna contra la rabia ni la inmunoglobulina antirrábica, porque a la paciente se le detectó una respuesta inmunitaria tanto en el suero como en el LCR. Fue dada de alta el día 76 después del ingreso, con coreoatetosis y balismo persistentes. Veintisiete meses después de la exposición, la paciente estudiaba en la universidad y realizaba sus actividades cotidianas, tan sólo con déficits neurológicos leves[162].

Se han publicado varios casos aislados de tratamiento posterior de la rabia humana con el protocolo de Wisconsin descrito anteriormente, pero todos los pacientes murieron al final por el virus o por complicaciones del tratamiento[163]. Una vez que aparecen los síntomas no hay ningún tratamiento específico establecido. A pesar de aplicar unos cuidados intensivos óptimos, la mayoría de los pacientes fallecen por la enfermedad o sus complicaciones a las pocas semanas de evolución. Los tres pacientes que sobrevivieron en la década de 1970, dos de ellos con una aparente recuperación total[164-166], son casos excepcionales. Todos ellos habían recibido alguna forma de TPE y parece probable que esta terapia modificase la evolución de la enfermedad. En 1994 se comunicó otro caso de recuperación parcial en un niño que recibió la vacunación antirrábica sin la inmunoglobulina[121]. Se han probado numerosos fármacos en los casos de rabia sintomática, como interferones, agentes inductores de interferón, ribavirina y arabinósido de citosina, sin que se hayan producido efectos beneficiosos[160]. Puede consultarse una revisión sobre los posibles tratamientos en otra fuente[167].

Un enlace al protocolo de Wisconsin está disponible en la sección Health Care Professionals en la página de Internet http://www.cdc.gov/rabies.

BIBLIOGRAFÍA

1. Available at http://www.who.int/immunization/topics/rabies/en/index.html.
2. Baer GM. Rabies: An historical perspective. *Infect Agents Dis* 1994;**3**:168-80.
3. Blancou J, Aubert MFA, Artois M. Fox rabies. In: Baer GM, editor. *The Natural History of Rabies, 2nd editor. Boca Raton, Fla: CRC Press*; 1991. p. 257-90.
4. Baer GM. Vampire bat and bovine paralytic rabies. In: Baer GM, editor. *The Natural History of Rabies, 2nd ed. Boca Raton, Fla: CRC Press*; 1991. p. 389-403.
5. Rupprecht CE, Smith JS, Fekadu M, et al. The ascension of wildlife rabies: A cause for public health concern or intervention? *Emerging Infect Dis* 1995;**1**:107-14.
6. Negri A. Zur Aetiologie der Tollwuth. Die Diagnose der Tollwuth auf Grund der neuen Befunde. *Z Hyg Infectionskr* 1903;**44**:519-40.
7. Goldwasser RA, Kissling RE. Fluorescent antibody staining of street and fixed rabies virus antigens. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958;**98**:219-23.
8. Foord AJ, Heine HG, Pritchard LI, et al. Molecular diagnosis of lyssaviruses and sequence comparison of Australian bat lyssavirus samples. *Aust Vet J* 2006;**84**:225-30.
9. Kuzmin IV, Niezgoda M, Frank R, et al. Possible emergence of west Caucasian bat virus in Africa. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1887-999.
10. Botvinkin AD, Poleschuk EM, Kuzmin IV, et al. Novel lyssaviruses isolated from bats in Russia. *Emerg Infect Dis* 2003; **9**:1623-5.
11. Reif JS, Webb PA, Monath TP, et al. Epizootic vesicular stomatitis in Colorado, 1982: Infection in occupational risk groups. *Am J Trop Med Hyg* 1987;**36**:17-82.
12. Stoeckle MY. Rhabdoviridae. In: Mandell GM, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 1526-7.
13. Wunner WH. The chemical composition and molecular structure of rabies viruses. In: Baer GM, editor. *The Natural History of Rabies, 2nd ed. Boca Raton, Fla: CRC Press*; 1991. p. 31-67.
14. Sokol F, Schlumberger HD, Wiktor TK, et al. Biochemical and biophysical studies on the nucleocapsid and on the RNA of rabies virus. *Virology* 1969;**38**:651-65.
15. Dietzschold B, Rupprecht CE, Fu ZF, et al. Rhabdoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al, editor. *Fields Virology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1996. p. 1137-59.
16. Tordo N, Poch O, Ermine A, et al. Walking along the rabies genome: Is the large G-L intergenic region a remnant gene? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;**83**:3914-8.
17. Bleck TP, Rupprecht CE. Rhabdoviruses. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical Virology, 2nd editor. Washington, DC: ASM Press*; 2002. p. 857-73.
18. Yang J, Koprowski H, Dietzschold B, et al. Phosphorylation of rabies virus nucleoprotein regulates viral RNA transcription and replication by modulating leader RNA encapsidation. *J Virol* 1999;**73**:1661-4.
19. Wu X, Gong X, Foley HD, et al. Both viral transcription and replication are reduced when the rabies virus nucleoprotein is not phosphorylated. *J Virol* 2002;**76**:4153-61.
20. Goto H, Minimoto N, Ito H, et al. Expression of the nucleoprotein of rabies virus in *Escherichia coli* and mapping of antigenic sites. *Arch Virol* 1995;**140**:1061-74.
21. Blumberg BM, Giorgi C, Kolakofsky D. N protein of vesicular stomatitis virus selectively encapsidates leader RNA in vitro. *Cell* 1983;**32**:559-67.
22. Tordo N, Poch O, Ermine A, et al. Completion of the rabies virus genome sequence determination: Highly conserved domains among the L (polymerase) proteins of unsegmented negative-strand RNA viruses. *Virology* 1988; **165**:565-76.
23. Levy JA, Fraenkel-Conrat H, Owens RA. Virology. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1994 77-85.
24. Coll JM. The glycoprotein G of rhabdoviruses. *Arch Virol* 1995;**140**:827-51.
25. Mebatsion T, Weiland F, Conzelmann KK. Matrix protein of rabies virus is responsible for the assembly and budding of bullet-shaped particles and interacts with the transmembrane spike glycoprotein G. *J Virol* 1999;**73**:242-50.
26. Finke S, Mueller-Waldeck R, Conzelmann KK. Rabies virus matrix protein regulates the balance of virus transcription and replication. *J Gen Virol* 2003;**84**:1613-21.
27. Finke S, Conzelmann KK. Dissociation of rabies virus matrix protein functions in regulation of viral RNA synthesis and virus assembly. *J Virol* 2003;**77**:12074-82.
28. Rupprecht CE, Dietzschold B, Wunner WH, et al. Antigenic relationships of lyssaviruses. In: Baer GM, editor. *The Natural History of Rabies, 2nd editor. Boca Raton, Fla: CRC Press*; 1991. p. 69-100.
29. Seif I, Coulon P, Rollin PE, et al. Rabies virulence: Effect on pathogenicity and sequence characterization of rabies virus mutations affecting antigenic site III of the glycoprotein. *J Virol* 1985;**53**:926-34.
30. Morimoto K, Ni Y-J, Kawai A. Syncytium formation is induced in the murine neuroblastoma cell cultures which produce pathogenic G proteins of the rabies virus. *Virology* 1992;**189**:203-16.
31. Otvos L, Krivulka GR, Urge L, et al. Comparison of the effects of amino acid substitutions and the β-*N*- vs. α-*O*-glycosylation on the T-cell stimulatory activity and conformation of an epitope on the rabies virus glycoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1995;**1267**:55-64.
32. Kawai A, Morimoto K. Functional aspects of lyssavirus proteins. In: Rupprecht CE, Dietzschold B, Koprowski H, editors. *Lyssaviruses*. Berlin: Springer-Verlag; 1994. p. 27-42.
33. Thoulouze MI, Lafage M, Schachner M, et al. The neural cell adhesion molecule is a receptor for rabies virus. *J Virol* 1998;**72**:7181-90.
34. Burrage TG, Tignor GH, Smith AL. Rabies virus binding at neuromuscular junctions. *Virus Res* 1985;**2**:273-89.
35. Gosztonyi G. Reproduction of lyssaviruses: Ultrastructural composition of lyssaviruses and functional aspects of pathogenesis. In: Rupprecht CE, Dietzschold B, Koprowski H, editors. *Lyssaviruses*. Berlin: Springer-Verlag; 1994. p. 43-68.
36. Murphy FA, Bauer SP, Harrison AK, et al. Comparative pathogenesis of rabies and rabies-like viruses: Infection of the central nervous system and centrifugal spread to peripheral tissues. *Lab Invest* 1973;**29**:1-16.

37. Available at http://www.who.int/rabies/rabnet/en.
38. Turner GS. A review of the world epidemiology of rabies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1976;**70**:175-8.
39. *Rabies vaccine WHO position paper*. WHO Weekly Epidemiological Record, December 7, 2007. No. 49/50: 425-436.
40. Meslin F-X, Fishbein DB, Matter HC. Rationale and prospects for rabies elimination in developing countries. In: Rupprecht CE, Dietzschold B, Koprowski H, editors. *Lyssaviruses*. Berlin: Springer-Verlag; 1994. p. 1-26.
41. Blanton JD, Palmer D, Christin KA, et al. Rabies surveillance in the United States during 2007. *JAVMA*, 2008:884-97.
42. Velasco-Villa A, Messenger SL, Orciari LA, et al. Identification of new rabies virus variant in Mexican immigrant. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1906-8.
43. Blanton JD, Hanlon CA, Rupprect CE. Rabies surveillance in the United States during 2006. *JAVMA* 2007;**231**:540-56.
44. Centers for Disease Control and Prevention. First human death associated with raccoon rabies: Virginia, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;**52**:1102-3.
45. Rupprecht CE, Smith JS. Raccoon rabies: The re-emergence of an epizootic in a densely populated area. *Semin Virol* 1994;**5**:155-64.
46. Krebs JW, Strine TW, Smith JS, et al. Rabies surveillance in the United States during 1994. *J Am Vet Med Assoc* 1995;**297**: 1562-75.
47. Childs JE, Trimarchi CV, Krebs JW. The epidemiology of bat rabies in New York State, 1988-92. *Epidemiol Infect* 1994;**113**:501-11.
48. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies: Connecticut, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;**45**:207-9.
49. Clark KA, Neill SU, Smith JS, et al. Epizootic canine rabies transmitted by coyotes in south Texas. *J Am Vet Med Assoc* 1994;**204**:536-40.
50. East ML, Hofer H, Cox JH, et al. Regular exposure to rabies virus and lack of symptomatic disease in Serengeti spotted hyenas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;**98**:15026-31.
51. Echevarria JE, Avellon A, Juste J, et al. Screening of active lyssavirus infection in wild bat populations by viral RNA detection on oropharyngeal swabs. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:3678-83.
52. Nadin-Davis SA, Loza-Rubio E. The molecular epidemiology of rabies associated with chiropteran hosts in Mexico. *Virus Res* 2006;**117**:215-26.
53. Leslie MJ, Messenger S, Rohde RE, et al. Bat-Associated rabies virus in Skunks. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:1274-7.
54. Centers of Disease Control and Prevention. Human rabies: Alabama, Tennessee, and Texas, 194. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 1995;**44**:269-72.
55. Schmida TO. Resurgence of rabies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;**149**:1043.
56. Murphy FA, Bauer SP, Harrison AK, et al. Comparative pathogenesis of rabies and rabies-like viruses: Virus infection and transit from inoculation site to the central nervous system. *Lab Invest* 1973;**28**:361-76.
57. Watson HD, Tignor GH, Smith AL. Entry of rabies virus into the peripheral nerves of mice. *J Gen Virol* 1981;**56**:371-82.
58. Lentz TL, Burrage TG, Smith AL, et al. Is the acetylcholine receptor a rabies virus receptor? *Science* 1982;**215**:182-4.
59. Lentz TL, Wilson PT, Hawrot E, et al. Amino acid sequence similarity between rabies virus glycoprotein and snake venom curaremimetic neurotoxins. *Science* 1984;**226**:847-8.
60. Kelly RM, Strick PL. Rabies as a transneuronal tracer of circuits in the central nervous system. *J Neurosci Methods* 2000;**103**:63-71.
61. Raux H, Flamand A, Blondel D. Interaction of the rabies virus P protein with the LC8 dynein light chain. *J Virol* 2000; **74**:10212-6.
62. Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, editors. *Infections of the Central Nervous System, 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins*; 2004. p. 625-48.
63. Ugolini G. Specificity of rabies virus as a transneuronal tracer of motor networks: Transfer from hypoglossal motoneurons to connected second-order and higher order central nervous system cell groups. *J Comp Neurol* 1995;**356**:457-80.
64. Jackson AC. Rabies virus infection: An update. *J Neurovirol* 2003;**9**:253-8.
65. Charlton KM. The pathogenesis of rabies and other lyssaviral infections: Recent studies. In: Rupprecht CE, Dietzschold B, Koprowski H, editors. *Lyssaviruses*. Berlin: Springer-Verlag; 1994. p. 95-119.
66. Koschel K, Munzel P. Inhibition of opiate receptor-mediated signal transmission by rabies virus in persistently infected NG-108-15 mouse neuroblastoma: Rat glioma hybrid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;**81**:950-4.
67. Hooper DC, Ohnishi ST, Kean R, et al. Local nitric oxide production in viral and autoimmune diseases of the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;**92**:5312-6.
68. Morimoto K, Hooper DC, Spitsin S, et al. Pathogenicity of different rabies virus variants inversely correlates with apoptosis and rabies virus glycoprotein expression in infected primary neuron cultures. *J Virol* 1999;**73**:510-8.
69. Baloul L, Lafon M. Apoptosis and rabies virus neuroinvasion. *Biochimie* 2003;**85**:777-88.
70. Esiri MM, Kennedy PGE. Virus diseases. In: Adams JH, Duchen LW, editors. *Greenfield's Neuropathology*. New York: Oxford University Press; 1992. p. 335-99.
71. Dupont JR, Earle KM. Human rabies encephalitis: A study of forty-nine fatal cases with a review of the literature. *Neurology* 1965;**15**:1023-34.
72. De Brito T, Araujo MD, Tiriba A. Ultrastructure of the Negri body in human rabies. *J Neurol Sci* 1973;**20**:363-72.
73. Sung JH, Hayano M, Mastri AR, et al. A case of human rabies and ultrastructure of the Negri body. *J Neuropath Exp Neurol* 1976;**35**:541-59.
74. Jackson AC, Ye H, Ridaura-Sanz C, et al. Quantitative study of the infection in brain neurons in human rabies. *J Med Virol* 2001;**65**:614-8.
75. Chopra JS, Banerjee AK, Murthy JMK, et al. Paralytic rabies: A clinicopathologic study. *Brain* 1980;**103**:789-802.
76. Cohen SL, Gardner S, Lanyi C, et al. A case of rabies in man: Some problems of diagnosis and management. *Br Med J* 1976;**1**:1041-2.
77. de Fatima Araujo M, de Brito T, Machado CG. Myocarditis in human rabies. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1971;**13**: 99-102.
78. Metze K, Feiden W. Rabies virus ribonucleoprotein in the heart. *N Engl J Med* 1991;**324**:1814-5.
79. Wiktor TJ, Doherty PC, Koprowski H. Suppression of cell mediated immunity by street rabies virus. *J Exp Med* 1977; **145**:1617-22.
80. Kasempimolporn S, Hemachudha T, Khawplod P, et al. Human immune response to rabies nucleocapsid and glycoprotein antigens. *Clin Exp Immunol* 1991;**84**:195-9.
81. Hemachudha T, Phanuphak P, Sriwanthana B. Immunologic study of human encephalitic and paralytic rabies: A preliminary study of 16 patients. *Am J Med* 1988;**84**:673-7.
82. Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Lumlertdaecha B, et al. Sequence analysis of rabies virus in humans exhibiting encephalitic or paralytic rabies. *J Infect Dis* 2003;**188**:960-6.
83. Haour F, Marquette C, Ban E, et al. Receptors for interleukin-1 in the central nervous system and neuroendocrine systems. *Ann Endocrinol (Paris)* 1995;**56**:173-9.
84. Ray NB, Ewalt LC, Lodmell DL. Rabies virus replication in primary murine bone marrow macrophages and in human and murine macrophage-like cell lines: Implications for viral persistence. *J Virol* 1995;**69**:764-72.
85. Whitley RJ, Middlebrooks M. Rabies. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, editors. *Infections of the Central Nervous System*. New York: Raven Press; 1991. p. 127-44.
86. Constantine DG. *Rabies transmission by air in bat caves*. United States Public Health Service Publication; 1617:1967.
87. Sureau P, Portnoi D, Rollin D, et al. Prévention de la transmission inter-humaine de la rage greffe de cornée. *C R Seances Acad Sci* 1981;**293**:689-92.
88. Houff SA, Burton RC, Wilson RW, et al. Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. *N Engl J Med* 1979;**300**:603-4.
89. Update: Investigation of rabies infections in organ donor and transplant recipients: Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas, 2004. MMWR. 2004; 53(Dispatch):1.
90. Johnson N, Brookes SM, Fook AR, et al. Review of human rabies cases in the UK and Germany. *The Veterinary Record* 2005;**157**:715.
91. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, et al. Transmission of Rabies Virus from an Organ Donor to Four Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2005;**352**:1103-11.
92. Fishbein DB, Bernard KW. Rabies virus. In: Mandell GM, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 1527-43.
93. Hemachuda T, Phanthumchinda K, Phanuphak P, et al. Myoedema as a clinical sign in paralytic rabies. *Lancet* 1987;**1**:1210.
94. Gode GR, Saksena R, Batra RK, et al. Treatment of 54 clinically diagnosed rabies patients with two survivals. *Indian J Med Res* 1988;**88**:564-6.
95. Noah DL, Drenzek CL, Smith JS, et al. Epidemiology of Human Rabies in the United States, 1980-1996. *Annals of Internal Medicine* 1998;**128**:922-30.
96. Gowers WR. A manual of diseases of the nervous system. Philadelphia: Blakiston; 1888 1237-1254.
97. Warrell DA, Davidson NM, Pope HM, et al. Pathophysiologic studies in human rabies. *Am J Med* 1976;**60**:180-90.
98. Cheetham HD, Hart J, Coghill NF, et al. Rabies with myocarditis: Two cases in England. *Lancet* 1970;**1**:921-2.
99. Dutta JK. Rabies presenting with priapism (Letter). *J Assoc Physicians India* 1994;**42**:430.
100. Human Rabies: California, Georgia, Minnesota 2000. *MMWR*. 2000;29:1111-1115.
101. Willoughby RE, Roy-Burman A, Martin KW, et al. Generalized cranial artery spasm in human rabies. *Develop Biol* 2008;**131**:367-75.
102. Willoughby RE, Opladen T, Maier T, et al. Tetrahydrobiopterin deficiency in human rabies. *J Inherit Metab Dis.* [Epub ahead of print.]. 2(
103. Jackson AC, Ye H, Phelan CC, et al. Extraneural organ involvement in human rabies. *Lab Invest* 1999;**79**:945-51.
104. Jogai S, Radotra BD, Banerjee AK. Rabies viral antigen in extracranial organs: A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002;**28**:334-8.
105. Bhatt DR, Hattwick MAW, Gerdson R, et al. Human rabies: Diagnosis, complications, and prognosis. *Am J Dis Child* 1974;**127**:862-9.
106. Warrell DA. The clinical picture of rabies in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1976;**701**:188-95.
107. World Health Organization. Sixth report of the expert committee on rabies: Technical report series 523. Geneva: World Health Organization; 1973.
108. Baer GM, editor. *The Natural History of Rabies. 2nd editor. Boca Raton, Fla: CRC Press*; 1991.
109. Bleck TP, Rupprecht CE. Rabies. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical Virology*. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 879-97.
110. Lewis RL. A 10-year-old boy evacuated from the Mississippi Gulf coast after Hurricane Katrina presents with agitation, hallucinations, and fever. *J Emerg Nurs* 2007;**33**:42-4.
111. Human Rabies: Minnesota, 2007. *MMWR*. 2008;57:460-462.
112. Bryceson AD, Greenwood BM, Warrell DA, et al. Demonstration during life of rabies antigen in humans. *J Infect Dis* 1975;**131**:71-4.
113. Blenden DC, Creech W, Torres-Anjel MJ. Use of immunofluorescence examination to detect rabies virus in the skin of humans with clinical encephalitis. *J Infect Dis* 1986;**154**:698-701.
114. Crepin P, Audry L, Rotivel Y, et al. Intravital diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:1117-21.
115. Arai YT, Yamada K, Kameoka Y, et al. Nucleoprotein gene analysis of fixed and street rabies virus variants using RT-PCR. *Arch Virol* 1997;**142**:1787-96.
116. Nadin-Davis SA. Polymerase chain reaction protocols for rabies virus discrimination. *J Virol Methods* 1998;**75**:1-8.
117. Whitby JE, Johnstone P, Sillero-Zubiri C. Rabies virus in the decomposed brain of an Ethiopian wolf detected by nested reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Wildl Dis* 1997;**33**:912-5.
118. Albas A, Ferrari CI, da Silva LH, et al. Influence of canine brain decomposition on laboratory diagnosis of rabies. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999;**32**:19-22.
119. Zaidman GW, Billingsley A. Corneal impression test for the diagnosis of acute rabies encephalitis. *Ophthalmology* 1998;**105**:249-51.
120. Smith JS, Yager PA, Baer GM. A rapid reproducible test for determining rabies neutralizing antibody. *Bull WHO* 1973;**48**:535-41.
121. Alvarez L, Fajardo R, Lopez E, et al. Partial recovery from rabies in a nine-year-old boy. *Ped Infect Dis J* 1994;**13**:1154-5.
122. Laothamatas J, Hemachuda T, Mitrabhakdi E, et al. MR imaging in human rabies. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;**24**:1102-9.
123. Desai RV, Jani V, Singh P, et al. Radiculomyelitic rabies: Can MR imaging help? *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;**23**:632-4.
124. Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990;**323**:242-50.
125. Johnson RT. Slow infections of the central nervous system caused by conventional viruses. In: Björnsson J, Carp RI, Löve A, Wisniewski HM, editor. Slow infections of the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;724:6-13.
126. Bundza A, Charlton KM. Comparison of spongiform lesions in experimental scrapie and rabies in skunks. *Acta Neuropathol* 1988;**3**:275-80.
127. Bleck TP, Alston SR. Prion diseases. In: Bleck TP, ed. *Central Nervous System and Ocular Infections*. In: Mandell GM, series editor. Atlas of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone; 1995:11.1-11.16.
128. Warrell MJ, Looareesuwan S, Manatsathit S, et al. Rapid diagnosis of rabies and post-vaccinal encephalitides. *Clin Exp Immunol* 1988;**71**:229-34.
129. Murthy JM. MRI in acute disseminated encephalomyelitis following Semple antirabies vaccine. *Neuroradiology* 1998;**40**:420-3.
130. Mani J, Reddy BC, Borgohain R, et al. Magnetic resonance imaging in rabies. *Postgrad Med J* 2003;**79**:352-4.
131. Fishbain DA, Barsky S, Goldberg M. Monosymptomatic hypochondriacal psychosis: Belief of contracting rabies. *Int J Psychiatry Med* 1992;**22**:3-9.
132. Centers for Disease Control and Prevention. Compendium of animal rabies control, 1999. *J Am Vet Med Assoc* 1999;**214**:198-202.
133. Conti LA, Tucker G, Heston S. Rabies in a dog vaccinated by its owner (Letter). *J Am Vet Med Assoc* 1994;**205**:1250.
134. Eng TR, Fishbein DB, Talamante HE, et al. Immunogenicity of rabies vaccines used during an urban epizootic of rabies in Mexico. *Vaccine* 1994;**12**:1259-306.
135. Schneider LG. Rabies virus vaccines. *Dev Biol Stand* 1995;**84**:49-54.
136. Rupprecht CE, Hanlon CA, Niezgoda M, et al. Recombinant rabies vaccines: Efficacy assessment in free-ranging animals. *Onderstepoort J Vet Res* 1993;**60**:463-8.
137. Brochier B, Boulanger D, Costy F, et al. Toward rabies elimination in Belgium by fox vaccination using a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus. *Vaccine* 1994;**12**:1368-71.
138. Matter HC, Kharmachi H, Haddad N, et al. Test of three bait types for oral immunization of dogs against rabies in Tunisia. *Am J Trop Med Hyg* 1995;**52**:489-95.
139. Petricciani JC. Ongoing tragedy of rabies. *Lancet* 1993;**342**:1067-8.
140. Extension of the raccoon rabies epizootic: United States, 1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1992;41:661-664.
141. Kreindel SM, McGuill M, Meltzer M, et al. The cost of rabies postexposure prophylaxis: One state's experience. *Public Health Rep* 1998;**113**:247-51.
142. Dean DJ. Pathogenesis and prophylaxis of rabies in man. *N Y State J Med* 1963;**63**:3507-13.
143. Anderson LJ, Winkler WG. Aqueous quaternary ammonium compounds and rabies treatment. *J Infect Dis* 1979;**139**:494-5.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

144. Griego RD, Rosen T, Orengo IF, Wolf JE. Dog, cat, and human bites: A review. *J Am Acad Dermatol* 1995;**33**:1019-29.
145. Mann JM, Burkhart MJ, Rollag OJ. Anti-rabies treatment in New Mexico: Impact of a comprehensive consultations-biologics system. *Am J Public Health* 1980;**70**:128-32.
146. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, et al. Human Rabies Prevention: United States, 2008; Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2008;**57**:1-26 28.
147. Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M, et al. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: Effect on 202 women and their infants. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:818-20.
148. Wilde H, Sirikawin S, Sabcharoen A, et al. Failure of postexposure treatment of rabies in children. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:228-32.
149. Bakker AB, Python C, Kissling CJ, et al. First administration to humans of a monoclonal antibody cocktail against rabies virus: Safety, tolerability, and neutralizing activity. *Vaccine* 2008;**26**:5922-7.
150. Arya SC. Transmissible spongiform encephalopathies and sheep-brain derived rabies vaccines (Letter). *Biologicals* 1994;**22**:73.
151. Bernard KW, Smith PW, Kader FJ, et al. Neuroparalytic illness and human diploid cell rabies vaccine. *JAMA* 1982;**248**:3136-8.
152. Hemachuda T, Mitrabhakdi E, Wilde H, et al. Additional reports of failure to respond to treatment after rabies exposure in Thailand. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:143-4.
153. Brookes SM, Parsons G, Johnson N. Rabies human diploid cell vaccine elicits cross-neutralising and cross-protecting immune responses against European and Australian bat lyssavirus. *Vaccine* 2005;**23**:4101-9.
154. Ewald B, Durrheim D. Australian bat lyssavirus: examination of exposure in NSW. *NSW Public Health Bulletin* 2008;**19**:104-7.
155. Fishbein DB, Sayer LA, Reid-Sanden FL, et al. Administration of human diploid cell rabies vaccine in the gluteal area. *N Engl J Med* 1988;**318**:124-5.
156. Lang J, Simanjuntak GH, Soerjosembodo S, et al. Suppressant effect of human or equine rabies immunoglobulins on the immunogenicity of post-exposure rabies vaccination under the 2-1-1 regimen: A field trial in Indonesia. MAS054 Clinical Investigator Group. *Bull World Health Organ* 1998;**76**:491-5.
157. Pearlman E, Ballas S. False-positive human immunodeficiency virus screening test related to rabies vaccination. *Arch Pathol Lab Med* 1994;**118**:805-6.
158. Plotkin SA, Loupi E, Blondeau C. False-positive human immunodeficiency virus screening test related to rabies vaccination (Letter). *Arch Pathol Lab Med* 1995;**119**:679.
159. Henderson S, Leibnitz G, Turnbull M, et al. False-positive human immunodeficiency virus seroconversion is not common following rabies vaccination. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;**9**:942-3.
160. Dutta JK, Dutta TK. Treatment of clinical rabies in man: Drug therapy and other measures. *Clin Pharmacol Therapeut* 1994;**32**:594-7.
161. Willoughby RE, Tieves KS, Hoffman GM, et al. Survival after treatment for rabies with induction of coma. *NEJM* 2005;**352** (24):2508-14.
162. Hu WT, Willoughby RE, Dhonau H, et al. Long-term follow-up after treatment of rabies by induction of coma. *N Engl J Med* 2007;**357**:945-6.
163. Human rabies: Indiana and California 2006. *MMWR.* 2007;56:361-365.
164. Hattwick MA, Weis TT, Stechschulte CJ, et al. Recovery from rabies: A case report. *Ann Intern Med* 1972;**76**:931-42.
165. Porras C, Barboza JJ, Fuenzalida E, et al. Recovery from rabies in man. *Ann Intern Med* 1976;**85**:44-8.
166. Rabies in a laboratory worker: New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1977:26:183.
167. Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, et al. Management of human rabies. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:60-3.

164

Fiebres hemorrágicas por los virus Marburg y Ébola

C. J. PETERS

Los filovirus son patógenos infrecuentes y sólo ahora se está empezando a conocer su evolución natural. Requieren que se les preste atención por las graves enfermedades humanas que producen y por la ausencia de información predictiva sobre ellas[1]. Estos microorganismos producen una fiebre hemorrágica vírica grave e implacable, con una mortalidad elevada. La identificación del virus Marburg en 1967 fue el primero de tan sólo unos pocos aislamientos independientes del virus Marburg (o del virus Ébola, relacionado con él) en seres humanos[1,2]. La mayoría de los episodios se ha caracterizado por la aparición misteriosa de un filovirus sin que se haya podido detectar ningún rastro de su origen, y la consiguiente propagación de un único genotipo debido a los bajos niveles de higiene en los hospitales africanos. Las recientes epidemias relacionadas con cuevas han indicado que los murciélagos pueden ser el reservorio, con múltiples introducciones de genotipos diferentes. Los primates (seres humanos, monos, chimpancés y gorilas) son las principales dianas de la enfermedad. Se han originado epidemias víricas en África y aparentemente a partir de un foco en Filipinas. El nombre de la familia vírica procede de su morfología filiforme característica (*filo,* término latino que significa «filamento»), lo que ha permitido su reconocimiento en tejidos y muestras clínicas de una forma inusualmente rápida con el microscopio electrónico.

Características del virus

Los filovirus son estructuras alargadas de 80 nm de diámetro. La longitud básica de la forma replicativa es de 790 nm para el virus Marburg y 970 nm para el virus Ébola, aunque con frecuencia se forman estructuras largas, ramificadas y contorneadas (fig. 164-1)[3,4]. La nucleocápside helicoidal de 50 nm está rodeada por una membrana tachonada de espículas que se forma cuando el virus sale por gemación de la célula huésped. Se pueden ver inclusiones de agregados de nucleocápsides mediante microscopia electrónica de cortes finos, y con frecuencia se observan en forma de estructuras citoplásmicas que se tiñen de color magenta en los cortes anatomopatológicos habituales.

El material genético del virión es una única hebra de ARN de polaridad negativa de $4{,}2 \times 10^6$ dalton que produce mensajes monocistrónicos durante la infección. Estas propiedades y la organización génica, la estructura del virión y la información de la secuencia vírica hacen que estos virus pertenezcan a una familia diferente, Filoviridae, del orden Mononegavirales. El gen de la glucoproteína (GP) codifica la proteína de las espículas transmembrana de 125 kD (Ébola) o de 170 kD (Marburg) que está muy glucosilada y que es la más característica de cada virus desde el punto de vista antigénico[3,4]. Otras proteínas del virión son la polimerasa (180 kD), una proteína de la nucleocápside (96-104 kD), una proteína de la matriz (40 kD) y tres proteínas de menor tamaño. Los virus Ébola también codifican una glucoproteína truncada que se sintetiza en forma soluble[5].

Hay cinco especies conocidas del virus Ébola que presentan diferencias significativas entre sí[2,5] y se ha identificado una sola especie del virus Marburg con un subtipo (fig. 164-2). La comparación de 1.172 nucleótidos del gen *GP* muestra una diferencia de más de 40% entre cualquier par de los tres subtipos procedentes de Sudán, Zaire, Costa de Marfil, Reston y Bundibugyo. Las cepas del virus Marburg difieren de los virus Ébola en la organización de su genoma, el tamaño de las proteínas estructurales, los patrones de glucosilación y la longitud del virión, y se las clasifica como un género separado[4].

No se ha demostrado reactividad cruzada serológica entre los virus Marburg y Ébola. Los subtipos del virus Ébola comparten grados variables de reactividad cruzada con los métodos habituales de inmunofluorescencia indirecta y de análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA)[4]. No se ha detectado ninguna hemaglutinina. Una característica biológica poco habitual de los filovirus es la dificultad para demostrar neutralización en cultivo celular y en animales por el suero de convalecientes.

Epidemiología

ECOLOGÍA BÁSICA

La evolución natural de los filovirus ha sido un misterio hasta hace poco[1]. Se han investigado todos los casos y epidemias de filovirus para determinar la fuente del virus, aunque sin éxito, tanto para el virus Ébola (fig. 164-3) como para el virus Marburg (fig. 164-4). En el caso de las epidemias, por lo general se ha podido seguir su rastro hasta un caso índice en un ser humano o un primate no humano, aunque no más allá. Los vectores sospechosos han sido arañas, argásidos, murciélagos y monos, pero sin datos de campo que incriminen a ninguno de estos animales. Sin embargo, recientemente ha habido dos epidemias de virus Marburg con varias primoinfecciones que se originaron por exposición a cuevas; esto, combinado con reacciones positivas en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en murciélagos, sobre todo *Rousettus aegyptiacus,* a lo que se añaden los indicios de infección prolongada en murciélagos infectados de forma experimental, centra el interés en los murciélagos de la fruta como posibles reservorios[6,7].

VIRUS MARBURG

En 1967, se importaron monos verdes africanos de Uganda a Europa para su uso en la producción de vacunas y para investigación biomédica. Estaban infectados por un virus «nuevo» que produjo la muerte de los monos y se transmitió a seres humanos. Se produjeron siete muertes entre los 25 casos primarios y los 6 casos secundarios en seres humanos[8]. Después de la aparición de otros 3 casos humanos aislados con una transmisión limitada, se produjo una epidemia extensa en Angola, con 252 casos y una tasa de letalidad del 90%. La tasa de letalidad fue sorprendentemente elevada, porque en las epidemias anteriores sólo había fallecido alrededor del 33% de los casos. Se desconoce por qué este virus pareció ser tan virulento, aunque encajaba bien en el grupo filogenético (v. fig. 164-2) del principal clado de los virus Marburg, si bien la virulencia en macacos parece ser mayor que la de otras cepas.

Se produjo una segunda epidemia extensa del virus Marburg durante un período prolongado desde 1998 hasta 2000[9]. Este brote presentaba una vinculación epidemiológica con una mina de oro subterránea y hubo múltiples introducciones de virus Marburg de linajes filogenéticos diferentes. Esto ofreció una oportunidad fundamental para implicar a los murciélagos como reservorios, y de hecho se encontraron productos de RT-PCR y anticuerpos en varios murciélagos, que representaban genotipos ligeramente diferentes.

VIRUS ÉBOLA (SUBTIPOS ZAIRE, SUDÁN Y COSTA DE MARFIL)

El virus Ébola se aisló por primera vez en 1976, cuando se produjeron dos epidemias no relacionadas en el norte de Zaire y a 850 km de distancia en el sur de Sudán; el 88% de los 318 pacientes reconocidos fallecieron en la primera epidemia y el 53% de 284 en la segunda[10,11]. La enfermedad reapareció en la misma área de Sudán en 1979[12]. No se volvió a identificar de nuevo la fiebre hemorrágica de Ébola durante casi dos décadas. Después, en 1995 y 1996, se aisló un subtipo adicional del virus Ébola (Costa de Marfil) a partir de un paciente humano[13], se detectaron tres epidemias distintas por el subtipo Zaire en Gabón[14] y se produjo una epidemia extensa (315 casos, tasa de letalidad del 81%) por

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

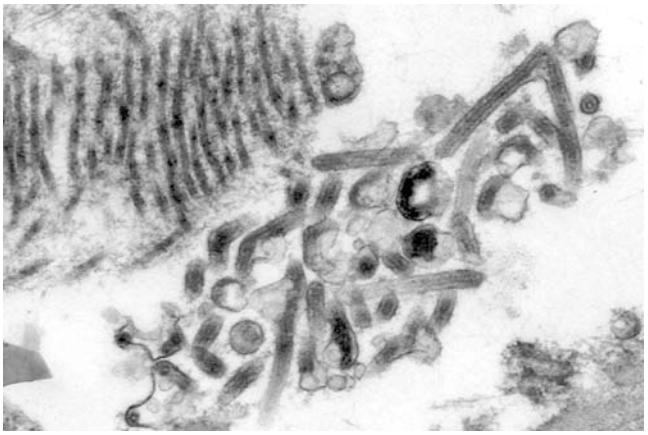


Figura 164-1 Virus Ébola, subtipo Zaire, pulmón humano. Kikwit, Zaire (actualmente República Democrática del Congo), 1995. Cortes longitudinales y transversales que muestran la nucleocápside filamentosa, la cubierta vírica y las proyecciones de la superficie. Aumento original ×17.000. *(Por cortesía de Cynthia Goldsmith y Pierre Rollin, Special Pathogens Branch, Centers for Disease Control and Prevention.)*

el subtipo Zaire en Kikwit, Zaire[15]. Se debe señalar que un paciente de Gabón había ido desde Libreville, donde enfermó, hasta un moderno hospital de Sudáfrica[16]. A pesar de que su infección no se diagnosticó como debida al virus Ébola, transmitió la enfermedad a una única enfermera. Por desgracia, la infección secundaria fue mortal, aunque todo el episodio ilustra el riesgo bajo en un contexto hospitalario moderno. Más recientemente, ha habido brotes latentes de los subtipos de virus Sudán y Zaire en Uganda[3] y Congo[2], respectivamente.

VIRUS ÉBOLA (SUBTIPO RESTON)

En 1989-1991, se descubrió otro subtipo en Reston, Virginia, en monos cynomolgus moribundos importados de Manila, Filipinas[17]. Este virus era muy virulento para los macacos, pero los cuatro cuidadores de los animales que se infectaron no sufrieron ninguna enfermedad evidente. Por fortuna, las normativas sobre la cuarentena que se aplicaron después del aislamiento por primera vez del virus Marburg en 1967 impidieron el movimiento de animales infectados fuera del centro receptor. Se produjeron otros episodios en Italia en 1992 y en Estados Unidos en 1996[18]. Todos estos casos se rastrearon hasta las instalaciones de un único exportador, aunque nunca se ha determinado la fuente última del virus, si bien Mindanao era el origen de los monos que se capturaron para su acondicionamiento y su reventa.

En 2009, se descubrió un brote del virus Ébola Reston en cerdos de Filipinas y también se encontraron datos antigénicos de infecciones en seres humanos[18]. No se ha encontrado la fuente de esta infección, aunque se debe señalar que el brote de Reston, Virginia, se asoció a la transmisión simultánea del arterivirus de la fiebre hemorrágica del simio y el reciente brote de Filipinas circula simultáneamente con los arterivirus de los síndromes respiratorio y reproductor porcinos. Se desconoce la participación del arterivirus en la enfermedad porcina, aunque en la epidemia de Reston, Virginia, se demostró que el virus Ébola Reston y el arterivirus de la fiebre hemorrágica del simio son patógenos de forma independiente en monos cynomolgus.

TRANSMISIÓN AL SER HUMANO

En la importación original a Marburg, Alemania, había un contacto estrecho con sangre de mono o con cultivos celulares en todos los casos primarios. Los casos secundarios se produjeron sobre todo entre el personal hospitalario y se asociaron a exposición a la sangre[8]. En concreto, la epidemia de Ébola de 1976 en Zaire se debió al uso de agujas y jeringuillas mal esterilizadas, lo que motivó gran parte de la diseminación geográfica de la infección. La diseminación del virus Ébola entre seres humanos en las epidemias africanas fue extensa entre el personal médico, lo que ocasionó a menudo el cierre de hospitales y clínicas. La transmisión a los contactos domésticos varió entre el 3 y el 17%, supuso hasta cinco generaciones de infección y se asoció a un contacto estrecho con los pacientes enfermos y con sus líquidos corporales. Las epidemias cedieron con el uso de instrumental bien esterilizado, el cierre de hospitales, la educación de la población y la institución de precauciones consistentes en llevar mascarilla, batas y guantes[10,15,19,20]. En la epizootia de Reston, Virginia, en monos importados, hubo transmisión entre los monos por gotitas y posiblemente por aerosoles de partículas pequeñas; se piensa que la diseminación a tres de las personas que cuidaban a los monos se debió a gotitas o aerosoles de partículas pequeñas y un cuarto caso sufrió un accidente con un bisturí durante la necropsia de un mono[17].

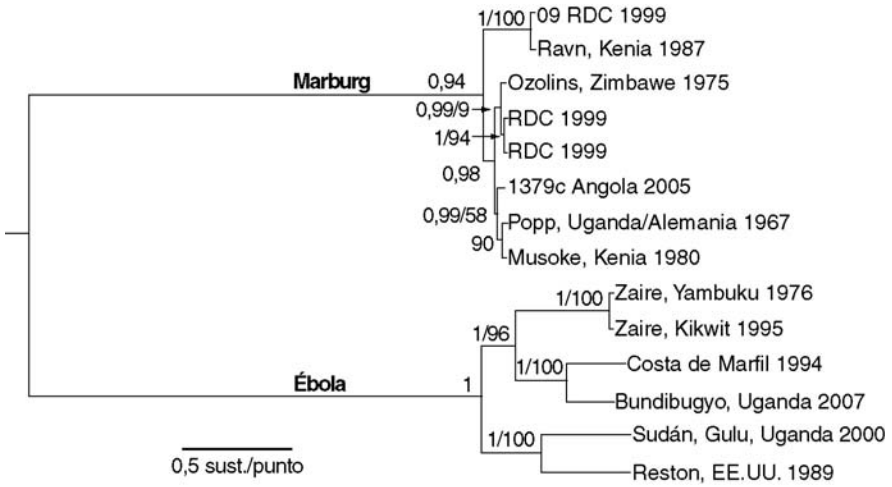
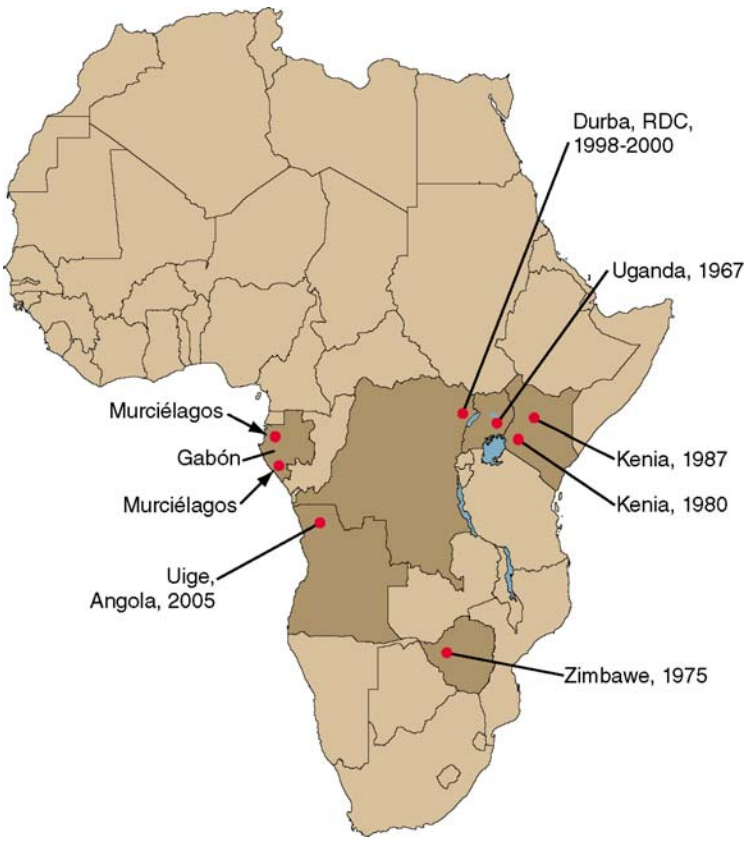


Figura 164-2 Árbol filogenético de los filovirus. Los virus Marburg y Ébola son dos géneros claramente diferentes. En el género del virus Ébola se representan las cinco especies diferentes. Obsérvese que los virus Zaire Yambuku y Kikwit son casi idénticos aunque estén separados por dos décadas y cientos de kilómetros. Casi todos los virus secuenciados de cada una de estas dos epidemias son idénticos en las partes del genoma analizadas. Esto es típico del patrón que se ve con introducciones únicas seguidas por el contagio de un ser humano a otro por vía parenteral o por contacto estrecho en un hospital africano. En la rama del virus Marburg del árbol filogenético se muestra un clado principal, con un grupo ligeramente divergente caracterizado por la cepa Ravn 1987 Kenia. Todos los virus del brote principal de Angola en 2005 están representados por un único virus, porque las secuencias de esta epidemia de transmisión entre seres humanos fueron prácticamente idénticas. Sin embargo, en el brote de 1999 de República Democrática del Congo (RDC) debido a múltiples infecciones independientes después de la entrada en una cueva, dentro del grupo principal se representan dos virus con ligeras diferencias filogénicas, y hay incluso otro virus en el subgrupo Ravn. Estas secuencias se seleccionaron de los cientos que se realizaron en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades y en otros lugares. *(Datos adaptados de las referencias 2, 4, 9 y 19.)*

Figura 164-3 **Geografía de las especies del virus Ébola.** Los puntos de color representan las especies: amarillo, Zaire; verde, Sudán; rojo, Costa de Marfil; negro, Bundibugyo. Estas especies se propagan por las selvas primarias o secundarias de África central, o adyacentes a las mismas. Incluso el virus Ébola de Costa de Marfil se aisló en la reserva forestal Tai. El mapa ampliado de Uganda muestra una vista más detallada de la zona a lo largo de la frontera con República Democrática del Congo (antiguo Zaire) con la localización de la especie más reciente, Bundibugyo. La epidemia de Bundibugyo también se detectó en la ciudad próxima de Kikyo. Son destinos turísticos y están cerca de la capital, Kampala. No se muestran los focos del virus Reston en Filipinas.

Figura 164-4 **Geografía de las identificaciones del virus Marburg.** Los puntos rojos indican un caso o una epidemia. Uige, Angola, es notable porque en este lugar se produjo la mayor epidemia del virus Marburg (252 casos) con una mortalidad del 90%[9]. Las cepas de Angola difieren en tan sólo el 0-0,07% a nivel de nucleótidos (v. fig. 164-2). El brote de Durba duró 3 años y se caracterizó por múltiples introducciones en varones que entraron en una mina subterránea. Se detectaron nueve linajes diferentes, y una correspondía al linaje Ravn, bastante distante (21%). Los puntos rojos de Gabón indican la detección del virus en murciélagos mediante reacción en cadena de la polimerasa. En este mapa no se muestran los virus Marburg humanos recientes (2007-2008) adquiridos en el sur de Uganda, cerca del lago Eduardo (v. su localización en el mapa del virus Ébola, fig. 164-3).



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ISBN: 978-84-8086-885-3; PII: B978-84-8086-885-3.00164-2; Autor: Mandell; Documento ID: 00164; Capítulo ID: c0820

No se conocen con detalle las vías exactas mediante las cuales se pueden diseminar los filovirus. La inoculación parenteral con agujas y jeringuillas contaminadas ha sido eficaz y se asocia a una mayor mortalidad[19]. Es probable que el contacto de la piel o las mucosas con materiales cargados de virus haya sido responsable de la mayoría de las infecciones humanas identificadas. Además de títulos elevados del virus en la sangre, hay una infección extensa de la piel de los pacientes, que afecta a los fibroblastos y otras estructuras dérmicas[21]; es probable que esto explique el riesgo adicional de las personas que participan en la preparación tradicional del cadáver para el entierro[10] y de los allegados que lo tocan[20]. Varios estudios experimentales de filovirus establecen que son estables[22] y muy infecciosos[23] en aerosoles de partículas pequeñas, y las observaciones de transmisión entre monos han sugerido la existencia de transmisión por aerosoles. Además, se han observado viriones en alvéolos de seres humanos y de monos infectados por aerosoles[17,24]. Sin embargo, la transmisión de la infección por el aire es escasa o nula en la propagación entre seres humanos.

Manifestaciones clínicas

Las fiebres hemorrágicas por filovirus tienen un período de incubación de 5-10 días (intervalo de 2-19) y comienzan con un inicio súbito de fiebre, acompañada por lo general de mialgias y cefalea[5,8,10-13,19,25]. La fiebre se asocia a alguna combinación de náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea, dolor torácico, tos y faringitis. Otras características frecuentes consisten en fotofobia, linfadenopatía, inyección conjuntival, ictericia y pancreatitis. La afectación del sistema nervioso central se suele manifestar por somnolencia, delirio o coma. A medida que la enfermedad progresa, se hace evidente la emaciación, y en la mitad o más de los pacientes aparecen manifestaciones hemorrágicas como petequias, hemorragias, equimosis alrededor de los puntos de punción con agujas y hemorragias en las mucosas. Alrededor del día 5, la mayoría de los pacientes presenta un exantema maculopapular, que es llamativo en el tronco. En la segunda semana desaparece la fiebre y el paciente mejora mucho o fallece en estado de shock con insuficiencia multiorgánica, acompañada a menudo de coagulación intravascular diseminada, anuria e insuficiencia hepática. La convalecencia puede ser prolongada y se acompaña de artralgias, orquitis, hepatitis recidivante, mielitis transversa o uveítis[8,26].

La mortalidad de la infección por el virus Marburg es de alrededor del 25%, la del subtipo Sudán del virus Ébola es de cerca del 50%, y la del subtipo Zaire del virus Ébola es del 80-90%. Los estudios realizados durante las epidemias indican que las infecciones subclínicas por estos virus son infrecuentes, aunque un pequeño porcentaje de la población sana tiene anticuerpos reactivos en la prueba de ELISA para detectar inmunoglobulina G (IgG)[20,27,28]. Las pocas infecciones observadas por el subtipo Reston del virus Ébola han sido subclínicas.

Patogenia y anatomía patológica

La enfermedad por filovirus produce hallazgos similares en pacientes humanos y en modelos de primates no humanos. La viremia persiste durante todo el período agudo y su desaparición coincide con la mejoría clínica y habitualmente con la aparición de anticuerpos en la sangre[28]. Es probable que la respuesta inmunitaria eficaz no sea humoral, porque la transferencia pasiva de anticuerpos de pacientes convalecientes no protege contra la inoculación experimental[26,29]. Las posibles explicaciones de la imposibilidad de poner en marcha una respuesta inmunitaria eficaz en los casos mortales son la presencia de una secuencia de aminoácidos supuestamente inmunosupresora en la glucoproteína del filovirus[30], la secreción de una glucoproteína soluble por las células infectadas por el virus Ébola[6] y la extensa lesión de los órganos linfoides que se observa en las autopsias[24]. Además, las células infectadas por el virus Ébola tienen una respuesta deficiente al interferón exógeno[4,31], a la inducción del estado antivírico y a la inducción del interferón o a la activación de vías subsiguientes. Se sabe que una proteína principal del filovirus, VP35, es responsable de este último fenómeno[32].

Las lesiones morfológicas más destacadas consisten en la necrosis focal de muchos órganos, sobre todo el hígado (en el que hay cuerpos de Councilman) y los órganos linfoides (en los que se produce una necrosis folicular prominente)[10,11,24]. Se encuentran lesiones necróticas junto a antígenos y partículas víricas en las células endoteliales, mononucleares y parenquimatosas de casi todos los órganos. Además de ser la base morfológica de los defectos funcionales multiorgánicos, hay una activación extensa de las citocinas en los seres humanos enfermos[33,34]. Una causa principal de la patogenia en infecciones experimentales en monos es la activación del factor tisular, que se produce primero en monocitos-macrófagos, y causa una coagulación intravascular diseminada (CID) que precede a la lesión endotelial directa por el virus[35]. Los infiltrados de células inflamatorias son mínimos.

Diagnóstico

El viaje a zonas rurales de África subsahariana (y actualmente tal vez también a Filipinas) y la exposición a primates no humanos son indicios que se deben buscar en la anamnesis. La presencia de trombocitopenia y leucopenia con elevación de las concentraciones de transaminasas (mayor elevación de la aspartato aminotransferasa que de la alanina aminotransferasa) es característica de la enfermedad por filovirus y de otras fiebres hemorrágicas víricas, aunque la evolución grave y progresiva con dolor abdominal y diarrea debe suscitar la sospecha de un filovirus. La elevación de la concentración de amilasa y dímero D es frecuente, al igual que la reducción de la albúmina[34,36]. El exantema no se ve en otras fiebres hemorrágicas víricas, excepto en ocasiones en la fiebre por el virus Lassa.

El cultivo es positivo durante las fases agudas y la seroconversión se produce hacia los días 8 a 12. La detección del antígeno o la prueba de RT-PCR son métodos prácticos y sensibles para el diagnóstico[27,28]. Las tinciones negativas de suero y de cortes finos de la capa leucocítica o de tejido fijado (hígado, riñón) son útiles, aunque es necesaria una medición cuidadosa de los posibles viriones y de su estructura interna para descartar la presencia de artefactos.

Durante la convalecencia, se ha aislado el virus en el semen durante varias semanas, y en el líquido de la cámara anterior en un caso de uveítis tardía. Se deben obtener cultivos negativos del semen antes de que los pacientes puedan reiniciar la actividad sexual sin protección.

Los anticuerpos IgM detectados mediante ELISA de captura son útiles en las primeras fases de la convalecencia[28]. El estudio serológico para detectar IgG no ha sido fiable. Son frecuentes los resultados falsos positivos y no reproducibles cuando se aplica la prueba de anticuerpos con fluorescencia indirecta, por lo que es deseable la confirmación, incluso de las seroconversiones aparentes; en la descripción previa sólo se han incluido los casos verificados mediante aislamiento del virus o de epidemias comprobadas con aislamiento del virus. La prueba de ELISA para detectar IgG parece haber reducido este problema, aunque sigue precisando una verificación adicional[26,27].

Prevención y tratamiento

Aunque algunos fármacos han sido prometedores en estudios realizados en animales, no se dispone de antivirales y el plasma de pacientes convalecientes tampoco es muy prometedor[26,29]. El interferón no ha sido eficaz y puede producir fiebre y otros síntomas que complicarían el tratamiento. En la epidemia de Zaire de 1995, se utilizaron transfusiones de sangre completa procedentes de pacientes que habían pasado recientemente la convalecencia, aunque la ausencia de un grupo control simultáneo impidió la evaluación de su eficacia, y un análisis retrospectivo que tuvo en cuenta el día del tratamiento inicial y otras variables indicó que no eran útiles[35]. Una vacuna de ADN preparada contra la GP induce inmunidad celular protectora frente a la exposición a la cepa Zaire en cobayas pero no en monos[29]. Un constructo basado en el virus de la estomatitis vesicular utilizando la GP del virus Ébola Zaire o del virus Marburg protegió con éxito a ratones y monos, incluido el tratamiento postexposición en algunos contextos[37]. Aunque este tipo de constructo nunca se ha utilizado en seres humanos, no se vieron efectos perjudiciales. Un prototipo de vacuna adenoviral que expresa este antígeno ha protegido con éxito a monos y ha tenido un buen perfil de seguridad en estudios de fase I en seres humanos[38,39].

La prevención de las epidemias se basa en el reconocimiento precoz de los casos iniciales y en el inicio rápido de aislamiento de contacto[15]. El aumento de la concienciación clínica debe llevar a la aplicación de medidas de aislamiento de contacto, lo que se puede realizar con medios adecuados para el contexto sanitario africano[40]. Los casos mortales se pueden reconocer con facilidad mediante la tinción inmunohistoquímica de muestras de piel tras la muerte del paciente, lo que evita la necesidad de la conservación en frío de las muestras y constituye una modalidad diagnóstica segura y económica en estas enfermedades de mortalidad elevada[21].

El paciente debe recibir un tratamiento de soporte, con mínimos traumatismos y con un mantenimiento cuidadoso de la hidratación. Hay que ser conscientes de la posibilidad de que se produzca un compromiso miocárdico y un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar. Está indicado el aporte de factores de la coagulación y plaquetas. Se debe administrar heparina u otro tratamiento de la CID si los datos de laboratorio indican apuntan a este cuadro y si se dispone de un soporte hematológico adecuado. En el modelo de infección grave por el virus de Ébola Zaire en el mono, la proteína C activada mejora la supervivencia, y se debe plantear la administración de este fármaco autorizado para el tratamiento en seres humanos[41]. Además, un inhibidor recombinante del complejo factor tisular-factor VII activado mejora la supervivencia y también se debe tener en consideración[42].

A nivel comunitario, es probable que sea adecuado en la mayoría de los casos el uso de instrumental de inyección esterilizado correctamente, la protección frente al contacto con líquidos corporales y cutáneo durante la preparación de los difuntos, así como las precauciones de aislamiento de contacto habituales[15,16]. En Estados Unidos, donde se pueden aplicar técnicas terapéuticas más intensivas, se debe emplear de forma sistemática un aislamiento estricto, aislamiento de contacto, formación del personal para evitar la exposición parenteral y, cuando proceda, protección respiratoria[43,44].

En la actualidad, se aplican precauciones de cuarentena extensas para evitar el tránsito de monos infectados hacia Estados Unidos y para prevenir la contaminación de las vacunas y los cultivos celulares. Sin embargo, existe la posibilidad de que los filovirus se conviertan en un problema de salud pública significativo[1] y está justificado que los médicos estadounidenses se preocupen cuando se produzcan casos sospechosos con un vínculo epidemiológico con África o con primates no humanos.

Nota: entre las fuentes de información útiles sobre la biología básica de los filovirus se encuentran los libros que se publicaron después del brote del virus Marburg[8] y del brote de 1976 del virus Ébola[45], un suplemento de una revista de 1999 con muchos datos del brote de 1995 de Kikwit, Zaire, y otra información[26] (disponible en http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/contents/v179nS1.html), un volumen de revisión de 1999[5] y un suplemento más reciente de una revista de 2007 (disponible en http://www.journals.uchicago.edu/toc/jid/2007/196/s2)[46].

BIBLIOGRAFÍA

1. Murphy FA, Peters CJ. Ebola virus: Where does it come from and where is it going? In: Krause RM, editor. *Emerging Infections*. New York: Academic Press; 1998:375-410.
2. Towner JS, Sealy TK, Khristova ML, et al. Newly discovered Ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda. *PLoS Pathog*. 2008;4:2008. e1000212.
3. Klenk H-D, ed. Marburg and Ebola Viruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1999;235:1-225.
4. Sanchez A, Khan AS, Zaki SR, et al. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields' Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott: Williams, and Wilkins; 2001:1279-1304.
5. Sanchez A, Trappier SG, Mahy BWJ, et al. The virion glycoproteins of Ebola viruses are encoded in two reading frames and are expressed through transcriptional editing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:3602.
6. Ksiazek TG, Rollin PE, Jahrling PB, et al. Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of antibodies to Ebola viruses. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S192-S198.
7. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, et al. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis*. 1996;2:321-325.
8. Martini GA, Siegert R, editors. *Marburg Virus Disease*. Berlin: Springer-Verlag; 1971:1-230.
9. Towner JS, Khristova ML, Sealy TK, et al. Marburgvirus genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. *J Virol*. 2006;80:6497-6516.
10. World Health Organization. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976 Report of an international commission. *Bull World Health Organ*. 1978;56:271-293.
11. World Health Organization. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976 Report of a WHO/international study team. *Bull World Health Organ*. 1978;56:247-270.
12. Baron RC, McCormick JB, Zubeir OA. Ebola hemorrhagic fever in southern Sudan: Hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull World Health Organ*. 1983;6:997-1003.
13. Formenty P, Hatz C, Stoll A, et al. Human infection due to Ebola Côte d'Ivoire: Clinical and biological presentation. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S48-S53.
14. Georges A, Leroy EB, Renaut AA, et al. Recent Ebola outbreaks in Gabon from 1994 to 1997: Epidemiological and health control issues. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S65-S75.
15. Khan AS, Kweteminga TF, Heymann DH, et al. The reemergence of Ebola hemorrhagic fever (EHF), Zaire, 1995. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S76-S86.
16. Richards GA, Murphy S, Jobson R, et al. Unexpected Ebola virus in a tertiary setting: Clinical and epidemiologic aspects. *Crit Care Med*. 2000;28:240-244.
17. Peters CJ, Johnson ED, Jahrling PB, et al. Filoviruses. In: Morse S, editor. *Emerging Viruses*. New York: Oxford University Press; 1991:159-175.
18. Rollin PE, Williams J, Bressler D, et al. Ebola (subtype Reston) virus among quarantined non-human primates recently imported from the Philippines to the United States. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S108-S114.
19. Bausch DG, Nichol ST, Muyembe-Tamfum JJ, et al. Marburg hemorrhagic fever associated with multiple genetic lineages of virus. *N Engl J Med*. 2006;355:909-919.
20. Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG, et al. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: A study of risk factors in family members, Kikwit Zaire 1995. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S87-S91.
21. Zaki S, Greer PW, Shieh WJ, et al. A novel immunohistochemical assay for detection of Ebola virus in skin: Implications for diagnosis and surveillance of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S36-S37.
22. Belanov YF, Muntyanov VP, Kryuk VD, et al. Retention of Marburg virus infecting capability on contaminated surfaces and in aerosol particles (in Russian). *Vopr Virusol*. 1996;41:32-34.
23. Bazhutin NB, Belanov EF, Spiridonov VA, et al. The influence of the methods of experimental infection with Marburg virus on the features of the disease process in green monkeys. *Vopr Virusol*. 1992;37:153-156.
24. Zaki SR, Goldsmith CS. Pathologic features of filovirus infections in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1999;235:97-116.
25. Bwaka MA, Bonnet M, Calain P, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of Congo (former Zaire): Clinical observations. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S1-S7.
26. Peters CJ, LeDuc JW, ed. Ebola: The virus and the disease. *J Infect Dis*. 1999; 179(Suppl 1):S1-S288.
27. Busico KM, Marshall KL, Ksiazek TG, et al. Prevalence of IgG antibodies to Ebola virus in individuals during an Ebola outbreak, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S102-S107.
28. Ksiazek TG, Rollin PE, Williams AJ, et al. Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF): Virus, virus antigen, and IgG and IgM antibody findings among EHF patients in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis*. 1999;179 (Suppl 1):S177-S187.
29. Xu L, Sanchez A, Yang Z, et al. Genetic immunization for Ebola virus infection. *Nat Med*. 1998;4:37.
30. Yaddanapudi K, Palacios G, Towner JS, et al. Implication of a retrovirus-like glycoprotein peptide in the immunopathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *FASEB J*. 2006;20:2519-2530.
31. Harcourt BH, Sanchez A, Offerman MK. Ebola virus selectively inhibits responses to interferons, but not to IL-1beta in endothelial cells. *J Virol*. 1999;73:3491-3496.
32. Hartman AL, Ling L, Nichol ST, et al. Whole-genome expression profiling reveals that inhibition of host innate immune response pathways by Ebola virus can be reversed by a single amino acid change in the VP35 protein. *J Virol*. 2008;82:5348-5358.
33. Villinger F, Rollin PE, Brar SS, et al. Markedly elevated levels of IFN-gamma/alpha, IL-2, IL-10 and TNF-alpha associated with fatal Ebola virus infection. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S188-S191.
34. Hutchinson KL, Rollin PE. Cytokine and chemokine expression in humans infected with Sudan Ebola virus. *J Infect Dis*. 2007;196(Suppl 2):S357-S363.
35. Sadek RF, Kilmarx PH, Khan AS, et al. Outbreak of Ebola hemorrhagic fever, Zaire, 1995 A closer numerical look. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S24-S27.
36. Rollin PE, Bausch DG, Sanchez A. Blood chemistry measurements and D-dimer levels associated with fatal and nonfatal outcomes in humans infected with Sudan Ebola virus. *J Infect Dis*. 2007;196(Suppl 2):S364-S371.
37. Geisbert TW, Daddario-Dicaprio KM, Geisbert JB, et al. Vesicular stomatitis virus-based vaccines protect nonhuman primates against aerosol challenge with Ebola and Marburg viruses. *Vaccine*. 2008;26:6894-6900.
38. Sullivan NJ, Geisbert TW, Geisbert JB, et al. Accelerated vaccination for Ebola virus haemorrhagic fever in non-human primates. *Nature*. 2003;424:681-684.
39. Dery M, Bausch DG, et al. A DNA vaccine for the prevention of Ebola virus infection. *Curr Opin Mol Ther*. 2008;10:285-293.
40. Lloyd ES, Zaki SR, Rollin PE, et al. Long-term disease surveillance in Bandundu region, Democratic Republic of the Congo: A model for early detection and prevention of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S274-S280.
41. Hensley LE, Stevens EL, Yan SB, et al. Recombinant human activated protein C for the postexposure treatment of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 2007;196(Suppl 2):S390-S399.
42. Geisbert TW, Hensley LE, Jahrling PB, et al. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: A study in rhesus monkeys. *Lancet*. 2003;362:1953-1958.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1995;44:475-479.
44. Updated CDC website May 29, 2005. Interim Guidance for managing patients with suspected viral hemorrhagic fevers in U.S. Hospitals. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/bp_vhf_interimGuidance.html>.
45. Pattyn SR, editor. *Ebola Virus Haemorrhagic Fever*. Amsterdam: Elsevier North-Holland; 1978.
46. Filoviruses: Recent Advances and Future Challenges. *A supplement to The Journal of Infectious Diseases*. 11-15-2007;196(s2): i-S443.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

165

Virus de la gripe, incluidos los virus de la gripe aviar y porcina

JOHN J. TREANOR

La gripe es una enfermedad febril aguda, por lo general de resolución espontánea, provocada por la infección del virus de la gripe de tipo A o B, que aparece en brotes de intensidad variable casi todos los inviernos. Las tasas de ataque en cada brote pueden alcanzar el 10-40% durante un período de 5-6 semanas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, malestar general y tos. Dos características específicas de la gripe son su naturaleza epidémica y la mortalidad asociada, que se debe en parte a sus complicaciones pulmonares.

Historia

El virus de la gripe ha estado provocando epidemias recidivantes de enfermedades respiratorias febriles cada 1-3 años al menos desde hace 400 años. A pesar de que la enfermedad no cursa con síntomas específicos como un exantema, la naturaleza explosiva de las epidemias, las altas tasas de ataque y la frecuencia de la tos han permitido identificar algunas epidemias del pasado. Por ejemplo, Hirsch[1] contabilizó 299 brotes que se produjeron durante una media de 2,4 años entre 1173 y 1875. La epidemia más intensa de la que se tiene constancia histórica se produjo entre 1918 y 1919 y cursó en tres «oleadas», en las que murieron 21 millones de personas en todo el mundo, de las que 549.000 fallecieron en EE.UU.[2].

Los conocimientos actuales sobre la gripe se obtuvieron en 1933, cuando Smith y cols.[3] aislaron el virus de la gripe de tipo A en hurones. Francis[4] aisló el virus de tipo B en 1939 y Taylor[5] hizo lo propio con el de tipo C en 1950. En 1936, Burnet descubrió que el virus de la gripe crecía en huevos embrionados de gallina, lo que permitió estudiar a fondo sus propiedades y el desarrollo de vacunas inactivadas[6]. En la década de 1950, se desarrollaron los sistemas de cultivo celulares animales para el crecimiento del virus[7]. Hirst[8] descubrió en 1941 el fenómeno de la hemaglutinación, lo que proporcionó un método simple y barato para cuantificar el virus y los anticuerpos específicos.

Durante la década de 1940, se acumularon pruebas de la eficacia protectora de las vacunas con virus inactivados[9]. Poco tiempo después del descubrimiento del virus, ya se propuso la idea de utilizar vacunas con virus vivos[10], pero la primera de ellas no se autorizó en EE.UU. hasta 2003, unos 70 años después. Por último, se ha aprobado el uso de cuatro fármacos antivirales, pertenecientes a dos clases diferentes, para la prevención y el tratamiento de la gripe. Entre ellos se encuentran los denominados inhibidores M2 (la amantadina aparecida a mediados de la década de 1960 y la rimantadina en 1993) y los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir y oseltamivir, aprobados en el año 2000).

Los virus

CLASIFICACIÓN

Los virus de la gripe pertenecen a la familia Orthomyxoviridae y se clasifican en tres tipos, A, B y C, en función de las diferencias antigénicas principales. Estos tres tipos presentan diferencias significativas también en cuanto a organización genética, estructura, posibles huéspedes, epidemiología y características clínicas (v. tabla 165-1). Sin embargo, los tres comparten ciertos rasgos, como la presencia de una cubierta derivada de la célula huésped, una envoltura de glucoproteínas de superficie fundamental para la entrada y salida del virus de las células, y un genoma de ARN segmentado, monocatenario y de sentido negativo (es decir, opuesto al sentido del mensaje). La nomenclatura de referencia para los virus de la gripe hace alusión al tipo de virus, al lugar del primer aislamiento, a la denominación de la cepa y al año de aislamiento. Por ejemplo, el virus de la gripe de tipo A aislado por Francis en un paciente de Puerto Rico en 1934 se denomina cepa A/Puerto Rico/8/34, o también virus PR8. Los virus de tipo A se dividen a su vez en subtipos, según su actividad de hemaglutinina (H o HA) y neuraminidasa (N o NA) (p. ej., H1N1 o H3N2).

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

Los virus de la gripe están provistos de una envoltura con una forma esférica o filamentosa de 80-120 nm (fig. 165-1), con proyecciones superficiales que constan de espículas HA y NA. En la figura 165-2 se muestra un esquema del virus de la gripe de tipo A.

En los virus de tipo A se han identificado ocho proteínas estructurales. Cada espícula con forma cilíndrica y con actividad HA mide unos 4 nm de diámetro 14 nm de longitud y puede desprenderse de un virión intacto con dodecilsulfato sódico, bromelaína o quimotripsina. Cada espícula es un trímero compuesto por tres polipéptidos HA, cada uno con un peso molecular de 75.000-80.000, que dan lugar a un trímero de un peso total aproximado de 224.640[11]. La HA se sintetiza como un monómero (HA_o) y éste se escinde por la acción de proteasas celulares del huésped en los componentes HA_1 y HA_2, que permanecen unidos entre sí. Las zonas antigénicas y de unión a las células se localizan en la cabeza globular de la molécula.

La NA viral es una enzima que cataliza la separación del ácido siálico terminal (ácido *N*-acetil neuramínico) de las glucoproteínas que poseen ácido siálico. La espícula de NA tiene más bien forma de seta, no de bastón, y su peso molecular es de 240.000. La NA intacta es un tetrámero de polipéptidos NA, cada uno con un peso molecular de 58.000[12]. Al igual que en el caso de la HA, las zonas antigénicas y de actividad enzimática se localizan en lo que sería el sombrero de la seta.

Se han descrito al menos 16 tipos muy divergentes y con diferencias antigénicas de moléculas HA entre los virus de tipo A (H1 a H16), y al menos nueve NA distintas (N1 a N9). En la envoltura del virus también existen pequeñas cantidades de una tercera proteína de membrana integral, la M2[13].

Por dentro de la envoltura se encuentra la proteína de la matriz M1, que parece aportar estabilidad al virión, aparte de tener un papel destacado en el ensamblaje del virus. En el interior del virión existen ocho segmentos de nucleocápside físicamente distintos (tabla 165-2). Cada nucleocápside contiene un único segmento de ARN genómico íntimamente asociado a la nucleoproteína viral (NP), con las tres polimerasas (PB1, PB2 y PA) unidas a un extremo. Dentro de las células infectadas se encuentran además dos proteínas virales no estructurales, NS1 y NS2 (también denominadas proteínas de exportación nuclear o NEP), que pueden existir en pequeñas cantidades dentro de los viriones.

Epidemiología

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD

Las epidemias de gripe suelen asociarse a un aumento de la morbimortalidad, expresada por lo general en forma de un incremento de la incidencia de neumonías y del número de hospitalizaciones y fallecimientos asociados a la gripe durante el período epidémico. Para una carga estimada de mortalidad por gripe, se ha comparado la mortalidad relacionada con la neumonía y la gripe durante períodos de actividad epidémica de gripe con las cifras de referencia estacionales esperables derivadas de un análisis de regresión, lo que ha permitido calcular el exceso de mortalidad debido a las epidemias de gripe. En la tabla 165-3 se relaciona el exceso de mortalidad por neumonía y gripe atribuible a cada epidemia anual de gripe[14] con el porcentaje estimado de cepas

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 165-1 Diferencias entre los virus de la gripe A, B y C

	Gripe A	*Gripe B*	*Gripe C*
Genoma	Genoma en 8 segmentos	Genoma en 8 segmentos	Genoma en 7 segmentos
Estructura	10 proteínas virales	11 proteínas virales	9 proteínas virales
	M2 exclusiva	NB exclusiva	HEF exclusiva
Huéspedes	Seres humanos, cerdos, equinos, aves, mamíferos marinos*	Solamente seres humanos	Seres humanos y cerdos
Epidemiología	Variaciones antigénicas mayores y menores	Solamente variaciones antigénicas menores; pueden circular simultáneamente dos linajes	Solamente variaciones antigénicas menores; múltiples variantes
Características clínicas	Puede ocasionar pandemias grandes con una mortalidad notable en personas jóvenes	La enfermedad grave suele limitarse a adultos de edad avanzada o a personas con riesgo alto; no se observan pandemias	Enfermedad leve sin carácter estacional

*Recientemente se han aislado también virus de la gripe en perros y gatos.
HEF, actividad de hemaglutinación, esterasa y fusión; NB, proteína de membrana.

TABLA 165-2 Genes y proteínas del virus de la gripe A

Número del segmento de ARN	*Descripción del producto génico*	*Nombre de la proteína*	*Funciones propuestas*
1	PB1	Polimerasa básica 1	Transcriptasa de ARN
	PB1-F2		Proapoptótica
2	PB2	Polimerasa básica 2	Unión a la cápsula, escisión endonucleolítica
3	PA	Polimerasa ácida	Desconocidas
4	HA	Hemaglutinina	Adhesión del virus a las membranas celulares; fusión de membrana
5	NA	Neuraminidasa	Escinde el ácido siálico de la superficie celular; liberada de las membranas; previene la agregación
6	NP	Nucleoproteína	Encapsida el ARN; regulación de la transcripción y la replicación
7	M	Matriz	Rodea el núcleo del virus; controla la exportación nuclear de ARN
	M2	Matriz 2	Canal iónico; necesaria para liberar la envoltura
8	NS1	No estructural	Antagoniza los interferones de tipo I; puede estar implicada en la regulación del transporte del ARN mensajero desde el núcleo
	NEP (NS2)	Proteína de exportación nuclear	Transporte de ribonucleoproteínas recién ensambladas desde el núcleo al citoplasma

aisladas de los tipos A (H_3N_2), A (H_1N_1) o B cada año. Por lo general, la cifra del exceso de mortalidad es mayor en los años en los que predominan los virus de la gripe de tipo A (H_3N_2), aunque los de tipo B y, en menor medida, los H_1N_1 también se pueden asociar con este exceso. Dado que no todos los fallecimientos asociados a la gripe se manifiestan como neumonías, es probable que las estadísticas de mortalidad por neumonía y gripe estén infravalorando el verdadero impacto de la gripe en la población. La tabla 165-3 recoge asimismo el exceso de mortalidad debido a cualquier causa respecto a una línea basal estimada también por el método anterior y durante los períodos de actividad epidémica de gripe. Aunque esta cifra es menos precisa que la de la mortalidad por neumonía y gripe, la mortalidad por cualquier causa probablemente sea un reflejo más exacto del impacto global de la gripe. Estudios recientes sugieren que las cifras de mortalidad atribuible a la gripe pueden ser aún mayores, pudiendo alcanzar los 51.000 fallecimientos anuales en EE.UU.[15].

La mortalidad sólo es la manifestación más grave del impacto que tiene la gripe, pero se pueden usar los mismos métodos para estimar el exceso de morbilidad secundario a cada epidemia[16]. Según los datos obtenidos del Tecumseh Community Health Study, se estima que la gripe es responsable de que aparezcan de 13,8 a 16 millones más enfermedades respiratorias anuales en EE.UU. en personas menores de 20 años, y de 4,1 a 4,5 millones más en personas de edad avanzada[16].

La gripe suele presentar una curva epidémica en forma de U, de manera que las tasas de ataque son mayores entre la población joven, mientras que la mortalidad suele ser máxima entre las personas de

Figura 165-1 Microfotografía electrónica del virus de la gripe A/USSR/77 H1N1 (aumento, ×189.000).

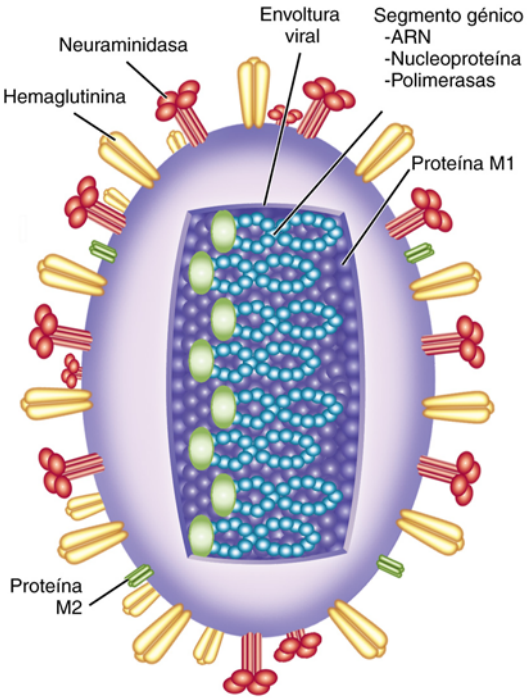


Figura 165-2 Modelo esquemático del virus de la gripe A.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 165-3 Exceso estimado de mortalidad asociada a neumonía y gripe y exceso de mortalidad por cualquier causa durante las epidemias de gripe

Año	Porcentaje de cepas que fueron del tipo (o subtipo) siguiente			*Exceso de mortalidad asociada a neumonía y gripe (intervalo)*	*Exceso de mortalidad por cualquier causa (intervalo)*
	H3N2	*H1N1*	*B*		
1972/1973	90	0	10	7.900 (5.500-10.300)	18.300 (1.200-35.000)
1973/1974	20	0	80	0	0
1974/1975	100	0	0	6.500 (4.100-8.900)	15.100 (0-32.100)
1975/1976	70	0	30	11.800 (9.200-14.400)	24.600 (3.400-45.900)
1976/1977	5	0	95	0	0
1977/1978	60	26	14	8.300 (6.000-10.500)	46.200 (19.800-72.700)
1978/1979	0	98	2	0	0
1979/1980	2	1	97	5.100 (3.500-6.700)	17.300 (600-34.100)
1980/1981	77	23	0	11.700 (9.100-14.200)	47.200 (27.800-66.600)
1981/1982	1	24	75	2.100 (600-3.700)	0
1982/1983	79	10	11	4.700 (2.800-6.700)	9.600 (0-19.200)
1983/1984	5	50	45	3.500 (1.600-5.400)	8.200 (0-17.600)
1984/1985	97	0	3	8.100 (6.600-9.600)	36.200 (17.700-54.700)
1985/1986	24	0	76	6.700 (4.900-8.500)	34.000 (6.800-61.200)
1986/1987	—	—	—	1.800 (1.100-2.500)	16.800 (1.900-31.700)
1987/1988	0	80	20	7.400 (5.600-9.100)	33.400 (12.900-53.800)
1988/1989	45	45	10	5.100 (3.600-6.600)	10.500 (800-20.200)
1989/1990	90	1	9	10.100 (8.500-11.700)	43.600 (27.600-59.600)
1990/1991	4	3	93	4.200 (2.400-6.100)	23.000 (0-46.000)
1991/1992	19	81	0	6.600 (5.600-7.700)	41.700 (19.600-63.700)

Datos de la tabla 153-3 en Treanor JL. Influenza virus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5.ª ed. Filadelfia: Saunders; 2000:1826; y Simonsen L, Clarke MJ, Williamson DW y cols. The impact of influenza epidemics on mortality. Introducing a severity index. *Am J Public Health.* 1947;87:1944-1950.

edad avanzada (fig. 165-3). El exceso de morbilidad y mortalidad es especialmente alto entre los pacientes con enfermedades de alto riesgo, como los adultos o niños con enfermedades cardiovasculares o pulmonares como asma, o las personas que precisan cuidados médicos con regularidad por enfermedades metabólicas crónicas, insuficiencia renal, hemoglobinopatías o inmunodeficiencias, y en aquellos con procesos neurológicos que comprometen la eliminación de las secreciones respiratorias[17]. La mortalidad asociada a la gripe en pacientes ingresados en residencias con enfermedades concurrentes puede llegar hasta el 2,8% anual[18].

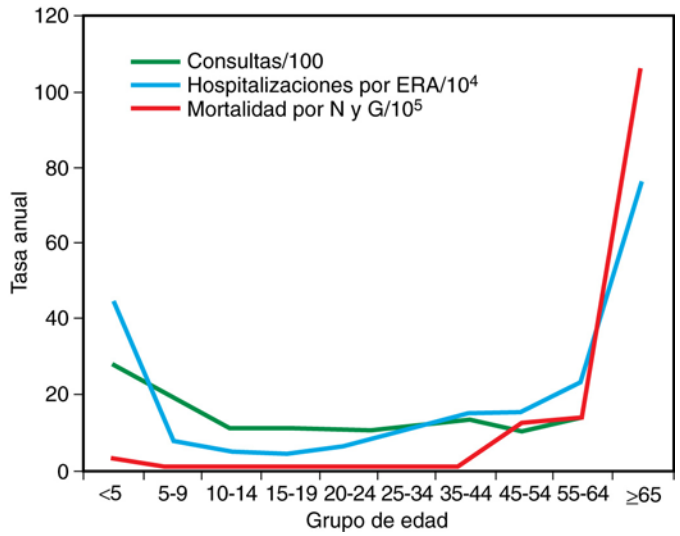


Figura 165-3 Curva epidémica típica en la era interpandémica. La gráfica muestra las tasas de enfermedades que precisan asistencia médica (*línea verde,* tasa por 100), hospitalizaciones por enfermedad respiratoria aguda (ERA) (*línea azul,* tasa por 10.000) y mortalidad asociada a neumonía y gripe (N y G) (*línea roja,* tasa por 100.000) según la edad durante varias temporadas de gripe en Houston, Texas. Las tasas de ataque y las hospitalizaciones son mayores en ambos extremos del espectro de edad, pero la mortalidad se produce sobre todo en mayores de 65 años. *(Datos de Glezen WP, Keitel WA, Taber LH y cols. Age distribution of patients with medically attended illnesses caused by sequential variants of influenza A/H1N1: Comparison to age-specific infection rates, 1978-1989.* Am J Epidemiol. *1991; 133: 296-304.)*

La gripe cursa también de forma más grave y se asocia a una mortalidad alta en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[19,20] y en las mujeres durante el segundo o tercer trimestre de gestación[21]. Además, cada vez se asume más que esta infección es un problema de salud pública relevante entre los niños de corta edad. Las cifras de hospitalización asociada a la gripe son especialmente altas en los niños sanos menores de 2 años, con porcentajes similares a los de niños mayores con enfermedades de alto riesgo[22,23]. Además, los pacientes pediátricos con gripe también presentan tasas altas de complicaciones secundarias, en especial otitis media y neumonía[24]. La mortalidad asociada a la gripe es infrecuente, pero hay casos todos los años en niños previamente sanos[17].

Gran parte del impacto de la gripe se debe al malestar general y a la incapacidad que produce, incluso entre personas jóvenes y sanas. Se estima que un cuadro típico de gripe provoca un promedio de 5-6 días de restricción de la actividad normal, 3-4 días de permanencia en cama y unos 3 días de absentismo escolar o laboral[25]. El número medio de visitas médicas entre aquellos pacientes que solicitaron atención sanitaria osciló entre 1,1 y 3,6 al año, según la intensidad del brote y la edad del paciente. En los niños, las visitas ambulatorias son entre 10 y 250 veces más frecuentes que las hospitalizaciones[26]. Los costes sanitarios directos suponen sólo un 20% del total del gasto en cada caso de gripe y el mayor porcentaje (30-50%) corresponde al impacto económico por la pérdida de productividad[27]. En un estudio, la gripe en niños en edad escolar supuso una media de 37 días perdidos de colegio y 20 días de absentismo laboral por parte de los padres por cada 100 niños[28]. La enfermedad también se asocia a un descenso del rendimiento laboral de los adultos[29] y del grado de independencia de los ancianos[30].

GRIPE EPIDÉMICA

Una *epidemia* es un brote de gripe circunscrito a una zona determinada, como una ciudad, un pueblo o un país. En cada comunidad, la epidemia causada por el virus de la gripe A tiene un patrón carac-

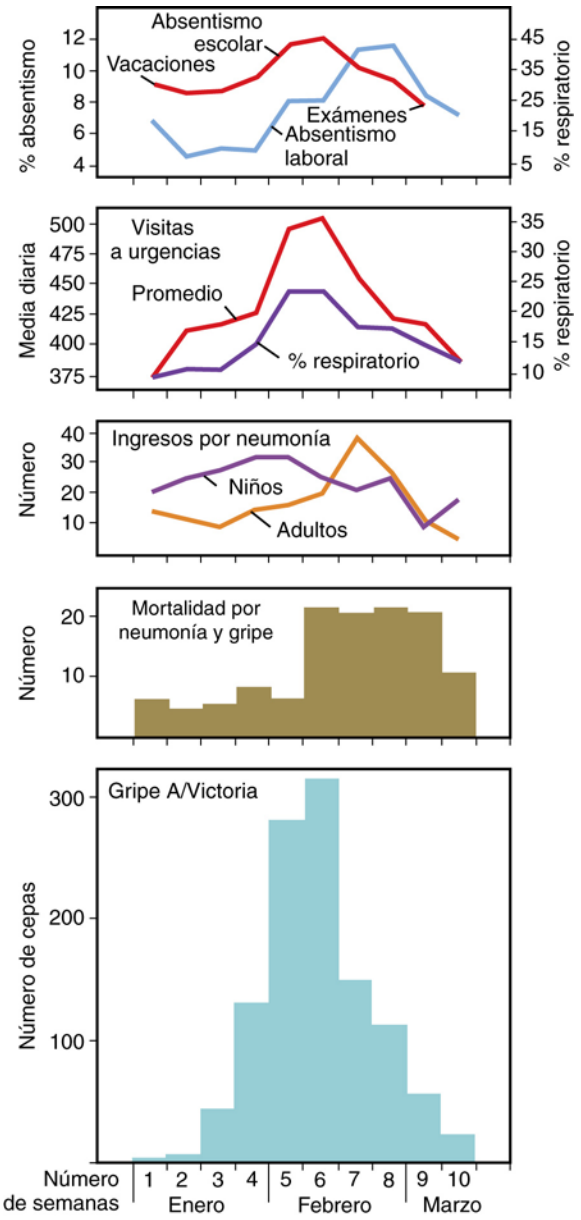


Figura 165-4 Correlación entre los índices no virológicos de la epidemiología de la gripe y el número de cepas del virus A/Victoria por semanas, Houston, 1976. El absentismo laboral se determina en función del porcentaje de pacientes con síntomas respiratorios. *(De Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-1976.* N England J Med. *1978; 298:587-593.)*

terístico. En la figura 165-4 se muestra una descripción gráfica de una epidemia típica y bien caracterizada secundaria al virus de la gripe A en el año 1976 (H3N2). La epidemia comenzó bruscamente, alcanzando un valor máximo en unas dos o tres semanas, con una duración de 5-6 semanas[31]. El primer signo de la gripe suele ser un aumento del número de casos pediátricos de enfermedad respiratoria febril, seguido de la aparición de enfermedades seudogripales en los adultos. A continuación, aumentan los ingresos hospitalarios por neumonía, exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, laringotraqueítis e insuficiencia cardíaca congestiva, y finalmente se produce un aumento del absentismo escolar y laboral. A pesar de que el aumento de la mortalidad por neumonía es un indicador muy específico de gripe, es más tardío que los demás por dos motivos: el tiempo que transcurre entre el inicio de la enfermedad y el fallecimiento, y la demora en la comunicación de estos casos a las autoridades de salud pública. Se ha observado también que un aumento de las búsquedas en Internet de temas relacionados con la gripe constituye uno de los primeros indicadores de actividad de la gripe en una comunidad[32].

Se calcula que, durante una epidemia, la tasa de ataque en poblaciones no vacunadas es del 10-20%, si bien puede ascender hasta el 40-50%[33]. No están claros los factores que determinan la finalización de un brote en una localización concreta, ya que éste suele cesar antes de que se agote la población de personas susceptibles.

Los virus de la gripe estacional se transmiten de forma interpersonal a través del contacto con secreciones respiratorias infectadas. El papel relativo que desempeñan los aerosoles de partículas grandes y pequeñas (<10 µm de diámetro de masa media) en la transmisión es incierto y controvertido. La transmisión se produce sobre todo por medio de partículas de gran tamaño (es decir, por aquellas que viajan por el aire a distancias relativamente cortas)[34,35]. Por ello, las recomendaciones de aislamiento suelen consistir en el uso de habitaciones individuales o el agrupamiento de los pacientes, precauciones de contacto y respiratorias, y el uso de mascarillas[34]. Sin embargo, en experimentos de gripe en voluntarios se necesitan dosis de virus 100 veces menores para infectar por medio de aerosoles que por gotículas intranasales[36,37]. Además, varias descripciones de brotes en entornos cerrados, como aviones, pueden explicarse mejor por la transmisión de aerosoles de partículas pequeñas[35,38].

En las zonas de clima templado de ambos hemisferios, las epidemias se producen casi en exclusiva en los meses de invierno (de noviembre a abril en el hemisferio norte y de mayo a septiembre en el sur), mientras que en los trópicos pueden aparecer a lo largo de todo el año. Las causas de esta variación estacional no están del todo claras, pero podría ser el resultado de determinadas condiciones ambientales que favorecen la supervivencia del virus[39]. Los estudios en un modelo de transmisión de gripe en cobayas han respaldado también el papel de las temperaturas frías y de humedad baja en la facilitación de la transmisión[40]. Las temperaturas más frías se asocian también a cambios conductuales que pueden incrementar la transmisión, como los hacinamientos en lugares cerrados o la asistencia al colegio.

En general, durante una epidemia de gripe prevalece una única cepa. Sin embargo, no siempre sucede esto, y en algunas estaciones conviven dos cepas diferentes o cepas de un mismo subtipo, o bien dos subtipos distintos del virus de tipo A (H1N1 y H3N2). Es más, se han demostrado casos de brotes simultáneos de virus de tipos A y B. En algunos años, el final de una estación epidémica de gripe se caracteriza por casos de una cepa nueva. Estos brotes limitados se han denominado «olas precursoras» y a veces predicen la cepa predominante en la siguiente epidemia de gripe[41].

GRIPE PANDÉMICA

Al contrario que la gripe epidémica, que muestra un patrón familiar, las *pandemias* son brotes de gran envergadura que progresan con rapidez afectando a todas las zonas del planeta y se asocian con la aparición de un virus nuevo contra el que la mayoría de la población carece de inmunidad. Entre las características más destacadas de las pandemias se encuentra una transmisión muy rápida que ocasiona brotes simultáneos en diferentes partes del globo, así como su aparición fuera de la estacionalidad habitual, incluso durante los meses de verano. Las tasas de ataque son elevadas en todos los grupos de edad y la mortalidad es muy alta, sobre todo en adultos jóvenes sanos. También aparecen oleadas múltiples de la enfermedad inmediatamente antes o después del brote principal. El intervalo entre pandemias es bastante variable e impredecible, pero es probable que sigan produciéndose en el futuro.

En marzo de 2009 se detectó un brote de gripe A nuevo (H1N1) en México[41a], que se diseminó rápidamente y fue catalogado como pandemia por la OMS en junio de 2009[41b].

VARIACIÓN ANTIGÉNICA

Una de las características más destacadas y específicas del virus de la gripe es la frecuencia con la que sufre cambios en sus propiedades antigénicas, lo que se denomina en conjunto *variación antigénica*. Estas alteraciones de la estructura antigénica del virus permiten que aparezcan infecciones por variantes contra las que la población de riesgo presenta una resistencia escasa o nula. El fenómeno de la variación antigénica ayuda a explicar por qué la gripe continúa siendo una de las principales enfermedades epidémicas del ser humano. La

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

variación antigénica afecta sobre todo a dos glucoproteínas externas del virus, HA y NA, y se denomina variación antigénica mayor o menor según su envergadura.

VARIACIÓN ANTIGÉNICA MENOR O DERIVA ANTIGÉNICA

La *deriva antigénica* hace referencia a cambios antigénicos menores que ocurren con bastante frecuencia y que afectan a las moléculas HA o NA del virus. Esta variación se ha estudiado más en profundidad para la HA y consiste en una acumulación gradual de cambios en los aminoácidos de una o más de las cinco localizaciones antigénicas principales identificadas en la molécula HA[42]. Los anticuerpos generados por la exposición a cepas previas no neutralizan esta nueva variante del virus tan eficazmente como lo hacen contra el virus original, de manera que aparece una selección inmunológica y la variante termina sustituyendo a las cepas anteriores como el virus predominante en la epidemia. Las variaciones antigénicas pueden aparecer en cultivos celulares en presencia de cantidades limitantes de anticuerpos, y estas variantes presentan secuencias de aminoácidos individuales en la HA similares a las de las variantes por deriva antigénica[43].

Aunque no se han estudiado tan intensamente, las variaciones antigénicas menores aparecen también con sustituciones de aminoácidos en epítopos de anticuerpos en la NA[44]. También se ha descrito un fenómeno análogo a la deriva antigénica para algunos epítopos que son reconocidos por los efectores inmunitarios celulares[45]. La adaptabilidad supone un coste para los virus, y se ha especulado que la diversidad de los tipos de antígeno leucocitario humano (HLA) limita la extensión de dicha variabilidad[46].

Se han comparado las secuencias del gen HA de virus de la gripe aislados en años sucesivos y se ha visto que existen patrones diferentes de evolución de HA entre los virus de tipo A, B y C. En general, entre los seres humanos sólo circula uno o relativamente pocos linajes de virus de la gripe A, de manera que la acumulación de mutaciones puntuales en la HA es lineal, y cada cepa va sustituyendo a la anterior. Esto es así sobre todo en el caso de los virus A de subtipo H3[47]. Por el contrario, en el caso de los virus de tipo C, circulan al mismo tiempo múltiples linajes, como lo demuestra la comparación secuencial del gen HEF. La evolución de los virus de tipo B se sitúa en un punto intermedio entre los ejemplos anteriores, con relativamente pocos linajes del gen HA circulando a la vez (pero siempre más de uno)[48]. En la actualidad, están circulando simultáneamente por el mundo dos linajes del virus de la gripe B antigénicamente diferentes, el linaje Yamagata y el linaje Victoria.

Aunque existe una relación íntima entre los cambios genéticos y la distancia antigénica[49], puede ser más difícil de valorar la relevancia antigénica de una mutación concreta. Por lo general, se producen cambios antigénicos significativos cuando surgen mutaciones en dos o más puntos de unión de los antígenos en el interior de la HA.

VARIACIÓN ANTIGÉNICA MAYOR O SALTO ANTIGÉNICO

Las *variaciones antigénicas mayores,* o saltos antigénicos, que preceden a una pandemia de gripe parecen tener un mecanismo diferente. Los implicados son virus «nuevos» contra los que la población carece de inmunidad. Existe muy poca o ninguna relación serológica entre los antígenos HA (o NA) de los virus «antiguos» y los «nuevos», por lo que cada uno recibe una denominación diferente. En la figura 165-5 se muestra de forma esquemática la relación entre las variaciones antigénicas mayores, las menores y la inmunidad de la población[50]. Cuando se introduce un virus nuevo en la población, aquí denominado HxNx, contra el que no existen anticuerpos, aparece una pandemia. Después de una o más oleadas de pandemia de gripe, aumenta la proporción de personas inmunizadas dentro de la población. Esta situación favorece que surjan virus con cambios antigénicos en las moléculas HA o NA, que se diseminan más fácilmente entre la población parcialmente inmunizada. Este fenómeno se repite en forma de epidemias sucesivas por cepas de la gripe A/HxNx con alguna variación antigénica menor. Después de que las variantes de este subtipo determinado de virus estén circulando durante un plazo de 10-30 años, el grado de inmunidad de la población para todas ellas es muy alto, y se crean condiciones favorables para la aparición de un virus nuevo, HyNy, que ocasiona una pandemia de gripe nueva.

En la figura 165-6 se muestra el patrón de sustitución de los subtipos HA y NA durante las pandemias del último siglo, basado tanto en el

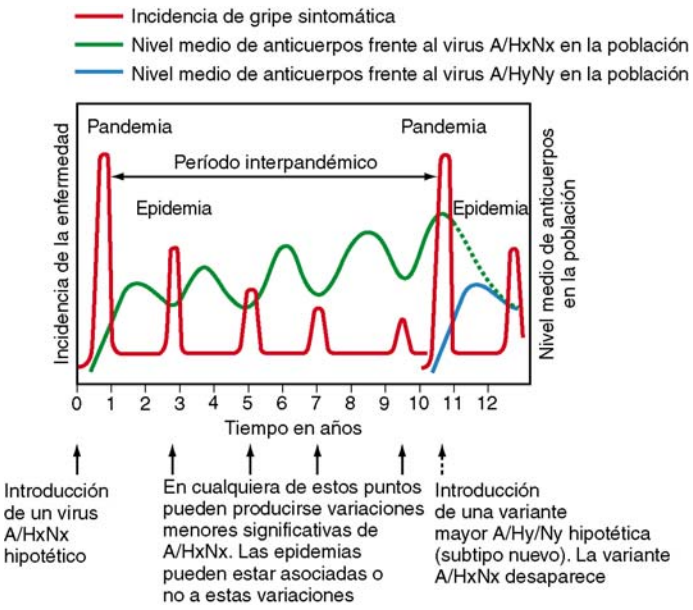


Figura 165-5 Esquema de la aparición de pandemias y epidemias de gripe en relación con el grado de inmunidad de la población. A/HxNx y A/HyNy representan virus de la gripe con hemaglutininas y neuraminidasas completamente diferentes. *(Modificada con autorización de Kilbourne ED. The epidemiology of influenza. En: Kilbourne ED, ed.* The Influenza Viruses and Influenza. *Nueva York: Academic Press; 1975:483.)*

aislamiento del virus como en estudios serológicos en personas que vivieron en pandemias anteriores. Estos estudios sugieren que la pandemia de 1889 estuvo relacionada con virus de un subtipo H3[51]. Los estudios virológicos y de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han determinado que el virus causante de la denominada gripe «española» de 1918 (mencionada anteriormente) se debió a un virus de tipo H1N1, el cual fue suplantado por un virus H2N2 en la pandemia «asiática» de 1957, mientras que la de «Hong Kong» de 1968 se relaciona con virus del subtipo H3N2. Más tarde, en 1977, se reintrodujeron virus del subtipo H1N1 por un mecanismo aún desconocido. Estos virus eran genéticamente idénticos a los H1N1 que circulaban en 1950. Desde 1977 circulan a la vez virus A de los subtipos H1N1 y H3N2.

El grado de diferencias genéticas entre subtipos del virus es igual o mayor al 30%, lo que impide que éstos surjan por mutaciones puntuales simples, por lo que el origen de las cepas pandémicas nuevas ha sido, por razones obvias, objeto de gran interés y estudio. La explicación más plausible para su origen tiene en consideración tres rasgos de este fenómeno: que el virus tiene un genoma segmentado, que las pandemias se producen sólo por virus del tipo A y que son éstos, y no otros virus de la gripe, los que mantienen un reservorio extenso de diversidad genética, fundamentalmente en las aves.

GRIPE AVIAR

Los virus de la gripe A infectan a distintas especies aparte del ser humano, como cerdos, caballos, mamíferos marinos y, sobre todo, aves. De hecho, en los virus de la gripe aviar se han identificado no menos de 16 subtipos de HA (de H1 a H16) y 9 de NA (de N1 a N9). Estos virus aviares sirven casi con toda probabilidad como fuente de hemaglutininas nuevas asociadas a pandemias de gripe en los seres humanos. Por eso, el interés se ha centrado en las infecciones esporádicas de seres humanos con virus de la gripe aviar que han ido apareciendo con una frecuencia creciente en los últimos 10 años. Estas infecciones se deben sobre todo a los subtipos H7, H9 y, en especial, al H5[51a].

Infecciones por virus H7

El síntoma más característico en los casos humanos ha sido la conjuntivitis. Durante un brote de neumonía por el virus H7N7 que afectó a focas, un marinero desarrolló conjuntivitis después de verse salpicado en el ojo por secreciones procedentes de una foca infectada[52]. En el

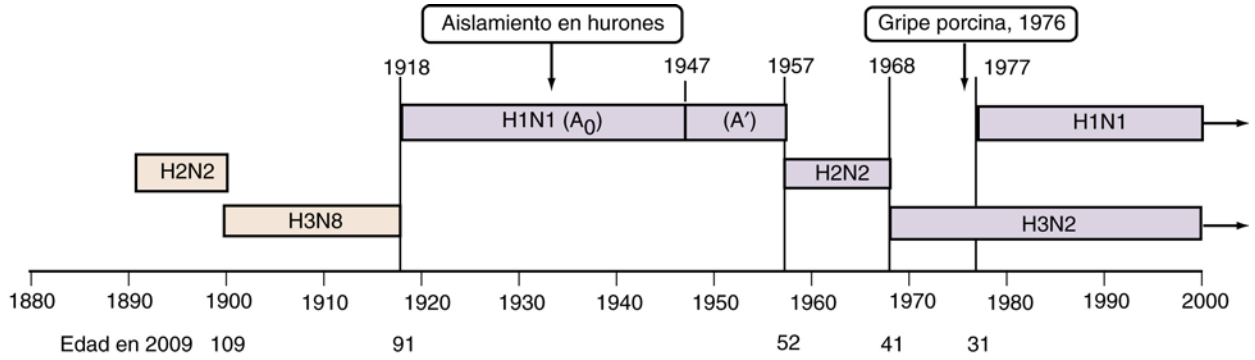


Figura 165-6 Pandemias de gripe recientes. La duración de la circulación de los diferentes subtipos de virus se representa en forma de rectángulos. Los anteriores a 1918 están en *color pardo* porque los tipos de virus de las epidemias de gripe previos a esta fecha sólo se conocen por métodos serológicos. Por debajo de la línea temporal aparece reflejada la edad que tendrían en el año 2009 las personas que hubieran sobrevivido a las epidemias anteriores de diferentes subtipos de virus. Por ejemplo, una persona de la época actual que tenga entre 52 y 91 años probablemente experimentó su primera infección por gripe de tipo A a causa de un virus H1N1. Las personas de 41 años o menos nunca se han infectado con virus H2N2. En el año 2009 comenzó una pandemia asociada a un virus A nuevo (H1N1) (v. el texto).

cultivo del hisopo conjuntival creció el virus H7N7. En otro caso de conjuntivitis ocasionado por un subtipo de H7N7 estaba implicado un pato como origen del virus[53]. En el año 2003, se produjo un brote extenso de infección por el virus H7N7 en el que estaban implicadas aves de corral en Holanda[54]. La conjuntivitis era también el síntoma más frecuente de presentación en este brote, pero se produjo un caso de neumonía progresiva mortal en un veterinario que había visitado dicha granja. En el año 2004, dos granjeros del Fraser Valley en la Columbia Británica desarrollaron conjuntivitis después de un brote de gripe por el virus H7N3 en aves de corral[55]. Además, se han observado pruebas serológicas de una infección aparentemente asintomática en granjeros de Italia expuestos a aves durante un brote de gripe por el virus H7N3 en aves de corral entre 1999 y 2003[56].

Infecciones por virus H9

La infección de seres humanos por el virus H9N2 se describió en dos niños con una enfermedad seudogripal en Hong Kong en el año 1999[57]. El virus H9N2 se aisló también en cultivos de aspirados de la nasofaringe procedentes de otro niño con una afección similar en Hong Kong en el año 2003[58]. Parece que estas infecciones se habían adquirido a través de aves de corral infectadas y dieron lugar a una enfermedad seudogripal con una recuperación completa.

Infecciones por virus H5

Desde 1997 se han notificado casos graves de gripe en seres humanos secundarios a la infección por el virus aviar H5N1 y siguen surgiendo dudas sobre su potencial para una nueva pandemia en los seres humanos. Estos virus H5N1 son muy letales, se han establecido en las aves acuáticas migratorias a través de Asia y han sufrido una diversificación considerable, con la aparición de al menos 10 clados y subclados diferentes desde el punto de vista antigénico, definidos según la filogenia de las secuencias génicas de HA. Las primeras infecciones en los seres humanos se asignaron posteriormente al clado 3. Una segunda oleada de infecciones se observó en el año 2004 como consecuencia de virus del clado 1, y en los últimos años, las infecciones en los seres humanos se han debido principalmente a virus del clado 2.

Características clínicas del H5N1 en los seres humanos. Las descripciones de los signos y los síntomas de la infección por el virus H5N1 proceden principalmente de pacientes hospitalizados[59]. La mayoría padecen síntomas inespecíficos de fiebre, tos y disnea. En muchos de ellos, la progresión de los síntomas da lugar a insuficiencia respiratoria que requiere ventilación asistida y otras medidas sintomáticas. También se han mencionado síntomas atípicos como náuseas, vómitos, encefalopatía y hemorragias nasales y gingivales[60]. Los síntomas respiratorios pueden ir precedidos de diarrea acuosa. La mayoría de los pacientes presentan anomalías en la radiografía de tórax, con infiltrados multifocales y difusos o parcheados, pero los derrames pleurales son infrecuentes.

Entre las anomalías analíticas hay que citar la linfopenia con leucopenia intensa, una trombocitopenia leve o moderada y una elevación de los valores de las transaminasas. Estas anomalías son indicadores de mal pronóstico[61]. Los cultivos bacteriológicos del esputo y de los hemocultivos son negativos en la mayoría de los pacientes. Los cambios anatomopatológicos consisten en una lesión pulmonar alveolar difusa, hemofagocitosis reactiva en la médula ósea y un agotamiento linfoide con linfocitosis atípica en el bazo y los tejidos linfoides[62]. Se han descrito casos de necrosis hepática centrolobulillar y necrosis tubular aguda.

Características epidemiológicas. La edad de los pacientes con infecciones sintomáticas por el virus H5N1 oscila entre los 3 meses y los 75 años, con una mediana de 20 años[63]. La mitad de los casos se producen en personas menores de 20 años, y el 90% de los casos se han producido en menores de 40 años. La mediana de la duración desde el inicio de la enfermedad hasta el ingreso hospitalario ha sido de 4 días (intervalo, 0 a 18 días). La tasa de letalidad máxima corresponde al grupo de 10-19 años de edad; la mínima, a las personas a partir de 50 años de edad, y es intermedia para los niños menores de 10 años, con una tasa global del 58%.

La mayoría de los casos han tenido un contacto íntimo con aves de corral enfermas en la semana previa al comienzo de los síntomas. Entre los factores de riesgo para la infección están diversas actividades, como desplumar y preparar aves enfermas, jugar con pájaros (en especial con patos infectados asintomáticos) y la manipulación de gallos de pelea[59]. Otros modos de adquisición aparentes han sido la ingestión de carne de aves de corral poco cocinada o beber sangre de pato cruda. Se ha documentado la transmisión de la infección a los felinos alimentados de gallinas crudas, como tigres y leopardos, en zoológicos de Tailandia[64]. Sin embargo, el riesgo de infección de los seres humanos por el consumo de aves de corral cocinadas convenientemente[65] o por la ingesta de agua tratada de forma adecuada procedente de reservorios naturales es casi inapreciable.

Las infecciones asintomáticas son infrecuentes[66] y no se ha descrito una transmisión interpersonal significativa. Se han documentado quince grupos familiares de infección en los que ésta afectaba a dos o más miembros de la familia[67]. El grupo familiar más amplio identificado hasta la fecha ha sido el pueblo de Kubu Sembelang en el norte de Sumatra, Indonesia, en mayo de 2006, donde se confirmaron siete casos en miembros de una familia de una mujer de 37 años que falleció como consecuencia de una enfermedad respiratoria aguda y que fue enterrada antes de que se pudiese establecer el diagnóstico. Las comparaciones de las secuencias de los virus procedentes de casos en seres humanos y de los casos aviares simultáneos han establecido que al menos algunos suponían la transmisión interpersonal. Además, se observó una transmisión bien documentada del virus desde un niño enfermo en Tailandia a su madre[68] y un informe sugestivo de una transmisión a un profesional sanitario.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Factores que controlan la gama de huéspedes

Por fortuna, los virus de la gripe A parecen tener una capacidad restringida de replicación en los seres humanos[69]. No se conocen a fondo los mecanismos moleculares precisos responsables de las preferencias del huésped en los virus de la gripe A aviar, pero seguramente estén implicados varios factores[70]. La evolución genética divergente de estos virus en el huésped aviar podría haber dado lugar a interacciones menos eficaces entre componentes aún no definidos de las partículas virales y de las células huésped del mamífero. La atenuación relativa de los virus híbridos con genes aviares y humanos a la hora de causar infección en el ser humano[71] respalda la idea de que genes no-HA intervengan en esta restricción. Además, las moléculas HA en los virus de la gripe de mamíferos y aves muestran una especificidad diferente por los receptores de las células huésped, ya que los virus aviares prefieren los que tienen enlaces entre ácido siálico y galactosa de la variedad α2→3, mientras que los virus de mamífero prefieren los de tipo α2→6.

A partir de extensos estudios de análisis secuencial se han propuesto al menos dos mecanismos por los que los virus aviares podrían superar estas barreras para la transmisión entre especies. Estos estudios han demostrado una similitud significativa de secuencias entre los segmentos génicos HA, NA y PB1 del virus pandémico H2N2 y los virus aviares[72], y entre los segmentos génicos H3 y PB1 del virus pandémico H3N2 y los virus aviares[72,73]. Este hecho sugiere que, en determinadas circunstancias, surgen virus pandémicos nuevos por recombinación de genes entre virus aviares, que aportan glucoproteínas de superficie nuevas, y virus humanos, que proporcionan los genes que permiten una replicación eficaz en el ser humano. Esta reorganización podría verse facilitada por la presencia de una tercera especie susceptible de infectarse por ambos tipos de virus, como el cerdo, ya que contiene ambos tipos de receptores[74]. Sin embargo, parece que hay ciertas limitaciones para que los recombinantes resulten viables; en concreto, se ha sugerido que las hemaglutininas de los virus humanos de tipo A más recientes no son compatibles con los genes de la matriz de los virus aviares actuales[75] y los fenómenos de este tipo limitarían las posibilidades de generar virus pandémicos mediante estas recombinaciones de genes.

Un segundo mecanismo tendría que ver con la adaptación de los virus aviares al huésped humano gracias a su evolución en el cerdo. Esta teoría se apoya en el análisis secuencial, según el cual la pandemia de 1918 probablemente se debió a la introducción directa de un virus de la gripe porcina de tipo A en el ser humano[76].

GRIPE PORCINA

Los virus de la gripe de origen porcino, que representan una recombinación triple con virus humanos, han estado circulando entre los cerdos desde finales de la década de 1990, con infecciones esporádicas a seres humanos, sobre todo en personas que hubieran tenido un contacto íntimo con cerdos[76a,b]. En marzo de 2009 se detectó un virus de la gripe A nuevo (H1N1), que era un recombinante entre los virus porcinos que circulaban previamente y un virus porcino euroasiático[76c]. Este nuevo virus contiene genes de neuraminidasa y de la matriz procedentes de virus euroasiáticos; también se conoce como S-OIV (acrónimo inglés de virus de la gripe de origen porcino). En la actualidad, el S-OIV puede diseminarse eficazmente de forma interpersonal y ha dado lugar a pandemias, como la del 15 de junio de 2009, con más de 35.900 casos confirmados por laboratorio en 76 países[76d]. La sintomatología clínica se asemeja a la de la gripe estacional, aunque quizás la incidencia de vómitos y diarrea es mayor. En este momento, la enfermedad es relativamente leve. La tasa de hospitalizaciones alcanzó el 2-5% de los casos confirmados en Estados Unidos y Canadá[76e,f,g] y en México se produjeron 108 fallecimientos en 6.241 casos confirmados por laboratorio[76e]. Cerca del 60% de los casos se han producido en personas de 18 años o menos, como es lo típico en la gripe estacional[76h]. No está claro si la infección o la inmunización anterior con los virus A previamente circulantes (H1N1) proporciona protección contra el S-OIV. No obstante, en un estudio realizado en personas mayores de 60 años se demostró que un tercio presentaba títulos de microneutralización significativos (≥160) contra el S-OIV[76h].

Patogenia y respuesta del huésped

PATOGENIA CELULAR

La infección por el virus de la gripe se adquiere por un mecanismo en el que se transfieren secreciones respiratorias cargadas de virus desde una persona infectada a otra susceptible. Una vez que el virus se deposita sobre el epitelio del aparato respiratorio, puede unirse a él y atravesar las células epiteliales cilíndricas si no se evita por medio de anticuerpos secretores específicos (inmunoglobulina A [IgA]), por mucoproteínas inespecíficas a las que los virus pueden adherirse o mediante la acción mecánica del aparato mucociliar. Después de su adsorción, el virus comienza a replicarse, lo que culmina en la muerte celular por diversos mecanismos. La síntesis de proteínas celulares del huésped cesa bruscamente a distintos niveles. El ARNm celular recién sintetizado se degrada (probablemente porque la endonucleasa viral dependiente de caperuza *[cap]* escinde la molécula en segmentos susceptibles de hidrólisis por nucleasas celulares), mientras la traducción del ARNm citoplásmico ya sintetizado queda bloqueada tanto en su inicio como en la elongación. Por último, se ha visto que la expresión de la proteína PA del virus de la gripe induce una degradación generalizada de proteínas expresadas al mismo tiempo[77]. Al final, la pérdida de proteínas celulares críticas probablemente contribuya a la muerte celular.

Además de los efectos que culminan en la necrosis celular, la infección por los virus de la gripe A y B también provoca la muerte celular por apoptosis[78]. Las células alveolares y del epitelio bronquial obtenidas de ratones con infección experimental también muestran cambios apoptósicos, lo cual sugiere que este mecanismo de muerte celular puede tener una relevancia patogénica in vivo[79]. El mecanismo exacto por el que el virus induce la apoptosis no está claro, aunque podría relacionarse con la inducción del antígeno Fas por el ARN bicatenario que se produce durante la replicación viral[80]. Otra proteína poco habitual de los virus de la gripe A, codificada por un segundo marco de lectura abierto del gen PB1, y por tanto denominada PB1-F2, también interviene en la inducción de la apoptosis al intoxicar la mitocondria[81].

Antes de la muerte celular, la liberación de viriones continúa durante varias horas. Estos virus liberados pueden infectar las células adyacentes y de las proximidades, de manera que, en el plazo de unos pocos ciclos de replicación, un gran número de células del aparato respiratorio libera virus y muere a consecuencia de dicha replicación. El período que transcurre entre la incubación y el inicio de los síntomas y la diseminación viral varía entre 18 y 72 horas, dependiendo en parte de la cuantía del inóculo[82].

La infección por parte del virus de la gripe de las células mononucleares de la sangre periférica, como los leucocitos polimorfonucleares (PMN), los linfocitos y los monocitos, es improductiva, pero se asocia a defectos cuantificables de la función celular, lo cual puede ser significativo para la patogenia de las complicaciones infecciosas asociadas con la gripe, como el defecto de la quimiotaxis de los PMN y la fagocitosis[83], así como la reducción de la proliferación y la estimulación simultánea de las células mononucleares[84]. Estas alteraciones se deben a la replicación viral y también, posiblemente, al efecto tóxico directo de ciertas proteínas del virus, como la hemaglutinina, la neuraminidasa y la nucleoproteína[85]. Se ha observado que el segmento corto de la secuencia de la NP viral en la gripe A es igual a un péptido que aparece de manera natural en el líquido del lavado broncoalveolar normal y que inhibe la quimiotaxis de PMN y el estallido oxidativo[86], y la exposición de los PMN al virus de la gripe suprimía la endocitosis por estas células[87].

DISEMINACIÓN DEL VIRUS

La cuantificación del virus en las muestras respiratorias presenta un patrón característico (fig. 165-7). El virus se detecta por primera vez justo antes del inicio de los síntomas (en un plazo de 24 horas) y luego su cantidad aumenta con rapidez hasta alcanzar un máximo de 3,0-7,0 $\log_{10}$ dosis infecciosas de cultivo tisular $(TCID)_{50}$/ml, se mantiene elevada durante 24-48 horas y después desciende rápidamente hasta títulos bajos[88]. En general, el virus deja de ser detectable después de 5-10 días de diseminación. Sin embargo, en los niños puede pro-

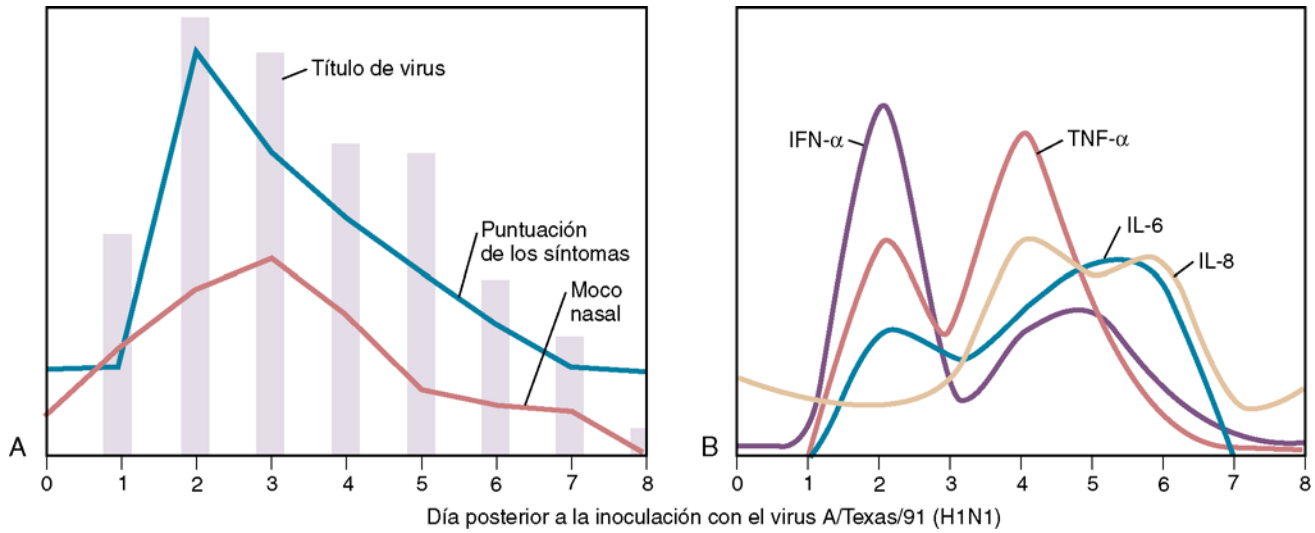


Figura 165-7 Evolución temporal de la excreción del virus, síntomas y respuesta de citocinas en adultos sanos inoculados de forma experimental con virus natural de la gripe de tipo A/Texas/36/91 (H1N1) mediante gotas nasales. A, Titulación media del virus en $\log_{10}$ (dosis infectiva media en cultivo tisular [$TCID_{50}$]/ml de secreciones nasales), intensidad de los síntomas y cantidad de moco nasal (en gramos). **B,** Nivel de citocinas nasales medido por ELISA (pg/ml de líquido obtenido por lavado, corregido por la eficacia de la recogida). En ambos gráficos se han combinado numerosas mediciones, de manera que los valores del eje de ordenadas son sólo relativos. Los valores máximos de cada análisis son aproximadamente los siguientes: título de virus, 3,6 $\log_{10}$ $TCID_{50}$/ml de secreciones nasales; puntuación de la intensidad de los síntomas, 7,0; cantidad de moco nasal, 7,0 g; IL-6, 450 pg/ml; IFN-α, 150 pg/ml; factor de necrosis tumoral (TNF-α), 270 pg/ml; IL-8, 9.000 pg/ml. *(Datos de Hyden FG, Fritz R, Lobo MC y cols. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection: Relation to symptom formation and host defense.* J Clin Invest. *1998;101:643-649.)*

longarse la diseminación de títulos mayores durante más tiempo debido a su relativa inmadurez inmunológica.

En voluntarios infectados de manera experimental, la gravedad de la enfermedad a lo largo del tiempo se correlaciona con la cantidad de virus excretados, lo que sugiere que uno de los mecanismos patogénicos principales es la muerte celular secundaria a la replicación viral. Aunque en las manifestaciones clínicas de la gripe predominan los síntomas sistémicos, la replicación del virus se limita al aparato respiratorio, de manera que es probable que éstos sean consecuencia de la liberación de citocinas potentes, como interferones de tipo I, factor de necrosis tumoral e interleucinas (IL), por las células infectadas y los linfocitos implicados en la respuesta inmunológica[88].

HISTOPATOLOGÍA

La broncoscopia de pacientes con formas agudas típicas y no complicadas de gripe ha puesto de manifiesto una inflamación difusa de la laringe, la tráquea y los bronquios, con una mucosa hiperémica y edematosa[89,90]. La biopsia ha revelado en estos casos patrones histológicos diferentes, que van desde la vacuolización de células cilíndricas con pérdida celular hasta una descamación extensa del epitelio cilíndrico ciliado que llega a la capa celular basal (fig. 165-8)[90]. Algunas células están contraídas, muestran un núcleo picnótico y han perdido los cilios. Se puede observar la presencia de antígenos virales en las células epiteliales[91]. Por lo general, la respuesta tisular es más intensa en las zonas más distales de las vías respiratorias[91]. La lesión epitelial se acompaña de un infiltrado celular compuesto sobre todo por linfocitos e histiocitos. En los casos más graves, la autopsia demuestra que existe una traqueobronquitis necrosante extensa, en la que la mucosa está ulcerada o descamada[92], acompañada de hemorragias extensas, formación de membranas hialinas y un infiltrado polimorfonuclear escaso (fig. 165-9). Los pacientes con neumonía bacteriana secundaria muestran los cambios propios de la neumonía bacteriana además de las alteraciones traqueobronquiales de la gripe (fig. 165-10). En la fase de recuperación existe una regeneración rápida de la capa celular epitelial y seudometaplasia.

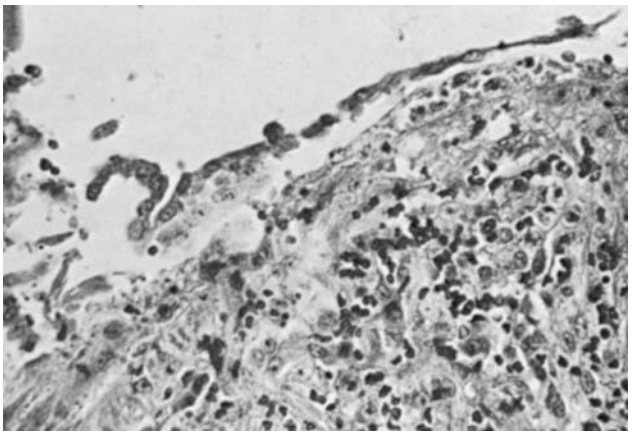


Figura 165-8 Un bronquiolo con ulceración e intento de regeneración epitelial durante una infección por el virus de la gripe de tipo A (H/E, ×100). *(Por cortesía de I. D. Stuard, Reading, Pensilvania.)*

FISIOPATOLOGÍA

En adultos jóvenes no asmáticos y sin otras enfermedades afectados por una gripe no complicada (sin neumonía), aparecen con frecuencia alteraciones funcionales respiratorias, como una disminución de los flujos ventilatorios forzados, un aumento de la resistencia pulmonar total y un descenso de la capacidad de espiración forzada dependiente de densidad, compatible con un aumento generalizado de la resistencia de las vías respiratorias menores de 2 mm de diámetro[93,94], así como con un incremento de la respuesta a la provocación bronquial[93]. También se han encontrado alteraciones de la capacidad de difusión de monóxido de carbono[95] y un aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno[96]. Hay que destacar que estas alteraciones funcionales respiratorias pueden persistir durante algunas semanas después de la recuperación clínica. La gripe en pacientes con asma[97] o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica[98] puede causar descensos bruscos de la capacidad vital espiratoria forzada (CVF) o del volumen espiratorio máximo en 1 segundo (VEMS). Los pacientes con gripe aguda pueden sufrir con más frecuencia un episodio de broncoespasmo por contaminantes volátiles como los nitratos[99].

La neumonía viral primaria es una complicación grave, aunque poco frecuente, de la gripe aguda en la que la infección alcanza el parénquima pulmonar por contigüidad desde las vías respiratorias altas o por inhalación. En esta situación, aparece líquido sanguinolento en el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

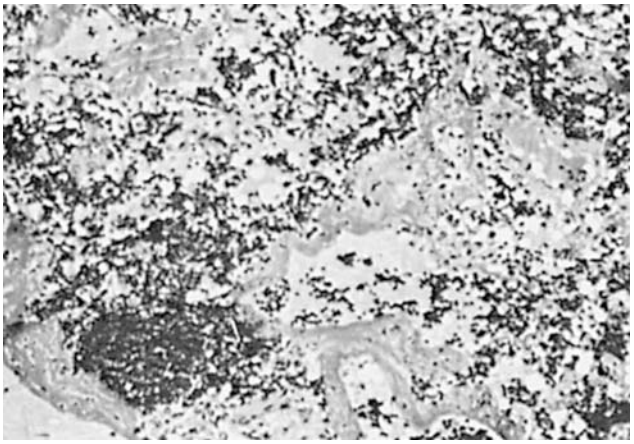


Figura 165-9 El parénquima pulmonar en una neumonía viral gripal primaria muestra una hemorragia extensa, membranas hialinas acelulares recubriendo los conductos alveolares y los alveolos, y escasez de células inflamatorias dentro de estos últimos (H/E, ×400). *(Por cortesía de I. D. Stuard, Reading, Pensilvania.)*

interior de la tráquea y los bronquios, y la mucosa está hiperémica[100], al tiempo que puede observarse traqueítis, bronquitis y bronquiolitis con pérdida de las células ciliadas del epitelio normal. También surgen focos hemorrágicos, hiperemia submucosa, edema e infiltrados celulares. Los espacios alveolares presentan neutrófilos y células mononucleares en distintas proporciones, mezclados con fibrina y líquido edematoso. Los capilares alveolares pueden estar muy hiperémicos, con hemorragias intraalveolares; muchos de los conductos y alveolos están recubiertos de membranas hialinas acelulares[100]. Los hallazgos anatomopatológicos de las biopsias pulmonares en los casos no mortales son similares a los encontrados en los pacientes fallecidos[101].

La sobreinfección bacteriana es una complicación bien conocida de la neumonía viral y es la responsable de una parte considerable de la morbimortalidad asociada a la enfermedad viral de las vías respiratorias inferiores, sobre todo en los adultos. Por eso, se ha estudiado a fondo el abanico de manifestaciones clínicas y fisiopatológicas de esta complicación y se ha identificado una serie de factores de la enfermedad respiratoria viral que podrían aumentar el riesgo de sobreinfección bacteriana. Por ejemplo, la gripe no complicada se asocia a anomalías significativas de los mecanismos de aclaramiento ciliar[102]. Además, se ha demostrado que la adherencia bacteriana es mayor en las células

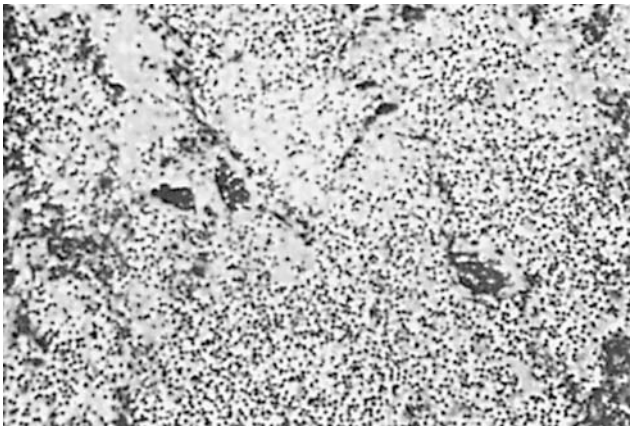


Figura 165-10 Parénquima pulmonar en una infección bacteriana secundaria (por *S. pneumoniae*) como complicación de una infección causada por el virus de la gripe de tipo A. Destaca el intenso exudado polimorfonuclear intraalveolar (H/E, ×400). *(Por cortesía de I. D. Stuard, Reading, Pensilvania.)*

epiteliales infectadas por el virus[103]. Sin duda, la desestructuración de la barrera celular epitelial fisiológica y la pérdida del sistema mucociliar potencian la capacidad patógena de la bacteria. Es más, la infección gripal podría aumentar la expresión de ciertos receptores de la superficie celular implicados en la adherencia bacteriana[104]. Las alteraciones de los PMN y las células mononucleares pueden contribuir a potenciar la infección bacteriana.

FACTORES VIRALES QUE INFLUYEN EN LA PATOGENICIDAD

Las características clínicas de la pandemia de gripe de 1918 fueron diferentes a las de otros episodios posteriores y provocaron una mortalidad mayor entre los adultos jóvenes. Se desconocen los factores virales que podrían haber sido responsables de esta diferencia, si es que hubo alguno. Los análisis extensos de secuencias genéticas recuperadas entre muestras conservadas de víctimas de esa pandemia no han mostrado grandes diferencias entre el virus de la gripe de 1918 y virus de la gripe más convencionales, pero las investigaciones continúan. Desde entonces, se han encontrado pocos datos de la existencia de diferencias intrínsecas fundamentales entre las distintas cepas virales en cuanto a su potencial patógeno en los seres humanos. En lugar de esto, la gravedad de cada epidemia depende sobre todo del estado inmunitario de la población. Sin embargo, en determinadas situaciones se ha demostrado que ciertas proteínas virales tienen un impacto significativo en la capacidad patógena, y en especial en las de tipo HA y NS1.

Una característica esencial de la replicación del virus de la gripe A es que se necesita la escisión proteolítica de la molécula HA para generar virus con capacidad infecciosa. Este hecho podría ser la demostración más clara del papel patogénico de determinadas proteínas virales. La infección de un ave de corral por la gripe aviar puede producir un cuadro relativamente avirulento y asintomático, limitado a la mucosa de los aparatos respiratorio y digestivo, o bien una infección sistémica mortal, virulenta y rápidamente progresiva, que afecte al cerebro y a otros órganos internos. Se han comparado las moléculas HA de cepas virulentas y no virulentas de virus A de subtipos H5 y H7, y se ha demostrado que la estructura del sitio de escisión es esencial para determinar el fenotipo virulento en este modelo. Las proteasas capaces de escindir la molécula HA de virus no virulentos, como la triptasa Clara[105], están restringidas a las células de la mucosa respiratoria y gastrointestinal, por lo que la capacidad de replicación se limita a estas localizaciones. Sin embargo, si se añaden varios aminoácidos básicos al sitio de escisión[106], la molécula de hemaglutinina puede escindirse por proteasas celulares similares a la furina[107] de distribución ubicua, lo que permite que el virus escape de los confines de la mucosa y se replique sistémicamente en los pollos[108].

Como se ha explicado antes, las infecciones humanas por los virus H5 y H7 dotados de HA con alta posibilidad de escisión pueden ser mortales. Aunque algunos de estos virus tienen un grado de letalidad alto en ratones, no se han detectado hasta la fecha pruebas de su replicación fuera del aparato respiratorio en los seres humanos. Por tanto, en la actualidad no está del todo claro el papel potencial que tiene en la patogenia de la infección humana la posibilidad de escisión proteolítica de esta molécula HA, y de hecho el estudio de la secuencia de nucleótidos de HA en el virus de la pandemia de 1918 no demostró que este virus tuviera el tipo de HA con alta capacidad de ser escindido[76].

Tanto los virus de la gripe A como de la gripe B utilizan la proteína NS1 como medio para evadir la respuesta del interferón de tipo I del huésped. El gen NS se opone a la acción de dicho interferón por un mecanismo desconocido, pero los virus sin proteína NS1 son incapaces de crecer en sistemas con una respuesta de interferón adecuada. En el virus de la gripe aviar H5, el gen NS parece especialmente potente a este respecto, lo que podría explicar en parte su mayor virulencia en ratones. Estudios recientes han sugerido que los virus H5 que han provocado la muerte en pacientes humanos tienen ciertos cambios en la secuencia de nucleótidos del gen NS1 que producen una mayor resistencia a la acción del interferón y una mayor capacidad de inducir citocinas proinflamatorias[109]. Sin embargo, cuando se introdujo el gen NS del virus de la pandemia humana de 1918 en una cepa no virulenta que se inoculó en ratones, la enfermedad resultante fue más atenuada en lugar de muy virulenta, lo que sugiere que el efecto depende del huésped.

Se han descrito otros muchos modelos animales en los que se pueden generar virus de la gripe con una patogenicidad alterada. En ellos se han empleado diferentes técnicas clásicas de genética y biología molecular para evaluar el papel que determinados genes o productos génicos virales tienen a la hora de determinar la virulencia de los virus de la gripe en estos modelos. Una revisión exhaustiva de dichos estudios está fuera del alcance de este capítulo, pero sus resultados muestran por lo general que la virulencia es un rasgo multigénico cuyas bases específicas dependen de las cepas virales y de los modelos utilizados[110].

INMUNOLOGÍA

Diversos estudios epidemiológicos y experimentales llevados a cabo en seres humanos han demostrado que la infección por un virus de la gripe determina una resistencia prolongada a la reinfección por virus homólogos. También se ha observado que existe cierto grado de protección cruzada dentro de cada subtipo. Algunos datos epidemiológicos, y más concretamente la prueba de que la infección previa reciente con un virus H1N1 parecía conferir cierta protección contra el virus H2N2 en el estudio familiar de Cleveland[111], han suscitado la posibilidad de que haya una protección entre subtipos diferentes en los seres humanos, si bien aún no se ha definido su mecanismo. La infección induce respuestas locales y sistémicas de linfocitos T citotóxicos y de anticuerpos, y cada una de ellas desempeña un papel en la recuperación de la infección y en la resistencia a la reinfección.

RESPUESTAS DE ANTICUERPOS

Respuestas sistémicas de anticuerpos

La infección por el virus de la gripe provoca la aparición de anticuerpos frente a las glucoproteínas HA y NA de la cubierta del virus, y frente a las proteínas estructurales M y NP. Algunas personas también pueden generar anticuerpos frente a la proteína M2[112]. Mediante análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), se sabe que la inmunoglobulina M (IgM), la IgA y la inmunoglobulina G (IgG) frente a la HA aparecen al mismo tiempo en las dos semanas posteriores a la inoculación del virus. La respuesta de anticuerpos es más rápida tras la reinfección. El desarrollo de anticuerpos frente a NA es paralelo al de los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinina (IHA)[113]. El máximo de la respuesta humoral se observa a las 4-7 semanas de la infección, para declinar después lentamente; los títulos pueden detectarse todavía años después de la infección, incluso sin reexposición al virus.

Los anticuerpos frente a la HA se pueden cuantificar mediante los análisis habituales de IHA o con diversos tipos de ELISA; además, estas inmunoglobulinas son capaces de neutralizar la infectividad del virus[114]. Dada la dificultad y el coste de los cultivos celulares necesarios para realizar las pruebas de neutralización, los análisis de IHA son el método de elección para detectar las relaciones antigénicas entre las hemaglutininas y los virus de la gripe. Los anticuerpos antihemaglutinina protegen tanto frente a la enfermedad como frente a la infección por virus homólogos[115]. No existe una correlación exacta, pero títulos séricos de IHA de 1:40 o mayores, o títulos neutralizantes séricos iguales o superiores a 1:8, se asocian a una protección adecuada frente a la infección, mientras que títulos de IHA de 1:20 o 1:10 son menos protectores.

Los anticuerpos frente a NA pueden medirse por inhibición de la actividad neuraminidasa o por ELISA. Al contrario de lo que ocurre con los anticuerpos anti-HA, los anti-NA no neutralizan la capacidad infecciosa del virus, sino que disminuyen la liberación eficaz de partículas virales desde las células infectadas. Esto provoca placas de menor tamaño en los análisis in vitro[116] y reduce la magnitud de la diseminación viral en los animales infectados[117,118]. Las observaciones de la protección relativa entre las personas con anticuerpos anti-NA durante la pandemia por A/Hong Kong/68 (H3N2)[113,119], así como la exposición experimental en seres humanos[120], han demostrado que los anticuerpos anti-NA pueden proteger frente a la enfermedad y reducen la capacidad de diseminación y la gravedad del cuadro clínico, pero son permisivos con la infección[121].

Se ha evaluado también la protección potencial de los anticuerpos frente a proteínas virales de la gripe. Los anticuerpos contra la M2 disminuyen el tamaño de la placa in vitro y los estudios de transferencia pasiva en ratones han sugerido también que los anticuerpos contra la proteína M2 de los virus de la gripe A pueden ofrecer una protección parcial si están presentes en cantidades lo bastante elevadas[122]. El mecanismo de protección in vivo se relaciona con la mediación de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos[123]. Dado que el dominio extracelular de las proteínas del virus de la gripe A está sumamente conservado, se ha suscitado la posibilidad de que pueda lograrse una vacuna que ofrezca protección cruzada. Los anticuerpos frente a proteínas virales internas, como la M o la NP, tienen reactividad cruzada entre virus del tipo A, pero no son neutralizantes. Algunos estudios en ratones han sugerido que dichos anticuerpos de reactividad cruzada no neutralizantes pueden actuar como mediadores en ciertas circunstancias[124], aunque sigue sin estar claro el mecanismo por el que los anticuerpos frente a las proteínas virales que no están expuestas sobre la superficie pueden actuar como mediadores en la protección.

Respuestas de anticuerpos en las mucosas

La mayoría de los estudios sobre la respuesta a la gripe en las mucosas en seres humanos se han centrado en medir las respuestas frente a la HA mediante ELISA o pruebas de neutralización, ya que los inhibidores inespecíficos de la hemaglutinación presentes en el moco nasal interfieren en los análisis de IHA habituales. Estos estudios han encontrado respuestas significativas en la mucosa frente a la infección por virus de tipo salvaje o por vacunas contra la gripe con virus vivos atenuados. En las secreciones nasales se encuentra tanto IgA como IgG. La IgG nasal específica de HA es predominantemente IgG_1, y sus valores se correlacionan bien con la concentración sérica de las IgG_1 específicas de la HA, lo que sugiere que esta IgG nasal aparece por difusión pasiva desde el compartimento sistémico[125]. En la IgA nasal específica de HA predomina el tipo IgA_1 polimérico, lo que sugiere que existe una síntesis local. La IgA_1 polimérica es también el tipo de IgA específica más predominante en el suero. No está claro el origen de la IgA sérica que aparece tras la infección mucosa, pero podría proceder de la propagación en el tejido linfoide periférico de células memoria procedentes de la mucosa[115].

Los estudios llevados a cabo en ratones y hurones han recalcado la relevancia de los anticuerpos IgA locales en la resistencia frente a la infección, en especial a la hora de proteger las vías respiratorias altas. Se ha demostrado que la IgA polimérica se transporta específicamente a las secreciones nasales de ratones y que protege frente a inoculaciones por vía nasal. Esta protección puede revertirse con la administración intranasal de antisuero frente a IgA, pero no frente a IgG o IgM[126]. En los ratones también se ha observado que los anticuerpos locales intervienen en la protección frente a variantes antigénicas[127]. Los estudios en seres humanos han sugerido que la resistencia a la reinfección inducida por la infección viral está mediada sobre todo por IgA local específica de la HA, mientras que la inducida por vacunación parenteral con virus inactivados depende de la IgG sistémica[128]. Hay que destacar que tanto los anticuerpos mucosos como los sistémicos pueden ofrecer una adecuada protección por sí mismos si se encuentran en concentraciones suficientes, pero que la protección óptima se produce cuando ambos tipos están presentes[129,130].

RESPUESTAS CELULARES

La inducción de respuestas celulares frente a la infección por el virus de la gripe se ha estudiado ampliamente en modelos de ratones y en ellos se sugiere que los linfocitos B, los linfocitos T $CD4^+$ y los T $CD8^+$ están implicados, junto con los anticuerpos, en la protección contra la enfermedad y en la recuperación de la infección. Se ha descrito un gran número de epítopos HLA de clase I (linfocitos T $CD8^+$) y de clase II (linfocitos T $CD4^+$), y en las situaciones en las que estos epítopos están sobre proteínas relativamente bien conservadas, como la NP y la M, las respuestas celulares muestran reactividad cruzada entre los subtipos.

Las respuestas de los linfocitos T citotóxicos frente a la gripe también se desarrollan en los seres humanos tras la infección y suelen ser máximas unos 14 días después de la misma. Aún no se ha estudiado a fondo, pero parece que la presencia de linfocitos T citotóxicos restringidos a la clase I, específicos por su desarrollo en una inoculación previa con el virus, se correlaciona con una reducción de la duración de la infección y del grado de replicación en adultos con niveles bajos de anticuerpos séricos anti-HA y anti-NA que fueron inoculados con el virus de la gripe A[131]. No está claro el papel que pueden tener los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

linfocitos T citotóxicos dirigidos contra las proteínas internas del virus en la protección contra formas graves de la enfermedad en seres humanos, ya que estas proteínas virales internas eran iguales en los virus que provocaron las pandemias de 1957 y 1968 y en los que circulaban inmediatamente antes de ellas. Las respuestas de los linfocitos T memoria pueden tener cierto papel en la reducción de la gravedad de la enfermedad y en acelerar la curación después de la infección, según se desprende del hecho de que las personas con defectos intensos de la inmunidad celular sufren formas más graves de gripe.

Manifestaciones clínicas

GRIPE NO COMPLICADA

La gripe típica no complicada suele comenzar de forma brusca con la fase sintomática después de 1-2 días de incubación, e incluso muchos pacientes pueden decir la hora exacta del inicio. Al principio predominan los síntomas sistémicos, como fiebre, escalofríos o temblores francos, cefalea, mialgias, malestar general y anorexia. No obstante, los signos y síntomas pueden aparecer de forma más gradual. En los casos más graves suele haber una postración intensa. En general, los síntomas más molestos son la cefalea y las mialgias, cuya gravedad depende del grado de la fiebre. Las mialgias pueden afectar a las extremidades o a los músculos dorsales y, en el caso de los niños, sobre todo a los gemelos de las piernas. También puede aparecer un fuerte dolor en los músculos oculomotores, que se manifiesta con la mirada lateral, así como artralgias, aunque no se observa una artritis franca. Otros síntomas oculares son escozor y lagrimeo. Estos síntomas sistémicos suelen durar unos 3 días, al igual que la fiebre. Los síntomas respiratorios, como tos seca, dolor faríngeo intenso, así como obstrucción nasal y rinorrea, suelen aparecer ya al comienzo de la enfermedad, aunque se ven eclipsados por los síntomas sistémicos. El predominio de los síntomas sistémicos es una característica típica de la gripe que ayuda a su diagnóstico diferencial con otras infecciones virales de las vías respiratorias altas. También puede aparecer disfonía y sequedad o dolor de garganta, pero en general se presentan cuando los síntomas generales están en declive; pueden convertirse en síntomas sobresalientes a medida que progresa la enfermedad y suelen persistir 3 o 4 días después de que desaparezca la fiebre. El síntoma más frecuente y molesto es la tos, que se puede acompañar de dolor o quemazón retroesternal. Los adultos de edad avanzada pueden presentar un cuadro de fiebre, lasitud y confusión sin los característicos síntomas respiratorios, que puede que ni aparezcan. En los adultos sanos, la sintomatología es muy variable, desde la gripe clásica hasta una enfermedad leve o una infección asintomática.

El signo físico más relevante es la fiebre, que asciende con rapidez a cifras de 37,8-40 °C, e incluso a más de 41 °C, en las primeras 12 horas, al tiempo que se desarrollan los síntomas sistémicos. Esta fiebre suele ser continua, aunque a veces tiene un patrón intermitente, sobre todo si se administran antitérmicos. En el segundo y el tercer día, la elevación de la temperatura suele ser de 0,5-1 °C y, a medida que va desapareciendo la fiebre, también ceden los síntomas generales. La duración habitual de la fiebre es de 3 días, aunque puede prolongarse 4-8 días.

Al principio de la enfermedad, el paciente se encuentra muy afectado, con rubefacción facial, piel caliente y sudorosa, así como ojos rojos con lagrimeo. Es frecuente la rinorrea transparente, pero no la obstrucción nasal. Las mucosas nasal y faríngea están hiperémicas pero sin exudados y a veces existen pequeñas adenopatías cervicales dolorosas a la palpación. En menos del 20% de los casos pueden encontrarse roncus aislados transitorios o focos con crepitantes. A continuación, tiene lugar un período de convalecencia que dura 1-2 o más semanas hasta la curación completa, y cuyos síntomas más frecuentes son tos, astenia y malestar general.

Existen diferencias destacadas en la gripe que aparece en los grupos de edades extremas. En primer lugar, la tasa de ataque es mayor en los niños que en los adultos; además, los niños suelen mostrar una fiebre más alta y más adenopatías cervicales. La laringotraqueítis asociada a la gripe aparece solamente en los niños[132,133]. En los adultos de edad avanzada, la fiebre sigue siendo un síntoma frecuente, pero puede ser más baja que en los niños o en los adultos jóvenes, y las complicaciones pulmonares son mucho más comunes en este grupo de edad.

COMPLICACIONES DE LA GRIPE

Complicaciones pulmonares

Existen dos tipos de neumonías asociadas a la gripe: la neumonía viral primaria y la bacteriana secundaria. Además, durante un brote de gripe pueden aparecer otros síndromes pulmonares menos típicos y más leves, como traqueobronquitis, neumonía viral localizada o una neumonía mixta, viral y bacteriana. En la tabla 165-4 se muestran las diferencias comparativas de estos síndromes clínicos.

Neumonía primaria por el virus de la gripe. El síndrome de *neumonía primaria por el virus de la gripe* se documentó adecuadamente por primera vez durante el brote de 1957-1958, pero parece claro que provocó la muerte de muchos adultos jóvenes previamente sanos en el brote de 1918-1919. Desde 1918, estos brotes han afectado sobre todo a personas con enfermedades cardiovasculares, en especial por cardiopatía reumática con estenosis mitral, y también, aunque en menor medida, a otras con trastornos cardiovasculares y pulmonares crónicos. El cuadro comienza como un síndrome gripal típico, con una progresión rápida de la fiebre, tos, disnea y cianosis. La exploración física y las radiografías de tórax muestran hallazgos bilaterales compatibles con un síndrome de dificultad respiratoria del adulto, pero sin consolidaciones. La gasometría arterial muestra una hipoxemia marcada, mientras que la tinción de Gram del esputo no revela una

TABLA 165-4 Características comparativas de las complicaciones pulmonares de la gripe

	Neumonía viral primaria	*Neumonía bacteriana secundaria*	*Neumonía mixta viral y bacteriana*	*Neumonía viral localizada*
Contexto	Enfermedad cardiovascular; adultos jóvenes, embarazo	Edad >65 años; enfermedad pulmonar	Cualquiera asociado a A o B	¿Normal?
Antecedentes clínicos	Progresión continua después de la gripe clásica de 3 días	Mejoría después de la gripe de 3 días para luego empeorar	Características de neumonía tanto primaria como secundaria	Continuación del clásico síndrome de 3 días
Exploración física	Hallazgos bilaterales, sin consolidación	Consolidación	Consolidación	Zonas de crepitantes
Bacteriología del esputo	Flora normal	*Pneumococcus, Staphylococcus, H. influenzae*	*Pneumococcus, Staphylococcus, H. influenzae*	Flora normal
Radiografía de tórax	Hallazgos bilaterales	Consolidación	Consolidación	Infiltrado segmentario
Recuento de leucocitos	Leucocitosis con desviación izquierda	Leucocitosis con desviación izquierda	Leucocitosis con desviación izquierda	Habitualmente normal
Aislamiento del virus de la gripe	Sí	No	Sí	Sí
Respuesta a los antibióticos	No	Sí	A menudo	No
Mortalidad	Alta	Baja	Variable	Muy baja

cantidad significativa de bacterias y en los cultivos bacterianos crece flora normal de forma escasa. Sin embargo, los cultivos virales de este esputo muestran títulos altos de virus de la gripe de tipo A. Estos pacientes no responden a la antibioterapia y la mortalidad es elevada. Los hallazgos de la autopsia suelen consistir en traqueítis, bronquitis, neumonía hemorrágica generalizada, membranas hialinas que recubren los conductos alveolares y los alveolos, así como escasas células inflamatorias en el interior de estos últimos (v. figs. 165-9 y 165-10). En la actualidad, en la fase tardía del período interpandémico, es raro ver neumonías virales primarias graves en los pacientes con gripe.

Neumonía bacteriana secundaria. La *neumonía bacteriana secundaria* produce a menudo un síndrome indistinguible desde el punto de vista clínico del cuadro que aparece en ausencia de gripe[134,135]. Los pacientes (en general ancianos o personas con enfermedades crónicas cardíacas, respiratorias, metabólicas, etc.) presentan una gripe típica seguida de un período de mejoría que dura entre 4 y 14 días. Después reaparece la fiebre, acompañada de síntomas y signos de neumonía bacteriana, como tos, expectoración y una zona de consolidación detectable en la exploración física y en las radiografías de tórax. La tinción de Gram y los cultivos de esputo muestran el predominio de un patógeno bacteriano, sobre todo *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* y, cada vez con mayor frecuencia, *Staphylococcus aureus,* que es una causa poco habitual de neumonía extrahospitalaria. Recientemente se han detectado en niños casos de neumonía extrahospitalaria por *S. aureus* resistente a meticilina después de brotes de gripe[136].

Durante un brote de gripe, muchos pacientes no encajan a la perfección en ninguna de las categorías mencionadas. La enfermedad no siempre es progresiva y el patrón febril puede no ser bifásico. Estos pacientes pueden sufrir infecciones pulmonares virales primarias, bacterianas secundarias o mixtas. Además, se han descrito formas más leves de neumonía viral por gripe limitadas a un solo lóbulo o segmento, que no son siempre mortales y que pueden confundirse sobre todo con las causadas por *Mycoplasma pneumoniae,* más que con otras infecciones bacterianas.

La neumonía también puede aparecer en niños, pero es menos frecuente que en los adultos. La infección por los virus de la gripe de tipo A o B puede provocar una bronquiolitis, aunque el virus respiratorio sincitial y el virus parainfluenza de tipo 3 son causas más frecuentes de esta afección.

Complicaciones pulmonares en pacientes inmunosuprimidos. No se ha observado que la gripe provoque una afección grave con una mayor incidencia de neumonía en niños con cáncer e inmunosupresión, si se compara con personas de la misma edad sin inmunosupresión[137]. Los casos más graves con neumonía y mortalidad se han descrito sobre todo en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas y en los pacientes leucémicos[138,139]. Parece que los pacientes con un grado de inmunosupresión relativamente mayor poco tiempo después del trasplante son los que están expuestos al riesgo más alto. En los niños inmunosuprimidos, la diseminación del virus de la gripe puede prolongarse más tiempo[140], en especial en aquellos con VIH y un recuento bajo de $CD4^{+}$[141]. Como consecuencia de la dilatada replicación del virus en estos casos, muchos pacientes tratados desarrollan al final resistencias a los fármacos antivirales[142,143].

Otras complicaciones pulmonares. Además de la neumonía, se han descrito otras complicaciones pulmonares de la gripe.

Laringotraqueítis (crup). En los brotes de gripe de los tipos A y B aparece una cantidad significativa de casos de esta afección[132]. La laringotraqueítis asociada a la gripe de tipo A parece ser más grave, pero es menos frecuente que la provocada por el virus parainfluenza de tipo 1 o 3 o por el virus respiratorio sincitial (v. caps. 156 y 158).

Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La exacerbación aguda de una bronquitis crónica es una complicación frecuente que puede provocar una pérdida funcional pulmonar permanente[144]. También pueden producirse exacerbaciones de asma y un agravamiento de la función pulmonar en los niños con fibrosis quística[145].

Complicaciones no pulmonares

Miositis. Se han comunicado casos de miositis y mioglobinuria, con mialgias en las piernas y un aumento de la creatina fosfocinasa sérica (CPK), sobre todo en niños aunque también en adultos[146]. Los síntomas pueden ser lo bastante intensos como para interferir con la deambulación.

Complicaciones cardíacas. Pocas veces se han asociado cuadros de miocarditis o pericarditis con la gripe de tipo A o B[147,148]. Algunos investigadores la han relacionado con infartos de miocardio. Sin embargo, ni la miocarditis ni la pericarditis son hallazgos frecuentes en las autopsias de pacientes fallecidos con neumonía primaria por el virus de la gripe[100]. Los pacientes con cardiopatías que desarrollan gripe presentan un riesgo de mortalidad significativo[149].

Síndrome del shock tóxico. En brotes recientes de gripe A o B han aparecido cuadros similares al síndrome del shock tóxico entre niños y adultos previamente sanos, al parecer porque la infección viral provoca un cambio de las características de colonización y replicación del estafilococo productor de toxina[150,151].

Complicaciones en el SNC. Se han declarado casos de síndrome de Guillain-Barré después de la infección por el virus de la gripe de tipo A, al igual que después de muchas otras infecciones, pero aún no se ha establecido una relación causal definitiva. También han aparecido casos poco frecuentes de mielitis transversa y encefalitis[152]. Pocas veces se ha podido encontrar una relación etiológica entre el virus de la gripe y estos síndromes; en todo caso, el virus sería responsable sólo de un pequeño porcentaje de ellos.

Síndrome de Reye. Esta complicación se asocia a numerosas infecciones virales, en especial a la gripe y a la varicela en niños. Sus características clínicas consisten en un cambio del nivel de conciencia, que surge algunos días después de un cuadro de afectación típica del aparato respiratorio. Las manifestaciones van desde un simple letargo hasta el delirio, obnubilación, convulsiones y parada respiratoria. La punción lumbar muestra valores normales de proteínas y del recuento celular, lo que confirma la presencia de encefalopatía, más que de una encefalitis o meningoencefalitis. La alteración analítica más habitual es el aumento de la concentración de amoníaco sanguíneo, que aparece en la mayoría de los pacientes. Este síndrome es casi exclusivo de los pacientes pediátricos que han recibido aspirina como antitérmico para tratar enfermedades febriles como la gripe u otras infecciones virales, por lo que resulta necesario utilizar en estos casos otros antipiréticos como los antiinflamatorios no esteroideos. Los niños que precisan tratamientos prolongados con ácido acetilsalicílico constituyen un grupo de población candidato a recibir la vacuna antigripal para reducir el riesgo de síndrome de Reye.

Diagnóstico

AISLAMIENTO DEL VIRUS

El virus puede aislarse con facilidad en muestras de frotis nasales, frotis faríngeos, una combinación de ambos o en lavados nasales. Según el consenso general, las muestras de frotis faríngeos, por sí solas, son probablemente menos sensibles para la detección que las demás. El aislamiento también puede hacerse en muestras de esputo, si éstos se producen[153]. Las muestras deben introducirse en un medio de transporte para virus y enviarse lo más rápido posible al laboratorio. Las muestras se inoculan en cultivos de células de riñón de mono rhesus o cynomolgus, o en células de riñón canino Madin-Darby, donde el virus se detecta por su efecto citopático o mediante hemadsorción. Es menos frecuente utilizar huevos embrionados para el aislamiento. Más del 90% de los cultivos positivos se detectan en un plazo de 3 días tras la inoculación[154] y el resto, en 5-7 días.

DIAGNÓSTICO RÁPIDO

Se han empleado diversas técnicas para acelerar el diagnóstico. Las más habituales son las basadas en la detección inmunológica del antígeno viral en las secreciones respiratorias. En cada una de ellas, la muestra

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de las secreciones respiratorias se trata con un agente mucolítico y después se analiza, bien en un papel de filtro, en un aparato óptico o con una tira reactiva en la que se desarrolla una reacción con un cambio de color si existen antígenos específicos. Hay pruebas individuales para diferenciar entre el virus de la gripe A y el de la gripe B, pero actualmente no se dispone de ninguna que distinga entre el virus A (H1N1) y el virus A H3N2. Todas estas pruebas rápidas son relativamente sencillas y pueden proporcionar resultados diagnósticos en 30 minutos: algunas son candidatas para la exención de responsabilidad CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendment) de 1998. Otras pruebas están aún en fase de desarrollo; se puede consultar información actualizada en la dirección http://www.cdc.gov/flu/professionals/labdiagnosis.htm.

La sensibilidad de estas pruebas respecto a los cultivos celulares varía entre el 40% y el 80%, y depende en parte de la naturaleza de las muestras y del tipo de pacientes de las que proceden. En general, la sensibilidad es menor en los adultos y ancianos que en los niños, que diseminan el virus en mucha mayor cantidad por sus secreciones nasales y tienen, por tanto, concentraciones más altas de antígeno en sus muestras. De forma similar, es probable que la sensibilidad sea mayor al comienzo de la enfermedad, cuando la diseminación del virus es máxima. Aunque se puede utilizar cualquier tipo de muestra respiratoria, la sensibilidad parece mayor con frotis nasofaríngeos y aspirados que con frotis orofaríngeos o muestras obtenidas mediante gargarismos[155,156].

También se ha evaluado para el diagnóstico rápido una serie de técnicas de detección directa de ácidos nucleicos virales en muestras clínicas, como la hibridación de ácidos nucleicos y la amplificación por PCR. En concreto, la PCR tendría la ventaja de ser más sensible que los cultivos celulares y de permitir la detección del virus en muestras donde el virión ya no es viable. Además, pueden utilizarse técnicas múltiples capaces de detectar diferentes microorganismos infecciosos en la misma prueba[157]. Sin embargo, las técnicas de PCR no han sustituido a las de diagnóstico rápido mediante detección de antígenos, porque son más laboriosas y precisan un laboratorio especializado.

El diagnóstico de laboratorio del virus recientemente detectado S-OIV debería realizarse mediante PCR en tiempo real, disponible a través de laboratorios estatales o de los CDC. Las recomendaciones actualizadas para las pruebas pueden encontrarse en la página de Internet http://www.cdc.gov/swineflu/.

SEROLOGÍA

Las pruebas serológicas, como la fijación de complemento o la inhibición de la hemaglutinación, pueden establecer el diagnóstico de infección gripal de manera retrospectiva. Dado que la mayoría de las personas se han infectado en algún momento, no basta en general con el análisis de una única muestra, sino que es preciso enviar un par de ellas, una obtenida en la fase aguda y otra en la de convalecencia, con un intervalo de 10-20 días.

DIAGNÓSTICO EPIDEMIOLÓGICO

El diagnóstico de infección también puede hacerse en función de la epidemiología. Es decir, cuando se ha confirmado la presencia del virus de la gripe en una región o una comunidad, lo más probable es que un paciente adulto sano con un síndrome seudogripal tenga una infección por este virus. De hecho, algunos estudios han demostrado que la precisión del diagnóstico clínico en adultos sanos en el contexto de un brote de gripe puede alcanzar el 80-90%[158-160]. Cuando se analizan los síntomas de adultos jóvenes candidatos a integrarse en estudios de diferentes tratamientos antigripales, los mejores factores predictivos de gripe, confirmada después en el laboratorio, eran la tos y la fiebre[159], según se desprende del análisis multifactorial. El valor predictivo aumenta con la intensidad de la fiebre. Sin embargo, en ancianos[161] y niños[162], el valor predictivo de este complejo sintomático puede ser menor. En las residencias para la tercera edad, la capacidad para realizar un diagnóstico clínico específico de gripe puede complicarse si otros microorganismos patógenos (como el virus respiratorio sincitial) circulan a la vez, ya que los síntomas pueden ser idénticos[163,164].

PAPEL DEL DIAGNÓSTICO RÁPIDO EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

Todavía no está clara la utilidad óptima de las pruebas de diagnóstico rápido en el tratamiento de los pacientes. Su principal utilidad radica en la identificación rápida de brotes en instituciones o en la comunidad, donde el análisis de muestras múltiples puede compensar la relativa falta de sensibilidad de la prueba para una muestra aislada. La utilidad de estas pruebas en otras situaciones depende de varios factores, además del rendimiento de la técnica específica, como la magnitud de la actividad epidémica de la gripe (es decir, la probabilidad de infección a priori) y las consecuencias potenciales derivadas de un resultado positivo o negativo.

Tratamiento

En la actualidad, existen cuatro fármacos antivirales para la prevención y el tratamiento de la gripe. En la tabla 165-5 se compara la farmacología básica y la actividad antiviral de estos fármacos, que se describen con detalle más adelante (v. también cap. 41). Existen unos principios generales aplicables independientemente de la terapia elegida. Hay que recordar que en las personas con un sistema inmunitario intacto que ya han tenido infecciones gripales previas, la replicación del virus se limita rápidamente, de modo que es menor la oportunidad de que un fármaco antiviral ejerza un verdadero impacto sobre la replicación. Por eso, para que el fármaco sea eficaz, hay que iniciar su administración de

TABLA 165-5 Fármacos antivirales para la gripe

	Amantadina	*Rimantadina*	*Zanamivir*	*Oseltamivir*
Proteína diana	M2	M2	Neuraminidasa	Neuraminidasa
Actividad	Sólo contra el tipo A	Sólo contra el tipo A	Contra los tipos A y B	Contra los tipos A y B
Efectos secundarios	SNC (13%) GI (3%)	SNC (6%) GI (3%)	¿Broncoespasmo?	GI (9%)
Metabolismo	Ninguno	Múltiple (hepático)	Ninguno	Hepático
Excreción	Renal	Renal + otras	Renal	Renal (secreción tubular)
Interacciones farmacológicas	Antihistamínicos, anticolinérgicos	Ninguna	Ninguna	Probenecid (aumenta las concentraciones de oseltamivir)
Ajustes de dosis necesarios	≥65 años CrCl <50 ml/min	≥65 años CrCl <10 ml/min	Ninguna	CrCl <30 ml/min Insuficiencia hepática grave
Contraindicaciones	Glaucoma de ángulo agudo	Insuficiencia hepática grave	Enfermedades subyacentes de las vías respiratorias	
Indicaciones aprobadas por la FDA				
Tratamiento	Adultos y niños ≥1 año	Sólo en adultos	Adultos y niños ≥7 años	Adultos y niños ≥1 año*
Profilaxis	Sí	Sí	No	Adultos y niños ≥13 años†

*La FDA ha autorizado el tratamiento del S-OIV con oseltamivir en niños ≥3 meses de edad.
†La FDA ha autorizado la profilaxis para el S-OIV con oseltamivir en niños ≥1 año de edad.
CrCl, aclaramiento de creatinina; FDA, Food and Drug Administration estadounidense; GI, gastrointestinal; SNC, sistema nervioso central.

forma precoz. Ningún estudio ha demostrado que el tratamiento iniciado una vez transcurridas las primeras 48 horas o más desde el comienzo de los síntomas tenga beneficios; su mayor efecto se observa cuando éste comienza en las primeras 24 horas. Aún se desconoce si los tratamientos iniciados más tarde podrían ser útiles en poblaciones seleccionadas, como los pacientes inmunosuprimidos.

INHIBIDORES M2: AMANTADINA Y RIMANTADINA

Mecanismo de acción y actividad

Los inhibidores M2, amantadina y rimantadina, son aminas primarias simétricas que están relacionadas y son activas frente al virus de la gripe de tipo A en diferentes sistemas de cultivos celulares y modelos animales. En cultivos celulares, los valores inhibidores para el virus de la gripe A varían entre 0,2 y 0,4 µg/ml para la amantadina y entre 0,1 y 0,4 µg/ml para la rimantadina.

La actividad antiviral de estos fármacos es el resultado de la inhibición de la actividad de los canales iónicos M2 en los virus susceptibles. La función de estos canales en la replicación viral consiste en acidificar el interior del virión, lo cual altera la interacción entre la matriz y las nucleoproteínas, lo que permite que las ribonucleoproteínas sean transportadas al núcleo, donde tiene lugar la replicación[165]. Por tanto, el efecto antiviral se manifiesta en los cultivos celulares sobre todo como una inhibición del desprendimiento de la envoltura viral. Se han descrito canales iónicos similares en los virus de tipo B y C; sin embargo, con las concentraciones alcanzables clínicamente, estos fármacos sólo son activos frente a la gripe A.

Farmacología y efectos secundarios

Aunque el mecanismo de acción y el espectro de actividad de la amantadina son similares a los de la rimantadina, existen diferencias farmacocinéticas relevantes entre ambas. La amantadina no se metaboliza y se elimina intacta por la orina, con una semivida de 12-18 horas. Esto provoca que la amantadina se acumule rápidamente en dos situaciones: pacientes con insuficiencia renal y ancianos con disminución de la función renal debido a su edad. En este último caso, se recomienda disminuir su dosis hasta un máximo de 100 mg al día, e incluso en días alternos durante los primeros días, si bien no existe una evidencia extensa sobre la eficacia de estas dosis bajas. Por el contrario, la rimantadina se metaboliza en su mayor parte, y menos del 15% del fármaco se elimina por la orina sin ninguna modificación; el resto se excreta en forma de productos metabólicos. En los ancianos también se recomienda reducir su dosis hasta un máximo de 100 mg al día. Para dosis equivalentes, las concentraciones sanguíneas de amantadina son mayores que las de rimantadina, pero las concentraciones de rimantadina en el esputo son mayores.

Los efectos secundarios más frecuentes de la amantadina son leves y reversibles, y afectan al SNC en forma de insomnio, mareos y dificultad de concentración. Estos efectos pueden ser más preocupantes en los ancianos, entre los que un 18% sufre confusión. En pacientes con antecedentes de trastornos comiciales, la amantadina se ha asociado a la aparición de nuevos episodios[166]. También pueden surgir molestias gastrointestinales leves. Los efectos sobre el SNC de este fármaco aumentan si se administran anticolinérgicos o antihistamínicos. Además, la trimetoprima-sulfametoxazol puede inhibir la secreción tubular de amantadina e incrementar el riesgo de toxicidad sobre el SNC[167]. No se conocen otras interacciones farmacológicas significativas con esta última, pero su administración simultánea con fármacos que tienen efectos secundarios sobre el SNC puede incrementar la toxicidad y debe evitarse.

La rimantadina tiene bastantes menos efectos secundarios a nivel del SNC; de hecho, en estudios comparativos de administración prolongada de la misma frente a placebo, no se han encontrado diferencias significativas entre ambos en cuanto a los efectos sobre el SNC[168]. No se conoce ninguna interacción farmacológica que afecte de forma significativa a las concentraciones plasmáticas o al metabolismo de la rimantadina.

Eficacia

Tanto la amantadina como la rimantadina son tratamientos eficaces contra la gripe de tipo A que se produce de forma experimental o espontánea. Durante la pandemia de 1968 provocada por el virus de tipo A H3N2, el tratamiento en las primeras 48 horas de la enfermedad con amantadina redujo la duración de la fiebre en unas 24 horas[169] y aumentó el porcentaje de pacientes en los que se consideró que la enfermedad «se resolvía rápido»[170,171]. Además, los síntomas de los pacientes tratados, como tos, dolor faríngeo y obstrucción nasal, desaparecieron antes. El tratamiento con amantadina produce una mejoría significativamente más rápida de la disfunción de las vías respiratorias de pequeño calibre en adultos sanos con gripe H3N2 no complicada[93,172].

A finales de la década de 1970, cuando reaparecieron los virus H1N1, se realizaron más estudios con amantadina que arrojaron resultados similares. El tratamiento precoz de adultos por lo demás sanos con infección por virus de la gripe A/USSR/77 produjo un descenso más rápido de la fiebre y un mayor porcentaje de pacientes con mejoría sintomática a las 48 horas, en comparación con el placebo[173]. Además, resultó menos probable que los pacientes tratados diseminasen el virus a las 48 horas. En un segundo estudio llevado a cabo en adultos jóvenes infectados por el virus A/Brasil/78, la amantadina, comparada con la aspirina, se asoció con una mejoría sintomática más rápida[174] y una menor diseminación del virus.

Los estudios con rimantadina en adultos por lo demás sanos con una infección gripal no complicada han confirmado un beneficio terapéutico casi idéntico al obtenido con la amantadina. El tratamiento de los adultos con gripe de tipo A H1N1[173] y H3N2[175] produjo una mejoría sintomática, un descenso de la fiebre y una menor diseminación del virus en comparación con el placebo. Cuando se realizó una comparación directa entre la amantadina y la rimantadina en un ensayo clínico aleatorizado[173], su eficacia resultó prácticamente equivalente.

No existen demasiados datos sobre la eficacia de ninguno de los dos fármacos en pacientes de alto riesgo. Un estudio controlado con placebo realizado en personas ingresadas en residencias de ancianos demostró una reducción más rápida de la fiebre y de los síntomas entre los que recibieron rimantadina. Además, los médicos responsables de la atención a estos pacientes, pero que desconocían el producto administrado, prescribieron una cantidad significativamente menor de antitérmicos, antitusígenos y antibióticos, y solicitaron menos radiografías de tórax entre los tratados con rimantadina[176].

La rimantadina también se ha estudiado como tratamiento de la gripe de tipo A en niños y, en comparación con el paracetamol, reduce la diseminación del virus en la fase precoz de la infección. En lo que respecta a los síntomas clínicos, los efectos son más variables; en un estudio se mostraba una reducción de los síntomas y la fiebre en comparación con el paracetamol[177], mientras que en otro, en el que la enfermedad era relativamente leve, no se encontraron diferencias significativas[178].

Resistencia farmacológica

El desarrollo de resistencias ha sido un factor limitante a la hora de generalizar el uso de estos antivirales. Los virus resistentes surgen con frecuencia en personas tratadas, sobre todo en los niños, en los que pueden detectarse subpoblaciones de virus resistentes después del tratamiento en casi todos los casos[179]. La resistencia aparece por mutaciones puntuales únicas en la región transmembrana de la proteína M2, sobre todo en el aminoácido 31, y confiere una resistencia cruzada completa entre la amantadina y la rimantadina[180]. Los virus resistentes pueden transmitirse a contactos susceptibles y causarles la enfermedad. En los pacientes inmunocomprometidos, y en especial en los niños, se puede seguir propagando el virus resistente incluso después de haber cesado el tratamiento[181], lo cual refleja la relativa adaptación de estos virus resistentes. Aunque antes era un hecho infrecuente, en el año 2005 se observó un incremento rápido de la prevalencia de la resistencia de novo a los inhibidores de la M2, y casi todos los virus H3N2 son resistentes en la actualidad a estos fármacos desde los años 2008 a 2009[182,183]. Sin embargo, la mayoría de los virus de la gripe A (H1N1) siguen siendo sensibles en la actualidad[184]. Una excepción son los virus A circulantes pandémicos (H1N1) (S-OIV), que son resistentes a adamantanos[184a].

INHIBIDORES DE LA NEURAMINIDASA: ZANAMIVIR Y OSELTAMIVIR

Mecanismo de acción y actividad

Estos fármacos actúan inhibiendo la función de la neuraminidasa del virus de la gripe, una enzima que escinde el ácido siálico terminal de las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

glucoproteínas que lo contienen y que actúan como receptores del virus en las células huésped. A medida que el virus se replica en el interior de la célula, se sintetiza la neuraminidasa y se transporta a la superficie celular, donde elimina el ácido siálico de las glucoproteínas de membrana. La destrucción de estos receptores por la neuraminidasa es imprescindible para que los nuevos virus puedan salir de la célula y diseminarse a otras nuevas. En estudios realizados con virus mutados deficientes en neuraminidasa se observa que, en ausencia de neuraminidasa funcional, los virus permanecen unidos a la célula huésped y entre sí[185]. Además, la neuraminidasa podría ser relevante a la hora de facilitar la penetración del virus a través de las secreciones del aparato respiratorio, que son ricas en macromoléculas que contienen ácido siálico[186].

Los inhibidores de la neuraminidasa son activos frente al virus de la gripe en concentraciones milimolares o incluso menores. La actividad frente a cepas clínicas en pruebas de inhibición en placas varía entre concentraciones de 0,01 y 16 µmol/ml. Aunque los virus de la gripe B son unas 10 veces menos sensibles que los de tipo A, las concentraciones necesarias del fármaco todavía se encuentran en un rango clínicamente tolerable. Los virus aviares de la gripe con los nueve subtipos conocidos de la neuraminidasa también son sensibles a estos inhibidores.

Farmacología y efectos secundarios

A pesar de que el zanamivir y el oseltamivir tienen un mecanismo de acción idéntico y perfiles de actividad antiviral similares, poseen propiedades farmacológicas diferentes. El zanamivir (4-guanidino-Neu5Ac2en) es una molécula polar sin biodisponibilidad por vía oral, por lo que se requiere una administración local para que sea eficaz. En la actualidad existe una presentación en polvo seco para inhalación oral que necesita un aparato dispensador de tipo Diskhaler (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, Carolina del Norte), similar al empleado con diversos fármacos antiasmáticos. Sin embargo, el carboxilato de oseltamivir es un profármaco etil-éster del oseltamivir fosfato, un inhibidor carbocíclico de la neuraminidasa gripal basado en la estructura del complejo de transición enzima-sustrato, que sí tiene biodisponibilidad oral[187].

El oseltamivir se absorbe con rapidez por el tracto gastrointestinal y se transforma en el hígado por la acción de esterasas hepáticas en su metabolito activo, el oseltamivir carboxilato, que se elimina sin más modificaciones por la orina mediante secreción tubular. Su semivida sérica es de unas 6-10 horas. Su administración con los alimentos puede aumentar la tolerancia digestiva sin disminuir los niveles plasmáticos. El zanamivir no logra biodisponibilidad por vía oral y debe administrarse por vía tópica. El fármaco se presenta dentro de un blíster que contiene 5 mg de zanamivir y 20 mg de lactosa. La dosis estándar es de dos inhalaciones dos veces al día, en cada una de las cuales se calcula que se administran realmente 4 mg del fármaco. También se ha estudiado la posología por vía intravenosa, pero esta presentación no está disponible en la actualidad para su uso clínico. En un estudio a pequeña escala, las dosis de 600 mg i.v. dos veces al día fueron bien toleradas y eficaces para prevenir la infección experimental de adultos con el virus de la gripe de tipo A (H1N1)[188].

Ambos fármacos han tenido una buena tolerancia en los ensayos clínicos, y los principales efectos adversos notificados del oseltamivir han sido molestias gastrointestinales, probablemente relacionadas con una irritación por la rápida liberación del fármaco en la cavidad gástrica. El porcentaje de náuseas puede reducirse bastante si se administra con alimentos. En el caso del zanamivir, los efectos adversos más frecuentes son diarrea, náuseas y signos y síntomas nasales, que aparecen con cifras muy similares a las que se observan en los pacientes tratados con placebo. En un estudio sobre el zanamivir realizado en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica afectados por gripe, los que recibieron el fármaco lograron con más frecuencia cambios significativos en su VEMS o en el flujo máximo que los que recibieron placebo. Por este motivo, los pacientes con estas enfermedades respiratorias deben tener un fácil acceso a fármacos broncodilatadores de acción rápida cuando estén tomando zanamivir, por si el fármaco desencadena un episodio de broncoespasmo.

En pacientes con insuficiencia renal (es decir, con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min), la dosis de oseltamivir debe reducirse a 75 mg cada 24 horas. No existen datos sobre el uso del fármaco en situaciones de mayor deterioro renal o en pacientes con insuficiencia hepática. No se han descrito interacciones farmacológicas clínicamente significativas. Dado que el fármaco se elimina por secreción tubular, el probenecid puede aumentar los niveles plasmáticos del metabolito activo más o menos al doble. Sin embargo, en pacientes que tomen probenecid no es necesario ajustar la dosis de oseltamivir. La administración simultánea de cimetidina, amoxicilina o paracetamol no altera los niveles de oseltamivir ni de oseltamivir carboxilato[189].

La semivida plasmática del zanamivir aumenta de forma significativa en la insuficiencia renal, pero, dado que la absorción sistémica es escasa, no parecen necesarios los ajustes de la dosis. No se han publicado estudios farmacocinéticos del fármaco en situaciones de insuficiencia hepática.

Eficacia

El zanamivir y el oseltamivir, los dos inhibidores de la neuraminidasa disponibles, han demostrado una eficacia similar en ensayos clínicos. Ambos fármacos se estudiaron primero en un modelo humano con inoculación experimental. En los estudios en los que se administraba oseltamivir 28 horas después de dicha inoculación se observó una reducción de la diseminación viral, de la intensidad de los síntomas y de la frecuencia de alteraciones en el oído medio en comparación con el placebo[190]. El zanamivir administrado en forma de gotas o aerosol hasta 50 horas después de la infección también redujo la diseminación del virus, la intensidad de los síntomas, la cantidad de moco nasal y las alteraciones del oído medio[191]. En adultos infectados con gripe de tipo B de forma experimental, se encontraron efectos similares tras la administración de oseltamivir.

En estudios similares realizados en adultos sanos afectados por gripe espontánea no complicada, el tratamiento con oseltamivir iniciado en las primeras 36 horas desde el inicio de los síntomas produjo una reducción del 30-40% de la duración de los síntomas y de la gravedad de la enfermedad y disminuyó el porcentaje de tos prolongada[192,193]. Además, el tratamiento precoz se relacionó con una incorporación laboral y a la actividad diaria normal significativamente más rápida. Del mismo modo, el tratamiento precoz con zanamivir inhalado en adultos sanos afectados por gripe de los tipos A o B no complicada redujo en 0,8-1,5 días la duración de los síntomas y se asoció a una recuperación de la actividad normal más precoz[194,195]. Este tratamiento precoz con zanamivir también podría reducir la frecuencia de complicaciones, con un menor uso de antibióticos y una hospitalización más breve[196].

Tanto el oseltamivir como el zanamivir se han evaluado en niños, pero en la actualidad sólo está aprobado para uso pediátrico el oseltamivir líquido en dosis de 2 mg/kg, dos veces al día durante 5 días, con buena tolerancia y con una reducción de 36 horas de la duración de los síntomas en niños con gripe A[197]. Además, la administración de oseltamivir se asoció a una reducción del 44% de la frecuencia de otitis media como complicación de la gripe, al tiempo que disminuyó la necesidad de prescribir antibióticos en estos pacientes. Del mismo modo, la terapia en niños de 5 a 12 años con gripe sintomática de tipo A o B tratados en las primeras 36 horas con zanamivir inhalado (10 mg dos veces al día) logró una mejoría sintomática 1,25 días antes que en quienes recibieron placebo, con una reanudación más rápida de las actividades diarias normales[198].

El tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa en adultos con factores de riesgo de sufrir complicaciones de la gripe no se ha evaluado a fondo, aunque ambos fármacos han mostrado una tendencia a ser eficaces en estas poblaciones[195,199]. Los resultados del metaanálisis realizado sobre los datos combinados de estudios en fase III demuestran que el tratamiento precoz con zanamivir inhalado se asocia a una reducción media de 2,5 días en la duración de la enfermedad en ancianos y pacientes de alto riesgo y a una reanudación de su actividad normal unos 3 días antes que los no tratados[200]. En estos análisis combinados, se observó una reducción del 43% de las cifras de complicaciones que precisaron antibioterapia en estos mismos grupos de pacientes.

Resistencia farmacológica

El análisis de los virus con resistencias farmacológicas ha puesto de relieve dos mecanismos básicos de resistencia que ilustran los papeles interactivos de la HA y la NA virales en la unión y la liberación desde las células infectadas. Se han descrito mutaciones en el marco catalítico de la NA que impide la unión de los fármacos[201,202]. Las mutaciones específicas que confieren resistencia dependen de la NA concreta; es decir, las mutaciones de resistencia comunes en N1 (p. ej., H274Y) son diferentes de las observadas en N2 (p. ej., R292K o E119V) o en el virus de la gripe de tipo B (p. ej., D198N). Además, y dependiendo de la localización de la mutación, estos virus pueden mostrar una resistencia específica a un solo inhibidor[203]. Las mutaciones de resistencia en la NA pueden asociarse a una alteración de las características de la enzima, lo que reduce de forma significativa su actividad[204,205].

Un segundo tipo de mutación que aparece en los virus resistentes aislados en cultivos celulares implica a mutaciones en la región de unión al receptor de la hemaglutinina. Las mutaciones de la HA asociadas a resistencia a inhibidores de la neuraminidasa disminuyen la afinidad de ésta por su receptor, lo que permite la diseminación intercelular del virus sin que exista actividad de la NA[201,206]. Incluso es posible producir virus dependientes del inhibidor, en los que la afinidad por el receptor es en apariencia tan baja que la actividad de NA debe inhibirse para que el virus pueda unirse a la célula. Los virus resistentes con mutaciones de HA presentan una resistencia cruzada a ambos fármacos en cultivos celulares, aunque pueden mostrar cierta sensibilidad en modelos animales. Muchos de ellos también son menos virulentos cuando afectan a animales.

Algunos virus resistentes parecen tener una menor adaptación, con valores bajos de replicación, atenuación en animales y una menor capacidad para transmitirse de un animal a otro[207-210]. Por eso, ha surgido la posibilidad de que la resistencia no fuera el mismo aspecto limitante con los inhibidores de la NA que con los inhibidores de la M2. Los virus con resistencias farmacológicas se han aislado infrecuentemente en pacientes tratados con oseltamivir en ensayos clínicos, detectándose en menos del 2% de los adultos tratados y en el 5,6% de los niños[197]. Después, se han detectado virus resistentes hasta en el 18% de los niños tratados mediante técnicas de PCR sensibles para captar subpoblaciones más pequeñas[211].

A partir del año 2006 empezaron a detectarse virus H1N1 con una resistencia espontánea, portadores de la mutación H274Y, en virus procedentes de pacientes que no habían sido tratados con oseltamivir. Estos virus siguen siendo sensibles al zanamivir. Hasta marzo de 2009, casi el 100% de los virus H1N1 aislados en Estados Unidos han sido resistentes a oseltamivir, aunque los virus H3N2 siguen siendo sensibles[184]. Sin embargo, los virus A (H1N1) de tipo pandémico (S-OIV) de reciente circulación son sensibles tanto a zanamivir como a oseltamivir[184a], si bien se han detectado unas cuantas cepas resistentes a oseltamivir, y los fármacos pueden utilizarse para la profilaxis o el tratamiento de las infecciones por S-OIV. Las recomendaciones terapéuticas actualizadas para la infección por S-OIV están disponibles en la página de Internet www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm.

En los casos de gripe por virus diferentes al S-OIV, la aparición de patrones de resistencia ha dificultado el establecimiento de recomendaciones terapéuticas. Los virus de la gripe de tipo B siguen siendo sensibles a zanamivir y oseltamivir; por tanto, pueden administrarse ambos fármacos para este tipo de infecciones. No se han detectado virus de la gripe de tipo A resistentes a zanamivir, por lo que este fármaco sigue siendo una alternativa terapéutica para los pacientes infectados por este virus y en los que el fármaco está aprobado. En caso de que no esté aprobado para el grupo de pacientes o si no está disponible, las opciones terapéuticas deben basarse en los patrones de resistencia conocidos y en las cepas circulantes localmente. En los virus A (H1N1) diferentes del S-OIV puede usarse rimantadina o amantadina. El oseltamivir puede usarse para el virus de la gripe de tipo A (H3N2). En caso de que no pueda garantizarse el subtipo del virus A, se podría instaurar un tratamiento combinando de oseltamivir y rimantadina o amantadina[212].

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

En estas situaciones, es necesario el tratamiento sintomático, incluido el hidroelectrolítico. En los pacientes en quienes se sospeche o exista una sobreinfección bacteriana comprobada, se deben administrar los antibióticos adecuados según el microorganismo implicado. Dado que las neumonías secundarias en las epidemias de gripe suelen ser rápidamente progresivas, debe instaurarse un tratamiento empírico que cubra los patógenos más frecuentes, como *S. pneumoniae* y *H. influenzae,* y posiblemente *S. aureus,* si no se puede obtener un diagnóstico etiológico por la tinción de Gram del esputo.

No se han realizado estudios con grupo control sobre el tratamiento con antivirales de la neumonía viral primaria por gripe, por lo que su uso en este contexto se basa en la extrapolación de los beneficios en casos de gripe no complicados y en publicaciones de casos aislados. En un estudio a pequeña escala con grupo control, no se encontraron diferencias en la evolución entre los adultos hospitalizados tratados con la combinación de rimantadina y zanamivir y los que recibieron sólo el primer fármaco, aunque ambos se toleraron bien[213].

Tratamiento del virus de gripe aviar tipo A (H5N1)

No se ha establecido la eficacia del tratamiento antiviral para la gripe aviar de tipo A (H5N1) en los seres humanos. Los virus del clado 1 y la mayoría de los del clado 2 (H5N1) procedentes de Indonesia y del sudeste asiático muestran una resistencia completa a los inhibidores de la M2, mientras que los del clado 2 procedentes de otras regiones de Eurasia y de África suelen ser sensibles[214]. Los virus H5N1 de los clados 1 y 2 suelen ser sensibles al oseltamivir, si bien se han detectado virus resistentes después del tratamiento con oseltamivir[215] y en ocasiones antes de cualquier tratamiento[216,217]. Varios grupos de expertos reunidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los años 2006 y 2007 plantearon diversas recomendaciones para el tratamiento de los casos de gripe aviar de tipo A (H5N1) en los seres humanos, basándose en la información de datos in vitro y de animales experimentales, así como en pequeños estudios de observación[216].

El tratamiento debería iniciarse con oseltamivir, posiblemente a una dosis mayor (150 mg dos veces al día) y durante más tiempo (10 días) que la terapia convencional. Dado que los mejores resultados parecían asociarse a un tratamiento precoz, éste debería instaurarse lo antes posible. El zanamivir inhalado no se recomienda, ya que no hay datos suficientes en seres humanos con gripe A (H5N1)[214]. Los adamantanos no se recomiendan como tratamiento de primera línea, pero podrían considerarse combinaciones de oseltamivir y amantadina, o rimantadina, si es probable que la cepa aislada sea sensible a inhibidores de la M2[217]. Las medidas sintomáticas, como la corrección de la hipoxemia y el tratamiento de las complicaciones nosocomiales, son esenciales. La administración de corticoides no ha demostrado ningún beneficio y podría ser nociva[214,216].

Prevención

VACUNAS

Vacuna con virus de la gripe inactivados

El medio disponible más eficaz para el control de la gripe es la administración anual de vacunas de virus inactivados. Estas vacunas, inactivadas químicamente, se aprobaron para su uso humano en EE.UU. en 1943. La eficacia protectora de la vacuna original, que contenía viriones completos inactivados con formol cultivados en huevos de gallina embrionados, era del 70% en adultos sanos[9]. Desde entonces, a pesar de que se han introducido avances relevantes en la técnica para producir las vacunas, la estrategia básica sigue siendo la misma. Gracias al desarrollo del centrifugado en gradiente zonal, la producción ha ganado en eficacia y se obtienen vacunas más purificadas, sin contaminantes reactógenos. El tratamiento del virus completo mediante disolventes para crear vacunas fraccionadas, o con detergentes para obtener vacunas de subunidades, ha logrado una vacuna con menos reacciones adversas, en especial en cuanto a la fiebre, que la vacuna de células completas. La eficacia de la producción de vacunas ha mejorado también con el desarrollo de técnicas orientadas a crear las denominadas cepas recombinantes de alto rendimiento adaptadas para crecer en huevos de gallina[218]. La fórmula más empleada en la actualidad es una vacuna trivalente que contiene virus de la gripe de tipo A (H1N1 y H3N2) y B, a los que se atribuyen más probabilidades de producir la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

enfermedad en la siguiente campaña, basándose en análisis epidemiológicos y antigénicos de las cepas que están circulando en ese momento. Desde finales de la década de 1970, la vacuna se ha estandarizado para que contenga al menos 15 µg de cada antígeno de hemaglutinina (HA), algo que se valora mediante inmunodifusión radial simple (SRID).

Seguridad. La vacuna de la gripe suele tolerarse bien por los adultos, aunque en varios estudios se han comunicado porcentajes de un 60-80% de molestias locales leves después de la administración de la vacuna con virus inactivados[219,220]. Estos efectos secundarios son algo más frecuentes entre las mujeres que entre los varones[219]. Las reacciones sistémicas, como malestar general, cuadro seudogripal y fiebre, son relativamente poco comunes. Las cifras de febrícula transitoria han variado entre un 2% y un 10% en estos estudios, porcentajes que son sólo un poco más altos que los encontrados entre los pacientes que recibieron placebo. Tanto las vacunas de virus completos como las fraccionadas son igual de reactógenas en los adultos, pero las completas se asocian a índices más altos de fiebre en los niños[221,222] y ya no están disponibles en Estados Unidos.

La administración parenteral de vacunas inactivadas se asocia a muy pocas reacciones de hipersensibilidad inmediata graves y potencialmente mortales, pero el antecedente de hipersensibilidad a los huevos de gallina, en los que se cultiva el virus para la vacuna, contraindica su administración. Por regla general, la vacunación es segura si la persona tolera la ingesta de huevos o de productos que los contengan. Aunque la vacuna no suele administrarse a pacientes con hipersensibilidad anafiláctica genuina a los productos derivados del huevo, pueden someterse a una desensibilización y después vacunarse con seguridad si fuese necesario[223,224].

Cuarenta y cinco millones de personas fueron vacunadas durante la campaña «National Immunization Program» de 1976 contra la gripe porcina. En las 4-6 semanas posteriores, la incidencia de síndrome de Guillain-Barré (SGB) entre las personas inmunizadas superó a la declarada entre los que no lo fueron[225]. El riesgo estimado de sufrir el SGB se estimó en 1 de cada 100.000 vacunaciones durante ese programa y la mortalidad entre los afectados fue del 5% (es decir, 1 de cada 2.000.000 de vacunas). Otro 5-10% de los pacientes sufrió alguna alteración neurológica residual. Se detectaron incrementos muy leves del riesgo de SGB en las campañas de 1992-1993 y 1993-1994, con un exceso de alrededor de un caso por cada millón de vacunas[226].

Respuesta inmunitaria. En el 90% de los adultos sanos que reciben la vacuna se observan aumentos del nivel de anticuerpos IHA. Sólo se necesita una dosis en las personas que fueron vacunadas previamente o que habían sufrido una infección anterior con un subtipo viral relacionado, mientras que quienes no habían tenido contacto previo con el virus necesitaban dos[221,227]. Las personas sensibilizadas suelen responder con anticuerpos que identifican un mayor rango de variantes antigénicas que los de los pacientes no sensibilizados[228]. Los anticuerpos alcanzan su concentración máxima en el suero a los 2-4 meses de la vacunación, pero la cifra baja rápidamente, alcanzando casi el nivel basal antes de la siguiente temporada de gripe[229]. La vacuna de la gripe no induce una producción eficaz de anticuerpos antigripales de la mucosa[230,231]. También se han observado respuestas celulares, como respuestas de linfocitos CD4 limitados a la clase II del HLA[232]. Aunque la inducción de anticuerpos IHA suele considerarse un hecho correlacionado con la protección ofrecida por la vacuna, en algunos grupos de población, como los ancianos, se ha sugerido que la inducción de las respuestas celulares también se correlaciona con la protección[233].

Los adultos que pueden tener una menor respuesta a esta vacunación con virus inactivados son los ancianos, los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, los que padecen una enfermedad renal y los receptores de trasplantes. Para que la eficacia sea máxima, la vacunación se debe realizar antes del trasplante, evitando el nadir del recuento leucocitario y asociada a la vacunación de los contactos íntimos del paciente[234]. La respuesta a la vacunación en los pacientes infectados por VIH depende del grado de inmunosupresión[235,236]. La mayoría de los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas responden razonablemente bien a la vacunación, y los corticoides en las dosis habituales en este tipo de enfermedades para el tratamiento de la hiperreactividad de las vías respiratorias no parece impedir las respuestas a la vacuna[237,238].

Eficacia y efectividad. La vacuna de virus inactivados ha demostrado su eficacia para prevenir la gripe de tipo A en estudios controlados realizados en adultos jóvenes; se han alcanzado niveles de protección del 70-90% cuando existe un buen ajuste antigénico entre el virus de la vacuna y el que provoca la epidemia. Por ejemplo, en un ensayo clínico reciente con grupo control[239] en el que se comparaban vacunas de virus vivos e inactivadas, la eficacia de la vacuna inactivada trivalente antigripal (VIT) para prevenir la gripe de tipo A comprobada mediante cultivo en adultos fue del 76% (intervalo de confianza [IC] del 95%, del 58% al 87%) para el H1N1 y del 74% (IC del 95%, del 52% al 86%) para el H3N2. En este mismo estudio, un subanálisis de eficacia entre los niños detectó una eficacia del 91% de prevención de la gripe sintomática de tipo A H1N1 con cultivo positivo y del 77% en el caso del tipo A H3N2, en comparación con el placebo. La vacunación en los adultos también se asocia con una disminución del absentismo laboral y escolar, y es muy rentable[27], aunque este beneficio no ocurre en los años en los que no hay buena coincidencia entre los virus de la vacuna y los circulantes[240]. En algunos estudios[241,242], pero no en otros[243], la VIT se ha asociado a una disminución de las cifras de otitis media en los niños.

Se han realizado relativamente pocos ensayos clínicos prospectivos sobre la eficacia protectora en poblaciones de alto riesgo. En un ensayo prospectivo controlado con placebo en una población de ancianos, la vacuna inactivada tuvo una eficacia aproximada del 58% en la prevención de gripe documentada en laboratorio[244]. También hay algunos estudios que demuestran la protección en otros grupos de alto riesgo, como los infectados por VIH[245].

Una estrategia alternativa para valorar la eficacia de las vacunas en las poblaciones de alto riesgo ha sido la observación de cohortes en las que la situación vacunal puede relacionarse con la evolución de la enfermedad. En este tipo de estudios se ha confirmado la eficacia de las vacunas contra la gripe en los adultos de edad avanzada[246,247] y se sugería que la administración de la vacuna se acompañaba de un descenso de la mortalidad por cualquier causa[248] y de las tasas de episodios coronarios o de ictus durante la temporada de gripe[249]. Sin embargo, como estos estudios no son aleatorizados, pueden incurrir en sesgos por diferencias no detectadas entre las poblaciones vacunadas y no vacunadas (p. ej., grados de debilidad relativamente mayores entre las personas no vacunadas o una conducta de mantenimiento de la salud relativamente mayor entre los pacientes vacunados) que podrían ser responsables, total o parcialmente, de los efectos protectores observados[250,251].

Vacuna de la gripe con virus vivos atenuados (adaptados al frío)

La vacuna de la gripe con virus vivos atenuados, o vacuna antigripal trivalente adaptada al frío (CAIV-T), está autorizada para su uso en Estados Unidos en la población de edades comprendidas entre los 5 y los 49 años. Este tipo de vacunas ofrece varias ventajas potenciales respecto a las parenterales inactivadas, como la inducción de una respuesta inmunitaria a nivel de las mucosas y una vía de administración nasal que podría resultar más aceptable para los pacientes, en especial en ciertos grupos de edad.

El desarrollo de estas vacunas aprovecha el principio de recombinación para generar con rapidez vacunas atenuadas destinadas a nuevas variantes antigénicas (fig. 165-11). En este caso, los virus de la vacuna maestra son los adaptados al frío A/Ann Arbor/6/60 (H2N2) y B/Ann Arbor/1/66, desarrollados por el Dr. John Maassab en la Universidad de Michigan durante la década de 1960[252]. El proceso de adaptación al frío consiste en pasar el virus de forma repetida por temperaturas cada vez más bajas, hasta que se aísla un virus capaz de replicarse con eficacia a temperaturas bajas, a las que la replicación del virus natural original está significativamente restringida.

El uso de virus vivos atenuados como vacuna para la gripe fue sugerido poco después de que se identificase el virus de la gripe como causa de la enfermedad en los seres humanos[10], y esta estrategia se ha continuado con más o menos ímpetu desde entonces. La vacuna de virus vivos autorizada actualmente aprovecha la naturaleza segmentada del genoma del virus de la gripe para generar virus recombinantes en los que los segmentos génicos que codifican la atenuación procedían de los virus

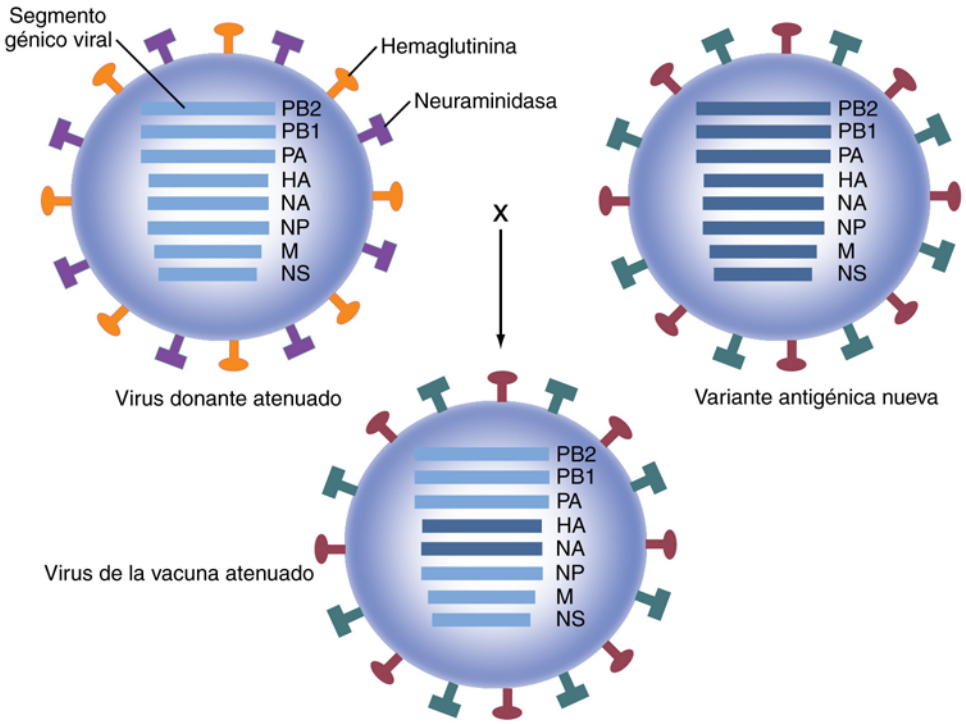


Figura 165-11 La recombinación genética se utiliza con el fin de producir virus vivos atenuados nuevos para las vacunas. La base genética de la atenuación del «virus donante maestro» está codificada en segmentos génicos diferentes a los de la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Los genes que codifican estas proteínas de las nuevas variantes antigénicas se pueden insertar en el virus donante maestro, utilizando una coinfección mixta en cultivos celulares o técnicas de genética inversa, para crear así un nuevo virus atenuado para la vacuna.

donantes maestro A/Ann Arbor/6/60 y B/Ann Arbor/1/66 desarrollados por el Dr. John Maassab[252]. Estos virus adaptados al frío y sus recombinantes muestran tres fenotipos característicos: 1, adaptado al frío *(ca),* definido por la capacidad para replicarse con eficacia a 25 °C, una temperatura restrictiva para los virus de la gripe de tipo natural *(wt);* 2, sensible a la temperatura *(ts),* definido como una restricción significativa (>2 $\log_{10}$) de la replicación del virus a una temperatura de 38-39 °C; y 3, de atenuación *(att),* definido como una replicación restringida en las vías respiratorias bajas de los animales de laboratorio[253].

Hay numerosas mutaciones implicadas en la atenuación de los dos virus donantes. En el caso del virus adaptado al frío A/Ann Arbor/6/60 se han demostrado mutaciones en cada uno de los seis segmentos genéticos internos[253,254]. Los estudios con recombinantes de un solo gen muestran que al menos tres de estos segmentos génicos (PB1, PB2 y PA) participan en la atenuación del virus de la gripe A adaptado al frío en animales y seres humanos seronegativos sanos[255,256]. Cuando se colocaban mutaciones individuales en el genoma mediante técnicas genéticas inversas, el fenotipo *ts* del virus adaptado al frío A/Ann Arbor/6/60 se localizaba en cinco segmentos, tres en el PB1, uno en el PB2 y otro en el NP[257].

Los segmentos génicos PA, NP y PB2 contribuyen de manera independiente al fenotipo adaptado al frío del virus B/Ann Arbor/1/66[258]. Las mutaciones exclusivas implicadas en el fenotipo *ts* y *ca* implican a dos segmentos en el NP y a uno en el PA. Estos cambios, junto con dos cambios adicionales en la M1, están implicados en el fenotipo de atenuación en un modelo de hurón[259]. Estos hallazgos concuerdan con los análisis de virus revertientes obtenidos en laboratorio, que también implican al segmento génico PA como un elemento significativo en la atenuación[260,261]. Dado que ambos virus donantes están atenuados en varios segmentos, lo más previsible es que las vacunas mantengan su estabilidad fenotípica después de una replicación prolongada en niños seronegativos; esto se ha demostrado en estudios clínicos[262].

Seguridad. La tolerancia de la CAIV-T o de fórmulas relacionadas íntimamente con la CAIV ha sido buena en adultos, con tasas de síntomas nasales leves (rinorrea, congestión o rinitis) y de dolor faríngeo que sólo son un poco más altas que las observadas entre los pacientes que reciben placebo. También parece que estas vacunas son seguras y se toleran bien entre la población infantil, aunque los niños menores de 8 años han presentado tasas variables, pero ligeramente elevadas, de febrícula, rinorrea y síntomas abdominales en los 7 días posteriores a la vacunación, comparados con el grupo del placebo. Sin embargo, si se consideran en conjunto todos los estudios pediátricos, no se encuentra ningún síntoma constante que sea más frecuente entre los vacunados con CAIV o en quienes reciben placebo. En niños mayores, entre los 11 y los 16 años, se ha descrito una frecuencia de dolor faríngeo ligeramente mayor en los vacunados con CAIV que en los que reciben vacunas inactivadas.

La vacuna también es segura en ciertos grupos de pacientes de alto riesgo. No se han observado efectos adversos significativos relacionados con la vacuna en los estudios realizados en niños con fibrosis quística o asma. Los niños asmáticos vacunados no experimentaron cambios destacables en el VEMS, en el uso de medicación betaadrenérgica de rescate o en la intensidad de los síntomas asmáticos en comparación con los que recibieron placebo[263]. La CAIV también se tolera bien entre los adultos que sufren una enfermedad pulmonar obstructiva crónica[264,265]. Los ancianos la toleran muy bien, aunque, en un estudio, los vacunados presentaron un porcentaje de dolor faríngeo un 13% superior al de los pacientes del grupo placebo[266].

Se ha comunicado que los niños pequeños infectados por VIH tienen más dificultades para eliminar del aparato respiratorio el virus de la gripe de tipo natural y hay numerosas publicaciones que apuntan a que los pacientes muy inmunosuprimidos, como los niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), tienen períodos muy prolongados de diseminación viral. Sin embargo, en estudios a pequeña escala realizados en adultos[267] y niños[268] con VIH, pero sin manifestaciones de SIDA, la vacuna CAIV-T se toleró bien y no se asoció a períodos de diseminación viral prolongados.

En adultos vacunados con CAIV y sobre todo en niños existe una diseminación de los virus vivos, por lo que pueden transmitirse a

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

contactos susceptibles. Sin embargo, esto no parece frecuente. La transmisión de CAIV desde receptores vacunados a contactos susceptibles se ha detectado pocas veces en estudios realizados en niños pequeños que asistían a guarderías donde los niños vacunados con CAIV y los que recibieron placebo jugaban juntos hasta 8 horas diarias en los 7-10 días posteriores a la vacunación. En el estudio más numeroso, 197 niños de entre 8 y 36 meses que asistían a una guardería, fueron asignados de forma aleatoria para recibir la vacuna trivalente CAIV o placebo. Se detectó el virus de la vacuna en uno de los niños del grupo de placebo, por lo que la capacidad de transmisión estimada en este grupo de edad se situó entre el 0,6% y el 2%[269]. Hay que destacar que todas las muestras con virus vacunales recogidas en voluntarios vacunados conservaban el mismo fenotipo y genotipo atenuado[270].

Respuesta inmunitaria. Se han realizado estudios sobre la capacidad inmunogénica de las vacunas adaptadas al frío tanto en niños como en adultos y ancianos. Los resultados de estos estudios apoyan la hipótesis de que la replicación en las vías respiratorias altas de estos virus vacunales adaptados al frío y, por tanto, su inmunogenicidad, dependen de la susceptibilidad del huésped en el momento de la vacunación. De este modo, la frecuencia y la magnitud de las respuestas inmunitarias a la vacunación son mayores en niños pequeños, intermedias en los adultos y más bajas en ancianos que se han visto infectados por el virus de la gripe muchas veces a lo largo de su vida. Además, la vacuna CAIV administrada por vía intranasal suele ser más eficaz a la hora de inducir IgA nasal específica de HA que la vacuna inactivada por vía parenteral, mientras que ésta suele producir títulos séricos más elevados de anticuerpos IHA e IgG específicos de HA[271].

La mayoría de los niños susceptibles presentan respuestas cuantificables de anticuerpos específicos de HA tanto en el suero como en las mucosas. Las respuestas a nivel de la mucosa aparecen hasta en el 85% de los niños pequeños después de la CAIV-T[272]. Por el contrario, los adultos suelen tener un porcentaje bajo de respuesta sérica después de la CAIV[273,274] y cifras relativamente menores de respuestas en las mucosas[275]. Los porcentajes de respuesta de anticuerpos séricos tras la CAIV intranasal en adultos y ancianos son bajos, incluso entre los pacientes con niveles bajos de anticuerpos antigripales específicos de vacuna detectados antes de la vacunación[274]. Las respuestas inmunitarias en las personas de edad avanzada son relativamente raras[276,277]. Sin embargo, el verdadero significado de estos hallazgos no está claro, ya que se puede demostrar la presencia de protección en circunstancias en las que no se detecta una respuesta en la mucosa[129], y tampoco se conocen los niveles específicos de anticuerpos de la mucosa necesarios para una protección adecuada.

Recientemente se han descrito respuestas de los linfocitos B, tanto a la VIT como a la CAIV en lactantes, niños y adultos[278]. Las células secretoras de anticuerpos (CSA) IgA e IgG específicos de la gripe alcanzan su máximo entre 7 y 12 días después de la vacunación con VIT o con CAIV, tanto en adultos como en niños mayores, lo que concuerda con otros estudios en adultos, en los que se confirma un máximo de CSA tras la administración de VIT al cabo de 7-8 días[279-281]. A diferencia de lo que sucede en los niños, la cantidad de CSA de IgG era notablemente mayor en los adultos después de la VIT que con la CAIV. Las respuestas de anticuerpos también eran notablemente menores después de la administración de CAIV que con la VIT, tanto en adultos como en niños, y, en general, parecía que el desarrollo de CSA constituía un indicador más sensible de haber sido vacunado con la CAIV que la respuesta de los anticuerpos. Los valores de linfocitos B memoria previos a la vacunación eran bajos en todos los grupos de edad, pero las cifras de linfocitos B memoria previos a la vacunación eran mayores en los adultos que en los niños. La VIT, pero no la CAIV, aumentaba los valores de linfocitos B memoria circulantes al cabo de 1 mes.

También se han detectado linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$ productores de interferón γ (IFN-γ) específico de la gripe después de la administración de CAIV y de VIT[282,283]. En niños de 5-9 años de edad, la VIT aumentaba las cifras de linfocitos $CD4^+$, pero no de $CD8^+$, a los 10 días de la vacunación. No se apreciaban cambios reales en los linfocitos citolíticos (NK) después de la vacunación con VIT. Por el contrario, la administración de CAIV daba lugar a aumentos tanto de los linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$ productores de interferón γ como de linfocitos citolíticos. En los adultos se apreciaron cambios heterogéneos en cualquier subgrupo después de la administración de VIT o CAIV, aunque la variabilidad de las respuestas observadas era muy marcada.

El mecanismo de protección inducido por la vacuna adaptada al frío se ha evaluado sobre todo en estudios de infección experimentales, como los llevados a cabo por nuestros investigadores. La vacuna adaptada al frío ejerce un efecto protector en estos experimentos en ausencia de respuestas séricas de IHA significativas, lo que sugiere que el efecto protector principal es la inducción de anticuerpos en las mucosas[130]. Sin embargo, puede apreciarse protección en algunas circunstancias, incluso en ausencia de respuestas detectables en las mucosas[129]. Por último, en un análisis de datos recopilados durante un estudio de campo a gran escala de evaluación de la CAIV, se llegó a la conclusión de que las cifras de linfocitos T productores de interferón γ específico del virus de la gripe eran las que mejor se correlacionaban con la protección inducida por la vacuna[284].

Eficacia y efectividad. En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo de dos años de duración, realizado en 1.314 niños de entre 15 y 74 meses, se demostró la eficacia de la CAIV-T en la prevención de la gripe. En el primer año del estudio, la eficacia contra la gripe confirmada por cultivo fue de un 95% para el tipo A/H3N2 y de un 91% para la gripe de tipo B[285]. En el segundo año del estudio, el componente H3 de la vacuna (A/Wuhan/93) no tenía demasiada semejanza con el virus H3 predominante en esa temporada (A/Sydney/95), pero, aun así, la eficacia de la vacuna contra esta variante fue del 86% (IC del 95%, del 75% al 92%)[286], lo que sugiere que la CAIV puede inducir una inmunidad protectora contra variaciones antigénicas menores.

La eficacia de la CAIV-T en los adultos se ha demostrado en un modelo de infección experimental, donde la eficacia combinada de la CAIV-T para prevenir la gripe confirmada en laboratorio fue de un 85%[274], cifra que concuerda con los resultados de otros estudios de infección experimental realizados con CAIV monovalentes. Además, en un estudio de campo con una duración de 5 años realizado en Nashville, Tennessee[239], la eficacia de la CAIV bivalente fue de un 85% (IC del 95%, del 70% al 92%) contra el virus A/H1N1 y del 58% (IC del 95%, del 29% al 75%) contra el A/H3N2. También se ha confirmado que la administración de CAIV-T en adultos disminuye las cifras de enfermedad febril grave por cualquier causa durante la temporada de gripe[287].

No se han realizado estudios de la eficacia de la CAIV-T como única medida protectora en ancianos, debido a la posibilidad de que la vacuna resulte poco inmunogénica en este grupo de edad. Sin embargo, la combinación de una vacuna antigripal local con virus vivos atenuados y una vacuna inactivada parenteral administradas conjuntamente logró una reducción de alrededor del 60% del número de casos de gripe confirmada en laboratorio en comparación con la vacuna inactivada aislada en una población de ancianos ingresados en residencias[288].

Comparaciones con la vacuna inactivada. Aunque se han realizado relativamente pocos estudios aleatorizados en los que se compare de forma directa la eficacia de las vacunas de virus vivos y de virus inactivados, los estudios disponibles concuerdan con los efectos observados de la edad o de la exposición previa a la gripe sobre la inmunogenicidad. Cuando se comparaban estas vacunas en niños de 12-59 meses de edad, la protección de la CAIV-T era superior en todos los casos, con una superioridad de protección aproximada del 50% sobre la vacuna de virus inactivados[289,290]. Por el contrario, en estudios en los que se han comparado directamente las vacunas en adultos, se ha sugerido que la eficacia es similar o que la vacuna de virus inactivados es ligeramente superior a la de virus vivos[239,291], aunque el número de pacientes implicados ha sido pequeño. En un estudio observacional reciente efectuado en personal militar, se sugería que la VIT se asociaba a un menor número de consultas médicas asociadas a neumonía y gripe en comparación con la CAIV[292].

Vacunas para la gripe pandémica

En la actualidad, varias vacunas para la gripe pandémica a partir de virus inactivados están en fase de desarrollo y una de ellas ha recibido la aprobación para su administración en Estados Unidos. Por lo

general, se ha comprobado que las vacunas de virus inactivados son relativamente ineficaces para generar respuestas de anticuerpos séricos funcionales, y se requieren varias dosis altas[293-295]. Aunque no parece que el aluminio sea un adyuvante útil, se ha generado un entusiasmo considerable sobre las emulsiones oleoacuosas basadas en escualeno, de las que se ha descrito que pueden generar títulos más altos y respuestas de anticuerpos de reactividad cruzada más amplia con dosis más bajas[296]. Algunos ejemplos son la MF59 de Novartis, la AS03 de GSK y la AF03 de Sanofi. Además, algunos pacientes que no presentaron respuestas inmunitarias detectables a la vacunación primaria parecían haber sido sensibilizados para la aparición de respuestas con dosis posteriores de la vacuna muchos años más tarde[297], lo que sugiere cierta utilidad para la sensibilización de ciertos segmentos de la población.

Se han evaluado también vacunas pandémicas de virus vivos adaptados al frío. Mediante ingeniería genética, se han producido virus H5N1 con una zona de escisión de HA modificada, que constituyen una variedad de los virus A/Hong Kong/97 (clado 0), y también se han producido virus A/Hong Kong/213/03 (clado 1) y A/Vietnam/1203/04 (clado 1) mediante rescate de plásmidos[298,299]. Estas vacunas candidatas muestran sensibilidad a la temperatura y una formación de placa dependiente de la tripsina in vitro, y no son patogénicas en los pollos.

En los modelos murinos, estos virus están atenuados, pero son inmunogénicos. Dado que los hurones tienen una temperatura corporal relativamente alta, los virus termosensibles adaptados al frío suelen tener una capacidad restringida de replicación en los hurones. Sin embargo, la administración de dosis muy altas directamente en el pulmón se asocia a inflamación pulmonar en estos animales[300]. Se debe señalar que estas vacunas proporcionan una gran protección en ratones y también una protección excelente contra variantes antigénicas dentro del subtipo H5. Se han generado otras vacunas H9N2 (G9) adaptadas al frío similares[301,302], y también están atenuadas y proporcionan eficacia protectora en modelos murinos.

Se han realizado pocos ensayos clínicos de vacunas pandémicas con virus adaptados al frío en condiciones de aislamiento para evitar la transmisión de los virus de la vacuna a otras personas. Basándose en la información disponible, el virus de la vacuna adaptada al frío A/VN/1203/04 parece mostrar una replicación sumamente restringida en los seres humanos[303]. A pesar de la administración de gotas nasales con 10^7 $TCID_{50}$ a adultos jóvenes susceptibles, el virus solamente puede detectarse mediante PCR, y únicamente el primer día después de la administración, lo que probablemente represente la llegada de virus. Se han detectado respuestas relativamente escasas de anticuerpos séricos, aunque no se han descrito respuestas inmunitarias celulares y mucosas. Los datos de los resultados preliminares de los virus H7 y H9 adaptados al frío han sido más prometedores[303,304]. Aunque la replicación del virus sigue estando seriamente comprometida, se detectaron frecuencias de respuestas de anticuerpos más altas. La vacuna más inmunogénica parece ser la de la gripe A/pollo/ Columbia Británica/CN-6/2004 (H7N3), que induce respuestas de anticuerpos neutralizadoras en 10 de cada 18 personas y respuestas de IgA sérica en 15 de cada 21 personas. También se detectaron células secretoras de IgA e IgG en la sangre periférica después de la primera dosis[304].

Actualmente se están desarrollando vacunas contra el S-OIV, basadas tanto en cultivos celulares como en huevos.

Recomendaciones para el uso de las vacunas

Los objetivos principales de la estrategia para el uso de la vacunación antigripal en Estados Unidos consisten en reducir el impacto global de la enfermedad por gripe estacional mediante la vacunación a las personas con más riesgo de hospitalización y mortalidad relacionadas con la gripe y reducir la exposición de dichas personas a la gripe vacunando a sus contactos más íntimos. En la tabla 165-6 se muestra una lista de los grupos en los que se recomienda en la actualidad la vacunación anual contra la gripe, incluidos los que se consideran de alto riesgo por su edad o por la presencia de enfermedades crónicas que aumenten el riesgo de complicaciones por la gripe.

Un beneficio adicional de la vacunación generalizada de los niños pequeños podría ser la interrupción de la transmisión de la gripe en la comunidad. Las pruebas que respaldan la aplicación de la vacuna de la gripe para estos fines son relativamente escasas, pero, en un estudio, la vacunación en masa de niños en edad escolar logró disminuir las tasas de gripe tanto en los profesores como en los progenitores, en comparación con una comunidad de control en la que no se vacunó a los niños[305]. La vacunación de los niños de las guarderías disminuye las tasas de enfermedades respiratorias febriles en los contactos familiares no vacunados[306]. Asimismo, la mortalidad asociada a la gripe entre los adultos de edad avanzada ha aumentado en Japón, coincidiendo con la interrupción de la política del país respecto a la vacunación universal de todos los niños en edad escolar[307]. Dichas observaciones sugieren que las tasas elevadas de cobertura en los niños podrían ser una estrategia razonable para disminuir el impacto de la gripe en toda la comunidad.

Uno de los grupos en los que la vacunación resulta esencial es el de los profesionales sanitarios[308]. Como mínimo, la vacunación universal de los profesionales sanitarios disminuirá las bajas laborales y evitará trastornos asistenciales[309]. Además, hay pruebas de que la vacunación de los profesionales sanitarios disminuye el riesgo de gripe nosocomial en los hospitales[310]. En las residencias de ancianos, la vacunación del personal disminuye la mortalidad de los residentes, independientemente del estado de vacunación de éstos[311,312].

TABLA 165-6 Grupos a los que se dirige la vacunación de la gripe

Recomendaciones para niños y adolescentes desde los 6 meses hasta los 18 años

1. *Niños y adolescentes con riesgo alto de complicaciones gripales*
   - Todos los niños entre 6 meses y 4 años de edad
   - Niños con trastornos pulmonares crónicos (como asma), cardiovasculares (salvo la hipertensión), renales, hepáticos, hematológicos o metabólicos (como diabetes)
   - Niños con inmunosupresión, como los niños con VIH y los que están con un tratamiento inmunosupresor
   - Niños con un proceso que pueda comprometer la función respiratoria o la eliminación de las secreciones respiratorias con riesgo de aspiración (p. ej., disfunción cognitiva, lesiones medulares, trastornos epilépticos u otros trastornos neuromusculares)
   - Niños con un tratamiento prolongado con aspirina y que, por tanto, podrían estar expuestos al riesgo de desarrollar síndrome de Reye
   - Niños residentes en instituciones para tratamiento crónico
   - Mujeres que se quedarán embarazadas durante la época de gripe
2. *Todos los niños de 5 a 18 años, comenzando si fuera posible en 2008-2009, pero no más tarde de 2009-2010*

Recomendaciones para los adultos

1. *Adultos con riesgo alto de complicaciones gripales*
   - Personas a partir de 50 años
   - Mujeres que se quedarán embarazadas durante la época de gripe
   - Personas con trastornos pulmonares crónicos (como asma), cardiovasculares (salvo la hipertensión), renales, hepáticos, hematológicos o metabólicos (como diabetes)
   - Personas inmunosuprimidas (como la inmunosupresión secundaria a medicación o a la infección por VIH)
   - Personas con cualquier proceso que pueda comprometer la función respiratoria o la eliminación de secreciones respiratorias o aumentar el riesgo de aspiración
   - Ingresados en residencias de ancianos y en otras instituciones asistenciales de tratamiento crónico
2. *Personas que pueden transmitir la gripe a otras personas de alto riesgo*
   - Personal sanitario
   - Contactos familiares y cuidadores de niños menores de 5 años y adultos ≥50 años, con un énfasis especial en la vacunación de los contactos de los niños menores de 6 meses
   - Contactos familiares y cuidadores de personas con procesos médicos que los colocan en una posición de alto riesgo de desarrollar complicaciones graves de la gripe
3. *Cualquier persona que desea evitar la gripe*

Adaptada de CDC Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR* 2008;57:1-60.

QUIMIOPROFILAXIS

Los cuatro fármacos antivirales disponibles en la actualidad son eficaces para la prevención de la gripe, siempre que se administren de forma continua durante el período de exposición. Se han evaluado distintos esquemas para este tipo de actuaciones, como la profilaxis estacional (en la que el fármaco se administra durante toda la temporada de gripe, que suele abarcar 4-6 semanas), la profilaxis familiar (que consiste en administrar el fármaco a los miembros de la familia durante un período breve después de identificar un caso índice en la familia) y la profilaxis

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

iniciada a causa de un brote en una institución (que sería una variante del esquema familiar). También se puede considerar una profilaxis antiviral a corto plazo en pacientes de alto riesgo que son vacunados durante la temporada de gripe.

Profilaxis estacional

La profilaxis estacional con amantadina y rimantadina ha proporcionado cifras de protección similares contra el virus de la gripe A de entre el 70% y el 90%[168]. Tanto el zanamivir como el oseltamivir parecen útiles en esquemas de profilaxis estacional. En adultos sanos, el zanamivir inhalado mostró una eficacia del 67% en la prevención de gripe confirmada[313], y, en un estudio similar, la eficacia del oseltamivir por vía oral fue del 74%[314]. La tolerancia de ambos fármacos resultó buena durante su administración prolongada.

La información sobre el uso de estos antivirales contra la gripe para la profilaxis en ancianos y poblaciones de alto riesgo es algo más escasa. En un estudio, la profilaxis estacional en ancianos ingresados en residencias para la tercera edad resultó muy eficaz para prevenir la gripe confirmada en el laboratorio[315]. Hay que destacar que el 80% de los ancianos habían sido vacunados antes y, en este grupo concreto, el beneficio de la profilaxis consistió en un 91% de reducción de la gripe. Por tanto, la vacunación y la quimioprofilaxis tienen un efecto protector aditivo en los ancianos.

Profilaxis familiar

Los resultados de la profilaxis de brotes familiares con amantadina o rimantadina dependen de si tanto el caso índice como los contactos reciben tratamiento. Se ha observado protección de los contactos familiares cuando este caso índice no es tratado con amantadina; sin embargo, cuando el caso índice recibe amantadina al tiempo que se realiza la quimioprofilaxis en los familiares, no existe protección, posiblemente por la generación y transmisión rápidas de virus resistentes. Este problema no se ha detectado en estudios de profilaxis familiar con oseltamivir[316] o zanamivir[317]. En general, el fármaco se administra a los contactos durante los 5-7 días posteriores al diagnóstico del caso índice. Hay que recordar que los pacientes tratados siguen siendo susceptibles a la infección fuera del entorno familiar después de que cese la profilaxis.

Profilaxis de los brotes

Es probable que una de las aplicaciones más habituales de los fármacos antivirales sea terminar con la transmisión de la gripe dentro de instituciones como las residencias de ancianos durante un brote. Este uso no ha sido objeto de estudios formales controlados con placebo, pero muchas publicaciones de casos aislados apoyan la eficacia de la amantadina, el zanamivir y el oseltamivir en este contexto. Cuando se utilizan inhibidores de la M2 para esta profilaxis, las personas que reciben tratamiento con amantadina deben aislarse de las que están recibiendo la profilaxis. No respetar esta práctica se asocia a la aparición y transmisión de virus resistentes en la institución[318,319]. Una comunicación preliminar sugería que la administración profiláctica de zanamivir consiguió acabar con un brote de gripe en una residencia de ancianos en la que continuaban apareciendo casos a pesar de la profilaxis con amantadina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirsch A. *Handbook of Geographical and Historical Pathology*. 2nd ed. London: New Syndenham Society; 1883.
2. Crosby AW. *Epidemic and Peace*, 1918. Westport, CT: Greenwood Press; 1976 part IV.
3. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 1933;**2**:66-8.
4. Francis T Jr. A new type of virus from epidemic influenza. *Science* 1940;**92**:405-8.
5. Taylor RM. A further note on 1233 ("influenza C") virus. *Arch Gesamte Virusforsch* 1951;**4**:485-95.
6. Burnet FM. Influenza virus on the developing egg I. changes associated with the development of an egg-passage strain of virus. *Br J Exper Pathol* 1936;**17**:282-95.
7. Mogabgab WJ, Green IJ, Dierkhising OC. Primary isolation and progagation of influenza virus in cultures of human embryonic renal tissue. *Science* 1954;**120**:320-1.
8. Hirst GK. The agglutination of red cells by allantoic fluid of chick embryos infected with influenza virus. *Science* 1941;**94**:22-3.
9. Francis T Jr, Salk JE, Pearson HE, et al. Protective effect of vaccination against influenza A. *Proc Soc Exp Biol Med* 1944;**55**:104-5.
10. Smorodintseff AA, Tushinsky kMD, Drobyshevskaya AI, et al. Investigation of volunteers infected with the influenza virus. *Am J Med Sci* 1937;**194**:159-70.
11. Wilson IA, Skehel JJ, Wiley DG. Structure of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus at 3A resolution. *Nature* 1981;**289**:366.
12. Colman PM, Varghese JN, Laver WG. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase. *Nature* 1983;**303**:41-4.
13. Zebedee SL, Lamb RA. Influenza A virus M2 protein: Monoclonal antibody restriction of virus growth and detection of M2 in virions. *J Virol* 1989;**62**:2762-72.
14. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson DW, et al. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Pub Health* 1997;**87**:1944-50.
15. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;**289**:179-86.
16. Sullivan KM, Monto AS, Longini IM. Estimates of the US health impact of influenza. *Am J Pub Health* 1993;**83**:1712-6.
17. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005;**353**:2559-67.
18. Ellis SE, Coffey CS, Mitchel EF Jr, et al. Influenza- and respiratory syncytial virus-associated morbidity and mortality in the nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 2003;**51**:761-7.
19. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF Jr, et al. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 1999;**281**:901-7.
20. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001;**161**:441-6.
21. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al. The impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;**148**:1094-102.
22. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visitis, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;**342**:225-31.
23. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. [see comments]. *N Engl J Med* 2000;**342**:232-9.
24. Silberry GK. Complications of influenza infection in children. *Pediatr Ann* 2000;**29**:683-90.
25. Kavet J. A perspective on the significance of pandemic influenza. *Am J Pub Health* 1977;**67**:1063-70.
26. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;**355**:31-40.
27. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;**333**:889-93.
28. Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;**156**:986-91.
29. Keech M, Scott AJ, Ryan PJJ. The impact of influenza and influenza-like illness on productivity and healthcare resource utilization in a working population. *Occupational Med* 1998;**48**:85-90.
30. Barker WH, Borisute H, Cox C. A study of the impact of influenza on the functional status of frail older people. *Arch Intern Med* 1998;**158**:645-50.
31. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-1976. *N Engl J Med* 1978;**298**:587-93.
32. Ginsberg J, Mohebbi MH, Patel RS, et al. Detecting influenza epidemics using search engine query data. 2008.
33. Monto AS, Kioumehr F. The Tecumseh study of respiratory illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966-1971. *Am J Epidemiol* 1975;**102**:553-9.
34. Buxton-Bridges C, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implication for control in health care settings. *J Infect Dis* 2003;**37**:1094-101.
35. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, et al. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007;**7**:257-65.
36. Alford RH, Kasel JA, Gerone PJ, et al. Human influenza resulting from aerosol inhalation. *Proc Soc Exper Biol Med* 1966;**122**:800-4.
37. Little JW, Douglas RG Jr, Hall WJ, et al. Attenuated influenza produced by experimental intranasal inoculation. *J Med Virol* 1979;**3**:177-88.
38. Moser MR, Bender TR, Margolis HS, et al. An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *J Epidemiol* 1979;**110**:1-6.
39. Schaffer FL, Soergel ME, Straube DC. Survival of airborne influenza virus: Effects of propagating host, relative humidity, and composition of spray fluids. *Arch Virol* 1976;**54**:263-73.
40. Lowen AC, Mubareka S, Steel J, et al. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathogens* 2007;**3**:e151.
41. Glezen WP, Couch RB, Six HR. The influenza herald wave. *Am J Epidemiol* 1982;**116**:589-98.
41a. Outbreak of swine-origin influence A (H1N1) virus infection—Mexico, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:467.
41b. World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html (Accessed June 18, 2009).
42. Wilson IA, Cox NJ. Structural basis of immune recognition of influenza virus hemagglutinin. *Ann Rev Immunol* 1990;**8**:737-71.
43. Webster RG, Laver WG. Determination of the number of nonoverlapping antigenic areas on Hong Kong (H3N2) influenza virus hemagglutinin with monoclonal antibodies and the selection of variants with potential epidemiological significance. *Virology* 1980;**104**:139-48.
44. Xu X, Cox NJ, Bender CA, et al. Genetic variation in the neuraminidase genes of influenza A (H3N2) viruses. *Virology* 1996;**224**:175-83.
45. Rimmelzwaan GF, Boon AC, Voeten JT, et al. Sequence variation in the influenza A virus nucleoprotein associated with escape from cytotoxic T lymphocytes. *Virus Res* 2004;**103**:97-100.
46. Berkhoff EG, de Wit E, Geelhoed-Mieras MM, et al. Fitness costs limit escape from cytotoxic T lymphocytes by influenza A viruses. *Vaccine* 2006;**24**:6594-6.
47. Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, et al. The evolution of human influenza viruses. *Phil Trans Royal Soc London B* 2001;**356**:1861-9.
48. Yamashita M, Krystal M, Fitch WM, et al. Influenza B virus evolution: co-circulating lineages and comparison of evolutionary patterns with those of influenza A and C viruses. *Virology* 1988;**163**:112-22.
49. Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science* 2004;**305**:371-6.
50. Kilbourne ED. *Influenza*. New York: Plenum Publishing; 1987.
51. Masurel N, Marine WM. Recycling of Asian and Hong Kong influenza A virus hemagglutinins in man. *Am J Epidemiol* 1973;**97**:44-9.
51a. Rajagopal S, Treanor J. Pandemic (avian) influenza. *Sem Resp Crit Care Med* 2007;**28**:159-70.
52. Webster RG, Geraci J, Petursson G, et al. Conjunctivitis in human beings caused by influenza A virus of seals. *N Engl J Med* 1981;**304**:911.
53. Kurtz J, Manvell RJ, Banks J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet* 1996;**384**:901-2.
54. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004;**363**:587-93.

55. Tweed SA, Skowronski DM, David ST, et al. Human illness from avian influenza $H7N_3$, British Columbia. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:2196-9.
56. Puzelli S, DiÂ Trani L, Fabiani C, et al. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003, doi:10.1086/444390. *J Infect Dis* 2005;**192**:1318-22.
57. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999;**354**:916-7.
58. Butt KM, Smith GJD, Chen H, et al. Human Infection with an Avian H9N2 Influenza A Virus in Hong Kong in 2003. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:5760-7.
59. WHO. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;**353**:1374-85.
60. de Jong MD, Cam BV, Qui PT, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005;**352**:686-91.
61. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W et al. Human disease from influenza A(H5N1), Thailand 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:201-9.
62. To K, Paul KS, Chan K-F, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001;**63**:242-6.
63. Anonymous. Epidemiology of WHO-confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) infection. *Weekly Epidemiologic Record* 2006;**81**:249-57.
64. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:2189-91.
65. Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS, et al. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. *J Infect Dis* 1999;**180**:505-8.
66. Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J Infect Dis* 1999;**180**:1763-70.
67. Olsen SJ, Ungchusak K, Sovann T, et al. Family clustering of avian influenza A (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:1799-801.
68. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005;**352**:333-40.
69. Beare AS, Webster RG. Replication of avian influenza viruses in humans. *Arch Virol* 1991;**119**:37-42.
70. Naffakh N, Tomoiu A, Rameix-Welti MA, et al. Host restriction of avian influenza viruses at the level of the ribonucleoproteins. *Ann Rev Microbiol* 2008;**62**:403-24.
71. Murphy BR, Buckler-White AJ, London WT, et al. Avian-human reassortant influenza A viruses derived by mating avian and human influenza A viruses. *J Infect Dis* 1984;**150**:841-50.
72. Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol* 1989;**63**:4603-8.
73. Bean WJ, Schell M, Katz J, et al. Evolution of the H3 hemagglutinin from human and nonhuman hosts. *J Virol* 1992;**66**:1129-38.
74. Ito T, Couceiro JN, Kelm S, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998;**72**:7367-73.
75. Scholtissek C, Stech J, Krauss S, et al. Cooperation between the hemagglutinin of avian viruses and the matrix protein of human influenza A viruses. *J Virol* 2002;**76**:1781-6.
76. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, et al. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science* 1997;**275**:1793-6.
76a. Vincent AL, Ma W, Lager KM, et al. Swine influenza viruses: a North American perspective. *Adv Virus Res* 2008;**72**:127-54.
76b. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med* 2009;**360**:2616-25.
76c. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 360:2605-2615.
76d. World Health Organization. Influenza A (H1N1)—update 49, 15 June 2009. http://www.who.int/csr/don/2009_06_15/en/index.html (Accessed June 16, 2009).
76e. Update: Novel influenza A (H1N1) virus infections—worldwide, May 6, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:453.
76f. World Health Organization. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;**84**:185-9.
76g. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection—California, April-May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:536.
76h. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:521.
77. Sanz-Esquerro JJ, De La Luna S, Ortín J, et al. Individual expression of the influenza virus PA protein induces degradation of coexpressed proteins. *J Virol* 1995;**69**:2420-6.
78. Hinshaw VS, Olsen CW, Dybdahl-Sissoko N, et al. Apoptosis: a mechanism of cell killing by influenza A and B viruses. *J Virol* 1994;**68**:3667-73.
79. Mori I, Komatsu T, Takeuchi K, et al. In vivo induction of apoptosis by influenza virus. *J Gen Virol* 1995;**76**:2869-73.
80. Takizawa T, Fukuda R, Miyawaki T, et al. Activation of the apoptotic Fas antigen-encoding gene upon influenza virus infection involving spontaneously produced beta-interferon. *Virology* 1995;**209**:288-96.
81. Chen W, Calvo PA, Malide D, et al. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. *Nat Med* 2001;**7**:1306-12.
82. Jordan WS, Badger GF, Dingle JH. A study of illness in a group of Cleveland families. XVI. The epidemiology of influenza 1948-1953. *Am J Hygeine* 1958;**68**:169-89.
83. Larson HE, Parry RP, Tyrrell DAJ. Impaired polymorphonuclear leucocyte chemotaxis after influenza virus infection. *Br J Dis Chest* 1980;**74**:56-62.
84. Roberts NJ, Steigbigel RT. Effect of in vitro virus infection on response of human monocytes and lymphocytes to mitogen stimulation. *J Immunol* 1978;**121**:1052-8.
85. Cooper JA Jr, Carcelen R, Culbreth R. Effects of influenza A nucleoprotein on polymorphonuclear neutrophil function. *J Infect Dis* 1996;**173**:279-84.
86. Cooper JA Jr, Culbreth RR. Characterization of a neutrophil inhibitor peptide harvested from human bronchiolar lavage: homology to influenza A nucleoprotein. *Am J Resp Cell Molec Biol* 1996;**15**:207-15.
87. Abramson JS, Wheeler JG, Parce JW, et al. Suppression of endocytosis in neutrophils by influenza A virus in vitro. *J Infect Dis* 1986;**154**:456-63.
88. Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, et al. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest* 1998;**101**:643-9.
89. Martin CM, Kunin CM, Gottlieb LS, et al. Asian influenza A in Boston, 1957-1958. *Arch Intern Med* 1959;**103**:516-31.
90. Walsh JJ, Dietlein LF, Low FN, et al. Bronchotracheal response in human influenza. *Arch Intern Med* 1961;**108**: 376-388.
91. Guarner J, Shieh WJ, Dawson J, et al. Immunohistochemical and in situ hybridization studies of influenza A virus infection in human lungs. *Am J Clin Pathol* 2000;**114**:227-33.
92. Oseasohn R, Adelson L, Kaji M. Clinicopathologic study of thirty-three fatal cases of Asian influenza. *N Engl J Med* 1959;**11**:509-18.
93. Little JW, Hall WJ, Douglas RG Jr, et al. Airway hyperreactivity and peripheral airway dysfunction in influenza A infection. *Am Rev Respir Dis* 1978;**118**:295-303.
94. Hall WJ, Douglas RG Jr, Hyde RW, et al. Pulmonary mechanics after uncomplicated influenza A infection. *Am Rev Respir Dis* 1976;**113**:141-7.
95. Horner GJ, Gray FD Jr. Effect of uncomplicated, presumptive influenza on the diffusing capacity of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1973;**108**:866-9.
96. Johanson WGJ, Pierce AK, Sanford JP. Pulmonary function in uncomplicated influenza. *Am Rev Respir Dis* 1969;**100**:141-6.
97. Kondo S, Abe K. The effects of influenza virus infection on FEV1 in asthmatic children. *Chest* 1991;**100**:1235-8.
98. Smith CB, Kanner RE, Goldern CA, et al. Effect of viral infections on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *J Infect Dis* 1980;**141**:271-9.
99. Utell MJ, Aquilina AT, Hall WJ, et al. Development of airway reactivity to nitrates in subjects with influenza. *Am Rev Respir Dis* 1980;**121**:233-41.
100. Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 1959;**38**:213-65.
101. Yelandi AV, Colby TV. Pathologic features of lung biopsy specimens from influenza pneumonia cases. *Hum Pathol* 1994;**25**:47-53.
102. Levandowski RA, Gerrity TR, Garrard CS. Modifications of lung clearance mechanisms by acute influenza A infection. *J Lab Clin Med* 1985;**106**:428-32.
103. George RC, Broadbent DA, Drasar BS. The effect of influenza virus on the adherence of *Haemophilus influenzae* to human cells in tissue culture. *Br J Exper Pathol* 1983;**64**:655-9.
104. McCullers JA, Rehg JE. Lethal synergism between influenza virus and Streptococcus pneumoniae: characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor. *J Infect Dis* 2002;**186**:341-50.
105. Kido H, Yokogoshi Y, Sakai K, et al. Isolation and characterization of a novel trypsin-like protease found in rat bronchiolar Clara cells: a possible activator of the viral fusion glycoprotein. *J Biolog Chem* 1992;**267**:13573-9.
106. Kawaoka Y, Webster RG. Sequence requirements for cleavage activation of influenza virus hemagglutinin expressed in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;**85**:324-8.
107. Stieneke-Grober A, Vey M, Angliker H, et al. Influenza virus hemagglutinin with multibasic cleavage site is activated by furin, a subtilisin-like endoprotease. *EMBO J* 1992;**11**: 2407-14.
108. Horimoto T, Kawaoka Y. Reverse genetics provides direct evidence for a correlation of hemagglutinin cleavability and virulence of an avian influenza A virus. *J Virol* 1994;**68**:3120-8.
109. Cheung C, Poon L, Lau A, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002;**360**:1831-7.
110. Brown EG. Increased virulence of a mouse-adapted variant of influenza A/FM/1/47 virus is controlled by mutations in genome segments 4, 5, 7, and 8. *J Virol* 1990;**64**:4523-33.
111. Epstein SL. Prior H1N1 influenza infection and susceptibility of Cleveland Family Study participants during the H2N2 pandemic of 1957: and experiment of nature. *J Infect Dis* 2006;**193**:49-53.
112. Black RA, Rota PA, Gorodkova N, et al. Antibody response to the M2 protein of influenza A virus expressed in insect cells. *J Gen Virol* 1993;**74**:143-6.
113. Murphy BR, Kasel JA, Chanock RM. Association of serum antineuraminidase antibody with resistance to influenza in man. *N Engl J Med* 1972;**286**:1329-32.
114. Virelizier J-L. Host defenses against influenza virus: the role of anti-hemagglutinin antibody. *J Immunol* 1975;**115**:434-9.
115. Murphy BR, Clements ML. The systemic and mucosal immune response of humans to influenza A virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 1989;**146**:107-16.
116. Webster RG, Reay PA, Laver WG. Protection against lethal influenza with neuraminidase. *Virology* 1988;**164**:230-7.
117. Schulman JL, Khakpour M, Kilbourne ED. Protective effects of specific immunity to viral neuraminidase on influenza virus infection of mice. *J Virol* 1968;**2**:778-86.
118. Schulman JL, Khakpour M, Kilbourne ED. Protective effects of hemagglutinin and neuraminidase antigens on influenza virus: Distinctiveness of hemagglutinin antigens of Hong Kong—68 virus. *J Virol* 1968;**2**:778.
119. Monto AS, Kendal AP. Effect of neuraminidase antibody on Hong Kong influenza. *Lancet* 1973;**7804**:623-5.
120. Clements ML, Betts RF, Tierney EL, et al. Resistance of adults to challenge with influenza A wild-type virus after receiving live or inactivated virus vaccine. *J Clin Microbiol* 1986;**23**:73-6.
121. Johansson BE, Grajower B, Kilbourne ED. Infection-permissive immunization with influenza virus neuraminidase prevents weight loss in infected mice. *Vaccine* 1993;**11**:1037-9.
122. Treanor JJ, Tierney EL, Zebedee SL, et al. Passively transferred monoclonal antibody to the M2 protein inhibits influenza A virus replication in mice. *J Virol* 1990;**64**:1375-7.
123. Jegerlehner A, Schmitz N, Storni T, et al. Influenza A vaccine based on the extracellular domain of M2: Weak protection mediated via antibody-dependent NK cell activity. *J Immunol* 2004;**172**:5598-605.
124. Carragher DM, Kaminski DA, Moquin A, et al. A novel role for non-neutralizing antibodies against nucleoprotein in facilitating resistance to influenza virus. *J Immunol* 2008;**181**:4168-76.
125. Wagner DK, Clements ML, Reimer CB, et al. Analsyis of immunoglobulin G antibody responses after administration of live and inactivated influenza A vaccine indicates that nasal wash immunoglobulin G is a transudate from serum. *J Clin Microbiol* 1987;**25**:559-62.
126. Renegar KB, Small PAJ. Passive transfer of local immunity to influenza virus by IgA antibody. *J Immunol* 1991;**146**:1972-8.
127. Liew FY, Russell SM, Appleyard G, et al. Cross-protection in mice infected with influenza A virus by the respiratory route is correlated with local IgA antibody rather than serum antibody or cytotoxic T cell activity. *Eur J Immunol* 1984;**14**: 409-13.
128. Clements ML, Betts RF, Tierney EL, et al. Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with influenza A wild-type virus. *J Clin Microbiol* 1986;**24**:157-60.
129. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Correlates of immune protection induced by live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis* 2000;**181**:1133-7.
130. Treanor J, Wright PF. Immune correlates of protection against influenza in the human challenge model. *Dev Biol* 2003;**115**:97-105.
131. McMichael AJ, Gotch FM, Noble GR, et al. Cytotoxic T-cell immunity to influenza. *N Engl J Med* 1983;**309**:13-7.
132. Howard JB. Influenza A2 virus as a cause of croup requiring tracheostomy. *J Pediatr* 1972;**81**:1148-50.
133. Glezen WP, Paredes A, Taber LH. Influenza in children. Relationship to other respiratory agents. *JAMA* 1980;**243**: 1345-9.
134. Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RFJ, et al. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Arch Intern Med* 1971;**127**:1037-41.
135. Bisno AL, Griffin JP, VanEpps KA. Pneumonia and Hong Kong influenza: a prospective study of the 1968-1969 epidemic. *Am J Med Sci* 1971;**261**:251-74.
136. Centers for Disease Control. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza—Louisiana and Georgia, December 2006. *MMWR* 2007;**56**:325-39.
137. Kempe A, Hall CB, MacDonald NE, et al. Influenza in children with cancer. *J Pediatr* 1989;**115**:33-9.
138. Whimbey E, Eling LS, Couch RB, et al. Influenza A virus infection among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transpl* 1994;**13**:437-40.
139. Yousuf HM, Englund J, Couch R, et al. Influenza among hospitalized adults with leukemia. *Clin Infect Dis* 1997;**24**: 1095-9.
140. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, et al. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenzae A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *J Infect Dis* 1995;**172**:1352-5.
141. Evans KM, Kline MW. Prolonged influenza A infection responsive to rimantadine therapy in a human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:332-4.
142. Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, et al. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis* 1998;**178**:1257-62.
143. Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, et al. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: A case series. *J Infect Dis* 2006;**193**:760-4.
144. Monto AS, Ross HW. The Tecumseh study of respiratory illness. X. Relation of acute infections to smoking, lung function, and chronic symptoms. *Am J Epidemiol* 1978;**107**:57-64.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

145. Ferson MJ, Morton JR, Robertson PW. Impact of influenza on morbidity in children with cystic fibrosis. *J Paedtr Child Health* 1991;**27**:308-11.
146. Crum-Cianflone NF. Bacterial, Fungal, Parasitic, and Viral Myositis. *Clin Microbiol Rev* 2008;**21**:473-94.
147. Karjalainen J, Nieminen MS, Heikkila J. Influenza A1 myocarditis in conscripts. *Act Med Scand* 1980;**207**:27-30.
148. Craver RD, Sorrells K, Gohd R. Myocarditis with influenza B infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997;**16**:629-30.
149. Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *JAMA* 1982;**142**:85-9.
150. MacDonald KL, Osterholm MT, Hedberg CW, et al. Toxic shock syndrome: a newly recognized complication of influenza and influenza like illness. *JAMA* 1987;**257**:1053-8.
151. Sperber SJ, Francis JB. Toxic shock during an influenza outbreak. *JAMA* 1987;**257**:1086-9.
152. Edelen JS, Bender TR, Chin TDY. Encephalopathy and pericarditis during an outbreak of influenza. *Am J Epidemiol* 1974;**100**:79-83.
153. Kimball AM, Foy HM, Cooney MK, et al. Isolation of respiratory syncytial and influenza viruses from the sputum of patients hospitalized with pneumonia. *J Infect Dis* 1983;**147**:181-4.
154. Newton DW, Mellen CF, Baxter BD, et al. Practical and sensitive screening strategy for detection of influenza virus. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:4353-6.
155. Covalciuc KA, Webb KH, Carlson CA. Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA test) and cell culture methods. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:3971-4.
156. Ryan-Poirier KA, Katz JM, Webster RG, et al. Application of Directigen FLU-A for the detection of influenza A virus in human and non-human specimens. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:1072-5.
157. Coiras MT, Perez-Brena P, Garcia ML, et al. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol* 2003;**69**:132-44.
158. Boivin G, Hardy I, Tellier G, et al. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:1166-9.
159. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000;**160**:3243-7.
160. Zambon M, Hays J, Webster A, et al. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. *Arch Intern Med* 2001;**161**:2116-22.
161. Walsh EE, Cox C, Falsey AR. Clinical features of influenza A virus infection in older hospitalized persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;**50**:1498-503.
162. Ruest A, Michaud S, Deslandes S, et al. Comparison of the Directigen flu A+B test, the QuickVue influenza test, and clinical case definition to viral culture and reverse transcription-PCR for rapid diagnosis of influenza virus infection. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:3487-93.
163. Falsey AR. Noninfluenza respiratory virus infection in long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;**12**:602-8.
164. Drinka PJ, Gravenstein S, Krause P, et al. Non-influenza respiratory viruses may overlap and obscure influenza activity. *J Am Geriatr Soc* 1999;**47**:1087-93.
165. Bui M, Whittaker G, Helenius A. Effect of M1 protein and low pH on nuclear transport of influenza virus ribonucleoproteins. *J Virol* 1996;**70**:8391-401.
166. Atkinson WL, Arden NH, Patriarca PA, et al. Amantadine prophylaxis during an institutional outbreak of type A (H1N1) influenza. *Arch Intern Med* 1986;**146**:1751-6.
167. Speeg KV, Leighton JA, Maldonado AL. Case report: toxic delerium in a patient taking amantadine and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Med Sci* 1989;**298**:410-2.
168. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, et al. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A in humans. *N Engl J Med* 1982;**307**:580-4.
169. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC, et al. Therapeutic effect of 1-adamantanamine hydrochloride in naturally occurring influenza A2/Hong Kong infection. *Lancet* 1971;**1**:113-5.
170. Togo Y, Hornick RB, Felitti VJ, et al. Evaluation of the therapeutic efficacy of amantadine in patients with naturally occurring A2 influenza. *JAMA* 1970;**211**:1149-56.
171. Hornick RB, Togo Y, Mahler S, et al. Evaluation of amantadine hydrochloride in the treatment of A2 influenzal disease. *Bull WHO* 1969;**41**:671-6.
172. Little J, Hall W, Douglas RG Jr, et al. Amantadine effect on peripheral airways abnormalities in influenza. *Ann Intern Med* 1976;**85**:177-82.
173. Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, et al. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. *JAMA* 1981;**245**:1128-31.
174. Younkin SW, Betts RF, Roth FK, et al. Reduction in fever and symptoms in young adults with influenza A/Brazil/78 H1N1 infection after treatment with aspirin or amantadine. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;**23**:577-82.
175. Hayden FG, Monto AS. Oral rimantadine hydrochloride therapy of influenza A virus H3N2 subtype infection in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;**29**:339-41.
176. Betts RF, Treanor J, Braman P, et al. Antiviral agents to prevent or treat influenza in the elderly. *J Respir Dis* 1987;**8**: S56-9.
177. Hall CB, Dolin R, Gala CL, et al. Children with influenza A infection: treatment with rimantadine. *Pediatrics* 1987;**80**: 275-82.
178. Thompson J, Fleet W, Lawrence E, et al. A comparison of acetaminophen and rimantadine in the treatment of influenza A infection in children. *J Med Virol* 1987;**21**:249-55.
179. Shiraishi K, Mitamura K, Sakai Y, et al. High frequency of resistant viruses harboring different mutations in amantadine-treated children with influenza. *J Infect Dis* 2003;**188**: 57-61.
180. Hay AJ, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, et al. The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine. *EMBO J* 1985;**4**:3021-4.
181. Boivin G, Goyette N, Bernatchez H. Prolonged excretion of amantadine-resistant influenza A virus quasi species after cessation of antiviral therapy in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:E23-5.
182. Bright RA, Medina M-j, Xu X, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005;**366**:1175-81.
183. Bright RA, Shay DK, Shu B, et al. Adamantane Resistance Among Influenza A Viruses Isolated Early During the 2005-2006 Influenza Season in the United States. *JAMA* 2006;**295**: 891-894.
184. CDC. Update: Influenza Activity: United States, September 28, 2008-January 31, 2009. *MMWR* 2009;**58**:115-9.
184a. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;**58**:433-5.
185. Mitnaul LJ, Castrucci MR, Murti KG, et al. The cytoplasmic tail of influenza A virus neuraminidase (NA) affects NA incorporation into virions, virion morphology, and virulence in mice but is not essential for virus replication. *J Virol* 1996;**70**:873-9.
186. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, et al. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. *J Virol* 2004;**78**:12665-7.
187. Kim CU, Lew W, Williams MA, et al. Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: Design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity. *J Am Chem Soc* 1997;**119**:681-90.
188. Calfee DP, Peng AW, Cass LM, et al. Safety and efficacy of intravenous zanamivir in preventing experimental human influenza a virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:1616-20.
189. Hill G, Cihlar T, Oo C, et al. The anti-influenza drug oseltamivir exhibits low potential to induce pharmacokinetic drug interactions via renal secretion-correlation of in vivo and in vitro studies. *Drug Metabolism Disposition* 2002;**30**:13-9.
190. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: Randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999;**282**:1240-6.
191. Walker JB, Hussey EK, Treanor JJ, et al. Effects of the neuraminidase inhibitor Zanamivir on otologic manifestations of experimental human influenza. *J Infect Dis* 1997;**176**:1417-22.
192. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized, controlled trial. *JAMA* 2000;**283**:1016-24.
193. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;**355**:1845-50.
194. Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. *N Engl J Med* 1997;**337**: 874-80.
195. MIST. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998;**352**:1877-81.
196. Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;**163**:1667-72.
197. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;**20**:127-33.
198. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000;**19**:410-7.
199. McClellan K, Perry CM. Oseltamivir: a review of its use in influenza. *Drugs* 2001;**61**:263-83.
200. Lalezari J, Campion K, Keene O, et al. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2001;**161**:212-7.
201. Gubareva LV, Bethell R, Hart GJ, et al. Characterization of mutants of influenza A selected with the neuraminidase inhibitor 4-guanidino-Neu5Ac2en. *J Virol* 1996;**70**:1818-27.
202. Gubareva LV, Robinson MJ, Bethell RC, et al. Catalytic and framework mutations in the neuraminidase active site of influenza viruses that are resistant to 4-guanidino-neu5ac2en. *J Virol* 1997;**71**:3385-90.
203. Moscona A. Oseltamivir resistance: disabling our influenza defenses. *N Engl J Med* 2005;**353**:2633-6.
204. McKimm-Breschkin JL, Sahasrabudhe A, Blick TJ, et al. Mutations in a conserved residue in the influenza virus neuraminidase active site decreases sensitivity to neu5acen-derived inhibitors. *J Virol* 1998;**72**:2456-62.
205. Goto H, Bethell RC, Kawaoka Y. Mutations affecting the sensitivity of the influenza virus neuraminidase to 4-guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-*N*-acetylneuraminic acid. *Virology* 1997;**238**:265-72.
206. Blick TJ, Sahasrabudhe A, McDonald M, et al. The interaction of neuraminidase and hemagglutinin mutations in influenza virus in resistance to 4-guanidino-neu5Ac2en. *Virology* 1998;**246**:95-103.
207. Ives JA, Carr JA, Mendel DB, et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2002;**55**:307-17.
208. Carr J, Ives J, Kelly L, et al. Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties in vitro and is compromised for infectivity and replicative ability in vivo. *Antiviral Res* 2002;**54**:79-88.
209. Herlocher ML, Carr J, Ives J, et al. Influenza virus carrying an R292K mutation in the neuraminidase gene is not transmitted in ferrets. *Antiviral Res* 2002;**54**:99-111.
210. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004;**190**:1627-30.
211. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004;**364**:759-65.
212. CDC Health Advisory. CDC Issues Interim Recommendations for the Use of Influenza Antiviral Medications in the Setting of Oseltamivir Resistance among Circulating Influenza A (H1N1) Viruses, 2008-09 Influenza Season. available at <http://www2a.cdc.gov/HAN/ArchiveSys/ViewMsgV.asp?AlertNum=00249>; accessed March 10, 2009.
213. Ison MG, Gnann J, Nagy-Agren S, et al. Safety and efficacy of nebulized zanamivir in hospitalized patients with serious influenza. *Antiviral Ther* 2003;**8**:183-90.
214. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med.* 2008;358: 261-273.
215. de Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005;**353**:2667-72.
216. World Health Organization. Summary of the second WHO consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. (Accessed December 20, 2007, at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/meeting19_03_2007/en/index.html).
217. Ilyushina NA, Hoffmann E, Solomon R, et al. Amantadine-oseltamivir combination therapy for H5N1 influenza virus infection in mice. *Antivir Ther* 2007;**12**:363-70.
218. Kilbourne ED, Schulman JL, Schild GC, et al. Correlated studies of a recombinant influenza-virus vaccine. I. Derivation and characterization of virus and vaccine. *J Infect Dis* 1971;**124**:449-62.
219. Nichol KL, Margolis KL, Lind A, et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1996;**156**:1546-50.
220. Margolis KL, Poland GA, Nichol KL, et al. Frequency of adverse reactions after influenza vaccination. *Am J Med* 1990;**88**:27-30.
221. Wright PF, Thompson J, Vaughn WT, et al. Trials of influenza A/New Jersey/76 virus vaccine in normal children: an overview of age-related antigenicity and reactogenicity. *J Infect Dis* 1977;**136**:S731-41.
222. Gross PA, Ennis FA, Gaerlan PF, et al. A controlled double-blind comparison of reactogenicity, immunogenicity, and protective efficacy of whole-virus and split-product influenza vaccines in children. *J Infect Dis* 1977;**136**:623-32.
223. Murphy DR, Strunk RC. Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children hypersensitive to egg proteins. *J Pediatr* 1985;**106**:931-3.
224. Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, et al. Safety of influenza vaccination in allergic children. *J Infect Dis* 1977;**136**: S652-5.
225. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillan-Barré syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979;**110**:105-23.
226. Lasky T, Tarracciano GJ, Magder L, et al. The Guillan-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998;**339**:1797-802.
227. Wright PF, Cherry JD, Foy HM, et al. Antigenicity and reactogenicity of influenza A/USSR/77 virus vaccine in children—a multicentered evaluation of dosage and toxicity. *Rev Infect Dis* 1983;**5**:758-64.
228. Levandowski RA, Regnery HL, Staton E, et al. Antibody responses to influenza B viruses in immunologically unprimed children. *Pediatrics* 1991;**88**:1031-6.
229. Lerman SJ, Wright PJ, Patil KD. Antibody decline in children following A/New Jersey/76 influenza virus immunization. *J Pediatr* 1980;**96**:271-4.

230. Zahradnik JM, Kasel JA, Martin RR, et al. Immune responses in serum and respiratory secretions following vaccination with a live cold-recombinant (CR35) and inactivated A/USSR/77 (H1N1) influenza virus vaccine. *J Med Virol* 1983;**11**:277-85.
231. Bokstad KA, Eriksson J-C, Cox RJ, et al. Parenteral vaccination against influenza does not induce a local antigen-specific immune response in the nasal mucosa. *J Infect Dis* 2002;**185**:878-84.
232. Danke NA, Kwok WW. HLA class II–restricted CD4+ T cell responses directed against influenza viral antigens postinfluenza vaccination. *J Immunol* 2003;**171**:3163-9.
233. McElhaney JE, Xie D, Hager WD, et al. T cell responses are better correlates of vaccine protection in the elderly. *J Immunol* 2006;**176**:6333-9.
234. Duchini A, Goss JA, Karpen S, et al. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev* 2003;**16**:357-64.
235. Nelson KE, Clements ML, Miotti P, et al. The influence of human immunodeficiency virus (HIV) infection on antibody responses to influenza vaccines. *Ann Intern Med* 1988;**109**:383-8.
236. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, et al. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. *Vaccine* 2000;**18**:3040-9.
237. Kubiet MA, Gonzalez-Rothi RJ, Cottey R, et al. Serum antibody response to influenza vaccine in pulmonary patients receiving corticosteroids. *Chest* 1996;**110**:367-70.
238. Park CL, Frank AL, Sullivan M, et al. Influenza vaccination of children during acute asthma exacerbation and concurrent prednisone therapy. *Pediatrics* 1996;**98**:196-200.
239. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, et al. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;**169**:68-76.
240. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. [see comments]. *JAMA* 2000;**284**:1655-63.
241. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, et al. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991;**145**:445-8.
242. Clements DA, Langdon L, Bland C, et al. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30- month old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;**149**:1113-7.
243. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;**290**:1608-16.
244. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;**272**:1956-61.
245. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;**131**:430-3.
246. Gross PA, Quinnan GV, Rodstein M, et al. Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population: a prospective study. *Arch Intern Med* 1988;**148**:562-5.
247. Nichol KL, Nordin J, Nelson DB, et al. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007;**357**:1373-81.
248. Fedson DS, Wajda A, Nicol JP, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA* 1993;**270**:1956-61.
249. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;**348**:1322-32.
250. Jackson LA, Nelson JC, Benson P, et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol* 2006;**35**:345-52.
251. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, et al. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol* 2006;**35**:337-44.
252. Maassab HF. Biologic and immunologic characteristics of cold-adapted influenza virus. *J Immunol* 1969;**102**:728-32.
253. Murphy BR, Coelingh K. Principles underlying the development and use of live attenuated cold-adapted influenza A and B virus vaccines. *Viral Immunol* 2002;**15**:295-323.
254. Herlocher LM, Clavo AC, Maasab HF. Sequence comparisons of the A/AA/6/60 influenza viruses: mutations which may contribute to attenuation. *Virus Res* 1996;**42**:11-25.
255. Snyder MH, Betts RF, DeBorde D, et al. Four viral genes independently contribute to attenuation of live influenza A/Ann Arbor/6/60 (H2N2) cold-adapted reassortant virus vaccines. *J Virol* 1988;**62**:488-95.
256. Subbarao EK, Perkins M, Treanor JJ, et al. The attenuation phenotype conferred by the M gene of the influenza A/Ann Arbor/6/60 cold-adapted virus (H2N2) on the A/Korea/82 (H3N2) reassortant virus results from a gene constellation effect. *Virus Res* 1992;**25**:37-50.
257. Jin H, Lu B, Zhou H, et al. Multiple amino acid residues confer temperature sensitivity to human influenza virus vaccine strains (FluMist) derived from cold-adapted A/Ann Arbor/6/60. *Virology* 2003;**306**:18-24.
258. Chen Z, Aspelund A, Kemble G, et al. Genetic mapping of the cold-adapted phenotype of B/Ann Arbor/1/66, the master donor virus for live attenuated influenza vaccines (FluMist (R)). *Virology* 2006;**345**:416-23.
259. Hoffman E, Mahmood K, Chen Z, et al. Multiple gene segments control the temperature sensitivity and attenuation phenotypes of ca B/Ann Arbor/1/66. *J Virol* 2005;**79**:11014-21.
260. Donabedian AM, DeBorde DC, Maassab HF. Genetics of cold-adapted B/Ann Arbor/1/66 influenza virus reassortants: The acidic polymerase (PA) protein gene confers temperature sensitivity and attenuated virulence. *Microbiol Pathol* 1987;**3**:97-108.
261. Donabedian AM, DeBorde DC, Cook S, et al. A mutation in the PA protein gene of cold-adapted B/Ann Arbor/1/66 influenza virus associated with reversion of temperature sensitivity and attenuated virulence. *Virology* 1988;**163**:444-51.
262. Buonagurio DA, O'Neill RE, Shutyak L, et al. Genetic and phenotypic stability of cold-adapted influenza viruses in a trivalent vaccine administered to children in a day care setting. *Virology* 2006;**347**:296-306.
263. Redding G, Walker RE, Helssel C, et al. Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002;**21**:44-8.
264. Gorse GJ, Belshe RB, Munn NJ. Local and systemic antibody responses in high-risk adults given live attenuated and inactivated influenza A virus vaccines. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:911-8.
265. Atmar RL, Bloom K, Keitel W, et al. Effect of live attenuated, cold recombinant (CR) influenza virus vaccines on pulmonary function in healthy and asthmatic adults. *Vaccine* 1990;**8**:217-24.
266. Jackson LA, Holmes SJ, Mendelman PM, et al. Safety of a trivalent live attenuated intranasal vaccine, FluMist, administered in addition to parenteral trivalent inactivated influenza vaccine to seniors with chronic medical conditions. *Vaccine* 1999;**17**:1905-9.
267. King JC, Treanor J, Fast PE, et al. Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2000;**181**:725-8.
268. King JC Jr, Fast PE, Zangwill KM, et al. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;**20**:1124-31.
269. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et al. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility, and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:590-7.
270. Cha TA, Kao K, Zhao J, et al. Genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine in an efficacy clinical trial. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:839-45.
271. Beyer WEP, Palache AM, de Jong JC, et al. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy: a meta-analysis. *Vaccine* 2002;**20**:1340-53.
272. Boyce TG, Gruber WC, Coleman-Dockery SD, et al. Mucosal immune response to trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine in children. *Vaccine* 1999;**18**:82-8.
273. Keitel WA, Couch RB, Quarles JM, et al. Trivalent attenuated cold-adapted influenza virus vaccine: reduced viral shedding and serum antibody responses in susceptible adults. *J Infect Dis* 1993;**167**:305-11.
274. Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, et al. Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine* 1999;**18**:899-906.
275. Clements ML, Murphy BR. Development and persistence of local and systemic antibody responses in adults given live attenuated or inactivated influenza A virus vaccine. *J Clin Microbiol* 1986;**23**:66-72.
276. Powers DC, Fries LF, Murphy BR, et al. In elderly persons live attenuated influenza A virus vaccines do not offer an advantage over inactivated virus vaccine in inducing serum or secretory antibodies or local immunologic memory. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:498-505.
277. Powers DC, Murphy BR, Fries L, et al. Reduced infectivity of cold-adapted influenza A H1N1 viruses in the elderly: correlation with serum and local antibodies. *J Am Geriatr Soc* 1992;**40**:163-7.
278. Sasaki S, Jaimes MC, Holmes TH, et al. Comparison of the influenza-specific effector and memory B cell responses to immunization of children and adults with live attenuated or inactivated influenza vaccines. *J Virol* 2007;**81**:215-28.
279. Brokstad KA, Eriksson J-C, Cox RJ, et al. Parenteral vaccination against influenza does not induce a local antigen-specific immune response in the nasal mucosa. *J Infect Dis* 2002;**185**:878-85.
280. Cox RJ, Brokstad KA, Zuckerman MA, et al. An early humoral immune response in peripheral blood following parenteral influenza vaccination. *Vaccine* 1994;**12**:993-9.
281. el-Madhun AS, Cox RJ, Soreide A, et al. Systemic and mucosal immune response in young children and adults after parenteral influenza vaccination. *J Infect Dis* 1998;**178**:933-9.
282. He X-S, Holmes TH, Zhang C, et al. Cellular Immune Responses in Children and Adults Receiving Inactivated or Live Attenuated Influenza Vaccines. *J Virol* 2006;**80**:11756-66.
283. He X-S, Holmes TH, Mahmood K, et al. Phenotypic changes in influenza-specific CD8+ T cells after immunization of children and adults with influenza vaccines. *J Infect Dis* 2008;**197**:803-11.
284. Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, et al. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol* 2008;**15**:1042-53.
285. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated cold-adapted trivalent, intranasal influenza-virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;**358**:1405-12.
286. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000;**136**:168-75.
287. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;**282**:137-44.
288. Treanor JJ, Mattison HR, Dumyati G, et al. Protective efficacy of combined live intranasal and inactivated influenza A virus vaccines in the elderly. *Ann Intern Med* 1992;**117**:625-33.
289. Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:870-9.
290. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007;**356**:685-96.
291. Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, et al. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med* 2006;**355**:2513-22.
292. Wang Z, Tobler S, Roayaei J, et al. Live attenuated or inactivated influenza vaccines and medical encounters for respiratory illnesses among US military personnel. *JAMA* 2009;**301**:945-53.
293. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 2006;**354**:1343-51.
294. Treanor JJ, Wilkinson BE, Masseoud F, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hemagglutinin vaccine for H5 influenza in humans. *Vaccine* 2001;**19**:1732-7.
295. Bresson J-L, Perronne C, Launay O, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomized trial. *Lancet* 2006;**367**:1657-64.
296. Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:580-9.
297. Goji NA, Nolan C, Hill H, et al. Immune responses of healthy subjects to a single dose of intramuscular inactivated influenza A/Vietnam/1203/04 (H5N1 vaccine after priming with an antigenic variant. *J Infect Dis* 2008;**198**:635-41.
298. Li S, Liu C, Klimov A, et al. Recombinant influenza A virus vaccines for the pathogenic human A/Hong Kong/97 (H5N1) viruses. *J Infect Dis* 1999;**179**:1132-8.
299. Suguitan AL Jr, McAuliffe J, Mills KL, et al. Live, attenuated influenza A H5N1 candidate vaccines provide broad cross-protection in mice and ferrets. [see comment]. *PLoS Med Public Library Sci* 2006;**3**:1541-55.
300. Jin H, Manetz S, Leininger J, et al. Toxicological evaluation of live attenuated, cold-adapted H5N1 vaccines in ferrets. *Vaccine* 2007;**25**:8664-72.
301. Chen H, Matsuoka Y, Swayne D, et al. Generation and characterization of a cold-adapted influenza A H9N2 reassortant as a live pandemic influenza virus vaccine candidate. *Vaccine* 2003;**21**:4430-6.
302. Chen H, Subbarao K, Swayne D, et al. Generation and evaluation of a high-growth reassortant H9N2 influenza A virus as a pandemic vaccine candidate. *Vaccine* 2003;**21**:1974-9.
303. Karron R, Callahan K, Luke C, et al. Phase I evaluation of live attenuated H9N2 and H5N1 ca reassortant vaccines in healthy adults. In: Third WHO meeting on evaluation of pandemic influenza prototype vaccines in clinical trials, 15-16 February 2007; 2007; Geneva, Switzerland; 2007.
304. Karron RA. Clinical evaluation of live attenuated pandemic influenza virus vaccines. In: Fourth WHO meeting on evaluation of pandemic influenza prototype vaccines in clinical trials, 14-15 February 2008; 2008; Geneva, Switzerland; 2008.
305. Monto AS, Davenport FM, Napier JA, et al. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. *J Infect Dis* 1970;**122**:16-25.
306. Hurwitz ES, Haber M, Chang A, et al. Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts. *JAMA* 2000;**284**:1677-82.
307. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;**344**:889-96.
308. CDC. Influenza vaccination of health care personnel. *MMWR* 2006;**55**:1-12.
309. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999;**281**:908-13.
310. Salgado CD, Gianetta ET, Hayden FG, et al. Preventing nosocomial influenza by improving the vaccine acceptance rate of clinicians. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;**25**:923-8.
311. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997;**175**:1-6.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

312. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial [see comments]. *Lancet* 2000;**355**:93-7.
313. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;**282**:31-5.
314. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999;**341**:1336-46.
315. Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P, et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* 2001;**49**:1025-31.
316. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;**285**:748-54.
317. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 2000;**343**:1282-9.
318. Mast EE, Harman MW, Gravenstein S, et al. Emergence and possible transmission of amantadine-resistant viruses during nursing home outbreaks of influenza A(H3N2). *Am J Epidemiol* 1991;**134**:988-97.
319. Degelau J, Somani SK, Cooper SL, et al. Amantadine-resistant influenza A in a nursing facility. *Arch Intern Med* 1992;**152**:390-2.

166

Encefalitis de California, síndrome pulmonar por *Hantavirus* y fiebres hemorrágicas producidas por *Bunyavirus*

C. J. PETERS

La familia Bunyaviridae está formada por más de 200 virus animales clasificados en cuatro géneros principales (*Bunyavirus, Phlebovirus, Nairovirus* y *Hantavirus*) que se distinguen fácilmente por sus características genéticas, morfológicas, bioquímicas e inmunológicas[1]. La circulación de los virus en la naturaleza mediante ciclos de artrópodo-vertebrado o por la infección crónica de vertebrados da lugar a una distribución de la enfermedad que está determinada por las circunstancias ecológicas, que puede ser muy focal y que depende de las variables climáticas. La encefalitis de California (EC), producida por virus del género *Bunyavirus,* es una enfermedad infantil frecuente del sistema nervioso central (SNC) que provoca casos todos los años, lo que hace que la EC sea la segunda enfermedad en relevancia de las viriasis transmitidas por mosquitos en Estados Unidos, sólo por detrás de la encefalitis por el virus del Nilo Occidental. El virus La Crosse (LAC) es responsable de la mayoría de los casos de EC, aunque el grupo de la EC está formado por otros virus relacionados antigénicamente, como los virus de California[2] y de Jamestown Canyon[3]. Aunque no son endémicos en América, los virus de la fiebre del valle de Rift (FVR)[4], de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC)[5] y Hantaan (HTN)[6] producen enfermedades agudas, graves y mortales, con manifestaciones hemorrágicas (fiebre hemorrágica con síndrome renal [FHSR]) en otros continentes. Hay virus emparentados con el HTN, aislado inicialmente en Corea en 1978, en roedores salvajes de toda Eurasia, donde también producen FHSR, y otros virus emparentados que se localizan en América (p. ej., virus Sin Nombre [VSN]) y que están implicados como causas de edema pulmonar grave y shock[6,7]. Las características destacadas de estos microorganismos, incluida la asignación a sus correspondientes géneros y las enfermedades asociadas, se resumen en la tabla 166-1. En la siguiente descripción, se hace hincapié sobre todo en los virus LAC y VSN, comparando sus propiedades con los virus HTN, FVR y FHCC cuando proceda. También se mencionan algunos microorganismos emergentes.

Características del virus

ESTRUCTURA, GENÉTICA Y RELACIONES ANTIGÉNICAS

La familia Bunyaviridae está formada por virus esféricos recubiertos por una membrana lipídica que miden de 90 a 110 nm de diámetro. Contienen tres segmentos de ARN de polaridad negativa que codifican seis proteínas o menos. El peso molecular de las proteínas y del ARN varía según el género, aunque el ARN pequeño codifica una nucleoproteína viral y el ARN de tamaño medio codifica dos proteínas de la cubierta glucosiladas[8]. Suelen encontrarse proteínas no estructurales, y se cree que el ARN grande codifica una polimerasa viral presente en los virus con cubierta lipídica. En general, las proteínas G1, G2, o ambas, son responsables de la neutralización viral, la fusión de las células infectadas y la hemaglutinación[8]. Se piensa que la proteína de la nucleocápside es la fuente fundamental de relaciones antigénicas observadas dentro de un mismo género y entre los distintos géneros de la familia. En general, la prueba de inmunofluorescencia (IF) es la que produce una mayor reacción cruzada con la inhibición de la hemaglutinación y, en concreto, las pruebas de neutralización son las más específicas. Esta última prueba es la más usada para distinguir los virus individuales. Los análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) se usan cada vez más para el diagnóstico de infecciones agudas o en resolución (inmunoglobulina M [IgM]) o para su identificación retrospectiva (IgG).

MORFOGENIA

La morfogenia del virus suele producirse dentro de la célula, de modo que los viriones maduran mediante gemación desde el complejo de Golgi y el retículo endoplásmico dentro de vesículas. Las excepciones son el virus FVR, que también sale por gemación a través de la membrana celular externa de los hepatocitos, y el VSN, que madura en la membrana citoplásmica[9].

Epidemiología

ECOLOGÍA BÁSICA Y DISTRIBUCIÓN

Virus de la encefalitis de California

El virus LAC es la principal causa viral de EC desde el punto de vista médico en Estados Unidos y su principal vector es *Aedes triseriatus,* un mosquito que vive en los bosques y se cría en los agujeros de los árboles de las regiones centrales y orientales del norte del país. El virus LAC se mantiene en este mosquito mediante transmisión transovárica, complementada con transmisión sexual intraespecífica y amplificación durante el verano por mosquitos que se alimentan de la sangre de ardillas listadas, ardillas comunes, zorros y marmotas con viremia[10,11].

Los mosquitos hembra infectados por cualquiera de estos mecanismos pueden transmitir el virus por una picadura. El virus sobrevive durante el invierno en los huevos de los mosquitos[12]. El virus LAC y la encefalitis humana que produce se reconocieron por primera vez en los valles del curso alto de los ríos Mississippi y Ohio. La mayor parte de los casos se han descrito en Wisconsin, Minnesota, Iowa, Indiana, Ohio e Illinois[13,14]. No obstante, la detección de la enfermedad en Virginia Occidental y Georgia[13] ha permitido averiguar que la transmisión del virus se produce en toda la zona oriental de Estados Unidos. Durante 2003-2007, Virginia Occidental tuvo el mayor número de casos (95) de Estados Unidos[15]. Varios estudios realizados en Tennessee indican la reciente extensión a ese estado[14]. Otros vectores sólo tienen una gran relevancia a nivel local. El mosquito asiático *Aedes albopictus* es un vector eficiente y puede dar lugar a transmisión horizontal y vertical en el laboratorio[16]. Sus hábitos de picadura intensamente antropófilos y su extensión documentada a áreas en las que el virus LAC es endémico son preocupantes, sobre todo debido a que el virus se ha aislado en *A. albopictus* recogidos sobre el terreno[17].

Otros virus productores de EC tienen ciclos ecológicos diferentes, debido a la transmisión transovárica en mosquitos, y la enfermedad en el ser humano es infrecuente y casi siempre leve[2,3].

Fiebre del valle del Rift y fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

El virus de la FVR se mantiene en África Subsahariana mediante transmisión transovárica en determinados mosquitos del género *Aedes,* que se reproducen en terrenos encharcados, sobre todo *Aedes mcintoshi*[18]. Los huevos infectados pueden permanecer latentes, aunque viables, en el suelo durante años mientras esperan lluvias abundantes para su posterior eclosión. Otros mosquitos tienen un papel significativo durante las epizootias y las epidemias; los ungulados domésticos grandes, como las ovejas y el ganado vacuno, actúan como amplificadores porque experimentan una viremia elevada durante la infección[19]. En 1977, se introdujo el virus en Egipto y produjo una enfermedad epidémica generalizada en seres humanos y animales domésticos; ha reaparecido en la década de 1990. Después de una extensa epidemia en Kenia en 1997-1998, se introdujo en la Península Arábiga, donde también produjo una enfermedad epidémica en animales y en seres

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 166-1 Algunas características de las enfermedades graves producidas por Bunyaviridae

Enfermedad	*Género y virus*	*Vector*	*Transmisión al ser humano*	*Patrón de la enfermedad e incidencia anual*	*Principales características clínicas*
Encefalitis de California	*Bunyavirus* La Crosse Encefalitis de California Jamestown Canyon	*Aedes triseriatus* Transmisión transovárica, amplificación por ardillas	Picadura del mosquito	Verano-otoño. Norte de Estados Unidos: 60-130 casos	Meningoencefalitis, crisis comiciales, edema cerebral
Fiebre del valle del Rift	*Phlebovirus* Fiebre del valle del Rift	*Aedes mcintoshi* Transmisión transovárica Transmisión horizontal en otros artrópodos	Picadura del mosquito. Aerosol o contacto con cadáveres recientes, animales domésticos	Endémica en la estación lluviosa en África Subsahariana: cientos de casos. Epidemias ocasionales asociadas a precipitaciones excepcionales	Enfermedad febril aguda, a veces con retinitis, fiebre hemorrágica o encefalitis
Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	*Nairovirus* Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	Garrapatas del género *Hyalomma* Amplificado por liebres, animales domésticos	Picadura de la garrapata, contacto con sangre de seres humanos o animales domésticos	Primavera-verano. Antigua Unión Soviética, Oriente Medio, África: 50-200 casos	Fiebre hemorrágica grave
Fiebre hemorrágica con síndrome renal	*Hantavirus* Hantaan Dobrava Seúl Puumala	Infección crónica del ratón listado, el ratón leonado, la rata y el topillo rojo	Aerosoles de los excrementos de los roedores	Endémica y epidémica. La estación depende de las condiciones locales. Asia, Europa: 100.000 casos	Fiebre, shock, hemorragia, insuficiencia renal
Síndrome pulmonar por hantavirus	*Hantavirus* Sin Nombre Otros	Infección crónica del ratón ciervo y de otros roedores	Aerosoles de los excrementos de los roedores	Descubierto en 1993. Docenas de casos anuales en Norteamérica y Sudamérica	Fiebre, shock, edema pulmonar

humanos[20,21]. Las intensas precipitaciones en África Oriental causaron una gran epidemia recurrente en 2006-2007[22]. Es probable que otras áreas receptivas, como Norteamérica, se vean abocadas al mismo destino si se produce una introducción del virus[4].

El virus de la FHCC se transmite por garrapatas. Los principales vectores pertenecen al género *Hyalomma*. Los estadios inmaduros se alimentan de la sangre de liebres, erizos y aves terrestres, mientras que los adultos parasitan a animales salvajes y domésticos de gran tamaño. El virus tiene una amplia distribución en el suroeste de Rusia, los Balcanes, Oriente Medio, Asia Central, el oeste de China y África[5].

Hantavirus

Estos microorganismos parasitan sobre todo a roedores salvajes e insectívoros[6]. Por lo tanto, los hantavirus son la excepción a la regla general de que los miembros de la familia Bunyaviridae son virus transmitidos por artrópodos. Aunque se ha demostrado que muchas especies de roedores de todo el mundo están infectadas, cada una de las especies víricas reconocidas en la actualidad tiene una única especie de roedor que actúa como huésped principal. Esta especie desarrolla una infección crónica a pesar de una respuesta inmunitaria que elimina la viremia, y sus miembros excretan virus por la orina y la saliva durante semanas o meses[23,24]. Los mecanismos de transmisión intraespecífica dependen en gran medida de la transmisión sexual entre animales sexualmente maduros[6,24]. El virus HTN, que es la causa de la grave fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) en Corea, China y el este de Rusia, es transmitido por el ratón listado, *Apodemus agrarius*[6]. *A. agrarius* se encuentra en tierras de cultivo de seres humanos o en sus proximidades; las estaciones de reproducción de los roedores y las prácticas agrícolas humanas hacen que haya picos de la enfermedad en otoño y primavera[8,25,26]. El virus Dobrava, asociado a *Aedes flavicollis,* es la principal causa de FHSR grave en los Balcanes, y otros virus relacionados originan una enfermedad también grave en otras áreas de la antigua Unión Soviética. Otro hantavirus, el virus Seúl, se encuentra en todo el mundo en *Rattus norvegicus.* Aunque el virus se encuentra en cualquier lugar donde esté el reservorio (la rata de alcantarilla), la enfermedad se ha identificado pocas veces, o ninguna, en Estados Unidos.

Los topillos rojos, *Clethrionomys glareolus,* son los reservorios y vectores del virus Puumala, la causa de una forma más leve de FHSR denominada *nefropatía epidémica* en Escandinavia, el oeste de la antigua Unión Soviética y Europa. Estos pequeños roedores se encuentran en bosques y en setos de campos de labor, tienen poblaciones muy fluctuantes y se dispersan por jardines rurales y suburbanos, así como en viviendas, sobre todo en el otoño y el invierno de los años en los que sus poblaciones alcanzan máximos[25,26].

Muchos roedores nativos de Norteamérica y Sudamérica (familia Muridae, subfamilia Sigmodontinae) albergan hantavirus distintos desde el punto de vista filogenético asociados al síndrome pulmonar por hantavirus (SPH)[27]. El SPH es una enfermedad americana y es probable que sea más relevante en Sudamérica que en Norteamérica. El virus norteamericano principal es el VSN. El reservorio del VSN es el ratón ciervo, *Peromyscus maniculatus,* una especie muy extendida en Estados Unidos, que entra fácilmente en los hogares y en otras estructuras. En la costa este de Estados Unidos, el virus de Nueva York, muy relacionado, produce una infección crónica del ratón de patas blancas, *Peromyscus leucopus.* Otros virus con una relación un poco más distante son los virus Bayou y de Black Creek Canal, que se encuentran en la zona sur de Estados Unidos y en Florida, respectivamente, y que se asocian a cierto grado de insuficiencia renal en el cuadro clínico. El virus sudamericano principal es el virus de los Andes, que es una causa frecuente de enfermedad en Argentina y Chile, además de ser el único hantavirus para el que se ha documentado transmisión interpersonal[27].

TRANSMISIÓN AL SER HUMANO

Virus de la encefalitis de California

La transmisión del virus LAC se produce por la picadura de mosquitos hembra que tienen infección vírica de las glándulas salivales. La infección del ser humano se produce sobre todo en verano y a comienzos de otoño en personas que entran en áreas forestales para realizar actividades de ocio o en personas que viven cerca de los bosques. Los mosquitos *A. triseriatus* recorren una gran distancia desde el bosque a través de terreno abierto en busca de comida (sangre) y pueden crecer de forma eficaz en algunos contenedores manufacturados, como neumáticos abandonados, lo que acerca los mosquitos al lugar donde viven los seres humanos[28].

Fiebre del valle del Rift y fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

En África, la FVR tiene dos mecanismos principales de transmisión. Se sabe que es una enfermedad de granjeros, veterinarios y trabajadores de mataderos que tienen un contacto estrecho con la sangre vertida por el ganado doméstico enfermo, o por los cadáveres frescos que contienen una elevada concentración de virus[19]. Otra vía de transmisión esencial a los seres humanos es por picaduras de mosquito, sobre todo durante las epidemias. Los años ocasionales de precipitaciones

intensas activan los huevos latentes infectados por vía transovárica, y otros vectores secundarios diseminan el virus ampliamente[4,19]. El virus de la FHCC infecta a los seres humanos sobre todo por la picadura de las garrapatas adultas del género *Hyalomma*. Los ordeñadores y los pastores son víctimas con frecuencia. Se ha implicado a ovejas y vacas con viremia asintomática en la transmisión a trabajadores de mataderos, incluso fuera de áreas endémicas conocidas[29], y asimismo es peligroso aplastar las garrapatas infectadas. La sangre de pacientes con viremia elevada también ha producido varios brotes nosocomiales alarmantes con fallecimientos de personal médico, sobre todo cuando no se sospechaba el diagnóstico correcto del caso índice[30-32].

Hantavirus

Se piensa que los aerosoles de orina y tal vez de heces de roedor contaminadas por el virus representan el principal vehículo de la transmisión de los hantavirus; la enfermedad también se ha producido después de la mordedura de roedores infectados (la saliva contiene virus)[6,33]. Las infecciones por los géneros *Apodemus* y *Clethrionomys* se producen sobre todo en personas que visitan o trabajan en bosques y granjas. Dependiendo de las circunstancias, la incidencia puede ser máxima en verano u otoño y al comienzo del invierno. La enfermedad es máxima en los años en los que hay muchos roedores, cuando los habitantes de zonas suburbanas pueden estar expuestos a la dispersión de los roedores infectados[6,25-27,34].

Se puede producir infección por el virus Seúl a partir de *Rattus norvegicus* en granjas y en áreas residenciales. De hecho, varios casos de FHSR cuyo rastro se siguió hasta residentes de áreas urbanas de Seúl, Corea, que no habían viajado, fueron los primeros indicios sobre la existencia del virus. La enfermedad transmitida por ratas tiene una llamativa prevalencia estacional (invierno-primavera) en China y Rusia[34]. Además, algunos casos de infección, de enfermedad en seres humanos e incluso de fallecimiento se han vinculado a ratas de laboratorio infectadas en Corea, Japón, Bélgica, Francia y Reino Unido[33]. Las colonias de ratas parecen adquirir el virus por la introducción de ratas de laboratorio infectadas o por contacto con ratas salvajes portadoras del virus. En Estados Unidos no se ha producido este problema porque los lotes de ratas importados para la investigación nacen por cesárea y se mantienen las protecciones de contacto.

Los ratones ciervo son numerosos y entran fácilmente en las viviendas humanas y en edificaciones anexas, sobre todo cuando las poblaciones de ratones son abundantes, o en otoño, cuando el alimento y el refugio son escasos. Las poblaciones numerosas de roedores dieron lugar a una gran cantidad de casos en el suroeste de Estados Unidos en el verano de 1993 y permitieron el primer descubrimiento del virus. La mayoría de los años en los que ha habido epidemia de hantavirus se han asociado a un aumento de las poblaciones de roedores[6,26,27].

Manifestaciones clínicas

VIRUS DE LA ENCEFALITIS DE CALIFORNIA

La infección del ser humano por los virus de la EC es asintomática la mayoría de las veces. Sin embargo, después de un período de incubación de 3-7 días, los pacientes pueden tener una enfermedad febril leve, encefalitis o meningoencefalitis. Más del 90% de los casos de enfermedad aguda del SNC causada por el virus LAC se producen en niños menores de 15 años; los varones se afectan con más frecuencia que las mujeres y la mortalidad de la enfermedad aguda del SNC es de alrededor del 1%[1,13,35-37]. La infección por el virus LAC ha producido encefalitis en un adulto inmunodeprimido con una manifestación similar a la encefalitis herpética[36]. Es difícil establecer la distinción clínica y anatomopatológica entre la EC y otras infecciones víricas agudas del SNC. Su gravedad puede variar desde una meningitis aséptica leve hasta una enfermedad grave similar a la encefalitis herpética. La tomografía computarizada muestra anomalías en una pequeña proporción de casos, la resonancia magnética es positiva en ocasiones, y ambas pueden mostrar alteraciones focales[13]; el electroencefalograma suele ser anómalo y con frecuencia muestra alteraciones focales, incluso con descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (DELP) que hacen sospechar una encefalitis herpética[37]. Las DELP suelen localizarse en el lóbulo temporal y se asocian a una enfermedad más grave (crisis comiciales, intubación, estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos) y a secuelas (epilepsia, déficits cognitivos y de la memoria)[38]. La mayoría de los pacientes tienen fiebre, cefalea, náuseas y vómitos. Puede haber letargo, afasia, incoordinación y alteraciones motoras focales, e incluso parálisis, aunque el hallazgo grave más notable son las crisis comiciales, que aparecen en alrededor de la mitad de los casos. El líquido cefalorraquídeo suele mostrar una pleocitosis moderada (<100 leucocitos/mm^3), en ocasiones con predominio granulocítico, y hay una concentración de proteínas normal o ligeramente elevada. No es infrecuente la leucocitosis periférica mayor de 15.000 leucocitos/mm^3. Aunque la mayoría de los pacientes se recupera sin complicaciones, el 75% tiene anomalías electroencefalográficas de 1 a 5 años después, el 10% presenta labilidad emocional persistente y la epilepsia es un problema crónico en el 6-10% de todos los casos diagnosticados. El déficit neurológico franco es infrecuente, aunque se producen casos[35]. Por tanto, las secuelas de la encefalitis de La Crosse pueden ser más graves de lo que suele pensarse. Recientemente, se ha descrito una posible infección congénita por el virus LAC, sin alteraciones evidentes en un lactante recién nacido. La infección por el virus LAC durante la gestación se ha asociado a efectos teratógenos en conejos, jerbos y ovejas[39-41].

FIEBRE DEL VALLE DEL RIFT Y FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO

La infección por el virus de la FVR en seres humanos produce una enfermedad febril inespecífica en la mayor parte de los casos. Alrededor del 10% de los pacientes tienen retinitis macular y perimacular, así como vasculitis, que pueden producir pérdida de visión permanente. Hasta en el 1% de las infecciones puede producirse una enfermedad fulminante con hemorragia, ictericia y hepatitis al final de un episodio febril de 3-6 días, con una mortalidad elevada[42]. Otras infecciones (<1%) producen encefalitis grave, con frecuencia mortal, relacionada directamente con la invasión del SNC por el virus.

La FHCC es una fiebre hemorrágica grave con shock, coagulación intravascular diseminada, hemorragia extensa frecuente y trombocitopenia grave[5,30-32]. El virus infecta el sistema reticuloendotelial y con frecuencia afecta de forma extensa a los hepatocitos, lo que produce hepatitis ictérica[43]. La mortalidad varía entre el 20% y el 35%. El virus se distribuye desde China occidental hasta el oeste a través de las repúblicas de Asia Central, Oriente Medio, los Balcanes y toda África. Hay grupos filogenéticos geográficos diferentes, con la posibilidad de que se produzca recombinación génica y transporte a distancia, aunque se sabe relativamente poco sobre su relación con la virulencia[44].

HANTAVIRUS

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

Los datos fundamentales de la infección clínica por los virus HTN, Dobrava, Seúl y Puumala, así como por otros hantavirus de Eurasia, consisten en fiebre, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, cuya traducción anatomopatológica es una nefritis intersticial aguda. El período de incubación suele ser de 2 semanas, pero puede variar desde 5 hasta 42 días. En la forma grave de la FHSR, como la infección causada por los virus HTN y Dobrava en Europa, los pacientes que sobreviven a la enfermedad florida pasan por las fases clínicas febril (tóxica), hipotensiva, oligúrica y poliúrica, y pueden tardar semanas o meses en recuperarse de la astenia general[45-47].

En la fase tóxica, los pacientes refieren cefalea, dolor abdominal y lumbalgia, mareo y con frecuencia visión borrosa[42-45]. Aparece inyección conjuntival y petequias en la parte superior del tronco y el paladar blando. De forma característica, se observa un eritema en el tórax y en la cara que se blanquea con la presión. La cifra de leucocitos es normal o, con más probabilidad, está elevada, a menudo por encima de 20.000/mm^3. El recuento diferencial muestra desviación izquierda, células mieloides inmaduras y linfocitos atópicos, además de confirmar la reducción del recuento de trombocitos. Al final del período febril (4-7 días) muchos pacientes tienen un shock clínico grave. Los que sobreviven deben pasar después por grados variables de insuficiencia renal, que pueden presentar anuria, oliguria, diátesis hemorrágica en las mucosas, alteraciones electrolíticas y acidobásicas, hipertensión y neumonitis complicada por edema pulmonar. Después de 3-10 días, comienza la poliuria, con las consiguientes alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico. La tasa de letalidad de la FHSR grave producida por los virus Hantaan y Dobrava

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

es en promedio de alrededor del 5%: un tercio durante las fases de shock y dos tercios (accidente cerebrovascular y edema pulmonar) durante las fases renales de la enfermedad. Las alteraciones hemodinámicas se deben al síndrome de fuga capilar aguda masiva de causa incierta y a mecanismos inductores del shock que también se conocen mal. Las lesiones renales predominan en los túbulos medulares y es posible que se relacionen con factores hemodinámicos sistémicos e intrarrenales, así como con la influencia de cininas y citocinas liberadas por mecanismos inmunopatológicos[48].

La forma más leve de la FHSR producida por el virus Puumala, y que suele denominarse nefropatía epidémica, pocas veces es hemorrágica y es mortal en menos del 1% de los casos clínicos. Puede haber dolor abdominal e hipostenuria. Hasta el 90% de las infecciones por el virus Puumala son asintomáticas. Aunque la proteinuria, la elevación de la concentración de creatinina y la leucocitosis son frecuentes, son mucho menos intensas que en la infección por el virus HTN.

El virus Seúl también produce una FHSR de gravedad leve o moderada en Eurasia, con una afectación hepática más prominente que en la FHSR clásica[45].

Síndrome pulmonar por hantavirus

El SPH comienza con un pródromo febril, seguido por un aumento intenso de la permeabilidad vascular pulmonar y shock[48-50]. Si se trata la hipoxia y la enfermedad no es mortal, la fuga vascular revierte en pocos días y la recuperación es casi completa, aunque se ha sugerido que se producen secuelas renales y de otro tipo[51]. Los primeros síntomas son fiebre de inicio súbito y mialgias generalizadas. Este pródromo se parece a las fases iniciales de la FHSR y también se puede acompañar de dolor abdominal y trastornos digestivos[49]. Unos 4-5 días después (intervalo de 1-10 días) el paciente presenta síntomas respiratorios, que suelen consistir en tos moderada y disnea. La exploración puede ser anodina, aunque suele haber fiebre, taquicardia y taquipnea, tal vez con hipotensión leve. Las alteraciones de laboratorio que se encuentran con frecuencia en este momento o que aparecen en los 1-2 días siguientes consisten en elevación del hematocrito, leucocitosis y/o desviación izquierda, linfocitos anómalos (atípicos) y células mieloides inmaduras en el frotis, trombocitopenia leve, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada y elevación leve de la concentración de aspartato aminotransferasa y lactato deshidrogenasa. En algunos casos hay aumentos leves de las concentraciones séricas de creatinina y proteinuria[27], aunque las lesiones renales graves que aparecen en la FHSR no son una característica frecuente de este síndrome[48,52]. La afectación respiratoria puede progresar desde una desaturación leve con edema pulmonar intersticial hasta edema pulmonar florido con insuficiencia respiratoria en cuestión de horas[50,53]. Se debe sospechar un SPH cuando un adulto por lo demás sano presente edema pulmonar sin causa aparente o se sospeche que tenga un síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto sin que exista alguna de las causas conocidas de este síndrome; la trombocitopenia y la disminución del recuento plaquetario son hallazgos especialmente útiles en las fases tempranas de la evolución de la enfermedad[50]. La oxigenación con membrana extracorpórea puede mejorar la supervivencia, aunque nunca se ha estudiado en un ensayo clínico controlado[54].

Los hallazgos histopatológicos de infiltrados intersticiales de linfocitos T y edema pulmonar alveolar sin necrosis marcada ni infiltrado de leucocitos polimorfonucleares, más la rápida resolución de la lesión indican que la principal alteración puede ser la inducción de un aumento de la permeabilidad vascular funcional por un mecanismo inmunopatológico[52,55].

Diagnóstico

El diagnóstico de la EC es inmunológico, porque el virus no está presente en la sangre ni en las secreciones durante la fase de enfermedad clínica del SNC. El diagnóstico se puede realizar de forma rápida y específica con pruebas de ELISA para detectar anticuerpos IgM antivíricos en la sangre y el líquido cefalorraquídeo, que casi siempre son positivos en el momento del ingreso[13,56]. Se ha autorizado una prueba de IF indirecta para detectar anticuerpos IgG e IgM frente al virus LAC y puede ser útil para el diagnóstico[14]. En casi todos los pacientes con hantavirus se pueden detectar anticuerpos IgM e IgG mediante ELISA cuando ingresan en el hospital[4,6,46]. Los hantavirus se pueden recuperar sólo con dificultad en cultivo celular y en huéspedes animales[24], aunque el microorganismo se puede detectar en la sangre y en los tejidos mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa o en tejidos mediante tinción inmunohistoquímica[6,7,52,55].

Los virus de la FVR y de la FHCC se recuperan con facilidad de la sangre de los pacientes con enfermedad aguda en cultivos celulares o en ratones lactantes. La prueba de ELISA para la detección de antígenos es útil para el diagnóstico, sobre todo en los casos graves. La reacción en cadena de la polimerasa es más sensible y mantiene la especificidad. Los anticuerpos detectables mediante diversos métodos suelen aparecer en los 5-14 días siguientes al inicio, lo que coincide con la mejoría clínica. La detección de anticuerpos IgM mediante ELISA es un método fiable y definitivo[5,6,19,29,30]. Debido al riesgo que plantean los aerosoles para el personal de laboratorio, las muestras de pacientes en fase aguda se deben manipular con precaución y los intentos de aislar estos dos microorganismos se deben restringir a centros con las máximas medidas de seguridad.

Prevención y tratamiento

Con la excepción del virus de la FVR, para el que se está investigando una vacuna con virus inactivados y una vacuna con virus vivos atenuados[57], la prevención de estas enfermedades se consigue sólo con métodos personales (p. ej., evitando el contacto con roedores, utilizando repelentes de mosquitos y garrapatas) y, quizá en el caso del virus La Crosse, mediante la eliminación de los contenedores fabricados que permiten la acumulación de mosquitos, junto con la aerosolización aérea de insecticidas de liberación lenta sobre áreas forestales donde se sabe que hay una reproducción de elevado nivel de *A. triseriatus*[58].

La ribavirina, un análogo de guanosina, fue eficaz en el tratamiento de la FHSR en un estudio con doble enmascaramiento y controlado con placebo en China, en el que se usó la pauta posológica intravenosa establecida para la fiebre de Lassa (v. cap. 167). La monitorización intensiva y la diálisis frecuente, incluso sin ribavirina, se asocian a una mortalidad muy baja. Los estudios in vitro y en animales de laboratorio indican que la ribavirina también podría ser eficaz en el tratamiento de la FVR y de la FHCC graves, y la experiencia clínica con el fármaco en la FHCC respalda su uso[59,60]. Un estudio sin enmascaramiento con ribavirina no mostró su eficacia en pacientes con SPH, tal vez porque el fallecimiento suele producirse en las primeras 24-48 horas del ingreso[51]. En todas las enfermedades graves por bunyavirus son esenciales los cuidados de soporte eficaces. En pacientes con EC es fundamental el tratamiento cuidadoso del coma, el edema cerebral y las crisis comiciales; existe el riesgo de un uso excesivo de fenobarbital en niños con status epiléptico[13,37,61]. El virus LAC es sensible in vitro a la ribavirina, y se ha descrito el tratamiento de un caso atípico diagnosticado mediante biopsia cerebral[61]. En el tratamiento precoz de los pacientes con enfermedades por hantavirus, se debe evitar la administración excesiva de líquidos en estos pacientes febriles con hemoconcentración e hipotensión. La fuga vascular produce extravasación hacia los tejidos retroperitoneales (FHSR) o el pulmón (SPH); se deben utilizar fármacos cardiotónicos en fases tempranas, debido al perfil hemodinámico de disminución del gasto cardíaco y aumento de la resistencia vascular sistémica[48]. Los pacientes con FHSR grave pueden precisar hemodiálisis o diálisis peritoneal durante la fase oligúrica, y puede ser útil la administración de proteínas plasmáticas y/o de sangre completa para tratar la hemorragia y/o el shock, en ésta y en otras fiebres hemorrágicas. No se recomienda la heparina para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada sospechada o incipiente en la FHSR. Los pacientes con FHSR leve por el virus Puumala pocas veces precisan diálisis.

Otros virus de interés de la familia Bunyaviridae

VIRUS DE JAMESTOWN CANYON

Este bunyavirus del grupo California tiene más relevancia de lo que se había reconocido con anterioridad y se ha implicado en varios casos de

encefalitis en adultos[2]. Los anticuerpos no suelen buscarse en pacientes con encefalitis, y presentan reactividad cruzada con los antígenos de otras EC en algunas pruebas. Tiene una distribución amplia en Norteamérica y se transmite por *Culiseta inornata* y por varias especies de mosquitos *Aedes*. Además, se sospecha que las poblaciones de ciervos de cola blanca, que se están expandiendo, son el amplificador vertebrado[62].

VIRUS OROPOUCHE

Se trata de otro bunyavirus (del grupo Simbu) que ha producido epidemias en pueblos y ciudades de Brasil, Panamá y Perú, aunque tiene también una distribución mucho más amplia en la selva[63,64]. La infección del ser humano da lugar al inicio agudo de fiebre con escalofríos, cefalea, mialgias y a menudo vómitos y artralgias. Se han descrito casos de meningitis aséptica. La enfermedad es autolimitada, aunque puede haber astenia y artralgias prolongadas. Se desconoce el ciclo forestal natural, aunque en áreas urbanas la estación lluviosa da lugar a la reproducción de mosquitos hematófagos, y las epidemias afectan a miles de seres humanos.

VIRUS TOSCANA

La clásicas fiebres por flebotomos (virus Sicilia y Nápoles) son enfermedades febriles agudas con cefalea y mialgias, que eran frecuentes en una amplia zona europea y asiática donde habitaba su vector, *Phlebotomus papatasi*, hasta que las campañas de fumigación con DDT frente al paludismo eliminaron casi por completo este flebotomo en la mayor parte de Europa. Otro flebotomo, *Phlebotomus perniciosus*, extiende el flebovirus Toscana, relacionado pero diferente, y que parece ser una causa destacada de enfermedad febril, meningitis aséptica y encefalitis leve en adultos y niños en el área de la Toscana, donde puede ser una etiología más frecuente de meningitis aséptica que los enterovirus[65,66]. Las infecciones del SNC son habituales en la distribución del vector alrededor del Mediterráneo, desde Chipre hasta Portugal y España, y son una causa común de enfermedad en viajeros que vuelven de dichas zonas[65,67,68].

VIRUS NGARI

Durante el brote de FVR de Kenia en 1997-1998, se aisló un virus perteneciente al género *Bunyavirus* a partir de supuestos casos de fiebre hemorrágica, y la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa fue positiva en 12 sueros. El virus tenía los segmentos S y L del ARN del virus Bunyamwera, aunque el segmento M procedía de otro bunyavirus, el virus Ngari[69]. Por tanto, se debe sospechar este virus en epidemias de otras fiebres hemorrágicas virales y es un ejemplo aleccionador de la aparición de nuevos patógenos mediante recombinación génica viral[70].

BIBLIOGRAFÍA

1. Peters CJ, Le Duc JW. Bunyaviridae. Bunyaviruses, phleboviruses, and related viruses. In: Belshe RB, editor. *Textbook of Human Virology*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1991:571.
2. Eldridge BF, Glaser C, Pedrin RE, et al. The first reported case of California encephalitis in more than 50 years. *Emerg Infect Dis* 2001;7:451-2.
3. Huang CW, Campbell L, Grady I, et al. Diagnosis of Jamestown Canyon encephalitis by polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:1294-7.
4. Peters CJ. Emergence of Rift Valley fever. In: Saluzzo JF, Dodet B, editors. *Factors in the Emergence of Arbovirus Diseases*. Paris: Elsevier; 1997:253.
5. Swanepoel R. Crimean-Congo haemorrhagic fever. In: Palmer SR, Soulsby EJL, Simpson DIH, editors. *Zoonoses*. Oxford: Oxford University Press; 1998:461-70.
6. Peters CJ, Mills JN, Spiropoulou C, et al. Hantavirus infections. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases – Principles, Pathogens and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006: 762-780.
7. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993;**262**:914-7.
8. Schmaljohn C. Bunyaviridae. the viruses and their replication. In: Knipe D, Howley P, editors. *Fields' Virology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins; 2007:1741-90.
9. Goldsmith CS, Elliott LH, Peters CJ, et al. Ultrastructural characteristics of Sin Nombre virus, causative agent of hantavirus pulmonary syndrome. *Arch Virol* 1995;**140**:2107.
10. Thompson WH. Vector-Virus Relationship. In: Calisher CH, Thompson WH, editors. *California Serogroup Viruses, Proceedings of an International Symposium*. New York: Alan R Liss; 1983:57.
11. Yuill TM. The role of mammals in the maintenance and dissemination of La Crosse virus. In: Calisher CH, Thompson WH, editors. *California Serogroup Viruses, Proceedings of an International Symposium*. New York: Alan R Liss; 1983:77.
12. Watts DM, Thompson WH, Yuill TM, et al. Overwintering of La Crosse virus in *Aedes triseriatus*. *Am J Trop Med Hyg* 1974;**23**:694.
13. McJunkin JE, Khan RR, Tsai TF. California-La Crosse encephalitis. *Infect Dis Clin North Am* 1998;**12**:83.
14. Jones TF, Erwin PC, Craig AS, et al. Serological survey and active surveillance for La Crosse virus infections among children in Tennessee. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:1284-7.
15. Centers for Disease Control, Prevention. Possible congenital infection with La Crosse encephalitis virus—West Virginia, 2006-2007. *MMWR* 2009;**58**:4-7.
16. Cully JF, Streit TG, Geard PB. Transmission of La Crosse virus by four strains of *Aedes albopictus* and from the eastern chipmunk (Tamias striatus). *J Am Mosquito Control Assoc* 1992;**8**:237.
17. Gerhardt RR, Gottfried KL, Apperson CS, et al. First isolation of La Crosse virus from naturally infected *Aedes albopictus*. *Emerg Infect Dis* 2001;7:807-11.
18. Lithicum KJ, Davies FG, Kairo A, et al. Rift Valley fever virus (family Bunyaviridae, genus *Phlebovirus*).Isolation from Diptera collected during an interepizootic period in Kenya. *J Hyg (Lond)* 1985;**95**:197.
19. Swanepoel R, Coetzer JAW. Rift Valley fever. In: Coetzer JAW, Tustin RC, editors. *Infectious Diseases of Livestock*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2004:1037-70.
20. Woods CW, Karpati AM, Grein T, et al. An outbreak of Rift Valley fever in Northeastern Kenya, 1997-98. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:138-44.
21. Fagbo SF. The evolving transmission pattern of Rift Valley fever in the Arabian Peninsula. *Ann N Y Acad Sci* 2002;**969**:201-4.
22. Bird BH, Githinji JW, Macharia JM, et al. Multiple virus lineages sharing recent common ancestry were associated with a large Rift Valley fever outbreak among livestock in Kenya during 2006-2007. *J Virol* 2008;**82**:11152-66.
23. Lee HW, Lee PW, Baek LJ, et al. Intraspecific transmission of Hantaan virus, etiotogic agent of Korean hemorrhagic fever, in the rodent *Apodemus agrarius*. *Am J Trop Med Hyg* 1981; **30**:1106.
24. Hutchinson KL, Rollin PE, Peters CJ. Pathogenesis of a North American hantavirus, Black Creek Canal virus, in experimentally infected *Sigmodon hispidus*. *Am J Trop Med Hyg* 1998; **59**:58.
25. Korpela H, Lahdevirta J. The role of small rodents and patterns of living in the epidemiology of nephropathia epidemica. *Scand J Infect Dis* 1978;**10**:303.
26. Niklasson B, Hornfeldt B, Lindkvist A, et al. Temporal dynamics of Puumala virus antibody prevalence in voles and of nephropathia epidemica incidence in humans. *Am J Trop Med Hyg* 1995;**53**:134.
27. Peters CJ. Hantavirus pulmonary syndrome in the Americas. In: Scheld WM, Craig WA, Hughes JM, editors. *Emerging Infections II*. Washington: DC: ASM Press; 1998:7-64.
28. Mather TN, DeFoliart GR. Dispersion of gravid *Aedes triseriatus* (Diptera: Culcicidae) from woodlands into open terrain. *J Med Entomol* 1984;**21**:384.
29. Rodriguez LL, Maupin GO, Ksiazek TG, et al. Molecular investigation of a multisource outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**57**:512.
30. Burney MI, Ghafoor A, Saleen M, et al. Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever—Congo virus in Pakistan. *January 1976. Am Trop Med Hyg* 1980;**29**:941.
31. Van Eeden PJ, Joubert JR, van de Wal BW, et al. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg hospital. I. Clinical features. *S Afr Med J* 1985;**68**: 711-7.
32. Papa A, Bino S, Llagami A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania. 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; **21**:603-6.
33. Kawamata J, Yamanouchi T, Dohmae K, et al. Control of laboratory acquired hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Japan. *Lab Anim Sci* 1987;**37**:431.
34. Chen HX, Qiu FX, Dong BJ, et al. Epidemiologic studies in hemorrhagic fever with renal syndrome in China. *J Infect Dis* 1986;**154**:394.
35. McJunkin JE, los Reyes EC, Irazuzta JE, et al. La Crosse encephalitis in children. *N Engl J Med* 2001;**344**:801-7.
36. Wurtz R, Paleologos N. La Crosse encephalitis presenting like herpes simplex encephalitis in an immunocompromised adult. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:1113-4.
37. Deering WM. Neurological aspects and treatment of La Crosse encephalitis. In: Calisher CH, Thompson WH, editors. *California Serogroup Viruses. Proceedings of an International Symposium*. New York: Alan R Liss; 1983:187.
38. de los Reyes EC, McJunkin JE, Glauser TA, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges in La Crosse encephalitis, a worrisome subgroup: clinical presentation, electroencephalogram (EEG) patterns, and long-term neurologic outcome. *J Child Neurol* 2008;**23**:167-72.
39. Tsai TF. Congenital arboviral infections: something new, something old. *Pediatrics* 2006;**117**:936-9.
40. Osorio JE, Schoepp RJ, Yuill TM. Effects of La Crosse infection on pregnant domestic rabbits and Mongolian gerbils. *Am J Trop Med Hyg* 1996;**55**:384-90.
41. Edwards JF, Karabatsos N, Collisson EW, et al. Ovine fetal malformations induced by in utero inoculation with main drain, San Angelo, and Lacrosse viruses. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**56**:171-6.
42. Al Hazmi M, Ayoola EA, Abdurahman M, et al. Epidemic Rift Valley fever in Saudi Arabia: a clinical study of severe illness in humans. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:245-52.
43. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh W-J, et al. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in human tissues and pathogenic implications. *Arch Pathol Lab Med* 1997;**121**:839.
44. Deyde VM, Khristova ML, Rollin PE, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genomics and global diversity. *J Virol* 2006;**80**:8834-42.
45. Lee JS, Cho BY, Lee MC, et al. Clinical features of serologically proven Korean hemorrhagic fever patients. *Seoul J Med* 1980;**21**:163.
46. Earle DP. Symposium on epidemic hemorrhagic fever. *Am J Med* 1954;**16**:617.
47. Bruno P, Harrison HL, Brown J, et al. The protean manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome. A retrospective review of 26 cases from Korea. *Ann Intern Med* 1990; **113**:385.
48. Peters CJ, Simpson G, Levy H. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu Rev Med* 1999;**50**:531-45.
49. Duchin JS, Koster F, Peters CJ, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: clinical description of disease caused by a newly recognized hemorrhagic fever virus in the southwestern United States. *N Engl J Med* 1994;**330**:949.
50. Moolenaar RL, Dalton C, Lipman HB, et al. Clinical features that differentiate hantavirus pulmonary syndrome from three other acute respiratory illnesses. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:643.
51. Pergam SA, Schmidt DW, Nofchissey RA, et al. Potential renal sequelae in survivors of hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 2009;**80**:279-85.
52. Peters CJ, Khan AS. Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2002;**34**: 1224-31.
53. Ketai LH, Williamson MR, Telepak RJ, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: radiographic findings in 16 patients. *Radiology* 1994;**191**:665.
54. Dietl CA, Wernly JA, Pett SB, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with severe Hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;**135**:579-84.
55. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol* 1995;**146**:552.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

56. Calisher CH, Pretzman CI, Muth DJ, et al. Serodiagnosis of La Crosse virus infections in humans by detection of immunoglobulin M class antibodies. *J Clin Microbiol* 1986; **12**:667.
57. Pittman PR, Liu CT, Cannon TL, et al. Immunogenicity of an inactivated Rift Valley fever vaccine in humans: a 12-year experience. *Vaccine* 1999;**18**:181-9.
58. Francy DB. Mosquito control for prevention of California (La Crosse) encephalitis. In: Calisher CH, Thompson WH, editors. *California Serogroup Viruses. Proceedings of an International Symposium*. New York: Alan R Liss; 1983:365.
59. Peters CJ, Reynolds JA, Slone TW, et al. Prophylaxis of Rift Valley fever with antiviral drugs, immune serum, an interferon inducer, and a macrophage activator. *Antiviral Res* 1986;**6**:285.
60. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, et al. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1613-8.
61. McJunkin JE, Khan R, de los Reyes EC, et al. Treatment of severe La Crosse encephalitis with intravenous ribavirin following diagnosis by brain biopsy. *Pediatrics* 1997;**99**:261.
62. Andreadis TG, Anderson JF, Armstrong PM, et al. Isolations of Jamestown Canyon Virus (Bunyaviridae: Orthobunyavirus) from field-collected mosquitoes (Diptera: Culicidae) in Connecticut, USA: a ten-year analysis.1997-2006. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2008;**8**(2):175-88.
63. Watts DM, Phillips I, Callahan JD, et al. Oropouche virus transmission in the Amazon River basin of Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**56**:148.
64. Bernardes-Terzian AC, de-Moraes-Bronzoni RV, Drumond BP, et al. Sporadic oropouche virus infection, acre. *Brazil. Emerg Infect Dis* 2009;**15**(2):348-50.
65. Nicoletti L, Ciufolini MG, Verani P. Sandfly fever viruses in Italy (Review). *Arch Virol*. 1996:41.
66. Nicoletti L, Verani P, Caciolli S, et al. Central nervous system involvement during infection by Phlebovirus Toscana of residents in natural foci in central Italy (1977-1988). *Am J Trop Med Hyg* 1991;**45**:429.
67. Braito A, Ciufolini MG, Pippi L, et al. Phlebotomus-transmitted toscana virus infections of the central nervous system: a seven-year experience in Tuscany. *Scand J Infect Dis* 1998; **30**:505-8.
68. Echevarria JM, de Ory F, Guisasola ME, et al. Acute meningitis due to Toscana virus infection among patients from both the Spanish Mediterranean region and the region of Madrid. *J Clin Virol* 2003;**26**:79-84.
69. Gerrard SR, Li L, Barrett AD, Nichol ST. Ngari virus is a Bunyamwera virus reassortant that can be associated with large outbreaks of hemorrhagic fever in Africa. *J Virol* 2004;**78**: 8922-6.
70. Bowen MD, Trappier SG, Sanchez AJ, et al. A reassortant bunyavirus isolated from acute hemorrhagic fever cases in Kenya and Somalia. *Virology* 2001;**291**:185-90.

167

Virus de la coriomeningitis linfocitaria, virus de Lassa y fiebres hemorrágicas de Sudamérica

C. J. PETERS

La familia de los arenavirus se caracteriza porque sus miembros poseen ARN monocatenario, una morfología típica y por el empleo habitual de los roedores como reservorio viral. Entre estos virus se encuentran el de la coriomeningitis linfocitaria (CML), el virus de Lassa y los virus americanos que pertenecen al complejo Tacaribe. Los virus pueden dividirse en dos principales grupos filogenéticos y antigénicos que corresponden a: 1) CML, Lassa y familiares cercanos procedentes de roedores del Viejo Mundo (familia Muridae, subfamilia Murinae) y 2) el complejo Tacaribe constituido por ratones del Nuevo Mundo o americanos (familia Muridae, subfamilia Sigmodontinae); la correspondencia entre los orígenes filogenéticos de los huéspedes y de los virus sugieren una prolongada asociación y coevolución[1,2]. El complejo americano puede dividirse a su vez en tres variedades diferentes designadas como A, B y C. Los virus Tacaribe aislados en los murciélagos son los únicos miembros de la familia que no son conocidos como infección crónica inadvertida de los roedores. Varios de estos virus se asocian a enfermedades humanas significativas (tabla 167-1). El prototipo de la familia, el virus de la CML, fue aislado por primera vez en 1933 durante la inoculación seriada en monos de material humano obtenido de infecciones mortales en la primera epidemia documentada de encefalitis de San Luis[3]. Los virus Junin, Machupo, Lassa, Guanarito y Sabia se aislaron por primera vez de casos de enfermedad humana en 1958[4], 1963[5], 1969[6], 1989[7], 1990[8] y 2003[9], respectivamente.

Características virales

Los viriones son partículas redondas, ovaladas o pleomorfas que miden unos 110-130 nm de diámetro de media pero que pueden ir de los 50 a los 300 nm[10]. La envuelta viral se forma por gemación a partir de la membrana plasmática del huésped que incluye las glucoproteínas virales. La superficie de la partícula posee espículas de 6-10 nm y el interior muestra un número variable de gránulos densos característicos de 20-25 nm de diámetro, que se ha demostrado que son ribosomas de la célula huésped (fig. 167-1). Estas estructuras específicas que se parecen a granos de arena son las responsables del nombre que se le da a la familia (del latín, *arenosos*). Los arenavirus contienen un genoma con ARN segmentado con cadenas 31-S y 22-S. También tienen ARN ribosómicos del huésped de 28, 18 y de 4 a 6 S, pero no hay indicaciones de que tengan funcionalidad biológica.

El ARN S, o pequeño, de los arenavirus codifica tres proteínas del virión de una forma característica. En primer lugar, se lee la proteína de 60-70 kDa de la nucleocápside (N) en sentido negativo convencional y posteriormente se traduce un polipéptido precursor de una glucoproteína (GPC) a partir de ARN mensajero con sentido genómico. Este patrón se ha denominado «ambisentido» *(ambisense)*. A continuación, la proteína GPC se glucosila y se escinde para dar lugar a las proteínas de las espículas G1 y G2, por lo general de pesos moleculares de 35-45 y 40-60 kDa. El ARN L, o grande, de los arenavirus también es de tipo «ambisentido» y codifica una polimerasa viral de unos 200 kDa y una proteína con dominios de dedos de zinc[2]. La proteína Z es un componente relevante del virión para la gemación[11] y otras funciones intracelulares.

Se han localizado los epítopos implicados en la neutralización y en la lisis celular mediada por anticuerpos-complemento en las glucoproteínas virales, sobre todo en G1, que es además más variable desde el punto de vista genético y antigénico entre las especies virales[12,13]. La proteína con una mayor reactividad cruzada serológica es la N, que suele medirse en la prueba diagnóstica indirecta mediante anticuerpos fluorescentes (IFA). Los genes de N y GPC, y probablemente también de otras proteínas, codifican epítopos protectores reconocidos por los linfocitos T[13]. Los virus del Viejo Mundo y del clado C del Nuevo Mundo se unen a las células huésped a través de α-distroglucanos y posiblemente de otros receptores, y así los arenavirus patógenos americanos usan la transferrina humana como receptor[14]. Una vez unidos a la célula, los arenavirus se fusionan, se interiorizan y pierden su cubierta en el interior de un compartimento con pH ácido[12-16]. La replicación no suele acompañarse de efectos citopáticos patentes.

Epidemiología y epizootiología

Los arenavirus son parásitos de los roedores. Muestran una elevada especificidad para la especie de huésped y el reservorio de un determinado virus es una única especie de roedores. Se producen infecciones virales crónicas sin enfermedad evidente con liberación de virus en las excreciones, sobre todo en la orina, lo que da lugar a la transmisión al ser humano. En los roedores, tanto la transmisión vertical como la diseminación horizontal dentro de la propia especie son relevantes en diversos grados[2]. Así, la enfermedad humana por arenavirus viene determinada por la patogenicidad de los virus, por la distribución geográfica de un determinado roedor que actúa como reservorio y por factores ecológicos de roedores y humanos que permiten el contacto con virus excretados, sobre todo a través de orina en aerosoles.

CORIOMENINGITIS LINFOCITARIA

Aunque la infección por el virus de la CML puede darse en todo el mundo, la infección humana sólo se ha demostrado de forma concluyente en Europa y en América[17]. Además, en las regiones en las que se conoce la existencia del virus, la infección en las dos especies reservorio estrechamente relacionadas aunque no solapadas, *Mus domesticus* y *Mus musculus,* es altamente focal. Los estudios llevados a cabo en Boston y Washington D.C. mostraron una distribución heterogénea de ratones infectados por el virus en las viviendas[18,19]. De forma parecida, en Alemania, prevalecen tasas mayores de infección murina en las regiones del centro y del oeste que en las regiones del norte y del sur del país[20].

Los casos humanos de CML son más frecuentes en otoño. Este patrón es el resultado de los cambios estacionales en la densidad de población de los roedores y de la migración de los ratones a las casas y graneros con el tiempo frío. Además, podrían estar implicadas las diferencias estacionales en las tasas de infección de las especies de *Mus* o la distinta supervivencia de los virus excretados en relación con la temperatura y humedad relativa. Se ha demostrado que los arenavirus en aerosol sobreviven mejor con menos humedad[21]. Los casos de infección humana por ratones silvestres se producen en viviendas de bajo estándar como caravanas o en suburbios, la limpieza de graneros y cobertizos infestados de ratones y la llegada otoñal de ratones silvestres a los suburbios. La mayoría de las infecciones humanas por CML se producen en adultos jóvenes, aunque se pueden ver afectadas personas de cualquier edad.

La forma de transmisión en la mayoría de las infecciones humanas esporádicas no se conoce por completo; sin embargo, las observaciones experimentales y epidemiológicas han implicado a aerosoles, al contacto directo con roedores y las mordeduras por roedores (en ese orden) como los vehículos más probables[2,18,22,23]. El período de

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 167-1 Arenavirus y enfermedades humanas

Virus	*Enfermedad*	*Geografía*	*Reservorios*	*Patogenia*	*Tratamiento específico*	*Prevención*
Coriomeningitis linfocitaria	Meningitis aséptica y afectación de otros órganos	América del Norte y del Sur, Europa y cualquier sitio donde haya ratones *(Mus)*	*Mus domesticus* y *Mus musculus* (ratones domésticos)	Infecciones sistémicas; cuando se infecta el SNC se produce una enfermedad inmunopatológica del mismo	Ninguno	Control de ratones domésticos y evitar su contacto, en especial con embarazadas; control de proveedores de ratones y hámsteres
Lassa	Fiebre de Lassa	África occidental, en especial Sierra Leona, Guinea, Liberia y Nigeria	*Mastomis* (ratones con múltiples mamas)	Derrames vasculares, insuficiencia multiorgánica, shock, hemorragias y afectación del SNC, aunque no tan frecuente como en enfermedades de Sudamérica	Ribavirina intravenosa	Controlar y evitar el contacto con roedores puede ayudar; aislamiento estricto de pacientes hospitalizados
Junin	FH argentina	Pampa argentina	*Calomys musculinis*	Similar a la fiebre de Lassa, excepto que la encefalopatía y la trombopenia son frecuentes, así como las hemorragias	Plasma de convalecientes; la ribavirina posiblemente sea eficaz	Vacunas eficaces de virus vivos atenuados
Machupo	FH boliviana	Bolivia, departamento de Beni	*Calomys callosus*	Similar a la FH argentina	Ribavirina o suero de convalecientes	Eliminación de roedores domésticos; los resultados de laboratorio indican protección cruzada con la vacuna de Junin
Chapare	FH Chapare	Bolivia, departamento de Cochabamba	Desconocido	Desconocida; similitudes con la FH argentina o la infección por Sabia	Desconocido; se ha sugerido ribavirina	Desconocida
Guanarito	FH venezolana	Venezuela, estado de Portuguesa	*Zigodontomys brevicauda*	Similar a la FH argentina	Desconocido; se ha sugerido ribavirina o plasma de convalecientes	Desconocida; ¿control de roedores?
Sabia	FH brasileña	Brasil	Desconocido	Similitudes con la FH argentina; en un caso natural, el paciente presentó hepatitis grave	Desconocido; se ha sugerido ribavirina	Desconocida

FH, fiebre hemorrágica; SNC, sistema nervioso central.

incubación de la enfermedad humana por CML es variable, pero más frecuentemente oscila entre 5-10 días. Los pacientes que no consultan al médico por la enfermedad febril inespecífica inicial que comienza en ese momento, pero que posteriormente pueden acudir con meningitis aguda, suelen haber estado expuestos entre 2-3 semanas antes de que comiencen los signos neurológicos.

Aunque la mayoría de casos esporádicos de CML se atribuyen al contacto directo con ratones silvestres infectados, se han encontrado brotes de la enfermedad relacionados con ratones de laboratorio o hámsteres sirios *(Mesocricetus auratus)* infectados. Varios de estos casos fueron el resultado de la infección de hámster por virus de la CML a través de líneas celulares tumorales infectadas[24]. Se produjo una

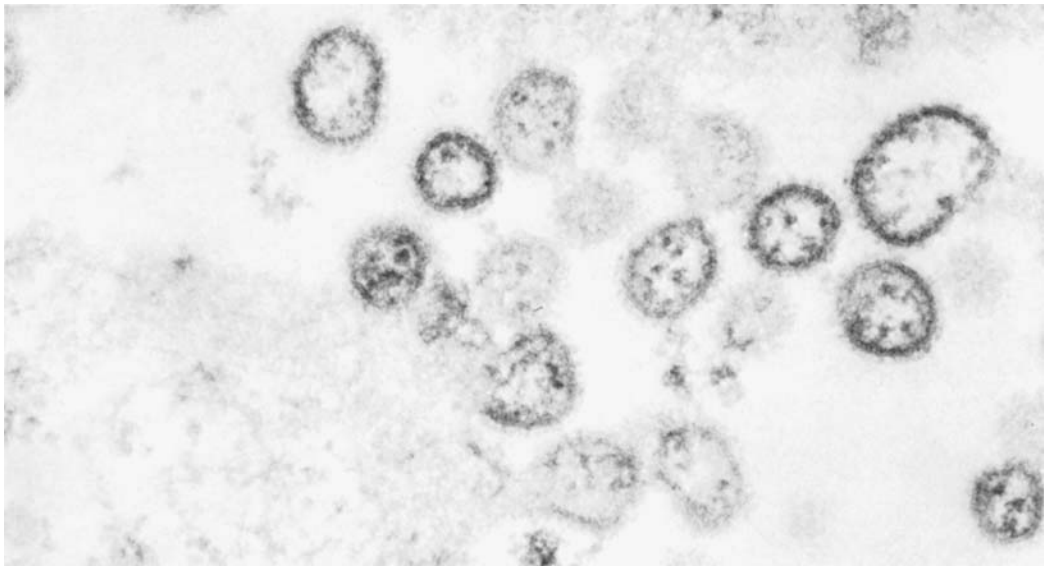


Figura 167-1 Virus de Lassa. Microfotografía electrónica del virus de Lassa en la envoltura de su primer pase en cultivo en células Vero; se pueden observar los gránulos electrodensos internos. (Aumento original ×121.000.)

epidemia por la infección crónica de ratones atímicos debido a tumores de hámsteres infectados mantenidos en congelación[24]. Otros brotes en Europa y Estados Unidos se debieron a la exposición doméstica a hámsteres usados como mascotas, adquiridos a criadores con colonias infectadas[25,26].

FIEBRE DE LASSA

La fiebre de Lassa es una enfermedad de África occidental; sin embargo, con la facilidad actual para los viajes internacionales, se puede encontrar en cualquier parte del mundo. Esta enfermedad se diferencia de otras infecciones por arenavirus por su capacidad ocasional de transmisión interpersonal. La fiebre de Lassa se identificó por primera vez en un hospital nigeriano en el que tres enfermeras desarrollaron la enfermedad de forma sucesiva[27]. Desde entonces se ha descrito una amplia transmisión, con brotes nosocomiales ocasionales descritos en Nigeria, Liberia, Sierra Leona y Guinea. Mediante estudios serológicos y con la aparición de casos ocasionales se ha demostrado su presencia en todos los países de África occidental entre Nigeria y Senegal. Sin embargo, África occidental representa tan sólo una pequeña parte del espectro de los roedores *Mastomys,* que actúan como reservorios virales[6], y se han encontrado distintas especies de ellos a lo largo de todo el continente al sur del desierto del Sahara. Se requieren más investigaciones para definir las especies del género *Mastomys* y sus virus, pero es sabido que al menos existen dos especies infectadas en Sierra Leona[28].

La mayoría de los brotes nosocomiales de fiebre de Lassa se han producido durante la estación seca (de enero a abril). La transmisión endémica se produce a lo largo de todo el año, con un mayor número de casos durante el período seco que durante el húmedo[28,29]. Ambos sexos y todas las edades se infectan por igual; en algunos pueblos de Sierra Leona, las tasas de infección pueden alcanzar el 10-20% anual. Basándose en datos serológicos, podría haber 20 infecciones leves o inadvertidas por cada caso hospitalizado[28]. Por el contrario, estudios retrospectivos llevados a cabo en misioneros blancos sugieren, aunque aún no haya podido probarse, que la infección se sigue a menudo de enfermedad grave o incluso mortal[30]. Los brotes suelen afectar a algunos trabajadores sanitarios debido a su contacto estrecho con los pacientes y sus líquidos corporales contaminados sin las barreras de protección durante su manipulación y por su residencia en zonas endémicas.

Las formas de transmisión del virus de Lassa no se conocen con precisión, pero casi con toda seguridad son múltiples. La transmisión endémica se relaciona con el contacto con roedores infectados mediante aerosoles o contacto directo y con mayor probabilidad con el contagio interpersonal en los hogares[31]. La caza de roedores como medio de alimentación complementario es otro factor de riesgo significativo de infección, hasta que los roedores son cocinados. Los *Mastomys* son roedores que se encuentran con frecuencia en las casas y en los matorrales cercanos. En algunas zonas se encuentran casi en todas las casas con elevadas tasas de infección[31], pero en otras la tasa de infección es menor y los roedores infectados tienden a agruparse en hogares concretos[32,33], lo que no difiere de la distribución del virus de la CML en el caso del *Mus* urbano[19]. Dada la gran capacidad de difusión de los ratones *Mastomys,* no se puede esperar que las campañas de control consigan prevenir la enfermedad, aunque los esfuerzos intensivos modélicos llevados a cabo en una población de Sierra Leona han logrado una reducción temporal a la cuarta parte de la transmisión al ser humano. En los brotes nosocomiales se han implicado la inoculación parenteral de líquidos corporales (p. ej., en caso de accidentes quirúrgicos o en necropsias), el contacto con líquidos corporales infectados y con aerosoles producidos por los pacientes[29]. Los casos terciarios y cuaternarios en los brotes son menos numerosos que los casos secundarios, lo que sugiere que sólo unos pocos pacientes resultan muy infecciosos.

Cuando la infección se transmite de forma interpersonal, el período de incubación varía entre 3 y 16 días (habitualmente de 7 a 12 días). Se asume que es similar en la infección transmitida por roedores.

OTROS ARENAVIRUS AFRICANOS

Otras especies de roedores africanos se encuentran infectadas por distintos arenavirus, pero hasta hace poco ninguna se había asociado con enfermedades humanas. En el año 2008, en Zambia, un agente comercial de safaris tuvo que ser evacuado a Sudáfrica al contraer una fiebre hemorrágica (FH) y falleció, al igual que tres casos secundarios. Un único caso terciario fue tratado con ribavirina, y al parecer sobrevivió[34]. El virus ha sido identificado como un arenavirus diferente y se le ha denominado virus Lujo, pero se dispone de poca información adicional. Aunque la cadena de contagio y la tasa de letalidad son alarmantes, la apreciación inicial de aquellos acontecimientos parecía similar a los del virus de Lassa, por lo que se necesita más información para evaluar el riesgo potencial de este nuevo virus.

FIEBRES HEMORRÁGICAS SUDAMERICANAS

Las FH de Sudamérica constituyen problemas locales de salud pública en Argentina, Bolivia y Venezuela, y están causadas por los virus Junin, Machupo y Guanarito. Otros arenavirus letales, los virus Sabia, se descubrieron en Brasil en 1990, en el estado de São Paulo, pero su impacto sanitario y sus reservorios aún no se conocen[8]. Un brote de casos de FH humanas en 2003-2004 permitió el aislamiento de otro patógeno humano nuevo, el arenavirus Chapare. Los aspectos de su huésped, la epidemiología y el cuadro clínico son incompletos, pero el Chapare se origina a mayor altitud cerca de Cochabamba, Bolivia, a 400 km del epicentro de la actividad del virus Machupo, que aparece en las tierras bajas del departamento boliviano de Beni[9].

En Argentina, el principal roedor que actúa como reservorio es *Calomys musculinus*[35]. La FH argentina se producía sobre todo en una zona en expansión de las pampas agrícolas ricas al norte de la provincia de Buenos Aires. Hoy en día se producen casos en una zona más extensa que comprende a dos provincias más, lo que pone en riesgo a 5 millones de personas. Las poblaciones de *Calomys* alcanzan su máxima densidad en los maizales durante el otoño austral (de febrero a mayo); por tanto, la enfermedad afecta sobre todo a varones dedicados a la cosecha del maíz. Se describen alrededor de 200-2.000 casos cada año y estas cifras no han variado sustancialmente a pesar de haber cambiado las técnicas manuales de cosecha por otras mecanizadas. La introducción de una vacuna eficaz ha tenido un marcado impacto sobre la incidencia de la enfermedad, que ha caído por debajo de los 100 casos anuales[36]. Se cree que la forma de transmisión más frecuente es por aerosoles infectados, aunque la contaminación de los alimentos y el contacto de los dedos con abrasiones con sangre y tejidos de roedores aplastados por la maquinaria también puede ser otro modo.

La FH boliviana se encuentra confinada a la sabana tropical del departamento de Beni en el nordeste de Bolivia. El pequeño roedor que actúa como reservorio, *Calomys callosus*[37] entra libremente en casas y jardines de estas regiones y la mayoría de las infecciones se adquieren en el hogar. La incidencia de casos es mayor entre abril y julio (final de la estación de lluvias y comienzo de la seca), pero la característica dominante del patrón epidemiológico es su agrupación en pequeños brotes en pueblos y ranchos distintos, con unos cuantos años posteriores de quiescencia. En las epidemias que se producen en los pueblos, se afectan por igual ambos sexos y todas las edades. En los ranchos remotos y en el campo predominan los pacientes varones adultos. Se cree que la transmisión se produce a través de aerosoles de roedores infectados o posiblemente por el contacto con comida contaminada por la orina de los roedores. Se ha descrito tanto la transmisión nosocomial[38] como interpersonal[39], aunque estas vías no son frecuentes.

Los mecanismos que subyacen a las variaciones anuales de la incidencia de la FH boliviana y argentina, así como a la extensión de la zona endémica en Argentina, se desconocen. La densidad de la población de roedores se correlaciona con la diseminación horizontal entre roedores y con las infecciones en el ser humano[40].

En el estado Portuguesa de Venezuela se detectaron casos de FH en septiembre de 1989. El agente causal, denominado virus Guanarito, nombre del municipio en el que se detectó la mayoría de los casos[7], tiene como reservorio al ratón de la caña *(Zigodontomys brevicauda)*[41]. La principal población afectada son los colonos que se desplazan a zonas de bosque deforestado para practicar agricultura minifundista. Los roedores portadores se encuentran bien adaptados a las praderas abiertas e invaden con facilidad campos, pastos y hábitats peridomésticos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El virus Sabia ha provocado una única infección humana natural que resultó mortal, así como dos infecciones en el laboratorio[8,42].

Tras las exposiciones parenterales, el período de incubación de la FH sudamericana puede ser de sólo 2-6 días. El intervalo estimado tras la exposición natural a los virus Junin o Machupo (y probablemente también a otros arenavirus sudamericanos) varía entre 5 y 19 días, con una moda de 7-12 días.

OTROS ARENAVIRUS

Se han descubierto diversos virus africanos relacionados con el de Lassa y con el de la CML (Mopeia, Mobala, Ippy), pero no se ha identificado ninguna enfermedad en humanos y, en muchos casos, ninguna infección humana. Se muestran atenuados en primates no humanos y en cobayas[1,2,43]. Del mismo modo, existe un grupo creciente de virus del complejo Tacaribe que no se han asociado a enfermedades en seres humanos tanto en Sudamérica como en Norteamérica[44]. Algunos de ellos han provocado infecciones humanas en el laboratorio sin inducir enfermedad (virus Pichinde), pero la mayoría se encuentran bajo estudio continuo, como el virus Whitewater Arroyo, posiblemente asociado con una enfermedad humana mortal en el oeste de Estados Unidos.

Patogenia

ROEDORES

La infección por arenavirus en los huéspedes roedores es crónica, pero benigna desde el punto de vista clínico. La edad del huésped, la ruta de infección y la especie del virus son variables significativas. En las infecciones murinas naturales por virus de la CML, los animales recién nacidos o los fetos desarrollan una viremia crónica, pero tienen un crecimiento y fertilidad normales; a pesar de la infección diseminada de muchos órganos, no hay una respuesta inflamatoria. La inoculación periférica en ratones adultos da lugar a una infección transitoria inmunizante.

Las cepas manipuladas en el laboratorio de virus de la CML muestran una patogenicidad diferente que las cepas endogámicas de ratones de laboratorio y esta infección ha sido fundamental para el estudio de la inmunopatología viral y de la función de los linfocitos T $CD8^+$. La infección de ratones recién nacidos causa una infección virémica crónica en la que la inmunidad mediada por linfocitos T se encuentra suprimida. Dependiendo del genotipo murino, se producen diversas cantidades de anticuerpos antivirales que forman complejos con los antígenos virales, lo que causa una glomerulonefritis crónica[45]. La inoculación artificial intracerebral en ratones adultos produce una coriomeningitis aguda letal con un infiltrado mononuclear extenso mediado por linfocitos T citotóxicos inmunitarios[46].

Las respuestas de los roedores *Calomys,* que actúan como reservorio natural, infectados experimentalmente con los virus Junin o Machupo se asemeja en cierto modo a las observadas en la asociación ratón-virus de la CML[2,35,37]. Las diferencias consisten en que la infección letal no puede inducirse por ninguna vía y a ninguna edad, no se puede demostrar la presencia de complejos antígeno-anticuerpo y algunos roedores adultos desarrollan una infección viral crónica exactamente igual a la que se observa en ratones muy jóvenes inoculados con CML. Además, la infección crónica por el virus Machupo induce una anemia hemolítica microcítica (con prueba de Coombs negativa) causante de esplenomegalia crónica, un útil marcador clínico de infección.

Los roedores de tipo *Mastomys* infectados por el virus de Lassa tampoco muestran signos agudos, no desarrollan respuestas inflamatorias y presentan una infección crónica o una respuesta inmunitaria eficaz dependiendo de su edad[47]. Diversos estudios de campo sugieren que los *Mastomys* portadores poseen escasos anticuerpos o carecen de ellos, pero presentan una cantidad lo bastante abundante de virus como para detectarlos con facilidad mediante pruebas antigénicas[32].

La infección por arenavirus de roedores que no actúan como reservorio da lugar a una infección benigna y autolimitada, así como a inmunidad. Sin embargo, los cobayas pueden experimentar una enfermedad aguda grave, lo que ofrece modelos útiles de las FH por arenavirus[43].

PRIMATES NO HUMANOS

Los monos son modelos buenos, aunque no perfectos, para el estudio de la patogenia y de tratamientos experimentales de la infección por arenavirus en el ser humano[3,19,41,47-49]. Los macacos se pueden infectar con facilidad por la inhalación del virus de la CML y la enfermedad resultante se asemeja más a la FH que a la enfermedad del sistema nervioso central (SNC). Los titís también son susceptibles de sufrir enfermedades letales por el virus de la CML, incluidos casos de animales de zoológico que han comido ratones recién nacidos infectados[48].

El virus de Lassa induce una enfermedad mortal en los macacos de India infectados por pequeñas partículas en aerosol, lo que provoca la infectividad del virus mediante aerosoles; los monos presentan asimismo manifestaciones patológicas similares a las de los humanos[21,49]. Los virus Machupo y Junin también son patógenos para los primates no humanos y estos modelos, así como los cobayas, que son más baratos, han brindado una considerable información acerca de la patogenia de la FH humana[43,47,49,50].

SER HUMANO

Se dispone de pocos datos sobre la anatomía patológica de los casos mortales de infección humana por CML, que suelen ser letales. Dos casos mortales asociados a los estudios virológicos iniciales en monos mostraron una necrosis hemorrágica mucho más típica que la de FH por otros arenavirus[51]; se consideran infecciones humanas aberrantes por este agente. Un único caso de encefalitis humana letal fue especialmente bien estudiado y el paciente mostró un marcado patrón neuronal de infección viral[52].

Las infecciones mortales en humanos por el virus de Lassa muestran relativamente pocas lesiones. Se ha observado la presencia de grados variables de necrosis con una respuesta inflamatoria escasa o nula en el hígado, bazo y glándulas suprarrenales[53]. En todos los casos se encuentra la presencia de necrosis hepática focal, pero en ninguno las alteraciones hepáticas fueron suficientes para causar la muerte[54]. El grado de alteraciones histológicas pocas veces parece suficiente para explicar la gravedad clínica de la enfermedad basándose en la morfología. Los estudios llevados a cabo en modelos animales sugieren que la infección viral directa de las células endoteliales, así como los mediadores probablemente producidos por los macrófagos infectados, pueden ser fundamentales a la hora de provocar la disfunción vascular y el shock que aparece en estas FH virales[50,55]. Parece menos probable la implicación de procesos inmunopatológicos, ya que la inmunosupresión no consigue mejorar la enfermedad en modelos animales[56].

Los pacientes que fallecen por FH boliviana muestran pocos hallazgos llamativos. No existe vasculitis y casi no hay respuesta inflamatoria en ningún órgano, pero se observa un patrón de pequeñas hemorragias focales, sobre todo en las superficies mucosas. La necrosis hepática, como media, es más grave en las infecciones por virus de Lassa que en las infecciones por Junin o Machupo, aunque en los tres casos es fácil observar cuerpos similares a los de Councilman. Asimismo, se encuentra con frecuencia la presencia de bronconeumonía, ya sea primaria viral o, con mayor frecuencia, bacteriana secundaria.

Los pacientes infectados por el virus de la FH argentina muestran concentraciones extremadamente elevadas de interferón-α endógeno circulante, que alcanza su máximo a los 6-12 días de la enfermedad. Los mayores niveles se han observado en los casos mortales[57]. Estudios clínicos y experimentales apoyan la idea de que los interferones pueden resultar más perjudiciales que beneficiosos en las infecciones por arenavirus[58]. También se observan niveles elevados de citocinas proinflamatorias circulantes[59].

En las autopsias, los tejidos procedentes de monos y de seres humanos infectados por los virus de Lassa, Junin o Machupo contienen altas cantidades de virus, de antígenos virales y, en algunos casos, viriones como en el hígado en la infección por Lassa. El bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea son los principales lugares de replicación de los virus Junin y Machupo, mientras que el virus de Lassa se encuentra en muchas vísceras y, especialmente, en las placentas de mujeres gestantes. La infección prominente de las superficies mesoteliales puede ser fundamental para el desarrollo frecuente de derrames serosos[55].

La escasez de lesiones histológicas en los casos mortales y la falta de pruebas inmunopatológicas sugieren que las citocinas son candidatas como mediadoras en la FH por arenavirus[60]. Los elevados niveles observados en la fiebre de Lassa[61,62] y en la FH por arenavirus[57,59], así como la inducción de citocinas por la infección in vitro de los monocitos[63] sustentan esta idea, pero los datos no son del todo concordantes y se requieren más estudios clínicos y experimentales.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones con manifestaciones clínicas por todos estos arenavirus son similares en cuanto a su forma de presentación. La fiebre suele aparecer de forma insidiosa y se acompaña de cefalea, malestar general y mialgias significativas. Es frecuente la presencia de bradicardia relativa, al igual que las disestesias, sobre todo la hiperestesia cutánea. A continuación, las distintas enfermedades siguen evoluciones diferentes.

VIRUS DE LA CORIOMENINGITIS LINFOCITARIA

Las infecciones por el virus de la CML son casi siempre cuadros febriles con cefalea y síntomas sistémicos y se asocian a leucopenia y trombocitopenia[2,17,18,22-24,64]. Tras 3-5 días de enfermedad inespecífica, en ocasiones con linfadenopatías y un exantema maculopapular, la fiebre mejora, pero con frecuencia recidiva tras 2-4 días con varios días de cefalea aún más intensa. Los pacientes pueden mostrar una meningitis franca durante este segundo período febril. La presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele ser elevada, a veces incluso con papiledema; la concentración de proteínas varía entre 50 y 300 mg/dl y es frecuente observar la presencia de varios cientos de linfocitos por milímetro cúbico. En menos de una tercera parte de los casos se encuentra hipoglucorraquia. La infección encefalomielítica puede cursar con encefalitis, psicosis, paraplejía o trastornos funcionales de los nervios craneales, sensitivos o autónomos. La inflamación del epéndimo puede dar lugar a estenosis transitoria del acueducto.

En ocasiones, los pacientes desarrollan orquitis, miocarditis, artritis o alopecia. La orquitis aparece 1-3 semanas después del inicio de la enfermedad; suele ser unilateral y dolorosa, y se resuelve en 2 semanas. La miocarditis se manifiesta por alteraciones del electrocardiograma y la presencia de taquicardia inestable durante y después del segundo período febril. En ocasiones se produce artritis durante el período de convalecencia, afectando sobre todo a las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, siendo evidente por una mínima tumefacción y enrojecimiento; se suele resolver en unas pocas semanas.

El segundo episodio febril, así como algunas de las complicaciones de la convalecencia se han atribuido durante mucho tiempo a fenómenos inmunopatológicos. Los anticuerpos detectables mediante inmunofluorescencia aparecen aproximadamente en este período y los linfocitos T del LCR presumiblemente son análogos de los linfocitos T que provocan la enfermedad de la CML en los ratones adultos mediante inoculación intracerebral[64].

Recientemente, los datos adicionales que apoyan esta idea se han visto respaldados por hallazgos inesperados en el campo del trasplante renal. Así, trece receptores de trasplantes de riñón, pulmón o hígado obtenidos de cuatro donantes de órganos desarrollaron una enfermedad grave multiorgánica y signos claros de infección por virus de la CML[65-67]. Ninguno de ellos manifestó la meningitis aséptica clásica de este virus. Todos excepto uno murieron por enfermedad grave e infección generalizada, similar a la observada en la fiebre de Lassa. Este patrón de enfermedad se ha descrito también en pacientes oncológicos a quienes se administró virus CML en un intento de terapia oncolítica[68]. Al único superviviente se le había reducido la inmunosupresión y recibió ribavirina por vía intravenosa. Sólo en uno de los donantes se documentó el contacto con roedores, que resultó ser un hámster en el cual se comprobó que estaba infectado por el virus y que procedía de proveedores de mascotas también infectadas[69].

FIEBRE DE LASSA

La mayoría de infecciones por virus de Lassa en África son leves o subclínicas[28]. Las enfermedades graves multisistémicas se producen sólo en el 5-10% de los casos de infección. Las tasas de letalidad en pacientes hospitalizados se sitúan como media entre el 15% y el 25%[70]. Las manifestaciones clínicas son variadas y el diagnóstico diferencial resulta difícil[27,30,61,70,71]. En un estudio de casos y controles llevado a cabo con pacientes hospitalizados con fiebre de Lassa en Sierra Leona, las frecuencias de hallazgos seleccionados fueron las siguientes: dolor torácico retroesternal, 74%; dolor de garganta, 60%; dolor de espalda, 62%; tos, 62%; dolor abdominal, 50%; vómitos, 49%; diarrea, 26%; conjuntivitis, 25%; edema facial, 10% y proteinuria, 43%. Sólo se detectaron hemorragias de las mucosas en algún momento de su evolución en el 17% de los pacientes. Estos hallazgos estaban presentes en numerosos pacientes con fiebre no infectados por el virus de Lassa, lo que en muchos casos impedía establecer un diagnóstico clínico. La combinación de fiebre, faringitis, dolor retroesternal y proteinuria permitió predecir correctamente el 70% de los casos de fiebre de Lassa confirmados mediante pruebas de laboratorio y el 80% (por exclusión) de los casos de enfermedad de control[60]. Se ha descrito la afectación del SNC con encefalopatía, encefalitis, signos meníngeos y síndromes cerebelosos en la convalecencia[70,72,73].

Las infecciones por el virus de Lassa también provocan una enfermedad grave y la muerte en niños, aunque sus manifestaciones pueden ser incluso más variadas o confusas desde el punto de vista clínico que en los adultos[74]. En niños menores de 2 años, en Liberia, se registraron 4 casos (3 de ellos mortales) de un síndrome característico consistente en edema grave y generalizado, distensión abdominal y hemorragia[75].

Las concentraciones de virus y de transaminasa aspártica sérica en sangre al ingreso son muy fiables como indicadores objetivos del pronóstico de la infección. Los pacientes con al menos una media de 10^3 dosis infectivas de virus por mililitro en cultivos celulares y 150 UI de aspartato transaminasa por litro presentaban una mortalidad del 78%, mientras que el 83% de aquéllos con cifras menores sobrevivieron[76,77]. Sin embargo, las manifestaciones clínicas asociadas a la muerte del paciente suelen producirse en la segunda semana de enfermedad y consisten en hipotensión, vasoconstricción periférica, oliguria, edema facial y pulmonar y, en algunos casos, derrames pleurales y ascitis. Estas manifestaciones, que a menudo se acompañan de hemorragias leves de las superficies mucosas, sugieren con fuerza un síndrome de fuga capilar difusa. La presencia de depresión miocárdica puede contribuir al déficit circulatorio.

Los pacientes que no desarrollan un síndrome de fuga capilar pueden experimentar otras complicaciones en la segunda o tercera semana de enfermedad. La principal de ellas es la hipoacusia por afectación del octavo nervio craneal, que puede ser uni o bilateral y que se ha observado en casi la tercera parte de los casos hospitalizados[78]. Algunos de los pacientes presentan lesiones leves o mejoran, pero los estudios llevados a cabo en las aldeas confirman el grave impacto de la enfermedad de Lassa como causa de hipoacusia en la comunidad. Entre el 3% y el 5% de los varones sufren pericarditis que puede detectarse mediante la auscultación y que se resuelve clínicamente en 7-10 días; todos estos pacientes sobreviven. Otras complicaciones menos frecuentes son la uveítis y orquitis. Muchos pacientes hospitalizados con fiebre de Lassa sufren cierto grado de alopecia transitoria durante la convalecencia.

FIEBRES HEMORRÁGICAS DE SUDAMÉRICA

Las FH argentina y boliviana son bastante similares desde el punto de vista clínico, y la mortalidad de ambas se sitúa entre el 15% y el 30%[35,79,80]. Los casos descritos de FH venezolana han sido similares[7,81]. El comienzo de la enfermedad es insidioso, con fiebre progresiva, malestar general y mialgias, que a menudo se centran en la parte baja de la espalda. Puede existir dolor epigástrico, dolor retroorbitario, mareo, fotofobia y estreñimiento. También son frecuentes la infección conjuntival, la rubefacción facial y de la porción superior del tronco, así como la hipotensión ortostática. En la mayoría de los pacientes existe un enantema consistente en petequias y/o pequeñas vesículas en el paladar y en el istmo de las fauces, al igual que petequias cutáneas, sobre todo en las axilas, y linfadenopatías generalizadas. El diagnóstico precoz se ve facilitado por el frecuente hallazgo de mareo, leucopenia, trombocitopenia, temblor y signos precoces de hemorragia tales como exantemas petequiales.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La fiebre es persistente y algunos pacientes empeoran de forma progresiva con una combinación de síndromes de enfermedad vascular o neurológica. La enfermedad vascular consiste en: 1) datos crecientes de síndrome de fuga capilar, 2) proteinuria, elevación del hematocrito y aparición de hemorragias gingivales, digestivas, nasales y de otras mucosas, 3) pinzamiento de la presión diferencial y 4) vasoconstricción y shock clínico. Pueden existir signos de infiltración pulmonar debidos a fuga vascular y/o a infecciones bacterianas secundarias, que es una complicación frecuente. Estos pacientes son muy difíciles de controlar. Los expansores del plasma pueden precipitar un edema pulmonar refractario. La enfermedad neurológica es frecuente y viene precedida por el desarrollo de hiporreflexia, seguida de alteraciones de la marcha, del reflejo palmomentoniano, temblores de la lengua y de las extremidades superiores, así como por otros signos cerebelosos. Si estos cambios van seguidos de crisis comiciales clónicas y coma, el pronóstico es extremadamente grave.

La convalecencia dura varias semanas, pero se desarrolla sin secuelas. Son frecuentes la alopecia y las estrías ungueales, al igual que la hipotensión ortostática durante 1-2 semanas.

INFECCIÓN INTRAUTERINA

Los arenavirus invaden con facilidad el feto, ya sea en su reservorio natural, los animales de laboratorio, o en los seres humanos. En la fiebre de Lassa las mujeres embarazadas suelen abortar y presentan una mortalidad elevada[82]; se ha observado algo similar en las FH argentina y boliviana. La infección de mujeres embarazadas por el virus de la CML da lugar a infección fetal, hidrocefalia, microcefalia, coriorretinitis, que pueden aparecer a la vez[83-86]. Como las tasas de anticuerpos virales indican que cerca del 5% de los adultos de las grandes ciudades de Estados Unidos han sido infectados por el virus de la CML, las infecciones congénitas podrían ser más frecuentes de lo que se piensa[2,87].

Diagnóstico

El diagnóstico de infección pasada por arenavirus se realiza preferiblemente mediante pruebas serológicas de análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) debido a la sensibilidad de esta prueba. Hasta que se disponga de más datos que confirmen la especificidad del ELISA, las pruebas de neutralización por reducción en placas en cultivos celulares deben emplearse como complemento, debido a su sensibilidad y especificidad conocidas.

Por el contrario, el diagnóstico de enfermedad aguda posee características específicas para cada agente. En el caso de la CML, el virus se encuentra en la sangre al inicio y en el LCR en fases tardías de la enfermedad. La prueba más sensible consiste en la inoculación intracerebral de ratones adultos jóvenes[17]. En la mayoría de los casos, la tinción inmunofluorescente de cultivos celulares inoculados revela la presencia de virus antes que la inoculación en ratones. El ELISA para inmunoglobulina M (IgM) del suero y del LCR es un método de diagnóstico eficaz, que está sustituyendo al IFA y a otras pruebas serológicas[88].

Se pueden aislar virus de la sangre de pacientes con enfermedad aguda en todos los casos de FH por arenavirus, pero los títulos más elevados aparecen en la fiebre de Lassa. Los intervalos de viremia van de los 3 a los 20 días, y la fiebre de Lassa es la más persistente. Los pacientes con CML y fiebre de Lassa que muestran signos meníngeos presentan una elevación de las proteínas, de los leucocitos y de virus en el líquido cefalorraquídeo[18,72,73,76].

El virus de la fiebre de Lassa se aísla con facilidad en la sangre en los primeros 7-10 días de enfermedad mediante la inoculación en cultivos celulares[76,89]. El virus Junin puede aislarse del 96% de los pacientes mediante cocultivo de sus células sanguíneas mononucleares con cultivos de células Vero, mientras que inoculación de cultivos celulares o ratones lactantes fueron positivos sólo en el 50% cuando se analizaba sangre completa[90]. El aislamiento de algunas cepas de virus Machupo es difícil, pero otras se aíslan con facilidad en cultivos celulares[5,38]. Los frotis faríngeos son positivos con frecuencia en pacientes con fiebre de Lassa y con CML y a menudo se observa una excreción tardía de virus de Lassa, incluso hasta a los 67 días[76,91]. Las muestras de tejido linfoide, médula ósea y hepáticas obtenidas mediante biopsia o en la autopsia suelen contener virus, a menudo en concentraciones que exceden en mucho las que se encuentran en la sangre.

El diagnóstico serológico de fiebre de Lassa mediante la detección de anticuerpos IgM por IFA o ELISA es rápido y sensible[76,89,92]. En Sierra Leona, el 75% de los pacientes era positivo mediante IFA al ingreso (duración media de la enfermedad de 8,5 días). En estudios recientes, tanto los antígenos como los anticuerpos IgM del virus de Lassa podían detectarse en sangre en casi todos los pacientes con enfermedad aguda y el mayor grado de antigenemia se correlaciona con un peor pronóstico. Los anticuerpos detectables mediante IFA aparecen aproximadamente a las 2 semanas del inicio de la enfermedad de la CML[88].

La trascripción inversa de ARN extraído seguida de la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha empleado con éxito en todos los casos de infección por arenavirus y es muy sensible siempre que se elijan cebadores con una amplia reactividad y que se evite cuidadosamente la contaminación cruzada por plásmidos[1,2,93].

Prevención y tratamiento

La infección por arenavirus puede prevenirse evitando la transmisión de roedores a humanos, interpersonal y de muestras infectadas a trabajadores de laboratorio o mediante inmunización activa o pasiva. El control de los roedores en la comunidad pudo detener por completo un brote extenso de FH boliviana[94]; la eliminación de hámsteres de laboratorio infectados consiguió controlar los brotes de CML[23,24]. Sin embargo, un estudio sobre el control de roedores domésticos y la fiebre de Lassa obtuvo resultados decepcionantes[31].

La transmisión interpersonal en los hospitales ha sido un problema en el caso de la fiebre de Lassa. En situaciones endémicas, como en Sierra Leona, el aislamiento parcial de los pacientes y la utilización de «precauciones entéricas», como la utilización de guantes, batas y la eliminación cuidadosa de los excrementos y fómites de los pacientes han servido generalmente para prevenir los brotes nosocomiales. La segregación de pacientes basada en el riesgo de fallecimiento y en el contenido probable de virus en sangre y en líquidos corporales midiendo los niveles de transaminasa aspártica podría ser útil. En pocas ocasiones, los brotes hospitalarios parecen estar causados por aerosoles infecciosos[29,38]. Por tanto, siempre que resulte factible, se aconseja situar a los pacientes en habitaciones individuales con aislamiento mediante flujo de aire de presión negativa y suministrar al personal gafas de protección y respiradores con filtrado del aire a presión positiva o respiradores con filtro absoluto[95]. Todos los residuos o muestras potencialmente contaminados deben envolverse en doble bolsa y la bolsa externa debe tratarse con hipoclorito sódico al 0,6% antes de retirarlas de la habitación del paciente. El aislamiento del paciente debe mantenerse hasta que múltiples muestras de sangre y de orina resulten negativas para el virus. Se deben utilizar preservativos durante un tiempo en la convalecencia debido a la transmisión ocasional por vía sexual de la FH por arenavirus. En los casos reconocidos de fiebre de Lassa exportados de África no se ha detectado aún ninguna transmisión secundaria en contactos o en el personal médico, lo que indica que una estrategia conservadora en cuanto al aislamiento proporciona un estándar adecuado de seguridad en la mayoría de los casos.

Las infecciones adquiridas en el laboratorio son un problema significativo, ya que todos los arenavirus son infecciosos en forma de aerosol. Se han descrito varios casos de infecciones graves, algunas de ellas mortales, en trabajadores de laboratorio. Por ello, es obligatorio trabajar con todos los arenavirus, excepto con el de la CML, en laboratorios especiales con sistema de contención de nivel de bioseguridad 4. Las pruebas clínicas patológicas, sobre todo en pacientes con fiebre de Lassa, también plantean problemas. Los aerosoles deben reducirse al mínimo o confinarse. El tratamiento con ácidos inactiva los virus en los recuentos leucocitarios y la fijación con alcohol es útil para los frotis de sangre; se puede calentar el suero a 60 °C durante 1 hora para medir las sustancias estables al calentamiento[96].

No existen vacunas aprobadas en Estados Unidos frente a los arenavirus. Una serie de inmunógenos, como los genes virales expresados

en vectores de tipo adenovirus o virus vaccinia, han mostrado resultados prometedores. Los ensayos de campo con una vacuna viva atenuada frente a la FH argentina mostraron una eficacia superior al 95% sin apenas efectos secundarios[97]. Más de 250.000 dosis se han usado en zonas endémicas, y la vacuna está fabricada y autorizada en Argentina[98]. Varios trabajos llevados a cabo en animales de laboratorio sugieren que la vacuna contra el virus Junin sería eficaz frente al Machupo, pero no frente a los virus Guanarito o Sabia[43].

El plasma de pacientes convalecientes ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la FH argentina (mortalidad del 16% para el placebo frente al 1% en pacientes tratados) siempre que se administren suficientes cantidades de anticuerpos neutralizantes antes del noveno día de enfermedad[99]. En el 10% de los pacientes sometidos a este tratamiento se produjeron signos cerebelosos, habitualmente transitorios y es posible que se deban a la multiplicación de los virus en el SNC. El tratamiento con plasma inmunitario no ha resultado tan eficaz en la fiebre de Lassa y los experimentos con animales sugieren que esto puede estar relacionado con el hecho de que los anticuerpos neutralizantes que se producen tras la enfermedad de Lassa (así como tras la CML[88]) aparecen semanas después de la recuperación y generalmente con títulos bajos y de escasa avidez[43].

La ribavirina, un nucleósido purínico con propiedades antivirales de amplio espectro, mostró una elevada eficacia en monos con infecciones letales por el virus de Lassa y otros arenavirus[43]. La administración intravenosa de este compuesto a pacientes con fiebre de Lassa ingresados en hospitales de Sierra Leona con elevaciones de la transaminasa aspártica de al menos 150 UI redujo la mortalidad desde el 55% al 5% si el tratamiento comenzaba antes del séptimo día de la enfermedad[77]. Sin embargo, se logró un efecto positivo sobre la supervivencia en todos los estadios de la infección. Tras una dosis de carga de 30 mg/kg, a los pacientes se les administraron 15 mg/kg cada 6 horas durante 4 días y luego 7,5 mg/kg 3 veces al día durante 6 días más. El único efecto adverso asociado con el tratamiento fue la aparición de anemia reversible, que no precisó transfusiones. Se ha utilizado la ribavirina con un éxito aparente para abortar una infección de laboratorio por virus Sabia[42] en el tratamiento de pacientes con FH boliviana[39] y en el tratamiento tardío de pacientes con FH argentina[99]. Dadas las similitudes con el virus de Lassa y la eficacia parecida en los ensayos preclínicos, debe considerarse el empleo del fármaco en cualquier caso de infección grave por arenavirus. A los contactos estrechos de los pacientes con infecciones por arenavirus o a las personas con una posible exposición a actos de bioterrorismo no se les debe administrar ribavirina de forma profiláctica, sino que deben someterse a seguimiento para detectar la posible aparición de fiebre[100]. El tratamiento con ribavirina debe iniciarse de forma expectante si se confirmara la fiebre. La ribavirina no está aprobada en Estados Unidos, por lo que el tratamiento de los arenavirus no es una indicación reconocida de la Food and Drug Administration para el tratamiento oral con este fármaco.

El tratamiento de soporte puede salvar la vida de los pacientes con FH. Se debe mantener el balance hídrico por vía oral siempre que sea posible y comenzar un tratamiento sensato de reposición de volumen con coloides antes de que aparezcan signos clínicos de shock; asimismo, se debe mantener el balance de electrólitos.

El lector que desee profundizar en el estudio de los arenavirus puede consultar alguna de las siguientes obras. La biología de los arenavirus, incluidas las descripciones clínicas, se ha revisado en un excelente volumen publicado en 1993[101] y más recientemente en dos colecciones de revisiones más limitadas, aunque exhaustivas, de 2002[102,103] Otros dos textos también contienen información virológica adicional[2,44].

BIBLIOGRAFÍA

1. Bowen MD, Peters CJ, Nichol ST. The phylogeny of New World (Tacaribe complex) arenaviruses. *Virology* 1996;**219**:285-90.
2. Enria D, Bowen M, Mills JN, et al. Arenaviruses. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2005 Chapter 110.
3. Armstrong C, Lillie RD. Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St Louis encephalitis epidemic. *Public Health Rep* 1934;**49**:1019-27.
4. Parodi AS, Greenway DJ, Rugiero HR. Sobre la etiologia del brote epidemico de Junin. *El Dia Medico* 1958;**30**:2300-1.
5. Johnson KM, Wiebenga NH, Mackenzie RB, et al. Virus isolations from human cases of hemorrhagic fever in Bolivia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965;**118**:113-8.
6. Buckley SM, Casals J. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. III. Isolation and characterization of the virus. *Am J Trop Med Hyg* 1970;**19**:680-91.
7. Salas R, de Manzione N, Tesh RB, et al. Venezuelan hemorrhagic fever. *Lancet* 1991;**338**:1033-6.
8. Coimbra TLM, Nassar ES, Burattini MN, et al. New arenavirus isolated in Brazil. *Lancet* 1994;**343**:391-2.
9. Delgado S, Erickson BR, Agudo R, et al. Chapare virus, a newly discovered arenavirus isolated from a fatal hemorrhagic fever case in Bolivia. *PLoS Pathog* 2008;**4**:e1000047 doi:10.1371/journal.ppat.1000047.
10. Murphy FA, Whitfield SG. Morphology and morphogenesis of arenaviruses. *Bull World Health Organ* 1975;**52**:409-19.
11. Strecker T, Eichler R, Meulen J, et al. Lassa virus Z protein is a matrix protein sufficient for the release of virus-like particles. *J Virol* 2003;**77**:10700-5.
12. Burns JW, Buchmeier MJ. Glycoproteins of the arenaviruses. In: Salvato MS, editor. *The Arenaviridae*. New York: Plenum; 1993. p. 17-31.
13. Klavinskas LS, Whitton JL, Oldstone MBA. Molecular anatomy of the cytotoxic T-lymphocyte responses to lymphocytic choriomeningitis virus. In: Salvato MD, editor. *The Arenaviridae*. New York: Plenum; 1993. p. 225-42.
14. Rojek JM, Kunz S. Cell entry by human pathogenic arenaviruses. *Cell Microbiol* 2008;**10**:828-35.
15. Cao W, Henry MD, Borrow P, et al. Identification of alpha-dystroglycan as a receptor for lymphocytic choriomeningitis virus and Lassa fever virus. *Science* 1998;**282**:2079-81.
16. Spiropoulou CF, Kunz S, Rollin PE, et al. New World arenavirus clade C, but not clade A and B viruses, utilizes alpha-dystroglycan as its major receptor. *J Virol* 2002;**76**:5140-6.
17. Lehmann-Grube F. *Lymphocytic Choriomeningitis Virus*. New York: Springer; 1971.
18. Farmer TW, Janeway CA. Infection with the virus of lymphocytic choriomeningitis. *Medicine (Baltimore)* 1942;**2**:11.
19. Childs JC, Glass GE, Korch GW, et al. Lymphocytic choriomeningitis virus infection and house mouse *(Mus musculus)* distribution in urban Baltimore. *Am J Trop Med Hyg* 1992;**47**:27-34.
20. Ackermann R, Bloedhorn H, Kupper B, et al. Über die Verbreiting des Virus der lymphocytaren Choriomeningitis unter den Mausen in Westdeutschland. I. Utersuchungen uberwiegend an Hausmauden *(Mus musculus)*. *Zentrabl Bakteriol* 1964;**194**:407.
21. Stephenson EH, Larson EW, Dominik JW. Effect of environmental factors on aerosol induced Lassa virus infection. *J Med Virol* 1984;**14**:295.
22. Hinman AR, Fraser DW, Douglas RG, et al. Outbreak of lymphocytic choriomeningitis virus infection in medical center personnel. *Am J Epidemiol* 1975;**101**:103.
23. Baum SG, Lewis AM, Rowe WP, et al. Epidemic nonmeningitic lymphocytic choriomeningitis virus infection. *N Engl J Med* 1966;**274**:934.
24. Dykewitz CA, Dato VM, Fisher-Hoch SF, et al. Lymphocytic choriomeningitis outbreak associated with nude mice in a research institute. *JAMA* 1992;**267**:1349-53.
25. Biggar RJ, Woodall JP, Walter PD, et al. Lymphocytic choriomeningitis outbreak associated with pet hamsters: Fifty-seven cases from New York State. *JAMA* 1975;**232**:494.
26. Ackermann R, Stille W, Blumenthal W, et al. Syrische Goldhamster als Ubertrager von lymphozytarer Choriomeningitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1972;**97**:1725.
27. Frame JD, Baldwin JM Jr, Gocke DJ, et al. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. I. Clinical description and pathological findings. *Am J Trop Med Hyg* 1970;**19**:670.
28. McCormick JB, Webb PA, Krebs JW, et al. A prospective study of the epidemiology and ecology of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987;**155**:437.
29. Monath TP. Lassa fever: Review of epidemiology and epizootology. *Bull World Health Organ* 1975;**52**:577.
30. Frame JD. Surveillance of Lassa fever in missionaries stationed in West Africa. *Bull World Health Organ* 1975;**52**:593.
31. Keenlyside RA, McCormick JB, Webb PA, et al. Case-control study of *Mastomys natalensis* and humans in Lassa virus-infected households in Sierra Leone. *Am J Trop Med Hyg* 1983;**32**:829-37.
32. Demby AH, Inapogui A, Kargbo K, et al. Lassa fever in Guinea: II. Distribution and prevalence of Lassa virus infection in small mammals. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2001;**1**:283-97.
33. Keenlyside RA, McCormick JB, Webb PA, et al. Case-control study of *Mastomys natalensis* and humans in Lassa virus-infected households in Sierra Leone. *Am J Trop Med Hyg* 1983;**32**:829-37.
34. Briese T, Paweska JT, McMullan LK, et al. Genetic detection and characterization of Lujo virus, a new hemorrhagic fever-associated arenavirus from southern Africa. *PLoS Pathog* 2009;**5**:e1000455.
35. Sabattini MS, Maiztegui JI. Fiebre hemorrhagica argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1970;**30**(Suppl):111.
36. Enria DA, Barrera Oro JG. Junin virus vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002;**263**:239-61.
37. Johnson KM, Kuns ML, Mackenzie RB, et al. Isolation of Machupo virus from wild rodent *Calomys callosus*. *Am J Trop Med Hyg* 1966;**15**:103.
38. Peters CJ, Kuehne RW, Mercado R, et al. Hemorrhagic fever in Cochabamba, Bolivia, 1971. *Am J Epidemiol* 1974;**99**:425-33.
39. Kilgore PE, Peters CJ, Mills JN, et al. Prospects for the control of Bolivian hemorrhagic fever. *Emerg Infect Dis* 1995;**1**:97-100.
40. Mills JN, Ellis BA, McKee KT, et al. A longitudinal study of Junin virus activity in the rodent reservoir of Argentine hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1992;**47**:749-63.
41. Fulhorst CF, Bowen MD, Salas RA, et al. Isolation and characterization of Pirital virus, a newly discovered South American arenavirus. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**56**:548-53.
42. Barry M, Russi M, Armstrong L, et al. Treatment of a laboratory-acquired Sabia virus infection. *N Eng J Med* 1995;**333**:294-6.
43. Peters CJ, Jahrling PB, Liu CT, et al. Experimental studies of arenaviral hemorrhagic fevers. *Curr Top Microbiol Immunol* 1987;**134**:5.
44. Buchmeier MJ, Peters CJ, de la Torre JC. Arenaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Holey PM, editors. Fields virology, 5th ed. 2007;***vol.*** **2**:Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 1792-827.
45. Oldstone MBA, Dixon FJ. Pathogenesis of chronic disease associated with persistent lymphocytic choriomeningitis infection. II. Relationship of the antilymphocytic choriomeningitis virus immune response to tissue injury in chronic lymphocytic choriomeningitis disease. *J Exp Med* 1970;**131**:1.
46. Nathanson N, Monjan AA, Panitch HS, et al. Virus-induced cell-mediated immunopathological disease. In: Notkins AL, editor. *Viral Immunology and Immunopathology*. New York: Academic Press; 1975. p. 357-91.
47. Walker DH, Wulff H, Lange JV, et al. Comparative pathology of Lassa virus infection in monkeys, guinea pigs, and *Mastomys natalensis*. *Bull World Health Organ* 1975;**52**:523.
48. Montali RJ, Scanga CA, Perkikoff D, et al. A common-source outbreak of callitrichid hepatitis in captive tamarins and marmosets. *J Infect Dis* 1993;**167**:946-50.
49. McKee KT Jr, Mahlandt BG, Maiztegui JI, et al. Experimental Argentine hemorrhagic fever in rhesus monkeys: Viral strain-dependent clinical response. *J Infect Dis* 1985;**152**:218.
50. Peters CJ. Pathogenesis of viral hemorrhagic fevers. In: Nathanson N, Ahmed R, Gonzalez-Scarano F, et al. *Viral Pathogenesis*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 779-99.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

51. Smadel JE, Green RH, Paltauf RM, et al. Lymphocytic choriomeningitis: Two human fatalities following an unusual febrile illness. *Proc Soc Exp Biol Med* 1942;**49**:683.
52. Warkel RL, Rinaldi CF, Bancroft WH, et al. Fatal acute meningoencephalitis due to lymphocytic choriomeningitis virus. *Neurology* 1973;**23**:198-202.
53. Walker DH, McCormick JB, Johnson KM, et al. Pathologic and virologic study of fatal Lassa fever in man. *Am J Pathol* 1982;**107**:349.
54. McCormick JB, Walker DB, King IJ, et al. Lassa virus hepatitis: A study of fatal Lassa fever in humans. *Am J Trop Med Hyg* 1986;**35**:401.
55. Zaki SR, Peters CJ. Viral hemorrhagic fevers. In: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA, et al. *The Pathology of Infectious Diseases*. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1997. p. 347-64.
56. Kenyon RH, Green DE, Peters CJ. Effect of immuno-suppression on experimental Argentine hemorrhagic fever in guinea pigs. *J Virol* 1985;**53**:75-80.
57. Levis SC, Saavedra MC, Ceccoli C, et al. Correlation between endogenous interferon and the clinical evolution of patients with Argentine hemorrhagic fever. *J Interferon Res* 1985;**5**:383.
58. Vilcek J. Adverse effects of interferon in virus infections, autoimmune diseases and acquired immunodeficiency. *Prog Med Virol* 1984;**30**:62.
59. Marta RF, Montero VF, Hack CE, et al. Proinflammatory cytokines and elastase-alpha-1-antitrypsin in Argentine hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1999;**60**:85-9.
60. Vanzee BE, Douglas RG, Betts RF, et al. Lymphocytic choriomeningitis in university hospital personnel. *Am J Med* 1975;**58**:803-7.
61. Schmitz H, Kohler B, Laue T, et al. Monitoring of clinical and laboratory data in two cases of imported Lassa fever. *Microbes Infect* 2002;**4**:43-50.
62. Mahanty S, Bausch DG, Thomas RL, et al. Low levels of interleukin-8 and interferon-inducible protein-10 in serum are associated with fatal infections in acute Lassa fever. *J Infect Dis* 2001;**183**:1713-21.
63. Lukashevich IS, Maryankova R, Vladyko AS, et al. Lassa and Mopeia virus replication in human monocytes/macrophages and in endothelial cells: Different effects on IL-8 and TNF-alpha gene expression. *J Med Virol* 1999;**59**:552-60.
64. Peters CJ. Arenavirus diseases. In: Porterfield JS, editor. *Kass Handbook of Infectious Diseases. Exotic Viral Infections*. New York: Chapman and Hall Medical; 1995. p. 227-46.
65. Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, et al. Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 2006;**354**:2235-49.
66. Palacios G, Druce J, Du L, et al. A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases. *N Engl J Med* 2008;**358**:991-998.
67. Brief report: Lymphocytic choriomeningitis virus transmitted through solid organ transplantation—Massachusetts, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57:799-801.
68. Peters CJ. Lymphocytic choriomeningitis virus: An old enemy up to new tricks. *N Engl J Med* 2006;**354**:2208-11.
69. Amman BR, Pavlin BI, Albarino CG, et al. Pet rodents and fatal lymphocytic choriomeningitis in transplant patients. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**: 719-725.65.
70. McCormick JB, King IJ, Webb PA, et al. A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987;**155**:445.
71. Bausch DG, Demby AH, Coulibaly M, et al. Lassa fever in Guinea: I. Epidemiology of human disease and clinical observations. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2001;**1**:269-81.
72. Solbrig MV. Lassa virus and central nervous system diseases. In: Salvato MS, editor. *The Arenaviridae*. New York: Plenum; 1993. p. 325-30.
73. Gunther S, Weisner B, Roth A, et al. Lassa fever encephalopathy: Lassa virus in cerebrospinal fluid but not in serum. *J Infect Dis* 2001;**184**:345-9.
74. Webb PA, McCormick JB, King IJ, et al. Lassa fever in children in Sierra Leone, West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;**80**:577.
75. Monson MH, Cole AK, Frame JD, et al. Pediatric Lassa fever: A review of 33 Liberian cases. *Am J Trop Med Hyg* 1987;**36**:408.
76. Johnson KM, McCormick JB, Webb PA, et al. Clinical virology of Lassa fever in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1987;**155**:456.
77. McCormick JB, King IB, Webb PA, et al. Lassa fever: Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 1986;**314**:20.
78. Cummins D, McCormick JB, Bennett D, et al. Acute sensorineural deafness in Lassa fever. *JAMA* 1990;**264**:2093-6.
79. Maiztegui JI. Clinical and epidemiological patterns of Argentine haemorrhagic fever. *Bull World Health Organ* 1975;**52**:567.
80. Stinebaugh BJ, Schloeder FX, Johnson KM, et al. Bolivian hemorrhagic fever: A report of four cases. *Am J Med* 1966;**40**:217.
81. de Manzione N, Salas RA, Paredes H, et al. Venezuelan hemorrhagic fever: clinical and epidemiological studies of 165 cases. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:308-13.
82. Price ME, Fisher-Hoch SP, Craven RB, et al. A prospective study of maternal and fetal outcome in acute Lassa fever infection during pregnancy. *BMJ* 1988;**297**:584-7.
83. Barton LL, Budd SC, Morfitt WS, et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection in twins. *Pediatr Infect Dis J* 1993;**12**:942-6.
84. Ackermann R, Korver G, Turss R, et al. Pranatale Infektion mit dem Virus der lymphozytaren Choriomeningitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;**99**:629-32.
85. Wright R, Johnson D, Neumann M, et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus syndrome: A disease that mimics congenital toxoplasmosis or cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997;**100**:E9.
86. Barton LL, Mets MB, Beauchamp CL. Lymphocytic choriomeningitis virus: Emerging fetal teratogen. *Am J Obstet Gynecol* 2002;**187**:1715-6.
87. Childs JE, Glass GE, Ksiazek TG, et al. Human-rodent contact and infection with lymphocytic choriomeningitis and Seoul viruses in an inner-city population. *Am J Trop Med Hyg* 1991;**44**:117-21.
88. Lehmann-Grube F, Kallay M, Ibscher B, et al. Serologic diagnosis of human infections with lymphocytic choriomeningitis virus: Comparative evaluation of seven methods. *J Med Virol* 1979;**4**:125-36.
89. Bausch DG, Rollin PE, Demby AH, et al. Diagnosis and clinical virology of Lassa fever as evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay, indirect fluorescent-antibody test, and virus isolation. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:2670-7.
90. Ambrosio AM, Enria DA, Maiztegui JI. Junin virus isolation from lymphomononuclear cells of patients with Argentine hemorrhagic fever. *Intervirology* 1986;**25**:97.
91. Emond RTD, Bannister B, Lloyd G, et al. A case of Lassa fever: Clinical and virological findings. *BMJ* 1982;**285**:1001.
92. Nicklasson BS, Jahrling PB, Peters CJ. Detection of Lassa virus antigens and Lassa virus-specific immunoglobulins G and M by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1984;**20**:239.
93. Park JY, Peters CJ, Rollin PE, et al. Development of an RT-PCR assay for diagnosis of lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) infection and its use in a prospective surveillance study. *J Med Virol* 1997;**51**:107-14.
94. Mackenzie RB. Epidemiology of Machupo virus infection. I. Pattern of human infection, San Joaquin, Bolivia, 1962-1965. *Am J Trop Med Hyg* 1965;**14**:808.
95. CDC update: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:5-9.
96. Mitchell SW, McCormick JB. Physicochemical inactivation of Lassa, Ebola, and Marburg viruses and effect on clinical laboratory analyses. *J Clin Microbiol* 1984;**20**:486.
97. Maiztegui JI, McKee KT, Barrera Oro JG, et al. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1998;**177**:277-83.
98. Enria DA, Barrera Oro JG. Junin virus vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002;**263**:239-61.
99. Enria DA, Briggiler AM, Sanchez Z. Treatment of Argentine hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2008;**78**:132-9.
100. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA* 2002;**287**:2391-405.
101. Salvato MS, editor. *The Arenaviridae*. New York: Plenum; 1993.
102. Oldstone MB, ed. Arenaviruses. I. The epidemiology molecular and cell biology of arenaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2002;262:1-197.
103. Oldstone MB, ed. Arenaviruses. II. The molecular pathogenesis of arenavirus infections. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2002;263:1-268.

168 Virus linfotrópicos T humanos tipos I y II

EDWARD L. MURPHY | HOPE H. BISWAS

El virus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-I) fue el primer retrovirus humano descubierto y se describió en 1979 por Poiesz y cols.[1,2], que aislaron partículas retrovirales con morfología y gemación de tipo C a partir de linfocitos frescos cultivados de un varón americano de 28 años de edad diagnosticado de un linfoma T cutáneo similar a los casos vistos en el Caribe. Poco después, Yoshida y cols.[3], y Watanabe y cols.[4] aislaron de forma parecida un nuevo retrovirus en casos de leucemia T del adulto (LTA), que se consideraba una enfermedad frecuente en el suroeste de Japón; con posterioridad, se observó que ambas cepas eran el mismo virus. La larga búsqueda de un homólogo humano de los retrovirus oncogénicos de los animales, que fueron descubiertos a principios del siglo XX, concluyó cuando la mayoría de los investigadores habían abandonado esta tarea, centrándose en lugar de ello en los genes transformadores virales que actuaban como oncogenes en los tumores humanos. El virus linfotrópico T humano tipo II (HTLV-II) fue identificado 2 años más tarde[5]. Las técnicas utilizadas para aislar y caracterizar estos virus brindaron las bases conceptuales y técnicas para el descubrimiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1983[6,7], que se demostró que era la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en 1984[8].

Dentro de los taxones de los virus de ADN y de los virus de ARN de transcripción inversa, los virus HTLV junto con el virus de la leucemia bovina, se clasifican en la subfamilia Retroviridae, género *Deltaretrovirus* (antiguo género *Oncovirus*)[9]. Las propiedades oncogénicas de estos virus y su estructura molecular los diferencian de los retrovirus VIH tipo 1 (VIH-1) y VIH tipo 2 (VIH-2), que son miembros del género *Lentivirus*. Tanto los *Oncovirus* como los *Lentivirus* son capaces de producir infecciones asintomáticas prolongadas[9]. Sin embargo, in vitro, el VIH-1 y VIH-2 producen efectos citopáticos sobre los linfocitos T humanos, mientras que los virus HTLV-I y HTLV-II son capaces de transformar los linfocitos T, convirtiéndolos en líneas celulares inmortalizadas.

Se ha demostrado la asociación del HTLV-I con la LTA, así como con una forma peculiar de una enfermedad neurológica progresiva denominada mielopatía asociada al HTLV (MAH), también denominada paraparesia espástica tropical. El HTLV-II se asocia a MAH, pero no se sabe si causa leucemia o linfoma, aunque puede tener otras asociaciones patológicas más sutiles[10].

Estructura y organización molecular

Las partículas del HTLV-I y HTLV-II tienen unos 100 nm de diámetro, con una delgada envoltura externa electrodensa y un núcleo aproximadamente esférico, electrodenso (fig. 168-1). Su estructura genómica se ilustra en la figura 168-2. El genoma completo del provirus consta de alrededor de 9.000 nucleótidos flanqueados por dos secuencias idénticas denominadas *repeticiones terminales largas* (LTR) en los extremos 5′ y 3′ del genoma, que median la integración proviral y contienen elementos reguladores con acción en *cis* relevantes para la transcripción viral, el procesamiento de diversos ARNm virales y la transcripción inversa. Hay un 65% de homología global en la secuencia de nucleótidos de cepas de HTLV-I y HTLV-II. La homología es más baja en las LTR (30%) y más alta en los genes reguladores 3′ Tax y Rex (75-80%)[11-13]. Los genes retrovirales suelen codificar grandes poliproteínas solapadas que son procesadas por una proteasa codificada por el virus y por proteasas celulares para dar lugar a productos peptídicos funcionales. Los virus HTLV comparten con otros retrovirus capaces de replicarse las tres principales regiones genómicas de *gag* (antígeno específico de grupo), *pol* (proteasa/polimerasa/integrasa), y *env* (envoltura) (tabla 168-1). Sin embargo, a diferencia de otros virus de leucemia de vertebrados, estos deltaretrovirus poseen una región adicional denominada pX que contiene cuatro pequeños marcos de lectura abiertos (ORF): pX-I, pX-II, pX-III, y pX-IV[14]. Los ORF pX III y IV codifican dos proteínas reguladoras de la trascripción, las proteínas Tax y Rex, que intervienen en la regulación de la expresión del virus. Como se muestra en la figura 168-2, hay dos marcos de lectura superpuestos que intervienen en la expresión de estos dos productos genéticos traducidos a partir de un ARN mensajero (ARNm) que sufre un doble corte y empalme que afecta al codón de iniciación de *env* y el resto de las secuencias de la región pX. El VIH-1 utiliza una estrategia similar para la expresión de las proteínas Tax y Rev que comparten funciones reguladoras similares. A pesar de una función similar, las proteínas Tax y Rex tienen una escasa homología de aminoácidos con las proteínas correspondientes codificadas por los reguladores transcripcionales y postranscripcionales Tat y Rev en el VIH-1. Los ORF pX I y II codifican otros genes accesorios y reguladores cuyos productos proteicos parecen estar implicados en la regulación del ciclo celular[15]. Recientemente, se ha descubierto, un factor de transcripción complementario denominado factor con cremallera de leucina básico de HTLV-I (HBZ), que se transcribe a partir de la LTR 3′, en concreto de su cadena negativa[16]. Su papel no está definido todavía, pero puede intervenir en la regulación de la carga proviral del HTLV-I o incluso en la proliferación de linfocitos.

La LTR se organiza en tres regiones: 1) U5, R, U3, 2) elementos de respuesta a Rex (RxREs), y 3) elemento de respuesta de 21 pares de bases. La región U3 contiene secuencias que controlan la transcripción del provirus. Las repeticiones de 21 pares de bases son necesarias para la activación transcripcional con activación en *trans* en la que participa la proteína Tax. La región U3 también contiene secuencias responsables de la terminación y poliadenilación del ARNm. Además, la porción 5′ de la región U3 codifica el extremo carboxilo de la proteína Tax. Las comparaciones de los LTR del HTLV-I y HTLV-II revelan que estos elementos son fundamentales para la expresión génica viral. Las regiones R y U5 son inusualmente largas en comparación con otros retrovirus. Estas regiones forman la secuencia conductora codificada en el extremo 5' del ARNm.

GAG, POL Y ENV

Las proteínas Gag funcionan como proteínas estructurales de la nucleocápside, la cápside y la matriz, también denominadas proteínas Gag p15, p24 y p19, respectivamente. El gen *pol* codifica diversas enzimas: la proteasa, que escinde los polipéptidos Gag y Gag/Pol en proteínas del virión maduro; la transcriptasa inversa, que genera un ADN bicatenario a partir del genoma de ARN, y la integrasa, que integra el ADN viral en los cromosomas de la célula huésped. La región de la polimerasa contiene el ORF de mayor tamaño del genoma del HTLV, que puede codificar un producto de 896 aminoácidos para el HTLV-I y otro de 982 aminoácidos para el HTLV-II. Los genes de la polimerasa del HTLV-I y HTLV-II comparten sólo el 56% de homología en función de sus secuencias de aminoácidos previstas. El gen *env* codifica los principales componentes de la cubierta viral: la glucoproteína de superficie de peso molecular 46.000 (gp46) y la glucoproteína transmembrana de peso molecular 21.000 (gp21). Aunque el HTLV-I y el HTLV-II comparten la misma organización genética global, muestran cierta diversidad a nivel de nucleótidos, con un grado variable de homología de aminoácidos entre las proteínas de la cápside viral y de la envoltura.

La producción de las proteínas Gag deriva de la traducción de la longitud completa del ARNm, que da lugar a un precursor polipeptídico de gran longitud que después se escinde en proteínas funcionales por la proteasa viral. En el caso de las proteínas Pol, la producción depende de que la traducción se haga posible cuando se evita el codón de parada del gen *gag*, lo que da lugar a un polipéptido de gran longitud que incluye las proteínas relacionadas con *gag* y *pol*, que después se

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

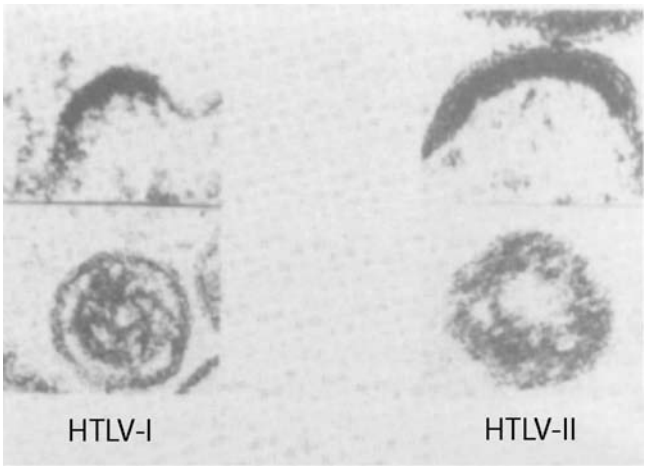


Figura 168-1 Microfotografías electrónicas de los virus linfotrópicos T humanos tipo I (HTLV-I) y II. Los HTLV-I y II tienen un diámetro aproximado de 100 nm. Se muestran las partículas en gemación de cada virus *(arriba)* y el virión maduro *(abajo)*. Los virus HTLV-I y II tienen un núcleo electrodenso aproximadamente esférico.

escinden en proteínas funcionales por la proteasa viral. La producción de las proteínas Env de superficie y transmembrana implica la traducción de un mensaje procesado por corte y empalme (v. fig. 168-2), que da lugar a un precursor de la envoltura, que se escinde a su vez en subunidades. Las proteínas precursoras poseen pesos moleculares característicos que se pueden detectar con métodos inmunológicos mediante análisis de inmunotransferencia (*Western blot*, WB).

TAX

La proteína Tax del HTLV-I tiene un peso molecular de 40 kDa (p40), y la del HTLV-II es una proteína de 37 kDa (p37)[17,18]. Estas proteínas se localizan sobre todo en el núcleo de las células infectadas, aunque se han encontrado pequeñas cantidades de Tax en el citoplasma. Las proteínas Tax son responsables de potenciar la transcripción de los productos génicos virales y celulares y son esenciales para la transformación de los linfocitos T humanos[19]. La proteína reguladora viral Tax

TABLA 168-1 Principales proteínas estructurales y reguladoras del virus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-I)

Gen viral	*Producto del gen (tamaño de la proteína [kDa])*	*Función*
LTR		Regulación de la expresión génica viral, integración del provirus en el material genético del huésped y regulación de la producción de viriones
3′ LTR	HBZ	El ARNm de HBZ se encuentra en el tejido tumoral de LTA y es responsable de la proliferación de linfocitos
Gag	P15	La nucleocápside es una proteína básica pequeña que se encuentra en el virión en asociación con el genoma de ARN y se caracteriza por presentar motivos en dedos de zinc asociados a la unión a ácidos nucleicos
Gag	p19	Proteína de matriz que forma uniones estrechas con la superficie interna de la envoltura viral a través del ácido mirístico
Gag	p24	Proteína de cápside que forma la estructura interna principal de la cubierta central del virión
Gag	p53	Proteína precursora de otras proteínas gag
Pol	Integrasa	Integra el ADN viral en los cromosomas de la célula huésped
Pol	Transcriptasa inversa (95kDa)	La transcriptasa inversa genera un ADN bicatenario a partir del ARN genómico
Pro	Proteasa (p14)	Escinde los polipéptidos Gag y Gag-Pol para producir las proteínas del virión maduro
Env	p21e	Proteína transmembrana de la cubierta
PX	Tax (p40)	Transactivador para aumentar la transcripción de productos de genes virales y celulares
PX	Rex (p27/p21)	Regulador de expresión de proteínas del virión para HTLV; estabiliza los ARNm virales y modula el corte y empalme, así como el trasporte del ARN viral desde el núcleo celular
PX	ORF I ($p21^{I}$)	Activación de STAT5 e interferencia con la circulación del complejo principal de histocompatibilidad de clase I; elevación del Ca citoplásmico, que es previa a la activación de los linfocitos T
PX	ORF II ($p30^{II}$, $p13^{II}$)	Inhibición de la actividad acetiltransferasa de P/CAF en las histonas y estabilización de p53. $p13^{II}$ se localiza en la mitocondria; $p30^{II}$ se localiza en el núcleo

P/CAF, factor asociado a la proteína de unión a P^{300}/CREB.

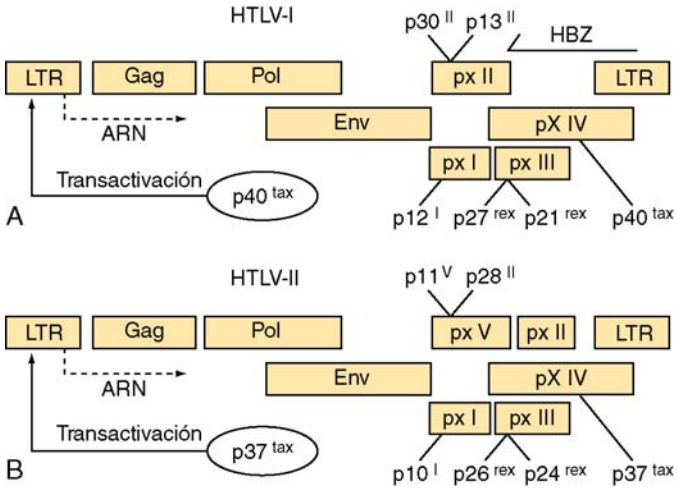


Figura 168-2 Estructuras genómicas de los virus linfotrópicos T humanos tipo I (HTLV-I) (A) y HTLV-II (B). *env*, gen de la envoltura; *gag*, antígeno específico de grupo, cuyos productos forman el esqueleto del virión (matriz, cápside, nucleocápside, proteínas de unión al ácido nucleicos); HBZ, gen con cremallera de leucina básico de HTLV-I transcrito en dirección complementaria implicado en la proliferación celular; LTR, repetición terminal larga; *pol/pro*, gen de la transcriptasa inversa, integrasa y proteasa; *rex*, gen viral regulador implicado en la estimulación de la producción de ARN genómico; *tax*, gen transactivador.

del HTLV-I, al igual que su homóloga Tat del VIH-1, desempeña un papel destacado a la hora de favorecer el crecimiento viral y la patogenia de la enfermedad. Ambas estimulan la activación transcripcional de acción en *trans* de la LTR, pero el efecto de Tax parece estar mediado a través de la expresión de factores de crecimiento celular que se activan en gran medida por Tax gracias sus propiedades de *trans*-activación. Esta activación en *trans* de los genes celulares que realiza la proteína Tax no sólo facilita la replicación viral, sino que también ha surgido como cofactor en la patogenia de la enfermedad. El gen *tax* es responsable de la *trans*-activación de la transcripción del virus a través de elementos de respuesta a *tax* de varios potenciadores reguladores, como el potenciador de 21 pares de bases, el lugar de unión del factor nuclear κB y el elemento de respuesta al suero. Estas interacciones promotoras dan lugar a la activación de varios genes celulares, como los que codifican la interleucina 2 (IL-2) y el receptor de la IL-2 (IL-2R), que estimulan la proliferación celular. Además, *tax* activa los protooncogenes c-*fos* y c-*erg*, así como el gen del factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos, una serie de genes de respuesta temprana, el gen de la linfotoxina humana, y el gen de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea, mientras que reprime en *trans* el gen de la β-polimerasa. La sobreproducción de interferón γ a través de esta vía se ha implicado en la estimulación de la inflamación crónica que caracteriza a enfermedades como la MAH[20]. El mecanismo por el que Tax interactúa con diversos elementos celulares reguladores implica a elementos reguladores nucleares (la vía del factor nuclear κB); Tax también opera a nivel citoplásmico a través de la inducción de la translocación nuclear de factores transcripcionales activos, pero no a

través de las vías típicas de otras proteínas oncovirales cuyas dianas son genes supresores tumorales[21].

PROTEÍNAS REX

El gen *rex* del HTLV-I y HTLV-II codifica dos tipos de proteínas en cada virus. En el HTLV-I, una proteína de 27 kDa (p27) y una proteína de 21 kDa (p21) parecen ser el resultado de la utilización de codones iniciadores de metionina alternativos. Sin embargo, en el HTLV-II, una proteína de 26 kDa parece formarse por la fosforilación de un residuo de serina en una proteína de 24 kDa[22]. A diferencia de los productos del gen *tax, rex* no regula directamente la transcripción del ARN, sino que parece actuar sobre todo a nivel postranscripcional para regular la expresión génica viral. La proteína Rex (regulador de la expresión de las proteínas del virión para el HTLV) estabiliza el ARNm viral y es esencial en la exportación del ARNm de *gag/pol* de longitud completa y del de *env* con un único corte y empalme del núcleo al citoplasma[23]. Esta función es análoga a la de Rev en el VIH-1 y VIH-2[24-26]. La proteína Rex se localiza en el núcleo y, en concreto, en el nucléolo de las células infectadas[27,28]. La proteína Rex fosforilada se une con alta afinidad a secuencias de ARN de acción en *cis*, denominadas elementos con respuesta a Rex, en el ARNm viral[29-31]. Esta interacción facilita la exportación del ARNm. La unión a Rex también puede inhibir el corte y empalme del ARNm al impedir los pasos iniciales de ensamblaje en el empalmosoma[32]. Como consecuencia de la acumulación de Rex en la célula, se acumula también ARNm sin corte y empalme o con un único corte y empalme, que favorece la producción de proteínas estructurales (Gag y Env). Esto se acompaña de una reducción de los niveles de ARNm con doble corte y empalme que codifica las proteínas Tax y Rex. La acumulación de Rex puede también inhibir el gen *tax*, lo cual ralentiza la transcripción viral[33]. Un delicado equilibrio entre la expresión y función de *tax* y *rex* puede determinar la tasa de replicación viral en las células infectadas.

OTRAS PROTEÍNAS CODIFICADAS POR LA REGIÓN pX

El ORF I de pX, producido por un mecanismo de doble corte y empalme similar al de los productos génicos de ORF III y IV de pX, codifica una proteína hidrófoba de 12 kDa, $p12^{I}$ y el ORF II de pX da lugar a la producción de $p13^{II}$ y $p30^{II}$, que son dos proteínas nucleares[15]. Además de activar factores nucleares de linfocitos T activadao[34], $p12^{I}$ se localiza en el retículo endoplásmico y en el polo *cis* del aparato de Golgi, y eleva la concentración citoplásmica de calcio, lo que antecede a la activación de los linfocitos T y es esencial para establecer una infección persistente[35]. En la tabla 168-1 se enumeran otras proteínas estructurales y reguladoras destacadas del HTLV-I. Los productos génicos del ORF I y II de pX también parecen afectar a la proliferación celular y modular las respuestas inmunitarias del huésped a la infección por HTLV-1[36]. La proteína Tax y los productos génicos del ORF I y II pueden desempeñar un papel integral en la patogenia de las enfermedades asociadas al HTLV a través de sus efectos sobre las ciclinas, que regulan el crecimiento celular. Recientemente, se ha descubierto un factor de transcripción complementario, denominado factor con cremallera de leucina básico de HTLV-I que se transcribe a partir de la LTR 3′, en concreto de la cadena negativa[16]. Los análisis de líneas de linfocitos T transfectados con genes del factor con cremallera de leucina básico de HTLV-I mutados mostraron que el factor básico con cremallera de leucina del HTLV-I estimula la proliferación de los linfocitos T en su forma de ARN, mientras que la proteína con cremallera de leucina del HTLV-I suprime la transcripción viral mediada por Tax a través de la LTR 5′[37].

Biología

La estrategia de replicación de los HTLV implica un ciclo replicativo típico de todos los miembros de la familia Retroviridae (fig. 168-3), por el que el genoma de ARN sufre un proceso de transcripción inversa a ADN proviral que se integra en el genoma del huésped. Después, se producen nuevos viriones mediante este molde de ADN integrado bajo la regulación de genes reguladores virales. Se ha demostrado que el receptor del HTLV-I es una proteína ubicua, el transportador de glucosa GLUT-1[38], en consonancia con el hecho de que el HTLV-I infecta una amplia variedad de células in vitro, incluidas las células endoteliales y los fibroblastos[39]. Además, diversas especies animales pueden infectarse de forma experimental (ratones, ratas, conejos y especies de primates americanos) o natural (primates del Viejo Mundo)[40]. Por tanto, el rango de huéspedes naturales para el HTLV son los humanos y los primates no humanos del Viejo Mundo.

Aunque el HTLV-I puede infectar diversos tipos de células in vitro, su crecimiento y propagación in vivo se basa principalmente en los linfocitos $CD4^{+}$ y, en menor medida, en los linfocitos $CD8^{+}$, según lo determinado por la reacción en cadena de polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real realizada en linfocitos T separados por citometría de flujo procedentes de pacientes con MAH[41]. Por el contrario, el HTLV-II tiene a los linfocitos $CD8^{+}$ como diana preferente de infección[42].

Basándose en datos epidemiológicos que demuestran que la transmisión del HTLV-I tiene una firme asociación con las células y mediante estudios in vitro en los que era preciso el cocultivo para conseguir la infección eficaz de las células diana, se ha visto que la transmisión del HTLV está mediada por células vivas y no a través de los líquidos corporales acelulares. Por este motivo, el HTLV-I no es un virus de transmisión fácil, y las precauciones universales de riesgo biológico son adecuadas para la inactivación de sangre o de secreciones corporales potencialmente infecciosas. Se ha demostrado que los procedimientos que eliminan o destruyen los linfocitos, como la leucorreducción o el almacenamiento refrigerado de los hemoderivados y la congelación/descongelación de la leche materna extraída, reducen el riesgo de transmisión del HTLV-I[43-45]. Como el HTLV-I se asocia estrechamente a células, los medios de unión del virus no se han caracterizado bien pero, a semejanza de lo que ocurre con otros retrovirus, la fusión del virión con la membrana celular da lugar a la pérdida de la envoltura del genoma de ARN diploide del virus (v. fig. 168-3). Igakura y cols.[46] observaron que ciertas proteínas de unión celular adicionales y que los contactos/interfase célula-célula (sinapsis virológica) son esenciales para facilitar la transmisión del virus. Mediante microscopia de inmunofluorescencia se ha podido observar la reorganización del citoesqueleto en las células infectadas y la segregación de partículas virales a la interfase entre las células infectadas y no infectadas[46-48].

Una vez en la célula, la ADN polimerasa dependiente de ARN (transcriptasa inversa) codificada por el virus que forma un complejo con el ARN genómico del patógeno transcribe el ARN viral a ADN bicatenario. Este ADNc viral bicatenario se transporta al núcleo en forma de complejo de ribonucleoproteínas que incluye la proteína de la cápside p24, así como la integrasa y la transcriptasa inversa. Una vez allí, el ADNc, a través de un complejo proceso mediado por la integrasa viral, se inserta en el genoma del huésped. La integración genómica del HTLV-I establece una infección de por vida y forma parte integrante tanto del ciclo de replicación del virus como de la amplificación del provirus.

Los elementos de las LTR virales son esenciales para la integración y la replicación, ya que constituyen los sitios de unión covalente del provirus al ADN celular y proporcionan componentes reguladores relevantes de la transcripción. Otros elementos reguladores clave del HTLV son los genes *tax*, que activa la transcripción del genoma viral, y *rex*, que modula el procesamiento del ARN viral para expresar formas no ensambladas de ARNm. Cuando se expresa el ADN del provirus (transcrito por una ARN polimerasa celular), la célula sintetiza ARNm genómico viral y después proteínas virales. Bajo la influencia de la proteína Rex, que estabiliza los ARNm virales y regula su corte y empalme, así como su transporte, el nuevo ARN genómico se ensambla en la membrana celular y se empaqueta para su liberación. Durante el proceso de gemación, la envoltura incorpora parte de la bicapa lipídica celular, lo que da lugar a un virión infectivo de unos 100 nm (v. figs. 168-1 y 168-3).

Detección por procedimientos de laboratorio

No existe un patrón oro para el diagnóstico de la infección por HTLV.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

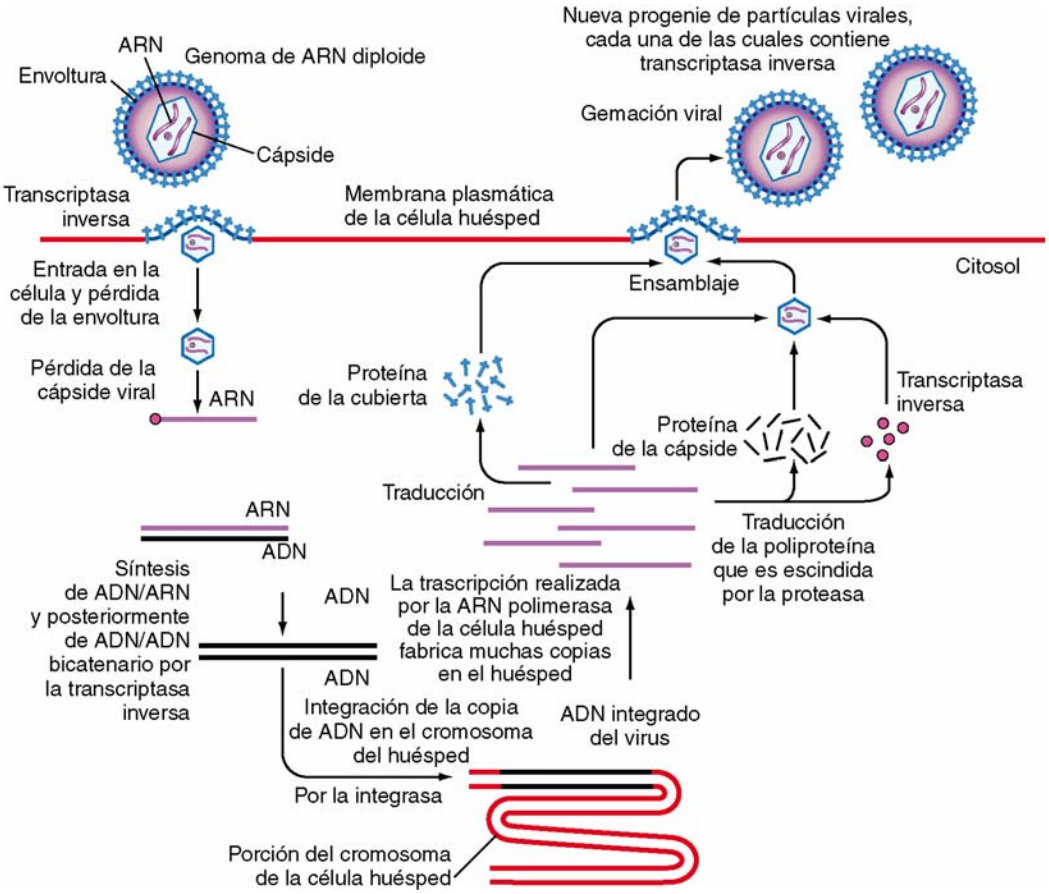


Figura 168-3 Ciclo replicativo del virus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-I). La infección viral implica la unión inicial a la superficie celular del linfocito CD4 diana, la pérdida de la envoltura y la liberación del material genético viral. La transcriptasa inversa codificada por el virus crea una copia de ADN (provirus) que se integra en el genoma del huésped bajo la influencia de la integrasa viral. La replicación viral implica la producción tanto de ARN genómico como de poliproteínas que son escindidas por la proteasa viral, lo que da lugar al ensamblaje viral en la superficie celular. Véase el texto para más detalles. (*Adaptada de Alberts B, Bray D, Johnson A y cols., eds.* Essential Cell Biology: An introduction to the Molecular Biology of the Cell. *Nueva York: Garland Science Publishing; 2004. Reproducida con autorización de Garland Science/Taylor & Francis Books, Inc.*)

AISLAMIENTO VIRAL

La detección directa del virus mediante cultivo es laboriosa, cara y requiere una gran dedicación de tiempo, y a menudo se precisan varias semanas para obtener resultados. La capacidad de cultivar retrovirus ha mejorado con el cocultivo de linfocitos T de pacientes junto con células mononucleares humanas de sangre periférica que han sido estimuladas in vitro con mitógenos (p. ej., fitohemaglutinina) y factores de crecimiento (p. ej., IL-2), así como por la eliminación de los linfocitos $CD8^+$ supresores del paciente del cocultivo. El número de células infectadas en la sangre de una persona con infección suele ser relativamente bajo, con una carga media proviral de 3,28 $\log^{10}$ copias por millón de células mononucleares de sangre periférica (rango, 0,5-5,3) para el HTLV-I y 2,6 $\log^{10}$ copias por millón de células mononucleares de sangre periférica (rango: 0,05-5,95) para el HTLV-II[49]. La capacidad de aislar el HTLV depende de la carga viral, de la situación inmunitaria y del estadio de la enfermedad. En lactantes y niños, el pequeño volumen de sangre disponible para el cultivo y la baja carga viral hacen que el aislamiento del virus resulte especialmente difícil.

ANÁLISIS SEROLÓGICOS Y DETECCIÓN DE ANTÍGENOS

La prueba principal para la infección por HTLV-I/II es la detección de la presencia de anticuerpos. Se utilizan diversas técnicas para detectar anticuerpos contra el HTLV-I. Como no se ha descrito la resolución de la infección por HTLV, los pacientes seropositivos confirmados para el anticuerpo frente al HTLV-I pueden considerarse infectados con provirus de HTLV. En primer lugar, se realiza un cribado de las muestras con uno de los diversos análisis que utilizan lisados de virus enteros o antígenos recombinantes de HTLV-I y II. El análisis más utilizado para la detección de HTLV-I en Estados Unidos es el inmunoanálisis enzimático (EIA), con virus completos fragmentados y antígenos recombinantes[50]. Estos análisis pueden realizarse con alta sensibilidad y especificidad en el contexto clínico, pero no discriminan entre HTLV-I y HTLV-II, debido a la reactividad cruzada de los anticuerpos[51]. Sin embargo, dado que es frecuente observar resultados falsos positivos con el uso de EIA en poblaciones de baja prevalencia, como los donantes de sangre, se recomienda repetir el EIA y volver a analizar de forma repetida los EIA reactivos con una prueba complementaria diferente antes de informar al paciente.

Para el HTLV-I y II, la combinación de un cribado mediante EIA seguido de una confirmación por WB es el método estándar, aunque algunos investigadores y bancos de sangre prefieren estrategias alternativas que incorporan una prueba de aglutinación de partículas para el cribado o un análisis de inmunofluorescencia para la confirmación[52-54]. La inclusión de péptidos sintéticos en el EIA y los análisis complementarios han mejorado el rendimiento[53-55].

Se ha desarrollado un WB modificado que contiene tanto motivos conservados específicos de grupo procedentes de proteínas transmembrana como motivos específicos de las glucoproteínas externas (gp46 recombinante) de HTLV-I (MTA1) y HTLV-II (K55) (fig. 168-4A). Se depositan en las tiras, lo que permite una confirmación simultánea y la diferenciación entre el HTLV-I y el HTLV-II en el 98% de los casos[56]. En un inmunoanálisis lineal reciente, los antígenos se purifican y se fijan a una membrana de nailon que incluye dos bandas de Gag (p19 I/II, p24 I/II) y dos de Env (gp46 I/II, gp21 I/II) como antígenos no

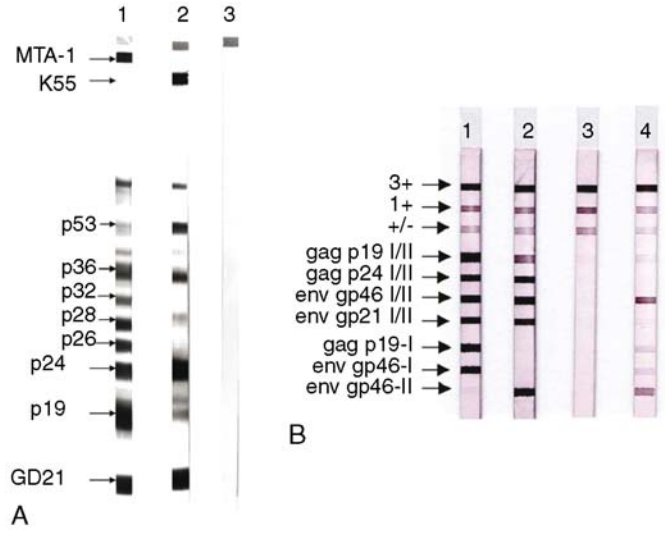


Figura 168-4 **A,** Inmunotransferencia *(Western blot)* modificada de los virus linfotrópicos T humanos tipo I (HTLV-I) y II (HTLV-II) que incluye péptidos recombinantes específicos de tipo MTA-1 para HTLV-I y K55 para HTLV-II, además de otros antígenos virales. La calle 1 muestra un suero positivo para HTLV-I, la calle 2 muestra un suero positivo para HTLV-II y la calle 3 muestra un suero negativo control. *(Adaptada con autorización de Meertens L y cols.* J Virol. *76:259-268, 2002).* **B,** Inmunoanálisis lineal para HTLV-I y HTLV-II, con antígenos específicos de tipo HTLV-I gag p19, HTLV-I env gp46 y HTLV-II env gp46, además de los antígenos compartidos gag p19, gag p24, env gp46 y env gp21. La calle 1 muestra un suero positivo para HTLV-1, la calle 2 muestra un suero positivo para HTLV-II, la calle 3 muestra un suero control negativo y la calle 4 muestra un suero positivo de un pigmeo africano. (*Adaptada con autorización de Calattini S y cols.* Retrovirology. *2005;2:30.*)

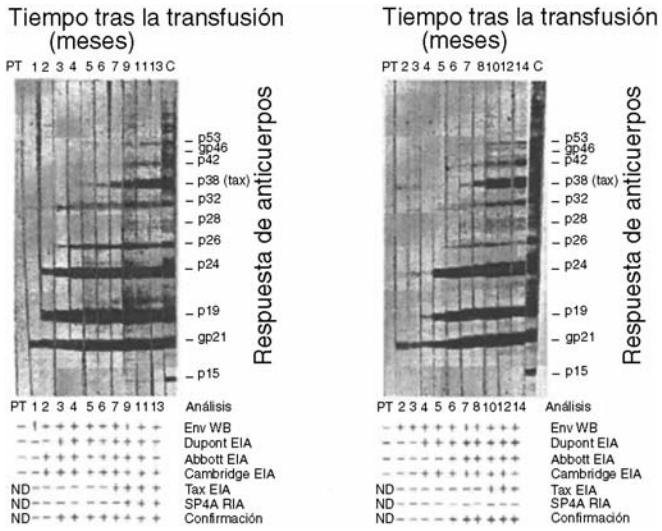


Figura 168-5 **Muestras secuenciales de suero de dos pacientes transfundidos después de exposición a hemoderivados infectados con HTLV-I.** La cronología de la seroconversión (en meses) se muestra por la aparición secuencial de bandas en inmunotransferencia estándar para HTLV-I (arriba) y de reactividad (+/−, ND) en una batería de otras pruebas de inmunotransferencia (WB), inmunoanálisis enzimático (EIA) y radioinmunoanálisis (RIA). ND, no disponible; PT, pretransfusional.

específicos de tipo para confirmar la presencia de anticuerpos contra el HTLV I/II (v. fig. 168-4*B*). Los antígenos específicos de tipo Gag p19-I y Env gp46-I (específico del HTLV-I) y Env gp46-II (específico del HTLV-II) permiten la diferenciación de la infección por HTLV-I y HTLV-II[57]. Debido a la pequeña proyección comercial prevista, ni el WB modificado ni el inmunoanálisis lineal se han autorizado para su uso diagnóstico en Estados Unidos, lo que plantea problemas normativos para los bancos de sangre de EE.UU.

El criterio para la positividad del WB varía según el fabricante, pero debería incluir la presencia de reactividad para un producto de cada gen (*gag* y *env*). En el caso de *env*, esto suele implicar un antígeno producido por métodos recombinantes debido a la escasez de antígenos de la envoltura del HTLV en las preparaciones de virus completos. La evolución de los patrones de bandas en el WB de un paciente con seroconversión se muestra en la figura 168-5.

El análisis de radioinmunoprecipitación (un procedimiento más difícil basado en el radiomarcado de células completas infectadas por el virus) es más sensible para los anticuerpos Env. También se pueden emplear pruebas de confirmación mediante un análisis de inmunofluorescencia, aunque este análisis no es adecuado para operaciones de alto rendimiento, ya que es laborioso y subjetivo. La cuantificación de anticuerpos por titulación es posible mediante el análisis de diluciones seriadas de suero con EIA, aglutinación de partículas o análisis de inmunofluorescencia. En países tropicales, sobre todo de África, las muestras reactivas de forma repetida mediante EIA presentan una alta frecuencia de resultados indeterminados en WB. Por lo general, estos sueros indeterminados muestran un perfil indeterminado de Gag del HTLV: Gag p19, p26, p28 y p30 sin p24 o Env gp21 y gp46, que puede estar relacionado con la infección endémica por *Plasmodium falciparum*[58]. Para evitar la sobreestimación de la seroprevalencia de HTLV-I/II en estas regiones, la PCR puede ser de utilidad[59-61].

DETECCIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Se han desarrollado técnicas de PCR para distinguir el tipo de virus y para cuantificar su presencia. En la PCR, el ADN proviral se amplifica enzimáticamente y después se detecta mediante un sistema de cebadores y sondas de nucleótidos específicos[62]. El límite de detección es de alrededor de una célula infectada por millón de células mononucleares de sangre periférica[63]. Con la adición de un paso de transcripción inversa antes de la amplificación, la PCR se ha utilizado en laboratorios de investigación para la detección de ARNm viral en células infectadas, lo que ayuda a detectar los virus con replicación activa, aunque no se ha demostrado la presencia de ARNm de manera convincente en muestras de plasma ex vivo. Aunque la PCR tiene una elevada sensibilidad en los mejores laboratorios, sigue siendo una técnica de investigación y se está considerando su uso como análisis de cribado a medida que evolucionan las nuevas tecnologías. La PCR ha resultado ser especialmente útil en casos dudosos, como las situaciones de indeterminación serológica del WB (como en los casos de África y Melanesia). Si se utiliza con cebadores degenerados capaces de detectar una variante del HTLV, la PCR puede descartar la presencia de un nuevo retrovirus exógeno[58]. Sin embargo, la PCR sólo tiene utilidad clínica ocasional en el diagnóstico de la infección por HTLV en poblaciones de bajo riesgo, debido a que puede ofrecer resultados falsos positivos. Cuando la probabilidad preprueba es baja (área no endémica, ausencia de factores de riesgo), las personas con resultados positivos en el EIA e indeterminados en el WB sólo tienen una probabilidad del 1-2% de tener una verdadera infección por HTLV, por lo que la PCR no se recomienda[64]. A la inversa, la PCR es útil en el diagnóstico de la infección neonatal por HTLV, ya que los anticuerpos maternos transferidos de forma pasiva hacen que las pruebas basadas en la determinación de anticuerpos no sean fiables[65].

La técnica de PCR también ha sido útil para facilitar los estudios de investigación epidemiológicos[62,66]. En teoría, las personas positivas para el virus y negativas para los anticuerpos pueden no detectarse mediante pruebas de anticuerpos y la verdadera prevalencia del virus puede subestimarse. De hecho, varios estudios que usaron PCR no han detectado un gran número de personas positivas para el virus que carecían de anticuerpos, aunque se han comunicado algunos casos[67-70]. El desarrollo reciente de la PCR cuantitativa en tiempo real ha permitido la medición de ADN proviral de HTLV en las células mononucleares de sangre periférica de personas infectadas en el contexto de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

investigación[49,63,71,72]. Por desgracia, la carga proviral aún no se ha establecido como marcador pronóstico útil, y estos análisis todavía no están disponibles en la clínica[73,74].

Epidemiología serológica

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La figura 168-6 muestra las diferentes distribuciones geográficas del HTLV-I y HTLV-II. Existen agrupaciones endémicas de infección por HTLV-I en el sur de Japón, las islas del archipiélago Ryukyu, incluida Okinawa, y algunas aldeas aisladas en el norte de Japón, entre las poblaciones aborígenes Ainu; la mayoría de los seropositivos en el norte de Japón son inmigrantes procedentes de zonas endémicas del sur[75-77]. Las tasas de infección entre las personas mayores de 40 años de edad supera el 15% en estas áreas[76-78]. La República Popular China, Hong Kong, Corea, Taiwán y Vietnam se encuentran en su mayor parte libres de infection[79,80]; las altas tasas (>15%) en Melanesia se atribuyen a una cepa variante de HTLV-I[81]. Otro foco endémico significativo de infección por HTLV-I se encuentra en el Caribe, donde las tasas de seropositividad en Jamaica, Trinidad y Tobago, Barbados, Haití y República Dominicana son del 5-14%[82-84]. Se encuentran focos de seropositividad en Centroamérica y Sudamérica, incluido Brasil (sobre todo Bahía y el nordeste), Colombia, Venezuela, Guyana, Surinam, Panamá y Honduras[85]. En Trinidad y Tobago, la seropositividad (5-14%) se limita casi exclusivamente a las personas de ascendencia africana, a pesar de que las personas de etnia indo-asiática han compartido un entorno común durante más de un siglo[86]. En Jamaica, se producen tasas variables de seropositividad en distintas regiones, con las tasas más altas (10%) en las áreas de altas precipitaciones de las tierras bajas[87]. La seropositividad se observa con más frecuencia en personas de menor nivel socioeconómico y en las que carecen de estudios oficiales[82,83,88-90]. Los varones y mujeres que acuden a clínicas de enfermedades de transmisión sexual tienen la mayor tasa de seropositividad (>15%)[89].

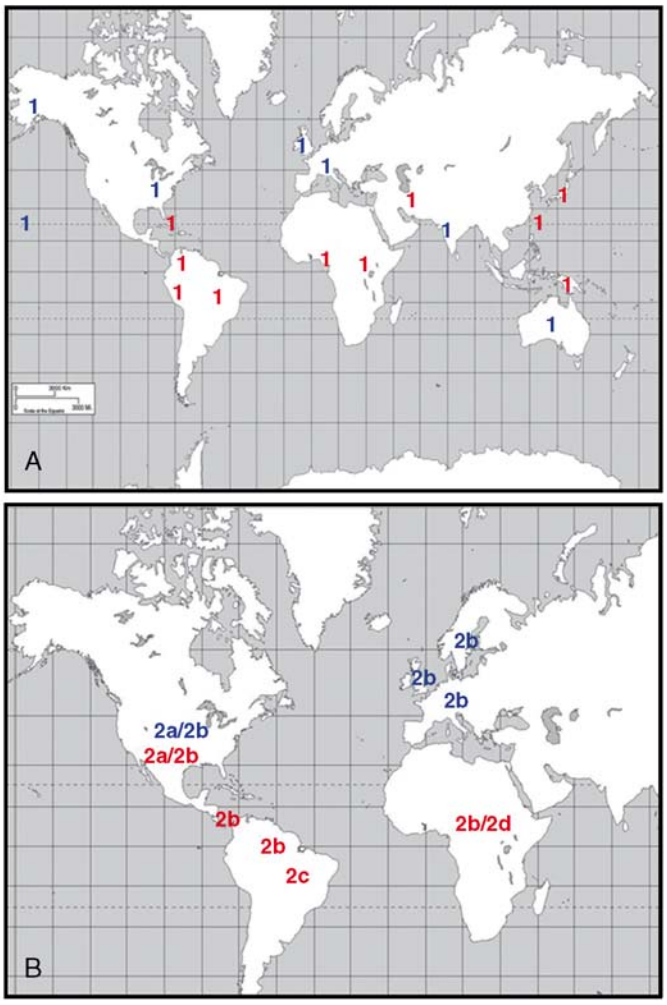


Figura 168-6 **A,** Distribución geográfica de la infección por el virus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-I). Las poblaciones endémicas para el HTLV-I se muestran en color rojo y las zonas con casos esporádicos de HTLV-I a menudo debido a la inmigración procedente de zonas endémicas se muestran en color azul. **B,** Distribución geográfica de los subtipos moleculares de HTLV-II 2a, 2b, 2c y 2d. Las zonas con poblaciones de nativos americanos y africanas con infección endémica por virus linfotrópico T humano tipo II (HTLV-II) se muestran en color rojo y las áreas con infección por HTLV-II entre usuarios de drogas intravenosas y sus parejas sexuales se muestran en color azul. (*De Beilke MA, Murphy EL. The human T-lynphotropic leukemia viruses 1 and 2. En: Volberding PA, Palefsky J, eds.* Viral and Immunological Malignancies. *Hamilton, Ontario: BC Decker, 2006:328 y 330.*)

En Estados Unidos, el cribado a gran escala del suministro de sangre ha permitido documentar tasas de HTLV-I/II de 0,3-0,4 por 1.000. De los donantes que resultan seropositivos para HTLV, el 50-66% están infectados por HTLV-II[91-93]. En una proporción significativa de casos positivos para HTLV-I, el donante tiene vínculos con una zona endémica o antecedentes de conductas de riesgo, como transfusión de sangre o parejas sexuales múltiples[91]. Los estudios regionales a menor escala y los estudios de poblaciones militares muestran patrones similares a Trinidad y Tobago; las personas de ascendencia africana tienen mayores tasas de seropositividad. Las poblaciones que migran desde Okinawa a Hawai, desde el Caribe a Estados Unidos y desde el Caribe hasta Reino Unido tienen un riesgo de positividad para el HTLV, al igual que quienes experimentan la exposición a través del contacto sexual o transfusión de sangre en áreas endémicas para el virus[88,94-98]. Los estudios realizados en Costa de Marfil, Ghana, Nigeria, República Democrática del Congo, Kenia y Tanzania documentan que las tasas de seropositividad para el HTLV-I son similares a las de la región del Caribe (5-14%)[99,100].

En Europa, se detectan infecciones ocasionales entre los emigrantes procedentes de zonas endémicas. Los resultados de estudios de Oriente Medio han sido negativos en gran parte, con excepción de los judíos del noreste de Irán (Mashhad) y los emigrantes de esa zona que actualmente residen en Israel y Nueva York[101,102]. Los estudios realizados en el sur de India e Indonesia han identificado algunas personas infectadas por HTLV-I, pero no los focos endémicos; las islas Seychelles en el océano Índico son altamente endémicas para el HTLV-I (>15%)[103].

El HTLV-II tiene una distribución más restringida que el HTLV-I, y se encuentra sobre todo en América y en zonas de África Occidental y Central[104-106]. Existe un reservorio considerable en los usuarios de drogas inyectadas en Estados Unidos y el sur de Europa, con tasas del 10-15% y aún mayores[107,108]. Los amerindios residentes en todo el continente americano tienen tasas variables de positividad para el HTLV-II (5-30%). Se presentan focos de infección entre los Seminolas en el sur de Florida y en los indios Pueblo y Navajo en Nuevo México, pero no entre diversas tribus de Alaska[109-111]. En Centroamérica, los indios Guaymíes que residen en el noreste de Panamá, cerca de la frontera con Costa Rica tienen altas tasas de seropositividad (>15%), pero no se cumple para los Guaymíes que viven en el suroeste de Panamá. Por último, el HTLV-II se ha identificado en África, sobre todo entre las poblaciones de pigmeos que viven en la áreas central y occidental de selva lluviosa[105,112].

PATRONES DEMOGRÁFICOS

La seroprevalencia del HTLV-I es muy dependiente de la edad y el sexo, con valores más altos asociados a una edad más avanzada y al sexo femenino (fig. 168-7)[75,83,113]. El aumento de prevalencia con la edad puede deberse a la acumulación de las infecciones a lo largo de la vida de las personas estudiadas o a un efecto edad-cohorte debido a la disminución de la seroprevalencia del HTLV-I en las últimos décadas[114]. La mayor prevalencia en las mujeres puede deberse a una transmisión sexual más eficaz del varón a la mujer, como se verá más adelante, o a diferencias en los factores sociodemográficos o conductuales, tales como la duración de la lactancia materna o la frecuencia de uso del preservativo.

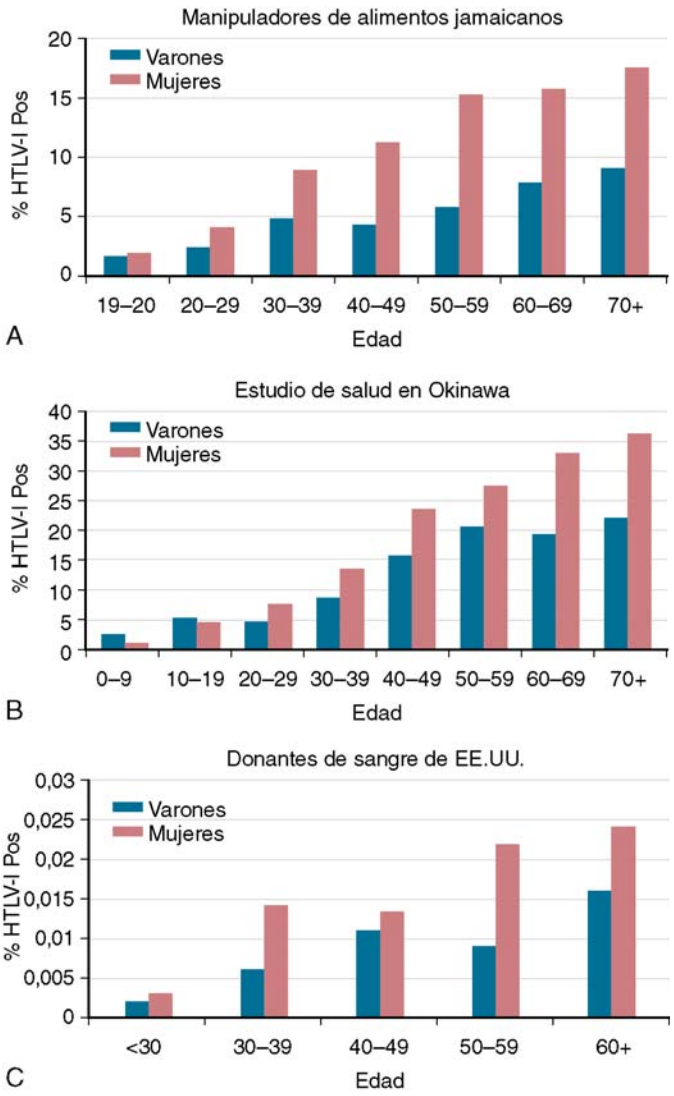


Figura 168-7 **Seroprevalencia específica por edad y sexo del virus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-I) en distintos grupos poblacionales que muestra la típica prevalencia mayor en mujeres y el aumento de la prevalencia con la edad. A,** Manipuladores de alimentos jamaicanos (datos de Murphy y cols.[83]). **B,** Participantes en un estudio de salud comunitaria en Okinawa, Japón (datos de Kajiyama y cols.[75]). **C,** Donantes de sangre de EE.UU. con seroprevalencia muy baja de HTLV-I (datos de Murphy y cols.[93]). (*De Beilke MA, Murphy EL. The human T-lymphotropic leukemia viruses 1 and 2. En: Volberding PA, Palefsky J, eds.* Viral and Immunological Malignancies. *Hamilton, Ontario: BC Decker, 2006:329.*)

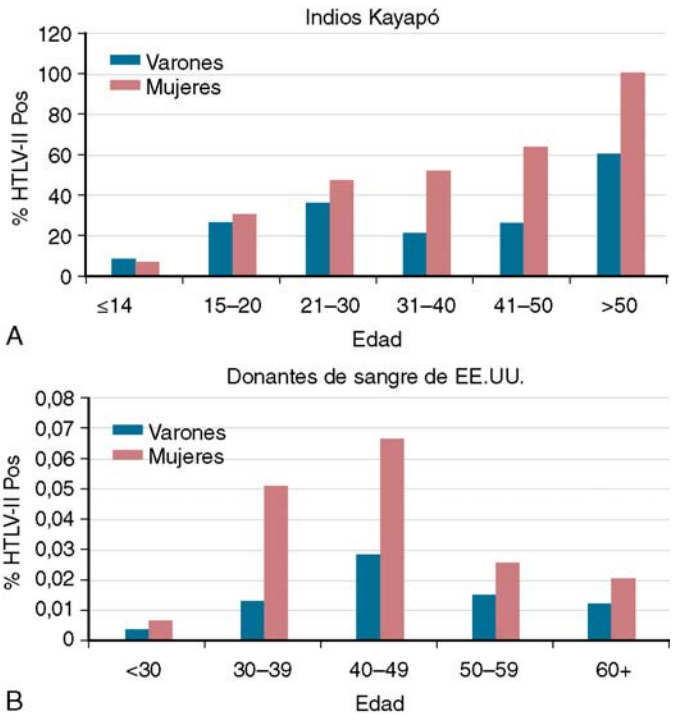


Figura 168-8 **Prevalencia específica por edad y sexo del virus linfotrópico T humano tipo II (HTLV-II). A,** Alta endemicidad en indios Kayapó de Brasil, en consonancia con la transmisión continua maternofilial y la transmisión sexual en una población cerrada (datos de Maloney y cols.[115]). **B,** Los donantes de sangre en EE.UU. con una seroprevalencia muy baja de HTLV-II muestran un patrón que sugiere un efecto de cohorte de nacimiento debido al uso de drogas intravenosas, con transmisión sexual secundaria en las décadas de 1960 y 1970 (datos de Murphy y cols.[93]). (*De Beilke MA, Murphy EL. The human lymphotropic leukemia viruses 1 and 2. En: Volberding PA, Palefsky J, eds.* Viral and Immunological Malignancies. *Hamilton, Ontario: BC Decker, 2006:332.*)

Para la infección por HTLV-II, también existe un aumento característico de la seroprevalencia dependiente de la edad en las poblaciones amerindias endémicas (fig. 168-8)[115]. Por el contrario, la prevalencia entre los donantes de sangre de EE.UU. muestra una prevalencia específica por edad del HTLV-II que alcanza su máximo a los 40-50 años de edad, lo que concuerda con un efecto cohorte de nacimiento, debido al uso de drogas inyectables en las décadas de 1960 y 1970, con transmisión sexual secundaria[93].

Epidemiología molecular

VIRUS LINFOTRÓPICO T HUMANO TIPO I

Se han empleado análisis filogenéticos para clasificar el HTLV-I en cinco subtipos moleculares y geográficos principales: 1) cosmopolita (C), aislado en todo el mundo (endémico en el Caribe y Sudamérica), 2) japonés (J), 3) de África Occidental (WA), 4) de África Central (CA) y 5) de Melanesia (M) (en Papúa Nueva Guinea, Melanesia y aborígenes australianos)[116]. Otros autores proponen seis subtipos de HTLV-I, con un amplio subtipo Cosmopolita (A) redefinido para incluir a todas las cepas japonesas, cuatro subtipos (B, D, E y F) en África, y el subtipo de Melanesia (C)[117]. Las cepas de HTLV-I de diferentes partes del mundo muestran un alto grado de conservación de la secuencia de nucleótidos, a diferencia de lo que ocurre con el VIH-1 y VIH-2, en los que existe una considerable variabilidad genómica. Las cepas de HTLV-I de Japón, las Indias Occidentales, América y África comparten una homología del 97% o mayor[118-120]. Incluso los HTLV-I más divergentes, aislados en Melanesia, presentan una homología del 92% con una cepa japonesa prototipo[121]. La mayoría de las diferencias de nucleótidos son mutaciones puntuales que no se correlacionan con patrones específicos de enfermedad. Los estudios de las LTR mediante polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción que cubren las principales zonas endémicas del HTLV-I han demostrado que las variaciones están más vinculadas con el origen geográfico de las personas infectadas que con el estado clínico del paciente[122-124]. Además, las cepas de virus linfotrópico T de simio tipo I (STLV-I) se asocian más estrechamente con las cepas humanas de la misma región geográfica que con las cepas de STLV-I de diferentes regiones geográficas, lo que sugiere que ha habido múltiples casos de transmisión entre especies[125-128]. Por lo tanto, la variabilidad genética del HTLV-I parece reflejar una combinación de múltiples episodios de transmisión entre especies y de patrones de migración de poblaciones antiguas portadoras del virus.

El origen africano de la mayoría de los subtipos del HTLV-I se ve respaldado por la aparición de muchos grupos de casos de HTLV-I en África[60,99,129] y en personas de ascendencia africana residentes en el Caribe, pero no en otras poblaciones de emigrantes residentes en la misma región[86]. Es probable que el subtipo cosmopolita fuese dispersado por todo el mundo durante la trata de esclavos o en las primeras exploraciones marítimas de los países europeos. La alta prevalencia de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

este subtipo de HTLV en el suroeste de Japón sigue sin explicación, y podría deberse a la importación por el comercio marítimo con Portugal y Holanda a partir del siglo XVI o a la difusión prehistórica del subtipo cosmopolita entre algunas etnias antiguas de Japón[116,130].

El subtipo D, una variante poco frecuente de HTLV-I, se aisló a partir de personas seropositivas en diversas partes del Melanesia[131]. La cepa original se obtuvo de una tribu no aculturada de cazadores-recolectores, los Hagahai, residentes en las tierras altas de Papúa Nueva Guinea. Su único contacto con el mundo exterior se había producido pocas semanas antes de la recolección de la muestra original de sangre. Estos virus difieren hasta en un 9-10% de la cepa prototipo Japonesa y hasta en un 4-6% de los virus aislados en Australia y las Islas Salomón[131-133]. El subtipo D del HTLV-I se agrupa estrechamente con el STLV-I aislado de un macaco rabón *(Macacca arctoides)*, lo que proporciona una evidencia sólida de múltiples episodios de transmisión cruzada entre especies[134]. En algunos casos, estas cepas se han aislado de personas con LTA[122] y MAH[135].

VIRUS LINFOTRÓPICO T HUMANO TIPO II

En comparación con el HTLV-I, el origen geográfico del HTLV-II está menos claro. El HTLV-II se demostró por primera vez en los consumidores de drogas por vía parenteral en Estados Unidos e Italia, en quienes tiene una elevada prevalencia[108,136-140]. Se ha detectado posteriormente un reservorio natural en varias poblaciones de indios americanos que habitan en todo el continente americano[109,111,115,141-147]. Es probable que la distribución bimodal actual del HTLV-II en América represente una transmisión original a partir de un amerindio endémico a un usuario de drogas por vía intravenosa, seguida por la amplificación de la prevalencia debida a la transmisión eficaz dentro de este último grupo. La presencia de infecciones por el HTLV-II en grupos con características culturales y geográficas específicas de Norteamérica, Centroamérica (Panamá) y Sudamérica (Argentina, Brasil, Colombia y Chile) motivó que se especulase con que el HTLV-II puede haberse originado en América. Sin embargo, los monos del Nuevo Mundo no tienen STLV-II, y el descubrimiento del HTLV-II entre los pigmeos de África Central ha descartado esta hipótesis[105,112].

Basándose en la divergencia relativa de las secuencias de nucleótidos de las regiones *env* y LTR, el HTLV-II se clasifica en cuatro subtipos: HTLV-IIa (antes HTLV-II Mo), HTLV-IIb (antes HTLV-II NRA), HTLV-IIc y HTLV-IId[117,144,148-151]. Los estudios epidemiológicos moleculares han demostrado que el HTLV-IIa causa la infección predominante entre los usuarios de drogas por vía intravenosa en las zonas urbanas de Norteamérica y entre algunos amerindios de Norteamérica[152]. El HTLV-IIb es el subtipo predominante en los grupos indígenas en Panamá, Colombia y Argentina, pero también se encuentra entre los pigmeos Bakola en Camerún y los consumidores europeos de drogas por vía intravenosa[105]. El HTLV-IIc parece estar confinado a la población indígena y urbana brasileña y se admite como un subtipo separado por la filogenia de la región LTR, pero no por el análisis filogenético del gen *env*. El HTLV-II D se encontró en un pigmeo Efe en República Democrática del Congo y es el pariente más cercano del STLV-II aislado de los chimpancés bonobo *(Pan paniscus)*[112].

Las cepas de virus de estas poblaciones han mostrado que el HTLV-IIa y HTLV-IIb difieren a nivel molecular en alrededor del 2-4%[153,154]. La proteína tax-2 del HTLV-IIb tiene 25 aminoácidos más de longitud y es un transactivador más potente de la LTR del HTLV-II que la proteína correspondiente del HTLV-IIa[150]. La relevancia in vivo de esta diferencia funcional se desconoce. A la inversa, el HTLV-IIc posee secuencias LTR y env relacionadas con el HTLV-IIa y secuencias tax similares a las del HTLV-IIb[144]. La secuencia idéntica de 456 pares de bases del gen *tax* de cepas de HTLV-IIb de un pigmeo de Camerún y de un indio Wayuu de Colombia apoya un origen africano para el HTLV-II[117]. Esto, junto con la estrecha similitud del HTLV-IId y el STLV II, sugiere un escenario en el que el HTLV-II evolucionó a los subtipos a, b, y d en África y fue transportado después a América, mientras que el HTLV-IIc representa una variante más reciente dentro del subtipo a.

VIRUS LINFOTRÓPICOS T HUMANOS TIPOS III Y IV

A pesar de la nomenclatura inicial de HTLV-III para el virus que después se denominó VIH, recientemente se han aislado dos nuevos tipos de HTLV de un grupo de centroafricanos que viven en estrecho contacto con primates no humanos. Estos virus fueron descubiertos simultáneamente por dos equipos que trabajaban con muestras procedentes de habitantes centroafricanos. Wolfe y cols.[155] describieron dos cepas virales diferentes de cazadores de animales salvajes, a las que denominaron HTLV-III y HTLV IV. Callatini y cols.[156] describieron una cepa de HTLV-III que parece ser idéntica al HTLV-III descrito por Wolfe y cols.[155]. Hasta el momento, no hay evidencia de que estos nuevos tipos tengan una amplia distribución y pueden representar casos limitados de transmisión de simios a humanos que no se han establecido en la población humana. No ha habido ninguna evidencia de que cualquiera de estas nuevas cepas aisladas sea muy prevalente en África o esté presente fuera de África, y las pruebas comercializadas actuales todavía no se han adaptado para detectar estos nuevos tipos de HTLV.

Vías de transmisión

En la tabla 168-2 se resumen las vías, mecanismos y cofactores asociados a la transmisión del HTLV-I y II. Las tres vías principales de transmisión del HTLV-I son la transmisión maternofilial, la transmisión sexual y la transmisión parenteral. Aunque las vías de transmisión del HTLV-II han sido menos estudiadas, la evidencia disponible sugiere que son similares a las del HTLV-I.

TRANSMISIÓN MATERNOFILIAL

A diferencia de la transmisión maternofilial del VIH-1, en la que hasta un 25% de los hijos de madres positivas pueden contraer la infección sin lactancia materna[157], la lactancia materna es la vía predominante de transmisión maternofilial del HTLV I y HTLV-II[158-161], que se produce por la ingestión de linfocitos infectados transportados por la leche[162]. Tanto el virus HTLV-I como el HTLV-II se han detectado en la leche materna[163-165]. Durante los primeros 6 meses de vida, están presentes los anticuerpos maternos; en análisis seriados de WB, suelen desaparecer todas las bandas antes de que aparezcan otras nuevas debido a la infección neonatal. En algunos casos, la lactancia materna se había interrumpido hasta varios meses antes de la seroconversión, pero en un estudio sobre las células procedentes de niños expuestos, pero que no tuvieron seroconversión, no se identificó ninguna célula con infección latente por HTLV-I[67]. En varios ensayos clínicos de intervención en Japón[159], el 20% de los lactantes que tomaron lactancia materna tuvieron seroconversión para el HTLV-I, pero sólo el 1-2% de los lactantes alimentados con lactancia artificial nacidos de madres seropositivas para el HTLV-I se infectaron[159]. En estudios prospectivos

TABLA 168-2 Transmisión de los virus linfotrópicos T humanos tipos I y II

	HTLV tipo I	*HTLV tipo II*
Vía de transmisión		
Maternofilial		
Transplacentaria	Baja eficacia	Probable, pero no cuantificada
Lactancia materna	Eficaz	Probable, pero no cuantificada
Sexual		
Heterosexual	Eficaz	Eficaz
De varón a varón	Eficaz	Desconocida
Parenteral		
Transfusiones sanguíneas	Muy eficaz	Muy eficaz
Consumo de drogas por vía intravenosa	Eficaz	Eficaz
Cofactores de transmisión		
Elevada carga viral		
Maternofilial	Aumentada	Desconocida
Heterosexual	Aumentada	Aumentada
Enfermedades de transmisión sexual	Aumentada	Desconocida
Productos transfundidos celulares frente a plasma	Aumentada	Aumentada
Almacenamiento de la sangre en frío	Disminuida	Disminuida

realizados en Jamaica, se ha documentado una tasa de transmisión similar[163].

El principal factor predictivo de transmisión maternofilial es la carga proviral de la madre, medida mediante el título de anticuerpos y el nivel de antígenos virales en cultivos a corto plazo[73,166]. La presencia de anticuerpos frente a Tax[167,168] y/o Env del HTLV se ha asociado también con la transmisión[163,169,170]. Además, la duración y la cronología de la lactancia materna se asociaban estrechamente con la eficacia de la transmisión[158,160,162,171,172]. En un estudio prospectivo realizado en Jamaica, entre niños nacidos de madres seropositivas para el HTLV-I, con un seguimiento de más de 2 años, el 32% de los niños alimentados con lactancia materna durante 12 meses o más eran seropositivos para el HTLV-I, frente al 9% de los amamantados durante menos de 12 meses[162]. Estos datos sugieren con fuerza que la limitación de la duración de la lactancia materna a menos de 6 meses puede reducir de forma significativa la transmisión maternofilial del HTLV-I. Varios estudios de seguimiento han indicado que la seroconversión suele producirse en los lactantes a los 1-3 años de edad y alrededor del 2-5% de las infecciones por HTLV-I debidas a la transmisión maternofilial se producen en los primeros años de vida[173,174]. En muchos estudios, ningún lactante o niño sufrió una primoinfección después de los 2 años de edad[161]. La infección en etapas tempranas de la vida puede tener una relevancia considerable para el riesgo posterior de enfermedad, sobre todo de leucemia T del adulto[175,176].

La transmisión maternofilial de HTLV-II también parece ocurrir a través de la lactancia materna, pero se ha estudiado menos[177]. En un pequeño estudio de madres infectadas, 1 de 7 niños amamantados fueron seropositivos para el HTLV-II, mientras que 1 de 28 de los niños no alimentados con leche materna fueron seropositivos[178]. En otro estudio, no se detectó ninguna transmisión de HTLV-II entre 19 madres infectadas y 20 niños no alimentados con leche materna[179]. Entre los indígenas del Gran Chaco de Argentina y los indios Kayapó de Brasil, se han observado altas tasas de transmisión maternofilial (30% y 46%, respectivamente), lo que sugiere el papel predominante de la lactancia materna en la transmisión maternofilial en estas poblaciones[145,180]. Además, en los indios Guaymíes de Panamá, existe una prevalencia del 1-2% entre los niños preadolescentes[181]. Esto es compatible con la infección en edades tempranas y con un exceso de niños seropositivos cuando la madre es seropositiva en comparación con la ausencia casi total de niños seropositivos cuando la madre es negativa[173,176].

TRANSMISIÓN SEXUAL

Varios marcadores de actividad sexual se han asociado a la transmisión de la infección por HTLV-I, como el número de parejas sexuales a lo largo de la vida[89,182] y las enfermedades de transmisión sexual ulcerativas (sífilis, herpes simple tipo 2 y chancroide) y no ulcerativas (gonorrea y *Chlamydia*)[89,183-185]. Se han detectado células mononucleares en el semen positivas para el virus, lo que sugiere que el líquido seminal es un vehículo probable para la transmisión[186]. También se ha encontrado ADN del HTLV-I en las secreciones cervicovaginales de prostitutas infectadas en Perú[187,188]. Aunque algunos estudios han sugerido que la transmisión del varón a la mujer es más eficaz que a la inversa[189-192], esta diferencia puede ser menor de lo que se pensó previamente[193]. En un estudio de seguimiento a 10 años de 30 parejas heterosexuales serodiscordantes, la incidencia de la infección por HTLV-I fue de 0,9 por 100 personas-años (IC del 95%, 0,1-3,3), con una transmisión de varón a mujer y una de mujer a varón[193]. La transmisión sexual entre varones también es posible, como lo respalda la mayor prevalencia de HTLV-I entre los varones con relaciones homosexuales de Trinidad (15%) en comparación con una prevalencia en la población general del 2,4%[182]. El VIH-1 comparte estas vías de infección, pero parece ser un orden de magnitud más infeccioso que el HTLV-I[182,183]. Esto puede reflejar diferencias en la carga viral o que el HTLV-I está muy asociado a células, mientras que el VIH-1 se encuentra tanto asociado a células como a nivel extracelular.

También hay otros factores de riesgo asociados con la transmisión sexual del HTLV-I. En un estudio de parejas casadas, había casi 12 veces más riesgo de infección en las esposas de maridos seropositivos mayores de 60 años de edad, debido posiblemente a que la viremia aumenta con la edad o a los cambios posmenopáusicos en el epitelio vaginal[189]. Una mayor carga proviral y la duración de la relación también se asocian a un aumento de la transmisión. En un estudio prospectivo de varones infectados por HTLV-I y sus parejas sexuales femeninas, los transmisores tenían una mayor carga proviral y habían mantenido relaciones más largas que los no transmisores[191]. Otro estudio prospectivo demostró que la carga proviral de HTLV-I era de 2 $\log_{10}$ menor en las personas recién infectadas que en sus parejas positivas que les habían contagiado el HTLV, lo que sugiere que una pequeña dosis de HTLV contagiada por vía sexual produce una menor carga proviral[193]. Además, se ha demostrado que la presencia de anticuerpos anti-tax se asocia a una transmisión mayor, lo que puede relacionarse con un estado de proliferación viral inducida por tax, que puede medirse indirectamente por los anticuerpos anti-tax[194]. Ciertos factores relacionados con el huésped también pueden desempeñar un papel significativo en la carga viral de HTLV-I. Un estudio en el que se evaluó la secuencia de la región codificante de gp46 en 13 pacientes infectados y en sus parejas reveló que, aunque las secuencias gp46 eran idénticas en cada matrimonio, el nivel de ADN proviral del HTLV-I en los cónyuges a menudo era diferente[195].

La transmisión sexual del HTLV-II ha sido difícil de estudiar debido a la coincidencia frecuente del consumo de drogas por vía intravenosa en las poblaciones evaluadas. Sin embargo, en un estudio reciente de cohortes de 10 años, con 55 parejas heterosexuales serodiscordantes, se detectaron dos contagios de HTLV-II, con una transmisión de varón a mujer y una de mujer a varón (0,5 por 100 personas-años), lo que no muestra diferencias significativas con lo visto para el HTLV-I[193]. En este estudio, todas las parejas sexuales recién infectadas negaron cualquier antecedente de consumo de drogas intravenosas u otras exposiciones parenterales. En estudios previos se ha documentado la asociación de seropositividad para HTLV-II con los antecedentes de prostitución, el número total de parejas sexuales[196,197] y la duración de las relaciones sexuales[191,192,197]. En un estudio con prostitutas, el principal factor de riesgo para la seropositividad fue el consumo de drogas intravenosas[198]. En una encuesta serológica de los indios Guaymíes, se demostró que, en las mujeres, la seropositividad para el HTLV-II mostraba una asociación significativa con la precocidad de la primera relación sexual (menores de 13 años), el mayor número de parejas sexuales a lo largo de la vida y un mayor número de relaciones sexuales a largo plazo[199]. Entre los varones, las relaciones sexuales con prostitutas se asociaron a seropositividad para el HTLV-II.

TRANSMISIÓN PARENTERAL

La transmisión parenteral, ya sea a través de transfusiones o por el consumo de drogas inyectadas, es otra forma significativa de contagio del HTLV. Como los virus HTLV se asocian a células, la transmisión a través de transfusiones de componentes celulares (p. ej., sangre completa concentrados de células y concentrados de plaquetas) es muy eficaz. Se han descrito tasas de seroconversión del 44-63% en receptores de componentes celulares infectados por el HTLV-I en áreas endémicas[200-204]. Sin embargo, no se han asociado seroconversiones al uso de plasma o crioprecipitados. La sangre completa o los concentrados de células tienen menos probabilidades de asociarse a la transmisión cuanto más tiempo estén almacenados en el banco de sangre, presumiblemente por la pérdida de viabilidad de los leucocitos sanguíneos a la temperatura del refrigerador. En estudios epidemiológicos retrospectivos, la tasa de transmisión se reducía hasta casi cero cuando los componentes sanguíneos se almacenaban durante más de 14 días en comparación con el 47% cuando el período de almacenamiento no pasaba de 14 días[43,201].

Se ha podido documentar adecuadamente la transmisión de HTLV-II en el 50% de los receptores de unidades de sangre de las que se conocía su positividad[205]. El consumo de drogas por vía parenteral se ha asociado a la transmisión de HTLV-I y II, pero la mayoría de los consumidores de drogas positivos para HTLV están infectados por el HTLV-II[206]. Los factores de riesgo para la seroconversión son el compartir los utensilios empleados para el consumo de drogas y el aspirado de sangre en la jeringa usada para drogas antes de la inyección. Esta circunstancia puede ayudar a explicar las tasas excepcionalmente elevadas de seropositividad en los consumidores de mayor edad de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

heroína inyectada, lo que sugiere un efecto cohorte de nacimiento vinculado a una epidemia de HTLV-II entre los consumidores de drogas inyectadas en EE.UU. en las décadas de 1960 y 1970[206]. No parece existir transmisión en casos de contacto casual.

Aunque de forma infrecuente, tanto la MAH como la LTA se han vinculado al contagio de HTLV-I por transfusión[207,208]. En reconocimiento del riesgo de estas enfermedades, las pruebas de las unidades de sangre donada en busca de virus HTLV se han convertido en rutinarias en Estados Unidos desde 1988[50]. La seroprevalencia del HTLV suele ser baja entre los hemofílicos, a menos que hayan sido transfundidos en múltiples ocasiones con productos sanguíneos celulares antes de que se instituyeran las pruebas de cribado sistemático[209,210]. En los países en vías de desarrollo, sin embargo, las transfusiones de sangre siguen siendo un factor de riesgo significativo de infección por HTLV. Se ha documentado un caso de infección por HTLV-I en varios receptores de trasplante de órgano de un mismo donante[211]. En estos casos, la secuenciación genómica reveló una homología del 100%.

Inmunología de las infecciones por virus linfotrópicos T humanos

RESPUESTA INMUNITARIA HUMORAL

En los portadores y en los pacientes con LTA y MAH se producen niveles elevados de anticuerpos frente a varios antígenos de HTLV-I. En la primoinfección, el patrón de respuesta de anticuerpos (v. fig. 168-5) demuestra que los primeros anticuerpos específicos que aparecen tras la primoinfección por el HTLV van dirigidos contra la proteína transmembrana Env gp21 y contra diversas regiones de la poliproteína Gag. Después de varias semanas o meses, aparecen anticuerpos anti-gp46 Env, y alrededor del 50% de las personas infectadas desarrollan anticuerpos detectables frente a la proteína Tax p38/40[194,212]. Los títulos de anticuerpos varían de un paciente a otro y son significativamente más altos en pacientes con MAH y en las personas con riesgo de sufrir esta enfermedad. Los títulos de anticuerpos se correlacionan con la carga proviral, lo que explica el hallazgo de la MAH, así como la observación paradójica de la presencia de títulos elevados en las mujeres que transmiten el HTLV-I a sus hijos a través de la lactancia materna prolongada[163,213]. Los anticuerpos maternos transplacentarios parecen proteger al lactante contra la infección en los primeros meses de vida, pero después el niño se infecta por el virus de la madre en la leche materna. Miyoshi y cols.[214] han demostrado que la inmunización pasiva con inmunoglobulina humana anti-HTLV de alto título protege a conejos contra la infección experimental por HTLV. La respuesta de anticuerpos también se desencadena por la inmunización experimental con vacunas de ADN o de péptidos de HTLV-I[215]. Sin embargo, hay poca evidencia de que la respuesta inmunitaria humoral controle la proliferación del HTLV-I o prevenga la enfermedad en el ser humano.

INMUNIDAD CELULAR

Los linfocitos T citotóxicos dirigidos frente a antígenos virales desempeñan un papel esencial en la regulación de la carga viral de HTLV-I[216]. En los portadores crónicos, las personas infectadas establecen una respuesta inmunitaria celular potente frente al virus y hasta el 1% de los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ pueden reconocer al menos un epítopo del HTLV[217-222]. Las células recién aisladas tienen una expresión considerable de los marcadores de activación, lo que indica que estas células se han encontrado recientemente con el antígeno Tax[216,218,219]. En la figura 168-9 se muestra un modelo propuesto de esta interacción viral con la respuesta inmunitaria celular del huésped. En este modelo, el equilibrio dinámico entre la replicación viral y su destrucción por el sistema inmunitario está mediado por la sobreexpresión de Tax, lo que da lugar a la proliferación de linfocitos $CD4^+$ diana y a una potente respuesta celular frente al antígeno concreto, que culmina en la destrucción mediada por linfocitos T citotóxicos de estos linfocitos $CD4^+$ infectados por el HTLV-I[218,219,222,223]. Como consecuencia de la proliferación continua de Tax, hay una expansión asociada de linfocitos $CD4^+$ infectados por el HTLV-I y una expansión compensatoria de linfocitos T citotóxicos $CD8^+$. A medida que el número de linfocitos $CD4^+$ infectados se expande, se expresan antígenos del HTLV-I en la superficie celular y se convierten en

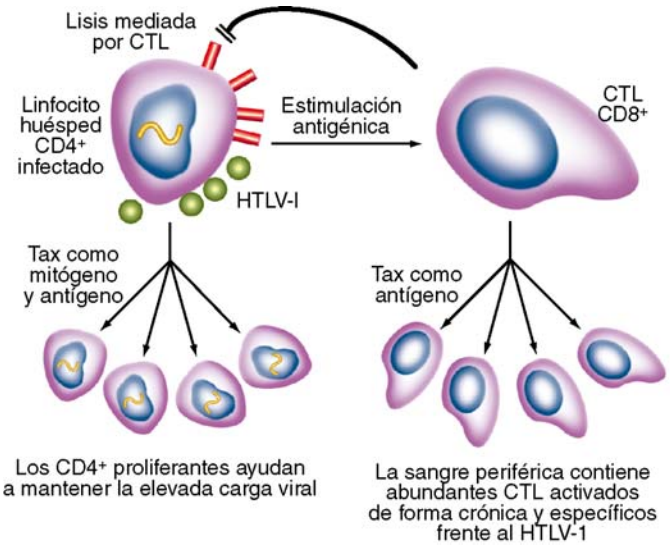


Figura 168-9 Modelo del control mediado por linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ de la infección por el virus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-I). El HTLV-I infecta los linfocitos T $CD4^+$ con expansión de la infección sobre todo a través de la replicación celular. A medida que se expresan los antígenos específicos del HTLV-I, especialmente tax, se genera una potente respuesta de linfocitos T citotóxicos (CTL) $CD8^+$. Se cree que la incapacidad de algunas personas para controlar la expansión del HTLV-I contribuye a la patogenia de la enfermedad. Véase el texto para más detalles. (*De Bangham CRM. HTLV-1 infections.* J Clin Pathol. *1999; 53:581-586, con autorización.*)

objetivos de la destrucción citotóxica mediada por linfocitos T $CD8^+$. El papel de la destrucción medida por estos linfocitos T $CD8^+$ como medio principal de supresión viral puede explicar la observación epidemiológica de que los receptores de hemoderivados infectados que reciben también fármacos inmunosupresores exógenos son más susceptibles a la infección, probablemente debido a que una menor respuesta inmunitaria celular es incapaz de eliminar la infección viral inicial[204].

El papel de las respuestas de los linfocitos T-cooperadores 1 mediadas por $CD4^+$ en la estimulación de la respuesta de los linfocitos T citotóxicos no se conoce con detalle. Sin embargo, la presencia de una asociación entre los haplotipos HLA de clase I y la protección frente a MAH sugiere que los portadores de ciertos motivos presentadores de antígeno aumentan la eficacia del control de las células que contienen HTLV-I. Los portadores de HTLV-I con el haplotipo HLA-A 02 tienen menos carga proviral de HTLV-I y son menos propensos a desarrollar MAH, muy probablemente porque son capaces de establecer una respuesta inmunitaria celular más potente contra la infección por HTLV-I[222,224-226].

Manifestaciones clínicas de las infecciones por virus linfotrópicos T humanos

La enfermedad clínica asociada con el HTLV-I es poco frecuente. La LTA se desarrolla en el 2-4% y la MAH en un 1-2% de los portadores a lo largo de su vida[227,228]. El riesgo de desarrollar la enfermedad se relacionó con la edad y la vía de infección, así como con la competencia inmunitaria del huésped. La seroconversión aguda no se asocia a ningún síndrome clínico reconocido; el período transcurrido desde la infección hasta la seroconversión puede variar de 1 a 2 meses, como se observa en casos de transfusión. El tiempo desde la seroconversión a la aparición de la enfermedad puede variar de años a décadas, aunque se han observado casos infrecuentes de aparición de MAH poco después de la transfusión de sangre. Como se resume en la tabla 168-3, existe una amplia variedad de afecciones clínicas relacionadas con el HTLV-I. Algunas de ellas están causadas por la transformación celular

TABLA 168-3 Enfermedades asociadas al virus linfotrópico T humano (HTLV)

Enfermedad	*HTLV tipo I*	*HTLV tipo II*
Niños		
Dermatitis infecciosa	++++	No
Linfadenopatía	++	++
Adultos		
Leucemia/linfoma T del adulto	++++	No
Mielopatía asociada a HTLV	++++	+++
Dermatitis infecciosa	+++	No
Polimiositis	++	Desconocido
Uveítis	+++	Desconocido
Artritis asociada a HTLV	++	++
Síndrome de Sjögren	++	Desconocido
Estrongiloidiasis	++	Desconocido
Neumonitis pulmonar infiltrativa	++	++
Cáncer cervical invasivo	+	Desconocido

++++, evidencia muy sólida; +++, evidencia sólida; ++, posible asociación; +, asociación débil; No, la evidencia no respalda la asociación; Desconocido, no hay datos que respalden la asociación o la falta de asociación.

inducida por el virus y otras están mediadas por la respuesta inmunológica al virus.

NEOPLASIAS MALIGNAS ASOCIADAS AL VIRUS LINFOTRÓPICO T HUMANO TIPO I

La LTA se identificó por primera vez en 1977 (antes del descubrimiento del HTLV-I) como una forma agresiva de leucemia/linfoma de linfocitos T maduros con manifestaciones clínicas variadas: linfadenopatía generalizada, afectación visceral, hipercalcemia, afectación de la piel, lesiones osteolíticas y afectación de la sangre periférica con células de características pleiotrópicas («células en flor») en muchos casos[229]. Las lesiones cutáneas que se ven en la LTA son variadas, con pápulas localizadas o difusas, nódulos (fig. 168-10*A*), placas (v. fig. 168-10*B*), placas eritematosas, y eritrodermia difusa. Las biopsias de las lesiones cutáneas revelan la presencia de infiltración dérmica o epidérmica con linfocitos malignos. También se pueden observar en la dermis los denominados microabscesos de Pautrier, como en la micosis fungoide. Las biopsias de las lesiones osteolíticas muestran una activación osteoclástica y reabsorción ósea (fig. 168-11), a menudo sin infiltración de células de LTA. Se ha sugerido que la transactivación de Tax y la producción de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea y otras citocinas son responsables de la hipercalcemia, la activación osteoclástica y de las lesiones osteolíticas que se ven en este proceso[230,231]. El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar LTA en portadores de HTLV-I se estima en el 2-4%, y el período de latencia desde la infección hasta el desarrollo de la enfermedad se estima en 30-50 años[227,232].

En Japón, el Lymphoma Study Group[233] ha clasificado la LTA en cuatro tipos clínicos basados en las características clínicas y la morfología celular: latente (5%), crónico (19%), linfoma/leucemia (19%), y agudo (57%). La transformación de la fase latente o crónica a la forma aguda se puede producir en cualquier momento durante la progresión de la enfermedad. La figura 168-12 muestra las características morfológicas típicas de las células leucémicas que se observan en la LTA.

La *LTA latente* se caracteriza por un 5% o más de linfocitos T anómalos en sangre periférica con un recuento total de linfocitos normal, presencia de lesiones cutáneas y, en ocasiones, afectación pulmonar. No hay hipercalcemia, adenopatías u otra afectación visceral. Los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) pueden estar elevados. Esta fase suele ser indolente y puede durar años. La LTA latente puede tener una clínica similar a la micosis fungoide/síndrome de Sézary con afectación cutánea que se presenta en forma de eritema o como placas infiltrantes o tumores. También se pueden observar microabscesos de Pautrier.

La *LTA crónica* se caracteriza por una linfocitosis absoluta ($\geq 4 \times 10^9$/l) con linfocitosis de linfocitos T ($>3{,}5 \times 10^9$/l) que se asemeja a la leucemia linfocítica crónica T. La LDH puede encontrarse elevada hasta el doble del límite de referencia. Las células de los pacientes con LTA crónica son relativamente uniformes en tamaño y configuración nuclear. Los pacientes pueden presentar linfadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, y afectación cutánea y pulmonar. No existe hipercalcemia, ascitis, derrame pleural, o afectación del sistema nervioso central (SNC), hueso o aparato digestivo. La supervivencia media de los pacientes con LTA crónica es de 24 meses.

La *LTA tipo linfoma/leucemia* se caracteriza por la presencia de linfadenopatías sin linfocitosis. Debe demostrarse mediante la afectación

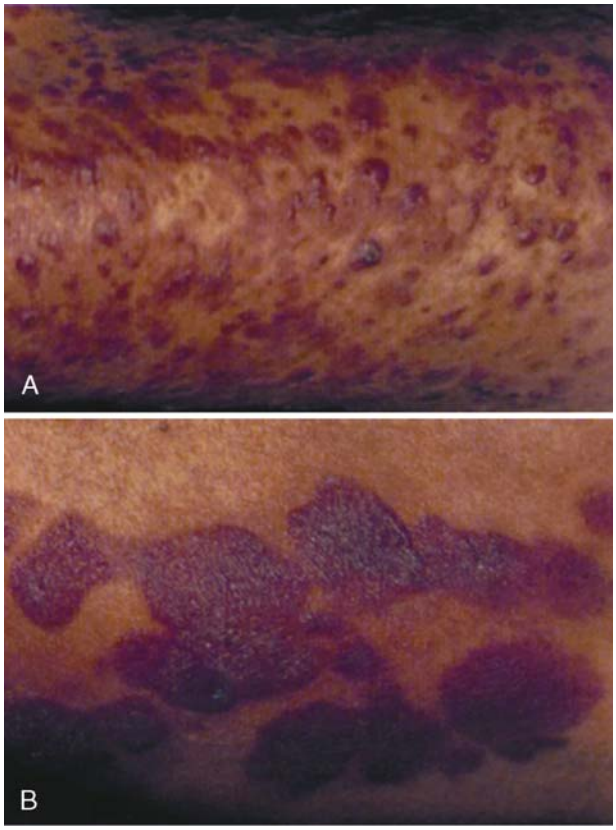


Figura 168-10 Pápulas y nódulos cutáneos múltiples (A) y placas eritematosas (B) en pacientes con leucemia T del adulto.

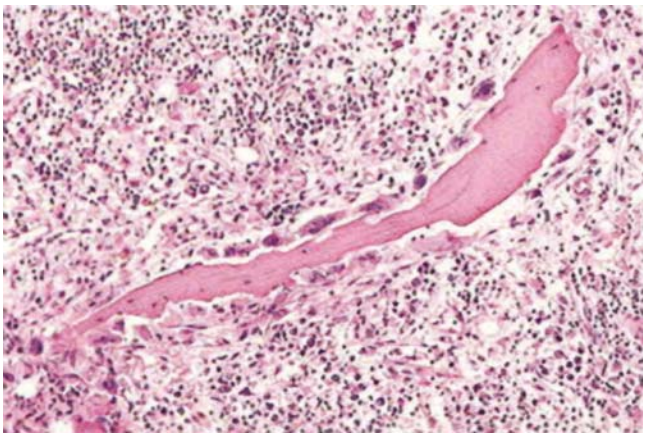


Figura 168-11 Muestra de biopsia de lesiones osteolíticas de un paciente con leucemia T, que pone de manifiesto la proliferación de osteoclastos y la reabsorción ósea.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

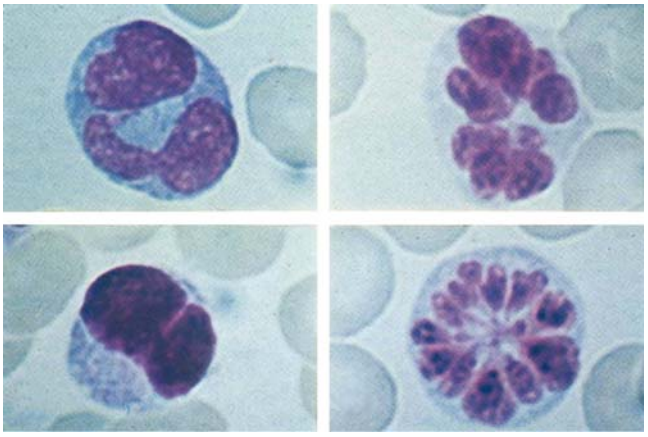


Figura 168-12 Microfotografías de linfocitos típicos en sangre periférica de pacientes con leucemia T del adulto. El núcleo hendido característico puede dar lugar a una forma bilobulada o al aspecto arquetípico de «célula en flor». También se puede ver un pequeño número de células en flor en algunos pacientes seropositivos para HTLV-I sin ningún signo de leucemia o linfoma.

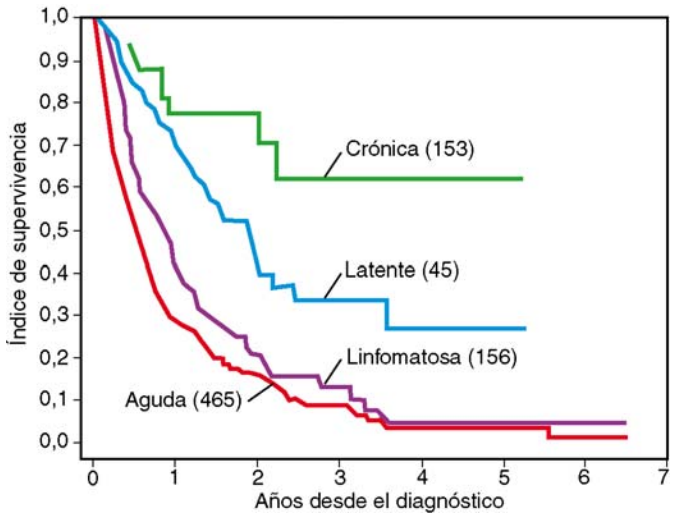


Figura 168-13 Patrones de supervivencia de los diferentes subtipos de leucemia/linfoma T del adulto (LTA) después de la quimioterapia estándar. Las LTA aguda y linfomatosa son las que peor pronóstico tienen (v. el texto). (*De Tsukasaki K, Ikeda S, Murata K y cols. Characteristics of chemotherapy-induced clinical remission in long survivors with aggresive adult T-cell leukemia/lymphoma.* Leuk Res. *1993; 17:157-166, con autorización.*)

histológica de los ganglios linfáticos por la LTA. La supervivencia media es de alrededor de 10 meses.

La *LTA aguda* se caracteriza por un mayor número de linfocitos leucémicos T con una morfología pleomorfa característica, lesiones cutáneas, linfadenopatía sistémica, hepatoesplenomegalia y trastornos metabólicos, sobre todo hipercalcemia. Son frecuentes las lesiones osteolíticas y la afectación visceral. La LTA aguda tiene un mal pronóstico, con una supervivencia media de 6,2 meses.

La mayoría de los pacientes con los tipos agudo y linfomatoso fallecen en los 6 meses posteriores al diagnóstico (fig. 168-13), sobre todo si la hipercalcemia es uno de los signos de presentación[234]. En general, el tipo latente es el menos agresivo; el tipo crónico tiene un pronóstico relativamente malo y el fallecimiento se produce a los pocos años del diagnóstico[233]. La mortalidad suele deberse a un crecimiento explosivo de las células tumorales, la hipercalcemia, sepsis bacteriana y otras infecciones propias de los pacientes inmunodeprimidos. A veces, la LTA se presenta como un linfoma no Hodgkin T sin otras características clínicas de LTA, excepto la integración monoclonal del ADN proviral del HTLV-I en las células tumorales. Estos casos se denominan LTA de tipo linfomatoso y son indistinguibles de los linfomas T periféricos.

Los linfocitos T malignos de la LTA son maduros (carecen de transferasa de desoxinucleótidos terminales) $CD4^+/CD8^-$ y tienen una mayor expresión de la cadena α del IL-2R (antígeno CD25/TAC)[235-237]. Todos los subtipos tienen una integración monoclonal del ADN proviral del HTLV-I en el genoma celular, lo que indica que los linfocitos T malignos son monoclonales y originados de un único linfocito T infectado por el HTLV-I[238]. Los análisis mediante inmunotransferencia de tipo *Southern blot* detectan con frecuencia provirus defectivos, pero no muestran una homogeneidad de los sitios de integración del HTLV-I en los tumores de diferentes pacientes, lo que sugiere que el sitio de integración no determina la leucemogénesis[239]. Más recientemente, se ha utilizado la transcriptasa inversa-PCR para determinar la ubicación genómica específica de la integración, ya que es más probable que los sitios de integración del HTLV-I en el genoma se sitúen en regiones codificantes que en las no codificantes y cerca de los sitios de iniciación de la transcripción en las células leucémicas[240-242]. Sin embargo, ningún sitio de integración proviral específico se ha vinculado con el desarrollo de LTA[243]. Tanaka y cols.[244] mostraron la presencia de múltiples poblaciones clonales de pequeña extensión de linfocitos T HTLV-positivos en personas infectadas recientemente, en comparación con una menor cantidad de poblaciones clonales más extensas en personas de quienes se piensa que estaban infectadas desde el nacimiento. En la actualidad, se cree que la proliferación de linfocitos debida al HTLV-I da lugar a la acumulación de nuevas mutaciones somáticas del ADN en uno o más sitios leucemógenos, ya sea flanqueando los sitios de integración proviral del HTLV-I o en otros sitios[245,246]. Las adiciones y deleciones cromosómicas son frecuentes en la LTA y podrían estar relacionadas con el pronóstico; sin embargo, ha habido pocos avances en la caracterización de la función de estas mutaciones adicionales[247].

El factor de transcripción p53 protege frente al daño del ADN y se han descrito mutaciones del gen *p53* en más de 50% de los cánceres humanos. Las mutaciones del gen *p53* no son frecuentes en la LTA, pero Tax inhibe la función de *p53* a través de otros mecanismos[248-250]. La ubiquitinación de Tax atenúa su actividad transcripcional[251,252]. A diferencia de los modelos de transformación in vitro, Tax no se expresa en alrededor del 60% de los casos de LTA[253]. El análisis del provirus de HTLV-I en los casos de LTA mostró tres mecanismos para inactivar la expresión de Tax: 1) cambios genéticos del gen *tax*[253,254], 2) metilación del ADN de la LTR 5′ [253,255,256] y 3) deleción de la LTR 5′[257,258].

A menudo se producen neumonías por *Pneumocystis jirovecii,* meningitis criptocócicas, infecciones fúngicas diseminadas y otras infecciones oportunistas[259], que contribuyen a una rápida progresión al fallecimiento de los pacientes con LTA aguda y de tipo linfomatoso. El hecho de que la infección simultánea por *Strongyloides stercoralis* parezca ser frecuente[260-262] ha llevado a especular que dicha infección puede ser un cofactor en el desarrollo de LTA[263]. El grado de compromiso inmunitario secundario a la infección por HTLV-I no se debe al tipo de inmunosupresión observada con el VIH-1, aún cuando los linfocitos CD4 se encuentren infectados por el HTLV-I, sino que la inmunodeficiencia se asocia a la rápida proliferación tumoral y el patrón de infecciones oportunistas es el que suele describirse en pacientes con linfomas no Hodgkin agresivos. En las regiones no endémicas, el diagnóstico de LTA se sugiere por la presencia de anticuerpos séricos frente al HTLV-I en pacientes con signos característicos de una neoplasia maligna de linfocitos T y se confirma por la demostración de la integración monoclonal del provirus HTLV-I en el tejido tumoral o en los linfocitos leucémicos. La medición de la carga proviral del HTLV-I no es útil, porque sus niveles en la LTA no presentan una elevación homogénea, como sí sucede en la MAH, por lo que no discriminan entre LTA, MAH, o un subconjunto de portadores sanos. En algunos casos de LTA en los pacientes de las zonas de alto

riesgo con las características clínicas típicas, el anticuerpo está ausente, pero puede detectarse con PCR un virus defectivo integrado que conserva la función del gen *tax*[264].

Hay poca evidencia de que el HTLV-I se asocie con tumores sólidos o neoplasias malignas hematológicas distintos de la LTA. Arisawa y cols.[265] han publicado un estudio prospectivo de 6 años con 4.297 adultos, incluidos 1.063 seropositivos para el HTLV-I, que vivían en cuatro municipios de la prefectura de Nagasaki, en el suroeste de Japón. Después de descartar la LTA, se contabilizaron 129 neoplasias y el HTLV-I no se asoció a un mayor riesgo de mortalidad por cáncer (riesgo relativo = 1,1; IC del 95%, 0,77-1,7). Los estudios previos de casos y controles que mostraron asociaciones entre la infección por HTLV-I y el cáncer pueden haberse confundido por la transfusión de sangre o una predisposición genética[266,267]. Hay que destacar que en un estudio reciente se observó un menor riesgo de carcinoma gástrico en pacientes con HTLV-I: el 61,7% de los pacientes positivos para el HTLV-I tenían anticuerpos contra *Helicobacter pylori,* en comparación con el 71,6% del grupo negativo para HTLV-I[268]. Sólo hubo 14 casos (2,8%) de cáncer gástrico en los pacientes HTLV-I-positivos en comparación con 35 casos (7%) en el grupo de HTLV-I negativos (cociente de posibilidades [OR] ajustado = 0,38; IC del 95%, 0,21-0,7).

El diagnóstico diferencial de la LTA engloba otras neoplasias malignas T, como el linfoma no-Hodgkin, la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. La LTA se debe sospechar en cualquier paciente con un tumor maligno T procedente de una región endémica o que tenga factores de riesgo para el HTLV-I. La presencia de células de tipo flor circulantes, hipercalcemia y lesiones cutáneas es muy sugerente. Las células leucémicas se caracterizan por carecer de transferasa de desoxinucleótidos terminales y por ser $CD4^+$ y $CD25^+$. La detección en el laboratorio y su confirmación pueden basarse en el análisis de anticuerpos anti-HTLV-I o en la demostración de la integración monoclonal del ADN proviral del HTLV-I en las células malignas mediante inmunotransferencia de tipo *Southern blot* o con transcriptasa inversa-PCR.

MIELOPATÍA ASOCIADA AL VIRUS LINFOTRÓPICO T HUMANO (MAH)

La MAH, o paraparesia espástica tropical, es una enfermedad crónica desmielinizante progresiva que afecta a la médula espinal y la sustancia blanca del SNC[269-273]. La incidencia de MAH en los portadores de HTLV-I se estima en menos del 4%[228]. La MAH se ha relacionado con la transfusión de sangre, y algunos casos son muy progresivos[207,274,275]. También se han descrito grupos de casos familiares. Aunque la MAH afecta sobre todo a los adultos, en especial a mujeres, se producen casos ocasionales en niños menores de 10 años. Es probable que la sobrerrepresentación de las mujeres refleje el predominio de la infección debido a la adquisición por vía sexual en lugar de por vía vertical[276].

El momento típico de inicio de la enfermedad es la cuarta década de la vida. El comienzo suele ser sutil y no siempre se observa un cuadro clínico florido de MAH en el momento de la presentación. Un solo síntoma o signo físico puede ser el único dato de MAH precoz. Los síntomas a menudo comienzan con rigidez de la marcha[277], con progresión (por lo general de forma lenta) hacia una espasticidad cada vez mayor con debilidad de las extremidades inferiores[278], dolor de espalda, incontinencia urinaria[279,280] e impotencia en los varones. Los pacientes pueden presentar síntomas sensitivos como hormigueo, pinchazos y quemazón. La sensibilidad vibratoria se encuentra alterada con frecuencia[281]. Se puede detectar hiperreflexia de las extremidades inferiores, a menudo con clono y signo de Babinski. La hiperreflexia de las extremidades superiores es menos frecuente, pero puede ocurrir en casos graves, mientras que la debilidad de las extremidades superiores es poco habitual. En algunos pacientes se observan también sacudidas exageradas de la mandíbula, y se puede desarrollar ataxia.

La resonancia magnética puede ser normal o mostrar atrofia de la médula espinal y lesiones cerebrales inespecíficas[279,282-284]. El síndrome es muy diferente de la esclerosis múltiple clásica. La MAH sigue una evolución lenta sin exacerbaciones y remisiones de los síntomas, trastornos del estado de ánimo ni las múltiples anomalías en la resonancia magnética características de la esclerosis múltiple. También se han descrito grados variables de degeneración del parénquima cerebral, con astrocitosis reactiva e infiltración perivascular de células mononucleares[270]. En estas células mononucleares son los linfocitos $CD8^+$ los que predominan[271,285], lo que sugiere la posible participación de un mecanismo inmunitario en el desarrollo de la MAH. También se ha observado una elevada frecuencia de linfocitos T citolíticos con especificidad dirigida frente a epítopos restringidos al HLA de clase I derivados de la proteína Tax[286].

Es posible que el HTLV-I induzca un proceso de tipo autoinmunitario por mimetismo molecular (un modelo de autoinmunidad) o a través de efectos indirectos sobre la función inmunitaria (un modelo citotóxico). En el primer modelo, se ha propuesto que la infección por HTLV-I activa los linfocitos T autorreactivos, que provocan a continuación una destrucción autoinmunitaria en el SNC[287,288]. En el último modelo, se ha sugerido que el HTLV-I infecta las células gliales, lo que después induce una respuesta inmunitaria citotóxica frente estas células que culmina en la desmielinización[285].

Los pacientes con MAH se caracterizan por tener anticuerpos o antígenos del HTLV-I en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR). El LCR puede mostrar una pleocitosis linfocítica leve; también pueden encontrarse linfocitos lobulados de morfología similar a las células de LTA (células en flor) en la sangre y el LCR (v. fig. 168-12)[278]. En el LCR se puede observar una hiperproteinorraquia leve o moderada y se han detectado bandas oligoclonales con reactividad específica a antígenos del HTLV-I[277,278]. En el LCR hay un aumento de la concentración de linfocinas como la IL-6, el factor de necrosis tumoral α y la IL-2. Sin embargo, los intentos de documentar la presencia de HTLV-I en las lesiones desmielinizadas no ha logrado demostrar un papel directo del virus en las neuronas.

El diagnóstico diferencial de la MAH engloba la esclerosis múltiple, tumores de la médula espinal o compresión extrínseca, neuropatías tóxicas, desnutrición, e infección por VIH o sífilis. El diagnóstico debe sospecharse en caso de enfermedad no explicada del sistema nervioso central con pérdida de las funciones de la vía piramidal y se confirma mediante pruebas serológicas en busca de anticuerpos contra el HTLV-I. A diferencia de los linfocitos de la LTA, los linfocitos infectados por el HTLV-I en la MAH son oligoclonales o policlonales en lugar de monoclonales[289].

También se han descrito otras alteraciones neurológicas distintas a la MAH en la infección con HTLV-I, como la neuropatía sensitiva[290-292], trastornos de la marcha[293,294], disfunción vesical[290,293-296], disfunción eréctil[297,298], esclerosis lateral amiotrófica[299], déficits cognitivos leves[300] y, en pocas ocasiones, neuropatías motoras[290,292,297,301-303]. No está claro si estas alteraciones indican la futura progresión a MAH o que la MAH es simplemente la «punta del iceberg» de un amplio espectro de manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por HTLV[304].

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VIRUS LINFOTRÓPICO T HUMANO TIPO I

La polimiositis del músculo esquelético pocas veces se asocia con la seropositividad para el HTLV-I en zonas endémicas para dicho virus[303,305]. Estos casos son indistinguibles de la polimiositis observada en las zonas no endémicas para el HTLV-I. Se ha descrito una poliartropatía de grandes articulaciones en Japón entre los pacientes ancianos[306,307]. Una característica distintiva de estos casos es la presencia de células productoras de HTLV-I en el infiltrado sinovial. Recientemente, se ha observado una forma específica de uveítis en personas con positividad para el HTLV-I. Estos casos representan cerca del 30-40% de las uveítis idiopáticas en áreas endémicas del HTLV-I[308]. Los primeros datos de la asociación entre la infección por HTLV-I y la uveítis fueron publicados por Ohba y cols. en Japón, al detectar una afectación ocular en pacientes con LTA y MAH, así como en portadores asintomáticos[309]. Las manifestaciones oculares se clasificaron después en tres grupos: 1) infecciones oportunistas e infiltración tumoral en pacientes con LTA, 2) alteraciones oculares en pacientes con MAH, incluido el síndrome de Sjögren, la degeneración pigmentaria de la retina, atrofia óptica, opacidades vítreas, manchas algodonosas, y vasculitis retiniana, y 3) uveítis por HTLV-I en portadores asintomáticos. Se identificó el ADN proviral del HTLV-I en el 60% de los linfocitos T del líquido intraocular de estos pacientes[309,310].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

También se han descrito neumonitis infiltrativas asociadas al HTLV-I en algunas personas en Japón[311,312].

La asociación del HTLV-I con las infestaciones parasitarias (p. ej., *Strongyloides*), refractarias al tratamiento también se ha interpretado como sugerencia de que el HTLV-I puede tener efectos inmunosupresores[261,313,314]. En los portadores sanos de HTLV-I se ha descrito una serie de alteraciones subclínicas de los marcadores hematológicos, como la reducción de la hemoglobina y linfopenia[315]. Además, un estudio reciente demostró que las personas con HTLV-I tenían mayor número de plaquetas (+16.544 células/mm^3) que las personas seronegativas[316].

La asociación del síndrome de dermatitis infecciosa con el HTLV-I se demostró por primera vez en Jamaica[317]. También se ha observado en Trinidad y Tobago[318], Colombia[319], República Dominicana[320], Brasil[321] y África[322], pero muy pocas veces en Japón, a pesar de la alta frecuencia de portadores del HTLV-I[323]. Parece corresponder a un síndrome de HTLV-I en la primera infancia. Se trata de pacientes nacidos de madres HTLV-I positivas, que presentan un síndrome de retraso del crecimiento. Son propensos a desarrollar eczema generalizado refractario e infecciones por *Staphylococcus* y *Streptococcus* saprofíticos que se suprimen mediante tratamiento antibiótico crónico y recidivan cuando se interrumpe el tratamiento. Este síndrome suele aparecer en una etapa precoz de la vida, en los primeros años tras el nacimiento, y puede persistir en la edad adulta. Los casos anecdóticos que surgen en la adolescencia sugieren que ciertos cuadros de dermatitis infecciosa pueden deberse a la infección por el virus a edades más tardías. Se ha propuesto que la dermatitis infecciosa es un síndrome de inmunodeficiencia inducido por el HTLV-I. Es interesante destacar que algunos pacientes progresan hasta desarrollar LTA y MAH[323,324]. Los estudios adicionales acerca de la patogenia de este síndrome deberían proporcionar una información valiosa sobre la patogenia de las enfermedades asociadas al HTLV-I.

Otras posibles consecuencias de la infección por el HTLV-I son el síndrome de linfadenopatía persistente, que ha sido identificado en la descendencia de mujeres HTLV-I positivas (incluidos niños no infectados por el HTLV)[163] y la linfadenopatía remitente-recurrente observada en portadores adultos[294]. Este linfadenopatía puede ser una manifestación de una respuesta inmunitaria primaria o secundaria a la infección por HTLV. La influencia del HTLV-I/VIH-1 sobre la progresión a SIDA es controvertida, porque los factores solubles producidos por las células infectadas por el HTLV-I pueden potenciar o inhibir la replicación del VIH-1. Los hallazgos de varios estudios epidemiológicos y de estudios in vitro han sido discordantes[182,325-332], lo que sugiere que la diversidad de resultados puede deberse a diferencias fenotípicas en los casos clínicos de infección por VIH-1[333]. Hay que señalar que, aunque las personas coinfectadas por HTLV-I/VIH-1 tienen mayores recuentos de CD4, desarrollan infecciones oportunistas[334].

ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VIRUS LINFOTRÓPICO T HUMANO TIPO II

Aunque las asociaciones de enfermedades con el HTLV-II están menos claras que con el HTLV-I, cada vez hay más evidencias a favor de una relación con la MAH, así como con otras afecciones neurológicas[10]. Los estudios prospectivos llevados a cabo en antiguos donantes de sangre infectados por el HTLV-II han demostrado que tienen un mayor riesgo de desarrollar MAH[335], aunque su incidencia es menor que la descrita para los portadores del HTLV-I[275,336]. Entre estas personas infectadas, la carga proviral del HTLV-II parece ser menor que la del HTLV-I, lo que puede explicar por qué el HTLV-II se ha asociado menos con el desarrollo de la enfermedad[275,337]. En el estudio *HTLV Outcomes Study* (Estudio de resultados del HTLV)[228] ha habido cuatro casos de MAH por HTLV-II[228], y en la bibliografía se han publicado varios casos de MAH por HTLV-II[338-344]. Se ha observado la aparición de neuropatía sensorial con la infección aislada por HTLV-II[345] y en coinfección con el VIH[345-348]. Además, se ha documentado un síndrome espinocerebeloso en pacientes infectados con HTLV-II[349].

La infección por HTLV-II se ha asociado también a ciertas neoplasias malignas hematológicas poco frecuentes, incluida la tricoleucemia atípica[5,350] y algunos casos de leucemia de linfocitos grandes granulares[351] y de micosis fungoide[352]. Varios estudios epidemiológicos sistemáticos no han identificado una asociación clara de estas neoplasias malignas linfoides con el HTLV-II, lo que sugiere que la infección de estos pacientes podría ser coincidente. Un estudio prospectivo llevado a cabo en consumidores de drogas positivos para el HTLV-II ha demostrado un exceso de mortalidad por asma y una mayor frecuencia de infecciones cutáneas y de los tejidos blandos[353]. En un estudio prospectivo de cohortes, el HTLV-II se ha asociado con enfermedad pulmonar, artritis y síntomas urinarios[63]. Las personas HTLV-II positivas también tienen un mayor recuento medio de linfocitos (+7%) y de plaquetas a lo largo de 14 años de seguimiento[316]. Por último, el HTLV-II se ha asociado con una mayor mortalidad global, aunque no hay una única causa de muerte predominante[354].

A diferencia de la posible asociación entre el HTLV-I y la progresión acelerada del VIH-1/SIDA, algunos estudios llevados a cabo en personas coinfectadas por el VIH-I y el HTLV-II sugieren un efecto neutro o de protección, sobre todo entre aquellos con una alta carga proviral del HTLV-II, posiblemente como resultado de la sobreproducción de quimiocinas[355,356]. Para confirmar estos hallazgos son necesarios más estudios.

Tratamiento

Aunque se sabe desde hace mucho tiempo que los análogos de nucleósidos de primera generación, como la zidovudina y la lamivudina, son activos in vitro contra la transcripción inversa del HTLV, hay pocas pruebas clínicas de su eficacia in vivo[357]. Esto, unido a la naturaleza asintomática del HTLV-I y II y a la baja penetrancia de las enfermedades por HTLV, hace que no esté indicado el tratamiento de los portadores asintomáticos del HTLV. Además, el papel exacto del HTLV-I en la patogenia de la enfermedad no se ha definido con claridad. En la LTA, la replicación viral activa no parece intervenir en la neoplasia maligna ya establecida y las células tumorales contienen mutaciones oncogénicas en los genes reguladores celulares que pueden no ser reversibles por el tratamiento antiviral. La MAH, con su alta carga viral y la significativa respuesta inmunitaria celular contra el HTLV-I, parecería ser un mejor candidato para el tratamiento antiviral. En un ensayo clínico en el que se utilizó una combinación de zidovudina y lamivudina para el tratamiento de la MAH, no se produjo mejoría clínica, ni hubo efecto sobre la carga proviral de HTLV-I ni sobre marcadores inmunológicos[358]. El tratamiento dirigido frente a la propia respuesta inmunitaria puede suponer una vía igual de atractiva para el tratamiento experimental de la MAH. Debido a que comparten las rutas de exposición, existe una oportunidad potencial de investigar el impacto del tratamiento antiviral sobre las personas coinfectadas con el HTLV-I o II y el VIH-1. De hecho, la carga proviral del HTLV-II aumenta en realidad después del tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes coinfectados por VIH-1/HTLV-II[359]. El aumento de la carga proviral del HTLV-II parece correlacionarse con la magnitud de la proliferación de linfocitos CD4$^+$ después del control satisfactorio de la carga viral del VIH, lo que sugiere un rebote clonal de linfocitos infectados por HTLV-II.

PORTADORES ASINTOMÁTICOS DE VIRUS LINFOTRÓPICOS T HUMANOS TIPOS I Y II

Las situaciones clínicas más frecuentes son la evaluación y tratamiento de los portadores asintomáticos de HTLV-I y HTLV-II, y suelen realizarse después del cribado diagnóstico del HTLV en donantes asintomáticos de sangre, tejidos, semen o de óvulos. El primer paso es confirmar la infección por HTLV, ya sea por revisión del EIA de cribado positivo y realizando pruebas de confirmación en un laboratorio fiable o por análisis de otra muestra. Los resultados falsos positivos son frecuentes en pacientes de bajo riesgo cuando sólo se utiliza el EIA; en estos pacientes se puede evitar un diagnóstico muy preocupante para el paciente con un simple análisis de confirmación. La tipificación de la infección como HTLV-I o HTLV-II es esencial, debido al distinto pronóstico de las enfermedades asociadas a cada uno de los tipos virales. Esto se puede realizar mediante WB o hibridación en ranura *(slot-blot)* específica de tipo, titulación diferencial en inmunoanálisis, o por PCR. Es esencial realizar una historia clínica sobre los

factores de riesgo para la infección por HTLV, a fin de establecer la probabilidad preprueba de infección y puede ser útil para tipificar dicha infección. El contacto familiar o sexual con personas de zonas endémicas de HTLV-I favorece la infección por este virus, mientras que los antecedentes de consumo de drogas inyectadas o de relaciones sexuales con un consumidor de las mismas son más compatibles con la infección por HTLV-II. Como se mencionó anteriormente, los pacientes con resultados de WB indeterminados tienen pocas probabilidades de estar infectados si no tienen factores de riesgo de infección por HTLV.

Los pacientes seropositivos asintomáticos deben ser vigilados por su médico de atención primaria o de enfermedades infecciosas con visitas anuales o semestrales. En la anamnesis deben buscarse síntomas de leucemia, linfoma o enfermedad neurológica. Se debe realizar una exploración física cutánea, de los ganglios linfáticos y del sistema neurológico para detectar las manifestaciones de la dermatitis por HTLV, LTA o MAH. La evaluación de laboratorio puede limitarse a un hemograma completo. Aunque se ha descrito un incremento del recuento absoluto de linfocitos y plaquetas en estudios prospectivos de portadores de HTLV-I y II, no hay indicios de que tenga significación clínica[316]. Es más relevante descartar una leucemia subclínica por un recuento normal de linfocitos y la ausencia de células con morfología típica «en flor». En general, los portadores asintomáticos o con síntomas inespecíficos deben ser tranquilizados, recordándoles la baja penetrancia de la enfermedad hematológica y neurológica. Se debe prestar atención a los consejos sobre la prevención de la transmisión adicional del HTLV mediante el uso de preservativos y las prácticas sexuales seguras, y evitando la lactancia materna en los lactantes nacidos de madres infectadas por el HTLV (por lo menos en los países desarrollados). También se produce una morbilidad psicológica y social considerable asociada a la infección crónica por HTLV, por lo que el médico necesita evaluar y tratar de resolver estos problemas[360].

LEUCEMIA T DEL ADULTO

Los pacientes con LTA reciben tratamiento con quimioterapia antitumoral, con terapias que se emplean de forma rutinaria en las enfermedades linfoproliferativas que no son positivas para el HTLV. Los pacientes con las formas crónica y latente de LTA no reciben tratamiento o se les administra prednisona con o sin ciclofosfamida; el tratamiento agresivo de estas formas relativamente indolentes de LTA provoca una tasa elevada de complicaciones infecciosas. Los tipos agudo y linfomatoso de LTA son linfomas agresivos de alto grado con un pronóstico generalmente malo, aunque se observan algunas remisiones prolongadas[233,259,361]. En Japón, los ensayos clínicos a gran escala realizados con vincristina, ciclofosfamida, prednisolona, y doxorubicina con la adición de metotrexato, así como las pautas más complejas con 9 y 10 fármacos, han demostrado cierto éxito pero sin prolongar la supervivencia a largo plazo[361,362]. Las tasas de respuesta inicial, incluso para los tipos con el peor pronóstico, se sitúan por encima del 50%, y se consiguen remisiones completas en el 20% de los pacientes, pero estas respuestas pueden ser de corta duración con aparición de recidivas en semanas o meses[361]. Entre los factores de mal pronóstico se encuentran el mal estado funcional en el momento del diagnóstico, una edad superior a 40 años, enfermedad extensa, hipercalcemia y niveles séricos elevados de lactato deshidrogenasa. Alrededor del 13-15% de los pacientes con este tipo de casos agresivos tienen supervivencia a largo plazo (>2 años), que en un estudio se asoció con varios factores: remisión completa, tiempo más prolongado hasta la remisión y dosis total de doxorubicina. Las recidivas en este tipo de supervivientes a largo plazo a menudo se producen en el SNC y se muestran refractarias al tratamiento posterior. Los estudios en los que se han empleado combinaciones de doxorubicina y etopósido se han asociado a tasas de remisión completa del 40%.

Se han logrado mejoras terapéuticas sustanciales con pautas más novedosas que combinan la zidovudina y el interferón α[363]. Aunque su mecanismo de acción no está bien definido, esta combinación produce una tasa elevada de respuestas completas y prolonga la supervivencia[364-367]. Las estrategias terapéuticas adoptadas recientemente para el tratamiento de linfomas de alto grado, como el trasplante alogénico de médula ósea y el trasplante autólogo de células progenitoras, han logrado remisiones y deben considerarse seriamente en los pacientes más jóvenes[368]. En un caso se observó la reaparición de las células portadoras de HTLV-I integrado análogo al observado en sus células leucémicas, pero el paciente continuó en remisión clínica, lo que sugirió una posible reversión al estado de portador preleucémico[369]. Se están ensayando estrategias experimentales que utilizan el trióxido de arsénico o anticuerpos monoclonales unidos a toxinas dirigidos contra el IL-2R específico de las células de LTA, y existe alguna evidencia de respuestas al menos parciales[237,370,371].

MIELOPATÍA Y PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL ASOCIADAS AL VIRUS LINFOTRÓPICO T HUMANO TIPO I

Los avances terapéuticos de la MAH se han visto obstaculizados por la dificultad de realizar ensayos clínicos aleatorizados, ya que la mayoría de los casos se producen en países con recursos limitados. De forma tradicional, el tratamiento inmunosupresor con corticoides[272,372], ciclofosfamida[373], o ambos se ha utilizado con algún beneficio, sobre todo en casos de progresión aguda. Sin embargo, la toxicidad limita el uso a largo plazo de estos fármacos. Más recientemente, el interferón α y el interferón β1a han mostrado algún beneficio clínico, pero no llegan a ser un tratamiento definitivo[374-376]. El tratamiento con danazol, un esteroide androgénico, se ha utilizado para el tratamiento sintomático de los síntomas vesicales e intestinales derivados de la implicación de la médula espinal en la MAH, pero no revierte el déficit neurológico subyacente[377]. Los estudios experimentales, tales como el uso de anticuerpos anti-TAC dirigidos frente a la cadena α del IL-2R/CD25 junto con zidovudina[378,379] y las terapias que se están desarrollando de forma simultánea para la esclerosis múltiple, pueden ser útiles porque el mecanismo de patogenia inmunitaria puede ser común en las dos enfermedades. Debido a las características que se están determinando de la patogenia de la enfermedad, con incapacidad para controlar la elevada expresión viral, el tratamiento con fármacos antivirales parece una vía prometedora de investigación, pero los ensayos clínicos iniciales de terapia antirretroviral no han tenido éxito[358].

Prevención

El grupo de trabajo de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades ha desarrollado unas directrices para la profilaxis y el asesoramiento en relación con el HTLV-I y el HTLV-II[380]. Se establecen estrategias profilácticas estándar para cada una de las vías de transmisión, que son similares para ambos virus: cribado pretransfusional de las donaciones de sangre, eliminación de la lactancia materna en las madres con infección conocida (o, cuando esto no sea posible, limitar la lactancia materna a los primeros 6 meses de vida) y aconsejar el uso de preservativos.

La utilidad del cribado de los donantes de sangre se ha demostrado en Japón, donde se ha eliminado hasta un 15% de las infecciones por HTLV-I. En las zonas donde la infección no es endémica, como Estados Unidos, la rentabilidad del cribado ha sido cuestionada, pero debido al riesgo de MAH en el contexto de las transfusiones, todas las unidades de sangre de los bancos de sangre de Estados Unidos se someten a cribado.

En Estados Unidos y Europa, se recomienda que las mujeres embarazadas que son HTLV-I positivas no deberían amamantar a sus lactantes. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo donde puede que no se disponga de alternativas seguras a la lactancia materna, la limitación de ésta a los primeros 6 meses puede ofrecer cierta protección a través de los anticuerpos maternos, aunque la seguridad de este enfoque tendría que ser estudiada en ensayos clínicos antes de que se pueda hacer una recomendación. Se aconseja el uso de preservativos para las parejas que son serodiscordantes respecto a la infección por HTLV. Dada la frecuencia relativamente baja de transmisión sexual por cada relación sexual, las parejas que desean un embarazo podrían planificar tener relaciones sexuales sin protección durante los períodos de máxima fertilidad. Estas decisiones requieren una cuidadosa conversación entre el médico y el paciente, ya que no existen directrices absolutas en esta área concreta.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El cribado en la población general para la infección por HTLV (con excepción de los donantes de sangre) no suele estar indicado debido a la baja penetrancia de la enfermedad y a la falta de tratamientos eficaces. El asesoramiento a los pacientes seropositivos debe incluir una exposición clara sobre la distinción entre el HTLV y el VIH. Además, el tipo de HTLV debe definirse mediante métodos serológicos y las diferencias entre las enfermedades asociadas a los dos tipos de virus deben resaltarse. Debido a que las poblaciones con riesgo de infección por VIH también tienen un riesgo de infección por HTLV-I en las zonas endémicas del virus (p. ej., personas en situación de riesgo de enfermedades de transmisión sexual, personas con tasas elevadas de intercambio de parejas, prostitutas), las directrices para la prevención del VIH también son válidas para las personas con riesgo de infección por HTLV-I. Por lo tanto, las medidas de prevención que fomenten el uso de preservativos, el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual y la disminución de las exposiciones de alto riesgo también previenen la infección por HTLV-I.

No hay tratamiento para la infección por HTLV-I, por lo que no existe quimioprofilaxis. La inmunoprofilaxis pasiva es eficaz en teoría, como se señaló anteriormente en estudios con animales, pero no tiene aplicación en la práctica clínica, dado el bajo riesgo de transmisión, excepto a través del contacto sexual, por la lactancia materna y por transfusiones, donde hay otros métodos de prevención más adecuados.

Aunque las vacunas contra el HTLV-I son factibles, la baja tasa de incidencia de la enfermedad ha suscitado un escaso interés por desarrollar o comercializar una vacuna contra el HTLV-I. De forma experimental, las vacunas que contienen virus completos y antígenos recombinantes de la envoltura del HTLV-I han prevenido con éxito la infección por HTLV-I en modelos de monos o conejos. La protección se correlaciona con la presencia de anticuerpos neutralizantes, lo que indica que la inmunidad humoral puede ser una barrera eficaz contra la infección, incluso cuando la exposición se asocia a células[215,381]. Las proteínas de la envoltura del HTLV-I están relativamente muy conservadas y los anticuerpos neutralizantes parecen proteger incluso contra las principales variantes de las cepas, lo que es compatible con la conclusión de que un único serotipo protege frente a todas las variantes. Por lo tanto, una vacuna sintética frente a una cepa del HTLV-I podría proteger contra otras cepas del HTLV-I. En estudios llevados a cabo con primates no humanos, una vacuna que induce respuestas inmunitarias celulares también ha demostrado su eficacia. Se ha cuestionado si se llegará a implementar una vacuna en poblaciones humanas de las áreas endémicas.

Resumen

El estudio del HTLV-I y II es relevante para la salud pública, así como por razones clínicas y científicas. En los años transcurridos desde el descubrimiento de este primer virus de la leucemia humana, se han logrado progresos significativos en la comprensión de la epidemiología y vías de transmisión del HTLV. Las vías de transmisión de la infección por HTLV-I y II están razonablemente bien definidas y son las vías sexual y parenteral, que se tienen en cuenta en la prevención del VIH. El conocimiento de las enfermedades asociadas al HTLV se ha ampliado desde el descubrimiento de las relación entre el HTLV-I y la LTA y entre el HTLV-I y II y la MAH. Se ha identificado una variedad creciente de síndromes relacionados con los efectos virológicos o inmunológicos de estos retrovirus, y las cohortes prospectivas observacionales de personas infectadas por el HTLV-I y II proporcionarán más datos sobre su evolución clínica. La mortalidad como resultado directo de la LTA o por complicaciones de la MAH es de alrededor del 5%, y ambas enfermedades tienen una morbilidad elevada. Los esfuerzos preventivos son esenciales, debido a que se estima que hay millones de personas infectadas por el HTLV-I en todo el mundo[382] y a la falta de tratamiento eficaz. Las transfusiones de sangre deben someterse a cribado, se debe evitar la transmisión sexual mediante el uso del preservativo y la lactancia materna de las madres infectadas por HTLV debe limitarse, aunque este último método puede no ser viable en los países en vías de desarrollo.

Desde un punto de vista científico, los HTLV ofrecen modelos interesantes para entender la interacción entre la infección retroviral crónica y el sistema inmunitario humano, así como los mecanismos patológicos de las enfermedades relacionadas. Entender la virología, inmunología y patogenia de la infección por HTLV puede ser relevante para el estudio de enfermedades como el SIDA, la esclerosis múltiple y la leucemia/linfoma. También es concebible que otros virus de esta clase con latencia prolongada, bajo nivel de replicación y tropismo celular específico puedan ser descubiertos en enfermedades autoinmunitarias, neurológicas y oncológicas de origen inexplicado.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren expresar su agradecimiento a William Blattner, MD, y Manhattan Charurat, PhD, autores del capítulo sobre este tema en la edición anterior.

BIBLIOGRAFÍA

1. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77:7415-7419.
2. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Reitz MS, et al. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T-cell leukaemia. *Nature*. 1981;294:268-271.
3. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79:2031-2035.
4. Watanabe T, Seiki M, Yoshida M. HTLV type I (U.S. isolate) and ATLV (Japanese isolate) are the same species of human retrovirus. *Virology*. 1984;133:238-241.
5. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*. 1982;218:571-573.
6. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220:868-871.
7. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1987;220:865-867.
8. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*. 1984;224:500-503.
9. van Regenmortel M, Fauquet C, Bishop D, et al. *Virus Taxonomy: The Classification and Nomenclature of Viruses. The Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* San Diego: Academic Press; 2000.
10. Araujo A, Hall WW. Human T-lymphotropic virus type II and neurological disease. *Ann Neurol*. 2004;56:10-19.
11. Shimotohno K, Takahashi Y, Shimizu N, et al. Complete nucleotide sequence of an infectious clone of human T-cell leukemia virus type II: an open reading frame for the protease gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82:3101-3105.
12. Haseltine WA, Sodroski J, Patarca R, et al. Structure of 3′ terminal region of type II human T-lymphotropic virus: evidence for new coding region. *Science*. 1984;225:419-424.
13. Shimotohno K, Wachsman W, Takahashi Y, et al. Nucleotide sequence of the 3′ region of an infectious human T-cell leukemia virus type II genome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81:6657-6661.
14. Seiki M, Hattori S, Hirayama Y, et al. Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80:3618-3622.
15. Lairmore MD, Albrecht B, D'Souza C, et al. In vitro and in vivo functional analysis of human T cell lymphotropic virus type 1 pX open reading frames I and II. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000;16:1757-1764.
16. Gaudray G, Gachon F, Basbous J, et al. The complementary strand of the human T-cell leukemia virus type 1 RNA genome encodes a bZIP transcription factor that down-regulates viral transcription. *J Virol*. 2002;76:12813-12822.
17. Slamon DJ, Shimotohno K, Cline MJ, et al. Identification of the putative transforming protein of the human T-cell leukemia viruses HTLV-I and HTLV-II. *Science*. 1984;226:61-65.
18. Lee TH, Coligan JE, Sodroski JG, et al. Antigens encoded by the 3′-terminal region of human T-cell leukemia virus: evidence for a functional gene. *Science*. 1984;226:57-61.
19. Ross TM, Pettiford SM, Green PL. The *tax* gene of human T-cell leukemia virus type 2 is essential for transformation of human T lymphocytes. *J Virol*. 1996;70:5194-5202.
20. Umehara F, Izumo S, Ronquillo AT, et al. Cytokine expression in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1994;53:72-77.
21. Yoshida M. Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:475-496.
22. Green PL, Xie YM, Chen IS. The Rex proteins of human T-cell leukemia virus type II differ by serine phosphorylation. *J Virol*. 1991;65:546-550.
23. Kiyokawa T, Seiki M, Iwashita S, et al. p27x-III and p21x-III, proteins encoded by the pX sequence of human T-cell leukemia virus type I. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82:8359-8363.
24. Ahmed YF, Hanly SM, Malim MH, et al. Structure-function analyses of the HTLV-I Rex and HIV-1 Rev RNA response elements: insights into the mechanism of Rex and Rev action. *Genes Dev*. 1990;4:1014-1022.
25. Hanly SM, Rimsky LT, Malim MH, et al. Comparative analysis of the HTLV-I Rex and HIV-1 Rev trans-regulatory proteins and their RNA response elements. *Genes Dev*. 1989;3:1534-1544.
26. Itoh M, Inoue J, Toyoshima H, et al. HTLV-1 Rex and HIV-1 Rev act through similar mechanisms to relieve suppression of unspliced RNA expression. *Oncogene*. 1989;4:1275-1279.
27. Nosaka T, Siomi H, Adachi Y, et al. Nucleolar targeting signal of human T-cell leukemia virus type I Rex-encoded protein is essential for cytoplasmic accumulation of unspliced viral mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:9798-9802.
28. Siomi H, Shida H, Nam SH, et al. Sequence requirements for nucleolar localization of human T cell leukemia virus type I pX protein, which regulates viral RNA processing. *Cell*. 1988;55:197-209.
29. Bogerd HP, Tiley LS, Cullen BR. Specific binding of the human T-cell leukemia virus type I Rex protein to a short RNA sequence located within the Rex-response element. *J Virol*. 1992;66:7572-7575.
30. Grassmann R, Berchtold S, Aepinus C, et al. In vitro binding of human T-cell leukemia virus Rex proteins to the Rex-response element of viral transcripts. *J Virol*. 1991;65:3721-3727.

31. Yip MT, Dynan WS, Green PL, et al. Human T-cell leukemia virus (HTLV) type II Rex protein binds specifically to RNA sequences of the HTLV long terminal repeat but poorly to the human immunodeficiency virus type 1 Rev-responsive element. *J Virol*. 1991;65:2261-2272.
32. Bakker A, Li X, Ruland CT, et al. Human T-cell leukemia virus type 2 Rex inhibits pre-mRNA splicing in vitro at an early stage of spliceosome formation. *J Virol*. 1996;70:5511-5518.
33. Watanabe CT, Rosenblatt JD, Bakker A, et al. Negative regulation of gene expression from the HTLV type II long terminal repeat by Rex: functional and structural dissociation from positive posttranscriptional regulation. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996;12:535-546.
34. Albrecht B, D'Souza CD, Ding W, et al. Activation of nuclear factor of activated T cells by human T-lymphotropic virus type 1 accessory protein p12(I). *J Virol*. 2002;76:3493-3501.
35. Ding W, Albrecht B, Kelley RE, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 p12(I) expression increases cytoplasmic calcium to enhance the activation of nuclear factor of activated T cells. *J Virol*. 2002;76:10374-10382.
36. Franchini G. HTLV and immortalization/transformation: current concepts and clinical relevance. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001;17:2001. S-5.
37. Satou Y, Yasunaga J, Yoshida M, et al. HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:720-725.
38. Manel N, Kim FJ, Kinet S, et al. The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. *Cell*. 2003;115:449-459.
39. Richardson JH, Edwards AJ, Cruickshank JK, et al. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. *J Virol*. 1990;64:5682-5687.
40. Kinoshita K, Yamanouchi K, Ikeda S, et al. Oral infection of a common marmoset with human T-cell leukemia virus type-I (HTLV-I) by inoculating fresh human milk of HTLV-I carrier mothers. *Jpn J Cancer Res*. 1985;76:1147-1153.
41. Nagai M, Brennan MB, Sakai JA, et al. CD8(+) T cells are an in vivo reservoir for human T-cell lymphotropic virus type I. *Blood*. 2001;98:1858-1861.
42. Ijichi S, Ramundo MB, Takahashi H, et al. In vivo cellular tropism of human T cell leukemia virus type II (HTLV-II). *J Exp Med*. 1992;176:293-296.
43. Donegan E, Lee H, Operskalski EA, et al. Transfusion transmission of retroviruses: human T-lymphotropic virus types I and II compared with human immunodeficiency virus type 1. *Transfusion*. 1994;34:478-483.
44. Cesaire R, Kerob-Bauchet B, Bourdonne O, et al. Evaluation of HTLV-I removal by filtration of blood cell components in a routine setting. *Transfusion*. 2004;44:42-48.
45. Iwahara Y, Takehara N, Kataoka R, et al. Transmission of HTLV-I to rabbits via semen and breast milk from seropositive healthy persons. *Int J Cancer*. 1990;45:980-983.
46. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science*. 2003;299:1713-1716.
47. Bangham CR. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *J Gen Virol*. 2003;84:3177-3189.
48. Piguet V, Sattentau Q. Dangerous liaisons at the virological synapse. *J Clin Invest*. 2004;114:605-610.
49. Murphy EL, Lee TH, Chafets D, et al. Higher human T lymphotropic virus (HTLV) provirus load is associated with HTLV-I versus HTLV-II, with HTLV-II subtype A versus B, and with male sex and a history of blood transfusion. *J Infect Dis*. 2004;190:504-510.
50. Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of screening tests for antibody to human T-lymphotropic virus type I. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1988;37:736-747.
51. Madeleine MM, Wiktor SZ, Goedert JJ, et al. HTLV-I and HTLV-II world-wide distribution: reanalysis of 4,832 immunoblot results. *Int J Cancer*. 1993;54:255-260.
52. Roberts BD, Foung SK, Lipka JJ, et al. Evaluation of an immunoblot assay for serological confirmation and differentiation of human T-cell lymphotropic virus types I and II. *J Clin Microbiol*. 1993;31:260-264.
53. Kleinman SH, Kaplan JE, Khabbaz RF, et al. Evaluation of a p21e-spiked Western blot (immunoblot) in confirming human T-cell lymphotropic virus type I or II infection in volunteer blood donors. The Retrovirus Epidemiology Donor Study Group. *J Clin Microbiol*. 1994;32:603-607.
54. Lipka JJ, Santiago P, Chan L, et al. Modified Western blot assay for confirmation and differentiation of human T cell lymphotropic virus types I and II. *J Infect Dis*. 1991;164:400-403.
55. Blomberg J, Robert-Guroff M, Blattner WA, et al. Type- and group-specific continuous antigenic determinants of HTLV: use of synthetic peptides for serotyping of HTLV-I and -II infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5:294-302.
56. Horal P, Hall WW, Svennerholm B, et al. Identification of type-specific linear epitopes in the glycoproteins gp46 and gp21 of human T-cell leukemia viruses type I and type II using synthetic peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:5754-5758.
57. Sabino EC, Zrein M, Taborda CP, et al. Evaluation of the INNO-LIA HTLV I/II assay for confirmation of human T-cell leukemia virus-reactive sera in blood bank donations. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1324-1328.
58. Mahieux R, Horal P, Mauclere P, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 gag indeterminate Western blot patterns in Central Africa: relationship to *Plasmodium falciparum* infection. *J Clin Microbiol*. 2000;38:4049-4057.
59. Gallo D, Diggs JL, Hanson CV. Evaluation of two commercial human T-cell lymphotropic virus Western blot (immunoblot) kits with problem specimens. *J Clin Microbiol*. 1994;32:2046-2049.
60. Garin B, Gosselin S, de The G, et al. HTLV-I/II infection in a high viral endemic area of Zaire, Central Africa: comparative evaluation of serology, PCR, and significance of indeterminate Western blot pattern. *J Med Virol*. 1994;44:104-109.
61. Gessain A, Mathieux R. HTLV-I "indeterminate" Western blot patterns observed in sera from tropical regions: the situation revisited. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;9:316-319.
62. Heneine W, Khabbaz RF, Lal RB, et al. Sensitive and specific polymerase chain reaction assays for diagnosis of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) and HTLV-II infections in HTLV-I/II-seropositive individuals. *J Clin Microbiol*. 1992;30:1605-1607.
63. Lee TH, Chafets DM, Busch MP, et al. Quantitation of HTLV-I and II proviral load using real-time quantitative PCR with SYBR Green chemistry. *J Clin Virol*. 2004;31:275-282.
64. Busch MP, Laycock M, Kleinman SH, et al. Accuracy of supplementary serologic testing for human T-lymphotropic virus types I and II in US blood donors: retrovirus Epidemiology Donor Study. *Blood*. 1994;83:1143-1148.
65. Furnia A, Lal R, Maloney E, et al. Estimating the time of HTLV-I infection following mother-to-child transmission in a breast-feeding population in Jamaica. *J Med Virol*. 1999;59:541-546.
66. Defer C, Coste J, Descamps F, et al. Contribution of polymerase chain reaction and radioimmunoprecipitation assay in the confirmation of human T-lymphotropic virus infection in French blood donors: Retrovirus Study Group of the French Society of Blood Transfusion. *Transfusion*. 1995;35:596-600.
67. Pate EJ, Wiktor SZ, Shaw GM, et al. Lack of viral latency of human T-cell lymphotropic virus type I. *N Engl J Med*. 1991;325:284.
68. Saito S, Ando Y, Furuki K, et al. Detection of HTLV-I genome in seronegative infants born to HTLV-I seropositive mothers by polymerase chain reaction. *Jpn J Cancer Res*. 1989;80:808-812.
69. Rios M, Khabbaz RF, Kaplan JE, et al. Transmission of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type II by transfusion of HTLV-I-screened blood products. *J Infect Dis*. 1994;170:206-210.
70. Liu H, Shah M, Stramer SL, et al. Sensitivity and specificity of human T-lymphotropic virus (HTLV) types I and II polymerase chain reaction and several serologic assays in screening a population with a high prevalence of HTLV-II. *Transfusion*. 1999;39:1185-1193.
71. Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, et al. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol*. 1995;69:2863-2868.
72. Yamano Y, Nagai M, Brennan M, et al. Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8(+) T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood*. 2002;99:88-94.
73. Manns A, Miley WJ, Wilks RJ, et al. Quantitative proviral DNA and antibody levels in the natural history of HTLV-I infection. *J Infect Dis*. 1999;180:1487-1493.
74. Kwaan N, Lee TH, Chafets DM, et al. Long-term variations in human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II proviral loads and association with clinical data. *J Infect Dis*. 2006;194:1557-1564.
75. Kajiyama W, Kashiwagi S, Nomura H, et al. Seroepidemiologic study of antibody to adult T-cell leukemia virus in Okinawa. *Japan. Am J Epidemiol*. 1986;123:41-47.
76. Hinuma Y, Komoda H, Chosa T, et al. Antibodies to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and controls in Japan: a nation-wide seroepidemiologic study. *Int J Cancer*. 1982;29:631-635.
77. Tajima K. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. *Int J Cancer*. 1990;45:237-243.
78. Mueller N, Tachibana N, Stuver SO, et al. Epidemiologic perspectives of HTLV-I. In: Blattner WA, editor. *Human Retrovirology: HTLV*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1990:281-293.
79. Geng L, Zai N, Xiao Y, et al. Search for human T-lymphotropic virus type I carriers among northeastern Chinese. *J Dermatol Sci*. 1998;18:30-34.
80. Au WY, Lo JY. HTLV-1-related lymphoma in Hong Kong Chinese. *Am J Hematol*. 2005;78:80-81.
81. Yanagihara R, Jenkins CL, Alexander SS, et al. Human T lymphotropic virus type I infection in Papua New Guinea: high prevalence among the Hagahai confirmed by Western analysis. *J Infect Dis*. 1990;162:649-654.
82. Blattner WA, Saxinger C, Riedel D, et al. A study of HTLV-I and its associated risk factors in Trinidad and Tobago. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1990;3:1102-1108.
83. Murphy EL, Figueroa JP, Gibs WN, et al. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica: I. Demographic determinants. *Am J Epidemiol*. 1991;133:1114-1124.
84. Riedel DA, Evans AS, Saxinger C, et al. A historical study of human T lymphotropic virus type 1 transmission in Barbados. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1989;159:603-609.
85. Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares B, Proietti FA. Human T cell lymphotropic viruses (HTLV-I/II) in South America: should it be a public health concern? *J Biomed Sci*. 2002;9:587-595.
86. Bartholomew C, Charles W, Saxinger C, et al. Racial and other characteristics of human T cell leukaemia/lymphoma (HTLV-I) and AIDS (HTLV-III) in Trinidad. *Br Med J*. 1985;290:1243-1246.
87. Maloney EM, Murphy EL, Figueroa JP, et al. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica: II. Geographic and ecologic determinants. *Am J Epidemiol*. 1991;133:1125-1134.
88. Blattner WA, Nomura A, Clark JW, et al. Modes of transmission and evidence for viral latency from studies of human T-cell lymphotrophic virus type I in Japanese migrant populations in Hawaii. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83:4895-4898.
89. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med*. 1989;111:555-560.
90. Chen YM, Ting ST, Lee CM, et al. Community-based molecular epidemiology of HTLV type I in Taiwan and Kinmen: implication of the origin of the cosmopolitan subtype in northeast Asia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999;15:229-237.
91. Williams AE, Fang CT, Slamon DJ, et al. Seroprevalence and epidemiological correlates of HTLV-I infection in U.S. blood donors. *Science*. 1988;240:643-646.
92. Lee HH, Swanson P, Rosenblatt JD, et al. Relative prevalence and risk factors of HTLV-I and HTLV-II infection in U.S. blood donors. *Lancet*. 1991;337:1435-1439.
93. Murphy EL, Watanabe K, Nass CC, et al. Evidence among blood donors for a 30-year-old epidemic of human T lymphotropic virus type II infection in the United States. *J Infect Dis*. 1999;180:1777-1783.
94. Dosik H, Denic S, Patel N, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Brooklyn. *JAMA*. 1988;259:2255-2257.
95. Cruickshank JK, Richardson JH, Morgan OS, et al. Screening for prolonged incubation of HTLV-I infection in British and Jamaican relatives of British patients with tropical spastic paraparesis. *Br Med J*. 1990;300:300-304.
96. Catovsky D, Greaves MF, Rose M, et al. Adult T-cell lymphoma-leukaemia in Blacks from the West Indies. *Lancet*. 1982;1:639-643.
97. Ho G, Nomura A, Nelson K, et al. Declining HTLV-I seroprevalence in Japanese immigrant population in Hawaii. *Am J Epidemiol*. 1991;134:981-987.
98. Blattner WA, Kalyanaraman VS, Robert-Guroff M, et al. The human type-C retrovirus, HTLV, in Blacks from the Caribbean region, and relationship to adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Cancer*. 1982;30:257-264.
99. Delaporte E, Dupont A, Peeters M, et al. Epidemiology of HTLV-I in Gabon (Western Equatorial Africa). *Int J Cancer*. 1988;42:687-689.
100. Verdier M, Denis F, Sangare A, et al. Prevalence of antibody to human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) in populations of Ivory Coast. *West Africa. J Infect Dis*. 1989;160:363-370.
101. Farid R, Etermadi M, Baradaran H, et al. Seroepidemiology and virology of HTLV-I in the city of Mashhad, northeastern Iran. *Serodiagn Immunother Infect Dis*. 1993;5:251.
102. Sidi Y, Meytes D, Shohat B, et al. Adult T-cell lymphoma in Israeli patients of Iranian origin. *Cancer*. 1990;65:590-593.
103. Lavanchy D, Bovet P, Hollanda J, et al. High seroprevalence of HTLV-I in the Seychelles. *Lancet*. 1991;337:248-249.
104. Gessain A, de The G. What is the situation of human T cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) in Africa? Origin and dissemination of genomic subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13:S228-S235.
105. Gessain A, Mauclere P, Froment A, et al. Isolation and molecular characterization of a human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II), subtype B, from a healthy Pygmy living in a remote area of Cameroon: an ancient origin for HTLV-II in Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:4041-4045.
106. Goubau P, Liu HF, de Lange GG, et al. HTLV-II seroprevalence in Pygmies across Africa since 1970. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 1993;9:709-713.
107. Lee HH, Weiss SH, Brown LS, et al. Patterns of HIV-1 and HTLV-I/II in intravenous drug abusers from the middle atlantic and central regions of the USA. *J Infect Dis*. 1990;162:347-352.
108. Biggar RJ, Buskell-Bales Z, Yakshe PN, et al. Antibody to human retroviruses among drug users in three East Coast American cities, 1972-1976. *J Infect Dis*. 1991;163:57-63.
109. Levine PH, Jacobson S, Elliott R, et al. HTLV-II infection in Florida Indians. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993;9:123-127.
110. Biggar RJ, Taylor ME, Neel JV, et al. Genetic variants of human T-lymphotrophic virus type II in American Indian groups. *Virology*. 1996;216:165-173.
111. Hjelle B, Scalf R, Swenson S. High frequency of human T-cell leukemia-lymphoma virus type II infection in New Mexico blood donors: determination by sequence-specific oligonucleotide hybridization. *Blood*. 1990;76:450-454.
112. Vandamme AM, Salemi M, Van Brussel M, et al. African origin of human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV-2) supported by a potential new HTLV-2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. *J Virol*. 1998;72:4327-4340.
113. Mueller N, Okayama A, Stuver S, et al. Findings from the Miyazaki Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13:S2-S7.
114. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, et al. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005;24:6058-6068.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

115. Maloney EM, Biggar RJ, Neel JV, et al. Endemic human T cell lymphotropic virus type II infection among isolated Brazilian Amerindians. *J Infect Dis*. 1992;166:100-107.
116. Vidal AU, Gessain A, Yoshida M, et al. Phylogenetic classification of human T cell leukaemia/lymphoma virus type I genotypes in five major molecular and geographical subtypes. *J Gen Virol*. 1994;75:3655-3666.
117. Slattery JP, Franchini G, Gessain A. Genomic evolution, patterns of global dissemination, and interspecies transmission of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic viruses. *Genome Res*. 1999;9:525-540.
118. Gessain A, Gallo RC, Franchini G. Low degree of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift in vivo as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. *J Virol*. 1992;66:2288-2295.
119. Komurian F, Pelloquin F, De The G. In vivo genomic variability of human T-cell leukemia virus type I depends more upon geography than upon pathologies. *J Virol*. 1991;65:3770-3778.
120. Malik KT, Even J, Karpas A. Molecular cloning and complete nucleotide sequence of an adult T cell leukaemia virus/human T cell leukaemia virus type I (ATLV/HTLV-I) isolate of Caribbean origin: relationship to other members of the ATLV/HTLV-I subgroup. *J Gen Virol*. 1988;69:1695-1710.
121. Gessian A, Yanagihara R, Franchini G, et al. Highly divergent molecular variants of human T-lymphotropic virus type I from isolated populations in Papua New Guinea and the Solomon Islands. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:7694-7698.
122. Song KJ, Nerurkar VR, Pereira-Cortez AJ, et al. Sequence and phylogenetic analyses of human T cell lymphotropic virus type 1 from a Brazilian woman with adult T cell leukemia: comparison with virus strains from South America and the Caribbean basin. *Am J Trop Med Hyg*. 1995;52:101-108.
123. Yang YC, Hsu TY, Liu MY, et al. Molecular subtyping of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) by a nested polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis of the envelope gene: two distinct lineages of HTLV-I in Taiwan. *J Med Virol*. 1997;51:25-31.
124. Voevodin A, al-Mufti S, Farah S, et al. Molecular characterization of human T-lymphotropic virus, type 1 (HTLV-1) found in Kuwait: close similarity with HTLV-1 isolates originating from Mashhad, Iran. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995;11:1255-1259.
125. Koralnik IJ, Boeri E, Saxinger WC, et al. Phylogenetic associations of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic virus type I strains: evidence for interspecies transmission. *J Virol*. 1994;68:2693-2707.
126. Liu HF, Goubau P, Van Brussel M, et al. The three human T-lymphotropic virus type I subtypes arose from three geographically distinct simian reservoirs. *J Gen Virol*. 1996;77:359-368.
127. Vandamme AM, Liu HF, Van Brussel M, et al. The presence of a divergent T-lymphotropic virus in a wild-caught pygmy chimpanzee (Pan paniscus) supports an African origin for the human T-lymphotropic/simian T-lymphotropic group of viruses. *J Gen Virol*. 1996;77:1089-1099.
128. Mahieux R, Chappey C, Georges-Courbot MC, et al. Simian T-cell lymphotropic virus type 1 from Mandrillus sphinx as a simian counterpart of human T-cell lymphotropic virus type 1 subtype D. *J Virol*. 1998;72:10316-10322.
129. Wiktor SZ, Piot P, Mann JM, et al. Human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) among female prostitutes in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis*. 1990;161:1073-1077.
130. Hinuma Y. Seroepidemiology of adult T-cell leukemia virus (HTLV-I/ATLV): origin of virus carriers in Japan. *AIDS Res*. 1986;2:S17-S22.
131. Sherman MP, Saksena NK, Dube DK, et al. Evolutionary insights on the origin of human T-cell lymphoma/leukemia virus type I (HTLV-I) derived from sequence analysis of a new HTLV-I variant from Papua New Guinea. *J Virol*. 1992;66:2556-2563.
132. May JT, Stent G, Schnagl RD. Antibody to human T-cell lymphotropic virus type I in Australian Aborigines. *Med J Aust*. 1988;149:104.
133. Bastian I, Gardner J, Webb D, et al. Isolation of a human T-lymphotropic virus type I strain from Australian Aboriginals. *J Virol*. 1993;67:842-851.
134. Mahieux R, Pecon-Slattery J, Gessain A. Molecular characterization and phylogenetic analyses of a new, highly divergent simian T-cell lymphotropic virus type 1 (STLV-1marc1) in Macaca arctoides. *J Virol*. 1997;71:6253-6258.
135. Ajdukiewicz A, Yanagihara R, Garruto RM, et al. HTLV-I myeloneuropathy in the Solomon Islands. *N Engl J Med*. 1989;321:615-616.
136. Robert-Guroff M, Weiss SH, Giron JA, et al. Prevalence of antibodies to HTLV-I, -II, and -III in intravenous drug abusers from an AIDS endemic region. *JAMA*. 1986;255:3133-3137.
137. Lee H, Swanson P, Shorty VS, et al. High rate of HTLV-II infection in seropositive IV drug abusers in New Orleans. *Science*. 1989;244:471-475.
138. Cantor KP, Weiss SH, Goedert JJ, et al. HTLV-I/II seroprevalence and HIV/HTLV coinfection among U.S. intravenous drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1991;4:460-467.
139. Khabbaz RF, Hartel D, Lairmore M, et al. Human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II) infection in a cohort of New York intravenous drug users: an old infection? *J Infect*. 1991;163:252-256.
140. Calabro ML, Luparello M, Grottola A, et al. Detection of human T lymphotropic virus type II/b in human immunodeficiency virus type 1-coinfected persons in southeastern Italy. *J Infect Dis*. 1993;168:1273-1277.
141. Lairmore MD, Jacobson S, Gracia F, et al. Isolation of human T-cell lymphotropic virus type 2 from Guaymi Indians in Panama. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:8840-8844.
142. Heneine W, Kaplan JE, Gracia F, et al. HTLV-II endemicity among Guaymi Indians in Panama. *N Engl J Med*. 1991;324:565.
143. Ishak R, Harrington WJ Jr, Azevedo VN, et al. Identification of human T cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995;11:813-821.
144. Eiraku N, Novoa P, da Costa Ferreira M, et al. Identification and characterization of a new and distinct molecular subtype of human T-cell lymphotropic virus type 2. *J Virol*. 1996;70:1481-1492.
145. Ferrer JF, Esteban E, Dube S, et al. Endemic infection with human T cell leukemia/lymphoma virus type IIB in Argentinean and Paraguayan Indians: epidemiology and molecular characterization. *J Infect Dis*. 1996;174:944-953.
146. Ferrer JF, Del Pino N, Esteban E, et al. High rate of infection with the human T-cell leukemia retrovirus type II in four Indian populations of Argentina. *Virology*. 1993;197:576-584.
147. Ijichi S, Zaninovic V, Leon FE, et al. Identification of human T cell leukemia virus type IIb infection in the Wayu, an Aboriginal population of Colombia. *Jpn J Cancer Res*. 1993;84:1215-1218.
148. Lee H, Idler KB, Swanson P, et al. Complete nucleotide sequence of HTLV-II isolate NRA: comparison of envelope sequence variation of HTLV-II isolates from U.S. blood donors and U. S. and Italian IV drug users. *Virology*. 1993;196:57-69.
149. Takahashi H, Zhu SW, Ijichi S, et al. Nucleotide sequence analysis of human T cell leukemia virus, type II (HTLV-II) isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993;9:721-732.
150. Pardi D, Kaplan JE, Coligan JE, et al. Identification and characterization of an extended Tax protein in human T-cell lymphotropic virus type II subtype b isolates. *J Virol*. 1993;67:7663-7667.
151. Lewis MJ, Novoa P, Ishak R, et al. Isolation, cloning, and complete nucleotide sequence of a phenotypically distinct Brazilian isolate of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II). *Virology*. 2000;271:142-154.
152. Switzer WM, Pieniazek D, Swanson P, et al. Phylogenetic relationship and geographic distribution of multiple human T-cell lymphotropic virus type II subtypes. *J Virol*. 1995;69:621-632.
153. Hall WW, Takahashi H, Liu C, et al. Multiple isolates and characteristics of human T-cell leukemia virus type II. *J Virol*. 1992;66:2456-2463.
154. Kubo T, Zhu SW, Ijichi S, et al. Molecular characterization of human T-cell leukemia virus, type II (HTLV-II). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994;10:465.
155. Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:7994-7999.
156. Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology*. 2005;2:30.
157. Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:726-732.
158. Ando Y, Nakano S, Saito K, et al. Transmission of adult T-cell leukemia retrovirus (HTLV-I) from mother to child: comparison of bottle- with breast-fed babies. *Jpn J Cancer Res*. 1987;78:322-324.
159. Hino S, Katamine S, Kawase K, et al. Intervention of maternal transmission of HTLV-1 in Nagasaki, Japan. *Leukemia*. 1994;8:S68-S70.
160. Kinoshita K, Amagasaki T, Hino S, et al. Milk-borne transmission of HTLV-I from carrier mothers to their children. *Jpn J Cancer Res*. 1987;78:674-680.
161. Ando Y, Matsumoto Y, Nakano S, et al. Long-term follow up study of vertical HTLV-I infection in children breast-fed by seropositive mothers. *J Infect*. 2003;46:177-179.
162. Wiktor SZ, Pate EJ, Rosenberg PS, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J Hum Virol*. 1997;1:37-44.
163. Wiktor SZ, Pate EJ, Murphy EL, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica: association with antibodies to envelope glycoprotein (gp46) epitopes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6:1162-1167.
164. Kinoshita K, Hino S, Amagaski T, et al. Demonstration of adult T-cell leukemia virus antigen in milk from three seropositive mothers. *Gann*. 1984;75:103-105.
165. Heneine W, Woods T, Green D, et al. Detection of HTLV-II in breastmilk of HTLV-II infected mothers. *Lancet*. 1992;340:1157-1158.
166. Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoye P, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int J Cancer*. 1999;82:832-836.
167. Hirata M, Hayashi J, Noguchi A, et al. The effects of breast-feeding and presence of antibody to p40tax protein of human T cell lymphotropic virus type-I on mother to child transmission. *Int J Epidemiol*. 1992;21:989-994.
168. Sawada T, Tohmatsu J, Obara T, et al. High risk of mother-to-child transmission of HTLV-I in p40tax antibody-positive mothers. *Jpn J Cancer Res*. 1989;80:506-508.
169. Hino S, Katamine S, Miyamoto T, et al. Association between maternal antibodies to the external envelope glycoprotein and vertical transmission of human T-lymphotropic virus type I: maternal anti-Env antibodies correlate with protection in non-breast-fed children. *J Clin Invest*. 1995;95:2920-2925.
170. Yoshinaga M, Yashiki S, Oki T, et al. A maternal risk factor for mother-to-child HTLV-I transmission: viral antigen-producing capacities in culture of peripheral blood and breast milk cells. *Jpn J Cancer Res*. 1995;86:649-654.
171. Hino S, Yamaguchi K, Katamine S, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type-I. *Jpn J Cancer Res*. 1985;76:474-480.
172. Tsuji Y, Doi H, Yamabe T, et al. Prevention of mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-I. *Pediatrics*. 1990;86:11-17.
173. Nyambi PN, Ville Y, Louwagie J, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I/II) in Gabon: a prospective follow-up of 4 years. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;12:187-192.
174. Kusuhara K, Sonoda S, Takahashi K, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I): a fifteen-year follow-up study in Okinawa. *Japan. Int J Cancer*. 1987;40:755-757.
175. Sugiyama H, Doi H, Yamaguchi K, et al. Significance of postnatal mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-I on the development of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Med Virol*. 1986;20:253-260.
176. Wilks R, Hanchard B, Morgan O, et al. Patterns of HTLV-I infection among family members of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma and HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Int J Cancer*. 1996;65:272-273.
177. Andersson S, Dias F, Mendez PJ, et al. HTLV-I and -II infections in a nationwide survey of pregnant women in Guinea-Bissau, West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;15:320-322.
178. Van Dyke RB, Heneine W, Perrin ME, et al. Mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type II. *J Pediatr*. 1995;127:924-928.
179. Kaplan JE, Abrams E, Shaffer N, et al. Low risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type II in non-breast-fed infants. *J Infect Dis*. 1992;166:892-895.
180. Black FL, Biggar RJ, Neel JV, et al. Endemic transmission of HTLV type II among Kayapo Indians of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994;10:1165-1171.
181. Vitek CR, Gracia FI, Giusti R, et al. Evidence for sexual and mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type II among Guaymi Indians. *Panama. J Infect Dis*. 1995;171:1022-1026.
182. Bartholomew C, Saxinger WC, Clark JW, et al. Transmission of HTLV-I and HIV among homosexual men in Trinidad. *JAMA*. 1987;257:2604-2608.
183. Figueroa JP, Ward E, Morris J, et al. Incidence of HIV and HTLV-1 infection among sexually transmitted disease clinic attenders in Jamaica. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;15:232-237.
184. Nakashima K, Kashiwagi S, Kajiyama W, et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I among female prostitutes and among patients with sexually transmitted diseases in Fukuoka, Kyushu. *Japan. Am J Epidemiol*. 1995;141:305-311.
185. Figueroa JP, Morris J, Brathwaite A, et al. Risk factors for HTLV-I among heterosexual STD clinic attenders. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;9:81-88.
186. Nakano S, Ando Y, Ichijo M, et al. Search for possible routes of vertical and horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*. 1984;75:1044-1045.
187. Belec L, Georges-Courbot MC, Georges A, et al. Cervicovaginal synthesis of IgG antibodies to the immunodominant 175-199 domain of the surface glycoprotein gp46 of human T-cell leukemia virus type I. *J Med Virol*. 1996;50:42-49.
188. Zunt JR, Dezzutti CS, Montano SM, et al. Cervical shedding of human T cell lymphotropic virus type I is associated with cervicitis. *J Infect Dis*. 2002;186:1669-1672.
189. Stuver SO, Tachibana N, Okayama A, et al. Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki cohort study. *J Infect Dis*. 1993;167:57-65.
190. Larsen O, Andersson S, da Silva Z, et al. Prevalences of HTLV-1 infection and associated risk determinants in an urban population in Guinea-Bissau, West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25:157-163.
191. Kaplan JE, Khabbaz RF, Murphy EL, et al. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. The Retrovirus Epidemiology Donor Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;12:193-201.
192. Vlahov D, Khabbaz RF, Cohn S, et al. Incidence and risk factors for human T-lymphotropic virus type II seroconversion among injecting drug users in Baltimore, Maryland, U.S.A. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;9:89-96.
193. Roucoux DF, Wang B, Smith D, et al. A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II. *J Infect Dis*. 2005;191:1490-1497.
194. Chen YA, Okayama A, Lee TH, et al. Sexual transmission of human T-cell leukemia virus type I associated with the presence of anti-tax antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:1182-1186.

195. Iga M, Okayama A, Stuver S, et al. Genetic evidence of transmission of human T cell lymphotropic virus type 1 between spouses. *J Infect Dis*. 2002;185:691-695.
196. Khabbaz RF, Heneine W, Grindon A, et al. Indeterminate HTLV serologic results in U.S. blood donors: are they due to HTLV-I or HTLV-II? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5: 400-404.
197. Schreiber GB, Murphy EL, Horton JA, et al. Risk factors for human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I and -II) in blood donors: the Retrovirus Epidemiology Donor Study. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;14:263-271.
198. Khabbaz RF, Onorato IM, Cannon RO, et al. Seroprevalence of HTLV-1 and HTLV-2 among intravenous drug users and persons in clinics for sexually transmitted diseases. *N Engl J Med*. 1992;326:375-380.
199. Maloney EM, Armien B, Gracia F, et al. Risk factors for human T cell lymphotropic virus type II infection among the Guaymi Indians of Panama. *J Infect Dis*. 1999;180:876-879.
200. Okochi K, Sato H, Hinuma Y. A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox Sang*. 1984;46:245-253.
201. Kleinman S, Swanson P, Allain JP, et al. Transfusion transmission of human T-lymphotropic virus types I and II: serologic and polymerase chain reaction results in recipients identified through look-back investigations. *Transfusion*. 1993;33:14-18.
202. Sullivan MT, Williams AE, Fang CT, et al. Transmission of human T-lymphotropic virus types I and II by blood transfusion: a retrospective study of recipients of blood components (1983 through 1988). The American Red Cross HTLV-I/II Collaborative Study Group. *Arch Intern Med*. 1991;151: 2043-2048.
203. Kamihira S, Nakasima S, Oyakawa Y, et al. Transmission of human T cell lymphotropic virus type I by blood transfusion before and after mass screening of sera from seropositive donors. *Vox Sang*. 1987;52:43-44.
204. Manns A, Wilks RJ, Murphy EL, et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. *Int J Cancer*. 1992;51:886-891.
205. Cohen ND, Munoz A, Reitz BA, et al. Transmission of retroviruses by transfusion of screened blood in patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med*. 1989;320:1172-1176.
206. Feigal E, Murphy E, Vranizan K, et al. Human T cell lymphotropic virus type I and II in intravenous drug users in San Francisco: risk factors associated with seropositivity. *J Infect Dis*. 1991;164:36-42.
207. Gout O, Baulac M, Gessain A, et al. Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1990;322: 383-388.
208. Chen YC, Wang CH, Su IJ, et al. Infection of human T-cell leukemia virus type I and development of human T-cell leukemia lymphoma in patients with hematologic neoplasms: a possible linkage to blood transfusion. *Blood*. 1989;74:388-394.
209. Dekaban G, Inwood M, Waters D, et al. Absence of human T-lymphotropic virus types I and II infection in an Ontario hemophilia population. *Transfusion*. 1992;32:513-516.
210. Canavaggio M, Leckie G, Allain JP, et al. The prevalence of antibody to HTLV-I/II in United States plasma donors and in United States and French hemophiliacs. *Transfusion*. 1990;30:780-782.
211. Gonzalez-Perez MP, Munoz-Juarez L, Cardenas FC, et al. Human T-cell leukemia virus type I infection in various recipients of transplants from the same donor. *Transplantation*. 2003;75:1006-1011.
212. Manns A, Murphy EL, Wilks R, et al. Detection of early human T-cell lymphotropic virus type I antibody patterns during seroconversion among transfusion recipients. *Blood*. 1991;77:896-905.
213. Cho I, Sugimoto M, Mita S, et al. In vivo proviral burden and viral RNA expression in T cell subsets of patients with human T lymphotropic virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Am J Trop Med Hyg*. 1995;53:412-418.
214. Miyoshi I, Takehara N, Sawada T, et al. Immunoglobulin prophylaxis against HTLV-I in a rabbit model. *Leukemia*. 1992;6:24-26.
215. Kazanji M, Heraud JM, Merien F, et al. Chimeric peptide vaccine composed of B- and T-cell epitopes of human T-cell leukemia virus type 1 induces humoral and cellular immune responses and reduces the proviral load in immunized squirrel monkeys (Saimiri sciureus). *J Gen Virol*. 2006;87:1331-1337.
216. Jacobson S, Gupta A, Mattson D, et al. Immunological studies in tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol*. 1990;27:149-156.
217. Daenke S, Kermode AG, Hall SE, et al. High activated and memory cytotoxic T-cell responses to HTLV-1 in healthy carriers and patients with tropical spastic paraparesis. *Virology*. 1996;217:139-146.
218. Parker CE, Daenke S, Nightingale S, et al. Activated, HTLV-1-specific cytotoxic T-lymphocytes are found in healthy seropositives as well as in patients with tropical spastic paraparesis. *Virology*. 1992;188:628-636.
219. Hanon E, Hall S, Taylor GP, et al. Abundant Tax protein expression in CD4+ T cells infected with human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) is prevented by cytotoxic T lymphocytes. *Blood*. 2000;95:1386-1392.
220. Bieganowska K, Hollsberg P, Buckle GJ, et al. Direct analysis of viral-specific CD8+ T cells with soluble HLA-A2/Tax11-19 tetramer complexes in patients with human T cell lymphotropic virus-associated myelopathy. *J Immunol*. 1999;162:1765-1771.
221. Elovaara I, Koenig S, Brewah AY, et al. High human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-specific precursor cytotoxic T lymphocyte frequencies in patients with HTLV-1-associated neurological disease. *J Exp Med*. 1993;177:1567-1573.
222. Jacobson S, Shida H, McFarlin DE, et al. Circulating CD8+ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-I pX in patients with HTLV-I associated neurologic disease. *Nature*. 1990;348:245-248.
223. Jacobson S, Reuben JS, Streilein RD, et al. Induction of CD4+, human T lymphotropic virus type-1-specific cytotoxic T lymphocytes from patients with HAM/TSP: recognition of an immunogenic region of the gp46 envelope glycoprotein of human T lymphotropic virus type-1. *J Immunol*. 1991;146:1155-1162.
224. Bangham C, Kermode A, Hall S, et al. The cytotoxic T-lymphocyte response to HTLV-I: the main determinant of disease? *Virology*. 1996;7:41-48.
225. Kubota R, Kawanishi T, Matsubara H, et al. HTLV-I specific IFN-gamma+ CD8+ lymphocytes correlate with the proviral load in peripheral blood of infected individuals. *J Neuroimmunol*. 2000;102:208-215.
226. Jeffery KJ, Usuku K, Hall SE, et al. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:3848-3853.
227. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer*. 1989;43:250-253.
228. Orland JR, Engstrom J, Fridey J, et al. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology*. 2003;61:1588-1594.
229. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977;50:481-492.
230. Richard V, Lairmore MD, Green PL, et al. Humoral hypercalcemia of malignancy: severe combined immunodeficient/beige mouse model of adult T-cell lymphoma independent of human T-cell lymphotropic virus type-1 tax expression. *Am J Pathol*. 2001;158:2219-2228.
231. Mori N, Ejima E, Prager D. Transactivation of parathyroid hormone-related protein gene expression by human T-cell leukemia virus type I tax. *Eur J Haematol*. 1996;56:116-117.
232. Tajima K, Kuroishi T. Estimation of rate of incidence of ATL among ATLV (HTLV-I) carriers in Kyushu, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 1985;15:423-430.
233. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma: a report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol*. 1991;79:428-437.
234. Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Jamaica and its relation to adult T-cell leukemia-lymphoma. *Ann Intern Med*. 1987;106:361-368.
235. Hattori T, Uchiyama T, Toibana T, et al. Surface phenotype of Japanese adult T-cell leukemia cells characterized by monoclonal antibodies. *Blood*. 1981;58:645-647.
236. Waldmann TA, Greene WC, Sarin PS, et al. Functional and phenotypic comparison of human T cell leukemia/lymphoma virus positive adult T cell leukemia with human T cell leukemia/lymphoma virus negative Sezary leukemia, and their distinction using anti-Tac: monoclonal antibody identifying the human receptor for T cell growth factor. *J Clin Invest*. 1984;73:1711-1718.
237. Waldmann TA, White JD, Goldman CK, et al. The interleukin-2 receptor: a target for monoclonal antibody treatment of human T-cell lymphotrophic virus I-induced adult T-cell leukemia. *Blood*. 1993;82:1701-1712.
238. Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, et al. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81:2534-2537.
239. Kamihira S, Sugahara K, Tsuruda K, et al. Proviral status of HTLV-1 integrated into the host genomic DNA of adult T-cell leukemia cells. *Clin Lab Haematol*. 2005;27:235-241.
240. Ozawa T, Itoyama T, Sadamori N, et al. Rapid isolation of viral integration site reveals frequent integration of HTLV-1 into expressed loci. *J Hum Genet*. 2004;49:154-165.
241. Hanai S, Nitta T, Shoda M, et al. Integration of human T-cell leukemia virus type 1 in genes of leukemia cells of patients with adult T-cell leukemia. *Cancer Sci*. 2004;95:306-310.
242. Doi K, Wu X, Taniguchi Y, et al. Preferential selection of human T-cell leukemia virus type I provirus integration sites in leukemic versus carrier states. *Blood*. 2005;106: 1048-1053.
243. Derse D, Crise B, Li Y, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 integration target sites in the human genome: comparison with those of other retroviruses. *J Virol*. 2007;81: 6731-6741.
244. Tanaka G, Okayama A, Watanabe T, et al. The clonal expansion of human T lymphotropic virus type 1-infected T cells: a comparison between seroconverters and long-term carriers. *J Infect Dis*. 2005;191:1140-1147.
245. Ohshima K, Ohgami A, Matsuoka M, et al. Random integration of HTLV-1 provirus: increasing chromosomal instability. *Cancer Lett*. 1998;132:203-212.
246. Mortreux F, Leclercq I, Gabet AS, et al. Somatic mutation in human T-cell leukemia virus type 1 provirus and flanking cellular sequences during clonal expansion in vivo. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:367-377.
247. Tsukasaki K, Krebs J, Nagai K, et al. Comparative genomic hybridization analysis in adult T-cell leukemia/lymphoma: correlation with clinical course. *Blood*. 2001;97:3875-3881.
248. Akagi T, Ono H, Tsuchida N, et al. Aberrant expression and function of p53 in T-cells immortalized by HTLV-I Tax1. *FEBS Lett*. 1997;406:263-266.
249. Mulloy JC, Kislyakova T, Cereseto A, et al. Human T-cell lymphotropic/leukemia virus type 1 Tax abrogates p53-induced cell cycle arrest and apoptosis through its CREB/ATF functional domain. *J Virol*. 1998;72:8852-8860.
250. Reid RL, Lindholm PF, Mireskandari A, et al. Stabilization of wild-type p53 in human T-lymphocytes transformed by HTLV-I. *Oncogene*. 1993;8:3029-3036.
251. Chiari E, Lamsoul I, Lodewick J, et al. Stable ubiquitination of human T-cell leukemia virus type 1 tax is required for proteasome binding. *J Virol*. 2004;78:11823-11832.
252. Peloponese JM Jr, Iha H, Yedavalli VR, et al. Ubiquitination of human T-cell leukemia virus type 1 tax modulates its activity. *J Virol*. 2004;78:11686-11695.
253. Takeda S, Maeda M, Morikawa S, et al. Genetic and epigenetic inactivation of tax gene in adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer*. 2004;109:559-567.
254. Furukawa Y, Kubota R, Tara M, et al. Existence of escape mutant in HTLV-I tax during the development of adult T-cell leukemia. *Blood*. 2001;97:987-993.
255. Koiwa T, Hamano-Usami A, Ishida T, et al. 5′-long terminal repeat-selective CpG methylation of latent human T-cell leukemia virus type 1 provirus in vitro and in vivo. *J Virol*. 2002;76:9389-9397.
256. Taniguchi Y, Nosaka K, Yasunaga J, et al. Silencing of human T-cell leukemia virus type I gene transcription by epigenetic mechanisms. *Retrovirology*. 2005;2:64.
257. Miyazaki M, Yasunaga J, Taniguchi Y, et al. Preferential selection of human T-cell leukemia virus type 1 provirus lacking the 5′ long terminal repeat during oncogenesis. *J Virol*. 2007;81:5714-5723.
258. Tamiya S, Matsuoka M, Etoh K, et al. Two types of defective human T-lymphotropic virus type I provirus in adult T-cell leukemia. *Blood*. 1996;88:3065-3073.
259. Bunn PA Jr, Schechter GP, Jaffe E, et al. Clinical course of retrovirus-associated adult T-cell lymphoma in the United States. *N Engl J Med*. 1983;309:257-264.
260. Newton RC, Limpuangthip P, Greenberg S, et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a carrier of HTLV-I virus with evidence of selective immunosuppression. *Am J Med*. 1992;92:202-208.
261. Nakada K, Yamaguchi K, Furugen S, et al. Monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA in patients with strongyloidiasis. *Int J Cancer*. 1987;40:145-148.
262. Sato Y, Shiroma Y. Concurrent infections with *Strongyloides* and T-cell leukemia virus and their possible effect on immune responses of host. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989;52: 214-224.
263. Ratner L, Grant C, Zimmerman B, et al. Effect of treatment of *Strongyloides* infection on HTLV-1 expression in a patient with adult T-cell leukemia. *Am J Hematol*. 2007;82:929-931.
264. Miyoshi I, Takemoto S, Taguchi H, et al. Adult T-cell leukemia with cyclic neutropenia in a seronegative patient carrying only the tax gene of HTLV-I. *Am J Hematol*. 2002;71:137-138.
265. Arisawa K, Sobue T, Yoshimi I, et al. Human T-lymphotropic virus type-I infection, survival and cancer risk in southwestern Japan: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control*. 2003;14:889-896.
266. Asou N, Kumagai T, Uekihara S, et al. HTLV-I seroprevalence in patients with malignancy. *Cancer*. 1986;58:903-907.
267. Kozuru M, Uike N, Muta K, et al. High occurrence of primary malignant neoplasms in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma, their siblings, and their mothers. *Cancer*. 1996;78: 1119-1124.
268. Matsumoto S, Yamasaki K, Tsuji K, et al. Human T lymphotropic virus type 1 infection and gastric cancer development in Japan. *J Infect Dis*. 2008;198:10-15.
269. Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity [letter]. *Lancet*. 1986;1:1031-1032.
270. Akizuki S, Setoguchi M, Nakazato O, et al. An autopsy case of human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Hum Pathol*. 1988;19:988-990.
271. Bhigjee AI, Wiley CA, Waschsman W, et al. HTLV-I-associated myelopathy: clinicopathologic correlation with localization of provirus to spinal cord. *Neurology*. 1991;41:1990-1992.
272. Ohama E, Horikawa Y, Shimizu T, et al. Demyelination and remyelination in spinal cord lesions of human lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Acta Neuropathol*. 1990;81:78-83.
273. Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1985;2:407-410.
274. Osame M, Janssen R, Kubota H, et al. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. *Ann Neurol*. 1990;28:50-56.
275. McFarlin DE. Neurological disorders related to HTLV-I and HTLV-II. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6:640-644.
276. Kramer A, Maloney EM, Morgan OS, et al. Risk factors and cofactors for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica. *Am J Epidemiol*. 1995;142:1212-1220.
277. Vernant JC, Maurs L, Gessain A, et al. Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type I: a clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol*. 1987;21:123-130.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

278. Osame M, Matsumoto M, Usuku K, et al. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemialike cells. *Ann Neurol*. 1987;21:117-122.
279. Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med*. 1992;117:933-946.
280. Shibasaki H, Endo C, Kuroda Y, et al. Clinical picture of HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci*. 1988;87:15-24.
281. Roman GC, Roman LN. Tropical spastic paraparesis: a clinical study of 50 patients from Tumaco (Colombia) and review of the worldwide features of the syndrome. *J Neurol Sci*. 1988;87:121-138.
282. Gout O, Gessain A, Bolgert F, et al. Chronic myelopathies associated with human T-lymphotropic virus type I: a clinical, serologic, and immunovirologic study of ten patients in France. *Arch Neurol*. 1989;46:255-260.
283. Levin MC, Lehky TJ, Flerlage AN, et al. Immunologic analysis of a spinal cord-biopsy specimen from a patient with human T-cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *N Engl J Med*. 1997;336:839-845.
284. Tournier-Lasserve E, Gout O, Gessain A, et al. HTLV-I, brain abnormalities on magnetic resonance imaging, and relation with multiple sclerosis. *Lancet*. 1987;2:49-50.
285. Moore GR, Traugott U, Scheinberg LC, et al. Tropical spastic paraparesis: a model of virus-induced, cytotoxic T-cell-mediated demyelination? *Ann Neurol*. 1989;26:523-530.
286. Koenig S, Woods RM, Brewah YA, et al. Characterization of MHC class I restricted cytotoxic T cell responses to tax in HTLV-1 infected patients with neurologic disease. *J Immunol*. 1993;151:3874-3883.
287. Hollsberg P, Hafler DA. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. *N Engl J Med*. 1993;328:1173-1182.
288. Levin MC, Lee SM, Kalume F, et al. Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. *Nat Med*. 2002;8:509-513.
289. Cavrois M, Gessain A, Wain-Hobson S, et al. Proliferation of HTLV-1 infected circulating cells in vivo in all asymptomatic carriers and patients with TSP/HAM. *Oncogene*. 1996;12:2419-2423.
290. Leite AC, Mendonca GA, Serpa MJ, et al. Neurological manifestations in HTLV-I-infected blood donors. *J Neurol Sci*. 2003;214:49-56.
291. Shimazaki R, Ueyama H, Mori T, et al. Chronic sensory neuronopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection. *J Neurol Sci*. 2002;194:55-58.
292. Leite AC, Silva MT, Alamy AH, et al. Peripheral neuropathy in HTLV-I infected individuals without tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy. *J Neurol*. 2004;251:877-881.
293. Morgan DJ, Caskey MF, Abbehusen C, et al. Brain magnetic resonance imaging white matter lesions are frequent in HTLV-I carriers and do not discriminate from HAM/TSP. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:1499-1504.
294. Murphy EL, Wang B, Sacher RA, et al. Respiratory and urinary tract infections, arthritis, and asthma associated with HTLV-I and HTLV-II infection. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:109-116.
295. Rocha PN, Rehem AP, Santana JF, et al. The cause of urinary symptoms among human T lymphotropic virus type I (HLTV-I) infected patients: a cross sectional study. *BMC Infect Dis*. 2007;7:15.
296. Castro NM, Rodrigues W Jr, Freitas DM, et al. Urinary symptoms associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection: evidence of urinary manifestations in large group of HTLV-I carriers. *Urology*. 2007;69:813-818.
297. Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, et al. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:365-371.
298. Castro N, Oliveira P, Freitas D, et al. Erectile dysfunction and HTLV-I infection: a silent problem. *Int J Impot Res*. 2005;17:364-369.
299. Silva MT, Leite AC, Alamy AH, et al. ALS syndrome in HTLV-I infection. *Neurology*. 2005;65:1332-1333.
300. Silva MT, Mattos P, Alfano A, et al. Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1085-1089.
301. Sawa H, Nagashima T, Nagashima K, et al. Clinicopathological and virological analyses of familial human T-lymphotropic virus type I-associated polyneuropathy. *J Neurovirol*. 2005;11:199-207.
302. Arakawa K, Umezaki H, Noda S, et al. Chronic polyradiculoneuropathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:358-359.
303. Douen AG, Pringle CE, Guberman A. Human T-cell lymphotropic virus type 1 myositis, peripheral neuropathy, and cerebral white matter lesions in the absence of spastic paraparesis. *Arch Neurol*. 1997;54:896-900.
304. Araujo AQ, Silva MT. The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol*. 2006;5(12):1068-1076.
305. Morgan OS, Rodgers-Johnson PE, Gibbs WN, et al. Abnormal peripheral lymphocytes in tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1987;2:403-404.
306. Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Mora C, et al. HTLV-I and polymyositis in Jamaica. *Lancet*. 1989;2:1184-1187.
307. Nishioka K, Maruyama I, Sato K, et al. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet*. 1989;1:441.
308. Mochizuki M, Tajima K, Watanabe T, et al. Human T lymphotropic virus type 1 uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1994;78:149-154.
309. Ohba N, Matsumoto M, Sameshima M, et al. Ocular manifestations in patients infected with human T-lymphotropic virus type I. *Jpn J Ophthalmol*. 1989;33:1-12.
310. Sagawa K, Mochizuki M, Masuoka K, et al. Immunopathological mechanisms of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) uveitis: detection of HTLV-I-infected T cells in the eye and their constitutive cytokine production. *J Clin Invest*. 1995;95:852-858.
311. Sugimoto M, Nakashima H, Matsumoto M, et al. Pulmonary involvement in patients with HTLV-I-associated myelopathy: increased soluble IL-2 receptors in bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:1329-1335.
312. Mita S, Sugimoto M, Nakamura M, et al. Increased human T lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) proviral DNA in peripheral blood mononuclear cells and bronchoalveolar lavage cells from Japanese patients with HTLV-1-associated myelopathy. *Am J Trop Med Hyg*. 1993;48:170-177.
313. Robinson RD, Lindo JF, Neva FA, et al. Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type I infections in Jamaica. *J Infect Dis*. 1994;169:692-696.
314. Nakada K, Kohakura M, Komoda H, et al. High incidence of HTLV antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis*. *Lancet*. 1984;1:633.
315. Ho GY, Nelson K, Nomura AM, et al. Markers of health status in an HTLV-I-positive cohort. *Am J Epidemiol*. 1992;136:1349-1357.
316. Bartman MT, Kaidarova Z, Hirschkorn D, et al. Long-term increases in lymphocytes and platelets in human T-lymphotropic virus type II infection. *Blood*. 2008;112:3995-4002.
317. LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, et al. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet*. 1990;336:1345-1346.
318. Daisley H, Charles W, Suite M. Crusted (Norwegian) scabies as a pre-diagnostic indicator for HTLV-1 infection. *Trans Royal Soc Trop Med Hygiene*. 1993;87:295.
319. Blank A, Herrera M, Lourido MA, et al. Infective dermatitis in Colombia. *Lancet*. 1995;346:710.
320. Mahe A, Chollet-Martin S, Gessain A. HTLV-I-associated infective dermatitis. *Lancet*. 1999;354:1386.
321. Oliveira MS, Fraga AG, Torrado E, et al. Infection with *Mycobacterium ulcerans* induces persistent inflammatory responses in mice. *Infect Immun*. 2005;73:6299-6310.
322. Mahe A, Meertens L, Ly F, et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type 1-associated infective dermatitis in Africa: a report of five cases from Senegal. *Br J Dermatol*. 2004;150:958-965.
323. Tsukasaki K, Yamada Y, Ikeda S, et al. Infective dermatitis among patients with ATL in Japan. *Int J Cancer*. 1994;57:293.
324. Hanchard B, LaGrenade L, Carberry C, et al. Childhood infective dermatitis evolving into adult T-cell leukaemia after 17 years. *Lancet*. 1991;338:1593-1594.
325. Beilke MA, Theall KP, O'Brien M, et al. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfected with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin Infect Dis*. 2004;39:256-263.
326. Page JB, Lai S, Chitwood DD, et al. HTLV-I/II seropositivity and death from AIDS among HIV-1 seropositive intravenous drug users. *Lancet*. 1990;335:1439-1441.
327. Schechter M, Harrison LH, Halsey NA, et al. Coinfection with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV in Brazil. Impact on markers of HIV disease progression. *JAMA*. 1994;271:353-357.
328. Gotuzzo E, Escamilla J, Phillips IA, et al. The impact of human T-lymphotrophic virus type I/II infection on the prognosis of sexually acquired cases of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 1992;152:1429-1432.
329. Harrison LH, Quinn TC, Schechter M. Human T cell lymphotropic virus type I does not increase human immunodeficiency virus viral load in vivo. *J Infect Dis*. 1997;175:438-440.
330. Beilke MA, Traina-Dorge VL, Sirois M, et al. Relationship between human T lymphotropic virus (HTLV) type 1/2 viral burden and clinical and treatment parameters among patients with HIV type 1 and HTLV-1/2 coinfection. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1229-1234.
331. Pagliuca A, Williams H, Salisbury J, et al. Prodromal cutaneous lesions in adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Lancet*. 1990;335:733-734.
332. Fantry L, De Jonge E, Auwaerter PG, et al. Immunodeficiency and elevated CD4 T lymphocyte counts in two patients coinfected with human immunodeficiency virus and human lymphotropic virus type I. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1466-1468.
333. Casoli C, Pilotti E, Bertazzoni U. Molecular and cellular interactions of HIV-1/HTLV coinfection and impact on AIDS progression. *AIDS Rev*. 2007;9:140-149.
334. Harrison LH, Schechter M. Coinfection with HTLV-I and HIV: increase in HTLV-I-related outcomes but not accelerated HIV disease progression? *AIDS Patient Care STDs*. 1998;12:619-623.
335. Murphy EL, Fridey J, Smith JW, et al. HTLV-associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II-infected blood donors: the REDS investigators. *Neurology*. 1997;48:315-320.
336. Hjelle B, Appenzeller O, Mills R, et al. Chronic neurodegenerative disease associated with HTLV-II infection. *Lancet*. 1992;339:645-646.
337. Bhagavati S, Ehrlich G, Kula RW, et al. Detection of human T-cell lymphoma/leukemia virus type I DNA and antigen in spinal fluid and blood of patients with chronic progressive myelopathy. *N Engl J Med*. 1988;318:1141-1147.
338. Black FL, Biggar RJ, Lal RB, et al. Twenty-five years of HTLV type II follow-up with a possible case of tropical spastic paraparesis in the Kayapo, a Brazilian Indian tribe. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996;12:1623-1627.
339. Lehky TJ, Flerlage N, Katz D, et al. Human T-cell lymphotropic virus type II-associated myelopathy: clinical and immunologic profiles. *Ann Neurol*. 1996;40:714-723.
340. Toro C, Blanco F, Garcia-Gasco P, et al. Human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in an HIV-positive patient coinfected with human T lymphotropic virus type 2 following initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2007;45:e118-e120.
341. Harrington WJ Jr, Sheremata W, Hjelle B, et al. Spastic ataxia associated with human T-cell lymphotropic virus type II infection. *Ann Neurol*. 1993;33:411-414.
342. Sheremata WA, Harrington WJ Jr, Bradshaw PA, et al. Association of "(tropical) ataxic neuropathy" with HTLV-II. *Virus Res*. 1993;29:71-77.
343. Jacobson S, Lehky T, Nishimura M, et al. Isolation of HTLV-II from a patient with chronic, progressive neurological disease clinically indistinguishable from HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol*. 1993;33:392-396.
344. Biglione MM, Pizarro M, Salomon HE, et al. A possible case of myelopathy/tropical spastic paraparesis in an Argentinian woman with human T lymphocyte virus type II. *Clin Infect Dis*. 2003;37:456-458.
345. Dooneief G, Marlink R, Bell K, et al. Neurologic consequences of HTLV-II infection in injection-drug users. *Neurology*. 1996;46:1556-1560.
346. Zehender G, De Maddalena C, Osio M, et al. High prevalence of human T cell lymphotropic virus type II infection in patients affected by human immunodeficiency virus type 1-associated predominantly sensory polyneuropathy. *J Infect Dis*. 1995;172:1595-1598.
347. Zehender G, Colasante C, Santambrogio S, et al. Increased risk of developing peripheral neuropathy in patients coinfected with HIV-1 and HTLV-2. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:440-447.
348. Berger JR, Svenningsson A, Raffanti S, et al. Tropical spastic paraparesis-like illness occurring in a patient dually infected with HIV-1 and HTLV-II. *Neurology*. 1991;41:85-87.
349. Castillo LC, Gracia F, Roman GC, et al. Spinocerebellar syndrome in patients infected with human T-lymphotropic virus types I and II (HTLV-I/HTLV-II): report of 3 cases from Panama. *Acta Neurol Scand*. 2000;101:405-412.
350. Rosenblatt JD, Golde DW, Wachsman W, et al. A second isolate of HTLV-II associated with atypical hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 1986;315:372-377.
351. Loughran TP Jr, Coyle T, Sherman MP, et al. Detection of human T-cell leukemia/lymphoma virus, type II, in a patient with large granular lymphocyte leukemia. *Blood*. 1992;80:1116-1119.
352. Zucker-Franklin D, Hooper WC, Evatt BL. Human lymphotropic retroviruses associated with mycosis fungoides: evidence that human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) as well as HTLV-I may play a role in the disease. *Blood*. 1992;80:1537-1545.
353. Modahl LE, Young KC, Varney KF, et al. Are HTLV-II-seropositive injection drug users at increased risk of bacterial pneumonia, abscess, and lymphadenopathy? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;16:169-175.
354. Orland JR, Wang B, Wright DJ, et al. Increased mortality associated with HTLV-II infection in blood donors: a prospective cohort study. *Retrovirology*. 2004;1:4.
355. Ciancianaini P, Magnani G, Barchi E, et al. Serological and clinical follow-up of an Italian IVDU cohort of HTLV-II/HIV-1 co-infected patients. Evidence of direct relationship between CD4 count and HTLV-II proviral load. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001;17:2001. S-70.
356. Turci M, Pilotti E, Ronzi P, et al. Coinfection with HIV-1 and human T-cell lymphotropic virus type II in intravenous drug users is associated with delayed progression to AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:100-106.
357. Matsushita S, Mitsuya H, Reitz MS, et al. Pharmacological inhibition of in vitro infectivity of human T lymphotropic virus type I. *J Clin Invest*. 1987;80:394-400.
358. Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, et al. Zidovudine plus lamivudine in human T-lymphotropic virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology*. 2006;3:63.
359. Murphy EL, Grant RM, Kropp J, et al. Increased human T-lymphotropic virus type II proviral load following highly active retroviral therapy in HIV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:655-656.
360. Guiltinan AM, Murphy EL, Horton JA, et al. Psychological distress in blood donors notified of HTLV-I/II infection. Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion*. 1998;38:1056-1062.
361. Tsukasaki K, Ikeda S, Murata K, et al. Characteristics of chemotherapy-induced clinical remission in long survivors with aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res*. 1993;17:157-166.
362. Taguchi H, Kinoshita KI, Takatsuki K, et al. An intensive chemotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma: CHOP followed by etoposide, vindesine, ranimustine, and mitoxantrone with granulocyte colony-stimulating factor support. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;12:182-186.
363. Bazarbachi A, Ghez D, Lepelletier Y, et al. New therapeutic approaches for adult T-cell leukaemia. *Lancet Oncol*. 2004;5:664-672.

364. Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, et al. Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia lymphoma: response and outcome in 15 patients. *Br J Haematol*. 2001;113:779-784.
365. Ezaki K, Hirano M, Ohno R, et al. A combination trial of human lymphoblastoid interferon and bestrabucil (KM2210) for adult T-cell leukemia-lymphoma. *Cancer*. 1991;68:695-698.
366. Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med*. 1995;332:1744-1748.
367. Bazarbachi A, Nasr R, El-Sabban ME, et al. Evidence against a direct cytotoxic effect of alpha interferon and zidovudine in HTLV-I associated adult T cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2000;14:716-721.
368. Matutes E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *J Clin Pathol*. 2007;60:1373-1377.
369. Tajima K, Amakawa R, Uehira K, et al. Adult T-cell leukemia successfully treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol*. 2000;71:290-293.
370. Waldmann TA, White JD, Carrasquillo JA, et al. Radioimmunotherapy of interleukin-2R alpha-expressing adult T-cell leukemia with Yttrium-90-labeled anti-Tac. *Blood*. 1995;86:4063-4075.
371. Dbaibo GS, Kfoury Y, Darwiche N, et al. Arsenic trioxide induces accumulation of cytotoxic levels of ceramide in acute promyelocytic leukemia and adult T-cell leukemia/lymphoma cells through de novo ceramide synthesis and inhibition of glucosylceramide synthase activity. *Haematologica*. 2007;92:753-762.
372. Matsuo H, Nakamura T, Tsujihata M, et al. Plasmapheresis in treatment of human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy. *Lancet*. 1988;2:1109-1113.
373. Matsuo H, Nakamura T, Shibayama K, et al. Long-term follow-up of immunomodulation in treatment of HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet*. 1989;1:790.
374. Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology*. 1996;46:1016-1021.
375. Shibayama K, Nakamura T, Nagasato K, et al. Interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy studies of clinical and immunological aspects. *J Neurol Sci*. 1991;106:186-192.
376. Oh U, Yamano Y, Mora CA, et al. Interferon-beta1a therapy in human T-lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *Ann Neurol*. 2005;57:526-534.
377. Harrington WJ, Sheremata WA, Snodgrass SR, et al. Tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM): treatment with an anabolic steroid danazol. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1991;7:1031-1034.
378. Gout O, Gessain A, Iba-Zizen M, et al. The effect of zidovudine on chronic myelopathy associated with HTLV-1. *J Neurol*. 1991;238:108-109.
379. Sheremata WA, Benedict D, Squilacote DC, et al. High-dose zidovudine induction in HTLV-I-associated myelopathy: safety and possible efficacy. *Neurology*. 1993;43:2125-2129.
380. Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II). Centers for Disease Control and Prevention and the U.S.P.H.S. Working Group. *Ann Intern Med*. 1993;118:448-454.
381. Kazanji M, Tartaglia J, Franchini G, et al. Immunogenicity and protective efficacy of recombinant human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 NYVAC and naked DNA vaccine candidates in squirrel monkeys (Saimiri sciureus). *J Virol*. 2001;75:5939-5948.
382. de The G, Bomford R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993;9:381-386.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

169

Virus de la inmunodeficiencia humana

MARVIN S. REITZJR. | ROBERT C. GALLO

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) y su estadio final, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), es el mayor desafío de salud pública de los tiempos modernos, con más de 25 millones de personas que ya han fallecido y 30-40 millones que viven con VIH/SIDA, la mayoría de las cuales no tienen acceso al tratamiento. El SIDA se identificó por primera vez en Estados Unidos en 1981, tras comunicarse infecciones oportunistas inexplicadas, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y el sarcoma de Kaposi (SK), en varones homosexuales de Nueva York y San Francisco[1-3]. Basándose en sus características epidemiológicas, la asociación con la pérdida de linfocitos $CD4^+$ e inmunosupresión, y su probable causa infecciosa, se propuso la existencia de un nuevo retrovirus humano como agente causal. El campo de la retrovirología había avanzado de forma llamativa justo una década antes, con la descripción de la transcriptasa inversa (RT por su sigla en inglés) y con el descubrimiento de los virus linfotrópicos T humanos de los tipos I y II (HTLV-I y HTLV-II), los primeros dos retrovirus humanos conocidos en 1979 y 1981 (publicados en 1980 y 1982, respectivamente)[4,5]. El descubrimiento de la interleucina-2, o factor de crecimiento de los linfocitos T[6,7], permitió el cultivo de los linfocitos T sanguíneos en los casos iniciales de SIDA; hacia 1984, la detección, aislamiento y propagación del VIH-1, el tercer retrovirus humano[8-12], había permitido el desarrollo de una prueba diagnóstica, un conocimiento cada vez más detallado de la biología molecular del virus y, lo más destacado, la introducción de una base racional para el tratamiento antiviral[13]. Tras un período prolongado de investigación floreciente, las nuevas combinaciones terapéuticas (inhibidores de la RT y de la proteasa), junto con la capacidad de medir el ARN viral circulante y la resistencia a los fármacos, han permitido una drástica mejoría de la evolución clínica de las personas lo bastante afortunadas como para tener acceso al tratamiento. Más recientemente, ha comenzado a disponerse de inhibidores de la fusión del virus con las células, de la entrada del virus en la célula huésped, y de la integración del ADN viral en el ADN cromosómico del huésped. En un breve período de tiempo, los avances tecnológicos han permitido una comprensión más precisa de la dinámica viral y del proceso de la enfermedad, centrando la atención en la replicación viral, las respuestas inmunitarias del huésped y la dinámica de los linfocitos T, a la vez que se confirma y perfila el papel causal del virus. Igual de drástico ha sido el esclarecimiento de cómo el VIH entra en las células, usando la molécula CD4 y un receptor de las quimiocinas como sistema de receptor doble, así como la cartografía de la estructura tridimensional de la proteína de la envoltura viral. La retrovirología actual se encuentra en gran parte dedicada al estudio del VIH-1 y de las enfermedades asociadas al mismo. La biología molecular y celular de este virus se comprende en la actualidad mejor que la de cualquier otro virus de la historia de la virología. La investigación acerca del VIH ha demostrado que es posible una terapia antiviral racional, indicando así el camino hacia el tratamiento de otras enfermedades virales. Aunque esta información todavía ha de traducirse por completo en unos mayores progresos en las áreas de la prevención, tratamiento, vacunas y reconstitución inmunitaria para la mayor parte del mundo en vías de desarrollo, donde se produce la mayor transmisión del VIH, el Presidential Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) y otros programas han facilitado en gran medida la instauración de terapias eficaces en muchas partes de África.

Los virus son parásitos celulares obligados y cada faceta del virus es en cierto modo relevante para las relaciones entre virus y huésped. En este capítulo se perfilan el ciclo replicativo, la biología molecular y celular, la estructura y la regulación del VIH-1 y se incluyen algunos comentarios sobre la patogenia y el pronóstico de la infección. Aunque la división del capítulo en secciones es útil para organizar la información que se presenta, en realidad estos temas no pueden separarse entre sí; desde las perspectivas tanto del virus como del huésped, el proceso de infección constituye una serie continua de interacciones relacionadas.

Origen y clasificación de los retrovirus humanos

El conocimiento actual sitúa a las infecciones retrovirales humanas como zoonosis que se originaron a partir de fenómenos de salto entre especies de primates al ser humano. En el caso del VIH-1 y del VIH-2, esto se produjo en África Central y Occidental, probablemente en múltiples ocasiones, siendo la más reciente la que más relevancia epidémica ha conllevado. El virus de la inmunodeficiencia de los simios que afecta a los chimpancés (VIS_{cpz}) es el precursor inmediato del VIH-1[14]. En la actualidad, parece probable que se produjeran fenómenos de similares salto entre especies entre determinados tipos de monos y chimpancés[15].

Los retrovirus se han clasificado en función de varias características biológicas diferentes en al menos siete géneros. Los retrovirus oncogénicos existen en todas las clases de vertebrados. Ellerman y Bang (1908)[16] y Peyton Rous (1911) aislaron el primer agente infeccioso que producía cáncer en los pollos[17]. Estos autores se encontraban muy adelantados a su tiempo y los sistemas biológicos para cultivar y estudiar estos virus aún no se habían descrito. Peyton Rous recibió al final el premio Nobel en 1966 por sus investigaciones. El trabajo pionero de Ludwig Gross en la década de 1950 estimuló un renovado interés al demostrar que los virus oncogénicos podían producir tumores en mamíferos[18], pero en las 3 décadas siguientes la mayoría de científicos consideraron como dogma que los retrovirus humanos no existían. Ahora se sabe que los retrovirus patógenos humanos incluyen los lentivirus (VIH-1 y 2) y los oncovirus (HTLV-I y II). Los retrovirus humanos endógenos están presentes en la línea germinal humana, tienen a menudo una replicación defectiva y aún no se ha demostrado que causen ninguna enfermedad.

Como estrategia de replicación, los retrovirus utilizan la transcripción inversa del ARN viral a un ADN lineal bicatenario, con la integración posterior en el genoma del huésped. La enzima característica empleada para este proceso, una ADN polimerasa dependiente de ARN que invierte el flujo de la información genética, se denomina transcriptasa inversa. El descubrimiento de esta enzima alteró el «dogma central» de la biología molecular, que suponía que la información genética debe fluir necesariamente del ADN al ARN[19,20], y ayudó a iniciar la era moderna de la biología molecular. Esta enzima es propensa a los errores; con el recambio masivo de viriones en el huésped infectado, estos errores se acumulan en el ADN viral, y son responsables de la mutabilidad relativamente elevada del VIH-1. Por tanto, el ciclo replicativo de los retrovirus consta de dos formas, un provirus de ADN y un virión infeccioso que contiene ARN.

El descubrimiento del HTLV-I y su asociación etiológica, primero con la leucemia T del adulto (un linfoma T agresivo[21-23]) y después con una enfermedad neurológica (la paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada al HTLV-I[24]), fueron acontecimientos fundamentales para la medicina moderna. Aunque existe una variación relativamente escasa entre las cepas del HTLV-I, el HTLV-II (el segundo retrovirus humano) sólo muestra un 50% de identidad con el HTLV-I a nivel genómico[4]. De forma similar, el VIH-2 (el cuarto retrovirus humano) fue identificado como una variante serológica del VIH-1 (el tercer retrovirus humano) y se aisló de pacientes procedentes de África Occidental[25,26]. Algunos tipos de VIS (virus de la inmunodeficiencia de los simios) se encuentran tan estrechamente relacionados con el VIH-2 que podrían formar un continuum solapado con ancestros

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

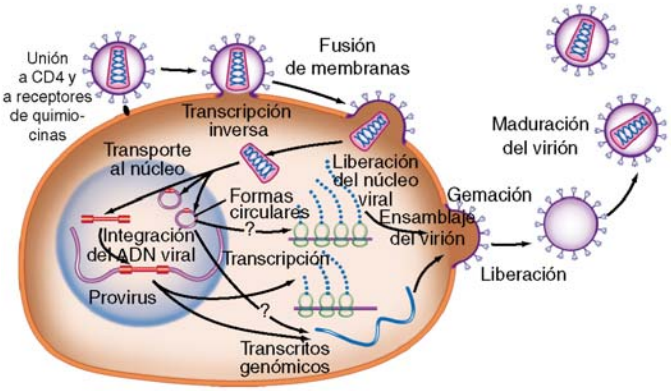


Figura 169-1 **Ciclo replicativo del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).**

comunes recientes. Se sabe que el VIH-2 infecta a varias especies de monos, incluido el mangabeye gris (su huésped natural), y se sabe que el VIS se ha transmitido, aunque en raras ocasiones, a trabajadores de laboratorio. El VIS e híbridos de VIS/VIH (VISH) se han utilizado ampliamente para estudiar modelos animales de inmunodeficiencia. Otras especies, incluidos los gatos (virus de la leucemia felina [VLFe] y el virus de la inmunodeficiencia felina [VIF]) y el ganado bovino (virus de la leucemia bovina [VLB] y virus de la inmunodeficiencia bovina [VIB]), albergan retrovirus análogos a los del ser humano y de algunos primates africanos. Los retrovirus relacionados con el VIH, denominados lentirretrovirus, también incluyen los virus de los ungulados, el virus del maedi-visna de las ovejas, el virus de la artritis-encefalitis caprina y el virus de la anemia infecciosa equina.

Como virus ARN que son, los retrovirus tienen la ventaja de cara a su supervivencia de una gran diversidad genética. Al ser virus que pasan por una fase intermedia de ADN en su ciclo de replicación, también poseen la ventaja de la latencia, al igual que otros muchos virus de ADN, pero aún más, porque el ADN del provirus se integra en el ADN cromosómico de la célula infectada. Gracias a que son virus con tropismo por los linfocitos T $CD4^+$ y los macrófagos, el VIH también tiene la ventaja de reducir la eficacia de la respuesta inmunitaria del huésped.

Los retrovirus suelen tener un diámetro de 100 nm y contienen dos cadenas de ARN monocatenario, lo que permite la recombinación entre ellas (fig. 169-1). El genoma típico tiene alrededor de 10 kilobases (kb) o menos de tamaño y contiene tres genes estructurales principales, *gag, pol* y *env*. El VIH-1 también contiene varios genes adicionales; estos genes «extra» fueron descritos inicialmente en el HTLV-I. En ambos virus, algunos de estos genes extra son esenciales para la replicación viral, mientras que otros pueden modular interacciones del virus con su huésped. En la Figura 169-2 se esquematiza la composición genómica del VIH-1 y del HTLV-I.

Transmisión viral y ciclo replicativo

BIOLOGÍA DE LA TRANSMISIÓN

El ciclo de la infección por el VIH puede describirse tanto a nivel molecular en una célula única como a nivel del organismo huésped infectado, con un «enjambre» de especies virales estrechamente relacionadas. Múltiples variables, incluida la vía de exposición, la dosis, el contexto inmunogenético y las infecciones concomitantes influyen en la probabilidad de transmisión. Los fenómenos biológicos que se producen durante la exposición e infección eficaz del huésped se han esclarecido tan sólo en parte. Las formas más frecuentes de infección son la transmisión sexual a través de la mucosa genital o colónica, la exposición a otros líquidos infectados, como la sangre o los hemoderivados, la transmisión de madre al hijo y, en ocasiones, la exposición laboral accidental. Los virus trasmitidos suelen emplear la interacción de la glucoproteína viral gp120 con el receptor celular CD4 y con el receptor de quimiocinas CCR5 para conseguir entrar en la célula, lo que selecciona las variantes *no formadoras de sincitios* que muestran tropismo por los macrófagos. Estos hallazgos explican por qué las personas que carecen de un receptor CCR5 funcional son relativamente resistentes a la infección transmitida por vía sexual. Las cepas sin tropismo hacia los macrófagos, también denominadas *inductoras de sincitios* (IS), suelen observarse en las fases tardías de la infección. Estas cepas utilizan otro receptor de quimiocinas, el CXCR4, para facilitar la entrada y, aparentemente, no se transmiten con facilidad de forma interpersonal. En un modelo de infección aguda en el macaco, las primeras dianas celulares de la inoculación intravaginal del virus son las células de Langerhans (células dendríticas tisulares de la lámina propia) que después se fusionan con los linfocitos. Sin embargo, se ha descrito también la infección directa de los linfocitos T. Se pueden encontrar células infectadas en los ganglios linfáticos eferentes en 2 días y en plasma en 5 días[27].

En las personas infectadas por el VIH, existe un aumento rápido del grado de viremia plasmática en días, con títulos virales elevados y una diseminación amplia, dirigida probablemente a los órganos linfoides y el sistema nervioso central (SNC). Este estadio agudo de la infección por el VIH se manifiesta a veces en forma de enfermedad transitoria sintomática caracterizada por un exantema maculopapular y síntomas seudogripales. Esta fase se sigue de una reducción marcada de los virus hasta llegar a unos niveles de equilibrio estacionario, debido probablemente a unas respuestas celulares antivirales intensas. Es probable que la respuesta inmunitaria sea la responsable del síndrome agudo seudomononucleósico que se ve en alrededor de la mitad de los pacientes. Inicialmente, quizá a las horas de la infección, se pueden producir al menos tres quimiocinas inhibidoras del VIH (sobre todo las quimiocinas MIP-1α, MIP-1β y RANTES [regulada por activación, expresada y secretada por linfocitos T normales]). Al igual que sucede con muchas infecciones por virus que establecen un cuadro crónico, esta respuesta es, al menos, parcialmente eficaz para controlar la replicación. Los niveles de linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos frente al VIH-1 se correlacionan inversamente con los niveles plasmáticos de ARN viral[28]. Unos niveles elevados de LTC potentes dirigidos frente a la proteína viral Env y los factores solubles producidos por estas células en etapas precoces de la infección pueden correlacionarse con la reducción de los niveles virales, incluso antes de que puedan detectarse anticuerpos neutralizantes[29].

En los primeros 120 días tras la infección, se observa una gran variabilidad de los niveles plasmáticos de ARN viral. Unos 3-6 meses tras la infección, los niveles virales alcanzan una situación de equilibrio estacionario temporal con viremia estable, denominado a menudo *punto de ajuste viral*. Este nivel se correlaciona estrechamente con la progresión posterior de la enfermedad, ya que un nivel viral más bajo en estado de equilibrio se correlaciona con una progresión más lenta. Por tanto, al principio de la evolución de la infección, se ha determinado que las interacciones entre virus y huésped son predictivas de la evolución posterior de la enfermedad[30].

Se ha demostrado que las intervenciones dirigidas a controlar la infección durante este período inicial permiten reducir el riesgo de infección en trabajadores sanitarios tras la exposición a pinchazos de agujas[31]. El tratamiento de las madres infectadas y los recién nacidos expuestos también ha demostrado tener un efecto drástico para reducir la incidencia de transmisión maternofetal. La teoría en la que se basa la profilaxis antirretroviral tras una exposición sexual es plausible desde el punto de vista biológico, pero en la actualidad se carece de pruebas directas de su eficacia en estudios controlados[32].

CICLO REPLICATIVO

El ciclo replicativo del VIH-1 puede considerarse en dos fases distintas (v. fig. 169-1). Los fenómenos tempranos iniciales son la unión del virus a la célula, la entrada en el citoplasma, la trascripción inversa, la entrada en el núcleo y la integración del ADN bicatenario (el provirus). La segunda fase se produce a lo largo de la vida de la célula infectada a medida que las proteínas celulares y virales regulan la producción de proteínas virales y de nuevos viriones infectivos.

La infección comienza con la unión de la proteína de superficie gp120 Env del virión a la molécula CD4 que se encuentra en algunos linfocitos T, macrófagos y células de la microglía. Tanto el VIS como el VIH-2 también emplean esta molécula. El CD4 fue identificado

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inicialmente como receptor viral en varios estudios que demuestran la susceptibilidad de las células que tienen CD4 a la infección y la capacidad de bloquear la infección mediante anticuerpos monoclonales anti-CD4 en cultivo. La transfección de células humanas $CD4^-$HeLa con ADN de CD4 las hace permisivas a la infección[33]. Varios experimentos realizados con éxito in vitro, en los que se bloqueó esta interacción mediante CD4 soluble y en los que se utilizaron cepas virales de laboratorio adaptadas a líneas celulares, llevaron a emprender intentos terapéuticos utilizando inmunoglobulinas anti-CD4, que no fueron eficaces. En estudios posteriores, se ha demostrado que las cepas primarias no son sensibles al CD4 soluble y subrayaron la necesidad de utilizar cepas primarias más que cepas adaptadas en el laboratorio para el estudio de las interacciones entre virus y huésped.

Los experimentos iniciales demostraron que, al igual que en el caso de otros lentivirus, los macrófagos también podían infectarse por el VIH, pero las cepas diferían en su capacidad de infectar líneas de linfocitos T o monocitos[34]. La unión a CD4 no es suficiente para que el VIH entre en las células humanas o no humanas, y el hecho de que pequeños cambios en el bucle V3 de la gp120 de la envoltura (v. más adelante) puedan determinar el tropismo del virus tanto hacia los macrófagos como hacia las líneas de linfocitos T sugirió la presencia de un segundo receptor. La primera clave significativa para la base de este tropismo fue el hallazgo inesperado de que un grupo de quimiocinas (RANTES, MIP-1α y MIP-1β), pequeñas proteínas extracelulares producidas de forma natural por los linfocitos T $CD8^+$, inhibían las cepas con tropismo por los macrófagos, pero no las que estaban adaptadas a líneas de linfocitos T[35]. Este descubrimiento explicaba a la vez la naturaleza de un factor supresor viral de los linfocitos CD8 que se había estado buscando durante bastante tiempo y sugería un papel hasta entonces no esperado de los receptores de quimiocinas. La identificación independiente de un receptor de quimiocinas huérfano (CXCR4) como segundo receptor para las cepas con tropismo por líneas de linfocitos T[36] dio lugar a una rápida serie de publicaciones que demostraban que la proteína CCR5 es el principal segundo receptor para las cepas con tropismo por los macrófagos y CXCR4 para las cepas adaptadas a líneas de linfocitos T[37-40]. Existen datos cristalográficos que indican que la proteína CD4 se une a una invaginación de la proteína gp120, que incluye una oquedad profunda que se une a la fenilalanina-43 de CD4. En estudios previos de mutagénesis se ha demostrado que esta fenilalanina es un aminoácido crucial para la unión[41]. Otros estudios también han indicado el papel que desempeñan unas moléculas glucídicas (los glucosaminoglucanos) en la unión a gp120, lo que influye en las interacciones con el receptor de quimiocinas[42]. La unión a CD4 desencadena un cambio conformacional en la gp120 que le permite unirse a CCR5 o a CXCR4. Esta segunda unión expone el dominio de fusión de la proteína transmembrana gp41, lo que permite la fusión de las membranas viral y celular, seguida de la entrada del virus en la célula diana.

Los fenómenos que se producen inmediatamente tras la entrada del virus (denominados en conjunto proceso de desensamblaje) no son simplemente el proceso inverso al ensamblaje viral. Por ejemplo, varios estudios han demostrado que el VIH debe incorporar una proteína celular, la ciclofilina A, que se une a la proteína p24 de la cápside viral. La incapacidad de incorporar esta proteína celular provoca un profundo bloqueo tras la entrada durante la siguiente entrada viral. Se da la coincidencia de que la ciclofilina (peptidil-propil isomerasa) es la proteína a la que se une la ciclosporina, un inhibidor de la activación de los linfocitos T, lo que sugiere que los procesos celulares relacionados con la activación están involucrados en el desensamblaje viral[43-44]. Además, puede que también se requieran las proteínas virales accesorias Vif y Nef[45].

La trascripción inversa empieza en el citoplasma, cuando se inicia la síntesis de ADN a partir del ARN de transferencia cebador unido al ARN genómico viral justo en sentido 3′ de la repetición terminal larga (LTR) 5′. La trascripción inversa se lleva a cabo de forma ordenada de un modo similar en todos los retrovirus. Brevemente, el complejo de transcripción comienza en el extremo 5′, copia las regiones U5 y R de la LTR 5′ y luego salta al extremo 3′ del ARN, donde el ADN de la región R recién sintetizado se une a la región R de la LTR 3′. La trascripción inversa continúa a través de la región U3 de la LTR 3′ y después a través del resto del ARN viral, lo que da como resultado una cadena completa de ADN de polaridad negativa. El ARN se degrada por la ribonucleasa H viral, excepto en el caso de dos segmentos resistentes ricos en purina en la zona media y hacia el extremo 3′ del ARN viral. Éstos sirven después como cebadores para la formación de la cadena de ADN de polaridad positiva[46]. Como la trascripción inversa tiene lugar en el citoplasma, las concentraciones locales de nucleótidos pueden constituir un factor limitante, sobre todo en las células que no se dividen. Éste es el fundamento para la utilización de la hidroxiurea, un inhibidor de la ribonucleótido reductasa, para limitar la replicación viral[47,48].

Durante la formación del ADN bicatenario, el complejo desnudo de la nucleoproteína, denominado *complejo de preintegración,* se importa al núcleo[47,48]. Éste es un proceso dependiente de energía que utiliza señales de localización nuclear presentes en las proteínas virales Gag, Vpr e integrasa (IN). A diferencia de la mayoría de los retrovirus, que se integran en el ADN celular del huésped al romperse la membrana nuclear durante la división celular, el VIH-1 puede importarse al núcleo e integrarse en células que no se dividen. Esto puede ser fundamental en la infección de monocitos y macrófagos, que son esencialmente células que no se dividen.

Los mutantes del VIH IN-negativos no se integran y no producen virus infecciosos[49,50]. La integración no parece estar dirigida a ningún sitio del genoma de la célula huésped. Sin embargo, el VIH se integra preferentemente en genes activos o cerca de ellos, sobre todo en los genes que se activan tras la infección por el VIH-1[51]. La integración del provirus parece ser un paso esencial en todos los ciclos de replicación. Sin embargo, el ADN viral no integrado puede sobrevivir, en especial en células quiescentes. Esto puede permitir la existencia de una forma intermedia de células que no son permisivas a la infección temporalmente; si se produce la activación celular cuando están presentes estas formas, la infección viral puede completarse. La integración del ADN viral incorpora una copia lineal del genoma viral en el genoma de la célula, y a continuación se producen a la vez la replicación del virus y de la célula. Por lo general, la integración durará toda la vida de la célula y, con la célula y su progenie, persistirá durante toda la vida del organismo.

La síntesis de nuevos genomas virales de ARN y de proteínas se realiza de una manera muy regulada usando proteínas de la célula huésped. Se puede mantener un elevado nivel de producción viral en distintos compartimentos celulares a lo largo de la infección. El elevado número de ciclos de replicación permite la generación de variantes y la selección frente a los fármacos o el sistema inmunitario. La semivida de los linfocitos T $CD4^+$ productores de virus es de alrededor de 0,7 días y el tiempo de generación in vivo del VIH-1 es unos 2 días[52]. La patogenia del VIH-1 se debe a una compleja interrelación entre el virus y el sistema inmunitario, sobre todo de los mecanismos responsables de la homeostasis y regeneración de los linfocitos T. La pérdida prolongada de linfocitos T $CD4^+$ es el resultado de la destrucción temprana por el virus de poblaciones seleccionadas de linfocitos T memoria, combinada con un incremento marcado de la tasa de recambio global de los linfocitos T memoria, la lesión infligida al timo y a otros tejidos linfoides, y las limitaciones fisiológicas a la renovación de los linfocitos T $CD4^+$ periféricos[53]. Igual de relevantes son los efectos indirectos hematopoyéticos e inmunorreguladores de los componentes virales (v. más adelante).

Una vez que se ha producido la integración, la producción de virus depende de la presencia de factores celulares y virales requeridos para la activación de promotores virales. Varios factores externos, como la coinfección por otros agentes, la producción de citocinas inflamatorias y la activación celular pueden favorecer la replicación viral[54]. Uno de los mecanismos moleculares que regulan la producción viral corresponde a las vías celulares asociadas a factores, como los factores de trascripción inducibles de la familia del factor nuclear κB (NF-κB), que dan lugar a una cascada de fenómenos que llevan a la expresión del genoma viral[55].

Un rasgo característico del VIH-1 es que la expresión de las diferentes especies de ARN viral está regulada temporalmente. Utilizando enzimas celulares, como la ARN polimerasa II, se inicia la transcripción del provirus a nivel del promotor viral, en la unión de las regiones U3-R del LTR, como un único ARNm completo. El ARN mensajero

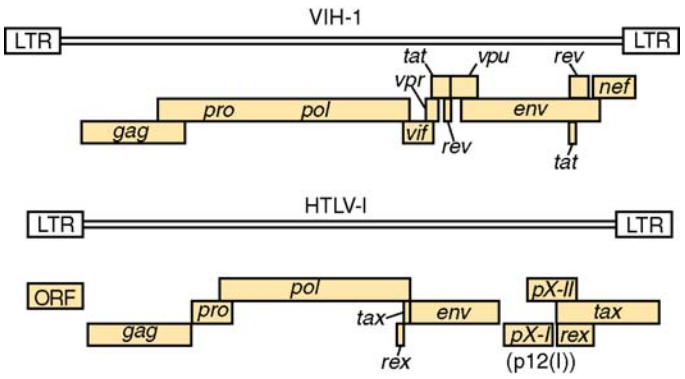


Figura 169-2 Organización genómica de los retrovirus humanos. Esquema comparativo de los genomas del tipo I del virus linfotrópico T humano (HTLV-I) y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los estudios de genes y productos génicos del HTLV sentaron las bases para la comprensión de sus homólogos funcionales encontrados después en el VIH (como *tat* y *rev*), aunque hay poca homología de secuencia de estos genes entre los virus HTLV y VIH.

(ARNm) viral y los transcritos del ARN genómico, procesados por la maquinaria celular, son cortados y empalmados, se les añade la caperuza *(cap),* se poliadenilan y son transportados al citoplasma para que se produzca su traducción en proteínas virales (v. fig. 169-2). El corte y empalme diferencial de este ARN completo, controlado en parte por la proteína viral Rev, determina el tipo de ARNm y de proteína que se produce. Poco después de la infección, las células activadas producen ARNm de 2 kb para las proteínas reguladoras virales, que pueden detectarse mediante un análisis de inmunotransferencia de Northern[56]; utilizando técnicas aún más sensibles de transcripción inversa-reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la expresión puede detectarse en 6 horas[57]. Estos ARNm engloban el característico ARNm con doble corte y empalme para las proteínas Tat, Rev y Nef[58]. Las proteínas Tat inducen una actividad muy potenciada del promotor viral, sobre todo al facilitar la elongación de los transcritos virales cortos nacientes, lo que culmina en un gran aumento de la producción de proteínas y ARN. La proteína Rev disminuye la producción de ARNm con doble corte y empalme. Con la acumulación de proteína Rev, se produce un cambio hacia una mayor expresión de ARNm sin corte y empalme o con un único corte y empalme que codifica las proteínas virales tardías, incluidas las proteínas del virión Gag, Pol y Env y Vpu, Vpr y Vif, así como ARN genómico. El tránsito diferido de los genes virales tempranos a los tardíos probablemente refleja un requisito para que el nivel de Rev alcance el umbral necesario para unirse y formar multímeros de la proteína que formen complejos con el elemento regulador de Rev (RRE) localizado en los ARNm con corte y empalme incompleto. El empaquetamiento del ARN genómico en una partícula viral requiere la presencia de una señal específica de empaquetado localizada entre el principal donante de segmentos de corte y empalme en el extremo 5′ del genoma y el codón de iniciación de la poliproteína precursora de Gag. En ausencia de esta señal, se forman partículas maduras desprovistas de ARN. La incorporación del ARN genómico requiere dos dominios de dedos de zinc que se encuentran en la porción p7 de la proteína de la nucleocápside Gag. El ensamblaje de las partículas virales maduras se produce en la membrana celular con la asociación de la porción p17 de la proteína Gag de matriz con el dominio citoplásmico de la proteína transmembrana de la envoltura gp41, que a su vez se une a la gp120 viral en la superficie externa. Los viriones ensamblados constan de proteínas de la envoltura viral, membrana celular y proteínas celulares asociadas, una matriz compuesta sobre todo por la porción p17 de Gag, y una cápside compuesta por la proteína p24 de la cápside y ARN, RT, IN, proteínas Gag p6 y p7, así como Vpr. La partícula viral madura experimenta un proceso de «gemación» característico desde la superficie celular al medio circundante, completando así el ciclo replicativo del virus. La gemación de viriones de VIH-1 se produce en microdominios de membrana altamente especializados denominados balsas lipídicas[59]. Estos dominios se caracterizan por una composición lipídica específica, con elevadas concentraciones de colesterol, esfingolípidos y glucolípidos.

Descripción del patógeno

La partícula viral madura sale por gemación de la membrana celular formando una esfera con una bicapa lipídica externa y una nucleocápside con un núcleo denso, en forma de cono (fig. 169-3). El núcleo parece encontrarse anclado a la envoltura viral externa en su extremo más estrecho[60]. La membrana externa contiene hasta 72 protuberancias espiculadas, que se encuentran ensambladas como trímeros de la proteína externa de la envoltura gp120 unida a la porción transmembrana de gp41. La membrana viral es rica en colesterol y contiene proteínas celulares[61].

Cada virión maduro se compone de dos moléculas de ARN monocatenario, rodeadas por tres productos de escisión del gen *gag:* la proteína de la matriz p17; la proteína principal de la cápside p24, que forma la cubierta de la cápside y la nucleoproteína p7, que se une estrechamente con el ARN viral. La matriz contiene la proteína miristoilada de matriz p17, que es fundamental para la formación del virión y que se localiza entre la proteína p24 de la cápside del núcleo y la envoltura virales. La proteína p7 se une a las dos copias de cadena positiva de ARN viral completo ancladas en el punto de empaquetamiento

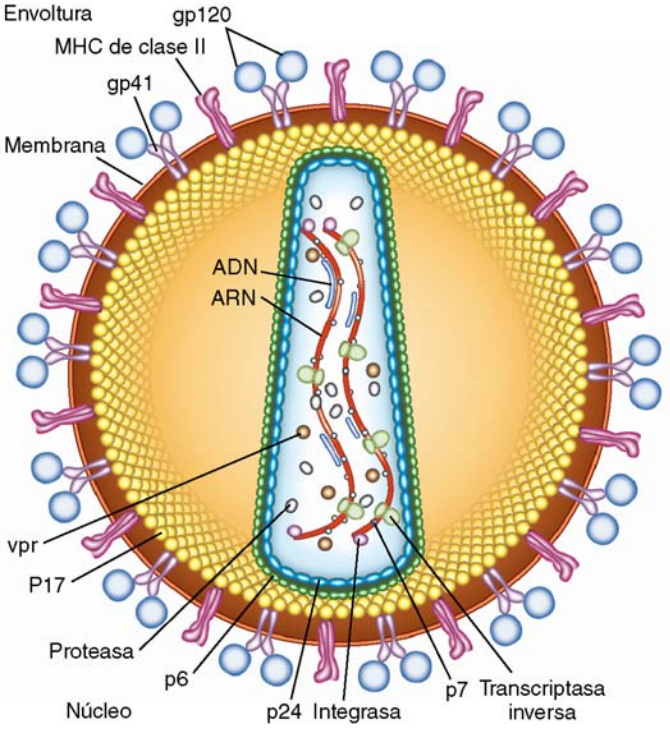


Figura 169-3 Estructura del virión del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). La cubierta del virus está formada por la membrana de la célula huésped, en la que se han insertado las proteínas de la envoltura del VIH-1 gp41 y gp120, y puede incluir varias proteínas de la célula huésped, sobre todo las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II. La matriz entre la envoltura y el núcleo está formada principalmente por la proteína Gag p17. El núcleo contiene ARN viral, estrechamente asociado a la proteína Gag p7, además de la RT y la integrasa. También se ha demostrado que los viriones contienen ADN complementario, como se muestra, sintetizado por la RT. Las principales proteínas estructurales del núcleo son las proteínas Gag p24 y p6. También están presentes en el virión la proteasa y dos productos de escisión de la proteína precursora Gag (p1 y p2, no mostradas) con una posición indeterminada en el virión. La proteína Vpr también está incorporada en el virión y se cree que se localiza dentro del núcleo, como se muestra.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

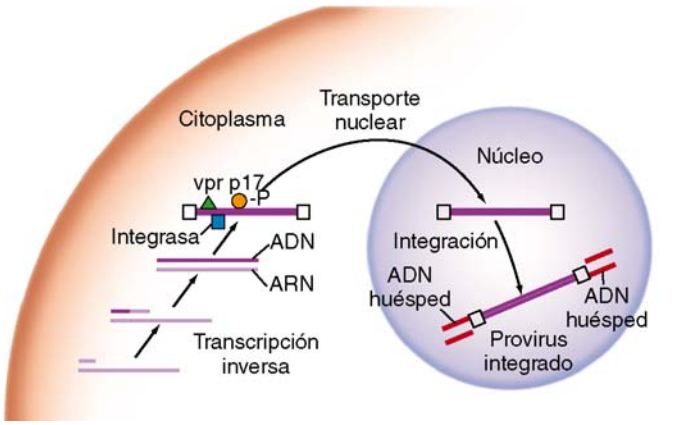


Figura 169-4 Proteínas virales necesarias para el transporte nuclear y la integración. Después de la entrada, de la formación del complejo de transcripción inversa y de la transcripción inversa, la infección del virus de la inmunodeficiencia humana supone la formación del complejo de preintegración, que consiste en el ADN viral recién sintetizado y varias proteínas del VIH: la proteína de la matriz (p17), la integrasa, la transcriptasa inversa y la proteína viral R (vpr).

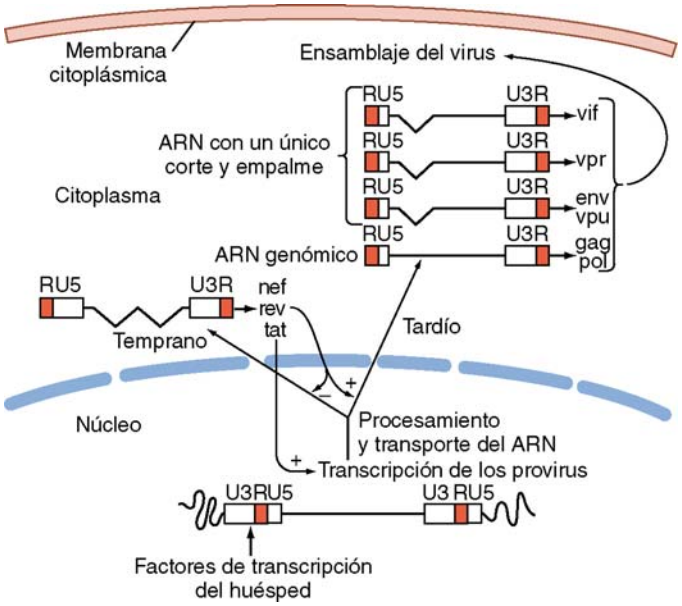


Figura 169-5 Papel del corte y empalme del ARN en el ciclo replicativo del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Los transcritos tempranos de ARNm del VIH-1 sufren un proceso doble de corte y empalme, y producen las proteínas virales reguladoras Tat, Rev y Nef. La función de la proteína Rev del VIH es facilitar la expresión de los transcritos tardíos del VIH-1. Éstos se pueden dividir en dos categorías, sin corte y empalme y con un único punto de corte y empalme. El ARNm del VIH-1 sin corte y empalme tiene dos funciones; se traduce para dar lugar a las poliproteínas precursoras estructurales para los productos génicos de *gag* y *pol*, y se incorpora a los viriones como ARN genómico. Los distintos ARNm del VIH-1 con un único punto de corte y empalme se traducen en las proteínas de la envoltura gp120 y gp41, así como Vif, Vpr y Vpu.

y también se une a p24. Al virión se incorporan otras proteínas virales necesarias para las fases tempranas de la infección (fig. 169-4): la proteasa, que es esencial para el ensamblaje viral; la RT e IN, que son necesarias tras la entrada para la síntesis de ADN viral y para la integración; el $ARNt^{lys}$ en el extremo 5′ del ARN, que actúa como cebador para iniciar la síntesis de ADN de la cadena con sentido negativo y Vpr. Esta última es una pequeña proteína que contiene una señal de localización nuclear y se incorpora a la nucleocápside en grandes cantidades. El virus codifica al menos otros cinco genes reguladores y/o accesorios con funciones diversas. Algunos ya se han comentado y la mayoría se encuentran presentes en la célula infectada, pero no en el virión maduro. En la tabla 169-1 se muestra una lista de genes del VIH y de sus proteínas asociadas.

ORGANIZACIÓN GENÉTICA

El ADN proviral del VIH-1 integrado en la célula huésped tiene 9,7 kb de longitud y se ajusta a la estructura genómica básica común a la mayoría de los retrovirus: genes *gag-pol-env* flanqueados por dos LTR virales completos (v. fig. 169-2). El provirus se encuentra flanqueado de forma simétrica en sus extremos por los LTR virales y por secuencias celulares que representan el lugar de integración. Estos LTR contienen secuencias reguladoras transcripcionales, señales de procesamiento del ARN, sitios de empaquetamiento y sitios de integración. El extremo 5′ comienza por el gen *gag*, que codifica las proteínas del núcleo y de la matriz, el gen *pol*, que comienza en un marco solapante que codifica la proteasa viral, la RT y la IN, y luego el gen *env*, que codifica las proteínas externa y transmembrana de la envoltura. Una serie compleja de marcos de lectura abiertos codifica las proteínas accesorias. El gen *vif* se encuentra parcialmente contenido en la región de codificación *pol* y en parte en sentido 3′, mientras que el gen *vpr* se localiza en sentido 3′ respecto a *vif*. Los primeros exones de codificación para *tat* y *rev* son colineales y se localizan entre *vpr* y *env*, y los segundos exones, localizados en el gen *env*, se unen a los primeros exones mediante corte y empalme del ARN. El gen *vpu* es colineal con el extremo 5′ del gen *env; nef* se localiza en sentido 3′ respecto al gen *env* y se extiende por la secuencias LTR 3′.

La transcripción de un único ARN sin corte ni empalme comienza en el extremo 5′ por medio de la ARN polimerasa II celular. Este ARNm sirve como molde para la traducción de los polipéptidos precursores de Gag y Gag-Pol. Este ARNm se procesa mediante corte y empalme para producir transcritos con un único corte y empalme para las proteínas Vif, Vpr y Vpu, así como el polipéptido precursor de Env, y transcritos con doble corte y empalme para Tat, Rev y Nef. Las poliproteínas precursoras se escinden a continuación por enzimas celulares o virales; los precursores de Gag y de Gag-Pol son escindidos por la proteasa viral, que es transcrita a su vez a partir del mensaje viral no procesado por corte y empalme. El precursor polipeptídico Env es escindido por proteasas celulares (fig. 169-5).

Proteínas estructurales del virión

PROTEÍNAS GAG

La escisión de la proteína precursora de Gag por proteasas virales produce los componentes estructurales del núcleo viral y de la matriz. Para formar la estructura de la cápside del virus, se sintetiza una poliproteína de gran tamaño a partir del ARNm viral. Esta proteína de 55 kDa precursora de Gag (a veces denominada p55) se escinde en al menos 5 proteínas estructurales por la proteasa viral de 34 kb codificada en el extremo 5′ del gen *pol*. La falta de función de la proteasa, ya sea debido a inhibición por fármacos o tras la transfección del gen p55 en una célula que carece de proteasa, da lugar a la formación de partículas virales no infectivas[62].

La proteína p55 se observa por inmunotransferencia de Western de preparaciones obtenidas a partir de lisados de células completas, pero no cuando se utilizan preparaciones de viriones maduros. Durante el autoensamblaje o poco después, la proteasa viral se activa y el precursor se escinde en tres proteínas principales y dos péptidos más pequeños. Estas proteínas sufren amplias modificaciones tras la traducción mediante enzimas celulares. Después de la traducción, el residuo inicial de metionina se elimina, la p17 se miristoila, p17 y p24 son fosforiladas mediante cinasas celulares y p7 (la proteína de la nucleocápside, o NC) se une a dos iones zinc para formar estructuras en dedos de zinc que se unen al ARN. Aunque el virus depende de los sistemas celulares para muchas funciones, necesita la proteasa codificada por el virus para la escisión de las proteínas Gag. Éstas son suficientes para formar partículas cuando se expresan a partir de células transfectadas. Estas partículas autoensambladas no son infecciosas. La proteína de la matriz p17, MA (peso molecular, 17.000),

TABLA 169-1 Genes y productos génicos de los virus de la inmunodeficiencia humana VIH-1 y VIH-2

Gen	*Proteínas*	*Tamaño (kDa)*	*Función/propiedades*
gag	p17		Proteína de la matriz, que interactúa con gp41
	p24		Proteína del núcleo
	p6		Proteína del núcleo; se une a Vpr
	p7		Nucleocápside; se une al ARN
	p1		
	p2		
pol	Proteasa	10	Procesamiento proteolítico de Gag y Pol
	Transcriptasa inversa	66, 51	Polimerasa y actividad RNasa H (sólo p66)
	Integrasa	32	Integración en el cromosoma
env	gp120		Envoltura; entrada del virus en la célula
	gp41		Proteína transmembrana; fusión celular
vif	Proteína de la infectividad del virión	23	Transmisión eficaz sin necesidad de células.
vpr	Proteína viral R	18	Mejora la replicación viral en células primarias; proteína asociada al virión; detención del ciclo celular en la fase G_2/M; localización nuclear
tat	*Trans*-activador transcripcional	14	*Trans*-activador viral principal; inmunosupresión
rev	Regulador de la expresión de proteínas del virión	19	Estimula la expresión de ARN sin corte y empalme o con corte y empalme en un solo punto
*vpu**	Proteína viral U	15-16	Aumenta la liberación de viriones de las células; inhibe la expresión de CD4 y MHC de clase I en la superficie celular
nef	Factor regulador negativo	27	Inhibe o potencia la replicación viral en función de la cepa y tipo de células
			Inhibe la expresión de CD4 y MHC de clase I
			Antiapoptosis
vpx†	Proteína x del virión	25	Incorporada en el interior del virión

MHC, complejo principal de histocompatibilidad; RNasa H, ribonucleasa H.
*Sólo el VIH-1.
†Sólo el VIH-2.

contiene unos 130 aminoácidos y se miristoila en una glicina en su extremo amino mediante la enzima celular del huésped denominada *N*-miristoil transferasa[63,64]. Los primeros 31 aminoácidos dirigen la proteína miristoilada a la membrana celular y las proteínas no miristoiladas no pueden formar viriones infecciosos. Además del ensamblaje viral en la superficie celular, la proteína MA funciona como parte del complejo previo a la integración dirigiendo el ADN viral al núcleo celular y permitiendo al VIH-1 infectar e integrarse en células que no se dividen, como los macrófagos[65]. La proteína p17 posee funciones extracelulares a través de su unión con un receptor de las células mononucleares de sangre periféricas (CMSP), como los linfocitos T, y aumenta su producción de citocinas proinflamatorias y contrarresta la actividad inhibitoria de la interleucina-4 (IL-4) en estas células[66].

La proteína p24 de la cápside, CA, se produce mediante dos escisiones para crear una proteína hidrófoba de 240 aminoácidos que forma las principales subunidades de la cápside viral y se autoasocia para formar dímeros y otras estructuras de mayor complejidad. Esta proteína se une a las ciclofilinas celulares, un proceso que puede ser esencial para la replicación viral[67]. Comparte con muchos retrovirus una región de homología principal de 29 aminoácidos[68,69]. La proteína p24 Gag suele ser la más fácil de detectar utilizando sueros de pacientes infectados y su detección serológica en animales infectados por el retrovirus dio el nombre de *antígeno de grupo* (Gag) a estas proteínas. La secuencia carboxilo-terminal codifica una proteína hidrófila de 70 aminoácidos (NC) que se une tanto al ARN viral como a la proteína p24 de la cápside, entrelazando aproximadamente una molécula con 4-6 nucleótidos de ARN[70]. Un dominio de dedos de zinc se une al ARN, mientras que la NC reconoce el lugar de empaquetamiento de Gag[71,72]. En el núcleo viral se encuentran también dos pequeñas proteínas de función desconocida, p2 y p1.

Un mecanismo antiviral intracelular descubierto recientemente tiene como diana la proteína de la cápside y está mediado por la familia de proteínas con motivo tripartito (TRIM)[73]. El motivo TRIM consiste en un dominio RING en el extremo N terminal, un dominio de caja B-2, y un dominio de hélice superenrollada[74], y representa aparentemente un mecanismo de defensa innata del huésped antiguo y generalizado. TRIM5α parece ser similar desde el punto de vista funcional al elemento de restricción Fv1, que regula la permisividad de las células murinas de diferentes orígenes genéticos a la infección con diferentes cepas de virus de la leucemia murina (MuLV) con tropismo N, y que fue identificada hace 40 años[75]. La restricción tanto por el motivo TRIM5α humano como por el Fv1-B murino de la infección por el MuLV con tropismo N depende del residuo 110 de la proteína de la cápside del MuLV[76]. Sin embargo, el VIH-1 sólo es parcialmente sensible al TRIM5α humano (dependiendo de las variantes alélicas)[77], lo que tal vez ayude a explicar su transmisión eficaz entre especies desde los chimpancés, aunque el TRIM5α de macacos restringe intensamente el VIH-1[73,76]. El motivo TRIM5α se une a los hexámeros de la cápside viral[78] e inhibe la replicación en un paso posterior a la entrada. El mecanismo exacto no está claro y puede estar mediado a varios niveles, pero puede desregular la pérdida de la envoltura de la cápside viral[78,79].

ENZIMAS VIRALES

Productos del gen pol

El gen *pol* codifica tres enzimas, la proteasa, la RT y la IN. Estas proteínas se sintetizan a partir del mismo ARNm que las proteínas Gag mediante un desplazamiento del marco de lectura de la traducción ribosómica. La escisión de la poliproteína percusora de 160 kDa es esencial para su viabilidad. Debido a la ineficiencia del desplazamiento del marco de lectura, que es relevante en la regulación de los niveles relativos de las proteínas virales, existen unas 2.000 copias de cada proteína Gag y 100 copias de cada proteína Pol por virión.

Proteasa

La proteasa es una proteína de 99 aminoácidos con un peso molecular de 10 kDa, que es plenamente activa en forma de dímero. Sufre una escisión autocatalítica a partir de la proteína precursora durante el proceso de ensamblaje viral. La mutagénesis dirigida ha demostrado que si esta enzima se inactiva, se producen partículas no infecciosas con proteínas Gag y Gag-Pol no escindidas. La similitud de la proteasa viral con otras aspartil proteasas como la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ha facilitado mucho el diseño de potentes fármacos antivirales, como los inhibidores de la dimerización y las moléculas que se unen al sitio catalítico activo[62,80].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Transcriptasa inversa

La RT viral es una ADN polimerasa dependiente de ARN. Esta enzima, altamente versátil, es capaz de sintetizar copias de ADN a partir de moldes tanto de ARN como de ADN y de degradar el ARN viral a partir de híbridos de ARN-ADN. La RT y su actividad de RNasa H son necesarias para la replicación viral. La proteína se escinde en primer lugar a partir de su poliproteína precursora para formar un homodímero p66 y, tras un segundo proceso de escisión, forma un heterodímero p66-p51 con extremos amino idénticos.

La estructura del heterodímero de la RT reveló el mecanismo enzimático de la transcripción inversa y las bases moleculares de la resistencia a los fármacos antivirales[81]. La p66 y la p51 se ensamblan en un heterodímero «cabeza con cola» inusual. Los cuatro dominios de la proteína p66 son similares a un puño cerrado de la mano derecha, por lo que se denominan dedos, palma y pulgar. Éstos se unen al dominio RNasa H. La hendidura que existe entre ellos contiene el lugar catalítico altamente conservado Tyr-Met-Asp-Asp. Aunque la subunidad p51 deriva de la misma proteína, mantiene una configuración distinta[82,83].

La RT ejerce una función significativa en la generación de diversidad genética en los retrovirus. La fidelidad de la enzima se ha determinado para diversos retrovirus midiendo la tasa de incorporaciones erróneas con moldes seleccionados. Para el VIH-1, esta tasa se sitúa entre 1:1.700 y 1:4.000 incorporaciones erróneas por nucleótido y replicación, algo mayor que en el caso de otros retrovirus y muy superior que en el caso de las polimerasas de la célula huésped. En el caso del genoma de 9,7 kb del VIH-1, la tasa de errores in vivo se estima en una incorporación errónea por ciclo de replicación[84]. Las variantes generadas por la RT generan una diversidad de secuencia que puede surgir bajo la presión selectiva de las respuestas inmunitarias o de los fármacos antivirales y permitir que los virus varíen su tropismo celular. Sin embargo, la misma falta de fidelidad también permite que los análogos de nucleósidos se incorporen de forma preferente en el ADN viral que en el celular.

Integrasa

La IN es una enzima viral de 288 aminoácidos y 32 kDa media la unión del ADN viral bicatenario con el genoma de la célula del huésped. La integración se produce después de la translocación de un gran complejo derivado del núcleo viral desde el citoplasma al núcleo[85]. La IN es parte de este complejo y cataliza la escisión del ADN viral y su unión con el ADN de la célula huésped. En los retrovirus y retrotransposones, existe un gran dominio central altamente conservado. Una vez integrado, el provirus puede considerarse prácticamente como un elemento estable desde el punto de vista genético que permanece durante el resto de la vida de la célula y, mediante la replicación celular, durante toda la vida de la persona infectada. La integrasa es necesaria para la replicación viral y los inhibidores de la integrasa, como el raltegravir, son una de las clases de fármacos antirretrovirales más recientes que se han incorporado en la clínica. (v. cap. 128).

GLUCOPROTEÍNAS DE LA CUBIERTA Y FUSIÓN VIRAL

El gen *env* del VIH-1 codifica un transcrito de ARN viral con un único corte y empalme, que codifica a su vez la proteína Vpu y un precursor de 160 kDa que es sintetizado en las etapas finales de la replicación viral. Esta poliproteína de 850 aminoácidos se escinde mediante proteasas celulares a nivel de los aminoácidos 512 y 513 para formar la gp120 de la superficie externa y la proteína gp41 transmembrana. La escisión proteolítica es esencial para la infectividad viral. Existe una amplia glucosilación ligada a *N* de los residuos de asparagina con grupos de oligosacáridos complejos ricos en manosa. La eliminación selectiva de los sitios de glucosilación reduce la infectividad. Estas proteínas, sobre todo la gp120, son los objetivos de los anticuerpos neutralizantes. La amplia variación que existe entre las distintas cepas de VIH-1, sobre todo en la proteína gp120, y la capacidad de los virus de evolucionar durante una infección concreta y de adaptarse a los fármacos y al ataque inmunológico constituyen enseguida problemas para el tratamiento y para el desarrollo de vacunas. La mayor parte de la variabilidad entre las cepas de VIH se produce en la secuencia de la envoltura en cinco dominios variables de gp120, designados de V1 a V5 (que comprenden los aminoácidos 128 a 152, 182 a 195, 300 a 330, 395 a 415 y 460 a 467, respectivamente)[86]. La tercera región variable, denominada bucle V3 (formada al unirse dos residuos de cisteína), es un dominio neutralizante de la gp120 para los anticuerpos dominantes y desempeña un papel destacado a la hora de determinar el tropismo viral. Cuatro regiones relativamente constantes se han denominado C1 a C4 (aminoácidos 33 a 60, 87 a 126, 231 a 276 y 460 a 467). Se supone que estas regiones mantienen estructuras virales esenciales.

Aunque se han deducido algunas relaciones entre estructura y función a partir de análisis de la estructura secundaria, bioquímicos, mutagénicos e inmunológicos, la resolución de la estructura cristalina de la proteína gp120 y de parte de la proteína gp41 ha puesto literalmente una nueva cara al virus, con implicaciones para los mecanismos de fusión celular y de evasión de la inmunidad. La estructura cristalina de gp120 con una resolución de 2,5 Å revela una interfase gp120-CD4 llena de cavidades y un sitio de unión conservado para el receptor de las quimiocinas, con datos de que sufre cambios de conformación al unirse a CD4. La gp120 se visualiza como dos dominios unidos por un puente. El bucle V3, junto con las regiones conservadas que se mantienen no expuestas hasta que se produce la unión a CD4, es un determinante principal de la variabilidad del receptor de quimiocinas. La comprensión de las bases estructurales que permiten al VIH evadir las respuestas humorales a la vez que mantiene su función puede ayudar al diseño de vacunas[87,88]. Una de las cuestiones más desalentadoras en el diseño de vacunas para inducir anticuerpos neutralizantes es la extrema variabilidad de la superficie externa de la envoltura. Sin embargo, la unión a CD4 expone el sitio de unión al correceptor, que está estructuralmente constreñido por sus requisitos funcionales. Los intentos recientes de usar esta región como diana se han traducido en la elaboración de anticuerpos con un espectro neutralizante notablemente amplio, lo que sugiere que este enfoque es prometedor[89]. Esta estrategia también puede ser relevante, ya que en ensayos clínicos recientes de una vacuna basada sólo en lograr actividad LTC no se ha observado que se obtuviese ninguna protección[90].

Fusión entre virus y célula

La envoltura viral debe entenderse finalmente como una maquinaria de fusión que permite al virus entrar en sus células diana. La fusión depende de la unión secuencial de gp120 al CD4 y a los receptores de quimiocinas, pero el dominio fusogénico se localiza en gp41. El péptido de fusión que se inserta en la membrana de la célula diana se forma en el nuevo extremo amino terminal creado por la escisión proteolítica de la proteína precursora de gp160[91]. Sin embargo, este extremo hidrófobo debe mantenerse en estado inactivo hasta que se yuxtapone con la membrana de la célula diana. La activación prematura del péptido de fusión daría lugar a un virus inactivo. La estructura central de la gp41 se ha cristalizado a partir de fragmentos peptídicos[92].

La estructura del núcleo que media el estado de fusión activa entre el virus y la célula se forma a partir de un trímero de moléculas de gp41 compuesto por dos regiones α-hélice en el interior de cada gp41 que forman un haz de seis hélices característico de las «hélices superenrolladas». El complejo cristalizado muestra una llamativa homología estructural con la configuración fusogénica inducida por un pH bajo en la proteína hemaglutinina (HA) del virus de la gripe, que contiene tres hélices antiparalelas empaquetadas en una hélice superenrollada central trimérica. Sin embargo, el cambio conformacional del VIH-1 no está mediado por captación endocítica al compartimento de pH bajo, como ocurre con la HA. Es probable que la unión de gp120 al segundo receptor desencadene el cambio conformacional que da lugar a la fusión de las membranas y la captación del virus. La transición de una estructura de bucle a una situación de espiral superenrollada es la base del modelo de activación para la fusión de membrana denominado resorte cargado. El estado activo de fusión se ha identificado utilizando péptidos virales sintéticos para bloquear la fusión que se produce tras su desencadenamiento[93] (fig. 169-6). Los péptidos sintéticos que abarcan parte o la totalidad de estos dominios pueden inhibir la fusión celular e infección por el VIH[94].

GENES VIRALES REGULADORES Y ACCESORIOS

Además de los genes estructurales, el VIH posee seis genes accesorios: *tat* (que codifica el *trans*-activador transcripcional), *rev* (que codifica el regulador de la expresión viral), *vif* (que codifica el factor de infectividad viral), *vpr* (que codifica la proteína viral R), *vpu* (que codifica la

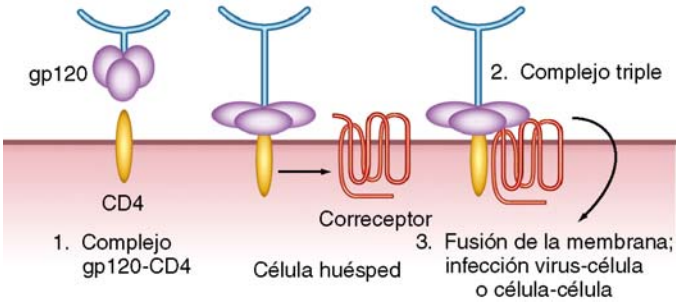


Figura 169-6 Proceso de infección del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en la superficie celular. En la primoinfección y tras la unión inicial de la proteína gp120 del VIH a la molécula CD4 de la superficie celular, se produce un cambio conformacional de la envoltura que fomenta la unión al correceptor de quimiocinas (por ejemplo, CCR5 o CXCR4). Esta interacción implica a partes específicas de gp120, como la región V3.

proteína viral U) y *nef* (que codifica el factor regulador «negativo», que es un nombre inapropiado). Estos genes permiten al virus usurpar los procesos de la célula huésped y conseguir una replicación eficaz bajo la presión selectiva del huésped, lo que contribuye a la progresión de la enfermedad[45]. La expresión de Nef en macrófagos infectados activa los linfocitos T mediante la vía estimuladora de CD2, lo que hace a los linfocitos T susceptibles a la infección[95]. De estos genes, sólo *tat* y *rev* son necesarios para mantener niveles elevados de expresión viral en cultivos. Tat incrementa los niveles del ARN viral al aumentar en gran medida la transcripción, sobre todo al permitir la elongación de las cadenas cortas de ARN naciente, que de otro modo estarían bloqueadas. Vif es necesaria para una transmisión eficaz del virus sin necesidad de células y actúa como antagonista contra APOBEC3G[96], una desoxicitidina desaminasa que actúa sobre el ADN viral recién sintetizado para inducir su degradación e hipermutación, y que puede representar un mecanismo general de defensa antirretroviral[97]. APOBEC3G también puede inhibir la transcripción inversa. Nef ha demostrado ser crucial para la virulencia y evasión inmunitaria e inhibe la expresión superficial de CD4, supuestamente para permitir la expresión eficaz de gp120 en la superficie celular. Como se ha señalado, la expresión de Nef en los macrófagos puede ser relevante para convertir a los linfocitos T vecinos en permisivos a la infección. Vpr también inhibe la expresión en la superficie de CD4; ésta es la única proteína accesoria que se encuentra en abundancia en el virión maduro.

A modo de un supuesto ejemplo de evolución convergente, los genes *tax* y *rex* presentes en el HTLV-I (y virus relacionados) codifican dos proteínas, Tax (*trans*-activador transcripcional) y Rex (regulador de la expresión viral); estos genes funcionan de forma análoga a *tat* y *rev*. En el VIH-2 existen genes semejantes (carentes de *vpu* pero que contienen *vpx*) que codifican una proteína única Vpx (proteína viral X). No se suelen encontrar en todos los retrovirus genes accesorios formados mediante procesamiento complejo de corte y empalme, lo que sugiere que los retrovirus podrían clasificarse como simples o complejos, dependiendo de la presencia o ausencia de estos genes.

En fases tempranas de la infección, una vía independiente de *rev* elimina intrones del transcrito viral. Los ARN mensajeros de *tat* y *rev* con corte y empalme múltiple son transportados y traducidos y, ya en forma de proteínas, se transportan de vuelta al núcleo. Mientras que Tat actúa y Rev se acumula en el núcleo, otros ARN mensajeros adicionales de *gag, gag-pol* y *env* sin corte y empalme y con un único corte y empalme, así como de los genes virales accesorios *vpu, vpr* y *vif* se transportan fuera del núcleo[98].

La proteína Tat se traduce a partir de un transcrito que contiene tres exones, el primero de los cuales no codifica proteínas. El marco de lectura de *tat* se solapa con los genes *rev* y *env*. Tat es una proteína nuclear pequeña (14 a 16 kDa) que varía de tamaño y contiene 86-102 aminoácidos, dependiendo de la cepa de VIH-1. Los primeros 72 aminoácidos que contiene el segundo exón son necesarios para un funcionamiento completo, mientras que todas las variaciones de longitud ocurren en el extremo carboxilo-terminal de la proteína[99]. Tat se une al elemento de respuesta de activación de Tat (TAR) que se encuentra en todos los ARNm del VIH-1, junto con factores celulares, para estabilizar el ARNm naciente y mejorar su tasa de elongación hasta 1.000 veces. Sin embargo, la actividad de Tat se inhibe tras períodos de varias horas, lo que sugiere que estos cofactores celulares pueden estar presentes en cantidades limitadas y que otros factores reguladores negativos pueden inhibir la función de Tat.

La proteína Tat tiene tres dominios funcionales. Un dominio altamente conservado rico en cisteína entre los aminoácidos 22 y 37 contiene siete residuos de cisteína y dos estructuras en dedos de zinc, como es característico de diversas proteínas que se unen al ADN. La eliminación de cualquiera de las seis cisteínas provoca una pérdida de actividad. La interacción de Tat con TAR está mediada a través de un dominio básico entre los aminoácidos 48 y 56. Para la actividad de Tat es precisa la cinasa CD9 similar a CD23, que fosforila el dominio carboxilo-terminal de la ARN polimerasa II. Sin embargo, Tat debe interactuar primero con un factor de la célula huésped, que es específico de cada célula y limita la activación de Tat en células no humanas. Este factor, codificado en el cromosoma 12, se ha identificado como una nueva proteína de 87 kDa relacionada con la ciclina C denominada ciclina T[100]. La sobreexpresión de esta proteína, junto con CD4 y los receptores de quimiocinas, puede permitir la infección y expresión viral en células no permisivas.

La proteína Tat también contiene un motivo RGD (arginina-glicina-aspartato) en los aminoácidos 78-80 que es común a las proteínas que se unen a los receptores de integrina. Esta característica concuerda con el hallazgo de que Tat puede secretarse por las células al medio e inducir efectos extracelulares. La unión de la Tat del VIH-1 a células obtenidas de lesiones de SK, mediada en parte a través del motivo RGD, favorece el crecimiento de estas células. Tat se libera de las células infectadas[101] y se demostrado que la Tat extracelular induce lesiones similares a las del SK en ratones atímicos[102]. La proteína Tat contiene un segmento de aminoácidos básicos que actúa como un dominio de transducción de proteínas, confiriendo la capacidad de ser incorporada rápidamente desde el medio por células no infectadas[101,103]. La fusión de este dominio con otras proteínas confiere la capacidad de introducirlas en las células[104].

Los tres dominios funcionales de Tat se encuentran altamente conservados en las cepas de VIH-1. La proteína Tat del VIH-2/VIS tiene 30 aminoácidos adicionales en la secuencia amino terminal, pero carece de la región RGD. Tat podría ser una diana atractiva para el bloqueo de la replicación viral, aunque en algunas situaciones los factores celulares pueden permitir expresarse a los virus carentes de Tat[105]. La Tat extracelular puede ser también inmunosupresora y aumentar la replicación del VIH[106]. Tanto Tat como el interferón α (IFN-α) inhiben la proliferación de linfocitos T estimulada por antígenos, y los anticuerpos específicos anti-Tat y/o anti-IFN-α evitan la producción de células supresoras inducida por el VIH-1. Es posible que los títulos elevados de anticuerpos anti-Tat y/o anti-IFN-α, al neutralizar la Tat extracelular y/o el IFN-α, incluidos los inducidos por vacunas, antagonicen la inmunosupresión inducida por el VIH-1[107].

La proteína Tat puede afectar a la expresión de genes heterólogos y celulares, incluidos los promotores de los poliomavirus y papilomavirus humanos, así como de citocinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y la IL-2. Se ha demostrado que el primer exón de Tat inhibe la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I. La demostración de que otra proteína viral, Nef, también actúa inhibiendo la expresión de esta proteína sugiere que estas proteínas son esenciales, debido a que el sistema inmunitario ejerce una presión selectiva sobre el virus. También ilustra cómo ciertas proteínas virales individuales pueden tener funciones múltiples o complejas que contribuyen a la inmunosupresión.

El gen *rev* codifica una proteína fosforilada en serinas (Rev) cuyo tamaño oscila entre 106 y 123 aminoácidos, con un predominio de 116 aminoácidos y un peso molecular de 19 kDa. Esta proteína se traduce a partir de un único ARNm con doble corte y empalme, que tiene el segundo aceptor de corte y empalme situado en posición 3′ respecto al punto de iniciación de la traducción de Tat[108]. La expresión de Rev

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

provoca la acumulación de proteínas estructurales virales codificadas por los ARNm de Gag, Pol, Env, Vpu, Vpr y Vif. Por el contrario, los ARN mensajeros virales de Tat, Rev y Nef, con corte y empalme múltiple se expresan de forma eficaz sin la proteína Rev. En ausencia de Rev, la mayoría de los ARNm virales se procesan por corte y empalme múltiple, lo que limita la producción de viriones. La proteína Rev se acumula en el nucléolo y viaja de forma bidireccional entre el núcleo y el citoplasma. Aunque se une al ARN genómico sin corte y empalme, no aparece en el virión maduro. Rev se une a un elemento específico del ARN situado en la región de codificación de Env del ARN del VIH-1. Este elemento regulador de Rev (RRE) aparece en todos los ARNm sin corte y empalme o con corte y empalme único.

Rev contiene al menos dos dominios funcionales, una región rica en arginina entre los aminoácidos 35-50, que se encuentra conservada y es necesaria para la localización nucleolar y la unión específica al RRE, y un dominio de multimerización. Tras la unión inicial con RRE, muchas moléculas adicionales de Rev se unen entre sí en una oligomerización necesaria para su actividad[109].

El producto del gen *nef* es una proteína miristoilada de 206 aminoácidos que se inserta en la membrana celular. La proteína Nef puede tener muchas propiedades distintas que dependen en parte de la metodología experimental utilizada para analizarlas. La observación original de que virus con tropismo por los linfocitos T, a los que se les había eliminado Nef, presentaban un alto nivel de replicación, hizo que se le aplicase el término de *factor negativo*. La inhibición de CD4 requiere la miristoilación de Nef y su envío a la membrana, para interactuar con el dominio citoplásmico de CD4, y aumenta la endocitosis de CD4. La protección que la proteína Nef ejerce sobre las células infectadas por el VIH-1 frente a su destrucción por los LTC se correlaciona con la inhibición de la expresión del MHC de clase I[110]. Nef parece ser relevante para mantener cargas virales elevadas asociadas a la rápida progresión hacia la inmunodeficiencia. Como se ha mencionado antes, Nef activa los linfocitos T cuando se expresa en los macrófagos.

Los virus con deleción de Nef parecen ser menos virulentos que los virus de tipo natural, pero son igual de infecciosos, tanto en células en cultivo como en macacos rhesus. El posible papel de Nef como factor de virulencia ha motivado el empleo de virus con deleción de Nef como posible vacuna viva en macacos rhesus. Estos virus «atenuados» eran capaces también de proteger frente a la infección cuando se exponían a otras cepas virulentas de VIS. Sin embargo, los virus con deleción de Nef no están atenuados por completo y son capaces por sí mismos de provocar enfermedad en animales tanto recién nacidos como adultos[111,112].

La respuesta inmunitaria frente a Nef puede ejercer una presión selectiva considerable. Cuando se transfirieron linfocitos T capaces de desarrollar actividad LTC frente a Nef a pacientes infectados por el VIH, apareció una variante con deleción de Nef y, aunque se trataba de una intervención inmunológica aparentemente satisfactoria, la enfermedad de los pacientes progresó[113]. Los virus con deleción de Nef detectados en varios grupos de casos humanos se han asociado a un grado nulo o escaso de enfermedad, lo que suscita la posibilidad de que representen virus menos virulentos[114]. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo de estos casos, ha demostrado que se produce una progresión definitiva, aunque más lenta, de la enfermedad[115].

Vif es una proteína de 193 aminoácidos con un peso molecular de 23-27 kDa, sin sitios de glucosilación ligada a *N*. La infectividad de los mutantes con deleción de Vif se reduce hasta 1.000 veces en algunas líneas celulares en comparación con la de los virus naturales. Los virus con esta deleción son capaces de entrar en las células e iniciar la transcripción inversa, pero no se produce ADN bicatenario. Como se ha señalado, es probable que Vif bloquee la actividad de la desoxicitidina desaminasa APOBEC3G[96].

Vpr es una proteína de 96 aminoácidos que se traduce a partir de un ARNm con corte y empalme único y, al igual que Vif, su expresión depende de la función de Rev. Vpr es abundante en el virión maduro, en asociación con la proteína de la cápside. La expresión de la proteína p55 de Gag y Vpr en células transfectadas es suficiente para la incorporación y exportación de proteínas virales. Vpr interviene en la localización nuclear del complejo previo a la integración[116,117]. Además, en células musculares humanas transfectadas, Vpr bloquea la proliferación e induce diferenciación, lo que sugiere un papel nuclear de Vpr en la regulación de la expresión génica. Vpr interrumpe la progresión del ciclo celular en la interfase G_2/M, supuestamente a través de un efecto sobre la actividad de la ciclina CDC2, que se correlaciona con la capacidad de activar la transcripción del VIH[118,119]. Además, Vpr provoca roturas masivas en los núcleos celulares[120]. Un gen que codifica una segunda proteína homóloga, VpX, se encuentra en el VIH-2 y en varias cepas de VIS pero no en los lentivirus que no son de primates.

Vpu es una proteína anfipática integral de membrana[121]. Sus primeros 27 aminoácidos son hidrófobos, mientras que el resto de esta pequeña proteína de 81 aminoácidos y 16 kDa es hidrófila. Un ARN mensajero con corte y empalme único se solapa con el gen *env* en un marco de lectura diferente[122]. La proteína forma complejos oligoméricos localizados en la región perinuclear. Las células infectadas con mutantes defectivos para Vpu presentan grandes acumulaciones de vesículas intracelulares, al contrario que aquéllas infectadas por virus naturales. Vpu junto con Nef se asocian a la degradación rápida de CD4, que puede eliminar en parte los complejos intracelulares CD4–gp160 que interfieran con la producción del virus. La cola citoplásmica de CD4 es precisa para dirigir la degradación de CD4 por Vpu. Vpu posee similitudes estructurales con la proteína M2 del virus de la gripe, una proteína de tipo canal iónico que modula el pH del compartimento celular *trans*-Golgi[123].

REGULACIÓN DEL VIRUS Y REPETICIONES TERMINALES LARGAS

La LTR de todos los retrovirus se localiza en cada extremo del provirus como una repetición directa que contiene regiones U3, R y U5. Funciona como una unidad de transcripción eucariótica (fig. 169-7). La región U3 contiene el promotor viral y los elementos potenciadores. La región R incluye el lugar de iniciación del ARNm (+1) utilizado por todos los ARNm virales y termina en un sitio de terminación y poliadenilación. La función de la región U5 no se conoce bien. Separa la región R del sitio de unión con el ARNt cebador utilizado para comenzar la transcripción inversa. El VIH-1 utiliza $ARNt^{lys}$ como cebador. Una vez que el virus ha formado una copia de ADN bicatenario, depende de la maquinaria celular para la transcripción y traducción.

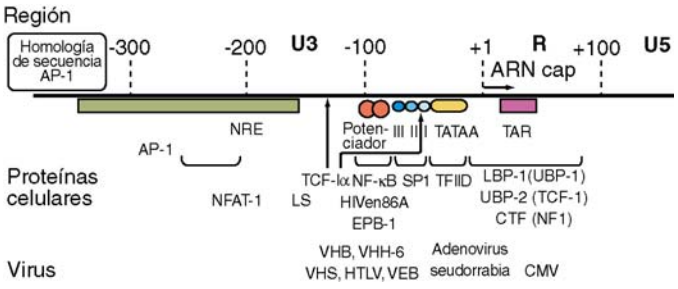


Figura 169-7 Repetición terminal larga (LTR) del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Al igual que otros retrovirus, la LTR del VIH-1 consta de tres regiones, U3, R y U5. El ADN proviral integrado está flanqueado por dos LTR completas, mientras que los transcritos del ARN genómico viral contienen LTR parciales en cualquiera de los extremos, de modo que el extremo 5′ contiene las regiones R y U5, y el extremo 3′ contiene las regiones U3 y R. La región no traducida 5′ (U3) contiene los dominios reguladores principales de la LTR, incluido un elemento regulador negativo (NRE) y los principales sitios de unión para los potenciadores celulares de la transcripción del VIH-1, el factor nuclear-κB (NF-κB) y SP1. Varias proteínas celulares y virales interactúan directa o indirectamente con las LTR. La región R del LTR incluye el elemento de respuesta de activación de Tat (TAR), que (al igual que el ARN) se une al activador transcripcional del VIH-1 (Tat) y a una serie de factores celulares que también potencian la actividad transcripcional. VEB, virus de Epstein-Barr; VHB, virus de la hepatitis B; VHH-6, virus herpes humano tipo 6; VHS, virus del herpes simple; HTLV, virus linfotrópico T humano.

Sin embargo, el control de la expresión del virus es el resultado de una compleja serie de interacciones entre elementos virales y proteínas celulares. Pequeños cambios en estas regiones pueden dar lugar a grandes diferencias en el comportamiento de los virus. Los elementos de control que actúan en *cis*- (TAR, TATAA, SP1 y las regiones potenciadoras y reguladoras negativas, localizadas entre las regiones U3 y R) interactúan con proteínas celulares y virales. Estas interacciones, que se producen tanto a nivel del ADN como del ARN, son cruciales a la hora de controlar el nivel de expresión viral en células tanto en reposo como activadas.

La caja TATAA, localizada en la posición –27 (respecto al punto de iniciación del ARN), se une al factor de transcripción celular TFIID (un elemento crucial) para comenzar la transcripción. La región promotora, que es el sitio de unión de la polimerasa celular, se encuentra más alejada en dirección 5′ (entre las posiciones –45 y –77) y contiene tres sitios de unión para el factor de transcripción celular SP1[124].

Aún más hacia 5′, existe un elemento potenciador, que se sitúa entre los nucleótidos –82 y –105 y que contiene una secuencia de consenso que también se encuentra en las regiones potenciadoras de la inmunoglobulina , IL-2 e IL-2R. Esta región se une a un factor de transcripción celular inducible, el factor NF-κB. Aunque al principio se describió en linfocitos B, este factor o familia de factores también se expresa en los linfocitos T activados y estimula la expresión del VIH[55,125].

Además del NF-κB, otros factores pueden aumentar la actividad del promotor del VIH-1 mediante interacciones en la región. Entre ellos se encuentran varias citocinas celulares, como el TNF-α y la IL-1, y proteínas virales heterólogas, como Tax del HTLV-I. Estas observaciones indican mecanismos moleculares por los que otros virus podrían interactuar con el VIH; sin embargo, se desconoce la relevancia de estas interacciones in vivo.

Más cerca del extremo 5′ se encuentran los sitios de unión para factores celulares adicionales (AP-1, NFAT-1) que se sitúan dentro de un elemento regulador negativo (NRE). La eliminación de esta región en un provirus funcional aumenta la expresión del virus, lo que sugiere de nuevo que la producción viral está cuidadosamente modulada de forma tanto negativa como positiva.

La región R de la LTR codifica la secuencia líder no traducida 5′ compartida por todos los ARNm del VIH-1, así como el elemento TAR, esencial para la actividad de Tat, una potente proteína *trans*-activadora codificada por el VIH-1. TAR se encuentra el transcrito de LTR como una estructura característica de tallo-bucle. Hay que destacar que la estructura de la LTR del VIH-2 es muy distinta de la del LTR del VIH-1 y puede contribuir a las actividades biológicas distintas entre estos dos retrovirus humanos.

Interacciones virus-huésped

RECEPTORES VIRALES, QUIMIOCINAS, RECEPTORES Y TROPISMO

Las quimiocinas y sus receptores constituyen un complejo sistema de señalización que es esencial para orquestar respuestas angiogénicas, inflamatorias y quimiotácticas. Más de 40 quimiocinas se agrupan en dos principales familias, C-C y C-X-C; se conocen al menos 14 receptores de quimiocinas con siete dominios transmembrana acoplados a proteínas G. Estas moléculas se han aprovechado por algunos patógenos bacterianos y virales como receptores para entrar en las células o activarlas y existen antagonistas codificados por virus que a menudo contrarrestan la función de las quimiocinas[126,127].

El descubrimiento de que los receptores de las quimiocinas son esenciales para la fusión del VIH con la célula ha hecho confluir a distintas áreas de la investigación virológica: el modo en el que los factores derivados de los linfocitos T $CD8^+$ suprimen la replicación del VIH-1, los mecanismos de la entrada celular y de tropismo viral, así como los determinantes genéticos del huésped en la infección. Tres citocinas CC (o β) liberadas por los linfocitos T $CD8^+$ (RANTES, MIP-1α y MIP-1β) se unen al receptor CCR5 y suprimen de forma intensa al VIH con tropismo por los macrófagos[128,129]. El primer correceptor identificado, la molécula CXCR4, denominada en su momento sólo como «receptor huérfano», fue descubierto utilizando una estrategia de cribado de ADN complementario (ADNc) para la actividad de los receptores que median la fusión intercelular[36]. A ello siguió rápidamente una serie de publicaciones que mostraban que un receptor recientemente identificado, CCR5, que podía utilizar como ligandos las moléculas supresoras identificadas, era el principal correceptor de las cepas primarias y de las cepas con tropismo por los macrófagos[37,40]. Aunque el número de receptores que pueden funcionar como correceptores continúa creciendo, CXCR4 parece ser el otro único correceptor con un papel relevante. Las cepas con tropismo dual pueden usar ambos correceptores[130]. El papel de otros receptores, como CX3CR1, expresado en el cerebro, o CCR8, expresado en el timo, no se conoce, pero es probable que sea secundario. Algunas cepas de virus con tropismo hacia los monocitos pueden utilizar CCR2 o CCR3, al menos in vitro. La utilización de los correceptores de quimiocinas puede ser un determinante de la virulencia viral y de la progresión de la enfermedad[131]. Además, varios estudios han señalado el papel fundamental del colesterol de la membrana celular en la función de los correceptores del VIH-1; la eliminación del colesterol de las células hacía que las células primarias y las líneas celulares fueran altamente resistentes a la formación de sincitios mediada por el VIH y a la infección por virus específicos de CXCR4 y de CXCR5[132].

Un gen CCR5 mutante que codifica una proteína defectiva incapaz de unirse al virus se ha encontrado en personas expuestas al virus no infectadas, lo que sugiere con fuerza que es precisa una proteína CCR5 funcional para la infección[133]. La homocigosidad para esta mutación[134] es un poderoso factor protector, pero se han documentado casos infrecuentes de infecciones por virus independientes de CCR5 en personas con hemofilia y en otra persona por transmisión sexual. Los adultos y los niños heterocigóticos no se encuentran protegidos frente a la infección, pero pueden tardar más tiempo en desarrollar la enfermedad[135,136].

PATOGENIA, AGOTAMIENTO DE LINFOCITOS T Y CARGA VIRAL

El conocimiento de las tasas de producción de VIH-1 y la pérdida asociada de linfocitos T ha avanzado de forma espectacular gracias a la capacidad de medir los cambios producidos por las potentes combinaciones de fármacos nuevos. La producción de VIH-1 y el recambio de los linfocitos T constituyen un proceso dinámico continuo[137,138]. Los modelos matemáticos de la producción de virus han sugerido que se mantiene una batalla continua entre los virus y el huésped. La producción de miles de millones de viriones al día y el recambio de linfocitos T, estimado en alrededor de mil millones de células diarias, pueden ayudar a explicar la rapidísima aparición de variantes virales y la naturaleza fluctuante y progresiva de la depleción de los linfocitos T. Los virus pueden distribuirse en diversos compartimentos celulares con distintas tasas de recambio y producción. Aun en el estado de equilibrio estacionario que puede producirse en los períodos de latencia clínica, multitud de virus que infectan por primera vez a linfocitos T provocan una intensa activación del sistema inmunitario que intenta tanto controlar la replicación viral como renovarse[139]. El aumento del número de linfocitos T $CD4^+$ con el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se debe probablemente a una combinación de la redistribución inicial de los linfocitos T memoria y a una repoblación continua aunque lenta con linfocitos T indiferenciados recién producidos[140].

Aunque no se dispone de ninguna determinación similar del recambio de linfocitos T en personas no infectadas, el marcado con bromodesoxiuridina de poblaciones de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ en macacos infectados por el VIS ha sugerido un estado generalizado de activación y un rápido recambio de los linfocitos T en comparación con los animales no infectados[141].

Sin embargo, los modelos matemáticos propuestos simplifican demasiado la dinámica real de la infección, y ya no se aceptan de forma generalizada como una explicación válida fundamental para la patogenia del VIH y la pérdida de linfocitos T. Se ha sugerido que otros mecanismos patológicos, como la eliminación viral indirecta y la apoptosis inducida por activación, podrían intervenir. Por ejemplo, la proteína Tat circulante, junto con niveles anormalmente altos de IFN-α en los pacientes infectados por el VIH, parece suprimir la inmunidad celular[106]. Los linfocitos T $CD8^+$ no infectados se recambian tan rápido como los linfocitos T $CD4^+$, pero no sufren una depleción al

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

principio[142]. La pérdida final de los linfocitos T $CD8^+$ no infectados puede estar mediada por la unión de gp120 a CXCR4[143]. Al final, los virus escapan del control inmunitario y la aparición de virus que usan CXCR4 y que tienen tropismo por los linfocitos T puede provocar la inmunodeficiencia[144], aunque la progresión a SIDA a menudo se produce en ausencia de detección de variantes virales que usan CXCR4. Todos estos modelos incorporan dos supuestos comunes: una asociación cuantitativa demostrada entre la producción de virus y la depleción de linfocitos T y una compartimentación de la producción de virus y del recambio celular a diferentes velocidades.

La relevancia de la integración del virus para la historia natural de la infección por el VIH-1 se ha demostrado con claridad por los efectos de la terapia combinada sobre la producción de virus a partir de diferentes poblaciones de células y ha ayudado a definir el significado del término «infección latente». Las potentes pautas antirretrovirales consistentes en una combinación de inhibidores de la RT y de la proteasa pueden producir reducciones mantenidas del ARN viral plasmático por debajo de los límites detectables[145]. Los pacientes con ARN viral detectable en plasma, aun cuando dicho nivel esté muy reducido, tienen cargas virales en sus ganglios linfáticos similares a las que se encuentran en los ganglios linfáticos de pacientes que no recibieron tratamiento, lo que refleja la persistencia de la replicación viral y la aparición de resistencia a fármacos[146]. Sin embargo, incluso en aquellos sin ARN plasmático detectable, se pudo detectar ADN viral en ganglios linfáticos y en las CMSP, y se pudo cultivar el virus a partir de las CMSP tras eliminar los linfocitos $CD8^+$ y activarlos. Además, en estas cepas obtenidas tras 2 años de tratamiento, no pudo detectarse ninguna nueva mutación asociada a la resistencia a fármacos. Esto sugiere con fuerza que el virus había perdurado en una población de linfocitos T de vida larga y con infección latente. Es probable que esta reserva de células infectadas de forma latente se establezca muy temprano durante la primoinfección por el VIH-1. Incluso aunque la viremia plasmática podía suprimirse, el inicio del TARGA tan sólo 10 días tras el inicio de los síntomas no evitaba la producción de linfocitos $CD4^+$ infectados de forma latente[147]. Aunque la frecuencia de estas células es baja, del orden de 16/millón de CMSP, el hecho de que los virus puedan sobrevivir ocultándose en ellas puede representar un factor significativo en el tratamiento a largo plazo y a la hora de diseñar estrategias para eliminar el virus[148]. De hecho, puede que se necesite continuar la terapia durante 60-70 años para erradicar el reservorio de células con infección latente de larga duración.

A semejanza de la desactivación o eliminación de las células infectadas, existen varios mecanismos distintos por los que las células no infectadas del entorno pueden afectarse que se pueden demostrar in vitro. Por ejemplo, las CMSP infectadas por el VIH-1 tomadas directamente de pacientes u obtenidas a través de la infección de CMSP sanas por el VIH-1 in vitro han mostrado una marcada disfunción de las respuestas proliferativas, incluso aunque sólo una pequeña fracción de los linfocitos T se encuentren infectados[149-151]. Otros efectos indirectos posibles son la alteración de la hematopoyesis que da lugar a citopenia de diversas líneas celulares, alteración de la timopoyesis, anergia y apoptosis de las células inmunitarias no infectadas, probablemente mediante el aumento de los niveles de citocinas como el TNF-α, IFN-α y factor de crecimiento transformador beta (TGF-β) e hiperactivación y apoptosis de las células inmunitarias no infectadas por los efectos del Tat extracelular.

VARIABILIDAD VIRAL: VARIACIÓN GENÉTICA Y FENOTÍPICA

Basándose en análisis filogenéticos, las cepas del VIH se pueden clasificar en los subgrupos principales (M) de la A a la J y en los grupos más distantes N y O. Dentro del grupo M existen múltiples subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J y K) y numerosas formas recombinantes circulantes, incluidas CRF 01 AE/B y CRF 02 A/G[152]. Una subespecie de chimpancés *(Pan troglodytes troglodytes)* se ha identificado como la fuente probable del VIH-1[153,154]. La transmisión parece haber ocurrido por lo menos en tres ocasiones, siendo una de esas transmisiones que se produjo en el sureste de Camerún el origen del grupo más extendido de VIH-1, el VIH-1 (M). Es probable que esto haya sucedido en otras ocasiones, que los virus transmitidos no sobrevivieron como agentes infecciosos humanos y que las tres transmisiones interespecíficas que tuvieron éxito sean las únicas que se han descrito. Recientemente se han presentado datos[155] que sugieren que tras su introducción en los seres humanos en África, el VIH-1 se introdujo en Haití y después en Estados Unidos en la década de 1960, desde donde se propagó a muchos otros países, dando lugar al subtipo B del VIH-1 (M), que es muy prevalente en Estados Unidos y Europa, así como en otras áreas. El subtipo C es el más prevalente en muchas partes de África y de India.

Una de las características más llamativas del VIH-1 es su considerable variabilidad, que contribuye a la diversidad fenotípica y da lugar a un tropismo celular alterado, al escape inmunitario y a la resistencia a los inhibidores de la RT y de la proteasa. Debido a las variaciones subyacentes secundarias a las mutaciones, la elevada tasa de recambio viral y la selección de variantes virales provocan la evolución viral en huéspedes individuales a lo largo del tiempo, así como en poblaciones de personas infectadas. Se ha pensado que la mayoría de las personas afectadas se han infectado por una única cepa que evoluciona hacia una multitud de virus mutantes relacionados, o cuasiespecies, a lo largo de la infección[156]. Recientemente, sin embargo, la secuenciación detallada y el análisis filogenético de los virus de las personas infectadas hace poco han sugerido que sólo alrededor de dos tercios de las personas están infectadas con un único virus, y el resto lo está por 3-5 virus distintos desde el punto de vista genético[157].

La mayoría de las variaciones son neutras y no adaptativas. Aunque se supone que la tasa de mutación por par de bases por ciclo es igual a lo largo del genoma, la diversidad es mayor en regiones concretas de la gp120 de la envoltura, probablemente debido a la selección. Las variaciones neutras han dado lugar al agrupamiento de los virus en clados que pueden responder a la distribución geográfica y la transmisión del virus más que a diferencias funcionales. El VIH sufre cambios epidemiológicos rápidos, incluso mientras el virus está siendo estudiado. De esta manera, la relación genética de los virus puede utilizarse para seguir su transmisión, así como para estudiar el parentesco de diferentes virus. Esta información se presenta a menudo en forma de un árbol filogenético viral[158,159].

Neoplasias malignas y VIH

Aunque el cáncer no es frecuente en los adultos jóvenes que son los que con mayor frecuencia se ven expuestos al VIH, el SK se ha identificado como un cuadro clínico definitorio de SIDA. Previamente se conocía como un tumor vascular poco habitual y por lo general indolente, pero la incidencia de SK en pacientes con infección por el VIH puede ser del 10-20% (más de 10.000 veces la que se observa en la población general). Se han descrito diversas formas de SK: clásico, endémico, no asociado al VIH, asociado a los trasplantes y asociado al SIDA. El tumor parece ser una proliferación vascular caracterizada por la presencia de células fusiformes, canales vasculares y un infiltrado celular mixto. Es probable que las células «malignas» sean una población de células endoteliales activadas, que a veces son clonales y otras veces no. Estas células por sí mismas y los factores producidos por ellas, como el factor de crecimiento básico de los fibroblastos y el factor de crecimiento vascular endotelial, pueden inducir lesiones vasculares en ratones atímicos. La proteína Tat del VIH puede unirse a las células fusiformes del SK y estimular su crecimiento[160]. Además, Tat puede cooperar de forma sinérgica con un receptor acoplado a proteínas G codificado por el virus herpes humano 8 (VHH-8; v. después) en la inducción de lesiones parecidas a las del SK en ratones atímicos[161]. Aunque la relevancia de la inmunodeficiencia y de la proliferación viral en la etiología del SK está bien establecida, el mecanismo no está claro y el SK puede aparecer en fases tempranas de la infección por el VIH.

En el grupo de las personas infectadas por el VIH, el SK predomina en homosexuales y bisexuales, lo que da lugar a la hipótesis de que un agente infeccioso previamente no descrito podría ser la causa del SK. En 1994, utilizando hibridación por sustracción de ADN, se obtuvo ADN de un nuevo virus herpes a partir de lesiones de SK, lo que llevó al aislamiento del VHH-8[162]. (v. cap. 141). Este patógeno, denominado también virus herpes del SK, se relaciona con otros virus herpes gamma, como el virus de Epstein-Barr (VEB). El VHH-8 también se ha identificado en una línea de linfocitos B transformados por el VEB y a partir de una forma específica de linfoma B denominado linfoma de

cavidades corporales. Este virus de gran tamaño contiene muchos genes que interactúan con las células huésped, incluidos varios homólogos de quimiocinas y citocinas que pueden inducir crecimiento vascular[163]. En varios estudios seroepidemiológicos se ha encontrado una fuerte asociación entre este virus y el SK. Se observó que el VHH-8 se asociaba con todas las formas de SK y la seroconversión precede a la aparición de SK en personas infectadas por el VIH. Sin embargo, la prevalencia del VHH-8 es mucho mayor que la de SK y es probable que la relación del virus con la enfermedad no sea sencilla. Por tanto, el VHH-8 parece ser necesario pero no suficiente para causar SK. Se ha publicado una revisión que describe este y otros aspectos del SK que no están claros por el momento[164]. La incidencia de SK en el SIDA continúa reduciéndose y las lesiones establecidas pueden responder al TARGA sin más.

Los linfomas B son la segunda forma de cáncer asociada con más frecuencia con el SIDA, produciéndose en alrededor del 3-4% de las personas como primer diagnóstico definitorio de SIDA. Un tipo especial, el linfoma primario de cavidades, está causado por el VHH-8. El linfoma más común es el cerebral (linfoma cerebral primario). Sin embargo, a diferencia del SK, los linfomas parecen ser una manifestación tardía de la enfermedad causada por el VIH, con tasas que aumentan en relación directa con la duración de la infección. Hasta el 16% de los pacientes con SIDA acaban falleciendo por esta causa.

También, a diferencia del SK, los linfomas no-Hodgkin (LNH) parecen presentar unas tasas similares en todos los grupos de riesgo del VIH-1. En 53.042 pacientes con SIDA procedentes de 21 países de Europa, alrededor del 2,6% de los consumidores de drogas por vía parenteral, el 3,2% de los receptores de transfusiones, el 3,4% de los varones homosexuales, el 3,9% de los hemofílicos y el 2,6% de los que contrajeron el VIH a través de contactos heterosexuales acabaron desarrollando linfomas relacionados con el SIDA[165].

En Estados Unidos, los datos procedentes del Multi-State AIDS-Cancer Match Registry han demostrado un incremento significativo del riesgo de linfoma en los pacientes con un diagnóstico previo de SIDA en comparación con las personas de la población control que no habían sido diagnosticadas de SIDA[166]. El riesgo relativo de todos los LNH se incrementaba unas 113 veces. Aunque el mayor riesgo es para el LNH, existía también un riesgo 10 veces mayor de enfermedad de Hodgkin en el grupo de pacientes infectados.

Estos tumores muestran un predominio extraganglionar y a menudo son de alto grado, con características histológicas de células pequeñas no hendidas[167] (v. cap. 125). El VEB se encuentra en casi todos los tumores primarios del SNC, pero una tasa elevada de recambio de linfocitos B disregulados puede explicar el aumento del recambio celular, que predispone al linfoma. Las tasas de linfomas cerebrales primarios asociados al VEB se han reducido drásticamente en la era del TARGA, pero no puede decirse lo mismo de los linfomas sistémicos, cuya frecuencia parece estar aumentando a medida que los pacientes con VIH viven más tiempo[168].

También se han descrito otros tumores infrecuentes, como los leiomiosarcomas[169]. El cáncer del cuello uterino, que se asocia casi siempre a la infección por el virus del papiloma humano (VPH), se acepta como enfermedad definitoria de SIDA[170]. Se han documentado tasas elevadas de neoplasias anales intraepiteliales (AIN) asociadas al VPH en varones homosexuales infectados por el VIH, por lo que se está considerando el cribado rutinario de la AIN, con el mismo método que en las citologías de Papanicolau, obteniendo las muestras mediante anoscopia[171]. Sin embargo, la incidencia de cánceres frecuentes no parece estar muy aumentada en los pacientes con VIH. La mayoría de los cánceres parecen tener una asociación directa indirecta con la proliferación viral, lo que sugiere que el papel del sistema inmunitario puede estar relacionado más directamente con la expresión viral que con el control inmunitario del tumor.

Conclusión

El tratamiento antirretroviral dirigido contra el VIH sigue desarrollándose con rapidez (v. cap. 128). Los avances significativos en la capacidad para tratar casos individuales, impulsados por la compresión de la biología del virus, han llevado al control de la replicación viral y han alterado el curso de la progresión de la enfermedad. En la actualidad, los pacientes se mantienen con tratamientos combinados durante muchos años, con una tasa baja de recidivas por el desarrollo de resistencias y con bajas cargas virales. La restauración inmunitaria y el control biológico a largo plazo o la eliminación completa de la carga viral con mínima toxicidad continúan siendo objetivos esquivos, pero se están dirigiendo grandes esfuerzos hacia nuevos tratamientos frente al VIH. Como hemos aprendido, la enfermedad retroviral tiene aspectos sociales significativos que, al igual que la biología viral, determinan la extensión de la transmisión viral y las dimensiones de la epidemia; esto da lugar a una serie de epidemias, cada una de ellas con su propia sociobiología. Además, a pesar de los considerables progresos, la totalidad de los efectos sociales y económicos de la epidemia global del VIH se materializan con intensidad en África Subsahariana, con pérdidas de devastadoras de la esperanza de vida y de la productividad de la población. Se ha puesto un énfasis renovado en el desarrollo de una vacuna eficaz frente al VIH que pueda contener una epidemia continua o mejorar el curso de la enfermedad y ha sido objeto de un intenso estudio en primates no humanos y en ensayos clínicos (v. cap. 130). La historia de la retrovirología ha estado llena de descubrimientos llamativos, a menudo inesperados, basados en la imaginación de los científicos apoyada por los avances tecnológicos. Existen razones para esperar que los continuos avances aumentarán nuestros conocimientos acerca de los procesos biológicos y que se responderá a los desafíos que plantea el VIH y la inevitable aparición de nuevos patógenos.

AGRADECIMIENTOS

Este capítulo es una actualización basada en un capítulo previo de la sexta edición de Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica, *escrito por los Dres. Mika Popovic y Farley Cleghorn del Institute of Human Virology. Queremos agradecer profundamente su apoyo.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: Initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981;**305**:1431-8.
2. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981;**305**:1425-31.
3. Durack DT. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men. *N Engl J Med* 1981;**305**:1465-7.
4. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 1982;**218**:571-3.
5. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;**77**:7415-9.
6. Ruscetti FW, Morgan DA, Gallo RC. Functional and morphologic characterization of human T cells continuously grown in vitro. *J Immunol.* 1977;**119**:131-8.
7. Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo R. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* 1976;**193**:1007-8.
8. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;**220**: 868-71.
9. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984;**224**: 500-3.
10. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984;**224**:497-500.
11. Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, et al. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* 1984;**224**:506-8.
12. Schupbach J, Popovic M, Gilden RV, et al. Serological analysis of a subgroup of human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) associated with AIDS. *Science* 1984;**224**:503-5.
13. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;**82**: 7096-100.
14. Santiago ML, Lukasik M, Kamenya S, et al. Foci of endemic simian immunodeficiency virus infection in wild-living eastern chimpanzees (Pan troglodytes schweinfurthii). *J Virol* 2003;**77**:7545-62.
15. Bailes E, Gao F, Bibollet-Ruche F, et al. Hybrid origin of SIV in chimpanzees. *Science* 2003;**300**:1713.
16. Ellerman V, Bang O. Experimentelle leukämie bei hühnern. *Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infectionskr Hyg Abt Orig* 1908;**46**:595.
17. Rous P. A transmissible avian neoplasm (Sarcoma of the common fowl). *J Exp Med* 1910;**12**:696.
18. Gross L. Neck tumors or leukemia, developing in adult C3H mice following inoculation, in early infancy, with filtered (Berkefeld N), or centrifugated (144,000 X g), Ak-leukemic extracts. *Cancer* 1953;**6**:948-58.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

19. Baltimore D. RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature* 1970;**226**:1209-11.
20. Temin HM, Mizutani S. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature* 1970;**226**:1211-3.
21. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Bunn PA, et al. Antibodies in human sera reactive against an internal structural protein of human T-cell lymphoma virus. *Nature* 1981;**294**:271-3.
22. Robert-Guroff M, Nakao Y, Notake K, et al. Natural antibodies to human retrovirus HTLV in a cluster of Japanese patients with adult T cell leukemia. *Science* 1982;**215**:975-8.
23. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;**79**:2031-5.
24. Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985;**2**:407-10.
25. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986;**233**:343-6.
26. Kanki PJ, Barin F, M'Boup S, et al. New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-IIIAGM). *Science* 1986;**232**:238-43.
27. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998;**339**:33-9.
28. Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, et al. Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA. *Science* 1998;**279**:2103-6.
29. Musey L, Hughes J, Schacker T, et al. Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997;**337**:1267-74.
30. Schacker TW, Hughes JP, Shea T, et al. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1998;**128**:613-20.
31. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997;**337**:1485-90.
32. Katz MH, Gerberding JL. The care of persons with recent sexual exposure to HIV. *Ann Intern Med* 1998;**128**:306-12.
33. Maddon PJ, McDougal JS, Clapham PR, et al. HIV infection does not require endocytosis of its receptor. *CD4. Cell* 1988;**54**:865-74.
34. Gartner S, Markovits P, Markovitz DM, et al. The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/LAV infection. *Science* 1986;**233**:215-9.
35. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, et al. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995;**270**:1811-5.
36. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, et al. HIV-1 entry cofactor: Functional cDNA cloning of a seven-transmembrane G protein-coupled receptor. *Science* 1996;**272**(5263):872-7.
37. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: A RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996;**272**:1955-8.
38. Choe H, Farzan M, Sun Y, et al. The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 1996;**85**:1135-48.
39. Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996;**381**:661-6.
40. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996;**381**:667-73.
41. Wyatt R, Sodroski J. The HIV-1 envelope glycoproteins: Fusogens, antigens, and immunogens. *Science* 1998;**280**:1884-8.
42. Reitter JN, Means RE, Desrosiers RC. A role for carbohydrates in immune evasion in AIDS. *Nat Med* 1998;**4**:679-84.
43. Sherry B, Zybarth G, Alfano M, et al. Role of cyclophilin A in the uptake of HIV-1 by macrophages and T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**:1758-63.
44. Braaten D, Franke EK, Luban J. Cyclophilin A is required for an early step in the life cycle of human immunodeficiency virus type 1 before the initiation of reverse transcription. *J Virol* 1996;**70**:3551-60.
45. Emerman M, Malim MH. HIV-1 regulatory/accessory genes: Keys to unraveling viral and host cell biology. *Science* 1998;**280**:1880-4.
46. Peliska JA, Benkovic SJ. Mechanism of DNA strand transfer reactions catalyzed by HIV-1 reverse transcriptase. *Science* 1992;**258**:1112-8.
47. Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of human immunodeficiency virus-type 1 replication. *Science* 1994;**266**:801-5.
48. Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine A. with without hydroxyurea for H.I.V. The Swiss infection. Cohort H.I.V. Study. *A.I.D. S.* 1998;**12**:F71-7.
49. Cara A, Cereseto A, Lori F, et al. HIV-1 protein expression from synthetic circles of DNA mimicking the extrachromosomal forms of viral DNA. *J Biol Chem* 1996;**271**:5393-7.
50. Wiskerchen M, Muesing MA. Human immunodeficiency virus type 1 integrase: Effects of mutations on viral ability to integrate, direct viral gene expression from unintegrated viral DNA templates, and sustain viral propagation in primary cells. *J Virol* 1995;**69**:376-86.
51. Schroder AR, Shinn P, Chen H, et al. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. *Cell* 2002;**110**:521-9.
52. Markowitz M, Louie M, Hurley A, et al. A novel antiviral intervention results in more accurate assessment of human immunodeficiency virus type 1 replication dynamics and T-cell decay in vivo. *J Virol* 2003;**77**:5037-8.
53. Douek DC, Picker LJ, Koup RA. T cell dynamics in HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol* 2003;**21**:265-304.
54. Honda Y, Rogers L, Nakata K, et al. Type I interferon induces inhibitory 16-kD CCAAT/ enhancer binding protein (C/EBP) beta, repressing the HIV-1 long terminal repeat in macrophages: pulmonary tuberculosis alters C/EBP expression, enhancing HIV-1 replication. *J Exp Med* 1998;**188**:1255-65.
55. Kawakami K, Scheidereit C, Roeder RG. Identification and purification of a human immunoglobulin-enhancer-binding protein (NF-kappa B) that activates transcription from a human immunodeficiency virus type 1 promoter in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;**85**:4700-4.
56. Kim SY, Byrn R, Groopman J, et al. Temporal aspects of DNA and RNA synthesis during human immunodeficiency virus infection: Evidence for differential gene expression. *J Virol* 1989;**63**:3708-13.
57. Klotman ME, Kim S, Buchbinder A, et al. Kinetics of expression of multiply spliced RNA in early human immunodeficiency virus type 1 infection of lymphocytes and monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;**88**:5011-5.
58. Robert-Guroff M, Popovic M, Gartner S, et al. Structure and expression of tat-, rev-, and nef-specific transcripts of human immunodeficiency virus type 1 in infected lymphocytes and macrophages. *J Virol* 1990;**64**:3391-8.
59. Liao Z, Cimakasky LM, Hampton R, et al. Lipid rafts and HIV pathogenesis: Host membrane cholesterol is required for infection by HIV type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;**17**:1009-19.
60. Hoglund S, Ofverstedt LG, Nilsson A, et al. Spatial visualization of the maturing HIV-1 core and its linkage to the envelope. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992;**8**:1-7.
61. Arthur LO, Bess JW Jr, Sowder RC, et al. Cellular proteins bound to immunodeficiency viruses: Implications for pathogenesis and vaccines. *Science* 1992;**258**:1935-8.
62. Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;**338**:1281-92.
63. Pal R, Reitz MS Jr, Tschachler E, et al. Myristoylation of gag proteins of HIV-1 plays an important role in virus assembly. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1990;**6**:721-30.
64. Bryant M, Ratner L. Myristoylation-dependent replication and assembly of human immunodeficiency virus 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;**87**:523-7.
65. Bukrinsky MI, Haggerty S, Dempsey MP, et al. A nuclear localization signal within HIV-1 matrix protein that governs infection of non-dividing cells. *Nature* 1993;**365**:666-9.
66. De Francesco MA, Baronio M, Fiorentini S, et al. HIV-1 matrix protein p17 increases the production of proinflammatory cytokines and counteracts IL-4 activity by binding to a cellular receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:9972-7.
67. Luban J, Bossolt KL, Franke EK, et al. Human immunodeficiency virus type 1 Gag protein binds to cyclophilins A and B. *Cell* 1993;**73**:1067-78.
68. Mammano F, Ohagen A, Hoglund S, et al. Role of the major homology region of human immunodeficiency virus type 1 in virion morphogenesis. *J Virol* 1994;**68**:4927-36.
69. Dorfman T, Bukovsky A, Ohagen A, et al. Functional domains of the capsid protein of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1994;**68**:8180-7.
70. Karpel RL, Henderson LE, Oroszlan S. Interactions of retroviral structural proteins with single-stranded nucleic acids. *J Biol Chem* 1987;**262**:4961-7.
71. South TL, Blake PR, Sowder RC III, et al. The nucleocapsid protein isolated from HIV-1 particles binds zinc and forms retroviral-type zinc fingers. *Biochemistry* 1990;**29**:7786-9.
72. Sakaguchi K, Zambrano N, Baldwin ET, et al. Identification of a binding site for the human immunodeficiency virus type 1 nucleocapsid protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;**90**:5219-23.
73. Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, et al. The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 2004;**427**:848-53.
74. Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, et al. The tripartite motif family identifies cell compartments. *EMBO J* 2001;**20**:2140-51.
75. Lilly F. Susceptibility to two strains of Friend leukemia virus in mice. *Science* 1967;**155**:461-2.
76. Perron MJ, Stremlau M, Song B, et al. TRIM5alpha mediates the postentry block to N-tropic murine leukemia viruses in human cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;**101**:11827-32.
77. Javanbakht H, An P, Gold B, et al. Effects of human TRIM5alpha polymorphisms on antiretroviral function and susceptibility to human immunodeficiency virus infection. *Virology* 2006;**354**:15-27.
78. Stremlau M, Perron M, Lee M, et al. Specific recognition and accelerated uncoating of retroviral capsids by the TRIM5alpha restriction factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:5514-9.
79. Yap MW, Dodding MP, Stoye JP. Trim-cyclophilin A fusion proteins can restrict human immunodeficiency virus type 1 infection at two distinct phases in the viral life cycle. *J Virol* 2006;**80**:4061-7.
80. Roberts NA, Martin JA, Kinchington D, et al. Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science* 1990;**248**:358-61.
81. Huang H, Chopra R, Verdine GL, et al. Structure of a covalently trapped catalytic complex of HIV-1 reverse transcriptase: implications for drug resistance. *Science* 1998;**282**:1669-75.
82. Arnold E, Jacobo-Molina A, Nanni RG, et al. Structure of HIV-1 reverse transcriptase/DNA complex at 7 A resolution showing active site locations. *Nature* 1992;**357**:85-9.
83. Kohlstaedt LA, Wang J, Friedman JM, et al. Crystal structure at 3 5 A resolution of HIV-1 reverse transcriptase complexed with an inhibitor. *Science* 1992;**256**:1783-90.
84. Lukashov VV, Goudsmit J. HIV heterogeneity and disease progression in AIDS: A model of continuous virus adaptation. *AIDS* 1998;**12**(Suppl A):S43-52.
85. Bukrinsky MI, Sharova N, McDonald TL, et al. Association of integrase, matrix, and reverse transcriptase antigens of human immunodeficiency virus type 1 with viral nucleic acids following acute infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;**90**:6125-9.
86. Starcich BR, Hahn BH, Shaw GM, et al. Identification and characterization of conserved and variable regions in the envelope gene of HTLV-III/LAV, the retrovirus of AIDS. *Cell* 1986;**45**:637-48.
87. Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, et al. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature* 1998;**393**:648-59.
88. Wyatt R, Kwong PD, Desjardins E, et al. The antigenic structure of the HIV gp120 envelope glycoprotein. *Nature* 1998;**393**:705-11.
89. DeVico A, Fouts T, Lewis GK, et al. Antibodies to CD4-induced sites in HIV gp120 correlate with the control of SHIV challenge in macaques vaccinated with subunit immunogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;**104**:17477-82.
90. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): A double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet* 2008;**372**:1881-93.
91. White JM. Membrane fusion. *Science* 1992;**258**:917-24.
92. Chan DC, Fass D, Berger JM, et al. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997;**89**:263-73.
93. Furuta RA, Wild CT, Weng Y, et al. Capture of an early fusion-active conformation of HIV-1 gp41. *Nat Struct Biol* 1998;**5**:276-9.
94. Wild CT, Shugars DC, Greenwell TK, et al. Peptides corresponding to a predictive alpha-helical domain of human immunodeficiency virus type 1 gp41 are potent inhibitors of virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;**91**:9770-4.
95. Swingler S, Brichacek B, Jacque JM, et al. HIV-1 Nef intersects the macrophage CD40L signalling pathway to promote resting-cell infection. *Nature* 2003;**424**:213-9.
96. Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, et al. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature* 2002;**418**:646-50.
97. Harris RS, Bishop KN, Sheehy AM, et al. DNA deamination mediates innate immunity to retroviral infection. *Cell* 2003;**113**:803-9.
98. Garrett ED, Tiley LS, Cullen BR. Rev activates expression of the human immunodeficiency virus type 1 vif and vpr gene products. *J Virol* 1991;**65**:1653-7.
99. Fisher AG, Feinberg MB, Josephs SF, et al. The trans-activator gene of HTLV-III is essential for virus replication. *Nature* 1986;**320**:367-71.
100. Wei P, Garber ME, Fang SM, et al. A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA. *Cell* 1998;**92**:451-62.
101. Ensoli B, Buonaguro L, Barillari G, et al. Release, uptake, and effects of extracellular human immunodeficiency virus type 1 Tat protein on cell growth and viral transactivation. *J Virol* 1993;**67**:277-87.
102. Ensoli B, Gendelman R, Markham P, et al. Synergy between basic fibroblast growth factor and HIV-1 Tat protein in induction of Kaposi's sarcoma. *Nature* 1994;**371**:674-80.
103. Frankel AD, Pabo CO. Cellular uptake of the tat protein from human immunodeficiency virus. *Cell* 1988;**55**:1189-93.
104. Fawell S, Seery J, Daikh Y, et al. Tat-mediated delivery of heterologous proteins into cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;**91**:664-8.
105. Luznik L, Kraus G, Guatelli J, et al. Tat-independent replication of human immunodeficiency viruses. *J Clin Invest* 1995;**95**:328-32.
106. Zagury D, Lachgar A, Chams V, et al. Interferon alpha and Tat involvement in the immunosuppression of uninfected T cells and C-C chemokine decline in AIDS. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**:3851-6.
107. Gallo RC, Burny A, Zagury D. Targeting Tat and IFN(alpha) as a therapeutic AIDS vaccine. *DNA Cell Biol* 2002;**21**:611-8.
108. Sodroski J, Goh WC, Rosen C, et al. A second post-transcriptional trans-activator gene required for HTLV-III replication. *Nature* 1986;**321**:412-7.
109. Malim MH, Bohnlein S, Hauber J, et al. Functional dissection of the HIV-1 Rev trans-activator—derivation of a trans-dominant repressor of Rev function. *Cell* 1989;**58**:205-14.
110. Collins KL, Chen BK, Kalams SA, et al. HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 1998;**391**:397-401.
111. Hofmann-Lehmann R, Vlasak J, Williams AL, et al. Live attenuated, nef-deleted SIV is pathogenic in most adult macaques after prolonged observation. *AIDS* 2003;**17**:157-66.
112. Jekle A, Schramm B, Jayakumar P, et al. Coreceptor phenotype of natural human immunodeficiency virus with nef deleted

evolves in vivo, leading to increased virulence. *J Virol* 2002;**76**: 6966-73.
113. Koenig S, Conley AJ, Brewah YA, et al. Transfer of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes to an AIDS patient leads to selection for mutant HIV variants and subsequent disease progression. *Nat Med* 1995;**1**:330-6.
114. Deacon NJ, Tsykin A, Solomon A, et al. Genomic structure of an attenuated quasi species of HIV-1 from a blood transfusion donor and recipients. *Science* 1995;**270**:988-91.
115. Birch MR, Learmont JC, Dyer WB, et al. An examination of signs of disease progression in survivors of the Sydney Blood Bank Cohort (SBBC). *J Clin Virol* 2001;**22**:263-70.
116. Oberste MS, Gonda MA. Conservation of amino-acid sequence motifs in lentivirus Vif proteins. *Virus Genes* 1992;**6**:95-102.
117. Heinzinger NK, Bukinsky MI, Haggerty SA, et al. The Vpr protein of human immunodeficiency virus type 1 influences nuclear localization of viral nucleic acids in nondividing host cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;**91**:7311-5.
118. Felzien LK, Woffendin C, Hottiger MO, et al. HIV transcriptional activation by the accessory protein, VPR, is mediated by the p300 co-activator. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**:5281-6.
119. Poon B, Grovit-Ferbas K, Stewart SA, et al. Cell cycle arrest by Vpr in HIV-1 virions and insensitivity to antiretroviral agents. *Science* 1998;**281**:266-9.
120. de Noronha CM, Sherman MP, Lin HW, et al. Dynamic disruptions in nuclear envelope architecture and integrity induced by HIV-1 Vpr. *Science* 2001;**294**:1105-8.
121. Maldarelli F, Chen MY, Willey RL, et al. Human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein is an oligomeric type I integral membrane protein. *J Virol* 1993;**67**:5056-61.
122. Schwartz S, Felber BK, Fenyo EM, et al. Env and Vpu proteins of human immunodeficiency virus type 1 are produced from multiple bicistronic mRNAs. *J Virol* 1990;**64**:5448-56.
123. Pinto LH, Holsinger LJ, Lamb RA. Influenza virus M2 protein has ion channel activity. *Cell* 1992;**69**:517-28.
124. Jones KA, Peterlin BM. Control of RNA initiation and elongation at the HIV-1 promoter. *Annu Rev Biochem* 1994;**63**:717-43.
125. Nabel G, Baltimore D. An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells. *Nature* 1987;**326**:711-3.
126. Pease JE, Murphy PM. Microbial corruption of the chemokine system: An expanding paradigm. *Semin Immuno* 1998;**10**: 169-78.
127. Premack BA, Schall TJ. Chemokine receptors: Gateways to inflammation and infection. *Nat Med* 1996;**2**:1174-8.
128. Cocchi F, DeVico AL, Yarchoan R, et al. Higher macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta levels from CD8+ T cells are associated with asymptomatic HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;**97**:13812-7.
129. Garzino-Demo A, DeVico AL, Cocchi F, et al. Beta-chemokines and protection from HIV type 1 disease. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998;**14**(Suppl 2):S177-84.
130. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996;**85**:1149-58.
131. Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, et al. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1–infected individuals. *J Exp Med* 1997;**185**:621-8.
132. Nguyen DH, Hildreth JE. Evidence for budding of human immunodeficiency virus type 1 selectively from glycolipid-enriched membrane lipid raft. *J Virol* 2000;**74**:3264-72.
133. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996;**86**:367-77.
134. O'Brien TR, Goedert JJ. Chemokine receptors and genetic variability: Another leap in HIV research. *JAMA* 1998;**279**: 317-8.
135. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995;**373**: 117-122.
136. Misrahi M, Teglas JP, N'Go N, et al. CCR5 chemokine receptor variant in HIV-1 mother-to-child transmission and disease progression in children. French Pediatric HIV Infection Study Group. *JAMA* 1998;**279**:277-80.
137. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;**373**:123-6.
138. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: Implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995;**267**: 483-9.
139. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: A composite of redistribution and proliferation [see comments]. *Nat Med* 1998;**4**:208-14.
140. Mohri H, Bonhoeffer S, Monard S, et al. Rapid turnover of T lymphocytes in SIV-infected rhesus macaques. *Science* 1998;**279**:1223-7.
141. de Boer RJ, Mohri H, Ho DD, et al. Turnover rates of B cells, T cells, and NK cells in simian immunodeficiency virus-infected and uninfected rhesus macaques. *J Immunol* 2003;**170**: 2479-87.
142. Herbein G, Mahllknecht U, Batliwalla F, et al. Apoptosis of CD8+ T cells is mediated by macrophages through interaction of HIV gp120 with chemokine receptor CXCR4. *Nature* 1998;**395**:189-94.
143. Zagury D. naturally unbalanced A combat. *Nat Med* 1997;**3**: 156-7.
144. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;**337**:734-9.
145. Wong JK, Gunthard HF, Havlir DV, et al. Reduction of HIV-1 in blood and lymph nodes following potent antiretroviral therapy and the virologic correlates of treatment failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;**94**:12574-9.
146. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997;**278**:1291-5.
147. Chun TW, Engel D, Berrey MM, et al. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**: 8869-73.
148. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997;**278**:1295-300.
149. Zagury D, Bernard J, Leonard R, et al. Long-term cultures of HTLV-III–infected T cells: A model of cytopathology of T-cell depletion in AIDS. *Science* 1986;**231**:850-3.
150. Gougeon ML, Garcia S, Heeney J, et al. Programmed cell death in AIDS-related HIV and SIV infections. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993;**9**:553-63.
151. Oyaizu N, McCloskey TW, Coronesi M, et al. Accelerated apoptosis in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from human immunodeficiency virus type-1 infected patients and in CD4 cross-linked PBMCs from normal individuals. *Blood* 1993;**82**:3392-400.
152. McCutchan FE. Understanding the genetic diversity of HIV-1. *AIDS* 2000;**14**(Suppl 3):S31-44.
153. Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes. *Nature* 1999;**397**: 436-41.
154. Keele BF, Van HF, Li Y, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science* 2006;**313**:523-6.
155. Gilbert MT, Rambaut A, Wlasiuk G, et al. The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;**104**:18566-70.
156. Wolinsky SM, Wike CM, Korber BT, et al. Selective transmission of human immunodeficiency virus type-1 variants from mothers to infants. *Science* 1992;**255**:1134-7.
157. Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF, et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**:7552-7.
158. Yusim K, Peeters M, Pybus OG, et al. Using human immunodeficiency virus type 1 sequences to infer historical features of the acquired immune deficiency syndrome epidemic and human immunodeficiency virus evolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;**356**:855-66.
159. Foley BT. An overview of the molecular phylogeny of lentiviruses. In: Kuiken C, McCutchan F, Foley B, et al. *HIV Sequence Compendium 2000*. Los Alamos, NM: Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory; 2000. p. 35-43.
160. Ensoli B, Barillari G, Salahuddin SZ, et al. Tat protein of HIV-1 stimulates growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. *Nature* 1990;**345**:84-6.
161. Guo HG, Pati S, Sadowska M, et al. Tumorigenesis by human herpesvirus 8 vGPCR is accelerated by human immunodeficiency virus type 1 Tat. *J Virol* 2004;**78**:9336-42.
162. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;**266**:1865-9.
163. Arvanitakis L, Geras-Raaka E, Varma A, et al. Human herpesvirus KSHV encodes a constitutively active G-protein-coupled receptor linked to cell proliferation. *Nature* 1997;**385**:347-50.
164. Gallo RC. The enigmas of Kaposi's sarcoma. *Science* 1998;**282** (5395):1837-9.
165. Serraino D, Salamina G, Franceschi S, et al. The epidemiology of AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the World Health Organization European Region. *Br J Cancer* 1992;**66**: 912-6.
166. Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: Incidence, presentation and public health burden AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1997;**73**:645-50.
167. Beral V, Peterman T, Berkelman R, et al. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1991;**337**:805-9.
168. Flinn IW, Ambinder RF. *AIDS primary central nervous system lymphoma. Curr Opin Oncol* 1996;**8**:373-6.
169. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. *N Engl J Med* 1995;**332**:12-8.
170. Williams AB, Darragh TM, Vranizan K, et al. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus–infected women. *Obstet Gynecol* 1994;**83**:205-11.
171. Palefsky JM, Shiboski S, Moss A. Risk factors for anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Synd* 1994;**7**:599-606.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

170 Introducción a los enterovirus y parechovirus

JOHN F. MODLIN

Clasificación

Los enterovirus y parechovirus son géneros de los Picornaviridae, una extensa familia de virus de morfología idéntica, con una molécula de ARN monocatenario que comparten unas organizaciones estructurales y genómicas similares. En un principio, los enterovirus humanos se dividieron en cinco subgéneros basados en las diferencias del rango de huéspedes y potencial patógeno: poliovirus, virus coxsackie del grupo A (CAV), virus coxsackie del grupo B (CBV), virus ECHO y enterovirus «más nuevos» (tabla 170-1)[1,2]. Todos los enterovirus descubiertos desde 1970 se han asignado al subgénero enterovirus. Un sistema de clasificación basado en la homología de ARN dentro de la región que codifica la proteína VP1 de la cápside y que se ha adoptado de forma generalizada divide a los enterovirus distintos al poliovirus en cuatro clases, denominadas de la A a la D (tabla 170-2)[3]. Se distinguen más de 90 serotipos específicos de enterovirus basándose en la neutralización, de modo que cada serotipo se denomina de acuerdo a la taxonomía tradicional[4]. De los 72 serotipos originales identificados, quedan 64 después del reconocimiento de los serotipos redundantes y la reclasificación de los demás (v. tabla 170-1). Las cepas del mismo serotipo divergen de forma característica en la región VP1 en menos de un 25% dentro de las secuencias de nucleótidos correspondientes y en menos de un 12% dentro de las secuencias de aminoácidos[3].

Los parechovirus son miembros de un género establecido más recientemente que incluye dos especies: el virus de Ljungan que es un virus de roedores y el parechovirus humano que infecta a las personas[5]. Dos serotipos que antes se englobaban en el subgénero de virus ECHO, los virus ECHO 22 y 23, se han reclasificado como miembros del género parechovirus, los parechovirus humanos 1 (HPeV1) y HPeV2[6], basándose en ciertas propiedades biofísicas y bioquímicas que difieren de las de los enterovirus (v. más adelante). Además, se han descrito 12 serotipos nuevos de HPeV, que se describen en el capítulo 172.

ENTEROVIRUS

Virología

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

Los viriones de enterovirus carecen de envoltura y poseen cápsides icosaédricas de unos 30 nm, compuestas por 60 subunidades estructurales; las subunidades están formadas por complejos de cuatro polipéptidos, con un peso molecular total de 80-140 kDa, que rodea un genoma de ARN monocatenario. A diferencia de otros picornavirus (por ejemplo, los rinovirus), los enterovirus son estables en un amplio rango de pH (3-10), lo que les permite mantener la infectividad durante el tránsito por el aparato digestivo. Dada la carencia de envoltura lipídica, los enterovirus son resistentes al éter, al cloroformo y al alcohol. Sin embargo, se inactivan con facilidad por las radiaciones ionizantes, el formaldehído o el fenol[7]. Las concentraciones en el rango molar de $MgCl_2$ reducen la termolabilidad de los enterovirus a lo largo de un amplio rango de temperaturas; esta característica permite que las vacunas orales de poliomielitis (VPO) de virus vivos atenuados mantengan su potencia cuando la refrigeración es subóptima o no se dispone de ella.

La cápside encierra un genoma de ARN lineal de unas 7,4 kilobases, que se divide en tres regiones: una región 5′ terminal de 743 nucleótidos, una región codificante continua de alrededor de 6.625 nucleótidos y una región terminal 3′ poli-(A) de longitud variable. El extremo 5′ se une covalentemente a una proteína pequeña codificada por el virus, de unos 7 kDa (VPg), que es necesaria para la iniciación de la síntesis de ARN. La eliminación del extremo poli(A) 3′ hace que el ARN pierda la infecciosidad. Las regiones más conservadas del genoma son la región 5′ no codificante y las que codifican la proteína VPg y la ARN polimerasa[8]. Las regiones que codifican las proteínas estructurales están menos conservadas, y existe una variación considerable dentro de las regiones que codifican los epítopos que se unen a los anticuerpos neutralizantes.

BIOLOGÍA MOLECULAR

Los genomas de ARN de los poliovirus naturales, de los poliovirus atenuados y de muchos enterovirus no-polio se han secuenciado por completo y se ha estudiado la replicación de los poliovirus en células de primates con gran detalle[9]. El ARN del poliovirus de tipo 1 se ha sometido a transcripción inversa y las secuencias de ADN complementario se han clonado y se transfectaron en células en cultivo, lo que dio lugar a una progenie de viriones[10,11]. La estructura molecular y los fenómenos replicativos intracelulares parecen ser similares en todos los enterovirus humanos.

La susceptibilidad de la célula huésped a las infecciones por enterovirus está determinada por la presencia de proteínas receptoras de membrana específicas que se unen a los enterovirus, por lo general a lo largo de líneas taxonómicas[12,13] (tabla 170-3). Los tres serotipos de poliovirus comparten un receptor común (PVR), un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas que está codificado en el cromosoma humano 19[14-16]. Tanto el factor acelerador de la degradación (DAF, o CD55, una proteína reguladora del complemento), como la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) intervienen en la entrada del virus coxsackie A21 en la célula[17]. El CBV también interactúa con dos proteínas distintas de la membrana celular, el receptor de virus coxsackie-adenovirus (CAR) de 49 kDa y DAF[18,19]. La presencia de CAR permite la unión y la entrada en las células de los seis serotipos del CBV[19], mientras que los anticuerpos contra DAF bloquean la unión y la infección por los serotipos 1, 3 y 5[18,20,21]. DAF también parece ser un receptor fundamental de los virus ECHO, al unirse a muchos serotipos de ellos[22], mientras que los serotipos 1 y 8 de los virus ECHO se unen a la subunidad α_2 de la integrina de tipo antígeno muy tardío (VLA)[23,24].

El proceso de penetración, la pérdida de la cubierta y la liberación del ácido nucleico en el citoplasma se produce en unos minutos a 37 °C. La síntesis de ARN comienza en 30 minutos y da lugar a un aumento exponencial del ARN complementario de cadena negativa y de progenie de cadena positiva hasta 2,5 horas tras la infección, momento en el cual tiene lugar un cambio y se produce una acumulación lineal sobre todo de ARN de la progenie[9]. Toda la longitud del ARN funciona como un mensajero monocistrónico cuyo producto de traducción, una poliproteína de 250 kDa de peso molecular, está codificada por un único marco de lectura abierto que comprende alrededor del 90% de todo el genoma. La poliproteína sufre escisiones proteolíticas específicas para formar tres polipéptidos, P1, P2 y P3. La escisión posterior de P2 y P3 da lugar a ocho proteínas no estructurales, cuyas funciones conocidas son la actividad polimerasa, la escisión proteolítica de los productos de traducción y la inhibición de la síntesis proteica de la célula huésped[9].

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 170-1 Clasificación convencional y rango de huéspedes de los enterovirus humanos

Subgéneros	N.° de serotipos	Rango de huéspedes†† Primates	Ratones recién nacidos	Cultivo celular
Poliovirus*	1-3	++	0	++
Virus coxsackie del grupo A†‡	1-24	0	+++	±
Virus coxsackie del grupo B†§	1-6	0	+++	++
Virus ECHO¶	1-34	0	0	++
Enterovirus¶¶**	68-72	Variable	Variable	Variable

*Los poliovirus suelen replicarse sólo en primates o en cultivos celulares de primates, aunque las cepas raras, como la cepa tipo 2 de Lansing, se han adaptado a los roedores. Aunque los poliovirus se multiplican en el aparato digestivo de algunos primates subhumanos, el rasgo distintivo de estos virus son las lesiones histopatológicas características producidas por inoculación directa en el sistema nervioso central.

†Los virus coxsackie se aislaron originalmente de las heces de los niños con poliomielitis en la ciudad de Coxsackie, Nueva York[141]. A diferencia de los poliovirus, producen parálisis y muerte de ratones lactantes infectados de forma experimental.

‡Todos los virus coxsackie del grupo A producen miositis generalizada de los músculos esqueléticos y parálisis fláccida en las extremidades posteriores en ratones lactantes[142], y el virus coxsackie A7 es patógeno para el sistema nervioso central (SNC) de los primates. Sin embargo, la mayoría de los virus coxsackie del grupo A, con excepción de los serotipos A9 y A16, crecen mal en cultivos celulares. El virus coxsackie A23 se ha reclasificado como virus ECHO 9, lo que deja 23 serotipos de virus coxsackie.

§Los virus coxsackie del grupo B se distinguen por su capacidad para producir miositis focal y una infección generalizada del miocardio, la grasa parda, el páncreas y el sistema nervioso central de ratones lactantes, lo que causa una parálisis espástica. Los virus coxsackie del grupo B suelen aislarse en cultivos de células de primates.

¶Los virus ECHO (citopático entérico humano huérfano) se descubrieron originalmente en muestras fecales de niños sanos[143,144]. Causan efectos citopáticos en cultivos de células de primates, pero no suelen ser patógenos para ratones lactantes (a excepción del virus ECHO 21) y los primates. El virus ECHO 10 se ha reclasificado como un reovirus y el virus ECHO 28 como rinovirus 1. El virus ECHO 34 es una variante del virus coxsackie A24. Los virus ECHO 22 y 23 se han asignado al género *Parechovirus* como parechovirus serotipos 1 y 2, respectivamente[83]. Por lo tanto, queda un total de 29 de los 34 serotipos originales de virus ECHO.

¶¶Los serotipos de enterovirus humanos reconocidos a partir de 1970 se designan sólo con números seriados[145].

**El virus de la hepatitis A fue clasificado brevemente como enterovirus 72, hasta que los datos de la secuencia genética motivaron su reclasificación como hepadnavirus[146].

††Capacidad replicativa.

El producto 5′, P1, sufre escisiones posteriores para formar la cápside viral, lo que se realiza por agregación de cinco copias de VP1, VP3 y VPo (un precursor de VP2 y VP4) en subunidades y con el ensamblaje de 12 de estos pentámeros en la cápside dodecaédrica completa. La encapsidación del ARN viral se asocia a una escisión final de la proteína VPo para formar VP2 y VP4. Esta última es una proteína interna estrechamente asociada al ARN. El virión completo contiene 60 copias de cada una de las cuatro proteínas estructurales[9].

La síntesis de las proteínas y del ARN del huésped se ve gravemente comprometida a las 3 horas de la infección. Tras unas 6-7 horas, los

TABLA 170-2 Clasificación de los enterovirus según su homología de ARN

Clase de enterovirus	Serotipos
A	CAV2-CAV8, CAV10, CAV12, CAV14, CAV16 EV71, EV76, EV89-EV91
B	CAV9 CBV1-CBV6 E1-E7, E9, E11-E21, E24-E27, E29-E33 EV69, EV73-EV75, EV77-EV88, EV100, EV101
C	CAV1, CAV11, CAV13, CAV15, CAV17, CAV18-CAV22, CAV24 PV1-PV3
D	EV68, EV70

CAV, virus coxsackie del grupo A; CBV, virus coxsackie del grupo B; E, virus ECHO; EV, enterovirus; PV, poliovirus.

Adaptada de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Enterovirus surveillance. Estados Unidos, 1970-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55:1.

TABLA 170-3 Receptores de membrana celular de los enterovirus y parechovirus

Serotipo	Receptor de la proteína
Enterovirus	
Poliovirus 1-3	Receptor de poliovirus (PVR)
Virus coxsackie A13, A18, A21	Molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1)
Virus coxsackie B1-B6	Receptor de adenovirus-coxsackie (CAR)
Virus coxsackie B1, B3, B5	Factor de aceleración de la degradación (DAF)
Virus ECHO 1, 8	Antígeno 2 muy tardío ($\alpha_2\beta_1$)
Virus ECHO 6, 7, 11, 12, 13, 20, 21, 29, 33	DAF
Enterovirus 70	DAF
Parechovirus	
Parechovirus humano 1 (HPeV1)	Integrinas $\alpha_V\beta_1$, $\alpha_V\beta_3$

viriones son visibles mediante microscopia electrónica en el citoplasma y después se liberan por lisis de la célula, lo que da lugar a 10^4-10^5 viriones por célula. El número de viriones infectivos es entre 10 y 1.000 veces menor[9].

Patogenia e inmunidad en las infecciones enterovirales

PATOGENIA

La patogenia de las infecciones por poliovirus se ha investigado ampliamente en primates infectados de forma experimental con cepas neurovirulentas y en humanos infectados con cepas vacunales[25-28]. Por lo general, se supone que los procesos fisiopatológicos tempranos para las infecciones por enterovirus distintos del poliovirus son similares. Los estudios sobre la infección por virus coxsackie en ratones han aportado mucha información acerca de la influencia de varios factores del huésped y ambientales sobre la capacidad del virus de replicarse en el corazón, cerebro y en otros órganos, y acerca del mecanismo de transmisión vertical de los enterovirus de animales gestantes a su descendencia.

Los enterovirus infectan a los seres humanos por contacto directo o indirecto con virus excretados del aparato digestivo o las vías respiratorias altas. Mientras que los virus ingeridos se implantan y replican en la faringe y en la parte distal del intestino delgado, los estudios con voluntarios han demostrado que los poliovirus atenuados se replican con más eficacia en el intestino delgado distal[25]. El punto preciso de entrada viral ha sido objeto de conjeturas durante mucho tiempo. Los estudios han demostrado que las células M (células microplegadas) que expresan los PVR sirven para el transporte de los poliovirus a través de la mucosa intestinal[29,30]. La replicación de los enterovirus en el tejido linfático ileal es detectable 1-3 días tras la ingestión del virus. La cantidad de virus que pueden recuperarse de las amígdalas es mucho menor que de las placas de Peyer, en las que puede llegar a alcanzar 10^7-10^8 dosis infectivas en cultivos celulares ($TCID_{50}$) por gramo. La máxima duración de la excreción de virus es de 3-4 semanas en la faringe y de 5-6 semanas en las heces.

Tras la multiplicación en los tejidos linfáticos submucosos, los enterovirus pasan a los ganglios linfáticos regionales y dan lugar a una «viremia menor» transitoria. Esto provoca la infección y replicación viral en el tejido reticuloendotelial, incluido el hígado, el bazo y la médula ósea. El resultado más común es una infección subclínica, en los que la que la replicación viral se contiene por los mecanismos de defensa del huésped. En una minoría de pacientes infectados, sin embargo, se produce una replicación posterior de virus en estos lugares del sistema reticuloendotelial, que da lugar a una viremia sostenida «principal» que coincide con el inicio de la «enfermedad secundaria» de la poliomielitis y probablemente de las enfermedades febriles inespecíficas asociadas con las infecciones por otros enterovirus. Se ha demostrado la presencia de viremia prodrómica con las cepas naturales de poliovirus[28,31] y de virus ECHO 9[32], pero es infrecuente en las cepas de la VPO Sabin, excepto en el caso del tipo 2[33].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La viremia principal da lugar a la diseminación del virus a los órganos diana, como el sistema nervioso central, el corazón y la piel, donde la necrosis de los tejidos y la inflamación se produce de forma proporcional al nivel de la replicación viral. No se suelen observar lesiones histopatológicas en el aparato digestivo, a pesar de que el intestino delgado es el sitio de la replicación viral inicial. La gravedad de la infección en animales de experimentación puede aumentarse mediante el ejercicio inducido, la exposición al frío, la malnutrición, la gestación y la supresión de la inmunidad mediante corticoides o radicación.

MUTACIÓN VIRAL DURANTE UNA INFECCIÓN NATURAL

Los enterovirus sufren una tasa de mutación elevada durante la replicación en el tubo digestivo humano y se producen errores de transcripción con una frecuencia de 1 por cada 10^4 bases, lo que supone alrededor de un error por genoma. Como resultado, se observan con frecuencia mutaciones puntuales en la región 5′ no codificante de los poliovirus atenuados a los días de administrarlos por vía oral a lactantes, cambios que se asocian con una excreción más prolongada y un aumento de la neurovirulencia[34,35]. Los virus aislados de forma seriada del mismo serotipo de un enterovirus que se excretan durante muchos años por pacientes con síndromes de inmunodeficiencia de linfocitos B sufren una variación genética continua, que puede caracterizarse por huella genética de oligonucleótidos[36,37] y secuenciación del ARN[38], y permite estimar la duración de la infección. Además, la secuenciación del ARN ha permitido el descubrimiento de poliovirus virulentos derivados del poliovirus vacunal (VDPV) que han provocado brotes de enfermedad paralítica en poblaciones inmunizadas en varios países en los que se había eliminado la poliomielitis[39-45].

La infección dual por diferentes cepas de enterovirus puede producir una progenie de virus recombinantes si las estirpes progenitoras son de la misma clase. La recombinación entre tipos se puede demostrar en 1 de cada 10^4-10^5 viriones infectivos in vitro[46] y también en las heces de lactantes a los que se les administró por vía oral la VPO trivalente[43]. La mayoría de VDPV aislados hasta la fecha son VPO que se han recombinado con enterovirus distintos del polio de la clase C[40].

INMUNIDAD Y RESPUESTA INMUNOLÓGICA

La inmunidad frente a las infecciones por enterovirus es específica para cada serotipo. Varios mecanismos inmunitarios mediados por anticuerpos actúan a nivel del tubo digestivo para evitar la infección de la mucosa, y en la sangre para evitar la diseminación a los órganos diana. Los anticuerpos neutralizantes se dirigen contra los epítopos en VP1, la proteína de la cápside viral expuesta de manera predominante. En tan sólo 1-3 días tras la exposición al enterovirus, se producen los anticuerpos humorales de clase inmunoglobulina M (IgM), que predominan en el suero durante el primer mes y desaparecen al cabo de 2-3 meses[27]. Los anticuerpos IgG, que suelen detectarse 7-10 días después de la infección, son sobre todo de los subtipos IgG_1 e IgG_3[47]. Los anticuerpos neutralizantes IgG en el suero persisten de por vida después de la infección natural por enterovirus.

Unas concentraciones pequeñas de anticuerpos humorales neutralizantes específicos de tipo evitaron la viremia y la parálisis por poliovirus en primates infectados de forma experimental[48], y se pudo obtener la inmunidad pasiva frente a la enfermedad paralizante en humanos mediante la administración de inmunoglobulinas séricas antes de la exposición a poliovirus neurovirulentos[49,50]. Sin embargo, las inmunoglobulinas administradas de forma pasiva no modifican el pronóstico cuando existe una enfermedad establecida del sistema nervioso central por poliovirus[51]; en este estadio avanzado de la infección, los pacientes presentan anticuerpos séricos detectables. No se ha demostrado que el tratamiento con inmunoglobulinas tenga ningún papel en otras infecciones sistémicas por enterovirus.

Los anticuerpos IgA aparecen en las secreciones nasales y digestivas entre 2 y 4 semanas tras la administración de la VPO con virus vivos atenuados y persisten durante al menos 15 años[27]. Sin embargo, la inmunidad de las mucosas es relativa: cuando se produce una reexposición a virus infecciosos, los títulos elevados de anticuerpos IgA secretora evitan o reducen sustancialmente la excreción de enterovirus, mientras que la presencia de títulos menores se asocia a una replicación orofaríngea más amplia del virus y a un período más prolongado de excreción viral[27]. La elaboración de anticuerpos específicos IgA frente al virus por el intestino delgado depende de los tejidos inmunocompetentes locales, como se demostró en experimentos en los que se administraron poliovirus vivos atenuados a lactantes con colostomías de doble luz por la colostomía y generaron anticuerpos de tipo IgA secretora que fueron elaborados tan sólo en el asa distal de la colostomía y no en la faringe ni en el asa proximal[52]. En el calostro y en la leche de mujeres inmunizadas que están amamantando se encuentran anticuerpos, lo que puede interferir con la replicación del virus de la VPO administrada a recién nacidos lactantes[51]. Los anticuerpos maternos adquiridos pasivamente por vía transplacentaria o por la leche evitan o modifican las infecciones por enterovirus de la primera infancia[53,54].

Los anticuerpos humorales tienen un papel destacado en la recuperación de las infecciones enterovirales, como se demuestra por el desarrollo de infecciones persistentes en personas con inmunodeficiencias significativas de linfocitos B[55]. Sin embargo, existen pruebas clínicas y de laboratorio de que la inmunidad humoral por sí sola no es suficiente para limitar la replicación enteroviral en los órganos diana. Los macrófagos predominan en las fases iniciales y desempeñan un papel fundamental en la eliminación de los virus; en animales de experimentación, la eliminación de la función de los macrófagos intensifica de forma marcada la gravedad de la infección por CBV[56]. La inhibición de la función de los linfocitos T tiene un escaso efecto sobre la replicación viral in vivo[57] y las personas con anomalías de la inmunidad celular no se encuentran predispuestas a sufrir infecciones graves o prolongadas por enterovirus a menos que tengan disfunciones acompañantes de los linfocitos B.

Aunque los linfocitos T no contribuyen a la inhibición de la replicación de los enterovirus, hay pruebas de que ciertos fenómenos inmunopatológicos producidos tras la infección por enterovirus están mediados por la acción de los linfocitos T. En el modelo de miocarditis murina, la expresión de citocinas proinflamatorias y un infiltrado inflamatorio siguen al pico de replicación viral[58-62], mientras que la inducción de la actividad los linfocitos citolíticos (NK) y las respuestas inmunitarias de los linfocitos T contribuyen a la necrosis de los miocitos cardíacos infectados[57,63,64] (v. cap. 81). Puede persistir una respuesta inflamatoria mucho tiempo después de cesar la replicación viral y el daño cardíaco continuo puede estar mediado por anticuerpos frente a antígenos cardíacos inducidos por el virus[65] o por la destrucción de miocitos mediada por linfocitos T[61,63,66,67].

Epidemiología de las infecciones enterovirales

Los enterovirus se distribuyen por todo el mundo. Las tasas de infección varían con la estación, con la geografía y con la edad y nivel socioeconómico de la población estudiada. Las infecciones por enterovirus se producen a lo largo de todo el año, pero en los climas templados las infecciones son más prevalentes en los meses de verano y otoño (junio a octubre en el hemisferio norte)[68-71]. Esta periodicidad estacional es menos pronunciada en latitudes meridionales y desaparece por completo en los trópicos, donde los enterovirus son endémicos durante todo el año. En estudios epidemiológicos llevados a cabo en ciudades del sur y suroeste de Estados Unidos, el 7-15% de los niños en los que se obtuvieron muestras durante el año excretaban enterovirus en las heces, en comparación con menos del 5% en poblaciones comparables de Nueva York, Buffalo y Minneapolis[72].

EDAD Y NIVEL SOCIOECONÓMICO

El 75% de las infecciones enterovirales se producen en niños menores de 15 años de edad[70]. En Estados Unidos, las tasas de ataque para ambas infecciones y las enfermedades por enterovirus no-polio son más altas en los niños durante su primer año de vida[73,74]. Durante el período anual de máxima transmisión enteroviral en Rochester, Nueva York, se encontró una incidencia de infección del 12,8% en el primer mes de vida[75]. Las tasas de infección enteroviral sintomática disminuyen tras el segundo mes de vida[76], pero permanecen más elevadas en los lactantes y niños pequeños en comparación con los niños mayores y adultos. Las infecciones enterovirales son más prevalentes entre los niños de nivel socioeconómico más bajo, probablemente debido al

hacinamiento, la falta de higiene y las posibilidades de contaminación fecal. Las infecciones simultáneas por más de un serotipo son frecuentes en estas circunstancias. En un estudio con lactantes en Karachi, Pakistán, el 80% tenían frotis rectales con al menos un enterovirus[77].

La frecuencia con la que diferentes serotipos de enterovirus causan la infección varía notablemente. En Estados Unidos, entre uno y tres serotipos de enterovirus predominan en un lugar determinado en cada temporada, aunque hay variaciones de una región a otra y de un año a otro. Algunos serotipos prevalentes se aíslan de forma constante año tras año[69,78,79], mientras que otros pueden surgir por primera vez o reaparecer después de años de inactividad relativa[78,80]. Los poliovirus naturales circulan hoy en día tan sólo en un número cada vez menor de países en vías de desarrollo (v. cap. 171), mientras que las cepas vacunales se aíslan con frecuencia en los países que continúan utilizando la VPO para la prevención de la poliomielitis. Las epidemias mundiales de enterovirus no-polio se producen de vez en cuando, como el brote mundial de enfermedad por virus ECHO 9 en la década de 1950 y las pandemias explosivas de conjuntivitis hemorrágica aguda por enterovirus 70 y virus coxsackie A24 que se han producido en las últimas tres décadas. Pocas veces se ha detectado infección por algunos serotipos como el virus coxsackie B6 y los enterovirus 68 y 69.

Las razones por las cuales ciertos serotipos individuales de enterovirus aparecen y desaparecen y se comportan como patógenos endémicos o epidémicos no se conocen bien. Algunas cepas epidémicas de virus ECHO se propagan con rapidez y agotan a las personas susceptibles de la población más allá de una «masa crítica» necesaria para que continúe la transmisión; las cepas endémicas que se aíslan a lo largo de varios años puede ser menos contagiosas. Además, pueden producirse reapariciones periódicas del mismo serotipo debido a que la nueva cepa enteroviral se neutraliza mal por anticuerpos producidos en respuesta a cepas previas[81-83]. Durante el período de 35 años entre 1970 y 2005, 10 serotipos (todos enterovirus del grupo B) representaban el 71% de todas las cepas de enterovirus remitidas por laboratorios sanitarios públicos estatales y locales al Nacional Enterovirus Surveillance System de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (tabla 170-4)[84].

EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR

Para diferenciar entre la vacuna viva y las cepas de poliovirus que aparecen de forma natural, y trazar las vías de propagación de los poliovirus[87] y de otros enterovirus mediante la comparación de la relación del ARN entre cepas con diferencias epidemiológicas[88-91] se han utilizado la inmunotransferencia de Southern, la electroforesis de ARN en geles bidimensionales de oligonucleótidos y la amplificación e identificación de secuencias definidas de ARN por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)[85,86]. La secuenciación genómica del ARN ha demostrado ser la técnica más útil a la hora de caracterizar las relaciones evolutivas entre las cepas de poliovirus del mismo serotipo. Los «genotipos» se distinguen entre sí por una divergencia superior al 15% entre los nucleótidos del ARN en las porciones homólogas de los genomas que se secuencian[86]. La aplicación de la secuenciación genómica ha detectado poliovirus circulantes derivados de la VPO (VDPVc) en Haití y otros lugares[39,40] y ha permitido trazar la propagación pandémica de la conjuntivitis aguda hemorrágica provocada por el enterovirus 70 y por el virus coxsackie A24 en la década de 1980[89,92,93].

TRANSMISIÓN

Los enterovirus se eliminan por las heces y en las secreciones del aparato respiratorio. La transmisión puede deberse al contacto directo interpersonal o de forma indirecta por la exposición a fuentes ambientales contaminadas por enterovirus. La importancia relativa de cada vía de transmisión depende de factores virales y de las condiciones higiénicas. Se ha demostrado la transmisión directa a través de una fuente respiratoria en estudios con voluntarios usando el virus coxsackie A21 como inóculo viral[94], y es probable que otros virus coxsackie que se suelen excretar simultáneamente desde las vías respiratorias superiores y en las heces también se transmitan de esta manera[95]. Sin embargo, la contaminación fecal del ambiente doméstico es responsable de las tasas muy elevadas de infección demostradas con los poliovirus y muchos otros enterovirus excretados por vía entérica en malas condiciones higiénicas. El muestreo de las aguas residuales en la mayoría de las ciudades, sobre todo en los meses estivales, suele mostrar varios serotipos de enterovirus[96]. Las almejas del agua marina contaminada por aguas residuales concentran los enterovirus 10-60 veces y nadar en agua de mar contaminada fue la causa aparente de un brote de infección por enterovirus notificado recientemente entre turistas que regresan de México. El enterovirus 70 (agente causal de la conjuntivitis hemorrágica aguda) se propaga a través de fómites, los dedos de las manos y en instrumentos de oftalmología contaminados por virus de las lágrimas[97].

Los estudios longitudinales han demostrado un agrupamiento sustancial de las infecciones por enterovirus en familias[95]. Una vez que el virus se ha introducido en el hogar, las tasas de ataque secundarias para la infección en los miembros seronegativos de la familia son del 90-100% para los poliovirus naturales y de alrededor del 75% para los virus coxsackie[95]. Las tasas de ataque secundarias para los virus ECHO son menores del 50%, probablemente debido a que estos virus tienden a excretarse sólo por las heces y durante períodos más cortos. Los lactantes que usan pañales y que eliminan virus en las heces son los propagadores más eficaces de la infección. Las madres y los hermanos lactantes tienen mayor riesgo de adquirir la infección que los padres y los hermanos mayores de diez años[95]. Para todos los enterovirus, el período de mayor contagiosidad corresponde al de máxima excreción viral en las heces. Cuando se produce una reinfección por el mismo serotipo de enterovirus, la duración de la excreción viral es mucho más corta que en la primoinfección[95,98].

INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN Y DE LA ENFERMEDAD

Alrededor del 95% de las infecciones causadas por poliovirus de tipo natural y al menos el 50-80% de las debidas a enterovirus no-polio son asintomáticas. Cuando aparece la enfermedad, suele corresponder a un cuadro febril que dura sólo unos pocos días, a menudo acompañado de síntomas de infección de las vías respiratorias altas[99]. Estas enfermedades pueden estar causadas por casi todos los serotipos de enterovirus y su clínica es indistinguible de la infección causada por otros muchos virus. Los síndromes clínicos característicos de los enterovirus, (por ejemplo, meningitis aséptica, pericarditis), son manifestaciones infrecuentes de la infección. Un estudio longitudinal de 4 años de duración basado en familias, llevado a cabo en la ciudad de Nueva York, detectó 291 infecciones por enterovirus, de las que ninguna produjo enfermedades «características» y sólo 6 de ellas con exantemas[95].

El riesgo de algunos de los síndromes clínicos relacionados con los enterovirus varía con la edad y el sexo. La meningitis aséptica es más frecuente en lactantes muy pequeños, mientras que otras enfermedades, como la pleurodinia y la miopericarditis, predominan en adolescentes y adultos jóvenes. Las infecciones sintomáticas por enterovirus en personas mayores son infrecuentes. Entre los niños pequeños, los varones tienen un mayor riesgo de enfermedad (pero no de infección) que las niñas[74]. Las meningitis asépticas y las poliomielitis se producen con una frecuencia casi dos veces mayor en varones. Tras la pubertad, sucede lo contrario, quizá porque las mujeres tienen una mayor exposición que los varones a los niños que eliminan virus[95,100]. La gestación puede agravar las infecciones enterovirales. La incidencia de poliomielitis paralítica era 2-3 veces mayor en mujeres gestantes que en mujeres no gestantes emparejadas por edad en Boston antes del control de la poliomielitis[101]. También existen datos clínicos y epidemiológicos que demuestran que las enfermedades por enterovirus son más frecuentes[102] y más graves[103] en personas que realizan un ejercicio vigoroso antes del inicio de los síntomas. Aunque estos datos son anecdóticos, tienen el respaldo de evidencias según las cuales el ejercicio favorece la gravedad de las infecciones por CBV en el modelo murino[104].

Aunque la incidencia de las enfermedades enterovirales no-polio se ha determinado en poblaciones seleccionadas, la incidencia global en Estados Unidos se desconoce. No resulta viable llevar a cabo estudios serológicos que abarquen a todos los serotipos de enterovirus conocidos. Las tasas de prevalencia de anticuerpos medidas para unos pocos serotipos indican que, tras la disminución del nivel de anticuerpos maternos adquiridos de forma pasiva a partir de los 6 meses de vida, la fracción de personas inmunes en la población se eleva de forma

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 170-4 Serotipos de enterovirus más comunes remitidos por los laboratorios estatales y locales de Salud Pública a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, 1970-2005

Serotipo de enterovirus	*Porcentaje de cepas de enterovirus*
Virus ECHO 9	11,8
Virus ECHO 11	11,4
Virus ECHO 30	10,1
Virus coxsackie B5	8,7
Virus ECHO 6	6,1
Virus coxsackie B2	5,2
Virus coxsackie A9	4,8
Virus ECHO 4	4,6
Virus coxsackie B4	4,2
Virus ECHO 7	4,0
Total	70,9

Adaptada de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Enterovirus surveillance. Estados Unidos, 1970-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55:1.

progresiva con la edad, por lo que el 15-90% de la población adulta posee anticuerpos neutralizantes específicos de tipo para cada serotipo evaluado, dependiendo del serotipo y las características de la población estudiada[74,95].

PERÍODO DE INCUBACIÓN Y PERÍODO DE CONTAGIO

El período de incubación de la enfermedad debida a la infección por enterovirus pocas veces puede determinarse con precisión. Debido a que la fuente de la infección suele ser una persona asintomática que contagia el virus con la misma facilidad que una persona enferma, el momento de la exposición suele ignorarse. Aunque el período de incubación puede oscilar de 2 días a 2 semanas, por lo general es de 3-5 días. Los pacientes con enfermedad por enterovirus suelen excretar con posterioridad virus en las secreciones faríngeas o en las heces durante varias semanas. Por tanto, aunque el período de contagio puede ser largo, se cree que la contagiosidad máxima se da en las fases precoces de la enfermedad, cuando la excreción de virus es máxima.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LAS INFECCIONES ENTEROVIRALES

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones por enterovirus puede llevarse a cabo mediante el aislamiento del virus en cultivo celular, PCR, o de forma retrospectiva mediante métodos serológicos. Los cultivos celulares se siguen efectuando en muchos centros médicos académicos y en laboratorios de virología de salud pública y se mantiene como el método de referencia con el que se comparan las otras técnicas. Sin embargo, como el cultivo celular resulta laborioso y relativamente lento, se ha sustituido paulatinamente por métodos basados en la tecnología de la PCR, más rápidos y sensibles.

Aislamiento viral

Los laboratorios pueden notificar un diagnóstico de sospecha de infección por enterovirus en un plazo de 2-5 días por la identificación de un efecto citopático (ECP) característico en cualquiera de las tres o cuatro líneas celulares escogidas de forma apropiada[105]. Las líneas celulares de riñón de mono primarias y las líneas de fibroblastos embrionarios humanos permiten el crecimiento de la mayoría de los poliovirus, CBV y virus ECHO. La inclusión de células del riñón del mono verde-estirpe Buffalo y de células de rabdomiosarcoma humano favorece la recuperación de CBV y de virus ECHO, respectivamente[105]. Sólo unos pocos serotipos del CAV (p. ej., A9, A16) crecen con facilidad en las líneas celulares de uso rutinario. Aunque la utilización de líneas celulares especiales, como las células de rabdomiosarcoma[106] o los embriones de cobayas[107] pueden ayudar a recuperar algunos de los CAV en cultivos celulares, la inoculación en ratones recién nacidos continúa siendo el método de elección para la obtención de este subgrupo de enterovirus[108].

Las cepas que muestran ECP pueden confirmarse como enterovirus mediante la utilización de anticuerpos monoclonales frente a un epítopo de la proteína VP1 ampliamente reactivo[109]. El serotipo de un enterovirus aislado en cultivo celular se determina mediante neutralización en cultivos celulares con antisueros específicos de tipo o mediante secuenciación genómica. A menos que se sospeche un pequeño número de serotipos, la identificación serotípica por neutralización requiere de la utilización de las pruebas de intersección entre combinados de antisueros de Lim-Benyesh-Melnick[110], un análisis muy laborioso que se efectúa sobre todo por investigadores y en laboratorios de referencia. Como los sueros equinos que constituyen la combinación de Lim Benyesh-Melnick se obtuvieron frente a cepas de enterovirus que eran prevalentes hace más de 30 años, su capacidad para identificar las cepas actuales ha disminuido de forma gradual[8-10].

La posibilidad de obtener un virus en cultivo celular puede optimizarse mediante la toma de muestras de múltiples sitios. En fases avanzadas de la enfermedad por enterovirus, los cultivos celulares de heces resultan útiles, ya que el intestino distal puede ser el único lugar desde el que el agente infeccioso sigue excretándose. El diagnóstico etiológico puede confirmarse mediante el aislamiento del virus del líquido cefalorraquídeo, líquido pericárdico, tejidos o en sangre, dependiendo del síndrome clínico. Algunos autores consideran que el aislamiento del virus de las vías respiratorias altas o de las heces es menos definitivo, ya que las infecciones intercurrentes asintomáticas por enterovirus sin relación etiológica con la enfermedad observada pueden causar resultados falsos positivos. Sin embargo, en los países desarrollados, las tasas de base de infecciones asintomáticas suelen ser lo bastante bajas como para que el aislamiento de un enterovirus de la faringe o las heces sea una prueba sólida de la causalidad.

Reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación genómica

La PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR) es un método rápido, sensible y específico para detectar ARN de enterovirus en muestras clínicas. La mayoría de los protocolos de PCR descritos amplifican una porción muy conservada de la región 5′ no traducida del genoma, que permite la detección de la mayoría de los enterovirus[111,112]. Los cebadores específicos de subgrupo permiten distinguir los poliovirus de otros enterovirus[113,114]. En muestras procedentes de líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis aséptica, la PCR permite detectar ARN enteroviral en el 66-86%, en comparación con las tasas de aislamiento viral de alrededor del 30%[115-117]. La experiencia con muestras distintas al líquido cefalorraquídeo es más limitada. La técnica de PCR ha permitido detectar ARN de enterovirus a partir de frotis faríngeos, suero, orina y heces, aunque la sensibilidad de las muestras de orina es un poco menor que con otras muestras[118,119]. Esta técnica ha permitido detectar ARN de enterovirus en sólo una minoría de muestras de biopsia endomiocárdica procedentes de pacientes con miopericarditis agudas[115,116]. La caracterización más detallada de enterovirus aislados en cultivo celular o detectados por PCR puede lograrse mediante secuenciación de las porciones de las regiones del ARN viral que codifican la cápside, incluida la identificación del serotipo y la asignación de cepas de virus distintos no-polio a una de las cuatro clases según la nueva taxonomía[3,9,120,121].

Serología

La prueba de microneutralización es el método más empleado para determinar la presencia de anticuerpos frente a enterovirus. Sin embargo, la microneutralización es específica de serotipo, por lo que tiene una utilidad limitada en el diagnóstico rutinario de las infecciones por enterovirus no-polio, ya que la viabilidad de la realización de la prueba con múltiples antígenos virales vivos es baja, y porque los métodos basados en la neutralización pueden ser relativamente poco sensibles, estar mal estandarizados y son muy laboriosos. Los inmunoanálisis específicos de tipo son más versátiles y en la actualidad están disponibles en laboratorios comerciales para el análisis de anticuerpos frente a los serotipos enterovirales más frecuentes. Los anticuerpos séricos IgM frente al CBV pueden detectarse a menudo en fases tempranas de la enfermedad, pero el análisis no es específico para el serotipo y puede haber resultados positivos en caso de infecciones por enterovirus de otras clases[117]. Se han descrito epítopos en las proteínas de la cápside que son comunes para muchos serotipos enterovirales distintos[122,123] y se han notificado anticuerpos monoclonales capaces de detectar antígenos VP1 de la cápside comunes para muchos enterovirus[109,124]. Sin embargo, no se ha llegado a identificar un antígeno común lo bastante inmunógeno para constituir la base de un análisis serológico con reactividad amplia.

Tratamiento y prevención de las infecciones por enterovirus

La mayoría de las infecciones por enterovirus son autolimitadas y no requieren un tratamiento antiviral, a excepción de las encefalitis, las miocarditis agudas y las infecciones en recién nacidos y los huéspedes con déficit de linfocitos B, que pueden ser potencialmente mortales. Las opciones terapéuticas en estas infecciones más graves son bastante limitadas. Se han administrado inmunoglobulinas séricas e inmunoglobulinas por vía intravenosa a pacientes con déficit de células B que tenían infecciones persistentes, con resultados variables[55,125] y se han empleado en ensayos clínicos no aleatorizados en niños que tenían miocarditis, con dudosa eficacia[120].

No se ha autorizado ningún fármaco antiviral eficaz para tratar las infecciones graves por enterovirus, aunque varios fármacos han demostrado su actividad frente a enterovirus en modelos animales y en ensayos clínicos iniciales[121]. Los más prometedores son los compuestos que se unen a una cavidad en la cápside viral, alterando la capacidad de unión y liberación del ARN del virus[126]. De los fármacos que se unen a la cápside, el mejor estudiado es el pleconarilo, que inhibe la replicación de la mayoría de los serotipos de enterovirus a concentraciones menores de 0,1 µg/ml in vitro[127] y que posee un perfil farmacológico favorable[128] (v. cap. 41). Los ensayos clínicos de pleconarilo controlados con placebo llevados a cabo en pacientes con meningitis por enterovirus han demostrado una cierta reducción de la duración y gravedad de la cefalea y de otros síntomas, así como un período de eliminación de virus más corto cuando el fármaco se administraba en las primeras 24 horas después del inicio de los síntomas[129-132]. La experiencia no controlada con pleconarilo en pacientes con déficit de linfocitos B e infecciones persistentes por enterovirus, así como en pacientes con infecciones potencialmente mortales, incluidos recién nacidos y personas de todas las edades con miocarditis aguda, sugiere un posible beneficio clínico[133]. El pleconarilo también ha demostrado tener un beneficio leve en el tratamiento de resfriados inducido por rinovirus[134], pero no fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para esta indicación. El fármaco induce isoenzimas del citocromo P-450 3A[134], por lo que ha suscitado preocupación por las posibles interacciones con múltiples fármacos.

Se sabe que la administración de inmunoglobulinas previa a la exposición reduce el riesgo de poliomielitis paralítica[50]. Es muy probable que las inmunoglobulinas puedan prevenir también las enfermedades por enterovirus no-polio, pero esta estrategia pocas veces es aplicable en la práctica clínica. La estrategia vacunal eficaz frente a la poliomielitis paralítica se detalla en el capítulo 171. En el contexto de una epidemia comunitaria o de un paciente hospitalizado por una enfermedad enteroviral, deben aplicarse medidas higiénicas simples, como el lavado de manos y la eliminación cuidadosa o esterilización mediante autoclave de heces y secreciones potencialmente infectadas. No está justificada la protección con bata y mascarilla o el aislamiento del paciente, salvo en la unidad de recién nacidos. Las mujeres embarazadas, sobre todo las cercanas al fin de la gestación, deben evitar el contacto con personas sospechosas de padecer enfermedades enterovirales.

PARECHOVIRUS

Los parechovirus comparten muchas propiedades con otros picornavirus, pero también tienen diferencias bioquímicas y biofísicas que han llevado a su designación como un género separado de Picornaviridae. Las propiedades de los parechovirus se revisan en los párrafos siguientes.

Virología

Los parechovirus tienen la apariencia típica de los picornavirus. Son pequeños (27-30 nm), redondos, sin envoltura y tienen simetría icosaédrica[135]. La cápside está formada por 12 capsómeros. Los viriones tienen una densidad de flotación en CsCl de 1,36 g/cm^3. El genoma de los parechovirus está contenido en un ARN monocatenario de sentido positivo sin segmentar y lineal. El genoma completo tiene una longitud de 7.500 nucleótidos. El extremo 5′ del genoma tiene una proteína ligada al genoma (VPg). El extremo 5′ tiene un tramo poli-(C) y el extremo 3′ tiene un tramo poli-(A)[135]. La secuencia de nucleósidos del genoma muestra una identidad de aminoácidos que no supera el 30% respecto a otros picornavirus[136].

El genoma codifica una única poliproteína, que en la mayoría de los picornavirus sufre una escisión para dar lugar a cuatro proteínas de la cápside (VP1 a VP4). Sin embargo, a diferencia de los enterovirus, no se produce la escisión en VP4 y VP2, y los parechovirus sólo tienen tres proteínas estructurales: VP0, VP1 y VP3[137]. También se sintetizan varias proteínas no estructurales, como una ARN polimerasa dependiente de ARN, VPg, y una probable helicasa[137]. Los receptores del HPeV1 parecen ser las integrinas $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$ (v. tabla 170-3)[136,138].

TIPOS DE VIRUS

Dado que el proceso de determinar la neutralización de los parechovirus en cultivos celulares es relativamente laborioso y difícil, se dispone de relativamente poca información sobre la designación de los serotipos entre los parechovirus. En su lugar, las técnicas moleculares, como la PCR, se emplean para designar los genotipos[139]. Se han propuesto catorce genotipos[140].

DIAGNÓSTICO VIRAL

Como se ha indicado antes con respecto a los enterovirus, el aislamiento del virus en un cultivo tisular todavía se lleva a cabo sobre todo en centros académicos, pero la disponibilidad y las ventajas de las técnicas de PCR están cambiando esta situación. Las respuestas serológicas no se suelen emplear, pero sí se usa en ocasiones la determinación de las respuestas neutralizantes de IgG o IgM específicas de virus para diagnosticar la infección[137].

Epidemiología

El estudio más extenso de la epidemiología de los parechovirus se ha llevado a cabo para el HPeV1 (denominado previamente virus ECHO 22), que parece estar ampliamente distribuido e infecta sobre todo a niños pequeños. La infección por HPeV2 (antiguo virus ECHO 23) parece ser mucho más limitada[137].

La epidemiología y las manifestaciones clínicas de las infecciones por parechovirus se describen en el capítulo 172.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Melnick JL. Discovery of the enteroviruses and the classification of poliovirus among them. *Biologicals* 1993;**21**:305.
2. King AMQ, Brown F, Christian P, et al. Picornaviridae. In: Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, editors. *Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. New York: Academic Press; 2000.
3. Oberste MS, Maher K, Kilpatrick DR, et al. Typing human enteroviruses by partial sequencing of VP1. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:1288.
4. Oberste MS, Maher K, Michele SM, et al. Enteroviruses 76 89 90 and 91 represent a novel group within the species human enterovirus A. *J Gen Virol* 2005;**86**:445.
5. Stanway G, Hyypiä T, Minireview. *Parechoviruses. J Virol* 1999;**73**:5249.
6. Al-Sunaidi M, William CH, Hughes PJ, et al. Analysis of a new human parechovirus allows the definition of parechovirus types and the identification of RNA structural domains. *J Virol* 2007;**81**:1013.
7. Melnick JL. Portraits of viruses: The picornaviruses. *Intervirology* 1983;**20**:61.
8. Werner G, Rosenwirth B, Bauer E, et al. Molecular cloning and sequence determination of the genomic regions encoding protease and genome-linked protein of three picornaviruses. *J Virol* 1986;**57**:1084.
9. Rueckert RR. Picornaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, editors. *Virology,* 2nd ed, 507. New York: Raven Press.
10. Racaniello VR, Baltimore D. Cloned poliovirus complentary DNA is infectious in mammalian cells. *Science* 1981;**214**:916.
11. Racaniello VR, Baltimore D. Molecular cloning of poliovirus cDNA and determination of the complete nucleotide sequence of the viral genome. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1981;**78**:4887.
12. Holland JJ. Receptor affinities as major determinants of enterovirus tissue tropisms in humans. *Virology* 1961;**15**:312.
13. Rotbart HA, Kirkegaard K. Picornavirus pathogenesis: Viral access, attachment and entry into susceptible cells. *Sem Virol* 1992;**3**:483.
14. Mendelsohn CL, Johnson B, Lionetti KA, et al. Transformation of a human poliovirus receptor gene into mouse cells. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1986;**83**:7845.
15. Mendelsohn CL, Wimmer E, Racaniello VR. Cellular receptor for poliovirus: Molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin super family. *Cell* 1989;**56**:855.
16. Miller DA, Miller OJ, Vaithilingam GD, et al. Human chromosome 19 carries a poliovirus receptor gene. *Cell* 1974;**1**:167.
17. Shafren DR, Dorahy DJ, Ingham RA, et al. Coxsackieviruses A21 binds to decay-accelerating factor, but requires intracellular adhesion molecule 1 for cell entry. *J Virol* 1997;**71**:4736.
18. Shafren DR, Bates RC, Agrez MV, et al. Coxsackieviruses B1, B3, and B5 use decay accelerating factor as a receptor for cell attachment. *J Virol* 1995;**69**:3873.
19. Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, et al. Isolation of a common receptor for coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science* 1997;**275**:1320.
20. Crowell RL, Field AK, Schleif WA, et al. Monoclonal antibody that inhibits infection of HeLa and rhabdomyosarcoma cells by selected enteroviruses through receptor blockade. *J Virol* 1986;**57**:438.
21. Hsu K-HL, Lonberg-Holm K, Alstein B, et al. A monoclonal antibody specific for the cellular receptor for the group B coxsackieviruses. *J Virol* 1988;**62**:1647.
22. Bergelson JM, Chan M, Solomon K, et al. Decay-accelerating factor (CD55), a glycosylphosphatidylinositol-anchored complement regulatory protein, is a receptor for several echoviruses. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1994;**91**:6245.
23. Bergelson JM, Shepley MP, Chan BMC, et al. Identification of the integrin VLA-2 as a receptor for echovirus 1. *Science* 1992;**255**:1718.
24. Bergelson JM, St John N, Kawaguchi S, et al. Infection by echoviruses 1 and 8 depends on the a2 subunit of human VLA-2. *J Virol* 1993;**67**:6847.
25. Sabin AB. Behavior of chimpanzee-avirulent poliomyelitis viruses in experimentally infected human volunteers. *Am J Med Sci* 1955;**230**:1.
26. Sabin AB. Pathogenesis of poliomyelitis: Reappraisal in light of new data. *Science* 1956;**123**:1151.
27. Ogra PL, Karzon DT. Formation and function of poliovirus antibody in different tissues. *Prog Med Virol* 1971;**13**:157.
28. Horstmann DM, McCollum RW. Poliomyelitis virus in human blood during the "minor" illness and asymptomatic infection. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;**82**:434.
29. Iwasaki A, Welker R, Mueller S, et al. Immunofluorescence analysis of poliovirus receptor expression in Peyer's patches of humans, primates, and CD155 transgenic mice: Implications for poliovirus infection. *J Infect Dis* 2002;**186**:585.
30. Ouzilou L, Caliot E, Pelletier I, et al. Poliovirus transcytosis through M-like cells. *J Gen Virol* 2002;**83**:2177.
31. Davis DC, Melnick JL. Two additional examples of viremia in asymptomatic poliomyelitis infection. *Pediatrics* 1957;**20**:975.
32. Yoshioka I, Horstmann DM. Viremia in infection due to echo virus type 9. *N Engl J Med* 1961;**262**:224.
33. Horstmann DM, Opton EM, Klemperer R, et al. Viremia in infants vaccinated with oral poliovirus vaccine (Sabin). *Am J Hyg* 1964;**79**:47.
34. Minor PD, John A, Ferguson M, Icenogle JP. Antigenic and molecular evolution of the vaccine strain of type 3 poliovirus during the period of excretion by a primary vaccinee. *J Gen Virol* 1986;**67**:693.
35. Jameson BA, Bonin J, Wimmer E, et al. Natural variants of the Sabin type 1 vaccine strains of poliovirus and correlation with a poliovirus neutralization site. *Virology* 1985;**143**:337.
36. Yoneyama T, Hagiwara A, Hara M, et al. Alteration in oligonucleotide fingerprint patterns of the viral genome in poliovirus type 2 isolated from paralytic patients. *Infect Immun* 1982;**37**:46.
37. O'Neil KM, Pallansch MA, Winkelstein JA, et al. Chronic group A coxsackievirus infection in agammaglobulinemia: Demonstration of genomic variation of serotypically identical isolates persistently excreted from the same patient. *J Infect Dis* 1988;**157**:183.
38. Kew OM, Sutter RW, Nottay BK, et al. Prolonged replication of a type 1 vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:2893.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived polioviruses—Worldwide, January 2006-August 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:996.
40. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002;**296**:356.
41. Kew OM, Wright PF, Agol VI, et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: Current state of knowledge. *Bull WHO* 2004;**82**:16.
42. Estivariz CF, Watkins MA, Handoko D, et al. A large vaccine-derived poliovirus outbreak on Madura Island—Indonesia. *2005. J Infect Dis* 2008;**197**:347.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Circulation of a type 2 vaccine-derived poliovirus—Egypt, 1982-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Re* 2001;**50**:41.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Public health dispatch: Acute flaccid paralysis associated with circulating vaccine-derived poliovirus—Philippines, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;**50**:874.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis—Madagascar, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;**51**: 622.
46. Tolskaya EA, Romanova LI, Kolesnikova MS, et al. Intertypic recombination in poliovirus: Genetic and biochemical studies. *Virology* 1983;**124**:121.
47. Torfason EG, Reimer CB, Keyserling HL. Subclass restriction of human enterovirus antibodies. *J Clin Microbiol* 1987;**25**:1376.
48. Bodian D. Nathanson N. Inhibitory effects of passive antibody on virulent poliovirus excretion and on immune response in chimpanzees. *Bull J Hopkins Hosp* 1960;**107**:143.
49. Hammon WM, Coriell LI, Stokes J Jr. Evaluation of Red Cross gamma globulin as a prophylactic agent for poliomyelitis. *J Am Med Assn* 1952;**150**:139.
50. Stevens KM. Estimate of molecular equivalent of antibody required for prophylaxis and therapy of poliomyelitis. *J Hyg* 1959;**57**:198.
51. Bahlke AM, Perkins JE. Treatment of preparalytic poliomyelitis with gamma globulin. *J Am Med Assn* 1945;**129**:1146.
52. Ogra PL, Karzon DT. Distribution of poliovirus antibody in serum, nasopharynx, and alimentary tract following segmental immunization of the lower alimentary tract with poliovaccine. *J Immunol* 1969;**102**:1423.
53. Warren RJ, Lepow ML, Bartsch GE, et al. The relationship of maternal antibody, breast feeding, and age to the susceptibility of newborn infants to infection with attenuated poliovirus. *Pediatrics* 1964;**34**:4.
54. Modlin JF, Polk BF, Horton P, et al. Perinatal echovirus 11 infection: Risk of transmission during a community outbreak. *N Engl J Med* 1981;**305**:368.
55. McKinney RE, Katz SL, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:334.
56. Rager-Zisman B, Allison AC. The role of antibody and host cells in the resistance of mice against infection by coxsackie B-3 virus. *J Gen Virol* 1973;**19**:329.
57. Woodruff JF, Woodruff JJ. Involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of coxsackievirus B3 heart disease. *J Immunol* 1974;**113**:1726.
58. Rabin ER, Hassan SA, Jenson AB, et al. Coxsackie virus B3 myocarditis in mice. *Am J Path* 1964;**44**:775.
59. Woodruff JF, Kilbourne ED. The influence of quantitated postweanling undernutrition on Coxsackievirus B-3 infection of adult mice: I. Viral persistence and increased severity of lesions. *J Infect Dis* 1970;**121**:137.
60. Woodruff JF. Viral myocarditis. *Am J Pathol* 1980;**101**:427.
61. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: Mechanisms of inflammation and cell death—Learning from the past for the future. *Circulation* 1999;**99**:1091.
62. Schmidtke M, Gluck B, Merkle I, et al. Cytokine profiles in heart, spleen, and thymus during the acute stage of experimental coxsackievirus B3-induced chronic myocarditis. *J Med Virol* 2000;**61**:518.
63. Huber SA, Job LP, Woodruff JF. In vitro culture of coxsackievirus group B. type 3 immune spleen cells on infected endothelial cells biological activity of the cultured cells in vivo. *Infect Immun* 1984;**43**:567.
64. Godeny EK, Gauntt CJ. Murine natural killer cells limit coxsackievirus B3 replication. *J Immunol* 1987;**139**:913.
65. Gauntt CJ. Roles of the humoral immune response in coxsackievirus-B-induced disease. In: Tracy S, Chapman NM, Mahy BWJ, editors. *The Coxsackie B Viruses. Current Topics in Microbiology and Immunology 223*. Berlin: Springer; 1997:259.
66. Liao O, Sindhwani R, Rojkind M, et al. Antibody-mediated autoimmune myocarditis depends on genetically determined target organ sensitivity. *J Exp Med* 1995;**181**:1123.
67. Schwimmbeck PL, Huber SA, Schultheiss H-P. Roles of T cells in coxsackievirus B-induced disease. In: Tracy S, Chapman NM, Mahy BWJ, editors. *The Coxsackie B Viruses. Current Topics in Microbiology and Immunology 223*. Berlin: Springer; 1997:283.
68. Gelfand HM. The occurrence in nature of the Coxsackie and ECHO viruses. *Prog Med Virol* 1961;**3**:193.
69. Moore M. Enteroviral disease in the United States. *J Infect Dis* 1982;**146**:103.
70. Berlin LE, Rorabaugh ML, Heldrich F, et al. Aseptic meningitis in infants less than two years of age: Diagnosis and etiology. *J Infect Dis* 1993;**168**:888.
71. Grist NR, Bell EJ, Assad F. Enteroviruses in human disease. *Prog Med Virol* 1978;**24**:114.
72. Gelfand HM, Holgium AH, Marchetti GE, et al. A continuing surveillance of enterovirus infections in healthy children in six United States cities I: Viruses isolated during 1960 and 1961. *Am J Hyg* 1963;**78**:358.
73. Dagan R, Powell KR, Hall CB, et al. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr* 1985;**107**:855.
74. Froeschle JE, Feorino PM, Gelfand HM. A continuing surveillance of enterovirus infections in healthy children in six United States cities II: Surveillance enterovirus isolates from cases of acute central nervous system disease. *Am J Epidemiol* 1966;**83**:455.
75. Jenista JA, Dalzell LE, Davidson PW, et al. Outcome studies of neonatal enterovirus infection. *Pediatr Res* 1984;**18**(230A.).
76. Rorabaugh ML, Berlin LE, Heldrich F, et al. Aseptic meningitis among infants less than two years of age: Acute illness and neurologic complications. *Pediatrics* 1993;**92**:206.
77. Parks WP, Queiroga LT, Melnick JL. Studies of infantile diarrhea in Karachi Pakistan. II: Multiple virus isolations from rectal swabs. *Am J Epidemiol* 1967;**85**:469.
78. Strikas RA, Anderson LJ, Parker RA. Temporal and geographic patterns of isolates of nonpolio enteroviruses in the United States. *J Infect Dis* 1986;**153**:346.
79. Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance—United States, 2000-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;**51**:1047.
80. Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance—United States, 1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;**39**:788.
81. Hovi T, Cantell K, Huovilainen A, et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis in Finland: Widespread circulation of antigenically altered poliovirus type 3 in a vaccinated population. *Lancet* 1986;**1**:1427.
82. Huovilainen A, Hovi T, Kinnunen L, et al. Evolution of poliovirus during an outbreak: Sequential type 3 poliovirus isolates from several persons show shifts of neutralization determinants. *J Gen Virol* 1987;**68**:1373.
83. Auvinen P, Hyypia T. Echoviruses include genetically distinct serotypes. *J Gen Virol* 1990;**71**:2133.
84. Centers for Disease Control and Prevention. Entervirus surveillance—United States, 1970-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;**55**:1.
85. Yang CF, De L, Holloway BP, et al. Detection and identification of vaccine related polioviruses by the polymerase chain reaction. *Vir Res* 1991;**20**:159.
86. Kew OM. Applications of molecular epidemiology to the surveillance of poliomyelitis. *Poliomyelitis Vaccines: Re-evaluating Policy Options*. Washington, DC: National Academy of Sciences; 1988.
87. Hatch MH, Marchetti GE, Nottay BK, et al. Strain characterization studies of poliovirus type 1 isolates from poliomyelitis cases in the United States in 1979. *Develop Biol Stand* 1981;**47**:307.
88. Lin K-H, Wang H-L, Sheu M-M, et al. Molecular epidemiology of a variant of coxsackievirus A24 in Taiwan: Two epidemics caused by phylogenetically distinct viruses from 1985 to 1989. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:1160.
89. Takeda N, Miyamura K, Ogino T, et al. Evolution of enterovirus type 70 Oligonucleotide mapping analysis of RNA genome. *Virology* 1984;**134**:375.
90. Miyamura K, Tanimura M, Takeda N, et al. Evolution of enterovirus 70 in nature: All isolates were recently derived from a common ancestor. *Arch Virol* 1986;**89**:1.
91. Hamby BB, Pallansch MA, Kew OM. Reemergence of an epidemic coxsackie B5 genotype. *J Infect Dis* 1987;**156**:288.
92. Lin K-H, Chern C-L, Chu P-Y, et al. Genetic analysis of recent Taiwanese isolates of a variant of coxsackievirus A24. *J Med Virol* 2001;**64**:269.
93. Ishiko H, Shimada Y, Yonaha M, et al. Molecular diagnosis of human enteroviruses by phylogeny-based classification by use of the VP4 sequence. *J Infect Dis* 2002;**185**:744.
94. Couch RB, Douglas RG, Lindgren KM, et al. Airborne transmission of respiratory infection with coxsackievirus A type 21. *Am J Epidemiol* 1970;**91**:78.
95. Kogon A, Spigland I, Frothingham TE, et al. The Virus Watch Program: A continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. *Am J Epidemiol* 1969;**89**:51.
96. Horstmann DM, Emmons J, Gimpel L, et al. Enterovirus surveillance following a communitywide oral poliovirus vaccination program: A seven year study. *Am J Epidemiol* 1973;**97**:173.

97. Hierholzer JC, Hilliard KA, Esposito JJ. Serosurvey for "acute hemorrhagic conjunctivitis" virus (enterovirus 70) antibodies in the southeastern United States, with review of the literature and some epidemiologic implications. *Am J Epidemiol* 1975;**102**:533.
98. Modlin JF, Halsey NA, Thoms ML, et al. and Baltimore Area Polio Vaccine Study Group Humoral and mucosal immunity in infants induced by three sequential IPV-OPV immunization schedules. *J Infect Dis* 1997;**75**:S228.
99. Johnson KM, Bloom HH, Forsyth B, et al. The role of enteroviruses in respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1963;**88**:240.
100. Siegel M, Greenberg M, Bodian J. Presence of children in the household as a factor in the incidence of paralytic poliomyelitis in adults. *N Engl J Med* 1957;**257**:958.
101. Weinstein L, Aycock WL, Feemster RF. Relation of sex, pregnancy, and menstruation to susceptibility in poliomyelitis. *N Engl J Med* 1951;**245**:54.
102. Baron RC, Hatch MH, Kleeman K, et al. Aseptic meningitis among members of a high school football team: An outbreak associated with echovirus 16 infection. *J Am Med Assn* 1982;**248**:1724.
103. Josselson J, Pula T, Sadler JH. Acute rhabdomyolysis associated with echovirus 9 infection. *Arch Intern Med* 1980;**140**:1671.
104. Gatmaitan BG, Chason JL, Lerner AM. Augmentation of the virulence of murine coxsackievirus B-3 myocardiopathy by exercise. *J Exp Med* 1970;**131**:1121.
105. Dagan R, Menegus MA. A combination of four cell types for rapid detection of enteroviruses in clinical specimens. *J Med Virol* 1986;**19**:219.
106. Schmidt NJ, Ho H, Lennette EH. Propagation and isolation of group A coxsackieviruses in RD cells. *J Clin Microbiol* 1975;**2**:183.
107. Landry ML, Madore HP, Fong CKY, et al. Use of guinea pig embryo cell cultures for isolation and propagation of group A coxsackieviruses. *J Clin Microbiol* 1981;**13**:588.
108. Lipson SM, Walderman R, Costello P, et al. Sensitivity of rhabdomyosarcoma and guinea pig embryo cell cultures to field isolates of difficult-to-cultivate group A coxsackieviruses. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:1298.
109. Trabelsi A, Grattard F, Nejmeddine M, et al. Evaluation of an enterovirus group-specific anti-VP1 monoclonal antibody, 5D8/1, in comparison with neutralization and PCR for rapid identification of enteroviruses in cell culture. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2454.
110. Melnick JL, Wimberly IL. Lyophilized combination pools of enterovirus equine antisera: New LBM pools prepared from reserves of antisera stored frozen for two decades. *Bull WHO* 1985;**63**:543.
111. Rotbart HA, Sawyer MH, Fast S, et al. Diagnosis of enteroviral meningitis by using PCR with a colorimetric microwell detection assay. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:2590.
112. Halonen P, Rocha E, Hierholzer J, et al. Detection of enteroviruses and rhinoviruses in clinical specimens by PCR and liquid-phase hybridization. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:648.
113. Abraham R, Chonmaitree T, McCombs J, et al. Rapid detection of poliovirus by reverse transcription and polymerase chain amplification: Application for differentiation between poliovirus and non-poliovirus enteroviruses. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:395.
114. Kilpatrick DR, Nottay B, Yang C-F, et al. Group-specific identification of polioviruses by PCR using primers containing mixed-base or deoxyinosine residues at positions of codon degeneracy. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:2990.
115. Weiss LM, Movahed LA, Billingham ME, et al. Detection of coxsackievirus B3 RNA in myocardial tissues by polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 1991;**138**:497.
116. Jin O, Sole MJ, Butany JW, et al. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Circulation* 1990;**82**:8.
117. Pozzetto B, Gaudin OG, Aouni M, et al. Comparative evaluation of immunoglobulin M neutralizing antibody response in acute-phase sera and virus isolation for the routine diagnosis of enterovirus infection. *J Clin Microbiol* 1989;**27**:705.
118. Nielsen LP, Modlin JF, Rotbart HA. Detection of enteroviruses by polymerase chain reaction in urine samples from patients with aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;**15**:625.
119. Rotbart HA, Ahmed A, Hickey S, et al. Diagnosis of enterovirus infection by PCR of multiple specimen types. *Pediatr Infect Dis J* 1997;**16**:409.
120. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. g-Globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994;**89**:252.
121. Schiff GM, Sherwood JR. Clinical activity of pleconaril in an experimentally induced coxsackievirus A21 respiratory infection. *J Infect Dis* 2000;**181**:20.
122. Romero J, Putnak JR, Wimmer E. Use of poliovirus proteins VP_3 and 2C as group antigens for the detection of enterovirus infections by indirect immunofluorescence. *Pediatr Res* 1986;**20**:319.
123. Romero JR, Putnak JR, Wimmer E. Enteroviral capsid protein VP_3 as a group antigen for the enteroviruses. *Pediatr Res* 1988;**23**(380A).
124. Yousef GE, Brown IN, Mowbray JF. Derivation and biochemical characterization of an enterovirus group-specific monoclonal antibody. *Intervirology* 1987;**28**:163.
125. Mease PJ, Ochs HD, Wedgewood RJ. Successful treatment of echovirus meningoencephalitis and myositis-fasciitis with intravenous immune globulin therapy in a patient with X-linked hypogammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1981;**304**:1278.
126. Zhang A, Nanni RG, Oren DA, et al. Three-dimensional structure-activity relationships for antiviral agents that interact with picornavirus capsids. *Sem Virol* 1992;**3**:453.
127. Pevear DC, Fancher MJ, Felock PJ, et al. Conformational change in floor of the human rhinovirus canyon blocks adsorption to HeLa cell receptors. *J Virol* 1989;**63**:2002.
128. Rotbart HA. Treatment of picornavirus infections. *Antivir Res* 2002;**53**:83.
129. Sawyer MH, Saez-Llorez X, Aviles CL, et al. Oral pleconaril reduces the duration and severity of enteviral meningitis in children. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting, San Francisco, CA, May 1-4, 1999*. The Woodlands, TX: Society for Pediatric Research; 1999.
130. Shafran SD, Halota W, Gilbert D, et al. Pleconaril is effective for enterovirus meningitis in adolescents and adults: A randomized placebo-controlled multicenter trial. *39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, CA. Toronto: American Society for Microbiology; 1999.
131. Weiner LB, Rotbart HA, Gilbert DL, et al. Treatment of "enterovirus" meningitis with pleconaril (VP63843), an antipicornavirus agent. *37th Intersciene Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto: American Society for Microbiology; 1997.
132. Rotbart HA. Pleconaril therapy of potentially life-threatening enterovirus infections. *36th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of American*. Denver, CO: Infectious Disease Society of America; 1998.
133. Rotbart HA. Pleconaril therapy of potentially life-threatening enterovirus infections. *36th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America*. Denver, CO: Infectious Disease Society of America; 1998.
134. Hayden FG, Herrington DT, Coats TL, et al. Efficacy and safety of oral pleconaril for treatment of picornavirus colds in adults: Results of two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1523.
135. ICTVdB Management. 00.052.0.06. Parechovirus. In: ICTVdB—The Universal Virus Database, version, 4., Büchen-Osmond, C., (Ed), New York, USA: Columbia University; Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/index.htm 2006. (accessed April 2009).
136. Racaniello VR. Picornaviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al, editors. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:795.
137. Stanway G, Joki-Korpela P, Hyypiä T. Human parechoviruses: Biology and clinical significance. *Rev Med Virol* 2000;**10**:57.
138. Triantafilou K, Triantafilou M, Takada Y, et al. Human parechovirus 1 utilizes integrins alphavbeta3 and alphavbeta1 as receptors. *J Virol* 2000;**74**:5856.
139. Nix WA, Maher K, Johansson ES, et al. Detection of all known parechoviruses by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:2519.
140. Human parechovirus. Available at http://www.picornaviridae.com/parechovirus/hpev/hpev.htm.(accessed April 2009).
141. Dalldorf G, Sickles G. An unidentified, filtrable agent isolated from the feces of children with paralysis. *Science* 1948;**108**:61.
142. Melnick JL, Shaw EW, Curnen EC. A virus from patients diagnosed as non-paralytic poliomyelitis or aseptic meningitis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949;**71**:344.
143. Melnick JL, Agren K. Poliomyelitis and coxsackie viruses isolated from normal infants in Egypt. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952;**81**:621.
144. Ramos-Alvarez M, Sabin AB. Characteristics of poliomyelitis and other enteric viruses recovered in tissue culture from healthy American children. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;**87**:655.
145. Rosen L, Melnick J, Schmidt NJ, et al. Subclassification of enteroviruses and ECHO virus type 34. *Archiv für die gesamte Virusforschung* 1970;**30**:89.
146. Cohen JI, Ticehurst JR, Purcell RH, et al. Complete nucleotide sequence of wild-type hepatitis A virus: Comparison with different strains of hepatitis A and other picornaviruses. *J Virol* 1987;**61**:50.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

171 Poliovirus

JOHN F. MODLIN

Los poliovirus son la causa de la poliomielitis, una infección viral sistémica que afecta al sistema nervioso central (SNC) provocando parálisis. El nombre de la enfermedad viene de *polios,* «gris», y *myelos,* «médula» o «médula espinal», aunque hoy se suele abreviar a polio y es descriptivo de las lesiones anatomopatológicas que afectan a las neuronas de la sustancia gris, especialmente en las astas anteriores de la médula espinal. La poliomielitis paralítica ha sido completamente controlada en Estados Unidos y otros países desarrollados a través de la inmunización rutinaria en la infancia mediante la vacuna con poliovirus inactivados (VPI) y/o la vacuna de poliovirus oral (VPO) vivos atenuados. Sin embargo, aún en 2009 el objetivo de su erradicación global todavía no se había logrado.

Historia

Los primeros casos esporádicos se publicaron ya en 1840, y en 1890 Karl Oskar Medin en Suecia describió la historia natural y las complicaciones neurológicas de la enfermedad[1]. Existen pocos registros de epidemias de poliomielitis hasta finales del siglo XIX, en que se recogen los primeros brotes en Escandinavia, Europa occidental y Estados Unidos. Charles Caverly, escribió la primera descripción de la poliomielitis epidémica en Estados Unidos, un brote de 132 casos cerca de Rutland, Vermont, en 1894[2]. Después se produjeron epidemias esporádicas durante la primera mitad del siglo XX, y ya en la década de 1950 se observaban anualmente del orden de 25 casos/100.000 habitantes de cuadros epidémicos en Estados Unidos. Junto al aumento de la incidencia se produjo un cambio en el pico de edad afectada, desde lactantes a niños en edad escolar y a adultos jóvenes. El aspecto epidémico y el aumento de la edad se han atribuido a la mejora de las normas higiénicas, que retrasaron la edad de la infección más allá de la infancia junto con la pérdida de anticuerpos maternos, lo que generó un grupo de población susceptible lo suficientemente grande como para favorecer la diseminación epidémica[3].

En 1908, Landsteiner y Popper demostraron que la polio estaba causada por un «virus filtrable» al transmitir a monos la enfermedad a partir de extractos homogenizados de médula espinal humana[4]. El progreso científico en la materia permaneció de alguna manera limitado hasta el trascendental descubrimiento en 1949 de Enders, Weller y Robbins[5] de que los poliovirus podían propagarse en cultivos in vitro de tejidos embrionarios humanos de origen no nervioso. Este descubrimiento sirvió para facilitar la investigación experimental de la patogenia de la enfermedad en primates y el desarrollo de vacunas. Bodian y cols. reconocieron por primera vez los tres serotipos distintos del poliovirus[6]. Hacia 1952, Bodian y Horstmann habían descubierto de forma independiente que la viremia se produce de forma temprana en la infección, lo que explicaba la fase sistémica de la enfermedad[7,8].

Salk publicó en 1953 que los sujetos humanos podían ser inmunizados eficazmente con poliovirus inactivados con formalina, un descubrimiento que condujo rápidamente a un gran esfuerzo de investigación con la aprobación de la VPI en 1955[9]. La introducción de la VPI provocó una reducción drástica de la incidencia de poliomielitis paralítica en Estados Unidos hasta 0,4 casos/100.000 en 1962, momento en el que fue sustituida por la VPO de rutina. El último caso de polio endémica de tipo salvaje se produjo en 1979, lo que indica el cese completo de la transmisión de los poliovirus naturales[10]. Sin embargo, al margen de los casos aislados de tipo salvaje importados de otros países, en Estados Unidos se continuaron observando 6-10 casos de poliomielitis paralítica asociada a la vacuna (PPAV) VPO anualmente hasta 1997, cuando se reintrodujo la VPI en el calendario vacunal infantil en combinación con la VPO. Desde 2000 sólo se ha usado la VPI.

Bajo el mandato de la Organización Panamericana de la Salud la totalidad del hemisferio occidental quedó libre de polio paralítica en 1991. A nivel global, la poliomielitis endémica se ha controlado en todos los países, exceptuando cuatro naciones, y ahora está limitada a unas pocas áreas en el África subsahariana y en el subcontinente indio[11].

Fisiopatología

VIROLOGÍA

Los poliovirus son miembros prototípicos del género *Enterovirus* (v. cap. 170). Existen tres serotipos de poliovirus y la infección confiere inmunidad específica de tipo para toda la vida frente a la enfermedad, pero escasa o ninguna inmunidad frente a la enfermedad causada por serotipos heterólogos[12]. Antes de la introducción de vacunas de poliovirus, la mayoría de la enfermedad paralítica estaba causada por el tipo 1[13]. Los poliovirus que se dan de forma natural (salvajes), los virus atenuados de la VPO y los poliovirus virulentos derivados de cepas de VPO (poliovirus derivados de vacunas [PVDVc]) pueden circular en distintas poblaciones, dependiendo de si se ha eliminado la transmisión endémica de los poliovirus salvajes, de si se utiliza la VPO y de las tasas de inmunidad inducida por la vacuna en la población.

Los seres humanos son los únicos huéspedes naturales y reservorio de los poliovirus, aunque se pueden producir infecciones de forma experimental y enfermedad en otros primates y los poliovirus pueden adaptarse para que se repliquen en mamíferos por debajo de los primates en la escala filogenética. Las cepas que se dan de forma natural varían en un rango de 10^7 en cuanto a su neurovirulencia[14]. Los monos rhesus y cinomolgus pueden paralizarse con facilidad con la mayoría de cepas salvajes, aunque son precisas mayores dosis para paralizar chimpancés y humanos. Por el contrario, los poliovirus resultan más infecciosos para el intestino humano que para el intestino de los primates inferiores.

Las cepas atenuadas de la VPO son capaces en ocasiones de paralizar monos rhesus y cinomolgus, pero sólo cuando se inyectan en grandes dosis directamente en el SNC. Además de la baja neurovirulencia, las cepas vacunales pueden distinguirse a menudo de las cepas nativas por su sensibilidad a la temperatura y por unas diferencias antigénicas sutiles. Los genomas de cada una de las cepas vacunales de Sabin han sido completamente secuenciados, así como los genomas de cada una de las cepas nativas parentales. Las secuencias del ARN de las cepas vacunales difieren de las secuencias de sus ancestros salvajes en menos del 1%, correspondiendo la menor diferencia al tipo 3 vacunal y las cepas precursoras. Para los tres serotipos, sustituciones de nucleótidos análogos en la región 5′ no codificadora se asocian con una menor capacidad de replicarse en el tubo digestivo y con una reducción de la neurovirulencia[15-17]. También existen mutaciones atenuantes localizadas en las proteínas de la cápsida para serotipos individuales.

Por el contrario, los PVDVc son virus de la VPO a los que se les ha permitido circular debido a una baja inmunidad en la población durante largos períodos de tiempo y, mediante mutaciones continuas, adquirir propiedades biológicas que son indistinguibles de los poliovirus salvajes que provocan infecciones naturales[18-20]. Los PVDVc aislados hasta el momento presentan secuencias de ARN que varían en más de un 1% respecto a la cepa origen de VPO correspondiente, han sufrido recombinación genómica con otros enterovirus del grupo C y han adquirido marcadores de virulencia característicos de las cepas salvajes, incluida la virulencia en ratones transgénicos portadores del receptor de poliovirus humano[19].

PATOGENIA

Los acontecimientos tempranos que se producen en la patogenia de la poliomielitis son similares a los que se producen en otras infecciones

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

por enterovirus que se describen en el capítulo 170. Tras la implantación en sitios de la mucosa y replicación en el intestino y en los tejidos linfáticos adyacentes, los poliovirus se diseminan a los tejidos reticuloendoteliales susceptibles a partir de la viremia secundaria. En las infecciones asintomáticas, el virus queda contenido en este punto y provoca la formación de anticuerpos específicos de tipo. En un pequeño grupo de personas infectadas, la replicación en el sistema reticuloendotelial da lugar a una viremia principal, que se corresponde de forma temporal con la enfermedad menor y provoca los síntomas asociados con la poliomielitis abortiva. En este punto, el curso de la poliomielitis se desvía de otras enfermedades virales en la capacidad de los poliovirus de infectar neuronas de la sustancia gris del cerebro y de la médula espinal. Aunque la evidencia preponderante indica que la viremia precede a la parálisis tanto en primates experimentales como en humanos, las rutas exactas por las que el SNC se infecta siguen siendo inciertas[21,22]. Un estudio llevado a cabo en ratones transgénicos que expresan los receptores humanos del poliovirus sugiere que los poliovirus se diseminan de los músculos al SNC a través de las fibras de los nervios periféricos, más que directamente a través del torrente sanguíneo[23]. Estudios neuropatológicos y en animales de experimentación han indicado que la diseminación es nerviosa una vez que el virus alcanza el SNC[24,25].

Los poliovirus afectan principalmente a las neuronas motoras y autonómicas. La destrucción neuronal se ve acompañada por lesiones inflamatorias, formadas por leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos, que se distribuyen de forma característica a lo largo de la sustancia gris de las astas anteriores de la médula espinal y de los núcleos motores del puente y de la médula[24,25]. El mesencéfalo, los núcleos del techo del cerebelo y la circunvolución precentral de la corteza cerebral se ven menos afectados. Los síntomas clínicos dependen de la gravedad de las lesiones más que de su distribución, que es similar en casi todos los casos; la mayoría de los casos mortales tienen afectación tanto de la médula espinal como de los núcleos de los nervios craneales y el tronco cerebral, aun en ausencia de signos bulbares. Los ganglios de las raíces dorsales se ven afectados con frecuencia anatomopatológicamente, pero esto no da lugar a déficits sensoriales. Se pueden aislar poliovirus de la médula espinal sólo los primeros días después del comienzo de la parálisis, pero las lesiones inflamatorias pueden persistir durante meses.

Características clínicas

PERÍODO DE INCUBACIÓN

Las mejores estimaciones del período de incubación de la poliomielitis son de 9 a 12 días (rango, 5 a 35 días) medidos a partir del presumible contagio hasta el inicio de los síntomas prodrómicos y 11 a 17 días (rango, 8 a 36 días) hasta el comienzo de la parálisis[26].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN

Las manifestaciones de la infección por poliovirus van desde la enfermedad inadvertida a la parálisis grave y la muerte. Las estimaciones habituales de la proporción entre infecciones por polio inadvertidas y clínicamente reconocidas varían según serotipo entre 60:1 y 1000:1[3,27]. La figura 171-1 describe el curso temporal de las manifestaciones clínicas de la infección por poliovirus. Al menos el 95% de las infecciones son asintomáticas o inaparentes y tan sólo pueden reconocerse mediante el aislamiento de poliovirus de las heces u orofaringe o por una elevación del título de anticuerpos. Las *poliomielitis abortivas,* que se dan en el 4-8% de los casos de infección, se caracterizan por un período de 2 a 3 días de fiebre, que puede ir acompañada de cefalea, dolor de garganta, decaimiento, anorexia, vómitos o dolor abdominal. Como la exploración neurológica es normal, las poliomielitis abortivas no pueden distinguirse de otras infecciones virales y pueden sospecharse clínicamente sólo durante períodos de epidemia. La *poliomielitis no paralítica* se distingue de la poliomielitis abortiva por la presencia de signos de irritación meníngea. La enfermedad es idéntica a la meningitis provocada por otros enterovirus. Las manifestaciones sistémicas de la poliomielitis no paralítica son generalmente más graves que las de la poliomielitis abortiva.

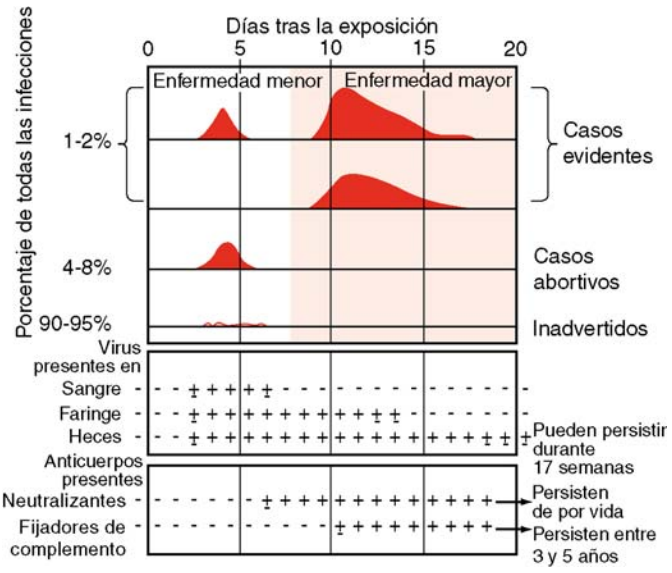


Figura 171-1 Esquema de las formas clínicas y subclínicas de la poliomielitis. El gráfico muestra la presencia del virus y de los anticuerpos en relación con el desarrollo y persistencia de la infección. *(De Paul JR.* History of poliomielitis. *New Haven, CT: Yale University Press; 1971.)*

Poliomielitis paralítica espinal

En aproximadamente el 0,1% de todas las infecciones por poliovirus se produce una franca parálisis. En cerca de un tercio de los niños con poliomielitis paralítica existe un curso bifásico con enfermedad principal y secundaria. La enfermedad secundaria, que coincide con la viremia, corresponde a los síntomas de la poliomielitis abortiva y dura de 1 a 3 días. El paciente parece entonces recobrarse y permanece asintomático durante 2 a 5 días antes de que comience de forma abrupta la enfermedad principal, que se ve precedida por los síntomas y signos de una meningitis, con cefalea, fiebre, malestar general, escalofríos, vómitos, rigidez nucal y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Los adultos habitualmente presentan una única fase, pero con un pródromo prolongado de síntomas antes del inicio más gradual de la parálisis[28,29]. La enfermedad principal se inicia con intensas mialgias y en ocasiones de hiperestesia cutánea localizada, parestesias, espasmos musculares involuntarios o fasciculaciones musculares. El meningismo y dolor muscular se encuentran presentes durante 1 a 2 días antes de que aparezca la manifiesta debilidad y la parálisis. La gravedad de la enfermedad varía desde la debilidad de una única porción de un músculo a la tetraplejía completa. La parálisis es flácida, los reflejos tendinosos profundos se encuentran inicialmente exaltados y posteriormente se vuelven ausentes. La característica más típica de la parálisis es su distribución asimétrica, afectando a unos grupos musculares mientras que respeta a otros. Los músculos proximales de las extremidades tienden a estar más afectados que los músculos distales, las piernas se ven afectadas con mayor frecuencia que los brazos y los grandes grupos musculares de la mano tienen más riesgo de verse afectados que los pequeños. Puede paralizarse cualquier combinación de los miembros, pero los patrones más frecuentes consisten en la afectación de una pierna, seguida de un brazo, o ambas piernas y ambos brazos. En lactantes casi nunca se ve la tetraplejía[29]. Aunque algunos casos en ocasiones progresan del inicio con debilidad a la tetraplejía completa con afectación bulbar en unas pocas horas, es más frecuente que la parálisis se extienda a lo largo de 2 a 3 días. La progresión de la parálisis se detiene cuando el paciente se queda afebril[28]. La parálisis de la vejiga urinaria se suele asociar a parálisis de las piernas. Se produce en aproximadamente un 25% de los adultos pero es infrecuente en los niños. Las pérdidas sensoriales son muy infrecuentes en la poliomielitis[30] y su presencia debe hacer sospechar otro diagnóstico (p. ej., un síndrome de Guillain-Barré).

Poliomielitis paralítica bulbar

Las poliomielitis bulbares son el resultado de la parálisis de grupos musculares inervados por pares craneales, especialmente los del paladar

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

blando y la faringe, que pueden presentarse en forma de disfagia, voz nasal y, a veces, disnea. La frecuencia de la forma bulbar de la enfermedad ha variado en las distintas epidemias entre el 5% y el 35% de los casos con parálisis. Los nervios craneales noveno y décimo son los que se ven afectados con mayor frecuencia, siendo a menudo la parálisis faríngea con acumulación de secreciones el único signo evidente[31]. Los pacientes suelen encontrarse extremadamente ansiosos y agitados por su incapacidad de tragar y respirar. La afectación de los centros medulares circulatorios y respiratorios de la médula representa la forma más seria de poliomielitis bulbar.

Polioencefalitis

La encefalitis, manifestada primariamente como confusión y trastornos de la conciencia, es una forma infrecuente de poliomielitis que se da principalmente en lactantes. Es el único tipo de poliomielitis en el que las convulsiones son frecuentes. A diferencia de la polio espinal paralítica, puede existir parálisis espástica, lo que indica la presencia de afectación de las motoneuronas superiores. La enfermedad no puede distinguirse desde el punto de vista clínico de otras formas de encefalitis viral.

COMPLICACIONES

La complicación más importante de la poliomielitis paralítica es el compromiso respiratorio provocado por la parálisis de los músculos respiratorios, incluido el diafragma, y los músculos intercostales, por la obstrucción de la vía respiratoria debida a la afectación de los núcleos de los pares craneales, o por lesiones del centro respiratorio medular[32]. Se ha documentado la presencia de miocarditis por la observación de infiltrados inflamatorios en el tejido cardíaco obtenido post mórtem y por el aislamiento de poliovirus del miocardio[33,34], pero rara vez se encuentra disfunción miocárdica que pueda reconocerse clínicamente. La parálisis aguda puede verse acompañada de complicaciones gastrointestinales como hemorragias, íleo paralítico y dilatación gástrica[35].

Factores de riesgo

Se sabe que varios factores preexistentes y sucesos influyen en el riesgo de infección por poliovirus y, una vez producida la infección, en el de que se desarrolle una parálisis. Antes de la pubertad las infecciones por poliovirus se producen de igual modo en niños y niñas, aunque la parálisis es más frecuente en niños. En los adultos, las mujeres se encuentran en mayor riesgo de sufrir parálisis[36,37]. Tanto la incidencia como la gravedad de la poliomielitis pueden verse aumentadas en mujeres gestantes[37,38]. Las mujeres en edad fértil no sólo tienen un mayor riesgo de verse expuestas a las infecciones de los niños pequeños[36], sino que también las fases tardías de la gestación pueden asociarse a un aumento de la susceptibilidad de sufrir enfermedades más graves.

El ejercicio extenuante aumenta tanto la incidencia como la gravedad de la poliomielitis paralítica[39,40]. El ejercicio durante la enfermedad menor o durante la fase de pródromos no tiene efecto alguno, pero es perjudicial cuando se lleva a cabo durante los primeros 3 días de la enfermedad mayor[40].

Estudios tanto epidemiológicos[41,42] como experimentales[43,44] han confirmado que la poliomielitis tiende a localizarse en un miembro en el que se ha puesto una inyección intramuscular previamente o ha sufrido algún daño en las 2 a 4 semanas previas al inicio de la infección. Se ha observado poliomielitis de provocación tanto con el virus salvaje como con el VPO[45]. La amigdalectomía aumenta el riesgo de poliomielitis bulbar tanto si se lleva a cabo justo antes de una infección por poliovirus como si se llevó a cabo en el pasado[46,47]. Como el noveno y décimo par craneales inervan a las fauces, la diseminación del virus a partir de las terminaciones nerviosas dañadas puede explicar este efecto.

Diagnóstico diferencial

Los casos esporádicos de enfermedad aguda de las motoneuronas indistinguibles de la poliomielitis pueden estar causados por otros enterovirus, especialmente el enterovirus 71 (v. cap. 172) o por la infección por el virus del Nilo Occidental[48,49] (v. cap. 153). Pocas enfermedades pueden ser confundidas con la poliomielitis paralítica, excepto el síndrome de Guillain-Barré, que a diferencia de la poliomielitis produce una parálisis simétrica ascendente bilateral con pérdida de sensibilidad en la mayoría de los casos que puede progresar a lo largo de un período de 1 a 2 semanas. En la poliomielitis aguda se encuentra pleocitosis y una mínima elevación de la concentración de las proteínas, mientras que en el síndrome de Guillain-Barré los niveles de proteínas se encuentran elevados con pleocitosis ausente o mínima (la disociación albuminocitológica).

Diagnóstico en el laboratorio

Las alteraciones del LCR no pueden diferenciarse de las que se ven en otras enfermedades virales que provocan meningitis aséptica. Habitualmente se pueden aislar poliovirus a partir de secreciones faríngeas en la primera semana de enfermedad y a partir de las heces a menudo durante varias semanas. A diferencia de otros enterovirus que provocan meningitis aséptica, los poliovirus rara vez pueden aislarse del LCR. En los casos esporádicos de poliomielitis que se producen en zonas de baja incidencia es importante conocer si los aislados pertenecen al tipo salvaje (las cepas que producen enfermedad de forma natural), al de la VPO o a los PVDVc que han evolucionado a partir de ella. En todos los casos esto se logra mediante secuenciación genómica, metodología que sólo está disponible en laboratorios de salud pública de referencia[50,51]. El aislamiento del LCR (o del cerebro o médula espinal en caso de fallecimiento), aunque infrecuente, es especialmente valioso en la evaluación de poliomielitis paralíticas relacionadas con vacunas, ya que en estos casos es de esperar que se pueda obtener el virus de las heces durante varias semanas tras recibir la VPO y sólo el aislar un virus del SNC con características vacunales supone una prueba concluyente de la asociación etiológica.

En ausencia del aislamiento de un virus, el diagnóstico de infección por poliovirus puede establecerse serológicamente estudiando sueros aparejados de la fase aguda y de convalecencia para anticuerpos neutralizantes de los tres serotipos. Las pruebas serológicas no permiten distinguir entre la infección por virus salvajes y vacunales.

Pronóstico

La parálisis muscular suele progresar o extenderse tan sólo durante 1 a 3 días después de su inicio, pero en ocasiones lo hace a lo largo de hasta 1 semana[52]. En aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con poliomielitis paralítica se observa debilidad permanente. La recuperación completa es menos probable cuando la parálisis aguda es grave y los pacientes precisan ventilación. Puede hacerse alguna estimación del pronóstico final tras 1 mes, tiempo en el que la mayoría del daño reversible ya ha desaparecido. Más allá de los 9 meses se puede esperar muy poca recuperación funcional. La recuperación de las parálisis faríngeas suele ser evidente hacia los 10 días y acaba siendo completa. La poliomielitis bulbar es rara vez responsable de secuelas permanentes en los pacientes supervivientes.

Las cifras de mortalidad disponibles proceden de la era de las epidemias de poliomielitis, un período en el que la medicina intensiva estaba menos desarrollada de lo que lo está hoy en día. La tasa global de mortalidad publicada para la poliomielitis aguda paralítica durante este período era del 5% al 10%, pero era sustancialmente mayor en caso de afectación bulbar[53].

Tratamiento

No se dispone de fármacos antivirales específicos para el tratamiento de la poliomielitis y, por tanto, el tratamiento es de apoyo y va dirigido al alivio de los síntomas. En la fase aguda de la poliomielitis paralítica los pacientes deben ser hospitalizados. El reposo en cama puede evitar que aumente la extensión de la parálisis. La aplicación de paños húmedos a los músculos resulta útil para aliviar el dolor y el espasmo. Se debe comenzar la fisioterapia una vez que la progresión de la parálisis ha cesado.

La parálisis de la musculatura respiratoria hace necesaria la ventilación mecánica antes de que se desarrolle hipoxia, generalmente cuando la capacidad vital cae por debajo del 50%. Los respiradores tipo tanque utilizados en el pasado para tratar esta forma de parálisis se encuentran disponibles en pocos hospitales; a pesar de la ventaja que ofrecían al evitar la intubación traqueal, han sido reemplazados por los

ventiladores de presión positiva, que permiten un acceso más sencillo al paciente. La acumulación de secreciones en la faringe en las poliomielitis bulbares leves, si no se acompaña de parálisis respiratoria medular, puede tratarse mediante drenaje postural y aspiración. Las parálisis bulbares graves hacen precisa la intubación traqueal. La debilidad o parálisis de la vejiga urinaria puede hacer preciso el sondaje.

El tratamiento de las secuelas físicas y psiquiátricas a largo plazo de la poliomielitis paralítica se encuentra más allá del propósito de este libro. Se remite al lector interesado a excelentes trabajos antiguos sobre estos temas[54,55].

Síndrome pospoliomielitis

Algunos pacientes que se recuperan de forma completa o parcial de una poliomielitis experimentan una debilidad de nueva aparición, dolor, atrofia y cansancio muchos años después de la enfermedad aguda[56]. Típicamente, los músculos afectados son los mismos que los que se ven afectados durante la enfermedad original, pero la debilidad puede producirse también en músculos de los miembros previamente no afectados. La progresión de nuevos síntomas es gradual y los individuos afectados rara vez se encuentran gravemente discapacitados[57]. Estudios poblacionales sugieren que el síndrome afecta del 20% al 30% de los pacientes con parálisis previa[58]. El riesgo de síndrome pospoliomielitis es máximo entre los 25 y 35 años tras la poliomielitis aguda[58]. Aunque su causa es desconocida, algunos autores creen que la progresión tardía de la debilidad muscular es el resultado del desgaste fisiológico de las unidades motoras que inervan los músculos y grupos musculares, ya de por sí con menor inervación como resultado de la poliomielitis aguda previa[59].

Inmunización frente al poliovirus

VACUNAS FRENTE AL POLIOVIRUS

Tanto la VPI como la VPO que usa virus vivos atenuados han sido utilizadas eficazmente durante casi 50 años para el control de la poliomielitis paralítica. La introducción de la VPI de Salk en 1955 condujo a una inmediata y dramática reducción de la poliomielitis tanto endémica como epidémica. Sin embargo, con la generalización de la vacuna se observó que hasta el 17% de los niños con poliomielitis paralítica había recibido tres dosis o más de VPI, lo que sugería que la presentación original carecía de la potencia óptima[60]. En ese momento se desarrollaron las cepas de VPO con virus vivos atenuados mediante múltiples pasos del virus polio en cultivos de células de riñón de mono y seleccionando los mutantes con una menor virulencia para primates[61]. Se llevaron a cabo con éxito estudios de campo con las cepas de la VPO de Sabin en Estados Unidos y en otros muchos países entre 1955 y 1959, introduciéndose la VPO para su utilización rutinaria en 1962 en forma de vacunas separadas monovalentes; el producto trivalente estuvo disponible desde 1964. La VPO fue rápidamente aceptada por la comunidad de los expertos en salud pública y pediatría debido a la mayor inmunogenicidad en comparación con la presentación original, el menor coste, facilidad de administración, diseminación del virus a las personas susceptibles no inmunizadas e inducción de inmunidad gastrointestinal. Estas propiedades hicieron de la VPO la elección lógica para un uso continuado en los países en desarrollo. Sin embargo, debido a que la VPO también tiene riesgo de causar algunos pocos casos de PPAV, Estados Unidos y otros países desarrollados pasaron al uso exclusivo de una VPI más potente[62].

Vacuna frente al poliovirus inactivada

La VPI es preparada mediante la inactivación de cepas de poliovirus crecidos en cultivos celulares mediante el método originalmente desarrollado por Jonas Salk (es decir, el tratamiento con formalina al 1:1.000 durante 12 a 14 días a 37 °C). La potencia de la VPI ha sido «mejorada» mediante la adopción de líneas celulares continuas y sistemas de microportadores de células para la producción de vacunas. Todas las VPI disponibles hoy contienen unidades antigénicas de 40, 8 y 32 Da, respectivamente, para los serotipos de los poliovirus 1, 2 y 3, con presentaciones trivalentes aisladas o combinadas con otras vacunas habituales. En Estados Unidos se recomiendan cuatro dosis de VPI a los 21 meses, 4 meses, 6 a 18 meses y 4 a 6 años de vida[62].

Las tasas de seroconversión son similares y los títulos medios de anticuerpos son superiores a los de la VPO cuando ésta se administra siguiendo la misma pauta. Son detectables anticuerpos neutralizantes de los tres tipos en el 99% de los receptores tras dos dosis y en el 100% tras la tercera dosis[63,64]. Tras esta tercera dosis se produce un gran aumento de los títulos de anticuerpos[64]. Después de la administración de las tres dosis, los títulos medios para los tipos 1 y 3 son mayores que en los niños inmunizados mediante VPO, mientras que los títulos medios frente al tipo 2 son equivalentes. Aunque los títulos medios disminuyen rápidamente, persisten anticuerpos detectables a niveles de protección durante al menos 5 años[64]. La eficacia protectora de la VPI tras una o dos dosis es probablemente menor que para un número equivalente de dosis de VPO. Un estudio de casos y controles llevado a cabo en el Senegal indicó que las tasas de protección se situaban entre el 36% y el 89% en el caso de los receptores de una o dos dosis, respectivamente[66].

Los niños inmunizados con la VPI desarrollan una escasa o nula cantidad de anticuerpos secretorios[67]. Cuando se ven expuestos a poliovirus vivos, los niños inmunizados mediante VPI eliminan los virus a los que se ven expuestos en heces en una mayor cantidad y mayores títulos y durante un período de tiempo más prolongado que en el caso de los niños inmunizados mediante VPO, indicando la existencia de un mayor potencial de sufrir infecciones asintomáticas y de contagio de poliovirus circulantes a contactos no inmunizados[68,69]. Aunque esto es considerado ampliamente como una desventaja de la VPI, existen pruebas de que la utilización universal de esta vacuna da lugar a una protección parcial que se extiende a personas no vacunadas en la comunidad, aunque esta protección es menor que la brindada por la VPO[70-72].

Vacunas de poliovirus vivos atenuados

La VPO ya no se distribuye en Estados Unidos. La mayoría de las preparaciones trivalentes de VPO fabricadas en otros países cumplen con los estándares de potencia mínima del Expanded Program on Inmunization (EPI) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de $10^{6,0}$, $10^{5,0}$ y $10^{5,5}$ veces la $TCID_{50}$ para los poliovirus de los tipos 1, 2 y 3, respectivamente[73]. Debido a que la replicación más eficiente del virus de la VPO tipo 2 interfiere regularmente con la replicación de los tipos 1 y 3[73], es precisa una serie primaria de tres dosis para asegurar la seroconversión frente a todos los serotipos[74]. En condiciones normales los lactantes responden a la primera VPO con tasas de seroconversión del 50%, el 85% y el 30% frente a los serotipos 1, 2 y 3, respectivamente[75]. Dos meses después de la administración de la segunda dosis más del 86% de los lactantes presentan anticuerpos séricos frente a los tres serotipos del poliovirus, y 2 meses después de la administración de la tercera dosis la prevalencia de anticuerpos frente a los tres tipos es de más del 96%[64,76]. En el 84-98% de los vacunados persisten anticuerpos séricos detectables frente a los tres serotipos 5 años después de la inmunización primaria[77], y la reexposición a los virus de la vacuna probablemente contribuye al mantenimiento de los niveles de anticuerpos en la población[78,79]. Entre 1 y 3 semanas tras la inmunización con la VPO aparecen anticuerpos del tipo de las inmunoglobulinas secretorias A en las secreciones duodenales y orofaríngeas[66], persistiendo durante al menos 5 a 6 años[67,80]. Estudios de exposición sugirieron que la inmunidad intestinal inducida por la VPO es similar a la que se produce tras la infección natural[81]. La eficacia de la VPO nunca llegó a comprobarse cuando circulaban en Estados Unidos poliovirus nativos. En un brote del poliovirus tipo 1 en Taiwán la eficacia de VPO se estimó en el 82%, el 96% y el 98% en caso de administración de una, dos y tres o más dosis, respectivamente[82].

Los receptores no inmunes de VPO eliminaban virus vacunales por las heces durante 1 a 6 semanas y por la orofaringe durante 1 a 3 semanas. La diseminación del virus de la VPO a niños no inmunizados se considera ventajosa, especialmente en zonas en las que los niveles de aceptación de la vacuna son bajos. La importancia de este procedimiento para la protección de la comunidad es incierta. Un estudio de seroprevalencia llevado a cabo en Houston y Detroit observó que el 11% al 42% de los niños de entre 11 y 35 meses de edad presentaban anticuerpos, a pesar de no haber recibido previamente una VPO[83].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Vacunas de poliovirus orales monovalentes

La VPO Sabin se introdujo en 1961-1962 en forma de tres vacunas monovalentes que se administraban por separado. Este tipo de vacunas fueron sustituidas en pocos años por la trivalente. Sin embargo, dado que las monovalentes eran más inmunogénicas que la VPO trivalente para el serotipo correspondiente gracias a la ausencia de interferencias por parte de virus vacunales no correspondientes presentes en la trivalente, se reintrodujeron en 2005 para ayudar en los esfuerzos de erradicación en áreas con recursos limitados[84,85]. Además del aumento de la eficacia, las vacunas monovalentes facilitaron una respuesta más focalizada en el control de los brotes provocados por un solo tipo de poliovirus[84].

POLIOMIELITIS PARALÍTICA ASOCIADA CON LA VACUNA

La única reacción adversa asociada a la VPO es la infrecuente aparición de PPAV, que afecta aproximadamente a 1 persona por cada 2,6 millones de dosis de VPO distribuidas[86]. Antes de que la VPO se eliminara del calendario vacunal a finales de la década de 1990 se describían una media de ocho casos de PPAV anuales en Estados Unidos[86,87]. Se calcula que se siguen produciendo 250-500 casos anuales en los países donde se sigue aplicando la vacuna. Aproximadamente el 50% de los casos de PPAV corresponden a VPO recientes, la mayoría de los cuales desarrollan parálisis de 7 a 21 días tras la primera administración por vía oral[86]. Un número similar de casos de PPAV se producen entre los padres, otros miembros de la familia, niñeras u otros contactos en el hogar que desarrollan parálisis entre 20 y 29 días tras la administración de la VPO a un contacto próximo. En el caso de los pacientes inmunocompetentes, las características clínicas y el pronóstico de la PPAV varían poco de la enfermedad causada de forma natural por poliovirus. Más del 80% de los casos en receptores y contactos se asocian a la primera dosis de VPO. Los virus de la VPO de los tipos 3 y 2 son causas más frecuentes de PPAV que los del tipo 1[86].

Aproximadamente un 25% de los casos descritos de PPAV se producen en niños y adultos que padecen inmunodeficiencias[88]. La mayoría de estos pacientes padecen inmunodeficiencias de las células B transitorias o hereditarias, síndrome de la inmunodeficiencia grave combinada o inmunodeficiencia variable común. El riesgo de PPAV en lactantes recién nacidos con inmunodeficiencia congénita de células B se estima 2.000 veces superior al de los lactantes inmunocompetentes[29]. Sin embargo, existen pocas pruebas de que los estados de inmunodeficiencia que afectan predominantemente a la función de las células T más que a las células B aumenten el riesgo de PPAV. Aunque se ha descrito el caso de un lactante rumano infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que desarrolló una PPAV[89], no hay pruebas de complicaciones neurológicas en miles de lactantes infectados por el VIH que se sabe recibieron la VPO en Estados Unidos y en otros lugares[90,91]. Del mismo modo, no se conoce que la PPAV pueda complicar neoplasias hematológicas, trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos.

Ciertas características clínicas diferencian la PPAV en pacientes con inmunodeficiencias. El intervalo entre la última dosis de VPO y el inicio de la enfermedad neurológica suele ser largo, con un rango típico de 1 a 8 meses, pero se han documentado casos en los que se alarga hasta 7 años[92]. La enfermedad es prolongada en el tiempo y se caracteriza por una meningitis crónica, disfunción neurológica progresiva sugerente tanto de la motoneurona superior como de la inferior y progresión de la parálisis a lo largo de varias semanas[93,94]. Los pacientes con inmunodeficiencia tienen también un mayor riesgo de fallecer a causa de una PPAV que los pacientes inmunocompetentes. Aunque menos del 20% de los pacientes que sobreviven a una PPAV excretan poliovirus durante más de 6 meses[92], se estima que la excreción fecal de virus se puede prolongar hasta 9 años en pacientes con inmunodeficiencias[95]. La mayoría de casos de PPAV en niños y en adultos inmunocomprometidos se han asociado con el virus tipo 2 de la VPO[88].

El mecanismo por el cual los virus de la VPO provocan los infrecuentes casos de enfermedad paralítica no se entiende por completo. Es bien sabido que el virus de la VPO sufre con facilidad mutaciones en el breve período de replicación intestinal y que se pueden obtener cepas neurovirulentas para los primates[14]. La mayoría de los receptores de la VPO eliminan poliovirus que han revertido al genotipo natural en un codón análogo de la región no codificadora 5′ del genoma que afecta el inicio de la transcripción, lo que se asocia estrechamente con la atenuación de cada uno de los tres serotipos de la VPO[96]. Sin embargo, como las cepas atenuadas de Sabin son distintas de sus ancestros virulentos en múltiples locus genéticos, otros procesos de mutación probablemente contribuyen en la inversión a la neurovirulencia completa[97-101].

UTILIZACIÓN DE LAS VACUNAS DE LA POLIOMIELITIS EN LOS PAÍSES EN DESARROLLO

La VPO trivalente se ha empleado exclusivamente en las naciones subdesarrolladas como vacunación de rutina debido a su bajo coste y a la facilidad de su administración y la superior inmunidad secretoria en el tubo digestivo. Además, el virus de la VPO se transmite de niños inmunizados a contactos no inmunizados, algo que se cree se ve favorecido por las malas condiciones sanitarias y las situaciones de hacinamiento. El EPI de la OMS recomienda la administración de una dosis de VPO al nacer y tres dosis adicionales de esta misma vacuna en el primer año de vida a las 6, 10 y 14 semanas de vida[102,103]. Los anticuerpos maternos adquiridos de forma pasiva presentes en la circulación del lactante y en el calostro materno amortiguan la respuesta inmune a la dosis administrada en el nacimiento en algunos lactantes. Sin embargo, los lactantes que reciben la VPO al nacer tienen mayores posibilidades de tener anticuerpos frente a los tres tipos de poliovirus a los 4 meses de edad[104].

Desafortunadamente, muchos lactantes en los países tropicales quedan desprotegidos tras recibir todas las dosis recomendadas de VPO. Se han documentado muchas veces bajas tasas de seroconversión frente a las tres dosis de VPO[105-109], con una media del 73%, el 90% y el 70% para los tipos 1, 2 y 3, respectivamente[110]. Esta escasa respuesta parece haber contribuido a los brotes de poliomielitis que se han dado en varios países con tasas relativamente elevadas de inmunización[109,111,112]. Aunque las razones de la baja potencia de la VPO en áreas tropicales siguen sin entenderse por completo, el efecto del proceso diarreico concurrente ha surgido como un factor importante. Estudios llevados a cabo en Brasil y Bangladesh, han demostrado reducción de las tasas de seroconversión frente a los tipos 2 y 3 de la VPO en lactantes con diarrea en el momento de la administración por vía oral de la VPO, mientras que la respuesta al tipo 1 no se veía afectada[113,114]. El impacto de la diarrea sobre la seroconversión persiste a pesar de la administración de tres o cuatro dosis de VPO.

La baja eficacia de la VPO trivalente en presencia de cuadros diarreicos intercurrentes ha promovido la introducción de otras estrategias para reducir la transmisión del virus en entornos con escasos recursos. Las VPO monovalentes tipos 1 y 3 se han introducido a través de actividades de inmunización suplementarias en muchas áreas donde siguen circulando poliovirus de tipo salvaje. Un estudio en Egipto ha confirmado la mayor inmunogenicidad de la VPO monovalente en neonatos[85], y estudios de casos y controles en India y Nigeria han demostrado que la monovalente tipo 1 es tres o cuatro veces más eficaz por dosis que la trivalente a la hora de proteger frente a la poliomielitis paralítica[115,116].

Aunque históricamente los costes asociados a la producción, distribución y necesidad de administrarla inyectada han hecho de la utilización exclusiva de la VPI una alternativa inapropiada para los países en vías de desarrollo, existe actualmente un gran interés en usarla como suplemento a la VPO en áreas donde la eficacia de ésta se encuentra limitada por cuadros diarreicos intercurrentes[117]. En general la VPI es muy inmunogénica en lactantes de áreas en desarrollo, aunque la seroconversión y los títulos de anticuerpos se encuentran disminuidos con los intervalos cortos entre dosis (p. ej., 1 mes) y también en presencia de títulos altos de anticuerpos maternos en el caso de los lactantes más pequeños[118-121]. La VPI ha sido utilizada como complemento de la inmunización con la VPO en Israel, donde el poliovirus del tipo 1 seguía provocando enfermedad epidémica en la franja de Gaza, a pesar de unas tasas relativamente buenas de cobertura de la VPO[109,122], y en Costa de Marfil, donde la VPI administrada a los 9 meses mejoraba marcadamente las tasas de seroconversión en lactantes a los que se les administraba la VPO a los 2, 3 y 4 meses de edad[123]. En un ensayo

controlado aleatorizado realizado en Cuba en el que se administraba VPI o placebo a las 6, 10 y 14 semanas de vida, las tasas de seroconversión fueron del 94%, del 83% y del 100% para los tipos de poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente, lo que indica que las tres dosis de vacuna pueden mitigar la interferencia potencial de los anticuerpos maternos[120].

Poliomielitis en las naciones en desarrollo y erradicación global

Aun después de la introducción de las vacunas frente a la polio, la poliomielitis seguía considerándose una enfermedad epidémica en las naciones más opulentas y se continuaba ignorando en los países en desarrollo. Sin embargo, estudios epidemiológicos de discapacidad en escolares en los años sesenta y setenta del pasado siglo en más de 2 naciones revelaron tasas de prevalencia de parálisis de miembros inferiores que oscilaban entre el 2 y el 11 por 1.000, cifras que reflejan tasas de incidencia de poliomielitis que igualan o exceden las de los años de máxima epidemia en Estados Unidos[102,124]. La mayoría de los casos de poliomielitis paralítica en los países en vías de desarrollo se producen en niños entre los 6 meses de edad y los 2 años. La mayor parte de ellos están provocados por el poliovirus del tipo 1. En 1974 la OMS fundó el EPI, que brindaba soporte económico y técnico para la inmunización básica frente a diversas enfermedades infantiles incluida la polio y creó un estándar mundial para la política de inmunización frente a esta enfermedad[102]. Se produjo un considerable progreso en el control de la poliomielitis, pero las vacunas seguían siendo incapaces de llegar a muchos niños debido a la falta de suministros, las interrupciones de la cadena del frío que es necesaria para mantener la potencia de la VPO, los conflictos civiles y el escaso apoyo político. En 1983, una conferencia internacional celebrada en Bellagio, Italia, poco después de la erradicación de la viruela concluyó que sería factible la erradicación de la poliomielitis a nivel mundial[125]. La Organización Panamericana de la Salud resolvió en 1985 erradicar la poliomielitis del hemisferio occidental, un objetivo que se logró en 6 años, y en 1988 la World Health Assembly estableció un objetivo de erradicación global de la poliomielitis en el año 2000[126,127].

La Global Poliomyelitis Erradication Initiative (GPEI) de la OMS adoptó varias estrategias eficaces en el control y erradicación final de la polio de la mayoría de las regiones del mundo, incluidas la recomendación de la inmunización rutinaria en la infancia, las actividades suplementarias de inmunización (SIA), mejora de los medios de laboratorio, intensificación de la vigilancia y rápida respuesta a los brotes identificados[127,128]. Las SIA son eventos regionales o nacionales altamente coordinados en el que todos los niños de menos de 5 años, independientemente de sus antecedentes de inmunización, reciben dos dosis de VPO que se administran con un intervalo de 1 mes, y han resultado especialmente eficaces en muchas zonas para el control rápido de la poliomielitis[129,130]. Las tasas de seroconversión en estas campañas masivas son mayores que las de la inmunización rutinaria, posiblemente debido a la diseminación de los virus de la VPO, o quizá porque se llevan a cabo en la estación seca, cuando las enfermedades diarreicas son menos prevalentes[131].

Estas estrategias lograron una clara reducción global de los casos de poliomielitis paralítica de más de 350.000 en 1988 a sólo 784 casos en 2003, incluida la completa desaparición de todos los casos producidos por el virus salvaje tipo 2[132]. Sin embargo, aunque la erradicación parecía estar al alcance, una serie de acontecimientos imprevistos detuvieron los progresos, incluida una temporal pero desastrosa suspensión de las inmunizaciones en el norte de Nigeria en 2003-2004, que condujo a la importación de poliomielitis en 27 naciones previamente libres de la enfermedad[11,133], a la incapacidad para detener la transmisión en algunos estados del norte de India pese a las elevadas tasas de administración de VPO trivalente[134], a disturbios civiles en algunos lugares y a la aparición de poliovirus derivados de la vacuna en muchas regiones[135,136]. A comienzos de 2009 se seguía informando de casos de polio paralítica en cuatro naciones donde se considera que la enfermedad es endémica y en otros 11 países que estaban libres de polio previamente[137,138]. Los mayores desafíos respecto a la erradicación global siguen siendo Nigeria e India, donde se producen más del 85% de los casos mundiales[138].

POLIOMIELITIS DERIVADA DE LA VACUNA

Entre los años 2000 y 2001 se produjo un brote de 21 casos de poliomielitis paralítica en la isla de La Española causado por una cepa virulenta genéticamente relacionada con el tipo 1 de la cepa de la VPO de Sabin[19]. Desde entonces se han descubierto otros brotes de cuadros paralíticos provocados por PVDVc en niños con inmunizaciones deficientes que vivían en regiones con limitaciones económicas[20,139,140]. Las bajas tasas de vacunación en estas áreas han permitido que estos virus circulen durante largos períodos y que por mutación continua adquieran propiedades biológicas indistinguibles de las de los poliovirus salvajes naturales[19,136,141,142].

La aparición de estos virus derivados de vacunas ha promovido en gran medida los planes para el cese de las vacunaciones tras la erradicación de la poliomielitis, que ahora incluye una estrategia de abandono del uso de la VPO en todo el mundo, la introducción de la VPI en tantos países como sea posible, el desarrollo de un almacén de VPO para su uso en cualquier parte del mundo y un plan de confinamiento de poliovirus naturales y atenuados almacenados en laboratorio[135,143,144].

BIBLIOGRAFÍA

1. Paul JR. *History of Poliomyelitis*. New Haven: Yale University Press; 1971.
2. Vermont State Department of Public Health. *Infantile Paralysis in Vermont*. Brattleboro, Vt: Vermont Printing; 1924.
3. Nathanson N, Martin JR. The epidemiology of poliomyelitis: Enigmas surrounding its appearance and disappearance. *Am J Epidemiol* 1979;**110**:672.
4. Landsteiner K, Popper E. Mikroscopische präparate von einem menschlichen und zwei affenrückemarken. *Wien Klin Wschr* 1908;**21**:1830.
5. Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissue. *Science* 1949;**109**:85.
6. Bodian D, Morgan IM, Howe HA. Differentiation of three types of poliomyelitis virus. III. The grouping of fourteen strains into three immunological types. *Am J Hyg* 1949;**49**:234.
7. Bodian D. Pathogenesis of poliovirus in normal and passively immunized primates after virus feeding. *Fed Proc* 1952;**11**:462.
8. Horstmann DM. Poliomyelitis in the blood of orally infected monkeys and chimpanzees. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952;**79**:417.
9. Salk JE. Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis. I. A preliminary report of experiments in progress. *JAMA* 1953;**151**:1081.
10. Kim-Farley RJ, Bart KJ, Schonberger LB, et al. Poliomyelitis in the USA: Virtual elimination of disease caused by wild virus. *Lancet* 1984;**2**:1315.
11. Cochi SL, Kew O. Polio today: Are we on the verge of global eradication? *J Am Med Assn* 2008;**300**:839.
12. Bodian D. Second attacks of paralytic poliomyelitis in human beings in relation to immunity, virus types and virulence. *Am J Hyg* 1951;**54**:174.
13. Shelokov A, Habel K, McKinstry DW. Relation of poliomyelitis virus types to clinical disease and geographic distribution: A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci* 1955;**61**:998.
14. Sabin AB. Properties and behavior of orally administered attenuated poliovirus vaccine. *JAMA* 1957;**164**:1216.
15. Omata T, Kohara M, Kuge S, et al. Genetic analysis of the attenuation phenotype of poliovirus type 1. *J Virol* 1986;**58**:348.
16. Pollard SR, Dunn G, Cammack N, et al. Nucleotide sequence of a neurovirulent variant of the type 2 oral poliovirus vaccine. *J Virol* 1989;**63**:4949.
17. Westrop GD, Wareham KA, Evans D, et al. Genetic basis of attenuation of the Sabin type 3 oral poliovirus vaccine. *J Virol* 1989;**63**:1338.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of poliomyelitis—Dominican Republic and Haiti, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;**49**:1094.
19. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002;**296**:356.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Circulation of a type 2 vaccine-derived poliovirus—Egypt, 1982-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;**50**:41.
21. Bodian D. Viremia in experimental poliomyelitis. I. General aspects of infection after intravascular inoculation with strains of high and low invasiveness. *Am J Hyg* 1954;**60**:339.
22. Bodian D. Emerging concept of poliomyelitis infection. *Science* 1955;**122**:105.
23. Ren R, Costantini F, Gorgacz EJ, et al. Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor: A new model for poliomyelitis. *Cell* 1990;**63**:353.
24. Bodian D, Howe HA. An experimental study of the role of neurones in the dissemination of poliomyelitis virus in the nervous system. *Brain* 1940;**63**:135.
25. Jubelt B, Gallez-Hawkins G, Narayan O, et al. Pathogenesis of human poliovirus infection in mice. II. Age dependency of paralysis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1980;**39**:138.
26. Horstmann DM, Paul JR. The incubation period in human poliomyelitis and its implications. *JAMA* 1947;**135**:11.
27. Melnick JL, Ledinko N. Social serology: Antibody levels in a normal young population during an epidemic of poliomyelitis. *Am J Hyg* 1951;**54**:354.
28. Horstmann DM. Clinical aspects of acute poliomyelitis. *Am J Med* 1949;**6**:592.
29. Weinstein L, Shelokov A, Seltser R, et al. A comparison of the clinical features of poliomyelitis in adults and children. *N Engl J Med* 1952;**246**:297.
30. Plum F. Sensory loss with poliomyelitis. *Neurology* 1956;**6**:166.
31. Baker AB. Bulbar poliomyelitis: Its mechanism and treatment. *Am J Med* 1949;**6**:614.
32. Ibsen B. The clinical diagnosis and evaluation of respiratory problems in patients with acute poliomyelitis. In: Poliomyelitis Papers and Discussions. *Fourth International Poliomyelitis Conference*. Philadelphia: JB Lippincott; 1958. p. 483-7.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

33. Weinstein L. Cardiovascular disturbances in poliomyelitis. *Circulation* 1957;**15**:735.
34. Galpine JF, Wilson WCM. Occurrence of myocarditis in paralytic poliomyelitis. *Br Med J* 1959;**2**:1379.
35. Neu H. Gastrointestinal complications in poliomyelitis. In: Poliomyelitis Papers and Discussions. *Fourth International Poliomyelitis Conference*. Philadelphia: JB Lippincott; 1958. p. 546.
36. Siegel M, Greenberg M, Bodian J. Presence of children in the household as a factor in the incidence of paralytic poliomyelitis in adults. *N Engl J Med* 1957;**257**:958.
37. Weinstein L, Aycock WL, Feemster RF. Relation of sex, pregnancy, and menstruation to susceptibility in poliomyelitis. *N Engl J Med* 1951;**245**:54.
38. Anderson GW, Anderson G, Skaar A, Sandler F. Poliomyelitis in pregnancy. *Am J Hyg* 1952;**55**:127.
39. Russell WR. Paralytic poliomyelitis: The early symptoms, and the effect of physical activity on the course of disease. *Br Med J* 1949;**1**:465.
40. Horstmann DM. Acute poliomyelitis. Relation of physical activity at the time of onset to the course of the disease. *JAMA* 1950;**142**:236.
41. Greenberg M, Abramson H, Cooper HM, et al. The relation between recent injections and paralytic poliomyelitis in children. *Am J Public Health* 1952;**42**:142.
42. Sutter RW, Patriarca PA, Suleiman AM, et al. Attributable risk of DTP (diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine) injection in provoking paralytic poliomyelitis during a large outbreak in Oman. *J Infect Dis* 1992;**165**:444.
43. Bodian D. Viremia in experimental poliomyelitis. II. Viremia and the mechanism of the "provoking" effect of injections or trauma. *Am J Hyg* 1954;**60**:358.
44. Trueta J, Hodes R. Provoking and localizing factors in poliomyelitis. *Lancet* 1954;**1**:998.
45. Strebel PM, Nedelcu N-I, Baughman AL, et al. Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine—a risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *N Engl J Med* 1995;**332**:500.
46. Eley RC, Flake CG. Acute anterior poliomyelitis following tonsillectomy and adenoidectomy: With special reference to the bulbar form. *J Pediatr* 1938;**13**:63.
47. Paffenbarger RS. The effect of prior tonsillectomy on incidence and clinical type of acute poliomyelitis. *Am J Hyg* 1957;**66**:131.
48. Sejvar JJ, Leis AA, Stokic DS, et al. Acute flaccid paralysis and West Nile virus infection. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:788.
49. Li J, Loeb JA, Shy ME, et al. Asymmetric flaccid paralysis: A neuromuscular presentation of West Nile virus infection. *Ann Neurol* 2003;**53**:703.
50. Kew OM. Applications of molecular epidemiology to the surveillance of poliomyelitis. In: Conference Proceedings. *Poliomyelitis Vaccines: Re-Evaluating Policy Options*. Washington, DC: National Academy of Sciences; 1988.
51. Kew OM, Mulders MN, Lipskaya GY, et al. Molecular epidemiology of polioviruses. *Sem Virol* 1995;**6**:401.
52. Russell WR, Fischer-Williams M. Recovery of muscular strength after poliomyelitis. *Lancet* 1954;**1**:330.
53. Ferris Jr BG, Auld PAM, Cronkhite L, et al. Life threatening poliomyelitis, Boston, 1955. *N Engl J Med* 1960;**262**:371.
54. Weinstein L. Diagnosis and treatment of poliomyelitis. *Med Clin North Am* 1948;**32**:1377.
55. Bennett RI. Care of the after effects of poliomyelitis. *Am J Med* 1949;**6**:620.
56. Dalakas MC, Sever JL, Madden DL, et al. Late postpoliomyelitis muscular atrophy: Clinical, virologic, and immunologic studies. *Rev Infect Dis* 1984;**6**:S562.
57. Dalakas MC, Elder G, Hallet M, et al. A long-term follow-up study of patients with post-poliomyelitis neuromuscular symptoms. *N Engl J Med* 1986;**314**:959.
58. Ramlow J, Alexander M, LaPorte R, et al. Epidemiology of the post-polio syndrome. *Am J Epidemiol* 1992;**136**:769.
59. Johnson RT. Late progression of poliomyelitis paralysis: discussion of pathogenesis. *Rev Infect Dis* 1984;**6**:S568.
60. Melnick JL. Advantages and disadvantages of killed and live poliomyelitis vaccines. *Bull WHO* 1978;**56**:21.
61. Sabin AB. Oral polio vaccine: History of its development and use and current challenge to eliminate poliomyelitis from the world. *J Infect Dis* 1985;**151**:420.
62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Poliomyelitis prevention in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;**49**:1.
63. Simoes EA, John TJ. The antibody response of seronegative infants to inactivated poliovirus vaccine of enhanced potency. *Develop Biol Stand* 1986;**14**:127.
64. McBean AM, Thoms ML, Albrecht P, et al. The serologic response to oral polio vaccine and enhanced potency inactivated polio vaccines. *Am J Epidemiol* 1988;**128**:615.
65. Swartz TA, Roumiantzeff M, Peyron L, et al. Use of a combined DTP-polio vaccine in a reduced schedule. *Develop Biol Stand* 1986;**65**:159.
66. Robertson SE, Traverso HP, Drucker JA, et al. Clinical efficacy of a new, enhanced-potency, inactivated poliovirus vaccine. *Lancet* 1988;**1**:897.
67. Ogra PL, Karzon DT, Righthand F. Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization with live and inactivated poliovaccine and natural infection. *N Engl J Med* 1968;**279**:893.
68. Onorato IM, Modlin JF, McBean AM, et al. Mucosal immunity induced by enhanced potency IPV and OPV. *J Infect Dis* 1991;**163**:1.
69. Modlin JF, Halsey NA, Thoms ML, et al. Baltimore Area Polio Vaccine Study Group. Humoral and mucosal immunity in infants induced by three sequential IPV-OPV immunization schedules. *J Infect Dis* 1997;**75**:S228.
70. Fox JP, Elveback L, Scott W, et al. Herd immunity: Basic concept and relevance to public health immunization practices. *Am J Epidemiol* 1971;**94**:179.
71. Stickle G. Observed and expected poliomyelitis in the United States, 1958-1961. *Am J Public Health* 1964;**54**:1222.
72. Schaap GJP, Bijkerk H, Coutinho RA, et al. The spread of wild poliovirus in the well-vaccinated Netherlands in connection with the 1978 epidemic. *Prog Med Virol* 1984;**29**:124.
73. Expanded programme on immunization. Poliomyelitis surveillance and vaccine efficacy. *Wkly Epidemiol Rec* 1988;**63**:249.
74. Robertson HE, Acker MS, Dillenberg HO, et al. Community-wide use of a "balanced" trivalent oral poliovirus vaccine (Sabin). *Can J Public Health* 1962;**53**:179.
75. Cohen-Abbo A, Culley BS, Reed GW, et al. Seroresponse to trivalent oral poliovirus vaccine as a function of dosage interval. *Ped Infect Dis J* 1995;**14**:100.
76. Hardy GE, Hopkins CC, Linneman CC, et al. Trivalent oral poliovirus vaccine: A comparison of two infant immunization schedules. *Pediatrics* 1970;**45**:444.
77. Krugman RD, Hardy GE, Sellers C. Antibody persistence after primary immunization with trivalent oral poliovirus vaccine. *Pediatrics* 1977;**60**:80.
78. Bass JW, Halsted SB, Fischer GW, et al. Oral polio vaccine: Effect of booster vaccination one to 14 years after primary series. *JAMA* 1978;**239**:2252.
79. Nishio O, Ishihara Y, Sakae K, et al. The trend of acquired immunity with live poliovirus vaccine and the effect of revaccination: follow-up of vaccinees for ten years. *Develop Biol Stand* 1984;**12**:1.
80. Ogra PL. Mucosal immune response to poliovirus vaccines in childhood. *Rev Infect Dis* 1984;**6**:S361.
81. Ghendon YUZ, Sanakoyeva II. Comparison of the resistance of the intestinal tract to poliomyelitis virus (Sabin's strains) in person after naturally and experimentally acquired immunity. *Acta Virol (Praha)* 1961;**5**:265.
82. Kim-Farley RJ, Rutherford G, Lichfield P, et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis. Taiwan. *Lancet* 1984;**2**:1322.
83. Chen RT, Hausinger S, Dajani AS, et al. Seroprevalence of antibody against poliovirus in inner-city preschool children. *JAMA* 1996;**275**:1639.
84. Caceres VM, Sutter RW. Sabin monovalent oral polio vaccines: Review of past experiences and their potential use after polio eradication. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:531.
85. el-Sayed N, el-Gamal Y, Abbassy AA, et al. Monovalent type 1 oral poliovirus vaccine in newborns. *N Engl J Med* 2008;**359**:1655.
86. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:568.
87. Prevots DR, Sutter RW, Strebel PM, et al. Completeness of reporting for paralytic poliomyelitis, United States, 1980 through 1991. *Arch Ped Adol Med* 1994;**148**:479.
88. Sutter RW, Prevots DR. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. *Infect Med* 1994;**11**:426.
89. Ion-Neldescu N, Dobrescu A, Strebel PM, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis and HIV infection (letter). *Lancet* 1994;**343**:51.
90. von Reyn CF, Clements CJ, Mann JM. Human immunodeficiency virus infection and routine childhood immunisation. *Lancet* 1987;**2**:669.
91. Onorato IM, Markowitz LE, Oxtoby MJ. Childhood immunization, vaccine-preventable diseases and infection with human immunodeficiency virus. *Ped Infect Dis J* 1988;**7**:588.
92. Khetsuriani N, Prevots DR, Quick L, et al. Persistence of vaccine-derived polioviruses among immunodeficient persons with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Infect Dis* 2003;**188**:1845.
93. Davis LE, Bodian D, Price D, et al. Chronic progressive poliomyelitis secondary to vaccination of an immunodeficient child. *N Engl J Med* 1977;**297**:241.
94. Wyatt HV. Poliomyelitis in hypogammaglobulinemics. *J Infect Dis* 1973;**128**:802.
95. Kew OM, Sutter RW, Nottay BK, et al. Prolonged replication of a type 1 vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:2893.
96. Minor P, Dunn G, Begg N, et al. *Poliovirus vaccination schedules and reversion to virulence*. Presented at the 33rd Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, October 1993.
97. Stanway G, Hughes PJ, Mountford RC, et al. Comparison of the complete nucleotide sequences of the genomes of the neurovirulent poliovirus P3/Leon/37 and its attenuated Sabin vaccine derivative P3/Leon 12a1b. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;**81**:1539.
98. Evans DM, Dunn G, Minor PD, et al. Increased neurovirulence associated with a single nucleotide change in a noncoding region of the Sabin type 3 poliovaccine genome. *Nature* 1985;**314**:548.
99. Minor PD, John A, Ferguson M, et al. Antigenic and molecular evolution of the vaccine strain of type 3 poliovirus during the period of excretion by a primary vaccinee. *J Gen Virol* 1986;**67**:693.
100. Almond JW. The attenuation of poliovirus neurovirulence. *Ann Rev Microbiol* 1987;**41**:154.
101. Almond JW, Westrop GD, Evans DM, et al. Studies on the attenuation of the Sabin type 3 oral polio vaccine. *J Virol Methods* 1987;**17**:183.
102. Henderson RH. The expanded programme on immunization of the World Health Organization. *Rev Infect Dis* 1984;**6**:475.
103. Expanded programme on immunization. Global Advisory Group. *Wkly Epidemiol Rec* 1985;**60**:13.
104. Dong D-X, Hu X-M, Liu W-J, et al. Immunization of neonates with trivalent oral poliomyelitis vaccine (Sabin). *Bull WHO* 1986;**64**:853.
105. John TJ, Christopher S. Oral polio vaccination of children in the tropics. II. Antibody response in relation to vaccine virus infection. *Am J Epidemiol* 1975;**102**:414.
106. John TJ, Jayabal P. Oral polio vaccination of children in the tropics: I. The poor seroconversion rates and the absence of viral interference. *Am J Epidemiol* 1972;**96**:263.
107. Domok I, Balayan MS, Fayinka OA, et al. Factors affecting the efficacy of live poliovirus vaccine in warm climates. *Bull WHO* 1974;**51**:33 3.
108. Hanlon P, Hanlon L, Marsh V, et al. Serological comparisons of approaches to polio vaccination in the Gambia. *Lancet* 1987;**1**:800.
109. Lasch EE, Abed Y, Abdulla K, et al. Successful results of a program combining live and inactivated poliovirus vaccines to control poliomyelitis in Gaza. *Rev Infect Dis* 1984;**6**:467.
110. Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:926.
111. Patriarca PA, Laender F, Palmeira G, et al. Randomised trial of alternative formulations of oral poliovaccine in Brazil. *Lancet* 1988;**1**:429.
112. WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: Results of a randomized trial in the Gambia, Oman, and Thailand. *J Infect Dis* 1997;**175**(Suppl 1), S215.
113. Posey DL, Linkins RW, Couto Oliveria MJ, et al. The effect of diarrhea on oral poliovirus vaccine failure in Brazil. *J Infect Dis* 1997;**175**:S258.
114. Myaux JA, Unicomb L, Besser RE, et al. Effect of diarrhea on the humoral response to oral polio vaccination. *Ped Infect Dis J* 1996;**15**:204.
115. Grassly NC, Wenger J, Durrani S, et al. Protective efficacy of a monovalent oral type 1 poliovirus vaccine: a case-control study. *Lancet* 2007;**369**:1356.
116. Jenkins HE, Aylward RB, Gasasira A, et al. Effectiveness of immunization against paralytic poliomyelitis in Nigeria. *N Engl J Med* 2008;**359**:1666.
117. Introduction of inactivated poliovirus vaccine into oral poliovirus vaccine-using countries. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;**78**:241.
118. Swartz TA, Ben-Porath E, Ben-Yshai Z, et al. A controlled trial with inactivated poliovaccine. *Dev Biol Stand* 1981;**47**:199.
119. Simoes EAF, Padmini B, Steinhoff MC, et al. Antibody response of infants to two doses of inactivated poliovirus vaccine of enhanced potency. *Am J Dis Child* 1985;**139**:977.
120. Cuba IPV, Study Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in Cuba. *N Engl J Med* 2007;**356**:1536.
121. Asturias EJ, Dueger EL, Omer SB, et al. Randomized trial of inactivated and live polio vaccine schedules in Guatemalan infants. *J Infect Dis* 2007;**196**:692.
122. Lasch EE, Abed Y, Marcus O, et al. Combined live and inactivated poliovirus vaccine to control poliomyelitis in a developing country—five years after. *Dev Biol Stand* 1986;**65**:137.
123. Morinere BJ, van Loon FPL, Rhodes PH, et al. Immunogenicity of a supplemental dose of oral versus inactivated poliovirus vaccine. *Lancet* 1993;**341**:1545.
124. Ofusu-Amaah S. The challenge of poliomyelitis in tropical Africa. *Rev Infect Dis* 1984;**6**:318.
125. Rockefeller Foundation. *Protecting the World's Children: Vaccines and Immunization*. Bellagio, Italy: Rockefeller Foundation; 1984.
126. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. *Wkly Epidemiol Rec* 1988;**63**:161.
127. Hull HF, Ward NA, Hull BP, et al. Paralytic poliomyelitis: Seasoned strategies, disappearing disease. *Lancet* 1994;**343**: 1331.
128. Wright PF, Kim-Farley RJ, de Quadros CA, et al. Strategies for the global eradication of poliomyelitis by the year 2000. *N Engl J Med* 1991;**325**:1774.
129. John TJ. Poliomyelitis in India: Prospects and problems of control. *Rev Infect Dis* 1984;**6**:438.
130. Sabin AB. Strategies for elimination of poliomyelitis in different parts of the world with use of oral poliovirus vaccine. *Rev Infect Dis* 1984;**6**:391.
131. Richardson G, Linkins R, Eames M, et al. Immunogenicity of oral poliovirus vaccine administered in mass campaigns versus routine immunization programmes. *Bull WHO* 1995;**73**:769.
132. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Apparent global interruption of wild poliovirus type 2 transmission. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;**50**:222.
133. Roberts L, Polio: the final assult? *Science* 2004;**303**:1960.
134. Grassly NC, Fraser C, Wenger J, et al. New strategies for the elimination of polio from India. *Science* 2006;**314**:1150.
135. Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, et al. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Ann Rev Microbiol* 2005;**59**:587.

136. Kew OM, Wright PF, Agol VI, et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: Current state of knowledge. *Bull WHO* 2004;**82**:16.
137. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward interruption of wild poliovirus transmission—worldwide, January 2007-April 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;**57**:489.
138. Global Polio Eradication Initiative. Wild Poliovirus Weekly Update, 2009. Available at: http://www.polioeradication.org/casecount.asp.
139. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Public health dispatch: Acute flaccid paralysis associated with circulating vaccine-derived poliovirus—Philippines, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;**50**:874.
140. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Poliomyelitis—Madagascar, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;**51**:622.
141. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on vaccine-derived polioviruses—worldwide, January 2006-August 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;**56**:996.
142. Estivariz CF, Watkins MA, Handoko D, et al. A large vaccine-derived poliovirus outbreak on Madura Island, Indonesia, 2005. *J Infect Dis* 2008;**197**:347.
143. Technical Consultative Group to the World Health Organization on the Global Eradication of Poliomyelitis. "Endgame" issues for the global polio eradication initiative. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:72.
144. World Health Organization. Global Eradication Initiative Strategic Plan, 2004-2008. Available at: http://www.polioeradication.org/content/publications/2004stratplan.pdf.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

172 Coxsackievirus, virus ECHO, enterovirus más recientes y parechovirus

JOHN F. MODLIN

Este capítulo abarca las enfermedades humanas provocadas por los coxsackievirus del grupo A, los coxsackievirus del grupo B, los virus ECHO y los enterovirus más recientes que son un subgénero del género *Enterovirus*. También se tratan las enfermedades provocadas por los *Parechovirus,* un nuevo género de Picornaviridae (v. cap. 170). Estos virus presentan muchas características físicas, epidemiológicas y patogénicas comunes, como se describe en el capítulo. 170. Más del 90% de las infecciones provocadas por enterovirus distintos de la polio son asintomáticas o provocan tan sólo una enfermedad febril inespecífica[1]. Cuando se produce la enfermedad, el espectro y gravedad de las manifestaciones clínicas varían de acuerdo con la edad, sexo y situación inmunitaria del huésped y según sea el subgrupo, serotipo e incluso el intratipo de la cepa de enterovirus.

Algunos síndromes clínicos (meningitis viral y algunos exantemas) son causados por ciertos subgrupos de enterovirus (p. ej., la pleurodinia y miocarditis por el grupo B de los coxsackievirus) y otras enfermedades se asocian casi siempre con serotipos individuales de enterovirus. Al final de este capítulo se estudian las infecciones causadas por los cuatro serotipos que representan el subgénero de los enterovirus más recientes y por el recién descrito subgénero *Parechovirus*.

Infecciones del sistema nervioso central

MENINGITIS VÍRICA AGUDA

La principal causa de síndrome de meningitis aséptica son las infecciones virales, y la mayoría de los casos, tanto en adultos como en niños, se producen por enterovirus de clase B (compuestos principalmente por serotipos de virus ECHO y coxsackievirus del grupo B)[2,3]. Los coxsackievirus del grupo A provocan relativamente pocos casos[2]. Históricamente los serotipos implicados con más frecuencia son los coxsackievirus del grupo B del 2 al 5 y los virus ECHO 4, 6, 7, 9, 11, 13, 16, 18, 30 y 33. En ocasiones, un solo serotipo de virus ECHO puede provocar brotes dispersos; por ejemplo, el virus ECHO 13 causó brotes de meningitis aséptica en Europa y Estados Unidos en 2000 y 2001[4] y el virus ECHO 33 provocó casos diseminados en Nueva Zelanda en el invierno de 2000[5]. La infección por ciertos serotipos, especialmente el virus coxsackie del tipo B y el virus ECHO 30, puede verse acompañada con mayor probabilidad de meningitis aséptica que las infecciones por otros serotipos frecuentes de enterovirus[6].

Manifestaciones clínicas

Los lactantes de menos de 3 meses de edad presentan las tasas más elevadas de meningitis aséptica reconocida clínicamente, en parte debido a que en el estudio de la fiebre en este grupo de edad se realizan rutinariamente punciones lumbares[7]. Sólo una minoría de estos lactantes presentan manifestaciones clínicas sugerentes de enfermedad neurológica[6].

La gravedad de la enfermedad en niños mayores y adultos con meningitis aséptica varía ampliamente. El inicio puede ser gradual o abrupto y los pacientes típicamente presentan un pródromo breve con fiebre y escalofríos. La cefalea suele ser prominente. Los signos meníngeos, cuando están presentes, varían entre leves y graves. Los signos de Kernig y de Brudzinski se encuentran presentes tan sólo en una tercera parte de los pacientes. A menudo se encuentra faringitis u otros síntomas de afectación de la vía respiratoria superior. La enfermedad a veces es bifásica, como la poliomielitis; estos pacientes presentan una enfermedad prodrómica con fiebre y mialgias, seguida de un período de defervescencia y ausencia de síntomas durante unos pocos días, y posteriormente una brusca recurrencia de la fiebre con cefalea y otros signos meníngeos. En el 5% al 10% de los pacientes, en la fase temprana de la meningitis aséptica se producen complicaciones como convulsiones febriles, crisis complejas, letargo, coma y trastornos del movimiento[7-9]. Los adultos pueden experimentar un período de fiebre y cefalea más prolongado que los lactantes y niños y algunos pacientes adultos pueden tardar semanas en volver a su actividad normal[10,11].

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico clínico de meningitis vírica depende del estudio rutinario del líquido cefalorraquídeo (LCR). Éste es claro y su presión se encuentra por debajo de lo normal o levemente aumentada. El recuento total de células en el LCR es habitualmente de 10 a 500/mm^3, pero en ocasiones puede superar las 1.000/mm^3. Recuentos celulares por debajo de 10/mm^3 pueden darse en una pequeña minoría de los casos[2,12-15]. Los recuentos celulares diferenciales del LCR a menudo revelan una alta proporción de neutrófilos, pero el recuento diferencial típicamente se desplaza hacia un predominio de los linfocitos en los 2 primeros días de la enfermedad[16-18]. En general, la concentración de glucosa en el LCR es normal y la concentración de proteínas se encuentra normal o ligeramente elevada. Sin embargo, el contenido de glucosa puede estar por debajo de lo normal en un 18% al 33% de los casos[19-21] y se pueden ver valores inferiores a 40 mg/dl[7,20]. En algunos pocos casos puede ser difícil excluir una meningitis bacteriana basándose tan sólo en el perfil del LCR. En ocasiones los hallazgos del LCR pueden ser muy parecidos a los de la meningitis tuberculosa[22].

La amplificación genómica mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha sustituido a los cultivos celulares como principal método de detección directa de enterovirus en el LCR y en otras muestras. La mayoría de los protocolos de PCR amplifican una porción muy conservada de la región 5′ no traducida del genoma, la cual permite la detección de la mayoría de los enterovirus. Para casos de meningitis por enterovirus confirmados o sospechados la sensibilidad de la PCR va del 66% a más del 90%[23,24-27]. La sensibilidad global del aislamiento de virus del LCR de los pacientes en la meningitis vírica suele ser del 30% al 35%[2,24,28-31], aunque se han descrito cifras más elevadas en algunos brotes de virus ECHO[12,15,32]. El estudio concomitante del suero, de las secreciones respiratorias altas, de la orina y de las heces aumenta las probabilidades de detección de virus mediante PCR o cultivo celular[2,33,34].

Diagnóstico diferencial

La meningitis bacteriana es la más importante de las enfermedades que han de distinguirse de las meningitis asépticas enterovirales. Aunque algunas características clínicas de las meningitis bacterianas que reciben un tratamiento incompleto con antibióticos pueden solaparse con las propias de las meningitis asépticas enterovirales cuando el tratamiento es instaurado antes de llevar a cabo la punción lumbar, diversos estudios han demostrado que el tratamiento previo altera el LCR tan sólo mínimamente. Incluso cuando algunos indicadores de laboratorio se ven alterados por el tratamiento (es decir, el cambio de la pleocitosis polimorfonuclear a una pleocitosis linfocitaria), otros siguen indicando que se trata de una enfermedad bacteriana (es decir, concentraciones bajas de glucosa o elevadas de proteínas)[35-37]. Los arbovirus, el virus de la coriomeningitis linfocitaria, la leptospirosis, la borreliosis de Lyme y la infección aguda por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) suponen la mayoría de los otros casos de meningitis aséptica infecciosa. La infección por el virus de las paperas era una causa frecuente de meningitis aséptica antes de la introducción de su vacuna en Estados Unidos. También se produce meningitis aséptica en otras enfermedades infecciosas o no (v. cap. 84), pero la etiología suele sospecharse en función de otras características clínicas.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tratamiento y pronóstico

Aunque no es necesario en todos los casos el ingreso, y de hecho puede no ser posible en las epidemias veraniegas de infecciones por enterovirus, es recomendable cuando la presencia de trastornos de la conciencia, debilidad muscular o un exantema petequial o purpúrico sugieren la posibilidad de una enfermedad más grave. Se debe excluir una meningitis bacteriana purulenta mediante punción lumbar. Cuando no se puede excluir una meningitis bacteriana debido al tratamiento antibiótico previo, es recomendable administrar los antibióticos apropiados tras realizar a cabo tinciones de Gram y cultivos bacterianos. La PCR del LCR para enterovirus puede resultar útil a la hora de decidir si continuar con la administración de antibióticos si los resultados de la prueba pueden tenerse en 1 o 2 días[38,39].

En la mayoría de los casos el tratamiento consiste sólo en el alivio de los síntomas. A los niños mayores y adultos se les suelen administrar analgésicos para aliviar la cefalea. El pleconarilo, un fármaco experimental estabilizador de la cápsida enteroviral administrado por vía oral, redujo algo la duración de los síntomas en ensayos clínicos[34,35], pero no ha seguido desarrollándose con este fin[11]. El tratamiento antiviral puede brindar un significativo alivio sintomático a los adultos y niños mayores, que puede experimentar laxitud y fatigabilidad fácil durante semanas tras la enfermedad aguda[10,11]. Estudios de tratamiento llevados a cabo en lactantes y niños pequeños, que generalmente experimentan una menor duración de los síntomas, han resultado no concluyentes[40].

En un gran estudio de meningitis aséptica viral, se observaron durante el período de convalecencia trastornos sutiles de las funciones motoras como limitación de la movilidad pasiva, espasmos musculares y falta de coordinación[8]. Estas alteraciones se resolvían lentamente y eran detectables rara vez tras 1 año de la infección. En niños pequeños la fiebre y los signos de irritación meníngea mejoran en unos pocos días o en 1 semana. Los lactantes de menos de 3 meses pueden tener menos síntomas de la enfermedad y menos complicaciones que los lactantes mayores[7]. Aunque algunos investigadores han sugerido que las meningitis enterovirales en el primer año de vida pueden dar lugar a secuelas neurológicas permanentes[41,42], estudios de un mayor número de niños utilizando una metodología más rigurosa indican que el pronóstico a largo plazo de los lactantes más pequeños es también excelente[43,44].

ENCEFALITIS

La encefalitis es una manifestación bien documentada aunque infrecuente de la infección por enterovirus no poliovirus del sistema nervioso central (SNC). Los enterovirus suponen menos del 5% de todos los casos de encefalitis y entre el 11% y el 22% de los que se demuestra que tienen un origen viral[28,45-47]. Se han implicado numerosos serotipos como causa de encefalitis; los serotipos más frecuentes son los tipos A9, B2 y B5 de los coxsackievirus, los tipos 6 al 9 de los virus ECHO y el enterovirus 71, pero las pruebas que unen cada uno de estos serotipos con la encefalitis son extremadamente variables. En una minoría de los casos, se ha podido probar una etiología específica aislando el virus de tejidos cerebrales o del LCR; en otros, la causa de la encefalitis se infiere por el aislamiento del virus de otros lugares extraneurales o mediante serología.

En las infecciones por enterovirus adquiridas perinatalmente, la encefalitis es tan sólo una manifestación de una enfermedad viral generalizada, pero más allá del período neonatal los signos y síntomas suelen limitarse al SNC. Los niños y los adultos jóvenes son los que con mayor frecuencia se ven afectados. El nivel y gravedad de afectación del SNC varía desde síntomas encefalopáticos relativamente leves en pacientes con meningitis por enterovirus a encefalitis generalizada grave con convulsiones, paresias y coma. Los niños con encefalitis focales debutan con crisis motoras parciales, hemicorea y ataxia cerebelosa aguda[48-52], características que en algunos casos han hecho sugerir el diagnóstico de encefalitis por virus herpes simple (VHS)[49-53]. El enterovirus 71, y rara vez otros serotipos, dan lugar a una forma de encefalitis troncoencefálica grave, y a menudo mortal, con manifestaciones cardiopulmonares, entre las que se encuentra el edema no cardiogénico[54-56]. Los hallazgos en el LCR en la encefalitis enteroviral son similares a los que se observan en la meningitis aséptica. La resonancia magnética cerebral y la electroencefalografía pueden mostrar signos anómalos generalizados o focales que reflejan la extensión y gravedad de la afectación cerebral. La mayoría de los pacientes con encefalopatía por coxsackievirus y virus ECHO más allá del período neonatal se recuperan por completo, aunque pueden producirse secuelas neurológicas y, en raras ocasiones, la muerte[28,48,57,58].

PARÁLISIS Y OTRAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Se han dado casos de parálisis flácida motora asociados a diversos serotipos de coxsackievirus y virus ECHO y con el enterovirus 71, el cual, a su vez, se ha asociado con grandes brotes de enfermedad similar a la poliomielitis en Rusia y Europa del este y en Tailandia y Taiwán. El coxsackievirus A7, neuropatógeno en monos, y el enterovirus 71 han provocado enfermedades con la suficiente frecuencia como para considerarlos agentes etiológicos en brotes de parálisis[55,59-62]. El coxsackievirus A9 fue el agente etiológico del 3,1% de los casos de poliomielitis en Nueva Delhi, India, a lo largo de un período de 7 años[63]. En los casos esporádicos, los serotipos que se ven implicados con mayor frecuencia son coxsackievirus A7, A9 y del B1 al B5 y los virus ECHO 6 al 9. Otros serotipos que se ven implicados con menor frecuencia son coxsackievirus A4, A5 y A10 y virus ECHO del 1 al 4, 7, 11, 14, 16 y del 18 al 30[64-67].

La enfermedad paralítica provocada por enterovirus no poliovirus distintos del enterovirus 71 es característicamente menos grave que la parálisis asociada a los poliovirus. De hecho, la debilidad muscular es más frecuente que la parálisis flácida y las paresias no suelen ser permanentes. En algunos casos la parálisis de pares craneales ha dado lugar a una parálisis oculomotora unilateral completa[68,69]. Se han descrito casos de síndrome de Guillain-Barré en un pequeño número de pacientes asociado con los serotipos del coxsackievirus A2, A5 y A9 y del virus ECHO 6 y 22[29,70,71]. En unos pocos casos el virus implicado ha podido aislarse del LCR o del tronco cerebral[71]. En un paciente con elevación de los anticuerpos neutralizantes frente al coxsackievirus B4 se describió una mielitis transversa[70] y también en otro en el que se aislaron virus ECHO 5 a partir del LCR[72]. La enfermedad sistémica por coxsackievirus B2 se ha descrito y presenta muchas características clínicas comunes con el síndrome de Reye[73]. Es más, en muchos niños con un síndrome de Reye bien documentado se han podido aislar de diversas localizaciones, incluido el LCR y el cerebro y de forma concurrente enterovirus[74,75]; sin embargo, no se ha podido establecer un vínculo claro epidemiológico o etiológico entre los enterovirus y el síndrome de Reye. Se han descrito dos casos de opsoclonus-mioclonus, o síndrome de los «ojos danzantes», en niños con infección concurrente por el coxsackievirus B3[76].

Exantemas

Los coxsackievirus y virus ECHO provocan diversos exantemas que a veces se asocian a enantemas. Con la excepción de la enfermedad mano-pie-boca (MPB), estos exantemas no son lo suficientemente característicos como para permitir un diagnóstico etiológico fiable basándose únicamente en datos clínicos. Se pueden aislar virus a partir de las lesiones vesiculares de los pacientes con enfermedad MPB y, por tanto, estas lesiones parecen ser directamente el resultado de la invasión viral de la piel tras la viremia. No se han descrito casos de intento de aislamiento de virus de la piel en caso de exantemas macopapulares o petequiales; por consiguiente, no se sabe si estas lesiones están causadas también directamente por los virus o por mecanismos inmunológicos.

Los exantemas enterovirales por sí mismos provocan escasa morbilidad. Son importantes como centinelas de la prevalencia de los coxsackievirus y virus ECHO en la comunidad y porque a menudo son confundidos con otros exantemas infecciosos, algunos de los cuales tienen implicaciones más graves. Los exantemas provocados por los enterovirus pueden agruparse de acuerdo con el tipo de exantema que simulan: 1) rubeoliforme o morbiliforme, 2) roseoliforme, 3) vesicular y 4) petequial. Se puede observar cierto grado de solapamiento en diversos pacientes infectados por el mismo enterovirus o incluso entre diferentes morfologías de lesiones en un mismo paciente.

EXANTEMAS RUBEOLIFORMES Y MORBILIFORMES

En general los enterovirus son responsables del 5% de los exantemas morbiliformes agudos que se producen en poblaciones con altas tasas de vacunaciones de sarampión y rubéola[77]. Los exantemas macopapulares similares a los de la rubéola suelen coincidir con las epidemias

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

veraniegas de virus ECHO. Se han descrito elevadas tasas de ataque para el virus ECHO 9, el serotipo más frecuente de los asociados a exantemas rubeoliformes. En una epidemia, el 57% de las personas menores de 5 años con enfermedad causada por virus ECHO 9 presentaban un exantema, el 41% de los comprendidos entre los 5 y 9 años, pero sólo el 6% de los mayores de 10 años[32]. El exantema, que aparece característicamente de forma simultánea con la fiebre, comienza en la cara y luego se extiende al cuello, tórax y extremidades. Se puede distinguir esta enfermedad de la rubéola por la ausencia de prurito y de linfadenopatías posterocervicales[78,79]. En algunos pacientes con enantemas que simulan manchas de Koplik y erupciones de manchas diseminadas, la enfermedad puede confundirse con el sarampión, pero faltan el coriza y la conjuntivitis que son típicas de esta enfermedad[80].

EXANTEMAS ROSEOLIFORMES

Estos exantemas enterovirales se distinguen no por su aspecto sino por su curso temporal: como en la roséola, el exantema no aparece hasta la defervescencia. El prototipo es el «exantema de Boston», el primero de los exantemas enterovirales en ser reconocido y que hoy se sabe que está causado por el virus ECHO 16[81,82]. A menudo se producen múltiples casos de forma secuencial en familias, desarrollándose el exantema hasta en una cuarta parte de los niños de una casa, y que se encuentran levemente afectados con fiebre poco alta y faringitis. La fiebre dura de 24 a 36 horas y posteriormente declina de forma simultánea con la aparición de unas máculas discretas, no pruriginosas, de color salmón y pápulas de alrededor de 1 cm de diámetro en la cara y en la parte superior del tórax. Las extremidades se ven afectadas con menor frecuencia. La duración del exantema es de 1 a 5 días. Otros serotipos de enterovirus (coxsackievirus B1 y B5 y virus ECHO 11 y 25) se han asociado también a enfermedades similares a la roséola[81,83,84]. El exantema súbito (roséola infantum), un exantema frecuente no estacional en el que el exantema se desarrolla cuando cede la fiebre, es causado por el virus herpes humano 6 (v. cap. 140).

EXANTEMAS HERPETIFORMES

Enfermedad mano-pie-boca

El coxsackievirus A16 es la causa más frecuente de una erupción vesicular característica conocida como enfermedad MPB o estomatitis vesicular con exantema, aunque otros muchos enterovirus también se asocian a la enfermedad MPB, incluidos los coxsackievirus A4, A5, A6, A7, A9, A10, A24 y B2 al B5, virus ECHO 18 y enterovirus 71, el cual ha dado lugar a grandes brotes en el sudeste de Asia asociados a enfermedad grave del SNC y fallecimientos[56,85-89].

Los niños de menos de 10 años se ven afectados a menudo y la diseminación a otros miembros de la familia se produce con frecuencia. La mayoría de los pacientes se quejan de dolor de garganta o de boca y los niños pequeños afectados pueden negarse a comer. Se registran temperaturas de 38 a 39 °C que se mantienen durante 1 o 2 días y se acompañan prácticamente en todos los casos de vesículas en la cavidad oral que se dan fundamentalmente en la mucosa de la mejilla y en la lengua. Pueden coalescer varias lesiones y dar lugar a ampollas y úlceras. En aproximadamente el 75% de los pacientes se producen lesiones cutáneas de distribución periférica[90]. Estas lesiones suelen aparecer en las superficies extensoras de las manos y los pies, y a veces en nalgas y genitales. Se han descrito lesiones diseminadas en un lactante con eczema atópico preexistente al que se le ha dado el sobrenombre de «eczema coxsackium» por analogía con el eczema herpético y con el eczema vaccinatum[91]. Las lesiones son blandas y compuestas de una mezcla de pápulas y vesículas claras con una zona circundante de eritema. La biopsia cutánea muestra lesiones subepidérmicas con una respuesta inflamatoria mixta con linfocitos y polimorfonucleares y acantólisis de la epidermis suprayacente[92]. Se pueden observar mediante microscopia inclusiones nucleares eosinófilas y partículas intracitoplásmicas de picornavirus en el interior de las células que rodean los vasos de la dermis[93].

Las lesiones vesiculares de la enfermedad MPB se asemejan superficialmente a las provocadas por el VHS o por la varicela-zóster. Los pacientes con enfermedad MPB invariablemente presentan lesiones en la mucosa oral. Por el contrario, las lesiones orales son menos frecuentes en pacientes con varicela; es más, estos pacientes suelen parecer más afectados y sus lesiones cutáneas son más extensas y de distribución más central, respetando generalmente las palmas y plantas. Los pacientes con gingivoestomatitis herpética primaria también suelen parecer más afectados con fiebre más alta y linfadenopatías cervicales; las lesiones suelen quedar confinadas a la cavidad oral y no afectan a las extremidades. El enantema de la angina herpética también es parecido a la enfermedad MPB, pero se da en la orofaringe posterior y afecta típicamente a las fauces y al paladar blando.

Otros exantemas herpetiformes

Se han descrito erupciones vesiculares generalizadas producidas por el coxsackievirus A9[94] y por el virus ECHO 11[95]. Estas erupciones son similares a las lesiones de la enfermedad MPB, pero se producen en acúmulos en la mano, tronco y extremidades. A diferencia de la varicela, las vesículas no evolucionan hacia la formación de pústulas y costras. Se han producido erupciones vesiculares provocadas por el virus ECHO 11 en pacientes adultos inmunodeprimidos[95]. También se ha descrito una erupción aguda parecida a la de los zóster de distribución en dermatomas, habiéndose aislado el virus ECHO 6 de las lesiones bullosas[96].

EXANTEMAS PETEQUIALES Y OTRAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Se han descrito exantemas purpúricos y petequiales en relación con el virus ECHO 9[32,97] y con el coxsackievirus A9[98]. Cuando estos exantemas poseen un componente hemorrágico el proceso puede confundirse fácilmente con la enfermedad meningocócica, especialmente si de forma simultánea se produce una meningitis aséptica. En ocasiones, las erupciones cutáneas producidas por el coxsackievirus A9 tienen una naturaleza urticarial[94]. Se ha descrito el caso de un niño con una acrodermatitis papular (síndrome de Gianotti-Crosti) asociada a la infección por el coxsackievirus A16[99].

Enfermedad respiratoria aguda

Los enterovirus suponen la mayoría de los virus que se aíslan de niños con infecciones de las vías respiratorias altas en época estival, incluidos procesos febriles inespecíficos («gripes de verano») con dolor de garganta y en ocasiones tos o coriza[100,101]. Las enfermedades de las vías respiratorias altas producidas por enterovirus son en general clínicamente indistinguibles de las enfermedades provocadas por otros agentes como los rinovirus y *Mycoplasma pneumoniae,* a menos que se acompañe de meningitis aséptica, exantema u otras características clínicas sugerentes de infección por enterovirus.

Muchos serotipos de enterovirus se asocian a enfermedades de las vías respiratorias altas. Entre los patógenos respiratorios enterovirales mejor estudiados se encuentran los coxsackievirus A21 y A24, que producen una enfermedad que se parece al catarro común, excepto por una mayor incidencia de fiebre[102,103]. Se han descrito brotes de enfermedad por coxsackievirus A21 en entornos militares. Aunque no se han descrito infecciones epidémicas en civiles, probablemente infecciones esporádicas sean las responsables de la alta tasa de prevalencia de anticuerpos observada en la población general[102]. A diferencia de la mayoría de los enterovirus, el coxsackievirus A21 se aísla con mayor facilidad de frotis faríngeos y de las heces. En voluntarios a los que se les administraron aerosoles con pequeñas partículas del virus, las enfermedades provocadas no se limitaron a coriza y faringitis, sino que también se produjeron traqueobronquitis y neumonías[104]. Los serotipos 4, 8, 9, 11, 20, 22 y 25 de los virus ECHO son también causantes habituales de enfermedades respiratorias[102]. El virus ECHO 11 produce dolor de garganta, coriza y tos, y se ha asociado también a crup. El espectro de la enfermedad por el coxsackievirus del grupo B incluye coriza, laringotraqueobronquitis, bronquiolitis y neumonía[70,105]. Las neumonías que pueden ser intersticiales o bronconeumonías parcheadas se han descrito en niños[106] y rara vez en adultos[107]. Las infecciones graves por enterovirus de las vías respiratorias bajas son infrecuentes, aunque algunos enterovirus, especialmente los virus ECHO 6, 9, 11 y 33 y el enterovirus 71 han sido aislados post mórtem en lactantes y niños pequeños con neumonías graves[5,56,108-110].

ANGINA HERPÉTICA

La angina herpética (herpes = erupción vesicular; angina = amigdalitis o inflamación de la garganta) es un enantema de las fauces y del paladar blando bien conocido que se acompaña de fiebre, dolor de garganta y dolor con la deglución. Los brotes estivales suelen afectar a niños de 3 a

10 años y, con menor frecuencia, a adolescentes y adultos jóvenes. Los coxsackievirus del grupo A (serotipos 1 al 10, 16 y 22) han sido los virus que con mayor frecuencia se han aislado en los pacientes con angina herpética. Otros serotipos observados son los coxsackievirus del grupo B1 al 5, los virus ECHO 3, 6, 9, 16, 17, 25 y 30 y el enterovirus 71[89,111].

Manifestaciones clínicas

La enfermedad comienza de forma súbita con fiebre, vómitos, mialgias y cefalea. Los síntomas prominentes son el dolor de garganta y el dolor al tragar y preceden a la aparición del enantema en varias horas o un día. La exploración de la garganta revela la presencia de eritema y un leve exudado de las amígdalas y el enantema característico, que comienza en forma de manchas puntiformes que evolucionan a lo largo de un período de 24 horas a pápulas eritematosas de 2 a 4 mm que se transforman en vesículas y luego se ulceran centralmente. Las lesiones moderadamente dolorosas, que suelen ser escasas en número, se localizan en el paladar blando y la úvula, y con menor frecuencia en las amígdalas, la pared posterior de la faringe o la mucosa de la mejilla. La fiebre cede en 2 a 4 días, pero las úlceras pueden persistir hasta una semana. Los pacientes con angina herpética no parecen muy afectados y precisan tan sólo tratamiento sintomático para el dolor de garganta.

Una variante del cuadro, denominada faringitis aguda linfonodular, se ha descrito en asociación con la infección por el virus coxsackie A10[112]. Las lesiones tienen la misma distribución que en la angina herpética, pero están compuestas de pequeños nódulos de linfocitos empaquetados que finalmente retroceden sin llegar a producir vesículas o ulcerarse.

Diagnóstico diferencial

La angina herpética se confunde casi siempre con las amigdalitis bacterianas u otras causas virales de faringitis, gingivoestomatitis herpética, enfermedad de MPB y estomatitis aftosa. La gingivoestomatitis por VHS se produce en la cavidad oral anterior, especialmente en la cara interna de los labios, la mucosa de la mejilla y la lengua. Otras características de la infección primaria por el herpes simple y que no están presentes en la angina herpética son gingivitis, toxicidad sistémica llamativa y linfadenitis cervical. En la enfermedad MPB también aparecen lesiones en las extremidades en la mayoría de los casos. La estomatitis aftosa se caracteriza por la presencia de grandes lesiones ulceradas recurrentes en los labios, la lengua y la mucosa de las mejillas en niños mayores, adolescentes y adultos.

Miositis

PLEURODINIA

La pleurodinia (enfermedad de Bornholm) es una infección aguda enteroviral del músculo esquelético caracterizada por fiebre y un dolor lancinante, espasmódico del tórax o la parte alta del abdomen, que se ha observado normalmente en brotes infrecuentes. La pleurodinia fue descrita por primera vez en 1872 por Daae y Homann como un brote de «reumatismo agudo muscular diseminado por contagio» en Noruega. Entre las descripciones posteriores en Escandinavia se encuentra un artículo de Ejnar Sylvest, un médico general danés, en 1933 que describió su experiencia con esta enfermedad en la isla de Bornholm en el mar Báltico. Esta monografía causó una gran expectación mundial tras ser traducida al inglés en 1934[113] y poco se ha añadido a las descripciones realizadas por Sylvest de la enfermedad y su epidemiología, de su patogenia y complicaciones. El papel etiológico de los coxsackievirus del grupo B, la causa más importante de pleurodinia epidémica, fue establecido en 1949[114,115]. Otros agentes rara vez implicados en la pleurodinia incluyen los virus ECHO 1, 6, 9, 16 y 19 y los coxsackievirus del grupo A 4, 6, 9 y 10[66,67,116,117].

Epidemiología

Las descripciones publicadas de las principales epidemias provienen primariamente de Europa y América del Norte. Estas epidemias se han descrito a intervalos infrecuentes, a menudo de 10 a 20 años, y las tasas de ataque han sido mayores en las zonas más escasamente pobladas que en las ciudades. Las personas con pleurodinia son algo más mayores que las que sufren la mayoría de las otras enfermedades causadas por coxsackievirus y virus ECHO. Pueden verse atacados varios miembros de la familia casi simultáneamente o en una rápida sucesión separada por varios días.

Patogenia

Aunque la pleurodinia es probablemente el resultado de la invasión viral directa de los músculos torácicos y abdominales tras la viremia, no existen evidencias virológicas que apoyen esta hipótesis. Se puede provocar dolor que simula que se produce de forma espontánea mediante la presión sobre los músculos afectados en la mayoría de los casos[113]. En la mayor parte de las epidemias es raro o no existe ningún caso de roce pleural, aunque este signo ha sido descrito en ocasiones en el 7% o más de los pacientes[118,119].

Manifestaciones clínicas

La pleurodinia no tiene pródromos y comienza con un inicio abrupto de dolor espasmódico, que se localiza típicamente sobre la parte inferior de la parrilla costal o sobre la región abdominal alta. Pueden producirse fiebre, dolor de garganta y cefalea, pero la tos y la coriza se encuentran notablemente ausentes. En un pequeño número de pacientes con pleurodinia, generalmente menos del 10%, se produce meningitis aséptica y orquitis[113,120,121]. Las pericarditis y neumonías son infrecuentes[118].

El dolor, que varía de forma considerable en intensidad, se describe como lancinante, punzante o constrictivo o atenazante. Cuando se solicita a los pacientes que localicen el dolor es probable que señalen una zona amplia con la palma de la mano más que un punto específico con el dedo. La localización más frecuente es junto al reborde costal, a uno o ambos lados, u ocasionalmente en la región subxifoidea. Cerca de la mitad de los pacientes presenta dolor principalmente en los músculos torácicos, especialmente los intercostales, el trapecio y en ocasiones el músculo erector de la columna o pectoral mayor. En el resto el dolor suele producirse en la parte superior del abdomen, sobre todo en el hipocondrio (oblicuos internos y externos y el transversal del abdomen) o en el epigastrio (rectos abdominales). También se puede sentir dolor periumbilical y en los cuadrantes abdominales inferiores, especialmente en los niños, en los que la localización abdominal del dolor es la regla[103,119]. Unos pocos pacientes no experimentan dolor ni en el tórax ni en el abdomen sino en el cuello o en los miembros[120]; en estos casos, el diagnóstico tan sólo puede llevarse a cabo basándose en la asociación con otros casos típicos en la familia. Sea cual sea la localización del dolor, lo habitual es que un paciente concreto experimente el dolor tan sólo en una o dos zonas del cuerpo.

Aunque la localización y gravedad varían, es el carácter espasmódico y paroxístico del dolor su seña de identidad. Si el dolor es leve y el paciente ambulante, éste se dobla hacia delante o se inclina hacia el lado para estabilizar el tórax. En caso de dolores más intensos, el paciente permanece tumbado en la cama quieto y parece gravemente afectado y asustado. El movimiento despierta dolor y el paciente se resiste a girarse en la cama. El dolor torácico limita la profundidad de la inspiración y las respiraciones son rápidas y superficiales. La auscultación torácica revela ausencia de anomalías. Se puede desencadenar el dolor mediante la presión sobre los músculos afectados en la mayoría de los pacientes. Sólo en algunas ocasiones se aprecia o se palpa hinchazón mediante observaciones cuidadosas y reiteradas.

La mayoría de los pacientes permanecen enfermos durante 4 a 6 días. Los niños tienen procesos más leves que los adultos, quienes a menudo permanecen en cama. El primer paroxismo es el más grave y los paroxismos posteriores son más cortos y se acompañan de menos fiebre. Aunque permanece un dolor sordo de los músculos afectados, entre los brotes de dolor agudo, el paciente puede sentirse y parecer completamente sano entre los paroxismos. Cerca de una cuarta parte de los pacientes experimentan múltiples recurrencias, a menudo tras haber estado libres de dolor durante un día o más y haberse sentido lo suficientemente bien como para volver al trabajo o a la escuela[113,120]. En aproximadamente la mitad de estas personas la recurrencia del dolor se produce en el mismo lugar; en el resto es atacada otra nueva zona. En algunos pacientes se producen recurrencias tardías después de haber permanecido libres de síntomas durante un mes o más[120].

Diagnóstico

La gravedad, localización y otras características del dolor son tan cambiantes que la pleurodinia puede confundirse con facilidad con

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

otras enfermedades. El dolor torácico puede simular una neumonía, un infarto pulmonar, isquemia miocárdica y la fase preeruptiva del zóster. El dolor abdominal en la pleurodinia epidémica puede simular el del abdomen agudo de diversas causas. La auscultación normal del tórax junto con las características espasmódicas e intermitentes del dolor resultan útiles a la hora de excluir la neumonía. Una radiografía de tórax sin hallazgos también resulta útil, aunque en escasas ocasiones pueden existir derrames pleurales.

Tratamiento y pronóstico

En la mayoría de los casos la administración de analgésicos y la aplicación de calor a los músculos afectados resultan útiles para aliviar el dolor; en algunos son precisos analgésicos del grupo de los opiáceos para conseguir un control adecuado del dolor. A pesar de la angustiosa tendencia de la enfermedad a recurrir, todos los pacientes acaban recuperándose por completo. En ocasiones se observa durante varios meses en la coalescencia una debilidad desproporcionada para la gravedad de la enfermedad[113,121].

OTRAS MIOSITIS ESQUELÉTICAS

Los enterovirus han sido implicados como causa de miositis aguda no limitada al tórax en algunos pacientes[122-129], aunque el diagnóstico rara vez ha podido comprobarse virológicamente. Se han aislado virus ECHO 11 a partir de los músculos esqueléticos afectados clínicamente de un lactante de 3 meses con una infección sistémica mortal[122]. En otros casos se han ligado etiológicamente los coxsackievirus A9, los coxsackievirus del grupo B de los tipos 2 y 6 y los virus ECHO 9 basándose en serologías, aislamiento de virus de la garganta o las heces, o demostración de antígenos virales en el músculo mediante inmunofluorescencia. Se han observado tanto miositis focales como polimiositis generalizadas, las primeras localizadas a veces en las pantorrillas. Las miositis clínicas se manifiestan con fiebre, escalofríos, debilidad, hipotonía, dolor y edema de los grupos musculares afectados. A menudo se encuentran mioglobinemia, mioglobinuria y elevación de la creatinafosfocinasa. La mayoría de los pacientes descritos se recuperan rápidamente.

En pacientes inmunodeprimidos con déficit de células B con infecciones persistentes por enterovirus se produce una enfermedad similar a la dermatomiositis (v. más adelante).

Miopericarditis

Como los enterovirus rara vez, si es que lo hacen, infectan exclusivamente el pericardio sin afectar al miocardio subepicárdico, el término *miopericarditis* describe mejor la enfermedad provocada por estos virus cuando afectan al corazón (v. cap. 81)[130]. Sin embargo, en el contexto clínico, los signos de pericarditis o miocarditis predominan a menudo. En los niños más mayores y en los adultos, la gravedad de la miopericarditis varía desde la afectación cardíaca asintomática hasta la enfermedad grave con insuficiencia cardíaca refractaria y muerte. La miocarditis que se produce en las infecciones generalizadas por enterovirus en el neonato se describe por separado en la última sección acerca de las infecciones neonatales.

En Finlandia se produjo una epidemia de miopericarditis por coxsackievirus B5 en otoño de 1965 cuando 18 pacientes fueron ingresados en un único hospital[131]. Sin embargo, las miopericarditis epidémicas parecen ser excepcionales y la mayoría de los casos descritos más allá del período neonatal han sido esporádicos, probablemente porque la afectación del corazón es una manifestación relativamente infrecuente de la enfermedad aun en las epidemias importantes por enterovirus.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los enterovirus son responsables de al menos la mitad de los casos de miopericarditis vírica[132-135]. Sin embargo, la fuerza de la evidencia que une un determinado serotipo de enterovirus con la miopericarditis varía considerablemente. Existen pruebas de su papel etiológico en el caso de todos los serotipos de coxsackievirus del grupo B, para los serotipos 4 y 16 del coxsackievirus del grupo A y para los virus ECHO tipo 9 y 22 por haberse demostrado la presencia de virus infectivos o de antígenos virales en el miocardio o líquido pericárdico[67,136-139]. Las pruebas son menos sólidas en el caso de los coxsackievirus del grupo A de los tipos 1, 2, 5, 8 y 9 y los virus ECHO de los tipos 1 al 4, 6 al 8, 11, 14, 19, 25 y 30[135-138,140-149]. Se han aislado estos serotipos a partir de fuentes extracardíacas en el contexto de episodios de miopericarditis agudas, en algunos casos con un aumento significativo del título de anticuerpos neutralizantes frente al virus aislado.

Se han asociado a otros muchos virus y bacterias con las miopericarditis, aunque el adenovirus[150-152], el virus de la gripe A[153], el parvovirus B19[154], el virus de la parotiditis[155] y el virus de la viruela[156] son los principales agentes no enterovirales que han podido ser detectados directamente en el líquido pericárdico o en tejidos miocárdicos. El peso de las pruebas clínicas sugiere que *M. pneumoniae*, el virus respiratorio sincitial, el virus de Epstein-Barr, el virus varicela-zóster y el virus del sarampión provocan también miopericarditis.

Los coxsackievirus del grupo B y otros enterovirus alcanzan el corazón durante la viremia que sigue a la replicación en las vías respiratorias o en el tubo digestivo (v. cap. 170). Estudios experimentales llevados a cabo en modelos murinos demuestran que se produce replicación viral en los miocitos y da lugar a una necrosis de miocitos dispersos seguida de la infiltración focal de leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos[157]. Puede persistir una respuesta inflamatoria crónica durante semanas o meses que ha sido objeto de un gran interés. Investigadores alemanes han demostrado la presencia de ARN de enterovirus en biopsias de tejido cardíaco meses después del episodio agudo[158]. Algunos investigadores consideran que la respuesta inflamatoria de la fase tardía es debida a la destrucción citotóxica por linfocitos T de miocitos inducida por linfocitos del virus[159]. Otros han propuesto el desarrollo de un neoantígeno miocárdico[160] o la reactividad cruzada entre antígenos celulares virales y miocárdicos[161]. La curación viene acompañada de un grado variable de fibrosis intersticial con evidencia de pérdida de miocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las miocarditis enterovirales se producen a todas las edades, pero tienen una especial predilección por los jóvenes adolescentes que realizan actividad física. La incidencia en varones es al menos el doble que en las mujeres[132,135]. En dos terceras partes de los casos, una afección de las vías respiratorias altas precede al inicio de las manifestaciones cardíacas en 7 a 14 días[135]. Entre los síntomas iniciales habituales se encuentran disnea, dolor torácico, fiebre y malestar general[131,135,162-164]. El dolor precordial suele ser sordo, pero puede simular una angina de pecho o ser agudo, pleurítico y exacerbado por el decúbito cuando existe pericarditis. Se ha observado la presencia de un roce pericárdico, a menudo transitorio, en el 35% al 80% de los casos. En cerca del 50% de los casos existe agrandamiento de la silueta cardíaca en la radiografía de tórax debido a la presencia de derrame pericárdico o dilatación cardíaca. En aproximadamente el 20% de los casos existe un ritmo de galope u otros signos de insuficiencia cardíaca franca[163,164].

Entre las alteraciones electrocardiográficas siempre presentes se observan elevaciones del segmento ST o alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T. Cuando la enfermedad cardíaca es más grave se pueden desarrollar ondas Q, taquiarritmias ventriculares y cualquier grado de bloqueo cardíaco. La ecocardiografía permite confirmar la presencia de dilatación ventricular aguda o una fracción de eyección disminuida. Los niveles plasmáticos de enzimas miocárdicas se encuentran con frecuencia elevados. En las miopericarditis se producen a veces otras manifestaciones clínicas de enfermedad enteroviral sistémica, entre ellas meningitis aséptica, pleurodinia, hepatitis y orquitis.

Un infarto agudo de miocardio con dolor torácico, arritmias e insuficiencia cardíaca congestiva puede ser difícil de distinguir de una miopericarditis. Los pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio a veces tienen datos de infección concurrente por el coxsackievirus del grupo B[165-167], habiéndose demostrado la presencia de miocarditis focales en al menos un caso de infección aguda por coxsackievirus B5[168]. Se ha demostrado la presencia de miocarditis mediante estudios de gammagrafía cardíaca con anticuerpos antimiosina marcados radioisotópicamente en algunos pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio y con una coronariografía normal[169].

DIAGNÓSTICO

Aunque se han aislado coxsackievirus en numerosas ocasiones a partir de líquido pericárdico o músculo cardíaco en autopsias[132] o mediante procedimientos de toma de biopsias a cielo abierto[170], en la práctica, rara vez se dispone de estas muestras. Los tejidos cardíacos pocas veces permiten aislar virus cuando son cultivados. La probabilidad de un resultado positivo de la PCR puede depender del número de patógenos virales potenciales incluidos en el análisis[154,171,172]. En ausencia de identificación del virus en tejido cardíaco, el diagnóstico se basa a menudo en pruebas circunstanciales brindadas por la obtención del agente a partir de la orofaringe o las heces o en pruebas serológicas de infección reciente por coxsackievirus del grupo B.

TRATAMIENTO

El tratamiento de soporte consiste en mantener reposo en cama, aliviar el dolor y en el tratamiento médico de las arritmias y la insuficiencia cardíaca[173]. Aunque un estudio refirió una mejoría de la función cardíaca y una tendencia hacia una mayor supervivencia en niños con miocarditis aguda que recibieron inmunoglobulina por vía intravenosa (IGIV) en comparación con controles históricos[174], estudios aleatorizados llevados a cabo con tratamientos inmunosupresores, incluidas las IGIV, la prednisona y otros fármacos, no han sido capaces de demostrar efectos consistentes del tratamiento[175-177]. La administración compasiva del agente antiviral experimental pleconarilo se ha asociado a una mejora del pronóstico en un pequeño número de pacientes[178], pero no se han llevado a cabo estudios controlados y el fármaco ya no se encuentra disponible para ese fin.

CURSO Y PRONÓSTICO

La presencia de alteraciones electrocardiográficas persistentes (10-20%), cardiomegalia (5-10%) e insuficiencia cardíaca congestiva son indicadores de lesión miocárdica permanente que se dan de forma global en aproximadamente una tercera parte de los pacientes adultos identificados con miopericarditis aguda; estas alteraciones pueden conducir a un diagnóstico de miocardiopatía dilatada[135,163,164]. Se han producido casos de pericarditis constrictiva crónica tras intervalos de entre 5 semanas y 1 año[179-181].

El pronóstico de los niños con miocarditis aguda es mejor que el de los adultos. Menos del 15% de los niños fallecen durante la fase de enfermedad aguda de insuficiencia cardíaca refractaria o arritmias no controlables, y menos del 10% desarrollan un compromiso persistente o recurrente debido a la aparición de una miocardiopatía dilatada que hace necesario un trasplante cardíaco[182]. El riesgo de desarrollar secuelas cardíacas a largo plazo puede ser mayor en los niños con miocarditis agudas menos graves[183].

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

La miocardiopatía dilatada crónica, que es la segunda causa de insuficiencia cardíaca congestiva, precedida tan sólo por la cardiopatía isquémica, es el resultado final de múltiples tipos de daños al corazón infecciosos o no[184], incluidos hasta una tercera parte de casos de miopericarditis aguda y, en algunos, infecciones previas no diagnosticadas por enterovirus[135,163,164]. Algunos investigadores han detectado ARN de enterovirus en tejido cardíaco meses o años tras el inicio de una miocardiopatía dilatada, pero otros investigadores utilizando métodos similares no han sido capaces de detectar ARN enteroviral[158,185-193].

Enfermedad por coxsackievirus y virus ECHO en neonatos

El neonato humano es especialmente susceptible a la enfermedad por enterovirus. Aunque muchos serotipos de enterovirus provocan en los neonatos los mismos síndromes clínicos autolimitados que producen en personas mayores (p. ej., meningitis aséptica, exantemas), algunos serotipos son capaces de producir enfermedades fulminantes, frecuentemente letales en los lactantes recién nacidos. Los serotipos 1 al 5 del coxsackievirus del grupo B y el virus ECHO 11 son los agentes que con mayor frecuencia se asocian con infecciones sistémicas neonatales galopantes. Se han descrito raros casos de enfermedad neonatal grave por coxsackievirus del grupo A de los serotipos 3, 9 y 16[194-196].

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la mayoría de las infecciones neonatales enterovirales son transmitidas directamente desde la madre, algunas son adquiridas por una vía nosocomial. La primera descripción de enfermedad por coxsackievirus del grupo B en recién nacidos siguió a brotes que se dieron en servicios de neonatología de Sudáfrica, Zimbabwe y Holanda[197]. Se han registrado muchos brotes en servicios de neonatología de infecciones por virus ECHO, variando la gravedad de la enfermedad neonatal de acuerdo con el serotipo viral[198,199]. La introducción de la infección en los servicios de neonatología ha podido seguirse hasta llegar a un progenitor infectado o a personal hospitalario. El contagio de lactante a lactante en los servicios de neonatología probablemente se produce a través de las manos del personal encargado del cuidado bucal, de la alimentación por sonda y de otras actividades que requieren de un contacto estrecho directo[200].

Como la mayoría de la infecciones enterovirales neonatales son esporádicas más que nosocomiales, la incidencia y gravedad de estas infecciones generalmente reflejan la incidencia de enfermedad enteroviral en la comunidad. Aunque muchos casos se producen de forma esporádica en la estación enteroviral, a veces se producen acúmulos de infección neonatal transmitida verticalmente durante los brotes comunitarios producidos por un único serotipo de enterovirus[201,202]. Durante el período de 20 años de 1983 a 2003 se informó a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos de que los coxsackievirus del grupo B del 1 al 4 y los virus ECHO serotipos 11 y 25 eran significativamente más frecuentes en neonatos que en pacientes mayores de 1 mes[203]. En 2007 y 2008 se informó a estos centros de un número claramente superior de casos de enfermedades neonatales graves causadas por coxsackievirus B1, lo que reflejaba tanto la amplia circulación del virus por todo el país como la mayor tasa de ataque en lactantes en comparación con otros enterovirus circulantes[204].

FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los recién nacidos con enfermedad enteroviral potencialmente letal se infectan por transmisión vertical a partir de la madre infectada en el período perinatal[198,205]. Cerca del 60-70% de las mujeres que dan a luz niños infectados padecen enfermedad febril en la última semana de gestación[13,198]. Evidencias experimentales indican que el feto se encuentra relativamente protegido por la placenta cuando se producen infecciones maternales[205,206], pero el recién nacido tienen un elevado riesgo de infección[111,207], quizá como resultado de la exposición, ya sea a secreciones cervicales positivas para virus[208,209] o a sangre de la madre virémica[210]. Aunque la mayoría de las infecciones por enterovirus de transmisión vertical se adquieren probablemente durante el parto, algunos lactantes son infectados antes del parto, como queda de manifiesto por haberse aislado el virus de la sangre del cordón[208] y por el desarrollo de enfermedad en los primeros 2 días de vida[198,211].

En el neonato infectado los enterovirus se diseminan de forma sistémica a través del torrente sanguíneo. El tropismo por determinados órganos del neonato huésped y la replicación en ellos dependen de factores tanto del huésped como del virus. Existen pruebas experimentales que sugieren que algunos tejidos de los neonatos son, de forma innata, más susceptibles a la infección por algunos enterovirus que los tejidos correspondientes de los huéspedes adultos[212]. Además, el sistema inmune del neonato es insuficiente para controlar la replicación y diseminación de enterovirus virulentos. Tanto los lactantes prematuros como a término humanos responden adecuadamente a las infecciones por enterovirus mediante anticuerpos humorales neutralizantes[213]. Sin embargo, la función de los macrófagos, que no madura suficientemente en el neonato humano hasta haber transcurrido varias semanas, es necesaria para limitar la replicación viral inicial[214,215].

El pronóstico de la infección neonatal se ve también enormemente influenciado por la presencia o ausencia de anticuerpos maternos adquiridos pasivamente específicos para el serotipo del enterovirus infectante[206,207,216]. Así, el momento de la infección maternal en relación con el desarrollo de los anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) y el parto del lactante puede ser el factor determinante más crítico a la hora de definir el pronóstico de la infección enteroviral neonatal.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayoría de los neonatos con enfermedad generalizada por enterovirus los síntomas se desarrollan entre el tercero y el décimo día de vida[198,211]. Un pequeño número tienen signos de enfermedad ya en el paritorio o en el primer o primeros 2 días de vida[198,211]; por el contrario, se han descrito casos de inicio de infecciones letales en lactantes de hasta 3 meses de edad[122]. Los lactantes de sexo masculino y los lactantes prematuros están sobrerrepresentados en los lactantes con enfermedad grave. Los síntomas precoces son generalmente leves e inespecíficos e incluyen decaimiento, anorexia y dificultad respiratoria transitoria. Puede existir o no fiebre. Cerca de una tercera parte de los pacientes sufren una enfermedad bifásica con un período de 1 a 7 días de aparente bienestar interpuesto entre los síntomas iniciales y la aparición de manifestaciones más graves.

La enfermedad generalizada por enterovirus en los recién nacidos se manifiesta casi siempre con uno de dos síndromes clínicos característicos: miocarditis o hepatitis fulminante. La miocarditis neonatal, que a menudo se acompaña de encefalitis y a veces de hepatitis, es característicamente una manifestación de la infección por el coxsackievirus del grupo B[67,197] y con menor frecuencia por el virus ECHO 11[148,217]. La hepatitis fulminante se caracteriza por hipotensión, sangrado profuso, ictericia y fracaso multiorgánico. El virus ECHO 11 es responsable de una gran proporción de los casos, pero se han descrito algunos bien documentados de hepatitis grave por los serotipos 4, 6, 7, 9, 12, 14, 19, 20, 21, 31 y 33 del virus ECHO[198,218-222].

Miocarditis

Los signos de miocarditis neonatal incluyen insuficiencia cardíaca de rápida instauración, dificultad respiratoria, taquicardia, a menudo de más de 200 latidos/minuto, cardiomegalia y datos electrocardiográficos de lesión miocárdica y arritmias. Rápidamente se desarrolla cianosis y colapso circulatorio en los lactantes con afectación grave. Los casos letales se acompañan a menudo de infección viral diseminada que afecta a otros órganos en un patrón que se asemeja al que se ve en ratones lactantes infectados experimentalmente; estos órganos, por orden de frecuencia, son el SNC, el hígado, el páncreas y la glándula suprarrenal. La mayoría de los neonatos afectados se encuentran aletargados y la presencia de convulsiones, abombamiento de la fontanela y pleocitosis en el LCR es un síntoma de meningoencefalitis. La hepatomegalia es más a menudo debida a la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva que a hepatitis viral.

La tasa de mortalidad global de la miocarditis neonatal es del 30-50% y la muerte suele producirse en la primera semana tras el inicio del cuadro. La función miocárdica mejora rápidamente en los lactantes supervivientes tras la defervescencia, generalmente a la semana, aunque en unos pocos lactantes la convalecencia se prolonga durante varias semanas. Los datos anatomopatológicos se limitan a la información obtenida en exploraciones post mórtem. Los lactantes que fallecen de miocarditis presentan corazones dilatados, agrandados con extensa necrosis miocárdica y un grado variable de inflamación cardíaca. También se puede encontrar infiltración linfocítica del cerebro, meninges, pulmones, hígado, páncreas y glándulas suprarrenales.

Hepatitis

Los síntomas iniciales de la hepatitis neonatal grave son letargia, mala alimentación e ictericia progresiva. Estos síntomas inespecíficos pueden hacer que se encamine la evaluación diagnóstica y el tratamiento hacia la sepsis bacteriana. Sin embargo, en 1 o 2 días la ictericia progresa y se desarrollan equimosis, sangrado en los puntos de punción y signos de acidosis metabólica. Desde este estadio la mayoría de lactantes infectados evolucionan rápidamente hacia una hemorragia incontrolable, fracaso hepático, fracaso renal agudo y crisis generalizadas. Las transaminasas hepáticas se elevan con rapidez hasta unos valores extremadamente altos, desarrollándose trombocitopenia. La presencia de tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial marcadamente prolongados son indicativos de un profundo fracaso hepático.

Más de la mitad de los lactantes con hepatitis neonatales graves por virus ECHO fallecen a los pocos días del inicio de los síntomas a pesar del tratamiento con hemoderivados y cuidados intensivos. Algunos casos finalmente fatales sobreviven durante 2 a 3 semanas con cuidados intensivos[201]. Los hallazgos post mórtem incluyen necrosis hepática masiva y hemorragias extensas en los ventrículos cerebrales, saco pericárdico, médula renal y espacios intersticiales de muchos órganos sólidos[223]. La inflamación se ve limitada frecuentemente al hígado y las glándulas suprarrenales, quedando preservados el corazón, el cerebro, las meninges y otros órganos. El pronóstico a largo plazo de los lactantes supervivientes no es bien conocido, aunque en algunos casos se desarrolla fibrosis hepática con insuficiencia hepática crónica en fases tempranas de la vida.

Neumonía

Se han descrito varios casos de neumonía por enterovirus producidos en los primeros días de vida, todos ellos fatales y causados por virus ECHO de los tipos 6[108], 9[109] y 11[110] y por el coxsackievirus del grupo A tipo 3.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de infección neonatal por coxsackievirus y virus ECHO se realiza más rápidamente por la detección de ARN viral mediante PCR o mediante aislamiento del virus en cultivos celulares. Como el virus suele estar presente en el neonato infectado a altos títulos, el aislamiento de secreciones orofaríngeas, heces y orina es relativamente rápido; se pueden obtener también virus de la sangre, LCR y líquido ascítico y de múltiples tejidos mediante biopsia o en la autopsia.

Las miocarditis neonatales se confunden a veces con cardiopatías congénitas porque en ambas situaciones pueden existir soplos y datos de insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, en los pacientes con cardiopatías congénitas falta la fiebre y los datos electrocardiográficos de lesión miocárdica aguda. Las características precoces de las miocarditis y hepatitis graves se asemejan a las de la sepsis bacteriana. Debido a la afectación del hígado y del SNC en ambos síndromes, puede sospecharse una diseminación visceral de una infección por herpes simple adquirida neonatalmente en ausencia de lesiones cutáneas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad enteroviral es de apoyo. Los lactantes con insuficiencia cardíaca congestiva requieren de un manejo juicioso de los líquidos y de la administración de fármacos inotrópicos y diuréticos. El sangrado profuso que se produce como consecuencia de la insuficiencia hepática hace necesario el tratamiento frecuente de sustitución con concentrados de hematíes, plaquetas y plasma fresco congelado. Se debe administrar vitamina K por vía intravenosa a dosis farmacológicas. Puede estar justificada la administración de IGIV, que en al menos un caso se ha mostrado eficaz[224], dado el pronóstico extremadamente malo, aunque no existen evidencias fiables sobre su eficacia. El fármaco antipicornavirus experimental pleconarilo se encuentra en fase II de investigación[225].

Meningoencefalitis crónica en pacientes agammaglobulinémicos e inmunocomprometidos

Los enterovirus han sido responsables de infecciones persistentes, graves y a veces letales del SNC en pacientes con déficits adquiridos o hereditarios de la función de los linfocitos B. En la mayoría de los casos descritos los pacientes son niños con agammaglobulinemia ligada al X, aunque cada vez hay más casos de pacientes con trasplante de células hematopoyéticas y otros tratados con inmunoterapia antilinfocitos B[226-228].

AGENTES ETIOLÓGICOS

La mayoría de los casos están causados por virus ECHO, aunque se han registrado casos individuales provocados por coxsackievirus del grupo A de los serotipos 4, 11 y 15 y por coxsackievirus del grupo B de los serotipos 2 y 3[226,229].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones del SNC pueden encontrarse por completo ausentes, o consistir en una leve rigidez nucal, cefalea, letargia, edema de papila, trastornos convulsivos, debilidad motora, temblores y ataxia. Estas alteraciones neurológicas pueden ser fluctuantes en cuanto a su gravedad, desaparecer o progresar de forma aguda. El LCR muestra pleocitosis linfocitaria y una mayor concentración de proteínas que la que se encuentra habitualmente en casos de meningitis aséptica aguda por enterovirus. Se puede aislar repetidamente un enterovirus a partir del

LCR durante un período de meses o años, habitualmente con elevados títulos. En algunos casos, el virus puede aislarse tan sólo de forma intermitente a partir del LCR o puede detectarse únicamente mediante PCR. Por motivos que no se conocen, habitualmente es más difícil aislar virus en las heces que en el LCR. La afectación persistente del músculo esquelético provoca un síndrome tipo dermatomiositis en más de la mitad de estos pacientes, y algunos también desarrollan hepatitis crónica.

Se han aislado enterovirus a partir de muchos otros sitios en estos pacientes, incluido el cerebro, los pulmones, el hígado, el bazo, los riñones, el miocardio, el líquido pericárdico, el músculo esquelético y la médula ósea[226]. Algunos pacientes han sido infectados por más de un serotipo de enterovirus, ya sea de forma concurrente[230] o secuencial[226,229]. La etiología de la inflamación crónica del músculo y de los tejidos blandos no es entendida por completo, pero el aislamiento de virus ECHO del músculo en un caso sugiere un papel para la infección viral directa[231].

En muchos pacientes, posiblemente la mayoría, la enfermedad acaba con la muerte. Los hallazgos encontrados en la autopsia incluyen meningitis y encefalitis crónica, con infiltrado perivascular por linfocitos, pérdida focal de neuronas y gliosis tanto de la sustancia gris como de la blanca. Sin embargo, no se ha observado destrucción dispersa de neuronas motoras como puede verse en la poliomielitis.

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

La utilización profiláctica de IGIV sérica reduce el riesgo de infección crónica por enterovirus en estos pacientes. Sin embargo, la IGIV ha sido menos eficaz en el tratamiento de las meningitis crónicas por enterovirus, aun cuando se utilizan lotes de IGIV con concentraciones relativamente elevadas de anticuerpos específicos. Algunos pacientes experimentan mejoría clínica con la inyección directa de IGIV en los ventrículos[226], pero se pueden producir recurrencias de la infección incluso tras períodos prolongados de tratamiento intraventricular a largo plazo con IGIV. El pleconarilo, un fármaco antiviral experimental, se ha usado en este contexto, pero la experiencia publicada se basa en estudios no controlados y limitados a un pequeño número de pacientes[232].

INFECCIONES EN OTROS PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

Los receptores de células hematopoyéticas autólogas tienen unas respuestas inmunitarias profundamente deprimidas en el período postrasplante inmediato, incluida la supresión de la capacidad de organizar una respuesta humoral inmune. En algunos receptores las infecciones por enterovirus desarrolladas en el período postrasplante se diseminan, se prolongan en el tiempo y pueden contribuir a la muerte del paciente[233-235]. En una unidad de trasplante de médula ósea se observó un brote de enfermedad diarreica por coxsackievirus A1[222], en el cual la diarrea inducida por el virus fue difícil de diferenciar de la enteritis propia de la enfermedad injerto contra huésped[236]. Algunos pacientes en tratamiento con el anticuerpo monoclonal rituximab (anti-CD20), que suprime intensamente la función de los linfocitos B, han desarrollado parálisis y otras complicaciones por infección del SNC[227,228].

Conjuntivitis aguda hemorrágica

La conjuntivitis aguda hemorrágica (CAH) es una infección contagiosa ocular caracterizada por dolor, hinchazón de los párpados y hemorragia subconjuntival que generalmente se resuelve de forma espontánea en el plazo de una semana. Hoy en día se produce la enfermedad de forma pandémica o epidémica en la mayor parte del mundo debida a enterovirus 70, el cual ha sido el responsable de decenas de millones de casos de CAH. Una cepa variante del coxsackievirus A24 provoca una enfermedad similar, aunque geográficamente más restringida, que ha afectado a cientos de miles de personas. Algunas epidemias de conjuntivitis en el Lejano Oriente han implicado secuencial o simultáneamente a ambos virus. Aunque la contribución relativa de estos dos agentes no siempre ha sido definida, está claro que el enterovirus 70 ha sido el responsable de la mayor morbilidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La CAH emergió como una nueva enfermedad en 1969 con una explosiva diseminación pandémica a partir de focos simultáneos en Ghana e Indonesia[237]. La epidemia inicial causada por el enterovirus 70 se diseminó a través de la costa de África occidental afectando finalmente a muchos países del continente africano hacia 1973, del mismo modo que a Inglaterra, la antigua Unión Soviética, Holanda, Francia y Yugoslavia[238,239]. Se identificó una nueva cepa de coxsackievirus A24 como etiología de más de 60.000 casos de CAH en Singapur en 1970[240-242]. Posteriormente, ambos virus circularon en el sudeste asiático y en India, dando lugar a grandes brotes estacionales[243-246]. Aunque la distribución geográfica de la CAH es amplia, se han producido epidemias a gran escala predominantemente en zonas costeras muy populosas de los países tropicales en la cálida estación lluviosa[247].

Los brotes en países económicamente desarrollados y en climas templados han sido mucho más limitados. La CAH en occidente se ha limitado prácticamente a brotes estacionales en América Central y en el Caribe. La enfermedad no apareció en Estados Unidos hasta septiembre de 1981, que fue cuando se describió por primera vez una conjuntivitis por enterovirus 70 en Key West, Florida. En semanas se produjeron aproximadamente 2.500 casos, la mayoría de ellos en pacientes de raza negra y baja clase social en Miami[248]. Con la excepción de unos pocos casos importados, no se ha detectado actividad de la CAH en Estados Unidos desde entonces[249]. Los primeros casos de CAH por coxsackievirus A24 aparecieron en el hemisferio occidental en Trinidad, Jamaica, St. Croix, Panamá y México en 1986[250]. En Puerto Rico se produjeron cerca de 31.000 casos en 1987[251].

PATRONES DE CONTAGIO

La CAH es extremadamente contagiosa y de disemina de forma rápida. A diferencia de la mayoría de las otras infecciones enterovirales, la CAH se contagia principalmente a través de los dedos o fómites a los ojos directamente más que por las secreciones respiratorias o las heces. Tanto el enterovirus 70 como el coxsackievirus A24 pueden aislarse regularmente a partir de la conjuntiva en etapas tempranas de la enfermedad, pero rara vez puede ser aislado de secreciones respiratorias o de las heces. Ambos serotipos parecen ser virus salvajes sensibles a la temperatura; su temperatura óptima de replicación es de 33 a 35 °C y refleja su adaptación a la temperatura de la conjuntiva[252,253]. El contagio rápido en serie a intervalos de aproximadamente 24 horas es compatible con la diseminación directa del virus de la mano al ojo. Durante un brote de enterovirus 70 en 1980 en Singapur, la tasa secundaria de ataque en los afectados que comparten techo fue del 73%[254]. El contagio se ve favorecido por el hacinamiento y las condiciones de vida insalubres. La CAH se produce de forma sustancialmente más frecuente entre los pobres que entre otros ciudadanos de un mismo país[255,256]. La reutilización del agua para el baño y el compartir toallas se han visto implicados como factores contribuyentes a la diseminación de la infección. Los brotes limitados de CAH en Europa han sido principalmente nosocomiales, en especial en clínicas oftalmológicas, en las que la infección parece haberse diseminado de forma directa por los dedos de los médicos o por el instrumental.

Se han observado tasas postepidémicas de prevalencia de anticuerpos de cerca del 50% en Ghana e Indonesia, pero sólo del 6% en poblaciones afectadas en Japón. Estos hallazgos son compatibles con la diseminación menos intensa de la CAH en regiones económicamente desarrolladas. Las mayores tasas de prevalencia de anticuerpos se dan en los niños menores de 10 años, mientras que las tasas de ataque de la enfermedad clínica son mayores en los adultos jóvenes, lo que indica que muchas de las infecciones de los niños deben pasar inadvertidas o ser leves[257,258].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la CAH comienzan de forma abrupta, alcanzando su máximo en 24 horas. La quemazón, sensación de cuerpo extraño, dolor ocular, fotofobia, hinchazón de los párpados y lagrimeo se producen primero en un ojo y progresan rápidamente al otro[248]. En el 20% de los casos se observan síntomas constitucionales como fiebre, malestar general y cefalea. El signo más característico es la hemorragia subconjuntival, presente en el 70% al 90% de los pacientes con CAH provocada por enterovirus 70[258], pero es mucho menos frecuente en los casos provocados por coxsackievirus A24[241,242,244]. Las hemorragias pueden ser puntiformes u ocupar toda la conjuntiva bulbar y son precipitadas al evertir el párpado superior o al restregarse los ojos. Se dice que el edema

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

conjuntival es más frecuente en las personas mayores; la hemorragia es más profusa en pacientes jóvenes[258]. En la conjuntiva tarsal aparecen pequeños folículos tras 3 a 5 días en el 90% de los pacientes. En la mayoría de los casos, se puede demostrar la presencia de erosiones corneales o una fina queratitis epitelial punctata mediante la exploración con lámpara de hendidura tras tinción con fluoresceína. El lagrimeo es seroso o seromucoide y contiene abundantes neutrófilos en las primeras 24 horas. Los ganglios linfáticos preauriculares se encuentran a menudo aumentados de tamaño y se muestran dolorosos hacia el segundo día de enfermedad. Existe una recuperación llamativa hacia el segundo o tercer día de enfermedad y es completa hacia el décimo día, aunque la decoloración debida a las hemorragias persiste a veces durante muchos días.

COMPLICACIONES

En los casos graves de CAH la queratitis persiste en ocasiones durante varias semanas, pero casi nunca da lugar a cicatrices permanentes. No se han descrito casos de uveítis. Las conjuntivitis pueden verse complicadas por una sobreinfección bacteriana secundaria.

Se han descrito más de 200 casos de parálisis motora aguda en pacientes recién recuperados de una CAH en India, Tailandia, Taiwán y Senegal[245,259-262]. Esta complicación es indistinguible desde el punto de vista clínico de la poliomielitis excepto por su asociación temporal con la CAH, que la precede generalmente en 2 a 5 semanas. Sólo se han descrito las complicaciones de la CAH en el curso de epidemias causadas por enterovirus 70 y no en las causadas por virus coxsackie A24. No se ha podido aislar el enterovirus 70 del LCR y sólo se ha recuperado en una ocasión de las heces[259]. Sin embargo, se ha demostrado la presencia de títulos elevados de anticuerpos neutralizantes frente al enterovirus 70 en el LCR de prácticamente todos los pacientes con parálisis motoras pero no en pacientes con CAH aislada[262]. Se ha podido reproducir clínicamente y anatomopatológicamente la enfermedad neuroparalítica en monos mediante la inoculación del enterovirus 70 en la médula espinal[237,263].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los pequeños brotes de casos esporádicos pueden confundirse con infecciones por adenovirus que dan lugar a queratoconjuntivitis epidémicas (v. cap. 143), las cuales tienen períodos de incubación más prolongados, con máximos síntomas varios días después del inicio, y duran hasta 2 o 3 semanas en comparación con la CAH.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Se han aislado el enterovirus 70 y el coxsackievirus A24 a partir de frotis o en raspados de pacientes conjuntivales con CAH en los primeros 3 días de la enfermedad[240,264]. Las tasas de aislamiento superan el 90% en los raspados conjuntivales en caso de infección por coxsackievirus A24, pero las tasas de recuperación en el caso del enterovirus 70 han sido algo menores[255]. Se puede demostrar la elevación de los títulos de anticuerpos en sueros aparejados de pacientes con conjuntivitis.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de la conjuntivitis es sintomático. No están indicados los fármacos antimicrobianos. El contagio puede prevenirse mediante un cuidadoso lavado de manos, utilizando toallas separadas y esterilizando los instrumentos oftalmológicos.

Enfermedades en las que el papel etiológico de los enterovirus es menor o poco definido

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

El hígado y el páncreas se ven afectados por los coxsackievirus del grupo B. En humanos se describen hepatitis agudas más allá del período neonatal en asociación con infecciones por el coxsackievirus del grupo B y por virus ECHO[265,270]. La mayoría de casos son leves y autolimitados. Estudios prospectivos indican que entre el 2% y el 20% de los pacientes con pancreatitis aguda presentan una infección concurrente por enterovirus[271,272]. Los coxsackievirus del grupo B de los tipos 1 a 5 y los virus ECHO de los tipos 6, 11, 22 y 30 han sido referidos como causa de pancreatitis[271-274].

Los coxsackievirus y virus ECHO, posiblemente debido a su replicación en el intestino delgado, son citados con frecuencia como causa de diarrea y gastroenteritis no bacterianas. Sin embargo, se han obtenido resultados contradictorios en varios estudios que han comparado las tasas de aislamiento de enterovirus en niños con enfermedad diarreica aguda frente a sujetos de control sanos pareados[67,275-277]. En general los datos se decantan por un exceso variable, habitualmente pequeño, de infecciones enterovirales en sujetos con diarrea. Existen algunas pruebas más según las cuales ciertos virus ECHO, especialmente los de los tipos 11, 14 y 18, han sido en ocasiones responsables de epidemias de diarrea en lactantes pequeños[67,276,278]. La mayoría de estos estudios fueron llevados a cabo antes del descubrimiento de la *Escherichia coli* toxigénica, de los rotavirus, de los adenovirus entéricos y de los calicivirus, hoy establecidos como principales causas de las enfermedades diarreicas. A la vista de estos nuevos conocimientos, son precisas investigaciones epidemiológicas que tengan en cuenta a todos estos agentes antes de que la contribución de los enterovirus a las enfermedades diarreicas pueda ser determinada con precisión. No obstante, su papel es probablemente de poca importancia. Del mismo modo, se ha asociado temporalmente el síndrome hemolítico urémico a los coxsackievirus A4, B2 y B4 y al virus ECHO 22 (hoy paravirus ECHO 1)[279-281], y se ha descrito la asociación del coxsackievirus B5 con insuficiencia renal aguda en cinco pacientes[282]. Hoy día existe una fuerte asociación entre la infección por *E. coli* enterohemorrágica y el síndrome hemolítico-urémico, la relación entre la infección por enterovirus y la enfermedad renal aguda es cuestionable.

OTRAS ENFERMEDADES

Se han descrito orquitis en niños adolescentes durante la infección por coxsackievirus A9, por coxsackievirus del grupo B de los tipos 2, 4 y 5 y por virus ECHO 6[283-287], habiéndose aislado coxsackievirus B5 de una muestra de biopsia testicular en un caso[283]. También se ha descrito esplenomegalia y un síndrome similar a la mononucleosis heterófilo-negativa[67]. Se han asociado los virus ECHO con artritis agudas, incluido el virus ECHO 11, que fue aislado a partir de líquido sinovial en un caso[288,289]. En distintos casos clínicos descritos, se han podido aislar el virus ECHO 25[290,291] y un enterovirus no tipificado parecido al coxsackievirus del grupo A[291] del tubo digestivo de niños con linfocitosis aguda infecciosa; sin embargo, faltan más pruebas de su asociación etiológica.

DIABETES MELLITUS

Existen evidencias que se van acumulando gradualmente y que sugieren un intrigante nexo entre el coxsackievirus del grupo B y la diabetes mellitus insulín-dependiente (DMID) del tipo I. Se refiere al lector a las diversas y excelentes revisiones para un análisis más detallado[273,292-296].

La observación de que se producen casos nuevos de DMID con patrones estacionales[297,298] y a veces en acumulaciones de pequeños brotes[296,299,300] ha sido citada como prueba del papel de la enfermedad viral en la fisiopatología de la DMID. La máxima incidencia de nuevos casos de DMID es tardía a lo largo del año, 1 o 2 meses después de la máxima actividad de los enterovirus. Sin embargo, la incidencia de las infecciones por enterovirus y DMID en la misma estación podría ser independiente, y al menos dos estudios no encontraron aumento de los nuevos casos de DMID tras los brotes de enfermedad por coxsackievirus del grupo B[301,302]. Los estudios de corte en los que se ha comparado la prevalencia de anticuerpos frente al coxsackievirus del grupo B en niños con DMID y en sujetos de control han resultado no concluyentes. En general, los estudios que emplearon controles dentro del hospital o del vecindario han encontrado una asociación positiva, mientras que los que han empleado como controles a hermanos no la han encontrado[292,294].

Existen dos teorías principales acerca de la fisiopatología de la DMID inducida por virus que no son necesariamente excluyentes. La hipótesis del «golpe directo», que postula la destrucción de islotes pancreáticos por la infección viral directa, gana su apoyo de estudios murinos en los que los enterovirus provocan destrucción específica de las células β de los islotes de Langerhans[273,303], con detección del ARN de los

enterovirus en el suero en el momento del inicio de la DMID[304,305], y tras el aislamiento post mórtem de los coxsackievirus de los serotipos B4[306] y B5[307] a partir de tejido pancreático de niños que fallecen de cetoacidosis como primera manifestación de la DMID. La demostración de la presencia de anticuerpos IgM frente a los coxsackievirus del grupo B en el suero de niños con DMID de reciente diagnóstico apoya la hipótesis de la infección directa, aunque la inconsistencia con este hallazgo se ha demostrado en distintos estudios[308-312].

Una segunda teoría se centra en la infección viral aguda como desencadenante de una respuesta autoinmune sobre los islotes celulares pancreáticos; la respuesta inmune se induce por la similitud entre los antígenos virales y los de las células de los islotes pancreáticos, lo que podría estar relacionado con un ataque viral previo, con la predisposición genética o con ambos[313]. Este concepto viene apoyado por la inducción de inflamación crónica de los islotes pancreáticos en ratones genéticamente susceptibles por la infección enteroviral[314], por la observación de que la mayoría de los niños con DMID presentan anticuerpos frente a las células de los islotes al diagnóstico y por un estudio que demuestra una asociación temporal entre el desarrollo de anticuerpos frente a las células de los islotes y la seroconversión a la infección por coxsackievirus del grupo B[315]. Algunas investigaciones sugieren que la similitud molecular entre una proteína no estructural de los coxsackievirus y una enzima de las células β podría facilitar la destrucción autoinmune de tejido celular de los islotes pancreáticos[316]. Aunque la infección persistente por enterovirus es también considerada un mecanismo posible del daño de las células de los islotes, no hay pruebas ampliamente aceptadas de que los enterovirus sean capaces de persistir en huéspedes humanos inmunocompetentes.

Infecciones causadas por el enterovirus 71

El enterovirus 71 es un enterovirus íntimamente relacionado con el coxsackievirus A16 y ambos provocan miositis esqueléticas en ratones lactantes y mielitis con parálisis en monos cinomolgus[317,318]. El enterovirus 71 fue aislado por primera vez a partir de niños pequeños con encefalitis y meningitis aséptica en California en 1969[319], y desde entonces se ha observado que provoca infecciones en todo el mundo, incluidos grandes brotes de enfermedad MPB que se han asociado a meningitis aséptica y complicaciones graves en el SNC en niños pequeños[54,56,89,320-329]. El enterovirus 71 es único entre los enterovirus distintos de la polio como causa de parálisis epidémicas, con brotes localizados que afectan a un pequeño número de pacientes a lo largo de varios años[319,321,330,331] y epidemias regionales que afectan a cientos o miles de personas en una única estación[61,62,89,326,332]. Lactantes y niños pequeños han desarrollado una encefalitis troncoencefálica asociada a una elevada mortalidad relacionada con un rápido colapso cardiovascular y edema pulmonar[54-56]. Otras manifestaciones menos frecuentes atribuidas a la infección por el enterovirus 71 incluyen un exantema maculopapular generalizado[321], neumonía intersticial[56] y miocarditis[56,62].

Se han aislado enterovirus 71 a partir de líquido de las vesículas, heces, secreciones orofaríngeas, orina y LCR. Las mayores tasas de aislamiento corresponden a los frotis de las vesículas y las menores al LCR[61,62,327]. La mayor tasa de éxito para el aislamiento primario se ha conseguido en cultivos de células de riñón de mono verde africano, aunque puede tardar en producirse un efecto citopático entre 5 y 8 días que posteriormente progresa de forma lenta e incompleta.

El tratamiento de la infección por el enterovirus 71 es sintomático y de soporte. Las recientes grandes epidemias producidas en el Lejano Oriente han disparado el interés en desarrollar una vacuna contra este enterovirus[333].

Infecciones por parechovirus

Con la introducción de la secuenciación del ARN viral se observó que los serotipos 22 y 23 de virus ECHO se diferenciaban lo suficiente de otros enterovirus como para reasignarles un nuevo género de picornavirus, como parechovirus serotipos 1 y 2, respectivamente[334]. Los parechovirus se diferencian de los enterovirus en la organización proteica de la capsida[335] y en que utilizan un receptor de membrana celular único (v. cap. 170). El extremo 5′ no traducido del genoma de los parechovirus se diferencia lo suficiente del de los enterovirus como para poder desarrollar PCR específicas para parechovirus[336]. Actualmente se han propuesto 14 serotipos de parechovirus[337-339]. El rango de enfermedades que se les atribuye es similar al de los virus ECHO, incluidas infecciones del tracto respiratorio, exantemas, meningitis víricas, encefalitis, miocarditis e infecciones neonatales graves[340,341]. Estas últimas se han asociado a lesiones de la sustancia blanca en la encefalitis neonatal [342]. Se ha observado también una asociación con gastroenteritis leves, pero se desconoce la implicación global de estos virus en enfermedades gastrointestinales[343]. Asimismo se ha publicado un caso de neumonía mortal en una anciana con parechovirus humano 1[344]. Estudios preliminares de prevalencia de infecciones por parechovirus sugieren que no son frecuentes[344,345], pero otros a gran escala con técnicas que identifiquen los nuevos serotipos aportarán información mas definitiva en cuanto a su epidemiología. Estudios realizados en Estados Unidos sugieren que la mayoría de las infecciones se producen en verano y otoño, pero la estacionalidad no es tan llamativa como en el caso de los enterovirus[346].

BIBLIOGRAFÍA

1. Kogon A, Spigland I, Frothingham TE, et al. The Virus Watch Program: A continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. *Am J Epidemiol* 1969;**89**:51.
2. Berlin LE, Rorabaugh ML, Heldrich F, et al. Aseptic meningitis in infants less than two years of age: diagnosis and etiology. *J Infect Dis* 1993;**168**:888.
3. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpaa R, et al. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006;**66**:75.
4. Mullins JA, Khetsuriani N, Nix WA, et al. Emergence of echovirus type 13 as a prominent enterovirus. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:70.
5. Huang QS, Carr JM, Nix WA, et al. An echovirus type 33 outbreak in New Zealand. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:650.
6. Dagan R, Jenista J, Menegus MA. Association of clinical presentation, laboratory findings, and virus serotypes with the presence of meningitis in hospitalized infants with enterovirus infection. *J Pediatr* 1988;**113**:975.
7. Rorabaugh ML, Berlin LE, Heldrich F, et al. Aseptic meningitis among infants less than two years of age: acute illness and neurologic complications. *Pediatrics* 1993;**92**:206.
8. Lepow ML, Coyne N, Thompson LB, et al. A clinical, epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four-year period, 1955-1958. II. The clinical disease and its sequelae. *N Engl J Med* 1962;**266**:1188.
9. Bernit E, de Lamballerie X, Zandotti C, et al. Prospective investigation of a large outbreak of meningitis due to echovirus 30 during summer 2000 in Marseilles. *France. Medicine* 2004;**83**:245.
10. Rotbart H, Brennan PJ, Fife KH, et al. Enterovirus meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:896.
11. Desmond RA, Accortt NA, Talley L, et al. Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. *Antimicrobiol Agents Chemother* 2006;**50**:2409.
12. Haynes RE, Cramblett HG, Kronfol HJ. Echovirus 9 meningoencephalitis in infants and children. *JAMA* 1969;**208**:1657.
13. Lake AM, Lauer BA, Clark JC, et al. Enterovirus infections in neonates. *J Pediatr* 1976;**89**:787.
14. Wenner HA, Abel D, Olson LC, et al. A mixed epidemic associated with echovirus types 6 and 11. *Am J Epidemiol* 1981;**114**:369.
15. Wilfert CM, Lauer BA, Cohen M, et al. An epidemic of echovirus 18 meningitis. *J Infect Dis* 1975;**131**:75.
16. Amir J, Harel L, Frydman M, et al. Shift in cerebrospinal polymorphonuclear cell percentage in the early stage of aseptic meningitis. *J Pediatr* 1991;**119**:938.
17. Feigin RD, Shackelford PG. Value of repeat lumbar puncture in the differential diagnosis of meningitis. *N Engl J Med* 1973;**289**:571.
18. Shah SS, Hodinka RL, Turnquist JL, et al. Cerebrospinal fluid mononuclear cell predominance is not related to symptom duration in children with enteroviral meningitis. *J Pediatr* 2006;**148**:118.
19. Avner E, Satz J, Plotkin SA. Hypoglycorrhachia in young infants with viral meningitis. *J Pediatr* 1975;**87**:883.
20. Singer JI, Mauer PR, Riley JP, et al. Management of central nervous system infections during an epidemic of enteroviral aseptic meningitis. *J Pediatr* 1980;**96**:559.
21. Sumaya CV, Corman LI. Enteroviral meningitis in early infancy: significance in community outbreaks. *Pediatr Infect Dis* 1982;**3**:151.
22. Malcom BS, Eiden JJ, Hendley JO. Echovirus type 9 meningitis simulating tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1980;**65**:725.
23. Rotbart HA. Nucleic acid detection systems for enteroviruses. *Clin Microbiol Rev* 1991;**4**:156.
24. Yerly S, Gervaix A, Simonet V, et al. Rapid and sensitive detection of enteroviruses in specimens from patients with aseptic meningitis. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:199.
25. Schlesinger Y, Sawyer MH, Storch GA. Enteroviral meningitis in infancy: potential role for polymerase chain reaction in patient management. *Pediatrics* 1994;**94**:157.
26. Rotbart HA, Sawyer MH, Fast S, et al. Diagnosis of enteroviral meningitis by using PCR with a colorimetric microwell detection assay. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:2590.
27. Sawyer M, Holland D, Aintablian N, et al. Diagnosis of enteroviral central nervous system infection by polymerase chain reaction during a large community outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:177.
28. Lennette EH, Magoffin R, Knouf EG. Viral central nervous system disease: An etiologic study conducted at the Los Angeles County General Hospital. *JAMA* 1962;**179**:687.
29. Lepow ML, Carver DH, Wright HT, et al. A clinical, epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four-year period, 1955-1958. I. Observations concerning etiology and epidemiology. *N Engl J Med* 1962;**266**:1181.
30. Marier R, Rodriguez W, Chloupek RJ, et al. Coxsackievirus B5 infection and aseptic meningitis in neonates and children. *Am J Dis Child* 1975;**129**:321.
31. Torphy DE, Ray GC, Thompson RS, et al. An epidemic of aseptic meningitis due to echovirus type 30: Epidemiologic features and clinical and laboratory findings. *Am J Public Health* 1970;**60**:1447.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

32. Sabin AB, Krumbiegel ER, Wigand R. ECHO type 9 virus disease. *Am J Dis Child* 1958;**96**:197.
33. Rotbart HA, Ahmed A, Hickey S, et al. Diagnosis of enterovirus infection by PCR of multiple specimen types. *Pediatr Infect Dis J* 1997;**16**:409.
34. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpaa R, et al. Diagnosis of enteroviral meningitis by use of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid, stool, and serum specimens. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:982.
35. Mandal BK. The dilemma of partially treated bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis* 1976;**8**:185.
36. Converse GM, Gwaltney JMJ, Strasburg DA, et al. Alteration of cerebrospinal fluid findings by partial treatment of bacterial meningitis. *J Pediatr* 1973;**83**:220.
37. Dalton HP, Allison MJ. Modification of laboratory results by partial treatment of bacterial meningitis. *Am J Clin Pathol* 1968;**49**:410.
38. King RL, Lorch SA, Cohen DM, et al. Routine cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction testing reduces hospitalization and antibiotic use for infants 90 days of age or younger. *Pediatrics* 2007;**120**:489.
39. Robinson CC, Willis M, Meagher A, et al. Impact of rapid polymerase chain reaction results on management of pediatric patients with enteroviral meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;**21**:283.
40. Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, et al. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;**22**:335.
41. Farmer K, MacArthur BA, Clay MM. A follow-up study of 15 cases of neonatal meningoencephalitis due to Coxsackie virus B5. *J Pediatr* 1975;**87**:568.
42. Sells CJ, Carpenter RL, Ray CG. Sequelae of central-nervous-system enterovirus infections. *N Engl J Med* 1975;**293**:1.
43. Bergman I, Painter MJ, Wald ER, et al. Outcome in children with enteroviral meningitis during the first year of life. *J Pediatr* 1987;**110**:705.
44. Rorabaugh ML, Berlin LE, Rosenberg L, et al. Absence of Neurodevelopmental Sequelae from Aseptic Meningitis. Baltimore, MD, Society for *Pediatric Research,* 1992.
45. Fowlkes AL, Honarmand S, Glaser C, et al. Enterovirus-associated encephalitis in the California encephalitis project, 1998-2005. *J Infect Dis* 2008;**198**:1685.
46. Kolski H, Ford-Jones EL, Richardson S, et al. Etiology of acute childhood encephalitis at the Hospital for Sick Children, Toronto, 1994-95. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:398.
47. Meyer HM, Johnson RT, Crawford IP, et al. Central nervous system syndromes of viral etiology. A study of 713 cases. *Am J Med* 1960;**29**:334.
48. Chalhub E, Devivo D, Siegel BA, et al. Coxsackie A9 focal encephalitis associated with acute infantile hemiplegia and porencephaly. *Neurology* 1977;**27**:574.
49. Modlin JF, Dagan R, Berlin LE, et al. Focal encephalitis with enterovirus infections. *Pediatrics* 1991;**88**:841.
50. Peters ACB, Vielvoye GJ, Versteeg J, et al. Echo 25 focal encephalitis and subacute hemichorea. *Neurology* 1979;**29**:676.
51. Roden VJ, Cantor HE, O'Connor DM, et al. Acute hemiplegia of childhood associated with Coxsackie A9 viral infection. *J Pediatr* 1975;**86**:56.
52. Liow K, Spanaki MV, Boyer RS, et al. Bilateral hippocampal encephalitis caused by enteroviral infection. *Pediatr Neurol* 1999;**21**:836.
53. Whitley RJ, Cobbs CG, Alford CA, et al. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. *JAMA* 1989;**262**:234.
54. Lum LCS, Wong KT, Lam SK, et al. Fatal enterovirus 71 encephalomyelitis. *J Pediatr* 1998;**133**:795.
55. Huang C-C, Liu C-C, Chang Y-C, et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 1999;**341**:936.
56. Chan KP, Goh KT, Chong CY, et al. Epidemic hand, foot and mouth disease caused by enterovirus 71, Singapore. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:78.
57. Klapper PE, Bailey AS, Longson M, et al. Meningoencephalitis caused by coxsackievirus group B type 2: Diagnosis confirmed by measuring intrathecal antibody. *J Infect* 1984;**8**:227.
58. Price RA, Garcia JH, Rightsel WA. Choriomeningitis and myocarditis in an adolescent with isolation of Coxsackie B5 virus. *Am J Clin Pathol* 1970;**53**:825.
59. Voroshilova MK, Chumakov MP. Poliomyelitis-like properties of AB-IV-Coxsackie A7 group of viruses. *Prog Med Virol* 1959;**2**:106.
60. Grist NR, Bell EJ. Enteroviral etiology of the paralytic poliomyelitis syndrome. *Arch Environ Health* 1970;**21**:382.
61. Gilbert GL, Dickson KE, Waters MJ, et al. Outbreak of enterovirus 71 infection in Victoria, Australia, with a high incidence of neurologic involvement. *Pediatr Infect Dis J* 1988;**7**:484.
62. Shindarov LM, Chumakov MP, Voroshilova MK, et al. Epidemiological, clinical, and pathophysiological characteristics of epidemic poliomyelitis-like disease caused by enterovirus 71. *J Hygiene Epidemiol Microbiol Immunol* 1979;**23**:284.
63. Santhanam S, Choudhury DS. Coxsackie A-9 in the etiology of poliomyelitis-like diseases. *Indian J Pediatr* 1985;**52**:405.
64. Assaad F, Cockburn WC. Four year study of WHO virus reports on enteroviruses other than poliovirus. *Bull World Health Organ* 1972;**46**:329.
65. Godtfredsen A, Hansen B. A case of mild paralytic disease due to ECHO virus type 11. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1961;**53**:111.
66. Grist NR, Bell EJ. The epidemiology of enteroviruses. *Scot Med J* 1975;**20**:27.
67. Kibrick S. Current status of Coxsackie and ECHO viruses in human disease. *Prog Med Virol* 1964;**6**:27.
68. Hertenstein JR, Sarnat HB, O'Connor DM. Acute unilateral oculomotor palsy associated with ECHO 9 viral infection. *J Pediatr* 1976;**89**:79.
69. Steigman AJ, Lipton MM. Fatal bulbospinal paralytic poliomyelitis due to ECHO 11 virus. *JAMA* 1960;**174**:178.
70. Dery P, Marks MI, Shapera R. Clinical manifestations of coxsackievirus infections in children. *Am J Dis Child* 1974;**128**:464.
71. Geer J. Coxsackie virus infections in Southern Africa. *Yale J Biol Med* 1961;**34**:289.
72. Barak Y, Schwartz JF. Acute transverse myelitis associated with ECHO type 5 infection (letter). *Am J Dis Child* 1988;**142**:128.
73. Kaul A, Cohen ME, Broffman G, et al. Reye-like syndrome associated with Coxsackie B2 virus infection. *J Pediatr* 1979;**94**:67.
74. Alvira MM, Mendoza M. Reye's syndrome: A viral myopathy? *N Engl J Med* 1975;**292**:1297.
75. Brunberg JA, Bell WE. Reye syndrome. *Arch Neurol* 1974;**30**:304.
76. Kuban KC, Ephros MA, Freeman RL, et al. Syndrome of opsoclonus-myoclonus caused by Coxsackie B3 infection. *Ann Neurol* 1983;**13**:69.
77. Ramsay M, Reacher M, O'Flynn C, et al. Causes of morbilliform rash in a highly immunised English population. *Arch Dis Child* 2002;**87**:202.
78. Bell EJ, Ross CAC, Grist NR. Echo 9 infection in pregnant women with suspected rubella. *J Clin Pathol* 1975;**28**:267.
79. Lerner AM, Klein JO, Levin HS, et al. Infections due to Coxsackie virus group A, type 9, Boston, 1959, with special reference to exanthems, pneumonia. *N Engl J Med* 1960;**263**:1265.
80. Annunziato D. Koplik spots and echo 9 virus (letter). *N Y State J Med* 1987;**87**:667.
81. Hall CB, Cherry JD, Hatch MH, et al. The return of Boston exanthem: Echovirus 16 infections in 1974. *Am J Dis Child* 1977;**131**:323.
82. Neva FA. A second outbreak of Boston exanthem disease in Pittsburgh during 1954. *N Engl J Med* 1956;**254**:838.
83. Cherry JD, Lerner AM, Klein JO, et al. Coxsackie B5 infections with exanthems. *Pediatrics* 1963;**31**:455.
84. Moritsugu Y, Sawada K, Hinohara M, et al. An outbreak of type 25 echovirus infection with exanthem in an infant home near Tokyo. *Am J Epidemiol* 1968;**87**:599.
85. Hughes RO, Roberts C. Hand, foot, mouth disease associated with Coxsackie A9 virus. *Lancet* 1972;**2**:751.
86. Lindenbaum JE, Van Dyck PC, Allen RG. Hand, foot and mouth disease associated with coxsackievirus group B. *Scand J Infect Dis* 1975;**7**:161.
87. Robinson CR, Doane FW, Rhodes AJ. Report of an outbreak of febrile illness with pharyngeal lesions and exanthem. *Can Med Assn J* 1958;**79**:615.
88. Wang S-M, Liu C-C, Tseng H-W, et al. Clinical spectrum of enterovirus 71 infection in children in southern Taiwan, with an emphasis on neurological complications. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:184.
89. Ho M, Chen E-R, Hsu K-H, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. *N Engl J Med* 1999;**341**:929.
90. Adler JL, Mostow SR, Mellin II, et al. Epidemiologic investigation of hand, foot, and mouth disease: Infection caused by coxsackievirus A16 in Baltimore, June through September 1968. *Am J Dis Child* 1970;**120**:309.
91. Nahmias AJ, Froeschle JE, Feorino PM, et al. Generalized eruption in a child with eczema due to coxsackievirus A16. *Arch Dermatol* 1968;**97**:147.
92. Miller GD. Hand-foot-and-mouth disease. *JAMA* 1968;**203**:827.
93. Kimura A, Abe M, Nakao T. Light and electron microscopic study of skin lesions in patients with hand, foot, and mouth disease. *Tohoku J Exp Med* 1977;**122**:237.
94. Cherry JD, Lerner AM, Klein JO, et al. Coxsackie A9 infections with exanthems with particular reference to urticaria. *Pediatrics* 1963;**31**:819.
95. Deseda-Tous J, Byatt PH, Cherry JD. Vesicular lesions in adults due to echovirus 11 infections. *Arch Dermatol* 1977;**113**:1705.
96. Meade RH, Chang TW. Zosterlike eruption due to echovirus 6. *Am J Dis Child* 1979;**133**:283.
97. Frothingham TE. ECHO virus type 9 associated with three cases simulating meningococcemia. *N Engl J Med* 1958;**259**:484.
98. Cherry JD, Jahn CL. Virologic studies of exanthems. *J Pediatr* 1966;**68**:204.
99. James WD, Odom RB, Hatch MH. Gianotti-Crosti-like eruption associated with coxsackievirus A16 infection. *J Am Acad Dermatol* 1982;**6**:862.
100. Kepfer P, Hable DA, Smith TF. Viral isolation rates during summer from children with acute upper respiratory tract disease and healthy children. *Am J Clin Pathol* 1974;**61**:1.
101. Rotbart HA, McCracken GH, Whitley RJ, et al. The clinical significance of enteroviruses in serious summer febrile illnesses of children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;**18**:869.
102. Jackson GG, Muidoon RL. Viruses causing common respiratory infections in man. II. Enteroviruses and paramyxoviruses. *J Infect Dis* 1973;**128**:387.
103. Johnson KM, Bloom HH, Forsyth B, et al. The role of enteroviruses in respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1963;**88**:240.
104. Couch RB, Cate TR, Gerone PJ, et al. Production of illness with a small particle aerosol of Coxsackie A21. *J Clin Invest* 1965;**44**:535.
105. Eckert HL, Portnoy B, Salvatore MA, et al. Group B Coxsackie virus infection in infants with acute lower respiratory disease. *Pediatrics* 1967;**39**:526.
106. Flewett TH. Histological study of two cases of Coxsackie B virus pneumonia in children. *J Clin Pathol* 1965;**18**:743.
107. Jahn CL, Felton OL, Cherry JD. Coxsackie B1 pneumonia in an adult. *JAMA* 1964;**189**:236.
108. Boyd MT, Jordan SW, Davis LE. Fatal pneumonitis from congenital echovirus type 6 infection. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:1138.
109. Cheeseman SH, Hirsch MS, Keller EW, et al. Fatal neonatal pneumonia caused by echovirus type 9 (letter). *Am J Dis Child* 1977;**131**:1169.
110. Toce SS, Keenan WJ. Congenital echovirus 11 pneumonia in association with pulmonary hypertension. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:360.
111. Cherry JL, Soriano F, Jahn CL. Search for perinatal enterovirus infection. *Am J Dis Child* 1968;**116**:245.
112. Steigman AJ, Lipton MM, Braspennickx H. Acute lymphonodular pharyngitis: A newly described condition due to Coxsackie A virus. *J Pediatr* 1962;**61**:331.
113. Sylvest E. Epidemic Myalgia: Bornholm Disease. London: Oxford University Press; 1934.
114. Curnen EC, Shaw EW, Melnick JL. Disease resembling nonparalytic poliomyelitis associated with virus pathogenic for infant mice. *JAMA* 1949;**141**:894.
115. Weller TH, Enders JF, Buckingham M, et al. Etiology of epidemic pleurodynia: Study of two viruses isolated from typical outbreak. *J Immunol* 1950;**65**:337.
116. Bell EJ, Grist NR. ECHO viruses, carditis, and acute pleurodynia. *Am Heart J* 1971;**82**:133.
117. Madhaven HN, Bedninath S, Chanraseker S. A case of pleurodynia associated with Coxsackie virus type A9. *J Assoc Physicians India* 1977;**25**:491.
118. Bain HW, McLean DM, Walker SJ. Epidemic pleurodynia (Bornholm disease) due to Coxsackie B-5 virus: The interrelationship of pleurodynia, benign pericarditis, and aseptic meningitis. *Pediatrics* 1961;**27**:889.
119. Disney ME, Howard EM, Wood BSB. Bornholm disease in children. *BMJ* 1953;**1**:1351.
120. Warin JF, Davies JBM, Sanders FK, et al. Oxford epidemic of Bornholm disease, 1951. *BMJ* 1953;**i**:1345.
121. Gordon RB, Lennette EH, Sandrock RS. The varied clinical manifestations of Coxsackie viral infections. *Arch Intern Med* 1959;**103**:63.
122. Halfon N, Spector SA. Fatal echovirus type 11 infections. *Am J Dis Child* 1981;**135**:1017.
123. Fukuyama Y, Ando T, Yokota J. Acute fulminant myoglobinuric polymyositis with picornavirus-like crystals. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;**40**:775.
124. Gyorkey F, Cabral GA, Gorkey PK, et al. Coxsackievirus aggregates in muscle cells of polymyositis patient. *Intervirology* 1978;**10**:69.
125. Schiraldi O, Iandolo E. Polymyositis accompanying Coxsackie virus B2 infection. *Infection* 1978;**6**:32.
126. Josselson J, Pula T, Sadler JH. Acute rhabdomyolysis associated with echovirus 9 infection. *Arch Intern Med* 1980;**140**:1671.
127. Jehn UW, Fink MW. Myositis, myoglobinemia, and myoglobinuria associated with enterovirus echo 9 infection. *Arch Neurol* 1980;**33**:457.
128. Bowles NE, Dubowitz V, Sewry CA, et al. Dermatomyositis, polymyositis, and Coxsackie-B-virus infection. *Lancet* 1987; **i**:1004.
129. De Renck J, De Coster W, Inderadjaja N. Acute viral polymyositis with predominant diaphragm involvement. *J Neurol Sci* 1977;**33**:453.
130. Smith WG. Adult heart disease due to the Coxsackie virus group B. *Br Heart J* 1966;**28**:204.
131. Helin M, Savola J, Lapinleimu K. Cardiac manifestations during a Coxsackie B5 epidemic. *BMJ* 1968;**ii**:97.
132. Grist NR. Coxsackie virus infections of the heart. In: Waterson AP, editor. *Recent Advances in Clinical Virology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1977. p. 141.
133. Grist NR, Bell EJ. A six-year study of coxsackievirus B infections in heart disease. *J Hyg* 1974;**73**:165.
134. Ayuthya PSN, Jayavasu JJ, Pongpanich B. Coxsackie group B virus and primary myocardial disease in infants and children. *Am Heart J* 1974;**88**:311.
135. Sainani GS, Krompotic E, Slodki SJ. Adult heart disease due to the Coxsackie virus B infection. *Medicine* 1968;**47**:133.
136. Russell SJM, Bell EJ. Echoviruses and carditis. *Lancet* 1970;**1**:784.
137. Grist NR, Bell EJ. Coxsackieviruses and the heart. *Am Heart J* 1969;**77**:295.
138. Lerner AM, Wilson FM. Virus myocardiopathy. *Prog Med Virol* 1973;**15**:63.
139. Woodruff JF. Viral myocarditis. *Am J Pathol* 1980;**101**:427.
140. Grist NR, Bell EJ. Coxsackie virus and heart diseases. *BMJ* 1968;**3**:556.
141. Grist NR, Bell EJ, Assad F. Enteroviruses in human disease. *Prog Med Virol* 1978;**24**:114.
142. Meehan WF, Bertrand CA. Ventricular tachycardia associated with echovirus infection. *JAMA* 1970;**212**:1701.
143. Schleissner LA, Fiala M, Imagawa DT, et al. Application of systolic time intervals to acute cardiomyopathy with echovirus 2. *Chest* 1976;**69**:563.
144. Kanra G, Dogruel N, Tinaztepe K, et al. Myocarditis caused by echovirus 11 virus. *Turk J Pediatr* 1978;**20**:24.
145. Lewes D, Rainford DJ, Lane WF. Symptomless myocarditis and myalgia in viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Br Heart J* 1974;**36**:924.
146. Van Loon GR, Masson AM. Viral pericarditis. *Can Med Assn J* 1968;**99**:163.

147. Bell EJ, Grist NR. Echoviruses, carditis, and acute pleurodynia. *Lancet* 1970;**i**:326.
148. Berkovich S, Rodriguez-Torres R, Lin J-S. Virologic studies in children with acute myocarditis. *Am J Dis Child* 1968;**115**:207.
149. Johnson RT, Portnoy B, Rogers NG, et al. Acute benign pericarditis: virologic study of 34 patients. *Arch Intern Med* 1961;**108**:823.
150. Shimizu C, Rambaud C, Cheron G, et al. Molecular identification of viruses in sudden infant death associated with myocarditis and pericarditis. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:584.
151. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, et al. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation* 1994;**90**:330.
152. Lozinski GM, Davis GG, Krous HF, et al. Adenovirus myocarditis: retrospective diagnosis by gene amplification from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Hum Pathol* 1994;**25**:831.
153. Hildebrandt HM, Massab HF, Willis PW. Influenza virus pericarditis. *Am J Dis Child* 1962;**104**:579.
154. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006;**114**:1581.
155. Centers for Disease Control. Fatal mumps myocarditis in England. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1980;**27**:425.
156. Caldera R, Sarrut S, Mallet R, et al. Existetil des complications cardiaques de la vaccine? *La Semaine des hôpitaux de Paris* 1961;**37**:1281.
157. Woodruff JF, Woodruff JJ. Involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of coxsackievirus B3 heart disease. *J Immunol* 1974;**113**:1726.
158. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005;**112**:1965.
159. Rose NR, Wolfgram LJ, Herskowitz A, Beisel KW. Postinfectious autoimmunity: Two distinct phases of coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Ann N Y Acad Sci* 1986;**475**:146.
160. Paque RE, Strauss DC, Nealon TJ, et al. Fractionation and immunologic assessment of KCl-extracted cardiac antigens in coxsackievirus B3 viral-induced myocarditis. *J Immunol* 1979;**123**:358.
161. Gauntt CJ, Arizpe HM, Higdon AL, et al. Anti-coxsackievirus B3 neutralizing antibodies with pathological potential. *Eur Heart J* 1991;**12**:124.
162. Sainani GS, Dekate MP, Rao CP. Heart disease caused by coxsackievirus B infection. *Br Heart J* 1975;**37**:819.
163. Smith WG. Coxsackie B myopericarditis in adults. *Am Heart J* 1970;**80**:34.
164. Koontz CH, Ray CG. The role of Coxsackie group B virus infections in sporadic myopericarditis. *Am Heart J* 1971;**82**:750.
165. Woods JD, Nimmo MJ, MacKay-Scollay EM. Acute transmural myocardial infarction associated with active Coxsackie virus B infection. *Am Heart J* 1975;**89**:283.
166. Lau RC. Coxsackie B virus-specific IgM responses in coronary care unit patients. *J Med Virol* 1986;**18**:193.
167. Griffiths PD, Hannington G, Booth JC. Coxsackie B virus infection and myocardial infarction. *Lancet* 1980;**i**:1387.
168. DeSa'Neto A, Bullington JD, Bullington RH, et al. Coxsackie B5 heart disease. Demonstration of inferolateral wall myocardial necrosis. *Am J Med* 1980;**68**:295.
169. Narula J, Khaw BA, Dec Jr GW, et al. Brief report: Recognition of acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;**328**:100.
170. Sutton GC, Harding HB, Truehart RP, et al. Coxsackie B4 myocarditis in an adult: Successful isolation of virus from ventricular myocardium. *Aerospace Med* 1967;**38**:66.
171. Jin O, Sole MJ, Butany JW, et al. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Circulation* 1990;**82**:8.
172. Weiss LM, Movahed LA, Billingham ME, et al. Detection of coxsackievirus B3 RNA in myocardial tissues by polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 1991;**138**:497.
173. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;**343**:1388.
174. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. γ-Globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994;**89**:252.
175. Latham RD, Mulrow JP, Virmani R, et al. Recently diagnosed idiopathic dilated cardiomyopathy: incidence of myocarditis and efficacy of prednisone therapy. *Am Heart J* 1989;**117**:876.
176. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995;**333**:269.
177. Garg A, Shaiu J, Guyatt G. The ineffectiveness of immunosuppressive therapy in lymphocytic myocarditis: an overview. *Ann Intern Med* 1998;**129**:317.
178. Rotbart HA. Pleconaril therapy of potentially life-threatening enterovirus infections. *In: 36th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America.* Denver CO: Infectious Disease Society of America; 1998.
179. Gibbons JE, Goldbloom RB, Dobell ARC. Rapidly developing pericardial constriction in childhood following acute nonspecific pericarditis. *Am J Cardiol* 1965;**15**:863.
180. Howard EJ, Maier HC. Constrictive pericarditis following acute Coxsackie viral pericarditis. *Am Heart J* 1968;**75**:247.
181. Matthews JD, Cameron SJ, George M. Constrictive pericarditis following Coxsackie virus infection. *Thorax* 1970;**25**:624.
182. Lee KJ, McCrindle BW, Bohn DJ, et al. Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood. *Heart* 1999;**82**:226.
183. McCarthy III RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;**342**:690.
184. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989;**80**:564.
185. Weiss LM, Liu XF, Chang KL, et al. Detection of enteroviral RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy and other human cardiac tissues. *J Clin Invest* 1991;**90**:156.
186. Andreoletti L, Hober D, Decoene C, et al. Detection of enteroviral RNA by polymerase chain reaction in endomyocardial tissue of patients with chronic cardiac diseases. *J Med Virol* 1996;**48**:53.
187. Giacca M, Severini GM, Mestroni L, et al. Low frequency of detection by nested polymerase chain reaction of enterovirus ribonucleic acid in endomyocardial tissue of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;**24**:1033.
188. de Leeuw N, Melchers WJG, Balk AHMM, et al. No evidence for persistent enterovirus infection in patients with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Infect Dis* 1998;**178**:256.
189. Griffin LD, Kearney D, Ni J, et al. Analysis of formalin-fixed and frozen myocardial autopsy samples for viral genome in childhood myocarditis and dilated cardiomyopathy with endocardial fibroelastosis using polymerase chain reaction (PCR). *Cardiovasc Pathol* 1995;**4**:3.
190. Grasso M, Arbustini E, Silini E, et al. Search for coxsackievirus B3 RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Am J Cardiol* 1992;**69**:658.
191. Muir P, Nicholson F, Illavia SJ, et al. Serological and molecular evidence of enterovirus infection in patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Heart* 1996;**76**:243.
192. Li Y, Bourlet T, Andreoletti L, et al. Enteroviral capsid protein VP1 is present in myocardial tissues from some patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;**101**:231.
193. Mahon NG, Zal B, Arno G, et al. Absence of viral nucleic acids in early and late dilated cardiomyopathy. *Heart* 2001;**86**:687.
194. Baker DA, Phillips CA. Maternal and neonatal infection with coxsackievirus. *Obstet Gynecol* 1980;**55**:12.
195. Talsma M, Vegting M, Hess J. Generalized Coxsackie A9 infection in a neonate presenting with pericarditis. *Br Heart J* 1984;**52**:683.
196. Wright HT, Landing BH, Lennette EH, et al. Fatal infection in an infant associated with Coxsackie virus group A, type 16. *N Engl J Med* 1963;**268**:1041.
197. Gear JHS, Measroch V. Coxsackievirus infection of the newborn. *Prog Med Virol* 1973;**15**:42.
198. Modlin JF. Perinatal echovirus infection: Insights from a literature of 61 cases of serious infection and 16 outbreaks in nurseries. *Rev Infect Dis* 1986;**8**:918.
199. Modlin JF, Kinney JS. Perinatal enterovirus infections. Aronoff SC, Hughes WT, Kohl S, et al., editors. Advances in Pediatric Infectious Diseases. 1986;Vol. 2: Chicago: Year Book Medical Publishers; 1986:57.
200. Kinney JS, McCray E, Kaplan JE, et al. Risk factors associated with echovirus 11 infection in a newborn nursery. *Pediatr Infect Dis J* 1986;**5**:192.
201. Modlin JF. Fatal echovirus 11 disease in premature neonates. *Pediatrics* 1980;**66**:775.
202. Piraino FF, Sedmak G, Raab K. Echovirus 11 infections of newborns with mortality during the 1979 enterovirus season in Milwaukee, Wis. *Public Health Reports (Washington DC)* 1982;**97**:346.
203. Khetsuriani N, Lamonte A, Oberste M, et al. Neonatal enterovirus infections reported to the national enterovirus surveillance system in the United States, 1983-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:889.
204. Centers for Disease Control and Prevention. Increased detections and severe neonatal disease associated with coxsackievirus B1 infection—United States, 2007. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2007;**57**:553.
205. Modlin JF, Kinney JS. Perinatal enterovirus infections. Aronoff SC, Hughes WT, Kohl S, et al., editors. Advances in Pediatric Infectious Diseases. Vol. 2: Chicago: Year Book Medical Publishers; 1987.
206. Modlin JF, Bowman M. Perinatal transmission of Coxsackie B3 virus in a murine model. *J Infect Dis* 1987;**156**:21.
207. Modlin JF, Polk BF, Horton P, et al. Perinatal echovirus 11 infection: risk of transmission during a community outbreak. *N Engl J Med* 1981;**305**:368.
208. Jones MJU, Kolb M, Votava HJ, et al. Intrauterine echovirus type 11 infection. *Mayo Clin Proc* 1980;**55**:509.
209. Reyes MP, Ostrea EM, Roskamp J, et al. Disseminated neonatal echovirus 11 disease following antenatal maternal infection with a virus-positive cervix and virus negative gastrointestinal tract. *J Med Virol* 1983;**12**:155.
210. Yoshioka I, Horstmann DM. Viremia in infection due to echo virus type 9. *N Engl J Med* 1961;**262**:224.
211. Kaplan MH, Klein SW, McPhee J, et al. Group B coxsackievirus infections in infants younger than three months of age: A serious childhood illness. *Rev Infect Dis* 1983;**5**:1019.
212. Kunin CM. Virus-tissue union and the pathogenesis of enterovirus infections. *J Immunol* 1962;**88**:556.
213. Eichenwald HF, Kotsevalov O. Immunologic responses of premature and full-term infants to infection with certain viruses. *Pediatrics* 1960;**25**:829.
214. Rager-Zisman B, Allison AC. The role of antibody and host cells in the resistance of mice against infection by Coxsackie B-3 virus. *J Gen Virol* 1973;**19**:329.
215. Woodruff J. Lack of correlation between neutralizing antibody production and suppression of Coxsackie B-3 replication in target organs: evidence for involvement of mononuclear inflammatory cells in host defense. *J Immunol* 1979;**123**:31.
216. Berry PJ, Nagington J. Fatal infection with echovirus 11. *Arch Dis Child* 1982;**57**:22.
217. Drew JH. Echo 11 virus outbreak in a nursery associated with myocarditis. *Aust J Pediatr* 1973;**9**:90.
218. Georgieff MK, Johnson DE, Thompson TR, et al. Fulminant hepatic necrosis in an infant with perinatally acquired echovirus 21 infection. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:71.
219. Spector SA, Straube RC. Protean manifestations of perinatal enterovirus infection. *West J Med* 1983;**138**:847.
220. Speer ME, Yawn DH. Fatal hepatoadrenal necrosis in the neonate associated with echovirus types 11 and 12 presenting as a surgical emergency. *J Pediatr Surg* 1984;**19**:591.
221. Wreghitt TG, Gandy GM, King A, et al. Fatal neonatal echo 7 virus infection (letter). *Lancet* 1984;**2**:465.
222. Chambon M, Delage C, Bailly J-L, et al. Fatal hepatic necrosis in a neonate with echovirus 20 infection: use of the polymerase chain reaction to detect enterovirus in liver tissue. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:523.
223. Mostoufizadeh G, Lack EE, Gang DL, et al. Postmortem manifestations of echovirus 11 sepsis in five newborn infants. *Hum Pathol* 1983;**14**:819.
224. Johnston JM, Overall JC. Intravenous immunoglobulin in disseminated neonatal echovirus 11 infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989;**8**:254.
225. Collaborative Antiviral Study Group. *Clinical Trials. Pleconaril enteroviral sepsis syndrome.* Protocol CASG 106 (DMID#99-018). Accessed on: 11/10/08. <http://www.casg.uab.edu/new%20clinical%20trials%20page.htm>.
226. McKinney RE, Katz SL, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:334.
227. Padate BP, Keidan J. Enteroviral meningoencephalitis in a patient with non-Hodgkin's lymphoma treated previously with rituximab. *Clin Lab Haematol* 2006;**28**:69.
228. Quartier P, Tournilhac O, Archimbaud C, et al. Enteroviral meningoencephalitis after anti-CD20 (rituximab) treatment. *Clin Infect Dis* 2003;**26**:e47.
229. O'Neil KM, Pallansch MA, Winkelstein JA, et al. Chronic group A coxsackievirus infection in agammaglobulinemia: demonstration of genomic variation of serotypically identical isolates persistently excreted from the same patient. *J Infect Dis* 1988;**157**:183.
230. Webster ADB. Echovirus disease in hypogammaglobulinaemic patients. *Clin Rheum Dis* 1984;**10**:189.
231. Mease PJ, Ochs HD, Wedgewood RJ. Successful treatment of echovirus meningoencephalitis and myositis-fasciitis with intravenous immune globulin therapy in a patient with X-linked hypogammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1981;**304**:1278.
232. Rotbart HA, Webster ADB. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:228.
233. Biggs DD, Toorkey BC, Carrigan DR, et al. Disseminated echovirus infection complicating bone marrow transplantation. *Am J Med* 1990;**88**:421.
234. Aquino VM, Farah RA, Lee ME, et al. Disseminated Coxsackie A9 infection complicating bone marrow transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 1996;**15**:1053.
235. Galama JMD, de Leeuw N, Wittebol S, et al. Prolonged enteroviral infection in a patient who developed pericarditis and heart failure after bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:1004.
236. Townsend TR, Bolyard EA, Yolken RH, et al. Outbreak of Coxsackie A1 gastroenteritis: A complication of bone-marrow transplantation. *Lancet* 1982;**i**:820.
237. Kono R. Apollo 11 disease or acute hemorrhagic conjunctivitis: A pandemic of a new enterovirus infection of the eyes. *Am J Epidemiol* 1975;**101**:383.
238. Kono R, Sasagawa A, Ishii K, et al. Pandemic of new type of conjunctivitis. *Lancet* 1972;**2**:1191.
239. Mirkovic RR, Kono R, Yin-Murphy M, et al. Enterovirus type 70: The etiologic agent of pandemic acute hemorrhagic conjunctivitis. *Bull World Health Organ* 1973;**49**:341.
240. Mirkovic RR, Schmidt NJ, Yin-Murphy M, et al. Enterovirus etiology of the 1970 Singapore epidemic of acute conjunctivitis. *Intervirology* 1974;**4**:119.
241. Yin-Murphy M, Lim KH, Yo YM. A coxsackievirus type A24 epidemic of acute conjunctivitis. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 1976;**7**:1.
242. Yin-Murphy M, Lim KH. Picornavirus epidemic conjunctivitis in Singapore. *Lancet* 1972;**2**:857.
243. Higgins PG, Scott RJ, Davies PM, et al. A comparative study of viruses associated with acute hemorrhagic conjunctivitis. *J Clin Pathol* 1974;**27**:292.
244. Christopher S, Theogaraj S, Godbole S, et al. An epidemic of acute hemorrhagic conjunctivitis due to coxsackievirus A24. *J Infect Dis* 1982;**146**:16.
245. Kono R, Miyamura K, Tajiri E, et al. Neurologic complications associated with acute hemorrhagic conjunctivitis virus infection and its serologic confirmation. *J Infect Dis* 1974;**129**:590.
246. Ray I, Roy IS, Sarkhar JK, et al. Laboratory investigations of an epidemic of conjunctivitis in Calcutta: A preliminary report. *Bull Calcutta Sch Trop Med* 1972;**20**:1.
247. Hierholzer JC, Hilliard KA, Esposito JJ. Serosurvey for "acute hemorrhagic conjunctivitis" virus (enterovirus 70) antibodies in the southeastern United States, with review of the literature and some epidemiologic implications. *Am J Epidemiol* 1975;**102**:533.
248. Sklar VE, Patriarca PA, Onorato IM, et al. Clinical findings and results of treatment in an outbreak of acute hemorrhagic

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

conjunctivitis in southern Florida. *Am J Ophthalmol* 1983;**95**:45.

249. Kuritsky JN, Weaver JH, Bernard KW, et al. An outbreak of acute hemorrhagic conjunctivitis in central Minnesota. *Am J Ophthalmol* 1983;**96**:449.
250. Centers for Disease Control. Acute hemorrhagic conjunctivitis caused by coxsackievirus A24—Caribbean. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987;**36**:245.
251. Centers for Disease Control. Acute hemorrhagic conjunctivitis caused by coxsackievirus A24 variant—Puerto Rico. *Morb Mortal Wkly Rep* 1988;**37**:123.
252. Miyamura K, Tanimura M, Takeda N, et al. Evolution of enterovirus 70 in nature: All isolates were recently derived from a common ancestor. *Arch Virol* 1986;**89**:1.
253. Stanton GJ, Langford MP, Baron S. Effect of interferon, elevated temperature, and cell type on replication of acute hemorrhagic conjunctivitis viruses. *Infect Immun* 1977;**18**:370.
254. Goh KT, Doraisingham S, Yin-Murphy M. An epidemic of acute conjunctivitis caused by enterovirus-70 in Singapore in 1980. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 1981;**12**:473.
255. Arnow PM, Hierholzer JC, Higbee J, et al. Acute hemorrhagic conjunctivitis: A mixed virus outbreak among Vietnamese refugees on Guam. *Am J Epidemiol* 1977;**105**:69.
256. Onorato IM, Morens DM, Schonberger LB, et al. Acute hemorrhagic conjunctivitis caused by enterovirus type 70: an epidemic in American Samoa. *Am J Trop Med Hyg* 1985;**34**:984.
257. Kono R, Sasagawa A, Miyamura K, et al. Serologic characterization and seroepidemiologic studies on acute hemorrhagic conjunctivitis (AHC) virus. *Am J Epidemiol* 1975;**101**:444.
258. Kono R, Uchida Y. Acute hemorrhagic conjunctivitis. *Ophthalmol Dig* 1977;**39**:14.
259. Kono R, Miyamura K, Tajiri E, et al. Virological and serological studies of neurological complications of acute hemorrhagic conjunctivitis in Thailand. *J Infect Dis* 1977;**135**:706.
260. Hung TS, Sung SM, Liang HC, et al. Radiculomyelitis following acute hemorrhagic conjunctivitis. *Brain* 1976;**99**:771.
261. Katiyar BC, Misra S, Singh RB, et al. Adult polio-like syndrome following Enterovirus 70 conjunctivitis (natural history of the disease). *Acta Neurol Scand* 1983;**67**:263.
262. Wadia NH, Katrak SM, Misra VP, et al. Polio-like motor paralysis associated with acute hemorrhagic conjunctivitis in an outbreak in 1981 in Bombay. *J Infect Dis* 1983;**147**:660.
263. Kono R, Uchida N, Sasagawa A, et al. Neurovirulence of acute hemorrhagic conjunctivitis virus in monkeys. *Lancet* 1973;**1**:61.
264. Yin-Murphy M. Simple tests for the diagnosis of picornavirus epidemic conjunctivitis (acute haemorrhagic conjunctivitis). *Bull World Health Organ* 1976;**54**:675.
265. Lansky LL, Krugman S, Huq G. Anicteric Coxsackie B hepatitis. *J Pediatr* 1979;**94**:64.
266. Leggiadro RJ, Chwatsky DN, Zucker SW. Echovirus 3 infection associated with anicteric hepatitis. *Am J Dis Child* 1982;**136**:744.
267. O'Shaughnessey WJ, Buechner HA. Hepatitis associated with a Coxsackie B5 virus infection during late pregnancy. *JAMA* 1962;**179**:71.
268. Morris JA, Elisberg BL, Pond WL, et al. Hepatitis associated with Coxsackie virus group A, type 4. *N Engl J Med* 1962;**267**:1230.
269. Sun NC, Smith VM. Hepatitis associated with myocarditis: Unusual manifestation of infection with Coxsackie virus group B, type 3. *N Engl J Med* 1966;**274**:190.
270. Gregor GR, Geller SA, Walker GF, et al. Coxsackie hepatitis in an adult with ultrastructural demonstration of the virus. *Mt Sinai J Med* 1975;**42**:575.
271. Arnesjo B, Eden T, Ihse I, et al. Enterovirus infections in acute pancreatitis: a possible etiologic connection. *Scand J Gastroenterol* 1976;**11**:645.
272. Imrle CW, Ferguson JC, Sommerville RG. Coxsackie and mumps virus infection in a prospective study of acute pancreatitis. *Gut* 1977;**18**:53.
273. Craighead JE. The role of viruses in the pathogenesis of pancreatic disease and diabetes mellitus. *Prog Med Virol* 1975;**19**:162.
274. Ursing B. Acute pancreatitis in Coxsackie B infection. *BMJ* 1973;**iii**:524.
275. Ramos-Alvarez M, Olarte J. Diarrheal diseases of children. *Am J Dis Child* 1964;**107**:218.
276. Steinhoff MC. Viruses and diarrhea: a review. *Am J Dis Child* 1978;**132**:302.
277. Yow DM, Melnick JL, Blattner JR, et al. Enteroviruses in infantile diarrhea. *Am J Hyg* 1963;**77**:283.
278. Patel JR, Daniel J, Mathan VI. An epidemic of acute diarrhoea in rural southern India associated with echovirus type 11 infection. *J Hyg* 1985;**95**:483.
279. Glasgow LA, Balduzzi P. Isolation of Coxsackie virus group A, type 4, from a patient with hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1965;**273**:754.
280. O'Regan S, Robitaille P, Mongeau JG, et al. The hemolytic-uremic syndrome associated with echo 22 infection. *Clin Pediatr* 1980;**19**:125.
281. Ray CG, Tucker VL, Harris DJ, et al. Enteroviruses associated with the hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics* 1970;**46**:378.
282. Aronson MD, Phillips CA. Coxsackievirus B5 infections in acute oliguric renal failure. *J Infect Dis* 1975;**132**:303.
283. Craighead JE, Mahoney EM, Carver DH, et al. Orchitis due to Coxsackie virus group B, type 5. *N Engl J Med* 1962;**267**:498.
284. Welliver RC, Cherry JD. Aseptic meningitis and orchitis associated with echovirus 6 infection. *J Pediatr* 1978;**92**:239.
285. Ager EA, Felsenstein WC, Alexander ER, et al. An epidemic of illness due to Coxsackie virus group B, type 2. *JAMA* 1964;**187**:251.
286. Willems WR, Hornig C, Bauer H, et al. A case of Coxsackie A9 virus infection with orchitis. *J Med Virol* 1978;**3**:137.
287. Murphy AM, Simmul R. Coxsackie B4 virus infections in New South Wales during 1962. *Med J Aust* 1964;**2**:443.
288. Blotzer JW, Myers AR. Echovirus associated polyarthritis: Report of a case with synovial fluid and synovial histologic characterization. *Arthritis Rheum* 1978;**21**:978.
289. Kujala G, Newman JH. Isolation of echovirus type 11 from synovial fluid in acute monocytic arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;**28**:98.
290. Van der Sar A. Acute infectious lymphocytosis with echovirus type 25. *West Indian Med J* 1979;**28**:185.
291. Norwitz MS, Moore GT. Acute infectious lymphocytosis: an etiologic study of an outbreak. *N Engl J Med* 1968;**279**:399.
292. Barrett-Connor E. Is insulin-dependent diabetes mellitus caused by coxsackievirus B infection? A review of the epidemiologic evidence. *Rev Infect Dis* 1985;**7**:207.
293. Craighead JE, Huber SA, Sriram S. Animal models of picornavirus-induced autoimmune disease: Their possible relevance to human disease. *Lab Invest* 1990;**63**:432.
294. Banatvala JE. Insulin-dependent (juvenile-onset, type 1) diabetes mellitus Coxsackie B viruses revisited. *Prog Med Virol* 1987;**34**:33.
295. Yoon JW. The role of viruses and environmental factors in the induction of diabetes. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990;**164**:95.
296. Rewers M, Atkinson M. The possible role of enteroviruses in diabetes mellitus. In: Rotbart HA, editor. *Human Enterovirus Infections*. Washington DC: American Society for Microbiology; 1995. p. 353.
297. Gamble DR, Taylor KW. Seasonal incidence of diabetes mellitus. *BMJ* 1969;**3**:631.
298. Gleason RE, Kahn CB, Funk IB, et al. Seasonal incidence of insulin-dependent diabetes in Massachusetts, 1964-1973. *Int J Epidemiol* 1982;**11**:39.
299. Rewers M, LaPorte R, Walczak M, et al. Apparent epidemic of insulin-dependent diabetes mellitus in midwestern Poland. *Diabetes* 1987;**36**:106.
300. Huff JC, Hierholzer JC, Farris WA. An "outbreak" of juvenile diabetes mellitus: consideration of a viral etiology. *Am J Epidemiol* 1974;**100**:277.
301. Hierholzer JC, Farris WA. Follow-up of children infected in a coxsackievirus B3 and B4 outbreak: no evidence of diabetes mellitus. *J Infect Dis* 1974;**129**:741.
302. Dippe SE, Bennett PH, Miller M, et al. Lack of causal association between Coxsackie B4 virus infection and diabetes. *Lancet* 1975;**i**:1314.
303. Hartig PC, Madge GE, Webb SR. Diversity within a human isolate of Coxsackie B4: relationship to viral-induced diabetes mellitus. *J Med Virol* 1983;**11**:23.
304. Andreoletti L, Hober D, Hober-Vandenberghe C, et al. Detection of Coxsackie B virus RNA sequences in whole blood samples from adult patients at the onset of type I diabetes mellitus. *J Med Virol* 1997;**52**:121.
305. Clements GB, Galbraith DN, Taylor KW. Coxsackie B virus infection and onset of childhood diabetes. *Lancet* 1995;**346**:221.
306. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Virus-induced diabetes mellitus: isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979;**300**:1173.
307. Gladish R, Hofmann W, Waldherr R. Myocarditis and insulitis in coxsackievirus infection. *Z Kardiol* 1976;**65**:835.
308. Helfand RF, Gary Jr HE, Freeman CY, et al. for the Pittsburgh Diabetes Research Group. Serologic evidence of an association between enteroviruses and onset of type 1 diabetes mellitus. *J Infect Dis* 1995;**172**:1206.
309. D'Alessio DJ. A case-control study of group B coxsackievirus immunoglobulin M antibody prevalence and HLA-DR antigens in newly diagnosed cases of insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1992;**135**:1331.
310. Gamble DR, Cumming H. Coxsackie B virus and juvenile-onset diabetes. *Lancet* 1985;**2**:455.
311. Tuvemo T, Dahlquist G, Frisk G, et al. The Swedish Childhood Diabetes Study. III. IgM against Coxsackie B viruses in newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetic children: no evidence of increased antibody frequency. *Diabetologia* 1989;**32**:745.
312. Frisk G, Fohlman J, Kobbah M, et al. High frequency of Virus-B-virus specific IgM in children developing type I diabetes during a period of high diabetes morbidity. *J Med Virol* 1985;**17**:219.
313. Oldstone MBA. Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell* 1987;**50**:819.
314. See DM, Tilles JG. Pathogenesis of virus-induced diabetes in mice. *J Infect Dis* 1995;**171**:1131.
315. Hiltunen M, Hyoty H, Knip M, et al. Islet cell antibody seroconversion in children is temporally associated with enterovirus infections. *J Infect Dis* 1997;**175**:554.
316. Solimena M, De Camilli P. Coxsackieviruses and diabetes. *Nat Med* 1995;**1**:25.
317. Hagiwara A, Yoneyama T, Takami S, et al. Genetic and phenotypic characteristics of enterovirus 71 isolates from patients with encephalitis and with hand, foot, and mouth disease. *Arch Virol* 1984;**79**:273.
318. Hashimoto I, Hagiwara A, Kodama H. Neurovirulence in cynomolgus monkeys of enterovirus 71 isolated from a patient with hand, foot, and mouth disease. *Arch Virol* 1978;**56**:257.
319. Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. *J Infect Dis* 1974;**129**:304.
320. Deibel R, Gross L, Collins DN. Isolation of a new enterovirus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975;**148**:203.
321. Kennett ML, Birch CJ, Lewis FA, et al. Enterovirus type 71 infection in Melbourne. *Bull World Health Organ* 1974;**51**:609.
322. Tagaya I, Takayama R, Hagiwara A. A large-scale epidemic of hand, foot and mouth disease associated with enterovirus 71 infection in Japan in 1978. *Jpn J Med Sci Biol* 1981;**34**:191.
323. Bloomberg J, Lycke E, Ahlfors K, et al. New enterovirus type associated with epidemic of aseptic meningitis and/or hand, foot, and mouth disease. *Lancet* 1974;**ii**:122.
324. Moses EB, Narian JP, Hatch MH, et al. Isolation of echovirus type 11 and enterovirus type 71 in a day care winter outbreak. *J Arkansas Med Soc* 1987;**83**:469.
325. Sohier R. Enterovirus type 71 surveillance: France. World Health Organ. *Wkly Epidemiol Rec* 1979;**54**:219.
326. Nagy G, Takatsy S, Kukan E, et al. Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: Experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978. *Arch Virol* 1982;**71**:217.
327. Chumakov MP, Voroshilova MK, Shindarov L, et al. Enterovirus 71 isolated from cases of poliomyelitis-like disease in Bulgaria. *Arch Virol* 1979;**60**:329.
328. Alexander JP, Baden L, Pallansch MA, et al. Enterovirus 71 infections and neurologic disease—United States, 1977-1991. *J Infect Dis* 1994;**169**:905.
329. Cardosa MJ, Perera D, Brown BA, et al. Molecular epidemiology of human enterovirus 71 strains and recent outbreaks in the Asia-Pacific region: comparative analysis of the VP1 and VP4 genes. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:461.
330. Chonmaitree T, Menegus MA, Schervish-Swierkosz EM, et al. Enterovirus 71 infection: Report of an outbreak with two cases of paralysis and a review of the literature. *Pediatrics* 1981;**67**:489.
331. Samuda GM, Chang WK, Yeung CY, et al. Monoplegia caused by enterovirus 71: An outbreak in Hong Kong. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:206.
332. Miwa C, Ohtani M, Watanabe H, et al. Epidemic of hand, foot and mouth disease in Gifu prefecture in 1978. *Jpn J Med Sci Biol* 1980;**33**:167.
333. Modlin JF. Enterovirus déjà vu. *N Engl J Med* 2007;**356**:1204.
334. Auvinen P, Hyypia T. Echoviruses include genetically distinct serotypes. *J Gen Virol* 1990;**71**:2133.
335. Triantafilou K, Triantafilou M, Takada Y, et al. Human parechovirus 1 utilizes integrins alphavbeta3 and alphavbeta1 as receptors. *J Virol* 2000;**74**:5856-62.
336. Nix WA, Maher K, Johansson ES, et al. Detection of all known parechoviruses by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2008;**46**: 2519-2524.
337. *"Human parechovirus."* 15 February 2009 <http://www.picornaviridae.com/parechovirus/hpev/hpev.htm>.
338. Wolthers KC, Benschop KSM, Shinkel J, et al. Human parechoviruses as an important viral cause of sepsislike illness and meningitis in young children. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:358.
339. de Vries M, Pyrc K, Berkhout R, et al. Human parechovirus type 1, 3, 4, 5, and 6 detection in picornavirus cultures. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:759.
340. Joki-Korpela P, Hyypia T. Parechoviruses, a novel group of human picornaviruses. *Ann Med* 2001;**33**:466.
341. Harvala H, Robertson I, McWilliam Leitch EC, et al. Epidemiology and clinical associations of human parechovirus respiratory infections. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:3446.
342. Verboon-Maciolek MA, Groenendaal F, Hahn CD, et al. Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann Neurol* 2008;**64**:266-73.
343. Stanway G, Joki-Korpela P, Hyypiä T. Human parechoviruses: Biology and clinical significance. *Rev Med Virol* 2000;**10**: 57-69.
344. Abed Y, Boivin G. Human parechovirus types 1, 2, and and 3 infections in Canada. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:969-75.
345. van der Sanden S, de Bruin E, Vennema H, et al. Prevalence of human parechovirus in the Netherlands in 2000 to 2007. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:2884-9.
346. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, et al. Enterovirus-surveillance–United States, 1970-2005. *MMWR Surveill Summ* 2006;**55**:1-20.

173 Virus de la hepatitis A

ANNEMARIE WASLEY | STEPHEN M. FEINSTONE | BETH P. BELL*

La hepatitis A suele ser una infección aguda autolimitada del hígado, producida por un picornavirus transmitido por vía entérica, el virus de la hepatitis A (VHA). La infección puede ser asintomática o dar lugar a una hepatitis aguda. En raras ocasiones, se puede producir una hepatitis fulminante. Aunque la duración y la gravedad de los síntomas varían ampliamente, las infecciones por el virus de la hepatitis A nunca producen una hepatopatía crónica. La disponibilidad de vacunas eficaces frente a la hepatitis A ha provocado un cambio significativo en la epidemiología de esta infección en lugares donde existe un uso generalizado de la vacunación, como es el caso de Estados Unidos (v. más adelante).

Historia

Las primeras descripciones de ictericia contagiosa proceden de la antigua China[1]. Aunque los síntomas que fueron descritos son parecidos a los observados en la actualidad en personas con hepatitis A aguda, debe recordarse que existen otras enfermedades que producen síntomas similares. Los primeros brotes de hepatitis que con casi total seguridad fueron debidos a hepatitis A se documentaron en Europa en los siglos XVII y XVIII, especialmente en períodos de guerra. Desde 1855, la enfermedad pasó a denominarse «ictericia catarral», ya que los patólogos Bamberger y Virchow creían que estaba causada por el bloqueo del conducto colédoco por un tapón de moco espesado[2]. La primera sugerencia de que la enfermedad estaba causada por un agente infeccioso fue apuntada por McDonald[3], quien, al no poder demostrar la implicación de bacterias entéricas, sugirió que la infección podría estar causada por un virus. Poco después, Cockayne[4] propuso que las formas esporádicas y epidémicas de ictericia eran manifestaciones de la misma enfermedad. En 1923, Blumer analizó un gran número de epidemias de hepatitis en Estados Unidos e identificó su predilección por los adultos jóvenes y niños con su máxima incidencia en invierno y otoño[5]. La hepatitis A tenía un período de incubación de entre 15 y 49 días y se contagiaba por la ruta oral-fecal[6-8]. Estudios posteriores demostraron que el virus podía detectarse en las heces o en sangre durante la infección aguda, que la infección podía contagiarse experimentalmente tanto por vía oral como parenteral y que la infección se seguía de inmunidad a largo plazo y podía prevenirse mediante la administración previa de inmunoglobulina (IG) humana normal[5,9]. Además, se demostró que la enfermedad se asociaba a un agente filtrable resistente al calentamiento a 56 °C durante 30 minutos y resistente al dietiléter. En las décadas de 1950 y 1960, Krugman[10] extendió estas observaciones mediante una serie de estudios realizados en voluntarios humanos que permitieron definir mejor el período de incubación, el período de infectividad y el período de viremia, desarrollando reactivos normalizados que corresponden a la hepatitis A. En 1973, Feinstone y cols.[11] detectaron unas partículas parecidas a virus de 27 nm en las heces de voluntarios infectados por hepatitis A y demostraron que se agregaban por sueros de pacientes convalecientes pero no por sueros obtenidos antes de la infección, lo que indicaba que las partículas representaban el agente etiológico de la enfermedad. La identificación del VHA, el contagio de la enfermedad a titíes y chimpancés, el contagio del VHA en cultivos celulares y la clonación molecular del genoma viral permitieron pasar a una nueva era en la investigación que culminó casi dos décadas después en el desarrollo y aprobación de vacunas eficaces[12-18].

Clasificación y propiedades fisicoquímicas y biológicas del virus de la hepatitis A

El VHA es un virus de ARN monocatenario sin envoltura, miembro de la familia Picornaviridae, que engloba los enterovirus, parechovirus y rinovirus del ser humano, así como los aftovirus (virus de la fiebre aftosa) de mamíferos ungulados y los cardiovirus (virus de la encefalomiocarditis) de los ratones. Aunque el VHA comparte la estructura general y la organización genómica con otros picornavirus, tiene una homología limitada en la secuencia de nucleótidos y ciertas características peculiares que motivan su clasificación en un género propio, Hepatovirus[19-21]. Recientemente, el virus de la encefalomielitis aviar se ha reclasificado provisionalmente como un segundo miembro del género Hepatovirus[22]. En función de su secuencia genómica parcial, las cepas humanas de VHA están relativamente muy relacionadas. Sin embargo, las cepas humanas de VHA se han dividido en dos genotipos principales (I y III) y dos genotipos secundarios (II y VII) que difieren entre sí en un 15-25% de sus nucleótidos en una región situada alrededor de la unión VP1-2A (v. más adelante). Los otros tres genotipos, genotipos IV, V y VI, son cepas individuales de VHA de simio[23]. Entre los genotipos no se han reconocido diferencias fenotípicas tales como la gravedad de la enfermedad, aunque ciertas mutaciones en la región codificante 2B pueden estar asociadas a una enfermedad grave y fulminante[24,25]. Aunque hay variantes antigénicas entre todos los genotipos, sólo hay un serotipo reconocido de VHA según los estudios de neutralización cruzada.

ESTRUCTURA

El VHA es un virus esférico de 27-28 nm, sin envoltura[11] (fig. 173-1) con una estructura superficial que sugiere una simetría icosaédrica[26]. Todavía no se ha determinado su estructura por cristalografía de rayos X de alta resolución. Sin embargo, un estudio de calidad mediante criomicroscopia electrónica ha confirmado la simetría icosaédrica típica del virión, con los típicos ejes de simetría terciaria y pentamérica y 60 pentámeros repetidos que comprenden la cápside de los picornavirus (figs. 173-1 y 173-2). La criomicroscopia electrónica del VHA revela el plano que rodea el eje de simetría pentamérica que es típica de los picornavirus, pero no el hueco o cañón que se cree que es el sitio de fijación de enterovirus y rinovirus (v. fig. 173-2). La prominencia en el eje de simetría terciario es distinta de otros picornavirus y se cree que es el sitio antigénico principal al cual se dirigen los anticuerpos neutralizantes (Holland Cheng, comunicación personal, 2009).

La purificación de los virus a partir de muestras clínicas o cultivos tisulares permite obtener tres poblaciones distintas de partículas[27]: viriones maduros de hepatitis A que aparecen en la banda de 1,32-1,34 g/cm^3 en cloruro de cesio y con un coeficiente de sedimentación de alrededor de 160 S (similar al de los enterovirus y cardiovirus), una fracción de menor densidad que aparece en la banda de alrededor de 1,27 g/cm^3 en cloruro de cesio, y sedimenta a 70-80 S, que puede representar cápsides vacías o partículas con genomas incompletos, y una fracción de densidad elevada (1,4 g/cm^3) que puede corresponder a partículas con una estructura de virión más abierta que permite mayor penetración y unión de cloruro de cesio a la partícula viral. Se ha demostrado que estas partículas de alta densidad contienen ARN, pero tienden a ser menos estables que los viriones maduros[28,29].

RESISTENCIA A LOS AGENTES FÍSICOS Y QUÍMICOS

El VHA es un virus relativamente estable frente a diversas condiciones ambientales. El VHA es más resistente al calor que otros picornavirus y puede que no se inactive de forma completa (dependiendo de las condiciones) por una exposición a 60 °C de 10-12 horas[30,32]. La

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

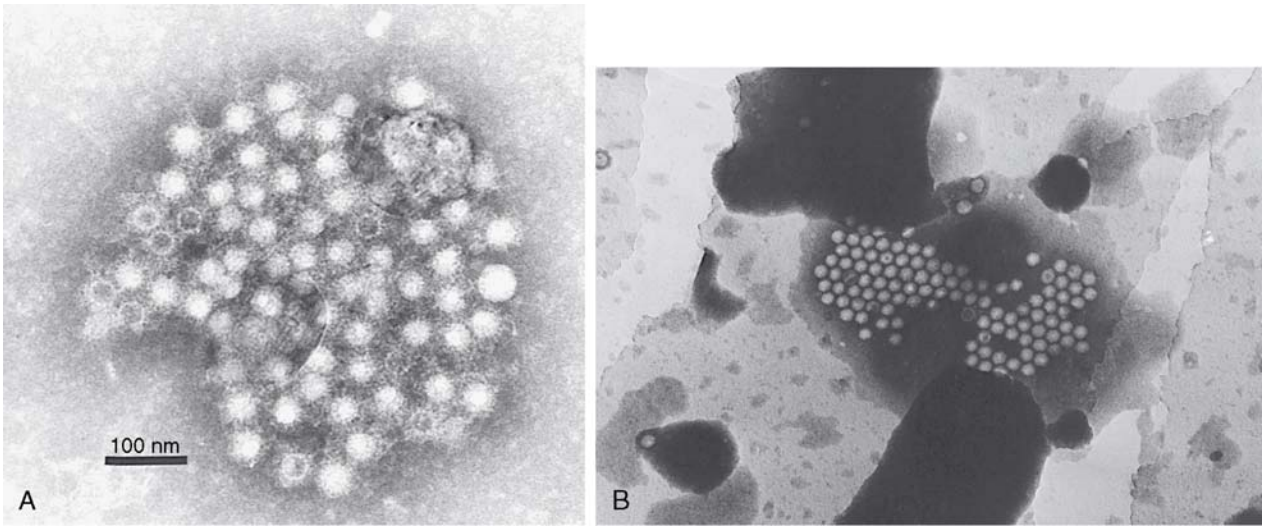


Figura 173-1 Microfotografía electrónica de partículas del virus de la hepatitis A (A) agregadas por anticuerpos, de 27-28 nm de diámetro y muy concentradas; virus purificado de la VHA obtenido de heces humanas (B).

inactivación completa en los alimentos requiere el calentamiento a más de 85 °C durante al menos 1 minuto[32]. Se han descrito brotes de hepatitis A tras la ingestión de mariscos al vapor, lo que sugiere que la temperatura interna alcanzada en la cocina al vapor a veces puede ser insuficiente para destruir el virus[33]. Sin embargo, el VHA puede inactivarse con facilidad mediante autoclave (121 °C durante 30 minutos)[34]. Varios estudios recientes han mostrado que el VHA puede inactivarse en mariscos por un método no térmico usando presión hidrostática alta[35]. El virus es resistente a la mayoría de los disolventes orgánicos y detergentes, y a pH tan bajos como 3[34,36]. El VHA puede inactivarse por muchos desinfectantes químicos habituales, como el hipoclorito (lejía) y las formulaciones de amonio cuaternario que contienen un 23% de HCl (presentes en muchos productos de limpieza para baños)[34]. Las vacunas aprobadas actualmente se inactivan mediante formol a concentración de 1:4.000 a temperatura ambiente durante al menos 15 días para exceder los niveles de inactivación completa al menos tres veces. Como resultado de la aparición de varios brotes de hepatitis A en hemofílicos que recibieron concentrados del factor VIII que habían sido tratados mediante un método basado en detergentes para la inactivación de virus con envueltas lipídicas, el interés se ha centrado en las técnicas capaces de inactivar virus sin cubierta sin comprometer la actividad biológica del producto[37]. Varios fabricantes usan diferentes técnicas para inactivar o eliminar el VHA, así como el parvovirus humano B19. Entre ellas, hay que citar la nanofiltración y otras técnicas de purificación, los análisis sensibles a ácidos nucleicos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en minicombinados *(minipools)* de plasma, pasteurización a 60 °C durante 10 horas y calor seco en productos liofilizados.

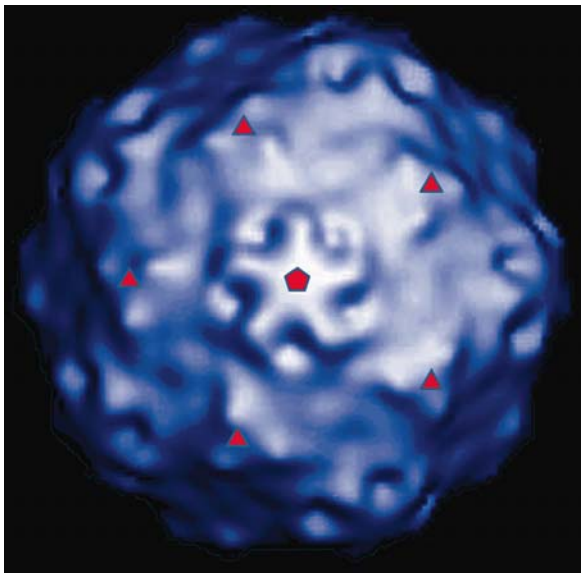


Figura 173-2 Microfotografía de criomicroscopia electrónica que muestra la estructura de la superficie del virus de la hepatitis A (VHA). El pentágono indica el plano del eje de simetría pentamérica típica de los picornavirus. Los triángulos indican la prominencia del eje terciario que es característico de los picornavirus y representa el sitio antigénico principal del VHA. *(Imagen cedida por el Dr. Holland Cheng, Universidad de California, Davis.)*

GENOMA Y PROTEÍNAS

Aunque el VHA tenía las características de un picornavirus y las pruebas indirectas sugerían que poseía un genoma de ARN, la clonación molecular y el análisis de secuencia demostraron que el genoma del VHA está compuesto de una cadena lineal con sentido positivo de ARN de 7.478 nucleótidos (cepa HM175) con un peso molecular de alrededor de $2{,}25 \times 10^6$, con una estructura global y una ordenación genética típica de los picornavirus[17,19,38].

El extremo 5′ del genoma no posee una estructura de caperuza, sino que (como es típico de los picornavirus) tiene una pequeña proteína unida de forma covalente denominada VPg[39]. El propio genoma posee una larga región no traducida 5′ que comienza con UU, como se puede encontrar en todos los picornavirus. Esta región 5′ no traducida se pliega para formar una estructura secundaria altamente ordenada que tiene un papel destacado en la replicación y traducción. Esta región estructurada presenta un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) que dirige el inicio de la traducción en cualquiera de los dos codones AUG en posiciones 735-737 y 741-743[38] (v. fig. 173-3). El codón AUG inicia un único marco de lectura abierto y largo, de 6.681 nucleótidos, que codifica una poliproteína de 2.227 residuos de aminoácidos de longitud. La región codificante de los picornavirus se ha dividido de forma arbitraria en tres partes, denominadas P1, P2 y P3 y los péptidos resultantes de la escisión de los productos de traducción de estas regiones se denominan 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C y así sucesivamente, siguiendo el orden de la traducción del genoma de 5′ a 3′[40]. El genoma del VHA termina con una región no codificante 3′ de 63 nucleótidos que se sigue de una cola poli(A) codificada por el virus.

Las cuatro proteínas de la cápside de las partículas víricas maduras son codificadas por los primeros 2.373 nucleótidos (P1) y las proteínas no estructurales por el resto (P2 y P3). Los cuatro polipéptidos de cápside se denominan por analogía con otros picornavirus, en orden descendente de tamaño, como proteínas del virión (VP): VP1 = péptido

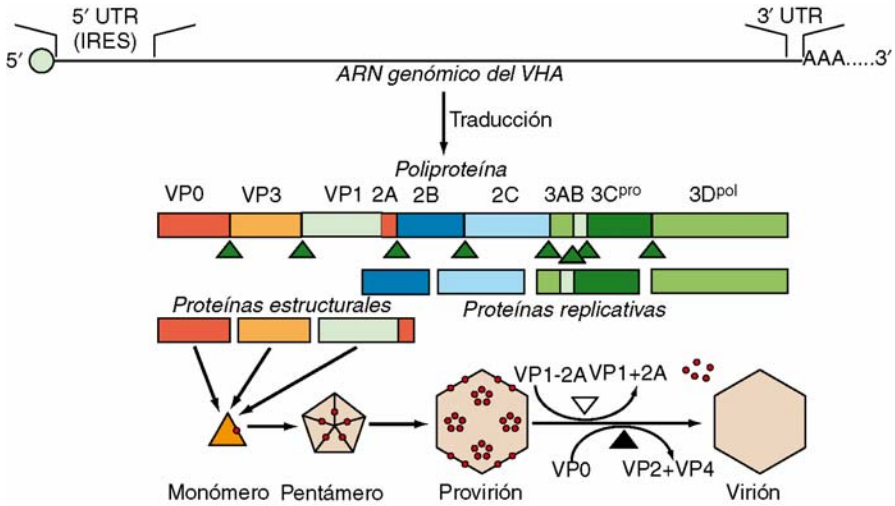


Figura 173-3 Organización del ARN genómico del virus de la hepatitis A (VHA), escisión de la poliproteína y ensamblaje viral. El ARN de polaridad positiva de 7,5 Kb está unido de forma covalente a VPg (extremo 5′) y tiene una cola poli(A). La región de 734 nucleótidos no traducida (UTR) del extremo 5′ funciona como sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) para iniciar la traducción *(flecha vertical)* de la poliproteína precursora de 2.227 aminoácidos. Las regiones de la poliproteína se indican de acuerdo con la nomenclatura estándar. La única proteasa celular, $3C^{pro}$, se escinde a sí misma de la poliproteína y posteriormente escinde otras zonas de la poliproteína para producir los precursores de las proteínas estructurales VP0, VP3 y VP1-2A (PX) y las proteínas de replicación 2B, 2C, 3A, 3B y 3D (ARN polimerasa dependiente de ARN). Es probable que VP0, VP3 y VP1-2A permanezcan asociadas como un monómero y a continuación forman pentámeros que son un precursor estable en la formación de la cápside. La unión de 12 pentámeros con el ARN forma el provirión, tras lo cual la proteína 2A es susceptible de ser escindida por proteasa(s) de la célula huésped *(punta de flecha blanca)*. La maduración por escisión final de VP0 a VP2 y VP4 *(punta de flecha negra)* depende del ARN encapsidado.

1D (peso molecular 32.800 Da), VP2 = 1B (24.800 Da), VP3 = 1C (27.300 Da) y VP4 = 1A (2.500 Da)[22,41]. Puede detectarse también una proteína VPo (1AB) que es la precursora de VP4 y VP2, sobre todo a partir de cultivos celulares en los que se pueden acumular viriones inmaduros (proviriones) en grandes cantidades[42]. Se cree que la molécula VP4 se libera durante la maduración por escisión de VPo, que convierte los proviriones en viriones (v. más adelante), pero nunca se ha determinado de forma experimental que VP4 se encuentre en el interior de la partícula del virión y, con tan sólo 23 aminoácidos, tiene alrededor de la tercera parte del tamaño de la proteína VP4 de otros picornavirus.

El ensamblaje de las partículas del VHA se lleva a cabo a través de varios pasos (v. fig. 173-3). La escisión de la poliproteína por la proteasa 3C da lugar a tres proteínas relacionadas con la cápside, VPo, VP3 y VP1-2A (también denominada PX), que constituyen un monómero y se ensamblan después en subunidades pentaméricas. A continuación, 12 copias del pentámero se asocian con ARN viral para formar proviriones o sin ARN viral para formar cápsides vacías (procápsides). El papel del precursor VP1-2A en el ensamblaje es específico del VHA y se ha demostrado que la extensión 2A es esencial para el procesamiento y ensamblaje adecuados de la subunidad pentamérica[43,45]. Tras el ensamblaje, la extensión 2A se elimina de VP1 por proteasas celulares[46,47] y en la fase final de maduración, VPo se escinde para dar lugar a VP2 y VP4. La escisión de VPo depende de la presencia de ARN vírico en la partícula y, por tanto, las procápsides son incapaces de escindir VPo, pero las procápsides del VHA son bastante estables y parecen tener la misma estructura antigénica que los viriones maduros.

COMPOSICIÓN ANTIGÉNICA Y DIVERSIDAD VÍRICA

Aunque se han identificado diversos genotipos del VHA mediante el análisis de secuencias del genoma (fig. 173-4), parece sólo hay un serotipo[48-50]. Esto viene apoyado por la observación de que las IG preparadas en los países desarrollados y las vacunas monovalentes preparadas a partir de cepas originarias de Australia, Centroamérica o Europa protegen a los viajeros de la enfermedad con la misma eficacia independientemente de su destino[51,52].

Los sitios de neutralización para el VHA se localizan sobre todo en las proteínas estructurales VP1 y PV3, posiblemente con una contribución menor de VP2[48]. Los análisis de competición de fijación con anticuerpos monoclonales y la generación de mutantes de escape a la neutralización sugieren que el sitio dominante de neutralización está compuesto por epítopos solapantes en VP1 y VP3 que se combinan para formar un sitio antigénico al cual se dirigen los anticuerpos neutralizantes[48,50,53]. La comparación de las secuencias de ácidos nucleicos en la región que rodea la unión VP1/2A (v. fig. 173-4) de cepas de VHA de diversas áreas geográficas diferencia cuatro genotipos (I, II, III y VII) más tres tipos adicionales presuntamente de simio (IV, V y VI)[23,54,55]. La mayor parte de las cepas aisladas a partir de pacientes de Estados Unidos estaban muy relacionadas entre sí, mientras que los virus obtenidos en Europa Occidental pertenecían a tres genotipos, lo que sugiere su importación de otras regiones geográficas[23,56]. Aunque las cepas individuales de VHA presentan diferencias a nivel molecular que pueden ser útiles para los estudios epidemiológicos, se observa entre ellas un alto grado de identidad de ácidos nucleicos (hasta el 90%) y de secuencias de aminoácidos (hasta el 98%)[57,58].

BIOLOGÍA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS A EN CULTIVOS CELULARES

El VHA se multiplicó por primera veces en cultivos de explantes de hígados de titíes y en una línea celular clonada de células embrionarias renales de monos rhesus (FRhK-6) inoculados con una cepa de virus (CR326) que se había adaptado mediante múltiples pases en titíes *Saguinus mystax* y *Saguinus labiatus*[14]. Posteriormente, muchas cepas del VHA se han aislado a partir de material clínico, aunque el proceso puede requerir varias semanas. Hasta hace poco, se había demostrado que sólo las células epiteliales o los fibroblastos de primates permitían el crecimiento del virus[15,16,59]. Sin embargo, en una búsqueda sistemática de células que pudieran permitir la replicación, se detectó crecimiento en células de cobaya, de delfín y de origen porcino[60].

Las principales características del VHA en cultivos celulares son el crecimiento lento y bajos rendimientos en relación con otros picornavirus. Además, el virus sigue muy asociado a las células, no suele producir efecto citopático y da lugar con facilidad a líneas celulares con infección persistente[61]. Mediante adaptación, se pueden obtener una replicación más rápida y mayores rendimientos, además de seleccionar variantes citopáticas. Estos virus adaptados a cultivos celulares son útiles para la titulación viral, neutralización, cinéticas de inactivación, así como para la replicación viral y han logrado que la producción de vacunas inactivadas sea práctica[14,16,62-64].

En un estudio, se consiguió el aislamiento de una cepa natural con el uso de una línea celular modificada[65], pero todavía tiene que probarse si estas células serán un sustrato universal para el aislamiento rápido de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

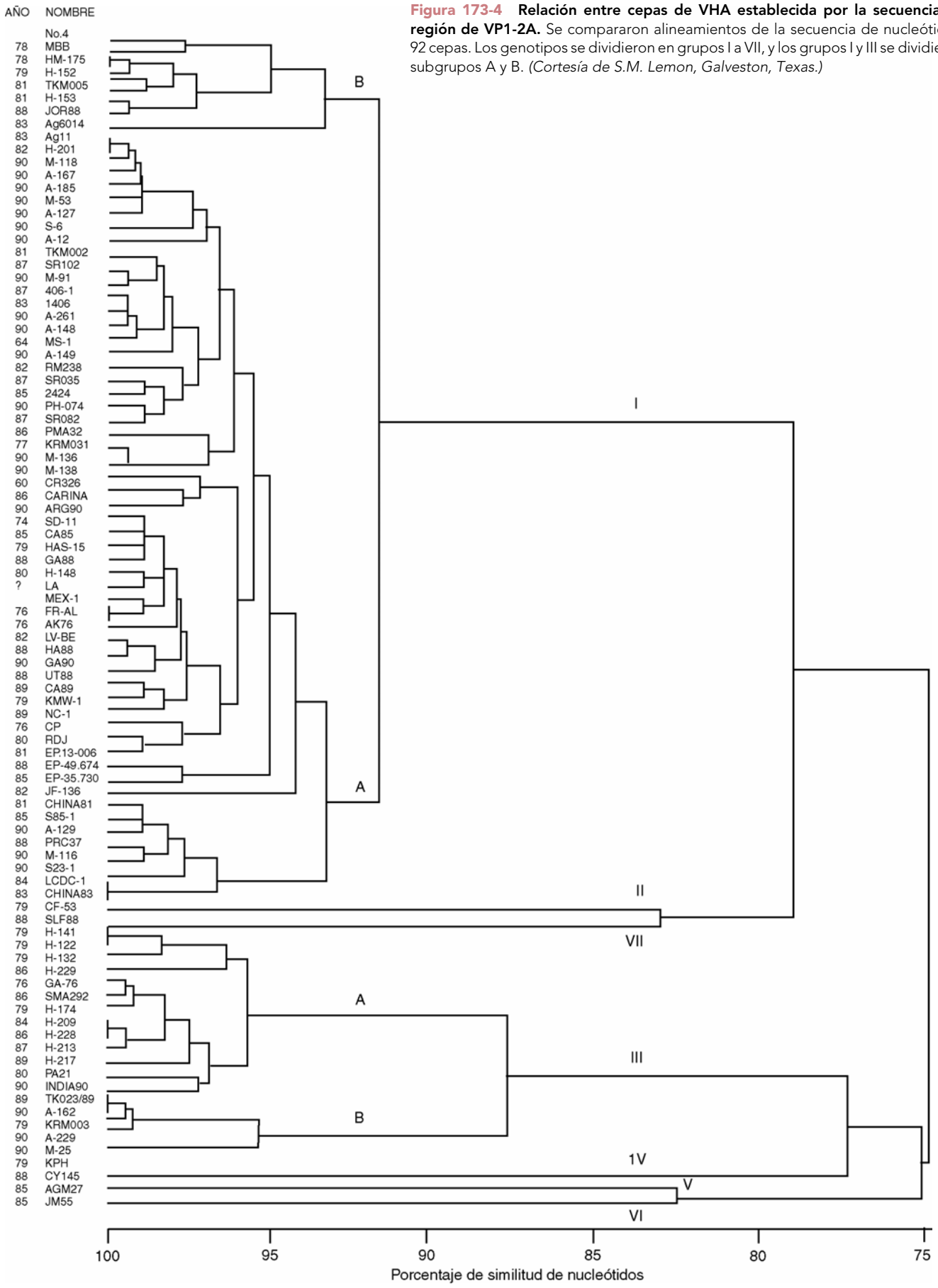


Figura 173-4 Relación entre cepas de VHA establecida por la secuencia de la región de VP1-2A. Se compararon alineamientos de la secuencia de nucleótidos de 92 cepas. Los genotipos se dividieron en grupos I a VII, y los grupos I y III se dividieron en subgrupos A y B. *(Cortesía de S.M. Lemon, Galveston, Texas.)*

VHA de tipo natural. La detección del VHA en muestras de pacientes o del medio se hace en la actualidad sobre todo con el uso de PCR u otra tecnología basada en ácidos nucleicos. La cinética de replicación viral y los procesos de biosíntesis se han estudiado en células infectadas con cepas de VHA adaptadas al cultivo celular y presentan varias diferencias respecto a la mayoría de los otros picornavirus. Después de la unión a las células, la liberación de la cubierta del virus se retrasa más de 8 horas[66,67]; esto supera el período de duración del ciclo de crecimiento completo en el caso de muchos picornavirus. El retraso de la liberación de la cubierta parece estar relacionado con el prolongado proceso de maduración por escisión de VPo a VP2 y VP4, ya que los viriones son desensamblados más deprisa que los proviriones[68]. La acumulación de nuevo ARN viral puede detectarse ya a las 12 horas tras la infección de células BS-C-1 con una variante citopática de la cepa HM175 de crecimiento rápido, pero los niveles de productos intermedios de la replicación (ARN bicatenario) siguen siendo mucho menores que en las células infectadas por otros picornavirus[66]. Como se indicó previamente, la traducción de la poliproteína viral es dirigida por el IRES que se encuentra en la región 5′ no traducida, pero el IRES del VHA es relativamente ineficaz, de modo que la iniciación es de alrededor del 1% de la observada para los IRES del virus de la encefalomiocarditis[69-71].

El procesado proteolítico inicial del VHA se efectúa por medio de la proteasa viral 3C y el ensamblaje de partículas virales prosigue a través de monómeros y pentámeros (v. fig. 173-3). Tras la infección de cultivos celulares con variantes citopáticas del VHA de replicación rápida, se empiezan a detectar pentámeros 9 horas después de la infección, alcanzando sus niveles máximos aproximadamente después de 18 horas, incluso aunque la cantidad de ARN viral (y presumiblemente la traducción viral) aumenta después de ese momento[72]. Estas células siguen produciendo virus durante 2 o 3 días antes de la muerte celular, mientras que la mayoría de las variantes de VHA progresan hacia una infección persistente con niveles de producción viral reducidos tras muchas semanas y sucesivos pasos celulares.

Se han empleado pases repetidos en cultivos celulares para aplicar presión mutacional al VHA y alterar su fenotipo. Por ejemplo, se han seleccionado variantes del VHA que crecen más deprisa o que son resistentes a la neutralización por anticuerpos monoclonales[64,73,74]. Se han seleccionado cepas atenuadas del VHA mediante múltiples pases en cultivos titulares y se ha conseguido su adaptación al frío mediante pases a bajas temperaturas[26,75]. Algunas de las mutaciones responsables de estos fenotipos alterados se han podido identificar mediante clonación molecular y secuenciación de los mutantes. Se ha demostrado que las mutaciones producidas en la región no traducida 5′ y las mutaciones en las regiones del ARN viral que codifican las proteínas 2B y 2C favorecen la replicación viral in vitro[74,76,77]. Sin embargo las mutaciones en las proteínas VP1-A y 2C parecen ser las fundamentales para la atenuación de la virulencia[74].

La mayoría de los virus comienzan la infección uniéndose primero a moléculas receptoras específicas en la superficie celular o, en muchos casos, pueden requerir la unión tanto a receptores como a correceptores para facilitar la entrada del virus y la pérdida de su cubierta. La identificación de un receptor específico para el VHA ha sido esquiva durante años. Sin embargo, Kaplan y cols.[78] consiguieron aislar una molécula receptora específica, havcr-1, primero en células procedentes de simios y luego en células humanas[79]. Esta molécula es una nueva glucoproteína integral de membrana de clase I de tipo mucinoso, de 451 aminoácidos, que tiene un dominio amino terminal rico en cisteína responsable de la unión al VHA[79]. Como esta molécula se expresa en células de muchos tejidos que no son susceptibles a la infección por el VHA, es probable que algunos correceptores celulares específicos contribuyan al tropismo orgánico del VHA. Sin embargo, una forma soluble de havcr-1 puede neutralizar partículas del VHA directamente, lo que concuerda con su intervención tanto en la unión como en la liberación de la cubierta de los virus[80].

Sigue siendo posible que el VHA pueda utilizar otras vías para entrar en la célula además de havcr-1. En estudios recientes se demostró que el receptor de la asialo-glucoproteína puede mediar también la infección de las células por el VHA cuando el virus forma primero complejos con IgA específica, lo que ha dado lugar a la interesante hipótesis de que la IgA pueda intervenir como molécula trasportadora y como molécula receptora durante la infección y transmisión, sobre todo en los casos de infección recidivante por VHA[81].

HUÉSPEDES

Se cree que el ser humano constituye el único reservorio significativo del VHA. Sin embargo, la existencia de otros reservorios de infección no humanos sigue siendo posible. En 1961, Hillis[82] describió un brote de hepatitis A entre cuidadores de chimpancés que aparentemente habían contraído la infección a partir de los animales. Los datos epidemiológicos sugerían que los animales se habían infectado en cautividad, pero antes de ser importados a Estados Unidos. Es interesante resaltar que, aunque se han reconocido epidemias de hepatitis en cuidadores de primates americanos, sólo pocas veces se ve la enfermedad en África, probablemente porque la mayoría de los cuidadores allí eran inmunes. Una extensa búsqueda en primates no humanos ha revelado la presencia de anticuerpos frente al VHA en chimpancés, gorilas, orangutanes, gibones, macacos, monos búho, monos de cola de cerdo, macacos rhesus y varias especies de monos tamarinos de Sudamérica[83,84]. No está claro si estos primates pueden servir como reservorios de la infección, o como huéspedes transitorios tras la exposición al VHA a partir de fuentes humanas. Sin embargo, tanto la cepa PA21 como la cepa AGM-27 del VHA parecen ser auténticos virus de simios[55,85]. Resulta interesante destacar que el virus AGM-27 produce una enfermedad atenuada en los chimpancés y ha sido objeto de estudio como posible vacuna viva atenuada[86].

Deinhardt[87] fue pionero en el uso de primates subhumanos para estudios de hepatitis A en chimpancés y tamarinos (género *Saguinus*). Demostró que en los chimpancés, se producían anomalías de la función hepática tras la inoculación con material infeccioso conocido de origen humano. Desde entonces, el chimpancé, varias especies de tamarinos y el mono búho han demostrado ser susceptibles a la infección por el VHA y desarrollar hepatitis[87]. Estos animales han sido herramientas valiosas en el estudio de la patogenia de la hepatitis A y para el desarrollo de vacunas. Recientemente, se demostró que las cobayas expresan un receptor similar al havcr humano y que las células de cobaya y las cobayas pueden infectarse por el VHA. Sin embargo, los animales no muestran signos de hepatitis[60,88].

Epidemiología

FORMAS DE TRANSMISIÓN

El VHA se replica en el hígado, se excreta por la bilis y sus concentraciones son máximas en las heces. Por tanto, la excreción fecal es la principal fuente de virus. En estudios experimentales, la infectividad de las heces se demostró durante 14-21 días antes y 8 días después del inicio de la ictericia, pero las mayores concentraciones se producen en el período de 2 semanas previo al desarrollo de la ictericia o de que se eleven las enzimas hepáticas, seguido de un rápido descenso tras la aparición de la ictericia[11,89,90] (fig. 173-5). Los datos procedentes de estudios epidemiológicos también sugieren que la máxima infectividad se produce en las 2 semanas previas al inicio de los síntomas[91]. La eliminación del VHA en las heces puede continuar durante períodos

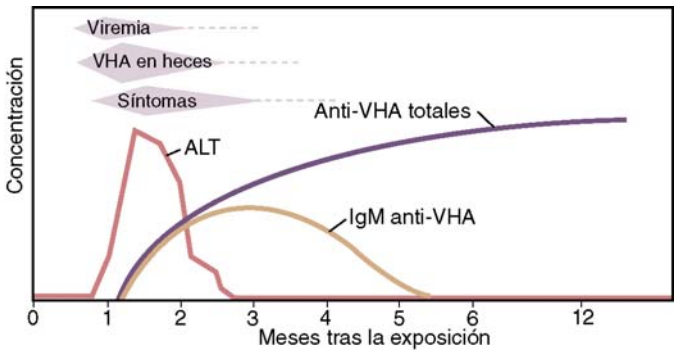


Figura 173-5 Fenómenos clínicos, virológicos y serológicos asociados a la infección por el virus de la hepatitis A (VHA). ALT, alanina-aminotransferasa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

más prolongados en lactantes infectados y en niños que en los adultos. Se ha detectado ARN del VHA en heces de recién nacidos infectados hasta 6 meses tras la infección[92]. Se ha demostrado excreción en niños mayores y adultos entre 1 y 3 meses tras la enfermedad clínica[52,92]. Aunque no se produzca excreción crónica del VHA, se ha detectado el virus en las heces en recidivas de la enfermedad[93].

Durante el período de viremia, que comienza junto con los pródromos y se extiende a lo largo del período de elevación de las enzimas hepáticas (v. fig. 173-5), las concentraciones del VHA en el suero son menores en varios órdenes de magnitud que en las heces[94-96]. Sin embargo, en experimentos llevados a cabo en primates no humanos, el VHA era varios órdenes de magnitud más infectivo cuando se administraba por vía intravenosa en comparación con la vía oral y los animales pudieron infectarse eficazmente con bajas concentraciones del VHA administradas por vía intravenosa[97]. Aunque el VHA puede detectarse en ocasiones en saliva en animales infectados de forma experimental[98], no se ha demostrado el contagio por la saliva.

Las técnicas de inmunoanálisis enzimático y de PCR permiten detectar partículas virales tanto defectivas como infecciosas. Así, la detección de antígenos del VHA en las heces mediante inmunoanálisis enzimático, o del ARN de VHA en suero o heces mediante PCR no significa que una persona infectada sea necesariamente infecciosa y es probable que el período de infectividad sea más corto que el período durante el cual el ARN es detectable. Para los efectos prácticos, puede asumirse que tanto los niños como los adultos con hepatitis A no son infecciosos una semana después de la aparición de la ictericia.

Transmisión interpersonal

El contagio interpersonal por la vía fecal-oral es el principal medio de contagio del VHA en Estados Unidos y en todo el planeta[99,100]. La mayoría de los contagios se producen en los contactos cercanos, sobre todo en los domicilios y en ámbitos familiares más amplios[101]. Los niños pequeños son los que presentan las tasas más altas de infección y son a menudo la fuente de infección para los demás, ya que las infecciones en este grupo de edad suelen ser asintomáticas y los hábitos higiénicos suelen ser peores en los niños pequeños que en los adultos[101,103].

Transmisión a través de los alimentos y del agua

El VHA puede conservar su infecciosidad en el ambiente durante períodos de tiempo prolongados[104], lo que permite que se produzcan brotes con una fuente común y casos esporádicos a partir de la exposición a alimentos o agua contaminada por las heces. Muchos alimentos crudos se han identificado como fuente de epidemias. Los alimentos cocinados pueden transmitir también el VHA si la cocción es inadecuada para destruir el virus o si los alimentos se contaminan tras la cocción, como ocurre con frecuencia en los brotes asociados con manipuladores de alimentos infectados[105-108]. El marisco contaminado fue responsable de un gran brote en Shangai, China, en 1988[109,110] y se ha implicado como fuente de casos en Italia[111-113], pero en pocas ocasiones se ha asociado con brotes en Estados Unidos en los últimos años[114,115]. Los brotes de hepatitis A relacionados con el agua son infrecuentes en los países desarrollados.

Transmisión a través de la sangre

Los casos de hepatitis A relacionada con transfusiones son infrecuentes, ya que el VHA no causa infecciones crónicas y, en el mundo desarrollado, desde hace muchos años se realiza un cribado de la elevación de la aminotransferasa en donantes de sangre. Sin embargo, se ha descrito el contagio por transfusiones de sangre o hemoderivados obtenidos de donantes en la fase virémica de su infección, incluidos brotes en Europa y en Estados Unidos entre pacientes que habían recibido concentrados de factor VIII y IX preparados utilizando un tratamiento con un detergente-disolvente para inactivar virus con contenido lipídico[37,96,116-118]. El VHA es resistente al tratamiento con detergentes-disolventes y la contaminación se produjo supuestamente a partir del plasma de donantes con hepatitis A que donaron durante el período de incubación.

Transmisión vertical

Se han publicado dos casos que describen el contagio intrauterino del VHA durante el primer trimestre, lo que dio lugar a peritonitis meconiales fetales[119,120]. Tras el parto, ambos lactantes presentaban perforaciones del íleon. El riesgo de contagio a los recién nacidos a partir de mujeres gestantes que desarrollan hepatitis A en el tercer trimestre de la gestación parece ser bajo[121]. Sin embargo, los recién nacidos que contraen la infección de esta manera suelen permanecer asintomáticos y se ha descrito un brote en personal hospitalario relacionado con la exposición a uno de estos lactantes[122].

PATRONES DE LA ENFERMEDAD A NIVEL MUNDIAL

La hepatitis A aparece en todo el mundo, pero existen diferencias geográficas considerables en su endemicidad y en las consiguientes características epidemiológicas (fig. 173-6). El grado de endemicidad se relaciona estrechamente con las condiciones higiénicas y sanitarias y

Figura 173-6 Mapa mundial que indica los patrones de endemicidad de la infección por el virus de la hepatitis A, generalizados a partir de los datos disponibles. Se muestran los patrones de endemicidad alta, de transición, intermedia, baja y muy baja.

otros indicadores del nivel de desarrollo. En las áreas menos desarrolladas, sobre todo cuando existe un acceso limitado al agua limpia y un tratamiento inadecuado de las heces humanas, el VHA infecta a la mayoría de las personas en etapas tempranas de su vida, cuando la enfermedad pocas veces causa una clínica evidente (fig. 173-7). Cuando se aplican elevados niveles de higiene y condiciones sanitarias, la mayoría de los adultos siguen siendo susceptibles. Se pueden describir distintos patrones de infección por el VHA, cada uno de ellos caracterizado por una prevalencia de anti-VHA específica para cada edad, una incidencia de la hepatitis A, así como unas condiciones ambientales (higiénicas y sanitarias) y socioeconómicas prevalentes especiales[99,123] (v. fig. 173-7).

En zonas de elevada endemicidad, representadas por los países menos desarrollados (es decir, zonas de África, Asia, Sudamérica y Centroamérica), las malas condiciones higiénicas y sanitarias permiten al VHA propagarse con facilidad (v. figs. 173-6 y 173-7). La infección es casi universal en la primera infancia, cuando predomina la infección asintomática y prácticamente toda la población se infecta antes de llegar a la adolescencia, como lo demuestra la prevalencia de anti-VHA[124,125] específica por grupos de edad (v. fig. 173-7). Los adultos susceptibles en estas zonas tienen un elevado riesgo de hepatitis A, pero las tasas de enfermedad descritas suelen ser bajas y los brotes son infrecuentes, ya que la mayoría de los adultos son inmunes. Se pueden ver también patrones de elevada endemicidad en algunos grupos definidos por características étnicas o geográficas en países con un elevado nivel de desarrollo, como los niños aborígenes del norte de Australia[126].

En zonas de endemicidad moderada, el VHA no se transmite con tanta facilidad debido a las mejores condiciones higiénicas y sanitarias, y la edad predominante de infección es superior a la de las zonas de elevada endemicidad[127] (v. figs. 173-6 y 173-7). Paradójicamente, la incidencia global y el promedio de edad de los casos descritos suelen ser mayores que en las zonas de elevada endemicidad, ya que circulan niveles elevados de virus en una población que incluye muchos niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes susceptibles, que tienen una probabilidad elevada de desarrollar síntomas de infección por el VHA[128]. Se pueden producir grandes brotes asociados a una fuente común relacionada con el agua o los alimentos, debido a la tasa relativamente alta de contagio del virus y el elevado número de personas susceptibles, sobre todo entre aquellas con un nivel socioeconómico más elevado. Uno de estos brotes tuvo lugar en Shangai en 1988, con más de 300.000 casos asociados al consumo de almejas recogidas en aguas contaminadas por residuos humanos[109]. No obstante, el contagio interpersonal en epidemias de dimensión comunitaria continúa siendo responsable de gran parte de la enfermedad en estos países.

Se están produciendo cambios en los patrones específicos de prevalencia que reflejan una transición de una endemicidad elevada a otra intermedia en muchas partes del mundo (v. fig. 173-6). Una característica de este patrón de transición son las llamativas variaciones entre países de la epidemiología de la hepatitis A y dentro de los propios países y ciudades, con algunas zonas que muestran un patrón típico de alta endemicidad y otros con endemicidad intermedia[99,129-138]. Con esta transición, se producen una morbilidad y costes asociados considerables relacionados con la hepatitis A, incluso en los países en vías de desarrollo[139-140]. Por ejemplo, la hepatitis A fue la etiología de la hepatitis fulminante de dos terceras partes de los niños que acudieron a dos hospitales de Argentina en un período de 15 años y, en uno de estos hospitales que realizaba trasplantes hepáticos, una tercera parte de los trasplantes hepáticos en niños se realizaron por casos de hepatitis A fulminante[139].

En Estados Unidos, Canadá, Europa Occidental y otros países desarrollados, la endemicidad de la infección por el VHA es baja (v. fig. 173-6). Los niños infectados son relativamente pocos, la incidencia de la enfermedad suele ser baja y, en los países donde la vacuna contra la hepatitis A no se usa de forma generalizada, la enfermedad se produce a menudo en el contexto de brotes de magnitud comunitaria y en guarderías[99,141-144]. Los estudios poblacionales epidemiológicos de seroprevalencia muestran un aumento gradual de la prevalencia de anti-VHA con el envejecimiento, lo que refleja sobre todo una reducción de la incidencia, cambios de la endemicidad y tasas de infección menores en la infancia a lo largo del tiempo. Algunas naciones (p. ej., los países escandinavos) tienen actualmente una endemicidad muy baja y la mayoría de los casos se producen en grupos de riesgo definidos como los viajeros que vuelven de zonas endémicas y los consumidores de drogas por vía parenteral[145].

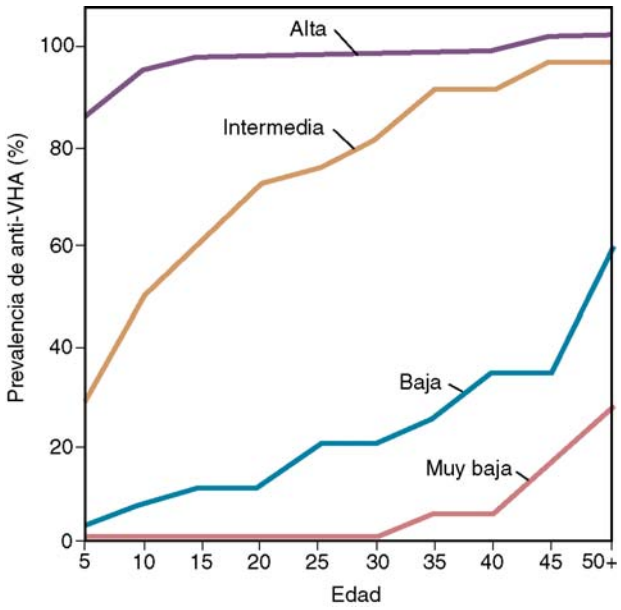


Figura 173-7 Patrones de infección del virus de la hepatitis A (VHA) en todo el mundo. Se muestra la prevalencia específica de la edad de anti-VHA en zonas de endemicidad alta, intermedia, baja y muy baja.

EPIDEMIOLOGÍA EN ESTADOS UNIDOS

La epidemiología de la hepatitis A en Estados Unidos puede dividirse en dos períodos de tiempo, antes y después de la implementación de las recomendaciones nacionales para el empleo de la vacuna de la hepatitis A.

Etapa prevacunal

En la etapa prevacunal, la incidencia de la hepatitis A era sobre todo cíclica, con máximos cada 10-15 años (fig. 173-8). A lo largo de la década de 1980 y principios de la de 1990 en Estados Unidos, se comunicaron unos 25.000-35.000 casos anuales de hepatitis A a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades[146], pero los modelos de incidencia indicaban que el número real de infecciones fue probablemente 10 veces mayor, con una estimación de 271.000 infecciones anuales[103].

La incidencia más alta de hepatitis A fue entre niños de 5-14 años de edad, con alrededor de un tercio de los casos en niños menores de 15 años[147]. Por otra parte, dado que los niños pequeños son más propensos a tener infecciones no identificadas o asintomática que las personas mayores, los modelos de incidencia estimaron que más de la mitad de las infecciones por el VHA se produjo entre los niños menores de 10 años de edad, la mayoría de los cuales fueron menores de 5 años[103] (fig. 173-9).

En la etapa prevacunal, la incidencia de hepatitis A fue diferente entre los grupos raciales y étnicos, con tasas entre los nativos americanos y nativos de Alaska más de cinco veces mayores que en otros grupos raciales/étnicos, y con tasas entre los hispanos unas tres veces superiores a las de los no hispanos (v. fig. 173-11)[148].

La incidencia de hepatitis A también mostró variaciones regionales llamativas, de forma que las tasas más altas y la mayoría de los casos se producían siempre en un número limitado de estados y condados del oeste y suroeste de Estados Unidos (v. fig. 173-12). Los casos entre los residentes de 11 estados sobre todo occidentales, que representan el 22% de la población de EE.UU., suponen el 50% de las notificaciones[149]. Un 18% adicional de casos se produjo entre los residentes de otros seis estados.

En la era prevacunal, la mayoría de los casos de hepatitis A en Estados Unidos se produjo en el contexto de epidemias comunitarias en las que la infección se transmite de forma interpersonal en el hogar y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

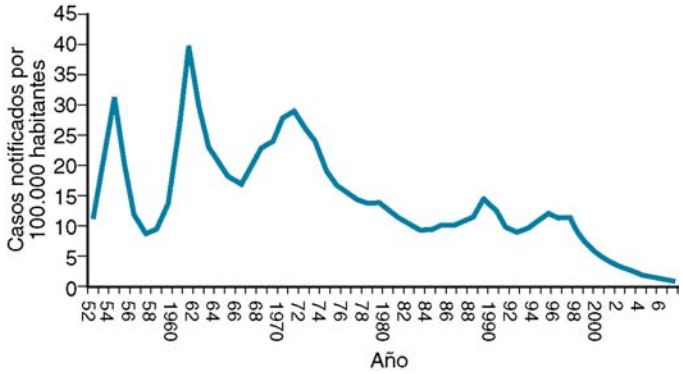


Figura 173-8 **Incidencia de hepatitis A, Estados Unidos, 1952 a 2007.** *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, National Notifiable Diseases Surveillance System, Atlanta, Georgia.)*

ámbitos familiares más amplios[100]. En estos brotes, ningún grupo de riesgo da cuenta de la mayoría de los casos, y las infecciones entre los niños, muchos de los cuales estaban asintomáticos, desempeñaron un papel destacado a la hora de mantener la transmisión. Para los casos en los que pudo determinarse un factor de riesgo, la fuente de infección descrita con mayor frecuencia fue el hogar o el contacto sexual con otra persona con hepatitis A, lo que supone el 12-25% de los casos. También ocurrieron brotes cíclicos en consumidores de drogas inyectables y no inyectables y en los varones con relaciones homosexuales; hasta el 15% de los casos notificados a nivel nacional se produjeron entre las personas que refirieron una o más de estas conductas. Otras fuentes potenciales de infección, como los viajes internacionales y los brotes de origen alimentario representaron una pequeña proporción de los casos. En alrededor del 50% de los casos notificados, no se pudo identificar ninguna fuente de infección.

Los resultados del Third National Health and Nutrition Examination Survey, realizado entre 1988 y 1994, indicaron que alrededor de un tercio de la población de EE.UU. tenía evidencia serológica de infección previa por VHA[150]. La prevalencia de anti-VHA se relacionaba directamente con la edad, con cifras del 9% entre niños de 6-11 años de edad al 75% entre las personas mayores de 70 años de edad, y se relacionaba inversamente con los ingresos. La prevalencia de anti-VHA fue mayor entre los mexicano-americanos (70%) en comparación con los afroamericanos no hispanos (39%) y blancos (23%).

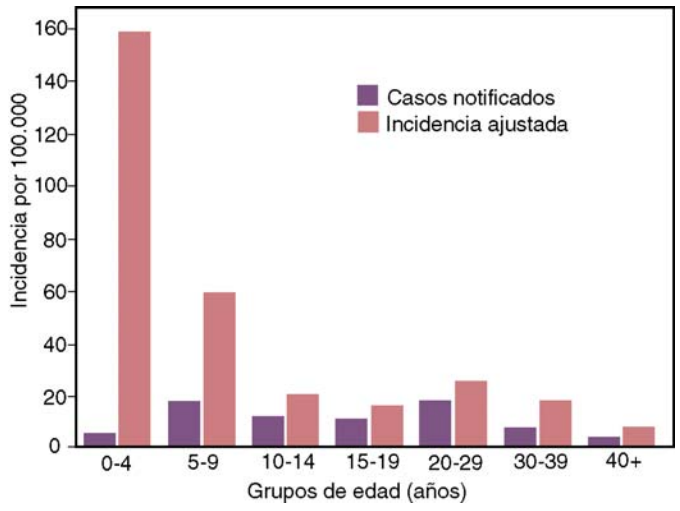


Figura 173-9 **Incidencia notificada y ajustada de hepatitis A en Estados Unidos de 1980 a 1999.** Las barras de color púrpura representan la incidencia específica por edad y las barras marrones representan la incidencia específica por edad después de corregir para las infecciones anictéricas. *(Modificada de Armstrong GL, Bell BP. Hepatitis A virus infections in the United States: model-based estimates and implications for childhood immunization.* Pediatrics *2002;109:839-845.)*

Etapa vacunal

Con la disponibilidad en Estados Unidos de vacunas de la hepatitis A, que comenzó a mediados de la década de 1990, la hepatitis A se convirtió en una de las enfermedades prevenibles por vacunas más notificadas[146]. Varias recomendaciones para el uso de la vacuna de la hepatitis A fueron emitidas por el Advisory Committe on Immunization Practices (ACIP) en 1996[148],1999[149] y 2006[151] (v. Estrategias para el Control de la Enfermedad). Las tasas nacionales de hepatitis A se han reducido rápidamente a lo largo de los últimos años; en 2007 se había descrito un total de 2.979 casos, alcanzando una tasa históricamente baja de 1/100.000 (v. fig. 173-8)[152]. Esta llamativa reducción de la incidencia se refleja en otros cambios sustanciales en la epidemiología de la hepatitis A, como se describe más adelante.

VARIACIONES EN FUNCIÓN DE LA EDAD, RAZA O ETNIA Y REGIÓN

La incidencia de la hepatitis A en los niños se ha reducido de forma más abrupta que en los adultos tras la implementación de la vacunación rutinaria de los niños y desde 2002 las tasas son similares en niños y adultos (fig. 173-10).

Las diferencias previas entre grupos reciales/étnicos han desaparecido en gran parte (fig. 173-11). En el año 2000, la incidencia entre los nativos americanos y los nativos de Alaska había decrecido el 97% comparada con el principio de la década y fue menor que la tasa global de Estados Unidos (v. «Estrategias de control de la enfermedad»)[152,153]. La disparidad de incidencia entre hispanos y no hispanos también ha decrecido, aunque las tasas entre hispanos son todavía el doble que entre los no hispanos.

La variación geográfica que caracterizaba la incidencia de hepatitis A en el pasado también ha desaparecido casi por completo, debido supuestamente, al menos en parte, a la implementación de las recomendaciones de vacunación[149,152]. Desde el año 2002, las tasas en los estados del oeste han sido similares a las de otras regiones del país (fig. 173-12).

FUENTES POTENCIALES DE INFECCIÓN

En función de los datos procedentes de los sistemas de vigilancia de las enfermedades, el contacto en el domicilio o sexual con una persona que padece hepatitis A continua siendo una fuente potencial de infección descrita con frecuencia (supone el 10-15% de los casos descritos), aunque la proporción de los casos producidos por estas exposiciones ha disminuido en los últimos años[100,152] (fig. 173-13). Los casos descritos en niños y empleados de guarderías o personas que conviven con ellos en sus hogares, que antes suponían un número sustancial de casos comunicados, ahora son poco comunes (4%)[100,152]. A medida que otras fuentes de trasmisión se han hecho menos comunes, la proporción de

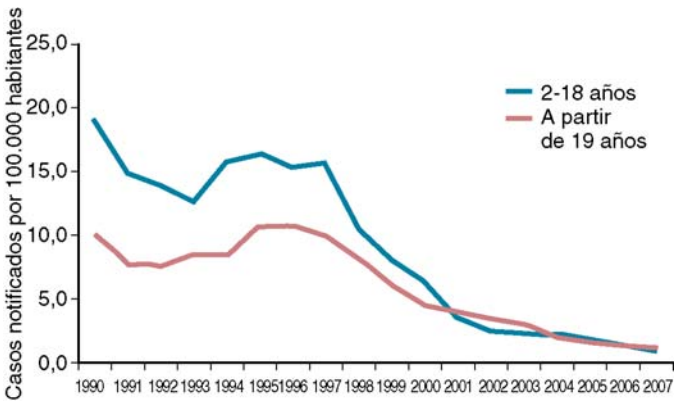


Figura 173-10 **Incidencia de hepatitis A por grupos de edad, Estados Unidos, 1990 a 2007.** La línea azul representa la incidencia entre niños de 2 a 8 años y la línea marrón representa la incidencia entre personas mayores de 18 años. *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, National Notifiable Diseases Surveillance System, Atlanta, Georgia.)*

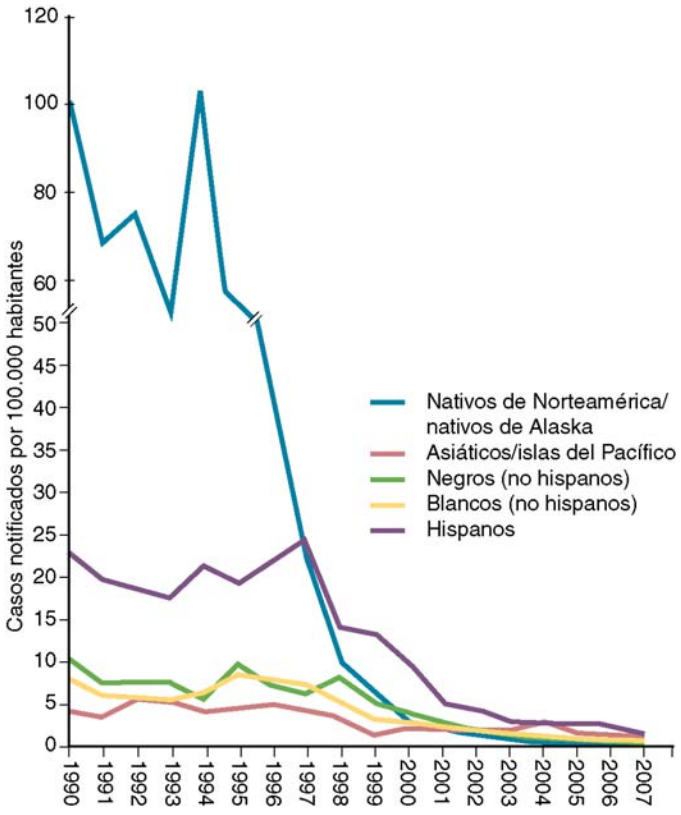


Figura 173-11 **Incidencia de hepatitis A, Estados Unidos, por raza y etnia, 1990 a 2007.** *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, National Notifiable Diseases Surveillance System, Atlanta, Georgia.)*

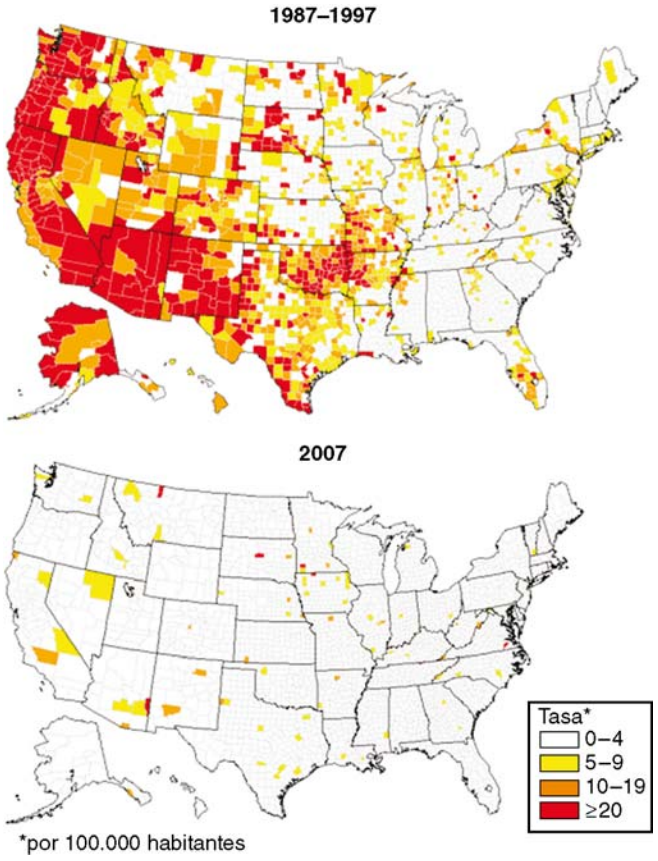


Figura 173-12 **Incidencia de hepatitis A por condado, Estados Unidos, 1987 a 1997 y 2007.** El mapa superior representa la incidencia media de 1987 a 1997; el mapa inferior representa la incidencia de 2007. *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, National Notifiable Diseases Surveillance System, Atlanta, Georgia.)*

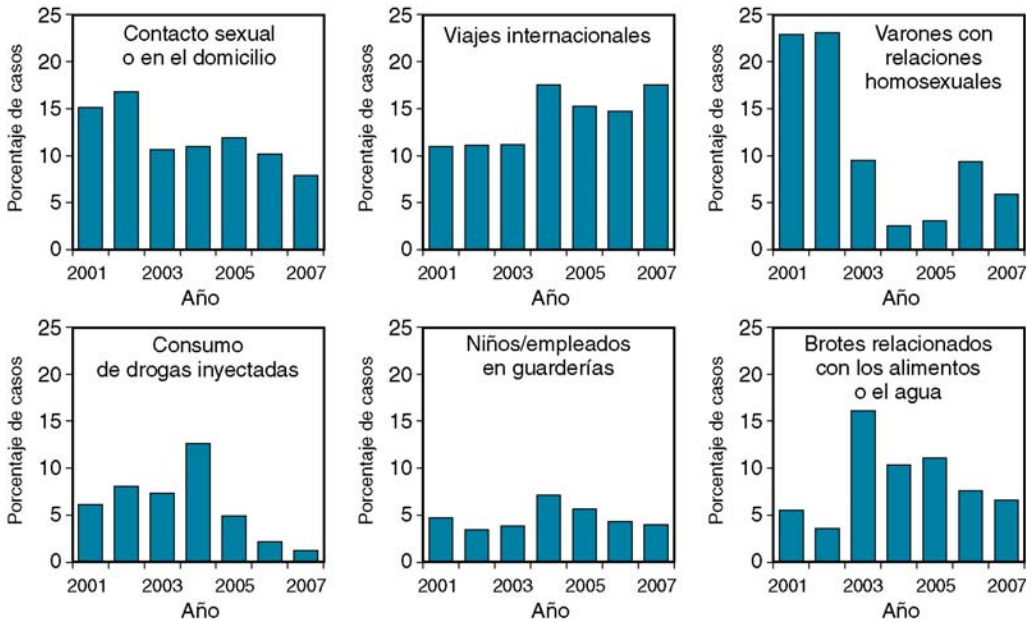


Figura 173-13 **Factores de riesgo de hepatitis A entre los casos notificados, Estados Unidos, 2001 a 2007.** *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, National Notifiable Diseases Surveillance System, Atlanta, Georgia.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

casos debidos a los viajes internacionales ha aumentado y ahora es el factor de riesgo más notificado (15%). Los brotes en los que se sospecha una relación con los alimentos o el agua suelen suponer una pequeña proporción (5-7%) de los casos, pero pueden mostrar variaciones significativas[157]. Desde el punto de vista histórico, durante los años epidémicos esta exposición podía suponer el 10% de los casos notificados a escala nacional en EE.UU. y, con la gran disminución de la incidencia entre los niños y sus contactos adultos, en la actualidad pueden suponer una proporción de casos incluso mayor. En alrededor de la mitad de los pacientes con hepatitis A no se identifica una fuente de la infección[152], pero pueden ser contactos de personas, sobre todo niños, con infecciones asintomáticas.

GRUPOS Y AMBIENTES ESPECÍFICOS

Guarderías, colegios e instituciones

Los brotes de hepatitis A en guarderías, que antes ocurrían con frecuencia, sobre todo en los centros grandes y/o en los que cuidaban niños con pañales[158-160], ahora son infrecuentes, debido al menos en parte a la vacunación rutinaria de los niños contra la hepatitis A. Sin embargo, persiste el potencial de trasmisión en estos centros. Los brotes en las guarderías pueden ser la fuente de contagio más extenso en la comunidad[159,161,162], pero en la mayor parte de los casos la enfermedad en las guarderías refleja su contagio a partir de la comunidad. De forma similar, los casos de hepatitis A en niños mayores en colegios suelen reflejar la enfermedad adquirida en la comunidad, aunque muchos casos entre niños de un colegio pueden indicar un brote con una fuente común[163]. Desde el punto de vista histórico, la infección por el VHA era endémica en instituciones para personas discapacitadas, pero con instituciones de menor tamaño y la mejora de sus condiciones, la incidencia y prevalencia de infecciones se ha reducido y pocas veces se describen brotes en Estados Unidos[164].

Consumidores de drogas ilegales

En las últimas dos décadas, se han descrito con regularidad brotes en los consumidores de drogas ilegales en Norteamérica, Australia y Europa[156,157,165-171]. En Estados Unidos, estos brotes han afectado con frecuencia a consumidores de metanfetamina inyectada o no inyectada, que pueden suponer hasta el 30% de los casos descritos en estas comunidades durante los brotes[100,157,167,172]. Los estudios seroepidemiológicos transversales han demostrado que los consumidores de drogas inyectadas presentan una mayor prevalencia de anti-VHA que la población estadounidense general[173,174]. Es probable que el contagio entre los consumidores de drogas inyectadas se produzca tanto por vía percutánea como por vía fecal-oral[167].

Varones con relaciones homosexuales

Los brotes de hepatitis A en varones que mantienen relaciones homosexuales se han descrito con frecuencia en zonas urbanas de Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia y pueden darse en el contexto de brotes comunitarios a mayor escala[100,154,155,175-178]. Los estudios de seroprevalencia no han demostrado de forma homogénea una prevalencia elevada de anti-VHA en comparación con la población general de la edad similar[174,179]. Algunos estudios llevados a cabo en brotes y estudios de seroprevalencia realizados en varones que mantienen relaciones homosexuales han permitido identificar las prácticas sexuales específicas asociadas con la enfermedad, mientras que en otros no se ha demostrado la misma asociación[154,174,176].

Transfusiones y otras circunstancias relacionadas con la asistencia sanitaria

La hepatitis A relacionada con transfusiones es infrecuente. El riesgo de infección en pacientes con hemofilia se desconoce, pero los resultados de un estudio serológico llevado a cabo en pacientes hemofílicos sugieren que estos pacientes pueden tener un mayor riesgo[180], y se han descrito brotes en Europa y Estados Unidos en pacientes que habían recibido concentrados de factor VIII y IX[117,181]. También se han descrito brotes en unidades de cuidados intensivos neonatales tras la infección del personal sanitario a partir de un recién nacido con infección asintomática por el VHA adquirida a través de transfusiones sanguíneas[92,182,183]. Asimismo, se ha descrito el contagio asociado al tratamiento experimental con linfocitos incubados en suero procedente de un donante infectado con VHA[184].

El contagio nosocomial a partir de pacientes adultos a trabajadores sanitarios es infrecuente, ya que la mayoría de los pacientes con hepatitis A son hospitalizados tras el inicio de la ictericia, cuando la infectividad es baja[89], pero se ha descrito en relación con incontinencia fecal del paciente[185,186]. En estudios serológicos llevados a cabo en Estados Unidos, los trabajadores sanitarios no presentan mayor prevalencia de anti-VHA en comparación con poblaciones control[187].

Viajes internacionales

La hepatitis A es una infección frecuente entre los viajeros de los países desarrollados que viajan a regiones con endemicidad elevada, transicional o intermedia[188-190] (v. fig. 173-6). En estudios prospectivos de viajeros europeos y norteamericanos, el riesgo de infección de los que no recibieron IG se situó en el 3-5 por 1.000 por mes de estancia, en el mismo orden de magnitud que para el paludismo, 10-100 veces mayor que para la fiebre tifoidea y 1.000 veces mayor que para el cólera[191,192]. El riesgo puede ser mayor en viajeros que permanecen en zonas con malas condiciones higiénicas[193], varía según la zona y la duración de la estancia y parece aumentar incluso en los viajeros que decían haber tomado medidas de protección y que habían permanecido en zonas urbanas u hoteles de lujo (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, datos no publicados, 1996). En Estados Unidos y Europa, la hepatitis A en personas, sobre todo niños, que viajan a países endémicos para visitar a familiares y amigos supone una proporción creciente de los casos notificados[194,195]. En comparación con las personas que viajan por trabajo o recreo, estas otras tienden a hacer viajes de más larga duración y, al estar en ambientes familiares en vez de en hoteles, pueden tener mayor exposición al VHA que circula en la comunidad[196]. Los viajeros que adquieren la hepatitis A durante sus viajes pueden contagiarla también a otros a su regreso. Se han descrito casos de familiares que no viajaron y contactos próximos de niños adoptados internacionales a la llegada del país origen del niño[197,198].

Transmisión por los alimentos y por el agua

Los brotes de hepatitis A en relación con alimentos se ven con una frecuencia relativamente baja en Estados Unidos[107]. Casi siempre se asocian a la contaminación de los alimentos durante su elaboración por manipuladores de alimentos que tienen infección por el VHA[105,106,199,200]. Los alimentos implicados son aquellos que no se cocinan tras su manipulación, como los sándwiches y ensaladas, así como los alimentos cocinados parcialmente[201-204]. Los alimentos contaminados antes de su venta al por menor al público, como la lechuga o las frutas contaminadas en su fase de cultivo o procesado, se han visto implicados cada vez con mayor frecuencia como fuente de brotes de hepatitis A[163,205-210]. Los brotes de hepatitis A transmitidos por el agua son infrecuentes y se relacionan con la contaminación por residuos o con un tratamiento inadecuado de las aguas[211-213]. Los brotes asociados con marisco contaminado son muy infrecuentes en EE.UU., pero la aparición de brotes multiestatales asociados a ostras procedentes del Golfo de México en 2005 indica que persiste la posibilidad de este tipo de contagio[115].

Aunque los resultados de algunos estudios serológicos en trabajadores de depuradoras en Europa indicaban un posible aumento del riesgo de infección por el VHA, los hallazgos no han sido homogéneos[214-216]. En los datos publicados de tres estudios epidemiológicos de serología llevados a cabo en trabajadores de depuradoras de Estados Unidos, comparados con poblaciones adecuadas, no se encontraron aumentos sustanciales o constantes de la prevalencia de anti-VHA en los trabajadores de depuradoras[217-219]. No se han descrito casos de contagio del VHA relacionados con el ambiente laboral en trabajadores de depuradoras de Estados Unidos.

Patogenia

Aunque el VHA comparte muchas características virológicas con los enterovirus, posee varias características distintivas que influyen en la patogenia y la expresión clínica de la enfermedad. El VHA es resistente al calor, a los disolventes y a los ácidos y crece despacio en células vivas, en las que se ha mostrado que es relativamente no citolítico y que ejerce pocos efectos sobre la velocidad de síntesis de proteínas del huésped.

PERÍODO DE INCUBACIÓN

La determinación del período de incubación de la enfermedad es imprecisa, ya que los síntomas precoces de hepatitis suelen ser vagos e inespecíficos. El paciente puede no darse cuenta de la ictericia, de forma que el marcador más útil de inicio de la enfermedad es un cambio del color de la orina, lo que suele percibir casi siempre el paciente y es la causa más habitual por la que éste solicita atención médica. El período de incubación oscila entre 15 y 50 días, con una media de unos 28 días. Aunque el VHA puede contagiarse por vía oral o parenteral, el período de incubación es independiente de la vía de inoculación[200]. Los experimentos en primates y observaciones realizadas en humanos sugieren que el período de incubación depende de la dosis infecciosa[221].

SITIO DE REPLICACIÓN VIRAL

El VHA suele contagiarse por la vía fecal-oral. Como el virus es resistente al ácido, es probable que atraviese el estómago, se replique en el intestino distal[222-224] y se transporte al hígado, que es el lugar principal de replicación[222,225,226]. En chimpancés se han obtenido datos de replicación en la orofaringe[98]. El VHA, como muchos otros picornavirus, es muy específico de órgano, y hay pocos datos de replicación extrahepática. El virus se elimina desde las células hepáticas infectadas hacia los hepáticos y canalículos sinusoides, pasa al intestino y se excreta por las heces. En el ser humano y en primates no humanos, se ha detectado el VHA en el hígado, la bilis y las heces[227,228]. Los primeros datos indirectos de que el virus se podía replicar en el intestino fueron la detección de coproanticuerpos en las heces[229,230], seguida de la demostración del antígeno de la hepatitis A en células de revestimiento duodenales[222]. No obstante, la principal patología queda restringida al hígado.

PATOGENIA

El VHA no suele ser citopático en cultivos celulares y los hallazgos histopatológicos en animales de experimentación y seres humanos no muestran una necrosis de hepatocitos generalizada, aunque la gran mayoría de los hepatocitos en el momento de máxima replicación viral parecen estar infectados mediante tinciones inmunohistoquímicas. Por tanto, se han invocado mecanismos inmunitarios para explicar la patogenia de la enfermedad[231]. Se ha propuesto que se produce una lesión hepatocitaria por una respuesta inmunitaria mediada por células, mientras que es probable que los anticuerpos circulantes tengan un papel más destacado a la hora de limitar la diseminación del virus a otras células hepáticas no infectadas y a otros órganos. Esta hipótesis concuerda con las observaciones en modelos animales y humanos. Por ejemplo, la inoculación intravenosa de titíes con grandes dosis de VHA dio lugar a alteraciones leves de las pruebas de función hepática y a la detección del antígeno de hepatitis A en hepatocitos en un plazo de 1 semana. Los niveles de enzimas se estabilizaban o incluso se reducían hasta la tercera semana tras la inoculación, en la que se observaba un segundo máximo aún más alto, coincidiendo con la aparición de anticuerpos séricos[232]. Una explicación es que la hepatitis leve inicial se debía a un efecto viral directo, pero el segundo episodio más grave respondía a una respuesta inmunitaria. La presencia de grandes cantidades de virus en los hepatocitos antes del inicio de la hepatitis también va en contra de un efecto citopático directo significativo del VHA[223]. Se ha sugerido que existen linfocitos T estimulados por el virus dirigidos contra células hepáticas infectadas que inducen lesiones inmunopatológicas. En estudios en seres humanos, Vallbracht y cols.[231,233] observaron que los linfocitos de pacientes convalecientes producían efectos citotóxicos frente a líneas celulares epidérmicas autólogas infectadas por el VHA y que clones de linfocitos T $CD8^+$ tenían actividad citotóxica frente a fibroblastos autólogos infectados por hepatitis A. Estos hallazgos son compatibles con la hipótesis según la cual los linfocitos T $CD8^+$ median la lesión de los hepatocitos. Además, se ha demostrado que los linfocitos citolíticos naturales (NK) son capaces de destruir células de cultivos tisulares infectadas por el VHA[234].

Aunque se produce una lesión hepática en el momento en que los anticuerpos circulantes se hacen detectables, no se ha podido probar que las alteraciones anatomopatológicas sean dependientes de anticuerpos[190]. Se han observado inmunocomplejos circulantes compuestos de VHA y anticuerpos IgM específicos en la infección. Sin embargo, no se observaron depósitos de IG y de complemento en los lugares de lesión hepatocitaria y la enfermedad se resuelve incluso cuando los niveles de anticuerpos mantenían su elevación y se seguía detectando el antígeno de la hepatitis A en el hígado[235-237].

A lo largo de las dos últimas décadas, se ha descrito un aumento drástico de la prevalencia de asma en la infancia, que algunos autores han atribuido de forma hipotética a la mejora de las condiciones higiénicas, lo que ha dado lugar a menores infecciones en la infancia[238]. Al menos un estudio ha demostrado que la prevalencia de asma es menor en niños seropositivos para los anticuerpos frente al VHA[239]. Un rasgo asociado con el asma, el regulador del fenotipo de los linfocitos T y de la vía respiratoria, que interviene en el control del desarrollo de la hiperreactividad de la vía respiratoria, es una de las proteínas de membrana de los linfocitos T. El homólogo humano de la proteína 1 de membrana de los linfocitos T es el receptor del VHA[79,240]. Esta categoría compartida de proteínas de membrana es interesante, pero no se han realizado estudios apropiados para examinar alguna posible asociación entre la enfermedad atópica de la vía respiratoria y la hepatitis A, y no se han observado cambios sustanciales en la prevalencia del asma en asociación con la reducción marcada de la incidencia de hepatitis A en los últimos años entre los niños estadounidenses.

Características clínicas

La hepatitis A es una infección aguda o subclínica del hígado. Aunque la expresión clínica de la infección es muy variable, la enfermedad es autolimitada, a veces subclínica, pero suele ser sintomática, con ictericia. El determinante fundamental de la probabilidad de expresión clínica es la edad a la que se produce la infección[241]. La gran mayoría de las infecciones en niños menores de 5 años son silentes y la proporción de infecciones sintomáticas aumenta con la edad. La relación entre casos anictéricos e ictéricos varía entre 12:1 y 1:3,5, dependiendo de la edad a la que se produce la infección[242]. En estudios realizados con modelos, la probabilidad media estimada de ictericia aumentaba del 7% en niños menores de 5 años de edad hasta el 37% en niños de 5-9 años de edad y a más del 70% en adolescentes y adultos. En la epidemia de Groenlandia de 1970 a 1974, la frecuencia de hepatitis clínicamente reconocible aumentó del 1% en niños menores de 1 año hasta el 24% a los 15 años de edad[243,244]. Se han descrito tasas igual de bajas de sintomatología clínica en niños afectados en los brotes registrados en guarderías en Estados Unidos[245]; sin embargo, los adultos infectados en estos brotes suelen presentar ictericia.

SÍNTOMAS

Los pacientes con hepatitis A a menudo describen una enfermedad leve, prodrómica (v. fig. 173-5), que aparece 1-7 días antes del inicio del oscurecimiento de la orina, aunque se han registrado períodos más prolongados[188,241]. Estos síntomas no suelen ser lo bastante graves como para hacer que el paciente solicite atención médica o para que permanezca de baja en casa. En las fases tempranas son frecuentes los síntomas seudogripales; la fiebre (de hasta 40 °C) puede asociarse a escalofríos, cefalea leve, malestar general y cansancio. La pérdida de apetito es un síntoma frecuente y los pacientes refieren que la visión o el olor de la comida, sobre todo los alimentos grasos, les provoca náuseas. Se pueden producir vómitos, pero no son intensos ni continuos, y la pérdida de peso es habitual. En ocasiones, los niños pueden experimentar síntomas atípicos como diarrea, tos, rinorrea y artralgias.

El primer signo específico de la enfermedad y el que motiva que la mayoría de los pacientes soliciten atención médica es el oscurecimiento de la orina. La bilirrubinuria suele seguirse a los pocos días de heces pálidas o de color arcilloso y de la aparición de un tinte amarillento de la esclera, la piel y las mucosas. La recuperación de la coloración normal de las heces se produce 2-3 semanas después del inicio de la enfermedad y es un indicador de su resolución. El prurito, un signo de colestasis, se produce en menos del 50% de los pacientes, pero puede ser lo bastante importante como para requerir la administración de antipruriginosos o corticoides.

En la exploración física, el hígado del paciente puede estar aumentado de tamaño y a veces doloroso al tacto. En los adultos, el hígado

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

puede aumentar hasta 14 cm en el eje vertical, con consistencia firme. El bazo es palpable en el 5-15% de los pacientes. Pueden aparecer telangiectasias en el tronco, que suelen desaparecer durante la convalecencia. Otros signos físicos son menos frecuentes.

La duración de la enfermedad varía, pero hacia la tercera semana, la mayoría de los pacientes mejoran, recuperan el tamaño normal del hígado y presentan niveles normales o casi normales de alanina-aminotransferasa (ALT) y de aspartato-aminotransferasa séricas. En muchos pacientes, la aparición de ictericia se asocia a una rápida resolución de los síntomas. En un estudio con 59 pacientes en Estados Unidos, alrededor del 66% se recuperó en 2 meses, el 85% en 3 meses y casi todos a los 6 meses[246].

La evolución clínica y los hallazgos histológicos no varían en la gestación[247,248]. Se ha descrito el contagio intrauterino del VHA durante el primer trimestre del embarazo, lo que dio lugar a peritonitis meconial fetal en dos casos[119,120]. En el parto, ambos lactantes presentaban perforación del íleon. No hay datos sugestivos de que se produzcan infecciones más graves o pérdida de inmunidad en presencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Aunque no se ha podido demostrar en todos los estudios publicados, en general, parece que la infección por el VHA en personas con hepatopatías crónicas es más grave y más propensa a causar una hepatitis A fulminante[249,250,250a].

COMPLICACIONES

Las complicaciones conocidas de la hepatitis A son: colestasis, enfermedad prolongada y recidivante, hepatitis fulminante, desencadenamiento de hepatitis autoinmunitaria activa y enfermedades autoinmunitarias extrahepáticas.

La hepatitis colestásica, caracterizada por fiebre, prurito e ictericia prolongada, se ha descrito como complicación ocasional. En un estudio llevado a cabo en un ámbito hospitalario, se desarrolló colestasis en 4 de 59 (7%) pacientes[246]. En una descripción detallada de seis pacientes, los niveles máximos de bilirrubina sérica fueron de 12-29 mg/dl y la ictericia persistió durante 12-18 semanas. En cada caso, los niveles máximos de ALT se encontraban por debajo de 500 UI/l[251]. Las biopsias hepáticas mostraron colestasis centrolobulillar e inflamación portal. Aunque el pronóstico siempre es favorable, se ha utilizado una pauta corta rápidamente descendente de corticoides para reducir los síntomas y acelerar la resolución del cuadro.

Se han descrito casos de enfermedad recidivante como complicación ocasional, tanto en adultos como en niños[93,246,252]. Se ha descrito que la recidiva se produce tras una evolución inicial típica en el 3-20% de los casos. Por lo general, los síntomas disminuyen, pero pueden no resolverse por completo en la fase de recuperación y la enfermedad recidivante suele ser más leve que la primera. En el estudio de Tong y cols.[246], los niveles medios de ALT eran de 3.500 mUI/ml y el nivel medio de bilirrubina era de 4,9 mg/dl en el primer pico y de 1.554 mUI/ml y 2,5 mg/dl, respectivamente, en el segundo. Se ha detectado excreción viral durante la recidiva. Aunque la patogenia de las recidivas no se ha aclarado, se debe reconocer que estos casos se resuelven sin secuelas[252,253]. Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis A pocas veces asocian una afectación cardíaca, aunque los pacientes con hepatitis aguda pueden presentar bradicardia y los electrocardiogramas pueden mostrar una prolongación del intervalo PR y algún grado de depresión leve de la onda T. Estos cambios se resuelven rápidamente en la convalecencia[254]. La infección por el VHA pocas veces provoca alteraciones de otros órganos, pero se han descrito casos ocasionales de encefalitis posviral, síndrome de Guillain-Barré, colecistitis, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda secundaria a nefritis intersticial, anemia aplásica o hemolítica, agranulocitosis, púrpura trombocitopénica o pancitopenia. También se han descrito varios casos de artritis, vasculitis y crioglobulinemia[236,255,256]. Algunos pacientes pueden sufrir depresiones y, en ocasiones, la depresión puede ser lo bastante grave como para requerir tratamiento, pero suele ser leve y autolimitada.

La evolución clínica de la hepatitis A suele ser benigna. Aunque en ocasiones se observan casos de enfermedad grave, sobre todo en los pacientes de mayor edad, no se han detectado secuelas a largo plazo en los pacientes que se recuperan. En la epidemia de Shangai de 1988, las complicaciones fueron infrecuentes y en la mayoría de los casos se trató de colestasis[257] (tabla 173-1). Se han documentado adecuadamente fallecimientos por hepatitis A, pero son infrecuentes. En la epidemia de Shangai, que afectó sobre todo a adolescentes y adultos jóvenes, se registraron 47 muertes entre 310.746 casos (0,015%)[257]. Esto concuerda con los datos de vigilancia epidemiológica publicados por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; en 2006, por ejemplo, se identificaron 5 fallecimientos en alrededor de 1.600 casos, lo que indica una tasa de letalidad del 0,3% (tabla 173-2)[152]. En general, las manifestaciones clínicas graves y los pronósticos adversos (p. ej., ingresos, insuficiencia hepática fulminante, muerte) son más frecuentes en los adultos de mayor edad pero también se dan en niños[152,250a,258,259] (v. tabla 173-2).

La complicación más grave de la hepatitis A es la insuficiencia hepática fulminante, definida como la aparición de hepatopatía aguda grave con encefalopatía hepática en una persona previamente sana[260,261]. Los signos de peligro consisten en excitabilidad, irritabilidad, insomnio, confusión y vómitos intensos. Los datos clínicos y de laboratorio de deterioro de la función hepática, sobre todo la prolongación del tiempo de protrombina, se correlacionan con el cuadro anatomopatológico de una destrucción casi completa del parénquima hepático, permaneciendo tan sólo una red de reticulina y los tabiques portales. En ocasiones, se pueden observar pequeños grupos de hepatocitos supervivientes cerca de los tabiques portales, que pueden representar focos de regeneración. Resulta sorprendente que se hayan visto pocos datos de respuesta inflamatoria intensa. La hepatitis A fulminante es un hecho infrecuente en el mundo desarrollado, donde supone el 4,5% de las hepatitis fulminantes en una serie prospectiva de casos estadounidenses[261]. La supervivencia espontánea de la hepatitis A fulminante se da con mayor frecuencia que en las hepatitis fulminantes de otras causas[261].

Diagnóstico de laboratorio

La hepatitis A no puede distinguirse desde el punto de vista clínico de otras formas de hepatitis viral, aunque el diagnóstico puede sospecharse en pacientes con síntomas típicos durante un brote. Las pruebas de función hepática (v. fig. 173-5), sobre todo los niveles séricos de ALT y aspartato-aminotransferasa, son parámetros sensibles de la lesión del parénquima hepático, pero no son específicas de la hepatitis A. En el estudio de Tong y cols.[246], el nivel máximo medio de ALT fue de

TABLA 173-1 Manifestaciones clínicas de 8.647 pacientes hospitalizados en la epidemia de Shanghai de 1988

Síntomas	%	*Manifestaciones clínicas*	%	*Complicaciones*	%
Ictericia	84	Hepatomegalia	87	Colestasis	1,6-5,3
Pérdida de peso	82	Esplenomegalia	9	Hemorragia digestiva alta	0,5-1,2
Malestar general	80	Exantemas	3	Púrpura trombocitopénica	<0,1 (6 casos)
Fiebre	76	Edema leve	2	Síndrome de Guillain-Barré	<0,1 (4 casos)
Náuseas	69	Petequias	2	Aplasia eritrocitaria pura	<0,1 (3 casos)
Vómitos	47	Arritmias cardíacas	0,8	Anemia hemolítica autoinmunitaria	<0,1 (2 casos)
Dolor abdominal	37			Mielitis transversa, neuritis óptica	<0,1 (1 caso de cada una)
Artralgias	6				

Datos resumidos de Yao G. Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in a 1988 Shanghai epidemic. En: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1991:76-78.

TABLA 173-2 Hospitalizaciones y fallecimientos, por edad (en años), en casos notificados de hepatitis A, Estados Unidos, 2006

	<5 años			5-14 años			15-39 años			40-59 años			A partir de 60 años			Todos		
	n	*N*	%	*n*	*N*	%	*n*	*N*	%	*n*	*N*	%	*n*	*N*	%	*n*	*N*	%
Fallecimientos por hepatitis	0	92	0	0	316	0	0	567	0	1	378	0,3	4	259	1,5	5	1.612	0,3
Hospitalizaciones por hepatitis	21	94	22,3	62	319	19,4	188	590	31,9	135	389	34,7	143	273	52,4	549	1.665	33

Incluye todos los casos a los que no les faltan datos relevantes de un total de 3.579 casos notificados de hepatitis A.
De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, National Notifiable Diseases Surveillance System, Atlanta, Georgia.

1.952 mUI/ml y el nivel máximo medio de aspartato-aminotransferasa fue de 1.442 mUI/ml, siendo el máximo valor de ALT de 9.711 mUI/ml, aunque se han llegado a observar valores superiores a 20.000 mUI/ml. Los niveles de ALT se normalizaban en una media de 7,4 semanas (rango, 1-29 semanas). Aunque se detectan niveles elevados de ALT en los pacientes con hepatitis grave, los niveles elevados no se correlacionan necesariamente con un pronóstico adverso. La concentración de fosfatasa alcalina suele encontrarse tan sólo levemente elevada y la persistencia de niveles elevados sugiere una colestasis asociada a la hepatitis[251]. El mayor nivel de bilirrubina detectado en el estudio de Tong y cols. fue de 38 mg/dl, y los niveles máximos de bilirrubina sérica se correlacionan con la edad. La elevación de los niveles de la IgM sérica total, la presencia de una leve linfocitosis y de células mononucleares atípicas ocasionales son hallazgos frecuentes en pacientes con hepatitis A aguda, pero no resultan diagnósticos de la enfermedad[246,262].

El diagnóstico de hepatitis A aguda se confirma casi siempre por la detección de IgM específica en una única muestra de suero de fase aguda[263]. Los anticuerpos IgM específicos frente a la hepatitis A suelen estar presentes en la evaluación inicial y pueden ser detectables en el momento de la elevación inicial de la ALT. La IgM anti-VHA puede detectarse en casi el 100% de los pacientes con hepatitis A aguda en el momento de la primera evaluación clínica, se mantienen positivos en la mayoría durante 3-6 meses y pocas veces se detectan durante dos o más años. Las pruebas falsas positivas se producen sobre todo en personas que no tienen otros signos de infección reciente, lo que sugiere que tienen un valor predictivo bajo cuando se usan para analizar a personas asintomáticas sin exposición conocida reciente al VHA[263a]. Los análisis de detección de anticuerpos totales frente al virus son de escasa utilidad diagnóstica, ya que la IgG perdura durante muchos años y puede estar relacionada con infecciones pasadas. Los anticuerpos frente al VHA contraído de forma natural se dirigen sobre todo frente a los viriones y no reaccionan bien frente a los péptidos individuales que componen la cápside del virión. En el suero de los pacientes convalecientes, se encuentran niveles bajos de anticuerpos frente a proteínas no estructurales que se han utilizado para intentar distinguir la respuesta de anticuerpos frente a la infección natural de la respuesta contra una preparación de virus destruidos[264,265].

Se puede detectar el VHA o antígenos virales en las heces de pacientes entre 1 y 2 semanas antes de que se desarrollen los síntomas, pero esta detección tiene un escaso papel en el diagnóstico clínico rutinario, ya que estas pruebas no se encuentran ampliamente disponibles y la excreción del virus suele ser completa antes de que el paciente solicite ayuda médica[266,267]. Las técnicas diagnósticas basadas en los ácidos nucleicos, sobre todo la PCR u otras pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos, se han utilizado en laboratorios de investigación en los que se precisan pruebas muy sensibles para buscar la presencia del VHA. La PCR ha sido muy útil en el estudio de muestras ambientales[268,269]. En respuesta a varios brotes de hepatitis A asociados con productos plasmáticos de donantes múltiples, la mayoría de los productores de derivados del plasma han instaurado la detección selectiva mediante pruebas de ácidos nucleicos de las reservas de plasma destinados a la elaboración de diversos componentes plasmáticos para el análisis del proceso. Aunque estas pruebas de ácidos nucleicos se comercializan en la actualidad para el análisis del plasma, no se recomienda su uso como prueba diagnóstica en pacientes con hepatitis aguda. La realización de estas pruebas en el contexto diagnóstico no se ha evaluado. La utilización de PCR para identificar al VHA en muestras de heces tampoco se ha validado con fines diagnósticos. Muchas heces contienen inhibidores de la amplificación por PCR, que pueden dar lugar a falsos negativos. Hasta que se hayan llevado a cabo suficientes estudios con pruebas de ácidos nucleicos, la utilización de este tipo de análisis para el diagnóstico no puede recomendarse fuera del contexto de la investigación.

La realización de biopsias hepáticas pocas veces está indicada para establecer el diagnóstico de hepatitis aguda, ya que este procedimiento se asocia a un riesgo pequeño, pero existente, y la anatomía patológica no suele ser diagnóstica. En un estudio llevado a cabo en Japón, en el que la realización de biopsia hepática en las hepatitis era rutinaria, 86 pacientes con hepatitis A establecida por datos serológicos fueron estudiados mediante microscopia óptica para determinar sus características cuantitativas y cualitativas, junto con muestras de biopsia de 78 pacientes con hepatitis B aguda y de 76 pacientes con hepatitis no-A no-B. La hepatitis A se caracterizaba por una inflamación portal más pronunciada que en el caso de la hepatitis no-A no-B, pero tenía unos cambios parenquimatosos menos evidentes, como necrosis focal, proliferación de células de Kupffer, cuerpos acidófilos y balonización. Se solía observar una hepatitis reactiva inespecífica con una leve elevación de las transaminasas séricas en la fase de recuperación de la hepatitis A, que debe diferenciarse de los casos de mayor duración de hepatitis aguda B y C[270,271]. Se puede detectar el antígeno de la hepatitis A y las partículas del VHA en el citoplasma de las células infectadas mediante técnicas de inmunotinción o con microscopia electrónica de cortes ultrafinos[227,272].

Inmunidad

La alta prevalencia de anticuerpos en las personas de mayor edad en países que actualmente presentan una baja incidencia de hepatitis A sugiere que la IgG anti-VHA suele persistir de por vida. No se han detectado casos de segundos ataques de hepatitis A en el campo clínico ni se han podido inducir de forma experimental. En dos series de experimentos con un total de 19 voluntarios, la reinoculación con el VHA 6-9 meses después de la enfermedad inicial no indujo la enfermedad[5,6].

La inmunización pasiva con IG proporciona una protección completa frente a la hepatitis A, lo que sugiere que los anticuerpos séricos por sí solos son suficientes para prevenir la infección. Ha resultado difícil juzgar el efecto de la inmunidad de las mucosas, ya que los anticuerpos IgA en la saliva o las heces o no se detectan o están presentes a niveles muy bajos[273]. La respuesta de anticuerpos frente a la infección por el VHA suele ser brusca y se produce a títulos altos. Suele detectarse tanto IgG como IgM en el momento de la primera expresión de la enfermedad clínica (v. fig. 173-5). En fases tempranas de la enfermedad, se pueden detectar también anticuerpos neutralizantes mediante ensayos in vitro con cultivos tisulares. Como el VHA no suele ser citopático, se diseñó una prueba de reducción de radioinmunofocos, que es equivalente a las pruebas de reducción de placas[274]. Se demostró que esta prueba altamente sensible tenía una estrecha correlación, aunque es unas 100 veces más sensible que el radioinmunoanálisis de anticuerpos totales. Con este análisis, tanto la IgG como la IgM han demostrado poseer actividad neutralizante. También se ha demostrado que los pacientes en fase de convalecencia de una hepatitis A pueden presentar títulos muy elevados de anticuerpos neutralizantes in vitro. No es infrecuente detectar neutralización a diluciones séricas de 1:100.000-1:500.000 o más.

El papel de los linfocitos T en la protección frente a la infección por el VHA no se ha aclarado por completo. Es indudable que se producen respuestas mediadas por linfocitos T y los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(y posiblemente los linfocitos citolíticos naturales) tienen un papel destacado en la patogenia[275-277].

Prevención

El método más eficaz para controlar la hepatitis A y otras infecciones entéricas consiste en mejorar las medidas higiénicas y sanitarias, sobre todo el suministro de agua potable. Es fundamental seguir unas buenas prácticas higiénicas, con especial énfasis en el lavado de manos, y es esencial la restricción de las actividades laborales a las personas enfermas en las industrias de elaboración de alimentos. Se han descrito casos de infección nosocomial, pero no son frecuentes, y el contagio suele producirse a partir de un paciente que no es sospechoso de padecer una hepatitis A[278,279]. Por ello, los pacientes ingresados tan sólo precisan aislamiento entérico (v. cap. 300). No se requieren habitaciones individuales, batas ni mascarillas, a menos que el paciente sea incontinente. Se deben utilizar guantes cuando se manipule cualquier material potencialmente contaminado por heces. Debe hacerse hincapié en el lavado frecuente de manos, tanto si se usan guantes como si no. El personal hospitalario no suele tener una mayor prevalencia de anticuerpos frente al VHA en comparación con controles seleccionados apropiadamente. Sin embargo, se han descrito varios brotes de hepatitis A en servicios de neonatología de hospitales, con contagios al personal[99,122,279].

Se debe advertir a quienes viajen a países en vías de desarrollo que sólo deben comer alimentos cocinados adecuadamente y que deben tener cuidado con las verduras crudas y con el marisco. Incluso en la era de las vacunas, la máxima «hiérvelo, cocínalo, pélalo u olvídalo» para prevenir la diarrea del viajero también puede aplicarse a la profilaxis de la hepatitis A.

Las mejoras de los sistemas sanitarios, aunque son posibles desde el punto de vista tecnológico, pueden no resultar prácticas en gran parte del mundo. En las zonas más desarrolladas, el deterioro brusco de las condiciones de vida debido a guerras o a la inestabilidad política o económica puede degradar con rapidez los sistemas sanitarios. En el mundo desarrollado, la hepatitis A continúa siendo un riesgo asociado a viajes. Por tanto, se han realizado esfuerzos considerables en el desarrollo de vacunas contra la hepatitis A.

INMUNIZACIÓN PASIVA

Antes de la aprobación de las vacunas contra la hepatitis A, el pilar fundamental de la inmunoprofilaxis contra esta afección había sido la inmunización pasiva con IG de donantes múltiples, denominada en el pasado gammaglobulina o globulina sérica inmune. La IG se ha mostrado útil en la prevención de la hepatitis A en viajeros, voluntarios de misiones de paz y militares, e incluso para la profilaxis postexposición (PEP) en los brotes familiares o con una fuente común. Sin embargo, la IGA nunca ha resultado útil para modificar la epidemiología de la hepatitis en comunidades de alto riesgo, debido a la naturaleza transitoria de la protección, las tasas de cobertura y, quizá, la falta de inmunidad de grupo.

La IG se elabora mediante la precipitación con etanol frío a partir de grandes reservas de plasma recogido de decenas de miles de donantes[280]. En la actualidad, las unidades individuales de plasma utilizadas para dar lugar a estas reservas se analizan para detectar selectivamente el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana mediante pruebas serológicas adecuadas y otros análisis. Los minicombinados de plasma se analizan mediante pruebas de ácidos nucleicos para detectar la presencia de virus de la hepatitis C y del virus de la inmunodeficiencia humana. Además, el propio producto se somete al menos a una fase de inactivación viral específica en su proceso de fabricación. Como la prevalencia de anticuerpos frente al VHA en la población se está reduciendo, han surgido temores porque los niveles de anticuerpos frente al VHA en preparaciones de IG puedan caer por debajo de los niveles de eficacia. Aunque no existen normas acerca de los niveles de anticuerpos anti-VHA para las preparaciones de IG en Estados Unidos (incluso pese a que la profilaxis frente a la hepatitis A es el principal uso de este producto), los niveles de anti-VHA siguen siendo adecuados en la actualidad para brindar protección como se ha indicado[281]. Como último recurso, podría considerarse la elaboración de IG a partir de donantes seropositivos seleccionados para desarrollar una globulina hiperinmune para la prevención de la hepatitis A análoga a otras globulinas hiperinmunes específicas frente a otros agentes[282].

La eficacia de la IG se demostró por primera vez en un brote que se produjo en un campamento veraniego en 1944 y se ha confirmado en muchas ocasiones desde entonces[283,284]. Diversos estudios han demostrado la eficacia de la IG en ámbitos de preexposición, como viajeros, militares[285] y voluntarios de misiones de paz[286]. La tasa de infección por el VHA en voluntarios de misiones de paz disminuyó de 1,6-2,1 casos por 100 por año antes de administrar de forma obligatoria IG cada 4 meses hasta 0,1-0,3 casos por 100 por año tras la aplicación de un programa obligatorio[286]. Cuando se administra antes de la exposición o en las 2 semanas posteriores, la eficacia de la IG es superior al 85% en la prevención de la hepatitis A[283,287,288]. Si la IG previene por completo la infección o da lugar a infecciones asintomáticas y al desarrollo de anti-VHA persistente (inmunidad pasiva-activa) se relaciona probablemente con el tiempo transcurrido entre la exposición y la administración de IG[283,289].

Con la aprobación de la vacuna inactivada de la hepatitis A, el uso de IG en la profilaxis pre y postexposición se ha hecho más limitado, pero sigue estando indicada para algunas situaciones. Para la profilaxis postexposición, aunque la vacuna de hepatitis A se recomienda en la mayoría de las circunstancias, la IG se debe usar para proteger a los niños menores de 12 meses, personas inmunodeprimidas, o personas en quienes la vacuna esté contraindicada; también es preferible para personas mayores de 40 años (tabla 173-3)[290]. Asimismo, para la profilaxis preexposición como la necesaria para viajar a áreas endémicas, debe usarse la IG en lugar de la vacuna en las personas menores de 12 meses de edad o que tengan contraindicaciones para la vacuna; también se recomienda el uso de IG además de la vacuna en viajeros mayores o inmunodeprimidos que partan en 2 semanas o en menos tiempo[290].

La dosis habitual de IG es una sola inyección intramuscular de 0,02 o 0,06 ml/kg. La dosis más baja es la adecuada para proporcionar una protección de hasta 3 meses y la dosis más alta es eficaz hasta durante cinco meses[281]. La readministración cada 5 meses es necesaria para exposiciones prolongadas, y es probable que la vacuna de hepatitis A, si no está contraindicada, sea una mejor opción en estos casos. Las preparaciones intramusculares de IG no deben administrarse nunca por vía intravenosa, mientras que las preparaciones intravenosas de IG no están destinadas a la prevención de la hepatitis A y se formulan con una concentración menor de globulina.

La IG no interfiere con la respuesta inmunitaria a las vacunas orales de poliovirus o fiebre amarilla, ni en general con las vacunas inactivadas. Sin embargo, la IG puede interferir con la respuesta inmunitaria a algunas vacunas de virus vivos atenuados (p. ej., sarampión, parotiditis, rubéola, varicela) (v. cap. 320). La administración de la vacuna de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela debe posponerse al menos

TABLA 173-3 Recomendaciones para profilaxis postexposición contra la hepatitis A

*Grupo**	*Profilaxis recomendada*†
Personas de 12 meses-40 años	Vacuna de hepatitis A de antígeno único, con la dosis adecuada a la edad
Personas >40 años	Se prefiere IG 0,02 ml/kg; se puede usar la vacuna si no se dispone de IG
Niños <12 meses	IG 0,02 ml/kg‡
Personas inmunodeprimidas, con hepatopatías crónicas, y para las que la vacuna está contraindicada	IG 0,02 ml/kg‡

*Personas recientemente expuestas al VHA que no han recibido previamente vacuna de la hepatitis A.

†La profilaxis postexposición debe administrarse lo antes posible después de la exposición. No se ha establecido la eficacia de la inmunoglobulina o de la vacuna si se administra más de 2 semanas después de la exposición.

‡En caso de exposición en curso, las personas en quienes esté recomendada la inmunoglobulina deben recibir 0,06 ml/kg, repetida cada 5 meses durante la exposición.

IG, inmunoglobulina.

3 meses tras la administración de IG. La IG no debe administrarse antes de 2 semanas tras la administración de la vacuna de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela, a no ser que los beneficios de la administración de IG sean mayores que los de la vacunacion[291].

Los efectos adversos graves por IG son infrecuentes. Debido a que se han descrito casos de anafilaxia tras la administración repetida a personas con deficiencia de IgA, estas personas no deben recibir IG[292]. El embarazo o la lactancia no son contraindicación para la administración de IG. En los lactantes y mujeres embarazadas, es preferible una preparación que no lleve timerosal.

INMUNIZACIÓN ACTIVA

La inmunización activa con vacunas frente a la hepatitis A se ha desarrollado siguiendo líneas clásicas similares a las usadas en el caso de las vacunas de la polio. A semejanza de los poliovirus, el avance decisivo inicial provino con el cultivo in vitro del VHA en líneas celulares adecuadas para la producción de vacunas[14]. Las vacunas de virus completos producidas en cultivos celulares e inactivadas con formol están autorizadas actualmente en casi todo el mundo.

Se han aprobado dos vacunas de virus inactivados contra el VHA para su uso en Estados Unidos y la mayor parte del mundo. Otras dos vacunas de virus inactivados contra la hepatitis A están disponibles en Europa y otras partes del mundo[293,294]. Las dos vacunas autorizadas en EE.UU. se producen a partir de cepas de virus muy adaptadas a cultivos celulares que también han demostrado estar muy atenuadas en seres humanos, lo que les confiere un elevado grado de seguridad[295]. Se han determinado las secuencias completas de nucleótidos de las variantes natural y vacunal de la cepa HM175[292]. Se ha elaborado un clon de ADNc infeccioso de longitud completa[38] y las mutaciones responsables de la adaptación a los cultivos celulares y de su atenuación se han determinado mediante la construcción de virus quiméricos[76,296]. Se observó que las sustituciones y deleciones en la región 5′ no codificante y que las sustituciones en las regiones codificantes 2B/2C son fundamentales para la adaptación a los cultivos celulares y para la atenuación de la virulencia. Sin embargo, las mutaciones a lo largo del genoma contribuyen a mejorar la replicación in vitro[74].

Ambas vacunas aprobadas en EE.UU., Havrix (GlaxoSmithKline Biologicals) y Vaqta (Merck&Co.), se han obtenido en cultivos en células MRC-5 y se han purificado, inactivado con formol y se formulan con alumbre como adyuvante. Ambas están aprobadas en una serie de dos dosis, de modo que la segunda dosis se administra 6-8 meses tras la primera.

Los ensayos clínicos indican que las vacunas inactivadas de la hepatitis A son seguras, muy inmunógenas y eficaces[51,52,293,297]. En un estudio, 1.037 niños sanos seronegativos de 2 a 16 años de edad en una comunidad que experimentaba brotes anuales de hepatitis A recibieron una única dosis de vacuna inactivada con formol (n = 519) o placebo (n = 518). No se produjo ningún caso de hepatitis en el grupo de los vacunados, excepto unos pocos que aparecieron en las 3 semanas siguientes a la vacunación. Estos casos correspondían a pacientes que ya estaban incubando la infección en el momento de la vacunación. En un período de 21-103 días, se observaron 34 casos de hepatitis A, todos ellos en el grupo del placebo, lo que indica una eficacia protectora del 100% de la vacuna en ese período de observación[297,298]. La vacunación infantil a los 2 años de edad ha continuado en esta comunidad desde que se llevó a cabo el ensayo clínico original. A pesar de la reintroducción del VHA a partir de personas no vacunadas que se unen a la comunidad, no se han producido nuevos brotes en un período de 9 años. En una gran ensayo clínico de campo con una vacuna inactivada en el que participaron más de 40.000 niños en Tailandia, se encontró que la vacuna tenía una eficacia de al menos el 80% en comparación con el placebo sin que se produjeran reacciones adversas graves[52].

Aunque el nivel absoluto de anticuerpos requerido para proteger contra la infección no se ha establecido de forma rigurosa, se acepta, a partir de comparaciones con los niveles de anticuerpos protectores asociados a la inmunización pasiva con IG, que las concentraciones de anticuerpos de 10-20 mUI/ml (dependiendo del análisis utilizado) son protectores[51,299,300]. Todas las vacunas de virus inactivados contra la hepatitis A aprobadas han demostrado ser muy inmunógenas con rapidez. Inducen seroconversiones a niveles protectores de anticuerpos en tan sólo 2 semanas tras la dosis inicial[301,302]. El nivel de anticuerpos tras la vacunación varía con la dosis y el esquema temporal de la vacunación. Sin embargo, tras la administración de una dosis única de vacuna, los títulos de anticuerpos son más elevados que los títulos producidos por niveles protectores conocidos de IG, pero suelen ser menores que los títulos medidos tras la infección natural[303-305]. La calidad de las respuestas de anticuerpos tras la vacunación también se ha estudiado comparando los anticuerpos detectados mediante radioinmunoanálisis, radioinmunoprecipitación y neutralización in vitro en sueros de personas inmunizadas pasivamente mediante IG y en personas inmunizadas mediante la vacuna. Tras normalizar los anticuerpos entre ambos grupos mediante radioinmunoanálisis, los receptores de IG presentaban títulos de neutralización más elevados, pero títulos de radioinmunoprecipitación inapreciables en comparación con el grupo que fue vacunado[305]. Sin embargo, se ha mostrado también que las IG elaboradas a partir del suero de personas vacunadas podían proteger a un chimpancé frente a la exposición al VHA cuando el título de anticuerpos conseguido mediante inmunización pasiva en el chimpancé era similar al observado en humanos que reciben profilaxis con IG[306]. Se debe entender también que no existe una correlación directa entre los análisis de neutralización in vitro y la seroprotección. Con independencia de los resultados de los niveles de anticuerpos tras la vacunación, los ensayos clínicos han demostrado que la vacuna es muy eficaz al mes de la administración de la primera dosis.

Ciertos factores pueden reducir la respuesta a la vacuna. Sólo alrededor del 75% de las personas positivas para el virus de la inmunodeficiencia humana que se vacunaron desarrollaron niveles protectores de anticuerpos, y los que respondieron presentaban menores títulos de anticuerpos que las personas vacunadas sin VIH[307]. Las concentraciones finales de anticuerpos conseguidas en pacientes con hepatopatía crónica eran también menores que en personas sanas, pero las tasas de seroprotección eran aproximadamente las mismas. La pauta recomendada de forma habitual de una dosis única seguida de una dosis de recuerdo 6-18 meses después produce niveles muy elevados de anticuerpos, muy por encima de los que se consiguen tras la inmunización pasiva con IG que se sabe que son eficaces. Tras la serie completa, se estima que los niveles protectores de anticuerpos persisten durante al menos 20 años[308]. Como el período de incubación medio de la hepatitis A es de 28-30 días y las respuestas anamnésicas observadas tras la segunda dosis son rápidas e intensas, se ha sugerido que las personas vacunadas que seroconvierten estarían protegidas incluso si sus niveles de anticuerpos caen por debajo de los niveles de protección[51]. Deben llevarse a cabo estudios de seguimiento a largo plazo para poder confirmar esta hipótesis.

También se han probado vacunas con virus vivos atenuados basadas en las cepas CR326 y HM175 en primates y, en un menor grado, en seres humanos. Se ha utilizado la cepa H2 en ensayos clínicos extensos en China[26,309-312]. Tanto la cepa CR326 como la HM175 se han evaluado como candidatas para elaborar vacunas con virus vivos y se ha observado que están muy atenuadas en seres humanos[310,313]. En el caso de ambas cepas, se requiere una dosis de inoculación 10^6 veces mayor que las dosis infectivas en cultivos titulares para inducir una respuesta de anticuerpos en voluntarios. Incluso en dosis elevadas en voluntarios, no fue posible probar que los virus vacunales se replicaran, ya que nunca se han podido aislar estos virus vacunales de los voluntarios y la única prueba de su replicación era la seroconversión, que podía haber sido inducida por la masa antigénica contenida en el inóculo más que por nuevos antígenos producidos por replicación. Puede ser difícil desarrollar una vacuna viva que posea una inmunogenicidad y atenuación adecuadas, ya que las propiedades de replicación y la patogenia podrían estar estrechamente relacionadas[314-316].

Recomendaciones para la prevención

PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

Durante décadas, la IG se ha recomendado para la profilaxis postexposición (PEP) con el fin de prevenir la infección después de exposición conocida al VHA. Sin embargo, con los datos recientes que indican una eficacia postexposición equivalente de la IG y la vacuna en la prevención de la hepatitis A sintomática en personas sanas de 40 años

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

o más jovenes[317] y las ventajas relativas de salud pública de la vacuna en comparación con IG (como la inducción de inmunidad activa, protección más prolongada, mayor facilidad de administración y mayores aceptación y disponibilidad), las vacunas de hepatitis A se recomiendan en la actualidad en la mayoría de las circunstancias para la profilaxis postexposición (tabla 173-3)[290]. Cuando se utiliza sólo la vacuna de hepatitis A para la PEP, se debe utilizar la vacuna de un solo antígeno; no existen datos sobre la eficacia de la vacuna combinada para la profilaxis tras la exposición al VHA, y la concentración de antígeno del VHA en la vacuna combinada disponible en la actualidad es la mitad de la incluida en la vacuna de un solo antígeno disponible del mismo fabricante. Todavía se debe utilizar IG para la PEP en determinados casos. La IG (0,02 ml/kg) debe emplearse para los niños menores de 12 meses, personas inmunodeprimidas, pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática crónica y personas para quienes la vacuna está contraindicada. Además, la IG se prefiere en las personas mayores de 40 años, aunque la vacuna se puede utilizar si no se dispone de IG. Para la PEP, la dosis habitual de IG es de una sola inyección intramuscular de 0,02 ml/kg (v. tabla 173-3).

La PEP con vacuna o IG como se ha descrito antes se recomienda para la prevención de la hepatitis A tras la exposición en ciertas circunstancias[151,290]. Los contactos domiciliarios y sexuales de los pacientes con hepatitis A deben recibir una PEP adecuada lo antes posible. Los contactos casuales, como los compañeros de clase o los colegas de trabajo que no hayan presentado un contacto físico estrecho no suelen requerir PEP. La utilización agresiva de PEP está indicada para controlar los brotes de hepatitis A en guarderías cuando un niño o empleado es diagnosticado de hepatitis A[151,160,290]. Los brotes en otros contextos (p. ej., hospitales o instituciones para personas discapacitadas) son infrecuentes. Cuando se identifica un manipulador de alimentos con hepatitis A, se debe administrar PEP a los otros manipuladores de alimentos que trabajan en el establecimiento y se puede considerar en el caso de los clientes si se dan otras circunstancias[105,107,151,290]. Una vez que se identifican casos asociados con un establecimiento de alimentación, suele ser demasiado tarde para administrar PEP a sus clientes, debido a que el período postexposición de 2 semanas en el que la IG o la vacuna resulta eficaz ya habrá pasado.

PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN

La vacuna inactivada de la hepatitis A está indicada para la protección preexposición de las personas susceptibles a partir de los 12 meses de edad, las personas con mayor riesgo de hepatitis A y para cualquiera que desee obtener inmunidad (tablas 173-4 y 173-5). La IG debe usarse en niños menores de 12 meses de edad u otras personas que no puedan o no quieran vacunarse contra la hepatitis A, pero que requieren protección contra la infección.

Se puede considerar la posibilidad de realizar pruebas serológicas antes de la vacunación para reducir costes al no vacunar a las personas con inmunidad previa, como los adolescentes mayores y adultos de determinados grupos de población con elevada prevalencia de infección (p. ej., personas nacidas en zonas de elevada endemicidad de hepatitis A), pero se debe tener en cuenta el coste de las pruebas, el coste de las vacunas y la posibilidad de que la persona vuelva para ser vacunada[318]. La vacunación de personas inmunes no es perjudicial. No está indicado realizar pruebas tras la vacunación debido a la elevada tasa de respuesta a la vacuna. Además, no todos los análisis comerciales disponibles pueden detectar las bajas concentraciones de anti-VHA generadas por la inmunización.

ESTRATEGIAS DE CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Vacunación infantil rutinaria

Poco después de que se dispusiera de vacunas frente a la hepatitis A en Estados Unidos, se concluyó que una estrategia de vacunación infantil rutinaria generalizada ofrecía la posibilidad de conseguir una reducción sustancial de la incidencia global de hepatitis A al evitar la infección de personas de grupos de edad responsables de al menos una tercera parte de los casos y al eliminar una fuente destacada de infección para el resto. Sin embargo, las vacunas frente a la hepatitis A no pudieron incorporarse con facilidad a los calendarios infantiles de vacunación, ya que no estaban aprobadas para su uso en niños menores de 2 años de edad. Para superar estas barreras logísticas a la utilización generalizada de las vacunas de la hepatitis A en los niños, se desarrolló una nueva estrategia vacunal, basada en las características propias de la epidemiología de la hepatitis A y en la experiencia acumulada a través de estudios de viabilidad y otras investigaciones que implicaban la aplicación creciente de la vacunación rutinaria frente a la hepatitis A en la infancia.

Las primeras recomendaciones para el empleo de la vacuna de la hepatitis A fueron emitidas por el Advisory Committee on Immunization Practices del Public Health Service estadounidense, la American Academy of Pediatrics y otros grupos en 1996, siendo

TABLA 173-4 Recomendaciones para inmunoprofilaxis preexposición contra la hepatitis A

Edad	*Duración de la exposición*	*Profilaxis recomendada*
<12 meses	Corta (<3meses)	IG 0,02 ml/kg
<12 meses	3-5 meses	IG 0,06 ml/kg
<12 meses	>5 meses	IG 0,06 ml/kg repetida cada 5 meses
Personas sanas 1-40 años	Corta o larga	Vacuna de la hepatitis A
Personas sanas >40 años	Corta o larga	Vacuna de la hepatitis A; se puede añadir IG (0,02 ml/kg) si se espera que la exposición sea en ≤2 semanas
Personas inmunodeprimidas y personas con hepatopatías crónicas u otras afecciones médicas crónicas	Corta o larga	Vacuna de la hepatitis A; añadir IG (0,02 ml/kg) si se espera que la exposición sea en ≤2 semanas
Personas para las que la vacuna está contraindicada o que se niegan a vacunarse	Dependiendo de la duración esperada de exposición, sustituir IG como se describe antes para niños <12 meses	

IG, inmunoglobulina.

TABLA 173-5 Recomendaciones para el uso rutinario de la vacuna de la hepatitis A como profilaxis preexposición

Grupo	*Comentarios*
Niños	La vacuna debe administrarse a todos los niños a la edad de 1 año (12-13 meses)*. También se debe suministrar a niños de 2-18 años†
Viajeros internacionales‡	Puede darse IG además de o en vez de la vacuna; los niños menores de 12 meses deben recibir IG (v. tabla 173-4)
Varones que tienen relaciones homosexuales	Incluye adolescentes
Consumidores de drogas ilegales	Incluye adolescentes
Personas con hepatopatías crónicas	Riesgo mayor de hepatitis A fulminante al infectarse con VHA
Personan que reciben concentrados de factores de la coagulación	
Personas que trabajan con VHA en laboratorios de investigación	

VHA, vacuna de hepatitis A.

De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55(RR-7):1-23.

*La vacuna no está autorizada para niños menores de 12 meses.

†Se recomienda a los estados y comunidades con programas ya existentes de vacunación para niños de 2-18 años que los mantengan. Puede que se precise la actualización de la vacunación para este grupo de edad en otros lugares cuando se produzcan brotes activos entre niños.

‡Las personas que viajen a Canadá, Europa occidental, Japón, Australia o Nueva Zelanda no tienen un mayor riesgo que en Estados Unidos.

revisadas en 1999 y de nuevo en 2006 (tabla 173-6)[148,149,151,319]. Las recomendaciones iniciales, publicadas en 1996 poco después de que se dispusiera de vacunas en Estados Unidos, aconsejaban la vacunación rutinaria de los niños que viven en comunidades con las tasas más altas de hepatitis A (p. ej., comunidades de nativos americanos y de nativos de Alaska)[148]. Aunque la aplicación de estas recomendaciones es aparentemente eficaz a la hora de reducir las tasas de enfermedad en comunidades englobadas por las recomendaciones de 1996, tuvo un escaso impacto sobre la incidencia global nacional de la enfermedad, ya que sólo una pequeña parte de los casos notificados a nivel nacional se producían en personas pertenecientes a estas comunidades. En 1999, la recomendación de llevar a cabo la vacunación rutinaria en niños se extendió para incluir a aquellos que viven en estados, condados y comunidades con tasas constantemente elevadas de hepatitis A[149], con una incidencia media notificada de más de 10 casos por cada 100.000 habitantes entre 1987-1997. La incidencia de hepatitis A mostró un descenso abrupto en los estados incluidos en las recomendaciones de vacunación rutinaria de niños y, comenzando en el año 2001, las tasas fueron similares para todas las regiones, de modo que la mayor parte de los casos se produjeron en estados con tasas históricas bajas y donde la vacunación infantil no se había implantado ampliamente[319a]. En 2006, después que las vacunas fueran aprobadas para niños a partir de 12 meses de edad para extender los beneficios de la vacunación al resto del país y reducir aún más la trasmisión del VHA, las recomendaciones para la vacunación rutinarias fueron ampliadas a toda la nación con el fin de incluir a los niños de 12-23 meses de edad[151].

Vacunación de personas con un mayor riesgo de infección por hepatitis A o de consecuencias graves

La vacuna de la hepatitis A también está indicada en los grupos siguientes que tienen un mayor riesgo de infección por VHA o de graves consecuencias en caso de infección (v. tabla 173-5)[151].

Varones que tienen relaciones homosexuales. Los varones adolescentes y adultos que mantienen relaciones homosexuales deben ser vacunados, con independencia del nivel de actividad sexual que refieran[151]. No son necesarias pruebas serológicas previas a la vacunación en adolescentes y adultos jóvenes, pero pueden plantearse en adultos mayores.

Consumidores de drogas ilegales. Se recomienda la vacunación de los consumidores de drogas ilegales inyectadas o no. Se puede considerar la realización de pruebas previas a la vacunación en los adultos; la necesidad puede depender de las características específicas de la población de consumidores de drogas, incluidos la duración y el tipo de drogas consumidas[173,174,320].

Viajeros internacionales. Las personas susceptibles que viajan o trabajan en países en los que la hepatitis A es endémica deben vacunarse o recibir IG antes de su partida. Se prefiere la vacunación frente a la hepatitis A, sobre todo en las personas que pretenden realizar viajes frecuentes o que van a vivir en una zona endémica. La primera dosis debe administrase en cuanto se decida realizar el viaje. Para la mayoría de las personas sanas de 1-40 años, una dosis de vacuna de antígeno único de hepatitis A administrada en cualquier momento antes de la partida puede conferir una protección adecuada. Los adultos mayores, las personas inmunodeprimidas y aquellas con hepatopatías crónicas u otras afecciones médicas crónicas que planean viajar a áreas endémicas en 2 semanas o menos deben recibir la dosis inicial de la vacuna y simultáneamente se les puede administrar IG (0,02 ml/kg) inyectada en un sitio anatómico distinto (v. tabla 173-4). Para lograr una protección de larga duración se debe completar la serie de vacunas de acuerdo con el calendario aprobado. Se debe considerar la realización de pruebas serológicas previas a la vacunación en los viajeros de mayor edad o en los más jóvenes nacidos en un país en el que la hepatitis A sea endémica. Se debería administrar IG a viajeros menores de 1 año de edad, porque la vacuna de la hepatitis A no está aprobada para niños de este grupo de edad para prevenir los casos graves infrecuentes que ocurren y evitar la trasmisión a otras personas a la vuelta del viaje[151,290]. También hay que usar IG en la profilaxis preexposición de viajeros alérgicos a la vacuna o a sus componentes.

TABLA 173-6 Dosis recomendadas y calendario para las vacunas inactivadas de hepatitis A

Edad (años)	*Vacuna*	*Dosis*	*Volumen (ml)*	*N.° de dosis*	*Edad (meses)**
1-18	Havrix	720 ELU[†]	0,5	2	0, 6-12
	VAQTA	25 U	0,5	2	0, 6-18
≥19	Havrix	1.440 ELU	1	2	0, 6-12
	VAQTA	50 U	1	2	0, 6-18
≥12	AVAXIM[‡]	160 unidades de antígeno	0,5	2	0, 6-12
1-15	AVAXIM[‡]	80 unidades de antígeno	0,5	2	0, 6-12
≥1	EPAXAL[‡]	24 UI	0,5	2	0, 6-12

*o meses representa el tiempo de la primera dosis; los números siguientes representan los meses después de la dosis inicial.
[†]Unidades de inmunoabsorción ligada a enzimas.
[‡]No autorizada en Estados Unidos. La autorización varía en los distintos países para las edades, dosis y calendarios.

Receptores habituales de transfusiones sanguíneas o de productos derivados del plasma. El riesgo de hepatitis A derivado de las transfusiones sanguíneas o de derivados del plasma es extremadamente bajo, pero se ha descrito en ambos casos[37,96]. Los pacientes que reciben estos productos deberían ser inmunizados con regularidad frente a las enfermedades transmitidas por vía hematógena con las vacunas disponibles. Muchos receptores de factor VIII, por ejemplo, han resultado infectados por el virus de la hepatitis C o incluso por el virus de la hepatitis B y no deberían sufrir más infecciones hepáticas. En la actualidad, estos productos son sometidos a un proceso de inactivación viral basado a menudo en disolventes o calor. Como el VHA es resistente a los disolventes orgánicos y relativamente resistente al calor, la aparición de casos de hepatitis A asociados con el factor VIII ha hecho que los fabricantes comiencen a desarrollar nuevos métodos que permitirían eliminar el VHA infeccioso de sus productos. No obstante, se recomienda la vacunación contra la hepatitis A en las personas con trastornos de los factores de la coagulación.

Personas con hepatopatías crónicas. Aunque los pacientes con hepatopatía crónica no tienen un riesgo mayor de hepatitis A, la hepatitis A aguda en estos pacientes puede tener consecuencias muy graves o mortales[321]. Por tanto, se recomienda que todas estas personas, con independencia de la causa de su hepatopatía, sean vacunadas frente a la hepatitis A.

Otros grupos y situaciones. Las personas que trabajan con el VHA en centros de investigación deberían ser vacunadas[151].

Vacunación contra la hepatitis A durante los brotes

La frecuencia de grandes brotes comunitarios ha disminuido considerablemente desde que se ha instaurado la inmunización rutinaria de niños y la vacunación infantil continua debe reducir aún más su aparición. Debido a las dificultades logísticas, la vacunación acelerada como medida adicional para controlar los brotes debe llevarse a cabo con precaución[151]. Es probable que lo mejor sea dirigir los esfuerzos hacia la vacunación infantil rutinaria y sostenida para mantener altos niveles de inmunidad y prevenir futuras epidemias.

La frecuencia de los brotes de hepatitis A en las guarderías se ha reducido también en años recientes y debería continuar disminuyendo con la amplia vacunación infantil actual. Hay poca experiencia con la utilización de la vacuna para controlar los brotes cuando éstos se producen. Cuando se detectan brotes, la utilización agresiva de la PEP para personas previamente no vacunadas resulta eficaz para limitar los contagios[158]. Los niños que acuden a guarderías pueden suponer una población diana de fácil acceso para llevar a cabo programas rutinarios de vacunación continua.

La frecuencia de los brotes en hospitales, instituciones y colegios no es lo bastante elevada como para requerir la vacunación rutinaria de las personas en estos contextos y no se dispone de datos sobre el uso de la vacuna para controlar los brotes en dichas situaciones. Aunque las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

personas que trabajan como manipuladores de alimentos no tienen un mayor riesgo de hepatitis A debido a su ocupación, pueden contagiar el VHA a otras personas cuando contraen la hepatitis A[199]. Para reducir la frecuencia de las evaluaciones de los manipuladores de alimentos con hepatitis A y la necesidad de PEP de los clientes, los funcionarios de salud pública en algunos lugares han instaurado medidas para promover la vacunación frente a la hepatitis A de los manipuladores de alimentos[323]. Sin embargo, como el contagio a partir de manipuladores de alimentos infectados supone una pequeña proporción de los casos a nivel nacional, no es probable que la vacunación de este grupo de personas afecte a la incidencia global de la enfermedad y no se ha demostrado su rentabilidad[324].

Estrategias para el futuro

En la actualidad, la vacunación frente a la hepatitis A no suele estar indicada en países en vías de desarrollo, sobre todo en aquellos con las mayores tasas de endemicidad en los que la infección en la primera infancia es prácticamente universal y la enfermedad es infrecuente. Aunque se pueden diseñar estrategias de vacunación dirigidas a zonas situadas en los países de endemicidad intermedia o de transición en los que es probable que una parte considerable de los adultos sean susceptibles, como las zonas urbanas con buenas condiciones sanitarias y de agua potable, la rentabilidad económica de la vacunación en comparación con otras prioridades fundamentales de salud pública no se ha evaluado. Sin embargo, la carga global de enfermedad asociada a la hepatitis A aumentará en los años venideros, sobre todo en estas zonas, ya que una mayor proporción de la población sigue siendo susceptible a la infección por el VHA en la adolescencia y edad adulta, debido a las continuas mejoras en los estándares de las condiciones de vida, sanitarias e higiénicas[99]. Si se dispusiera de la vacuna a un coste más bajo y se demostrara la rentabilidad económica de la vacunación, en algunos países en los que se ha desarrollado una proporción significativa de población adolescente y adulta susceptible podría resultar útil incluir la hepatitis A en sus programas de vacunación.

En Estados Unidos, la vacunación de cohortes sucesivas de niños podría dar lugar finalmente a una reducción sostenida de la incidencia de la enfermedad a nivel nacional, brindando la oportunidad de eliminar el contagio del VHA. Este virus se ha considerado un objetivo de erradicación, pero los organismos internacionales no han emitido estas recomendaciones, sobre todo por motivos económicos y de viabilidad[325]. Hoy en día, la mejor forma de controlar la enfermedad es mejorar las condiciones de vida en los países en vías de desarrollo y mediante la aplicación inteligente de la vacuna en otras zonas.

Tratamiento general y farmacológico

No se dispone de un tratamiento específico frente a la hepatitis A, por lo que las medidas terapéuticas son de soporte. En los casos infrecuentes de hepatitis fulminante, la identificación de los pacientes que precisan un trasplante hepático es difícil, ya que hasta el 60% de los pacientes, sobre todo los niños, con insuficiencia hepática fulminante por hepatitis A sobreviven[261,314]. El trasplante se utiliza en el tratamiento de pacientes seleccionados de forma rigurosa que tienen mal pronóstico sólo con tratamiento médico. Se describen tasas de supervivencia de hasta el 80%, aunque se han descrito casos de reinfección[315,326].

En la mayoría de los pacientes con hepatitis A, no está indicado su ingreso hospitalario, siempre que los pacientes tengan acceso a unos cuidados médicos adecuados. Si ingresan en el hospital, los pacientes con incontinencia fecal, aquellos con diarrea y los niños pequeños deben disponer de una habitación y baño independientes. Parece que se ha sobreestimado la necesidad de reposo en cama, ya que no se ha aportado ninguna prueba objetiva de que esta medida o la restricción de la actividad física afecte al pronóstico de la enfermedad. Las restricciones dietéticas, incluida la prohibición de la ingestión hasta de pequeñas cantidades de alcohol, también parecen tener poco impacto sobre el pronóstico. No obstante, la recomendación de la abstinencia alcohólica se ha convertido en habitual, debido a que el alcohol se ha relacionado con recidivas de la ictericia[316]. Con independencia de cuál sea la forma de presentación clínica de un determinado caso de hepatitis A, se debe reconocer que todos los casos, excepto las situaciones infrecuentes de hepatitis A fulminante, se resuelven sin ninguna secuela crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zuckerman AJ. The history of viral hepatitis from antiquity to the present. In: Deinhardt F, Deinhardt J, editors. *Viral Hepatitis: Laboratory and Clinical Science*. New York: Marcel Dekker; 1983:3-32.
2. Virchow R. Ueber das Vorkommen und den Nachweis des Hepatogenen Insbesondere des Katarrhalischen Icterus. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1865;**32**:117.
3. McDonald S. Acute yellow atrophy of the liver. *Edinb Med J* 1907;**1**:83.
4. Cockayne EA. Catarrhal jaundice, sporadic and epidemic, and its relation to acute yellow atrophy of the liver. *Q J Med* 1912;**6**:1-29.
5. Havens WP Jr. Immunity in experimentally induced infectious hepatitis. *J Exp Med* 1946;**84**:403.
6. Neefe JR, Gellis SS, Stokes J Jr. Homologous serum hepatitis and infectious (epidemic) hepatitis: studies in volunteers bearing on immunological and other characteristics of the etiological agents. *Am J Med* 1946;**1**:9.
7. Havens WPJ, Ward R, Drill VA, et al. Experimental production of hepatitis by feeding icterogenic materials. *Proc Soc Exp Biol Med* 1944;**57**:206-8.
8. MacCallum FO. Transmission of infective hepatitis to human volunteers. *Lancet* 1944;**2**:228.
9. Gellis SS, Stokes J Jr, Brother GM, et al. The use of immune globulin (gamma globulin) in infectious (epidemic) hepatitis in the Mediterranean theatre of operations. *JAMA* 1945;**128**:1062.
10. Krugman S. Viral hepatitis: overview and historical perspectives. *Yale J Biol Med* 1976;**49**:199-203.
11. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Hepatitis A. detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973;**182**:1026-8.
12. Maynard JE, Lorenz D, Bradley DW, et al. Review of infectivity studies in nonhuman primates with virus-like particles associated with MS-1 hepatitis. *Am J Med Sci* 1975;**270**:81-5.
13. Dienstag JL, Feinstone SM, Purcell RH, et al. Experimental infection of chimpanzees with hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1975;**132**:532-45.
14. Provost PJ, Hilleman MR. Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;**160**:213-21.
15. Frosner GG, Deinhardt F, Scheid R, et al. Propagation of human hepatitis A virus in a hepatoma cell line. *Infection* 1979;**7**:303-5.
16. Daemer RJ, Feinstone SM, Gust ID, et al. Propagation of human hepatitis A virus in African green monkey kidney cell culture: primary isolation and serial passage. *Infect Immun* 1981;**32**:388-93.
17. Ticehurst JR, Racaniello VR, Baroudy BM, et al. Molecular cloning and characterization of hepatitis A virus cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;**80**:5885-9.
18. Andre FE, D'Hondt E, Delem A, et al. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: rationale and summary of findings. *Vaccine* 1992;**10**(Suppl 1):S160-8.
19. Cohen JI, Rosenblum B, Ticehurst JR, et al. Complete nucleotide sequence of an attenuated hepatitis A virus: comparison with wild-type virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;**84**:2497-501.
20. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology* 2006;**43**(2 Suppl 1):S164-72.
21. Melnick JL. Properties and classification of hepatitis A virus. *Vaccine* 1992;**10**(Suppl 1):S24-6.
22. Tratschin JD, Siegl G, Frosner GG, et al. Characterization and classification of virus particles associated with hepatitis A III. Structural proteins. *J Virol* 1981;**38**:151-6.
23. Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, et al. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol* 1992;**73**:1365-77.
24. Fujiwara K, Yokosuka O, Imazeki F, et al. Analysis of the genotype-determining region of hepatitis A viral RNA in relation to disease severities. *Hepatol Res* 2003;**25**:124-34.
25. Fujiwara K, Kojima H, Yonemitsu Y, et al. Phylogenetic analysis of hepatitis A virus in sera from patients with hepatitis A of various severities. *Liver Int.* 2008 Nov. 25. [Epub ahead of print].
26. Karron RA, Daemer R, Ticehurst J, et al. Studies of prototype live hepatitis A virus vaccines in primate models. *J Infect Dis* 1988;**157**:338-45.
27. Coulepis AG, Locarnini SA, Westaway EG, et al. Biophysical and biochemical characterization of hepatitis A virus. *Intervirology* 1982;**18**:107-27.
28. Lemon SM, Jansen RW, Newbold JE. Infectious hepatitis A virus particles produced in cell culture consist of three distinct types with different buoyant densities in CsCl. *J Virol* 1985;**54**:78-85.
29. Siegl G, Frosner GG. Characterization and classification of virus particles associated with hepatitis AII. Type and configuration of nucleic acid. *J Virol* 1978;**26**:48-53.
30. Murphy P, Nowak T, Lemon SM, et al. Inactivation of hepatitis A virus by heat treatment in aqueous solution. *J Med Virol* 1993;**41**:61-4.
31. Nissen E, Konig P, Feinstone SM, et al. Inactivation of hepatitis A and other enteroviruses during heat treatment (pasteurization). *Biologicals* 1996;**24**:339-41.
32. Parry JV, Mortimer PP, Murphy P, et al. The heat sensitivity of hepatitis A virus determined by a simple tissue culture method: inactivation of hepatitis A virus by heat treatment in aqueous solution. *J Med Virol* 1984;**14**:277-83.
33. Millard J, Appleton H, Parry JV. Studies on heat inactivation of hepatitis A virus with special reference to shellfish Part 1. Procedures for infection and recovery of virus from laboratory-maintained cockles. *Epidemiol Infect* 1987;**98**:397-414.
34. Peterson DA, Hurley TR, Hoff JC, et al. Effect of chlorine treatment on infectivity of hepatitis A virus. *Appl Environ Microbiol* 1983;**45**:223-7.
35. Calci KR, Meade GK, Tezloff RC, et al. High-pressure inactivation of hepatitis A virus within oysters. *Appl Environ Microbiol* 2005;**71**:339-43.
36. Siegl G, Weitz M, Kronauer G. Stability of hepatitis A virus. *Intervirology* 1984;**22**:218-26.
37. Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A, et al. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses The Italian Collaborative Group. *Ann Intern Med* 1994;**120**:1-7.
38. Cohen JI, Ticehurst JR, Purcell RH, et al. Complete nucleotide sequence of wild-type hepatitis A: comparison with different strains of hepatitis A virus and other picornaviruses. *J Virol* 1987;**61**:50-9.
39. Weitz M, Baroudy BM, Maloy WL, et al. Detection of a genome-linked protein (VPg) of hepatitis A virus and its comparison with other picornaviral VPgs. *J Virol* 1986;**60**:124-30.

40. Rueckert RR, Wimmer E. Systematic nomenclature of picornavirus proteins. *J Virol* 1984;**50**:957-9.
41. Updike WS, Tesar M, Ehrenfeld E. Detection of hepatitis A virus proteins in infected BS-C-1 cells. *Virology* 1991;**185**:411-8.
42. Bishop NE, Anderson DA. RNA-dependent cleavage of VP0 capsid protein in provirions of hepatitis A virus. *Virology* 1993;**197**:616-23.
43. Anderson DA, Ross BC. Morphogenesis of hepatitis A virus: isolation and characterization of subviral particles. *J Virol* 1990;**64**:5284-9.
44. Probst C, Jecht M, Gauss-Muller V. Intrinsic signals for the assembly of hepatitis A virus particles: role of structural proteins VP4 and 2A. *J Biol Chem* 1999;**274**:4527-31.
45. Cohen L, Benichou D, Martin A. Analysis of deletion mutants indicates that the 2A polypeptide of hepatitis A virus participates in virion morphogenesis. *J Virol* 2002;**76**:7495-505.
46. Graff J, Richards OC, Swiderek KM, et al. Hepatitis A virus capsid protein VP1 has a heterogeneous C terminus. *J Virol* 1999;**73**:6015-23.
47. Rachow A, Gauss-Muller V, Probst C. Homogeneous hepatitis A virus particles: proteolytic release of the assembly signal 2A from procapsids by factor Xa. *J Biol Chem* 2003;**278**: 29744-51.
48. Stapleton JT, Lemon SM. Neutralization escape mutants define a dominant immunogenic neutralization site on hepatitis A virus. *J Virol* 1987;**61**:491-8.
49. Lemon SM, Binn LN. Antigenic relatedness of two strains of hepatitis A virus determined by cross-neutralization. *Infect Immun* 1983;**42**:418-20.
50. Ping LH, Lemon SM. Antigenic structure of human hepatitis A virus defined by analysis of escape mutants selected against murine monoclonal antibodies. *J Virol* 1992;**66**:2208-16.
51. Nalin DR, Kuter BJ, Brown L, et al. Worldwide experience with the CR326F-derived inactivated hepatitis A virus vaccine in pediatric and adult populations: an overview. *J Hepatol* 1993;**18**(Suppl 2):S51-5.
52. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994;**271**:1328-34.
53. Lemon SM, Chao SF, Jansen RW, et al. Genomic heterogeneity among human and nonhuman strains of hepatitis A virus. *J Virol* 1987;**61**:735-42.
54. Robertson BH, Khanna B, Nainan OV, et al. Epidemiologic patterns of wild-type hepatitis A virus determined by genetic variation. *J Infect Dis* 1991;**163**:286-92.
55. Brown EA, Jansen RW, Lemon SM. Characterization of a simian hepatitis A virus (HAV): antigenic and genetic comparison with human HAV. *J Virol* 1989;**63**:4932-7.
56. Jansen RW, Siegl G, Lemon SM. Molecular epidemiology of human hepatitis A virus defined by an antigen-capture polymerase chain reaction method. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;**87**:2867-71.
57. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, et al. Diagnosis of hepatitis a virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev* 2006;**19**:63-79.
58. Lemon SM, Jansen RW, Brown EA. Genetic, antigenic and biological differences between strains of hepatitis A virus. *Vaccine* 1992;**10**(Suppl 1):S40-4.
59. Siegl G, Frosner GG, Gauss-Muller V, et al. The physicochemical properties of infectious hepatitis A virions. *J Gen Virol* 1981;**57**:331-41.
60. Dotzauer A, Feinstone SM, Kaplan G. Susceptibility of nonprimate cell lines to hepatitis A virus infection. *J Virol* 1994;**68**:6064-8.
61. Siegl G. Replication of hepatitis A virus and processing of proteins. *Vaccine* 1992;**10**(Suppl 1):S32-5.
62. Cromeans T, Sobsey MD, Fields HA. Development of a plaque assay for a cytopathic, rapidly replicating isolate of hepatitis A virus. *J Med Virol* 1987;**22**:45-56.
63. Anderson DA. Cytopathology, plaque assay, and heat inactivation of hepatitis A virus strain HM175. *J Med Virol* 1987;**22**:35-44.
64. Cromeans T, Humphrey C, Sobsey M, et al. Use of immunogold preembedding technique to detect hepatitis A viral antigen in infected cells. *Am J Anat* 1989;**185**:314-20.
65. Konduru K, Kaplan GG. Stable growth of wild-type hepatitis A virus in cell culture. *J Virol* 2006;**80**:1352-60.
66. Anderson DA, Ross BC, Locarnini SA. Restricted replication of hepatitis A virus in cell culture: encapsidation of viral RNA depletes the pool of RNA available for replication. *J Virol* 1988;**62**:4201-6.
67. Wheeler CM, Fields HA, Schable CA, et al. Adsorption, purification, and growth characteristics of hepatitis A virus strain HAS-15 propagated in fetal rhesus monkey kidney cells. *J Clin Microbiol* 1986;**23**:434-40.
68. Bishop NE, Anderson DA. Uncoating kinetics of hepatitis A virus virions and provirions. *J Virol* 2000;**74**:3423-6.
69. Brown EA, Zajac AJ, Lemon SM. In vitro characterization of an internal ribosomal entry site (IRES) present within the 5′ nontranslated region of hepatitis A virus RNA: comparison with the IRES of encephalomyocarditis virus. *J Virol* 1994;**68**:1066-74.
70. Whetter LE, Day SP, Elroy-Stein O, et al. Low efficiency of the 5′ nontranslated region of hepatitis A virus RNA in directing cap-independent translation in permissive monkey kidney cells. *J Virol* 1994;**68**:5253-63.
71. Borman AM, Bailly JL, Girard M, et al. Picornavirus internal ribosome entry segments: comparison of translation efficiency and the requirements for optimal internal initiation of translation in vitro. *Nucleic Acids Res* 1995;**23**:3656-63.
72. Borovec SV, Anderson DA. Synthesis and assembly of hepatitis A virus-specific proteins in BS-C-1 cells. *J Virol* 1993;**67**: 3095-102.
73. Tedeschi V, Purcell RH, Emerson SU. Partial characterization of hepatitis A viruses from three intermediate passage levels of a series resulting in adaptation to growth in cell culture and attenuation of virulence. *J Med Virol* 1993;**39**:16-22.
74. Emerson SU, Huang YK, Purcell RH. 2B and 2C mutations are essential but mutations throughout the genome of HAV contribute to adaptation to cell culture. *Virology* 1993;**194**:475-80.
75. Provost PJ, Banker FS, Giesa PA, et al. Progress toward a live, attenuated human hepatitis A vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982;**170**:8-14.
76. Emerson SU, Huang YK, McRill C, et al. Molecular basis of virulence and growth of hepatitis A virus in cell culture. *Vaccine* 1992;**10**(Suppl 1):S36-9.
77. Funkhouser AW, Purcell RH, D'Hondt E, et al. Attenuated hepatitis A virus: genetic determinants of adaptation to growth in MRC-5 cells. *J Virol* 1994;**68**:148-57.
78. Kaplan G, Totsuka A, Thompson P, et al. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *EMBO J* 1996;**15**:4282-96.
79. Feigelstock D, Thompson P, Mattoo P, et al. The human homolog of HAVcr-1 codes for a hepatitis A virus cellular receptor. *J Virol* 1998;**72**:6621-8.
80. Silberstein E, Dveksler G, Kaplan GG. Neutralization of hepatitis A virus (HAV) by an immunoadhesin containing the cysteine-rich region of HAV cellular receptor-1. *J Virol* 2001;**75**:717-25.
81. Dotzauer A, Gebhardt U, Bieback K, et al. Hepatitis A virus-specific immunoglobulin A mediates infection of hepatocytes with hepatitis A virus via the asialoglycoprotein receptor. *J Virol* 2000;**74**:10950-7.
82. Hillis WD. An outbreak of infectious hepatitis among chimpanzee handlers at a United States Air Force Base. *Am J Hyg* 1961;**73**:316-28.
83. Maynard JE, Krushak DH, Bradley DW, et al. Infectivity studies of hepatitis A and B in non-human primates. *Dev Biol Stand* 1975;**30**:229-35.
84. Hilleman MR, Provost PJ, Villarejos V, et al. Infectious hepatitis (hepatitis A) research in nonhuman primates. *Bull Pan Am Health Organ* 1977;**11**:140-52.
85. Emerson SU, McRill C, Rosenblum B, et al. Mutations responsible for adaptation of hepatitis A virus to efficient growth in cell culture. *J Virol* 1991;**65**:4882-6.
86. Emerson SU, Tsarev SA, Govindarajan S, et al. A simian strain of hepatitis A virus, AGM-27, functions as an attenuated vaccine for chimpanzees. *J Infect Dis* 1996;**173**:592-7.
87. Deinhardt F. Hepatitis in primates. *Adv Virus Res* 1976;**20**: 113-57.
88. Hornei B, Kammerer R, Moubayed P, et al. Experimental hepatitis A virus infection in guinea pigs. *J Med Virol* 2001;**64**:402-9.
89. Skinhoj P, Mathiesen LR, Kryger P. Faecal excretion of hepatitis A virus in patients with symptomatic hepatitis A infection. *Ann Intern Med* 1987;**106**:221-6.
90. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Ticehurst JR, et al. Fecal excretion of Greek strains of hepatitis A virus in patients with hepatitis A and in experimentally infected chimpanzees. *J Infect Dis* 1986;**154**:231-7.
91. Krugman S, Ward R, Giles JP. Infectious hepatitis: detection of virus during the incubation period and in clinically inapparent infection. *N Engl J Med* 1959;**261**:729-34.
92. Rosenblum LS, Villarino ME, Nainan OV, et al. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *J Infect Dis* 1991;**164**:476-82.
93. Sjogren MH, Tanno H, Fay O, et al. Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann Intern Med* 1987;**106**:221-6.
94. Bower WA, Nainan OV, Han X, et al. Duration of viremia in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis* 2000;**182**:12-7.
95. Krugman S, Ward R, Giles WP. The natural history of infectious hepatitis. *Am J Med* 1962;**32**:717-28.
96. Lemon SM. The natural history of hepatitis A: the potential for transmission by transfusion of blood or blood products. *Vox Sang* 1994;**67**(Suppl 4):19-23.
97. Purcell RH, Wong DC, Shapiro M. Relative infectivity of hepatitis A virus by the oral and intravenous routes in 2 species of nonhuman primates. *J Infect Dis* 2002;**185**:1668-771.
98. Cohen JI, Feinstone S, Purcell RH. Hepatitis A virus infection in a chimpanzee: duration of viremia and detection of virus in saliva and throat swabs. *J Infect Dis* 1989;**160**:887-90.
99. Bell BP. Global epidemiology of hepatitis A: implications for control strategies. In: Margolis HS, Alter MJ, Liang JT, et al, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. London: International Medical Press; 2002:359-65.
100. Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, et al. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States: implications for vaccination strategies. *J Infect Dis* 1998;**178**:1579-84.
101. Staes CJ, Schlenker TL, Risk I, et al. Sources of infection among persons with acute hepatitis A and no identified risk factors during a sustained community-wide outbreak. *Pediatrics* 2000;**106**:E54.
102. Smith PF, Grabau JC, Werzberger A, et al. The role of young children in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Epidemiol Infect* 1997;**118**:243-52.
103. Armstrong GL, Bell BP. Hepatitis A virus infections in the United States: model-based estimates and implications for childhood immunization. *Pediatrics* 2002;**109**:839-45.
104. McCaustland KA, Bond WW, Bradley DW, et al. Survival of hepatitis A virus in feces after drying and storage for 1 month. *J Clin Microbiol* 1982;**16**:957-8.
105. Carl M, Francis DP, Maynard JE. Food-borne hepatitis A: recommendations for control. *J Infect Dis* 1983;**148**:1133-5.
106. Massoudi MS, Bell BP, Paredes V, et al. An outbreak of hepatitis A associated with an infected foodhandler. *Public Health Rep* 1999;**114**:157-64.
107. Fiore A. Foodborne hepatitis A. *Clin Infect Dis* 2004;**38**: 705-15.
108. Centers for Disease Control and Prevention. Foodborne hepatitis A: Alaska, Florida, North Carolina, Washington. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;**39**:228-32.
109. Halliday ML, Kang LY, Zhou TK, et al. An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of raw clams in Shanghai. *China. J Infect Dis* 1991;**164**:852-9.
110. Wang JY, Hu SL, Liu HY, et al. Risk factor analysis of an epidemic of hepatitis A in a factory in Shanghai. *Int J Epidemiol* 1990;**19**:435-8.
111. Mele A, Rastelli MG, Gill ON, et al. Recurrent epidemic hepatitis A associated with consumption of raw shellfish probably controlled through public health measures. *Am J Epidemiol* 1980;**130**:540-6.
112. Germinario C, Lopalco PL, Chicanna M, et al. From hepatitis B to hepatitis A and B prevention: the Puglia (Italy) experience. *Vaccine* 2000;**18**(Suppl):S83-5.
113. Mele A, Stroffolini T, Palumbe F, et al. Incidence and risk factors for hepatitis A in Italy: public health indications from a 10-year surveillance. *J Hepatol* 1997;**26**:743-7.
114. Desenclos JC, Klontz KC, Wilder MH, et al. A multistate outbreak of hepatitis A caused by the consumption of raw oysters. *Am J Public Health* 1991;**81**:1268-72.
115. Bialek SR, George PA, Xia GL, et al. Use of molecular epidemiology to confirm a multistate outbreak of hepatitis A caused by consumption of oysters. *Clin Infect Dis* 2007;**44**: 838-40.
116. Hollinger FB, Khan NC, Oefinger PE, et al. Posttransfusion hepatitis type A. *JAMA* 1983;**250**:2313-7.
117. Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, et al. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion* 1998;**38**:573-9.
118. Benjamin RJ. Nucleic acid testing: update and applications. *Semin Hematol* 2001;**38**:11-6.
119. Leikin E, Lysikiewicz A, Garry D, et al. Intrauterine transmission of hepatitis A virus. *Obstet Gynecol* 1996;**88**: 690-1.
120. McDuffie RS Jr, Bader T. Fetal meconium peritonitis after maternal hepatitis A. *Am J Obstet Gynecol* 1999;**180**: 1031-2.
121. Tong MJ, Thursby M, Rakela J, et al. Studies on the maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. *Gastroenterology* 1981;**80**:999-1004.
122. Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, et al. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1993;**167**:567-71.
123. Hadler SC. Global impact of hepatitis A virus infection: changing patterns. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991:14-20.
124. Coursaget P, Leboulleux D, Gharbi Y, et al. Etiology of acute sporadic hepatitis in adults in Senegal and Tunisia. *Scand J Infect Dis* 1995;**27**:9-11.
125. Tsega E, Mengesha B, Hansson BG, et al. Hepatitis A, B, and delta infection in Ethiopia: a serologic survey with demographic data. *Am J Epidemiol* 1986;**123**:344-51.
126. Bowden FJ, Currie BJ, Miller NC, et al. Should aboriginals in the "top end" of the Northern Territory be vaccinated against hepatitis A? *Med J Aust* 1994;**161**:372-3.
127. Cianciara J, Hepatitis. A shifting epidemiology in Poland and Eastern Europe. *Vaccine* 2000;**18**(Suppl 1):S68-70.
128. Green MS, Block C, Slater PE. Rise in the incidence of viral hepatitis in Israel despite improved socioeconomic conditions. *Rev Infect Dis* 1989;**11**:464-9.
129. Lagos R, Potin M, Munoz A, et al. [Serum antibodies against hepatitis A virus among subjects of middle and low socioeconomic levels in urban area of Santiago Chile. *Rev Med Chil* 1999;**127**:429-36.
130. Gdalevich M, Grotto I, Mandel Y, et al. Hepatitis A antibody prevalence among young adults in Israel: the decline continues. *Epidemiol Infect* 1998;**121**:477-9.
131. Innis BL, Snitbhan R, Hoke CH, et al. The declining transmission of hepatitis A in Thailand. *J Infect Dis* 1991;**163**: 989-95.
132. Kunasol P, Cooksley G, Chan VF, et al. Hepatitis A virus: declining seroprevalence in children and adolescents in Southeast Asia Southeast Asian. *J Trop Med Public Health* 1998;**29**:255-62.
133. Pinho JR, Sumita LM, Moreira RC, et al. Duality of patterns in hepatitis A epidemiology: a study involving two socioeconomically distinct populations in Campinas, Sao Paulo State Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998;**40**:105-6.
134. Poovorawan Y, Vimolkej T, Chongsrisawat V, et al. The declining pattern of seroepidemiology of hepatitis A virus infection among adolescents in Bangkok Thailand. Southeast Asian. *J Trop Med Public Health* 1997;**28**:154-7.
135. Das K, Jain A, Gupta S, et al. The changing epidemiological pattern of hepatitis A in an urban population of India: emergence of a trend similar to the European countries. *Eur J Epidemiol* 2000;**16**:507-10.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

136. Tapia-Conyer R, Santos JI, Cavalcanti AM, et al. Hepatitis A in Latin America: a changing epidemiologic pattern. *Am J Trop Med Hyg* 1999;**61**:825-9.
137. Tufenkeji H. Hepatitis A shifting epidemiology in the Middle East and Africa. *Vaccine* 2000;**18**(Suppl 1):S65-7.
138. Wang LY, Cheng YW, Chou SJ, et al. Secular trend and geographical variation in hepatitis A infection and hepatitis B carrier rate among adolescents in Taiwan: an island-wide survey. *J Med Virol* 1993;**39**:1-5.
139. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000;**18**(Suppl 1):S71-4.
140. Shah U, Habib Z, Kleinman RE. Liver failure attributable to hepatitis A virus infection in a developing country. *Pediatrics* 2000;**105**:436-8.
141. Gil A, Gonzalez A, Dal Re R, et al. Prevalence of antibodies against varicella zoster, herpes simplex (types 1 and 2), hepatitis B and hepatitis A viruses among Spanish adolescents. *J Infect* 1998;**36**:53-6.
142. Shapiro CN, Coleman PJ, McQuillan GM, et al. Epidemiology of hepatitis A seroepidemiology and risk groups in the USA. *Vaccine* 1992;**10**(Suppl 1):S59-62.
143. Prodinger WM, Larcher C, Solder BM, et al. Hepatitis A in western Austria: the epidemiological situation before the introduction of active immunisation. *Infection* 1994;**22**:53-5.
144. Termorshuizen F, Dorigo-Zetsma JW, de Melker HE, et al. The prevalence of antibodies to hepatitis A virus and its determinants in the Netherlands: a population-based survey. *Epidemiol Infect* 2000;**124**:459-66.
145. Bottiger M, Christenson B, Grillner L. Hepatitis A immunity in the Swedish population: a study of the prevalence of markers in the Swedish population. *Scand J Infect Dis* 1997;**29**:99-102.
146. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;**49**:1-102.
147. Centers for Disease Control and Prevention. *Hepatitis Surveillance Report No. 58*. Atlanta: 2003.
148. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1996;**45**:1-30.
149. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999;**48**(RR–12):1-37.
150. Bell BP, Kruszon-Moran D, Shapiro CN, et al. Hepatitis A virus infection in the United States: serologic results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Vaccine* 2005;**23**:5793-806.
151. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006; 55(RR-7):1-23.
152. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Surveillance for acute viral hepatitis—United States 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;**57**:1-24.
153. Bialek S, Thoroughman D, Hu D, et al. Hepatitis A incidence and hepatitis A vaccination among American Indians and Alaskan Natives 1990-2001. *Am J Public Health* 2004;**94**: 996-1001.
154. Cotter SM, Sansom S, Long T, et al. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men: implications for hepatitis A vaccination strategies. *J Infect Dis* 2003;**187**: 1235-40.
155. Friedman MS, Blake PA, Koehler JE, et al. Factors influencing a communitywide campaign to administer hepatitis A vaccine to men who have sex with men. *Am J Public Health* 2000;**90**:1942-6.
156. Harkess J, Gildon B, Istre GR. Outbreaks of hepatitis A among illicit drug users, Oklahoma 1984-87. *Am J Public Health* 1989;**79**:463-6.
157. Hutin YJ, Bell BP, Marshall KL, et al. Identifying target groups for a potential vaccination program during a hepatitis A communitywide outbreak. *Am J Public Health* 1999;**89**: 918-21.
158. Hadler SC, Webster HM, Erben JJ, et al. Hepatitis A in day-care centers: a community-wide assessment. *N Engl J Med* 1980;**302**:1222-7.
159. Venczel LV, Desai MM, Vertz PD, et al. The role of child care in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Pediatrics* 2001;**108**:E78.
160. Shapiro CN, Hadler SC. Hepatitis A and hepatitis B virus infections in day-care settings. *Pediatr Ann* 1991;**20**: 435-41.
161. Desenclos JC, MacLafferty L. Community wide outbreak of hepatitis A linked to children in day care centres and with increased transmission in young adult men in Florida 1988-9. *J Epidemiol Community Health* 1993;**47**:269-73.
162. Hadler SC, Erben JJ, Matthews D, et al. Effect of immunoglobulin on hepatitis A in day-care centers. *JAMA* 1983;**249**: 48-53.
163. Hutin YJ, Pool V, Cramer EH, et al. A multistate, foodborne outbreak of hepatitis A National Hepatitis A Investigation Team. *N Engl J Med* 1999;**340**:595-602.
164. Szmuness W, Purcell RH, Dienstag JL, et al. Antibody to hepatitis A antigen in institutionalized mentally retarded patients. *JAMA* 1977;**237**:1702-5.
165. Shaw DD, Whiteman DC, Merritt AD, et al. Hepatitis A outbreaks among illicit drug users and their contacts in Queensland 1997. *Med J Aust* 1999;**170**:584-7.
166. O'Donovan D, Cooke RP, Joce R, et al. An outbreak of hepatitis A amongst injecting drug users. *Epidemiol Infect* 2001;**127**:469-73.
167. Hutin YJ, Sabin KM, Hutwanger LC, et al. Multiple modes of hepatitis A virus transmission among methamphetamine users. *Am J Epidemiol* 2000;**152**:186-92.
168. Ngui SL, Granerod J, Jewes LA, et al. ; 2002 Hepatitis A Outbreaks Investigation Network Outbreaks of hepatitis A in England and Wales associated with two co-circulating hepatitis A virus strains. *J Med Virol* 2008;**80**:1181-8.
169. Tjon GM, Götz H, Koek AG, et al. An outbreak of hepatitis A among homeless drug users in Rotterdam The Netherlands. *J Med Virol.* 2005;**77**:360-6.
170. Spada E, Genovese D, Tosti ME, et al. An outbreak of hepatitis A virus infection with a high case-fatality rate among injecting drug users. *J Hepatol* 2005;**43**:958-64.
171. Roy K, Howie H, Sweeney C, et al. Hepatitis A virus and injecting drug misuse in Aberdeen Scotland: a case-control study. *J Viral Hepat* 2004;**11**:277-382.
172. Vong S, Fiore AE, Haight DO, et al. Vaccination in the county jail as a strategy to reach high risk adults during a community-based hepatitis A outbreak among methamphetamine drug users. *Vaccine* 2005;**23**:1021-8.
173. Ivie K, Spruill C, Bell BP. Prevalence of hepatitis A virus infection among illicit drug users 1993-1994. *Antiviral Therapy* 2000;**5**(Suppl 1)2000. A.7.
174. Villano SA, Nelson KE, Vlahov D, et al. Hepatitis A among homosexual men and injection drug users: more evidence for vaccination. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:726-8.
175. Stokes ML, Ferson MJ, Young LC. Outbreak of hepatitis A among homosexual men in Sydney. *Am J Public Health* 1997;**87**:2039-41.
176. Henning KJ, Bell E, Braun J, et al. A community-wide outbreak of hepatitis A risk factors for infection among homosexual and bisexual men. *Am J Med* 1995;**99**:132-6.
177. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis A among homosexual men—United States, Canada, and Australia. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;**41**(155):161-4.
178. Mazick A, Howitz M, Rex S, et al. Hepatitis A outbreak among MSM linked to casual sex and gay saunas in Copenhagen Denmark. *Euro Surveill* 2005;**10**:111-4.
179. Katz MH, Hsu L, Wong E, et al. Seroprevalence of and risk factors for hepatitis A infection among young homosexual and bisexual men. *J Infect Dis* 1997;**175**:1225-9.
180. Mah MW, Royce RA, Rathouz PJ, et al. Prevalence of hepatitis A antibodies in hemophiliacs: preliminary results from the Southeastern Delta Hepatitis Study. *Vox Sang* 1994;**67** (Supp l):121-2.
181. Mannucci PM, Santagostino E, Di Bona E, et al. The outbreak of hepatitis A in Italian patients with hemophilia: facts and fancies. *Vox Sang* 1994;**67**(Suppl 1):31-5.
182. Klein BS, Michaels JA, Rytel MW, et al. Nosocomial hepatitis A: a multinursery outbreak in Wisconsin. *JAMA* 1984;**252**: 2716-2721.
183. Noble RC, Kane MA, Reeves SA, et al. Posttransfusion hepatitis A in a neonatal intensive care unit. *JAMA* 1984;**252**:2711-5.
184. Weisfuse IB, Graham DJ, Will M, et al. An outbreak of hepatitis A among cancer patients treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *J Infect Dis* 1990;**161**:647-52.
185. Goodman RA. Nosocomial hepatitis A. *Ann Intern Med* 1985;**103**:452-4.
186. Papaevangelou GJ, Roumeliotou-Karayannis AJ, Contoyannis PC. The risk of nosocomial hepatitis A and B virus infections from patients under care without isolation precaution. *J Med Virol* 1981;**7**:143-8.
187. Gibas A, Blewett DR, Schoenfeld DA, et al. Prevalence and incidence of viral hepatitis in health workers in the prehepatitis B vaccination era. *Am J Epidemiol* 1992;**136**:603-10.
188. Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, et al. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis* 1987;**156**: 84-91.
189. Steffen R. Risk of hepatitis A in travellers. *Vaccine* 1992;**10** (Suppl 1):S69-72.
190. Mele A, Sagliocca L, Palumbo F, et al. Travel-associated hepatitis A effect of place of residence and country visited. *J Public Health Med* 1991;**13**:256-9.
191. Steffen R, Kane MA, Shapiro CN, et al. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. *JAMA* 1994;**272**:885-9.
192. Steffen R. Hepatitis A in travelers: the European experience. *J Infect Dis* 1995;**171**(Suppl 1):S24-8.
193. Lange WR, Frame JD. High incidence of viral hepatitis among American missionaries in Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1990;**43**:527-33.
194. Weinberg M, Hopkins J, Farrington L, et al. Hepatitis A in Hispanic children who live along the United States-Mexico border: the role of international travel and food-borne exposures. *Pediatrics* 2004;**114**:e68-73.
195. Sonder GJB, Bovee LP, Baayen TD, et al. Effectiveness of a hepatitis A vaccination program for migrant children in Amsterdam, The Netherlands 1992-2004. *Vaccine* 2006;**24**: 4962-8.
196. Gosselin C, De Serres G, Rouleau I, et al. Comparison of trip characteristics of children and adults with travel-acquired hepatitis A infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:1184-6.
197. Wilson ME, Kimble J. Posttravel hepatitis A: probable acquisition from an asymptomatic adopted child. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1083-5.
198. Fischer G, Teshale EH, Miller C, et al. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:812-4.
199. Dalton CB, Haddix A, Hoffman RE, et al. The cost of a foodborne outbreak of hepatitis A in Denver Colo. *Arch Intern Med* 1996;**156**:1013-6.
200. Lowry PW, Levine R, Stroup DF, et al. Hepatitis A outbreak on a floating restaurant in Florida 1986. *Am J Epidemiol* 1989;**129**:155-64.
201. Latham RH, Schable CA. Foodborne hepatitis A at a family reunion: use of IgM-specific hepatitis A serologic testing. *Am J Epidemiol* 1982;**115**:640-5.
202. Mishu B, Hadler SC, Boaz VA, et al. Foodborne hepatitis A: evidence that microwaving reduces risk? *J Infect Dis* 1990;**162**:655-8.
203. Parkin WE, Marzinsky P, Griffin MR. Foodborne hepatitis A associated with cheeseburgers. *J Med Soc N J* 1983;**80**: 612-5.
204. Weltman AC, Bennett NM, Ackman DA, et al. An outbreak of hepatitis A associated with a bakery New York 1994 the 1968 "West Branch Michigan" outbreak repeated. *Epidemiol Infect* 1996;**117**:333-41.
205. Dentinger CM, Bower WA, Nainan OV, et al. An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *J Infect Dis* 2001;**183**:1273-6.
206. Rosenblum LS, Mirkin IR, Allen DT, et al. A multifocal outbreak of hepatitis A traced to commercially distributed lettuce. *Am J Public Health* 1990;**80**:1075-9.
207. Niu MT, Polish LB, Robertson BH, et al. Multistate outbreak of hepatitis A associated with frozen strawberries. *J Infect Dis* 1992;**166**:518-24.
208. Reid TM, Robinson HG. Frozen raspberries and hepatitis A. *Epidemiol Infect* 1987;**98**:109-12.
209. Wheeler C, Vogt TM, Armstrong GL, et al. An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *N Engl J Med* 2005;**353**:890-7.
210. Amon JJ, Devasia R, Xia G, et al. Molecular epidemiology of foodborne hepatitis A outbreaks in the United States 2003. *J Infect Dis* 2005;**192**:1323-30.
211. Bloch AB, Stramer SL, Smith JD, et al. Recovery of hepatitis A virus from a water supply responsible for a common source outbreak of hepatitis A. *Am J Public Health* 1990;**80**: 428-30.
212. De Serres G, Cromeans TL, Levesque B, et al. Molecular confirmation of hepatitis A virus from well water: epidemiology and public health implications. *J Infect Dis* 1999;**179**:37-43.
213. Bergeisen GH, Hinds MW, Skaggs JW. A waterborne outbreak of hepatitis A in Meade County Kentucky. *Am J Public Health* 1985;**75**:1985. 170-164.
214. Lerman Y, Chodick G, Aloni H, et al. Occupations at increased risk of hepatitis A: a 2-year nationwide historical prospective cohort. *Am J Epidemiol* 1999;**150**:312-20.
215. Glas C, Hotz P, Steffen R. Hepatitis A in workers exposed to sewage: a systematic review. *Occup Environ Med* 2001;**58**: 762-8.
216. Poole CJ, Shakespeare AT. Should sewage workers and carers for people with learning disabilities be vaccinated against hepatitis A? *Br Med J* 1993;**306**:1102.
217. Trout D, Mueller C, Venczel L, et al. Evaluation of occupational transmission of hepatitis A virus among wastewater workers. *J Occup Environ Med* 2000;**42**:83-7.
218. Weldon M, Van Engdom MJ, Hendricks KA, et al. Prevalence of antibody to hepatitis A virus in drinking water workers and wastewater workers in Texas from 1996 to 1997. *J Occup Environ Med* 2000;**42**:821-6.
219. Venczel L, Brown S, Frumkin H, et al. Prevalence of hepatitis A virus infection among sewage workers in Georgia. *Am J Ind Med* 2003;**43**:172-8.
220. Krugman S, Giles JP. Hammond J. Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical epidemiological and immunological types of infection. *JAMA* 1967;**200**:365-73.
221. Purcell RH, Feinstone SM, Ticehurst JR, et al. Hepatitis A virus. In: Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Orlando, FL: Grune & Stratton; 1984:9-22.
222. Karayiannis P, Jowett T, Enticott M, et al. Hepatitis A virus replication in tamarins and host immune response in relation to pathogenesis of liver cell damage. *J Med Virol* 1986;**18**: 261-76.
223. Karayiannis P, McGarvey MJ, Dry MA, et al. Detection of hepatitis A virus RNA in tissues and feces of experimentally infected tamarins by CDNA-RNA hybridization. In: Zuckerman AJ, editor. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: Alan R. Liss; 1988:117-20.
224. Mathiesen LR, Moller AM, Purcell RH, et al. Hepatitis A virus in the liver and intestine of marmosets after oral inoculation. *Infect Immun* 1980;**28**:45-8.
225. Mathiesen LR, Feinstone SM, Purcell RH, et al. Detection of hepatitis A antigen by immunofluorescence. *Infect Immun* 1977;**18**:524-30.
226. Schulman AN, Dienstag JL, Jackson DR, et al. Hepatitis A antigen particles in the liver, bile and stool of chimpanzees. *J Infect Dis* 1976;**134**:80-4.
227. Mathiesen LR, Drucker J, Lorenz D, et al. Localization of hepatitis A antigen in marmoset organs during acute infection with hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1978;**138**:369-77.
228. Krawczynski KK, Bradley DW, Murphy BL, et al. Pathogenetic aspects of hepatitis A virus infection in enterally inoculated marmosets. *Am J Clin Pathol* 1981;**76**:698-706.
229. Locarini SA, Coulepis AG, Westaway EG, et al. Coproantibodies in hepatitis A: detection by enzyme-linked immunosorbent assay and immune electron microscopy. *J Clin Microbiol* 1980;**11**:710-6.

230. Yoshizawa H, Itoh Y, Iwakiri S, et al. Diagnosis of type A hepatitis by fecal IgG antibody against hepatitis A antigen. *Gastroenterology* 1980;**78**:114-8.
231. Vallbracht A, Gabriel P, Maier K, et al. Cell-mediated cytotoxicity in hepatitis A virus infection. *Hepatology*. 1986:226-30.
232. Feinstone SM, Gust ID. Hepatitis A infection: clinical aspects. In: Seeff LB, Lewis JH, editors. *Current Perspectives in Hepatology*. New York: Plenum; 1989:3-14.
233. Vallbracht A, Fleischer B. Immune pathogenesis of hepatitis A. *Arch Virol* 1992;**4**(Supp l):3-4.
234. Kurane I, Binn LN, Bancroft WH, et al. Human lymphocyte responses to hepatitis A virus-infected cells: interferon production and lysis of infected cells. *J Immunol* 1985;**135**: 2140-4.
235. Margolis HS, Nainan O. Identification of virus components in circulating immune complexes isolated during hepatitis A virus infection. *Hepatology* 1990;**11**:31-7.
236. Inman RD, Hodge M, Johnston MEA, et al. Arthritis, vasculitis, and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis A virus infection. *Ann Intern Med* 1986;**105**:700-3.
237. Thomas HC, de Villiers D, Potter B, et al. Immune complexes in acute and chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1978;**31**:150-7.
238. Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O, et al. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. *Nat Immunol* 2002;**3**:715-20.
239. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, et al. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;**110**:381-7.
240. McIntire JJ, Umetsu SE, Akbari O, et al. Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family. *Nat Immunol* 2001;**2**:1109-16.
241. Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992;**10**(Suppl 1):S15-7.
242. Mathiesen LR. The hepatitis A virus infection. *Liver* 1981;**1**: 81-109.
243. Skinhoj P. Natural history of viral hepatitis in Greenland. *Am J Med Sci* 1975;**270**:305-7.
244. Skinhoj P, Mikkelsen F, Hollinger FB. Hepatitis A in Greenland: importance of specific antibody testing in epidemiologic surveillance. *Am J Epidemiol* 1977;**105**:140-7.
245. Hadler SC, McFarland L. Hepatitis in day care centers: epidemiology and prevention. *Rev Infect Dis* 1986;**8**:548-57.
246. Tong MJ, el-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis* 1995;**171**(Suppl 1):S15-8.
247. Zhang RL, Zeng JS, Zhang HZ. Survey of 34 pregnant women with hepatitis A and their neonates. *Chin Med J (Engl)* 1990;**103**:552-5.
248. Mishra L, Seeff LB. Viral hepatitis, A through E, complicating pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;**21**:873-87.
249. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;**338**:286-90.
250. Bianco E, Stroffolini T, Spada E, et al. Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy: 1995-2000: an update. *Dig Liver Dis* 2003;**35**:404-8.
250a. VogT TM, Wise ME, Bell BP, Finelli L. Declining hepatitis A mortality in the United States during the era of hepatitis A vaccination. *J Infect Dis* 2008;**197**:1282-8.
251. Gordon SC, Reddy KR, Schiff L, et al. Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. *Ann Intern Med* 1984;**101**:635-7.
252. Cobden I, James OF. A biphasic illness associated with acute hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1986;**2**:19-23.
253. Bornstein JD, Byrd DE, Trotter JF. Relapsing hepatitis A: a case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1999;**28**:355-6.
254. Scully LJ, Ryan AE. Urticaria and acute hepatitis A virus infection. *Am J Gastroenterol* 1993;**88**:277-8.
255. Kano Y, Kokaji T, Shiohara T. Photo-accentuated eruption and vascular deposits of immunoglobulin A associated with hepatitis A virus infection. *Dermatology* 2000;**200**:266-9.
256. Ilan Y, Hillman M, Oren R, et al. Vasculitis and cryoglobulinemia associated with persisting cholestatic hepatitis A virus infection. *Am J Gastroenterol* 1990;**85**:586-7.
257. Yao G. Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in a 1988 Shanghai epidemic. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991:76-8.
258. Willner IR, Uhl MO, Howard SC, et al. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998;**128**:111-4.
259. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, et al. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995;**21**:240-52.
260. Hann JN, Warnock TH, Shepherd RW, et al. Fulminant hepatitis A in indigenous children in north Queensland. *Med J Aust* 2000;**172**:19-21.
261. Schiodt V, Davern TJ, Shakil O, et al. Viral hepatitis-related acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2003;**98**:448-53.
262. Norkrans G, Nilsson LA, Frosner G, et al. Serum immunoglobulin levels in hepatitis non-A, non-B: a comparison with hepatitis A and B. *Infection* 1980;**8**:98-100.
263. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1991;**11**:73-83.
263a. Castrodale L, Fiore A, Schmidt T. Detection of immunoglobulin in antibody to hepatitis A virus in Alaska residents without other evidence of hepatitis. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:e86-8.
264. Robertson BH, Jia XY, Tian H, et al. Antibody response to nonstructural proteins of hepatitis A virus following infection. *J Med Virol* 1993;**40**:76-82.
265. Summers DF, Ehrenfeld E. Host antibody response to viral structural and nonstructural proteins after hepatitis A virus infection. *J Infect Dis* 1992;**165**:273-80.
266. Hollinger FB, Bradley DW, Maynard JE, et al. Detection of hepatitis A viral antigen by radioimmunoassay. *J Immunol* 1975;**115**:1464-6.
267. Purcell RH, Wong DC, Moritsugu Y, et al. A microtiter solid-phase radioimmunoassay for hepatitis A antigen and antibody. *J Immunol* 1976;**116**:349-56.
268. Tsai YL, Sobsey MD, Sangermano LR, et al. Simple method of concentrating enteroviruses and hepatitis A virus from sewage and ocean water for rapid detection by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Appl Environ Microbiol* 1993;**59**:3488-91.
269. Le Guyader F, Dubois E, Menard D, et al. Detection of hepatitis A virus, rotavirus, and enterovirus in naturally contaminated shellfish and sediment by reverse transcription-seminested PCR. *Appl Environ Microbiol* 1994;**60**: 3665-71.
270. Abe H, Beninger PR, Ikejiri N, et al. Light microscopic findings of liver biopsy specimens from patients with hepatitis type A and comparison with type B. *Gastroenterology* 1982;**82**:938-47.
271. Kobayashi K, Hashimoto E, Ludwig J, et al. Liver biopsy features of acute hepatitis C compared with hepatitis A, B, and non-A, non-B, non-C. *Liver* 1993;**13**:69-72.
272. Shimizu YK, Mathiesen LR, Lorenz D, et al. Localization of hepatitis A antigen in liver tissue by peroxidase-conjugated antibody method: light and electron microscopic studies. *J Immunol* 1978;**121**:1671-9.
273. Stapleton JT, Lange DK, LeDuc JW, et al. The role of secretory immunity in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis* 1991;**163**:7-11.
274. Lemon SM, Binn LN. Marchwicki RH. Radioimmunofocus assay for quantitation of hepatitis A virus in cell cultures. *J Clin Microbiol* 1983;**17**:834-9.
275. Baba M, Takegawa M, Kaito M, et al. Propagation of hepatitis A virus in a renal cell line JTC-12 P3 of cynomolgus monkey origin. *Acta Virol (Praha)* 1993;**37**:209-22.
276. Baba M, Fukai K, Hasegawa H, et al. The role of natural killer cells and lymphokine activated killer cells in the pathogenesis of hepatic injury and hepatitis A. *J Clin Lab Immunol* 1992;**38**:1-14.
277. Pinto MA, Marchevsky RS, Pelajo-Machado M, et al. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in liver and splenic T lymphocyte rise are associated with liver histological damage during experimental hepatitis A virus (HAV) infection in Callithrix jacchus. *Exp Toxicol Pathol* 2000;**52**:3-10.
278. Doebbeling BN, Li N, Wenzel RP. An outbreak of hepatitis A among health care workers: risk factors for transmission. *Am J Public Health* 1993;**83**:1679-84.
279. Petrosillo N, Raffaele B, Martini L, et al. A nosocomial and occupational cluster of hepatitis A virus infection in a pediatric ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;**23**:343-5.
280. Cohn E, Oncley J, Strong LE. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation: the characterization of the protein fractions of human plasma. *J Clin Invest* 1944;**23**:417-32.
281. Lerman Y, Shohat T, Ashkenazi S, et al. Efficacy of different doses of immune serum globulin in the prevention of hepatitis A: a three-year prospective study. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:411-4.
282. Smallwood LA, Tabor E, Finlayson JS, et al. Antibodies to hepatitis A virus in immune serum globulin (Letter). *Lancet* 1980;**2**:482-3.
283. Stokes J, Neefe JR. The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin. *JAMA* 1945;**127**:144-5.
284. Stapleton JT. Passive immunization against hepatitis A. *Vaccine* 1992;**10**(Suppl 1):S45-7.
285. Weiland O, Niklasson B, Berg R, et al. Clinical and subclinical hepatitis A occurring after immunoglobulin prophylaxis among Swedish UN soldiers in Sinai. *Scand J Gastroenterol* 1981;**16**:967-72.
286. Pierce PF, Cappello M, Bernard KW. Subclinical infection with hepatitis A in Peace Corps volunteers following immune globulin prophylaxis. *Am J Trop Med Hyg* 1990;**42**:465-9.
287. Kluge I. Gamma globulin in the prevention of viral hepatitis: a study of the effect of medium-size doses. *Acta Med Scand* 1963;**174**:469-77.
288. Mosley JW, Reisler DM, Brachott D, et al. Comparison of two lots of immune serum globulin for prophylaxis of infectious hepatitis. *Am J Epidemiol* 1968;**87**:539-50.
289. Lemon SM, Type. A viral hepatitis: new developments in an old disease. *N Engl J Med* 1985;**313**:1059-67.
290. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;**56**:1080-4.
291. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;**55**(RR–15):6-8.
292. Ellis EF, Henney CS. Adverse reactions following administration of human gamma globulin. *J Allergy* 1969;**43**:45-54.
293. Vidor E, Fritzell B, Plotkin S. Clinical development of a new inactivated hepatitis A vaccine. *Infection* 1996;**24**:447-58.
294. Gluck R, Mischler R, Brantschen S, et al. Immunopotentiating reconstituted influenza virus virosome vaccine delivery system for immunization against hepatitis A. *J Clin Invest* 1992;**90**:2491-5.
295. Sjogren MH, Purcell RH, McKee K, et al. Clinical and laboratory observations following oral or intramuscular administration of a live attenuated hepatitis A vaccine candidate. *Vaccine* 1992;**10**(Suppl 1):S135-7.
296. Cohen JI, Rosenblum B, Feinstone SM, et al. Attenuation and cell culture adaptation of hepatitis A virus (HAV): a genetic analysis with HAV cDNA. *J Virol* 1989;**63**:5364-70.
297. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 1992;**327**:453-7.
298. Werzberger A, Kuter B, Shouval D, et al. Anatomy of a trial: a historical view of the Monroe inactivated hepatitis A protective efficacy trial. *J Hepatol* 1993;**18**(Suppl 2):S46-50.
299. Clemens R, Safary A, Hepburn A, et al. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis* 1995;**171** (Suppl 1):S44-9.
300. Dagan R, Amir J, Mijalovsky A, et al. Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody. *Pediatr Infect Dis J* 2000;**19**: 1045-52.
301. Shouval D, Ashur Y, Adler R, et al. Single and booster dose responses to an inactivated hepatitis A virus vaccine: comparison with immune serum globulin prophylaxis. *Vaccine* 1993;**11**(Suppl 1):S9-S14.
302. van Damme P, Mathei C, Thoelen S, et al. Single dose inactivated hepatitis A vaccine: rationale and clinical assessment of the safety and immunogenicity. *J Med Virol* 1994;**44**: 435-41.
303. Fujiyama S, Iino S, Odoh K, et al. Time course of hepatitis A virus antibody titer after active and passive immunization. *Hepatology* 1992;**15**:983-8.
304. Fujiyama S, Odoh K, Kuramoto I, et al. Current seroepidemiological status of hepatitis A with a comparison of antibody titers after infection and vaccination. *J Hepatol* 1994;**21**:641-5.
305. Lemon SM, Murphy PC, Provost PJ, et al. Immunoprecipitation and virus neutralization assays demonstrate qualitative differences between protective antibody responses to inactivated hepatitis A vaccine and passive immunization with immune globulin. *J Infect Dis* 1997;**176**:9-19.
306. Purcell RH, D'Hondt E, Bradbury R, et al. Inactivated hepatitis A vaccine: active and passive immunoprophylaxis in chimpanzees. *Vaccine* 1992;**10**(Suppl 1):S148-51.
307. Hess G, Clemens R, Bienzle U, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HIV positive and negative homosexual men. *J Med Virol* 1995;**46**: 40-2.
308. Bell BP. Hepatitis A vaccine. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;**13**:165-73.
309. Mao JS. Development of live, attenuated hepatitis A vaccine (H2-strain). *Vaccine* 1990;**8**:523-4.
310. Sjogren MH, Purcell RH, McKee K, et al. Clinical and laboratory observations following oral or intramuscular administration of a live attenuated hepatitis A vaccine candidate. *Vaccine* 1992;**10**(Suppl 1):S135-7.
311. Midthun K, Ellerbeck E, Gershman K, et al. Safety and immunogenicity of a live attenuated hepatitis A virus vaccine in seronegative volunteers. *J Infect Di* 1991;**163**:735-9.
312. Mao JS, Dong DX, Zhang HY, et al. Primary study of attenuated live hepatitis A vaccine (H2 strain) in humans. *J Infect Dis* 1989;**159**:621-4.
313. Cho MW, Ehrenfeld E. Rapid completion of the replication cycle of hepatitis A virus subsequent to reversal of guanidine inhibition. *Virology* 1991;**180**:770-80.
314. O'Grady J. Management of acute and fulminant hepatitis A. *Vaccine* 1992;**10**(Suppl 1):S21-3.
315. Gane E, Sallie R, Saleh M, et al. Clinical recurrence of hepatitis A following liver transplantation for acute liver failure. *J Med Virol* 1995;**45**:35-9.
316. Mijch AM, Gust ID. Clinical, serologic, and epidemiologic aspects of hepatitis A virus infection. *Semin Liver Dis* 1986;**6**:42-5.
317. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2007;**357**:1685-94.
318. Bryan JP, Nelson M. Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch Intern Med* 1994;**154**: 663-8.
319. American Academy of Pediatrics. Hepatitis A. In: Pickering LK, editor. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. ed. 25. Elk Grove Village, IL: The Academy; 2000:280-9.
319a. Samandari T, Wusley A, Bell BP. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA* 2005;**294**:194-201.
320. Ochnio JJ, Patrick D, Ho M, et al. Past infection with hepatitis A virus among Vancouver street youth, injection drug users and men who have sex with men: implications for vaccination programs. *Can Med Assoc J* 2001;**165**:293-7.
321. Bell BP. Hepatitis A and hepatitis B vaccination of patients with chronic liver disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2000;**63**: 359-65.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

322. Bonanni P, Colombai R, Franchi G, et al. Experience of hepatitis A vaccination during an outbreak in a nursery school of Tuscany. *Italy. Epidemiol Infect* 1998;**121**:377-80.
323. Thorburn KM, Bohorques R, Stepak P, et al. Immunization strategies to control a community-wide hepatitis A epidemic. *Epidemiol Infect* 2001;**127**:461-7.
324. Meltzer JI, Shapiro CN, Mast EE, et al. The economics of vaccinating restaurant workers against hepatitis A. *Vaccine* 2001;**19**:2138-45.
325. Goodman RA, Foster KL, Trowbridge FL, et al. Global disease elimination and eradication as public health strategies. Proceedings of a conference held in Atlanta, Georgia, USA, 23-25 February, 1998. *Bull World Health Organ* 1998;**76**: 1-162.
326. Fagan E, Yousef G, Brahm J, et al. Persistence of hepatitis A virus in fulminant hepatitis and after liver transplantation. *J Med Virol* 1990;**30**:131-6.

174 Rinovirus

RONALD B. TURNER

Los rinovirus son unos de los patógenos más frecuentes de los que infectan al ser humano. Estos virus se han implicado en el 30-50% de los casos de enfermedad respiratoria aguda y son la causa principal del resfriado común. Las referencias históricas al resfriado común se remontan a la antigüedad, pero la investigación científica de la infección por rinovirus se inició en el siglo XX. A principios de dicho siglo, se indujeron resfriados en voluntarios mediante la inoculación intranasal con filtrados de secreciones nasales de otros voluntarios con catarro. Como resultado de estos trabajos, se supuso que los resfriados estaban causados por agentes filtrables (virus)[1]. Diversos estudios posteriores del catarro experimental en voluntarios proporcionaron más información sobre las propiedades y la propagación del resfriado. Con posterioridad, se demostró que muchas de las secreciones nasales empleadas para inducir el resfriado en voluntarios contenían rinovirus.

El aislamiento inicial del rinovirus se atribuye a Pelon y cols.[2] y Price[3], quienes lo llevaron a cabo mediante la inoculación de material de lavados nasofaríngeos de personas con resfriado en cultivos de células de riñón de monos rhesus. Estas cepas iniciales, denominadas 2060 y JH, resultaron ser idénticas y se denominaron inicialmente como virus ECHO de tipo 28. El nombre «rinovirus» fue sugerido por Andrews y en 1963 se propuso una descripción del grupo. Basándose en esta definición de las propiedades, la cepa original se reclasificó como rinovirus tipo 1A. De forma retrospectiva, es probable que el aislamiento de un virus del resfriado común en 1953 fuese el primero correspondiente a un rinovirus, pero esta cepa no se caracterizó correctamente hasta 1968. En 1960, Tyrrell y Parsons aislaron la cepa HGP mediante la reducción de la temperatura de incubación de los cultivos a 33 °C, el descenso del pH del medio de cultivo tisular a alrededor de 7 y la rotación suave de los cultivos durante la incubación[4]. La combinación subsiguiente de cultivos de células fibroblásticas embrionarias humanas, sensibles a los rinovirus, y las condiciones de cultivo descritas por el grupo de Salisbury proporcionaron un sistema sensible para el aislamiento de rinovirus.

Una vez que se desarrollaron las técnicas de aislamiento del virus, se realizaron progresos rápidos en la comprensión de las características clínicas y la epidemiología de los rinovirus[5,6]. La primera secuencia completa del genoma se determinó para el RVH14 en 1984, y las estructuras cristalográficas de rayos X de la cápside viral de cinco serotipos (1A, 2, 3, 14 y 16) se dilucidaron poco después. Los avances en la tecnología de secuenciación han permitido la identificación de cepas de rinovirus no detectables en el cultivo celular[7-11]. Por lo tanto, se ha producido un notable progreso en la investigación del rinovirus en un período relativamente corto de tiempo.

Virología

CLASIFICACIÓN

La familia Picornaviridae consta de nueve géneros, incluidos cuatro (*Rinovirus, Enterovirus, Parechovirus* y *Hepatovirus*) que infectan al ser humano. Los rinovirus humanos se han clasificado por el serotipo inmunológico, el tipo de receptor, la sensibilidad a los antivirales y el genotipo. Cada una de estas clasificaciones tiene utilidad en situaciones diferentes. La serotipificación ha sido el método tradicional de clasificación. La infectividad de los rinovirus se neutraliza por antisueros específicos y los nuevos serotipos se definen por la ausencia de reactividad cruzada con antisueros específicos de los serotipos conocidos. Un total de 101 serotipos (1A al A100 y 1B) se identificaron en 1987, cuando finalizaron los esfuerzos para identificar nuevos serotipos. La clasificación por las pruebas de neutralización se ve limitada por el requisito de que el virus debe cultivarse en cultivos celulares, lo que no cumplen algunas cepas de rinovirus recién detectadas.

Los rinovirus también pueden clasificarse en función de la especificidad del receptor. El grupo del receptor principal, que contiene 88 serotipos, utiliza la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1; fig. 174-1C) como receptor para infectar las células del huésped[12,13]. Los doce serotipos que constituyen el grupo de receptor secundario utilizan el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDLR) y las proteínas relacionadas como receptores. Todos los miembros del grupo de receptor secundario son RVH-A según la clasificación filogenética, mientras que los virus del grupo principal pertenecen a los grupos A o B.

Andries y cols.[14] describieron dos grupos distintos de rinovirus (A y B) en función de la sensibilidad variable a los agentes que se unen a la cápside. Estos autores también observaron que los virus del grupo B de sensibilidad a los antivirales pueden aparecer con mucha mayor frecuencia en las cepas obtenidas de las personas con resfriado, lo que sugiere que los virus de este grupo pueden ser más patógenos[14]. El grupo A de sensibilidad a los antivirales incluye todas las cepas del grupo filogenético B, así como los serotipos 8, 13, 32, 43, 54 y 95 correspondientes al grupo filogenético A.

La disponibilidad de mejores técnicas y métodos de secuenciación ha facilitado la caracterización genética de los rinovirus. Se han determinado las secuencias de nucleótidos para las regiones 5′ no traducidas y los genes VP4, VP2, y VP1 de todos los serotipos. También se han determinado las secuencias del genoma completo para 46 serotipos[15,16]. El análisis filogenético de estas secuencias mostró que 100 serotipos de rinovirus se dividen en dos grupos genéticos o especies (A y B)[17] y que el RVH87 es en realidad un enterovirus (EV68). El grupo A de RVH (RVHA) consta de 75 serotipos y el RVHB de 25 serotipos. La secuenciación directa del rinovirus en las muestras clínicas originales indica la existencia de cepas de rinovirus no identificadas con anterioridad y sugiere la existencia de un nuevo grupo genético que ha sido designado provisionalmente como grupo C[7-11].

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA

El rinovirus está compuesto por un genoma de ARN empaquetado en una cubierta proteica denominada cápside. En su estado completamente hidratado, la partícula tiene unos 30 nm de diámetro (tabla 174-1). La cubierta proteica está compuesta por 60 copias de cada una de las cuatro proteínas virales, denominadas VP1 a VP4 (v. fig. 174-1). Las subunidades proteicas denominadas protómeros, que constan de una copia de cada una de las cuatro proteínas virales, están organizadas en 12 pentámeros. Cada uno de los 12 pentámeros contiene una depresión marcada o «cañón» en VP1 formando una especie de foso alrededor de una meseta central (es decir, alrededor del el eje de simetría quíntuple). Esta región del cañón contiene el sitio de unión para el receptor ICAM-1, y los aminoácidos de la base del cañón están más conservados que los residuos de las superficies expuestas del virus. La unión de anticuerpos a la superficie del virión parece neutralizar la replicación del rinovirus por inhibición estérica de esta unión al receptor. Los viriones también pueden neutralizarse por saturación con exceso de ICAM-1 soluble. En la base del cañón se encuentra un «bolsillo» hidrófobo (v. fig. 174-1D), que en muchos rinovirus está ocupado por una molécula aún no caracterizada, denominada «factor de bolsillo». Este bolsillo es el sitio de unión de los antivirales que se fijan a la cápside

El genoma rinoviral es una cadena sencilla de ARN de sentido positivo de unas 7.200 bases que codifica una única poliproteína grande, que contiene cerca de 2.200 aminoácidos. Los rinovirus tienen extensas regiones no traducidas de unas 600-750 bases en los extremos 5′ con estructuras secundarias y terciarias características, denominadas sitios internos de entrada al ribosoma, que permiten a los ribosomas iniciar la traducción sin la necesidad de la «caperuza» utilizada por la mayoría de los ARNm celulares. El genoma del rinovirus también contiene una

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

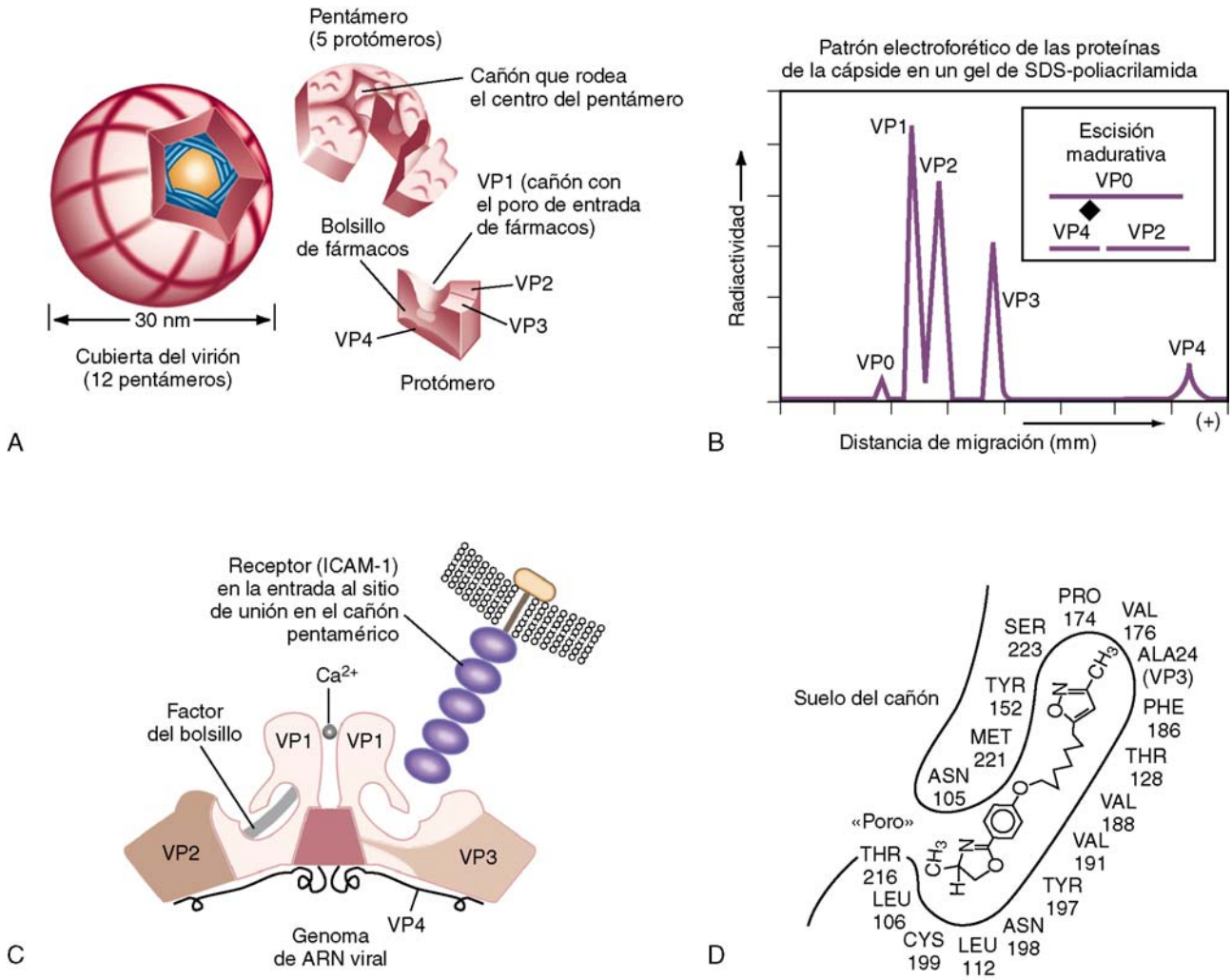


Figura 174-1 **Principales características de un rinovirus humano (RVH). A,** La cápside del virión consta de 12 pentámeros, 1 de los cuales se ha eliminado para mostrar la ubicación aproximada del ARN densamente empaquetado en una cavidad central. Cada pentámero, a su vez, consta de cinco subunidades en forma de cuña, denominadas protómeros. El cañón *(punteado)* se muestra sólo en 1 de los 12 pentámeros. **B,** El virión contiene cuatro proteínas principales (VP1, -2, -3 y -4), además de trazas de otra, VP0, que corresponde a un precursor residual que queda tras la escisión madurativa *(recuadro)* requerida para adquirir la infecciosidad. **C,** Sección transversal que pasa por el centro de un pentámero, donde se muestra la entrada de su receptor celular (molécula de adhesión intercelular 1 [ICAM-1]) y la ubicación del bolsillo de unión del fármaco justo bajo el suelo del cañón. Se supone que el ión que se encuentra en cada centro pentamérico en los RVH-1A, -14 y -16 corresponde al calcio, que es necesario para la unión de algunos rinovirus. **D,** Detalle que muestra la orientación de un estabilizador de la cápside (WIN 52084) y de la identidad de residuos de aminoácidos que recubren el fondo del cañón y el bolsillo de unión al fármaco en un único protómero. En el RVH-14, el fármaco impide la unión del virus a su receptor, ICAM-1. *(Cortesía del Dr. Roland R. Ruckert.)*

región no traducida 3′ relativamente corta que se requiere para la replicación eficaz del virus.

REPLICACIÓN

La replicación del rinovirus se inicia por la unión a la célula mediante el receptor adecuado. Esta interacción provoca la liberación del genoma viral en el citosol de la célula huésped. La cadena positiva de ARN del genoma viral se traduce como una única poliproteína que después se escinde en las proteínas de la cubierta y las proteasas necesarias para la replicación del ARN viral. El ARN de cadena positiva también se transcribe en una cadena negativa complementaria como intermediario replicativo que sirve de molde para la producción de múltiples cadenas positivas de ARN genómico viral. Al principio de la replicación, las nuevas cadenas positivas sirven como material adicional para ampliar la producción de las cadenas negativas intermediarias, pero a medida que las cadenas positivas se acumulan en la célula, se incorporan más de ellas a los viriones. Al final, las partículas virales se liberan por la desintegración de la célula huésped mediada por el virus.

TABLA 174-1 Características de los rinovirus

Tamaño: 30 nm
Forma: cápside sin envoltura con simetría icosaédrica construida a partir de 60 protómeros repetidos
Peso molecular: 8,16 × 10^6 Da
Densidad: más elevada en gradiente de cloruro de cesio que otros miembros del grupo de los picornavirus, lo que sugiere una estructura de su cápside mas abierta
Ácido nucleico: ARN monocatenario con polaridad positiva de unos 7.200 nucleótidos
Temperatura óptima de crecimiento: 33-35 °C; restricción del crecimiento a 37 °C
Replicación: síntesis y maduración del virus en el citoplasma celular
Antigenicidad: específica de tipo

RANGO DE HUÉSPEDES

Los rinovirus tienen un alto grado de especificidad por la especie huésped. Los virus del grupo de receptor principal no reconocen la ICAM-1 de especies distintas a la humana, con la probable excepción de los chimpancés. Aunque los virus del grupo secundario pueden utilizar el LDLR murino, sólo el RVH1A y RVH1B pueden replicarse en células

de ratón. Los chimpancés pueden infectarse por rinovirus, pero no desarrollan una enfermedad detectable.

INACTIVACIÓN POR AGENTES FÍSICOS Y QUÍMICOS

La propiedad usada para distinguir los rinovirus de los enterovirus es su labilidad frente a los ácidos. La inactivación se produce para todos los rinovirus por debajo de pH 6, y a pH 3 se produce una inactivación rápida y completa[18]. A diferencia de los enterovirus, la mayoría de los rinovirus son termoestables. Los rinovirus pueden sobrevivir durante horas o días en superficies ambientales a 24-37 °C y son estables durante años a −70 °C.

Los rinovirus son relativamente resistentes a los disolventes lipídicos, como el etanol, éter, cloroformo y fluorocarbono[18]. La extracción de rinovirus con éter dietílico se ha utilizado para la destrucción selectiva de contaminantes bacterianos y fúngicos, y como una prueba preliminar para diferenciar los virus con envoltura lipídica de aquellos sin envoltura. La infectividad es menos resistente a la extracción con disolventes orgánicos más polares, como el cloroformo, debido posiblemente a la eliminación del bolsillo hidrófobo o a la desnaturalización parcial de la cubierta proteica por el disolvente. Los rinovirus son resistentes a los detergentes no iónicos tales como Nonidet P40 y desoxicolato sódico, pero se inactivan por el dodecil sulfato sódico. Hay varios desinfectantes que son virucidas para los rinovirus[19].

Hay diversos tratamientos, como un ligero calentamiento, la luz ultravioleta, un pH alto, mercuriales, fenol, o desecación, que motivan la pérdida de la infectividad de los viriones. El ácido nitroso y los reactivos alcalinos como el amoníaco son productos químicos que alteran los ácidos nucleicos. Los halógenos (cloro, bromo y yodo), el peróxido de hidrógeno y el ozono también son desinfectantes de uso común.

Epidemiología

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y PREVALENCIA

Los rinovirus se distribuyen por todo el mundo. La incidencia de la infección por rinovirus en Estados Unidos basada en el aislamiento del virus en adultos es de alrededor de 0,75 infecciones por persona y año[5,20]. La incidencia en niños es de alrededor de 1,2 infecciones anuales. En los estudios donde se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se han observado tasas de incidencia similares, aunque no se han llevado a cabo estudios sistemáticos con esta técnica[21-23]. En un único estudio longitudinal con un pequeño número de niños se describió una tasa de infección por rinovirus de alrededor de 6 por año[24].

Cerca de 25% de las infecciones por rinovirus son asintomáticas. En los estudios de la infección adquirida de forma natural, el 12-37% de las infecciones detectadas por aislamiento del virus y el 12-22% de las detectadas mediante transcriptasa inversa (RT)-PCR son asintomáticas. De forma similar, el 20-30% de las infecciones en personas infectadas experimentalmente mediante inoculación intranasal de rinovirus son asintomáticas.

ESTACIONALIDAD

Las infecciones por rinovirus se producen durante todo el año, pero en los climas templados hay picos definidos de la enfermedad en otoño y primavera[5]. El pico de otoño suele producirse a finales de agosto o septiembre en el hemisferio norte. A principios de noviembre, la prevalencia de la infección por rinovirus disminuye y suele permanecer en niveles bajos durante todo el otoño, invierno y comienzos de primavera[24]. Un segundo período de mayor actividad del rinovirus se produce a menudo en abril y mayo. Aunque la incidencia global de resfriados es baja durante los meses estivales, los rinovirus suponen hasta un 50% de los cuadros durante esta estación[5,24].

La razón de esta estacionalidad no está clara, pero puede deberse tanto a la biología viral como a la conducta humana. El rinovirus sobrevive mejor en el ambiente durante los períodos de alta humedad[25]. En estudios realizados en Charlottesville, Virginia, se observó una correlación entre las estaciones del año en las que la humedad relativa en interiores suele ser superior al 45% y la mayor incidencia de infección por rinovirus. Los brotes de infección también coinciden con las épocas en las que los niños se reúnen para asistir a la escuela[25,26]. La baja incidencia relativa de infección durante los meses de verano, a pesar de la alta humedad, puede reflejar una disminución de la transmisión durante la época de vacaciones escolares. En las zonas templadas del hemisferio sur, la incidencia estacional refleja la del hemisferio norte, y en los climas tropicales la actividad de los rinovirus se detecta durante todo el año, con poca relación con las condiciones climáticas.

TRANSMISIÓN

El inicio de la infección por rinovirus requiere que el virus alcance la mucosa nasal de un huésped susceptible. El transporte del virus a la mucosa nasal puede producirse a través de aerosoles o por contacto directo. Aunque hay pruebas de que el genoma del rinovirus puede estar presente en aerosoles de partículas pequeñas, la evidencia epidemiológica sugiere que los aerosoles de partículas pequeñas no son un mecanismo significativo de propagación. Se ha demostrado que los aerosoles de partículas grandes, producidos supuestamente por la tos y los estornudos, y que se depositan en la mucosa nasal o conjuntival, transmiten la infección en condiciones experimentales y puede contribuir a la transmisión natural[27,28]. Sin embargo, el contacto directo parece ser el mecanismo más eficaz de transmisión del rinovirus. En condiciones experimentales, el rinovirus puede aislarse de los dedos de alrededor del 65% de los voluntarios infectados después del contacto de los dedos con la nariz, y el virus contaminante sobrevive durante varias horas en la piel[29,30]. El contacto con los dedos contaminados transfiere el virus de forma fiable a la piel de una persona receptora, y una vez que los dedos del receptor están contaminados, la infección se induce con facilidad por autoinoculación de la mucosa nasal al frotar la nariz o los ojos. El papel de los fómites en la transmisión del virus está menos claro. Los virus que contaminan las manos se transmiten fácilmente a objetos del ambiente y se pueden transferir a la piel por contacto, sin embargo, hay una pérdida sustancial de virus infecciosos en cada paso. Un intento de documentar la transmisión de la infección desde los fómites en condiciones experimentales que favorecerían la transmisión no tuvo éxito, lo que sugiere que este mecanismo puede no ser eficaz para propagar infecciones por rinovirus[31].

Los estudios realizados en el contexto natural apoyan la vía del contacto directo de la transmisión de rinovirus. El virus se recupera de la piel de las manos de alrededor del 40% de las personas con resfriados por rinovirus naturales y del 6-15% de los objetos de su entorno[29,30]. Las personas en condiciones naturales suelen tocarse los ojos o la nariz con los dedos, de manera que transmiten el virus a la mucosa nasal. A pesar de lo que sugieren estos datos, la evaluación del mecanismo de transmisión del virus en condiciones naturales sólo puede determinarse mediante el bloqueo de la transmisión en el entorno natural, mediante una intervención que sea específica para una determinada vía. Un único ensayo clínico encontró que las aplicaciones con regularidad de solución acuosa de yodo al 2% en los dedos de las madres que habían estado expuestas a un niño con un resfriado reciente en el hogar redujeron los resfriados en un 67% en comparación con el placebo. Ninguna de las 11 madres que usaron el yodo se infectó con el mismo serotipo de rinovirus recuperado del caso índice, en comparación con el 31% de las madres que emplearon placebo[29]. La transmisión del rinovirus es más probable cuando las concentraciones del virus en las secreciones nasales son máximas y los síntomas son más graves. En condiciones experimentales, la transmisión de la infección entre las personas susceptibles que viven juntas fue más probable cuando la persona infectada tenía más de 1.000 dosis infectivas en cultivo tisular ($TCID_{50}$) de virus en los lavados nasales, en las manos y las narinas, así como síntomas de al menos un resfriado moderadamente grave[32]. En la mayoría de los casos, estas condiciones sólo se presentaban en el segundo y tercer día después de la inoculación del virus.

Patogenia en el ser humano

El rinovirus tiene preferencia por infectar las vías respiratorias superiores. El rinovirus crece mejor en un cultivo celular a unos 33 °C, y este crecimiento preferente a una temperatura más baja se ha alegado durante mucho tiempo para sugerir que el rinovirus podría no infectar las vías respiratorias inferiores. Este concepto también se vio respaldado

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por los primeros estudios que demostraron que la infección se produce más fácilmente cuando el virus se administra en gotas intranasales que en aerosol. Diversos estudios recientes han establecido que el rinovirus puede replicarse en las vías respiratorias inferiores, pero la frecuencia de afectación de dichas vías bajas durante la infección natural sigue siendo desconocida[33]. La infección de las vías respiratorias superiores incluye la participación de los senos paranasales. Es frecuente detectar anomalías de los senos paranasales por tomografía computarizada o por resonancia magnética en resfriados naturales y en resfriados por rinovirus inducidos experimentalmente, y el rinovirus se detecta en las secreciones sinusales mediante PCR[34-36].

Después de la inoculación experimental en la cavidad nasal, el rinovirus se detecta inicialmente en la zona posterior de la nasofaringe[37]. La infección se generaliza en la nariz al avanzar el resfriado, pero las biopsias de la mucosa nasal y de la nasofaringe muestran sólo pequeños focos de infección intercalados entre grandes áreas de células no infectadas[37,38]. Las células epiteliales ciliadas son las más afectadas, pero las células no ciliadas también se infectan. La escasez aparente de células infectadas por el rinovirus en el epitelio puede deberse a la descamación de las células infectadas en las secreciones nasales[39]. El estudio de muestras del epitelio nasal mediante microscopia óptica o electrónica muestra la ausencia de homogeneidad de las lesiones, y en las monocapas de epitelio nasal humano infectado por el rinovirus no se observa ningún cambio morfológico[40,41].

A diferencia de la falta de pruebas histopatológicas de infección, las infecciones sintomáticas se asocian siempre tanto a una respuesta local como a una respuesta inflamatoria celular sistémica. El recuento de leucocitos periféricos aumenta, debido al incremento de la concentración de neutrófilos, en las personas infectadas y con signos de enfermedad durante los primeros 2-3 días después de la inoculación del virus[42]. Las personas infectadas sin signos de enfermedad no muestran ningún cambio en el recuento de leucocitos. Se observa una respuesta similar de leucocitos polimorfonucleares frente a la infección por rinovirus en la mucosa nasal y las secreciones nasales[43,44]. Al igual que sucede con las modificaciones del recuento de neutrófilos periféricos, se observa un aumento de los leucocitos polimorfonucleares en las personas infectadas sintomáticas, pero no aquellas con infección asintomática[44]. La correlación entre la respuesta linfocítica a la infección por rinovirus y la enfermedad sintomática es menos patente. Existen datos contradictorios sobre el efecto de la infección por rinovirus en el recuento de linfocitos periféricos. Se han descrito aumentos modestos de las concentraciones de linfocitos T tanto en la mucosa nasal como en las secreciones nasales durante la infección por rinovirus[45,46].

Las observaciones resumidas previamente sugieren que las respuestas inflamatorias inespecíficas del huésped pueden influir en la expresión sintomática. La inoculación de las células epiteliales respiratorias in vitro da lugar a la elaboración de diversas citocinas proinflamatorias. Las vías de señalización mediante las que los rinovirus estimulan a estos mediadores se desconocen, y pueden participar múltiples vías. La producción de las citocinas es bifásica y la fase inicial de elaboración parece ser independiente de la replicación del virus, a diferencia de la fase tardía, que parece depender de la replicación del virus y puede estar mediada por vías de señalización diferentes de las de la fase inicial[47,48]. Los mediadores de estas vías de señalización no se conocen, pero se han implicado las vías del estrés oxidativo inducido por el virus, el receptor tipo Toll 3, la fosfatidilinositol 3-cinasa y la proteincinasa activada por mitógenos[48-51]. El rinovirus también interactúa con plataformas de la membrana celular enriquecidas en ceramida que pueden intervenir en la estimulación de vías de señalización relevantes[52,53]. La relevancia de estos estudios sobre la patogenia de la infección por rinovirus in vivo está por determinar.

Las interleucinas (IL) IL-1β, IL-6 e IL-8 aparecen en mayores concentraciones en las secreciones nasales de las personas sintomáticas con resfriados experimentales por rinovirus. La concentración de estas proteínas aumenta y luego disminuye, coincidiendo con la gravedad de los síntomas. Las concentraciones de IL-6 e IL-8 en las secreciones nasales parecen mostrar una correlación directa con la gravedad de los síntomas del resfriado común[54,55]. La inoculación intranasal de IL-8 en voluntarios sanos produce una afluencia de neutrófilos, un aumento transitorio de la resistencia nasal al flujo de aire y un aumento significativo de las puntuaciones de las escalas de síntomas nasales en comparación con el placebo[56]. A pesar de estos datos que demuestran una asociación entre los síntomas y los mediadores de la inflamación, el papel de estos mediadores en la patogenia no estará claro hasta que se disponga de inhibidores específicos para su uso en ensayos clínicos.

Se han encontrado las cininas bradicinina y lisil-bradicinina en las secreciones nasales de voluntarios con catarros por rinovirus tanto experimentales como adquiridos de forma natural[44,57]. Las concentraciones y la cinética de la producción de cininas mostraron una correlación aproximada con la gravedad y la evolución temporal de los síntomas en estos pacientes. En las personas que fueron infectadas con rinovirus, pero que no desarrollaron síntomas, no hubo un aumento de la concentración de cinina en las secreciones nasales. La administración intranasal de bradicinina en voluntarios no infectados causó síntomas de obstrucción nasal, rinorrea y dolor de garganta[58]. Sin embargo, el papel de las cininas en la patogenia de los síntomas del resfriado común no está tan claro a la luz del fracaso de un antagonista de la bradicinina para moderar dichos síntomas[59]. De forma similar, el tratamiento con esteroides redujo significativamente la concentración de cininas en los lavados nasales, pero no tuvo ningún efecto sobre los síntomas[60].

Aunque los antihistamínicos se utilizan de forma habitual para el tratamiento de catarros por rinovirus, no hay pruebas de que la histamina sea un mediador inflamatorio significativo en estas enfermedades[44]. La prostaglandina D_2, otro mediador derivado de los mastocitos, tampoco se detecta en las secreciones nasales de las personas con infección por rinovirus[44,61]. El tratamiento con un antihistamínico de segunda generación que tenga actividad antihistamínica, pero una actividad anticolinérgica reducida, no tiene efecto en los catarros por rinovirus[62]. Estos estudios sugieren que es improbable que la histamina u otros mediadores de los mastocitos tengan una contribución destacada en la patogenia de los catarros por rinovirus.

Los mecanismos neurógenos también parecen intervenir en la expresión de la enfermedad durante las infecciones por rinovirus. El sistema nervioso parasimpático controla la actividad secretora de las glándulas nasales seromucosas. Estas glándulas, en asociación con la trasudación de plasma, proporcionan la mayor parte del líquido nasal producido durante un resfriado por rinovirus[61]. La administración intranasal de fármacos con actividad anticolinérgica, como el metonitrato de atropina y el bromuro de ipratropio, así como la administración oral de antihistamínicos de primera generación reducen el volumen medio de líquido nasal en alrededor de un 30% en los voluntarios con catarros por rinovirus[63-65]. Estos resultados apoyan el papel del sistema nervioso parasimpático en la patogenia de los rinovirus.

El resultado de estos procesos inflamatorios es un aumento de la permeabilidad vascular con filtrado de suero a la mucosa nasal y las secreciones nasales. La tumefacción de la mucosa nasal es un factor contribuyente principal a la obstrucción nasal asociada con el catarro y el suero es un componente destacado de las secreciones nasales en las fases iniciales del resfriado[61]. La contribución de las secreciones glandulares de la nariz en la rinorrea aumenta en fases más avanzadas de la enfermedad[61].

Cada vez es más evidente que los rinovirus son una causa significativa de enfermedades con sibilancias y exacerbaciones del asma[66,67]. La patogenia de esta afectación de las vías respiratorias inferiores no está clara. Los estudios realizados en pacientes asmáticos infectados por rinovirus, tanto en el entorno natural como en los modelos experimentales, han sugerido que la exacerbación es más probable cuando la agresión aguda asociada a la infección por rinovirus se superpone sobre la inflamación de las vías respiratorias alérgicas, determinada por las concentraciones de inmunoglobulina E (IgE) o la eosinofilia de las vías respiratorias[68,69]. No se sabe si la lesión viral está mediada por las respuestas inflamatorias o neurológicas generadas por la infección nasal o si existe una infección viral de las vías respiratorias inferiores en estos pacientes.

Respuesta inmunitaria y protección frente a la infección

La respuesta inflamatoria con la elaboración de mediadores de la inflamación e infiltración por leucocitos polimorfonucleares que se ve en la infección sintomática por rinovirus no parece participar en

el control de la infección. La excreción del virus es menor en personas asintomáticas, que también tienen una disminución de la respuesta inflamatoria, y el tiempo necesario para la eliminación completa del virus es comparable en las personas sintomáticas y asintomáticas. La máxima excreción de virus se produce aproximadamente al mismo tiempo que el punto álgido de los síntomas, y las concentraciones de virus en las secreciones disminuyen coincidiendo con la resolución de los síntomas. Sin embargo, la excreción viral se mantiene en niveles bajos durante 2-3 semanas, y la terminación de la excreción del virus y la protección contra la infección posterior se relaciona más estrechamente con la aparición de anticuerpos neutralizantes.

La infección suscita respuestas de anticuerpos locales y séricos[70]. La proporción de personas con infección por rinovirus que desarrollan una respuesta de anticuerpos séricos neutralizantes es del 37-92% en diferentes estudios. Una vez que aparecen anticuerpos séricos neutralizantes, persisten durante años, de modo que los niveles de anticuerpos de 16 o más se asocian a una inmunidad sólida[70]. La respuesta predominante de anticuerpos séricos corresponde a la subclase IgG_1. La mayoría de los anticuerpos que aparecen en las secreciones nasales son de la clase IgA.

La dinámica y el papel de los anticuerpos neutralizantes durante la enfermedad aguda varían dependiendo del estado de anticuerpos del huésped. Durante la fase aguda del resfriado por rinovirus, se produce una trasudación considerable de proteínas séricas a las secreciones nasales, y la trasudación de anticuerpos séricos neutralizantes preexistentes puede modificar la gravedad de la enfermedad[71,72]. En las personas seronegativas, los anticuerpos neutralizantes frente al rinovirus aparecen en el suero y en las secreciones nasales unas 2 semanas después del inicio de la infección, y los títulos aumentan con rapidez durante la tercera y cuarta semanas, momento en el que la excreción del virus en las secreciones nasales ya no es detectable[37,70]. La neutralización de la actividad viral, que parece asociarse con la IgA, aparece por primera vez en las secreciones nasales 2-3 semanas después de la infección, más o menos al mismo tiempo que se detecta la actividad neutralizante en el suero.

Aunque parece que el anticuerpo neutralizante es relevante para eliminar por completo la excreción del rinovirus en las secreciones nasales, la recuperación de la enfermedad y la reducción inicial de la carga viral en las secreciones nasales se producen antes de que aparezcan los anticuerpos específicos. También parece que los pacientes con deficiencia de IgA o de anticuerpos séricos se recuperan normalmente de las enfermedades asociadas a los rinovirus. No se conocen cuáles son los factores del huésped que finalizan la respuesta inflamatoria y producen la disminución inicial de la replicación del virus. El interferón α puede desempeñar un cierto papel en algunas personas, pero se detectado en las secreciones nasales sólo en un tercio de las infecciones. Las concentraciones de interferón γ previas a la infección se correlacionan inversamente con la gravedad de la enfermedad y la duración de la excreción del virus durante los resfriados experimentales[73]. Es probable que otros mecanismos, aún por determinar, intervengan en la resolución de los síntomas asociados con las infecciones por rinovirus.

El principal factor del huésped que determina la susceptibilidad a la infección es la presencia o ausencia de anticuerpos homólogos específicos de tipo contra el virus. No hay evidencia de que las condiciones climáticas, el enfriamiento, una enfermedad alérgica de base, o la influencia del estrés influyan en la propensión a la infección. Diversos estudios sugieren que los factores psicológicos o de personalidad del huésped pueden influir en la gravedad de la enfermedad. Estos estudios sugieren que el estrés crónico se asocia al desarrollo de síntomas más graves[74]. Otros estudios sugieren que el tipo de personalidad también puede influir en la gravedad de los síntomas. Se ha descrito que las personas introvertidas tienen una enfermedad más grave[75]. Por el contrario, un carácter emocional positivo, asociado a vigor y a una sensación de bienestar, se asocia a una menor gravedad de los síntomas[76]. La base biológica de estas asociaciones observadas no está clara.

Manifestaciones clínicas

El síndrome clínico principal que se asocia con la infección por rinovirus es una enfermedad de las vías respiratorias superiores que suele denominarse «resfriado común». Los resfriados por rinovirus suelen comenzar con dolor y escozor de garganta, seguidos de obstrucción nasal y rinorrea. Durante el curso de la enfermedad, los signos y síntomas de los resfriados por rinovirus suelen consistir en diversas combinaciones de estornudos, rinorrea, obstrucción nasal, presión facial, dolor/escozor de garganta, disfonía, tos, cefalea, malestar general, escalofríos y febrícula (fig. 174-2)[6]. La tos aparece en alrededor del 30% de los resfriados, suele comenzar después del inicio de los síntomas nasales y con frecuencia persiste más tiempo. Las características clínicas de los resfriados por rinovirus son similares en adultos y niños.

La enfermedad por rinovirus es bastante variable en intensidad y duración; se ha observado que los resfriados naturales por rinovirus pueden durar de 1 a 33 días en estudios epidemiológicos prospectivos[6]. La mediana de la duración de estos resfriados fue de 7 días, y en alrededor del 25% la duración fue de 2 semanas. La resolución de los síntomas más graves se produce bastante deprisa en la mayoría de los casos y los síntomas menores persistentes suelen explicar la duración prolongada de la enfermedad que refieren algunas personas.

Las pruebas de imagen muestran que la afectación sinusal es una característica inherente de los resfriados, por lo que un catarro por rinovirus debería denominarse rinosinusitis viral para ser más preciso[34]. El rinovirus se aislado a partir de aspirados sinusales de pacientes con sinusitis aguda adquirida en la comunidad y su ARN también se ha detectado en el cepillado de la cavidad sinusal[77]. Los pacientes con afectación sinusal suelen recuperarse de su enfermedad sin necesidad de intervención específica.

La infección por rinovirus también causa alteraciones de la trompa de Eustaquio y del oído medio. Las anomalías de la presión del oído medio se observan en alrededor del 75% de los pacientes con resfriados por rinovirus, a veces, en asociación con derrames del oído medio. El rinovirus se ha recuperado por separado y en combinación con bacterias en los líquidos del oído medio del 24% de los pacientes con otitis media[78]. No está claro si la invasión viral del oído medio es necesaria para la afectación de la trompa de Eustaquio y del oído medio.

No hay datos de laboratorio específicos asociados con las infecciones por rinovirus, y las pruebas analíticas de rutina no son útiles en la evaluación clínica de los pacientes con sospecha de resfriados por rinovirus. Durante la infección experimental por rinovirus, hay un modesto aumento de neutrófilos en la sangre y una elevación moderada de la velocidad de sedimentación globular en algunos voluntarios[42]. El predominio de leucocitos polimorfonucleares en las secreciones nasales es una característica de los resfriados no complicados y no ayuda en el diagnóstico de sobreinfección bacteriana.

Complicaciones

SINUSITIS BACTERIANA AGUDA

La incidencia de la sinusitis bacteriana aguda secundaria es difícil de determinar, debido a los cambios que se producen en los senos paranasales en los resfriados por rinovirus no complicados. Varias publicaciones han estimado que el 0,5-8% de los resfriados virales se complican con sinusitis bacteriana[79]. Los factores que culminan en la invasión bacteriana secundaria de la cavidad sinusal durante los resfriados no se comprenden por completo. Sonarse la nariz impulsa secreciones nasales a los senos y la oclusión del infundíbulo etmoidal en muchos pacientes con resfriados puede atrapar bacterias nasofaríngeas en la cavidad sinusal en algunos pacientes, lo que causa una infección bacteriana secundaria.

OTITIS MEDIA AGUDA BACTERIANA

La otitis media aguda bacteriana complica alrededor del 2% de los resfriados en los adultos y hasta un 30% en los niños[79,80]. Se ha descrito una incidencia elevada de disfunción de la trompa de Eustaquio durante el resfriado común, y se supone que las bacterias llegan al oído medio por un mecanismo similar al descrito previamente para la sinusitis.

EXACERBACIONES DE LA BRONQUITIS CRÓNICA

Hasta el 40% de las exacerbaciones de la bronquitis crónica se ha asociado a infecciones por rinovirus. Los episodios se caracterizan

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

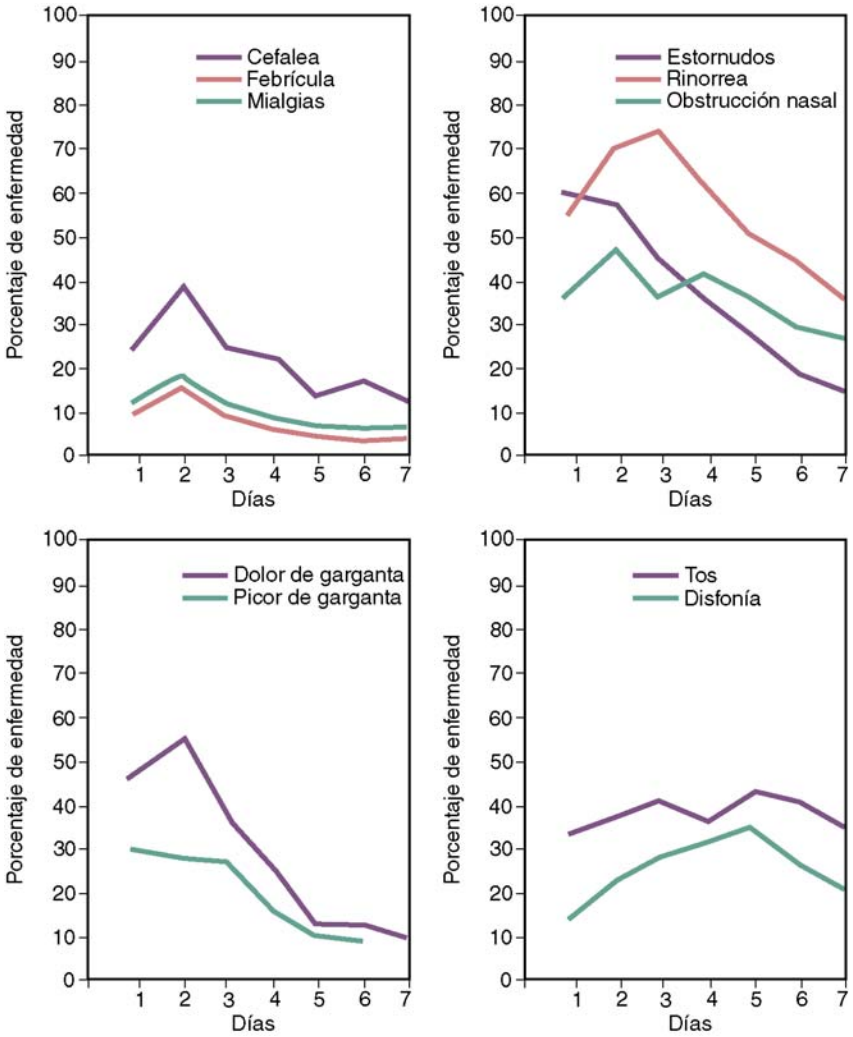


Figura 174-2 **Síntomas de resfriado por rinovirus (139 adultos con infección natural).**

por fiebre, aumento de la purulencia del esputo y empeoramiento de la ventilación. Un estudio longitudinal de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica documentó la presencia de infecciones virales en el 23% de las hospitalizaciones; el rinovirus fue el agente identificado con más frecuencia. La patogenia de estas alteraciones se desconoce, pero podría implicar la invasión viral directa de las vías respiratorias de gran calibre o mecanismos reflejos debidos a la enfermedad de las vías respiratorias superiores.

ASMA

El rinovirus es el principal virus implicado en el desencadenamiento de ataques de asma en niños mayores y adultos, y se asocia con un 60-70% de las exacerbaciones de asma en niños de edad escolar[66,67]. Se ha descrito tanto un pico otoñal de exacerbación del asma como un aumento también en otoño de la incidencia de infección por rinovirus, asociados con el inicio del año escolar[25,26]. El rinovirus es fundamental en el desencadenamiento de episodios de asma en niños mayores de 2 años, en quienes la infección suele asociarse a la IgE específica del alérgeno. La cronología del pico del asma puede deberse a una convergencia de la propagación de la infección por rinovirus entre los escolares y la exposición a alérgenos estacionales[26]. Los mecanismos por los que la infección por rinovirus induce sibilancias no se conocen bien.

OTROS SÍNDROMES RESPIRATORIOS DE VÍAS INFERIORES

Los rinovirus se pueden aislar de una pequeña fracción de niños ingresados en hospitales con diagnóstico de bronquiolitis o neumonía. Se ha descrito una mayor proporción de infecciones por rinovirus en los estudios que han utilizado técnicas de RT-PCR para la detección de rinovirus. En un estudio, el rinovirus fue el único patógeno detectado en el 10% de los niños menores de 1 año con bronquiolitis aguda[81]. En otro estudio de bronquiolitis en niños menores de 3 años se observó la presencia de rinovirus en el 21% de los pacientes, pero se aisló como patógeno único en tan sólo 4 de 192 pacientes (2%)[82]. El rinovirus también se ha detectado en las vías respiratorias inferiores de pacientes con neumonía. En un estudio se notificó que en el 24% de los niños con neumonía se detectó el rinovirus en las vías respiratorias superiores por RT-PCR[83], aunque más de la mitad de estos pacientes tenían evidencia de una infección bacteriana simultánea. Estos datos demuestran una asociación entre los rinovirus y las enfermedades de las vías respiratorias inferiores en niños inmunocompetentes, pero la frecuencia de la infección por rinovirus en la población general dificulta la evaluación de un papel causal de los rinovirus en la enfermedad de las vías respiratorias inferiores.

INFECCIONES EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

Se han aislado rinovirus del tracto respiratorio inferior de un pequeño número de pacientes inmunodeprimidos. La relevancia de estos aislados se ha puesto en duda, dada la prevalencia del rinovirus en la población general, la posibilidad de contaminación de las muestras de las vías respiratorias inferiores por las secreciones respiratorias altas y el hecho de que la mayoría de aislamientos de rinovirus se asociaban al aislamiento simultáneo de patógenos respiratorios más típicos de las vías inferiores. Sin embargo, un estudio reciente ha proporcionado una evidencia definitiva de la infección activa y persistente de las vías respiratorias inferiores en los pacientes tras el

trasplante de pulmón[84]. Esta observación se suma al conjunto cada vez mayor de datos que indica que el rinovirus infecta las vías respiratorias inferiores y es congruente con la conclusión de que el rinovirus es una causa real, aunque poco frecuente, de enfermedad de las vías respiratorias inferiores en esta población de pacientes.

Diagnóstico

Los signos físicos del resfriado común se limitan a las vías respiratorias superiores. El aumento de la secreción nasal suele ser evidente. Un cambio del color o la consistencia de las secreciones es común durante la evolución de la enfermedad y no es una indicación de sobreinfección bacteriana. La exploración de la cavidad nasal puede mostrar unos cornetes nasales inflamados y eritematosos, aunque este hallazgo es inespecífico y su utilidad diagnóstica es limitada.

Los resfriados son diferentes de los episodios de rinitis alérgica, pues en ésta los estornudos persistentes, la secreción nasal acuosa, los ojos llorosos y el prurito de la mucosa son más comunes. Además, otros síntomas de resfriado, como dolor de garganta, tos, malestar general y cefalea, son menos frecuentes en la rinitis alérgica o vasomotora. Cuando el cultivo viral y la eosinofília en el frotis nasal se utilizaron como criterios diagnósticos, se pudo distinguir de forma fiable los resfriados de la rinitis alérgica en los adultos.

Las características clínicas de la infección por rinovirus no permiten diferenciarla con fiabilidad de las infecciones respiratorias causadas por otros patógenos virales. Conocer la prevalencia estacional de los distintos virus respiratorios ayuda a sospechar la etiología viral específica de un resfriado, pero el diagnóstico definitivo depende de la identificación por métodos de laboratorio, que no suele ser práctica ni necesaria para la asistencia rutinaria del paciente.

Distinguir entre la rinosinusitis de un resfriado por rinovirus y una sinusitis bacteriana aguda secundaria suele ser difícil. Hay dos presentaciones clínicas de la sinusitis bacteriana aguda que pueden identificarse. En primer lugar, las características clásicas de la sinusitis bacteriana aguda consisten en fiebre y dolor facial, tumefacción y dolor a la palpación. También puede haber odontalgia maxilar si la infección es de origen dental. Las características de esta presentación, aunque son específicas, a menudo no están presentes, por lo que carecen de sensibilidad. La segunda presentación, que es más frecuente, de sinusitis bacteriana aguda corresponde a una enfermedad respiratoria aguda que comienza como una «gripe» o catarro, pero dura más de lo esperado. La mayoría de los catarros por rinovirus naturales finalizan después de 12-14 días y casi todos los resfriados mejoran en 1 semana[6,80,85]. Por lo tanto, en las enfermedades respiratorias agudas que no han mejorado o que empeoran después de 10 días, se debe sospechar un diagnóstico de sinusitis bacteriana secundaria. Las pruebas de imagen para el diagnóstico de sinusitis bacteriana tienen una utilidad limitada[34] y las anomalías observadas en dichas pruebas en las sinusitis bacteriana y viral a menudo son indistinguibles.

Diagnóstico de laboratorio

AISLAMIENTO DEL VIRUS

El rinovirus aparece sobre todo en las secreciones respiratorias de las vías respiratorias superiores y su concentración es máxima en los líquidos nasales. Los frotis o aspirados nasofaríngeos, o los lavados nasales son muestras adecuadas para la detección del rinovirus. El aislamiento del rinovirus en la sangre es poco frecuente, pero se ha descrito en 3 niños con enfermedad respiratoria y en dos niños que fallecieron por síndrome de muerte súbita del lactante. En un estudio se describió la detección de ARN de rinovirus en el plasma de 10 de 88 (11%) niños sanos con infección por rinovirus[86]. La detección de ARN de rinovirus en plasma no se asociaba a evidencia de enfermedad sistémica y no está claro que esta observación refleje una verdadera infección sistémica por el virus.

El aislamiento del virus en cultivos celulares se logra con más facilidad usando cepas de células diploides humanas de pulmón embrionario (HEL) (p. ej., WI-38 y MRC-5). Los diferentes lotes de estas células pueden variar en cuanto a su sensibilidad a los rinovirus, y se deben monitorizar los cultivos celulares en lo referente a la sensibilidad de las células cuando se utilizan para el cultivo de rinovirus. Este virus crece mejor a temperaturas de 33-34 °C en condiciones de movimiento (p. ej., soportes de tubos giratorios), y las cepas suelen detectarse 10-14 días después de la inoculación. El pase a ciegas ha demostrado mejorar las tasas de aislamiento en células HeLa, pero no en células HEL. El efecto citopático típico del rinovirus se observa con facilidad en las células sensibles (fig. 174-3). El uso de cultivos de órgano traqueal puede mejorar la sensibilidad del aislamiento para algunos rinovirus, pero el uso de cultivos de órganos para la detección rutinaria de laboratorio del rinovirus es poco práctico.

DETECCIÓN DE ANTÍGENOS

El rinovirus se puede detectar mediante inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa con anticuerpos específicos de serotipo[39]. De forma similar, se han empleado métodos de inmunoabsorción ligada a enzimas. Estas técnicas, que son específicas de serotipo y por tanto carecen de utilidad para la detección del virus en el contexto natural, se han utilizado sólo con fines de investigación. Un inmunoanálisis mediante anticuerpos dirigidos contra la proteasa 3C del rinovirus, que está muy conservada entre los diferentes serotipos, fue demasiado insensible para uso diagnóstico[87].

DETECCIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

La RT-PCR se ha convertido en la herramienta diagnóstica estándar para la detección de rinovirus en las muestras clínicas, ya que es más sensible, más rápida y más fácil de realizar que el aislamiento tradicional de virus. La región no traducida 5′ del ARN genómico rinoviral tiene varios tramos cortos de la secuencia que están conservados casi en su totalidad en todos los 100 serotipos[88]. Los cebadores de RT-PCR basados en estas secuencias conservadas se han utilizado para la detección sensible y específica de todos los rinovirus como grupo. Recientemente, se ha desarrollado un análisis de tipificación molecular para la identificación rápida de los distintos serotipos o cepas individuales de rinovirus en muestras clínicas originales. Este análisis utiliza cebadores sensibles de todos los RVH y PCR semianidada para amplificar una región variable de 260 pb en la región no traducida 5′ del genoma rinoviral para la determinación de la secuencia. El serotipo o cepa se determina a continuación por comparación filogenética de la secuencia resultante frente a secuencias homólogas de referencia de 100 serotipos conocidos[88]. La hibridación in situ con sondas específicas de rinovirus se ha utilizado para localizar los sitios anatómicos y tipos celulares que sustentan la replicación viral en las vías respiratorias de los pacientes infectados[38,89], por lo que es útil para los estudios de patogenia.

ANÁLISIS SEROLÓGICOS

La detección del anticuerpo neutralizante es el único método serológico disponible para el diagnóstico de las infecciones por rinovirus. Sin embargo, debido al gran número de serotipos, el diagnóstico serológico sólo es práctico cuando se conoce o se sospecha el serotipo del virus infectante, como en los estudios de inoculación experimental del virus o en los estudios familiares en los que se ha aislado un rinovirus en un miembro de la familia. Los anticuerpos neutralizantes del rinovirus en suero humano y en los lavados nasales se miden mezclando la muestra que se va a analizar con un inóculo pequeño (3-30 $TCID_{50}$) del virus para detectar una concentración relativamente baja de anticuerpos en estas muestras.

Prevención y tratamiento

Los tratamientos inespecíficos y sintomáticos para la infección por rinovirus son similares para todas las causas del resfriado común. Estos tratamientos se revisan en el capítulo 53.

VACUNAS

Poco después del descubrimiento de los rinovirus, comenzaron los esfuerzos para desarrollar vacunas inactivadas frente a estos patógenos. Se han evaluado vacunas inactivadas tanto monovalentes como polivalentes frente a la exposición experimental en voluntarios. Algunas preparaciones inducían títulos de anticuerpos comparables a los de la infección natural, y la vacunación con estas preparaciones

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

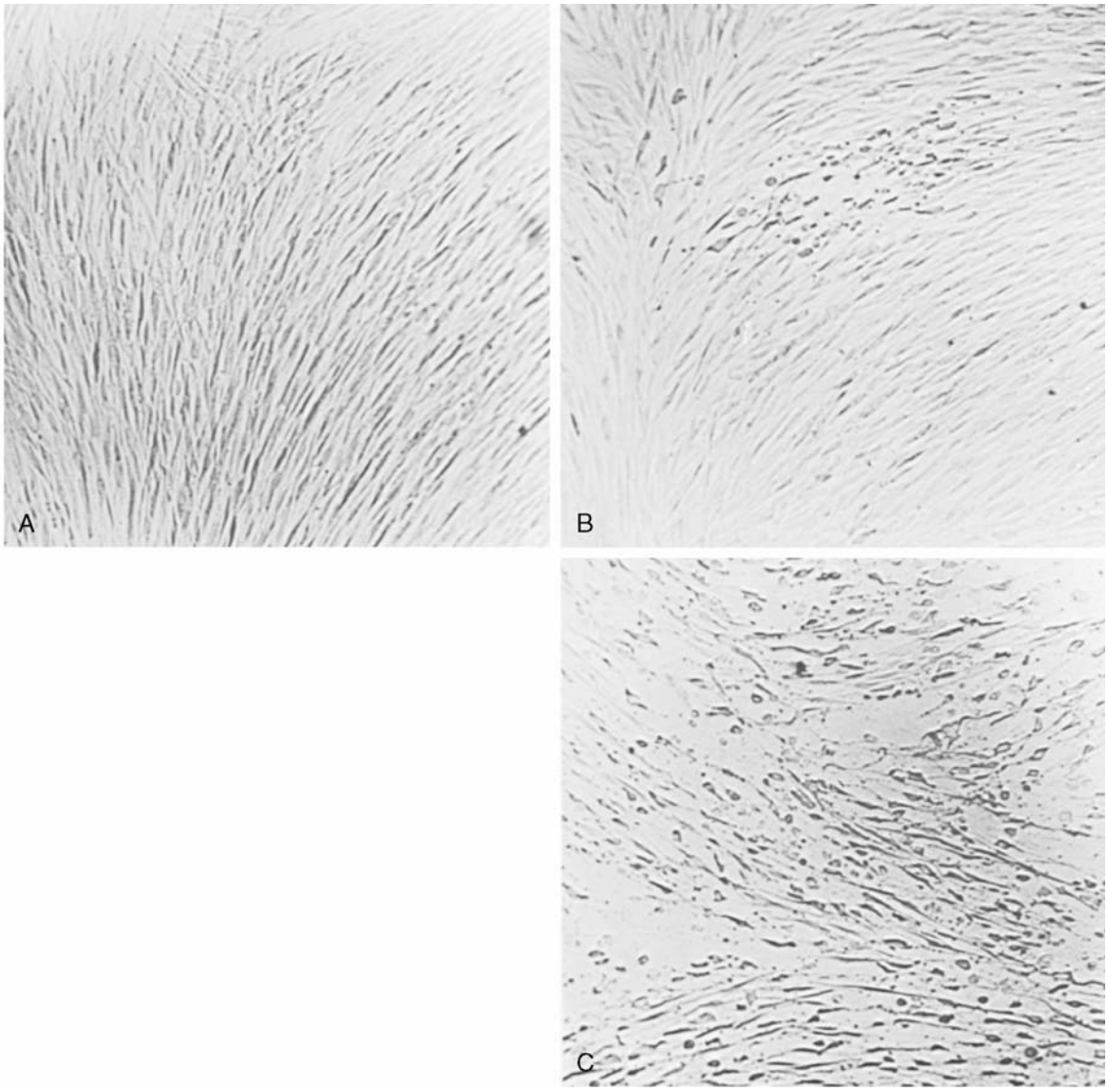


Figura 174-3 **Efecto citopático de rinovirus en células humanas de pulmón embrionario (WI-38). A,** Cultivos de células no infectadas (aumento original, ×160). **B,** Efecto citopático del rinovirus tipo 39 a las 48 horas. **C,** Efecto citopático a las 72 horas.

redujo la excreción del virus y la gravedad de la enfermedad, aunque no se impedía ni la infección ni la enfermedad. A medida que se hizo evidente la existencia del gran número de serotipos diferentes, se abandonaron los intentos para desarrollar una vacuna frente a los rinovirus.

INTERFERÓN α

El interferón leucocitario se utilizó por primera vez para prevenir la infección por rinovirus en 1973. Este esfuerzo inicial demostró su eficacia tanto para la infección como para la enfermedad, pero la falta de un suministro ágil retrasó los estudios sistemáticos del interferón en los resfriados por rinovirus hasta que se dispuso del interferón recombinante a principios de la década de 1980. A continuación, se realizaron muchos estudios en infecciones por rinovirus tanto naturales como experimentales con diseños terapéuticos y profilácticos (revisado en Arruda[90]). Estos estudios establecieron que los interferones fueron eficaces para la profilaxis, pero no para el tratamiento. El uso del interferón para la prevención de la infección por rinovirus se asoció con toxicidad nasal. Por esta razón, y debido al coste prohibitivo del producto, se abandonó el esfuerzo para desarrollar el interferón como tratamiento preventivo de la infección por rinovirus.

BLOQUEO DEL RECEPTOR ICAM-1

La observación de que la proteína ICAM-1 es un receptor celular para una gran mayoría de los rinovirus sugirió que la inhibición de la unión podría proporcionar un objetivo atractivo para la prevención de la infección rinoviral[12,13]. Los estudios posteriores demostraron que la infección por rinovirus podría evitarse in vitro mediante el bloqueo del acceso del virus al receptor ICAM-1 con anticuerpos monoclonales. Basándose en estas observaciones, se intentó la profilaxis con el anticuerpo monoclonal intranasal frente a ICAM-1 en resfriados experimentales en voluntarios[91]. En el estudio en el que se logró un mayor éxito, el tratamiento redujo los síntomas y la excreción viral durante el período de administración del medicamento. Sin embargo, cuando se interrumpió el tratamiento, la excreción del virus aumentó y los síntomas se agravaron. Un estrategia alternativa al bloqueo del receptor se analizó en estudios en los que se usaron formas truncadas de ICAM-1 creadas mediante la deleción de los dominios transmembrana e intracelular de la proteína. Diversos estudios in vitro confirmaron que estas formas de ICAM denominadas solubles evitaron la infección por un amplio espectro de serotipos de rinovirus en varias líneas celulares diferentes. En un ensayo clínico posterior de ICAM soluble en seres humanos en el que se utilizó el modelo de inoculación experimental con rinovirus se observó que cuando el tratamiento se iniciaba 7 horas antes o 12 horas después de

la inoculación del rinovirus, no había ningún efecto sobre la incidencia de la infección, pero los síntomas se reducían[92]. No ha habido estudios posteriores de esta estrategia.

FÁRMACOS DE UNIÓN A LA CÁPSIDE

Los fármacos de unión a la cápside se fijan a los rinovirus en un bolsillo hidrófobo creado por la proteína VP1 y que se encuentra bajo la zona del cañón del virus[93]. El mecanismo del efecto antiviral de estos compuestos es complejo. La unión del rinovirus al receptor celular, la penetración posterior de los virus en la célula huésped y la pérdida de la envoltura proteica viral para liberar el ARN infeccioso son fenómenos críticos en el inicio de la infección por rinovirus que parecen inhibirse en diferentes serotipos virales por estos fármacos. Se ha observado que un gran número de moléculas diferentes que se unen al bolsillo hidrófobo de VP1 tienen actividad antiviral, pero el pleconarilo, una molécula que tiene una farmacocinética favorable, estabilidad metabólica y una actividad antiviral amplia y potente, ha sido el más estudiado de estos compuestos. El pleconarilo ha demostrado reducir la enfermedad en dos estudios a gran escala de la infección natural por rinovirus, pero el medicamento no fue aprobado para su uso sistémico debido a las preocupaciones sobre su seguridad cuando se descubrió que induce las enzimas del citocromo P-450 3A[94].

INHIBIDORES DE LA PROTEASA 3C

El genoma del rinovirus codifica una única poliproteína grande que se escinde para producir las proteínas estructurales y enzimáticas individuales del virus. La proteasa 3C participa en muchas de estas reacciones de escisión. La relevancia de esta proteasa del rinovirus en la replicación y el hecho de que el sitio activo de la proteasa parece estar muy conservado en todos los serotipos de rinovirus sugirieron que esta enzima podría ser una diana potencial para los tratamientos antivirales. A continuación, se diseñó un inhibidor de la proteasa 3C, el ruprintrivir, que ha llegado a la fase de ensayos clínicos. Estos ensayos clínicos en infecciones experimentales por rinovirus humanos revelaron un efecto modesto sobre las tasas de infección y la gravedad de la enfermedad[95]. No se han publicado más estudios sobre este tratamiento.

TRATAMIENTOS VIRUCIDAS

Cuando se observó que el contacto directo es el mecanismo predominante de propagación del rinovirus, se pensó que el lavado de manos podría ser un método simple y eficaz para la prevención de estas infecciones. El tratamiento de las manos con yodo acuoso al 2% parecía útil como profilaxis contra la infección por rinovirus, pero las propiedades estéticas de la solución de yodo impiden su uso práctico como un tratamiento virucida de los dedos[29]. Los desinfectantes para manos usados habitualmente que contienen un 62% de etanol son eficaces para reducir la concentración de virus en la piel, pero los estudios en el contexto natural no han demostrado su eficacia en la prevención de los resfriados[96,97].

La labilidad frente al ácido de los rinovirus se ha estudiado como un posible objetivo para la prevención o el tratamiento de las infecciones de estos patógenos. Los esfuerzos iniciales se centraron en los tejidos virucidas que contenían ácido cítrico, ácido málico y lauril sulfato sódico. Los estudios de estos tejidos en el contexto natural tuvieron un escaso impacto en la incidencia de los resfriados[98]. Recientemente, los ácidos orgánicos se han incorporado a tratamientos de manos que han demostrado en estudios experimentales una potente actividad virucida, que persiste durante varias horas después de la aplicación[99]. No se ha determinado si estos fármacos son eficaces para la prevención de la infección por rinovirus en el contexto natural. El uso de un aerosol nasal de pH bajo para la inactivación de los rinovirus en la cavidad nasal se ha evaluado en un único estudio a pequeña escala y se observó que producía una reducción muy modesta de la concentración del virus y que carecía de efecto sintomático[100].

Por tanto, a pesar de haberse realizado esfuerzos considerables, en la actualidad no se dispone de antivirales en el mercado con eficacia probada para la prevención o tratamiento de la infección por rinovirus. Estas infecciones son autolimitadas y suelen ser benignas y de corta duración. Como resultado, los tratamientos para estas infecciones deben tener una eficacia rápida, ser baratos y carecer casi por completo de efectos secundarios o de toxicidad. No existe ningún tratamiento hasta la fecha que haya cumplido con estos objetivos. Las observaciones recientes de consecuencias más graves de la infección en algunas poblaciones de pacientes pueden apremiar la necesidad de desarrollar tratamientos eficaces. Una mejor comprensión de la patogenia de la infección por rinovirus, sobre todo el esclarecimiento de las vías de señalización implicadas en la respuesta inflamatoria, podría proporcionar nuevas dianas frente a estos virus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dochez AR, Shibley GS, Mills KC. Studies on the common cold: IV. Experimental transmission of the common cold to anthropoid apes and human beings by means of a filtrable agent. *J Exp Med*. 1930;52:701-716.
2. Pelon W, Mogabgab WJ, Phillips IA, et al. A cytopathogenic agent isolated from naval recruits with mild respiratory illnesses. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1957;94:262-267.
3. Price WH. The isolation of a new virus associated with respiratory clinical disease in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1956;42:892-896.
4. Tyrrell DA. Parsons R. Some virus isolations from common colds: III. Cytopathic effects in tissue cultures. *Lancet*. 1960;1:239-242.
5. Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Simon G, et al. Rhinovirus infections in an industrial population: I. The occurrence of illness. *N Engl J Med*. 1966;275:1261-1268.
6. Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Simon G, et al. Rhinovirus infections in an industrial population: II. Characteristics of illness and antibody response. *J Am Med Assoc*. 1967;202:494-500.
7. Kistler A, Avila PC, Rouskin S, et al. Pan-viral screening of respiratory tract infections in adults with and without asthma reveals unexpected human coronavirus and human rhinovirus diversity. *J Infect Dis*. 2007;196:817-825.
8. Lamson D, Renwick N, Kapoor V, et al. MassTag polymerase-chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York State during 2004-2005. *J Infect Dis*. 2006;194:1398-1402.
9. Lee WM, Kiesner C, Pappas T, et al. A diverse group of previously unrecognized human rhinoviruses are common causes of respiratory illnesses in infants. *PLoS ONE*. 2007;2:e966.
10. McErlean P, Shackelton LA, Lambert SB, et al. Characterisation of a newly identified human rhinovirus, HRV-QPM, discovered in infants with bronchiolitis. *J Clin Virol*. 2007;39:67-75.
11. Renwick N, Schweiger B, Kapoor V, et al. A recently identified rhinovirus genotype is associated with severe respiratory-tract infection in children in Germany. *J Infect Dis*. 2007;196:1754-1760.
12. Greve JM, Davis G, Meyer AM, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell*. 1989;56:839-847.
13. Staunton DE, Merluzzi VJ, Rothlein R, et al. A cell adhesion molecule, ICAM-1 is the major surface receptor for rhinoviruses. *Cell*. 1989;56:849-853.
14. Andries K, Dewindt B, Snoeks J, et al. Two groups of rhinoviruses revealed by a panel of antiviral compounds present sequence divergence and differential pathogenicity. *J Virol*. 1990;64:1117-1123.
15. Tapparel C, Junier T, Gerlach D, et al. New complete genome sequences of human rhinoviruses shed light on their phylogeny and genomic features. *BMC Genomics*. 2007;8:224.
16. Kistler AL, Webster DR, Rouskin S, et al. Genome-wide diversity and selective pressure in the human rhinovirus. *Virol J*. 2007;4:40.
17. Savolainen C, Blomqvist S, Mulders MN, et al. Genetic clustering of all 102 human rhinovirus prototype strains: serotype 87 is close to human enterovirus 70. *J Gen Virol*. 2002;83:333-340.
18. Gwaltney JM Jr, Colonno RJ, Hamparian VV, et al. Rhinoviruses. In: Schmidt NJ, Emmons RW, editors. *Diagnostic Procedures for Viral Rickettsial and Chlamydial Infections*. 6th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 1989:579-614.
19. Hendley JO, Mika LA, Gwaltney JM Jr. Evaluation of virucidal compounds for inactivation of rhinovirus on hands. *Antimicrob Agents Chemother*. 1978;14:690-694.
20. Fox J, Cooney M, Hall C, et al. Rhinoviruses in Seattle families, 1975-1979. *Am J Epidemiol*. 1985;122:830-846.
21. Blomqvist S, Roivainen M, Puhakka T, et al. Virological and serological analysis of rhinovirus infections during the first two years of life in a cohort of children. *J Med Virol*. 2002;66:263-268.
22. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, et al. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:680-686.
23. van Benten I, Koopman L, Niesters B, et al. Predominance of rhinovirus in the nose of symptomatic and asymptomatic infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:363-370.
24. Winther B, Hayden FG, Hendley JO. Picornavirus infections in children diagnosed by RT-PCR during longitudinal surveillance with weekly sampling: association with symptomatic illness and effect of season. *J Med Virol*. 2006;78:644-650.
25. Gwaltney JM Jr. The Jeremiah Metzger lecture. Climatology and the common cold. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1984;96:159-175.
26. Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, et al. The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:557-562.
27. Dick EC, Jennings LC, Mink KA, et al. Aerosol transmission of rhinovirus colds. *J Infect Dis*. 1987;156:442-448.
28. Gwaltney JM Jr, Moskalski PB, Hendley JO. Hand-to-hand transmission of rhinovirus colds. *Ann Intern Med*. 1978;88:463-467.
29. Hendley JO, Gwaltney JM Jr. Mechanisms of transmission of rhinovirus infections. *Epidemiol Rev*. 1988;10:243-258.
30. Reed SE. An investigation of the possible transmission of rhinovirus colds through indirect contact. *J Hygiene*. 1975;75:249-258.
31. Jennings LC, Dick EC, Mink KA, et al. Near disappearance of rhinovirus along a fomite transmission chain. *J Infect Dis*. 1988;158:888-892.
32. D'Alessio DJ, Peterson JA, Dick CR, et al. Transmission of experimental rhinovirus colds in volunteer married couples. *J Infect Dis*. 1976;133:28-36.
33. Papadopoulos NG, Sanderson G, Hunter J, et al. Rhinoviruses replicate effectively at lower airway temperatures. *J Med Virol*. 1999;58:100-104.
34. Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, et al. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med*. 1994;330:25-30.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

35. Turner RB. Elaboration of interleukin 8 from fibroblast cells and human nasal epithelium in response to rhinovirus challenge [abstract B43]. In: *34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Orlando, FL: American Society for Microbiology, 1994.
36. Pitkaranta A, Arruda E, Malmberg H, et al. Detection of rhinovirus in sinus brushings of patients with acute community-acquired sinusitis by reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol*. 1997;35:1791-1793.
37. Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, et al. Sites of rhinovirus recovery after point inoculation of the upper airway. *JAMA*. 1986;256:1763-1767.
38. Arruda E, Boyle TR, Winther B, et al. Localization of human rhinovirus replication in the upper respiratory tract by in situ hybridization. *J Infect Dis*. 1995;171:1329-1333.
39. Turner RB, Hendley JO, Gwaltney JM Jr. Shedding of infected ciliated epithelial cells in rhinovirus colds. *J Infect Dis*. 1982;145:849-853.
40. Winther B, Brofeldt S, Christensen B, et al. Light and scanning electron microscopy of nasal biopsy material from patients with naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1984;97:309-318.
41. Winther B, Gwaltney JM Jr, Hendley JO. Respiratory virus infection of monolayer cultures of human nasal epithelial cells. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:839-845.
42. Douglas RG Jr, Alford RH, Cate TR, et al. The leukocyte response during viral respiratory illness in man. *Ann Intern Med*. 1966;64:521-530.
43. Winther B, Farr B, Turner RB, et al. Histopathologic examination and enumeration of polymorphonuclear leukocytes in the nasal mucosa during experimental rhinovirus colds. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1984;413(Suppl):19-24.
44. Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM, et al. Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis*. 1988;157:133-142.
45. Winther B. Effects on the nasal mucosa of upper respiratory viruses (common cold). *Danish Med Bull*. 1994;41:193-204.
46. Levandowski RA, Weaver CW, Jackson GG. Nasal-secretion leukocyte populations determined by flow cytometry during acute rhinovirus infection. *J Med Virol*. 1988;25:423-432.
47. Newcomb DC, Sajjan US, Nagarkar DR, et al. Human rhinovirus 1B exposure induces phosphatidylinositol 3-kinase-dependent airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1111-1121.
48. Griego SD, Weston CB, Adams JL, et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in rhinovirus-induced cytokine production by bronchial epithelial cells. *J Immunol*. 2000;165:5211-5220.
49. Newcomb DC, Sajjan U, Nanua S, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase is required for rhinovirus-induced airway epithelial cell interleukin-8 expression. *J Biol Chem*. 2005;280:36952-36961.
50. Kaul P, Biagioli MC, Singh I, et al. Rhinovirus-induced oxidative stress and interleukin-8 elaboration involves p47-phox but is independent of attachment to intercellular adhesion molecule-1 and viral replication. *J Infect Dis*. 2000;181:1885-1890.
51. Sajjan US, Jia Y, Newcomb DC, et al. *H. influenzae* potentiates airway epithelial cell responses to rhinovirus by increasing ICAM-1 and TLR3 expression. *FASEB J*. 2006;20:2121-2123.
52. Grassme H, Riehle A, Wilker B, et al. Rhinoviruses infect human epithelial cells via ceramide-enriched membrane platforms. *J Biol Chem*. 2005;280:26256-26262.
53. Dumitru CA, Dreschers S, Gulbins E. Rhinoviral infections activate p38MAP-kinases via membrane rafts and RhoA. *Cell Physiol Biochem*. 2006;17:159-166.
54. Turner RB, Weingand KW, Yeh C-H, et al. Association between nasal secretion interleukin-8 concentration and symptom severity in experimental rhinovirus colds. *Clin Infect Dis*. 1998;26:840-846.
55. Zhu Z, Tang W, Gwaltney JM Jr, et al. Rhinovirus stimulation of interleukin-8 in vivo and in vitro: role of NF-kappaB. *Am J Physiol*. 1997;273:L814-L824.
56. Douglass JA, Dhami D, Gurr CE, et al. Influence of interleukin-8 challenge in the nasal mucosa in atopic and nonatopic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1108-1113.
57. Proud D, Naclerio RM, Gwaltney JM Jr, et al. Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. *J Infect Dis*. 1990;161:120-123.
58. Proud D, Reynolds CJ, LaCapra S, et al. Nasal provocation with bradykinin induces symptoms of rhinitis and a sore throat. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:613-616.
59. Higgins PG, Barrow GI, Tyrrell DA. A study of the efficacy of the bradykinin antagonist, NPC 567, in rhinovirus infections in human volunteers. *Antiviral Res*. 1990;14:339-344.
60. Gustafson LM, Proud D, Hendley JO, et al. Oral prednisone therapy in experimental rhinovirus infections. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:1009-1014.
61. Igarashi Y, Skoner DP, Doyle WJ, et al. Analysis of nasal secretions during experimental rhinovirus upper respiratory infections. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:722-731.
62. Muether PS, Gwaltney JM Jr. Variant effect of first- and second-generation antihistamines as clues to their mechanism of action on the sneeze reflex in the common cold. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1483-1488.
63. Gaffey MJ, Gwaltney JM Jr, Dressler WE, et al. Intranasally administered atropine methonitrate treatment of experimental rhinovirus colds. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:241-244.
64. Hayden FG, Diamond L, Wood PB, et al. Effectiveness and safety of intranasal ipratropium bromide in common colds: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125:89-97.
65. Gwaltney JM Jr, Druce HM. Efficacy of brompheniramine maleate for the treatment of rhinovirus colds. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1188-1194.
66. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*. 1995;310:1225-1229.
67. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care: IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:785-790.
68. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics*. 1993;92:535-540.
69. Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP, et al. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1008-1016.
70. Cate TR, Rossen RD, Douglas R Jr, et al. The role of nasal secretion and serum antibody in the rhinovirus common cold. *Am J Epidemiol*. 1966;84:352-363.
71. Alper CM, Doyle WJ, Skoner DP, et al. Prechallenge antibodies moderate disease expression in adults experimentally exposed to rhinovirus strain hanks. *Clin Infect Dis*. 1998;27:119-128.
72. Alper CM, Doyle WJ, Skoner DP, et al. Prechallenge antibodies: moderators of infection rate, signs, and symptoms in adults experimentally challenged with rhinovirus type 39. *Laryngoscope*. 1996;106:1298-1305.
73. Gern JE, Vrtis R, Grindle KA, et al. Relationship of upper and lower airway cytokines to outcome of experimental rhinovirus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2226-2231.
74. Cohen S, Frank E, Doyle WJ, et al. Types of stressors that increase susceptibility to the common cold in healthy adults. *Health Psychol*. 1998;17:214-223.
75. Cohen S, Doyle WJ, Turner R, et al. Sociability and susceptibility to the common cold. *Psychol Sci*. 2003;14:389-395.
76. Cohen S, Doyle WJ, Turner RB, et al. Emotional style and susceptibility to the common cold. *Psychosom Med*. 2003;65:652-657.
77. Pitkaranta A, Starck M, Savolainen S, et al. Rhinovirus RNA in the maxillary sinus epithelium of adult patients with acute sinusitis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:909-911.
78. Pitkaranta A, Virolainen A, Jero J, et al. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics*. 1998;102:291-295.
79. Revai K, Dobbs LA, Nair S, et al. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics*. 2007;119:e1408-e1412.
80. Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics*. 1991;87:129-133.
81. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1285-1289.
82. Jacques J, Bouscambert-Duchamp M, Moret H, et al. Association of respiratory picornaviruses with acute bronchiolitis in French infants. *J Clin Virol*. 2006;35:463-466.
83. Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:293-298.
84. Kaiser L, Aubert JD, Pache JC, et al. Chronic rhinoviral infection in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1392-1399.
85. Butler CC, Kinnersley P, Hood K, et al. Clinical course of acute infection of the upper respiratory tract in children: cohort study. *BMJ*. 2003;327:1088-1089.
86. Xatzipsalti M, Kyrana S, Tsolia M, et al. Rhinovirus viremia in children with respiratory infections. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1037-1040.
87. Ostroff R, Ettinger A, La H, et al. Rapid multiserotype detection of human rhinoviruses on optically coated silicon surfaces. *J Clin Virol*. 2001;21:105-117.
88. Lee WM, Grindle K, Pappas T, et al. High-throughput, sensitive, and accurate multiplex PCR-microsphere flow cytometry system for large-scale comprehensive detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2626-2634.
89. Pitkaranta A, Puhakka T, Makela MJ, et al. Detection of rhinovirus RNA in middle turbinate of patients with common colds by in situ hybridization. *J Med Virol*. 2003;70:319-323.
90. Arruda E, Hayden FG. Clinical studies of antiviral agents for picornavirus infections. In: Jeffries DJ, De Clercq E, editors. *Antiviral Chemotherapy*. New York: Wiley; 1995.
91. Hayden FG, Gwaltney JM Jr, Colonno RJ. Modification of experimental rhinovirus colds by receptor blockade. *Antiviral Res*. 1988;9:233-247.
92. Turner RB, Wecker MT, Pohl G, et al. Efficacy of tremacamra, a soluble intercellular adhesion molecule 1, for experimental rhinovirus infection. *J Am Med Assoc*. 1999;281:1797-1804.
93. Smith TJ, Kremer MJ, Luo M, et al. The site of attachment in human rhinovirus 14 for antiviral agents that inhibit uncoating. *Science*. 1986;233:1286-1293.
94. Hayden FG, Herrington DT, Coats TL, et al. Efficacy and safety of oral pleconaril for treatment of colds due to picornaviruses in adults: results of 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1523-1532.
95. Hayden FG, Turner RB, Gwaltney JM, et al. Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of ruprintrivir nasal spray 2-percent suspension for prevention and treatment of experimentally induced rhinovirus colds in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3907-3916.
96. Sattar SA, Abebe M, Bueti AJ, et al. Activity of an alcohol-based hand gel against human adeno-, rhino-, and rotaviruses using the fingerpad method. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21:516-519.
97. Sandora TJ, Taveras EM, Shih MC, et al. A randomized, controlled trial of a multifaceted intervention including alcohol-based hand sanitizer and hand-hygiene education to reduce illness transmission in the home. *Pediatrics*. 2005;116:587-594.
98. Farr BM, Hendley JO, Kaiser DL, et al. Two randomized controlled trials of virucidal nasal tissues in the prevention of natural upper respiratory infections. *Am J Epidemiol*. 1988;128:1162-1172.
99. Turner RB, Biedermann KA, Morgan JM, et al. Efficacy of organic acids in hand cleansers for prevention of rhinovirus infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2595-2598.
100. Gern JE, Mosser AG, Swenson CA, et al. Inhibition of rhinovirus replication in vitro and in vivo by acid-buffered saline. *J Infect Dis*. 2007;195:1137-1143.

175 Norovirus y otros calicivirus

RAPHAEL DOLIN | JOHN J. TREANOR

Las enfermedades gastrointestinales agudas son un padecimiento cada vez más frecuente y diseminado en todo el mundo. De acuerdo con el National Health Interview Survey, la incidencia de gastroenteritis aguda en las familias americanas es del 6% por año, con una pérdida estimada de 21,2 días de trabajo o de colegio por cada 100 personas anualmente[1]. Se calcula que anualmente se producen 612.000 ingresos hospitalarios y 3.000 muertes en adultos en Estados Unidos[2]. A lo largo de todo el mundo, se ha estimado que las enfermedades diarreicas agudas son responsables de casi 5 millones de muertes en niños de menos de 2 años[3]. Aunque la etiología de gran parte de estas enfermedades sigue siendo desconocida, las pruebas disponibles sugieren que muchos de los casos son resultado de infecciones virales[4-6]. Dos nuevas familias de virus, los Caliciviridae y los Astroviridae (v. cap. 176) han surgido como causas importantes de gastroenteritis en adultos y niños.

Historia

La incapacidad de aislar agentes causales, bacterianos o virales, de brotes aparentemente infecciosos de diarreas, vómitos o ambos, llevaron a asumir ampliamente que existían virus indetectables que eran responsables de estas enfermedades. En 1945, Reimann y cols.[8] contagiaron enfermedades a voluntarios administrándoles filtrados libres de bacterias de lavados de garganta y/o filtrados de heces procedentes de casos naturales. Gordon[9] y Jordan[10] y cols. también indujeron enfermedad a voluntarios sanos mediante materiales libres de bacterias. Estos estudios describieron dos agentes contagiosos de tamaño infrabacteriano, los agentes Marcy y FS, que parecían ser antigénicamente distintos. Sin embargo, estos investigadores fueron incapaces de detectar agentes virales in vitro mediante las técnicas entonces disponibles. A pesar de amplias investigaciones virológicas llevadas a cabo en laboratorios de todo el mundo, se consiguieron escasos avances en esta materia hasta 1972 en que el virus Norwalk, el prototipo de este grupo, fue descrito y parcialmente caracterizado[11,12]. Este virus fue detectado inicialmente en heces diarreicas obtenidas de pacientes en un brote de gastroenteritis en Norwalk, Ohio, que afectó a estudiantes de una escuela primaria y a contactos familiares de éstos. Posteriormente fueron descritos otros virus con características similares, incluido el Hawaii[13], el Montgomery County[14], el Taunton[15] y el Snow Mountain[16], que reciben el nombre de la región geográfica en la que fueron descritos por primera vez. Todos estos virus tenían una morfología similar al microscopio electrónico, como pequeñas estructuras redondeadas; eran de tamaño y densidad similares, no crecían in vitro en ningún sistema de propagación y eran responsables de gastroenteritis agudas, frecuentemente en forma epidémica con elevadas tasas de ataque secundario[4]. Al mismo tiempo se observaron virus con una morfología más fácilmente identificable mediante microscopia electrónica, a los que se denominaron *calicivirus humanos*[17], en heces de individuos, especialmente niños, con gastroenteritis.

Un importante avance en este campo se produjo cuando se aplicaron las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar el genoma del virus Norwalk a partir de muestras de heces con viriones[18,19]. Estos estudios permitieron identificar al virus de Norwalk como miembro de la familia de los Caliciviridae y permitió determinar la secuencia completa de nucleótidos de este virus[20]. Estudios moleculares posteriores han permitido identificar claramente todos estos virus como calicivirus y establecerlos como importante causa de enfermedad gastrointestinal tanto en adultos como en niños en todo el mundo.

Virología

El nombre de *calicivirus* deriva del característico aspecto de las partículas virales al microscopio electrónico, que consiste en un borde festoneado con indentaciones caliciformes en su superficie (fig. 175-1), de donde toman su nombre del latín de *cáliz* o *calyx*[21,22]. Se han detectado calicivirus en diversas especies animales, incluidos los mamíferos marinos, los cerdos, los felinos y los conejos, además de los humanos. Aunque muchos calicivirus animales se replican eficazmente en cultivos celulares, no se han descrito métodos prácticos de propagación in vitro de los norovirus o sapovirus responsables de las gastroenteritis. Recientemente se ha informado de la transfección de ARN viral de norovirus en células de riñón embrionarias humanas[23,24] y de la infección de un cultivo organoide intestinal humano[25] con norovirus y esto puede proporcionar datos adicionales acerca de los sucesos moleculares que ocurren en la replicación de este virus. Sin embargo, mucha de la información sobre norovirus se basa en las propiedades físicas determinadas mediante visualización por microscopia electrónica, mediante manipulaciones físico-químicas o mediante ambas, del inóculo infeccioso. Debido al pequeño número de viriones que se encuentran típicamente en las muestras de heces, a veces resulta necesario intensificar la visualización mediante microscopia electrónica de las partículas agregadas por la adición de suero inmune, que oculta las características morfológicas típicas (fig. 175-2).

Entre las características de los norovirus se encuentran un genoma de cadena sencilla compuesto por ARN con sentido positivo con una cola poliadenilada 3′[20,26] y un único polipéptido de cápsida con una masa molecular de 59 a 62 kDa[27]. Los viriones tienen un diámetro de 26 a 34 nm, con simetría cúbica con una densidad de flotación en cloruro de cesio (CsCl) de 1,34 a 1,41 g/ml y son relativamente estables al ácido y al calor y resistentes al éter[12].

La organización genómica del virus de Norwalk se muestra en la figura 175-3[28]. Existen 3 marcos de lectura abiertos (ORF). El primer ORF codifica una proteína de aproximadamente 57 kDa de peso molecular y tiene la ARN polimerasa viral y funciones de helicasa y proteasa[7,20]. El segundo ORF codifica la proteína viral de la cápsida (VP1) con un peso molecular de 58 kDa, la cual determina el fenotipo antigénico e interactúa con los receptores de las células huéspedes[29]. Cuando se expresa en células de insectos mediante un baculovirus recombinante, la proteína de la cápsida se ensambla espontáneamente en partículas víricas huecas (VLP), que son inmunógenas y reaccionan específicamente con sueros humanos de pacientes convalescientes[29]. La estructura tridimensional de estas cápsidas vacías ha sido estudiada mediante criomicroscopia electrónica, lo que sugiere que la cápsida tiene una simetría icosaédrica con $T = 3$[30]. La estructura cristalográfica por rayos X de estas VLP muestra que la cápsida contiene dos dominios, un dominio de cubierta (S) y un dominio protruyente (P) que pueden estar implicados en la unión a células susceptibles[28,31]. Finalmente, el tercer ORF codifica una proteína estructural menor (VP2) con un peso molecular de 12 a 29 kDa[20,32], y puede proporcionar estabilidad.

El análisis genético de un gran número de calicivirus humanos y animales ha llevado a la designación de cuatro géneros dentro de los Caliciviridae: *Vesivirus,* que provocan enfermedades vesiculosas en cerdos, gatos y mamíferos marinos; *Lagovirus,* que provocan enfermedades hemorrágicas en conejos; y dos géneros responsables de provocar gastroenteritis en humanos, *Norovirus* y *Sapovirus*[33,34]. El prototipo de *Norovirus* es el virus Norwalk y el prototipo de *Sapovirus* es el virus Sapporo. Se ha propuesto para consideración un quinto género, *Nebovirus*[33]. Además de diferencias en sus secuencias, los géneros se distinguen por pequeños detalles de su organización genómica.

Los norovirus han sido subdivididos a su vez basándose en su análisis filogenético en al menos tres genogrupos denominados GI-GV[35], reconociéndose agregados genómicos dentro de los grupos genéticos[34,36]. La mayoría de las cepas implicadas en enfermedades humanas están dentro de los genogrupos GI y GII[34]. El grupo GI incluye al

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

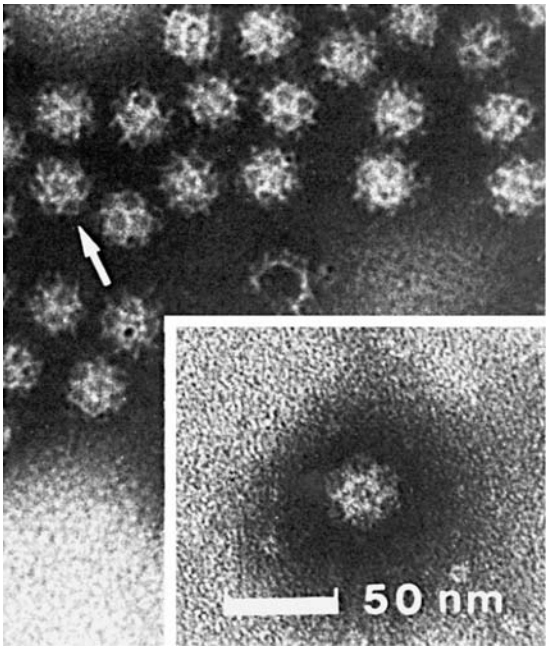


Figura 175-1 Partículas de calicivirus *(flecha)* en un extracto fecal procedente de un niño con gastroenteritis. El *recuadro* representa una ampliación mayor de la partícula indicada por una flecha. *(De Chiba S, Sakuma Y, Kogasaka R y cols. An outbreak of gastroenteritis associated with calicivirus in an infant home.* J Med Virol. *1979;4:249-254. Reimpresa con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc. Copyright © 1979 Wiley-Liss, Inc.)*

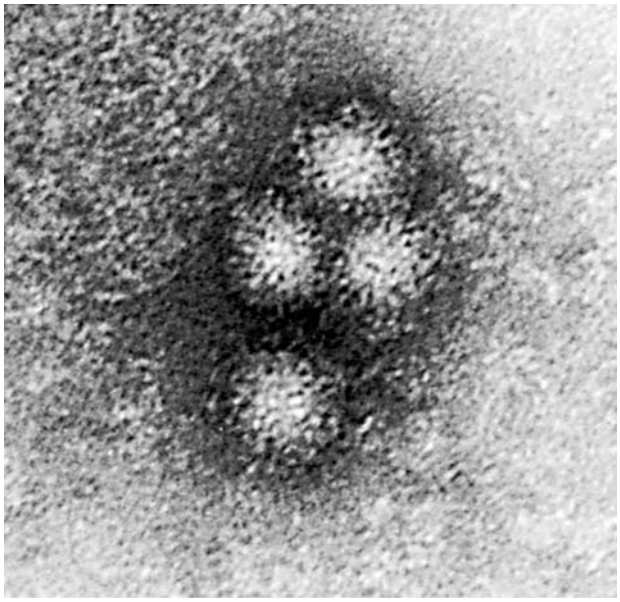


Figura 175-2 Agente Snow Mountain en un filtrado de heces procedente de un voluntario con enfermedad inducida de forma experimental; aspecto en inmunomicroscopia electrónica. Las partículas tienen un diámetro de 27 nm y se tiñeron con ácido fosfotúngstico al 2%.

virus Norwalk, mientras que los virus Snow Mountain y Hawaii pertenecen al genogrupo GII. Las cepas individuales se designan mediante números arábigos tras su genogrupo: por ejemplo, GI.1 (Norwalk) o GII.1 (Hawaii).

Debido a la falta de un sistema adecuado de propagación in vitro, la caracterización antigénica de estos virus es más complicada. No es de extrañar que la homología predicha para aminoácidos en la región de la cápsida sea menor que en la región de la polimerasa[35]. Así, los árboles filogenéticos basados en la secuencia de la cápsida tienen una estructura ligeramente distinta que los basados en la estructura de la polimerasa[37]. Partículas víricas huecas han podido generarse mediante la expresión de las regiones de la cápsida de muchos de los norovirus, incluidos el Norwalk[29] y el Desert Shield[38] (genogrupo GI) y el MX[39], Lordsdale[40], Snow Mountain[37], Hawaii[41] y Toronto[42] (genogrupo GII), así como el prototipo de sapovirus, el Sapporo[43]. En general, los sueros animales hiperinmunes frente a cápsidas son muy específicos. Sin embargo, las pruebas realizadas con sueros humanos postinfección han sugerido un significativo grado de reactividad cruzada entre distintos virus dentro de un genogrupo.

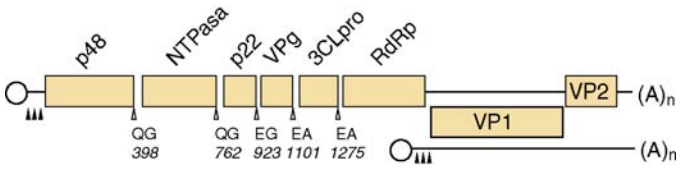


Figura 175-3 Organización del genoma de un norovirus (cepa Norwalk). Se observan las proteínas no estructurales en el ORF1, y los puntos de acción de la proteasa están indicados mediante *puntas de flecha huecas*. Los números de los aminoácidos bajo esos puntos son los residuos P1 de los dipéptidos de reconocimiento. Las *puntas de flecha negras* marcan los codones de iniciación de la traducción. Por debajo de los ORF se observa el ARN subgenómico unido a la VPg que codifica la VP1 y la VP2. La VPg aparece como un *círculo* unido al ARN genómico y subgenómico. *(De Hardy ME. Norovirus protein structure and function.* FEMS Microbiol Lett. *2005;253:1-8.)*

La diferencia antigénica más clara entre estos virus se da entre el virus Norwalk y el virus Hawaii, ya que estos agentes se han comparado a través de experimentos de exposición cruzada en sujetos humanos[44]. En estos estudios, la infección por el virus Norwalk brindaba protección a corto plazo frente a nuevas exposiciones al virus Norwalk, pero no frente al virus Hawaii y viceversa. Como este tipo de experimento es el análogo más cercano a la neutralización de los virus de que se dispone, es la mejor prueba de que existen al menos dos serotipos de norovirus diferentes que, grosso modo, corresponden a los genogrupos GI y GII descritos previamente.

El papel de la variación antigénica en la epidemiología de estos virus sigue siendo un área de continua investigación. Generalmente, los anticuerpos frente a los virus del genogrupo II parecen ser más frecuentes que los que se dirigen frente a los virus del genogrupo I[45]. Típicamente cocirculan un gran número de genotipos distintos[46-48] con variaciones significativas de año en año en cuanto a los genotipos predominantes de virus asociados con la enfermedad[49,50]. Sin embargo, en ocasiones surge una cepa única predominante que es responsable de la mayoría de los casos con una amplia distribución[51]. Las causas de este fenómeno son desconocidas.

Epidemiología

Con la aplicación de medios eficaces para su detección (v. más adelante) los norovirus se han convertido en una causa importante y global de gastroenteritis en diversos grupos de población, tanto infantil como adulta. Estos virus constituyen la causa más habitual de gastroenteritis epidémica y originan más del 90% de los brotes de gastroenteritis vírica y alrededor del 50% de los brotes de cualquier causa en todo el mundo[6,34,52-56]. Aunque peor documentados, los norovirus también representan una causa importante de casos esporádicos de gastroenteritis y originan del 4,4% al 30,7% de las hospitalizaciones mundiales en niños menores de 5 años debidas a este cuadro[34,57]. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades calculan que estos virus provocan el 40-50% de los brotes de gastroenteritis de origen alimentario en EE.UU. y que dan lugar a 23 millones de casos anuales de esta enfermedad en este país.[58]

En los países desarrollados, los anticuerpos séricos frente a los norovirus se suelen detectar inicialmente a los 3 a 4 años de edad, con una prevalencia de anticuerpos que se va elevando gradualmente hasta más de un 50% hacia la quinta década de la vida[59-62]. Estudios que

han empleado antígeno recombinante del Norwalk han sugerido que se producen incrementos significativos de la prevalencia de anticuerpos en la lactancia, al entrar en la escuela primaria y en los primeros años de la edad adulta[63]. Estudios epidemiológicos serológicos de los sapovirus llevados a cabo en Japón, sudeste de Asia y Reino Unido indican que los anticuerpos aparecen en las primeras etapas de la infancia y pueden detectarse hasta en el 90% de los niños mayores y de los adultos[64-66]. Parece que los anticuerpos se adquieren más rápidamente en los países en desarrollo[59]y pueden ser escasos o inexistentes en algunas poblaciones aisladas[59,67]. El contagio de los norovirus se produce a lo largo de todo el año pero con una mayor incidencia de enfermedad en los meses de invierno en los climas templados[68].

La inducción experimental de enfermedad en voluntarios normales sugiere que la principal vía en el contagio de persona a persona es la fecal-oral. Estudios epidemiológicos han implicado también a los vómitos como vehículo de contagio[69,70], habiéndose detectado virus en material emético mediante microscopia electrónica[71] y PCR[72]. También se ha implicado en ocasiones la transmisión aérea[73,74], pero se han llevado a cabo intentos limitados de contagiar virus experimentalmente mediante lavados nasofaríngeos procedentes de voluntarios enfermos que han resultado infructuosos[12]. Se calcula que se requieren menos de 100 partículas virales para producir una infección en un individuo susceptible[75].

Los períodos de incubación son generalmente de 24 a 48 horas, aunque van de 18 a 72 horas. La eliminación de virus en las heces es máxima en las primeras 24 a 48 horas tras el inicio de la enfermedad[14,16]. En estudios con voluntarios se han detectado rara vez virus tras el inicio de los vómitos y de la diarrea[14,16] mediante microscopia inmunoelectrónica. Sin embargo, se pueden detectar virus hasta 3 semanas tras el inicio de la enfermedad utilizando técnicas sensibles de ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas[76] o PCR[77,78]. El significado clínico de la detección prolongada de virus en heces es poco claro, pero existen datos epidemiológicos que han implicado a individuos no sintomáticos en el contagio de la enfermedad[79].

Los norovirus fueron descubiertos por primera vez en asociación con brotes puntuales de gastroenteritis y estos brotes siguen siendo la situación más frecuente en la que se ha implicado a los norovirus como agentes etiológicos. Existen varias características que son típicas de estos brotes y que pueden resultar útiles de cara al diagnóstico empírico. Entre ellas se encuentran una enfermedad corta, de 2 a 3 días de duración, con vómitos como síntoma prominente en una mayoría de los individuos afectados, un período de incubación de 24 a 48 horas, elevadas tasas de ataque secundario y ausencia de patógenos identificables en las exploraciones rutinarias de las muestras de heces[80]. La aplicación de modernas técnicas diagnósticas ha mostrado que la frecuencia de infección por norovirus en esos brotes es extremadamente elevada[46].

Los brotes de gastroenteritis por norovirus son especialmente frecuentes en ambientes cerrados como son los hospitales, asilos, barcos, colegios y establecimientos militares[81-84]. El contagio secundario es una característica llamativa de estos brotes. Aunque la mayoría de estos brotes terminan de forma espontánea en 1 a 2 semanas, algunos pueden ser algo más prolongados. Por ejemplo, se han descrito hasta 12 brotes recurrentes de gastroenteritis por norovirus en viajes de crucero a pesar de llevar a cabo estrictos intentos de determinar la fuente y desinfectar el barco entre cruceros[85].

Casi cualquier tipo de alimento que haya tenido contacto con agua contaminada o que se contamine por sus manipuladores puede servir como vehículo para los brotes de gastroenteritis por norovirus. Los preparados alimentarios implicados con más frecuencia en los brotes por norovirus son los sándwiches y las ensaladas, sobre todo cuando se requiere manipulación pero no cocción posterior. Cerca del 25% de los brotes se deben a contaminación por norovirus de la lechuga y las verduras de ensalada[34,86]. Los brotes también se han asociado a la ingestión de agua contaminada o incluso al nadar en piscinas o lagos en los que han estado también individuos enfermos[87,88], lo que indica la naturaleza elevadamente infecciosa de estos virus. Hay que destacar que estos virus parecen ser relativamente resistentes a la inactivación mediante cloro[70]. Como productos como el marisco o el hielo industrial contaminado[89] pueden ser distribuidos a múltiples lugares, estos brotes pueden afectar a zonas geográficas extensas[90]. La contaminación de productos alimenticios ha podido seguirse hasta llegar a manipuladores de alimentos presintomáticos[91] y postsintomáticos[79], lo que dificulta las recomendaciones para el control de la infección.

Los mariscos tales como las almejas y las ostras, son filtradores alimenticios concentrando eficazmente los microorganismos del agua contaminada. Cuando se consumen, estos alimentos se ven con frecuencia implicados en la transmisión de virus entéricos en general y en la de la gastroenteritis por norovirus en particular[92]. Como los norovirus son relativamente resistentes a la inactivación por el calor, la cocción al vapor del marisco no elimina por completo el riesgo de contagio[93,94].

Las recomendaciones para la evaluación y control de los brotes nosocomiales[75]incluyen la identificación y eliminación de las fuentes comunes y la utilización del lavado de manos y métodos de barrera para evitar el contagio secundario. La exclusión de los empleados enfermos puede ser importante a la hora de limitar la diseminación de los brotes nosocomiales[95]. Estos métodos se han encontrado generalmente más eficaces a la hora de limitar la diseminación de los brotes de unidad a unidad en una misma institución que a la hora de terminar un brote en una unidad individual una vez que ha comenzado[96,97]. La sección de gastroenteritis viral de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades está disponible para consultar acerca de estos brotes (v. http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/faq.htm).

Aunque los norovirus fueron inicialmente descubiertos principalmente en asociación con los brotes de gastroenteritis aguda que afectaban fundamentalmente a adultos, cada vez se reconoce más el papel de estos virus como causa de gastroenteritis esporádica en niños en varias partes del mundo[17,21,98-102]. Se ha establecido que el virus Toronto es el segundo virus que con mayor frecuencia se detecta en las heces de niños pequeños con gastroenteritis[103]. La frecuencia de las gastroenteritis por norovirus se ha estimado entre el 10% y el 100% de la de los rotavirus en niños en los que se han llevado a cabo comparaciones directas[104,106]. En un estudio, el 49% de lactantes y niños fineses seguidos de forma prospectiva serorrespondía a los norovirus a lo largo de un período de 2 años[107]. También se han detectado sapovirus y norovirus en brotes comunitarios, en centros de día[108], y nosocomiales de gastroenteritis en niños[109].

Los brotes por norovirus se producen a lo largo del año, pero su máximo tiende a coincidir con los meses fríos en los climas templados[110,111]. De año en año la frecuencia, estacionalidad y la localización geográfica pueden variar sustancialmente, aunque no están claros los factores que influyen. Los marcados aumentos de brotes en 1995, 2002, 2004 y 2006 se asociaron a la aparición de cepas GII.4 nuevas[6,111].

Patogenia

Aunque se ha logrado la infección por norovirus de primates no humanos y de cerdos gnotobióticos[6] no se dispone de modelos animales adecuados de gastroenteritis inducidos por los virus Norwalk, y por tanto la información acerca de la patogenia de esta enfermedad se basa en gran parte en estudios de enfermedad inducida experimentalmente en voluntarios sanos. Las infecciones agudas por virus Norwalk y Hawaii dan lugar a lesiones anatomopatológicas reversibles en el yeyuno[13,112-114] respetando relativamente el estómago[115]y el recto (fig. 175-4). Las vellosidades se encuentran despuntadas, pero la mucosa se encuentra por lo general intacta. En la lámina se ven células redondas e infiltración por leucocitos polimorfonucleares. Con la microscopia electrónica, las células epiteliales se encuentran igualmente intactas, las microvellosidades están acortadas y se observa ensanchamiento de los espacios intercelulares. Estos cambios anatomopatológicos aparecen a las 24 horas de la exposición al virus, se encuentran presentes a lo largo de la enfermedad y permanecen durante un período variable de tiempo tras la enfermedad. Los cambios anatomopatológicos se suelen haber resuelto 2 semanas después del inicio de la enfermedad, aunque se han observados alteraciones yeyunales hasta 6 semanas después de la exposición al virus. Se han descrito cambios anatomopatológicos en casos clínicos y subclínicos de infección[113,114] que parecen ser indistinguibles de los que induce la enfermedad por virus Norwalk y Hawaii.

La diarrea inducida por el virus de Norwalk se asocia a malabsorción transitoria de la D-xilosa y las grasas[116]con reducción de la actividad de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 175-4 Enfermedad provocada por el virus Hawaii. Micrografía óptica de una muestra de biopsia yeyunal procedente de un voluntario con enfermedad inducida por el virus Hawaii 48 horas después de la exposición. Se observa el aspecto romo de las vellosidades junto con infiltrado inflamatorio de la lámina propia (tinción de hematoxilina-eosina, aumento original, ×140).

las enzimas del borde en cepillo, incluidas la fosfatasa alcalina y la trehalasa[112]. La absorción y los niveles de enzimas en el borde en cepillo vuelven a la normalidad a las 2 semanas tras la exposición al virus. Durante la enfermedad aguda, se produce una cantidad variable de líquido intestinal, pero la enfermedad por los virus Hawaii y Norwalk no se ha asociado con la producción detectable de enterotoxina. Los niveles de adenilatociclasa en las muestras de biopsias yeyunales parecen ser normales durante la infección[117]. Así, los mecanismos precisos de la diarrea, los vómitos o de ambos inducidos por los virus siguen siendo desconocidos hoy en día. Las infecciones por los calicivirus de los animales se han asociado a atrofia de la mucosa del intestino delgado junto con un leve infiltrado inflamatorio de la lamina propria[118,119].

La susceptibilidad a la infección por determinadas cepas de norovirus se ha asociado a la presencia de antígenos hidrocarbonados del grupo sanguíneo H, los cuales también se expresan en células epiteliales gastrointestinales[120-124]. Estas observaciones, junto con los estudios in vitro que demuestran la unión de los norovirus a estos antígenos dentro de un bolsillo del dominio P2 de la cápsida viral[125], han sugerido que estos hidratos de carbono pueden representar o estar relacionados con receptores celulares para los virus. Estos hallazgos pueden explicar, al menos en parte, las observaciones según las cuales existía una resistencia mal definida a largo plazo a la infección por norovirus en estudios anteriores de exposición, en los que algunos individuos de forma constante permanecían sanos a pesar de repetidas exposiciones al virus[126].

Respuesta inmune

La infección por el virus Norwalk da lugar a la inducción de anticuerpos específicos para el virus del tipo de las inmunoglobulinas G (IgG), IgA e IgM[127-130], aun en el caso de exposiciones previas. Las respuestas de IgA e IgM parecen ser relativamente cortas en el tiempo, mientras que la elevación de la IgG sérica específica frente al virus Norwalk persiste durante meses[129,130]. Además de reconocer la cepa infectante de norovirus, las respuestas de anticuerpos séricos a la infección pueden reconocer otras variantes dentro del mismo genogrupo, aunque generalmente a títulos menores[131]. Estas respuestas de anticuerpos heterólogos son más frecuentes dentro de un mismo genogrupo que entre genogrupos distintos[128,132]. Los anticuerpos séricos IgM e IgA pueden ser más específicos para la cepa del virus infectante[128,133]. Utilizando proteínas de cápsida expresadas mediante baculovirus, se ha podido demostrar que las respuestas a los virus dentro del genogrupo GI pueden ser más específicas que las respuestas a la infección por virus del genogrupo GII[134]. También se han observado respuestas heterólogas en individuos infectados por sapovirus[65]. Estas respuestas amplias chocan con las respuestas de anticuerpos extremadamente específicas de los animales hiperinmunizados con antígenos de la cápsida[135] y puede reflejar en parte la previa exposición amplia de la mayoría de los adultos frente a virus relacionados. No está clara la importancia de esas respuestas heterólogas desde el punto de vista de la protección frente a la reinfección.

Las respuestas inmunitarias mucosas no han sido estudiadas ampliamente, pero se ha demostrado una elevación de la síntesis de IgA yeyunal en muestras de biopsias obtenidas 2 semanas después de la exposición al agente de Norwalk[136], habiéndose descrito respuestas de IgA fecal tras la infección por el virus Norwalk[137]. Estudios limitados de las respuestas inmunológicas mediadas por células en estas infecciones indican que la enfermedad aguda se asocia con una linfopenia transitoria que abarca subpoblaciones derivadas del timo, derivadas de la médula ósea y de células nulas[138]. Tras la infección experimental se han observado respuestas celulares específicas de antígeno frente a la cápsida en sangre periférica y que son predominantemente de tipo Th 1[139]. Estas respuestas también son cruzadas dentro de un genogrupo.

Los parámetros que definen la inmunidad protectora frente a los virus Norwalk son poco conocidos. Tras la infección por el virus de Norwalk, la mayoría de los individuos manifiestan resistencia a la reinfección que persiste al menos de 4 a 6 meses[126,140]. Las exposiciones múltiples parecen incrementar esta resistencia[140]. Esta resistencia a corto plazo no parece extenderse a otros virus antigénicamente distintos[44]. La resistencia inducida por la infección acaba menguando y tras 2-3 años, estos individuos son susceptibles a la reinfección por el mismo virus[126]. Como se comentó antes, la ausencia de secreción de antígenos de grupo sanguíneo se asocia con resistencia a la infección por la cepa Norwalk, y estos antígenos pueden representar o estar relacionados con receptores celulares para norovirus[6].

Los estudios acerca del papel de los anticuerpos séricos como mediadores de esta protección han arrojado resultados contrapuestos. En la mayoría de estudios llevados a cabo en adultos, la infección y enfermedad inducidas por agentes similares al Norwalk se produce en presencia de una amplia variedad de niveles de anticuerpos séricos preexistentes, lo que por tanto se correlaciona escasamente con el nivel de protección[128,140]. Sin embargo, tras exposiciones repetidas experimentales en adultos[140] y en estudios epidemiológicos de los norovirus y los sapovirus en niños[141-143], se ha visto una mejor correlación entre la presencia de anticuerpos séricos y protección frente a la enfermedad. La protección puede estar también relacionada con otros factores defensivos del huésped como los anticuerpos locales de la mucosa. Sin embargo, las medidas directas de los anticuerpos intestinales no han sido capaces de mostrar correlación con la protección frente a la enfermedad inducida por el virus Norwalk[144]y la presencia previa a la exposición de IgA fecal específica frente al Norwalk tampoco resultaba protectora frente a la exposición[77]. Estudios acerca de virus animales relacionados también han sugerido un papel de la inmunidad innata en la resistencia a la infección por norovirus[145].

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de la enfermedad inducida por norovirus parecen ser similares en la enfermedad contraída de forma natural o experimental (fig. 175-5) y no existen diferencias aparentes en los hallazgos clínicos entre genogrupos. Sin embargo, las infecciones por sapovirus clínicamente evidentes parecen estar muy restringidas a los niños de menos de 5 años de edad[78] y pueden ser algo más leves que las producidas por norovirus[106]. El inicio de los síntomas puede ser gradual o abrupto y la mayoría de las personas se quejan inicialmente de calambres abdominales o náuseas. Generalmente se producen tanto vómitos como diarrea, aunque pueden darse de forma aislada. También se puede observar malestar general y en ocasiones, cefalea. Se produce fiebre (38 a 39 °C) en aproximadamente la mitad de los casos. Las deposiciones diarreicas son generalmente moderadas en su cuantía, produciéndose entre cuatro y ocho deposiciones no sanguinolentas en un período de 24 horas. Las manifestaciones de la enfermedad suelen durar de 48 a 72 horas remitiendo normalmente sin secuelas.

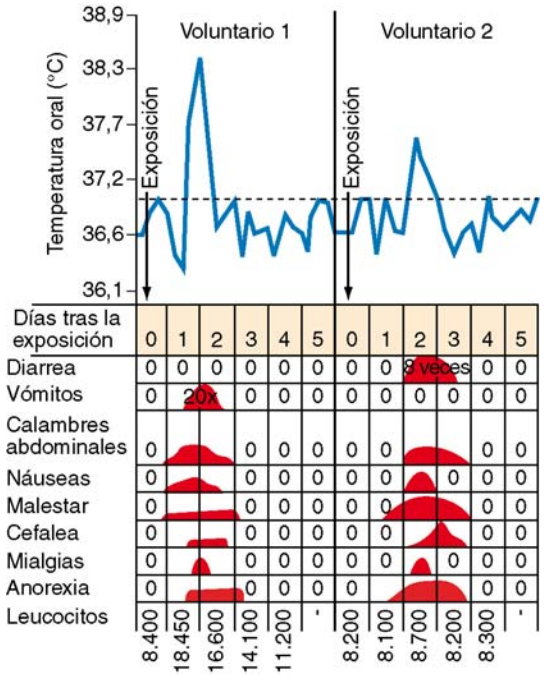


Figura 175-5 Respuesta clínica de dos voluntarios sanos tras la administración oral del agente Norwalk. La altura de la curva sombreada es proporcional a la gravedad del signo o síntoma. *(De Blacklow NR, Dolin R, Fedson DS, et al. Acute infectious non-bacterial gastroenteritis: Etiology and pathogenesis.* Ann Int Med. *1972;76: 993-1008.)*

En pacientes de más edad la enfermedad es más grave, incluso mortal, casos que se han observado en brotes en residencias[146,147]. En pacientes oncológicos pediátricos[148] y en receptores de trasplantes[7,149] se han publicado casos de contagios de norovirus e infecciones prolongadas sintomáticas.

Diagnóstico

Se puede sospechar el diagnóstico de enfermedad relacionada con norovirus basándose en la información epidemiológica y en la ausencia de otros patógenos documentados. Sin embargo, los signos y síntomas de enfermedad no son lo suficientemente característicos como para permitir llegar a un diagnóstico basado tan sólo en datos clínicos. Las pruebas de laboratorio habituales tampoco suelen ser de utilidad a la hora de llegar a un diagnóstico específico de infección por norovirus. Los recuentos de leucocitos en sangre periférica son normales o se encuentran ligeramente aumentados con leucocitosis polimorfonuclear relativa y linfopenia, pero con una morfología de las células blancas sin hallazgos relevantes. Los resultados de las pruebas de función hepática, las determinaciones de nitrógeno ureico y creatinina en sangre y los análisis de orina se suelen encontrar dentro de los límites de la normalidad. La ausencia de leucocitos en las heces, determinados mediante el estudio microscópico de las deposiciones teñidas con azul de metileno[150], es una herramienta útil para descartar la infección por patógenos enteroinvasivos como *Shigella* sp.

El diagnóstico específico requiere la confirmación mediante pruebas de laboratorio. Como estos agentes no pueden ser cultivados in vitro hoy en día, se han desarrollado una serie de métodos para detectar directamente los virus en muestras de heces[151]. La inmunomicroscopia electrónica, en la que sueros inmunes son utilizados para agregar y resaltar viriones en suspensiones de deposiciones (v. fig. 175-2), fue el método utilizado originalmente para identificar estos virus[16,152]. La técnica posee la ventaja de ser fácilmente adaptable a la detección de nuevos tipos de virus y puede utilizarse tanto para la detección de virus como para la determinación de anticuerpos, pero no puede utilizarse adecuadamente en diagnóstico de rutina.

Se han desarrollado y comercializado enzimoinmunoanálisis (EIA) para detectar antígenos de norovirus en heces[34,153,154]. Estos análisis son sensibles para la detección de virus homólogos, pero no para la de variantes antigénicas[135]. La sensibilidad de los EIA también puede variar según el genogrupo.

Se han desarrollado técnicas de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) de alta sensibilidad y especificidad para la detección de norovirus y sapovirus[155-160]. El éxito de esta estrategia depende de la capacidad de eliminar inhibidores de la transcripción inversa de las muestras y de la selección de cebadores en regiones relativamente conservadas del genoma para ampliar el panorama de virus detectados[161,162]. Por el contrario, cebadores cuidadosamente seleccionados en regiones relativamente más divergentes pueden usarse para diferenciar genotípicamente cepas de virus[163]. La RT-PCR puede ser especialmente útil en la detección de la contaminación de alimentos y de muestras del ambiente[72,164-168].

Las técnicas de inmunoanálisis también han sido adaptadas para la detección de anticuerpos frente a norovirus y resultan útiles en el diagnóstico serológico de la infección. Como la excreción de virus en heces es limitada y la recogida de muestras de heces en los brotes pueden resultar problemática, a menudo se emplean técnicas serológicas con fines diagnósticos[169]. Se pueden detectar elevaciones de los títulos de anticuerpos entre 10 y 14 días tras el comienzo de la enfermedad[170,171].

Tratamiento y prevención

No se dispone de tratamientos antivirales específicos y por tanto la terapia consiste sólo en medidas de soporte. La administración por vía oral de líquidos isotónicos suele resultar adecuada para reemplazar las pérdidas de líquidos. En escasas ocasiones puede ser preciso el tratamiento parenteral por vía intravenosa si aparecen vómitos y diarrea graves. El tratamiento sintomático de la cefalea, las mialgias y las náuseas mediante analgésicos y antieméticos puede aliviarlos. En un estudio, la administración de subsalicilato de bismuto redujo los síntomas gastrointestinales en la enfermedad inducida por el virus Norwalk en voluntarios sanos pero no tuvo efecto alguno en la cantidad o características de las deposiciones o en la eliminación de virus[172]. Aunque con frecuencia se prescriben fármacos antiperistálticos para controlar la diarrea, sus efectos sobre el curso de la enfermedad y en la excreción de virus no han sido evaluados de forma rigurosa. El desarrollo de antivirales frente a norovirus está limitado por la imposibilidad de cultivarlos in vitro. Recientemente, el cultivo de un norovirus murino en tejidos ha permitido plantear la realización de estudios sobre posibles compuestos antivirales[173].

Existen múltiples obstáculos para que pueda desarrollarse con éxito una vacuna para prevenir las gastroenteritis por norovirus[174]. Como se ha descrito anteriormente, la infección no parece inducir inmunidad protectora a largo plazo, aunque se haya demostrado protección a corto plazo. La probable presencia de múltiples tipos antigénicos supone también un desafío, habiéndose visto limitados los progresos por la falta de sistemas de propagación in vitro y de un modelo animal adecuado. Sin embargo, se han alcanzado algunos progresos utilizando partículas virales huecas. Las VLP de Norwalk se han mostrado inmunógenas cuando se administran por vía oral a voluntarios humanos, induciendo IgG en suero, IgA en mucosa y respuestas celulares similares a las que aparecen tras la infección, aunque en una magnitud sustancialmente menor[175,176]. Además, el virus Norwalk se ha mostrado como un excelente modelo para evaluar la expresión de antígenos vacunales en plantas como método de inmunización oral[177].

Las medidas primarias de control de los brotes de norovirus se basan en la prevención de la contaminación del agua y los alimentos mediante procedimientos higiénicos adecuados, incluida la restricción de la actividad de los manipuladores sintomáticos. Debido a la resistencia de estos virus al frío, al calor y a las soluciones de limpieza estándar, los procedimientos de descontaminación deben emplear desinfectantes recomendados por la EPA, como la lejía a una concentración de 1000 a 5000 ppm (dilución 1 : 50 a 1 : 10 de lejía de uso doméstico)[178].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. National Center for Health Statistics, Vital Health Stat 10. 1999.
2. Mounts AW, Holman RC, Clarke MJ, et al. Trends in hospitalizations associated with gastroenteritis among adults in the United States, 1979-1995. *Epidemiol Infect* 1999;**123**:1-8.
3. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, et al. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005;**365**:1147-52.
4. Dolin R, Treanor J, Madore HP. Novel agents of viral enteritis in humans. *J Infect Dis* 1987;**155**:365-7.
5. Blacklow NR, Greenberg HB. Viral gastroenteritis. *N Engl J Med* 1991;**325**:252-64.
6. Dolin R. Noroviruses—challenges to control. *N Engl J Med* 2007;**357**:1072-3.
7. Green K. *Caliciviridae* The noroviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2007. p. 949-7.
8. Reimann HA, Price AH, Hodges JH. The cause of epidemic diarrhea, nausea, and vomiting (viral dysentery?). *Proc Soc Exp Biol Med* 1945;**59**:8-9.
9. Gordon I, Ingraham HS, Korns RF. Transmission of epidemic gastroenteritis to human volunteers by oral administration of fecal filtrate. *J Exp Med* 1947;**86**:409-22.
10. Jordan WS, Gordon I, Dorrance WR. A study of illness in a group of Cleveland families. VII. Transmission of acute nonbacterial gastroenteritis to volunteers: Evidence for two different etiologic agents. *J Exp Med* 1953;**98**:461-75.
11. Kapikian AZ, Gerin JL, Wyatt RG, et al. Density in cesium chloride of the Norwalk agent: Determination by ultracentrifugation and immune electron microscopy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973;**142**:874-7.
12. Dolin R, Blacklow NR, DuPont H, et al. Biological properties of Norwalk agent of acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972;**140**:578-83.
13. Dolin R, Levy AG, Wyatt RG, et al. Viral gastroenteritis induced by the Hawaii agent: Jejunal histopathology and serologic response. *Am J Med* 1975;**59**:768-71.
14. Thornhill TS, Wyatt RG, Kalica AR, et al. Detection by immune electron microscopy of 26-27 nm virus-like particles associated with two family outbreaks of gastroenteritis. *J Infect Dis* 1977;**138**:20-7.
15. Caul EO, Ashley C, Pether JVS. Norwalk-like particle in epidemic gastroenteritis in the U.K. *Lancet* 1979;**2**:1292.
16. Dolin R, Reichman RC, Roessner KD, et al. Detection by immune electron microscopy of the Snow Mountain agent of acute viral gastroenteritis. *J Infect Dis* 1982;**146**:184-9.
17. Flewett TH, Davies H. Caliciviruses [Letter]. *Lancet* 1976;**1**:311.
18. Jiang X, Graham DY, Wang K, et al. Norwalk virus genome cloning and characterization. *Science* 1990;**250**:1580-3.
19. Matsui S, Kim JP, Greenberg HB, et al. The isolation and characterization of a Norwalk virus-specific cDNA. *J Clin Invest* 1991;**87**:1456-61.
20. Jiang X, Wang M, Wang K, et al. Sequence and genomic organization of Norwalk virus. *Virology* 1993;**195**:51-61.
21. Chiba S, Sakuma Y, Kogasaka R, et al. An outbreak of gastroenteritis associated with calicivirus in an infant home. *J Med Virol* 1979;**4**:249-54.
22. Chiba S, Sakuma Y, Kagasaka R, et al. Fecal shedding of virus in relation to the days of illness in infantile gastroenteritis due to calicivirus. *J Infect Dis* 1980;**142**:247-9.
23. Asanaka M, Atmar RL, Ruvolo V, et al. Replication and packaging of Norwalk virus RNA in cultured mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci* 2005;**102**:10327-32.
24. Katayama K, Hansman GS, Oka T, et al. Investigation of norovirus replication in a human cell line. *Arch Virol* 2006; **151**:1291-308.
25. Straub TM, Höner Zu, Bentrup K, Orosz-Coghlan P, et al. In vitro cell culture infectivity assay for human noroviruses. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:396-403.
26. Hardy ME, Estes MK. Completion of the Norwalk virus genome sequence. *Virus Genes* 1996;**12**:287-90.
27. Greenberg HB, Valdesuso J, Kalica AR. Proteins of Norwalk virus. *J Virol* 1981;**37**:994-9.
28. Hardy ME. Norovirus protein structure and function. *FEMS Microbiol Lett* 2005;**253**:1-8.
29. Jiang X, Wang M, Graham DY, et al. Expression, self-assembly, and antigenicity of the Norwalk virus capsid protein. *J Virol* 1992;**66**:6527-32.
30. Prasad BV, Rothnagel R, Jiang X, et al. Three-dimensional structure of baculovirus-expressed Norwalk virus capsids. *J Virol* 1994;**68**:5117-25.
31. Prasad BV, Hardy ME, Dokland T, et al. X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid. *Science* 1999;**286**: 287-90.
32. Glass PJ, White LJ, Ball JM, et al. Norwalk virus open reading frame 3 encodes a minor structural protein. *J Virol* 2000; **74**:6581-9.
33. Green KY, Ando T, Balayan MS, et al. Taxonomy of the caliciviruses. *J Infect Dis* 2000;**181**(Suppl 2), S322-30.
34. Patel MM, Hall AJ, Vinjé J, et al. Noroviruses: A comprehensive review. *J Clin Virol* 2009;**44**:1-8.
35. Lew JF, Kapikian AZ, Valdesuso J, et al. Molecular characterization of the Hawaii virus and other Norwalk-like viruses: Evidence for genetic polymorphism among human caliciviruses. *J Infect Dis* 1994;**170**:535-42.
36. Ando T, Noel JS, Fankhauser RL. Genetic classification of "Norwalk-like viruses. *J Infect Dis* 2000;**181**(Suppl 2), S336-48.
37. Hardy ME, Kramer SF, Treanor JJ, et al. Human calicivirus genogroup II capsid sequence diversity revealed by analysis of the prototype Snow Mountain agent. *Arch Virol* 1997;**142**:1469-7.
38. Lew JF, Kapikian AZ, Jiang X, et al. Molecular characterization and expression of the capsid protein of a Norwalk-like virus recovered from a Desert Shield troop with gastroenteritis. *Virology* 1994;**200**:319-25.
39. Jiang X, Matson DO, Ruiz-Palacios GM, et al. Expression, self-assembly, and antigenicity of a Snow Mountain agent-like calicivirus capsid protein. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:1452-5.
40. Dingle KE, Lambden PR, Caul EO, et al. Human enteric *Caliciviridae*: the complete genome sequence and expression of virus-like particles from a genetic group II small round structured virus. *J Gen Virol* 1995;**76**:2349-55.
41. Green KY, Kapikian AZ, Valdesuso J, et al. Expression and self-assembly of recombinant capsid protein from the antigenically distinct Hawaii human calicivirus. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:1909-14.
42. Leite JP, Ando T, Noel JS, et al. Characterization of Toronto virus capsid protein expressed in baculovirus. *Arch Virol* 1996;**141**:865-7.
43. Numata K, Hardy ME, Nakata S, et al. Molecular characterization of morphologically typical human calicivirus Sapporo. *Arch Virol* 1997;**142**:1537-52.
44. Wyatt RG, Dolin R, Blacklow NR, et al. Comparison of three agents of acute infectious nonbacterial gastroenteritis by virus challenge in volunteers. *J Infect Dis* 1974;**129**:709-14.
45. Cubitt WD, Green KY, Payment P. Prevalence of antibodies to the Hawaii strain of human calicivirus as measured by a recombinant protein based immunoassay. *J Med Virol* 1998; **54**:135-9.
46. Fankhauser RL, Noel JS, Monroe SS, et al. Molecular epidemiology of "Norwalk-like viruses" in outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 1998;**178**:1571-8.
47. Fankhauser RL, Monroe SS, Noel JS, et al. Epidemiologic and molecular trends of "Norwalk-like viruses" associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 2002;**186**:1-7.
48. Gonin P, Couillard M, d'Halewyn MA. Genetic diversity and molecular epidemiology of Norwalk-like viruses. *J Infect Dis* 2000;**182**:691-7.
49. Lewis DC, Hale A, Jiang X, et al. Epidemiology of Mexico virus, a small round-structured virus in Yorkshire, United Kingdom, between January 1992 and March 1995. *J Infect Dis* 1997;**175**:951-4.
50. Vinje J, Altena SA, Koopmans MP. The incidence and genetic variability of small round-structured viruses in outbreaks of gastroenteritis in the Netherlands. *J Infect Dis* 1997;**176**:1374-8.
51. Noel JS, Fankhauser RL, Ando T, et al. Identification of a distinct common strain of "Norwalk-like viruses" having a global distribution. *J Infect Dis* 1999;**179**:1334-4.
52. Widdowson MA, Sulka A, Bulens SN, et al. Norovirus and foodborne disease, United States, 1991-2000. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**(1), 95-102.
53. Ike AC, Brockmann SO, Hartelt K, et al. Molecular epidemiology of norovirus in outbreaks of gastroenteritis in southwest Germany from 2001-2004. *J Clin Microbiol* 2006;**44**(4), 1262-7.
54. Lopman BA, Reacher MH, van Duijnhoven Y, et al. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:90-6.
55. Reuter G, Krisztalovics K, Vennema H, et al. Evidence of the etiological predominance of norovirus in gastroenteritis outbreaks-emerging new variant and recombinant noroviruses in Hungary. *J Med Virol* 2005;**76**:598-607.
56. van Duynhoven YT, de Jager CM, Kortbeek LM, et al. A one-year intensified study of outbreaks of gastroenteritis in the Netherlands. *Epidemiol Infect* 2005;**133**:9-21.
57. Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, et al. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1224-31.
58. Centers for Disease Control and Prevention, Viral Gastroenteritis Section. Norovirus: Technical fact sheet. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/norovirus-factsheet.htm.
59. Greenberg HB, Valdesuso J, Kapikian AZ, et al. Prevalence of antibody to the Norwalk virus in various countries. *Infect Immun* 1979;**26**:270-3.
60. Dolin R, Roessner KD, Treanor J, et al. Radioimmunoassay for detection of Snow Mountain agent of viral gastroenteritis. *J Med Virol* 1985;**19**:11-8.
61. Hinkula J, Ball JM, Lofgren S, et al. Antibody prevalence and immunoglobulin IgG subclass pattern to Norwalk virus in Sweden. *J Med Virol* 1995;**47**:52-7.
62. Numata K, Nakata S, Jiang X, et al. Epidemiologic study of Norwalk virus infections in Japan and Southeast Asia by enzyme-linked immunosorbent assays with Norwalk virus capsid protein produced by the baculovirus expression system. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:121-6.
63. Gray JJ, Jiang X, Morgan-Capner P, et al. Prevalence of antibodies to Norwalk virus in England: Detection by enzyme-linked immunosorbent assay using baculovirus-expressed Norwalk virus capsid antigen. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:1022-5.
64. Sakuma Y, Chiba S, Kogasaka R, et al. Prevalence of antibody to human calicivirus in general population of northern Japan. *J Med Virol* 1981;**7**:221-5.
65. Cubitt WD, Blacklow NR, Herrmann JE. Antigenic relationships between human caliciviruses and Norwalk virus. *J Infect Dis* 1987;**156**:806-14.
66. Nakata S, Chiba S, Terashima H, et al. Prevalence of antibody to human calicivirus in Japan and Southeast Asia determined by radioimmunoassay. *J Clin Microbiol* 1985;**22**:519-21.
67. Gabbay YB, Glass RI, Monroe SS, et al. Prevalence of antibodies to Norwalk virus among Amerindians in isolated Amazonian communities. *Am J Epidemiol* 1994;**139**:728-33.
68. Mounts AW, Ando T, Koopmans M, et al. Cold weather seasonality of gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses. *J Infect Dis* 2000;**181**(Suppl 2), S284-7.
69. Chadwick PR, McCann R. Transmission of a small round structured virus by vomiting during a hospital outbreak of gastroenteritis. *J Hosp Infect* 1994;**26**:251-9.
70. Patterson W, Haswell P, Fryers PT, et al. Outbreak of small round structured virus gastroenteritis arose after kitchen assistant vomited. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997;**7**:R101-3.
71. Greenberg HB, Wyatt RG, Kapikian AZ. Norwalk virus in vomitus. *Lancet* 1979;**1**:55.
72. Kilgore PE, Belay ED, Hamlin DM, et al. A university outbreak of gastroenteritis due to a small round-structured virus. Application of molecular diagnostics to identify the etiologic agent and patterns of transmission. *J Infect Dis* 1996;**173**:787-93.
73. Sawyer LA, Murphy JJ, Kaplan JE, et al. 25- to 30-nm virus particle associated with a hospital outbreak of acute gastroenteritis with evidence for airborne transmission. *Am J Epidemiol* 1988;**127**:1261-7.
74. Caul EO. Small round structured viruses: Airborne transmission and hospital control. *Lancet* 1994;**343**:1240-2.
75. Centers for Disease Control and Prevention. Norwalk-like viruses: public health impact and outbreak management. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;**50**:1-17.
76. Graham DY, Jian X, Tanaka T, et al. Norwalk virus infection of volunteers: New insights based on improved assays. *J Infect Dis* 1994;**170**:34-43.
77. Okhuysen PC, Jiang X, Ye L, et al. Viral shedding and fecal IgA response after Norwalk virus infection. *J Infect Dis* 1995;**171**:566-9.
78. Rockx B, De Wit M, Vennema H, et al. Natural history of human calicivirus infection: A prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:246-53.
79. Patterson T, Hutching P, Palmer S. Outbreak of SRSV gastroenteritis at an international conference traced to food handled by a post-symptomatic caterer. *Epidemiol Infect* 1993;**111**: 157-62.
80. Kaplan JE, Feldman R, Campbell DS, et al. The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *Am J Public Health* 1982;**72**:1329-32.
81. Khan AS, Moe CL, Glass RI, et al. Norwalk virus-associated gastroenteritis traced to ice consumption aboard a cruise ship in Hawaii: Comparison and application of molecular method-based assays. *J Clin Microbiol* 1994;**31**:318-22.
82. Bourgeois AL, Gardiner CH, Thornton SA, et al. Etiology of acute diarrhea among United States military personnel deployed to South America and West Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1993;**48**:243-8.
83. Hyams KC, Bourgeois AL, Merrell BR, et al. Diarrheal disease during Operation Desert Shield. *N Engl J Med* 1991;**325**:1423-8.
84. Centers for Disease Control and Prevention. Norovirus outbreak in an elementary school—District of Columbia, February 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;**56**: 1340-3.
85. Ho MS, Glass RI, Monroe SS. Viral gastroenteritis aboard a cruise ship. *Lancet* 1989;**2**:961-5.
86. Hedlund KO, Rubilar-Abreu E, Svensson L. Epidemiology of calicivirus infections in Sweden, 1994-1998. *J Infect Dis* 2000;**181**(Suppl. 2), S275-80.
87. Baron RC, Murphy FD, Greenberg HB. Norwalk gastrointestinal illness: An outbreak associated with swimming in a recreational lake with secondary person-to-person transmission. *Am J Epidemiol* 1982;**115**:163-72.
88. Koopman JS, Eckert EA, Greenberg HB. Norwalk virus enteric illness acquired by swimming exposure. *Am J Epidemiol* 1982;**115**:173-7.
89. Cannon RO, Poliner JR, Hirschhorn RB, et al. A multistate outbreak of Norwalk virus gastroenteritis associated with consumption of commercial ice. *J Infect Dis* 1991;**164**:860-3.
90. Hedberg CW, Osterholm MT. Outbreaks of food-borne and waterborne viral gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev* 1993; **6**:199-210.
91. Lo SV, Connolly AM, Palmer SR, et al. The role of the pre-symptomatic food handler in a common source outbreak of food-borne SRSV gastroenteritis in a group of hospitals. *Epidemiol Infect* 1994;**113**:513-21.
92. Stafford R, Strain D, Heymer M, et al. An outbreak of Norwalk virus gastroenteritis following consumption of oysters. *Commun Dis Intell* 1997;**21**:317-20.
93. McDonnell S, Kirkland KB, Hlady WG, et al. Failure of cooking to prevent shellfish-associated viral gastroenteritis. *Arch Intern Med* 1997;**157**:111-6.
94. Kirkland KB, Meriwether RA, Leiss JK, et al. Steaming oysters does not prevent Norwalk-like gastroenteritis. *Public Health Rep* 1996;**111**:527-30.
95. Rodriguez EM, Parrott C, Rolka H, et al. An outbreak of viral gastroenteritis in a nursing home: Importance of excluding ill employees. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;**17**:587-92.
96. Augustin AK, Simor AE, Shorrock C, et al. Outbreaks of gastroenteritis due to Norwalk-like virus in two long-term care facilities for the elderly. *Can J Infect Control* 1995;**10**:111-3.

97. Russo PL, Spelman DW, Harrington GA, et al. Hospital outbreak of Norwalk-like virus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;**18**:576-9.
98. Kjeldsberg E. Small spherical viruses in faeces from gastroenteritis patients. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1977;**85**:351-4.
99. Spatt HC, Marks MI, Gomersall M, et al. Nosocomial infantile gastroenteritis associated with mini-rotavirus and calicivirus. *J Pediatr* 1978;**93**:922-6.
100. Oishi I, Maeda A, Yamazaki K, et al. Calicivirus detected in outbreaks of acute gastroenteritis in school children. *Biken J* 1980;**23**:163-8.
101. Steele AD, Phillips J, Smit TK, et al. Snow mountain-like virus identified in young children with winter vomiting disease in South Africa. *J Diarrh Dis Res* 1997;**15**:177-82.
102. Levett PN, Gu M, Luan B, et al. Longitudinal study of molecular epidemiology of small round-structured viruses in a pediatric population. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:1497-501.
103. Middleton PJ, Szymanski MT, Petric M. Viruses associated with acute gastroenteritis in young children. *Am J Dis Child* 1977;**131**:733.
104. Wolfaardt M, Taylor MB, Booysen HF, et al. Incidence of human calicivirus and rotavirus infection in patients with gastroenteritis in South Africa. *J Med Virol* 1997;**51**:290-6.
105. Pang XL, Honma S, Nakata S, et al. Human caliciviruses in acute gastroenteritis of young children in the community. *J Infect Dis* 2000;**181**(Suppl 2), S288-94.
106. Sakai Y, Nakata S, Honma S, et al. Clinical severity of Norwalk virus and Sapporo virus gastroenteritis in children in Hokkaido. Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2001;**20**:849-53.
107. Lew JF, Valdesuso J, Vesikari T, et al. Detection of Norwalk virus or Norwalk-like virus infections in Finnish infants and young children. *J Infect Dis* 1994;**169**:1364-7.
108. Grohmann G, Glass RI, Gold J, et al. Outbreak of human calicivirus gastroenteritis in a day-care center in Sydney, Australia. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:544-50.
109. Struve J, Bennet R, Ehrnst AE, et al. Nosocomial calicivirus gastroenteritis in a pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:882-5.
110. Mounts AW, Ando T, Koopmans M, et al. Cold weather seasonality of gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses. *J Infect Dis* 2000;**181**(Suppl 2), S284-7.
111. Blanton LH, Adams SM, Beard RS, et al. Molecular and epidemiologic trends of caliciviruses associated with outbreaks of acute gastroenteritis in the United States, 2000-2004. *J Infect Dis* 2006;**193**:413-21.
112. Agus SG, Dolin R, Wyatt RG, et al. Acute infectious nonbacterial gastroenteritis: Intestinal histopathology. *Ann Intern Med* 1973;**79**:18-25.
113. Schreiber DS, Blacklow NR, Trier JS. The mucosal lesion of the proximal small intestine in acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *N Engl J Med* 1973;**288**:1318-23.
114. Schreiber DS, Blacklow NR, Trier JS. The small intestinal lesion induced by Hawaii agent acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Infect Dis* 1974;**129**:705-8.
115. Widerlite L, Trier J, Blacklow N, et al. Structure of the gastric mucosa in acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *Gastroenterology* 1975;**70**:321-5.
116. Blacklow NR, Dolin R, Feson DS, et al. Acute infectious nonbacterial gastroenteritis: Etiology and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1972;**76**:993-1000.
117. Levy AG, Widerlite L, Schwartz CJ, et al. Jejunal adenylate cyclase activity in human subjects during viral gastroenteritis. *Gastroenterology* 1976;**70**:321-5.
118. Woode GN, Bridger JC. Isolation of small viruses resembling astroviruses and caliciviruses from acute enteritis of calves. *J Med Microbiol* 1978;**11**:441-52.
119. Saif LJ, Bohl EH, Theil KW, et al. Rotavirus-like, calicivirus-like, and 23-nm virus-like particles associated with diarrhea in young pigs. *J Clin Microbiol* 1980;**12**:105-11.
120. Marionneau S, Ruvoen N, Le Moullac-Vaidye B, et al. Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology* 2002;**122**:1967-7.
121. Hutson AM, Atmar RL, Marcus DM, et al. Norwalk virus-like particle hemagglutination by binding to histo-blood group antigens. *J Virol* 2003;**77**:405-1.
122. Huang P, Farkas T, Marionneau S, et al. Noroviruses bind to human ABO, Lewis, and secretor histo-blood group antigens: Identification of 4 distinct strain-specific patterns. *J Infect Dis* 2003;**188**:19-31.
123. Tan M, Huang P, Meller J, et al. Mutations within the P2 domain of Norovirus capsid affect binding to human histo-blood group antigens: Evidence for a binding pocket. *J Virol* 2003;**77**:12562-71.
124. Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, et al. Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *J Infect Dis* 2002;**185**:1335-7.
125. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med* 2003;**9**:548-53.
126. Parrino TA, Schreiber DS, Trier JS, et al. Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent. *N Engl J Med* 1977;**291**:86-9.
127. Cukor G, Nowak NA, Blacklow NR. Immunoglobulin M responses to the Norwalk virus of gastroenteritis. *Infect Immun* 1982;**37**:463-8.
128. Treanor JJ, Jiang X, Madore HP, et al. Subclass-specific serum antibody responses to recombinant Norwalk virus capsid antigen (rNV) in adults infected with Norwalk, Snow Mountain, or Hawaii viruses. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:1630-4.
129. Erdman DD, Gary GW, Anderson LJ. Development and evaluation of an IgM capture enzyme immunoassay for diagnosis of recent Norwalk virus infection. *J Virol Methods* 1989;**24**:57-66.
130. Erdmann DD, Gary GW, Anderson LJ. Serum immunoglobulin A response to Norwalk virus infection. *J Clin Microbiol* 1989;**27**:1417-8.
131. Farkas T, Thornton SA, Wilton N, et al. Homologous versus heterologous immune responses to Norwalk-like viruses among crew members after acute gastroenteritis outbreaks on 2 US Navy vessels. *J Infect Dis* 2003;**187**:187-93.
132. Madore HP, Treanor JJ, Buja R, et al. Antigenic relatedness among the Norwalk-like agents by serum antibody rises. *J Med Virol* 1990;**32**:96-101.
133. Hale AD, Lewis DC, Jiang X, Brown DW. Homotypic and heterotypic IgG and IgM antibody responses in adults infected with small round structured viruses. *J Med Virol* 1998;**54**:305-12.
134. Noel JS, Ando T, Leite JP, et al. Correlation of patient immune responses with genetically characterized small round-structured viruses involved in outbreaks of nonbacterial acute gastroenteritis in the United States, 1990 to 1995. *J Med Virol* 1997;**53**:372-83.
135. Jiang X, Wang J, Estes MK. Characterization of SRSVs using RT-PCR and a new antigen ELISA. *Arch Virol* 1995;**140**:363-74.
136. Agus S, Falchuk ZM, Sessoms CS, et al. Increased jejunal IgA synthesis in vitro during acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *Am J Digest Dis* 1974;**19**:127-31.
137. Okhuysen P, Jiang X, Tenjaria G, et al. Detection of Norwalk specific fecal IgA in challenged volunteers utilizing ELISA with baculovirus expressed Norwalk particles as coating antigens. Abstract 1392. In: *32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1992*. Anaheim, CA: American Society for Microbiology; 1992. p. 343.
138. Dolin R, Reichman RC, Fauci AS. Lymphocyte populations in acute viral gastroenteritis. *Infect Immunol* 1976;**14**:422-8.
139. Lindesmith L, Moe C, LePendu J, et al. Cellular and humoral immunity following Snow Mountain virus challenge. *J Virol* 2005;**79**:2900-9.
140. Johnson PC, Mathewson JJ, DuPont HL, et al. Multiple-challenge study of host susceptibility to Norwalk gastroenteritis in US adults. *J Infect Dis* 1990;**161**:18-21.
141. Black RE, Greenberg HB, Kapikian AZ, et al. Acquisition of serum antibody to Norwalk virus and rotavirus and relation to diarrhea in a longitudinal study of young children in rural Bangladesh. *J Infect Dis* 1982;**145**:483-9.
142. Ryder RW, Singh N, Reeves WC, et al. Evidence of immunity induced by naturally acquired rotavirus and Norwalk virus infection on two remote Panamanian islands. *J Infect Dis* 1985;**135**:20-7.
143. Nakata S, Chiba A, Terashima H, et al. Humoral immunity in infants with gastroenteritis caused by human calicivirus. *J Infect Dis* 1985;**152**:274-9.
144. Greenberg HB, Wyatt RG, Kalica AR, et al. New insights in viral gastroenteritis. *Perspect Virol* 1981;**11**:163-87.
145. Karst SM, Wobus CE, Lay M, et al. STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus. *Science* 2003;**299**:1575-8.
146. Dedman D, Laurichesse H, Caul EO, et al. Surveillance of small round structured virus (SRSV) infection in England and Wales, 1990-5. *Epidemiol Infect* 1998;**121**:139-4.
147. Chadwick PR, Beards G, Brown D, et al. Management of hospital outbreaks of gastro-enteritis due to small round-structured viruses. *J Hosp Infect* 2000;**45**:1-10.
148. Simon A, Schildgen O, Maria Eis-Hubinger A, et al. Norovirus outbreak in a pediatric oncology unit. *Scand J Gastroenterol* 2006;**41**:693-9.
149. Westhoff TH, Vergoulidou M, Loddenkemper C, et al. Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;**24**:1051-3.
150. Harris JC, DuPont HL, Hornick RB. Fecal leukocytes in diarrheal illness. *Ann Intern Med* 1972;**76**:697-703.
151. Atmar RL, Estes MK. Diagnosis of noncultivatable gastroenteritis viruses, the human caliciviruses. *Clin Microbiol Rev* 2001;**14**:15-37.
152. Kapikian Z, Wyatt RG, Dolin R, et al. Visualization of 27 nm particle associated infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972;**10**:1075-81.
153. De Bruin E, Duizer E, Vennema H, et al. Diagnosis of norovirus outbreaks by commercial ELISA or RT-PCR. *J Virol Methods* 2006;**137**:259-64.
154. Gray JJ, Kohli E, Ruggeri FM, et al. European multicenter evaluation of commercial enzyme immunoassays for detecting norovirus antigen in fecal samples. *Clin Vaccine Immunol* 2007;**14**:1349-55.
155. Jiang X, Wang J, Graham DY, et al. Detection of Norwalk virus in stool by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2529-34.
156. De Leon R, Matsui SM, Baric RS, et al. Detection of Norwalk virus in stool specimens by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and nonradioactive oligoprobes. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:3151-7.
157. Willcocks MM, Silcock JG, Carter MJ. Detection of Norwalk virus in the UK by the polymerase chain reaction. *FEMS Microbiol Lett* 1993;**112**:7-12.
158. Moe CL, Gentsch J, Ando T, et al. Application of PCR to detect Norwalk virus in fecal specimens from outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:642-8.
159. Honma S, Nakata S, Sakai Y, et al. Sensitive detection and differentiation of Sapporo virus, a member of the family Caliciviridae, by standard and booster nested polymerase chain reaction. *J Med Virol* 2001;**65**:413-7.
160. Vinje J, Vennema H, Maunula L, et al. International collaborative study to compare reverse transcriptase PCR assays for detection and genotyping of noroviruses. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:1423-3.
161. Jiang X, Huang PW, Zhong WM, et al. Design and evaluation of a primer pair that detects both Norwalk- and Sapporo-like caliciviruses by RT-PCR. *J Virol Methods* 1999;**83**:145-54.
162. Kojima S, Kageyama T, Fukushi S, et al. Genogroup-specific PCR primers for detection of Norwalk-like viruses. *J Virol Methods* 2002;**100**:107-14.
163. Ando T, Monroe SS, Gentsch JR, et al. Detection and differentiation of antigenically distinct small round-structured viruses (Norwalk-like viruses) by reverse transcription-PCR and southern hybridization. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:64-71.
164. Atmar RL, Metcalf TG, Neill FH, et al. Detection of enteric viruses in oysters by using the polymerase chain reaction. *Appl Environ Microbiol* 1993;**59**:631-5.
165. Gouvea V, Santos N, Timenetsky M, et al. Identification of Norwalk virus in artificially seeded shellfish and selected foods. *J Virol Methods* 1994;**8**:177-8.
166. Beller M, Ellis A, Lee SH, et al. Outbreak of viral gastroenteritis due to a contaminated well: International consequences. *JAMA* 1997;**278**:563-8.
167. Le Guyader F, Neill FH, Estes MK, et al. Detection and analysis of a small round-structured virus strain in oysters implicated in an outbreak of acute gastroenteritis. *Appl Environ Microbiol* 1996;**62**:4268-72.
168. Shieh Y, Monroe SS, Fankhauser RL, et al. Detection of Norwalk-like virus in shellfish implicated in illness. *J Infect Dis* 2000;**181**(Suppl 2), S360-6.
169. Gary GW, Anderson LJ, Keswick BH, et al. Norwalk virus antigen and antibody response in an adult volunteer study. *J Clin Microbiol* 1987;**25**:2001-3.
170. Brinker JP, Blacklow NR, Estes MK, et al. Detection of Norwalk virus and other genogroup 1 human caliciviruses by a monoclonal antibody, recombinant-antigen-based immunoglobulin M capture enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:1064-9.
171. Brinker JP, Blacklow NR, Jiang X, et al. Immunoglobulin M antibody test to detect genogroup II Norwalk-like virus infection. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:2983-6.
172. Steinhoff MC, Douglas Jr RG, Greenberg HB, et al. Bismuth subsalyscylate therapy of viral gastroenteritis. *Gastroenterology* 1980;**78**:1495-9.
173. Wobus CE, Thackray LB, Virgin HWIV. Murine norovirus: A model system to study norovirus biology and pathogenesis. *J Virol* 2006;**80**:5104-12.
174. Estes MK, Ball JM, Guerrero RA, et al. Norwalk virus vaccines: Challenges and progress. *J Infect Dis* 2000;**181**(Suppl 2):S367-73.
175. Ball JM, Graham DY, Opekun AR, et al. Recombinant Norwalk virus-like particles given orally to volunteers: Phase I study. *Gastroenterology* 1999;**117**:40-8.
176. Tacket CO, Sztein MB, Losonsky G, et al. Humoral, mucosal, and cellular immune responses to oral Norwalk virus-like particles in volunteers. *Clin Immunol* 2003;**108**:241-7.
177. Tacket CO, Mason HS, Losonsky G, et al. Human immune responses to a novel Norwalk virus vaccine delivered in transgenic potatoes. *J Infect Dis* 2000;**182**:302-5.
178. Centers for Disease Control and Prevention. Norovirus activity—United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;**56**:842-6.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

176 Astrovirus y picobirnavirus

RAPHAEL DOLIN | JOHN J. TREANOR

Además de los calicivirus, varios virus descritos recientemente se han implicado como causas de gastroenteritis en adultos y niños. Los astrovirus cuentan con las pruebas más sólidas para apoyar este posible papel etiológico. Otros virus que pueden ser responsables de algunos casos de gastroenteritis son los torovirus (v. cap. 155) y los picobirnavirus (PBV).

Astrovirus

Los astrovirus pertenecen a una familia de virus recientemente descrita, Astroviridae, que consta de dos géneros, *Mamastrovirus*, que infecta a mamíferos e incluye los astrovirus humanos, y *Avastrovirus*, que comprende virus aviares. En la actualidad, se sabe que los astrovirus son una causa destacada de gastroenteritis en niños y adultos. Junto con la familia Caliciviridae (v. cap. 175), estos pequeños virus de (ARN) son responsables de gran parte de las gastroenteritis que habían sido previamente de etiología desconocida y que se atribuían a virus todavía no identificados.

VIROLOGÍA

Los astrovirus son pequeños virus de ARN de cadena positiva que se encuentran en una gran diversidad de especies animales, incluido el ser humano. Los viriones carecen de envoltura, muestran simetría icosaédrica y su diámetro es de unos 28-30 nm. Bajo el microscopio electrónico, las partículas que se encuentran en muestras de heces presentan una morfología característica de bordes suaves redondeados con múltiples zonas triangulares electrotransparentes y un centro electrodenso, lo que le da el aspecto de una estrella de cinco o seis puntas, de donde proviene el nombre del virus (fig. 176-1)[1,2]. El análisis de los virus que crecen en cultivos celulares ha mostrado que las partículas virales presentan en su superficie un ribete de protuberancias espiculares de 41 nm de longitud[3]. Los astrovirus humanos poseen una densidad de 1,35-1,37 g/ml en cloruro de cesio (CsCl) y poseen un genoma de ARN monocatenario 35 S, de sentido positivo y con una cola 3′ poliadenilada[4]. La organización genómica consta de tres marcos de lectura abiertos (ORF): ORF1a codifica la región de la proteasa, ORF1b codifica la polimerasa y ORF2 codifica una poliproteína que mediante escisión proteolítica produce las proteínas de la cápside[5-8]. La cápside se traduce a partir de un ARN poliadenilado subgenómico en las células infectadas[9,10]. El número de proteínas estructurales virales parece ser distinto según el serotipo, y se han descrito entre una y tres para los astrovirus humanos[11,12], lo que probablemente refleja diferencias en el procesamiento del precursor de la cápside[13].

Los serotipos de astrovirus pueden distinguirse mediante inmunofluorescencia o técnicas de neutralización por reducción de placas[14,15], mientras que existe una reactividad cruzada considerable en los inmunoanálisis enzimáticos[16] debido a la presencia de un antígeno de grupo. Se han identificado ocho serotipos de astrovirus humanos[17-19], denominados HAstV-1 a HAstV-8. La disponibilidad de técnicas de detección molecular (reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa [RT-PCR], v. después) ha llevado a su vez a la descripción de genotipos, dependiendo de la región del genoma investigada. Los genotipos definidos por la secuencia de aminoácidos de la región carboxilo-terminal de la poliproteína estructural se correlacionan bien con los ocho serotipos HAstV que se habían descrito[2]. Estas técnicas moleculares se utilizan ahora ampliamente para definir la epidemiología de la infección por astrovirus[20]. Un paso destacado en el estudio de los astrovirus ha sido la propagación de astrovirus en cultivos celulares, incluidas las células HEK primarias y varias líneas celulares de mono[16,21,22].

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por astrovirus se encuentran ampliamente distribuidas, y los ocho serotipos o genotipos HAstV se han detectado en todo el mundo[18-20]. HAstV1 parece ser el más común basándose tanto en estudios de serotipos[23-25] como de genotipos[20,26-29].

Se han detectado astrovirus en las heces de niños con diarrea que han recibido atención médica en diversos contextos (tabla 176-1). Se han observado tasas del 2-16% en estudios en hospitales y del 5-17% en estudios extrahospitalarios[30-32]. Se han descrito brotes en colegios, guarderías y plantas de pediatría[33-36]. La enfermedad se observa casi siempre en niños menores de 2 años, aunque también se han descrito brotes en adultos sanos[37,38] y en poblaciones de ancianos[39]. Asimismo, se han detectado astrovirus en heces de pacientes inmunosuprimidos con diarrea, incluidos los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[40], tras un trasplante de células hematopoyéticas[41] y en niños con inmunodeficiencia primaria[42] o tumores hematológicos[43]. No obstante, la gravedad de la enfermedad en niños infectados por el VIH con astrovirus no es mayor que la que se da en otros niños[44,45].

Se ha detectado una predilección por la época invernal en climas templados en algunos estudios[12,46], mientras que la infección se da a lo largo de todo el año en los climas tropicales[47], un patrón similar al descrito en los rotavirus. Se cree que el contagio se produce por vía fecal-oral, y la infección por astrovirus se ha inducido por la administración oral de filtrados de heces a voluntarios sanos[11]. En estudios de seroprevalencia en Estados Unidos y en otros lugares se ha demostrado que más del 90% de los niños poseen anticuerpos frente a HastV-1 a los 9 años de edad[23], lo que sugiere que la infección, que la mayor parte de las veces es asintomática, es frecuente.

PATOGENIA

La patogenia de la enfermedad inducida por astrovirus no se conoce bien. La infección por astrovirus en animales se ha asociado al acortamiento de las vellosidades del intestino delgado y a la aparición de un leve infiltrado inflamatorio en la lámina propia[48,49]. La infección por astrovirus puede dar lugar a una reducción de la actividad de las disacaridasas, con la consiguiente diarrea osmótica[50], un mecanismo similar al postulado para los rotavirus. Como se señaló anteriormente, los filtrados de heces que contienen astrovirus pueden infectar a voluntarios tras la administración oral, pero a diferencia de los norovirus, los astrovirus inducen la enfermedad en muy pocos casos[11,51], lo que sugiere que pueden ser menos «patógenos» en los adultos que los norovirus.

ENFERMEDAD CLÍNICA

La enfermedad atribuida a los astrovirus consiste fundamentalmente en diarrea, cefalea, malestar general y náuseas, mientras que los vómitos parecen ser menos frecuentes[2]. En general, los síntomas son similares a los que se ven en la infección por rotavirus en los niños, pero son más leves y es menos probable que se deshidraten los niños con gastroenteritis por astrovirus que los que padecen una gastroenteritis por rotavirus[52]. Suele haber febrícula. El período de incubación de la enfermedad se ha estimado en 3-4 días y, en ausencia de patógenos coexistentes, las manifestaciones de la enfermedad suelen durar 5 días o menos, con una duración mayor en algunas ocasiones. La duración del período de excreción del virus estudiado mediante PCR puede ser más prolongada que mediante inmunoanálisis enzimático (EIA), y podría alcanzar los 35 días[53].

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

A diferencia de otros virus identificados recientemente como causantes de gastroenteritis, los astrovirus se excretan en las heces en grandes cantidades y pueden detectarse con facilidad mediante microscopia

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

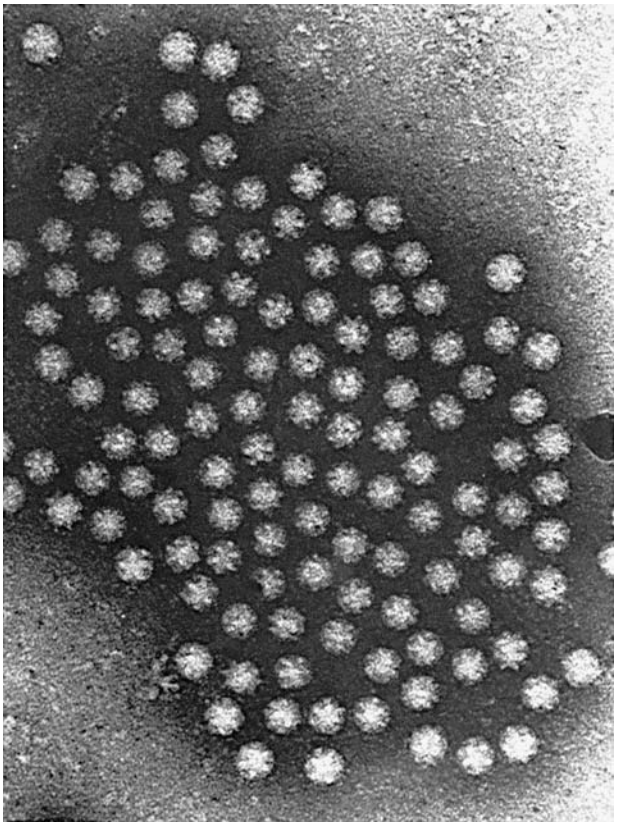


Figura 176-1 Astrovirus en el contenido intestinal de corderos gnotobióticos. Las partículas tienen 30 nm de diámetro. (*De Snodgrass DR, Gray W. Detection and transmission of 30 nm virus particles [astroviruses] in the faeces of lambs with diarrhoea.* Arch Virol. *1977;55:287-291.*)

electrónica, incluso sin recurrir a inmunoagregación. La detección de astrovirus en cultivos celulares se ha realizado por inmunomicroscopia electrónica (IME), o inmunofluorescencia, y un inmunoanálisis enzimático[54] que detecta el antígeno de grupo de astrovirus se ha empleado ampliamente en estudios epidemiológicos. La técnica de EIA tiene una sensibilidad (91%) y especificidad (98%) comparables a la IME[2]. Se han desarrollado técnicas de RT-PCR, que son los métodos más utilizados para la detección de los astrovirus y pueden ser significativamente más sensibles que la EIA o la IME[53,55].

TABLA 176-1 Detección de astrovirus en niños con diarrea

	Porcentaje de muestras en las que se han detectado astrovirus en pacientes		
Ubicación geográfica	*Con enfermedad*	*Sin enfermedad*	*Referencia*
Baltimore	2,7	1,4	55
Phoenix	4	2,4	24
Providencia	6,8	0	43
Tailandia	8,6	2	56
Guatemala	7,3	2,4	35
Corea	1,9	2,2	57
Perú	2,9	2,5	57

La enfermedad asociada a estos virus suele ser autolimitada y el tratamiento, si es preciso, es de soporte y está dirigido a mantener la hidratación y el balance electrolítico. Aunque los parámetros de inmunidad frente a los astrovirus no se comprenden bien, las observaciones epidemiológicas sugieren que la infección se asocia al menos a protección a corto plazo frente a la reinfección por el mismo serotipo[56], lo que suscita la posibilidad de desarrollar estrategias vacunales en el futuro. La infección se asocia también al desarrollo de linfocitos CD4 de tipo Th-1 específicos frente al astrovirus en la mucosa intestinal[57].

Picobirnavirus

Los PBV son pequeños virus icosaédricos con un genoma de ARN bicatenario segmentado que consta de dos segmentos. Se han caracterizado dos perfiles del genoma[58,59]: un perfil para el segmento grande (2,3-2,6 kbp) y un perfil para el segmento pequeño (1,75-1,55 kpb), que en la actualidad se utilizan para los estudios epidemiológicos moleculares[60]. No está clara su posición taxonómica exacta y su nombre deriva de la observación de que (por lo general) poseen un genoma de ARN bicatenario *bi*segmentado similar al de los *Bi*rnaviridae, pero de menor tamaño (pico), con un virión de 30-40 nm[61]. Se observaron por primera vez en heces de seres humanos[62] en estudios donde se empleó la electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE) para detectar rotavirus. Se han observado genomas de picobirnavirus en las heces de diversos animales, así como en niños y adultos con diarrea, incluidos los adultos infectados por el VIH[40,60,63-65]. Sin embargo, el papel de estos virus como agentes causantes de gastroenteritis no está claro, ya que la prevalencia de PBV en las heces de personas con y sin diarrea es similar[66].

Los torovirus son agentes virales descritos recientemente que provocan gastroenteritis. Son miembros de la familia Coronaviridae, y se describen en el capítulo 155.

BIBLIOGRAFÍA

1. Snodgrass DR, Gray W. Detection and transmission of 30 nm virus particles (astroviruses) in the faeces of lambs with diarrhoea. *Arch Virol.* 1977;55:287-291.
2. Méndez E, Arias CF. Astroviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:981-1000.
3. Risco C, Carrascosa JL, Pedregosa AM, et al. Ultrastructure of human astrovirus serotype 2. *J Gen Virol.* 1995;76:2075-2080.
4. Herring AJ, Gray EW, Snodgrass DR. Purification and characterization of bovine astrovirus. *J Gen Virol.* 1981;53:47-55.
5. Jiang B, Monroe SS, Koonin EV, et al. RNA sequence of astrovirus: Distinctive genomic organization and a putative retrovirus-like ribosomal frameshifting signal that directs the viral replicase synthesis. *Proc Natl Acad Sci. U S A.* 1993;90:10539-10543.
6. Willcocks MM, Brown TDK, Madeley CR, et al. The complete sequence of a human astrovirus. *J Gen Virol.* 1994;75:1785-1788.
7. Caballero S, Guix S, Ribes E, et al. Structural requirements of astrovirus virus-like particles assembled in insect cells. *J Virol.* 2004;78(23):13285-13292.
8. Dalton RM, Pastrana EP, Sanchez-Fanquier A. Vaccinia virus recombinant expressing an 87-kilodalton polyprotein that is sufficient to form astrovirus-like particles. *J Virol.* 2003;77:9094-9098.
9. Monroe SS, Stine SE, Gorelkin L, et al. Temporal synthesis of proteins and RNAs during human astrovirus infection of cultured cells. *J Virol.* 1991;65:641-648.
10. Matsui SM, Kim JP, Greenberg HB, et al. Cloning and characterization of human astrovirus immunoreactive epitopes. *J Virol.* 1993;67:1712-1715.
11. Midthun K, Greenberg HB, Kurtz JB, et al. Characterization and seroepidemiology of a type 5 astrovirus associated with an outbreak of gastroenteritis in Marin County, California. *J Clin Microbiol.* 1993;31:955-962.
12. Monroe SS, Glass RI, Noah N, et al. Electron microscopic reporting of gastrointestinal viruses in the United Kingdom, 1985-1987. *J Med Virol.* 1991;33:193-198.
13. Belliot G, Laveran H, Monroe SS. Capsid protein composition of reference strains and wild isolates of human astroviruses. *Virus Res.* 1997;49:49-57.
14. Kurtz JB, Lee TW. Human astrovirus serotypes [Letter]. *Lancet.* 1984;2:1405.
15. Hudson RW, Herrmann JE, Blacklow NR. Plaque quantitation and virus neutralization assays for human astroviruses. *Arch Virol.* 1989;108:33-38.
16. Herrmann JE, Hudson RW, Perron-Henry DM, et al. Antigen characterization of cell-cultivated astrovirus serotypes and development of astrovirus-specific monoclonal antibodies. *J Infect Dis.* 1988;158:182-185.
17. Lee TW, Kurtz JB. Prevalence of human astrovirus serotypes in the Oxford region 1976-1992, with evidence for two new serotypes. *Epidemiol Infect.* 1994;112:187-193.
18. Noel JS, Lee TW, Kurtz JB, et al. Typing of human astroviruses from clinical isolates by enzyme immunoassay and nucleotide sequencing. *J Clin Microbiol.* 1995;33:797-801.
19. Taylor MB, Walter J, Berke T, et al. Characterisation of a South African human astrovirus as type 8 by antigenic and genetic analyses. *J Med Virol.* 2001;64:256-261.
20. Gabbay YB, Linhares AC, Cavalcante-Pepino EL, et al. Prevalence of human astrovirus genotypes associated with acute gastroenteritis among children in Bélem, Brazil. *J Med Virol.* 2007;79:530-538.
21. Willcocks MM, Carter MJ, Laidler FR, et al. Growth and characterisation of human faecal astrovirus in a continuous cell line. *Arch Virol.* 1990;113:73-81.
22. Yamashita T, Kobayashi S, Sakae K, et al. Isolation of cytopathic small round viruses with BS-C-1 cells from patients with gastroenteritis. *J Infect Dis.* 1991;164:954-957.
23. Mitchell DK, Matson DO, Cubitt WD, et al. Prevalence of antibodies to astrovirus types 1 and 3 in children and adolescents in Norfolk. *Virginia. Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:249-254.
24. Kriston S, Willcocks MM, Carter MJ, et al. Seroprevalence of astrovirus types 1 and 6 in London, determined using recombinant virus antigen. *Epidemiol Infect.* 1996;117:159-164.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

25. Koopmans MP, Bijen MH, Monroe SS, et al. Age-stratified seroprevalence of neutralizing antibodies to astrovirus types 1 to 7 in humans in the Netherlands. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998;5:33-37.
26. Espul A, Martinez N, Noel JS, et al. Prevalence and characterization of astroviruses in Argentinean children with acute gastroenteritis. *J Med Virol*. 2004;72:75-82.
27. Guix S, Caballero S, Villena C, et al. Molecular epidemiology of astrovirus infection in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol*. 2002;40:133-139.
28. Resque HR, Munford V, Castilho JG, et al. Molecular characterization of astrovirus in stool samples from children in São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102:969-974.
29. Nguyen TA, Hoang L, Pham LD, et al. Identification of human astrovirus infections among children with acute gastroenteritis in the Southern part of Vietnam during 2005-2006. *J Med Virol*. 2008;80:298-305.
30. Polombo EA, Bishop RF. Annual incidence, serotype distribution, and genetic diversity of astrovirus isolates from hospitalized children in Melbourne, Australia. *J Clin Microbiol*. 1996;34:1750-1753.
31. Walter JE, Mitchell DK. Role of astroviruses in childhood diarrhea. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12:275-279.
32. Méndez-Toss M, Griffin DD, Calva J, et al. Prevalence and genetic diversity of human astroviruses in Mexican children with symptomatic and asymptomatic infections. *J Clin Microbiol*. 2004;42:151-157.
33. Madeley CR, Cosgrove BP. 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis [Letter]. *Lancet*. 1975;2:451.
34. Esahli H, Breback K, Bennet R, et al. Astroviruses as a cause of nosocomial outbreaks of infant diarrhea. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10:511-515.
35. Svraka S, Duizer E, Vennema H, et al. Etiological role of viruses in outbreaks of acute gastroenteritis in the Netherlands from 1994 through 2005. *J Clin Microbiol*. 2007;45:1389-1394.
36. Lyman WH, Walsh JF, Kotch JB, et al. Prospective study of etiologic agents of acute gastroenteritis outbreaks in child care centers. *J Pediatri*. 2009;154:253-257.
37. Oishi I, Yamazaki K, Kimoto T, et al. A large outbreak of acute gastroenteritis associated with astrovirus among students and teachers in Osaka, Japan. *J Infect Dis*. 1994;170:439-443.
38. Belliot G, Laveran H, Monroe SS. Outbreak of gastroenteritis in military recruits associated with serotype 3 astrovirus infection. *J Med Virol*. 1997;51:101-106.
39. Gray JJ, Wreghitt TG, Cubitt WD, et al. An outbreak of gastroenteritis in a home for the elderly associated with astrovirus type 1 and human calicivirus. *J Med Virol*. 1987;23:377-381.
40. Grohmann GS, Glass RI, Pereira HG, et al. Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients. Enteric Opportunistic Infections Working Group. *N Engl J Med*. 1993;329:14-20.
41. Cox GJ, Matsui SM, Lo RS, et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: A prospective study. *Gastroenterology*. 1994;107:1398-1407.
42. Gallimore CI, Taylor C, Gennery AR, et al. Use of a heminested reverse transcriptase PCR assay for detection of astrovirus in environmental swabs from an outbreak of gastroenteritis in a pediatric primary immunodeficiency unit. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3890-3894.
43. Coppo P, Scieux C, Ferchal F, et al. Astrovirus enteritis in a chronic lymphocytic leukemia patient treated with fludarabine monophosphate. *Ann Hematol*. 2000;79:43-45.
44. Liste MB, Natera I, Suarez JA, et al. Enteric virus infections and diarrhea in healthy and human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Microbiol*. 2000;38:2873-2877.
45. Giordano MO, Martinez LC, Rinaldi D, et al. Diarrhea and enteric emerging viruses in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retrovir*. 1999;15:1427-1432.
46. Lew JF, Glass RI, Petric M, et al. Six-year retrospective surveillance of gastroenteritis viruses identified at ten electron microscopy centers in the United States and Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:709-714.
47. Cruz JR, Bartlett AV, Herrmann JE, et al. Astrovirus-associated diarrhea among Guatemalan ambulatory rural children. *J Clin Microbiol*. 1992;30:1140-1144.
48. Snodgrass DR, Angus KW, Gray EW, et al. Pathogenesis of diarrhoea caused by astrovirus infection in lambs. *Arch Virol*. 1979;60:217-226.
49. Woode GN, Bridger JC. Isolation of small viruses resembling astroviruses and caliciviruses from acute enteritis of calves. *J Med Microbiol*. 1978;11:441-452.
50. Thouvenelle ML, Haynes JS, Sell JL, et al. Astrovirus infection in hatchling turkeys: Alterations in intestinal maltase activity. *Avian Dis*. 1995;39:343-348.
51. Kurtz JB, Lee TW, Craig JW, et al. Astrovirus infection in volunteers. *J Med Virol*. 1979;3:221-230.
52. Dennehy PH, Nelson SM, Spangenberger S, et al. A prospective case-control study of the role of astrovirus in acute diarrhea among hospitalized young children. *J Infect Dis*. 2001;184:10-15.
53. Mitchell DK, Monroe SS, Jiang X, et al. Virologic features of an astrovirus diarrhea outbreak in a day care center revealed by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Infect Dis*. 1995;172:1437-1444.
54. Herrmann JE, Nowak NA, Perron-Henry DM, et al. Diagnosis of astrovirus gastroenteritis by antigen detection with monoclonal antibodies. *J Infect Dis*. 1990;161:226-229.
55. Major ME, Eglin RP, Easton AJ. 3′ Terminal nucleotide sequence of human astrovirus type 1 and routine detection of astrovirus nucleic acid and antigens. *J Virol Methods*. 1992;3:217-225.
56. Naficy AB, Rao MR, Holmes JL, et al. Astrovirus diarrhea in Egyptian children. *J Infect Dis*. 2000;182:685-690.
57. Molberg O, Nilsen EM, Sollid LM, et al. $CD4^+$ T cells with specific reactivity against astrovirus isolated from normal human small intestine [see comments]. *Gastroenterology*. 1998;114:115-122.
58. Wakuda M, Pongsuwanna Y, Taniguchi K. Complete nucleotide sequences of two RNA segments of human picobirnaviruses. *J Virol Methods*. 2005;126:165-169.
59. Taniguchi K, Wakuda M. Picobirnavirus. *Uirusu*. 2005;55:297-302.
60. Bhattacharya R, Sahoo GC, Nayak MK, et al. Molecular epidemiology of human picobirnaviruses among children of a slum community in Kolkata, India. *Infect Genet Evol*. 2006;6:453-458.
61. Chandra R. Picobirnavirus, a novel group of undescribed viruses of mammals and birds: A minireview. *Acta Virol*. 1997;41:59-62.
62. Pereira HG, Fialho AM, Flewett TH, et al. Novel viruses in human faeces. *Lancet*. 1988;2:103-104.
63. Giordano MO, Masachessi G, Martinez LC, et al. Two instances of large genome profile picobirnavirus occurrence in Argentinian infants with diarrhea over a 26-year period (1977-2002). *J Infect*. 2008;56:371-375.
64. Giordano MO, Martinez LC, Rinaldi D, et al. Detection of picobirnavirus in HIV-infected patients with diarrhea in Argentina. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;18:380-383.
65. Gonzalez GG, Pujol FH, Liprandi F, et al. Prevalence of enteric viruses in human immunodeficiency virus seropositive patients in Venezuela. *J Med Virol*. 1998;55:288-292.
66. Gallimore CI, Appleton H, Lewis D, et al. Detection and characterisation of bisegmented double-stranded RNA viruses (picobirnaviruses) in human faecal specimens. *J Med Virol*. 1995;45:135-140.

177 Virus de la hepatitis E

DAVID A. ANDERSON

El virus de la hepatitis E (VHE) es el agente causal de la hepatitis E[1] y el miembro prototípico de una familia de virus específica. El VHE se transmite por vía entérica y causa una infección hepática aguda y por lo general autolimitada, pero con una mortalidad habitualmente más alta que las infecciones por el virus de la hepatitis A (VHA), que se transmite por la misma vía. El VHE es peculiar entre los virus de la hepatitis debido a la alta mortalidad que provoca durante el embarazo. La hepatitis E clínica tiene un mayor impacto en los países en vías de desarrollo, donde representa la forma más común de hepatitis aguda que ocurre de forma tanto esporádica como epidémica. La hepatitis E clínica es infrecuente en los países desarrollados, pero se supone que las infecciones zoonóticas son responsables de los pocos casos que se adquieren de forma local en estos países. Se dispone de pruebas diagnósticas prácticas y precisas, y se ha desarrollado una vacuna eficaz, pero todavía no se ha comercializado.

Historia

Las pruebas de la existencia de una forma de hepatitis viral transmitida por vía entérica y distinta de la hepatitis A se obtuvieron a partir de los estudios serológicos de epidemias de hepatitis transmitidas por el agua que se produjeron en India a finales de la década de 1960. Khuroo[2] y Wong y cols.[3] demostraron que los pacientes afectados por dichas epidemias de hepatitis en las regiones de Cachemira y en Delhi, India, respectivamente, carecían de evidencias serológicas de infección reciente por el VHA. De hecho, en todos los pacientes existían inmunoglobulinas de clase G (IgG) pero no anticuerpos de clase inmunoglobulina M (IgM) frente al VHA, lo que indicaba que estos pacientes habían sido infectados por el VHA en el pasado y podían considerarse inmunes a la reinfección. Por ello, los investigadores concluyeron que otro agente debía ser el causante de la hepatitis. Tres años más tarde, Balayan y cols.[4] confirmaron la existencia de un nuevo virus de la hepatitis al contagiar la infección a un voluntario a partir de un paciente afectado en un brote de hepatitis no-A no-B transmitida por vía entérica en Asia central. El voluntario tenía previamente anticuerpos frente al VHA, desarrolló una hepatitis grave, excretó partículas de aspecto viral en sus heces y presentó anticuerpos frente a las partículas de aspecto viral en su convalecencia. Balayan y cols.[4] también inocularon el nuevo virus a macacos cynomolgus y volvieron a demostrar la presencia de partículas de aspecto viral y una respuesta inmunitaria frente a estas partículas en esta especie de primates. La nueva forma de hepatitis no-A no-B se denominó hepatitis no-A no-B epidémica o hepatitis no-A no-B de transmisión entérica, y la reactividad serológica cruzada entre las partículas virales aisladas en todo el mundo estableció que una clase de virus era responsable de la mayoría de los casos, e incluso de todos ellos[5]. Posteriormente, se cambió el nombre de la enfermedad por el de *hepatitis E* para adecuarse a la nomenclatura aceptada para los otros tipos de hepatitis viral, y el virus se denominó *virus de la hepatitis E*. El aislamiento posterior de clones moleculares de partes del genoma del VHE por Reyes y cols.[1] sirvió de base para el desarrollo de las primeras herramientas prácticas para el diagnóstico de la enfermedad.

Virus

VIROLOGÍA MOLECULAR

Los viriones del VHE son partículas sin envoltura, icosaédricas, con un diámetro de alrededor de 32 nm, sin una morfología peculiar evidente (fig. 177-1). El VHE tiene una densidad de flotación de 1,35-1,4 g/cm^3 en CsCl[4] y un coeficiente de sedimentación de 183 S[5]. El virus parece ser relativamente estable ante los agentes ambientales y químicos[6]. El VHE no está presente en grandes cantidades en muestras clínicas (bilis y heces), y el crecimiento en cultivos celulares suele ser muy escaso, lo que ha limitado las posibilidades para la caracterización de auténticas partículas virales. Sin embargo, los sistemas de cultivo celular muestran en la actualidad muchos detalles moleculares de la replicación del virus. La propagación del VHE se observó por primera vez en hepatocitos primarios de macacos[7], pero en los últimos años se han descrito sistemas de cultivo celular más robustos. En el primero de ellos se utiliza un subclón de las células HepG2 derivadas de hepatocitos y, aunque el rendimiento sigue siendo bajo, ha permitido que se resuelvan algunas cuestiones clave de la replicación del virus[8-11] y ha proporcionado un sistema para el estudio de la neutralización del mismo[12]. También se ha descrito el crecimiento y el pase seriado de una cepa concreta del VHE en células PLC/PRF/5 derivadas de hepatocitos[13]; este sistema ha permitido una cierta caracterización preliminar de la progenie de partículas virales[14].

El virus de la hepatitis E tiene un genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva que contiene tres marcos de lectura abiertos (ORF), organizados como 5′-ORF1-ORF3-ORF2-3′ (fig. 177-2), con ORF3 y ORF2 superpuestos en gran medida. El clon prototipo de ADN complementario (ADNc) infectivo de la cepa SAR55 tiene 7.204 nucleótidos (nt)[15]. Las secuencias completas de VHE depositadas en Genbank varían de tamaño hasta 7.251 nt más la cola poli-A. El extremo 5′ del genoma tiene una caperuza 7-metilguanosina[16] que es esencial para la infectividad[15], y el genoma contiene regiones no traducidas (UTR) 5′ y 3′ cortas y muy conservadas de 35 y 68-75 nt, respectivamente.

Los estudios iniciales describieron la presencia de dos ARN virales subgenómicos en el hígado de macacos infectados que se suponía que codificaban las proteínas ORF2 y ORF3 por separado[17]. Sin embargo, el desarrollo de los replicones funcionales de ARN del VHE ha permitido recientemente la identificación de un único ARN subgenómico que funciona como un ARN mensajero bicistrónico (ARNm) para la traducción de las proteínas ORF2 y ORF3[11].

La traducción de ORF1 produce una poliproteína (PORF1) de alrededor de 186 kDa que contiene motivos de secuencia congruentes con las actividades de la metiltransferasa, la proteasa similar a la papaína, helicasa de ARN y ARN polimerasa dependiente de ARN (RDRP)[17]. La supuesta proteasa del VHE podría requerir otros cofactores, porque la expresión exclusiva de PORF1 en las células HepG2 o en un sistema de traducción in vitro no mostró ningún procesamiento proteolítico para dar lugar a productos maduros[18].

La proteína PORF3 tiene propiedades básicas, con un punto isoeléctrico de alrededor de 12,5 y es la proteína más variable entre las cepas del VHE. Parece que PORF3 se inicia desde el tercer codón AUG del marco de lectura[19], con una masa de alrededor de 11-13 kDa. La proteína PORF3 se asocia con el citoesqueleto y se fosforila en el residuo de serina 80 por la proteincinasa activada por mitógenos[20]. Se ha descrito un gran número de interacciones de proteínas de las células del huésped con PORF3[21-25], pero el papel biológico específico de estas interacciones no se ha determinado.

El papel de PORF3 en la replicación viral ha permanecido sin dilucidar durante muchos años, con resultados contradictorios sobre si la proteína era esencial para la replicación. Estos resultados contradictorios se resolvieron con el descubrimiento de una estructura específica de ARN que es esencial para la replicación: el elemento de acción en cis (CRE) en el marco de lectura abierto PORF3[26]. Las mutaciones que eliminaron la síntesis de PORF3 sin afectar la estructura de ARN del CRE permitieron la replicación en cultivo celular[10], aunque la traducción de PORF3 fue esencial para la infectividad en primates no humanos[26]. PORF3 puede intervenir en la liberación del virus para permitir su multiplicación en el hígado[10] y hay datos recientes que proporcio-

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

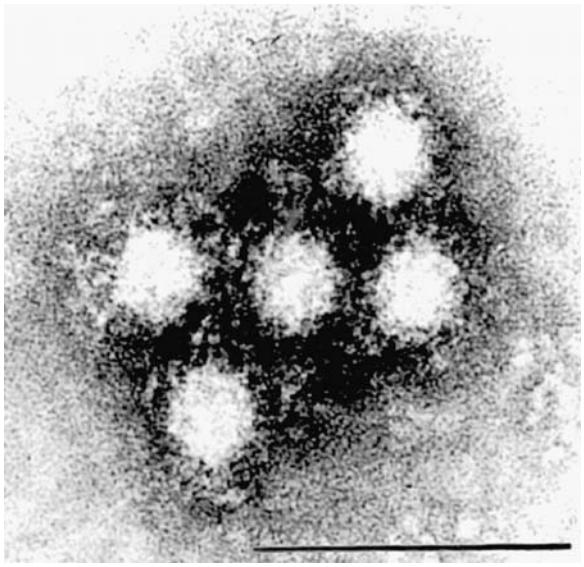


Figura 177-1 Partículas del virus de la hepatitis E recubiertas de anticuerpos detectadas en las heces de un paciente con hepatitis E en Pakistán (inmunomicroscopia electrónica). (*Modificada de Ticehurst J, Popkin TJ, Bryan JP y cols. Association of hepatitis E virus with an outbreak of hepatitis in Pakistan: Serologic responses and pattern of virus excretion.* J Med Virol. *1992;36:84-92.*)

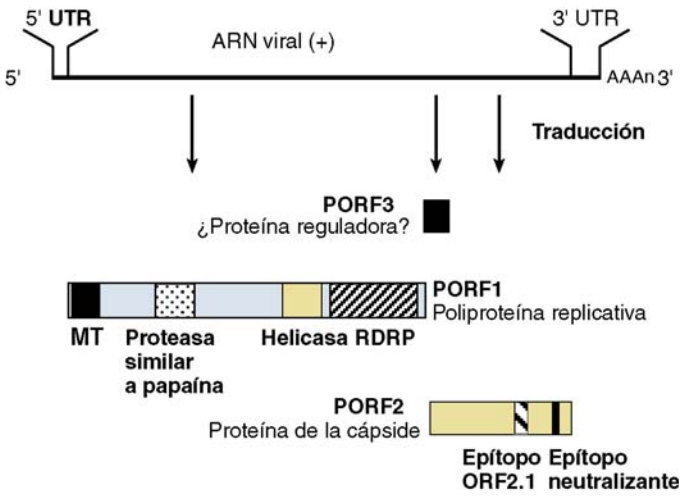


Figura 177-2 Organización del genoma y principales dominios antigénicos del VHE. El genoma de alrededor de 7.200 nucleótidos contiene una caperuza de 7-metilguanosina en posición 5′ y unas regiones no traducidas (UTR) en 5′ y 3′ muy conservadas de 35 y 68-75 nucleótidos, respectivamente. Tres marcos de lectura abiertos (ORF), organizados como 5′-ORF1-ORF3-ORF2-3′, codifican las proteínas virales. La poliproteína PORF1 contiene proteínas de replicación. PORF2 es la principal proteína de la cápside y la función de PORF3 se desconoce, pero es innecesaria para la replicación in vitro. Tanto PORF2 como PORF3 se traducen a partir de un único ARN subgenómico bicistrónico. Se han identificado dominios antigénicos lineales mediante el escaneado peptídico a lo largo de cada una de las tres proteínas; en PORF2, se encuentra un epítopo conformacional inmunodominante (epítopo ORF2.1) entre los aminoácidos 394 a 457, y un epítopo conformacional y neutralizante se encuentra entre los aminoácidos 578 a 607. (*Modificada de Anderson DA, Shrestha IL. Hepatitis E virus. En: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, eds.* Clinical Virology. *Washington, DC: ASM Press; 2008:1127-1143.*)

nan evidencia de la asociación de PORF3 con viriones de VHE procedentes de cultivos celulares[14], lo que concuerda con esa supuesta función. La fosforilación parece no ser esencial para estas funciones[26].

La proteína de la cápside (PORF2) se traduce como una proteína de 660 aminoácidos (aa). Una gran proporción de la proteína naciente se modifica por N-glucosilación tras la expresión heteróloga en células de mamíferos[27], pero esta forma glucosilada de la proteína es muy inestable[28]. Cuando PORF2 se expresa en células de insecto, se escinde en un sitio predominante entre los aa 111 y 112, y en varios sitios en el extremo C-terminal de la proteína. Por lo menos algunas de estas formas truncadas de PORF2 pueden autoensamblarse en partículas similares a viriones (VLP) sin genoma o partículas subvirales (SVP)[29-32], y la criomicroscopia electrónica ha mostrado los detalles estructurales de tales partículas[33,34]. A la inversa, se ha detectado una proteína del tamaño de PORF2 no glucosilada y de longitud completa en las líneas celulares del replicón del VHE[35]. Se necesitan más estudios sobre las cápsides nativas para determinar si la proteína de la cápside nativa tiene una longitud completa o está fragmentada, y glucosilada o no glucosilada, pero los rendimientos de partículas virales a partir de cultivo celular siguen siendo demasiado bajos para efectuar estudios detallados.

La expresión de PORF2 truncada (aa 112 a 636) en el sistema de baculovirus da lugar a la formación de VLP del VHE[29,36,37]. Estas VLP son más pequeñas que la partícula vírica intacta (27 frente a 32 nm), pero la criomicroscopia electrónica[33,34,38] sugiere que las VLP del VHE se ensamblan para formar una partícula icosaédrica T = 1, que contiene 30 subunidades diméricas de 50 kDa de PORF2, con el potencial para formar un virión intacto del tamaño correcto con una distribución T = 3 de 90 subunidades diméricas[33]. La dimerización de PORF2 parece deberse a interacciones no covalentes en la porción C-terminal de la proteína[34,39,40].

CLASIFICACIÓN

El virus de la hepatitis E se asignó provisionalmente a la familia Caliciviridae durante algunos años, basándose en la estructura de su partícula y la organización genómica en general. Sin embargo, un análisis detallado del genoma viral mostró que había muchas características que eran incompatibles con su clasificación en cualquier familia de virus existente[41], y el VHE se ha asignado en la actualidad al género *Hepevirus* y a la familia Hepeviridae[42]. Un virus relacionado del pollo (VHE aviar)[43,44] es por ahora el único nuevo miembro conocido de esta familia.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y VARIACIÓN GENÉTICA

Aunque se han descrito casos excepcionales de infección esporádica por VHE en muchos países desarrollados, la mayor carga de la enfermedad por VHE la sufren los países en vías de desarrollo, en concordancia con su transmisión entérica. Se sabe que el subcontinente Indio, Egipto y partes de China son zonas de alta endemicidad, y el VHE es la causa más común de hepatitis aguda en estos países. El VHE ha causado grandes epidemias en campos de refugiados en Darfur, Sudán, durante los últimos años[45-47]. Se han descrito casos esporádicos de infección por VHE en Sudáfrica, Chad, Túnez y Marruecos[45-47] y es probable que sea prevalente en todo el continente africano. La prevalencia del VHE en Sudamérica sólo se ha evaluado en estudios aislados[48-50], pero las investigaciones realizadas en Cuba han mostrado una prevalencia bastante alta de la infección clínica por VHE[51,52]. La infección por epidémica VHE también se ha descrito en México[53]. En muchos países en vías de desarrollo, la incidencia y la prevalencia de la infección por VHE no se han analizado y se debe asumir que los países con malas condiciones de saneamiento tienen un riesgo alto de infección y enfermedad endémicas por VHE. La distribución del VHE en los países endémicos puede ser muy variable, lo que proporciona condiciones ideales para las epidemias en condiciones de desplazamiento de la población cuando se combina con malas condiciones sanitarias, como en los campamentos de refugiados o de reclutas del ejército.

Las cepas del VHE aisladas en una región geográfica suelen ser similares desde el punto de vista genético, son características de la región y difieren de otras cepas autóctonas de otras regiones[54-60]. Sin embargo, todas las cepas humanas aisladas hasta la fecha parecen

pertenecer al mismo serotipo[5]. La comparación de secuencias del VHE proporciona la base para la clasificación de las cepas en genotipos, de forma que los genotipos comparten alrededor del 75% de identidad de nucleótidos (fig. 177-3)[61-64]. El genotipo 1 engloba el VHE birmano prototípico[1,17] y cepas relacionadas (incluida la mayoría de las cepas chinas) y el genotipo 2 está representado por la cepa mexicana[65] y también se ha detectado en África[66,67], donde cocircula con el genotipo 1[68]. El genotipo 3 incluye la cepa prototípica porcina del VHE descubierta en Estados Unidos[69] y otras cepas estrechamente relacionadas aisladas de pacientes infectados en Estados Unidos[58]. El genotipo 4 engloba cepas de una minoría de pacientes de China (cepa T1)[61] y tanto de pacientes como de cerdos en Taiwan[70,71]. La estrecha relación entre las cepas del VHE de cerdos y humanos en Estados Unidos[58,69], Taiwán[70,71], Corea[72] y Japón[73,74] concuerda con una supuesta exposición zoonótica y muestra la relevancia de los genotipos virales para ayudar a entender la epidemiología de la infección por VHE, sobre todo en países no endémicos. El VHE aviar comparte sólo alrededor del 50% de identidad de secuencia de nucleótidos, pero también muestra alguna reactividad cruzada antigénica con las cepas de cerdos y humanos[44]. El VHE aviar todavía no se ha clasificado oficialmente; en la actualidad se considera como el genotipo 5 del género *Hepevirus* (v. fig. 177-3), pero también podría plantearse que representa un género específico, como en el caso de los virus de la hepatitis B de mamíferos y de aves.

COMPOSICIÓN ANTIGÉNICA

La proteína de la cápside (PORF2) es la proteína estructural mayoritaria del VHE, si no la única, y representa el antígeno más relevante para el diagnóstico y la prevención. Los genotipos del VHE de mamíferos se engloban en un único serotipo con una protección serológica cruzada entre genotipos. La inmunización de macacos con proteínas recombinantes PORF2 de 55 kDa (soluble, 112-607 aa) o 62 kDa (VLP, 112-636 aa) expresada con un sistema de baculovirus confiere inmunidad frente a la exposición a virus tanto homólogos como heterólogos[37,75-77], lo que sugiere que los epítopos protectores principales son frecuentes entre los genotipos del VHE. Se ha identificado un epítopo neutralizante principal en la región de los aminoácidos 458-607 en PORF2 y muestra una reactividad equivalente con todos los genotipos[78]. La prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) basada en este antígeno puede ser muy útil para el desarrollo clínico de la vacuna.

Se ha identificado también un epítopo PORF2 conformacional inmunodominante específico en la región de los aminoácidos 394-457[79], aunque su formación depende de la expresión del fragmento de VHE más largo del aminoácido 394 al 660 aproximadamente, debido al requisito de dimerización. Este epítopo ORF2.1 está muy conservado entre las cepas del VHE y constituye hasta un 60% del repertorio total de anticuerpos específicos del VHE[79], propiedades que han contribuido al desarrollo de mejores pruebas diagnósticas comerciales[80-82].

A diferencia de estos epítopos conservados, los epítopos específicos de genotipo situados en PORF2 y PORF3 se describieron por primera vez por Yarbough y cols.[83] en las comparaciones de las cepas birmanas y mexicanas del VHE. Las respuestas de los anticuerpos a estos epítopos específicos de tipo también varían entre los pacientes infectados con virus del mismo tipo, lo que compromete su rendimiento en análisis diagnósticos. Sin embargo, los combinados de epítopos peptídicos específicos de tipo (PORF2 y PORF3) se utilizan en diversas pruebas diagnósticas disponibles en el mercado y también ha demostrado cierta utilidad una proteína mosaico que codifica múltiples epítopos peptídicos[84,85].

Se han descrito análisis de neutralización en cultivos celulares, pero son difíciles de llevar a cabo[12,86]. Sin embargo, estas técnicas han proporcionado nuevas pruebas de la existencia de un único serotipo con la observación de neutralización cruzada del virus de genotipo 1 con sueros de animales infectados con cada uno de los cuatro genotipos[12,86].

EPIDEMIOLOGÍA

Países en vías de desarrollo

En los países endémicos, las infecciones esporádicas por VHE suelen ser la forma más frecuente de hepatitis viral anual (fig. 177-4). El VHE

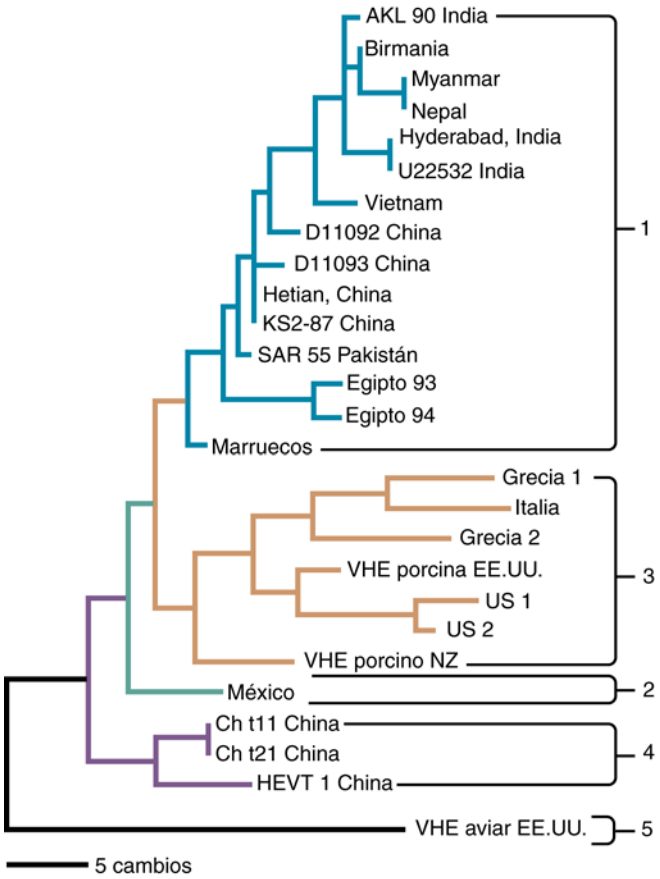


Figura 177-3 Diversidad genética de las cepas de virus de la hepatitis E. Se han identificado cinco genotipos mayoritarios. El genotipo 1 se encuentra en Asia, Oriente Medio y África del Norte. El genotipo 2 se ha encontrado en México y Nigeria. El genotipo 3 se ha aislado a partir de seres humanos en Norteamérica y Sudamérica, Europa y Japón, así como de cerdos en Norteamérica, Europa, Asia y Nueva Zelanda. El genotipo 4 se ha aislado de seres humanos y cerdos en Asia. El genotipo 5 se ha aislado de pollos en Norteamérica y Australia. (*Modificada de Haqshenas G, Shivaprasad HL, Woolcock PR y cols. Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitis-splenomegaly syndrome in the United States.* J Gen Virol. *2001;82:2449-2462.*)

provoca al menos el 25% de las hepatitis esporádicas entre epidemias en el norte de India[87], con estimaciones de hasta un 70% en Katmandú, Nepal[88].

También se producen epidemias de gran envergadura con un período de alrededor de 7-10 años. Por ejemplo, el VHE fue responsable de 16 de 17 epidemias de hepatitis de transmisión entérica en India[89]. En general, las epidemias se asocian a la temporada de lluvias (verano en la mayoría de los países endémicos). Se han observado grandes brotes de VHE después de la inundación que coincidió con el conflicto y el desplazamiento de 1,8 millones de civiles en la región sudanesa de Darfur[45,46]. De julio a diciembre de 2004, se registraron 2.621 casos de hepatitis E en el campamento de refugiados de Mornay de 78.800 habitantes (tasa de ataque del 3,3%), con una tasa de letalidad global del 1,7%.

En muchos estudios, la prevalencia de anti-VHE en lactantes y niños ha sido mucho menor de la esperada para un virus contagiado por la vía fecal-oral[90-92]. El mayor incremento de la prevalencia de anti-VHE se ha observado por lo general en adultos jóvenes, que es el grupo de edad con mayor riesgo de padecer una enfermedad clínica (figs. 177-5 y 177-6)[90-94]. En adultos de mayor edad procedentes de regiones donde el virus es endémico, la prevalencia de anti-VHE es relativamente constante (10-40%), con pequeñas o nulas diferencias de prevalencia entre

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

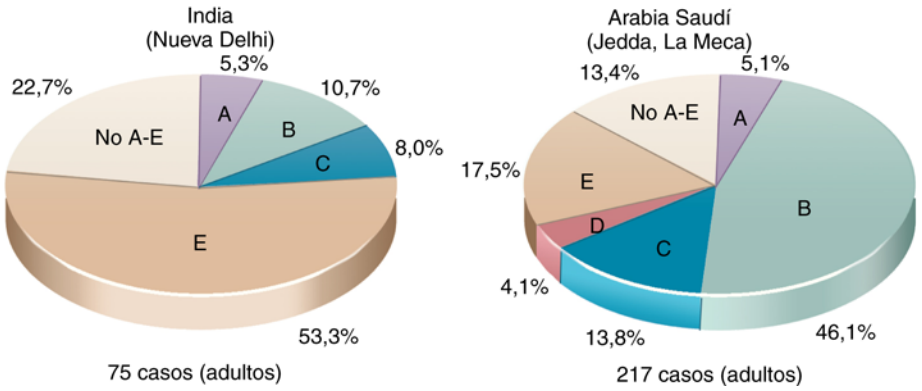


Figura 177-4 Relevancia del virus de la hepatitis E (VHE) en la etiología de la hepatitis viral en las regiones donde el virus es endémico. El VHE es la causa principal de hepatitis esporádica en adultos (y la segunda causa más destacada entre los niños) en Asia y la segunda causa principal entre los adultos (después del virus de la hepatitis B) en Oriente Medio y África del Norte. La hepatitis de etiología desconocida es relevante en ambas regiones. (*Adaptada de Das K, Agarwal A, Andrew R y cols. Role of hepatitis E and other hepatotropic virus in aetiology of sporadic acute viral hepatitis: A hospital-based study from urban Delhi. Eur J Epidemiol. 2000;16:937-940; and Ghabrah TM, Strickland GT, Tsarev S y cols. Acute viral hepatitis in Saudi Arabia: Seroepidemiological analysis, risk factors, clinical manifestation, and evidence for a sixth hepatitis agent.* Clin Infect Dis. *1995;21:621-627.*)

varones y mujeres[90-92]. Aunque este patrón de anti-VHE específico por edad podría sugerir un efecto de cohorte que representaría la desaparición del VHE de las regiones endémicas, como se había visto previamente en el caso del VHA[95], se han descrito patrones similares de anti-VHE específicos por edad para sueros recogidos con 10 años de diferencia de la misma población residente en una zona con elevada endemicidad para el VHE (v. fig. 177-5)[90-92]. Por tanto, el VHE parece tener características epidemiológicas que son bastante diferentes de las de la mayoría de los virus que se contagian por la vía fecal-oral, como el VHA.

En muchos países en vías de desarrollo con infección endémica por VHE, la mayoría de la población ha estado expuesta al VHA en la infancia (v. fig. 177-5), cuando las tasas de ataque clínicas son bajas. Por tanto, es más probable que la hepatitis clínica en adultos jóvenes y adultos mayores sea la hepatitis E en lugar de hepatitis A. Sin embargo, en los países endémicos para el VHE y con tasas intermedias de exposición al VHA (como Cuba), los casos esporádicos y brotes pueden deberse a la contaminación de suministros de agua con ambos virus de transmisión entérica, lo que causa una infección dual[52].

Países desarrollados

En los países desarrollados, la infección clínica esporádica por VHE es infrecuente y no se han descrito epidemias. La infección clínica por VHE en países desarrollados no endémicos se asocia a menudo a viajes recientes a zonas endémicas, pero también se detectan casos autóctonos. Las cepas porcinas del VHE tienen una distribución mundial y la infección en cerdos de granjas comerciales y de poblaciones silvestres es casi ubicua[70,72,73,96-99]. Se ha demostrado que el VHE porcino puede saltar entre especies[100] y la estrecha relación genética entre el VHE porcino y las cepas aisladas en algunos pacientes en Estados Unidos[58,69], Taiwán[70,71], Corea[72] y Japón[73,74] es compatible con un origen zoonótico de estas infecciones autóctonas, aunque puede que el cerdo no sea el único reservorio. Por tanto, se debería pensar en la infección por VHE en los pacientes con hepatitis aguda que no tengan antecedentes relevantes de viajes o marcadores de otros virus de hepatitis.

La verdadera tasa de infecciones subclínicas por VHE en países desarrollados sigue siendo controvertida. Los análisis serológicos basados en la proteína truncada PORF2 (del aa 112 al aa 660) expresada

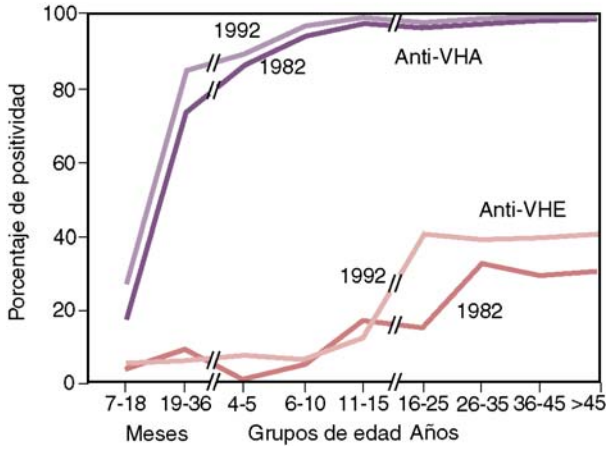


Figura 177-5 Prevalencia específica por edad de los anticuerpos frente a los virus de las hepatitis A y E en una población en Pune, India. Los anticuerpos se midieron con la prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). La infección por virus de hepatitis A se produjo a una edad más temprana y en una mayor proporción de la población que la infección por virus de la hepatitis E. (*Modificada de Arankalle VA, Tsarev SA, Chadha MS y cols. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in Pune, India, 1982 and 1992.* J Infect Dis. *1995;171:447-450.*)

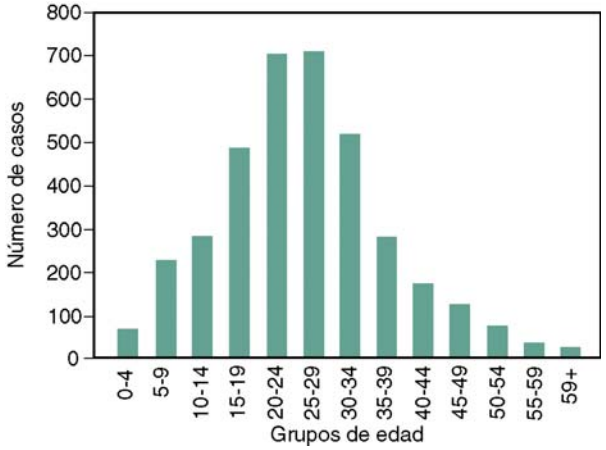


Figura 177-6 Tasa de ataque clínica específica por edad de la hepatitis en una gran epidemia de hepatitis transmitida por el agua en Delhi, India, de 1955 a 1956. La epidemia fue causada por el virus de la hepatitis E. (*Modificada de Viswanathan R. Epidemiology.* Indian J Med Res. *1957;45:1-29. Copyright © 1957 Indian Council of Medical Research.*)

con el sistema de baculovirus han ofrecido tasas de seroprevalencia superiores al 20% en donantes de sangre de Baltimore[101], similares a las observadas en Arabia Saudí, donde se suponen unas tasas de infección endémica altas[102]. Por tanto, estos análisis pueden sobreestimar las tasas de exposición en las poblaciones no endémicas. Por el contrario, mediante ELISA basado en la proteína ORF2.1 (del aa 394 al aa 660), expresada en *Escherichia coli*, se encontraron tasas menores del 2% en donantes de sangre australianos en comparación con más del 35% en un país muy endémico como Nepal[103]. Este análisis también mostró diferencias significativas en las tasas de exposición entre las poblaciones urbanas (de bajo riesgo) y rurales indígenas (de alto riesgo) en Malasia[104]. Por lo tanto, los análisis basados en ORF2.1 pueden proporcionar una mejor estimación de la exposición al VHE.

El VHE aviar parece compartir una cierta reactividad cruzada antigénica con cepas del VHE humano[43,105] y las ratas también se han implicado como reservorio potencial del VHE[106]. La exposición a estos virus similares al VHE y el anticuerpo con reactividad cruzada pueden contribuir a la alta seroprevalencia estimada en los países desarrollados con algunos análisis. Se necesitan más estudios para dilucidar la verdadera tasa de exposición al VHE en estas poblaciones.

MODOS DE TRANSMISIÓN

La hepatitis E se transmite por vía fecal-oral. El consumo de agua contaminada con residuos fecales humanos es la ruta más común con gran diferencia de transmisión para los casos clínicos en los países donde el VHE es endémico, aunque se han descrito brotes transmitidos por los alimentos en China antes de la aparición de los análisis serológicos específicos para la infección por VHE.

La mayoría de las cepas humanas de VHE en países donde el virus no se considera endémico tienen una relación más estrecha con cepas del VHE porcino (Meng[107] ha realizado una revisión exhaustiva de la infección zoonótica por VHE). Varios casos claramente definidos de infección zoonótica por VHE en Japón se han asociado con el consumo de carne de cerdo o de ciervo infectada por VHE, y se ha detectado VHE porcino tanto en cerdos salvajes como en ciervos en Japón[73,99,108-110]. Sin embargo, en la mayoría de países no endémicos, aún no se conoce la verdadera tasa de infección zoonótica debido las escasas pruebas realizadas.

La hepatitis E no suele transmitirse por contacto interpersonal (a diferencia de la hepatitis A), por lo que la transmisión domiciliaria no es un factor de riesgo significativo. Es probable que las infecciones nosocomiales por VHE sean poco frecuentes, pero se han descrito casos de infección por VHE asociados a transfusión en Japón[111] y es probable que sea más frecuente en los países en los que el virus es endémico, con detección de una viremia de hasta 45-112 días mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en pacientes con infección natural[112,113].

RANGO DE HUÉSPEDES: TRANSMISIÓN EXPERIMENTAL A ANIMALES

Las cepas humanas del VHE pueden infectar y causar enfermedad en muchos primates no humanos, de modo que los macacos cynomolgus (*Macaca fascicularis*) y los macacos rhesus (*Macaca mulatta*) se usan ampliamente para experimentación y los monos americanos también son susceptibles (monos búho, monos ardilla y tamarinos). El VHE porcino fue detectado por primera vez en cerdos de Estados Unidos[69] y, posteriormente, se demostró que era endémico en los cerdos de todo el mundo y en los ciervos salvajes en Japón[73,99,108-110]. El VHE porcino se ha transmitido a los macacos y el VHE humano a cerdos (genotipo 3)[100,107]. Los cerdos parecen que no desarrollan la enfermedad clínica o bioquímica después de la infección con cepas porcinas o humanas de VHE[114]. Se ha descrito que los roedores y las ovejas son susceptibles a la infección experimental[115,116], pero estos estudios necesitan confirmación.

El curso de la infección en primates con infección experimental es similar al de los humanos[117]. El período de incubación que transcurre hasta alcanzar el máximo nivel de enzimas hepáticas suele ser de 3-8 semanas, pero puede ser bastante variable, dependiendo de la dosis de virus administrada[31,117-120]. Los valores máximos de viremia y de excreción de virus en las heces se producen durante el período de incubación y en la fase aguda precoz de la enfermedad. La detección de antígenos del VHE en el hígado es paralela a la detección de virus en el suero y las heces, y los cambios anatomopatológicos en el hígado suelen ser paralelos a los datos bioquímicos de hepatitis[121]. Al igual que en el ser humano, la hepatitis E en primates no humanos es aguda y autolimitada. A diferencia de los casos experimentales de hepatitis provocada por otros virus de hepatitis humana, la hepatitis E experimental es dependiente de la dosis: las dosis altas de virus se asocian con evidencias anatomopatológicas y bioquímicas de hepatitis, mientras que las dosis menores de virus (1.000 dosis infectivas) se asocian con mayor probabilidad a un aspecto anatomopatológico normal y a valores normales de enzimas hepáticas séricas[122]. La infección por el VHE protege a los primates no humanos frente a la hepatitis E tras la reexposición al virus[123-125]. En un estudio se observaron evidencias de abortos en la infección experimental de monas rhesus gestantes, aunque no se confirmó en un segundo estudio[126,127].

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS E EN ANIMALES

Aunque se han documentado varias especies (ratas, ovejas, y ganado doméstico) con datos serológicos de exposición al VHE, la evidencia inequívoca de la infección en animales la ha ofrecido la detección del virus mediante PCR. Esta detección se logró por primera vez en los estudios de referencia de Meng y cols.[69], en los que una cepa del VHE aislada a partir de cerdos domésticos jóvenes en Estados Unidos pudo transmitirse experimentalmente a otros cerdos. Este virus mostraba diferencias genéticas con todas las cepas humanas aisladas con anterioridad y es probable que represente la primera cepa no humana descubierta del VHE. Es interesante destacar que se ha observado que dos cepas del VHE aisladas de pacientes con hepatitis E humana en Tennessee y Minnesota se encontraban estrechamente relacionadas con el VHE porcino y una de ellas pudo transmitirse de forma experimental a cerdos[58,69,128]. Como el VHE porcino y las dos cepas humanas aisladas en Estados Unidos eran muy parecidos desde el punto de vista genético (incluido que comparten inserciones específicas de nucleótidos) y como procedían de la misma región geográfica, es posible que los tres virus sean de origen porcino. Aunque no se pueda establecer ningún vínculo epidemiológico directo entre estos primeros casos identificados en EE.UU. y la exposición a cerdos, varios casos claramente definidos de infección zoonótica por VHE en Japón se han asociado con el consumo de carne de cerdo o ciervo infectada por VHE[73,74,99,108-110].

A la inversa, es probable que la infección zoonótica desempeñe sólo un papel menor en la circulación del VHE en países donde el virus es endémico en las poblaciones humanas. En India, el genotipo 1 circula en los seres humanos, mientras que el genotipo 4 lo hace en los cerdos en la misma región[129,130]. Sin embargo, se han observado diferencias en la magnitud de las respuestas de anticuerpos en los pacientes con hepatitis E aguda durante epidemias en comparación con la temporada interepidémica en Nepal, lo que podría representar la exposición a cepas zoonóticas (genotipos 3 y 4) con una reactividad de anticuerpos algo inferior a la de las proteínas del genotipo humano 1 utilizadas en el análisis[131].

El contagio de virus animales al ser humano a través del trasplante de órganos y de tejidos animales es una amenaza potencial. Las expectativas de que se produzcan tales contagios han aumentado en gran medida con la mejora de los procedimientos encaminados a controlar el rechazo precoz y tardío de los órganos animales por el sistema inmunitario humano. Con la posibilidad de controlar el rechazo, cada vez hay más interés por el xenotrasplante de órganos y tejidos animales debido a la escasez de materiales clínicos adecuados de origen humano. El descubrimiento del VHE porcino ha añadido otro virus a la lista de los que deben excluirse en el cerdo antes de que sus tejidos u órganos puedan considerarse para el xenotrasplante (Meng[107] ha publicado una revisión más amplia del riesgo de VHE en los xenotrasplantes).

Patogenia

PERÍODO DE INCUBACIÓN

El período de incubación desde la exposición hasta en comienzo de la enfermedad clínica es de unos 28-40 días, basándose en los análisis de las epidemias propagadas por el agua en las que se pudo identificar el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

momento de la exposición[132]. En estudios de transmisión experimental del VHE en humanos, los valores de las enzimas hepáticas alcanzaron su máximo entre 42 y 46 días tras la ingestión del virus[4] y en infecciones experimentales de macacos con inoculación intravenosa y altas dosis de virus, la enfermedad puede ser evidente incluso a las 2 semanas de la exposición[122,133,134] y la viremia es detectable mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) incluso a los 9 días después de la exposición[122,134].

REPLICACIÓN VIRAL

Aunque se han hecho algunos progresos en la comprensión del ciclo replicativo del VHE con el uso de modelos animales, sistemas de cultivos celulares, y clones infecciosos de ADNc, la mayoría de aspectos de la replicación viral in vivo sólo se pueden inferir (fig. 177-7). Tras la ingestión del VHE, el virus puede absorberse directamente a través de la mucosa intestinal al sistema circulatorio para alcanzar el hígado, o después de uno o dos ciclos de amplificación en enterocitos. Sin embargo, no se ha obtenido ninguna prueba sobre la replicación del VHE en estas células, a diferencia del VHA, para el que está bien establecida la replicación en células Caco2 derivadas de enterocitos[135]. Es muy probable que el VHE interactúe con uno o más receptores/correceptores específicos, lo que da lugar a la penetración y liberación del virus, tras lo que el ARN viral introducido actúa a continuación como ARNm para PORF1. Después, la poliproteína PORF1 se escinde por proteasas virales (y quizá celulares) para producir las proteínas replicativas maduras, pero la actividad proteasa viral no se ha demostrado directamente. La ARN polimerasa dependiente de ARN (RDRP) viral copia a continuación el genoma viral introducido para producir ARN de cadena negativa, que a su vez sirve como plantilla para la transcripción de más moléculas de ARN de cadena positiva, incluidos nuevos genomas y el ARN subgenómico y bicistrónico que codifica las proteínas ORF2 y ORF3. El ARN genómico se une con PORF2, aunque no está clara la forma precisa implicada en el ensamblaje de las partículas (PORF2 completa o truncada, glucosilada o no glucosilada). PORF3 también puede asociarse a la partícula del virus durante el ensamblaje[14], aunque no es necesaria para la replicación in vitro. El virus se libera a continuación de los hepatocitos a través de mecanismos desconocidos.

Una pequeña cantidad de VHE se encuentra en el plasma durante la infección, lo que concuerda con la liberación de la progenie del virus a través de los dominios basolaterales de los hepatocitos que lleva a su diseminación por el hígado, pero es probable que la mayoría de los virus se excreten a través del sistema biliar para completar el ciclo de transmisión[126,134], en consonancia con la liberación de virus a través del dominio apical de los hepatocitos. Sin embargo, hay que señalar que el VHA muestra una liberación preferente a través del dominio basolateral de los hepatocitos in vitro, al contrario de la expectativa similar de su liberación apical hacia el sistema biliar, lo que sugiere una vía indirecta para la excreción de ese virus[136].

No se ha observado la replicación del virus de la hepatitis E en tejidos extrahepáticos, pero es probable que se produzca un bajo nivel de replicación en el epitelio intestinal antes de la infección del hígado, como sucede con el VHA. Se pueden detectar cantidades bajas de VHE en el suero durante el período de incubación tardío y durante 2-6 semanas después de la aparición de la enfermedad. El VHE se excreta en las heces, pero no se ha descrito su presencia en otras excreciones.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los estudios histopatológicos de las muestras hepáticas obtenidas de pacientes en las epidemias han mostrado que la infección por VHE puede producir cambios morfológicos en el hígado que comprenden la hepatitis aguda tanto colestásica como clásica[137-139], pero estas características no son exclusivas ni diagnósticas de la hepatitis E. Los cambios histopatológicos típicos son la desorganización lobulillar con aumento de los tractos portales, proliferación de células de Kupffer, necrosis focal hepatocitaria y necrosis en puente, balonización y degeneración acidófila de los hepatocitos, así como infiltración de células mononucleares. Dentro de los hepatocitos, se produce una dilatación de las cisternas del retículo endoplásmico con un aumento del número y tamaño de los lisosomas dentro del citoplasma. También se ha descrito la condensación de la matriz dentro de las mitocondrias, junto con la dilatación de la membrana mitocondrial externa.

La hepatitis E colestásica se caracteriza por estasis biliar en los canalículos y la transformación seudogandular de los hepatocitos, degeneración hepatocitaria e infiltración intralobulillar y del tracto portal por linfocitos y leucocitos polimorfonucleares. Una característica destacada es la presencia de colestasis y la transformación glandular de las placas de las células hepáticas, con persistencia de

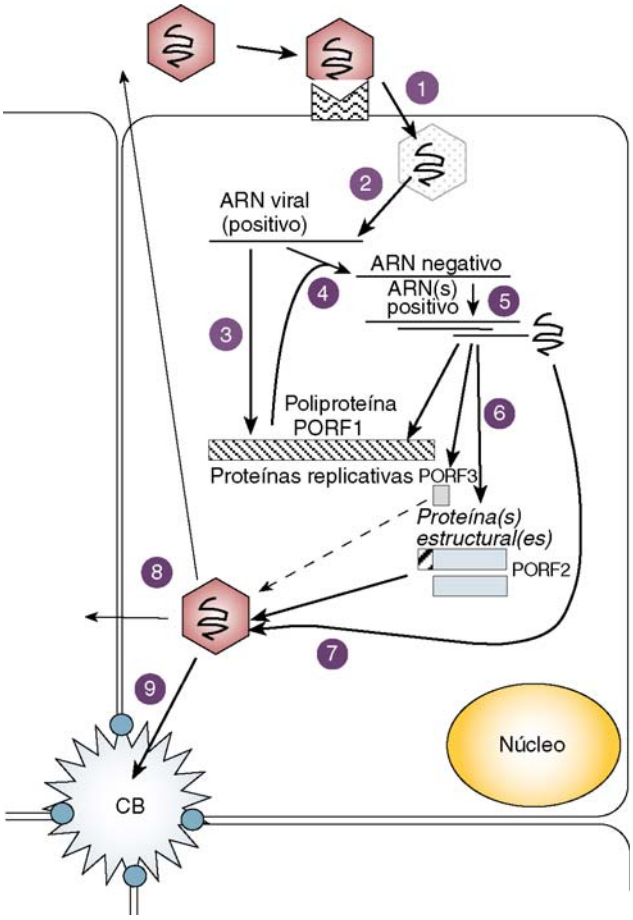


Figura 177-7 Ciclo de replicación supuesto del virus de la hepatitis E. Después de la ingestión oral, las partículas de VHE llegan al hígado, donde se unen a un receptor no identificado en el dominio basolateral de los hepatocitos, lo que da lugar a la penetración del virus (paso 1) y a la pérdida de la envoltura del genoma (paso 2) dentro de la célula. La traducción del genoma introducido (paso 3) produce la poliproteína PORF1, que se escinde en sitios desconocidos para producir las proteínas de replicación, que copian el genoma introducido para producir ARN de cadena negativa de longitud completa (paso 4), seguido de ARN subgenómico de cadena positiva (mensajero) y de ARN de cadena positiva de longitud completa (nuevos genomas virales; paso 5). Estos ARN subgenómicos se traducen para producir más moléculas de proteínas PORF1, PORF2 (cápside) y PORF3 (reguladora) (paso 6). PORF2 y los nuevos genomas virales se unen para formar viriones (paso 7); no se sabe si los viriones contienen productos PORF2 de longitud completa o truncada, y no está claro el papel de las membranas y de PORF3 en el ensamblaje. La liberación de la progenie del virus a través de los dominios basolaterales de la célula infectada (paso 8) puede dar lugar a la viremia y la infección de hepatocitos distantes o a la infección de los hepatocitos vecinos, pero la transmisión a nuevos huéspedes a través del ambiente se logra mediante la liberación de la progenie a través del dominio apical (paso 9) a los canalículos biliares (CB) y, en última instancia, a las heces. (*Modificada de Anderson DA, Shrestha IL. Hepatitis E virus. En: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, eds.* Clinical Virology. *Washington, DC: ASM Press; 2008:1127-1143.*)

los cambios colestásicos hasta que se produce la recuperación clínica. Estos cambios histopatológicos se resuelven gradualmente durante un período de 3-6 meses.

Los pacientes con infección fulminante por hepatitis E tienen necrosis parenquimatosa con colapso de los lobulillos hepáticos, balonización de los hepatocitos, que adquieren un aspecto espumoso, disposición de los hepatocitos en un patrón acinar, proliferación de los pequeños conductillos biliares, flebitis de las venas porta y central, así como inflamación portal con infiltración linfocítica y por leucocitos polimorfonucleares[138,140,141]. También se ha observado la replicación del VHE en las células epiteliales de las vías biliares en monos rhesus y en muchas localizaciones extrahepáticas en los cerdos[142,143], pero no está clara la relevancia de estas localizaciones extrahepáticas.

La gravedad media de las infecciones por VHE es algo mayor que la de las infecciones por VHA, con una mortalidad de alrededor del 1%, en comparación con el 0,2% en la hepatitis A. Sin embargo, la infección por VHE durante el embarazo se asocia a una mortalidad elevada por hepatitis fulminante, de alrededor del 25% en el tercer trimestre[141,144,145]. La mortalidad parece aumentar cada trimestre consecutivo del embarazo[146-148].

RESPUESTA INMUNITARIA

Los patrones de las respuestas de anticuerpos de las clases IgG e IgM durante la infección por VHE se muestran en la figura 177-8. Estas respuestas son típicas de los casos detectados con los antígenos ORF2 de 55-63 kDa expresados con un sistema de baculovirus y la proteína ORF2.1 expresada en *E. coli,* que puede identificar respuestas específicas de IgG y de IgM en la mayoría de los pacientes. Por lo general, los anticuerpos de IgG e IgM son detectables al principio de la enfermedad, lo que permite el diagnóstico serológico de la infección en el momento de la presentación del paciente; la IgM disminuye a niveles indetectables en un período de 2-6 meses, y se observa una reducción de alrededor de 10 veces de los niveles de IgG en este intervalo. A continuación, los niveles se estabilizan, pero se desconoce la duración de la inmunidad protectora.

A diferencia de las respuestas anti-VHE mostradas en la figura 177-8, tan sólo uno de cada tres macacos a los que se les administró un inóculo de origen común tuvo una respuesta IgG detectable frente a una PORF3 de VHE homóloga y a muchos de los epítopos lineales de PORF2, y esta respuesta es transitoria[133]. Como resultado, los análisis basados en estas proteínas no son adecuados para los estudios seroepidemiológicos.

Se han detectado respuestas de inmunoglobulina A (IgA) frente al VHE (como correlato de la inmunidad de la mucosa) en alrededor del 50% de los pacientes[149]; estos anticuerpos disminuyeron rápidamente a niveles indetectables, aunque la IgA puede persistir un poco más que la IgM[150,151]. Se desconoce la función de la IgA en la inmunidad frente a la infección por VHE, pero debido a que la inmunización pasiva con IgG parece ser suficiente para la protección[75], es probable que la IgA no sea esencial. La detección de IgA (además de IgM) puede tener cierta utilidad en el diagnóstico del VHE, pero se requieren estudios adicionales[150,151].

La respuesta inmunitaria celular durante la infección por VHE no se ha estudiado ampliamente. En pacientes con VHE, se han observado respuestas de linfocitos T (proliferación) frente a bibliotecas de péptidos derivadas de las proteínas PORF2 y PORF3 con combinados de péptidos derivados de PORF2 pero no de PORF3[152].

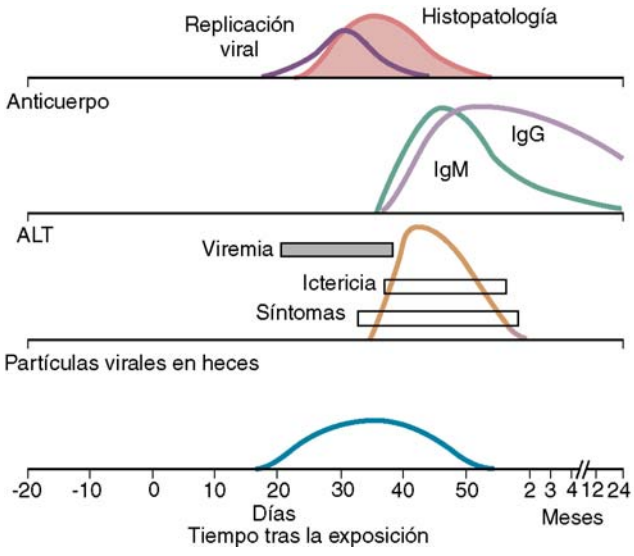


Figura 177-8 Diagrama de fenómenos clínicos y serológicos en un caso típico de hepatitis E aguda. Los patrones de anticuerpos se basan en los resultados de la prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA); la viremia y la excreción fecal se basan en datos de la reacción en cadena de la polimerasa. Después de alcanzar niveles altos durante la fase aguda, la IgG específica de la PORF2 del VHE disminuye rápidamente durante 6-12 meses y puede que no persista en niveles protectores de por vida, y la IgM específica del VHE desaparece en 3-6 meses y sirve para el diagnóstico de la infección aguda por el VHE. (*Modificada de Purcell RH, Hoofnagle JH, Ticehurst J y cols. Hepatitis viruses. En: Schmidt NJ, Emmons RW, eds.* Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections. *6.ª ed. Washington, DC: American Public Health Association; 1989:957-1065.*)

Manifestaciones clínicas

SÍNTOMAS

La hepatitis E es indistinguible desde el punto de vista clínico de otras formas de la hepatitis viral aguda. La presentación clínica de la hepatitis viral aguda suele comenzar con síntomas prodrómicos inespecíficos de tipo seudogripal que duran 1-10 días y consisten en fatiga, malestar general, anorexia, náuseas, vómitos y una cierta alteración del gusto y el olfato. Es común la presencia de fiebre de 38-39 °C.

Los primeros signos distintivos de la hepatitis suelen ser la aparición de coluria y heces pálidas de color arcilla, seguida de ictericia clínica. Cuando comienza la ictericia clínica, los síntomas prodrómicos suelen disminuir; sin embargo, algunos pacientes pueden no presentar signos visibles de ictericia a pesar de tener síntomas graves. La exploración abdominal puede mostrar hepatomegalia con hipersensibilidad dolorosa, asociada a dolor y molestias en el hipocondrio derecho. Puede haber esplenomegalia en un 10-15% de los pacientes. En ocasiones, puede haber colestasis, que es más común en mujeres embarazadas.

La eliminación del VHE se acompaña de la normalización de los marcadores bioquímicos (niveles séricos de alanina aminotransferasa [ALT], bilirrubina) a lo largo de un período de 6 semanas en la mayoría de los pacientes, mientras que los cambios histológicos pueden persistir hasta 6 meses sin enfermedad manifiesta. Un pequeño número de pacientes parecen tener una evolución prolongada de la enfermedad, en la que su resolución tarda muchos meses.

La infección por el virus de la hepatitis E durante el embarazo se asocia a una alta mortalidad por hepatitis fulminante, con un máximo de alrededor del 25% en el tercer trimestre[141,144,145]. No se comprende la causa de la alta mortalidad durante el embarazo; los estudios realizados en macacos gestantes no han mostrado ningún aumento de la gravedad de la enfermedad[127]. Aunque los factores hormonales pueden contribuir a la patogenia durante el embarazo, otros factores también pueden ser relevantes, como el estado de salud general subyacente o la infección crónica con hepatitis B o C en los pacientes en el momento de la infección por VHE[153,154]. Aún no se ha identificado ningún factor patogénico específico. Se ha observado la transmisión vertical del VHE con hepatitis grave en lactantes[153,154]. El VHE no se ha asociado a anomalías congénitas.

Las pruebas de función hepática son un complemento esencial para el diagnóstico de la infección aguda por VHE. Las aminotransferasas ALT y aspartato aminotransferasa (AST) muestran un incremento variable durante la fase prodrómica. El nivel de ALT alcanza un máximo al inicio de los síntomas antes de que la bilirrubina sérica empiece a aumentar. Los niveles máximos de ALT son de 1.000-2.000 U/l al inicio. Los niveles de ALT disminuyen

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

progresivamente durante la fase de recuperación. Algunos pacientes con infección aguda anictérica por VHE sólo tienen elevación de los niveles de ALT.

La ictericia es visible en la esclera o en la piel cuando el nivel de bilirrubina sérica total es superior a 2,5 mg/dl, por lo general después de alcanzar la concentración máxima de ALT. Los niveles séricos máximos de bilirrubina total son de 5-25 mg/dl; se incrementan tanto la fracción conjugada como la no conjugada. En la infección colestásica por VHE (alrededor del 10% de los pacientes), la bilirrubina sérica puede permanecer elevada durante períodos prolongados.

El tiempo de protrombina puede estar aumentado en la hepatitis viral aguda, sobre todo en la hepatitis fulminante, lo que indica una extensa necrosis hepatocelular y un peor pronóstico. De forma similar, puede reducirse la concentración de albúmina sérica. Se puede observar una disminución de la glucemia causante de hipoglucemia en pacientes con náuseas prolongadas, vómitos y con una ingesta de carbohidratos insuficiente. En ocasiones, puede haber neutropenia, linfopenia y linfocitos atípicos durante la fase aguda de la hepatitis viral.

COMPLICACIONES

El riesgo y la gravedad de la enfermedad clínica por VHE aumentan con la edad en el momento de la exposición, como ocurre con la hepatitis A. La fiebre como signo de presentación de la hepatitis E puede ser más frecuente en los jóvenes. Una de las principales complicaciones de la infección por VHE es la hepatitis fulminante, observada en menos del 1% de los pacientes de la población general, pero hasta en un 30% durante el tercer trimestre del embarazo, con una mortalidad de hasta el 100%[153,154]. La hepatitis colestásica se observa en alrededor del 10-25% de los pacientes[155], con un período prolongado de colestasis observado en algunos estudios. La evidencia muestra que la infección por VHE contribuye a la muerte fetal y a otras complicaciones cuando la madre tiene una hepatitis E sintomática[141,145], pero no está claro qué sucede con las infecciones subclínicas.

Diagnóstico de laboratorio

La hepatitis E aguda no tiene características clínicas específicas que permitan el diagnóstico diferencial con otras formas de hepatitis viral aguda, y la detección de casos infrecuentes de VHE adquiridos de forma local en países no endémicos respalda la necesidad de tener en cuenta el VHE en muchos casos de hepatitis aguda, incluso sin antecedentes de viaje a regiones donde el virus sea endémico. Debido a su presentación clínica idéntica y a los modos predominantes de transmisión, se puede sospechar la hepatitis E en las mismas circunstancias que la hepatitis A. Sin embargo, a pesar de la reducción de las tasas de infección por hepatitis gracias al uso generalizado de vacunas inactivadas contra la hepatitis A, la infección por el VHA sigue siendo más común que la causada por el VHE en la mayoría de los países desarrollados, debido a las tasas mucho mayores de transmisión del VHA por contacto personal. Aunque en la actualidad se dispone de análisis serológicos más sensibles para la detección de IgM del VHE como marcador de infección aguda, estos análisis aún tienen un nivel bajo de resultados falsos positivos (alrededor del 0,3-2%), y deberían descartarse los agentes más comunes (VHA, VHB, VHC) en primer lugar en los pacientes de países no endémicos que no tengan antecedentes relevantes de viajes ni otro riesgo de exposición. A la inversa, en los países endémicos, el VHE suele ser la causa más común de hepatitis aguda y debería incluirse en los análisis de primera línea. En los países en vías de desarrollo en los que la mejora del sistema de salud pública ha dado lugar a una alta prevalencia de adultos jóvenes que siguen siendo susceptibles a la infección por el VHA, las epidemias transmitidas por el agua pueden estar causadas por el VHA o el VHE. Las hepatitis de una gravedad excepcional en mujeres embarazadas apuntan al VHE como causa, pero puede ser prudente realizar análisis para ambos virus, debido a su potencial para cocircular en algunas poblaciones[52]. La detección precoz del VHE epidémico también puede permitir una mejor respuesta del sistema de salud pública, en especial respecto a la protección de las mujeres embarazadas frente a la exposición a agua contaminada, siempre que sea posible.

El diagnóstico específico de la infección por VHE sigue siendo problemático. Se utilizan diversas pruebas serológicas y moleculares en los laboratorios de investigación[62], pero la sensibilidad y especificidad de las pruebas de diagnóstico rutinarias (comerciales) son muy variables. El aislamiento del virus y la detección del antígeno viral no son apropiados para el diagnóstico del VHE a causa de la baja sensibilidad.

PRUEBAS SEROLÓGICAS

Se dispone de diversos inmunoanálisis de investigación y comerciales en varios países, pero han mostrado diferencias considerables en cuanto a su sensibilidad y especificidad[156]. Los análisis comerciales más recientes parecen haber mejorado su rendimiento gracias a la utilización de mejores antígenos recombinantes y formatos del análisis (detallados más adelante), pero las pruebas de primera y de segunda generación se comercializan en la mayor parte del mundo. El uso apropiado y la interpretación de los análisis serológicos para la infección por VHE deben tener en cuenta la calidad de las diferentes pruebas y la gran variabilidad de la prevalencia de la infección clínica por VHE en todo el mundo[88].

Diagnóstico de infección por VHE en áreas de prevalencia baja o intermedia

En las áreas con baja incidencia de infección por VHE clínica (como Estados Unidos, Australia y Europa Occidental) o con una prevalencia intermedia (como Japón, Corea y Taiwán), la especificidad del análisis tiene un gran impacto en el valor predictivo de las pruebas serológicas del VHE. Los análisis diagnósticos para la detección de IgG específica del VHE (fabricados por Genelabs Diagnostics/MP Biomedicals Asia Pacific, Singapur, y Abbott Diagnostics, Chicago) tienen una utilidad considerable para el diagnóstico de hepatitis aguda en viajeros que vuelven de zonas endémicas[157], entre los que la incidencia puede ser mayor que la tasa de reactividad de fondo, de alrededor del 2% en la población sana. Sin embargo, una vez que se reconoce la necesidad de considerar el VHE en el diagnóstico de la hepatitis aguda esporádica *sin* antecedentes de viajes a regiones endémicas conocidas[58,158], se hace evidente la necesidad de realizar pruebas más específicas.

Por tanto, la detección de IgM específica del VHE debería convertirse en el método de elección para el diagnóstico serológico de la infección aguda por VHE en áreas de baja prevalencia. Hasta hace poco, se disponía de un único análisis de IgM del VHE a nivel comercial en la mayoría de los países (Genelabs Diagnostics/MP Biomedicals Asia Pacific), basado en los mismos antígenos recombinantes del VHE que las pruebas de IgG ampliamente disponibles. Este análisis tenía una tasa de falsos positivos en donantes de sangre estadounidenses de 26/856 (3%) (Genelabs, boletín técnico de 1998), por lo que no era más adecuado que la IgG del VHE para el diagnóstico en las zonas no endémicas. Los estudios publicados han demostrado también que los antígenos recombinantes utilizados en este análisis pueden no detectar los anticuerpos en alrededor del 40% de los pacientes con infección aguda por VHE[36].

Las pruebas de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) con una reactividad mejorada se emplean en laboratorios de investigación, basándose en antígenos recombinantes producidos en baculovirus[29,30,36,78,159] o en sistemas de expresión basados en *E. coli*[84,103], pero no se han generalizado para los análisis disponibles en el mercado. Sin embargo, se ha demostrado que el antígeno ORF2.1, correspondiente a los aminoácidos 394-660 y derivado de una cepa china de VHE expresada en *E. coli*[103,133,160], representa a epítopos inmunodominantes y muy conservados del VHE[79] y constituye la base del análisis comercial recientemente desarrollado ELISA 3.0 de IgM del VHE y de la prueba de diagnóstico rápido (PDR) ASSURE producidas por MP Biomedicals Asia Pacific (antiguo Genelabs Diagnostics). En el primer estudio publicado de estas nuevas pruebas, el análisis ELISA 3.0 de IgM presentó una sensibilidad del 99,3% (150/151 pacientes con infección por VHE) y una especificidad del 97,6% (203/208 pacientes del grupo control), mientras que la PDR mostró una sensibilidad algo menor (96,7%; 146/151) y una especificidad ligeramente mayor (98,6%, 205/208) en las mismas muestras[80]. En un estudio distinto de la PDR con IgM del VHE, en la que la prueba de comparación fue un ELISA cuantitativo de IgM del propio centro basado en el antígeno del VHE expresado por baculovirus[159], también se observó que la PDR tiene una sensibilidad (93%, 186/200) y especificidad (99,7%, 320/321) altas[161]. La PDR tarda alrededor de 5 minutos en total y requiere un mínimo de capacitación y

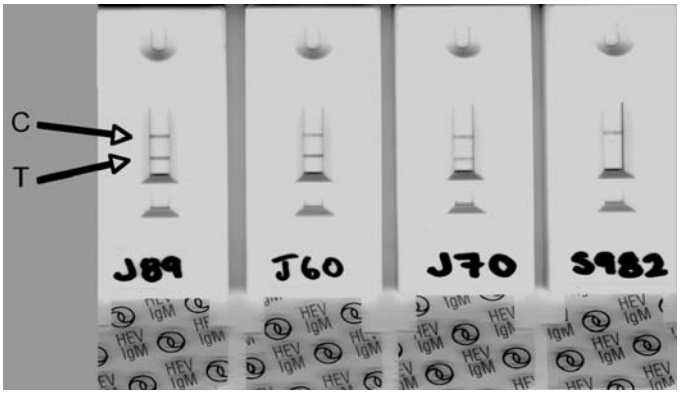


Figura 177-9 Resultados representativos obtenidos con la prueba rápida ASSURE para IgM del VHE. La muestra sin IgM específica del VHE detectable (S982) presenta una sola línea (control, C) y las muestras con IgM específica para el VHE (J89, J60, J70) presentan las líneas tanto del control como de la prueba (T) (datos de los laboratorios de los autores). (*Modificada de Anderson DA, Shrestha IL. Hepatitis E virus. En: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG.* Clinical Virology. *Washington, DC: ASM Press; 2008:1127-1143.*)

ningún equipo especializado; los resultados representativos del análisis con la prueba ASSURE de IgM del VHE se muestran en la figura 177-9. La sensibilidad tanto de la prueba ELISA 3.0 con IgM del VHE como de las pruebas ASSURE de IgM del VHE es adecuada para el diagnóstico de la infección aguda por VHE, pero la tasa probable de falsos positivos del 0,3-2,4% exige una cierta prudencia a la hora de interpretar los resultados positivos de los pacientes sin antecedentes de viajes fuera de las zonas de mínima incidencia de hepatitis E. En los sitios donde esté disponible, la RT-PCR puede proporcionar una confirmación útil.

En comparación con Estados Unidos y la mayor parte de Europa occidental, se ha registrado un mayor número de casos de VHE en Taiwán[70,71], Corea[72] y Japón[73,74]. Es probable que el diagnóstico serológico con pruebas de IgM del VHE tenga un valor predictivo positivo más alto en estas poblaciones que en Estados Unidos y otros países de mínima endemicidad.

La detección serológica de infección por VHE en animales también plantea dificultades; la calidad de los conjugados de anticuerpos específicos de la especie y la reactividad variable de fondo pueden ser problemáticas. Hu y cols.[82] han descrito recientemente una ELISA tipo sándwich de doble antígeno para los anticuerpos anti-VHE totales, en el que el antígeno ET2.1 (equivalente a ORF2.1) y su anticuerpo correspondiente marcado con peroxidasa son capaces de detectar anticuerpos de los pacientes y de los cerdos; este análisis puede ser muy útil en la búsqueda de posibles reservorios zoonóticos de VHE o de virus similares al VHE.

Diagnóstico de infección por virus de la hepatitis E en áreas de prevalencia alta

Aunque el título de IgG específica del VHE tiende a disminuir considerablemente en el primer año después de la infección, esta relación no es lo bastante fiable para basar en ella el diagnóstico diferencial[102,103]. Por lo tanto, la detección de IgG específica del VHE es de poca utilidad para el diagnóstico de una infección aguda en los países en vías de desarrollo, donde el VHE es endémico y donde muchos pacientes tienen anticuerpos por las infecciones pasadas. Por consiguiente, la detección de IgM específica del VHE debe ser el método de elección en las zonas endémicas.

Debido a que el VHE es responsable de hasta el 70% de las hepatitis agudas esporádicas en los países endémicos, la especificidad de los análisis es menos crítica que su sensibilidad en estos entornos. Además, el VHE suele observarse en zonas donde no se dispone del equipamiento estándar, como lavadores y lectores para ELISA. En este contexto, la PDR ASSURE de IgM del VHE (v. fig. 177-9) parece especialmente adecuada para su uso en áreas endémicas de VHE, con una sensibilidad y especificidad sustancialmente equivalente a las del ELISA 3.0 de IgM comercial basado en el mismo antígeno[80] y el ELISA cuantitativo para investigación[161]. Aunque estos estudios se han realizado con muestras de suero y plasma contrastadas, la prueba ASSURE está diseñada para su uso con sangre fresca completa, lo que mejora aún más su utilidad en los entornos de escasos recursos y contextos urgentes. Son necesarios más estudios para confirmar el rendimiento esperado de la prueba en estos entornos.

Aunque la PDR con IgM del VHE puede ofrecer un rendimiento equivalente a las pruebas de ELISA, muchos laboratorios prefieren el formato de ELISA más tradicional para las pruebas serológicas. El ELISA 3.0 de IgM del VHE fabricado por MP Biomedicals basado en el antígeno ORF2.1 muestra una sensibilidad mucho mejor que el ELISA de IgM del VHE de Genelabs Diagnostics/MP Biomedicals[80] y está sustituyendo progresivamente a dicha prueba en la mayoría de los países, aunque en la actualidad no está disponible en Estados Unidos. Se han comercializado kits de ELISA basados en IgM del VHE fabricados por ADALTIS (Italia) y BIOKIT (España), que están disponibles en muchos países en vías de desarrollo, pero hasta la fecha no se han publicado evaluaciones sobre el rendimiento de los análisis con estas pruebas.

PRUEBAS MOLECULARES

La detección del ARN del VHE en suero con la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) es el patrón oro en cuanto a especificidad para el diagnóstico de la hepatitis E aguda, pero no es adecuada para uso rutinario, sobre todo en la mayoría de las áreas donde el virus es endémico o en contextos de refugiados. La RT-PCR ha sido útil en situaciones de investigación para la detección de cepas de VHE divergentes donde algunos análisis pueden no haber detectado las respuestas serológicas[61,67,68,71,158]. La RT-PCR sigue siendo una prueba significativa de confirmación a nivel de investigación para los análisis positivos de IgM del VHE en países no endémicos[62], pero su sensibilidad se ve reducida porque la duración y el nivel de la viremia son limitados, así como por la estabilidad del ARN del VHE en las muestras. Además, los cebadores para la RT-PCR se deben seleccionar con cuidado, ya que el VHE es heterogéneo desde el punto de vista genético. Se deben utilizar cebadores situados en regiones altamente conservadas del genoma, o cebadores degenerados, para garantizar la detección de todas las variantes identificadas del VHE.

Inmunidad

Los anticuerpos son suficientes para proteger contra la hepatitis E clínica, como se ha demostrado por el éxito de la inmunización pasiva en macacos[75]. Además, se ha descubierto que la presencia de IgG anti-VHE se correlaciona con la resistencia a la hepatitis clínica en cohortes expuestas a VHE en epidemias transmitidas por el agua[162]. Sin embargo, no se conoce la duración de la protección basada en anticuerpos y puede que no sea para toda la vida a la vista de la disminución de los niveles de IgG totales observada en la mayoría de los pacientes con el paso del tiempo (v. fig. 177-8).

Prevención

MEDIDAS GENERALES DE SANEAMIENTO

El factor más influyente sobre la infección por VHE en países en vías de desarrollo es la protección de los suministros de agua frente a la contaminación con residuos fecales humanos, aunque los reservorios zoonóticos pueden desempeñar un papel menor en estos entornos. Muchas epidemias en los países en vías de desarrollo se han producido por fugas en las canalizaciones de alcantarillado hacia las tuberías de suministro de agua municipal dispuestas en las mismas zanjas o en zanjas adyacentes. Una barrera entre estas dos canalizaciones es esencial para la prevención a largo plazo. Los sistemas de cloración y filtración suelen ser insuficientes si la fuente de agua está contaminada. Los viajeros a zonas endémicas deben tomar precauciones contra el consumo de agua contaminada. Aunque la infección a través de los alimentos parece ser mucho menos común para la hepatitis E que para la hepatitis A, los viajeros deben mantener la vigilancia sobre los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

riesgos del agua, hielo y alimentos contaminados. Las mujeres deben evitar los viajes innecesarios a zonas endémicas durante el embarazo.

Los brotes se asocian más a menudo con la contaminación masiva de los suministros de agua, por lo general a raíz de condiciones climáticas incontrolables. Esta situación es especialmente problemática en campos de refugiados o en otras situaciones de emergencia. Los brotes de Darfur, en 2004 fueron explosivos, con la aparición de los primeros casos en julio y del máximo sólo 6 semanas después[45,46]. Una vez que se ha producido el brote, hay muy pocas posibilidades de aplicar una inmunización activa para su control. Los procedimientos recomendados para la cloración de los suministros de agua parecieron ser insuficientes para controlar el VHE en este brote, aunque no se encontró ninguna bacteria en las muestras de agua clorada analizadas[46]. Se debería realizar un esfuerzo adicional para proporcionar agua no contaminada a las mujeres embarazadas durante los brotes. Estos estudios ponen de relieve la necesidad de la detección a tiempo de la infección aguda por VHE en esos contextos, y la prueba rápida ASSURE de IgM del VHE ha demostrado ser adecuada para este fin (Greg Armstrong, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], comunicación personal, 2005).

Los altos niveles de saneamiento público, junto con la baja tasa de transmisión secundaria del VHE contribuyen a la baja incidencia de infección clínica por VHE en los países desarrollados. Hay que destacar que en un estudio no se detectó ninguna asociación entre los factores de riesgo de los virus de transmisión entérica y la alta tasa de seroprevalencia del VHE observada con el análisis de IgG del VHE basado en los baculovirus en poblaciones de Estados Unidos[101], lo que sugiere que la exposición al VHE o a virus similares al VHE en este contexto puede corresponder a una vía de transmisión diferente, sin relación con unas condiciones de saneamiento deficientes.

INMUNOPROFILAXIS

La inmunización pasiva puede proteger contra la enfermedad[75], pero la gammaglobulina preparada en países no endémicos es ineficaz, e incluso las mezclas de gammaglobulinas preparadas en los países endémicos pueden ofrecer poca o ninguna eficacia en la protección[53,163]. Se han caracterizado recientemente anticuerpos monoclonales neutralizantes protectores[12,164,165] y sus epítopos[12,164,165]. El desarrollo de una prueba de ELISA específica para los epítopos protectores[78] puede permitir la identificación de las mezclas adecuadas de plasma de alta titulación en el futuro, y los anticuerpos monoclonales neutralizantes podrían constituir la base para la inmunoprofilaxis pasiva.

Las perspectivas para la inmunización activa son prometedoras. Las vacunas basadas en la proteína PORF2 (aminoácidos 112 a 607 o 660) expresadas en células de insecto son claramente protectoras en estudios realizados con animales[37,76,77,166,167]. La vacuna recombinante de 56 kDa representa los aminoácidos 112-607, y los estudios de esta vacuna en reclutas del ejército en Nepal mostraron que la vacuna fue muy eficaz en esta población[168]. Un grupo de 1.794 adultos sanos seronegativos para el VHE recibieron tres dosis de la vacuna de 56 kDa o del placebo en los meses 0, 1 y 6, con un seguimiento durante una mediana de 804 días. Se produjo hepatitis E en 66 de los 896 receptores de placebo frente a tres de los 898 receptores de la vacuna, con una eficacia del 95,5%[168]. Se espera que la vacuna esté disponible finalmente para su uso en países donde la infección por VHE plantea la mayor carga de enfermedad. La duración de la protección de la vacuna es un factor esencial para su uso en las poblaciones endémicas, y es probable que el desarrollo reciente de una prueba de ELISA que parece ser específica para la especie principal de anticuerpos neutralizantes en el VHE, basada en el péptido 458-607 (sitio de neutralización mínima), proporcione una herramienta relevante para tales estudios[78].

Se han intentado llevar a cabo otras estrategias de desarrollo de vacunas frente a la hepatitis E[169,170]. Tras la vacunación mediante ADN con el gen de la ORF2, dos de cada cuatro macacos quedaban protegidos frente a la infección por el VHE[170]. La coadministración de genes de citocinas parece aumentar la respuesta inmunitaria al ADN de ORF2[171]. Sin embargo, es probable que todavía falten muchos años para realizar progresos adicionales en el desarrollo de vacunas contra el VHE basadas en ADN.

Tratamiento

En la actualidad, no existe ningún tratamiento específico para la hepatitis E. Los pacientes deben recibir tratamiento sintomático, como en la hepatitis A. Debido a que la hepatitis E no progresa a la cronicidad, no se requiere probar tratamientos con antivirales.

Varias secciones de este capítulo se basan, en parte, en el capítulo de la 6.ª edición de Enfermedades infecciosas. Principios y práctica, *escrito por Robert H. Purcell y Suzanne A. Emerson.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1990;247:1335-1339.
2. Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med*. 1980;68: 818-824.
3. Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, et al. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet*. 1980;2:876-879.
4. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*. 1983;20:23-31.
5. Bradley D, Andjaparidze A, Cook EH Jr, et al. Aetiological agent of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *J Gen Virol*. 1988;69:731-738.
6. Jothikumar N, Aparna K, Kamatchiammal S, et al. Detection of hepatitis E virus in raw and treated wastewater with the polymerase chain reaction. *Applied Environ Microbiol*. 1993;59: 2558-2562.
7. Tam AW, White R, Reed E, et al. In vitro propagation and production of hepatitis E virus from in vivo-infected primary macaque hepatocytes. *Virology*. 1996;215:1-9.
8. Emerson SU, Nguyen H, Graff J, et al. In vitro replication of hepatitis E virus (HEV) genomes and of an HEV replicon expressing green fluorescent protein. *J Virol*. 2004;78:4838-4846.
9. Graff J, Nguyen H, Kasorndorkbua C, et al. In vitro and in vivo mutational analysis of the 3′-terminal regions of hepatitis e virus genomes and replicons. *J Virol*. 2005;79:1017-1026.
10. Emerson SU, Nguyen H, Torian U, et al. ORF3 protein of hepatitis E virus is not required for replication, virion assembly, or infection of hepatoma cells in vitro. *J Virol*. 2006;80: 10457-10464.
11. Graff J, Torian U, Nguyen H, et al. A bicistronic subgenomic mRNA encodes both the ORF2 and ORF3 proteins of hepatitis E virus. *J Virol*. 2006;80:5919-5926.
12. Emerson SU, Clemente-Casares P, Moiduddin N, et al. Putative neutralization epitopes and broad cross-genotype neutralization of Hepatitis E virus confirmed by a quantitative cell-culture assay. *J Gen Virol*. 2006;87:697-704.
13. Tanaka T, Takahashi M, Kusano E, et al. Development and evaluation of an efficient cell-culture system for Hepatitis E virus. *J Gen Virol*. 2007;88:903-911.
14. Takahashi M, Yamada K, Hoshino Y, et al. Monoclonal antibodies raised against the ORF3 protein of hepatitis E virus (HEV) can capture HEV particles in culture supernatant and serum but not those in feces. *Arch Virol*. 2008;153: 1703-1713.
15. Emerson SU, Zhang M, Meng XJ, et al. Recombinant hepatitis E virus genomes infectious for primates: importance of capping and discovery of a cis-reactive element. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:15270-15275.
16. Kabrane-Lazizi Y, Meng XJ, Purcell RH, et al. Evidence that the genomic RNA of hepatitis E virus is capped. *J Virol*. 1999;73:8848-8850.
17. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology*. 1991;185:120-131.
18. Ansari IH, Nanda SK, Durgapal H, et al. Cloning, sequencing, and expression of the hepatitis E virus (HEV) nonstructural open reading frame 1 (ORF1). *J Med Virol*. 2000;60:275-283.
19. Huang YW, Opriessnig T, Halbur PG, et al. Initiation at the third in-frame AUG codon of open reading frame 3 of the hepatitis E virus is essential for viral infectivity in vivo. *J Virol*. 2007;81:3018-3026.
20. Zafrullah M, Ozdener MH, Panda SK, et al. The ORF3 protein of hepatitis E virus is a phosphoprotein that associates with the cytoskeleton. *J Virol*. 1997;71:9045-9053.
21. Kar-Roy A, Korkaya H, Oberoi R, et al. The hepatitis E virus open reading frame 3 protein activates ERK through binding and inhibition of the MAPK phosphatase. *J Biol Chem*. 2004;279:28345-28357.
22. Korkaya H, Jameel S, Gupta D, et al. The ORF3 protein of hepatitis E virus binds to Src homology 3 domains and activates MAPK. *J Biol Chem*. 2001;276:42389-42400.
23. Moin SM, Panteva M, Jameel S. The hepatitis E virus Orf3 protein protects cells from mitochondrial depolarization and death. *J Biol Chem*. 2007;282:21124-21133.
24. Chandra V, Kar-Roy A, Kumari S, et al. The hepatitis E virus ORF3 protein modulates epidermal growth factor receptor trafficking, STAT3 translocation, and the acute-phase response. *J Virol*. 2008;82:7100-7110.
25. Ratra R, Kar-Roy A, Lal SK. The ORF3 protein of hepatitis E virus interacts with the b beta chain of fibrinogen resulting in decreased fibrinogen secretion from HuH-7 cells. *J Gen Virol*. 2009;90:1359-1370.
26. Graff J, Nguyen H, Yu C, et al. The open reading frame 3 gene of hepatitis E virus contains a cis-reactive element and encodes a protein required for infection of macaques. *J Virol*. 2005;79:6680-6689.
27. Jameel S, Zafrullah M, Ozdener MH, et al. Expression in animal cells and characterization of the hepatitis E virus structural proteins. *J Virol*. 1996;70:207-216.
28. Torresi J, Li F, Locarnini SA, et al. Only the non-glycosylated fraction of hepatitis E virus capsid (open reading frame 2) protein is stable in mammalian cells. *J Gen Virol*. 1999;80: 1185-1188.
29. Li TC, Yamakawa Y, Suzuki K, et al. Expression and self-assembly of empty virus-like particles of hepatitis E virus. *J Virol*. 1997;71:7207-7213.
30. Robinson RA, Burgess WH, Emerson SU, et al. Structural characterization of recombinant hepatitis E virus ORF2 proteins in baculovirus-infected insect cells. *Protein Expr Purif*. 1998;12:75-84.
31. Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al. ELISA for antibody to hepatitis E virus (HEV) based on complete open-reading frame-2 protein expressed in insect cells: identification of HEV infection in primates. *J Infect Dis*. 1993;168:369-378.

32. Zhang Y, McAtee P, Yarbough PO, et al. Expression, characterization, and immunoreactivities of a soluble hepatitis E virus putative capsid protein species expressed in insect cells. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997;4:423-428.
33. Xing L, Kato K, Li T, et al. Recombinant hepatitis E capsid protein self-assembles into a dual-domain T = 1 particle presenting native virus epitopes. *Virology*. 1999;265:35-45.
34. Anderson DA, Cheng RH. Hepatitis E: structure and molecular virology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ, editors. *Viral Hepatitis*. 3rd ed. Malden: Blackwell Publishing; 2005.
35. Thakral D, Nayak B, Rehman S, et al. Replication of a recombinant hepatitis E virus genome tagged with reporter genes and generation of a short-term cell line producing viral RNA and proteins. *J Gen Virol*. 2005;86:1189-1200.
36. Yarbough PO, Garza E, Tam AW, et al. Assay development of diagnostic tests for IgM and IgG antibody to hepatitis E virus. In: Buisson Y, Coursaget P, Kane M, editors. *Enterically-Transmitted Hepatitis Viruses*. Joue-les-Tours: La Simarre; 1996:294-296.
37. Yarbough PO, Krawczynski K, Tam AW, et al. Prevention of hepatitis E using r62K ORF 2 subunit vaccine: full protection against heterologous HEV challenge in cynomolgus macaques. In: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verme G, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Turin: Edizioni Minervi Medica; 1997:650-655.
38. Li TC, Takeda N, Miyamura T, et al. Essential elements of the capsid protein for self-assembly into empty virus-like particles of hepatitis E virus. *J Virol*. 2005;79:12999-13006.
39. Anderson DA, Riddell MA, Chandler JD, et al. Molecular biology of hepatitis E virus. In: Margolis H, editor. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. London: International Medical Press; 2002:82-89.
40. Tyagi S, Jameel S, Lal SK. The full-length and N-terminal deletion of ORF2 protein of hepatitis E virus can dimerize. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;286:214-221.
41. Koonin EV, Gorbalenya AE, Purdy MA, et al. Computer-assisted assignment of functional domains in the nonstructural polyprotein of hepatitis E virus: delineation of an additional group of positive-strand RNA plant and animal viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:8259-8263.
42. Emerson SU, Anderson D, Arankalle A, et al. Hepevirus. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, et al, editors. *Virus Taxonomy: Eighth Report of the ICTV*. London: Elsevier/Academic Press; 2005:851-855.
43. Haqshenas G, Huang FF, Fenaux M, et al. The putative capsid protein of the newly identified avian hepatitis E virus shares antigenic epitopes with that of swine and human hepatitis E viruses and chicken big liver and spleen disease virus. *J Gen Virol*. 2002;83:2201-2209.
44. Huang FF, Sun ZF, Emerson SU, et al. Determination and analysis of the complete genomic sequence of avian hepatitis E virus (avian HEV) and attempts to infect rhesus monkeys with avian HEV. *J Gen Virol*. 2004;85:1609-1618.
45. Boccia D, Guthmann JP, Klovstad H, et al. High mortality associated with an outbreak of hepatitis E among displaced persons in Darfur, Sudan. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1679-1684.
46. Guthmann JP, Klovstad H, Boccia D, et al. A large outbreak of hepatitis E among a displaced population in Darfur, Sudan, 2004: the role of water treatment methods. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1685-1691.
47. Tucker TJ, Kirsch RE, Louw SJ, et al. Hepatitis E in South Africa: evidence for sporadic spread and increased seroprevalence in rural areas. *J Med Virol*. 1996;50:117-119.
48. Munne MS, Vladimirsky S, Otegui L, et al. Identification of the first strain of swine hepatitis E virus in South America and prevalence of anti-HEV antibodies in swine in Argentina. *J Med Virol*. 2006;78:1579-1583.
49. Pujol FH, Favorov MO, Marcano T, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis E virus among urban and rural populations in Venezuela. *J Med Virol*. 1994;42:234-236.
50. Schlauder GG, Frider B, Sookoian S, et al. Identification of 2 novel isolates of hepatitis E virus in Argentina. *J Infect Dis*. 2000;182:294-297.
51. Quintana A, Sanchez L, Larralde O, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in residents of a district in Havana, Cuba. *J Med Virol*. 2005;76:69-70.
52. Rodriguez Lay Lde L, Quintana A, Villalba MC, et al. Dual infection with hepatitis A and E viruses in outbreaks and in sporadic clinical cases: Cuba 1998-2003. *J Med Virol*. 2008;80:798-802.
53. Velazquez O, Stetler HC, Avila C, et al. Epidemic transmission of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Mexico, 1986-1987. *JAMA*. 1990;263:3281-3285.
54. Chatterjee R, Tsarev S, Pillot J, et al. African strains of hepatitis E virus that are distinct from Asian strains. *J Med Virol*. 1997;53:139-144.
55. Gouvea V, Snellings N, Cohen SJ, et al. Hepatitis E virus in Nepal: similarities with the Burmese and Indian variants. *Virus Res*. 1997;52:87-96.
56. Huang R, Nakazono N, Ishii K, et al. Existing variations on the gene structure of hepatitis E virus strains from some regions of China. *J Med Virol*. 1995;47:303-308.
57. Meng J, Pillot J, Dai X, et al. Neutralization of different geographic strains of the hepatitis E virus with anti-hepatitis E virus-positive serum samples obtained from different sources. *Virology*. 1998;249:316-324.
58. Schlauder GG, Dawson GJ, Erker JC, et al. The sequence and phylogenetic analysis of a novel hepatitis E virus isolated from a patient with acute hepatitis reported in the United States. *J Gen Virol*. 1998;79:447-456.
59. van Cuyck-Gandre H, Zhang HY, Tsarev SA, et al. Characterization of hepatitis E virus (HEV) from Algeria and Chad by partial genome sequence. *J Med Virol*. 1997;53:340-347.
60. Yin S, Purcell RH, Emerson SU. A new Chinese isolate of hepatitis E virus: comparison with strains recovered from different geographical regions. *Virus Genes*. 1994;9:23-32.
61. Wang Y, Ling R, Erker JC, et al. A divergent genotype of hepatitis E virus in Chinese patients with acute hepatitis. *J Gen Virol*. 1999;80:169-177.
62. Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol*. 2008;80:646-658.
63. Schlauder GG, Mushahwar IK. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol*. 2001;65:282-292.
64. Zanetti AR, Schlauder GG, Romano L, et al. Identification of a novel variant of hepatitis E virus in Italy. *J Med Virol*. 1999;57:356-360.
65. Huang CC, Nguyen D, Fernandez J, et al. Molecular cloning and sequencing of the Mexico isolate of hepatitis E virus (HEV). *Virology*. 1992;191:550-558.
66. Buisson Y, Grandadam M, Nicand E, et al. Identification of a novel hepatitis E virus in Nigeria. *J Gen Virol*. 2000;81:903-909.
67. Maila HT, Bowyer SM, Swanepoel R. Identification of a new strain of hepatitis E virus from an outbreak in Namibia in 1995. *J Gen Virol*. 2004;85:89-95.
68. van Cuyck H, Juge F, Roques P. Phylogenetic analysis of the first complete hepatitis E virus (HEV) genome from Africa. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;39:133-139.
69. Meng X-J, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:9860-9865.
70. Hsieh SY, Meng XJ, Wu YH, et al. Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus. *J Clin Microbiol*. 1999;37:3828-3834.
71. Hsieh SY, Yang PY, Ho YP, et al. Identification of a novel strain of hepatitis E virus responsible for sporadic acute hepatitis in Taiwan. *J Med Virol*. 1998;55:300-304.
72. Ahn JM, Kang SG, Lee DY, et al. Identification of novel human hepatitis E virus (HEV) isolates and determination of the seroprevalence of HEV in Korea. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3042-3048.
73. Sonoda H, Abe M, Sugimoto T, et al. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) Infection in wild boars and deer and genetic identification of a genotype 3 HEV from a boar in Japan. *J Clin Microbiol*. 2004;42:5371-5374.
74. Matsuda H, Okada K, Takahashi K, et al. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis*. 2003;188:944.
75. Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al. Successful passive and active immunization of cynomolgus monkeys against hepatitis E. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:10198-10202.
76. Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al. Recombinant vaccine against hepatitis E: dose response and protection against heterologous challenge. *Vaccine*. 1997;15:1834-1838.
77. Purcell RH, Nguyen H, Shapiro M, et al. Pre-clinical immunogenicity and efficacy trial of a recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine*. 2003;21:2607-2615.
78. Zhou YH, Purcell RH, Emerson SU. An ELISA for putative neutralizing antibodies to hepatitis E virus detects antibodies to genotypes 1, 2, 3, and 4. *Vaccine*. 2004;22:2578-2585.
79. Riddell MA, Li F, Anderson DA. Identification of immunodominant and conformational epitopes in the capsid protein of hepatitis E virus by using monoclonal antibodies. *J Virol*. 2000;74:8011-8017.
80. Chen HY, Lu Y, Howard T, et al. Comparison of a new immunochromatographic test to enzyme-linked immunosorbent assay for rapid detection of immunoglobulin m antibodies to hepatitis e virus in human sera. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12:593-598.
81. Myint KS, Endy TP, Gibbons RV, et al. Evaluation of diagnostic assays for hepatitis E virus in outbreak settings. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1581-1583.
82. Hu WP, Lu Y, Precioso NA, et al. Double-antigen enzyme-linked immunosorbent assay for detection of hepatitis E virus-specific antibodies in human or swine sera. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:1151-1157.
83. Yarbough PO, Tam AW, Fry KE, et al. Hepatitis E virus: identification of type-common epitopes. *J Virol*. 1991;65:5790-5797.
84. Favorov MO, Khudyakov YE, Mast EE, et al. IgM and IgG antibodies to hepatitis E virus (HEV) detected by an enzyme immunoassay based on an HEV-specific artificial recombinant mosaic protein. *J Med Virol*. 1996;50:50-58.
85. Khudyakov YE, Favorov MO, Khudyakova NS, et al. Artificial mosaic protein containing antigenic epitopes of hepatitis E virus. *J Virol*. 1994;68:7067-7074.
86. Meng J, Dubreuil P, Pillot J. A new PCR-based seroneutralization assay in cell culture for diagnosis of hepatitis E. *J Clin Microbiol*. 1997;35:1373-1377.
87. Kar P, Budhiraja S, Narang A, Chakravarthy A. Etiology of sporadic acute and fulminant non-A, non-B viral hepatitis in north India. *Indian J Gastroenterol*. 1997;16:43-45.
88. Anderson DA. Waterborne hepatitis. In: Specter SC, Hodinka RL, Young SA, editors. *Clinical Virology Manual*. Washington: ASM Press; 2000:295-305.
89. Arankalle VA, Chadha MS, Tsarev SA, et al. Seroepidemiology of water-borne hepatitis in India and evidence for a third enterically-transmitted hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:3428-3432.
90. Arankalle VA, Tsarev SA, Chadha MS, et al. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in Pune, India, 1982 and 1992. *J Infect Dis*. 1995;171:447-450.
91. Lee SD, Wang YJ, Lu RH, et al. Seroprevalence of antibody to hepatitis E virus among Chinese subjects in Taiwan. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1994;19:866-870.
92. Lok AS, Kwan WK, Moeckli R, et al. Seroepidemiological survey of hepatitis E in Hong Kong by recombinant-based enzyme immunoassays. *Lancet*. 1992;340:1205-1208.
93. Clayson ET, Shrestha MP, Vaughn DW, et al. Rates of hepatitis E virus infection and disease among adolescents and adults in Kathmandu, Nepal. *J Infect Dis*. 1997;176:763-766.
94. Clayson ET, Vaughn DW, Innis BL, et al. Association of hepatitis E virus with an outbreak of hepatitis at a military training camp in Nepal. *J Med Virol*. 1998;54:178-182.
95. Purcell RH, Ticehurst JR. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: Epidemiology and clinical characteristics. In: Zuckerman AJ, editor. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: Alan R Liss; 1988:131-137.
96. Clayson ET, Innis BL, Myint KS, et al. Detection of hepatitis E virus infections among domestic swine in the Kathmandu Valley of Nepal. *Am J Tropical Med Hygiene*. 1995;53:228-232.
97. Meng XJ, Dea S, Engle RE, et al. Prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in pigs from countries where hepatitis E is common or is rare in the human population. *J Med Virol*. 1999;59:297-302.
98. Wu JC, Chen CM, Chiang TY, et al. Clinical and epidemiological implications of swine hepatitis E virus infection. *J Med Virol*. 2000;60:166-171.
99. Michitaka K, Takahashi K, Furukawa S, et al. Prevalence of hepatitis E virus among wild boar in the Ehime area of western Japan. *Hepatol Res*. 2007;37:214-220.
100. Meng XJ, Halbur PG, Shapiro MS, et al. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *J Virol*. 1998;72:9714-9721.
101. Thomas DL, Yarbough PO, Vlahov D, et al. Seroreactivity to hepatitis E virus in areas where the disease is not endemic. *J Clin Microbiol*. 1997;35:1244-1247.
102. Ghabrah TM, Tsarev S, Yarbough PO, et al. Comparison of tests for antibody to hepatitis E virus. *J Med Virol*. 1998;55:134-137.
103. Anderson DA, Li F, Riddell MA, et al. ELISA for IgG-class antibody to hepatitis E virus based on a highly conserved, conformational epitope expressed in *Eschericia coli*. *J Virol Methods*. 1999;81:131-142.
104. Seow H-F, Mahomed NMB, Mak J-W, et al. Seroprevalence of antibodies to hepatitis E virus in the normal blood donor population and two aboriginal communities in Malaysia. *J Med Virol* 1999 (in press).
105. Guo H, Zhou EM, Sun ZF, et al. Identification of B-cell epitopes in the capsid protein of avian hepatitis E virus (avian HEV) that are common to human and swine HEVs or unique to avian HEV. *J Gen Virol*. 2006;87:217-223.
106. Kabrane-Lazizi Y, Fine JB, Elm J, et al. Evidence for widespread infection of wild rats with hepatitis E virus in the United States. *Am J Tropical Med Hygiene*. 1999;61:331-335.
107. Meng XJ. Swine hepatitis E virus: cross-species infection and risk in xenotransplantation. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2003;278:185-216.
108. Masuda J, Yano K, Tamada Y, et al. Acute hepatitis E of a man who consumed wild boar meat prior to the onset of illness in Nagasaki, Japan. *Hepatol Res*. 2005;31:178-183.
109. Takahashi K, Kitajima N, Abe N, et al. Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology*. 2004;330:501-505.
110. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet*. 2003;362:371-373.
111. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion*. 2004;44:934-940.
112. Clayson ET, Myint KS, Snitbhan R, et al. Viremia, fecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J Infect Dis*. 1995;172:927-933.
113. Nanda SK, Ansari IH, Acharya SK, et al. Protracted viremia during acute sporadic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology*. 1995;108:225-230.
114. Halbur PG, Kasorndorkbua C, Gilbert C, et al. Comparative pathogenesis of infection of pigs with hepatitis e viruses recovered from a pig and a human. *J Clin Microbiol*. 2001;39:918-923.
115. Maneerat Y, Clayson ET, Myint KS, et al. Experimental infection of the laboratory rat with the hepatitis E virus. *J Med Virol*. 1996;48:121-128.
116. Usmanov RK, Balaian MS, Dvoinikova OV, et al. [An experimental infection in lambs by the hepatitis E virus]. *Voprosy virusologii*. 1994;39:165-168.
117. Purcell RH, Emerson SU. Animal models of hepatitis A and E. *ILAR J/Natl Res Council, Institute of Laboratory Animal Resources*. 2001;42:161-177.
118. Bradley DW, Krawczynski K, Cook EHJ, et al. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: serial passage of disease in cynomolgus macaques and tamarins and recovery of disease-associated 27- to 34-nm viruslike particles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84:6277-6281.
119. Ticehurst J, Rhodes LL Jr, Krawczynski K, et al. Infection of owl monkeys (Aotus trivirgatus) and cynomolgus monkeys

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(Macaca fascicularis) with hepatitis E virus from Mexico. *J Infect Dis*. 1992;165:835-845.
120. Uchida T, Win KM, Suzuki K, et al. Serial transmission of a putative causative virus of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis to Macaca fascicularis and Macaca mulatta. *Japan J Exp Med*. 1990;60:13-21.
121. Tsarev SA, Emerson SU, Tsareva TS, et al. Variation in course of hepatitis E in experimentally infected cynomolgus monkeys. *J Infect Dis*. 1993;167:1302-1306.
122. Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al. Infectivity titration of a prototype strain of hepatitis E virus in cynomolgus monkeys. *J Med Virol*. 1994;43:135-142.
123. Arankalle VA, Chadha MS, Chobe LP, et al. Cross-challenge studies in rhesus monkeys employing different Indian isolates of hepatitis E virus. *J Med Virol*. 1995;46:358-363.
124. Arankalle VA, Favorov MO, Chadha MS, et al. Rhesus monkeys infected with hepatitis E virus (HEV) from the former USSR are immune to subsequent challenge with an Indian strain of HEV. *Acta Virologica*. 1993;37:515-518.
125. Bradley DW, Krawczynski K, Cook EHJ, et al. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis; Etiology of disease and laboratory studies in nonhuman primates. In: Zuckerman AJ, editor. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: Alan R Liss; 1988:138-147.
126. Arankalle VA, Chadha MS, Banerjee K, et al. Hepatitis E virus infection in pregnant rhesus monkeys. *Indian J Med Res*. 1993;97:4-8.
127. Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al. Experimental hepatitis E in pregnant rhesus monkeys: failure to transmit hepatitis E virus (HEV) to offspring and evidence of naturally acquired antibodies to HEV. *J Infect Dis*. 1995;172:31-37.
128. Kwo PY, Schlauder GG, Carpenter HA, et al. Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:1133-1136.
129. Arankalle VA, Chobe LP, Joshi MV, et al. Human and swine hepatitis E viruses from Western India belong to different genotypes. *J Hepatol*. 2002;36:417-425.
130. Shukla P, Chauhan UK, Naik S, et al. Hepatitis E virus infection among animals in northern India: an unlikely source of human disease. *J Viral Hepatitis*. 2007;14:310-317.
131. Anderson DA, Shrestha IL. Hepatitis E virus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical Virology*. 4th ed. Washington, DC: ASM Press; 2008:1127-1143.
132. Viswanathan R. Epidemiology. *Indian J Med Res*. 1957;45:1-29.
133. Li F, Zhuang H, Kolivas S, et al. Persistent and transient antibody responses to hepatitis E virus detected by Western immunoblot using open reading frame 2 and 3 and glutathione S-transferase fusion proteins. *J Clin Microbiol*. 1994;32:2060-2066.
134. Tsarev SA, Emerson SU, Reyes GR, et al. Characterization of a prototype strain of hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:559-563.
135. Blank CA, Anderson DA, Beard M, et al. Infection of polarized cultures of human intestinal epithelial cells with hepatitis A virus: vectorial release of progeny virions through apical cellular membranes. *J Virol*. 2000;74:6476-6484.
136. Snooks MJ, Bhat P, Mackenzie J, et al. Vectorial entry and release of hepatitis A virus in polarized human hepatocytes. *J Virol*. 2008;82:8733-8742.
137. Bradley DW. Hepatitis E: epidemiology, aetiology and molecular biology. *Rev Med Virol*. 1992;2:19-28.
138. Krawczynski K. Hepatitis E: *Hepatology (Baltimore, Md)* 1993;17:932-941.
139. Zhuang H. Hepatitis: E and strategies for its control. *MonogrVirol*. 1992;19:126-139.
140. Asher LV, Innis BL, Shrestha MP, et al. Virus-like particles in the liver of a patient with fulminant hepatitis and antibody to hepatitis E virus. *J Med Virol*. 1990;31:229-233.
141. Hamid SS, Jafri SM, Khan H, et al. Fulminant hepatic failure in pregnant women: acute fatty liver or acute viral hepatitis? *J Hepatol*. 1996;25:20-27.
142. Kawai HF, Koji T, Iida F, et al. Shift of hepatitis E virus RNA from hepatocytes to biliary epithelial cells during acute infection of rhesus monkey. *J Viral Hepatitis*. 1999;6:287-297.
143. Williams TP, Kasorndorkbua C, Halbur PG, et al. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3040-3046.
144. Hussaini SH, Skidmore SJ, Richardson P, et al. Severe hepatitis E infection during pregnancy. *J Viral Hepatitis*. 1997;4:51-54.
145. Tsega E, Krawczynski K, Hansson BG, et al. Hepatitis E virus infection in pregnancy in Ethiopia. *Ethiop Med J*. 1993;31:173-181.
146. Jaiswal SP, Jain AK, Naik G, et al. Viral hepatitis during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet Official Organ Int Federation Gynaecol Obstet*. 2001;72:103-108.
147. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepatitis*. 2003;10:61-69.
148. Tsega E, Hansson BG, Krawczynski K, et al. Acute sporadic viral hepatitis in Ethiopia: causes, risk factors, and effects on pregnancy. *Clin Infect Dis*. 1992;14:961-965.
149. Chau KH, Dawson GJ, Bile KM, et al. Detection of IgA class antibody to hepatitis E virus in serum samples from patients with hepatitis E virus infection. *J Med Virol*. 1993;40:334-338.
150. Tian DY, Chen Y, Xia NS. Significance of serum IgA in patients with acute hepatitis E virus infection. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3919-3923.
151. Zhang S, Tian D, Zhang Z, et al. Clinical significance of anti-HEV IgA in diagnosis of acute Genotype 4 hepatitis E virus infection negative for anti-HEV IgM. *Digest Dis Sci*. 2009; in press.
152. Aggarwal R, Shukla R, Jameel S, et al. T-cell epitope mapping of ORF2 and ORF3 proteins of human hepatitis E virus. *J Viral Hepatitis*. 2007;14:283-292.
153. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet*. 1995;345:1025-1026.
154. Singh S, Mohanty A, Joshi YK, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis E virus infection. *Indian J Pediatr*. 2003;70:37-39.
155. Khuroo MS, Rustgi VK, Dawson GJ, et al. Spectrum of hepatitis E virus infection in India. *J Med Virol*. 1994;43:281-286.
156. Mast EE, Alter MJ, Holland PV, et al. Evaluation of assays for antibody to hepatitis E virus by a serum panel. Hepatitis E Virus Antibody Serum Panel Evaluation Group. *Hepatology (Baltimore, MD)*. 1998;27:857-861.
157. Dawson GJ, Mushahwar IK, Chau KH, et al. Detection of long-lasting antibody to hepatitis E virus in a US traveller to Pakistan. *Lancet*. 1992;340:426-427.
158. Schlauder GG, Desai SM, Zanetti AR, et al. Novel hepatitis E virus (HEV) isolates from Europe: evidence for additional genotypes of HEV. *J Med Virol*. 1999;57:243-251.
159. Seriwatana J, Shrestha MP, Scott RM, et al. Clinical and epidemiological relevance of quantitating hepatitis E virus-specific immunoglobulin M. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9:1072-1078.
160. Li F, Torresi J, Locarnini SA, et al. Amino-terminal epitopes are exposed when full-length open reading frame 2 of hepatitis E virus is expressed in *Escherichia coli*, but carboxy-terminal epitopes are masked. *J Med Virol*. 1997;52:289-300.
161. Myint KS, Guan M, Chen HY, et al. Evaluation of a new rapid immunochromatographic assay for serodiagnosis of acute hepatitis E infection. *Am J Tropical Med Hygiene*. 2005;73:942-946.
162. Bryan JP, Iqbal M, Tsarev S, et al. Epidemic of hepatitis E in a military unit in Abbotrabad, Pakistan. *Am J Tropical Med Hygiene*. 2002;67:662-668.
163. Khuroo MS, Dar MY. Hepatitis E: evidence for person-to-person transmission and inability of low dose immune serum globulin from an Indian source to prevent it [see comments]. *Indian J Gastroenterol*. 1992;11:113-116.
164. Schofield DJ, Glamann J, Emerson SU, et al. Identification by phage display and characterization of two neutralizing chimpanzee monoclonal antibodies to the hepatitis E virus capsid protein. *J Virol*. 2000;74:5548-5555.
165. Schofield DJ, Purcell RH, Nguyen HT, et al. Monoclonal antibodies that neutralize HEV recognize an antigenic site at the carboxyterminus of an ORF2 protein vaccine. *Vaccine*. 2003;22:257-267.
166. McAtee CP, Zhang Y, Yarbough PO, et al. Purification and characterization of a recombinant hepatitis E protein vaccine candidate by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Appl*. 1996;685:91-104.
167. Zhang M, Emerson SU, Nguyen H, et al. Recombinant vaccine against hepatitis E: duration of protective immunity in rhesus macaques. *Vaccine*. 2002;20:3285-3291.
168. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2007;356:895-903.
169. Fuerst TR, Yarbough PO, Zhang Y, et al. Prevention of hepatitis E using a novel ORF-2 subunit vaccine. In: Buisson Y, Coursaget P, Kane M, editors. *Enterically-Transmitted Hepatitis Viruses*. Joue-Les-Tours, France: La Simarre; 1996:384-392.
170. Kamili S, Spelbring J, Carson D, et al. Protective efficacy of hepatitis E virus DNA vaccine administered by gene gun in the cynomolgus macaque model of infection. *J Infect Dis*. 2004;189:258-264.
171. Tuteja R, Li TC, Takeda N, et al. Augmentation of immune responses to hepatitis E virus ORF2 DNA vaccination by co-delivery of cytokine genes. *Viral Immunol*. 2000;13:169-178.

178

Priones y enfermedades priónicas del sistema nervioso central (enfermedades neurodegenerativas transmisibles)

PATRICK J. BOSQUE | KENNETH L. TYLER

Los priones son los agentes transmisibles de una clase de enfermedades neurodegenerativas que afectan al ser humano y otros mamíferos. Los elementos principales que los componen, quizás de forma exclusiva, son unas formas anormalmente plegadas y agregadas de una proteína que se expresa en condiciones normales, denominada proteína priónica (PrP). La forma humana de enfermedad priónica más conocida se denomina enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, aunque algunas formas clínicas específicas tienen otros nombres, en especial el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) y el insomnio familiar mortal (IFM). Las enfermedades priónicas más destacadas de los animales son la encefalopatía espongiforme ovina (EEO, tembladera o *scrapie*) en ovejas, la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) en bovinos, y la caquexia crónica del ciervo (CCC) y de otras especies afines.

La EEO es el prototipo de enfermedad priónica. Se reconoció por primera vez como una entidad clínica en Europa occidental, en el siglo XVIII[1]. Los estudios sobre la EEO efectuados a finales del siglo XIX hasta mediados del siglo XX, sobre todo los de Cuillé y Chelle, establecieron que la enfermedad era transmisible por un agente filtrable después de períodos de incubación inusualmente largos, que a veces se extendían muchos años después de la inoculación fuera del sistema nervioso central (SNC)[2,3]. En estudios posteriores, se descubrió la extraordinaria resistencia del agente patógeno a la radiación ionizante y otros tratamientos físicos y químicos suelen inactivar los virus. Esto llevó a Alper y cols. a sugerir en 1966 que el agente podría replicarse a pesar de carecer de ácido nucleico[4].

Los estudios de Gajdusek y cols.[5,6] sobre el kuru, un estado neurodegenerativo endémico en ciertas tribus caníbales en las tierras altas de Nueva Guinea, permitieron identificar la enfermedad priónica en el ser humano[7]. El neuropatólogo veterinario Hadlow colaboró en el descubrimiento, al indicar la similitud histopatológica del kuru con la EEO, lo que impulsó la investigación sobre la posible transmisibilidad del kuru[8,9]. Las similitudes entre el kuru y la EEO que primero llamaron la atención a Hadlow fueron la vacuolización similar a «burbujas de jabón» del neuropilo, una profunda neurodegeneración, una astrogliosis reactiva intensa y la ausencia de respuesta inflamatoria asociada. Los neuropatólogos modernos sólo añadieron la detección inmunohistoquímica de formas anómalas de PrP a esta lista clave de características anatomopatológicas de la enfermedad priónica.

Prusiner y cols. fundaron la era molecular de la biología priónica al purificar el agente infeccioso[10-12]. Los tiempos de incubación prolongados y el gran coste obstaculizaron los primeros estudios de la EEO en las ovejas. Incluso después de que el agente de la EEO se adaptase a los roedores, una titulación considerada como criterio de valoración puede tardar más de 6 meses. El análisis del intervalo de tiempo de incubación[13,14], que se basa en la observación de que cuando la dosis infectiva de los priones de un inóculo de prueba aumenta, el tiempo hasta la aparición de los síntomas disminuye, aceleró notablemente la investigación sobre la EEO. Utilizando este análisis con hámsters adaptados a la EEO, Prusiner descubrió que una proteína previamente no identificada era el principal componente de una fracción muy infecciosa purificada a partir de cerebros. Esto le llevó en 1982 a proponer el nombre de *prión* para el agente responsable de la EEO y las enfermedades neurodegenerativas relacionadas[15]. Por tanto, la proteína que constituía el componente mayoritario de la fracción infectiva se denominó «proteína priónica». El término *prión* fue elegido en un principio para enfatizar la hipótesis de que los agentes causantes de estas enfermedades son partículas *pro*teináceas *i*nfecciosas que pueden distinguirse de los virus y viroides por su aparente falta de ácido nucleico.

Desde que se acuñó la palabra «prión», la comprensión de la bioquímica de estos agentes ha evolucionado. Hoy en día, el término se refiere a una forma con un plegamiento alternativo y probablemente agregada de una proteína que produce de modo fisiológico el organismo. La forma agregada de la proteína es capaz de autopropagarse mediante la incorporación en agregados patológicos de la forma normal de proteína del huésped normalmente no agregada[16]. Los priones formados por PrP siguen siendo los únicos priones conocidos de los mamíferos, pero varias proteínas fúngicas tienen un comportamiento similar. El mecanismo exacto que motiva la conversión de la proteína priónica normal en su isoforma patológica, la estructura en alta resolución de la forma priónica de las proteínas y el mecanismo por el cual el prión de mamíferos provoca la muerte de la célula nerviosa son objeto de investigaciones activas y de una controversia persistente.

Biología molecular de las enfermedades priónicas

PROTEÍNA PRIÓNICA

La PrP es una glucoproteína de superficie celular que se expresa de forma constitutiva. Se transcribe a partir de un gen cromosómico (20p13 en el ser humano)[17,18]. El gen consiste en un intrón de 10 kb, seguido de un marco de lectura abierto largo, contenido dentro de un único exón que codifica un polipéptido de 253 aminoácidos[17,19]. En el cerebro del ratón, la transcripción del ARNm de la PrP comienza alrededor del día 14 de vida embrionaria y los niveles de PrP aumentan durante el desarrollo posnatal[20]. En el adulto, PrP^C se expresa de forma constitutiva en el cerebro en alta concentración y los niveles de ARNm son comparables en las neuronas, oligodendrocitos y astrocitos[21]. La proteína también muestra una gran expresión en algunas células del sistema reticuloendotelial, una distribución que tiene relevancia para la patogenia de las enfermedades epidémicas por priones. Otros tejidos conocidos por producir PrP son los nervios periféricos, músculo esquelético y cardíaco y tejidos de las glándulas salivales. La expresión del ARNm de la PrP no difiere entre los animales sanos y los infectados con EEO[17,19].

Durante la biosíntesis de PrP, los 23 aminoácidos del extremo carboxilo terminal de la PrP se eliminan y se añade el glucolípido fosfatidilinositol (GPI) (fig. 178-1)[22]. También se elimina una secuencia de señalización de 22 aminoácidos en el extremo amino terminal, probablemente por el complejo de la peptidasa señal dentro del retículo endoplásmico[23]. Hay dos oligosacáridos unidos a asparagina, que después son sializados en el interior del aparato de Golgi[24]. Se producen formas de PrP con ninguna, una o dos asparaginas glucosiladas, con lo que aparecen tres bandas en la inmunotransferencia de Western. Un único enlace disulfuro une los dos residuos cisteína en la proteína madura. En las poblaciones de ascendencia europea, un polimorfismo común en el codón 129 codifica la metionina en alrededor del 60% de los alelos y la valina en el resto. Otra característica distintiva es la presencia de un secuencia degenerada de 8 aminoácidos repetida cinco veces en el extremo amino terminal de la proteína. PrP^C se une a la membrana plasmática extracelular por el anclaje de GPI. Una pequeña fracción de polipéptidos PrP puede tener una disposición transmembrana, y estas formas pueden intervenir en los procesos neurodegenerativos[25,26].

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

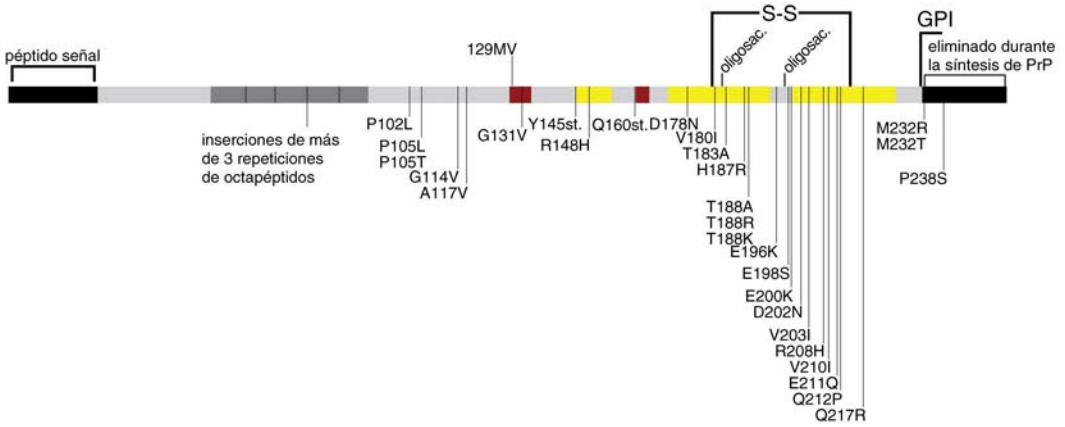


Figura 178-1 Representación esquemática de los elementos estructurales de la PrP y mutaciones humanas asociadas a enfermedades priónicas genéticas humanas. El polipéptido PrP se representa como una barra horizontal que va desde el extremo amino terminal de la izquierda hasta el carboxilo terminal de la derecha. Los extremos amino y carboxilo terminales eliminados durante el procesamiento postraduccional se muestran en negro, y las ubicaciones de las cinco repeticiones de octapéptidos se muestran en color gris oscuro. Los elementos de estructura secundaria común en PrP^C recombinante son la hélice α *(amarillo)* y dos hojas β cortas *(rojo)*. Los sitios de las modificaciones covalentes se muestran por encima de la barra, como la ubicación del polimorfismo común del codón 129MV. Las mutaciones de la PrP asociadas a la enfermedad priónica humana se muestran debajo de la barra. No se representan los polimorfismos poco frecuentes, aparentemente no patógenos.

La función normal de la proteína priónica sigue sin conocerse. Entre las funciones propuestas para PrP^C están la adhesión celular, unión a laminina, producción de neuritas y función sináptica[27-30]. La evidencia procedente de varias fuentes sugiere que interviene en el metabolismo del cobre y en la regulación de cuproenzimas, como la actividad superóxido dismutasa[31-33]. Sin embargo, los ratones en los que se suprime la producción de PrP por la interrupción del gen PRNP no muestran anomalías significativas, aunque pueden tener signos sutiles de disfunción cerebral, como alteraciones del patrón de sueño[34]. Por otro lado, la secuencia de PrP está muy conservada a lo largo de la evolución, por lo que se supone que confiere un beneficio de supervivencia. El patrón de expresión que es constitutivo y generalizado, con niveles más altos en el SNC y en ciertas células del sistema reticuloendotelial, no proporciona claves obvias sobre la función de la proteína.

PrP y otros dos genes de estructura similar conforman la familia de la proteína priónica. La proteína «doppel» consta de 179 aminoácidos y está codificada por un gen *(PRND)* situado a unas 16 kb en sentido 3′ del gen que codifica la proteína PrP *(PRNP)*[35-37]. La estructura de doppel y su secuencia de aminoácidos son muy similares al extremo carboxilo de PrP. Se encuentra en los testículos e interviene en la función del sistema reproductor masculino. No se expresa normalmente en el SNC y su expresión ectópica allí ocasiona la degeneración del cerebelo, debido a la muerte por apoptosis de células granulares[35,38]. La proteína «shadoo» se codifica en un gen *(SPRN)* que se encuentra en el cromosoma 10 del ser humano[37]. En contraste con doppel, shadoo comparte secuencia y motivos estructurales con el extremo amino terminal de PrP. Se expresa en el SNC y, al igual que los demás miembros de la familia de las proteínas priónicas, su función exacta se desconoce. Ni shadoo ni doppel se han asociado a ninguna enfermedad neurodegenerativa de origen natural.

PRIONES INFECCIOSOS

Las enfermedades priónicas se caracterizan por la aparición de una isoforma patológica de la proteína priónica normal designada PrP^{Sc} (tabla 178-1). Ni los estudios de inactivación con radiación ionizante, ni los intentos de aislamiento directo han encontrado pruebas de un ácido nucleico específico o de ninguna macromolécula específica distinta de PrP en el agente infeccioso[39]. La propuesta de que una proteína podría actuar como un agente infeccioso fue calificada inicialmente de herejía, porque parece violar el dogma central de la biología molecular (según el cual la secuencia de información fluye del ácido nucleico a la proteína y nunca al revés). El dogma central se salvó, sin embargo, por el descubrimiento de que un gen cromosómico codifica la PrP[17,18]. No se han detectado diferencias en la organización o la secuencia de codificación del gen PrP entre animales sanos e infectados experimentalmente[40].

En el procedimiento original de Prusiner, la infectividad para EEO se copurificaba con una proteína resistente a proteasa de 27-30 kDa de peso molecular, denominada PrP 27-30. Este es el núcleo resistente a la proteasa, designado PrP^{Sc}, generado por hidrólisis de la región amino terminal de la isoforma de PrP asociada a la EEO[17,41]. La resistencia de PrP^{Sc} a la digestión con la proteinasa K (una serina endopeptidasa) se describió en el descubrimiento de la proteína, debido a que el procedimiento original de fraccionamiento empírico se realizó con un paso de digestión con proteinasa K. La forma normal de la proteína priónica (denominada PrP^C), que se encuentra en los animales no infectados, se

TABLA 178-1 Propiedades de las isoformas de PrP normales y asociadas a la EEO

Propiedad	*PrP^C (isoforma normal)*	*PrP^{Sc} (isoforma EEO)*
Codificada en el gen *PRNP* en el cromosoma 20	Sí	Sí
Presente en el cerebro sano	Sí	No
Presente en cerebro infectado con EEO	Sí	Sí
Modificaciones covalentes	Anclaje GPI, oligosacáridos unidos a Asn, puente disulfuro intramolecular único	Probablemente idéntica a PrP^C
Soluble en detergente no iónico	Sí	No
Efecto de la proteasa	Hidrolizada a pequeños péptidos	Región terminal carboxilo de longitud variable resistente a la proteasa
Estructura secundaria	~40% hélice α, poca lámina β	30% lámina β, 20% hélice α
Estructura terciaria	Tres regiones hélice α, región amino terminal no estructurada	No determinada
Estructura cuaternaria	Monomérica u oligómero de pocas subunidades	Agregada

GPI, glucolípido fosfatidilinositol.
De Riesner D. Biochemistry and structure of PrP(C) and PrP(Sc). *Br Med Bull.* 2003;66:21-33.

hidroliza rápidamente en presencia de proteasas. La generación de fragmentos carboxilo terminales de tamaño característico resistentes a la proteasa sigue siendo el análisis más utilizado para detectar la forma patógena de la proteína priónica. El tamaño exacto del fragmento resistente a la proteasa varía en las diferentes formas de enfermedad priónica. En las enfermedades priónicas humanas esporádica y iatrogénica, el fragmento resistente a la proteasa suele extenderse desde el residuo 82 al carboxilo terminal para producir un fragmento de 21 kDa (tipo 1) o desde el residuo 97 para producir un fragmento de 19 kDa (tipo 2)[42]. Las diferencias entre estas dos formas se relacionan con las propiedades de las «cepas» de priones. En la enfermedad priónica hereditaria con el fenotipo GSS, los fragmentos tipo 1 y tipo 2 a menudo no son prominentes y se encuentran fragmentos más pequeños de 7-14 kDa, formados tanto por escisión de las regiones amino y carboxilo terminales[43]. Algunos fragmentos resistentes a la proteasa de PrP pueden formarse in situ en animales infectados con priones, supuestamente a través de la acción de proteasas celulares endógenas[44]. El grado de resistencia de la porción carboxilo terminal de la PrP^{Sc} a la proteólisis también varía entre las cepas. Por último, una parte sustancial de PrP^{Sc} en animales infectados con priones es sensible a proteasa. Las cantidades relativas de PrP sensible y resistente a proteasa también pueden ser un marcador de las cepas de priones[45].

PrP^{C} es muy soluble en detergentes no iónicos suaves, mientras que PrP^{Sc} no lo es. Esto sugiere con fuerza que PrP^{Sc} existe sobre todo en un estado altamente agregado, mientras que PrP^{C} es monomérica u oligomérica. El tratamiento de homogeneizados de cerebro de animales infectados, pero no el de los no infectados, con ciertos detergentes produce estructuras fibrilares denominadas «fibrillas asociadas a la EEO», que están compuestas de PrP^{Sc} [46,47]. Se han desarrollado anticuerpos específicos de conformación, que se unen selectivamente a PrP^{C}, pero que sólo se unen a PrP^{Sc} después de que la proteína se haya tratado con agentes desnaturalizantes[45]. Otros anticuerpos se unen de forma específica a PrP^{Sc} y la unión se pierde cuando la proteína se desnaturaliza[48] En conjunto, estos datos indican que, aunque PrP^{C} y PrP^{Sc} son idénticas en su estructura «primaria» (es decir, secuencia de aminoácidos y uniones covalentes), se diferencian en su arquitectura de orden superior, y por lo menos una parte sustancial de PrP^{Sc} está unida en grandes agregados insolubles. La naturaleza precisa de las diferencias conformacionales entre PrP^{C} y PrP^{Sc} es un campo destacado de investigación activa.

Se han obtenido las estructuras de alta resolución de PrP^{C} mediante resonancia magnética nuclear (RM), espectroscopia y cristalografía de rayos X. Estos estudios muestran que PrP^{C} es una proteína globular compuesta de tres segmentos hélice α y dos hojas β cortas que forman una pequeña lámina β antiparalela. Una característica curiosa de la proteína es la falta de estructura regular de la proteína purificada en el extremo amino terminal (aminoácidos 23 a 121) (v. fig. 178-1)[49–51]. Se supone que esta región asume una estructura más regular in vivo a través de asociación con otras macromoléculas o con pequeños ligandos. La estructura de la PrP^{Sc} ha mostrado ser más difícil de determinar, en parte debido a que los métodos disponibles para la determinación de la estructura de proteínas en alta resolución requieren que la proteína sea soluble. El dicroísmo circular y la espectroscopia de infrarrojo indican que PrP^{Sc} contiene alrededor de un 40% de lámina β, en contraste con PrP^{C}, que contiene sólo una lámina β muy corta[52]. Estas características estructurales terciarias de PrP^{Sc} sugieren que se agrega mediante la formación de lámina β intermolecular entre moléculas de PrP.

Debido a que la conformación de PrP^{Sc} parece ser fundamental para el proceso de propagación de priones, están en marcha estudios para descifrar la estructura mediante técnicas avanzadas. La PrP en las fracciones infecciosas de extractos de cerebros de hámster extraídas con detergente y tratadas con proteasa pueden formar matrices cristalinas bidimensionales, que se han examinado mediante microscopia electrónica[53,54], y las imágenes de resolución de 12 Å revelan una estructura trimérica. Se ha propuesto que dicha estructura está formada por monómeros que contienen hélices β dextrógiras (bucles triangulares de la cadena polipeptídica estabilizada por láminas β intramoleculares). En este modelo, las subunidades del trímero se asocian a lo largo de las dos caras de la hélice β. Este modelo contrasta con la evidencia de estudios estructurales de priones de levadura, que parecen ensamblarse de modo que cada aminoácido se alinea con el mismo aminoácido de la cadena vecina y paralelos a las láminas β (es decir, alineadas por su región amino terminal)[55]. Asimismo, el amiloide formado por una proteína priónica recombinante por un proceso que produce priones mínimamente infecciosos asume sobre todo una conformación en lámina paralela con los aminoácidos iguales alineados[56].

Varios fragmentos de la proteína priónica se han inducido in vitro a agregarse en fibrillas, y la estructura de la fibra ha sido analizada mediante RM de estado sólido, microscopia de fuerza atómica, difracción de rayos X de microcristales y otras técnicas. En general, estos estudios han utilizado sólo fragmentos cortos de PrP, y sólo uno de los fragmentos estudiados, que comprende los residuos 89-143, tiene capacidad infecciosa conocida in vivo. Varios grupos han descrito que los fragmentos de PrP se ensamblan en láminas β paralelas con los aminoácidos iguales alineados. Las cadenas laterales de aminoácidos en estas estructuras forman una «cremallera estérica» (una interfase donde los residuos de las cadenas adyacentes se interdigitan estrechamente como los dientes en una cremallera)[57,58]. Este tipo de estructura se observa en agregados de fragmentos de polipéptidos cortos de varias proteínas amiloidogénicas[57], como Sup25, el sustrato de un prión de levadura. En contraste, los estudios de RM de estado sólido del fragmento largo 80-143 de PrP sugieren que las láminas β no son ni paralelas ni con los aminoácidos iguales alineados[59]. Estos resultados tampoco son compatibles con la «hélice β dextrógira», predicha a partir de dos cristales bidimensionales de PrP estudiados por microscopia electrónica.

El término *amiloide* se define desde el punto de vista histopatológico como una acumulación de proteína que se une el colorante rojo Congo y altera sus propiedades de tinción, de modo que presenta un color verde manzana bajo ciertos ángulos de luz polarizada. Esto se debe a que el amiloide está formado por fibrillas compuestas por monómeros de proteínas, unidos en láminas β, orientadas en perpendicular al eje mayor de la fibrilla. Las moléculas de rojo Congo que se intercalan con las fibrillas de amiloide se alinean de tal manera que muestran la birrefringencia antes descrita. Una definición biofísica más general de amiloide es cualquier fibrilla formada de proteínas unidas en láminas β orientadas en perpendicular al eje mayor de la fibrilla. Ciertas proteínas amiloides tanto de la definición clásica como de la biofísica parecen desempeñar un papel patogénico fundamental en muchas enfermedades neurodegenerativas, incluidas, además de la enfermedad por priones, la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y de Huntington. La cinética de formación de fibras amiloides in vitro sugiere un mecanismo para la propagación del prión. Por lo general, una solución pura de monómeros de un péptido amiloidogénico exhibirá una fase de latencia, a menudo de días de duración, antes de la conversión rápida de monómeros en fibrillas de amiloide. Si una pequeña «semilla» de fibrilla se introduce en una solución de péptidos monoméricos, la fase de latencia se elimina, y los monómeros polimerizan con rapidez. Este «polimerización por semilla» es un modelo mecanicista bastante difundido para la propagación de priones, aunque existen otros modelos[60,61]. La proteína amiloide del tipo definido por la histopatología (placas amiloides) se ve en algunas formas de enfermedad priónica humana y animal, y las fibrillas de amiloide pueden estar presentes en todas las formas de enfermedad priónica. Persiste la incertidumbre sobre si las fibrillas o un estado preamiloideo protofibrilar puede ser la fracción infecciosa real de las enfermedades priónicas[61–63].

Algunas moléculas distintas a PrP podrían formar una parte menor pero significativa del prión infeccioso[64,65]. La PrP^{C} inmunopurificada de cerebros de hámsters se indujo para formar priones infecciosos a través de un proceso in vitro de sonicación e incubación denominado *amplificación cíclica de plegamiento erróneo de proteínas* (PMCA), pero este proceso requiere la presencia de ácidos nucleicos monocatenarios: ARN poliadenosina o ADN politimidina. Las muestras altamente purificadas también se contaminaron con pequeñas cantidades de lípidos. Hay que destacar que este proceso fue capaz de generar de manera espontánea priones infecciosos: una mezcla altamente purificada de PrP^{C} derivada del cerebro de hámster y ARN poliadenosina sometida a sonicación intermitente e incubación a 37 °C produjo PrP que, al igual que la PrP^{Sc} derivada del cerebro era resistente a proteasa,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

insoluble, y transmitía EEO a los hámsters. Esto indica que el prión infeccioso podría estar compuesto tan sólo por PrP y polianiones lineales inespecíficos, como el ARN. Hay que señalar que la proporción entre la infectividad priónica y la PrP resistente a proteasas en estos estudios fue menor que con PrP^{Sc} procedente de animales infectados por EEO. Una posible explicación para esta discrepancia es que las partículas priónicas más infecciosas producidas in vivo pueden tener una composición más compleja. Un polipéptido PrP totalmente sintético, plegado en una conformación amiloide in vitro, ha producido enfermedad priónica en los ratones transgénicos que sobreexpresan el gen PrP[66]. Este experimento apoya firmemente la «hipótesis del prión» y muchos autores lo han tomado como su prueba final. Sin embargo, estos «priones sintéticos» no transmitían la enfermedad a ratones salvajes, y los tiempos de incubación en los ratones transgénicos eran largos, lo que indica que los priones sintéticos eran ineficaces.

Una fuente de datos inicial que implica a la PrP en la patogenia de la enfermedad priónica fue el descubrimiento de que mutaciones en la región codificante de *PRNP* son responsables de los casos genéticos de enfermedad priónica en el ser humano[67]. Se han elaborado varias líneas de ratones transgénicos que expresan los transgenes mutantes humanos o sus homólogos de ratón. Algunas desarrollan enfermedades neurodegenerativas, pero no está claro hasta qué punto la enfermedad en estos ratones transgénicos simula la enfermedad priónica humana[68]. Los ratones transgénicos han mostrado ser muy útiles en la exploración de la «barrera entre especies» para la transmisión del prión. Por lo general, la enfermedad priónica se transmite de forma ineficaz a través de diferentes especies de mamíferos. Varios estudios en ratones transgénicos mostraron que esta barrera a la transmisión puede eliminarse por la introducción en el ratón huésped de un gen que dirige la expresión de PrP de la especie donante del prión[68,69]. Los ratones que expresan la secuencia de PrP humana han sustituido en gran medida a los primates no humanos como modelos de laboratorio de cepas de priones humanos[70]. La inoculación intracerebral de ratones transgénicos que expresan proteínas priónicas bovinas, ovinas, humanas, o de cérvidos se utiliza para analizar la presencia de priones de las especies apropiadas[68]. Como se discutirá más tarde, la barrera de especie depende no sólo de la secuencia de PrP del huésped y del donante, sino también de la cepa del prión.

Otras proteínas, aunque no forman parte de la partícula infecciosa, pueden intervenir en la conversión de PrP^{C} a PrP^{Sc}. En el estado de prión de la levadura [PSI+], que está mediado por agregados de la proteína Sup35, la proteína chaperona HSP104, así como las chaperonas de las familias HSP70 y HSP40, pueden catalizar o inhibir la formación de priones[71,72]. Tal vez ocurre un efecto similar en ratones que sobreexpresan HSP70 y manifiestan tiempos de incubación prolongados de EEO adaptada a ratones respecto a los ratones salvajes[73]. La propagación de los priones humanos en ratones que expresan la PrP humana se inhibe por la coexpresión de la PrP del ratón. Esto se ha tomado como evidencia de que un factor, denominado «proteína X», facilita la conversión de PrP^{C} a PrP^{Sc} en ratones y que este factor se une a la PrP^{C} de ratón con mayor avidez que a la PrP^{C} humana[74,75]. A pesar de estos datos indirectos, no se ha demostrado que ninguna otra proteína distinta a PrP participe en la propagación del prión de mamíferos.

El mecanismo por el cual la propagación de PrP^{Sc} causa la neurodegeneración sigue siendo desconocido. Aunque la expresión fenotípica de priones de levadura se debe en varios casos a la pérdida de la función normal de la proteína, esto no parece suceder con los priones de mamíferos. Por el contrario, la conversión de PrP^{C} a PrP^{Sc} causa una «ganancia de función» tóxica[76]. La naturaleza de esta función tóxica sigue siendo poco conocida. La toxicidad requiere la expresión de PrP[76], y esta PrP debe estar anclada por GPI, ya que en los ratones transgénicos que expresan sólo una forma secretada de PrP sin anclaje de GPI no se produce neurodegeneración. Estos ratones sí producen priones infecciosos cuando son inoculados con priones, con la conversión de PrP^{C} extracelular sin anclaje a PrP^{Sc} [77]. Al igual que sucede con otras enfermedades neurodegenerativas asociadas a agregados proteicos, la disfunción del sistema ubicuitina-proteosoma se ha señalado como causa de la neurodegeneración en la enfermedad priónica[78].

Sólo una pequeña proporción de todos los casos de enfermedad priónica humana se transmite por contagio, pero esta es la principal causa de enfermedades priónicas en animales. El sistema reticuloendotelial desempeña un papel destacado en la propagación inicial de los priones fuera del SNC y en la infección del SNC. Después de la exposición oral a la EEO, los títulos de priones aumentan al principio en el tejido linfoide asociado al intestino. Los ratones con deficiencia del número de placas de Peyer funcionales muestran una mayor resistencia a la exposición oral a la EEO[79]. Del mismo modo, varios estudios han documentado que las células dendríticas foliculares son necesarias para que los ratones inoculados por vía intraperitoneal con EEO propaguen los priones en el cerebro y desarrollen EEO[80]. La infección por priones se conduce al cerebro desde el tejido linfoide por transporte axoplásmico en neuronas del sistema nervioso simpático[81-85]. Los ratones simpatectomizados tienen una menor vulnerabilidad a las enfermedades priónicas y los ratones con hiperinervación del tejido linfoide muestran mayor susceptibilidad[86]. En algunos modelos de infección por EEO, el nervio vago también tiene un papel destacado para extender la infección al sistema nervioso central. La cepa «drowsy» de EEO del hámster se disemina al cerebro sin infectar el tejido linforreticular después de la inoculación en la lengua, al parecer por la difusión a través de las neuronas motoras del nervio hipogloso y las neuronas sensitivas gustativas del núcleo del tracto solitario[87].

Debido a que las células dendríticas foliculares y tal vez otros componentes del sistema linforreticular pueden propagar con eficacia los priones en gran cantidad, los estados inflamatorios pueden motivar la acumulación de PrP^{Sc} en tejidos en los que los priones no se encuentran normalmente[88]. Por ejemplo, la nefritis coincidente con la infección por priones provoca la excreción de priones infecciosos en la orina[89], y se descrito que los análisis muy sensibles detectan priones en la orina en etapas tardías de infecciones por EEO[90].

Una de las características más enigmáticas de las enfermedades priónicas es la existencia de las denominadas «cepas» de priones[91]. Se trata de cepas distinguibles por características clínicas, anatomopatológicas y bioquímicas, incluso en los huéspedes genéticamente idénticos (tabla 178-2). Debido a que el prión se compone sólo de PrP derivada del huésped y tal vez de otros componentes del huésped, el

TABLA 178-2 Comparación de dos cepas de prión de hámster*

Propiedad	Estirpe	
	Hyper	*Drowsy*
Tiempo de incubación[308]	65 días	165 días
Signos clínicos[308]	Hiperexcitabilidad y ataxia	Letargo
Tamaño del fragmento resistente a proteasa (banda no glucosilada)[309]	21 kDa	20 kDa
Sensibilidad del fragmento carboxilo terminal resistente a la exposición prolongada a proteasa[309]	Presente a las 24 h de digestión	Hidrolizado a las 12h
Resistencia a la desnaturalización (concentración de guanidina HCl que desnaturaliza el 50% de PrP^{Sc})[310]	1,5 M	1,1 M
Distribución de PrP^{Sc} en el cerebro de los hámsters con afectación clínica[311]	Mayoritariamente en el núcleo geniculado medial y núcleos cerebelosos profundos	Mayoritariamente en regiones del hipocampo, capa granular cerebelosa y corteza occipital
Distribución de PrP^{Sc} fuera del SNC[93]	En el bazo y otros órganos linforreticulares	No encontrado en el sistema linforreticular
Barrera entre especies[308]	No patógeno en el visón	Patógeno en el visón

*Tal vez las dos cepas más estudiadas de priones son «hyper» y «drowsy», adaptadas a los hámsters a partir de encefalopatía transmisible del visón, una enfermedad priónica del visón. Las dos cepas suelen propagarse en hámsters dorados de Siria. Algunas propiedades características se comparan en la tabla. El número de posibles cepas que pueden existir en un único trasfondo genético no se conoce, pero la evidencia indica que son más de dos[310].

SNC, sistema nervioso central.

medio por el cual se mantienen las propiedades de las distintas cepas es desconcertante. Tras la inoculación intracerebral, una cepa concreta de priones hará de forma fiable que todos los animales inoculados enfermen dentro de un rango muy estrecho de tiempos de incubación, normalmente variando sólo un pequeño porcentaje entre animales individuales. En contraste, los ratones inoculados con cepas distintas pueden mostrar tiempos de incubación muy diferentes[92]. Por ejemplo, en ciertas líneas consanguíneas de ratones, la inoculación de la cepa 139A de EEO da lugar a tiempos de incubación de unos 200 días, mientras que la misma línea de ratones inoculados con la cepa 87A tiene un tiempo de incubación de casi 600 días. Las características clínicas de la enfermedad pueden ser diferentes según las cepas: las cepas «hyper» y «drowsy» (palabra inglesa que significa somnolencia), (derivadas de la encefalopatía espongiforme transmisible del visón pero propagada en hámsters), que han sido muy estudiadas, se llaman así por el comportamiento de los hámsters al iniciarse la infección. El hecho que la acumulación de PrP^{Sc} y la neurodegeneración sean mayores en regiones diferentes del cerebro para las distintas cepas justifica supuestamente la diferencia en cuanto a los signos clínicos. La distinta distribución regional y de tipos de células entre las cepas puede ser muy marcada: al igual que muchas cepas de priones, «hyper» se acumula en el bazo de los animales infectados. En contraste, la cepa «drowsy» no se propaga ni se acumula en tejidos linfoides en absoluto[93]. Las cepas pueden diferir en muchos aspectos (v. tabla 178-2). La propensión que los priones de una especie de mamífero tienen para infectar a otra especie («la barrera de especie») reviste un interés especial desde el punto de vista de la salud pública y varía dependiendo de la cepa implicada[91]. El papel de las diferencias entre las cepas respecto a la transmisión de la enfermedad se describe después en relación con la EEB y la de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (ECJv).

La base bioquímica de la variedad de cepas priónicas no se comprende bien, pero parece reflejar diferencias conformacionales entre las PrP^{Sc} asociadas con las distintas estirpes (fig. 178-2). El tamaño del fragmento carboxilo terminal resistente a la proteasa puede variar ligeramente entre las cepas. Otros estudios muestran que las cepas

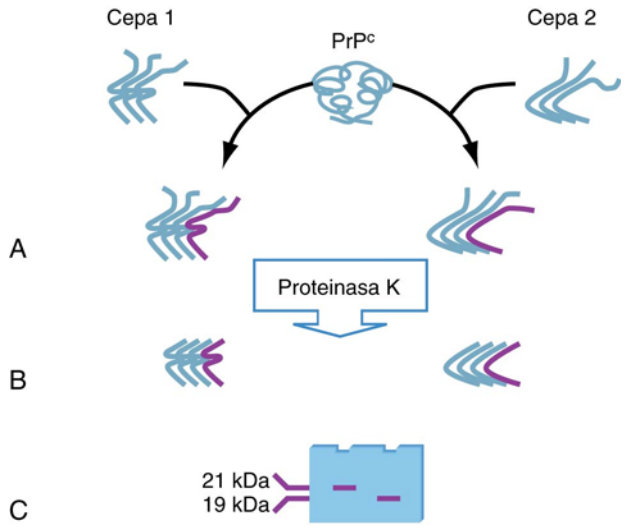


Figura 178-2 Representación esquemática de la propagación de cepas priónicas y análisis de cepas. A, Las cepas difieren en la conformación de los agregados patógenos. PrP^{C} puede reclutarse en los agregados de Prp^{Sc} de diferentes cepas y así adoptar la conformación de dicha cepa. El número de cepas que puede haber se desconoce. **B,** En una técnica de análisis de cepas, se utiliza un tratamiento con proteasa para hidrolizar la región amino terminal de PrP^{C}. La longitud del fragmento hidrolizado varía ligeramente entre cepas. **C,** Cuando los fragmentos tratados con proteasa se desagregan y se separan en gel de poliacrilamida, el fragmento resistente a proteasa de la cepa 1 es ligeramente mayor que el de la cepa 2. La figura presenta sólo la forma no glucosilada de la proteína. Por lo general, existen formas no glucosiladas, así como mono- y diglucosiladas.

difieren en su susceptibilidad a la desnaturalización con sales caotrópicas. La resistencia relativa del fragmento carboxilo terminal a la hidrólisis completa también varía entre las cepas. En conjunto, estas observaciones indican que unas diferencias conformacionales sutiles entre las PrP^{Sc} asociadas a las distintas determinan de alguna manera las diferencias clínicas y anatomopatológicas.

PRIONES DE LEVADURA

Wickner fue el primer autor en proponer que ciertos rasgos epigenéticos de la levadura podrían ser manifestaciones de un proceso análogo al que ocurre en enfermedades priónicas de mamíferos[94]. Hasta la fecha, se han identificado por lo menos tres priones de levadura ([PSI+], [URE3] y [PIN+]) y un prión del hongo filamentoso *Podospora anserina* ([Het-s]). Estos rasgos se transmiten por intercambio citoplásmico, pero no están vinculados al genoma mitocondrial[95-97]. Cada rasgo se relaciona con una proteína concreta, codificada por el genoma nuclear, que se encuentra en estado agregado cuando se expresa el rasgo del prión[98]. A diferencia del prión PrP de los mamíferos, el fenotipo de al menos algunos priones de levadura es equivalente a una mutación inactivante de la proteína relacionada. El prión [Het-s] es especialmente interesante, ya que parece transmitir a su huésped una propiedad útil, la incompatibilidad de apareamiento. Los priones de levadura se estudian en profundidad como modelos de priones de mamíferos y en los procesos de plegamiento y agregación de proteínas en general. Los priones de levadura no intervienen en el inicio o la transmisión de enfermedades priónicas en mamíferos.

Enfermedades priónicas del ser humano

Tradicionalmente, las enfermedades priónicas humanas se han clasificado por una combinación de epidemiología, clínica, histopatología y antecedentes familiares. Esto ha llevado a una proliferación de los síndromes propios que comparten fundamentalmente una fisiopatología similar. Una clasificación más útil y coherente considera las diversas manifestaciones de la enfermedad priónica humana en términos de origen: esporádica, genética, o transmitida por contagio. En general, el término *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* se refiere a la enfermedad priónica humana y engloba las formas esporádicas, genéticas, y adquiridas por contagio a las que no se les ha dado otro nombre. La diversidad considerable de las enfermedades priónicas que no se tuvo en cuenta en la clasificación anterior puede representar la manifestación de diferentes cepas de priones. Sin embargo, la tipificación de estirpes de priones humanos es una tecnología emergente, y la base de las diferencias entre cepas de priones se conoce sólo en parte. No está claro si las diversas manifestaciones de la enfermedad priónica humana pueden atribuirse a las diferencias de propiedades de las cepas de los priones iniciales o al resultado de otros factores aún no identificados. La diversidad genética humana y la variedad de circunstancias en las que se desarrolla o se adquiere la enfermedad priónica humana son mayores que en los modelos de laboratorio de enfermedades priónicas, y es probable que estos factores contribuyan a la variación en la presentación clínica y patológica.

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB ESPORÁDICA

A principios de la década de 1920, los neurólogos alemanes Creutzfeldt y Jakob describieron por separado una serie desconcertante de casos de enfermedad neurodegenerativa[99,100]. El neuropatólogo Spielmeyer fue el primero en utilizar el epónimo enfermedad de *Creutzfeldt-Jakob,* una denominación ya consolidada por el uso histórico, aunque la revisión moderna del material patológico disponible de los casos originales de Creutzfeldt y Jakob sugiere que muchos eran ejemplos de otras enfermedades, y sólo unos pocos de los casos originales probablemente serían diagnosticados hoy como ECJ. La ECJ es una enfermedad rara, con una prevalencia e incidencia anuales de alrededor de 1 caso por millón de personas en todo el mundo. En varios países, la tasa notificada de la ECJ se ha incrementado desde mediados de la década de 1990. Es muy probable que esto se deba a una mejor vigilancia en respuesta al brote de EEB y ECJv[101-105]. En Estados Unidos, los estudios han encontrado una tasa mucho menor de la ECJ entre los afroamericanos y otras personas de raza no blanca que entre las de raza

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

blanca[106,107]. No se sabe si esto se debe a una menor detección en estos grupos o a una incidencia realmente menor. La ECJ esporádica (ECJe) comprende alrededor del 85-94% de las enfermedades priónicas humanas[108,109] y, en la mayor parte de las poblaciones, casi todo el resto de casos son genéticos.

La ECJe sirve como prototipo de todas las enfermedades priónicas humanas. La ECJe no muestra predilección en función del sexo. El promedio de edad de aparición es de 57-66 años, aunque se han descrito casos de pacientes de tan sólo 17 años y de mayores de 80 años con ECJ clásica[109]. En varios estudios se observó un pico de incidencia cercano a 6 por millón en la octava década y después una disminución clara de incidencia en mayores de 80 años[108,109]. Esto no es común para las enfermedades neurodegenerativas, en las cuales la incidencia tiende a aumentar de forma constante con la edad.

La característica clínica más distintiva de la ECJe es su ritmo de avance, que suele describirse como «rápido» o «subagudo». En el contexto de las enfermedades neurodegenerativas, estos términos se refieren a la disminución perceptible de las funciones cognitivas y motoras que son evidentes en un plazo de unas semanas. Por el contrario, en trastornos neurodegenerativos más comunes como el Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, la pérdida sólo suele ser evidente al cabo de períodos que oscilan de meses a años. Algunos observadores han señalado que el ritmo de deterioro en ECJ se acelera hasta las últimas etapas de mutismo acinético, cuando la disfunción neurológica es tan grave que es difícil de apreciar un declive mayor. Una segunda característica distintiva de la ECJ es la participación destacada de múltiples sistemas cerebrales, en los que los signos motores tales como ataxia, bradicinesia, o espasticidad se combinan con déficits de memoria y de otras funciones cognitivas. La gran variabilidad de las manifestaciones clínicas de la ECJ ha motivado que se intenten describir diversos subtipos clínicos, como aquellos con características de predominio visual[110], cerebeloso[111], tálamico[112] y estriatal[113,114]. La existencia de estos síndromes indica que la ECJ puede afectar a regiones concretas del cerebro de forma desproporcionada. En algunos casos, como ocurre con el insomnio mortal esporádico (explicado más adelante), el predominio regional específico de la patología puede reflejar la cepa priónica en cuestión.

En muchos pacientes con ECJe, hay una fase prodrómica de trastorno psiquiátrico antes de la aparición de los síntomas neurológicos. De 126 casos de ECJ, esporádicos en su mayoría, el 26% de los pacientes tenían signos psiquiátricos en la fase prodrómica o inicial[115]. Los más comunes fueron trastornos del sueño, depresión y ansiedad. En alrededor de un tercio de los pacientes, los síntomas predominantes iniciales visuales o cerebelosos pueden ocultar una demencia. El deterioro mental suele ser rápidamente progresivo y la duración media de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta el fallecimiento es de 7-9 meses. Se han descrito casos poco habituales de mayor duración[116]. Además de un deterioro mental profundo y rápidamente progresivo, otra característica muy común son las mioclonías. Sin embargo, las mioclonías en pacientes con demencia no son patognomónicas de la ECJ. En ocasiones, pueden aparecer en la enfermedad de Alzheimer y son habituales en la demencia con cuerpos de Lewy. En alrededor de dos tercios de los pacientes, al final se desarrollan síntomas y signos extrapiramidales, como hipocinesia y rigidez, así como signos y síntomas cerebelosos, como nistagmo, temblor y ataxia. Alrededor del 40-80% de los pacientes presentan signos de disfunción del tracto corticoespinal, con hiperreflexia, espasticidad y respuestas plantares extensoras. En el 50% de los pacientes con ECJ se producen alteraciones visuales intensas, que pueden consistir en escotomas del campo visual, ceguera cortical y agnosia visual.

Ciertos trastornos neurológicos ocurren de forma excepcional como rasgos prominentes en la ECJ y su presencia debe incitar a los médicos a considerar otras posibilidades diagnósticas. Aunque las crisis comiciales ocurren en 10-20% de los casos, pocas veces son una característica dominante y suelen ser susceptibles de tratamiento. La participación de los nervios craneales nunca es marcada, aunque se han descrito casos aislados de afectación de las pupilas, los movimientos extraoculares y los sistemas del trigémino, auditivo y vestibular[117].

Algunos pacientes tienen síntomas sensitivos vagos, como prurito y dolor en las extremidades. No está claro si estas sensaciones son de origen central o periférico[118]. Se pueden observar signos de neuropatía periférica motora o sensitiva de forma ocasional en la ECJe, aunque estos signos casi siempre están eclipsados por las manifestaciones llamativas de la disfunción del SNC. En un estudio se observaron evidencias clínicas de neuropatía periférica en alrededor del 20% de los casos analizados y alteraciones electrofisiológicas en 14 de los 16 casos estudiados de ECJe[119] En ocasiones, los signos de la neuropatía sensitiva o motora pueden dominar la fase precoz de la enfermedad. En raras ocasiones, las fasciculaciones y la atrofia muscular (signos de daño del nervio motor o de la motoneurona) son tan marcados como para sugerir una esclerosis lateral amiotrófica[120,121]. Se han descrito también algunos casos de ECJ en los que las características clínicas indican una participación prominente del sistema nervioso autónomo. Estas características consisten en hipohidrosis, disfunción intestinal, respuestas pupilares anómalas a los fármacos autónomos, alteraciones de la variación diurna de la presión arterial y anomalías del electrocardiograma[117]. Estos hallazgos son una característica fundamental en el IFM.

ENFERMEDADES DE CREUTZFELDT-JACOB GENÉTICAS

Alrededor del 10% de los casos de enfermedad priónica humana se deben a alguna mutación no conservativa (es decir, cambio de secuencia de aminoácidos) de PRNP, aunque la proporción exacta varía entre los países[108]. Las mutaciones del gen *PRNP* se encuentran en todos los casos de familias con antecedentes de enfermedad priónica hereditaria, así como en alrededor del 5% de los casos en apariencia esporádicos. Las enfermedades priónicas familiares se transmiten con un patrón autosómico dominante, pero la penetración difiere entre mutaciones. No se ha identificado mutaciones ni polimorfismos en ningún otro gen como factor de riesgo para la enfermedad priónica humana.

Se sabe que al menos 30 mutaciones diferentes del gen *PRNP* se asocian con las enfermedades priónicas heredadas (v. fig. 178-1)[122,123]. Entre ellas hay al menos 28 mutaciones de aminoácido, dos mutaciones de parada prematura en los codones 160 y 145, y varias expansiones del número de una serie de cinco repeticiones de una secuencia degenerada de ocho aminoácidos en el extremo amino terminal de la proteína. No todos los pacientes con formas genéticas de enfermedad priónica presentan antecedentes familiares de demencia[124]. En un amplio estudio europeo sobre enfermedades priónicas, sólo se obtuvo una historia familiar de demencia similar a ECJ en la mitad de los casos genéticos[125]. La frecuencia de las diversas mutaciones de PRNP varía notablemente en diferentes regiones del mundo. La mutación más común es la sustitución de glutamato por lisina en el codón 200 (E200K)[123]. Esta mutación se ha encontrado en grupos geográficos de ECJ familiar en Eslovaquia y Chile, y entre los judíos sefarditas en Grecia, Libia, Túnez e Israel. Antes de que se descubriera que la mutación es frecuente en judíos libios, la alta tasa de ECJ en este grupo fue atribuida erróneamente al consumo de cerebros y ojos de ovejas[126]. Esta forma de ECJ familiar se suele manifestar con signos y síntomas indistinguibles de la presentación común de ECJe. El promedio de edad al inicio es de 58 años. La mutación tiene una penetrancia elevada, pero incompleta, por lo que alrededor del 80% de los portadores desarrollará ECJ en la octava década de vida[127]. Debido a que la mutación se encuentra en poblaciones endogámicas, los portadores homocigóticos para la mutación son infrecuentes. Como dato sorprendente, estas personas parecen desarrollar la enfermedad sólo poco antes que los heterocigotos (50 frente a 59 años)[128].

Las mutaciones específicas del gen PrP tienden a asociarse a fenotipos patológicos clínicos y anatomopatológicos especiales[125]. Sin embargo se observa una variabilidad significativa tanto dentro como entre las familias que tienen mutaciones idénticas. La enfermedad asociada con la mayoría de las mutaciones es esencialmente indistinguible de la ECJ esporádica. Sin embargo, algunas mutaciones que se asocian a síndromes específicos se describen a continuación.

Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

En algunas familias con enfermedad priónica hereditaria, la mayoría de los pacientes desarrollan ataxia temprana intensa y signos de degeneración del tracto corticoespinal. La progresión es relativamente lenta y la demencia se produce a finales de la enfermedad. Este cuadro se asocia a menudo con la acumulación en el SNC de PrP en grandes

placas amiloides, compuestas de $PrP^{129,130}$. Este cuadro clinicopatológico se denomina GSS. El síndrome se relaciona con varias mutaciones diferentes del gen *PRNP*. La más común es una mutación de aminoácido que sustituye una prolina por leucina en el codón 102 (P102L). Otras mutaciones asociadas son P105L, A117V, Q187H, F198S, D202N, Q212P, Q217R, Y145STOP y una inserción de ocho o nueve repeticiones de octapéptidos[131]. La duración de la enfermedad varía de 3 meses a 13 años, con una media de 5-6 años[131-133]. Se producen casos esporádicos de enfermedad priónica humana con formación de placa similar a GSS en ausencia de mutaciones del gen *PRNP*. Del mismo modo, un subgrupo de pacientes con ECJ asociada a injertos de duramadre en Japón presentaba un aspecto clinicopatológico similar al GSS[134].

Los hallazgos neuropatológicos de GSS son típicos de las enfermedades priónicas, excepto que los pacientes tienen placas amiloides generalizadas. En el cerebelo, donde la concentración suele ser la más densa, las placas se encuentran en la capa molecular, a menudo son multicéntricas y se asocian a una reacción microglial. La morfología multicéntrica de las placas del GSS las distingue de las que se ven en el kuru, que suelen ser unicéntricas[135]. El grado de cambio espongiforme es variable y oscila desde intenso y grave a completamente ausente. Se han descrito familias atípicas en las que las placas de amiloide priónicas son prominentes en todo el telencéfalo y no se limitan al cerebelo y en las que los ovillos neurofibrilares son muy marcados[136]. Algunos casos de este tipo pueden haberse diagnosticado por error previamente como enfermedad de Alzheimer familiar. La disponibilidad de inmunotinción permite en la actualidad que las placas de amiloide asociadas con las enfermedades priónicas puedan distinguirse claramente de las placas seniles características de la enfermedad de Alzheimer.

Insomnio familiar mortal

El insomnio familiar mortal (IFM) se describió por primera vez como una enfermedad humana en 1986[137], aunque hay un solapamiento clínico y anatomopatológico entre el IFM y los casos descritos anteriormente como «demencia talámica»[138]. A principios de la década de 1990, la detección inmunohistoquímica de PrP anómala y el consiguiente reconocimiento de una mutación D178N en PRNP señaló el IFM como una enfermedad priónica con características inusuales[139]. La mutación D178N puede ocurrir en dos formas alélicas diferentes de PRNP, con la codificación de metionina o valina por el codón polimórfico 129. Los alelos D178N/129M se asocian con IFM, mientras que un síndrome que se parece más a la ECJe se produce en pacientes portadores del alelo D178N/129V. Aunque las primeras publicaciones de IFM eran todas de familias italianas, en la actualidad se ha descrito un total de alrededor de 27 familias con IFM en Reino Unido, Europa, Estados Unidos, Finlandia, Australia, China y Japón[140].

En la forma típica de la IFM, los pacientes desarrollan insomnio como síntoma prominente y temprano, asociado a signos de hiperactividad neurovegetativa (hiperhidrosis, lagrimeo, salivación, hipertermia nocturna leve, taquicardia e hipertensión). Más tarde aparecen alteraciones motoras que pueden consistir en ataxia, mioclonías, espasticidad, hiperreflexia, y disartria[139-141]. Al principio de la enfermedad, no destaca un marcado deterioro de la memoria, aunque puede haber un cuadro de alucinosis similar a un delirio. El promedio de edad al inicio del IFM es de 50-56 años, algo menor que en la ECJe[125,142-144]. Se han descrito casos en pacientes de tan sólo 19 años y de hasta 83 años[125]. En series de pacientes con genotipo de IFM se ha encontrado una heterogeneidad clínica sustancial. La ataxia y los signos psiquiátricos como la depresión, la apatía, o la ansiedad son trastornos iniciales comunes, y el insomnio no siempre es advertido por el paciente, la familia o los médicos[142,143]. La polisomnografía es una prueba sensible para el IFM y es anómala en casi todos los casos, pero las investigaciones han demostrado que esto también sucede en la ECJe[145]. En ambas formas de enfermedades priónicas, hay marcadas reducciones o ausencia tanto de movimientos oculares rápidos (REM) como de sueño normal no-REM.

Se observan de forma constante cambios neuropatológicos, como pérdida neuronal y gliosis reactiva, en los núcleos ventral anterior y dorsomedial del tálamo, la oliva inferior y, de forma menos sorprendente, en la corteza cerebelosa y cerebral[139,141,146]. La inmunotinción del material cerebral para PrP^{Sc} es positiva, aunque la concentración de proteína es 5-10 veces menor a la observada en ECJe.

Una forma esporádica poco común de enfermedad priónica humana se presenta con características clínicas e histopatológicas idénticas a las del IFM (insomnio mortal esporádico 1 [IMe])[147] Por definición, ninguna mutación del gen *PRNP* está presente en casos de IMe, pero el fragmento de PrP^{Sc} resistente a la proteasa asociado al IMe es idéntico al observado en el IFM. Tanto el IFM como el IMe pueden transmitirse a ratones transgénicos que expresan la PrP humana de tipo salvaje. Las características clínicas e histopatológicas de la enfermedad en estos ratones, así como las propiedades bioquímicas de la PrP^{Sc} producida son idénticas, y son distintas a las de la ECJe[148]. Por lo tanto, los priones asociados al IMe y al IFM son una cepa distinta, diferente de la que causa la ECJe típica.

Enfermedad de larga duración

Con frecuencia, ciertas mutaciones de PRNP provocan una enfermedad de progresión excepcionalmente lenta. Entre ellas, hay que citar las grandes expansiones de la región de repetición del octapéptido y mutaciones de aminoácido T183A y H187R[149-151]. Algunas mutaciones pueden asociarse a trastornos psiquiátricos durante toda la vida y que preceden varias décadas a la aparición de la demencia progresiva[150].

Polimorfismos del gen PRNP

Los polimorfismos en el codón 129 del gen de PrP intervienen en la expresión y susceptibilidad a la ECJ. En la población europea, alrededor del 60-70% de los alelos tienen metionina en esta posición y el resto tienen valina. Los alelos están en equilibrio de Hardy-Weinberg, por lo que los genotipos en la población general son alrededor del 42% 129MM, el 46% MV y el 12% VV[152]. En contraste, el 95% de los pacientes que desarrollan ECJe presentan homocigosidad (MM o VV) en este locus[153,154]. Las distribuciones alélicas del codón 129 varían en los diferentes grupos étnicos, pero la tendencia a la sobrerrepresentación de homocigotos se mantiene en los casos de ECJ[155].

Los polimorfismos de PrP podrían influir en el riesgo de enfermedades neurodegenerativas distintas a la ECJ. Algunas investigaciones, aunque no todas, han encontrado una sobrerrepresentación del alelo 129M de PRNP en la enfermedad de Alzheimer, sobre todo en el inicio precoz de la enfermedad[156-158]. Otros investigadores descubrieron que el genotipo heterocigótico 129MV estaba sobrerrepresentado en los pacientes con afasia progresiva primaria[157]. En la actualidad, tales asociaciones no son convincentes.

ENFERMEDAD PRIÓNICA HUMANA TRANSMITIDA POR INFECCIÓN

En la mayoría de los países, menos del 1% de las enfermedades priónicas humanas se adquiere por contagio. Sin embargo, el estudio de una enfermedad priónica infecciosa en Nueva Guinea permitió identificar los priones como una causa de enfermedad neurodegenerativa en el ser humano y la transmisión de la enfermedad priónica por animales o interpersonal sigue siendo un tema de gran preocupación.

Kuru

El kuru fue la primera de las enfermedades priónicas humanas estudiada en detalle[5-7,159-162]. Era endémica del grupo tribal lingüístico Fore de las tierras altas del este de Papúa Nueva Guinea. Los estudios epidemiológicos sugieren que la enfermedad probablemente se contagiaba a través de la práctica de endocanibalismo ritual en los ritos funerarios[163]; nadie nacido tras el cese de esta práctica ha desarrollado kuru[163]. El período medio de incubación era de 10-13 años, y el 90% de los casos se producía en un plazo de 21-27 años tras la exposición. Es probable que el período de incubación se relacionase con la dosis de exposición y era más corto en mujeres que en varones y más corto en las mujeres de más edad que en las más jóvenes, lo que reflejaba la posibilidad de participar en las prácticas caníbales[164]. Siguen ocurriendo casos infrecuentes de kuru, probablemente como resultado de la exposición antes de que cesara el canibalismo ritual en 1960. Por tanto, en algunos casos, el período de incubación del kuru puede superar los 50 años[163].

El kuru, aunque ha desaparecido como entidad clínica, sigue siendo relevante desde el punto de vista conceptual, como el mayor brote de transmisión interpersonal de una enfermedad priónica y como ejemplo de enfermedad priónica transmitida por vía oral. Sus manifestaciones

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

clínicas y anatomopatológicas son diferentes a las de la mayoría de enfermedades priónicas humanas. El kuru suele comenzar de forma insidiosa con pródromos de cefalea y dolores en las extremidades que pueden durar varios meses[165]. Estos pródromos se siguen del desarrollo de una enfermedad neurológica inexorablemente progresiva que causa el fallecimiento en un plazo de 3-24 meses después del inicio, por lo general debido a neumonías intercurrentes y a malnutrición. La duración típica de la enfermedad es de 12 meses[165]. Las principales características clínicas son ataxia cerebelosa, temblor de acción y movimientos involuntarios (coreatetosis, sacudidas mioclónicas y fasciculaciones toscas). Las anomalías de los nervios craneales, debilidad motora y pérdida sensitiva se encuentran ausentes o se producen tan sólo en los estadios tardíos de la enfermedad. La demencia no suele apreciarse hasta etapas avanzadas de la enfermedad, 8 o más meses después de empezar la ataxia.

El estudio neuropatológico de cerebros con kuru muestra pérdida neuronal, astrogliosis y acumulación de PrP^{Sc}, que son características típicas de una enfermedad priónica[160,166-168]. La seña de identidad anatomopatológica del kuru es la presencia de placas reactivas para PrP^{Sc}, con predominio en el tejido cerebeloso. Estas placas suelen ser unicéntricas, localizadas en la capa granular del cerebelo y a menudo asociadas a células microgliales. Los análisis moleculares del gen *PRNP* y de las características de la PrP^{Sc} derivada de tejido cerebral procedente de pacientes con kuru son limitados. Los casos de kuru muestran una incidencia más alta de la esperada de homocigosidad metionina/metionina (M/M) en el codón polimórfico 129 del gen *PRNP* como se observa en la ECJe. Por el contrario, las mujeres mayores que pudieron estar expuestas a materiales cerebrales infectados en la era del canibalismo y que sobrevivieron sin desarrollar kuru muestran una frecuencia mayor de la esperada de heterocigosidad en el codón 129, lo que lleva a sugerir que esta heterocigosidad podría haber tenido un papel protector frente al contagio de las enfermedades priónicas en los Fore y en otras poblaciones ancestrales practicantes del canibalismo. Se ha sugerido, no sin controversia, que la amplia prevalencia geográfica de la heterocigosidad del codón 129 es una prueba indirecta de que el canibalismo habría podido tener una mayor extensión en las poblaciones humanas ancestrales de lo que se creía previamente, aunque la exposición ambiental a las enfermedades priónicas de otras fuentes (p. ej., carne de animales contaminada) también habría proporcionado un beneficio de supervivencia para mantener la heterocigosidad del codón 129[169].

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante

A partir de 1995, se notificaron casos de una nueva variante de la ECJ en Reino Unido[170-172]. Hasta febrero de 2009, se había notificado un total de 165 casos en Reino Unido a la Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit británica (v. http://www.cjd.ed.ac.uk/ para las cifras totales más recientes de casos). Entre ellos se encuentran tres casos sintomáticos «secundarios» transmitidos por transfusiones de sangre[173-175]. Otros 44 casos se han producido fuera del Reino Unido, con 23 de ellos en Francia y el resto en República de Irlanda, Italia, Países Bajos, Portugal, España, Japón, Arabia Saudita, Estados Unidos, y Canadá[176]. Los cuatro casos de Norteamérica parecen deberse a la exposición de los pacientes a los productos de carne de vacuno infectada en Reino Unido o Arabia Saudita[177]. La revisión retrospectiva de material de autopsia disponible sugiere que la ECJv surgió como una entidad patológica en 1995; no hay evidencia actual que sugiera la aparición de casos con anterioridad[178,179]. Es probable que millones de personas estuvieron expuestas a alimentos infectados por EEB[180]. Sin embargo, los temores de una gran epidemia de ECJv han sido infundados. El mayor número de casos anuales (28) se notificó en el año 2000. Hubo cinco casos en Gran Bretaña en 2007, y el modelo de la epidemia predice menos de cinco casos nuevos anualmente durante los próximos años[181]. En los últimos tiempos, se han producido más casos fuera que dentro de Reino Unido.

Las características epidemiológicas, clínicas y anatomopatológicas de los casos de ECJv las diferencian de la ECJe típica[182,183]. Los pacientes con ECJv han sido mucho más jóvenes que los pacientes con ECJe, con un promedio de edad al inicio de 26 años (rango, 12-74 años) en comparación con 65 años para la ECJe. El 90% de los pacientes con ECJv son menores de 40 años al inicio de su enfermedad. La razón de esta asombrosa dependencia de la edad no está clara, pero parece deberse a una mayor susceptibilidad de los jóvenes en lugar de una mayor exposición a comidas contaminadas por EEB[184]. La duración de la enfermedad en la ECJv es más larga (media de 14 meses) que en ECJe (media de 4,5 meses). Esta mayor duración puede ser un reflejo de la menor edad de los pacientes, porque los más jóvenes con ECJ esporádica tienen una duración de enfermedad similar[185,186].

Los pacientes con ECJv suelen presentar alteraciones sensitivas y manifestaciones psiquiátricas. Estos síntomas no son inusuales en la ECJe con inicio en los jóvenes, pero en la ECJv son más destacados, tal vez porque la demencia y los signos neurológicos más obvios sobrevienen más tarde que en la ECJe[185]. Entre los síntomas sensitivos se encuentran el dolor vago, sensación de frío, o parestesias localizadas en la cara y las extremidades o en una distribución hemisensitiva. La mayoría de los pacientes estudiados tienen una electromiografía normal o anomalías leves que no apuntan a un origen periférico de los trastornos sensitivos[118]. Se especula que pueden ser de origen talámico[187]. Las manifestaciones psiquiátricas suelen consistir en disforia, retraimiento, ansiedad, irritabilidad, insomnio y pérdida de interés por las actividades normales[188,189]. Estos síntomas a menudo llevan a establecer un diagnóstico inicial de enfermedad psiquiátrica. Los signos y síntomas neurológicos son poco comunes en los 4 meses posteriores al inicio. A medida que la enfermedad progresa, los signos neurológicos más frecuentes consisten en disartria y alteraciones de la marcha. En las etapas tardías de la enfermedad (>6 meses después del inicio), los signos neurológicos prominentes son la hiperreflexia, mioclonías, falta de coordinación, o signos cerebelosos de otro tipo[188].

Las trasfusiones sanguíneas han transmitido la ECJv al menos en cuatro ocasiones. Estos contagios se produjeron entre un grupo de 66 personas que fueron identificadas como receptores de componentes de sangre de donantes que luego desarrollaron ECJv. Sólo 33 de los receptores de transfusiones sobrevivieron más de 5 años después de la transfusión y el resto murió de otras enfermedades distintas a ECJ o demencia[174,190-192]. En los cuatro casos de infección por ECJv en los restantes 33 pacientes, los donantes habían desarrollado síntomas de ECJv de 16 meses a 3,5 años después de la donación, mientras que los receptores desarrollaron signos de la ECJv 6-8 años después de la transfusión. Un donante estaba vinculado a dos casos de ECJv en receptores que habían recibido hemoderivados de él. Todos los casos recibieron eritrocitos sin leucodepleción. La tasa de ECJv en los receptores de transfusiones de donantes que luego desarrollaron ECJv (4/66 o 6%) es más de 20.000 veces superior a la tasa de ECJv en la población británica, lo que implica de manera concluyente a la transfusión como la causa de la enfermedad. En un caso de transmisión, el paciente murió sin signos de ECJv, pero se encontró la PrP^{Sc} en el bazo y en un ganglio linfático cervical. Resulta sorprendente que en una autopsia de un caso sintomático, se encontró PrP^{Sc} en las amígdalas, lo que sugiere que la acumulación amigdalina de PrP^{Sc} que se encuentra en la mayoría de casos de ECJv no se debe a la exposición alimentaria, sino que más bien es un tropismo inherente a la cepa priónica ECJv[173].

Las características neuropatológicas de la ECJv son muy diferentes a las de la ECJe[171]. Las diferencias más características entre la neuropatología de la ECJv y de la ECJe parecen ser la participación destacada del cerebelo en casi todos los casos de ECJv en comparación con sólo un subconjunto de casos con ECJe (variante Brownell-Oppenheimer y casos de GSS). Los casos de ECJv también muestran cambios espongiformes típicos, pérdida neuronal y astrogliosis en la corteza, ganglios basales y tálamo, pero estos no distinguen la ECJv de la ECJe. Los casos de ECJv tienen placas amiloides prominentes distribuidas por todo el cerebro y el cerebelo y, en menor medida, por los ganglios basales y el tálamo. Estas placas tienen un centro denso eosinófilo y una periferia pálida, y están rodeadas de vacuolas en el neuropilo, dispuesto sobre la placa como pétalos de una flor (de ahí el nombre de «placas floridas»). Las placas muestran una tinción muy positiva para PrP^{Sc}. Esta morfología de flor es común en las placas de ECJv, pero pocas veces se observa en otros tipos de enfermedad priónica humana formadores de placas, tales como GSS, kuru, y algunos casos esporádicos de ECJ[193]. Los pacientes con ECJv también tienen un patrón homogéneo de movilidad electroforética de la proteína PrP^{Sc}

(isoforma de tipo 4) que es diferente del patrón encontrado en la ECJe y similar al de la PrP^{Sc} de la EEB[194-196].

Es interesante comparar la anatomía patológica de la ECJv con la del kuru, que es la única otra enfermedad priónica humana de la que se sabe que está causada por la exposición oral al agente infeccioso. En ambas enfermedades, las placas son prominentes, mientras que en la ECJe las placas son infrecuentes, aunque la morfología de la placa es distinta en las dos afecciones[166]. Se ha sugerido que la formación de las placas en el cerebro puede deberse a la exposición periférica a los priones. De hecho, las placas parecen ser más frecuentes en los casos asociados a la hormona de crecimiento[197], pero a diferencia de kuru o la ECJv, no siempre están presentes[198,199]. A diferencia de la ECJv, que sólo ha aparecido en personas homocigotas para la metionina en el codón 129 de PRNP, el kuru se encuentra en los tres genotipos del codón 129 (MM, MV y VV). En la tipificación molecular de la PrP^{Sc} de tres casos de kuru se encontraron formas tanto Collinge tipo 2MM como tipo 3MV (que corresponden a los tipos Parchi 1MM y 2MV) (ambas formas se observan en casos de ECJe) pero ninguna de tipo 4 asociada a ECJv[200]. (Los tipos moleculares se describen más adelante; v. fig. 178-2). Cuando el kuru se transmite al ratón, causa una enfermedad similar a la ECJ típica[200]. Como dato sorprendente, en una única autopsia cuidadosa de una víctima de kuru no se encontró evidencia de PrP^{Sc} en tejido linforreticular[167]. Esto difiere de la ECJv y refuerza que la afectación linforreticular con priones de ECJv no se debe a la vía de inoculación.

Un conjunto convincente de evidencias indica que la ECJv se debe a la transmisión de la EEB de bovinos a personas[195,201-204]. Desde un punto de vista epidemiológico, los casos de ECJv siguieron a una epidemia masiva de EEB en Reino Unido, con un período de latencia que es compatible con el período de incubación conocido de los priones. Durante la epidemia de EEB, los primeros casos reconocidos a posteriori se remontan a abril de 1985, estimándose que varios cientos de miles bovinos infectados con EEB podrían haber entrado en la cadena alimentaria humana[205-207]. El número de ganado infectado con EEB alcanzó su punto máximo durante 1992 y 1993, tras lo que descendió de forma constante. Esta reducción se ha atribuido a las prohibiciones sobre el uso de proteínas de rumiantes para la alimentación de rumiantes (julio de 1988) y sobre el uso de cerebro, médula espinal, y otros despojos bovinos especificados para alimentación de animales no rumiantes y aves de corral (septiembre de 1990). Otra disposición prohibió el uso de determinados tejidos de bovinos para el consumo humano (noviembre de 1989). Se ha sugerido que la epidemia de EEB fue provocada por los cambios en el proceso de obtención de piensos, en especial el abandono de la utilización de disolventes orgánicos[208].

Se han obtenido datos adicionales de una relación EEB-ECJv a partir de las similitudes neropatológicas («firma») entre ambas enfermedades. Los ratones transgénicos que expresan PrP bovina desarrollan una enfermedad neurológica y cambios neuropatológicos indistinguibles después de un período de incubación similar cuando se les inyecta material cerebral de ganado con EEB o de seres humanos con ECJv, lo que difiere del patrón y tiempo de incubación observados después de la inoculación con EEO[204]. Además, las isoformas de proteína PrP^{Sc} aisladas en cerebros de los ratones inoculados con EEB o con ECJv muestran un tamaño de los fragmentos y un patrón de glucosilación idénticos, lo que difiere de lo observado tras la inoculación con EEO[203]. Además, los macacos inoculados con priones de EEB desarrollan placas floridas con características histológicas indistinguibles de las observadas en la ECJv, mientras que los inoculados con priones de ECJe no desarrollan placas[202]. Por último, la susceptibilidad de los ratones que expresan PrP murina o de los ratones transgénicos que expresan PrP de humanos, a la ECJv se parece más a la susceptibilidad de estos mismos ratones a la EEB que a otras formas de enfermedad priónica humana[209]. De hecho, los ratones de la cepa RIII no transgénica, inoculados con homogenado cerebral procedente de pacientes con ECJe no muestran una reducción de la supervivencia en comparación con los controles inoculados son suero salino (aunque en una fase avanzada de la vida sí comienzan a acumular PrP^{Sc}), mientras que los ratones inoculados con ECJv enferman de un modo uniforme unos 350 días tras la inoculación, al igual que los ratones inoculados con EEB[204]. Por tanto, el prión de la ECJv derivado del ser humano puede atravesar con facilidad la barrera de especie hacia los ratones, mientras que los priones de la ECJe del ser humano no son tan eficaces. Esta observación y otras similares demuestran que las barreras de especies no sólo dependen de diferencias de secuencia en la PrP entre las especies, sino también de la cepa priónica concreta en cuestión.

Ninguno de los pacientes con ECJv analizados hasta la fecha ha tenido mutaciones en el gen *PRNP*, pero todos han mostrado ser homocigotos para metionina en el codón polimórfico 129 (129M)[172,194]. Un paciente joven de Gran Bretaña con el genotipo 129VV desarrolló ECJ con características clínicas y anatomopatológicas no típicas de ECJ esporádica o ECJ variante. La PrP^{Sc} resistente a proteasa de este paciente mostró un tamaño y un patrón de glucoforma idénticos a los encontrados en la ECJv[210]. Si este fue un caso esporádico o, al igual que la ECJv, fue causado por la exposición a priones de la EEB es una incógnita.

Se debe considerar el diagnóstico de ECJv cuando los pacientes con antecedentes de haber vivido en un área endémica de EEB, como Reino Unido, desarrollan una enfermedad neurodegenerativa progresiva. En la tabla 178-3 se enumeran los criterios de la Organización Mundial de la Salud para la ECJv. Estos criterios identificaron casos de ECJv con un 77% de sensibilidad y un 100% de especificidad[183].

ECJ iatrogénica

Los ejemplos de transmisión iatrogénica interpersonal son excepcionales, pero se han producido algunos casos después de trasplantes de

TABLA 178-3 Definición de caso para la ECJ esporádica y la ECJ variante

ECJ esporádica

Posible
- Demencia progresiva y
- EEG atípico o no conocido y
- Duración <2 años y
- Al menos dos de las características clínicas siguientes:
  - Mioclonías
  - Trastornos visuales o cerebelosos
  - Disfunción piramidal/extrapiramidal
  - Mutismo acinético

Probable (en ausencia de un diagnóstico alternativo realizado por un estudio de rutina)
- Demencia progresiva y
- Al menos dos de las siguientes cuatro características clínicas:
  - Mioclonías
  - Un EEG típico, con independencia de cuál sea la duración clínica de la enfermedad, y/o
  - Un análisis 14-3-3 positivo en LCR, y
  - Duración clínica hasta la muerte <2 años
- ECJ confirmada
- Confirmación neuropatológica y/o
- Confirmación de proteína priónica resistente a proteasa (inmunocitoquímica o Western blot) y/o
- Presencia de fibrillas asociadas a EEO

ECJ variante

I	A	Trastorno neuropsiquiátrico progresivo
	B	Duración de la enfermedad >6 meses
	C	El estudio de rutina no sugiere un diagnóstico alternativo
	D	No hay antecedentes de posible exposición iatrogénica
	E	No hay evidencia de una forma familiar de EET
II	A	Síntomas psiquiátricos precoces
	B	Síntomas sensitivos dolorosos persistentes
	C	Ataxia
	D	Mioclonía o corea o distonía
	E	Demencia
III	A	El EEG no muestra el aspecto típico de ECJ esporádica (o EEG no efectuado)
	B	RM cerebral que muestra hiperintensidad de señal bilateral en el pulvinar
IV	A	Biopsia de amígdalas positiva

Definitiva: I A *y* confirmación neuropatológica de ECJ
Probable: I *y* 4/5 de II *y* III A *y* III B *o* I *y* IV A
Posible: I y 4/5 de II y III A

EEG, electroencefalograma; EET, encefalopatía espongiforme transmisible; LCR, líquido cefalorraquídeo.

Fuente: Organización Mundial de la Salud. *WHO Manual for Surveillance of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies Including Variant Creutzfeldt-Jakob Disease.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2003.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

injertos durales[211-214], córnea[211] e hígado, uso de material de duramadre en los procedimientos de embolización radiográfica[215,216], empleo de instrumentos de neurocirugía o electrodos profundos para estereotaxia contaminados[21] y en los casos de ECJv, con transfusiones de sangre. Aunque las cifras están en constante evolución a medida que se identifican los nuevos casos, una revisión de 2006 identificó 198 casos de ECJ iatrogénica (ECJi) asociados con la administración de hormonas hipofisarias, 196 casos relacionados con trasplantes durales liofilizados de cadáver, 6 casos asociados a instrumentos de neurocirugía contaminados o a electrodos profundos intracorticales de electroencefalografía (EEG) implantados y 2 casos asociados a trasplante de córnea de cadáver[212]. La cuestión esencial de la esterilización del instrumental neuroquirúrgico después de las operaciones en los pacientes con posible ECJ se describe en el capítulo 301.

En el caso de los injertos de duramadre, la mayoría de los injertos implicados han sido de Lyodura, producido por un único fabricante alemán (Braun). Se han registrado más casos en Japón (132 hasta febrero de 2008) que en todos los demás países del mundo[212,213]. Sin embargo, ha habido casos en al menos 17 países adicionales, incluidos al menos siete en Canadá y Estados Unidos[213,217,218]. El período de incubación en estos casos ha variado de 16 meses a 25 años (mediana de alrededor de 12 años)[213]. En Japón, se han descrito dos formas clinicopatológicas específicas de ECJ asociada al injerto de duramadre. Alrededor del 75% de los casos tienen una presentación muy similar a la ECJe típica, con progresión rápida, mioclonías, ondas periódicas agudas en el EEG y una distribución cortical difusa de PrP^{Sc} [219]. Un 25% de los casos se presentan con un cuadro similar al GSS, con una progresión más lenta, ausencia de mioclonías, ausencia o aparición tardía de ondas agudas en el EEG y depósito de PrP en placas amiloides, algunas de ellas con un patrón «florido» como el que se observa en los casos de ECJv[134]. Ni el polimorfismo común MV129 ni un polimorfismo EK219, que es más habitual en la población japonesa, se correlacionan con las formas clínicopatológicas.

Se han descrito al menos 114 casos de ECJi en pacientes jóvenes que recibieron la hormona de crecimiento humana derivada de cadáveres para el tratamiento de trastornos endocrinos, incluido el panhipopituitarismo[211,212,220], con al menos 4 casos adicionales en mujeres que recibieron gonadotropina hipofisaria de cadáver para la infertilidad[211,212], prácticas que se han interrumpido. Por lo general, los pacientes con ECJ asociada a hormona de crecimiento humana recibieron inyecciones de hormona de crecimiento preparada a partir de una mezcla de 15.000 hipófisis, varias veces por semana durante varios años. El riesgo de desarrollar ECJ es diferente en los distintos países y no puede determinarse con precisión, ya que se siguen produciendo nuevos casos, a pesar de que han pasado varias décadas desde que se interrumpió el uso de la hormona de crecimiento humana derivada de hipófisis. En una cohorte de 6.107 personas que recibieron la hormona de crecimiento humana derivada de hipófisis entre 1963 y 1985 en Estados Unidos, en 2002, 26 habían desarrollado ECJ[221] En este grupo, la mediana del período de incubación fue de 21,5 años. Francia tiene una tasa excepcionalmente alta de ECJ entre los receptores de hormona de crecimiento, en parte porque los pacientes continuaron recibiendo el producto derivado de la hipófisis durante varios años después de que otros países interrumpieran la práctica[222]. Un paciente descrito recientemente recibió hormona de crecimiento humana en dosis baja en una ocasión con fines diagnósticos y desarrolló ECJi 38 años más tarde, lo que sugiere que puede haber incluso períodos más largos de incubación en casos con exposición a un inóculo bajo[198].

Entre 1974 y 2006, se han descrito en todo el mundo casos de ECJ en 10 receptores de trasplantes de córnea. Sin embargo, sólo en dos de esos casos se sabe que el donante tenía ECJ. Cuando se tiene en cuenta el gran número de trasplantes de córnea realizados anualmente, se estima que la ECJ esporádica puede producirse por coincidencia en un receptor del injerto corneal cada 1,5 años sólo en Estados Unidos[223]. Por tanto, es probable que la mayoría de los 10 casos descritos sean fortuitos.

Se han producido cinco casos de ECJi después de intervenciones con instrumentos neuroquirúrgicos contaminados, cuatro en Reino Unido[224] y uno en Francia[225]. El período de incubación después de la cirugía fue de 12-28 meses (mediana, 17 meses). En dos casos de Suiza[226], se vieron implicados electrodos profundos estereotáxicos implantados a nivel intracortical para monitorización EEG. El período de incubación fue de 16 y 20 meses en los dos pacientes afectados. Los casos documentados de transmisión por neurocirugía son excepcionales, a pesar del gran número de procedimientos neuroquirúrgicos realizados. Los resultados de los estudios epidemiológicos han sido contradictorios, pero algunos muestran un mayor riesgo de ECJ en los pacientes que han sufrido diversos procedimientos quirúrgicos[227-230]. Muchos de estos estudios pueden haber sido contaminados con sesgos de recuerdo y de otro tipo, pero en un estudio de casos y controles basado en registros nacionales de altas hospitalarias de Suecia y Dinamarca también se encontró un riesgo de alrededor del doble de ECJ en los que se habían sometido a cirugía mayor (también de diversos tipos). De acuerdo con los períodos conocidos de incubación de ECJ, el riesgo en este y otros estudios fue mayor en quienes se habían sometido a cirugía 10 o más años antes[227-229]. Un aumento del riesgo relativo de dos veces en una enfermedad rara, como la ECJ, se traduce en sólo un aumento pequeño del riesgo absoluto, y el aumento del riesgo observado después de cirugía, aunque es real, no implica necesariamente una etiología infecciosa.

Varios hospitales de Estados Unidos, Canadá y Reino Unido han notificado incidentes en los que ciertos instrumentos de neurocirugía fueron reutilizados de forma inadvertida en otros pacientes, después de haberse empleado antes para biopsias cerebrales diagnósticas en pacientes en quienes se observó con posterioridad que tenían ECJ. A pesar de estos accidentes médicos, no se conoce ningún paciente expuesto de este modo que haya desarrollado ECJi, aunque el tiempo transcurrido desde la cirugía en la mayoría de estos casos no es suficiente para descartar del todo la posibilidad de que pueda ocurrir en el futuro. La Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations ha emitido una comunicado en relación con este riesgo[231]. Los hospitales deben ser conscientes de esta posibilidad y establecer directrices para la manipulación, la cuarentena y el seguimiento de los instrumentos de neurocirugía en los pacientes sometidos a una biopsia cerebral por demencia u otras enfermedades neurodegenerativas desconocidas. En tales casos, si es posible, se pueden utilizar instrumentos desechables para reducir la necesidad de su cuarentena y seguimiento.

Como ya se ha indicado, se han producido cuatro casos de transmisión interpersonal de ECJv por transfusión de sangre. Por el contrario, muchos estudios epidemiológicos no han logrado encontrar un vínculo convincente entre las transfusiones de sangre y cualquier otra forma de enfermedad priónica humana[232], y un antecedente de transfusión no parece aumentar el riesgo de ECJ en los estudios epidemiológicos[227,228,230,232-234]. Las razones de esta notable divergencia se desconocen. Los estudios de transmisión en animales sugieren que la sangre entera, el suero o los leucocitos derivados de pacientes con ECJv, ganado con EEB, ciervos con CCC, o de animales inoculados de forma experimental con priones pueden transmitir la enfermedad priónica, por lo menos en algunos animales inoculados por vía intravenosa[232].

Se han producido casos aislados de ECJ en al menos 24 médicos y otros trabajadores sanitarios[235], incluidos 2 neurocirujanos, un patólogo, 9 enfermeras y 2 técnicos de histología. A pesar de la preocupación natural que estos datos producen entre algunos sanitarios, la incidencia de la ECJ en este grupo no parece exceder lo previsible sólo por azar. No se han documentado casos de transmisión clara de la enfermedad de pacientes al personal del hospital o de mortuorios. Del mismo modo, a pesar de que se ha descrito algún caso aislado de ECJ conyugal, no parece haber ningún aumento del riesgo para la pareja u otros miembros de la familia por exposición a ECJ. Como ya se ha señalado, la presencia de casos familiares de ECJ siempre parece deberse a factores genéticos y no al contagio interpersonal de la enfermedad.

Enfermedad priónica en rumiantes

Una evidencia muy numerosa implica a la transmisión de la EEB del ganado al ser humano como causa de la ECJv. La enfermedad priónica también es endémica o epidémica en otras especies de rumiantes consumidas por el ser humano, como caprinos (ovejas y cabras) y cérvidos (ciervos, alces y especies afines). El riesgo que representan los priones de estas especies para el ser humano parece ser bajo, pero se está estudiando. La intensa vigilancia de la enfermedad priónica en el

ganado vacuno y ovino ha descubierto lo que parecen ser formas de enfermedad priónica distintas a la EEB clásica y la EEO.

Dos formas infrecuentes de la enfermedad priónica bovina, denominadas BASE (o a veces EEB-L) y EEB-H se describieron por primera vez en 2004 y se han encontrado hasta la fecha en un total de 36 bovinos[236-238]. Estas formas presentan diferencias histopatológicas con la EEB clásica, y los fragmentos resistentes a la proteasa migran en la inmunotransferencia de Western de manera diferente a los de la EEB clásica. Los primeros datos de los estudios de transmisión en varias líneas de ratones transgénicos y no transgénicos también apoyan la noción de que estas formas corresponden a cepas diferentes de priones a las que producen de la EEB clásica[239]. No se sabe si la BASE y la EEB-H representan en el ganado una enfermedad priónica espontánea (es decir, esporádica), una divergencia de cepa respecto a la EEB clásica u otro fenómeno. En este sentido, solo se ha encontrado un único caso de EEB genética en el ganado[240]. El patrón de migración en la inmunotransferencia de Western de la PrP^{Sc} de este animal era del tipo EEB-H. La secuenciación del gen *PRNP* encontró una mutación E211K, homóloga a la mutación E200K, que es la causa más común de ECJ genética en el ser humano. La preocupación por estas cepas de priones de la EEB recientemente descubiertas es que pueden ser más patógenas para los seres humanos que la cepa clásica de EEB[236,241].

La EEO es endémica desde hace mucho en el ganado ovino, y la evidencia indica que la enfermedad o no se transmite al ser humano o se transmite con una tasa muy baja[242]. Al igual que con EEB, la vigilancia intensiva en los últimos años ha puesto de manifiesto cepas previamente desconocidas de EEO en ovejas domesticadas. La más característica de estas cepas es Nor98, con un núcleo no habitual de 12 kDa resistente a la proteasa y un perfil neuropatológico característico en el ganado ovino y en ratones transgénicos que expresan PrP ovino[243,244]. A diferencia de la EEO clásica, no está claro si Nor98 presenta transmisión horizontal dentro de los rebaños. No se han publicado estudios sobre su posible transmisibilidad a los primates.

La caquexia crónica del ciervo (CCC) es epidémica en algunas poblaciones de ciervos y alces de Norteamérica. El mayor número de animales infectados se encuentra en las regiones del norte de Colorado y del sur de Wyoming, pero la enfermedad se ha descubierto en los ciervos en libertad en muchos estados y provincias, como Utah, Wisconsin, Nueva York, Alberta y Saskatchewan[245]. La CCC destaca por la alta tasa de transmisión horizontal entre ciervos. En el norte de Colorado, hasta un 5% de todos los ciervos están infectados, y las tasas de infección en poblaciones cautivas han superado el 30%[246]. Es indudable que los cazadores y otras personas han consumido animales infectados, pero por fortuna parece que la caquexia crónica no es fácilmente transmisible al ser humano. En Colorado, no se ha producido ningún brote de formas no comunes de ECJ y la tasa de ECJ parece no ser mayor en el norte del estado (donde se caza y se consume la mayoría de los ciervos infectados) que en el sur[247]. Los ratones transgénicos que expresan PrP humana no desarrollan la enfermedad priónica cuando se inoculan con priones de CCC[248,249] y los estudios de conversión in vitro también sugieren una barrera de especie entre la estirpe común de CCC en ciervos y el ser humano[250]. Sin embargo, la dinámica de la transmisión interespecífica de enfermedades priónicas no se conoce por completo, por lo que los seres humanos deben evitar el consumo de cérvidos contaminados con CCC.

Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades priónicas

En la actualidad, el diagnóstico de certeza de enfermedad priónica humana requiere la detección de PrP^{Sc} en el SNC mediante biopsia o autopsia. Sin embargo, algunas pruebas de laboratorio menos invasivas pueden proporcionar pruebas que respalden dicho diagnóstico. Todas estas pruebas tienen una especificidad menor del 100%. La ECJ es infrecuente, por lo que las pruebas complementarias, si se aplican de forma indiscriminada, tendrán un escaso valor predictivo positivo, incluso aunque la especificidad y sensibilidad de estas pruebas sean altas. Varias enfermedades poco frecuentes, pero tratables, simulan las características clínicas de la ECJ, pero la ECJ es incurable y siempre mortal. Por lo tanto, el objetivo principal del proceso diagnóstico es la búsqueda de estas otras causas tratables de demencia subaguda.

Las pruebas analíticas de rutina y de diagnóstico pueden ser útiles para excluir otras posibilidades diagnósticas. La enfermedad priónica no es en sí misma un trastorno inflamatorio. La leucocitosis, la elevación de la velocidad de sedimentación o de la proteína C reactiva, así como otros signos de inflamación o autoinmunidad deben llevar al clínico a considerar otros diagnósticos. En los pacientes con ECJ, el líquido cefalorraquídeo (LCR) es acelular y tiene una concentración normal de glucosa y un contenido de proteínas normal o ligeramente elevado. La presencia de una pleocitosis significativa o la hipoglucorraquia debe motivar la búsqueda de otras posibilidades diagnósticas.

La presencia de niveles elevados de ciertas proteínas en el LCR puede ser útil para el diagnóstico de ECJ. La primera evidencia de esta posibilidad se obtuvo cuando se observaron alteraciones del perfil de proteínas en el LCR de pacientes con ECJ mediante electroforesis con enfoque isoeléctrico bidimensional[251,252]. Una de las proteínas anómalas del LCR es la proteína 14-3-3. Se han desarrollado pruebas específicas de inmunotransferencia de Western y de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) en LCR para la proteína 14-3-3[253,254]. Se dispone de pruebas para la proteína 14-3-3 en el LCR a través de laboratorios comerciales[255], pero la interpretación de sus resultados no está estandarizada, por lo que se puede disponer de resultados más fiables a través de los grandes laboratorios centrales para enfermedades priónicas de Estados Unidos (National Prion Disease Pathology Surveillance Center en http://www.cjdsurveillance.com), de Reino Unido y de la Unión Europea. Los primeros estudios describieron la presencia de niveles elevados de proteína 14-3-3 en el 95-97% de los pacientes con ECJe confirmada y en el 93% de los pacientes con ECJe probable. Con posterioridad, la sensibilidad del estudio ha demostrado ser algo menor. En la mayoría de los estudios, la prueba tiene una sensibilidad de alrededor del 80-90% y una especificidad del 90% o superior. Sin embargo, la ECJ es una enfermedad infrecuente. En un grupo de 3.756 pacientes remitido al Sistema de Vigilancia Francés de ECJ, se encontró en última instancia que 365 tenían ECJ[256]. En este grupo, el valor predictivo positivo del análisis de 14-3-3 fue sólo del 53%. Por el contrario, los valores predictivos negativos superaron el 98%. Varias afecciones que pueden confundirse con la ECJ también puede elevar el nivel de 14-3-3 en el LCR, como la demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, encefalopatía metabólica, metástasis intracerebrales y meningitis carcinomatosa, encefalitis paraneoplásica, encefalopatía hipóxica, encefalitis por herpes simple, encefalopatía de Hashimoto y síndrome de Morvan[257,258]. En general, la especificidad y sensibilidad de la prueba aumentan en pacientes con síndromes clínicos típicos. Un nivel elevado de proteína 14-3-3 es útil para apoyar el diagnóstico en estos casos y una prueba negativa de 14-3-3 en un paciente con sospecha de ECJ debe motivar que se replantee el diagnóstico. La especificidad de la prueba baja en pacientes con presentaciones inusuales de ECJ, por lo que no debe utilizarse para confirmar el diagnóstico en casos atípicos.

Los niveles de varias proteínas, como la enolasa neuronal específica y la proteína tau[259-261], también pueden estar elevados en el LCR de pacientes con ECJ, aunque la sensibilidad y la especificidad de estas pruebas en situaciones clínicas no están totalmente definidas. Al igual que en los análisis de la proteína 14-3-3, estas pruebas tienen el inconveniente de que pueden encontrarse valores elevados en diversas enfermedades neurológicas, algunas de las cuales se pueden presentar con una demencia subaguda análoga a la de ECJ. Se está investigando de forma activa si las combinaciones de estas proteínas pueden proporcionar una «huella dactilar» para distinguir la ECJ de otras afecciones[262-264].

Los priones infecciosos no sólo se acumulan sólo en el cerebro, sino también a menudo en otros tejidos y líquidos, como LCR, sangre, tejido linfático y músculo[265-267]. Los niveles de PrP^{Sc} en estos componentes suelen ser demasiado bajos para la detección con técnicas de inmunohistoquímica e inmunotransferencia de Western que se suelen utilizar para detectar PrP^{Sc} en el tejido cerebral. Los métodos de alta sensibilidad para la detección de PrP^{Sc} ya están disponibles o en

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

desarrollo. Es posible que estas determinaciones puedan aplicarse al LCR, sangre, tejido linfático, músculo u otro tejido o líquidos para el diagnóstico por lo menos en algunos casos de enfermedad priónica humana, pero estas pruebas no están disponibles de rutina. Varios análisis se basan en métodos desarrollados recientemente para ampliar la PrP^{Sc} in vitro. El principal de ellos es el de amplificación cíclica de proteínas mal plegadas (PMCA)[268], Bajo ciertas condiciones, es posible aumentar cantidades diminutas de PrP^{Sc}, de tan sólo el equivalente de una unidad infecciosa, hasta niveles detectables con este técnica[269]. En animales de experimentación, la PMCA ha logrado detectar PrP^{Sc} en la sangre y líquido cefalorraquídeo de hámsters infectados con EEO[270,271].

La RM cerebral es la prueba de imagen más útil para el diagnóstico de ECJ (fig. 178-3)[272,273]. Es probable que las imágenes potenciadas en difusión (IPD) constituyan la secuencia de RM más sensible para detectar anomalías características asociadas con la ECJ esporádica. La recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR) puede ser superior a la IPD para la ECJ variante. En la ECJ esporádica, la anomalía más común que aparece en secuencias estándar de RM es el aumento de señal en T_2, IPD, o FLAIR en el cuerpo estriado. También es frecuente el aumento de la intensidad de la señal en forma de cinta en la corteza cerebral[272]. Se ha descrito que el aumento de la intensidad de la señal en los ganglios basales tiene un 67% de sensibilidad y un 93% de especificidad para el diagnóstico de ECJe. En un estudio de 193 casos consecutivos de sospecha de ECJ, la sensibilidad de las alteraciones en la RM osciló entre el 50% y el 70%, dependiendo del evaluador, mientras que la especificidad fue de alrededor del 80%[274]. El sustrato neuropatológico de las anomalías en IPD no se ha caracterizado por completo, aunque estas alteraciones se correlacionan con áreas de cambios neuropatológicos graves, como degeneración espongiforme[272]. La RM es especialmente útil para el diagnóstico de ECJv[275]. En un estudio prospectivo de 368 RM de pacientes con historias clínicas sospechosas de ECJ, la presencia del «signo del pulvinar» identificó a 74 de 82 pacientes en quienes al final se demostró la existencia de ECJv por estudios neuropatológicos. La secuencia FLAIR fue la más sensible, con una identificación del signo en 30 de 30 pacientes con ECJv en los que se obtuvieron imágenes FLAIR. El signo del pulvinar consiste en un aumento de señal en el tálamo posterior, que suele verse en secuencias de imágenes sensibles a los efectos T_2, como T_2, densidad protónica, FLAIR e IPD. En pocas ocasiones, se reconoce también hiperintensidad T_1 en el pulvinar. Cuando se define estrictamente como una mayor hiperintensidad en la parte posterior del tálamo respecto a otros núcleos cerebrales profundos, el signo pulvinar es específico de ECJv. En algunos casos de ECJ esporádica se produce un aumento de la hiperintensidad del pulvinar y de otra materia gris profunda; sin embargo, en estos casos, la señal en otros núcleos, sobre todo el putamen anterior, es mayor que en el pulvinar.

La tomografía computarizada no suele ser útil para el diagnóstico de ECJ, salvo porque puede descartar otras afecciones. los estudios que evalúan las técnicas de neuroimagen, como la tomografía por emisión de positrones[276] y la tomografía computarizada por emisión de fotón único[277] son demasiado escasos para determinar la sensibilidad o especificidad de estas pruebas.

Los pacientes con ECJ suelen tener anomalías características en el EEG[278-281] y esta prueba puede ser útil como herramienta diagnóstica. El patrón clásico del EEG, que acaba por aparecer en el 67-95% de los pacientes, consiste en un fondo lento interrumpido por complejos periódicos de ondas agudas (PSWC) generalizados bifásicos o trifásicos y con sincronía bilateral. Estos se producen a intervalos de 0,5-2,5 segundos y tienen una duración de 100-600 ms. Los PSWC pueden estar ausentes al principio de la enfermedad, pueden desaparecer en las fases terminales y suelen ser más llamativos durante los períodos de alerta, pero pueden desaparecer durante el sueño o bajo la influencia de ciertas drogas. Se ha sugerido que la presencia de PSWC, identificados según criterios estrictos en lecturas de EEG con enmascaramiento, tiene una sensibilidad de alrededor del 65% y una especificidad del 74-86% para el diagnóstico de ECJ[280,281]. La obtención de EEG seriados en los pacientes con sospecha de tener ECJ puede ser útil si los PSWC están ausentes en un estudio de EEG inicial[279]. Ciertas formas de enfermedad priónica humana, como el GSS, insomnio mortal, y ECJv, no suelen mostrar alteraciones periódicas del EEG.

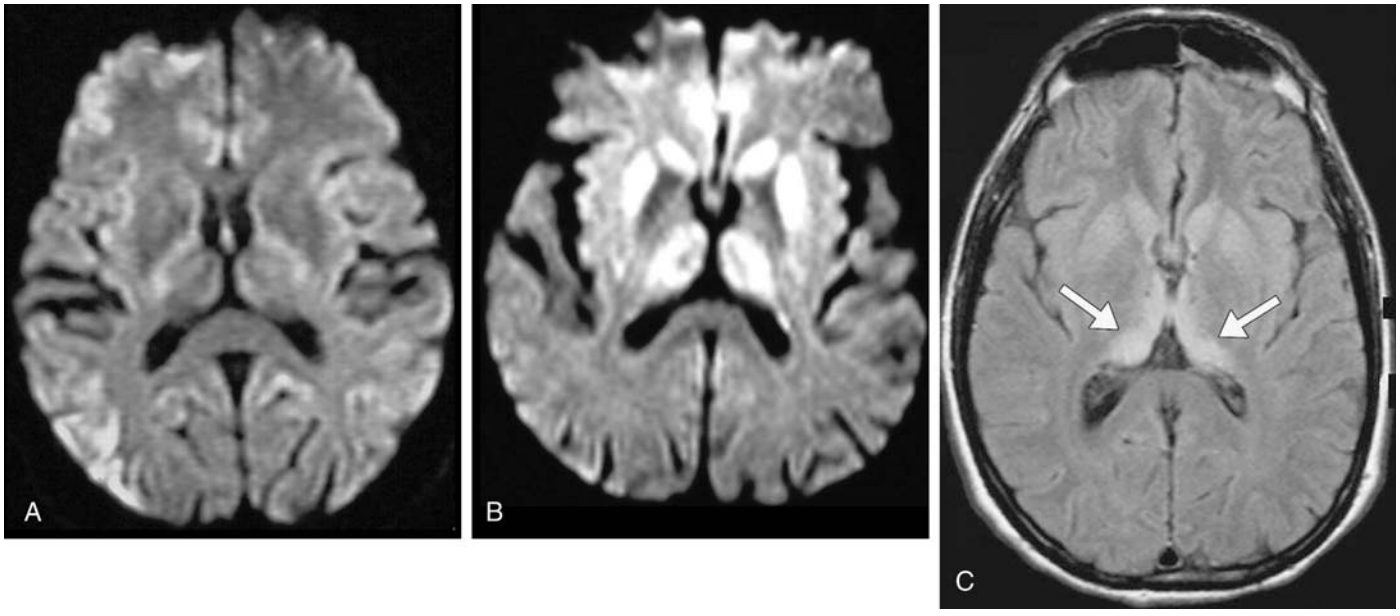


Figura 178-3 Aspecto de la ECJ en la RM. Las imágenes muestran las secuencias IPD de RM de tres pacientes con ECJ. **A,** Difusión restringida en patrón de cinta cortical en un paciente con ECJ esporádica. **B,** Difusión restringida en la materia gris cerebral profunda en un caso de ECJ esporádica diferente. **C,** Difusión restringida en el tálamo posterior (el pulvinar), indicado por flechas, en un paciente con ECJv. El mapeo del CDA confirma que las áreas hiperintensas en IPD representan difusión restringida (no se muestra). Unas anomalía similares, pero en general menos evidentes, se pueden ver en secuencias FLAIR y potenciadas en T_2. (***A*** *y* ***B,*** *de Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Jastrow U y cols. Creutzfeldt-Jakob disease: comparative analysis of MR imaging sequences.* AJNR Am J Neuroradiol *2006; 27:1459-62;* ***C,*** *de Tschampa HJ, Zerr I, Urbach H. Radiological assessment of Creutzfeldt-Jakob disease.* Eur Radiol. *2007;17:1200-11.)*

El estudio del tejido cerebral sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico de las enfermedades priónicas. Las características neuropatológicas clásicas de pérdida neuronal, gliosis reactiva y vacuolización del neuropilo (cambio espongiforme), con ausencia de cambios inflamatorios, suelen estar presentes en tales casos y concuerdan con el diagnóstico. Sin embargo, el diagnóstico moderno de enfermedad priónica se basa en la demostración inmunohistoquímica de las formas anómalas de PrP. Se han desarrollado varias técnicas para la inmunotinción de PrP^{Sc} de tejido cerebral incluido en parafina. La estrategia general de estas técnicas consiste en hidrolizar la PrP^{C} al tiempo que se aumenta la antigenicidad de la PrP^{Sc} por desnaturalización parcial de los agregados. Un protocolo muy utilizado consiste en el autoclavado de secciones tisulares en agua (autoclavado hidrolítico), seguido por un tratamiento con ácido fórmico y con una sal caotrópica (tiocianato de guanidina)[282]. Con estas técnicas se han identificado varios patrones de tinción en tejido cerebral de pacientes con ECJ[283]. Este tejido puede mostrar tinción positiva para PrP limitada a placas o un patrón tincional más difuso que se colocaliza con marcadores sinápticos (p. ej., sinaptofisina) a través de la materia gris o una combinación de ambos patrones[284,285]. En Estados Unidos, el National Prion Disease Pathology Surveillance Center en la Case Western Reserve University (Cleveland, Ohio) ayuda a los clínicos y patólogos en los análisis del tejido cerebral fijado para detectar la histopatología característica y la presencia de PrP^{Sc}, además de realizar técnicas inmunohistoquímicas de PrP^{Sc} y análisis de isoformas de priones en el tejido cerebral congelado de pacientes con sospecha de enfermedades priónicas. Las instrucciones para el envío de material están disponibles en la página de Internet del centro (http://www.cjdsurveillance.com).

Si se dispone de tejido congelado, el análisis de las formas resistentes a la proteasa de PrP suele realizarse mediante inmunotransferencia de Western. Dos esquemas similares de clasificación correlacionan las características clínicas de la enfermedad priónica esporádica humana con las propiedades bioquímicas de la PrP^{Sc} que se acumula en estos casos. En estos esquemas, los pacientes se clasifican en función de 1) el tamaño del fragmento de PrP^{Sc} resistente a las proteasas aislado del cerebro y 2) el genotipo del codón polimórfico 129 de PrP (MM, MV o VV). Estos tipos «moleculares» se correlacionan a continuación con los síndromes clínicos de los pacientes. En el esquema de Parchi y cols., el fragmento resistente a proteasa tiene un tamaño de 21 kDa (tipo 1) o de 19 kDa (tipo 2). Por lo tanto, hay seis posibles tipos moleculares de enfermedad priónica humana en este esquema (MM1, MM2, MV1, etc.) En el esquema propuesto originalmente por Collinge y cols., se identifican tres variantes de tamaño de PrP^{Sc} (los tipos 1 y 2 son parecidos en tamaño al tipo1 de Parchi)[195]. Las sutiles diferencias entre los esquemas pueden ser un artefacto[286]. En cualquier caso, los tipos moleculares se correlacionan con los síndromes clínicos, con claras diferencias en la edad de aparición, duración y síntomas clínicos predominantes entre los tipos[194,287]. Por ejemplo, en el esquema de Parchi, los pacientes con el tipo molecular MM1 tienen un promedio de edad de aparición de 66 años y una duración de 4 meses, mientras que aquellos con el tipo VV1 tienen un promedio de edad al inicio de 40 años y una duración de 15 meses. Es probable que estos tipos moleculares reflejen en parte los mismos tipos de diferencias bioquímicas en la PrP^{Sc} vistas entre cepas bien caracterizadas de priones de animales, con una influencia adicional y poco comprendida del genotipo PrP. Las distintas cantidades relativas de las tres glucoformas de PrP^{Sc} también se asocian con las propiedades clínicas y es probable que reflejen diferencias de las cepas priónicas[147,195].

A diferencia de la mayoría de los casos de ECJ esporádica, en el tejido linfoide de la ECJv presente en las amígdalas, bazo y apéndice hay PrP^{Sc} detectable por técnicas inmunohistoquímicas[288,289]. Se ha sugerido que el análisis de la PrP del tejido linforreticular extraneural podría proporcionar un método menos invasivo que la biopsia cerebral para el diagnóstico definitivo de ECJv. En la actualidad, se dispone de análisis de inmunotransferencia muy sensibles que permiten la detección de pequeñas cantidades de PrP^{Sc} de pacientes con ECJv[290]. En un estudio de autopsias, 19 de 20 (95%) apéndices extirpados en la autopsia de pacientes con ECJv fueron positivos para PrP[291], aunque un trabajo posterior encontró sólo un caso positivo entre los cuatro estudiados (25%)[292]. Si los estudios futuros confirman la sensibilidad y la especificidad de la biopsia de tejido linforreticular y de las amígdalas para el diagnóstico de ECJv, esta puede convertirse en una herramienta de diagnóstico esencial.

En un paciente sintomático con antecedentes familiares de enfermedad priónica, el hallazgo de una mutación en el gen *PRNP* puede tomarse como prueba definitiva de ECJ. Los antecedentes familiares de demencia infrecuente faltan hasta en un 46% de los pacientes con una enfermedad priónica genética[125]. Estos casos pueden deberse a mutaciones nuevas, antecedentes familiares incompletos, penetrancia incompleta, o paternidad mal identificada. Por tanto, puede valer la pena secuenciar la región codificante de *PRNP* en pacientes con demencia subaguda no diagnosticada o inusual. Las técnicas genéticas son muy específicas, pero poco sensibles cuando se utilizan para el diagnóstico de casos aislados de enfermedades priónicas, porque alrededor del 90% de los pacientes con enfermedades priónicas no tendrá ninguna mutación del gen *PRNP*.

La Organización Mundial de la Salud ha publicado los criterios para el diagnóstico clínico de la ECJ (v. tabla 178-3).

A pesar de la alta especificidad de los criterios de diagnóstico clínico disponibles y de las pruebas auxiliares asociadas, algunos pacientes tienen al final diagnósticos alternativos, como formas de evolución rápida de la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal y demencia con cuerpos de Lewy[109,293]. Un motivo de mayor preocupación son los pacientes con trastornos tratables o al menos potencialmente tratables que pueden tener cuadros similares a la ECJe. Entre ellos, hay que citar las encefalopatías debidas a niveles tóxicos de agentes terapéuticos tales como litio[294,295] o bismuto[296,297], las encefalitis autoinmunitarias como la encefalitis de Hashimoto y la corea fibrilar de Morvan (enfermedades raras diagnosticadas al encontrar niveles elevados, respectivamente, contra antígenos del tiroides[298-300] y de los canales de potasio controlados por voltaje[301,302]), status epiléptico no convulsivo[303], vasculitis cerebral[109], encefalitis paraneoplásica[109], linfoma intravascular[304], hiperparatiroidismo[109] e hidrocefalia normotensiva[109].

Tratamientos de las enfermedades priónicas

Todas las enfermedades priónicas siguen siendo incurables y siempre mortales; sin embargo, la disponibilidad de excelentes modelos animales de enfermedad priónica ha alentado la investigación sobre numerosas estrategias terapéuticas diferentes. Entre ellas, hay que citar las inmunoterapias, como anticuerpos e inmunización contra PrP, varias pequeñas moléculas inhibidoras de la propagación de PrP^{Sc} identificadas por métodos de cribado in vitro, compuestos polianiónicos y policatiónicos, así como ARNi y otros inhibidores de la traducción de PrP (revisado por Trevitt y Collinge[305]). Varios de estos tratamientos pueden suprimir la infección por EEO en células en cultivo. Algunos pueden retrasar la aparición de la enfermedad clínica en roedores cuando se administran antes de la inoculación y en algunos casos después de la misma, pero antes de la aparición de signos clínicos. Sin embargo, ningún tratamiento altera de forma significativa la evolución de la enfermedad después de la aparición de signos clínicos evidentes (situación que sería la más útil para el tratamiento de la enfermedad priónica humana esporádica). Se han probado cuatro compuestos en series de seres humanos con enfermedad priónica sintomática[306]. El polisulfato de pentosano en infusión intraventricular puede haber frenado la progresión de la enfermedad en algunos pacientes, pero los estudios se realizaron sin grupo control. Asimismo, los estudios de administración de tratamiento oral con quinacrina suelen sugerir que no hay un beneficio sustancial. La amantadina puede haber mejorado de forma transitoria los síntomas en algunos pacientes, pero es probable que no proporcione un beneficio clínico significativo. Sólo se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado, en el que 28 pacientes con ECJ fueron asignados al azar para recibir tratamiento con flupirtina o placebo, con el resultado de que el fármaco podría haber desacelerado la pérdida cognitiva[307].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown P, Bradley R. 1755 and all that: a historical primer of transmissible spongiform encephalopathy. *BMJ*. 1998;317:1688-1692.
2. Cuillé J, Chelle P-L. La maladie dite "tremblante" du mouton; est-elle inoculable? *Compte Rend Acad Sci*. 1936;203:1552.
3. Cuillé J, Chelle PL. Experimental transmission of trembling to the goat. *CR Seances Acad Sci*. 1939;208:1058-1060.
4. Alper T, Haig DA, Clarke MC. The exceptionally small size of the scrapie agent. *Biochem Biophys Res Commun*. 1966;22:278-284.
5. Gajdusek DC, Zigas V. Clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the eastern highlands of New Guinea. *Am J Med*. 1959;26:442-469.
6. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea? The endemic occurrence of "kuru" in the native population. *N Engl J Med*. 1957;257:974-978.
7. Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Alpers M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature*. 1966;209:794-796.
8. Hadlow WJ. Scrapie and kuru. *Lancet*. 1959;2:289-290.
9. Hadlow WJ. Neuropathology and the scrapie-kuru connection. *Brain Pathol*. 1995;5:27-31.
10. Prusiner SB, Hadlow WJ, Eklund CM, et al. Sedimentation properties of the scrapie agent. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977;74:4656-4660.
11. Prusiner SB. An approach to the isolation of biological particles using sedimentation analysis. *J Biol Chem*. 1978;253:916-921.
12. Prusiner SB, Groth DF, Cochran SP, et al. Gel electrophoresis and glass permeation chromatography of the hamster scrapie agent after enzymatic digestion and detergent extraction. *Biochemistry*. 1980;19:4892-4898.
13. Prusiner SB, Groth DF, Cochran SP, et al. Molecular properties, partial purification, and assay by incubation period measurements of the hamster scrapie agent. *Biochemistry*. 1980;21:4883-4891.
14. Prusiner SB, Cochran SP, Groth DF, et al. Measurement of the scrapie agent using an incubation time interval assay. *Ann Neurol*. 1982;11:353-358.
15. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982;216:136-144.
16. Chien P, Weissman JS, DePace AH. Emerging principles of conformation-based prion inheritance. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:617-656.
17. Oesch B, Westaway D, Wälchli M, et al. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell*. 1985;40:735-746.
18. Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. *Science*. 1991;252:1515-1522.
19. Chesebro B, Race R, Wehrly K, et al. Identification of scrapie prion protein-specific mRNA in scrapie-infected and uninfected brain. *Nature*. 1985;315:331-333.
20. Manson J, West JD, Thomson V, et al. The prion protein gene: a role in mouse embryogenesis? *Development*. 1992;115:117-122.
21. Moser M, Colello RJ, Pott U, et al. Developmental expression of the prion protein gene in glial cells. *Neuron*. 1995;14:509-517.
22. Stahl N, Borchelt DR, Hsiao K, et al. Scrapie prion protein contains a phosphatidylinositol glycolipid. *Cell*. 1987;51:229-240.
23. Taraboulos A, Raeber AJ, Borchelt DR, et al. Synthesis and trafficking of prion proteins in cultured cells. *Mol Biol Cell*. 1992;3:851-863.
24. Bolton DC, Meyer RK, Prusiner SB. Scrapie PrP 27-30 is a sialoglycoprotein. *J Virol*. 1985;53:596-606.
25. Hegde RS, Mastrianni JA, Scott MR, et al. A transmembrane form of the prion protein in neurodegenerative disease. *Science*. 1998;279:827-834.
26. Hegde RS, Tremblay P, Groth D, et al. Transmissible and genetic prion diseases share a common pathway of neurodegeneration. *Nature*. 1999;402:822-826.
27. Schmitt-Ulms G, Legname G, Baldwin MA, et al. Binding of neural cell adhesion molecules (N-CAMs) to the cellular prion protein. *J Mol Biol*. 2001;314:1209-1225.
28. Rieger R, Edenhofer F, Lasmézas CI, et al. The human 37-kDa laminin receptor precursor interacts with the prion protein in eukaryotic cells. *Nat Med*. 1997;3:1383-1388.
29. Lledo P-M, Tremblay P, DeArmond SJ, et al. Mice deficient for prion protein exhibit normal neuronal excitability and synaptic transmission in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:2403-2407.
30. Graner E, Mercadante AF, Zanata SM, et al. Cellular prion protein binds laminin and mediates neuritogenesis. *Mol. Brain Res*. 2000;76:85-92.
31. Brown DR, Qin K, Herms JW, et al. The cellular prion protein binds copper in vivo. *Nature*. 1997;390:684-687.
32. Whittal RM, Ball HL, Cohen FE, et al. Copper binding to octarepeat peptides of the prion protein monitored by mass spectrometry. *Protein Sci*. 2000;9:332-343.
33. Brown DR, Besinger A. Prion protein expression and superoxide dismutase activity. *Biochem J*. 1998;334:423-429.
34. Tobler I, Gaus SE, Deboer T, et al. Altered circadian activity rhythms and sleep in mice devoid of prion protein. *Nature*. 1996;380:639-642.
35. Moore RC, Lee IY, Silverman GL, et al. Ataxia in prion protein (PrP) deficient mice is associated with upregulation of the novel PrP-like protein doppel. *J Mol Biol*. 1999;292:797-817.
36. Silverman GL, Qin K, Moore RC, et al. Doppel is an N-glycosylated, glycosylphosphatidylinositol-anchored protein. *J Biol Chem*. 2000;275:26834-26841.
37. Watts JC, Westaway D. The prion protein family: diversity, rivalry, and dysfunction. *Biochem Biophys Acta*. 2007;1772:654-672.
38. Moore RC, Mastrangelo P, Bouzamondo E, et al. Doppel-induced cerebellar degeneration in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:15288-15293.
39. Safar JG, Kellings K, Serban A, et al. Search for a prion-specific nucleic acid. *J Virol*. 2005;79:10796-10806.
40. Basler K, Oesch B, Scott M, et al. Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell*. 1986;46:417-428.
41. Meyer RK, McKinley MP, Bowman KA, et al. Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83:2310-2314.
42. Parchi P, Castellani R, Capellari S, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 1996;39:767-778.
43. Parchi P, Chen SG, Brown P, et al. Different patterns of truncated prion protein fragments correlate with distinct phenotypes in P102L Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:8322-8327.
44. Yadavalli R, Guttmann RP, Seward T, et al. Calpain-dependent endoproteolytic cleavage of PrPSc modulates scrapie prion propagation. *J Biol Chem*. 2004;279:21948-21956.
45. Safar J, Wille H, Itri V, et al. Eight prion strains have PrPSc molecules with different conformations. *Nat Med*. 1998;4:1157-1165.
46. Merz PA, Somerville RA, Wisniewski HM, et al. Abnormal fibrils from scrapie-infected brain. *Acta Neuropathol (Berlin)*. 1981;54:63-74.
47. Merz PA, Kascsak RJ, Rubenstein R, et al. Antisera to scrapie-associated fibril protein and prion protein decorate scrapie-associated fibrils. *J Virol*. 1987;61:42-49.
48. Korth C, Stierli B, Streit P, et al. Prion (PrP^{Sc})-specific epitope defined by a monoclonal antibody. *Nature*. 1997;389:74-77.
49. Hornemann S, Korth C, Oesch B, et al. Recombinant full-length murine prion protein, *m*PrP(23-231): purification and spectroscopic characterization. *FEBS Lett*. 1997;413:277-281.
50. Riek R, Hornemann S, Wider G, et al. NMR characterization of the full-length recombinant murine prion protein, *m*PrP (23-231). *FEBS Lett*. 1997;413:282-288.
51. Donne DG, Viles JH, Groth D, et al. Structure of the recombinant full-length hamster prion protein PrP(29-231): the N terminus is highly flexible. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:13452-13457.
52. Pan K-M, Baldwin M, Nguyen J, et al. Conversion of α-helices into β-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:10962-10966.
53. Govaerts C, Wille H, Prusiner SB, et al. Evidence for assembly of prions with left-handed beta-helices into trimers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:8342-8347.
54. Wille H, Michelitsch MD, Guenebaut V, et al. Structural studies of the scrapie prion protein by electron crystallography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:3563-3568.
55. Wickner RB, Dyda F, Tycko R. Amyloid of Rnq1p, the basis of the (PIN) prion, has a parallel in-register beta-sheet structure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2403-2408.
56. Cobb NJ, Sonnichsen FD, McHaourab H, et al. Molecular architecture of human prion protein amyloid: a parallel, in-register beta-structure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:18946-18951.
57. Sawaya MR, Sambashivan S, Nelson R, et al. Atomic structures of amyloid cross-beta spines reveal varied steric zippers. *Nature*. 2007;447:453-457.
58. Lee SW, Mou Y, Lin SY, et al. Steric zipper of the amyloid fibrils formed by residues 109-122 of the Syrian hamster prion protein. *J Mol Biol*. 2008;378:1142-1154.
59. Lim KH, Nguyen TN, Damo SM, et al. Solid-state NMR structural studies of the fibril form of a mutant mouse prion peptide PrP89-143(P101L). *Solid State Nucl Magn Reson*. 2006;29:183-190.
60. Harper JD, Lansbury PT Jr. Models of amyloid seeding in Alzheimer's disease and scrapie: mechanistic truths and physiological consequences of the time-dependent solubility of amyloid proteins. *Annu Rev Biochem*. 1997;66:385-407.
61. Stohr J, Weinmann N, Wille H, et al. Mechanisms of prion protein assembly into amyloid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2409-2414.
62. Nazor KE, Kuhn F, Seward T, et al. Immunodetection of disease-associated mutant PrP, which accelerates disease in GSS transgenic mice. *EMBO J*. 2005;24:2472-2480.
63. Silveira JR, Raymond GJ, Hughson AG, et al. The most infectious prion protein particles. *Nature*. 2005;437:257-261.
64. Deleault NR, Harris BT, Rees JR, et al. Formation of native prions from minimal components in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:9741-9746.
65. Geoghegan JC, Valdes PA, Orem NR, et al. Selective incorporation of polyanionic molecules into hamster prions. *J Biol Chem*. 2007;282:36341-36353.
66. Legname G, Baskakov IV, Nguyen HO, et al. Synthetic mammalian prions. *Science*. 2004;305:673-676.
67. Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, et al. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Nature*. 1989;338:342-345.
68. Telling GC. Transgenic mouse models of prion diseases. *Methods Mol Biol*. 2008;459:249-263.
69. Scott M, Foster D, Mirenda C, et al. Transgenic mice expressing hamster prion protein produce species-specific scrapie infectivity and amyloid plaques. *Cell*. 1989;59:847-857.
70. Telling GC, Scott M, Hsiao KK, et al. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from humans to transgenic mice expressing chimeric human-mouse prion protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:9936-9940.
71. Sadlish H, Rampelt H, Shorter J, et al. Hsp110 chaperones regulate prion formation and propagation in S. cerevisiae by two discrete activities. *PLoS ONE*. 2008;3:e1763.
72. Shorter J, Lindquist S. Hsp104, Hsp70 and Hsp40 interplay regulates formation, growth and elimination of Sup35 prions. *EMBO J*. 2008;27:2712-2724.
73. Tamguney G, Giles K, Glidden DV, et al. Genes contributing to prion pathogenesis. *J Gen Virol*. 2008;89:1777-1788.
74. Kaneko K, Zulianello L, Scott M, et al. Evidence for protein X binding to a discontinuous epitope on the cellular prion protein during scrapie prion propagation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:10069-10074.
75. Telling GC, Scott M, Mastrianni J, et al. Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgenes implicates the interaction of cellular PrP with another protein. *Cell*. 1995;83:79-90.
76. Aguzzi A, Sigurdson C, Heikenwaelder M. Molecular mechanisms of prion pathogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:11-40.
77. Chesebro B, Trifilo M, Race R, et al. Anchorless prion protein results in infectious amyloid disease without clinical scrapie. *Science*. 2005;308:1435-1439.
78. Kristiansen M, Messenger MJ, Klohn PC, et al. Disease-related prion protein forms aggresomes in neuronal cells leading to caspase activation and apoptosis. *J Biol Chem*. 2005;280:38851-38861.
79. Prinz M, Huber G, Macpherson AJ, et al. Oral prion infection requires normal numbers of Peyer's patches but not of enteric lymphocytes. *Am J Pathol*. 2003;162:1103-1111.
80. Klein MA, Frigg R, Flechsig E, et al. A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature*. 1997;390:687-690.
81. Chiocchetti R, Mazzuoli G, Albanese V, et al. Anatomical evidence for ileal Peyer's patches innervation by enteric nervous system: a potential route for prion neuroinvasion? *Cell Tissue Res*. 2008;332:185-194.
82. Hoffmann C, Ziegler U, Buschmann A, et al. Prions spread via the autonomic nervous system from the gut to the central nervous system in cattle incubating bovine spongiform encephalopathy. *J Gen Virol*. 2007;88:1048-1055.
83. Kimberlin RH, Walker CA. Pathogenesis of scrapie in mice after intragastric infection. *Virus Res*. 1989;12:213-220.
84. McBride PA, Beekes M. Pathological PrP is abundant in sympathetic and sensory ganglia of hamsters fed with scrapie. *Neurosci Lett*. 1999;265:135-138.
85. Prinz M, Heikenwalder M, Junt T, et al. Positioning of follicular dendritic cells within the spleen controls prion neuroinvasion. *Nature*. 2003;425:957-962.
86. Glatzel M, Heppner FL, Albers KM, et al. Sympathetic innervation of lymphoreticular organs is rate limiting for prion neuroinvasion. *Neuron*. 2001;31:25-34.
87. Bartz JC, Dejoia C, Tucker T, et al. Extraneural prion neuroinvasion without lymphoreticular system infection. *J Virol*. 2005;79:11858-11863.
88. Heikenwalder M, Zeller N, Seeger H, et al. Chronic lymphocytic inflammation specifies the organ tropism of prions. *Science*. 2005;307:1107-1110.
89. Seeger H, Heikenwalder M, Zeller N, et al. Coincident scrapie infection and nephritis lead to urinary prion excretion. *Science*. 2005;310:324-326.
90. Gonzalez-Romero D, Barria MA, Leon P, et al. Detection of infectious prions in urine. *FEBS Lett*. 2008;582:3161-3166.
91. Collinge J, Clarke AR. A general model of prion strains and their pathogenicity. *Science*. 2007;318:930-936.
92. Bruce ME. TSE strain variation. *Br Med Bull*. 2003;66:99-108.
93. Bartz JC, Aiken JM, Bessen RA. Delay in onset of prion disease for the HY strain of transmissible mink encephalopathy as a result of prior peripheral inoculation with the replication-deficient DY strain. *J Gen Virol*. 2004;85:265-273.
94. Wickner RB. [URE3] as an altered URE2 protein: evidence for a prion analog in Saccharomyces cerevisiae. *Science*. 1994;264:566-569.
95. Aigle M, Lacroute F. Genetical aspects of [URE3], a non-Mendelian, cytoplasmically inherited mutation in yeast. *Mol Gen Genet*. 1975;136:327-335.
96. Coustou V, Deleu C, Saupe S, et al. The protein product of the het-s heterokaryon incompatibility gene of the fungus Podospora anserina behaves as a prion analog. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:9773-9778.
97. Cox BS. PSI, a cytoplasmic suppressor of super-suppressor in yeast. *Heredity*. 1965;20:505-521.
98. Wickner RB, Chernoff YO. Prions of fungi: [URE3], [PSI], and [Het-s] discovered as heritable traits. In: Prusiner SB, editor. *Prion Biology and Diseases*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1999:229-272.
99. Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. Z. Gesamte Neurol. Psychiatrie. 1920;57:1-18. —[Translated by Richardson EP Jr. In: Rottenberg DA, Hochberg FH, eds. Neurological

Classics in Modern Translation. New York: Hafner; 1977:97-112.].
100. Jakob A. Über eine der multiplen Sklerose klinisch nahestehende Erkrankung des Zentralnervensystems (spastische Pseudosklerose) mit bemerkenswertem anatomischem Befunde Mitteilung eines vierten Falles. *Med Klin*. 1921;17: 372-376. —[Translated by Richardson EP, Jr. In: Rottenberg DA, Hochberg FH, eds. Neurological Classics in Modern Translation. New York: Hefner; 1977:113-125.].
101. Stoeck K, Hess K, Amsler L, et al. Heightened incidence of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is associated with a shift in clinicopathological profiles. *J Neurol*. 2008;255:1464-1472.
102. Klug GM, Boyd A, Lewis V, et al. Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in Australia: 2008. *Commun Dis Intell*. 2008;32:232-236.
103. Papacostas S, Malikides A, Petsa M, et al. Ten-year mortality from Creutzfeldt-Jakob disease in Cyprus. *East Mediterr Health J*. 2008;14:715-719.
104. Gelpi E, Heinzl H, Hoftberger R, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Austria: an autopsy-controlled study. *Neuroepidemiology*. 2008;30:215-221.
105. Van Everbroeck B, Michotte A, Sciot R, et al. Increased incidence of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the age groups between 70 and 90 years in Belgium. *Eur J Epidemiol*. 2006;21:443-447.
106. Maddox RA, Holman RC, Belay ED, et al. Creutzfeldt-Jakob disease among American Indians and Alaska Natives in the United States. *Neurology*. 2006;66:439-441.
107. Gibbons RV, Holman RC, Belay ED, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in the United States: 1979-1998. *JAMA*. 2000;284: 2322-2323.
108. Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*. 2005;64:1586-1591.
109. Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance. *Brain*. 2007;130:1350-1359.
110. Heidenhain A. Klinische und anatomische Untersuchungen über eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems im Praesenium. *Z Neurol Psychiatry*. 1929;118:49-114.
111. Brownell B, Oppenheimer DR. An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1965;28:350-361.
112. Stern K. Severe dementia associated with bilateral symmetrical degeneration of the thalamus. *Brain*. 1939;62:157-171.
113. Garcin R, Brion S, Khochneviss AA. Le syndrome de Creutzfeldt-Jakob et les syndromes corticostries du presenium (a l'occasion de 5 observations anatomo-cliniques). *Rev Neurol (Paris)*. 1963;109:419-441.
114. Kirschbaum W. *Jakob-Creutzfeldt Disease*. New York: Elsevier; 1968.
115. Wall CA, Rummans TA, Aksamit AJ, et al. Psychiatric manifestations of Creutzfeldt-Jakob disease: a 25-year analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005;17:489-495.
116. Brown P, Rodgers-Johnson P, Cathala F, et al. Creutzfeldt-Jakob disease of long duration: clinicopathological characteristics, transmissibility, and differential diagnosis. *Ann Neurol*. 1984;16:295-304.
117. Guiroy DC, Shankar SK, Gibbs CJ, et al. Neuronal degeneration and neurofilament accumulation in the trigeminal ganglia in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 1989;25:102-106.
118. Macleod MA, Stewart GE, Zeidler M, et al. Sensory features of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol*. 2002;249:706-711.
119. Niewiadomska M, Kulczycki J, Wochnik-Dyjas D, et al. Impairment of the peripheral nervous system in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 2002;59:1430-1436.
120. Kovacs T, Aranyi Z, Szirmai I, et al. Creutzfeldt-Jakob disease with amyotrophy and demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2002;59:1811-1814.
121. Worrall BB, Rowland LP, Chin SS, et al. Amyotrophy in prion diseases. *Arch Neurol*. 2000;57:33-38.
122. Kovacs GG, Trabattoni G, Hainfellner JA, et al. Mutations of the prion protein gene phenotypic spectrum. *J Neurol*. 2002;249:1567-1582.
123. Mead S. Prion disease genetics. *Eur J Hum Genet*. 2006;14: 273-281.
124. Goldman JS, Miller BL, Safar J, et al. When sporadic disease is not sporadic: the potential for genetic etiology. *Arch Neurol*. 2004;61:213-216.
125. Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, et al. Genetic prion disease: the EUROCJD experience. *Hum Genet*. 2005;118: 166-174.
126. Herzberg L, Herzberg BN, Gibbs CJ Jr, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: hypothesis for high incidence in Libyan Jews in Israel. *Science*. 1974;186:848.
127. Spudich S, Mastrianni JA, Wrensch M, et al. Complete penetrance of Creutzfeldt-Jakob disease in Libyan Jews carrying the E200K mutation in the prion protein gene. *Mol Med*. 1995;1:607-613.
128. Simon ES, Kahana E, Chapman J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease profile in patients homozygous for the PRNP E200K mutation. *Ann Neurol*. 2000;47:257-260.
129. Tagliavini F, Prelli F, Ghiso J, et al. Amyloid protein of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (Indiana kindred) is an 11 kd fragment of prion protein with an N-terminal glycine at codon 58. *EMBO J*. 1991;10:513-519.
130. Giaccone G, Verga L, Bugiani O, et al. Prion protein preamyloid and amyloid deposits in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease Indiana kindred. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89: 9349-9353.
131. Collins S, McLean CA, Masters CL. Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci*. 2001;8:387-397.
132. Colucci M, Moleres FJ, Xie ZL, et al. Gerstmann-Straussler-Scheinker: a new phenotype with "curly" PrP deposits. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65:642-651.
133. Cervenakova L, Buetefisch C, Lee HS, et al. Novel PRNP sequence variant associated with familial encephalopathy. *Am J Med Genet*. 1999;88:653-656.
134. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology*. 2007;69:360-367.
135. Liberski PP, Bratosiewicz J, Walis A, et al. A special report I. Prion protein (PrP)—amyloid plaques in the transmissible spongiform encephalopathies, or prion diseases revisited. *Folia Neuropathol*. 2001;39:217-235.
136. Amano N, Yagishita S, Yokoi S, et al. Gerstmann-Straussler syndrome—a variant type: amyloid plaques and Alzheimer's neurofibrillary tangles in cerebral cortex. *Acta Neuropathol*. 1992;84:15-23.
137. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med*. 1986;315:997-1003.
138. Petersen RB, Tabaton M, Berg L, et al. Analysis of the prion protein gene in thalamic dementia. *Neurology*. 1992;42: 1859-1863.
139. Medori R, Tritschler H-J, LeBlanc A, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med*. 1992;326:444-449.
140. Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, et al. Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol*. 2003;2:167-176.
141. Manetto V, Medori R, Cortelli P, et al. Fatal familial insomnia: clinical and pathological study of five new cases. *Neurology*. 1992;42:312-319.
142. McLean CA, Storey E, Gardner RJM, et al. The D178N (cis-129M) "fatal familial insomnia" mutation associated with diverse clinicopathologic phenotypes in an Australian kindred. *Neurology*. 1997;49:552-558.
143. Zarranz JJ, Digon A, Atares B, et al. Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1491-1496.
144. Krasnianski A, Bartl M, Sanchez Juan PJ, et al. Fatal familial insomnia: clinical features and early identification. *Ann Neurol*. 2008;63:658-661.
145. Landolt HP, Glatzel M, Blattler T, et al. Sleep-wake disturbances in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2006;66:1418-1424.
146. Gambetti P, Medori R, Manetto V, et al. Fatal familial insomnia: a prion disease with distinctive histopathological and genotype features. In: Guilleminault C, Lugaresi E, Montagna P, et al, editors. *Fatal Familial Insomnia: Inherited Prion Diseases, Sleep, and the Thalamus*. New York: Raven Press; 1994:27-32.
147. Parchi P, Capellari S, Chin S, et al. A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurology*. 1999;52:1757-1763.
148. Mastrianni JA, Nixon R, Layzer R, et al. Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. *N Engl J Med*. 1999;340:1630-1638.
149. Butefisch CM, Gambetti P, Cervenakova L, et al. Inherited prion encephalopathy associated with the novel PRNP H187R mutation: a clinical study. *Neurology*. 2000;55: 517-522.
150. Hall DA, Leehey MA, Filley CM, et al. PRNP H187R mutation associated with neuropsychiatric disorders in childhood and dementia. *Neurology*. 2005;64:1304-1306.
151. Nitrini R, Rosemberg S, Passos-Bueno MR, et al. Familial spongiform encephalopathy associated with a novel prion protein gene mutation. *Ann Neurol*. 1997;42:138-146.
152. Dyrbye H, Broholm H, Dziegiel MH, et al. The M129V polymorphism of codon 129 in the prion gene (PRNP) in the Danish population. *Eur J Epidemiol*. 2008;23:23-27.
153. Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, et al. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature*. 1991;352:340-342.
154. Windl O, Dempster M, Estibeiro JP, et al. Genetic basis of Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: a systematic analysis of predisposing mutations and allelic variation in the PRNP gene. *Hum Genet*. 1996;98:259-264.
155. Jeong BH, Lee KH, Kim NH, et al. Association of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with homozygous genotypes at PRNP codons 129 and 219 in the Korean population. *Neurogenetics*. 2005;6:229-232.
156. Riemenschneider M, Klopp N, Xiang W, et al. Prion protein codon 129 polymorphism and risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;63:364-366.
157. Li X, Rowland LP, Mitsumoto H, et al. Prion protein codon 129 genotype prevalence is altered in primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2005;58:858-864.
158. Jeong BH, Lee KH, Jeong YE, et al. Polymorphisms at codons 129 and 219 of the prion protein gene (PRNP) are not associated with sporadic Alzheimer's disease in the Korean population. *Eur J Neurol*. 2007;14:621-626.
159. Zigas V, Gajdusek DC. Kuru. clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in natives of the Eastern Highlands of Australian New Guinea. *Med J Aust*. 1957;2: 745-754.
160. Klatzo I, Gajdusek DC, Zigas V. Pathology of kuru. *Lab Invest*. 1959;8:799-847.
161. Gajdusek DC. Kuru. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1963;57: 151-169.
162. Beck E, Daniel PM, Alpers M, et al. Experimental "kuru" in chimpanzees: a pathological report. *Lancet*. 1966;2:1056-1059.
163. Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, et al. Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet*. 2006;367:2068-2074.
164. Huillard d'Aignaux JN, Cousens SN, Maccario J, et al. The incubation period of kuru. *Epidemiology*. 2002;13:402-408.
165. Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, et al. A clinical study of kuru patients with long incubation periods at the end of the epidemic in Papua New Guinea. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci*. 2008;363:3725-3739.
166. McLean CA. Review the neuropathology of kuru and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci*. 2008;363:3685-3687.
167. Brandner S, Whitfield J, Boone K, et al. Central and peripheral pathology of kuru: pathological analysis of a recent case and comparison with other forms of human prion disease. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci*. 2008;363:3755-3763.
168. Boone K. An account of the last autopsy carried out on a kuru patient. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci*. 2008; 363:3630.
169. Mead S, Stumpf MP, Whitfield J, et al. Balancing selection at the prion protein gene consistent with prehistoric kurulike epidemics. *Science*. 2003;300:640-643.
170. Britton TC, Al-Sarraj S, Shaw C, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 16-year-old in the UK [letter]. *Lancet*. 1995;346:1155.
171. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996;347:921-925.
172. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet*. 1997;350:903-907.
173. Wroe SJ, Pal S, Siddique D, et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet*. 2006;368: 2061-2067.
174. Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study. *Vox Sang*. 2006;91: 221-230.
175. Health Protection Agency. 4th case of variant CJD infection associated with blood transfusion. Available at <http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733711457?p = 1171991026241>; January 18, 2007.
176. National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. Available at <http://www.cjd.ed.ac.uk>; September, 2008.
177. Editorial team. Third case of vCJD reported in the United States.*Euro Surveill*. 2006;11:E061207.2.
178. Hillier CE, Salmon RL, Neal JW, et al. Possible underascertainment of variant Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:304-309.
179. Will RG, Knight RS, Ward HJ, et al. vCJD: the epidemic that never was New variant Creutzfeldt-Jakob disease: the critique that never was. *BMJ*. 2002;325:102.
180. Scientific Steering Committee. Opinion of the scientific steering committee on the human exposure risk (HER) via food with respect to BSE. European Commission; December 10, 1999..
181. Ghani AC, Donnelly CA, Ferguson NM, et al. Updated projections of future vCJD deaths in the UK. *BMC Infect Dis*. 2003;3:4.
182. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996;347: 921-925.
183. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2000;47:575-582.
184. Boelle PY, Cesbron JY, Valleron AJ. Epidemiological evidence of higher susceptibility to vCJD in the young. *BMC Infect Dis*. 2004;4:26.
185. Boesenberg C, Schulz-Schaeffer WJ, Meissner B, et al. Clinical course in young patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2005;58:533-543.
186. Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, et al. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain*. 2004;127: 2348-2359.
187. Chazot G, Broussolle E, Lapras CI, et al. New variant of Creutzfeldt-Jakob disease in a 26-year-old French man. *Lancet*. 1996;347:1181.
188. Spencer MD, Knight RS, Will RG. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ*. 2002;324:1479-1482.
189. Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RW, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet*. 1997; 350:908-910.
190. Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, et al. Three reported cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission following transfusion of labile blood components. *Vox Sang*. 2006;91:348.
191. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004;363:417-421.
192. Fourth case of transfusion-associated vCJD infection in the United Kingdom. *Euro Surveill*. 2007;12:142007. Eo70118.
193. Sikorska B, Liberski PP, Sobow T, et al. Ultrastructural study of florid plaques in variant Creutzfeldt-Jakob disease: a comparison with amyloid plaques in kuru, sporadic

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2009;35:46-59.
194. Hill AF, Joiner S, Wadsworth JD, et al. Molecular classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2003;126:1333-1346.
195. Collinge J, Sidle KCL, Meads J, et al. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature*. 1996;383:685-690.
196. Parchi P, Capellari S, Chen SG, et al. Typing prion isoforms [letter]. *Nature*. 1997;386:232-233.
197. Billette de Villemeur T, Gelot A, Deslys JP, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in three growth hormone recipients: a neuropathological study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1994;20:111-117.
198. Croes EA, Roks G, Jansen GH, et al. Creutzfeldt-Jakob disease 38 years after diagnostic use of human growth hormone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:792-793.
199. Lewis AM, Yu M, DeArmond SJ, et al. Human growth hormone-related iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with abnormal imaging. *Arch Neurol*. 2006;63:288-290.
200. Wadsworth JD, Joiner S, Linehan JM, et al. Kuru prions and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease prions have equivalent transmission properties in transgenic and wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:3885-3890.
201. Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature*. 1997;389:448-450.
202. Lasmézas CI, Deslys J-P, Demaimay R, et al. BSE transmission to macaques. *Nature*. 1996;381:743-744.
203. Scott MR, Will R, Ironside J, et al. Compelling transgenetic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:15137-15142.
204. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, et al. Transmissions to mice indicate that "new variant" CJD is caused by the BSE agent. *Nature*. 1997;389:498-501.
205. Collee JG, Bradley R. BSE. a decade on—Part I. *Lancet*. 1997;349:636-641.
206. Collee JG, Bradley R. B.S.E. a decade on—Part 2. *Lancet*. 1997;349:715-721.
207. Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM, et al. Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature*. 1996;382:779-788.
208. Nathanson N, Wilesmith J, Griot C. Bovine spongiform encephalopathy (BSE): cause and consequences of a common source epidemic. *Am J Epidemiol*. 1997;145:959-969.
209. Lasmezas CI, Fournier JG, Nouvel V, et al. Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: implications for human health. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:4142-4147.
210. Mead S, Joiner S, Desbruslais M, et al. Creutzfeldt-Jakob disease, prion protein gene codon 129VV, and a novel PrPSc type in a young British woman. *Arch Neurol*. 2007;64:1780-1784.
211. Brown P, Preece M, Brandel JP, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology*. 2000;55:1075-1081.
212. Brown P, Brandel JP, Preece M, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the waning of an era. *Neurology*. 2006;67:389-393.
213. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts—Japan, 1978-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:1152-1154.
214. Heath CA, Barker RA, Esmonde TF, et al. Dura mater-associated Creutzfeldt-Jakob disease: experience from surveillance in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:880-882.
215. Antoine JC, Michel D, Bertholon P, et al. Creutzfeldt-Jakob disease after extracranial dura mater embolization for a nasopharyngeal angiofibroma. *Neurology*. 1997;48:1451-1453.
216. Defebvre L, Destee A, Caron J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease after an embolization of intercostal arteries with cadaveric dura mater suggesting a systemic transmission of the prion agent. *Neurology*. 1997;48:1470-1471.
217. Lane KL, Brown P, Howell DN, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in a pregnant woman with an implanted dura mater graft. *Neurosurgery*. 1994;34:737-740.
218. Blossom DB, Maddox RA, Beavers SF, et al. A case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with a dura mater graft in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:1396-1397.
219. Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, et al. Clinicopathologic characteristics of five autopsied cases of dura mater-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2008;28:51-61.
220. Billette de Villemeur T, Deslys J-P, Pradel A, et al. Creutzfeldt-Jakob disease from contaminated growth hormone extracts in France. *Neurology*. 1996;47:690-695.
221. Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, et al. Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients. *J Pediatr*. 2004;144:430-436.
222. Spurgeon B. French doctors are tried for treating children with infected growth hormone. *BMJ*. 2008;336:348-349.
223. Maddox RA, Belay ED, Curns AT, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in recipients of corneal transplants. *Cornea*. 2008;27:851-854.
224. Will RG, Matthews WB. Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:235-238.
225. el Hachimi KH, Chaunu MP, Cervenakova L, et al. Putative neurosurgical transmission of Creutzfeldt-Jakob disease with analysis of donor and recipient: agent strains. *C R Acad Sci III*. 1997;320:319-328.
226. Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, et al. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet*. 1977;1:478-479.
227. Ward HJ, Everington D, Croes EA, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery: a case-control study using community controls. *Neurology*. 2002;59:543-548.
228. Ward HJ, Everington D, Cousens SN, et al. Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2008;63:347-354.
229. Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J, Bleda MJ, et al. Surgery and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Denmark and Sweden: registry-based case-control studies. *Neuroepidemiology*. 2008;31:229-240.
230. Collins S, Law MG, Fletcher A, et al. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet*. 1999;353:693-697.
231. Joint Commission. Sentinel event alert: Exposure to Creutzfeldt-Jakob disease. *Joint Commission Perspect*. 2001;21:10-11.
232. Zou S, Fang CT, Schonberger LB. Transfusion transmission of human prion diseases. *Transfus Med Rev*. 2008;22:58-69.
233. van Duijn CM, Delasnerie-Laupretre N, Masullo C, et al. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95 European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *Lancet*. 1998;351:1081-1085.
234. Wientjens DP, Davanipour Z, Hofman A, et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology*. 1996;46:1287-1291.
235. Berger JR, David NJ. Creutzfeldt-Jakob disease in a physician: a review of the disorder in health care workers. *Neurology*. 1993;43:205-206.
236. Kong Q, Zheng M, Casalone C, et al. Evaluation of the human transmission risk of an atypical bovine spongiform encephalopathy prion strain. *J Virol*. 2008;82:3697-3701.
237. Biacabe AG, Laplanche JL, Ryder S, et al. Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases. *EMBO Rep*. 2004;5:110-115.
238. Casalone C, Zanusso G, Acutis P, et al. Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:3065-3070.
239. Beringue V, Bencsik A, Le Dur A, et al. Isolation from cattle of a prion strain distinct from that causing bovine spongiform encephalopathy. *PLoS Pathog*. 2006;2:e112.
240. Richt JA, Hall SM. BSE case associated with prion protein gene mutation. *PLoS Pathog*. 2008;4:e1000156.
241. Comoy EE, Casalone C, Lescoutra-Etchegaray N, et al. Atypical BSE (BASE) transmitted from asymptomatic aging cattle to a primate. *PLoS ONE*. 2008;3:e3017.
242. Bosque PJ. Bovine spongiform encephalopathy, chronic wasting disease, scrapie, and the threat to humans from prion disease epizootics. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2002;2:488-495.
243. Benestad SL, Arsac JN, Goldmann W, et al. Atypical/Nor98 scrapie: properties of the agent, genetics, and epidemiology. *Vet Res*. 2008;39:19.
244. Le Dur A, Beringue V, Andreoletti O, et al. A newly identified type of scrapie agent can naturally infect sheep with resistant PrP genotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:16031-16036.
245. Sigurdson CJ. A prion disease of cervids: chronic wasting disease. *Vet Res*. 2008;39:41.
246. Williams ES. Chronic wasting disease. *Vet Pathol*. 2005;42:530-549.
247. Mawhinney S, Pape WJ, Forster JE, et al. Human prion disease and relative risk associated with chronic wasting disease. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1527-1535.
248. Kong Q, Huang S, Zou W, et al. Chronic wasting disease of elk: transmissibility to humans examined by transgenic mouse models. *J Neurosci*. 2005;25:7944-7949.
249. Tamguney G, Giles K, Bouzamondo-Bernstein E, et al. Transmission of elk and deer prions to transgenic mice. *J Virol*. 2006;80:9104-9114.
250. Raymond GJ, Bossers A, Raymond LD, et al. Evidence of a molecular barrier limiting susceptibility of humans, cattle and sheep to chronic wasting disease. *EMBO J*. 2000;19:4425-4430.
251. Harrington MG, Merril CR, Asher DM, et al. Abnormal proteins in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med*. 1986;315:279-283.
252. Blisard KS, Davis LE, Harrington MG, et al. Pre-mortem diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by detection of abnormal cerebrospinal fluid proteins. *J Neurol Sci*. 1990;99:75-81.
253. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med*. 1996;335:924-930.
254. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 1998;43:32-40.
255. Geschwind MD, Martindale J, Miller D, et al. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 2003;60:813-816.
256. Peoc'h K, Delasnerie-Laupretre N, Beaudry P, et al. Diagnostic value of CSF 14-3-3 detection in sporadic CJD diagnosis according to the age of the patient. *Eur J Neurol*. 2006;13:427-428.
257. Chapman T, McKeel DW Jr, Morris JC. Misleading results with the 14-3-3 assay for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2000;55:1396-1397.
258. Geschwind MD, Shu H, Haman A, et al. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol*. 2008;64:97-108.
259. Skinningsrud A, Stenset V, Gundersen AS, et al. Cerebrospinal fluid markers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2008;5:14.
260. Otto M, Stein H, Szudra A, et al. S-100 protein concentration in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol*. 1997;244:566-570.
261. Otto M, Wiltfang J, Cepek L, et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2002;58:192-197.
262. Bahl JM, Heegaard NH, Falkenhorst G, et al. The diagnostic efficiency of biomarkers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease compared to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2008.
263. Brechlin P, Jahn O, Steinacker P, et al. Cerebrospinal fluid-optimized two-dimensional difference gel electrophoresis (2-D DIGE) facilitates the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Proteomics*. 2008;8:4357-4366.
264. Goodall CA, Head MW, Everington D, et al. Raised CSF phospho-tau concentrations in variant Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic and pathological implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:89-91.
265. Bosque PJ, Telling GC, Cayetano J, et al. Evidence for prion replication in skeletal muscle. *Ann Neurol*. 1997;42:986.
266. Eklund CM, Kennedy RC, Hadlow WJ. Pathogenesis of scrapie virus infection in the mouse. *J Infect Dis*. 1967;117:15-22.
267. Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol*. 1994;35:513-529.
268. Saborio GP, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature*. 2001;411:810-813.
269. Saa P, Castilla J, Soto C. Ultra-efficient replication of infectious prions by automated protein misfolding cyclic amplification. *J Biol Chem*. 2006;281:35245-35252.
270. Atarashi R, Moore RA, Sim VL, et al. Ultrasensitive detection of scrapie prion protein using seeded conversion of recombinant prion protein. *Nat Methods*. 2007;4:645-650.
271. Saa P, Castilla J, Soto C. Presymptomatic detection of prions in blood. *Science*. 2006;313:92-94.
272. Macfarlane RG, Wroe SJ, Collinge J, et al. Neuroimaging findings in human prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:664-670.
273. Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, et al. MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol*. 2001;56:726-739.
274. Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, et al. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain*. 2005;128:2026-2033.
275. Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, et al. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:1560-1569.
276. Henkel K, Zerr I, Hertel A, et al. Positron emission tomography with [(18)F]FDG in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *J Neurol*. 2002;249:699-705.
277. Watanabe N, Seto H, Shimizu M, et al. Brain SPECT of Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Nucl Med*. 1996;21:236-241.
278. Levy SR, Chiappa KH, Burke CJ, et al. Early evolution and incidence of electroencephalographic abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurophysiol*. 1986;3:1-21.
279. Aguglia U, Farnarier G, Tinuper P, et al. Subacute spongiform encephalopathy with periodic paroxysmal activities: clinical evolution and serial EEG findings in 20 cases. *Clin Electroencephalogr*. 1987;18:147-158.
280. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 1996;53:162-166.
281. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2000;55:811-815.
282. Bell JE, Gentleman SM, Ironside JW, et al. Prion protein immunocytochemistry—UK five centre consensus report. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1997;23:26-35.
283. Budka H, Aguzzi A, Brown P, et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol*. 1995;5:459-466.
284. Hauw JJ, Sazdovitch V, Laplanche JL, et al. Neuropathologic variants of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and codon 129 of PrP gene. *Neurology*. 2000;54:1641-1646.
285. Kitamoto T, Shin RW, Doh-ura K, et al. Abnormal isoform of prion proteins accumulates in the synaptic structures of the central nervous system in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol*. 1992;140:1285-1294.
286. Cali I, Castellani R, Yuan J, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease revisited. *Brain*. 2006;129:2266-2277.
287. Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol*. 1999;46:224-233.
288. Hill AF, Zeidler M, Ironside J, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet*. 1997;349:99-100.
289. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet*. 1999;353:183-189.
290. Wadsworth JD, Joiner S, Hill AF, et al. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet*. 2001;358:171-180.

291. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, et al. Accumulation of prion protein in tonsil and appendix: review of tissue samples. *BMJ*. 2002;325:633-634.
292. Joiner S, Linehan J, Brandner S, et al. Irregular presence of abnormal prion protein in appendix in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:597-598.
293. Tschampa HJ, Neumann M, Zerr I, et al. Patients with Alzhei¬mer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:33-39.
294. Finelli PF. Drug-induced Creutzfeldt-Jakob like syndrome. *J Psychiatry Neurosci*. 1992;17:103-105.
295. Primavera A, Brusa G, Poeta MG. A Creutzfeldt-Jakob like syndrome due to lithium toxicity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:423.
296. Supino-Viterbo V, Sicard C, Risvegliato M, et al. Toxic encephalopathy due to ingestion of bismuth salts: clinical and EEG studies of 45 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977;40:748-752.
297. Von Bose MJ, Zaudig M. Encephalopathy resembling Creutzfeldt-Jakob disease following oral, prescribed doses of bismuth nitrate. *Br J Psychiatry*. 1991;158:278-280.
298. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet*. 1966;2:512-514.
299. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology*. 1991;41:228-233.
300. Seipelt M, Zerr I, Nau R, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:172-176.
301. Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, et al. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology*. 2008;70:1883-1890.
302. Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 2008;65:1341-1346.
303. Floel A, Reilmann R, Frese A, et al. Anticonvulsants for Creutzfeldt-Jakob disease? *Lancet*. 2003;361:224.
304. Albrecht R, Krebs B, Reusche E, et al. Signs of rapidly progressive dementia in a case of intravascular lymphomatosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255:232-235.
305. Trevitt CR, Collinge J. A systematic review of prion therapeutics in experimental models. *Brain*. 2006;129:2241-2265.
306. Stewart LA, Rydzewska LH, Keogh GF, et al. Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease. *Neurology*. 2008;70:1272-1281.
307. Otto M, Cepek L, Ratzka P, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology*. 2004;62:714-718.
308. Bessen RA, Marsh RF. Identification of two biologically distinct strains of transmissible mink encephalopathy in hamsters. *J Gen Virol*. 1992;73:329-334.
309. Bessen RA, Marsh RF. Biochemical and physical properties of the prion protein from two strains of the transmissible mink encephalopathy agent. *J Virol*. 1992;66:2096-2101.
310. Peretz D, Scott M, Groth D, et al. Strain-specified relative conformational stability of the scrapie prion protein. *Protein Sci*. 2001;10:854-863.
311. Bessen RA, Marsh RF. Distinct PrP properties suggest the molecular basis of strain variation in transmissible mink encephalopathy. *J Virol*. 1994;68:7859-7868.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

179

Introducción a *Chlamydia* y *Chlamydophila*

WALTER E. STAMM | BYRON E. BATTEIGER

Las especies de *Chlamydia* y *Chlamydophila* son microorganismos no móviles intracelulares obligados con un singular ciclo vital bifásico[1]. Aunque existe cierto desacuerdo con respecto a cuál es la clasificación taxonómica más adecuada de estos microorganismos, en el esquema vigente se las clasifica dentro del orden Clamidiales, que consta de una sola familia, Chlamydiaceae, y de dos géneros, *Chlamydia* y *Chlamydophila*. Dentro de esta familia se reconocen actualmente cuatro especies: *Chlamydophila pecorum*[2], *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydophila pneumoniae*. Todas ellas, excepto *C. pecorum,* se han relacionado con enfermedades humanas (tabla 179-1). Originariamente, las clamidias se clasificaron en función de sus propiedades fenotípicas; sin embargo, Everett y cols., basándose en un análisis secuencial del ácido ribonucleico (ARN) 16Sr, han propuesto que existe suficiente diferencia entre los microorganismos del grupo *C. trachomatis* y los de *C. psittaci, C. pecorum* y *C. pneumoniae* como para dividir estos grupos en dos géneros: *Chlamydia* y *Chlamydophila,* respectivamente. Tanto la nueva como la antigua clasificación están presentes en la literatura actual. Desde un punto de vista clínico, las conclusiones más importantes de este debate son: 1) que todas las especies del orden Clamidiales pertenecen a una división bacteriana diferenciada que se distingue de modo notable de otras y que tiene una raíz filogenética directa que se diversifica desde muy pronto en la evolución de las eubacterias, y 2) que la especie de *Chlamydia* y las tres especies de *Chlamydophila* conocidas (*C. trachomatis, C. pneumoniae, C. pecorum* y *C. psittaci*) forman grupos coherentes y diferenciados, basados en comparaciones de sus respectivas características fenotípicas y en sus secuencias de ARN. En función del ARN ribosómico, la especie *C. psittaci* contiene cuatro grupos distintos de cepas que podrían ser propuestos como especies diferentes[3,4]. La homología de secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) confirma tales intuiciones[5,6]. Las múltiples cepas de *C. psittaci* presentan desde menos de un 10% hasta un 60% de homología con respecto a cada una de las otras y entre un 5% y un 20% de homología con respecto a las cepas de *C. trachomatis*. Las cepas humanas de *C. trachomatis* presentan casi un 100% de homología con respecto a cada una de las otras y aproximadamente un 30% de homología con respecto a la biovariedad murina. Esta última no produce enfermedad en humanos y se ha sugerido la posibilidad de que pueda clasificarse como especie independiente[4,5]. *C. pneumoniae* presenta una homología del 10% o menos con respecto a cada una de las otras dos especies y hasta el momento parece presentar una sola cepa, la TWAR[7,8].

C. trachomatis es la especie que se ha estudiado más en profundidad debido a su asociación con el tracoma ocular y su importancia como agente patógeno de transmisión sexual. Se han identificado tres biovariedades: la biovariedad del tracoma asociada a enfermedad oculogenital, la biovariedad del linfogranuloma venéreo asociada a proctitis e infecciones sistémicas, y la biovariedad de la neumonitis del ratón, que parece incluir una sola cepa. La prevalencia de *C. pneumoniae* como agente patógeno humano puede ser mayor que la de *C. trachomatis*. *C. pneumoniae* no fue identificada hasta 1992[9] y su alcance y espectro atribuido a la enfermedad son aún objeto de debate. No obstante, los datos actualmente disponibles parecen indicar que *C. pneumoniae* es un agente patógeno extremadamente común a escala global, que es probable que pueda infectar a todas las personas a lo largo de la vida y que puede producir infecciones recurrentes. La mayor parte de estas infecciones afectan inicialmente a las vías respiratorias altas o bajas, aunque datos recientes parecen indicar que también podrían infectar a los macrófagos de las vías respiratorias, que posteriormente transportarían las clamidias a otras localizaciones distantes a través de la circulación sanguínea. Entre dichos lugares se encuentra el endotelio vascular, donde pueden infectarse las células endoteliales, las células del músculo liso y los macrófagos. Se ha estudiado ampliamente la función patogénica de *C. pneumoniae* en la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica, pero sigue sin ser esclarecida[10]. Existen numerosas cepas de *C. psittaci* que infectan sobre todo a aves y a otros huéspedes mamíferos no humanos. De manera ocasional se produce transmisión a humanos, generalmente tras la exposición a cepas aviares[11].

Las clamidias son procariotas que comparten una biología y un ciclo vital comunes. Los microorganismos se desarrollan sólo en una vacuola especializada de las células eucariotas denominada *inclusión* (fig. 179-1). Presentan genomas muy pequeños (p. ej., 894 genes que codifican proteínas de *C. trachomatis*) y son auxótrofos para numerosos aminoácidos y nucleótidos, dependiendo de cuál sea la célula huésped para estas moléculas. Las clamidias presentan similitudes morfológicas y estructurales con las bacterias gramnegativas, como una membrana externa trilaminar que contiene lipopolisacárido y diferentes proteínas de membrana que son estructural y funcionalmente análogas a las que se encuentran en *Escherichia coli*. Parece que las clamidias carecen del clásico peptidoglucano[1,12], una macromolécula que proporciona rigidez estructural y estabilidad osmótica a la mayor parte de los procariotas, a pesar de que el genoma de las clamidias contiene todos los genes necesarios para la síntesis de peptidoglucano[13].

Todas las clamidias presentan un peculiar ciclo vital que emplea una forma infecciosa extracelular, el cuerpo elemental (CE), y una forma replicativa intracelular, el cuerpo reticulado (CR). La forma extracelular, el CE, presenta un extenso enlace cruzado de puentes disulfuro entre los residuos de cisteína, tanto en su interior como entre las proteínas de la membrana externa[14,15]. El resultado es una estructura muy similar a la de las esporas, metabólicamente inerte. El ciclo vital se inicia cuando un CE se fija a una célula epitelial sensible. Se han propuesto diversas adhesinas clamidiales como posibles candidatas y en el genoma de las clamidias se han identificado posibles proteínas de membrana, aunque la identidad exacta de las adhesinas y de los receptores celulares epiteliales asociados no se conoce aún. El CE penetra en la célula epitelial por endocitosis mediada por receptores a través de los pozos revestidos de clatrina[16,17], si bien se han encontrado evidencias de otros posibles mecanismos, entre los que figuran la pinocitosis por pozos no revestidos y el uso de moléculas puente similares a la heparina. Es probable que las clamidias empleen varios mecanismos de entrada mediados por ligando-adhesina. Los CE parecen facilitar su propia entrada tras la adhesión mediante la secreción de una proteína preformada (Tarp, CT456), que es fosforilada por el huésped y que induce la reorganización del citoesqueleto necesaria para la endocitosis[18]. Un rasgo característico de todas las clamidias es su capacidad para inhibir la fusión lisosómica, por medios todavía no conocidos, lo que permite que el CE infectante permanezca en una vesícula protegida y fijada a la membrana denominada inclusión. El CE, que presenta un diámetro de unos 350 nm, experimenta entonces una reorganización y pasa a su forma replicativa, mucho mayor, que es el CR, cuyo diámetro es de unos 800-1.000 nm[19]. Los procesos iniciales que desencadenan esta reorganización no se han definido con precisión, aunque se sabe que entre ellos se encuentran la síntesis de nuevas proteínas clamidiales, la disminución del número de enlaces disulfuro, de modo que las proteínas de membrana no presenten ya enlace cruzado[15], y la activación de la adenosintrifosfatasa[20].

Durante el crecimiento y la replicación, las clamidias obtienen compuestos de fosfato de alta energía de la célula huésped[21]. De ella requieren también algunos aminoácidos, aunque otros pueden sintetizarlos. Los CR son osmóticamente inestables y no pueden infectar otra célula. Se dividen por fisión binaria para dar lugar a una inclusión de mayor tamaño (fig. 179-2) que termina por llenar las células

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 179-1 Aspectos comparativos de las especies de clamidias que producen infecciones humanas

Especie	*Serovariedades*	*Huésped natural*	*Transmisión*	*Tropismo*	*Infección aguda*	*Complicaciones a largo plazo*	*Prevención/control*
C. trachomatis	A-C	Humano	Manos/ojos, fómites, moscas	Conjuntiva	Conjuntivitis	Ceguera	Estrategia SAFE
C. trachomatis	D-K	Humano	Sexual, perinatal	Mucosa anogenital: uretra, cérvix, recto	Uretritis no gonocócica, cervicitis mucopurulenta, proctitis aguda	EIP, IOT, EE, ARTS, CA	Evaluación, tratamiento; modificaciones de hábitos, preservativos
C. trachomatis	L1, L2, L3	Humano	Sexual	Mucosa genital, linfocito, monocito	Úlceras genitales, linfadenopatía	LGV, cicatrices rectales, fístulas linfáticas	Ninguno
C. pneumoniae	Una	Humano	Gotitas respiratorias directas o indirectas	Epitelio respiratorio	Infección de las vías respiratorias altas, neumonía adquirida en la comunidad	¿Enfermedad cardiovascular aterosclerótica? ¿Asma?	Ninguno
C. psittaci	Numerosas	Aves, mamíferos	Aerosol, respiratoria	Sistémico	Neumonía adquirida en la comunidad	Hepatitis	Identificación y eliminación de los reservorios animales

ARTS, artritis reactiva tras infecciones de transmisión sexual; CA, cáncer; EE, embarazo ectópico; EIP, enfermedad inflamatoria pélvica; IOT, infertilidad de origen tubárico; LGV, linfogranuloma venéreo; SAFE (del inglés *surgery, antibiotics, facial cleanliness, and environmental improvement*) cirugía, antibióticos, limpieza facial y mejoras ambientales.

infectadas. No se conocen las señales reguladoras intracelulares que controlan la conversión CE-CR y CR-CE[22]. La condensación de CR para formar CE da lugar a que se desprendan de forma generalizada las vesículas que contienen lipopolisacárido[23] y a la compactación de la cromatina para formar un nucleoide electrodenso. Este último es regulado por una proteína similar a la histona y lleva aparejada una disminución de la transcripción[23]. Dependiendo de la especie, las proteínas de membrana se entrecruzan durante la condensación, o más tarde, durante la lisis y la liberación celular. En apariencia, la liberación de los microorganismos desde las células infectadas puede ser llevada a cabo por lisis celular[25], por extrusión de inclusiones intactas[26] o por un proceso que se asemeja a la exocitosis[27]. La liberación de los cuerpos elementales infecciosos permite la infección de nuevas células y la potencial transmisión a un nuevo huésped.

En la actualidad, una vez que se ha secuenciado más de una docena de genomas de clamidia, se están produciendo numerosos avances en el conocimiento de estos microorganismos y de su ciclo celular. Por ejemplo, se ha identificado una nueva familia de proteínas polimorfas de la membrana externa (PPME). Además, las clamidias expresan proteínas que se localizan en la superficie citoplásmica de la membrana de la inclusión, cuyo prototipo es IncA[28]. Estas proteínas exportadas pueden verse implicadas en el transporte de las inclusiones a la vía exocítica[29,30], en el transporte de los lípidos de la célula huésped a las membranas clamidiales mediante la intercepción de vesículas exocíticas[31] y la dirección de gotitas citoplasmáticas lipídicas en la inclusión[32] y en la inhibición de la apoptosis[33]. Se cree que estas proteínas entran en la célula huésped desde la inclusión por un mecanismo de secreción tipo 3[34], semejante a los sistemas empleados por *Yersinia* y otras especies gramnegativas para inyectar proteínas efectoras en las células eucariotas. *C. trachomatis* ha demostrado poseer genes de secreción tipo 3[13,34], que incluyen potenciales efectores como las fosfatasas y las cinasas utilizadas por otras bacterias para influir en la señalización de la célula eucariota. Al microscopio electrónico, las clamidias poseen proyecciones de superficie[35] que son aparentemente similares a las conocidas en *Salmonella* por estar integradas por componentes de secreción tipo 3. Se especula con la posibilidad de que las proyecciones superficiales de las clamidias constituyan su aparato específico de secreción tipo 3[36].

Las clamidias infectan fundamentalmente a las células del epitelio columnar, aunque los estudios han indicado que una amplia variedad de células pueden resultar infectadas de forma productiva, como las endoteliales, las del músculo liso, los linfocitos y los monocitos y los macrófagos. En los macrófagos, ciertas cepas de *C. psittaci* presentan crecimiento productivo[37]. A la inversa, los macrófagos restringen el crecimiento de las biovariedades de linfogranuloma venéreo y tracoma de *C. trachomatis,* aunque son más permisivos en el caso del

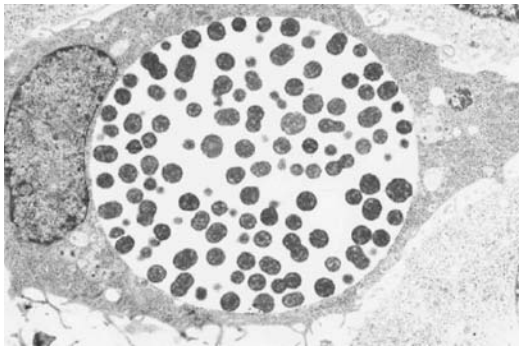


Figura 179-1 Microfotografía electrónica de *Chlamydia trachomatis* desarrollándose en un cultivo de tejido. Los cuerpos reticulados (CR) más grandes presentan una cromatina más difusa. Uno de los CR parece estar dividiéndose y la membrana externa trilaminar resulta evidente en algunas áreas. Los cuerpos densos más pequeños son los cuerpos elementales. *(Por cortesía de Robert Suchland, Seattle.)*

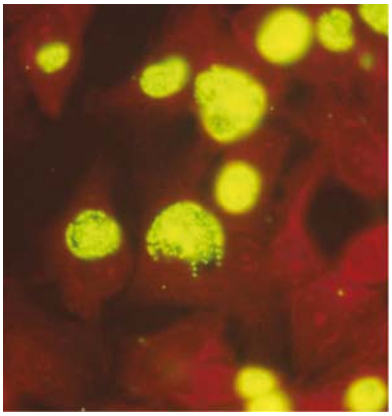


Figura 179-2 Inclusiones de *Chlamydia trachomatis* en una célula de un medio McCoy monocapa. (Teñida con un anticuerpo monoclonal de ratón reactivo a género seguido de inmunoglobulina de conejo anti-ratón conjugada con fluoresceína.) *(Por cortesía de Robert Suchland, Seattle.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

linfogranuloma[38]. Los leucocitos polimorfonucleares humanos ingieren y destruyen *C. trachomatis* y *C. psittaci* con bastante eficacia. Sin embargo, una pequeña proporción de los microorganismos permanece viable y es potencialmente capaz de perpetuar la infección[39]. La infección de células huésped epiteliales da lugar a la secreción de una amplia variedad de citocinas, entre las que se incluyen la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF).

El genoma de la clamidia presenta una masa molecular de sólo 660×10^3 kDa, por lo que es menor que el de los demás procariotas, exceptuando las especies de *Mycoplasma*[13]. La secuencia completa de la serovariedad D de *C. trachomatis,* con 1.043 millones de pares de bases, fue el primer genoma de clamidia en llegar a completarse[13]. En función de dicha secuencia, en este pequeño genoma faltan algunas vías metabólicas, como la biosíntesis de aminoácidos y purina-pirimidina, la fermentación anaerobia y las proteínas de competencia para la transformación[40]. Sin embargo, están presentes las vías de degradación glucolítica y de glucógeno y una plena capacidad de síntesis de ácidos grasos, fosfolípidos, lipopolisacáridos y peptidoglucanos[13]. La posterior secuenciación completa de otros genomas de clamidia ha puesto de manifiesto que existen sorprendentes similitudes entre las clamidias, tanto en el contenido genético como en su ordenación. Esto puede indicar que la posibilidad de intercambio genético horizontal entre clamidias y otros microorganismos es escasa, lo cual sería previsible, dada la localización intracelular de su ciclo de replicación. Sin embargo, el intercambio genético sí puede producirse a través de los plásmidos o bacteriófagos que tienen algunas clamidias. Además, estudios recientes mediante marcadores de resistencia a antibióticos han demostrado un intercambio horizontal entre dos cepas de clamidias que coinfectan la misma monocapa de células epiteliales[41,42].

No parece que *C. pneumoniae* contenga material genético extracromosómico[7], mientras que algunas cepas de *C. psittaci*[43] y la mayoría de las de *C. trachomatis* contienen un plásmido de aproximadamente 7,5 kb. En cepas distintas de *C. trachomatis* existen ligeras diferencias de secuencia entre plásmidos, mientras que tales variaciones son de mayor alcance entre los plásmidos de *C. psittaci*[44]. Aunque la conservación generalizada implica una función esencial y, basándose en la homología secuencial con los genes de *E. coli,* se ha sugerido que los plásmidos podrían intervenir en la replicación de ADN[45], aún no se conoce su función precisa.

Desde el punto de vista fenotípico, las tres especies de clamidias que producen enfermedades humanas se diferencian antigénica y metabólicamente, así como en su preferencia por células huésped, su sensibilidad a los antibióticos y la morfología de las inclusiones. Determinantes antigénicos compartidos están presentes en los lipopolisacáridos y en ciertas proteínas de membrana[1,7]. Además, varias proteínas de la membrana externa contienen determinantes de especie y subespecie. Los determinantes de la especificidad de las cepas se sitúan sobre todo en la proteína principal de la membrana externa. Todas las cepas de *C. trachomatis* son sensibles a las sulfonamidas, mientras que *C. pneumoniae* y la mayoría de las cepas de *C. psittaci* no lo son. Morfológicamente, los cuerpos elementales y reticulados de *C. psittaci* y de *C. trachomatis* son muy parecidos entre sí. Asimismo, los CR de las cuatro especies parecen morfológicamente idénticos. Sin embargo, los cuerpos elementales de *C. pneumoniae* presentan con frecuencia forma de pera y un espacio periplásmico relativamente grande que contiene estructuras electrodensas que no se observan en las otras dos especies y cuya función es desconocida. *C. psittaci* origina numerosas pequeñas inclusiones en una sola célula infectada, y cada CE infectante forma su propia inclusión. En células infectadas con varios CE de *C. trachomatis,* las vesículas que contiene el microorganismo se suelen fundir, de manera que cada célula infectada contiene finalmente sólo una o dos inclusiones[23]. No obstante, se han descrito variantes sin fusión de *C. trachomatis* cuyas inclusiones parecen carecer de IncA[46]. Las inclusiones de *C. pneumoniae* se asemejan a las de *C. psittaci,* aunque presentan una menor variabilidad de formas. Sólo *C. trachomatis* acumula glucógeno en sus inclusiones, propiedad que permite que se puedan teñir con yodo.

A pesar de la relativa uniformidad de sus ciclos vitales, genomas y fisiología, las clamidias presentan un amplio grado de tropismo por huéspedes y tejidos, así como formas de transmisión y de causalidad patológica diferenciadas. *C. trachomatis* y *C. pneumoniae* parecen ser exclusivamente patógenos humanos, con la excepción de la biovariedad de *C. trachomatis* de la neumonitis murina, que no infecta a los humanos. Las cepas de linfogranuloma venéreo de *C. trachomatis,* al igual que las asociadas a enfermedad oculogenital, se transmiten generalmente por contacto sexual, durante el parto o por autoinoculación en el ojo con secreciones genitales infectadas. Las cepas que se asocian a tracoma ocular se transmiten por los dedos, por fómites y a través de las patas de las moscas. La transmisión de secreciones respiratorias por gotitas o contacto con las manos es el principal y más probable medio de transmisión de *C. pneumoniae*[9]. Las cepas de *C. psittaci* asociadas a enfermedad humana se diseminan a través de las heces, la orina y las secreciones de aves infectadas, se forman aerosoles y son transmitidas por la vía respiratoria.

La mayor parte de las especies de clamidias producen una infección aguda inicial, a menudo limitada al epitelio de la mucosa y que, en general, produce síntomas mínimos o nulos. Muchas de estas infecciones remiten de forma espontánea, aunque otras persisten en estado asintomático. Las infecciones iniciales por cepas LGV de *C. trachomatis* o por *C. psittaci* son, en general, más invasivas, y dan lugar a infecciones graves o sistémicas, o ambas, en su fase inicial.

La historia natural de las infecciones por clamidias se ha definido poco en la mayor parte de los casos. Sin embargo, un creciente corpus de datos parece indicar que son frecuentes tanto las infecciones asintomáticas crónicas como las persistentes. Tal parece ser el caso de *C. psittaci* en animales[5] y de *C. trachomatis*[46-48] y *C. pneumoniae*[49] en humanos. La reinfección con *C. trachomatis* o *C. pneumoniae* parece también frecuente, lo que indica que la inmunidad inducida por la infección proporciona una protección incompleta y/o de escasa duración. Se cree que la infección persistente crónica o la reinfección exógena desempeñan un papel importante en la inducción de respuestas inmunopatológicas que son destacables en la patogenia de las principales complicaciones asociadas a las infecciones por clamidias, es decir, la ceguera por tracoma, la fibrosis y la inflamación del tracto genital superior que provocan enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), infertilidad y embarazo ectópico. Por otra parte, son abundantes las pruebas que indican que las infecciones endovasculares crónicas por *C. pneumoniae* pueden relacionarse con aterosclerosis y cardiopatía coronaria[9,50].

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen y valoran las importantes contribuciones de Robert B. Jones, MD, PhD, a las ediciones previas de este capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moulder JW. Looking at chlamydiae without looking at their hosts. *Am Soc Microbiol News* 1984;**50**:353-62.
2. Fukushi H, Hirai K. 1989. Proposal of *Chlamydia pecorum* sp. nov. for *Chlamydia* strains derived from ruminants. Int J Syst Bacteriol 1992;42:306-8.
3. Everett KDE, Bush RM, Andersen AA. Emended description of the order Chlamydiales, proposed of Parachlamydiaceae fam. nov and Simkaniacae fam. nov, each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species and standards for the identification of organisms. *Int J Syst Bacteriol* 1999;**49**:415-40.
4. Pudjiatmoko, Fukushi H, Ochiai Y, et al. Phylogenetic analysis of the genus *Chlamydia* based on 16S rRNA gene sequences. *Int J Syst Bacteriol* 1997;**47**:425-31.
5. Moulder JW. Interaction of chlamydiae and host cells in vitro. *Microbiol Rev* 1991;**55**:143-90.
6. Herring AJ. The molecular biology of chlamydia—a brief overview. *J Infect* 1992;**25**(Suppl 1); 1-10.
7. Kalman S, Mitchell W, Marathe R, et al. Comparative genomes of *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis. Nat Genet* 1999;**21**:385-9.
8. Pettersson B, Andersson A, Leitner T, et al. Evolutionary relationships among members of the genus *Chlamydia* based on 16S ribosomal DNA analysis. *J Bacteriol* 1997;**179**:4195-205.
9. Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, et al. *Chlamydia pneumoniae. Clin Microbiol Rev* 1995;**8**:451-61.
10. Campbell LA, Kuo CC. Chlamydia pneumoniae–an infectious risk factor for atherosclerosis. *Nature Reviews* 2004;**2**:23-32.
11. Yung AP, Grayson ML. Psittacosis—a review of 135 cases. *Med J Aust* 1988;**148**:228-33.
12. Fox A, Robers JC, Gilbart J, et al. Muramic acid is not detectable in *Chlamydia psittaci* or *Chlamydia trachomatis* by gas chromatography–mass spectrometry. *Infect Immun* 1990;**58**: 835-837.
13. Stephens RS, Kalman S, Lammel C, et al. Genome sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: *Chlamydia trachomatis. Science* 1998;**282**:754-9.
14. Newhall WJV, Jones RB. Disulfide-linked oligomers of the major outer membrane protein of chlamydiae. *J Bacteriol* 1983;**154**:998-1001.
15. Hatch TP, Miceli M, Sublett JE. Synthesis of disulfide-bonded outer membrane proteins during the developmental cycle of

Chlamydia psittaci and *Chlamydia trachomatis*. *J Bacteriol* 1986;**165**:379-85.
16. Rockey DD. Chlamydial interactions with host cells. In: Schachter J, Christiansen G, Clarke IN, et al, eds. *Chlamydial Infections: Proceedings of the Tenth International Symposium on Human Chlamydial Infection*. San Francisco: International Chlamydial Symposium; 2002:35-45.
17. Wyrick PB, Choong J, Davis CH, et al. Entry of genital *Chlamydia trachomatis* into polarized human epithelial cells. *Infect Immun* 1989;**57**:2378-89.
18. Clifton DR, Fields KA, Grieshabe SS, et al. A chlamydial type III translocated protein is tyrosine-phosphorylated at the site of entry and is associated with the recruitment of actin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:10166-71.
19. Schachter J, Caldwell HD. Chlamydiae. *Ann Rev Microbiol* 1980;**34**:285-309.
20. Peeling R, Peeling J, Brunham R. High-resolution ^{31}P nuclear magnetic resonance study of *Chlamydia trachomatis:* Induction of ATPase activity in elementary bodies. *Infect Immun* 1989;**57**:3338-44.
21. Hatch TP, Al-Hossainy E, Silverman JA. Adenine nucleotide and lysine transport in *Chlamydia psittaci*. *J Bacteriol* 1982;**150**:662-70.
22. Kaul RWenman WM. Cyclic AMP inhibits developmental regulation of *Chlamydia trachomatis*. *J Bacteriol* 1986;**168**:722-77.
23. Stirling P, Richmond SJ. Production of outer membrane blebs during chlamydial replication. *FEMS Microbiol Lett* 1980;**9**:103-5.
24. Barry CE, Hayes SF, Hackstadt T. Nucleoid condensation in *Escherichia coli* that express a chlamydial histone homolog. *Science* 1992;**256**:377-9.
25. Todd WJ, Storz J. Ultrastructural cytochemical evidence for the activation of lysosomes in the cytocidal effect of *Chlamydia psittaci*. *Infect Immun* 1975;**12**:638-46.
26. De la Maza LM, Peterson EM. Scanning electron microscopy of McCoy cells infected with *Chlamydia trachomatis*. *Exp Mol Pathol* 1982;**36**:217-26.
27. Todd WJ, Caldwell HD. The interaction of *Chlamydia trachomatis* with host cells: Ultrastructural studies of the mechanism of release of a biovar II strain from HeLa 229 cells. *J Infect Dis* 1985;**151**:1037-44.
28. Rockey DD, Grosenbach D, Hruby DE, et al. *Chlamydia psittaci* IncA is phosphorylated by the host cell and is exposed on the cytoplasmic face of the developing inclusion. *Mol Microbiol* 1997;**24**:217-28.
29. Hackstadt T, Scidmore MA, Rockey DD. Lipid metabolism in *Chlamydia trachomatis–infected cells:* Directed trafficking of Golgi-derived sphingolipids to the chlamydial inclusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;**92**:4877-81.
30. Heinzen RA, Scidmore MA, Rockey DD, et al. Differential interaction with endocytic and exocytic pathways distinguish parasitophorous vacuoles of *Coxiella burnetii* and *Chlamydia trachomatis*. *Infect Immun* 1996;**64**:796-809.
31. Wylie JL, Hatch GM, McClarty G. Host cell phospholipids are trafficked to and then modified by *Chlamydia trachomatis*. *J Bacteriol* 1997;**179**:7233-42.
32. Cocchoriaro JL, Kumar Y, Fischer ER, et al. Cytoplasmic lipid droplets are translocated into the lumen of the Chlamydia trachomatis parasitophorous vacuole. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**:9379-84.
33. Read TD, Fraser CM, Hsia R-C, et al. Comparative analysis of Chlamydia bacteriophages reveals variation localized to a putative receptor binding domain. *Microb Comp Genomics* 2000; **5**:223-31.
34. Hsia R-C, Pannekoek Y, Ingerowski E, et al. Type III secretion genes identify a putative virulence locus of *Chlamydia*. *Mol Microbiol* 1997;**25**:351-9.
35. Matsumoto A. Structural characteristics of chlamydial bodies. In: Barron AL, editor. *Microbiology of Chlamydia*. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1998. p. 21-46.
36. Bavoil PB, Hsia R-C. Type III secretion in Chlamydia: A case of deja vu? *Mol Microbiol* 1998;**28**:860-2.
37. Wyrick PB, Brownridge EA. Growth of *Chlamydia psittaci* in macrophages. *Infect Immun* 1978;**19**:1054-60.
38. Kuo C-C. Cultures of *Chlamydia trachomatis* in mouse peritoneal macrophages: Factors affecting organism growth. *Infect Immun* 1978;**20**:439-45.
39. Register KB, Morgan PA, Wyrick PB. Interaction between *Chlamydia* spp. and human polymorphonuclear leukocytes in vitro. *Infect Immun* 1986;**52**:664-70.
40. Rockey DDLenart J, Stephens RS. Genome sequencing and our understanding of chlamydiae. *Infect Immun* 2000;**68**: 5473-5479.
41. DeMars R, Weinfurter J, Guex E, et al. Lateral gene transfer in vitro in the intracellular pathogen *Chlamydia trachomatis*. *J Bacteriol* 2007;**189**:991-1003.
42. Suchland RJ, et al. Horizonatal transfer of rifampin, ofloxacin and tetracycline resistance among Chlamydia spp. (In review.)
43. McClenaghan M, Honeycombe JR, Bevan BJ, et al. Distribution of plasmid sequences in avian and mammalian strains of *Chlamydia psittaci*. *J Gen Microbiol* 1988;**134**:559-65.
44. Comanducci M, Ricci S, Cevenini R, et al. Diversity of the *Chlamydia trachomatis* common plasmid in biovars with different pathogenicity. *Plasmid* 1990;**23**:149-54.
45. Hatt C, Ward ME, Clarke IN. Analysis of the entire nucleotide sequence of the cryptic plasmid of *Chlamydia trachomatis* serovar L1. Evidence for involvement in DNA replication. *Nucleic Acids Res* 1988;**16**:4053-67.
46. Suchland RJ, Rockey DD, Bannantine JP, et al. Isolates of *Chlamydia trachomatis* that occupy nonfusogenic inclusions lack IncA, a protein localized to the inclusion membrane. *Infect Immun* 2000;**68**:360-7.
47. Campbell LA, Patton DL, Moore DE, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* deoxyribonucleic acid in women with tubal infertility. *Fertil Steril* 1993;**59**:45-50.
48. Dean D, Suchland RJ, Stamm WE. Evidence for long-term persistence of *Chlamydia trachomatis* by omp1 genotyping. *J Infect Dis* 2000;**182**:909-16.
49. Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM, et al. Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:178-82.
50. Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI. *Chlamydiae pneumoniae* as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA* 2002;**288**:2724-31.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

180

Chlamydia trachomatis (tracoma, infecciones perinatales, linfogranuloma venéreo y otras infecciones genitales)

WALTER E. STAMM | BYRON E. BATTEIGER

Las infecciones por *Chlamydia trachomatis*, que se encuentran entre las infecciones más comunes de origen bacteriano, suponen una tremenda carga para los humanos desde una perspectiva global[1-4]. Se ha estimado que, a nivel mundial, al menos 500 millones de personas están afectadas de tracoma ocular y aproximadamente entre 7 y 9 millones están ciegas como consecuencia de ello[5]. El tracoma ocular se considera la causa evitable más frecuente de ceguera en el mundo. Aunque la enfermedad ha desaparecido de numerosas zonas del mundo desarrollado coincidiendo con la mejora de las condiciones sanitarias, el acceso al agua y la disminución del hacinamiento, aún continúa siendo común en muchas áreas en vías de desarrollo. Las infecciones genitales por *C. trachomatis* presentan una incidencia aún mayor y tienen como principales complicaciones la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), el embarazo ectópico, la infertilidad y la neumonía infantil. Debido a la falta de pruebas e informes realizados a escala global, no disponemos de datos fiables sobre su incidencia y prevalencia (fig. 180-1). No obstante, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) estiman que hay alrededor de 4 millones de nuevas infecciones por *C. trachomatis* al año en Estados Unidos[6]. La OMS considera que son 90 millones los casos que se producen al año en todo el mundo. Sobre la base de la valoración selectiva de poblaciones constituidas por mujeres jóvenes sexualmente activas, la proporción de infectadas oscila entre el 8% y el 40%, con una mediana del 15%[7]. Alrededor del 10% de los varones asintomáticos sexualmente activos están infectados[8]. Los estudios de prevalencia ponen de manifiesto que la incidencia de la enfermedad es mayor en los adolescentes y que se distribuye por todo el mundo.

Ciclo vital

Como se indicaba en el capítulo anterior, las clamidias presentan un peculiar ciclo vital bifásico[9]. El cuerpo elemental, que es la forma transmisible del microorganismo que puede sobrevivir extracelularmente, se une a la célula epitelial susceptible para iniciar el ciclo (fig. 180-2). Aún no se han definido con precisión ni los receptores eucariotas ni las estructuras superficiales de la clamidia responsables de la unión y la penetración, aunque sí se han identificado posibles candidatos[10-13]. Los dos más significativos son la proteína principal de membrana externa (PPME) y la proteína OmcB rica en cisteína de 60 kD[12]; otros candidatos son los miembros de la familia de proteínas de membrana polimórficas de autotransportadores[13]. Puede ser que diferentes especies y serovariedades empleen medios distintos, y quizá múltiples, para la unión y penetración iniciales[14]. Parece que, en algunos casos, las células pueden ser infectadas por más de una cepa de forma simultánea[15]. Stephens y cols. han demostrado que la proteína de membrana externa OmcB y la PPME se unen a la heparina[16]. Como consecuencia, debido a que la heparina reduce la infectividad clamidial en el cultivo celular, se ha postulado una función potencial de los glucosaminoglucanos heparán-sulfato de la célula huésped, que pueden actuar como puente molecular entre las clamidias y las células[16]. Sin embargo, Stephens y cols. han empleado más recientemente una línea celular que carece específicamente de glucosaminoglucanos heparán-sulfato para demostrar que dicho compuesto de la superficie de la célula huésped no desempeña una función esencial en la infectividad de las clamidias[16].

C. trachomatis puede penetrar en las células por fagocitosis, pinocitosis o endocitosis mediada por receptores[10]. Esta última es la vía a través de la cual las células eucariotas interiorizan y transportan las macromoléculas a determinados puntos específicos en el interior de la célula. Las observaciones al microscopio de células epiteliales genitales humanas han aportado datos convincentes que demuestran que la endocitosis mediada por receptores es también la vía principal utilizada por la biovariedad tracoma de *C. trachomatis*[17]. En este modelo, los cuerpos elementales infectantes de clamidia se encuentran sobre todo en pozos revestidos de clatrina y en vesículas asociadas con la endocitosis mediada por receptores[18]. El pozo revestido de clatrina se invagina y se transforma en vesícula endocítica que contiene el cuerpo elemental clamidial[17]. Otros abordajes experimentales que han utilizado la interferencia de ARN o las mutaciones dominantes negativas de la endocitosis mediada por clatrina sugieren que las vesículas cubiertas de clatrina pueden no ser necesarias para la entrada de las clamidias[19]. Sin embargo, un estudio comparativo en células huésped no fagocíticas mediante métodos de interferencia de ARN para anular la expresión de proteínas esenciales para las diferentes formas de entrada sugiere que la clatrina y sus factores accesorios son necesarios para la entrada de las clamidias, mientras que la endocitosis mediada por caveolas (balsas lipídicas), la fagocitosis y la macropinocitosis no lo son[20].

A pesar de las incertidumbres que rodean a los mecanismos de entrada y a los receptores de las células huésped y los ligandos de las clamidias, se han realizado considerables progresos en relación con otros aspectos iniciales de la infección. El tiempo entre la unión y la internalización de los cuerpos elementales es de aproximadamente 1,5 minutos[19]; durante este tiempo, se forma una estructura similar a un pedestal como consecuencia del reclutamiento de la actina en el lugar de entrada. El cuerpo elemental contiene una proteína preformada TARP (fosfoproteína translocada reclutadora de actina), que es aportada a la célula huésped a través de un sistema de secreción de tipo 3[21]. La TARP es rápidamente fosforilada y se implica en la inducción del reclutamiento de actina[21] mediante la activación de la GTPasa Rac[22]. La TARP activa Rac gracias a la unión de factores de intercambio de nucleótidos de guanina, lo cual requiere la fosforilación de la TARP[23]. Además, la TARP es capaz de actuar como nucleador de actina[24].

El cuerpo elemental presenta reservas de adenosintrifosfato (ATP) y de adenosintrifosfatasa (ATPasa)[25] que se activa en presencia de agentes reductores[26]. La activación de la ATPasa y la reducción de enlaces disulfuro que se enlazaban de forma cruzada con las proteínas de membrana son los procesos iniciales en la reorganización de los cuerpos elementales, que pasan a transformarse en cuerpos reticulados[26,27]. La PPME es una porina que forma enlaces cruzados generalizados mediante enlaces disulfuro tanto entre sí como con otras dos proteínas de membrana ricas en cisteína en los cuerpos elementales, pero no en los reticulados[28,29]. La reducción de estos enlaces puede constituir un factor clave para el inicio de la reorganización. La unión y la infectividad de *C. trachomatis* están considerablemente reducidas en las células CHO6 que carecen de proteína funcional isomerasa disulfuro en su superficie celular[30].

El cuerpo reticulado es la forma intracelular y replicativa del microorganismo. A medida que se divide, va llenando el endosoma, que ahora es una inclusión citoplásmica, con su progenie y con glucógeno. Cuando una célula epitelial es infectada por más de un cuerpo elemental de *C. trachomatis,* los endosomas suelen fundirse, de modo que cada célula contiene en última instancia sólo una inclusión (v. fig. 180-2). La producción de nuevas unidades infecciosas por célula huésped oscila

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

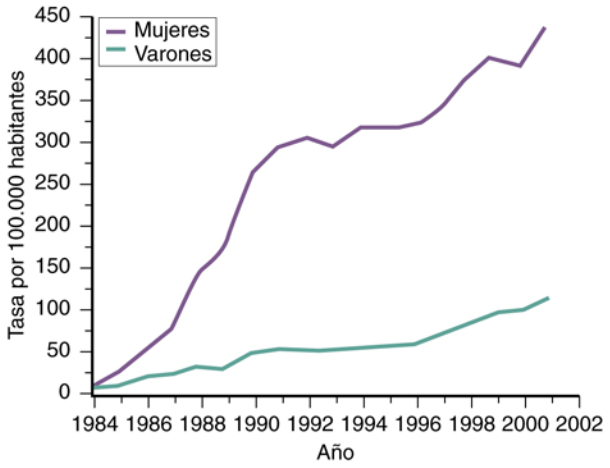


Figura 180-1 **Incidencia de *Chlamydia trachomatis* en Estados Unidos.** *(Datos de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2001 Supplement, Chlamydia Prevalence Monitoring Project. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 2002.)*

entre menos de 100 y más de 1.000[31], lo que representa el equivalente a 8-12 duplicaciones de un solo microorganismo. La síntesis de proteínas específicas es regulada en el tiempo a lo largo del ciclo vital[32]. Al principio se sintetizan las proteínas que se creen asociadas a la conversión de los cuerpos elementales en reticulados[33], a continuación se sintetiza la PPME y después, al final del ciclo, las otras proteínas ricas en cisteína[29] y las de unión a ADN[34]. Al menos en parte, la regulación del ciclo parece tener lugar a nivel transcripcional. Se ha identificado un ARN mensajero (ARNm) específico del ciclo de crecimiento[35] y se han descrito también múltiples promotores para numerosos genes distintos[36]. La unión de subunidades de la ARN polimerasa a los distintos promotores puede ser un mecanismo regulador clave[36]. Dos de las proteínas de unión a ADN de *C. trachomatis* presentan una notable homología con la histona H_1 eucariota (Hc1 y Hc2). Estas proteínas se expresan en concomitancia con la condensación del nucleoide y la

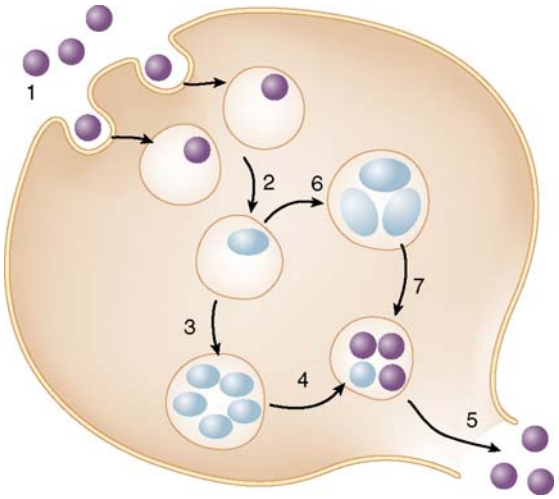


Figura 180-2 **Ciclo vital de *Chlamydia trachomatis* en cultivo celular.** 1) Los cuerpos elementales (CE) electrodensos se adhieren a las células epiteliales y son incorporados por ellas al interior. 2) Las inclusiones se fusionan y los CE se diferencian para formar cuerpos reticulados (CR). 3) Los CR se dividen por fisión binaria. 4) Los CR se reconstituyen en CE. 5) Los CE se liberan, dando lugar con frecuencia a la muerte de la célula, para infectar otras células. 6) El ciclo alternativo bajo condiciones de estrés (es decir, bajo exposición a IFN-γ) da lugar a formas persistentes de gran tamaño, metabólicamente inactivas. 7) Al remitir la situación de estrés, se vuelve a la replicación y al estado infeccioso.

interrupción de la transcripción a medida que el cuerpo reticulado forma un cuerpo elemental. Pueden aportar una regulación global de la expresión de genes más que una regulación convencional de la transcripción[37]. Se han descrito reguladores de la expresión de Hc1 y de la unión de Hc1 y Hc2 al ADN. Un ARN regulador de pequeño tamaño (codificado por *IhtA*) encontrado en los cuerpos reticulados regula de forma negativa la síntesis de Hc1[38] durante el crecimiento vegetativo, mientras que un metabolito de la vía del fosfato metileritritol (enzima sintética clave codificada por *IspE*) disocia Hc1 y Hc2 de la cromatina clamidial en la germinación del cuerpo elemental[39,40].

Algunos ensayos han puesto de manifiesto el complejo y minucioso ajuste existente en las interacciones entre la clamidia y la célula huésped infectada a lo largo de su ciclo vital[11]. Entre ellas se cuentan la endocitosis, los episodios de fosforilación de tirosina, el reajuste citoesquelético y las alteraciones en la biosíntesis macromolecular de la célula huésped[41]. Se ha observado que las clamidias poseen un sistema de secreción de tipo 3 (SST3) comparable al que se encuentra en otras bacterias gramnegativas. El sistema sirve como medio de transporte de las proteínas clamidiales tanto a través de la membrana plasmática del huésped en la unión del cuerpo elemental desde una localización extracelular (como con TARP) como a través de la membrana de inclusión desde una localización intracelular, bien en el interior del citoplasma del huésped o bien en la inserción en la membrana de inclusión. Una vez transportados, estos efectores SST3 probablemente regulan la transcripción de la célula huésped, facilitando quizá procesos clave como la regulación del transporte vesicular o la inhibición de la fusión de las inclusiones clamidiales con los lisosomas de la célula huésped. Utilizando un sistema de expresión de *Shighella*, Subtil y cols. demostraron que las proteínas Inc clamidiales pueden ser segregadas a través del sistema de secreción de tipo 3[42]. Las sustancias que inducen el SST3 en otras bacterias gramnegativas son capaces de activar los cuerpos elementales libres de células para secretar TARP[43]. La importancia del SST3 se ha establecido aún más en sistemas de cultivo celular en los que inhibidores del SST3 alteran de forma reversible el desarrollo de la clamidia[44]. Se han identificado los componentes proteicos del sistema inyector (inyectisoma)[45]. Mientras que en la mayoría de las bacterias los genes del SST3 están agrupados en islas de patogenicidad cromosómica o en plásmidos asociados a la virulencia, los genes del SST3 clamidial son cromosómicos pero están dispersos. Hefty y Stephens[46] describieron 10 operones precedidos por los promotores de tipo sigma 70, y se han localizado más de 20 proteínas de origen bacteriano en el citosol de la célula huésped.[47] La regulación de la expresión del SST3 en cada etapa del desarrollo no está definida.

En los cultivos celulares, todo el ciclo vital se prolonga entre 48 y 72 horas, ya que algunas cepas y biovariedades crecen con más rapidez que otras. En particular, las cepas de la biovariedad linfogranuloma venéreo (LGV) suelen completar su ciclo vital a mayor velocidad que las de la biovariedad tracoma. Hybiske y Stephens[48] describieron detalladamente dos mecanismos por los que las clamidias salen de la célula huésped al finalizar el ciclo de crecimiento. El primero es la lisis, que es una serie ordenada de roturas de membranas; comienza con la membrana de inclusión, posteriormente la membrana nuclear y, finalmente, la membrana plasmática. La vía de la lisis está mediada por proteasas, con mayor probabilidad las proteasas con cisteína activadas por calcio. No se sabe si las proteasas son de origen clamidial o celular. El segundo mecanismo es la extrusión, en la que la inclusión protruye a través de la membrana plasmática y se constriñe en compartimentos separados. A lo largo de varias horas, el compartimento exterior está anclado; después se separa de la célula[48]. Las extrusiones están unidas tanto por la inclusión como por las membranas plasmáticas, y la inclusión puede ser parcial o completamente expulsada de la célula. La extrusión requiere varios factores de la célula huésped, incluida la polimerización de actina[48]. Hay que destacar que las biovariedades D y L2 empleaban ambas vías con una frecuencia aproximadamente similar, mientras que *Chlamydia caviae* (que causa la conjuntivitis de inclusión del cobaya) utilizaba la extrusión con menor frecuencia.

En gran parte sobre la base del trabajo realizado en sistemas de cultivo celular, se ha propuesto la posibilidad de modificación del ciclo vital de las clamidias con la incorporación de un estado persistente[49]. En sistemas de cultivo celular puede inducirse un estado de persistencia

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mediante la exposición de células infectadas por clamidias a interferón γ (IFN-γ), a penicilina o a agotamiento de triptófano. Bajo tales condiciones, las clamidias viables sufren una interrupción del ciclo vital que se caracteriza por pérdida de la replicación, de la conversión de los cuerpos reticulados en elementales o de la viabilidad. Durante la persistencia se observan cuerpos reticulados atípicos, de tamaño superior al normal. La síntesis de PPME y de proteínas ricas en cisteína de 60 kD está reducida, mientras que se mantiene la síntesis de proteínas de shock térmico de 60 kD. La retirada del IFN-γ o de cualquier otro factor de incitación da lugar al restablecimiento del ciclo vital normal y de la viabilidad de las clamidias[49]. Aunque el estado de persistencia de las clamidias parece ajustarse a los actuales conocimientos sobre la epidemiología y la biología de las infecciones clamidiales, aún se requieren nuevos estudios que determinen si esa persistencia se produce y, en tal caso, con qué frecuencia.

Composición antigénica y química

Los aislados de *C. trachomatis* de las biovariedades LGV y tracoma fueron en origen clasificados en 15 serovariedades (v. cap. 179) en función de la reactividad cruzada antigénica en la prueba de microinmunofluorescencia de Wang y Grayston[50]. Tres serovariedades (L_1, L_2 y L_3) se asocian con LGV clínico o con proctocolitis en varones homosexuales y rara vez se aíslan en otras circunstancias. Es poco frecuente que estas cepas produzcan infección asintomática. Las 12 serovariedades restantes se asocian a enfermedad oculogenital: las cepas A, B, Ba y C se relacionan con tracoma ocular y las comprendidas entre la D y la K, con enfermedad genital y conjuntivitis de inclusión. De forma ocasional, las serovariedades B y Ba se han aislado en el tracto genital, cosa que no ha sucedido con la A y la C. En un principio, los patrones de reactividad cruzada determinaron la distinción de dos subgrupos dentro del grupo oculogenital: el complejo B (B, Ba, D, E, L_1 y L_2) y el complejo C (C, J, H, I, A, K y L_3). Las serovariedades F y G tienden un puente entre los dos complejos, aunque se relacionan más estrechamente con el complejo B[49]. Estas relaciones fueron posteriormente confirmadas y definidas mediante anticuerpos monoclonales que permitieron identificar antígenos específicos de género, especie, subespecie y serovariedad (cepa) y mediante la definición de la secuencia molecular de los genes de la PPME para las cepas prototipo[51]. Además, estos estudios dieron lugar al reconocimiento de tres nuevas serovariedades (Da, Ia y L_{2a})[52].

La base molecular del tropismo tisular de las clamidias se conoce parcialmente en el caso de las serovariedades tracoma y genital de *C. trachomatis*[53]. Así, hasta la fecha, todas las cepas de la serovariedad tracoma (tanto salvajes como de referencia) carecen del gen funcional de la triptófano sintetasa, bien por inactivación mutacional (serovariedades A y C) o bien por pérdida del operón completo (serovariedad C). Por el contrario, todos los aislados genitales mantienen enzimas funcionales que pueden sintetizar triptófano a partir del indol[53]. El análisis genómico de la serovariedad A de tracoma y el aislado genital D ha establecido que los genomas comparten un 99,6% de identidad[54]. Las principales diferencias están relacionadas con el operón de la triptófano sintetasa y con el locus de la citotoxina de *C. trachomatis*[55]. Las demás diferencias entre cepas están relacionadas con números variables de secuencias repetidas en TARP y una mayor concentración de polimorfismos de nucleótidos únicos (PNU) en la familia de proteínas de membrana polimórficas de autotransportadores[54]. Escasas cepas de *C. trachomatis* carecen del plásmido críptico de 7,5 kb, y una cepa L2 que carece del plásmido es menos virulenta en un modelo de infección genital en ratón[56] debido a la regulación transcripcional a la baja de los genes cromosómicos. Se ha registrado un hallazgo paralelo en una cepa de *Chlamydia muridarum* sin plásmido, que aunque es capaz de producir infección del tracto genital inferior, no logra producir enfermedad del tracto superior en el oviducto de ratón[57]. Finalmente, las variaciones en la gravedad observada de la enfermedad y la excreción de las cepas humanas de tracoma en las infecciones oculares en primates no humanos parecen estar asociadas a los PNU o a los episodios de inserción/deleción en 22 genes, algunos de los cuales codifican hipotéticas proteínas de función desconocida[58].

Los epitopos reactivos con los anticuerpos específicos de especie, subespecie y serovariedad se localizan en cuatro regiones de secuencia variable de la PPME[59]. Los epitopos específicos de serovariedad se encuentran en su mayor parte en las regiones de secuencia variable 1 y 2, mientras que los epitopos más ampliamente distribuidos se acumulan en la región variable 4[59]. Sin embargo, ciertas serovariedades contienen más de un epitopo específico y también puede hallarse este tipo de epitopos en la región variable 4[60]. La clasificación de cepas basada en la secuenciación de nucleótidos del gen de la PPME *(ompA)* ha puesto de manifiesto una variación entre serovariedades[61,62] que puede reflejar la presión inmunológica[63] y que ha resultado de utilidad para definir la epidemiología molecular del tracoma[64] y de la infección genital[65]. Sin embargo, estas variaciones en *ompA* generalmente no se correlacionan con los grupos de enfermedades (tracoma, genital y LGV) o de síntomas[62,66]. Se han detectado epitopos reactivos de género en la PPME[67], la proteína rica en cisteína de 60 kD[67] y en una proteína de shock térmico de 60 kD (HSP60)[87]. Sin embargo, el epitopo reactivo inmunodominante está en el lipopolisacárido. El lipopolisacárido clamidial está estrechamente relacionado con el de otras bacterias gramnegativas, especialmente con las mutaciones fuertemente rugosas (Re) de *Salmonella minnesota* y *Salmonella typhimurium*. No obstante, contiene un trisacárido del ácido 3-desoxi-D-mano-octulosónico en posiciones de enlace 2,4 y 2,8, siendo esto último una singularidad del género *Chlamydia*[69].

El genoma clamidial de la serovariedad D fue el primer genoma completo en ser secuenciado, al igual que el de un aislado de LGV, y los datos referidos a él se encuentran disponibles en Internet[70,71]. Al menos se ha completado actualmente una docena más de genomas[44]. Previamente se habían clonado y secuenciado numerosos genes, incluidos los de la PPME[72], la proteína de membrana externa rica en cisteína de 60 kD[73], la proteína de shock térmico de 60 kD[68], las enzimas implicadas en la síntesis de lipopolisacárido[69] y las proteínas ribosómicas S7 y S12[74]. Entre la información derivada de los análisis genómicos comparativos se encuentra la confirmación de las relaciones antigénicas anticipadas por los estudios serológicos y de anticuerpos monoclonales[75] y una base molecular que explica parte de la variación antigénica observada entre las serovariedades[76,77]. Por otro lado, el análisis secuencial de los genes del ARN ribosómico 16S ha confirmado la naturaleza eubacteriana de las clamidias y ha establecido su singularidad (v. cap. 179)[78]. Según esta medida, los microorganismos más estrechamente emparentados con ellas son los integrantes del género *Planctomyces,* un grupo poco conocido de bacterias que también carecen de peptidoglucano. También se ha descrito una nueva familia antigénica, la familia de proteínas de membrana polimórficas de autotransportadores, como consecuencia del análisis genómico (v. cap. 179) y se ha demostrado que pmpD es un epitopo neutralizador específico de especie[79]. Estudios posteriores[80,81] confirman la localización en la membrana externa y las características autotransportadoras de pmpD. El análisis de secuencias de otro de estos genes, *pmpH* de *C. trachomatis,* indica que ha evolucionado paralelamente a los tres grupos de enfermedad (tracoma, genital y LGV), lo cual sugiere que la proteína puede desempeñar una función en la patogenia[80].

Patogenia

Los mecanismos a través de los cuales *C. trachomatis* da lugar a inflamación y destrucción de tejidos son poco conocidos. La biovariedad LGV de *C. trachomatis* penetra a través de alguna interrupción de la barrera cutánea o infecta células epiteliales de las mucosas genitales o rectales. A continuación es transportada por drenaje linfático a los ganglios linfáticos regionales, donde se multiplica en los fagocitos mononucleares[82]. También puede producirse difusión bacteriémica y puede infectarse el sistema nervioso central. La histopatología característica es la de formación de granuloma con desarrollo de pequeños abscesos, que pueden convertirse en necróticos o fusionarse en focos supurativos[83].

Las células diana de la biovariedad tracoma de *C. trachomatis* son las células epiteliales escamosocolumnares del endocérvix y del tracto genital superior en mujeres y las de la conjuntiva, la uretra y el recto en varones y mujeres. En varones, pueden resultar infectados el epidídimo y quizá también la próstata, mientras que en lactantes suelen infectarse con frecuencia las células del epitelio columnar de las vías

respiratorias[82]. Al margen de su localización, la respuesta inicial a la infección parece ser mediada en primer lugar por los leucocitos polimorfonucleares[84-86]. Las células epiteliales infectadas in vitro producen interleucina 8 (IL-8) y otras citocinas proinflamatorias, que estimulan la respuesta neutrofílica inicial[87]. El lipopolisacárido puede ser el antígeno clamidial predominante capaz de inducir citocinas proinflamatorias[88].

Los estudios han esclarecido los mecanismos por los que las células epiteliales infectadas producen citocinas que dirigen las respuestas iniciales innatas y adquiridas a la infección por clamidias. En las células humanas inmortales, la inducción de IL-8 depende de la señalización de la célula huésped[89], que en parte se realiza mediante una cinasa regulada por las señales extracelulares[90]. De forma independiente, la IL-8 también es inducida mediante la respuesta patrón del receptor NOD1[91]. En un modelo de cultivo de células de ratón que emplea líneas de células epiteliales del oviducto, la infección por *C. muridarum* induce una amplia variedad de citocinas, incluidas la IL-1α, la IL-6, el factor de necrosis tumoral α y las citocinas que aumentan la producción de interferón gamma, como IFN-α/β e IL-12-p70[92]. El receptor tipo Toll (TLR) 2 es el principal receptor con respuesta patrón responsable de la inducción de las citocinas de fase aguda en este modelo[93]. El IFN-β, un interferón de tipo I, es producido por las células epiteliales del oviducto infectadas, incluso aunque las clamidias no posean un patrón molecular clásico asociado a patógeno para acoplarse a TLR3[94]. En el modelo de infección genital por *C. muridarum* en ratón, Darville y cols. han demostrado mediante ratones con TLR2 anulado que el TLR2 es un importante mediador de la respuesta innata debido a su función en la producción tanto de mediadores de fase aguda como de la patología inflamatoria crónica[95]. El mismo grupo estudió ratones deficientes en receptores para los interferones de tipo I (α y β) y encontró que estos animales presentaban una menor duración y excreción de microorganismos durante la infección, menor patología en oviductos y mayor reclutamiento de CD4 en el tejido cervical en comparación con los ratones de tipo salvaje, lo cual sugiere que la inducción de los interferones de tipo I agudiza la infección mediante la inhibición de la respuesta específica de CD4 a las clamidias[96].

La infiltración neutrofílica inicial va seguida por infiltración del tejido por linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y eosinófilos[82]. En las infecciones oculares y genitales, las células plasmáticas están generalmente presentes en cantidades considerables[97,98], mientras que en casos de neumonía en lactantes predominan los eosinófilos y los neutrófilos[85]. En la enfermedad ocular o genital producida por la biovariedad tracoma, se van formando folículos linfoides (agregados de linfocitos y macrófagos en la submucosa) a medida que comienza a remitir la inflamación aguda. Se registra reducción o pérdida del epitelio que cubre los folículos, que pueden necrosarse a medida que progresa la enfermedad[82]. Estos folículos se observan clínicamente en la conjuntiva a medida que se desarrollan las lesiones avasculares. La proliferación epitelial da lugar a la formación de papilas y a hipertrofia papilar. Cuando la infección comienza a remitir, se produce fibrosis y formación de cicatrices.

La infección inicial del ojo en humanos[82] y del ojo[98] y el tracto genital en monos[99] se resuelve con lesiones residuales leves o nulas de los tejidos. No obstante, en ambos grupos la infección recurrente produce una respuesta inflamatoria acelerada y más intensa, con formación de cicatrices y lesiones tisulares. La función, potencialmente importante, de la reinfección en la patología clamidial fue reconocida por primera vez durante pruebas de vacunación del tracoma humano en las que una serie de voluntarios fueron inmunizados y expuestos después a microorganismos vivos[100,101]. En éstos y en otros estudios realizados en humanos y monos, se podía inducir protección específica de la serovariedad contra la infección. Sin embargo, cuando la infección se producía después de la inmunización, resultaba más grave que la registrada en personas no vacunadas, no siendo el incremento de la gravedad específico de la serovariedad[1,101].

Según parece, se requieren múltiples episodios de reinfección o una infección persistente para que se desarrolle tracoma ocular, y buena parte de la inflamación y de las lesiones en los tejidos parecen deberse a la respuesta inmune del huésped al microorganismo[101]. Así pues, la inflamación de magnitud significativa puede ser inducida en los ojos de monos previamente infectados mediante la aplicación de un extracto de *C. trachomatis* que contenga la proteína de shock térmico de 60 kD (cHSP60)[102]. Por otra parte, la presencia de anticuerpos séricos reactivos ante HSP60 está asociada en mujeres a embarazo ectópico e infertilidad, así como a infección persistente del tracto genital superior y a perihepatitis[103-105]. Existe una considerable homología de secuencias entre la cHSP60 y proteínas análogas de otras especies, incluida la humana[106,107]; los sueros humanos reactivos frente a cHSP60 también reaccionan con proteínas humanas análogas[106,108]. En consecuencia, se ha sugerido que la patogenia de la enfermedad por clamidias puede ser en parte autoinmunitaria, siendo la cHSP60 el antígeno sensibilizante[107,109]. En ratones, la respuesta de los anticuerpos a la HSP60 queda restringida al locus del complejo principal de histocompatibilidad[110], es decir, los antecedentes genéticos del ratón regulan la respuesta. Si esto sucediera también en humanos, el hecho podría explicar parte de la variabilidad observada en la respuesta de anticuerpos y la morbilidad en individuos infectados[72]. Datos más recientes han venido a confirmar la relación entre la respuesta de anticuerpos frente a cHSP60 y el riesgo de EIP[111] y tracoma cicatricial[112].

Las clamidias pueden inducir la producción de citocinas, una de cuyas consecuencias es la producción de IFN-γ[113]. El IFN-γ inhibe la replicación clamidial[114] y, en modelos animales, reduce la duración de la infección[115]. En sistemas de cultivo celular induce una infección persistente relacionada con la dosis en la que la síntesis de cHSP60 continúa de forma desproporcionada en relación con los componentes de la membrana estructural[49]. Sin embargo, la posterior eliminación del IFN-γ permite que los microorganismos infecciosos se recuperen y sean de nuevo viables. Actualmente, se sabe que las infecciones de larga duración se producen con relativa frecuencia sin tratamiento en mujeres[116,117] y quizá también en varones[118]. No se conoce la morfología in vivo de las bacterias y las inclusiones de estas infecciones de larga duración en las personas. Sin embargo, es posible que la inflamación crónica y las cicatrices asociadas con frecuencia a las infecciones clamidiales puedan explicarse en virtud de los cambios cíclicos en las citocinas inhibidoras, de la replicación de las clamidias, de la producción de antígeno y de la respuesta de hipersensibilidad[119].

Inmunidad

Parece que la infección natural por *C. trachomatis* confiere escasa protección ante la reinfección y que la reducida protección aportada es de escasa duración. Las infecciones múltiples o persistentes constituyen un factor esencial en la patogenia del tracoma ocular[120]. Por otra parte, las tasas de infección recurrente son ciertamente altas en individuos jóvenes sexualmente activos con infecciones del tracto genital: en un estudio prospectivo de 3 años y medio de duración realizado en varones y mujeres atendidos en una clínica de tratamiento de enfermedades de transmisión sexual[121] se apreció que esta tasa era del 29% y en otro, en el que se observó a mujeres adolescentes durante 2 años[122], el porcentaje ascendió al 38,4%. No obstante, otros datos indican que las infecciones del tracto genital confieren al menos una inmunidad parcial ante la reinfección. En mujeres con infección endocervical, la presencia de la inmunoglobulina A (IgA) guardaba una correlación inversa con el número de microorganismos excretados[123]. La probabilidad de que se puedan recuperar microorganismos de *C. trachomatis* en la uretra es mayor en varones que padecen un primer episodio de uretritis no gonocócica (UNG) que en varones que presenten historia previa de esta infección[124]. Por otra parte, en los individuos con riesgo de infección por clamidias que presentan historia previa de cualquier tipo de enfermedad de transmisión sexual, o infección por clamidias documentada en los 6 meses anteriores, dicho riesgo es menor que en los que no presentan estos antecedentes[125]. En un estudio en trabajadoras sexuales de Nairobi, se observó inmunidad protectora frente a la nueva infección y se correlacionó con la producción de IFN-γ específico para cHSP60 en las células mononucleares de sangre periférica[126]. En los ensayos antes mencionados de vacunación contra el tracoma, puede alcanzarse una inmunidad parcial específica de la serovariedad, aunque la protección se mantiene sólo durante 1 o 2 años[101,120].

En modelos de ratón, los linfocitos CD4 de tipo Th1 que pasan a la mucosa genital son esenciales para la restricción del crecimiento

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

celular y la resolución de la infección[127]. Los anticuerpos dirigidos a los epitopos en la PPME son neutralizantes y pueden desarrollar alguna función en la reducción de la adquisición de infección[128]. Los anticuerpos también podrían condicionar la gravedad de la patología del tracto genital superior en ratones[129]. Los anticuerpos frente a la PPME o los polisacáridos protegen frente a la reinfección pero no frente a las infecciones primarias en el ratón, lo cual indica que el efecto protector depende de la inmunidad adaptativa mediada por CD4 adquirida en la infección inicial[130]. Los anticuerpos IgA no eran en absoluto necesarios para la inmunidad protectora en este modelo[131]. Tanto los anticuerpos como los mecanismos regulados por células son importantes para el desarrollo de inmunidad protectora en modelos de cobaya[132]. Es posible que la presentación del antígeno en la infección natural de la mucosa resulte relativamente ineficaz en la generación de una inmunidad protectora potente, ya que las células dendríticas pulsadas in vitro con clamidias inactivadas son capaces de conferir inmunidad protectora en el modelo murino[133]. Actualmente existe un consenso generalizado sobre el hecho de que las células T $CD4^+$ y las B son las que desempeñan un papel más importante en la mediación de la inmunidad de recuerdo ante la infección por *C. trachomatis,* mientras que las células T $CD8^+$ son menos importantes. Esto último puede dar lugar a cierta actividad anticlamidia, más por producción de INF-γ que por actividad citotóxica.

Cada vez más estudios sugieren que *C. trachomatis* es capaz de regular a la baja las respuestas inmunitarias del huésped para favorecer la infección de larga duración. Un ejemplo es la proteína clamidial CPAF (factor de actividad tipo proteasa de clamidias), descrita inicialmente por Zhong y cols.[134]. El CPAF parece secretarse en el citoplasma de la célula huésped y degrada mediante proteólisis los factores de transcripción del huésped USF1 y RFX5, que son necesarios para transcribir las moléculas de HLA de clase I y II del huésped, respectivamente. El CPAF también ha demostrado degradar el CD1d, que es una molécula similar al CMH que se expresa en las células epiteliales y que pueden iniciar las respuestas inmunitarias innatas por parte de las células citolíticas naturales y células T citolíticas naturales[135]. El CPAF también presenta otras actividades que pueden contribuir a la virulencia además de los efectos inmunomoduladores. Por ejemplo, el CPAF degrada la molécula nectina 1 de las uniones adherentes del huésped en las células epiteliales genitales[136] y degrada las proteínas proapoptóticas sólo $BH3$[137]. Los anticuerpos procedentes de personas infectadas pueden neutralizar la actividad proteolítica del CPAF[138]; los ratones inmunizados con CPAF recombinante con IL-12[139] o CpG[140] están protegidos frente a la infección genital inducida, lo cual hace que el CPAF sea un atractivo candidato a vacuna.

Dada la combinación de efectos protectores y perjudiciales que se registra en la infección de todo el microorganismo o en la vacunación, los actuales trabajos sobre desarrollo de vacunas se han orientado hacia la definición de los epitopos que puedan emplearse como componentes en algunas formas de vacunas sintéticas u obtenidas mediante ingeniería genética[141]. Una serie de estudios sobre vacunas de ADN obtenidas utilizando el gen *ompA* de *C. muridarum* mostró una reducida carga de microorganismos y disminución de la mortalidad en un modelo de neumonía en el ratón[142], aunque otros ensayos similares no han llegado a demostrar la posible influencia sobre la evolución de la infección genital experimental en ratones[143]. Las vacunas que se componen de formaciones nativas de PPME de *C. muridarum* compuestas por adyuvantes para vacunas humanas han demostrado inducir una protección parcial en la infección inducida en ratones[144].

Diagnóstico de laboratorio

Entre las infecciones por *C. trachomatis,* sólo el tracoma clásico puede diagnosticarse en función de criterios clínicos y, en segundo término, sólo en el adecuado marco epidemiológico. Aunque otras infecciones por clamidias se asocian a menudo con síndromes clínicos específicos, el diagnóstico sindrómico resulta impreciso y es necesaria una confirmación en el laboratorio para establecer un diagnóstico definitivo. Entre las técnicas de laboratorio útiles para el diagnóstico se incluyen el examen citológico para la detección de inclusiones intracitoplásmicas, el aislamiento de *C. trachomatis* en cultivo celular, la detección de antígeno de clamidia por análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas o por inmunofluorescencia y la detección de ácido nucleico por hibridación directa o con técnicas de amplificación[145].

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO

En la conjuntivitis de inclusión del lactante y en el tracoma ocular, las inclusiones intracitoplásmicas típicas pueden identificarse a menudo en las células de un raspado conjuntival teñidas con Giemsa. No obstante, la técnica resulta relativamente insensible en casos leves de la enfermedad, y la presencia de células con inclusión se registra en un 10-30% de los raspados obtenidos de pacientes con tracoma activo[146]. Los raspados teñidos son positivos en lactantes con conjuntivitis neonatal y en adultos con conjuntivitis de inclusión en el 90% y el 50% de los casos, respectivamente. La citología también se ha empleado para analizar los raspados endocervicales, incluidos los obtenidos mediante frotis para tinción de Papanicolaou. Sin embargo, resulta difícil la interpretación de los resultados, y la sensibilidad y la especificidad de la técnica son escasas[147]. El diagnóstico citológico ha sido en buena medida reemplazado por las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, mucho más sensibles y específicas.

AISLAMIENTO EN CULTIVO CELULAR

C. trachomatis se desarrolla bien en una amplia gama de líneas celulares que pueden mantenerse en cultivos. Las empleadas de forma más habitual son las células McCoy o HeLa, que se desarrollan sobre cubreobjetos de vidrio en viales de 12 mm de diámetro o en el fondo de pocillos en placas de microtitulación de poliestireno[148]. La incubación en cultivo celular oscila entre 40 y 72 horas, en función del tipo celular y de la biovariedad. Las inclusiones intracitoplásmicas pueden detectarse mediante tinción con Giemsa, Macchiavello o Gimenez o por inmunofluorescencia. Dichas inclusiones también pueden detectarse en células McCoy mediante tinción con yodo, que tiñe el glucógeno[146]. No obstante, la tinción de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales es con diferencia la técnica de detección de inclusiones más sensible y específica y ha reemplazado en buena medida a los otros métodos (v. cap. 179)[149]. La cantidad de clamidias infecciosas en una muestra suele expresarse en unidades formadoras de inclusión. La correcta manipulación de las muestras clínicas antes de la inoculación del cultivo celular es esencial para alcanzar una óptima recuperación de microorganismos, pero limita la utilidad de este método[150]. Así, por ejemplo, las muestras deben mantenerse a 4 °C de temperatura y deben inocularse en el cultivo de tejido en las 24 horas siguientes al momento de su obtención[151]. Como alternativa, pueden congelarse y almacenarse a −70 °C antes de la inoculación, pero esto da lugar a la pérdida de algunos microorganismos y a falsos negativos en algunas de las muestras que contienen un número bajo de unidades formadoras de inclusión[152]. La sensibilidad del método de cultivo se ve reforzada por pases ciegos de los cultivos monocapa después de la incubación o por inoculación de una sola muestra en múltiples monocapas[150]. Aunque su especificidad se aproxima al 100%, incluso en las condiciones más óptimas, su sensibilidad se sitúa en torno al 70-80% en los laboratorios de más experiencia y puede llegar a reducirse hasta el 40-50% en determinados contextos[153]. Estas estimaciones se han obtenido a partir de estudios en los que se compararon los resultados del cultivo con las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, más sensibles[145]. Dada su elevada especificidad, el cultivo celular se ha recomendado cuando las pruebas se utilicen para determinar la presencia o ausencia de infección en situaciones que tengan implicaciones legales (p. ej., violación o agresión sexual)[6]. Sin embargo, las Recomendaciones para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual de 2006 también apoyan el uso de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) con este objetivo, lo cual ofrece la ventaja de una mayor sensibilidad para la detección de *C. trachomatis*[154].

El número de microorganismos viables que excretan las personas infectadas y las tasas de aislamiento en cultivo celular se equiparan entre sí. Ambos se ven afectados por la situación clínica[155]. Por ejemplo, las mayores tasas de aislamiento y las mayores cifras de unidades formadoras de inclusión recuperables se registran en las infecciones oculares como el tracoma activo o la conjuntivitis de inclusión, adulta o

neonatal. Las tasas son inferiores en la enfermedad ocular crónica o leve. En las infecciones genitales, generalmente se recuperan muchos más microorganismos del endocérvix que de la uretra masculina, en tanto que en la uretra femenina se recuperan aun menos que en la masculina[156]. El número de microorganismos suele ser más elevado en las infecciones que presentan síntomas o signos, y también se aprecian habitualmente recuentos superiores de inclusiones en los enfermos más jóvenes[157]. Cuando en mujeres que presentan riesgo de infección se obtienen cultivos tanto de endocérvix como de uretra, en contraposición a los estudios en los que se obtienen sólo de endocérvix, el incremento en la identificación de mujeres infectadas es aproximadamente del 20%[156]. Quiere esto decir que el 20% de las mujeres infectadas presentan cultivos uretrales positivos y endocervicales negativos. En el LGV, el microorganismo puede aislarse mediante cultivo de pus del bubón en aproximadamente un 30% de los casos, y con menor frecuencia en localizaciones como el cérvix o la uretra[158]. En entornos clínicos adecuados, *C. trachomatis* se ha aislado en la nasofaringe y el recto[159], en líquido de lavado broncoalveolar y en tejido de biopsia pulmonar[160], en el endometrio, en las trompas de Falopio[161], en el epidídimo[162], en la cavidad peritoneal[163] y en semen de donantes[164].

DETECCIÓN DE ANTÍGENO E HIBRIDACIÓN DE ÁCIDO NUCLEICO

Dadas la disponibilidad limitada y la sensibilidad variable de los cultivos de *C. trachomatis,* así como los impedimentos técnicos asociados con su uso, se han realizado notables esfuerzos para desarrollar nuevas pruebas diagnósticas de clamidia[165]. En la actualidad se encuentran comercialmente disponibles varias pruebas para la detección de clamidias que no requieren cultivo. Dichas pruebas se basan 1) en la detección de antígenos mediante inmunofluorescencia directa (IFD), 2) en la detección de antígeno por análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) o 3) en la detección de ARN ribosómico clamidial por hibridación con sonda de ADN. Las evaluaciones publicadas se han basado fundamentalmente en IFD MicroTrak (Syva Co., Palo Alto, California) y en Chlamydiazyme (Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois), aunque varias pruebas similares han sido aprobadas por la FDA[6]. La mayor parte de los estudios realizados para valorar estas pruebas han demostrado sensibilidades superiores al 70% y especificidades entre el 97% y el 99% en poblaciones de varones y mujeres con una prevalencia de infección del 5% o superior[6]. Aunque tales niveles de rendimiento proporcionan unos aceptables grados de predicción de positivos y negativos a efectos diagnósticos[6], estas pruebas han sido sustituidas principalmente por las NAAT. En general, las pruebas que no requieren cultivo son más sensibles en pacientes sintomáticos y que liberan grandes cantidades de microorganismos que en los que se mantienen asintomáticos y desprenden un número menor de bacterias[155,165]. Todas estas pruebas requieren procedimientos de obtención invasivos (obtención de un frotis cervical en mujeres y uretral en varones) y no pueden emplearse muestras de orina o frotis vaginal obtenido por la propia paciente, debido a que la sensibilidad de las pruebas se ve reducida en estos casos.

En poblaciones de baja prevalencia (es decir, <5% de infectados), una significativa proporción de los resultados positivos son falsos. Por ejemplo, en una población de 1.000 pacientes con una prevalencia del 3%, 30 estarán infectados. Una prueba con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 99% detecta a 24 de los infectados, pero también designa a 10 falsos positivos (1% de 1.000). En consecuencia, un resultado positivo debe considerarse con precaución, y puede ser conveniente proceder a una verificación posterior. La verificación de un resultado positivo puede llevarse a cabo por medio de: 1) cultivo, 2) una segunda prueba diferente de la del cultivo que identifique un antígeno clamidial o una secuencia de ácido nucleico diferente a los de la primera prueba, o 3) una técnica de bloqueo de anticuerpos o con sonda competitiva[6]. No obstante, como se comentó antes, se ha de recurrir al cultivo o a las NAAT aprobadas por la FDA cuando existan potenciales consecuencias legales asociadas a un diagnóstico erróneo de infección por clamidias[6,154].

Cada una de estas pruebas y sus correspondientes formatos tiene sus ventajas y sus inconvenientes. La técnica de la IFD permite evaluar la calidad de la muestra (por observación de la presencia de células epiteliales), además de la presencia o ausencia de microorganismos, aunque debe ser llevada a cabo por personal muy experimentado que pueda interpretar correctamente los datos al microscopio[165]. Las pruebas que emplean anticuerpos dirigidos contra la PPME son propias de cada especie, mientras que las que se sirven de anticuerpos de antilipopolisacárido pueden dar lugar a reacción cruzada con otras bacterias, incluidas otras especies de clamidias[6]. La realización de pruebas de enzimoinmunoanálisis se puede llevar a cabo con personal menos experimentado en el uso de la técnica, aunque requiere más tiempo. Para diferenciar los falsos positivos de las reacciones verdaderas, algunos fabricantes proporcionan reactivos para repetir una prueba sobre la misma muestra en presencia de anticuerpos bloqueantes[166]. Las técnicas de hibridación de ADN son relativamente fáciles de realizar y de interpretar. Aunque los datos comparativos publicados sobre las técnicas de hibridación de ADN son más escasos que los disponibles para los otros formatos, su sensibilidad y su especificidad parecen en general similares a las del enzimoinmunoanálisis[167,168].

PRUEBAS DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

En la actualidad se dispone de las NAAT, basadas en la detección de ADN o ARN clamidial mediante procedimientos de amplificación (como la reacción en cadena de la polimerasa [PCR] o la reacción en cadena de la ligasa), o bien de ARN ribosómico clamidial mediante amplificación regulada por transcripción u otros métodos. Un repaso de los estudios disponibles permite determinar que estas pruebas son considerablemente más sensibles que los cultivos, y casi tan específicas como ellos[145,169-172]. Debido a su excelente sensibilidad, estas pruebas han supuesto un gran avance en el diagnóstico de la infección por clamidias, dado que son las primeras en superar la sensibilidad de los cultivos. En general, estas pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son entre un 15% y un 20% más sensibles que los sistemas de cultivo de mayor calidad, y pueden llegar a ser hasta un 40-50% más sensibles que determinadas técnicas de cultivo o de enzimoinmunoanálisis (tabla 180-1). Además, las NAAT pueden emplearse para detectar *C. trachomatis* en orina o en muestras de frotis vaginales obtenidos por las propias pacientes[173], con una sensibilidad equiparable a la que se registra en las muestras de frotis urogenitales. Así pues, este tipo de pruebas son las primeras en permitir el desarrollo de técnicas diagnósticas no invasivas para la detección de la infección clamidial[172,174]. Estudios realizados en soldados[175], adolescentes[176], estudiantes de enseñanza secundaria[177], participantes en cursos de formación laboral[178] y delincuentes juveniles detenidos demuestran la utilidad de estas pruebas en el diagnóstico de la infección sin exploración pélvica ni toma de muestras de frotis fuera del entorno habitual de seguimiento diagnóstico. Este tipo de pruebas hace que sean viables los proyectos de investigación desarrollados sobre amplios sectores de la población y los programas de prevención dirigidos a toda la comunidad mediante programas de cribado universal. Sin embargo, las NAAT son costosas y es posible que no puedan ser aplicadas por los departamentos sanitarios en campañas de seguimiento generalizado. Por otra parte, pueden ser técnicamente muy exigentes para algunos

TABLA 180-1 Rendimientos comparativos de pruebas diagnósticas seleccionadas en la detección de *Chlamydia trachomatis*

Prueba	*Sensibilidad con respecto al patrón oro ampliado*(%)*	*Especificidad (%)*	*Nivel de detectabilidad (cuerpos elementales)*
Enzimoinmunoanálisis	40-60	99,5†	1.000-10.000
Sonda genética no amplificada	40-65	99,0	1.000-10.000
Inmunofluorescencia directa	50-80	99,8	50-1.000
Cultivo celular	50-90	99,9	10-100
Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos	Cérvix 81-100 Orina M 80-96 Orina V 90-96	99,7	1-10

*Definido mediante combinación de diferentes metodologías analíticas, incluyendo cultivo, inmunofluorescencia directa y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o reacción en cadena de la ligasa (LCR) dirigidas contra una secuencia diana distinta de la empleada en los ensayos de rutina de PCR o de LCR.
†Especificidad utilizando pruebas de confirmación.
M, mujer; V, varón.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

laboratorios de rutina, lo que da lugar en ocasiones a falsos positivos y falsos negativos. Queda aún por determinar el procedimiento que proporcione el mejor rendimiento para aplicar las NAAT a las situaciones de valoración selectiva, asegurando el impacto más amplio sobre las consecuencias adversas de las infecciones por clamidias no diagnosticadas. Entre los factores que hay que tener en cuenta cabe citar el cribado selectivo, la obtención de muestras y la utilización combinada de enzimoinmunoanálisis, de menor coste, con confirmación posterior mediante NAAT. También se han de perfilar las líneas de desarrollo de los procesos de control de calidad. La elección de la NAAT o el abordaje del cribado más adecuados variará probablemente en función del contexto clínico, las infraestructuras disponibles y el coste relativo.

En 2006 se descubrió una nueva cepa de *C. trachomatis* en Suecia, donde una estabilización inesperada en la prevalencia de clamidias promovió una reevaluación de las NAAT que se utilizaban entonces[179]. Esta cepa tiene una deleción de 377 pares de bases en el plásmido críptico que abarca precisamente las secuencias amplificadas por las dos NAAT (PCR de Roche Amplicor y PCR en tiempo real de Abbott m200) que se empleaban entonces para el cribado habitual en Suecia. Aunque las infecciones causadas por estas cepas daban resultados negativos al utilizar estas NAAT, los análisis que utilizaban como objetivo diferentes secuencias como el ARNr 16S o 23S las detectaban de forma fiable[180,181]. En un estudio realizado en Estocolmo, las cepas variantes constituyeron el 23% de los casos diagnosticados de clamidias[182]. Sin embargo, estudios preliminares indican que estas cepas se localizan principalmente en Suecia[183]. De todas formas, ésta es una demostración sorprendente de la capacidad del microorganismo para obtener una ventaja competitiva, en este caso evitando su detección diagnóstica.

SEROLOGÍA

Las pruebas serológicas para detección de clamidias tienen una utilidad limitada en el diagnóstico de las infecciones oculogenitales habitualmente producidas por estos microorganismos. Hay comercializada ya una prueba de fijación del complemento que evalúa los anticuerpos desarrollados contra antígenos reactivos de grupo (es decir, el lipopolisacárido) en personas infectadas con *Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae* o *Chlamydia psittaci*. Virtualmente, el 100% de los individuos que padecen LGV o psitacosis presentan títulos de anticuerpos por fijación del complemento superiores a 1:16 después de la infección[184]. Los pacientes con LGV se presentan con frecuencia 3 o 4 semanas después del inicio de la enfermedad, momento en el cual el título de anticuerpos es ya estable. En consecuencia, en un contexto clínico apropiado, un título de fijación de complemento de 1:64 o superior constituye un sólido indicio de apoyo para el diagnóstico de LGV, si bien la confirmación requiere un título al menos cuatro veces superior entre muestras de pacientes agudos o convalecientes[184]. No obstante, la prueba de fijación del complemento puede resultar positiva en pacientes con infección reciente por *C. pneumoniae* o en algunos pacientes con infección oculogenital, por lo que carece de especificidad. En la mayor parte de los afectados por uretritis, cervicitis o conjuntivitis producidas por clamidias, los títulos son bajos o inexistentes, por lo que su valor diagnóstico en este contexto es escaso.

La otra prueba serológica que se halla disponible, principalmente en los laboratorios de investigación, es la de microinmunofluorescencia. En su formato más común, se emplean como antígenos los cuerpos elementales de cada una de las 15 serovariedades, y se detectan los anticuerpos desarrollados contra los componentes de la pared celular de los microorganismos[50]. Cuando se realiza en un laboratorio experimentado, esta prueba es más sensible que la de fijación del complemento y, dado que los antígenos diana de la PPME son específicos de especie, puede distinguir las infecciones causadas por *C. trachomatis, C. pneumoniae* y *C. psittaci*. Cuando se aplica a sueros de enfermos agudos o convalecientes, la prueba pone de manifiesto una cuadruplicación de los anticuerpos en la mayor parte de los pacientes adultos con infección ocular o genital. Los títulos son especialmente elevados en mujeres con EIP o perihepatitis, en las que la sensibilidad diagnóstica puede ser máxima. Asimismo, la IgM anti-*Chlamydia* está presente en aproximadamente un 30% de los lactantes que presentan inclusión neonatal y en casi todos los niños afectados por neumonía producida por clamidias[184]. Por tanto, un título de IgM de 1:32 o superior en la prueba de microinmunofluorescencia puede ser diagnóstico de neumonía por clamidias del lactante en un contexto clínico apropiado.

La presencia de IgM anti-*Chlamydia* es poco frecuente en adultos con infección del tracto genital. La prevalencia de IgG anti-*Chlamydia* es alta en adultos sexualmente activos (30-60%), incluso en el caso de que no presenten infección activa, por lo que es probable que se deba a una infección anterior. Puede existir cierta asociación entre la presencia de IgA sérica específica de clamidia y la existencia de enfermedad activa. Sin embargo, la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo de esta prueba no son lo bastante elevados como para que resulte de utilidad clínica en el diagnóstico de la enfermedad activa[185]. Así pues, no se recomienda la serología frente a clamidias para el diagnóstico de la enfermedad activa, excepto en casos en los que se sospeche LGV, psitacosis o neumonía del lactante.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones producidas por *C. trachomatis* pueden dividirse en cuatro categorías clínicas: 1) tracoma ocular clásico, 2) LGV, 3) otras enfermedades oculogenitales de adultos, y 4) infecciones perinatales.

TRACOMA OCULAR

El tracoma ocular se conoce desde la antigüedad. El tratamiento de esta enfermedad y de sus complicaciones ya está documentado en China, en el siglo XXVII a. C., y en Egipto, en el siglo XIX a. C.[1]. En las zonas en las que el tracoma es endémico, la primera infección se suele producir en la primera infancia (en general antes de los 2 años) y la enfermedad activa persiste durante varios años. Aunque las infecciones iniciales pueden remitir de forma espontánea, se ven con frecuencia complicadas por reinfecciones o conjuntivitis bacteriana sobreañadidas. En sus etapas iniciales, el tracoma se manifiesta como una conjuntivitis folicular crónica, con hipertrofia papilar e infiltración inflamatoria. A medida que la enfermedad avanza, se van desarrollando cicatrices en la conjuntiva y se ve afectada la córnea. Además, según se van formando cicatrices en la superficie interior de los párpados, las pestañas se curvan hacia dentro y producen abrasión de la córnea, lo que da lugar a ulceración, cicatrices y pérdida de visión. Los niños con enfermedad leve quedan con una ligera cicatriz en la conjuntiva y formación de pannus (infiltración fibrovascular), mientras que en otros la cicatrización es intensa en la conjuntiva y la córnea. Esto último puede no producirse hasta bien entrada la vida adulta[186]. El esquema simplificado de gradación del tracoma de la OMS se presenta en la tabla 180-2.

Tratamiento

En zonas endémicas, el reservorio principal son los niños con infección ocular[187]. La transmisión se produce por contacto mano-ojo entre los niños o sus cuidadores, o por contacto con las patas de moscas que se hayan alimentado del exudado de las lesiones de niños que padezcan conjuntivitis activa[188,189]. Entre los factores higiénicos que parecen particularmente importantes para el control de la enfermedad se encuentran la limpieza facial, el acceso a fuentes de agua limpia y la

TABLA 180-2 Esquema simplificado de gradación del tracoma de la OMS

Inflamación tracomatosa-folicular (TF): hay 5 o más folículos en la conjuntiva tarsal superior (los folículos deben ser de al menos 0,05 mm de diámetro).
Inflamación tracomatosa-intensa (TI): engrosamiento inflamatorio pronunciado de la conjuntiva tarsal, que oculta la mitad de los vasos tarsales profundos normales.
Cicatriz tracomatosa en la conjuntiva (CT): presencia de cicatrices fácilmente visibles en la conjuntiva tarsal.
Triquiasis tracomatosa (TT): al menos una de las pestañas roza con el globo ocular. La evidencia de eliminación reciente de pestañas vueltas hacia dentro también se clasifica como triquiasis.
Opacidad corneal (OC): opacidad corneal fácilmente apreciable y presente en la pupila, que presenta tal grado de densidad que al menos parte del margen de la pupila ha quedado borroso al observarlo a través de la opacidad.

Adaptado de Thylefors B, Dawson CR, Jones BR y cols. A simple system of the assessment of trachoma and its complications. *Bull World Health Organ*. 1987;65:477-483.

reducción de la presencia de moscas en el ámbito doméstico. El tratamiento antibiótico tópico es sólo de utilidad marginal[186], debido tal vez al hecho de que los niños afectados de tracoma presentan infección en localizaciones extraoculares, como la nasofaringe o el recto[188]. El tratamiento antibiótico sistémico resulta eficaz en aquellos individuos, y probablemente en comunidades, en los que la incidencia de la enfermedad es relativamente baja[186]. Sin embargo, el cumplimiento de los tratamientos con eritromicina es escaso y la doxiciclina está contraindicada en niños de corta edad. Los resultados de los ensayos terapéuticos masivos con azitromicina en la población de aldeas enteras indican que tanto la infección como la enfermedad activa experimentan una reducción significativa 6 y 12 meses después del tratamiento[190–193]. Para la prevención de la ceguera relacionada con las deformidades palpebrales que producen lesión corneal continuada también son útiles los programas de cirugía de los párpados[128]. Dada la importancia de los factores higiénicos, se registra un estrecho vínculo histórico entre la mejora de las condiciones socioeconómicas y la desaparición del tracoma endémico.

La OMS ha iniciado un programa destinado a erradicar la ceguera por tracoma antes de 2020[189]. Su objetivo no es sólo la eliminación de las serovariedades de tracoma de las clamidias (A, B, Ba y C), sino la erradicación o al menos la reducción de la enfermedad clínicamente activa. Los elementos clave de la estrategia SAFE son la cirugía (del inglés *s*urgery) de los párpados deformados, el tratamiento masivo periódico de las aldeas y zonas afectadas con *a*zitromicina, la promoción del lavado y la higiene *f*aciales y los medios de mejora del *e*ntorno para controlar la densidad de moscas en el ámbito doméstico, como la construcción de letrinas fuera de los centros habitados. En un estudio realizado en Nepal, el tratamiento con azitromicina una vez al año de todos los niños de edades comprendidas entre 1 y 10 años se asoció a una significativa reducción, tanto en la enfermedad clínicamente evidente como en la evidencia de infección por clamidias detectada mediante PCR[191]. En determinadas áreas, el tracoma parece estar desapareciendo sin aplicación de programas específicos de control, coincidiendo con la mejora de las condiciones económicas.

LINFOGRANULOMA VENÉREO

El LGV es una enfermedad de transmisión sexual producida por las serovariedades LGV de *C. trachomatis*. Es endémico en África, India, el Sudeste Asiático, Sudamérica y el Caribe, y aparece de forma esporádica en otras latitudes. En el LGV clásico se diferencian tres etapas. La primera consiste en la formación de una lesión primaria, generalmente en la mucosa genital o en la piel adyacente. *C. trachomatis* no puede infectar las células epiteliales escamosas, por lo que, cuando la lesión primaria se produce en los genitales externos o en la vagina, es probable que el microorganismo penetre a través de pequeñas laceraciones o abrasiones[158]. La lesión primaria suele ser una pequeña pápula o ulceración herpetiforme generadora de síntomas escasos o nulos, que suelen pasar desapercibidos. La lesión aparece entre 3 y 30 días después de la infección[83] y remite rápidamente sin dejar cicatriz. La infección inicial también puede ser intrauretral, y originar una uretritis sintomática, o puede localizarse en el cérvix, lo que da lugar a cervicitis, o en el recto, lo cual causa proctitis.

La etapa secundaria se desarrolla algunos días o semanas después de la lesión primaria y se caracteriza por linfadenopatía y síntomas sistémicos. Los ganglios linfáticos afectados son los que drenan el área en la que se situó la lesión primaria y, en consecuencia, dependen de su localización. En varones, la lesión primaria suele desarrollarse en el pene o en la uretra, y, por eso, los ganglios inguinales suelen ser los más afectados. La linfadenopatía es unilateral en dos tercios de los pacientes[83]. De modo similar, cuando la localización de la infección primaria es vulvar, los ganglios inguinales y femorales son los afectados. Cuando la infección primaria es rectal, los ganglios afectados son los ilíacos internos, y cuando se sitúa en la parte superior de la vagina o en el cérvix, los ganglios infectados son los obturadores e ilíacos[157].

En cualquier caso, la linfadenopatía inguinal es la manifestación más característica de la etapa secundaria y la más frecuente. Inicialmente, los ganglios linfáticos permanecen aislados y blandos, con un eritema suprayacente, pero, como consecuencia de la extensa periadenitis, el proceso inflamatorio pasa de los ganglios linfáticos al tejido circundante, y se forma una masa inflamatoria. Los abscesos en el interior de la masa se fusionan para dar lugar a un bubón, que puede romperse espontáneamente, con desarrollo de abscesos loculados, fístulas o tractos fibrosos[194].

Las manifestaciones sistémicas suelen estar asociadas a esta fase, y entre ellas se incluyen fiebre, cefalea y mialgias. Se dan casos de meningitis y, a veces, el microorganismo es aislado a partir de muestras de sangre o líquido cefalorraquídeo[157]. La rotura de la masa inflamatoria fluctuante (bubón) hace remitir el dolor y la fiebre[158], aunque los tractos fibrosos pueden continuar drenando pus espeso y amarillento durante varias semanas o meses antes de la remisión completa[194]. Los ganglios inguinales extirpados presentan con frecuencia una característica respuesta inflamatoria, con abscesos coalescentes estrellados centrales que contienen neutrófilos y residuos necróticos rodeados por una zona de células epitelioides en empalizada, macrófagos y, a veces, células gigantes multinucleadas. En torno a esta zona, existe una capa externa de linfocitos y células plasmáticas. Con el tiempo, la arquitectura nodular se destruye y es reemplazada por una fibrosis progresiva. Esta presentación histopatológica es indicativa de LGV o de la enfermedad por arañazo de gato, aunque no es exclusiva de estas dos entidades.

Tras la curación pueden formarse cicatrices en la región inguinal, aunque en la mayor parte de los casos no quedan secuelas de alcance. En alrededor del 20% de los casos no tratados se producen recidivas[158]. Sólo un tercio de los bubones se vuelven fluctuantes y se rompen. Los restantes se endurecen y forman masas inguinales, que con el tiempo experimentan una involución gradual[136]. Los ganglios femorales también se ven afectados con frecuencia, y la división entre éstos y los inguinales por el ligamento inguinal da lugar al signo del «surco», descrito como característico del LGV[158]. La linfadenopatía inguinal o femoral puede ser mal diagnosticada como hernia inguinal, mientras que la afectación de los ganglios ilíacos internos puede hacer pensar en una posible apendicitis. Sólo entre un 20% y un 30% de las mujeres afectadas presentan linfadenopatía inguinal como manifestación primaria. Otras presentaciones comunes en mujeres y en varones homosexuales o bisexuales son síntomas relacionados con proctitis, proctocolitis o dolor abdominal y dorsal vinculado a afectación de los ganglios pélvicos y lumbares profundos[194].

Entre las complicaciones que pueden aparecer en la tercera etapa se incluye el *estiómeno* (en griego «devoración»), término que hace referencia a un agrandamiento granulomatoso crónico hipertrófico con ulceración de los genitales externos (bien la vulva o el escroto y el pene)[194]. La obstrucción linfática puede también dar lugar a elefantiasis de los genitales masculinos o femeninos.

El diagnóstico diferencial de la linfadenopatía inguinal en el grupo de edad en el que la infección es más probable comprende la infección por virus del herpes simple, sífilis, chancroide y, en ocasiones, linfoma[195]. Las primeras manifestaciones de LGV bubónico o rectal anogenital van acompañadas con frecuencia de una ligera leucocitosis, con aumento de monocitos y eosinófilos[158]. Una leucocitosis polimorfonuclear significativa es sugestiva de adenitis bacteriana o de sobreinfección con bacterias piógenas. El diagnóstico puede establecerse sobre la base de una serología positiva frente a clamidias, por el aislamiento de bacterias LGV en tejido infectado o en función de criterios histopatológicos. Antes se empleaba una prueba cutánea (la prueba de Frei), pero ya no se utiliza[158,196]. *C. trachomatis* puede aislarse de aspirados bubónicos, tejido genital o tejido rectal, aunque sólo en aproximadamente un 30% de los casos[158]. La utilidad de nuevas técnicas diagnósticas, como las NAAT, no se ha estudiado a fondo, pero la limitada experiencia acumulada al respecto parece indicar un alto grado de sensibilidad. Los cambios histopatológicos en el LGV no son específicos, aunque, combinados con los resultados serológicos obtenidos en un entorno clínico apropiado, suelen bastar para establecer un diagnóstico empírico.

El LGV que se manifiesta como linfadenopatía inguinal puede diferenciarse del herpes genital por la presencia de múltiples úlceras dolorosas en la localización de la infección primaria del herpes, en contraste con la lesión primaria no dolorosa del LGV, y por el apelmazamiento de los ganglios linfáticos en el LGV. Además, la linfadenopatía es con frecuencia bilateral en el herpes, pero no en el LGV. El diagnóstico

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de sífilis puede sospecharse ante la presencia de una lesión primaria con márgenes indurados (chancro) y linfadenopatía inguinal bilateral y no dolorosa al tacto. La presencia de grandes úlceras múltiples y muy dolorosas a la palpación asociada a adenopatías sugiere un chancroide. Los seudobubones que aparecen en el granuloma inguinal son nódulos de la piel y el tejido subcutáneo, con afectación de los ganglios linfáticos debida a reinfección secundaria[83]. Es evidente que las presentaciones clínicas de los agentes de transmisión sexual que producen linfadenopatía inguinal se solapan, por lo que suelen ser necesarias las pertinentes pruebas de laboratorio para distinguirlas. Cuando existe una úlcera, debe realizarse un examen en campo oscuro para detectar *Treponema pallidum* y pruebas serológicas diagnósticas de la sífilis[83,156,195].

Tratamiento del linfogranuloma venéreo

Aunque las sulfamidas desarrollan actividad in vitro contra *C. trachomatis* y tienen cierta eficacia clínica, no dan lugar a una curación bacteriológica garantizada[196]. La tetraciclina, la doxiciclina, la minociclina, el cloranfenicol, la eritromicina y la rifampicina se han empleado con buenos resultados en el tratamiento de las etapas primaria y secundaria del LGV[158,197,198]. Se han realizado pocos estudios comparativos sobre el tratamiento; sin embargo, las actuales recomendaciones de los CDC sitúan el tratamiento en 21 días de doxiciclina, con 2 dosis diarias de 100 mg, mientras que la eritromicina y el sulfisoxazol estarían indicados como regímenes alternativos[199]. Además, los bubones fluctuantes deben ser sometidos a aspiración para prevenir su rotura y la formación de trayectos fistulosos[158]. La antibioterapia consigue una rápida remisión de los síntomas constitucionales, pero sólo ejerce un efecto limitado en la resolución de los bubones[158]. Los efectos sobre posteriores complicaciones, como las estenosis, son variables[83,158].

ENFERMEDAD OCULOGENITAL EN ADULTOS

Las serovariedades de *C. trachomatis* comprendidas entre la D y la K, y ocasionalmente la B y la Ba, producen una amplia variedad de infecciones oculogenitales (fig. 180-3).

Conjuntivitis de inclusión

En el adulto, la infección ocular por clamidias se manifiesta en forma de conjuntivitis folicular aguda, a menudo con sensación de cuerpo extraño en el ojo. Los síntomas suelen ser unilaterales. El cuadro clínico durante las 2 primeras semanas suele estar dominado por hiperemia y secreción mucoide que evoluciona posteriormente a purulenta[200]. A continuación se produce formación de folículos linfoides (a menudo con lesiones en la córnea y queratitis epitelial[201,202]), así como invasión de la córnea por los vasos sanguíneos (pannus), y es indistinguible del tracoma ocular en su fase inicial. Pueden estar presentes linfadenopatía preauricular y otitis media[201]. Si no se somete a tratamiento o si dicho tratamiento no es el adecuado, la enfermedad puede persistir durante meses, aunque normalmente remite sin complicaciones[203]. En ocasiones, pueden observarse cicatrices similares a las del tracoma leve.

Algo más de la mitad de los adultos que padecen conjuntivitis de inclusión presentan infección genital concurrente documentada por *C. trachomatis*[203,204]. En estos individuos, el modo presumible de transmisión es la autoinoculación con secreciones genitales infectadas o, en ciertos casos, la inoculación directa por parte de una pareja infectada. Más difícil de explicar resulta la adquisición de la infección por parte de individuos que no presentan infecciones genitales concurrentes. La transmisión del ojo de una persona al de otra sin que exista contacto sexual puede también producirse y debe ser tenida en cuenta en algunos casos[204]. Muchos de esos casos pueden deberse a infección genital asintomática o no reconocida. Aunque hasta el 9% de los enfermos de queratoconjuntivitis con edades comprendidas entre los 16 y los 20 años presentan infección ocular por clamidias, la afectación del ojo se observa en apenas el 1% de los individuos con infección demostrada del tracto genital[203,204].

El diagnóstico diferencial se centra en primer lugar en la conjuntivitis producida por adenovirus o por otros virus[202]. El diagnóstico definitivo sólo puede establecerse mediante demostración de la presencia del microorganismo mediante cultivo, NAAT u otra prueba de laboratorio. La afección responde de inmediato a la administración de antibióticos sistémicos adecuados como la azitromicina o la doxiciclina, con disminución de la secreción, hiperemia y queratitis en un plazo de 48 horas[200]. También debe abordarse la evaluación y el tratamiento del paciente y de sus parejas sexuales para detectar una posible infección genital.

Infecciones urogenitales

Se desconoce el riesgo de infección por *C. trachomatis* por mantener una sola relación sexual con una persona infectada. No obstante, parece ser sustancialmente inferior al de infección por *Neisseria gonorrhoeae*[205]. Sobre la base de la extrapolación de datos procedentes de programas de notificación a las parejas sexuales y de otros casos con discordancia en los datos de infección confirmada por cultivo celular, la probabilidad de transmisión se ha estimado en 0,39 de varón a mujer y en 0,32 de mujer a varón[206]. Según los resultados de una prueba

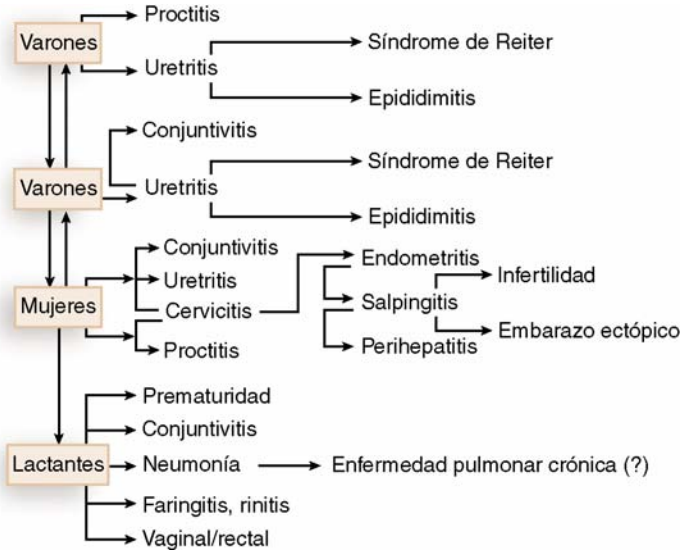


Figura 180-3 **Manifestaciones clínicas de *Chlamydia trachomatis* y patrones de transmisión.**

diagnóstica más sensible, la PCR, la probabilidad de la transmisión se ha estimado en aproximadamente 0,68 en ambas direcciones[207]. Sin embargo, estas estimaciones se basan en la frecuencia media de relaciones entre parejas, más que en encuentros sexuales únicos. Las parejas de individuos asintomáticos identificadas a través de un programa de detección presentan una menor probabilidad de contagio que las de individuos sintomáticos[208]; por otra parte, en un estudio se observó que la relación reciente con una nueva pareja sexual estaba mucho más intensamente asociada a la infección gonocócica que a la infección por clamidias[209]. Además, en adolescentes, la infección clamidial está estrechamente relacionada con la frecuencia de las relaciones sexuales, tanto en los que indican haber tenido una sola pareja a lo largo de toda su vida como en los que especifican un mayor número de parejas[210]. Así pues, a diferencia de lo que sucede en las infecciones gonocócicas, las infecciones genitales por *C. trachomatis* presentan más características de enfermedad prevalente que incidente. La mayor parte de los individuos infectados por *N. gonorrhoeae* desarrollan síntomas y requieren atención médica rápida, mientras que muchos de los varones y la mayor parte de las mujeres infectados por *C. trachomatis* son asintomáticos o presentan síntomas mínimos y son diagnosticados en un programa de evaluación o porque un contacto sexual es sintomático[209].

C. trachomatis se aísla con mayor frecuencia en mujeres contagiadas de gonorrea que en mujeres sometidas a una exposición similar, pero que no se contagian[211]. En individuos con gonorrea, la tasa de recurrencia de la infección por *C. trachomatis* de la misma serovariedad es significativamente superior a lo que correspondería por variables relacionadas con la probable exposición[212]. Por otra parte, los individuos infectados tanto por *C. trachomatis* como por *N. gonorrhoeae* desprenden cantidades de *C. trachomatis* muchos mayores que los que sólo presentan infección por *C. trachomatis*[155]. Estos datos indican que la infección gonocócica o bien reactiva la infección clamidial persistente o bien incrementa la sensibilidad del huésped a la infección por clamidias.

Uretritis

Se dispone de poca información sobre la historia natural de la infección uretral no tratada. Varios estudios de pequeño tamaño sugieren que, en los varones, la infección uretral por clamidias no tratada puede persistir incluso hasta 6 meses[118,213,214]. Sólo uno de cada ocho varones infectados que fueron sometidos a observación sin tratamiento durante un mínimo de 21 días desarrolló síntomas de uretritis[215]. Aunque las infecciones asintomáticas son comunes en varones, *C. trachomatis* es también el causante de entre el 30% y el 50% de los casos de UNG sintomática y de un porcentaje incluso superior de casos de uretritis posgonocócica[216]. Otros causantes de UNG son *Ureaplasma urealyticum* (no *Ureaplasma parvum*), *Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalium* y el virus del herpes simple[217,218]. *C. trachomatis* también puede aislarse en un 20% de los casos de uretritis gonocócica masculina[219]. Cuando los varones que presentan infección dual son tratados sólo con terapias de dosis única para la gonorrea que padecen, en su mayoría desarrollan uretritis posgonocócica, que se manifiesta con persistencia o recurrencia de la propia uretritis. En Estados Unidos, la incidencia de la UNG supera a la de la uretritis gonocócica en una proporción superior al doble en la mayor parte de las clínicas que atienden enfermedades de transmisión sexual, con proporciones incluso superiores en determinados contextos de práctica privada[7]. Entre los factores de riego de uretritis masculina por clamidias en Estados Unidos cabe citar una edad inferior a 20 años, raza negra y orientación heterosexual[220].

El período de incubación para la uretritis sintomática por clamidias es generalmente de entre 7 y 14 días, mientras que el de la uretritis gonocócica es de unos 4 días. Los pacientes presentan disuria y secreción uretral, normalmente blanca, gris o a veces incolora, mientras que en la uretritis gonocócica se observa una secreción más purulenta[220]. La secreción puede ser en ocasiones tan escasa que sólo se detecta mediante expresión activa del pene o sólo al despertar por la mañana. Algunos pacientes pueden negar la existencia de secreción, pero pueden notar la existencia de manchas en la ropa interior o el pijama al acumularse la escasa secreción emitida a lo largo de la noche. En cualquier caso, se registra tal grado de solapamiento entre los signos y síntomas de la uretritis gonocócica y de la UNG que una diferenciación fiable entre ambos cuadros no puede basarse solamente en consideraciones de tipo clínico. Una media de 4 o más leucocitos polimorfonucleares por campo de inmersión en aceite (×1.000) en una muestra de frotis endouretral con tinción de Gram establece un diagnóstico de uretritis[221]. La ausencia de microorganismos con la morfología característica de *N. gonorrhoeae* y un posterior resultado negativo en el cultivo establecen el diagnóstico de UNG. En varones adolescentes, más de 10 leucocitos por campo de gran aumento en los 15 o 20 ml iniciales de una muestra de orina de la primera parte de la micción es también un significativo indicio de uretritis[221], al igual que un resultado positivo de esterasa leucocitaria en la orina[223]. Las principales complicaciones de la uretritis por clamidias en varones son: 1) epididimitis, 2) artritis reactiva tras infección sexual, incluyendo el síndrome de Reiter, y 3) transmisión a la mujer.

Epididimitis y prostatitis

C. trachomatis y *N. gonorrhoeae* son las causas más frecuentes de epididimitis en varones de menos de 35 años, mientras que las Enterobacteriaceae (principalmente *Escherichia coli*) son los patógenos habituales en varones mayores de esa edad[224]. En los varones más jóvenes, también suele registrarse uretritis, aunque puede ser asintomática y sólo detectable mediante exploración. No obstante, su ausencia no excluye la infección por clamidias o la gonorrea como posibles agentes etiológicos. La mayoría de los varones con *E. coli* como agente etiológico, además de ser de mayor edad, presentan otros riesgos de infección del tracto urinario, como sondaje reciente, cirugía urológica o coito con penetración rectal. La epididimitis por clamidias se asocia a menudo con oligospermia durante su fase aguda[224], aunque no existen datos que permitan deducir que haya un futuro perjuicio de la fertilidad. Por otra parte, la epididimitis suele ser unilateral; los intentos de correlacionar la infección por clamidias con la infertilidad masculina han resultado infructuosos[225]. Un diagnóstico empírico de UNG puede confirmarse como de etiología clamidial utilizando una muestra de orina de primera micción sometida a NAAT (tabla 180-3).

De forma característica, la epididimitis se inicia con inflamación del epidídimo, el testículo o ambos, y cursa con disuria, fiebre y, en algunos casos, escalofríos con temblores. Muchos pacientes pueden ser tratados en régimen ambulatorio, pero otros han de ser hospitalizados para administrarles antibióticos por vía parenteral y someterlos a elevación escrotal, analgesia y observación. En todos los pacientes jóvenes debe considerarse el diagnóstico de torsión escrotal cuando aparezca dolor escrotal unilateral de comienzo agudo, y debe descartarse mediante estudios con radionúclidos.

El papel de las clamidias en la infección prostática es aún objeto de controversia. A partir de los datos disponibles, no parece que estén implicadas en la prostatitis aguda; estos casos son atribuibles en su mayor parte a *E. coli*, a otros bacilos gramnegativos o a enterococos. La implicación de las clamidias en la prostatitis no bacteriana crónica es también objeto de debate. Aunque algunos investigadores han aislado *C. trachomatis* en exudados de expresión prostática o en biopsias de esos pacientes, aún deben desarrollarse argumentos convincentes que confirmen que las clamidias se relacionan con la etiología de la prostatitis no bacteriana crónica, por lo que no se recomienda el tratamiento antibiótico[226].

Proctitis y proctocolitis

Aunque los portadores asintomáticos rectales de las serovariedades de *C. trachomatis* que no causan LGV pueden ser tanto lactantes[159] como adultos[227], la bacteria es también la causante habitual de proctitis y proctocolitis sintomáticas en varones homosexuales[228]. La proctitis puede ser resultado de inoculación directa en el recto de varones o mujeres por penetración anal o por difusión secundaria de secreciones del cérvix. En el LGV, puede producirse propagación linfática desde la pared vaginal posterior o desde el cérvix a través de los vasos linfáticos[158,229]. La gravedad y la extensión de la enfermedad están relacionadas con las serovariedades infectantes. En la infección con las serovariedades comprendidas entre la D y la K, las principales manifestaciones son el prurito anal y una secreción rectal mucosa que puede transformarse en mucopurulenta. La infección se mantiene en niveles superficiales, quedando limitada al recto, y se asemeja de forma

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 180-3 Características clínicas de las infecciones habituales por *Chlamydia trachomatis*

	Infección	*Síntomas y signos*	*Diagnóstico empírico*	*Diagnóstico definitivo*	*Tratamiento*
Varones	Uretritis no gonocócica	Secreción uretral, disuria	Leucocitosis uretral; no se observan gonococos	NAAT de orina o uretral	Azitromicina, 1 g v.o. (dosis única) *o* Doxiciclina, 100 mg v.o., 2 veces al día durante 7 días
	Epididimitis	Dolor a la palpación unilateral del epidídimo, hinchazón; dolor; fiebre, presencia de UNG	NAAT de orina o uretral	Leucocitosis uretral; piuria en el análisis de orina	Ambulatorio: levofloxacino, 500 mg, 2 veces al día durante 10 días *o* Ceftriaxona, 1 g i.m., más doxiciclina, 100 mg v.o., 2 veces al día, durante 10 días
	Proctitis	Dolor rectal, secreción, hemorragia; antecedente de coito anal como receptor	≥1 PMN/CIA en la tinción de Gram rectal; no se observan gonococos	NAAT de orina o uretral; cultivo o NAAT rectal	Doxiciclina, 100 mg v.o., 2 veces al día, durante 7 días
	Conjuntivitis	Dolor ocular, enrojecimiento, secreción; infección genital simultánea	Tinción de Gram de raspado conjuntival negativa para bacterias patógenas; PMN en el frotis	Cultivo o NAAT rectal; NAAT de raspado conjuntival	Azitromicina, 1 g v.o. (dosis única) *o* Doxiciclina, 100 mg v.o., 2 veces al día, durante 7 días
Mujeres	Cervicitis	Secreción cervical mucopurulenta; ectopia, tendencia a la hemorragia	≥20 PMN/CIA en la tinción de Gram cervical	NAAT de orina o cervical	Azitromicina, 1 g v.o. (dosis única) *o* Doxiciclina, 100 mg v.o., 2 veces al día, durante 7 días
	Uretritis	Disuria, poliaquiuria; sin hematuria	Piuria en el AO; tinción de Gram y cultivo de orina negativos	NAAT de orina, cervical o uretral	Azitromicina, 1 g v.o. (dosis única) *o* Doxiciclina, 100 mg v.o., 2 veces al día, durante 7 días
	Salpingitis	Dolor abdominal bajo, dolor en anejos, dolorimiento al movilizar el cérvix	Signos de cervicitis mucopurulenta	NAAT de orina o cervical	Ambulatorio: ofloxacino, 400 mg v.o., 2 veces al día, más metronidazol, v.o., 2 veces al día, durante 14 días *o* Ceftriaxona, 250 g i.m., más doxiciclina, 100 mg v.o., 2 veces al día, durante 14 días
Adultos	Conjuntivitis	Dolor ocular, enrojecimiento, secreción; infección genital simultánea	Tinción de Gram de raspado conjuntival negativo para bacterias patógenas; PMN en el frotis	IFD o NAAT de raspado conjuntival	Azitromicina, 1 g v.o. (dosis única) *o* Doxiciclina, 100 mg v.o., 2 veces al día, durante 7 días
Recién nacidos	Conjuntivitis	Dolor ocular, enrojecimiento, secreción; infección genital simultánea	Tinción de Gram de raspado conjuntival negativo para bacterias patógenas; PMN en el frotis	IFD o NAAT de raspado conjuntival; las pruebas de vagina, recto y faringe son con frecuencia positivas	Eritromicina base, 50 mg/kg/día v.o., divididos en cuatro dosis diarias durante 14 días, con evaluación y tratamiento de los padres
	Neumonía	Tos paroxística (en «*staccato*»), taquipnea, hiperventilación	Infiltrado intersticial difuso, eosinofilia	NAAT o cultivos nasofaríngeos; serología por MIF (IgM)	Eritromicina base, 50 mg/kg/día v.o., divididos en cuatro dosis diarias durante 14 días, con evaluación y tratamiento de los padres

AO, análisis de orina; CIA, campo de inmersión en aceite; IFD, inmunofluorescencia directa; IgM, inmunoglobulina M; MIF, microinmunofluorescencia; NAAT, prueba de amplificación de ácidos nucleicos; PMN, neutrófilo polimorfonuclear; UNG, uretritis no gonocócica.

considerable a la proctitis gonocócica. En muchos pacientes es asintomática. Por tinción de Gram del exudado rectal suelen observarse leucocitos, incluso en los casos asintomáticos de infección por *C. trachomatis*[228,230]. Las cepas de LGV se presentan con dolor rectal, tenesmo, hemorragia rectal y fiebre. Estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto un incremento aparente en el número de casos de proctitis por cepas que causan LGV en varones que tienen relaciones homosexuales, principalmente en el contexto de una infección concomitante por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[231]. La enfermedad se extiende al colon. Las mucosas rectal y colónica se ulceran y en la pared intestinal se desarrolla un proceso inflamatorio granulomatoso, con granulomas sin caseificación y con abscesos en las criptas. A medida que progresa la enfermedad relacionada con cepas de LGV, las capas musculares son reemplazadas por tejido fibroso, que se contrae formando estenosis rectales. La formación de tractos fistulosos puede dar lugar a fístulas rectovaginales en mujeres[194,229]. En la observación por sigmoidoscopia, el proceso inflamatorio puede estar localizado en un solo segmento o desarrollarse a diferentes niveles de forma simultánea. La afectación de la mucosa rectal distal puede dar lugar a abscesos perirrectales y fisuras anales. Como consecuencia de la obstrucción linfática se forman excrecencias de tejido linfático similares a las hemorroides. La semejanza clínica e histológica entre la infección por cepas de LGV y otras enfermedades intestinales de tipo inflamatorio, como la enfermedad de Crohn, puede ser motivo de diagnósticos erróneos y de tratamientos inapropiados[228].

Artritis reactiva tras infecciones de transmisión sexual

Por definición, la artritis reactiva es una respuesta inflamatoria en las articulaciones, basada en la inmunidad, que se produce tras una infección en una localización mucosa distante[232]. Aunque algunos agentes infecciosos entéricos como *Salmonella, Shigella, Campylobacter* o *Yersinia* pueden producir artritis reactiva, las clamidias también parecen ser un frecuente factor desencadenante de este tipo de procesos. Alrededor del 1% de los varones que se presentan con UNG desarrollan

un síndrome artrítico aséptico denominado artritis reactiva tras infecciones de transmisión sexual. Un tercio de ellos presentan la totalidad del complejo del síndrome de Reiter, es decir, artritis, conjuntivitis, uretritis y lesiones cutáneas[233]. En varones con síndrome de Reiter no tratado que presentan uretritis, *C. trachomatis* puede asilarse en la uretra en un 69% de los examinados cuando se manifiesta la artritis aguda[234]. Los pacientes con síndrome de Reiter presentan elevados niveles sinoviales y séricos de anticuerpos contra *C. trachomatis*[234], y se ha publicado que los que desarrollan síndrome de Reiter después de una uretritis por clamidias presentan anticuerpos contra la cHSP60 en suero y líquido sinovial[235]. Alrededor del 80% de los afectados por síndrome de Reiter tienen también el marcador de histocompatibilidad HLA-B27[233]. Por otra parte, además del síndrome de Reiter, parece existir una asociación entre la infección por clamidias, el HLA-B27 y la oligoartritis indiferenciada[236].

Los linfocitos sinoviales de pacientes con síndrome de Reiter muestran respuestas proliferativas in vitro a los antígenos de clamidia superiores a las respuestas de los linfocitos de sangre periférica de los mismos pacientes o a las de los linfocitos de líquido sinovial de pacientes control[232]. Éstos y otros datos indican que *C. trachomatis* puede estar presente en las articulaciones de los pacientes afectados, aunque en una forma que no puede cultivarse o resulta muy difícil de obtener en cultivo. Informes pasados sugieren que *C. trachomatis* puede aislarse en cultivo a partir de las membranas sinoviales de al menos algunos de los pacientes con síndrome de Reiter[237,238], aunque ensayos recientes no han podido confirmar este punto, a pesar de las mejores técnicas de asilamiento[232]. No obstante, en el líquido sinovial de pacientes con síndrome de Reiter se han identificado microorganismos de morfología acorde con la de *Chlamydia* mediante microscopia electrónica, tinción inmunocitoquímica[232,234] e hibridación molecular y técnicas de amplificación[232], lo que indica que *Chlamydia* puede persistir de algún modo en las membranas sinoviales de pacientes con síndrome de Reiter. Estudios similares se han realizado con microorganismos entéricos relacionados con artritis reactivas. En biopsias sinoviales se ha hallado ADN de clamidia junto con ARNm, detectado mediante PCR de la transcriptasa inversa, lo que sugiere que las formas detectables y el ADN son testimonio de la existencia de microorganismos viables y persistentes[239]. Estas clamidias persistentes muestran una expresión génica aberrante, sin que se detecte ARNm de *OMP1* pero con detección de ARNm de cHSP60[239]. Un ensayo doble ciego en el que se compararon los resultados de la administración de limeciclina (tetraciclina-L-metilenlisina) y placebo a pacientes con artritis reactiva indicó que 3 meses de tratamiento resultaron eficaces en la artritis asociada con infección por clamidias, pero no en la artritis reactiva relacionada con otras causas[240]. Por otra parte, cuando los pacientes con síndrome de Reiter fueron tratados de infecciones urogenitales con antibióticos anticlamidiales, la incidencia de recidivas se redujo de manera significativa en comparación con la observada en pacientes que no fueron tratados o a los que les fue administrada penicilina[241]. Según estos datos, algunos autores han sugerido que los pacientes con síndrome de Reiter deben recibir con rapidez tratamiento anticlamidial durante las recidivas artríticas y ante cualquier dolencia urogenital indicativa de una posible infección por clamidias[242].

Infección genital en mujeres

Aunque la mayor parte de las mujeres infectadas son asintomáticas, son ellas las que sufren las más graves consecuencias de las infecciones clamidiales genitales. Los factores de riesgo de infección varían según los distintos grupos de población, aunque en la mayoría de las circunstancias las relaciones sexuales con una pareja que padezca uretritis gonocócica o UNG suponen un factor de riesgo superior al 30%[7,219]. En Estados Unidos, las mayores tasas de prevalencia en mujeres sexualmente activas se han relacionado con el perfil de mujer joven, de raza negra, soltera, con una nueva o múltiples parejas sexuales y que usa anticonceptivos orales[6,7,243]. También se registran tasas elevadas en el sureste del país. La edad joven es el factor en particular que más estrechamente se asocia al incremento de riesgo de infección por clamidias entre mujeres sexualmente activas. Además, la edad joven se correlaciona con el aumento del riesgo de repetición de la infección[244] y con riesgo asociado de EIP, embarazo ectópico e infertilidad[245]. Los anticonceptivos orales podrían aumentar realmente la susceptibilidad o simplemente facilitar la detección, debido al incremento de la ectopia cervical en las células susceptibles expuestas. Por otra parte, el uso de anticonceptivos orales puede ser un indicador indirecto de aumento de la actividad sexual[243]. En algunos estudios[246], aunque no en otros[209], los cambios recientes de pareja sexual o la promiscuidad sexual se han relacionado también con un aumento de la prevalencia.

No se conoce completamente la historia natural de la infección endocervical por *C. trachomatis* en mujeres. En la mayor parte de los modelos animales estudiados, que incluyen los de primates, se registra una respuesta inmune después de la infección o la reinfección, y el microorganismo deja de poder ser cultivado[247]. Es probable que suceda lo mismo en una proporción sustancial de las mujeres infectadas, o que éstas reciban tratamientos para alguna otra indicación que tengan efectos anticlamidiales. No obstante, otros datos indican que las clamidias pueden mantenerse en estado asintomático durante períodos de tiempo prolongados en el tracto genital de la mujer. En 14 estudiantes universitarias infectadas que fueron observadas durante un mínimo de 15 meses sin administrarles tratamiento, 7 permanecieron infectadas[248]. Asimismo, 68 de un grupo de 85 (80%) mujeres adolescentes que se mantenían asintomáticas continuaban estando infectadas cuando fueron reexaminadas, como mínimo 2 meses después de su evaluación inicial[249]. Dos estudios epidemiológicos indican que la infección genital no tratada persiste durante un año en el 45-50% de las mujeres[116,117]. Entre otros ejemplos de persistencia de la infección en humanos figura un caso de LGV en el que el microorganismo causante de la infección fue aislado 20 años después del diagnóstico[250], de persistencia de los microorganismos en el líquido sinovial de pacientes con síndrome de Reiter[232,239], de detección de ADN clamidial en muestras de biopsia de la trompa de Falopio de mujeres infértiles[251], de lactantes con infección persistente transcurridos períodos de hasta 28 meses[252], de mujeres jóvenes con infección continuada con cepas genéticamente idénticas a lo largo de un plazo de hasta 5 años[253], y de aislamiento de *C. trachomatis* en las trompas de Falopio y el endometrio de mujeres infértiles en circunstancias en las que una infección reciente era poco probable[161].

Cervicitis y uretritis

La cervicitis mucopurulenta producida por *C. trachomatis* ha sido considerada el equivalente femenino de la UNG masculina. Alrededor del 70% de las mujeres que padecen infección endocervical no presentan síntomas, o bien éstos son de escasa entidad, como secreción vaginal, hemorragia, dolor abdominal leve o disuria[7]. Esta última puede constituir un indicio de posible infección uretral concomitante. La secreción vaginal en estas mujeres es atribuible más a una posible infección endocervical que a una vaginal, ya que *C. trachomatis* no puede infectar las células del epitelio escamoso en la vagina de la mujer adulta. Sin embargo, sí puede producir vaginitis en la etapa prepuberal, en la que la vagina está recubierta por un epitelio de transición. El cérvix puede aparecer normal a la exploración, o bien presentar edema, eritema e hipertrofia con secreción mucopurulenta por el orificio cervical[84]. Estudios en los que se ha empleado colposcopia ponen de manifiesto la naturaleza folicular de la cervicitis, así como eritema, ectopia y sangrado fácilmente inducido en la mucosa[254].

El síndrome uretral agudo se define como un cuadro constituido por disuria y micción frecuente con aislamiento de menos de 10^5 microorganismos por mililitro de orina[255]. En un estudio realizado en 59 mujeres con este síndrome, 42 de ellas presentaban también piuria y 11 de estas 42 estaban infectadas con *C. trachomatis,* al igual que 3 de 66 mujeres sin síntomas y 1 de 35 con cistitis relacionada con *E. coli*. La mayor parte del resto de las mujeres afectadas de piuria y síndrome uretral presentaban bajas concentraciones en orina de *E. coli* y de *Staphylococcus saprophyticus,* detectados por cultivo de orina obtenida mediante aspiración suprapúbica[255]. Las mujeres con este síndrome clínico responden al tratamiento con antibióticos como la doxiciclina. *C. trachomatis* también se ha aislado en las glándulas de Bartholin en mujeres con bartholinitis. Aunque en estudios de casos y control se ha apreciado asociación entre displasia o neoplasia e infección por *C. trachomatis*[256,257], actualmente se dispone de notables evidencias que

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

confirman el papel de tipos oncogénicos específicos del virus del papiloma humano en la etiología del cáncer cervical. Además, en estudios prospectivos realizados en mujeres con infecciones por virus del papiloma humano, la infección concomitante por clamidias parece tener un efecto aparentemente escaso en la evolución de las lesiones cervicales[258]. Aun así, es posible que *C. trachomatis* desempeñe una función importante como cofactor en el desarrollo de la neoplasia cervical. Dicha función se ha visto confirmada por una serie de estudios que indican que cepas específicas de *C. trachomatis* pueden estar asociadas al cáncer de cérvix[259]. Además, en un estudio longitudinal en adolescentes se encontró que la coinfección con *C. trachomatis* se asociaba a una excreción más prolongada del virus del papiloma humano[260].

Más preocupante en potencia es la posible asociación entre la cervicitis por clamidias y la infección por VIH en mujeres[261]. En un estudio de casos y control realizado en prostitutas de la República Democrática del Congo (antiguo Zaire), el cociente de posibilidades ajustado para la seroconversión del VIH con infección por *C. trachomatis* fue de 3,6, con un intervalo de confianza del 95% comprendido entre 1,4 y 9,1. Otros datos también apoyan la idea de que las infecciones por *C. trachomatis* y otros agentes patógenos de transmisión sexual aumentan la concentración de VIH en las secreciones genitales[262], aunque no todos los estudios lo han demostrado[262]. Sin embargo, el hallazgo de que la infección con agentes que producen inflamación de la mucosa genital aumente el riesgo de infección por VIH no resulta sorprendente y tiene implicaciones de alcance en el ámbito de la salud pública, en lo que se refiere a la expansión del VIH entre heterosexuales[262].

Endometritis y salpingitis

La proporción de mujeres con infección endocervical por *C. trachomatis* que desarrollan salpingitis aguda se ha estimado en torno al 8%, aunque probablemente varíe según los grupos de población[7]. De un total de 109 mujeres adolescentes asintomáticas infectadas observadas durante 2 meses o más, 18 (el 16,5%) se hicieron sintomáticas, pero sólo 2 (el 1,8%) desarrollaron EIP clínica[249]. Sin embargo, cuando mujeres infectadas con *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* fueron tratadas sólo con penicilina para la gonorrea, 6 de 20 (el 30%) desarrollaron salpingitis aguda durante un período de seguimiento de 7 días[263]. Es preferible el término más general de *enfermedad inflamatoria pélvica* al de *salpingitis,* ya que la entidad clínica generalmente abarca la sospecha clínica de endometritis, salpingitis, peritonitis o una combinación de todas ellas, y la presencia de salpingitis no se ha confirmado anatomopatológicamente o por inspección visual directa de las trompas de Falopio en la mayoría de las pacientes (p. ej., mediante laparoscopia)[264]. La proporción de mujeres que se presentan con EIP aguda y en las que se han aislado clamidias en el tracto urogenital oscila entre el 5% y el 51%, dependiendo de la población estudiada y de las técnicas utilizadas, aunque lo más frecuente es que ese porcentaje se sitúe en torno al 20%[7]. En la mayor parte de los casos de salpingitis verificada mediante laparoscopia se aprecian signos histológicos de endometritis de células plasmáticas, lo que indica una posible extensión de la infección del cérvix al endometrio en la mayoría de las pacientes[265]. La endometritis está también presente en el 40% de las mujeres con cervicitis mucopurulenta, y es posible que progrese a salpingitis si no es tratada[97].

La EIP asociada a infección por *C. trachomatis* puede ser aguda, y dar lugar a una enfermedad grave similar a la salpingitis gonocócica, con perihepatitis y ascitis asociadas, o bien puede ser completa o mayoritariamente asintomática, y dar lugar a la salpingitis «silente»[262]. La salpingitis subclínica no diagnosticada parece ser mucho más frecuente que la aguda. Al comparar mujeres afectadas de salpingitis por clamidias con mujeres que padecen salpingitis gonocócica, o no gonocócica no clamidial, se observa que en el primer grupo es mayor la probabilidad de que se desarrolle una evolución subaguda crónica con dolor abdominal más prolongado antes de solicitar asistencia médica. En el examen laparoscópico de este grupo se aprecia igual o mayor grado de inflamación de las trompas[267]. En un estudio prospectivo desarrollado en mujeres que se asignaron de manera aleatoria a un grupo de seguimiento de asistencia normal o a un grupo para rastreo de clamidias, la exploración selectiva de rutina de mujeres asintomáticas para detectar la posible infección clamidial y el posterior tratamiento de las identificadas como infectadas redujo la incidencia de EIP en un entorno de organización para el mantenimiento de la salud[268].

Infertilidad y embarazo ectópico

Las consecuencias a largo plazo de la EIP, tanto aguda como silente subclínica, son infertilidad, embarazo ectópico y síndrome de dolor pélvico crónico[266]. En los países desarrollados, la infertilidad afecta aproximadamente a una de cada seis parejas, y es debida a la oclusión tubárica en un porcentaje de casos comprendido entre el 10% y el 30%[264]. No se conocen los mecanismos responsables de la oclusión tubárica. En el caso de *Chlamydia,* se relacionan probablemente con una combinación de inflamación crónica y formación de cicatrices inducidas por infección recurrente o persistente. En un modelo con primates no humanos, las infecciones endocervicales repetidas, seguidas de inoculación tubárica directa de *C. trachomatis,* dieron lugar al desarrollo de adherencias peritubáricas y de endometritis de células plasmáticas[269]. Además, las mujeres con salpingitis no gonocócica presentan una mayor probabilidad de un resultado reproductivo adverso que las que padecen salpingitis gonocócica[270].

En un estudio prospectivo realizado en mujeres a las que se sometió a laparoscopia para analizar la posible sospecha de EIP[271], las que presentaban salpingitis verificada estuvieron en observación durante 94 meses. El 16% de las pacientes y el 2,7% de las mujeres control no consiguieron quedarse embarazadas. El 10% de las pacientes y ninguna de las mujeres control presentaron infertilidad de factor tubárico confirmada. Ésta aumentó en función de la gravedad de la infección, medida en el momento de la laparoscopia índice, con un registro de 0,6% tras un caso de EIP leve y de 21,4% tras un caso de EIP grave. La tasa de infertilidad también se incrementó en función del número de episodios de EIP; osciló entre el 8% después de un episodio, el 19% después de dos y el 40% después de tres. La tasa de embarazo ectópico fue del 9,1% entre las pacientes estudiadas y del 1,4% entre las mujeres control[271].

La mayor parte de las mujeres que padecen infertilidad relacionada con enfermedad tubárica no presentan antecedente previo de enfermedad de transmisión sexual o de EIP. Sin embargo, la estrecha asociación entre la infertilidad tubárica y las pruebas serológicas de infección previa por clamidias ha sido una observación reiterada en numerosos estudios realizados al respecto[7]. Por otra parte, se han aislado clamidias en biopsias de las trompas de Falopio de mujeres sometidas a plastia tubárica para corrección quirúrgica de las trompas lesionadas[161,163], y también se han detectado ADN y antígenos clamidiales mediante hibridación in situ en muestras de las trompas de Falopio de mujeres infértiles en las que no fue posible el aislamiento de *Chlamydia* por cultivo[272].

Estudios de casos y control han mostrado también una estrecha correlación entre embarazo ectópico y pruebas serológicas de infección previa por clamidias[7]; en un estudio se observó que el 22% de las mujeres que tuvieron un embarazo ectópico presentaban signos histológicos de salpingitis de células plasmáticas, así como anticuerpos anticlamidia[273]. Además, el 81% de las mujeres con embarazo ectópico que presentaban títulos elevados de anticuerpos anticlamidia tenían también anticuerpos contra cHSP60[105], lo que sugiere que la hipersensibilidad inducida por esta proteína puede desempeñar una cierta función en la lesión tubárica. Por otra parte, la presencia de anticuerpos frente a cHSP60 constituye un factor predictivo de duplicación o triplicación del riesgo de EIP[111]. Son necesarios estudios complementarios para definir el papel de la infección persistente, en contraposición con una infección previa, en el desarrollo de embarazos ectópicos.

Complicaciones del embarazo

Se ha observado que las mujeres con abortos espontáneos recurrentes presentan títulos elevados de IgG anticlamidia, aunque los cultivos endocervicales para *C. trachomatis* son negativos[274], lo que aumenta la probabilidad de que la infección por *C. trachomatis* previa o persistente del endometrio pueda estar relacionada con algunos abortos espontáneos. Los datos existentes sobre el efecto de la infección por *C. trachomatis* sobre el término del embarazo resultan conflictivos. En numerosos estudios no se ha observado correlación entre resultado adverso de la gestación e infección por *C. trachomatis,* aunque un

subgrupo de mujeres con anticuerpos IgM contra *C. trachomatis* (indicadores de infección reciente) tuvieron niños que presentaban un menor peso al nacer que los de las mujeres que carecían de IgM[275,276]. Otros investigadores han observado una asociación entre infección por clamidias y prematuridad o rotura prematura de membranas[277,278].

En un ensayo clínico sobre tratamiento a gran escala, se llevó a cabo una comparación de los resultados de los embarazos de 1.110 mujeres infectadas con *C. trachomatis* pero no tratadas, de 1.323 infectadas tratadas con eritromicina y de 9.111 no infectadas ni tratadas[279]. Se apreció una significativa asociación entre el tratamiento y la rotura prematura de membranas, con un cociente de posibilidades de 0,56 (intervalo de 0,37 a 0,85). Además, se observó una tendencia al incremento de la supervivencia perinatal, con un cociente de posibilidades de 2,21 (intervalo de 0,89 a 5,59; $P < 0{,}08$).

También fueron comparados los resultados de los embarazos en 224 mujeres tratadas que se habían curado de la infección por *C. trachomatis* y de 79 mujeres, también tratadas, que presentaban infección persistente o recurrente[280]. Se apreció que el tratamiento eficaz hacía disminuir la frecuencia de rotura prematura de membranas y el número de lactantes de bajo peso para su edad gestacional.

Estos estudios sugieren que es probable que la identificación y el tratamiento de *C. trachomatis* en la gestación mejoren los resultados del embarazo y prevengan la infección en los lactantes. No obstante, aún son necesarios datos más concluyentes. Una de las dificultades destacadas en este tipo de estudios es la potencial interacción de numerosas infecciones que pueden influir en el embarazo, como las debidas a micoplasmas, las infecciones del tracto urinario y la colonización vaginal por bacilos gramnegativos, por herpesvirus como el citomegalovirus, por tricomonas y las vaginosis bacterianas. Los estudios necesitan evaluar y analizar de forma global todos estos factores, lo que hace que resulten largos y complejos[281].

Otras infecciones

La neumonía causada por *C. trachomatis* es fundamentalmente una enfermedad propia del lactante, si bien se han publicado casos aislados que afectaron a pacientes inmunocomprometidos[282]. Por otra parte, puede aparecer infección pulmonar en trabajadores de laboratorio expuestos a concentraciones relativamente altas de las serovariedades LGV. Las asociaciones serológicas anteriormente publicadas con neumonía adquirida en la comunidad[283] probablemente reflejan una reacción cruzada de anticuerpos frente a *C. pneumoniae,* todavía no reconocida por entonces. *C. trachomatis* también se ha relacionado serológicamente en informes de casos aislados o en estudios de casos y control con meningoencefalitis[284], miocarditis[285] y endocarditis[286].

Tratamiento de infecciones genitales y oculares en adultos

Entre los antibióticos que presentan una excelente actividad frente a *Chlamydia* en cultivo celular se encuentran las tetraciclinas, los macrólidos y sus compuestos afines, la rifampicina y algunas de las fluoroquinolonas[287]. Aunque las clamidias carecen de peptidoglucano, la ampicilina y la penicilina, que penetran en las células eucariotas en un grado limitado, desarrollan cierta actividad, mientras que las cefalosporinas y los aminociclitoles no son activas en absoluto. Se dispone de un número considerable de datos clínicos sobre el tratamiento de las infecciones no complicadas del tracto urogenital, tanto en varones como en mujeres. Estos datos se han utilizado para desarrollar líneas de actuación para la prevención y el tratamiento de las infecciones por *C. trachomatis*[288]. Durante años, el tratamiento estándar para las infecciones no complicadas del tracto genital ha sido la doxiciclina, en dosis de 100 mg orales dos veces al día durante 7 días, con la eritromicina como primera alternativa. Sin embargo, la azitromicina administrada en una sola dosis de 1 g se ha mostrado tan eficaz como una pauta basada en doxiciclina durante 7 días[289] y actualmente constituye el régimen terapéutico recomendado para tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual, según los CDC de Estados Unidos. Éste es el único agente antimicrobiano eficaz contra *C. trachomatis* que puede administrarse en una sola dosis, lo que evita los problemas de falta de seguimiento como posible motivo de fracaso terapéutico. No obstante, ciertos estudios indican que podrían producirse recidivas precoces de la infección por clamidias, en un porcentaje comprendido entre el 5% y el 13% de los adolescentes tratados con azitromicina[290,291]. Probablemente, la reinfección es responsable de algunas de estas recidivas precoces, aunque en algunos casos podría haberse producido una infección persistente a pesar del tratamiento[291]. Hasta el momento no se ha demostrado que la resistencia antimicrobiana entre las clamidias de tipo salvaje constituya un problema de importancia clínica[292]. No obstante, en el laboratorio puede inducirse resistencia a las fluoroquinolonas, a la rifampicina y a otros fármacos. La azitromicina también se ha mostrado eficaz en el tratamiento del síndrome de UNG, ya se deba a *C. trachomatis,* a micoplasmas genitales o a ninguno de los dos[293]. El ofloxacino en dosis de 300 mg dos veces al día durante 7 días ha sido aprobado por la FDA para infecciones no complicadas por *C. trachomatis;* el levofloxacino en dosis de 500 mg una vez al día durante 7 días está incluido en las recomendaciones terapéuticas de los CDC de 2006[154]. No obstante, no debe emplearse en adolescentes de menos de 18 años ni en embarazadas[6]. La azitromicina es considerablemente más costosa que la doxiciclina, por lo que los costes relativos son un factor que debe tenerse en cuenta a la hora de elegir el tratamiento. Dada la notable eficacia que se alcanza con doxiciclina en los enfermos que cumplen con la posología, en ocasiones puede ser preferible dentro de este grupo de pacientes. Los estudios de coste-eficacia sugieren que, a pesar de su mayor precio de compra, la azitromicina ofrece un mejor rendimiento a largo plazo dadas las complicaciones que se evitan al mejorar la adhesión al tratamiento.

Las recomendaciones de los CDC recomiendan actualmente la azitromicina, en dosis de 1 g por vía oral, como el fármaco preferido para el tratamiento de la clamidia en el embarazo[288]. Como alternativa, puede utilizarse la amoxicilina en dosis de 500 mg por vía oral 3 veces al día durante 7-10 días. La amoxicilina parece ser globalmente más eficaz que la eritromicina como fármaco alternativo debido a una menor frecuencia de efectos adversos y a un mejor cumplimiento[294,295]. La clindamicina sólo tiene una eficacia parcial en la erradicación de *C. trachomatis* en varones con UNG[296], pero parece ser tan eficaz como la eritromicina tanto en mujeres embarazadas[297] como no embarazadas[298]. La doxiciclina y el levofloxacino están contraindicados en el embarazo.

Los cuadros clínicos en los que la probabilidad de infección por clamidias es lo bastante elevada como para requerir tratamiento empírico contra *C. trachomatis,* tanto del enfermo como de su pareja sexual, son la UNG (en varones heterosexuales), la EIP, la epididimitis en varones de menos de 35 años y la infección gonocócica tanto en varones como en mujeres[6]. En cambio, el tratamiento empírico de la cervicitis mucopurulenta como entidad única es objeto de controversia y las pautas actuales parecen indicar la realización de pruebas diagnósticas y la administración de tratamiento en función de los resultados como orientación más razonable[199].

La proctitis en varones homosexuales y el síndrome uretral agudo en mujeres pueden plantearse tanto sobre la base de un tratamiento empírico como en virtud de la realización de pruebas diagnósticas. El tratamiento empírico de la proctitis y la epididimitis debe incluir también medidas terapéuticas contra la gonorrea, como la administración de ceftriaxona en una dosis intramuscular única de 250 mg, seguida de 7-10 días de doxiciclina, en dosis de 100 mg 2 veces al día[199]. Cuando se ha demostrado la infección por clamidias, o cuando la sospecha de que exista es muy elevada, también deben ser tratadas las parejas sexuales de la persona afectada[6].

El tratamiento de la EIP, incluso cuando el diagnóstico sea de gonorrea, siempre debe incorporar medidas terapéuticas dirigidas contra *C. trachomatis* y contra *N. gonorrhoeae,* así como contra bacterias anaerobias. Algunos expertos recomiendan que el tratamiento comience por vía parenteral y continúe por vía oral tras la mejoría inicial[199]. Los regímenes aconsejados incluyen cefoxitina o cefotetán junto con doxiciclina, continuando con ésta durante 14 días, o, alternativamente, clindamicina y un aminoglucósido, seguidos de nuevo por doxiciclina hasta completar los 14 días de tratamiento. Otra alternativa a la doxiciclina es la continuación con clindamicina por vía oral en dosis de 450 mg 4 veces al día hasta completar un ciclo de 14 días[141]. Los regímenes ambulatorios incluyen una sola dosis inicial de una cefalosporina de segunda o tercera generación por vía intramuscular más 14 días de doxiciclina. Otra posibilidad es administrar 400 mg de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ofloxacino por vía oral dos veces al día o 500 mg de levofloxacino, por vía oral una vez al día, más metronidazol[199].

Por cuanto respecta al tratamiento de la conjuntivitis de inclusión en adultos, se dispone de pocos datos comparativos, aunque la tetraciclina y sus congéneres (como la doxiciclina) resultan eficaces cuando se administran en ciclos de 2 o 3 semanas[299]. También la eritromicina es una alternativa válida.

INFECCIONES PERINATALES

Conjuntivitis neonatal de inclusión

Antes de la introducción de la profilaxis ocular perinatal de la gonorrea, estaba aceptado que todos los casos de conjuntivitis neonatal eran de origen gonocócico. Sin embargo, incluso después de dicha introducción, la conjuntivitis neonatal continuó produciéndose y en los raspados conjuntivales de recién nacidos con conjuntivitis se observó la presencia de células con inclusiones citoplasmáticas idénticas a las que se apreciaban en afectados de tracoma ocular. Posteriormente, las inclusiones se observaron en células procedentes del cérvix de la madre y de la uretra del padre de un lactante infectado y en los raspados uretrales de varones afectados por UNG. La infección del lactante suele ser adquirida durante el paso a través de un canal del parto infectado. De manera excepcional, también se dan casos de lactantes que parecen haber adquirido la infección de forma perinatal a pesar de haber nacido por cesárea[300] y de lactantes que se infectan posnatalmente por contacto mano-ojo con un cuidador infectado. Entre el 22% y el 44% de los lactantes nacidos de mujeres infectadas desarrollan conjuntivitis neonatal, aunque el porcentaje de los que presentan signos serológicos de infección asciende a un 60%[301]. El período de incubación habitual es de 5 a 12 días después del nacimiento, aunque el proceso puede manifestarse por primera vez incluso hasta en la sexta semana de vida[302]. Es característica la aparición de una secreción ocular acuosa, que se hace cada vez más purulenta. Los párpados se inflaman y la conjuntiva se vuelve eritematosa y engrosada. Al nacer, la conjuntiva carece de capa linfoide y los folículos no se desarrollan en una fase inicial, aunque se hacen patentes al cabo de 3 a 6 semanas.

La progresión de la enfermedad es muy similar a la descrita para los adultos, con remisión espontánea transcurridos entre 3 y 12 meses en la mayor parte de los casos no sometidos a tratamiento[303]. No obstante, una infección leve o subclínica puede perdurar durante varios años[252], y se registran secuelas como cicatrices y lesiones corneales en una reducida proporción de los casos[304]. La conjuntivitis va acompañada con frecuencia de rinitis mucopurulenta y, en niñas lactantes, de vulvovaginitis. El principal diagnóstico diferencial en un neonato es la oftalmia gonocócica, que no es frecuente en niños que reciben profilaxis ocular al nacer, pero de la que aún se producen algunos casos[305]. No parece que la profilaxis ocular resulte eficaz contra la infección por *C. trachomatis* aun cuando se aplica eritromicina o tetraciclina por vía tópica[305].

Neumonía del lactante

Entre el 11% y el 20% de los lactantes nacidos de madres infectadas desarrollan neumonía producida por *C. trachomatis*[306]. Los lactantes infectados suelen presentar los primeros síntomas a las 8 semanas de edad, con obstrucción y/o secreción nasal, taquipnea y tos[307]. La presentación para recibir asistencia médica tiene lugar generalmente entre las 4 y las 11 semanas, y es característico el hecho de que los lactantes hayan presentado síntomas desde tres semanas antes de la presentación o más. En su mayor parte, los afectados presentan un estado de enfermedad moderada y sin fiebre[308]. Alrededor de la mitad de los lactantes presentan antecedentes de conjuntivitis, mientras que las alteraciones del oído medio están presentes en más de la mitad[307]. A veces se registran episodios paroxísticos de tos (en *staccato*) que interfieren en el sueño y la alimentación. La auscultación puede poner de manifiesto crepitantes dispersos, aunque los ruidos respiratorios suelen ser buenos y las sibilancias están en general ausentes. Las radiografías de tórax muestran infiltrados intersticiales bilaterales con hiperinsuflación (fig. 180-4)[307]. Son característicos la eosinofilia periférica, la hipoxemia arterial y los niveles elevados de inmunoglobulinas séricas[307-309]. *C. trachomatis* puede aislarse de forma habitual en muestras de frotis nasofaríngeo, con títulos elevados de IgM anticlamidia[306].

Si no se somete a tratamiento, la evolución de la enfermedad se prolonga, a menudo durante semanas o meses[308]. Especialmente en los lactantes de menor edad, las manifestaciones respiratorias iniciales de la infección por *C. trachomatis* pueden ser graves e incluir episodios de apnea o insuficiencia respiratoria[310,311]. Aunque algunos informes que han sido publicados hacen hincapié en la gravedad de la enfermedad, es probable que la mayor parte de los lactantes afectados puedan tratarse en régimen ambulatorio, a menudo sin confirmación del diagnóstico por el laboratorio. No obstante, el seguimiento de hasta 8 años de duración de niños con neumonía por clamidia en sus 6 primeros meses de vida, ha puesto de manifiesto una incidencia superior a lo normal de enfermedad obstructiva de la vías respiratorias (mediante pruebas de función pulmonar) y de asma diagnosticada por el médico[312-313]. En consecuencia, las secuelas respiratorias a largo plazo pueden resultar significativas.

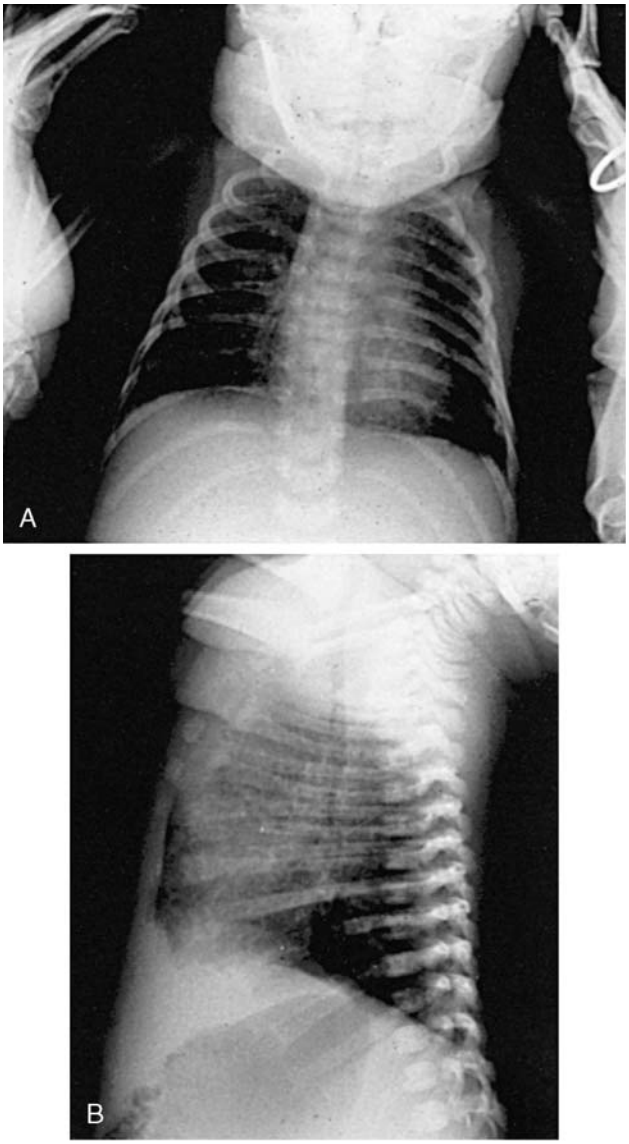


Figura 180-4 **A** y **B,** Las radiografías de tórax de un lactante de 2 meses de edad con neumonía por *Chlamydia trachomatis* muestran los característicos infiltrados intersticiales parcheados y el diafragma aplanado. *(Por cortesía del Dr. John Gaebler, Indianápolis, Indiana.)*

TABLA 180-4 Evaluación de la infección por clamidias, según la Preventive Services Task Force de Estados Unidos, 2007

Valoración de todas las mujeres sexualmente activas de edad ≤25 años.
Valoración de otras mujeres de alto riesgo*.
Valoración de las embarazadas de edad ≤25 años.
Valoración de las embarazadas de alto riesgo* de mayor edad.
Los datos actuales no son suficientes para recomendar la valoración de los varones.

*Las mujeres de alto riesgo, tal como se define este concepto en diversos grupos de población, son mujeres de edad ≤25 años, solteras, afroamericanas, que presentan historia previa de enfermedad de transmisión sexual, que tienen nuevas o múltiples parejas sexuales, que presentan ectopia cervical y que no siempre utilizan anticonceptivos de barrera.

La infección por *C. trachomatis* adquirida de forma perinatal puede hacerse persistente en la nasofaringe, el tracto urogenital o el recto durante más de 2 años[252]. En consecuencia, la distinción de la infección perinatal de la contagiada como consecuencia de abuso sexual puede resultar particularmente compleja en niños pequeños. En los de mayor edad, la infección orofaríngea por *C. trachomatis* debe ser diferenciada de la originada por *C. pneumoniae*. Por tal razón, y por los problemas derivados de la sensibilidad y la especificidad de las pruebas distintas del cultivo (sondas no amplificadas, enzimoinmunoanálisis y pruebas de detección de anticuerpos mediante fluorescencia directa), deben emplearse pruebas de cultivo en las que se utilicen anticuerpos fluorescentes específicos de *C. trachomatis* para el diagnóstico de las infecciones infantiles en los genitales, el recto o la faringe[199]. Las recomendaciones más recientes de los CDC de 2006 apoyan el uso del cultivo porque los datos a favor del uso de las NAAT en este contexto son insuficientes. Sin embargo, cuando no se dispone de cultivo, las NAAT aprobadas por la FDA pueden ser una alternativa cuando se cuenta con una segunda NAAT aprobada por la FDA de confirmación con una secuencia objetivo diferente a la de la prueba inicial[154].

Prevención y tratamiento de las infecciones en lactantes

No se recomienda el tratamiento tópico de la conjuntivitis de inclusión, principalmente por la dificultad de su aplicación y por la imposibilidad de eliminar el estado de portador concurrente en la nasofaringe[314]. Esto último puede dar lugar a conjuntivitis recidivante, a neumonía o a ambas[314]. El tratamiento recomendado es eritromicina en dosis de 50 mg/kg de peso corporal diarios divididos en 4 dosis diarias durante 10-14 días. La eficacia de este tratamiento es de aproximadamente un 80%, y en ocasiones es necesario un segundo ciclo[315]. Este ciclo de tratamiento para la neumonía por *C. trachomatis* es el mismo que en el caso de la conjuntivitis y su eficacia es también del orden de un 80%. Las madres de lactantes con *C. trachomatis* deben ser evaluadas y tratadas convenientemente, así como sus parejas sexuales.

La detección selectiva prenatal de clamidias y el tratamiento de mujeres infectadas son eficaces aproximadamente en un 90% para prevenir que los lactantes adquieran la infección[315]. Sin embargo, en poblaciones con alto riesgo de reinfección, en particular en los adolescentes, es frecuente la reinfección después del primer trimestre[316], por lo que puede estar justificada una nueva detección selectiva prenatal.

Estrategias de prevención

Entre las principales estrategias de prevención se encuentran: 1) la promoción de cambios de comportamiento que reduzcan el riesgo de contraer infección por clamidias y otras enfermedades de transmisión sexual, y 2) la identificación y el tratamiento de personas con infección genital antes de que puedan transmitirla. Entre los comportamientos que reducen el riesgo de infección se incluyen el retraso de la primera relación sexual, la reducción del número de parejas y el uso de preservativos. Antes se pensaba que podía resultar útil el uso de microbicidas vaginales, como las esponjas vaginales que contienen el espermicida nonoxinol 9[6,317-319]. El nonoxinol 9 presenta actividad in vitro contra *C. trachomatis*[320]; en dos ensayos controlados se demostró además que es útil para reducir la transmisión varón-mujer[317,318]. No obstante, otro ensayo controlado puso de manifiesto que el nonoxinol 9 no reduce la tasa de nuevas infecciones clamidiales por transmisión varón-mujer[321]. Además, un metaanálisis de múltiples ensayos sobre el nonoxinol 9 concluyó que era ineficaz para prevenir la gonorrea cervical, la infección por clamidias o la infección por VIH[322]. Además, el nonoxinol 9 muestra toxicidad in vitro para las células cervicales[320,323] y aumenta la probabilidad de candidiasis vaginal[154,322,323]. Se encuentran en fase de desarrollo, aunque ninguno está aún disponible, otros espermicidas que sean más eficaces y menos tóxicos que el nonoxinol 9.

La mayoría de los países desarrollados han iniciado programas para reducir la transmisión de *C. trachomatis* mediante el cribado de poblaciones de alto riesgo para detectar infecciones asintomáticas y mediante programas intensivos de notificación y tratamiento de las parejas sexuales. Se han publicado indicaciones para la valoración selectiva de mujeres potencialmente infectadas, que se resumen en la tabla 180-4; la publicación más reciente es la de la Preventive Services Task Force de Estados Unidos[324].

Debido a la alta frecuencia de la repetición de las infecciones por clamidias en los primeros meses siguientes a la infección inicial[291,325], puede ser importante realizar controles más frecuentes (p. ej., cada 6 meses) en adolescentes asintomáticos sexualmente activos de determinadas poblaciones[326]. Las ventajas de desarrollar programas de evaluación mediante técnicas no invasivas (pruebas de orina o frotis vaginales tomados por las propias afectadas) de varones y mujeres jóvenes sexualmente activos ha sido probada utilizando NAAT, sobre todo en entornos no tradicionales, como institutos de enseñanza media, centros de reclutamiento, centros de detención de delincuentes juveniles y otros ámbitos no clínicos de la comunidad[175-177,327]. También ofrece resultados prometedores el uso de la prueba de la esterasa leucocitaria para identificar a varones adolescentes asintomáticos que presenten piuria, para su posterior valoración con otras pruebas de amplificación más costosas[223,328]. Los beneficios del cribado en mujeres han sido evaluados principalmente en estudios ecológicos en los que se ha observado una disminución de la prevalencia de la infección y de la EIP en la población estudiada durante los primeros años de realización del cribado. Sin embargo, análisis posteriores han demostrado un aumento inesperado en la prevalencia de infecciones por clamidias en estas mismas poblaciones conforme continuaba el programa de detección. A pesar del aumento en la prevalencia, las tasas de complicaciones parecen seguir descendiendo[329]. La explicación de estos hallazgos inesperados no está clara, pero puede deberse a la identificación y el tratamiento precoces de las infecciones antes de que se desarrolle la inmunidad, lo cual deja a la mujer más sensible a la reinfección. Actualmente se están realizando estudios que abordan este aspecto. El ejemplo más contundente de las ventajas del cribado hasta la actualidad, un ensayo aleatorizado de rastreo utilizando criterios de valoración selectiva en una organización para el mantenimiento de la salud, puso de manifiesto una reducción del 60% en la EIP entre mujeres sometidas a control a lo largo de 12 meses[268].

La notificación y el tratamiento de las parejas sexuales también resultan eficaces en la reducción de la infección y pueden ofrecer un buen rendimiento a pesar de los recursos que se requieren[330,331]. Actualmente se hallan en estudio algunos enfoques innovadores destinados a mejorar la eficacia del control de las parejas sexuales; entre ellos se incluye el tratamiento proporcionado por la pareja, que consiste en una dosis única de antibiótico por medio del caso índice, con frecuencia con solicitud de envío por correo de muestras de orina o frotis para realización de NAAT. Ensayos aleatorizados han demostrado la eficacia de este sistema[332].

AGRADECIMIENTOS

Los autores reconocen y agradecen a Robert B. Jones las excelentes contribuciones a las ediciones previas de este capítulo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schachter J, Dawson CR. Human Chlamydial Infections. Littleton, Mass: PSG Publishing; 1978 63-96.
2. Institute of Medicine Committee on Prevention and Control of Sexually Transmitted Diseases. In: Eng T, Butler E, editors. *The Hidden Epidemic: Confronting Sexually Transmitted Diseases*. Washington, DC: National Academy Press; 1997. p. 1-411.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2004. Atlanta, Ga: U.S. Department of Health and Human Services; 2005.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Tracking the Hidden Epidemics: Trends in STDs in the United States 2000. Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention; 2001 1-31.
5. Thylefors B. Development of trachoma control programs and the involvement of national resources. *Rev Infect Dis* 1985;7:774-6.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2001 Supplement, Chlamydia Prevalence Monitoring Project. Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention; 2002.
7. Cates W Jr, Wasserheit JN. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am J Obstet Gynecol* 1991;**164**:1771-81.
8. Podgore JK, Holmes KK, Alexander ER. Asymptomatic urethral infections due to *Chlamydia trachomatis* in male U.S. military personnel. *J Infect Dis* 1982;**146**:828.
9. Abdelrahman YM, Belland RJ. The chlamydial developmental cycle. *FEMS Microbiol Rev* 2005;**29**:949-59.
10. Rockey DD. Chlamydial interactions with host cells. In: Schachter J, Christiansen G, Clarke IN, et al, eds. *Chlamydial Infections: Proceedings of the 10th International Symposium on Human Chlamydial Infection*. San Francisco: International Chlamydia Symposium; 2002:35-44.
11. Duensing TD, Wing JS, van Putten JP. Sulfated polysaccharide-directed recruitment of mammalian host proteins: a novel strategy for microbial pathogenesis. *Infect Immun* 1999;**67**:4463-8.
12. Stephens RS. The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis. *Trends Microbiol* 2003;**11**:44-51.
13. Wehrl W, Brinkmann V, Jungblut PR, et al. From the inside out—processing of the chlamydial autotransporter pmpD and its role in bacterial adhesion and activation of human host cells. *Mol Microbiol* 2004;**51**:319-34.
14. Dautry-Varsat A, Subtil A, Hackstadt T. Recent insights into the mechanisms of *Chlamydia* entry. *Cell Microbiol* 2005;**7**:1714-22.
15. Suchland RJ, Jeffrey BM, Xia M, et al. Identification of concomitant infection with *Chlamydia trachomatis* Inc-A negative mutant and wild type strains. *Infect Immun* 2008;**76**:5438-5446.
16. Stephens RS, Koshiyama K, Lewis E, et al. Heparin-binding outer membrane of chlamydiae. *Mol Microbiol* 2001;**40**:691-9.
17. Wyrick PB, Choong J, Davis CH, et al. Entry of genital *Chlamydia trachomatis* into polarized human epithelial cells. *Infect Immun* 1989;**57**:2378-89.
18. Hodinka RL, Davis CH, Choong J, et al. Ultrastructural study of endocytosis of *Chlamydia trachomatis* by McCoy cells. *Infect Immun* 1988;**56**:1456-63.
19. Stephens RS, Poteralski JM, Olinger L. Interaction of *Chlamydia trachomatis* with mammalian cells is independent of host cell surface heparin sulfate glycosaminoglycans. *Infect Immun* 2006;**74**:1795-9.
20. Hybiske K, Stephens RS. Mechanisms of *Chlamydia trachomatis* entry into nonphagocytic cells. *Infect Immun* 2007;**75**:3925-34.
21. Clifton DR, Fields KA, Grieshaber SS, et al. A chlamydial type III translocated protein is tyrosine-phosphorylated at the site of entry and associated with recruitment of actin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004:10166-71.
22. Carabeo RA, Grieschaber SS, Hasenkrug A, et al. Requirement for the Rac GTPase in *Chlamydia trachomatis* invasion of non-phagocytic cells. *Traffic* 2004;**5**:418-25.
23. Lane BJ, Mutchler C, Al Khodor S, et al. Chlamydial entry involves TARP binding of guanine nucleotide exchange factors. *PLoS Pathog* 2008;**4**:e1000014.
24. Jewett TJ, Fischer ER, Mead DJ, et al. Chlamydial TARP is a bacterial nucleator of actin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:15599-155604.
25. Tipples G, McClarty G. The obligate intracellular bacterium *Chlamydia trachomatis* is auxotrophic for three of the four ribonucleoside triphosphates. *Mol Microbiol* 1993;**8**:1105-14.
26. Peeling R, Peeling J, Brunham R. High-resolution ^{31}P nuclear magnetic resonance study of *Chlamydia trachomatis*: induction of ATPase activity in elementary bodies. *Infect Immun* 1989;**57**:3338-44.
27. Hatch TP, Miceli M, Sublett JE. Synthesis of disulfide-bonded outer membrane proteins during the developmental cycle of *Chlamydia psittaci* and *Chlamydia trachomatis*. *J Bacteriol* 1986;**165**:379-85.
28. Bavoil P, Ohlin A, Schachter J. Role of disulfide bonding in outer membrane structure and permeability in *Chlamydia trachomatis*. *Infect Immun* 1984;**44**:479-85.
29. Newhall WJ. 5th Biosynthesis and disulfide cross-linking of outer membrane components during the growth cycle of *Chlamydia trachomatis*. *Infect Immun* 1987;**55**:162-8.
30. Conant CG, Stephens RS. *Chlamydia* attachment to mammalian cells requires protein disulfide isomerase. *Cell Microbiol* 2007;**9**:222-32.
31. Moulder JW. Interaction of chlamydiae and host cells in vitro. *Microbiol Rev* 1991;**55**:143-90.
32. Belland RJ, Zhong G, Crane DD, et al. Genomic transcriptional profiling of the developmental cycle of Chlamydia trachomatis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:8040-2.
33. Gerard HC, Krausse-Opatz B, Wang Z, et al. Expression of *C. trachomatis* genes encoding products required for DNA synthesis and cell division during active vs. persistent infection. *Mol Microbiol* 2001;**41**:731-41.
34. Nicholson TL, Olinger L, Chong K, et al. Global stage-specific gene regulation during the developmental cycle of *Chlamydia trachomatis*. *J Bacteriol* 2003;**185**:3179-89.
35. Crenshaw RW, Fahr MJ, Wichlan DG, et al. Developmental cycle-specific host-free RNA synthesis in *Chlamydia* spp. *Infect Immun* 1990;**58**:3194-201.
36. Rockey DD, Stephens RS. Genome sequencing and our understanding of *Chlamydia*. *Infect Immun* 2000;**68**:5473-9.
37. Barry CE, Hayes SF, Hackstadt T. Nucleoid condensation in *Escherichia coli* that express a chlamydial histone homolog. *Science* 1992;**256**:377-9.
38. Grieshaber NA, Grieshaber SS, Fischer ER, et al. A small RNA inhibits translation of the histone-like protein Hc1 in *Chlamydia trachomatis*. *Mol Microbiol* 2006;**59**:541-50.
39. Grieshaber NA, Sager JB, Dooley CA, et al. Regulation of the *Chlamydia trachomatis* histone H1-like protein Hc2 is IspE dependent and IhtA independent. *J Bacteriol* 2006;**188**:5289-5292.
40. Grieschaber NA, Fischer ER, Mead DJ, et al. Chlamydial histone-DNA interactions are disrupted by a metabolite in the methylerythritol phosphate pathway of isoprenoid biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:7451-6.
41. Bavoil PM, Hsia R, Ojicius DM. Closing in on *Chlamydia* and its intracellular bag of tricks. *Microbiology* 2000;**146**:2723-31.
42. Subtil A, Blocker A, Dantry-Varsat A. Type III secretion system in *Chlamydia* species: Identified members and candidates. *Microbes Infect* 2000;**2**:367-9.
43. Jamison WP, Hackstadt T. Induction of type III secretion by cell-free *Chlamydia trachomatis* elementary bodies. *Microb Pathog* 2008;**45**:435-40.
44. Wolf K, Betts HJ, Chellas-Gery B, et al. Treatment of *Chlamydia trachomatis* with a small molecule inhibitor of the Yersinia type III secretion system disrupts progression of the chlamydial developmental cycle. *Mol Microbiol* 2006;**61**:1543-55.
45. Betts HJ, Twiggs LE, Sal MS, et al. Bioinformatic and biochemical evidence for the identification of the type III secretion system needle protein of *Chlamydia trachomatis*. *J Bacteriol* 2008;**190**:1680-90.
46. Hefty PS, Stephens RS. Chlamydial type III secretion system is encoded on ten operons preceded by signma 70-like promoter elements. *J Bacteriol* 2007;**189**:198-206.
47. Kleba B, Stephens RS. Chlamydial effector proteins localized to the host cell cytoplasmic compartment. *Infect Immun* 2008;**76**:4842-50.
48. Hybiske K, Stephens RS. Mechanisms of host cell exit by the intracellular bacterium Chlamydia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;**104**:11430-5.
49. Beatty WL, Byrne GL, Morrison RP. Morphologic and antigenic characterization of IFN-γ mediated persistent *C. trachomatis* infection in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;**90**:3998-4002.
50. Wang SP, Grayston JT. Microimmunofluorescence antibody responses in *Chlamydia trachomatis* infection, a review. In: Mardh PA, Holmes KK, Oriel JD, et al. *Chlamydial Infections*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press; 1982. p. 301-16.
51. Wang SP, Kuo CC, Barnes RC, et al. Immunotyping of *Chlamydia trachomatis* with monoclonal antibodies. *J Infect Dis* 1985;**152**:791-800.
52. Wang SP, Grayston JT. Three new serovars of *Chlamydia trachomatis*: Da, Ia, and L2a. *J Infect Dis* 1991;**163**:403-5.
53. Fehlner-Gardiner C, Roshick C, Carlson JH, et al. Molecular basis defining human *C. trachomatis* tissue tropism: a possible role for tryptophan synthase. *J Biol Chem* 2002;**13**:468-76.
54. Carlson JH, Porcella SF, McClarty G, et al. Comparative genomic analysis of *Chlamydia trachomatis* oculotropic and genitotropic strains. *Infect Immun* 2005;**73**:6407-18.
55. Carlson JH, Hughes S, Hogan D, et al. Polymorphisms in the *Chlamydia trachomatis* cytotoxin locus associated with ocular and genital isolates. *Infect Immun* 2004;**72**:7063-72.
56. Carlson JH, Whitmire WM, Crane DD, et al. The *Chlamydia trachomatis* plasmid is a transcriptional regulator of chromosomal genes and a virulence factor. *Infect Immun* 2008;**76**:2273-83.
57. O'Connell CM, Ingalls RR, Andrews CW Jr, et al. Plasmid-deficient *Chlamydia muridarum* fail to induce immune pathology and protect against oviduct disease. *J Immunol* 2007;**179**:4027-34.
58. Kari L, Whitmire WM, Carlson JH, et al. Pathogenic diversity among *Chlamydia trachomatis* ocular strains in nonhuman primates is affected by subtle genomic variations. *J Infect Dis* 2008;**197**:449-56.
59. Stephens RS, Wagar EA, Schoolnik GK. High-resolution mapping of serovar-specific and common antigenic determinants of the major outer membrane protein of *Chlamydia trachomatis*. *J Exp Med* 1988;**167**:817-31.
60. Batteiger BE. The major outer membrane protein of a single *Chlamydia trachomatis* serovar can possess more than one serovar-specific epitope. *Infect Immun* 1996;**64**:542-7.
61. Dean D, Millman K. Molecular and mutation trends analyses of omp1 alleles for serovar E of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Invest* 1997;**99**:475-83.
62. Stothard DR, Boguslawski G, Jones RB. Phylogenetic analysis of the *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein and examination of potential pathogenic determinants. *Infect Immun* 1998;**66**:3618-25.
63. Brunham RC, Plummer FA, Stephens RS. Bacterial antigenic variation, host immune response, and pathogen-host coevolution. *Infect Immun* 1993;**61**:2273-6.
64. Hayes LJ, Pecharatana S, Bailey RL, et al. Extent and kinetics of genetic change in the omp1 gene of *Chlamydia trachomatis* in two villages with endemic trachoma. *J Infect Dis* 1995;**172**:268-272.
65. Brunham RC, Kimani J, Bwayo J, et al. The epidemiology of *Chlamydia trachomatis* within a sexually transmitted diseases core group. *J Infect Dis* 1996;**173**:950-6.
66. Millman K, Black CM, Stamm WE, et al. Population-based genetic epidemiologic analysis of *Chlamydia trachomatis* serotypes and lack of association between ompA polymorphisms and clinical phenotypes. *Microbes Infect* 2006;**8**:604-11.
67. Mondesire RR, Maclean IW, Shewen PE, et al. Identification of genus-specific epitopes on the outer membrane complexes of *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia psittaci* immunotypes 1 and 2. *Infect Immun* 1989;**57**:2914-8.
68. Yuan Y, Lyng K, Zhang YX, et al. Monoclonal antibodies define genus-specific, species-specific and cross-reactive epitopes of the chlamydial 60-kilodalton heat shock protein (hsp60): specific immunodetection and purification of chlamydial hsp60. *Infect Immun* 1992;**60**:2288-96.
69. Belunis CJ, Mdluli KE, Raetz CRH, et al. A novel 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid transferase from *Chlamydia trachomatis* required for expression of the genus-specific epitope. *J Biol Chem* 1992;**267**:18702-7.
70. Stephens RS, Kalman S, Fenner C, et al. *Chlamydia Genome Project*. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10192388?dopt=Abstract.
71. Thompson NR, holden MT, Cardner C, et al. *Chlamydia trachomatis*: genome sequence analysis of LGV isolates. *Genome Res* 2008;**18**:161-71.
72. Stephens RS, Mullenbach G, Sanchez Pescador R, et al. Sequence analysis of the major outer membrane protein gene from *Chlamydia trachomatis* serovar L2. *J Bacteriol* 1986;**168**:1277-82.
73. Allen JE, Stephens RS. Identification by sequence analysis of two-site posttranslational processing of the cysteine-rich outer membrane protein 2 of *Chlamydia trachomatis* serovar L2. *J Bacteriol* 1989;**171**:285-91.
74. Wagar EA, Pang M. The gene for the S7 ribosomal protein of *Chlamydia trachomatis*: characterization within the chlamydial str operon. *Mol Microbiol* 1992;**6**:327-35.
75. Yuan Y, Zhang YX, Watkins NG, et al. Nucleotide and deduced amino sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. *Infect Immun* 1989;**57**:1040-9.
76. Dean D, Patton M, Stephens RS. Direct sequence evaluation of the major outer membrane protein gene variant regions of *Chlamydia trachomatis* subtypes D′, I′, and L2′. *Infect Immun* 1991;**59**:1579-82.
77. Lampe MF, Schland RJ, Stamm WE. Nucleotide sequence of the variable domains within the major outer membrane protein gene from serovariants of *Chlamydia trachomatis*. *Infect Immun* 1993;**61**:213-9.
78. Weisburg WG, Hatch TP, Woese CR. Eubacterial origin of chlamydiae. *J Bacteriol* 1986;**167**:570-4.
79. Crane DD, Carlson ER, Fischer ER, et al. Chlamydia trachomatis polymorphic membrane protein D is a species-common pan-neutralizing antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:1894-9.
80. Kiselev AO, Stamm WE, Yates JR, et al. Expression, processing, and localization of pmpD of *Chlamydia trachomatis* serovar L2 during the chlamydial developmental cycle. *PLoS ONE* 2007;**2**:e568.
81. Swanson KA, Taylor LD, Frank SD, et al. *Chlamydia trachomatis* polymorphic membrane protein D is an oligomeric autotransporter with higher-ordered structure. *Infect Immun* 2009;**77**:508516.
82. Kuo CC. Host response. In: Barron AL, editor. *Microbiology of Chlamydia*. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1988. p. 193-208.
83. Schachter J, Dawson CR. Human Chlamydial Infections. Littleton, Mass: PSG Publishing; 1978 45-62.
84. Brunham RC, Paavonen J, Stevens CE, et al. Mucopurulent cervicitis: the ignored counterpart in women of urethritis in men. *N Engl J Med* 1984;**311**:1-6.
85. Griffin M, Pushpanathan C, Andrews W. *Chlamydia trachomatis* pneumonitis: a case study and literature review. *Pediatr Pathol* 1990;**10**:843-52.
86. Braley AE. Inclusion blennorrhea. *Am J Ophthalmol* 1938;**21**:1203-7.
87. Rasmussen SJ, Eckmann L, Quayle AJ, et al. Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to

Chlamydia infection suggests a central role for epithelial cells in chlamydial pathogenesis. *J Clin Invest* 1997;**99**:77-87.
88. Ingalls RR, Rice PA, Qureshi N, et al. The inflammatory cytokine response to *Chlamydia trachomatis* infection is endotoxin mediated. *Infect Immun* 1995;**63**:3125-30.
89. Buchholz KR, Stephens RS. Activation of the host cell proinflammatory interleukin-8 response by *Chlamydia trachomatis*. *Cell Microbiol* 2006;**8**:1768-79.
90. Buchholz KR, Stephens RS. The extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase pathway induces the inflammatory factor interleukin-8 following *Chlamydia trachomatis* infection. *Infect Immunn* 2007;**75**:5924-9.
91. Buchholz KR, Stephens RS. The cytosolic pattern recognition receptor NOD1 induces inflammatory interleukin-8 during *Chlamydia trachomatis* infection. *Infect Immun* 2008;**76**: 3150-3155.
92. Johnson RM. Murine oviduct epithelial cell cytokine responses to *Chlamydia muridarum* infection include interleukin-12-p70 secretion. *Infect Immun* 2004;**72**:3951-60.
93. Derbigny WA, Kerr MS, Johnson RM. Pattern recognition molecules activated by *Chlamydia muridarum* infection of cloned murine oviduct epithelial cell lines. *J Immunol* 2005;**175**:6065-75.
94. Derbigny WA, Hong SC, Kerr MS, et al. *Chlamydia muridarum* infection elicits a beta interferon response in murine oviduct epithelial cells dependent on interon regulatory fact 3 and TRIF. *Infect Immun* 2007;**75**:1280-90.
95. Darville T, O'Neill JM, Andrews CW Jr, et al. Toll-like receptor-2, but not Toll-like receptor-4, is essential for development of oviduct pathology in chlamydial genital tract infection. *J Immunol* 2003;**171**:6187-97.
96. Nagarajan UM, Prantner D, Sides JD, et al. Type I interferon signaling exacerbates *Chlamydia muridarum* genital infection in a murine model. *Infect Immun* 2008;**76**:4642-8.
97. Paavonen J, Kiviat N, Brunham RC, et al. Prevalence and manifestations of endometritis among women with cervicitis. *Am J Obstet Gynecol* 1985;**152**:280-6.
98. Patton DL, Taylor HR. The histopathology of experimental trachoma: ultrastructural changes in the conjunctival epithelium. *J Infect Dis* 1986;**153**:870-8.
99. Patton DL, Kuo CC, Wang SP, et al. Distal tubal obstruction induced by repeated *Chlamydia trachomatis* salpingeal infections in pigtailed macaques. *J Infect Dis* 1987;**155**:1292-9.
100. Grayston JT, Wang SP, Lin HM, et al. Trachoma vaccine studies in volunteer students of the National Defense Medical Center. II. Response to challenge eye inoculation of egg grown trachoma virus. *Chin Med J (Republic of China)* 1961;**8**:312-8.
101. Grayston JT, Wang S. New knowledge of chlamydiae and the diseases they cause. *J Infect Dis* 1975;**132**:87-105.
102. Taylor HR, Maclean IW, Brunham RC, et al. Chlamydial heat shock proteins and trachoma. *Infect Immun* 1990;**58**:3061-3.
103. Brunham RC, Peeling R, Maclean I, et al. *Chlamydia trachomatis*-associated ectopic pregnancy: serologic and histologic correlates. *J Infect Dis* 1992;**165**:1076-81.
104. Eckert LO, Hawes SE, Wölner-Hanssen P, et al. Prevalence and correlates of antibody to chlamydial heat shock protein in women attending sexually transmitted disease clinics and women with confirmed pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis* 1997;**175**:1453-8.
105. Money DM, Hawes SE, Eschenbach DA, et al. Antibodies to the chlamydial 60 kd heat-shock protein are associated with laparoscopically confirmed perihepatitis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**176**:870-7.
106. Cerrone MC, Ma JJ, Stephens RS. Cloning and sequence of the gene for heat shock protein 60 from *Chlamydia trachomatis* and immunological reactivity of the protein. *Infect Immun* 1991;**59**:79-90.
107. Morrison RP, Belland RJ, Lyng K, et al. Chlamydial disease pathogenesis: 57 kD chlamydial hypersensitivity antigen is a stress response protein. *Exp Med* 1989;**170**:1271-83.
108. Yi Y, Zhong G, Brunham RC. Continuous B cell epitopes in *Chlamydia trachomatis* heat shock protein 60. *Infect Immun* 1993;**61**:1117-20.
109. Domeika M, Domeika K, Paavonen J, et al. Humoral immune response to conserved epitopes of *Chlamydia trachomatis* and human 60-kDa heat-shock protein in women with pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis* 1998;**177**:714-9.
110. Zhong G, Brunham RC. Antibody responses to chlamydial heat shock proteins hsp60 and hsp70 are H2 linked. *Infect Immun* 1992;**60**:3143-9.
111. Peeling RW, Kimani J, Plummer F, et al. Antibody to chlamydial hsp60 predicts an increased risk for chlamydial pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis* 1997;**175**:1153-8.
112. Peeling RW, Bailey RL, Conway DJ, et al. Antibody response to the 60-kDa chlamydial heat-shock protein is associated with scarring trachoma. *J Infect Dis* 1998;**177**:256-9.
113. Zhong G, Peterson EM, Czarniecki CW, et al. Role of endogenous gamma interferon in host defense against *Chlamydia trachomatis* infections. *Infect Immun* 1989;**57**:152-7.
114. Rothermel CD, Byrne GI, Havell EA. Effect of interferon on the growth of *Chlamydia trachomatis* in mouse fibroblasts (L cells). *Infect Immun* 1983;**39**:362-70.
115. Rank RG, Ramsey KH, Pack EA, et al. Effect of gamma interferon on resolution of murine chlamydial genital infection. *Infect Immun* 1992;**60**:4427-9.
116. Morre S, van den Brule AJC, Rozendaal L, et al. The natural course of asymptomatic Chlamydia trachomatis infections: 45% clearance and no development of clinical PID after one-year follow-up. *Int J STD AIDS* 2002;**13**(suppl 2), 12-8.
117. Molano M, Meijer CJLM, Weiderpass E, et al. The natural course of *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic Colombian women: a 5-year follow-up study. *J Infect Dis* 2005;**191**:907-16.
118. van den Brule AJC, Munk C, Winter JF, et al. Prevalence and persistence of asymptomatic Chlamydia trachomatis infections in urine specimens from Danish male military recruits. *Int J STD AIDS* 2002;**13**(suppl 2), 19-22.
119. Morrison RP. New insights into a persistent problem—chlamydial infections. *J Clin Invest* 2003;**111**:1647-9.
120. Grayston JT, Wang SP, Yeh LJ, et al. Importance of reinfection in the pathogenesis of trachoma. *Rev Infect Dis* 1985;**7**:717-25.
121. Katz BP, Caine VA, Batteiger BE, et al. A randomized trial to compare 7- and 21-day tetracycline regimens in the prevention of recurrence of infection with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Dis* 1991;**18**:36-40.
122. Blythe MJ, Katz BP, Batteiger BE, et al. Recurrent genitourinary chlamydial infections in sexually active female adolescents. *J Pediatr* 1992;**121**:487-93.
123. Brunham RC, Kuo CC, Cles L, et al. Correlation of host immune response with quantitative recovery of *Chlamydia trachomatis* from the human endocervix. *Infect Immun* 1983;**39**:1491-4.
124. Alani MD, Darougar S, Burns DC, et al. Isolation of *Chlamydia trachomatis* from the male urethra. *Br J Vener Dis* 1977;**53**: 88-92.
125. Katz BP, Batteiger BE, Jones RB. Effect of prior sexually transmitted disease on the isolation of *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Dis* 1987;**14**:160-4.
126. Cohen CR, Koochesfahani KM, Meier AS, et al. Immunoepidemiologic profile of *Chlamydia trachomatis* infection: Importance of heat-shock protein 60 and interferon gamma. *Infect Immun* 2005;**192**:591-9.
127. Igietseme JU, Ramsey KH, Magee DM, et al. Resolution of murine chlamydial genital infection by the adoptive transfer of a biovar-specific, Th1 clone. *Reg Immunol* 1994;**5**:317-24.
128. Su H, Feilzer K, Caldwell HD, et al. *Chlamydia trachomatis* genital tract infection of antibody-deficient gene knockout mice. *Infect Immun* 1997;**65**:1993-9.
129. Cotter TW, Meng Q, Shen ZL, et al. Protective efficacy of major outer membrane protein specific immunoglobulin A (IgA) and IgG murine monoclonal antibodies in a murine model of *Chlamydia trachomatis* genital tract infection. *Infect Immun* 1995;**63**:4704-14.
130. Morrison SG, Morrison RP. A predominant role for antibody in acquired immunity to chlamydial genital tract reinfection. *J Immunol* 2005;**175**:7536-42.
131. Morrison SG, Morrison RP. The protective effect of antibody in immunity to murine chlamydial genital tract reinfection is independent of immunoglobulin A. *Infect Immun* 2005;**73**:6183-6.
132. Igietseme JU, Black CM, Caldwell HD. *Chlamydia* vaccines—Strategies and status. *Biodrugs* 2002;**16**:19-35.
133. Su H, Messer R, Whitmire W, et al. Vaccination against chlamydial genital tract infection after immunization with dendritic cells pulsed ex vivo with nonviable *Chlamydiae*. *J Exp Med* 1998;**188**:809-18.
134. Zhong G, Fan P, Ji H, et al. Identification of a chlamydial protease-like activity factor responsible for the degradation of host transcription factors. *J Exp Med* 2001;**193**:935-42.
135. Kawana K, Quayle AJ, Ficarra M, et al. CD1d degradation in *Chlamydia trachomatis*-infected epithelial cells is the result of both cellular and chlamydial proteasomal activity. *J Biol Chem* 2007;**282**:7368-75.
136. Sun J, Schoborg RV. The host adherens junction molecule nectin-1 is degraded by chlamydial protease-like activity factor (CPAF) in *Chlamydia trachomatis*-infected genital epithelial cells. *Microbes Infect* 2009;**11**:12-9.
137. Pirbhai M, Dong F, Zhong Y, et al. The secreted protease factor CPAF is responsbile for degrading pro-apoptotic BH3-only proteins in *Chlamydia trachomatis*-infected cells. *J Biol Chem* 2006;**281**:31495-501.
138. Sharma J, Dong F, Pirbhai M, et al. Inhibition of proteolytic activity of a chlamydial proteasome/protease-like activity factor by antibodies from humans infected with *Chlamydia trachomatis*. *Infect Immun* 2005;**73**:4414-9.
139. Murthy AK, Chambers JP, Meier PA, et al. Intranasal vaccination with a secreted chlamydial protein enhances resolution of genital *Chlamydia muridarum* infections, protects against oviduct pathology, and is highly dependent upon endogenous gamma interferon production. *Infect Immun* 2007;**75**:666-76.
140. Cong Y, Jupelli M, Guentzel MN, et al. Intranasal immunization with chlamydial protease-like activity factor and CpG deoxynucleotides enhances protective immunity against genital *Chlamydia muridarum* infection. *Vaccine* 2007;**25**: 3773-3780.
141. de la Maza L, Peterson EM. Vaccines for *Chlamydia trachomatis* infections. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;**3**:980-6.
142. Zhang D, Yang X, Berry J, et al. DNA vaccination with the major outer membrane protein gene induces acquired immunity to *Chlamydia trachomatis* (mouse pneumonitis) infection. *J Infect Dis* 1997;**176**:1035-40.
143. Pal S, Barnhart KM, Abai AM, et al. Immunization of mice with expression plasmids containing DNA sequences corresponding to the *C. trachomatis* MOPN MOMP failed to protect against a genital challenge. In: Stephens RS, Byrne GI, Christiansen G, et al, eds. *Chlamydial Infections: Proceedings of the Ninth International Symposium on Human Chlamydial Infection*. San Francisco: International Chlamydial Symposium; 1998:438-441.
144. Pal S, Peterson EM, Rappuoli R, et al. Immunization with the *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein, using adjuvants developed for human vaccines, can induce partial protection in a mouse model against a genital challenge. *Vaccine* 2006;**24**:766-75.
145. Black CM. Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. *Clin Microbiol Rev* 1997;**10**:160-84.
146. Schachter J, Dawson CR. *Human Chlamydial Infections*. Littleton, Mass: PSG Publishing; 1978. p. 181-219.
147. Dorman SA, Danos LM, Wilson DJ, et al. Detection of chlamydial cervicitis by Papanicolaou-stained smears and culture. *Am J Clin Pathol* 1983;**79**:421-5.
148. Yoder BL, Stamm WE, Koester CM, et al. Microtest procedure for isolation of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 1981;**13**:1036-9.
149. Stamm WE, Tam M, Koester M, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* inclusions in McCoy cell cultures with fluorescein-conjugated monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 1983;**17**:666-8.
150. Jones RB, Van Der Pol B, Katz BP. Effect of differences in specimen processing and passage technique on recovery of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 1989;**27**:894-8.
151. Mahony JB, Chernesky MA. Effect of swab type and storage temperature on the isolation of *Chlamydia trachomatis* from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1985;**22**:865-7.
152. Lin JL, Jones WE, Yan L, et al. Underdiagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection: diagnostic limitations in patients with low-level infection. *Sex Transm Dis* 1992;**19**:259-65.
153. Stamm WE. *Chlamydia trachomatis*: The persistent pathogen: Thomas Parran Award Lecture. *Sex Transm Dis* 2001;**28**:684-9.
154. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention; 2006.
155. Barnes RC, Katz BP, Rolfs RT, et al. Quantitative culture of endocervical *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:774-80.
156. Jones RB, Katz BP, Van Der Pol PB, et al. Effect of blind passage and multiple sampling on recovery of *Chlamydia trachomatis* from urogenital specimens. *J Clin Microbiol* 1986;**24**:1029-33.
157. Geisler WM, Suchland RJ, Whittington WLH, et al. Quantitative culture of *Chlamydia trachomatis*: relationship of inclusion-forming units produced in culture to clinical manifestations and acute inflammation in urogenital disease. *J Infect Dis* 2001;**184**:1350-4.
158. Perine PL, Osoba AO. Lymphogranuloma venereum. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al, editors. *Sexually Transmitted Diseases, 2nd ed. New York: McGraw-Hill*; 1990. p. 195-204.
159. Schachter J, Grossman M, Holt J, et al. Infection with *Chlamydia trachomatis*: involvement of multiple anatomic sites in neonates. *J Infect Dis* 1979;**139**:232-4.
160. Moncada JV, Schachter J, Wofsy C. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* lung infection in patients with acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Microbiol* 1986;**23**:986.
161. Shepard MK, Jones RB. Recovery of *Chlamydia trachomatis* from endometrial and fallopian tube biopsies in women with infertility of tubal origin. *Fertil Steril* 1989;**52**:232-8.
162. Berger RE, Alexander ER, Monda GD, et al. *Chlamydia trachomatis* as a cause of acute "idiopathic" epididymitis. *N Engl J Med* 1978;**298**:301-4.
163. Henry-Suchet J, Catalan F, Loffredo V, et al. *Chlamydia trachomatis* associated with chronic inflammation in abdominal specimens from women selected for tuboplasty. *Fertil Steril* 1981;**36**:599-605.
164. Sherman JK, Jordan GW. Cryosurvival of *Chlamydia trachomatis* during cryopreservation of human spermatozoa. *Fertil Steril* 1985;**43**:664-6.
165. Stamm WE. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genitourinary infections. *Ann Intern Med* 1988;**108**:710-7.
166. Moncada J, Schachter J, Bolan G, et al. Confirmatory assay increases specificity of the Chlamydiazyme test for *Chlamydia trachomatis* infection of the cervix. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:1770-3.
167. Clarke LM, Sierra MF, Daidone BJ, et al. Comparison of the Syva MicroTrak enzyme immunoassay and Gen-Probe PACE 2 with cell culture for diagnosis of cervical *Chlamydia trachomatis* infection in a high-prevalence female population. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:968-71.
168. Chapin-Robertson K. Use of molecular diagnostics in sexually transmitted diseases: critical assessment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;**16**:173-84.
169. Ossewaarde JM, Rieffe M, Rozenberg-Arska M, et al. Development and clinical evaluation of polymerase chain reaction test for detection of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2122-8.
170. Viscidi RP, Bobo L, Hook EW, et al. Transmission of *Chlamydia trachomatis* among sex partners assessed by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1993;**168**:488-92.
171. Dille BJ, Butzen CC, Birkenmeyer LG. Amplification of *Chlamydia trachomatis* by ligase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:729-31.
172. Mahony JB, Luinstra KE, Waner J, et al. Interlaboratory agreement study of a double set of PCR plasmid primers for detection of *Chlamydia trachomatis* in a variety of genitourinary specimens. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:87-91.
173. Hook EW III, Smith K, Mullen C, et al. Diagnosis of genitourinary *Chlamydia trachomatis* infections by using the ligase chain reaction on patient-obtained vaginal swabs. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:2133-5.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

174. Bauwens JE, Clark AM, Loeffelholz MJ, et al. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* urethritis in men by polymerase chain reaction assay of first-catch urine. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:3013-6.
175. Gaydos CA, Howell MR, Pare B, et al. *Chlamydia trachomatis* infections in female military recruits. *N Engl J Med* 1998;**339**:739-44.
176. Rietmeijer CA, Yamaguchi KJ, Ortiz CG, et al. Feasibility and yield of screening urine for *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction among high-risk male youth in field-based and other nonclinic settings. *Sex Transm Dis* 1997;**24**:429-35.
177. Cohen DA, Nsuami M, Etame RB, et al. A school-based *Chlamydia* control program using DNA amplification technology. *Pediatrics* 1998;**101**:E1.
178. Lifson AR, Halcon LL, Hannan P, et al. Screening for sexually transmitted infections among economically disadvantaged youth in a national job training program. *J Adolesc Health* 2001;**28**:190-6.
179. Ripa T, Nilsson PA. A *Chlamydia trachomatis* strain with a 277-bp deletion in the cryptic plasmid causing false-negative nucleic acid amplification test. *Sex Transm Dis* 2007;**34**:255-6.
180. Moller JK, Pedersen LN, Persson K. Comparison of Gen-probe transcription-mediated amplification, Abbott PCR, and Roche PCR assays for detection of wild-type and mutant plasmid strainst of *Chlamydia trachomatis* in Sweden. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:3892-5.
181. Hadad R, Fredlund H, Unemo M. Evaluation of the new COBAS TaqMan CT test v2.0 and the impact on the proportion of the new variant of *Chlamydia trachomatis* (nvCT) by introduction of diagnostics detection nvCT (LightMix 480HT PCR) in Orebro county, Sweden. *Sex Transm Dis*. 2008 Dec 5. [Epub ahead of print.].
182. Marions L, Rotzen-Ostlund M, Grillner L, et al. High occurrence of a new variant of *Chlamydia trachomatis* escaping diagnostic tests among STI clinic patients in Stockholm, Sweden. *Sex Transm Dis* 2008;**35**:61-4.
183. Schachter J. The Chlamydia trachomatis plasmid deletion mutant: what does it mean to us? *Sex Transm Dis* 2007;**34**:257.
184. Schachter J. Chlamydiae. In: Rose NR, Friedman H, editors. *Manual of Clinical Immunology, 2nd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology*; 1980. p. 700-6.
185. Mattila A, Miettinen A, Heinonen PK, et al. Detection of serum antibodies to *Chlamydia trachomatis* in patients with chlamydial and nonchlamydial pelvic inflammatory disease by the IPAzyme *Chlamydia* and enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:998-1000.
186. Dawson CR, Schachter J. Strategies for treatment and control of blinding trachoma: cost effectiveness of topical or systemic antibiotics. *Rev Infect Dis* 1985;**7**:768-73.
187. Baral K, Osaki S, Shresta B, et al. Reliability of clinical diagnosis in identifying infectious trachoma in a low prevalence area of Nepal. *Bull World Health Organ* 1999;**11**:461-6.
188. Taylor HR, Siler JA, Mkocha HA, et al. The natural history of endemic trachoma: A longitudinal study. *Am J Trop Med Hyg* 1992;**46**:552-9.
189. Bailey R, Lietman T. The SAFE strategy for the elimination of trachoma by 2020—will it work? *Bull World Health Organ* 2001;**79**:233-6.
190. Kuper H, Solomon AW, Buchan J, et al. A critical review of the SAFE strategy for preventing blinding trachoma. *Lancet Infect Dis* 2003;**3**:372-9.
191. Gaynor BD, Miao Y, Cevallos V, et al. Eliminating trachoma in areas with limited disease. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:596-8.
192. Baily RL, Arullendraw P, Whittle HC, et al. Randomized controlled trial of single-dose azithromycin in treatment of trachoma. *Lancet* 1993;**342**:453-6.
193. Schachter J, West SK, Mabey D, et al. Azithromycin in control of trachoma. *Lancet* 1999;**354**:630-5.
194. D'Aunoy R, von Haam E. General reviews: venereal lymphogranuloma. *Arch Pathol* 1939;**27**:1032-82.
195. Perine PL, Stamm WE. Lymphogranuloma venereum. In: Holmes KK, Sparing PF, et al, editors. *Sexually Transmitted Diseases, 3rd ed. New York: McGraw-Hill*; 1999. p. 423-32.
196. Coutts WE. Lymphogranuloma venereum: a general review. *Bull World Health Organ* 1950;**2**:545-62.
197. Greenblatt RB. Antibiotics in treatment of lymphogranuloma venereum and granuloma inguinale. *Ann NY Acad Sci* 1952;**55**:1082-9.
198. Greaves AB, Hilleman MR, Taggart SR, et al. Chemotherapy in bubonic lymphogranuloma venereum: a clinical and serological evaluation. *Bull World Health Organ* 1957;**16**:277-89.
199. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR Recomm Rep* 2002;**51**:1-80.
200. Schachter J, Dawson CR. Human Chlamydial Infections. Littleton, Mass: PSG Publishing; 1978 97-109.
201. Dawson CR, Schachter J. TRIC agent infections of the eye and genital tract. *Am J Ophthalmol* 1967;**63**(suppl), 1288-98.
202. Stenson S. Adult inclusion conjunctivitis: clinical characteristics and corneal changes. *Arch Ophthalmol* 1981;**99**:605-8.
203. Rönnerstam R, Persson K, Hansson H, et al. Prevalence of chlamydial eye infection in patients attending an eye clinic, a VD clinic, and in healthy persons. *Br J Ophthalmol* 1985;**69**:385-8.
204. Stenberg K, Mardh PA. Genital infection with *Chlamydia trachomatis* in patients with chlamydial conjunctivitis: Unexplained results. *Sex Transm Dis* 1991;**18**:1-4.
205. Lycke E, Löwhagen GB, Hallhagen G, et al. The risk of transmission of genital *Chlamydia trachomatis* infection is less than that of genital *Neisseria gonorrhoeae* infection. *Sex Transm Dis* 1980;**7**:6-10.
206. Katz BP, Caine VA, Jones RB. Estimation of transmission probabilities for chlamydial infection. In: Bowie WR, Caldwell HD, Jones RP, et al. *Chlamydial Infections*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1990. p. 567-70.
207. Quinn TC, Gaydos C, Shepherd M, et al. Epidemiologic and microbiologic correlates of Chlamydia trachomatis infection in sexual partnerships. *JAMA* 1996;**276**:1737-42.
208. Ramstedt K, Forssman L, Giesecke J, et al. Epidemiologic characteristics of two different populations of women with *Chlamydia trachomatis* infection and their male partners. *Sex Transm Dis* 1991;**18**:205-10.
209. Hook EW 3rd, Reichart CA, Upchurch DM, et al. Comparative behavioral epidemiology of gonococcal and chlamydial infections among patients attending a Baltimore, Maryland, sexually transmitted disease clinic. *Am J Epidemiol* 1992;**136**:662-72.
210. Blythe MJ, Katz BP, Orr DP, et al. Historical and clinical factors associated with *Chlamydia trachomatis* genitourinary infection in female adolescents. *J Pediatr* 1988;**112**:1000-4.
211. Oriel JD, Ridgway GL. Studies of the epidemiology of chlamydial infection of the human genital tract. In: Mardh PA, Holmes KK, Piot P, et al. *Chlamydial Infections*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press; 1982. p. 425-8.
212. Batteiger BE, Fraiz J, Newhall WJ, et al. Association of recurrent chlamydial infection with gonorrhea. *J Infect Dis* 1989;**159**:661-9.
213. Geisler WM, Wang C, Morrison SG, et al. The natural history of untreated *Chlamydia trachomatis* infection in the interval between screening and returning for treatment. *Sex Transm Dis* 2008;**35**:119-23.
214. Joyner JL, Douglas JM Jr, Foster M, et al. Persistence of *Chlamydia trachomatis* infection detected by polymerase chain reaction in untreated patients. *Sex Transm Dis* 2002;**29**:196-200.
215. Stamm WE, Cole B. Asymptomatic *Chlamydia trachomatis* urethritis in men. *Sex Transm Dis* 1986;**13**:163-5.
216. Bowie WR, Alexander ER, Holmes KK. Etiologies of postgonococcal urethritis in homosexual and heterosexual men: roles of *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Sex Transm Dis* 1978;**5**:151-4.
217. Krieger JN, Verdon M, Siegel N, et al. Risk assessment and laboratory diagnosis of trichomoniasis in men. *J Infect Dis* 1992;**166**:1362-6.
218. Martin DH. Nongonococcal urethritis: new views through the prism of modern molecular biology. *Curr Infect Dis Rep* 2008;**10**:128-32.
219. Nettleman MD, Jones RB, Roberts SD, et al. Cost effectiveness of culturing for *Chlamydia trachomatis*. A study in a clinic for sexually transmitted diseases. *Ann Intern Med* 1986;**105**:189-196.
220. Stamm WE, Koutsky LA, Benedetti JK, et al. *Chlamydia trachomatis* urethral infections in men: prevalence, risk factors, and clinical manifestations. *Ann Intern Med* 1984;**100**:47-51.
221. Bowie WR. Approach to men with urethritis and urologic complications of sexually transmitted diseases. *Med Clin North Am* 1990;**74**:1543-57.
222. Adger H, Sweet RL, Shafer MA, et al. Screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in adolescent males: value of first-catch urine examination. *Lancet* 1984;**2**:944-5.
223. Shafer MA, Schachter J, Moscicki AB, et al. Urinary leukocyte esterase screening test for asymptomatic chlamydial and gonococcal infections in males. *JAMA* 1989;**262**:2562-6.
224. Berger RE, Alexander ER, Harnisch JP, et al. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol* 1979;**121**:750-4.
225. Ruijs GJ, Kauer FM, Jager S, et al. Is serology of any use when searching for correlations between Chlamydia trachomatis infection and male infertility? *Fertil Steril* 1990;**53**:131-6.
226. Shortliffe LMD, Sellers RG, Schachter J. The characterization of the nonbacterial prostatitis: search for an etiology. *J Urol* 1992;**148**:1461-6.
227. Jones RB, Rabinovitch RA, Katz BP, et al. Recovery of *Chlamydia trachomatis* from the pharynx and rectum of heterosexual patients at risk for genital infection. *Ann Intern Med* 1985;**6**:757-62.
228. Quinn TC, Goodell SE, Mkrtichian E, et al. *Chlamydia trachomatis* proctitis. *N Engl J Med* 1981;**305**:195-200.
229. Annamunthodo H. Rectal lymphogranuloma venereum in Jamaica. *Ann R Coll Surg Engl* 1961;**28**:141-59.
230. Stamm WE. *Chlamydia trachomatis* infections of the adult. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al, editors. *Sexually Transmitted Diseases, 3rd ed. New York: McGraw-Hill*; 1999. p. 407-22.
231. Spaargaren J, Fennema HAS, Morre SA. New lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* variant Amsterdam. *Emerging Infect Dis* 2005;**11**:1090-4.
232. Rahman MU, Hudson AP, Schumacher HR Jr. *Chlamydia* and Reiter's syndrome (reactive arthritis). *Rheum Dis Clin North Am* 1992;**18**:67-79.
233. Keat A, Thomas BJ, Taylor-Robinson D. Chlamydial infection in the aetiology of arthritis. *Br Med Bull* 1983;**39**:168-74.
234. Keat A. Extragenital *Chlamydia trachomatis* infection as sexually-acquired reactive arthritis. *J Infect* 1992;**25**(suppl 1), 47-9.
235. Inman RD, Morrison RP. Immunoblot analysis of reactivity to chlamydial 57-kD heat shock protein in Reiter's syndrome [abstract]. *Arthritis Rheum* 1990;**33**:S26.
236. Sieper J, Braun J, Brandt J, et al. Pathogenetic role of *Chlamydia, Yersinia* and Borrelia in undifferentiated oligoarthritis. *J Rheumatol* 1992;**19**:1236-42.
237. Schachter J. Isolation of Bedsoniae from human arthritis and abortion tissues. *Am J Ophthalmol* 1967;**63**(suppl), 1082-6.
238. Vilppula AH, Yli-Kerttula UI, Ahlroos AK, et al. Chlamydial isolation and serology in Reiter's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1981;**10**:181-5.
239. Gerard HC, Branigan PJ, Schumacher HR Jr, et al. Synovial *Chlamydia trachomatis* in patients with reactive arthritis/Reiter's syndrome are viable but show aberrant gene expression. *J Rheumatol* 1998;**25**:734-42.
240. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lähdevirta J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to *Chlamydia* arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;**34**:6-14.
241. Bardin T, Enel C, Cornelis F, et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum* 1992;**35**:190-4.
242. Bardin T, Schumacher HR. Should we treat postvenereal Reiter's syndrome by antibiotics [editorial]? *J Rheumatol* 1991;**18**:1780-2.
243. Washington AE, Gove S, Schachter J, et al. Oral contraceptives, *Chlamydia trachomatis* infection, and pelvic inflammatory disease. *JAMA* 1985;**253**:2246-50.
244. Hillis SD, Nakashima A, Marchbanks PA, et al. Risk factors for recurrent *Chlamydia trachomatis* infections in women. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**170**:801-6.
245. Hillis SD, Owens LM, Marchbanks PA, et al. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**176**:103-7.
246. Handsfield HH, Jasman LL, Roberts PL, et al. Criteria for selective screening for Chlamydia trachomatis infection in women attending family planning clinics. *JAMA* 1986;**255**:1730-4.
247. Wolner-Hanssen P, Patton DL, Holmes KK. Protective immunity in pigtailed macaques after cervical infection with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Dis* 1991;**18**:21-5.
248. McCormack WM, Alpert S, McComb DE, et al. Fifteen-month follow-up study of women infected with *Chlamydia trachomatis*. *N Engl J Med* 1979;**300**:123-5.
249. Rahm VA, Gnarpe H, Odlind V. *Chlamydia trachomatis* among sexually active teenage girls: lack of correlation between chlamydial infection, history of the patient and clinical signs of infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;**95**:916-9.
250. Dan M, Rotmensch HH, Eylan E, et al. A case of lymphogranuloma venereum of 20 years' duration. *Br J Vener Dis* 1980;**56**:344-6.
251. Campbell LA, Patton DL, Moore DE, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* deoxyribonucleic acid in women with tubal infertility. *Fertil Steril* 1993;**59**:45-50.
252. Bell TA, Stamm WE, Wang SP, et al. Chronic Chlamydia trachomatis infections in infants. *JAMA* 1992;**267**:400-2.
253. Dean D, Suchland RJ, Stamm WE. Evidence for long-term persistence of *C. trachomatis* by Omp-1 genotyping. *J Infect Dis* 2000;**182**:909-16.
254. Dunlop EMC, Garner A, Darougar S, et al. Colposcopy, biopsy, and cytology results in women with chlamydial cervicitis. *Genitourin Med* 1989;**65**:22-31.
255. Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, et al. Causes of the acute urethral syndrome in women. *N Engl J Med* 1980;**303**:409-15.
256. Hare MJ, Taylor-Robinson D, Cooper P. Evidence for an association between *Chlamydia trachomatis* and cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;**89**:489-92.
257. Schachter J, Hill EC, King EB, et al. Chlamydia trachomatis and cervical neoplasia. *JAMA* 1982;**248**:2134-8.
258. Yliskoski M, Tervahauta A, Saarikoski S, et al. Clinical course of cervical human papillomavirus lesions in relation to coexistent cervical infections. *Sex Transm Dis* 1992;**19**:137-9.
259. Anttila T, Saikku P, Koskela P, et al. Serotypes of *C. trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001;**285**:47-51.
260. Shew ML, Fortenberry JD, Tu W, et al. Association of condom use, sexual behaviors, and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;**160**:151-6.
261. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, et al. Nonulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* 1993;**7**:95-102.
262. Centers for Disease Control and Prevention. HIV prevention through early detection and treatment of other sexually transmitted diseases—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;**47**:2-4.
263. Stamm WE, Guinan ME, Johnson C, et al. Effect of treatment regimens for *Neisseria gonorrhoeae* on simultaneous infection with *Chlamydia trachomatis*. *N Engl J Med* 1984;**310**:545-9.
264. Cates W Jr, Rolfs RT Jr, Aral SO. Sexually transmitted diseases, pelvic inflammatory disease, and infertility: an epidemiologic update. *Epidemiol Rev* 1990;**12**:199-220.
265. Paavonen J, Aine R, Teisala K, et al. Comparison of endometrial biopsy and peritoneal fluid cytologic testing and laparoscopy in the diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1985;**151**:645-50.
266. Paavonen J. Genital *Chlamydia trachomatis* infections in the female. *J Infect* 1992;**25**(suppl 1), 39-45.
267. Svenssen L, Westrom L, Ripa KT, et al. Differences in some clinical and laboratory parameters in acute salpingitis related to culture and serologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1980;**138**:1017-21.
268. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FC, et al. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med* 1996;**334**:1362-6.

269. Patton DL, Wölner-Hanssen P, Cosgrove SJ, et al. The effects of *Chlamydia trachomatis* on the female reproductive tract of the *Macaca nemestrina* after a single tubal challenge following repeated cervical inoculations. *Obstet Gynecol* 1990;**76**:643-50.
270. Brunham RC, Binns B, Guijon F, et al. Etiology and outcome of acute pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis* 1988;**158**:510-7.
271. Weström L, Joesoef R, Reynolds G, et al. Pelvic inflammatory disease and fertility: a cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 1992;**19**:185-92.
272. Campbell LA, Patton DL, Moore DE, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* deoxyribonucleic acid in women with tubal infertility. *Fertil Steril* 1993;**59**:45-50.
273. Brunham RC, Binns F, McDowell J, et al. *Chlamydia trachomatis* infection in women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986;**67**:722-6.
274. Witkin SS, Ledger WJ. Antibodies to *Chlamydia trachomatis* in sera of women with recurrent spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1992;**167**:135-9.
275. McGregor JA, French JI. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;**164**:1782-9.
276. Berman SM, Harrison HR, Boyce WT, et al. Low birth weight, prematurity, and postpartum endometritis: Association with prenatal cervical *Mycoplasma hominis* and *Chlamydia trachomatis* infections. *JAMA* 1987;**257**:1189-94.
277. Gravett MG, Nelson HP, DeRouen T, et al. Independent associations of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis infection with adverse pregnancy outcome. *JAMA* 1986;**256**:1899-903.
278. Martius J, Krohn MA, Hillier SL, et al. Relationships of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis*, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988;**71**:89-95.
279. Ryan GM Jr, Abdella TN, McNeeley SG, et al. *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;**162**:34-9.
280. Cohen I, Vielle JC, Calkins BM. Improved pregnancy outcome following successful treatment of chlamydial infection. *JAMA* 1990;**263**:3160-3.
281. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995;**333**:1737-42.
282. Meyers JD, Hackman RC, Stamm WE. *Chlamydia trachomatis* infection as a cause of pneumonia after human marrow transplantation. *Transplantation* 1983;**36**:130-4.
283. Komaroff AL, Aronson MD, Schachter J. Chlamydia trachomatis infection in adults with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1981;**245**:1319-22.
284. Myhre EBsb:author>P.A. Mardh. *Chlamydia trachomatis* infection in a patient with meningoencephalitis. *N Engl J Med* 1981;**304**:910-1.
285. Grayston JT, Mordhorst CH, Wang SP. Childhood myocarditis associated with Chlamydia trachomatis infection. *JAMA* 1981;**246**:2823-37.
286. van der Bel-Kahn JM, Watanakunakorn C, Menefee MG, et al. Chlamydia trachomatis endocarditis. *Am Heart J* 1978;**95**:627-36.
287. Suchland RJ, Geisler WM, Stamm WE. Methodologies and cell lines used for antimicrobial susceptibility testing of *Chlamydia* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:636-42.
288. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2006:1-94.
289. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. *N Engl J Med* 1992;**327**:921-5.
290. Hillis SD, Coles B, Litchfield B, et al. Doxycycline and azithromycin for prevention of chlamydial persistence or recurrence one month after treatment in women: a use-effectiveness study in public health settings. *Sex Transm Dis* 1998;**25**:5-11.
291. Fortenberry JD, Brizendine EJ, Katz BP, et al. Subsequent STDs among adolescent women with *C. trachomatis, N. gonorrhoeae* or *T. vaginalis*. *Sex Transm Dis* 1999;**26**:26-32.
292. Stamm WE, Geisler WM, Suchland RJ. Assessment of antimicrobial resistance in *C. trachomatis* strains associated with treatment failure or same strain recurrence. In: Schachter J, Christiansen G, Clarke IN, et al. *Chlamydial Infections, Proceedings of the Tenth International Symposium on Human Chlamydial Infections*. San Francisco: International Chlamydial Symposium; 2002.
293. Stamm WE, Hicks CB, Martin DH, et al. Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men: a randomized double-blind study. *JAMA* 1995;**274**:545-9.
294. Magat AH, Alger LS, Nagey DA, et al. Double-blind randomized study comparing amoxicillin and erythromycin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;**81**:745-9.
295. Crombleholme WR, Schachter J, Grossman M, et al. Amoxicillin therapy for *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;**75**:752-6.
296. Bowie WR, Yu JS, Jones HD. Partial efficacy of clindamycin against *Chlamydia trachomatis* in men with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 1986;**13**:76-80.
297. Alger LS, Lovchik JC. Comparative efficacy of clindamycin versus erythromycin in eradication of antenatal *Chlamydia trachomatis*. *Am J Obstet Gynecol* 1991;**165**:375-81.
298. Campbell WF, Dodson MG. Clindamycin therapy for *Chlamydia trachomatis* in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;**162**:343-7.
299. Viswalingam ND, Daroughar S, Yearsley P. Oral doxycycline in the treatment of adult chlamydial ophthalmia. *Br J Ophthalmol* 1986;**70**:301-4.
300. Shariat H, Young M, Abedin M. An interesting case presentation: a possible new route for perinatal acquisition of *Chlamydia*. *J Perinatol* 1992;**12**:300-2.
301. Hammerschlag MR. Chlamydial infections in infants and children. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al. *Sexually Transmitted Diseases, 3rd ed. New York: McGraw-Hill*; 1999. p. 1155-64.
302. Chandler JW, Alexander ER, Pheiffer TA, et al. *Ophthalmia neonatorum* associated with maternal chlamydial infections. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977;**83**:302-8.
303. Schachter J, Dawson CR. Human Chlamydial Infections. Littleton, Mass: PSG Publishing; 1978 111-120.
304. Persson K, Rönnerstam R, Svanberg L, et al. Neonatal chlamydial eye infection: an epidemiological and clinical study. *Br J Ophthalmol* 1983;**67**:700-4.
305. Hammerschlag MR, Cummings C, Roblin PM, et al. Efficacy of neonatal ocular prophylaxis for the prevention of chlamydial and gonococcal conjunctivitis. *N Engl J Med* 1989;**320**:769-72.
306. Schachter J, Grossman M, Sweet RL, et al. Prospective study of perinatal transmission of Chlamydia trachomatis. *JAMA* 1986;**255**:3374-7.
307. Tipple MA, Beem MO, Saxon EM. Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than six months of age. *Pediatrics* 1979;**63**:192-7.
308. Beem MO, Saxon EM. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. *N Engl J Med* 1977;**296**:306-10.
309. Harrison HR, English MG, Lee CK, et al. *Chlamydia trachomatis* infant pneumonitis: comparison with matched controls and other infant pneumonitis. *N Engl J Med* 1978;**288**:702-8.
310. Wheeler WB, Kurachek SC, Lobas JG, et al. Acute hypoxemic respiratory failure caused by *Chlamydia trachomatis* and diagnosed by flexible bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1990;**142**:471-3.
311. Broadbent R, O'Leary L. Chlamydial infections in young infants—A cause for concern. *N Z Med J* 1988;**101**:44-5.
312. Brasfield DM, Stagno S, Whitley RJ, et al. Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, *Chlamydia, Pneumocystis*, and *Ureaplasma*: follow-up. *Pediatrics* 1987;**79**:76-83.
313. Weiss SG, Newcomb RW, Beem MO. Pulmonary assessment of children after chlamydial pneumonia of infancy. *J Pediatr* 1986;**108**:659-64.
314. Heggie AD, Jaffe AC, Stuart LA, et al. Topical sulfacetamide vs oral erythromycin for neonatal chlamydial conjunctivitis. *Am J Dis Child* 1985;**139**:564-6.
315. Pereira LH, Embil JA, Haase DA, et al. Cytomegalovirus infection among women attending a sexually transmitted disease clinic: association with clinical symptoms and other sexually transmitted diseases. *Am J Epidemiol* 1990;**131**:683-92.
316. Oh MK, Cloud GA, Baker SL, et al. Chlamydial infection and sexual behavior in young pregnant teenagers. *Sex Transm Dis* 1993;**20**:45-50.
317. Louv WC, Austin H, Alexander WJ, et al. A clinical trial of nonoxynol 9 for preventing gonococcal and chlamydial infections. *J Infect Dis* 1988;**158**:518-23.
318. Rosenberg MJ, Rojanapithayakorn W, Feldblum PJ, et al. Effect of contraceptive sponge on chlamydial infection, gonorrhea, and candidiasis: a comparative clinical trial. *JAMA* 1987;**257**:2308-12.
319. Addiss DG, Vaughn ML, Ludka D, et al. Decreased prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection associated with a selective screening program in family planning clinics in Wisconsin. *Sex Transm Dis* 1993;**20**:28-35.
320. Patton DL, Wang SK, Kuo CC. In vitro activity of nonoxynol 9 on HeLa 229 cells and primary monkey cervical epithelial cells infected with *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;**36**:1478-82.
321. Roddy RE, Zekeng L, Ryan KA, et al. A controlled trial of nonoxynol 9 film to reduce male-to-female transmission of sexually transmitted diseases. *N Engl J Med* 1998;**339**: 504-510.
322. Wilkinson D, Tholandi M, Ramjee G, et al. Nonoxynol-9 spermicide for prevention of vaginally acquired HIV and other sexually transmitted infections: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials including more than 5000 women. *Lancet Infect Dis* 2002;**2**:613-7.
323. Hillier SL, Moench T, Shattock R, et al. In vitro and in vivo: The sotyr of nonoxynol 9. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;**39**:1-8.
324. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007;**147**:128-34.
325. Burstein GR, Gaydos CA, Diener-West M, et al. Incident Chlamydia trachomatis infection among inner-city adolescents. *JAMA* 1998;**280**:521-6.
326. Orr DP, Fortenberry JD. Screening adolescents for sexually transmitted infections. *JAMA* 1998;**280**:654-5.
327. Screening tests to detect *C. trachomatis* and *N. gonorrheal* infections—2002. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51:1-38.
328. Bowden FJ. Reappraising the value of urine leukocyte esterase testing in the age of nucleic acid amplification. *Sex Transm Dis* 1998;**25**:322-6.
329. Brunham RC, Pourbohloul B, Mak S, et al. The unexpected impact of a *Chlamydia trachomatis* infection control program on susceptiblity to reinfection. *J Infect Dis* 2005;**195**: 1836-1844.
330. Katz BP, Danos CS, Quinn TS, et al. Efficiency and cost effectiveness of field follow-up for patients with *Chlamydia trachomatis* infection in a sexually transmitted diseases clinic. *Sex Transm Dis* 1988;**15**:11-6.
331. Ripa T. Epidemiologic control of genital *Chlamydia trachomatis* infections. *Scand J Infect Dis* 1990;**69**(suppl), 157-67
332. Golden MR, Whittington WLH, Handsfield HH, et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. *N Engl J Med.* 2005;**352**: 676-85.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

181

Chlamydophila (Chlamydia) psittaci (psitacosis)

DAVID SCHLOSSBERG

La psitacosis en una infección sistémica que con frecuencia da lugar a neumonía. Su relación con la exposición a aves se conoce desde hace más de cien años. En 1879 Ritter estudió en Suiza un brote de la enfermedad y la denominó neumotifus[1]. Morange utilizó en 1892 el término *psitacosis* (procedente del griego *psitakos,* «loro») después de estudiar una serie de casos relacionados con loros enfermos. En 1930, el organismo causante fue identificado en varios laboratorios, por Bedson en el Reino Unido, por Kromwede en Estados Unidos y por Levinthal en Alemania[2].

El término psitacosis se ha mantenido, aunque la denominación de ornitosis define con mayor exactitud la potencial capacidad de cualquier ave para difundir esta infección. De hecho, aunque siempre de manera ocasional, también los mamíferos, incluidos los humanos, pueden transmitir la psitacosis.

El agente etiológico de la psitacosis es *Chlamydophila psittaci*. Según una clasificación propuesta *C. psittaci,* se agruparía actualmente junto con *C. pneumoniae, C. pecorum, C. abortus, C. caviae* y *C. felis,* dentro del género *Chlamydophila* de la familia Chlamydiaceae[3].

Epidemiología

C. psittaci es un organismo común en aves y animales domésticos. Por ello, la infección constituye un posible riesgo para los propietarios de mascotas, para quienes trabajan en tiendas de animales, para los trabajadores de granjas avícolas (la psitacosis relacionada con pavos es la que presenta mayor incidencia en la epidemiología de la enfermedad), los trabajadores de mataderos y plantas de procesado de carnes de ave (la psitacosis es la causa más frecuente de neumonía entre quienes trabajan en mataderos) y veterinarios. No obstante, cualquiera que esté en contacto con un ave u otro animal se encuentra en situación de riesgo. En humanos, los casos de la enfermedad se producen tanto de manera esporádica como en brotes[4].

La mayor parte de los enfermos de psitacosis han mantenido algún tipo de contacto con aves que se suelen tener como mascotas. De hecho, la importación de aves exóticas (en ocasiones ilegal) se ha relacionado con un incremento de la psitacosis en Estados Unidos, Suecia, Inglaterra y Gales. Con frecuencia el ave había sido adquirida recientemente o estaba enferma. El contacto con aves puede presentar sorprendentes grados de proximidad. Los enfermos se pueden contagiar besando a sus mascotas o al practicarles la reanimación boca a boca cuando un ave está muriendo. Otros enfermos se contagian a partir de un contacto más ocasional, tales como la visita a un parque de aves, el traslado de palomas en automóvil, el hecho de estar en la misma habitación que un loro o la manipulación de jaulas vacías en un almacén. De cualquier modo, aún hay enfermos (25%) que no han mantenido contacto alguno con aves[5].

Las aves transmiten la infección a sus crías que, a su vez, diseminan el microorganismo tanto durante períodos de enfermedad como de buena salud. En las poblaciones aviares estudiadas, se registra una prevalencia basal del 5% al 8% de portadores de *C. psittaci.* Sin embargo, este porcentaje podría elevarse hasta el 100% cuando las aves son sometidas al estrés de su transporte, durante la cría o al mantenerlas en condiciones de hacinamiento[2,5].

Es probable que cualquier tipo de ave sea susceptible a la enfermedad. Se han documentado más de 130 especies de aves portadoras de *C. psittaci*[2]. Entre ellas se cuentan miembros de la familia de los loros (guacamayos, cacatúas, periquitos), los paseriformes (canarios, camachuelos, jilgueros, gorriones), aves de corral (gallinas, patos, gansos, pavos), palomas, faisanes, garcetas, gaviotas y frailecillos.

La infección puede aparecer en las aves años después del contagio. Las aves infectadas se mantienen asintomáticas o bien se muestran enfermas de manera patente. En este caso, presentan escalofríos, anorexia, emaciación, disnea, diarrea y, con frecuencia, ojos cerrados y plumaje encrespado. En ocasiones se producen recidivas o remisiones espontáneas, aunque es en los períodos de enfermedad cuando las aves excretan un mayor número de organismos. Las secreciones del pico y los ojos, así como las heces y la orina son todas ellas infectantes; las plumas y el polvo de la jaula también quedan contaminados.

La infección se difunde generalmente por vía respiratoria, por contacto directo o por aerosolización de secreciones o polvo infecciosos. Muy ocasionalmente, las aves pueden contagiar la infección al picar a una persona. Si no son tratadas, un 10% de las aves infectadas se convierten en portadoras asintomáticas crónicas[5].

Las cepas aisladas en pavos y en aves de la familia de las psitácidas son las más virulentas para los humanos. Aunque la mayor parte de la exposición humana procede de cepas aviares de *C. psittaci,* la enfermedad también se ha desarrollado en granjeros expuestos a tejidos infectados de vacas, cabras u ovejas parturientas. Se han atribuido casos de endocarditis a cepas aviares y no aviares y, asimismo, se han detectado casos de gatos transmisores de neumonitis a humanos y a otras especies de mamíferos. La práctica en creciente expansión de incorporar mascotas a los tratamientos en las residencias de ancianos ha introducido un nuevo elemento de riesgo epidemiológico de psitacosis[6].

Las transmisiones entre humanos[7] y las nosocomiales[8] son poco frecuentes; no se cree necesario aislar a los pacientes hospitalizados ni administrar profilaxis antibiótica a los que entran en contacto. No obstante, los contagios entre humanos tienden a ser más graves que los de origen aviar. La higiene medioambiental es importante; el organismo es resistente a la desecación y puede mantenerse viable durante meses a temperatura ambiente[2,5].

Características clínicas y diagnóstico diferencial

La enfermedad se inicia tras un período de incubación de entre 5 y 15 días. Los primeros síntomas pueden ser progresivos o repentinos, y las manifestaciones clínicas tienden a ser inespecíficas. En ocasiones, la infección es subclínica o se asemeja a un proceso vírico inespecífico, con fiebre y malestar general, o a un síndrome similar a la mononucleosis, con fiebre, faringitis, hepatoesplenomegalia y adenopatía. La forma tifoidea se manifiesta con fiebre, bradicardia, malestar general y esplenomegalia. Por último, la presentación más orientativa sobre la posible etiología es la neumonía atípica, con tos no productiva, fiebre, cefalea y alteraciones en la placa de tórax, de mayor entidad de la que podría deducirse en función de los hallazgos exploratorios. La gravedad de la enfermedad puede oscilar desde un proceso inaparente o leve hasta una enfermedad potencialmente mortal, con síntomas respiratorios muy patentes.

Dado que son muchos los enfermos que presentan una afección sin hallazgos específicos, la variedad de diagnósticos iniciales en función de los cuales los pacientes han sido remitidos al hospital es considerable. La enumeración de dichos diagnósticos refleja la diversidad de sistemas orgánicos que pueden verse infectados por *C. psittaci* e incluye los de meningitis, amigdalitis, neumonía, embolia pulmonar, infarto de miocardio, gastroenteritis, hepatitis, peritonitis, carcinoma de páncreas, infecciones urinarias, endocarditis, vasculitis, septicemia, paludismo, brucelosis, fiebre de origen desconocido y polimiositis[6,9].

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

La lista de consideraciones en el diagnóstico diferencial es extensa y depende de la presentación. Un cuadro tifoideo sugiere mononucleosis, fiebre tifoidea, brucelosis, tularemia, gripe o endocarditis bacteriana subaguda. Los síntomas y signos respiratorios con cefalea y mialgias apuntan más a causas de neumonía atípica, como neumonía vírica, fiebre Q, legionelosis e infección por *Mycoplasma* y *C. pneumoniae*. Entre los datos que ayudan al diagnóstico de psitacosis están la bradicardia relativa, el exantema, la hemoptisis, la epistaxis y la esplenomegalia.

El síntoma más común es la fiebre, que se presenta en un porcentaje de los pacientes comprendido entre el 50 y el 100%. En un mismo intervalo porcentual se ha informado la existencia de tos, aunque es frecuente que aparezca sólo en las fases avanzadas de la enfermedad y no inicialmente. Entre el 30% y el 70% de los afectados padecen cefalea, mialgias y escalofríos. La falta de especificidad de estos síntomas puede confundir hasta que aparece la tos. Incluso entonces, el diagnóstico puede verse dificultado por la larga lista de síntomas que se presentan en al menos la mitad de los enfermos: diaforesis, fotofobia, acúfenos, ataxia, sordera, anorexia, náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, dolor de garganta, disnea, hemoptisis, epistaxis, dolor articular y exantema. También se han comunicado casos de dolor torácico, aunque el dolor pleurítico propiamente dicho no es frecuente[4,5,9,10].

Los signos publicados con mayor frecuencia son fiebre, eritema faríngeo, estertores u otras alteraciones en la auscultación torácica, y hepatomegalia, que se presentan en más de la mitad de los casos. Menos del 50% de los pacientes muestran signos de somnolencia, confusión, taquicardia, bradicardia relativa, roce pleural, esplenomegalia (que se presenta hacia el final de la primera semana de la enfermedad y resulta útil para establecer el diagnóstico), adenopatías, petequias palatales, herpes labial, manchas de Horder (v. más adelante) y dolorimiento muscular[4,5,9].

La afectación de los órganos específicos que se ven implicados es reflejo de la naturaleza sistémica de la psitacosis. El pulmón suele ser el órgano más afectado en humanos. Ello se manifiesta clínicamente a través de tos, disnea y diversos signos inespecíficos en la auscultación o en la exploración física. De forma ocasional, la neumonitis puede evolucionar para dar paso a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDR). Entre las manifestaciones cardíacas se encuentran la pericarditis (que en ocasiones poco habituales produce derrame y taponamiento), miocarditis, miocardiopatía dilatada idiopática[11], y endocarditis de «cultivo negativo». La endocarditis por *C. psittaci* se asocia a cardiopatía preexistente y puede dar lugar a destrucción valvular. La embolia arterial en los grandes vasos se produce en contadas ocasiones. No se conoce el origen y el mecanismo de formación de estos émbolos, aunque se atribuyen a endocarditis o a trombos murales[12].

También puede desarrollarse hepatitis, a veces con ictericia. La anemia puede ser resultado de hemólisis (se han comunicado casos positivos de prueba de Coombs y aglutininas frías) y de hemofagocitosis reactiva, en cuyo caso se registra a veces pancitopenia. La coagulación intravascular diseminada (CID) es otra de las complicaciones de la psitacosis[13,14]. La artritis reactiva se presenta entre 1 y 4 semanas después del inicio de la enfermedad. Aunque la mayor parte de los casos descritos son poliarticulares, también se han dado procesos de artritis monoarticular.

Entre las alteraciones neurológicas cabe destacar la parálisis del nervio facial (incluyendo pérdida de audición neurosensorial), afectación cerebelosa, mielitis transversa, confusión, meningitis, encefalitis, signos neurológicos focales transitorios y crisis comiciales. Los resultados del análisis de líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar suelen ser normales; puede observarse una pequeña cantidad de leucocitos (sobre todo linfocitos) y, en alguna ocasión, las proteínas se hallan notablemente elevadas[15-19].

Entre las alteraciones dermatológicas cabe citar las manchas de Horder, que constituyen una erupción maculopapular rosada que se blanquea a la presión, similar al exantema de la fiebre tifoidea. También se han dado casos de eritema multiforme, eritema marginado, eritema nudoso y urticaria, así como de acrocianosis, hemorragias subungueales y trombosis venosa superficial. Se han publicado casos de glomerulonefritis aguda, nefritis tubulointersticial aguda y necrosis tubular aguda. La psitacosis tiene consecuencias graves para el embarazo: a menudo da lugar a CID, disfunción hepática y placentitis con compromiso fetal[20,21]. Otras complicaciones de la psitacosis son las flebitis, pancreatitis y tiroiditis. En un caso de enfermedad similar a la sarcoidosis se detectó bacteriemia.

Observaciones recientes sugieren que *C. psittaci* se asocia a linfomas de anejos que afectan a tejidos blandos periorbitarios, glándulas lagrimales y conjuntiva. *C. psittaci* se ha detectado en biopsias de linfomas mediante análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y en algunos pacientes se ha descrito la remisión tumoral tras tratamiento con doxiciclina. Sin embargo, la prevalencia de *C. psittaci* en estos linfomas varía, sobre todo geográficamente[22-24], y algunos tumores sin evidencias de *C. psittaci* también han respondido a la doxiciclina lo que sugiere que, o bien lo métodos de detección de *C. psittaci* son inadecuados, o bien otros microorganismos que responden a este antibiótico pueden provocar este tumor[25,26].

No se han documentado casos de protección tras la infección, habiéndose observado en cambio segundas infecciones, a pesar de los elevados niveles de anticuerpos detectados por fijación del complemento[2]. Las aves que son tratadas también pueden reinfectarse.

Pruebas de laboratorio

El recuento leucocitario completo suele ser normal o ligeramente elevado. El 66% presenta desviación izquierda. Durante la convalecencia se ha registrado eosinofilia. Los resultados de las pruebas de función hepática son ligeramente anómalos en el 50% de los casos y pueden ser indicativos de colestasis. El cultivo del organismo a partir de la sangre es posible en los 4 primeros días de enfermedad, mientras que en esputo lo es durante las 2 primeras semanas. Sin embargo, aunque el organismo puede aislarse en cultivo celular y por inoculación en animales, estos métodos son peligrosos, por lo que es preferible el diagnóstico serológico (v. más adelante).

La placa torácica presenta alteraciones en un 75% aproximado de los casos (en un intervalo comprendido entre el 50% y el 90%) y en general éstas son de mayor alcance de lo que la auscultación permitiría suponer. El hallazgo más habitual es la consolidación en un solo lóbulo inferior, apreciada en el 90% de las radiografías que presentan anomalías. No obstante, se han publicado diferentes tipos de patrones de alteración, entre los que cabe destacar: una apariencia homogénea de vidrio esmerilado, un patrón reticular parcheado con irradiación desde los hilios, consolidación segmentaria o lobular con o sin atelectasia, un patrón miliar o un ensanchamiento hiliar, unilateral o bilateral. Estos hallazgos en la placa de tórax pueden tardar hasta 20 semanas en remitir, siendo el plazo medio de remisión de 6 semanas. En el 50% de los casos se aprecia derrame pleural, aunque suelen ser pequeños y asintomáticos[4]. Como se ha indicado, puede haber ensanchamiento hiliar, aunque nunca como única manifestación de la enfermedad.

Hallazgos anatomopatológicos

Las aves presentan afectación sobre todo del hígado, el bazo y el pericardio, mientras que en humanos el órgano que de forma característica se ve más afectado es el pulmón. La tráquea y los bronquios se inflaman, con taponamiento mucoso difuso. La inflamación pasa desde los bronquiolos a los alvéolos según un patrón lobular. Se acumula un exudado, primero alveolar y después intersticial, que está compuesto por células mononucleares con pocos leucocitos polimorfonucleares, eritrocitos, células epiteliales y fibrina. Hay hiperplasia, proliferación y descamación de las células de revestimiento alveolar, que contienen inclusiones intracitoplásmicas basófilas. Los nódulos linfáticos hiliares se inflaman y los pulmones adquieren una consistencia gomosa y sólida. Se observa la secuencia clásica de congestión, edema y hepatización, primero roja y después gris.

El cerebro aparece congestionado y edematoso, con aracnoiditis difusa. El exudado meníngeo contiene macrófagos con inclusiones intracitoplásmicas. El corazón muestra infiltración monocítica, edema, degeneración grasa y hemorragia subendocárdica. Entre los hallazgos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la glomerulonefritis aguda cabe citar la oclusión glomerular hialina, con depósitos subepiteliales electrodensos al microscopio electrónico. En el hígado puede apreciarse hepatitis o granulomas no específicos. El tejido placentario infectado presenta intervellositis con inclusiones citoplásmicas trofoblásticas[20]. En los émbolos se observan leucocitos polimorfonucleares, plaquetas y fibrina, pero no organismos ni antígenos clamidiales[14].

Diagnóstico

El cultivo a partir de esputo, líquido pleural o sangre coagulada es posible, aunque peligroso, y la identificación en muestras de tejido no se halla estandarizada, por lo que el diagnóstico se basa en la serología. Los CDC[5] de Estados Unidos consideran confirmado un caso cuando existe enfermedad clínica compatible más confirmación de laboratorio mediante alguno de los criterios siguientes: título de 1:16 de IgM por microinmunofluorescencia (MIF), cultivo de secreciones respiratorias, o un incremento de al menos 4 veces en la fijación del complemento (FC) o la MIF hasta un título de 1:32 en 2 muestras diferentes obtenidas con un intervalo de 2 semanas. Se considera que un caso es probable cuando existe enfermedad clínica compatible vinculada epidemiológicamente con un caso humano confirmado o un título de al menos 1:32 en una sola muestra por FC o MIF. Se registran reacciones de falsos positivos y falsos negativos. Además, la prueba de fijación del complemento sólo es específica de género y no diferencia *C. psittaci* de *C. trachomatis* o de *C. pneumoniae,* ambos patógenos frecuentes. La prueba de la MIF presenta una sensibilidad y una especificidad mayores y es, por consiguiente, preferible a la FC, aunque con ella también pueden producirse reacciones cruzadas. En consecuencia, las pruebas serológicas presentan ciertas imperfecciones. Por otra parte, el tratamiento antibiótico puede retrasar y disminuir la respuesta de anticuerpos. El análisis de PCR puede detectar *C. psittaci* en tejidos humanos y aviares[27-29] y se ha utilizado para diagnóstico en tiempo real en seres humanos y aves[27,30]. Sin embargo, esta técnica no está disponible de rutina y puede proporcionar falsos negativos. Así, ninguno de los métodos diagnósticos en fiable y rápido a la vez por lo que el tratamiento de la psitacosis debe iniciarse basándose en la sospecha clínica.

Tratamiento

El tratamiento de elección es el clorhidrato de tetraciclina, en dosis de 500 mg por vía oral 4 veces diarias, o doxiciclina en dosis de 100 mg por vía oral 2 veces diarias, en ciclos de 10 a 21 días. Algunos observadores recomiendan el régimen más prolongado para prevenir posibles recidivas, aunque este punto es objeto de controversia. El tratamiento con eritromicina constituye una alternativa terapéutica, aunque puede ser menos eficaz en los casos graves y también puede no proteger al feto en el tratamiento de las enfermas embarazadas.

Informes aislados sugieren la posible eficacia de la azitromicina y el cloranfenicol, en tanto que algunas de las quinolonas de más reciente síntesis han demostrado actividad in vitro y en modelos animales. Por ejemplo, un estudio in vitro realizado en 10 cepas de *C. psittaci* mostró una concentración mínima inhibitoria (CMI) de moxifloxacino que oscilaba entre 0,06 y 0,125 mg/l; la concentración mínima bactericida (CMB) oscilaba dentro de idénticos márgenes. La CMI_{50} fue de 0,06 mg/l y la CMI_{90} de 0,125 mg/l[31]. En un modelo murino de psitacosis, sitafloxacino, esparfloxacino y tosufloxacino mostraron una prometedora potencia terapéutica, con rangos de CMI que oscilaban entre 0,031 y 0,063 mg/l para sitafloxacino y esparfloxacino, y era de 0,125 mg/l para tosufloxacino. Los rangos de CMB fueron idénticos a los de CMI. Los autores también estudiaron el rendimiento de ofloxacino (rango de CMI de 0,5 a 1 mg/l; rango de CMB de 0,5 a 2 mg/l) y ciprofloxacino (rango de CMI de 1 a 2 mg/l; rango de CMB de 1 a 4 mg/l)[32]. La utilidad de estos dos últimos agentes terapéuticos aún requiere una valoración clínica más desarrollada.

La mayor parte de los enfermos responde de manera subjetiva en las 24 primeras horas. Sin tratamiento, las tasas de mortalidad se sitúan en torno al 20%, porcentaje que cae al 1% cuando se administra el correspondiente tratamiento. En caso de endocarditis, la mejor opción terapéutica es la sustitución de válvulas y un tratamiento antimicrobiano prolongado[5,12].

Prevención

Las aves infectadas deben ser tratadas con tetraciclina, clortetraciclina o doxiciclina durante al menos 45 días consecutivos. El Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA) requiere que las aves importadas sean sometidas a un período de cuarentena de 30 días para prevenir la posible introducción en su país de la enfermedad de Newcastle. Durante este período las aves son tratadas con clortetraciclina. El USDA recomienda que los importadores continúen el tratamiento durante 15 días más, aunque esto no siempre se hace; si el tratamiento se hace durante menos de 45 días, algunas aves infectadas pueden continuar diseminando el organismo[5].

BIBLIOGRAFÍA

1. Harris RL, Williams TW. Contribution to the question of pneumotyphus: A discussion of the original article by J. *Ritter in 1880. Rev Infect Dis* 1985;7:119-22.
2. Macfarlane JT, Macrae AD. Psittacosis. *Med Bull* 1983;**39**: 163-7.
3. Everett KD, Bush RM, Andersen AA. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species and standards for the identification of organisms. *Int J Syst Bacteriol* 1999;**49**: 415-40.
4. Schlossberg D, Delgado J, Moore MM, et al. An epidemic of avian and human psittacosis. *Arch Intern Med* 1993;**153**: 2594-6.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Compendium of measures to control Chlamydia psittaci infection among humans (psittacosis) and pet birds (avian chlamydiosis). *MMWR Recomm Rep* 2000 Jul 14;**49**(RR–8), 3-18.
6. Guay DR. Pet-assisted therapy in the nursing home setting: Potential for zoonosis. *Am J Infect Control* 2001;**29**:178-86.
7. Ito I, Ishida T, Mishima M, et al. Familial cases of psittacosis: Possible person-to-person transmission. *Intern Med* 2002;**41**: 580-3.
8. Hughes C, Maharg P, Rosario P, et al. Possible nosocomial transmission of psittacosis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;**18**:165-8.
9. Yung AP, Grayson ML. Psittacosis: A review of 135 cases. *Med J Aust* 1988;**148**:228-33.
10. Schaffner W, Drutz DJ, Duncan GW, et al. The clinical spectrum of endemic psittacosis. *Arch Intern Med* 1967;**119**:433-4.
11. Schinkel AFL, Bax JJ, van der Wall EE, et al. Echocardiographic follow-up of Chlamydia psittaci myocarditis. *Chest* 2000;**117**: 1203-5.
12. Patel RT, Jekinson LR, Wheeler MH, et al. Arterial embolism associated with psittacosis. *J R Soc Med* 1991;**84**:374-5.
13. Timmerman R, Bieger R. Haemolytic anemia due to cold agglutinins caused by psittacosis. *Neth J Med* 1989;**34**:306-9.
14. Wong KF, Chan JKC, Chan CH, et al. Psittacosis-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Med* 1991;**91**:204-5.
15. Zumla A, Lipscomb G, Lewis D. Sixth cranial nerve palsy complicating psittacosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;**51**:1462.
16. Newton P, Lalvani A, Conlon CP. Psittacosis associated with bilateral 4th cranial nerve palsies. *J Infect* 1996;**32**:63-5.
17. Crook T, Bannister B. Acute transverse myelitis associated with Chlamydia psittaci infection. *J Infect* 1996;**32**:151-2.
18. Brewis C, McFerran J. Farmer's ear: Sudden sensorineural hearing loss due to Chlamydia psittaci infection. *J Laryngol Otol* 1997;**111**:855-7.
19. Shee CD. Cerebellar disturbance in psittacosis. *Postgrad Med J* 1988;**64**:382-3.
20. Hyde SR, Benirschke K. Gestational psittacosis: Case report and literature review. *Mod Pathol* 1997;**10**:602-7.
21. Jorgensen DM. Gestational psittacosis in a Montana sheep rancher. *Emerg Infect Dis* 1997;**3**:191-4.
22. Husain A, Roberts D, Pro B, et al. Meta-analyses of the association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphoma and the response of ocular adnexal lymphoma to antibiotics. *Cancer* 2007;**110**:809-15.
23. Chanudet E, Zhou Y, Bacon CM, et al. Chlamydia psittaci is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J Pathol* 2006;**209**:344-51.
24. Vargas RL, Fallone E, Felgar RE, et al. Is there an association between ocular adnexal lymphoma and infection with Chlamydia psittaci? The University of Rochester experience. *Leuk Res* 2006;**30**:547-51.
25. Zucca E, Bertoni F. Chlamydia or not Chlamydia, that is the question: which is the microorganism associated with MALT lymphomas of the ocular adnexa? *J Natl Cancer Inst* 2006;**98**:1348-9.
26. Ferreri AJ, Ponzoni M, Guidoboni M, et al. Bacteria-eradicating therapy with doxycycline in ocular adnexal MALT lymphoma: a multicenter prospective trial. *Natl Cancer Inst* 2006;**98**: 1375-82.
27. Branley JM, Roy B, Dwyer DE, et al. Real-time PCR detection and quantitation of Chlamydophila psittaci in human and avian specimens from a veterinary clinic cluster. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;**27**:269-73.
28. Laroucau K, Trichereau A, Vorimore F, et al. A pmp genes-based PCR as a valuable tool for the diagnosis of avian chlamydiosis. *Vet Microbiol* 2007;**121**:150-7.
29. Sareyyupoglu B, Cantekin Z, Bas B. Chlamydophila psittaci DNA detection in the faeces of cage birds. *Zoonoses Public Health* 2007;**54**:237-42.
30. Heddema ER, van Hannen EJ, Duim B, et al. An outbreak of psittacosis due to Chlamydophila psittaci genotype A in a veterinary teaching hospital. *J Med Microbiol* 2006;**55**(Pt 11), 1571-5.
31. Donati M, Rodriguez FM, Olmo A, et al. Comparative in vitro activity of moxifloxacin, minocycline and azithromycin against Chlamydia spp. *J Antimicrob Chemother* 1999;**43**:825-7.
32. Miyashita N, Niki Y, Matsushima T. In vitro and in vivo activities of sitafloxacin against Chlamydia spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:3270-2.

182 *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*

MARGARET R. HAMMERSCHLAG | STEPHAN A. KOHLHOFF | PETRA M. APFALTER

Las clamidias son patógenos bacterianos intracelulares obligados cuya entrada en las células epiteliales de la mucosa es necesaria para su supervivencia y posterior crecimiento en el medio intracelular. Las clamidias causan diferentes enfermedades en las especies animales en prácticamente todos los niveles filogenéticos, desde los anfibios y reptiles hasta las aves y mamíferos. El orden contenía originalmente un género, *Chlamydia*, con cuatro especies reconocidas: *Chlamydia trachomatis, Chlamydia psittaci, Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia pecorum*. *C. trachomatis* y *C. pneumoniae* son las más relevantes como patógenos humanos. El análisis taxonómico de los genes de ARN ribosómico (ARNr) 16S y 23S ha revelado que el orden Chlamydiales contiene al menos cuatro grupos diferentes de familias y que en la familia Chlamydiaceae existen dos linajes diferentes[1]. Este análisis ha sugerido la separación del género *Chlamydia* en dos géneros, *Chlamydia* y *Chlamydophila*. Dos especies nuevas, *Chlamydia muridarum* (previamente MoPn, el causante de la neumonitis murina) y *Chlamydia suis* (infección gastrointestinal porcina) se unirían a *C. trachomatis*. *Chlamydophila* contiene *C. pecorum* (infección en ganado vacuno, ovino y en koalas), *C. pneumoniae* y *C. psittaci* (infección sobre todo en aves; causa psitacosis en humanos) y *C. psittaci* se divide en tres especies: *Chlamydia abortus* (abortos en ganado ovino y bovino), *Chlamydia caviae* (previamente cepa de *C. psittaci* que causaba conjuntivitis en cobayas) y *Chlamydia felis* (queratoconjuntivitis en gatos). Continúa habiendo controversia sobre esta reclasificación, pero para el propósito de este capítulo, continuaremos denominando *Chlamydia* a los miembros del género *Chlamydophila*.

Historia

Las primeras cepas de *C. pneumoniae* se aislaron de forma casual durante los estudios sobre el tracoma en la década de 1960. Tras el aislamiento de una cepa similar de las vías respiratorias de un estudiante universitario con neumonía en Seattle, Grayston y cols.[2] usaron la denominación TWAR después de sus dos primeros aislamientos, TW-183 y AR-39. Debido a su morfología de inclusión y sus características tincionales en el cultivo celular, *C. pneumoniae* se consideró inicialmente una cepa nueva de *C. psittaci;* sin embargo, los análisis posteriores demostraron que este microorganismo es diferente tanto de *C. psittaci* como de *C. trachomatis*[3]. Los estudios ultraestructurales demostraron que los cuerpos elementales (CE) de *C. pneumoniae* tenían un aspecto piriforme debido a una membrana periplasmática laxa, mientras que los cuerpos elementales de *C. trachomatis* y *C. psittaci* son redondos[4]. La presencia de CE piriformes no parece ser una característica constante que defina la especie, porque se ha observado que otras cepas de *C. pneumoniae* tienen CE redondos. Sólo se ha identificado hasta el momento un serotipo de *C. pneumoniae*. Los estudios genéticos han encontrado un alto grado de similitud genética (superior al 98%) entre las cepas humanas de *C. pneumoniae* analizadas[5].

Microbiología

Las clamidias tienen una cubierta gramnegativa sin peptidoglucano detectable; sin embargo, un análisis genómico reciente ha revelado que tanto *C. trachomatis* como *C. pneumoniae* codifican proteínas que forman una vía prácticamente completa para la síntesis de peptidoglucano, incluidas las proteínas de unión a penicilinas[6]. Las clamidias también comparten un antígeno lipopolisacárido específico de grupo y utilizan el adenosintrifosfato (ATP) del huésped para la síntesis de sus propias proteínas[6]. Aunque las clamidias son auxotróficas para tres de los cuatro nucleósidos trifosfato, sí codifican enzimas funcionantes que catabolizan la glucosa, la cual puede utilizarse para generar ATP[6]. Como en el caso de la síntesis de peptidoglucano, por algún motivo estos genes están inactivados, lo cual puede estar relacionado con su adaptación al ambiente intracelular. Todas las clamidias también codifican una proteína abundante denominada proteína principal de membrana externa (PPME u OmpA) que se expone en la superficie de *C. trachomatis* y de *C. psittaci* pero aparentemente no en *C. pneumoniae*[6]. La PPME es el determinante principal de la clasificación serológica de las cepas de *C. trachomatis* y de *C. psittaci*. Las clamidias son sensibles a los antibióticos que interfieren con la síntesis de ADN y proteínas, como las tetraciclinas, los macrólidos y las quinolonas.

Las clamidias tienen un ciclo de desarrollo exclusivo con formas infecciosas y reproductivas morfológicamente diferentes: el *cuerpo elemental* (CE) y el *cuerpo reticulado* (CR; fig. 182-1). Tras la infección, los CE infecciosos, que tienen un diámetro de 200-400 nm, se unen a la célula huésped mediante un proceso de unión electrostática y se integran en la célula mediante endocitosis que no depende del sistema de microtúbulos. Los CE son similares a las esporas; son inactivos desde el punto de vista metabólico, pero estables en el ambiente extracelular. En la célula huésped, el CE se mantiene en un fagosoma rodeado de membrana inhibiendo la fusión entre el fagosoma y el lisosoma. La membrana de inclusión carece de marcadores de la célula huésped, pero los marcadores lipídicos se dirigen a la inclusión, lo cual sugiere una interacción funcional con el aparato de Golgi. Las clamidias parecen sortear la vía endocítica del huésped mientras habitan en una vacuola no ácida, la cual se disocia de los endosomas y lisosomas tardíos. A continuación, los CE se diferencian en CR que sufren fisión binaria. Tras unas 36 horas, los cuerpos reticulados se diferencian de nuevo en cuerpos elementales. A pesar de la acumulación de 500-1.000 CE infecciosos en la inclusión, la función de la célula huésped se altera mínimamente. Pasadas unas 48 horas, puede producirse su liberación mediante citólisis o un proceso de exocitosis o extrusión de toda la inclusión, lo cual deja a la célula huésped intacta. Esta estrategia tiene mucho éxito y permite al microorganismo causar una infección crónica prácticamente silente.

Este paradigma bifásico se ha puesto en entredicho por varios estudios in vitro. Las clamidias pueden entrar en un estado persistente in vitro tras el tratamiento con determinadas citocinas, como el interferón gamma (IFN-γ), el tratamiento con antibióticos (sobre todo la penicilina), la restricción de determinados nutrientes (como el hierro, la glucosa y los aminoácidos), la infección de los monocitos y el choque térmico[7]. Mientras se encuentran en este estado persistente, la actividad metabólica se reduce y el microorganismo suele ser refractario al tratamiento antibiótico. Estos diferentes sistemas presentan características similares de crecimiento, como la pérdida de infectividad y el desarrollo de pequeñas inclusiones que contienen menos CE y CR, así como hallazgos ultraestructurales similares, en concreto CR con anomalías morfológicas, lo cual sugiere que de alguna forma sufren alteraciones durante su desarrollo por lo demás normal. Estos CR anómalos suelen denominarse cuerpos aberrantes (CA). Se ha demostrado que la restricción de determinados nutrientes también induce la persistencia de las clamidias. El análisis ultraestructural de *C. pneumoniae* tratada con IFN-γ también muestra inclusiones atípicas que contienen cuerpos aberrantes similares a los reticulares sin evidencia de rediferenciación hacia CE.

Otro modelo de infección persistente por *C. pneumoniae* es la infección continua a largo plazo. A diferencia de los modelos previamente descritos, los cultivos continuos se convierten en persistentes de forma espontánea cuando tanto las clamidias como las células huésped se multiplican libremente en ausencia de factores estresantes. La infección

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

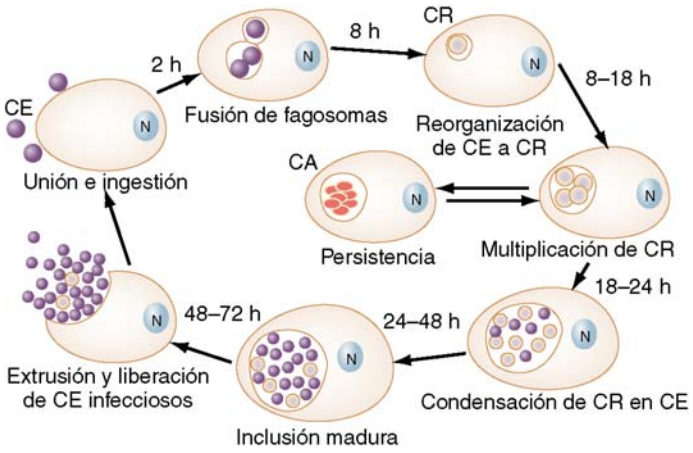


Figura 182-1 Ciclo vital de Chlamydiae en células epiteliales. CA, cuerpo aberrante; CE, cuerpo elemental; CR, cuerpo reticulado; N, núcleo. (*Modificada de Hammerschlag MR, Kohlhoff SA, Darville T:* Chlamydia pneumoniae *and* Chlamydia trachomatis. *En Fratamico PM, Smith JL, Brogden KA, editores:* Post-Infectious Sequelae and Long-Term Consequences of Infectious Diseases, *Washington, DC, 2008, American Society for Microbiology.*)

por *C. pneumoniae* se mantuvo en las células HEp-2 y A549 durante más de 4 años sin centrifugación, adición de cicloheximida o IFN-γ[8]. Los niveles de infección en estas células infectadas fueron elevados (70-80%). Los estudios ultraestructurales mostraron la existencia de tres tipos de inclusiones en estas células. Alrededor del 90% eran inclusiones típicas de gran tamaño que oscilaban entre 5 y 12 µm de diámetro. El segundo tipo (inclusiones alteradas) contenía CE y CR normales, pero en un número considerablemente inferior que las inclusiones típicas, así como cuerpos aberrantes pleomorfos, que presentaban un tamaño hasta 4-5 veces superior al de los CR normales (2,5 µm de diámetro); su citoplasma era homogéneo.

El tercer tipo de inclusión eran las inclusiones aberrantes de pequeño tamaño, de 4 µm de diámetro de media, que contenían unos 60 cuerpos aberrantes (CA) de tamaño similar a los CR normales, pero con un aspecto electrondenso y ya sin mantener su forma esférica lisa. Estos CA densos contenían la estructura de membrana externa característica de las clamidias, con muy poco espacio periplasmático y las membranas unidas al cuerpo clamidial de forma más estrecha, de modo similar a los CR normales. No se observaron CE en estas inclusiones. Estos hallazgos demuestran que el ciclo de desarrollo de *C. pneumoniae* puede combinar las formas de desarrollo típicas con la fase persistente en el cultivo tisular.

Otro posible mecanismo de persistencia de las clamidias podría ser mediante un efecto directo en la célula huésped, que es un regulador relevante del crecimiento celular y el desarrollo tisular. La apoptosis es un proceso programado genéticamente, controlado de forma estrecha, a diferencia de la necrosis, que implica una inflamación y una lesión tisular inespecíficas, enzimas intracelulares, así como la condensación y la fragmentación del núcleo y del citoplasma. Se ha observado que muchos patógenos microbianos, incluidas las clamidias, modulan la apoptosis celular para sobrevivir y multiplicarse. Las especies de *Chlamydia* han demostrado inducir e inhibir a su vez la apoptosis celular, en función del estadio del desarrollo de la clamidia[9]. Las clamidias protegen las células infectadas frente a la apoptosis como consecuencia de estímulos externos durante las fases iniciales de la infección e inducen la apoptosis de la célula huésped durante los últimos estadios. De esta forma, las clamidias pueden proteger a las células infectadas frente a los mecanismos apoptóticos del sistema inmunitario, y la apoptosis observada al final del ciclo de la infección puede contribuir a la respuesta inflamatoria, ya que las células apoptóticas secretan citocinas proinflamatorias y facilitan la liberación del microorganismo de las células infectadas. Los estudios con cultivos tratados con IFN-γ han demostrado que las células infectadas por *C. trachomatis* y *C. pneumoniae* resisten la apoptosis como consecuencia de los ligandos externos, mediante la inhibición de la activación de la caspasa. Los datos procedentes de los estudios con el modelo de células infectadas continuamente de forma prolongada demostraron grandes diferencias en el efecto de *C. pneumoniae* sobre la apoptosis en las células A-549 infectadas de forma aguda y crónica[9]. La infección aguda por *C. pneumoniae inducía* cambios apoptóticos en las células A-549 en las primeras 24 y 48 horas tras la infección. La inducción de la apoptosis en la infección aguda puede facilitar la liberación de *C. pneumoniae* de la célula huésped. La infección crónica por *C. pneumoniae inhibía* los cambios apoptóticos en las primeras 24 horas y hasta 7 días. Estos resultados sugieren que la inhibición de la apoptosis puede ayudar a proteger al microorganismo cuando se encuentra en estado persistente.

Pruebas de laboratorio para *C. pneumoniae*

Aunque pueden utilizarse numerosos métodos para detectar *C. pneumoniae* en las muestras clínicas, en la práctica, su detección es muy difícil, sobre todo debido a la ausencia de métodos estandarizados bien validados. La determinación de si la infección por *C. pneumoniae* es una primoinfección aguda o una reinfección, un estado crónico persistente o una infección pasada también es muy difícil. El cultivo celular, las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) y de amplificación de ácidos nucleicos detectan las bacterias vivas, los antígenos o los ácidos nucleicos, respectivamente. Estas técnicas se utilizan sobre todo en el contexto de la investigación o requieren laboratorios especializados con una mínima experiencia. Por ello, en el contexto clínico y en el diagnóstico habitual de *C. pneumoniae,* el diagnóstico de la infección todavía se basa en los resultados de las pruebas serológicas para identificar anticuerpos anti-*C. pneumoniae* de tipo inmunoglobulina G, A y M. Este enfoque es problemático por diferentes razones que se expondrán a continuación con más detalle.

CULTIVO CELULAR

C. pneumoniae, como parásito intracelular obligado, puede aislarse mediante cultivo celular, pero el microorganismo es difícil de cultivar y crece lentamente. *C. pneumoniae* se ha aislado en las vías respiratorias (cultivos nasofaríngeos y faríngeos, líquidos de lavado broncoalveolar) y en biopsias tisulares, como los pulmones y las adenoides. El microorganismo también puede aislarse en el esputo, pero éste puede ser tóxico para el cultivo celular y con frecuencia está contaminado por el sobrecrecimiento de hongos o bacterias. Si se recogen muestras de frotis nasofaríngeo o faríngeo, resulta obligado el uso de torundas con eje de aluminio o de plástico y punta de dacrón porque las puntas de alginato cálcico o de algodón y las de eje de madera pueden inhibir el crecimiento del microorganismo en el cultivo tisular y pueden ser tóxicas para las células. Las muestras para cultivo deben almacenarse en un medio de transporte apto y optimizado para clamidias. Un medio apto es el tampón de sacarosa-fosfato-ácido glutámico (SFG) con antibióticos y suero fetal bovino, pero también existen medios comercializados listos para usar.

Las muestras que pueden procesarse en 24 horas deberían mantenerse refrigeradas a 4 °C y transportarse en hielo. Las que no puedan procesarse en ese plazo deberían mantenerse a 4 °C antes de congelarlas a –70 °C porque una congelación más rápida disminuye la cantidad de microorganismos viables. Las muestras deben centrifugarse sobre las monocapas celulares para facilitar la absorción.

Antes de la centrifugación y la inoculación, las muestras también deben tratarse con microesferas de vidrio estériles o mediante sonicación para fragmentar las células que puedan contener clamidias. Por lo general, los cultivos celulares (con posibilidad de diferentes tipos celulares; la mayoría de los estudios se realizaron con células HEp-2) se incuban a 37 °C con CO_2 al 5% durante al menos 72 horas en cada paso celular. La confirmación del cultivo se realiza mediante tinción con inmunofluorescencia, lo cual requiere un alto nivel de experiencia para evitar una mala interpretación de una tinción inespecífica debido a la superposición de material de las muestras clínicas, como inclusiones o cuerpos elementales de clamidias (fig. 182-2). En función del tipo de muestra y de cultivo celular, puede necesitarse más de un subcultivo

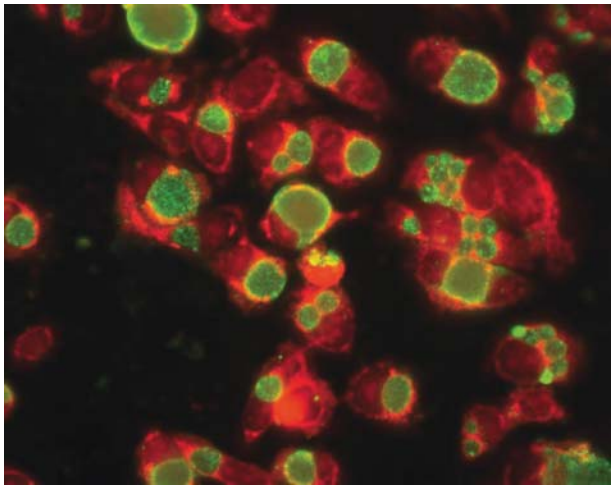


Figura 182-2 Tinción de inmunofluorescencia del cultivo celular 72 horas tras la infección. Se aprecian los cuerpos de inclusión *verde manzana* de *C. pneumoniae* en las células Hep-2 con tinción secundaria en *rojo*. Aumento ×600. *(Cortesía de P. Apfalter.)*

para su aislamiento; por tanto, el cultivo no puede pretender diagnosticar la presencia del microorganismo en poco tiempo. Además de los inconvenientes preanalíticos y los requerimientos especiales de crecimiento de este exigente microorganismo, otro posible motivo para la baja tasa de aislamientos puede ser la pérdida de infectividad de *C. pneumoniae* in vitro.

DETECCIÓN DE ANTÍGENOS

También se ha detectado *C. pneumoniae* en secciones tisulares o en células con anticuerpos monoclonales marcados con peroxidasa (inmunohistoquímica) o con un marcador fluorescente (inmunofluorescencia). Las pruebas de detección de antígenos suelen permitir la conservación de la morfología tisular. Por otra parte, la interpretación del patrón de tinción para diferenciar el microorganismo de la tinción inespecífica de fondo es subjetiva y está influida por varios aspectos técnicos[5]. En muestras biológicas complejas, la IHQ da lugar a reacciones cruzadas entre los anticuerpos dirigidos contra el objetivo y contra otras proteínas no deseadas que producen señales inespecíficas (p. ej., en las secciones de pared vascular con y sin ateromas se ha encontrado con frecuencia inmunorreactividad frente a *C. pneumoniae*). Los lugares con resultados positivos en el análisis de IHQ frente a *C. pneumoniae* concordaban de forma precisa con aquellos donde había depósitos ceroides autofluorescentes[10]. La interpretación de la tinción de IHQ debe realizarse con extrema precaución.

TÉCNICAS DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

En el año 2000, un grupo de expertos sugirió algunos análisis convencionales de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para obtener resultados muy precisos para la detección de ADN de *C. pneumoniae*[5]. Casi una década más tarde, sin embargo, se descubrió que estas pruebas tenían una elevada tendencia a proporcionar resultados falsos positivos[11,12]. Hasta noviembre de 2008, no se ha registrado ninguna técnica de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) para la detección de *C. pneumoniae* en la base de datos de diagnóstico in vitro (DIV) de la Food and Drug Administration (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfivd/index.cfm). Se han comercializado las primeras pruebas basadas en PCR para *C. pneumoniae* con marca CE (aprobadas para ofrecer pruebas diagnósticas in vitro en la Unión Europea), pero su validación clínica en contextos clínicos definidos (p. ej., neumonía extrahospitalaria) es escasa. Por este motivo, todavía se realizan numerosas pruebas intrahospitalarias basadas en PCR, pero estos análisis varían desde los que están bien validados hasta aquellos que no lo están en absoluto. Aunque las NAAT prometen una sensibilidad muy alta, lo que permite en teoría la detección de un único microorganismo en una muestra clínica, puede haber (y de hecho existen) resultados falsos negativos y falsos positivos debidos a un gran número de aspectos técnicos que se han resumido recientemente[13].

En la actualidad, debería utilizarse la tecnología de PCR en tiempo real para la detección de *C. pneumoniae*. Sólo unos pocos centros han publicado datos sobre cómo se evalúan los protocolos en términos de especificidad, sensibilidad y reproducibilidad de los resultados de las pruebas, incluyendo también diferentes muestras de pacientes[14,15], lo cual parece ser lo fundamental porque la sensibilidad analítica de un análisis para la detección de *C. pneumoniae* no predice necesariamente la capacidad para detectar este agente en las muestras clínicas[16]. La PCR en tiempo real ofrece ventajas significativas sobre la PCR convencional por su rapidez, la facilidad con la que puede automatizarse, la potencial reducción del riesgo de la contaminación en el desplazamiento y la posibilidad de proporcionar un resultado cuantitativo. El valor clínico de esto último sigue pendiente de ser aclarado. Hasta el momento, se han publicado al menos 12 protocolos basados en PCR en tiempo real para detectar *C. pneumoniae* (http://www.chlamydiae.com/restricted/docs/Methods/tech_quantitative_pcr.asp). Las muestras para las pruebas de PCR son frotis nasofaríngeos, secreciones de las vías respiratorias como el esputo y el líquido de lavado broncoalveolar (LBA), el tejido y las células mononucleares de sangre periférica. Los frotis deberían enviarse en tubos sin medio de transporte. El esputo, el LBA y el tejido también deben recogerse en un dispositivo estéril sin medio de transporte. Si es necesario, el esputo puede diluirse mediante homogeneización con tampón TRIS-EDTA. El tejido debe homogeneizarse antes de la extracción del ADN. Si se realiza la extracción del ADN para la PCR antes de 24 horas, es suficiente el almacenaje a 4 °C; en el resto de los casos, las muestras deberían mantenerse al menos a −20 °C.

PRUEBAS SEROLÓGICAS

Actualmente existen varios tipos de análisis serológicos comercializados para la detección de anticuerpos frente a *C. pneumoniae*. Sin embargo, ninguno está aprobado hasta el momento por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para esta indicación. La prueba más utilizada y recomendada por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) sigue siendo el análisis de microinmunofluorescencia (MIF)[5]. Las pruebas basadas en el formato del análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) son especialmente fáciles de realizar y no requieren un equipo de laboratorio sofisticado, lo que las convierte en el instrumento ofrecido preferentemente por los laboratorios para el diagnóstico de las clamidias. Sin embargo, *C. pneumoniae* es un patógeno intracelular, y la escasa correlación entre la detección directa (p. ej., con cultivo o NAAT) y las pruebas serológicas no resulta sorprendente. Además de los aspectos de especificidad, no está claro en absoluto cuáles son las clases y los títulos de anticuerpos que podrían representar una primoinfección aguda o una reinfección por *C. pneumoniae*, o bien una infección crónica, persistente o pasada[5]. Esto es cierto en el caso de las pruebas de fijación de complemento (medición de anticuerpos frente al lipopolisacárido de clamidias; por tanto, no específicas para *C. pneumoniae*), en las pruebas basadas en ELISA (detección de cuerpos elementales purificados o antígenos recombinantes de *C. pneumoniae*; especificidad no aclarada) y también en el patrón oro, la MIF (cuerpos elementales de *C. pneumoniae* en formol fijados en portaobjetos de vidrio). Una prueba serológica sólo puede ser tan específica como el antígeno utilizado. Se ha demostrado la existencia de reactividad cruzada entre *C. pneumoniae* y otras especies de *Chlamydia* en la prueba de MIF. Los factores como el tipo de cepa, la pureza y la concentración del antígeno utilizado y la técnica del análisis en sí mismo podrían contribuir al hecho de que la MIF sea menos específica para *C. pneumoniae* de lo que se pensó hace 20 años. Los datos también muestran problemas significativos con la interpretación subjetiva y la reproducibilidad intralaboratorio e interlaboratorio[17]. Los problemas sobre la serología de *C. pneumoniae* han sido analizados en detalle en dos artículos de revisión publicados recientemente[18,19]. Como ejemplo de la complejidad de este tema, debe considerarse lo siguiente: dos estudios multicéntricos sobre el tratamiento de la neumonía demostraron que aunque el 7-13% de los pacientes en el estudio tenían resultados positivos en el cultivo y el 7-18% cumplía los criterios serológicos de infección aguda con la MIF, éstos no eran los mismos pacientes. Sólo el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

1-3% de los pacientes con cultivos positivos cumplían los criterios serológicos, y alrededor del 70% con resultado positivo en el cultivo para *C. pneumoniae* eran seronegativos[20]. Otro problema con el diagnóstico serológico de la infección por *C. pneumoniae* es que el método de MIF utilizado para detectar los anticuerpos plasmáticos no está estandarizado; en estudios recientes se ha demostrado una variación considerable interlaboratorio en el rendimiento de estas pruebas[17]. En resumen, la serología parece no sólo ser insuficiente para el diagnóstico de la infección respiratoria por *C. pneumoniae,* sino que también es una metodología inadecuada para estudiar la asociación entre *C. pneumoniae* y otras enfermedades.

Las *Chlamydiae* constituyen un grupo muy especial de bacterias intracelulares obligadas que comprenden importantes patógenos de vertebrados y simbiontes de amebas de vida libre. En este contexto, se debe conocer que se están describiendo constantemente nuevas especies ambientales de *Chlamydia*[21,22]. Existe una amplia evidencia sobre la gran diversidad y distribución de *Chlamydiae* en la naturaleza, y el ser humano está expuesto a esta diversidad de especies. Por ejemplo, se ha publicado la recuperación de una nueva cepa de *Chlamydia* ambiental a partir del cieno activado en cocultivo con especies de *Acanthamoeba*; se ha demostrado que también invade las células de los mamíferos. Estas nuevas *Chlamydiae* ambientales (*Simkania*, *Waddlia* y *Parachlamydia*) pueden interferir de forma significativa con las pruebas serológicas de las *Chlamydiaceae* tradicionales (es decir, *Chlamydophila* y *Chlamydia*).

En resumen, la serología de *C. pneumoniae* es bastante problemática en términos de especificidad y reproducibilidad, y existen dudas sobre qué significado puede tener cada título, incluso definido de forma prospectiva, en un determinado cuadro clínico o enfermedad.

Epidemiología

C. pneumoniae parece ser un patógeno respiratorio humano frecuente; sin embargo, el microorganismo también se ha aislado en especies no humanas, como en un caballo, en koalas, bandicuts y anfibios. Se desconoce la función que estas infecciones pueden desempeñar en la enfermedad humana[23]. La forma de transmisión sigue siendo incierta, pero es probable que se produzca a través de las secreciones respiratorias infectadas. En un accidente de laboratorio se describió la adquisición de la infección a través del aerosol de gotitas de origen respiratorio[24]. *C. pneumoniae* puede mantenerse viable en las encimeras de formica durante 30 horas y puede sobrevivir a la aerosolización de partículas pequeñas[25]. Se ha descrito la diseminación dentro de las familias y de poblaciones cerradas, como los cuarteles y las residencias[26].

Varios estudios serológicos han documentado una prevalencia creciente de anticuerpos frente a clamidias que comienza en los escolares y alcanza el 30-45% en la adolescencia[2]. La seroprevalencia de los anticuerpos, según se ha determinado mediante MIF, puede superar el 80% en algunas poblaciones adultas[27,28]. La proporción de neumonía extrahospitalaria en niños y adultos asociada a la infección por *C. pneumoniae* es del 0-44%, en función de la localización geográfica, el grupo de edad analizado y los métodos diagnósticos utilizados (v. tabla 182-1)[29]. En estudios iniciales que se basaban en la serología se sugirió que la infección en niños menores de 5 años de edad era infrecuente; sin embargo, los estudios posteriores que empleaban cultivos o PCR han encontrado que la prevalencia de la infección en niños después de la primera infancia era similar a la de los adultos[29]. Alrededor del 50% o más de los niños con infección respiratoria (neumonía y asma) por *C. pneumoniae* documentada mediante cultivo muestra seronegatividad en la MIF[20,29]. Se han descrito infecciones respiratorias prolongadas, documentadas mediante cultivo, que duran desde varias semanas hasta varios años tras la infección aguda[30].

Pueden producirse con frecuencia coinfecciones con otros microorganismos, sobre todo *Streptococcus pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*[31]. Desde el punto de vista clínico, estos pacientes no pueden diferenciarse de los infectados por un único microorganismo. En estos casos, puede que *C. pneumoniae* no sea la causa principal de la neumonía, pero podría alterar los mecanismos normales de eliminación y permitir que otros patógenos invadan al huésped. En el 2-5% de los adultos y niños puede producirse una infección respiratoria asintomática[27,32]. Se desconoce qué función desempeñan los portadores asintomáticos en la epidemiología de *C. pneumoniae.* La infección respiratoria aguda por *C. pneumoniae* no parece variar en función de la estación, pero en Estados Unidos no existe una vigilancia sistemática de la infección por este patógeno.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infecciones respiratorias por *C. pneumoniae* son probablemente leves o asintomáticas. Las publicaciones iniciales destacaban que la clínica de la neumonía atípica leve se parecía a la asociada a *M. pneumoniae*[2]. En estudios posteriores se ha observado que la neumonía asociada a *C. pneumoniae* es indistinguible de otras neumonías desde el punto de vista clínico[27,31]. *C. pneumoniae* se ha asociado a enfermedad grave e incluso al fallecimiento, aunque es difícil de valorar la función de entidades crónicas preexistentes como factores contribuyentes en muchos de estos pacientes. *C. pneumoniae* puede ser un patógeno grave incluso en ausencia de enfermedad subyacente. *C. pneumoniae* se aisló de las vías respiratorias y del líquido pleural de un adolescente previamente sano con neumonía grave complicada por insuficiencia respiratoria y derrames pleurales[33].

Queda por determinar la función de los factores relacionados con el huésped. Aunque se ha detectado *C. pneumoniae* en el lavado bron-

TABLA 182-1 Resumen de una selección de estudios sobre infección respiratoria por *C. pneumoniae* en adultos y niños publicados desde 2001

Lugar	*Edad (nº estudiados)*	*Métodos diagnósticos*	*Nº positivos*	*Comentarios*
Reino Unido	>16 años (316)	Serología*, amplificación genética	55 (17%)	Todos positivos con serología
Países Bajos	1-88 años (159)	IAE, PCR basada en PstI	5 (3,1%)	Todos positivos sólo con serología
Países Bajos	≥18 años (107)	Prueba convencional o PCR†	0	Pruebas no descritas
Taiwán	17-99 años (168)	MIF	12 (7,1%)	–
Suecia†	Adultos Pacientes: (125) Controles: (113)	MIF, PCR múltiple	Pacientes: 3 (1,3%) Controles: 0	La PCR múltiple puede tener menor sensibilidad
Japón	17-99 años (232)	MIF, PCR, cultivo	15 (6,5%)	Proporción de los resultados positivos con cada prueba no comunicada
Alemania	≥18 años (546)	MIF, PCR	5 (0,9%)	Los 5 positivos con 2 análisis de PCR diferentes, negativos con MIF
Italia	2-14 años (613)	MIF, PCR anidada basada en PPME	87 (14,1%)	52 positivos con serología, de los cuales 13 confirmados mediante PCR y 35 sólo con PCR
Tailandia	1 m-15 años (333)	MIF	149 (44,7%)	14 de los 149 positivos con títulos únicos
Estados Unidos	6 sem-18 años (154)	MIF, IAE	14 (9%)	Proporción de positivos con MIF y IAE no comunicada

IAE, inmunoanálisis enzimático; MIF, microinmunofluorescencia; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PPME, proteína principal de membrana externa.
*PCR o método de serología no descrito.
†El estudio incluía tanto pacientes como controles ajustados por edad.
Modificada de Kumar S, Hammerschlag MR. Acute respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: Current status of diagnostic methods. *Clin Infect Dis.* 2007;44:568-576.

coalveolar del 10% de un grupo de pacientes con SIDA y neumonía, su significado clínico en estos pacientes no está claro porque la mayoría estaban coinfectados con otros patógenos bien reconocidos como *Pneumocystis jirovecii* y *Mycobacterium tuberculosis*[34]. Gaydos y cols.[35] identificaron la infección por *C. pneumoniae* mediante PCR en el 11% de un grupo de adultos inmunodeprimidos con infección por VIH, neoplasias malignas y otros trastornos inmunitarios, incluidos el lupus eritematoso sistémico, la sarcoidosis y la inmunodeficiencia variable común. *C. pneumoniae* mostró ser responsable de 6 de 31 episodios (19%) del síndrome respiratorio agudo en niños con drepanocitosis[36]. La infección por *C. pneumoniae* en estos pacientes pareció asociarse a una hipoxia más grave que en el caso de la infección por *M. pneumoniae*.

La relación de *C. pneumoniae* y las infecciones de vías respiratorias altas, como la faringitis, la sinusitis y la otitis media, está menos clara.

Tratamiento

Los datos sobre el tratamiento de la infección respiratoria por *C. pneumoniae* son limitados. El patógeno es sensible a los antibióticos que afectan a la síntesis de ADN y proteínas, incluidos los macrólidos, los azálidos (sobre todo la azitromicina), las tetraciclinas y las quinolonas (tabla 182-2). Sin embargo, la actividad in vitro no siempre predice la eficacia in vivo. La mayoría de los estudios publicados sobre el tratamiento de la neumonía han utilizado exclusivamente la serología para el diagnóstico de la infección por *C. pneumoniae*, lo cual es, en el mejor de los casos, un criterio de valoración clínico. Los resultados de varios estudios multicéntricos de tratamiento que utilizaron el cultivo mostraron una eficacia del tratamiento del 70-86% con eritromicina, claritromicina, levofloxacino y moxifloxacino en la erradicación de *C. pneumoniae* de la nasofaringe de niños y adultos con neumonía extrahospitalaria[37]. La mayoría de los pacientes presentaban una mejoría clínica a pesar de la persistencia del microorganismo. La persistencia no parecía deberse al desarrollo de resistencia a los antibióticos porque las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de las cepas obtenidas tras el tratamiento no variaban. La resistencia a los antibióticos es infrecuente en las clamidias. Los investigadores no fueron capaces de seleccionar la resistencia a los macrólidos tras el paso de *C. pneumoniae* por concentraciones subinhibitorias de azitromicina[38]. Por el contrario, la resistencia a las quinolonas se ha seleccionado in vitro tras el paso de *C. pneumoniae* por concentraciones subinhibitorias de moxifloxacino[39]. Se ha observado que estas cepas tenían una mutación puntual en el gen GyrA[39]. Los estudios con células infectadas de forma prolongada sugieren que *C. pneumoniae* puede ser refractaria a los antibióticos cuando se encuentra en su estado persistente[40].

TABLA 182-2 Comparación de actividades in vitro de los antimicrobianos actualmente disponibles frente a *C. pneumoniae*

Fármaco antimicrobiano	*Intervalo de CMI (μg/ml)*
Doxiciclina	0,015-0,5
Tigeciclina	0,125-0,25
Eritromicina	0,015-0,25
Roxitromicina	0,0625-2
Azitromicina	0,05-0,25
Claritromicina	0,004-0,03
Telitromicina	0,015-0,25
Ciprofloxacino	1-4
Levofloxacino	0,25-1
Moxifloxacino	0,125-1
Gatifloxacino	0,125-0,25
Rifampicina	0,0075-0,03
Trimetoprima	≥128
Sulfametoxazol	≥500

Modificada de Kumar S, Kutlin S, Roblin P y cols. Isolation and antimicrobial susceptibilities of chlamydial isolates from western barred bandicoots. *J Clin Microbiol.* 2007;45:392-394.

Según estos escasos datos, pueden utilizarse las siguientes pautas para la infección respiratoria por *C. pneumoniae*: en adultos, doxiciclina (100 mg/12 h v.o. durante 14-21 días), tetraciclina (250 mg/6 h v.o. durante 14-21 días), azitromicina (1,5 g v.o. durante 5 días), claritromicina (500 mg/12 h v.o. durante 10 días), levofloxacino, (500 mg i.v. o v.o. una vez al día durante 7-14 días) o moxifloxacino (400 mg v.o. una vez al día durante 10 días). En los niños, puede emplearse eritromicina en suspensión (50 mg/kg/día durante 10-14 días), claritromicina en suspensión (15 kg/mg/día durante 10 días) o azitromicina en suspensión (10 mg/kg una vez al día seguidos de 5 mg/kg una vez al día durante 4 días). Algunos pacientes pueden requerir que se repita el tratamiento.

C. PNEUMONIAE Y ENFERMEDAD CRÓNICA EN EL SER HUMANO

Una de las características diferenciadoras de las clamidias es la capacidad para causar infecciones persistentes, con frecuencia subclínicas. Desde un punto de vista clínico, la infección por clamidias puede ser el prototipo de infección persistente, capaz de persistir en el huésped durante meses o años, sin causar enfermedad evidente. Desde un punto de vista microbiológico, la persistencia también se refiere a la infección intracelular a largo plazo que puede detectarse mediante métodos antigénicos, de microscopia o de amplificación de ácidos nucleicos. La infección crónica persistente por *C. pneumoniae* se ha implicado en la patogenia de varias enfermedades crónicas, que inicialmente no se creía que fueran infecciosas, como el asma, la artritis y la arteriosclerosis. Sin embargo, los estudios sobre la asociación de *C. pneumoniae* y estos trastornos se han visto obstaculizados por la dificultad para el diagnóstico de la infección crónica persistente por el microorganismo, lo cual, a su vez, complica la determinación de la eficacia de las intervenciones, sobre todo con antibióticos.

C. PNEUMONIAE Y ASMA

Un gran número de estudios epidemiológicos y clínicos han relacionado la infección por *C. pneumoniae* con el asma. La controversia sobre la definición de la infección y las pruebas diagnósticas contribuyen a la dificultad a la hora de interpretar y comparar los estudios. El tema se complica aún más por las diferencias en las poblaciones estudiadas respecto al fenotipo del asma y en presencia de síntomas agudos. En la tabla 182-3 se resumen estudios seleccionados que han analizado la asociación de la infección por *C. pneumoniae* y el asma. El amplio rango de positividad ilustra los hallazgos, en ocasiones contradictorios, sobre la asociación entre *C. pneumoniae* y asma, algunos de los cuales pueden explicarse por las diferencias en las poblaciones y los métodos diagnósticos.

En 1991, Hahn y cols.[41] describieron una asociación entre las pruebas serológicas de infección aguda por *C. pneumoniae* con el asma de inicio en la edad adulta y la bronquitis asmática en Estados Unidos. Desde entonces, se han publicado estudios que han demostrado una asociación o la ausencia de la misma entre la presencia de anticuerpos (inmunoglobulinas G, M y A [IgG, IgM e IgA, respectivamente]) y unos títulos más elevados de anticuerpos (IgG) frente a *C. pneumoniae* con el asma en diferentes poblaciones[42]. Los estudios que utilizaron métodos de detección directa (cultivo o PCR) fueron más homogéneos a la hora de establecer la función de *C. pneumoniae* en las reagudizaciones del asma (v. tabla 182-2). La demostración de la infección por *C. pneumoniae* hasta en el 22% de los casos mediante PCR, sola o en combinación con *M. pneumoniae*, en pacientes con síntomas estables de asma puede sugerir una infección crónica[42]. Las implicaciones clínicas de la infección por *C. pneumoniae* en los pacientes con asma que no tienen síntomas agudos no están claras; el temor obvio es que la presencia persistente del patógeno puede producir una inflamación continuada y de esta forma contribuir a la gravedad y la progresión del asma[43]. En la actualidad, existen pocos datos para evaluar los fundamentos inmunológicos de la asociación entre *C. pneumoniae* y la anatomía patológica del asma. La infección persistente por *C. pneumoniae*, que se ha demostrado en pacientes con asma, podría ser la consecuencia de una respuesta Th1 insuficiente en estos pacientes, la cual es esencial para la eliminación de las bacterias intracelulares[32,44]. De forma análoga a la correlación de la respuesta inmunitaria alterada del huésped frente a la infección por *C. trachomatis* y las secuelas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 182-3 Resumen de los estudios clínicos sobre el papel de *C. pneumoniae* en el asma

Población (año)	*N.º con asma/ control*	*Cultivo+ asma/ control (%)*	*PCR+ asma/ control (%)*	*Serología– MIF asma/control*	*Comentarios*
Estados Unidos, adultos (1991)	365	–	–	Correlación positiva entre los títulos de IgG (MIF) y las sibilancias	
Italia, adultos (1994)	74/–	–	–	Seroconversión IgG (10%/–)	Asmáticos con reagudización
Estados Unidos, niños (1994)	118/41	11/4,9	–	Sin diferencia significativa en los títulos de IgG entre los grupos; 58% de asmáticos con cultivo+ sin respuesta IgG/IgM	Asmáticos con reagudización
Japón, adultos (1998)	168/108	1,2/0	5,4/0,9	Mayor prevalencia de IgG e IgA en asmáticos (85%/68% y 48%/17%); títulos IgG medios: 39/18	Asmáticos con reagudización
Gran Bretaña, adultos (1998)	123/1.518	–	–	Sin diferencias en la prevalencia de títulos de IgG (≥512 y ≥64-256) entre los grupos (5,7%/5,7% y 15%/13%, respectivamente)	IgG ≥ 64-256 más frecuente en el subgrupo de asmáticos graves (34,8%)
Nueva Zelanda, niños, adultos (2000)	96/102	–	–	Sin correlación positiva entre el diagnóstico de asma y el título de IgG a los 11 y a los 21 años de edad	Cohorte desde el nacimiento con elevada frecuencia de asma; asma autocomunicada
Italia, niños (2000)	71/80	–	8/2,5	Respuesta serológica compatible con infección aguda: 13%/0%	Asmáticos con reagudización
Estados Unidos, adultos (2001)	55/11	0/0	12,7*/0	Respuesta serológica compatible con infección aguda en el 42% de asmáticos PCR+	Asmáticos estables
Gran Bretaña, adultos (2004)	74/74	–	22†/9†	–	Casos: asmáticos atópicos estables; controles: cónyuges no atópicos
Finlandia, adultos (2005)	83/162	–	–	Sin diferencia en los títulos o en las tasas de seroconversión	Cohorte poblacional
Finlandia, adultos (2006)	103/30	–	21‡/37	–	Asmáticos estables

*Muestras respiratorias obtenidas de las vías respiratorias bajas (lavado broncoalveolar, biopsia o cepillado de las vías respiratorias).
†Tasa de positividad (al menos una muestra positiva obtenida en la serie de muestras) durante un estudio longitudinal de 3 meses de duración (octubre a diciembre).
‡Tasa de positividad en asmáticos leves: 20,8%; asmáticos moderados: 22%.
Ig, inmunoglobulina; MIF, microinmunofluorescencia; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.
Modificada de Hammerschlag MR, Kohlhoff SA, Darville T. *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis*. En Fratamico PM, Smith JL, Brogden KA, editores. *Post-Infectious Sequelae and Long-Term Consequences of Infectious Diseases*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2008.

tisulares, podría existir una relación similar entre la infección respiratoria por *C. pneumoniae* y la anatomía patológica del asma[45]. Las respuestas inmunitarias celulares anómalas frente a las infecciones respiratorias por *C. pneumoniae* en pacientes con asma pueden estar relacionadas en parte con la variación genética en los genes mediadores de dicha respuesta inmunitaria[46]. En niños con asma se observaron diferencias en las respuestas de anticuerpos IgG frente a *C. pneumoniae* en función de los alelos variantes de la lectina de unión a manosa[47]. Además, los clones de linfocitos T humanos estimulados contra los antígenos de los cuerpos elementales de *C. pneumoniae* mostraron la producción de IFN-γ en el contexto de la molécula de antígeno leucocitario humano (HLA) DR4 y la producción de interleucina (IL)-4 se asoció al reconocimiento de antígenos en el contexto de la molécula de HLA DR15[48]. Se ha demostrado una asociación entre las sibilancias y la inmunoglobulina E (IgE) anti-*C. pneumoniae* en niños infectados por *C. pneumoniae*, lo cual sugiere una respuesta tipo Th2 contra la bacteria en los pacientes con asma[49]. No está clara cuál es la función del estrés y de la genética del huésped en la respuesta tardía o subóptima de tipo Th1 ante la infección clamidial y el desarrollo de complicaciones en determinados pacientes, y la función de antígenos específicos de *C. pneumoniae* que inducen respuestas inmunitarias perjudiciales en pacientes con asma.

Tratamiento

Dado que la infección por *C. pneumoniae* contribuye a la inflamación en los pacientes con asma alérgico, el diagnóstico y tratamiento de estas infecciones es esencial. También pueden existir interacciones entre la infección por *C. pneumoniae* y los fármacos antiasmáticos. El tratamiento de las agudizaciones del asma suele consistir en corticoides sistémicos, que han demostrado potenciar la infectividad in vitro de *C. pneumoniae*[50]; esto se tradujo en aumentos significativos de inclusiones, pero no afectó a la actividad in vitro de azitromicina, eritromicina y doxiciclina frente a *C. pneumoniae*[50].

Varios estudios han abordado la cuestión de si el tratamiento antibiótico de la infección por *C. pneumoniae* en pacientes con asma producía una mejoría en la actividad de la enfermedad. El diseño de los estudios se ha visto complicado por el hecho de que los macrólidos, las quinolonas y las tetraciclinas tienen una actividad inmunomoduladora independiente de su actividad antimicrobiana[51,52]. Por tanto, cualquier resultado positivo del tratamiento puede deberse a los efectos anticlamidiales o inmunomoduladores, o a una combinación de ambos. Varios estudios no controlados han mostrado efectos beneficiosos de los antibióticos en los pacientes asmáticos con infección probada o supuesta por *C. pneumoniae*[32,53]. Los posteriores ensayos controlados con placebo intentaron confirmar los beneficios sugeridos por estos estudios preliminares. Un ensayo controlado con placebo de 6 semanas de duración con roxitromicina en pacientes con asma que eran seropositivos para *C. pneumoniae* mostró un flujo espiratorio máximo matutino significativamente superior en el grupo del tratamiento al final del mismo, pero no en las mediciones posteriores[54]. En ausencia de pruebas claras de que los pacientes con asma en este estudio tuvieran una infección persistente por *C. pneumoniae*, se podría concluir que el efecto del tratamiento era el resultado de la acción antiinflamatoria de la roxitromicina, que desaparecía al concluir el tratamiento. En un estudio aleatorizado con doble enmascaramiento y controlado con placebo sobre la telitromicina en pacientes con agudizaciones de asma se observó una reducción de los síntomas asmáticos entre aquellos tratados con el fármaco; sin embargo, el estudio no pudo valorar adecuadamente el efecto de la infección porque sólo uno de los 278 pacientes incluidos tuvo una PCR positiva para *C. pneumoniae* en las muestras de vías respiratorias superiores[55]. Un ensayo aleatorizado controlado con minociclina en pacientes con asma alérgico demostró una mejoría de los síntomas asmáticos y una reducción de la IgE plasmática total, un efecto beneficioso que no pareció deberse a una infección respiratoria por *C. pneumoniae*; la seropositividad para *C. pneumoniae* no mostraba diferencias significativas entre pacientes y controles, y ningún paciente tenía cultivos nasofaríngeos positivos para *C. pneumoniae*[56].

La comparación de los estudios de tratamiento antibiótico en pacientes con asma se complica por el uso de diferentes criterios para diagnosticar la infección por *C. pneumoniae* (cultivo, PCR, serología o combinación de estas pruebas), el uso de métodos no estándar y

la falta de claridad para definir la infección crónica. La mayoría de los estudios no han sido capaces de demostrar los efectos de la infección. Como conclusión, aunque se recomienda el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones por *C. pneumoniae* en pacientes asmáticos con signos y síntomas de infección respiratoria, los beneficios de utilizar antibióticos activos frente a bacterias atípicas en pacientes con asma sin infección aguda siguen siendo objeto de controversia.

C. PNEUMONIAE Y OTRAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

La infección persistente por *C. pneumoniae* se ha implicado también en la patogenia de varias enfermedades crónicas, que inicialmente no se consideraron infecciosas, como la aterosclerosis, la esclerosis múltiple (EM), la arteritis temporal, el ictus, la enfermedad de Alzheimer, el cáncer de pulmón y la degeneración macular[42]. Los estudios en ratones han demostrado que *C. pneumoniae* se disemina al bazo y otros órganos tras la infección respiratoria a través de los macrófagos[57]. Sin embargo, este efecto no se ha demostrado de forma concluyente en el ser humano. Además, los estudios sobre la asociación de *C. pneumoniae* y estos trastornos se han visto dificultados por la complejidad del diagnóstico de la infección crónica persistente por el microorganismo; no existen marcadores serológicos validados u otros sustitutos para la infección crónica por *C. pneumoniae*[5]. La elevada prevalencia de las infecciones por clamidias y la inmunidad transitoria tras la infección dificultan la diferenciación de la infección persistente de la reinfección o incluso de la infección pasada. Esto, a su vez, obstaculiza la determinación de la eficacia de cualquier intervención terapéutica.

C. pneumoniae *y aterosclerosis*

Los factores de riesgo convencionales como el tabaquismo, la hipertensión y la hiperlipemia no explican por completo la incidencia, la prevalencia y la distribución de la cardiopatía isquémica (CI). La inflamación de la pared vascular desempeña una función esencial en la iniciación y progresión de la aterosclerosis, la erosión, la fisura y la ruptura final de las placas ateromatosas[58]. Se han encontrado varios marcadores de inflamación sistémica, como la proteína C reactiva, que predicen episodios cardiovasculares futuros, como el infarto de miocardio mortal y no mortal y el ictus. Aunque existe inflamación, la causa exacta aún se desconoce. También se han investigado como posibles causas de esta inflamación otros agentes infecciosos, como citomegalovirus, virus herpes humanos, enterovirus, *Helicobacter pylori*, bacterias implicadas en la enfermedad periodontal y *C. pneumoniae*. La primera publicación que sugirió una posible asociación entre la infección por *C. pneumoniae* y la CI provenía de un estudio de casos y controles de Finlandia publicado en 1988, donde se demostró que los pacientes con CI demostrada tenían una probabilidad significativamente superior de tener anticuerpos frente a *C. pneumoniae* que los controles seleccionados al azar[59]. Este trabajo fue seguido rápidamente de estudios seroepidemiológicos adicionales y de otros que identificaron *C. pneumoniae* en los ateromas mediante varios métodos, como el cultivo, la tinción inmunohistoquímica (TIQ) y PCR[18,19]. Los estudios en animales han demostrado que *C. pneumoniae* puede inducir o potenciar el desarrollo de aterosclerosis en ratones[60]. Varios estudios in vitro han demostrado que *C. pneumoniae* puede infectar y replicarse en los monocitos, los macrófagos y las células endoteliales vasculares y las células del músculo liso, que son todos componentes destacados de la placa aterosclerótica[58,61]. La infección in vitro también produce una oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) celulares, la producción de citocinas proinflamatorias implicadas en la aterogénesis, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), IL-6, IL-1β e interferón α (INF-α) y la migración transendotelial de neutrófilos y monocitos[58,61]. *C. pneumoniae* puede inducir in vitro la formación de células espumosas macrofágicas humanas, un hecho clave en el desarrollo precoz del ateroma[62]. Sin embargo, esto puede ser inespecífico debido a que el componente clave parece ser el lipopolisacárido de clamidia, que se conserva en todas las especies de clamidias, incluida *C. trachomatis*.

Sin embargo, no se ha utilizado ningún análisis serológico, de PCR o TIQ de forma constante en todos los estudios, y estas pruebas no están estandarizadas. En 2002, Boman y Hammerschlag[18] revisaron 14 estudios seroepidemiológicos publicados de 1992 a 2000 y observaron una gran heterogeneidad entre las pruebas serológicas y los criterios de seropositividad utilizados en estos estudios. En algunos de ellos, se utilizó un título de IgG o IgA de 1:64 o superior como indicador de infección crónica; en otros, los mismos criterios se utilizaron como indicadores de infección *pasada*. En 9 de estos estudios se usó el análisis con MIF; todos eran pruebas intrahospitalarias. El antígeno utilizado sólo se especificó en cuatro de los análisis con MIF. En el resto de los estudios se utilizaron otros métodos diversos, como los inmunoanálisis enzimáticos específicos de género y la inmunofluorescencia de célula completa. Como ya se ha indicado, los análisis con MIF no están estandarizados y presentan una variación significativa dependiente del técnico[17]. Las tasas de seropositividad en la población general con frecuencia superan el 70%, lo cual también dificulta la demostración de una asociación entre la presencia de anticuerpos contra *C. pneumoniae* y la CI. Los estudios de casos y controles previos que demostraron una asociación solían ser de pequeño tamaño y se basaban en muestras únicas de plasma, lo cual no tiene en cuenta que los títulos de anticuerpos fluctúan a lo largo del tiempo. Un metaanálisis de 12 estudios sólo encontró cocientes de posibilidades (*odds ratio*, OR) combinados de 1,15 y 1,13 para los anticuerpos IgG e IgA, respectivamente[63].

Boman y Hammerschlag[18] analizaron 43 estudios publicados desde 1992 hasta 2000 que examinaban 2.679 muestras de tejido ateromatoso en busca de *C. pneumoniae* mediante cultivo, microscopia electrónica, PCR y TIQ. Las tasas globales de detección de *C. pneumoniae* eran del 0-100%, y el 49,7% eran positivas mediante al menos un método. Sin embargo, cuando se analizaban las muestras con más de un método, la prevalencia de muestras positivas mediante al menos dos métodos (generalmente TIQ y PCR) fue de sólo el 15,14%. Al igual que en los estudios serológicos, la principal variación se encontró en los métodos, incluidos los anticuerpos y las técnicas de TIQ y PCR. También se ha observado que la interpretación y la reproducibilidad de la TIQ plantea problemas. Los estudios de Hoymans y cols.[10] mostraron que el ceroide, un lípido insoluble presente en la placa, podría causar reacciones inespecíficas en la TIQ.

Apfalter y cols.[11] mostraron el grado de variación interlaboratorios del rendimiento de la PCR mediante el envío de un equipo de 15 muestras clínicas homogeneizadas de ateroma (carótida y coronaria) y controles a nueve laboratorios de Europa y Estados Unidos para la detección del microorganismo mediante PCR. La tasa de positividad en las muestras clínicas fue del 0-60%, y tres laboratorios identificaron *C. pneumoniae* en los controles negativos. La concordancia entre los análisis fue sólo del 25% en una muestra. Posteriormente, Apfalter y cols.[12] mostraron que la contaminación fue prácticamente imposible de evitar en los análisis de PCR anidada. Ieven y Hoymans[19] publicaron un análisis de estudios publicados desde 2000, muchos de los cuales utilizaban PCR en tiempo real y eran predominantemente negativos. La PCR en tiempo real está mucho menos sujeta a contaminación debido al efecto de arrastre del amplicón. Ieven y Hoymans[19] también observaron que en los estudios en los que se realizó una serología además de la PCR, no se encontraba correlación entre la presencia de *C. pneumoniae* en el tejido del ateroma y la presencia de anticuerpos anti-*C. pneumoniae* en los pacientes concretos.

Al extrapolar la observación de que *C. pneumoniae* puede diseminarse por vía sistémica en ratones tras la inoculación intranasal[57], se ha sugerido que la presencia de *C. pneumoniae* en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) puede actuar como marcador sustitutivo para la infección por *C. pneumoniae* en pacientes con enfermedades cardiovasculares y de otros tipos[18,19]. Se han publicado más de 20 estudios que analizaban la presencia de ADN de *C. pneumoniae* en CMSP y, al igual que en los estudios de tejido vascular, la prevalencia comunicada de ADN de *C. pneumoniae* en CMSP también ha variado significativamente, de 0 al 59% de los pacientes con CI y de 0 al 46% de los donantes de sangre sanos[64]. Kohlhepp y cols.[65] analizaron CMSP de más de 300 donantes de sangre menores de 20 años o bien mayores de 60 años de edad. Las muestras fueron divididas y remitidas a dos laboratorios diferentes, donde se analizaron para detectar ADN de *C. pneumoniae* mediante PCR en tiempo real, tipo *touchdown* y anidada. Sólo dos muestras del grupo de menores de 20 años fueron positivas en uno de los laboratorios y negativas en el segundo. Ninguna de las muestras del grupo de los mayores de 60 años fue positiva en ningún

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

laboratorio. El estudio demostró que dos laboratorios diferentes, con distintos métodos de extracción y objetivos de PCR en tiempo real, no detectaban ADN de *C. pneumoniae* en las dos cohortes de pacientes, sino que hubo discrepancia interlaboratorios en dos muestras.

Los resultados de los estudios iniciales seroepidemiológicos y de detección del microorganismo motivaron varios estudios preliminares donde se investigó la eficacia del tratamiento antibiótico dirigido contra *C. pneumoniae* para la prevención de complicaciones cardíacas secundarias. Los resultados de estos estudios preliminares sugirieron la existencia de un efecto, pero no tenían potencia estadística suficiente y suscitaron dudas sobre las pautas antibióticas utilizadas y los métodos de identificación de los pacientes con infección por *C. pneumoniae*. La principal presunción de muchos de los estudios seroepidemiológicos sobre la asociación de *C. pneumoniae* y la aterosclerosis y otras entidades crónicas es que la presencia de anticuerpos anti-*C. pneumoniae* implica la presencia del microorganismo en algún lugar del cuerpo. Sin embargo, en estudios previos de pacientes con infección respiratoria con frecuencia se observó una escasa correlación entre la serología y el aislamiento del microorganismo de las vías respiratorias[37].

Gupta y cols.[66] distribuyeron de forma aleatoria a 60 varones con infarto de miocardio previo que eran seropositivos mediante MIF (IgG $\geq$8) para recibir tratamiento bien con azitromicina 500 mg/d durante 3 o 6 días o bien con placebo. Estos autores observaron que los pacientes que recibían azitromicina mostraban un descenso de los títulos de IgG mediante MIF y tenían un menor riesgo de un efecto adverso cardiológico secundario que los pacientes que recibieron placebo. La pauta antibiótica utilizada por Gupta y cols.[66] nunca fue estudiada para el tratamiento de las infecciones por *C. pneumoniae*. En 2005 se publicó un metaanálisis de 11 ensayos aleatorizados, que incluyeron un total de 19.217 pacientes[67]. En siete de estos ensayos se usó azitromicina; la duración del tratamiento variaba entre 500 mg/d durante 3-6 días hasta 500-600 mg/semana durante 6 semanas a 1 año. En tres estudios se utilizó roxitromicina durante 30 días hasta 6 semanas; en uno se utilizó claritromicina, 500 mg/d durante 85 días, y en otro se utilizó gatifloxacino (400 mg/d mensual durante 2 años). La duración del seguimiento variaba entre 3 meses y 2 años. Los resultados de dos de los seis estudios pequeños iniciales ($\leq$150 pacientes en cada grupo) eran favorables al antibiótico, pero todos los restantes cinco estudios de gran tamaño eran favorables para el placebo en todos los criterios de valoración finales, incluida la mortalidad total, así como las complicaciones miocárdicas posteriores como el infarto y la angina inestable. Además, no se observó una relación entre el resultado y el estado serológico frente a *C. pneumoniae*. Baker y Couch publicaron en 2007 un análisis similar con resultados parecidos[68].

Se han propuesto varias razones posibles para la incapacidad de demostrar un efecto positivo del tratamiento antibiótico, como las poblaciones estudiadas, el diseño del ensayo y la duración del tratamiento. Dada la carencia de un marcador fiable de la infección intravascular por *C. pneumoniae* y los resultados predominantemente negativos en los estudios recientes de detección del microorganismo, es improbable que nuevos estudios muestren ningún beneficio del tratamiento antibiótico a largo plazo sobre la reducción de la mortalidad o de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con CI.

C. pneumoniae *y esclerosis múltiple*

Durante los últimos 60 años se ha propuesto la asociación de 20 bacterias y virus diferentes con la EM. Los resultados con frecuencia han sido heterogéneos. La posible asociación de *C. pneumoniae* y EM se describió por primera vez en un estudio de un caso por los investigadores del Vanderbilt University Medical Center (VUMC); este estudio fue seguido después de series de pacientes del VUMC en las cuales los investigadores afirmaron que habían identificado el microorganismo mediante cultivo y PCR[69]. La hipótesis de cómo *C. pneumoniae* podría causar la EM no estaba clara. Los resultados de los estudios posteriores de otros grupos fueron controvertidos, pues algunos encontraban ADN de *C. pneumoniae* en alrededor del 30% hasta más del 80% del líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con EM y en alrededor del 20% del LCR de los pacientes con otras enfermedades neurológicas, mientras que otros no lo encontraron en LCR ni en tejido cerebral mediante cultivo y PCR[70,71].

En un esfuerzo para solucionar el problema de las diferencias entre los laboratorios en cuanto a los métodos utilizados para detectar *C. pneumoniae* en los estudios de EM, las muestras de LCR recogidas de forma prospectiva de los pacientes con EM y otras enfermedades neurológicas fueron enviadas a los laboratorios del VUMC, a la Universidad Johns Hopkins (JHU) y a la Universidad de Umea (UU) en Suecia y posteriormente también a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)[72]. Se analizaron 30 muestras de pacientes con EM y 22 controles; ninguna fue positiva mediante PCR en la JHU, la UU y los CDC, pero el 73% de las muestras de LCR de pacientes con EM y el 23% de los controles fueron positivos mediante PCR en el VUMC. Se analizaron las causas de estas discrepancias en los resultados y resultaron ser una escasa sensibilidad de los análisis utilizados por la JHU, la UU y los CDC, o problemas de especificidad de los análisis utilizados por el VUMC. El conjunto de cebadores utilizados por el VUMC en el estudio multicéntrico se analizaron en los CDC y se observó que tenían una elevada similitud con las secuencias de ADN humano, según se determinó mediante BLAST (herramienta de búsqueda local básica de alineamiento), lo cual sugiere que no eran específicos para *C. pneumoniae*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Everett KDE, Bush RM, Anderson AA. Emended description of the order *Chlamydiales,* proposal of *Parachlamydiaceae* fam. nov. and *Simkaniaceae* fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family *Chlamydiaceae*, including a new genus and five new species, and standards for identification of organisms. *Int J Syst Bacteriol* 1999;**49**:425-40.
2. Grayston JT, Campbell LA, Kuo C-C, et al. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *J Infect Dis* 1990;**61**:618-25.
3. Kalman S, Mitchell W, Marathe R, et al. Comparative genomes of *Chlamydia pneumoniae* and *C. trachomatis*. *Nature Gen* 1999;**21**:385-9.
4. Chi EY, Kuo C-C, Grayston JT. Unique ultrastructure in the elementary body of *Chlamydia* sp. strain TWAR. *J Bacteriol* 1987;**169**:3757-63.
5. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, et al. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis* 2001;**33**:492-503.
6. Rockey DD, Lenart J, Stephens RS. Genome sequencing and our understanding of chlamydiae. *Infect Immun* 2000;**68**:5473-9.
7. Beatty WL, Morrison RP, Byrne GL. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm form chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994;**58**:689-94.
8. Kutlin A, Flegg C, Stenzel D, et al. Ultrastructural study of *Chlamydia pneumoniae* in a continuous infection model. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:3721-3.
9. Kohlhoff SA, Kutlin A, Riska P, et al. In vitro models of acute and long- term continuous infection of human respiratory epithelial cells with *Chlamydophila pneumoniae* have opposing effects on host cell apoptosis. *Microb Pathogen* 2008;**44**:34-42.
10. Hoymans VY, Bosmans JM, Ursi D, et al. Immunohistostaining assays for detection of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic arteries indicate cross-reactions with nonchlamydial plaque constituents. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:3219-24.
11. Apfalter P, Blasi F, Boman J, et al. Multicenter comparison trial of DNA extraction methods and PCR assays for detection of *Chlamydia pneumoniae* in endarterectomy specimens. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:519-24.
12. Apfalter P, Assadian O, Blasi F, et al. Reliability of nested PCR for the detection of *Chlamydia pneumoniae* DNA in atheromas: results from a multicenter study applying standardized protocols. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:4428-34.
13. Apfalter P, Reischl U, Hammerschlag MR. In-house nucleic acid amplification assays in research: How much quality control is needed before one can rely upon the results? *J Clin Microbiol* 2005;**43**:5385-841.
14. Kuoppa Y, Boman J, Scott L, et al. Quantitative detection of respiratory *Chlamydia pneumoniae* infection by Real-Time PCR. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:2273-4.
15. Tondella ML, Talkington DF, Holloway BP, et al. Development and evaluation of Real-Time PCR-based fluorescence assays for detection of *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:575-83.
16. Apfalter P, Barousch W, Nehr M, et al. Comparison of a new quantitative *omp*A-Real-Time PCR TaqMan Assay for detection of *Chlamydia pneumoniae* in respiratory specimens with four conventional PCR assays. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:592-600.
17. Littman AJ, Jackson LA, White E, et al. Interlaboratory reliability of microimmunofluorescence test for measurement of *Chlamydia pneumoniae*-specific immunoglobulin A and G antibody titers. *J Clin Microbiol* 2004;**11**:615-7.
18. Boman J, Hammerschlag MR. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: a critical assessment of diagnostic methods and the relevance to treatment studies. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:1-20.
19. Ieven MM, Hoymans VY. Involvement of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis: more evidence for lack of evidence. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:19-24.
20. Hammerschlag MR. *Chlamydia pneumoniae* and the lung. *Eur Resp J* 2000;**16**:1001-7.
21. Collingro A, Toenshoff E, Taylor MW, et al. Recovery of an environmental *Chlamydia* strain from activated sludge by cocultivation with *Acanthamoeba* sp. *Microbiology* 2005;**151**:301-9.
22. Griffiths E, Petrich AK, Gupta RS. Conserved indels in essential proteins that are distinctive characteristics of *Chlamydiales* and provide novel means for their identification. *Microbiology* 2005;**151**:2647-57.
23. Kumar S, Kutlin S, Roblin P, et al. Isolation and antimicrobial susceptibilities of chlamydial isolates from western barred bandicoots. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:392-4.

24. Hyman CL, Augenbraun MH, Roblin PM, et al. Asymptomatic respiratory tract infection with *Chlamydia pneumoniae* (Strain TWAR). *J Clin Microbiol* 1991;**29**:2082-3.
25. Falsey AR, Walsh EE. Transmission of *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 1993;**168**:493-6.
26. Kleemola M, Saikku P, Visakorpi R, et al. Epidemics of pneumonia caused by TWAR, a new *Chlamydia* organism, in military trainees in Finland. *J Infect Dis* 1988;**157**:230-6.
27. Hyman CL, Roblin PM, Gaydos CA, et al. Prevalence of asymptomatic nasopharyngeal carriage of *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy adults: Assessment by polymerase chain reaction-enzyme immunoassay and culture. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:1174-8.
28. Kern DG, Neill MA, Schachter J. A seroepidemiologic study of *Chlamydia pneumoniae* in Rhode Island. *Chest* 1993;**104**:208-13.
29. Kumar S, Hammerschlag MR. Acute respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: Current status of diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:568-76.
30. Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM, et al. Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:178-82.
31. Kauppinen MT, Herva E, Kujula P, et al. The etiology of community-acquired pneumonia among hospitalized patients during a *Chlamydia pneumoniae* epidemic in Finland. *J Infect Dis* 1995;**172**:1330-5.
32. Emre U, Roblin PM, Gelling M, et al. The association of *Chlamydia pneumoniae* infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;**148**:727-32.
33. Augenbraun MH, Roblin PM, Mandel LJ, et al. *Chlamydia pneumoniae* pneumonia, with pleural effusion: Diagnosis by culture. *Am J Med* 1991;**43**:437-8.
34. Augenbraun MH, Roblin PM, Chirgwin K, et al. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the lungs of patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:401-2.
35. Gaydos CA, Fowler CL, Gill VJ, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* by polymerase chain reaction-enzyme immunoassay in an immunocompromised population. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:718-23.
36. Miller ST, Hammerschlag MR, Chirgwin K, et al. The role of *Chlamydia, pneumoniae* in acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr* 1991;**118**:30-3.
37. Hammerschlag MR. Advances in the management of *Chlamydia pneumoniae* infections. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2003;**1**:493-504.
38. Riska PF, Kutlin A, Ajiboye P, et al. Genetic and culture-based approaches for detecting macrolide resistance in *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:3586-690.
39. Rupp J, Gebert A, Solbach W, et al. Serine-to-asparagine substitution in the GyrA gene leads to quinolone resistance in moxifloxacin-exposed *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;**49**:406-7.
40. Kutlin A, Roblin PM, Hammerschlag MR. Effect of prolonged treatment with azithromycin, clarithromycin and levofloxacin on *Chlamydia pneumoniae* in a continuous infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:409-12.
41. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991;**266**:225-30.
42. Hammerschlag MR, Kohlhoff SA, Darville T. *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis*. In: Fratamico PM, Smith JL, Brogden KA, eds. *Post-Infectious Sequelae and Long-Term Consequences of Infectious Diseases*. Washington, DC: American Society for Microbiology; in press, 2008.
43. Von Hertzen LC. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Eur Respir J* 2002;**19**:546-56.
44. Biscione GL, Corne J, Chauhan AJ, et al. Increased frequency of detection of *Chlamydophila pneumoniae* in asthma. *Eur Resp J* 2004;**24**:745-9.
45. Holland MJ, Bailey RL, Conway DJ, et al. T-helper type 1 (Th1)/Th2 profiles of peripheral blood mononuclear cells (PBMC); responses to antigens of *Chlamydia trachomatis* in subjects with severe trachomatous scarring. *Clin Exp Immunol* 1996;**105**:429-35.
46. Hoffjan S, Ostrovnaja I, Nicolae D, et al. Genetic variation in immunoregulatory pathways and atopic phenotypes in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:511-8.
47. Nagy A, Kozma GT, Keszei M, et al. The development of asthma in children with *Chlamydia pneumoniae* is dependent on the modifying effect of mannose-binding lectin. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**112**:729-34.
48. Halme S, Saikku P, Surcel HM. Characterization of *Chlamydia pneumoniae* antigens using human T cell clones. *Scand J Immunol* 1997;**45**:378-84.
49. Emre U, Sokolovskaya N, Roblin PM, et al. Detection of anti-*Chlamydia pneumoniae* IgE in children with reactive airway disease. *J Infect Dis* 1995;**172**:265-7.
50. Tsumura N, Emre U, Roblin P, et al. The effect of hydrocortisone succinate on the growth of *Chlamydia pneumoniae* in vitro. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:2379-81.
51. Schultz MJ. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2004;**54**:21-8.
52. Williams AC, Galley HF, Watt AM, et al. Differential effects of three antibiotics on T helper cell cytokine expression. *J Antimicrob Chemother* 2005;**56**:502-6.
53. Kraft M, Cassell GH, Pak J, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;**121**:1782-8.
54. Black PN, Blasi F, Jenkins CR, et al. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:536-41.
55. Johnston SL, Blasi F, Black PN, et al. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 2006;**354**:1589-600.
56. Daoud A, Gloria CJ, Taningco G, et al. Minocycline treatment results in reduced oral steroid requirements in adult asthma. *Allergy Asthma Proc* 2008;**29**:286-94.
57. Moazed TC, Kuo CC, Grayston JT, et al. Evidence of systemic dissemination of *Chlamydia pneumoniae* via macrophages in the mouse. *J Infect Dis* 1998;**177**:1322-5.
58. Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI. *Chlamydia pneumoniae* as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA* 2002;**288**:2724-31.
59. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;**2**:983-6.
60. de Kruif MD, van Gorp EC, Keller TT, et al. *Chlamydia pneumoniae* infections in mouse models: relevance for atherosclerosis research. *Cardiovasc Res* 2005;**65**:317-27.
61. Byrne GI, Skarlotos SI, Grunfeld C, et al. Collaborative multidisciplinary workshop report: Interface of lipid metabolism, atherosclerosis and *Chlamydia* infection. *J Infect Dis* 2000;**181**:S490-1.
62. Kalayoglu MV, Byrne GI. A *Chlamydia pneumoniae* component that induces macrophage foam cell formation is chlamydial lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1998;**66**:5067-72.
63. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. *Chlamydia pneumoniae* IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *BMJ* 2000;**321**:208-13.
64. Smieja M, Mahoney J, Petrich A, et al. Association of circulating *Chlamydia pneumoniae* DNA with cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2002; 2:21, <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/2/21> [last accessed June 1, 2009].
65. Kohlhepp SJ, Hardick J, Gaydos CA. *Chlamydia pneumoniae* in peripheral blood mononuclear cells from individuals younger than 20 years and older than 60 years. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:3030.
66. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, et al. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997;**96**:404-7.
67. Andraws R, Berger JS, Brown DL. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;**293**:2641-7.
68. Baker WL, Couch KA. Azithromycin for secondary prevention of coronary artery disease: A meta-analysis. *Am J Health-Syst Pharm* 2007;**64**:830-6.
69. Sriram S, Mitchell W, Stratton C. Multiple sclerosis associated with *Chlamydia pneumoniae* infection of the CNS. *Neurology* 1998;**50**:571-2.
70. Swanborg RH, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Infectious agents and multiple sclerosis-are *Chlamydia pneumoniae* and human herpes virus 6 involved? *J Neuroimmunol* 2003;**135**:1-8.
71. Hammerschlag MR, Gaydos GA. *Chlamydia pneumoniae* and multiple sclerosis: fact or fiction. *Lancet Neurol* 2006;**5**:892-3.
72. Kaufman M, Gaydos CA, Sriram S, et al. Is *Chlamydia pneumoniae* found in spinal fluid samples from multiple sclerosis patients? Conflicting results. *Multiple Sclerosis* 2002;**8**:289-94.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

183

Introducción a *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

STEPHEN G. BAUM

Los microorganismos del género *Mycoplasma* son agentes patógenos y colonizadores ubicuos de plantas, animales e insectos[1]. Representan las formas más pequeñas de vida independiente conocidas, pero debido a sus estrictos requerimientos de crecimiento suele ser difícil cultivarlos en medios acelulares. Por otra parte, la presencia de diversas especies de *Mycoplasma* como comensales en la mucosa oral y genital de animales y humanos, ha dado lugar en el pasado a contaminaciones frecuentes de cultivos celulares[2]. A esta contaminación se debe la implicación errónea de los micoplasmas como agentes productores de muchas enfermedades, tanto leves como letales, en el ser humano. No obstante, el conocimiento de las distintas enfermedades que en realidad pueden causar estos microorganismos está creciendo con rapidez gracias a la aparición de las técnicas inmunohistoquímicas y de ácidos nucleicos que se emplean para detectar de manera directa los micoplasmas en muestras de tejidos. Hasta el momento, se han identificado más de 120 especies de *Mycoplasma* y 7 de *Ureaplasma*[3].

Descripción del microorganismo

Los microorganismos del género *Mycoplasma* son procariotas que carecen de pared celular. Están rodeados por una membrana celular que contiene esteroles, sustancias que no se encuentran ni en las bacterias ni en los virus. Debido a su pequeño tamaño (150-250 nm) y a su membrana deformable, pueden pasar a través de filtros cuyos poros tienen un tamaño capaz de retener bacterias. Por tanto, cuando fueron descubiertos por primera vez se pensó que se trataba de virus[4]. No obstante, su capacidad para crecer en medios acelulares, y el hecho de que contengan tanto ARN como ADN los diferencia claramente de este tipo de microorganismos. Los estudios de homología de ADN no han podido demostrar ninguna relación significativa entre micoplasmas y bacterias conocidas, aunque es probable que los micoplasmas procedan de bacterias grampositivas que hayan sufrido una evolución reduccionista[1] (tabla 183-1).

El pequeño tamaño de estos microorganismos indica que pueden precisar muchos nutrientes exógenos para su crecimiento, como vitaminas, aminoácidos, precursores de ácidos nucleicos y, sobre todo, lípidos. El aporte de estos últimos se logra añadiendo suero o colesterol al medio de cultivo. La energía necesaria viene proporcionada por el metabolismo de los hidratos de carbono. Algunos micoplasmas no fermentadores obtienen energía del metabolismo de los aminoácidos (arginina). Tal y como su nombre indica, *Ureaplasma* puede hidrolizar la urea, aunque no está claro si esto supone la única fuente de energía para estos microorganismos[5].

La mayoría de los micoplasmas que crecen en agar forma colonias con una zona central densa y una zona periférica menos densa. La colonia resultante tiene un aspecto similar al de un huevo frito (fig. 183-1A). Una excepción fundamental la constituye *Mycoplasma pneumoniae,* el patógeno humano más significativo del género, que no da lugar a un halo periférico y cuyas colonias tienen aspecto de mora (v. fig. 183-1B).

Otras características del crecimiento in vitro de *Mycoplasma* son la adsorción a los eritrocitos de diversas especies animales y la hemólisis de los eritrocitos en agar sangre por formación de peróxido de hidrógeno.

Taxonomía y distribución

Desde el punto de vista taxonómico, se ha asignado una clase propia a los micoplasmas (Mollicutes) que consta de tres familias principales: Mycoplasmataceae, que comprende microorganismos capaces de infectar y colonizar a seres humanos y animales (como *Ureaplasma*), Spironoplasmataceae, que son los micoplasmas de las plantas, y Acholeplasmataceae, que se aíslan sobre todo en aves. Una cuarta familia, Anaeroplasmataceae, está formada por anaerobios estrictos que han sido aislados en rumiantes bovinos y ovinos; no se conocen casos de infección en seres humanos. Una quinta familia, Entomoplasmataceae, infecta a insectos y plantas. Parece probable que todos los organismos vivientes complejos estén o puedan estar colonizados por micoplasmas. La especificidad de especie es menos restrictiva de lo que antes se pensaba[6].

La familia Mycoplasmataceae se compone de dos géneros responsables de la infección en el ser humano: *Mycoplasma* y *Ureaplasma;* como se enumera en la figura 183-2, el género *Mycoplasma* posee al menos 13 especies capaces de infectar a los seres humanos[1,6]. Los ureaplasmas se denominaron en principio cepas T de los micoplasmas, debido a las diminutas colonias que formaban en agar[7]. Un serovar de *Ureaplasma*, *U. parvum*, se ha designado ahora como una nueva especie[8]. De acuerdo con los estudios realizados de homología ARN16Sr, se están clasificando como micoplasmas a un número creciente de microorganismos no cultivables[9].

Patogenia

Parece ser que los micoplasmas producen infección como parásitos extracelulares fundamentalmente. Se adhieren a la superficie de las células epiteliales ciliadas y no ciliadas. Algunos micoplasmas, como *M. pneumoniae, M. penetrans* y *M. genitalium,* presentan organelas de adherencia específicas que contienen moléculas de adhesina, pero muchos otros de los que logran penetrar en las células, como *M. fermentans* y *M. hominis,* no las poseen[10]. Las proteínas de membrana asociadas a lípidos presentes en la superficie de los micoplasmas son reconocidas por los receptores tipo Toll de las células, y la interacción entre ambas moléculas puede provocar una respuesta inflamatoria frente al microorganismo[3,11]. Los siguientes fenómenos son inciertos, pero pueden incluir citotoxicidad directa de sustancias tan elaboradas como el peróxido de hidrógeno[12], o causar citólisis por una respuesta inflamatoria mediada por quimiotaxis de células mononucleares, estimulación o inhibición de citocinas inflamatorias, o reacciones de tipo antígeno-anticuerpo[13,14].

Los microorganismos del género *Mycoplasma* son contaminantes muy frecuentes de cultivos tisulares[2,15]. En estos casos lo habitual es que se trate de parásitos intracelulares. Este hecho puede contribuir a la dificultad existente para erradicar los micoplasmas de los cultivos contaminados. Se ha observado que su presencia altera claramente tanto los mecanismos moleculares celulares como los virales, lo que ha llevado a algunos autores a cuestionarse muchos de los resultados biológicos moleculares obtenidos a partir de experimentos realizados con cultivos de tejidos[2]. En la exhaustiva revisión realizada por Razin y cols., se aporta un estudio más completo de la biología molecular y de la patogenia de los micoplasmas[1].

ESPECIES DE *MYCOPLASMA* INFRECUENTES ASOCIADAS CON ENFERMEDADES HUMANAS

Mycoplasma incognitus (una variante de *M. fermentans*), *Mycoplasma penetrans* y *Mycoplasma pirum* se han relacionado con enfermedad grave en personas sanas y en enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)[16,18]. *M. fermentans* lo aislaron por

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 183-1 Características definitorias de los micoplasmas y ureaplasmas

Generales
Procariotas
Pequeño tamaño: 150-250 nm
Carecen de pared celular
Membrana celular con tres capas
La mayoría son aerobios
Condiciones de crecimiento muy exigentes
Forman colonias «en huevo frito» en agar
Diferencias con las bacterias y con las formas L
Esteroles en la membrana
Carecen de homología de ADN con las bacterias conocidas
Bajo contenido de guanina-citosina
Genoma de bajo peso molecular (580 a ~2.200 kb)
No revierten a formas con pared celular
Diferencias con los virus
Contienen ADN y ARN
Vida independiente: crecimiento in vitro en determinados medios acelulares
Parásitos extracelulares in vivo

primera vez Lo y cols. en sangre, órganos y lesiones de sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA, y desde entonces se ha descrito como causa de infecciones fulminantes multisistémicas en pacientes supuestamente sanos[19]. En un primer momento se creyó que este microorganismo era un virus[16,17], luego se confundió con el micoplasma *M. penetrans*[1,18] y, por último, se observó mediante inmunohistoquímica, homología de ADN, microscopia electrónica e hibridación in situ que se trataba de un micoplasma muy relacionado con *M. fermentans*[19].

El microorganismo se ha identificado en los bordes de expansión de lesiones hepáticas, cerebrales, esplénicas, en ganglios linfáticos y en el timo de los pacientes infectados[20]. *M. penetrans* se ha aislado en el aparato urogenital y *M. pirum* en la sangre de enfermos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[17]. Además, *Mycoplasma amphoriforme* se ha aislado en las vías respiratorias de pacientes con defectos de anticuerpos que presentaban bronquitis crónicas y bronquiectasias[3].

El cultivo de estos microorganismos en medios acelulares directamente a partir de material procedente de los enfermos ha resultado difícil, por lo que es necesario realizar un pase previo con inoculación en animales y cultivos tisulares. Esta dificultad para el cultivo directo ha alimentado la controversia respecto a si estos microorganismos son patógenos o sólo contaminantes en estos enfermos.

El microorganismo encontrado en seres humanos suele ser sensible in vitro a tetraciclina, cloranfenicol, clindamicina, lincomicina y quinolonas. La sensibilidad a los macrólidos parece ser muy limitada[21].

ESPECIES DE *MYCOPLASMA* DE ANIMALES QUE PUEDEN ACTUAR COMO PATÓGENOS HUMANOS

Recientemente, se han descrito casos de infecciones en seres humanos causadas por micoplasmas de los que antes se creía que sólo infectaban a animales. Uno de estos casos se refiere a una septicemia mortal producida por *M. arginini* (comensal del ganado vacuno, ovejas y cabras) en un trabajador inmunodeprimido de un matadero[22] y *M. phocicerebrale* causa el «dedo de foca» en los cazadores de focas[6].

ESPECIES DE *MYCOPLASMA* GENITALES CAUSANTES DE INFECCIÓN EXTRAGENITAL

Diversas publicaciones indican que los micoplasmas genitales (*Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum* y *U. parvum*) pueden generar infecciones graves de las vías respiratorias, corazón, sangre, sistema nervioso central, heridas de esternotomía y prótesis valvulares y articulares de niños y adultos[23-34]. Los microorganismos urogenitales de la familia Mycoplasmataceae se describen con detalle en el capítulo 185.

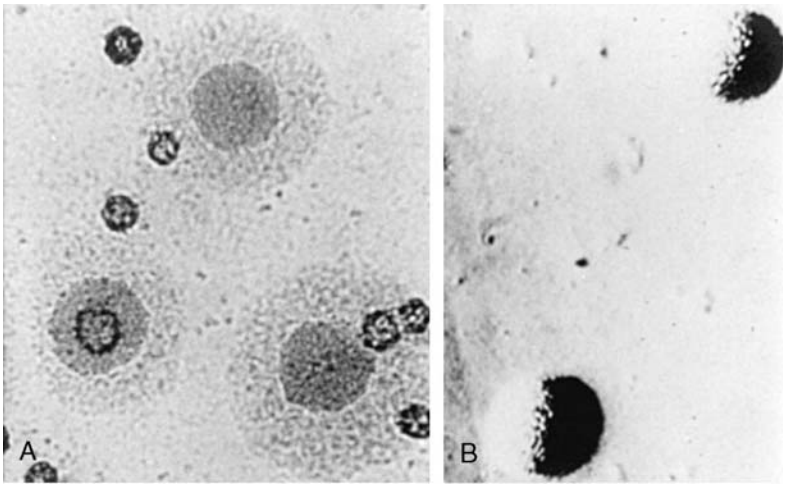
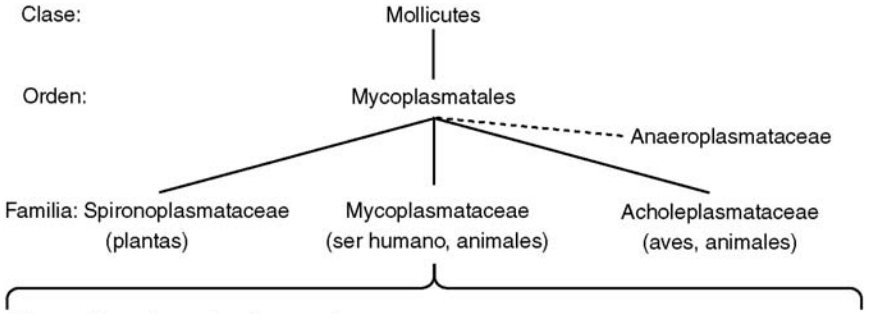


Figura 183-1 Microfotografía de colonias de micoplasma en un medio de agar. A, Colonias de *Mycoplasma salivarium* con aspecto de «huevo frito». **B,** Colonias de *Mycoplasma pneumoniae* en forma de «moras».

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Género: *Mycoplasma* (ser humano)

Subgrupo	Lugares de aislamiento	Frecuencia	Enfermedades
M. hominis	Aparato GU (M>V)	Frecuente	Cervicitis, vaginitis, prostatitis ?, ITU alta
	Conjuntiva (recién nacidos)		Conjuntivitis
	Sangre (periparto)		Sepsis periparto
	Heridas quirúrgicas, articulaciones		Infección de esternotomía, artritis, especialmente en inmunodeprimidos
M. orale	Orofaringe	Frecuente	?
M. pneumoniae	Aparato respiratorio	Frecuente	IVR, neumonía
M. salivarium	Orofaringe, encías	Frecuente	? Enfermedad periodontal
M. buccale	Orofaringe	Infrecuente	?
M. faucium	Orofaringe	Infrecuente	?
M. fermentans	Aparato GU	Infrecuente	?
(cepa incognitus)	Sangre, tejidos	Infrecuente	? Enfermedad multisistémica fulminante en pacientes con SIDA y en personas sanas
M. genitalium	Aparato GU	Infrecuente	Uretritis, cervicitis, EPI, enfermedad extragenital
M. lipophilum	Orofaringe	Excepcional	?
M. primatum	Orofaringe, aparato GU	Excepcional	?
M. pirum	Sangre (VIH+)	Excepcional	?
M. spermatophilum	Aparato GU	Excepcional	?
M. penetrans	Aparato GU (V>M)	Excepcional	?
M. amphoriforme	Aparato respiratorio	Excepcional	?
Género: *Ureaplasma*			
U. urealyticum *U. parvum*	Aparato GU (M>V)	Frecuente	Uretritis, infección GU alta, prematuridad, aborto, enfermedad extragenital

Figura 183-2 Taxonomía y distribución de la clase Mollicutes. SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; M, mujer; GU, genitourinario; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; V, varón; EPI, enfermedad pélvica inflamatoria; ITU, infección del tracto urinario; IVR, infección de las vías respiratorias. *(Adaptada de Somerson NL, Cole BC. The mycoplasma flora of human and no human primates. En: Tully JG, Whitcomb RF, eds.* The Mycoplasmas, *v. 2. New York: Academic Press; 1979;191-216).*

BIBLIOGRAFÍA

1. Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;**62**:1094-156.
2. Barile MF, Hopps HE, Grabowski MW, et al. The identification and sources of mycoplasmas isolated from contaminated cell cultures. *Ann N Y Acad Sci* 1973;**25**:251-64.
3. Waites KB, Taylor-Robinson E. *Mycoplasma and Ureaplasma*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. *Manual of Clinical Microbiology*, 9th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007. p. 1004-20.
4. Eaton MD, Meiklejohn G, van Herick W, et al. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia. II. Properties of the virus isolated and propagated in chick embryos. *J Exp Med* 1945;**82**:317.
5. Waites KB, Rikihisa Y, Taylor-Robinson D. *Mycoplasma and Ureaplasma*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th ed. Washington, DC: ASM Press; 2003. p. 972-90.
6. Pitcher DG, Nichols RAJ. Mycoplasma host specificity: fact or fiction? *Vet J* 2005;**170**:300-6.
7. Razin S, Freundt EA. The mycoplasmas. Krieg NR, Holt JG, editors. *Bergey's Manual of Systematic Microbiology*. 1984;**vol 1**:Baltimore: Williams & Wilkins. p. 740-93.
8. Taylor-Robinson D. The role of Mycoplasmas in pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;**21**:425-38.
9. Neimark HC, Kocan KM. The cell wall-less rickettsia *Eperythrozoon wenyoni* is a mycoplasma. *FEMS Microbiol Lett* 1997;**156**:287-91.
10. Krause DC, Balish MF. Cellular engineering in a minimal microbe: Structure and assembly of the terminal organelle of *Mycoplasma pneumoniae*. *Molec Microbiol* 2004;**51**:917-24.
11. You XM, Zeng YM, Wu YM. Interactions between mycoplasma lipid-associated membrane proteins and the host cells. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006;**7**:342-50.
12. Clyde Jr WA. *Mycoplasma pneumoniae* infections of man. Tully JG, Whitcomb RF, editors. *The Mycoplasmas*. 1979;**vol 2**: New York: Academic Press. p. 275-306.
13. Chmura K, Lutz RD, Chiba H, et al. *Mycoplasma pneumoniae* antigens stimulate interleukin-8. *Chest* 2003;**123**(Suppl):425S.
14. Tanaka H, Narita M, Teramoto S, et al. Role of interleukin-18 and T-helper type 1 cytokines in the development of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. *Chest* 2002;**121**:1493-7.
15. Taylor-Robinson D, Davies HA, Sarathchandra P, et al. Intracellular location of mycoplasmas in cultured cells demonstrated by immunochemistry and electron microscopy. *Int J Exp Pathol* 1991;**72**:705-14.
16. Mycoplasma incognitus. A workshop. *Am J Trop Med Hyg* 1990;**42**:399-402.
17. Lo SC, Dawson MS, Newton III PB, et al. Association of the virus-like infectious agent originally reported in patients with AIDS with acute fatal disease in previously healthy non-AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg* 1989;**41**:364-76.
18. Wang RY-H, Shih JW-K, Grandinetti T, et al. High frequency of antibodies to *Mycoplasma penetrans* in HIV-infected patients. *Lancet* 1992;**340**:1312-6.
19. Hawkins RE, Rickman LS, Vermund SH, et al. Detection of amplified *Mycoplasma fermentans* DNA in blood. *J Infect Dis* 1992;**165**:581-5.

20. Lo SC, Dawson M, Wong DM. Identification of *Mycoplasma incognitus* infection in patients with AIDS: An immunohistochemical, in-situ hybridization and ultrastructural study. *Am J Trop Med Hyg* 1989;**41**:601-16.
21. Waites KB, Crabb DM, Duffy LB. In vitro activities of ABT-773 and other antimicrobials against human mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:39-42.
22. Yechouron A, Lefebvre J, Robson HG. Fatal septicemia due to *Mycoplasma arginini:* A new human zoonosis. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:434-8.
23. Cassell GH, Waites KB, Krouse DT. Perinatal mycoplasmal infections. *Clin Perinatol* 1991;**18**:241-62.
24. Alonso-Vega C, Wauters N, Vermeylen D, et al. A fatal case of *Mycoplasma hominis* meningoencephalitis in a full-term newborn. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:286-7.
25. Cohen JI, Sloss LJ, Kundsin R, et al. Prosthetic valve endocarditis caused by *Mycoplasma hominis*. *Am J Med* 1989;**86**:819-21.
26. Mohiuddin AA, Coren J, Harbeck RJ, et al. *Ureaplasma urealyticum* chronic osteomyelitis in a patient with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1991;**87**:104-7.
27. Parides GC, Bloom JW, Ampel NM, et al. *Mycoplasma* and *Ureaplasma* in bronchoalveolar lavage fluids from immunocompromised hosts. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1988;**9**:55-7.
28. Smeller H, Wellborne F, Barile MF, et al. Prosthetic joint infection with *Mycoplasma hominis*. *J Infect Dis* 1986;**153**:174-5.
29. Baseman JB, Dallo SF, Tully JG, et al. Isolation and characterization of *Mycoplasma genitalium* strains from the human respiratory tract. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:2266-9.
30. Pinna GS, Skevaki CL, Kafetzis DA. The significance of *Ureaplasma urealyticum* as a pathogenic agent in the paediatric population. *Curr Opin Infect Dis* 2006;**19**:283-9.
31. Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: The aetiologic agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J European Acad of Derm and Venereology* 2004;**18**:1-11.
32. Sielaff TD, Everett JE, Shumway SJ, et al. *Mycoplasma hominis* infections occurring in cardiovascular surgical patients. *Ann Thorac Surg* 1996;**61**:99-103.
33. Luttrell LM, Kanj SS, Corey GR, et al. *Mycoplasma hominis* septic arthritis: Two case reports and review. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:1067-70.
34. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and Ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2005;**18**:757-89.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

184 *Mycoplasma pneumoniae* y neumonía atípica

STEPHEN G. BAUM

El concepto de neumonía atípica surgió con la llegada de la era antibiótica. Las sulfonamidas, y luego las penicilinas, se introdujeron en la práctica clínica a comienzos de la década de 1940. Ya entonces se observó que algunos casos de neumonía no respondían a estos antibióticos, y que se trataba de aquellas a las que no se podía atribuir una causa bacteriana conocida mediante tinción de Gram o cultivo. A estos cuadros se les dio el nombre de neumonía atípica primaria (NAP). El adjetivo *primaria* indica que no ha podido determinarse agente etiológico alguno.

Con el transcurso de los años, la aparición de la virología y la mejora en las técnicas para identificar bacterias y protozoos poco frecuentes han ido demostrando que la neumonía atípica puede deberse a virus de la gripe, adenovirus, virus respiratorio sincitial, citomegalovirus, *Chlamydophila* sp., *Legionella* sp., *Pneumocystis jirovecii, Mycoplasma pneumoniae,* la hace poco descubierta variante de coronavirus productora del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)[1], y probablemente a otros muchos agentes. Como hoy en día somos capaces de identificar a una gran cantidad de esos microorganismos, debería eliminarse el adjetivo *primaria*. Además, algunos de estos agentes sí que responden a antibióticos.

Aunque se hayan identificado múltiples causas, las neumonías atípicas comparten dos características comunes. La primera es un patrón radiológico parcheado o intersticial, no lobar en las radiografías de tórax, y la segunda es la imposibilidad de identificar el agente causal mediante la tinción de Gram o el cultivo de esputo que se realizan en la rutina de diagnóstico microbiológico. Debido a la dificultad en la identificación de los microorganismos implicados en el momento en que el paciente acude al médico, no parece probable que el término *neumonía atípica* desaparezca de momento del vocabulario médico de las enfermedades infecciosas o pulmonares. El término neumonía adquirida en la comunidad (NAC) no es sinónimo porque puede incluir neumonías bacterianas comunes como la neumocócica.

Historia

Desde la descripción del cuadro de neumonía atípica a mediados de la década de 1940, hasta el comienzo de la de 1960, se ha venido cuestionando su causa. En un momento u otro se ha señalado como responsables a bacterias diferentes de los neumococos, virus como el de la gripe y otros agentes aún sin identificar. No obstante, es probable que un único microorganismo, *M. pneumoniae,* sea causante de un gran porcentaje da casos de NAP.

En 1945, Eaton y cols. describieron un agente que era capaz de atravesar filtros para virus y de causar áreas localizadas de neumonía al ser inoculado a distintas especies de roedores[2]. Este agente, considerado en principio un virus, podía ser pasado de forma seriada en embriones de pollo pero no crecía en los medios de cultivo. La relación de este agente con el cuadro de NAP vino sugerida por el hecho de que el suero humano tomado de varios pacientes que estaban recuperándose de NAP fue capaz de neutralizarlo[3]. Finland y cols. observaron que el suero procedente del 50-70% de estos pacientes aglutinaba los hematíes cuando una mezcla de ambos se exponía al frío (4 °C)[4]. Cuando se empleó suero de pacientes con NAP producido por un agente etiológico ya conocido (p. ej., virus de la gripe), no pudo demostrarse la presencia de aglutininas en frío y no hubo neutralización del agente de Eaton[5]. Esto proporcionó un nexo de unión entre este agente de Eaton y una parte de las NAP de causa desconocida. No obstante, el suero de estos mismos enfermos también presentaba anticuerpos frente a *Streptococcus* spp. Esta y otras formaciones inespecíficas de anticuerpos en dichos pacientes contribuyeron a crear cierta confusión durante un tiempo, y a restar valor a la evidencia de que el agente de Eaton era una de las principales causas de NAP.

En 1946, la enfermedad pudo transmitirse a voluntarios humanos mediante ultrafiltrados procedentes de enfermos[5], pero la firme relación con el agente de Eaton se constató en 1961 con la evidencia de que el suero de voluntarios convalecientes que habían sido inoculados con ultrafiltrados de NAP era capaz de neutralizar el «virus» Eaton del embrión de pollo[6]. La posterior definición del microorganismo surgió más tarde gracias a Clyde[7], que hizo crecer al agente en un medio de cultivo tisular; a Goodburn y Marmion[8], que describieron su morfología; y a Chanock y cols.[9], que en 1962 fueron los primeros en lograr el crecimiento del microorganismo en un medio de cultivo artificial acelular. La prueba definitiva de la relevancia del agente de Eaton en la producción de NAP fue la demostración de que el microorganismo aislado en un medio de cultivo artificial acelular producía la enfermedad en voluntarios[10].

Debido a la capacidad del agente de Eaton para atravesar filtros virales y a que sólo se podía hacer crecer en embriones de pollo, durante casi dos décadas desde su descubrimiento se mantuvo la creencia de que era un virus. A comienzos de la década de 1960 se demostró que el microorganismo presentaba muchas características en común con otros agentes productores de neumonía en el ganado, de ahí el término *microorganismo de tipo pleuropneumoniae* que se empleó durante un tiempo[11]. Pronto se determinó que estos microorganismos eran micoplasmas de la clase Mollicutes, descrita en el capítulo 183.

Descripción del microorganismo

M. pneumoniae presenta la mayoría de las características biológicas y metabólicas descritas en la familia Mycoplasmataceae mostrada en el capítulo 183. Es capaz de crecer en un determinado medio de cultivo acelular, lo que lo diferencia de todos los microorganismos habituales causantes del cuadro de neumonía atípica, salvo uno (*Legionella* sp.). A diferencia de la mayor parte de los micoplasmas humanos, *M. pneumoniae* crece fácilmente en condiciones aerobias, y es capaz de fermentar la glucosa con producción de ácido, como fuente principal de energía[9,13].

También resulta inusual dentro de los micoplasmas humanos su capacidad de reducir el colorante tetrazolio de azul a amarillo, de la adsorción de eritrocitos de cobaya y de pollo a las colonias en crecimiento y de producir la lisis de los eritrocitos del agar de cultivo mediante la formación de peróxido de hidrógeno. La detección de cada una de estas características diferenciadoras ha servido para establecer la identificación presuntiva de dicho microorganismo en los cultivos.

M. pneumoniae es un pequeño bacilo (en torno a 10 × 200 nm), que posee una organela, en uno de sus extremos, responsable de su unión a las membranas celulares[14]. Se han logrado identificar las principales proteínas de adherencia de esta organela (P1, P30, P116 y HMW1-3), y confieren a *M. pneumoniae* su afinidad por el epitelio respiratorio. La patogenicidad del microorganismo viene dada fundamentalmente por la función de estas proteínas de adherencia[15]. *M. pneumoniae* es procariota y posee un genoma muy pequeño (cerca de 800.000 pares de bases)[15]. El microorganismo está rodeado de una membrana trilaminar que contiene esteroles. Se divide por fisión binaria y tiene un tiempo de duplicación superior a 6 horas[16]. Este prolongado tiempo de duplicación hace que el cultivo de *M. pneumoniae* sea un proceso lento (5-20 días) si se compara con el de las bacterias[13]. La morfología de las colonias de *M. pneumoniae* es diferente a la de otros micoplasmas. Carecen de halo exterior y crecen adoptando una densa forma de mora (v. fig. 183-1 en cap. 183). Al carecer de pared celular, los micoplasmas, incluido *M. pneumoniae,* no se ven afectados por los antibióticos β-lactámicos ni son visibles con la tinción Gram.

Epidemiología

La mayoría de los casos de infección respiratoria por micoplasma aparecen de forma aislada o en brotes familiares con altas tasas de

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

infecciones secundarias. En poblaciones cerradas, como cuarteles e internados, el micoplasma puede causar pequeñas epidemias y llega a suponer el 25-75% de las neumonías en estos escenarios[17]. Estudios seroepidemiológicos realizados en todo el mundo han demostrado la elevada incidencia de la infección respiratoria por micoplasma. Se estima que en Estados Unidos se produce cada año al menos un caso de neumonía por micoplasma por cada 1.000 personas, o lo que es lo mismo, más de 2 millones de casos anuales. La incidencia de infección respiratoria no neumónica por micoplasma puede ser hasta 10 o 20 veces mayor[18,19]. Las tasas de incidencia más elevadas se dan entre los 5 y los 20 años de edad, aunque la infección por *M. pneumoniae* puede aparecer en cualquier grupo de edad y resulta especialmente grave en neonatos[20].

Algunos estudios han observado una mayor incidencia en otoño en climas templados[21-23]. Esto no resulta sorprendente si se tiene en cuenta su máxima incidencia relacionada con la edad, y el hecho de que el final del verano y el inicio del otoño sea la época en la que comienzan los colegios. No obstante, la mayoría de los estudios muestran sólo una pequeña o nula preponderancia estacional de los casos esporádicos. La enfermedad posee distribución mundial[24,25].

La incidencia de infecciones por *M. pneumoniae* de las vías respiratorias superiores frente a las inferiores parece estar relacionada con la edad. Los niños menores de 3 años desarrollan preferentemente infecciones de las vías respiratorias superiores[26], mientras que de los 5 a los 20 años de edad son más comunes la bronquitis y la neumonía. En los adultos de mayor edad infectados, la neumonía es una manifestación relativamente habitual[27].

Transmisión

La infección por *M. pneumoniae* se transmite de un paciente a otro mediante las gotas de pfluge producidas al toser. Parece necesaria una relación relativamente estrecha con el caso inicial. La enfermedad suele penetrar en los hogares a través de un niño y, en algunos de los estudios realizados, los adultos infectados eran padres de niños pequeños[20,28,29].

A diferencia de la mayor parte de las infecciones virales, que suelen manifestarse clínicamente de 1 a 3 días después de la infección, el micoplasma posee un período de incubación de 2-3 semanas[29]. Por tanto, la elaboración de una historia clínica minuciosa que abarque varias semanas entre los casos aparecidos dentro de una misma familia puede proporcionar un indicio esencial en lo que a la etiología por micoplasma se refiere. En situaciones experimentales el período de incubación parece más breve (7-10 días), aunque esto puede deberse al uso de grandes inóculos para generar la enfermedad[10].

Los microorganismos pueden seguir cultivándose a partir del esputo de pacientes infectados, semanas o meses después de un tratamiento clínico eficaz[30]; sigue sin aclararse por completo la influencia que pueda tener la eficacia del tratamiento del caso inicial sobre la posterior transmisión a otros miembros de la familia, aunque puede ser beneficioso[17].

Enfermedad clínica

Ante la alta incidencia de neumonía por micoplasma observada en los estudios epidemiológicos realizados en grandes poblaciones y la escasez de diagnósticos esporádicos individuales, podría parecer que la confirmación diagnóstica específica de este cuadro no suele lograrse en la práctica clínica de rutina. Existen cuatro posibles razones para esto. La primera es que la neumonía por micoplasma suele ser autolimitada y raramente resulta letal, lo que frena el ánimo por encontrar la causa de la infección. La segunda, que los micoplasmas tienen un crecimiento bastante difícil y lento, con lo que los resultados de los cultivos, en caso de que se obtengan, suelen llegar cuando el paciente ya se ha restablecido. La tercera, que *M. pneumoniae* responde al tratamiento antibiótico empírico sugerido para una NAC. La cuarta y última es la falta de conocimientos acerca de las manifestaciones clínicas y epidemiológicas de la infección, lo que hace que, en general, su diagnóstico no se considere de antemano.

INFECCIÓN RESPIRATORIA

Los estudios epidemiológicos indican que la mayoría de las infecciones por *M. pneumoniae* dan lugar a enfermedad con manifestaciones clínicas más que a infección subclínica, y la mayoría sólo afectan a las vías respiratorias superiores[20]. Tras un período de incubación de 2-3 semanas, la enfermedad comienza de modo insidioso con fiebre, malestar, cefalea y tos. Esta última es la característica fundamental de la infección por *M. pneumoniae* (fig. 184-1). La frecuencia y la intensidad de la tos va aumentando a lo largo de 1 o 2 días, y puede llegar a ser debilitante. La aparición gradual de los síntomas se diferencia radicalmente de la presentación aguda habitual de la infección respiratoria por gripe, adenovirus y otros virus respiratorios.

En el 5-10% de los pacientes, según la edad, la infección progresa hasta traqueobronquitis o neumonía. En estos casos hay persistencia de las manifestaciones iniciales y la tos se intensifica. Ésta no suele ser productiva, aunque puede generar expectoración blanca o con hilos de sangre. La tinción de Gram del esputo muestra células inflamatorias, sin que predomine ninguna especie bacteriana. Debido a la tos continuada, el paciente puede desarrollar dolor torácico paraesternal por esfuerzo muscular, aunque no es habitual la aparición de dolor pleurítico auténtico. La fiebre suele estar en 38-39 °C y puede ir acompañada de una cierta sensación de escalofríos. A diferencia de la neumonía por *Streptococcus pneumoniae,* la debida a *M. pneumoniae* no suele conllevar una auténtica tiritona. Si se compara este cuadro con la gripe, que también puede manifestarse como un síndrome de neumonía atípica, las mialgias y las alteraciones gastrointestinales de náuseas y vómitos son inusuales. La diarrea que a veces acompaña a la neumonía por adenovirus (v. cap. 143) resulta infrecuente en la infección por micoplasma.

En la exploración física, el aspecto es el de un paciente que no se encuentra gravemente enfermo. De hecho, esta enfermedad es el paradigma de lo que se conoce como *neumonía que camina.* La faringe puede aparecer inyectada y eritematosa, por lo general sin las intensas adenopatías cervicales que aparecen en la faringitis por estreptococos del grupo A. *M. pneumoniae* no es una causa frecuente de faringitis aislada en niños ni en adultos[29]. Se ha estudiado de forma exhaustiva la aparición de miringitis bullosa en esta enfermedad. Dicha alteración se ha relacionado con la infección por *M. pneumoniae* inducida de modo experimental en voluntarios en aproximadamente el 20% de los casos[31]. No obstante, la miringitis bullosa auténtica en la enfermedad

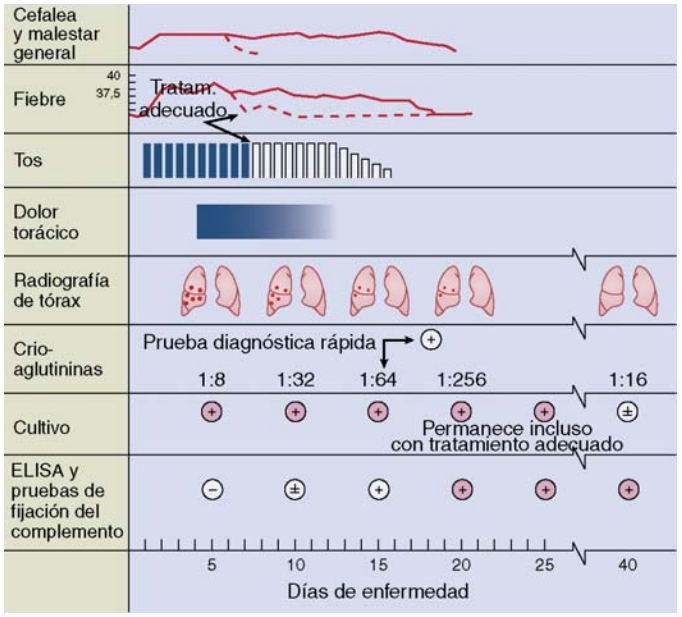


Figura 184-1 Principales manifestaciones clínicas y de laboratorio de la neumonía por micoplasma. ELISA, Técnica de inmunoabsorción ligada a enzimas. *(De Baum SG Mycoplasmal Infections. En: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, eds.* Cecil Textbook of Medicine. *17.ª ed. Filadelfia; WB Saunders; 1985:1506.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por micoplasma de causa natural resulta poco común. En un estudio realizado en una población pediátrica, la otitis raramente llevaba aparejado el aislamiento de micoplasma y, sin embargo, sí se encontraban patógenos bacterianos y virales de las vías respiratorias superiores[32,33]. Lo verdaderamente relevante que estos datos nos permiten concluir es que la ausencia de miringitis, bullosa o de otro tipo, no debe disuadirnos de realizar el diagnóstico de neumonía por micoplasma.

La exploración torácica de los pacientes con neumonía por micoplasma no suele ser esclarecedora, ni siquiera en aquellos que presentan tos intensa y productiva. Puede que no tengan ningún signo especial ni a la percusión ni a la auscultación, o que sólo se escuchen mínimos estertores. La discordancia entre los hallazgos físicos y las evidencias radiográficas de la neumonía puede ser máxima en cualquiera de los cuadros de neumonía atípica. Aunque puede haber respiración disneica, en un estudio realizado en pacientes asmáticos se observó que la presencia de la misma estaba inversamente relacionada con el aislamiento de *M. pneumoniae,* en comparación con el de patógenos respiratorios virales[34]. Parece que *M. pneumoniae* tampoco es un patógeno habitual en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica preexistente[28]. La superinfección bacteriana tras infección respiratoria por *M. pneumoniae* es infrecuente.

El 5-20% de los pacientes con infección por *M. pneumoniae* presenta derrame pleural (que suele ser pequeño)[35]. Esta baja incidencia de inflamación pleural es compatible con la escasa frecuencia de dolor pleurítico. En caso de que exista derrame, la toracocentesis muestra un líquido seroso exudativo con mínima reacción inflamatoria. El recuento celular diferencial en el líquido resulta variable[36] y es rara la existencia de derrames hemáticos. No es habitual aislar *M. pneumoniae* en los derrames en caso de que éstos existan, aunque sí ha podido observarse en diversos casos publicados[36].

Aunque la neumonía suele ser moderada y autolimitada, se han descrito casos fulminantes, graves y hasta letales en niños y adultos normales, que quizás están infradiagnosticados[37,38].

Es motivo de controversia el papel de *M. pneumoniae* en el asma, pero existen cada vez más pruebas, basadas en detección de ácidos nucleicos mediante sondas moleculares, de que la infección por este microorganismo puede iniciar o exacerbar el asma[39].

AFECTACIÓN EXTRAPULMONAR

Como ejemplo de las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *M. pneumoniae* se han descrito alteraciones en casi todos los sistemas orgánicos[40]. La frecuencia de las mismas es muy variable en las distintas publicaciones, y mucho menos frecuente cuando se contempla en el contexto de un estudio epidemiológico prospectivo que cuando se hace como suma de una serie de casos aislados. De esto podemos extraer que la elevada prevalencia de infección por micoplasma en muchas poblaciones predispone a que se declaren múltiples cuadros concurrentes *aunque quizá sin relación alguna*, como si formasen parte de dicha infección. Por tanto, no se han incluido en este capítulo las publicaciones de casos aislados, sobre todo de aquellos confirmados tan sólo por la respuesta serológica. Diversos cuadros clínicos sí han sido observados con la frecuencia suficiente como para que su relación pueda ser considerada causal.

AFECTACIÓN DERMATOLÓGICA

Se ha observado una amplia variedad de afectaciones dermatológicas transitorias junto a la neumonía por micoplasma. Entre ellas están las erupciones maculares, morbiliformes y papulovesiculares, así como el eritema nodoso y la urticaria[41]. De nuevo, la variedad y la elevada incidencia de dichas erupciones en ausencia de infección por micoplasma hace que resulte complicado establecer la relación causal, en caso de que exista, entre estos sucesos. Además, se desconoce la influencia del tratamiento antibiótico sobre el desarrollo de los exantemas que aparecen durante la infección por *M. pneumoniae*.

Un cuadro cutáneo que aparece con bastante frecuencia junto a la infección por *M. pneumoniae* como para suponer que existe alguna relación, es el eritema multiforme mayor o síndrome de Stevens-Johnson (fig. 184-2A). Se ha observado hasta en el 7% de los pacientes con neumonía por micoplasma[42-44]. El eritema multiforme mayor consiste en vesículas, placas y bullas eritematosas dérmicas, con una localización preferente en las uniones mucocutáneas. También puede verse afectada la conjuntiva[45], así como múltiples órganos del aparato gastrointestinal y genitourinario y las articulaciones[42].

Figura 184-2 **Cuadros dermatológicos asociados con la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. A,** Síndrome de Stevens-Johnson en un niño con infección por *Mycoplasma pneumoniae*. **B,** Fenómeno de Raynaud en una mujer joven con infección por *Mycoplasma pneumoniae* y títulos elevados de crioaglutininas. **C,** Necrosis de extremidades distales en un enfermo con anemia de células falciformes que contrajo una infección por *Mycoplasma pneumoniae* con títulos muy altos de crioaglutininas.

Estas manifestaciones se han asociado en casos aislados a muchas otras infecciones, entre ellas algunas que pueden mostrarse como una neumonía atípica, entre las que se incluyen la neumonía por *Legionella*[46], la conjuntivitis por adenovirus[47] y la infección por el virus tipo B de la gripe[48]. No obstante, de entre las posibles asociaciones del síndrome de Stevens-Johnson con diversas enfermedades infecciosas, la relación con la infección por *M. pneumoniae* es, con mucho, la más

común[49]. Esta complicación suele aparecer en los enfermos más jóvenes con neumonía por micoplasma, y presenta una clara prevalencia en el sexo masculino (2:1-4:1).

La patogenia de este síndrome en cualquiera de las enfermedades en que aparece es incierta. Desde hace tiempo se suponía que la inmunidad representaba un papel esencial[43,50,51], pero en varios casos se ha aislado *M. pneumoniae* en las lesiones[52,53]. La relación con el nivel de aglutininas frías en esta enfermedad es variable. Se ha insinuado que la aparición del síndrome de Stevens-Johnson puede deberse a un incremento de la sensibilidad a los antibióticos en presencia de infección por *M. pneumoniae*[54], pero algunos enfermos desarrollan eritema multiforme mayor en ausencia de tratamiento antibiótico previo o concurrente. Se ha propuesto el tratamiento con corticosteroides para esta complicación, pero se carece de datos que avalen su utilidad[55]. A menos que surja una impetiginización de las lesiones, en casi todos los enfermos desaparecen en 1-2 semanas sin dejar cicatrices.

FENÓMENO DE RAYNAUD

Pese a que, técnicamente hablando, el vasoespasmo transitorio reversible de los dedos por exposición al frío no es un cuadro dermatológico, lo cierto es que desde el punto de vista clínico se manifiesta en la piel (v. fig. 184-2B). Este fenómeno aparece con frecuencia, sobre todo en mujeres, sin asociarse a ninguna infección. Se ha descrito en pacientes con neumonía aguda por micoplasma, tanto en personas que ya lo padecían antes de la infección como en los que se presentaba por primera vez[41,56]. Aunque no está clara la fisiopatología de este cuadro en la infección por *M. pneumoniae*, podría deberse a la acción in vivo de las crioaglutininas (v. más adelante «Inmunología»)[57,58]. Otras complicaciones vasculares observadas en la infección por *M. pneumoniae* son la oclusión de la arteria carótida interna y el infarto cerebral[59].

COMPLICACIONES CARDÍACAS

Las alteraciones cardíacas se encuentran entre las manifestaciones extrapulmonares más frecuentes de la infección por *M. pneumoniae*. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo con pacientes hospitalizados, por lo que la incidencia real de las anomalías cardíacas puede haberse sobreestimado o subestimado[60-62]. Los signos y síntomas que sugieren afectación del corazón son: arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor torácico y anomalías en el electrocardiograma, sobre todo de efectos de conducción. Según parece deducirse de un informe realizado, un tercer tono cardíaco fuerte puede ser el único indicio que permita sospechar la afectación cardíaca[63]. A pesar de que se han observado alteraciones cardíacas hasta en un 10% de los casos de infección por *M. pneumoniae,* otros estudios indican una incidencia mucho menor. Estas alteraciones son más frecuentes conforme aumenta la edad de los enfermos. Se trata de complicaciones que prolongan la enfermedad y que pueden llevar a la muerte[64], pero en líneas generales no parece que aumenten la mortalidad de manera significativa. Se desconoce el mecanismo que daña al corazón, pero se ha aislado *M. pneumoniae* del líquido pericárdico de un paciente[65].

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Existen cada vez más informes sobre las complicaciones neurológicas en la infección por *M. pneumoniae* y algunos autores creen que constituyen el grueso de las manifestaciones extrapulmonares. Sin embargo, las evidencias de afectación del sistema nervioso central en la neumonía por micoplasma son, cuando menos, endebles[17]. Se han observado encefalitis, meningitis aséptica y meningoencefalitis[66,67], mielitis transversa[68], alteración del tronco del encéfalo[67], síndrome de Guillain-Barré[69,70] y neuropatía periférica. Además, estas manifestaciones del sistema nervioso central aparecen con una frecuencia menor de 1 por cada 1.000 casos, y se dan sobre todo en pacientes hospitalizados[71]. Las características del líquido cefalorraquídeo en estos casos resultan variables, pero la respuesta celular suele ser mínima, con una cifra de proteínas algo elevada y de glucosa ligeramente disminuida. Es habitual llegar al diagnóstico de afectación del sistema nervioso central relacionado con micoplasma por exclusión, por antecedentes o por concurrencia de enfermedad respiratoria y por un aumento de los títulos de anticuerpos frente a *M. pneumoniae* en el suero[67]. A veces se ha demostrado la presencia de anticuerpos específicos para micoplasma en el líquido cefalorraquídeo, pero estos títulos se correspondían con los títulos de anticuerpos en suero.

En la infección por micoplasma, las complicaciones neurológicas suelen ser reversibles, pero la mortalidad de los enfermos con afectación del sistema nervioso central es mayor que la del resto. A pesar de haberse aislado *M. pneumoniae* en algunos de estos pacientes[72], la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no ha sido capaz de detectar ADN de *M. pneumoniae* en el líquido cefalorraquídeo de 11 pacientes con enfermedad del sistema nervioso central relacionada con *M. pneumoniae* por criterios serológicos[73]. Por tanto, se han sugerido mecanismos inmunológicos de daño neurológico[70,74]. Algunos micoplasmas son capaces de elaborar una neurotoxina, pero esto no se ha observado en *M. pneumoniae*[67,75].

COMPLICACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS, RENALES Y HEMATOPOYÉTICAS

En la neumonía por micoplasma son frecuentes las poliartralgias, aunque no es habitual observar artritis[76]. Esta complicación se ha achacado a mecanismos inmunológicos, pero ha habido muy pocos casos de aislamiento de *M. pneumoniae* en líquido articular[77]. Cuando existe, la artritis puede ser monoarticular o migratoria. Se han recogido varios casos de artritis franca en pacientes con hipogammaglobulinemia[40]. Es probable que micoplasmas no humanos causen artropatía en diversas especies animales y *Mycoplasma hominis* se ha asociado a artritis humana (v. cap. 183). También se han publicado casos de rabdomiólisis[78].

Se han observado complicaciones renales asociadas al depósito de inmunocomplejos y títulos elevados de crioaglutininas (v. más adelante «Inmunología»)[79]. También se han publicado varios casos de anemia aplásica asociada a *M. pneumoniae*[80].

ESTADOS QUE CONLLEVAN UNA MAYOR SUSCEPTIBILIDAD

Diversos casos estudiados han puesto de relevancia la inusual gravedad de la infección por *M. pneumoniae* en pacientes con anemia de células falciformes[81] o con hemoglobinopatías relacionadas con la drepanocitosis[82,83]. Estos pacientes pueden desarrollar grandes derrames pleurales y considerable dificultad respiratoria. La asplenia funcional y sus correspondientes alteraciones en la opsonización pueden contribuir a una gravísima infección por *M. pneumoniae*, tal y como lo hacen en las infecciones por *S. pneumoniae*. En este sentido cabe mencionar que algunos pacientes con anemia falciforme e infección por *M. pneumoniae* y que presentan títulos altos de crioaglutininas pueden presentar necrosis en los dedos, como sucede con *S. pneumoniae*. Uno de estos pacientes se muestra en la figura 184-2C y, más adelante, se presenta una hipótesis de su patogenia al estudiar las crioaglutininas en el epígrafe «Inmunología».

Se han publicado varios casos de pacientes con síndromes de inmunodeficiencia e infección por *M. pneumoniae*[84]. Como las infecciones por micoplasma son muy frecuentes en niños sanos, la influencia del déficit inmunológico es poco clara. No parece que *M. pneumoniae* sea un agente oportunista habitual en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)[84], pero sí se ha identificado otra especie de micoplasma en estos enfermos: *Mycoplasma fermentans* (cepa *incognitus*)[85].

En niños con síndrome de Down también se ha observado una infección por *M. pneumoniae* inusualmente grave[86]. Todos estos pacientes sobrevivieron a la infección.

Inmunología

Los micoplasmas estimulan de forma activa diversos componentes del sistema inmunológico. Pueden actuar como activadores policlonales de linfocitos T y de linfocitos B[87,88] y causar restricción linfocitaria[89]. Los macrófagos también pueden ser estimulados in vitro por algunos micoplasmas[90]. *M. pneumoniae* es capaz de actuar como inductor de varias citocinas y quimiocinas proinflamatorias y antiinflamatorias in vivo e in vitro, como el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos[91], el interferón[92], el factor de necrosis tumoral y el factor de crecimiento transformante-β[13,88,92,93]. La elaboración de citocinas concretas es específica in vitro, y aún no se conoce bien su interacción y su función proinflamatoria o antiinflamatoria in vivo[92].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En el transcurso de la infección por *M. pneumoniae* se forman diversas clases de anticuerpos. Algunos de ellos cumplen con su papel esperado en la producción de anticuerpos ante una infección (neutralización del agente[94]), y otros parecen ser autoanticuerpos. Entre estos últimos se encuentran aglutininas frente al pulmón, cerebro, cardiolipinas y músculo liso[73,92]. De dichas autoaglutininas, las mejor estudiadas son las crioisohemaglutininas.

En 1943, Finland y cols. describieron la presencia de crioaglutininas en el 50-70% de los enfermos con neumonía producida por agente de Eaton[4,95,96]. Estas aglutininas eran capaces de aglutinar los eritrocitos a 4 °C. La aglutinación era reversible calentando la mezcla de suero y eritrocitos hasta 37 °C y, a diferencia de la hemaglutinación por mixovirus y paramixovirus, se podía repetir empleando la misma muestra, lo que indica que la enzima destructora del receptor (neuraminidasa) no tenía ninguna influencia en la disociación a 37 °C.

Ha podido apreciarse que las crioaglutininas en la infección por *M. pneumoniae* son anticuerpos IgM oligoclonales frente a un antígeno I alterado en la superficie de los eritrocitos de los enfermos infectados por *M. pneumoniae*[97]. El antígeno I es uno de los antígenos del grupo sanguíneo pero, a diferencia de los isoantígenos A y B, parece ser común a casi todos los eritrocitos maduros. En lugar de éste, los eritrocitos fetales presentan el antígeno I. Al igual que otros anticuerpos IgM, las crioaglutininas inducidas por micoplasma se desarrollan de forma precoz en la enfermedad (7-10 días), por lo que suelen estar presentes en el momento en que el paciente acude al médico. El título de estas aglutininas alcanza su valor máximo a las 2 o 3 semanas y persiste durante 2-3 meses.

Existen diferentes teorías respecto a los factores que desencadenan la formación de crioaglutininas en la neumonía por micoplasma. Una de ellas postula que el microorganismo altera el antígeno I, de tal manera que lo convierte en antigénico para el propio enfermo. El peróxido de hidrógeno elaborado por *M. pneumoniae* podría ser el causante de esta alteración. Un estudio realizado indica que el antígeno I en estado sialoconjugado podría servir de receptor para *M. pneumoniae,* y que las crioaglutininas estarían dirigidas frente al receptor modificado[98]. Otros estudios indican que las crioaglutininas irían dirigidas frente a determinadas subestructuras del micoplasma y que simplemente reaccionarían de forma cruzada con el antígeno I de los eritrocitos[99]. No se conoce con claridad el papel que estos anticuerpos representan en la patogenia de la enfermedad. Si se tiene en cuenta su aparente diana, podrían contribuir tanto a la citólisis y a la exacerbación de la infección, como a interferir en la diseminación de célula a célula mediante el bloqueo o el deterioro del receptor celular para el micoplasma.

Se ha observado un caso de insuficiencia renal crónica asociada a crioaglutininas inducidas por *M. pneumoniae*. Las fluctuaciones en la gravedad de la insuficiencia renal fueron paralelas con las variaciones en el título de crioaglutininas; la insuficiencia renal estuvo precedida por una infección respiratoria con presencia de anticuerpos fijadores del complemento. En este caso no se realizaron análisis inmunohistológicos, y la influencia de las crioaglutininas sobre la enfermedad renal de este paciente permanece incierta[79,80]. También se han asociado títulos elevados de crioaglutininas a hemólisis, probablemente como resultado de la destrucción de eritrocitos mediada por la activación del complemento[4]. La prueba de Coombs directa es positiva en la mayoría de estos enfermos[100,101]. Aunque la hemólisis clínicamente significativa es poco común, son habituales niveles subclínicos de destrucción eritrocitaria.

El fenómeno de Raynaud, descrito con anterioridad, un síndrome fascinante que aparece en algunos pacientes con neumonía por micoplasma, podría estar relacionado con crioaglutininas. Una hipótesis unificadora asociaría la obstrucción capilar de las extremidades expuestas al frío con la autoaglutinación eritrocitaria en la microcirculación de estos enfermos con títulos elevados de aglutininas. El intenso daño vascular que acaece en los pacientes con anemia de células falciformes que contraen una neumonía por micoplasma acompañada de títulos altos de crioaglutininas sirve de apoyo a esta hipótesis. Las extremidades de uno de estos enfermos que presentaba un título de crioaglutininas superior a 1:20.000 se muestran en la figura 184-2C. Por lo tanto, la hipotética patogenia de la vasculopatía en esta enfermedad iría desde la crioaglutinación reversible en los capilares expuestos al frío (fenómeno de Raynaud) hasta el daño vascular irreversible en pacientes con algún tipo de compromiso microvascular que se vea exacerbado y dé lugar a necrosis de los dedos (anemia de células falciformes).

La infección por *M. pneumoniae* provoca también la producción de anticuerpos fijadores del complemento. Éstos aparecen de forma precoz en la enfermedad (2-3 semanas) y persisten durante 2-3 meses. La valoración de los anticuerpos fijadores del complemento específicos de *M. pneumoniae* se ha usado a menudo para la confirmación serológica retrospectiva de la infección por este microorganismo.

Parece evidente que la producción de anticuerpos, tanto de la clase IgG como IgA, afecta a la protección frente a la enfermedad[94]. No obstante, no son raros los segundos casos de infección por *M. pneumoniae* en personas inmunocompetentes en apariencia[102]. Los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos pulmonares también ayudan a contener la infección, pero parece que tienen relativa dificultad para eliminar el microorganismo, a diferencia de la muerte celular que provocan a la mayoría de las bacterias[103].

Anatomía patológica y fisiopatología

Debido a dos afortunadas peculiaridades de la neumonía por micoplasma, su escasa gravedad y su baja mortalidad, la información acerca de las características anatomopatológicas de esta enfermedad es relativamente exigua, y su conocimiento radica en un número bastante pequeño de muestras. Como ya se ha expuesto anteriormente, la anemia de células falciformes, las hemoglobinopatías relacionadas con la drepanocitosis, y la hipogammaglobulinemia predisponen a mayor gravedad y mortalidad. Así pues, algunos de los datos anatomopatológicos disponibles pueden estar influidos por la fisiopatología de estos cuadros subyacentes.

Los casos de muerte han aparecido con neumonía difusa, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, tromboembolismo y coagulopatía intravascular diseminada[39,88,104-106].

En una presentación anatomoclínica se describió el caso de un hombre previamente sano que falleció por una neumonía producida por *M. pneumoniae;* la autopsia mostró neumonía alveolar difusa con formación de membranas hialinas y múltiples infartos pulmonares. Otra evidencia de coagulopatía intravascular diseminada fue la trombosis y los infartos renales, hepáticos, esplénicos y cerebrales[107]. Otras características anatomopatológicas halladas han sido también la miocarditis[108] y la fibrosis intersticial difusa[109].

En casos no letales a los que se realizó biopsia pulmonar, el proceso inflamatorio afectó sobre todo a tráquea, bronquiolos y tejidos peribronquiales[41,110]. La luz de las vías respiratorias estaba llena de un exudado purulento rico en leucocitos polimorfonucleares. El revestimiento de las paredes bronquiales y bronquiolares mostraba células metaplásicas, y las propias paredes estaban infiltradas con elementos monocíticos, sobre todo células plasmáticas. Existía ensanchamiento de los septos peribronquiales e hiperplasia de los neumocitos tipo II.

El cultivo en órgano traqueal ha demostrado que con la inoculación de *M. pneumoniae* se interrumpe en primer lugar la acción ciliar, y acto seguido se produce una pérdida de cilios y una descamación completa de células epiteliales ciliadas dentro de la luz[111]. Esta descamación de células es responsable, sin duda, de la tos que define la presentación clínica. La histología de la biopsia pulmonar en humanos es un reflejo del daño a las celulas ciliadas observado en animales de experimentación.

Es probable que distintas características de *M. pneumoniae* desempeñen un papel directo en la patogenicidad respiratoria de este microorganismo. La primera es la afinidad relativamente alta que *M. pneumoniae* presenta por las células epiteliales. La unión parece realizarse entre una organela terminal en uno de los extremos del organismo filamentoso[13,14] y una glucoproteína sialoconjugada (IF-I) en la superficie del epitelio respiratorio y de los eritrocitos[112-114], que actúa como receptor. Se han purificado las proteínas de adherencia terminal micoplasmática (P1, P30, P65, P116 y proteínas auxiliares de alto peso molecular [HMW] 1 a 3), y son los elementos patogénicos primarios de *M. pneumoniae*. Los mutantes con déficit de adherencia no son virulentos[15]. *M. pneumoniae* se une a las células epiteliales

ciliadas por la base de los cilios, y parece responsable de la mayor parte de sus cambios fisiológicos y citolíticos mientras permanece extracelular. El peróxido de hidrógeno (de todos los micoplasmas humanos, sólo *M. pneumoniae* es capaz de producirlo) puede ser el causante de parte del daño celular in vivo, como lo es de la hemólisis que aparece cuando los microorganismos crecen en placas de agar sangre. La regulación positiva de citocinas proinflamatorias, como se comentó antes, desempeña un papel en la destrucción celular relacionada con la inflamación[13,16,88,92,93].

Diagnóstico

El pilar fundamental en el diagnóstico es el cultivo del microorganismo a partir de secreciones respiratorias o fluidos corporales. Sin embargo, los micoplasmas presentan complejidades en sus necesidades de crecimiento y el cultivo de *M. pneumoniae* implica procedimientos prolongados y complejos y medios especializados (v. cap. 183). Debido a esto y a la relativamente escasa solicitud de cultivos, la mayor parte de los laboratorios de microbiología de los hospitales no están equipados para hacerlos. En caso de realizarse con éxito, *M. pneumoniae* genera colonias en forma de «mora», en contraposición con el aspecto en «huevo frito» que se muestra en la figura 183-1 del capítulo 183. Se puede obtener más información por otras características del crecimiento y por inmunofluorescencia directa específica de las colonias[115]. El cultivo precisa 1-2 semanas para llegar a un resultado definitivo. Aunque existen métodos que utilizan indicadores de pH y de coloración que pueden obtener una más rápida presunción de resultados, incluso éstos requieren al menos 4-5 días. En la tabla 184-1 se presentan las propiedades que identifican a *M. pneumoniae.*

Dado que rara vez se realiza el cultivo, existe un interés considerable en desarrollar pruebas de diagnóstico rápido y con sensibilidad y especificidad elevadas para *M. pneumoniae*. Estas pruebas diagnósticas pueden agruparse en tres categorías diferentes: detección de inmunoglobulinas específicas frente a *M. pneumoniae* en suero, detección de antígenos específicos de *M. pneumoniae* o de secuencias de nucleótidos de micoplasma directamente en muestras clínicas.

La inmunoglobulina específica de *M. pneumoniae* cuya detección resulta más útil en términos diagnósticos es la IgM, ya que puede indicar infección reciente con mayor probabilidad. Se han desarrollado enzimoinmunoanálisis para detectar IgM e IgG dirigidas contra *M. pneumoniae*[116]. Ambas inmunoglobulinas fueron escogidas porque los adultos con infección por *M. pneumoniae* (presumiblemente reinfección) pueden generar sólo una respuesta IgG. Cuando se utiliza en pacientes con resultados positivos para anticuerpos fijadores del complemento, el inmunoensayo enzimático tiene una especificidad de más del 99% y una sensibilidad del 98%. Cuando sólo se selecciona IgG, la especificidad se mantiene, pero la sensibilidad cae hasta el 46%. Algunas variaciones de esta prueba logran detectar anticuerpos IgM dirigidos contra antígenos *M. pneumoniae* específicos[117]. Las pruebas son fáciles de realizar y poseen sensibilidad y especificidad elevadas, pero presentan la limitación de que no se vuelven positivas hasta que transcurren 1-2 semanas desde el inicio de la infección. En un estudio se compararon tres pruebas diferentes de detección de IgM antimicoplasma: una prueba de aglutinación de partículas, una técnica de inmunoabsorción ligada a enzimas de captura anti mu y una inmunofluorescencia indirecta[118]. Las tres resultaron igualmente sensibles al compararse con una prueba de fijación del complemento estándar, pero parece que la de aglutinación de partículas registró un mayor número de resultados falsos positivos. Como estas pruebas se han diseñado para detectar anticuerpos IgM, todas pueden ser negativas al comienzo de la infección (<7-10 días). Por tanto, en muchos casos no son capaces de aportar la confirmación necesaria para determinar el tratamiento inicial.

TABLA 184-1 Propiedades características identificativas de *Mycoplasma pneumoniae*

Crecimiento lento en medios acelulares
Crecimiento aerobio y anaerobio
Colonias «en mora» en lugar de en «huevo frito»
Fermenta la glucosa como fuente principal de nutrientes, con producción de ácido
Hemabsorción a colonias
Hemólisis por peróxido de hidrógeno
Afinidad por el epitelio respiratorio
La infección provoca la formación de crioaglutininas
Resistencia a inhibidores de la pared celular
Inhibición por macrólidos, tetraciclinas y quinolonas

Se ha conseguido la detección de antígenos de *M. pneumoniae* directamente en muestras de esputo mediante un inmunoensayo enzimático indirecto de captura de antígenos[119]. La especificidad fue alta y los reactivos sólo se mostraron activos con *M. pneumoniae* y *M. genitalium*. La sensibilidad también fue elevada (91%) cuando la prueba se realizó con esputo y aspirado nasofaríngeo de pacientes en los que se había demostrado infección por *M. pneumoniae* mediante serología o cultivo[120].

La alta sensibilidad y especificidad de la PCR en tiempo real, realizada sobre esputo, aspirado nasofaríngeo o a partir de frotis faríngeo, apunta a esta prueba como un posible método de diagnóstico rápido y específico[121-124]. Con el empleo de equipos desarrollados por laboratorios de referencia o de forma local, se ha logrado la detección de secuencias de nucleótidos específicos de micoplasma a partir de material clínico[125]. Las pruebas pueden llevarse a cabo en pocas horas y detectan ADN (PCR) o ARN ribosómico (amplificación de ácido nucleico mediante transcriptasa inversa) de *M. pneumoniae*. Pocos análisis de anticuerpos actuales poseen una sensibilidad y una especificidad aceptables cuando se comparan con la PCR como prueba de referencia en la demostración de la infección[116]. Por otra parte, aunque los análisis con sondas de ácidos nucleicos muestran una excelente especificidad, fallaron a la hora de detectar infección en algunos pacientes con anticuerpos[117], mientras que la sensibilidad varió considerablemente según el origen de la muestra empleada. Era mayor cuando se usó esputo, pero menor con aspirado nasofaríngeo y frotis faríngeo[126]. Esto último es importante a la hora de valorar los estudios comparativos, muchos de los cuales emplean diferentes muestras en sus análisis.

El análisis de crioaglutininas, otrora el puntal de las pruebas de confirmación en la sospecha de infección por *M. pneumoniae,* no es muy sensible (50% a 70%) ni especifico. El fenómeno de la crioaglutinación no es específico de los pacientes con neumonía por micoplasmas, y muchos casos nunca desarrollan crioaglutininas demostrables. Un título ≥1:32 es muy sugestivo de infección por *M. pneumoniae*. Otras enfermedades que pueden provocar elevación de crioaglutininas son: mononucleosis por virus de Epstein-Barr (anti-i)[127], citomegalovirus (anti-I)[128], otras enfermedades virales y linfoma.

Cualquier profesional sanitario puede realizar una versión rápida y disponible a la cabecera del paciente de esta prueba. En ella se extrae 1 ml de sangre en un tubo con anticoagulante, preferiblemente el que se utiliza para determinación de protrombina. Antes de que se enfríe el análisis muestra una fina capa de eritrocitos. La sangre se enfría a 4 °C colocándola en hielo líquido o en un frigorífico normal. Después de 3-4 minutos se analiza el tubo en busca de aglutinación macroscópica. A continuación se recalienta a 37 °C en una incubadora o mediante calor corporal y se reanaliza. La aglutinación debe desaparecer a 37 °C. Esta aglutinación-disgregación asociada a la temperatura puede repetirse varias veces con la misma muestra. Un resultado positivo en la muestra de «cabecera» se correlaciona con un título de laboratorio ≥1:64 y, por tanto, es menos sensible que la prueba de laboratorio. Sin embargo, puede realizarse en minutos y, si es positiva, es muy sugestiva de crioaglutinación relacionada con micoplasmas. La presencia de crioaglutininas puede provocar también la aparición artefactual de índices macrocíticos cuando se emplea el método Coulter. Esto es secundario a la agregación eritrocitaria in vitro. En este caso, la distribución eritrocitaria estaría elevada lo que indicaría heterogeneidad en el tamaño celular.

Por último, aunque la PCR debería ser la prueba de referencia en el diagnóstico por su sensibilidad y especificidad y por la rapidez de sus resultados, la prueba no suele pedirse ni está disponible, ni siquiera en los laboratorios de microbiología que cubren grandes hospitales infantiles (comunicación personal). No existen kits comercializados y las muestras suelen enviarse a grandes laboratorios diagnósticos. Incluso

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cuando se dispone de un análisis local creado en el propio hospital, la baja frecuencia de peticiones provoca que sólo se realicen análisis periódicos de muestras asociadas. Ambas situaciones juegan en contra de la puntualidad inherente a los diagnósticos mediante PCR.

En resumen, las modalidades moleculares más prometedoras en el diagnóstico de las infecciones agudas son las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR) asociadas a la serología. Constituyen la mejor oportunidad de diagnóstico específico de infecciones actuales o recientes por *M. pneumoniae*[119,120,129]. Sin embargo, en el momento actual parece que la mayoría de estos casos se tratan de forma empírica y, o bien escapan al diagnóstico clínico, o bien la sospecha clínica nunca llega a confirmarse mediante pruebas de laboratorio.

Tratamiento

A pesar de la cantidad y la variedad de pruebas para el diagnóstico de la infección por *M. pneumoniae*, la mayoría de los casos aparecen en el medio ambulatorio y la instauración del tratamiento antibiótico sigue siendo empírica como parte de la terapia de la NAC y estando basada en el reconocimiento clínico del cuadro concreto.

El tratamiento antibiótico no es necesario en las infecciones de las vías respiratorias superiores producidas por micoplasma, y puede que la etiología específica de este síndrome quede sin diagnosticar en numerosas ocasiones. La mayoría de las veces, la neumonía por micoplasma es autolimitada y no resulta letal. No obstante, el tratamiento antibiótico eficaz puede reducir de forma drástica la duración de la enfermedad y, si disminuye la tos y el número de microorganismos por unidad de volumen de esputo, quizá pueda reducir la diseminación de la infección a los contactos[17].

Como podía esperarse de la falta de pared celular, la clase completa de micoplasmas, incluido *M. pneumoniae*, no se ve afectada por el tratamiento con antibióticos β-lactámicos como penicilinas y cefalosporinas y por glucopéptidos. Los aminoglucósidos se revelan eficaces in vitro, pero aún no se ha demostrado su eficacia in vivo.

Los macrólidos y las tetraciclinas son los antimicrobianos de elección en el tratamiento de la infección de las vías respiratorias por *M. pneumoniae*. El empleo de cualquiera de estos dos antibióticos acorta la duración de la enfermedad. Incluso con el tratamiento adecuado, las alteraciones radiográficas pueden tardar una semana o más en desaparecer (v. fig. 184-1). Además, algunos estudios han observado que los microorganismos pueden seguir aislándose del esputo durante varias semanas después de un ciclo completo de tratamiento eficaz desde el punto de vista clínico[30]. Esto puede deberse a que, aunque *M. pneumoniae* causa enfermedad respiratoria como parásito extracelular, también tiene capacidad para actuar intracelularmente. El hábitat intracelular puede dificultar la erradicación del microorganismo in vivo, como sucede en cultivos celulares. Está menos claro el efecto del tratamiento sobre las manifestaciones extrapulmonares.

Aunque las tetraciclinas son eficaces frente a *M. pneumoniae*, no se utilizan en niños pequeños, debido a sus efectos secundarios sobre el desarrollo de los dientes y los huesos. Además, muchas personas toleran mal la eritromicina, debido a sus efectos secundarios gastrointestinales. La eritromicina también incrementa los niveles de teofilina, lo que ha de tenerse en cuenta en los pocos pacientes asmáticos que aún estén tomando dicho fármaco.

Debido a los efectos secundarios de eritromicina y tetraciclina, hay un gran interés en la eficacia de otros posibles agentes frente a micoplasmas. La doxiciclina se tolera mejor que la tetraciclina y puede administrarse en dos dosis diarias mejor que en tres. In vitro, la doxiciclina es tan eficaz frente a *M. pneumoniae* como la tetraciclina, pero, de nuevo, está contraindicada en niños[130].

Distintos antimicrobianos han demostrado una significativa eficacia in vivo frente a *M. pneumoniae* y otras especies de *Mycoplasma*. Entre ellos están las fluoroquinolonas[88,131] y miembros de la clase de antibióticos macrólidos-lincomicinas-estreptograminas-ketólidos (MLSK)[132,133]. No se dispone de datos adecuados respecto a la duración de tratamiento óptima para minimizar el estado de portador y las recaídas con estos agentes.

In vitro, los macrólidos son más activos que las tetraciclinas. Las fluoroquinolonas son también más activas que las tetraciclinas, pero al menos 100 veces menos que los macrólidos. No obstante, las fluoroquinolonas resultan suficientemente eficaces para el tratamiento de estas infecciones. Las estreptograminas son también menos activas que los macrólidos, pero más que las tetraciclinas[132]. Existe una sustancial diferencia de costes entre estos fármacos. Los nuevos macrólidos y quinolonas son 50-60 veces más caros que las tetraciclinas y 6-10 veces más que la eritromicina. Las quinolonas están relativamente contraindicadas en niños, debido a sus efectos secundarios en animales jóvenes sobre las articulaciones que mantienen el peso corporal[131]. *M. pneumoniae* suele ser sensible a antibióticos de la clase MLSK. Sin embargo, a partir de 2000, investigadores japoneses observaron la aparición de microorganismos resistentes a macrólidos[134]. La prevalencia de estos microorganismos resistentes aumentó de forma sostenida y en el año 2006 representaban más del 30% de los aislados en niños en Japón. En adultos seguían siendo sensibles a macrólidos y, aunque la duración del cuadro en niños aumentó 2 días, no se han observado fallos del tratamiento por lo que el significado clínico de esta resistencia no se ha apreciado hasta el momento. La base de esta resistencia parece ser una mutacion en el ARNr 23S. La resistencia a macrólidos se ha observado en Europa asociada a una variación de la secuencia del gen de la adhesina P1, pero sigue siendo rara[135]. En cualquier caso, en cuadros graves de infección extrapulmonar por *M. pneumoniae*, puede estar aconsejado cambiar a un antibiótico no macrólido como la quinolona.

El tratamiento estándar recomendado para la neumonía por micoplasmas en adolescentes y adultos sería 100 mg de doxiciclina cada 12 horas, o con un macrólido de amplio espectro como azitromicina, 500 mg el primer día, y luego 250 mg cada 24 horas. La duración habitual del tratamiento es de 7-14 días. En niño pequeños hay que administrar eritromicina, 10 mg/kg cada 6 horas, o un macrólido de amplio espectro (azitromicina), 10-12 mg/kg el primer día y 5 mg/kg/día durante 10-14 días. La infección de puntos extrapulmonares requeriría prolongar el tratamiento a mayores dosis.

Prevención

Debido a los brotes de infección respiratoria por *M. pneumoniae* en reclutas militares, durante algún tiempo hubo gran entusiasmo y actividad para lograr una vacuna que protegiese frente a este microorganismo. Las vacunas llegaron a inducir respuestas específicas de anticuerpos, pero la protección para la infección se limitó a menos del 50% de los individuos que las recibieron[136,137]. Las vacunas vivas confeccionadas con mutaciones de micoplasmas salvajes atenuados sensibles a la temperatura, no han demostrado una eficacia mayor[138,139].

En un estudio realizado, voluntarios vacunados pero que no habían desarrollado respuesta de anticuerpos presentaron una enfermedad más grave al ser inoculados con micoplasma de tipo salvaje, que aquellos que no habían recibido la vacuna[140]. Aunque es probable que *M. pneumoniae* siga siendo la causa principal de neumonía atípica en poblaciones cerradas, parece que el entusiasmo por encontrar una vacuna para esta enfermedad se ha desvanecido. La tecnología para el desarrollo de la vacuna que implica inmunización con bibliotecas de expresión de ADN ha resultado un éxito en estudios realizados en animales empleando micoplasmas no humanos[141]. Estos métodos pueden aportar un aire nuevo al desarrollo de la vacuna para *M. pneumoniae*.

Los casos familiares secundarios dan lugar claramente a brotes comunitarios[17]. El estudio de los efectos del uso profiláctico de antibióticos en miembros de una misma familia expuestos a micoplasma, ha mostrado en ellos un cuadro clínico de menor intensidad, pero no ha conseguido prevenir la seroconversión[142]. Un estudio realizado mostró que la profilaxis con una dosis inicial de 500 mg de azitromicina, más una dosis posterior de 250 mg/día desde el 2.° al 5.° día, redujo de forma significativa la tasa de ataque secundaria de infección por *M. pneumoniae* en una institución de cuidados a largo plazo[143].

BIBLIOGRAFÍA

1. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;**348**:1967-76.
2. Eaton MD, Meikeljohn G, van Herick W, et al. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia: II. Properties of the virus isolated and propagated in chick embryos. *J Exp Med* 1945;**82**:317.
3. Eaton MD, van Herick W, Meikeljohn G. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia: III. Specific neutralization of the virus by human serum. *J Exp Med* 1945;**82**:329.
4. Finland M, Peterson OL, Allen HE, et al. Cold agglutinins: I. Occurrence of cold isohaemagglutinins in various conditions. *J Clin Invest* 1945;**24**:451.
5. Marmion BP. Eaton agent—Science and scientific acceptance: A historical commentary. *Rev Infect Dis* 1990;**12**:338.
6. Chanock RM, Mufson MA, Bloom HH, et al. Eaton agent pneumonia. *JAMA* 1961;**175**:213.
7. Clyde Jr WA. Demonstration of Eaton's agent in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961;**107**:715.
8. Goodburn GM, Marmion BP. Study of properties of Eaton's primary atypical pneumonia organism. *J Gen Microbiol* 1962; **29**:271.
9. Chanock RM, Hayflick L, Barile MF. Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1962; **48**:41.
10. Chanock RM, Rifkind D, Dravetz HM, et al. Respiratory disease in volunteers infected with Eaton agent: A preliminary report. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1961;**47**:887.
11. Marmion BP, Goodburn GM. Effect of an organic gold salt on Eaton's primary atypical pneumonia organism and other observations. *Nature* 1961;**189**:247.
12. Conference on Newer Respiratory Disease Viruses. *US Public Health Service*. Bethesda, Md: National Institutes of Health; 1962. p. 198.
13. Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;**62**: 1094-156.
14. Krause DC, Balish MF. Cellular engineering in a minimal microbe: Structure and assembly of the terminal organelle of *Mycoplasma pneumoniae*. *Molec Microbiol* 2004;**51**:917-24.
15. Chaudhry R, Varshney A, Malhotra P. Adhesion proteins of *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Biosci* 2007;**12**:609-9.
16. Rottem S. Interaction of mycoplasmas with host cells. *Physiol Rev* 2003;**83**:417-32.
17. Walter ND, Grant GB, Bandy U, et al. Community outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infection: School-based cluster of neurologic disease associated with household transmission of respiratory illness. *J Infect Dis* 2008;**198**:1365-74.
18. Foy HM, Kenny GE, Cooney MK, et al. Long term epidemiology of infections with *Mycoplasma pneumoniae*. *J Infect Dis* 1979;**139**:681.
19. Chanock RM. Mycoplasma infections of man. *N Engl J Med* 1965;**273**:1199.
20. Waites KB. New Concepts of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;**36**:267-78.
21. Foy HM, Kenny GE, McMahan R, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in an urban area. *JAMA* 1970;**214**:1966.
22. Foy HM, Alexander ER. *Mycoplasma pneumoniae* infections in childhood. *Adv Pediatr* 1969;**16**:301.
23. Denny FW, Clyde WA, Glenzen WP. *Mycoplasma pneumoniae* disease: clinical spectrum, pathophysiology, epidemiology and control. *J Infect Dis* 1971;**123**:74.
24. Noah ND. *Mycoplasma pneumoniae* infections in the United Kingdom—1967-73. *Br Med J* 1974;**2**:544.
25. Toma S. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from respiratory tract specimens in Ontario. *Can Med Assoc J* 1987; **137**:48.
26. Fernald GW, Collier AM, Clyde WA. Respiratory infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in infants and children. *Pediatrics* 1975;**55**:327.
27. McIntosh JC, Gutierrez HH. Mycoplasma infections. In: Smith TF, editor. *Immunology and Allergy Clinics of North America: Respiratory Infections*. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 43.
28. Alexander ER, Foy HM, Kenny GE, et al. Pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. *N Engl J Med* 1966;**275**:131.
29. Foy HM, Grayston JT, Kenny GE, et al. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infection in families. *JAMA* 1966;**197**:859.
30. Smith CB, Friedewald WT, Chanock RM. Shedding of *Mycoplasma pneumoniae* after tetracycline and erythromycin therapy. *N Engl J Med* 1967;**276**:1172.
31. Ritkind D, Chanock R, Kravetz H, et al. Ear involvement (myringitis) and primary atypical pneumonia following inoculation of volunteers with Eaton agent. *Am Rev Respir Dis* 1962;**85**:479.
32. Klein JO, Teele DW. Isolation of viruses and mycoplasmas from middle ear effusions: A review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;**85**:140.
33. Sobeslavsky O, Syrucek L, Bruckaya M, et al. The etiologic role of *Mycoplasma pneumoniae* in otitis media in children. *Pediatrics* 1965;**35**:652.
34. Nagayama Y, Sakurai N, Yamamota K, et al. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from children with lower-respiratory-tract infections. *J Infect Dis* 1988;**157**:911.
35. Mansel JK, Rosenow III EC, Smith TF, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Chest* 1989;**95**:639.
36. Loo VG, Richardson S, Quinn P. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from pleural fluid. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991;**14**:443.
37. Wang R-S, Wang S-Y, Hsieh K-S, et al. Necrotizing pneumonitis caused by *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**:564-7.
38. Chan ED, Welsh CH. Fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *West J Med* 1995;**162**:133-42.
39. Nisar N, Guleria R, Kumar S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and its role in asthma. *Postgrad Med J* 2007;**83**:100-4.
40. Sanchez-Vargas FM, Gomez-Duarte OG. *Mycoplasma pneumoniae*—an emerging extra-pulmonary pathogen. *Clin Microbiol Infect Dis* 2008;**14**:105-1.
41. Murray HW, Masur H, Senterfit LB, et al. The protean manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* in adults. *Am J Med* 1975;**58**:229.
42. Levy M, Shear NH. *Mycoplasma pneumoniae* infections and Stevens-Johnson syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1991; **30**:42.
43. Schalock PC, Dinulos JGH. Mycoplasma pneumoniae–induced Stevens-Johnson syndrome without skin lesions: Fact or fiction? *J Am Acad Dermatol* 2005;**52**:312-5.
44. Lyell A, Dick HM, Gordon AM, et al. Mycoplasmas and erythema multiforme. *Lancet* 1967;**2**:1116.
45. Arstikaitis MJ. Ocular aftermath of Stevens-Johnson syndrome. *Arch Ophthalmol* 1973;**90**:376.
46. Anderson R, Bergan T, Halvorsen K, et al. Legionnaires' disease combined with erythema multiforme in a 3 year old boy. *Acta Pediatr Scand* 1981;**70**:427.
47. Kierman JP, Schanzlin DJ, Leveille AS. Stevens-Johnson syndrome associated with adenovirus conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1981;**92**:543.
48. Baine WB, Luby JB, Martin SM. Severe illness with influenza B. *Am J Med* 1980;**68**:181.
49. Tay Y-K, Huff JC, Weston WL. *Mycoplasma pneumoniae* infection is associated with Stevens-Johnson syndrome, not erythema multiforme (von Hebra). *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**:757-60.
50. Kazmierowski JA, Wuepper KD. Erythema multiforme: Clinical spectrum and immunopathogenesis. *Springer Semin Immunopathol* 1981;**4**:45.
51. Goldsmith DP. The erythema syndromes: Erythema multiforme and the Stevens-Johnson syndrome. *Pract Pediatr* 1980;**3**:1.
52. Stutman HR. Stevens-Johnson syndrome and *Mycoplasma pneumoniae:* Evidence for cutaneous infection. *J Pediatr* 1987;**111**:845.
53. Meseguer MA, de Rafael L, Vidal ML. Stevens-Johnson syndrome with isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from skin lesions. *Eur J Clin Microbiol* 1986;**5**:167.
54. McCormack JG. *Mycoplasma pneumoniae* and the erythema multiforme–Stevens-Johnson syndrome. *J Infect* 1981;**3**:32.
55. Easterly NB. Corticosteroids for erythema multiforme? *Pediatr Dermatol* 1989;**6**:229.
56. Feizi T, Maclean H, Sommerville RG, et al. Studies on an epidemic of respiratory disease caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Br Med J* 1967;**1**:457.
57. Schubothe H. The cold hemagglutinin disease. *Semin Hematol* 1966;**3**:27.
58. Furioli J, Bourdon C, Le Loc'h H. *Mycoplasma pneumoniae* infection: Manifestation in a 3 year old child by Raynaud's phenomenon. *Arch Fr Pediatr* 1985;**42**:313.
59. Visudhiphan P, Chiemchanya S, Sirinavin S. Internal carotid artery occlusion associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Neurol* 1992;**8**:237.
60. Sands MJ, Satz JE, Soloff LA. Pericarditis and perimyocarditis associated with active *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Ann Intern Med* 1977;**86**:544.
61. Ponka A. Carditis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Acta Med Scand* 1979;**11**:1.
62. Fenollar F, Gauduchon V, Casalta J-P, et al. Mycoplasma endocarditis: Two case reports and a review. *Clin Infect Dis* 2004;**38**: e21-4.
63. Karjalainen J. A loud third heart sound and asymptomatic myocarditis during *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur Heart J* 1990;**11**:960.
64. Sands Jr MJ, Rosenthal R. Progressive heart failure and death associated with *Mycoplasma pneumoniae*. *Chest* 1982; **81**:763.
65. Meseguer MA, Perez-Molina J, Fernández-Bustamante J, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pericarditis and cardiac tamponade in a ten-year-old girl. *Pediatr Infect Dis J* 1996;**15**:829-31.
66. Daxboeck F, Blacky A, Seidl R, et al. Diagnosis, treatment, and prognosis of *Mycoplasma pneumoniae* childhood encephalitis: systematic review of 58 cases. *J Child Neurol* 2004;**19**: 865-71.
67. Tsiodras S, Kelesidis I, Kelesidis T, et al. Central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Infection* 2005;**51**:343-54.
68. Mills RW, Schoolfield L. Acute transverse myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: A case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:228.
69. Tsiodras S, Kelesidis T, Kelesidis I, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-associated myelitis: a comprehensive review. *Eur J Neurol* 2006;**13**:112-24.
70. Daxboeck F. *Mycoplasma pneumoniae* central nervous system infections. *Current Opinion in Neurol* 2006;**19**:374-8.
71. Guleria R, Nisar N, Chawla TC, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and central nervous system complications: a review. *J Lab Clin Med* 2005;**146**:55-63.
72. Abramovitz P, Schvartzman P, Harel D, et al. Direct invasion of the central nervous system by *Mycoplasma pneumoniae:* A report of two cases. *J Infect Dis* 1987;**155**:482.
73. Fink CG, Sillis M, Read SJ, et al. Neurologic disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: PCR evidence against a direct invasive mechanism. *Clin Mol Pathol* 1995;**48**:51-4.
74. Kusunoki S, Shiina M, Kanazawa I. Anti-Gal-C antibodies in GBS subsequent to mycoplasma infection: Evidence for molecular mimicry. *Neurology* 2001;**57**:736-8.
75. Thomas L, Alen F, Bitensky MW, et al. The neurotoxin of *Mycoplasma neurolyticum*. *J Exp Med* 1966;**124**:1967.
76. Ponka A. Arthritis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Scand J Rheumatol* 1979;**8**:27.
77. Davis CP, Cochran S, Lisse J, et al. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from synovial fluid samples in a patient with pneumonia and polyarthritis. *Arch Intern Med* 1988;**148**:969.
78. Minami K, Maeda H, Yanagawa T, et al. Rhabdomyolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;**22**:291-3.
79. Vitullo BV, O'Regan S, de Chadarevian JP, et al. *Mycoplasma pneumoniae* associated with acute glomerulonephritis. *Nephron* 1978;**21**:284.
80. Stephan JL, Galambrun C, Pozzetto B, et al. Aplastic anemia after *Mycoplasma pneumoniae* infection: A report of two cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;**21**:299-302.
81. Shulman ST, Barlett J, Clyde WA, et al. The unusual severity of mycoplasmal pneumonia in children with sickle-cell disease. *N Engl J Med* 1972;**287**:164.
82. Solanki DL, Berdoff RL. Severe mycoplasma pneumonia with pleural effusions in a patient with sickle cell-hemoglobin C (SC) disease. *Am J Med* 1979;**66**:707.
83. Chusid MJ, Lachman BS, Lazerson J. Severe mycoplasma pneumonia and vesicular eruption in SC hemoglobinopathy. *J Pediatr* 1978;**93**:449.
84. Foy HM. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clin Infect Dis* 1993;**17**(Suppl 1): S37-46.
85. Lo SC, Dawson M, Wong DM. Identification of *Mycoplasma incognitus* infection in patients with AIDS: An immunohistochemical, in-situ hybridization and ultrastructural study. *Am J Trop Med Hyg* 1989;**41**:601.
86. Orlieck SL, Walker MS, Kuhls TL. Severe mycoplasma pneumonia in young children with Down syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1992;**31**:409.
87. Biberfeld G, Gronowicz E. *Mycoplasma pneumoniae* is a polyclonal B-cell activator. *Nature* 1976;**261**:238.
88. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004;**17**:697-728.
89. Stanbridge EJ, Weiss RL. Mycoplasma capping on lymphocytes. *Nature* 1978;**276**:583.
90. Dietz JN, Cole BC. Direct activation of the J774.1 murine macrophage cell line by *Mycoplasma arthritidis*. *Infect Immun* 1981;**37**:811.
91. Mahkoul N, Merchav S, Tatarsky I, et al. Mycoplasma-induced in vitro production of interleukin-2 and colony-stimulating activity. *Isr J Med Sci* 1987;**23**:480.
92. Yang J, Hooper W, Phillips D, et al. Cytokines in *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;**15**:157-68.
93. Tanaka H, Mitsuo N, Shin T, et al. Role of interleukin-18 and T-helper type 1 cytokines in the development of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. *Chest* 2002;**121**:1493-7.
94. Brunner H, Greenberg HB, James WD, et al. Antibody to *Mycoplasma pneumoniae* in nasal secretions and sputa of experimentally infected human volunteers. *Infect Immun* 1973;**8**:612.
95. Peterson OL, Ham TH, Finland M. Cold agglutinins (autohaemagglutinins) in primary atypical pneumonias. *Science* 1943;**97**:167.
96. Turner JC. Development of cold agglutinins in atypical pneumonia. *Nature* 1943;**151**:419.
97. Feizi T, Taylor-Robinson D. Cold agglutinin anti-I and *Mycoplasma pneumoniae*. *Immunology* 1967;**13**:405.
98. Konig AL, Kreft H, Hengge U. Coexisting anti-I and anti-FI/Gd cold agglutinins in infections by *Mycoplasma pneumoniae*. *Vox Sang* 1988;**55**:176.
99. Costea N, Yakulis VJ, Heller P. Inhibition of cold agglutinins (anti-I) by M. *pneumoniae* antigens. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972;**139**:476.
100. Feizi T. Cold agglutinins, the direct Coombs' test and serum immunoglobulins in *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Ann N Y Acad Sci* 1967;**143**:801.
101. Jacobson LB, Longstreth GF, Edington TS. Clinical and immunologic features of transient cold agglutinin hemolytic anemia. *Am J Med* 1973;**54**:514.
102. Foy HM, Kenny GE, Sefi R, et al. Second attacks of pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. *J Infect Dis* 1977;**135**:673.
103. Erb P, Bredt W. Interaction of *Mycoplasma pneumoniae* with alveolar macrophages: Viability of adherent and ingested mycoplasmas. *Infect Immun* 1979;**25**:11.
104. Koletsky RJ, Weinstein AJ. Fulminant mycoplasma pneumonia infection: Report of a fatal case and a review of the literature. *Am Rev Respir Dis* 1980;**122**:491.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

105. Nilsson IM, Rausing A, Dennenberg T, et al. Intravascular coagulation and acute renal failure in a child with mycoplasma infection. *Acta Med Scand* 1971;**189**:359.
106. Meyers BR, Hirshman SZ. Fatal infections associated with *Mycoplasma pneumoniae:* Discussion of three cases with necropsy findings. *Mt Sinai J Med* 1972;**39**:258.
107. Scully RE, editor. Case records of the Massachusetts General Hospital: Mycoplasma pneumonia with diffuse alveolar damage and disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1992;**326**:324.
108. Pickens S, Catterall JR. Disseminated intravascular coagulation and myocarditis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Br Med J* 1978;**23**:1526.
109. Kaufman JM, Cuvelier CA, Van der Staeten M. Mycoplasma pneumonia with fulminant evolution into diffuse interstitial fibrosis. *Thorax* 1980;**35**:140.
110. Rollin S, Colby T, Clayton F. Open lung biopsy in mycoplasma pneumonia. *Arch Pathol Lab Med* 1986;**110**:34.
111. Hu PC, Collier AM, Baseman JB. Interaction of virulent *Mycoplasma pneumoniae* with hamster tracheal organ cultures. *Infect Immun* 1976;**14**:217.
112. Brunner H, Feldner J, Bredt W. Effect of monoclonal antibodies to the attachment tip on experimental *Mycoplasma pneumoniae* infection of hamsters. *Isr J Med Sci* 1984;**20**: 878.
113. Baseman JB, Banai M, Kahane I. Sialic acid residues mediate *Mycoplasma pneumoniae* attachment to human and sheep erythrocytes. *Infect Immun* 1982;**38**:389.
114. Hengge VR, Kirschfink M, Konig AL, et al. Characterization of I/F1 glycoprotein as a receptor for *Mycoplasma pneumoniae*. *Infect Immun* 1992;**60**:79.
115. Del Giudice RA, Robillard NF, Carski TR. Immuno-fluorescence identification of mycoplasma on agar by use of incident illumination. *J Bacteriol* 1967;**93**:1205.
116. Beersma MFC, Dirven K, van Dam AP, et al. Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for *Mycoplasma pneumoniae*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies, with PCR used as the "Gold Standard". *J Clin Microbiol* 2005;**43**:2277-85.
117. Kim NH, Lee JA, Eun BW, et al. Comparison of polymerase chain reaction and the indirect particle agglutination antibody test for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children during two outbreaks. *Pediatric Infect Dis J* 2007;**26**:897-903.
118. Barker CE, Sillis M, Wreghitt TG. Evaluation of Serodia, Myco II particle agglutination test for detecting *Mycoplasma pneumoniae* antibody: Comparison with mu-capture ELISA and indirect fluorescence. *J Clin Pathol* 1990;**43**:163.
119. Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect Dis* 2003;**9**:263-7.
120. Loens K, Beck T, Ursi D, et al. Evaluation of different nucleic acid amplification techniques for the detection of *M. pneumoniae, C. pneumoniae* and *Legionella* spp. in respiratory specimens from patients with community acquired pneumonia. *J Microbiol Methods* 2008;**73**:257-62.
121. Van Kuppeveld FJ, Johansson KE, Galoma JM, et al. 16S mRNA based polymerase chain reaction compared with culture and serologic methods for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;**13**:401-5.
122. Ramirez JA, Ahkee S, Tolentino A, et al. Diagnosis of *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae* or *Chlamydia pneumoniae* lower respiratory infection using the polymerase chain reaction on a single throat swab specimen. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;**24**:7-14.
123. Shelhamer JH, Gill VJ, Quinn TC, et al. The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections. *Ann Intern Med* 1996;**124**:585-99.
124. Schluger NW, Rom WN. The polymerase chain reaction in the diagnosis and evaluation of pulmonary infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**:11-6.
125. Dular R, Kajioka R, Kusatiya S. Comparison of Gen-Probe commercial kit and culture technique for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:1068.
126. Räty R, Rönkkö E, Kleemola M. Sample type is crucial to the diagnosis of mycoplasma pneumoniae pneumonia by PCR. *J Med Microbiol* 2005;**54**:287-91.
127. Rosenfield RE, Schmidt PJ, Calvo RC, et al. Anti-i, a frequent cold agglutinin in infectious mononucleosis. *Vox Sang* 1965;**10**:631.
128. Lind K, Spencer ES, Anderson HK. Cold agglutinin production and cytomegalovirus infection. *Scand J Infect Dis* 1974;**6**:109.
129. Baum SG. Mycoplasma infection: Immunologic and molecular biologic diagnostic techniques. In: Rose NR, de Macario EC, Folds JD, et al, editors. *Manual of Clinical Laboratory Immunology: Infections Caused by Bacteria, Mycoplasmas, Chlamydiae and Rickettsiae.* Washington, DC: American Society for Microbiology; 1997. p. 547-5.
130. Rylander M, Hallander HO. In vitro comparison of the activity of doxycycline, tetracycline, erythromycin and a new macrolide, CP 62993, against *Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Scand J Infect Dis* 1988;**53**(Suppl): 12.
131. Pereyre S, Renaudin H, Bébéar C, et al. In vitro activities of the newer quinolones garenoxacin, gatifloxacin, and gemifloxacin against human mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:3165-8.
132. Bébéar C, Pereyre S. Mechanisms of drug resistance in *Mycoplasma pneumoniae*. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2005;**5**:263-71.
133. Waites KB, Crabb DM, Duff LB. In vitro activities of ABT-773 and other antimicrobials against human mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:39-42.
134. Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K, et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:348-50.
135. Pereyre S, Charron A, Renaudin H, et al. First report of macrolide-resistant strains and description of a novel nucleotide sequence variation in the P1 adhesin gene in *Mycoplasma pneumoniae.* Clinical strains isolated in France over 12 years. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3534-9.
136. Wenzel RP, Craven RB, Davies JA, et al. Field trial on an inactivated *Mycoplasma pneumoniae* vaccine: I. Vaccine efficacy. *J Infect Dis* 1976;**134**:571.
137. Smith CB, Friedewald WT, Chanock RM. Inactivated *Mycoplasma pneumoniae* vaccine. *JAMA* 1967;**199**:353.
138. Couch RB, Cate TR, Chanock RM. Infection with artificially propagated Eaton agent (*Mycoplasma pneumoniae*). *JAMA* 1964;**187**:442.
139. Greenberg H, Helms CM, Brunner H, et al. Asymptomatic infection of adult volunteers with a temperature sensitive mutant of *Mycoplasma pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974;**71**:4015.
140. Smith CB, Chanock RM, Friedewald WTK, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infections in volunteers. *Ann N Y Acad Sci* 1967;**143**:471.
141. Barry M, Lai WC, Johnston SA. Protection against mycoplasma infection using expression-library immunization. *Nature* 1995;**377**:632-5.
142. Jensen KE, Senterfit LB, Scully WE, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infections in children: An epidemiological appraisal in families treated with oxytetracycline. *Am J Epidemiol* 1967;**86**:419.
143. Klausner JD, Passaro D, Rosenberg J. Enhanced control of an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with azithromycin prophylaxis. *J Infect Dis* 1998;**177**:161-6.

185

Micoplasmas genitales: *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* y género *Ureaplasma*

GEORGE E. KENNY

La flora microbiana del aparato genital humano es compleja, incluye microorganismos difíciles de cultivar y de detectar y, más que probablemente, microorganismos que aún no se han descubierto[1]. Los micoplasmas y ureaplasmas se engloban en la categoría de difícil crecimiento. Hasta el momento se han identificado ocho especies de micoplasmas y ureaplasmas en el tracto genital (tabla 185-1). Aunque seis especies se clasifican dentro del género *Mycoplasma,* en realidad son mucho más heterogéneas de lo que supone la clasificación. *Mycoplasma genitalium* posee el genoma más pequeño de todos los micoplasmas (580 kb) y está muy relacionado con *Mycoplasma pneumoniae,* a pesar de que éste tiene un genoma mucho mayor (816 kb)[2]. También se diferencian desde el punto de vista metabólico. *Mycoplasma hominis, Mycoplasma primatum* y *Mycoplasma spermatophilum* metabolizan la arginina a ornitina con producción de amoníaco, pero no utilizan la glucosa. *M. genitalium* metaboliza la glucosa con producción de ácido, pero no utiliza la arginina. *Mycoplasma fermentans* y *Mycoplasma penetrans* utilizan tanto arginina como glucosa. *Ureaplasma urealyticum* (biovariedad 2) y *Ureaplasma parvum* (biovariedad 1) son los menos frecuentes, ya que requieren e hidrolizan la urea para la producción de energía, de CO_2 y de amoníaco[2]. Ningún otro microorganismo posee este requerimiento. También los hace aún más infrecuentes el hecho de que sólo pueden crecer en un medio con un pH de 6,5 o inferior. Las características comunes a micoplasmas y ureaplasmas son: pequeño tamaño (0,2-0,3 µm), pequeño genoma (580-1.170 kb)[2], ausencia de pared celular y necesidad de un medio altamente enriquecido que contenga suero de animales. El tiempo de generación en medios líquidos de cultivo es de 1-2 horas para los ureaplasmas y la mayoría de los micoplasmas, aunque *M. genitalium* crece muy despacio, con una estimación inicial de su tiempo de duplicación de 12 horas o más para la cepa establecida G-37[3].

Prevalencia de micoplasmas genitales en personas sanas

M. hominis y los ureaplasmas han sido las especies más estudiadas, debido principalmente a que son relativamente fáciles de cultivar. La prevalencia de los ureaplasmas en el aparato genital de mujeres sanas sexualmente activas es muy elevada, con unas tasas de infección del 60-70%[4]. El 70% de las cepas de ureaplasma detectadas corresponden a *U. parvum*[5]. La prevalencia de ureaplasmas en la uretra masculina es menor, con unos valores detectados del 10-20%[6]. En el momento del parto, los lactantes pueden infectarse con ureaplasma. Los microorganismos persisten durante algún tiempo, y suelen desaparecer a los 2 años de edad[7]. Tanto en varones como en mujeres, los ureaplasmas se vuelven prevalentes con el comienzo de la actividad sexual. Si se toman en conjunto, la elevada prevalencia de ureaplasmas y *M. hominis* en personas sanas indica que no se trata de patógenos primarios. No se sabe cuánto tiempo persiste una determinada serovariedad o biovariedad en los portadores, ni si se producen modificaciones en los distintos tipos a lo largo del tiempo. Se ha detectado *M. penetrans* en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana[8]. También se ha publicado la existencia de *M. spermatophilum* en varias personas.

Micoplasmas y uretritis no gonocócica en varones

El diagnóstico de uretritis no gonocócica (UNG) surgió al comprobar que en algunos casos la uretritis persistía después del tratamiento con penicilina y de la eliminación de los gonococos. Los micoplasmas y los ureaplasmas carecen de pared celular, por lo que no son sensibles a algunos antimicrobianos, como la penicilina, que actúan sobre la pared celular de las bacterias. Los ureaplasmas se descubrieron a finales de la década de 1950, y se sospechó su papel patógeno en la producción de UNG, debido a su prevalencia, su resistencia a la penicilina, su sensibilidad a las tetraciclinas y al hecho de su transmisión sexual. No obstante, se descubrió que otro grupo de bacterias, las clamidias, desempeñaban también un papel clave en la UNG, al ser responsables de hasta un 30% de los casos[6,9]. Aparecieron algunas pruebas de que los ureaplasmas estaban implicados en casos de uretritis en varones jóvenes que tenían su primer contacto sexual[10]. En la actualidad, que es posible identificar las biovariedades de ureaplasmas mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), parece que *U. urealyticum*, pero no *U. parvum*, puede intervenir en la biovariedad 2 de UNG[11]. Con la aparición de análisis de PCR sencillos y eficaces, parece claro que *M. genitalium* podría suponer hasta un 15-20% de las UNG[3,6,12-13]. Las clamidias y *M. genitalium* son agentes independientes productores de UNG[6,14]. La detección de *M. genitalium* no se asocia a la presencia de otros micoplasmas ni ureaplasmas. *M. hominis* se encuentra con la misma frecuencia en las poblaciones control que en los casos de UNG. No es posible determinar si *U. urealyticum* o *U. parvum* se asocia con cuadros patológicos a partir de la bibliografía, porque casi todas las cepas históricas se identificaron como *U. urealyticum* antes de que se dividiera en dos especies. Como las clamidias están relacionadas con un 30% de las UNG y *M. genitalium* con un 20%, puede afirmarse que ambos microorganismos son los principales causantes de UNG.

Infecciones femeninas por micoplasmas

La alta prevalencia de ureaplasmas en la vagina de mujeres sanas sexualmente activas (alrededor del 66%)[4,6,15] indica que se trata de comensales y de flora habitual. *M. hominis* tiene una prevalencia menor, cercana al 10% de las mujeres sanas. Las concentraciones de *M. hominis* son elevadas en la vaginosis bacteriana[16]. Los estudios que relacionan *M. genitalium* con enfermedades genitales en mujeres están sólo en sus comienzos, y sólo se han llevado a cabo unos pocos trabajos de casos y controles. Se detectó *M. genitalium* en el 7% de 719 mujeres que presentaban cervicitis mucopurulenta[17]. El riesgo relativo fue 3,3 veces mayor, lo que indica que *M. genitalium* puede tener un cierto papel en la producción de cervicitis. Con la endometritis se obtuvieron resultados similares; se obtuvo *M. genitalium* en el 16% de los casos y en el 2% de los controles[16]. En un estudio sobre enfermedad inflamatoria pélvica, el 13% de 45 casos tenía *M. genitalium,* frente a ninguno de las 37 mujeres de control[18]. El 27% de las mujeres del estudio tuvieron un resultado positivo para *Chlamydia trachomatis*. Existen evidencias serológicas de que hasta el 40% de las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica presentaba anticuerpos elevados frente a *M. genitalium*[14]. En términos generales, *M. genitalium* se relaciona con parte de las mismas enfermedades que *C. trachomatis*. Cuando sobreviene una rotura precoz de la bolsa amniótica, se produce la invasión uterina, no sólo por ureaplasmas, sino también por las múltiples especies bacterianas habituales de la vagina[16].

CULTIVO Y DETECCIÓN

El medio para aislar micoplasmas contiene peptonas, extracto de levadura y suero al 20%. Es frecuente emplear suero de caballo, aunque algunos preparados se valen de suero bovino fetal. *M. hominis* crece

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos.

TABLA 185-1 Ureaplasmas y micoplasmas genitales del ser humano

Especies	*Prevalencia en el aparato reproductor de personas sanas*	*Utilización de sustrato*	*Atmósfera de aislamiento*	*pH de crecimiento*	*Crecimiento de muestras*
Ureaplasma urealyticum	++	Urea	Indiferente	6-6,5	Rápido (2-4 días)
Ureaplasma parvum	++++	Urea	Indiferente	6-6,5	Rápido (2-4 días)
Mycoplasma hominis	+++	Arginina	Indiferente	6,5-8	Rápido (2-5 días)
Mycoplasma genitalium	Desconocida	Glucosa	Aeróbica	7-7,5	Requiere cultivo tisular
Mycoplasma fermentans	+?	Glucosa y arginina	Anaeróbica	7-8	Lento (5-10 días)
Mycoplasma penetrans	Rara	Glucosa y arginina	?	7-8?	?
Mycoplasma spermatophilum	Rara	Arginina	?	7-8?	?
Mycoplasma primatum	Rara	Arginina	?	7-8?	?

Adaptada de Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62:1094.

con facilidad tanto en placas con agar como en medios líquidos. *M. genitalium* crece con lentitud; las colonias de la cepa tipo G37 tardan 6 o más días en crecer (fig. 185-1). Sin embargo, las cepas procedentes de las muestras no pueden cultivarse directamente en agar, sino que requieren un cultivo tisular enriquecido (v. tabla 185-1). *M. hominis* genera colonias visibles al microscopio en 2-5 días. De forma ocasional, forma colonias diminutas en agar sangre convencional. En medios líquidos, *M. hominis* tan sólo da lugar a una tenue turbidez. El crecimiento en caldo se detecta habitualmente de forma visible al identificar con un indicador de pH la producción de álcali resultante de la hidrólisis de la arginina. Las diminutas colonias de ureaplasmas aparecen al cabo de 2 a 5 días, empleando un medio especial con un pH de 6,5 o inferior. Para vigilar el crecimiento en los medios líquidos, se aprovecha la reacción alcalina producida por hidrólisis de la urea. *M. fermentans* se aísla mejor en agar o en caldo micoplasma, bajo condiciones anaeróbicas o microaerófilas. El aislamiento inicial puede tardar 10 días o más. *M. spermatophilum* y *M. penetrans* raramente se han aislado en estudios clínicos. En general, el diagnóstico por cultivo de las infecciones por micoplasmas y ureaplasmas es lento y difícil, en comparación con el aislamiento de *Neisseria gonorrhoeae*. Como consecuencia, para el diagnóstico de estos microorganismos se han desarrollado técnicas de PCR[19-22], que son la prueba de elección. La cuantificación de los microorganismos presentes ha resultado útil para evaluar la patogenicidad que poseen micoplasmas y ureaplasmas[10,23]. La PCR en tiempo real resuelve este problema.

DETECCIÓN DE *MYCOPLASMA GENITALIUM*

En 1981 se describió por primera vez el aislamiento de *M. genitalium* en un medio SP-4[24]. Este microorganismo no se volvió a aislar en el aparato genital hasta 1996, cuando Jensen y cols.[25] publicaron su aislamiento en agar utilizando un cultivo tisular como medio de enriquecimiento para un posible crecimiento en medio de Friis, proceso que tardó hasta 1 año. Por tanto, la detección se realiza mediante PCR. En los varones, la orina parece ser una muestra tan buena como los hisopos uretrales, y resulta mucho más fácil de obtener. En mujeres se emplean hisopos vaginales o cervicales. Los cebadores utilizados con más frecuencia van dirigidos a la proteína de unión de 110 kD[6,19,21]. Debido al gran problema que supone la contaminación en la técnica de la PCR, las cepas pueden ser genotipificadas lo que permite identificar cepas específicas y excluir la posible contaminación con aquellas cuya secuencia se conoce de antemano[26]. El cultivo es fundamental para la obtención de microorganismos a los que se les puedan realizar pruebas de sensibilidad, y es un tema en continua investigación. Se ha diseñado un método de cultivo tisular para el análisis de sensibilidad[27].

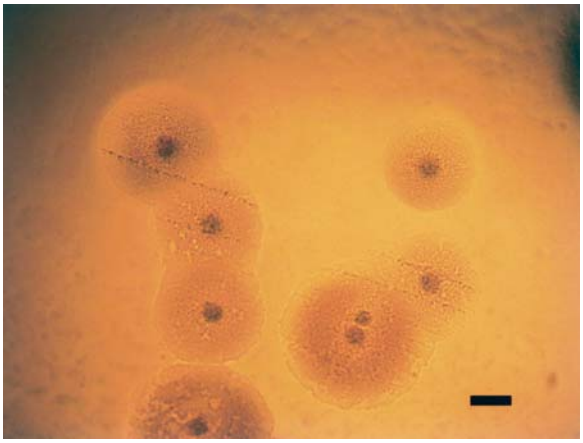


Figura 185-1 Microfotografía de microscopia óptica de una cepa G37 de *Mycoplasma genitalium* en agar H[41] tras 14 días de incubación. Barra de escala = 100 µm.

Infecciones no genitales

Parece que *M. hominis* y los ureaplasmas se comportan como oportunistas cuando infectan otros órganos distintos del tracto genital inferior. Ambos han sido relacionados con fiebre puerperal leve y autolimitada[28]. Se ha aislado *M. hominis* en diferentes enfermedades extragenitales[23,29,30] y como productor de infecciones renales, articulares, de heridas quirúrgicas y otras localizaciones, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos[30]. No es habitual aislar *M. fermentans* en el tracto genital. Se ha asociado con la artritis reumatoide, aunque no existen pruebas de que se trate de una causa independiente. También ha sido considerado un cofactor en el desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). No obstante, este microorganismo se detecta con la misma frecuencia en la sangre de personas sanas que en la de aquellas con SIDA[20]. Se desconoce el significado de la frecuente detección de ADN de *M. fermentans* en la sangre de personas supuestamente sanas, y quizá sea una vía prometedora para futuros estudios.

SERODIAGNÓSTICO

Entre los procedimientos empleados por los investigadores para determinar los niveles de anticuerpos frente a micoplasma se encuentran la inmunofluorescencia indirecta, la inmunotransferencia por Western blot, el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) y las pruebas de inhibición metabólica. Estas últimas se basan en la capacidad del suero del enfermo para evitar el crecimiento de micoplasmas, lo que se revela por la incapacidad de éstos de generar un determinado producto metabólico. Un gran problema en el diagnóstico de las infecciones por *M. genitalium* es la intensa reacción cruzada que presenta con *M. pneumoniae*. Una proteína clonada específica de *M. genitalium*[31] puede resultar útil para realizar las mediciones específicas de anticuerpos, que podrían llevarse a cabo con una técnica de ELISA.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LABORATORIO

Lo más probable es que *M. hominis* o los ureaplasmas que puedan hallarse en la vagina o en la uretra masculina sean simplemente flora normal. Para determinar la relevancia de la detección de ureaplasmas, hay que ser capaz de distinguir entre las dos especies. La aparición de *M. genitalium* en estos lugares implica una potencial enfermedad que deberá tratarse del mismo modo que las infecciones por clamidias. La detección de ureaplasmas o micoplasmas en sangre, articulaciones,

heridas y otras zonas extragenitales resulta significativa. En las posibles zonas infectadas donde no se logran aislar bacterias convencionales, deberán buscarse micoplasmas y ureaplasmas. En general, la demostración de micoplasmas mediante cultivos convencionales es un proceso lento; se necesitan 2 o más días para detectar cualquier colonia, y varios días más para identificar la especie. El uso más amplio de la PCR acortará el tiempo de diagnóstico en las infecciones por micoplasma.

SENSIBILIDAD A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

En general, los micoplasmas son sensibles a tetraciclinas y quinolonas[32-36]. Como carecen de pared celular, no son sensibles a las penicilinas ni a las cefalosporinas. La sensibilidad de *M. genitalium* es equiparable a la de *M. pneumoniae,* en cuanto a que ambos son muy sensibles a los macrólidos[35,36]. *M. hominis* es intrínsecamente resistente a la eritromicina y a otros macrólidos[31], pero tiene una sensibilidad moderada a la josamicina y la lincomicina.

Los ureaplasmas presentan sensibilidad limitada a la eritromicina y a otros macrólidos[32], pero son resistentes a la lincomicina. Ya que la sensibilidad a macrólidos disminuye conforme lo hace el pH[32], los macrólidos resultan menos eficaces en el entorno ácido del tracto genital. En estudios in vitro, la azitromicina y la claritromicina se han revelado mucho más activas que la eritromicina[32].

Algunas cepas clínicas de ureaplasmas y de *M. hominis* han mostrado un alto grado de resistencia a la tetraciclina debido al transposón TetM[37,38]. El tratamiento con azitromicina y no con tetraciclina ha logrado erradicar *M. genitalium* en pacientes con UNG[39]. El tratamiento de las infecciones extragenitales producidas por *M. hominis* resulta complicado. La resistencia a la tetraciclina se está haciendo más frecuente y, como la tetraciclina es bacteriostática, las infecciones tienden a reaparecer incluso en los casos de cepas sensibles. El índice de mutaciones para la resistencia a quinolonas es elevado en *M. hominis,* y ya se han descubierto cepas resistentes[32]. A fin de minimizar las posibilidades de mutación, deben emplearse quinolonas ya aprobadas con la mayor capacidad demostrada in vitro para alcanzar niveles sanguíneos adecuados, ya que la mutación a un nivel elevado de resistencia es un proceso de múltiples fases[40].

BIBLIOGRAFÍA

1. Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, et al. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:3120.
2. Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;**62**:1094.
3. Hamasuna R, Osada Y, Jensen JS. Isolation of *Mycoplasma genitalium* from first-void urine specimens by co-culture with Vero cells. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:847.
4. Tsunoe H, Tanaka M, Nakayama H, et al. High prevalence of *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae* and Mycoplasma genitalium in female commercial sex workers in Japan. *Int J STD AIDS* 2000;**12**:790.
5. Abele-Horn M, Wolf C, Dressel P, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* biovars with clinical outcome for neonates, obstetric patients and gynecological patients with pelvic inflammatory disease. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:1199.
6. Totten PA, Schwartz MA, Sjostrom KE, et al. Association of *Mycoplasma genitalium* with nongonococcal urethritis in heterosexual men. *J Infect Dis* 2001;**183**:269.
7. Foy HM, Kenny GE, Levinsohn EM, et al. Acquisition of mycoplasmata and T-strains during infancy. *J Infect Dis* 1970;**121**:579.
8. Hussain AI, Robson WLM, Kelley R, et al. *Mycoplasma penetrans* and other mycoplasmas in urine of human immunodeficiency virus-positive children. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:1518.
9. Johannisson G, Enstrom Y, Lowhagen GB, et al. Occurrence and treatment of *Mycoplasma genitalium* in patients visiting STD clinics in Sweden. *Int J STD AIDS* 2000;**11**:324.
10. Bowie WR, Wang SP, Alexander ER. Etiology of non-gonococcal urethritis: evidence for *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum*. *J Clin Invest* 1977;**59**:735.
11. Povlsen K, Bjørnelius E, Lidbrink P, et al. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 to nongonococcal urethritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;**21**:97.
12. Jensen JS, Orsum R, Dohn B, et al. Mycoplasma genitalium: a cause of male urethritis? *Genitourin Med* 1993;**69**:265.
13. Martin DH. Non-gonococcal urethritis: new views through the prism of modern molecular microbiology. *Curr Infect Dis Rep* 2008;**10**:128.
14. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Hay PE. Occurrence of *Mycoplasma genitalium* in different populations and its clinical significance. *Clin Infect Dis* 1993;**17**(suppl 1):S66.
15. Taylor-Robinson D. *Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis,* and *Mycoplasma genitalium*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:2027.
16. Germain M, Krohn MA, Hillier SL, et al. Genital flora in pregnancy and its association with intrauterine growth retardation. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:2162.
17. Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK, et al. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis* 2003;**187**:650.
18. Simms I, Eastick K, Mallinson H, et al. Associations between *Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis*, and pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2003;**79**:154.
19. Jensen JS, Uldum SA, Sondergard-Andersen J, et al. Polymerase chain reaction for detection of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:46.
20. Kovacic R, Launay V, Tuppin P, et al. Search for the presence of six *Mycoplasma* species in peripheral blood mononuclear cells of subjects seropositive and seronegative for human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:1808.
21. Palmer HM, Gilroy CB, Claydon EJ, et al. Detection of *Mycoplasma genitalium* in the genitourinary tract of women by the polymerase chain reaction. *Int J STD AIDS* 1991;**4**:261.
22. Yoshida T, Macda S-I, Deguchi T, et al. Rapid detection of *Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum*, and *Ureaplasma urealyticum* organisms in genitourinary samples by PCR-microtiter plate hybridization assay. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:1850.
23. Heggie AD, Bar-Shain D, Boxerbaum B, et al. Identification and quantification of ureaplasmas colonizing the respiratory tract and assessment of their role in the development of chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001;**20**:854.
24. Tully J, Taylor-Robinson D, Cole RM, et al. A newly discovered mycoplasma in the human genital tract. *Lancet* 1981;**1**:1288.
25. Jensen JS, Hansen HT, Lind K. Isolation of *Mycoplasma genitalium* strains from the male urethra. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:286.
26. Hjorth SV, Bjornelius E, Lidbrink P, et al. Sequence-based typing of *Mycoplasma genitalium* reveals sexual transmission. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:2078.
27. Hamasuna R, Osada Y, Jensen SK. Antibiotic susceptibility testing of *Mycoplasma genitalium* by TaqMan 5′ nuclease real-time PCR. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;**49**:4993.
28. Eschenbach DA. *Ureaplasma urealyticum* as a cause of postpartum fever. *Pediatr Infect Dis J* 1986;**5**(6 Suppl):S258.
29. Madoff S, Hooper DC. Nongenitourinary infections caused by *Mycoplasma hominis* in adults. *Rev Infect Dis* 1988;**3**:602.
30. Meyer RD, Clough W. Extragenital *Mycoplasma hominis* infections in adults: emphasis on immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1993;**17**(suppl 1):S243.
31. Clausen HF, Fedder J, Drasbek M, et al. Serological investigation of *Mycoplasma genitalium* in infertile women. *Hum Reprod* 2001;**16**:866.
32. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis, M. pneumoniae* and *Ureaplasma urealyticum* to GAR 936, dalfopristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalfopristin and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines and quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:3604.
33. Cakan H, Polat E, Kocazeybek B, et al. Assessment of antibiotic susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* from prostitutes and outpatient clinic patients using the E-test and agar dilution method. *Chemotherapy* 2003;**49**:39.
34. Bebear CM, Renaudin H, Charron A, et al. In vitro activity of trovafloxacin compared to those of five antimicrobials against mycoplasmas including *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* fluoroquinolone-resistant isolates that have been genetically characterized. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:2557.
35. Hannan PC. Comparative susceptibilities of various AIDS-associated and human mycoplasmas and strains of *Mycoplasma pneumoniae* to 10 classes of antibiotics in vitro. *J Med Microbiol* 1998;**47**:1115.
36. Taylor-Robinson D, Bebear C. Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasmal infections. *J Antimicrob Chemother* 1997;**40**:622.
37. Roberts MC, Kenny GE. Dissemination of the tetM tetracycline resistance determinant to *Ureaplasma urealyticum*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;**29**:350.
38. Roberts MC, Koutsky LA, Holmes KK, et al. Tetracycline-resistant *Mycoplasma hominis* strains contain streptococcal tetM sequences. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;**28**:141.
39. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Tetracycline treatment does not eradicate *Mycoplasma genitalium*. *Sex Transm Infect* 2003;**79**:318.
40. Kenny GE, Young PA, Cartwright FD, et al. Sparfloxacin selects gyrase mutations in first-step *Mycoplasma hominis* mutants whereas ofloxacin selects topoisomerase IV mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:2493.
41. Kenny GE, Kaiser GG, Cooney MK, et al. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: sensitivities and specificities of serology with lipid antigen and isolation of the organism on soy peptone medium for identification of infections. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:1518.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

186

Introducción a las rickettsiosis, las ehrlichiosis y las anaplasmosis

DIDIER RAOULT

Bacteriología

La definición de la familia Rickettsiaceae se ha fundamentado en características fenotípicas inespecíficas. Básicamente, toda bacteria gramnegativa de pequeño tamaño, asociada (o no) con artrópodos y que necesita (o no) a una célula eucariota para su crecimiento, se consideraba perteneciente a esta familia. En los últimos 20 años, la generalización del uso de la secuenciación génica y la filogenia genética han desafiado las bases de esta clasificación. La controversia ha girado alrededor de la magnitud de la diferencia entre las cepas para considerarse subespecies[1-5]. Entre los cambios aceptados se creó la rama independiente de este filo, *Orientia*. El grupo Ehrlichia se ha reclasificado[6] recientemente en cuatro géneros: *Ehrlichia* y *Anaplasma* se asocian con garrapatas; *Neorickettsia,* con helmintos, y *Wolbachia,* tanto con artrópodos como con helmintos. El presente capítulo se centra en los Rickettsiales (géneros *Rickettsia, Ehrlichia* y *Anaplasma*). Todos son protobacterias alfa intracelulares asociadas a huéspedes eucariotas (artrópodos o helmintos). Basándose en datos antigénicos y genéticos, las rickettsias se dividían tradicionalmente en tres grupos, el grupo de las fiebres maculosas, el grupo del tifus y el grupo del tifus de los matorrales (tabla 186-1). El primero de ellos incluye a la mayoría de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas. El grupo del tifus abarca a dos patógenos humanos transmitidos por insectos. El tifus epidémico se debe a *Rickettsia prowazekii* y se transmite por piojos, y *Rickettsia typhi,* que produce el tifus murino, se transmite por pulgas de ratas y gatos. El grupo del tifus de los matorrales está formado por *Orientia tsutsugamushi,* que se transmite por las «niguas».

Historia y enfermedades emergentes

Las nuevas herramientas genéticas y la generalización de los cultivos celulares han permitido la descripción de muchas rickettsiosis y ehrlichiosis nuevas en los últimos 20 años (tabla 186-2)[7]. Tres ehrlichiosis y doce rickettsiosis nuevas se han descrito desde 1980. La descripción y la separación de estas especies viene determinada por tres circunstancias fundamentales: algunas se descubrieron tras su descripción clínica en países donde las fiebres maculosas eran previamente desconocidas (Japón y *R. japonica,* la isla de Flinder y *R. honei,* Rusia y la fiebre de Astracán); otras se diferenciaron mediante identificación bacteriana basada en cultivos y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en zonas donde el nuevo patógeno se confundía con otras rickettsias ya conocidas (*Rickettsia africae* con *Rickettsia conorii, Rickettsia heilongjianghensis* con *Rickettsia sibirica, Rickettsia sibirica mongolotimonae* y *Rickettsia aeschlimanii* con *Rickettsia conorii, Rickettsia felis* con *Rickettsia typhi*, y *Anaplasma phagocytophilum* y *Ehrlichia ewingii* con *Ehrlichia chaffeensis*); y otras fueron identificadas gracias a la puesta en común entre clínicos y microbiólogos sobre una enfermedad atípica desconocida previamente (*Ehrlichia chaffeensis, Rickettsia slovaca, Rickettsia raoultii* y *Rickettsia helvetica*)[7].

Además de la descripción de especies nuevas, algunas enfermedades antiguas clásicas, como el tifus epidémico y el de los matorrales, sufrieron un rebrote, posiblemente como consecuencia de la falta de control social o de cambios ecológicos. Estas enfermedades, que fueron las rickettsiosis más mortíferas entre los seres humanos, continúan siendo una amenaza. Estudios recientes en Asia han confirmado que rickettsiosis como el tifus murino y el tifus de los matorrales estaban entre las causas más comunes de fiebre[8].

Wolbachia, un microorganismo simbiótico de gusanos humanos del tipo filarias, parece desempeñar un papel importante en la patogenia y en las manifestaciones clínicas de las filariasis, lo cual introduce un concepto completamente nuevo dentro de las enfermedades infecciosas[9]. Parece ser que las reacciones inflamatorias de los pacientes durante la enfermedad y el tratamiento de las filariasis están provocadas por la liberación de moléculas similares a lipopolisacáridos que provienen de *Wolbachia* simbiótica.

Muchas de las rickettsias se aislaron de sus vectores mucho antes de que se las asociase con una enfermedad determinada. Sin embargo, el término *rickettsia no patógena,* utilizado para las bacterias encontradas sólo en garrapatas, puede llevar a error[7], ya que existen muchos patógenos famosos que una vez estuvieron incluidos en este grupo, como *Legionella pneumophila, Coxiella burnetii* (el microorganismo etiológico de la fiebre Q), *R. parkeri*[10] y *R. africae*. Algunas rickettsias se han detectado en garrapatas en distintas zonas del mundo, pero todavía se desconoce su potencial patógeno.

Fisiopatología

Rickettsia, Ehrlichia y *Anaplasma* son patógenos asociados al huésped. Dependen del medio ambiente para el aporte de muchos nutrientes. Las especies de *Rickettsia* escapan con rapidez del fagosoma y se multiplican en el citoplasma. Las responsables de las fiebres maculosas pueden moverse en el citoplasma gracias a la polimerización de actina[11] e invaden las células colindantes. *R. prowazekii* no tiene esta motilidad y sólo puede liberarse mediante la destrucción de la célula huésped. Sospecho que la fosfolipasa D podría desempeñar un papel fundamental en la invasión celular[12].

La diana de las rickettsias son las células del endotelio vascular, excepto en el caso de *R. akari* y *O. tsutsugamoshi,* que se multiplican en los monocitos. *E. chaffeensis* también se multiplica dentro de los monocitos, mientras que *A. phagocytophilum* y *E. ewingii* lo hacen en los polimorfonucleares. Algunas ehrlichias animales se multiplican en el interior de las plaquetas.

Genética

Recientemente se han publicado las secuencias génicas completas de *R. prowazekii*[13], *R. conorii*[14], *R. typhi, R. akari, R. sibirica sibirica, R. felis, Rickettsia bellii, Rickettsia massiliae* y *R. africae.* También se han liberado los genomas de *E. chaffeensis, Ehrlichia ruminantum, A. phagocytophilum, Anaplasma marginale, Wolbachia pipientis* y *Neorickettsia senetsu.* Los análisis apuntan a que *R. prowazekii* es genéticamente un subgrupo de *R. conorii.*

Epidemiología

La distribución geográfica y temporal de las rickettsiosis y ehrlichiosis está determinada fundamentalmente por sus vectores (v. tabla 186-1). Las enfermedades transmitidas por piojos pueden ocurrir en cualquier lugar del mundo, puesto que éstos son parásitos comunes a todos los seres humanos, aunque suelen afectar a los estratos con menor poder adquisitivo, sobre todo en climas fríos y durante conflictos bélicos. La misma distribución universal presentan las pulgas comunes, como las de gatos y perros (*Ctenocephalides felis* y *C. canis*) o las de las ratas (*Xenopsylla cheopis* y *Pulex irritans*), y, por tanto, también las enfermedades por ellas transmitidas: tifus murino (*R. typhi*) y fiebre maculosa trasmitida por pulgas (causada por *R. felis*). Las distintas especies

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 186-1 Rickettsiosis, ehrlichiosis y anaplasmosis de los seres humanos y sus vectores

	Transmitidas por garrapatas	Transmitidas por pulgas	Transmitidas por piojos	Transmitidas por ácaros	Transmitidas por helmintos
Rickettsias					
Grupo de las fiebres maculosas	*R. rickettsii* *R. conorii* *R. japonica* *R. sibirica* *R. australis* *R. slovaca* *R. africae* *R. honei* *R. aeschlimanii* *R. helvetica* *R. parkeri* *R. heilongjianghensis* *R. raoultii*	*R. felis*		*R. akari*	
Grupo del tifus		*R. typhi*	*R. prowazekii*		
Grupo del tifus de los matorrales *(Orientia)*				*O. tsutsugamushi*	
Anaplasma	*A. phagocytophilum*				
Ehrlichia	*E. chaffeensis* *E. ewingii* *E. canis**				

*Se declaró como infectado a un solo paciente asintomático.

de garrapatas dependen mucho de su medio ambiente, de manera que muy pocas tienen distribución universal, excepto *Rhipicephalus sanguineus* (la garrapata del perro), vector de *R. conorii* (en el Viejo Mundo), de *R. rickettsii* (en Estados Unidos) y de *R. massiliae* y *Ehrlichia canis* (en todas las zonas). Por este motivo, las enfermedades transmitidas por garrapatas suelen restringirse a las zonas del planeta donde la fauna local puede transmitirlas. Entre las rickettsiosis y las ehrlichiosis transmitidas por estos parásitos, sólo *A. phagocytophilum* tiene una distribución en todo el mundo.

El comportamiento de las garrapatas puede determinar la población diana entre los seres humanos y la distribución estacional, así como la presentación clínica. Por ejemplo, la garrapata *Amblyomma* es un cazador agresivo que frecuentemente ataca en grupos, lo que explica la presentación de casos agrupados y las múltiples escaras de inoculación en cada paciente. Las especies *Dermacentor* acechan a su presa mediante una táctica de emboscada. Se dejan caer desde una altura de 1 m al pelo del huésped[15], por lo que a menudo pican en el pelo. Los niños son su principal objetivo. Como consecuencia, las rickettsiosis transmitidas por este tipo de garrapata, como la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR) y las infecciones por *R. slovaca,* afectan a la población infantil con más frecuencia que otras rickettsiosis[16]. Existen importantes diferencias en la incidencia anual de las enfermedades transmitidas por garrapatas, como la FMMR y la del Mediterráneo. Durante la década de 1970 hubo un aumento en la incidencia de estas infecciones, que descendieron en la década de 1980, seguido de un nuevo aumento en la década de 1990 por razones que se desconocen[17], si bien existe la hipótesis de que en esa época pudo haber un aumento de la exposición, un uso más preciso de las pruebas diagnósticas o bien un cambio de la antibioterapia empírica utilizada hacia fórmulas más ineficaces.

Características clínicas

Durante años, las pruebas más importantes para el diagnóstico de las rickettsiosis fueron la presencia de fiebre y cefalea asociadas a la aparición de una erupción exantemática. De hecho, esta tríada sigue siendo importante, pero ya se conocen casos de FMMR sin erupción, y muchas de las nuevas enfermedades descritas causadas por rickettsias no se acompañan de este signo clínico[18]. Los hallazgos principales en las rickettsiosis y ehrlichiosis son la fiebre en un paciente con exposición a un vector potencial que puede acompañarse de exantema, una escara de inoculación o de linfadenopatías regionales (tabla 186-3). En la analítica es frecuente observar neutropenia, trombopenia y una elevación moderada de las transaminasas. Estos datos deben orientar rápidamente hacia la realización de las pruebas diagnósticas correspondientes, y posteriormente al inicio de un tratamiento con doxiciclina.

La gravedad de la enfermedad varía en función del microorganismo etiológico y del huésped. Algunas especies de *Rickettsia,* como *R. rickettsii, R. prowazekii* y *O. tsutsugamushi,* suelen producir enfermedades más graves. También se han descrito variaciones regionales de la enfermedad en el caso del tifus de los matorrales y de la FMMR. En la actualidad, la tasa de mortalidad por FMMR comunicada por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades es sumamente baja, lo cual indica posiblemente un diagnóstico erróneo[5]. Los factores dependientes del huésped también desempeñan un papel importante en el curso de la enfermedad, de manera que la edad avanzada, el alcoholismo y el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se han asociado con una mayor gravedad[19]. Estos pacientes pueden desarrollar un síndrome de fallo multiorgánico que suele tener una alta mortalidad, o también cuadros de gangrena en las extremidades.

Diagnóstico

El diagnóstico suele basarse fundamentalmente en técnicas serológicas o de PCR, ya que el cultivo de estos microorganismos sigue siendo muy difícil. La técnica de referencia para la serología es la de inmunofluorescencia, aunque con ella pueden existir muchas reacciones cruzadas que dificultan la identificación precisa del microorganismo infeccioso implicado. Puede utilizarse la prueba con varios antígenos en el mismo portaobjetos para comparar la reactividad y diferenciar así las distintas especies con reacciones cruzadas. Más específica resulta la prueba de inmunotransferencia (Western blot) realizada en un suero precoz. También puede ayudar a resolver este problema la técnica de absorción cruzada, aunque técnicamente es más exigente y resulta cara[7].

La técnica de la PCR se ha utilizado con eficacia para el diagnóstico de ehrlichiosis y anasplasmosis en muestras sanguíneas. La observación de la mórula en los monocitos o los neutrófilos del frotis sanguíneo ha sido de gran ayuda para el diagnóstico en dichas infecciones. En el caso de las rickettsiosis son preferibles las biopsias de lesiones cutáneas, ya que también pueden utilizarse para la inmunohistoquímica[20,21]. La PCR puede resultar útil para el diagnóstico en suero de pacientes afectados por rickettsiosis[22].

Tratamiento

La doxiciclina es el fármaco más útil tanto en niños como en adultos, y puede prescribirse en ciclos cortos (un día para el tifus, el tifus de los matorrales y la fiebre maculosa mediterránea). Los efectos secundarios

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 186-2 Datos históricos de las enfermedades causadas por especies de *Rickettsia* (primer autor o autor de mayor categoría)

Año	*Descubrimiento*	*Autores*
1760	Descripción del tifus exantemático	Boissier de Sauvage
1879	Primer caso de tifus de los matorrales	Nagayo
1899	Descripción de la FMMR	Maxcy
1906	Aislamiento de *R. rickettsii*	Ricketts
1909	Papel de los piojos del cuerpo en el tifus	Nicolle (Premio Nobel)
1909	Descripción de la FMM	Conor y cols.
1910	Prueba serológica basada en *Proteus*	Wilson
1911	Aislamiento de *R. prowazekii*	Nicolle
1914	Papel de las garrapatas en la FMM	Wilson
1916	Test de Weil-Felix	Weil y Felix
1921	Identificación de *R. typhi*	Mooser
1925	Descripción de la mancha negra en la FMM	Pieri
1930	Primer aislamiento de *Orientia tsutsugamushi (R. orientalis)*	Nagayo
1930	Papel de las niguas en el tifus de los matorrales	Kawarimura
1930	Papel de las pulgas en el tifus murino	Dyer
1932	Aislamiento de *R. conorii*	Brumpt
1935	Descripción del tifus siberiano transmitido por garrapatas	Shmatikov y cols.
1938	Aislamiento de *R. sibirica*	Krontovuka y cols.
1940	*R. phagocytophila*	Gordon
1946	Descripción de la rickettsiosis pustulosa	Huebner
1946	Aislamiento de *R. akari*	Huebner
1946	Aislamiento de *R. australis*	Plotz y Smadel
1946	Tifus de la garrapata de Queensland	Plotz y Smadel
1956	*Ehrlichia sennetsu*	Kobayashi
1968	Aislamiento de *R. slovaca*	Brezina y cols.
1974	Cultivo de *R. conorii*	Goldwasser
1979	Aislamiento de *R. helvetica*	Burgdorfer y Peter
1981	*Ehrlichia chaffeensis*	Anderson
1984	Fiebre maculosa japonesa	Mahara
1985	Cultivo de *R. heilongjianghensis*	Udida y Walker
1987	Primer caso de erhlichiosis en seres humanos en Estados Unidos	Maeda y McDade
1989	Cultivo de *R. japonica*	Lov
1990	Primeros casos en seres humanos de erhlichiosis granulocítica	Bakken
1990	Aislamiento de *R. africae*	Kelly
1991	Fiebre maculosa de la isla de Flinder	Stewart
1992	Identificación molecular de *Ehrlichia ewingii*	Anderson
1992	Primer caso de infección por *R. africae*	Kelly y Raoult
1992	Cultivo e identificación de *R. conorii*	Tarasevitch y Raoult
1992	Cultivo de *R. honei*	Baird y cols.
1993	Cultivo e identificación de *R. sibirica mongolitimonae*	Yu y Raoult
1994	Primer caso de fiebre maculosa transmitida por pulgas	Schriefer y Azad
1996	Infección por *R. sibirica mongolitimonae*	Raoult y cols.
1997	Primera infección por *R. slovaca*	Raoult y cols.
1997	Cultivo de *R. aeschlimanii*	Beati y Raoult
1999	Fiebre de Astracán	Tarasevitch y Raoult
1999	Primeros casos en seres humanos de infección por *E. ewingii*	Buller
2000	Papel de *Wolbachia* en la filariasis	Taylor
2000	Primer caso de infección aguda por *R. helvetica*	Fournier y Raoult
2000	Cultivo de *R. felis*	Raoult y cols.
2002	Primer caso de infección por *R. aeschlimanii*	Raoult y cols.
2004	Primer caso de infección por *R. parkeri*	Paddock y cols.
2006	Descripción e infección por *R. heilongjianghensis* (fiebre maculosa del Lejano Oriente)	Mediannikov y cols.*
2008	Descripción formal de *R. raoultii*	Mediannikov y cols.†

*Mediannikov O, Sidelnikov Y, Ivanov L y cols. Far Eastern tick-borne rickettsiosis: identification of two new cases and tick vector. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1078:80-88.
†Mediannikov O, Matsumoto K, Samoylenko I y cols. *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with *Dermacentor* ticks in Europe and Russia. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2008;58:1635-1639.
FMM, fiebre maculosa mediterránea; FMMR, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

a nivel dental no representan un problema si el niño recibe menos de tres ciclos de tratamiento de varios días de doxiciclina a lo largo de su infancia. El cloranfenicol no debería prescribirse como tratamiento de primera línea, ya que carece de actividad en las ehrlichiosis[23] y es menos activo que la doxiciclina en la FMMR[24]. No obstante, sigue administrándose ampliamente en Asia, donde son frecuentes las rickettsiosis y las fiebres tifoideas. Las quinolonas son también ineficaces en el tratamiento de las ehrlichiosis y, a pesar de su eficacia in vitro, han resultado insuficientes para el tratamiento de casos de tifus murino y tifus de los matorrales (v. caps. 190 y 191).

TABLA 186-3 Características clínicas y células diana para la rickettsiosis, la ehrlichiosis y la anaplasmosis

Enfermedad	*Exantema*	*Especificidad del exantema*	*Escaras*	*Adenopatías*	*Células diana*
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas *(R. rickettsii)*	90%	45% purpúrico	No	No	Células endoteliales
Fiebre maculosa mediterránea *(R. conorii)*	97%	10% purpúrico	72%	Raras	Células endoteliales
Tifus siberiano transmitido por garrapatas *(R. sibirica sibirica)*	100%	Macular	77%	Sí	Células endoteliales
Tifus de Queensland transmitido por garrapatas *(R. australis)*	100%	Vesicular	65%	Sí	Células endoteliales
Fiebre maculosa de Israel *(R. conorii israelensis)*	100%	Macular	Raras	No	Células endoteliales
Fiebre maculosa de la isla de Flinder *(R. honei)*	85%	8% purpúrico	28%	Sí	Células endoteliales
Fiebre de Astracán *(R. conorii caspiensis)*	100%	Macular	23%	No	Células endoteliales
Fiebre africana por picadura de garrapata *(R. africae)*	30%	Vesicular	100% múltiples	Sí	Células endoteliales
Fiebre maculosa japonesa *(R. japonica)*	100%	Macular	90%	No	Células endoteliales
Rickettsiosis asociada a linfangitis *(R. sibirica mongolitimonae)*	Sí	Macular	Sí (pueden ser múltiples)	No	Células endoteliales
Adenopatías transmitidas por garrapatas (TIBOLA) *(R. slovaca, R. raoultii)*	No	Macular	Sí	Sí	Células endoteliales
Rickettsia helvetica	No	—	No	No	Células endoteliales
Fiebre maculosa del Lejano Oriente *(R. heilongjianghensis)*	Sí	Macular	Sí	Sí	Células endoteliales
R. aeschlimanii	Sí	—	Sí	No	Células endoteliales
Fiebre maculosa transmitida por pulgas *(R. felis)*	Sí	Macular	Sí	?	?
Rickettsia pustulosa *(R. akari)*	100%	Vesicular	100%	Sí	Macrófagos/monocitos
Tifus epidémico *(R. prowazekii)*	50%	Macular	No	No	Células endoteliales
Tifus murino *(R. typhus)*	50%	Macular	No	No	Células endoteliales
Tifus de los matorrales *(O. tsutsugamushi)*	30%	Macular	50% (pueden ser múltiples)	Sí	Macrófagos/monocitos
Ehrlichiosis *(E. chaffeensis)*	36%	Macular	No	25%	Macrófagos/monocitos
Anaplasmosis *(A. phagocytophylum)*	<10%	Macular	No	No	Células polimorfonucleares
Infección por *Ehrlichia ewingii*	—	—	—	—	Células polimorfonucleares

BIBLIOGRAFÍA

1. Roux V, Raoult D. Phylogenetic analysis and taxonomic relationships among the genus *Rickettsia*. In: Raoult D, Brouqui P, editors. *Rickettsiae and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millennium*. Marseille: Elsevier; 1999:52-66.
2. Walker DH, Bouyer DH. *Rickettsia* and *Orientia*. Murray PR, Baron JE, Jorgensen JH, et al. edited *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC: ASM Press; 2007:1036-45.
3. Zhu Y, Fournier PE, Eremeeva M, et al. Proposal to create subspecies of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and an emended description of *Rickettsia conorii*. *BMC Microbiol* 2005;**5**:11.
4. Fournier PE, Zhu Y, Yu X, et al. Proposal to create subspecies of *Rickettsia sibirica* and an emended description of *Rickettsia sibirica*. *Ann N Y Acad Sci* 2006;**1078**:597-606.
5. Raoult D, Parola P. Rocky Mountain spotted fever in the USA: a benign disease or a common diagnostic error? *Lancet Infect Dis* 2008;**8**:587-9.
6. Dumler JS, Barbet AF, Bekker CPJ, et al. Reorganisation of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: Unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma, Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*; descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and "HGE agent" as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;**51**:2145-65.
7. Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997;**10**:694-719.
8. Phongmany S, Rolain JM, Phetsouvanh R, et al. Rickettsial infections and fever, Vientiane, Laos. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:256-62.
9. Cross HF, Haarbrink M, Egerton G, et al. Severe reactions to filarial chemotherapy and release of *Wolbachia* endosymbionts into blood. *Lancet* 2001;**358**:1873-5.
10. Paddock CD, Sumner JW, Comer JA, et al. *Rickettsia parkeri*: a newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:805-11.
11. Teysseire N, Chiche-Portiche C, Raoult D. Intracellular movements of *Rickettsia conorii* and *R. typhi* based on actin polymerization. *Res Microbiol* 1992;**143**:821-9.
12. Renesto P, Dehoux P, Gouin E, et al. Identification and characterization of a phospholipase D-superfamily gene in rickettsiae. *J Infect Dis* 2003;**188**:1276-83.
13. Andersson SG, Zomorodipour A, Andersson JO, et al. The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. *Nature* 1998;**396**:133-40.
14. Ogata H, Audic S, Renesto-Audiffren P, et al. Mechanisms of evolution in *Rickettsia conorii* and *R. prowazekii*. *Science* 2001;**293**:2093-8.
15. Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:897-928.
16. Raoult D, Lakos A, Fenollar F, et al. Spotless rickettsiosis caused by *Rickettsia slovaca* and associated with *Dermacentor* ticks. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1331-6.
17. Walker DH, Raoult D. *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group rickettsiae (Rocky Mountain spotted fever and other spotted fevers). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th ed. New York: Churchill Livingstone*; 1995:1721-7.
18. Sexton DJ, Kaye KS. Rocky Mountain spotted fever. *Med Clin North Am* 2002;**86**:351-60 VII, VIII.
19. Walker DH. The role of host factors in the severity of spotted fever and typhus rickettsioses. *Ann N Y Acad Sci* 1990;**590**:10-9.
20. La Scola B, Raoult D. Diagnosis of Mediterranean spotted fever by cultivation of *Rickettsia conorii* from blood and skin samples using the centrifugation-shell vial technique and by detection of *R. conorii* in circulating endothelial cells: a 6 year follow-up. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:2722-7.
21. Walker DH, Feng H-M, Ladner S, et al. Immunohistochemical diagnosis of typhus rickettsioses using an anti-lipopolysaccharide monoclonal antibody. *Mod Pathol* 1997;**10**:1038-42.
22. Raoult D, Fournier PE, Fenollar F, et al. *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2001;**344**:1504-10.
23. Maurin M, Bryskier A, Raoult D. Antibiotic susceptibilities of Parachlamydia acanthamoeba in amoebae. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:3065-7.
24. Paddock CD, Holman RC, Krebs JW, et al. Assessing the magnitude of fatal Rocky Mountain spotted fever in the United States: comparison of two national data sources. *Am J Trop Med Hyg* 2002;**67**:349-54.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

187

Rickettsia rickettsii y otras rickettsias del grupo de las fiebres maculosas (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y otras fiebres maculosas)

DAVID H. WALKER

Las fiebres maculosas constituyen un grupo amplio de infecciones zoonóticas transmitidas por garrapatas, ácaros o pulgas y causadas por distintas rickettsias íntimamente relacionadas. Entre ellas se encuentran la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la fiebre botonosa, la fiebre africana por picadura de garrapata, el tifus del norte asiático transmitido por garrapatas, la linfangitis asociada a rickettsiosis, el tifus de Queensland transmitido por garrapatas, la fiebre maculosa de la isla de Flinders, la fiebre maculosa de Japón, la linfadenopatía transmitida por garrapatas, la fiebre maculosa del Lejano Oriente, la fiebre maculosa transmitida por pulgas y la rickettsiosis pustulosa. Las rickettsias son microorganismos patogénicos emergentes o reemergentes en muchos lugares del planeta[1-28]. Las distintas enfermedades presentan un amplio espectro de virulencia. La más grave de ellas es la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, que tiene una mortalidad histórica en Montana del 66%[29]. Incluso los pacientes jóvenes y previamente sanos pueden morir como consecuencia de esta afección. En los últimos años se ha reconocido la amplia distribución mundial y la gravedad potencial de otras fiebres maculosas, sobre todo en Europa, África, Australia, Asia y Japón. El diagnóstico precoz sigue siendo complejo.

Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas

MICROORGANISMO

La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR) se describió por primera vez en Idaho a finales del siglo XIX[30]. El primero en establecer la naturaleza infecciosa de la enfermedad y el papel de la garrapata como vector fue Ricketts en el oeste de Montana, en 1906[30,31]. Wolbach identificó claramente en 1919 a la rickettsia causante del problema en el interior de las células endoteliales[32,33]. El microorganismo etiológico recibió el nombre de *Rickettsia rickettsii.* El origen geográfico, las observaciones clínicas y epidemiológicas y las técnicas de serotipificación fueron las bases históricas para la designación de las especies de las cepas de rickettsias subsiguientes. Los análisis filogenéticos han revelado con mayor precisión las relaciones evolutivas entre un número rápidamente creciente de cepas clínicas y ambientales. Es probable que la virulencia fuera un mecanismo relativamente tardío de la supervivencia evolutiva para las *Rickettsias*, las cuales surgieron como simbiontes de insectos, arácnidos, sanguijuelas y amebas[34]. La filogenómica contemporánea basada en las secuencias genómicas completas ha definido grupos de fiebres maculosas, ancestrales, tifoideas y de transición[35]. *Rickettsia australis, R. felis* y *R. akari* son miembros del grupo de transición. Los criterios para la designación de las especies de *Rickettsia* basados en las especies denominadas históricamente son una estrategia considerada inadecuada por algunos taxonomistas de renombre[36]; ahora están determinados por la divergencia del ARN ribosómico 16S, la citrato sintasa, las proteínas A y B de la membrana exterior y el Sca 4 de las especies previamente designadas e íntimamente relacionadas[37]. Estos criterios han dado lugar a propuestas para la designación de las especies de cepas de rickettsias que guardan una relación mucho más estrecha que otras especies de bacterias. Por ejemplo, uno de los criterios propuestos, con una divergencia del 0,2% del gen del ARN ribosómico 16S, crearía muchas más especies que la divergencia habitual del 1-3% de otras categorías bacterianas[38,39]. Una estrategia atractiva, la de la filogenia concatenada, basada en la tipificación de la secuencia de varios locus empleando 8 locus de genes de *Rickettsia,* ha puesto de relieve que la designación de especies de *R. sibirica, R. africae* y *R. parkeri* debería someterse a un debate más detallado[40]. Las cepas de rickettsias del grupo de las fiebres maculosas (GFM) que se han asociado con fuerza o débilmente a las infecciones en seres humanos (*R. rickettsii, R. conorii, R. africae, R. sibirica,* incluyendo a la cepa mongolitimonae*, R. honei, R. japonica, R. slovaca, R. parkeri, R. massiliae, R. monacensis, R. aeschlimannii, R. heilongjiangensis, R. amblyommii* y *R. helvetica*) merecen definitivamente su identificación con fines clínicos y epidemiológicos. Sigue siendo motivo de controversia si tanto estas cepas como un número creciente de candidatas merecen una designación independiente como especies.

Factores de virulencia

Las rickettsias del GFM son bacterias intracelulares obligadas que residen en el citosol o, con menos frecuencia, en el núcleo de las células del huésped. Son pequeñas, pues miden aproximadamente 0,3 por 1,0 µm, y poseen uno de los genomas más pequeños dentro de las bacterias, de entre 1,1 y 1,6 Mb. La membrana celular presenta el aspecto ultraestructural de una bacteria gramnegativa y contiene peptidoglucanos y lipopolisacáridos (LPS). Las rickettsias se tiñen con dificultad mediante las tinciones habituales para bacterias, pero se tiñen adecuadamente mediante el método de tinción de Gimenez o con el naranja de acridina. No se han cultivado en medios acelulares, pues necesitan para su crecimiento células vivas, como las del saco vitelino de huevos fecundados, animales de experimentación o medios de cultivo celulares (p. ej., células Vero, HEL y L-929). Las rickettsias han sufrido una reducción importante de su genoma y han aprendido a explotar su medio ambiente citosólico, adaptándose perfectamente a la supervivencia intracelular mediante eficaces sistemas de transporte para el trifosfato de adenosina (ATP), aminoácidos e hidratos de carbono fosforilados, y mediante sus propias enzimas metabólicas. Las rickettsias presentan una familia amplia de proteínas autotransportadoras que son una fuente importante de diferencias antigénicas[41]. Entre ellas, OmpA [190 kDa] y OmpB [135 kDa] tienen epítopos conformacionales que son diana para la inmunidad humoral y constituyen la base para la serotipificación antigénica. Otras de estas proteínas son comunes al resto de las rickettsias de su grupo[42]. Los LPS del grupo de las fiebres maculosas contienen antígenos muy inmunogénicos que presentan reacciones cruzadas importantes entre todos los miembros del grupo. Sin embargo, los anticuerpos generados contra los LPS no protegen contra la infección[43].

Epidemiología

En 1908, McCalla y Brereton publicaron un trabajo en el que demostraban el papel que desempeña la picadura de garrapata en la transmisión de la FMMR[30]. Una garrapata procedente de un paciente infectado transmitió la enfermedad a otros dos voluntarios. La distribución estacional de la FMMR es la misma que la de la actividad de las garrapatas. Las garrapatas actúan como vector y como reservorio principal[44]. El vector más importante en los dos tercios orientales de EE.UU. y en el Lejano Oeste es la garrapata del perro americano o

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Dermacentor variabilis, mientras que en los estados orientales del país es la garrapata de la madera de las Montañas Rocosas, o *Dermacentor andersoni*. En México y Arizona[45] se transmite sobre todo por *Rhipicephalus sanguineus* y en América del Sur, por *Amblyomma cajennense* y *A. aureolatum*. Las causas de las distintas tasas de infectividad entre las poblaciones de garrapatas no están claras, pero, en el caso de *Dermacentor,* sólo una pequeña proporción de ellas (en general un 4%) son portadoras de rickettsias, y menos de 1 de cada 1.000 tiene una población virulenta de *R. rickettsii*. Un factor limitante es el efecto deletéreo que *R. rickettsii* tiene sobre las garrapatas; otro es que se inhibe la transmisión de *R. rickettsii* a los huevos si existen otras especies de rickettsias en la misma garrapata[46,47]. Otros factores que influyen en la fluctuación de las poblaciones de garrapatas y de la prevalencia de las rickettsiosis en los seres humanos son la humedad y las variaciones climáticas, las actividades humanas que alteran la vegetación y la fauna, y el uso de insecticidas.

R. rickettsii se transmite a lo largo de todos los estadios de la garrapata y también a sus huevos; de esta manera se perpetúa en la naturaleza. En este sentido también desempeña un papel menor la transmisión horizontal entre huéspedes vertebrados, y constituye un factor necesario para el mantenimiento de *R. rickettsii* en la naturaleza[44]. En la mayoría de los mamíferos, la rickettsemia es corta y presenta un título bajo, por lo que sólo permite la infección de una pequeña cantidad de garrapatas que en ese momento se están alimentando del huésped. De los tres estadios de la garrapata, larva, ninfa y adulto, sólo el último de ellos en *Dermacentor* es capaz de alimentarse de los seres humanos. La prevalencia de rickettsias patogénicas en las poblaciones de garrapatas es variable. Asimismo, se han aislado e identificado en EE.UU. numerosas rickettsias con un potencial patogénico desconocido, como *R. bellii, R. montanensis, R. rhipicephali* y *R. peacockii*[47,48].

La garrapata transmite la enfermedad al ser humano durante un largo período de alimentación, que puede prolongarse durante 1 o 2 semanas. La picadura no es dolorosa y por lo general pasa desapercibida. Después de que la garrapata se haya estado alimentando durante 6-10 horas, las rickettsias comienzan a inyectarse desde las glándulas salivares; sin embargo, pueden ser necesarios períodos mucho mayores para reactivar la virulencia de las rickettsias en una garrapata que no se ha alimentado durante tiempo. Los seres humanos también pueden infectarse por el contacto con hemolinfa infectada al quitar una garrapata que está picando a una persona o un animal, sobre todo si se aplasta después entre los dedos.

Las infecciones ocurridas en el entorno del laboratorio[49], transmitidas por aerosoles o por inoculación parenteral de *R. rickettsii,* pueden prevenirse con una manipulación cuidadosa y con la utilización de máscaras, guantes y gomas protectoras especiales para riesgos biológicos. Esta especie está incluida en la Select Agents Act, que restringe su posesión, investigación, transporte y envío, debido a su uso potencial como agente de bioterrorismo transmitido por aerosoles[50].

Desde la década de 1870 hasta 1931, la FMMR sólo se había reconocido en la zona occidental de EE.UU.; sin embargo, actualmente la prevalencia de la enfermedad es mayor en los estados sureños de la costa atlántica y en la región sur del centro del país que en la zona de las Montañas Rocosas (fig. 187-1)[51-53]. La prevalencia local en zonas sumamente endémicas como Carolina del Norte puede llegar hasta los 14,59 casos por 100.000 habitantes[53]. Resulta interesante el hecho de que, mientras la incidencia puede descender en una zona, simultáneamente aumenta en otra. Un estudio realizado en el sur del Bronx puso de manifiesto que las condiciones ecológicas que permiten el desarrollo de la FMMR tienen una distribución muy amplia[54]. La mayoría de los casos se diagnostican al final de la primavera y en el verano, aunque en los estados sureños pueden aparecer algunos durante el invierno.

En estos estados sureños, la incidencia de la enfermedad es mayor entre los niños, los adultos entre 60 y 90 años, y las personas con mayor exposición conocida a las garrapatas que los controles equiparables[55]. En los estados de la zona oeste, como consecuencia de la transmisión por la garrapata de la madera, *D. andersoni,* una proporción mayor de varones contrae la enfermedad por motivos de exposición laboral. El porcentaje de mortalidad aumenta en los grupos de mayor edad[29].

El número de casos comunicados por los CDC ha aumentado vertiginosamente (2.288 casos en 2006; fig. 187-2), lo que concuerda con los ciclos inexplicados de 30-40 años de subidas y bajadas de la incidencia de la FMMR. Algunos aspectos problemáticos son la baja proporción de casos confirmados en el laboratorio (15%, con sólo un 5% de pruebas específicas para *R. rickettsii*); una población significativa de personas sanas con anticuerpos séricos reactivos contra *R. rickettsii,* la cual comparte antígenos con otras rickettsias del GFM; el descubrimiento de que *R. parkeri* transmitido por *Amblyomma maculatum* ocasiona infecciones en los seres humanos; la evidencia de que *R. amblyommii,* sumamente prevalente y transportada por la garrapata *Amblyomma americanum,* ocasiona infecciones leves o subclínicas, y el índice de mortalidad de la FMMR del 0,5% frente al 23% en la época preantibiótica y al 5% en los últimos años[14,56-62]. Es probable que muchos de estos pacientes hayan padecido ehrlichiosis humana y que fueran diagnosticados erróneamente por la presencia de anticuerpos estimulados previamente por *R. amblyommii.* Algunos de ellos probablemente fueron infectados por *R. parkeri*[2].

La FMMR también existe en zonas de América Central y del Sur, donde está emergiendo actualmente en países como Argentina y reapareciendo en otros como Brasil, Colombia, Panamá, Costa Rica y México, donde a menudo no es diagnosticada o se confunde con el

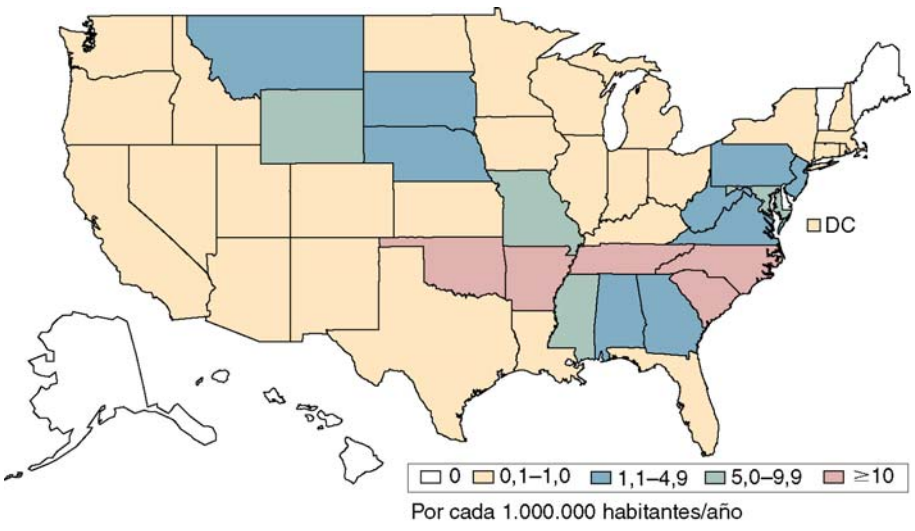


Figura 187-1 **Promedio anual publicado sobre la incidencia en EE.UU. de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (1997 a 2002).**

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

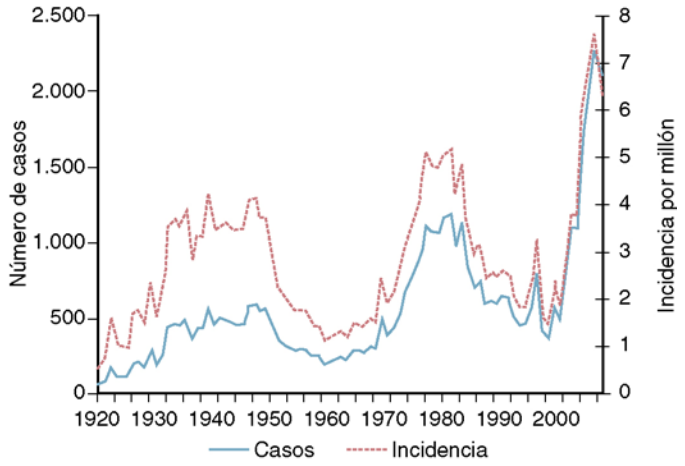


Figura 187-2 **Casos comunicados de fiebre maculosa de las Montañas Rocosas en Estados Unidos (1920 a 2007).**

dengue u otras enfermedades febriles exantemáticas[10,11,15,16]. Las infecciones por *R. rickettsii* parecen ser más graves en estas regiones.

PATOGENIA

Tras introducirse en la piel, las rickettsias se diseminan a través de los linfáticos y los vasos sanguíneos pequeños hacia la circulación sistémica y pulmonar, donde, gracias a OmpA y OmpB, atacan a sus células diana, el endotelio vascular, e inducen su fagocitosis, de manera que establecen numerosos focos de infección diseminados[63-69]. La comparación de los genomas de dos aislados tras numerosos pases en cultivo de *R. rickettsii,* uno virulento y otro atenuado, ha revelado numerosas deleciones y sustituciones de aminoácidos en ambas cepas, pero sólo cuatro genes que se expresaban menos en la cepa atenuada[70]. Las mutaciones más notables eran la desestructuración del *ompA,* que daba lugar a la ausencia de su expresión y a cuatro sustituciones de aminoácidos en el OmpB, que no sufre el proceso postraducción normal. Tras penetrar en la célula, la rickettsia escapa rápidamente del fagosoma hacia el citosol asociado a la expresión de la fosfolipasa D y la hemolisina C membranolíticas[71], o, con menos frecuencia, invade el núcleo. Entonces comienza su proliferación intracelular mediante fisión binaria. El movimiento de las rickettsias de la fiebre maculosa desde el citoplasma hacia las prolongaciones celulares que se invaginan en dirección al núcleo y hacia proyecciones celulares desde las que se liberan extracelularmente o se diseminan hacia las células adyacentes, ocurre gracias a la propulsión de los filamentos de actina de la célula huésped[72]. La proteína Rick A de las rickettsias del GFM se asocia a la activación del Arp2/3 y a la polimerización de la actina en uno de los polos de la rickettsia[73-76].

Como consecuencia de la diseminación de una célula a otra se forman redes locales de cientos de células endoteliales infectadas contiguas que dan lugar a las distintas lesiones (p. ej., exantema maculopapular). El concepto de lesión celular directa está avalado por la presencia de mayores cantidades de rickettsias en las células dañadas[73]. No hay datos convincentes que apunten a la existencia de un mecanismo patogénico basado en endotoxinas o exotoxinas. Los estudios in vitro sugieren que el daño celular provocado por las rickettsias se debe a la lesión de las membranas por radicales libres, así como a la acción de las fosfolipasas y proteasas del microorganismo[77-82]. El principal efecto fisiopatológico derivado de la lesión de la célula endotelial es el aumento de la permeabilidad vascular, que, a su vez, deriva en el desarrollo de edema, hipovolemia, hipotensión e hipoalbuminemia[83]. Las células endoteliales producen prostaglandinas que pueden contribuir a la vasodilatación y al aumento de la permeabilidad vascular[84]. Como respuesta a la hipovolemia, aumenta la secreción de hormona antidiurética, lo que puede provocar hiponatremia[85]. Asimismo, la presencia de numerosas rickettsias que infectan la microcirculación pulmonar provoca un incremento de la permeabilidad vascular, con el consiguiente edema pulmonar no cardiogénico[86,87]. La lesión vascular producida por la diseminación de las rickettsias y la respuesta linfohistiocítica consiguiente del huésped son responsables de la aparición de neumonitis y miocarditis intersticiales, encefalitis y lesiones vasculares similares en la erupción, el aparato digestivo, el páncreas, el hígado, el músculo esquelético y los riñones. Sin embargo, incluso las lesiones vasculares de gravedad no suelen acompañarse de una hemorragia clínicamente significativa. En los numerosos focos de infección se produce un consumo local de plaquetas que provoca trombopenia en el 32-52% de los pacientes[88,89]. También se desarrolla una situación de aumento de la coagulabilidad, motivada por la lesión endotelial, la liberación de factores procoagulantes, la activación de la cascada de la coagulación con la generación de trombina, la activación plaquetaria, el incremento de factores antifibrinolíticos, el consumo de los anticoagulantes fisiológicos, la activación del sistema calicreína-quinina y la secreción de citocinas promotoras de la coagulación[90-97]. Estos datos se basan en estudios realizados en cultivos de células endoteliales, como, por ejemplo, la demostración de que estas células infectadas segregan factor tisular[98,99]. Sin embargo, la presencia de una auténtica coagulación intravascular diseminada es muy rara y la trombosis intravascular oclusiva no constituye un acontecimiento fisiopatológico fundamental[93,100].

Las respuestas inmunitarias e inflamatorias del huésped son esenciales para eliminar la infección, pero las citocinas también pueden contribuir al aumento de la permeabilidad vascular y los linfocitos T reguladores pueden contribuir a la supresión de la inmunidad en enfermedades sorprendentemente mortales[101-103].

Los linfocitos T (y en particular los CD8) son efectores importantes para la eliminación inmunitaria de las rickettsias, y el interferón γ y el factor de necrosis tumoral α activan las células infectadas para destruir a las rickettsias intracelulares[63,104-107]. Las células dendríticas estimuladas a través del receptor tipo Toll 4 activan las células citolíticas (NK) en las primeras fases de la respuesta inmune, con lo que se segrega interferón γ que suprime la carga de rickettsias[101,108,109]; los linfocitos T citotóxicos son esenciales para eliminar la infección por rickettsias[110]. Las proteínas de la pared celular OmpA y OmpB son inmunógenos importantes[111-114].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de la FMMR es de 2 a 14 días, con una mediana de 7 días. Esta variación puede estar relacionada en parte con el tamaño del inóculo. La enfermedad comienza por lo general con fiebre, mialgias y cefalea, posiblemente debido al efecto de las citocinas proinflamatorias (tabla 187-1). La temperatura supera los 39 °C en el 63% de los casos durante los tres primeros días, y en el 90% más adelante[88]. Las distintas incidencias en cuanto a cefalea y mialgias recogidas en las distintas series posiblemente estén relacionadas con el distinto porcentaje de pacientes pediátricos, que pueden tener dificultades para articular el concepto de dolor. En las etapas iniciales de la enfermedad, antes de la aparición de la erupción, es frecuente la aparición de otros síntomas y signos, como los referidos al tracto gastrointestinal en forma de náuseas, vómitos, dolor abdominal espontáneo o a la palpación y diarrea, que pueden hacer pensar en una gastroenteritis o un abdomen agudo quirúrgico.

La erupción cutánea representa el principal signo diagnóstico y aparece en una fracción pequeña de pacientes el primer día de la enfermedad, y sólo en un 49% de los pacientes aparece dentro de los tres primeros días, manifestándose normalmente entre los 3 y los 5 días del comienzo de la fiebre en el 88-90% del global de pacientes. La fiebre de las Montañas Rocosas «no maculosa» ocurre principalmente en pacientes ancianos o de raza negra[88]. La ausencia o el inicio tardío de la erupción puede provocar un retraso en el diagnóstico. La erupción comienza típicamente alrededor de las muñecas y los tobillos, aunque también puede hacerlo en el tronco o de una forma generalizada. Es muy característica la afectación de las palmas y las plantas, a pesar de que sólo ocurre en el 36-82% de los pacientes con erupción; esta alteración puede presentarse de forma tardía en la evolución (figs. 187-3 y 187-4). Como consecuencia de la lesión en la microcirculación provocada por las rickettsias, en un 4% de los casos se desarrolla necrosis cutánea o gangrena[89]. La gangrena afecta a los dedos y los

TABLA 187-1 Características de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la fiebre botonosa y la fiebre africana por picadura de garrapata

Característica	*FMMR (%)*	*FB (%)*	*FAPG (%)*
Fiebre	99-100	100	81-88
Cefalea	79-91	56	83
Exantema	88-90	97	26-46
Exantema vesicular			16-45
Mancha negra	<1	72	32-95
Escaras múltiples	0	0	21-54
Mialgias	72-83	36	63-87
Náuseas y vómitos	56-60		
Dolor abdominal	35-52		
Exantema petequial	45-49	10	
Conjuntivitis	30	9	
Linfadenopatía	27		43-49
Estupor	21-26	10	
Diarrea	19-20		
Edema	18-20		
Ataxia	5-18		
Meningismo	18	11	
Esplenomegalia	14-16	6	
Hepatomegalia	12-15	13	
Ictericia	8-9	2	
Neumonitis	12-17		
Tos	33	10	
Disnea		21	
Coma	9-10		
Convulsiones	8		
Shock, hipotensión	7-17		
Disminución de la audición	7		
Arritmias	7-16		
Miocarditis	5-26	11	
Muerte	4-8	2,5	
Aumento de AST	36-62	39	
Trombocitopenia	32-52	35	
Anemia	5-24		
Hiponatremia	19-56	25	
Azoemia	12-14	6	

AST, aspartato aminotransferasa; FAPG, fiebre africana por picadura de garrapata; FB, fiebre botonosa; FMMR, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

miembros, y en ocasiones puede obligar a practicar una amputación. A pesar de que se realice una exploración minuciosa, no suele encontrarse una escara en la zona de la picadura de la garrapata en esta enfermedad[115]. La cefalea suele ser intensa, y la aparición de defectos neurológicos focales, sordera transitoria, meningismo y fotofobia, debe sugerir la presencia de meningitis o meningoencefalitis. Un tercio de los pacientes presenta un líquido cefalorraquídeo (LCR) con aumento de leucocitos, con predominio de linfocitos o de polimorfonucleares[89]; en un tercio de los pacientes está aumentada la concentración de proteínas en el LCR. Sin embargo, la concentración de glucosa en el LCR solamente es baja en el 8% de los pacientes.

El electroencefalograma (EEG) puede mostrar una disfunción cortical difusa. La afectación neurológica normalmente implica un mal pronóstico; de 37 pacientes seguidos durante 1 a 8 años tras un cuadro agudo de FMMR, incluidos algunos de la época preantibiótica, 21 presentaban anomalías neurológicas residuales[116], como cefalea y otros síntomas subjetivos, aunque en 12 de ellos se objetivaron cambios en el EEG. En una serie reciente de niños con FMMR, el 15% de los supervivientes tuvieron defectos neurológicos al alta, como encefalopatía global, ataxia y ceguera[117]. Estas secuelas son menos frecuentes con la instauración precoz de un tratamiento antibiótico. En el examen del fondo de ojo puede observarse dilatación de las venas retinianas, oclusión arterial, hemorragias en llama o papiledema sin que se haya detectado aumento de la presión en el LCR. Estos cambios pueden reflejar una vasculitis retiniana con aumento de la permeabilidad y fenómenos trombóticos focales. La aparición de una insuficiencia renal es una complicación importante de la FMMR grave[118], que puede ser de etiología prerrenal asociada a hipovolemia, en cuyo caso responderá a la hidratación intravenosa, o secundaria a una necrosis tubular aguda y requerir hemodiálisis. La afectación pulmonar suele acompañarse de tos y cambios radiológicos como infiltrados alveolares, neumonitis intersticial o derrames pleurales[119]. El edema pulmonar con alteración de la función pulmonar o la presencia de síndrome de dificultad respiratoria del adulto puede obligar a la instauración de oxigenoterapia y asistencia ventilatoria. Los estudios ecocardiográficos ponen de manifiesto una disfunción cardíaca mínima[120] y la presencia de valores normales de la presión de enclavamiento pulmonar demuestra la naturaleza no cardiogénica del edema pulmonar.

En la FMMR clásica, la muerte se produce entre 7 y 15 días después del inicio de los síntomas si no se administra el tratamiento adecuado en el momento oportuno, mientras que en la forma fulminante puede ocurrir en los 5 primeros días. Son varios los motivos que hacen del diagnóstico de la forma fulminante una tarea muy difícil: la evolución es rápida; el exantema aparece poco antes de que se produzca el fallecimiento, si es que surge en algún momento; no hay tiempo para que se desarrollen anticuerpos frente a *R. rickettsii,* y las lesiones anatomopatológicas pueden ser diferentes, con más trombos y sin el característico componente linfohistiocítico[121]. Este tipo de FMMR es más frecuente entre pacientes de raza negra con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), al parecer como consecuencia de un factor secundario aún no identificado que potencia la hemólisis, presente en la enfermedad habitualmente en grado moderado. Una vez que

Figura 187-3 Exantema de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. A, La muñeca y la palma de la mano presentan el exantema con petequias centrales en algunas de las maculopápulas. **B,** Exantema petequial precoz en el brazo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 187-4 Estadio agudo tardío de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. La porción inferior del brazo muestra un exantema petequial florido.

la hemólisis ha destruido los hematíes viejos con un contenido bajo en G6PDH, la hemólisis se evaluará mejor mediante los niveles de haptoglobina plasmática que a través de la medición de la actividad de G6PDH en los eritrocitos restantes. De hecho, la hemólisis puede ser el factor patogénico más importante, más que el déficit en la actividad enzimática de la G6PDH. Otros factores de riesgo para la mortalidad asociada a la FMMR clásica son la edad avanzada y, posiblemente, el alcoholismo.

Los resultados de las pruebas complementarias de laboratorio pueden apoyar el diagnóstico clínico de FMMR clásica, pero son relativamente inespecíficos[88,89]. El recuento de leucocitos suele ser normal, pero, por lo general, puede observarse un aumento de células mieloides inmaduras. La anemia aparece en un 5-30% de los casos y la trombocitopenia suele estar presente en los casos más graves, aunque también puede observarse en algunos casos leves. La presencia de coagulopatía, con aumento de los tiempos de coagulación y descenso de las concentraciones de fibrinógeno y otros factores de la coagulación, es rara y los sistemas hemostáticos suelen funcionar de manera eficaz para prevenir hemorragias graves secundarias a las lesiones vasculares, de modo que la coagulopatía no suele contribuir en gran medida a la situación patológica[93]. Son raros los casos en los que se documenta un cuadro de coagulación intravascular diseminada. Aproximadamente la mitad de los casos de FMMR cursan con hiponatremia. La lesión tisular difusa, como una rabdomionecrosis multifocal, se acompaña de un aumento en las concentraciones séricas de LDH, CPK y otras enzimas.

El pronóstico de la FMMR está íntimamente relacionado con la demora en el inicio de un tratamiento adecuado. Los intervalos de tiempo transcurridos entre el inicio de la enfermedad y la aparición de la erupción, el diagnóstico clínico y la instauración de la antibioterapia apropiada son significativamente mayores en los casos con desenlace fatal que en los supervivientes[29,88]. Los casos mortales presentan más a menudo hepatomegalia, ictericia, estupor e insuficiencia renal, y tienen un menor porcentaje de exposición conocida a garrapatas[122]. Los supervivientes tienen una inmunidad sólida frente a *R. rickettsii;* las secuelas a largo plazo son, sobre todo, neurológicas o el resultado de la amputación de extremidades gangrenadas[123,124].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la FMMR antes de la aparición de la erupción es clínico y epidemiológico. El diagnóstico diferencial en la primera consulta abarca fiebre tifoidea, sarampión, rubéola, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, abdomen agudo quirúrgico, infección por enterovirus, meningococemia, infección gonocócica diseminada, sífilis secundaria, leptospirosis, vasculitis por inmunocomplejos, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, mononucleosis infecciosa, reacciones medicamentosas, ehrlichiosis y otras enfermedades por rickettsias. Su diagnóstico mediante pruebas de laboratorio puede basarse en el aislamiento de *R. rickettsii* en sangre. Sólo unos pocos centros realizan este aislamiento en cobayas, huevos de gallina fecundados o cultivos celulares, debido al riesgo biológico que comporta; sin embargo, se ha utilizado con éxito un método de centrifugación y cultivo celular *(shell vial)* para el aislamiento de rickettsias[125]. La demostración mediante inmunohistoquímica de *R. rickettsii* en muestras cutáneas resulta un método diagnóstico oportuno durante la fase aguda de la erupción que se encuentra disponible en algunos hospitales y laboratorios de salud pública[126-128]. La serología es el método habitual para confirmar el diagnóstico, pero es retrospectivo, ya que los anticuerpos comienzan a ser evidentes durante la fase de convalecencia. Este método no sirve para diferenciar entre las distintas especies de rickettsias del grupo de las fiebres maculosas, a menos que se realice una prueba de absorción cruzada y de inmunotransferencia para determinados antígenos seleccionados[129]. La prueba de Weil-Felix, que se basa en la aglutinación con *Proteus* OX-19 y OX-2, no resulta fiable, pues tiene una sensibilidad y una especificidad bajas. Algunos anticuerpos frente a determinados antígenos de las rickettsias pueden detectarse mediante inmunofluorescencia indirecta e inmunoanálisis enzimático. La primera de estas pruebas es la más sensible y específica, y la titulación diagnóstica se sitúa en 1:64. Existen reactivos comercializados para ambos métodos serológicos. La amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ADN de *R. rickettsii* en muestras sanguíneas no es un método diagnóstico sensible, excepto en fases avanzadas de la enfermedad, sobre todo en los casos mortales[130,131]; sin embargo, la PCR en tiempo real mejora la sensibilidad y es un método que se ha aplicado con éxito en otras rickettsiosis del grupo de las fiebres maculosas, como las biopsias cutáneas de la fiebre maculosa mediterránea (FMM)[129,132]. Los cebadores utilizan genes amplificados de la proteína 17 kDa, citrato sintasa, OmpA y OmpB, y permiten la identificación de cualquier especie de rickettsia. Por tanto, el diagnóstico clínico precoz sigue siendo crucial en esta enfermedad potencialmente mortal.

TRATAMIENTO

La doxiciclina es el tratamiento de elección. Desde la introducción del cloranfenicol y las tetraciclinas, incluida la doxiciclina, ha disminuido drásticamente la mortalidad de la enfermedad, aunque todavía se sitúa en un significativo 3%[52]. *R. rickettsii* es sensible in vitro y en huevos, no sólo al cloranfenicol y a las tetraciclinas, sino también a la rifampicina, a algunas quinolonas, como el ciprofloxacino, y al macrólido claritromicina; sin embargo, las experiencias clínicas con estos fármacos no han sido suficientes como para aconsejar su utilización en la FMMR[133,134]. Algunos perros infectados por *R. rickettsii* se han tratado de manera satisfactoria con enrofloxacino. Este microorganismo es resistente a β-lactámicos, aminoglucósidos y trimetoprima-sulfametoxazol. La eritromicina tiene una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 3-8 µg/ml y no resulta eficaz.

La FMMR responde bien al tratamiento con tetraciclina oral (25-50 mg/kg/día) o cloranfenicol (50-75 mg/kg/día) dividido en cuatro tomas. No obstante, las tetraciclinas, como la doxiciclina, son más eficaces que el cloranfenicol y se asocian con una tasa de mortalidad menor[135]. El fármaco de elección es la doxiciclina a una dosis de 100 mg cada 12 horas, excepto en pacientes embarazadas o cuando existen antecedentes de hipersensibilidad al compuesto; se administra durante 7 días y se continúa dos días después de que el paciente quede afebril. El tratamiento con 200 mg de doxiciclina durante un solo día ha demostrado ser seguro en adultos y niños con FMM, pero no se ha probado en la FMMR, por lo que en este caso no se recomienda. El tratamiento debe administrase por vía intravenosa en pacientes graves o que presenten náuseas y vómitos. Durante el embarazo se recomienda el tratamiento con cloranfenicol debido a los efectos secundarios que tienen las tetraciclinas sobre los huesos y dientes del feto, aunque este fármaco no se considera eficaz en casos de ehrlichiosis, una infección que puede confundirse con la FMMR. A pesar de que habitualmente las tetraciclinas se evitan en los pacientes pediátricos debido al riesgo de tinción dental, en caso de sospecha de FMMR se sigue recomendando el tratamiento con doxiciclina en niños de cualquier edad a causa de su potencial mortalidad y a la escasa probabilidad de que una única tanda

de este medicamento provoque una tinción en los dientes del niño[136]. Un factor determinante para que el pronóstico sea favorable es evitar el retraso en el inicio de la terapia[29,137]. Los pacientes graves precisan un tratamiento sintomático intensivo, con fluidoterapia para mantener una perfusión tisular adecuada. En algunos pacientes puede ser necesario el uso de un catéter de Swan-Ganz para el control hemodinámico debido al riesgo de extravasación de líquidos con edema alveolar secundario al aumento de la permeabilidad vascular. A veces se utilizan glucocorticoides en pacientes muy graves, pero no se ha documentado su eficacia, por lo que no se recomiendan. Sin embargo, en experimentos con perros infectados tratados simultáneamente con doxiciclina y prednisolona, no se encontraron efectos secundarios de esta asociación[138].

PREVENCIÓN

Actualmente no existe una vacuna disponible para esta enfermedad, pero, tras la identificación de las proteínas de superficie inmunodominantes, algunos antígenos son firmes candidatos para su desarrollo, como los antígenos proteicos mayores de superficie (OmpA y OmpB) de *R. rickettsii* y *R. conorii*. La inmunización de cobayas con OmpA proporcionó protección inmunológica contra un inóculo virulento, y se han identificado fragmentos protectores de OmpB[111-114]. La presencia de anticuerpos frente a OmpA y OmpB se asocia a protección[43]. En un futuro podría existir una vacuna que protegiera frente a todas las especies de rickettsias del grupo de las fiebres maculosas, o incluso frente a rickettsias del grupo del tifus y del GFM, pero por el momento no hay ninguna vacuna disponible para ninguna de las rickettsias del GFM[139,140].

Actualmente, el mejor método de prevención consiste en evitar el contacto con garrapatas mediante el uso de repelentes y prendas protectoras, aunque en la época estival, asociada a la temporada de garrapatas, estas medidas resultan poco prácticas debido al calor. Las inspecciones frecuentes de la piel, el cuero cabelludo, el pubis y las axilas pueden ayudar a descubrir las garrapatas antes de que transmitan la rickettsiosis. Para retirar una garrapata adherida a la superficie se deben utilizar pinzas, además de asegurar que no queden retenidas partes de la boca del parásito en la piel; después, debe limpiarse bien la herida producida por la picadura.

Otras rickettsiosis del grupo de las fiebres maculosas

Otras rickettsiosis del GFM han recibido una amplia gama de denominaciones, entre las que están las denominaciones geográficas, que a menudo no señalan su distribución completa (p. ej., la fiebre maculosa de la isla de Flinders, que aparece también en la zona central de Australia y en el sudeste asiático)[12,141], o las denominaciones clínicamente descriptivas (p. ej., linfadenopatía transmitida por garrapatas)[3]. Aparte de esta última afección, sumamente característica, el resto de rickettsiosis del GFM conforma un espectro de enfermedades clínicas similares con síntomas indistinguibles al comienzo y una evolución con manifestaciones clínicas que se solapan, como la variabilidad en la gravedad, desde no mortal a ocasionalmente mortal, en la incidencia del exantema, desde casi el 100% hasta solamente la mitad, en las características del exantema (habitualmente maculopapular; en algunas enfermedades, ocasionalmente vesiculopustuloso, frecuentemente petequial o nunca petequial), en la incidencia de las escaras, en la incidencia del dolor de la linfadenopatía regional (frecuente o nunca) y en la incidencia de la linfangitis (desde casi el 50% al 0%). La gravedad de la enfermedad se asocia tanto a la especie o la cepa de *Rickettsia* concreta como a factores del huésped. De las otras 14 especies de rickettsias del grupo de las fiebres maculosas que se han demostrado causantes de infecciones en seres humanos (*R. conorii, R. sibirica, R. japonica, R. australis, R. honei, R. africae, R. parkeri, R. slovaca, R. aeschlimannii, R. massiliae, R. heilongjiangensis, R. helvetica, R. felis* y *R. akari*), las doce primeras se transmiten por la picadura de garrapata. Se ha detectado mediante serología la presencia de una proteína y antígenos LPS con reactividad cruzada, y las rickettsias del GFM comparten una protección cruzada[139,142]. *R. conorii,* una rickettsia típica del GFM con gran homología con *R. rickettsii,* posee una variabilidad genética y antigénica intraespecie mucho mayor que *R. rickettsii* y consta de cuatro cepas[143,144]. *R. sibirica* tiene dos cepas distintas[145]. La finalidad de designar las cepas como subespecies es motivo de controversia, ya que las especies ya nombradas guardan una relación tan estrecha que algunos taxonomistas las combinarían en una. Esta situación podría crear la base para convertir algunas especies antiguas en subespecies.

R. felis permanece a través de sus huevos en las pulgas, y más concretamente en las pulgas de gato, que presumiblemente las transmiten[6]. La última, *R. akari*, se expone en el capítulo 188. Otras muchas especies de este grupo de rickettsias se han aislado sólo en garrapatas (p. ej., *R. amblyommii, R. montanensis, R. peacockii* y *R. rhipicephali*)[1]. Algunas de éstas pueden ser patogénicas en los seres humanos, incluso aunque sólo ocasionen una enfermedad febril de breve duración y sin erupción cutánea o una seroconversión asintomática[61].

La rickettsiosis más grave dentro del GFM, aparte de la FMMR, es la fiebre botonosa secundaria a la infección por *R. conorii*. Esta infección ha recibido muchas denominaciones geográficas: fiebre de Marsella, fiebre maculosa mediterránea, tifus keniata por picadura de garrapata, tifus israelí por picadura de garrapata, fiebre maculosa de Astracán y tifus de la India por picadura de garrapata. Históricamente, la fiebre botonosa fue descrita por Conor y Bruch en 1909 en Túnez, aunque la «mancha negra», es decir, la escara producida por la picadura de la garrapata, no la describió hasta 1923 Pieri en Marsella. Se ha encontrado *R. conorii* en India, Pakistán, Israel, Rusia, Georgia, Ucrania, Etiopía, Kenia, Sudáfrica, Marruecos y el sur de Europa. La epidemiología de la fiebre botonosa y la ecología de *R. conorii* están íntimamente ligadas a las garrapatas, especialmente al tipo *Rhipicephalus sanguineus,* que transmite rickettsias a sus huevos e infecta al ser humano a través de la picadura. El hecho frecuente de que no exista un antecedente conocido de picadura de garrapata puede deberse a que la transmisión es realizada por larvas inmaduras y ninfas que pasan desapercibidas. La mayor incidencia de infecciones se produce en los meses cálidos, con picos en julio, agosto y septiembre en muchas zonas del Mediterráneo. Los casos importados ocurren en viajeros que regresan a EE.UU. y el norte de Europa desde zonas del sur de Europa. Estudiando lo que ocurre en la escara de la picadura o mancha negra podemos conocer las bases patogénicas de la lesión tisular asociada a las fiebres maculosas. *R. conorii* produce una lesión endotelial que provoca un edema perivascular y una necrosis de la dermis y la epidermis[146]. La autopsia de pacientes que fallecieron por fiebre botonosa muestra una infección vascular generalizada y apreciable en riñones, pulmones, tracto gastrointestinal, hígado, páncreas, corazón, bazo y piel, asociada a una meningoencefalitis[147,148]. La biopsia hepática demuestra una necrosis hepatocelular focal y lesiones granulomatosas[149]. En una serie amplia de casos bien documentados, los pacientes infectados por *R. conorii* de la cepa de fiebre maculosa de Israel (FMI) mostraban una enfermedad más grave que los infectados por la cepa de Malish[132]. Aunque las escaras estaban presentes en numerosos pacientes con ambas cepas, las lesiones de inoculación por la picadura de la garrapata aparecían con más frecuencia con la cepa de Malish. La gravedad y la mortalidad se manifestaban sobre todo en forma de exantema petequial, síntomas digestivos, obnubilación, deshidratación, taquipnea, hepatomegalia, leucocitosis, coagulopatía, insuficiencia renal aguda, hiperbilirrubinemia y elevación de los valores de transaminasas y de creatina cinasa[132]. La fiebre botonosa puede ser una enfermedad grave, especialmente en pacientes con factores de riesgo como diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, alcoholismo, edad avanzada o déficit de G6PDH[132,150,151]; en los niños tiene un curso más leve. En Francia, España e Israel, la tasa de mortalidad entre los pacientes ingresados se sitúa en un 1,4-5,6%; es similar a la observada en la FMMR[71]. Por el contrario, la rickettsiosis del noreste de España documentada por serología de reactividad cruzada es una enfermedad más leve, lo que sugiere que podría haber otra cepa implicada[152]. Otras rickettsias que comparten antígenos y que ocasionan una enfermedad similar en Europa son *R. massiliae, R. monacensis,* la cepa mongolitimonae de *R. sibirica* y *R. akari*[18,20,23,153]. La fiebre botonosa también se asocia con un estado procoagulante[91-94,154] y el 9,6% de los casos presentan una trombosis venosa profunda como complicación tardía del cuadro[155]. Durante la infección aumentan los valores del factor de necrosis tumoral en plasma[97]. Tras un período de incubación que dura una media de 7 días, aparecen fiebre, mialgias y cefalea características

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(v. tabla 187-1). En ese momento, una exploración física cuidadosa puede demostrar la presencia de la mancha negra, que ayudará a realizar el diagnóstico clínico.

R. sibirica se identificó en la década de 1930 en el este de Rusia y posteriormente en China, Mongolia y Pakistán. En Europa, Asia y África se ha detectado una variante genómica, que se considera una cepa o una subespecie, conocida como mongolotimonae. *R. sibirica* da lugar al tifus del norte de Asia y de Siberia por la picadura de garrapata que se asemeja a la FMMR. Prácticamente la mitad de los pacientes infectados por la cepa mongolotimonae de *R. sibirica* manifiestan una linfangitis con forma de cuerda sumamente inusual entre la escara de inoculación y el ganglio linfático de drenaje[20]. Esta característica clínica dio lugar al término *rickettsiosis asociada a linfangitis*. *R. australis* está limitada a la zona este de Australia y *R. honei,* el microorganismo etiológico de la denominada fiebre maculosa de la isla de Flinders, también ha causado infecciones en seres humanos en la zona central de Australia y en Tailandia[12,24,141].

Aunque la fiebre maculosa de Japón se ha descrito como una enfermedad del GFM típicamente moderada (con fiebre y erupción cutánea en el 100% de los casos y escaras en el 90%), también se han descrito casos más graves con meningoencefalitis, insuficiencia respiratoria, shock y muerte asociados a un importante aumento de citocinas proinflamatorias[156-159]. *R. heilongjiangensis,* el microorganismo etiológico de la fiebre maculosa del Lejano Oriente, está presente en el este de Rusia, Tailandia y China[25]. Da lugar a una rickettsiosis no mortal en la que algunos pacientes presentan linfangitis cordonosa.

R. africae es prevalente en todo el África subsahariana, donde se distribuyen las garrapatas que actúan como vectores: *Amblyomma hebraeum* y *Amblyomma variegatum*[24]. La identificación de esta rickettsia en las islas del caribe se corresponde aparentemente con la distribución de *A. variegatum*[26]. La fiebre africana por picadura de garrapata es la única rickettsiosis transmitida por estos parásitos que presenta múltiples escaras de inoculación en un alto porcentaje de casos[26]. *R. africae* causa la mayoría de las rickettsiosis importadas en pacientes que han viajado o cazado en las zonas del sur de África con presencia de arbustos y matorrales[26,160]. El porcentaje de individuos que resultan atacados dentro de un grupo expuesto puede ser bastante alto. Los pacientes con esta enfermedad presentan de forma característica fiebre, cefalea y mialgias, al tiempo que puede observarse una elevación aguda del factor de necrosis tumoral α, interleucina 6 (IL-6), IL-8, IL-3, interferón gamma, RANTES (***r**egulated upon **a**ctivation **n**ormal **T** cell **e**xpressed and **s**ecreted)* y MIP1α (proteína inflamatoria de macrófagos 1-α)[161]. La erupción cutánea puede ser de tipo vesicular o maculopapular, escasa e incluso ausente en más de la mitad de los pacientes. Características distintivas de esta enfermedad son la aparición de linfadenopatías regionales en la zona de drenaje de la escara. Esta infección es muy frecuente entre los nativos africanos, en quienes puede confundirse con malaria o fiebre tifoidea[21].

En EE.UU.[162] se ha documentado la infección por *R. parkeri,* transmitida por la garrapata de la Costa del Golfo *(Amblyomma maculatum),* y parece asociarse a infecciones en seres humanos en Uruguay, Brasil y Argentina[2,13,14,59]. Provoca una fiebre maculosa muy similar a la fiebre africana por picadura de garrapata secundaria a *R. parkeri,* con la que está íntimamente relacionada. Probablemente es una de las causas de los casos de FMMR basados en la serología, aunque la infección por *R. parkeri* puede ser menos grave que la FMMR. Otra diferencia posible con la FMMR es que los 12 pacientes de una serie reciente presentaban escara[162].

Las infecciones humanas por *R. slovaca* en Europa se denominan TIBOLA *(**t**ick-**b**orne **l**ymph**a**denopathy),* una rickettsiosis del GFM con manifestaciones clínicas diferentes[3,19,27]. Se transmite a los seres humanos por la picadura de la garrapata adulta *Dermacentor marginatus* durante el invierno y el comienzo de la primavera. La enfermedad se caracteriza por presentar una escara, de forma característica en el cuero cabelludo, y adenopatías cervicales, en ocasiones dolorosas, en las zonas de drenaje. Menos de la mitad de los casos cursan con fiebre y es muy raro que aparezca una erupción cutánea, aunque el lugar de la escara puede tener una alopecia prolongada. En un pequeño porcentaje de casos existe una astenia persistente, aunque haya existido una buena respuesta al tratamiento. La posibilidad de cronificación de la enfermedad asociada a la infección por rickettsias del GFM también se ha sugerido en pacientes de Australia[163]. En casos de infecciones por *R. aeschlimanii,* que han cursado únicamente con la aparición de una escara en personas previamente sanas[164], se ha demostrado la posibilidad de que las rickettsiosis del grupo de las fiebres maculosas cursen con formas de enfermedad muy leves, cercanas a la seroconversión asintomática[4]. También se ha comunicado otro caso de infección por *R. aeschlimanii,* que debuta como una rickettsiosis típica del GFM[17]. *R. massiliae* infecta a las garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* en todo el mundo y se ha aislado en un paciente en Sicilia[23]. También se comunicó que un paciente con una enfermedad febril aguda en Suecia presentaba pruebas moleculares y serológicas de infección por *R. helvetica*[28].

R. felis, el microorganismo responsable de la fiebre maculosa transmitida por pulgas, fue la primera *Rickettsia* en la que se demostró que contenía un plásmido[165-167]. Se han documentado infecciones por esta rickettsia mediante PCR en EE.UU., México, Brasil y Alemania, y por serología en Francia, Brasil y México[5-8]. El reservorio de la pulga del gato, *Ctenocephalides felis,* es cosmopolita, lo que sugiere que tiene una distribución universal. *R. felis* se ha identificado en América del Norte y del Sur, en Europa y en Asia[168]. Seis infecciones por *R. felis* documentadas por PCR cursaron con fiebre en todos los casos, erupción maculopapular (4 casos), cefalea (3 casos), afectación neurológica (fotofobia, estupor y meningismo, cada una en 1 caso), mialgias (2 casos), dolor abdominal (2 casos), vómitos (2 casos), escara con linfadenopatías regionales (1 caso) y tos con infiltrados pulmonares radiológicos (1 caso).

El diagnóstico puede realizarse mediante la demostración inmunohistológica de microorganismos en biopsias cutáneas, o bien utilizando la PCR en muestras sanguíneas o de piel para los casos de *R. conorii, R. africae, R. slovaca, R, felis* o *R. japonica*[5,6,129,132,146,147,169]. Las dificultades para relacionar una enfermedad con un microorganismo etiológico mediante PCR se ponen de relieve en la asociación dudosa de *R. helvetica* con la sarcoidosis y la miopericarditis crónica[170,171]. Un nuevo método diagnóstico para la fiebre botonosa, útil incluso antes de la aparición de la erupción, consiste en la detección por inmunofluorescencia de *R. conorii* en células endoteliales circulantes capturadas mediante capas inmunomagnéticas recubiertas de un anticuerpo monoclonal dirigido contra la superficie de las células endoteliales humanas[126,130,172]. También se puede llegar al diagnóstico aislando *R. conorii* en sistemas de cultivo *shell vial*[125]. En la fase de convalecencia se pueden demostrar anticuerpos contra estas rickettsias mediante microinmunofluorescencia, aglutinación con látex, inmunoanálisis enzimático, inmunotransferencia o fijación del complemento. Los anticuerpos frente a *R. africae* aparecen en las fases tardías de la convalecencia en la fiebre africana por picadura de garrapata[173].

El tratamiento adecuado consiste en doxiciclina (200 mg/día), tetraciclina (50 mg/kg/día), cloranfenicol (2 g/día durante 7-10 días) o ciprofloxacino (1,5 g/día durante 5-7 días)[174-176]. También se han propuesto pautas de doxiciclina en monodosis de 200 mg, o tratamiento con el macrólido josamicina, en niños y embarazadas, así como de claritromicina o azitromicina en niños con enfermedad leve[177].

BIBLIOGRAFÍA

1. Galvao MA, Dumler JS, Mafra CL, et al. Fatal spotted fever rickettsiosis, Minas Gerais, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**: 1402-5.
2. Paddock CD, Sumner JW, Comer JA, et al. *Rickettsia parkeri*: A newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:805-11.
3. Raoult D, Lakos A, Fenollar F, et al. Spotless rickettsiosis caused by *Rickettsia slovaca* and associated with *Dermacentor* ticks. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1331-6.
4. Pretorius A-M, Birtles RJ. *Rickettsia aeschlimanii*: A new spotted fever group rickettsia, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:874.
5. Zavala-Velazquez JE, Ruiz-Sosa JA, Sanchez-Elias RA, et al. *Rickettsia felis* rickettsiosis in Yucatán. *Lancet* 2000;**356**: 1079-80.
6. Pérez-Osorio CE, Zavala-Velázquez, Aria León JJ, et al. *Rickettsia felis* as emergent global threat for humans. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1019-23.

7. Raoult D, La Scola B, Enea M, et al. A flea-associated rickettsia pathogenic for humans. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:73-81.
8. Richter J, Fournier P-E, Petridou J, et al. *Rickettsia felis* infection acquired in Europe and documented by polymerase chain reaction. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:207-8.
9. Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: Emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005;**18**:719-56.
10. Estripeaut D, Aramburu MG, Saez-Llorens X, et al. Rocky Mountain spotted fever, Panama. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**: 1763-5.
11. Hidalgo M, Orejuela L, Fuya P, et al. Rocky Mountain spotted fever, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:1058-60.
12. Jiang J, Sangkasuwan V, Lerdthusnee K, et al. Human Infection with *Rickettsia honei*, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:1473-5.
13. Seijo A, Picollo M, Nicholson W, et al. [Fiebre manchada por rickettsias en el Delta del Parana una enfermedad emergente.]. *Medicina (Buenos Aires)* 2007;**67**:723-6.
14. Conti-Diaz IA. [Rickettsiosis por *Rickettsii conorii* (fiebre botonosa de Mediterraneo o fiebre de Marsella). Estado actual en Uruguay.]. *Rev Med Uruguay*, 2001:119-24.
15. Paddock CD, Fernandez S, Echenique GA, et al. Rocky Mountain spotted fever in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2008;**78**:687-92.
16. Zavala-Castro JE, Dzul-Rosado KR, Arias Leon JJ, et al. An increase in human cases of spotted fever rickettsiosis in Yucatan, Mexico, involving children. *Am J Trop Med Hyg* 2008;**79**:907-10.
17. Raoult D, Fournier P-E, Abboud P, et al. First documented human *Rickettsia aeschlimannii* infection. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:748-9.
18. Jado I, Oteo JA, Aldamiz M, et al. *Rickettsia monacensis* and human disease, Spain. *Emerging Infectious Diseases* 2007;**13**:1405-7.
19. Oteo JA, Ibarra V, Blanco JR, et al. Dermacentor-borne necrosis erythema and lymphadenopathy: Clinical and epidemiological features of a new tick-borne disease. *Clin Microbiol Infect* 2004;**10**:327-31.
20. Fournier P-E, Gouriet F, Brouqui P, et al. Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by *Rickettsia sibirica* mongolotimonae: Seven new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:1435-44.
21. Ndip LM, Fokam EB, Bouyer DH, et al. Detection of *Rickettsia africae* in patients and ticks along the coastal region of Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 2004;**71**:363-6.
22. Ndip LM, Bouyer DH, Travassos da Rosa APA, et al. Acute spotted fever rickettsiosis among febrile patients, Cameroon. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:432-7.
23. Vitale G, Mansuelo S, Rolain JM, et al. *Rickettsia massiliae* human isolation. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:174-5.
24. Stewart RS. Flinders Island spotted fever: A newly recognized endemic focus of tick typhus in Bass Strait. *Med J Aust* 1991;**154**:94-9.
25. Mediannikov OY, Sidelnikov Y, Ivanov L, et al. Acute tick-borne rickettsiosis caused by *Rickettsia heilongjiangensis* in Russian Far East. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:810-7.
26. Raoult D, Fournier P-E, Fenollar F, et al. *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2001;**344**:1501-10.
27. Casola C, Enea M, Lucht F, et al. First isolation of *Rickettsia slovaca* from a patient, France. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:1135.
28. Nilsson K. Septicemia with *Rickettsia helvetica* in a patient with acute febrile illness, rash and myasthenia. *J Infect* 2009;**58**:79-82.
29. Childs JE, Paddock CD. Passive surveillance as an instrument to identify risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: is there more to learn? *Am J Trop Med Hyg* 2002;**66**: 842-7.
30. Ricketts HT. A micro-organism which apparently has a specific relationship to Rocky Mountain spotted fever. *JAMA* 1909;**52**:379-80.
31. Walker DH. Ricketts creates rickettsiology. *J Infect Dis* 2004;**189**:938-55.
32. Harden VA. Rocky Mountain Spotted Fever: *History of a Twentieth Century Disease*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1990.
33. Wolbach SB. Studies on Rocky Mountain spotted fever. *J Med Res* 1919;**41**:2-197.
34. Perlman Sj, Hunter Ms, Zchori-Fein E. The emerging diversity of *Rickettsia*. *Proc R Soc B* 2006;**273**:2097-106.
35. Gillespie JJ, Williams K, Shukla M, et al. *Rickettsia* phylogenomics: Unwinding the intricacies of obligate intracellular life. *PLoS One* 2008;**3**:e2018.
36. Gevers D, Cohan FM, Lawrence JG, et al. Re-evaluating prokaryotic species. *Nat Rev Microbiol* 2005;**3**:733-9.
37. Fournier P-E, Dumler JS, Greub G, et al. Gene sequence-based criteria for identification of new *Rickettsia* isolates and description of *Rickettsia heilongjiangensis* sp.nov. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:5456-65.
38. Achtman M, Wagner M. Microbial diversity and the genetic nature of microbial species. *Nature Rev Microbiol* 2008;**6**: 431-40.
39. Medini D, Serruto D, Parkhill J, et al. Microbiology in the post-genomic era. *Nat Rev Microbiol* 2008;**6**:419-30.
40. Vitorino L, Chelo IM, Bacellar F, et al. Rickettsial phylogeny: A multigenic approach. *Microbiology* 2007;**153**:160-8.
41. Blanc G, Ogata H, Robert C, et al. Lateral gene transfer between obligate intracellular bacteria: Evidence from the *Rickettsia massiliae* genome. *Genome Res* 2007;**17**:1657-64.
42. Xu WB, Raoult D. Taxonomic relationships among spotted fever group rickettsiae as revealed by antigenic analysis with monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:887-96.
43. Feng H-M, Olano JP, Whitworth T, et al. Fc-dependent polyclonal antibodies and antibodies to outer membrane proteins A and B, but not to lipopolysaccharide, protect SCID mice against fatal *Rickettsia conorii* infection. *Infect Immun* 2004;**72**:2222-8.
44. McDade JE, Newhouse VF. Natural history of *Rickettsia rickettsii*. *Annu Rev Microbiol* 1986;**40**:287-309.
45. Demma LJ, Traeger MS, Nicholson WL, et al. Rocky Mountain spotted fever from an unexpected tick vector in Arizona. *N Engl J Med* 2005;**353**:587-93.
46. Niebylski ML, Peacock MG, Schwan TG. Lethal effect of *Rickettsia rickettsii* on its tick vector (*Dermacentor andersoni*). *Appl Environ Microbiol* 1999;**65**:773-7.
47. Niebylski ML, Schrumpf ME, Burgdorfer W, et al. *Rickettsia peacockii* sp. nov., a new species infecting wood ticks, *Dermacentor andersoni*, in western Montana. *Int J Syst Bacteriol* 1997;**47**:446-52.
48. Philip RN, Casper EA, Anacker RL, et al. *Rickettsia bellii* sp. nov.: A tick-borne rickettsia, widely distributed in the United States, that is distinct from the spotted fever and typhus biogroups. *Int J Syst Bacteriol* 1983;**33**:94-106.
49. Johnson JE, Kadull PJ. Rocky Mountain spotted fever acquired in a laboratory. *N Engl J Med* 1967;**227**:842-6.
50. Walker DH. Rocky Mountain spotted fever and other rickettsioses. In: Engleberg NC, DiRita V, Dermody TS, editors. *Schaechter's Mechanisms of Microbial Disease*. Baltimore: Lippincott William & Wilkins; 2007. p. 292-9.
51. Walker DH, Fishbein DB. Epidemiology of rickettsial diseases. *Eur J Epidemiol* 1991;**7**:237-45.
52. Treadwell TA, Holman RC, Clarke MJ, et al. Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1993-1996. *Am J Trop Med Hyg* 2000;**63**:21-6.
53. Wilfert CM, McCormack JN, Kleeman K, et al. Epidemiology of Rocky Mountain spotted fever as determined by active surveillance. *J Infect Dis* 1984;**150**:469-79.
54. Salgo MP, Telzak EE, Currie B, et al. A focus of Rocky Mountain spotted fever within New York City. *N Engl J Med* 1988;**318**:1345-8.
55. Chapman AS, Murphy SM, Demma LJ, et al. Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1997-2002. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2006;**6**:170-8.
56. Walker DH, Paddock CD, Dumler JS. Emerging and re-emerging tick-transmitted rickettsial and ehrlichial infetions. *Med Clin North Am* 2008;**92**:1345-61.
57. Apperson CS, Engber B, Nicholson WL, et al. Tick-borne diseases in North Carolina: Is "*Rickettsia amblyommii*" a possible cause of rickettsiosis reported as Rocky Mountain spotted fever? *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2008;**8**:597-606.
58. Marshall GS, Stout GG, Jacobs RF, et al. Antibodies reactive to *Rickettsia rickettsii* among children living in the southeast and south central regions of the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;**157**:443-8.
59. Labruna MB, Pinter A, Szabo MPJ. [*Rickettsia parkeri* infectando um carrapato *Amblyomma triste* em pauliceia, estrado de São Paulo.]. *Rev Bras Parasitol* 2004;**13**:359.
60. Kardatzke JT, Neidhardt K, Dzuban DP, et al. Cluster of tick-borne infections at Fort Chaffee, Arkansas: Rickettsiae and *Borrelia burgdorferi* in ixodid ticks. *J Med Entomol* 1992;**29**:669-72.
61. McCall CL, Curns AT, Rotz LD, et al. Fort Chaffee revisited: The epidemiology of tick-borne rickettsial and ehrlichial diseases at a natural focus. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2001;**1**:119-27.
62. Yevich SJ, Sanchez JL, DeFraites RF, et al. Seroepidemiology of infections due to spotted fever group rickettsiae and *Ehrlichia* species in military personnel exposed to areas of the United States where such infections are endemic. *J Infect Dis* 1995;**171**:1266-73.
63. Walker DH, Ismail N. Emerging and re-emerging rickettsioses: Endothelial cell infection and early disease events. *Nat Rev Microbiol* 2008;**6**:375-86.
64. Uchiyama T, Kawano H, Kusuhara Y. The major outer membrane protein rOmpB of spotted fever group rickettsiae functions in the rickettsial adherence to and invasion of Vero cells. *Microb Infect* 2006;**8**:801-9.
65. Li H, Walker DH. rOmpA is a critical protein for the adhesion of *Rickettsia rickettsii* to host cells. *Microb Pathog* 1998;**24**: 289-98.
66. Martinez JJ, Seveau S, Veiga E, et al. Ku70, a component of DNA-dependent protein kinase, is a mammalian receptor for *Rickettsia conorii*. *Cell* 2005;**123**:1013-23.
67. Rydkina E, Turpin LC, Sahni SK. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase module facilitates *in vitro* host cell invasion by *Rickettsia rickettsii*. *J Med Microbiol* 2008;**57** (Pt 8):1172-5.
68. Silverman DJ, Santucci LA, Meyers N, et al. Penetration of host cells by *Rickettsia rickettsii* appears to be mediated by a phospholipase of rickettsial origin. *Infect Immun* 1992;**60**: 2733-40.
69. Martinez JJ, Cossart P. Early signaling events involved in the entry of *Rickettsia conorii* into mammalian cells. *J Cell Sci* 2004;**117**:5097-106.
70. Ellison DW, Clark TR, Sturdevant DE, et al. Genomic comparison of virulent *Rickettsia rickettsii* Shela Smith and avirulent *Rickettsia rickettsii* Iowa. *Infect Immun* 2008;**76**:542-50.
71. Whitworth T, Popov VL, Yu XJ, et al. Expression of the *Rickettsia prowazekii* pld or tlyC gene in *Salmonella* enterica serovar typhimurium mediates phagosomal escape. *Infect Immun* 2005;**73**:6668-73.
72. Teysseire N, Chiche-Portiche C, Raoult D. Intracellular movements of *Rickettsia conorii* and *R. typhi* based on actin polymerization. *Res Microbiol* 1992;**143**:821-9.
73. Gouin E, Egile C, Dehoux P, et al. The RickA protein of *Rickettsia conorii* activates the arp2/3 complex. *Nature* 2004;**427**:457-61.
74. Ogata H, Audic S, Barbe V, et al. Selfish DNA in protein-coding genes of *Rickettsia*. *Science* 2000;290(5490):347-50.
75. Jeng RL, Goley ED, D'alessio JA, et al. A *Rickettsia* wasp-like protein activates the arp2/3 complex and mediates actin-based motility. *Cell Microbiol* 2004;**6**:761-9.
76. Simser JA, Rahman MS, Dreher-Lesnick SM, et al. A novel and naturally occurring transposon, ISRpe1 in the *Rickettsia peacockii* genome disrupting the rickA gene involved in actin-based motility. *Mol Microbiol* 2005;**58**:71-9.
77. Santucci LA, Gutierrez PL, Silverman DJ. *Rickettsia rickettsii* induces superoxide radical and superoxide dismutase in human endothelial cells. *Infect Immun* 1992;**60**:5113-8.
78. Eremeeva ME, Dasch GA, Silverman DJ. Quantitative analyses of variations in the injury of endothelial cells elicited by 11 isolates of *Rickettsia rickettsii*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;**8**:788-95.
79. Eremeeva ME, Silverman DJ. Effects of the antioxidant α-lipoic acid on human umbilical vein endothelial cells infected with *Rickettsia rickettsii*. *Infect Immun* 1998;**66**:2290-9.
80. Walker DH, Firth WT, Ballard JG, et al. Role of phospholipase-associated penetration mechanism in cell injury by *Rickettsia rickettsii*. *Infect Immun* 1983;**40**:840-2.
81. Walker DH, Tidwell RR, Rector TM, et al. Effect of synthetic protease inhibitors of the amidine type on cell injury by *Rickettsia rickettsii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;**25**: 582-5.
82. Rydkina E, Sahni SK, Santucci LA, et al. Selective modulation of antioxidant enzyme activities in host tissues during *Rickettsia conorii* infection. *Microbiol Pathogen* 2004;**36**: 293-301.
83. Harrell GT, Aikawa JK. Pathogenesis of circulatory failure in Rocky Mountain spotted fever. Alteration in the blood volume and the thiocyanate space at various stages of the disease. *Arch Intern Med* 1949;**83**:331-47.
84. Rydkina E, Sahni A, Baggs RB, et al. Infection of human endothelial cells with spotted fever group Rickettsiae stimulates cyclooxygenase 2 expression and release of vasoactive prostaglandins. *Infect Immun* 2006;**74**:5067-74.
85. Kaplowitz LG, Robertson GL. Hyponatremia in Rocky Mountain spotted fever: Role of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med* 1983;**98**:334-5.
86. Walker DH, Crawford CG, Cain BG. Rickettsial infection of the pulmonary microcirculation: The basis for interstitial pneumonitis in Rocky Mountain spotted fever. *Hum Pathol* 1980;**11**:263-72.
87. Lankford HV, Glauser FL. Cardiopulmonary dynamics in a severe case of Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1980;**140**:1357-60.
88. Helmick CG, Bernard KW, D'Angelo LJ. Rocky Mountain spotted fever: Clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. *J Infect Dis* 1984;**150**:480-6.
89. Kaplowitz LG, Fischer JJ, Sparling PF. Rocky Mountain spotted fever: A clinical dilemma. Remington JB, Swartz HN, editors. Current Clinical Topics in Infectious Diseases. **vol 2**: New York: McGraw-Hill. 1981; p. 89-108.
90. Rao AK, Schapira M, Clements ML, et al. A prospective study of platelets and plasma proteolytic systems during the early stages of Rocky Mountain spotted fever. *N Engl J Med* 1988;**318**:1021-8.
91. Davi G, Giammarresi C, Vigneri S, et al. Demonstration of *Rickettsia conorii*-induced coagulative and platelet activation in vivo in patients with Mediterranean spotted fever. *Thromb Haemost* 1995;**74**:631-4.
92. George F, Brouqui P, Boffa M-C, et al. Demonstration of *Rickettsia conorii*–induced endothelial injury in vivo by measuring circulating endothelial cells, thrombomodulin, and von Willebrand factor in patients with Mediterranean spotted fever. *Blood* 1993;**82**:2109-16.
93. Elghetany TM, Walker DH. Hemostatic changes in Rocky Mountain spotted fever and Mediterranean spotted fever. *Am J Clin Pathol* 1999;**112**:159-68.
94. Vicente V, Espana F, Tabernero D, et al. Evidence of activation of the protein C pathway during acute vascular damage induced by Mediterranean spotted fever. *Blood* 1991;**78**: 416-22.
95. Vicente V, Estelles A, Moraleda JM, et al. Fibrinolytic changes during acute vascular damage induced by Mediterranean spotted fever. *Fibrinolysis* 1993;**7**:324-9.
96. Yamada T, Harber P, Pettit GW, et al. Activation of the kallikrein-kinin system in Rocky Mountain spotted fever. *Ann Intern Med* 1978;**88**:764-8.
97. Oristrell J, Amengual MJ, Font-Creus B, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor-α in patients with Mediterranean spotted fever: Clinical and analytical correlations. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:1141-3.
98. Teysseire N, Arnoux D, George F, et al. Von Willebrand factor release and thrombomodulin and tissue factor expression in *Rickettsia conorii*-infected endothelial cells. *Infect Immun* 1992;**60**:4388-93.
99. Sporn LA, Haidaris PJ, Shi R, et al. *Rickettsia rickettsii* infection of cultured human endothelial cells induces tissue factor expression. *Blood* 1994;**83**:1527-34.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

100. Schmaier AH, Srikanth S, Elghetany MT, et al. Hemostatic/fibrinolytic protein changes in C3H/HeN mice infected with *Rickettsia conorii*. *Thromb Haemost* 2001;**86**:871-9.
101. Jordan JM, Woods ME, Olano JP, et al. Absence of TLR4 signaling in C3H/HeJ mice predisposes to overwhelming rickettsial infection and decreased protective Th1 responses. *Infec Immun* 2008;**76**:3717-24.
102. Woods ME, Olano JP. Host defenses to *Rickettsia rickettsii* infection contribute to increased microvascular permeability in human cerebral endothelial cells. *J Clin Immunol* 2008;**28**:174-85.
103. Fang R, Ismail N, Soong L, et al. Differential interaction of dendritic cells with *Rickettsia conorii*: impact on host susceptibility to murine spotted fever rickettsiosis. *Infect Immun* 2007;**756**:3112-23.
104. Feng H-M, Walker DH. Mechanisms of intracellular killing of *Rickettsia conorii* in infected human endothelial cells, hepatocytes, and macrophages. *Infect Immun* 2000;**68**:6729-36.
105. Feng H-M, Popov VL, Yuoh G, et al. Role of T-lymphocyte subsets in immunity to spotted fever group rickettsiae. *J Immunol* 1997;**158**:5314-20.
106. Feng H-M, Popov VL, Walker DH. Depletion of interferon gamma and tumor necrosis factor alpha in mice with *Rickettsia conorii*-infected endothelium: Impairment of rickettsicidal nitric oxide production resulting in fatal, overwhelming rickettsial disease. *Infect Immun* 1994;**62**:1952-60.
107. De Sousa R, Ismail N, Nobrega SD, et al. Intralesional expression of mRNA of interferon-γ, tumor necrosis factor-α, interleukin-10, nitric oxide synthase, indoleamine-2,3-dioxygenase, and rantes is a major immune effector in Mediterranean spotted fever rickettsiosis. *J Infect Dis* 2007;**196**:770-81.
108. Jordan JM, Woods ME, Soong L, et al. Rickettsiae stimulate dendritic cells through TLR4, leading to enhanced NK cell activation in vivo. *J Infect Dis* 2009;**199**:236-42.
109. Billings AN, Feng H-M, Olano JP, et al. Rickettsial infection in murine models activates an early anti-rickettsial effect mediated by NK cells and associated with production of gamma interferon. *Am J Trop Med Hyg* 2001;**65**:52-6.
110. Walker DH, Olano JP, Feng H-M. Critical role of cytotoxic T lymphocytes in immune clearance of rickettsial infection. *Infect Immun* 2001;**69**:1841-6.
111. Sumner JW, Sims KG, Jones DC, et al. Protection of guinea-pigs from experimental Rocky Mountain spotted fever by immunization with baculovirus-expressed *Rickettsia rickettsii* rOmpA protein. *Vaccine* 1995;**13**:29-35.
112. Vishwanath S, McDonald GA, Watkins NG. A recombinant *Rickettsia conorii* vaccine protects guinea pigs from experimental boutonneuse fever and Rocky Mountain spotted fever. *Infect Immun* 1990;**58**:646-53.
113. Crocquet-Valdes PA, Diaz-Montero CM, Feng H-M, et al. Immunization with a portion of rickettsial outer membrane protein A stimulates protective immunity against spotted fever rickettsiosis. *Vaccine* 2002;**20**:979-88.
114. Díaz-Montero CM, Feng H-M, Crocquet-Valdes PA, et al. Identification of protective components of two major outer membrane proteins of spotted fever group rickettsiae. *Am J Trop Med Hyg* 2001;**65**:371-8.
115. Walker DH, Gay RM, Valdes-Dapena M. The occurrence of eschars in Rocky Mountain spotted fever. *J Am Acad Dermatol* 1981;**4**:571-6.
116. Rosenblum MJ, Masland RL, Harrell GT. Residual effects of rickettsial disease on the central nervous system. *Arch Intern Med* 1952;**90**:444-5.
117. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, et al. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky mountain spotted fever in children. *J Pediatr* 2007;**150**:180-4.
118. Walker DH, Mattern WD. Acute renal failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1979;**139**:443-8.
119. Donohue JF. Lower respiratory tract involvement in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1980;**140**:223-7.
120. Feltes TF, Wilcox WD, Feldman WE, et al. M-mode echocardiographic abnormalities in Rocky Mountain spotted fever. *South Med J* 1984;**787**:1130-2.
121. Walker DH, Hawkins HL, Hudson P. Fulminant Rocky Mountain spotted fever. Its pathologic characteristics associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1983;**107**:121-5.
122. Dalton MJ, Clarke MJ, Holman RC, et al. National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981-1992: Epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. *Am J Trop Med Hyg* 1995;**52**:405-13.
123. Archibald LK, Sexton DJ. Long-term sequelae of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:1122-5.
124. Kirkland KB, Marcom PK, Sexton DJ, et al. Rocky Mountain spotted fever complicated by gangrene: Report of six cases and review. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:629-34.
125. LaScola B, Raoult D. Diagnosis of Mediterranean spotted fever by cultivation of *Rickettsia conorii* from blood and skin samples using the centrifugation-shell vial technique and by detection of *R. conorii* in circulating endothelial cells: A 6-year follow-up. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:2722-7.
126. Walker DH, Burday MS, Folds JD. Laboratory diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. *South Med J* 1980;**73**:1443-7.
127. Kaplowitz LG, Lange JV, Fischer JJ, et al. Correlation of rickettsial titers, circulating endotoxin, and clinical features in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1983;**143**:1149-51.
128. Dumler JS, Gage WR, Pettis GL, et al. Rapid immunoperoxidase demonstration of *Rickettsia rickettsii* in fixed cutaneous specimens from patients with Rocky Mountain spotted fever. *Am J Clin Pathol* 1990;**93**:410-4.
129. LaScola B, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsioses: Current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:2715-27.
130. Tzianabos T, Anderson BE, McDade JE. Detection of *Rickettsia rickettsii* DNA in clinical specimens using polymerase chain reaction technology. *J Clin Microbiol* 1989;**27**:2866-8.
131. Sexton DJ, Kanj SS, Wilson K, et al. The use of a polymerase chain reaction as a diagnostic test for Rocky Mountain spotted fever. *Am J Trop Med Hyg* 1994;**50**:59-63.
132. de Sousa R, Franca A, Nobrega DS. Host and microbial risk factors and pathophysiology of fatal *Rickettsia conorii* infection in Portuguese patients. *J Infect Dis* 2008;**198**:576-85.
133. Walker DH, Sexton D. Rickettsia rickettsii. In: Yu VL, Merigan TC, Barriere SL, editors. *Antimicrobial Therapy and Vaccines,* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2002. p. 899-906.
134. Rolain JM, Maurin M, Vestris G, et al. In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:1537-41.
135. Holman RC, Paddock CD, Curns AT, et al. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: Evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis* 2002;**184**:1437-44.
136. American Academy of Pediatrics, Committee on the Control of Infectious Diseases. Rocky Mountain spotted fever. In: Pickering LK, ed. *2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases.* 25th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2000:491-493.
137. Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ. Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:1118-21.
138. Breitschwerdt EB, Davidson MG, Hegarty BC, et al. Prednisolone at anti-inflammatory or immunosuppressive dosages in conjunction with doxycycline does not potentiate the severity of *Rickettsia rickettsii* infection in dogs. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;**41**:141-7.
139. Feng H-M, Walker DH. Cross-protection between distantly related spotted fever group rickettsiae. *Vaccine* 2003;**21**:3901-5.
140. Valbuena G, Jordan JM, Walker DH. T cells mediate cross-protective immunity between spotted group rickettsiae and spotted fever group rickettsiae. *J Infect Dis* 2004;**190**:1221-7.
141. Dyer JR, Einsiedel L, Ferguson PE, et al. A new focus of *Rickettsia honei* spotted fever in South Australia. *MJA* 2005;**182**:231-4.
142. Vishwanath S. Antigenic relationships among the rickettsiae of the spotted fever and typhus groups. *FEMS Microbiol Lett* 1991;**81**:341-4.
143. Walker DH, Feng H, Saada JI, et al. Comparative antigenic analysis of spotted fever group rickettsiae from Israel and other closely related organisms. *Am J Trop Med Hyg* 1995;**52**:569-76.
144. Zhu Y, Fournier PE, Eremeeva M, et al. Proposal to create subspecies of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and an emended description of *Rickettsia conorii*. *BMC Microbiol* 2005;**5**:11.
145. Fournier PE, Zhu Y, Yu X, et al. proposal to create subspecies of *Rickettsia sibirica* and an emended description of *Rickettsia sibirica*. *Ann N Y Acad Sci* 2006;**1078**:597-606.
146. Walker DH, Occhino C, Tringali GR, et al. Pathogenesis of rickettsial eschars. The tache noire of boutonneuse fever. *Hum Pathol* 1988;**19**:1449-54.
147. Walker DH, Gear JM. Correlation of the distribution of *Rickettsia conorii*, microscopic lesions, and clinical features in South African tick bite fever. *Am J Trop Med Hyg* 1985;**34**:361-71.
148. Walker DH, Herrero-Herrero JI, Ruiz-Beltran R, et al. The pathology of fatal Mediterranean spotted fever. *Am J Clin Pathol* 1987;**87**:669-72.
149. Walker DH, Staiti A, Mansueto S, et al. Frequent occurrence of hepatic lesions in boutonneuse fever. *Acta Trop* 1986;**43**:175-81.
150. de Sousa R, Nobrega SD, Bacellar F, et al. Mediterranean spotted fever in Portugal: Risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients. *Ann N Y Acad Sci* 2003;**990**:285-94.
151. Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ, et al. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to the hospital in Marseilles 1983-1984. *J Infect* 1986;**12**:111-6.
152. Anton E, Font B, Munoz T, et al. Clinical and laboratory characteristics of 144 patients with Mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;**22**:126-8.
153. Radulovic S, Feng H-M, Morovic M, et al. Isolation of *Rickettsia akari* from a patient in a region where Mediterranean spotted fever is endemic. *Clin Infect Dise* 1996;**22**:216-20.
154. Vicente V, Alberca I, Ruiz R, et al. Coagulation abnormalities in patients with Mediterranean spotted fever. *J Infect Dis* 1986;**153**:128-31.
155. Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, et al. Mediterranean spotted fever: Clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg* 1986;**35**:845-50.
156. Iwasaki H, Mahara F, Takada N, et al. Fulminant Japanese spotted fever associated with hypercytokinemia. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:2341-3.
157. Araka M, Takatsuka K, Kawamura J, et al. Japanese spotted fever involving the central nervous system. Two case reports and a literature review. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:3874-6.
158. Kodama K, Senba T, Yamauchi H, et al. Fulminant Japanese spotted fever definitively diagnosed by the polymerase chain reaction method. *J Infect Chemother* 2002;**8**:266-8.
159. Kodama K, Senba T, Yamauchi H, et al. Clinical studies of Japanese spotted fever and its aggravating factors. *J Infect Chemother* 2003;**9**:83-7.
160. McQuiston JH, Paddock CD, Singleton J Jr, et al. Imported spotted fever rickettsioses in United States travelers returning from Africa: A summary of cases confirmed by laboratory testing at the Centers for Disease Control and Prevention, 1999-2002. *Am J Trop Med* 2004;**70**:98-101.
161. Jensenius M, Ueland T, Fournier PE, et al. Systemic inflammatory responses in African tick-bite fever. *J Infect Dis* 2003;**187**:1332-6.
162. Paddock CD, Finley RW, Wright CS, et al. *Rickettsia parkeri* rickettsiosis and its clinical distinction from Rocky Mountain Spotted Fever. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1188-96.
163. Unsworth N, Graves S, Nguyen C, et al. Markers of exposure to spotted fever rickettsiae in patients with chronic illness, including fatigue, in two Australian populations. *Q J M* 2008;**101**:269-74.
164. Mansueto S, Tringali G, Leo RD, et al. Demonstration of spotted fever group rickettsiae in the *tache noire* of a healthy person in Sicily. *Am J Trop Med Hyg* 1984;**33**:479-82.
165. Bouyer DH, Stenos J, Crocquet-Valdes P, et al. *Rickettsia felis*: Molecular characterization of a new member of the spotted fever group. *Int J Syst Evol Bacteriol* 2001;**51**:339-47.
166. La Scola B, Meconi S, Fenollar F, et al. Emended description of *Rickettsia felis* (Bouyer et al, 2001), a temperature-dependent cultured bacterium. *Int J Syst Evol Bacteriol* 2002;**52**:2035-41.
167. Ogata H, Renesto P, Audic S, et al. The genome sequence of *Rickettsia felis* identifies the first putative conjugative plasmid in an obligate intracellular parasite. *PLoS Biol* 2005;**3**:e248.
168. Perez-Osorio CE, Zavala-Velazuez JE, Arias Leon J, et al. Rickettsia felis as emergent global threat to humans. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1019-23.
169. Furuya Y, Katayama T, Yoshida Y, et al. Specific amplification of *Rickettsia japonica* DNA from clinical specimens by PCR. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:487-9.
170. Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C. Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. *Lancet* 1999;**354**:1169-73.
171. Nilsson K, Pahlson C, Lukinius A, et al. Presence of *Rickettsia helvetica* in granulomatous tissue from patients with sarcoidosis. *J Infect Dis* 2002;**185**:1128-30.
172. Drancourt M, George F, Brouqui P, et al. Diagnosis of Mediterranean spotted fever by indirect immunofluorescence of *Rickettsia conorii* in circulating endothelial cells isolated with monoclonal antibody-coated immunomagnetic beads. *J Infect Dis* 1992;**166**:660-3.
173. Fournier P-E, Jensenius M, Laferl H, et al. Kinetics of antibody responses in *Rickettsia africae* and *Rickettsia conorii* infections. *Clin Diag Lab Immunol* 2002;**9**:324-8.
174. Raoult D, Maurin M. *Rickettsia* species. In: Yu VL, Merigan TC, Barriere SL, editors. *Antimicrobial Therapy and Vaccines,* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2002. p. 568-74.
175. Raoult D, Gallais H, De Micco C, et al. Ciprofloxacin therapy for Mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;**30**:606-7.
176. Ruiz-Beltran R, Herrero-Herrero JI. Evaluation of ciprofloxacin and doxycycline in the treatment of Mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;**11**:427-31.
177. Cascio A, Colomba C, Di Rosa D, et al. Efficacy and safety of clarithromycin as a treatment for Mediterranean spotted fever in children: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:409-11.

188 *Rickettsia akari* (rickettsiosis pustulosa o viruela rickettsiósica)

DIDIER RAOULT

La rickettsiosis pustulosa es una enfermedad de distribución universal transmitida por ácaros que suele cursar con un exantema cutáneo de tipo vesicular. Su microorganismo etiológico es *Rickettsia akari,* que se asocia a los ratones y se transmite por su ectoparásito, el ácaro *Liponyssoides sanguineus*.

Etiología

R. akari pertenece a las rickettsias del grupo de las fiebres maculosas, según se desprende de los datos antigénicos y genéticos. Su genoma se ha secuenciado recientemente y alberga un plásmido, al igual que *R. felis*[1].

Se diferencia de ellas porque se transmite a través de la picadura de un ácaro del ratón, *Liponyssoides sanguineus*. Por tanto, la epidemiología de la enfermedad está vinculada al ratón, que ejerce de reservorio. Existen sospechas de la existencia de otros vectores (posiblemente garrapatas o pulgas), dada la alta seroprevalencia de *R. akari* entre los perros de la ciudad de Nueva York[2]. Su célula diana es el macrófago, no la célula endotelial como ocurre en las otras rickettsiosis[3].

Epidemiología

La rickettsiosis pustulosa se describió por primera vez en Nueva York, pero más tarde se han declarado casos en Europa del Este, Corea y Sudáfrica[4]. Los recientes ataques bioterroristas con carbunco aumentaron el interés de los médicos hacia las escaras y los exantemas cutáneos, lo que permitió la identificación de 34 casos de rickettsiosis pustulosa en la ciudad de Nueva York[4] entre febrero de 2001 y agosto de 2002. Inicialmente se sospechó que estos pacientes presentaban carbunco cutáneo o viruela. La incidencia en condiciones normales en esta ciudad es de 5 casos al año. Recientemente se ha documentado una seroprevalencia de *R. akari* inesperadamente alta entre adictos a drogas por vía parenteral en Baltimore[5] y en usuarios de una clínica gratuita en el Condado de Los Ángeles[6]. Se desconoce la prevalencia global de esta enfermedad, pues no es objeto de una búsqueda activa.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad, que suele presentarse con una tríada típica que consiste en fiebre, exantema cutáneo y escara en el punto de inoculación[7], se observó en el 92% de los pacientes investigados en la ciudad de Nueva York (tabla 188-1). De hecho, sólo algunos médicos son capaces de reconocer la enfermedad. Entre los casos declarados en Nueva York, la mitad fueron identificados por un solo facultativo y el 75%, precisó tres diferentes. El período de incubación dura alrededor de 7 días. La escara es el dato clínico más característico de la enfermedad[8] y comienza como una pápula. Posteriormente aparece una vesícula en su centro que, cuando se seca, deja una escara de un color pardo o negruzco (fig. 188-1). Es frecuente encontrar también linfadenopatías palpables en las zonas de drenaje de esta escara, que suelen ser dolorosas a la palpación[8]. El exantema suele aparecer en el tercer o cuarto día, y comienza con lesiones papulares en un número de 20 a 40 que evolucionan, en muchos de los casos, hacia vesículas. Éstas también suelen dejar una costra negra al secarse. No suele haber afectación palmoplantar y el curso de la enfermedad suele ser benigno, con una recuperación completa del paciente. Como datos analíticos puede encontrarse una leucopenia transitoria, así como trombocitopenia y elevación de aminotransferasas[10]. Existe un caso documentado de un paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana que se recuperó totalmente[11].

Diagnóstico

La serología es el instrumento diagnóstico más sencillo que puede utilizarse para el diagnóstico. Se han detectado reacciones cruzadas entre *R. akari* y *R. rickettsii*. Los antígenos homólogos son más sensibles, por lo que son el método preferido. Las inmunoglobulinas IgG e IgM pueden detectarse entre 7 y 15 días después del comienzo de la enfermedad. También resulta muy útil la inmunohistoquímica en muestras de biopsia cutánea; este método resultó ser el más eficaz en las recientes series de casos de la ciudad de Nueva York. En muestras de tejido fresco se puede utilizar asimismo una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores internos empleando secuencias de ADN que codifican un antígeno de 17 kDa[4]. En laboratorios especializados se puede aislar *R. akari* en biopsias cutáneas usando células Vero. Dado que la escara puede confundirse con una marca de inoculación de carbunco, es

TABLA 188-1 Datos clínicos y epidemiológicos en la rickettsiosis pustulosa

Serie	*Paddock y cols.*[4]	*Greenberg y cols.*[9]	*Kass y cols.*[7]
Número de casos	34	144	13
Año del estudio	2003	1947	1994
Fiebre	97%	100%	100%
Ratones en el domicilio o el lugar de trabajo	67%	—	—
Escaras	90%	99,8%	100%
Exantema de cualquier tipo	100%	100%	100%
Exantema vesicular	—	—	92%
Fiebre, escaras, exantema	92%	—	100%
Hospitalización	32%	—	—
Cefalea	NA	90%	100%

Figura 188-1 **Paciente con rickettsiosis pustulosa en el año 2002.** *(Por cortesía de C. Paddock.)*

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

importante tener en cuenta este microorganismo en el diagnóstico diferencial. De hecho, es una de las pocas infecciones que puede producir exantemas vesiculares, junto con la viruela, la varicela, el herpes zóster, el herpes simple y algunas otras rickettsiosis (p. ej., tifus de Queensland transmitido por garrapatas y fiebre africana por picadura de garrapata).

Tratamiento

El tratamiento[12] de esta enfermedad se basa en la doxiciclina (200 mg/día durante 7 días). El cloranfenicol puede ser una alternativa. Aunque se desconoce la eficacia clínica, *R. akari* es sensible a muchos otros antibióticos, incluida la azitromicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fournier PE, Belghazi L, Robert C, et al. Variations of plasmid content in *Rickettsia felis*. *PLoS ONE* 2008;3:e2289.
2. Comer JA, Vargas MC, Poshni I, et al. Serologic evidence of *Rickettsia akari* infection among dogs in a metropolitan city. *J Am Vet Med Assoc* 2001;**218**:1780-2.
3. Walker DH, Hudnall SD, Szaniawski WK, et al. Monoclonal antibody-based immunohistochemical diagnosis of rickettsialpox: The macrophage is the principal target. *Mod Pathol* 1999;**12**:529-33.
4. Paddock CD, Zaki SR, Koss T, et al. Rickettsialpox in New York City: A persistent urban zoonosis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;**990**:36-44.
5. Comer JA, Tzianabos T, Flynn C, et al. Serologic evidence of rickettsialpox (*Rickettsia akari*) infection among intravenous drug users in inner-city Baltimore, Maryland. *Am J Trop Med Hyg* 1999;**60**:894-8.
6. Bennett SG, Comer JA, Smith HM, et al. Serologic evidence of a *Rickettsia akari*-like infection among wild-caught rodents in Orange County and humans in Los Angeles County, California. *J Vector Ecol* 2007;**32**:198-201.
7. Kass EM, Szaniawski WK, Levy H, et al. Rickettsialpox in a New York City hospital, 1980 to 1989. *N Engl J Med* 1994;**15**:1612-7.
8. Brettman LR, Lewin S, Holzman RS, et al. Rickettsialpox: Report of an outbreak and a contemporary review. *Medicine (Baltimore)* 1981;**60**:363-72.
9. Greenberg M, Pellitteri O, Klein IF, et al. Rickettsialpox—a newly recognized rickettsial disease. II. Clinical observations. *JAMA* 1947;**133**:901-6.
10. Madison G, Kim-Schluger L, Braverman S, et al. Hepatitis in association with rickettsialpox. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2008;**8**:111-5.
11. Sanders S, Di Costanzo D, Leach J, et al. Rickettsialpox in a patient with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:286-9.
12. Raoult D, Maurin M. *Rickettsia akari* (Rickettsialpox). In: Yu VL, Weber R, Raoult D, editors. *Antimicrobial Therapy and Vaccine,* 2nd ed. New York: Apple Trees Production; 2002. p. 889-92.

189 *Coxiella burnetii* (fiebre Q)

THOMAS J. MARRIE | DIDIER RAOULT

La fiebre Q es una enfermedad febril de curso agudo (en ocasiones crónico) que tiene una distribución universal. Se trata de una zoonosis cuyos reservorios habituales son ovejas, ganado bovino y cabras, las cuales transmiten el microorganismo resistente a la desecación a través de su orina, heces, leche y, sobre todo, de los productos derivados del parto. La placenta de las ovejas infectadas puede contener hasta 10^9 microorganismos/g de tejido. Los seres humanos pueden infectarse por inhalación de aerosoles contaminados y, tras un período de incubación de 20 días (intervalo entre 14 y 39 días), comienzan a presentar unos síntomas clínicos marcados por la fiebre, una intensa cefalea, escalofríos, astenia y mialgias. Existe un efecto dosis-respuesta en el período de incubación, llegando a ser éste en ocasiones de sólo 2 días. Otros síntomas y signos dependen de los órganos concretos afectados. Al contrario de lo que ocurre en otras rickettsiosis, la fiebre Q aguda no suele presentar erupción cutánea. Sin embargo, algunos pacientes presentan reacciones eritematosas inespecíficas y otros una urticaria que persiste durante semanas, pero ésta sí puede aparecer en la forma crónica (endocarditis), como una púrpura evidente relacionada con una vasculitis por inmunocomplejos. Otras diferencias con las demás rickettsiosis son la vía de transmisión en aerosol y la ausencia de reacción cruzada con anticuerpos para cepas de *Proteus* X (reacción de Weil-Felix).

Patógeno

El agente etiológico de la fiebre Q es *Coxiella burnetii,* un cocobacilo muy pleomórfico con pared celular gramnegativa (fig. 189-1) que mide 0,3-0,7 µm de longitud[1]. Al contrario que las verdaderas rickettsias, penetra en la célula por un mecanismo pasivo y, una vez en su interior, sobrevive dentro de un fagolisosoma ya que el bajo pH de este ambiente es necesario para el correcto funcionamiento metabólico de la bacteria. Existen variantes de pequeño y gran tamaño de *C. burnetii,* e incluso se ha descrito un estado en forma de espora[2], que explicaría su capacidad para resistir condiciones ambientales muy adversas[3]. Puede sobrevivir entre 7 y 10 meses dentro de la lana a 15-20 °C, más de 1 mes en la carne fresca refrigerada y más de 40 meses en la leche desnatada a temperatura ambiente[4]. Aunque se destruye mediante concentraciones de formaldehído al 2%, este microorganismo ha sido aislado de tejidos infectados conservados en esta sustancia durante 4-5 meses, así como de bloques fijados en parafina. Tanto el cloruro de benzalconio al 1% como el agua oxigenada al 5% son letales para *C. burnetii.*

C. burnetii presenta varias fases evolutivas. En la naturaleza y en animales de laboratorio existe en el estado en fase I, en el cual el microorganismo reacciona de forma intensa con el suero tardío (45 días) de cobayas convalecientes y escasamente con el suero temprano (21 días)[4]. La realización de sucesivas transmisiones de microorganismos virulentos en fase I entre huevos de gallina fecundados lleva a una conversión gradual hacia la fase II, avirulenta, gracias a deleciones cromosómicas[5]. No existen diferencias morfológicas entre las dos fases, aunque sí tienen distinta composición en cuanto a hidratos de carbono de sus lipopolisacáridos[6], distinta densidad de flotación en cloruro de cesio y distinta afinidad por las tinciones con hematoxilina y fucsina básica. El lipopolisacárido de *C. burnetii* no es tóxico para los embriones de pollo a dosis incluso mayores de 80 mg por embrión, lo que contrasta con *Salmonella typhimurium,* cuyos lipopolisacáridos del tipo liso y rugoso son tóxicos ya en rango de nanogramos[7].

Se han encontrado plásmidos en células tanto en fase I como en fase II[8], aunque algunas cepas no los presentan y su presencia no se ha asociado con ningún mecanismo patogénico[9].

El genoma de *C. burnetii* contiene 1.995.275 pares de bases[10]. Muchos de sus genes poseen distintos papeles potenciales en la adhesión, invasión, circulación intracelular y modulación de la célula huésped[10]. La diferencia con otras bacterias intracelulares es que *C. burnetii* presenta en su cromosoma 32 secuencias de inserción dispersas[10].

Epidemiología

La infección en seres humanos se produce por inhalación de pequeñas partículas de aerosol que contienen *C. burnetii* y la enfermedad derivada de ella se denomina fiebre Q. En agosto de 1935, Derrick, un oficial médico del departamento de salud de Queensland, Australia, investigó una enfermedad febril que afectaba a 20 de los 800 manipuladores de carne en Brisbane[11]. Fue Derrick quien acuñó el término de *fiebre Q* (o *query*) para esta enfermedad, de la cual no tenía un diagnóstico pero sospechaba que se trataba de un nuevo cuadro clínico. Más tarde, Burnet y Freeman demostraron que el microorganismo aislado en la sangre y la orina de estos pacientes era una rickettsia[12]. Casi de forma simultánea, Davis y Cox aislaron un microorganismo de garrapatas *(Dermacentor andersoni)* recogidas en Montana, en Nine Mile Creek[13]. Posteriormente, Dyer[14,15] demostró que la *Rickettsia burnetii* (el microorganismo de Burneo y Freeman) era el mismo que *Rickettsia diaporica* (el aislado por Cox), actualmente denominado *Coxiella burnetii.*

C. burnetii se ha aislado en artrópodos, peces, pájaros, roedores, marsupiales y ganado[1], pero en todo el mundo su reservorio animal más habitual es el ganado bovino, ovejas y cabras[16]. Otros animales también susceptibles de infección son los caballos, perros, cerdos, camellos, búfalos de agua, palomas, patos, gansos, pavos, algunas especies de pájaros salvajes, ardillas, especies de roedores, gatos y conejos. La epidemiología de esta bacteria difiere en cada país; por ejemplo, se sospecha que palomas collar han podido importar *C. burnetii* desde el oeste de Europa hasta Irlanda; en Nueva Escocia, algunos brotes de fiebre Q se han relacionado con la exposición a gatas parturientas[17,18].

Se han declarado casos de fiebre Q en 51 países de los cinco continentes[5], generalmente como enfermedad profesional de personas que están en contacto directo con animales infectados, como granjeros, veterinarios y trabajadores de mataderos[5]. Sin embargo, también se han registrado brotes de la enfermedad por contactos indirectos con animales; por ejemplo, en Suiza, más de 350 personas que vivían a lo largo de una carretera por donde transitaba el ganado desde los pastos en las montañas desarrollaron fiebre Q[19]. En Gran Bretaña aparecieron casos en personas que vivían cerca de una carretera por donde transitaban vehículos procedentes de granjas que transportaban paja, estiércol o polvo contaminado[20]. La exposición puede ser aún más indirecta, como en el caso de trabajadores de lavanderías en contacto con ropas contaminadas[21]. Otros mecanismos de contagio pueden ser la ingesta de leche fresca sin tratar[22], la exposición a gatas parturientas[17] o el acto de despellejar conejos salvajes. *C. burnetii* también se ha aislado en la leche materna[23] y la placenta humana[24]. Este microorganismo se reactiva durante el embarazo en animales; se cree que esto también ocurre en los seres humanos, donde posiblemente las complicaciones gestacionales de la fiebre Q se encuentran infradiagnosticadas[25]. La exposición en laboratorios a *C. burnetii*[26] y el transporte de ovejas infectadas desde hospitales hasta los laboratorios de investigación han ocasionado importantes brotes de la enfermedad[27,28].

La transmisión por vía sanguínea es muy rara[29], pero se ha informado de contagios en autopsias[30] y rara vez entre los cuidadores de pacientes afectados por la fiebre Q. Un ginecólogo desarrolló un cuadro de fiebre Q tras asistir a un parto en una paciente infectada por *C. burnetii* durante el embarazo[31]. Había dos informes de contagio en asistentes a autopsias[32,33], así como un caso de aparente transmisión persona-persona entre miembros convivientes de la misma familia[34].

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

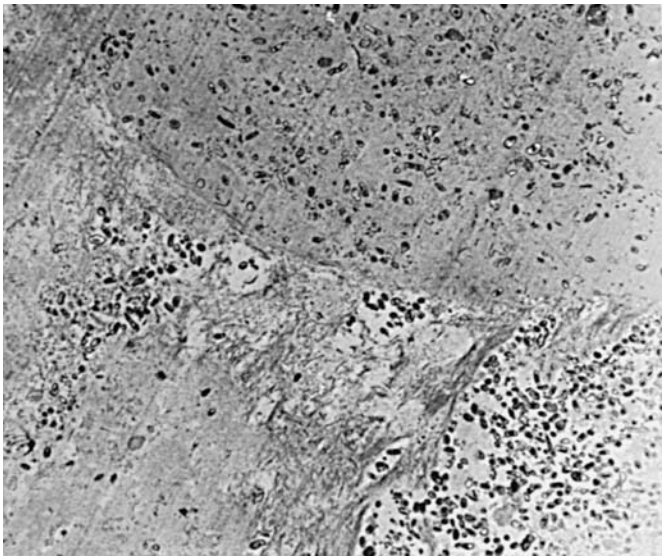


Figura 189-1 Microfotografía por transmisión de electrones de una verruga procedente de un paciente con endocarditis por fiebre Q. Resultan evidentes muchas células con *C. burnetii*. El material electrodenso del interior de cada célula corresponde al ADN. (Aumento del original, ×46.665.)

Hasta 1999 la fiebre Q no se consideraba una enfermedad de notificación obligatoria en EE.UU., pero debido a su potencial como agente de bioterrorismo fue incorporada a la lista[35]. Entre 1948 y 1977 se informó a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de 1.168 casos[35,36] (media, 58,4 casos/año).

McQuiston y Childs[36] observaron que desde 1978 a 1999 se produjeron 436 casos de fiebre Q en EE.UU. con una media de 26 casos/año (intervalo, 6 a 41 casos/año). De 2000 a 2004 se informó de 255 casos en 37 estados, con una media de 51 casos/año (intervalo, 18 a 73 casos/año). Estos investigadores identificaron un efecto estacional, con un 39% de casos detectados entre abril a junio. De éstos, el 77% eran varones con una media de edad de 50,5 años y mediana de 51 años, mientras que un 92% eran de raza blanca, un 6% de raza negra y un 2% asiáticos. La distribución racial era proporcional a la que existe en la población general del país. Sin embargo, la distribución por edades difería, ya que se producían más casos a mayor edad alcanzando el pico en el grupo de 50-59 años. Karakousis y cols.[37] publicaron un caso de fiebre Q crónica y revisaron todos los demás de este tipo en EE.UU. Sólo pudieron encontrar 7 en el período de 1976 a 2004, posiblemente debido a subestimación.

McQuiston y Childs[36] observaron que las ovejas y cabras en EE.UU. presentaban mayor seroprevalencia de *C. burnetii* que el ganado vacuno. También identificaron un amplio reservorio de este microorganismo en la fauna estadounidense. Diferentes estudios han demostrado diversos grados de seropositividad en coyotes, zorros grises, mofetas, mapaches, conejos, ciervos, ratones, osos, aves y zarigüeyas.

Se han producido grandes avances basados en recientes acontecimientos relativos a la fiebre Q en Alemania. Una oveja infectada hipercontagiosa en un mercado agrícola provocó cientos de casos de fiebre Q[38]. También parece que la urbanización del ganado ovino es un factor clave en la diseminación en Alemania; en un brote las personas que vivían a menos de 50 m del entorno ovino presentaban una tasa de ataque del 11,8%[39]. Por otra parte, un brote en Países Bajos que actualmente se prolonga ya durante 2 años con afectación de 1.000 personas aportará aún más conocimientos sobre la epidemiología de la fiebre Q.

Patogenia

La secuencia de acontecimientos más probable en el ciclo de transmisión de *C. burnetii* al ser humano es que exista un reservorio natural en garrapatas y otros artrópodos, los cuales infectarían animales domésticos o salvajes, incluidos algunos pequeños mamíferos por picadura o contaminación de la piel con heces infectadas. Los animales domésticos suelen ser asintomáticos, aunque pueden padecer abortos o partos de fetos muertos. Durante el parto, la placenta, que tiene una alta tasa de infección, contamina el medio ambiente, de manera que las muestras del aire en la zona resultan positivas incluso hasta 2 semanas después, y existen microorganismos viables en el suelo por períodos de hasta 150 días[40-42]. Los seres humanos se infectan por la inhalación de aerosoles contaminados, con lo que el microorganismo prolifera en el pulmón o pulmones para después invadir el torrente sanguíneo. Con esto comienzan los síntomas sistémicos, y las distintas características clínicas dependen de la dosis de microorganismos inhalada y, probablemente, de las características de la cepa infectiva[43]. La infección primaria puede ser sintomática (fiebre Q aguda) o no en función del huésped. Los niños y las mujeres son menos proclives a presentar síntomas, lo que puede depender en parte de las hormonas esteroideas[44]. Durante la gestación es aún más frecuente la ausencia de síntomas en la infección primaria[45]. La evolución de la fiebre Q crónica no parece estar relacionada con cepas específicas[46] sino con factores del huésped, y puede producirse tras una infección primaria sintomática o asintomática. En pacientes con valvulopatías la turbulencia del flujo sanguíneo puede aumentar la tasa de apoptosis linfocitaria, lo que puede incrementar la interleucina-10 (IL-10)[47]. En el huésped sano, la proliferación de *C. burnetii* se controla y limita por los macrófagos, formándose granulomas. Sin embargo, en algunas personas los macrófagos no son capaces de matar al microorganismo, posiblemente debido a la secreción de IL-10[48]. Los pacientes con formas crónicas de la enfermedad tienen niveles altos de esta interleucina, segregada por monocitos estimulados. Algunos factores de riesgo para esta forma de fiebre Q son la presencia de una neoplasia de base, valvulopatías, aneurismas aórticos o embarazo[9]. Los polimorfismos en los receptores tipo Toll 2 y 4 no se asocian con las manifestaciones clínicas en la fiebre Q aguda[49].

Manifestaciones clínicas

Los seres humanos son los únicos animales de los que se tiene la certeza de que desarrollan una enfermedad tras la infección por *C. Burnetii*[50]. En una serie de 207 pacientes la mortalidad fue de un 2,4%[51]. A continuación se exponen distintos síndromes clínicos provocados por la fiebre Q:

1. Enfermedad febril autolimitada (2-14 días).
2. Neumonía.
3. Endocarditis.
4. Hepatitis.
5. Osteomielitis.
6. Fiebre Q en el paciente inmunocomprometido.
7. Fiebre Q en la infancia.
8. Manifestaciones neurológicas: encefalitis, meningitis aséptica, estados confusionales tóxicos, demencia, enfermedad extrapiramidal.
9. Fiebre Q en el embarazo.
10. Síndrome de fatiga tras fiebre Q.

ENFERMEDAD FEBRIL AUTOLIMITADA

Ésta es la forma más frecuente de fiebre Q, de hecho, en muchas zonas entre un 11% y un 12% de las personas tienen anticuerpos frente a *C. burnetii,* pero la mayoría no recuerda haber padecido una neumonía o alguna otra enfermedad de importancia[52]. Es posible que la edad del paciente, así como la dosis del agente infeccioso, determinen si la fiebre Q va a cursar como una enfermedad febril benigna autolimitada[53,54]. De hecho, se cree que algunas infecciones pueden pasar de forma totalmente desapercibida[55], aunque la proporción de seroconversiones asintomáticas se desconoce. En el sur de España, al 21% (108 de 505) de los adultos con fiebre de más de 1 semana y menos de 3 se les diagnosticó fiebre Q[56]; ninguno de ellos tenía evidencias radiológicas de neumonía.

NEUMONÍA

Esta forma de fiebre Q puede presentarse de tres maneras diferentes: una neumonía atípica, una neumonía rápidamente progresiva o como

un hallazgo casual en un paciente con una enfermedad febril, probablemente la forma más frecuente de las tres.

Neumonía atípica es un término clínico que se utiliza para describir un proceso neumónico caracterizado por tos seca no productiva, en el cual los hemocultivos y los cultivos de esputo son negativos para las bacterias patógenas convencionales[57], aunque la tos sólo aparece en el 28% de los pacientes con neumonía por fiebre Q radiológicamente confirmada. El cuadro puede tener un comienzo gradual o súbito[58], pero la fiebre aparece en todos los pacientes. Aproximadamente el 75% de los casos cursan con cefalea intensa, lo que puede ofrecer una importante pista diagnóstica desde el punto de vista clínico. Otros síntomas y su frecuencia de presentación son: astenia un 98%, escalofríos un 88%, sudoración un 84%, mialgias un 68%, náuseas un 49%, vómitos un 25%, dolor pleurítico un 28% y diarrea un 21%. A veces la diarrea es el primer síntoma de una fiebre Q[59].

La exploración física del tórax a menudo es anodina, siendo el hallazgo más frecuente los crepitantes inspiratorios[58], aunque los pacientes con formas rápidamente progresivas suelen presentar los signos físicos de una condensación pulmonar. Aproximadamente un 5% de los pacientes presenta esplenomegalia, mientras que la presencia de fiebre con cefalea intensa sugiere afectación del sistema nervioso central. En este caso puede ser necesaria una punción lumbar, en la cual el líquido obtenido es habitualmente normal, aunque en algunas ocasiones se ha podido aislar *C. burnetii*[60]. Llama la atención que muchos pacientes describen la cefalea asociada a la fiebre Q como la más intensa que han tenido nunca. Esta forma de neumonía puede confundirse con un cuadro de legionelosis o con formas neumónicas de tularemia; de hecho, debe realizarse el diagnóstico diferencial con todas las posibles causas de neumonía rápidamente progresiva.

La imagen radiológica de una neumonía por fiebre Q puede ser de varios tipos (fig. 189-2). Son frecuentes las condensaciones con base pleural, segmentarias y no segmentarias[61-63], mientras que la presencia de múltiples condensaciones redondeadas sugieren una exposición previa a gatas parturientas infectadas (v. fig. 189-2)[61]. En el 35% de los casos hay un derrame pleural, por lo general de pequeña intensidad, aunque a veces puede ser importante[62]. Otros hallazgos son las atelectasias, un aumento de imágenes con patrón reticular o adenopatías hiliares. En una serie, el tiempo de resolución de la imagen se situó entre los 10 y los 70 días, con una media de 30 días[62].

La neumonía por *C. burnetii* no suele ser mortal, y cuando así ocurre, generalmente existen factores de comorbilidad que contribuyen al mal pronóstico[63]. Se dispone de poca información sobre la histología que acompaña a estos procesos neumónicos. Pierce y cols. encontraron pequeños cocobacilos en el interior de los macrófagos alveolares en biopsias transbronquiales de un paciente afectado por fiebre Q[64]. Un caso mortal de neumonía ocurrido en un varón de 43 años presentaba una intensa hemorragia intraalveolar y neumonía necrosante focal asociada a bronquitis necrosante; asimismo se encontraron histiocitos, linfocitos y células plasmáticas dentro de los alveolos. Se atribuyó el cuadro a una fiebre Q debido al hallazgo de microorganismos visibles con una tinción de Giemsa modificada[65]. Una lesión en fase de resolución de una neumonía por fiebre Q presentaba un tumor seudoinflamatorio: una masa compuesta por una mezcla de macrófagos, células gigantes, células plasmáticas y linfocitos. Por su parte, el epitelio bronquial estaba, en distintas zonas, ausente, regenerado o hiperplásico[66]. Los cambios observados tras la inoculación pulmonar en *Macacus rhesus* son similares a los hallados en seres humanos, con una consolidación peribronquial o peribronquiolar[67], aunque el infiltrado intersticial tiene más linfocitos y monocitos (fig. 189-3).

El recuento de leucocitos suele ser normal, pero un tercio de los pacientes presenta leucocitosis. Puede desarrollarse trombocitopenia y trombocitosis. La trombocitosis puede ser extrema, con recuentos plaquetarios de 1 millón/mm^3 o incluso superiores. En estos pacientes nosotros hemos aplicado profilaxis frente a cuadros trombóticos con aspirina. En casi todos ellos existe una elevación moderada (dos a tres veces el límite superior) de las transaminasas hepáticas. La bilirrubina suele tener un nivel normal, pero existen casos con ictericia. Es poco frecuente, pero posible, encontrar un síndrome de secreción inadecuada de ADH[68].

El tratamiento de elección para *C. burnetii* son las tetraciclinas[69], aunque también se ha empleado el cloranfenicol[64]. Yeaman y cols. desarrollaron una prueba de sensibilidad antibiótica para *C. burnetii* utilizando fibroblastos L929 infectados[70]. En esta prueba, los agentes más eficaces fueron las quinolonas (difloxacino, ciprofloxacino, ácido oxolínico) y la rifampicina. El cloranfenicol, la doxiciclina y la trimetoprima fueron también eficaces, pero menos, en tanto que la tetraciclina, la gentamicina, la estreptomicina, la eritromicina, el sulfametoxazol, la penicilina G y la polimixina B resultaron ineficaces. El tratamiento de elección para la neumonía atípica puede ser un macrólido o la doxiciclina. Los autores han encontrado una falta de respuesta a los macrólidos en todos los casos con neumonías rápidamente progresivas, a pesar de dosis de hasta 4 g/día, en contra de lo publicado por otros investigadores[71-74]. Todos los casos se resolvieron al añadir rifampicina a 300 mg/12 horas por vía oral, a pesar de que ninguno de los dos fármacos fue bactericida en los estudios in vitro[75]. Se han observado diferencias en la sensibilidad a antibióticos entre las distintas cepas de la bacteria estudiadas[76], de manera que algunas son resistentes a la doxiciclina, mientras que el cotrimoxazol, el cloranfenicol y la rifampicina son eficaces en todas ellas. También resultan eficaces los nuevos macrólidos como el quetólido de telitromicina[77], mientras que la eritromicina y las quinolonas tienen una actividad in vitro irregular.

Existen escasas evidencias a partir de ensayos clínicos como para establecer recomendaciones sobre el tratamiento óptimo de la neumonía de la fiebre Q. Sobradillo y cols.[78] (País Vasco, España) realizaron un estudio aleatorizado prospectivo doble ciego sobre doxiciclina y eritromicina en la neumonía sospechosa de ser secundaria a fiebre Q. Se demostró mediante serología que 48 pacientes tenían fiebre Q; a 23 se les pautó doxiciclina (100 mg dos veces al día) y a 25, eritromicina (500 mg cuatro veces al día) durante 10 días. La resolución de la fiebre fue más rápida en el grupo de la doxiciclina ($3 \pm 1{,}6$ días frente a $4{,}3 \pm 2$ días en el otro grupo; $P = 0{,}05$). El grupo de la eritromicina presentó más efectos adversos gastrointestinales (11 frente a 2 en el otro grupo; $P < 0{,}01$). Tras 40 días la radiografía de tórax fue normal en 47 de los 48 pacientes. Los autores concluyeron que la doxiciclina es más eficaz que la eritromicina, pero admiten la naturaleza benigna y autolimitada de la mayoría de las neumonías provocadas por la fiebre Q.

Kuzman y cols.[74] han estudiado a 64 pacientes con neumonía de este tipo. De ellos, a 22 pacientes se les administró azitromicina (dosis total, 1,5 g en 3-5 días), a 15 doxiciclina (100 mg/12 horas durante 10-14 días) y a 15 diversos antibióticos. La duración media de la fiebre fue de 2,5 días en el grupo de azitromicina, 2 días en el de doxiciclina y 3,5 días en el de diversos antibióticos. En todos los pacientes se resolvió el cuadro.

En una revisión retrospectiva de 130 pacientes con neumonía por fiebre Q tratados entre 1989 y 1995 llevada a cabo por Kofteridis y cols.[73] observaron que en 11 pacientes tratados con tetraciclina remitió la fiebre en una media de 3 días; en 42 pacientes tratados con eritromicina la media fue de 4,26 días y 28 pacientes con β-lactámicos requirieron 6,8 días para la remisión. De los pacientes tratados con claritromicina un 15% presentaba aún fiebre a los 5 días frente al 35% de los que estaban con eritromicina y ninguno de los del grupo de tetraciclina. Otra revisión retrospectiva de 19 pacientes con este cuadro observó que 11 estaban con eritromicina y 8 con β-lactámicos. Los primeros quedaron afebriles al tercer día, mientras que en el otro grupo sólo 2 no presentaban ya fiebre en ese momento ($P < 0{,}005$)[79].

De estos estudios y de los datos in vitro se deduce que los β-lactámicos no son eficaces. En aquellos que no toleran la doxiciclina, un macrólido puede ser tan eficaz como una quinolona.

El diagnóstico de neumonía por fiebre Q *(C. burnetii)* suele confirmarse a posteriori por serología, pues la mayoría de los laboratorios no cuentan con los medios necesarios para aislar el microorganismo en cultivo[80]. El desarrollo de cebadores derivados del gen de la superóxido dismutasa de *C. burnetii* ha permitido la amplificación de su ADN en muestras clínicas utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)[81]. Para el diagnóstico serológico se han empleado técnicas de microaglutinación[82], fijación del complemento[83] y microinmunofluorescencia[84], así como la inmunoabsorción enzimática[85]. La prueba de inmunofluorescencia indirecta es la mejor para el diagnóstico de fiebre Q aguda y crónica. Los títulos de corte para considerar la prueba positiva varían según las poblaciones. Por ejemplo, para detectar la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

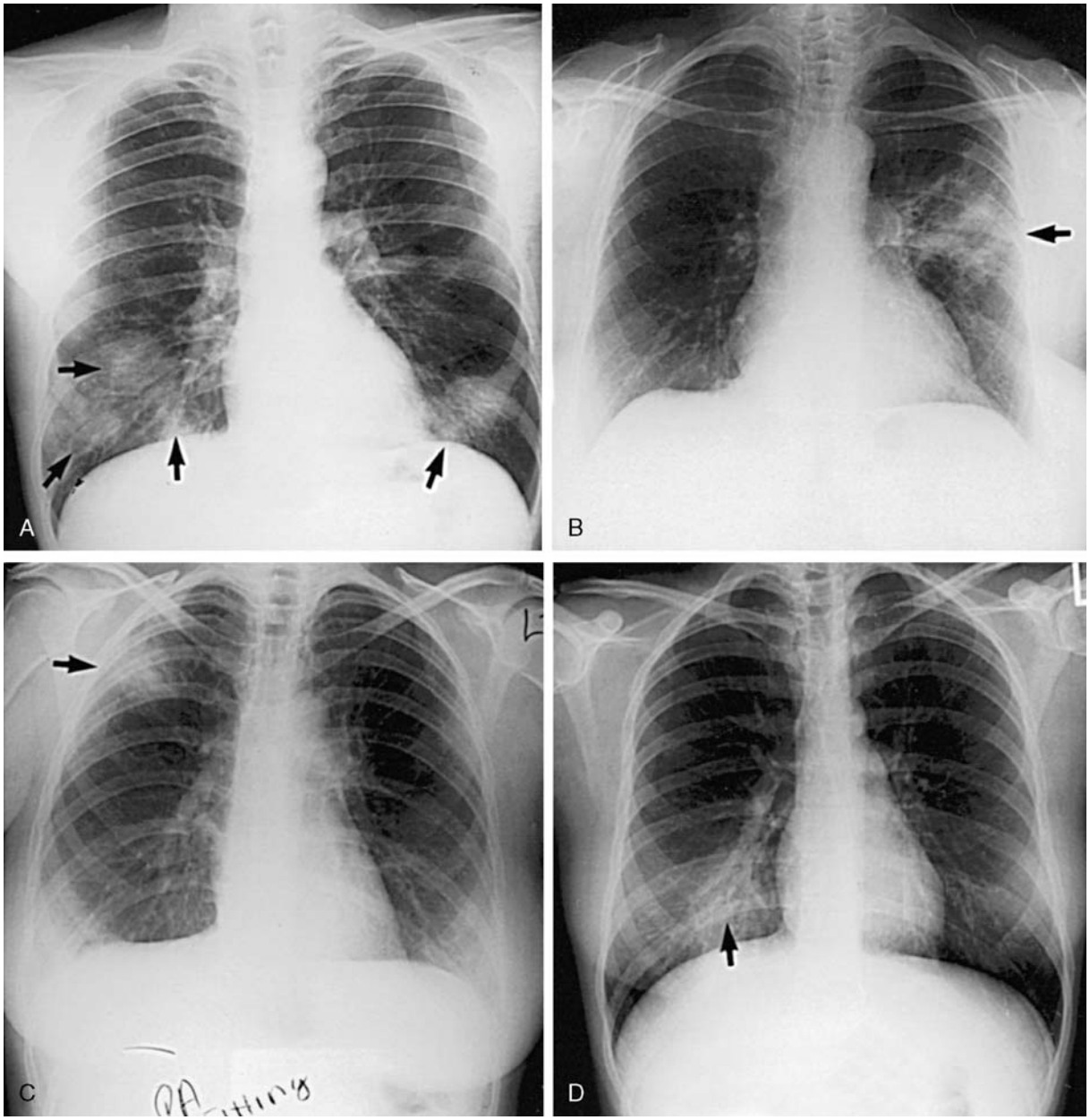


Figura 189-2 Manifestaciones radiológicas de la neumonía por fiebre Q. Los cuatro pacientes son miembros de una misma familia que desarrolló la enfermedad tras exponerse a productos del parto de una gata infectados. La gata parió en su domicilio. **A,** Múltiples condensaciones con forma redondeada *(flechas).* **B,** Condensación en el lóbulo superior izquierdo *(flecha).* **C,** Condensación con base pleural que afecta al lóbulo superior derecho *(flecha).* **D,** Condensación en el lóbulo inferior derecho *(flecha).* En zonas endémicas, el tipo **A** es característico de neumonía por fiebre Q asociada a los gatos y el **C** también sugiere el diagnóstico de fiebre Q. Sin embargo, las formas **B** y **D** no son típicas y podrían corresponder a cualquier patógeno pulmonar.

infección por *C. burnetii* en Nueva Escocia, Canadá, uno de nosotros fijó un título igual o mayor a 1:8, mientras que en Francia se aplicó un título igual o mayor a 1:32. El origen del antígeno también influye en los resultados. Cuando un paciente está en tratamiento por fiebre Q crónica, es fundamental que el laboratorio almacene las muestras séricas de manera que se puedan analizar las muestras previas con las actuales. Es la única forma de que se pueda determinar de forma definitiva un cambio en la titulación.

Un aumento de cuatro veces la titulación entre dos muestras procedentes de las fases aguda y de convalecencia es diagnóstico de fiebre Q. Se han descrito reacciones cruzadas entre los anticuerpos frente a *C. burnetii* y los anticuerpos contra *Bartonella* y *Legionella micdadei*[86]. Algunos autores defienden el uso de la inmunofluorescencia indirecta para detectar anticuerpos del tipo IgM, de manera que sólo sería necesaria una muestra para el diagnóstico de la enfermedad[87]. Un título igual o mayor a 1:50 tiene un elevado valor predictivo positivo[88]. Sin embargo, este tipo de anticuerpos puede detectarse durante un período de hasta 678 días[89], y en un estudio[90] el 3% de los 162 pacientes todavía mantenía niveles elevados 1 año después de la infección. *C. burnetii* es un microorganismo con alta capacidad infecciosa. Los tejidos procedentes de personas afectadas por fiebre Q deben procesarse con medidas de seguridad biológica del nivel 3.

Todavía queda por dilucidar si es necesario un seguimiento específico tras un cuadro de fiebre Q aguda. La observación de casos de fiebre Q crónica tras cuadros de fiebre Q aguda, sobre todo en pacientes con valvulopatías leves o no diagnosticadas, ha llevado a algunos autores a recomendar monitorización serológica cada 4 meses durante 2 años[91]. Otros proponen realizar una ecocardiografía

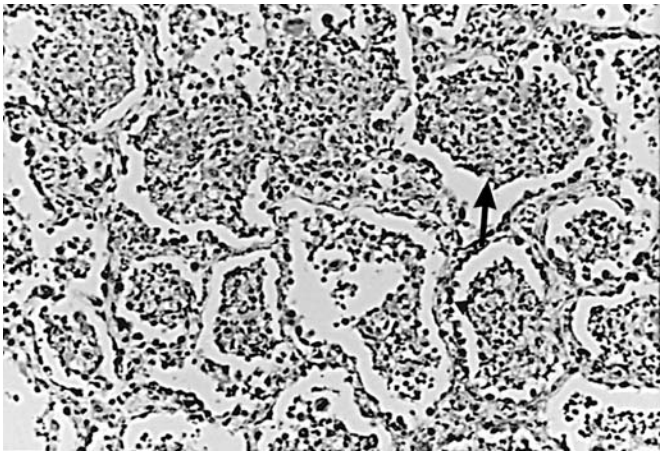


Figura 189-3 Microfotografía de una biopsia pulmonar realizada a cielo abierto en un paciente con neumonía por fiebre Q. Los espacios alveolares presentan en su interior un infiltrado inflamatorio que contiene linfocitos y macrófagos *(flecha)*. Llama la atención la hiperplasia de la capa de células que recubre el alveolo *(punta de flecha)*. (Hematoxilina-eosina, ×500.)

transtorácica en todos los casos agudos para detectar lesiones valvulares[92]. El riesgo de endocarditis en pacientes con fiebre Q aguda y valvulopatías es alto, del 39% según un estudio[93]. Nosotros recomendamos tratar a estos pacientes con hidroxicloroquina y doxiciclina durante 1 año y realizar un seguimiento estrecho.

ENDOCARDITIS

Actualmente se sabe que la fiebre Q que cursa como una enfermedad crónica puede tener distintas manifestaciones: endocarditis, hepatitis, fibrosis pulmonar intersticial, fiebre prolongada y erupciones cutáneas purpúricas[94]. La endocarditis es la principal forma de la fiebre Q «crónica»[95-114]. Por lo general resultan afectadas las válvulas cardíacas protésicas o con alguna alteración de base[113]; sin embargo, la infección puede instalarse en cualquier zona del árbol vascular[94], incluso en trombos asociados a aneurismas ventriculares izquierdos. Los pacientes que sufren este tipo de alteración tienen un defecto en la inmunidad celular frente a *C. burnetii*.

La incidencia de endocarditis por fiebre Q está aumentando, posiblemente debido a que se realiza un diagnóstico más específico del cuadro. Truck y cols. publicaron 16 casos de fiebre Q crónica diagnosticados entre 1968 y 1973, mientras que su revisión de la literatura mundial informó sólo de 55 casos registrados previamente[95]. Siegman-Igra y cols. comunicaron 408 casos procedentes de 17 países en su revisión de 1997[114]. Entre 1975 y 1980 se declararon 79 casos de endocarditis por *C. burnetii* al Public Health Laboratory Service Communicable Disease Surveillance Center de Inglaterra[108]; entre 1975 y 1981 este microorganismo representó la causa del 3% de las endocarditis declaradas en Inglaterra y Gales[107]. En Francia se diagnosticaron 229 casos de esta enfermedad[51]. La forma habitual de presentación clínica consiste en una endocarditis con cultivos negativos, que no suele acompañarse de fiebre. Esta enfermedad es poco frecuente en niños[111].

Las acropaquias y la hipergammaglobulinemia son signos clínicos frecuentes en este tipo de endocarditis y la hepatoesplenomegalia aparece en más de la mitad de los pacientes. En un 20% de los casos aparece una púrpura cutánea asociada a una vasculitis leucocitoclástica. La velocidad de sedimentación glomerular suele estar aumentada, y es frecuente encontrar anemia y hematuria microscópica. En un tercio de los casos el cuadro se complica con la aparición de émbolos arteriales.

Las verrugas halladas en este tipo de endocarditis son diferentes de las que suelen verse en las endocarditis bacterianas piógenas, tanto en su aspecto macroscópico como microscópico. En las figuras 189-4 y 189-5 se muestra el aspecto macroscópico de estas lesiones. Microscópicamente poseen un infiltrado inflamatorio subagudo y crónico, con muchos macrófagos espumosos. Los microorganismos son visibles mediante microscopia electrónica (v. fig. 189-1).

Figura 189-4 Válvula mitral de un paciente con endocarditis por fiebre Q. El nódulo *(flecha)* contenía gran cantidad de microorganismos de *C. burnetii* dentro de macrófagos espumosos. (*De Raoult D, Raza A, Marrie TJ. Q fever endocarditis and other forms of chronic Q fever. En: Marrie TJ, ed.* Q Fever—The Disease. *Boca Raton, Fla: CRC Press; 1990:179-199, con autorización.*)

En la mayoría de los casos el diagnóstico es serológico. Se considera diagnóstico de fiebre Q crónica un título de fijación del complemento igual o mayor de 1:200 para antígenos de fase I, aunque no todos los pacientes de la serie de Truck y cols. llegaban a esas cifras[95]. En la fase aguda de la infección la titulación no alcanza ese nivel.

Distintos estudios han observado títulos altos de anticuerpos tipo IgA frente a antígenos de fase I en formas crónicas de fiebre Q (endocarditis y hepatitis granulomatosa)[89,115], mientras que otros demuestran la presencia de estas inmunoglobulinas también en la fase aguda, aunque en una titulación mucho menor[89]. Fournier y cols. establecen como diagnóstico de endocarditis por fiebre Q títulos de IgG iguales o mayores de 1:800 por microinmunofluorescencia[116]. Éstos y otros autores han propuesto este dato como uno de los criterios diagnósticos mayores de endocarditis infecciosa del Duke Endocarditis Service[117,118].

Con el tratamiento, los títulos de anticuerpos van descendiendo lentamente. La prueba de Western blot en muestras de suero de pacientes afectados por formas crónicas de fiebre Q demuestra la existencia de anticuerpos frente a 12-15 antígenos de fase I de *C. burnetii,* mientras que en los pacientes con formas agudas sólo existen contra 7-10 de ellos[119]. Los anticuerpos frente a los antígenos con pesos moleculares de 50, 80 y 160 kD sólo estaban presentes en los casos crónicos.

No existe un consenso en cuanto al tipo y duración de la antibioterapia necesaria en esta forma de la enfermedad[89,90]; algunos autores recomiendan incluso un tratamiento por tiempo indefinido[89]. La

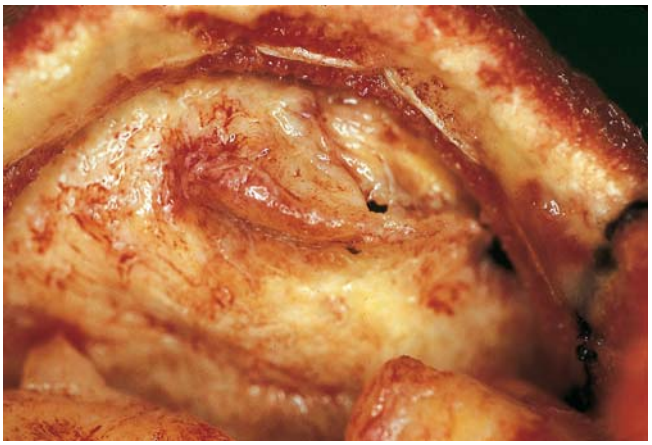


Figura 189-5 Endocarditis por fiebre Q sobre la valva de una válvula bioprotésica. El pliegue en el centro de la imagen corresponde a la zona infiltrada por *C. burnetii*. (*De Raoult D, Raza A, Marrie TJ. Q fever endocarditis and other forms of chronic Q fever. En: Marrie TJ, ed.* Q Fever—The Disease. *Boca Raton, Fla: CRC Press; 1990:179-199, con autorización.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tendencia actual es una terapia combinada[120]. Los autores utilizan doxiciclina junto con ciprofloxacino o rifampicina durante 2 años, mientras que otros han asociado pefloxacino u ofloxacino con éxito. Maurin y cols. descubrieron que el efecto bactericida de la doxiciclina se potencia cuando se alcaliniza el fagolisosoma con cloroquina o amantadina[75]. La combinación de doxiciclina e hidoxicloroquina se ha aplicado con éxito[121]; esta última se emplea a dosis de 200 mg/día, y posteriormente se ajusta la dosis para mantener unos niveles séricos de entre 0,8 y 1,2 µg/ml. Se ha observado que los niveles de doxiciclina varían entre pacientes y que para alcanzar altas tasas de éxito en el tratamiento debe llegarse a una concentración sérica de 5 µg/ml[122]. En un paciente que falleció por fracaso del tratamiento la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la doxiciclina para su *C. burnetii* era de 8 µg/ml[123].

El título de anticuerpos debe medirse cada 6 meses durante el tratamiento y una vez terminado cada 3 meses durante 2 años. Cuando el tratamiento resulta eficaz, suele acompañarse de un descenso en la velocidad de sedimentación de la corrección de la anemia y de la resolución de la hipergammaglobulinemia. A veces es necesario sustituir la válvula cardíaca afectada, pero esto dependerá del estado hemodinámico del paciente. Se considera que el paciente está curado cuando el título de anticuerpos IgG de fase I es menor de 1:800 y cuando los de IgM e IgA son menores de 1:50 por microinmunofluorescencia. En este tipo de endocarditis hay una importante liberación de IL-10 y factor de crecimiento transformante-β (TGF-β) por parte de células mononucleares no estimuladas de la sangre periférica[124], los cuales alteran la función de macrófagos y monocitos. Además, la IL-10 y el TGF-β contrarrestan el cambio a formas protectoras de linfocitos T colaboradores con patrón tipo 1, al tiempo que favorecen la supervivencia intracelular de la bacteria.

HEPATITIS

La hepatitis es la manifestación más frecuente de la infección por *C. burnetii* en Francia[51,125,126], mientras que en EE.UU. aparece en un 61,9% de los casos de fiebre Q. Es más frecuente en zonas ganaderas con ovejas y cabras; sin embargo, en Nueva Escocia no hay ningún caso declarado hasta la fecha.

Existen tres formas de presentación[75,127-132]:

1. Un cuadro similar a una hepatitis infecciosa.
2. Una fiebre de origen desconocido, típicamente acompañada de granulomas en la biopsia hepática.
3. Un hallazgo casual en un paciente con neumonía por fiebre Q.

En los pacientes que cursan con una fiebre de origen desconocido pueden apreciarse unos granulomas en forma de «rosquilla» característicos en la biopsia hepática[128,129], que tienen un denso anillo de fibrina rodeando una vacuola lipídica central. Estos granulomas también se observan en la enfermedad de Hodgkin y en la mononucleosis infecciosa. Se ha aislado *C. burnetii* en el hígado de estos pacientes, pero el microorganismo no puede verse en el parénquima hepático[95]. Como tratamiento puede ser suficiente un período de 2 semanas de antibioterapia, aunque los casos con un perfil serológico sugestivo de formas crónicas deben ser tratados durante más tiempo. No existen datos suficientes para recomendar una duración exacta del tratamiento, y en cada caso se debe realizar un estudio seriado de los títulos de anticuerpos.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

El síntoma más frecuente consiste en una cefalea intensa que probablemente represente una infección del sistema nervioso central, aunque hay pocos datos que apoyen una implicación importante del encéfalo en los casos de fiebre Q[133-136]. Un 0,2-1,3% de los casos de fiebre Q se complican con una meningitis aséptica, una encefalitis, o ambas[134]. En una revisión de 16 casos con meningoencefalitis por esta enfermedad se observó una elevación en el recuento de leucocitos del líquido cefalorraquídeo en 8 de ellos, con cifras de entre 18 y 1.392 células/mm^3[137]. Excepto en 1 caso, había un predominio de mononucleares. El nivel de proteínas solía estar elevado, mientras que la glucosa era habitualmente normal[137]. En 5 de los 6 pacientes en los que se realizó, el electroencefalograma presentaba alteraciones.

En un estudio de Plymouth, Inglaterra, Reilly y cols. observaron que el porcentaje de complicaciones neurológicas entre 103 pacientes con fiebre Q, 46 agudos, 5 crónicos y 52 curados, se situó en un sorprendente 22%[138]. Seis de los 45 pacientes con formas agudas presentaron secuelas neurológicas como debilidad muscular, meningismo recurrente, visión borrosa, parestesias residuales o pérdidas sensitivas que afectaban al miembro inferior izquierdo. La meningoencefalitis por fiebre Q puede acompañarse de crisis comiciales y coma[139].

Otras complicaciones neurológicas de la fiebre Q comunicadas hasta la fecha son trastornos del comportamiento, signos y síntomas cerebelosos, paresias de pares craneales, enfermedad extrapiramidal o la variante de Miller-Fisher del síndrome de Guillain-Barré (arreflexia más oftalmoparesia). También hay un caso conocido de polirradiculoneuritis desmielinizante ocurrida en un varón de 71 años 10 semanas después del comienzo de una neumonía por *C. burnetii*[140].

FIEBRE Q EN EL HUÉSPED INMUNOCOMPROMETIDO

No es frecuente que la fiebre Q se asocie con una infección del huésped inmunocomprometido[141-145], pero posiblemente esto se deba a que no se tiene en cuenta como opción en el diagnóstico diferencial de este tipo de pacientes. De hecho, cuando Raoult y cols. examinaron el suero de 500 individuos positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), encontraron que un 10,4% de ellos tenía anticuerpos IgG frente a *C. burnetii* en un título de 1:25 o mayor, comparado con sólo un 4,1% de los 925 donantes de sangre sanos estudiados (P <0,001)[145]. También observaron que 5 de los 68 (7,3%) pacientes ingresados con fiebre Q entre 1987 y 1989 eran VIH-positivos. Estimaron que entre los pacientes VIH-positivos, el número de casos de fiebre Q era 13 veces superior y que presentaban mayor sintomatología que la población general.

En una revisión de todos los casos de fiebre Q crónica ocurridos en Francia entre 1982 y 1990, los investigadores encontraron que un 20% de los 84 pacientes eran enfermos inmunocomprometidos[94]. Entre ellos había pacientes con cáncer, leucemia mieloide crónica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, trasplantados renales, en tratamiento con corticoides, en programas de hemodiálisis, en posparto o con alcoholismo crónico.

La infección por *C. burnetii* desembocó en una neumonía intersticial mortal en un niño de 11 años afectado por una enfermedad granulomatosa crónica[146].

OTRAS MANIFESTACIONES DE LA FIEBRE Q

Una forma poco frecuente de esta enfermedad es la osteomielitis vertebral[147]. La fiebre Q también puede ocurrir durante la infancia y causa neumonía, convulsiones febriles, fiebre de origen desconocido, malestar general e irritación meníngea[148]. Entre las posibles manifestaciones hematológicas se encuentran las necrosis de médula ósea[149], la hemofagocitosis histiocítica[150] y la anemia hemolítica[151]. En ocasiones puede simular un linfoma[152], o incluso cursar con una anemia hipoplásica transitoria[153], con trombocitosis reactiva y, muy rara vez, con trombocitopenia y rotura esplénica[154]. La infección por *C. burnetii* se acompaña, de forma muy ocasional, de neuritis óptica[155] y eritema nodoso[156]. En el pasado se creía que la enfermedad de Kawasaki era una variante de la fiebre Q[157,158], pero esta idea no se ha podido demostrar.

Fiebre Q durante el embarazo

La infección durante el primer trimestre de embarazo puede provocar un aborto[159]. El tratamiento del cuadro se basa en la administración de trimetoprima-sulfametoxazol durante todo el embarazo. En un estudio retrospectivo este abordaje redujo las complicaciones obstétricas de un 81% a un 44%. En el grupo tratado con trimetoprima-sulfametoxazol no se produjeron muertes fetales intrauterinas[160]. En pacientes con perfil serológico de fiebre Q crónica debe instaurarse tratamiento con doxiciclina e hidroxicloroquina durante el año siguiente al parto. No está claro si hay que realizar pruebas de despistaje en embarazadas para descartar una infección por *C. burnetii* cuando se encuentren en una región con un brote de fiebre Q. A favor de ello está el dato de que las mujeres seropositivas dan a luz con más frecuencia a niños con bajo peso al nacer que las seronegativas[161].

Síndrome de fatiga tras fiebre Q

El nombre síndrome de fatiga tras fiebre Q (SFFQ) se aplica para describir el estado de postración que puede desarrollarse hasta en un 20% de los pacientes que han padecido una infección aguda por *C. burnetii*[162]. El síndrome consiste en un conjunto de síntomas como cansancio, cefalea, diaforesis, artralgias, mialgias, visión borrosa, fasciculaciones musculares y adenomegalias dolorosas[162]. En un estudio de casos y controles realizado 5 años después de un gran brote de fiebre Q en habitantes de una zona de West Midlands, Inglaterra, Ayres y cols.[163] observaron que los diagnosticados de fiebre Q aguda al inicio del brote presentaban más síntomas de fatiga, diaforesis, visión borrosa y disnea que la población control de su misma edad, sexo y localización geográfica y que el 42,3% de los pacientes infectados cumplía los criterios de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) para la definición del estado de fatiga crónica. Aunque no son concluyentes, existen evidencias que sugieren que «la pérdida de regulación por parte de las citocinas y la inmunomodulación secundaria a la persistencia de *C. burnetii*» en el huésped pueden ser responsables del SFFQ[164,165]. En un estudio llevado a cabo en Terranova en el cual se realizó un seguimiento a 49 pacientes con fiebre Q asociada a gota y se aplicó el formulario Short Form 36 Health Survey (SF-36) para valorar la calidad de vida, un 38% (19 de 49) de los que presentaron fiebre Q aguda durante el brote seguían sintomáticos 3 meses después y además tenían puntuaciones significativamente inferiores en todos los componentes del SF-36 en relación con los que ya no presentaban síntomas[166]. Dos años después del brote inicial, 10 de 33 participantes (30%) con datos serológicos de infección por *C. burnetii* seguían refiriendo síntomas en comparación con el 4% (1 de 24) de los que no tuvieron fiebre Q. Helbig y cols.[167] compararon la variabilidad de la distribución fenotípica de determinados genes de citocinas y de respuesta inmunitaria accesoria en 23 pacientes con SFFQ y en 42 donantes de sangre de la Cruz Roja de Adelaida, Australia. Observaron que había significativamente más variantes de genes de proteínas de macrófagos asociadas a resistencia natural entre los pacientes en relación con los controles. Además había diferencias significativas en el promotor de IL-10 y en el intrón 1 del gen del interferón-γ. El HLA DR-11 estaba presente en el 19,6% de los casos y en el 4,3% de los controles (P = 0,0014). Todo ello indica que puede haber una base genética para el SFFQ.

Hickie y cols.[168] reclutaron a 253 pacientes con diversas infecciones: virus de Epstein-Barr (VEB) (n = 68), fiebre Q (n = 43), virus Ross River (VRR) (n = 60) y un grupo no confirmado (n = 82), en un estudio prospectivo longitudinal para determinar la frecuencia de la fatiga crónica tras cada una de estas infecciones agudas y los factores que predicen el estado de fatiga. La incidencia del síndrome a las 6 semanas y a los 3, 6 y 12 meses fue del 35%, el 27%, el 12% y el 9%, respectivamente, sin diferencias entre los distintos agentes infecciosos. Para los 29 casos con fatiga las infecciones iniciales fueron las siguientes: VEB, 5 (7,3%); fiebre Q, 3 (6,9%); VRR, 13 (21,6%); no confirmada, 8 (9,7%). Llegaron a la conclusión de que el desarrollo del síndrome dependía más de características del huésped que del agente infeccioso. En la misma población de pacientes se observó que la producción de citocinas no influye en el estado de fatiga[169].

PREVENCIÓN

Los individuos en riesgo (p. ej., trabajadores de mataderos y veterinarios) deberían vacunarse tan pronto haya una vacuna segura disponible[170,171]. Existe una vacuna en fase de investigación elaborada en la yema de huevos infectados, que se ha utilizado ya en trabajadores de laboratorio que deben manipular microorganismos vivos de *C. burnetii*. (Esta vacuna puede solicitarse al Investigational New Drugs del Commanding Officer, U.S. Army Medical Research Institute for Infectious Diseases, Fort Detrick, Frederick, MD 21701-5011.)

En los centros de investigación se puede prevenir la aparición de brotes de la enfermedad utilizando únicamente ovejas seronegativas. No es preciso aislar a los pacientes con fiebre Q, ya que la enfermedad no se transmite persona a persona[172]. Otro método sencillo y eficaz de prevención consiste en ingerir sólo leche pasteurizada. En Chipre se ha conseguido reducir la tasa de infección entre ovejas y cabras gracias a un programa de medidas que incluyen la destrucción de todo el material derivado de los abortos, el aislamiento de las partidas afectadas y la desinfección de los locales[173]. Para impedir la difusión de la fiebre Q también es importante el control de los ectoparásitos del ganado vacuno, ovejas y cabras. Además parece razonable no aceptar donantes de sangre de regiones que hayan sufrido un brote de fiebre Q hasta al menos 4 semanas después de la finalización del mismo.

Un estudio reciente ha demostrado que los veterinarios en EE.UU. no aplican medidas que podrían evitar la transmisión zoonótica de la enfermedad[174]. Sería aconsejable la puesta en marcha de estos programas ya en las propias facultades de veterinaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baca OG, Paretsky D. Q fever and *Coxiella burnetii:* A model for host-parasite interaction. *Microbiol Rev* 1983;**47**:127-49.
2. McCaul TF, Williams JC. Development cycle of *Coxiella burnetii:* Structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. *J Bacteriol* 1981;**147**:1063-76.
3. Sawyer LA, Fishbein DB, McDade JE. Q fever: Current concepts. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:935-46.
4. Q fever. In: Christie AB. *Infectious Diseases, Epidemiology and Clinical Practice*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1974:876-891.
5. Hoover TA, Culp DW, Vodkin MH, et al. Chromosomal DNA deletions explain phenotypic characteristics of two antigenic variants, phase II and RSA 514 (crazy), of the *Coxiella burnetii* nine-mile strain. *Infect Immun* 2002;**70**:6726-33.
6. Schramek S, Mayer H. Different sugar compositions of lipopolysaccharides isolated from phase I and pure phase II cells of *Coxiella burnetii*. *Infect Immun* 1982;**38**:53-7.
7. Hackstadt T, Peacock MG, Hitchcock PJ, et al. Lipopolysaccharide variation in *Coxiella burnetii:* Intrastrain heterogeneity in structure and antigenicity. *Infect Immun* 1985;**48**:359-65.
8. Samuel JE, Frazier ME, Mallavia LP. Correlation of plasmid type and disease caused by *Coxiella burnetii*. *Infect Immun* 1985;**49**:775-7.
9. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999;**12**:518-53.
10. Seshadri R, Paulsen IT, Eisen JA, et al. Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:5455-60.
11. Derrick EH. "Q" fever, new fever entity: Clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Aust* 1937;**2**:281-99.
12. Burnet FM, Freeman M. Experimental studies on the virus of "Q" fever. *Med J Aust* 1937;**2**:299-305.
13. Davis G, Cox HR. A filter-passing infectious agent isolated from ticks: Isolation from *Dermacentor andersoni,* reactions in animals, and filtration experiments. *Public Health Rep* 1939;**53**:2259-67.
14. Dyer RE. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. IV. Human infection. *Public Health Rep* 1939;**53**:2277-83.
15. Dyer RE. Similarity of Australian Q fever and a disease caused by an infectious agent isolated from ticks in Montana. *Public Health Rep* 1939;**54**:1229-37.
16. Babudieri B. Q fever: A zoonosis. *Adv Vet Sci* 1959;**5**:81-181.
17. Langley JM, Marrie TJ, Covert A, et al. Poker players' pneumonia. An urban outbreak following exposure to a parturient cat. *N Engl J Med* 1988;**319**:354-6.
18. Marrie TJ, Durant H, Williams JC, et al. Exposure to parturient cats is a risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada. *J Infect Dis* 1988;**158**:101-8.
19. Centers for Disease Control (CDC). Q fever outbreak—Switzerland. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984;**33**:355-61.
20. Salmon MM, Howells B, Glencross EJF, et al. Q fever in an urban area. *Lancet* 1982;**1**:1002-4.
21. Oliphant JW, Gordon DA, Meis A, et al. Q fever in laundry workers presumably transmitted from contaminated clothing. *Am J Hyg* 1949;**49**:76-82.
22. Bell JA, Beck MD, Huebner RJ. Epidemiologic studies of Q fever in southern California. *JAMA* 1950;**142**:868-72.
23. Kumar A, Yadav MP, Kakkar S. Human milk as a source of Q fever infection in breast-fed babies. *Indian J Med Res* 1981;**73**:510-2.
24. Syrucek L, Sobeslavsky O, Gutvirth I. Isolation of *Coxiella burnetii* from human placentas. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1958;**2**:29-35.
25. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy: Diagnosis, treatment and follow-up. *Arch Intern Med* 2002;**162**:701-4.
26. Johnson JE II, Kadull PJ. Laboratory-acquired Q fever. A report of fifty cases. *Am J Med* 1966;**41**:391-403.
27. Hall CJ, Richmond SJ, Caul EO, et al. Laboratory outbreak of Q fever acquired from sheep. *Lancet* 1982;**1**:1004-6.
28. Meiklejohn G, Reimer LG, Graves PS, et al. Cryptic epidemic of Q fever in a medical school. *J Infect Dis* 1981;**144**:107-14.
29. Q fever transmitted by blood transfusion—United States [editorial]. *Can Dis Wkly Rep* 1977;**3**:210.
30. Harman JB. Q fever in Great Brita: Clinical account of eight cases. *Lancet* 1949;**2**:1028-30.
31. Raoult D, Stein A. Q fever during pregnancy. A risk factor for women, fetuses and obstetricians. *N Engl J Med* 1994;**330**:371.
32. Gerth H-J, Leidig U, Reimenschneider TH. [Q-fever epidemic in an institute of human pathology.]. *Dtsch Med Wochenschr* 1982;**107**:1391-5.
33. Deutch DL, Peterson ET. Q fever: Transmission from one human being to others. *JAMA* 1950;**143**:348-50.
34. Mann JS, Douglas JG, Inglis JN, et al. Q fever: Person to person transmission within a family. *Thorax* 1986;**41**:974-5.
35. McQuiston JH, Holman RC, Mccall CL, et al. National surveillance and the epidemiology of q fever in the united states, 1978-2004. *Am J Trop Med hyg* 2006;**75**:36-40.
36. McQuiston JH, Childs JE. Q fever in humans and animals in the united states. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002;**2**:179-91.
37. Karakousis PC, Trucksis M, Dumler JS. Chronic Q fever in the United States. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:2238-87.
38. Porten K, Rissland J, Tigges A, et al. Super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmer's market in Germany. *BMC Infect Dis* 2006;**6**:147.
39. Gelsdorf A, Kroh C, Grimm S, et al. Large Q fever outbreak due to sheep farming near residential areas, Germany, 2005. *Epidemiol Infect* 2008;**136**:1084-7.
40. Welsh HH, Lennette EH, Abinanti FR, et al. Air-borne transmission of Q fever: The role of parturition in the generation of infective aerosols. *Ann N Y Acad Sci* 1958;**70**:528-40.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

41. Lennette EH, Welsh HH. Q fever in California. X. Recovery of *Coxiella burnetii* from the air of premises harbouring infected goats. *Am J Hyg* 1951;**54**:44-9.
42. Welsh HH, Lennette EH, Abinanti FR, et al. Q fever studies XXI. The recovery of *Coxiella burnetii* from the soil and surface water of premises harbouring infected sheep. *Am J Hyg* 1959;**70**:14-20.
43. Baca OG. Pathogenesis of rickettsial infections. Emphasis on Q fever. *Eur J Epidemiol* 1991;**7**:222-8.
44. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005;**5**:219-26.
45. Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, et al. Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:232-7.
46. Glazunova O, Roux V, Freylikman O, et al. *Coxiella burnetii* genotyping. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:1211-7.
47. Benoit M, Ghigo E, Capo C, et al. The uptake of apoptotic cells drives *Coxiella burnetii* replication and macrophage polarization: A model for Q fever endocarditis. *PloS Pathog* 2008;**4**: e1000066.
48. Honstettre A, Imbert G, Ghigo E, et al. Dysregulation of cytokines in acute Q fever: Role of interleukin-10 and tumor necrosis factor in chronic evolution of Q fever. *J Infect Dis* 2003;**187**:956-62.
49. Everett B, Cameron B, Li H, et al. Polymorphisms in toll-like receptors -2 and -4 are not associated with disease manifestations in acute Q fever. *Genes Immun* 2007;**8**:699-702.
50. Stoker MGP, Marmion BP. The spread of Q fever from animals to man. The natural history of a rickettsial disease. *Bull World Health Organ* 1955;**13**:781-806.
51. Raoult D. Rickettsial diseases. *Medicine (Baltimore)* 1996; **24**:71-5.
52. Clark WH, Romker MS, Holmes MA, et al. Q fever in California. VIII. An epidemic of Q fever in a small rural community in northern California. *Am J Hyg* 1951;**54**:25-34.
53. Gonder JC, Kishimoto RA, Kastello MR, et al. Cynomolgus monkey model for experimental Q fever infection. *J Infect Dis* 1979;**139**:191-6.
54. Tigertt WD, Benenson AS, Goscheneur WS. Airborne Q fever. *Bacteriol Rev* 1961;**25**:285-93.
55. Luoto L, Casey ML, Pickens EG. Q fever studies in Montana. Detection of asymptomatic infection among residents of infected dairy premises. *Am J Epidemiol* 1965;**81**:356-69.
56. Viciana P, Pachon J, Cuello JA, et al. Fever of indeterminate duration in the community. A seven-year study in the south of Spain. Presented at the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. Washington DC, October 11-14, 1992.
57. Cunha BA, Quintiliani R. The atypical pneumonias. A diagnostic and therapeutic approach. *Postgrad Med* 1979;**66**:95-102.
58. Feinstein M, Yesner R, Marks JL. Epidemic of Q fever among troops returning from Italy in the spring of 1945. 1. Clinical aspects of the epidemic at Fort Patrick Henry. *Virginia. Am J Hyg* 1946;**44**:72-87.
59. Lim KCL, Kang JYU. Q fever presenting with gastroenteritis. *Med J Aust* 1980;**1**:327.
60. Robins FC. Q fever in the Mediterranean area: Report of its occurrence in Allied troops. *Am J Hyg* 1946;**12**:51-71.
61. Gordon JD, MacKeen AD, Marrie TJ, et al. The radiographic features of epidemic and sporadic Q fever pneumonia. *J Can Assoc Radiol* 1984;**35**:293-6.
62. Millar JK. The chest film findings in 'Q' fever—a series of 35 cases. *Clin Radiol* 1978;**329**:371-5.
63. Perin TL. Histopathologic observations in a fatal case of Q fever. *Arch Pathol* 1949;**47**:361-5.
64. Pierce TH, Yucht SC, Gorin AB, et al. Q fever pneumonitis: Diagnosis by transbronchoscopic lung biopsy. *West J Med* 1979;**130**:453-5.
65. Urso FP. The pathologic findings in rickettsial pneumonia. *Am J Clin Pathol* 1975;**64**:335-42.
66. Janigan DT, Marrie TJ. An inflammatory pseudotumor of the lung in Q fever pneumonia. *N Engl J Med* 1983;**30**:86-8.
67. Lille RD, Perrin TL, Armstrong C. An institutional outbreak of pneumonitis. III. Histopathology in man and rhesus monkeys in the pneumonitis due to the virus of "Q fever.". *Public Health Rep* 1941;**56**:1419-25.
68. Biggs BA, Douglas JG, Grant IWB, et al. Prolonged Q fever associated with inappropriate secretion of anti-diuretic hormone. *J Infect* 1984;**8**:61-3.
69. Turck WPG. Q fever. In: Braude AL, Davis CE, Fierer J, editors. *Medical Microbiology and Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 1981. p. 932-7.
70. Yeaman MR, Mitscher LA, Baca OG. In vitro susceptibility of *Coxiella burnetii* to antibiotics, including several quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;**31**:1079-84.
71. D'Angelo LJ, Hetherington R. Q fever treated with erythromycin. *BMJ* 1979;**2**:305-6.
72. Ellis ME, Dunbar EM. In vivo response of acute Q fever to erythromycin. *Thorax* 1982;**37**:867-8.
73. Kofteridis D, Gikas A, Spiradakis G, et al. Clinical response of Q fever infection to macrolides. Presented at the Fourth International Conference on Macrolides, Azalides, Streptogramins and Ketolides, Barcelona, Spain, January 12-23, 1998.
74. Kuzman I, Schonwald S, Culig J, et al. The efficacy of azithromycin in the treatment of Q fever: A retrospective study. Presented at the Fourth International Conference on Macrolides, Azalides, Streptogramins and Ketolides, Barcelona, Spain, January 21-23, 1998.
75. Maurin M, Benoliel A, Bongrand P, et al. Phagolysosomal alkalinization and the bactericidal effect of antibiotics: The *Coxiella burnetii* paradigm. *J Infect Dis* 1992;**166**:1097-102.
76. Raoult D, Bres P, Drancourt M, et al. In vitro susceptibilities of *Coxiella burnetii, Rickettsia rickettsii,* and *Rickettsia conorii* to the fluoroquinolone Sparfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;**35**:88-91.
77. Rolain JM, Maurin M, Bryskier A, et al. In vitro activities of telithromycin (HMR 3647) against Rickettsia rickettsii, Rickettsia conorii, Rickettsia africae, Rickettsia typhi, Rickettsia prowazekii, Coxiella burnetii, Bartonella henselae, Bartonella quintana, Bartonella bacilliformis, and Ehrlichia chaffeensis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; **44**:1391-3.
78. Sobradillo V, Zalacain R, Capebastegui A, et al. Antibiotic treatment in pneumonia due to Q fever. *Thorax* 1992;**47**: 276-8.
79. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, et al. Managing Q fever during pregnancy: The benefitis of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:548-55.
80. Huebner RJ, Jellison WL, Beck MD. Q fever, a review of current knowledge. *Ann Intern Med* 1949;**30**:495-509.
81. Stein A, Raoult D. Detection of *Coxiella burnetii* by DNA amplification using polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2462-6.
82. Fiset P, Ormsbee RA, Silberman R, et al. A microagglutination technique for detection and measurement of rickettsial antibodies. *Acta Virol* 1969;**13**:60-6.
83. Murphy AM, Field PR. The persistence of complement-fixing antibodies to Q fever *(Coxiella burnetii)* after infection. *Med J Aust* 1970;**1**:1148-50.
84. Field PR, Hunt JG, Murphy AM. Detection and persistence of specific IgM antibody to *Coxiella burnetii* by enzyme-linked immunosorbent assay: A comparison with immunofluorescence and complement fixation tests. *J Infect Dis* 1983;**148**:477-87.
85. Peter O, Dupuis G, Burgdorfer W, et al. Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence test in the early diagnosis of primary Q fever. *Eur J Clin Microbiol* 1985;**4**:394-6.
86. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999;**12**:518-53.
87. Hunt JG, Field PR, Murphy AM. Immunoglobulin responses to *Coxiella burnetii* (Q fever): Single-serum diagnosis of acute infection using an immunofluorescence technique. *Infect Immun* 1983;**39**:977-81.
88. Tissot-Dupont H, Thirion X, Raoult D. Q fever serology: Cutoff determination for microimmunofluorescence. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;**1**:189-96.
89. Worswick D, Marmion BP. Antibody response in acute and chronic Q fever and in subjects vaccinated against Q fever. *J Med Microbiol* 1985;**119**:281-96.
90. Dupuis G, Peter O, Peacock M, et al. Immunoglobulin responses in acute Q fever. *J Clin Microbiol* 1985;**22**:484-7.
91. Healy B, Llewelyn M, Westmoreland P, et al. The value of follow-up after acute Q fever. *J Infect* 2006;**52**:e109-12.
92. Fenollar F, Thuny F, Xeridat B, et al. Endocarditis after acute Q fever in patients with previously undiagnosed valvulopathy. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:818-21.
93. Fenollar F, Fournier P-E, Carrieri MP, et al. Risk factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:312-6.
94. Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, et al. Chronic Q fever: Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med* 1993;**153**:642-9.
95. Turck WPG, Howitt G, Turnberg LA, et al. Chronic Q fever. *Q J Med* 1976;**45**:193-217.
96. Wilson HG, Neilson GH, Galea EG, et al. Q fever endocarditis in Queensland. *Circulation* 1976;**53**:680-4.
97. Grist NR. Q fever endocarditis. *Am Heart J* 1968;**75**:845-6.
98. Robson AO, Shimin CDGL. Chronic Q fever. 1. Clinical aspects of a patient with endocarditis. *BMJ* 1959;**2**: 980-953.
99. Varma MPS, Adgey AAJ, Connolly JH. Chronic Q fever endocarditis. *Br Heart J* 1980;**43**:695-9.
100. Tobin MH, Cahill N, Gearty G, et al. Q fever endocarditis. *Am J Med* 1982;**72**:396-400.
101. Kimbrough RC III, Ormsbee RA, Peacock M, et al. Q fever endocarditis in the United States. *Ann Intern Med* 1979;**91**:400-2.
102. Ross PJ, Jacobson J, Muir JR. Q fever endocarditis of porcine xenograft valves. *Am Heart J* 1983;**105**:151-3.
103. Wiley RF, Matthews MB, Peutherere JF, et al. Chronic cryptic Q fever infection of the heart. *Lancet* 1979;**2**:270-2.
104. Subramanya NI, Wright JS, Khan MAR. Failure of rifampicin and co-trimoxazole in Q fever endocarditis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;**203**:343-4.
105. Marmion BP. Subacute rickettsial endocarditis: An unusual complication of Q fever. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1952;**6**:79-84.
106. Applefield MM, Bellingsley LN, Tucker JH, et al. Q fever endocarditis: A case occurring in the United States. *Am Heart J* 1977;**93**:669-70.
107. Palmer SR, Young SEJ. Q fever endocarditis in England and Wales, 1975-81. *Lancet* 1982;**2**:1148-9.
108. Chronic Q fever [editorial]. *J Infect*. 1984;8:1-4.
109. Haldane EV, Marrie TJ, Faulkner RS, et al. Endocarditis due to Q fever in Nova Scotia: Experience with five patients in 1981-1982. *J Infect Dis* 1983;**148**:978-85.
110. Raoult D, Etienne J, Massip P, et al. Q fever endocarditis in the south of France. *J Infect Dis* 1987;**155**:570-3.
111. Laufer D, Lew PD, Oberhansli I, et al. Chronic Q fever endocarditis with massive splenomegaly in childhood. *J Pediatr* 1986;**108**:535-9.
112. Raoult D, Piquet PH, Gallais H, et al. *Coxiella burnetii* infection of a vascular prosthesis. *N Engl J Med* 1986;**315**:1358-9.
113. Tellez A, Sainz C, Echevarria C, et al. Q fever in Spain: Acute and chronic cases, 1981-1985. *Rev Infect Dis* 1988;**10**:198-202.
114. Siegman-Igra Y, Kraufman O, Keysary A, et al. Q fever endocarditis in Israel and a worldwide review. *Scand J Infect Dis* 1997;**29**:41-9.
115. Peacock MG, Philip RN, Williams JC, et al. Serological valuation of Q fever in humans: Enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. *Infect Immun* 1983;**41**:1089-98.
116. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, et al. Verification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996;**100**:629-33.
117. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;**96**:200-9.
118. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:633-8.
119. Blondeau JM, Williams JC, Marrie TJ. The immune response to phase I and phase II *Coxiella burnetii* antigens as measured by Western immunoblotting. *Ann N Y Acad Sci* 1990;**590**:187-202.
120. Levy PY, Drancourt M, Etienne J, et al. Comparison of different antibiotic regimens for therapy of 32 cases of Q fever endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;**35**:533-7.
121. Raoult D, Marrie T. Q fever. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:489-96.
122. Rolain JM, Mallet MN, Raoult D. Correlation between serum doxycycline concentrations and serologic evolution in patients with *Coxiella burnetii* endocarditis. *J Infect Dis* 2003;**188**:1322-5.
123. Rolain JM, Boulos A, Mallet MN, et al. Correlation between ratio of serum doxycycline concentration to MIC and rapid decline of antibody levels during treatment of Q fever endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;**49**:2673-6.
124. Capo C, Zaffran Y, Zugun F, et al. Production of interleukin-10 and transforming growth factor β by peripheral blood mononuclear cells in Q fever endocarditis. *Infect Immun* 1996;**64**:4143-7.
125. Hofmann CER, Heaton JW Jr. Q fever hepatitis. Clinical manifestations and pathological findings. *Gastroenterology* 1982;**83**:474-9.
126. Dupont HL, Hornick EV, Levin HA, et al. Q fever hepatitis. *Ann Intern Med* 1971;**74**:198-206.
127. Qizilbash AH. The pathology of Q fever as seen on liver biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1983;**107**:364-7.
128. Travis LB, Travis WD, Li C-Y, et al. Q fever. A clinicopathologic study of five cases. *Arch Pathol Lab Med* 1986;**110**:1017-20.
129. Weir WRC, Bannister B, Chambers S, et al. Chronic Q fever associated with granulomatous hepatitis. *J Infect* 1980;**8**:56-60.
130. Pellegrin M, Delsol G, Auvergnat JC, et al. Granulomatous hepatitis in Q fever. *Hum Pathol* 1980;**11**:51-7.
131. Voigt JJ, Delsol G, Fabre J. Liver and bone marrow granulomas in Q fever. *Gastroenterology* 1983;**84**:887-8.
132. Alkan WJ, Ewenchik Z, Eschar J. Q fever and infectious hepatitis. *Am J Med* 1965;**38**:54-61.
133. Harrell GT. Rickettsial involvement of the central nervous system. *Med Clin North Am* 1953;**37**:395-422.
134. Bernit E, Pouget J, Janbon F, et al. Neurological involvement in acute Q fever. A report of 29 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 2002;**162**:693-700.
135. Gomez-Aranda F, Diaz JKP, Acebol MR, et al. Computed tomographic brain scan findings in Q fever encephalitis. *Neuroradiology* 1984;**26**:329-32.
136. Marrie TJ. Pneumonia and meningo-encephalitis due to *Coxiella burnetii*. *J Infect* 1985;**11**:59-61.
137. Marrie TJ, Raoult D. Rickettsial infections of the central nervous system. *Semin Neurol* 1992;**12**:213-24.
138. Reilly S, Northwood JL, Caul EO. Q fever in Plymouth, 1972-88. A review with particular reference to neurological manifestations. *Epidemiol Infect* 1990;**105**:391-408.
139. Drancourt M, Raoult D, Xeridat B, et al. Q fever meningoencephalitis in five patients. *Eur J Epidemiol* 1991;**7**:134-8.
140. Bonetti B, Monaco S, Ferrari S, et al. Demyelinating polyradiculoneuritis following *Coxiella burnetii* infection (Q fever). *Ital J Neurol Sci* 1991;**12**:415-7.
141. Heard SR, Ronalds CJ, Heath RB. *Coxiella burnetii* infection in immunocompromised patients. *J Infect* 1985;**11**:15-8.
142. Kanfer E, Farraj N, Price C, et al. Q fever following bone-marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1988; **3**:165-8.
143. Loudon MM, Thompson EN. Severe combined immunodeficiency syndrome, tissue transplant, leukemia and Q fever. *Arch Dis Child* 1988;**63**:207-9.
144. Raoult D, Brouqui P, Gastraut JA, et al. Acute and chronic Q fever in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:127-30.
145. Raoult D, Levy P-Y, Dupont HT, et al. Q fever and HIV infection. *AIDS* 1993;**7**:81-6.
146. Meis JFGM, Weemaes CRM, Horrevorts AM, et al. Rapidly fatal Q-fever pneumonia in a patient with chronic granulomatous disease. *Infection* 1992;**20**:287-9.
147. Ellis ME, Smith CC, Moffatt MAJ. Chronic or fatal Q-fever infection: A review of 16 patients seen in north-east Scotland (1967-1980). *Q J Med* 1983;**205**:54-66.
148. Richardus JH, Dumas AM, Huisman J, et al. Q fever in infancy: A review of 18 cases. *Pediatr Infect Dis* 1985;**4**:369-73.

149. Brada M, Bellingham AJ. Bone marrow necrosis and Q fever. *BMJ* 1980;**210**:1108-9.
150. Estrov Z, Bruck R, Shtalrid M, et al. Histiocytic hemophagocytosis in Q fever. *Arch Pathol Lab Med* 1984;**108**:7.
151. Cardellach F, Font J, Agusti AGN, et al. Q fever and hemolytic anemia. *J Infect Dis* 1983;**148**:769.
152. Ramos HS, Hodges RE, Meroney WH. Q fever: Report of a case simulating lymphoma. *Ann Intern Med* 1957;**47**:1030-5.
153. Hitchins R, Cobcroft RG, Hocker G. Transient severe hypoplastic anemia in Q fever. *Pathology* 1986;**18**:254-5.
154. Baumbach A, Brehm B, Sauer W, et al. Spontaneous splenic rupture complicating acute Q fever. *Am J Gastroenterol* 1992;**87**:1651-3.
155. Schuil J, Richardus JH, Baarsma GS, et al. Q fever as a possible cause of bilateral optic neuritis. *Br J Ophthalmol* 1985;**69**:580-3.
156. Conger I, Mallolas J, Mensa J, et al. Erythema nodosum and Q fever. *Arch Dermatol* 1987;**123**:867.
157. Swaby ED, Fisher-Hoch S, Lambert HP, et al. Is Kawasaki disease a variant of Q fever? *Lancet* 1980;**2**:146.
158. Weir WRC, Bouchet VA, Mitford E, et al. Kawasaki disease in European adult associated with serological response to *Coxiella burnetii*. *Lancet* 1985;**2**:504.
159. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy: Diagnosis, treatment and follow-up. *Arch Intern Med* 2002;**162**:701-4.
160. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, et al. Managing q fever during pregnancy: The benefitis of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:548-55.
161. Langley JM, Marrie TJ, Leblanc JC, et al. *Coxiella burnetii* seropositivity in parturient women is associated with adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;**189**:228-32.
162. Marmion BP, Shannon M, Meddocks I, et al. Protracted debility and fatigue after acute Q fever. *Lancet* 1996;**347**:977-8.
163. Ayres JG, Flint N, Smith EG, et al. Post infection fatigue syndrome following Q fever. *Q J Med* 1998;**91**:105-23.
164. Penttila IA, Harris RJ, Storm P, et al. Cytokine dysregulation The post-Q fever fatigue syndrome. *Q J Med* 1998; **91**:549-60.
165. Harris RJ, Storm PA, Lloyd A, et al. Long-term persistence of Coxiella burnetii in the host after primary Q fever. *Epidemiol Infect* 2000;**124**:543-9.
166. Hatchette TF, Hayes M, Merry H, et al. The effect of Coxiella burnetii on quality of life following an outbreak of Q fever. *Epidemiol Infect* 2003;**130**:491-5.
167. Helbig KJ, Heatley SL, Harris RJ, et al. Variation in immune response genes and chronic Q fever: Concepts: Preliminary test with post-Q fever fatigue syndrome. *Genes Immun* 2003;**4**:82-5.
168. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Dubbo Infection Outcomes Study Group. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006;**333**:575.
169. Vollmer-Conn U, Cameron B, Hadzi-Pavlovic D, et al. Post-infective fatigue syndrome is not associated with altered cytokine production. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:732-5.
170. Ascher MS, Berman MA, Ruppaner R. Initial clinical and immunologic evaluation of a new phase I Q fever vaccine and skin test in humans. *J Infect Dis* 1983;**148**:214-24.
171. Marmion BP, Ormsbee RAD, Kyrkou M, et al. Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever. *Lancet* 1984;**2**:1411-4.
172. Grant CG, Ascher MS, Bernard KW, et al. Q fever and experimental sheep. *Infect Control* 1985;**6**:122-3.
173. Polydorou K. Q fever control in Cyprus—recent progress. *Br Vet J* 1985;**141**:427-30.
174. Wright JG, Jung S, Holman RC, et al. Infection control practices and zoonotic disease among veterinarians in the United States. *J Am Vet Assoc* 2008;**232**:1863-72.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

190

Rickettsia prowazekii (tifus epidémico o transmitido por piojos)

DAVID H. WALKER | DIDIER RAOULT

Rickettsia prowazekii es la única rickettsia que puede provocar devastadoras epidemias en los seres humanos de forma espontánea, capaces de causar la muerte a un porcentaje significativo de la población infestada por piojos. Las epidemias suelen surgir en circunstancias en las cuales es difícil el aseo y la limpieza de la ropa con agua caliente, como, por ejemplo, en situaciones de pobreza, desastres naturales como terremotos e inundaciones, grandes desplazamientos de población, cárceles y, en general, la falta de higiene. El tifus epidémico amenaza con reaparecer entre las poblaciones más empobrecidas, infestadas por piojos, como ya lo hizo durante la guerra civil de Burundi en 1997, cuando afectó a unas 100.000 personas[1].

Girolamo Fracastoro, basándose en sus observaciones sobre una epidemia ocurrida en Italia en 1528, describió claramente este tipo de tifus como una enfermedad potencialmente mortal, desconocida hasta entonces, en la que un exantema cutáneo petequial aparecía 4-7 días después del comienzo de la fiebre, acompañado de estupor y delirio. De hecho, la palabra *tifus* deriva del griego *typhos,* que significa «brumoso», en alusión al estado mental de confusión acompañado de estupor. Luis del Toro describió los mismos signos y la misma evolución clínica en una enfermedad surgida entre los soldados de la península ibérica en 1557, y destacó también su relación con la estacionalidad invernal y con el contacto de ropas pertenecientes a los enfermos. El término *tifus exantemático* fue propuesto por Boissier de Sauvages en 1760 y lo diferenció de fiebre tifoidea[2]. Durante una epidemia de fiebre tifoidea ocurrida en Filadelfia en 1836, Gerhard diferenció ambas enfermedades por el hecho de que los pacientes de fiebre tifoidea presentaban lesiones intestinales. En 1909, Charles Nicolle demostró experimentalmente que el tifus era una infección transmisible que tenía como vector al piojo que infesta a los seres humanos. Las investigaciones realizadas entre 1910 y 1922 por Ricketts, von Prowazek, da Rocha-Lima y Wolbach, que emplearon la microscopia, el xenodiagnóstico en piojos y la histoquímica, establecieron que el microorganismo infeccioso era una bacteria que prolifera en las células endoteliales humanas y en el epitelio digestivo del piojo, pero que no podía cultivarse de forma aislada[3].

En 1896 y 1910, Nathan Brill describió una serie de pacientes de Nueva York que presentaban una enfermedad con fiebre moderada; posteriormente, Hans Zinsser, en 1934, demostró que se trataba de una infección por rickettsias[4,5]. Zinsser estableció correctamente la hipótesis de que en realidad se trataba de una reactivación de *R. prowazekii* latente durante mucho tiempo. Los trabajos de Neill (1917)[6], Mooser (1928)[7], Maxcy (1929)[8] y Dyer (1931)[9] permitieron distinguir a *R. typhi* como un microorganismo diferente que provoca una enfermedad endémica, clínicamente similar al tifus epidémico, transmitida a los seres humanos por pulgas y que posee un ciclo zoonótico en el que están implicadas las ratas. La temida aparición del tifus epidémico transmitido por piojos fue retrocediendo gracias a: 1) el éxito de una vacuna a base de rickettsias muertas que previno la muerte de soldados aliados en la segunda guerra mundial; 2) la eficacia de los insecticidas, que, al controlar los piojos, permiten acortar las epidemias, y 3) el tratamiento eficaz de la enfermedad con tetraciclinas y cloranfenicol. Sin embargo, en la actualidad vuelven a comunicarse epidemias de tifus cada vez con mayor frecuencia, al tiempo que aparecen piojos resistentes a varios insecticidas y rickettsias resistentes a antibióticos. Por otra parte, existe también el riesgo de que *R. prowazekii* sea utilizada como un arma de bioterrorismo transmitida por aerosoles. Se ha detectado la presencia de *R. prowazekii* en las garrapatas *Amblyomma* e *Hyalomma* en Etiopía y en las garrapatas *Amblyomma imitator* en México[10,11]. Es más, en 1975 esta rickettsia se identificó en un ciclo zoonótico muy prevalente que implica a ardillas voladoras del este de EE.UU.[12].

Etiología

R. prowazekii, el microorganismo etiológico del tifus transmitido por piojos, es un cocobacilo intracelular obligado de pequeño tamaño (1 × 0,3 µm). Su genoma de 1,1 Mb ha sufrido una importante reducción evolutiva y contiene un subgrupo de genes de *R. conorii.* Muchas funciones biosintéticas se han visto suplidas por su medio en el citosol de la célula huésped rico en materias primas, al cual se ha adaptado mediante una selección evolutiva de los mecanismos de transporte para el trifosfato de adenosina (ATP), los aminoácidos y los hidratos de carbono fosforilados[13]. Su membrana celular gramnegativa contiene una abundante proteína de superficie de la capa S, de 135 kDa, inmunodominante y dispuesta de forma tetragonal, además de lipopolisacáridos y peptidoglucanos[14]. También puede adoptar una forma extracelular inactiva o latente que permanece durante meses en las heces de los piojos, conservando su capacidad contagiosa. Es interesante señalar que no se ha identificado ningún factor de virulencia concreto para esta rickettsia a pesar de su elevada patogenicidad.

Epidemiología

El tifus ha afectado al resultado final de las guerras desde el siglo XVI hasta finales del XIX. Durante la campaña rusa de 1812, esta enfermedad fue responsable de la muerte de gran parte de los 700.000 soldados de las tropas de Napoleón[15]. Durante la primera guerra mundial, en la revolución bolchevique y sus secuelas, se estima que hubo aproximadamente unos 30 millones de casos de tifus sólo en la Unión Soviética, que causaron unos 3 millones de muertos[16]. En la segunda guerra mundial aparecieron epidemias de tifus en el este de Europa, el norte de África, en campos de concentración y en el sur de Italia, donde en 1944 se usó el DDT contra los piojos para abortar una epidemia en Nápoles.

R. prowazekii se transmite entre los pacientes a través del piojo del cuerpo humano *(Pediculus humanus corporis),* que está estrictamente adaptado al ser humano, vive en sus ropas y se alimenta cinco veces al día de su sangre[17]. Los piojos se infectan al alimentarse de la sangre de pacientes que ya poseen *R. prowazekii;* éste penetra en las células de su epitelio digestivo, donde se replica por fisión binaria hasta que la célula se lisa debido al alto número de microorganismos que contiene[18], y los microorganismos se liberan en las heces del piojo unos 5-7 días después de la ingestión. Los piojos no están adaptados a los cuerpos con temperaturas altas, por lo que abandonan al paciente febril por un huésped nuevo. Las heces del piojo llenas de rickettsias contaminan la piel y las ropas del paciente y pasan al nuevo huésped al depositarse en la piel al rascarse por la picadura del piojo o al frotarse membranas mucosas como la conjuntiva, aunque también pueden transmitirse por inhalación.

Los enfermos que superan la fase febril del tifus permanecen infectados de forma latente y pueden sufrir una reactivación de la enfermedad con una rickettsemia que infecte a los piojos. Esto puede dar lugar a un brote epidémico en circunstancias de hacinamiento, pobreza extrema, climas fríos y escasa higiene, lo cual provoca una alta prevalencia de infestación por piojos (fig. 190-1). La población de piojos puede aumentar rápidamente (un 11% al día)[18,19]. Los piojos son prevalentes actualmente en los países pobres, al tiempo que están proliferando en la antigua URSS y entre los vagabundos y las personas sin

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

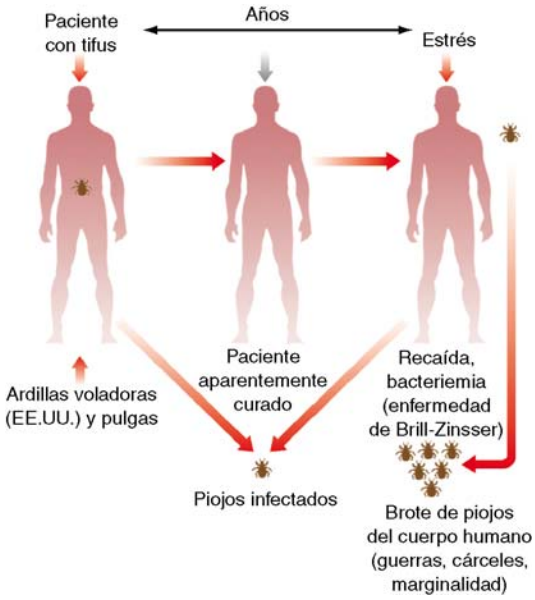


Figura 190-1 **Transmisión del tifus.**

hogar de los países desarrollados. En Francia, el 35% de los miembros de esta población marginal están infestados por piojos. No se han determinado todavía los factores de riesgo para la reactivación de la infección latente en el ser humano, pero entre ellos posiblemente se encuentran la desnutrición, el alcoholismo, el descenso de la inmunidad y el estrés.

El tifus es endémico en los Andes peruanos, Burundi y Ruanda; recientemente se han declarado casos en Rusia, en pacientes procedentes de Argelia, Senegal y entre la población sin hogar de Francia[1,20-22]. La epidemiología actual del tifus transmitido por piojos es desconocida, especialmente entre las poblaciones marginales de las zonas montañosas de Asia, América Central y del Sur y África, debido a la distribución geográfica de la infección latente de tifus según las epidemias históricas conocidas, la negligencia con que se ha manejado esta enfermedad y la ausencia de pruebas diagnósticas de laboratorio.

Existe un reservorio animal para *R. prowazekii* en una proporción importante de ardillas voladoras del Sur *(Glaucomys volans),* que se distribuyen desde Florida a Maine y hacia el oeste hasta Minnesota y hacia el este de Texas[12]. Al contrario de lo que ocurre en el ciclo humano, donde la mortalidad es del 15% y el 100% de los piojos infectados sufre una destrucción del intestino por efecto de las rickettsias con extravasación de la sangre ingerida hacia el hemocele y la muerte del organismo, estos microorganismos provocan una rickettsemia subclínica en las ardillas voladoras, sin efectos nocivos sobre las especies de piojos y pulgas propias de las ardillas[23]. Al parecer, la infección se transmite al ser humano por las pulgas de estas ardillas o por la exposición de las mucosas o la inhalación de las heces de pulgas y piojos. La enfermedad suele ocurrir durante el invierno, cuando las ardillas entran en los edificios[24]. Actualmente se desconoce el papel de las garrapatas en la transmisión de *R. prowazekii.*

Patogenia

Tras su inoculación en la piel, *R. prowazekii* se disemina a través del torrente sanguíneo y afecta sobre todo a las células endoteliales y, en menor proporción, a los macrófagos, donde penetra por fagocitosis inducida. Posteriormente escapa del fagosoma y queda quedando libre en el citosol, donde prolifera hasta que la célula se lisa[25]. Se ha comprobado que la fosfolipasa D desempeña un papel relevante en la patogenia, pues facilita el escape del fagosoma de la rickettsia junto con su hemolisina C[26,27]. *R. prowazekii* no posee la capacidad de motilidad basada en la actina que media en la transmisión de célula a célula, típica de las rickettsias del grupo de las fiebres maculosas. Se ha postulado la hipótesis de que la actividad de la fosfolipasa A_2 de la rickettsia desempeña cierto papel en la lisis de las células infectadas. En *Rickettsia* hay un gen para la proteína seudopalatina, con una secuencia similar a la de la fosfolipasa A, pero sin pruebas experimentales de que posea actividad fisiológica ni efecto patológico[28,29]. Los efectos fisiopatológicos principales de la infección consisten en un aumento de la permeabilidad vascular y en la aparición de hemorragias petequiales. Sólo una pequeña proporción de focos infecciosos y lesivos vasculares se asocia a trombosis local, por lo que la necrosis isquémica es rara[3]. Los principales órganos vitales diana de la infección son el cerebro y el pulmón; también existe un exantema petequial maculopapular como manifestación de la infección vascular cutánea. Las lesiones clásicas contienen, desde el punto de vista anatomopatológico, células endoteliales infectadas hinchadas en la microcirculación con infiltrados perivasculares adyacentes de linfocitos y macrófagos, que representan la respuesta de inmunidad celular del huésped[3,30]. El modelo animal fundamental para el tifus epidémico son las cobayas infectadas intraperitonealmente por *R. prowazekii;* se producen lesiones típicas de encefalitis tífica[31]. Los ratones Balb/C pueden infectarse con un intervalo de dosis estrecho de *R. prowazekii,* desarrollan la enfermedad asociada al crecimiento del microorganismo y desencadenan una respuesta inmunitaria eficaz[32]. Se han descrito también modelos de primates que reproducen las lesiones anatomopatológicas del tifus humano[33,34].

Manifestaciones clínicas

Los experimentos realizados en voluntarios sanos durante la época preantibiótica demostraron que existe un período de incubación de 8-16 días (media de 11,1 días) y una fase prodrómica de 2 días; el exantema cutáneo aparece en el 79% de los pacientes una media de 4 días después del comienzo de la enfermedad y la fiebre se prolonga unos 12 días. En una epidemia ocurrida en Polonia tras la primera guerra mundial se produjeron pródromos de 1 día o más de duración en el 88% de los pacientes, seguidos de fiebre (100%), cefalea (89%), escalofríos (74%), mialgias (54%), exantema (un criterio de inclusión en el estudio), inyección conjuntival (87%) y estertores (74%)[3]. Unas máculas eritematosas de 2-6 mm de diámetro aparecieron principalmente en el tronco en el quinto día y se extendieron luego por las extremidades. Si no existen antibióticos disponibles, el curso clínico se caracteriza por delirio intenso (48%), tos importante (38%), exantema hemorrágico (34%), gangrena (4%), coma (6%) y finalmente la muerte (13%) una mediana de 12,5 días después del inicio de la enfermedad, o bien por defervescencia una mediana de 14 días después. En estudios realizados en Etiopía y Burundi se demostró una incidencia menor de exantema en las pieles oscuras, mialgias intensas, una incidencia variable de estupor, tos y conjuntivitis (tabla 190-1), así como una mortalidad menor gracias al tratamiento antibiótico eficaz que

TABLA 190-1 **Manifestaciones clínicas del tifus epidémico**

	Lugar	
Manifestación	*Burundi**	*Etiopía†*
Número de casos	102	60
Fiebre >39 °C	100%	100%
Cefaleas	100%	100%
Exantema de cualquier tipo	25%	38%
Exantema purpúrico	11%	33%
Estupor	81%	35%
Coma	4%	—
Tos	70%	38%
Náuseas y vómitos	57%	43%
Conjuntivitis	15%	53%
Diarrea	13%	—
Esplenomegalia	8%	13%
Fotofobia	—	33%
Mialgias	100%	70%

*Fournier PE, Ndihokubwayo JB, Guidran J, et al. Human pathogens in body and head lice. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:1515-1518.

†Perine PL, Chandler BP, Krause DK, et al. A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa. *Clin Infect Dis.* 1992;14:1149-1158.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 190-2 Hallazgos de laboratorio en pacientes con tifus epidémico

Hallazgo	*Incidencia (%)*
Recuento de leucocitos	Baja, 3; elevada, 14
Trombocitopenia	43
Elevación de AST sérica	63
Elevación de ALT sérica	35
Aumento de LDH sérica	82
Aumento de CPK sérica	31
Aumento de BUN	31
Disminución de proteínas séricas	38

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; BUN, nitrógeno ureico en sangre; CPK, creatina fosfocinasa; LDH, lactato deshidrogenasa.

Adaptado de Perine PL, Chandler BP, Krause DK, et al. A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa. *Clin Infect Dis*. 1992;14:1149-1158.

recibieron muchos de los pacientes[1,35]. De hecho, en Burundi la enfermedad se denomina *sutama,* en referencia a la posición fetal adoptada por el paciente para mitigar el intenso dolor muscular.

El comienzo suele ser agudo con escalofríos y tiritona, malestar general y cefalea intensa. La lengua aparece seca y el paciente presenta estreñimiento. El exantema progresa en forma de máculas que desaparecen con la dermopresión y evolucionan hacia maculopápulas con petequias, que suelen respetar el rostro, las palmas y las plantas. En las pieles oscuras, el exantema puede verse más fácilmente en las axilas. En la radiografía de tórax suele observarse una neumonía intersticial. No es común que se produzcan casos en zonas donde se realizan exhaustivamente estudios de las anomalías analíticas, excepto en Etiopía, donde se han encontrado datos característicos de la lesión vascular diseminada provocada por la rickettsia, así como un aumento de la permeabilidad vascular (tabla 190-2)[35].

Los casos de tifus asociados a ardillas voladoras suelen cursar de forma más benigna, y no se han comunicado casos mortales. Los pacientes presentan fiebre (100%), cefalea (81%), exantema maculopapular (66%), confusión (44%) y mialgias (42%)[24,36-38].

En 1910, Brill describió el caso de un tifus reactivado que cursaba como una enfermedad similar al tifus no mortal, con un inicio caracterizado por escalofríos, cefalea intensa, fiebre, mialgias, náuseas y, a veces, vómitos. Los pacientes estaban postrados, con una gran apatía, disminución del grado de alerta y cefalea persistente como síntomas más significativos. Entre el 5.° y el 7.° día del cuadro aparecía un exantema maculopapular en la espalda y el abdomen, que se extendía rápidamente. En muchos de los casos destacaba también la congestión conjuntival y el estreñimiento. Sin tratamiento, la enfermedad dura unas dos semanas. Brill afirmaba que «en caso de una epidemia de fiebre por tifus, en mi opinión, sería simplemente imposible decir que estos casos que he descrito no correspondían a casos leves de fiebre por tifus»[4]. Veinticuatro años después, Hans Zinsser aisló rickettsias de la sangre de unos pacientes muy similares a los de Brill: inmigrantes no infestados por piojos pero procedentes de regiones de Europa endémicas para el tifus. Desde entonces se adoptó el nombre de enfermedad de Brill-Zinsser para referirse al tifus reactivado[5].

Diagnóstico

En medio de una epidemia declarada, todo paciente con un exantema florido en una fase avanzada de la enfermedad, e incluso aquél con fiebre, cefalea intensa y mialgias sin exantema, puede diagnosticarse fácilmente de tifus transmitido por piojos. Sin embargo, al comienzo del brote epidémico, cuando sólo se han declarado unos pocos casos, el diagnóstico resulta más difícil. El principal diagnóstico diferencial de esta enfermedad es la fiebre tifoidea y el paludismo en los países tropicales[20]. La presencia de tos importante y crepitantes pulmonares puede sugerir el diagnóstico de neumonía, en tanto que la asociación de signos neurológicos y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) puede hacer pensar en una menigoencefalitis viral o bacteriana. Un cuadro con náuseas, vómitos y dolor abdominal puede sugerir una enterocolitis bacteriana o viral, e incluso un abdomen agudo quirúrgico. El hallazgo de ictericia y aumento de enzimas hepáticas puede plantear el diagnóstico diferencial con una hepatitis viral. El exantema hemorrágico puede sugerir el diagnóstico de fiebre hemorrágica provocada por arenavirus o filovirus[39]. Otros diagnósticos diferenciales son leptospirosis, infecciones por arbovirus y enterovirus, meningococemia, fiebre de las trincheras, fiebre recurrente y otras rickettsiosis.

También se debe considerar la infección por *R. prowazekii* en inmigrantes procedentes de zonas donde el tifus epidémico ha sido prevalente, personas expuestas a ardillas voladoras o personas sin techo y vagabundos[21,34,36]. Resulta muy improbable que casos contagiados por vía respiratoria mediante aerosol en un ataque bioterrorista se diagnostiquen clínicamente antes de que aparezca el exantema cutáneo, e incluso después[40].

El diagnóstico de laboratorio del tifus transmitido por piojos se basa generalmente en la detección de un aumento del título de anticuerpos cuatro veces superior al basal, ya en la fase de convalecencia. Durante la segunda semana de infección suele detectarse un nivel de anticuerpos que puede considerarse diagnóstico. El método serológico estándar es la inmunofluorescencia indirecta, de manera que un título de IgG de 1:128 o uno de IgM de 1:32 confirma el diagnóstico. También se ha empleado el inmunoanálisis enzimático con resultados bastante fiables. El método de aglutinación con *Proteus vulgaris* OX-19 (reacción de Weil-Felix) es poco sensible e inespecífico, pero puede resultar útil en países poco desarrollados donde sea el único sistema diagnóstico disponible. Pueden detectarse anticuerpos con reacción cruzada para *R. prowazekii* y *R. typhi* pues las inmunoglobulinas segregadas ante el estímulo del primero también reaccionan con antígenos compartidos por el segundo. Un título cuatro veces mayor contra antígenos de *R. prowazekii* que contra los de *R. typhi,* puede diferenciar el tifus epidémico del tifus murino en menos de la mitad de los casos[41]. El hecho de que en los casos de tifus reactivado exista una predominancia de IgG con ausencia de IgM y de anticuerpos de Weil-Felix resulta hoy en día controvertido[42].

El diagnóstico serológico es retrospectivo y los métodos que podrían establecer el diagnóstico en la fase aguda, como la detección de *R. prowazekii* por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la detección inmunohistoquímica en sangre o tejidos, respectivamente, no suelen estar disponibles en las zonas donde por lo general se declaran las epidemias de tifus[43,44]. Otro método diagnóstico posible consiste en enviar a un laboratorio de referencia por correo una gota de sangre en papel de filtro para realizar la serología, o los piojos tomados de un paciente para el aislamiento de la rickettsia o su detección por PCR[45,46]. Las rickettsias también pueden aislarse en sangre, capa leucocitaria, plasma o tejidos en cultivos celulares en viales tipo *shell*[47].

Tratamiento

El tratamiento de elección para todos los pacientes no alérgicos a tetraciclinas y no gestantes es la doxiciclina a una dosis de 100 mg cada 12 horas durante 7-10 días[48]. En circunstancias de caos epidémico o cuando la doxiciclina tenga una disponibilidad limitada, una dosis única de 200 mg de doxiciclina resulta eficaz, aunque una pequeña proporción de pacientes puede recaer[49]. Otras alternativas terapéuticas eficaces son cloranfenicol (60-75 mg/kg/día en cuatro dosis) o tetraciclinas (25-50 mg/kg/día en cuatro dosis). Otros antibióticos, como los β-lactámicos, los aminoglucósidos y las sulfamidas, no son eficaces. Aunque las fluoroquinolonas, la rifampicina y alguno de los nuevos macrólidos han demostrado una inhibición del crecimiento de *R. prowazekii* en cultivos celulares, no se ha constatado su utilidad clínica.

Prevención

La piedra angular de la prevención del tifus epidémico consiste en el control de los piojos. Cuando aparece un brote de estos parásitos, el primer paso es cambiar por completo la ropa de las personas afectadas y lavarla en agua caliente; el lavado regular de la ropa de esta manera detendrá los brotes. Sólo cuando esta medida resulte imposible serán útiles los insecticidas como el lindano en polvo para despiojar. Para matar a los piojos se deben aplicar 30-50 g de permetrina en polvo al 1% por adulto, tanto por la cara externa como por la interna de la

ropa de vestir y de cama. Esta aplicación se debe repetir cada 6 semanas para matar a los piojos.

No existe ninguna vacuna disponible para la prevención del tifus. Sin embargo, la identificación de la mutación puntual de atenuación de una vacuna de cepas vivas previamente satisfactoria (cepa E) propensa a la reversión ofrece la oportunidad de desarrollar una vacuna atenuada que ofrezca una protección permanente contra *R. prowazekii*[50,51].

BIBLIOGRAFÍA

1. Raoult D, Ndihokubwayo JB, Tissot-Dupont H, et al. Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. *Lancet* 1998;**352**:353-8.
2. Bechah Y, Capo C, Mege JL, et al. Epidemic typhus. *Lancet Infect Dis* 2008;**8**:417-26.
3. Wolbach SB, Todd JL, Palfrey FW. *The Etiology and Pathology of Typhus.* Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1922.
4. Brill NE. An acute infectious disease of unknown origin. *Am J Med Sci* 1910;**139**:484.
5. Zinsser H. Varieties of typhus virus and the epidemiology of the American form of European typhus fever (Brill's disease). *Am J Hyg* 1934;**20**:513.
6. Neill MH. Experimental typhus fever in guinea pigs. *Public Health Rep* 1917;**21**:1105-8.
7. Mooser H. Experiments relating to the pathology and the etiology of Mexican typhus (Tabardillo). *J Infect Dis* 1928;**43**: 241-260.
8. Maxcy KF. Typhus fever in the United States. *Public Health Rep* 1929;**44**:1735-43.
9. Dyer RE. Typhus fever. A virus of the typhus type derived from fleas collected from wild rats. *Public Health Rep* 1931;**46**:334-8.
10. Reiss-Gutfreund RJ. The isolation of *Rickettsia prowazekii* and *mooseri* from unusual sources. *Am J Trop Med Hyg* 1966;**15**: 943-949.
11. Medina-Sanchez A, Bouyer DH, Alcantara-Rodriguez V, et al. Detection of a typhus group *Rickettsia* in *Amblyomma* ticks in the state of Nuevo Leon, Mexico. *Ann NY Acad Sci* 2005;**1063**: 327-332.
12. Bozeman FM, Masiello SA, Williams MS, et al. Epidemic typhus rickettsiae isolated from flying squirrels. *Nature* 1975;**255**:545-7.
13. Andersson SG, Zomorodipour A, Andersson JO, et al. The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. *Nature* 1998;**396**:133-40.
14. Moron CG, Bouyer DH, Yu X-J, et al. Phylogenetic analysis of the *rompB* genes of *Rickettsia felis* and *Rickettsia prowazekii* European-human and North American flying-squirrel strains. *Am J Trop Med Hyg* 2000;**62**:598-603.
15. Raoult D, Dutour O, Houhamdi L, et al. Evidence for louse-transmitted diseases in soldiers of Napoleon's Grand Army in Vilnius. *J Infect Dis* 2006;**193**:112-20.
16. Patterson KD. Typhus and its control in Russia, 1870-1940. *Med Host* 1993;**37**:361.
17. Raoult D, Roux V. The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:888-911.
18. Houhamdi L, Fournier PE, Fang R, et al. An experimental model of human body louse infection with *Rickettsia prowazekii*. *J Infect Dis* 2000;**186**:1639-46.
19. Fournier PE, Ndihokubwayo JB, Guidran J, et al. Human pathogens in body and head lice. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:1515-8.
20. Niang M, Brouqui P, Raoult D. Epidemic typhus imported from Algeria. *Emerg Infect Dis* 1999;**5**:716-8.
21. Brouqui P, Raoult D. Arthropod-borne diseases in homeless. *Ann NY Acad Sci* 2006;**1078**:223-35.
22. Tarasevich I, Rydkina E, Raoult D. Outbreak of epidemic typhus in Russia. *Lancet* 1998;**352**:1151.
23. Sonenshine DE, Bozeman FM, Williams MS, et al. Epizootiology of epidemic typhus *(Rickettsia prowazekii)* in flying squirrels. *Am J Trop Med Hyg* 1978;**27**:339-49.
24. Reynolds MG, Krebs JW, Comer JA, et al. Flying squirrel–associated typhus, United States. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:1341-3.
25. Walker TS. Rickettsial interactions with human endothelial cells in vitro: Adherence and entry. *Infect Immun* 1984;**44**: 205-210.
26. Renesto P, Dehoux P, Gouin E, et al. Identification and characterization of a phospholipase D-superfamily gene in Rickettsiae. *J Infect Dis* 2003;**188**:1276-83.
27. Whitworth TJ, Popov VL, Yu X-J, et al. Expression of the *Rickettsia prowazekii pld* or *tlyC* gene in *Salmonella enterica* serovar typhimurium mediates phagosomal escape. *Infect Immun* 2005;**73**:6668-73.
28. Walker DH, Feng H-M, Popov VL. Rickettsial phospholipase A_2 as a pathogenic mechanism in a model of cell injury by typhus and spotted fever group rickettsiae. *Am J Trop Med Hyg* 2001;**65**:936-42.
29. Blanc G, Renesto P, Raoult D. Phylogenic analysis of rickettsial patatin-like protein with conserved phospholipase A2 active site. *Ann NY Acad Sci* 2005;**1063**:83-6.
30. Turco J, Winkler HH. Role of nitric oxide synthase pathway in inhibition of growth of interferon-sensitive and interferon-resistant *Rickettsia prowazekii* stains in L929 cells treated with tumor necrosis factor alpha and gamma interferon. *Infect Immun* 1993;**61**:4317.
31. Lillie RD, Dyer RE. Brain reaction in guinea pigs infected with endemic typus, epidemic (European) typhus, and Rocky Mountain spotted fever, eastern and western types. *Pub Health Rep* 1936;**51**:1293-307.
32. Bechah Y, Capo C, Grau GE, et al. A murine model of infection with *Rickettsia prowazekii*: implications for pathogenesis of epidemic typhus. *Microbes Infect* 2007;**9**:898-906.
33. Gonder JC, Kenyon RH, Pedersen CE. Epidemic typhus infection in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Infect Immun* 1980;**30**:219-23.
34. Barker LF, Palmer AE, Kirschstein RL, et al. Experimental infection with *Rickettsia prowazekii* in rhesus and vervet monkeys. *J Infect Dis* 1967;**117**:285-91.
35. Perine PL, Chandler BP, Krause DK, et al. A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:1149-58.
36. Centers for Disease Control (CDC). Epidemic typhus associated with flying squirrels—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982;**31**:555-6 561.
37. Duma RJ, Sonenshine DE, Bozeman M, et al. Epidemic typhus in the United States associated with flying squirrels. *JAMA* 1981;**245**:2318-23.
38. McDade JE, Shepard CC, Redus MA, et al. Evidence of *Rickettsia prowazekii* infections in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 1980;**29**:277-84.
39. Zanetti G, Francioli P, Tagan D, et al. Imported epidemic typhus. *Lancet* 1998;**352**:1709.
40. Azad AF. Pathogenic rickettsiae as bioterrorism agents. *Clin Infect Dis* 2007;**45**(Suppl 1): S52-S55.
41. LaScola B, Rydkina L, Ndihokubwayo JB, et al. Serological differentiation of murine typhus and epidemic typhus using cross-absorption and Western blotting. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;**7**:612-6.
42. Eremeeva ME, Balayeva NM, Raoult D. Serological response of patients suffering from primary and recrudescent typhus: Comparison of complement fixation reaction, Weil-Felix Test, microimmunofluorescence, and immunoblotting. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995;**1**:318-24.
43. Carl M, Tibbs CW, Dobson ME, et al. Diagnosis of acute typhus infection using the polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1990;**161**:791-3.
44. Walker DH, Feng H-M, Ladner S, et al. Immunohistochemical diagnosis of typhus rickettsioses using an anti-lipopolysaccharide monoclonal antibody. *Mod Pathol* 1997;**10**:1038-42.
45. Fenollar F, Raoult D. Diagnosis of rickettsial diseases using samples dried on blotting paper. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;**6**:483-8.
46. Roux V, Raoult D. Body lice as tools for diagnosis and surveillance of reemerging diseases. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:596-9.
47. Birg ML, La Scola B, Roux V, et al. Isolation of *Rickettsia prowazekii* from blood by shell vial cell culture. *J Clin Microbiol.* 1999;**37**:3722-4.
48. Maurin M, Raoult D. Rickettsia prowazekii. In: Mann J, Crabbe MJC, editors. *Bacteria and Antibacterial Agents.* Baltimore: Williams & Wilkins; 2001. p. 558-61.
49. Perine PL, Krause DW, Awoke A, et al. Single-dose doxycycline treatment of louse-borne relapsing fever and epidemic typhus. *Lancet* 1974;**2**:742-4.
50. Zhang J-Z, Hao J-F, Walker DH, et al. A mutation inactivating the methyltransferase gene in avirulent Madrid E strain of *Rickettsia prowazekii* reverted to wild type in the virulent revertant strain Evir. *Vaccine* 2006;**24**:2317-23.
51. Fox JP, Jordan ME, Gelfand HM. Immunization of man against epidemic typhus by infection with avirulent *Rickettsia prowazekii* strain E. *J Immunol* 1957;**79**:348-54.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

191

Rickettsia typhi (tifus murino)

J. STEPHEN DUMLER | DAVID H. WALKER

Hone, en el año 1922, fue el primero en describir infecciones en seres humanos «sumamente similares a la fiebre por tifus»[1]. El tifus murino se ha considerado un problema zoonótico a nivel mundial desde que, en 1926, Maxcy diferenció con éxito las distintas fiebres por tifus e identificó al tifus murino como una entidad propia desde un punto de vista clínico y epidemiológico. En 1931, Dyer aisló una nueva rickettsia del grupo del tifus en ratas y pulgas[2]. Esta enfermedad a menudo está infradiagnosticada, y erróneamente se considera clínicamente leve, cuando en realidad puede provocar epidemias y tiene una alta prevalencia en determinadas regiones geográficas[3-9]. El cuadro clínico puede ser grave, aunque la mortalidad suele ser escasa. Actualmente está bien establecida su relación con las pulgas de ratas y gatos. Tiene una prevalencia variable en los seres humanos y la ecología de esta zoonosis es cambiante, lo que complica tanto el diagnóstico clínico como el basado en el laboratorio[10,11].

Etiología

Rickettsia typhi es el microorganismo etiológico del tifus murino, una bacteria intracelular obligada que infecta las células endoteliales de huéspedes mamíferos y las células epiteliales del tracto digestivo de las pulgas[10]. Existe una nueva rickettsia, *R. felis,* que comparte algunos componentes antigénicos y genéticos con *R. typhi*, pero que se engloba desde el punto de vista filogenómico como una bacteria del grupo de transición entre el tifus y las rickettsias del grupo de las fiebres maculosas[12,13]. Como es característico del género *Rickettsiae, R. typhi* posee una proteína de membrana externa B (denominada OmpB) y una proteína Sca4, pero la carencia de la proteína de membrana externa A (OmpA), presente en las rickettsias del grupo de las fiebres maculosas, caracteriza al grupo del tifus[14]. Aparte de la OmpB, el genoma codifica otros tres autotransportadores, Sca1, Sca2 y Sca3. Se sabe que la OmpB interviene en la adhesión y la entrada de otras especies de *Rickettsia,* y hay datos que sugieren que la Sca2 también funciona como una adhesina[14,15]. *R. typhi* también tiene un gen que codifica al menos cuatro proteínas con potencial para lisar la membrana, tlyA, tlyC, pldA y pat-1, que podrían facilitar la invasión celular y el escape desde el endosoma[13,16]. Son organismos muy bien adaptados a la vida intracelular, ya que carecen de enzimas para el metabolismo de los hidratos de carbono, la biosíntesis de los lípidos, la síntesis de nucleótidos y el metabolismo de los aminoácidos, y un ciclo completo del ácido tricarboxílico, pero poseen varios genes de la translocasa del trifosfato de adenosina al bifosfato de adenosina (ATP-ADP) que podrían actuar de mediadores en el parasitismo de energía del huésped[13]. De hecho, el genoma codifica los componentes del sistema de secreción secA y de tipo IV, lo cual sugiere la elaboración de proteínas efectoras liberadas en el interior de la célula huésped que influyen en la función y el destino celular con la infección por *R. typhi*[13,17]. A diferencia de lo que sucede con las rickettsias del grupo de las fiebres maculosas, *R. typhi* carece de *rickA,* que codifica una proteína que promueve la movilidad intracelular a través de la polimerización de la actina[14].

Epidemiología

El tifus murino tiene una distribución universal, aunque es más prevalente en el litoral de regiones tropicales y subtropicales, donde se encuentran los principales reservorios, las ratas (*Rattus* spp.), y las pulgas vectores *(Xenopsylla cheopis)*[2,10,18]. En determinadas áreas, como el sur de Texas y de California, también es un vector importante la pulga del gato *(Ctenocephalides felis)*. En estas zonas hay un reservorio potencial en las zarigüeyas[8,10,18-20]. Por tanto, los residentes y visitantes de estas zonas tienen un alto riesgo de exposición cuando animales infestados acercan las pulgas al ser humano.

El tifus murino permanece en un nivel bajo de prevalencia en EE.UU., donde la mayoría de los casos declarados se presentaron en las regiones del sur de Texas y de California[21]. Todavía siguen apareciendo brotes de la enfermedad en todo el mundo, especialmente en zonas con control inadecuado de los vectores y reservorios[2,22-25]. De hecho, entre los jemeres desplazados a campamentos temporales en la frontera entre Tailandia y Camboya, el 70% de los pacientes con fiebre de origen desconocido tenían tifus murino; la tasa de ataque calculada para este período fue de aproximadamente 172 casos por cada 100.000 adultos[9], y del 11% al 26% de los pacientes febriles en Nepal fueron diagnosticados retrospectivamente de tifus murino[26,27]. Pueden resultar afectadas personas de cualquier edad, pero principalmente lo hacen los adultos[28]. Los casos ocurren a lo largo de todo el año, con un pico de prevalencia entre abril y junio en Texas[8] y en los meses cálidos de verano y el comienzo del otoño en el resto de las zonas[2,24,29]. Es importante recordar el hecho de que esta enfermedad puede declararse en viajeros que regresen de áreas endémicas de cualquier parte del mundo[30].

La transmisión de la enfermedad se produce por inoculación de heces de pulgas infectadas en una herida cutánea causada por la picadura de la pulga. Las células infectadas en la pulga vector son, sobre todo, las del tracto digestivo, lo que provoca que se mantenga un reservorio entre las pulgas por transmisión horizontal, desde la pulga al vertebrado y de éste a otra pulga no infectada[31]. Una vez infectada, la pulga mantiene la rickettsia a lo largo de toda su vida, y esta rickettsia puede infectar sus órganos reproductivos y los tejidos proximales del tubo digestivo. Esto explicaría la transmisión vertical, aunque escasa (a través de los huevos)[32]. La infección de las células epiteliales del tracto digestivo e incluso la infección diseminada por *R. typhi* no afectan a la supervivencia de la pulga[10].

Patogenia y anatomía patológica

A pesar de que la mortalidad de esta enfermedad es del 1-4%, existen pocas descripciones histopatológicas precisas de tifus murino[8]. Los hallazgos anatomopatológicos indican que existe una infección endotelial sistémica similar a la del tifus epidémico y de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas[33,34]. Se aprecia una vasculitis linfohistiocítica que puede afectar cualquier órgano, y en los casos mortales puede aparecer neumonitis, nefritis o miocarditis intersticiales, meningoencefalitis o triaditis portal. Pueden encontrarse rickettsias en muchos órganos, especialmente en los focos de vasculitis[33]. Las principales alteraciones clinicopatológicas derivan de la vasculitis subyacente y de la lesión vascular producida por las rickettsias, de manera que, a medida que aumenta el número de estas lesiones, se va perdiendo una cantidad sustancial de volumen intravascular, albúmina y electrólitos, al tiempo que se consumen leucocitos y plaquetas en los focos infecciosos. Cuando tiene lugar una infección multifocal importante y se va añadiendo la respuesta inflamatoria local, las lesiones vasculares y parenquimatosas van dando lugar a signos y síntomas locales o a los hallazgos de laboratorio propios de cada localización de la lesión y la infección. También se genera una situación de hipovolemia, que los mecanismos de homeostasis no son capaces de compensar y que puede comprometer aún más la perfusión tisular, provocando una insuficiencia renal. Es frecuente encontrar una alteración hepática leve o moderada, probablemente secundaria a la existencia de múltiples focos infecciosos en los sinusoides hepáticos y el endotelio portal que provocan una lesión de los hepatocitos que se encuentran en la proximidad[8,35]. Como resultado de la lesión vascular diseminada provocada por las rickettsias y de la hipoperfusión secundaria a la pérdida de volumen, pueden aparecer insuficiencia renal o respiratoria, alteraciones del SNC o fallo multiorgánico[8,33].

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

La inmunidad frente a *R. typhi* está mediada principalmente por interacciones precoces y por la maduración de células dendríticas, y el control es proporcionado por los linfocitos citolíticos (NK). Esto va seguido de respuestas de adaptación a través de los linfocitos T CD4 y CD8 y sus productos de citocinas, interferón γ y factor de necrosis tumoral α (TNF-α), con la ayuda de los anticuerpos segregados, que desempeñan aquí un papel secundario[36-41].

Manifestaciones clínicas

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Habitualmente sólo un pequeño porcentaje de pacientes con tifus murino (mediana del 4%) recuerda una picadura de pulga o la exposición a estos parásitos. Además, puede haber un período de incubación de entre 1 y 2 semanas antes del comienzo brusco de los síntomas. El cuadro clínico suele ser inespecífico, con fiebre (93-100%), cefalea (10-91%), mialgias (8-10%) y náuseas o vómitos (14-59%) como síntomas iniciales más frecuentes[8,24,42-46]. El exantema cutáneo aparece hasta en el 18% de los casos al comienzo del cuadro, pero a lo largo de la enfermedad puede surgir en el 3-80% de ellos[47]. A medida que avanza la enfermedad, la fiebre persiste en la mayoría de los pacientes y pueden presentarse síntomas digestivos (náuseas, 48%; vómitos, 40%, y anorexia, 35%) o respiratorios (tos en el 14-44%). Algunos estudios detectan un porcentaje de hepatomegalia y esplenomegalia del 24% y el 10%, respectivamente[48,49]. Hasta en el 17% de los pacientes pueden aparecer complicaciones neurológicas graves que se manifiestan habitualmente como confusión, estupor, convulsiones o síntomas focales como ataxia[50,51].

A pesar de que no exista exantema ni petequias, no debe descartarse el diagnóstico de tifus murino. De hecho, cuando existe, el exantema suele describirse como macular o maculopapular en el 75-80% de los casos, y las petequias sólo aparecen en menos del 13% de ellos[8,28,47,49]. Las lesiones aparecen generalmente en el tronco (88% de los casos), pero no es infrecuente la afectación de extremidades (>45%). La distribución inicial del exantema tiene la misma frecuencia en el tronco o las extremidades y está presente en las palmas y las plantas en menos del 3%[24].

El curso clínico del tifus murino es habitualmente benigno. En los pacientes pediátricos suele ser leve; en una serie se comunicó fiebre nocturna, pero con actividad diurna normal[24,43,49]. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan alteraciones del SNC[52-56], insuficiencia renal[44] o insuficiencia respiratoria que puede requerir respiración asistida[57]. El 10% de los casos precisa de asistencia en una unidad de cuidados intensivos y hasta el 4% de los adultos hospitalizados fallece como consecuencia de la infección[8].

Una vez considerado el diagnóstico e iniciado el tratamiento antibiótico adecuado, la fiebre cede rápidamente en la mayoría de los pacientes (en una mediana de 3 días). Los hallazgos asociados a una enfermedad de curso grave son leucocitosis y elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), de la creatinina y de la relación BUN-creatinina en plasma. También se relacionan con la gravedad del cuadro la edad avanzada del paciente y la demora en el comienzo de la antibioterapia adecuada para esta infección[8]. Un estudio ha sugerido que existe una relación entre trastornos hemolíticos de base, como el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, hemoglobinopatías y talasemias, y la presencia de una afectación hepática más grave, incluida la aparición de ictericia[35]. También existe una tendencia hacia una infección más grave entre los pacientes tratados con trimetoprima-sulfametoxazol.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Durante los primeros siete días de la enfermedad puede observarse una ligera leucopenia asociada a trombopenia en el 25-50% de los pacientes. Posteriormente aparece una leucocitosis en menos de un tercio de los casos. A veces existe un aumento de los tiempos de protrombina, pero es muy raro que se produzca una coagulación intravascular diseminada verdadera con hipofibrinogenemia. Las principales alteraciones bioquímicas asociadas al tifus murino son una leve o moderada elevación de la aspartato aminotransferasa sérica, presente en el 67-92% de los casos, y otros datos de lesión celular y hepática (elevación de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa)[8,24,28,35,47,49]. La lesión vascular causada por las rickettsias puede producir hipoproteinemia (45%) o hipoalbuminemia (89%), y probablemente sea la causa de gran parte de las numerosas anomalías electrolíticas observadas, como hiponatremia (60%) e hipocalcemia (79%). Incluso cuando hay alteraciones sintomáticas del SNC, el análisis del líquido cefalorraquídeo puede ser normal, o bien puede mostrar una pleocitosis y aumento de la concentración de proteínas, como ocurre en las menigoencefalitis virales o de la leptospirosis[52,53,55].

Diagnóstico

El diagnóstico precoz del tifus murino sigue basándose sobre todo en la sospecha clínica. De hecho, no debe esperarse a la confirmación diagnóstica del laboratorio para iniciar el tratamiento, que debe ser precoz si se pretenden evitar las complicaciones graves e incluso mortales de la infección[8,28]. Esta confirmación se basa sobre todo en pruebas serológicas, que son retrospectivas porque los anticuerpos no suelen detectarse en la fase aguda[49]. El método de aglutinación de Weil-Felix está hoy en día obsoleto y es poco sensible e intrínsecamente inespecífico, por lo que no debería usarse para hacer un diagnóstico definitivo[58]. Son preferibles las pruebas serológicas sensibles que utilizan antígenos específicos de *R. typhi,* como la detección de anticuerpos por fluorescencia indirecta, una prueba sensible y específica con la que se detectan títulos diagnósticos de anticuerpos en el 50% de los pacientes en el plazo de una semana y en prácticamente todos ellos a los 15 días del inicio de la enfermedad[8,49]. Los métodos serológicos habituales no son capaces de diferenciar, sin embargo, entre tifus epidémico y tifus murino debido a los antígenos que ambas rickettsias tienen en común[59]. Los sueros pueden incluso reaccionar contra ambos tipos de tifus y contra algunas de las fiebres maculosas, por lo que el diagnóstico serológico se vuelve aún más complejo. Aunque permite establecer un diagnóstico definitivo, raras veces se intenta el cultivo por la reputación de riesgo biológico y por la dificultad de la utilización de este recurso potencialmente valioso para el diagnóstico.

Otros métodos actualmente disponibles para la confirmación de las rickettsiosis son los inmunohistológicos, capaces de demostrar la presencia de *R. typhi* en los tejidos[33,60], y la amplificación de los ácidos nucleicos de la rickettsia en sangre periférica mediante la reacción en cadena de la polimerasa[29,61,62]. Sin embargo, ninguno de estos métodos se ha estudiado de manera adecuada en el tifus murino, y por lo general no están disponibles en los laboratorios clínicos; por dicho motivo, se desconoce su sensibilidad, su especificidad y sus valores predictivos reales.

Hoy en día a la mayoría de los pacientes se les estudia por fiebre de origen desconocido o bien, con menos frecuencia, como sospechosos de padecer infecciones de las vías respiratorias altas o bajas, infecciones del tracto urinario, accidentes cerebrovasculares, gastroenteritis o neoplasias, entre otros procesos[8,63]. Una de las pistas precoces que orientarán hacia el diagnóstico de tifus murino son los síntomas generales asociados a la fiebre, a pesar de que la presencia ocasional de otros signos sugieran diagnósticos alternativos por la afectación de determinados órganos. Aun así, el diagnóstico diferencial con otras rickettsiosis puede ser muy difícil; en el hemisferio occidental, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas es la más frecuente, mientras que en Europa, África y Asia deberían considerarse otras rickettsiosis maculosas febriles o el tifus de los matorrales. El tifus murino y las rickettsiosis maculosas febriles pueden distinguirse por los antecedentes, la presentación clínica y diferencias cuatro veces mayores en el título empleando pruebas serológicas específicas[64]. Muchos pacientes con tifus murino suelen contagiarse a través de la exposición a pulgas o a animales vectores en zonas urbanas o suburbanas[3,11,29,65], y muy pocos (1-40%) refieren como antecedente la exposición o la picadura de estos parásitos, mientras que los afectados por la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas habitualmente adquieren la enfermedad tras una exposición en zonas rurales o recuerdan la picadura de garrapatas, además de presentar con mayor frecuencia exantema cutáneo y petequias. No hay escara ni en el tifus murino ni en la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, pero es habitual en otras rickettsiosis del grupo de las fiebres maculosas y en el tifus de los matorrales. La distribución del

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

exantema es de poca ayuda en los casos individuales[8,28,29,44]. La posibilidad de encontrarnos ante una ehrlichiosis monocitotrópica o una anaplasmosis humana es escasa en ausencia de leucopenia o trombopenia, o en el caso de que éstas sean mínimas, a pesar de que tanto estas enfermedades como el tifus murino pueden presentar una elevación de las transaminasas hepáticas. Al igual que la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, el tifus murino y las ehrlichiosis y anaplasmosis suelen presentarse en la estación cálida, cuando los artrópodos que actúan como vectores están más activos. Por el contrario, el piojo vector del tifus epidémico es más activo y disemina más la rickettsiosis durante la época fría, cuando se utiliza más cantidad de ropa, hay mayor hacinamiento y disminuye la higiene personal. Diferenciar entre casos esporádicos de tifus selvático causado por *Rickettsia prowazekii* y tifus murino puede ser muy difícil, aunque la existencia de un antecedente de exposición a reservorios potenciales, como las ardillas voladoras, sugiere la primera opción.

Dado que el tifus murino suele tener una presentación clínica bastante inespecífica, el diagnóstico diferencial es amplio y comprende las demás rickettsiosis y ehrlichiosis, pero también otros diagnósticos alternativos como meningococemia, sarampión, fiebre tifoidea, meningitis bacteriana y viral, sífilis secundaria, leptospirosis, síndrome del shock tóxico y la enfermedad de Kawasaki.

Tratamiento y prevención

El tratamiento de elección para la infección por *R. typhi* son las tetraciclinas, como la doxiciclina. Según se desprende de ensayos clínicos in vitro, la doxiciclina, la rifampicina, el cloranfenicol y las fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino y pefloxacino), así como la azitromicina, inhiben el crecimiento de las rickettsias y pueden alcanzar proporciones de concentración sérica máxima ($C_{máx}$) con concentración mínima inhibitoria (CMI) ($C_{máx}$/CMI) para la terapia en seres humanos. No se han realizado estudios prospectivos relativos al tratamiento del tifus murino. Las recomendaciones actuales se basan en series y casos analizados retrospectivamente; se recomienda la administración de doxiciclina a dosis de 100 mg cada 12 horas por vía oral o por vía intravenosa en pacientes graves. La administración de doxiciclina y tetraciclina está respaldada por, al menos, 19 series de casos que han descrito este tratamiento en 582 pacientes[8,24,28,29,42-49,53,69-75]. Aunque puede usarse cloranfenicol, 50-75 mg/kg/día, dividido en cuatro dosis, y durante mucho tiempo ha sido considerado como el mejor tratamiento alternativo para el tifus murino, las pruebas para su uso proceden de 13 series de casos en los que únicamente se trataron 96 pacientes[8,24,28,29,42,43,45,48,53,69,70,73,76]. El cloranfenicol oral no está disponible actualmente en EE.UU. Los ensayos clínicos con fluoroquinolonas para el tratamiento de las rickettsiosis con fiebre maculosa han confirmado su eficacia como alternativas a las tetraciclinas y, en el caso del tifus murino, los informes de tratamientos satisfactorios[55,77-81] con ciprofloxacino superan a los artículos con respuestas pobres[82], aunque en estos informes sólo se había tratado a 37 pacientes. A veces se utilizan corticoides en casos de afectación grave del SNC, pero no existen ensayos controlados que hayan evaluado su eficacia. Las pacientes embarazadas deben ser valoradas individualmente y hay que considerar su tratamiento con cloranfenicol (en el primer trimestre) o con doxiciclina (en el último trimestre). La eritromicina se ha empleado dos veces durante el embarazo con tifus murino con buenos resultados[83,84]. La terapia debe continuar hasta 2-3 días después de que el paciente quede afebril, lo cual suele ocurrir a los 3 días del inicio de la antibioterapia. La administración de una dosis única de doxiciclina resultó eficaz en el 80% de los pacientes de un estudio[48], pero esta opción no debe aconsejarse de forma habitual debido al riesgo de recurrencia de la enfermedad.

La prevención de la enfermedad va dirigida principalmente al control de las pulgas que actúan como vectores y de sus huéspedes potenciales[10]. Todos los casos sospechosos de tifus murino deben declararse rápidamente a las autoridades sanitarias correspondientes, ya que la posibilidad de diseminación epidémica se asocia con la presencia de focos de infestación por pulgas infectadas. Aunque, por lo general, se considera una enfermedad leve, puede llegar a tener un curso grave e incluso mortal si no se diagnostica o trata de manera correcta. Desafortunadamente, no existe ninguna vacuna de eficacia probada para el tifus murino. La curación tras una infección ocurrida de forma natural confiere una inmunidad de larga duración sólida contra la reinfección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hone FS. A series of cases closely resembling typhus fever. *Med J Aust* 1922;**I**:1-13.
2. Azad AF. Epidemiology of murine typhus. *Annu Rev Entomol* 1990;**35**:553-69.
3. Marshall GS. *Rickettsia typhi* seroprevalence among children in the southeast United States. Tick-borne infections in children study (ticks) group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;**19**:1103-4.
4. Tay ST, Ho TM, Rohani MY, et al. Antibodies to *Orientia tsutsugamushi, Rickettsia typhi* and spotted fever group rickettsiae among febrile patients in rural areas of Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;**94**:280-4.
5. Lledo L, Gegundez MI, Saz JV, et al. Prevalence of antibodies to *Rickettsia typhi* in an area of the center of Spain. *Eur J Epidemiol* 2001;**17**:927-8.
6. Daniel SA, Manika K, Arvanmdou M, et al. Prevalence of *Rickettsia conorii* and *Rickettsia typhi* infections in the population of northern Greece. *Am J Trop Med Hyg* 2002;**66**:76-9.
7. Boostrom A, Beier MS, Macaluso JA, et al. Geographic association of *Rickettsia felis*-infected opossums with human murine typhus, Texas. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:549-54.
8. Dumler JS, Taylor JP, Walker DH. Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987. *JAMA* 1991;**266**:1365-70.
9. Duffy PE, Le Guillouzic H, Gass RF, et al. Murine typhus identified as a major cause of febrile illness in a camp for displaced Khmers in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1990;**43**:520-6.
10. Azad AF, Radulovic S, Higgins JA, et al. Flea-borne rickettsioses: Ecologic considerations. *Emerg Infect Dis* 1997;**3**:319-27.
11. Comer JA, Paddock CD, Childs JE. Urban zoonoses caused by *Bartonella, Coxiella, Ehrlichia*, and *Rickettsia* species. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2001;**1**:91-118.
12. Bouyer DH, Stenos J, Crocquet-Valdes P, et al. *Rickettsia felis*: Molecular characterization of a new member of the spotted fever group. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;**51**(Pt 2): 339-347.
13. McLeod MP, Qin X, Karpathy SE, et al. Complete genome sequence of *Rickettsia typhi* and comparison with sequences of other rickettsiae. *J Bacteriol* 2004;**186**:5842-55.
14. Walker DH, Yu XJ. Progress in rickettsial genome analysis from pioneering of *Rickettsia prowazekii* to the recent *Rickettsia typhi*. *Ann N Y Acad Sci* 2005;**1063**:13-25.
15. Uchiyama T, Kawano H, Kusuhara Y. The major outer membrane protein rOmpB of spotted fever group Rickettsiae functions in the rickettsial adherence to and invasion of vero cells. *Microbes Infect* 2006;**8**:801-9.
16. Radulovic S, Troyer JM, Beier MS, et al. Identification and molecular analysis of the gene encoding *Rickettsia typhi* hemolysin. *Infect Immun* 1999;**67**:6104-8.
17. Rahman MS, Simser JA, Macaluso KR, et al. Functional analysis of *seca* homologues from Rickettsiae. *Microbiology* 2005;**151** (Pt 2): 589-596.
18. Traub R, Wisseman CL. The ecology of murine typhus—a critical review. *Trop Dis Bull* 1978;**75**:237-317.
19. Irons JV, Bohls SW, Thurman DCJ, et al. Probable role of the cat flea, *Ctenocephalides felis*, in transmission of murine typhus. *Am J Trop Med Hyg* 1944;**s1-24**:359-62.
20. Civen R, Ngo V. Murine typhus: An unrecognized suburban vectorborne disease. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:913-8.
21. Texas State Department of Health Services. Murine typhus in Texas, 2008. *EpiLink*. Available at http://www.dshs.state.tx.us/idcu/epilink/volume_65/issue_3/Docs/650305.pdf.
22. Phongmany S, Rolain JM, Phetsouvanh R, et al. Rickettsial infections and fever, Vientiane, Laos. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**: 256-62.
23. Dupont HT, Brouqui P, Faugere B, et al. Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetti, Rickettsia conorii*, and *Rickettsia typhi* in seven African countries. *Clin Infect Dis* 1995;**21**: 1126-33.
24. Bernabeu-Wittel M, Pachon J, Alarcon A, et al. Murine typhus as a common cause of fever of intermediate duration: A 17-year study in the south of Spain. *Arch Intern Med* 1999;**159**:872-6.
25. Hidalgo M, Salguero E, de la Ossa A, et al. Murine typhus in Caldas, Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2008;**78**:321-2.
26. Murdoch DR, Woods CW, Zimmerman MD, et al. The etiology of febrile illness in adults presenting to Patan Hospital in Kathmandu, Nepal. *Am J Trop Med Hyg* 2004;**70**:670-5.
27. Blacksell SD, Sharma NP, Phumratanaprapin W, et al. Serological and blood culture investigations of Nepalese fever patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;**101**:686-90.
28. Whiteford SF, Taylor JP, Dumler JS. Clinical, laboratory, and epidemiologic features of murine typhus in 97 Texas children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;**155**:396-400.
29. Gikas A, Doukakis S, Pediaditis J, et al. Murine typhus in Greece: Epidemiological, clinical, and therapeutic data from 83 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;**96**:250-3.
30. Hassan IS, Ong EL. Fever in the returned traveller. Remember murine typhus!. *J Infect Dis* 1995;**31**:173-4.
31. Azad AF, Traub R. Experimental transmission of murine typhus by *Xenopsylla cheopis* flea bites. *Med Vet Entomol* 1989;**3**:429-33.
32. Farhang-Azad A, Traub R, Baqar S. Transovarial transmission of murine typhus rickettsiae in *Xenopsylla cheopis* fleas. *Science* 1985;**227**:543-5.
33. Walker DH, Parks FM, Betz TG, et al. Histopathology and immunohistologic demonstration of the distribution of *Rickettsia typhi* in fatal murine typhus. *Am J Clin Pathol* 1989;**91**:720-4.
34. Binford CH, Ecker HD. Endemic (murine) typhus. Report of autopsy findings in three cases. *Am J Clin Pathol* 1947;**17**:797-806.
35. Silpapojakul K, Mitarnun W, Ovartlarnporn B, et al. Liver involvement in murine typhus. *QJM* 1996;**89**:623-9.
36. Walker DH, Popov VL, Feng HM. Establishment of a novel endothelial target mouse model of a typhus group rickettsiosis: Evidence for critical roles for gamma interferon and CD8 T lymphocytes. *Lab Invest* 2000;**80**:1361-72.
37. Rollwagen FM, Dasch GA, Jerrells TR. Mechanisms of immunity to rickettsial infection: Characterization of a cytotoxic effector cell. *J Immunol* 1986;**136**:1418-21.
38. Crist AE Jr, Wisseman CL Jr, Murphy JR. Characteristics of lymphoid cells that adoptively transfer immunity to *Rickettsia mooseri* infection in mice. *Infect Immun* 1984;**44**:55-60.
39. Murphy JR, Wisseman CL Jr, Fiset P. Mechanisms of immunity in typhus infection: Analysis of immunity to *Rickettsia mooseri* infection of guinea pigs. *Infect Immun* 1980;**27**:730-8.
40. Walker DH, Ismail N. Emerging and re-emerging rickettsioses: Endothelial cell infection and early disease events. *Nat Rev Microbiol* 2008;**6**:375-86.
41. Feng HM, Whitworth T, Popov V, et al. Effect of antibody on the rickettsia-host cell interaction. *Infect Immun* 2004;**72**: 3524-30.
42. Older JJ. The epidemiology of murine typhus in Texas, 1969. *JAMA* 1970;**214**:2011-7.

43. Silpapojakul K, Chupuppakarn S, Yuthasompob S, et al. Scrub and murine typhus in children with obscure fever in the tropics. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:200-3.
44. Hernandez Cabrera M, Angel-Moreno A, Santana E, et al. Murine typhus with renal involvement in Canary Islands, Spain. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:740-3.
45. Koliou M, Psaroulaki A, Georgiou C, et al. Murine typhus in Cyprus: 21 paediatric cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;**26**:491-3.
46. Wilde H, Pornsilapatip J, Sokly T, et al. Murine and scrub typhus at Thai-Kampuchean border displaced persons' camps. *Trop Geogr Med* 1991;**43**:363-9.
47. Fergie JE, Purcell K, Wanat D. Murine typhus in South Texas children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;**19**:535-8.
48. Silpapojakul K, Chayakul P, Krisanapan S, et al. Murine typhus in Thailand: Clinical features, diagnosis and treatment. *Q J Med* 1993;**86**:43-7.
49. Tselentis Y, Babalis TL, Chrysanthis D, et al. Clinicoepidemiological study of murine typhus on the Greek island of Evia. *Eur J Epidemiol* 1992;**8**:268-72.
50. Stuart BM, Pullen RL. Endemic (murine) typhus fever: Clinical observations of 180 cases. *Ann Intern Med* 1945;**23**:520-36.
51. Samra Y, Shaked Y, Maier MK. Delayed neurologic display in murine typhus. Report of two cases. *Arch Intern Med* 1989;**149**:949-51.
52. Vander T, Medvedovsky M, Valdman S, et al. Facial paralysis and meningitis caused by *Rickettsia typhi* infection. *Scand J Infect Dis* 2003;**35**:886-7.
53. Silpapojakul K, Ukkachoke C, Krisanapan S, et al. Rickettsial meningitis and encephalitis. *Arch Intern Med* 1991;**151**:1753-7.
54. Tsiachris D, Deutsch M, Vassilopoulos D, et al. Sensorineural hearing loss complicating severe rickettsial diseases: Report of two cases. *J Infect Dis* 2008;**56**:74-6.
55. Vallejo-Maroto I, Garcia-Morillo S, Wittel MB, et al. Aseptic meningitis as a delayed neurologic complication of murine typhus. *Clin Microbiol Infect* 2002;**8**:826-7.
56. Hudson HL, Thach AB, Lopez PF. Retinal manifestations of acute murine typhus. *Int Ophthalmol* 1997;**21**:121-6.
57. Bernabeu-Wittel M, Villanueva-Marcos JL, de Alarcon-Gonzalez A, et al. Septic shock and multiorganic failure in murine typhus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;**17**:131-2.
58. Hechemy KE, Stevens RW, Sasowski S, et al. Discrepancies in Weil-Felix and microimmunofluorescence test results for Rocky Mountain spotted fever. *J Clin Microbiol* 1979;**9**: 292-3.
59. La Scola B, Rydkina L, Ndihokubwayo JB, et al. Serological differentiation of murine typhus and epidemic typhus using cross-adsorption and Western blotting. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;**7**:612-6.
60. Walker DH, Feng HM, Ladner S, et al. Immunohistochemical diagnosis of typhus rickettsioses using an anti-lipopolysaccharide monoclonal antibody. *Mod Pathol* 1997;**10**:1038-42.
61. Carl M, Tibbs CW, Dobson ME, et al. Diagnosis of acute typhus infection using the polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1990;**161**:791-3.
62. Paris DH, Blacksell SD, Stenos J, et al. Real-time multiplex PCR assay for detection and differentiation of rickettsiae and orientiae. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;**102**:186-93.
63. Miller ES, Beeson PB. Murine typhus fever. *Medicine* 1946;**25**: 1-15.
64. Keysary A, Strenger C. Use of enzyme-linked immunosorbent assay techniques with cross-reacting human sera in diagnosis of murine typhus and spotted fever. *J Clin Microbiol* 1997;**35**: 1034-5.
65. Sorvillo FJ, Gondo B, Emmons R, et al. A suburban focus of endemic typhus in Los Angeles County: Association with seropositive domestic cats and opossums. *Am J Trop Med Hyg* 1993;**48**:269-73.
66. Keren G, Itzhaki A, Oron C, et al. Evaluation of the anti-rickettsial activity of fluoroquinolones. *Drugs* 1995;**49**(Suppl 2): 208-210.
67. Keysary A, Itzhaki A, Rubinstein E, et al. The in-vitro anti-rickettsial activity of macrolides. *J Antimicrob Chemother* 1996;**38**:727-31.
68. Rolain JM, Maurin M, Vestris G, et al. In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:1537-41.
69. Giroud P, Le Gac P, Rouby M, et al. Contribution to the study of rickettsial diseases in Oubangui-Chari following brush fire; 4 new cases in Bangui; clinical cases, serological behavior, isolation of strains; spectacular results of antibiotics]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1951;**44**:871-9.
70. Taylor JP, Betz TG, Rawlings JA. Epidemiology of murine typhus in Texas. 1980 through 1984. *JAMA* 1986;**255**:2173-6.
71. Bitsori M, Galanakis E, Gikas A, et al. *Rickettsia typhi* infection in childhood. *Acta Paediatr* 2002;**91**:59-61.
72. Centers for Disease Control. Murine typhus—Hawaii, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;**52**:1224-6.
73. Gikas A, Doukakis S, Pediaditis J, et al. Comparison of the effectiveness of five different antibiotic regimens on infection with *Rickettsia typhi*: Therapeutic data from 87 cases. *Am J Trop Med Hyg* 2004;**70**:576-9.
74. Letaief AO, Kaabia N, Chakroun M, et al. Clinical and laboratory features of murine typhus in central Tunisia: A report of seven cases. *Int J Infect Dis* 2005;**9**:331-4.
75. Gray E, Atatoa-Carr P, Bell A, et al. Murine typhus: A newly recognised problem in the Waikato region of New Zealand. *N Z Med J* 2007;**120**:U2661.
76. Smadel JE, Leon AP, Ley HL, et al. Chloromycetin in the treatment of patients with typhus fever. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1948;**68**:12-9.
77. Gomez J, Molina Boix M, Banos V, et al. Murine typhus. Efficacy of treatment with ciprofloxacin.]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992;**10**:377.
78. Eaton M, Cohen MT, Shlim DR, et al. Ciprofloxacin treatment of typhus. *JAMA* 1989;**262**:772-3.
79. Strand O, Stromberg A. Ciprofloxacin treatment of murine typhus. *Scand J Infect Dis* 1990;**22**:503-4.
80. Van Der Kleij FG, Gansevoort RT, Kreeftenberg HG, et al. Imported rickettsioses: Think of murine typhus. *J Intern Med* 1998;**243**:177-9.
81. Raoult D, Drancourt M. Antimicrobial therapy of rickettsial diseases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;**35**:2457-62.
82. Laferl H, Fournier PE, Seiberl G, et al. Murine typhus poorly responsive to ciprofloxacin: A case report. *J Travel Med* 2002;**9**:103-4.
83. Koliou M, Christoforou C, Soteriades ES. Murine typhus in pregnancy: A case report from Cyprus. *Scand J Infect Dis* 2007;**39**:625-8.
84. Graves SR, Banks J, Dwyer B, et al. A case of murine typhus in Queensland. *Med J Aust* 1992;**156**:650-1.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

192

Orientia tsutsugamushi (tifus de los matorrales)

DIDIER RAOULT

El tifus de los matorrales es una rickettsiosis causada por *Orientia tsutsugamushi* y transmitida por la picadura de ácaros trombicúlidos (nigua). Se trata de una enfermedad de zonas rurales, prevalente en una importante región del globo, principalmente dentro del triángulo limitado por el norte de Japón, el este de Australia y la zona más oriental de Rusia, que incluye la zona sur de India, el este de Rusia, China y el Lejano Oriente, donde se conoce desde hace más de 1.500 años. Más de mil millones de personas viven en las áreas endémicas, y alrededor de un millón resultan infectadas cada año (fig. 192-1).

Etiología

Hasta el año 1995, *O. tsutsugamushi* se conocía como *Rickettsia tsutsugamushi*[1]. La bacteria presenta tanta heterogeneidad que pueden diferenciarse varias especies dentro de este género. Actualmente se conocen los principales serotipos, como Gilliam, Karp, Kato, Boryon y Kawasaki, que deben incluirse en las pruebas serológicas para el diagnóstico del tifus de los matorrales. *O. tsutsugamushi* se transmite por la picadura de la larva roja de los ácaros de la familia de los trombicúlidos. En los ácaros se transmite a través de los huevos y provoca una desviación en la proporción de sexos de la especie, con un aumento del número de hembras. La estacionalidad del tifus de los matorrales viene determinada por la época de aparición de las larvas, que en climas templados tiene lugar principalmente en otoño, aunque también puede ocurrir en primavera.

Epidemiología

La enfermedad se conoce desde tiempos antiguos. Su primera descripción está documentada en China en el año 313 d. C. En las zonas endémicas, el tifus de los matorrales es una enfermedad bastante común. La larva roja de los ácaros trombicúlidos es bastante prevalente en las zonas rurales y tanto los residentes como los turistas están expuestos a su picadura. Antiguamente, durante las guerras en el Lejano Oriente, se extendió considerablemente entre los militares; de hecho, fue una de las primeras infecciones que contrajeron. En la guerra de Vietnam representó la segunda o tercera causa de fiebre entre los soldados de EE.UU.[2,3]. Actualmente no se conoce su prevalencia real, pero en Tailandia y Laos es una de las dos infecciones más frecuentes entre los pacientes hospitalizados, junto con la leptospirosis y el tifus murino. En India también es muy habitual, pero los casos no suelen comunicarse.

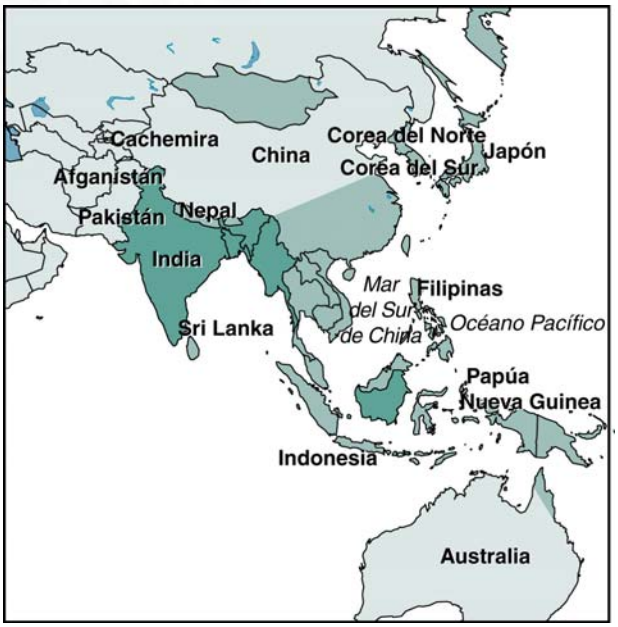


Figura 192-1 **Distribución geográfica del tifus de los matorrales.** Los colores más oscuros indican las áreas de mayor incidencia.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas principales del tifus de los matorrales son fiebre, alteraciones de la consciencia, cefalea, escara de inoculación y linfadenopatías (tabla 192-1)[4,5a]. El comienzo de la enfermedad es brusco (diez o más días después de la exposición), y los síntomas que aparecen son fiebre, cefalea y mialgias. La capacidad para identificar la escara de la mordedura del ácaro, como en la enfermedad transmitida por garrapatas, depende en gran medida de la habilidad del investigador. En un estudio realizado en Japón, donde se consideraba prevalente en el 50% de los casos, un médico con experiencia pudo hallarla en el 100%[6].

El paciente puede presentar varias escaras. El exantema es macular, pálido y transitorio, y pasa fácilmente desapercibido. Los ganglios linfáticos pueden ser dolorosos a la palpación y a veces se limitan a las zonas adyacentes a la picadura del ácaro. También puede aparecer hepatomegalia y esplenomegalia. Las alteraciones de la consciencia son frecuentes y abarcan desde una leve alteración intelectual hasta delirio y coma[4]. Comparado con el tifus murino, el tifus de los matorrales se manifiesta con más frecuencia con escaras y adenopatías[7].

En los casos más graves puede aparecer un fallo multiorgánico asociado a hemorragias. Después de una curación aparente, la enfermedad puede recurrir con frecuencia, hecho que también se observa tras pautas cortas de tratamiento. La recurrencia cursa generalmente

TABLA 192-1 **Tifus de los matorrales: prevalencia de los signos y síntomas**

	Phongmany[5a]	*Tattersall*[4]
Año	2006	1945
Número de casos	31	500
Localización	Laos	India, Birmania
Población	Residentes locales	Soldados y residentes locales
Signos y síntomas		
Fiebre	100%	
Alteraciones de la consciencia		100%
Cefaleas	95%	100%
Tos	38%	68%
Mialgias	95%	
Náuseas	62%	
Adenopatías	59%	92%
Escaras	52%	11%
Esplenomegalia	59%	47%
Exantema	27%	64%
Índice de mortalidad	1,5%	6%

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

como un cuadro más leve que el previo. Resulta sorprendente que se hayan documentado disminuciones en la carga viral de pacientes infectados por VIH-1 que sufrían tifus de los matorrales; esta enfermedad parece contribuir a la recuperación del estado inmunitario de los pacientes infectados[8]. El tifus de los matorrales presenta una gran variabilidad en cuanto a la prevalencia de síntomas cutáneos, al igual que en cuanto a la gravedad y mortalidad del cuadro, dependiendo de las series, el año de publicación, el país y la población estudiada. La mortalidad en la época preantibiótica podía variar entre el 3% observado en Taiwán y el 60% de la costa norte de Japón[6]. Todavía hoy es una enfermedad que puede resultar mortal pese al tratamiento antibiótico correcto, y durante el embarazo suele provocar abortos espontáneos[9].

Desde un punto de vista analítico, el recuento de leucocitos está disminuido, al igual que la proporción T4:T8. Las enzimas hepáticas aumentan en el 60% de los casos y la trombocitopenia puede incluso hasta para provocar hemorragias.

Diagnóstico

La serología es el método diagnóstico principal, especialmente mediante técnicas de inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa, que son las más fiables. No obstante, los resultados en los diferentes laboratorios son sumamente variables[10]. En la serología deben incluirse varias cepas, ya que hay amplias diferencias en los antígenos y genotipos entre las cepas en regiones diferentes, variabilidad que ha obstaculizado el desarrollo[10a]. El método de Weil-Felix, que detecta anticuerpos con reacción cruzada para *Proteus mirabilis* OX-K, todavía se utiliza debido a su bajo coste. *O. tsutsugamushi* puede aislarse en cultivos celulares o en ratones inoculados; la bacteria puede observarse en el bazo de estos ratones infectados con tinciones de Giemsa (o Diff-Quick), pero no con la tinción de Gimenez utilizada con otras rickettsias. También puede utilizarse la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa para la detección del microorganismo en muestras de sangre, piel o ganglio linfático. Como cebadores suelen seleccionarse los genes que codifican para la proteína de 56 kDa[11,12].

Tratamiento

La doxiciclina o el cloranfenicol en ultramar continúa siendo el tratamiento de elección[13]. La doxiciclina suele administrarse a una dosis de 100 mg por vía oral 2 veces al día durante 7 días, pero también puede administrarse en dosis únicas o en pautas cortas de 3-7 días, aunque pueden producirse recaídas. También se recomienda en el tratamiento de pacientes pediátricos. El cloranfenicol se administra a una dosis de 50-75 mg/kg/día fraccionada en cuatro tomas. Sin embargo, Parola y cols.[13] comunicaron casos con mala respuesta a ambos antibióticos. Otras alternativas a estos tratamientos son la rifampicina (600-900 mg/día) y la azitromicina (500 mg el primer día y 250 mg/día más adelante)[14], que pueden también prescribirse en gestantes. El ciprofloxacino ha resultado ineficaz en mujeres parturientas en India y no debe emplearse[9].

La prevención se limita al uso de repelentes de insectos, como DEET, durante los viajes a zonas rurales de las áreas endémicas. No se dispone de ninguna vacuna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tamura A, Ohashi N, Urakami H, et al. Classification of *Rickettsia tsutsugamushi* in a new genus, *Orientia* gen nov, as *Orientia tsutsugamushi* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1995;**45**:589-91.
2. Deller JJ, Russell PK. An analysis of fevers of unknown origin in American soldiers in Vietnam. *Ann Intern Med* 1967;**66**: 1129-1143.
3. Berman SJ, Irving GS, Kundin WD, et al. Epidemiology of the acute fevers of unknown origin in South Vietnam: Effect of laboratory support upon clinical diagnosis. *Am J Trop Med Hyg* 1973;**22**:796-801.
4. Tattersall RN. *Tsutsugamushi* fever on the India-Burma border. *Lancet* 1945;**2**:392-4.
5. Berman SJ, Kundin WD. Scrub typhus in South Vietnam. *A study of 87 cases. Ann Intern Med* 1973;**79**:26-30.

5a. Phongmany S, Rolain JM, Phetsouvanh R, et al. Rickettsial infections and fever, Vientiane. Laos. *Emerg Infect Dis* 2006; **12**:256-62.

6. Kawamura AJ, Tanaka H, Tamura A. Tsutsugamushi Disease. Tokyo: University of Tokyo Press; 1995.
7. Phongmany S, Rolain JM, Phetsouvanh R, et al. Rickettsial infections and fever, Vientiane. Laos. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**: 256-262.
8. Watt G, Kantipong P, de Souza M, et al. HIV-1 suppression during acute scrub-typhus infection. *Lancet* 2000;**356**:475-9.
9. Mathai E, Rolain JM, Verghese L, et al. Case reports: Scrub typhus during pregnancy in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;**97**:570-2.
10. Blacksell SD, Bryant NJ, Paris DH, et al. Scrub typhus serologic testing with the indirect immunofluorescence method as a diagnostic gold standard: a lack of consensus leads to a lot of confusion. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:391-401.

10a. Kelly DJ, Furest PA, Ching W-M, Richards AL. Scrub typhus: the geographic distribution of phenotypic and genotypic variants of *Orientia tsutsugamushi*. *Clin Infect Dis* 2009;**38**: S203-30.

11. Furuya Y, Yoshida Y, Katayama T, et al. Specific amplification of *Rickettsia tsutsugamushi* DNA from clinical specimens by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1991;**29**: 2628-30.
12. Fournier PE, Siritantikorn S, Rolain JM, et al. Detection of new genotypes of Orientia tsutsugamushi infecting humans in Thailand. *Clin Microbiol Infect* 2008;**14**:168-73.
13. Parola P, Watt G, Brouqui P. *Orientia tsutsugamushi* (scrub typhus). In: Yu VL, Weber R, Raoult D, editors. *Antimicrobial Therapy and Vaccine,* 2nd ed. New York: Apple Trees Productions; 2002. p. 883-7.
14. Phimda K, Hoontrakul S, Suttinont C, et al. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:3259-63.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

193

Ehrlichia chaffeensis (ehrlichiosis monocitotrópica humana), *Anaplasma phagocytophilum* (anaplasmosis granulocitotrópica humana) y otros miembros de la familia Anaplasmataceae

J. STEPHEN DUMLER | DAVID H. WALKER

Hasta 1987, las infecciones por miembros de la familia Anaplasmataceae, incluidos los géneros *Ehrlichia, Anaplasma* y *Neorickettsia,* se consideraban enfermedades eminentemente veterinarias (tabla 193-1). En 1935, Donatien y Lestoquard describen por primera vez en Argelia la ehrlichiosis canina, enfermedad producida por *Ehrlichia canis* y transmitida a los perros por las garrapatas *Rhipicephalus sanguineus.* Esta enfermedad se caracterizaba por fiebre asociada a la presencia de grupos de microorganismos pequeños que se teñían con Giemsa dentro de los monocitos circulantes. Las especies de *Ehrlichia* suelen tener a la garrapata como vector y un tropismo por los macrófagos o los granulocitos, donde crecen dentro de vacuolas separadas del citoplasma por una membrana. De esta manera, *Ehrlichia* se diferenció como un género diferente de otras bacterias intracelulares obligadas relevantes desde el punto de vista médico (*Rickettsia, Coxiella* y *Chlamydia*). El término del género *Ehrlichia* se acuñó en 1937 en honor del bacteriólogo alemán Paul Ehrlich[1]. Posteriormente, estudios filogenéticos demostraron que otros dos patógenos veterinarios importantes desde el punto de vista económico, *Anaplasma marginale* (descrito en 1910) y *Ehrlichia* (antes *Cowdria*) *ruminantium* (descrito en 1925), también eran ehrlichias[2]. La neorrickettsiosis sennetsu fue la primera enfermedad humana que se conoció provocada por una ehrlichia, con un cuadro similar al de una mononucleosis infecciosa, y fue descrita únicamente en la zona occidental de Japón, en Malasia y Laos. Aunque las infecciones humanas provocadas por todos los miembros de la reorganizada familia Anaplasmataceae se conocen genéricamente como «ehrlichiosis» y sus microorganismos etiológicos como «ehrlichias», cada vez queda más patente el hecho de que son cuadros clínicos y patógenos etiológicos distintos.

El primer caso de ehrlichiosis humana diagnosticado en EE.UU. se produjo en un varón de 51 años que enfermó en abril de 1986, 12-14 días después de la picadura por garrapatas en una zona rural de Arkansas[3]. Aunque al principio se creyó que se debía a una infección por *E. canis,* finalmente se describió en 1990 el microorganismo etiológico principal, *Ehrlichia chaffeensis,* responsable de la ehrlichiosis monocitotrópica humana (EMH)[4]. En 1994 se identificó *Anaplasma phagocytophilum* como el microorganismo etiológico de una enfermedad diferente, actualmente denominada anaplasmosis humana o anaplasmosis granulocitotrópica humana (AGH)[5-6].

Etiología

Los miembros de la familia Anaplasmataceae se definen predominantemente por sus similitudes y diferencias genéticas, pero también por sus características fenotípicas y sus afinidades por determinados huéspedes (v. tabla 193-1). Son bacterias gramnegativas de pequeño tamaño (0,5 µm), y dentro de la vacuola de la célula huésped aparecen inclusiones arracimadas de microcolonias llamadas mórulas, palabra latina que designa al fruto de la mora (fig. 193-1).

Los estudios metabólicos y de genética molecular han esclarecido las relaciones taxonómicas entre *Ehrlichia, Anaplasma, Neorickettsia, Wolbachia, Orientia, Rickettsia, Coxiella* y *Chlamydia*. Las relaciones evolutivas demostradas por la comparación entre el gen ARN ribosómico 16S *(rrs)* y el *groESL* indican que *Ehrlichia, Anaplasma, Neorickettsia, Wolbachia, Orientia* y *Rickettsia* tienen un ancestro común[2,4], a diferencia de *Coxiella* y *Chlamydia,* que no están filogenéticamente relacionadas con las ehrlichias. Las ehrlichias y las clamidias se parecen superficialmente entre sí porque ambas residen dentro de vacuolas citoplásmicas. Sin embargo, a diferencia de las clamidias, las ehrlichias, al igual que el resto de miembros del género *Rickettsia*, son capaces de sintetizar trifosfato de adenosina mediante el metabolismo de la glutamina. La familia Anaplasmataceae contiene cuatro géneros muy bien diferenciados. *E. chaffeensis* comparte numerosos antígenos y secuencias genéticas con los patógenos caninos *E. canis* y *Ehrlichia ewingii,* con *Ehrlichia muris,* hallada en ratones salvajes de Japón, en ratoncillos silvestres y en garrapatas, y con el patógeno de animales rumiantes, *E. ruminantium*[4,7-9]. Un segundo género incluye un microorganismo granulocitotrópico que puede infectar a los seres humanos, *A. phagocytophilum,* genéticamente relacionado con *Anaplasma platys, A. bovis* y *A. marginale*[2,6]. En el tercer género se encuentra *Neorickettsia sennetsu,* que está íntimamente relacionada con *Neorickettsia risticii, Neorickettsia helminthoeca* y un microorganismo aún sin nombre encontrado en trematodos que estaban infestando pescado de Japón. El cuarto género, *Wolbachia,* comprende bacterias endosimbióticas de invertebrados como insectos y helmintos, algunas de las cuales podrían contribuir a la enfermedad humana causada por filarias.

Ehrlichia y *Anaplasma* presentan dos formas ultraestructurales, una célula reticular de mayor tamaño y otra más pequeña, con un núcleo denso. Su pared celular difiere de la de las especies de *Rickettsia* en que tiene unas capas externa e interna más finas, dado que no contienen lipopolisacáridos ni lipooligosacáridos[10]. El genoma de *Ehrlichia chaffeensis* y el de *A. phagocytophilum* no contiene los genes que codifican las enzimas necesarias para la biosíntesis de peptidoglucanos y lipopolisacáridos[11]. Los genomas de estas bacterias intracelulares obligadas son pequeños, con un rango que va desde los 1,2-1,6 Mb hasta las 900 kb de la *Neorickettsia*. Las bacterias de la familia Anaplasmataceae poseen muchos genes que pertenecen al grupo pfam01617.8, la familia de genes de proteínas de superficie Ag2, que codifican proteínas mayores de superficie porosas, responsables de las variaciones antigénicas y de la adhesión a la célula huésped en géneros tan distintos como *Neisseria, Brucella* y *Pseudomonas*. *E. chaffeensis, E. canis* y *A. phagocytophilum* tienen genes familiares que codifican más de 19 parálogos, proteínas de superficie pfam01617.8 de 22 a 30 kD (familia p28/Omp-1) para la *Ehrlichia,* y aproximadamente 105 genes de parálogos que codifican una proteína de 41 a 49 kD (proteína principal de superficie 2 [Msp2]) para *A. phagocytophilum*[12-14]. Se ha demostrado el papel que desempeña la Msp2 de *A. phagocytophilum*[15,16] en la unión a la superficie de los neutrófilos y en la variación antigénica, como era previsible por pertenecer a la familia pfam01617.8, mientras que la Msp2/p44 y la p28/Omp-1 podrían actuar como proteínas porosas tanto en *A. phagocytophilum* como en *E. chaffeensis*[17,18]. La variabilidad antigénica dentro de una misma cepa se basa en la presencia de regiones

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 193-1 Ehrlichias que provocan enfermedades médicas y veterinarias

Microorganismo etiológico	*Huésped mamífero*	*Célula diana principal*	*Vector, transmisión*
Ehrlichia chaffeensis	Seres humanos, ciervos, perros, coyotes, ciervos de los pantanos	Macrófagos	Garrapatas (*Amblyomma americanum*, *Dermacentor variabilis*, e *Ixodes pacificus*)
Ehrlichia ewingii	Perros, seres humanos, ciervos	Granulocitos	Garrapatas (*A. americanum*, *D. variabilis*)
Ehrlichia muris	Seres humanos, ratones *Apodemus*, ratón de campo	Desconocida	Garrapatas (*Ixodes persulcatus*, *Haemaphysalis flava*)
Ehrlichia canis	Perros, seres humanos	Macrófagos	Garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*)
Ehrlichia ruminantium	Ganado vacuno, ovejas, rumiantes salvajes	Células endoteliales	Garrapatas (*Amblyomma variegatum*)
Anaplasma phagocytophilum	Seres humanos, ratones de patas blancas, ratas de la madera, topillos rojos, ratones de la madera, ratones de cuello amarillo, caballos, perros, ovejas, ganado vacuno, ciervos de cola blanca, corzos, ciervos rojos, gamos	Granulocitos	Garrapatas (*Ixodes scapularis*, *Ixodes pacificus*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus*)
Anaplasma platys	Perros	Plaquetas, macrófagos	Desconocido
Anaplasma marginale	Ganado vacuno, rumiantes salvajes	Eritrocitos	Garrapatas (p. ej., *Boophilus*, *Rhipicephalus*)
Neorickettsia sennetsu	Seres humanos	Macrófagos	Posiblemente por ingestión de pescado crudo
Neorickettsia risticii	Caballos	Macrófagos, enterocitos, mastocitos	Desconocido
Neorickettsia helminthoeca	Perros	Macrófagos	Ingestión de salmón infestado por trematodos

hipervariables en la familia *p28/omp1* de las ehrlichias, donde cada gen se transcribe independientemente, aunque esté dominado por la expresión de una sola proteína en la infección en los mamíferos[19,20]. Se han comunicado reinfecciones con cepas de *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* diferentes, lo que subraya el papel de la diversidad antigénica en la protección inmunitaria[21,22]. Del mismo modo, la Msp2/p44 de *A. phagocytophilum* se caracteriza por tener dominios estables que rodean una región hipervariable, aunque para la expresión se requiere la conversión génica en una única localización genómica. Esta condición puede complicar aún más la conversión segmentada que genera incluso mayor complejidad antigénica[23-25]. La infección in vivo arroja un número importante de variantes de transcripción y antigénicas que presumiblemente contribuyen a la persistencia en el huésped que actúa de reservorio[26]. Además, *E. chaffeensis* y *E. canis* tienen varias proteínas de superficie antigénicas como la p120, que contiene de 2 a 5 parejas de regiones repetidas, que se expresan de forma diferente en las células de núcleo denso contagiosas y que desempeñan cierto papel en la adhesión a la célula diana[27,28]. Ambas especies expresan sistemas de secreción funcional de tipo IV, y al menos se ha identificado un sustrato de *A. phagocytophilum,* AnkA, que se transloca en el interior de la célula huésped infectada. En la entrada bacteriana desempeña un papel crucial la interacción con el Abl-interactor (abl-i), el cual influye sobre la transducción de la señal del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y provoca cambios en el citoesqueleto[29]. Finalmente, AnkA migra para formar complejos con la heterocromatina del núcleo del huésped, donde probablemente influye sobre la transcripción génica de la célula huésped. Ambas bacterias expresan también dos componentes del sistema regulador de la histidina cinasa que influyen en el tráfico de vacuolas parasitóforas después de la entrada bacteriana[18].

Epidemiología de la ehrlichiosis monocitotrópica humana

Las ehrlichiosis humanas son zoonosis transmitidas por garrapatas[30,31]. La mayoría de los pacientes refieren un antecedente de exposición a estos parásitos en el mes previo al inicio de los síntomas, y la estacionalidad que presenta la EMH, con un pico de incidencia entre mayo y agosto, refleja esta característica epidemiológica[32]. Los contactos suelen producirse en zonas rurales o suburbanas y relacionarse con actividades domésticas, laborales, militares o de ocio. Más del 66% de los casos corresponden a varones. Se han documentado casos de EMH en 47 estados de EE.UU., especialmente en las regiones del centro, sur y sudeste del país, extensión que se corresponde con la distribución de la garrapata «estrella solitaria» *(Amblyomma americanum)*. El parásito resulta infectado por *E. chaffeensis* al alimentarse en su estado de larva o ninfa de ciervos infectados persistentemente y transmite luego la bacteria a otros ciervos no inmunizados, que suelen ser ciervos de cola blanca. *E. chaffeensis* se transmite a través de los distintos estadios evolutivos de la garrapata, desde larvas a ninfas y desde éstas a adultos, pero no suele hacerlo a través de los huevos del parásito a su descendencia[33]. Por otra parte, *E. chaffeensis* también se detecta en otros vectores adicionales, como *Dermacentor variabilis* e *Ixodes pacificus*[34-36]. En zonas del este de Asia, Sudamérica y África se han encontrado infecciones humanas por ehrlichias con microorganismos similares a *E. chaffeensis*[37-42].

En un estudio prospectivo con pacientes hospitalizados en el estado de Georgia, el 11% de los pacientes con fiebre de origen desconocido

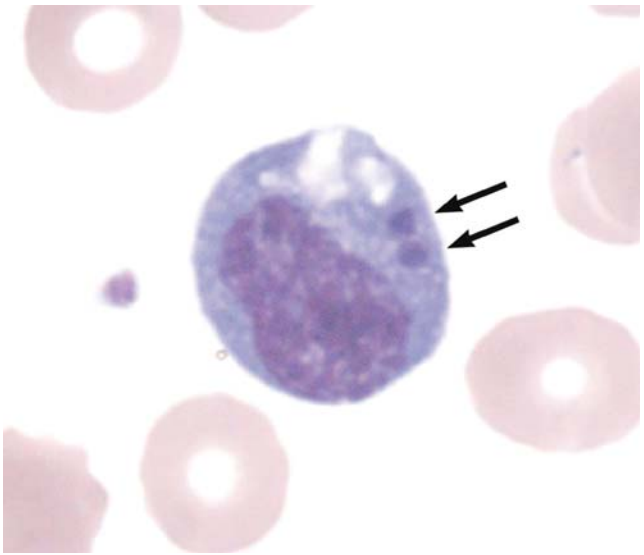


Figura 193-1 Ehrlichiosis monocitotrópica humana. Frotis en sangre periférica (capa leucocítica) que muestra inclusiones intracelulares *(flechas)* en células mononucleares de un paciente con ehrlichiosis monocitotrópica humana. (Tinción de Wright, ×400.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

presentaron posteriormente una seroconversión diagnóstica de EMH[43]. Un estudio prospectivo y activo de 3 años de duración en Cape Girardeau, Missouri, reveló la existencia de 29 casos en la consulta de un médico de atención primaria con 7.000 pacientes, con un promedio de incidencia anual de 138 casos por cada 100.000 habitantes[44]. Del mismo modo, otras comunidades seleccionadas en el medio oeste han mostrado prevalencias de hasta 330 casos por cada 100.000 habitantes en condiciones ecológicas permisivas[45].

Desde 1987, los CDC han publicado 3.687 casos de EMH. Actualmente, la mayoría de las infecciones no se diagnostican. La EMH es una enfermedad grave que puede resultar mortal en el 17% de los casos, con índices de ingreso hospitalario en el 42%; por dicho motivo, se sospecha que las seroconversiones asintomáticas reflejan la exposición a otras especies de *Ehrlichia* o *Anaplasma,* u otros estímulos antigénicos. *E. canis,* que induce respuestas serológicas con reactividad cruzada, se ha aislado en sangre de pacientes asintomáticos con infecciones persistentes en Sudamérica y se sabe que *E. ewingii* da lugar a infecciones más leves que muestran reacciones cruzadas con *E. chaffeensis*[46,47]. En un varón de 31 años de Georgia se detectó una infección por una bacteria similar a *Ehrlichia ruminantium* denominada *Ehrlichia* de Panola Mountain[48]. Hay riesgo de transmisión de EMH por la transfusión de hemoderivados[49], pero no se han descrito infecciones relacionadas específicamente con las transfusiones por *E. chaffeensis, E. canis* o *E. ewingii.*

EPIDEMIOLOGÍA Y EPIZOOTIOLOGÍA DE LA ANAPLASMOSIS GRANULOCITOTRÓPICA HUMANA

La AGH tiene una incidencia estacional con un pico en julio que persiste hasta diciembre en el este de EE.UU., compatible con la actividad de los estadios de ninfa y adulto de la garrapata *Ixodes scapularis*[50]. El riesgo de contagio se relaciona con actividades al aire libre, pero un porcentaje no despreciable de los casos se produce en áreas suburbanas de ciudades del noreste y de la parte norte del medio oeste[51]. Los casos se concentran en localizaciones geográficas concretas, de modo que el 92% de ellos lo hacen en el sur de Nueva Inglaterra, Nueva York, Nueva Jersey, Wisconsin y Minnesota[52]. Esta distribución es casi igual a la de la enfermedad de Lyme, ya que tienen un vector común, las garrapatas *Ixodes*. En Europa se han documentado casos de AGH en países como Eslovenia, Suecia y Noruega; también se han documentado casos en Asia[38]. Los estudios serológicos han sugerido una distribución global en el hemisferio norte para la AGH, *A. phagocytophilum* y sus vectores, las garrapatas[53,54].

Se desconoce la verdadera incidencia de la AGH, aunque una activa búsqueda de casos realizada en las regiones del norte del medio oeste de EE.UU. entre 1990 y 1995 arrojó cifras de 14-16 casos por cada 100.000 habitantes, que alcanzaban incluso los 24-58 casos por 100.000 habitantes en ciertos condados del noroeste de Wisconsin entre 1994 y 1995, así como en Connecticut entre 1997 y 1999[50,55]. Estudios transversales de seroprevalencia han encontrado anticuerpos contra *A. phagocytophilum* en un 15% de la población del noroeste de Wisconsin, en el 1% de los residentes y del personal militar estadounidense de Connecticut, en el 17% de los eslovacos y en el 12% de los habitantes de las islas Koster en Suecia, sin que existiese antecedente de AGH[56-59]. En el estado de Nueva York se encontró una seroprevalencia similar, pero se atribuyó a la falta de especificidad del método analítico[60]. Sin embargo, el hecho de que existan casos leves con curación espontánea, pese a no recibir la antibioterapia específica, sugiere la posibilidad de que la AGH pueda ser frecuentemente subclínica o asintomática[61].

Entre el 4% y el 36% de los pacientes con evidencia serológica de infección por *A. phagocytophilum* presentan además una serología sugestiva de infección por *Borrelia burgdorferi* o *Babesia microti,* bacterias que también son transmitidas por la picadura de las garrapatas *Ixodes*[56,60]. Se han publicado casos de infección simultánea por ehrlichiosis granulocitotrópica humana y enfermedad de Lyme, confirmados por aislamiento de los patógenos[62], aunque en un estudio prospectivo sólo se ha demostrado una incidencia de coinfección del 2% en los pacientes con eritema migratorio y enfermedad de Lyme[63]. Se ha demostrado en Europa la coinfección con encefalitis transmitida por garrapatas[64]. Todavía no se ha determinado si la infección simultánea determina una mayor gravedad o duración de la enfermedad o secuelas más numerosas e importantes[65].

Los seres humanos adquieren *A. phagocytophilum* por la picadura de las ninfas o adultos de *I. scapularis* en el este de EE.UU., *I. pacificus* en California, *Ixodes ricinus* en Europa y, presumiblemente, *Ixodes persulcatus* en Asia. La supervivencia natural de la bacteria requiere la transmisión horizontal (garrapata-mamífero-garrapata), ya que *A. phagocytophilum* persiste a través de las etapas evolutivas de la garrapata, pero no tiene transmisión transovárica[31]. Uno de los principales huéspedes reservorio es el ratón de pies blancos, *Peromyscus leucopus,* aunque otros pequeños mamíferos, como las ardillas en la zona occidental de EE.UU., y rumiantes también se infectan de forma natural o presentan evidencias serológicas de infecciones previas; entre ellos se encuentran ratones campestres, ratas de la madera, ciervos de cola blanca, ciervos rojos y corzos[66-68]. Las pruebas serológicas actuales sugieren que las larvas de la garrapata adquieren la infección tras alimentarse de pequeños mamíferos, infectados a su vez al principio de la temporada por ninfas de garrapatas. Los ratones de pies blancos desarrollan inmunidad frente a *A. phagocytophilum* tras un período de bacteriemia que puede prolongarse varios días o semanas; la inmunidad previa disminuye la competencia del reservorio y la transmisión del microorganismo[69]. Los mamíferos pequeños no sufren aparentemente ningún efecto adverso por la infección, que puede quedar en ellos de forma persistente. Se requieren más estudios para determinar la importancia que pueden llegar a tener los casos de infección persistente en rumiantes y cérvidos.

Patogenia y anatomía patológica

EHRLICHIOSIS MONOCITOTRÓPICA HUMANA

Después de penetrar en la piel por la picadura de una garrapata y de diseminarse, presumiblemente a través de los vasos sanguíneos y linfáticos, las ehrlichias invaden las células diana de los sistemas hematopoyético y linforreticular. Se han encontrado mórulas de *E. chaffeensis* en el interior de macrófagos y monocitos principalmente, aunque también dentro de linfocitos y, con menos frecuencia, de leucocitos polimorfonucleares[70-72]. Estas mórulas de ehrlichias se han encontrado tanto en sangre periférica como en médula ósea, sinusoides hepáticos, ganglios linfáticos, cordones y sinusoides esplénicos, vainas linfoides periarteriolares del bazo, macrófagos del LCR y macrófagos de los infiltrados perivasculares linfohistiocíticos de órganos como el riñón, el apéndice cecal y el corazón.

El tejido mejor estudiado en los casos de EMH es la médula ósea debido a la presencia frecuente de leucopenia, trombocitopenia y anemia. En las muestras pueden encontrarse granulomas, hiperplasia mieloide y megacariocitosis[70]. Con menos frecuencia se puede observar eritrofagocitosis y plasmocitosis. También puede detectarse necrosis hepatocelular focal, granulomas hepáticos como los granulomas en anillo, colestasis, necrosis esplénica y en ganglios linfáticos, hiperplasia mononuclear fagocítica difusa en bazo, hígado, ganglios linfáticos y médula ósea, infiltrados perivasculares linfohistiocíticos en varios órganos, como riñón, corazón, hígado, meninges y cerebro, y neumonitis intersticial por células mononucleares[71,72]. Es importante destacar que no se han observado lesiones endoteliales ni fenómenos trombóticos. La presencia de fenómenos de eritrofagocitosis, hiperplasia mieloide y megacariocitosis en la médula ósea de pacientes con EMH sugiere una respuesta compensadora a un consumo periférico de células sanguíneas.

A pesar de que *E. chaffeensis* da lugar a fenómenos citopáticos directos en cultivo celular[73], parece que las respuestas del huésped también desempeñan un papel importante en la mayoría de las manifestaciones clínicas. Los síntomas de shock tóxico a veces observado en los casos de EMH parecen ser consecuencia de los efectos sistémicos de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 10 (IL-10) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α)[74]. La última citosina es producida por linfocitos T CD8 hiperactivados en modelos murinos y posiblemente en seres humanos con perforinas expresadas por estas células, lo que da lugar a una disminución de la expresión del interferón γ (IFN-γ) y a una lesión tisular apoptósica[75,76]. La destrucción de *E. chaffeensis* por parte de los macrófagos se estimula mediante su opsonización con suero

inmune mientras que el interferón γ la potencia por el secuestro de hierro[77,78]. La infección por ehrlichia se controla por una combinación de linfocitos T citotóxicos, linfocitos T CD4 y CD8, anticuerpos, IFN-γ, IL-10 y TNF-α. *E. chaffeensis* es capaz de contrarrestar en parte las defensas del huésped inhibiendo la fusión de los fagosomas infectados con lisosomas e inhibiendo la transducción de la señal de la actividad contra la ehrlichia mediada por el IFN-γ[79]. Hay pruebas de que *E. chaffeensis* evade también la inmunidad mediante la regulación de otros genes de defensa del huésped del macrófago infectado y mediante la manipulación de la célula huésped como nicho favorable para su supervivencia y crecimiento[80,81].

ANAPLASMOSIS GRANULOCITOTRÓPICA HUMANA

En las personas infectadas, *A. phagocytophilum* puede encontrarse principalmente en el interior de neutrófilos en sangre periférica y en los tejidos afectados[50,72]. Desde un punto de vista histopatológico, los hallazgos más sorprendentes tienen que ver con la presencia de patógenos oportunistas, especialmente infecciones micóticas o virales graves responsables de la mayoría de los casos mortales. Los datos anatomopatológicos en modelos humanos y animales son una médula ósea normocelular o hipercelular, fenómenos de eritrofagocitosis en órganos mononucleares fagocíticos, apoptosis hepática e infiltrados linfohistiocíticos periportales, necrosis focal esplénica y neumonitis intersticial o hemorragias pulmonares leves[82]. Sin embargo, no se han descrito vasculitis, lesiones del endotelio, granulomas ni inflamación meníngea.

Después de la picadura por garrapata, *A. phagocytophilum* se disemina hacia el bazo y la médula ósea, donde infecta a los precursores mieloides y monocíticos[83]. Las células endoteliales pueden infectarse in vitro y posiblemente in vivo[84]; todavía no se ha demostrado un papel definitivo para la infección endotelial in vivo. Con la infección de los neutrófilos, la ehrlichia penetra en el interior de endosomas tras unirse a receptores de la superficie celular, como el ligando de selectina de plaquetas 1 (PSGL-1) y otros ligandos; una vez allí dentro, sobrevive y se multiplica, evitando la fusión con lisosomas[85,86]. *A. phagocytophilum* sobrevive in vitro gracias a la desactivación de la respuesta antimicrobiana de los neutrófilos al inhibir la transcripción de los genes *RAC2* y *CYBB* (*gp91*^{phox}) de los granulocitos, pero también porque desciende la actividad oxidasa de los fagocitos, retrasa la apoptosis, promueve una adhesión ineficaz y la transmigración del endotelio activado e inhibe la actividad fagocítica[87-90]. Sin embargo, la infección también estimula paradójicamente la respuesta inflamatoria mediante la activación de neutrófilos con la secreción de quimiocinas y desgranulación[91]. Este aumento de actividad proinflamatoria permite reclutar neutrófilos adicionales de las células del huésped que van localizando la zona infectada dentro del tejido cuando sus compañeros no han sido capaces de producir una respuesta antimicrobiana eficaz, exacerbando aún más el estímulo inflamatorio. Estos hallazgos concuerdan con la disociación encontrada en modelos de ratones entre la cantidad de microorganismos y las alteraciones tisulares, lo que sugiere el importante papel que la inmunidad del huésped puede estar desempeñando en la aparición de las lesiones[92]. La infección por *A. phagocytophilum* es controlada inicialmente por el IFN-γ, lo que da lugar a la activación de los macrófagos y a un aumento notable de la lesión tisular inflamatoria en modelos animales; esto evidencia el paralelismo de la activación de los macrófagos como un mecanismo de la mayor gravedad en los seres humanos[93].

Manifestaciones clínicas

EHRLICHIOSIS MONOCITOTRÓPICA HUMANA

Signos y síntomas

En el paciente inmunocompetente, la enfermedad cursa de forma leve, pero afecta a múltiples sistemas, con una mediana de duración de unos 23 días (tabla 193-2)[43,44,94-98]. Aproximadamente el 12-30% de las infecciones se producen en pacientes inmunocomprometidos, en los que *E. chaffeensis* actúa como un patógeno oportunista y puede provocar una infección de extrema gravedad[32,99-103]. El período mediano de incubación son 7 días, tras los cuales aparecen los primeros síntomas: fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias y malestar general. Posteriormente pueden surgir otros síntomas, como náuseas, vómitos, anorexia y pérdida de peso, aunque los signos físicos encontrados no suelen ser llamativos. Menos de la mitad de los pacientes desarrollan un exantema cutáneo que suele ser maculopapular, aunque también puede presentar petequias; este síntoma es más frecuente en niños. Los adultos con enfermedad grave tienen más probabilidades de desarrollar tos, diarrea, confusión y linfadenopatías, mientras que los niños pueden presentar edemas de manos o pies. El 17% de los pacientes pueden desarrollar complicaciones graves, como síndrome de dificultad respiratoria del adulto (el 18% precisan ventilación mecánica), insuficiencia renal aguda, alteraciones del SNC como meningoencefalitis, coagulopatía, hemorragia gastrointestinal e incluso la muerte[72,104,105]. El LCR puede presentar pleocitosis con predominio linfocítico, un aumento de proteínas e incluso células infectadas[104]. Aproximadamente la mitad de los pacientes a quienes se realiza una radiología convencional de tórax presentan infiltrados pulmonares. La incapacidad para reconocer la frecuencia de la afectación pulmonar y del SNC se asocia a demoras en el tratamiento y a una mayor probabilidad de ingreso en la UCI y de complicaciones graves[101].

TABLA 193-2 **Anomalías clínicas y de laboratorio en la ehrlichiosis monocitotrópica humana (EMH) y la anaplasmosis granulocitotrópica humana (AGH)**

Signo, síntoma o hallazgo de laboratorio	*Pacientes con EMH con hallazgos anormales (%)*	*Pacientes con AGH con hallazgos anormales (%)*
Fiebre	97	94-100
Cefaleas	81	61-85
Escalofríos o tiritona	67	39-98
Mialgias	68	78-98
Malestar general	84	98
Náuseas	48	39
Anorexia	66	37
Vómitos	37	34
Diarrea	25	22
Dolor abdominal	22	—
Exantema	36	2-11
Tos	26	29
Disnea	23	—
Linfadenopatía	25	—
Confusión	20	17
Leucopenia	60	50-59
Trombocitopenia	68	59-92
Elevación de AST	86	69-91
Elevación de ALT	80	61
Elevación de urea nitrogenada	38	—
Elevación de creatinina	29	70

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa.

Los hallazgos de laboratorio más importantes suelen ser trombocitopenia, leucopenia de leve a moderada y aumento de las transaminasas hepáticas (tabla 193-2)[95-106]. Las cifras de leucopenia suelen situarse entre 1.300 y 4.000 células/μl, a expensas de neutropenia y/o linfopenia. La trombopenia suele aparecer simultáneamente con la leucopenia y suele situarse en rangos de 50.000-140.000 plaquetas/μl, aunque a veces es intensa, con cifras menores de 20.000 plaquetas/μl.

Curso clínico

La enfermedad puede tener un curso clínico leve, moderado o grave, e incluso mortal. La mayor incidencia de la enfermedad en pacientes de edad avanzada sugiere la importancia que tienen las defensas del huésped a la hora de determinar la gravedad del cuadro. En las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana se ha descrito una forma muy virulenta de la enfermedad, con shock tóxico, un síndrome seudoséptico, que suele desembocar en la muerte del paciente[107]. También cursan con mayor gravedad las infecciones asociadas a inmunosupresión por uso de corticoides o secundaria a un trasplante, aunque la instauración del tratamiento en el momento oportuno anula este riesgo aumentado[21,100,103].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La mediana de duración de la hospitalización es de una semana, aunque el período de convalecencia suele ser prolongado. Sólo se ha descrito una infección persistente en un paciente con EMH[96]. La mortalidad se sitúa en torno al 3%[72]. La mayoría de los pacientes tratados con doxiciclina o tetraciclinas se recuperan rápidamente, si bien es cierto que también muchos de los que no han recibido tratamiento se han recuperado de forma espontánea sin complicaciones.

Diagnóstico

El diagnóstico basado en datos clínicos y epidemiológicos permite administrar un tratamiento empírico contra la ehrlichiosis, pero precisa un alto índice de sospecha por parte del médico para realizarlo de forma precoz. Se debe pensar en la posibilidad de EMH en todo paciente que presente un cuadro de fiebre, leucopenia, trombocitopenia, aumento de transaminasas y antecedente de picadura reciente por garrapata en una zona endémica entre los meses de mayo y julio. No hay ningún criterio clínico absoluto que permita diferenciar claramente esta enfermedad de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, aunque los pacientes con EMH presentan, con mayor frecuencia, leucopenia (recuento mediano de leucocitos de 3.500/µl) y, con menor frecuencia, exantema cutáneo. Las mórulas se observan en menos del 7% de los pacientes, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos con infecciones graves[102].

La prueba diagnóstica de referencia, el cultivo de ehrlichias, se ha logrado en un estudio con una serie numerosa de casos con EMH[108], pero actualmente sigue siendo un método experimental que utiliza métodos especializados y líneas celulares exclusivas que pueden necesitar un período de incubación de más de un mes.

Los métodos para detectar el ADN bacteriano, como la reacción en cadena de la polimerasa, constituyen instrumentos diagnósticos de suma utilidad debido a la presencia de *E. chaffeensis* en células mononucleares de sangre periférica y del LCR durante la infección activa y antes de que aparezcan valores diagnósticos de anticuerpos séricos. Se han utilizado varios genes diana potenciales, con sensibilidades del 60-75%[108,109]. Una mayor disponibilidad del análisis de PCR y adelantos tecnológicos como los métodos de PCR en tiempo real seguramente mejorarán la sensibilidad para respaldar el diagnóstico clínico, el control y el tratamiento definitivo durante una infección activa[110,111].

Actualmente, el criterio diagnóstico principal de la ehrlichiosis humana es serológico; se determina con métodos de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células infectadas por *E. chaffeensis*. Para considerarse diagnóstico, el paciente debe presentar en el suero un aumento cuatro veces o más superior al basal o un descenso en el título de anticuerpos durante el curso de la enfermedad, con un título mínimo de 64[112]. La titulación por IFI presenta un título medio de 1.280 a las 6 semanas del inicio de la enfermedad[113]. Durante la primera semana, solamente el 22-44% de los sueros analizados tienen un título igual o mayor de 80, y entre los analizados en la segunda semana, el porcentaje de sueros diagnósticos es del 68%. Cuando se observan a las 4 semanas o más, prácticamente todos los casos han realizado la seroconversión.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en las fases iniciales de la enfermedad, cuando existe fiebre, cefaleas, mialgias y malestar general, comprende diferentes síndromes virales, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, enfermedades del tracto respiratorio superior, sepsis e infecciones del tracto urinario, a lo que hay que añadir la gastroenteritis si predominan síntomas como náuseas, vómitos y anorexia, o la neumonía en caso de tos importante. Los signos y síntomas neurológicos con pleocitosis en el LCR sugieren la presencia de una meningoencefalitis bacteriana o viral. Si existe el antecedente de picadura de garrapata, se debe considerar la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas u otras enfermedades febriles transmitidas por estos vectores, como fiebre recurrente, tularemia, borreliosis de Lyme, fiebre de la garrapata de Colorado o babesiosis. Otros diagnósticos que se deben considerar serían meningococemia, síndrome del shock tóxico, leptospirosis, hepatitis, infecciones por enterovirus, gripe, tifus murino, fiebre Q, fiebre tifoidea, sepsis bacteriana, endocarditis, enfermedad de Kawasaki, enfermedades del colágeno vascular conjuntivo y leucemia. En la tabla 193-3 se comparan la EMH y la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

El tratamiento de elección es la doxiciclina, incluso en mujeres embarazadas y niños, a dosis en adultos de 100 mg dos veces al día hasta que el paciente quede afebril y mejore desde el punto de vista clínico. Pautas de antibioterapia de 7-10 días han sido eficaces en la mayoría de los pacientes. *E. chaffeensis* es sensible a rifampicina y resistente a las fluoroquinolonas en cultivo celular, aunque no existen estudios clínicos que permitan aconsejar el tratamiento con rifampicina en la EMH.

EHRLICHIOSIS SECUNDARIA A *EHRLICHIA EWINGII* Y *EHRLICHIA MURIS*

La ehrlichiosis por *E. ewengii* se ha descrito en Missouri, Tennessee y Oklahoma. La bacteria se ha detectado en garrapatas *A. americanum* de Carolina del Norte, Florida, Georgia, Nueva York y Nueva Jersey, así como en ciervos en Missouri, Arkansas, Kentucky, Carolina del Norte y Carolina del Sur[114,115]. También se ha detectado en Corea y Camerún[40,116]. La mayoría de las infecciones han aparecido en pacientes inmunocomprometidos, con un cuadro clínico similar al de la EMH, aunque en general parecen tener un curso más benigno, con menos complicaciones y sin ninguna muerte asociada[102,103]. Para el diagnóstico se requieren técnicas de PCR con cebadores o sondas específicas de la especie o con secuenciación de amplicones de ADN para PCR de margen amplio. El suero de los pacientes con ehrlichiosis por *E. ewengii* reacciona con antígenos de *E. chaffeensis* en IFI, y la expresión de la proteína recombinante de 28 kDa de esta bacteria, diferente de las de *E. chaffeensis,* permite crear una prueba serodiagnóstica específica.

E. muris se ha detectado en garrapatas *I. persulcatus* de la región de Perm en Rusia, donde 86 pacientes con un cuadro agudo febril presentaban títulos de anticuerpos contra *E. chaffeensis* relacionada genéticamente de 1:80 a 1:1.200[117]. En una amplia encuesta serológica realizada en Japón, donde se ha aislado la bacteria en ratones *Apodemus* y en garrapatas *Haemaphysalis flava,* se detectaron anticuerpos en el 1% de los individuos[118]. Sin embargo, no se ha comunicado ningún caso de enfermedad en seres humanos.

TABLA 193-3 Comparación de la ehrlichiosis y la anaplasmosis en Estados Unidos con la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR)

Similitudes
Antecedente de contacto con garrapatas
Período de incubación de aproximadamente 1 semana entre la picadura de la garrapata y el inicio de los síntomas
Incidencia máxima a finales de la primavera y en verano
Comienzo agudo con cefalea, fiebre, mialgias y malestar general; con menos frecuencia se acompaña de tos, disnea y vómitos
Los casos graves pueden presentar coagulopatía, azoemia y encefalopatía
El recuento de leucocitos no suele estar elevado, el recuento de plaquetas suele ser bajo y los valores de AST pueden estar aumentados
Diagnóstico por serología aguda y de convalecencia
Tratamiento: una tetraciclina (puede que el cloranfenicol no sea eficaz para la ehrlichiosis)
Diferencias
FMMR: el exantema está presente en el 90% de los pacientes y es petequial en aproximadamente la mitad de los casos
Ehrlichiosis y anaplasmosis: el exantema está presente en menos de la mitad de los pacientes adultos con EMH y rara vez en la AGH, es maculopapular y rara vez petequial
La leucopenia y la linfopenia y neutropenia absolutas son frecuentes en los pacientes hospitalizados con EMH y la neutropenia en aquéllos con AGH, pero infrecuente en la FMMR
Rara vez se observan inclusiones (mórulas) en los monocitos y los macrófagos de los pacientes con EMH, ocasionalmente en los neutrófilos de los pacientes con AGH, pero no en la FMMR
La vasculitis histopatológica, característica de la FMMR, no se observa en la ehrlichiosis ni en la anaplasmosis

AGH, anaplasmosis granulocitotrópica humana; AST, aspartato aminotransferasa; EMH, ehrlichiosis monocitotrópica humana.

ANAPLASMOSIS GRANULOCITOTRÓPICA HUMANA

Anteriormente se conocía como ehrlichiosis granulocítica humana.

Signos, síntomas y curso clínico

En muchos estados, la AGH no es una enfermedad de declaración obligatoria; sin embargo, desde 1999 los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU. han detectado más de 3.957 casos de la enfermedad[52]. En Europa se han identificado aproximadamente 65 casos, la mayoría con un curso más benigno[53]. Los pacientes varones representan el 57% de las infecciones, con una mediana de edad de 51 años, aunque puede oscilar entre 1 y 97 años[32]. Tras un período de incubación de 1-2 semanas, la enfermedad aparece como un cuadro de leve a grave acompañado de fiebre, cefalea, malestar general y mialgias en la mayoría de los casos[50,51,54,119]. En menos de la mitad de ellos aparecen náuseas, vómitos, diarrea, tos, artralgias, rigidez de nuca y confusión, menos del 10% presenta un exantema cutáneo, y la mayoría de ellos refleja un eritema migratorio con una enfermedad de Lyme simultánea. La mayoría de los pacientes que reciben un tratamiento basado en la doxiciclina se encuentran recuperados después de 7 días, mientras que, si no son tratados, la enfermedad suele durar una mediana de 9 días (intervalo entre 1 y 60 días)[120]. Los pacientes más graves pueden presentar insuficiencia respiratoria, una situación similar al shock séptico, rabdomiólisis, hemorragias e infecciones oportunistas[32]. Son muy raros los casos documentados de AGH que cursan con meningoencefalitis y pleocitosis en el LCR; sin embargo, entre las secuelas neurológicas puede aparecer parálisis facial, plexopatía braquial o polineuropatía desmielinizante[121-123]. Se conocen al menos seis casos de pacientes fallecidos por la enfermedad, tres de ellos como consecuencia de infecciones oportunistas graves por hongos o virus[32,72,82].

En un alto porcentaje de pacientes se encuentran, como hallazgos de laboratorio más relevantes, trombocitopenia, leucopenia, una anemia leve y un aumento de la actividad aminotransferasa hepática en suero dentro de los 7 primeros días de la enfermedad[50,51]. Puede aparecer neutropenia con desviación izquierda y una linfocitosis relativa, pero las cifras de leucocitos, hematíes y plaquetas suelen normalizarse pasados 14 días, aunque la desviación izquierda puede persistir más tiempo[124]. El tratamiento con doxiciclina invierte el descenso de la cifra de leucocitos y plaquetas, al tiempo que reduce el grado de desviación izquierda en unos 5-7 días; la anemia responde de forma más lenta.

Diagnóstico

Un 20-80% de los pacientes con AGH presenta mórulas de ehrlichias en neutrófilos de sangre periférica, al contrario de lo que ocurre en el caso de la EMH con los monocitos circulantes, donde es raro encontrar estas estructuras (fig. 193-2)[50,51]. El cultivo de *A. phagocytophilum* es prometedor, pero necesita una semana o más para obtenerse un diagnóstico, además de no estar disponible de forma rutinaria, mientras que las técnicas de amplificación por PCR de ácidos nucleicos de *A. phagocytophilum* en sangre se pueden realizar de forma precoz, tienen una sensibilidad del 54-86% y son muy específicas[125,126]. El diagnóstico serológico suele ser retrospectivo; demuestra anticuerpos contra *A. phagocytophilum* en células infectadas de cultivos tisulares[127,128]. Actualmente se consideran significativos títulos de, al menos, 64, pero hay mayor seguridad en el diagnóstico de la infección si se encuentra un aumento de cuatro veces la titulación, dado que hasta el 15-16% de la población de la parte norte del medio oeste y el estado de Nueva York presentan esta reactividad serológica previamente[60]. La detección de inmunoglobulina M puede resultar útil, pues sólo se encuentra en los primeros 45-60 días de la infección, pero esta prueba presenta una sensibilidad baja. No se ha podido establecer la utilidad de técnicas diagnósticas basadas en la inmunotransferencia ni en el uso de antígenos recombinantes para el serodiagnóstico.

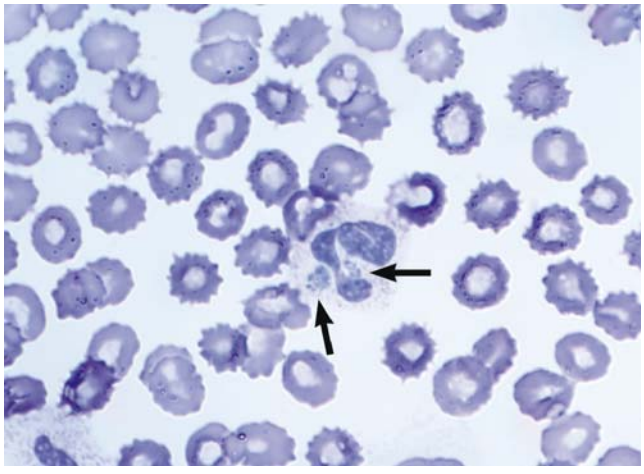


Figura 193-2 Anaplasmosis granulocitotrópica humana. Frotis de sangre periférica que muestra una inclusión intracelular en el interior de un neutrófilo de un paciente con anaplasmosis granulocitotrópica humana (*flechas;* tinción de Wright, ×1000).

Tratamiento y prevención

Se ha utilizado con resultados satisfactorios el tratamiento con doxiciclina a dosis de 100 mg dos veces al día, así como de tetraciclina a dosis de 500 mg cuatro veces al día. Los ensayos de sensibilidad realizados en cultivo celular de *A. phagocytophilum* confirman que la doxiciclina y la rifampicina son bactericidas frente a *A. phagocytophilum,* mientras que el cloranfenicol es ineficaz[129]. Aún no se ha evaluado la eficacia clínica de la rifampicina en esta enfermedad, pero se ha empleado en pacientes gestantes y en niños[130,131]. Aunque las fluoroquinolonas alcanzan valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) in vitro que predicen su eficacia in vivo, se han documentado casos de recaídas de AGH después del uso de levofloxacino sin relación con mutaciones en la *gyrA* bacteriana[132,133].

Prevención de la ehrlichiosis y la anaplasmosis

Actualmente, la prevención de la ehrlichiosis y la anaplasmosis se basa en evitar la exposición a las garrapatas, revisar cuidadosamente toda la superficie del cuerpo de forma regular después de que haya ocurrido una exposición potencial y retirar rápidamente las garrapatas que puedan encontrarse parasitando al individuo. No se ha llevado a cabo ningún análisis sobre la eficacia de la profilaxis antibiótica, a pesar de que *A. phagocytophilum* puede transmitirse dentro de las cuatro horas posteriores a la picadura de una garrapata[134].

Neorickettsiosis sennetsu

Los médicos que no estén en el Lejano Oriente tienen pocas probabilidades de ver a un paciente con neorickettsiosis sennetsu, ya que esta enfermedad se ha detectado en Japón, Malasia y, recientemente, en Laos, y se asocia al consumo de pescado crudo, sin que se hayan demostrado artrópodos vectores. Esta bacteria se aisló en 1953 de la sangre, médula ósea y ganglios linfáticos de un varón de 25 años que presentaba fiebre, cefalea intensa, mialgias, anorexia, linfadenopatías y un aumento de linfocitos atípicos en sangre periférica[135]. Microorganismos de esta bacteria aislados en ratones fueron inoculados en voluntarios sanos que desarrollaron un síndrome que recordaba a la mononucleosis infecciosa. En muestras de su sangre se recuperaron después las neorickettsias.

El período de incubación medio es de 14 días; después de éste aparece bruscamente un cuadro de escalofríos y fiebre que dura unas dos semanas si no se trata de forma correcta. Otros síntomas suelen ser cefaleas y mialgias, así como linfadenopatías en la región cervical posterior y por detrás de la oreja, que surgen a los 5-7 días. Entre un tercio y la mitad de los pacientes presentan hepatoesplenomegalia. Es raro encontrar una meningitis aséptica y, más aún, un exantema cutáneo. La leucopenia suele aparecer de forma precoz, mientras que al final de la fase febril y durante la convalecencia puede observarse linfocitosis, con un 10% o más de linfocitos atípicos. Las transaminasas séricas suelen elevarse de forma leve o moderada. El diagnóstico de laboratorio puede realizarse mediante PCR en capa leucocítica o mediante la demostración de anticuerpos séricos específicos mediante IFI. Con el tratamiento a base de tetraciclinas, como la doxiciclina o la minociclina, el paciente queda afebril en 1-2 días.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverstein AM. On the naming of rickettsiae after Paul Ehrlich. *Bull Hist Med* 1998;**72**:731-3.
2. Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, et al. Reorganization of genera in the families *Rickettsiaceae* and *Anaplasmataceae* in the order *Rickettsiales*: Unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma, Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia with Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and 'hge agent' as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;**51**:2145-65.
3. Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, et al. Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia. *N Engl J Med* 1987;**316**:853-6.
4. Anderson BE, Dawson JE, Jones DC, et al. *Ehrlichia chaffeensis*, a new species associated with human ehrlichiosis. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:2838-42.
5. Bakken JS, Dumler JS, Chen SM, et al. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States. A new species emerging? *JAMA* 1994;**272**:212-8.
6. Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, et al. Identification of a granulocytotropic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:589-95.
7. Anderson BE, Greene CE, Jones DC, et al. *Ehrlichia ewingii* sp. nov., the etiologic agent of canine granulocytic ehrlichiosis. *Int J Syst Bacteriol* 1992;**42**:299-302.
8. Chen SM, Dumler JS, Feng HM, et al. Identification of the antigenic constituents of *Ehrlichia chaffeensis*. *Am J Trop Med Hyg* 1994;**50**:52-8.
9. Wen B, Rikihisa Y, Mott J, et al. *Ehrlichia muris* sp. nov., identified on the basis of 16S rRNA base sequences and serological, morphological, and biological characteristics. *Int J Syst Bacteriol* 1995;**45**:250-4.
10. Popov VL, Han VC, Chen SM, et al. Ultrastructural differentiation of the genogroups in the genus *Ehrlichia*. *J Med Microbiol* 1998;**47**:235-51.
11. Dunning Hotopp JC, Lin M, Madupu R, et al. Comparative genomics of emerging human ehrlichiosis agents. *PloS genet* 2006;**2**:e21.
12. Ohashi N, Zhi N, Zhang Y, et al. Immunodominant major outer membrane proteins of *Ehrlichia chaffeensis* are encoded by a polymorphic multigene family. *Infect Immun* 1998;**66**:132-9.
13. Yu X, Mcbride JW, Zhang X, et al. Characterization of the complete transcriptionally active *Ehrlichia chaffeensis* 28-kDa outer membrane protein multigene family. *Gene* 2000;**248**:59-68.
14. Asanovich KM, Bakken JS, Madigan JE, et al. Antigenic diversity of granulocytic *Ehrlichia* isolates from humans in Wisconsin and New York and a horse in California. *J Infect Dis* 1997;**176**:1029-34.
15. Ijdo JW, Wu C, Telford SR 3rd, et al. Differential expression of the p44 gene family in the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *Infect Immun* 2002;**70**:5295-8.
16. Park J, Choi KS, Dumler JS. Major surface protein 2 of *Anaplasma phagocytophilum* facilitates adherence to granulocytes. *Infect Immun* 2003;**71**:4018-25.
17. Huang H, Wang X, Kikuchi T, et al. Porin activity of *Anaplasma phagocytophilum* outer membrane fraction and purified p44. *J Bacteriol* 2007;**189**:1998-2006.
18. Kumagai Y, Huang H, Rikihisa Y. Expression and porin activity of p28 and OMP-1F during intracellular *Ehrlichia chaffeensis* development. *J Bacteriol* 2008;**190**:3597-605.
19. Zhang JZ, Guo H, Winslow GM, et al. Expression of members of the 28-kilodalton major outer membrane protein family of *Ehrlichia chaffeensis* during persistent infection. *Infect Immun* 2004;**72**:4336-43.
20. Singu V, Peddireddi L, Sirigireddy KR, et al. Unique macrophage and tick cell-specific protein expression from the p28/p30-outer membrane protein multigene locus In *Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia canis*. *Cell Microbiol* 2006;**8**:1475-87.
21. Liddell AM, Sumner JW, Paddock CM, et al. Reinfection with *Ehrlichia chaffeensis* in a liver transplant recipient. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1644-7.
22. Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld M, Dumler JS, et al. Reinfection with the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *Ann Intern Med* 1998;**129**:461-3.
23. Zhi N, Ohashi N, Rikihisa Y. Multiple p44 genes encoding major outer membrane proteins are expressed in the human granulocytic ehrlichiosis agent. *J Biol Chem* 1999;**274**:17828-36.
24. Caspersen K, Park JH, Patil S, et al. Genetic variability and stability of *Anaplasma phagocytophila msp2* (*p44*). *Infect Immun* 2002;**70**:1230-4.
25. Barbet AF, Lundgren AM, Alleman AR, et al. Structure of the expression site reveals global diversity in msp2 (p44) variants in *Anaplasma phagocytophilum*. *Infect Immun* 2006;**74**:6429-37.
26. Scorpio DG, Leutenegger C, Berger J, et al. Sequential analysis of *Anaplasma phagocytophilum msp2* transcription in murine and equine models of human granulocytic anaplasmosis. *Clin Vaccine Immunol* 2008;**15**:418-24.
27. Mcbride JW, Yu XJ, Walker DH. Glycosylation of homologous immunodominant proteins of *Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia canis*. *Infect Immun* 2000;**68**:13-8.
28. Popov VL, Yu X, Walker DH. The 120-kDa outer membrane protein of *Ehrlichia chaffeensis*: Preferential expression on dense-core cells and gene expression in *Escherichia coli* associated with attachment and entry. *Microb Pathog* 2000;**28**:71-80.
29. Lin M, Den Dulk-Ras A, Hooykaas PJ, et al. *Anaplasma phagocytophilum* anka secreted by type iv secretion system is tyrosine phosphorylated by abl-1 to facilitate infection. *Cell Microbiol* 2007;**9**:2644-57.
30. Ewing SA, Dawson JE, Kocan AA, et al. Experimental transmission of *Ehrlichia chaffeensis* (Rickettsiales: Ehrlichieae) among white-tailed deer by *amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 1995;**32**:368-74.
31. Telford SR 3rd, Dawson JE, Katavolos P, et al. Perpetuation of the agent of human granulocytic ehrlichiosis in a deer tick-rodent cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;**93**:6209-14.
32. Demma LJ, Holman RC, McQuiston JH, et al. Epidemiology of human ehrlichiosis and anaplasmosis in the United States, 2001-2002. *Am J Trop Med Hyg* 2005;**73**:400-9.
33. Long SW, Zhang X, Zhang J, et al. Evaluation of transovarial transmission and transmissibility of *Ehrlichia chaffeensis* (*Rickettsiales: Anaplasmataceae*) in *Amblyomma americanum* (*Acari: Ixodidae*). *J Med Entomol* 2003;**40**:1000-4.
34. Holden K, Boothby JT, Anand S, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi, Ehrlichia chaffeensis*, and *Anaplasma phagocytophilum* in ticks (Acari: Ixodidae) from a coastal region of California. *J Med Entomol* 2003;**40**:534-9.
35. Kramer VL, Randolph MP, Hui LT, et al. Detection of the agents of human ehrlichioses in ixodid ticks from California. *Am J Trop Med Hyg* 1999;**60**:62-5.
36. Steiert JG, Gilfoy F. Infection rates of *Amblyomma americanum* and *Dermacentor variabilis* by *Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia ewingii* in southwest Missouri. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002;**2**:53-60.
37. Calic SB, Galvao MA, Bacellar F, et al. Human ehrlichioses in Brazil: First suspect cases. *Braz J Infect Dis* 2004;**8**:259-62.
38. Heo EJ, Park JH, Koo JR, et al. Serologic and molecular detection of *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophila* (human granulocytic ehrlichiosis agent) in Korean patients. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:3082-5.
39. Brouqui P, Le Cam C, Kelly PJ, et al. Serologic evidence for human ehrlichiosis in Africa. *Eur J Epidemiol* 1994;**10**:695-8.
40. Ndip LM, Ndip RN, Ndive VE, et al. *Ehrlichia* species in *Rhipicephalus sanguineus* ticks in Cameroon. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007;**7**:221-7.
41. Ndip LM, Ndip RN, Esemu SN, et al. Ehrlichial infection in Cameroonian canines by *Ehrlichia canis* and *Ehrlichia ewingii*. *Vet Microbiol* 2005;**111**:59-66.
42. Machado RZ, Duarte JM, Dagnone AS, et al. Detection of *Ehrlichia chaffeensis* in Brazilian marsh deer (*Blastocerus dichotomus*). *Vet Parasitol* 2006;**139**:262-6.
43. Fishbein DB, Kemp A, Dawson JE, et al. Human ehrlichiosis: Prospective active surveillance in febrile hospitalized patients. *J Infect Dis* 1989;**160**:803-9.
44. Olano JP, Walker DH. Human ehrlichioses. *Med Clin North Am* 2002;**86**:375-92.
45. Standaert SM, Dawson JE, Schaffner W, et al. Ehrlichiosis in a golf-oriented retirement community. *N Engl J Med* 1995;**333**:420-425.
46. Buller RS, Arens M, Hmiel SP, et al. *Ehrlichia ewingii*, a newly recognized agent of human ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1999;**341**:148-155.
47. Perez M, Bodor M, Zhang C, et al. Human infection with *Ehrlichia canis* accompanied by clinical signs in Venezuela. *Ann N Y Acad Sci* 2006;**1078**:110-7.
48. Reeves WK, Loftis AD, Nicholson WL, et al. The first report of human illness associated with the Panola Mountain *Ehrlichia* species: A case report. *J Med Case Reports* 2008;**2**:139.
49. McKechnie DB, Slater KS, Childs JE, et al. Survival of *Ehrlichia chaffeensis* in refrigerated, ADSOL-treated RBCs. *Transfusion* 2000;**40**:1041-7.
50. Bakken JS, Krueth J, Wilson-Nordskog C, et al. Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. *JAMA* 1996;**275**:199-205.
51. Aguero-Rosenfeld ME, Horowitz HW, Wormser GP, et al. Human granulocytic ehrlichiosis: A case series from a medical center in New York State. *Ann Intern Med* 1996;**125**:904-8.
52. Centers for Disease Control (CDC). Summary of notifiable diseases—United States, 2006. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2008;**55**:1-94.
53. Strle F. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Int J Med Microbiol* 2004;**293**(Suppl 37): 27-35.
54. Blanco JR, Oteo JA. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002;**8**:763-72.
55. IJdo JW, Meek JI, Cartter ML, et al. The emergence of another tickborne infection in the 12-town area around Lyme, Connecticut: Human granulocytic ehrlichiosis. *J Infect Dis* 2000;**181**:1388-93.
56. Magnarelli LA, Dumler JS, Anderson JF, et al. Coexistence of antibodies to tick-borne pathogens of babesiosis, ehrlichiosis, and Lyme borreliosis in human sera. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:3054-7.
57. Dumler JS, Dotevall L, Gustafson R, et al. A population-based seroepidemiologic study of human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis on the west coast of Sweden. *J Infect Dis* 1997;**175**:720-2.
58. Bakken JS, Goellner P, Van Etten M, et al. Seroprevalence of human granulocytic ehrlichiosis among permanent residents of northwestern Wisconsin. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:1491-6.
59. Graf PC, Chretien JP, Ung L, et al. Prevalence of seropositivity to spotted fever group rickettsiae and *Anaplasma phagocytophilum* in a large, demographically diverse U.S. sample. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:70-7.
60. Aguero-Rosenfeld ME, Donnarumma L, Zentmaier L, et al. Seroprevalence of antibodies that react with *Anaplasma phagocytophila*, the agent of human granulocytic ehrlichiosis, in different populations in Westchester County, New York. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:2612-5.
61. Petrovec M, Lotric Furlan S, Zupanc TA, et al. Human disease in Europe caused by a granulocytic *Ehrlichia* species. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:1556-9.
62. Nadelman RB, Horowitz HW, Hsieh TC, et al. Simultaneous human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis. *N Engl J Med* 1997;**337**:27-30.
63. Steere AC, McHugh G, Suarez C, et al. Prospective study of coinfection in patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1078-81.
64. Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, et al. Concomitant tickborne encephalitis and human granulocytic ehrlichiosis. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:485-8.
65. Krause PJ, McKay K, Thompson CA, et al. Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1184-91.
66. Nicholson WL, Muir S, Sumner JW, et al. Serologic evidence of infection with *Ehrlichia* spp. in wild rodents (Muridae: Sigmodontinae) in the United States. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:695-700.
67. Liz JS, Sumner JW, Pfister K, et al. PCR detection and serological evidence of granulocytic ehrlichial infection in roe deer (*Capreolus capreolus*) and chamois (*Rupicapra rupicapra*). *J Clin Microbiol* 2002;**40**:892-7.
68. Magnarelli LA, Ijdo JW, Stafford KC 3rd, et al. Infections of granulocytic ehrlichiae and *Borrelia burgdorferi* in white-tailed deer in Connecticut. *J Wildl Dis* 1999;**35**:266-74.
69. Levin ML, Fish D. Immunity reduces reservoir host competence of *Peromyscus leucopus* for *Ehrlichia phagocytophila*. *Infect Immun* 2000;**68**:1514-8.
70. Dumler JS, Dawson JE, Walker DH. Human ehrlichiosis: Hematopathology and immunohistologic detection of *Ehrlichia chaffeensis*. *Hum Pathol* 1993;**24**:391-6.
71. Dumler JS, Brouqui P, Aronson J, et al. Identification of *Ehrlichia* in human tissue. *N Engl J Med* 1991;**325**:1109-10.
72. Walker DH, Dumler JS. Human monocytic and granulocytic ehrlichioses. Discovery and diagnosis of emerging tick-borne infections and the critical role of the pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 1997;**121**:785-91.
73. Lee EH, Rikihisa Y. Anti-*Ehrlichia chaffeensis* antibody complexed with *E. chaffeensis* induces potent proinflammatory cytokine mRNA expression in human monocytes through sustained reduction of IkappaB-alpha and activation of NF-kappaB. *Infect Immun* 1997;**65**:2890-7.
74. Ismail N, Stevenson HL, Walker DH. Role of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin-10 in the pathogenesis of severe murine monocytotropic ehrlichiosis: Increased resistance of TNF receptor p55- and p75-deficient mice to fatal ehrlichial infection. *Infect Immun* 2006;**74**:1846-56.
75. Ismail N, Crossley EC, Stevenson HL, et al. Relative importance of T-cell subsets in monocytotropic ehrlichiosis: A novel effector mechanism involved in *Ehrlichia*-induced immunopathology in murine ehrlichiosis. *Infect Immun* 2007;**75**:4608-20.
76. Dierberg KL, Dumler JS. Lymph node hemophagocytosis in rickettsial diseases: A pathogenetic role for CD8 T lymphocytes in human monocytic ehrlichiosis (HME)? *BMC Infect Dis* 2006;**6**:121.
77. Barnewall RE, Rikihisa Y. Abrogation of gamma interferon-induced inhibition of *Ehrlichia chaffeensis* infection in human monocytes with iron-transferrin. *Infect Immun* 1994;**62**:4804-10.
78. Winslow GM, Yager E, Shilo K, et al. Antibody-mediated elimination of the obligate intracellular bacterial pathogen *Ehrlichia chaffeensis* during active infection. *Infect Immun* 2000;**68**:2187-95.
79. Lee EH, Rikihisa Y. Protein kinase A–mediated inhibition of gamma interferon-induced tyrosine phosphorylation of Janus kinases and latent cytoplasmic transcription factors in human monocytes by *Ehrlichia chaffeensis*. *Infect Immun* 1998;**66**:2514-20.
80. Zhang JZ, McBride JW, Yu XJ. L-selectin and E-selectin expressed on monocytes mediating *Ehrlichia chaffeensis* attachment onto host cells. *FEMS Microbiol Lett* 2003;**227**:303-9.
81. Lin M, Rikihisa Y. *Ehrlichia chaffeensis* downregulates surface Toll-like receptors 2/4, CD14 and transcription factors PU.1 and inhibits lipopolysaccharide activation of NF-kappa B, ERK 1/2 and p38 MAPK in host monocytes. *Cell Microbiol* 2004;**6**:175-86.
82. Lepidi H, Bunnell JE, Martin ME, et al. Comparative pathology, and immunohistology associated with clinical illness after *Ehrlichia phagocytophila*-group infections. *Am J Trop Med Hyg* 2000;**62**:29-37.
83. Klein MB, Miller JS, Nelson CM, et al. Primary bone marrow progenitors of both granulocytic and monocytic lineages are susceptible to infection with the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *J Infect Dis* 1997;**176**:1405-9.

84. Herron MJ, Ericson ME, Kurtti TJ, et al. The interactions of *Anaplasma phagocytophilum*, endothelial cells, and human neutrophils. *Ann N Y Acad Sci* 2005;**1063**:374-82.
85. Webster P, IJdo JW, Chicoine LM, et al. The agent of human granulocytic ehrlichiosis resides in an endosomal compartment. *J Clin Invest* 1998;**101**:1932-41.
86. Herron MJ, Nelson CM, Larson J, et al. Intracellular parasitism by the human granulocytic ehrlichiosis bacterium through the P-selectin ligand, PSGL-1. *Science* 2000;**288**:1653-6.
87. Carlyon JA, Chan WT, Galan J, et al. Repression of rac2 mRNA expression by *Anaplasma phagocytophila* is essential to the inhibition of superoxide production and bacterial proliferation. *J Immunol* 2002;**169**:7009-18.
88. Banerjee R, Anguita J, Roos D, et al. Cutting edge: Infection by the agent of human granulocytic ehrlichiosis prevents the respiratory burst by down-regulating gp91phox. *J Immunol* 2000;**164**:3946-9.
89. Yoshiie K, Kim HY, Mott J, et al. Intracellular infection by the human granulocytic ehrlichiosis agent inhibits human neutrophil apoptosis. *Infect Immun* 2000;**68**:1125-33.
90. Choi KS, Garyu J, Park J, et al. Diminished adhesion of *Anaplasma phagocytophilum*-infected neutrophils to endothelial cells is associated with reduced expression of leukocyte surface selectin. *Infect Immun* 2003;**71**:4586-94.
91. Choi KS, Park JT, Dumler JS. *Anaplasma phagocytophilum* delay of neutrophil apoptosis through the p38 mitogen-activated protein kinase signal pathway. *Infect Immun* 2005;**73**:8209-18.
92. Martin ME, Caspersen K, Dumler JS. Immunopathology and ehrlichial propagation are regulated by interferon-gamma and interleukin-10 in a murine model of human granulocytic ehrlichiosis. *Am J Pathol* 2001;**158**:1881-8.
93. Dumler JS, Barat NC, Barat CE, et al. Human granulocytic anaplasmosis and macrophage activation. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:199-204.
94. Harkess JR, Ewing SA, Crutcher JM, et al. Human ehrlichiosis in Oklahoma. *J Infect Dis* 1989;**159**:576-9.
95. Eng TR, Harkess JR, Fishbein DB, et al. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of human ehrlichiosis in the United States, 1988. *JAMA* 1990;**264**:2251-8.
96. Dumler JS, Sutker WL, Walker DH. Persistent infection with *Ehrlichia chaffeensis*. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:903-5.
97. Harkess JR, Stucky D, Ewing SA. Neurologic abnormalities in a patient with human ehrlichiosis. *South Med J* 1990;**83**:1341-3.
98. Schutze GE, Buckingham SC, Marshall GS, et al. Human monocytic ehrlichiosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:475-9.
99. Fichtenbaum CJ, Peterson LR, Weil GJ. Ehrlichiosis presenting as a life-threatening illness with features of the toxic shock syndrome. *Am J Med* 1993;**95**:351-7.
100. Marty AM, Dumler JS, Imes G, et al. Ehrlichiosis mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. Case report and pathological correlation. *Hum Pathol* 1995;**26**:920-5.
101. Hamburg BJ, Storch GA, Micek ST, et al. The importance of early treatment with doxycycline in human ehrlichiosis. *Medicine (Baltimore)* 2008;**87**:53-60.
102. Paddock CD, Folk SM, Shore GM, et al. Infections with *Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia ewingii* in persons coinfected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1586-94.
103. Thomas LD, Hongo I, Bloch KC, et al. Human ehrlichiosis in transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;**7**:1641-7.
104. Dunn BE, Monson TP, Dumler JS, et al. Identification of *Ehrlichia chaffeensis* morulae in cerebrospinal fluid mononuclear cells. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2207-10.
105. Moskovitz M, Fadden R, Min T. Human ehrlichiosis: A rickettsial disease associated with severe cholestasis and multisystemic disease. *J Clin Gastroenterol* 1991;**13**:86-90.
106. Fishbein DB, Dawson JE, Robinson LE. Human ehrlichiosis in the United States, 1985 to 1990. *Ann Intern Med* 1994;**120**:736-743.
107. Paddock CD, Sumner JW, Shore GM, et al. Isolation and characterization of *Ehrlichia chaffeensis* strains from patients with fatal ehrlichiosis. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:2496-502.
108. Standaert SM, Yu T, Scott MA, et al. Primary isolation of *Ehrlichia chaffeensis* from patients with febrile illnesses: Clinical and molecular characteristics. *J Infect Dis* 2000;**181**:1082-8.
109. Olano JP, Masters E, Hogrefe W, et al. Human monocytotropic ehrlichiosis, Missouri. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:1579-86.
110. Doyle CK, Labruna MB, Breitschwerdt EB, et al. Detection of medically important *Ehrlichia* by quantitative multicolor TaqMan real-time polymerase chain reaction of the dsb gene. *J Mol Diagn* 2005;**7**:504-10.
111. Sirigireddy KR, Ganta RR. Multiplex detection of *Ehrlichia* and *Anaplasma* species pathogens in peripheral blood by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Mol Diagn* 2005;**7**:308-16.
112. Childs JE, Sumner JW, Nicholson WL, et al. Outcome of diagnostic tests using samples from patients with culture-proven human monocytic ehrlichiosis: Implications for surveillance. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:2997-3000.
113. Dawson JE, Fishbein DB, Eng TR, et al. Diagnosis of human ehrlichiosis with the indirect fluorescent antibody test: Kinetics and specificity. *J Infect Dis* 1990;**162**:91-5.
114. Arens MQ, Liddell AM, Buening G, et al. Detection of *Ehrlichia* spp. in the blood of wild white-tailed deer in Missouri by PCR assay and serologic analysis. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:1263-5.
115. Yabsley MJ, Varela AS, Tate CM, et al. *Ehrlichia ewingii* infection in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:668-71.
116. Kim CM, Yi YH, Yu DH, et al. Tick-borne rickettsial pathogens in ticks and small mammals in Korea. *Appl Environ Microbiol* 2006;**72**:5766-76.
117. Ravyn MD, Korenberg EI, Oeding JA, et al. Monocytic *Ehrlichia* in *Ixodes persulcatus* ticks from Perm, Russia. *Lancet* 1999;**353**:722-3.
118. Kawahara M, Ito T, Suto C, et al. Comparison of *Ehrlichia muris* strains isolated from wild mice and ticks and serologic survey of humans and animals with *E. muris* as antigen. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:1123-9.
119. Bakken JS, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:554-60.
120. Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, et al. Comparison of patients fulfilling criteria for confirmed and probable human granulocytic ehrlichiosis. *Scand J Infect Dis* 2004;**36**:817-22.
121. Horowitz HW, Marks SJ, Weintraub M, et al. Brachial plexopathy associated with human granulocytic ehrlichiosis. *Neurology* 1996;**46**:1026-9.
122. Bakken JS, Erlemeyer SA, Kanoff RJ, et al. Demyelinating polyneuropathy associated with human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:1323-4.
123. Lee FS, Chu FK, Tackley M, et al. Human granulocytic ehrlichiosis presenting as facial diplegia in a 42-year-old woman. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:1288-91.
124. Bakken JS, Aguero-Rosenfeld ME, Tilden RL, et al. Serial measurements of hematologic counts during the active phase of human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:862-870.
125. Edelman DC, Dumler JS. Evaluation of an improved PCR diagnostic assay for human granulocytic ehrlichiosis. *Mol Diagn* 1996;**1**:41-9.
126. Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld ME, McKenna DF, et al. Clinical and laboratory spectrum of culture-proven human granulocytic ehrlichiosis: Comparison with culture-negative cases. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:1314-7.
127. Walls JJ, Aguero-Rosenfeld M, Bakken JS, et al. Inter- and intralaboratory comparison of *Ehrlichia equi* and human granulocytic ehrlichiosis (HGE) agent strains for serodiagnosis of HGE by the immunofluorescent-antibody test. *J Clin Microbiol* 1999;**37**: 2968-2673.
128. Bakken JS, Haller I, Riddell D, et al. The serological response of patients infected with the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:22-7.
129. Maurin M, Bakken JS, Dumler JS. Antibiotic susceptibilities of *Anaplasma* (*Ehrlichia*) *phagocytophilum* strains from various geographic areas in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:413-5.
130. Buitrago MI, Ijdo JW, Rinaudo P, et al. Human granulocytic ehrlichiosis during pregnancy treated successfully with rifampin. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:213-5.
131. Krause PJ, Corrow CL, Bakken JS. Successful treatment of human granulocytic ehrlichiosis in children using rifampin. *Pediatrics* 2003;**112**:e252-3.
132. Maurin M, Abergel C, Raoult D. DNA gyrase-mediated natural resistance to fluoroquinolones in *Ehrlichia* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:2098-105.
133. Wormser GP, Filozov A, Telford SR 3rd, et al. Dissociation between inhibition and killing by levofloxacin in human granulocytic anaplasmosis. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2006;**6**:388-94.
134. des Vignes F, Piesman J, Heffernan R, et al. Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* nymphs. *J Infect Dis* 2001;**183**:773-8.
135. Misao T, Kobayashi Y. Studies on infectious mononucleosis (glandular fever). I. Isolation of etiologic agent from blood, bone marrow, and lymph node of a patient with infectious mononucleosis by using mice. *Kyushu J Med Sci* 1955;**6**:145-52.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

194

Introducción a las bacterias y a las enfermedades bacterianas

MARTIN J. BLASER

Las bacterias, las formas de vida más antiguas del planeta, son enormemente heterogéneas y su número es sorprendente. Entre las enfermedades causadas por bacterias se encuentran algunas de las infecciones más frecuentes en todo el mundo, así como algunos de los más importantes azotes sufridos por la humanidad en el pasado, en el presente y, probablemente, en el futuro. Al mismo tiempo, todos nosotros estamos colonizados por más células bacterianas que células humanas existentes en nuestro organismo. Por lo general se trata de una relación pacífica, incluso productiva (simbiótica), pero incluso estos residentes de la biosfera humana, habitualmente bien tolerados, causan enfermedad en ocasiones[1,2].

Estamos constantemente rodeados y expuestos a las bacterias, incluyendo aquellas que evolucionaron para convivir con nosotros (p. ej., *Bacteroides* spp.) y aquellas cuya evolución las ha hecho propensas a producir enfermedades (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*) e incluso la muerte (p. ej., *Bacillus anthracis*). Por ello, y sin que pueda sorprendernos, muchas de las infecciones conocidas en la actualidad están producidas por bacterias. También podemos anticipar con seguridad que muchas de las enfermedades importantes aún no identificadas o ampliamente extendidas (enfermedades infecciosas «emergentes»), se demostrará que están causadas por bacterias[3], así como algunas de las enfermedades inflamatorias crónicas de origen desconocido (v. más adelante). Por consiguiente, es decisivo para cualquier médico, y en especial para los especialistas en enfermedades infecciosas, conocer las bacterias patógenas, las enfermedades que pueden causar, así como sus estrategias preventivas y terapéuticas. Un concepto emergente es el del cambio continuo de las bacterias que residen en nuestro cuerpo, de parte de la fisiología humana y de los mecanismos que nos protegen frente a los patógenos que nos atacan[4], con consecuencias importantes para la salud[5-7].

Clasificación de las bacterias

Desde los albores de la microbiología, las bacterias se han clasificado de acuerdo con su fenotipo, teniendo en cuenta su tamaño, forma, propiedades tintoriales y bioquímicas. En los últimos años, la taxonomía ha sido dominada por el genotipo, basada especialmente en moléculas evolutivamente conservadas como el ARN ribosómico 16S[8]. Aunque, como cabría esperar, existe un considerable grado de superposición entre fenotipo y genotipo, también se observan ciertas dicotomías. En el futuro, la taxonomía, la comprensión de la etiopatogenia y el diagnóstico se basarán cada vez más en el genotipo. De este modo, los médicos y otros estudiantes de enfermedades infecciosas deben ampliar su conocimiento de la biología molecular y la taxonomía. A medida que la bacteriología avance en su diferenciación de géneros y especies, aumente la diversidad de subespecies[9], se comprenda mejor la variabilidad en cada huésped y se describa mejor la evolución de los distintos patógenos[10,11], también será más decisivo el conocimiento de los principios básicos de la biología y la ecología evolutivas. Los National Institutes of Health (NIH) están llevando a cabo en la actualidad el Roadmap Project para el conocimiento del microbioma humano, un proyecto con el que se pretende hacer llegar a la comunidad médica un nuevo fundamento científico para el conocimiento de las variaciones de las cepas y las especies de los microorganismos que residen en el huésped humano[12]. Con el tiempo, esta información se traducirá en avances clínicos relacionados con la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas. He señalado en otros contextos que posiblemente en el futuro se demostrará la participación de las bacterias en enfermedades consideradas previamente como de origen no infeccioso[3].

Diversidad de las infecciones bacterianas

Dado que todos los órganos de nuestro cuerpo están sujetos a infecciones bacterianas, resultaría agotador e inútil proporcionar una relación de todos ellos. Sin embargo, las infecciones bacterianas pueden ser descritas atendiendo a su causa, mecanismos y período de latencia. Las infecciones pueden estar causadas por bacilos o por cocos, grampositivos o gramnegativos, que fueron los primeros agentes bacterianos patógenos identificados. Sin embargo, esta sencilla taxonomía no da cuenta de otros agentes bacterianos como *Mycobacterium* spp., treponemas, micoplasmas, ricketsias, clamidias y actinomicetos, englobados todos ellos en Eubacteria. Cada uno de estos tipos de microorganismos presenta características estereotípicas en su interacción con el huésped, aunque abundan las excepciones y la variabilidad. En los últimos años, se ha identificado Archaea en muestras humanas[13,14], grupo antiguo y extenso de procariotas, muy parecidos a las bacterias, pero aún no se sabe si desempeñan algún papel en las enfermedades humanas.

Los mecanismos por los que las bacterias causan enfermedad son muy diversos (tabla 194-1). No existe un único mecanismo o principio universal, ya que el microorganismo causante ni siquiera tiene por qué estar presente en el cuerpo humano. Por ejemplo, la intoxicación alimentaria se debe con frecuencia a la ingesta de toxinas «preformadas» por *Clostridium botulinum* o *Staphylococcus aureus* previamente desarrollados en los alimentos, y no en el huésped. El ámbito de las infecciones bacterianas comprende interacciones que se prolongan durante períodos que varían de minutos a décadas, o incluso más tiempo (tabla 194-2). Por llevar este argumento al extremo, la descendencia de los microorganismos que adquirimos de nuestra madre al nacer[15] podría llegar a ser la causa de nuestra muerte en la senectud (p. ej., debido a la perforación de un divertículo). Cada infección bacteriana es única y distinta, lo que incrementa la dificultad de llegar a entender sus conceptos subyacentes; aunque también es esta complejidad la que hace que la práctica de las enfermedades infecciosas sea tan satisfactoria desde el punto de vista intelectual.

Polimorfismo e infección bacteriana

Desde los primeros días de la microbiología, cuando se observó que algunos microorganismos de la misma especie estaban encapsulados y otros no, está claro que las bacterias patógenas son polimórficas. Con el desarrollo de los antisueros, se reconoció que microorganismos aparentemente idénticos mostraban variaciones; esta información supuso el fundamento para elaborar esquemas taxonómicos basados en diferencias antigénicas capsulares, de los antígenos somáticos O o de los flagelares. Dicho polimorfismo permitió una mejor clasificación de bacterias virulentas (y avirulentas) como meningococos, neumococos y *Escherichia coli,* por ejemplo, permitiendo el diagnóstico y el desarrollo de antisueros terapéuticos y vacunas. Pero, sobre todo en los últimos años, hemos sabido que, una vez que las bacterias comienzan a multiplicarse en un huésped, sus propias poblaciones llegan a ser polimórficas[16]. La diversidad antigénica es una subdivisión de este fenómeno, conocida por ejemplo desde los estudios de *Borrelia recurrentis,* causa de la fiebre recurrente. Con las herramientas que nos proporciona la secuencia completa de los genomas bacterianos, sabemos cada vez más acerca de lo polimórficas que son las bacterias,

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 194-1 Mecanismos patológicos involucrados en las infecciones bacterianas

Mecanismo	*Ejemplos*
Infección piógena	Neumonía neumocócica, absceso estafilocócico
Infección granulomatosa	Tuberculosis pulmonar, brucelosis, sífilis
Intoxicación (incremento de la fisiología del huésped)	Cólera *(Vibrio cholerae)*
Intoxicación (destrucción tisular)	Gangrena gaseosa *(Clostridium perfringens)*, difteria *(Corynebacterium diphtheriae)*
Mediación inmunológica	Síndrome de Guillain-Barré tras infección por *Campylobacter jejuni*; síndrome de Reiter tras shigelosis; fiebre reumática aguda tras faringitis por *Streptococcus pyogenes*
Neoplasia	Adenocarcinoma gástrico por persistencia de *Helicobacter pylori*; adenocarcinoma de esófago secundario a cambios fisiológicos inducidos por ausencia de *Helicobacter pylori*

consideradas a menudo como organismos «clonales», y cuán dinámicos son sus cambios en función de cada huésped[17]. Incluso las bacterias más intensamente clonales, como *M. tuberculosis*, muestran abundantes variaciones en loci concretos que en muchos casos son los correspondientes a la interacción con el huésped.

Al mismo tiempo, hemos aprendido más acerca del polimorfismo genético humano y de su relación con las enfermedades bacterianas. La ciencia médica avanza rápidamente desde el fenotipo (p. ej., grupos sanguíneos) hacia el genotipo (p. ej., alelos del promotor de interleucina-1β [IL-1β]). La composición genética de cada individuo ayuda a determinar su respuesta a las infecciones bacterianas y, por ello, su pronóstico. Cada vez más, estas características del huésped constituirán el punto de mira en el que el médico base la prevención, el diagnóstico diferencial y el tratamiento de las infecciones bacterianas[19].

Las bacterias como «nuevas» causas de «viejas» enfermedades

El descubrimiento de que una bacteria autóctona, *Helicobacter pylori*, desempeña un papel en la etiopatogenia de importantes enfermedades, como la úlcera péptica y el cáncer gástrico[20], pone de manifiesto un nuevo paradigma: que muchas de las enfermedades que consideramos de origen desconocido pueden ser, en realidad, «enfermedades infecciosas»[3]. Esta idea, que ha ganado relevancia con la relación entre la faringitis estreptocócica y la fiebre reumática, ha ido extendiéndose desde la década de 1930 y se han identificado varios ejemplos más. Por ejemplo, tras un episodio de enteritis por *Campylobacter jejuni*, puede aparecer un síndrome de Guillain-Barré[21]. De forma parecida, hace casi 20 años se evidenció que la infección aguda por *E. coli* enterohemorrágico podía conducir a un síndrome hemolítico urémico[22]. Igualmente, infecciones agudas, transitorias y autolimitadas a nivel de las vías respiratorias o del tracto gastrointestinal pueden desencadenar enfermedades cardíacas, neurológicas o sistémicas, con secuelas que se prolongan a lo largo de meses o de toda la vida. Es importante reseñar que el lugar donde se manifiesta la enfermedad (p. ej., el riñón, el sistema nervioso periférico, el corazón) puede estar muy alejado de la zona donde se originó la infección, en la superficie de la mucosa. ¿Cuántos otros fenómenos parecidos pueden existir? El descubrimiento de diversas asociaciones clínicas y epidemiológicas ha permitido identificar los mecanismos etiopatogénicos que proporcionan nuevos paradigmas en el campo de la autoinmunidad[23]. ¿Podría una bacteria patógena persistente desencadenar una esclerosis múltiple o una enfermedad de Graves?

Enfermedades como la sarcoidosis, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la granulomatosis de Wegener y la tiroiditis son enfermedades inflamatorias crónicas en las que no es improbable que las bacterias pudieran tener algún papel. A pesar de una larga historia todavía no del todo concluyente, nuevos datos apuntan a que las micobacterias están presentes en la sarcoidosis[24].

Evolución bacteriana

El estudio de las enfermedades infecciosas es un campo dinámico, debido al menos en parte a la naturaleza cambiante de los patógenos que tratamos. Un aspecto obvio y absolutamente decisivo en la evolución bacteriana es la adquisición de resistencia a los antimicrobianos. A medida que aumenta la prescripción de tratamientos antimicrobianos, tengan o no indicaciones importantes, controvertidas o nimias, continúa creciendo la resistencia antimicrobiana de nuestros microorganismos patógenos y autóctonos[25-27]. Para comprender los métodos terapéuticos adecuados es fundamental comprender los patrones de resistencia[25]. También es importante reseñar que el conocimiento de la biología, la epidemiología y los mecanismos de resistencia nos muestra el camino para prevenir y frenar la resistencia de las poblaciones microbianas que nos infectan y de las que nos colonizan, las cuales pueden constituir reservorios de resistencia[27,28]. El médico, en especial el especialista en enfermedades infecciosas, debe liderar la lucha por reducir el desarrollo de resistencias.

Es de interés reseñar que el estudio de la resistencia es también útil para comprender otros importantes aspectos de la evolución de las enfermedades infecciosas, ya que vivimos en un mundo de selección natural. La resistencia es uno de los fenotipos más fáciles de detectar y comprender, pero seguimos seleccionando a las bacterias en función del jabón que usemos (también una función de resistencia), del tamaño de nuestras familias y otros grupos sociales, de la presencia de centros de día y aeropuertos y de cambios en nuestros hábitos dietéticos (funciones de transmisión)[29]. A medida que aumenta la conectividad de las poblaciones humanas, habrá una mayor selección respecto a la virulencia[11]. Es posible que ya estemos siendo testigos de un incremento de la virulencia de *M. tuberculosis*[30], además de un

TABLA 194-2 Variación en el período de latencia entre infecciones bacterianas características

Período de latencia	*Enfermedad*	*Microorganismo causante representativo*	*Manifestaciones clínicas*	*Mecanismos*
Minutos	Intoxicación alimentaria	*Clostridium perfringens*	Vómitos, diarrea	Enterotoxina preformada
Horas	Fascitis necrosante	*Streptococcus pyogenes*	Desvitalización muscular, sepsis	Diseminación bacteriana a través de planos tisulares
Días	Carbunco	*Bacillus anthracis*	Tos, dolor torácico, fiebre, disnea	Resistencia a la muerte por macrófagos
Semanas	Absceso pulmonar	Anaerobios orales	Tos, fiebre, dolor torácico	Proceso piógeno necrosante
Meses	Endocarditis bacteriana subaguda	Estreptococos β-hemolíticos	Fiebre, anemia, ictus, insuficiencia cardíaca	Infección de zona inmunológicamente favorecida
Años	Enfermedad de Whipple	*Tropheryma whipplei*	Fiebre, diarrea, pérdida de peso	Resistencia a la destrucción por macrófagos
Décadas (persistencia)	Osteomielitis	*S. aureus*	Fiebre, supuración de heridas, dolor	Infección piógena de tejidos desvitalizados (± cuerpo extraño)
Décadas (latencia)	Tuberculosis pulmonar	*Mycobacterium tuberculosis*	Tos, fiebre, pérdida de peso	Reactivación de un foco latente hacia un proceso granulomatoso activo
Décadas (oncogénesis)	Cáncer gástrico	*Helicobacter pylori*	Tumor, dolor abdominal, caquexia	Inflamación persistente con alteraciones metaplásicas y displásicas progresivas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aumento progresivo de su resistencia frente a los antibióticos[31]. La aparición espontánea y ampliamente extendida de cepas de *Clostridium difficile* de genotipos distintos pero de fenotipos similares (hipertoxigénicas debido a deleciones en sus elementos reguladores) indica la capacidad de los microorganismos para adaptarse a las potentes fuerzas de la selección[32,33]. El estudio de las infecciones bacterianas proporciona una rica escuela, no sólo para los facultativos, sino también para los estudiosos de la biología evolucionista humana[34,35]. Las lecciones aprendidas también serán clave en medicina clínica y epidemiología.

Las bacterias como tratamiento

Desde antes de Metchnikoff, los médicos han encontrado diversos modos de utilizar bacterias para luchar contra las enfermedades. En la actualidad, la exotoxina de *C. botulinum,* altamente letal, se usa como tratamiento médico y con fines cosméticos. La vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), una forma atenuada de *Mycobacterium tuberculosis,* se usa como coadyuvante para el tratamiento del cáncer. Aunque a primera vista dicha utilización de las bacterias parezca insólita, de hecho tiene mucho sentido. Tanto las bacterias que conviven con nosotros como las que nos atacan, suelen «conocernos» bien; su evolución ha supuesto una selección de aquellos microorganismos que saben aprovechar cualquier resquicio en nuestra coraza[11,36]. Estos microorganismos son expertos biólogos, inmunólogos y fisiólogos. Igualmente, son fuertes competidores entre sí. Las bacterias tienen una utilidad potencial como probióticos para tratar enfermedades[37,38]. Los probióticos, nutrientes que proporcionan un sustrato para determinadas bacterias o procesos bioquímicos, amplían este concepto un poco más[39]. La comprensión de las manifestaciones clínicas y de la etiopatogenia de las infecciones bacterianas conducirá a desarrollar nuevas estrategias médicas: nuevos tratamientos[38] y nuevos métodos preventivos[7]. Es previsible también que cada nuevo tratamiento genere nuevas complicaciones. El estudio minucioso de las infecciones bacterianas permitirá a los médicos desarrollar nuevas modalidades, así como predecir y tratar sus previsibles complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Relman DA. The human body as microbial observatory. *Nat Genet* 2002;**30**:131-3.
2. Kroes I, Lepp PW, Relman DA. Bacterial diversity within the human subgingival crevice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;**96**:14547-52.
3. Blaser MJ. Bacteria and diseases of unknown cause. *Ann Intern Med* 1994;**121**:144-5.
4. Blaser MJ. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. *EMBO Reports* 2006;**7**:956-60.
5. Chen Y, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008;**198**:553-60.
6. Blaser MJ. Understanding microbe-induced cancers. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2008;**1**:15-20.
7. Blaser MJ. Disappearing microbiota: *Helicobacter pylori* protection against esophageal adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2008;**1**:308-11.
8. Woese C. Microbiology in transition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;**91**:1601-3.
9. Caldwell HD, Wood H, Crane D, et al. Polymorphisms in *Chlamydia trachomatis* tryptophan synthase genes differentiate between genital and ocular isolates. *J Clin Invest* 2003;**111**:1757-69.
10. Walder MK, Mekalanos JJ. Lysogenic conversion by a filamentous phase encoding cholera toxin. *Science* 1996;**272**:1910-4.
11. Blaser MJ, Kirschner D. The equilibria that permit bacterial persistence in human hosts. *Nature* 2007;**449**:843-9.
12. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature* 2007;**449**:804-10.
13. Eckburg PB, Lepp PW, Relman DA. Archaea and their potential role in human disease. *Infect Immun* 2003;**71**:591-6.
14. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;**312**:1355-9.
15. Palmer C, Bik EM, Digiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;**5**:e177.
16. Blaser MJ, Musser JM. Bacterial polymorphisms and disease in humans. *J Clin Invest* 2001;**107**:391-2.
17. Kang J, Blaser MJ. Bacterial populations as perfect gases: genomic integrity and diversification tensions in Helicobacter pylori. *Nat Rev Microbiol* 2006;**4**:826-3.
18. Caws M, Thwaites G, Dunstan S, et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathog* 2008;**4**:e1000034.
19. Rossouw M, Nel HJ, Cooke GS, et al. Association between tuberculosis and a polymorphic NFkappaB binding site in the interferon γ gene. *Lancet* 2003;**361**:1871-2.
20. Blaser MJ. The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999;**179**:1523-30.
21. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, et al. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995;**333**:1374-9.
22. Karmali MA, Petric MA, Lim C, et al. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1985;**151**:775-82.
23. Ang CW, Noordzij PG, de Klerk MA, et al. Ganglioside mimicry of *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides determines antiganglioside specificity in rabbits. *Infect Immun* 2002;**70**:5081-5.
24. Drake WP, Pei Z, Pride DT, et al. Molecular analysis of sarcoidosis and control tissues for DNA from *Mycobacterium* species. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:1334-41.
25. Lonks JR, Garau J, Gomez L, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis* 2002;**35**:556-64.
26. Fenton KA, Ison C, Johnson AP, et al. Ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales in 2002. *Lancet* 2003;**361**:1867-8.
27. Sjolund M, Andersson DI, Blaser MJ, et al. Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotic treatment to eliminate *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2003;**139**:483-7.
28. Sjölund M, Tano E, Blaser MJ, et al. Persistence of resistant *Staphylococcus epidermidis* after single course of clarithromycin. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:1389-93.
29. Wilson ME. Infectious diseases: An ecological perspective. *BMJ* 1995;**331**:1681-4.
30. Gagneux S, DeRiemer K, Van T, et al. Variable host-pathogen compatibility in Mycobacterium tuberculosis. *PNAS* 2006;**103**: 2869-73.
31. Gagneux S, Burgos MV, DeRiemer K, et al. Impact of bacterial genetics on the transmission of isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathog* 2006;**2**:e61.
32. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene–variant strain of Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2005;**353**:2433-41.
33. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;**353**:2442-9.
34. Ghose C, Perez-Perez GI, Dominguez-Bello MG, et al. East Asian genotypes of *Helicobacter pylori:* Strains in Amerindians provide evidence for its ancient human carriage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:15107-11.
35. Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori. *Nature* 2007;**445**:915-8.
36. Collin M, Olsen A. Extracellular enzymes with immunomodulating activities: Variations on a theme in *Streptococcus pyogenes*. *Infect Immun* 2003;**71**:2983-92.
37. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:1869-70.
38. Tannock G, editor. *Probiotics and Prebiotics: Where Are We Going? Wymondham,* UK: Caister Academic Press; 2002. p. 1-336.
39. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ. Do you have a probiotic in your future? *Microbes Infect* 2008;**10**:1072-6.

195

Staphylococcus aureus (incluido el síndrome del shock tóxico)

YOK-AI QUE | PHILIPPE MOREILLON

Staphylococcus aureus es un patógeno oportunista muy eficaz. Además de ser un colonizador frecuente de la piel y las mucosas del ser humano y de los animales (está presente en la parte anterior de las fosas nasales de hasta el 30% de la población humana sana), puede causar una amplia gama de enfermedades. Entre estas enfermedades están diversas infecciones cutáneas relativamente benignas como la foliculitis y la furunculosis y enfermedades potencialmente malignas como la erisipela, los abscesos profundos, la osteomielitis, la neumonía, la sepsis y la endocarditis[1]. Además de las infecciones en las que el microorganismo está físicamente presente en la zona infectada, *S. aureus* también puede dar lugar a enfermedades «remotas» que están medianas por la secreción de toxinas[2]. Las toxinas puede ser producidas *directamente* por las bacterias que colonizan la piel o las mucosas o bien *indirectamente* por microorganismos que colonizan los alimentos sólidos o las bebidas. Son ejemplos de las enfermedades causadas de manera directa el síndrome de la piel escaldada estafilocócico (SPEE)[3], que se debe a la colonización de las mucosas o las heridas por *S. aureus* con producción de las toxinas exfoliativas A o B (TEA o TEB), así como el síndrome del shock tóxico (SST) estafilocócico[4], que se debe a la producción de la toxina del síndrome del shock tóxico-1 (TSST-1, *toxic shock syndrome toxin-1*) o a las exotoxinas B o C. Un ejemplo de las enfermedades causadas de manera indirecta es la intoxicación alimentaria por *S. aureus*, en la que el paciente ingiere la toxina junto con una comida contaminada y la enfermedad aparece al poco tiempo en forma de vómitos y diarrea. La intoxicación alimentaria es el resultado de las toxinas estafilocócicas denominadas *enterotoxinas*[2,5], que son termoestables. La cocción puede destruir la contaminación bacteriana, pero no desnaturalizar las toxinas. Así, en el cultivo subsiguiente de la comida contaminada puede no crecer la bacteria causante.

La heterogeneidad de estas enfermedades y la capacidad específica de *S. aureus* para desarrollar resistencia frente a los antibióticos reflejan las dotes de este microorganismo para adaptarse a una gran variedad de ambientes y para sobrevivir en ellos. A lo largo de los últimos decenios, el análisis molecular y genético de *S. aureus* ha revelado la presencia de un elevado número de adhesinas de superficie que intermedian la adherencia y la colonización de diversos tejidos, así como de enzimas y toxinas segregadas que son responsables de la invasión y de la enfermedad remota (tabla 195-1)[1,6-8]. El desarrollo de la genómica y la disponibilidad de la secuencia completa de nucleótidos de más de 10 genomas de *S. aureus* han ayudado a completar este retrato de *S. aureus* (p. ej., véase http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/lproks.cgi). Aproximadamente el 50% del genoma de *S. aureus* comparte homología con la bacteria notoriamente no patógena *Bacillus subtilis*, lo que indica que ambos microorganismos están muy próximos entre sí y que han evolucionado a partir de un ancestro común[9,10]. En el análisis de la homología cromosómica se descubrieron numerosos factores de superficie y segregados que podrían ser factores patogénicos adicionales. Es interesante el hecho de que *S. aureus* posee un elevado número de elementos genéticos móviles (MGE, *mobile genetic elements*) de origen exógeno, como secuencias de inserción, transposones, bacteriófagos, islas de patogenicidad e islas genómicas, todos los cuales contienen determinantes específicos que son responsables de las enfermedades y de la resistencia a los antibióticos[6,7,10-12]. La presencia de estos elementos exógenos atestigua la elevada capacidad de *S. aureus* para experimentar transferencia genética horizontal e intercambio de elementos genéticos con otros microorganismos, incluyendo los de los géneros estafilocócico y no estafilocócico. Dado que el intercambio de genes es un elemento clave en la evolución, esta peculiar plasticidad genética podría ser una explicación de la eficacia de *S. aureus* como colonizador y como microorganismo causante de enfermedades. En el caso de los superantígenos (v. más adelante), uno de los compañeros de intercambio parece ser *Streptococcus pyogenes*[4].

Microorganismo

Los miembros del género *Staphylococcus* son cocos grampositivos (0,5 a 1,5 µm de diámetro) que aparecen de manera aislada o bien formando parejas, tétradas, cadenas o grupos irregulares con configuración en racimo de uvas. Ogston[13] introdujo la denominación *staphylococcus* (del griego *staphylé*, racimo de uvas) para describir los micrococos responsables de la inflamación y la supuración. Los estafilococos son bacterias inmóviles que no forman esporas y que generalmente presentan positividad para catalasa, además de que a menudo carecen de cápsula o muestran una cápsula incompleta (fig. 195-1). La mayor parte de las especies son anaerobias facultativas[9].

Los estafilococos fueron clasificados inicialmente en un género común con los micrococos. Sin embargo, ambos microorganismos difieren en diversos aspectos, incluyendo la existencia de diferencias importantes en el contenido de guanidina-citosina (G + C) (los estafilococos muestran un contenido en G + C de tan sólo el 30-39%, mientras que los micrococos muestran un contenido en G + C del 63-73%); en la estructura de la pared celular (los estafilococos muestran ácidos teicoicos unidos a peptidoglucano, mientras que los micrococos carecen de ácidos teicoicos), y en la composición de los citocromos y de menaquinona en la cadena respiratoria[9]. Los estafilococos están próximos al género *Bacillus* y los estreptococos y pertenecen al grupo genérico denominado *Bacillus-Lactobacillus-Streptococcus*.

El género *Staphylococcus* contiene 36 especies, 16 de las cuales se encuentran en el ser humano (tabla 195-2). Solamente unas pocas son patogénicas en ausencia de inmunosupresión predisponente o de material extraño implantado. Las especies más virulentas son *S. aureus* y *Staphylococcus lugdunensis* en el ser humano, y *S. aureus* y *Staphylococcus intermedius* en los animales. A pesar de que *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus saprophyticus* son a menudo responsables de infecciones relacionadas con dispositivos y de infecciones del tracto urinario, causan síndromes sustancialmente menos graves que los correspondientes a *S. aureus*. Los estafilococos patogénicos poseen algunas características específicas, en comparación con sus congéneres causantes de enfermedades menos graves. Entre ellas, la coagulasa y el factor de agrupamiento (o proteína de unión a fibrinógeno), que tienen valor diagnóstico debido a que permiten diferenciar con rapidez los estafilococos coagulasa-positivos (p. ej., *S. aureus*) de los estafilococos coagulasa-negativos (ECoN; v. tabla 195-2). Por otra parte, la genómica comparativa indica que *S. aureus* es portador de una cifra entre 20 y más de 30 genes de adhesinas y de genes de toxinas, respectivamente, en comparación con los 10 o menos genes de adhesinas y la ausencia de genes de toxinas en los ECoN mencionados previamente[7,14-16]. Por tanto, *S. aureus* es un patógeno específico dentro del género *Staphylococcus*.

HÁBITAT

Los estafilococos son colonizadores ubicuos de la piel y las mucosas de la práctica totalidad de los animales, incluyendo los mamíferos y los pájaros[9]. Algunas especies presentan nichos preferenciales que vienen indicados en sus propias denominaciones (v. tabla 195-2). *S. epidermidis* y *Staphylococcus capitis* son colonizadores constantes de la piel y el cuero cabelludo, respectivamente.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 195-1 Factores extracelulares de *Staphylococcus aureus* implicados en la patogenia y respuesta a los elementos reguladores globales durante el crecimiento bacteriano

					Acción de los genes reguladores†			
Gen	*Localización*	*Producto*	*Actividad/función*	*Cronología**	*agr*	*saeRS*	*rot*	*sarA*
Proteínas de superficie								
spa	Cromosoma	Proteína A	Antiinmune, anti-PMN	exp		‡	+	
cna	Cromosoma	Colágeno BP	Unión a colágeno	pxp	o			
fnbA	Cromosoma	Fibronectina BPA	Unión a fibronectina	exp				+
fnbB	Cromosoma	Fibronectina BPB	Unión a fibronectina	exp				+
clfA	Cromosoma	Factor de agrupamiento A	Unión a fibronectina	exp	o			
clfB	Cromosoma	Factor de agrupamiento B	Unión a fibronectina	exp	o		+	o
		Lactoferrina BP	Unión a lactoferrina					
Polisacáridos capsulares								
cap5	Cromosoma	Polisacárido capsular tipo 5	¿Antifagocitosis?	pxp	+			+
cap8	Cromosoma	Polisacárido capsular tipo 8	¿Antifagocitosis?	pxp	+			
Citotoxinas								
hla	Cromosoma	α-hemolisina	Hemolisina, citotoxina	pxp	+	+	−	‡
hlb	Cromosoma	β-hemolisina	Hemolisina, citotoxina	pxp	+	+	−	‡
hld	Cromosoma	δ-hemolisina	Hemolisina, citotoxina	xp	+	o		+
hlg	Cromosoma	γ-hemolisina	Hemolisina, citotoxina	pxp	+		−	‡
lukS/F	fago PVL	PVL*	Leucolisina	pxp	+		−	
Superantígenos								
sea	Bacteriófago	Enterotoxina A	Intoxicación alimentaria, SST	xp	o			
seb	SaPI3§	Enterotoxina B	Intoxicación alimentaria, SST	pxp	+			‡
sec	SaPI4§	Enterotoxina C	Intoxicación alimentaria, SST	pxp	+			
sed	Plásmido	Enterotoxina D	Intoxicación alimentaria, SST	pxp	+			
eta	Fago TEA	Exfoliatina A	Síndrome de la piel escaldada	pxp	+			
etb	Plásmido	Exfoliatina B	Síndrome de la piel escaldada	pxp	+			
tst	SaPI1,2,bov1§	Toxina del shock tóxico-1	Síndrome del shock tóxico	pxp	+			‡
Enzimas								
SplA-F	Cromosoma	Tipo serina proteasa	Supuesta proteasa		+		−	
ssp	Cromosoma	V8 proteasa	Factor de diseminación	pxp	+	o		−
aur		Metaloproteasa (aureolisina)	¿Enzima de procesamiento?	pxp	+			−
sspB		Cisteína proteasa	¿Enzima de procesamiento?		+		−	
scp		Estafopaína (proteasa II)	Diseminación, nutrición	pxp	+			−
geh	Cromosoma	Glicerol éster hidrolasa	Diseminación, nutrición	pxp	+	o	−	‡
lip		Lipasa (butiril esterasa)	Diseminación, nutrición	pxp	+	o		‡
fme	Cromosoma	FAME	Esterificación de ácidos grasos	pxp	+			‡
plc		PI-fosfolipasa C		pxp	+			
nuc	Cromosoma	Nucleasa	Nutrición	pxp	+	+		
hys	Cromosoma	Hialuronidasa	Factor de diseminación	xp	‡			
coa	Cromosoma	Coagulasa	Coagulación, digestión del coágulo	exp		+	+	+
sak	Bacteriófago	Estafilocinasa	Activador del plasminógeno	pxp	+	o		

BP, proteína de unión.
*Cronología: *xp*, fase exponencial continua; *exp*, fase exponencial inicial sólo; *pxp*, fase postexponencial; o, ausencia de efecto del gen. Expresión: +, incrementada; −, disminuida.
†*agr*, regulador genético accesorio; FAME, enzima modificadora de los ácidos grasos; PMN, neutrófilo polimorfonuclear; *saeRS*, exoproteínas de *S. aureus*; *sarA*, regulador accesorio de *Staphylococcus*; *rot*, represor de toxinas.
‡Controvertido.
§*SaPI*, isla patogénica de *S. aureus*.
Adaptado de Cheung AL, Projan SJ, Gresham H. The genomic aspect of virulence, sepsis, and resistance to killing mechanisms in Staphylococcus aureus. *Curr Infect Dis Rep*. 2002;4:400-410; y Novick RP. Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence. *Mol Microbiol*. 2003;48:1429-1449.

S. aureus está ampliamente difundido entre los primates, pero no se limita a ellos. Es una causa importante de enfermedad (mastitis) en las cabañas bovina y ovina. En el ser humano, *S. aureus* muestra un nicho preferente en la parte anterior de las fosas nasales, especialmente en los adultos[17,18], y puede colonizar tanto la piel sana como la de la axila y el periné, zonas en las que también puede ser cultivado. Por otra parte, puede existir en forma de miembro residente o transitorio de la flora normal. El estado de portador nasal oscila entre el 10% y el 40% en los medios extrahospitalario y hospitalario. El estado de portador nasal crónico puede hacer que ciertos grupos de población muestren un incremento en el riesgo de infección, tal como ocurre con los pacientes que presentan furunculosis recurrente y los que son sometidos a procedimientos de tipo médico o quirúrgico como la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y la cirugía (v. también el apartado Estado de portador de *S. aureus* en Aspectos clínicos y epidemiología)[19,20].

El estado de portador nasal de *S. aureus* también se ha convertido en una forma de persistencia y diseminación de los estafilococos multirresistentes, especialmente de *S. aureus* con resistencia a meticilina (SARM)[17,18]. Dado que SARM puede resistir la práctica totalidad de los antibióticos existentes, es una amenaza para la salud pública en el medio hospitalario desde hace tres decenios y en el medio extrahospitalario desde el comienzo de este siglo[21,22].

CULTIVO E IDENTIFICACIÓN

Los microorganismos vivos que se aíslan mediante técnicas de cultivo son clave para el diagnóstico fenotípico y para determinar las

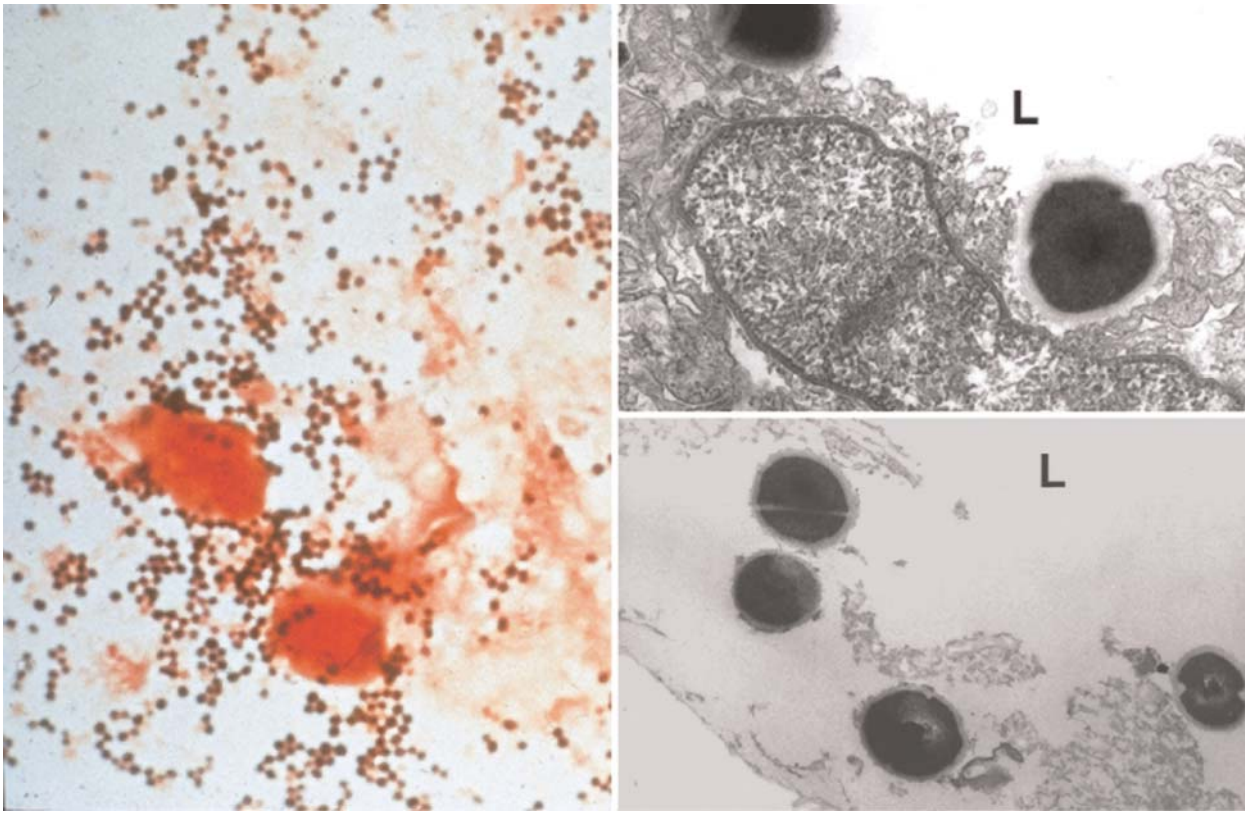


Figura 195-1 **Tinción de Gram y microscopia electrónica de transmisión en muestras clínicas de *S. aureus*.** *Izquierda*, Espécimen de esputo teñido con Gram y procedente de un paciente de 20 años de edad con neumonía hemorrágica fulminante por *S. aureus* (v. también fig. 195-7). Son visibles acumulaciones de bacterias en forma de racimos de uvas y también células eucariotas. *Derecha*, Imágenes de microscopia electrónica correspondientes a ratas con endocarditis aórtica experimental causada por *S. aureus*. La parte *superior* muestra *S. aureus* en el proceso de invasión de una célula endotelial valvular; la parte *inferior* muestra una célula endotelial que ha experimentado lisis por efecto de las bacterias invasoras, posiblemente como resultado de la secreción de hemolisina por *S. aureus*. *L*, lado luminal del endotelio.

TABLA 195-2 **Algunas especies estafilocócicas de mamíferos y relación entre la producción de coagulasa y el factor de agrupamiento (proteína de unión a fibrinógeno A) y la virulencia potencial**

Huésped	*Especie*	*Coagulasa**	*Factor de agrupamiento**	*Virulencia**
Ser humano y otros primates	*S. aureus*	++	++	+++
	S. epidermidis	–	–	+
	S. capitis	–	–	±
	S. caprae	–	–	±
	S. saccharolyticus	±	–	–
	S. warneri	–	–	–
	S. pasteuri	–	–	–
	S. haemolyticus	–	–	+
	S. hominis	–	–	±
	S. lugnunensis	–	±	+
	S. auricularis	–	–	±
	S. saprophyticus	–	–	+
	S. cohnii	–	–	–
	S. xilosus	–	–	–
	S. simulans	–	–	–
	S. schleiferi	±	+	+
Carnívoros	*S. intermedius*	+	–	++
	S. felis	–	–	++

*Estimación semicuantitativa de la producción de coagulasa y del factor de agrupamiento y relación con la virulencia.

Adaptado de Kloos WE, Schleifer KH, Goetz F. The genus staphylococcus. En Balows A, Trüper HG, Dworkin M y cols., editores. *The Prokaryotes*. 2.ª ed. New York: Springer-Verlag; 1992:1369-1420; y Kloos WE, Bannerman TL. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. En Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA y cols., editores. *Manual of Clinical Microbiology*. 6.ª ed. Washington, DC: ASM Press; 1995:282-298.

resistencias antibióticas emergentes secundarias a mecanismos aún desconocidos. Por otra parte, el diagnóstico molecular tiene utilidad para acelerar los resultados, que en la actualidad se pueden obtener a las pocas horas (más que al cabo de 1-3 días en el caso de los métodos de subcultivo bacteriano). Los métodos moleculares también permiten detectar la presencia de microorganismos no cultivables, fundamentalmente en los pacientes que han tomado antibióticos antes de la obtención de las muestras.

Se han descrito diversas técnicas para el cultivo y la identificación de los estafilococos[9]. Los especímenes deben ser inoculados en medios de agar sangre y en medios líquidos enriquecidos como el de Mueller-Hinton. Con *S. aureus* se consigue un crecimiento abundante normalmente a las 18-24 horas. No obstante, las variantes morfológicas (v. más adelante) pueden requerir períodos de crecimiento prolongados y las placas se deben mantener durante 2-3 días para detectarlas. Las colonias tienen que ser teñidas con Gram, subcultivadas y evaluadas respecto al género, la especie y la sensibilidad antibiótica, siempre que sea apropiado. Las pruebas fenotípicas para la identificación de la especie son la de la coagulasa y la de la aglutinación, que permiten detectar la presencia de determinantes de superficie como el factor de agrupamiento, la proteína A y los polisacáridos[23]. En el caso de los fenotipos poco claros puede ser necesaria la especificación molecular mediante amplificación con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) del ARN ribosómico (rRNA) 16S o 23S. Las pruebas de resistencia a los antibióticos van desde los métodos de difusión en agar (p. ej., pruebas de Kirby-Bauer y E) hasta la cuantificación automatizada de la actividad metabólica o de las tasas de crecimiento. Los métodos macro de dilución en caldo o agar son precisos, pero no se llevan a cabo de manera sistemática en el laboratorio[24].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

VARIANTES MORFOLÓGICAS

La incubación prolongada es especialmente importante para la detección de las variantes morfológicas como las *variantes de colonias pequeñas* (SCV, *small colony variants*). Las SCV crecen en colonias de tamaño muy pequeño que son difíciles de distinguir y que pueden ser consideradas erróneamente como contaminantes[25]. Generalmente se obtienen a partir de infecciones prolongadas y de tratamiento difícil como la osteomielitis crónica y las prótesis de osteosíntesis infectadas, y han sido descritas recientemente en pacientes con fibrosis quística[26].

El tipo más clásico de SCV es seleccionado durante el tratamiento con aminoglucósidos y se debe a mutaciones en la cadena respiratoria. Estos mutantes presentan un potencial transmembrana bajo que impide la captación del fármaco[27]. Las SCV han sido recuperadas en el esputo de hasta el 20% de los pacientes con fibrosis quística portadores de *S. aureus* y se han asociado al tratamiento previo con trimetoprima-sulfametoxazol[26]. Estas SCV son portadoras de una mutación en su gen de la timidilato sintetasa *(thyA)* y dependen de la timidina exógena para su crecimiento[28].

Muchas bacterias sintetizan timidina por sí mismas en un proceso que requiere tetrahidrofolato para que la timidina sintetasa pueda convertir la uridina monofosfato en timidina monofosfato. La trimetoprima inhibe la síntesis del tetrahidrofolato esencial haciendo así que la timidina sintetasa sea inútil. Por tanto, a través de la mutación de su gen *thyA*, las SCV dependientes de la timidina se fuerzan a sí mismas a importar timidina exógena para sobrevivir, lo que hace que estas bacterias sean resistentes a la trimetoprima, pero a costa de tener que importar timidina. Hay timidina en las secreciones pulmonares ricas en ADN de los pacientes con fibrosis quística, pero la importación de timidina muestra un efecto de limitación de tasa y, por tanto, es responsable de un crecimiento lento.

Las variantes de colonias pequeñas son a menudo tolerantes (es decir, resistentes a la destrucción inducida por los medicamentos) o resistentes frente a otros antibióticos como los betalactámicos y los glucopéptidos, además del antibiótico que las selecciona[26]. Por otra parte, es erróneo considerar que el crecimiento lento de las SCV indica una patogenicidad menor. En varios estudios se ha demostrado que las SCV tienen una infectividad igual o superior a la de sus colonias de origen de crecimiento rápido en diversas infecciones, como la osteoartritis experimental[29] y la endocarditis experimental[30]. Las SCV muestran una tendencia especial a la invasión de células eucariotas y a la persistencia en ellas[25,31]. Este rasgo puede explicar su aparición en las infecciones latentes. Su erradicación es especialmente difícil y para ello puede ser necesario un tratamiento antibiótico prolongado con combinaciones específicas de medicamentos, como las correspondientes a rifampicina.

Diagnóstico molecular

El diagnóstico molecular desempeña una función cada vez más importante en la detección rápida de los patógenos microbianos y en la identificación de los determinantes de la resistencia a los antibióticos. Los resultados se pueden obtener al cabo de unas pocas horas. Recientemente han sido revisadas las técnicas de identificación fundamentadas en pruebas moleculares[32]. Una de estas técnicas está basada en la detección fluorescente del rRNA 16S mediante una sonda peptídica de ácido nucleico (hibridación fluorescente in situ de ácidos nucleicos peptídicos [PNA-FISH, *peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization*]). Permite identificar *S. aureus* en hemocultivos positivos en menos de 3 horas y con unos niveles de sensibilidad y de especificidad del 95%[33]. Este método ha permitido la discriminación rápida entre *S. aureus* y posibles ECoN contaminantes, lo que ha mejorado el proceso de toma de decisiones terapéuticas[34].

Además de la PNA-FISH, se está desarrollando la PCR en tiempo real múltiple *(multiplex real-time PCR)* para cuantificar directamente los microorganismos en muestras clínicas. Se lleva a cabo la amplificación simultánea de los genes representativos de ambas especies y también de los correspondientes a los mecanismos de resistencia. En lo que se refiere a SARM, el gen resistencia a evaluar es *mecA*, que codifica la proteína de unión a penicilina 2A (PBP2A, *penicillin-binding protein 2A*) con afinidad baja. No obstante, el gen *mecA* también está presente en los ECoN resistentes a meticilina y, por tanto, detecta simultáneamente tanto los SARM como los ECoN resistentes a meticilina y de carácter comensal. En dos estudios se ha demostrado que la amplificación simultánea de regiones adicionales específicas para *S. aureus* podría solucionar el problema, y dicha técnica ha sido aplicada con buenos resultados para el estudio directo de los SARM a partir de muestras nasales[35,36]. En uno de estos estudios, el cebador de dirección derecha de la PCR actuó sobre el gen *mecA*, que es compartido por los SARM y por los ECoN resistentes a meticilina, mientras que el cebador de dirección izquierda actuó sobre el gen *orfX*, que se localiza secuencia abajo y que es específico de *S. aureus*[35]. En el otro estudio, los amplicones fueron el gen *mecA* y dos versiones del gen *femA* específicas para *S. aureus* y para *S. epidermidis*, respectivamente[36].

En el momento presente se están desarrollando numerosas técnicas moleculares para su uso sistemático. Además de la identificación de las especies y de los genes de resistencia, se están definiendo métodos de PCR múltiple cuantitativa y de arrays de ADN para determinar el perfil del conjunto completo de los genes de virulencia. Otras técnicas de alto rendimiento, como la RNómica y la proteómica, podrían ofrecer un cuadro detallado de los estafilococos «buenos» y «malos», con posibilidades de determinar cuáles de ellos tienen que ser considerados para la intervención terapéutica.

TIPIFICACIÓN MOLECULAR

S. aureus, y en concreto SARM, son habituales en los medios hospitalario y extrahospitalario. En un estudio efectuado sobre 3.309.413 cultivos microbianos obtenidos en localizaciones corporales estériles en 300 laboratorios estadounidenses (entre 1998 y 2005), *S. aureus* fue la bacteria más prevalente en los pacientes hospitalizados y la segunda de mayor prevalencia en los pacientes atendidos de manera ambulatoria (18,7% y 14,7% de los cultivos, respectivamente)[37]. Por otra parte, la frecuencia de SARM llegó a ser del 59% en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), del 55% en los pacientes hospitalizados en otras unidades y del 48% en los pacientes atendidos ambulatoriamente[22,37]. Dado que SARM es especialmente preocupante desde el punto de vista médico, se han llevado a cabo numerosas iniciativas para definir su evolución y la estructura de su población[38,39]. SARM parece ser intensamente clonal y presenta unos pocos clones de elevada eficacia (denominados en función de la localización geográfica en la que fueron descritos) que pueden ser cultivados en múltiples localizaciones de EE.UU. y de todo el mundo (p. ej., los clones pandémicos Ibérico, Brasileño, Húngaro, Nueva York/Japón, Pediátrico y EMRSA-16)[38]. A continuación se resumen brevemente los métodos principales de tipificación en los que se fundamenta esta clasificación. No se aborda la tipificación mediante fagos.

ELECTROFORESIS SOBRE GEL CON CAMPOS PULSADOS

El método más utilizado es una técnica de restricción de la longitud de los fragmentos fundamentada en los fragmentos cromosómicos grandes generados por la digestión con la enzima de baja frecuencia de corte *Sma*1. Los fragmentos son separados mediante electroforesis sobre gel en campos pulsados (PFGE, *pulse field gel electrophoresis*) y dan lugar a un patrón de bandas específico para cada clon concreto. La comparación de las bandas ha permitido la identificación de los clones epidémicos principales señalados previamente, que representan el 70% de las más de 3.000 cepas de SARM aisladas en todo el mundo[38]. Por otra parte, también se han observado numerosos clones no epidémicos que dan lugar a patrones de bandas distintos, lo que sugiere que tienen menos éxito en la colonización y la difusión.

Aunque es una técnica extremadamente útil para el seguimiento de clones específicos, la PFGE no ofrece información precisa acerca de la genealogía del microorganismo. Así, se pueden modificar la longitud de los fragmentos cromosómicos y, por tanto, los patrones específicos de bandas de cada clon, con adquisición o pérdida de ADN móvil (MGE) como transposones, profagos o islas de patogenicidad. El nuevo patrón de bandas permite identificar un clon distinto que es, de hecho, la misma bacteria pero que ha ganado o perdido MGE. En los casos en los que el nuevo microorganismo ha adquirido propiedades que son importantes para el buen resultado de su diseminación, se puede comportar como un nuevo clon con sus propias características. No obstante, persiste la relación filogénica entre el nuevo clon y el clon original.

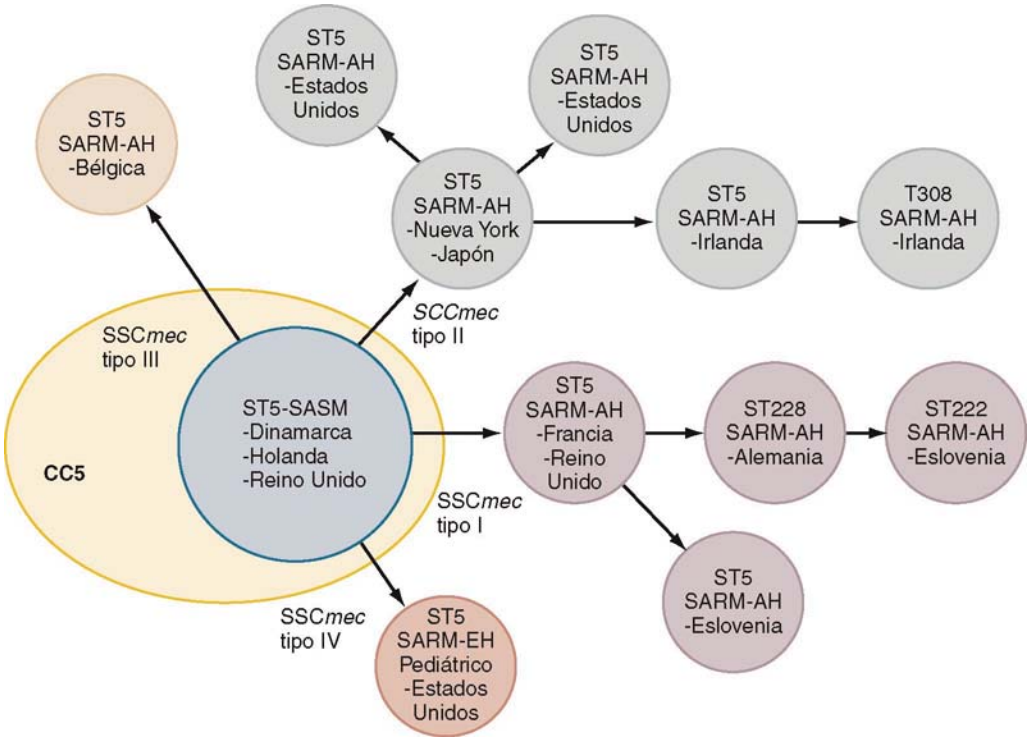


Figura 195-2 Evolución de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM) hacia *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) como ejemplo de secuencia tipo 5 (ST5). La ST5 pertenece al grupo clonal 5 (CC5), observado en cepas de *S. aureus* que comparten homología en cinco de los siete genes (*arcC, aroF, glpF, gmk, pta, tpi* y *yqiY*), en comparación con el método de tipificación de secuencias multilocus (MLST, *multilocus sequence typing*). La ST5 parental es un SASM que ha sido aislado en países como Dinamarca, Holanda y Reino Unido. Ha adquirido varios tipos de SCC*mec* en diversas ocasiones independientes, posiblemente a partir de cepas de ECoN donantes. Tras la adquisición de SCC*mec*, los nuevos clones SARM siguieron su propia evolución geográfica y genética, con propagación en forma de clones SARM-AH (SCC*mec* I, II o III) o SARM-EH clones (SCC*mec* IV), y en ocasiones con evolución hacia nuevos tipos ST (p. ej., ST222, ST228 y ST308). Tres grupos clonales (CC5, CC8 y CC30) generaron seis de los siete clones SARM pandémicos importantes descritos a lo largo de las tres últimas décadas. *(Adaptado de Robinson DA, Enright MC. Evolutionary models of the emergence of methicillin-resistant.* Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. *2003;47:3926-3934.)*

TIPIFICACIÓN MEDIANTE SECUENCIA MULTILOCUS

A diferencia de la PFGE, la tipificación mediante secuencia multilocus (MLST, *multilocus sequence typing*) es un método basado en la secuencia que permite la asignación inequívoca de la filogenia ancestral de la población estafilocócica[39]. La técnica consiste en la secuenciación de un total de siete genes *housekeeping* (es decir, *arcC*, *aroF*, *glpF*, *gmk*, *pta*, *tpi* y *yqiY*) con envío de las secuencias a una base de datos central (www.mls.net) que las compara con las secuencias de otras cepas. La diferenciación está fundamentada en la diversidad alélica basada en fragmentos internos de genes de aproximadamente 500 pares de bases (pb). A esta base de datos han sido remitidos miles de secuencias, lo que ha generado numerosos tipos de secuencia (ST, *sequence types*). Los microorganismos que comparten los siete alelos son definidos como *clones*, los que comparten cinco de siete alelos idénticos son definidos como *complejos clonales* (CC) y los que comparten menos de siete alelos son definidos como *no relacionados*.

Dado que los genes *housekeeping* son independientes de los genes de resistencia a los antibióticos, la MLST permite poner en relación los estafilococos resistentes con sus ancestros sensibles a los antibióticos. De los siete clones pandémicos mencionados previamente, seis han podido ser puestos en relación con tres cepas ancestrales de *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM; es decir, CC5, CC8 y CC30; fig. 195-2)[40]. Por tanto, la MLST sugiere que unos pocos clones ancestrales de SASM ya tomaron la delantera y colonizaron con éxito al ser humano y a los animales antes de que estos desarrollaran resistencia a los antibióticos. Por tanto, la adquisición de MGE portadores de genes de resistencia a los antibióticos o de genes de virulencia facilitó una adaptación adicional a las nuevas condiciones (p. ej., el uso de los antibióticos en los hospitales), lo que ha dado lugar a un nuevo patrón PFGE correspondiente a microorganismos ancestrales similares.

TIPIFICACIÓN *SPA* Y TIPIFICACIÓN *SPA-CLFB* SOBRE LOCUS DOBLE

Estos métodos fundamentados en la secuencia, tipificación *(spa typing)* y tipificación *spa-clfb* sobre locus doble *(double-locus spa-clfb typing)*, están basados en la amplificación PCR de regiones específicas de las cepas dentro de segmentos hipervariables de los genes *spa* (proteína A) y *clfB* (factor de agrupamiento B)[41]. Las regiones variables están constituidas por 24 repeticiones de nucleótidos en *spa* y por repeticiones serina-aspartato (SD) en *clfB*; la longitud de dichas repeticiones puede variar en función de la duplicación o la pérdida accidental de material del ADN. A pesar de que estos sencillos métodos son menos discriminativos, generan datos unívocos que pueden ser comparados en estudios multicéntricos.

La tipificación se ha convertido en un aspecto importante del análisis de la epidemiología de *S. aureus*. Sin embargo, hasta el momento no ha sido posible atribuir tipos específicos a cepas productoras de la enfermedad, en comparación con las cepas que dan lugar simplemente a colonización[11,42].

Patogenia I: regulación y determinantes de la virulencia

S. aureus está extremadamente bien equipado en lo que se refiere a factores de superficie y a proteínas segregadas que intermedian la colonización y la aparición de enfermedades en el huésped[1]. Los determinantes principales de este arsenal de factores se recogen en la tabla 195-1. Además de estas características, *S. aureus* está equipado con sistemas reguladores que perciben las condiciones ambientales y que responden a ellas mediante el ajuste fino de la expresión de determinantes metabólicos y de virulencia concretos (revisado en Cheung y cols.[8], Novick[43] y Pragman y Schlievert[44]). A continuación se describen algunos aspectos de este mecanismo sutil de adaptación.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REGULACIÓN

Hay al menos tres grandes familias de elementos reguladores que interactúan para el ajuste de la expresión genética a las condiciones ambientales específicas: en primer lugar, los sistemas reguladores de dos componentes (TCRS, *two-component regulatory systems*), de los cuales *agr* es el paradigma; en segundo lugar, proteínas de unión al ADN representadas principalmente por la familia Sar de proteínas, y en tercer lugar, ARN reguladores de tamaño pequeño.

agr y otros sistemas reguladores de dos componentes

El paradigma de la regulación genética de la virulencia mediante TCRS es *agr*, una sigla que indica regulador genético accesorio (*a*ccessory *g*ene *r*egulator) y que aparece representada esquemáticamente en la figura 195-3[45]. *agr* actúa como un mecanismo de detección de quórum que reacciona frente a la densidad bacteriana facilitando así la expresión preferencial de adhesinas de superficie durante la fase exponencial de crecimiento (densidad celular baja) y modificando la expresión de las exoproteínas durante las fases de crecimiento postexponencial y estacionaria (densidad celular elevada)[43,45]. Esta modificación consiste en dos operones divergentes (v. fig. 195-3). En la parte izquierda, el promotor P2 dirige la transcripción de una serie de componentes como son los siguientes: 1) una proteína transmembrana (AgrB); 2) un precursor peptídico de autoinducción (AgrD) que es procesado y exportado por AgrB, que abarca toda la membrana; 3) un sensor transmembrana (AgrC) que es el receptor afín del péptido autoinducido y derivado de AgrD, y 4) un regulador de la transcripción (AgrA) que puede ser activado por AgrC. Para una densidad celular baja (fase de crecimiento exponencial), el promotor P2 está inactivado y el operón es transcrito con un nivel bajo. A medida que tiene lugar el crecimiento celular aumentan las concentraciones de bacterias y péptidos de autoinducción extracelulares en el entorno, lo que incrementa las posibilidades de que el péptido de autoinducción establezca contacto con su receptor AgrC afín. Tras el contacto, AgrC activa el regulador de la respuesta AgrA, un proceso que puede implicar la desfosforilación de AgrA[43].

AgrA activado es una proteína de unión al ADN que activa a su vez la transcripción a partir del promotor P2 con generación de un efecto de retroalimentación positiva sobre el sistema; también activa la transcripción del promotor P3 que dirige la transcripción de la δ-hemolisina y de un efector específico denominado RNAIII. RNAIII induce un efecto recíproco y activa la expresión de la mayor parte de las proteínas segregadas al tiempo que reduce la expresión de los factores de superficie (v. tabla 195-1). RNAIII muestra una compleja estructura tridimensional y presenta una semivida prolongada (hasta 15 minutos). Se considera que regula la expresión genética a través de varios mecanismos, como el nivel translacional mediante el bloqueo de la zona de unión ribosómica del ARN mensajero (mRNA) en los genes objetivo.

Otros TCRS implicados en la regulación global de los genes de virulencia (y con una frecuencia elevada también en la de los genes metabólicos) son *sae* (sigla de exoproteínas de *S. aureus* [*S. aureus* *e*xo*p*roteins])[46], *srrAB* (sigla de respuesta respiratoria estafilocócica [*s*taphylococcal *r*espiratory *r*esponse])[47] y *arlS* (sigla de sensor de locus relacionado con la autólisis [*a*utolysis-*r*elated *l*ocus *s*ensor])[48]. Todos ellos influyen en la expresión genética a través de su interferencia directa o indirecta con *agr* (fig. 195-4). *sae* ha sido identificado mediante mutaciones transposones en un mutante pleiótropo incompleto en la síntesis de exoproteínas distintas de las reguladas por *agr* (p. ej., la coagulasa; v. tabla 195-1). *sae* actúa independientemente de *agr* y responde a los estímulos ambientales como la concentración elevada de sodio, el pH bajo, la glucosa y las concentraciones subinhibitorias de antibióticos. *srrAB* y *arlS* interfieren con el crecimiento en condiciones microaeróbicas y con la autólisis, respectivamente. *srrAB* reduce la expresión de la toxina del síndrome del shock tóxico-1 (TSST-1) y de la proteína A en condiciones microaeróbicas[47], una observación que podría tener relevancia respecto a la patogenia del síndrome del shock tóxico relacionado con los tampones (v. más adelante)[4]. Tanto *srrAB* como *arlS* interactúan recíprocamente con *agr*[44,49].

Proteínas de unión al ADN y otros reguladores

sar es la sigla de regulador accesorio estafilocócico (staphylococcal *a*ccessory *r*egulator)[50]. Es un locus importante que codifica una proteína de unión al ADN, *sarA*, que controla de forma positiva *agr* (v. fig. 195-4)[8] y que también podría controlar *sae* y *arlS*[43,49]. Por otra parte, *sar* regula directamente genes de adhesinas (v. tabla 195-1). Las transcripciones *sarA* alcanzan su nivel máximo al final de la fase logarítmica de crecimiento, estimulando así la expresión de *agr*. Por otra parte, *sarA* es codificado secuencia abajo de tres promotores alternativos que en sí mismos pueden estar regulados por factores aún no identificados de manera completa. Esta situación pone de manifiesto la sutileza y la complejidad potencial de la trama que gobierna la regulación genética.

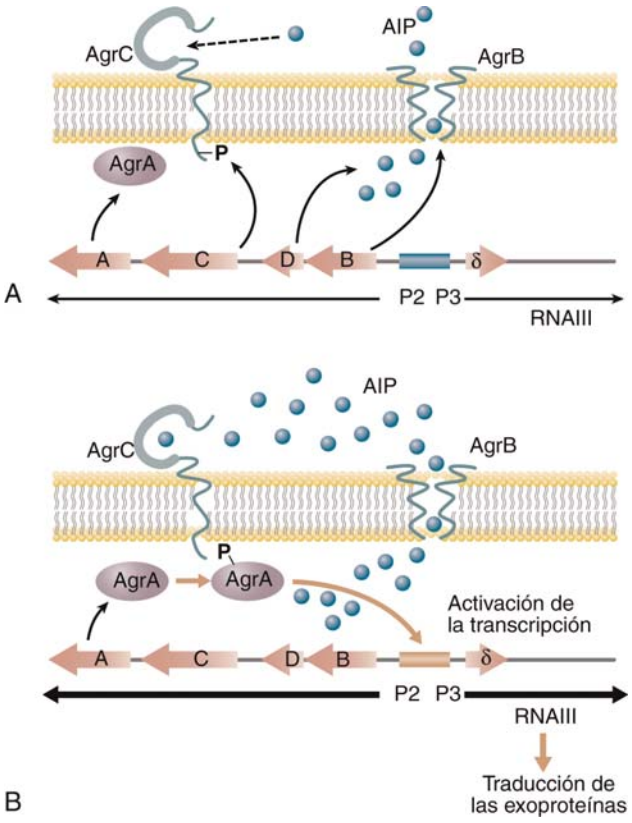


Figura 195-3 Representación esquemática del sistema regulador global *agr* (*global regulatory system*, regulador genético accesorio) de *S. aureus*. A, El sistema en reposo. Está constituido por dos operones divergentes que son transcritos a partir de los promotores P2 y P3. El promotor P2 codifica una supuesta proteína de membrana, AgrB, que es precursora del péptido de autoinducción (AIP, *autoinducing peptide*) AgrD, que, a su vez, es procesado por AgrB, por el receptor transmembrana AgrC y por el regulador de la respuesta AgrA. El promotor P3 codifica la δ-hemolisina y RNAIII. Para una densidad bacteriana baja, los promotores P2 y P3 están inactivados y solamente se segrega una pequeña cantidad de AIP debido al rezumamiento de los promotores (**A**). A medida que tiene lugar el crecimiento bacteriano y se incrementa la densidad de las bacterias (**B**), aumentan las posibilidades del encuentro de AIP con su receptor afín AgrC. Tras este contacto, AgrC experimenta una modificación conformacional y da lugar a la fosforilación (o la desfosforilación) del regulador AgrA. AgrA activado inicia la transcripción a partir de P2 y P3, con un efecto de retroalimentación positiva. La δ-hemolisina es una proteína activa de membrana tóxica para las células eucariotas. RNAIII es un regulador intercelular que actúa en *trans* y que regula la expresión de muchos genes de virulencia, incluyendo numerosas toxinas (v. tabla 195-1). A pesar de que *agr* es clave en la regulación mediante detección de quórum de la expresión genética, no es el único regulador de los determinantes patogénicos en *S. aureus*. *sar*, *saeRS*, *rot* y otros sistemas pueden influir sobre la expresión de *agr* en sí mismo, o bien pueden influir directamente sobre los genes de virulencia (p. ej., *sar*) o sobre ambos elementos (v. tabla 195-1).

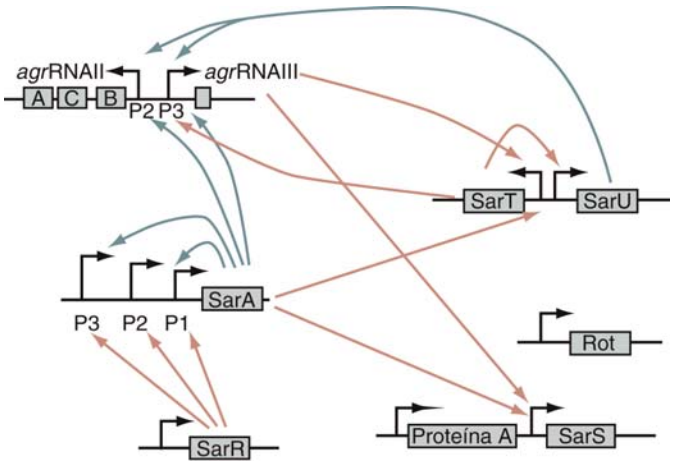


Figura 195-4 Red reguladora de *agr* y de la familia Sar de proteínas de unión al ADN. La combinación de la activación *(flechas verdes)* y de la represión *(flechas rojas)* explica la complejidad del sistema. La expresión genética está modulada también por factores adicionales como σ^B alternativo, *arlS, sae* y *srrAB*, que pueden actuar sobre los promotores *agr* o bien directamente sobre genes específicos. Los promotores genéticos se denominan P1, P2 y P3 y están representados por *líneas negras*. (*Adaptado de Pragman AA, Schlievert PM. Virulence regulation in* Staphylococcus aureus*: the need for in vivo analysis of virulence factor regulation. FEMS* Immunol Med Microbiol. *2004;42:147-154.*)

sarA es el prototipo de una familia cada vez más abundante de proteínas de unión al ADN que puede dirigir diversas actividades de transcripción, como la expresión de genes *housekeeping* y de genes relacionados con fagos. Los homólogos de *sarA* son *sarR*, *sarS*, *sarT*, *sarV*, *sarU*, *sarY* y *rot*[44,49]. *rot* es la sigla de represor de toxinas (*r*epressor of *t*oxins) y contrarresta la expresión de las toxinas a través de la represión de *agr*[51]. La inactivación de *rot* ha restablecido parcialmente el fenotipo *agr* en mutantes con negatividad para *agr*, posiblemente a través de la reducción del efecto de represión sobre la cascada P3 secuencia abajo de *agr*. Esta cascada secuencia abajo puede ser el objetivo de varios reguladores adicionales que también influyen en el fenotipo the *agr* (v. fig. 195-4).

Los factores sigma (σ) constituyen otro mecanismo importante de la respuesta frente a los estímulos ambientales. En las bacterias, los factores σ se combinan con la polimerasa del ARN y activan dicha enzima con objeto de transcribir conjuntos específicos de genes. *S. aureus* contiene un factor σ^A y dos factores alternativos σ^B y σ^C. El factor alternativo σ^B es importante en la respuesta microbiana frente a diferentes formas de estrés, como la temperatura, el agotamiento energético y los estímulos químicos[52]. Actúa principalmente a través de la red reguladora global, aunque también induce algunos efectos directos mediante la activación de la expresión de las proteínas coagulasa y de unión a fibronectina en la fase inicial de crecimiento y a través de la represión de ciertas proteínas segregadas en la fase estacionaria. El incremento en la producción de adhesinas de superficie sugiere que la estimulación del factor σ^B podría incrementar la virulencia, tal como se ha observado en mutantes que muestran una expresión excesiva de σ^B y que han sido evaluados en situaciones de endocarditis experimental[53]. Sin embargo, la función patogénica de σ^B no ha sido evaluada en otros modelos.

Otros factores reguladores potenciales y ARN pequeños

Otros factores que influyen sobre *agr* pueden ser las proteínas RAP y TRAP, cuyas denominaciones indican proteínas de activación de RNAIII (*R*NAIII-*a*ctivating *p*roteins) y proteínas objetivo de RAP (*t*arget of *RAP*), respectivamente[54]. Se ha propuesto que el complejo RAP-TRAP es un TCRS que activa *agr*. Está constituido por 1) un autoinductor (RAP) que es homólogo de la proteína ribosómica L2; 2) un sensor transmembrana desconocido (posiblemente, *svrA*)[55], y 3) una proteína intracelular denominada TRAP. No obstante, en experimentos recientes se ha observado que los fenotipos de los mutantes RAP/TRAP y *svrA* podrían ser debidos a mutaciones simultáneas en el locus *arg*, más que a su efecto regulador sobre dicho locus[56,57].

Los *ARN pequeños* (sRNA, *small RNAs*) son reconocidos con una frecuencia cada vez mayor como elementos importantes en la regulación de la expresión genética. Actúan principalmente a nivel traslacional vía hibridación antisentido con mRNA, de manera que pueden alterar la estabilidad del mRNA, ocultar las zonas de unión a los ribosomas (RBS, *ribosome-binding sites*) para evitar el reconocimiento de los ribosomas o bien, por el contrario, revelar los RBS que están ocultos por estructuras mRNA secundarias mediante el despliegue de dichas estructuras. Alternativamente, los sRNA también se pueden unir a proteínas reguladoras de unión al ADN, lo que da lugar a su secuestro respecto a su función reguladora genética original. En *S. aureus* han sido identificados al menos 12 sRNA reguladores[58], pero es probable que en el futuro sean identificados muchos más. Los más importantes de ellos son RNAIII, que orquesta la respuesta *agr*, y RNAI, que regula la replicación del plásmido multirresistencia pSK41. En el momento presente está siendo investigada de manera activa la función de los demás sRNA.

Esta intrincada red explica las sutilezas de la respuesta bacteriana frente a los elementos de estrés ambientales. Por otra parte, también sugiere que posiblemente sea una tarea imposible la definición precisa de la función de cada uno de estos mecanismos en la enfermedad. La red reguladora puede ser considerada como un centro de control metabólico que integra la información externa e interna y que responde de la forma más adecuada. Es posible que algunos de estos circuitos se complementen entre sí. La interrupción de cualquiera de ellos puede dar lugar a mecanismos de compensación por parte de los demás, lo que introduce sesgos en el fenotipo observado. En este complejo sistema, *agr* parece ser una especie de conector central hacia el que convergen otros muchos reguladores (v. fig. 195-4).

Función en la patogenia

El modelo intuitivo fundamentado en *agr* indica que las bacterias dispersas y en fase de crecimiento producen principalmente adhesinas con estimulación de la colonización tisular, mientras que los microorganismos ya instalados que forman poblaciones densas pasan a producir enzimas y toxinas hidrolíticas con el objetivo de alimentarse y de soslayar las defensas del huésped[8,43]. Así, la inactivación de la función de *agr* ha disminuido por sí misma la patogenicidad en modelos experimentales de destrucción tisular (p. ej., abscesos subcutáneos), una situación en la que posiblemente sea importante la producción de exoproteínas[59]. Por otra parte, la inactivación de *agr* no ha influido de manera importante en la evolución de la endocarditis experimental, en la que las adhesinas de la superficie bacteriana son clave para la colonización de las válvulas[60]. De esta manera, a pesar de que los mutantes con negatividad para *agr* muestran una reducción en la producción de exoproteínas, siguen estando plenamente equipados con los determinantes de colonización localizados en la superficie (v. tabla 195-1). Por el contrario, la inactivación de *sar* ha reducido la infectividad en la endocarditis experimental[60] debido a que, además de su efecto sobre la expresión de *agr* (v. tabla 195-1; v. fig. 195-3), *sar* también actúa directamente sobre la expresión de la proteína A de superficie de unión a fibronectina, que potencia la endocarditis experimental[61,62].

Por otra parte, la expresión de los genes in vivo ha revelado un nivel adicional de complejidad[44]. Por ejemplo, aunque en las vegetaciones infectadas de los modelos de endocarditis experimental se han detectado transcripciones *sar*, eran expresadas por los promotores P1 y P2, no solamente por el promotor P1, tal como se ha observado in vitro[63]. Asimismo, la expresión in vivo de varios genes parece disociada de su regulador control, tal como se ha descrito in vitro. A pesar de que *agr* regula de forma positiva la TSST-1 in vitro (v. tabla 195-1), la toxina todavía es expresada por un mutante con negatividad para *agr* en un modelo de conejo de síndrome del shock tóxico in vivo[64]. Esta expresión puede ser debida a la regulación alternativa por otros reguladores que actúan secuencia abajo del locus *agr*, o bien directamente sobre el promotor del gen *tss*. Finalmente, en las muestras clínicas se pueden cultivar mutantes con negatividad para *agr*. Estas cepas clínicas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

negativas para *agr*, así como los mutantes de laboratorio negativos también para *agr*, muestran una capacidad importante para formar biopelículas, que se observan en infecciones crónicas como la osteomielitis y las infecciones relacionadas con dispositivos implantados[65]. La expresión de *agr* podría ser perjudicial para esta forma de infección subaguda.

Por todo lo señalado, la implicación patogénica de los circuitos reguladores no se puede definir simplemente a partir de observaciones in vitro. La experimentación in vivo revela la pluralidad de las formas de infección por *S. aureus*, que pueden estar modificadas de manera variable por los nuevos tratamientos antivirulencia. Por ejemplo, la inhibición del circuito *agr* a través de la actuación sobre el sentido de autoinducción impide la destrucción tisular aguda[59], aunque puede estimular la formación de biopelícula y la infección crónica.

Implicaciones ecológicas y epidemiológicas de agr

En experimentos genéticos y funcionales se ha demostrado la existencia de al menos cuatro grupos *agr* en *S. aureus*, caracterizados por variaciones específicas en las tres proteínas AgrB, AgrD y AgrC (es decir, el procesador-transportador, el precursor del péptido de autoinducción y el receptor, respectivamente)[66]. A pesar de que el péptido de autoinducción de un tipo concreto estimula las señales emitidas por miembros del mismo grupo, también puede presentar una inhibición cruzada (p. ej., grupos I y IV) o una activación cruzada (p. ej., grupos I y II) con miembros de los demás grupos, lo que sugiere que algunos grupos *agr* antagonistas pueden ser mutuamente excluyentes en su intento de colonizar simultáneamente el mismo nicho. No obstante, en los estudios efectuados para evaluar dicha hipótesis se han obtenido resultados contradictorios. En concreto, los pacientes con fibrosis quística y colonización por *S. aureus* pueden ser portadores de microorganismos correspondientes a dos grupos *agr* antagonistas.

A pesar de que *agr* y otros reguladores globales controlan en los tiempos correctos la expresión adecuada de los factores patogénicos, no son en sí mismos factores patogénicos genuinos. El locus *agr* muestra homólogos en numerosos estafilococos no patogénicos. En un estudio filogénico efectuado sobre ECoN no patogénicos se observó que las variaciones en los genes *agr* eran debidas a variaciones paralelas en genes rRNA con especificidad de especie[67]. Así, los tipos *agr* no son seleccionados por la capacidad de un microorganismo para excluir otros microorganismos, sino que, más que ello, representan un marcador clonal de cepas estafilocócicas bien definidas que evolucionan en entornos muy concretos.

Esta relación clonal ha sido confirmada al comparar grupos *agr* con otros marcadores epidemiológicos. La mayor parte de los microorganismos *S. aureus* que producen la TSST-1 o la toxina de Panton-Valentine (v. más adelante) pertenecen al grupo *agr* III; las cepas que intermedian vancomicina tienden a pertenecer al grupo *agr* II, y las cepas productoras de la toxina exfoliativa A (TEA) pertenecen al grupo IV. Por tanto, inicialmente se consideró que los reguladores globales controlaban la expresión de genes metabólicos útiles. La forma con la que los genes de virulencia exógenos, que fueron adquiridos más adelante, pudieron aprovechar estos sistemas sigue siendo un enigma fascinante de la genética evolutiva.

DETERMINANTES DE LA SUPERFICIE CELULAR IMPLICADOS EN LA PATOGENIA

La figura 195-5 muestra los constituyentes de superficie que parecen estar implicados en la relación bacteria-huésped. Más adelante se exponen su estructura y función en relación con la patogenia de *S. aureus*.

Biopelícula

La biopelícula es una trama extracelular de polisacáridos y proteínas que hace que las comunidades bacterianas queden incluidas en una especie de estructura mecánicamente cohesiva; esta estructura es habitual en el mundo bacteriano. Las bacterias que permanecen atrapadas en la biopelícula están en fase latente y, así, son fenotípicamente tolerantes a la destrucción inducida por los antibióticos. Dichas bacterias representan un problema terapéutico importante[68]. Los estafilococos productores de biopelícula fueron descritos principalmente en el grupo de ECoN, pero la biopelícula también se ha descrito en relación con *S. aureus*, especialmente en los contextos de colonización y persistencia en catéteres y biomateriales. Los estafilococos productores de biopelícula han estado asociados a la persistencia y la virulencia en diversos modelos experimentales, incluyendo los de *Caenorhabditis elegans* y ratones con infección relacionada con cuerpo extraño[69].

La formación de la biopelícula evoluciona en dos fases, comenzando con la adherencia inespecífica de las células individuales a los materiales y continuando con el crecimiento y la formación de la propia biopelícula. En lo que se refiere a ECoN, se asocia a la producción del polisacárido de adhesión intercelular (PIA, *polysaccharide intercellular adhesion*), constituidos por cadenas de β-1,6-glucosamina con sustitución en las terminaciones *N* por residuos de succinato[70]. El PIA es sintetizado por un operón denominado *ica*, constituido por un gen regulador *(icaR)* y por un gen biosintético *(icaADBC)*[71].

En *S. aureus* también se ha descrito un homólogo *ica* con capacidad para producir biopelícula. Su función en la colonización de las superficies amorfas podría ser idéntica a la de ECoN. Sin embargo, se debate su función en el inicio de la enfermedad[72]. Posiblemente, la producción de biopelícula pueda ser un modo ancestral de colonización utilizado especialmente por las bacterias escasamente patogénicas. La presencia de factores de adherencia más eficaces en *S. aureus* podría enmascarar

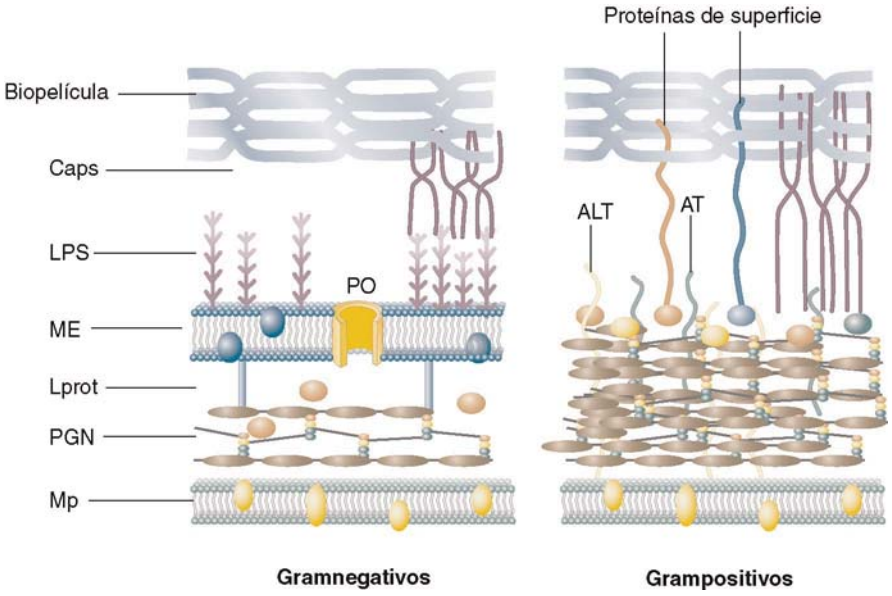


Figura 195-5 Representación esquemática de cubiertas bacterianas de gramnegativos *(izquierda)* y de grampositivos *(derecha)*. Las bacterias gramnegativas muestran peptidoglucano (PGN) y una membrana externa (ME) muy finos, constituidos por lipopolisacárido (LPS), lo que no se observa en las bacterias grampositivas. Las bacterias grampositivas muestran un peptidoglucano muy grueso y ácidos teicoicos (AT), así como ácidos lipoteicoicos (ALT), que no están presentes en las bacterias gramnegativas. *Caps*, cápsula; *Lprot*, lipo-proteínas; *Mp*, membrana plasmática; *PO*, porina.

la contribución de la biopelícula a la colonización. Idealmente, el efecto de la biopelícula de *S. aureus* debería ser evaluado en mutantes con deficiencia en otros factores de colonización de superficie (p. ej., el componente de superficie microbiano que reacciona con las moléculas de la matriz de adherencia; v. más adelante).

Cápsula

Más del 90% de las cepas clínicas de *S. aureus* elabora una *cápsula* de polisacáridos entre los cuales se han definido 11 serotipos[9]. *S. aureus* con cápsulas tipos 1 y 2 producen grandes cantidades de polisacáridos y muestran un aspecto mucoide en las placas de cultivo. Sin embargo, estas bacterias no se suelen encontrar en muestras clínicas humanas. En hasta el 75% de las infecciones clínicas, el microorganismo responsable es *S. aureus* con cápsulas de tipos 5 y 8. Las cápsulas tipos 5 y 8 están constituidas por diversos azúcares como manosa y fucosa. Ambas son antifagocitarias y pueden incrementar la virulencia en diversos modelos animales. Los anticuerpos frente a estos tipos capsulares son protectores en modelos animales de sepsis; además, en el suero humano normal se pueden detectar anticuerpos de aparición natural. En un estudio sobre una vacuna conjugada dirigida contra las cápsulas tipos 5 y 8 se demostró su eficacia transitoria en pacientes tratados mediante hemodiálisis[73]. Así, la cápsula es un constituyente antifagocitario que podría representar un objetivo prometedor para la vacunación. Sin embargo, hasta el momento no se han realizado estudios clínicos definitivos acerca de esta cuestión.

Adhesinas de superficie

S. aureus es portador de varias *adhesinas de superficie* (v. tabla 195-1; tabla 195-3) que confieren adherencia a diversas proteínas de la matriz del huésped. Estos componentes de la superficie microbiana reaccionan con moléculas de la matriz de adherencia y son designados bajo el acrónimo MSCRAMM *(microbial surface component reacting with adherence matrix molecules)*[74]. La mayor parte está unida de forma covalente al peptidoglucano de la pared celular. El anclaje parietal tiene lugar mediante un mecanismo conservado por las bacterias grampositivas[75]. Requiere la participación de una enzima de membrana denominada *sortasa* que reconoce un residuo aminoacídico conservado (LPXTG) en el extremo C terminal de las proteínas de la pared. La sortasa une de manera covalente el residuo de treonina en LPXTG a un aceptor libre en la cadena lateral del peptidoglucano, generalmente una glicina en el caso de *S. aureus* (fig. 195-6). Han sido caracterizadas 11 de estas proteínas de superficie en función de sus propiedades de adherencia in vitro, así como también 10 proteínas adicionales a través del análisis del genoma estafilocócico respecto a las secuencias que contienen LPXTG (v. tabla 195-3)[76]. En la tabla 195-3 se recogen las supuestas MSCRAMM y sus implicaciones demostradas in vitro o in vivo.

Todas estas MSCRAMM muestran un tipo de arquitectura relativamente similar. Una secuencia de señal *N*-terminal se continúa con dominios funcionales variables portadores de la actividad de fijación que, a su vez, se continúan con una serie de secuencias repetidas, un dominio LPXTG de anclaje a la pared y un dominio de membrana que es fragmentado durante el anclaje parietal por una enzima denominada sortasa (v. fig. 195-6). Entre las MSCRAMM relevantes en la patogenia están el factor de agrupamiento B (ClfB, *clumping factor B*) para la colonización del epitelio nasal[77], el factor de agrupamiento A (ClfA, *clumping factor A*) y las proteínas A y B de unión a fibronectina (FnBPA y FnBPB, respectivamente) en la endocarditis experimental[61,78] y en las infecciones relacionadas con dispositivos de soporte ventricular[79], la

TABLA 195-3 MSCRAMM de *Staphylococcus aureus* pertenecientes a las proteínas asociadas a la pared celular mediadas por sortasa[76,337,338]

Gen	*Proteína*	*AA*	*Sortasa*	*Residuo*	*Especificidad de ligando*	*Implicación potencial en la enfermedad*
Spa	Proteína A	508	SrtA	LPETG	Fragmento Fc de los anticuerpos (IgG, IgM), factor de von Willebrand, TNFR1, plaquetas	Sepsis experimental Osteoartritis experimental
clfA	Factor de agrupamiento A	933	SrtA	LPDTG	Fibrinógeno Plaquetas	Endocarditis experimental
clfB	Factor de agrupamiento B	913	SrtA	LPETG	Fibrinógeno, citoqueratina 10, plaquetas	Colonización de la mucosa nasal
Cna	Proteína de unión a colágeno	1183	SrtA	LPKTG	Colágeno	Osteomielitis experimental, artritis séptica
fnA	Proteína de unión a fibronectina A	1018	SrtA	LPETG	Fibronectina, fibrinógeno, elastina Plaquetas	Endocarditis experimental Invasión celular Mastitis experimental
fnB	Proteína de unión a fibronectina B	914	SrtA	LPETG	Fibronectina, fibrinógeno, elastina Plaquetas	Mastitis experimental
sdrC	Proteína de repetición serina-aspartato	947	SrtA	LPETG	No determinada	—
sdrD	Proteína de repetición serina-aspartato	1315	SrtA	LPETG	No determinada	—
sdrE	Proteína de repetición serina-aspartato	1166	SrtA	LPETG	Plaquetas	—
pls	Proteína sensible a plasmina	1637	SrtA	LPDTG	Lípidos celulares, gangliósido M3; células epiteliales nasales	Colonización de la mucosa nasal
sraP (sasA)	Adhesina plaquetaria rica en serina	2261	SrtA	LPDTG	Plaquetas	Endocarditis experimental
IsdA (sasE)	Determinante de superficie regulado por hierro A	354	SrtA	LPKTG	Fibrinógeno, fibronectina Hemoglobina/transferrina	Colonización nasal
IsdB (sasJ)	Determinante de superficie regulado por hierro B	645	SrtA	LPQTG	Hemoglobina/hemina	—
isdC	Determinante de superficie regulado por hierro C	227	SrtB	NPQTN	Hemina	—
isdH (harA) (sasI)	Determinante de superficie regulado por hierro H	895	SrtA	LPKTG	Haptoglobina Complejo haptoglobina/hemoglobina	Colonización nasal
sasB	Proteína de superficie de *S. aureus* B	937	SrtA	LPDTG	No determinada	—
sasC	Proteína de superficie de *S. aureus* C	2186	SrtA	LPNTG	No determinada	—
sasD	Proteína de superficie de *S. aureus* D	241	SrtA	LPAAG	No determinada	—
sasF	Proteína de superficie de *S. aureus* F	637	SrtA	LPKAG	No determinada	—
sasG	Proteína de superficie de *S. aureus* G	1117	SrtA	LPKTG	Células epiteliales nasales	Asociada a enfermedad invasora
sasH	Proteína de superficie de *S. aureus* H	308	SrtA	LPKTG	No determinada	Asociada a enfermedad invasora
sasK	Proteína de superficie de *S. aureus* K	211	SrtA	LPKTG	No determinada	—

AA, longitud de la proteína en aminoácidos; IgM, inmunoglobulina M; MSCRAMM, componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de la matriz de adhesión; Srt, sortasa; TNFR1, receptor 1 del TNF.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

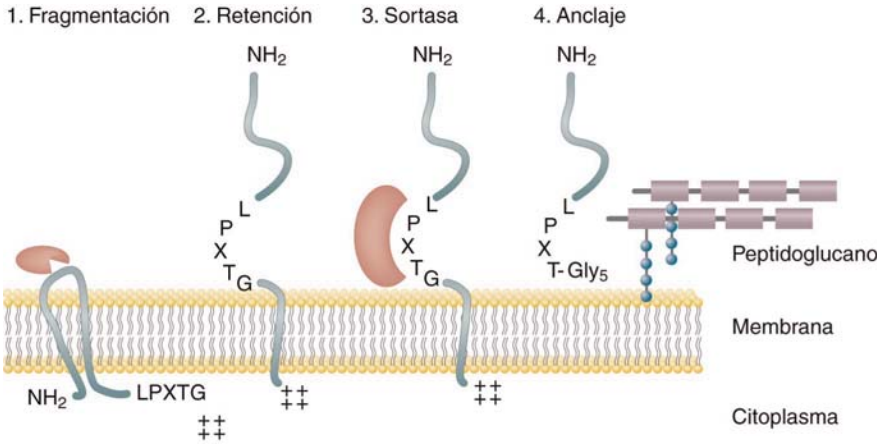


Figura 195-6 Anclaje de las proteínas de superficie de los grampositivos al peptidoglucano a través del procesamiento del residuo de consenso LPXTG mediado por sortasa. Durante la traslocación en la membrana queda recortada la secuencia líder *N*-terminal. Después, la proteína es retenida de forma transitoria en la superficie celular a través del dominio de anclaje de membrana, rico en aminoácidos con carga positiva en su porción carboxilo terminal intracelular. La región de consenso LPXTG es procesada después mediante una sortasa que lleva a cabo la fragmentación entre la treonina y la glicina (*T-G*), transfiriendo el enlace covalente al aceptor de glicina en la red de peptidoglucano. (*Adaptado de Fischetti VA, Pancholi V, Schneewind O. Conservation of a hexapeptide sequence in the anchor region of surface proteins from gram-positive cocci.* Mol Microbiol. *1990;4:1603-1605; Mazmanian SK, Ton-That H, Schneewind O. Sortase-catalysed anchoring of surface proteins to the cell wall of Staphylococcus aureus.* Mol Microbiol. *2001;40:1049-1057.*)

proteína de unión a colágeno *(cna)* en la osteomielitis[80], la proteína A para la evasión inmunitaria y la potenciación de la osteoartritis experimental[81], la proteína análoga de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MAP, *major histocompatibility complex class II analog protein*) (o la proteína de adherencia extracelular [EAP, *extracellular adherence protein*]) como elemento inmunomodulador de la respuesta de los linfocitos T en el ratón[82] y los productos *sasG* y *sasH* por su relación con la colonización epitelial y con las cepas clínicas invasoras (v. tabla 195-3)[76,83].

En este tipo de investigación in vivo, los resultados dependen en gran medida del modelo experimental utilizado. Tal como ocurre con los elementos reguladores, las formas de perversión se deben al hecho de que *S. aureus* es portador de numerosas MSCRAMM en la superficie. Así, la inactivación de tan sólo una de ellas podría ser pasada por alto debido a que su función podría quedar complementada por otras MSCRAMM. Esta situación puede llevar a una infravaloración errónea de la importancia de un factor concreto respecto a la enfermedad. Para evitar esta limitación, el gen sospechoso puede ser transferido y expresado en una bacteria sustituta carente del contexto redundante de *S. aureus*. Después, el microorganismo recombinante es evaluado respecto al incremento de la adherencia o la efectividad in vitro e in vivo. Estos experimentos han tenido utilidad para determinar la función patogénica específica de ClfA y FnBPA en la endocarditis experimental y en las infecciones asociadas a los dispositivos de soporte ventricular[61,78,79].

La mayor parte de las MSCRAMM que se resumen en la tabla 195-3 están presentes en todas las cepas de *S. aureus*, con variaciones ligeras respecto a la proteína de unión al colágeno *(cna)*. A pesar de que están implicadas en la patogenia, su codificación es cromosómica[6,7,12], lo que sugiere que se han originado y estabilizado en el genoma antes que los MGE, en el transcurso de la evolución de *S. aureus*. En comparación, los genomas de ECoN contienen una cantidad notoriamente inferior de genes MSCRAMM (aproximadamente diez en *S. epidermidis*, seis en *S. haemolyticus* y uno en *S. saprophyticus*)[7,14-16].

Ácidos teicoicos y ácidos lipoteicoicos

Los *ácidos teicoicos* constituyen hasta el 50% del peso en seco de las paredes estafilocócicas purificadas. Están constituidos por polímeros de polirribitol-fosfato que muestran enlaces cruzados con residuos del ácido *N*-acetilmurámico del peptidoglucano (fig. 195-7) y que contienen residuos de D-alanina y de *N*-acetilglucosamina[84]. Los ácidos teicoicos desempeñan una función fisiológica importante en el metabolismo de las paredes celulares y posiblemente sean una zona de fijación de las enzimas activas de la pared celular y de otras proteínas. Los ácidos teicoicos han estado implicados en la adherencia al epitelio nasal[85], pero aún no se ha determinado su función en la infección invasiva y en la respuesta inflamatoria del huésped[86].

Los *ácidos lipoteicoicos* (ALT) son la contrapartida de los ácidos teicoicos en la membrana plasmática. Muestran una estructura general similar, excepto por el hecho de que contienen poliglicerol-fosfatos y de que están unidos a un residuo de diacilglicerol que actúa como un anclaje a la membrana plasmática. Los ALT han sido implicados en la inflamación por su efecto de inducción de la liberación de citocinas por parte de los macrófagos y de otros elementos del sistema inmunitario innato. En concreto, se ha demostrado que la estereoquímica de los residuos de D-alanina y la presencia de anclajes lipídicos de diacilglicerol son elementos determinantes del reconocimiento del huésped y de la inflamación subsiguiente[84].

No obstante, a pesar de que los ALT pueden facilitar el reconocimiento bacteriano por parte de la inmunidad innata del huésped, también protegen a los microorganismos de su destrucción por efecto de los péptidos antimicrobianos catiónicos (PAC) que son producidos por las células fagocitarias convencionales. El ALT nativo es polianiónico y atrae a los PAC. Para evitar este problema, los ALT presentan residuos D-alanil por efecto de los productos genéticos *dltABC*, que hacen que la estructura muestre una carga positiva mayor y que, por tanto, repela los PAC[87]. Los mutantes alterados en *dltABC* también muestran una adherencia menor a las células endoteliales y exhiben una capacidad inferior a la de los estafilococos naturales en lo que se refiere a la producción de endocarditis experimental en el conejo. Los mismos investigadores demostraron que la proteína de membrana MprF, que es responsable de los residuos de lisina en los fosfolípidos principales de la membrana estafilocócica (que también son aniónicos), desempeñaban un papel clave en la protección de las células frente al ataque por los PAC del huésped. Así, la cubierta microbiana no es una estructura amorfa que simplemente confiere su configuración a la bacteria. Es una estructura sofisticada e indispensable para intermediar la adherencia, la percepción y el crecimiento en entornos complejos.

Peptidoglucano

El *peptidoglucano* es un constituyente altamente conservado en las cubiertas de los microorganismos grampositivos y gramnegativos. Está constituido por cadenas de *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico formadas por subunidades disacáridas en las que el componente *N*-acetilmuramato está unido a raíces pentapéptido o tetra-

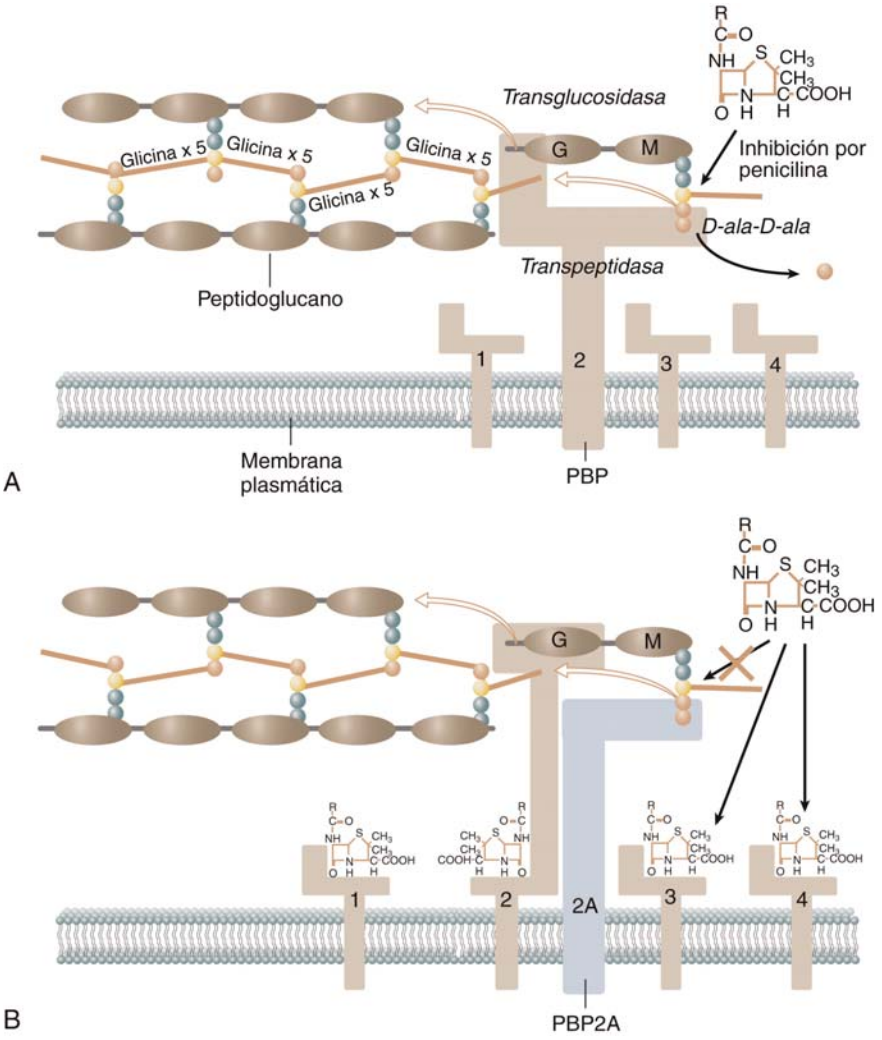


Figura 195-7 Ensamblaje del peptidoglucano en el tipo natural de *S. aureus* (A) y en SARM (B). A, Los precursores de la pared celular son pentapéptidos disacáridos *N*-acetilglucosamina-*N*-ácido acetilmurámico-L-ala-D-glu-L-lys-D-ala-D-ala. Tras la traslocación en la membrana, los precursores son controlados por proteínas de unión a penicilina (PBP, *penicillin-binding proteins*) existentes en la membrana. Las PBP de peso molecular elevado son enzimas bifuncionales que realizan tanto el paso de la transglucosidasa (con unión de la *N*-acetiglucosamina de entrada [G] al ácido murámico [M] en la pared en fase de formación) como el paso de la transpeptidasa que une el penúltimo grupo D-ala al aceptor de glicina en la pared en formación. En el caso de *S. aureus*, la lisina en la posición 3 del péptido raíz aparece casi siempre con la cadena lateral de pentaglicina *(barras naranjas)*. La penicilina es un inhibidor del dominio transpeptidasa de las PBP. **B,** *S. aureus* es portador de PBP adicionales denominadas PBP2A, que muestran una afinidad muy baja por la mayor parte de los betalactámicos existentes. Así, en presencia de betalactámicos, bloquean las PBP normales, pero no PBP2A. PBP2A solamente muestra un dominio transpeptidasa y debe «secuestrar» el dominio transglucosidasa de la PBP2 normal para llevar a cabo su actividad. (*De Lencastre H, Wu SW, Pinho MG, y cols. Antibiotic resistance as a stress response: Complete sequencing of a larger number of chromosomal loci in* Staphylococcus aureus *strain COL that impact on the expression of resistance to methicillin.* Microb Drug Resist. *1999;5: 163-175.*)

péptido altamente conservadas (L-alanina–D-isoglutamina–L-lisina–D-alanina–[D-alanina]; v. fig. 195-7). La L-lisina en la posición 3 es característica de los estafilococos y los estreptococos, pero puede ser sustituida por ácido diaminopimélico en otros microorganismos grampositivos (p. ej., en los del género *Bacillus*) y también en bacterias gramnegativas. El peptidoglucano es una estructura gruesa en las bacterias grampositivas (≥10 capas), mientras que es una estructura fina (una o dos capas) en las bacterias gramnegativas[9].

Las cadenas de disacárido-péptido muestran enlaces cruzados con puentes peptídicos entre la penúltima D-alanina y la diamino ácido L-lisina localizada en la posición 3 de un péptido raíz adyacente. En *S. aureus*, el puente interpeptídico contiene característicamente una pieza de unión de poliglicina que incluye de uno a cinco residuos de glicina. La adición de glicinas a los precursores parietales depende de los genes *femABC* y *fmhB* (fig. 195-8)[88]. Estos determinantes están implicados en la plasticidad de la pared y también, de manera indirecta, en la resistencia estafilocócica tanto a meticilina como a vancomicina (v. más adelante el apartado Resistencia antibiótica).

El peptidoglucano es la estructura principal de anclaje respecto a la mayor parte de las MSCRAMM y en este sentido desempeña una función en la patogenia. Por otra parte, es reconocido por el sistema inmunitario innato y desencadena la liberación de citocinas y la inflamación, como el ALT[86]. Por tanto, posiblemente sea importante para que los microorganismos oculten estas estructuras de manera que no puedan ser reconocidas por el huésped, un objetivo que pueden alcanzar a través de la producción de componentes antifagocitarios como la cápsula o la proteína A.

Dado que el peptidoglucano es una estructura celular clave, su ensamblaje es el objetivo de antibióticos como los betalactámicos y los glucopéptidos (p. ej., la vancomicina). La modificación de la síntesis

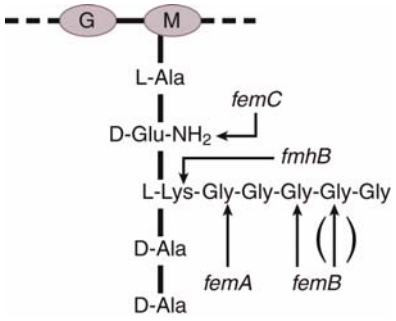


Figura 195-8 Para ser funcional, la proteína de unión a penicilina 2A (PBP2A, *penicillin-binding protein 2A*) necesita que la célula ofrezca precursores plenamente desarrollados que contengan tanto la cadena lateral de pentaglicina como glutamina amidada. La inactivación de los genes *femB*, *femA* y *fhmB* bloquea la adición de pentaglicinas y, así, reduce la expresión de la resistencia a meticilina a pesar de la presencia de PBP2A en la membrana bacteriana. La inactivación de *femC* induce un efecto similar. (*Adaptado de Berger-Bächi B. Expression of resistance to methicillin.* Trends Microbiol. *1994;2:389-393.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del peptidoglucano es una respuesta de los estafilococos resistentes frente a los antibióticos con actividad sobre la pared celular (v. más adelante el apartado Resistencia antibiótica).

ENZIMAS Y HEMOLISINAS SEGREGADAS

S. aureus produce un cierto número de exoenzimas, proteínas activas de membrana (hemolisinas y leucocidinas) y toxinas que están implicadas en los mecanismos de la enfermedad (v. tabla 195-1)[2-4]. Las *exoenzimas* son proteasas y lipasas que tienen un carácter destructivo respecto a los tejidos del huésped y que son útiles para que las bacterias invasoras consigan sus nutrientes. Su función patogénica no ha sido muy estudiada en modelos animales, pero su contribución a la enfermedad es aparente.

Hemolisinas

S. aureus posee un mínimo de cuatro *hemolisinas* denominadas α-hemolisina, β-hemolisina, γ-hemolisina y δ-hemolisina[9]. Estas enzimas pueden inducir la lisis de los eritrocitos y de otras células eucariotas. La α-hemolisina y la δ-hemolisina son segregadas en formas solubles no tóxicas y muestran multimerización en las membranas eucariotas con formación de poros líticos[2]. Se ha demostrado que la α-hemolisina es importante en la endocarditis experimental[89].

La β-hemolisina es exclusiva debido a que es una esfingomielinasa que altera las membranas debido a la modificación enzimática de su contenido lipídico. La γ-hemolisina también es especial. Está constituida por dos tipos de proteínas denominadas S y F (por su elución lenta *[slow]* y rápida *[fast]* en la cromatografía). Puede inducir la lisis de los leucocitos y de otras células, y en ocasiones también se denomina *leucocidina*. Está codificada por dos operones específicos, uno de los cuales codifica un locus *HlgA* específico (proteína S) y otro que codifica un locus para la proteína S *(HglC)* y otro para la proteína F *(HglB)*. Las proteínas S y F deben ensamblarse para formar complejos de perforación de la membrana. Así, esta clase de hemolisinas también se denomina toxinas *sinergohimenótropas*. La γ-hemolisina activa existe en dos formas bioactivas: *HlgA-HglB* y *HlgA-HglC*. La α-hemolisina, la β-hemolisina, la δ-hemolisina y la γ-hemolisina están presentes en la mayor parte de las cepas de *S. aureus*. Todas ellas muestran codificación cromosómica y están sujetas a la regulación por *agr* (v. tabla 195-1).

Toxina de Panton-Valentine

Se han descrito unos pocos homólogos de la γ-hemolisina. Uno de ellos fue definido por Panton y Valentine en 1932[90]. La toxina está codificada por dos genes, *lukS* y *lukF*, que se pueden ensamblar entre sí o bien con los componentes de la γ-hemolisina, dando lugar así a complejos de tipo hibridado. De la misma forma que las demás hemolisinas, la *toxina de Panton-Valentine* (PVL) está regulada aparentemente por *agr* (v. tabla 195-1). Sin embargo, a diferencia de las demás hemolisinas, PVL está codificada por un fago móvil (ϕSLT) que puede transferir la PVL a otras cepas. La PVL también difiere de otras hemolisinas por el hecho de que su tasa de prevalencia es generalmente baja (≤2%) en SASM y en SARM asociado a la asistencia hospitalaria (SARM-AH)[91], al tiempo que está presente en casi el 100% de las cepas de SARM adquirido en el medio extrahospitalario (SARM-EH)[22,92].

S. aureus productor de la toxina de Panton-Valentine se asocia a infecciones de la piel y los tejidos blandos (IPTB) y también a una neumonía hemorrágica grave en los niños y los adultos jóvenes[93]. Por el contrario, no suele estar implicado en otras infecciones como la osteomielitis, la sepsis y la endocarditis. La razón por la que afecta preferencialmente a pacientes jóvenes no ha sido definida. Esta afectación preferente podría estar asociada a un entorno permisivo relacionado con la edad o bien a una ventana inmunológica permisiva. En cualquier caso, dicha relación es importante. Un adulto joven con furúnculos recurrentes y neumonía debe ser tratado con mucho cuidado debido a que la tasa de mortalidad asociada a la enfermedad pulmonar hemorrágica es elevada (fig. 195-9). Por otra parte, la elevada representación en SARM-EH es preocupante[21,22,40,92].

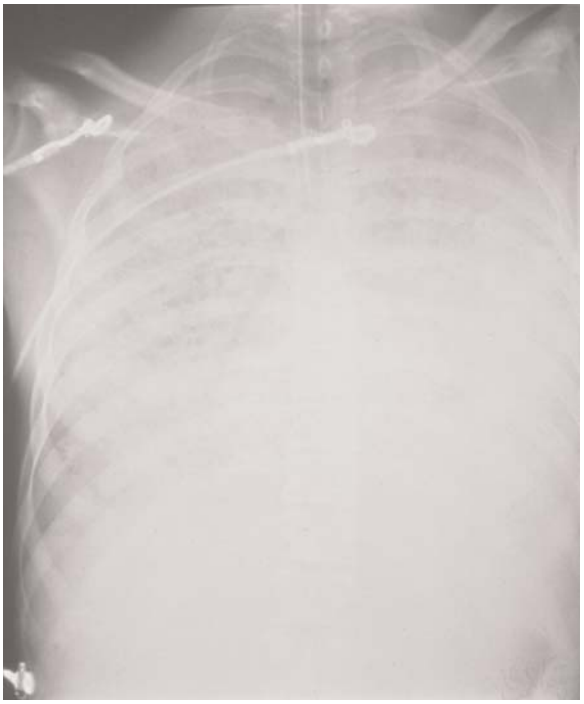


Figura 195-9 **Neumonía hemorrágica fulminante en un paciente de 20 años de edad infectado por *S. aureus* productor de la toxina de Panton-Valentine.**

TOXINAS EXFOLIATIVAS Y SÍNDROME DE LA PIEL ESCALDADA ESTAFILOCÓCICO

El *síndrome de la piel escaldada estafilocócico* (SPEE) es una enfermedad cutánea superficial cuyo espectro de afectación va desde la aparición de ampollas locales hasta una escaldadura generalizada de carácter impresionante (fig. 195-10). Fue descrita originalmente por el médico alemán barón Gotfried Ritter von Rittershain, que publicó una serie de 297 casos en niños pequeños, en 1878[94]. Por ello, en ocasiones este síndrome se denomina *enfermedad de Ritter*. El SPEE afecta de manera muy prominente a los recién nacidos y los lactantes menores de 1 año de edad, y se observa de manera infrecuente en los adultos. Es generalmente el resultado de la colonización de las mucosas o la piel (p. ej., el cordón umbilical) por una cepa toxigénica de *S. aureus* que produce la toxina exfoliativa A (TEA) o B (TEB), codificada por los genes *eta* y *etb*, respectivamente. Los genes que codifican estas toxinas se localizan en un fago *(eta)*[12] o en un plásmido *(etb)*. A través de observaciones patológicas en animales y de análisis del genoma se han identificado dos isoformas adicionales de toxinas SPEE (toxinas exfoliativas C [TEC] y D [TED])[95].

Figura 195-10 **Síndrome de la piel escaldada estafilocócico.** Las ampollas son la expresión de la enfermedad remota causada por la toxina (toxina exfoliativa A o B) y generalmente no contienen microorganismos.

El síndrome de la piel escaldada estafilocócico evoluciona a menudo en forma de pequeños brotes epidémicos que se deben a cepas relacionadas entre sí de forma clonal, generalmente en guarderías infantiles. El personal médico puede ser portador nasal del microorganismo y todos los profesionales asistenciales deben ser evaluados para descartar dicha posibilidad. En un estudio reciente se observó que la proporción de *S. aureus* con *eta* o *etb* en el conjunto de los portadores nasales de estafilococos o en las cepas clínicas era baja (0-2% de los cultivos)[96], lo que puede explicar la infrecuencia de esta enfermedad y su agrupamiento en entornos favorables.

Las toxinas actúan a través de un efecto directo sobre el estrato granuloso de la epidermis. Las mucosas no están afectadas nunca. Esta consideración es importante para el diagnóstico diferencial con un cuadro de mayor gravedad, el síndrome de Lyell, que generalmente sí afecta a las mucosas[3]. El *síndrome de Lyell* o necrólisis epidérmica tóxica se debe a la aparición de hendiduras en la unión dermoepidérmica. Tiene lugar en forma de reacción frente a más de 100 medicamentos y también frente a algunas vacunas, y se acompaña de una tasa de mortalidad elevada.

Patogenia molecular del síndrome de la piel escaldada estafilocócico

La patogenia molecular del SPEE es compleja. La toxina es liberada localmente por los estafilococos, se introduce en el organismo y se localiza finalmente en la zona del estrato granuloso. Esta toxina es una proteasa de serina con especificidad para glutamato y cuyo objetivo molecular es la desmogleína-1 (Dsg1). La Dsg1 es una glucoproteína desmosómica transmembrana que tiene importancia para el mantenimiento de la adhesión entre los queratinocitos[97]. La piel humana presenta cuatro isoformas Dsg (Dsg1 a Dsg4) que se localizan en diversas capas de la epidermis; sin embargo, en el nivel del estrato granuloso solamente existe Dsg1 y ésta es también la única isoforma hidrolizada por las toxinas SPEE.

Una cuestión que todavía no ha sido resuelta de manera completa es la explicación del hecho de que esta enfermedad afecte principalmente a los niños. Una hipótesis inicial fue la de que la toxina actúa sobre Dsg1 debido a la aparición local de un ganglíosido específico de la membrana celular (GM4), que solamente está presente en la piel de los niños pequeños o de los adultos que sufren enfermedades cutáneas concretas. Ello podría explicar el agrupamiento del SPEE en estos grupos de población. Los ganglíosidos de tipo GM4 están presentes en la piel de los ratones lactantes y pueden inhibir el efecto de la toxina cuando son coincubados antes de su inyección a los animales susceptibles[3]. Las toxinas muestran actividad de proteasa de serina, pero solamente después de que alcanzan la piel, lo que sugiere que para su actividad es necesaria una modificación conformacional inducida localmente. Se han realizado abundantes estudios de investigación que han permitido definir el modelo que se expone a continuación[95,97]. La toxina segregada actúa sobre la piel de los pacientes susceptibles a través del reconocimiento de Dsg1 (y quizá de GM4). Una vez en esta localización, la toxina fragmenta Dsg1 con una especificidad de tal magnitud que deja intactas las demás proteínas. La hidrólisis de las proteínas podría estar desencadenada por el reconocimiento proteína-proteína directo seguido de la modificación conformacional y de la activación de la actividad enzimática. Finalmente, todavía no sabemos si la hidrólisis de Dsg1 es responsable de todo el proceso patológico o bien si en la descamación de la piel están implicadas reacciones secundarias de los queratinocitos.

Aspectos clínicos

El SPEE adopta dos formas, una generalizada y otra localizada. En la forma *generalizada* la toxina se disemina por todo el cuerpo y se localiza finalmente en el nivel de la piel, en donde da lugar a una escaldadura difusa (v. fig. 195-10). La piel se desprende fácilmente debido al simple rozamiento (signo de Nikolsky). El líquido de las ampollas es claro. Dado que la escaldadura es la expresión de una toxina segregada a distancia, en las lesiones no se suelen detectar los estafilococos responsables. La enfermedad es autolimitada y desaparece al cabo de 4-5 días, posiblemente en paralelo a la aparición de inmunoglobulinas antitoxina específicas. Así, aparte de la expresión relacionada con la edad de GM4 y de otros factores específicos de la piel, la presencia de anticuerpos antitoxina en los niños mayores y en los adultos también explica la limitación del SPEE a los grupos de edades menores.

La forma *localizada* del SPEE se denomina en ocasiones *impétigo ampollar* (fig. 195-11). Se debe a la diseminación local de la toxina alrededor de una herida colonizada y se observa en personas que ya muestran una cierta inmunidad frente a la toxina, tal como ocurre con los recién nacidos (afecta a menudo a la zona del ombligo), los lactantes (que todavía poseen la inmunidad materna pasiva) y los ancianos que ya estaban inmunizados. La presencia de anticuerpos dificulta la diseminación remota de la toxina, pero no su diseminación local alrededor de la zona colonizada. A diferencia de la forma generalizada, la escaldadura tiene un carácter localizado y el líquido de las ampollas contiene a menudo bacterias y ocasionalmente leucocitos.

Los pacientes pueden presentar síntomas generales como fiebre y letargo, especialmente en la forma generalizada. El tratamiento consiste en la aplicación de medidas generales como vendajes antisépticos para las heridas y fluidoterapia, antibióticos específicos para la erradicación del agente causal y realización de pruebas de detección y aplicación de medidas de descontaminación en los cuidadores, especialmente en las guarderías infantiles. Cuando se trata adecuadamente, el pronóstico del SPEE en los niños suele ser bueno y la tasa de mortalidad, inferior al 5%. Por el contrario, la tasa de mortalidad puede ser muy elevada en los adultos (>50%) y generalmente la mortalidad se asocia a la existencia de alguna enfermedad subyacente.

Tal como se ha mencionado previamente, el diagnóstico diferencial con el síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica) es clave debido a que la etiología, el tratamiento y el pronóstico de ambas enfermedades son diferentes. En los casos dudosos, la biopsia de la piel tiene utilidad para establecer el diagnóstico definitivo.

SUPERANTÍGENOS

La toxina del síndrome del shock tóxico-1 (TSST-1) y las enterotoxinas estafilocócicas (ETE) son el paradigma de una gran familia de exotoxinas pirógenas denominada *superantígenos* (SAg)[2,4,98]. Los SAg son proteínas que no activan el sistema inmunitario a través del contacto normal entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T. Normalmente, los antígenos son captados por células presentadoras de antígenos, hidrolizados y expuestos en forma de péptidos restringidos a los linfocitos T afines. Los péptidos son expresados en el receptor del complejo principal de histocompatibilidad (MCH, *major histocompatibility complex*) clase II, localizado en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Los linfocitos T afines reconocen el complejo péptido-MHC-clase II a través de contactos específicos con cinco dominios variables de las cadenas α y β del receptor de los linfocitos T (Vβ, Dβ, Jβ, Vα, Jα).

Los superantígenos pueden pasar por alto esta interacción de gran especificidad. Se unen a una porción externa del dominio Vβ en grandes cantidades de linfocitos y actúan directamente como una cuña sobre los receptores MHC de clase II de las células presentadoras de

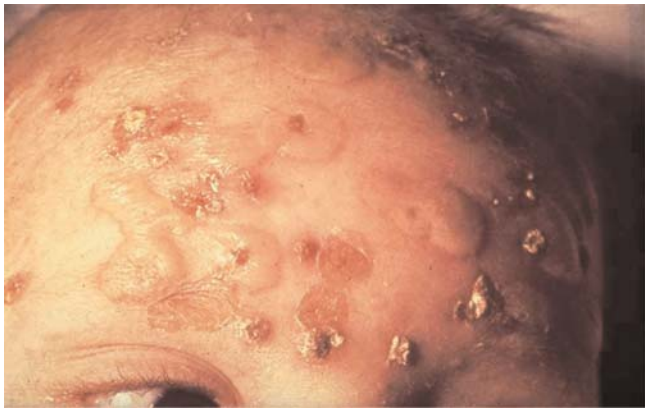


Figura 195-11 Síndrome de la piel escaldada estafilocócico localizado, también denominado impétigo ampollar. La enfermedad se debe a la producción local de toxinas exfoliativas y en el líquido de las ampollas se puede demostrar la bacteria.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

antígenos. Este contacto inespecífico activa hasta el 20% de la población total de linfocitos T, más que la proporción de aproximadamente 1/10.000 que tiene lugar durante el proceso convencional de presentación del antígeno. La consecuencia es una auténtica explosión masiva de liberación de citocinas que induce una respuesta inflamatoria abrumadora con aparición de un shock de tipo endotóxico con rezumamiento endotelial, shock hemodinámico, fracaso multiorgánico y, posiblemente, fallecimiento.

S. aureus puede producir un elevado número de SAg. Aparte de la TSST-1, puede generar al menos 15 enterotoxinas diferentes (ETE A, B, C_n, D, E, G, H, I, J, K, L, M, N, O), a las cuales los análisis genómicos han añadido un número equivalente de homólogos SAg denominados exotoxinas estafilocócicas SET1 a SET15[99].

A pesar de que hay una cierta variación en la estructura primaria de muchos SAg, los estudios de cristalografía demuestran que todos ellos comparten una arquitectura común. Están constituidos por dominios regulares A y B formados por estructuras tubulares con plegamiento β y por hélices α, y se reincorporan mediante un fragmento de unión. En la TSST-1, la zona de unión a la cadena Vβ del receptor de los linfocitos T ha sido localizada en la región bisagra A-B.

Se ha construido una genealogía de los SAg en función de sus homologías de secuencia. Los SAg estudiados han sido clasificados en cinco grupos[4]. El grupo I está representado únicamente por TSST-1. El grupo III contiene solamente SAg estafilocócicos (ETE H, I, K, L y P) y el grupo IV contiene solamente SAg estreptocócicos (ETEr E C, G y SME Z). Por otra parte, los grupos II y V contienen SAg estafilocócicos y estreptocócicos. El grupo II contiene los ETE estafilocócicos B, C y G, y los ETEr estreptocócicos SSA y SPE A, al tiempo que el grupo V contiene los ETE estafilocócicos I, K, L y P y los ETEr estreptocócicos E y H. Esta distribución pone en evidencia la posibilidad de transferencia genética horizontal entre estos dos géneros, un hecho que es cada vez más aparente a medida que se realizan comparaciones de los genomas[2,100].

SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO

El *síndrome del shock tóxico* (SST) ha sido considerado de manera esporádica como un cuadro de fiebre escarlatina estafilocócica desde 1927[101]. El interés por el SST se incrementó de manera espectacular a principios de la década de 1980 tras la observación de un cierto número de casos de SST estafilocócico en mujeres jóvenes que utilizaban tampones de alto poder de absorción durante la menstruación[102]. Se demostró que esta enfermedad estaba asociada a una toxina denominada TSST-1 y que era segregada localmente por cepas toxigénicas. La TSST-1 puede atravesar las mucosas, lo que no ocurre aparentemente con todos los SAg, y después se disemina por todo el cuerpo. En un estudio experimental también se observó que TSST-1 podía activar directamente las células epiteliales y el sistema inmunitario innato con objeto de inducir su traslocación[103]. El SST cursa dos formas clínicas diferentes, la menstrual y la no menstrual.

Síndrome del shock tóxico menstrual

El *SST menstrual* se inicia durante los 2 primeros días desde el comienzo o el final de la menstruación y está relacionado principalmente con el uso de tampones de alto poder de absorción. Sus signos clínicos son fiebre elevada, síndrome de rezumamiento capilar con hipotensión e hipoalbuminemia, edema generalizado sin huella y erupción cutánea morbiliforme, seguido de descamación al cabo de unos pocos días. La toxina es producida localmente y los resultados del hemocultivo son generalmente negativos. En la mayor parte de los casos publicados, los microorganismos responsables han estado representados por un único clon.

La enfermedad tiene lugar debido a la hiperactivación del sistema inmunitario por efecto del SAg (v. lo señalado previamente). La producción de TSST-1 está regulada por *agr* (v. tabla 195-1). Sin embargo, su expresión requiere una serie de circunstancias específicas como las siguientes: 1) una concentración elevada de proteínas; 2) un pH relativamente neutro (6,5 a 8); 3) una presión parcial de CO_2 elevada, y 4) una presión parcial de O_2 elevada[47]. Estos cuatro requisitos se cumplen cuando la menstruación se combina con el uso de tampones de alto poder de absorción. La concentración elevada de proteínas y el pH neutro se deben a las proteínas de la sangre y a su capacidad de tamponamiento. La elevada presión parcial de CO_2 viene dada por el hecho de que el contenido de CO_2 en la sangre es mayor que en el aire atmosférico. Finalmente, la concentración elevada de O_2 está relacionada con el O_2 introducido en la flora anaerobia vaginal por el tampón de alto poder de absorción. Así, el O_2 introducido por el tampón puede ser el elemento desencadenante que modifique un ecosistema por lo demás equilibrado, induciendo así la producción de TSST-1 por parte de los estafilococos colonizadores.

S. aureus productor de la toxina del síndrome del shock tóxico-1 aparece en hasta el 20% de los cultivos procedentes de muestras obtenidas en portadores y en pacientes[96]. El hecho de que la expresión de TSST-1 muestre requerimientos específicos puede explicar en parte la tasa de prevalencia comparativamente baja de la enfermedad (aproximadamente, 0,5-10 casos por cada 100.000 pacientes y año entre la incidencia normal y los picos de frecuencia relacionados con el uso de tampones)[4].

Síndrome del shock tóxico no menstrual

El *SST no menstrual* ha recibido menos atención que el SST menstrual. Sin embargo, puede afectar a cualquier paciente. Además del efecto de la TSST-1, el SST no menstrual puede ser el resultado de las enterotoxinas SEB y SEC, que están reguladas por *agr* (v. tabla 195-1). Los microorganismos responsables pueden colonizar la práctica totalidad de las estructuras corporales, incluyendo las heridas quirúrgicas (SST quirúrgico), el pulmón (SST asociado a gripe), las mucosas o la piel (síndrome descamativo recalcitrante en los pacientes con SIDA), diafragmas anticonceptivos y catéteres de diálisis en pacientes tratados mediante diálisis peritoneal crónica. La aparición de sintomatología general con fiebre elevada y erupción cutánea debe sugerir la posibilidad de un SST no menstrual en este tipo de pacientes.

Una característica especial de la colonización de las heridas es el hecho de que los tejidos afectados no muestran un aspecto inflamatorio. Parece que ello se debe a la toxina en sí misma, que puede impedir la entrada a la zona de los macrófagos convencionales.

Factores predisponentes

Además del uso de tampones de elevado poder de absorción o de la colonización por una cepa toxigénica, la mayor parte de los pacientes con susceptibilidad al SST también carecen de anticuerpos específicos que bloquean el SAg responsable. En un estudio se detectaron concentraciones de anticuerpos considerados protectores frente a la TSST-1 (≥1:100) en el 30% de los niños de 2 años de edad y en más del 90% de las mujeres y los hombres de 25 años de edad. Sin embargo, se observaron concentraciones bajas o negativas de anticuerpos anti–TSST-1 (<5) en el suero de la fase aguda correspondiente al 90,5% de las pacientes con SST menstrual y menos del 50% desarrolló positividad para los anticuerpos anti–TSST-1 durante la convalecencia[4,104]. Por tanto, algunos pacientes presentan susceptibilidad al SST recurrente.

Una característica interesante de los SAg es el hecho de que inducen primariamente una respuesta de linfocitos T cooperadores CD_4^+ que estimula una respuesta de liberación de citocinas por parte de los linfocitos T cooperadores Th1, sin una respuesta Th2 significativa. Una consecuencia de la respuesta Th1 dominante es la disminución en la expresión de anticuerpos, lo que podría explicar la ausencia relativa de respuesta de anticuerpos en los pacientes con SST. Otra explicación de esta forma de anergia podría ser la apoptosis de los linfocitos T por parte del SAg, lo que podría explicar la prolongada anergia hacia esta toxina de carácter deletéreo.

Diagnóstico

El diagnóstico del SST está fundamentado en una serie de parámetros clínicos y analíticos, como han propuesto los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades[105]. En la tabla 195-4 también se recoge una serie de características analíticas adicionales, como el aislamiento del microorganismo productor de la toxina, con objeto de ampliar las herramientas diagnósticas[4]. En la misma tabla aparecen por motivos de comparación los criterios diagnósticos del SST estreptocócico causado por cepas toxigénicas de *S. pyogenes*. A pesar de que ambos síndromes son el resultado de tipos similares de SAg, difieren en dos aspectos importantes. En primer lugar, a diferencia del SST estafilocócico, el SST estreptocócico se asocia casi siempre a la presencia de estreptococos en las infecciones profundas, como la erisipela o la fascitis necrosante, un

TABLA 195-4 Criterios diagnósticos del síndrome del shock tóxico estafilocócico y del síndrome del shock tóxico estreptocócico

*Síndrome del shock tóxico estafilocócico**	*Síndrome del shock tóxico estreptocócico*
Fiebre	Aislamiento de estreptococos del grupo A a partir de:
Hipotensión	Zonas estériles para un diagnóstico definitivo del caso
Erupción macular difusa con descamación subsiguiente	Zonas no estériles para un diagnóstico probable de caso
Afectación de tres de los órganos o sistemas siguientes:	Hipotensión
Hígado	Dos de los síntomas siguientes:
Sangre	Disfunción renal
Riñón	Afectación hepática
Mucosas	Erupción macular eritematosa
Gastrointestinal	Coagulopatía
Muscular	Necrosis de los tejidos blandos
Sistema nervioso central	Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
Serología negativa para sarampión, leptospirosis y fiebre manchada de las Montañas Rocosas y hemocultivos y cultivos del líquido cefalorraquídeo negativos para otros microorganismos distintos de *S. aureus*	

*Revisión propuesta de los criterios diagnósticos para el síndrome del shock tóxico estafilocócico (SST): 1) aislamiento de *S. aureus* en las mucosas o en zonas normalmente estériles; 2) producción de superantígeno asociado al SST por parte de la cepa aislada; 3) ausencia de anticuerpos frente a la toxina implicada en el momento de la enfermedad aguda, y 4) aparición de anticuerpos frente a la toxina durante la convalecencia.

Adaptado de McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: An update. *Annu Rev Microbiol.* 2001;55:77-104.

proceso que ha sido denominado descriptivamente «enfermedad que destruye la carne». En segundo lugar, mientras que la tasa de mortalidad del SST estafilocócico tratado adecuadamente es de alrededor del 5%, la tasa de mortalidad del SST estreptocócico se aproxima al 50% y su tratamiento obliga a la realización de un desbridamiento quirúrgico urgente y generoso de los tejidos infectados, y en ocasiones requiere la amputación.

Tratamiento y prevención

El tratamiento del SST estafilocócico consiste en la eliminación del microorganismo causal mediante el tratamiento antibiótico y el drenaje adecuado de los tejidos afectados, si fuera necesario. Por lo demás, también pueden ser necesarias las medidas complementarias como la fluidoterapia intravenosa y la administración de vasopresores por vía intravenosa. La ventana inmunológica que permite que la toxina se active en los pacientes susceptibles sugiere que puede ser eficaz la inmunoterapia pasiva, como la inmunoglobulina intravenosa (IVIG, *intravenous immunoglobulin*). En un estudio efectuado sobre pacientes con SST estreptocócico se señaló que la combinación de IVIG con antibióticos y con medidas terapéuticas complementarias pudo reducir la tasa de mortalidad[106]. Dado que la tasa de mortalidad del SST estafilocócico es relativamente baja, generalmente no está justificada la inmunoterapia; dicho tratamiento se reserva para los casos potencialmente mortales de SST estreptocócico.

La prevención persigue la evitación del uso de tampones hiperabsorbentes y la evitación de la colonización estafilocócica de las heridas y las mucosas. En el caso de los portadores nasales, ello se consigue mediante la aplicación tópica de productos antibacterianos como mupirocina. En el caso de la colonización extranasal se recomienda el lavado corporal completo con antisépticos como clorhexidina durante al menos 1 semana (v. tabla 195-8). Después de ello se pueden efectuar cultivos de control.

Dado que hasta el 20% de las personas colonizadas de manera natural por *S. aureus* son portadoras del gen de la TSST-1[96], el riesgo de recolonización por alguna otra cepa es elevado. La inmunización con la vacuna de la TSST-1 podría evitar este problema[107]. Sin embargo, las vacunas podrían ser eficaces de manera incompleta en los pacientes con anergia intrínseca frente a la toxina.

ENTEROTOXINAS E INTOXICACIÓN ALIMENTARIA

S. aureus es portador de hasta 15 enterotoxinas que corresponden a SAg capaces de inducir sintomatología gastrointestinal como vómitos y diarrea en los modelos experimentales sobre primates[2,5]. A pesar de que muchas de estas toxinas poseen una actividad SAg potencial, no todas ellas desempeñan una función evidente en la enfermedad del ser humano. Tal como ya se ha mencionado, las enterotoxinas SEB y SEC se asocian al SST no menstrual. De la misma forma, las enterotoxinas SEA, SEB y SEC son las que se asocian con mayor frecuencia a la intoxicación alimentaria.

Las enfermedades transmitidas por los alimentos constituyen un problema importante de salud pública que puede afectar a 6-8 millones de personas anualmente en Estados Unidos. La intoxicación alimentaria por *S. aureus* tiene lugar tras la ingestión de toxinas que han sido liberadas en los alimentos sólidos o las bebidas contaminados. Las toxinas son termoestables y, por tanto, no se desnaturalizan con el cocinado de los alimentos. La enfermedad se inicia característicamente 2-6 horas después de la ingestión de las toxinas, con malestar general, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. No aparece fiebre, pero los síntomas pueden ser lo suficientemente importantes como para justificar la hospitalización de aproximadamente el 10% de los pacientes. Los síntomas se resuelven espontáneamente al cabo de 6-12 horas y el pronóstico es excelente, excepto en los casos de deshidratación intensa en los niños pequeños y los ancianos.

A pesar de que conocemos el modo de acción de los SAg a nivel de los linfocitos T, no se ha determinado su mecanismo de acción en la superficie de la mucosa intestinal. Las toxinas TSST-1 y SEB, que pueden dar lugar a SST, pueden atravesar las mucosas mediante transcitosis[103,108]. Por otra parte, la enterotoxina SEA, que es una de las causas principales de las intoxicaciones alimentarias, aparentemente no puede utilizar este mecanismo. Así, los síntomas pueden estar relacionados con algún tipo de toxicidad local.

OTRAS IMPLICACIONES DE LOS SUPERANTÍGENOS

Aunque los SAg pueden dar lugar a una modificación espectacular en el sistema inmunitario del huésped, no son armas bacterianas de carácter definitivo debido a que solamente afectan a un subgrupo limitado de pacientes con anergia. Muchos de los genes implicados presentan continuidad física, lo que sugiere que pueden haber aparecido debido a duplicación, quizá en el objetivo de la diversidad[12,99,100]. La versatilidad de los SAg está apoyada adicionalmente por el descubrimiento de que uno de ellos (SHE) desarrolla su actividad SAg a través de su unión al dominio Vα del receptor de los linfocitos T, más que al dominio Vβ, lo que da lugar a la expansión de grupos de linfocitos T distintos de los relacionados con los SAg clásicos[109].

La relevancia clínica de esta multiplicidad de toxinas no ha sido definida con detalle. Los genes que codifican las toxinas son elementos prescindibles y no son necesarios para el crecimiento en medios ricos en ausencia de competencia. Algunos SAg (p. ej., TSST-1 y las ETE A, B y C) representan un mecanismo para que las bacterias puedan soslayar la inmunidad del huésped. La existencia de múltiples variantes de la toxina puede ser una ventaja para la supervivencia en nichos específicos. Por ejemplo, los SAg han sido implicados en la etiología de la psoriasis y de la dermatitis atópica[110], enfermedades en las que las modificaciones de la piel inducidas por la toxina pueden potenciar la supervivencia de las bacterias. Por otra parte, la ventaja respecto a la supervivencia de la provocación de enfermedades alérgicas como la rinitis y el asma[111], así como el síndrome de Kawasaki[112], es menos intuitiva. En conjunto, la multiplicidad de SAg podría hacer que *S. aureus* fuera capaz de interferir con la respuesta inmunitaria de diversas especies animales, lo que ampliaría el espectro de los huéspedes sobre los que puede actuar.

Patogenia II: islas de patogenicidad (genómicas) y elementos genéticos móviles

En el momento en el que se redacta este capítulo, en las bases de datos públicas están recogidos 12 genomas completos de *S. aureus* (p. ej., http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/lproks.cgi). Los genomas de *S. aureus* son circulares y contienen aproximadamente 2,8 millones de pb (lo que representa aproximadamente 2.700 secuencias de codificación), además de ARN estructurales y reguladores. Todos estos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

genomas se clasifican en los grupos del genoma central, que contiene fundamentalmente genes *housekeeping*, que está altamente conservado en las distintas especies de estafilococos y que representa alrededor del 80% del ADN total, y del genoma accesorio que es portador de ADN móvil (MGE), contiene la mayor parte de las características patogénicas y de resistencia a antibióticos de *S. aureus* y puede mostrar variaciones entre las distintas especies y cepas[12,14-16,100,113]. Aproximadamente el 50% de las proteínas codificadas por el cromosoma de *S. aureus* muestra una gran homología con las proteínas de *B. subtilis*[10], lo que sugiere que estos microorganismos aparentemente alejados entre sí han heredado la mayor parte de sus genes a partir de un ancestro común, con divergencias en fases posteriores. Los genes divergentes son genes de esporulación (que solamente están presentes en *B. subtilis*) y genes patogénicos (que solamente están presentes en *S. aureus*).

La evolución del genoma está dirigida por las mutaciones puntuales aleatorias que dan lugar a polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*), grandes variaciones en los genes centrales (p. ej., deleciones o duplicaciones de regiones repetidas) que pueden ser distintas entre los diferentes linajes (genes variables centrales [CV, *core variable*]) y MGE como secuencias de inserción, transposones, virus, islas de patogenicidad e islas genómicas (tabla 195-5)[6,7,10-12,14-16,99]. Las secuencias de inserción se pueden desplazar por todo el cromosoma y activan o inactivan genes concretos a través de la desestructuración/restitución de los marcos de lectura abierta o de la transcripción-activación por parte de promotores intrínsecos. Los transposones son a menudo portadores de determinantes de resistencia frente a los antibióticos o los metales pesados. Los virus son portadores fundamentalmente de determinantes patogénicos únicos como la toxina exfoliativa A[10] y la leucocidina de Panton-Valentine[12,114] y pue-den trasmitir estos determinantes a través de la infección de otras cepas.

Las islas de patogenicidad y las islas genómicas son estructuras continuas cuyo tamaño oscila entre aproximadamente 15 y 70 kb y

TABLA 195-5 Resumen de los MGE principales en cepas de *Staphylococcus aureus* secuenciadas

Cepa	*MRSA252*	*N315*	*Mu50*	*COL*	*8325*	*MW2*	*SASM476*	*FPR3757*	*JH1/JH9*	*Newman*	*RF122*
Grupo clonal	30	5	5	8	8	1	1	8	5	8	151
Bacteriófago											
ΦSa1			NI								*lukFM*
ΦSa2	NI				NI (Φ12)	PV-*luk*		PV-*luk*	NI		
ΦSa3	*chip scin sak sea*	*chip scin sak sep*	*chip sak sea*		*chip scin sak*	*scin sak sea seg sek*	*scin sak sea seg sek*	*chip scin sak*	*chip scin sak*	*chip scin sak sea*	
ΦSa4							NI		NI		
ΦSa5					NI (Φ11)					NI	
ΦSa6				NI (L54a)					NI	NI	NI
ΦSa7										NI	
ΦSa8											NI
SAPI											
SAPI1				*seb ear seq sek*				*ear seq sek*			
SAPI2		*sel sec tst*	*sel sec tst*								*mdr*
SAPI3			*fhuD*			*ear sel sec*					
SAPI4	NI						NI				
SAPIbov											*tst sel*
Plásmidos											
I	*ble kn**	*ble kn**	*ble kn**	*tet*				*tetK;* NI			
II	*cadAC arsBC**	*cadDX arsBC*				*blaZ cadD*	*blaZ cadD*		*blaZ arsR cadD aac/aph*		
III			*aac/aph qacA*					*erm ileS*			
Transposones											
*Tn*552	*blaZ*										
*Tn*554	*erm spc*	*erm spc*	*erm spc*								
*Tn*5801			*tetM*								
Tipo Tn976	NI			NI							
SCC											
mec I				*mecA*							
mec II	*mecA*	*mecA*	*mecA*						*mecA*		
mec III											
mec IV						*mecA*		*mecA arc opp*			
No *mec*							*far1*				

Familias de fagos y de SaPI en función de la homología de los genes integrasa y de la zona de inserción. NI, elemento presente pero sin identificación de un gen de virulencia o resistencia. FPR3757 SCC*mec* muestra fusión con el elemento ACME; SaPIS pertenece a la familia SaPI1, en función de la integrasa y de la zona de inserción. RF122 presenta dos fragmentos de fago.

aac/aph, resistencia a los aminoglucósidos; *arc*, catabolismo de la arginina; *arsBC*, genes de resistencia al arsénico; *blaZ*, resistencia a la penicilina; *bsa*, genes de la biosíntesis de bacteriocina; *cadACDX*, genes de resistencia al cadmio; *chip*, proteína inhibidora de la quimiotaxis; *ear*, supuesta proteína de tipo betalactamasa; *erm*, resistencia a eritromicina; *far1*, resistencia a ácido fusídico; *fhuD*, transportador sideróforo; *ileS*, resistencia a mupirocina; *lukFM*, leucocidina; *mdr*, resistencia a medicamentos múltiples; *mecA*, proteína de unión a penicilina 2a que confiere resistencia a meticilina; *opp*, captación de oligopéptidos; *PV-luk*, leucocidina de Panton-Valentine; *qacA*, resistencia a los compuestos de amonio cuaternario (antiséptico); *sak*, estafilocinasa; *SaPI*, isla de patogenicidad de *S. aureus*; *SCC*, casette cromosómico estafilocócico; *scin*, proteína inhibidora de la quimiotaxis estafilocócica; *sea* a *sep*, enterotoxina A a enterotoxina P; *spc*, resistencia a espectinomicina; *tet* y *tetM*, resistencia a tetraciclina; *tst*, toxina del shock tóxico-1.

*Plásmido integrado.

Adaptado de Lindsay J. *S. aureus* evolution: lineages and mobile genetic elements (MGEs). En Lindsay J, editor. Staphylococcus aureus *Molecular Genetics*. Norfolk, UK: Casiter Academic Press; 2008. págs. 45-69.

que pueden ser portadoras de muchos genes de virulencia o resistencia. Contienen principalmente ADN heterólogo, lo que indica su origen exógeno. Una característica común a todos estos elementos es el hecho de que están rodeados por repeticiones directas o invertidas, además de que son portadores de genes de recombinasa. Las repeticiones actúan como zonas de anclaje *(att)* para la integración en regiones homólogas del cromosoma bacteriano. La recombinasa, que a menudo es una integrasa, cataliza la integración en el cromosoma[115].

MOVILIZACIÓN DE LAS ISLAS DE PATOGENICIDAD

En un estudio pionero se demostró que la *isla de patogenicidad de S. aureus* 1 (SaPI1, *S. aureus pathogenicity island 1*) podía ser movilizada a partir del cromosoma bacteriano por efecto de ϕ80α y ϕ11, y transferida más adelante a receptores no estimulados (v. tabla 195-5)[115]. Durante la infección productiva por fago, SaPI1 es eliminada en primer lugar del cromosoma como consecuencia de la función Xis del fago, y después amplificada en el citoplasma (hasta 120 copias en el caso de ϕ80α), encapsidada y preparada para la infección de receptores sin antecedentes de estimulación. Tras introducirse en un nuevo *Staphylococcus*, SaPI1 experimenta una integración de tipo Campell con especificidad de localización en el cromosoma, en las localizaciones *att* y de su propia integrasa. Esta movilización de fago ha sido observada también en otras islas de patogenicidad (p. ej., SaPI2) y posiblemente sea un mecanismo general de transferencia genética para estos elementos de gran tamaño (v. tabla 195-5). La escisión y la transferencia de estos elementos están desencadenadas por factores de estrés como la exposición a luz ultravioleta (UV) y los antibióticos[115,116], de manera que podría ser estimulada por el tratamiento antibiótico en el contexto clínico.

ISLAS DE PATOGENICIDAD E ISLAS GENÓMICAS: TIPOS Y NOMENCLATURA

Las islas de patogenicidad de *S. aureus* son estructuras relativamente pequeñas (≤15 kb) que contienen diversos tipos de genes de virulencia (v. tabla 195-5). Se han descrito 7 SaPI que han sido reunificadas en cuatro grupos en función de la homología de sus genes integrasa[11]. SaPI1 y SaPI2 son portadoras del gen de la TSST-1 y responsables de la mayor parte de los casos de SST (concretamente, un clon que contiene SaPI2). Las islas de patogenicidad SaPI3 y SaPI4 contienen numerosos genes de enterotoxinas. SaPIbov codifica una versión bovina de la TSST y SaPIbap codifica una proteína de adherencia bovina que podría desempeñar una función en la mastitis bovina.

Por otra parte, en los análisis genómicos completos se ha demostrado la existencia de dos grandes islas que están presentes en todas las secuencias de las cepas y que siempre muestran inserción en la misma localización cromosómica. Estos elementos más estables fueron denominados *islas genómicas* y también se denominan νSaα y νSa[10,12,99,117]. A pesar de que están presentes en todas las secuencias existentes, dichas islas pueden mostrar variaciones en su contenido en genes. Son portadoras de diversas exotoxinas estafilocócicas *(set)* y de otros genes de virulencia, por lo que han sido denominadas de formas diversas como grupo de genes de exotoxinas *(egc)* o guardería de genes de virulencia[5]. Aún no han sido definidas la frecuencia y el mecanismo de la movilización de las islas genómicas estafilocócicas.

ISLA DE RESISTENCIA CASETTE CROMOSÓMICO ESTAFILOCÓCICO *mec*

S. aureus resistente a meticilina contiene una isla de resistencia denominada *casette cromosómico estafilocócico* (SCC, *staphylococcal chromosome cassette*) mec, siendo *mec* el elemento genético que confiere resistencia frente a meticilina[118]. SCC*mec* es un fragmento exógeno de ADN cuya longitud puede oscilar entre 15 y 60 kb. Sus límites están marcados por repeticiones directas e invertidas, lo que permite su integración en una zona homóloga del cromosoma. Los genes clave de SCC*mec* son las recombinasas *ccrA* y *ccrB*, que pueden mediar la movilización de todo el elemento, así como el gen *mecA* que intermedia la resistencia frente a los antibióticos de betalactámicos. El resto del SCC*mec* contiene diversos determinantes adicionales y se denomina *J* (por *junkyard* [chatarrería])[119].

mecA codifica una proteína de unión a penicilina (PBP, *penicillin-binding protein*) concreta que se denomina PBP2A y que muestra una afinidad baja por la meticilina y por la mayor parte de los demás antibióticos betalactámicos[120]. PBP2A es responsable de la resistencia intrínseca de SARM frente a todos los betalactámicos (v. más adelante el apartado Mecanismo de la resistencia a meticilina). El gen *mecA* está precedido o no por los determinantes reguladores *mecRI* y *mecI*, que son homólogos de los reguladores *blaRI* y *blaI* de los genes de la penicilinasa *(bla)*. *mecRI* (y *blaRI*) codifican un receptor de membrana, mientras que *mecI* (y *blaI*) codifican un represor genético. En presencia de penicilina, la porción extracelular del receptor *mecRI (blaRI)* de membrana inicia una fragmentación autocatalítica de su porción intracitoplásmica. El péptido intracitoplásmico liberado actúa como una metaloproteasa, lo que da lugar a una fragmentación adicional del represor *mecI (blaI)* con desaparición de la represión de la expresión genética[121]. El gen *mecA* está rodeado por una o dos copias de IS431, que se supone que actúan en forma de un colector genético y que pueden potenciar la inserción local de determinantes adicionales, como los genes de resistencia antibiótica[119].

Se han definido al menos seis tipos de SCC*mec* en función de la estructura de sus complejos *ccrA-B* y *mecA*[119,122-125]. Estos seis tipos posiblemente reflejen la existencia de clones *S. aureus* originales importantes. Se ha demostrado que los tipos I, II y III pertenecen a los clones asociados a la asistencia clínica (SARM-AH). Son portadores de múltiples determinantes de resistencia, poseen tamaños relativamente grandes (35 a 60 kb) y, por tanto, su movilización es difícil. Los tipos IV, V y VI se han asociado a clones relacionados con el medio extrahospitalario (SARM-EH)[123,124]. Tienen un tamaño mucho más pequeño (aproximadamente 15 kb) que sus congéneres hospitalarios y no son portadores de múltiples genes de resistencia antibiótica. Por otra parte, parecen estar asociados a otros elementos en la misma bacteria, incluyendo los genes de la toxina de Panton-Valentine relacionada con profago y de múltiples exotoxinas estafilocócicas *(set)*[12]. Un clon de SARM-EH que posee una eficacia especial (el clon USA300 del linaje ST8) también presenta un denominado elemento móvil catabólico de arginina (ACME, *arginine catabolic mobile element*) insertado secuencia abajo del casette SCC*mec*[126]. ACME fue adquirido a partir de *S. epidermidis* y proporciona ventajas de supervivencia en entornos ácidos y quizá en entornos de otro tipo. Ha incrementado la supervivencia y ha mejorado las características físicas del clon USA300 en un modelo de bacteriemia en el conejo[127]. En conjunto, estos elementos pueden hacer que un microorganismo muestre características físicas especialmente adecuadas y una virulencia importante.

S. aureus asociado a la asistencia clínica es a menudo clonal, portador de casettes SCC*mec* de gran tamaño que contienen múltiples genes de resistencia antibiótica y muestra una movilización difícil. Por el contrario, SARM-EH parece ser menos clonal (con la notoria excepción del clon USA300) y es portador de casettes SCC*mec* pequeños que ofrecen menos dificultades para su movilización[119]. En la actualidad sabemos que SARM-EH no es un SARM-AH que ha salido al medio extrahospitalario, sino un microorganismo independiente que ha adquirido su SCC*mec* fundamentalmente a partir de donantes ECoN. Todavía no se ha determinado si su propagación se debe al uso generalizado de betalactámicos o a que su casette SCC*mec* y su contexto genético global le ofrecen otras ventajas.

Resistencia antibiótica

S. aureus ha desarrollado resistencia frente a la práctica totalidad de las clases de antibióticos que se utilizan en la clínica. Entre ellos están los inhibidores de la pared celular como los betalactámicos y los glucopéptidos; los inhibidores ribosómicos como macrólidos-lincosamida-estreptogramina B (MLE_B), aminoglucósidos, tetraciclinas, ácido fusídico y las nuevas oxazolidinonas; el inhibidor de la ARN polimerasa rifampicina; las quinolonas que bloquean la girasa del ADN; el antimetabolito trimetoprima-sulfametoxazol y los nuevos lipopéptidos y lipoglucopéptidos[128,129]. Los mecanismos principales de resistencia se resumen en la tabla 195-6. Algunos de ellos se exponen más adelante en este capítulo.

BETALACTÁMICOS

Los *betalactámicos* inhiben el crecimiento bacteriano al interferir con el ensamblaje de la pared celular. Se unen al punto activo de una serie

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de enzimas de membrana responsables de la introducción de los precursores del peptidoglucano en la pared en formación (v. fig. 195-7)[130]. Algunas enzimas son bifuncionales y presentan actividad de transglucosidasa y de transpeptidasa. La transpeptidación tiene lugar en el terminal D-ala-D-ala del precursor y da lugar a la hidrólisis del enlace covalente entre los grupos D-ala penúltimo y terminal, con transferencia del segundo a un terminal NH_2 libre (el $\varepsilon-NH_2$ de lisina) en los péptidos raíz adyacentes. El D-ala terminal es liberado y se crea un nuevo enlace cruzado peptídico con el péptido raíz (v. fig. 195-7A).

La penicilina y otros betalactámicos son análogos estéricos del terminal D-ala-D-ala de los precursores. Compiten con dicho terminal por su unión al punto activo de la transpeptidasa de membrana y actúan como inhibidores a través de mecanismo, de donde viene el término *proteínas de unión a penicilina* (PBP) acuñado para denominar estas enzimas.

Resistencia a penicilina

El mecanismo de resistencia más habitual de *S. aureus* frente a los betalactámicos es la penicilinasa, que es codificada por el gen *bla* que normalmente es transportado por un plásmido. Este gen es inducible y está precedido por los determinantes reguladores *blaRI* y *blaI* (v. apartado anterior «Isla de resistencia casette cromosómico estafilocócico *mec*»). La penicilinasa es una enzima segregada que hidroliza la penicilina y otros compuestos sensibles a la penicilinasa, con formación de ácido peniciloico inactivo. *S. aureus* productor de penicilinasa apareció con rapidez tras la introducción de la penicilina como agente terapéutico a mediados de la década de 1940. En la actualidad muestra una prevalencia elevada en los contextos hospitalario y extrahospitalario, en donde representa cerca del 80% de las cepas aisladas[128,131].

La concentración mínima inhibitoria (CMI) de benzilpenicilina (penicilina G) respecto a *S. aureus* plenamente sensible es de 0,01 mg/l. Por el contrario, la CMI de los medicamentos estables frente a la penicilinasa, como la nafcilina o las cefalosporinas, es 10 veces mayor. Así, la benzilpenicilina sigue siendo uno de los mejores antibióticos frente a los estafilococos sensibles a la penicilina.

S. aureus *resistente a meticilina*

Los primeros betalactámicos estables frente a la penicilinasa, como las cefalosporinas y los productos semisintéticos meticilina y nafcilina, fueron comercializados a finales de la década de 1950. Irónicamente, el primer SARM fue descrito aproximadamente en esa época[132] y su prevalencia se incrementó progresivamente a partir de entonces. En un estudio efectuado por el National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) se señaló que la prevalencia hospitalaria de SARM había aumentado desde el 2,1% en 1975 hasta el 35% en 1991[133]. En la actualidad, dicha prevalencia alcanza el 60% en algunos centros hospitalarios de Estados Unidos[37], pero existen variaciones geográficas incluso mayores en todo el mundo. En un estudio efectuado en el contexto del programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY (1997 a 1999), la prevalencia de SARM en las distintas regiones geográficas fue la siguiente: Pacífico Occidental, 46%; Estados Unidos, 34,2%; América Latina, 34,9%; Europa, 26,3%, y Canadá, 5,7%. La resistencia a la meticilina presentó variaciones importantes entre los distintos países de cada región. En los países de la región Pacífico Occidental, los porcentajes de SARM oscilaron entre el 23,6% de Australia y más del 70% en Japón y Hong Kong. En los centros europeos estos porcentajes oscilaron entre menos del 2% en Holanda y el 54,4% en Portugal[134].

***S. aureus* resistente a meticilina relacionado con la asistencia clínica, en comparación con *S. aureus* resistente a meticilina adquirido en el medio extrahospitalario.** A pesar de que originalmente estuvo confinado en el entorno hospitalario, SARM se ha convertido a lo largo de la última década en una infección adquirida en el medio extrahospitalario[21,22,135]. *SARM adquirido en el medio extrahospitalario* es diferente de *SARM relacionado con la asistencia clínica* desde los puntos de vista epidemiológico y molecular. En estudios realizados para establecer la definición de caso se ha demostrado que SARM-AH y SARM-EH eran microorganismos diferentes que daban lugar a síndromes clínicos distintos[136,137]. SARM-AH se asociaba a factores de riesgo como hospitalización o cirugía recientes, permanencia en una residencia de ancianos o estado de portador de un catéter o de algún otro dispositivo permanente. Daba lugar principalmente a neumonía y bacteriemia relacionadas con el hospital. SARM-EH no se asociaba a ningún factor de riesgo y causaba principalmente infecciones de la piel y los tejidos blandos, así como cuadros ocasionales de neumonía necrosante mortal. Recientemente también ha sido descrito como responsable de cuadros de fascitis necrosante y de infecciones óseas y articulares[127,138]. Por otra parte, SARM-AH era multirresistente y fuertemente clonal, mientras que SARM-EH presentaba una resistencia escasa y aparentemente era más policlonal[92,119], excepto en lo relativo al clon USA300 extremadamente eficaz que alcanzó una elevada prevalencia en Estados Unidos[22].

Tal como ya se ha mencionado, SARM-EH también se asocia a SCC*mec* tipo VI (y a los tipos V y VI en algunos pocos casos) y casi siempre es portador de la toxina PVL[22,92]. La toxina PVL está relacionada epidemiológicamente con las IPTB y con la neumonía necrosante, aunque su función específica en estas enfermedades sigue siendo controvertida. En estudios experimentales realizados sobre modelos de neumonía y de abscesos cutáneos se ha señalado que podría presentar una actividad diferencial en los distintos tejidos. Está implicada aparentemente en lesiones pulmonares[127,139], pero podría ser prescindible en las infecciones de los tejidos blandos[140]. A pesar de que todavía existe un debate sobre esta cuestión[141], sería importante resolverla si tenemos en cuenta la perspectiva de que el bloqueo de la toxina mediante anticuerpos específicos depende de ello.

Por tanto, SARM-AH y SARM-EH son microorganismos distintos. En la práctica, SARM en los pacientes de riesgo alto posiblemente corresponda al tipo hospitalario multirresistente, mientras que SARM en los pacientes sin factores de riesgo posiblemente presente una sensibilidad mayor a los antibióticos y muestre un carácter más invasor.

Mecanismo de la resistencia a meticilina. El mecanismo principal de la resistencia a meticilina no está mediado por la penicilinasa, sino por la recientemente adquirida proteína de unión a penicilina 2A (PBP2A), codificada por *mecA*[120]. Los pocos estafilococos que expresan resistencia límite frente a la meticilina debido a la expresión excesiva de penicilinasa carecen de relevancia clínica. Debido a su baja afinidad betalactámica, PBP2A puede asumir el control del ensamblaje de la pared celular en las situaciones en las que las PBP estafilocócicas normales están bloqueadas por estos compuestos (v. fig. 195-7B)[142]. No obstante, a pesar de que este mecanismo confiere una elevada resistencia intrínseca frente a la práctica totalidad de los betalactámicos, PBP2A muestra un requerimiento especial respecto a los precursores concretos de la pared celular. Dichos precursores deben contener una cadena lateral de pentaglicina unida a la posición 3 de L-lisina en el péptido raíz, así como otras características específicas como una *D*-glutamina amidada en la posición 2 del péptido (v. fig. 195-8).

La provisión de este sustrato adecuado a PBP2A requiere la funcionalidad de numerosos genes accesorios implicados en los mecanismos de generación de la pared normal[88,143], incluyendo 14 o más determinantes accesorios[143], algunos de los cuales (*femABC* y *fmhB*) son responsables de la adición de los residuos de glicina que son clave para la función de PBP2A[88]. Cualquier alteración en estos elementos disminuye la expresión de la resistencia a meticilina a pesar de la presencia de PBP2A.

Otro elemento de fragilidad de PBP2A es el hecho de que solamente contiene un dominio transpeptidasa al tiempo que carece de actividad transglucosidasa (v. fig. 195-7B). Por tanto, para el ensamblaje adecuado del peptidoglucano, PBP2A debe secuestrar el dominio transglucosidasa de la PBP estafilocócica normal, es decir, PBP2[144]. Éste es un ejemplo prominente de la colaboración proteica heteróloga en la resistencia antibiótica y también representa el «talón de Aquiles» del sistema. Dado que la mayor parte de los betalactámicos pueden bloquear con facilidad las PBP estafilocócicas normales, el desarrollo futuro de los antibióticos solamente tendría que abordar la proteína PBP2A para ser eficaz. Los estudios experimentales y la evidencia cristalográfica recientes indican que esta estrategia es factible[145]. Así, se ha conseguido el tratamiento adecuado de la endocarditis experimental por SARM mediante una serie de betalactámicos antiguos y recientes con afinidad PBP2A adecuada[146,147]. Esta estrategia representa una fuerza motriz para el desarrollo de nuevos compuestos frente a SARM[148] y ha generado recientemente algunas moléculas nuevas pertenecientes a las clases de las cefalosporinas y los carbapenem[149].

GLUCOPÉPTIDOS

Como norma general, los *glucopéptidos* actuales (p. ej., la vancomicina) son menos eficaces que los betalactámicos frente a SASM. Por tanto, no se deberían utilizar como tratamiento de primera línea frente a los microorganismos sensibles a los betalactámicos[150]. Sin embargo, la vancomicina todavía es el tratamiento de referencia frente a las infecciones graves por SARM y lo seguirá siendo mientras no se demuestre que los nuevos antibióticos frente a SARM (como la daptomicina y los betalactámicos anti-SARM) son mejores, una cuestión que se aborda más adelante en este capítulo.

En cepas clínicas de *S. aureus* se han observado dos tipos de resistencia frente a los glucopéptidos. Según la normativa de mayo de 2008 de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, los criterios de la vancomicina respecto a *S. aureus* son los siguientes: 1) resistencia intermedia (con CMI de vancomicina, 4-8 mg/l) y 2) resistencia de alto nivel (con CMI de vancomicina, ≥16 mg/l). Ambos fenotipos están relacionados con mecanismos distintos y pueden tener una relevancia clínica y epidemiológica diferente.

Resistencia intermedia frente a los glucopéptidos

Las cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia fueron descritas originalmente en Japón y Estados Unidos[151,152], pero son ubicuas. La primera cepa aislada[153], denominada Mu50, se obtuvo a partir de un niño de 4 meses de edad que presentaba una infección por SARM de la herida en el esternón consecutiva a una intervención de cirugía cardíaca. La infección no respondió al tratamiento con vancomicina. El microorganismo presentaba una CMI para vancomicina de 8 mg/l, en función de los métodos de dilución convencionales. En aquel momento, el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, anteriormente National Committee on Clinical Laboratory Standards [NCCLS]) consideraba que los estafilococos frente a los cuales la CMI de vancomicina era de 4 mg/l o inferior eran *sensibles*, mientras que los estafilococos con una CMI de 8-16 mg/l presentaban una *sensibilidad intermedia* y los estafilococos con una CMI de 32 mg/l o superior eran *resistentes*[24]. Así, la cepa Mu50 fue definida como *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina (o a los glucopéptidos) (SARIG).

Los mismos investigadores señalaron que una segunda cepa de *S. aureus*, denominada Mu3, era responsable del fracaso del tratamiento con vancomicina en un paciente adulto con neumonía[154]. A pesar de que la CMI de vancomicina frente a esta cepa era de 4 mg/l, fue considerada formalmente sensible; Mu3 contenía subpoblaciones SARIG ($\leq 10^{-6}$ unidades formadoras de colonias) que crecían en presencia de 5-9 mg/l de vancomicina y que no eran detectadas mediante las pruebas convencionales de sensibilidad. Se acuñó el término *SARIG heterorresistente* (SARIGh) para definir el fenotipo Mu3. Desde entonces se han descrito en todo el mundo varios casos de infección por SARIG y por SARIGh asociados a fracasos del tratamiento con vancomicina, tanto en animales de experimentación como en pacientes[155]. Recientemente, los fracasos del tratamiento con vancomicina se han asociado a CMI superiores a 1,5 mg/l, lo que apoya la idoneidad de una definición más restringida de SARIG[156]. En la actualidad, los criterios revisados del CLSI clasifican como SARIG las cepas con una CMI de 4 mg/l de vancomicina[157].

La *resistencia intermedia frente a los glucopéptidos* está relacionada con mutaciones cromosómicas que afectan a la estructura del peptidoglucano parietal. En las cepas sensibles, los glucopéptidos inhiben el ensamblaje de la pared celular al unirse al terminal D-ala-D-ala de los precursores parietales y bloquear tanto la transpeptidación como la transglucosilación. SARIG presenta una pared celular gruesa que contiene un número elevado de terminales D-ala-D-ala libres y sin enlaces cruzados. Este incremento en la cantidad de terminales D-ala-D-ala parece actuar como un cebo para el atrapamiento de las moléculas de los glucopéptidos antes de que alcancen su objetivo[158]. En análisis genómicos recientes se ha observado que están implicadas mutaciones en un sistema sensor de dos componentes *(graSR)*[159,160].

Aunque SARIG puede dar lugar al fracaso terapéutico con los glucopéptidos, su bajo nivel de resistencia y su fenotipo en ocasiones heterogéneo dificultan su detección en el laboratorio[24]. No obstante, en un estudio reciente efectuado con la tira Etest con dos antibióticos (vancomicina y teicoplanina) se han obtenido resultados muy buenos. En este estudio se detectó la presencia de SARIG y SARIGh con niveles elevados de sensibilidad (95%) y de especificidad (94%), es decir, con niveles casi idénticos a los obtenidos en análisis de población mucho más complejos y que no se llevan a cabo de manera sistemática en el laboratorio[161].

Resistencia plena a los glucopéptidos

La *resistencia plena a vancomicina* (CMI ≥32 mg/l para especies distintas de *S. aureus*) se conoce desde hace más de un decenio en el género *Enterococcus*[162]. La resistencia frente a los glucopéptidos por parte de estos microorganismos se debe a la adquisición de Tn*1546* o Tn*1547*, dos transposones que codifican una serie de genes que modifican el terminal D-ala-D-ala del precursor del peptidoglucano bacteriano (que constituye el objetivo específico de los compuestos glucopeptídicos) con formación de D-ala-D-lactato. El precursor modificado que contiene D-ala-D-lactato muestra una afinidad baja por los glucopéptidos y, por tanto, presenta resistencia. Tn*1546*, que codifica el denominado fenotipo de resistencia VanA, puede ser transferido experimentalmente a *S. aureus*[163]. Así, no es sorprendente la aparición reciente en cepas clínicas humanas de *S. aureus* con resistencia plena a vancomicina (SARPV) con expresión del fenotipo VanA. Hasta 2006 sólo se habían descrito siete casos en Estados Unidos[164], pero estos microorganismos deben ser contemplados con seriedad. En primer lugar, todos los pacientes presentaban evidencia de infección previa por SARM y enterococos, pero no todos habían recibido vancomicina. Así, la transferencia del transposón puede tener lugar a través de efectos desencadenantes más generalizados, quizá no relacionados con los antibióticos. En segundo lugar, el fenotipo SARPV puede ser pasado por alto en las pruebas rutinarias y automatizadas de sensibilidad frente a los antibióticos[165], de manera que su prevalencia podría ser mayor que la observada. En tercer lugar, recientemente han sido descritos dos nuevos casos en hospitales de Irán[166]. Así, es necesario prestar una atención constante a SARPV en el laboratorio diagnóstico.

DAPTOMICINA

La *daptomicina* es un lipopéptido relativamente nuevo que ha sido aprobado recientemente en Estados Unidos y en otros países frente a las IPTB complicadas con *S. aureus*, la bacteriemia y la endocarditis infecciosa (EI) del corazón derecho[129]. Ha sido propuesto como sustituto de la vancomicina frente a SARM. La daptomicina es una molécula anfófila que requiere calcio para solubilizarse en forma de micelas de octámero en las fases líquidas[167]. Debido a su gran tamaño no puede atravesar la membrana externa de las bacterias gramnegativas, que muestran una resistencia natural frente a este medicamento. En los microorganismos grampositivos, la daptomicina muestra difusión a través del peptidoglucano y hacia la membrana plasmática, en donde se dispersan los iones de calcio con incremento de la interacción de la parte lipídica de la daptomicina con la membrana plasmática, al tiempo que dichos iones desestabilizan su potencial eléctrico[168]. La daptomicina posee un elevado poder bactericida, pero su actividad depende de la dosis, y la dosis de este antibiótico debe ser suficiente como para conseguir concentraciones tisulares superiores a la CMI. La dosis debe ser de al menos 6 mg/kg/día por vía intravenosa (y quizá más) en las infecciones graves[129]. En estudios efectuados con un objetivo compasivo se ha señalado que la daptomicina también podría ser considerada frente a la EI del corazón izquierdo[169], aunque en este sentido todavía no hay resultados definitivos. Por otra parte, la daptomicina es inactivada por el surfactante alveolar[170].

En muestras clínicas y de laboratorio se han obtenido mutantes con disminución de la sensibilidad frente a la daptomicina (CMI >4 mg/l)[129,171]. Por otra parte, se ha descrito una correlación entre la resistencia a la vancomicina y la disminución de la sensibilidad a la daptomicina, lo que indica la necesidad de ser prudentes con el uso de la daptomicina frente a SARIG[172,173]. La disminución de la sensibilidad podría ser debida a más de un mecanismo, incluyendo la alteración de la enzima modificadora de membrana lisilfosfatidilglicerol sintetasa *(mprF)*[174] y la expresión excesiva del operón *vraSR* y de una pared celular gruesa, que también están alteradas en SARIG (v. lo señalado anteriormente)[175].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS PROTEICA

En este apartado se exponen los antibióticos del grupo MLE_B. La nueva glicilciclina tigeciclina se detalla en el apartado subsiguiente Tratamientos alternativos. Los antibióticos MLE_B están constituidos por varias clases distintas de moléculas (macrólidos, ketólidos, lincosamidas y estreptograminas B) y todos ellos se unen al ribosoma bacteriano y bloquean la síntesis proteica. La resistencia tiene lugar a través de cualquiera de los tres mecanismos clásicos siguientes: modificación del objetivo bacteriano del antibiótico, modificación-inactivación del antibiótico en sí mismo y disminución de la acumulación intercelular del antibiótico.

Modificación ribosómica

La modificación ribosómica y la expulsión del antibiótico son los mecanismos de resistencia más habituales en *S. aureus*[176]. La *modificación ribosómica* está mediada por el gen *erm* (por eritomicina metilasa), que codifica una metilasa que añade uno o dos grupos metilo al rRNA 23S. Esta modificación induce una alteración estérica que reduce de manera importante la afinidad del antibiótico por su objetivo. Los determinantes *erm* pertenecen a una familia de genes metilasa que se localizan preferencialmente en elementos móviles como los transposones (p. ej., Tn*554* y *ermA*) o en plásmidos (p. ej., pE194 y *ermC*). Una sofisticación adicional en *S. aureus* es el hecho de que la expresión de *erm* es imposible[176]. El producto *erm* es sintetizado únicamente en presencia de los antibióticos inductores. Por tanto, la bacteria no desperdicia energía metabólica en ausencia de la presión ejercida por el antibiótico. Entre los antibióticos MLE_B solamente los macrólidos son buenos inductores de *erm*. Sin embargo, una vez inducido, el producto del gen confiere resistencia a los demás miembros del grupo, incluyendo los nuevos ketólidos, lincosamidas y estreptograminas B (pero no las estreptograminas A). Por otra parte, las mutaciones que dan lugar a la expresión constitutiva de *erm* y, por tanto, a una resistencia global frente a los antibióticos MLE_B, muestran una frecuencia elevada (10^{-7} a 10^{-8}). Por tanto, las lincosamidas (p. ej., la clindamicina) se deben utilizar con mucha prudencia sobre cepas capaces de inducir *erm* (es decir, con resistencia a la eritromicina pero con sensibilidad a las lincosamidas y las estreptograminas B), debido a que el antibiótico podría seleccionar los mutantes MLE_B constitutivos que son resistentes frente a todo el grupo de antibióticos[177].

En el laboratorio, el fenotipo de resistencia MLE_B se detecta mediante la denominada prueba D de difusión en disco en la que se colocan discos de eritromicina y clindamicina a una cierta distancia unos de otros y sobre una placa en la que se inoculan las bacterias; la difusión de eritromicina hacia el disco de clindamicina induce resistencia frente a la clindamicina. El resultado es que alrededor del disco de clindamicina aparece una zona de inhibición con configuración en D[177]. Por el contrario, la resistencia constitutiva frente a los antibióticos MLE_B no da lugar a la aparición de ninguna zona de inhibición alrededor del disco de clindamicina.

Expulsión del antibiótico

Se ha observado la *expulsión* activa de los macrólidos tanto por parte de estreptococos como de estafilococos[178,179]. En lo relativo a *S. pyogenes* y a *Streptococcus pneumoniae*, la expulsión está mediada por los genes *mefA* y *mefE*, respectivamente, que pertenecen al transportador facilitador principal y que solamente expulsan macrólidos (fenotipo de resistencia M). *S. aureus* y los estafilococos coagulasa-negativos pueden contener *msrA*, que pertenece al conjunto de genes del complejo transportador ABC (casette de unión a la adenosina trifosfato [ATP, *adenosine triphosphate*])[178] y que confiere resistencia frente a los macrólidos y las estreptograminas B (fenotipo de resistencia ME). A diferencia de lo que ocurre con los facilitadores principales, los transportadores ABC utilizan la hidrólisis del ATP como fuente de energía para la expulsión activa. El complejo *msrA* se localiza en un plásmido y se observa con frecuencia en los estafilococos coagulasa-negativos resistentes a los antibióticos MLE_B. Puede ser transferido a *S. aureus*[178], pero no está clara su relevancia clínica en la resistencia frente a los antibióticos MLE_B. Es destacable el hecho de que las lincosamidas (p. ej., la clindamicina) no son expulsadas por estas bombas.

La resistencia constitutiva frente a los antibióticos MLE_B asociada o no a la expulsión del medicamento es extremadamente frecuente (>90%) en SARM-AH. Por tanto, los antibióticos MLE_B no se deben utilizar nunca frente a estos microorganismos. La única excepción es la combinación quinupristina/dalfopristina (estreptograminas B y A; v. el apartado subsiguiente Tratamientos alternativos). Por el contrario, solamente el 5% de SARM-EH es resistente a la clindamicina y en su mayor parte con el fenotipo inducible[22]. Así, la clindamicina sigue siendo una opción terapéutica frente a SARM-EH.

Linezolid

La oxazolidinona *linezolid* impide el inicio de la síntesis proteica a través de su unión al rRNA 23S de la subunidad ribosómica 50S, en la proximidad de su interfaz con la subunidad 30S. Solamente presenta actividad frente a las bacterias grampositivas y es esencialmente bacteriostático. Ha sido aprobado en Estados Unidos frente a las IPTB complicadas y a la neumonía nosocomial por microorganismos sensibles, incluyendo SARM. En un estudio se demostró que el linezolid podía ser superior a la vancomicina para esta indicación[180]. En una revisión sistemática sobre casos de endocarditis infecciosa causados por bacterias multirresistentes, incluyendo 18 SARM y casos de *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (SARIV), se obtuvo una tasa de buenos resultados de aproximadamente el 60%, lo que sugiere que el uso compasivo de linezolid podría ser una opción en situaciones tan complicadas[181]. También se han obtenido buenos resultados con el uso compasivo en casos de osteomielitis por SARM[182].

Una ventaja del linezolid es que puede ser administrado por vía oral y, por tanto, tiene utilidad en los tratamientos ambulatorios. Otra es que inhibe la producción de TSST-1 y de otras toxinas, de la misma forma que la clindamicina, y se debe considerar frente a las infecciones asociadas a toxinas, incluyendo la neumonía hemorrágica por SARM-EH[183]. Por otra parte, el linezolid no está indicado en los tratamientos a largo plazo (>28 días) debido a que en estos casos se puede asociar a trombocitopenia, neuropatía periférica u óptica y acidosis láctica[184].

Se ha observado de manera episódica resistencia frente a linezolid en diversos contextos clínicos. Esta resistencia es principalmente el resultado de mutaciones en el gen rRNA 23S[185]. Dado que los estafilococos poseen entre seis y siete copias de genes rRNA, las mutaciones en tan sólo uno de estos genes no dan lugar a una resistencia de alto nivel. Los incrementos de la CMI son progresivos y las CMI de estos mutantes generalmente están entre 4 y 8 mg/l, en comparación con la CMI basal de 2 mg/l. No obstante, recientemente se ha detectado una resistencia de alto nivel mediada por plásmidos en una cepa clínica de *S. aureus* y en otra cepa de *S. epidermidis* (CMI, 8 y >257 mg/l, respectivamente)[186]. El gen de resistencia *(cfr)* codifica una rRNA 23S metilasa que confiere resistencia cruzada frente a otros antibióticos que se unen al mismo punto, como el cloranfenicol, las lincosamidas (p. ej., la clindamicina) y la estreptogramina A. A pesar de que sólo se ha observado de manera esporádica, la resistencia mediada por plásmidos frente a linezolid es potencialmente transmisible a otros microorganismos y se podría convertir en un problema clínico.

QUINOLONAS

Las *quinolonas* son una clase importante en el arsenal terapéutico antibiótico. Fueron introducidas en la década de 1960 como un producto intermedio en la síntesis de las quininas utilizadas frente al paludismo. Los derivados fluorados como ciprofloxacino, norfloxacino y ofloxacino fueron introducidos en la década de 1980. Muestran CMI bajas (del orden de 0,01 mg/l) respecto a la mayor parte de los patógenos gramnegativos. Sin embargo, la CMI correspondiente a las bacterias grampositivas es relativamente elevada (CMI, 0,25 a 2 mg/l para los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus*)[187] y está próxima a las concentraciones terapéuticas en el suero del ser humano (2 mg/l para la concentración máxima de ciprofloxacino). El uso de estos antibióticos con actividad límite frente a patógenos grampositivos problemáticos como SARM ha facilitado la selección de los derivados resistentes. La prevalencia de la resistencia frente a las quinolonas por parte de SARM-AH ha oscilado alrededor del 90% durante mucho tiempo[128] y respecto a SARM-EH es de aproximadamente el 40%[22], todo lo cual hace que las quinolonas antiguas y nuevas sean poco apropiadas frente a SARM.

Mecanismos de resistencia

Los mecanismos conocidos de resistencia a las quinolonas se deben a mutaciones cromosómicas (v. tabla 195-6). Se ha descrito una resistencia mediada por plásmidos en patógenos gramnegativos y dicha resistencia se asocia al gen *qnr*, que protege los objetivos de las quinolonas[188]. En *Enterococcus faecalis* se ha descrito un gen de tipo *qnr* que podría conferir resistencia frente a *S. aureus*[189]. Sin embargo, este mecanismo no ha sido detectado en cepas clínicas.

La resistencia a las quinolonas está fundamentada en dos tipos de mecanismos, es decir, la expresión excesiva de la bomba de expulsión NorA[190] y las mutaciones estructurales en los objetivos de las quinolonas representados por los genes topoisomerasa IV (*grlA* y *grlB*) y girasa (*gyrA* y *gyrB*)[191]. La resistencia se adquiere de manera progresiva. Una primera mutación *grlA*, que aparece con frecuencias de 10^{-7} a 10^{-8}, induce un incremento moderado de la CMI (p. ej., desde 0,5 hasta 2 mg/l de ciprofloxacino) que todavía es considerado indicativo de

TABLA 195-6 Mecanismos de resistencia de *Staphylococcus aureus* frente a las clases principales de antibióticos

	Mecanismos de resistencia			Genes de resistencia		
Antibióticos	*Modificación del objetivo*	*Inactivación del fármaco*	*Disminución de la acumulación*	*Naturaleza*	*Orígen*	*Localización*†
Betalactámicos						
Penicilinasa S	Sí	Sí	No	PBP2A*	Adquirido	Plásmido
				Penicilinasa	Adquirido	SCC*mec* (cromosoma)
Penicilinasa R	Sí	No	No	PBP2A*	Adquirido	SCC*mec* (cromosoma)
Glucopéptidos						
Resistencia intermedia	Sí	No	No	Mutaciones en los genes de la producción de la pared	Intrínseco	Cromosoma
Resistencia plena	Sí	No	No	*vanA* y *vanH*	Adquirido	SCC*mec* (cromosoma)
Lipoglucopéptidos Daptomicina	Sí	No	No	Mutaciones en los genes implicados en la construcción de la pared y en las cargas de la membrana *(mprF)*	Intrínseco	Cromosoma
MLE_B						
Macrólidos	Sí	No	Sí	*erm*	Adquirido	Plásmido o cromosoma
				msrA	Adquirido	Plásmido
Lincosamida‡	Sí	Sí	No	*erm*	Adquirido	Plásmido o cromosoma
				linA′	Adquirido	Plásmido o cromosoma
Estreptogramina B‡	Sí	Sí	Sí	*erm*	Adquirido	Plásmido o cromosoma
				vgb (infrecuente)	Adquirido	Plásmido o cromosoma
				msrA (infrecuente)	Adquirido	Plásmido o cromosoma
Estreptogramina A	No	Sí	Sí	*vat*, *vatA* (infrecuente)	Adquirido	Plásmido o cromosoma
Quinupristina-dalfopristina	Sí	Sí	Sí	*vga*, *vgaB* (infrecuente) Combinaciones anteriores (infrecuente)	Adquirido	Plásmido o cromosoma
Linezolid	Sí	No	No	Mutación en el gen rRNA 23S	Intrínseco	Cromosoma
				cfr	Adquirido	Plásmido
Tetraciclinas	Sí	No	Sí	*tet*(M), *tet*(O)	Adquirido	Plásmido o cromosoma
				tet(K) y *tet*(L)	Adquirido	Plásmido o cromosoma
Gentamicina	No	Sí	Sí	*aac*(6′)-*aph*(2″)	Adquirido	Plásmido o cromosoma
				Mutantes de la cadena respiratoria		Cromosoma
Cloranfenicol	No	Sí	No	*cat*	Adquirido	Plásmido o cromosoma
Ácido fusídico	Sí	No	Sí	Mutación *fusA*	Intrínseco	Cromosoma
				pUB101	Adquirido	Plásmido
Rifampicina	Sí	No	No	Mutación *rpoB*	Intrínseco	Cromosoma
Fluoroquinolonas	Sí	No	Sí	*grlA* y *gyrA*	Intrínseco	Cromosoma
				norA	Intrínseco	Cromosoma
Trimetoprima	Sí	No	No	Mutación *dfrA*	Intrínseco	Cromosoma
				dfrA	Adquirido	Plásmido o cromosoma (por mutación o sobreproducción)
Sulfametoxazol	Sí	No	No	*dpsA*	Intrínseco	Cromosoma
					Adquirido	Plásmido (probable) (por mutación o sobreproducción)

aac(6′)-*aph*(2″), aminoglucósidos determinantes acetiltransferasa y fosforotransferasa bifuncionales de los aminoglucósidos, presentes en los transposones Tn*4001*; *cat*, cloranfenicol acetiltransferasa; *cfr* (*resistencia a cloranfenicol-florfenicol),* metiltransferasa rRNA 23S; *dfrA*, gen de la dihidrofolato reductasa; *dpsA*, dihidropteroato sintetasa; *erm*, metilasa de resistencia a eritromicina, principalmente *ermA* (cromosoma, transposones Tn*554*) y *ermC* (plásmido); *fusA*, gen que codifica el factor de alargamiento G (EF-G); *grlA* y *gyrA*, genes que codifican la topoisomerasa y la girasa del ADN, respectivamente; *linA′*, lincosamida nucleotidil transferasa; *mprF*, lisilfosfatidilglicerol sintetasa; *msrA*, resistencia a macrólidos-estreptogramina, transportador ABC; *norA*, gen que codifica la bomba de expulsión estafilocócica; *pUB101*, plásmido de codificación de la resistencia a penicilina (penicilinasa), resistencia al cadmio y una proteína (Far1) que induce impermeabilidad al ácido fusídico; *rpoB*, gen decodificador de la subunidad β de la polimerasa del ARN; *tet(K)* y *tet(L)*, responsables de la expulsión activa de tetraciclinas; *tet(M)* y *tet(O)*, responsables de la modificación y protección de los ribosomas; *vanA* y *vanH*, genes de resistencia a vancomicina A y H (ver detalles en el texto); *vat* y *vatA*, genes acetiltransferasa; *vga* y *vgaB*, gen de expulsión de estreptogramina A, transportador ABC; *vgb*, hidrólisis de virginamicina.

*PBP2A, proteína de unión a penicilina 2A.

†SCC*mec*, casette cromosómico estafilocócico *mec* (más detalles en el texto).

‡*erm*, gen que debe ser inducido o expresado de manera constitutiva para que aparezca resistencia a las lincosamidas o las estreptograminas B. Solamente los macrólidos son buenos inductores. Las lincosamidas y las estreptograminas no inducen resistencia, pero son inactivas frente a las cepas con resistencia MLE_B constitutiva.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sensibilidad (<4 mg/ml). Sin embargo, esta primera mutación abre el camino a una segunda mutación en el gen *gyrA* que, en combinación con la mutación *grlA*, da lugar a una resistencia de nivel alto. Dado que la mutación *grlA* inicial amenaza la eficacia de las quinolonas, es imprescindible evitar seleccionarla desde el principio. Así, es importante la prevención de la resistencia de primer nivel a las quinolonas a través del mantenimiento de concentraciones adecuadas de estos medicamentos.

Las quinolonas antiguas presentan rápidamente estas alteraciones y ello da lugar a la aparición de organismos intensamente resistentes después de tan sólo unas pocas exposiciones seriadas a estos medicamentos[192]. Las nuevas quinolonas muestran una actividad mayor frente a los microorganismos grampositivos (levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, garenoxacino) y son menos selectivas. Sin embargo, todavía se mantiene el riesgo de selección, especialmente en lo que se refiere a bacterias que ya han adquirido un primer grado (mutantes *grlA*) de resistencia frente a ciprofloxacino (CMI, 2 a 8 mg/l).

Se han definido diversos criterios farmacocinéticos/farmacodinámicos para predecir la eficacia de las quinolonas y el riesgo de resistencia. La eficacia se puede predecir a través de los cocientes concentración máxima del antibiótico/CMI de 8 o superiores, así como de cocientes área bajo la curva/CMI de 100 o superiores[193]. En lo que se refiere a la prevención de la resistencia, los resultados obtenidos en estudios experimentales efectuados in vitro e in vivo sugieren que la dosis de estos medicamentos se debería ajustar para conseguir la denominada concentración de prevención de las mutaciones (MPC, *mutation prevention concentration*), que es dos a cuatro veces superior a la CMI, más que para conseguir la MIC[194]. Sin embargo, todavía no se ha determinado la relevancia clínica de las MPC.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

El tratamiento de las infecciones causadas por SARM-AH multirresistente puede ser problemático. Es necesario evaluar la actividad de todos los antibióticos existentes frente a la cepa aislada, con objeto de determinar si todavía es posible utilizar algunos de ellos. La valoración de la gravedad de la enfermedad también es importante debido a que no todos los medicamentos son igualmente adecuados en situaciones clínicas complejas. Las infecciones superficiales y que no amenazan la vida del paciente posiblemente respondan a diversos medicamentos, incluyendo trimetoprima-sulfametoxazol (frente al cual SARM-AH y SARM-EH son a menudo sensibles), combinado o no con otros antibióticos como la rifampicina. Por otra parte, es notoria la inexistencia de alternativas adecuadas en los casos de infecciones profundas o potencialmente mortales. La vancomicina es uno de los primeros antibióticos a considerar en estas situaciones. Sin embargo, las respuestas insuficientes frente a la vancomicina afectan a una proporción sustancial de pacientes[195] debido a la actividad bactericida relativamente escasa de este antibiótico y debido también a la aparición de resistencias. La combinación de vancomicina con un aminoglucósido incrementa la actividad bactericida in vitro. No obstante, aún no se ha demostrado la utilidad clínica de dicha combinación y la nefrotoxicidad y la ototoxicidad siguen siendo aspectos preocupantes[196]. De la misma forma, la combinación de vancomicina con rifampicina ha dado lugar a resultados no concluyentes[197]. Otras estrategias están fundamentadas en antibióticos relativamente nuevos y requieren la supervisión por parte de expertos.

Quinupristina-dalfopristina y tigeciclina

Dos de los antibióticos alternativos para su uso en la clínica son los inhibidores ribosómicos proteicos *quinupristina-dalfopristina* y *tigeciclina*. Ambos compuestos han sido eficaces frente a infecciones problemáticas por *S. aureus*, pero hasta el momento no se han efectuado ensayos clínicos de gran envergadura y con enmascaramiento doble que hayan permitido demostrar su superioridad sobre el tratamiento convencional.

La quinupristina-dalfopristina es una combinación de estreptogramina B y estreptogramina A[198]. Es eficaz frente a los estafilococos sensibles a los antibióticos MLE_B y también frente a los estafilococos resistentes a estos antibióticos. Muestra una elevada capacidad bactericida frente a los microorganismos sensibles a los antibióticos MLE_B, aunque su actividad bactericida es menor en el caso de la resistencia constitutiva frente a dichos antibióticos, que es habitualmente el caso de SARM-AH (v. tabla 195-6). Para garantizar la eficacia frente a estos microorganismos es necesaria la administración de cantidades relativamente elevadas del antibiótico (7,5 mg/kg cada 8 horas). Los datos experimentales indican que la combinación de quinupristina-dalfopristina con un betalactámico incrementa su actividad frente a SARM, a pesar de que el betalactámico es inactivo frente a SARM por sí mismo[199]. Esta estrategia todavía debe ser demostrada en el contexto clínico. Una limitación de quinupristina-dalfopristina es su venotoxicidad, que obliga a la administración del medicamento a través de un catéter central.

La tigeciclina es una minociclina modificada que pertenece a la familia de moléculas de las tetraciclinas. Es casi universalmente activa frente a los patógenos gramnegativos y grampositivos, con la notable excepción de *Pseudomonas aeruginosa* y de algunos otros pocos microorganismos gramnegativos con capacidad para soslayar el medicamento a través de bombas de expulsión[200]. La tigeciclina es capaz de superar los mecanismos actuales de resistencia a las tetraciclinas de *S. aureus*, incluyendo la protección de los ribosomas y la expulsión activa, por lo que es eficaz frente a todas las cepas resistentes a tetraciclina. Ha sido aprobada en Estados Unidos y Europa para el tratamiento de las IPTB complicadas. Sin embargo, es estrictamente bacteriostática y no se han efectuado todavía ensayos clínicos para evaluar su utilidad en las infecciones graves causadas por *S. aureus*. Este medicamento se debe administrar por vía intravenosa.

Betalactámicos con potenciación de la afinidad por la proteína de unión a penicilina 2A

La potenciación de la afinidad de los betalactámicos por la PBP2A específica de SARM ha sido objeto de una investigación intensiva[149]. En estudios recientes acerca de la estructura de PBP2A y de los betalactámicos bloqueadores potenciales se ha observado que el punto activo de la enzima permanece cerrado en el estado de reposo y que, por tanto, es difícil que el antibiótico pueda alcanzarlo. Sin embargo, cuando la enzima está expuesta a los precursores de la pared celular o a los betalactámicos con farmacóforos apropiados, las interacciones alostéricas en otras zonas de PBP2A inducen la apertura del punto activo, facilitando así el acceso a los precursores o al antibiótico bloqueador[201]. El buen resultado de esta interacción posiblemente dependa de la cadena lateral pentaglicina hidrófoba del precursor (v. fig. 195-8) y, por tanto, de la presencia de farmacóforos hidrófobos en la molécula del betalactámico[149]. Dicha molécula tiene problemas de solubilidad que han sido resueltos mediante la administración del compuesto en forma de profármaco, por ejemplo, con la denominación ceftobiprol medocaril.

El *ceftobiprol* es el primero de estos nuevos medicamentos que están empezando a ser introducidos en la clínica. Es eficaz frente a SASM y frente a todos los clones principales de SARM (CMI ≤4 mg/), además de que ha dado lugar a resultados equivalentes a los de la vancomicina en dos estudios sobre IPTB complicadas, con análisis de 170 cepas de SARM[202]. Por otra parte, el ceftobiprol y otros betalactámicos han demostrado presentar sinergismo con la vancomicina frente a SARIG y SARPV[203,204], lo que podría representar un valor añadido para estos nuevos antibióticos. Así, el ceftobiprol y otros betalactámicos con potenciación de la afinidad por PBP2A pueden ser compuestos anti-SARM prometedores.

Lipoglucopéptidos

Los *lipoglucopéptidos* son derivados semisintéticos de los glucopéptidos que muestran modificaciones en grupos funcionales específicos. Los más avanzados son la *dalbavancina* y la *oritavancina*[203,206]. De la misma forma que la vancomicina, se unen al terminal D-ala-D-ala de los precursores del peptidoglucano, inhibiendo así la transpeptidación y la transglucosilación. Por otra parte, la presencia de farmacóforos lipófilos permite que estas moléculas presenten interacción con la membrana plasmática, lo que da lugar a la dispersión del potencial de membrana con destrucción bacteriana rápida. Su naturaleza lipófila también prolonga su semivida plasmática. Por ejemplo, la dalbavancina se puede administrar tan sólo una vez a la semana.

Ambos compuestos son activos frente a los patógenos grampositivos sensibles y resistentes a los antibióticos (incluyendo la vancomicina) y

han demostrado ser eficaces en diversos modelos animales de infección. En un ensayo clínico realizado con enmascaramiento doble sobre IPTB complicadas, la dalbavancina administrada una vez a la semana durante 2 semanas (1 g la semana 1 y 0,5 g la semana 2, por vía intravenosa) tuvo una gran eficacia (tasa de buenos resultados >90%) comparable a la del linezolid administrado dos veces al día (600 mg cada 12 horas, por vías oral o intravenosa) durante el mismo periodo de tiempo[207]. Se está a la espera de la valoración clínica de estos medicamentos.

PREVENCIÓN Y PERSPECTIVAS

Las estrategias antiestafilocócicas prospectivas incluyen la prevención de la colonización y la descolonización de los portadores crónicos mediante el uso de antisépticos locales y el desarrollo de nuevas estrategias antipatogenia y de nuevas vacunas. Además de las nuevas moléculas antibióticas, una línea de interés que ha reaparecido es la del *tratamiento con fagos*. Los fagos fueron utilizados frente a las bacterias desde principios de la década de 1920, pero más tarde fueron abandonados en los países occidentales tras la introducción de la benzilpenicilina. No obstante, los fagos siguen siendo desarrollados de manera continuada en Polonia y en los países de la antigua Unión Soviética, sobre todo en Georgia y Rusia, especialmente por el Elavia Institute de Tbilisi, Georgia[208]. En la actualidad, la investigación persigue la purificación de las enzimas líticas de los fagos, más que el uso de los fagos completos.

Las estrategias antipatogenia incluyen las moléculas dirigidas hacia el bloqueo de los circuitos reguladores de tipo *agr* y hacia el bloqueo de las adhesinas de superficie (v. apartado Patogenia I: regulación y determinantes de la virulencia). Por otra parte, se están realizando estudios para evaluar la inhibición de la enzima sortasa (v. apartado Patogenia I: regulación y determinantes de la virulencia) con el objetivo de bloquear la expresión física de las proteínas de la superficie estafilocócica, incluyendo la adhesina y las proteínas esenciales implicadas en la captación de hierro[209].

La vacunación es un área importante de investigación tanto en el ser humano como en medicina veterinaria. Las vacunas persiguen uno de los tres objetivos siguientes: bloqueo del efecto de las toxinas, bloqueo de la función de las adhesinas de superficie o de otras proteínas relevantes y estimulación de la fagocitosis. Se han producido vacunas experimentales a través de diversos métodos, como las vacunas de ADN, y frente a constituyentes tan diversos como la cápsula o determinantes de superficie específicos, como PBP2A y las adhesinas. La mayor parte de estas vacunas han dado lugar a algún tipo de protección en modelos experimentales, y en un ensayo clínico sobre la vacuna capsular conjugada se obtuvieron resultados prometedores en pacientes tratados mediante hemodiálisis[73]. Sin embargo, hasta el momento no se ha comercializado para su uso clínico ninguna vacuna antiestafilocócica que haya sido aprobada[210].

Aspectos clínicos y epidemiología

S. aureus es uno de los patógenos bacterianos más frecuentes en las infecciones hospitalarias y extrahospitalarias[37]. Las tasas de incidencia de las infecciones por *S. aureus* oscilan entre 28,4 y 35,4 casos por cada 100.000 personas de la población general y año[20,211]. Su prevalencia ha aumentado desde el 0,74% de todos los pacientes hospitalizados en Estados Unidos en 1998 hasta el 1% en 2003 (tasa de incremento anual del 7-11%), lo que corresponde a un total de casi 300.000 pacientes con infecciones por *S. aureus* en los hospitales estadounidenses en 2003[212]. La infección por *S. aureus* se asocia a niveles sustanciales de morbilidad y mortalidad. Los pacientes hospitalizados e infectados muestran en promedio una hospitalización tres veces más prolongada (14,3 frente a 4,5 días), costes económicos tres veces mayores (48.824 frente a 14.141 dólares estadounidenses) y un riesgo cinco veces mayor de fallecimiento en el hospital (11,2% frente a 2,3%). Tras el control de los factores de sesgo, se ha estimado que el impacto anual en Estados Unidos es de 2,7 millones de días adicionales de hospitalización, un exceso de 9.500 millones de dólares en el coste asistencial y al menos 12.000 fallecimientos hospitalarios[213]. En los estudios efectuados sobre las infecciones invasoras por *S. aureus* se han observado de manera constante tasas elevadas de mortalidad, entre el 19% y el 34%[20,214-216]. En combinación con el problema creciente de la resistencia frente a antibióticos múltiples, estas cifras subrayan la muy elevada carga social y económica relacionada con este patógeno.

ESPECTRO CLÍNICO

S. aureus es responsable de una amplia gama de infecciones, tanto en las que está presente directamente en la zona de infección como en las que actúa a distancia a través de la secreción de toxinas (v. apartado Patogenia I: regulación y determinantes de la virulencia). En el programa de vigilancia antibiótica SENTRY, que recoge datos correspondientes a Estados Unidos, Canadá, América Latina, Europa y la región Pacífico Occidental, se han observado las distribuciones siguientes de las infecciones por *S. aureus*: 1) el 39,2% de las IPTB; 2) el 23,2% de las infecciones del tracto respiratorio inferior; 3) el 22% de las infecciones del torrente sanguíneo, incluyendo la endocarditis infecciosa, y 4) el 15,6% de otras infecciones, incluyendo las del tracto urinario, el encéfalo y la cavidad abdominal[134].

S. aureus es la causa principal de las infecciones nosocomiales[217], especialmente en lo que se refiere a las infecciones de la zona quirúrgica (19,5-30%)[217,218], la bacteriemia relacionada con catéteres y la neumonía asociada al respirador (20,5-28%)[217-219]. En el medio extrahospitalario, *S. aureus* también es una de las causas principales de endocarditis de las válvulas nativas (31,6% de los casos) y de las prótesis valvulares (23% de los casos)[220,221], así como de las osteomielitis (50-70% de los casos)[222,223], y también es la segunda causa de bacteriemia de origen extrahospitalario después de *Escherichia coli* (15-23,5%)[37,224].

FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR *S. AUREUS*

En estudios realizados sobre población general se ha demostrado de manera constante que el sexo masculino y los extremos de la edad son factores de riesgo para las infecciones por *S. aureus*. Además, en dos estudios se demostró que el factor de riesgo más importante es la necesidad de diálisis, tanto peritoneal (riesgo relativo [RR], 150-204) como la hemodiálisis (RR, 257 a 291). Otros procesos patológicos que incrementan el riesgo de infecciones invasoras por *S. aureus* son la diabetes (RR, 7), el cáncer (RR, 7,1-12,9), la artritis reumatoide (RR, 2,2-9,2), la infección por el VIH (RR, 23,7), la drogadicción por vía intravenosa (RR, 10,1) y el alcoholismo (RR, 8,2) (tabla 195-7)[20,211].

Son factores predisponentes infrecuentes, aunque clásicos, los defectos de la quimiotaxis y de la fagocitosis. Los defectos hereditarios de la quimiotaxis son los síndromes de Job, Chédiak-Higashi, Wiskott-Aldrich y Down. El *síndrome de Job* es un trastorno que cursa con eczema recurrente, infecciones cutáneas repetidas y abscesos «fríos». El *síndrome de Chédiak-Higashi* se define clínicamente por albinismo e infecciones recurrentes por *S. aureus*, y desde el punto de vista citológico por la observación de gránulos gigantes en las células fagocitarias y en otros tipos celulares. Los defectos adquiridos de la quimiotaxis también son relativamente infrecuentes y entre ellos están la artritis reumatoide y la diabetes mellitus con acidosis descompensada. Los defectos de la opsonización, tanto hereditarios como adquiridos, son factores predisponentes para todos los tipos de infecciones piógenas y carecen de especificidad para *S. aureus*. Entre ellos, las hipogammaglobulinemias selectivas o combinadas y diversos tipos de defectos del complemento.

No obstante, uno de los factores más importantes que se añade de manera independiente a todos los procesos predisponentes ya expuestos es el estado de portador nasal crónico de *S. aureus* (v. más adelante). Tanto si permanecen en el hospital como en el medio extrahospitalario, los pacientes se suelen infectar con las cepas de las que son portadores. Así, se ha propuesto la aplicación de pruebas de detección en los pacientes con riesgo elevado de estado de portador nasal o cutáneo de *S. aureus*, así como la descontaminación de los casos positivos mediante la aplicación de pomadas de mupirocina o con otros medios (tabla 195-8)[225]. La implementación de esta política en pacientes hospitalizados seleccionados sigue siendo objeto de debate.

EL PROBLEMA REPRESENTADO POR LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

S. aureus resistente a meticilina es en el momento presente uno de los patógenos resistentes a antibióticos identificados con mayor

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 195-7 Riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* invasor, asociado a enfermedades subyacentes seleccionadas, en adultos de 20 o más años de edad

Enfermedad subyacente	*Número de pacientes con infección por SAI* (n = 226)	*Incidencia anual, por 100.000 personas*	*Riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%)*	*Valor de* P
Hemodiálisis	24	7692	257,2 (161,0-393,6)	<0,001
Diálisis peritoneal	3	4918	150,0 (30,5-44l,1)	<0,001
Infección por VIH	4	778	23,7 (6,4-61,4)	<0,001
Trasplante de órganos sólidos	3	683	20,7 (4,2-61,3)	<0,001
Cardiopatía	114	362	20,6 (15,8-27,0)	<0,001
Cáncer	47	348	12,9 (9,1-17,8)	<0,001
Drogadicción por vía intravenosa	13	321	10,1 (5,3-17,7)	<0,001
Alcoholismo	31	241	8,2 (5,4-12,0)	<0,001
Diabetes mellitus	48	192	7,0 (5,0-9,7)	<0,001
Accidente cerebrovascular	16	200	6,4 (3,6-10,6)	<0,001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	26	120	3,9 (2,5-5,9)	<0,001
Lupus eritematoso sistémico	2	80	2,4 (0,3-8,7)	0,3
Artritis reumatoide	5	74	2,2 (0,7-5,3)	0,1

SAI, *S. aureus* invasor; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Adaptado de Laupland KB, Church DL, Mucenski M y cols. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis.* 2003;187:1452-1459.

frecuencia en muchas regiones del mundo, incluyendo Europa, América del Norte y América del Sur, África del Norte, Oriente Medio y Asia Oriental[134,226]. En estudios recientes efectuados en Estados Unidos se ha demostrado un incremento sostenido de las infecciones hospitalarias causadas por SARM[226,227], con una incidencia de hasta el 3,1% anual en las unidades de cuidados intensivos (UCI)[228]. A lo largo del periodo 2006-2007, la proporción de infecciones hospitalarias por *S. aureus* resistentes a meticilina alcanzó en los hospitales estadounidenses el 56,2%[217], una cifra que es incluso mayor en las UCI estadounidenses (64,4%)[228].

En el contexto asistencial, las infecciones por SARM-AH se asocian a hospitalizaciones más prolongadas, tasas de mortalidad mayores e incremento de los costes[216]. Aún no se ha determinado si SARM es más o menos virulento que SASM. La tipificación molecular de miles de cepas de *S. aureus* correspondientes a estados de portador o asociadas a enfermedades reveló que SARM no representó linajes específicos y que todos los tipos de *S. aureus* podían convertirse en invasores si se daban las circunstancias apropiadas[42]. Por otra parte, la mayor parte de las infecciones causadas por SARM tienen un origen principalmente nosocomial y se manifiestan en forma de complicaciones de los procedimientos terapéuticos o diagnósticos o bien de enfermedades subyacentes. En este contexto específico, las diferencias entre los pacientes podrían explicar las variaciones en la mortalidad, dado el mayor número de pacientes de edad avanzada con enfermedades subyacentes graves que contraen infecciones por SARM[220]. Además, el tratamiento antibiótico ineficaz o el retraso del tratamiento antibiótico eficaz también pueden desempeñar una función importante en las respuestas inadecuadas frente al tratamiento[150,229].

TABLA 195-8 Ejemplo de esquema de descontaminación en los pacientes colonizados o infectados por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)

Medidas de protección
Aislar al paciente (uno o más pacientes contaminados en una única habitación con acceso restringido).
Utilizar bata y guantes de protección.
Utilizar mascarilla y gafas protectoras si existe el riesgo de salpicadura de líquidos contaminados.
Lavado de manos con una solución alcohólica tras la retirada de los guantes y entre cada dos pacientes.
Dejar en la habitación todo el material desechable e introducirlo en contenedores especiales para esterilización.
Medidas de descontaminación
Aplicar mupirocina nasal (2%) cada 8 horas, durante 5-7 días.
Aplicar un pulverizador oral con clorhexidina, 3-4 veces al día durante 5-7 días.
Ducharse todos los días o limpiarse cuidadosamente el cuerpo con jabón de clorhexidina, durante 5-7 días.
En los casos de prótesis dentales, limpiar y poner en remojo diariamente la prótesis en una solución de clorhexidina, durante 5-7 días.
Cultivos de control y decisión
Obtener dos muestras superficiales (con torunda) de control en cualquier localización contaminada, 48 y 96 horas después de finalizar el tratamiento.
Mantener las medidas de aislamiento hasta que lleguen los resultados del laboratorio.
Si no crece SARM en los cultivos de control, considerar que se ha conseguido la descontaminación; relajar el aislamiento y obtener muestras con torunda semanalmente para los cultivos de seguimiento.
Si crece SARM en los cultivos de control, mantener las medidas de aislamiento y repetir todo el esquema de descontaminación.

Adaptado de Current Recommendations at the University Hospital of Lausanne (CHUV), Suiza.

SARM-EH se ha convertido en la causa más frecuente de infecciones cutáneas y de los tejidos blandos adquiridas en el medio extrahospitalario[230]. Los grupos con un contacto físico de alta intensidad son los más afectados. Entre ellos, los deportistas de competición, los niños que asisten a guarderías, las personas que residen en reclutamientos militares, los adictos a drogas intravenosas, los reclusos y los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres[231]. SARM-EH también puede dar lugar en ocasiones a una enfermedad invasora mortal, como la neumonía necrosante[93], la bacteriemia[232] o la fascitis necrosante[138]. Por otra parte, SARM-EH ha empezado a pasar desde el medio extrahospitalario hasta los hospitales, en donde se han producido brotes de infecciones asociados a la asistencia clínica y causados por SARM-EH típicos[232,233]. Incluso en comparación con SARM-AH, SARM-EH ha retenido la sensibilidad frente a muchos antibióticos distintos de los betalactámicos; el rápido incremento en la incidencia de estas infecciones se va a convertir pronto en un problema importante de salud pública.

ESTADO DE PORTADOR DE *S. AUREUS*

Se pueden diferenciar tres patrones de estado de portador: 1) portadores persistentes, 2) portadores intermitentes y 3) no portadores. Aproximadamente el 20% (rango, 12% a 30%) de las personas sanas son portadores nasales persistentes de *S. aureus*, el 30% (rango, 16% a 70%) son portadores intermitentes y el 50% (rango, 16% a 69%) no son portadores[234]. Generalmente, los portadores persistentes mantienen la misma cepa durante periodos prolongados de tiempo, mientras que los portadores intermitentes tienden a presentar cepas distintas con el paso del tiempo[18]. Estas distinciones son importantes debido a que los portadores persistentes muestran cantidades de *S. aureus* mayores y presentan un riesgo también mayor de sufrir infecciones por *S. aureus*[235].

El reservorio principal de *S. aureus* es la parte anterior de las fosas nasales, pero este microorganismo también puede ser aislado en otras múltiples zonas. Algunos subgrupos de pacientes muestran un aumento en el riesgo de estado de portador. Las actividades como las que dan lugar a la aparición de lesiones cutáneas se correlacionan a menudo con tasas mayores de estado de portador nasal de *S. aureus*. Entre estos factores están la diabetes dependiente de la insulina, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal, la drogadicción por vía intravenosa, las infecciones cutáneas recurrentes por *S. aureus*, la infección por el VIH y también las inyecciones repetidas por cuadros de alergia en personas por lo demás sanas[234].

Las moléculas de la superficie estafilocócica son importantes para la eficacia de la colonización (v. Adhesinas de superficie). De manera específica, ClfB se une a la citoqueratina humana tipo 10[236], mientras que SasG se une a un ligando desconocido[83] de las células epiteliales nasales descamadas. El ácido teicoico de la pared celular también es esencial para el estado de portador nasal de *S. aureus* debido a que intermedia las interacciones con las células epiteliales nasales[237].

La mayor parte de los lactantes presentan colonización al poco tiempo del parto, generalmente por las mismas cepas de sus madres[238]. Después, el estado de portador se reduce con la edad (40-60% a los 2 meses y 21-28% a los 6 meses), lo que refleja el desarrollo de una respuesta inmunitaria frente a *S. aureus*[238,239] y la competición e interferencia bacterianas entre los microorganismos existentes en la nasofaringe. Esta correlación es especialmente cierta en lo que se refiere a *S. aureus* y *S. pneumoniae*, dado que el estado de portador de *S. pneumoniae* se correlaciona de manera inversa con el estado de portador de *S. aureus* y viceversa[240].

Muchas personas experimentan una modificación en su patrón de estado de portador entre los 10 y los 20 años de edad. Los niños y los adolescentes menores de 20 años parecen presentar tasas mayores de estado de portador persistente, en comparación con los adultos. Se ha observado que son portadores persistentes el 10% de los niños de 0-9 años de edad y el 24% de los niños de 10-19 años. En estudios efectuados con diseño transversal sobre grupos de adultos sanos se han observado tasas de estado de portador de hasta el 35-50%[17]. A partir de 2000, la prevalencia observada de la colonización nasal por *S. aureus* ha disminuido hasta el 25-35%[241,242]. Las explicaciones para esta reducción podrían ser la mejora de la higiene personal, los cambios en la clase socioeconómica y el tamaño menor de las familias[18].

Tradicionalmente, el control de *S. aureus* se ha centrado en la prevención de la infección cruzada entre los pacientes[243]. Sin embargo, hay al menos tres conjuntos de observaciones que indican que el estado de portador nasal de *S. aureus* es un factor de riesgo importante para la sepsis: 1) los portadores muestran tasas mayores de infecciones que los no portadores[235]; 2) una elevada proporción de infecciones nosocomiales por *S. aureus* se origina a partir de la flora propia de los pacientes[19,235], y 3) la erradicación del estado de portador reduce las infecciones nosocomiales[225,234].

Estado de portador de S. aureus *resistente a meticilina*

La colonización por *S. aureus* resistente a meticilina se ha incrementado de manera generalizada desde el 0,8% en 2001-2002 hasta el 1% en 2003-2004[242]. La colonización por SARM es especialmente importante en el contexto hospitalario debido a que los pacientes colonizados e infectados representan el reservorio más importante de SARM en los centros asistenciales[137]. Los factores asociados al estado de portador de SARM son la exposición previa a antibióticos, la hospitalización prolongada, la cirugía, la hospitalización en una UCI, la permanencia en una residencia de ancianos y la proximidad física estrecha a un paciente colonizado o infectado por SARM[244,245].

A pesar del incremento de las infecciones causadas por SARM-EH, la prevalencia de SARM entre las personas que no presentan los factores de riesgo típicos sigue siendo relativamente baja ($\leq$0,24%), y la mayor parte de los casos de colonización e infección por SARM todavía se observan en las personas con factores de riesgo asociados a la asistencia clínica o en personas que han tenido contacto con otras personas que presentan estos riesgos[137]. Cuando reciben el alta hospitalaria o en la residencia de ancianos hacia el medio extrahospitalario los pacientes con colonización conocida por SARM nosocomial, es posible la diseminación del microorganismo a los familiares o las personas con las que estos pacientes tienen un contacto físico estrecho[244].

No se ha demostrado que haya ninguna medida específica que permita controlar de manera efectiva la propagación de SARM en el contexto hospitalario. Por el contrario, en las distintas directrices se recomienda la aplicación de una serie de medidas eficaces para romper el ciclo de la trasmisión[246]. Así, un programa para el control de SARM debe incluir un conjunto exhaustivo de intervenciones que van desde el apoyo administrativo para evitar situaciones de hacinamiento o de falta de profesionales en los centros asistenciales[247] hasta el uso prudente de los antibióticos, las medidas rutinarias y potenciadas de vigilancia para identificar rápidamente a los portadores[248], las precauciones estándar y de contacto con objeto de interrumpir la trasmisión, las medidas de carácter ambiental, las de carácter educativo (p. ej., la higiene de las manos[243]) y la descolonización para eliminar los reservorios[249,250]. Estos programas han tenido éxito para el control o la reducción de la trasmisión de SARM a nivel nacional, regional u hospitalario[251]. En este contexto, las medidas para el control de la infección deben implicar siempre al laboratorio. La determinación de la clonalidad de SARM obtenido en varios pacientes es importante para diferenciar los casos esporádicos de SARM y las situaciones epidémicas más problemáticas. Las técnicas habituales de tipificación se describen en el apartado Tipificación molecular.

Descolonización de los portadores individuales

La erradicación del estado de portador de SARM es un aspecto importante del control de la diseminación de esta bacteria. En la mayor parte de los regímenes de descontaminación se recomienda el lavado corporal total diario durante 1 semana con un jabón con clorhexidina, además de la aplicación nasal de mupirocina (v. tabla 195-8). El uso de un antibiótico sistémico (p. ej., trimetoprima-sulfametoxazol más rifampicina) se debe limitar a situaciones concretas. Después, hay que llevar a cabo cultivos de control. Es necesaria la realización de pruebas sistemáticas con los antibióticos para detectar la aparición de resistencias frente al antibiótico utilizado en la descolonización.

A pesar de que el 5% de los profesionales asistenciales presenta colonización por SARM, solamente desarrolla la enfermedad clínica alrededor del 5% de los mismos. Por tanto, también podría ser un objetivo la erradicación del estado de portador de SARM en los profesionales asistenciales[252]. No obstante, estos profesionales actúan con mayor frecuencia como vectores de la transmisión, más que como la fuente principal de SARM.

En lo que se refiere a los portadores nasales, se han propuesto los regímenes siguientes: 1) antibióticos sistémicos, 2) antibióticos o desinfectantes locales y 3) interferencia bacteriana. Los resultados obtenidos con los antibióticos sistémicos, como rifampicina o trimetoprima-sulfametoxazol, fueron decepcionantes debido a la aparición de resistencias y a las elevadas tasas de fracaso en la descolonización.

La desinfección local parece dar resultados mejores. La aplicación de una pomada de mupirocina (al 2%) en la parte anterior de las fosas nasales tiene una gran eficacia para eliminar *S. aureus* en los portadores sanos y en los portadores pertenecientes a grupos de riesgo[253,254]. La *mupirocina* es un antibiótico tópico con un espectro amplio de actividad frente a las bacterias grampositivas, incluyendo *S. aureus* y SARM. Es bien tolerado cuando se aplica dos veces al día durante un máximo de 5 días. Se han observado niveles de resistencia bajos (CMI, 8 a 256 mg/l) y altos (CMI >512 mg/l), pero son infrecuentes y generalmente tienen lugar tras su administración prolongada[255]. En la actualidad, la aplicación intranasal de mupirocina es el método estándar para la descolonización de *S. aureus* en las personas portadoras (v. tabla 195-8). La evidencia existente es insuficiente para recomendar el uso de antibióticos tópicos o sistémicos con el objetivo de la erradicación del estado de portador extranasal de SARM, excepto en contextos de brotes bien definidos[256]. La vigilancia de la sensibilidad es esencial para detectar la aparición de resistencias frente al antibiótico utilizado en la descolonización.

El de *interferencia bacteriana* es un concepto antiguo referido al uso de un estafilococo no patogénico para que compita con las especies patogénicas en el paciente. Sin embargo, este método dio lugar a diversas complicaciones y en la actualidad ha sido abandonado. A

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pesar de ello, dicho concepto podría reaparecer en función de la investigación reciente sobre el regulador global *agr* (v. apartado Patogenia I: regulación y determinantes de la virulencia). En los estudios de investigación efectuados al respecto aún no se ha definido una estrategia aplicable. Son alternativas posibles la enzima lítica de la pared celular lisostafina[257], las autolisinas de la pared celular derivadas de bacteriófagos y un extracto de la planta nativa australiana *Melaleuca alternifolia*[258].

Síndromes clínicos

La infección se inicia con la colonización de los tejidos por parte de los microorganismos. La diseminación adicional se debe a procesos invasores más específicos durante los cuales las bacterias interactúan directa o indirectamente (p. ej., mediante toxinas) con el huésped. Una vez que la barrera natural constituida por la piel ha sido atravesada, las bacterias se pueden diseminar hacia zonas más profundas normalmente estériles. Así, cualquier infección localizada puede convertirse en el punto de diseminación para la aparición de infecciones más graves, tanto por extensión mediante contigüidad como por diseminación remota a través de la circulación sanguínea. Las enfermedades mediadas por toxinas, incluyendo la TSST-1 y la PVL, han sido abordadas en los apartados previos Patogenia I: regulación y determinantes de la virulencia y Resistencia antibiótica. Las infecciones piógenas se describen más adelante.

INFECCIONES DE LA PIEL Y LOS TEJIDOS BLANDOS

Clasificación

Las *infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por S. aureus* son el pioderma primario (como la foliculitis, los furúnculos, los furúnculos complicados y el impétigo) y las infecciones de los tejidos blandos (p. ej., celulitis, erisipela y piomiositis). Habitualmente se clasifican en función de la estructura anatómica afectada (fig. 195-12): 1) infección de la epidermis en el impétigo; 2) infección de la dermis superficial en la foliculitis; 3) infección de la dermis profunda en los furúnculos, furúnculos complicados e hidradenitis supurativa, y 4) infección del tejido celular subcutáneo en la erisipela, la celulitis, la fascitis y la piomiositis.

Generalmente, el de IPTB es un diagnóstico clínico. La lesión anatómica básica inducida por *S. aureus* es un exudado piógeno o un absceso. Las infecciones más graves suelen corresponder a los procesos con invasión tisular profunda. Las infecciones superficiales se pueden tratar a menudo mediante medidas locales como el drenaje quirúrgico y, raramente, con antibióticos sistémicos. Por otra parte, las infecciones profundas como la erisipela, la linfangitis, la linfadenitis, la celulitis y la fascitis necrosante son enfermedades graves que pueden causar la muerte. En estos casos son necesarios la hospitalización, el tratamiento antibiótico sistémico y el drenaje y desbridamiento quirúrgicos rápidos.

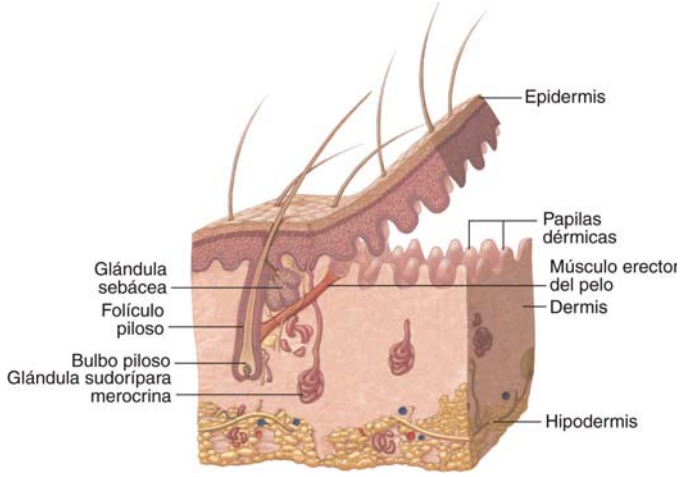


Figura 195-12 **Anatomía cutánea con indicación de los diferentes niveles en los que puede tener lugar la infección por *Staphylococcus aureus* (hay más detalles en el texto).**

Figura 195-13 **Lesiones cutáneas infecciosas en el impétigo estafilocócico.**

Impétigo. El *impétigo* es una infección superficial de la piel que afecta únicamente a la epidermis. Se observa principalmente en los niños, generalmente en áreas expuestas del cuerpo (p. ej., la cara y las piernas). A pesar de que se consideraba generalmente que *S. pyogenes* era el agente causal, en la actualidad la mayor parte de los casos de impétigo se deben a *S. aureus*. *S. pyogenes* solamente se observa en el 20% de los casos, a menudo asociado a *S. aureus*.

La enfermedad se inicia en forma de máculas rojizas que posteriormente se transforman en vesículas que contienen un líquido turbio y que se localizan en la zona del eritema (fig. 195-13). Las ampollas son el resultado de las toxinas epidermolíticas de la familia de las proteasas de serina. Las vesículas se rompen con rapidez y dejan una costra amarillenta, gruesa y húmeda, con un diámetro superior a 1 cm, rodeada por eritema. La mayor parte de los niños afectados presenta lesiones múltiples y en estadios diversos de evolución. No hay síntomas generales, pero habitualmente se observa una reacción ganglionar inflamatoria local. Al comienzo del cuadro el diagnóstico diferencial incluye otras erupciones cutáneas vesiculares como el herpes simple y la varicela. Sin embargo, la evolución es típica y permite diferenciar rápidamente estas enfermedades. A pesar de que su gravedad es baja, esta enfermedad es muy contagiosa y, por ello, los niños afectados deben quedar aislados de los demás niños hasta que reciben un tratamiento efectivo. Generalmente es suficiente un tratamiento básico que combine la desinfección con un jabón que contenga clorhexidina o povidona yodo, así como la aplicación adicional de una pomada de bacitracina cinc en los pacientes con lesiones limitadas o bien la aplicación de una crema de ácido fusídico (no comercializada en Estados Unidos) en los casos con lesiones más abundantes. No suelen ser necesarios los antibióticos por vía oral. La mupirocina se debe reservar para el tratamiento del estado de portador nasal de *S. aureus*.

Foliculitis. La *foliculitis* se define como un pioderma que afecta al folículo piloso y a las zonas adyacentes al mismo (v. fig. 195-12). Se manifiesta en forma de una serie de lesiones rojizas, dolorosas y elevadas, con base indurada, centradas en un folículo piloso. La foliculitis extensa de la barba se denomina *sicosis de la barba*. Habitualmente no aparecen síntomas generales y el tratamiento de elección es la aplicación de medidas antisépticas.

Furúnculos y furúnculos complicados. Los *furúnculos* representan una extensión del proceso infeccioso que afecta al folículo piloso y, por definición, se localizan en las zonas pilosas del cuerpo, con predilección por la cara, el cuello, las axilas y las nalgas. La enfermedad se inicia con aparición de un nódulo rojizo y doloroso que se transforma rápidamente en una lesión caliente, dolorosa, elevada e indurada que tiene un diámetro de 1-2 cm. Su evolución se caracteriza por la aparición de una zona amarillenta en el centro. Tras su rotura (espontánea o quirúrgica), libera una pequeña cantidad de exudado amarillento y

cremoso constituido por material purulento y necrótico. Son frecuentes los focos secundarios por autoinoculación. Los pacientes no suelen presentar síntomas generales. Habitualmente es suficiente con medidas locales de tratamiento. En los casos de episodios recurrentes pueden ser necesarias la evaluación del estado de portador nasal y la erradicación adecuada del mismo, aunque la efectividad de dicha medida para disminuir el riesgo de recidiva no ha quedado claramente demostrada.

SARM adquirido en el medio extrahospitalario es un problema especial en el caso de los furúnculos[259]. A menudo las lesiones están centradas por una zona necrótica, son múltiples y aparecen en forma de brotes. Las lesiones pueden evolucionar hacia abscesos y celulitis[260]. En los pacientes jóvenes que presentan furúnculos y signos sistémicos de infección hay que tener en cuenta el riesgo de neumonía hemorrágica grave (v. fig. 195-9)[93] y de fascitis necrosante[138] (hay más detalles de ello en el apartado previo Patogenia I: regulación y determinantes de la virulencia).

Otra situación especial es aquélla en la que los furúnculos se localizan alrededor de las fosas nasales o en el labio superior. Estas lesiones pueden inducir una tromboflebitis séptica potencialmente mortal en las venas intracerebrales. Por tanto, los furúnculos localizados en dicha zona deben ser tratados con administración de dosis elevadas de antibióticos por vía parenteral.

Los *furúnculos complicados* son infecciones profundas que afectan a varios folículos pilosos y que se deben a la coalescencia y la diseminación del proceso infeccioso hacia las profundidades del tejido subcutáneo. Generalmente se localizan en la base del cuello. La enfermedad da lugar a la aparición de un cráter necrótico central que experimenta curación con aparición de una cicatriz violácea, hipertrófica y dura. Los pacientes suelen presentar fiebre y malestar. Los furúnculos complicados pueden ser el origen de una bacteriemia y deben ser tratados mediante antibióticos por vía parenteral.

Hidradenitis supurativa. La *hidradenitis supurativa* es una infección piógena de las glándulas sudoríparas apocrinas que se manifiesta en forma de grupos de furúnculos en la axila, el perineo y la zona genital. Tras su drenaje espontáneo pueden aparecer cicatrices hipertróficas. Tal como ocurre en la furunculosis, el tratamiento se limita principalmente a las medidas locales y a los desinfectantes tópicos. Solamente está indicada la administración de un antibiótico por vía oral en los casos de sintomatología sistémica.

Mastitis. La *mastitis* afecta a aproximadamente el 10% de las mujeres estadounidenses que amamantan a sus hijos. La infección aparece con mayor frecuencia a la segunda o tercera semana del puerperio. El de mastitis es habitualmente un diagnóstico clínico debido a que las pacientes muestran sensibilidad dolorosa a la palpación focal en una de las mamas, acompañada de fiebre y malestar. El tratamiento consiste en la administración de analgésicos, los cambios en el método de amamantamiento y la eliminación de la estasis de la leche, a menudo con la ayuda de un experto en lactancia materna. En presencia de una mastitis se debe recomendar el mantenimiento de la lactancia materna debido a que generalmente este problema no conlleva ningún riesgo para el lactante. Cuando son necesarios los antibióticos (es decir, si aparecen dolor agudo, sintomatología sistémica o fiebre), están indicados los que son eficaces frente a *S. aureus*. El absceso mamario es la complicación más frecuente de la mastitis. Se puede prevenir mediante el tratamiento temprano de la mastitis al tiempo que se continúa la lactancia. Una vez que aparece el absceso, son necesarios su drenaje quirúrgico o su aspiración con aguja.

Infección de la zona quirúrgica. Los datos más recientes de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) indican que el 2,6% de las intervenciones se asocia a una *infección de la zona quirúrgica* (IZQ), una incidencia que podría ser insuficiente debido a la inadecuada vigilancia de este problema tras el alta hospitalaria[261]. Los patógenos que causan con mayor frecuencia las IZQ en la mayor parte de los tipos de cirugía son *S. aureus* y los estafilococos coagulasa-negativos (30% y 14% de los casos, respectivamente). No obstante, los bacilos gramnegativos y los enterococos son los patógenos que causan IZQ con mayor frecuencia en los casos de cirugía abdominal[217]. La mayor parte de las infecciones se deben a cepas de *S. aureus* de las que son portadores los pacientes en el momento de su hospitalización[19,235]. Por tanto, el estado de portador nasal de *S. aureus* es un factor de riesgo para la infección subsiguiente en los pacientes intervenidos quirúrgicamente[18]. A pesar de que no se ha demostrado más allá de toda duda, la descontaminación de los portadores nasales podría reducir el riesgo de IZQ[262].

Las infecciones de la zona quirúrgica se caracterizan por edema progresivo, eritema y dolor alrededor de la incisión quirúrgica, dos o más días después de la intervención. Suele acompañarse de sintomatología general. Es esencial una inspección detallada de la herida, la úlcera o la lesión. En los casos en los que no están afectadas estructuras profundas, la eliminación de las suturas, la limpieza repetida y la cobertura antibiótica durante 7-10 días suelen curar el proceso. Si la infección afecta a estructuras profundas (p. ej., el hueso) o está relacionada con cuerpos extraños (p. ej., prótesis) puede ser necesario un tratamiento antibiótico prolongado y por vía parenteral, además de que es imprescindible la eliminación del cuerpo extraño. La evolución de la infección de la herida depende en gran medida de otras enfermedades que pueda presentar el paciente. La curación se retrasa especialmente en los pacientes con insuficiencia vascular y diabetes.

Erisipela, celulitis y fascitis. La extensión superficial o profunda de la infección puede dar lugar a erisipela, celulitis y fascitis. La erisipela y la fascitis se deben generalmente a *S. pyogenes*, pero esta etiología no es exclusiva. La fascitis puede ser debida a la diseminación hematógena. Una característica común importante de estas tres entidades es el dolor intenso. En el caso de la erisipela, el dolor se asocia a la aparición de lesiones cutáneas típicas. Sin embargo, en el caso de la celulitis y la fascitis, los síntomas de dolor intenso son desproporcionados respecto a las lesiones anatómicas visibles (fig. 195-14). De esta manera, la aparición de fiebre elevada, dolor local intenso y hallazgos clínicos relativamente escasos en la inspección es muy sugestiva de alguna de estas entidades. Es importante de tener en cuenta estas características debido a que en los casos de fascitis está indicado un drenaje quirúrgico de urgencia y en los casos poco aparentes se puede retrasar dicha intervención.

La *erisipela* es una celulitis superficial con una afectación linfática prominente y con un aspecto indurado «en piel de naranja», con un borde elevado que está muy bien delimitado de la piel normal adyacente. A menudo es una complicación del edema en las extremidades y de las úlceras cutáneas, como ocurre en los miembros con varices. De la misma forma que el impétigo, puede ser debida a la combinación de *S. pyogenes* y *S. aureus*. Aparecen signos clínicos de sepsis con fiebre

Figura 195-14 Celulitis por *S. aureus* en el codo, en un paciente con cáncer y recuentos bajos de neutrófilos. El dolor era desproporcionado respecto a las características visuales de la lesión. El paciente presentaba bacteriemia.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

elevada. En la mayor parte de los casos no se llega a establecer un diagnóstico etiológico. Se puede intentar la obtención de muestras locales mediante punción y también hay que extraer muestras de sangre para cultivo. Es importante iniciar con rapidez un tratamiento empírico con antibióticos por vía parenteral, con cobertura mínima de estafilococos y estreptococos.

En los pacientes que presentan enfermedades subyacentes, como pie diabético, pueden aparecer cuadros mixtos de erisipela y celulitis que, además, también pueden ser causados por bacterias gramnegativas como *P. aeruginosa*. Por tanto, para la cobertura de estos microorganismos es necesario un tratamiento empírico de amplio espectro, mientras se reciben los resultados microbiológicos. Si se sospecha la participación de bacterias gramnegativas o de SARM, puede estar justificado añadir un aminoglucósido o vancomicina a un betalactámico de amplio espectro.

La *celulitis* afecta a estructuras anatómicas profundas y no da lugar a la aparición de las lesiones cutáneas geográficas típicas de la erisipela (v. fig. 195-14). Por tanto, sus características clínicas pueden no ser tan específicas y se puede confundir con lesiones inespecíficas como los traumatismos. La asociación de dolor y fiebre es un signo importante. La celulitis puede ser debida a otros muchos microorganismos, incluyendo las bacterias gramnegativas, especialmente en los pacientes con inmunosupresión. Por tanto, es importante efectuar un muestreo microbiológico rápido (incluyendo los hemocultivos), seguido del tratamiento con un antibiótico de amplio espectro con cobertura para microorganismos grampositivos y gramnegativos. En la mayor parte de los casos de celulitis es innecesario el estudio radiológico. La tomografía computarizada (TC) tiene utilidad en los casos de sospecha de osteomielitis subyacente, mientras que la resonancia magnética (RM) puede estar indicada para diferenciar la celulitis de la fascitis necrosante.

La *fascitis necrosante* es el cuadro más grave y, paradójicamente, el que da lugar a menos signos superficiales en la inspección de la piel y de los tejidos blandos. El dolor puede ser tan intenso que obligue a la administración de opiáceos. A menudo, este problema se debe a *S. pyogenes*, pero también puede estar implicado *S. aureus*, especialmente en presencia de SARM-EH[138]. Pueden ser responsables de la fascitis necrosante las bacterias gramnegativas, incluyendo *P. aeruginosa*, especialmente en los pacientes con inmunosupresión; por tanto, las bacterias gramnegativas deben ser consideradas a la hora de seleccionar el tratamiento empírico inicial.

Cualquiera que sea su causa, la fascitis es una urgencia absoluta que obliga a un desbridamiento y un drenaje quirúrgicos inmediatos y generosos. La evolución tiene lugar en el transcurso de minutos, más que de horas, y puede llevar rápidamente a la amputación o a la muerte. Son imprescindibles un diagnóstico clínico y una evaluación multidisciplinar rápidos. Los estudios de imagen pueden ser útiles para delimitar las lesiones, pero no deben retrasar la exploración quirúrgica y la fasciotomía urgentes. Es necesario un tratamiento antibiótico de amplio espectro y con dosis elevadas, y dicho tratamiento se puede reajustar tras el aislamiento del patógeno bacteriano. En el caso de *S. pyogenes* y en los pacientes con shock refractario grave se ha propuesto la administración intravenosa de inmunoglobulinas[106] (v. también el apartado Patogenia I: regulación y determinantes de la virulencia).

Tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos

Las lesiones localizadas se pueden tratar mediante desinfectantes o antibióticos tópicos como el ácido fusídico. Sin embargo, se ha observado un incremento en las tasas de resistencia frente a los agentes tópicos. La mupirocina se debe reservar para el tratamiento del estado de portador nasal de *S. aureus*. Las lesiones diseminadas hay que tratarlas con antibióticos sistémicos. La decisión de hospitalizar a un paciente se toma en función de las características clínicas (abscesos grandes, signos de infección sistémica) y de las características de riesgo de los pacientes (edad inferior a 6 meses, diabetes o inmunodeficiencia). El drenaje quirúrgico es un elemento importante del tratamiento y la mayor parte de las IPTB de carácter benigno se curan únicamente con el drenaje.

El tratamiento empírico de las IPTB asociadas a la asistencia clínica debe cubrir SARM-AH multirresistente y, por tanto, tiene que incluir vancomicina o quizá linezolid. El tratamiento empírico de las IPTB adquiridas en el medio extrahospitalario se complica por la aparición de SARM-EH. Los betalactámicos se deben utilizar con prudencia y en función de las características epidemiológicas focales. A diferencia de SARM-AH, SARM-EH suele ser sensible a la clindamicina y a la trimetoprima-sulfametoxazol; también lo es en ocasiones a las tetraciclinas y en muchos casos al linezolid. No obstante, si se demuestra la coinfección por *S. pyogenes* y es necesario el tratamiento antibiótico, los antibióticos de primera línea a considerar son linezolid, vancomicina o, quizá, tigeciclina. En los casos de secreción de toxinas puede ser mejor el uso de linezolid[183].

INFECCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO

La *infección del torrente sanguíneo* (ITS) se define a través de uno o más hemocultivos positivos asociados a sintomatología general como fiebre o hipotensión[263]. Su incidencia ha aumentado desde 7,4 episodios por cada 1.000 hospitalizaciones en la década de 1950[264] hasta 31,2 episodios por cada 1.000 hospitalizaciones (o 270 episodios por cada 100.000 personas y año) en 2006[265]. Los patógenos grampositivos se han convertido en la causa principal de las ITS y en un estudio constituyeron la causa del 54,8% de todos los episodios[265]. Esta afirmación es especialmente cierta en lo que se refiere a *S. aureus*, con una tasa de 20-30 episodios por cada 100.000 personas y año en diferentes partes del mundo[265-268]. Dicho incremento en la incidencia ha sido más importante en los pacientes de sexo masculino. La mortalidad relacionada con las ITS secundarias a *S. aureus* es elevada y oscila entre el 20% y el 30% de los casos[267,268], con variaciones en función de las enfermedades subyacentes[214]. A pesar del incremento de la prevalencia de las IPTB causadas por SARM-EH en los pacientes estadounidenses atendidos en el medio extrahospitalario, todavía no se ha demostrado un aumento de la bacteriemia o la endocarditis por SARM-EH[269,270]. En estudios recientes se ha sugerido que las cepas con positividad para la toxina PVL infectan fundamentalmente la piel y los tejidos blandos (v. apartado previo).

Las infecciones del torrente sanguíneo se clasifican generalmente en dos categorías: ITS nosocomiales, en las que los hemocultivos son positivos 2 días o más después de la hospitalización, e ITS adquiridas en el medio extrahospitalario, que se inician fuera del hospital o antes de transcurridos los 2 primeros días de la hospitalización. No obstante, el número cada vez mayor de personas atendidas en los programas extrahospitalarios hace que estas categorías estén presentando un solapamiento progresivo. Por tanto, las ITS adquiridas en el medio extrahospitalario podrían ser denominadas de manera más apropiada *ITS de inicio en el medio extrahospitalario*, y se podrían subdividir en *ITS asociadas a la asistencia hospitalaria* (ITS-AH) y en *ITS asociadas al medio extrahospitalario* (ITS-EH). Esta subdivisión es similar a la correspondiente a SARM-AH y SARM-EH.

Bacteriemia de inicio en el medio extrahospitalario

La ITS-AH de inicio en el medio extrahospitalario es comparable a la ITS nosocomial en lo que se refiere a los factores de riesgo para los microorganismos multirresistentes. Entre ellos están los dispositivos intravenosos, los antecedentes de tratamiento quirúrgico y la diálisis. Por el contrario, la ITS-EH afecta a pacientes que no presentan enfermedades subyacentes y se debe generalmente a microorganismos con sensibilidad antibiótica, al tiempo que se asocia siempre a un foco de infección detectable como puede ser una IPTB, un absceso profundo o una infección osteoarticular o bien una endocarditis infecciosa[268]. Es destacable el hecho de que los pacientes en diálisis muestran un riesgo especialmente elevado de endocarditis estafilocócica y constituyen un grupo de riesgo relativamente nuevo para esta enfermedad[221].

Infección del torrente sanguíneo asociada a la asistencia clínica y de origen nosocomial

S. aureus es la causa principal de las ITS-AH y de las ITS nosocomiales, junto con ECoN[215,217]. Estas infecciones se asocian principalmente a la presencia de catéteres o dispositivos intravasculares, a la realización de procedimientos en zonas contaminadas, a las IZQ y, en ocasiones, a la neumonía por *S. aureus*. Entre las complicaciones están los focos metastásicos periféricos que pueden aparecer más adelante en el tiempo. La bacteriemia nosocomial por *S. aureus* entra en el diagnóstico

diferencial de cualquier episodio febril o séptico relacionado con la asistencia hospitalaria. El riesgo de endocarditis infecciosa en los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* inducida por catéteres es de aproximadamente el 10%[271,272]. Así, la bacteriemia por *S. aureus* relacionada con catéteres es un cuadro que hay que enfrentar con mucha seriedad y en el que se debe considerar la posibilidad de excluir una endocarditis infecciosa mediante la ecocardiografía transesofágica[273].

Tratamiento de la infección del torrente sanguíneo por S. aureus

Cuando está implicado *S. aureus*, incluso un único hemocultivo positivo obliga al inicio del tratamiento antibiótico, a la obtención de muestras de sangre para la realización de hemocultivos de seguimiento y a la determinación del origen y la extensión de la infección[274]. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes con ITS por *S. aureus* presenta complicaciones metastásicas, especialmente en los casos en los que está implicado algún tipo de prótesis. El indicador más sólido de la complicación clínica es la positividad en el hemocultivo de seguimiento a las 48-96 horas del inicio del tratamiento[275].

Una regla básica es la eliminación del foco original, especialmente en el caso de los materiales intravasculares o las prótesis infectadas. La falta de cumplimiento de esta regla se asocia intensamente a la recidiva. En el caso de los catéteres implantados que no pueden ser extraídos se puede intentar el uso de soluciones antibióticas intracatéter *(antibiotic locks)* entre las infusiones, pero su resultado es variable[276]. En los casos en los que es posible la eliminación de la fuente de infección (p. ej., un catéter) puede ser adecuado un ciclo de tratamiento antibiótico durante 10-14 días tras la extracción del catéter: 1) después de la eliminación de cualquier tipo de material protésico o de catéter endovascular; 2) tras la exclusión de la endocarditis; 3) mientras los hemocultivos de seguimiento efectuados a los 2-4 días del hemocultivo positivo inicial sean negativos para *S. aureus*; 4) si la fiebre ha desaparecido en el transcurso de las primeras 72 horas desde el inicio del tratamiento antiestafilocócico, y 5) cuando se confirma la ausencia de focos infecciosos metastásicos[274].

La infección del torrente sanguíneo asociada a infecciones de la piel o los tejidos blandos responde habitualmente a un ciclo de tratamiento antibiótico durante 14 días. Las infecciones profundas, como la artritis, la osteomielitis y la endocarditis, deben ser tratadas mediante la administración de antibióticos durante 4-6 semanas, con o sin cirugía, en función de las circunstancias individuales (en los caps. 77, 78, 102 y 103 hay recomendaciones más detalladas). El tratamiento antibiótico empírico debe tener en cuenta la probabilidad de resistencia a meticilina; la prevalencia de este problema puede ser superior al 50%, especialmente en los pacientes ingresados en la UCI.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La *endocarditis infecciosa* (EI) es una de las complicaciones más graves de la bacteriemia por *S. aureus*. Es una enfermedad uniformemente mortal si no se trata con antibióticos, con o sin cirugía. La endocarditis por *S. aureus* presenta característicamente una evolución aguda con múltiples émbolos sépticos periféricos, destrucción valvular, miocarditis y shock mixto (cardiógeno y séptico). El tratamiento adecuado requiere una evaluación multidisciplinar con participación de especialistas en enfermedades infecciosas y en microbiología, cardiólogos, especialistas en cuidados intensivos, cirujanos cardíacos y en ocasiones también neurólogos.

Epidemiología

A pesar de las mejoras introducidas en la asistencia sanitaria, la incidencia global de la EI se ha mantenido en 2-6 casos por cada 100.000 personas y año a lo largo de los 30 últimos años[221]. No obstante, los factores de riesgo están cambiando. La cardiopatía reumática crónica, que era el factor de riesgo principal en la época previa a los antibióticos, está siendo sustituida por los nuevos grupos de riesgo, incluyendo los adictos a drogas intravenosas, los ancianos con esclerosis valvular, los pacientes con prótesis intravasculares[277], los pacientes con EI de origen nosocomial y los pacientes tratados mediante hemodiálisis[278]. Debido a ello, la edad media de los pacientes con EI ha aumentado desde los 30 años en la década de 1950 hasta más de 60 años a partir de la década de 1990; por otra parte, los estreptococos orales, que todavía constituyen una causa importante de EI en los países en vías de desarrollo, han sido sustituidos por *S. aureus* y por ECoN, especialmente en los países industrializados[279]. Este hallazgo también se correlaciona con el hecho de que la puerta de entrada más frecuente es la cutánea, más que la dental.

Patogenia

Función de las adhesinas bacterianas. La patogenia de la endocarditis por *S. aureus* está fundamentada en la estrecha relación existente entre ciertas adhesinas de la superficie de *S. aureus* (MSCRAMM) y las proteínas del huésped existentes en la superficie de las válvulas cardíacas lesionadas o inflamadas. El endotelio con alteraciones de carácter físico aparece cubierto por una malla de fibrina, plaquetas y numerosas proteínas de la matriz correspondientes al huésped[280].

S. aureus está extremadamente bien equipado con factores de superficie y factores segregados que facilitan la colonización y la invasión tisulares. Mediante un sistema desarrollado en *Lactococcus lactis*[281], Que y cols.[61,282] demostraron que ClfA de *S. aureus* era necesario y suficiente para la colonización y la infección de las válvulas en las ratas con EI experimental, pero no suficiente para que apareciera una enfermedad invasora y persistente. Estos mismos investigadores observaron que la proteína de unión a fibronectina A (FnBPA, *fibronectin-binding protein A*) potencia tanto la colonización temprana de las válvulas como la infección persistente. La FnBPA es una MSCRAMM especial que muestra al menos tres especificidades de fijación: a fibronectina, a fibrinógeno y a elastina[283,284]. La generación de proteínas truncadas e hibridadas indicó que, a pesar de que la unión al fibrinógeno era necesaria y suficiente para la colonización temprana de las válvulas (tal como ocurre con ClfA), para la invasión y la persistencia era necesaria la unión a fibronectina. Este fenotipo invasor se asociaba al efecto de la unión a fibronectina como elemento desencadenante de la internalización activa de los estafilococos en las células eucariotas, tanto in vitro como in vivo[285]. Así, la infección valvular tiene lugar a través de la fijación consecutiva a fibrinógeno para la colonización inicial y a través de la fijación a fibronectina para la invasión y la persistencia[61]. Esta colaboración entre las adhesinas también podría tener lugar entre otras MSCRAMM, lo que añadiría una flexibilidad mayor al conjunto, ya bastante abundante de determinantes de la superficie de *S. aureus*[61,62].

En el caso del endotelio físicamente intacto pero inflamado pueden tener una gran importancia las proteínas de unión a fibronectina de *S. aureus*. Durante la inflamación, las células endoteliales expresan integrinas de la familia β_1, que pueden unirse a la fibronectina plasmática en el polo luminal de la célula. La cubierta resultante de fibronectina actúa como una superficie ligando para *S. aureus* circulante que expresa proteínas de unión a fibronectina. El contacto entre la adhesina y sus ligandos desencadena la internalización activa de *S. aureus* por parte de las células endoteliales y de otros tipos celulares[286]. Una vez internalizado, *S. aureus* puede persistir localmente, protegerse de las defensas del huésped y de los tratamientos antibióticos o multiplicarse y segregar hemolisinas (v. tabla 195-1), que dan lugar a la lisis de la célula huésped y que facilitan la diseminación de las bacterias tanto localmente como hacia órganos remotos. Este segundo escenario posiblemente explique muchos casos de endocarditis infecciosa que tienen lugar sobre válvulas anatómicamente normales.

Función de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por las bacterias es considerada a menudo un factor patogénico. Sin embargo, la activación plaquetaria inducida por las bacterias es una especie de «arma de doble filo». Por una parte, las plaquetas contribuyen a la formación de las vegetaciones, mientras que por otra parte contribuyen a las defensas antiinfecciosas del huésped a través de la liberación de péptidos antimicrobianos y de mediadores inflamatorios[287]. Estos péptidos catiónicos (CAP, *cationic peptides*) están contenidos en los gránulos α de los trombocitos y son liberados hacia el exterior tras la activación de las plaquetas. Los CAP destruyen numerosos microorganismos grampositivos al alterar su potencial de membrana.

La evidencia experimental indica que los mutantes estafilocócicos y estreptocócicos resistentes a las plaquetas muestran una capacidad mayor para causar endocarditis en los animales de experimentación.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Por otra parte, en estudios clínicos se ha observado que las cepas de *S. aureus* obtenidas en pacientes con endocarditis son resistentes a la destrucción inducida por las plaquetas con una frecuencia mayor que las cepas de *S. aureus* obtenidas a partir de otras zonas infectadas[288]. La resistencia de *S. aureus* frente a los CAP se debe a una combinación de varios factores, incluyendo la potenciación de la fluidez de la membrana[289], la disminución del potencial de membrana[290], la participación de una bomba de expulsión codificada por plásmidos *(qacA)*[291] a través de un mecanismo de acción independiente de la expulsión[292] y la presencia de una proporción elevada de grupos con carga positiva en los ALT y en fosfatidil glicerol de membrana[87].

S. aureus se une a las plaquetas y las activa a través de diversas proteínas de superficie, incluyendo los factores de agrupamiento con unión a fibrinógeno (ClfA y ClfB), las proteínas de unión a fibronectina (FnBPA), la proteína de repetición de aspartato serina SdrE[293] y una proteína rica en serina y descrita recientemente que se denomina SraP (homólogo de la proteína Has de *S. gordonii*)[294]. La adhesión de *S. aureus* a las plaquetas activas también puede implicar a la proteína A y al factor de von Willebrand, además de SdrE y la activación del complemento[295].

La activación plaquetaria rápida mediada por ClfA y FnBPA requiere dos mecanismos de fijación bacteriana a las plaquetas en reposo: un puente de fibrinógeno o fibronectina con la integrina plaquetaria de actividad baja GPIIb/IIIa y un puente concomitante de inmunoglobulinas con el receptor FcγRIIa plaquetario. *S. aureus* también puede activar las plaquetas a través de un mecanismo más lento que es independiente del fibrinógeno y de GPIIb/IIIa. Dicho mecanismo se demostró en un mutante ClfA de *S. aureus* sin capacidad de unión a fibrinógeno, así como en *L. lactis* con expresión de SdrE estafilocócica. En ambos casos fue necesaria la inmunoglobulina G (IgG) especifica de las proteínas de superficie para implicar a FcγRIIa, así como la activación del complemento a través de la vía clásica[296].

Todo lo señalado plantea la cuestión de la posible idoneidad del tratamiento antiagregante plaquetario como estrategia terapéutica complementaria en la EI. El tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico disminuye la gravedad de la endocarditis experimental causada por *S. aureus*[297]. Aunque los antiagregantes plaquetarios sólo tienen una eficacia potencial, la extrapolación de estos resultados experimentales a la situación clínica humana puede estar atemperada por el riesgo de hemorragia. Esta posibilidad se demostró claramente en un ensayo clínico efectuado con asignación aleatoria, enmascaramiento doble y control placebo en el que la administración de una dosis diaria de aspirina de 325 mg/día además del tratamiento antibiótico convencional no redujo el riesgo de complicaciones embólicas en los pacientes con EI e incluso se asoció a un incremento en el riesgo de hemorragia[298]. De la misma forma, los anticoagulantes incrementan el riesgo de hemorragia secundaria en las zonas de embolia séptica, incluyendo el accidente cerebrovascular hemorrágico, de manera que no están recomendados[299].

Defensas del huésped y prevención

La función de las defensas del huésped es marginal en la endocarditis infecciosa. Una vez que los estafilococos han colonizado las válvulas, sus actividades procoagulantes intrínsecas (p. ej., la polimerización del fibrinógeno por las coagulasas y la activación plaquetaria por la proteína de unión a fibrinógeno) inducen un depósito adicional de plaquetas y fibrina en la parte más superficial de los microorganismos, lo que hace que se produzca un nicho protector en el interior de la vegetación. Por otra parte, *S. aureus* puede ser internalizado por las células endoteliales a través de su unión a fibronectina (v. lo señalado previamente). En ambos casos, las células fagocitarias convencionales son incapaces de erradicar los microorganismos.

La destrucción de los microorganismos por parte de los efectos mediados por los linfocitos T carece de operatividad en la endocarditis. Así, la única alternativa es la protección mediada por anticuerpos, que podría actuar antes de la colonización mediante el bloqueo de las adhesinas de superficie de *S. aureus* o a través del incremento de la velocidad de eliminación de los microorganismos en la sangre mediante la opsonización. Esta estrategia está siendo investigada activamente, pero hasta el momento son pocos los resultados prometedores. La limitación de las vacunas preventivas en la endocarditis podría acompañarse de un corto retraso (1-2 minutos) entre la invasión sanguínea y la colonización valvular, lo que dejaría una pequeña ventana de tiempo para la actividad de los anticuerpos.

Son escasas las demás medidas preventivas. Dado que *S. aureus* es un colonizador ubicuo de la piel, la prevención comienza con la higiene y la desinfección. Son imprescindibles la descontaminación de los portadores y la antisepsia adecuada en las zonas de inyección y de colocación de los catéteres. La profilaxis antibiótica podría tener utilidad, pero se limita a los casos de procedimientos medicoquirúrgicos en la zona de los focos infecciosos bien definidos (hay más detalles en los capítulos 77, 78 y 80). Por tanto, la detección de los pacientes con factores de riesgo y el respeto de las medidas higiénicas y antisépticas adecuadas siguen siendo los elementos clave para la prevención de la endocarditis por *S. aureus*.

Características clínicas

La EI por *S. aureus* evoluciona a menudo en forma de un síndrome séptico agudo con fiebre, taquicardia y, en muchos casos, hipotensión. Puede aparecer disnea secundaria a insuficiencia cardíaca congestiva y también a embolia pulmonar séptica en los casos de endocarditis del corazón derecho (fig. 195-15). Aparecen signos generales de artralgias/mialgias, dolor en la espalda y dolor pleurítico en el 10-50% de los pacientes. Los signos específicos son la aparición de un nuevo soplo cardíaco (generalmente por insuficiencia valvular) en alrededor del 90% de los casos; la embolia séptica en forma de petequias y de lesiones de Janeway, y las manifestaciones del sistema nervioso central en hasta la tercera parte de los pacientes (fig. 195-16).

La insuficiencia cardíaca es una indicación importante para la sustitución valvular de urgencia. Los defectos en la conducción auriculoventricular pueden representar un aneurisma micótico del seno de Valsalva, generalmente en la valva no coronaria. La ecocardiografía transesofágica tiene utilidad para detectar esta complicación. Las vegetaciones grandes ($\geq$1 cm) son relativamente frecuentes en la endocarditis por *S. aureus* y se han asociado a un incremento en el riesgo de embolia. No obstante, el riesgo de embolia disminuye rápidamente durante los primeros días del tratamiento eficaz.

Complicaciones vasculares. Los émbolos sépticos procedentes de vegetaciones fragmentadas pueden ocluir las arterias coronarias y periféricas (fig. 195-17). La aparición de lesiones cutáneas pequeñas en relación con la vasculitis inmunitaria es un signo retardado de la infección relativamente crónica y no se suele observar en la endocarditis aguda por *S. aureus*. Se observan aneurismas micóticos en hasta el 15% de los pacientes con endocarditis bacteriana y posiblemente con una frecuencia mayor en la endocarditis por *S. aureus*. Pueden ser debidos a la invasión directa de la pared arterial por los microorganismos infectantes, a la embolia séptica de las arterias de las paredes vasculares *(vasa vasorum)* o al depósito de inmunocomplejos que inducen inflamación local y que debilitan la pared arterial.

Complicaciones neurológicas. Las manifestaciones neurológicas, especialmente los émbolos sépticos y los aneurismas micóticos, pueden aparecer en hasta el 40% de los casos. Sin embargo, dado que los pacientes que carecen de sintomatología neurológica no son evaluados mediante pruebas diagnósticas específicas, es posible que la incidencia real de los problemas neurológicos durante la endocarditis haya sido infraestimada. Las lesiones consisten en infartos cerebrales, arteritis, abscesos, aneurismas micóticos, hemorragia intracerebral o subaracnoidea, encefalomalacia, cerebritis y meningitis. El control de la infección es esencial debido a que a partir de ello se reduce de manera muy importante la posibilidad de embolia. La embolia recurrente tras el inicio del tratamiento eficaz puede ser indicativa de la necesidad de llevar a cabo una sustitución valvular urgente. Esta decisión es difícil debido a que el tratamiento anticoagulante durante la circulación extracorpórea y tras la sustitución valvular hace que el paciente muestre un aumento en el riesgo de hemorragia intracerebral secundaria. Por tanto, se tiende a menudo a posponer la cirugía de urgencia a la espera de la estabilización de la situación clínica del paciente. Por otra parte, en varios estudios se ha sugerido que la intervención terapéutica

Figura 195-15 **Lesiones cutáneas embólicas (manchas de Janeway) en una endocarditis aguda de la válvula mitral causada por *Staphylococcus aureus*.**

temprana durante las primeras 72 horas del accidente cerebrovascular puede tener utilidad en pacientes seleccionados.

Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa cambiaron tras la introducción de la ecocardiografía y se exponen con detalle en el capítulo 77. En la endocarditis por *S. aureus* los dos primeros

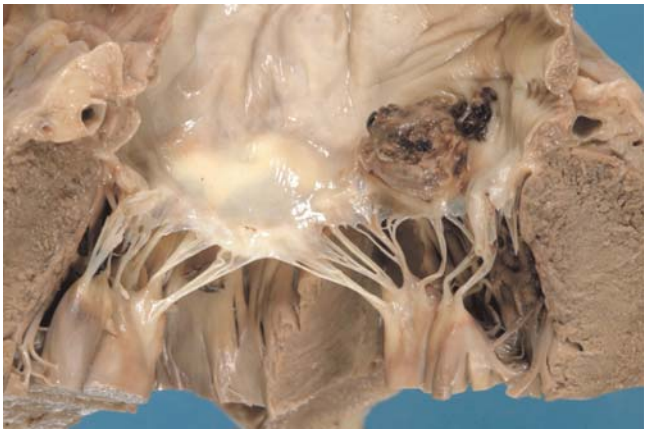


Figura 195-16 **Endocarditis de la válvula mitral por *Staphylococcus aureus*.** La imagen muestra una lesión ulceravegetativa grande en la valva anterior. (*Por cortesía de los Dres. A. Lobrinus e I. Letovanec, Pathology Institute, Lausanne University.*)

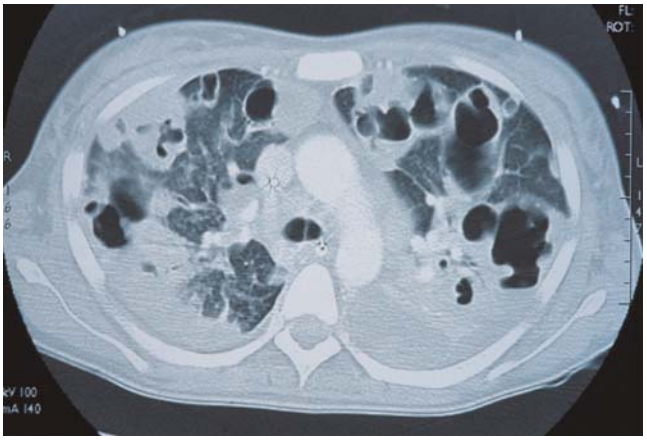


Figura 195-17 **Tomografía computarizada torácica, obtenida en un consumidor de drogas por vía intravenosa de 30 años de edad con endocarditis de la válvula tricúspide por *S. aureus* y con abscesos pulmonares bilaterales y empiema.**

hemocultivos son positivos en más del 90% de los casos. El volumen de sangre que se utiliza para los cultivos es clave debido a que la bacteriemia persistente en la endocarditis infecciosa tiene a menudo un nivel bajo, con 1-100 bacterias/ml de sangre. Para cada cultivo es necesario extraer 8-12 ml de sangre con precauciones antisépticas exhaustivas.

Tratamiento de la endocarditis por S. aureus

Las opciones terapéuticas se recogen en la tabla 195-9[,273].

Tratamiento de la endocarditis del corazón derecho en los adictos a drogas intravenosas. Aunque el tratamiento estándar de la endocarditis por *S. aureus* del corazón izquierdo requiere la administración de antibióticos durante 4-6 semanas (v. tabla 195-9), la duración del tratamiento en la endocarditis derecha puede ser considerablemente menor en los adictos a drogas intravenosas[300] debido a que la endocarditis del corazón derecho presenta una fisiopatología ligeramente distinta y se cura con mayor facilidad, además de que en modelos experimentales se ha observado que incluso puede curar de forma espontánea. Por otra parte, el pronóstico es menos grave que en la infección de las válvulas izquierdas. Los regímenes que han demostrado ser adecuados para el tratamiento de la endocarditis derecha durante 2 semanas han sido la nafcilina o la cloxacilina en combinación con un aminoglucósido eficaz y frente al cual el microorganismo sea sensible (gentamicina, tobramicina o amikacina administradas cada 8 horas)[300]. En los casos en los que está contraindicado un aminoglucósido se puede sustituir por ciprofloxacino si el microorganismo es sensible. Otro régimen propuesto que puede permitir el cambio del tratamiento por vía intravenosa al tratamiento por vía oral es la administración de ciprofloxacino más rifampicina[301]. Hoy en día pueden ser incluso más eficaces las nuevas quinolonas con efecto frente a los microorganismos grampositivos, en combinación con rifampicina. Algunos expertos no inician la administración de rifampicina hasta que se lleva administrando durante 3 días un tratamiento eficaz, con el objetivo de reducir las posibilidades de resistencia secundaria a la rifampicina. Recientemente también se ha aceptado una nueva daptomicina lipoglucopéptido para el tratamiento de la EI del corazón derecho (v. cap. 31)[129].

Por otra parte, los glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina) en combinación con los aminoglucósidos han dado lugar a una proporción inaceptable de fracasos terapéuticos. Por ello, los glucopéptidos no se deben utilizar en los tratamientos cortos.

Las contraindicaciones al tratamiento corto en los adictos a drogas intravenosas son las siguientes: 1) respuesta clínica o microbiológica lenta (>96 horas) frente al tratamiento antibiótico inicial; 2) endocarditis derecha complicada con insuficiencia cardíaca, vegetaciones valvulares, afectación de una superficie superior a 2 cm, insuficiencia respiratoria aguda, empiema o focos sépticos metastásicos fuera del

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 195-9 Tratamientos sugeridos de la endocarditis sobre válvula nativa y sobre prótesis valvular causada por estafilococos

Antibióticos	*Frecuencia, dosis y vía de administración*	*Duración*	*Comentarios*
Válvulas nativas			
Estafilococos sensibles a meticilina			
Flucloxacilina (fuera de Estados Unidos) u oxacilina o nafcilina con gentamicina (opcional)	2 g i.v. cada 4 h 1 mg/kg i.v. o i.m. cada 8 h	4-6 semanas 3-5 días	No se ha demostrado la utilidad de la adición de gentamicina
Cefazolina (o alguna otra cefalosporina de primera generación) con gentamicina (opcional)	2 g i.v. cada 8 h 1 mg/kg i.v. o i.m. cada 8 h	4-6 semanas 3-5 días	Régimen alternativo en los pacientes alérgicos a las penicilinas (no en casos de hipersensibilidad de tipo inmediato frente a penicilina)
Vancomicina	15 mg/kg i.v. cada 12 h	4-6 semanas	Recomendado en los pacientes con alergia potencialmente mortal a los betalactámicos
Estafilococos resistentes a meticilina			
Vancomicina	15 mg/kg i.v. cada 12 h	4-6 semanas	
Prótesis valvulares			
*Estafilococos sensibles a meticilina**			
Flucloxacilina (fuera de Estados Unidos) u oxacilina o nafcilina con rifampicina y gentamicina	2 g i.v. cada 4 h 300 mg v.o. o i.v. cada 8 h 1 mg/kg i.v. o i.m. cada 8 h 15 mg/kg i.v. cada 12 h	≥6 semanas ≥6 semanas 2 semanas ≥6 semanas	La rifampicina incrementa el metabolismo hepático de numerosos medicamentos, incluyendo la warfarina Recomendado en los pacientes con alergia potencialmente mortal a los betalactámicos
Vancomicina más rifampicina y gentamicina	300 mg v.o. o i.v. cada 8 h 1 mg/kg i.v. o i.m. cada 8 h	≥6 semanas 2 semanas	
Estafilococos resistentes a meticilina			
Vancomicina más rifampicina y gentamicina	15 mg/kg i.v. cada 12 h 300 mg v.o. o i.v. cada 8 h 1 mg/kg i.v. o i.m. cada 8 h	≥6 semanas ≥6 semanas 2 semanas	

i.m., intramuscular; i.v., intravenosa; v.o., vía oral.

*La rifampicina desempeña una función especial en las infecciones de las prótesis debido a que tiene utilidad para destruir las bacterias adheridas al material extraño. La rifampicina no debe ser utilizada nunca de manera aislada debido a que ello da lugar a una elevada frecuencia de resistencia (aproximadamente 10^{-6}).

Adaptado con modificaciones de Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004;363:135-149; y Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS y cols. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA*. 1995;274:1706-1713.

pulmón; 3) tratamiento con glucopéptidos o con cefalosporinas de primera generación; 4) endocarditis derecha causada por SARM o por infecciones polimicrobianas, y 5) inmunosupresión grave (<200 linfocitos CD4/l) o SIDA[300].

MENINGITIS

La *meningitis* por *S. aureus* es una enfermedad infrecuente que representa tan sólo el 1-9% de los casos de meningitis bacteriana[302,303]. Se han descrito dos formas distintas de patogenia: 1) meningitis postoperatoria, asociada a procedimientos neuroquirúrgicos, dispositivos de derivación o traumatismo craneoencefálico, y 2) meningitis hematógena espontánea secundaria a la infección estafilocócica en zonas remotas respecto al sistema nervioso central.

Los cuadros de meningitis postoperatoria y espontánea por *S. aureus* son síndromes clínicos distintos. La *meningitis postoperatoria* aparece generalmente en forma de una infección adquirida en el hospital y que afecta a personas jóvenes, además de que en la mayor parte de los casos se asocia a dispositivos de derivación del líquido cefalorraquídeo[304]. Por otra parte, la *meningitis espontánea* es una infección adquirida en el medio extrahospitalario y asociada a diversos procesos clínicos (bacteriemia primaria, EI, osteomielitis) que afectan principalmente a personas de edad avanzada o que sufren enfermedades subyacentes graves[303]. La tasa de mortalidad asociada a la meningitis por *S. aureus* es elevada, de aproximadamente el 50%; la tasa de mortalidad de la meningitis espontánea suele ser mayor que la correspondiente a la meningitis postoperatoria[303-305].

PERICARDITIS

La *pericarditis* purulenta puede ser debida a contaminación contigua durante la cirugía, extensión local de una infección paravalvular o embolia de material séptico en las arterias coronarias. En un estudio efectuado sobre autopsias se demostró que hasta el 22% de los cuadros de pericarditis eran debidos a *S. aureus*[306]. La aparición de un dolor torácico súbito con características sépticas y quizá con taponamiento cardíaco o disfunción global del corazón en el transcurso de una infección estafilocócica debe sugerir la posibilidad de esta complicación potencialmente mortal. La ecocardiografía para determinar las características del espacio pericárdico y de las válvulas tiene utilidad antes de la pericardiocentesis y de la posible cirugía de urgencia para el drenaje o la reparación y sustitución valvulares.

INFECCIONES PULMONARES

Epidemiología

S. aureus es responsable de menos del 10% de los casos microbiológicamente confirmados de neumonía adquirida en el medio extrahospitalario (NEH)[307], y del 20-30% de los casos de neumonía adquirida en el hospital (NAH)[219,308]. La neumonía por *S. aureus* adquirida en el medio extrahospitalario afecta principalmente a personas de edad avanzada (>75 años) que son atendidas en residencias de ancianos y también a pacientes con factores predisponentes, diabetes y alcoholismo; además, se observa típicamente en el transcurso de las epidemias de *gripe*[309]. La mortalidad es elevada, especialmente cuando se asocia a síndrome de dificultad respiratoria aguda o a shock séptico.

En el hospital, *S. aureus* se está convirtiendo en el patógeno que con mayor frecuencia es responsable de la neumonía nosocomial. Como agente causal de la enfermedad, su incidencia ha aumentado desde el 13% de los casos entre 1981 y 1986 hasta el 25% entre 2006 y 2007[217,310], con una proporción de SARM superior al 55%.

Espectro clínico

Las manifestaciones clínicas de la neumonía por *S. aureus* son a menudo indistinguibles de las correspondientes a la neumonía causada por otros patógenos, aunque la neumonía secundaria a *S. aureus* es característicamente una infección necrosante que evoluciona rápidamente hacia la destrucción y la cavitación tisulares (v. fig. 195-15). La infección puede ser debida a la contaminación por el aire, la aspiración o la diseminación hematógena durante la bacteriemia o bien a una endocarditis del corazón derecho. En todos estos casos, la infección pulmonar puede dar lugar a complicaciones locales como abscesos y empiema pleural.

La neumonía en adultos jóvenes y previamente sanos con un cuadro previo de tipo gripal caracterizado por sintomatología respiratoria grave, hemoptisis, fiebre elevada, leucopenia, concentraciones muy elevadas de proteína C reactiva (> 400 mg/l), hipotensión y una radiografía de tórax con demostración de infiltrados alveolares habitados multilobares obliga a descartar la posibilidad de una infección por SARM-EH[311]. La tasa de mortalidad en la neumonía necrosante por SARM-EH puede llegar al 60%[312]. La hemorragia en las vías respiratorias, la eritrodermia y la leucopenia son factores predictivos importantes de la mortalidad[312]. La figura 195-9 ilustra el caso de una neumonía hemorrágica aguda de este tipo secundaria a *S. aureus* secretor de

toxina PVL, asociada a infección por *gripe A*, en un paciente de 20 años de edad (v. apartado previo Patogenia II: islas de patogenicidad (genómicas) y elementos genéticos móviles).

S. aureus sigue siendo una de las causas más frecuentes del empiema pleural y representa todavía la causa de alrededor de la tercera parte de los casos[313]. El empiema agudo se inicia generalmente por extensión directa de una neumonía o un absceso pulmonar por *S. aureus*. También se observa a menudo como complicación de la cirugía torácica. Los hallazgos radiológicos en la TC o en la ecografía confirman la sospecha clínica. La demostración de un nivel aire-líquido pleural en ausencia de toracocentesis previa sugiere una fístula broncopleural, otra temida complicación de la infección por *S. aureus*. La figura 195-15 muestra un caso de abscesos pulmonares múltiples con derrame pleural en un paciente joven con endocarditis del corazón derecho.

Tratamiento

Es esencial el inicio rápido de un tratamiento antibiótico apropiado. El retraso en el tratamiento se asocia a una evolución mala[229]. Dado que la determinación rápida de la etiología de la neumonía grave solamente es posible en un número limitado de casos, es importante iniciar lo antes posible un tratamiento antibiótico de amplio espectro con cobertura de SARM y de otros patógenos. No obstante, siempre que sea posible se debe llevar a cabo la reducción en la intensidad del tratamiento; en concreto, en función de los resultados de las pruebas de sensibilidad se debe cambiar hacia un fármaco betalactámico con mayor poder bactericida siempre que sea posible.

Durante años, la vancomicina fue el único tratamiento de la neumonía por SARM, pero su tasa de curación era decepcionante. Esta situación dio lugar a la recomendación de incrementar las concentraciones séricas sostenidas de vancomicina (15 a 20 µg/ml). En este contexto, el linezolid (una nueva oxazolidinona con actividad bacteriostática) parece ser una alternativa prometedora. Se observó que los resultados clínicos obtenidos en la NAH y la VAP causadas por *S. aureus* y tratadas mediante linezolid eran significativamente mejores que los conseguidos con vancomicina[180]. En el caso de los pacientes con neumonía causada por cepas de SARM y tratadas con vancomicina (CMI 1,0 mg/ml o superior), en los que era necesario un tratamiento nefrotóxico concomitante o presentaban antecedentes de insuficiencia renal, se recomendó la administración de linezolid con una dosis de 600 mg cada 12 horas[314].

La duración del tratamiento de la neumonía por *S. aureus* viene determinada por el cuadro clínico general de la enfermedad. Los casos menos complicados de NEH que no se acompañan de destrucción tisular manifiesta y en los que no hay infecciones profundas asociadas responden al tratamiento antibiótico apropiado al cabo de 10-15 días. Con excepción de la neumonía por SARM, un ciclo de tratamiento de 7-8 días es suficiente en la mayor parte de los pacientes con NAH o VAP sin bacteriemia[315]. En los casos de drenaje quirúrgico de un empiema, la duración del tratamiento se ajusta a los resultados obtenidos en los cultivos y a la persistencia del derrame pleural. En los casos de pacientes con endocarditis del corazón derecho, el tratamiento se prolonga hasta 4 semanas según las recomendaciones estándar del tratamiento de la endocarditis (v. lo señalado previamente).

OSTEOMIELITIS

Epidemiología

La *osteomielitis* se conoce desde la antigüedad. Sin embargo, su epidemiología ha experimentado cambios continuos en relación con la aparición de cepas bacterianas resistentes (p. ej., SARM-EH), la desaparición de los microorganismos causales tras la introducción de los programas de vacunación extrahospitalarios (p. ej., *Haemophilus influenzae*) y el incremento de las posibilidades de aislamiento de los microorganismos específicos *(Kingella kingae)*. *S. aureus* sigue siendo el microorganismo más importante en este contexto y es aislado en el 50-70% de los casos (tabla 195-10)[222,223].

La mortalidad y la incidencia de la osteomielitis han disminuido de manera importante desde la introducción del tratamiento antibiótico. En una revisión de casos pediátricos, la tasa de mortalidad se redujo desde más del 30% antes de la introducción de los derivados de la sulfamidas (años 1936 a 1940) hasta aproximadamente el 13% después de ello (entre 1941 y 1945)[316]. La tasa de mortalidad por osteomielitis siguió disminuyendo con los antibióticos modernos y en la actualidad es prácticamente nula. También está disminuyendo la incidencia de osteomielitis. En los niños (<13 años) atendidos en el Greater Glasgow Board Health Center (Reino Unido), la incidencia de la osteomielitis se redujo en aproximadamente tres veces a lo largo de los últimos 30 años y en alrededor de dos veces durante la década de 1990. Dicha incidencia era de 2,9 por cada 100.000 personas y año en 1997[223], una cifra comparable a las estimaciones más bajas de la endocarditis infecciosa[221]. Esta disminución estuvo relacionada casi exclusivamente con la reducción de las formas hematógenas agudas, lo que refleja un tratamiento mejor de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos banales por *S. aureus*, que son a menudo el origen de episodios de bacteriemia transitoria.

TABLA 195-10 Frecuencia de la osteomielitis causada por diversos microorganismos[222,223]

	Frecuencia de osteomielitis (%)		
Microorganismos			
Staphylococcus aureus	54,2	65	50
Estafilococos coagulasa-negativos	13,9	5	13
Estreptococos distintos del grupo D	13,7	30	23
Pseudomonas aeruginosa	4,4	ND	ND
Otros	13,8	0	14
Total	100	100	100
Características demográficas			
Número de pacientes/episodios	454	20	62
Mediana de edad (en años; promedio)	6-92 (51)	0,1-12 (5,4)	0,1-13 (4)
Referencias bibliográficas	(222)	(223)	(341)

ND, no determinado.

No obstante, la incidencia de la osteomielitis varía en función de los factores de riesgo subyacentes. En un estudio de gran envergadura (454 pacientes), los hombres experimentaron una afectación doble que las mujeres y el 90% de los casos fue el resultado de infecciones contiguas. Los pacientes con diabetes mostraron un riesgo 4,9 veces superior de infección ósea, en comparación con la población normal; a continuación estuvieron los pacientes con enfermedades vasculares, cuyo riesgo fue doble del de la población normal[222]. Otros grupos de riesgo son las personas con aumento en el riesgo de bacteriemia, como los pacientes tratados mediante hemodiálisis.

A lo largo de los últimos años, en los centros de todo el mundo se ha empezado a observar un aumento en la incidencia y la gravedad de las infecciones musculoesqueléticas en los niños[223,317-319]. Al mismo tiempo que este fenómeno, se ha observado un incremento en la incidencia de SARM como microorganismo causal en la mayor parte de los casos complicados[317,318,320]. La trombosis venosa profunda también ha sido una complicación reconocida con frecuencia creciente en asociación a la osteomielitis de los niños[317], especialmente en relación con SARM-EH.

Patogenia

Los dos mecanismos a través de los cuales las bacterias pueden infectar los huesos son los siguientes: 1) diseminación hematógena y 2) contaminación por contigüidad. Ambos mecanismos presentan correlatos epidemiológicos y patogénicos. La infección ósea requiere diversas circunstancias predisponentes. En los niños con osteomielitis hematógena, la enfermedad se suele localizar en el extremo distal de la metáfisis de los huesos largos, como el húmero, el fémur y la tibia. Las características de la vascularización sanguínea en la proximidad de la placa de crecimiento pueden ser las responsables de ello. Las arteriolas terminales seguidas de sangre estancada en los sinusoides venosos puede facilitar el asentamiento de los estafilococos transportados por la sangre. Se puede contemplar un modelo similar en lo relativo a la osteomielitis vertebral (fig. 195-18A), en la que el flujo sanguíneo en la interfaz vertebral tiene algunas características similares. Por otra parte, los micro y macrotraumatismos óseos pueden facilitar también la infección al alterar la vascularización sanguínea local o al inducir la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

exposición de las proteínas de la matriz del huésped a las que se pueden adherir los estafilococos.

En lo que se refiere al microorganismo, *S. aureus* está equipado con varias adhesinas de superficie o MSCRAMM (v. apartado previo Patogenia I: regulación y determinantes de la virulencia), como la proteína de unión a colágeno y la proteína de unión a sialoproteína; en ambos casos se ha demostrado que dichas proteínas potencian la infección ósea articular experimental (v. tabla 195-1). Tras el asentamiento local del microorganismo, las proteasas segregadas estimulan la destrucción y la invasión tisulares, como se demuestra a través de la disminución de la virulencia de los mutantes *sar* y *agr* implicados en la secreción de toxinas (v. apartado previo Patogenia I: regulación y determinantes de la virulencia)[321]. El efecto combinado de los factores de *S. aureus* y de la producción de radicales de oxígeno y citocinas a través de mecanismos inmunitarios mediados por células da lugar a la necrosis local y a la formación de un absceso. Cuando se administra el tratamiento antibiótico adecuado es posible curar de manera completa los abscesos en fase inicial. De manera alternativa, la necrosis ósea puede extenderse y dar lugar a la desvitalización de zonas de hueso, denominadas secuestros, con fragmentos de hueso que quedan flotando en el interior de la cavidad del absceso (v. fig. 195-18B). La formación de la necrosis y los secuestros son ejemplos de la evolución de la osteomielitis aguda hacia la forma crónica (v. más adelante) y su tratamiento requiere la combinación de antibióticos y de desbridamiento y secuestrectomía quirúrgicos para conseguir buenos resultados.

Características clínicas

La osteomielitis se clasifica de manera convencional en las formas aguda y crónica. La *osteomielitis aguda* se define por un primer episodio que responde al tratamiento médico en el transcurso de 6 semanas[322]. Generalmente es hematógena y afecta principalmente a los niños y a los ancianos. Los síntomas son los de un síndrome séptico agudo con escalofríos, fiebre elevada, malestar y dolor y edema locales. Los hemocultivos son positivos en aproximadamente el 50% de los casos, mientras que se observa positividad en los hemocultivos y en los cultivos tisulares en el 65%.

La *osteomielitis crónica* corresponde a todas las demás situaciones, incluyendo la recidiva de una enfermedad previamente tratada o no tratada, así como las infecciones que se originan por contigüidad. El proceso puede evolucionar a lo largo de meses o incluso años y se caracteriza por inflamación de baja intensidad, presencia de necrosis, secuestro, material purulento, fístulas y recidivas.

Aparte de las fracturas con herida abierta, la osteomielitis por contigüidad está relacionada con la diabetes y con enfermedades vasculares distintas, así como con la presencia de prótesis. La osteomielitis relacionada con la diabetes y la relacionada con enfermedades vasculares afectan principalmente a los pies. Esos procesos patológicos se complican con la aparición de úlceras crónicas que, paradójicamente, pueden ser indoloras debido a la existencia simultánea de una neuritis. La lesión ulcerativa debe ser explorada con mucho cuidado pero en profundidad, utilizando para ello una sonda quirúrgica. Si la sonda alcanza la superficie ósea, existe una osteomielitis[323]. Otras pruebas diagnósticas son los estudios de imagen y la biopsia quirúrgica. Son imprescindibles los cultivos de los tejidos profundos y de la biopsia ósea para establecer un diagnóstico microbiológico. Los cultivos de las muestras de superficie y del líquido de drenaje de las fístulas demuestran a menudo contaminantes cutáneos, pero no el patógeno responsable.

Infecciones de las prótesis articulares

A consecuencia de la profilaxis antibiótica perioperatoria y del uso de quirófanos con flujo laminar de aire, las *infecciones de las prótesis articulares* son en la actualidad bastante infrecuentes. La tasa de estas infecciones tras la sustitución articular primaria es generalmente inferior al 1% en lo que se refiere a las prótesis de cadera y de hombro, inferior al 2% en las prótesis de rodilla e inferior al 9% en las prótesis de codo[324]. La incidencia de estas infecciones tras la revisión quirúrgica es generalmente mucho mayor.

Las infecciones asociadas a implantes se deben característicamente a microorganismos que crecen en estructuras denominadas *biopelículas*.

Figura 195-18 Estudios de imagen en la osteomielitis. A, Resonancia magnética de un cuadro de osteomielitis lumbar en el nivel L4-L5, tras la inyección del medio de contraste gadolinio (imagen potenciada en T1). **B,** Osteomielitis crónica de la tibia izquierda. Se puede observar una caverna necrótica grande que contiene un secuestro, rodeada por aire. También hay una fístula con drenaje hacia la piel.

S. aureus es la segunda causa de infección, tras los estafilococos coagulasa-negativos[324]. Las infecciones que aparecen durante las 12 primeras semanas desde la implantación de la prótesis son consideradas

tempranas o agudas; las que aparecen entre las 12 semanas y los 24 meses de la implantación son consideradas infecciones retardadas o de bajo grado, y las que aparecen a partir de los 24 meses son consideradas infecciones tardías o crónicas[324].

S. aureus es responsable fundamentalmente de las infecciones tempranas. Tal como ocurre con las prótesis valvulares cardíacas, los microorganismos suelen proceder de la piel y posiblemente son introducidos en el organismo en el momento de la intervención quirúrgica. A pesar de que los síntomas iniciales pueden ser agudos, los pacientes con infección de bajo grado o crónica pueden presentar sintomatología general escasa, y sus signos clínicos pueden consistir únicamente en dolor local y aflojamiento de la prótesis. Las prótesis articulares siguen asociándose a la susceptibilidad a la diseminación hematógena durante todo el tiempo que permanecen implantadas. El riesgo global de la infección de las prótesis articulares tras la bacteriemia por cualquier patógeno es de tan sólo el 0,3%[325]. Sin embargo, en el caso de la bacteriemia por *S. aureus* este riesgo ha alcanzado el 34% en lo que se refiere a las prótesis articulares y el 7% respecto a las prótesis no articulares[325].

Los resultados de los hemocultivos son a menudo negativos. Son imprescindibles los cultivos del líquido de la articulación artificial, pero en ellos también se pueden obtener resultados negativos. Hay que considerar el diagnóstico molecular mediante PCR (v. apartado previo Cultivo e identificación). En los casos en los que se lleva a cabo la extracción quirúrgica de la prótesis hay que obtener muestras microbiológicas múltiples en diferentes zonas de la prótesis y en la cavidad ósea debido a que las bacterias pueden permanecer agrupadas en áreas concretas.

La duración propuesta del tratamiento es de 3 meses para las prótesis de la cadera y de 6 meses para las de la rodilla. El tratamiento por vía intravenosa se debe administrar durante las 2-4 primeras semanas. La adición de rifampicina al régimen antiestafilocócico convencional parece tener una utilidad clara en los pacientes con infecciones de las prótesis articulares. La rifampicina muestra una actividad excelente frente a los estafilococos de crecimiento lento y adherentes. En términos generales, no se debe intentar la retención del implante. El desbridamiento con retención del implante sólo se debe considerar en los pacientes con infección postoperatoria temprana o con infección hematógena aguda; si la duración de los signos y síntomas clínicos es inferior a 3 semanas, el implante se mantiene estable y se puede administrar un tratamiento eficaz frente a los microorganismos de la biopelícula. Los requisitos para el intercambio en una sola etapa son el estado adecuado de los tejidos blandos, la ausencia de enfermedades preexistentes graves y la ausencia también de bacterias de tratamiento difícil. En el resto de los casos es preferible un intercambio en dos etapas con un intervalo de 2-4 semanas entre ambos procedimientos (v. cap. 103)[326].

Diagnóstico

El diagnóstico de la osteomielitis integra los signos clínicos, la radiología y la microbiología. Sin embargo, los signos clínicos pueden ser escasos en la infección crónica. Las técnicas radiológicas actuales son la radiografía estándar, la gammagrafía ósea con ^{99m}tecnecio (Tc)-metileno-difosfonato, la TC y la RM, aunque la más útil es la RM. Tienen menos utilidad y se utilizan con menos frecuencia técnicas como la gammagrafía con granulocitos marcados con ^{111}InTc o con ^{99m}Tc, la gammagrafía con anticuerpos antigranulocitos marcados con ^{99m}Tc, la gammagrafía con inmunoglobulinas policlonales marcadas con ^{99m}Tc, la gammagrafía con ciprofloxacino marcado con ^{99m}Tc y la gammagrafía con citrato marcado con galio-67[327].

Los resultados radiológicos convencionales pueden ser negativos durante los primeros 10 días de evolución de la osteomielitis aguda debido a que aún no son aparentes la necrosis, la descalcificación y la esclerosis periférica. En un estudio solamente se obtuvieron resultados positivos en el 50% de los casos de osteomielitis aguda. Sin embargo, todavía tiene utilidad el seguimiento del proceso de curación. La gammagrafía ósea con ^{99m}Tc y la RM presentan un nivel elevado de sensibilidad y en el estudio citado sus resultados fueron positivos en más del 80% de los casos. La gammagrafía ósea con ^{99m}Tc también muestra un elevado nivel de sensibilidad en la osteomielitis crónica. No obstante, debido a que detecta la remodelación ósea, la interpretación de los resultados puede ser difícil en los casos con prótesis y material de osteosíntesis y también en los que existen lesiones óseas degenerativas subyacentes.

Los cultivos microbiológicos son indispensables para guiar el tratamiento. Siempre que sea posible es necesario realizar hemocultivos y cultivos tisulares. También es importante tener en cuenta que la infección crónica se puede asociar a formas persistentes de *S. aureus*, como las variantes de colonias pequeñas, especialmente si se han utilizado aminoglucósidos y también material de osteosíntesis (v. apartado previo Cultivo e identificación)[328]. El laboratorio diagnóstico debe tener en cuenta siempre esta posibilidad, con objeto de adoptar las medidas necesarias.

Tratamiento

Para prevenir la necrosis ósea y la evolución de la osteomielitis aguda hacia una enfermedad crónica más problemática es necesario iniciar rápidamente el tratamiento antibiótico. La duración del tratamiento medicamentoso en la mayor parte de los estudios ha sido de 4-6 semanas, pero en las situaciones más complicadas puede mantenerse hasta 10 o más semanas. El tratamiento empírico de la osteomielitis debe incluir la cobertura adecuada de SARM en las zonas en las que SARM-EH es endémico. Para conseguir una identificación temprana de SARM son necesarios los cultivos representativos adecuados.

Los regímenes clásicos son los siguientes: 1) frente a *S. aureus* sensible a penicilina, benzilpenicilina intravenosa, 4 millones de unidades cada 6 horas; 2) frente a *S. aureus* resistente a penicilina, nafcilina, cloxacilina o, fuera de Estados Unidos, flucloxacilina, todas por vía intravenosa, 2 g cada 6 horas, y 3) frente a SARM, vancomicina intravenosa, 1 g cada 12 horas. La clindamicina puede ser una buena alternativa a la vancomicina en presencia de SARM-EH sensible.

La definición del «mejor» tratamiento antibiótico frente a la osteomielitis fue evaluada en un metaanálisis efectuado sobre 22 ensayos clínicos en los que, en conjunto, fueron analizados 927 episodios[329]. Los resultados indicaron que casi todos los medicamentos o combinaciones de medicamentos evaluados (incluyendo betalactámicos, glucopéptidos, clindamicina y quinolonas) fueron equivalentes. Sin embargo, en este estudio también se observó que los ensayos clínicos de comparación habían tenido en general una calidad baja (v. cap. 103).

En los niños con osteomielitis hematógena por *S. aureus* se administra a menudo un tratamiento relativamente breve (4-7 días) por vía intravenosa y después se continúa con un tratamiento oral consistente en amoxicilina o betalactámicos resistentes a la penicilinasa durante 4-6 semanas y en el contexto extrahospitalario[330]. En la actualidad no se recomienda el tratamiento por vía oral en los adultos, aunque las nuevas quinolonas podrían ser adecuadas para su uso por esta vía debido a su elevada biodisponibilidad. No obstante, el tratamiento extrahospitalario también se está aplicando con una frecuencia cada vez mayor. Este tipo de tratamiento se puede llevar a cabo mediante la administración de ceftriaxona (2 g una vez al día), que en dos estudios ha demostrado ser eficaz frente a la osteomielitis por *S. aureus*[222,331]. En uno de estos estudios, la ceftriaxona y los betalactámicos estables frente a la penicilinasa dieron lugar a resultados significativamente mejores que la vancomicina[332].

Finalmente, la osteomielitis por SARM multirresistente sigue siendo un proceso de tratamiento difícil. Los ensayos clínicos efectuados hasta el momento son insuficientes para determinar si quinupristina-dalfopristina, linezolid, daptomicina o cualquiera de los antibióticos nuevos son más eficaces que las alternativas estándar (fundamentalmente, vancomicina).

ARTRITIS SÉPTICA, BURSITIS SÉPTICA Y PIOMIOSITIS

Artritis séptica

S. aureus sigue siendo la causa más frecuente de *artritis séptica* en los niños y de artritis no gonocócica en los adultos[333]. La artritis reumatoide y la diabetes son factores de riesgo. La enfermedad puede ser debida a diseminación hematógena y a traumatismo local, y también puede tener un origen yatrógeno en el caso de la punción articular o la artroscopia. Los síntomas asociados son dolor agudo y tumefacción articular. La destrucción de la articulación tiene lugar a los pocos días y se debe a factores bacterianos e inflamatorios del huésped, al tiempo que posiblemente también está en relación con las lesiones isquémicas secundarias al incremento de la presión hidrostática intraarticular. Así, en los pacientes con artritis subyacente y dolor agudo en una

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

articulación es necesario efectuar de manera inmediata una aspiración con análisis del líquido aspirado para determinar el recuento celular y los parámetros bioquímicos y para realizar el cultivo.

El pronóstico de la artritis hematógena en los niños es bueno. En los adultos, el pronóstico está asociado fundamentalmente al de la enfermedad subyacente (p. ej., artritis reumatoide o endocarditis o alguna otra infección profunda responsable de la bacteriemia inicial). El tratamiento médico es idéntico al de la osteomielitis. No suele ser necesario el drenaje articular abierto, excepto en los casos de infección de la cadera en los niños, en los que este tipo de drenaje puede tener utilidad para evitar la necrosis de la cabeza femoral[334].

Bursitis séptica

La *bursitis séptica* es una infección aguda que afecta a la bolsa sinovial periarticular. Se localiza con mayor frecuencia en las áreas de presión como el olécranon y la rótula y se manifiesta en forma de una inflamación yuxtaarticular aguda. La piel suprayacente suele estar inflamada. A diferencia de la artritis y la osteomielitis, el hueso y la articulación subyacentes suelen ser indoloros a la presión o la movilización. Posiblemente, la puerta de entrada sea local. Más del 80% de los casos de bursitis séptica se debe a *S. aureus*[335]. El diagnóstico se establece mediante la punción y el estudio analítico del líquido contenido en la bolsa sinovial. Es importante el hecho de que la bursitis séptica puede estar en el origen de una serie de complicaciones sépticas, tanto locales como remotas. Así, es imprescindible una evaluación clínica detallada. El pronóstico es bueno, pero son necesarias 2-3 semanas de tratamiento antibiótico apropiado. En los pacientes con tumefacción y dolor persistente es preferible la aspiración repetida de la bursitis sinovial, más que la incisión y el drenaje. En los casos complicados pueden ser necesarios la hospitalización y el tratamiento intravenoso. En el caso de recidiva se puede considerar la escisión quirúrgica de la bolsa sinovial.

Piomiositis

La *piomiositis primaria*, también denominada miositis tropical, miositis infecciosa, miositis piógena y miositis purulenta tropical, es una infección subaguda infrecuente del músculo esquelético. No se debe a la contaminación por continuidad y lo más probable es que tenga un origen hematógeno. La escasa frecuencia de la enfermedad ha sido atribuida a la resistencia de los músculos a la infección. A menudo existe un antecedente de traumatismo muscular.

La piomiositis se observa a menudo en África y en la región Pacífico Sur, pero es infrecuente en el hemisferio norte. Así, podría estar relacionada con enfermedades locales concretas o con las propiedades de las bacterias. En una revisión de 676 casos, la enfermedad afectó a personas de todos los grupos de edad, aunque tuvo una incidencia doble en los niños y en los adultos menores de 30 años, en comparación con los adultos mayores de esta edad; además, se observó una afectación preferencial de los hombres[336]. Puede estar afectado cualquier músculo, pero los implicados con mayor frecuencia fueron el cuádriceps y el iliopsoas, en el 26% y el 14% de los casos, respectivamente. *S. aureus* fue el agente etiológico en alrededor del 80% de los casos.

Los síntomas clínicos evolucionan en tres fases. Se inician de forma poco aparente con calambres musculares y febrícula, malestar general y mialgias. Dado que solamente están inervadas las aponeurosis, el dolor muscular manifiesto se puede retrasar 1-2 semanas, antes de la formación de un absceso evidente. La segunda fase es en la que el absceso muscular se hace sintomático, con dolor, tumefacción muscular, sensibilidad dolorosa a la palpación y sepsis. La mayor parte de los pacientes son atendidos en esta fase. Si no se trata, la enfermedad evoluciona hacia la tercera fase con destrucción muscular, extensión local con osteomielitis u osteoartritis, septicemia y diseminación remota. El diagnóstico requiere la realización de estudios de imagen radiológicos (TC y RM) y el diagnóstico bacteriológico mediante hemocultivos y punción muscular. El tratamiento está fundamentado básicamente en los antibióticos. La duración del tratamiento es objeto de debate. Se suele recomendar el tratamiento por vía parenteral durante 7-14 días, seguido del tratamiento por vía oral durante 6 semanas. El pronóstico antes de la fase 3 suele ser excelente.

Este trabajo ha sido apoyado por el proyecto 3200Bo-113854 de la Swiss National Science Foundation y por el proyecto PASMP3-123226 / 1 de la Swiss Foundation for Grants in Biology and Medicine y la Swiss Medical Association.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008;**46**: S350-9.
2. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* 2000;**13**:16-34.
3. Ladhani S, Joannou CL, Lochrie DP, et al. Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing staphylococcal scalded-skin syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1999;**12**:224-42.
4. McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol* 2001;**55**:77-104.
5. Jarraud S, Peyrat MA, Lim A, et al. egc, a highly prevalent operon of enterotoxin gene, forms a putative nursery of superantigens in *Staphylococcus aureus*. *J Immunol* 2001;**166**: 669-77.
6. Novick RP. Mobile genetic elements and bacterial toxinoses: the superantigen-encoding pathogenicity islands of *Staphylococcus aureus*. *Plasmid* 2003;**49**:93-105.
7. Feng Y, Chen CJ, Su LH, et al. Evolution and pathogenesis of *Staphylococcus aureus*: lessons learned from genotyping and comparative genomics. *FEMS Microbiol Rev* 2008;**32**:23-37.
8. Cheung AL, Projan SJ, Gresham H. The genomic aspect of virulence, sepsis, and resistance to killing mechanisms in *Staphylococcus aureus*. *Curr Infect Dis Rep* 2002;**4**:400-10.
9. Gotz F, Bannerman T, Schleifer K-H. The genera *Staphylococcus* and *Macrococcus*. In: Balows A, Truper AG, Dworkin M, et al. *The Prokaryotes, ed 3. New York: Springer Science+Business Media*; 2006. p. 1-75.
10. Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, et al. Whole genome sequencing of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001; **357**:1225-40.
11. Lindsay JA, Holden MT. Understanding the rise of the superbug: investigation of the evolution and genomic variation of *Staphylococcus aureus*. *Funct Integr Genomics* 2006;**6**:186-201.
12. Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet* 2002;**359**:1819-27.
13. Ogston A. *Micrococcus* poisoning. *J Anat Physiol (London)* 1883;**17**:24-58.
14. Kuroda M, Yamashita A, Hirakawa H, et al. Whole genome sequence of *Staphylococcus saprophyticus* reveals the pathogenesis of uncomplicated urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:13272-7.
15. Takeuchi F, Watanabe S, Baba T, et al. Whole-genome sequencing of *Staphylococcus haemolyticus* uncovers the extreme plasticity of its genome and the evolution of human-colonizing staphylococcal species. *J Bacteriol* 2005;**187**: 7292-308.
16. Gill SR, Fouts DE, Archer GL, et al. Insights on evolution of virulence and resistance from the complete genome analysis of an early methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain and a biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strain. *J Bacteriol* 2005;**187**:2426-38.
17. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997;**10**:505-20.
18. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. (2005).
19. von Eiff C, Becker K, Machka K, et al. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med* 2001;**344**:11-6.
20. Laupland KB, Church DL, Mucenski M, et al. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* 2003; **187**:1452-9.
21. Dufour P, Gillet Y, Bes M, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:819-24.
22. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;**355**:666-74.
23. Compernolle V, Verschraegen G, Claeys G. Combined use of Pastorex Staph-Plus and either of two new chromogenic agars, MRSA ID and CHROMagar MRSA, for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2007;**45**: 154-8.
24. Walsh TR, Bolmstrom A, Qwarnstrom A, et al. Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:2439-44.
25. Proctor RA, Balwit JM, Vesga O. Variant subpopulations of *Staphylococcus aureus* as cause of persistent and recurrent infections. *Infect Agents Dis* 1994;**3**:302-12.
26. Besier S, Smaczny C, von Mallinckrodt C, et al. Prevalence and clinical significance of *Staphylococcus aureus* small-colony variants in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:168-72.
27. Baumert N, von Eiff C, Schaaff F, et al. Physiology and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* small colony variants. *Microb Drug Resist* 2002;**8**:253-60.
28. Chatterjee I, Kriegeskorte A, Fischer A, et al. In vivo mutations of thymidylate synthase (encoded by thyA) are responsible for thymidine dependency in clinical small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 2008;**190**:834-42.
29. Jonsson IM, von Eiff C, Proctor RA, et al. Virulence of a hemB mutant displaying the phenotype of a *Staphylococcus aureus* small colony variant in a murine model of septic arthritis. *Microb Pathog* 2003;**34**:73-9.
30. Bates DM, Eiff Cv C, McNamara PJ, et al. *Staphylococcus aureus* menD and hemB mutants are as infective as the parent strains, but the menadione biosynthetic mutant persists within the kidney. *J Infect Dis* 2003;**187**:1654-61.
31. Vaudaux P, Francois P, Bisognano C, et al. Increased expression of clumping factor and fibronectin-binding proteins by hemB mutants of *Staphylococcus aureus* expressing small colony variant phenotypes. *Infect Immun* 2002;**70**:5428-37.
32. Tenover FC. Rapid detection and identification of bacterial pathogens using novel molecular technologies: infection control and beyond. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:418-23.
33. Oliveira K, Brecher SM, Durbin A, et al. Direct identification of *Staphylococcus aureus* from positive blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:889-91.
34. Forrest GN, Mehta S, Weekes E, et al. Impact of rapid in situ hybridization testing on coagulase-negative staphylococci positive blood cultures. *J Antimicrob Chemother* 2006;**58**: 154-8.
35. Huletsky A, Lebel P, Picard FJ, et al. Identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in less than 1 hour during a hospital surveillance program. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:976-81.
36. Harbarth S, Masuet-Aumatell C, Schrenzel J, et al. Evaluation of rapid screening and pre-emptive contact isolation for detecting and controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care: an interventional cohort study. *Crit Care* 2006;**10**:R25.

37. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006;**5**:2.
38. Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2002;**2**:180-9.
39. Enright MC, Robinson DA, Randle G, et al. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:7687-92.
40. Robinson DA, Enright MC. Evolutionary models of the emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:3926-34.
41. Kuhn G, Francioli P, Blanc DS. Double-locus sequence typing using clfB and spa, a fast and simple method for epidemiological typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:54-62.
42. Natural population dynamics and expansion of pathogenic clones of *Staphylococcus aureus*. (2004).
43. Novick RP. Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence. *Mol Microbiol* 2003;**48**:1429-49.
44. Pragman AA, Schlievert PM. Virulence regulation in *Staphylococcus aureus*: the need for in vivo analysis of virulence factor regulation. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;**42**:147-54.
45. Novick RP, Ross HF, Projan SJ, et al. Synthesis of staphylococcal virulence factors is controlled by a regulatory RNA molecule. *EMBO J* 1993;**12**:3967-75.
46. Giraudo AT, Cheung AL, Nagel R. The sae locus of *Staphylococcus aureus* controls exoprotein synthesis at the transcriptional level. *Arch Microbiol* 1997;**168**:53-8.
47. Yarwood JM, McCormick JK, Schlievert PM. Identification of a novel two-component regulatory system that acts in global regulation of virulence factors of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 2001;**183**:1113-23.
48. Fournier B, Hooper DC. A new two-component regulatory system involved in adhesion, autolysis, and extracellular proteolytic activity of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 2000;**182**:3955-64.
49. Cheung AL, Bayer AS, Zhang G, et al. Regulation of virulence determinants in vitro and in vivo in *Staphylococcus aureus*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;**40**:1-9.
50. Cheung AL, Koomey JM, Butler CA, et al. Regulation of exoprotein expression in *Staphylococcus aureus* by a locus (*sar*) distinct from *agr*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;**89**:6462-6.
51. Said-Salim B, Dunman PM, McAleese FM, et al. Global regulation of *Staphylococcus aureus* genes by Rot. *J Bacteriol* 2003;**185**:610-9.
52. Chan PF, Foster SJ. The role of environmental factors in the regulation of virulence-determinant expression in *Staphylococcus aureus* 8325-4. *Microbiology* 1998;**144**:2469-79.
53. Entenza JM, Moreillon P, Senn MM, et al. Role of sigmaB in the expression of *Staphylococcus aureus* cell wall adhesins ClfA and FnbA and contribution to infectivity in a rat model of experimental endocarditis. *Infect Immun* 2005;**73**:990-8.
54. Balaban N, Goldkorn T, Nhan RT, et al. Autoinducer of virulence as a target for vaccine and therapy against *Staphylococcus aureus*. *Science* 1998;**280**:438-40.
55. Garvis S, Mei JM, Ruiz-Albert J, Holden DW. *Staphylococcus aureus* svrA: a gene required for virulence and expression of the *agr* locus. *Microbiology* 2002;**148**:3235-43.
56. Chen J, Novick RP. svrA, a multi-drug exporter, does not control *agr*. *Microbiology* 2007;**153**:1604-8.
57. Adhikari RP, Arvidson S, Novick RP. A nonsense mutation in agrA accounts for the defect in *agr* expression and the avirulence of *Staphylococcus aureus* 8325-4 traP::kan. *Infect Immun* 2007;**75**:4534-40.
58. Pichon C, Felden B. Small RNA genes expressed from *Staphylococcus aureus* genomic and pathogenicity islands with specific expression among pathogenic strains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:14249-54.
59. Mayville P, Ji G, Beavis R, et al. Structure-activity analysis of synthetic autoinducing thiolactone peptides from *Staphylococcus aureus* responsible for virulence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;**96**:1218-23.
60. Cheung AL, Eberhardt KJ, Chung E, et al. Diminished virulence of a *sar-/agr-* mutant of *Staphylococcus aureus* in the rabbit model of endocarditis. *J Clin Invest* 1994;**94**:1815-22.
61. Que YA, Haefliger JA, Piroth L, et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Exp Med* 2005;**201**:1627-35.
62. The fibrinogen- and fibronectin-binding domains of *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein A synergistically promote endothelial invasion and experimental endocarditis.(2008).
63. Cheung AL, Nast CC, Bayer AS. Selective activation of *sar* promoters with the use of green fluorescent protein transcriptional fusions as the detection system in the rabbit endocarditis model. *Infect Immun* 1998;**66**:5988-93.
64. Yarwood JM, McCormick JK, Paustian ML, et al. Repression of the *Staphylococcus aureus* accessory gene regulator in serum and in vivo. *J Bacteriol* 2002;**184**:1095-101.
65. Boles BR, Horswill AR. Agr-mediated dispersal of *Staphylococcus aureus* biofilms. *PLoS Pathog* 2008;**4**:e1000052.
66. Ji G, Beavis R, Novick RP. Bacterial interference caused by autoinducing peptide variants. *Science* 1997;**276**:2027-30.
67. Dufour P, Jarraud S, Vandenesch F, et al. High genetic variability of the *agr* locus in *Staphylococcus* species. *J Bacteriol* 2002;**184**:1180-6.
68. Patel R. Biofilms and antimicrobial resistance. *Clin Orthop Relat Res*, 2005:41-7.
69. Begun J, Gaiani JM, Rohde H, et al. Staphylococcal biofilm exopolysaccharide protects against *Caenorhabditis elegans* immune defenses. *PLoS Pathog* 2007;**3**:e57.
70. Gerke C, Kraft A, Sussmuth R, et al. Characterization of the N-acetylglucosaminyltransferase activity involved in the biosynthesis of the *Staphylococcus epidermidis* polysaccharide intercellular adhesin. *J Biol Chem* 1998;**273**:18586-93.
71. Heilmann C, Schweitzer O, Gerke C, et al. Molecular basis of intercellular adhesion in the biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis*. *Mol Microbiol* 1996;**20**:1083-91.
72. Francois P, Tu Quoc PH, Bisognano C, et al. Lack of biofilm contribution to bacterial colonisation in an experimental model of foreign body infection by *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;**35**:135-40.
73. Shinefield H, Black S, Fattom A, et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;**346**:491-6.
74. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, et al. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol* 1994;**48**:585-617.
75. Fischetti VA, Pancholi V, Schneewind O. Conservation of a hexapeptide sequence in the anchor region of surface proteins from gram-positive cocci. *Mol Microbiol* 1990;**4**:1603-5.
76. Roche FM, Massey R, Peacock SJ, et al. Characterization of novel LPXTG-containing proteins of *Staphylococcus aureus* identified from genome sequences. *Microbiology* 2003;**149**:643-54.
77. Wertheim HF, Walsh E, Choudhurry R, et al. Key role for clumping factor B in *Staphylococcus aureus* nasal colonization of humans. *PLoS Med* 2008;**5**:e17.
78. Piroth L, Que YA, Widmer E, et al. The fibrinogen- and fibronectin-binding domains of *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein A synergistically promote endothelial invasion and experimental endocarditis. *Infect Immun* 2008;**76**:3824-31.
79. Arrecubieta C, Asai T, Bayern M, et al. The role of *Staphylococcus aureus* adhesins in the pathogenesis of ventricular assist device-related infections. *J Infect Dis* 2006;**193**:1109-1119.
80. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, et al. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol* 1994;**48**:585-617.
81. Palmqvist N, Foster T, Tarkowski A, et al. Protein A is a virulence factor in *Staphylococcus aureus* arthritis and septic death. *Microb Pathog* 2002;**33**:239-49.
82. Lee LY, Miyamoto YJ, McIntyre BW, et al. The *Staphylococcus aureus* Map protein is an immunomodulator that interferes with T cell-mediated responses. *J Clin Invest* 2002;**110**:1461-71.
83. Roche FM, Meehan M, Foster TJ. The *Staphylococcus aureus* surface protein SasG and its homologues promote bacterial adherence to human desquamated nasal epithelial cells. *Microbiology* 2003;**149**:2759-67.
84. Deininger S, Stadelmaier A, Von Aulock S, et al. Definition of structural prerequisites for lipoteichoic Acid-inducible cytokine induction by synthetic derivatives. *J Immunol* 2003;**170**:4134-8.
85. Weidenmaier C, Kokai-Kun JF, Kristian SA, et al. Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat Med* 2004;**10**:243-5.
86. Majcherczyk PA, Rubli E, Heumann D, et al. Teichoic acids are not required for *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* cell walls to trigger the release of tumor necrosis factor by peripheral blood monocytes. *Infect Immun* 2003;**71**:3707-13.
87. Weidenmaier C, Peschel A, Kempf VA, et al. DltABCD- and MprF-mediated cell envelope modifications of *Staphylococcus aureus* confer resistance to platelet microbicidal proteins and contribute to virulence in a rabbit endocarditis model. *Infect Immun* 2005;**73**:8033-8.
88. Berger-Bächi B. Expression of resistance to methicillin. *Trends Microbiol* 1994;**2**:389.
89. Bayer AS, Ramos MD, Menzies BE, et al. Hyperproduction of alpha-toxin by *Staphylococcus aureus* results in paradoxically reduced virulence in experimental endocarditis: a host defense role for platelet microbicidal proteins. *Infect Immun* 1997;**65**:4652-60.
90. Panton P, Valentine F. Staphylococcal toxins. *Lancet* 1932;**222**:506-8.
91. von Eiff C, Friedrich AW, Peters G, et al. Prevalence of genes encoding for members of the staphylococcal leukotoxin family among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;**49**:157-62.
92. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:978-84.
93. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:1128-32.
94. Von Rittershain GR. Die exfloliative Dermatitis jungere Senglinge. *Z Kinderheilkd* 1878;**2**(3-23).
95. Ladhani S. Understanding the mechanism of action of the exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;**39**:181-9.
96. Becker K, Friedrich AW, Lubritz G, et al. Prevalence of genes encoding pyrogenic toxin superantigens and exfoliative toxins among strains of *Staphylococcus aureus* isolated from blood and nasal specimens. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:1434-9.
97. Nishifuji K, Sugai M, Amagai M. Staphylococcal exfoliative toxins: "molecular scissors" of bacteria that attack the cutaneous defense barrier in mammals. *J Dermatol Sci* 2008;**49**:21-31.
98. Fraser JD, Proft T. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. *Immunol Rev* 2008;**225**:226-43.
99. Fitzgerald JR, Reid SD, Ruotsalainen E, et al. Genome diversification in *Staphylococcus aureus*: Molecular evolution of a highly variable chromosomal region encoding the Staphylococcal exotoxin-like family of proteins. *Infect Immun* 2003;**71**:2827-2838.
100. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, et al. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2001;**9**:486-93.
101. Stevens F. The occurrence of *Staphylococcus aureus* infection with a scarlatiniform rash. *JAMA* 1927;**88**:1957-8.
102. Shands KN, Schmid GP, Dan BB, et al. Toxic-shock syndrome in menstruating women: association with tampon use and *Staphylococcus aureus* and clinical features in 52 cases. *N Engl J Med* 1980;**303**:1436-42.
103. Peterson ML, Ault K, Kremer MJ, et al. The innate immune system is activated by stimulation of vaginal epithelial cells with *Staphylococcus aureus* and toxic shock syndrome toxin 1. *Infect Immun* 2005;**73**:2164-74.
104. Stolz SJ, Davis JP, Vergeront JM, et al. Development of serum antibody to toxic shock toxin among individuals with toxic shock syndrome in Wisconsin. *J Infect Dis* 1985;**151**:883-9.
105. Reingold AL, Hargrett NT, Shands KN, et al. Toxic shock syndrome surveillance in the United States, 1980 to 1981. *Ann Intern Med* 1982;**96**:875-80.
106. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:333-40.
107. Narita K, Hu DL, Tsuji T, et al. Intranasal immunization of mutant toxic shock syndrome toxin 1 elicits systemic and mucosal immune response against *Staphylococcus aureus* infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;**52**:389-96.
108. Hamad AR, Marrack P, Kappler JW. Transcytosis of staphylococcal superantigen toxins. *J Exp Med* 1997;**185**:1447-54.
109. Petersson K, Pettersson H, Skartved NJ, et al. Staphylococcal enterotoxin H induces V alpha-specific expansion of T cells. *J Immunol* 2003;**170**:4148-54.
110. Yarwood JM, Leung DY, Schlievert PM. Evidence for the involvement of bacterial superantigens in psoriasis, atopic dermatitis, and Kawasaki syndrome. *FEMS Microbiol Lett* 2000;**192**:1-7.
111. Semic-Jusufagic A, Bachert C, Gevaert P, et al. *Staphylococcus aureus* sensitization and allergic disease in early childhood: population-based birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:930-6.
112. Matsubara K, Fukaya T. The role of superantigens of group A Streptococcus and *Staphylococcus aureus* in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis* 2007;**20**:298-303.
113. Holden MT, Feil EJ, Lindsay JA, et al. Complete genomes of two clinical *Staphylococcus aureus* strains: evidence for the rapid evolution of virulence and drug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:9786-91.
114. Kaneko J, Kimura T, Narita S, et al. Complete nucleotide sequence and molecular characterization of the temperate staphylococcal bacteriophage phiPVL carrying Panton-Valentine leukocidin genes. *Gene* 1998;**215**:57-67.
115. Lindsay JA, Ruzin A, Ross HF, et al. The gene for toxic shock toxin is carried by a family of mobile pathogenicity islands in *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol* 1998;**29**:527-43.
116. Ubeda C, Maiques E, Knecht E, et al. Antibiotic-induced SOS response promotes horizontal dissemination of pathogenicity island-encoded virulence factors in staphylococci. *Mol Microbiol* 2005;**56**:836-44.
117. Novick RP, Subedi A, The SaPIs. mobile pathogenicity islands of *Staphylococcus*. *Chem Immunol Allergy* 2007;**93**:42-57.
118. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:1549-55.
119. Ito T, Okuma K, Ma XX, et al. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist Updat* 2003;**6**:41-52.
120. Chambers HF, Hartman BJ, Tomasz A. Increased amounts of a novel penicillin binding protein in a strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 1985;**76**:325-31.
121. Zhang HZ, Hackbarth CJ, Chansky KM, et al. A proteolytic transmembrane signaling pathway and resistance to beta-lactams in staphylococci. *Nature* 2001;**291**:1962-5.
122. Ito T, Katayama Y, Asada K, et al. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:1323-36.
123. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:1147-52.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

124. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, et al. Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, ccrC. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:2637-51.
125. Oliveira DC, Milheirico C, de Lencastre H. Redefining a structural variant of staphylococcal cassette chromosome mec, SCCmec type VI. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**: 3457-9.
126. Diep BA, Gill SR, Chang RF, et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2006;**367**:731-9.
127. Diep BA, Stone GG, Basuino L, et al. The arginine catabolic mobile element and staphylococcal chromosomal cassette mec linkage: convergence of virulence and resistance in the USA300 clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2008;**197**:1523-30.
128. Nimmo GR, Bell JM, Mitchell D, et al. Antimicrobial resistance in Staphylococcus aureus in Australian teaching hospitals, 1989-1999. *Microb Drug Resist* 2003;**9**:155-60.
129. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;**355**:653-65.
130. Goffin C, Ghuysen JM. Multimodular penicillin-binding proteins: an enigmatic family of orthologs and paralogs. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;**62**:1079-93.
131. Gillespie MT, May JW, Skurray RA. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* isolated at an Australian hospital between 1946 and 1981. *J Med Microbiol* 1985;**19**:137-47.
132. Jevons MP. Celbenin"-resistant staphylococci. *Br Med J* 1961;**1**:124-5.
133. Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;**13**:582-6.
134. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:S114-32.
135. Centers for Disease Control and Prevention. Public health dispatch: outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections: Los Angeles County, California, 2002-2003. JAMA. 2003;289:1377.
136. Dietrich DW, Auld DB, Mermel LA. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern New England children. *Pediatrics* 2004;**113**:e347-52.
137. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:131-9.
138. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005;**352**:1445-53.
139. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007;**315**:1130-3.
140. Voyich JM, Otto M, Mathema B, et al. Is Panton-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis* 2006;**194**:1761-70.
141. Diep BA, Otto M. The role of virulence determinants in community-associated MRSA pathogenesis. *Trends Microbiol* 2008;**16**:361-9.
142. de Jonge BL, Sidow T, Chang YS, et al. Altered muropeptide composition in *Staphylococcus aureus* strains with an inactivated femA locus. *J Bacteriol* 1993;**175**:2779-82.
143. de Lencastre H, Tomasz A. Reassessment of the number of auxiliary genes essential for expression of high-level methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;**38**:2590-8.
144. Pinho MG, de Lencastre H, Tomasz A. An acquired and a native penicillin-binding protein cooperate in building the cell wall of drug-resistant staphylococci. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;**98**:10886-91.
145. Lim D, Strynadka NC. Structural basis for the beta lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Struct Biol* 2002;**9**:870-6.
146. Franciolli M, Bille J, Glauser MP, et al. Beta-lactam resistance mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1991;**163**:514-23.
147. Que YA, Entenza JM, Francioli P, et al. The impact of penicillinase on cefamandole treatment and prophylaxis of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1998;**177**:146-54.
148. Tomasz A. Intelligence coup" for drug designers: crystal structure of *Staphylococcus aureus* beta-lactam resistance protein PBP2A. *Lancet* 2003;**361**:795-6.
149. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol* 2005;**5**:479-89.
150. Chang FY, Peacock JE Jr, Musher DM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2003;**82**:333-9.
151. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin [see comments]. Comment in: Lancet 1997; 351:601-602, Comment in: Lancet 1997; 351:602, Comment in: Lancet 1997; 350:1644-1645, Comment in: Lancet 1998;351:1212. Lancet. 1997;350:1670-1673.
152. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, et al. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1999;**340**:517-23.
153. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;**40**:135-6.
154. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997;**350**:1670-3.
155. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, et al. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:448-51.
156. Soriano A, Marco F, Martinez JA, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:193-200.
157. Institute CaLS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. In: CLSI, ed. *Approved standards CLSA document M7-A7*. ed 7. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2006.
158. Pereira PM, Filipe SR, Tomasz A, et al. Fluorescence ratio imaging microscopy shows decreased access of vancomycin to cell wall synthetic sites in vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:3627-33.
159. Neoh HM, Cui L, Yuzawa H, et al. Mutated response regulator graR is responsible for phenotypic conversion of *Staphylococcus aureus* from heterogeneous vancomycin-intermediate resistance to vancomycin-intermediate resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:45-53.
160. Howden BP, Stinear TP, Allen DL, et al. Genomic analysis reveals a point mutation in the two-component sensor gene graS that leads to intermediate vancomycin resistance in clinical *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:3755-62.
161. Yusof A, Engelhardt A, Karlsson A, et al. Evaluation of a new Etest vancomycin-teicoplanin strip for detection of glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA), in particular, heterogeneous GISA. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:3042-7.
162. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;**37**:1563-71.
163. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992;**72**:195-8.
164. Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:668-74.
165. Centers for Disease Control. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: New York, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;**53**:322-3.
166. Aligholi M, Emaneini M, Jabalameli F, et al. Emergence of high-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Imam Khomeini Hospital in Tehran. *Med Princ Pract* 2008;**17**:432-4.
167. Scott WR, Baek SB, Jung D, et al. NMR structural studies of the antibiotic lipopeptide daptomycin in DHPC micelles. *Biochim Biophys Acta* 2007;**1768**:3116-26.
168. Baltz RH, Miao V, Wrigley SK. Natural products to drugs: daptomycin and related lipopeptide antibiotics. *Nat Prod Rep* 2005;**22**:717-41.
169. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007;**120**:S28-33.
170. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, et al. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005;**191**:2149-52.
171. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, et al. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:831-6.
172. Patel JB, Jevitt LA, Hageman J, et al. An association between reduced susceptibility to daptomycin and reduced susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:1652-3.
173. Cui L, Tominaga E, Neoh HM, Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:1079-82.
174. Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:2137-45.
175. Camargo IL, Neoh HM, Cui L, et al. Serial daptomycin selection generates daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* strains with a heterogeneous vancomycin-intermediate phenotype. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:4289-99.
176. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:577-85.
177. Levin TP, Suh B, Axelrod P, et al. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of a clinical failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;**49**:1222-4.
178. Ross JI, Eady EA, Cove JH, et al. Identification of a chromosomally encoded ABC-transport system with which the staphylococcal erythromycin exporter MsrA may interact. *Gene* 1995;**153**:93-8.
179. Clancy J, Petitpas J, Dib-Hajj F, et al. Molecular cloning and functional analysis of a novel macrolide-resistance determinant, mefA, from *Streptococcus pyogenes*. *Mol Microbiol* 1996;**22**:867-79.
180. Linezolid vs Vancomycin. Analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nosocomial Pneumonia*, . 2003.
181. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, et al. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother* 2006;**58**:273-80.
182. Chen CJ, Chiu CH, Lin TY, et al. Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:985-8.
183. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, et al. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007;**195**:202-11.
184. Beekmann SE, Gilbert DN, Polgreen PM. Toxicity of extended courses of linezolid: results of an Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network survey. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;**62**:407-10.
185. Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1010-5.
186. Mendes RE, Deshpande LM, Castanheira M, et al. First report of cfr-mediated resistance to linezolid in human staphylococcal clinical isolates recovered in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:2244-6.
187. Dholakia N, Rolston KV, Ho DH, et al. Susceptibilities of bacterial isolates from patients with cancer to levofloxacin and other quinolones. *AntimicrobialAgents & Chemotherapy* 1994;**38**:848-52.
188. Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:S120-6.
189. Arsene S, Leclercq R. Role of a qnr-like gene in the intrinsic resistance of *Enterococcus faecalis* to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:3254-8.
190. Yoshida H, Bogaki M, Nakamura S, et al. Nucleotide sequence and characterization of the *Staphylococcus aureus* norA gene, which confers resistance to quinolones. *J Bacteriol* 1990;**172**: 6942-9.
191. Fournier B, Hooper DC. Mutations in topoisomerase IV and DNA gyrase of *Staphylococcus aureus*: novel pleiotropic effects on quinolone and coumarin activity. *Antimicrobial Agents Chemother* 1998;**42**:121-8.
192. Entenza JM, Vouillamoz J, Glauser MP, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin, flucloxacillin, or vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-susceptible or -resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;**41**:1662-7.
193. Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001;**33**: S233-7.
194. Cui J, Liu Y, Wang R, et al. The mutant selection window in rabbits infected with *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2006;**194**:1601-8.
195. Moise PA, Schentag JJ. Vancomycin treatment failures in *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000;**16**:S31-4.
196. Falagas ME, Matthaiou DK, Bliziotis IA. The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;**57**:639-47.
197. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991;**115**:674-80.
198. Cocito C, Di Giambattista M, Nyssen E, et al. Inhibition of protein synthesis by streptogramins and related antibiotics. [Review]. *J AntimicrobialChemother* 1997;**39**:13.
199. Vouillamoz J, Entenza JM, Feger C, et al. Quinupristin-dalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolide-lincosamide-streptogramin B antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:1789-95.
200. Chopra I, Glycylcyclines. third-generation tetracycline antibiotics. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:464-9.
201. Fuda C, Hesek D, Lee M, et al. Mechanistic basis for the action of new cephalosporin antibiotics effective against methicillin- and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem* 2006;**281**:10035-41.
202. Deresinski SC. The efficacy and safety of ceftobiprole in the treatment of complicated skin and skin structure infections: evidence from 2 clinical trials. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;**61**:103-9.
203. Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and beta-lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:1747-53.
204. Perichon B, Courvalin P. Synergism between beta-lactams and glycopeptides against VanA-type methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterologous expression of the vanA operon. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:3622-30.
205. Billeter M, Zervos MJ, Chen AY, et al. Dalbavancin: a novel once-weekly lipoglycopeptide antibiotic. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:577-83.
206. Allen NE, Nicas TI. Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics. *FEMS Microbiol Rev* 2003;**26**:511-32.
207. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus

twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis* 2005;**41**: 1407-1415.
208. Mann NH. The potential of phages to prevent MRSA infections. *Res Microbiol* 2008;**159**:400-5.
209. Maresso AW, Schneewind O. Sortase as a target of anti-infective therapy. *Pharmacol Rev* 2008;**60**:128-41.
210. Projan SJ, Nesin M, Dunman PM. Staphylococcal vaccines and immunotherapy: to dream the impossible dream? *Curr Opin Pharmacol* 2006;**6**:473-9.
211. Jacobsson G, Dashti S, Wahlberg T, et al. The epidemiology of and risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections in western Sweden. *Scand J Infect Dis* 2007;**39**:6-13.
212. National trends in *Staphylococcus aureus* infection rates: impact on economic burden and mortality over a 6-year period (1998-2003).(2007).
213. The burden of *Staphylococcus aureus* infections on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 Nationwide Inpatient Sample Database.(2005).
214. Mylotte JM, Tayara A. *Staphylococcus aureus* bacteremia: predictors of 30-day mortality in a large cohort. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:1170-4.
215. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. (2004).
216. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. (2005).
217. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. (2008).
218. Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005-2006. (2008).
219. Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, et al. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;**45**:279-85.
220. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. (2005).
221. Infective endocarditis. (2004).
222. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 2003;**51**:1261-8.
223. Blyth MJ, Kincaid R, Craigen MA, et al. The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Br* 2001;**83**:99-102.
224. Laupland KB, Gregson DB, Flemons WW, et al. Burden of community-onset bloodstream infection: a population-based assessment. *Epidemiol Infect* 2007;**135**:1037-42.
225. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. (2008).
226. Emergence and resurgence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. (2006).
227. Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States hospitals. (2004).
228. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. (2006).
229. Shorr AF, Micek ST, Kollef MH. Inappropriate therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resource utilization and cost implications. *Crit Care Med* 2008;**36**:2335-40.
230. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. (2006).
231. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. (2008).
232. Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:647-56.
233. Davis SL, Rybak MJ, Amjad M, et al. Characteristics of patients with healthcare-associated infection due to SCCmec type IV methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;**27**:1025-31.
234. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997;**10**:505-20.
235. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. (2004).
236. Walsh EJ, O'Brien LM, Liang X, et al. Clumping factor B, a fibrinogen-binding MSCRAMM (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) adhesin of *Staphylococcus aureus*, also binds to the tail region of type I cytokeratin 10. *J Biol Chem* 2004;**279**:50691-9.
237. Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. (2004).
238. Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy. (2003).
239. Dynamics and Determinants of *Staphylococcus aureus* Carriage in Infancy. The Generation R Study. (2008).
240. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. (2004).
241. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. (2006).
242. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. (2008).
243. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. *Lancet* 2000;**356**:1307-12.
244. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among household contacts of individuals with nosocomially acquired MRSA. (2003).
245. Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, et al. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;**163**:181-8.
246. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*—recent advances and future challenges. (2006).
247. Overcrowding and understaffing in modern health-care systems: key determinants in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission. (2008).
248. Wernitz MH, Swidsinski S, Weist K, et al. Effectiveness of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers at hospital admission to prevent hospital-acquired MRSA infections. *Clin Microbiol Infect* 2005;**11**(6), 457-65.
249. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. (2007).
250. Guidelines for the control and prevention of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. (2006).
251. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. (2007).
252. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA?. (2008).
253. Fernandez C, Gaspar C, Torrellas A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of mupirocin calcium ointment for eliminating nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among hospital personnel. *J Antimicrob Chemother* 1995;**35**:399-408.
254. Laupland KB, Conly JM. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:933-8.
255. Walker ES, Vasquez JE, Dula R, et al. Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: does mupirocin remain effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;**24**:342-6.
256. Loeb M, Main C, Walker-Dilks C, Eady A. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003340. 2003.
257. Kokai-Kun JF, Walsh SM, Chanturiya T, Mond JJ. Lysostaphin cream eradicates *Staphylococcus aureus* nasal colonization in a cotton rat model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:1589-97.
258. Halcón L, Mikus K. *Staphylococcus aureus* and wounds: a review of tea tree oil as a promising antimicrobial. *Am J Infect Control* 2004;**32**:402-8.
259. Frazee BW, Lynn J, Charlebois ED, et al. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. *Ann Emerg Med* 2005;**45**:311-20.
260. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005;**5**:275-86.
261. Wilson MA. Skin and soft-tissue infections: impact of resistant gram-positive bacteria. *Am J Surg* 2003;**186**:35S-41S discussion 2S-3S, 61S-64S.
262. van Rijen MM, Bonten M, Wenzel RP, Kluytmans JA. Intranasal mupirocin for reduction of *Staphylococcus aureus* infections in surgical patients with nasal carriage: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008;**61**:254-61.
263. Eggimann P, Sax H, Pittet D. Catheter-related infections. *Microbes Infect* 2004;**6**:1033-42.
264. McGowan JE Jr, Barnes MW, Finland M. Bacteremia at Boston City Hospital: Occurrence and mortality during 12 selected years (1935-1972), with special reference to hospital-acquired cases. *J Infect Dis* 1975;**132**:316-35.
265. Rodríguez-Créixems M, Alcalá L, Muñoz P, et al. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine (Baltimore)* 2008;**87**:234-49.
266. Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, et al. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County. *Minnesota. Arch Intern Med* 2007;**167**:834-9.
267. Benfield T, Espersen F, Frimodt-Møller N, et al. Increasing incidence but decreasing in-hospital mortality of adult *Staphylococcus aureus* bacteraemia between 1981 and 2000. *Clin Microbiol Infect* 2007;**13**:257-63.
268. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. *J Infect Dis* 2008;**198**:336-43.
269. Tsigrelis C, Armstrong MD, Vlahakis NE, et al. Infective endocarditis due to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in injection drug users may be associated with Panton-Valentine leukocidin-negative strains. *Scand J Infect Dis* 2007;**39**:299-302.
270. Ellington MJ, Hope R, Ganner M, et al. Is Panton-Valentine leucocidin associated with the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in the UK? *J Antimicrob Chemother* 2007;**60**:402-5.
271. Gouello JP, Asfar P, Brenet O, et al. Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases. *Crit Care Med* 2000;**28**:377-82.
272. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)* 2003;**82**:322-32.
273. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals form the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;**111**:e394-434.
274. Cosgrove SE, Fowler VG Jr. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:S386-93.
275. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003;**163**:2066-72.
276. Berrington A, Gould FK. Use of antibiotic locks to treat colonized central venous catheters. *J Antimicrob Chemother* 2001;**48**:597-603.
277. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007;**297**:1354-61.
278. Kamalakannan D, Pai RM, Johnson LB, et al. Epidemiology and clinical outcomes of infective endocarditis in hemodialysis patients. *Ann Thorac Surg* 2007;**83**:2081-6.
279. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;**293**:3012-21.
280. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;**16**:297-318.
281. Que Y, Haefliger J, Francioli P, et al. Expression of *Staphylococcus aureus* clumping-factor A in *Lactococcus lactis cremoris* using a new shuttle vector. *Infect Immun* 2000;**68**:3516-22.
282. Que YA, François P, Haefliger JA, et al. Reassessing the role of *Staphylococcus aureus* clumping-factor and fibronectin-binding protein by expression in Lactococcus lactis. *Infect Immun* 2001;**69**:6296-302.
283. Wann ER, Gurusiddappa S, Hook M. The fibronectin-binding MSCRAMM FnbpA of *Staphylococcus aureus* is a bifunctional protein that also binds to fibrinogen. *J Biol Chem* 2000;**275**: 13863-71.
284. Roche FM, Downer R, Keane F, et al. The N-terminal A domain of fibronectin-binding proteins A and B promotes adhesion of *Staphylococcus aureus* to elastin. *J Biol Chem* 2004;**279**:38433-40.
285. Sinha B, François P, Nuesse O, et al. Fibronectin-binding protein acts as *Staphylococcus aureus* invasin via fibronectin bridging to integrin $\alpha_5 - \beta_1$. *Cellular Microbiology* 1999;**1**:101-17.
286. Sinha B, Francois P, Que YA, et al. Heterologously expressed *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding proteins are sufficient for invasion of host cells. *Infect Immun* 2000;**68**:6871-8.
287. Yeaman MR. The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:951-68 quiz 69-70.
288. Fowler VG Jr, McIntyre LM, et al. In vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. *J Infect Dis* 2000;**182**:1251-4.
289. Bayer AS, Prasad R, Chandra J, et al. In vitro resistance of *Staphylococcus aureus* to thrombin-induced platelet microbicidal protein is associated with alterations in cytoplasmic membrane fluidity. *Infect Immun* 2000;**68**:3548-53.
290. Bayer AS, McNamara P, Yeaman MR, et al. Transposon disruption of the complex I NADH oxidoreductase gene (snoD) in *Staphylococcus aureus* is associated with reduced susceptibility to the microbicidal activity of thrombin-induced platelet microbicidal protein 1. *J Bacteriol* 2006;**188**:211-22.
291. Kupferwasser LI, Skurray RA, Brown MH, et al. Plasmid-mediated resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in staphylococci: role of the qacA locus. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:2395-9.
292. Bayer AS, Kupferwasser LI, Brown MH, et al. Low-level resistance of *Staphylococcus aureus* to thrombin-induced platelet microbicidal protein 1 in vitro associated with qacA gene carriage is independent of multidrug efflux pump activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:2448-54.
293. O'Brien L, Kerrigan SW, Kaw G, et al. Multiple mechanisms for the activation of human platelet aggregation by *Staphylococcus aureus*: roles for the clumping factors ClfA and ClfB, the serine-aspartate repeat protein SdrE and protein A. *Mol Microbiol* 2002;**44**:1033-44.
294. Siboo IR, Chambers HF, Sullam PM. Role of SraP, a serine-rich surface protein of *Staphylococcus aureus*, in binding to human platelets. *Infect Immun* 2005;**73**:2273-80.
295. Fitzgerald JR, Foster TJ, Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nat Rev Microbiol* 2006;**4**:445-57.
296. Fitzgerald JR, Foster TJ, Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nat Rev Microbiol* 2006;**4**:445-57.
297. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, et al. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation* 1999;**99**:2791-7.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

298. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:775-80.
299. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, et al. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999;**159**:473-5.
300. Miro JM, Moreno A, Mestres CA. Infective endocarditis in intravenous drug abusers. *Curr Infect Dis Rep* 2003;**5**:307-16.
301. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996;**101**:68-76.
302. Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. *Medicine (Baltimore)* 2000;**79**:360-8.
303. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, et al. Staphylococcus aureus meningitis. A review of 104 nationwide, consecutive cases. *Arch Intern Med* 1993;**153**:1902-8.
304. Pintado V, Meseguer MA, Fortun J, et al. Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;**21**:864-8.
305. Pedersen M, Benfield TL, Skinhoej P, et al. Haematogenous *Staphylococcus aureus* meningitis. A 10-year nationwide study of 96 consecutive cases. *BMC Infect Dis* 2006;**6**:49.
306. Klacsmann PG, Bulkley BH, Hutchins GM. The changed spectrum of purulent pericarditis: an 86 year autopsy experience in 200 patients. *Am J Med* 1977;**63**:666-73.
307. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;**362**: 1991-2001.
308. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, et al. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;**28**:825-31.
309. Sethi S. Bacterial pneumonia. Managing a deadly complication of influenza in older adults with comorbid disease. *Geriatrics* 2002;**57**:56-61.
310. Lynch JP III. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001;**119**:373S-84S.
311. Morgan MS. Diagnosis and treatment of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2007;**30**:289-96.
312. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:315-21.
313. Bryant RE, Salmon CJ. Pleural empyema. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:747-62 quiz 63-64.
314. Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:S378-85.
315. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;**290**:2588-98.
316. White M, Dennison WM. Acute heamatogeneous osteitis in childhood: a review of 212 cases. *J Bone Joint Surg (Br)*, 34-B: 608-623. 1952.
317. Martinez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, et al. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**:701-6.
318. Goergens ED, McEvoy A, Watson M, et al. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Paediatr Child Health* 2005;**41**:59-62.
319. Gafur OA, Copley LA, Hollmig ST, et al. The impact of the current epidemiology of pediatric musculoskeletal infection on evaluation and treatment guidelines. *J Pediatr Orthop* 2008;**28**:777-85.
320. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop* 2006;**26**:703-8.
321. Blevins JS, Elasri MO, Allmendinger SD, et al. Role of sarA in the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infection. *Infect Immun* 2003;**71**:516-23.
322. Cunha BA. Osteomyelitis in elderly patients. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:287-93.
323. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, et al. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* 1995;**273**:721-3.
324. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly* 2005;**135**:243-51.
325. Ainscow DA, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg Br* 1984;**66**:580-2.
326. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;**351**:1645-54.
327. Malamitsi J, Giamarellou H, Kanellakopoulou K, et al. Infecton: a 99mTc-ciprofloxacin radiopharmaceutical for the detection of bone infection. *Clin Microbiol Infect* 2003;**9**:101-9.
328. von Eiff C, Bettin D, Proctor RA, et al. Recovery of small colony variants of *Staphylococcus aureus* following gentamicin bead placement for osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:1250-1.
329. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001;**1**:175-88.
330. Vinod MB, Matussek J, Curtis N, et al. Duration of antibiotics in children with osteomyelitis and septic arthritis. *J Paediatr Child Health* 2002;**38**:363-7.
331. Guglielmo BJ, Luber AD, Paletta D Jr, et al. Ceftriaxone therapy for staphylococcal osteomyelitis: a review. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:205-7.
332. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, et al. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:165-72.
333. Shirtliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:527-44.
334. Broy SB, Schmid FR. A comparison of medical drainage (needle aspiration) and surgical drainage (arthrotomy or arthroscopy) in the initial treatment of infected joints. *Clin Rheum Dis* 1986;**12**:501-22.
335. Zimmermann B III, Mikolich DJ, Ho G Jr. Septic bursitis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;**24**:391-410.
336. Bickels J, Ben-Sira L, Kessler A, et al. Primary pyomyositis. *J Bone Joint Surg Am.*, 84-A:2277-2286. 2002.
337. Clarke S, Foster S. Surface adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Adv Microb Physiol* 2006;**51**:187-224.
338. Dedent A, Marraffini L, Schneewind O. Staphylococcal sortases and surface proteins. In: Fischetti V, Novick RP, Ferretti J, et al, editors. *Gram-positive pathogens, ed 2. Washington, DC: ASM Press*; 2006. p. 486-95.

196

Staphylococcus epidermidis y otros estafilococos coagulasa-negativos

MARK E. RUPP | PAUL D. FEY

Los estafilococos coagulasa-negativos, de los que existen más de 40 especies y subespecies reconocidas, son los microorganismos más abundantes en la piel y las mucosas normales del ser humano. No suelen causar enfermedad invasiva primaria y son los microorganismos que aparecen con mayor frecuencia en forma de contaminantes en los cultivos microbiológicos. Sin embargo, a consecuencia de modificaciones introducidas en épocas relativamente recientes en la práctica de la medicina y debido también a los cambios que han tenido lugar en las diversas poblaciones humanas, los estafilococos coagulasa-negativos, especialmente *Staphylococcus epidermidis*, se han convertido en patógenos temibles[1]. En el momento presente, *S. epidermidis* es la causa más frecuente de bacteriemia primaria y también es un microorganismo que aparece con frecuencia en las infecciones relacionadas con dispositivos médicos implantados de forma permanente[2,3]. *S. epidermidis* debe su éxito patogénico a dos características principales: su nicho natural en la piel humana, que le permite un acceso directo a cualquier dispositivo colocado o implantado en la piel, y su capacidad para adherirse a los biomateriales y formar una biopelícula[2-5]. Las infecciones causadas por *S. epidermidis* tienen a menudo un carácter indolente y pueden ser de diagnóstico clínico difícil. La diferenciación entre las contaminaciones de los cultivos y las infecciones verdaderas puede ser también muy difícil. El tratamiento se complica por las tasas cada vez mayores de resistencia antibiótica por parte de los estafilococos coagulasa-negativos y también por el efecto de las biopelículas sobre las defensas del huésped y la sensibilidad antibiótica de los microorganismos. Por desgracia, a menudo es necesario eliminar los dispositivos protésicos infectados para conseguir la curación. Dado que, posiblemente, el uso de dispositivos médicos implantados de forma permanente va a seguir aumentando, se ha anticipado un incremento similar de la significación clínica de los estafilococos coagulasa-negativos.

Microbiología y ecología

Los estafilococos pertenecen a la familia Micrococcaceae, que también incluye *Micrococcus, Stomatococcus* y *Planococcus*. Estas bacterias son cocos grampositivos y catalasa positivos que se dividen en grupos irregulares dando lugar a un «agrupamiento de tipo racimo de uvas» cuando son visualizados bajo el microscopio. El género *Staphylococcus* está constituido por 46 especies y subespecies (tabla 196-1)[6]. En el laboratorio de microbiología clínica los estafilococos son clasificados característicamente en dos grandes grupos, los que tienen capacidad para coagular el plasma de conejo (es decir, los estafilococos coagulasa-positivos, o *S. aureus*) y los que carecen de esta capacidad (es decir, los estafilococos coagulasa-negativos). Los estafilococos coagulasa-negativos asociados con mayor frecuencia a enfermedad en el ser humano son *S. epidermidis, S. saprophyticus, S. lugdunensis* y *S. haemolyticus*. Sin embargo, hay numerosas especies que también se asocian a enfermedades, aunque con una frecuencia menor (v. tabla 196-1). Una alternativa a la prueba de la coagulasa utilizada con frecuencia en los laboratorios de microbiología clínica es el uso de kits de aglutinación rápida (contienen anticuerpos unidos a microesferas) frente a antígenos específicos de *S. aureus*. La capacidad de identificación correcta de los estafilococos coagulasa-negativos a nivel de especie es baja debido al elevado número de pruebas necesarias para obtener resultados precisos[7]. Sin embargo, la mayor parte de los sistemas utilizados en los laboratorios clínicos actuales permite identificar con precisión las especies aisladas con mayor frecuencia en casos de enfermedad humana, tal como *S. aureus, S. epidermidis, S. haemolyticus* y *S. saprophyticus*. Recientemente se ha introducido un esquema simplificado para la identificación rápida de *S. lugdunensis* y su diferenciación de otros estafilococos coagulasa-negativos; dicho esquema incluye la positividad en las pruebas de la pirrolidonil aminopeptidasa y la ornitina descarboxilasa[8]. Por otra parte, se han desarrollado métodos moleculares que permiten identificar *Staphylococcus* a nivel de especie a través de análisis filogenéticos de diversas secuencias conservadas del ADN[9].

Los estafilococos coagulasa-negativos son comensales normales en la piel y las mucosas de diversos huéspedes mamíferos. Según la localización anatómica, la piel y las mucosas sanas del ser humano contienen entre 10^1 y 10^6 unidades formadoras de colonias (UFC)/cm^2 de estafilococos coagulasa-negativos. Con una denominación completamente apropiada, *S. epidermidis* es la especie de mayor prevalencia en la piel humana, de manera que una persona promedio es portadora en un momento dado de 10 a 24 cepas diferentes[7]. Dadas las características variables de la piel humana, incluyendo su humedad, sus nutrientes, su rango de pH y su temperatura, *S. epidermidis* se puede adaptar a diferentes condiciones ambientales. Algunas especies de estafilococos coagulasa-negativos están bien adaptadas para su supervivencia en nichos especializados, tal como *S. capitis* (en el cuero cabelludo humano), *S. auricularis* (en el conducto auditivo externo del ser humano) y *S. saprophyticus* (en los tractos digestivo y genitourinario del ser humano).

Resistencia antibiótica

Los estafilococos coagulasa-negativos aislados en ambientes nosocomiales son casi siempre resistentes a múltiples antibióticos. En un estudio de vigilancia epidemiológica de gran envergadura efectuado en América del Norte, el 87,5% de las cepas aisladas presentó resistencia a oxacilina, el 93,5% a penicilina, el 65,6% a ciprofloxacino, el 73% a eritromicina, el 52% a clindamicina y el 48% a trimetoprima-sulfametoxazol[10]. En un estudio efectuado en Reino Unido[11] se obtuvieron resultados similares. A pesar de que hasta el momento no han sido aislados estafilococos coagulasa-positivos con positividad para *vanA*, se han observado casos de incremento de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) frente a los antibióticos glucopéptidos, especialmente por parte de *S. haemolyticus*[12-15].

La expresión fenotípica de la resistencia a meticilina (oxacilina) en los estafilococos coagulasa-negativos es mucho más heterotípica de lo que se puede observar en *S. aureus*, lo que indica que el porcentaje de la población general que expresa un nivel elevado de resistencia a oxacilina es bajo. Para solucionar esta diferencia en la expresión, el umbral de la CMI que permite detectar la resistencia a oxacilina es menor respecto a los estafilococos coagulasa-negativos (excepto *S. lugdunensis*), en comparación con *S. aureus* ($\geq$0,5 µg/ml y $>$4 µg/ml, respectivamente)[16]. Con independencia del grado de heterotipia observado, todas las cepas que contienen *mecA* (el gen que confiere resistencia a oxacilina) son clínicamente resistentes a todos los antibióticos de β-lactámicos[17]. Entre los métodos alternativos para detectar la resistencia a oxacilina están la prueba del disco de cefoxitina, que se utiliza como prueba sucedánea para detectar la resistencia a oxacilina mediada por *mecA*[16]; la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de *mecA*[18], y diversas pruebas comercializadas que permiten detectar la producción de la proteína PBP2A (el producto genético de *mecA*)[19]. No obstante, en lo relativo a algunos estafilococos coagulasa-negativos, la proteína PBP2A solamente se detecta tras la inducción por oxacilina.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 196-1 Taxonomía de los estafilococos coagulasa-negativos

Ser humano	*Animales*
Especies asociadas frecuentemente a enfermedad	
Staphylococcus epidermidis	*Staphylococcus arlettae*
Staphylococcus haemolyticus	*Staphylococcus caseolyticus*
Staphylococcus lugdunensis	*Staphylococcus chromogenes*
Staphylococcus saprophyticus	*Staphylococcus condimenti*
Especies asociadas de manera infrecuente a enfermedad	*Staphylococcus delphini*
Staphylococcus auricularis	*Staphylococcus equorum*
Staphylococcus capitis	*Staphylococcus felis*
Staphylococcus caprae	*Staphylococcus fleurettii*
Staphylococcus carnosus	*Staphylococcus gallinarum*
Staphylococcus cohnii	*Staphylococcus hyicus*
Staphylococcus hominis	*Staphylococcus intermedius*
Staphylococcus pasteuri	*Staphylococcus kloosii*
Staphylococcus pettenkoferi	*Staphylococcus lentus*
Staphylococcus pulvereri	*Staphylococcus lutrae*
Staphylococcus saccharolyticus	*Staphylococcus muscae*
Staphylococcus simulans	*Staphylococcus nepalensis*
Staphylococcus schleiferi	*Staphylococcus piscifermentans*
Staphylococcus warneri	*Staphylococcus pseudintermedius*
Staphylococcus xylosus	*Staphylococcus sciuri*
	Staphylococcus simiae
	Staphylococcus succinus
	Staphylococcus vitulinus

Afortunadamente, hay varios antibióticos nuevos que han sido comercializados con éxito y que poseen una actividad antibacteriana adecuada frente a los estafilococos, tal como daptomicina[20], linezolid[21] y tigeciclina[22,23]. Por otra parte, también hay varios antibióticos en distintas fases de desarrollo que están a la espera de su aprobación normativa final y que poseen igualmente actividad frente a los estafilococos coagulasa-negativos, tal como dalbavancina[24], televancina[25], oritavancina[26], iclaprima[27], ceftibiprol[28] y ceftarolina[29]. Un aspecto especialmente oneroso del tratamiento de la mayor parte de las infecciones causadas por estafilococos coagulasa-negativos es la capacidad de dichas infecciones para formar biopelículas sobre los biomateriales (p. ej., catéteres, prótesis; v. más adelante). La tolerancia a los antibióticos y las células persistentes *(persister cells)* son problemas frecuentes en lo que se refiere a los estafilococos y a otras bacterias que crecen en el interior de las biopelículas; es importante tener en cuenta este aspecto durante el tratamiento[30]. En diversos estudios en los que ha sido evaluada la efectividad de los antibióticos frente a los estafilococos que crecen en las biopelículas se ha demostrado que estos medicamentos son significativamente menos eficaces que cuando se utilizan para el tratamiento de las células persistentes[31]. No obstante, las combinaciones de antibióticos con rifampicina parecen ser prometedoras en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas asociadas a biopelículas (p. ej., la combinación de rifampicina, vancomicina y gentamicina, y la combinación de rifampicina, ciprofloxacino y ácido fusídico).

Epidemiología molecular

La electroforesis sobre gel con campos pulsados (PFGE, *pulsed-field gel electrophoresis*) es el método de referencia para evaluar la epidemiología molecular a corto plazo de *S. epidermidis* y de otros estafilococos coagulasa-negativos. En el estudio de la epidemiología de *S. epidermidis* se observa una diversidad extrema en los patrones sobre campos pulsados[32,33]. Así, adquiere una gran relevancia el hallazgo de patrones PFGE indistinguibles en el contexto de un brote. Las relaciones y tendencias a largo plazo pueden ser evaluadas de forma más adecuada mediante el análisis con tipificación de secuencia multilocus (MLST, *multilocus sequence typing*), una metodología que indica que la estructura de población de *S. epidermidis* tiene un carácter epidémico y que en todo el mundo hay diseminados nueve linajes clonales[34]. Un clon importante, CC2, representó en un estudio el 74% de las cepas aisladas en todo el mundo; se han obtenido resultados similares en otros estudios en los que se ha aplicado la metodología MLST[34-37]. No obstante, existe una evolución rápida (y, por tanto, distintos patrones PFGE) a consecuencia de la frecuente transferencia de elementos genéticos móviles y de la presencia de recombinaciones, posiblemente a través de elementos de secuencia de inserción. Se han desarrollado otros métodos de tipificación molecular, tal como el análisis de la secuencia de regiones repetidas de los genes *sdrG/aap* y el análisis de las repeticiones en tándem con número variable y locus múltiple (MLVA, *multiple-locus variable-number tandem repeat analysis*), con una potencia discriminativa similar a la de los métodos MLST o PFGE[38,39].

Patogenia

A diferencia de lo que ocurre con *S. aureus*, que elabora una amplia gama de toxinas y de factores de adherencia, *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasa-negativos muestran pocos factores de virulencia bien definidos (tabla 196-2). Sin embargo, a lo largo de los

TABLA 196-2 Factores de virulencia definidos y propuestos de *Staphylococcus epidermidis*

Factores de virulencia definidos y supuestos	*Mecanismos propuestos*
Biopelícula	**Evitación del sistema inmunitario, tolerancia a los antibióticos**
Adhesina intercelular polisacárida (PIA)	Componente polisacárido de la biopelícula
Acumulación de proteína asociada (Aap)	Acumulación de biopelícula
Proteína homóloga de Bap (Bhp)	Acumulación de biopelícula
ADN extracelular	Estructura de la biopelícula
Moléculas de adhesina	**Adherencia a las proteínas del huésped o al plástico**
Autolisina, adhesina (Aae)	Fija el fibrinógeno, la vitronectina y la fibronectina
Autolisina (AtlE)	Fija la vitronectina
Proteína homóloga de Bap (Bhp)	Fija el poliestireno
Proteína de unión a elastina (Ebp)	Fija la elastina
Proteína de fijación de la matriz extracelular (EmbP)	Fija la fibronectina
Proteína de unión a fibrinógeno (Fbe)	Fija el fibrinógeno
Glicerol éster hidrolasa (GehD)	Fija el colágeno
Antígeno estafilocócico conservado (ScaA)	Fija el fibrinógeno, la vitronectina y la fibronectina
Antígeno estafilocócico conservado (ScaB)	Fija un ligando no definido
Proteína F de repetición serina aspartato (SdrF)	Fija el colágeno
Proteína G de repetición serina aspartato (SdrG)	Fija el fibrinógeno
Proteína de la superficie estafilocócica 1 (Ssp-1)	Fija el poliestireno
Proteína de la superficie estafilocócica 2 (Ssp-2)	Fija el poliestireno
Ácido teicoico	Fija la fibronectina
Otros supuestos factores de virulencia	**Mecanismos**
Peptidoglucano, ácido lipoteicoico	Estimula la producción de citocinas
Modulinas solubles en fenol	Modulación del sistema inmunitario, dispersión de la biopelícula
Ácido poli-D-glutámico	Evitación del sistema inmunitario, resistencia a los péptidos antibióticos
Toxina delta	Evitación del sistema inmunitario
Exoenzimas	
Enzima modificadora de los ácidos grasos	Inactiva los ácidos grasos en la piel, colonización cutánea
Lipasas	Colonización de la piel y las heridas
Proteasas	Destrucción de los tejidos del huésped
Elastasa	Modulación inmunitaria, colonización cutánea
Lantibióticos	
Epidermina, epilancina, epicidina, Pep5, K7	Interferencia bacteriana y colonización cutánea

10 últimos años se han efectuado avances significativos que han tenido utilidad para definir la patogenia de las infecciones causadas por *S. epidermidis*. Se considera que la capacidad de *S. epidermidis* para adherirse y formar una biopelícula en la superficie de los biomateriales es el factor de virulencia más significativo asociado a esta bacteria[40-42]. No obstante, hay otros factores como la secreción de ácido poligamma-DL-glutámico (PGA, *poly-gamma-DL-glutamic acid*)[43] y de modulinas solubles en fenol (PSM, *phenol-soluble modulins*)[44] que parecen complementar y potenciar la virulencia.

FACTORES DE VIRULENCIA

Biopelícula

La formación de la biopelícula parece tener lugar en tres fases: adherencia, maduración y dispersión (fig. 196-1). Está demostrado que las bacterias que crecen en el interior de una biopelícula son distintas de las que crecen exponencialmente en la fase planctónica. En estudios realizados mediante microarrays se ha demostrado que *S. epidermidis* y *S. aureus* crecen en un estado de biopelícula con respuestas de transcripción específicas, en comparación con las células que crecen exponencialmente[45-47]. Por ejemplo, en estos estudios se ha observado que los estafilococos que crecen en el interior de una biopelícula modifican su fisiología hacia el metabolismo anaerobio o microanaerobio al tiempo que reducen su producción de proteínas y de la pared celular, así como la síntesis de ADN. A pesar de que estos experimentos han tenido una gran utilidad para definir la respuesta de transcripción «promedio» del crecimiento en la biopelícula (dado que fueron examinadas todas las células que crecían en las biopelículas), también se ha determinado más allá de toda duda que las células que crecen en el interior de una biopelícula presentan respuestas espaciales y temporales frente a su ambiente inmediato (disponibilidad de nutrientes y oxígeno, interacciones con los desechos metabólicos)[48]. Por ejemplo, el crecimiento de *S. epidermidis* en el interior de una biopelícula conlleva al menos cuatro estados metabólicos: crecimiento aerobio, crecimiento anaerobio, células inactivas y células muertas[49]. Se ha propuesto la hipótesis de que estos estados fisiológicos específicos existentes en el interior de la biopelícula facilitan la tolerancia a los antibióticos y el desarrollo de células persistentes, inactivas o ambas[30].

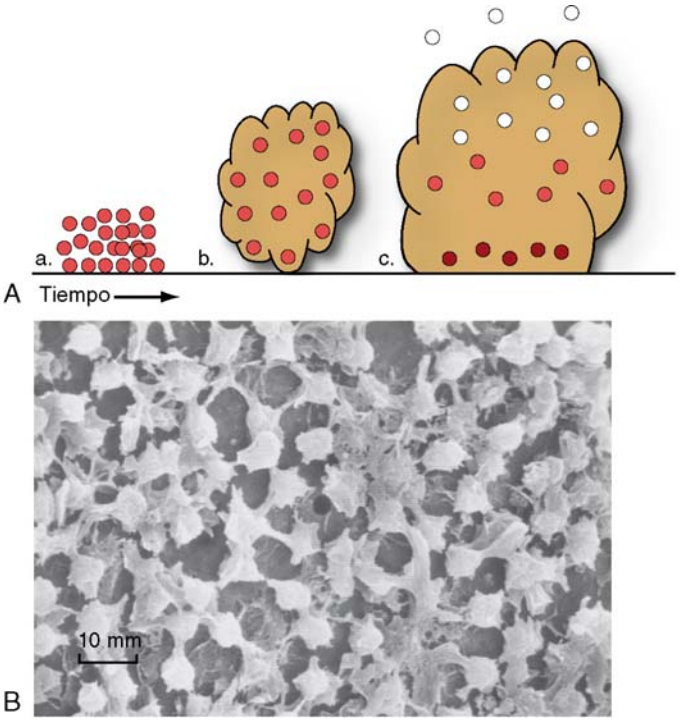


Figura 196-1 Formación de biopelícula en la infección por *Staphylococcus epidermidis*. A, Modelo de formación de la biopelícula en la infección por *S. epidermidis*. Inicialmente, los estafilococos se adhieren al biomaterial a través de su unión a las proteínas de la matriz séricas que recubren el biomaterial y también a través de interacciones directas con el propio biomaterial (a). Una vez fijado, *S. epidermidis* produce sustancias poliméricas extracelulares (PIA, ADNe) y otros factores proteináceos (Aap, Bap) que facilitan la adherencia intercelular (b). La biopelícula madura muestra múltiples estados metabólicos, incluyendo células que crecen en condiciones aerobias (células blancas), microaerobias o anaerobias (células rojo brillante) y células en fase inactiva (células rojo oscuro) (c). A través de la acción de las modulinas solubles en fenol las células se dispersan respecto a la biopelícula, lo que facilita la colonización en otras localizaciones. **B,** Micrografía electrónica de barrido correspondiente a la biopelícula de *S. epidermidis* adherida a una jaula tisular en un modelo de cobaya (×1.360).

Adherencia. Los biomateriales introducidos en el interior del cuerpo humano quedan recubiertos rápidamente por las proteínas de la matriz sérica como el fibrinógeno y la fibronectina. En estudios del genoma y de carácter funcional se ha señalado que *S. epidermidis* posee capacidad para unirse al menos a fibrinógeno, fibronectina, colágeno, vitronectina y elastina[50-55]. Por otra parte, hay evidencia de que las autolisinas de *S. epidermidis* pueden unirse directamente al plástico, además de que contienen sitios de unión a las proteínas de la matriz[56,57]. Además de su función enzimática, se ha demostrado que la lipasa (GehD) se une al colágeno[54]. En última instancia, los mutantes que carecen de capacidad para unirse al fibrinógeno o para producir autolisina muestran una virulencia menor en los modelos in vivo, lo que sugiere que la adherencia inicial a las proteínas de la matriz séricas es clave[58,59].

Maduración. Tras la adherencia a los biomateriales, la adherencia intercelular de las bacterias está mediada principalmente por moléculas poliméricas. Recientemente se ha observado que el ADN extracelular (ADNe) es un componente importante de las biopelículas de *S. aureus* y de *S. epidermidis*, y también que los mutantes con alteraciones en la liberación del ADN generan biopelículas deficientes[60,61]. La biopelícula de *S. epidermidis* contiene una cantidad abundante de adhesina intercelular polisacárida (PIA, *polysaccharide intercellular adhesin*), mientras que en la biopelícula de *S. aureus* este componente es escaso[62]. La PIA (o poli-*N*-acetilglucosamina [PNAG]) es una β-1,6-*N*-acetilglucosamina[63] sintetizada por los productos del gen operón *ica*[42]. El operón *ica* está constituido por cuatro genes, *icaA, icaD, icaB* e *icaC*. Secuencia arriba de *ica* se localiza un represor con transcripción divergente, *icaR*[64]. La PIA parece ser importante para la colonización de superficie por parte de *S. epidermidis,* para la formación de la biopelícula y para la evasión del sistema inmunitario[65,66]. La regulación de la transcripción *icaADBC* ha sido estudiada de forma intensiva e implica a SarA, SarZ, σB, IcaR y el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, entre otros factores[67-73]. En *S. aureus* la PIA (también denominada PNAG) es esencial para la virulencia en los modelos murinos de enfermedad sistémica y también es una vacuna candidato tanto frente a *S. aureus* como frente a *S. epidermidis*[74-77]. Hay que tener en cuenta que algunas cepas clínicamente relevantes de *S. epidermidis* no contienen el operón *icaADBC* y que existen otras estrategias alternativas de biopelícula proteinácea (p. ej., AAP, Bap)[36,78-80]. Por otra parte, la sustitución alélica de *icaADBC* confiere un incremento de la capacidad de colonización de la piel humana, en comparación con las cepas naturales isogénicas[81]. Así, a pesar de que la producción de PIA ofrece grandes ventajas al microorganismo durante el proceso infeccioso, la producción de PIA puede ser perjudicial para el propio microorganismo durante la colonización de la piel humana.

Dispersión. Como se puede observar en la figura 196-1, la última fase en el desarrollo de la biopelícula es la dispersión y la diseminación subsiguiente hacia otras zonas potenciales. Se ha demostrado la producción de PSM por parte de *S. epidermidis* en experimentos sobre biopelícula con células de flujo que intermedian la separación de las capas superiores de la biopelícula[46]. Las PSM, que están reguladas por el regulador global de detección de quórum, actúan como surfactante y dan lugar a la pérdida de grupos celulares. Además, las PSM de *S. epidermidis* son proinflamatorias y se ha demostrado que atraen, activan y lisan los neutrófilos humanos durante la infección por *S. aureus*[44,82-84].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Otros factores de virulencia

Ácido poli-gamma-DL-glutámico (PGA). Un hallazgo relativamente sorprendente es el hecho de que, a diferencia de lo que ocurre con *S. aureus,* hay múltiples especies de estafilococos coagulasa-negativos que producen PGA, incluyendo *S. epidermidis*[43]. El PGA es un polímero antifagocitosis de la superficie celular que fue descrito inicialmente como un factor de virulencia en *Bacillus anthracis*[85]. Parece desempeñar una función doble en *S. epidermidis,* con inhibición de las defensas innatas del huésped y facilitación de la colonización de la piel humana.

Lantibióticos. *S. epidermidis* produce varios lantibióticos (p. ej., epidermina, Pep5, epilancina, epicidina) que son bacteriocinas. Estos péptidos antimicrobianos que contienen aminoácidos tioéter son activos frente a diversas bacterias y pueden desempeñar una función en la interferencia bacteriana, además de que pueden colonizar con éxito la piel humana y persistir en ella[5,86].

Otras especies coagulasa-negativas

Dada la inexistencia de sistemas genéticos bien desarrollados en otros estafilococos coagulasa-negativos, la investigación sobre los mecanismos de virulencia en otras especies de estafilococos ha sido limitada. No obstante, se han realizado progresos significativos con el uropatógeno *S. saprophyticus* y con *S. lugdunensis*. *S. saprophyticus* muestra una adherencia intensa a las células uroepiteliales y los eritrocitos, además de que produce ureasa y ello facilita el crecimiento de este patógeno en la orina[87-91]. Por otra parte, la secuenciación del genoma revela que *S. saprophyticus* ATCC15305 está adaptado especialmente al crecimiento en la orina debido a la expansión de sistemas implicados en la tolerancia osmótica y en el transporte de iones orgánicos[88]. Por su parte, *S. lugdunensis* no produce toxinas ni presenta factores de adherencia similares a los de *S. aureus,* a pesar de que tiene aparentemente una virulencia mayor[8]. Sin embargo, en varios estudios se ha observado que *S. lugdunensis* se une a las proteínas de la matriz del huésped humano, tal como colágeno, IgG, fibrinógeno, laminina, vitronectina, fibronectina, trombospondina, factor de von Willebrand y plasminógeno[51,92-94]. Por otra parte, a pesar de que contiene el locus *icaADBC, S. lugdunensis* parece dar lugar a biopelículas dependientes de proteínas e independientes de PIA.

Epidemiología y síntomas clínicos

Considerados previamente contaminantes no virulentos, los estafilococos coagulasa-negativos han sido reconocidos recientemente con una frecuencia cada vez mayor como patógenos verdaderos. Los estafilococos coagulasa-negativos causan una amplia gama de infecciones clínicas, muchas de ellas relacionadas con cuerpos extraños y con dispositivos protésicos médicos.

BACTERIEMIA

Los estafilococos coagulasa-negativos son la causa de aproximadamente el 30% de los cuadros de bacteriemia asociados a la asistencia clínica. La mayor parte de estas infecciones se debe a la contaminación de catéteres intravasculares o de otros dispositivos médicos protésicos. Los pacientes inmunosuprimidos, especialmente los que presentan neutropenia grave, muestran un riesgo mayor de bacteriemia por estafilococos coagulasa-negativos. Además de los catéteres intravasculares, las alteraciones de las mucosas causadas por la quimioterapia citotóxica también pueden precipitar la infección en estos pacientes.

Dado que los estafilococos coagulasa-negativos (especialmente *S. epidermidis*) ocupan un lugar prominente en la flora comensal de la piel y las mucosas del ser humano, aparecen a menudo en forma de contaminantes en los cultivos. Aproximadamente el 1-6% de los hemocultivos están contaminados y los estafilococos coagulasa-negativos son los responsables del 70-80% de estos casos[95,96]. Característicamente, las tasas de bacteriemia verdadera oscilan entre el 10% y el 25% en los casos en los que en los hemocultivos son aislados estafilococos coagulasa-negativos[97].

Es difícil la determinación de la significación clínica de las cepas de estafilococos coagulasa-negativos aisladas a partir de los hemocultivos y, en este sentido, es necesario evaluar diversos parámetros clínicos y analíticos a la hora de efectuar dicha determinación. Ésta no es una cuestión trivial debido a que los contaminantes considerados patógenos reales son causa de tratamientos antibióticos innecesarios, aparición de resistencia antibiótica, consumo excesivo de los recursos de los laboratorios, efectos adversos asociados a los antibióticos y costes económicos excesivos. Muchos clínicos utilizan la fiebre u otros signos de infección (p. ej., leucocitosis o leucopenia, hipotensión) para interpretar los hemocultivos en los que crecen estafilococos coagulasa-negativos y, en este sentido, se han publicado varios estudios con recomendaciones[95,96,98]. Sin embargo, la mayor parte de los hemocultivos se realizan debido a la sospecha clínica de bacteriemia y en otros estudios no se ha observado que los signos y síntomas clínicos tengan utilidad para diferenciar la contaminación de la infección[99]. Otro parámetro que se utiliza a menudo es el número o la proporción de cultivos en los que crecen estafilococos coagulasa-negativos. En la mayor parte de los estudios se ha observado que la probabilidad de bacteriemia verdadera aumenta cuando se obtienen cultivos múltiples con crecimiento de estafilococos coagulasa-negativos[100], aunque esta observación no ha tenido un carácter universal[101]. El problema es más complicado en los recién nacidos, en los que es una práctica frecuente realizar únicamente un hemocultivo cuando se considera un posible diagnóstico de bacteriemia. De la misma forma, se han aplicado los criterios de un período de tiempo menor para el crecimiento o de una cantidad mayor de bacterias en los hemocultivos cuantitativos, con objeto de diferenciar la bacteriemia verdadera de la contaminación, con resultados variables[102]. En general, la positividad que aparece antes de 24 horas es considerada congruente con una bacteriemia verdadera.

A la hora de diferenciar por un lado la bacteriemia por estafilococos coagulasa-negativos asociados a catéteres intravasculares y por otro la bacteriemia procedente de otras fuentes, en la actualidad es posible determinar con facilidad el período de tiempo diferencial para la positividad de un hemocultivo correspondiente a la sangre periférica o a la sangre del catéter; esta determinación la llevan a cabo la mayor parte de los métodos de hemocultivos automatizados. Cuando la sangre del catéter es positiva 2 o más horas antes que la sangre periférica, ello puede ser considerado una indicación de que el catéter es el origen de la bacteriemia[103]. Otros parámetros analíticos que han tenido una cierta utilidad para diferenciar los contaminantes de los patógenos en ciertos contextos son las concentraciones séricas de la proteína C reactiva[104] y de procalcitonina[105], la tipificación molecular[106,107], el antibiograma[108] y la producción de biopelículas[109].

Entre los métodos que han sido utilizados para prevenir la contaminación de los hemocultivos están el uso de antisépticos cutáneos eficaces, los equipos de flebotomía, la preparación en botellas de cultivo, los kits para hemocultivo y la inoculación doble en botella mediante aguja[95,96,110,111].

En general, las muestras de sangre para hemocultivo se deben obtener con una técnica aséptica cuidadosa en las personas con sospecha clínica de bacteriemia. Hay que extraer muestras de sangre emparejadas y, en los casos en los que se considera la posibilidad de que el origen de la infección sea un catéter venoso central (CVC), una de las muestras de sangre se debe obtener del catéter. Siempre es necesario dejar constancia de la localización de la extracción (sangre del catéter o sangre periférica) y del momento en el que se obtienen las muestras. Los pacientes con signos clínicos de sepsis y cultivos positivos múltiples que revelan el crecimiento bacteriano en menos de 24 horas tienen una probabilidad mayor de sufrir una bacteriemia verdadera.

Infecciones de los catéteres intravasculares

Esta cuestión se aborda con mayor detalle en el capítulo 302. En Estados Unidos se utilizan anualmente alrededor de 180 millones de catéteres intravasculares periféricos y de 7 millones de CVC, y, a consecuencia de ello, aproximadamente 250.000 personas sufren una bacteriemia asociada a catéteres (fig. 196-2). Los estafilococos coagulasa-negativos son la causa más habitual de estas infecciones. La discusión detallada de la patogenia de los cuadros de bacteriemia asociados a CVC queda fuera del objetivo de este capítulo. De manera resumida, en lo que se refiere a los catéteres intravasculares periféricos y a los CVC no acanalados, la infección se debe más a menudo a estafilococos coagulasa-negativos que van desde la superficie cutánea del catéter

Figura 196-2 Catéter venoso central infectado. A pesar de que muchos catéteres venosos centrales infectados tienen un aspecto inocuo, en la zona de introducción de este catéter implantado e infectado por *S. epidermidis* hay eritema, sensibilidad dolorosa a la palpación y drenaje purulento.

hasta el torrente sanguíneo. En cuanto a los CVC acanalados, la colonización del conector y la travesía de los microorganismos a lo largo de la luz del catéter parecen ser vías de infección importantes. La capacidad de los estafilococos coagulasa-negativos para adherirse al catéter y producir una biopelícula es un rasgo clave que permite a estos microorganismos causar la infección de los catéteres vasculares[112].

El diagnóstico de la bacteriemia asociada a los CVC y causada por estafilococos coagulasa-negativos puede ser difícil debido a que la mayor parte de los CVC infectados no muestra una evidencia local obvia de inflamación ni de infección[112]; además, tal como ya se ha señalado, los estafilococos coagulasa-negativos aparecen con frecuencia en forma de contaminantes de los hemocultivos en el contexto clínico. En épocas anteriores se consideraba que para el diagnóstico de la bacteriemia asociada a CVC era necesaria la extracción del catéter y la realización de cultivos semicuantitativos o cuantitativos de su punta[113,114]. Muchos clínicos aprovechan los sistemas de hemocultivo monitorizados de manera continuada y automatizados, y utilizan un umbral de tiempo diferencial de 2 horas para considerar la positividad en los hemocultivos correspondientes a la sangre periférica y a la sangre de los CVC[103]. Las limitaciones de esta técnica se exponen con detalle en el capítulo 302.

En general, los CVC no acanalados y utilizados a corto plazo deben ser extraídos cuando presentan infección por estafilococos coagulasa-negativos. En los pacientes con CVC acanalados e infectados por estafilococos coagulasa-negativos que no muestran signos de sepsis grave es razonable intentar el mantenimiento del catéter. Si se retiene el CVC, es aconsejable utilizar antibióticos sistémicos a través de todas las luces del catéter y durante un período de 10-14 días[115]. En los casos en los que la bacteriemia persiste más de 3 días desde el inicio del tratamiento, generalmente hay que extraer el CVC. La mayor parte de los estafilococos coagulasa-negativos asociados a la asistencia clínica presenta resistencia a meticilina y para el tratamiento de estas infecciones el antibiótico más utilizado es vancomicina. Cuando se usa daptomicina con una sola dosis diaria, cada dosis debe ser distribuida en todas las luces de los catéteres multipuerto. Si se retiene el catéter, el clínico debe permanecer vigilante ante la posibilidad de recidiva, dado que dicha forma de evolución se observa en una minoría importante de pacientes[116]. Las infecciones de los trayectos y de las bolsas correspondientes a los puertos obligan a la eliminación del catéter, mientras que las infecciones en las zonas de salida pueden ser tratadas generalmente con mantenimiento del CVC en su lugar.

Endocarditis

La endocarditis sobre válvula protésica (EVP) es infrecuente y se debe a estafilococos coagulasa-negativos en el 15-40% de los casos[117-119]. La infección suele estar asociada a la asistencia clínica (a consecuencia de la inoculación en el momento de la cirugía) y se manifiesta durante los 12 meses siguientes a la colocación de la prótesis valvular. Estas cepas suelen ser resistentes a meticilina. Los casos de EVP que aparecen después de este período de tiempo se deben con una frecuencia menor a los estafilococos coagulasa-negativos y generalmente están relacionados con el traumatismo de las mucosas o con una infección incidental que, si fuera debida a estafilococos coagulasa-negativos, tiene más posibilidades de ser sensible a meticilina[120]. Los pacientes pueden presentar una evolución aguda o de carácter más indolente. La evolución aguda se caracteriza por fiebre y evidencia física de disfunción valvular, mientras que los estigmas periféricos de la endocarditis se observan con mayor frecuencia en los pacientes en los que la evolución es más lenta. El diagnóstico se suele confirmar a través de la documentación repetida de hemocultivos positivos y de la demostración de vegetaciones en la ecocardiografía transesofágica. Se observa insuficiencia cardíaca en el 54% de los casos y en más del 80% de los pacientes aparecen complicaciones como disfunción de la prótesis valvular y abscesos intracardíacos. Característicamente, el tratamiento antibiótico consiste en la administración de vancomicina y rifampicina durante al menos 6 semanas, en combinación con gentamicina durante las 2 primeras semanas (v. cap. 78)[121]. Las cepas sensibles a las penicilinas con estabilidad frente a la penicilinasa deben ser tratadas mediante oxacilina o nafcilina, más que con vancomicina. Hay una preocupación creciente respecto al «deslizamiento de la CMI» y los clínicos recurren en ocasiones a daptomicina u otras alternativas a vancomicina. Suele ser necesaria la cirugía de sustitución valvular. A pesar del tratamiento activo, la mortalidad causada por la EVP secundaria a estafilococos coagulasa-negativos sigue siendo elevada, con un porcentaje de aproximadamente el 25%.

A diferencia de la EVP, la endocarditis sobre válvula nativa causada por estafilococos coagulasa-negativos es relativamente infrecuente y sólo se observa en el 5-8% de los casos de endocarditis[117,122]. Esta infección se debe a la diseminación hematógena a partir de válvulas cardíacas y endocardio previamente lesionados. Muchos de estos casos están asociados a la asistencia clínica y lo más frecuente es que sean debidos al uso de catéteres intravasculares y de dispositivos cardíacos; los microorganismos causales son generalmente resistentes a meticilina. Los síntomas y signos físicos prolongados (fiebre, alteraciones vasculares o inmunológicas) previos al diagnóstico son relativamente frecuentes[122] y a menudo los pacientes muestran una evolución clínica muy complicada debido a episodios de embolia, alteraciones de la conducción y el ritmo cardíacos, e insuficiencia cardíaca congestiva[123]. En más de la mitad de estos casos es necesaria la sustitución valvular y, a pesar del tratamiento medicoquirúrgico combinado activo, la mortalidad sigue siendo de aproximadamente el 25%.

Dispositivos cardíacos

La infección de los dispositivos electrofisiológicos cardíacos (marcapasos, desfibriladores) se produce en el 1-2% de los procedimientos de colocación de uno de estos dispositivos (v. cap. 79); los estafilococos coagulasa-negativos (predominantemente *S. epidermidis*) son la causa de alrededor del 50-60% de estas infecciones[124-127]. La infección puede estar limitada a la bolsa del dispositivo o bien se puede diseminar a través de las derivaciones intravasculares hasta afectar al tejido endocárdico. La cuarta parte de las infecciones asociadas a los marcapasos muestran una evolución aguda y aparecen en el transcurso del primer mes tras la aplicación del dispositivo, aunque también se observan con frecuencia retrasos de hasta 1-2 años. Los factores implicados en el incremento del riesgo de infección son la diabetes, el tratamiento concomitante con corticoides, la necesidad de recolocación urgente de los electrodos y las enfermedades cutáneas. Desde el punto de vista clínico, la mayor parte de los pacientes presenta inflamación en la zona de la bolsa del dispositivo, mientras que es menos frecuente la sintomatología sistémica. El diagnóstico se suele establecer mediante el cultivo de la bolsa del generador, el cultivo del dispositivo en sí mismo o la realización de múltiples hemocultivos secuenciales con positividad para la misma cepa de estafilococos coagulasa-negativos. No obstante, en un estudio se observó que solamente presentaba bacteriemia la tercera parte de los pacientes con infección del dispositivo cardíaco implantado[126]. Se recomienda la ecocardiografía transesofágica en todos los pacientes y hay que tener en cuenta que esta técnica tiene un nivel de sensibilidad mucho mayor que la ecocardiografía transtorácica[125,128]. El tratamiento adecuado requiere generalmente la eliminación completa del dispositivo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las tasas de recidiva y de mortalidad son sustancialmente mayores en los casos en los que no se lleva a cabo la eliminación completa del dispositivo[125-128]. El tratamiento antibiótico consiste generalmente en la administración de vancomicina o daptomicina, con o sin rifampicina, y se debe mantener durante 14 días después de la retirada del dispositivo en los pacientes cuya infección se limita a la bolsa, y durante 6 semanas en los pacientes con bacteriemia, afectación de las derivaciones o endocarditis. Si la reimplantación del dispositivo fuera necesaria, se debería llevar a cabo en una nueva zona y en un momento en el que el paciente ya no presentase bacteriemia.

Injertos vasculares

A pesar de que la infección es una complicación relativamente infrecuente de la reconstrucción arterial (inferior al 1%), los estafilococos coagulasa-negativos son una de las causas más habituales (20-30%) de esta temida complicación[129-131]. Se considera que los estafilococos coagulasa-negativos que causan estas infecciones, generalmente *S. epidermidis,* deben ser inoculados en el momento de la cirugía y cultivados a partir de la piel del paciente. Los factores de riesgo principales son la incisión en la ingle, la diabetes, la reparación urgente de un aneurisma aórtico, el tratamiento con esteroides y las infecciones remotas. La mayor parte de los casos de infección del injerto vascular secundaria a estafilococos coagulasa-negativos evolucionan de forma lenta, aparecen meses o años después de la intervención y se manifiestan en forma de seudoaneurisma, fístula o hemorragia en la zona anatómica. El diagnóstico se suele considerar en función de los hallazgos físicos locales y está apoyado por los resultados obtenidos en los estudios radiológicos tal como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) o la ecografía. Los hemocultivos son a menudo negativos debido a que la infección puede no alcanzar la luz del injerto. La confirmación del papel etiológico de los estafilococos coagulasa-negativos se puede maximizar mediante la exposición a ultrasonidos del injerto explantado en el momento de la cirugía, con objeto de recuperar los microorganismos asociados a la biopelícula[132]. El tratamiento óptimo requiere una combinación de medidas de tipo médico y quirúrgico. Es importante el tratamiento antibiótico intensivo y prolongado, pero para la curación es necesaria la cirugía. De manera resumida, la estrategia quirúrgica consiste en la escisión del injerto con la derivación extraanatómica o en la escisión del injerto con reconstrucción in situ mediante un conducto protésico, un aloinjerto o tejido autólogo. Estas técnicas han sido descritas en otros capítulos, pero todas ellas se asocian a una mortalidad de aproximadamente el 10-25%. Tal como era de esperar, la reconstrucción in situ se asocia a un riesgo menor de amputación, aunque también a un incremento en el riesgo de infección recurrente (15-20%). Existen datos que apoyan el uso de injertos tratados con antibióticos o recubiertos por material de plata en el tratamiento de la infección del injerto vascular; además, de manera similar a su aplicación en cirugía ortopédica, también se pueden introducir microesferas impregnadas con antibiótico en el lecho tisular infectado[133]. En una revisión sistemática con metaanálisis de las estrategias perioperatorias para prevenir la infección en los pacientes sometidos a reconstrucción arterial periférica se ha confirmado la utilidad de los antibióticos profilácticos, aunque no se ha demostrado el efecto beneficioso de los injertos de Dacron impregnados con rifampicina, del drenaje mediante succión de la herida en la ingle ni de los baños perioperatorios con agentes antisépticos[130].

Infecciones de los dispositivos protésicos ortopédicos

Los estafilococos coagulasa-negativos, generalmente *S. epidermidis,* son responsables del 30-43% de los casos y representan la causa más frecuente de la infección de los dispositivos protésicos ortopédicos (v. cap. 104)[134,135]. Estos microorganismos son inoculados generalmente en el momento de la artroplastia y, debido a su naturaleza relativamente avirulenta, pueden dar lugar a un cuadro clínico de evolución muy lenta. Los factores de riesgo observados de forma constante son los antecedentes de cirugía articular, las complicaciones perioperatorias en la herida y la artritis reumatoide[136]. Los factores de riesgo observados en algunos estudios, aunque no en todos, son los siguientes: antecedentes de tumor maligno, diabetes, uso de corticoides, obesidad, edad avanzada, problemas relativos al estado nutricional, infección en una localización remota en el momento de la cirugía, psoriasis, hemofilia, anemia de drepanocítica, diálisis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y trasplante de órgano sólido. Las infecciones pueden ser clasificadas como tempranas (durante los 3 primeros meses desde la intervención y a menudo debidas a *S. aureus*), retardadas (entre los 3 primeros meses y los 2 primeros años desde la intervención, causadas generalmente por estafilococos coagulasa-negativos) y tardías (más de 2 años después de la intervención, causadas habitualmente por la inoculación hematógena de microorganismos procedentes de alguna otra fuente). Las infecciones retardadas causadas por estafilococos coagulasa-negativos suelen tener un carácter indolente y se manifiestan en forma de dolor en la articulación afectada, sin fiebre ni otras manifestaciones sistémicas. El diagnóstico está apoyado por la elevación de la velocidad de sedimentación eritrocitaria o de la concentración de la proteína C reactiva. Los estudios de imagen pueden tener utilidad pero a menudo están limitados por sus bajos niveles de sensibilidad y especificidad, o por los artefactos debidos a los componentes metálicos del implante. También pueden tener utilidad la aspiración y el análisis del líquido sinovial, o bien la biopsia tisular, aunque todas estas muestras pueden presentar limitaciones debido a la naturaleza localizada de la inflamación o la infección, así como a la posible contaminación. La recuperación de los microorganismos se puede optimizar mediante la exposición a ultrasonidos de la prótesis en el momento de su extracción[134]. Los estafilococos coagulasa-negativos también pueden ser una causa prominente de las infecciones de las prótesis articulares con cultivo negativo que se manifiestan en forma de un aflojamiento aséptico de la propia articulación[137]. Se ha señalado que el antecedente de tratamiento antibiótico y la presencia de una población de estafilococos coagulasa-negativos quiescentes desde el punto de vista metabólico y localizados en el interior de la biopelícula pueden explicar este problema. La erradicación de la infección se consigue mejor mediante un procedimiento de intercambio en dos fases, combinado con un ciclo de tratamiento antibiótico de 6 semanas. El antibiótico más utilizado es la vancomicina, a menudo en combinación con rifampicina. Son limitados los datos relativos al tratamiento con alternativas a la vancomicina, como linezolid[138] o daptomicina[139], y en este momento se están realizando ensayos clínicos acerca de esta cuestión (v. http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00428844/2009_02_11). Las estrategias de prevención consisten en el uso de quirófanos con flujo laminar, la profilaxis antibiótica y el uso de cemento óseo impregnado con antibióticos[140-142].

Infecciones de las derivaciones del líquido cefalorraquídeo

La infección es una de las complicaciones más importantes de la implantación de derivaciones del líquido cefalorraquídeo y su incidencia oscila entre el 1,5% y el 38%; no obstante, en épocas recientes se ha observado una incidencia de aproximadamente el 5% (v. cap. 85). Los estafilococos coagulasa-negativos, fundamentalmente *S. epidermidis,* representan la causa más frecuente y son responsables de aproximadamente la mitad de los casos. Los factores de riesgo predisponentes para la infección son la edad inferior a 6 meses, la cirugía de revisión de la derivación, la dermatitis del cuero cabelludo, la duración del procedimiento, la experiencia del cirujano y el uso intraoperatorio de un neuroendoscopio. Los pacientes en los que se realiza una ventriculostomía (drenaje ventricular externo) temporal muestran un riesgo sustancial (aproximadamente el 10%) de sufrir ventriculitis o meningitis, y en estos casos los patógenos predominantes son los estafilococos coagulasa-negativos[143], aunque en algunos estudios también se ha observado una tendencia hacia la implicación de patógenos gramnegativos[144]. La duración del cateterismo parece ser el factor de riesgo principal para una infección cuya incidencia no se modifica de manera sustancial por el intercambio del catéter o por la profilaxis antibiótica. Los signos y síntomas de la infección de la derivación aparecen característicamente durante los 2 primeros meses de la colocación de la derivación y dicha infección se debe sospechar en los pacientes con signos locales de inflamación, náuseas o vómitos, signos de incremento de la presión intracraneal o alteraciones en el funcionamiento de la derivación. El diagnóstico se confirma mediante el aislamiento de estafilococos coagulasa-negativos a partir del líquido cefalorraquídeo obtenido de la derivación. Generalmente es evidente una pleocitosis ligera acompañada del incremento de las proteínas. En

los pacientes con derivaciones ventriculoauriculares infectadas los hemocultivos son positivos.

La mayor parte de las infecciones se debe a cepas de estafilococos coagulasa-negativos resistentes a meticilina y el tratamiento tradicional consiste en la combinación de vancomicina, gentamicina y rifampicina. Vancomicina y gentamicina se suelen administrar por vía intraventricular. La rifampicina alcanza concentraciones excelentes en el líquido cefalorraquídeo cuando se administra por vía sistémica. La experiencia con los nuevos antibióticos antiestafilocócicos como linezolid o daptomicina es limitada. Para el buen resultado con el tratamiento es necesaria generalmente la eliminación de la derivación[145]. En los pacientes con infecciones por estafilococos coagulasa-negativos y hallazgos normales en el líquido cefalorraquídeo es posible volver a aplicar una derivación al tercer día de la extracción de la derivación anterior. Si existieran alteraciones en el líquido cefalorraquídeo se recomiendan generalmente 7 días de tratamiento antes de volver a aplicar la derivación, siempre y cuando los cultivos repetidos del líquido cefalorraquídeo sean estériles y la concentración de proteínas en el mismo sea inferior a 200 mg/dl.

En una revisión sistemática con metaanálisis de 17 ensayos clínicos en los que participaron un total de 2.134 pacientes, se demostró que la administración de antibióticos profilácticos perioperatorios (24 horas) en pacientes intervenidos para la colocación de una derivación del líquido cefalorraquídeo redujo significativamente el riesgo de infección[146]. Se observó una disminución adicional en la incidencia de infección mediante la aplicación de una técnica quirúrgica estrictamente aséptica[147], pero el uso en la derivación de catéteres impregnados con antibióticos se ha acompañado de resultados inconstantes[148,149].

Infecciones de la zona quirúrgica

Las infecciones de la zona quirúrgica causadas por estafilococos coagulasa-negativos son frecuentes y ocupan el segundo lugar en incidencia, después de las causadas por *S. aureus*[150]. Los estafilococos coagulasa-negativos causan con mayor frecuencia infecciones superficiales, más que profundas, en la zona de incisión, y habitualmente no dan lugar a infecciones en los órganos ni en los espacios. Una excepción notable es la mediastinitis tras la esternotomía media en el contexto de la cirugía cardíaca (v. cap. 82). Por otra parte, los estafilococos coagulasa-negativos tienen más posibilidades de causar infecciones en el contexto de los procedimientos quirúrgicos limpios, en comparación con los procedimientos quirúrgicos clasificados como contaminados (p. ej., cirugía intestinal o genitourinaria). Las infecciones superficiales en la zona de la incisión se manifiestan generalmente a los 5-10 días de la intervención y habitualmente se deben a la inoculación de microorganismos procedentes de la flora endógena del paciente o, con menos frecuencia, del personal que participa en la intervención, o bien del ambiente en el quirófano. Los factores de riesgo son la duración del procedimiento quirúrgico, diversos factores relacionados con el huésped (p. ej., edades extremas, obesidad, estado nutricional) y experiencia del cirujano y del equipo quirúrgico. Los signos y síntomas de la infección de la zona quirúrgica son dolor, sensibilidad dolorosa a la palpación, hinchazón, aumento local de la temperatura, eritema, drenaje en la zona de incisión, leucocitosis y fiebre. El patógeno causal se confirma a través del cultivo de estafilococos coagulasa-negativos en la herida. Los resultados del cultivo deben ser interpretados con cuidado debido a que los estafilococos coagulasa-negativos son considerados a menudo contaminantes o colonizadores. En general, los estafilococos coagulasa-negativos son considerados de manera definitiva el agente causal de la infección cuando son predominantes o constituyen el único microorganismo cultivado en el drenaje purulento, y también en las situaciones en las que se cultivan de manera repetida a partir de la misma fuente. El tratamiento depende de la gravedad de la infección y va desde los cuidados tópicos habituales de la herida hasta el desbridamiento quirúrgico y la administración de antibióticos por vía parenteral. Las medidas preventivas son muy importantes y se han publicado directrices detalladas a este respecto (v. cap. 317 y Mangram y cols.[150]).

Infecciones asociadas al catéter de diálisis peritoneal

Los estafilococos coagulasa-negativos son la causa del 25-50% de los casos y la más frecuente de peritonitis en los pacientes tratados mediante diálisis peritoneal[151]. *S. epidermidis* es responsable del 50-80% de las infecciones causadas por este grupo de estafilococos, y hay una amplia gama de especies distintas de estafilococos coagulasa-negativos que también producen infecciones con una frecuencia menor; en algunos centros hospitalarios se ha documentado la diseminación clonal de estos estafilococos[152,153]. Los estafilococos coagulasa-negativos acceden al peritoneo a partir de la piel del paciente y por vía intraluminal, o bien desde la zona de salida del catéter por vía periluminal.

Clínicamente, en comparación con la infección causada por *S. aureus,* la peritonitis por estafilococos coagulasa-negativos es relativamente benigna y sólo de manera infrecuente obliga a la eliminación del catéter. Los signos y síntomas de infección son dolor y sensibilidad dolorosa a la palpación abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. El diagnóstico se confirma mediante la documentación de más de 100 leucocitos/ml en el líquido de dializado y mediante el cultivo de estafilococos coagulasa-negativos en el propio líquido. Cuando se lleva a cabo el cultivo del líquido de dializado es necesario cultivar grandes volúmenes de líquido (más de 100 ml) o bien aplicar una técnica de filtro o de enriquecimiento del medio para detectar cantidades pequeñas de microorganismos. No obstante, hay que tener cuidado debido a que puede ser difícil diferenciar los contaminantes de los patógenos causales[151]. A pesar de que históricamente la mayor parte de estas infecciones eran debidas a cepas sensibles a meticilina, el patrón de sensibilidad antibiótica ha cambiado recientemente y en el momento presente la mayor parte de las cepas causales son resistentes a meticilina[154]. La administración de vancomicina a través del líquido de dializado es un método de dosificación relativamente conveniente y que a menudo da buenos resultados. La peritonitis persistente es una indicación para la eliminación del catéter.

La prevención de la infección depende de la colocación adecuada del catéter, de los cuidados aplicados en la zona de salida del catéter, de la infusión con equipos Y y sistemas de bolsa doble, y la educación detallada de los pacientes respecto a las prácticas asépticas[155]. La profilaxis antibiótica perioperatoria reduce significativamente el riesgo de peritonitis temprana, pero no de las infecciones relacionadas con la zona de salida del catéter o con el trayecto del mismo[156].

Endoftalmitis

Los estafilococos coagulasa-negativos son cultivados con facilidad en muestras conjuntivales obtenidas en pacientes que van a ser intervenidos mediante cirugía oftalmológica[157], de manera que no es sorprendente que estos microorganismos constituyan la causa más frecuente de endoftalmitis postoperatoria (60-70% de los casos) (v. cap. 112)[158,159]. Los síntomas aparecen característicamente durante la primera semana tras la intervención y consisten generalmente en dolor, enrojecimiento conjuntival y disminución de la agudeza visual. No suele existir fiebre y el recuento leucocitario es normal. La exploración física revela congestión conjuntival e hipopión. El tratamiento óptimo consiste en la vitrectomía y la administración intravítrea de antibióticos[160]. La vancomicina se suele administrar con una dosis intravítrea de 1 mg y las concentraciones bactericidas persisten generalmente durante 2-3 días[161]. Habitualmente no es necesaria la eliminación del cristalino. A pesar de que el pronóstico depende en gran medida de la agudeza visual al comienzo del cuadro, a menudo queda una alteración visual residual.

Infección del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario causadas por estafilococos coagulasa-negativos pertenecen a dos grupos principales. El primero es el causado por *S. saprophyticus,* que se expone con mayor detalle en un apartado posterior de este mismo capítulo (v. también cap. 69). El segundo grupo es infrecuente y se observa casi exclusivamente en pacientes hospitalizados que muestran problemas subyacentes en el tracto urinario. La mayor parte de estos pacientes es portador de un catéter urinario y ha sido intervenido recientemente mediante cirugía sobre el tracto urinario o bien sometido a un trasplante renal, ha experimentado enfermedad calculosa renal o sufre problemas como vejiga neurógena o uropatía obstructiva. Los estafilococos coagulasa-negativos causan aproximadamente el 3% de las infecciones del tracto urinario nosocomiales y *S. epidermidis* es el responsable del 90% de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estas infecciones[162]. Otros factores de riesgo son la edad avanzada y la duración prolongada de la hospitalización. Aproximadamente el 1% de las infecciones del tracto urinario que presentan las personas en el medio extrahospitalario se debe a estafilococos coagulasa-negativos[163]. La infección por estafilococos coagulasa-negativos se asocia a un grado menor de piuria que la infección causada por bacilos gramnegativos (recuento leucocitario medio en orina de 39 y 121 leucocitos/ml, respectivamente) y en la mayor parte de estos pacientes es asintomática[164]. Los estafilococos coagulasa-negativos que causan infecciones nosocomiales del tracto urinario suelen ser resistentes a meticilina y, por ello, cuando es necesario el tratamiento éste debe estar fundamentado en el perfil de sensibilidad del microorganismo causal.

Infecciones de las prótesis genitourinarias

S. epidermidis es el responsable del 35-60% de las infecciones de los esfínteres urinarios sintéticos y de las prótesis del pene, dispositivos que muestran una tasa de infección global del 2-4%[165]. Las infecciones de las prótesis del pene causadas por estafilococos coagulasa-negativos tienen a menudo un curso lento y pueden tardar en manifestarse clínicamente hasta 1 año desde la fecha de la implantación. Los pacientes con prótesis infectadas sufren dolor, edema e induración locales y eritema en el pene. En ocasiones se observa una fístula y son frecuentes el funcionamiento anómalo o las alteraciones del dispositivo. En estos casos es necesaria la extirpación quirúrgica del dispositivo y la administración de antibióticos por vía sistémica durante 10-14 días si la infección no es complicada[166]. Aparte de la necesidad de una técnica quirúrgica escrupulosa y de la profilaxis antibiótica, el uso de prótesis revestidas por antibióticos ha dado lugar a resultados prometedores como método para prevenir la infección[167].

Infecciones de los implantes mamarios

La infección asociada a la cirugía de los implantes mamarios se observa en aproximadamente el 1-2% de las pacientes y se debe a menudo a estafilococos coagulasa-negativos[168,169]. *S. epidermidis* coloniza los conductos del tejido glandular de la mama y desde aquí puede acceder al espacio que rodea al implante[170]. La infección puede aparecer de manera aguda o, por el contrario, de forma lenta o indolente. Los signos y síntomas son predominantemente localizados y consisten en eritema, sensibilidad dolorosa a la palpación, dolor, hinchazón, induración y drenaje. Las infecciones agudas se asocian a menudo a signos y síntomas sistémicos como fiebre y leucocitosis. El diagnóstico se confirma mediante el cultivo del líquido de drenaje, del líquido que rodea al implante o del implante en sí mismo. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos y en un procedimiento de sustitución del implante en dos fases[166]. La contractura capsular sigue siendo la complicación más frecuente de las intervenciones de implante mamario. A pesar de que no hay una certeza absoluta de ello, la infección crónica de bajo grado o subclínica por estafilococos coagulasa-negativos puede ser causa de contractura capsular.

Infecciones de otros tipos de prótesis e implantes

La práctica totalidad de los biomateriales o dispositivos introducidos o implantados a través de la piel o las mucosas pueden quedar colonizados o infectados por estafilococos coagulasa-negativos. Los dispositivos misceláneos que se han asociado a infecciones causadas por estafilococos coagulasa-negativos son los siguientes: dispositivos de soporte ventricular, endoprótesis coronarias, derivaciones y catéteres de hemodiálisis, estimuladores neurológicos implantables, implantes cocleares, dispositivos para la fijación de fracturas y otros implantes ortopédicos, endoprótesis uretrales o ureterales y mallas quirúrgicas. Se puede anticipar un incremento de las infecciones causadas por estafilococos coagulasa-negativos en paralelo al uso cada vez mayor de estos dispositivos.

Poblaciones de pacientes con riesgo elevado de infección por estafilococos coagulasa-negativos

PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE Y PACIENTES CON NEUTROPENIA

Los pacientes con trasplante de órganos sólidos o de células progenitoras hematopoyéticas muestran susceptibilidad a las infecciones por estafilococos coagulasa-negativos causadas por inmunosupresión, cateterismo intravascular y alteraciones en las barreras mucosas y cutánea[171]. Estas infecciones se manifiestan con mayor frecuencia en forma de bacteriemia por *S. epidermidis* y se deben a un catéter intravenoso infectado. La mucositis y la alteración de la integridad de la mucosa gastrointestinal secundarias a la quimioterapia con citotóxicos o a la radioterapia pueden ser una fuente alternativa de la bacteriemia por estafilococos coagulasa-negativos[172]. El tratamiento con interleucina-2 se ha asociado a un incremento en el riesgo de bacteriemia por *S. epidermidis*[173]. Los pacientes sometidos a trasplante cardíaco muestran un aumento en el riesgo de infecciones de la herida esternal y de mediastinitis causadas por estafilococos coagulasa-negativos (v. cap. 82).

RECIÉN NACIDOS

Aproximadamente el 20% de los lactantes prematuros con peso corporal muy bajo en el momento del nacimiento (inferior a 1.500 g) sufre sepsis neonatal de inicio tardío (más de 3 días después del parto)[174,175]. La mitad de estas infecciones se debe a estafilococos coagulasa-negativos y se asocia a una tasa de mortalidad del 9%. *S. epidermidis* representa el 60-93% de las infecciones causadas por estafilococos coagulasa-negativos y el porcentaje restante se debe a *S. haemolyticus, S. hominis, S. warneri, S. saprophyticus, S. cohnii* y *S. capitis*.

Los recién nacidos experimentan colonización por estafilococos coagulasa-negativos en su piel y sus fosas nasales, el ombligo y la faringe a los pocos días de su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN); en la mayor parte de los casos, estos microorganismos no proceden de la madre sino del ambiente hospitalario y de los profesionales asistenciales. En un estudio en el que se aplicaron múltiples métodos de tipificación epidemiológica molecular, el 62% de los profesionales de enfermería de la UCIN era portador de cepas de estafilococos coagulasa-negativos resistentes a meticilina idénticas a las cepas causantes de bacteriemia[176]. Por otra parte, las cepas endémicas de estafilococos coagulasa-negativos pueden persistir en la UCIN durante muchos años[177]. Los factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemia por estafilococos coagulasa-negativos son el peso corporal bajo en el momento del nacimiento, la presencia y el uso prolongado de CVC y de catéteres umbilicales, la ventilación mecánica y la nutrición parenteral total, especialmente con emulsiones lipídicas intravenosas[174,178,179]. La incidencia de bacteriemia asociada a catéter en las UCIN de niveles II y III oscila entre 2,4/1.000 y 5,9/1.000 días de cateterismo intravenoso central, en función del peso corporal[180]. De manera similar, la tasa de bacteriemia causada por los catéteres umbilicales oscila entre 0,9/1.000 días de cateterismo umbilical en los lactantes con peso corporal superior a 2.500 g y 6,9/1.000 días de cateterismo umbilical en los lactantes con peso inferior a 750 g.

La bacteriemia por estafilococos coagulasa-negativos tiene a menudo una evolución de carácter indolente y los signos de infección pueden ser distensión abdominal, apnea, bradicardia, incapacidad para el mantenimiento de la temperatura corporal, dificultades con la alimentación, letargo, neutropenia, trombocitopenia, hiperglucemia y acidosis metabólica[174,178]. A pesar de que la mayor parte de los cuadros de bacteriemia tiene lugar en lactantes con catéteres permanentes, también se han observado algunos casos en los que no había catéteres intravenosos. Estas infecciones pueden ser el resultado de lesiones cutáneas o de la colonización respiratoria o gastrointestinal por dichos microorganismos. La diferenciación entre una bacteriemia verdadera y un cuadro de contaminación es incluso más difícil en los recién nacidos debido a razones entre las que se incluyen la dificultad para obtener muestras de sangre en los lactantes de peso corporal bajo en el momento del nacimiento, el pequeño volumen de sangre que se obtiene generalmente en las muestras (0,1 a 1 ml) y la práctica habitual de obtener una única muestra de sangre para el cultivo con objeto de preservar el volumen sanguíneo[181]. Para establecer el diagnóstico correcto generalmente es necesaria la correlación entre los hallazgos analíticos y las manifestaciones clínicas por un lado, y los resultados del hemocultivo por otro. Aparte de la bacteriemia, los estafilococos coagulasa-negativos también pueden causar en el recién nacido infecciones cutáneas, neumonía, infecciones del tracto urinario y meningitis. El eritema tóxico neonatal es una erupción cutánea benigna y autolimitada que puede ser debida a una respuesta inmunitaria innata frente a los estafilococos coagulasa-negativos que han colonizado los

folículos pilosos. De la misma forma, hay datos que ponen en asociación a *S. epidermidis* productor de toxina delta con la enterocolitis necrosante neonatal[182]. En cualquier caso, dicha relación etiológica ha sido puesta en duda[183]. Las infecciones por estafilococos coagulasa-negativos en los recién nacidos no suelen causar el fallecimiento, pero a menudo se asocian a problemas que obligan a muchos días adicionales de hospitalización para el tratamiento antibiótico.

La prevención de las infecciones por estafilococos coagulasa-negativos en los recién nacidos se ha concentrado principalmente en las asociadas a los catéteres intravasculares. Los catéteres deben ser aplicados prestando una atención detallada a las prácticas asépticas. Los profesionales asistenciales tienen que seguir los protocolos relativos a los cuidados de la zona del catéter y al acceso a los catéteres, incluyendo la desinfección cuidadosa del conector o la válvula del propio catéter[184]. Otras medidas preventivas han sido el uso de antibióticos profilácticos y de soluciones antibióticas de lavado. En un metaanálisis efectuado sobre cinco ensayos clínicos realizados con asignación aleatoria y control para la evaluación de la seguridad y la eficacia de la administración profiláctica de vancomicina en la prevención de la sepsis tardía en los recién nacidos, se ha confirmado la utilidad de esta medida[185]. Sin embargo, la mortalidad y la duración de la hospitalización no fueron significativamente distintas entre los dos grupos evaluados. Los datos existentes resultaron insuficientes para evaluar el riesgo de aparición de microorganismos resistentes a vancomicina. De la misma forma, en un ensayo clínico con uso de una solución intracatéter de vancomicina-heparina se demostró la utilidad de esta medida para la prevención de los cuadros de bacteriemia[186].

Especies de estafilococos coagulasa-negativos distintas de *S. epidermidis*

Aparte de *S. epidermidis* hay otras especies de estafilococos coagulasa-negativos que deben ser expuestas de manera específica debido a su potencial patogénico y a otras características especiales.

STAPHYLOCOCCUS HAEMOLYTICUS

S. haemolyticus es característicamente la segunda o tercera especie más frecuente de estafilococos coagulasa-negativos implicados en cuadros infecciosos. Dichos cuadros suelen ser bacteriemias nosocomiales relacionadas con catéteres intravasculares, aunque también se han descrito casos de infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, infecciones del tracto urinario, meningitis, endocarditis e infecciones asociadas a dispositivos de tipos diversos[187-190]. *S. haemolyticus* ha sido implicado en brotes, generalmente en unidades de cuidados intensivos neonatales. Además contiene varios supuestos genes de virulencia como los correspondientes a lipasas, proteasas y liasas. La característica más notable de *S. haemolyticus* es que a menudo presenta resistencia frente a antibióticos múltiples, incluyendo los glucopéptidos[191,192]. Las cepas resistentes a los glucopéptidos poseen peptidoglucanos con abundantes enlaces cruzados con serina, más que con glicina.

STAPHYLOCOCCUS LUGDUNENSIS

S. lugdunensis fue descrito inicialmente en 1988 y es un constituyente normal de la flora cutánea humana además de un patógeno humano infrecuente, aunque no excepcional. *S. lugdunensis* se comporta clínicamente de forma similar a *S. aureus* y se ha demostrado que puede causar endocarditis fulminante de válvulas nativas, endocarditis en válvulas protésicas, infecciones de la piel y los tejidos blandos, bacteriemia, infecciones oculares, del tracto urinario, del sistema nervioso central, de los huesos y las articulaciones, y peritonitis[8,193,194]. Se ha señalado que *S. lugdunensis* es más virulento que otros estafilococos coagulasa-negativos debido a que puede producir varios factores de virulencia, incluyendo un péptido hemolítico de tipo toxina delta, varias adhesinas que potencian la adherencia al colágeno, fibronectina, fibrinógeno, laminina y vitronectina, así como diversas enzimas como DNasa y lipasa, además de que presenta resistencia frente a lisozima y puede formar biopelícula[8]. Su función destacada en la endocarditis de las válvulas nativas puede ser el resultado de la producción de una proteína de unión al factor de von Willebrand que le permite fijarse en las lesiones endoteliales[51]. Por otra parte, posee un sistema regulador genético accesorio (locus *agr*) similar al de *S. aureus*.

La identificación de esta especie en el laboratorio clínico puede ser difícil. *S. lugdunensis* es confundido fácilmente con *S. aureus* cuando la identificación únicamente está fundamentada en la prueba de aglutinación del látex, dado que la producción del factor de agrupamiento por parte de *S. lugdunensis* puede dar lugar a un resultado positivo en esta prueba[8]. Afortunadamente, este microorganismo es sensible de manera habitual a la mayor parte de los antibióticos antiestafilocócicos debido a que solamente muestra producción de β-lactamasa alrededor del 25% de las cepas y también a que la resistencia frente a meticilina es infrecuente. Las infecciones causadas por *S. lugdunensis* se tratan de manera similar a las secundarias a *S. aureus*. A pesar de que se han descrito supuestos determinantes de virulencia en *S. schleiferi,* esta especie solamente causa enfermedad en el ser humano de manera muy infrecuente[5]. No obstante, *S. schleiferi* parece ser una causa significativa de infecciones cutáneas y otitis en los animales de compañía[195].

STAPHYLOCOCCUS SAPROPHYTICUS

S. saprophyticus coloniza el recto o el tracto urogenital de aproximadamente el 5-10% de las mujeres[196] y es la segunda causa más frecuente de infecciones no complicadas del tracto urinario en las mujeres jóvenes y sexualmente activas, después de *E. coli*[197,198]. Estas infecciones del tracto urinario muestran una predilección estacional (finales del verano y otoño), aparecen a menudo tras el coito o la menstruación y pueden tener lugar de manera simultánea a la candidiasis vaginal[199]. El 90% de las pacientes con infecciones del tracto urinario por *S. saprophyticus* presenta sintomatología con disuria, tenesmo y poliuria, y el 80% muestra piuria o hematuria. *S. saprophyticus* posee una proteína de adhesión específica, UafA, que le permite adherirse a las células uroepiteliales humanas y mediar la hemaglutinación[88]. Por otra parte, esta bacteria codifica varias proteínas de transporte que hacen posible que se ajuste con rapidez a los cambios osmóticos y del pH, además de que produce abundante ureasa y ello le permite proliferar en la orina[90]. *S. saprophyticus* puede ser diferenciado de otros estafilococos coagulasa-negativos debido a su resistencia a novobiocina. No obstante, todavía muestra sensibilidad frente a otros antibióticos y generalmente es posible tratar adecuadamente las infecciones del tracto urinario causadas por *S. saprophyticus* mediante antibióticos específicos, con secuelas infrecuentes. En la literatura han sido publicados algunos casos de endocarditis de válvulas nativas, endoftalmitis y sepsis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: Pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:231-43.
2. Rogers KL, Fey PD, Rupp ME. Epidemiology of infections due to coagulase-negative staphylococci. In: Crossley KB, Jefferson KK, Archer G, Fowler VG Jr, editors. *The Staphylococci in Human Disease, 2nd ed. Blackwell Publishing*; 2009. p. 310-32.
4. O'Gara JP, Humphreys H. *Staphylococcus epidermidis* biofilms: importance and implications. *J Med Microbiol* 2001;**50**:582-7.
5. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis* 2002;**2**:677-85.
6. O'Gara JP, Humphreys H. *Staphylococcus epidermidis* biofilms: importance and implications. *J Med Microbiol* 2001;**50**:582-7.
7. Kloos WE, Musselwhite MS. Distribution and persistence of *Staphylococcus and Micrococcus* species and other aerobic bacteria on human skin. *Appl Microbiol* 1975;**30**:381-5.
8. Frank KL, Del Pozo JL, Patel R. From clinical microbiology to infection pathogenesis: How daring to be different works for *Staphylococcus lugdunensis*. *Clin Microbiol Rev* 2008; **21**:111-33.
9. Ghebremedhin B, Layer F, Konig W, et al. Genetic classification and distinguishing of *Staphylococcus* species based on different partial gap, 16S rRNA, hsp60, rpoB, sodA, and tuf gene sequences. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:1019-25.
10. Streit JM, Jones RN, Sader HS, et al. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America 2001). *Int J Antimicrob Agents* 2004;**24**:111-8.
11. Hope R, Livermore DM, Brick G, et al. Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *J Antimicrob Chemother* 2008;**62** (Suppl 2), ii65-74.
12. Sieradzki K, Villari P, Tomasz A. Decreased susceptibilities to teicoplanin and vancomycin among coagulase-negative methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:100-7.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

13. Sieradzki K, Roberts RB, Serur D, et al. Heterogeneously vancomycin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strain causing recurrent peritonitis in a dialysis patient during vancomycin therapy. *J Clin Microbiol* 1998;**37**:39-44.
14. Nunes AP, Teixeira LM, Iorio NL, et al. Heterogeneous resistance to vancomycin in *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus warneri* clinical strains: Characterisation of glycopeptide susceptibility profiles and cell wall thickening. *Int J Antimicrob Agents* 1998;**27**:307-15.
15. Froggatt JW, Johnston JL, Galetto DW, et al. Antimicrobial resistance in nosocomial isolates of *Staphylococcus haemolyticus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**33**:460-6.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eighteenth Information Supplement*. CLSI Document M100-S18. Wayne, Pa: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
17. Vazquez GJ, Archer GL. Antibiotic therapy of experimental *Staphylococcus epidermidis* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**17**:280-5.
18. Prere MF, Baron O, Cohen Bacrie S, et al. Genotype MRSA, a new genetic test for the rapid identification of staphylococci and detection of mecA gene. *Pathol Biol (Paris)* 1998;**54**: 502-505.
19. Knausz M, Ghidan A, Grossato A, et al. Rapid detection of methicillin resistance in teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci by a penicillin-binding protein 2' latex agglutination method. *J Microbiol Methods* 1998;**60**:413-6.
20. Petersen PJ, Bradford PA, Weiss WJ, et al. vitro in vivo activities of tigecycline (GAR-936), daptomycin, and comparative antimicrobial agents against glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus and other resistant gram-positive pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**46**:2595-601.
21. Noskin GA, Siddiqui F, Stosor V, et al. In vitro activities of linezolid against important gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**43**:2059-62.
22. Sader HS, Jones RN, Dowzicky MJ, et al. Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;**52**:203-8.
23. Gales AC, Jones RN, Andrade SS, et al. In vitro activity of tigecycline, a new glycylcycline, tested against 1,326 clinical bacterial strains isolated from Latin America. *Braz J Infect Dis* 1998;**9**:348-56.
24. Lin G, Credito K, Ednie LM, et al. Antistaphylococcal activity of dalbavancin, an experimental glycopeptide. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**49**:770-2.
25. King A, Phillips I, Kaniga K. Comparative in vitro activity of telavancin (TD-6424), a rapidly bactericidal, concentration-dependent anti-infective with multiple mechanisms of action against gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1998;**53**:797-803.
26. Micek ST. Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 1998;**45**(Suppl 3), S184-90.
27. Kohlhoff SA, Sharma R. Iclaprim. *Expert Opin Investig Drugs* 1998;**16**:1441-8.
28. Bogdanovich T, Ednie LM, Shapiro S, et al. Antistaphylococcal activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**49**:4210-9.
29. Parish D, Scheinfeld N. Ceftaroline fosamil, a cephalosporin derivative for the potential treatment of MRSA infection. *Curr Opin Investig Drugs* 1998;**9**:201-9.
30. Lewis K, Persister cells. dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol* 1998;**5**:48-56.
31. Saginur R, Stdenis M, Ferris W, et al. Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **50**:55-61.
32. Miragaia M, Carrico JA, Thomas JC, et al. Comparison of molecular typing methods for characterization of *Staphylococcus epidermidis:* proposal for clone definition. *J Clin Microbiol* 1998;**46**:118-29.
33. Jamaluddin TZ, Kuwahara-Arai K, Hisata K, et al. Extreme genetic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strains disseminated among healthy Japanese children. *J Clin Microbiol* 1998;**46**:3778-83.
34. Miragaia M, Thomas JC, Couto I, et al. Inferring a population structure for *Staphylococcus epidermidis* from multilocus sequence typing data. *J Bacteriol* 1998;**189**:2540-52.
35. Wisplinghoff H, Rosato AE, Enright MC, et al. Related clones containing SCCmec type IV predominate among clinically significant *Staphylococcus epidermidis* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**47**:3574-9.
36. Kozitskaya S, Olson ME, Fey PD, et al. Clonal analysis of *Staphylococcus epidermidis* isolates carrying or lacking biofilm-mediating genes by multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol* 1998;**43**:4751-7.
37. Wang XM, Noble L, Kreiswirth BN, et al. Evaluation of a multilocus sequence typing system for *Staphylococcus epidermidis. J Med Microbiol* 1998;**52**:989-98.
38. Johansson A, Koskiniemi S, Gottfridsson P, et al. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis for typing of *Staphylococcus epidermidis. J Clin Microbiol* 1998;**44**:260-5.
39. Francois P, Hochmann A, Huyghe A, et al. Rapid and high-throughput genotyping of *Staphylococcus epidermidis* isolates by automated multilocus variable-number of tandem repeats: a tool for real-time epidemiology. *J Microbiol Methods* 1998;**72**:296-305.
40. Rupp ME, Ulphani JS, Fey PD, et al. Characterization of *Staphylococcus epidermidis* polysaccharide intercellular adhesin/hemagglutinin in the pathogenesis of intravascular catheter-associated infection in a rat model. *Infect Immun* 1998;**67**:2656-9.
41. Rupp ME, Ulphani JS, Fey PD, et al. Characterization of the importance of polysaccharide intercellular adhesin/hemagglutinin of Staphylococcus epidermidis in the pathogenesis of biomaterial-based infection in a mouse foreign body infection model. *Infect Immun* 1998;**67**:2627-32.
42. Heilmann C, Schweitzer O, Gerke C, et al. Molecular basis of intercellular adhesion in the biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis*. *Mol Microbiol* 1998;**20**:1083-91.
43. Kocianova S, Vuong C, Yao Y, et al. Key role of poly-gamma-DL-glutamic acid in immune evasion and virulence of *Staphylococcus epidermidis. J Clin Invest* 1998;**115**:688-94.
44. Vuong C, Durr M, Carmody AB, et al. Regulated expression of pathogen-associated molecular pattern molecules in *Staphylococcus epidermidis*: Quorum-sensing determines pro-inflammatory capacity and production of phenol-soluble modulins. *Cell Microbiol* 1998;**6**:753-9.
45. Resch A, Rosenstein R, Nerz C, et al. Differential gene expression profiling of *Staphylococcus aureus* cultivated under biofilm and planktonic conditions. *Appl Environ Microbiol* 1998;**71**:2663-76.
46. Yao Y, Sturdevant DE, Otto M. Genomewide analysis of gene expression in *Staphylococcus epidermidis* biofilms: Insights into the pathophysiology of *S. epidermidis* biofilms and the role of phenol-soluble modulins in formation of biofilms. *J Infect Dis* 1998;**191**:289-98.
47. Beenken KE, Dunman PM, McAleese F, et al. Global gene expression in *Staphylococcus aureus* biofilms. *J Bacteriol* 1998;**186**:4665-84.
48. Stewart PS, Franklin MJ. Physiological heterogeneity in biofilms. *Nat Rev Microbiol* 1998;**6**:199-210.
49. Rani SA, Pitts B, Beyenal H, et al. Spatial patterns of DNA replication, protein synthesis, and oxygen concentration within bacterial biofilms reveal diverse physiological states. *J Bacteriol* 1998;**189**:4223-33.
50. Zhang YQ, Ren SX, Li HL, et al. Genome-based analysis of virulence genes in a non-biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis* strain (ATCC 12228). *Mol Microbiol* 1998;**49**:1577-93.
51. Nilsson M, Bjerketorp J, Guss B, et al. A fibrinogen-binding protein of *Staphylococcus lugdunensis. FEMS Microbiol Lett* 1998;**241**:87-93.
52. Hartford O, O'Brien L, Schofield K, et al. The Fbe (SdrG) protein of *Staphylococcus epidermidis* HB promotes bacterial adherence to fibrinogen. *Microbiology* 1998;**147**:2545-52.
53. Gill SR, Fouts DE, Archer GL, et al. Insights on evolution of virulence and resistance from the complete genome analysis of an early methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain and a biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strain. *J Bacteriol* 1998;**187**:2426-38.
54. Bowden MG, Visai L, Longshaw CM, et al. Is the GehD lipase from Staphylococcus epidermidis a collagen binding adhesin? *J Biol Chem* 1998;**277**:43017-23.
55. Bowden MG, Heuck AP, Ponnuraj K, et al. Evidence for the "dock, lock, and latch" ligand binding mechanism of the staphylococcal microbial surface component recognizing adhesive matrix molecules (MSCRAMM) SdrG. *J Biol Chem* 1998;**283**:638-47.
56. Heilmann C, Thumm G, Chhatwal GS, et al. Identification and characterization of a novel autolysin (Aae) with adhesive properties from *Staphylococcus epidermidis*. *Microbiology* 1998;**149**:2769-78.
57. Heilmann C, Hussain M, Peters G, et al. Evidence for autolysin-mediated primary attachment of *Staphylococcus epidermidis* to a polystyrene surface. *Mol Microbiol* 1998;**24**:1013-24.
58. Rupp ME, Fey PD, Heilmann C, et al. Characterization of the importance of *Staphylococcus epidermidis* autolysin and polysaccharide intercellular adhesin in the pathogenesis of intravascular catheter-associated infection in a rat model. *J Infect Dis* 1998;**183**:1038-42.
59. Guo B, Zhao X, Shi Y, et al. Pathogenic implication of a fibrinogen-binding protein of *Staphylococcus epidermidis* in a rat model of intravascular-catheter-associated infection. *Infect Immun* 1998;**75**:2991-5.
60. Qin Z, Ou Y, Yang L, et al. Role of autolysin-mediated DNA release in biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis. Microbiology* 1998;**153**:2083-92.
61. Rice KC, Mann EE, Endres JL, et al. The cidA murein hydrolase regulator contributes to DNA release and biofilm development in *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**104**: 8113-8118.
62. Izano EA, Amarante MA, Kher WB, et al. Differential roles of poly-N-acetylglucosamine surface polysaccharide and extracellular DNA in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Appl Environ Microbiol* 1998;**74**:470-6.
63. Mack D, Fischer W, Krokotsch A, et al. The intercellular adhesin involved in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* is a linear beta-1,6-linked glucosaminoglycan: purification and structural analysis. *J Bacteriol* 1998;**178**: 175-83.
64. Conlon KM, Humphreys H, O'Gara JP. Regulation of icaR gene expression in *Staphylococcus epidermidis. FEMS Microbiol Lett* 1998;**216**:171-7.
65. Vuong C, Kocianova S, Voyich JM, et al. A crucial role for exopolysaccharide modification in bacterial biofilm formation, immune evasion, and virulence. *J Biol Chem* 1998; **279**:54881-6.
66. Gotz F, Staphylococcus biofilms. *Mol Microbiol* 1998;**43**: 1367-78.
67. Xu L, Li H, Vuong C, et al. Role of the luxS quorum-sensing system in biofilm formation and virulence of *Staphylococcus epidermidis. Infect Immun* 1998;**74**:488-96.
68. Wang L, Li M, Dong D, et al. SarZ is a key regulator of biofilm formation and virulence in *Staphylococcus epidermidis. J Infect Dis* 1998;**197**:1254-62.
69. Vuong C, Kidder JB, Jacobson ER, et al. *Staphylococcus epidermidis* polysaccharide intercellular adhesin production significantly increases during tricarboxylic acid cycle stress. *J Bacteriol* 1998;**187**:2967-73.
70. Tormo MA, Marti M, Valle J, et al. SarA is an essential positive regulator of *Staphylococcus epidermidis* biofilm development. *J Bacteriol* 1998;**187**:2348-56.
71. Jefferson KK, Cramton SE, Gotz F, et al. Identification of a 5-nucleotide sequence that controls expression of the ica locus in *Staphylococcus aureus* and characterization of the DNA-binding properties of IcaR. *Mol Microbiol* 1998;**48**:889-99.
72. Handke LD, Slater SR, Conlon KM, et al. SigmaB and SarA independently regulate polysaccharide intercellular adhesin production in *Staphylococcus epidermidis. Can J Microbiol* 1998;**53**:82-91.
73. Conlon KM, Humphreys H, O'Gara JP. icaR encodes a transcriptional repressor involved in environmental regulation of ica operon expression and biofilm formation in *Staphylococcus epidermidis*. *J Bacteriol* 1998;**184**:4400-8.
74. McKenney D, Pouliot KL, Wang Y, et al. Broadly protective vaccine for *Staphylococcus aureus* based on an in vivo-expressed antigen. *Science* 1998;**284**:1523-7.
75. Kropec A, Maira-Litran T, Jefferson KK, et al. Poly-N-acetylglucosamine production in *Staphylococcus aureus* is essential for virulence in murine models of systemic infection. *Infect Immun* 1998;**73**:6868-76.
76. Kelly-Quintos C, Cavacini LA, Posner MR, et al. Characterization of the opsonic and protective activity against *Staphylococcus aureus* of fully human monoclonal antibodies specific for the bacterial surface polysaccharide poly-N-acetylglucosamine. *Infect Immun* 1998;**74**:2742-50.
77. Cerca N, Maira-Litran T, Jefferson KK, et al. Protection against Escherichia coli infection by antibody to the *Staphylococcus aureus* poly-N-acetylglucosamine surface polysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**104**:7528-33.
78. Rohde H, Burandt EC, Siemssen N, et al. Polysaccharide intercellular adhesin or protein factors in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* isolated from prosthetic hip and knee joint infections. *Biomaterials* 1998;**28**:1711-20.
79. Rohde H, Kalitzky M, Kroger N, et al. Detection of virulence-associated genes not useful for discriminating between invasive and commensal *Staphylococcus epidermidis* strains from a bone marrow transplant unit. *J Clin Microbiol* 1998; **42**:5614-9.
80. Cucarella C, Solano C, Valle J, et al. Bap, a Staphylococcus aureus surface protein involved in biofilm formation. *J Bacteriol* 1998;**183**:2888-96.
81. Rogers KL, Rupp ME, Fey PD. The presence of icaADBC is detrimental to the colonization of human skin by *Staphylococcus epidermidis. Appl Environ Microbiol* 1998;**74**: 6155-7.
82. Wang R, Braughton KR, Kretschmer D, et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med* 1998;**13**:1510-4.
83. Otto M, O'Mahoney DS, Guina T, et al. Activity of *Staphylococcus epidermidis* phenol-soluble modulin peptides expressed in Staphylococcus carnosus. *J Infect Dis* 1998;**190**: 748-55.
84. Mehlin C, Headley CM, Klebanoff SJ. An inflammatory polypeptide complex from *Staphylococcus epidermidis*: Isolation and characterization. *J Exp Med* 1998;**189**:907-18.
85. Little SF, Ivins BE. Molecular pathogenesis of *Bacillus anthracis* infection. *Microbes Infect* 1998;**1**:131-9.
86. Kupke T, Gotz F. Expression, purification, and characterization of EpiC, an enzyme involved in the biosynthesis of the lantibiotic epidermin, and sequence analysis of *Staphylococcus epidermidis* epiC mutants. *J Bacteriol* 1998; **178**:1335-40.
87. Szabados F, Kleine B, Anders A, et al. *Staphylococcus saprophyticus* ATCC 15305 is internalized into human urinary bladder carcinoma cell line 5637. *FEMS Microbiol Lett* 1998;**285**:163-9.
88. Kuroda M, Yamashita A, Hirakawa H, et al. Whole genome sequence of *Staphylococcus saprophyticus* reveals the pathogenesis of uncomplicated urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**102**:13272-7.
89. Hell W, Meyer HG, Gatermann SG. Cloning of aas, a gene encoding a *Staphylococcus saprophyticus* surface protein with adhesive and autolytic properties. *Mol Microbiol* 1998;**29**: 871-81.
90. Gatermann S, John J, Marre R. *Staphylococcus saprophyticus* urease: Characterization and contribution to uropathogenicity in unobstructed urinary tract infection of rats. *Infect Immun* 1998;**57**:110-6.
91. Gatermann S, Marre R. Cloning and expression of *Staphylococcus saprophyticus* urease gene sequences in *Staphylococcus carnosus* and contribution of the enzyme to virulence. *Infect Immun* 1998;**57**:2998-3002.
92. Nilsson M, Bjerketorp J, Wiebensjo A, et al. A von Willebrand factor-binding protein from *Staphylococcus lugdunensis. FEMS Microbiol Lett* 1998;**234**:155-61.

93. Mitchell J, Tristan A, Foster TJ. Characterization of the fibrinogen-binding surface protein Fbl of Staphylococcus lugdunensis. *Microbiology* 1998;**150**:3831-41.
94. Minhas T, Ludlam HA, Wilks M, et al. Detection by PCR and analysis of the distribution of a fibronectin-binding protein gene (fbn) among staphylococcal isolates. *J Med Microbiol* 1998;**42**:96-101.
95. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1998;**24**:584-602.
96. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev* 1998;**19**:788-802.
97. Souvenir D, Anderson DE Jr, Palpant S, et al. Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:1923-6.
98. Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; **26**:559-66.
99. Shafazand S, Weinacker AB. Blood cultures in the critical care unit: Improving utilization and yield. *Chest* 1998;**122**:1727-36.
100. Tokars JI. Predictive value of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: implications for patient care and health care quality assurance. *Clin Infect Dis* 1998; **39**:333-41.
101. Mirrett S, Weinstein MP, Reimer LG, et al. Relevance of the number of positive bottles in determining clinical significance of coagulase-negative staphylococci in blood cultures. *J Clin Microbiol* 1998;**39**:3279-81.
102. Haimi-Cohen Y, Shafinoori S, Tucci V, et al. Use of incubation time to detection in BACTEC 9240 to distinguish coagulase-negative staphylococcal contamination from infection in pediatric blood cultures. *Pediatr Infect Dis J* 1998;**22**:968-74.
103. Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al. Differential time to positivity: A useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 1998;**140**:18-25.
104. Santolaya ME, Cofre J, Beresi V. C-reactive protein: A valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998;**18**:589-95.
105. Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection* 1998;**35**:352-5.
106. Seo SK, Venkataraman L, DeGirolami PC, et al. Molecular typing of coagulase-negative staphylococci from blood cultures does not correlate with clinical criteria for true bacteremia. *Am J Med* 1998;**109**:697-704.
107. Sharma M, Riederer K, Johnson LB, et al. Molecular analysis of coagulase-negative Staphylococcus isolates from blood cultures: Prevalence of genotypic variation and polyclonal bacteremia. *Clin Infect Dis* 1998;**33**:1317-23.
108. Khatib R, Riederer KM, Clark JA, et al. Coagulase-negative staphylococci in multiple blood cultures: strain relatedness and determinants of same-strain bacteremia. *J Clin Microbiol* 1998;**33**:816-20.
109. de Silva GD, Kantzanou M, Justice A, et al. The ica operon and biofilm production in coagulase-negative Staphylococci associated with carriage and disease in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 1998;**40**:382-8.
110. Spitalnic SJ, Woolard RH, Mermel LA. The significance of changing needles when inoculating blood cultures: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1998;**21**:1103-6.
111. Schifman RB, Strand CL, Meier FA, et al. Blood culture contamination: A College of American Pathologists Q-Probes study involving 640 institutions and 497134 specimens from adult patients. *Arch Pathol Lab Med* 1998;**122**:216-21.
112. Rupp ME. Infections associated with intravascular catheters. In: Baddour L, Gorbach SL, editors. *Therapy of Infectious Diseases.* Philadelphia: WB: Saunders. p. 141-51.
113. Sherertz RJ, Heard SO, Raad II. Diagnosis of triple-lumen catheter infection: Comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies. *J Clin Microbiol* 1998;**35**:641-6.
114. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter–related infection. *N Engl J Med* 1998;**296**:1305-9.
115. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 1998;**32**:1249-72.
116. Raad I, Davis S, Khan A, et al. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;**13**:215-21.
117. Demitrovicova A, Hricak V, Karvay M, et al. Endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: Data from a 22-years national survey. *Scand J Infect Dis* 1998;**39**:655-6.
118. Lalani T, Kanafani ZA, Chu VH, et al. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: Findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;**25**: 365-8.
119. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *Jama* 1998;**297**:1354-61.
120. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. Staphylococcus epidermidis causing prosthetic valve endocarditis: microbiologic and clinical observations as guides to therapy. *Ann Intern Med* 1998;**98**:447-55.
121. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A statement for health care professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 1998;**111**:e394-434.
122. Chu VH, Woods CW, Miro JM, et al. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 1998;**46**:232-42.
123. Caputo GM, Archer GL, Calderwood SB, et al. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci. Clinical and microbiologic features. *Am J Med* 1998;**83**:619-25.
124. Chambers ST. Diagnosis and management of staphylococcal infections of pacemakers and cardiac defibrillators. *Intern Med J* 1998;**35**(Suppl 2), S63-71.
125. del Rio A, Anguera I, Miro JM, et al. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: The impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest* 1998;**124**:1451-9.
126. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, et al. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 1998;**133**:604-8.
127. Gandelman G, Frishman WH, Wiese C, et al. Intravascular device infections: Epidemiology, diagnosis, and management. *Cardiol Rev* 1998;**15**:13-23.
128. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 1998;**108**:2015-31.
129. Perera GB, Fujitani RM, Kubaska SM. Aortic graft infection: Update on management and treatment options. *Vasc Endovascular Surg* 1998;**40**:1-10.
130. Stewart AH, Eyers PS, Earnshaw JJ. Prevention of infection in peripheral arterial reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 1998;**46**:148-55.
131. Chambers ST. Diagnosis and management of staphylococcal infections of vascular grafts and stents. *Intern Med J* 1998;**35** (Suppl 2), S72-8.
132. Bergamini TM, Bandyk DF, Govostis D, et al. Identification of Staphylococcus epidermidis vascular graft infections: A comparison of culture techniques. *J Vasc Surg* 1998;**9**:665-70.
133. Batt M, Magne JL, Alric P, et al. In situ revascularization with silver-coated polyester grafts to treat aortic infection: Early and midterm results. *J Vasc Surg* 1998;**38**:983-9.
134. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 1998;**357**:654-63.
135. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 1998;**351**:1645-54.
136. Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infections. In: Waldvogel FA, Bisno AL, editors. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices, 3rd ed. Washington DC: ASM Press. p. 173-210.*
137. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis* 1998;**45**:1113-9.
138. Bassetti M, Vitale F, Melica G, et al. Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother* 1998;**55**:387-90.
139. Antony SJ. Combination therapy with daptomycin, vancomycin, and rifampin for recurrent, severe bone and prosthetic joint infections involving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus. Scand J Infect Dis* 1998;**38**:293-5.
140. Laurent F, Bignon A, Goldnadel J, et al. A new concept of gentamicin loaded HAP/TCP bone substitute for prophylactic action: In vitro release validation. *J Mater Sci Mater Med* 1998;**19**:947-51.
141. Norden CW. Prevention of bone and joint infections. *Am J Med* 1998;**78**:229-32.
142. Lidgren L. Joint prosthetic infections: A success story. *Acta Orthop Scand* 1998;**72**:553-6.
143. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, et al. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery* 1998;**51**:170-81.
144. Arabi Y, Memish ZA, Balkhy HH, et al. Ventriculostomy-associated infections: Incidence and risk factors. *Am J Infect Control* 1998;**33**:137-43.
145. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1998;**39**:1267-84.
146. Ratilal B, Costa J, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004884. 2006.
147. Pirotte BJ, Lubansu A, Bruneau M, et al. Sterile surgical technique for shunt placement reduces the shunt infection rate in children: Preliminary analysis of a prospective protocol in 115 consecutive procedures. *Childs Nerv Syst* 1998;**23**: 1251-61.
148. Sciubba DM, Stuart RM, McGirt MJ, et al. Effect of antibiotic-impregnated shunt catheters in decreasing the incidence of shunt infection in the treatment of hydrocephalus. *J Neurosurg* 1998;**103**:131-6.
149. Ritz R, Roser F, Morgalla M, et al. Do antibiotic-impregnated shunts in hydrocephalus therapy reduce the risk of infection? An observational study in 258 patients. *BMC Infect Dis* 1998;**7**:38.
150. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;**20**:250-78.
151. Vas S, Oreopoulos DG. Infections in patients undergoing peritoneal dialysis. *Infect Dis Clin North Am* 1998;**15**:743-74.
152. Monsen T, Olofsson C, Ronnmark M, et al. Clonal spread of staphylococci among patients with peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1998;**57**:613-8.
153. de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha M, Montelli AC, Fioravante AM, et al. Predictive factors of outcome following staphylococcal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clinical Nephrology*. 2005;64:378-382.
154. Zelenitsky S, Barns L, Findlay I, et al. Analysis of microbiological trends in peritoneal dialysis-related peritonitis from 1991 to 1998. *Am J Kidney Dis* 1998;**36**:1009-13.
155. Bender FH, Bernardini J, Piraino B. Prevention of infectious complications in peritoneal dialysis: Best demonstrated practices. *Kidney Int Suppl*, S44-54.
156. Bonifati C, Pansini F, Torres DD, et al. Antimicrobial agents and catheter-related interventions to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: Using evidence in the context of clinical practice. *Int J Artif Organs* 1998;**29**:41-9.
157. de Kaspar HM, Kreidl KO, Singh K, et al. Comparison of preoperative conjunctival bacterial flora in patients undergoing glaucoma or cataract surgery. *J Glaucoma* 1998;**13**:507-9.
158. Mollan SP, Gao A, Lockwood A, et al. Postcataract endophthalmitis: Incidence and microbial isolates in a United Kingdom region from 1996 through 2004. *J Cataract Refract Surg* 1998;**33**:265-8.
159. Recchia FM, Busbee BG, Pearlman RB, et al. Changing trends in the microbiologic aspects of postcataract endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1998;**123**:341-6.
160. Hanscom TA. Postoperative endophthalmitis. *Clin Infect Dis* 1998;**38**:542-6.
161. Haider SA, Hassett P, Bron AJ. Intraocular vancomycin levels after intravitreal injection in post cataract extraction endophthalmitis. *Retina* 1998;**21**:210-3.
162. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from October 1986-April 1998, issued June 1998. Am J Infect Control. 1998;26:522-533.
163. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: Final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 1998;**26**:380-8.
164. Tambyah PA, Maki DG. The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: A prospective study of 761 patients. *Arch Intern Med* 1998; **160**:673-7.
165. Carson CC. Diagnosis, treatment and prevention of penile prosthesis infection. *Int J Impot Res.* 1998;**15**(Suppl 5), S139-46.
166. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med* 1998;**350**:1422-9.
167. Abouassaly R, Angermeier KW, Montague DK. Risk of infection with an antibiotic-coated penile prosthesis at device replacement for mechanical failure. *J Urol* 1998; **176**:2471-3.
168. Brown SL, Hefflin B, Woo EK, et al. Infections related to breast implants reported to the Food and Drug Administration, 1977-1997. *J Long Term Eff Med Implants* 1998;**11**:1-12.
169. Kjoller K, Holmich LR, Jacobsen PH, et al. Epidemiological investigation of local complications after cosmetic breast implant surgery in Denmark. *Ann Plast Surg* 1998;**48**:229-37.
170. Pittet B, Montandon D, Pittet D. Infection in breast implants. *Lancet Infect Dis* 1998;**5**:94-106.
171. Rupp ME. Hematopoietic stem cell transplantation. Carrico R, editor. *APIC Text of Infection Control and Epidemiology, 2nd ed. 1998;**vol2**:Washington DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology 43C1-13.*
172. Costa SF, Barone AA, Miceli MH, et al. Colonization and molecular epidemiology of coagulase-negative Staphylococcal bacteremia in cancer patients: A pilot study. *Am J Infect Control* 1998;**34**:36-40.
173. Richards JM, Gilewski TA, Vogelzang NJ. Association of interleukin-2 therapy with staphylococcal bacteremia. *Cancer* 1998;**67**:1570-5.
174. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 1998;**17**:638-80 table of contents.
175. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 1998;**110**:285-91.
176. Patrick CH, John JF, Levkoff AH, et al. Relatedness of strains of methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococcus colonizing hospital personnel and producing bacteremias in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1998; **11**:935-40.
177. Huebner J, Pier GB, Maslow JN, et al. Endemic nosocomial transmission of *Staphylococcus epidermidis* bacteremia isolates in a neonatal intensive care unit over 10 years. *J Infect Dis* 1998;**169**:526-31.
178. Strunk T, Richmond P, Simmer K, et al. Neonatal immune responses to coagulase-negative staphylococci. *Curr Opin Infect Dis* 1998;**20**:370-5.
179. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, et al. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1998;**323**:301-8.
180. Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, issued June 2007. *Am J Infect Control* 1998;**35**: 290-301.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

181. Venkatesh MP, Placencia F, Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonate and child: An update. *Semin Pediatr Infect Dis* 1998;**17**:120-7.
182. Scheifele DW, Bjornson GL, Dyer RA, et al. Delta-like toxin produced by coagulase-negative staphylococci is associated with neonatal necrotizing enterocolitis. *Infect Immun* 1998; **55**:2268-73.
183. Gupta S, Morris JG Jr, Panigrahi P, et al. Endemic necrotizing enterocolitis: Lack of association with a specific infectious agent. *Pediatr Infect Dis J* 1998;**13**:728-34.
184. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998;**51**(RR-10), 1-29.
185. Craft AP, Finer NN, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.*, CD001971. 2000.
186. Garland JS, Alex CP, Henrickson KJ, et al. A vancomycin-heparin lock solution for prevention of nosocomial bloodstream infection in critically ill neonates with peripherally inserted central venous catheters: A prospective, randomized trial. *Pediatrics* 1998;**116**:e198-205.
187. Raimundo O, Heussler H, Bruhn JB, et al. Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in a newborn intensive care unit. *J Hosp Infect* 1998;**51**:33-42.
188. Carretto E, Barbarini D, Couto I, et al. Identification of coagulase-negative staphylococci other than *Staphylococcus epidermidis* by automated ribotyping. *Clin Microbiol Infect* 1998;**11**:177-84.
189. Shittu A, Lin J, Morrison D, et al. Isolation and molecular characterization of multiresistant *Staphylococcus sciuri* and *Staphylococcus haemolyticus* associated with skin and soft-tissue infections. *J Med Microbiol* 1998;**53**:51-5.
190. Huang CR, Lu CH, Wu JJ, et al. Coagulase-negative staphylococcal meningitis in adults: Clinical characteristics and therapeutic outcomes. *Infection* 1998;**33**:56-60.
191. Biavasco F, Vignaroli C, Varaldo PE. Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;**19**:403-17.
192. Takeuchi F, Watanabe S, Baba T, et al. Whole-genome sequencing of *Staphylococcus haemolyticus* uncovers the extreme plasticity of its genome and the evolution of human-colonizing staphylococcal species. *J Bacteriol* 1998; **187**:7292-308.
193. Herchline TE, Ayers LW. Occurrence of *Staphylococcus lugdunensis* in consecutive clinical cultures and relationship of isolation to infection. *J Clin Microbiol* 1998; **29**:419-21.
194. Patel R, Piper KE, Rouse MS, et al. Frequency of isolation of *Staphylococcus lugdunensis* among staphylococcal isolates causing endocarditis: A 20-year experience. *J Clin Microbiol* 1998;**38**:4262-423.
195. May ER, Hnilica KA, Frank LA, et al. Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from healthy dogs and dogs with otitis, pyoderma, or both. *J Am Vet Med Assoc* 1998;**227**:928-31.
196. Rupp ME, Soper DE, Archer GL. Colonization of the female genital tract with *Staphylococcus saprophyticus*. *J Clin Microbiol* 1998;**30**:2975-9.
197. Raz R, Colodner R, Kunin CM. Who are you—Staphylococcus saprophyticus? *Clin Infect Dis* 1998;**40**:896-8.
198. Latham RH, Running K, Stamm WE. Urinary tract infections in young adult women caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *JAMA* 1998;**250**:3063-6.
199. Mardh PA, Hovelius B. Staphylococcus saprophyticus infections. *Lancet* 1998;**2**:875.

197 Clasificación de los estreptococos

KATHRYN L. RUOFF | ALAN L. BISNO

Los miembros del género *Streptococcus* son bacterias grampositivas, catalasa-negativas ovales o cocoides, dispuestas en parejas o cadenas. Los estreptococos son muy exigentes desde un punto de vista nutricional y requieren medios complejos, preferiblemente con sangre, para su crecimiento óptimo. Se trata de bacterias lácticas homofermentativas que generan ácido láctico sin formación de gas como principal producto final del metabolismo de la glucosa. Aunque se describe a los estreptococos como anaerobios facultativos, porque crecen tanto en medios aeróbicos como anaeróbicos, no utilizan el oxígeno desde un punto de vista metabólico. Además, algunas cepas son capnófilas mientras que otras crecen mejor bajo condiciones anaeróbicas. Este amplio y heterogéneo grupo de parásitos del ser humano y de otros animales comprende microorganismos avirulentos de la flora normal, así como algunos de los patógenos humanos más destacados[1].

Los primeros intentos de clasificar a los estreptococos de importancia clínica se centraron en su comportamiento al crecer en agares con contenido en sangre[2] y en los antígenos de su pared celular[3]. Algunos estreptococos (β-hemolíticos) pueden destruir las células sanguíneas y provocar la ausencia completa de sangre en la proximidad de la zona donde crecen (fig. 197-1). Otras cepas no producen cambios en el agar-sangre (γ-hemolíticos o no), mientras que los restantes estreptococos (α-hemolíticos) reducen la hemoglobina, provocando una coloración verdosa del agar (fig. 197-2). Lancefield[3], mientras estudiaba inicialmente a los estreptococos β-hemolíticos virulentos, descubrió que podían subdividirse en función de los antígenos de su pared celular. Se creía que los microorganismos β-hemolíticos con el mismo antígeno de Lancefield estaban íntimamente relacionados, pero esta correlación no siempre era válida en el caso de las cepas no-β-hemolíticas. A lo largo del siglo XX se examinaron y catalogaron otras características fenotípicas de los estreptococos, dando lugar a varios esquemas de clasificación. En 1937, Sherman[4] clasificó a los estreptococos en las divisiones piógena, viridans, enterocócica y láctica, en base a sus características fenotípicas. Los estudios moleculares posteriores apoyaron, en general, estas divisiones básicas[5], aunque revelaron la existencia de múltiples géneros en microorganismos que tradicionalmente se creía que eran estreptococos.

A mediados de la década de 1980, los estreptococos enterocócicos (grupo D de Lancefield, bilis-esculina-positivos y tolerantes a la sal) fueron reclasificados en un nuevo género propio, *Enterococcus,* y los estreptococos «lácteos» o «lácticos» (grupo N de Lancefield, descritos ocasionalmente en infecciones humanas) se han incorporado al nuevo género *Lactococcus*. Posteriores estudios de estreptococos aislados en infecciones humanas y animales han actualizado los esquemas de clasificación, basándose en secuencias de ARN ribosómico 16S y otras informaciones moleculares. Estas investigaciones también han ayudado a diferenciar con precisión los géneros de cocos grampositivos catalasa-negativos similares a los estreptococos (p. ej., *Leuconostoc, Pediococcus* y muchos otros) que antes no habían podido identificarse en muestras clínicas. Se ha observado que muchos estreptococos β-hemolíticos, aunque no todos, son miembros del grupo piógeno, mientras que los estreptococos viridans se han dividido en cinco grupos de especies. Aunque las cepas viridans, constituyentes de la flora normal de la cavidad oral y el tracto gastrointestinal, se caracterizaron tradicionalmente como α-hemolíticas, se concluyó que algunos miembros de este grupo también mostraban β-hemólisis. Los microorganismos considerados estreptococos nutricionalmente deficientes (también denominados piridoxal-dependientes o estreptococos satélites) se reclasificaron en dos nuevos géneros, *Abiotrophia* y *Granulicatella*[6-8]. Se hizo evidente que las reacciones hemolíticas, los antígenos de Lancefield y otras características fenotípicas basadas en el pasado no siempre constituían predictores precisos de las relaciones genéticas entre cepas. Sin embargo, tales características son todavía útiles en el laboratorio clínico para conseguir una identificación presuntiva de muchos de los estreptococos más habituales. La tabla 197-1 resume especies descritas actualmente y grupos de especies que se aíslan con frecuencia en el ser humano. Los estreptococos asociados normalmente con animales y aislados con escasa frecuencia en infecciones humanas se muestran en la tabla 197-2.

Figura 197-1 Estreptococos del grupo A en un cultivo puro de agar-sangre de cordero. Cada colonia está rodeada por zonas de β-hemólisis completa. La hemólisis bajo la superficie (punzadas en el agar) se debe en parte a la acción de la estreptolisina O, que es oxígeno-lábil. La zona de inhibición alrededor de un disco de bacitracina de baja potencia constituye una prueba de presunción para los microorganismos del grupo A.

Figura 197-2 Placa de agar-sangre de cordero con estreptococos α, β y γ-hemolíticos.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 197-1 Clasificación de los estreptococos aislados con frecuencia en el ser humano*

Especie	*Antígeno(s) de Lancefield*	*Reacción hemolítica*	*Comentarios*
S. pyogenes	A	β	Piógeno; puede diferenciarse de las cepas del grupo anginosus β-hemolítico con antígeno del grupo A gracias a la formación de colonias relativamente grandes y a otras características fenotípicas. Causante de faringitis, así como de infecciones respiratorias, cutáneas y otras. Puede originar secuelas no supurativas (fiebre reumática aguda, glomerulonefritis aguda)
S. agalactiae	B	β, γ	Piógeno; su acción hemolítica es débil. Causante de corioamnionitis, sepsis puerperal, sepsis y meningitis neonatales, e infecciones en adultos no gestantes
S. dysgalactiae subsp. *equisimilis*	C, G†	β	Piógeno; denominado anteriormente *S. equisimilis.* Puede diferenciarse de las cepas β-hemolíticas del grupo anginosus con antígenos de grupo C o G gracias a la formación de colonias relativamente grandes y a otras características fenotípicas. Productor de infecciones respiratorias y de tejidos profundos, celulitis y septicemia
S. pneumoniae	Ningún antígeno detectable	α	Estrechamente relacionado con miembros del grupo de especies *mitis* de los estreptococos viridans. Productor de infecciones respiratorias, otitis media y meningitis
Grupo de especies *anginosus*	A, C, F, G o ningún antígeno detectable	α, β, γ	Grupo de estreptococos viridans compuesto por tres especies: *S. anginosus, S. constellatus* y *S. intermedius;* se han descrito dos subespecies de *S. constellatus, S. constellatus* subsp. *constellatus* y *S. constellatus* subsp. *pharyngis*[9]. Antes conocido como *S. milleri.* Las cepas β-hemolíticas forman colonias pequeñas si se comparan con las de los estreptococos β-hemolíticos piógenos de los grupos A, C y G, y también difieren en sus características fenotípicas. Productores de infecciones purulentas
Grupo de especies *bovis*	D	α, γ	Grupo de estreptococos viridans conocidos anteriormente como estreptococos no enterocócicos del grupo D. Las especies aisladas frecuentemente en el ser humano se han reclasificado recientemente en *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (antes *S. bovis* biotipo I), *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* (antes *S. bovis* biotipo II/2), *S. infantarius* subsp. *infantarius* y *S. lutetiensis* (antes *S. bovis* biotipo II/1)[10-12]. Algunas cepas producen polisacáridos extracelulares‡. Productores de endocarditis; aislados en la sangre de enfermos con cáncer de colon
Grupo de especies *mutans*	Sin utilidad para la diferenciación	α, γ, ocasionalmente β	Grupo de estreptococos viridans. *S. mutans* y *S. sobrinus* son las especies aisladas con mayor frecuencia en el ser humano. Producen polisacáridos extracelulares‡. Productores de caries dental y endocarditis
Grupo de especies *salivarius*	Sin utilidad para la diferenciación	α, γ	Grupo de estreptococos viridans. *S. salivarius* y *S. vestibularis* son las especies aisladas con mayor frecuencia en humanos. Las cepas del grupo salivarius pueden reaccionar con antisueros del grupo K de Lancefield y producir polisacáridos extracelulares‡. Oportunistas infrecuentes en huéspedes inmunodeprimidos
Grupo de especies *mitis*	Sin utilidad para la diferenciación	α	Grupo de estreptococos viridans. Las especies aisladas habitualmente en el ser humano incluyen a *S. mitis, S. oralis, S. sanguinis* y *S. gordonii.* Las cepas del grupo mitis pueden reaccionar con antisueros del grupo H de Lancefield y producir polisacáridos extracelulares‡. Productores de endocarditis e infecciones sistémicas en pacientes neutropénicos

*Véanse las referencias bibliográficas 6 y 7 para complementar la información acerca de los estreptococos mencionados en esta tabla.
†También se han descrito cepas con antígeno del grupo A.
‡Se cree que los polisacáridos extracelulares (dextrano, levano) facilitan la colonización y pueden desempeñar algún papel en la virulencia.

TABLA 197-2 Estreptococos aislados fundamentalmente en animales y que en ocasiones pueden producir infecciones en el ser humano*

Especie	*Antígeno(s) de Lancefield*	*Reacción hemolítica*	*Comentarios*
S. dysgalactiae subsp. *dysgalactiae*	C, L	α, β, γ	Patógeno de animales domésticos. Participación en infecciones humanas no bien documentada
S. equi subsp. *equi*	C	β	Productor de adenitis equina. Participación en infecciones humanas no bien documentada
S. equi subsp. *zooepidemicus*	C	β	Productor de mastitis bovina e infección en otros animales domésticos. Implicado en brotes de nefritis en el ser humano
S. porcinus	E, P, U, V	β	El cerdo es el huésped habitual. Aislado en el tracto genital de la mujer. Puede presentar reacción cruzada con los reactivos estreptocócicos del grupo B disponibles comercialmente
S. canis	G	β	El perro y otros animales son los huéspedes habituales. Documentado como patógeno humano infrecuente
S. suis	R, S, T	α, β†	El cerdo es el huésped habitual. Aislado con escasa frecuencia en casos de meningitis humana
S. iniae	Ningún antígeno detectable	β	Los peces son los huéspedes habituales. Aislado infrecuentemente en infecciones cutáneas y sistémicas en el ser humano

*Véanse las referencias bibliográficas 6 y 7 para complementar la información acerca de los estreptococos mencionados en esta tabla.
†α-Hemolíticos en agar-sangre de cordero, aunque algunas cepas pueden ser β-hemolíticas en agar-sangre de caballo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hardie JM. *Streptococcus Rosenbach* 184,22AL. In: Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG, editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology.* Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1986. p. 1042-71.
2. Brown JH. *The Use of Blood Agar for the Study of Streptococci.* New York: The Rockefeller Institute for Medical Research; 1919.
3. Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933;**57**: 571-95.
4. Sherman JM. The Streptococci. *Bacteriol Rev* 1937;**1**:3-97.
5. Bentley RW, Leigh JA, Collins MD. Intrageneric structure of *Streptococcus* based on comparative analysis of small-subunit rRNA sequences. *Int J Syst Bacteriol* 1991;**41**:487-94.
6. Facklam R. What happened to the streptococci: Overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:613-30.
7. Ruoff KL, Whiley RA, Beighton D. *Streptococcus.* In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. editors *Manual of Clinical, Microbiology.* Washington, DC: American Society for Microbiology; 2003. p. 405-21.
8. Ruoff KL. *Aerococcus, Abiotrophia,* and other infrequently isolated aerobic catalase-negative, Gram positive cocci. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. editors *Manual of Clinical Microbiology.* Washington, DC: American Society for Microbiology; 2007. p. 443-54.
9. Whiley RA, Hall LMC, Hardie JM, et al. A study of small-colony, β-haemolytic, Lancefield group C streptococci within the anginosus group: description of *Streptococcus constellatus* subsp. *pharyngis* subsp. nov., associated with the human throat and pharyngitis. *Int J Syst Bacteriol* 1999;**49**:1443-9.
10. Schlegel L, Grimont F, Collins MD, et al. *Streptococcus infantarius* subsp. *infantarius* subsp. nov. and *Streptococcus infantarius* subsp. *coli* subsp. nov., isolated from humans and food. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000;**50**:1425-34.
11. Schlegel L, Grimont F, Ageron E, et al. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis/Streptococcus equinus* complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2003;**53**:631-45.
12. Poyart C, Quesne G, Trieu-Cuot T. Taxonomic dissection of the *Streptococcus bovis* group by analysis of manganese-dependent superoxide dismutase gene (*sodA*) sequences: reclassification of "*Streptococcus infantarius* subsp. *coli*" as *Streptococcus lutetiensis* sp. nov. and of *Streptococcus bovis* biotype II.2 as *Streptococcus pasteurianus* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002;**52**:1247-55.

198 Streptococcus pyogenes

ALAN L. BISNO | DENNIS L. STEVENS

Streptococcus pyogenes (*Streptococcus* del grupo A) es uno de los patógenos bacterianos más importantes en el ser humano. Este ubicuo microorganismo es la causa bacteriana de faringitis aguda más frecuente, y también da lugar a diversas infecciones cutáneas y sistémicas. El importante lugar que ocupa en la microbiología médica se debe a su propensión a desencadenar dos secuelas no supurativas: la fiebre reumática aguda (FRA) y la glomerulonefritis aguda (GA) postestreptocócica. La primera enfermedad ha sido responsable de sufrimiento, discapacidad y mortalidad en todo el mundo.

Historia

Los estreptococos fueron identificados en casos de erisipelas e infecciones de heridas por Billroth en 1874 y en la sangre de una enferma con sepsis puerperal por Pasteur en 1879. En 1883, Fehleisen aisló en cultivo puro unos microorganismos que formaban cadenas a partir de lesiones de erisipela, demostrando que tales microorganismos podrían inducir erisipela típica en el ser humano. Rosenbach denominó *Streptococcus pyogenes* a estos microorganismos en 1884.

El impulso inicial hacia una clasificación racional de los estreptococos comienza con la descripción, realizada por Schötmuller en 1903, de la técnica de agar-sangre para diferenciar a los estreptococos hemolíticos de los no hemolíticos. En 1919 Brown[1] realizó un estudio sistemático de los patrones de hemólisis e introdujo los términos α-hemólisis, β-hemólisis y γ-hemólisis (v. cap. 197).

En 1933, la clasificación de Lancefield de los estreptococos (β-hemolíticos en diferentes serogrupos[2] supuso un cambio radical en nuestro conocimiento de la epidemiología de las infecciones estreptocócicas. Se descubrió que la mayoría de las cepas patógenas para el ser humano pertenecían al serogrupo A *(S. pyogenes).* Los sistemas de serotipificación de los estreptococos del grupo A se desarrollaron en base a las reacciones de precipitinas de la proteína M (Lancefield) o las de aglutinación de la proteína T (Griffith). Además, Lancefield estableció el papel decisivo de la proteína M en la virulencia estreptocócica y la naturaleza específica de tipo de la inmunidad protectora frente a infecciones por estreptococos del grupo A. Los estudios de Dochez y cols., así como los de George y Gladys Dick en la década de 1920, establecieron la relación entre la escarlatina y las infecciones por estreptococos hemolíticos. Algunos años más tarde, la descripción de Todd del método de titulación de la antiestreptolisina O (ASO) en suero añadió otra importante herramienta más al arsenal disponible para el estudio de la inmunología y epidemiología de la enfermedad estreptocócica. Dichas herramientas fueron utilizadas por numerosos investigadores, como Coburn, Collis, Rammelkamp, Stollerman y Wannamaker para establecer la relación de las infecciones por estreptococos del grupo A con la FRA y la GA. Mucho de lo que sabemos acerca de la epidemiología de las infecciones estreptocócicas y de la FRA deriva de los estudios pioneros realizados en la Warren Air Force Base, Wyoming, entre los años 1949 y 1951, por Rammelkamp, Wannamaker y Denny[3–5].

Descripción del patógeno

Los estreptococos del grupo A (SGA) en las muestras clínicas crecen en forma de células esféricas u ovoides de 0,6 a 1 µm de diámetro, en parejas, o en cadenas cortas o de longitud moderada. Cuando crecen en caldos de cultivo enriquecidos con suero o sangre forman con frecuencia cadenas largas, y muchas cepas producen cápsulas de ácido hialurónico. Los microorganismos son grampositivos, no móviles, no forman esporas, catalasa negativos y anaerobios facultativos. Los estreptococos del grupo A son exigentes desde un punto de vista nutricional, y suelen cultivarse en medios complejos, a menudo suplementados con sangre o suero.

Cuando se cultiva en placas de agar-sangre, *S. pyogenes* aparece formando colonias blancas o grises de 1-2 mm de diámetro, rodeadas por zonas de hemólisis completa (β). (Son raras las cepas que no producen ese tipo de hemólisis.) Las cepas que producen cantidades copiosas de material hialuronato capsular tienen aspecto mucoso, y a veces parecen como una gota de agua sobre la placa. Las cepas menos mucosas asumen una apariencia rugosa, que se denomina mate. Las pequeñas y opacas colonias de microorganismos que carecen de cápsula y proteína M detectable se denominan *brillantes*.

Se han conseguido secuencias genómicas completas de diferentes serotipos de *S. pyogenes,* y esta información genómica comienza a aportar datos sobre las sutiles diferencias genéticas existentes entre los distintos tipos estreptocócicos que les capacitan para producir los diferentes síndromes específicos. Se han identificado numerosos constituyentes somáticos y productos extracelulares de estreptococos del grupo A. Los más importantes se reseñan en las siguientes secciones.

CONSTITUYENTES SOMÁTICOS

El microorganismo está envuelto por una cápsula de ácido hialurónico que sirve como factor de virulencia accesorio para retrasar la fagocitosis por parte de los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos del huésped[6,7]. Las diferentes cepas difieren ampliamente en su grado de encapsulación, y aquéllas con una producción capsular más exuberante presentan una apariencia mucosa en cultivos de agar-sangre. En ciertas cepas de SGA fuertemente encapsuladas, la cápsula puede superar a la proteína M en lo que a resistencia a la fagocitosis se refiere[7]. El hialuronato capsular de los SGA es químicamente semejante al encontrado en el tejido conjuntivo humano. Por esta razón es escasamente inmunogénico, de modo que no se han detectado anticuerpos frente al ácido hialurónico de los SGA en el ser humano.

La pared celular es una estructura compleja que contiene muchas sustancias antigénicas. El carbohidrato específico de las cepas del grupo A es un dímero de ramosa y *N*-acetilglucosamina en una proporción aproximada de 2:1. La capa de mucopéptido (peptidoglucano) proporciona rigidez a la pared celular; está compuesta de polímeros de subunidades de *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico repetidas y conectadas por cadenas laterales de aminoácidos.

La proteína M es el principal factor de virulencia de los estreptococos del grupo A. Las cepas ricas en esta proteína son resistentes a la fagocitosis por parte de los leucocitos polimorfonucleares, se multiplican con rapidez en sangre humana reciente y son capaces de desencadenar la enfermedad. Las cepas que no expresan proteína M son avirulentas[8]. Los SGA pueden dividirse en serotipos por diferencias antigénicas de las moléculas de la proteína M, y últimamente en genotipos, por diferencias de los nucleótidos en el gen *emm* que codifica la molécula. En la actualidad se reconocen más de 120 serotipos y/o genotipos[9]. La inmunidad humana adquirida frente a las infecciones estreptocócicas se basa en el desarrollo de anticuerpos opsónicos dirigidos contra la porción antifagocitaria de la proteína M. Dicha inmunidad es específica de tipo y bastante duradera, manteniéndose durante muchos años o, quizá, de forma indefinida.

La proteína M es una macromolécula filamentosa en forma de dímero estable con una estructura α-helicoidal de espiral enrollada[10]. La molécula, que está anclada en la membrana celular, atraviesa y penetra la pared celular. La porción más proximal de la molécula contiene epítopos conservados de manera generalizada entre los estreptococos del grupo A, mientras que la porción más distal contiene epítopos específicos de tipo[11]. Esta configuración ubica a la porción específica de tipo en las puntas de las fibrillas que protruyen de la superficie celular (fig. 198-1). En el huésped no inmunizado, la proteína M ejerce su efecto antifagocitario al inhibir la activación de la vía alternativa del complemento sobre la superficie celular[12,13]. Esta

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

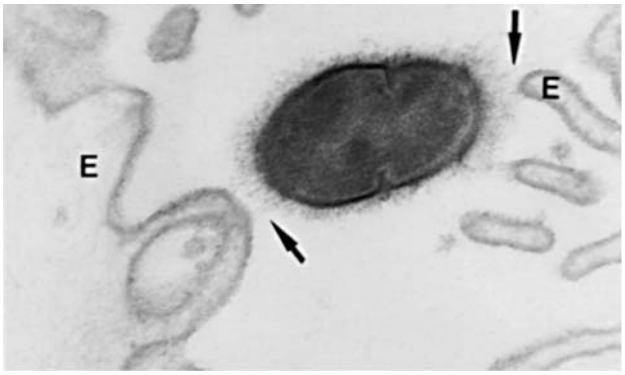


Figura 198-1 Microfotografía electrónica de estreptococos del grupo A. Las fibrillas de superficie contienen epítopos antifagocitarios de proteína M, específicos de tipo. El ácido lipoteicoico y las proteínas de unión a la fibronectina facilitan la adherencia de los estreptococos a la membrana *(flechas)* de una célula del epitelio oral humano (E) (×67.500). *(De Beachey EH, Ofek I. Epithelial cell binding of group A streptococci by lipoteichoic acid on fimbriae denuded of M protein.* J Exp Med. *1976;143:759-771, con autorización.)*

inhibición parece estar producida por la unión de la molécula de la proteína M a las proteínas del huésped, entre las que se encuentran proteínas de control del complemento (factor H, una proteína parecida al factor H y la proteína humana de unión al C4b)[14-16] y el fibrinógeno[17-19]. El efecto antifagocitario se anula en presencia de concentraciones adecuadas de anticuerpos específicos de tipo. Hay evidencia de que la inmunidad causada por los anticuerpos opsónicos de tipo anti-M puede tener especificidad de cepa, más que de tipo[20,21]. Las proteínas M análogas a las de los estreptococos del grupo A están presentes en muchas cepas de estreptococos del grupo C[22] y G[23].

Se han identificado otras proteínas de superficie relacionadas con la proteína M. Aunque su estructura es, en términos globales, parecida a la de la proteína M, difiere en los tipos de repeticiones y en su capacidad de interaccionar con diferentes proteínas humanas. Los genes que codifican a estas proteínas (p. ej., *enn, mrp, fcrA, arp,* así como *protH* y otros) se han identificado como miembros de la superfamilia de genes *emm*. Algunas proteínas parecidas a la proteína M se unen a IgG o IgA a nivel del sitio de unión no antigénico, y parecen cooperar con la proteína M en su efecto antifagocitario[24,25]. De hecho, una función notable de la familia de proteínas M es su capacidad para unirse a un amplio espectro de proteínas del huésped, como la albúmina, el fibrinógeno y el plasminógeno, entre otras. Y aún se siguen describiendo otras proteínas de superficie antiopsónicas[26]. Por ejemplo, la proteína Mac, secretada por estreptococos del grupo A, que presenta homología con la integrina β_2 humana, se une al CD16 en la superficie del leucocito polimorfonuclear (PMN) humano inhibiendo la fagocitosis y la muerte bacteriana[27]. En las cepas M1 de SGA se ha observado una proteína adicional, la proteína estreptocócica asociada a hemo (Shp), que posiblemente actúa en el transporte intracelular del hierro. En el suero de convalecientes se han detectado anticuerpos frente a Shp con capacidad opsónica[28]. Estas observaciones ponen de manifiesto el extremado virtuosismo con que la bacteria desarrolla múltiples mecanismos para evitar la muerte por fagocitosis.

Otro antígeno proteico muy estrechamente asociado a la molécula de la proteína M de los estreptococos del grupo A es el llamado factor de opacidad (FO) del suero. Este factor es una α-lipoproteinasa que se detecta por su capacidad de opacificar el suero de caballo y, también, por sus propiedades de unión a la fibronectina[29]. Una minoría de las cepas de tipos M identificados en la actualidad elaboran este antígeno[30]. El propio FO es antigénico y específico de tipo; esto es, su capacidad para opacificar el suero puede inhibirse de manera específica por antisueros frente a tipos M homólogos pero no heterólogos. Tanto las respuestas inmunológicas específicas de tipo como las no específicas frente a la proteína M estreptocócica son, en general, más débiles tras una infección faríngea causada por tipos FO-positivos que en el caso de tipos FO-negativos[31]. La importancia inicial de esta sustancia como sistema secundario de tipificación en cepas que no podían ser serotipificadas en tipos M ha sido obviada por la llegada de la genotipificación *emm*. Es interesante el hecho de que los anticuerpos frente a OF presentan actividad opsónica, además de que se ha demostrado que muestran sinergismo con los anticuerpos frente a la proteína M en la protección de los ratones frente al ataque por cepas con positividad para OF[32].

Diversos constituyentes somáticos estreptocócicos desempeñan un papel decisivo en la primera fase de la colonización, es decir, en la adherencia a la superficie de las células epiteliales humanas. Se han descrito al menos 17 candidatos a adhesinas[33], aunque los más estudiados han sido el ácido lipoteicoico (ALT), la proteína M y las proteínas de unión a la fibronectina. Se cree que el ALT funciona a través de interacciones hidrófobas como adhesina de «primera fase», consiguiendo que los microorganismos entren en íntimo contacto con las células del huésped, lo que permite entonces que otras adhesinas impulsen una unión de alta afinidad[34]. Aunque la proteína M no parece favorecer la adhesión a las células epiteliales orales o amigdalinas humanas[35,36], sí que interviene en la adherencia a los queratinocitos cutáneos a través de la unión de la región de repetición C al cofactor CD46 de la membrana de los queratinocitos[37,38]. Se han estudiado extensamente las proteínas de superficie de los estreptococos del grupo A que se unen a la fibronectina, las cuales desempeñan un importante papel en la adherencia tanto a la faringe como a la piel. Se encuentran entre ellas la proteína F1 (PrtF1)[39], también conocida como SfbII (proteína I estreptocócica de unión a la fibronectina)[40], y proteínas relacionadas, conocidas como SbfII[41], FBP54[42], proteína F2[43] y PFBB[44].

Por otro lado, se ha comentado que la expresión de estas adhesinas está regulada por el entorno[45]. La expresión de la proteína F1 está potenciada por un entorno rico en O_2, mientras que la expresión de la proteína M es mayor con elevadas presiones parciales de CO_2[46]. Por consiguiente, desde un punto de vista teleológico, podría concluirse que el microorganismo muestra proteína F1 en su superficie cuando busca adherirse a la superficie cutánea, pero expresa proteína M en los tejidos más profundos, donde es más probable encontrarse con células fagocitarias.

PRODUCTOS EXTRACELULARES

Durante el curso del crecimiento in vitro o in vivo, los SGA elaboran numerosos productos extracelulares, de los que sólo han sido bien caracterizados unos pocos. Elaboran dos hemolisinas diferentes. La estreptolisina O debe su nombre a su labilidad ante el oxígeno. Se inhibe de forma reversible frente al oxígeno e irreversiblemente por el colesterol. Además de su efecto sobre los eritrocitos, es tóxica para diferentes células y fracciones celulares, como los leucocitos polimorfonucleares, plaquetas, células de cultivos tisulares, lisosomas y para el corazón aislado de mamíferos y anfibios. La estreptolisina O es producida por casi todas las cepas de *S. pyogenes* (así como por muchos microorganismos de los grupos C y G) y es antigénica. La medición de anticuerpos antiestreptolisina O (ASO) en el suero humano ha demostrado en extremo su utilidad como indicador de infección estreptocócica reciente.

La estreptolisina S es una hemolisina producida por estreptococos que crecen en presencia de suero (de ahí la «S») o en presencia de diversas sustancias como la seroalbúmina, la α-lipoproteína, el ácido ribonucleico o detergentes como el Tween. La estreptolisina S no es antigénica, o al menos no se han detectado anticuerpos que neutralicen su actividad hemolítica. La estreptolisina S comparte con la estreptolisina O la capacidad de dañar las membranas de los leucocitos polimorfonucleares, plaquetas y orgánulos celulares. A diferencia de la estreptolisina O, no se inactiva por el oxígeno, aunque es bastante termolábil. La mayoría de las cepas de *S. pyogenes* producen ambas hemolisinas. La hemólisis producida en la superficie de las placas de agar-sangre se debe principalmente a la estreptolisina S, mientras que la estreptolisina O ejerce mejor su efecto hemolítico en las colonias crecidas en profundidad, en placas de agar fundido o en cultivos anaerobicos. Algunas cepas sólo producen una de las dos hemolisinas. Aunque es raro, existen cepas que carecen de ambas hemolisinas.

Existen varios productos extracelulares que pueden, en teoría, facilitar la licuefacción del pus y la diseminación de los estreptococos a

través de los planos tisulares, características de la celulitis estreptocócica y la fascitis necrosante. Estos productos son: 1) cuatro enzimas antigénicamente diferentes que participan en la degradación del ácido desoxirribonucleico (ADNasas A, B, C y D); 2) la hialuronidasa, que degrada enzimáticamente al ácido hialurónico encontrado en la sustancia fundamental del tejido conjuntivo; 3) la estreptocinasa, que estimula la disolución de los coágulos al catalizar la conversión de plasminógeno en plasmina; 4) la exotoxina B pirógena estreptocócica (SpeB), que es una potente proteasa, y 5) la C5a peptidasa, que se une de manera específica a la quimiotaxina C5a humana a nivel del sitio de unión a los PMN[47,48]. SpeB también fragmenta la IgG unida a SGA, interfiriendo así con su fagocitosis y destrucción por parte de las células fagocitarias[49].

Las exotoxinas pirógenas estreptocócicas (Spe) constituyen una familia de superantígenos bacterianos que se cree que se asocian al síndrome del shock tóxico estreptocócico (SSTE), a la fascitis necrosante y a otras infecciones graves. Esta familia incluye la SpeA codificada por un bacteriófago[50] y la SpeC, conocidas históricamente como las toxinas de la escarlatina debido a su asociación con ésta, así como a la cisteína-proteasa SpeB, y otras muchas exotoxinas pirógenas; p. ej., el factor mitógeno (FM, SpeF) y el superantígeno estreptocócico (SSA) identificados recientemente[51].

Los superantígenos son potentes inmunoestimuladores capaces de unirse de forma simultánea a las moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y al receptor de los linfocitos T[52]. Esta unión provoca la activación de numerosos linfocitos T que expresan subconjuntos V-β específicos del repertorio de los linfocitos T. La activación de linfocitos T por los superantígenos provoca una elevación de la secreción de citocinas proinflamatorias. Este tema se discute con mayor detalle en la sección que trata de la etiopatogenia del síndrome del shock tóxico estreptocócico.

Se han revisado conceptos emergentes en relación con la biología molecular de la virulencia, colonización e invasión tisular estreptocócicas[51,53]. El control de la expresión de los factores de virulencia antes mencionados a lo largo del tiempo y bajo diferentes circunstancias ambientales depende de un complejo sistema de modulación genética. De los reguladores de transcripción conocidos en *S. pyogenes,* los dos más estudiados son el Mga[54] (regulador de múltiples genes) o Mry, regulador de la expresión de la proteína M, y un sistema regulador de dos componentes conocido como CsrRS[55] (regulador de la síntesis capsular) o, de forma alternativa, el CovRS[56] («genes de control de la virulencia»), que inhibe la síntesis de la cápsula y varias exotoxinas[57].

Faringitis estreptocócica

EPIDEMIOLOGÍA

La faringitis estreptocócica figura entre las infecciones bacterianas más comunes en la infancia. Los estreptococos del grupo A son responsables de la mayoría de estas infecciones, aunque en algunos casos están implicadas cepas de otros serogrupos, en especial los grupos C y G[58]. La enfermedad ocurre principalmente en niños de 5 a 15 años, con una incidencia máxima durante los primeros cinco años de escolarización. Sin embargo, todos los grupos de edad son susceptibles, siendo frecuentes algunas epidemias en campos de entrenamiento militar. No existe predilección por ningún sexo. La enfermedad suele contagiarse por contacto directo de persona a persona, con mayor probabilidad a través de gotitas de saliva o secreciones nasales. El hacinamiento que suponen las escuelas o barracones favorece la diseminación interpersonal del microorganismo (fig. 198-2) y también puede potenciar su virulencia mediante procesos de selección natural análogos a los que tienen lugar durante su paso por ratones de laboratorio. El efecto del hacinamiento para facilitar la transmisión puede explicar en parte la mayor incidencia de faringitis estreptocócica en las latitudes septentrionales durante los meses más fríos del año. También están bien documentadas epidemias explosivas debidas a la transmisión por alimentos o agua. La contaminación a través del polvo, ropa, mantas u otros fómites no parece representar un papel significativo en el contagio.

Los estreptococos del grupo A colonizan con frecuencia la garganta de personas asintomáticas. Las tasas de portadores faríngeos entre los escolares normales varían según la localización geográfica y la estación del año. Se han observado tasas de portadores del 15-20% en varios estudios. La tasa de portadores en adultos es considerablemente más baja.

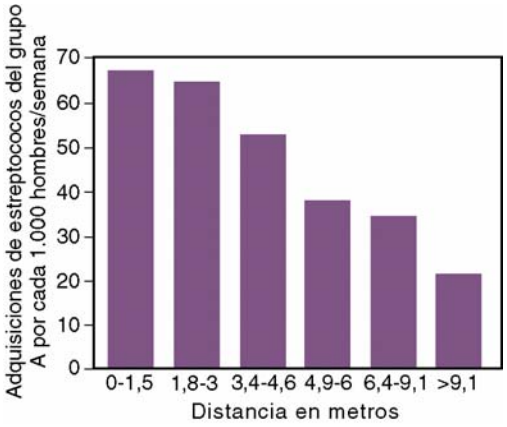


Figura 198-2 Transmisión de estreptococos del grupo A en un barracón militar en función de la distancia de la cama al portador más próximo. *(De Wannamaker LW. The epidemiology of streptococcal infection. En: McCarty M, ed.* Streptococcal Infections. *Nueva York: Columbia University Press; 1953:157-175, con autorización.)*

Los estudios de infecciones humanas inducidas de forma experimental y de transmisión en barracones militares han arrojado una considerable luz sobre las variables que intervienen en la diseminación interpersonal. Durante la fase aguda de la infección faringoamigdalina existen frecuentemente grandes cantidades de estreptococos del grupo A M-tipificables tanto en la nariz como en la garganta. En las infecciones no tratadas, los microorganismos pueden persistir durante muchas semanas, a pesar de que los signos y síntomas hayan remitido a los pocos días. Durante la convalecencia se reduce el número de microorganismos, que tienden a desaparecer de la región anterior de las fosas nasales antes que de la garganta. Además, el contenido de proteína M y la virulencia de los microorganismos persistentes se reducen de manera gradual. Estos cambios cualitativos y cuantitativos hacen mucho menos probable que los portadores convalecientes transmitan los microorganismos por contacto íntimo que las personas con infección aguda.

En pacientes que no reciben un tratamiento antibiótico eficaz para la faringitis estreptocócica, se detectan con frecuencia anticuerpos específicos de tipo en el suero entre las 4 y 8 semanas después de la infección. Estos anticuerpos opsónicos protegen frente a posteriores infecciones por microorganismos del mismo tipo M, aunque el individuo se mantiene susceptible a la infección por tipos heterólogos. Un tratamiento antibiótico puntual y eficaz puede evitar la respuesta inmunológica específica de tipo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación habitual de la faringitis estreptocócica es de 2 a 4 días. El inicio de la enfermedad va precedido de un comienzo brusco de dolor de garganta acompañado de malestar general, hipertermia y cefalea. En el niño es frecuente la aparición de náuseas, vómitos y dolor abdominal. También aparecen signos físicos destacables como rubor, edema e hiperplasia linfoide de la porción posterior de la faringe; amígdalas hiperémicas y aumentadas de tamaño; exudados faringoamigdalinos parcheados (fig. 198-3); adenopatías sensibles al tacto en los ángulos mandibulares y temperatura de 38,3 °C o más. En ausencia de los síntomas y signos antes mencionados, una simple coriza, ronquera, tos o conjuntivitis no sugieren la presencia de una infección estreptocócica. Los hallazgos de laboratorio incluyen un cultivo faríngeo positivo de estreptococos β-hemolíticos y un recuento leucocitario total que suele superar los 12.000/mm^3 con un incremento del número de leucocitos polimorfonucleares. La prueba de la proteína C reactiva suele ser positiva[59].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

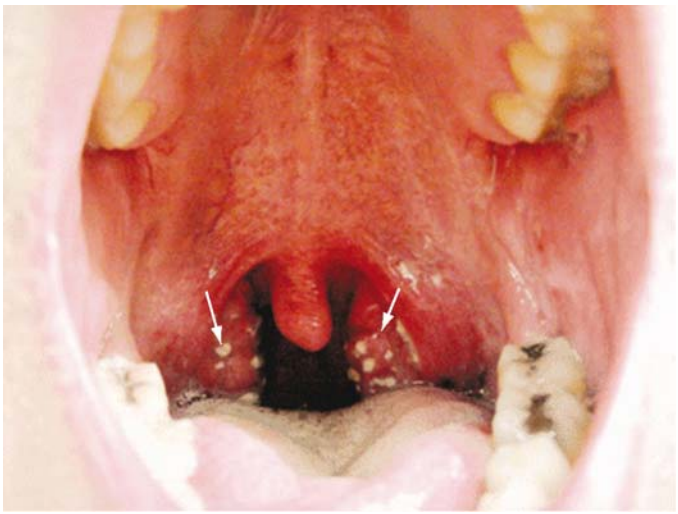


Figura 198-3 Faringoamigdalitis estreptocócica. Se observan exudados en las amígdalas eritematosas y aumentadas de tamaño. *(De Nimishikavi S, Stead I. Images in clinical medicine. Streptococcal pharyngitis.* N Engl J Med. *2005:352[11]:e10, con autorización. Copyright @ 2005, Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.)*

No todos los enfermos con faringitis estreptocócica presentan el síndrome completo que se ha descrito antes. Las infecciones de aparición endémica en poblaciones abiertas muestran un amplio espectro de gravedad clínica. Por ejemplo, sólo alrededor del 50% de tales pacientes con dolor de garganta y cultivos faríngeos positivos presentan exudados amigdalinos o faríngeos. Los pacientes a los que se les practicó una amigdalectomía tienden a experimentar un síndrome clínico más leve. En el lactante, la respuesta a la infección estreptocócica está mucho menos focalizada en los tejidos linfáticos del istmo de las fauces y de la faringe posterior. La rinorrea, las complicaciones supurativas, la febrícula y un curso clínico más prolongado suelen caracterizar las infecciones a estas edades. Es raro que la faringitis exudativa en un niño menor de 3 años sea de etiología estreptocócica.

En ausencia de complicaciones supurativas la enfermedad es autolimitada. La fiebre remite en 3-5 días. Casi todos los signos y síntomas agudos declinan en una semana, aunque pueden ser necesarias más semanas para que las amígdalas y los ganglios linfáticos vuelvan a su tamaño habitual. La penicilina acorta el período de fiebre, toxicidad e infectividad[60-62]. Sin embargo, dado que el curso clínico de la enfermedad no tratada es relativamente corto, la menor duración del síndrome clínico puede no resultar evidente a menos que se instaure el tratamiento en las primeras 24 horas de la enfermedad.

ESCARLATINA

La escarlatina es consecuencia de la infección por cepas de estreptococos que elaboran exotoxinas pirógenas estreptocócicas (toxinas eritrógenas). Aunque esta enfermedad suele asociarse a infecciones faríngeas, puede aparecer tras infecciones estreptocócicas en otras ubicaciones, como infecciones de heridas o sepsis puerperal. El síndrome clínico es semejante en muchos aspectos al asociado con las cepas no toxígenas, salvo por el exantema escarlatiniforme. Este último debe diferenciarse de los exantemas virales, erupciones por fármacos, síndrome del shock tóxico estafilocócico y enfermedad de Kawasaki.

El exantema suele aparecer al segundo día de enfermedad clínica, como un eritema difuso con numerosos puntos de color rojo más intenso que desaparecen con la presión. A menudo se detecta inicialmente en la zona superior del tórax, extendiéndose después hacia el resto del tronco, cuello y extremidades. Las palmas, plantas y, en general, la cara suelen ser respetadas. Los pliegues cutáneos del cuello, axilas, ingles, codos y rodillas aparecen como líneas de color rojo intenso (líneas de Pastia). Existen petequias diseminadas y la prueba de fragilidad capilar de Rumpel-Leeds es positiva. La oclusión de las glándulas sudoríparas proporciona a la piel una textura de papel de lija, signo que puede ser de especial ayuda en pacientes de piel oscura.

La cara muestra rubor excepto por una acusada palidez perioral. Además de los signos de faringitis y amigdalitis exudativas, los pacientes muestran un enantema caracterizado por pequeñas máculas rojas y hemorrágicas en el paladar duro y blando. Al principio, la lengua está cubierta por una capa blanco-amarillenta a través de la cual pueden verse las papilas rojas («lengua de fresa blanca»). Posteriormente desaparece esa capa, y la lengua adquiere una apariencia de carne roja («lengua de fresa roja»). El exantema cutáneo desaparece en el curso de una semana, a lo que sigue una descamación extensa que dura varias semanas. Al comienzo del curso clínico de la enfermedad puede existir una discreta eosinofilia.

Las formas graves de escarlatina, secundarias a diseminación local y hematógena de los microorganismos (escarlatina séptica) o a intensa toxemia (escarlatina tóxica), se caracterizan por fiebre alta y una acusada toxicidad sistémica. El curso clínico puede complicarse con artritis, ictericia y, en muy raras ocasiones, hidropesía de la vesícula biliar. Estas formas graves de la enfermedad son infrecuentes en la era de los antibióticos.

Complicaciones supurativas

La inflamación del istmo de las fauces inducida por una infección estreptocócica aguda puede afectar a estructuras directamente contiguas a la faringe o a las que drenan dicha zona anatómica. Entre estas complicaciones, relativamente raras, se encuentra la celulitis periamigdalina, el absceso periamigdalino, el absceso retrofaríngeo, la linfadenitis cervical supurativa, la mastoiditis, la sinusitis aguda y la otitis media[63]. Sin embargo, los abscesos periamigdalinos o retrofaríngeos contienen con frecuencia una gran variedad de otros microorganismos de la flora oral como anaerobios, con o sin la presencia de estreptococos del grupo A[64]. Estos estreptococos son responsables sólo de una escasa minoría de casos de otitis media o sinusitis.

La extensión hacia la lámina cribosa del etmoides o a la mastoides puede causar meningitis, absceso cerebral o trombosis de los senos venosos intracraneales. La neumonía estreptocócica, otra potencial complicación supurativa, se analiza más adelante. Finalmente, la diseminación bacteriémica de los estreptococos puede dar lugar a diferentes focos infecciosos metastásicos, como artritis supurada, endocarditis, meningitis, absceso cerebral, osteomielitis o absceso hepático. Tales complicaciones de la faringitis estreptocócica son extremadamente raras desde que existe una quimioterapia eficaz.

Complicaciones no supurativas

Las complicaciones no supurativas de la faringitis estreptocócica, fiebre reumática aguda y glomerulonefritis postestreptocócica aguda, se discuten en el capítulo 199. Si se compara con el de otros agentes infecciosos y no infecciosos, está aún por resolver el papel de los estreptococos en el desencadenamiento de ciertos trastornos inflamatorios agudos como el eritema nodoso y la púrpura anafilactoide.

DIAGNÓSTICO

La faringitis y la amigdalitis pueden estar causadas por otros agentes infecciosos distintos de *S. pyogenes*[58,65]. Entre éstos se encuentran estreptococos de los grupos C[66,67] y G[68-70]. *Corynebacterium diphtheriae,* el otro patógeno bacteriano importante asociado a faringitis exudativa, es extremadamente raro en la actualidad en Estados Unidos[71] y, cuando se manifiesta en su forma clásica, se distingue por la aparición de la membrana diftérica, disnea, toxicidad sistémica grave, además de manifestaciones miocárdicas y neurológicas. Otros agentes bacterianos como *Neisseria gonorroheae* y quizá *Neisseria meningitidis* son causa ocasional de faringitis, así como *Mycoplasma pneumoniae.*

La faringitis por *Arcanobacterium* (antes *Corynebacterium*) *hemolyticum,* aunque rara, puede imitar a la producida por *S. pyogenes*[72,73]. *Arcanobacterium hemolyticum* afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes, y los pacientes pueden mostrar tanto faringitis exudativa como exantema escarlatiniforme. El microorganismo se identifica mejor en agar-sangre de conejo o humana que en agar-sangre de cordero. Otra causa rara de faringitis aguda es *Yersinia enterocolitica*[74]. Los pacientes infectados por este microorganismo pueden mostrarse bastante afectados y presentar o no síntomas entéricos asociados.

Cuando la faringitis por *Y. enterocolitica* se asocia a yersiniosis diseminada, la tasa de mortalidad puede ser considerable. El diagnóstico depende de los indicios clínicos, ya que es improbable que el microorganismo se detecte en los cultivos faríngeos de rutina, y el tratamiento antiestreptocócico es ineficaz (v. cap. 229). La forma orofaríngea de la tularemia se caracteriza por un intenso dolor de garganta, faringoamigdalitis exudativa y ulcerativa, y adenopatías cervicales (v. cap. 227).

La faringitis aguda se debe con mayor frecuencia a virus que a bacterias. Con frecuencia, la mononucleosis infecciosa y las infecciones por adenovirus producen faringitis exudativa, por lo que pueden imitar a la faringitis estreptocócica. Los virus del herpes simple 1 y 2[75-77], influenza[78] y parainfluenza también pueden imitar la faringitis estreptocócica, así como, inicialmente, el síndrome retroviral agudo en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Sin embargo, la faringitis asociada al síndrome retroviral agudo no es exudativa[79]. Incluso con las técnicas microbiológicas más adecuadas para la detección de bacterias, micoplasmas y virus, en un considerable porcentaje de los casos de faringitis aguda puede que no se detecte ningún agente etiológico[80]. En el capítulo 54 puede encontrarse un análisis más detallado acerca del diagnóstico diferencial de la faringitis aguda.

Aproximadamente entre un cuarto y un tercio de los niños que padecen faringitis presentan un cultivo positivo para estreptococos del grupo A. De éstos, cerca de la mitad muestran infección inmunológicamente significativa, a juzgar por la elevación significativa de los títulos séricos de uno o más anticuerpos antiestreptocócicos. Gran parte de los restantes serán, probablemente, portadores asintomáticos, ya que la proporción media de portadores entre niños en edad escolar en climas templados durante la época invernal es de aproximadamente el 15%. Dichos portadores asintomáticos no presentan riesgo de desarrollar complicaciones supurativas o no supurativas, y no requieren tratamiento antibiótico. Aunque los individuos con infección aguda tienden a mostrar cultivos faríngeos mucho más positivos, esta distinción no puede tomarse como algo seguro en pacientes cuyos signos y síntomas son compatibles con la faringitis estreptocócica.

Numerosos estudios han puesto a prueba la precisión con que los facultativos diferencian la faringitis estreptocócica de la no estreptocócica mediante criterios únicamente clínicos. En presencia de un exantema escarlatiniforme clásico o durante una epidemia de infecciones estreptocócicas documentada, tal diferenciación suele ser fácil. Por el contrario, en caso de infecciones endémicas el problema es mucho más complejo. Ciertos hallazgos clínicos, en especial el exudado faringoamigdalino y las adenopatías dolorosas a la palpación en los ángulos mandibulares, guardan una correlación estadísticamente significativa con la presencia de cultivos faríngeos positivos para estreptococos del grupo A[81]. Sin embargo, dichos hallazgos no son diagnósticos. Aunque sólo aproximadamente el 50% de los enfermos con faringitis estreptocócica presentan exudado amigdalino, una proporción considerable de casos de faringitis exudativa son de etiología no estreptocócica.

Es posible identificar a pacientes individuales en los que puede descartarse una faringitis estreptocócica en base a una combinación de datos epidemiológicos y clínicos. Por ejemplo, los síntomas de un resfriado común no se deben a *S. pyogenes*. De igual forma, la presencia de ronquera y conjuntivitis, y la ausencia de fiebre o de eritema faríngeo hacen muy poco probable que se trate de una faringitis estreptocócica. Algunos investigadores han desarrollado algoritmos clínicos en el niño y el adulto para determinar la probabilidad de que un paciente en particular sufra una faringitis por estreptococos del grupo A[81-87]. Tales algoritmos son útiles y precisos para identificar a aquellos pacientes cuyo riesgo de infección estreptocócica es tan bajo que obviaría la necesidad de realizar pruebas microbiológicas ulteriores. En los demás casos hay que realizar dichas pruebas.

En uno de los protocolos de práctica clínica publicados[88,89], se ha sugerido que en los adultos con características muy sugestivas de faringitis estreptocócica el tratamiento antibiótico empírico sin confirmación microbiológica es una alternativa aceptable. Esa guía emplea un algoritmo, desarrollado por Centor y cols.[87], que usa cuatro criterios clínicos: presencia de exudado amigdalino, presencia de adenopatías cervicales anteriores aumentadas de tamaño y dolorosas a la palpación (es decir, linfadenitis cervical), ausencia de tos e historia de fiebre. Se ha observado que estas cuatro características se asocian de manera independiente con la probabilidad de que el cultivo faríngeo sea positivo para estreptococos del grupo A[90]. En un análisis de la rentabilidad económica efectuado más adelante[91] y en dos ensayos clínicos de carácter prospectivo[92,93], se ha llegado a la conclusión de que este tipo de tratamiento empírico no es la estrategia más eficaz ni más barata para el diagnóstico de la infección estreptocócica en los adultos. Por otra parte, el tratamiento empírico en los adultos se acompaña de un problema importante de uso excesivo de los antibióticos[94]. Este problema es especialmente notable si tenemos en cuenta que se prescriben antibióticos en el 73% de los 6,7 millones de adultos que acuden anualmente a su médico en Estados Unidos debido a un problema de faringitis[95].

Así, tanto en lo relativo a los adultos como a los niños, los paneles de expertos de la Infectious Diseases Society of America[96], la American Heart Association[97] y la American Academy of Pediatrics[98] recomiendan documentar la presencia de estreptococos del grupo A en la faringe mediante el cultivo faríngeo o la prueba de detección rápida de antígenos (PDRA)[96-98].

Cultivo faríngeo

El cultivo faríngeo sigue siendo la prueba de referencia para el diagnóstico de la faringitis estreptocócica. Cuando no se aíslan estreptococos β-hemolíticos en un cultivo faríngeo obtenido meticulosamente e interpretado con precisión, puede descartarse, con fines prácticos, el diagnóstico de faringitis estreptocócica. En caso de duda de la validez de un cultivo negativo, puede que sea preferible repetir el cultivo antes que instaurar un tratamiento empírico con antimicrobianos.

Aunque un cultivo negativo elimina la necesidad del tratamiento, un cultivo positivo no distinguirá entre una infección aguda y el estado de portador asintomático. Los títulos séricos de anticuerpos no se elevan hasta la convalecencia y, por tanto, no son de ayuda en el tratamiento a corto plazo. Aunque el grado de positividad de un cultivo faríngeo puede ayudar a realizar dicha diferenciación, es mejor asumir que todos los cultivos positivos en pacientes con faringitis aguda son significativos y deben tratarse consecuentemente, a pesar de que se reconozca que, incluso con los cultivos faríngeos, es inevitable cierto grado de sobretratamiento.

La American Heart Association ha publicado instrucciones detalladas para la obtención y el proceso de los cultivos faríngeos[99]. Es preferible usar agar-sangre de cordero, debido a que se obtienen patrones de hemólisis bien definidos con este medio. Respecto al aislamiento de estreptococos del grupo A, existe controversia en la literatura en relación a las ventajas del agar-sangre de cordero sin aditamentos frente a placas a las que se ha añadido trimetoprima-sulfametoxazol para suprimir el crecimiento competitivo de la flora faríngea normal. Existe una controversia parecida respecto a la atmósfera óptima de incubación: aeróbica, aeróbica en presencia de dióxido de carbono al 5-10% o anaeróbica. Se han publicado análisis detallados de estos temas en otras fuentes[100,101]. Si no se dispone de manera inmediata de placas de agar-sangre, el hisopo puede colocarse en un tubo estéril y seco para su transporte al laboratorio. Tras su incubación a 35-37 °C hasta el día siguiente, las placas de cultivo de pacientes con faringitis estreptocócica muestran colonias rodeadas de zonas claras de hemólisis, así como β-hemólisis en torno a los surcos en el agar. Las placas que resulten negativas en una primera lectura deberán reexaminarse al cabo de otras 24 horas de incubación. La serotipificación de las cepas estreptocócicas β-hemolíticas puede realizarse ahora fácilmente mediante equipos comerciales disponibles. Las técnicas de inmunofluorescencia proporcionan excelentes resultados e identifican de manera específica a los microorganismos del grupo A. El grado de positividad del cultivo no proporciona información cuantitativa alguna. Un procedimiento de cribado menos costoso, la prueba de sensibilidad a la bacitracina, puede realizarse una vez el microorganismo ha sido aislado en cultivo puro. Esta prueba de sensibilidad se basa en la observación de que más del 95% de todas las cepas de estreptococos del grupo A son inhibidas mediante discos de bacitracina de baja potencia (0,04 unidades), mientras que el 80-90% de las cepas que no son del grupo A son resistentes.

Puesto que aún no se ha descrito ningún estreptococo del grupo A resistente a la penicilina o a las cefalosporinas, es innecesario realizar

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pruebas antibióticas antes de usar este fármaco. Lo mismo es válido, en general, para la eritromicina, puesto que, en la actualidad, los estreptococos del grupo A resistentes a este fármaco son raros en Estados Unidos en el momento presente[102] (v. más adelante el apartado «Tratamiento»).

Pruebas de detección rápida de antígenos

Estas pruebas permiten la detección de la presencia de carbohidratos antigénicos del grupo A directamente a partir de hisopos faríngeos. A diferencia del cultivo faríngeo que requiere toda la noche o más para proporcionar resultados definitivos, las PDRA pueden realizarse en cuestión de minutos. Al facilitar un diagnóstico y tratamiento precoces, la PDRA puede acortar la duración de la enfermedad, reducir la diseminación secundaria de los microorganismos y permitir un regreso más rápido de los pacientes y sus padres a la escuela y el trabajo. Las pruebas iniciales basadas en métodos de aglutinación con látex han sido ampliamente reemplazadas por enzimoinmunoanálisis, más sensibles y fáciles de interpretar. Recientemente han surgido pruebas de inmunoanálisis óptico (IAO) y sondas de ADN quimioluminiscentes.

La mayoría de las PDRA comerciales disponibles en la actualidad son muy específicas (≥95%), por lo que un resultado positivo evita la necesidad de realizar un cultivo faríngeo. Desafortunadamente, la sensibilidad de estas pruebas es inferior a la de los cultivos faríngeos convencionales, por lo que pueden resultar negativas en pacientes que sí presentan cultivos positivos. Algunos investigadores[103,104] han demostrado que técnicas más recientes, como el IAO, tienen una sensibilidad equivalente a la del cultivo, aunque otros han llegado a conclusiones opuestas[105-107]. En la actualidad, la American Academy of Pediatrics recomienda que las PDRA negativas se confirmen mediante un cultivo faríngeo. A la vista de los datos contradictorios respecto a la sensibilidad de las PDRA disponibles, así como de la escasez de estudios que comparen de forma directa las diferentes pruebas entre sí, los médicos que empleen cualquier PDRA en niños y adolescentes sin respaldar los resultados negativos con un cultivo deberían obrar de ese modo sólo después de confirmar a través de su propia experiencia que la prueba rápida es comparable en sensibilidad al cultivo faríngeo[98].

Para la elección de las pruebas diagnósticas de laboratorio adecuadas en el adulto, merece la pena considerar ciertas diferencias epidemiológicas con la enfermedad pediátrica. Los estreptococos del grupo A causan el 15-30% de los casos de faringitis aguda en pacientes pediátricos, pero sólo aproximadamente el 10% en adultos[86,108,109]. Sin embargo, el riesgo de faringitis estreptocócica puede ser mayor en los padres de niños en edad escolar y en aquellos adultos cuya ocupación implique un estrecho contacto con niños. Por otro lado, el riesgo de un primer ataque de fiebre reumática aguda es extremadamente bajo en los adultos de Estados Unidos y de la mayor parte de los demás países desarrollados, incluso aunque experimenten un episodio de faringitis estreptocócica no diagnosticada ni tratada. Estos hechos hacen que la PDRA, sin cultivo de respaldo ante resultados negativos, sea una alternativa aceptable al cultivo faríngeo[96,97]. En general, la alta especificidad de las PDRA debería minimizar la sobreprescripción de antimicrobianos en el adulto. Este último punto es de especial importancia a la vista de los datos estadounidenses que indican que se prescriben antibióticos a cerca del 75% de los adultos que consultan a los médicos de atención primaria, siendo frecuente la prescripción de antibióticos de amplio espectro, más caros[95]. Los facultativos que deseen asegurarse de alcanzar la máxima sensibilidad diagnóstica pueden seguir usando los cultivos faríngeos convencionales, o contrastar un PDRA negativo con un cultivo. No obstante, en un estudio reciente efectuado sobre adultos[93] se llevó a cabo el IAO sin un cultivo de control en pacientes con dos o más criterios de Centor[87]. En comparación con los cultivos faríngeos, esta estrategia dio lugar a un tratamiento casi óptimo (94%) y a una prescripción de antibióticos (37%), con niveles mínimos de uso excesivo de antibióticos (3%) y de uso insuficiente (3%).

TRATAMIENTO

El tratamiento antimicrobiano está indicado para aquellos enfermos con faringitis sintomática en los que se ha confirmado la presencia del microorganismo en la faringe mediante un cultivo o PDRA. Los objetivos del tratamiento antimicrobiano son: 1) prevención de la fiebre reumática aguda, 2) prevención de las complicaciones supurativas, 3) mejoría de los síntomas y signos clínicos y 4) rápida reducción de la infectividad para disminuir la transmisión de estreptococos β-hemolíticos del grupo A a los familiares, compañeros de clase y otros contactos íntimos, permitiendo una rápida vuelta a sus actividades habituales. No existen pruebas firmes de que la glomerulonefritis aguda postestreptocócica pueda prevenirse con el tratamiento de la infección estreptocócica previa[110].

El tratamiento de la faringitis por estreptococos del grupo A hasta 9 días tras el inicio de la enfermedad sigue siendo todavía eficaz para la prevención de la fiebre reumática[111]. De este modo, si se observa al paciente en un estadio temprano del curso clínico de su enfermedad, el retraso del inicio del tratamiento a la espera de un cultivo faríngeo positivo no suele ser preocupante a este respecto. Como se ha expuesto anteriormente, los pacientes con signos y síntomas de faringitis aguda y una prueba rápida positiva (realizada e interpretada correctamente) para el antígeno carbohidrato del grupo A deben recibir un tratamiento antimicrobiano adecuado.

En el escaso número de pacientes que se encuentran muy afectados en el momento de la presentación, y en los que existen pruebas clínicas y epidemiológicas que suponen un alto índice de sospecha, puede instaurarse un tratamiento antimicrobiano oral a la espera de los resultados del cultivo faríngeo (tanto si se trata de la herramienta diagnóstica principal como para confirmar una PDRA negativa). Si se prescribe un tratamiento oral, el cultivo faríngeo positivo servirá como guía para la necesidad de completar un ciclo antimicrobiano completo o, de forma alternativa, para administrar al paciente una inyección de penicilina G benzatina. La instauración precoz del tratamiento antimicrobiano da lugar a una resolución más rápida de los signos y síntomas[60-62], aunque la faringitis por estreptococos del grupo A es, en general, una enfermedad autolimitada; la fiebre y los síntomas constitucionales disminuyen de manera acusada en los primeros 3 o 4 días tras el inicio de la sintomatología, incluso sin tratamiento antimicrobiano[112]. Por tanto, el tratamiento antimicrobiano iniciado durante las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas sólo acelera la mejoría sintomática en 1-2 días.

El fármaco de elección en el tratamiento de la infección estreptocócica es la penicilina, debido a su eficacia en la prevención de la fiebre reumática, seguridad, estrecho espectro y bajo coste[96-98] (tabla 198-1). Se cree que la prevención de la fiebre reumática aguda requiere la erradicación del estreptococo infectante de la faringe, efecto que depende más de un tratamiento prolongado con penicilina que del empleo de altas dosis. Este objetivo puede alcanzarse con la administración de una única inyección de 1,2 millones de unidades de penicilina G benzatina. Para niños que pesen menos de 27 kg, la dosis se reduce a 600.000 unidades. Sin embargo, la mayoría de los facultativos de Estados Unidos eligen el tratamiento oral. En este caso, debe mantenerse la administración de penicilina V durante 10 días, siguiendo uno de los regímenes listados en la tabla 198-1; en niños que requieren medicación líquida se prescribe a menudo amoxicilina en lugar de penicilina V, debido al mal sabor de las suspensiones orales de penicilina V. La administración de amoxicilina una vez al día es eficaz en el tratamiento de la faringitis por estreptococos del grupo A en los niños[113-115]. La FDA ha aprobado recientemente una formulación oral de liberación controlada en el tiempo de amoxicilina para el tratamiento con una dosis diaria de la faringitis por SGA en adolescentes y adultos. Dados su comodidad, bajo coste y espectro relativamente estrecho, la administración de amoxicilina una sola vez al día es un régimen alternativo aceptable para el tratamiento de la faringitis por estreptococos α-hemolíticos del grupo A[97].

Un porcentaje variable de pacientes siguen albergando estreptococos del grupo A del serotipo infeccioso original en su faringe tras la conclusión de un ciclo de penicilina oral[116]. Este tipo de fracasos del tratamiento bacteriológico se asocian, en ocasiones, a recidivas sintomáticas. Puesto que la penicilina es ineficaz en la erradicación del estado de portador faríngeo estreptocócico asintomático, los aparentes fracasos del tratamiento podrían, en realidad, representar la persistencia de dicho estado de portador en pacientes sobreinfectados con una faringitis viral[117].

TABLA 198-1 Prevención primaria de la fiebre reumática (tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica)*

Antibiótico	*Dosis*	*Vía de administración*	*Duración (días)*
Penicilinas			
Penicilina V (fenoximetil penicilina)	Niños: 250 mg dos a tres veces diarias para un peso corporal ≤27 kg; niños >27 kg, adolescentes y adultos, 500 mg dos a tres veces al día	Oral	10
o			
Amoxicilina	50 mg/kg una vez al día (máximo, 1 g)	Oral	10
o			
Penicilina G benzatina	600.000 U en los pacientes con un peso corporal ≤27 kg; 1.200.000 U en los pacientes >27 kg	Intramuscular	Una sola dosis
Pacientes con alergia a la penicilina			
Cefalosporina de espectro estrecho† (cefalexina, cefadroxil)	Variable	Oral	10
o			
Clindamicina	20 mg/kg/día en tres dosis (máximo, 1,8 g/día)	Oral	10
o			
Azitromicina	12 mg/kg una vez al día (máximo, 500 mg)	Oral	5
o			
Claritromicina	15 mg/kg/día en dos dosis diarias (máximo, 250 mg dos veces al día)	Oral	10

*No son aceptables los medicamentos siguientes: sulfamidas, trimetoprima, tetraciclinas y fluoroquinolonas.
†A evitar en los pacientes con hipersensibilidad inmediata (tipo I) a penicilina.
Tomada de Gerber M, Baltimore R, Eaton C y cols. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis of Acute Streptococcal Pharyngitis. A scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2009;119:1541-1551. Reproducida con autorización, © 2009, American Heart Association, Inc.

Las cefalosporinas administradas por vía oral son muy eficaces en el tratamiento de la faringitis estreptocócica, y en diversos metaanálisis se ha observado que las tasas de erradicación de los estreptococos y de curación clínica que se consiguen con estos medicamentos son ligeramente mayores en los niños y los adultos, en comparación con la penicilina[116,118,119]. Sin embargo, en estos estudios ha habido problemas metodológicos importantes[120,121]. No parece que las cefalosporinas sean más eficaces que la penicilina para la erradicación del estado de portador asintomático de estreptococos del grupo A. La penicilina sigue siendo el medicamento de elección[96-98]. En los pacientes alérgicos a la penicilina los antibióticos de elección son los macrólidos (eritromicina o claritromicina) o las azalidas (azitromicina), clindamicina o las cefalosporinas de primera generación[96]. Sin embargo, estos últimos antibióticos deben ser evitados en los pacientes con hipersensibilidad inmediata (tipo I) a la penicilina (v. tabla 198-1). No se deben administrar cefalosporinas a los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad inmediata (tipo anafiláctico) a la penicilina. Al tratar a los pacientes con alergia a la penicilina, el clínico debe tener en cuenta la posibilidad de un incremento en el riesgo de reacciones alérgicas frente a las cefalosporinas.

La eritromicina es más barata que la claritromicina y azitromicina, pero se puede acompañar de más efectos adversos gastrointestinales. A pesar de que se han observado casos de niveles relativamente elevados de resistencia a los antibióticos macrólidos en varios países[122-124], así como también situaciones aisladas de incremento en las tasas de resistencia a los macrólidos en ciertas áreas localizadas de Estados Unidos[125,126], esta forma de resistencia no parece ser generalizada en todo el país en el momento presente. A lo largo de 2002 y 2003 se realizaron tres estudios de vigilancia epidemiológica en zonas geográficas múltiples, y en ellos se observaron tasas globales de resistencia a los macrólidos del 3,8%[127], el 5,2%[128] y el 6,8%[129]. No obstante, dado el uso cada vez más frecuente de las azalidas frente a las infecciones de los tractos respiratorios superior e inferior, esa situación podría cambiar. Así, los clínicos deberían conocer los patrones locales de resistencia a los antibióticos. En las áreas en las que se sabe que existe una prevalencia elevada de resistencia a los macrólidos es necesaria la realización de pruebas de sensibilidad antibiótica cuando se utilizan dichos medicamentos para el tratamiento de las infecciones estreptocócicas del grupo A. Por otra parte, también está justificado el mantenimiento de la vigilancia de las tendencias nacionales respecto a la sensibilidad frente a los macrólidos.

Recientemente ha habido un interés considerable por los ciclos breves de tratamiento antibiótico. Se ha señalado que las cefalosporinas de segunda y tercera generación como cefuroxima[130,131], cefixima[132], ceftibutén[133], cefdinir[134], cefpodoxima[135] y cefditorén[136] son eficaces para la erradicación de los estreptococos del grupo A en la faringe cuando se administran durante 5 días, aunque hasta el momento la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense no ha aprobados todos estos antibióticos para tratamientos de 5 días en pacientes con faringitis estreptocócica aguda. A pesar de que estos ciclos abreviados podrían incrementar teóricamente el grado de cumplimiento de los tratamientos por parte de los pacientes, son muy preocupantes los posibles efectos ecológicos del uso de estos antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de una infección bacteriana tan común, sobre todo en lo que se refiere a su utilización como tratamiento de primera línea en la faringitis estreptocócica. Por otra parte, incluso cuando se administran en ciclos breves, estos antibióticos son considerablemente más caros que la penicilina.

También se han obtenido resultados favorables en los tratamientos breves con los nuevos macrólidos o azalidas, claritromicina[137] y azitromicina[138-141]. Dada su semivida intercelular prolongada y su liberación lenta por parte de los tejidos, la American Heart Association[97] aprobó un ciclo de tratamiento de 5 días con azitromicina para su uso en los pacientes alérgicos a penicilina. Tal como se ha señalado, el uso indiscriminado de los macrólidos se ha asociado a la aparición de resistencias por parte de los estreptococos del grupo A[122,123].

Puesto que los estreptococos del grupo A resistentes a las tetraciclinas son prevalentes en muchas zonas, estos fármacos no son recomendables. Las sulfamidas, eficaces en la profilaxis secundaria de la fiebre reumática (v. cap. 199), son ineficaces en la erradicación de microorganismos faríngeos o en la prevención de la fiebre reumática cuando se usan como tratamiento de las infecciones faríngeas agudas.

Los enfermos con infecciones supurativas más graves, como las que afectan a la apófisis mastoides o al etmoides, pueden precisar dosis mayores de penicilina por vía parenteral. Cuando la infección estreptocócica de vías respiratorias altas se complica con el desarrollo de abscesos asociados a linfadenitis cervical supurativa o en los tejidos blandos periamigdalinos o retrofaríngeos, se requiere habitualmente aspiración o incisión y drenaje.

Puesto que la prevención de la fiebre reumática parece requerir la erradicación de los estreptococos de la faringe, los fracasos del tratamiento son motivo de preocupación. Además del verdadero fracaso en

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el tratamiento (es decir, el reaislamiento de serotipos estreptocócicos infecciosos originales tras la conclusión de un ciclo completo de tratamiento antibiótico), la causa del cultivo positivo tras el tratamiento puede ser un fallo en el cumplimiento de las pautas de medicación oral, o la reinfección por tipos estreptocócicos, idénticos o no, en el ambiente doméstico o escolar. También pueden existir fracasos aparentes cuando el paciente es, en realidad, un portador estreptocócico que sufre una faringitis viral aguda. En la práctica cotidiana, a menudo es imposible diferenciar estas alternativas.

Sin embargo, no se recomiendan los recultivos faríngeos de rutina en los pacientes asintomáticos tras un ciclo de tratamiento antiestreptocócico[96], puesto que la relación coste-beneficio de dichos cultivos sigue declinando en paralelo a la incidencia de fiebre reumática aguda en los países desarrollados. Estos cultivos deben realizarse en circunstancias de alto riesgo (p. ej., si el paciente o un miembro de su familia tiene antecedentes de fiebre reumática) o si los síntomas son compatibles con infección estreptocócica persistente o recurrente. Cuando se observa un incremento de la incidencia de fiebre reumática aguda en una comunidad, como ocurrió en determinadas ciudades de Estados Unidos durante la década de 1980, la estrategia frente a la infección estreptocócica debe ser muy rigurosa, mereciendo una especial atención la realización de cultivos de rutina postratamiento. Si se realiza un recultivo, estará justificado sólo un nuevo ciclo de retratamiento en aquellos enfermos que todavía presenten estreptococos del grupo A. Podría considerarse el retratamiento con cefalosporinas orales a la vista de las tasas de erradicación observadas con estos fármacos.

La persistente presencia de cultivos faríngeos débilmente positivos tras ciclos repetidos de tratamiento antibiótico en pacientes por lo demás asintomáticos no es causa de alarma. Dichas personas son portadores estreptocócicos[117] que no presentan riesgo de desarrollar fiebre reumática ni es probable que contagien su infección a otros. Su problema más frecuente es la ansiedad producida por las numerosas consultas médicas acerca de su colonización estreptocócica. En el caso de que, por razones médicas o psicológicas, sea deseable erradicar el estado de portador estreptocócico crónico, clindamicina[142], amoxicilina-ácido clavulánico[143] o azitromicina pueden ser eficaces[96,144].

Entre contactos familiares se han observado tasas de adquisición de estreptococos del 25% o superiores. Definitivamente, los familiares con síntomas de infección de vías respiratorias deberían someterse a cultivo y tratamiento si el cultivo resulta positivo. También debería realizarse un cultivo a familiares asintomáticos en circunstancias de alto riesgo, como la existencia de una persona en la familia que haya padecido fiebre reumática o casos conocidos de fiebre reumática o glomerulonefritis postestreptocócica en la zona. En situaciones de menor riesgo no se recomienda la realización de cultivos a familiares asintomáticos[96,97]. La conveniencia de realizar cultivos y/o profilaxis a contactos domésticos de pacientes con infección por estreptococos del grupo A invasivos se comenta más adelante[144].

No existen evidencias firmes que sugieran que la amigdalectomía reduzca la incidencia de fiebre reumática, tanto en personas sanas como en personas que habían padecido fiebre reumática y se comprometen a recibir una profilaxis antibiótica sostenida. Sin embargo, en ciertos pacientes con crisis recurrentes de faringoamigdalitis la amigdalectomía puede reducir la frecuencia de infección aguda incapacitante[145,146]. La amigdalectomía sólo debe considerarse en aquellos pacientes más graves[147].

Pioderma estreptocócico

El *pioderma,* el *impétigo* y el *impétigo contagioso* son términos usados como sinónimos para describir lesiones infecciosas purulentas discretas en la piel, extremadamente prevalentes en muchas partes del mundo. En la gran mayoría de casos el pioderma está causado por estreptococos β-hemolíticos y/o *Staphylococcus aureus.*

EPIDEMIOLOGÍA

El pioderma tiene lugar con mayor frecuencia en niños con bajo nivel económico que viven en climas tropicales o subtropicales. También es prevalente en climas septentrionales durante los meses estivales[148]. La máxima incidencia del impétigo tiene lugar en niños de 2 a 5 años. Este trastorno también aparece en niños mayores y en adultos cuya actividad recreativa o laboral provoca cortes o abrasiones cutáneos[149,150,150a]. No existe predilección por ningún sexo, y todas las razas parecen igualmente susceptibles. La prevalencia del pioderma estreptocócico se ve influenciada de manera acusada por diversos factores, de los que los más importantes parecen ser el clima y el nivel de higiene.

Estudios prospectivos meticulosos acerca del impétigo estreptocócico han demostrado que el microorganismo responsable coloniza inicialmente la piel intacta[148], observación que probablemente explique la influencia de la higiene personal sobre la incidencia de la enfermedad. La colonización de la piel por parte de una determinada cepa estreptocócica precede al desarrollo de las lesiones impetiginosas en unos 10 días de media. No está demostrado el mecanismo de generación de las lesiones cutáneas, aunque es probable que se deba a la inoculación intradérmica de microorganismos superficiales a través de abrasiones, pequeños traumatismos o picaduras de insectos. Con frecuencia, existe una transferencia de cepas estreptocócicas desde la piel y/o las lesiones piodérmicas hacia las vías respiratorias altas. El intervalo existente entre la colonización de la piel y la colonización de la nariz y/o la garganta es de 2-3 semanas.

BACTERIOLOGÍA E INMUNOLOGÍA

Los estreptococos aislados en las lesiones piodérmicas son, fundamentalmente, del grupo A, aunque en ocasiones pueden aislarse otros serogrupos como el C y el G. Los estreptococos del grupo A causantes de impétigo difieren en varios aspectos de aquellos que suelen asociarse a amigdalitis y faringitis. Las cepas cutáneas pertenecen a genotipos o serotipos M diferentes de las clásicas cepas faríngeas; puesto que la mayoría han sido identificados más recientemente, suelen corresponder a los tipos M de números mayores. Las cepas faríngeas y cutáneas también se diferencian entre sí por sus marcadores genéticos[151]. Un número de serotipos relativamente escaso parecen capaces de iniciar de manera regular faringitis además de pioderma[152].

El análisis de anticuerpos estreptocócicos no es útil para el diagnóstico y tratamiento del impétigo, aunque proporciona pruebas que apoyan la evidencia de infección estreptocócica reciente en pacientes en los que se sospecha una glomerulonefritis postestreptocócica. La respuesta ASO es débil en pacientes con impétigo estreptocócico[153,154], presumiblemente debido a que la actividad de respuesta de la estreptolisina O es inhibida por los lípidos cutáneos (colesterol)[155], mientras que los niveles de anti-ADNasa B están elevados[153,154].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La lesión del pioderma estreptocócico comienza como una pápula que evoluciona rápidamente a vesícula rodeada de un área de eritema. Las lesiones vesiculares son evanescentes y rara vez se reconocen clínicamente, dan lugar a pústulas que aumentan gradualmente de tamaño y se degradan a lo largo de un período de 4 a 6 días, formando las características costras gruesas (fig. 198-4). Su curación se produce lentamente y dejan áreas despigmentadas. Una forma profundamente ulcerosa de impétigo se conoce como *ectima.*

El impétigo estreptocócico aparece en áreas expuestas del cuerpo, con mayor frecuencia en las extremidades inferiores o la cara. Las lesiones se mantienen bien localizadas, pero a menudo son múltiples. Aunque puede aparecer linfadenitis regional, por lo general no existen síntomas sistémicos.

En el pasado, las lesiones antes descritas podían ser diagnosticadas con bastante fiabilidad como estreptocócicas. Se trataba de la forma predominante de impétigo y podía distinguirse del impétigo ampolloso producido por *S. aureus* infectado con fago del grupo II. Aunque el impétigo ampolloso sigue siendo casi exclusivamente de etiología estafilocócica, la bacteriología del impétigo no ampolloso ha cambiado[156]. Varios estudios efectuados a lo largo de la pasada década han demostrado que *S. aureus,* solo o en combinación con *S. pyogenes,* es en la actualidad el agente etiológico predominante[157-159]. Todos esos estafilococos son productores de penicilinasa. Por consiguiente, el tratamiento con penicilina, que en el pasado había sido altamente eficaz frente al impétigo ampolloso, incluso cuando se aislaban tanto estreptococos como estafilococos en las lesiones, fracasa ahora con frecuencia[158].

Figura 198-4 Múltiples lesiones de pioderma en las extremidades inferiores de un niño en el Mississippi rural. *(Por cortesía del Dr. K. Nelson, Baltimore.)*

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Debido a la frecuencia actual del aislamiento de *S. aureus* en las lesiones del impétigo no ampolloso y de la simultánea notificación de fracasos del tratamiento con penicilina[158,160,161], serían preferibles las penicilinas resistentes a la penicilinasa o las cefalosporinas de primera generación[158]. La eritromicina ha sido durante mucho tiempo la base del tratamiento del pioderma, pero su uso puede ser de menor utilidad en áreas donde exista una alta prevalencia de cepas de *S. aureus* o, más recientemente, de *S. pyogenes* resistentes a la eritromicina. El tratamiento tópico con mupirocina equivale al de los antimicrobianos sistémicos orales[162,163] y puede usarse cuando el número de lesiones es limitado. Es caro, sin embargo, y algunas cepas de estafilococos pueden ser resistentes[164]. La FDA ha aprobado recientemente retapamulina, un antibiótico pleuromutilina novedoso, para el tratamiento del impétigo ampolloso y no ampolloso causado por SGA y por cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina en niños de 9 meses de edad o mayores[165-167]. Los datos obtenidos in vitro han sugerido que puede ser más eficaz que mupirocina frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).

COMPLICACIONES

Las complicaciones supurativas son infrecuentes. Por razones aún no explicadas, nunca se ha llegado a demostrar que aparezca fiebre reumática tras el pioderma estreptocócico. Por otro lado, las infecciones cutáneas por cepas de estreptococos nefritógenos del grupo A constituyen el principal antecedente de glomerulonefritis postestreptocócica en muchas áreas del mundo. Hasta ahora no se dispone de datos concluyentes que indiquen que el tratamiento de un caso de pioderma prevenga la aparición subsiguiente de nefritis en estos pacientes. No obstante, dicho tratamiento es importante como medida epidemiológica para erradicar las cepas nefritógenas del entorno.

Infecciones estreptocócicas invasivas de la piel y tejidos blandos

A mediados de la década de 1980 comenzaron a aparecer brotes de fiebre reumática aguda a lo largo de Estados Unidos, concomitantes con la reaparición de ciertas cepas estreptocócicas que mostraban características que se sabía iban asociadas a reumatogenicidad (v. cap. 199). Poco después, comenzaron a observarse infecciones estreptocócicas invasivas con una frecuencia y gravedad no vistas en las décadas anteriores, tanto en Estados Unidos como en otros países[168-171]. Aunque se han aislado cepas de ciertos tipos M estreptocócicos del grupo A en infecciones invasivas, existe una tendencia definida y constante por parte de los tipos M 1 y 3 a producir infecciones con riesgo vital[169-173]. Una alta proporción de estos casos se da en adultos, y la puerta de entrada suele ser la piel o los tejidos blandos. En ciertos casos las infecciones dan lugar a shock e insuficiencia multiorgánica, características que pueden simular en algunos aspectos al síndrome del shock tóxico[174]. Por ello, esta entidad se ha denominado SSTE (E de estreptocócico). Más adelante se describen las características clínicas de las infecciones estreptocócicas cutáneas y de tejidos blandos graves, así como del SST.

ERISIPELA

La erisipela es un proceso cutáneo superficial, en general circunscrito a la dermis, aunque con un compromiso linfático notable. Desde un punto de vista clínico, se distingue de otras formas de infección cutánea por tres características: las lesiones se elevan por encima del nivel de la piel circundante, existe una clara línea de demarcación entre el tejido afecto y el indemne, y las lesiones presentan un color rojo-salmón brillante. Este trastorno es más frecuente en lactantes, niños de corta edad y adultos de edad avanzada. Casi siempre está producido por estreptococos β-hemolíticos. En la mayoría de los casos el agente infeccioso pertenece a los estreptococos del grupo A, aunque los grupos C o G pueden causar lesiones semejantes. No obstante, en raras ocasiones, los agentes infecciosos pueden ser estreptococos del grupo B o *S. aureus*. En los trabajos antiguos, la erisipela se describía como una afección de la cara en «alas de mariposa» (fig. 198-5), pero en la actualidad se afectan con mayor frecuencia las extremidades inferiores (fig. 198-6). En pacientes con erisipela facial existe con frecuencia el antecedente de una faringitis estreptocócica, aunque se desconoce el modo exacto de diseminación hacia la piel. Cuando la erisipela afecta a las extremidades, una solución de continuidad en la barrera cutánea sirve como puerta de entrada; es el caso de las incisiones quirúrgicas, traumatismos o abrasiones, enfermedades dermatológicas como la psoriasis, o micosis locales.

La lesión cutánea comienza como un área localizada de eritema y tumefacción, extendiéndose rápidamente con márgenes de color rojo, los cuales están sobreelevados y bien diferenciados del tejido normal adyacente. Existe un edema intenso, a menudo con formación de

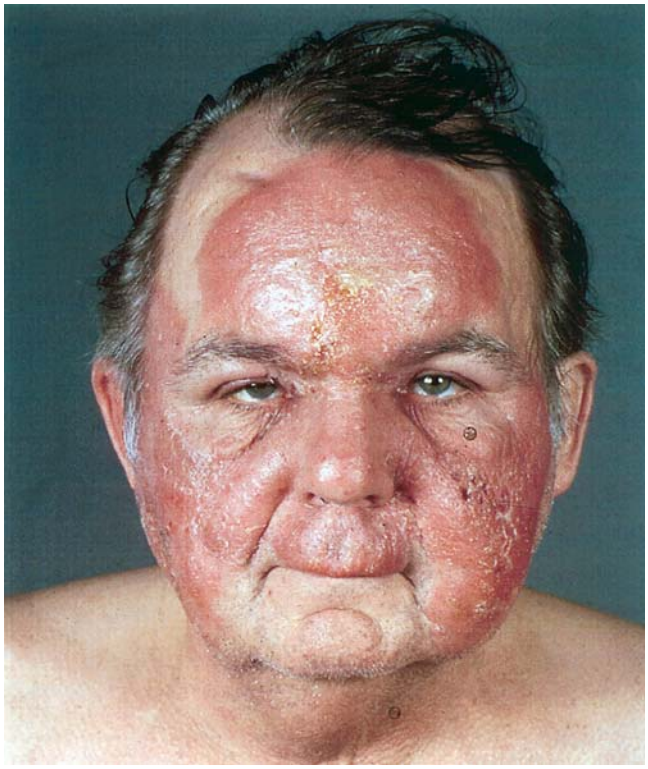


Figura 198-5 Erisipela facial. La lesión está bien delimitada de la piel circundante e ilustra la distribución típica en «alas de mariposa». (*De Bisno AL. Cutaneous infections: Microbiologic and epidemiologic considerations.* Am J Med. *1984;76:172-179, con autorización.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 198-6 Erisipela de un miembro con flebectomía de la vena safena. Paciente sometido a un injerto de derivación coronaria.

flictenas y, en la erisipela facial, con frecuencia los ojos están cerrados por la hinchazón. La lesión puede mostrar una resolución central mientras continúa extendiéndose hacia la periferia. La inflamación cutánea se acompaña de escalofríos, fiebre y toxicidad.

El diagnóstico diferencial es limitado. Al principio, las lesiones del herpes zóster facial, la dermatitis de contacto o el angioedema pueden confundirse con la erisipela. Pueden aparecer lesiones que se asemejen a la erisipela en pacientes con fiebre mediterránea familiar. Asimismo, pueden observarse lesiones cutáneas, en apariencia semejantes a las de la erisipela, en las manos con cortes o abrasiones de quienes manipulan pescado o carnes. Esta entidad, conocida como erisipeloide de Rosenbach y causada por *Erysipelothrix rhusiopathiae,* no va habitualmente acompañada de fiebre o de síntomas sistémicos.

Con un diagnóstico y tratamiento precoces el pronóstico es excelente. Aunque es raro, sin embargo, el proceso puede extenderse a niveles más profundos en la piel y los tejidos blandos. La penicilina, parenteral u oral, dependiendo de la gravedad clínica, es el tratamiento de elección. Si se sospecha una infección estafilocócica, debería elegirse una penicilina semisintética resistente a la penicilinasa o una cefalosporina. En un ensayo prospectivo multicéntrico y aleatorizado[175], la roxitromicina, un macrólido, demostró ser igual de eficaz que la penicilina. Sin embargo, se han detectado niveles cada vez mayores de resistencia a macrólidos entre estreptococos del grupo A en ciertas áreas de Estados Unidos[125,126].

CELULITIS ESTREPTOCÓCICA

La celulitis estreptocócica, inflamación aguda y diseminada de la piel y tejidos subcutáneos, aparece como consecuencia de la infección de quemaduras, heridas o incisiones quirúrgicas, aunque también puede deberse a traumatismos leves. Las características clínicas incluyen dolor local, sensibilidad a la palpación, tumefacción y eritema. El proceso puede diseminarse rápidamente afectando a áreas extensas de piel. Entre las manifestaciones sistémicas se incluyen fiebre, escalofríos y malestar general, pudiendo existir linfangitis y/o bacteriemia asociadas. A diferencia de la erisipela, la lesión no está elevada, no se distingue con claridad el límite entre la piel afectada y la sana, y las lesiones presentan un color rojo-salmón brillante. A menudo, sin embargo, la diferenciación clínica entre estas entidades no está bien definida.

Dos causas predisponentes de la celulitis estreptocócica merecen una mención especial. Una es la inyección parenteral de drogas ilegales[176-178]. Estos casos se asocian a menudo a bacteriemia e infecciones de tejidos profundos como tromboflebitis séptica, artritis supurativa, osteomielitis y en ocasiones endocarditis infecciosa. Segunda, los pacientes con un deterioro del drenaje linfático de las extremidades superiores o inferiores son propensos a padecer episodios recurrentes de celulitis estreptocócica. Algunos ejemplos son los individuos con filariasis y las mujeres que han sido sometidas a una mastectomía radical con resección de ganglios axilares[179]. Se cree que la infección repetitiva podría dañar todavía más a los linfáticos locales, empeorando la estasis linfática[180].

También se han observado episodios recurrentes de celulitis grave en pacientes sometidos a injertos de derivación de las arterias coronarias[181]. La lesión se produce invariablemente en la extremidad en la que se ha extirpado la vena safena, pudiendo, a veces, mostrar características de la erisipela (fig. 198-6). Los pacientes con tiña pedis del miembro flebectomizado parecen correr un riesgo especial[182-184]. Como sucede con otras formas de celulitis, es difícil aislar bacterias patógenas durante estos episodios. La apariencia de las lesiones y la respuesta al tratamiento con penicilina sugieren, sin embargo, una etiología estreptocócica. Los escasos estreptococos β-hemolíticos aislados y caracterizados pertenecen a menudo a serogrupos distintos del grupo A[185].

La ruptura de la barrera cutánea (úlceras en piernas, heridas, dermatofitosis) constituye un factor de riesgo para el desarrollo de infección estreptocócica cutánea[186]. De hecho, existen pruebas que sugieren que una infección dermatofítica local (es decir, el pie de atleta) puede servir como reservorio de estreptococos β-hemolíticos que desencadenen episodios de erisipela o celulitis en las extremidades inferiores[182,187]. Por consiguiente, debe prestarse atención a la erradicación de las micosis en pacientes que experimenten crisis recurrentes de erisipela o celulitis. Otro reservorio potencial es la colonización estreptocócica anal[188]. Entre los factores de riesgo tambien se encuentran la insuficiencia venosa, el edema y la obesidad[186]. No es sorprendente que entre las personas sin techo se haya observado un aumento en el riesgo de celulitis recurrente[189].

La celulitis puede estar producida por diversos patógenos bacterianos (v. cap. 90), aunque en la mayoría de los casos se debe a *S. pyogenes* (o, en ocasiones, a estreptococos de los grupos B, C y G) o a *S. aureus.* En ausencia de hemocultivos positivos, presentes sólo en el 5% de los casos de celulitis, a menudo no es posible realizar un diagnóstico microbiológico específico. El aspirado o la toma de biopsias de zonas activas de celulitis son de ayuda cuando se obtienen frotis o cultivos positivos, pero desafortunadamente estas muestras suelen ser negativas en los pacientes adultos[190-192].

A menudo es imposible diferenciar de manera fiable la celulitis estreptocócica de la estafilocócica en su presentación inicial. En estos casos, deberá usarse una penicilina semisintética resistente a la penicilinasa. En pacientes alérgicos a la penicilina puede emplearse una cefalosporina de primera generación si la hipersensibilidad no es de tipo inmediato. En aquellos que manifiestan hipersensibilidad anafiláctica a los β-lactámicos puede usarse clindamicina y vancomicina, y ésta deberá administrarse cuando existan razones para sospechar una infección por cepas de SARM. Los pacientes con los casos más leves de celulitis estreptocócica pueden pasar a una medicación oral si muestran una respuesta inicial favorable al tratamiento parenteral.

Sigue sin resolverse el papel de la profilaxis antimicrobiana continuada[193-195] en pacientes con tendencia a sufrir frecuentes recidivas. En la actualidad, dicha profilaxis parece justificada sólo en pacientes con episodios muy frecuentes o graves, y aún no se ha establecido el régimen óptimo.

FASCITIS NECROSANTE (GANGRENA ESTREPTOCÓCICA)

La fascitis necrosante es una infección de los tejidos subcutáneos profundos y de las fascias, caracterizada por una necrosis extensa y que se disemina con rapidez, así como por gangrena de la piel y estructuras subyacentes. Como se detalló en el capítulo 90, esta entidad puede aparecer bajo diferentes circunstancias epidemiológicas, puede estar producida por múltiples microorganismos aerobios y anaerobios, y puede variar en sus manifestaciones clínicas. Esta discusión se limita a la fascitis necrosante causada por estreptococos del grupo A[196], descrita por Meleney[197] en 1924 como gangrena estreptocócica hemolítica. En su forma característica, la gangrena estreptocócica comienza en un sitio de traumatismo trivial o incluso inapreciable, o en una incisión quirúrgica. La lesión inicial puede aparecer sólo como un área de escaso eritema, pero en las siguientes 24-72 horas puede sufrir una evolución rápida. La inflamación se hace más acusada y extensa, la piel se oscurece y se vuelve violácea, apareciendo ampollas con líquido amarillento o hemorrágico. Con frecuencia se produce bacteriemia y pueden aparecer abscesos metastásicos. Al cuarto o quinto día se advierten cambios gangrenosos evidentes en la piel afectada[198], a los que sigue una descamación extensa. El proceso puede avanzar inexorablemente a lo largo de áreas corporales extensas, a menos que se tomen medidas que lo detengan. El paciente con gangrena estreptocócica se presenta seriamente enfermo, con fiebre alta y postración extrema. La tasa de mortalidad, incluso con un tratamiento adecuado, es elevada[198]. La gangrena de Fournier, una forma de fascitis necrosante que afecta al área genital en varones, rara vez puede deberse a estreptococos del grupo A.

El curso clínico de la fascitis necrosante parece mucho más fulminante que el descrito por Meleney. En concreto, las equimosis y ampollas pueden aparecer en 2-3 días, y la mionecrosis acompañante se produce con mayor frecuencia. Además, la tasa de mortalidad en 1924 era del 20%, mientras que en la actualidad las tasas de mortalidad son del 20-70%. Esta diferencia es incluso más notable, puesto que en 1924 no se disponía de antibióticos, líquidos por vía i.v., ventiladores ni diálisis.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El tratamiento eficaz de la fascitis necrosante depende de un diagnóstico precoz, a pesar de que en el comienzo del curso clínico los pacientes pueden presentar fiebre y toxicidad en un momento en el que las lesiones cutáneas aparentan ser relativamente benignas[199]. La fiebre y el intenso dolor son las primeras manifestaciones de la enfermedad. Cuando existe una puerta de entrada evidente, como una incisión quirúrgica, quemaduras, picaduras de insectos o lesiones de varicela, se observa rubor en la piel, dolor y tumefacción. En el 50% de los pacientes con fascitis necrosante sin puerta de entrada evidente, la infección comienza en profundidad en la piel, con frecuencia en una zona de hematoma, distensión muscular o lesión articular traumática. En estos casos, el síntoma más fiable es el creciente dolor.

Las radiografías de rutina, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) pueden mostrar una tumefacción localizada de estructuras profundas, sin que, de manera característica, se observe la formación de auténticos abscesos o gas en el tejido, *por lo que no se trata de procedimientos definitivos.* Esto es especialmente problemático en aquellos pacientes sin puerta de entrada y con infección profunda en la zona de un traumatismo reciente, como una rotura de fibras musculares, hematoma o cirugía previa, en los que el médico no puede distinguir la causa de esa tumefacción profunda. Desafortunadamente, las técnicas de imagen con frecuencia retrasan, más que facilitan, el diagnóstico. La fiebre y dolor intenso progresivamente en aumento son los mejores y más precoces signos de infección. Algunos pacientes no se presentan con fiebre[199], y otros pueden haber tomado antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que quizá enmascaran la fiebre y reducen el dolor. Una taquicardia inexplicable, una acusada desviación a la izquierda y una elevación de la creatinfosfocinasa también constituyen importantes signos para diagnosticar la fascitis necrosante, y su presencia obliga a inspeccionar quirúrgicamente los tejidos profundos. La tinción de Gram del líquido aspirado revela cadenas de cocos grampositivos y escasos leucocitos, en el mejor de los casos. De forma parecida, una biopsia con corte congelado puede ser de ayuda en el diagnóstico de la fascitis necrosante[200,201].

MIOSITIS Y MIONECROSIS

La mayoría de los casos de infección muscular purulenta se observa en los trópicos y *S. aureus* es el agente causal predominante. La miositis causada por estreptococos del grupo A ha sido rara, aunque la padecen muchos enfermos con fascitis necrosante y SSTE. La mayoría de los casos suceden tras traumatismos contusos, no penetrantes o incluso de manera espontánea. Lo más probable es que las bacterias alcancen los tejidos profundos por vía hematógena desde la garganta. Es frecuente la aparición de toxicidad sistémica y se ha observado una mortalidad de hasta el 80%[202]. No se conoce bien el mecanismo de destrucción tisular, pero la infección e inflamación dentro del compartimento muscular pueden hacer que la presión supere a la presión arterial, lo que obliga a realizar una fasciotomía y un desbridamiento de emergencia (fig. 198-7). Existe una gran superposición entre las características clínicas de la fascitis necrosante y la mionecrosis[198,202], por lo que su diferenciación debe realizarse por medio de inspección quirúrgica o mediante una biopsia.

SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO ESTREPTOCÓCICO

El SSTE se define en la tabla 198-2. En términos sencillos, se trata de cualquier infección estreptocócica asociada a un inicio súbito de shock e insuficiencia orgánica. Tales casos se describieron por primera vez en la última mitad de la década de 1980 y, desde entonces, se han comunicado casos en Norteamérica, Europa, Australia y Asia[169,174,175,203-211]. La mayoría de los casos aparecen de forma esporádica. La mayor incidencia de enfermedad estreptocócica invasiva se produjo en Minnesota, en donde se contaron 26 casos por 100.000 habitantes[210]. Además, se han observado brotes de infecciones invasivas por estreptococos del grupo A en ambientes cerrados como asilos[212-216] y hospitales[217]. Los casos secundarios de SSTE son infrecuentes, aunque está bien documentada la transmisión a familiares[217,218] o al personal sanitario[217,219], al identificar patrones idénticos de electroforesis en gel con campo pulsado en cepas de infecciones cruzadas. Aunque muchos de los estudios citados anteriormente describen casos de SSTE en el adulto, algunos han documentado que este trastorno también se da en el niño[204,209,210,220,221]. Por consiguiente, resultan afectadas personas de todas las edades, y aunque algunas presentan enfermedades subyacentes como diabetes y alcoholismo[204,206,222-226], muchas otras no y tampoco están inmunodeprimidas. Esto contrasta notablemente con revisiones sobre la bacteriemia causada por estreptococos del grupo A realizadas varias décadas atrás[222-224], en las que se observó que la enfermedad ocurría principalmente entre los más jóvenes, los más viejos y pacientes con enfermedades predisponentes, como cáncer,

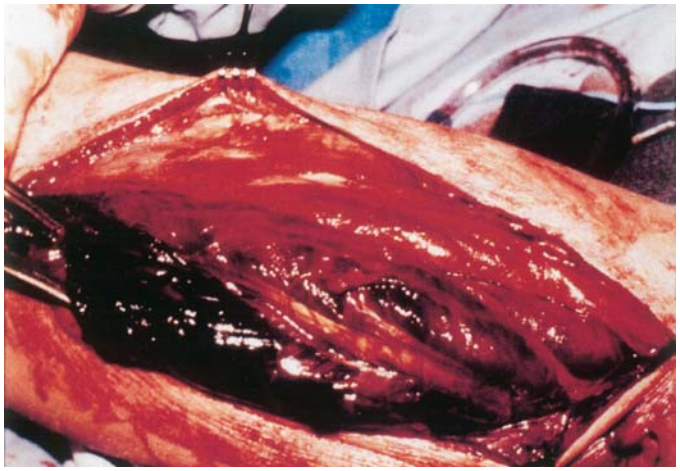


Figura 198-7 Exploración quirúrgica en un enfermo con síndrome del shock tóxico estreptocócico. Paciente con miositis y fascitis necrosante de aparición espontánea, sin traumatismo previo en esa zona. (*De Stevens D. Streptococcal toxic shock syndrome.* Infect Med. *1992;9:33-39, con autorización.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 198-2 Definición de caso de síndrome del shock tóxico estreptocócico*

I. Aislamiento de estreptococos del grupo A *(Streptococcus pyogenes)*
   A. De una zona normalmente estéril (p. ej., sangre, líquido cefalorraquídeo, pleural o peritoneal, biopsia tisular, herida quirúrgica, etc.)
   B. De una zona no estéril (p. ej., garganta, esputo, vagina, lesión cutánea superficial, etc.)

II. Signos clínicos de gravedad
   A. Hipotensión: presión arterial sistólica ≤90 mmHg en adultos o por debajo del percentil 5 para su edad en niños
   y
   B. Dos o más de los siguientes signos:
      1. Deterioro renal: creatinina ≥177 µmol/l (≥2 mg/dl) en adultos, o mayor o igual que el doble del límite superior normal para la edad del enfermo. En pacientes con nefropatía preexistente, elevación del doble o más por encima de los niveles basales
      2. Coagulopatía: plaquetas ≤100 × 10^9/l (≤100.000/mm^3) o coagulación intravascular diseminada definida por una prolongación de los tiempos de coagulación, bajos niveles de fibrinógeno y presencia de productos de degradación de la fibrina
      3. Afectación hepática: alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) o niveles de bilirrubina totales mayores o iguales que el doble del límite superior normal para la edad del enfermo. En pacientes con hepatopatía preexistente, elevación del doble o más por encima de los niveles basales
      4. Síndrome de dificultad respiratoria del adulto, definido por un inicio agudo con infiltrados pulmonares difusos e hipoxemia en ausencia de insuficiencia cardíaca, o evidencia de escape capilar difuso manifestado por un inicio agudo de edema generalizado, o derrame pleural o peritoneal con hipoalbuminemia
      5. Exantema macular eritematoso generalizado que puede descamarse
      6. Necrosis de tejidos blandos, incluyendo fascitis o miositis necrosante o gangrena

*Una enfermedad que cumple con los criterios IA y II (A y B) puede definirse como un caso fuera de toda duda. Una enfermedad que cumple con los criterios IB y II (A y B) puede definirse como un caso probable si no se identifican otras etiologías.

De The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: Rationale and consensus definition. *JAMA* 1993;269:390-391, con autorización.

insuficiencia renal, leucemia, quemaduras graves o inmunodepresión iatrogénica.

En el 50% de los casos las vías de entrada de los estreptococos son la vagina, faringe, mucosas y piel[173]. Diversos procedimientos quirúrgicos como la liposucción, la histerectomía, el parto vaginal, la bunionectomía, la mamoplastia de reducción, la herniorrafia, la fijación ósea y la vasectomía han demostrado servir de puerta de entrada en otros casos (tabla 198-3). Aunque raro, la infección puede ser secundaria a una faringitis estreptocócica[227-229]. Algunas infecciones virales como la varicela o la gripe han proporcionado vías de entrada en otros casos[173,209,227].

Otros factores que incrementan el riesgo de infección invasiva por estreptococos del grupo A, como la bacteriemia, el SSTE y la fascitis necrosante, se describen en la tabla 198-3. Tres estudios han demostrado que una prevalencia elevada o creciente de cepas M-1 o M-3 en la faringe puede indicar un incremento de la incidencia de SSTE en esa comunidad[209,225,230]. Los AINE, usados para la distensión muscular, traumatismos, dolor posparto, etc., pueden ocultar los signos y síntomas precoces de la infección estreptocócica o, posiblemente, predisponer a una infección más grave como una fascitis necrosante o SSTE[173,231,232].

TABLA 198-3 Factores que incrementan la probabilidad de desarrollar un síndrome del shock tóxico estreptocócico

Edad (neonatos y ancianos)
Diabetes
Alcoholismo
Procedimientos quirúrgicos
Traumatismo Penetrante (picaduras de insectos, laceraciones, astillas, abrasiones, quemaduras) No penetrante (hematoma, contusión, distensión muscular, hemartrosis)
Varicela Contacto con otro caso Alta prevalencia de cepas invasivas en la comunidad
Antiinflamatorios no esteroideos*

*Basada en evidencia limitada.

Patogenia

La entrada de estreptococos del grupo A en los tejidos más profundos y el torrente sanguíneo puede suceder como consecuencia de una brecha en una barrera anatómica, o puede que el propio microorganismo penetre a través de mucosas intactas como la faríngea. Aunque la bacteriemia es un fenómeno muy poco común en la faringitis estreptocócica, debe existir bacteriemia transitoria en ese 50% de pacientes que desarrollan infecciones invasivas sin puerta de entrada. En cualquier caso, los estreptococos del grupo A evitan la fagocitosis debido en gran parte a las propiedades antifagocitarias de la proteína M[8]. La adherencia de los estreptococos del grupo A a la mucosa faríngea es un prerrequisito para la colonización o infección, y se ha relacionado con estructuras de superficie como los ácidos lipoteicoicos y las proteínas de unión a la fibronectina. Se ha demostrado la penetración o translocación de estreptococos del grupo A de tipos M-1 a través de las células del epitelio respiratorio. Algunos han sugerido que las cepas M-1 que poseen un gen invasina (*inv* +) penetran con mayor eficacia[233]. Si bien la penetración a través de las barreras mucosas ocurre con frecuencia, no da lugar a una bacteriemia clínicamente detectable en la inmensa mayoría de los pacientes, ya que la incidencia de infecciones invasivas es muy baja, esto es, de 3,5 casos por 100.000 habitantes[234]. Por consiguiente, la eliminación de los estreptococos del grupo A debe ser muy eficaz en la inmensa mayoría de las personas, gracias a una inmunidad preexistente específica de tipo o a mecanismos de eliminación inespecíficos del sistema reticuloendotelial. En estudios recientes se ha sugerido que tras la colonización de la mucosa por la piel, SpeB puede desempeñar un papel en la atenuación de la respuesta local del huésped debido a su actividad proteolítica. En fases posteriores del ciclo de crecimiento, parte de la producción de SpeB por SGA queda eliminada a través de la alteración del CovR (regulador del control de la virulencia), lo que permite que estas cepas se unan a plasminógeno, evadan el sistema inmunitario y adquieran un fenotipo invasivo[235].

El enigma se plantea en relación con la forma y las razones por las que los SGA causan infecciones profundas en músculos y fascias que han presentado traumatismo pero sin lesión penetrante. En estudios recientes se ha demostrado que las células musculares lesionadas expresan vimentina en su superficie durante el proceso de curación y reparación, y los SGA se unen a vimentina[236]. Por otra parte, estos estreptococos inyectados por vía intravenosa se acaban dirigiendo a las zonas de lesión muscular y este proceso está potenciado en presencia de AINE[237].

Mecanismos de shock e insuficiencia orgánica: inducción de citocinas

En los tejidos más profundos y el torrente sanguíneo, la inducción de síntesis de citocinas representa un papel decisivo en la generación de shock e insuficiencia orgánica. Las exotoxinas pirógenas (toxinas de la escarlatina, eritrotoxinas) poseen capacidad para provocar fiebre, potenciar la susceptibilidad a la endotoxina, suprimir la síntesis de anticuerpos IgM y actuar como superantígenos. Estas toxinas, como las enterotoxinas estafilocócicas (A, B, C) y la TSST-1, pueden estimular respuestas de linfocitos T a través de su capacidad de unirse tanto a células presentadoras de antígenos del complejo MHC de clase II como a la región V-β del receptor del linfocito T[238]. El efecto neto es la inducción de citocinas monocitarias (factor de necrosis tumoral [TNF] α, interleucina [IL] 1β e IL-6, así como las linfocinas (TNF-β, IL-2, e interferón γ) [239-245]. Existen pruebas de que los fragmentos de la proteína M también pueden actuar como superantígenos[243]. Las exotoxinas pirógenas C y MF, así como el SSA y algunas nuevas Spe, también son capaces de inducir cantidades masivas de citocinas proinflamatorias, además de linfocinas[244], que contribuyen al shock y a la insuficiencia de los órganos. En algunos estudios clínicos se ha señalado que la variación en el haplotipo del antígeno leucocitario humano (HLA, *human leukocyte antigen*) puede predisponer a una evolución peor en algunos pacientes con SSTE[245].

Otros factores de virulencia estreptocócicos también son capaces de inducir citocinas proinflamatorias, como el TNF-α y la IL-1β. En concreto, la SpeB, una potente cisteína-proteasa, provoca la liberación de

IL-1β a partir de depósitos intracelulares preformados[246]. La estreptolisina O también estimula a los linfocitos mononucleares para producir TNF-α e IL-1β y, en presencia de SpeA, posee efectos sinérgicos sobre la producción de IL-1β[247]. Los estreptococos del grupo A destruidos por calor, así como el peptidoglucano y los ácidos lipoteicoicos, son potentes inductores de TNF-α e IL-1β[248,249]. También pueden tener algún papel otros mecanismos del shock no relacionados con citocinas. Se ha demostrado que una cisteína-proteasa producida por estreptococos del grupo A libera bradicinina a partir de un cininógeno de alto peso molecular[250]. La bradicinina es un potente vasodilatador, tanto sistémico como pulmonar, y podría ser responsable, al menos en parte, de la hipotensión precoz observada en el SSTE[250].

De este modo, es probable que muchos factores estreptocócicos y del huésped contribuyan al shock y a la insuficiencia orgánica característicos del SSTE. Dos observaciones apoyan el papel fundamental del TNF. Primero, se observan niveles elevados de TNF en un modelo de bacteriemia por estreptococos del grupo A en babuinos, en el momento en que manifiestan una hipotensión intensa[251]. Segundo, en ese modelo, un anticuerpo monoclonal frente al TNF restauró la presión arterial normal y redujo la mortalidad en un 50%[251]. El rezumamiento capilar difuso contribuye al agotamiento volumétrico y a la hipotensión, y posiblemente está relacionado con la liberación de citocinas, aunque también podría estarlo con los complejos proteína M-fibrinógeno circulantes[252].

Manifestaciones clínicas

La primera fase del SSTE comienza con pródromos semejantes a una gripe, caracterizados por fiebre, escalofríos, mialgias, náuseas, vómitos y diarrea, que preceden a la hipotensión en 24-48 horas[173]. En el 55% de los pacientes hay confusión y/o agresividad. Cuando existe una puerta de entrada definida, como una laceración, puede existir sospecha o clara evidencia de infección estreptocócica en esta fase. Por el contrario, en pacientes sin puerta de entrada (50% de los casos) y que posteriormente desarrollan una fascitis necrosante, infección posparto, peritonitis o infección del espacio articular, el síntoma inicial más frecuente es un dolor que aumenta progresivamente de intensidad, que induce al paciente a acudir al médico y, de forma interesante, antecede a las evidencias clínicas de infección localizada en 12-24 horas[173]. Tanto en niños[209] como en adultos[173], los tejidos blandos constituyen el principal sitio de infección. En el resto de los casos se han descrito neumonía, meningitis, endoftalmitis, peritonitis, miocarditis, infección articular e infección intrauterina[173,209].

La segunda fase del SSTE se caracteriza por taquicardia, taquipnea, fiebre persistente y, en pacientes que posteriormente padecen fascitis necrosante o mionecrosis, un dolor intenso en aumento en la zona de la infección. En otros, la fiebre y el dolor intenso son las mejores pistas clínicas iniciales[253]. En el niño, la toxicidad durante la varicela o la persistencia de fiebre durante más de 4 días también merecen una evaluación meticulosa. Durante esta fase se ven muchos enfermos en los servicios de urgencias, que son devueltos a casa en una o dos ocasiones con un diagnóstico erróneo, como tromboflebitis venosa profunda, distensión muscular, gastroenteritis viral, deshidratación o esguince de tobillo y otros[199]. La fiebre alta y un dolor intolerable, especialmente en personas sin factores de riesgo de trombosis venosa profunda, deben hacer sospechar una infección profunda. Las pruebas de laboratorio descritas a continuación son de ayuda, y tanto la TC como la RM pueden ser útiles para definir el grado de lesión tisular, aunque no son específicas (v. discusión previa sobre la fascitis necrosante).

La tercera fase del SSTE se caracteriza por los síntomas y signos descritos anteriormente, aunque con la aparición súbita de shock e insuficiencia orgánica. Muchos enfermos presentan un shock florido en el momento del ingreso, pero en casi el 50% de ellos la hipotensión aparece durante las primeras 4-8 horas tras el ingreso. La evidencia clínica de fascitis necrosante es, con frecuencia, un hallazgo tardío, que se observa a menudo después de que se manifiesta la hipotensión. Una piel oscura y con ampollas violáceas es un signo de mal pronóstico y obliga a realizar una exploración quirúrgica de urgencia (v. discusión previa sobre la fascitis necrosante). Debe tenerse en cuenta que en la actualidad el progreso de la fascitis necrosante de una piel roja a otra con ampollas violáceas puede durar menos de 24 horas, mientras que en la descripción de Meleney de 1924 tardaba de 7 a 10 días. Además, la rapidez con la que el shock y la insuficiencia multiorgánica pueden progresar es impresionante, y muchos enfermos mueren en las primeras 24-48 horas de hospitalización[173].

Deben realizarse pruebas de laboratorio a todo paciente con infección agresiva de tejidos blandos o con dolor intenso, fiebre y apariencia tóxica. La medida de la creatinina sérica es de especial utilidad, ya que el deterioro renal (creatinina >2 veces la cifra normal) se evidencia incluso durante la segunda fase, antes de que aparezca la hipotensión. Además, los niveles séricos de creatinfosfocinasa están notablemente elevados en quienes padecen fascitis necrosante y mionecrosis. El recuento leucocitario suele estar elevado en el momento de la admisión, pero con una desviación a la izquierda acusada, que incluye la presencia de mielocitos y metamielocitos. Al final, la seroalbúmina y el calcio suelen estar bajos en el momento del ingreso y caen de manera brusca conforme aparece un síndrome de escape capilar difuso. La trombocitopenia no se desarrolla hasta más tarde, aunque es el signo más precoz de coagulopatía diseminada[173]. En la tercera fase se desarrolla una intensa acidosis metabólica, por lo que los valores de bicarbonato sérico, lactato y gasometría arterial son decisivos para el seguimiento terapéutico. Debido a que el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) aparece en el 55% de los enfermos con SSTE, es necesario basarse en las cifras de pulsioximetría y, posteriormente, en la gasometría arterial para evaluar la necesidad de intubación y ventilación.

TRATAMIENTO

Control de la fuente

Ante cualquier sospecha de infección estreptocócica profunda resulta obligatorio realizar exploración y desbridación quirúrgica rápida y agresiva. Tan importante es establecer la etiología de la infección como determinar la extensión de la necrosis. La TC y la RM son de ayuda para localizar la zona primaria de infección, pero, puesto que los estreptococos del grupo A no generan gas ni forman un auténtico absceso, con frecuencia la interpretación del radiólogo no es definitiva. Tales hallazgos en un enfermo con dolor intenso y fiebre, o con características tóxicas, deben obligar a solicitar asesoramiento quirúrgico. Una vez se ha establecido la necrosis es necesaria una desbridación amplia de la zona infectada, ya que el shock y la insuficiencia orgánica se mantendrán mientras siga habiendo tejidos desvitalizados.

Fluidoterapia de reanimación

Si la administración de varios litros de solución cristaloide i.v. no mejoran rápidamente la presión arterial (presión arterial media superior a 60 mmHg) o la perfusión tisular, estará indicado instaurar monitorización invasiva. El objetivo debe ser mantener una presión de oclusión de la arteria pulmonar de 12-16 mmHg[254]. Si se alcanza este objetivo pero persiste la hipotensión, deberán evaluarse la concentración de seroalbúmina y el hematocrito, ya que son frecuentes niveles muy bajos de albúmina, y porque las hemolisinas producidas por los SGA pueden provocar un brusco descenso de la masa de hematíes circulantes. Por consiguiente, puede ser de utilidad la transfusión de concentrado de hematíes, con o sin albúmina, para mejorar la presión arterial y mantener la perfusión tisular.

Debido a la hipotensión intratable y al escape capilar difuso, un adulto puede necesitar grandes cantidades de líquidos i.v. (10 a 20 l) al día. También puede ser necesaria la administración de albúmina, ya que muchos enfermos presentan niveles de seroalbúmina por debajo de 2 g/dl.

Tratamiento antimicrobiano

Es necesario instaurar rápidamente el tratamiento antimicrobiano, eligiendo inicialmente una cobertura de amplio espectro frente al shock séptico. Una vez se ha confirmado la etiología estreptocócica, deberán administrarse penicilina y clindamicina a altas dosis. Esta recomendación se basa en la siguiente información: 1) todas las cepas de estreptococos del grupo A siguen siendo sensibles a la penicilina; 2) en la actualidad se observa resistencia a la eritromicina en menos del 5% de los SGA en Estados Unidos, aunque la tasa es mayor en ciertas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

áreas localizadas y se han publicado unos pocos casos de resistencia a la clindamicina; 3) la clindamicina y la eritromicina se muestran más activas en modelos experimentales de fascitis necrosante y mionecrosis; 4) las proteínas de unión a la penicilina no se expresan durante la fase estacionaria del crecimiento de los SGA, de modo que la penicilina es ineficaz en aquellas infecciones profundas en las que existe un gran número de bacterias; 5) la clindamicina suprime la producción de exotoxina y proteína M en los SGA; 6) la clindamicina posee una semivida mucho más prolongada; 7) las combinaciones de penicilina y clindamicina presentan in vitro una interacción indiferente frente a los SGA a concentraciones antibióticas clínicas significativas (no se han hallado efectos antagonistas)[255], y 8) la clindamicina y la azitromicina suprimen la producción de citocinas por las células mononucleares humanas[256,257].

Tratamiento en la unidad de cuidados intensivos

En pacientes con hipotensión persistente es importante la vigilancia del gasto cardíaco, de la presión de oclusión de la arteria pulmonar y de la presión arterial media. En general, son necesarias la intubación y ventilación debido a alta incidencia de SDRA (55%) en pacientes con SSTE. Con frecuencia se emplean vasopresores como la dopamina, aunque no se han realizado ensayos controlados en el SSTE. En pacientes con hipotensión intratable se han empleado altas dosis de dopamina, adrenalina o fenilefrina, pero se debe ser cauteloso ante aquellos que manifiesten una coagulación intravascular diseminada (CID), especialmente si muestran dedos fríos y cianóticos. Se ha descrito una gangrena simétrica que afecta simultáneamente a los 20 dedos de manos y pies, la punta de la nariz y la aréola mamaria. Además, se ha observado la amputación de una, dos, tres e incluso las cuatro extremidades (datos no publicados de los autores).

Diálisis y hemoperfusión

Puede ser necesario instaurar cualquiera de estos dos métodos, puesto que más del 50% de los pacientes desarrollan insuficiencia renal aguda. Tanto la diálisis como la hemoperfusión pueden reducir de manera inespecífica la concentración de toxinas circulantes. Es de interés reseñar que un estudio sueco con hemofiltración alcanzó la tasa de mortalidad más baja conocida en pacientes con SSTE[226]. Finalmente, se ha desarrollado en Japón un dispositivo de poliestireno absorbente de superantígenos que ha demostrado ser muy eficaz para la absorción tanto de la exotoxina pirógena A como de la toxina del síndrome del shock tóxico 1 (TSST-1) en el plasma y, cuando se empleó de forma extracorpórea en animales a los que se inyectó TSST-1 y lipopolisacárido (LPS), la mortalidad se redujo del 100% al 50%[258].

Inmunoglobulina intravenosa

El fundamento del uso de inmunoglobulina i.v. (IGIV) en el tratamiento del SSTE se basa en datos que implican a las exotoxinas extracelulares como inductores de shock e insuficiencia orgánica. George y Gladys Dick demostraron en 1924 que el suero de enfermos convalecientes de escarlatina neutralizaba las toxinas escarlatínicas y, cuando se administraba de forma pasiva, atenuaba el curso clínico de la escarlatina grave[259]. Justo cuando apareció la penicilina comenzó a comercializarse el suero de caballo contra la toxina de la escarlatina en Estados Unidos, pero, debido a la disponibilidad de la penicilina y al descenso de la gravedad de la escarlatina, nunca llegó a usarse. Varios trabajos han descrito la eficacia de las IGIV en pacientes con SSTE[260-262]. El grupo más numeroso (15 enfermos) mostró una reducción significativa de la mortalidad en comparación con los controles homólogos[263]. La tasa de mortalidad del 70% en el grupo control está entre las más elevadas que se hayan comunicado jamás, mientras que fue del 30% en el grupo con IGIV. Esta tasa es semejante a la de algunas series que no emplearon IGIV[173]. En un ensayo clínico a doble ciego realizado en el norte de Europa, se compararon las IGIV con la albúmina en pacientes con SSTE. Todos los pacientes recibieron clindamicina. La tasa de mortalidad en el grupo IGIV fue del 16%, mientras que en el grupo con albúmina fue del 32%[264]. Desafortunadamente, el estudio se interrumpió debido al bajo número de enfermos registrados, de modo que sólo había siete u ocho pacientes en cada grupo con infección probada por SGA. Por consiguiente, las diferencias no fueron significativas. En un estudio retrospectivo efectuado sobre pacientes con SSTE tampoco se demostró un efecto beneficioso de la IGIV sobre la mortalidad[265]. Sería deseable que nuevos estudios a doble ciego con un número suficiente de casos pudieran resolver el dilema acerca de la potencial eficacia de las IGIV[266]. Está claro que si se usasen IGIV deberían administrarse de manera precoz y en más de una dosis, puesto que los lotes de IGIV poseen una variable actividad neutralizante frente a las exotoxinas estreptocócicas[244,267].

No se han realizado ensayos comparativos que describan la eficacia del tratamiento con oxígeno hiperbárico en el SSTE, aunque se ha dicho que ese tratamiento reduce la mortalidad y la necesidad de posteriores desbridaciones[268]. Por supuesto, el uso de esta técnica no debería retrasar o anteponerse a la desbridación quirúrgica en el caso de que esta última esté indicada.

Bacteriemia

La bacteriemia por estreptococos del grupo A es relativamente infrecuente en la era de los antibióticos[269]. Antes de la mitad de la década de 1980, la bacteriemia afectaba predominantemente a personas en los extremos de la vida y solía adquirirse en la comunidad. Sólo ocasionalmente se observaban algunos casos en adultos jóvenes y de mediana edad con infección de heridas quirúrgicas y endometritis.

Sin embargo, durante la última década se ha producido un incremento de los casos de bacteriemia por estreptococos del grupo A, lo que refleja el cambio en la epidemiología y los patrones clínicos de la infección estreptocócica invasiva, como se describió anteriormente. Muchos de los pacientes habían estado sanos entre los 20 y los 50 años. Se ha producido un incremento aparente de casos asociados a inyección parenteral de drogas[173,178,224], así como a brotes nosocomiales en asilos[212-216].

La bacteriemia en el niño puede tener su origen en una infección de vías respiratorias altas, pero se asocia con mayor frecuencia a focos cutáneos, incluyendo quemaduras y varicela[219]. Los pacientes con bacteriemia estreptocócica acuden con diversas enfermedades crónicas, sin que a menudo esté clara su relación con la bacteriemia. Sin embargo, la diabetes mellitus y las vasculopatías periféricas sí parecen ser factores predisponentes en los adultos de mayor edad, y, como en el niño, la puerta de entrada está generalmente en la piel. En ambos grupos de edad, el cáncer y la inmunodepresión son factores de riesgo[198,270]. Aunque la bacteriemia por estreptococos del grupo A puede ser a veces transitoria y relativamente benigna[271], la mayoría de las veces suele ser fulminante. El inicio es brusco, con escalofríos, fiebre alta y postración. Aunque es raro, el paciente puede comenzar con dolor abdominal agudo[271,272]. La mortalidad en cinco series actuales[222,271-274] oscila entre el 27% y el 38%.

Otras infecciones estreptocócicas

La celulitis puede ir acompañada de linfangitis o aparecer tras una infección cutánea clínicamente menor o inapreciable. La linfangitis se reconoce rápidamente por la presencia de líneas rojas y dolorosas a la palpación que se dirigen hacia los ganglios linfáticos regionales, dolorosos y aumentados de tamaño. Se acompaña de síntomas sistémicos como escalofríos, fiebre, malestar y cefalea. La sepsis puerperal sucede tras un aborto o parto en el que los estreptococos ya colonizaban a la propia paciente o han sido transmitidos desde el personal médico hacia el endometrio y las estructuras circundantes, los linfáticos y el torrente sanguíneo. La endometritis resultante y la septicemia pueden complicarse con una celulitis pélvica, tromboflebitis pélvica séptica, peritonitis o absceso pélvico. Esta enfermedad tenía una elevada mortalidad en la era preantibiótica. Aunque la endocarditis debida a *S. pyogenes* era relativamente habitual en la era preantibiótica, ahora es rara[275,276]. La meningitis producida por *S. pyogenes* es por lo general secundaria a una infección de las vías respiratorias altas, incluyendo sinusitis u otitis[277], o a trastornos neuroquirúrgicos[278]. Desde un punto de vista clínico es indistinguible de otras formas de infección meníngea piógena aguda[279].

La neumonía por *S. pyogenes* se asocia con frecuencia a infecciones virales previas como gripe, rubéola o varicela, o a enfermedades pulmonares crónicas. Se han descrito numerosas epidemias en poblaciones militares[280,281]. A lo largo de los últimos años se ha observado un incremento en el número de casos asociados al resurgimiento de

infecciones estreptocócicas invasivas. En un tercio o menos de los casos existen antecedentes de infección estreptocócica de las vías respiratorias altas. El inicio es típicamente brusco, y la enfermedad se caracteriza por escalofríos, fiebre, disnea, tos productiva con esputos hemoptósicos, dolor torácico de tipo pleurítico y, en los casos más graves, cianosis. El cuadro pulmonar es el de una bronconeumonía en la que rara vez se observa consolidación. En el 30-40% de los casos hay empiema, que suele aparecer al comienzo de la enfermedad y consiste típicamente en cantidades copiosas de líquido serosanguinolento poco viscoso. La bacteriemia aparece en el 10-15% de los casos. Las complicaciones incluyen mediastinitis, pericarditis, neumotórax y bronquiectasias, y el curso clínico de la enfermedad es, con frecuencia, prolongado. En general, la mortalidad ha sido baja gracias al tratamiento con penicilina y al drenaje adecuado del empiema, lo que quizá refleja su incidencia en militares sanos. Sin embargo, en un reciente informe canadiense acerca de 222 casos de neumonía en adultos adquirida en la comunidad (media de edad, 56 años), la tasa de mortalidad fue del 38%[282]. Es interesante el hecho de que en una revisión reciente de los fallecimientos que tuvieron lugar durante la pandemia de gripe de 1918 se demostró que la causa principal de muerte fue la neumonía bacteriana secundaria[283]. *S. pneumoniae* fue el microorganismo más frecuente, seguido de los estreptococos del grupo A y de *S. aureus*. Sin embargo, en los pacientes con empiema como complicación de la neumonía los microorganismos más frecuentes fueron los estreptococos del grupo A. Los investigadores han demostrado en un modelo murino que la infección no letal por el virus de la gripe incrementa de manera importante la gravedad y la mortalidad de la infección respiratoria secundaria a la infección por estreptococos del grupo A[284].

La celulitis perianal y la vulvovaginitis por estreptococos del grupo A son trastornos sintomáticos, aunque benignos, que afectan principalmente a niños[285,286]. Sin embargo, el estado de portador asintomático de estreptococos del grupo A en la vagina, ano, cuero cabelludo o, raramente, en las vías respiratorias altas del adulto ha sido fuente de brotes nosocomiales de infección estreptocócica[287].

PROFILAXIS Y RIESGO DE CASOS SECUNDARIOS DE SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO ESTREPTOCÓCICO

El SSTE suele adquirirse en la comunidad y es de naturaleza esporádica, aunque se han descrito algunos brotes de casos invasivos en asilos[212-216], familias[217,218] y personal hospitalario[219,288]. Recientemente, 23 trabajadores de un hospital de San Francisco resultaron colonizados o infectados por SGA como consecuencia de un solo caso de SSTE[288]. Este ejemplo, así como muchos estudios históricos en escuelas, unidades militares y asilos nos han enseñado que los estreptococos del grupo A son altamente contagiosos. Afortunadamente, el mero contacto o la colonización no suele ser suficiente para causar una infección invasiva por SGA. Los estudios epidemiológicos realizados por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) hallaron un caso secundario de infección invasiva entre más de 1.500 contactos[144]. Extrapolando este dato, se trataría de 66 casos secundarios por cada 100.000 habitantes al año[289]. Como se ha mencionado, la incidencia actual de casos primarios de infecciones invasivas por SGA en Estados Unidos es de 3,5:100.000 habitantes. De este modo, el riesgo para los contactos es aproximadamente 20 veces superior al de la población general, pero sigue siendo muy bajo. Dada la frecuencia relativamente escasa de estas infecciones y la ausencia de un régimen quimioprofiláctico claramente eficaz, no se recomienda ni un cribado sanitario de rutina ni la profilaxis antiestreptocócica para quienes tengan un contacto doméstico con algún enfermo. Para decidir quién debe recibir profilaxis, el médico necesita analizar la duración y el grado de intimidad del contacto y los factores subyacentes como huésped de cada contacto individual. En concreto, aquellos contactos con heridas abiertas, cirugía reciente, niños recién nacidos, infección viral concomitante, como varicela o gripe, o enfermedades inmunodeficitarias deben recibir profilaxis. En un estudio con adultos de 18 a 45 años, la infección por virus de la inmunodeficiencia humana y el consumo de drogas por vía parenteral se asociaron de manera independiente a un mayor riesgo de enfermedad invasiva por estreptococos del grupo A. En individuos de 45 años o más, la diabetes, la cardiopatía, el cáncer o el tratamiento con glucocorticoides constituyeron factores de riesgo significativos[290]. Por otro lado, las personas de 65 años o más tienen un riesgo elevado de mortalidad si contraen una enfermedad invasiva. Por consiguiente, puede ser prudente iniciar la profilaxis en hogares con personas ancianas o con los factores de riesgo antes mencionados.

Dada la ausencia de datos firmes en los que basar la profilaxis antibiótica, parece razonable elegir aquellos agentes que hayan conseguido altas tasas de erradicación faríngea en individuos asintomáticos, entre los que se encuentran la clindamicina y la azitromicina. En otras fuentes se han publicado regímenes específicos[144].

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown JH. The Use of Blood Agar for the Study of Streptococci. New York: The Rockefeller Institute for Medical Research; 1919.
2. Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933;**57**:571-95.
3. Rammelkamp CH. Epidemiology of streptococcal infections. *Harvey Lect* 1955;**51**:113-42.
4. Wannamaker LW. The epidemiology of streptococcal infection. In: McCarty M, editor. *Streptococcal Infections*. New York: Columbia University Press; 1953. p. 157-75.
5. Rammelkamp CH, Denny FW, Wannamaker LW. Studies on the epidemiology of rheumatic fever in the armed services. In: Thomas L, editor. *Rheumatic Fever*. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1952. p. 72-89.
6. Moses AE, Wessels MR, Zalcman K, et al. Relative contributions of hyaluronic acid capsule and M protein to virulence in a mucoid strain of the group A *Streptococcus*. *Infect Immun* 1997;**65**:64-71.
7. Dale JB, Washburn RG, Marques MB, et al. Hyaluronate capsule and surface M protein in resistance to opsonization of group A streptococci. *Infect Immun* 1996;**64**:1495-501.
8. Lancefield RC. Current knowledge of type-specific M antigens of group A streptococci. *J Immunol* 1962;**89**:307-13.
9. Facklam RF, Martin DR, Lovgren M, et al. Extension of the Lancefield classification for group A streptococci by addition of 22 new M protein gene sequence types from clinical isolates: emm103 to emm124. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:28-38.
10. Phillips GN Jr, Flicker PF, Cohen C, et al. Streptococcal M protein: Alpha-helical coiled-coil structure and arrangement on the cell surface. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;**78**:4689-93.
11. Jones KF, Manjula BN, Johnston KH, et al. Location of variable and conserved epitopes among the multiple serotypes of streptococcal M protein. *J Exp Med* 1985;**161**:623-8.
12. Bisno AL. Alternate complement pathway activation by group A streptococci: Role of M protein. *Infect Immun* 1979;**26**:1172-6.
13. Peterson PK, Schmeling D, Cleary PP, et al. Inhibition of alternative complement pathway opsonization by group A streptococcal M protein. *J Infect Dis* 1979;**139**:575-85.
14. Horstmann RD, Sievertsen HJ, Knobloch J, et al. Antiphagocytic activity of streptococcal M protein: Selective binding of complement control protein factor H. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;**85**:1657-61.
15. Kihlberg BM, Collin M, Olsen A, et al. Protein H. an antiphagocytic surface protein in Streptococcus pyogenes. *Infect Immun* 1999;**67**:1708-14.
16. Morfeldt E, Berggard K, Persson J, et al. Isolated hypervariable regions derived from streptococcal M proteins specifically bind human C4b-binding protein: Implications for antigenic variation. *J Immunol* 2001;**167**:3870-7.
17. Whitnack E, Dale JB, Beachey EH. Common protective antigens of group A streptococcal M proteins masked by fibrinogen. *J Exp Med* 1984;**159**:1201-12.
18. Whitnack E, Beachey EH. Biochemical and biological properties of the binding of human fibrinogen to M protein in group A streptococci. *J Bacteriol* 1985;**164**:350-8.
19. Whitnack E, Beachey EH. Inhibition of complement-mediated opsonization and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* by D fragments of fibrinogen and fibrin bound to cell surface M protein. *J Exp Med* 1985;**162**:1983-97.
20. de Malmanche SA, Martin DR. Protective immunity to the group A streptococcus may be only strain specific. *Med Microbiol Immunol* 1994;**183**:299-306.
21. Villasenor SA, McShan WM, Salmi D, et al. Variable susceptibility to opsonophagocytosis of group A streptococcus M-1 strains by human immune sera. *J Infect Dis* 1999;**180**:1921-8.
22. Bisno AL, Collins CM, Turner JC. M proteins of group C streptococci isolated from patients with acute pharyngitis. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:2511-5.
23. Campo RE, Schultz DR, Bisno AL. M proteins of group G streptococci: Mechanisms of resistance to phagocytosis. *J Infect Dis* 1995;**171**:601-6.
24. Podbielski A, Schnitzler N, Beyhs P, et al. M-related protein (Mrp) contributes to group A streptococcal resistance to phagocytosis by human granulocytes. *Mol Microbiol* 1996;**19**:429-41.
25. Ji Y, Schnitzler N, DeMaster E, et al. Impact of M49, Mrp, Enn, and C5a peptidase proteins on colonization of the mouse oral mucosa by Streptococcus pyogenes. *Infect Immun* 1998;**66**:5399-405.
26. Dale JB, Chiang EY, Liu S, et al. New protective antigen of group A streptococci. *J Clin Invest* 1999;**103**:1261-8.
27. Lei B, DeLeo FR, Hoe NP, et al. Evasion of human innate and acquired immunity by a bacterial homolog of CD11b that inhibits opsonophagocytosis. *Nat Med* 2001;**7**:1298-305.
28. Lei B, Smoot LM, Menning HM, et al. Identification and characterization of a novel heme-associated cell surface protein made by Streptococcus pyogenes. *Infect Immun* 2002;**70**:4494-500.
29. Rakonjac JV, Robbins JC, Fischetti VA. DNA sequence of the serum opacity factor of group A streptococci: Identification of a fibronectin-binding repeat domain. *Infect Immun* 1995;**63**:622-31.
30. Johnson DR, Kaplan EL. A review of the correlation of T-agglutination patterns and M protein typing and opacity factor production in the identification of group A streptococci. *J Med Microbiol* 1993;**38**:311-5.
31. Widdowson JP, Maxted WR, Notley CM, et al. The antibody responses in man to infection with different serotypes of group A streptococci. *J Med Microbiol* 1974;**7**:483-96.
32. Courtney HS, Hasty DL, Dale JB. Serum opacity factor (SOF) of Streptococcus pyogenes evolkes antibodies that opsonize homologous and heterologous SOF-positive serotypes of group A streptococci. *Infect Immun*. 2003;**71**:5097-103.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

33. Courtney HS, Hasty DL, Dale JB. Molecular mechanisms of adhesion, colonization, and invasion of group A streptococci. *Ann Med* 2002;**34**:77-87.
34. Hasty DL, Ofek I, Courtney HS, et al. Multiple adhesins of streptococci. *Infect Immun* 1992;**60**:2147-52.
35. Ofek I, Beachey EH, Jefferson W, et al. Cell membrane–binding properties of group A streptococcal lipoteichoic acid. *J Exp Med* 1975;**187**:1161-7.
36. Caparon MG, Stephens DS, Olsen A, et al. Role of M protein in adherence of group A streptococci. *Infect Immun* 1991;**59**:1811-7.
37. Okada N, Pentland AP, Falk P, et al. M protein and protein F act as important determinants of cell-specific tropism of *Streptococcus pyogenes* in skin tissue. *J Clin Invest* 1994;**94**:965-77.
38. Okada N, Liszewski MK, Atkinson JP, et al. Membrane cofactor protein (CD46) is a keratinocyte receptor for the M protein of the group A streptococcus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;**92**:2489-93.
39. Hanski E, Caparon M, Protein F. a fibronectin-binding protein, is an adhesin of the group A streptococcus *Streptococcus pyogenes*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; **89**:6172-6.
40. Talay SR, Valentin-Weigand P, Jerlstrom PG, et al. Fibronectin-binding protein of *Streptococcus pyogenes:* Sequence of the binding domain involved in adherence of streptococci to epithelial cells. *Infect Immun* 1992;**60**: 3837-44.
41. Kreikemeyer B, Talay SR, Chhatwal GS. Characterization of a novel fibronectin-binding surface protein in group A streptococci. *Mol Microbiol* 1995;**17**:137-45.
42. Courtney HS, Dale JB, Hasty DL. Differential effects of the streptococcal fibronectin-binding protein, FBP54, on adhesion of group A streptococci to human buccal cells and HEp-2 tissue culture cells. *Infect Immun* 1996;**64**:2415-9.
43. Jaffe J, Natanson-Yaron S, Caparon MG, et al. Protein F2, a novel fibronectin-binding protein from Streptococcus pyogenes, possesses two binding domains. *Mol Microbiol* 1996;**21**:373-84.
44. Rocha CL, Fischetti VA. Identification and characterization of a novel fibronectin-binding protein on the surface of group A streptococci. *Infect Immun* 1999;**67**:2720-8.
45. Gibson C, Fogg G, Okada N, et al. Regulation of host cell recognition in *Streptococcus pyogenes*. *Dev Biol Stand* 1995;**85**:137-44.
46. Caparon MG, Geist RT, Perez-Casal J, et al. Environmental regulation of virulence in group A streptococci: Transcription of the gene encoding M protein is stimulated by carbon dioxide. *J Bacteriol* 1992;**174**:5693-701.
47. Yinduo J, McLandsborough L, Kondagunta A, et al. C5a peptidase alters clearance and trafficking of group A streptococci by infected mice. *Infect Immun* 1996;**64**:503-10.
48. Wexler DE, Chenoweth DE, Cleary PP. Mechanism of action of the group A streptococcal C5a inactivator. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;**82**:8144-8.
49. Eriksson A, Norgren M. Cleavage of antigen-bound immunoglobulin G by SpeB contributes to streptococcal persistence in opsonizing blood. *Infect Immun* 2003;**71**:211-7.
50. Baker M, Gutman DM, Papageorgiou AC, et al. Structural features of a zinc binding site in the superantigen streptococcal pyrogenic exotoxin A (SpeA1): Implications for MHC class II recognition. *Protein Sci* 2001;**10**:1268-73.
51. Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis* 2003;**3**:191-200.
52. Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 1990;**248**:705-11.
53. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000;**13**:470-511.
54. Perez-Casal J, Caparon MG, Scott JR. Mry, a *trans*-acting positive regulator of the M protein gene of *Streptococcus pyogenes* with similarity to the receptor proteins of two-component regulatory systems. *J Bacteriol* 1991;**173**:2617-24.
55. Levin JC, Wessels MR. Identification of csrR/csrS, a genetic locus that regulates hyaluronic acid capsule synthesis in group A Streptococcus. *Mol Microbiol* 1998;**30**:209-19.
56. Federle MJ, McIver KS, Scott JR. A response regulator that represses transcription of several virulence operons in the group A streptococcus. *J Bacteriol* 1999;**181**:3649-57.
57. Heath A, DiRita VJ, Barg NL, et al. A two-component regulatory system, CsrR-CsrS, represses expression of three Streptococcus pyogenes virulence factors, hyaluronic acid capsule, streptolysin S, and pyrogenic exotoxin B. *Infect Immun* 1999;**67**:5298-305.
58. Bisno AL. Acute pharyngitis: Etiology and diagnosis. *Pediatrics*. 1996;**97**(Pt 2), 949-54.
59. Kaplan EL, Wannamaker LW. C-reactive protein in streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 1977;**60**:28-32.
60. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, et al. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985;**106**:870-5.
61. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis: Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985;**253**:1271-4.
62. Nelson JD. The effect of penicillin therapy on the symptoms and signs of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1984;**3**:10-3.
63. Shulman ST. Complications of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:S70-4.
64. Shoemaker M, Lampe RM, Weir MR. Peritonsillitis. Abscess or cellulitis? *Pediatr Infect Dis J* 1986;**5**:435-9.
65. Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am* 2007;**21**:449-69.
66. Turner JC, Fox A, Fox K, et al. Role of group C beta-hemolytic streptococci in pharyngitis: Epidemiologic study of clinical features associated with isolation of group C streptococci. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:808-11.
67. Meier FA, Centor RM, Graham L Jr, et al. Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci. *Arch Intern Med* 1990;**150**:825-9.
68. Hill HR, Caldwell GG, Wilson E, et al. Epidemic of pharyngitis due to streptococci of Lancefield group G. *Lancet* 1969;**2**:371-4.
69. McCue JD. Group G streptococcal pharyngitis: Analysis of an outbreak at a college. *JAMA* 1982;**248**:1333-6.
70. Cimolai N, Elford RW, Bryan L, et al. Do the beta-hemolytic non-group A streptococci cause pharyngitis? *Rev Infect Dis* 1988;**10**:587-601.
71. Bisgard KM, Hardy IR, Popovic T. Respiratory diphtheria in the United States, 1980-1995. *Am J Public Health* 1998;**88**:787-91.
72. Miller RA, Brancato F, Holmes KK. *Corynebacterium hemolyticum* as a cause of pharyngitis and scarlatiniform rash in young adults. *Ann Intern Med* 1986;**105**:867-72.
73. Karpathios T, Drakonaki S, Zervoudaki A, et al. *Arcanobacterium haemolyticum* in children with presumed streptococcal pharyngotonsillitis or scarlet fever. *J Pediatr* 1992;**121**:735-7.
74. Tacket CO, Davis BR, Carter GP, et al. *Yersinia enterocolitica* pharyngitis. *Ann Intern Med* 1983;**99**:40-2.
75. Glezen WP, Fernald GW, Lohr JA. Acute respiratory disease of university students with special reference to the etiologic role of *Herpesvirus hominis*. *Am J Epidemiol* 1975;**101**:111-21.
76. McMillan JA, Weiner LB, Higgins AM, et al. Pharyngitis associated with herpes simplex virus in college students. *Pediatr Infect Dis J* 1993;**12**:280-4.
77. Young EJ, Vainrub B, Musher DM, et al. Acute pharyngotonsillitis caused by herpesvirus type 2. *JAMA* 1978;**239**:1885-6.
78. McMillan JA, Sandstrom C, Weiner LB, et al. Viral and bacterial organisms associated with acute pharyngitis in a school-aged population. *J Pediatr* 1986;**109**:747-52.
79. Vanhelms P, Allard R, Cooper DA, et al. Acute human immunodeficiency virus type 1 disease as a mononucleosis-like illness: Is the diagnosis too restrictive? *Clin Infect Dis* 1997;**24**:965-70.
80. Glezen WP, Clyde WAJ, Senior RJ, et al. Group A streptococci, mycoplasmas, and viruses associated with acute pharyngitis. *JAMA* 1967;**202**:455-60.
81. Kaplan EL, Top FH Jr, Dudding BA, et al. Diagnosis of streptococcal pharyngitis: Differentiation of active infection from the carrier state in the symptomatic child. *J Infect Dis* 1971;**123**:490-501.
82. Breese BB. A simple score card for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1977;**131**:514-7.
83. Wald ER, Green MD, Schwartz B, et al. A streptococcal score card revisited. *Pediatr Emerg Care* 1998;**14**:109-11.
84. Walsh BT, Bookheim WW, Johnson RC, et al. Recognition of streptococcal pharyngitis in adults. *Arch Intern Med* 1975;**135**:1493-7.
85. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, et al. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Can Med Assoc J* 1998;**158**:75-83.
86. Komaroff AL, Pass TM, Aronson MD, et al. The prediction of streptococcal pharyngitis in adults. *J Gen Intern Med* 1986;**1**:1-7.
87. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;**1**:239-46.
88. Cooper JR, Hoffman JR, Bartlett JG, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: Background. *Ann Intern Med* 2001;**134**:509-17.
89. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, et al. Principles of appropriate antibiotic use of acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med* 2001;**134**:506-8.
90. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, et al. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA* 2000;**284**:2912-8.
91. Neuner JM, Hamel MB, Phillips RS, et al. Diagnosis and management of adults with pharyngitis. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2003;**139**:113-22.
92. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004;**291**:1587-95.
93. Humair JP, Revaz SA, Bovier P, et al. Management of acute pharyngitis in adults: reliability of rapid streptococcal tests and clinical findings. *Arch Intern Med* 2006;**166**:640-4.
94. Bisno AL. Diagnosing strep throat in the adult patient: Do clinical criteria really suffice? *Ann Intern Med* 2003;**139**: 150-1.
95. Linder JA, Stafford RS. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians: A national survey, 1989-1999. *JAMA* 2001;**286**:1181-6.
96. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:113-25.
97. Gerber M, Baltimore R, Eaton C, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. A scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2009;**119**:1541-50.
98. Committee on Infectious Diseases. Group A streptococcal infections. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, Ill, American Academy of Pediatrics; 2006:610-620.
99. Rheumatic Fever Committee, American Heart Association. Throat Cultures for Rational Treatment of Sore Throat. New York: American Heart Association; 1972.
100. Kellogg JA, Manzella JP. Detection of group A streptococci in the laboratory or physician's office. *JAMA* 1986;**255**: 2638-42.
101. Kellogg JA. Suitability of throat culture procedures for detection of group A streptococci and as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:165-9.
102. Freeman AF, Shulman ST. Macrolide resistance in group A Streptococcus. *Pediatr Infect Dis J* 2002;**21**:1158-60.
103. Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, et al. Optical immunoassay test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. An office-based, multicenter investigation. *JAMA* 1997;**277**: 899-903.
104. Fries SM. Diagnosis of group A streptococcal pharyngitis in a private clinic: Comparative evaluation of an optical immunoassay method and culture. *J Pediatr* 1995;**126**: 933-936.
105. Schlager TA, Hayden GA, Woods WA, et al. Optical immunoassay for rapid detection of group A beta-hemolytic streptococci. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;**150**:245-8.
106. Baker DM, Cooper RM, Rhodes C, et al. Superiority of conventional culture technique over rapid detection of group A *Streptococcus* by optical immunoassay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;**21**:61-4.
107. Gieseker KE, Mackenzie T, Roe MH, et al. Comparison of two rapid Streptococcus pyogenes diagnostic tests with a rigorous culture standard. *Pediatr Infect Dis J* 2002;**21**: 922-7.
108. Poses RM, Cebul RD, Collins M, et al. The accuracy of experienced physicians' probability estimates for patients with sore throats: implications for decision making. *JAMA* 1985;**254**:925-9.
109. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001;**344**: 205-11.
110. Weinstein L, Le Frock J. Does antimicrobial therapy of streptococcal pharyngitis or pyoderma alter the risk of glomerulonephritis? *J Infect Dis* 1971;**124**:229-31.
111. Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ, et al. The role of streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med* 1954;**17**:749-56.
112. Brink WR, Rammelkamp CH Jr, Denny FW, et al. Effect of penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Am J Med* 1951;**10**: 300-308.
113. Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxycillin once a day. *BMJ* 1993;**306**:1170-2.
114. Feder HMJ, Gerber MA, Randolph MF, et al. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999;**103**:47-51.
115. Lennon DR, Farrell E, Martin DR, et al. Once-daily amoxicillin versus twice daily penicillin V in group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child* 2008;**93**:474-8.
116. Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: A meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:275-81.
117. Kaplan EL, Gastanaduy AS, Huwe BB. The role of the carrier in treatment failures after antibiotic therapy for group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Lab Clin Med* 1981;**98**:326-35.
118. Pichichero ME. Cephalosporins are superior to penicillin for treatment of streptococcal tonsillopharyngitis: Is the difference worth it? *Pediatr Infect Dis J* 1993;**12**:268-74.
119. Casey JR, Pichichero M. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1526-34.
120. Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, et al. Streptococcal pharyngitis: the case for pencillin therapy. *Pediatr InfectDis J* 1994;**13**:1-7.
121. Bisno AL. Are cephalosporins superior to penicillin for treatment of acute streptococcal pharyngitis? *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1535-7.
122. Cresti S, Lattanzi M, Zanchi A, et al. Resistance determinants and clonal diversity in group A streptococci collected during a period of increasing macrolide resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:1816-22.
123. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997;**337**:441-6.
124. Cornaglia G, Ligozzi M, Mazzariol A, et al. Resistance of *Streptococcus pyogenes* to erythromycin and related antibiotics in Italy. *Clin Infect Dis* 1998;**27**(suppl 1), S87-92.

125. Martin JM, Green M, Barbadora KA, et al. Erythromycin-resistant group A streptococci in schoolchildren in Pittsburgh. *N Engl J Med* 2002;**346**:1200-6.
126. York MK, Gibbs L, Perdreau-Remington F, et al. Characterization of antimicrobial resistance in Streptococcus pyogenes isolates from the San Francisco Bay area of northern California. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:1727-31.
127. Tanz RR, Shulman ST, Shortridge VD, et al. Community-based surveillance in the united states of macrolide-resistant pediatric pharyngeal group A streptococci during 3 respiratory disease seasons. *Clin Infect Dis* 2004;**39**: 1794-801.
128. Green MD, Beall B, Marcon MJ, et al. Multicentre surveillance of the prevalence and molecular epidemiology of macrolide resistance among pharyngeal isolates of group A streptococci in the USA. *J Antimicrob Chemother* 2006;**57**:1240-3.
129. Richter SS, Heilmann KP, Beekmann SE, et al. Macrolide-resistant Streptococcus pyogenes in the United States, 2002-2003. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:599-608.
130. Mehra S, van Moerkerke M, Welck J, et al. Short course therapy with cefuroxime axetil for group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;**17**:452-7.
131. Adam D, Scholz H, Helmerking M. Comparison of short-course (5-day) cefuroxime axetil with a standard 10-day oral penicillin V regimen in the treatment of tonsillopharyngitis. *J Antimicrob Chemother.* 2000;**45**(Suppl), 23-30.
132. Adam D, Hostalek U, Troster K. 5-Day therapy of bacterial pharyngitis and tonsillitis with cefixime: Comparison with 10-day treatment with penicillin V. *Klinische Padiatrie* 1996;**208**:310-3.
133. Boccazzi A, Tonelli P, DeAngelis M, et al. Short-course therapy with ceftibutin versus azithromycin in pediatric streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; **19**:963-7.
134. Tack KJ, Henry DC, Gooch WM, et al. Five-day cefdinir treatment for streptococcal pharyngitis. Cefdinir Pharyngitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:1073-5.
135. Pichichero ME, Gooch WM, Rodriguez W, et al. Effective short-course treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: Ten days of penicillin vs 5 days or 10 days of cefpodoxime therapy in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;**148**:1053-60.
136. Ozaki T, Nishimura N, Suzuki M, et al. Five-day oral cefditoren pivoxil versus 10-day oral amoxicillin for pediatric group A streptococcal pharyngotonsillitis. *J Infect Chemother* 2008;**14**:213-8.
137. McCarty J, Hedrick JA, Gooch WM. Clarithromycin suspension vs penicillin V suspension in children with streptococcal pharygitis. *Adv Ther* 2000;**17**:14-26.
138. Still JG. Management of pediatric patients with group A beta-hemolytic *Streptococcus* pharyngitis: Treatment options. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:S57-61.
139. Hamill J. Multicentre evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children. *J Antimicrob Chemother.* 1993;**31** (suppl E), 89-94.
140. Weippl G. Multicentre comparison of azithromycin versus erythromycin in the treatment of paediatric pharyngitis or tonsillitis caused by group A streptococci. *J Antimicrob Chemother* 1993;**31**(suppl E), 95-101.
141. Hooton TM. A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Med.* 1991;**91**(suppl 3A), 3A-23A.
142. Tanz RR, Poncher JR, Corydon KE, et al. Clindamycin treatment of chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. *J Pediatr* 1991;**119**:123-8.
143. Kaplan EL, Johnson DR. Eradication of group A streptococci from the upper respiratory tract by amoxicillin with clavulanate after oral penicillin V treatment failure. *J Pediatr* 1988;**113**:400-3.
144. Prevention of Invasive Group A Streptococcal Infections Workshop Participants. Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of case patients and among postpartum and postsurgical patients: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis*. 2002;35:950-959.
145. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children: Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med* 1984;**310**: 674-83.
146. Alho OP, Koivunen P, Penna T, et al. Tonsillectomy versus watchful waiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;**334**:939.
147. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, et al. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics.* 2002;**110**(Pt 1), 7-15.
148. Ferrieri P, Dajani AS, Wannamaker LW, et al. Natural history of impetigo. I. Site sequence of acquisition and familial patterns of spread of cutaneous streptococci. *J Clin Invest* 1972;**51**:2851-62.
149. Adams BB. Dermatologic disorders of the athlete. *Sports Med* 2002;**32**:309-21.
150. Fehrs LJ, Flanagan K, Kline S, et al. Group A beta-hemolytic streptococcal skin infections in a US meat-packing plant. *JAMA* 1987;**258**:3131-4.
[150a.]. Wasserzug O, Valinsky L, Kement E, et al. A cluster of ecthyma outbreaks caused by a single clone of invasive and highly infective *Streptococcus pyogenes*. *Clin Infect Dis* 2009;**49**:1213-9.
151. Fiorentino TR, Beall B, Mshar P, et al. A genetic-based evaluation of the principal tissue reservoir for group A streptococci isolated from normally sterile sites. *J Infect Dis* 1997;**176**:177-82.
152. Anthony BF, Kaplan EL, Wannamaker LW, et al. The dynamics of streptococcal infections in a defined population of children: Serotypes associated with skin and respiratory infections. *Am J Epidemiol* 1976;**104**:652-66.
153. Kaplan EL, Anthony BF, Chapman SS, et al. The influence of the site of infection on the immune response to group A streptococci. *J Clin Invest* 1970;**49**:1405-14.
154. Bisno AL, Nelson KE, Waytz P, et al. Factors influencing serum antibody responses in streptococcal pyoderma. *J Lab Clin Med* 1973;**81**:410-20.
155. Kaplan EL, Wannamaker LW. Suppression of the anti-streptolysin O response by cholesterol and by lipid extracts of rabbit skin. *J Exp Med* 1976;**144**:754-67.
156. Barnett BO, Frieden IJ. Streptococcal skin diseases in children. *Semin Dermatol* 1992;**11**:3-10.
157. Gonzalez A, Schachner LA, Cleary T, et al. Pyoderma in children. *Adv Dermatol* 1989;**4**:127-42.
158. Demidovich CW, Wittler RR, Ruff ME, et al. Impetigo. Current etiology and comparison of penicillin, erythromycin, and cephalexin therapies. *Am J Dis Child* 1990;**144**: 1313-5.
159. Rasmussen JE. The changing nature of impetigo. *Patient Care* 1992;**15**:233-9.
160. Dagan R, Bar-David Y. Comparison of amoxicillin and clavulanic acid (augmentin) for the treatment of nonbullous impetigo. *Am J Dis Child* 1989;**143**:916-8.
161. Barton LL, Friedman AD. Impetigo. A reassessment of etiology and therapy. *Pediatr Dermatol* 1987;**4**:185-8.
162. Barton LL, Friedman AD, Sharkey AM, et al. Impetigo contagiosa III. Comparative efficacy of oral erythromycin and topical mupirocin. *Pediatr Dermatol* 1989;**6**:134-8.
163. Britton JW, Fajardo JE, Krafte-Jacobs B. Comparison of mupirocin and erythromycin in the treatment of impetigo. *J Pediatr* 1990;**117**:827-9.
164. Yun HJ, Lee SW, Yoon GM, et al. Prevalence and mechanisms of low- and high-level mupirocin resistance in staphylococci isolated from a Korean hospital. *J Antimicrob Chemother* 2003;**51**:619-23.
165. Retapamulin (Altabax)—a new topical antibiotic. *Med Lett Drugs Ther.* 2008;50:13-15.
166. Yang LP, Keam SJ, Retapamulin. A review of its use in the management of impetigo and other uncomplicated superficial skin infections. *Drugs* 2008;**68**:855-73.
167. Koning S, van der Wouden JC, Chosidow O, et al. Efficacy and safety of retapamulin ointment as treatment of impetigo: Randomized double-blind multicentre placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;**158**:1077-82.
168. Hoge CW, Schwartz B, Talkington DF, et al. The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. A retrospective population-baseD study. *JAMA* 1993;**269**:384-9.
169. Martin PR, Hoiby EA. Streptococcal serogroup A epidemic in Norway, 1987-1988. *Scand J Infect Dis* 1990;**22**:421-9.
170. Stromberg A, Romanus V, Burman LG. Outbreak of group A streptococcal bacteremia in Sweden: An epidemiologic and clinical study. *J Infect Dis* 1991;**164**:595-8.
171. Demers B, Simor AE, Vellend H, et al. Severe invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada: 1987-1991. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:792-800.
172. Johnson DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. *J Infect Dis* 1992;**166**:374-82.
173. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989;**321**:1-7.
174. Bartter T, Dascal A, Carroll K, Curley FJ. Toxic strep syndrome": A manifestation of group A streptococcal infection. *Arch Intern Med* 1988;**148**:1421-4.
175. Eriksson BK, Andersson J, Holm SE, et al. Epidemiological and clinical aspects of invasive group A streptococcal infections and the streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:1428-36.
176. Lentnek AL, Giger O, O'Rourke E. Group A beta-hemolytic streptococcal bacteremia and intravenous substance abuse: A growing clinical problem? *Arch Intern Med* 1990;**150**:89-93.
177. Barg NL, Kish MA, Kauffman CA, et al. Group A streptococcal bacteremia in intravenous drug abusers. *Am J Med* 1985;**78**:569-74.
178. Craven DE, Rixinger AI, Bisno AL, et al. Bacteremia caused by group G streptococci in parenteral drug abusers: Epidemiological and clinical aspects. *J Infect Dis* 1986;**153**:988-92.
179. Simon MS, Cody RL. Cellulitis after axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast. *Am J Med* 1992;**93**:543-8.
180. de Godoy JM, de Godoy MF, Valente A, et al. Lymphoscintigraphic evaluation in patients after erysipelas. *Lymphology* 2000;**33**:177-80.
181. Baddour LM, Bisno AL. Recurrent cellulitis after saphenous venectomy for coronary bypass surgery. *Ann Intern Med* 1982;**97**:493-6.
182. Semel JD, Goldin H. Association of athlete's foot with cellulitis of the lower extremities: Diagnostic value of bacterial cultures of ipsilateral interdigital space samples. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:1162-4.
183. Greenberg J, DeSanctis RW, Mills RM Jr. Vein-donor-leg cellulitis after coronary artery bypass surgery. *Ann Intern Med* 1982;**97**:565-6.
184. Baddour LM, Bisno AL. Recurrent cellulitis after coronary bypass surgery: Association with superficial fungal infection in saphenous venectomy limbs. *JAMA* 1984;**251**: 1049-52.
185. Baddour LM, Bisno AL. Non–group A beta-hemolytic streptococcal cellulitis: Association with venous and lymphatic compromise. *Am J Med* 1985;**79**:155-9.
186. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): Case-control study. *BMJ* 1999;**318**:1591-4.
187. Roldan YB, Mata-Essayag S, Hartung C. Erysipelas and tinea pedis. *Mycoses* 2000;**43**:181-3.
188. Eriksson BK. Anal colonization of group G beta-hemolytic streptococci in relapsing erysipelas of the lower extremity. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:1319-20.
189. Lewis SD, Peter GS, Gomez-Marin O, et al. Risk factors for recurrent lower extremity cellulitis in a U.S. veterans medical center population. *Am J Med Sci* 2006;**332**:304-7.
190. Hook EWI, Hooton TM, Horton CA, et al. Microbiologic evaluation of cutaneous cellulitis in adults. *Arch Intern Med* 1986;**146**:295-7.
191. Howe PM, Fajardo JE, Orcutt MA. Etiologic diagnosis of cellulitis: Comparison of aspirates obtained from the leading edge and the point of maximal inflammation. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:685.
192. Newell PM, Norden CW. Value of needle aspiration in bacteriologic diagnosis of cellulitis in adults. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:401-4.
193. Wang JH, Liu YC, Cheng DL, et al. Role of benzathine penicillin G in prophylaxis for recurrent streptococcal cellulitis of the lower legs. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:685-9.
194. Sjoblom AC, Eriksson B, Jorup-Ronstrom C, et al. Antibiotic prophylaxis in recurrent erysipelas. *Infection* 1993;**21**:390-3.
195. Kremer M, Zuckerman R, Avraham Z, et al. Long-term antimicrobial therapy in the prevention of recurrent soft-tissue infections. *J Infect* 1991;**22**:37-40.
196. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 1996;**334**:240-4.
197. Meleney FL. Hemolytic streptococcus gangrene. *Arch Surg* 1924;**9**:317-64.
198. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 1991;**14**:2-13.
199. Bisno AL, Cockerill FR III, Bermudez CT. The initial outpatient-physician encounter in group A streptococcal necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:607-8.
200. Stamenkovic I, Lew PD. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis: The use of frozen-section biopsy. *N Engl J Med* 1984;**310**:1689-93.
201. Majeski J, Majeski E. Necrotizing fasciitis: Improved survival with early recognition by tissue biopsy and aggressive surgical treatment. *South Med J* 1997;**90**:1065-8.
202. Adams EM, Gudmundsson S, Yocum DE, et al. Streptococcal myositis. *Arch Intern Med* 1985;**145**:1020-3.
203. Holm SE. Invasive group A streptococcal infections [editorial, comment]. *N Engl J Med* 1996;**335**:590-1.
204. Wheeler MC, Roe MH, Kaplan EL, et al. Outbreak of group A streptococcus septicemia in children: Clinical, epidemiologic, and microbiological correlates. *JAMA* 1991;**266**:533-7.
205. Gaworzewska ET, Hallas G. Group A streptococcal infections and a toxic shock–like syndrome. *N Engl J Med* 1989;**321**:1546.
206. Schwartz B, Facklam RR, Breiman RF. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990;**336**:1167-71.
207. Hribalova V. Streptococcus pyogenes and the toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1988;**108**:772.
208. Greenberg RN, Willoughby BG, Kennedy DJ, et al. Hypocalcemia and "toxic" syndrome associated with streptococcal fasciitis. *South Med J* 1983;**76**:916-8.
209. Kiska DL, Thiede B, Caracciolo J, et al. Invasive group A streptococcal infections in North Carolina: Epidemiology, clinical features, and genetic and serotype analysis of causative organisms. *J Infect Dis* 1997;**176**:992-1000.
210. Cockerill FR, MacDonald KL, Thompson RL. An outbreak of invasive group A streptococcal disease associated with high carriage rates of the invasive clone among school-aged children. *JAMA* 1997;**277**:38-43.
211. Davies HD, McGreer A, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario. *Canada. N Engl J Med* 1996;**335**:547-54.
212. Thigpen MC, Richards CL Jr, Lynfield R, et al. Invasive group A streptococcal infection in older adults in long-term care facilities and the community, United States, 1998-2003. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:1852-9.
213. Invasive group A streptococcal (GAS) serotype M-1 outbreak in a long-term care facility (LTCF) with mortality. Presented at the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, Fla, October 1994.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

214. Jordan HT, Richards CL, Burton DC, et al. Group A streptococcal disease in Long-term care facilities: Descriptive epidemiology and potential control measures. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:742-52.
215. Harkness GA, Bentley DW, Mottley M, et al. *Streptococcus pyogenes* outbreak in a long-term care facility. *Am J Infect Control* 1992;**20**:142-8.
216. Ruben FL, Norden CW, Heisler B, et al. An outbreak of *Streptococcus pyogenes* infections in a nursing home. *Ann Intern Med* 1984;**101**:494-6.
217. DiPersio JR, File TM Jr, Stevens DL, et al. Spread of serious disease-producing M3 clones of group A streptococcus among family members and health care workers. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:490-5.
218. Gamba MA, Martinelli M, Schaad HJ. Familial transmission of a serious disease-producing group A streptococcus clone: Case reports and review. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:1118-21.
219. Valenzuela TD, Hooton TM, Kaplan EL, et al. Transmission of "toxic strep" syndrome from an infected child to a firefighter during CPR. *Ann Emerg Med* 1991;**20**:90-2.
220. Givner LB, Abramson JS, Wasilauskas B. Apparent increase in the incidence of invasive group A beta-hemolytic streptococcal disease in children. *J Pediatr* 1991;**118**:341-6.
221. Brogan TV, Nizet V, Waldhausen JHT, et al. Group A streptococcal necrotizing fasciitis complicating primary varicella: A series of fourteen patients. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:588-94.
222. Francis J, Warren RE. *Streptococcus pyogenes* bacteraemia in Cambridge—a review of 67 episodes. *Q J Med* 1988;**68**:603-13.
223. Barnham M. Invasive streptococcal infections in the era before the acquired immune deficiency syndrome: A 10 years' compilation of patients with streptococcal bacteraemia in North Yorkshire. *J Infect* 1989;**18**:231-48.
224. Braunstein H. Characteristics of group A streptococcal bacteremia in patients at the San Bernardino County Medical Center. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:8-11.
225. Holm SE, Norrby A, Bergholm AM, et al. Aspects of pathogenesis of serious group A streptococcal infections in Sweden, 1988-1989. *J Infect Dis* 1992;**166**:31-7.
226. Stegmayr B, Bjorck S, Holm S, et al. Septic shock induced by group A streptococcal infection: Clinical and therapeutic aspects. *Scand J Infect Dis* 1992;**24**:589-97.
227. Herold AH. Group A beta-hemolytic streptococcal toxic shock from a mild pharyngitis. *J Fam Pract* 1990;**31**:549-51.
228. Bradley JS, Schlievert PM, Peterson BM. Toxic shock-like syndrome, a complication of strep throat. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:790.
229. Chapnick EK, Gradon JD, Lutwick LI, et al. Streptococcal toxic shock syndrome due to noninvasive pharyngitis. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:1074-7.
230. Sellers BJ, Woods ML, Morris SE, et al. Necrotizing group A streptococcal infections associated with streptococcal toxic shock syndrome. *Am J Med* 1996;**172**:523-8.
231. Stevens DL. Could nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis* 1995;**21**:977-80.
232. Barnham M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Concurrent or causative drugs in serious infection? *Clin Infect Dis* 1997;**25**:1272-3.
233. LaPenta D, Rubens C, Chi E, et al. Group A streptococci efficiently invade human respiratory epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;**91**:12115-9.
234. O'Brien KL, Beall B, Barrett NL, et al. Epidemiology of invasive group A streptococcus disease in the United States, 1995-1999. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:268-76.
235. Walker MJ, Hollands A, Sanderson-Smith ML, et al. DNase Sda1 provides selection pressure for a switch to invasive group A streptococcal infection. *Nat Med* 2007;**13**:981-5.
236. Bryant AE, Bayer CR, Huntington JD, et al. Group A streptococcal myonecrosis: Increased vimentin expression after skeletal-muscle injury mediates the binding of Streptococcus pyogenes. *J Infect Dis* 2006;**193**:1685-92.
237. Hamilton SM, Bayer CR, Stevens DL, et al. Muscle injury, vimentin expression, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs predispose to cryptic group a streptococcal necrotizing infection. *J Infect Dis* 2008;**198**:1692-8.
238. Mollick JA, Rich RR. Characterization of a superantigen from a pathogenic strain of *Streptococcus pyogenes*. *Clin Res* 1991;**39**:213A.
239. Hackett SP, Stevens DL. Superantigens associated with staphylococcal and streptococcal toxic shock syndrome are potent inducers of tumor necrosis factor-beta synthesis. *J Infect Dis* 1993;**168**:232-5.
240. Fast DJ, Schlievert PM, Nelson RD. Toxic shock syndrome-associated staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins are potent inducers of tumor necrosis factor production. *Infect Immun* 1989;**57**:291-4.
241. Norrby-Teglund A, Newton D, Kotb M, et al. Superantigenic properties of the group A streptococcal exotoxin SpeF (MF). *Infect Immun* 1994;**62**:5227-33.
242. Norrby-Teglund A, Norgren M, Holm SE, et al. Similar cytokine induction profiles of a novel streptococcal exotoxin, MF, and pyrogenic exotoxins A and B. *Infect Immun* 1994;**62**:3731-8.
243. Kotb M, Ohnishi H, Majumdar G, et al. Temporal relationship of cytokine release by peripheral blood mononuclear cells stimulated by the streptococcal superantigen pep M5. *Infect Immun* 1993;**61**:1194-201.
244. Norrby-Teglund A, Basma H, Andersson J, et al. Varying titres of neutralizing antibodies to streptococcal superantigens in different preparations of normal polyspecific immunoglobulin G (IVIG): Implications for therapeutic efficacy. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:631-8.
245. Kotb M, Norrby-Teglund A, McGeer A, et al. An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nat Med* 2002;**8**:1398-404.
246. Kapur V, Majesky MW, Li LL, et al. Cleavage of interleukin-1beta (IL-1beta) precursor to produce active IL-1beta by a conserved extracellular cysteine protease from *Streptococcus pyogenes*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;**90**:7676-80.
247. Hackett SP, Stevens DL. Synthesis of tumor necrosis factor and interleukin-1 by monocytes stimulated with pyrogenic exotoxin A and streptolysin O. *J Infect Dis* 1992;**165**:885.
248. Cytokine induction by viable group A streptococci: Suppression by streptolysin O. Presented at the 94th Annual Meeting of the American Society for Microbiology, Las Vegas, Nev, May 1994.
249. Muller-Alouf H, Alouf JE, Gerlach D, et al. Comparative study of cytokine release by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with *Streptococcus pyogenes* superantigenic erythrogenic toxins, heat-killed streptococci, and lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1994;**62**:4915-21.
250. Herwald H, Collin M, Muller-Esterl W, et al. Streptococcal cysteine proteinase releases kinins: A novel virulence mechanism. *J Exp Med* 1996;**184**:665-73.
251. Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP, et al. Group A streptococcal bacteremia: The role of tumor necrosis factor in shock and organ failure. *J Infect Dis* 1996;**173**:619-26.
252. Herwald H, Cramer H, Morgelin M, et al. M protein, a classical bacterial virulence determinant, forms complexes with fibrinogen that induces vascular leakage. *Cell* 2004;**116**:367-79.
253. Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: Spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis* 1995;**1**:69-78.
254. Cruz K, Hollenberg S. Update on septic shock: The latest approaches to treatment. *J Crit Illness* 2003;**18**:162-8.
255. Stevens DL, Madaras-Kelly KJ, Richards DM. In vitro antimicrobial effects of various combinations of penicillin and clindamycin against four strains of *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:1266-8.
256. Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP. Antibiotic effects on bacterial viability, toxin production and host response. *Clin Infect Dis.* 1995;**20**(suppl 2), S154-7.
257. Suppression of monouclear cell synthesis of tumor necrosis factor by azithromycin. Presented at the Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, San Francisco, September 1997.
258. Miwa K, Fukuyama M, Ida N, et al. Preparation of a superantigen-adsorbing device and its superantigen removal efficacies in vitro and in vivo. *Int J Infect Dis* 2003;**7**:21-6.
259. Dick GF, Dick GH. Therapeutic results with concentrated scarlet fever antitoxin. *JAMA* 1925;**84**:803.
260. Lamothe F, D'Amico P, Ghosn P, et al. Clinical usefulness of intravenous human immunoglobulins in invasive group A streptococcal infections: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:1469-70.
261. Barry W, Hudgins L, Donta ST, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for toxic shock syndrome. *JAMA* 1992;**267**:3315-6.
262. Stevens DL. Rationale for the use of intravenous gamma globulin in the treatment of streptococcal toxic shock syndrome [editorial response]. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:639-641.
263. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome—a comparative observational study. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:800-7.
264. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:333-40.
265. Intravenous immunoglobulin for group A streptococcal toxic shock syndrome: A reassessment of efficacy. Presented at the 48th Annual Interscience Conference on Antibicrobial Agents and Chemotherapy and The Infectious Disease Society of America 46th Annual Meeting. Washington, DC, October 23-28, 2008.
266. Stevens DL. Dilemmas in the treatment of invasive Streptococcus pyogenes infections. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:341-3.
267. Norrby-Teglund A, Kaul R, Low DE, et al. Evidence for the presence of streptococcal-superantigen-neutralizing antibodies in normal polyspecific immunoglobulin G. *Infect Immun* 1996;**64**:5395-8.
268. Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, et al. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. *Surgery* 1990;**108**:847-50.
269. Weinstein MP, Reller B, Murphy JR, et al. The clinical significance of positive blood cultures: A comparative analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983;**5**:35-53.
270. Duma RJ, Weinberg AN, Medrek TF, et al. Streptococcal infections: A bacteriological and clinical study of streptococcal bacteremia. *Medicine* 1969;**48**:87-127.
271. Dan M, Maximova S, Siegman-Igra Y, et al. Varied presentations of sporadic group A streptococcal bacteremia: Clinical experience and attempt at classification. *Rev Infect Dis* 1990;**12**:537-42.
272. Ispahani P, Donald FE, Aveline AJ. Streptococcus pyogenes bacteraemia: An old enemy subdued, but not defeated. *J Infect* 1988;**16**:37-46.
273. Bucher A, Martin PR, Hoiby EA, et al. Spectrum of disease in bacteraemic patients during a Streptococcus pyogenes serotype M-1 epidemic in Norway in 1988. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;**11**:416-26.
274. Burkert T, Watanakunakorn C. Group A streptococcal bacteremia in a community teaching hospital—1980-1989. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:29-37.
275. Ramirez CA, Naraqi S, McCulley DJ. Group A beta-hemolytic streptococcus endocarditis. *Am Heart J* 1984;**108**:1383-6.
276. Baddour LM. Infective endocarditis caused by beta-hemolytic streptococci. The Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network.
277. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Group A streptococcal meningitis in adults: Clin Infect Dis. 1998;26:66-71.Report of 41 cases and a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:e32-6.
278. Sommer R, Rohner P, Garbino J, et al. Group A beta-hemolytic streptococcus meningitis: Clinical and microbiological features of nine cases. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:929-31.
279. Murphy DJ Jr. Group A streptococcal meningitis. *Pediatrics* 1983;**71**:1-5.
280. Basiliere JL, Bistrong HW, Spence WF. Streptococcal pneumonia: Recent outbreaks in military recruit populations. *Am J Med* 1968;**44**:580-9.
281. Crum NF, Russell KL, Kaplan EL, et al. Pneumonia outbreak associated with group A streptococcus species at a military training facility. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:511-8.
282. Muller MP, Low DE, Green KA, et al. Clinical and epidemiologic features of group A streptococcal pneumonia in Ontario, Canada. *Arch Intern Med* 2003;**163**:467-72.
283. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: Implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008;**198**:962-70.
284. Okamoto S, Kawabata S, Nakagawa I, et al. Influenza A virus-infected hosts boost an invasive type of Streptococcus pyogenes Infection in mice. *J Virol* 2003;**77**:4104-12.
285. Petersen JP, Kaltoft MS, Misfeldt JC, et al. Community outbreak of perianal group A streptococcal infection in Denmark. *Pediatr Infect Dis J* 2003;**22**:105-9.
286. Mogielnicki NP, Schwartzman JD, Elliott JA. Perineal group A streptococcal disease in a pediatric practice. *Pediatrics.* 2000;**106**(Pt 1), 276-81.
287. Mastro TD, Farley TA, Elliott JA, et al. An outbreak of surgical wound infections due to group A *Streptococcus* carried on the scalp. *N Engl J Med* 1990;**323**:968-72.
288. Kakis A, Gibbs L, Eguia J, et al. An outbreak of group A streptococcal infection among health care workers. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:1353-9.
289. Robinson KA, Rothrock G, Phan Q, et al. Risk for severe group A streptococcal disease among patients' household contacts. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:443-7.
290. Factor SH, Levine OS, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal disease: Risk factors for adults. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:970-7.

199

Secuelas postestreptocócicas no supurativas: fiebre reumática y glomerulonefritis

ALAN L. BISNO

Fiebre reumática

La fiebre reumática aguda (FRA) es una enfermedad caracterizada por lesiones inflamatorias no supurativas que afectan principalmente al corazón, articulaciones, tejidos subcutáneos y sistema nervioso central. En su forma clásica, la FRA es aguda, febril y, en general, autolimitada. Sin embargo, puede producirse una lesión de las válvulas cardíacas, que puede ser crónica y progresiva, dando lugar a insuficiencia cardíaca grave, discapacidad total y la muerte muchos años después del ataque agudo. Las manifestaciones de la FRA son extremadamente variables; este trastorno sigue siendo en su mayor parte un síndrome clínico para el que no existen pruebas diagnósticas específicas. Todos los casos de FRA se producen tras una infección de vías respiratorias altas por estreptococos del grupo A, aunque los mecanismos exactos que intervienen en el desarrollo de la enfermedad siguen siendo especulativos. Las personas que han sufrido un ataque de FRA están predispuestas a sufrir episodios recurrentes tras infecciones ulteriores por estreptococos del grupo A.

HISTORIA

Guillaume de Baillou (1538-1616), también conocido como «Ballonius», fue quien distinguió claramente y por primera vez la artritis aguda de la gota. Thomas Sydenham (1624-1689) describió el corea, pero no pudo asociar esta entidad con otras manifestaciones de la FRA. Raymond Vieussens (1641-1715) publicó descripciones anatomopatológicas de la estenosis mitral y la insuficiencia aórtica. Hubo que esperar, sin embargo, a que William Charles Wells enfatizara en 1812 la asociación entre el reumatismo y la carditis, proporcionando la primera descripción clara de los nódulos subcutáneos. Jean-Baptiste Bouillard en 1836 y Walter B. Cheadle en 1889 publicaron estudios extensos sobre la artritis y carditis reumáticas que se han erigido como clásicos en este campo y forman la base de los modernos conceptos clínicos de FRA. En 1904, Ludwig Aschoff describió la lesión reumática específica en el miocardio.

En 1880, J. K. Fowler señaló la asociación entre faringitis y fiebre reumática y, a principios del siglo XX, Bela Shick identificó la FRA como una de las «nachkrankheiten» de la escarlatina. La introducción del sistema de grupos de estreptococos β-hemolíticos de Rebecca Lancefield permitió que algunos investigadores de Estados Unidos y de Reino Unido, como Coburn, Collis, Rammelkamp, Wannamaker, Massell y Stollerman aclararan la epidemiología de la enfermedad. Por último, la introducción generalizada de antibióticos tras la Segunda Guerra Mundial condujo al desarrollo de estrategias de prevención primaria y secundaria de la fiebre reumática[1].

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La FRA es una secuela no supurativa y tardía de infección de las vías respiratorias altas por estreptococos del grupo A, conclusión firmemente avalada por varias líneas de evidencia. Existe una estrecha relación temporal entre las epidemias de faringitis estreptocócica y de escarlatina con las epidemias de FRA. La mayoría de los enfermos con FRA relatan antecedentes de faringitis; incluso en ausencia de tal clara evidencia, los elevados niveles de anticuerpos antiestreptocócicos casi siempre evidencian una infección estreptocócica reciente. Los estudios prospectivos de FRA primaria y recidivante han demostrado que la enfermedad sólo aparece tras una infección estreptocócica inmunológicamente significativa. Por último, la profilaxis antimicrobiana continua, cuando es eficaz en la prevención de infecciones estreptocócicas intercurrentes, también previene de manera eficaz las recidivas de FRA en pacientes reumáticos.

Un aspecto intrigante y hasta ahora inexplicado de la relación huésped-parásito es el hecho de que, por lo que se conoce, las infecciones estreptocócicas cutáneas no desencadenan una FRA. Esto puede indicar la necesidad de la ubicación faríngea, rica en tejido linfático, para el inicio del proceso patológico, o podría reflejar la ausencia de reumatogenicidad entre las cepas de estreptococos del grupo A llamadas piodérmicas.

Pruebas sustanciales indican que los estreptococos del grupo A varían, de hecho, en su potencial reumatogenicidad. Los estudios de brotes de faringitis estreptocócica han revelado que cepas de ciertos genotipos o serotipos M se asocian fuertemente y de forma reiterada con la FRA[2] (tabla 199-1), mientras que cepas de otros tipos igualmente prevalentes no pueden iniciar la enfermedad o incluso reactivarla en huéspedes muy susceptibles[3]. La investigación de casos endémicos de FRA en Trinidad[4] y Chile[5] indica que los estreptococos productores de FRA pertenecen a serotipos distintos de los que causan glomerulonefritis aguda (GA) en la misma población y al mismo tiempo. Las cepas de estreptococos del grupo A aislados en pacientes de FRA pueden, sin embargo, diferir ampliamente entre las distintas localizaciones geográficas[6]. Aunque se ha postulado la asociación de cepas piodérmicas de estreptococos del grupo A (v. cap. 198) con la FRA[6,7], dicha asociación nunca ha sido concluyente[8,9] incluso en el caso de que, como ocurre con frecuencia, colonicen la garganta.

Las variaciones en la reumatogenicidad de los estreptococos del grupo A prevalentes son probablemente la causa de las notables fluctuaciones temporales y geográficas en la incidencia de la FRA. Por ejemplo, cepas mucosas genéticamente idénticas o casi idénticas de estreptococos del grupo A fueron prevalentes en Salt Lake City, Utah, durante dos picos de incidencia de fiebre reumática hace 12 años[10,11].

Las cepas estreptocócicas reumatógenas muestran características biológicas diferenciadas. Sus moléculas de proteína M comparten un dominio antigénico expuesto en la superficie[12] frente al que los pacientes de FRA generan una fuerte respuesta IgG[13]. Estas cepas son incapaces de elaborar α_1-lipoproteinasa (llamada factor de opacidad estreptocócico), y con frecuencia están fuertemente encapsuladas[14,15]. Esta última característica se manifiesta por la formación de colonias mucosas en placas de agar sangre. Sin embargo, aún se desconoce si estas cepas expresan un único antígeno reumatógeno.

Es probable que no todas las cepas de serotipos reumatógenos sean igual de peligrosas. La tendencia de una determinada cepa a originar FRA podría muy bien depender de su grado de virulencia, reflejo de factores cuantitativos como la expresión de proteína M, hialuronato o de otras propiedades biológicas no tan bien definidas. Es probable que la virulencia potencie las condiciones epidemiológicas que favorecen la transmisión de persona a persona.

Aunque se sabe que el estreptococo del grupo A es el agente causal de la fiebre reumática, el mecanismo exacto por el que este microorganismo induce la enfermedad sigue sin conocerse. Se han propuesto varias teorías. Incluyen: 1) los efectos tóxicos de los productos estreptocócicos, en especial las estreptolisinas S y O, que se sabe que son capaces de inducir lesión tisular; 2) una reacción similar a la enfermedad del suero mediada por complejos antígeno-anticuerpo, quizás localizada en zonas de lesión tisular, y 3) fenómenos autoinmunitarios inducidos por la semejanza o identidad de ciertos antígenos estreptocócicos con multitud de antígenos tisulares humanos[16].

Aunque ninguna de estas teorías se haya demostrado o refutado de manera inequívoca, la mayor parte de la atención se ha centrado en el concepto de autoinmunidad o, más exactamente, en la imitación molecular[17]. El interés por este mecanismo ha sido estimulado por la

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 199-1 Serotipos M de estreptococos del grupo A asociados a secuelas no supurativas en el hemisferio occidental*

FRA	*GA asociada a faringitis*	*GA asociada a pioderma*
1	1	2
2	4	49†
5	12	55†
6	25	57
14		59
18		60
19		61
24		

*Esta lista presenta los principales serotipos que se saben asociados a FRA y GA en el hemisferio occidental, pero no incluye a todos. Los tipos M de cepas estreptocócicas aisladas en diferentes áreas geográficas varían de forma amplia[6,189].

†En ocasiones se ha observado que también los tipos M 49 y 55 causan GA asociada a faringitis.

FRA, fiebre reumática aguda; GA, glomerulonefritis aguda.

identificación de anticuerpos en el suero de pacientes con FRA o con cardiopatía reumática que reaccionan con el corazón humano en diferentes sistemas de análisis. Estos llamados anticuerpos reactivos cardíacos (ARC) también están presentes, aunque en un título muy inferior, en el suero de enfermos con faringitis estreptocócica no complicada. La presencia de inmunoglobulinas y complemento unidos al miocardio de niños que fallecen por carditis reumática sugiere que los ARC pueden tener importancia etiopatogénica.

Más recientemente, se han desarrollado métodos mejorados de purificación de proteína M y se han empleado técnicas de biología molecular en estudios que relacionan péptidos específicos de la molécula de proteína M con los tejidos humanos. Se han identificado epítopos de proteínas M estreptocócicas que comparten determinantes antigénicos con la miosina cardíaca[18,19], proteínas de la membrana sarcolémica[20], sinovial y cartílago articular[21].

Goldstein y cols.[22] describieron una reacción cruzada entre el polisacárido del grupo A y una glucoproteína estructural aislada en las válvulas cardíacas humanas y bovinas. Dicha reacción cruzada podría explicar la observación de que los niveles de anticuerpos frente al carbohidrato del grupo A parecen seguir elevados durante muchos años en pacientes con valvulitis reumática, pero no en pacientes reumáticos sin valvulitis[23], y que declinan de forma notable si se realiza una resección valvular.

Se han observado lesiones nodulares remitentes crónicas en el tejido conjuntivo dérmico tras la inyección de un complejo de pared celular mucopéptido-polisacárido estreptocócico en animales de experimentación[24]. Los anticuerpos frente al hialuronato estreptocócico provocados en conejos reaccionan contra el hialuronato humano[25]. Muchos niños con corea de Sydenham presentan anticuerpos circulantes que reaccionan tanto con neuronas de los núcleos caudado y subtalámico como con las membranas celulares de estreptococos del grupo A[26]. En conjunto, estos fenómenos tóxicos y de reacciones cruzadas podrían explicar la mayoría de las manifestaciones individuales de la FRA. Por otro lado, debemos subrayar que no existen pruebas directas de que estos sistemas desempeñen algún papel en la etiopatogenia de la fiebre reumática.

Muchos de los trabajos revisados con anterioridad, especialmente los relacionados con los ARC y el carbohidrato del grupo A, se han centrado en las respuestas inmunitarias humorales frente a los estreptococos. De hecho, las respuestas de anticuerpos séricos frente a la estreptolisina O, los antígenos M no específicos de tipo y prácticamente cualquier otro antígeno estreptocócico se encuentran por término medio más elevados en pacientes con FRA que en personas con infecciones estreptocócicas no complicadas. Sin embargo, es probable que las respuestas de hipersensibilidad retardada frente a antígenos estreptocócicos también tengan un papel decisivo en la etiología de la FRA[27,28]. Las preparaciones de estreptolisina S contienen un mitógeno inespecífico que se relaciona de manera estrecha pero independiente con la actividad hemolítica. En pacientes reumáticos, la reactividad linfocitaria frente a las paredes y membranas estreptocócicas está elevada, pero la reactividad frente a las membranas es más llamativa y persiste durante varios años tras un ataque agudo[29].

Durante una carditis reumática activa, tanto el número de linfocitos colaboradores (CD4) como la relación CD4/CD8 están elevados en las válvulas cardíacas, así como en sangre periférica[30,31]. Se ha observado que está potenciada la producción de interleucina-1[32] e interleucina-2[32,33]. El reconocimiento de que tanto la proteína M[34] como las exotoxinas pirógenas estreptocócicas[35] funcionan como superantígenos sugiere un mecanismo potencial que interviene en el incontrolado ataque inmunológico que se ha postulado como causa de la FRA.

Una explicación completa de la etiopatogenia de la FRA requiere, obviamente, el conocimiento no sólo de las peculiaridades del agente causal, sino también de la naturaleza del huésped susceptible. El hecho de que, incluso en epidemias graves de faringitis exudativa, la fiebre reumática sólo afecte a una pequeña proporción de personas infectadas, junto a la conocida agregación familiar de casos de FRA, ha sugerido durante mucho tiempo la posibilidad de una predisposición genética a los ataques reumáticos. Los estudios de distribución de antígenos HLA de clase I en pacientes reumáticos, en comparación con controles, no han sido concluyentes. Se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre ciertos antígenos HLA de clase II (HLA-DR2 en personas de raza negra[36] y HLA-DR4 en personas de raza blanca[36,37]) y la fiebre reumática. Una intrigante relación potencial entre la constitución genética del huésped humano y la susceptibilidad a la FRA es la identificación de ciertos aloantígenos expresados por linfocitos B circulantes en una proporción más elevada en pacientes reumáticos y sus familiares que en pacientes con GA o controles normales[38,39].

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

La fiebre reumática se caracteriza por la presencia de lesiones inflamatorias exudativas y proliferativas en el tejido conjuntivo, principalmente del corazón, articulaciones, vasos sanguíneos y tejido subcutáneo[40]. En los estadios iniciales de la enfermedad, existe una fragmentación de las fibras de colágeno, infiltrado celular, predominantemente linfocitario, y depósito fibrinoide. Sigue poco después con la aparición de nódulos miocárdicos de Aschoff. El nódulo de Aschoff es un foco perivascular de inflamación que consiste en un área de necrosis central rodeada por una roseta de células mononucleares de gran tamaño y células multinucleares gigantes. Los núcleos de estas células pueden contener un área clara justo dentro de la membrana celular (núcleo «en ojo de lechuza») o presentar un aspecto dentado («de oruga»), dependiendo de su orientación en el corte microscópico. Dichas células se conocen como miocitos de Anichkov, aunque en los estudios inmunohistoquímicos se ha demostrado que su origen es macrófago/histiocitario[41,42]. Los hallazgos cardíacos pueden consistir en pericarditis, miocarditis o endocarditis. La endocarditis afecta al lado izquierdo del corazón en la mayoría de los casos. Con frecuencia se observa una zona engrosada y rugosa en la aurícula izquierda, sobre la base de la valva posterior de la válvula mitral («parche de MacCallum»). Las lesiones valvulares comienzan como edema e infiltrado celular de las valvas y cuerdas con pequeñas verrugas a lo largo de la línea de oclusión. A medida que se produce la cicatrización, las válvulas se engrosan y se deforman, las cuerdas se acortan y las comisuras valvulares se fusionan, lo que origina la estenosis o insuficiencia valvular.

Las lesiones articulares se caracterizan por un exudado fibrinoso sobre la membrana sinovial y un derrame seroso sin destrucción articular. Los hallazgos histológicos incluyen infiltrado celular y degeneración fibrinoide. Los nódulos subcutáneos recuerdan a los cuerpos de Aschoff en muchos aspectos. Constan de una zona central de necrosis fibrinoide rodeada de histiocitos y fibroblastos; también aparecen acúmulos perivasculares de linfocitos y leucocitos polimorfonucleares. Aunque también se han observado áreas dispersas de arteritis y hemorragias petequiales en el encéfalo, su relación con el corea de Sydenham sigue siendo incierta.

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre reumática aguda es más frecuente en niños de 5-15 años. Sólo aproximadamente el 5% de los casos se observa en niños menores de 5 años de edad[43]. De hecho, su relativa rareza en lactantes y niños en edad preescolar ha llevado a algunos observadores a cuestionar si las infecciones «primarias» repetidas podrían constituir un prerrequisito

para el desarrollo de esta enfermedad. En el adulto se producen también tanto episodios iniciales como recurrentes[44-46]. No existe una predilección clara por ningún sexo, aunque se observa un predominio femenino en ciertas manifestaciones clínicas, en especial la estenosis mitral y el corea de Sydenham cuando éste aparece tras la pubertad. En climas templados, la fiebre reumática suele ser menos frecuente en verano.

Se ha estudiado minuciosamente el índice de ataques de fiebre reumática tras amigdalitis exudativa estreptocócica en campamentos de reclutas militares, demostrando de manera consistente que está en torno a un 3%[47]. El índice de ataques de FRA es considerablemente menor tras infecciones endémicas en poblaciones abiertas de niños en edad escolar. Siegel y cols.[48] estudiaron a 519 niños con faringitis no tratada asociada a cultivos faríngeos positivos para estreptococos del grupo A. El índice de ataques de FRA fue del 0,4%. Entre los pacientes con infección inmunológicamente significativa, a juzgar por la elevación de los títulos séricos de antiestreptolisina O (ASO), la tasa de ataques fue del 0,9%. En ese estudio, se observó que sólo apareció FRA en el grupo de 81 pacientes con faringitis exudativa, cultivos faríngeos positivos para estreptococos del grupo A, elevación del título de ASO y prolongado estado de portador estreptocócico durante la convalecencia. En este grupo, el índice de ataques de FRA, 2,5%, se aproximó al observado en los campamentos de reclutas militares. Estos y otros datos sugieren que la FRA es más probable después de las formas más graves de infección faríngea estreptocócica, según criterios clínicos, bacteriológicos e inmunológicos. Sin embargo, un tercio o más de los casos de FRA aparecen tras una infección estreptocócica asintomática.

Puede ser difícil para los médicos formados en Norteamérica comprender la magnitud del problema de la FRA en los países en vías de desarrollo. La enfermedad es agresiva en Oriente Próximo, el subcontinente indio y áreas seleccionadas de África y Sudamérica[49,50]. La Organización Mundial de la Salud ha estimado que aproximadamente medio millón de personas presentan anualmente fiebre reumática en todo el mundo, 300.000 de las cuales desarrollan cardiopatía reumática (CR). Más de 15 millones de personas viven con la enfermedad y cada año fallecen 233.000 por CR o sus complicaciones[51]. Se observan tasas extraordinariamente elevadas de FRA y cardiopatía reumática en poblaciones aborígenes como las de Nueva Zelanda y Australia. Entre 1989 y 1993, la incidencia anual de FRA entre niños aborígenes de 5-14 años en el Territorio del Norte australiano fue de 254 por cada 100.000, y la prevalencia puntual de cardiopatía en la población aborigen fue de 9,6 por 1.000[52].

La incidencia global de FRA en Estados Unidos no puede conocerse con precisión debido a las dificultades inherentes para el diagnóstico de la enfermedad y a que la mayoría de los estados ya no mantienen registros de fiebre reumática operativos. Existe consenso, sin embargo, en que la incidencia de FRA y cardiopatía reumática ha declinado de manera acusada a lo largo del siglo XX en Estados Unidos y Europa Occidental. El ritmo de descenso parece haber sido especialmente abrupto durante las décadas de 1960 y 1970. De hecho, un estudio en Memphis, Tennessee[53], indicó que durante 1977 y hasta 1981, la incidencia de FRA en escolares blancos de los suburbios era de sólo 0,5 por 100.000 al año. Se han observado tasas semejantes en muchas áreas geográficas de Estados Unidos[54]. Tradicionalmente, la FRA en Estados Unidos ha sido, en su mayor parte, una enfermedad de grupos de bajo nivel socioeconómico. La incidencia ha sido mucho mayor en negros que en blancos[53,55], hecho que parece relacionarse más con condiciones ambientales básicas que con cualquier predisposición genética de la raza negra para desarrollar fiebre reumática. La principal condición ambiental predisponente que se ha identificado es el hacinamiento. El grado de hacinamiento influye de manera acusada en la tasa de adquisición de estreptococos del grupo A (v. cap. 198) y, por tanto, en el riesgo de desarrollar FRA[54].

A mediados de la década de 1980, la FRA resurgió en muchas comunidades de Estados Unidos[56]. A comienzos de 1985, se produjo una epidemia de esta enfermedad en Salt Lake City, Utah, y en la región montañosa circundante[54,57]. En el año 2000, se diagnosticaron más de 500 casos en el Primary Children's Medical Center de Salt Lake City. Se comunicaron pequeños focos de FRA, de 15 a 40 casos cada uno, durante aproximadamente el mismo período en Columbus y Akron, Ohio; Pittsburgh, Pennsylvania; Nashville y Memphis, Tennessee; Kansas City, Missouri; Morgantown y Charleston, West Virginia; Dallas, Texas, y en la ciudad de Nueva York, Nueva York. Por otro lado, y por primera vez en muchos años, aparecieron brotes en campamentos de entrenamiento del ejército y de la armada[58,59].

Es bastante sorprendente que muchos de los brotes civiles en la década de 1980[54,60] afectasen a niños de familias de clase media que vivían en suburbios o en el medio rural. Las cepas de estreptococos del grupo A asociadas epidemiológicamente con más fuerza a estos brotes de FRA pertenecen a los bien conocidos serotipos reumatógenos (p. ej., los tipos 1, 3, 5, 6 y 18); especialmente destacables a este respecto fueron las cepas mucosas de M18[15,61].

Las personas que han sufrido un ataque inicial de fiebre reumática muestran una acusada tendencia a desarrollar recidivas tras episodios subsiguientes de infección faríngea estreptocócica. El riesgo de recidivas tras una infección estreptocócica es más alto durante los primeros años después del ataque inicial, declinando posteriormente. No está claro si la razón de este descenso es la duración del intervalo de tiempo desde el ataque precedente o la mayor edad del paciente. No obstante, los enfermos reumáticos siguen presentando un riesgo elevado de recurrencias incluso hasta bien entrada la edad adulta. Otros dos factores que se correlacionan de forma positiva con el riesgo de recidivas estreptocócicas son la magnitud de la respuesta ASO y la presencia de cardiopatía preexistente. En los estudios clásicos dirigidos en Irvington House, Nueva York[62], por ejemplo, el 56% de las infecciones estreptocócicas en personas con CR, acompañadas de una elevación del título de ASO de cuatro diluciones o más, indujeron recidivas de FRA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre reumática se manifiesta con diferentes signos y síntomas que pueden aparecer solos o combinados. Los más importantes, en términos de diagnóstico, se han denominado *criterios mayores* e incluyen carditis, poliartritis, corea, nódulos subcutáneos y eritema marginado. Algunos otros hallazgos, presentes con frecuencia en la FRA, aunque de naturaleza inespecífica, constituyen los llamados *criterios menores:* fiebre, artralgias, signos de bloqueo en el ECG y presencia de reactantes de fase aguda en sangre (proteína C reactiva, elevaciones del recuento leucocitario y de la velocidad de sedimentación globular).

El período de latencia entre el inicio de la faringitis estreptocócica precedente y el inicio de la FRA es de 19 días de media[63]. Ha sido difícil establecer con precisión el rango, aunque parece estar entre 1 y 5 semanas. El período de latencia medio de los ataques recurrentes es el mismo que el de los episodios iniciales.

La forma de inicio es variable. Si la poliartritis aguda es el motivo de consulta inicial, la enfermedad puede mostrar un inicio bastante agudo, marcado por fiebre y toxicidad. Por otro lado, cuando la única manifestación inicial es una carditis leve, el inicio de la FRA puede ser insidioso o incluso subclínico.

La mayoría de los ataques comienzan con poliartritis, aunque en ocasiones pueden ir precedidos de dolor abdominal. La carditis, si aparece, suele hacerlo en general al comienzo de la enfermedad. En general, la artritis aparece aproximadamente en el 75% de los primeros ataques de FRA, la carditis clínica en el 40-50%, el corea en el 15% y los nódulos subcutáneos y el eritema marginado en menos del 10%[64,65]. Estas incidencias pueden variar con la edad: la carditis ocurre con mayor frecuencia cuando la FRA ataca a los niños más pequeños, mientras que la proporción de casos con artritis aumenta con la edad de los enfermos.

La carditis es la única manifestación de FRA que tiene el potencial de causar discapacidad a largo plazo o la muerte. La afección cardíaca en la FRA es a menudo una pancarditis que afecta al endocardio, miocardio y pericardio. No obstante, en ausencia de fiebre alta o síntomas de pericarditis aguda o insuficiencia cardíaca congestiva, puede ser asintomática. La carditis casi siempre se manifiesta en las 3 primeras semanas de un ataque de FRA, si es que aparece. Los signos clínicos de carditis incluyen el desarrollo de soplo(s) cardíaco(s) orgánico(s) anteriormente inexistente(s), cardiomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva, roce pericárdico o signos de derrame.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Una insuficiencia cardíaca intratable puede causar la muerte en la fase aguda de la enfermedad, pero, afortunadamente, esto es raro. Los estudios ecocardiográficos han demostrado que los enfermos con fiebre reumática e insuficiencia cardíaca congestiva mantienen conservada la función sistólica del ventrículo izquierdo y presentan insuficiencia mitral y/o aórtica intensa[66-69]. Los niveles séricos de troponina I cardíaca no están elevados en pacientes con FRA e insuficiencia cardíaca congestiva[66,70]. Por tanto, la etiología de la insuficiencia cardíaca parece ser la dilatación valvular aguda y no una miocarditis[71].

Los cambios inflamatorios crónicos que afectan al miocardio y al endocardio pueden conducir al desarrollo retardado de una cardiopatía reumática crónica (fig. 199-1). La endocarditis afecta a la válvula mitral con mayor frecuencia que a la aórtica. Existen tres soplos característicos de la carditis reumática aguda: un soplo agudo apical holosistólico de insuficiencia mitral, un soplo grave apical mesodiastólico (soplo de Carey Coombs) y un soplo agudo diastólico decreciente de insuficiencia aórtica, auscultado en las áreas aórticas primaria y secundaria. Los soplos de estenosis mitral y aórtica se asocian a la valvulopatía reumática crónica, pero no a la aguda. La válvula tricúspide se ve afectada con menor frecuencia, y la pulmonar muy raramente. El retraso en la conducción auriculoventricular, manifestado por un bloqueo de primer grado o mayor[72], es un fenómeno tóxico asociado a FRA, pero no es por sí solo diagnóstico de carditis reumática.

La afectación articular en la FRA varía desde la artralgia sin signos objetivos a una artritis franca caracterizada por calor, tumefacción, rubor y una extraordinaria sensibilidad a la palpación. Existe una relación inversa entre la gravedad del compromiso articular y el riesgo de desarrollar carditis[73]. Las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia son las rodillas, tobillos, codos y muñecas. Las pequeñas articulaciones de la mano se ven afectadas con menor frecuencia y la columna vertebral sólo se afecta en raras ocasiones. Cuando el curso clínico de la enfermedad no se detiene con la administración de antiinflamatorios, suelen afectarse múltiples articulaciones; aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollan artritis en más de seis articulaciones. Clásicamente, la artritis de la FRA es de naturaleza migratoria, esto es, la inflamación va de una articulación a otra. Una vez afectada una articulación, la inflamación comienza a remitir en pocos días o una semana y desaparece en 2-3 semanas. La evolución de la artritis en las diferentes articulaciones tiende a superponerse, de modo que pueden inflamarse múltiples articulaciones al mismo tiempo. Sin embargo, si se administra un tratamiento antiinflamatorio eficaz al comienzo del curso clínico de la enfermedad, puede que no exista un patrón típico de poliartritis migratoria. Por otro lado, el patrón migratorio clásico tampoco es invariable. En algunos casos, el patrón puede ser inicialmente aditivo, persistiendo en varias articulaciones de manera simultánea o incluso, aunque raro, puede ser monoartrítico[74].

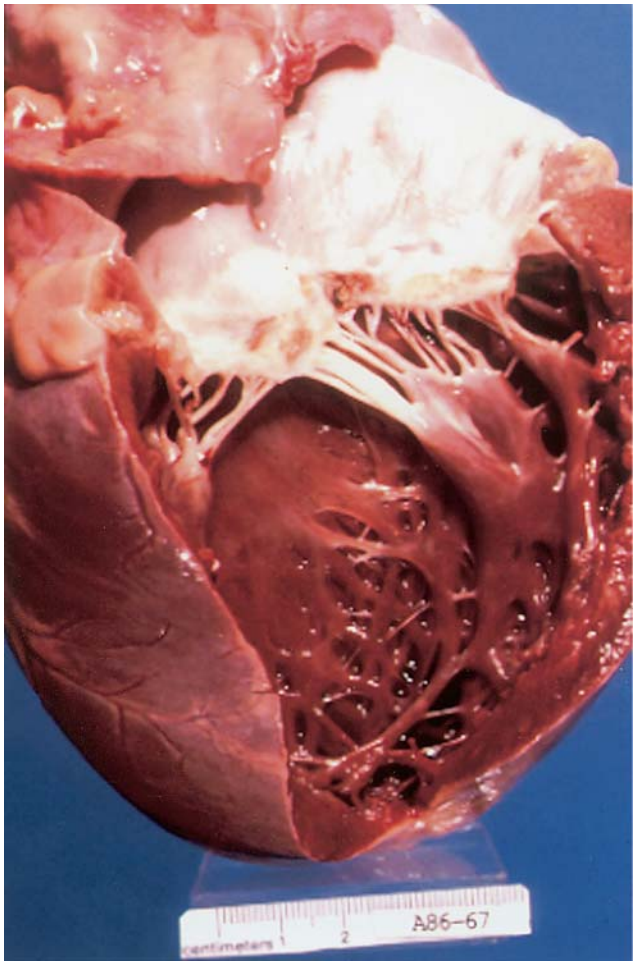


Figura 199-1 Valvulopatía reumática crónica. Las válvulas y cuerdas de la válvula mitral se encuentran engrosadas, fibróticas y distorsionadas; existen adherencias intercomisurales. *(Por cortesía del Dr. L. Álvarez, VA Medical Center, Miami, FL.)*

En la mayoría de los casos, el ataque de poliartritis remite en 4 semanas, sin ninguna lesión articular residual. Varios autores han señalado una posible excepción a esto, comunicando la muy rara aparición de la denominada forma de fibrosis periarticular de Jaccoud tras la artritis reumática.

Se ha postulado la existencia de una «artritis postestreptocócica» reactiva diferente de la FRA en ciertos pacientes cuya artritis es atípica respecto al momento de inicio o a la duración[46], no es migratoria, no va acompañada de otras manifestaciones importantes de la fiebre reumática y no responde inmediatamente al tratamiento con salicilatos[75-77]. El pronóstico final de tales casos es incierto, aunque en algunos casos ha llegado a aparecer una cardiopatía reumática[78-80]. Aunque el asunto sigue siendo controvertido[81], parece prudente considerar a todos los casos de poliartritis postestreptocócica que cumplen los criterios diagnósticos de Jones como FRA[76], una vez se hayan excluido otras causas frecuentes de poliartritis[82-84].

Los nódulos subcutáneos suelen asociarse a carditis grave y tienden a presentarse varias semanas después del inicio. Son firmes e indoloros, con un tamaño variable desde unos pocos milímetros hasta 2 cm. Estos nódulos suelen encontrarse sobre superficies o prominencias óseas y sobre tendones. Las zonas más comunes son las adyacentes a los codos, rodillas, muñecas, tobillos y sobre el tendón de Aquiles, en el occipucio o sobre las apófisis espinosas de las vértebras. Su número varía de una a unas pocas docenas. Suelen persistir durante una o dos semanas. En la artritis reumatoide se observan lesiones semejantes, aunque más persistentes.

El eritema marginado es una erupción eritematosa no pruriginosa e indolora que se observa generalmente en el tronco o regiones proximales de las extremidades. Las lesiones individuales son evanescentes y se desplazan sobre la piel siguiendo patrones serpiginosos que cambian ante los ojos del observador y a menudo se han comparado a anillos de humo, con tendencia a avanzar en sus márgenes mientras se aclaran en el centro (fig. 199-2). Las lesiones suelen ser maculares con márgenes elevados y parecen más un fenómeno vasomotor que una manifestación de cambios anatomopatológicos cutáneos. Cada lesión puede aparecer y desaparecer en cuestión de minutos u horas, pero el proceso puede continuar de manera intermitente durante semanas o meses.

El corea de Sydenham («baile de San Vito») es un trastorno neurológico caracterizado por labilidad emocional, debilidad muscular y movimientos rápidos, incoordinados, involuntarios y sin propósito. Los movimientos coreicos desaparecen durante el sueño y pueden suprimirse parcialmente con sedación. Los movimientos no rítmicos son más notables en la cara, manos y pies. La sensibilidad se mantiene intacta. Pueden consultarse descripciones detalladas de los movimientos coreicos en otras fuentes[1,85]. Los ataques individuales en pacientes hospitalizados suelen durar de 2 a 4 meses.

El corea puede aparecer de forma aislada («corea puro») o estrechamente asociado a otras manifestaciones reumáticas. En casos de «corea puro», pueden no existir pruebas de laboratorio de inflamación aguda

Figura 199-2 Placas anulares (anillos completos) de tamaño variable con centros maculares y eritematosos y márgenes elevados. Obsérvense los bordes serpiginosos formados por la coalescencia de varios anillos parciales. (*Por cortesía del Dr. M. Tyrell, Saskatoon, Canadá; de Bisno AL. Noncardiac manifestations of rheumatic fever. En: Narula J, Vrmani R, Reddy KS, Tandon R, eds.* Rheumatic Fever. *Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1999;245-256.*)

(proteína C reactiva, elevada velocidad de sedimentación globular) o de infección estreptocócica reciente (niveles elevados de anticuerpos antiestreptocócicos). Esta observación, que llevó en el pasado a que muchos investigadores se cuestionasen la relación de FRA con el «corea puro», se sabe ahora que se debe al hecho de que el corea de Sydenham aparece a menudo tras un período de latencia mayor que el de otras manifestaciones de FRA. Pueden aparecer recidivas de corea puro en algunos enfermos a pesar de su buen cumplimiento de la profilaxis con penicilina benzatina i.m.[86,87]. Durante el seguimiento de algunos pacientes con «corea puro» se observa CR, principalmente con estenosis mitral[88].

El interés reciente se centra en la posibilidad de que otros trastornos neurológicos, como los tics, el trastorno obsesivo-compulsivo y el síndrome de Tourette, puedan ser secuelas postestreptocócicas[89,90]. Esta entidad ha sido denominada «trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios postestreptocócicos asociados a estreptococos» (PANDAS). En un estudio prospectivo de cohortes efectuado con enmascaramiento sobre pacientes que cumplían los criterios diagnósticos propuestos para el PANDAS se observó que, tras la infección por estreptococos del grupo A, las exacerbaciones de los tics infantiles y de los trastornos obsesivo-compulsivos fueran más frecuentes en los casos que en los controles. Sin embargo, la infección estreptocócica no fue el antecedente único ni más importante de dichas exacerbaciones[91]. En el momento presente se siguen realizando estudios acerca de esta supuesta entidad clínica.

Varias manifestaciones de FRA aparecen con cierta frecuencia, pero no son suficientemente específicas como para considerarse criterios mayores. Se trata de la fiebre, que acompaña a casi todos los ataques de FRA en su inicio, la artralgia, el dolor abdominal y la epistaxis. El parénquima pulmonar en la FRA puede verse afectado por diferentes procesos patológicos, como edema pulmonar, atelectasia, embolia pulmonar o trombosis. Algunos observadores creen que, además, puede aparecer una neumonía reumática específica en raras ocasiones[92].

La duración media de un ataque, en ausencia de tratamiento antiinflamatorio, es de aproximadamente 3 meses. Menos del 5% de los casos persisten más de 6 meses, lo que justifica la designación de fiebre reumática «crónica». Stollerman[1] lista los siguientes criterios de actividad clínica persistente: síntomas articulares, nuevos soplos orgánicos, cambio en el tamaño del corazón, insuficiencia cardíaca congestiva en ausencia de valvulopatía antigua, nódulos subcutáneos, frecuencia del pulso durante el sueño superior a 100 latidos por minuto, eritema marginado, corea, prueba de proteína C reactiva positiva y temperatura rectal de 38 °C o superior durante 3 o más días consecutivos.

DIAGNÓSTICO

Puesto que la FRA puede tener manifestaciones tan diversas (poliartritis aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, corea o una combinación de éstas) y debido a que no existen pruebas diagnósticas específicas de esta enfermedad, las posibilidades en el diagnóstico diferencial de cada caso son bastante amplias. Entre las enfermedades que con mayor frecuencia necesitan diferenciarse se encuentran la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad del suero, la crisis o cardiopatía drepanocítica, la artritis de la rubéola, la artritis séptica (en especial la artritis gonocócica en adolescentes), la enfermedad de Lyme[93], la endocarditis infecciosa, la miocarditis viral y los estadios iniciales de la púrpura de Henoch-Schönlein. Otros trastornos que entran con menor frecuencia en el diagnóstico diferencial son la gota, la sarcoidosis, la enfermedad de Hodgkin y la leucemia. Se han descrito movimientos coreicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico[94], neoplasias que afectan a los ganglios basales[95], enfermedad de los legionarios[96], hipoparatiroidismo[97], síndrome antifosfolípido[98], enfermedad de Wilson y enfermedad de Huntington. El corea también se ve ocasionalmente en mujeres que toman anticonceptivos orales[99] y durante la gestación («corea gravidarum»)[100].

Es especialmente importante llegar al diagnóstico correcto en la FRA, no sólo en términos de un tratamiento adecuado del ataque agudo y de la formulación de un pronóstico preciso, sino también debido a la necesidad de prescribir una profilaxis antiestreptocócica continua. Para minimizar el sobre y subdiagnóstico, se han aceptado de forma generalizada los criterios formulados originalmente por T. Duckett Jones[101] y más recientemente actualizados y modificados por un comité de la American Heart Association[83], como base para llegar al diagnóstico de FRA (tabla 199-2). Los criterios actualizados deben aplicarse de manera más estricta en el diagnóstico de un ataque inicial de FRA. Aunque la mayoría de los enfermos con recidivas cumplen estos criterios, el diagnóstico de FRA recurrente puede ser menos aparente. Por ejemplo, en un enfermo con cardiopatía reumática establecida, puede ser difícil diagnosticar con seguridad una carditis recidivante a menos que se afecte una válvula previamente normal. Por tanto, los criterios actualizados permiten realizar un diagnóstico presuntivo de FRA recidivante si existen hallazgos clínicos que lo sugieran y existen pruebas de infección estreptocócica reciente.

Algunos pacientes con fiebre reumática aguda muestran evidencia ecocardiográfica de insuficiencia valvular en ausencia de soplo audible.

TABLA 199-2 Directrices para el diagnóstico de un ataque inicial de fiebre reumática (criterios de Jones, actualización 1992)*

Criterios mayores
Carditis
Poliartritis
Corea
Eritema marginado
Nódulos subcutáneos
Criterios menores
Características clínicas
Artralgia
Fiebre
Pruebas de laboratorio
Reactivos de fase aguda elevados
Velocidad de sedimentación globular
Proteína C reactiva
Intervalo P-R prolongado
Evidencia de apoyo de infección previa por estreptococos del grupo A
Cultivo faríngeo o prueba rápida de detección de antígenos estreptocócicos positivos
Título de anticuerpos antiestreptocócicos elevado o en ascenso

*Si hay evidencias de infección previa por estreptococos del grupo A, la presencia de dos criterios mayores o de uno mayor y dos menores sugiere una alta probabilidad de fiebre reumática aguda.

De Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ y cols. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. *Circulation.* 1993; 87:302-307, con autorización.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A pesar de que la insuficiencia valvular también se puede detectar en las personas normales mediante las técnicas de ecografía bidimensional y ecografía Doppler con flujo color, diversos investigadores experimentados han propuesto una serie de criterios para diferenciar la insuficiencia valvular fisiológica de la patológica[54,102-104]. En un estudio reciente efectuado en India fueron evaluados mediante criterios ecocardiográficos estrictos 333 pacientes con sospecha de FRA y en el 15% se determinó que había evidencia de carditis subclínica[105]. En el momento presente, la denominada carditis ecocardiográfica no es considerada un elemento diagnóstico de la carditis reumática por parte de la American Heart Association con el objetivo del cumplimiento de los criterios de Jones[106], además de que su significación pronóstica a largo plazo es incierta. No obstante, esta cuestión sigue siendo controvertida[71,107] y en algunas áreas geográficas del mundo en las que hay una incidencia elevada de FRA, la evidencia ecocardiográfica positiva es considerada un elemento para el diagnóstico de la carditis[108,109].

Los criterios de Jones no son infalibles, especialmente cuando el diagnóstico se basa en la presencia de poliartritis como único criterio mayor, con el respaldo de la presencia de fiebre y velocidad de sedimentación globular elevada, o un resultado positivo en la prueba de la proteína C reactiva. Por esta razón, es importante obtener pruebas de infección estreptocócica reciente para satisfacer los criterios de Jones revisados. Tales evidencias podrían incluir un episodio reciente de faringitis estreptocócica documentada microbiológicamente, un cultivo faríngeo o una prueba rápida de demostración de antígenos estreptocócicos positivas para estreptococos del grupo A (aunque aquí la diferenciación entre infección y colonización es un problema), o la demostración de una elevación del título de anticuerpos antiestreptocócicos. En la mayoría de los casos, los médicos confían en este último criterio.

Si se obtiene una muestra de suero en los 2 primeros meses desde el inicio, aproximadamente el 80% de los pacientes con FRA presentarán títulos de ASO mayores de 200 unidades Todd/ml. Si se realiza una segunda prueba de anticuerpos antiestreptocócicos en la misma muestra de suero, la proporción de pacientes con FRA con al menos un título elevado será del 90%[110]. Aunque un título de anticuerpos antiestreptocócicos elevado no es, por supuesto, diagnóstico de FRA, la imposibilidad de demostrar evidencias de infección estreptocócica inmunológicamente significativa reciente, tanto mediante ASO como con pruebas de antiADNasa B, hace muy dudoso el diagnóstico de FRA. Debe hacerse una excepción a esta afirmación en pacientes con corea «puro», cuyos títulos de anticuerpos pueden haber declinado hasta el rango normal debido al prolongado período de latencia entre la infección estreptocócica precedente y el inicio de esta manifestación. Asimismo, puede ser difícil datar el inicio de la carditis aislada; si se retrasa la identificación de una carditis aislada, podrían haber desaparecido ya las pruebas de infección estreptocócica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los objetivos del tratamiento de la FRA son disminuir la inflamación, reducir la fiebre y la toxicidad y controlar la insuficiencia cardíaca. La piedra angular del tratamiento son los salicilatos y los corticoides. Ninguno de estos agentes previene o modifica el desarrollo de cardiopatía reumática crónica[111]. En la tabla 199-3 se sugiere un determinado esquema terapéutico. En pacientes con enfermedad leve se recomiendan analgésicos sin propiedades antiinflamatorias. Esto permite que la expresión completa de las manifestaciones clínicas apoye el diagnóstico y también evite las recidivas postratamiento. La mayoría de los enfermos precisan salicilatos. Si las altas dosis de salicilatos necesarias no pueden tolerarse debido a irritación gástrica o si aparecen síntomas de salicilismo, será necesario reducir la dosis de aspirina o cambiar a corticoides. La acción antiinflamatoria más potente de los corticoides debe aprovecharse cuando los salicilatos no pueden controlar el proceso inflamatorio o si existe carditis con insuficiencia cardíaca congestiva. Una descripción más detallada del régimen terapéutico puede encontrarse en otras fuentes[1]. Aunque los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) parecen medicamentos adecuados para su uso en los pacientes que no toleran los salicilatos pero que no requieren corticoides, son escasos los datos relativos al uso de estos medicamentos en la fiebre reumática aguda. En dos estudios de pequeña envergadura, uno de ellos con naproxeno[112] y otro con tolmetina[113], se ha observado que los AINE tienen una eficacia equivalente a la de la aspirina, con menos efectos adversos. Es necesaria más experiencia con estos fármacos antes de que sea posible ofrecer recomendaciones específicas.

TABLA 199-3 Esquema propuesto para el tratamiento antiinflamatorio en la fiebre reumática

Gravedad clínica	*Tratamiento*
Artralgia o artritis leve; sin carditis	Sólo analgésicos, como codeína o propoxifeno
Artritis moderada o grave; sin carditis, o carditis *con o sin* cardiomegalia, pero sin insuficiencia	Aspirina, 90-100 mg/kg/día durante 2 semanas; subir si es necesario; 60-70 mg/kg/día durante las 6 semanas siguientes
Carditis con insuficiencia, con o sin manifestaciones articulares	Prednisona, 40-60 mg/día; subir si es necesario; metilprednisona succinato sódico i.v. en casos fulminantes; tras 2-3 semanas, retirada lenta hasta su conclusión en 3 semanas más. La aspirina debe continuarse durante un mes tras la retirada de la prednisona

De Stollerman GH. *Rheumatic Fever and Streptococcal Infection.* Nueva York: Grune & Stratton, 1975, con autorización.

Tras el cese del tratamiento antiinflamatorio puede producirse una reactivación de las manifestaciones clínicas o de laboratorio de la inflamación reumática. Este fenómeno de rebote es más frecuente tras el tratamiento con corticoides que con aspirina. Por esta razón, el tratamiento debe reducirse de forma gradual, más que interrumpirse de forma abrupta, continuando con la administración de aspirina durante 1 mes después de suspender el tratamiento con corticoides.

La insuficiencia cardíaca debe tratarse con medidas convencionales. Debe tenerse en cuenta el riesgo potencial de arritmias inducidas por digital en los pacientes con miocarditis activa. Como se mencionó anteriormente, en ausencia de valvulopatía preexistente, la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con FRA suele deberse principalmente a dilatación valvular y no a insuficiencia miocárdica. Los enfermos con corea requieren un entorno tranquilo, sin estímulos, y sedación. Pueden administrarse agentes como fenobarbital o diazepam. En pacientes con hipercinesia grave y debilitante se ha empleado haloperidol. En una revisión reciente se ha propuesto el tratamiento de primera línea con ácido valproico y la administración de risperidona a los pacientes sin respuesta[114]. También hay evidencia reciente de que los corticoides pueden tener utilidad para disminuir tanto la intensidad como la duración de las manifestaciones clínicas[115]. Se está investigando el papel potencial de la plasmaféresis y las inmunoglobulinas i.v. en casos raros de corea intratable[116].

La única secuela de la FRA a largo plazo es la CR. El pronóstico de los enfermos reumáticos ha mejorado considerablemente gracias a nuestra capacidad de prevenir ataques recurrentes con la amenaza concomitante de un daño valvular adicional. El pronóstico final de cada ataque se relaciona muy directamente con la gravedad de la afectación cardíaca durante la fase aguda. El mejor estudio en este sentido ha sido un estudio cooperativo entre el Reino Unido y Estados Unidos[117]. En ese estudio, sólo el 6% de los enfermos sin carditis o con carditis cuestionable durante su ataque de FRA presentaban soplos cardíacos 10 años más tarde. Durante el seguimiento se observó cardiopatía en el 30% de los pacientes que sólo tenían soplos sistólicos apicales al inicio, en el 40% de los que presentaban soplos diastólicos basales durante la fase aguda y en el 68% de aquellos que padecían inicialmente insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis o ambas. Los enfermos con corea «puro» parecen tener un riesgo relativamente alto de incidencia de desarrollo tardío de cardiopatía reumática, incluso si no se identifica carditis durante el ataque inicial. No obstante, este hallazgo debe ser revaluado tras la introducción de la ecocardiografía.

Puede ser necesaria la revisión de los conceptos relativos a la prevalencia de la cardiopatía reumática en los países en vías de desarrollo si tenemos en cuenta los resultados obtenidos en un estudio efectuado en Colombia y Mozambique en el que fueron evaluados mediante ecocardiografía 5.800 niños en edad escolar seleccionados al azar[118]. Los investigadores observaron que la prevalencia de la cardiopatía reumática era aproximadamente 10 veces mayor de lo demostrado mediante las pruebas de detección clínicas convencionales. Si este

TABLA 199-4 Prevención secundaria de la fiebre reumática (prevención de ataques recurrentes)

Fármaco	*Dosis*	*Vía*
Penicilina G benzatina	600.000 U en los niños ≤27 kg de peso; 1,2 millones U en los niños >27 kg; cada 4 semanas*	i.m.
Penicilina V	250 mg dos veces al día	v.o.
Sulfadiacina	0,5 g una vez al día en pacientes ≤27 kg de peso; 1,0 g una vez al día en pacientes >27 kg	v.o.
En individuos alérgicos a la penicilina y a la sulfadiazina		
Macrólido y azólido	Variable	v.o.

*En situaciones de alto riesgo, está justificada y recomendada la administración cada 3 semanas.

De Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB y cols. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation*. 2009;191:1541-1551. Copyright 2009, American Heart Association, Inc. Reproducido con permiso.

dato fuera confirmado por otros investigadores, sería necesaria la aplicación de programas de seguimiento en estos niños con objeto de determinar las implicaciones funcionales de los resultados obtenidos con la ecocardiografía.

PREVENCIÓN

La prevención de FRA en personas sin antecedentes de esta enfermedad depende de un diagnóstico preciso y de un adecuado tratamiento de la infección estreptocócica precedente. Esta estrategia (llamada prevención primaria) se describe en el capítulo 198. Es eficaz[119] aunque sufre la limitación de que un tercio o más de los casos de FRA aparecen tras infecciones estreptocócicas totalmente subclínicas o demasiado leves como para merecer atención médica.

Los pacientes reumáticos presentan un riesgo extremadamente alto de desarrollar FRA recidivante después de infecciones estreptocócicas, inmunológicamente significativas, de las vías respiratorias altas. Estas personas requieren una profilaxis continua para prevenir infecciones estreptocócicas intercurrentes. El régimen recomendado[120] para la mayoría de los pacientes de Estados Unidos y otros países en los que la incidencia de FRA es baja consiste en una única inyección de penicilina G benzatina cada 4 semanas (tabla 199-4). En el estudio más extenso realizado hasta el momento[121], los niños que siguieron este régimen experimentaron una tasa de recurrencia de fiebre reumática de sólo el 0,4 por cada 100 pacientes-año de observación. En zonas del mundo donde la FRA y la CR siguen teniendo una alta prevalencia, los índices de recidivas de FRA son todavía más bajos si las inyecciones de penicilina G benzatina se administran cada 3 semanas en lugar de cada 4 semanas[122]. En individuos de alto riesgo, como los que presentan cardiopatía reumática, podría ser conveniente un régimen semejante. Los posibles beneficios del régimen de 3 semanas deben sopesarse frente a la potencial reducción de la colaboración del paciente y el incremento de los costes asociados.

La sulfadiazina oral o la penicilina V también son agentes profilácticos aceptables, aunque menos eficaces que la penicilina G benzatina (v. tabla 199-4). La menor eficacia de los regímenes orales se debe, al menos en parte, a la extrema dificultad de conseguir que el paciente cumpla con el tratamiento. A los pacientes alérgicos a la penicilina y a la sulfadiazina se les puede administrar eritromicina. Los enfermos que requieren una protección de muchos años comienzan a menudo con un régimen de penicilina G benzatina, que se sustituye por profilaxis oral en etapas posteriores, cuando se supone que el riesgo de recidiva es más bajo.

La duración óptima de la profilaxis antimicrobiana continua sigue siendo motivo de controversia. El riesgo de recidiva de la FRA no es continuo ni uniforme. Declina con la edad del paciente y el número de años desde el ataque más reciente. Se correlaciona de forma positiva con el número de ataques previos y con la presencia y gravedad de cardiopatía reumática preexistente. Por consiguiente, el riesgo de recurrencia es bajo en aquellos adultos de mayor edad sin cardiopatía ni contacto íntimo con niños en edad escolar. A la vista de estos hechos, el médico debe tomar la decisión de cuándo suspender la profilaxis, tras hablar con el enfermo y valorar cuidadosamente el riesgo de adquirir una infección estreptocócica, la tasa prevista de recurrencias por infección y las probables consecuencias de tal recurrencia. Incluso cuando todos estos factores son favorables, la profilaxis nunca debería suspenderse hasta que el paciente haya alcanzado los 20 años y al menos hayan pasado 5 años desde el ataque reumático más reciente[123]. Las recomendaciones de la American Heart Association figuran en la tabla 199-5.

En la actualidad, las investigaciones se centran en el desarrollo de una vacuna segura y eficaz de proteína M para prevenir la infección estreptocócica y la FRA. Dicha vacuna tendría que proteger frente a los principales serotipos asociados a FRA y a infecciones invasivas profundas[124,125].

Glomerulonefritis

La GA postestreptocócica es un trastorno inflamatorio agudo del glomérulo renal que se caracteriza anatomopatológicamente por lesiones glomerulares proliferativas difusas y, desde un punto de vista clínico, por edema, hipertensión, hematuria y proteinuria. La enfermedad es una secuela diferida de infección faríngea o cutánea originada por ciertas cepas de estreptococos «nefritógenos» del grupo A de unos cuantos serotipos.

HISTORIA

Richard Bright (1789-1858) diferenció claramente la hidropesía cardíaca de la renal. También apreció la asociación entre las enfermedades agudas, especialmente la escarlatina, y la GA[126]. Posteriormente, muchos investigadores confirmaron la relación entre las infecciones por estreptococos β-hemolíticos y la GA. Schick[127] habló en 1907 de la semejanza entre el período de latencia de la enfermedad del suero y el de la GA, sugiriendo, de este modo, la posibilidad de una base inmunológica para esta última enfermedad. Rammelkamp y Weaver[128] explicaron las asombrosas variaciones en la tasa de ataques de GA tras infecciones por estreptococos del grupo A al proponer que sólo ciertos serotipos de *Streptococcus pyogenes* son nefritógenos. Estudios prospectivos detallados sobre la epidemiología, bacteriología, inmunología e historia natural de la nefritis asociada a pioderma, realizados por Wannamaker y cols.[129] en Minnesota, Potter y cols.[130] en el sur de Trinidad, y Dillon y cols.[131] en Alabama, han aportado gran parte del conocimiento que tenemos acerca de esta enfermedad.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La GA postestreptocócica aparece tras la infección por un número escaso de serotipos de estreptococos del grupo A (v. tabla 199-1). El tipo 12 es el serotipo M que causa GA con mayor frecuencia tras una faringitis o amigdalitis, mientras que el M-49 es el tipo que se relaciona con mayor frecuencia con nefritis asociada a pioderma. Sin embargo, no todas las cepas estreptocócicas pertenecientes a tales serotipos son nefritógenas. Hasta ahora, no existen marcadores biológicos fiables que distingan a los estreptococos nefritógenos de los que no lo son. La GA postestreptocócica casi siempre se debe a cepas del serogrupo A. Sin embargo, está bien documentada la existencia de epidemias causadas por microorganismos del grupo C (*Streptococcus zooepidemicus*, subespecie *equi*)[132-134].

TABLA 199-5 Duración de la profilaxis de la fiebre reumática secundaria

Categoría	*Duración desde el último episodio*
Fiebre reumática con carditis y cardiopatía residual (valvulopatía persistente*)	Al menos 10 años o hasta los 40 años de edad (lo que ocurra primero), a veces profilaxis de por vida (v. texto)
Fiebre reumática con carditis pero sin cardiopatía residual (sin enfermedad valvular*)	10 años o hasta los 21 años de edad (lo que ocurra primero)
Fiebre reumática sin carditis	5 años o hasta los 21 años de edad (lo que ocurra primero)

*Evidencias clínicas o ecocardiográficas.

De Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB y cols. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation*. 2009;191:1541-1551. Copyright 2009, American Heart Association, Inc. Reproducido con permiso.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

No se ha descrito el mecanismo preciso por el que la infección estreptocócica da lugar a una GA. El peso de la evidencia apoya la idea de que la lesión renal tiene una base inmunológica. Tales pruebas incluyen el período de latencia entre la infección y el desarrollo de GA; la hipocomplementemia asociada, y el hecho de que las inmunoglobulinas, componentes del complemento y antígenos que reaccionan con los antisueros estreptocócicos estén presentes en el glomérulo renal en estadios precoces de la enfermedad[135-138]. Es posible que los anticuerpos estimulados por los estreptococos nefritógenos reaccionen con los tejidos renales de modo que causen lesión glomerular. De hecho, se han descrito semejanzas antigénicas entre constituyentes estreptocócicos y el riñón humano[139-141]. Por otro lado, el hallazgo al microscopio electrónico de «gibas» subepiteliales nodulares en biopsias renales de pacientes con GA, sugiere que la lesión renal puede estar producida por el depósito de complejos preformados que consisten en antígenos estreptocócicos y anticuerpos del huésped dentro del glomérulo. Dichos depósitos nodulares subepiteliales constituyen una característica típica de la enfermedad inducida experimentalmente, causada por complejos inmunes circulantes. Varios grupos[142-144] han detectado complejos inmunes circulantes en la GA. El posible papel de los mecanismos inmunológicos celulares no ha sido bien estudiado hasta ahora.

Sigue sin conocerse la identidad de los constituyentes estreptocócicos implicados en la etiopatogenia de la GA. La proteína M es un candidato obvio, debido a la estrecha asociación de nefritogenicidad y el serotipo M. De hecho, se ha visto que anticuerpos monoclonales generados contra los glomérulos humanos reaccionan de forma cruzada con la proteína M estreptocócica[141]. Por otro lado, en un modelo animal de nefritis inducida por estreptococos nefritógenos del tipo 12, se observó que anticuerpos glomerulares extraídos por lavado iban dirigidos contra la proteína M de tipo 12, y no contra otros antígenos estreptocócicos y renales[145]. Otros, sin embargo, han descrito reacciones cruzadas entre fragmentos de la membrana celular estreptocócica y la membrana basal del glomérulo humano[139], y produjeron lesiones glomerulares proliferativas en monos rhesus mediante inmunización con fragmentos de la membrana estreptocócica o por inyección i.v. de anticuerpos frente a dichos fragmentos[146].

Actualmente, se investigan dos antígenos aislados en estreptococos nefritógenos en relación a su papel en la etiopatogenia de la GA. Se trata de la exotoxina pirógena estreptocócica B y su cimógeno precursor[147-150] y de un receptor de plasmina asociado a nefritis (NAPIr) [151]. Este último muestra tanto actividad de unión a la plasmina/plasminógeno como actividad de gliceraldehidofosfatodeshidrogenasa (GAPDH). Estas sustancias muestran afinidad por los glomérulos e inducen respuestas de anticuerpos de larga duración. Otra proteína asociada a cepas de nefritis, identificada inicialmente como un producto extracelular de los estreptococos nefritógenos, ha sido identificada como una estreptocinasa. Se ha postulado que la producción de estreptocinasa tendría algún papel en la etiopatogenia de la GA[152] y, de hecho, se ha visto que es esencial para el desarrollo de la enfermedad en un modelo en ratones[153]. Sin embargo, no existe reactividad exclusiva frente a la estreptocinasa del grupo A en el suero de enfermos con GA, ni se ha demostrado un depósito de estreptocinasa en biopsias obtenidas en los primeros momentos de la enfermedad[154].

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

En la fase aguda de la enfermedad, el examen de las muestras renales con el microscopio óptico muestra un acusado incremento de la celularidad intracapilar glomerular, originado por la proliferación de células endoteliales y mesangiales. Estos cambios afectan a casi todos los glomérulos, que aparecen tumefactos y exangües, tendiendo a ocupar el espacio de Bowman[155]. Además de este proceso endocapilar proliferativo difuso, se observa un grado variable de exudación de leucocitos polimorfonucleares. Se produce una modesta proliferación de células epiteliales parietales y viscerales, y rara vez es tan grande que pueda originar una formación de medias lunas bien desarrolladas. Con cortes finos y coloraciones especiales se pueden revelar depósitos discretos en el lado epitelial de la membrana basal que corresponden a las «gibas» visibles con microscopia electrónica. También aparece degeneración focal, edema intersticial e infiltración celular en las células de los túbulos renales, aunque estos cambios tubulares son mucho menos notables que la glomerulitis. Las arteriolas son normales o casi normales en la mayoría de los casos de GA.

Las técnicas de inmunofluorescencia muestran una variabilidad considerable en el patrón de depósito de inmunoglobulinas y componentes del complemento. Casi siempre existe C3 en los glomérulos y con frecuencia pueden identificarse también depósitos de IgG. Estas sustancias aparecen en forma de depósitos discretos, semejantes en tamaño y localización a las gibas vistas al microscopio electrónico[136,137], aunque también pueden aparecer depósitos de C3 en un patrón lineal interrumpido a lo largo de la membrana basal o en el mesangio[137]. Con menor frecuencia se hallan depósitos de IgM, C1q, C4 y fibrina. El depósito más bien débil e inconsistente de los componentes iniciales del complemento sugiere que la activación de la vía alternativa del complemento puede desempeñar algún papel en la inmunopatología de la GA.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha estimado que anualmente tienen lugar en todo el mundo más de 470.000 casos de GA, con aproximadamente 5.000 fallecimientos[156]. Con mucha diferencia, la mayoría de estos pacientes reside en países en vías de desarrollo. Las características epidemiológicas de la GA reflejan en su mayor parte las de la infección precedente por estreptococos del grupo A, esto es, la faringitis o el pioderma (tabla 199-6). Por consiguiente, la clásica faringitis estreptocócica aparece principalmente entre los niños en edad escolar durante los meses más fríos del año. El pioderma es fundamentalmente una enfermedad de niños de 2 a 6 años y, en climas templados, ocurre durante el verano y principios del otoño. En varios estudios se ha sugerido que, en infecciones cutáneas por cepas nefritógenas, la tasa de ataques de GA es mayor en niños de 6 o menos años que en niños mayores[157]. La GA también puede aparecer tras infecciones cutáneas distintas del pioderma[158,159]. El período de latencia de la GA es variable, pero ronda los 10 días de media, tras infecciones faríngeas según los estudios de Stetson y cols.[160]; los estudios prospectivos en la reserva india de Red Lake en Minnesota indican que el período de latencia habitual de la GA asociada a pioderma es de 3 semanas o más[157].

Aunque la tasa de ataques de GA tras infecciones faríngeas o cutáneas por cepas nefritógenas es considerable (esto es, del 10-15%)[157,161], la enfermedad difiere drásticamente de la fiebre reumática aguda en que las recidivas son raras. Al menos en parte, esto es atribuible al relativamente escaso número de cepas estreptocócicas que son nefritógenas y presumiblemente también a la adquisición de inmunidad específica de tipo frente a los serotipos que desencadenen los ataques iniciales. Cuando se produce un segundo ataque de GA, éste es indistinguible del ataque inicial, tanto clínica como histológicamente[162]. Un fenómeno identificado con más frecuencia que los ataques recurrentes

TABLA 199-6 Características epidemiológicas de la glomerulonefritis aguda asociada a faringitis y pioderma

Característica	*GA asociada a faringitis*	*GA asociada a pioderma*
Edad	Primeros años de escolarización	Edad preescolar
Sexo	Relación V/M aproximada 2:1	Distribución idéntica
Estación	Invierno y primavera	Final de verano y principio de otoño
Distribución geográfica	Norte y sur	Predominantemente meridional
Aparición familiar	Frecuente	Frecuente
Período de latencia	10 días	3 semanas
Índice de ataques*	10-15%	10-15%
Serotipos	Tipos limitados	Tipos también limitados, aunque diferentes
Recidivas	Raras	Raras

*Tras la infección por cepas nefritógenas conocidas.
GA, glomerulonefritis aguda.
Tomada de Wannamaker LW. Differences between streptococcal infections of the throat and of the skin. *N Engl J Med.* 1970;282:23-31, con autorización.

de GA es la propensión a infecciones estreptocócicas que precipitan exacerbaciones de una glomerulonefritis crónica[163]. A menudo, tienen lugar tras un período de latencia relativamente corto de 1 a 4 días. La coexistencia de FRA y GA en un mismo paciente tras una infección faríngea es bastante rara, aunque se han comunicado algunos casos[164,165].

La introducción de una cepa altamente nefritógena en una familia puede provocar casos múltiples. Cuando se efectúan rastreos sistemáticos a hermanos para detectar hipertensión, anomalías urinarias y niveles séricos de complemento, la incidencia de casos probados y sospechosos de GA en hermanos se muestra extremadamente variable[166-169], con estimaciones que varían hasta en un 20%[170].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Las típicas características clínicas de la GA, observadas en el niño que llega al hospital con esta enfermedad, incluyen edema, hipertensión y orina de color grisáceo o herrumbrosa. Los pacientes también muestran palidez y pueden quejarse de letargia, malestar, debilidad, anorexia, cefalea y dolor sordo en la espalda. La fiebre no es un hallazgo destacable.

En general presentan edema facial y periorbitario, especialmente al levantarse por la mañana, aunque el edema también afecta a áreas dependientes, como los pies y las piernas, el escroto y el sacro. En los casos graves, puede aparecer ascitis o derrame pleural. Otra manifestación de la sobrecarga de líquidos es la congestión circulatoria, que puede dar lugar a disnea, ortopnea, estertores en las bases pulmonares, ingurgitación de las venas del cuello e incluso edema pulmonar franco. Las manifestaciones de sobrecarga circulatoria suelen ser especialmente prominentes en casos aislados de GA en los adultos de más edad y, en dichos pacientes, pueden enmascarar el diagnóstico correcto si los hallazgos urinarios no se interpretan de una manera adecuada.

En la mayoría de los pacientes se produce hipertensión, que suele ser moderada. La retinopatía hipertensiva o la insuficiencia cardíaca no suelen complicar el cuadro clínico. Por otro lado, una pequeña proporción de pacientes con GA, quizás del 5-10%, desarrollan hipertensión grave complicada con signos y síntomas de encefalopatía. Éstos pueden variar entre una cefalea y vómitos hasta la confusión, somnolencia y convulsiones.

Aunque las características clínicas enumeradas arriba son típicas de pacientes hospitalizados, muchos casos de GA son tan leves que escapan a la detección a menos que se hagan pruebas prospectivas a personas de riesgo para identificar anomalías del sedimento urinario y de los niveles séricos de complemento. Dos estudios que incluyeron biopsias renales han concluido que, en situaciones epidémicas, hasta el 50% de los casos de GA podrían ser subclínicos[167,170]. Cualquiera que sea la proporción exacta (y es probable que varíe considerablemente en diferentes situaciones epidemiológicas), parece claro que los episodios subclínicos de GA no son, en absoluto, raros.

Los hallazgos de laboratorio incluyen una anemia normocrómica normocítica leve, elevada velocidad de sedimentación globular, ligera hipoproteinemia y elevaciones del nitrógeno ureico sanguíneo y de la concentración sérica de creatinina. También pueden observarse hipercolesterolemia e hiperlipemia. Los niveles séricos del complemento hemolítico total y de complemento C3 están reducidos de forma acusada en la inmensa mayoría de los pacientes con GA clínicamente evidente. El volumen de orina puede estar significativamente disminuido y la propia orina ser grisácea, herrumbrosa o pardusca, de elevada densidad y con hallazgos positivos de proteínas y hemoglobina. La excreción urinaria total de proteínas suele ser inferior a 3 g/día[171]. El examen microscópico de la orina revela eritrocitos leucocitos y cilindros hialinos, granulosos y eritrocitarios.

Las alteraciones urinarias en la GA deben distinguirse de la hematuria y proteinuria leves que pueden observarse durante la fase aguda de la infección estreptocócica aguda y de otras enfermedades febriles. Aún no se conoce en la actualidad la relación, si existe, entre estos hallazgos urinarios precoces y el desarrollo de GA[172]. Por último, la confusión diagnóstica es casi inevitable en los raros casos en los que aparecen manifestaciones clínicas de GA acusadas en pacientes con alteraciones mínimas o inexistentes en el sedimento urinario[173].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la GA se basa en la historia clínica, hallazgos en la exploración y pruebas confirmatorias de infección estreptocócica previa. Estas últimas pueden incluir una historia reciente de escarlatina, aislamiento de estreptococos del grupo A en la faringe o en lesiones cutáneas o la demostración de títulos séricos elevados de anticuerpos antiestreptocócicos. Incluso en ausencia de aislamiento bacteriológico de estreptococos, la presencia de lesiones cutáneas morfológicamente compatibles con el impétigo estreptocócico es altamente sugestiva.

Casi siempre se puede demostrar una elevación de los anticuerpos antiestreptocócicos en la GA, aunque, en casos con períodos de latencia relativamente cortos, puede ser necesario realizar extracciones seriadas. Debemos recordar que en la nefritis asociada a pioderma las respuestas ASO son débiles y con frecuencia es necesario realizar titulaciones séricas de antiADNasa B. Aunque los títulos de antiestreptozima están elevados en la nefritis piodérmica, los problemas técnicos limitan la fiabilidad de esta prueba. Por último, si se realiza una biopsia renal, la identificación de una glomerulonefritis proliferativa con depósitos electrodensos subepiteliales supone un hallazgo confirmatorio de gran utilidad.

La glomerulonefritis aguda postestreptocócica debe diferenciarse de otros procesos infecciosos que afectan al riñón. Por ejemplo, a menudo es extremadamente difícil distinguir un verdadero ataque de GA de una exacerbación aguda de la glomerulonefritis crónica, como la que pueden precipitar estreptococos u otras infecciones intercurrentes. Un período de latencia corto, de 1 a 4 días, sugiere que el episodio es una exacerbación de una enfermedad renal preexistente. Los pacientes con endocarditis bacteriana subaguda tienden a presentar niveles séricos elevados de complejos inmunes circulantes y pueden desarrollar glomerulonefritis proliferativa, difusa o focal, las cuales pueden confundirse clínicamente con la nefritis postestreptocócica. Otras enfermedades bacterianas y protozoarias, como la neumonía neumocócica, la fiebre tifoidea, la leptospirosis, la sífilis, la toxoplasmosis y el paludismo por *Plasmodium falciparum,* se han asociado a nefritis en algunas ocasiones. Infecciones virales, como las hepatitis B y C, la mononucleosis infecciosa, el sarampión, la parotiditis y enfermedades por togavirus y enterovirus, también se han visto implicadas como causas de viruria, disfunción renal transitoria o verdadera glomerulonefritis[174]. Además del desarrollo de una glomerulosclerosis focal y segmentaria, los enfermos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana pueden desarrollar, en raras ocasiones, una glomerulonefritis por complejos inmunes[175]. Otras entidades que a veces pueden simular una GA son la enfermedad de Henoch-Schönlein, el lupus eritematoso sistémico, la poliarteritis nudosa, la necrosis tubular aguda, la glomerulonefritis focal con hematuria, la nefritis hereditaria, la glomerulonefritis rápidamente progresiva, el síndrome nefrótico idiopático y la hipertensión maligna.

TRATAMIENTO

Puesto que no se conoce ningún tratamiento que altere el pronóstico a largo plazo de la GA, el tratamiento se centra en el control de los problemas agudos. La atención se dirige hacia lo que suele representar el problema más inmediato, es decir, la sobrecarga circulatoria. En la mayoría de los casos se controla de manera adecuada con tan sólo la restricción de sal y líquidos, pero a veces es necesario administrar diuréticos. No está indicada la digital, puesto que el riesgo de toxicidad es significativo y en la mayoría de los casos la función miocárdica está intacta[176]. En general no es necesario un tratamiento antihipertensivo específico, pero en casos de hipertensión grave y encefalopatía hipertensiva se requieren agentes parenterales de gran potencia. Los pacientes que desarrollan edema pulmonar agudo o grave y oliguria prolongada requieren las medidas convencionales en tales situaciones.

Todos los pacientes no alérgicos deben recibir penicilina, preferiblemente penicilina G benzatina (v. cap. 198 respecto al esquema de posología), para erradicar las cepas estreptocócicas nefritógenas. Los pacientes alérgicos a la penicilina deben recibir uno de los regímenes alternativos listados en el capítulo 198. Además del análisis de orina y de la determinación sérica del complemento C3, deben realizarse cultivos de faringe y lesiones cutáneas a los contactos familiares. Las personas con cultivos positivos para estreptococos del grupo A deberían tratarse en consecuencia. Dicho tratamiento sólo tiene un

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

objetivo epidemiológico y no modificará el curso clínico de la GA preexistente ni, con toda probabilidad, detendrá la enfermedad en personas que se encuentran en el período de latencia (v. más adelante).

Con el buen uso de las medidas de apoyo descritas anteriormente, la mortalidad durante la fase aguda de la GA es rara en la actualidad. Puede que el 1% o menos de los pacientes desarrollen una insuficiencia renal grave e irreversible. En el resto, los signos y síntomas a menudo remiten a los pocos días de la hospitalización. Los niveles séricos de complemento regresan a la normalidad en un mes, aunque la hematuria y la cilindruria microscópicas persisten con frecuencia durante meses a pesar de la sensación de bienestar del paciente.

PREVENCIÓN

Aunque el tratamiento con penicilina de la infección estreptocócica previa es altamente eficaz en la prevención de la fiebre reumática aguda, no sucede lo mismo en el caso de la GA. Stetson y cols.[160], estudiando de forma controlada una epidemia de GA (de tipo 12) asociada a faringitis en una población militar, observaron un efecto preventivo, aunque no estadísticamente significativo[177], de la penicilina. Observaciones no controladas durante una epidemia de nefritis en Israel[178] (tanto las infecciones faríngeas como las cutáneas estaban causadas por el tipo M 55) señalaron la aparición de GA en algunas personas que previamente habían recibido un tratamiento antibiótico con diferentes regímenes posológicos. Por otro lado, no se observaron diferencias en la gravedad clínica de los individuos que habían recibido tratamiento antibiótico y los que no lo habían recibido. Los datos disponibles en la actualidad no permiten determinar si la penicilina puede tener algún efecto en la prevención de la GA; no obstante, dicho efecto, en cualquier caso, no sería llamativo[179].

No obstante, como se indicó anteriormente, la penicilina es eficaz en los intentos epidemiológicos de erradicar las cepas nefritógenas mediante el tratamiento de los pacientes con GA y sus contactos familiares colonizados. En un contexto apropiado de alto riesgo durante epidemias de GA, podría considerarse la profilaxis generalizada con penicilina en poblaciones seleccionadas de forma análoga a la empleada en los campos de reclutas estadounidenses para controlar la fiebre reumática. Dicha profilaxis universal está raramente indicada y debería usarse sólo después de tener en cuenta, de forma minuciosa, los específicos parámetros epidemiológicos implicados.

Puesto que los episodios recurrentes de GA son tan raros, la profilaxis antiestreptocócica continua, como la empleada en la prevención secundaria de la fiebre reumática, es innecesaria.

PRONÓSTICO

Uno de los asuntos más importantes en relación con la glomerulonefritis postestreptocócica es la frecuencia con la que los pacientes afectados por la enfermedad terminan desarrollando una glomerulonefritis crónica. En cierto grupo de pacientes de GA que constituyen sólo un pequeño porcentaje del total, el ataque agudo no remite nunca y la enfermedad entra en una fase subaguda que conduce a la pérdida casi completa de la función renal en 6 meses a 2 años. El destino del resto de los pacientes, en quienes la enfermedad parece desaparecer desde un punto de vista clínico, sigue siendo controvertido. La mayoría de los observadores están ahora de acuerdo en que el pronóstico a largo plazo en el niño es excelente. Un seguimiento durante 10 años de 61 pacientes implicados en una epidemia en Red Lake, Minnesota[180], no reveló ningún caso de glomerulonefritis. Por otro lado, en un seguimiento de 12 a 17 años de 534 nativos de la isla de Trinidad, convalecientes de GA[181], sólo el 3,5% de los pacientes presentaban anomalías urinarias persistentes, el 3,7% mostraban hipertensión y ninguno tenía niveles séricos de creatinina superiores a 1,25 mg/dl. Estas cifras no están por encima de las que cabría esperar en exámenes de poblaciones normales. Casi todos los pacientes de Trinidad sufrieron el ataque de GA en su infancia. No hubo diferencias en el pronóstico de los casos esporádicos de GA, a diferencia de los asociados con epidemias. Sin embargo, en un informe reciente de Australia se apreció un aumento de la prevalencia de albuminuria y hematuria en niños aborígenes tras varios años de convalecencia a partir de dos epidemias de GA. No hubo diferencias significativas entre pacientes y controles en cuanto a la presión arterial, los niveles séricos de creatinina o el filtrado glomerular estimado[182].

Estos datos contrastan de forma acusada con los hallazgos de Baldwin, quien siguió a 168 individuos durante períodos de hasta 18 años, concluyendo que «se ha producido un daño renal irreversible en el 50% de estos pacientes, como evidenció la presencia de proteinuria y/o hipertensión»[183], aunque sólo seis pacientes presentaron uremia clínica. Las muestras de biopsia renal de los pacientes en esta serie de Baldwin mostraban un descenso de los cambios proliferativos, mientras que en más de la mitad de las muestras se observó una glomeruloscleroris acusada. La población participante en este estudio contenía una gran proporción de adultos, quienes, según la opinión general, tienen peor pronóstico que los niños[184]. Por otro lado, se han puesto en duda los resultados presentados, debido a la dificultad de distinguir las exacerbaciones de nefritis crónica de los verdaderos ataques de GA de novo en los estudios de la forma esporádica de la enfermedad[185] y a causa de la escasez de datos publicados que documenten la etiología postestreptocócica de los casos estudiados[186]. Más recientemente, sin embargo, el seguimiento durante 2 años de brasileños adultos que habían contraído GA a partir de queso contaminado por *Streptococcus zooepidemicus* reveló una alta tasa de hipertensión y anomalías renales, e incluso nefropatía terminal en algunos pacientes[134,187].

Basándonos en los datos disponibles en la actualidad, parece probable que más del 90% de los niños con GA se recuperen sin problemas y que esta enfermedad en la edad pediátrica no constituya un precursor importante de glomerulonefritis crónica o hipertensión. El pronóstico parece más reservado en el paciente adulto[134,188], aunque en la actualidad se desconoce la proporción de aquéllos con deterioro residual de la función renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stollerman GH. Rheumatic Fever and Streptococcal Infection. New York: Grune & Stratton; 1975.
2. Bisno AL. The concept of rheumatogenic and non-rheumatogenic group A streptococci. In: Read SE, Zabriskie JB, editors. *Streptococcal Diseases and the Immune Response*. New York: Academic Press; 1980. p. 789-803.
3. Kuttner AG, Krumwiede E. Observations on the effect of streptococcal upper respiratory infections on rheumatic children: A three-year study. *J Clin Invest* 1941;**20**:273-87.
4. Potter EV, Svartman M, Mohammed I, et al. Tropical acute rheumatic fever and associated streptococcal infections compared with concurrent acute glomerulonephritis. *J Pediatr* 1978;**92**:325-33.
5. Berrios X, Quesney F, Morales A, et al. Acute rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis in an open population: Comparative studies of epidemiology and bacteriology. *J Lab Clin Med* 1986;**108**:535-42.
6. Martin DR, Voss LM, Walker SJ, et al. Acute rheumatic fever in Auckland, New Zealand: Spectrum of associated group A streptococci different from expected. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:264-9.
7. McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: A chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis* 2004;**4**:240-5.
8. Bisno AL, Pearce IA, Wall HP, et al. Contrasting epidemiology of acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis: Nature of the antecedent streptococcal infection. *N Engl J Med* 1970;**283**:561-5.
9. Bisno AL, Pearce IA, Stollerman GH. Streptococcal infections that fail to cause recurrences of rheumatic fever. *J Infect Dis* 1977;**136**:278-85.
10. Smoot JC, Barbian KD, Van Gompel JJ, et al. Genome sequence and comparative microarray analysis of serotype M18 group A Streptococcus strains associated with acute rheumatic fever outbreaks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:4668-73.
11. Smoot JC, Korgenski EK, Daly JA, et al. Molecular analysis of group A Streptococcus type emm18 isolates temporally associated with acute rheumatic fever outbreaks in Salt Lake City, Utah. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:1805-10.
12. Bessen DE, Fischetti VA. Differentiation between two biologically distinct classes of group A streptococci by limited substitutions of amino acids within the shared region of M protein-like molecules. *J Exp Med* 1990;**172**:1757-64.
13. Bessen DE, Veasy LG, Hill HR, et al. Serologic evidence for a class I group A streptococcal infection among rheumatic fever patients. *J Infect Dis* 1995;**172**:1608-11.
14. Stollerman GH, Dale JB. The importance of the group a streptococcus capsule in the pathogenesis of human infections: a historical perspective. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1038-45.
15. Veasy LG, Tani LY, Daly JA, et al. Temporal association of the appearance of mucoid strains of Streptococcus pyogenes with a continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. *Pediatrics* 2004;**113**(Pt 1), e168-72.
16. Stollerman GH. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;**61**:131-42.
17. Froude J, Gibofsky A, Buskirk DR, et al. Cross-reactivity between streptococcus and human tissue: A model of molecular mimicry and autoimmunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 1989;**145**:5-26.
18. Cunningham MW. T cell mimicry in inflammatory heart disease. *Mol Immunol* 2004;**40**:1121-7.
19. Dale JB, Beachey EH. Epitopes of streptococcal M proteins shared with cardiac myosin. *J Exp Med* 1985;**162**:583-91.
20. Dale JB, Beachey EH. Protective antigenic determinant of streptococcal M protein shared with sarcolemmal membrane protein of human heart. *J Exp Med* 1982;**156**:1165-76.
21. Baird RW, Bronze MS, Kraus W, et al. Epitopes of group A streptococcal M protein shared with antigens of articular cartilage and synovium. *J Immunol* 1991;**146**:3132-7.
22. Goldstein I, Rebeyrotte P, Parlebas J, et al. Isolation from heart valves of glycopeptides which share immunological properties

with *Streptococcus haemolyticus* group A polysaccharides. *Nature* 1968;**219**:866-8.
23. Dudding BA, Ayoub EM. Persistence of streptococcal group A antibody in patients with rheumatic valvular disease. *J Exp Med* 1968;**128**:1081-98.
24. Schwab JH, Cromartie WJ. Immunological studies on a C polysaccharide complex of group A streptococci having a direct toxic effect on connective tissue. *J Exp Med* 1960;**111**: 295-307.
25. Fillit HM, McCarty M, Blake M. Induction of antibodies to hyaluronic acid by immunization of rabbits with encapsulated streptococci. *J Exp Med* 1986;**164**:762-76.
26. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, et al. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and rheumatic fever. *J Exp Med* 1976;**144**:1094-110.
27. Zabriskie JB. T-cells and T-cell clones in rheumatic fever valvulitis: Getting to the heart of the matter? *Circulation* 1995;**92**:281-2.
28. Carreno-Manjarrez R, Visvanathan K, Zabriskie JB. Immunogenic and genetic factors in rheumatic fever. *Curr Infect Dis Rep* 2000;**2**:302-7.
29. Read SE, Fischetti VA, Utermohlen V, et al. Cellular reactivity studies to streptococcal antigens. Migration inhibition studies in patients with streptococcal infections and rheumatic fever. *J Clin Invest* 1974;**54**:439-50.
30. Morris K, Mohan C, Wahi PL, et al. Increase in activated T cells and reduction in suppressor/cytotoxic T cells in acute rheumatic fever and active heart disease: A longitudinal study. *J Infect Dis* 1993;**167**:979-83.
31. Kemeny E, Grieve T, Marcus R, et al. Identification of mononuclear cells and T cell subsets in rheumatic valvulitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;**52**:225-37.
32. Morris K, Mohan C, Wahi PL, et al. Enhancement of IL-1, IL-2 production and IL-2 receptor generation in patients with acute rheumatic fever and active rheumatic heart disease; a prospective study. *Clin Exp Immunol* 1993;**91**:429-36.
33. Zedan MM, el-Shennawy FA, Abou-Bakr HM, et al. Interleukin-2 in relation to T cell subpopulations in rheumatic heart disease. *Arch Dis Child* 1992;**67**:1373-5.
34. Tomai M, Kotb M, Majumdar G, et al. Superantigenicity of streptococcal M protein. *J Exp Med* 1990;**172**:359-62.
35. Schlievert PM. Role of staphylococcal and streptococcal pyrogenic-toxin superantigens in human disease. *Mediguide Infect Dis* 1993;**13**:1-7.
36. Ayoub EM, Barrett DJ, Maclaren NK, et al. Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. *J Clin Invest* 1986;**77**:2019-26.
37. Anastasiou-Nana MI, Anderson JL, Carlquist JF, et al. HLA-DR typing and lymphocyte subset evaluation in rheumatic heart disease: A search for immune response factors. *Am Heart J* 1986;**112**:992-7.
38. Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC Jr, et al. Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989;**83**:1710-6.
39. Gibofsky A, Khanna A, Suh E, et al. The genetics of rheumatic fever: Relationship to streptococcal infection and autoimmune disease. *J Rheumatol (Suppl)* 1991;**30**:1-5.
40. Virmani R, Farb A, Burke AP, et al. Pathology of acute rheumatic carditis. In: Narula J, Virmani R, Reddy KS, Tandon R, editors. *Rheumatic Fever*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1999. p. 217-34.
41. Chopra P, Wanniang J, Kumar AS. Immunochemical and histochemical profile of Aschoff bodies in rheumatic carditis in excised left atrial appendages: An immunoperoxidase study in fresh and paraffin-embedded tissue. *Int J Cardiol* 1992;**34**: 199-207.
42. Husby GH, Arora R, Williams RC, et al. Immunofluorescent studies of florid rheumatic Aschoff lesions. *Arthritis Rheum* 1986;**29**:207-11.
43. Tani LY, Veasy LG, Minich LL, et al. Rheumatic fever in children younger than 5 years: Is the presentation different? *Pediatrics* 2003;**112**:1065-8.
44. Ben-Dov I, Berry E. Acute rheumatic fever in adults over the age of 45 years: An analysis of 23 patients together with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1980;**10**:100-10.
45. Feuer J, Spiera H. Acute rheumatic fever in adults: A resurgence in the Hasidic Jewish community. *J Rheumatol* 1997;**24**:337-40.
46. Deighton C. Beta haemolytic streptococci and reactive arthritis in adults. *Ann Rheum Dis* 1993;**52**:475-82.
47. Rammelkamp CH, Denny FW, Wannamaker LW. Studies on the epidemiology of rheumatic fever in the armed services. In: Thomas L, editor. *Rheumatic Fever*. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1952. p. 72-89.
48. Siegel AC, Johnson EE, Stollerman GH. Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. I. Factors related to the attack rate of rheumatic fever. *N Engl J Med* 1961;**265**:559-66.
49. WHO Cardiovascular Diseases Unit and Principal Investigators. WHO programme for the prevention of rheumatic fever/rheumatic heart disease in 16 developing countries: Report from Phase I (1986-90). *Bull World Health Organ* 1992;**70**:213-8.
50. Eisenberg MJ. Rheumatic heart disease in the developing world: Prevalence, prevention, and control. *Eur Heart J* 1993;**14**:122-8.
51. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;**366**:155-68.
52. Carapetis JR, Wolff DR, Currie BJ. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in the top end of Australia's Northern Territory. *Med J Aust* 1996;**164**:146-9.
53. Land MA, Bisno AL. Acute rheumatic fever: A vanishing disease in suburbia. *JAMA* 1983;**249**:895-8.
54. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med* 1987;**316**:421-7.
55. Ferguson GW, Shultz JM, Bisno AL. Epidemiology of acute rheumatic fever in a multi-ethnic, multi-racial U.S. urban community: The Miami-Dade experience. *J Infect Dis* 1991;**164**: 720-5.
56. Bisno AL. The resurgence of acute rheumatic fever in the United States. *Annu Rev Med* 1990;**41**:319-29.
57. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994;**124**:9-16.
58. Wallace MR, Garst PD, Papadimos TJ, et al. The return of acute rheumatic fever in young adults. *JAMA* 1989;**262**:2557-61.
59. Centers for Disease Control (CDC). Acute rheumatic fever among Army trainees—Fort Leonard Wood, Missouri, 1987-1988. *Morbid Mortal Wkly Rep MMWR* 1988;**37**:519-22.
60. Zangwill KM, Wald ER, Londino AV Jr. Acute rheumatic fever in western Pennsylvania: A persistent problem into the 1990s. *J Pediatr* 1991;**118**:561-3.
61. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991;**325**:783-93.
62. Taranta A, Wood HF, Feinstein AR, et al. Rheumatic fever in children and adolescents. A long-term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections, and clinical sequelae. IV. Relation of the rheumatic fever recurrence rate per streptococcal infection to the titers of streptococcal antibodies. *Ann Intern Med* 1964;**60**(Suppl 5), 47-57.
63. Rammelkamp CH Jr, Stolzer BL. The latent period before the onset of acute rheumatic fever. *Yale J Biol Med* 1961;**34**:386-98.
64. Sanyal SK, Thapar MK, Ahmed SH, et al. The initial attack of acute rheumatic fever during childhood in North India; a prospective study of the clinical profile. *Circulation* 1974;**49**:7-12.
65. Ravisha MS, Tullu MS, Kamat JR. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: clinical profile of 550 cases in India. *Arch Med Res* 2003;**34**:382-7.
66. Kamblock J, Payot L, Iung B, et al. Does rheumatic myocarditis really exists? Systematic study with echocardiography and cardiac troponin I blood levels. *Eur Heart J* 2003;**24**:855-62.
67. Gentles TL, Colan SD, Wilson NJ, et al. Left ventricular mechanics during and after acute rheumatic fever: Contractile dysfunction is closely related to valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:201-7.
68. Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, et al. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation* 1996;**94**:73-82.
69. Essop MR, Wisenbaugh T, Sareli P. Evidence against a myocardiac factor as the cause of left ventricular dilation inactive rheumatic carditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**:826-9.
70. Williams RV, Minich LL, Shaddy RE, et al. Evidence for lack of myocardial injury in children with acute rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2002;**12**:519-23.
71. Minich LL, Tani LY, Veasy LG. Role of echocardiography in the diagnosis and follow-up evaluation of rheumatic fever. In: Narula N, Virmani R, Reddy KS, Tandon R, editors. *Rheumatic Fever*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1999. p. 307-18.
72. Reddy DV, Chun LT, Yamamoto LG. Acute rheumatic fever with advanced degree AV block. *Clin Pediatr* 1989;**28**:326-8.
73. Feinstein AR, Spagnuolo M. The clinical patterns of acute rheumatic fever: A reappraisal. *Medicine* 1962;**41**: 279-305.
74. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: The importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001;**85**:223-7.
75. Arnold MH, Tyndall A. Poststreptococcal reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989;**48**:686-8.
76. Tutar E, Atalay S, Yilmaz E, et al. Poststreptococcal reactive arthritis in children: Is it really a different entity from rheumatic fever? *Rheumatol Int* 2002;**22**:80-3.
77. Barash J, Mashiach E, Navon-Elkan P, et al. Differentation of post-streptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever. *J Pediatr* 2008;**153**:696-9.
78. de Cunto CL, Giannini EH, Fink CW, et al. Prognosis of children with poststreptococcal reactive arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 1988;**7**:683-6.
79. Shulman ST, Ayoub EM. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;**14**:562-5.
80. Lehman TJ, Edelheit BS. Clinical trials for post-streptococcal reactive arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2001;**3**:363-4.
81. Iglesias-Gamarra A, Mendez EA, Cuellar ML, et al. Poststreptococcal reactive arthritis in adults: Long-term follow-up. *Am J Med Sci* 2001;**321**:173-7.
82. Herold BC, Shulman ST. Poststreptococcal arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 1988;**4**:681-2.
83. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. *Circulation* 1993;**87**:302-7.
84. Ayoub EM, Majeed HA. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;**12**:306-10.
85. Taranta A. Rheumatic fever: Clinical aspects. In: Hollander JL, McCarty DJ Jr, editors. *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1972. p. 764-820.
86. Berrios X, Quesney F, Morales A, et al. Are all recurrences of "pure" Sydenham's chorea true recurrences of acute rheumatic fever? *J Pediatr* 1985;**107**:867-72.
87. Terreri MT, Roja SC, Len CA, et al. Sydenham's chorea—clinical and evolutive characteristics. *Sao Paulo Med J* 2002;**120**:16-9.
88. Bland EF. Chorea as a manifestation of rheumatic fever: A long-term perspective. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1961;**73**: 209-13.
89. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;**156**:356-61.
90. Leonard HL, Swedo SE. Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;**4**:191-8.
91. Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL. Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: A prospective blinded cohort study. *Pediatrics* 2008;**121**:1188-97.
92. Burgert SJ, Classen DC, Burke JP, et al. Rheumatic pneumonia: Reappearance of a previously recognized complication of acute rheumatic fever. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:1020-2.
93. Dlesk A, Balian AA, Sullivan BJ, et al. Diagnostic dilemma for the 1990s: Lyme disease versus rheumatic fever. *Wis Med J* 1991;**90**:632-4.
94. Herd JK, Medhi M, Uzendoski DM, et al. Chorea associated with systemic lupus erythematosus: Report of two cases and review of the literature. *Pediatrics* 1978;**61**:308-15.
95. Thompson HG Jr, Carpenter MB. Hemichorea due to metastatic lesion in the subthalamic nucleus. *Arch Neurol* 1960;**2**:83-7.
96. Bamford JM, Hakin RN. Chorea after legionnaire's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;**284**:1232-3.
97. McKinney AS. Idiopathic hypoparathyroidism presenting as chorea. *Neurology* 1962;**12**:485-91.
98. Figueroa F, Berrios X, Gutierrez M, et al. Anticardiolipin antibodies in acute rheumatic fever. *J Rheumatol* 1992;**19**:1175-80.
99. Riddoch D, Jefferson M, Bickerstaff ER. Chorea and the oral contraceptives. *Br Med J* 1971;**4**:217-8.
100. Jonas S, Spagnuolo M, Kloth HH. Chorea gravidarum and streptococcal infection. *Obstet Gynecol* 1972;**39**:77-9.
101. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA* 1944;**126**: 481-4.
102. Veasy LG, Dajani AS, Allen HD, et al. Echocardiography for diagnosis and management of rheumatic fever. *JAMA* 1993;**269**:2084.
103. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, et al. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic "silent" mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol* 1997;**20**:924-6.
104. Figueroa FE, Fernandez MS, Valdes P, et al. Prospective comparison of clinical and echocardiographic diagnosis of rheumatic carditis: Long term follow up of patients with subclinical disease. *Heart* 2001;**85**:407-10.
105. Vijayalakshmi IB, Vishnuprabhu RO, Chitra N, et al. The efficacy of echocardiographic criterions for the diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2008;**18**: 586-592.
106. Ferrieri P. Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation* 2002;**10**:2521-3.
107. Lanna CC, Tonelli E, Barros MV, et al. Subclinical rheumatic valvitis: a long-term follow-up. *Cardiol Young* 2003;**13**:431-8.
108. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: a New Zealand guideline. *N Z Med J* 2008;**121**:59-69.
109. Carapetis JR, Brown A, Wilson NJ, et al. An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: an abridged outline. *Med J Aust* 2007;**186**:581-6.
110. Stollerman GH, Lewis AJ, Schultz I, et al. Relationship of immune response to group A streptococci to the course of acute, chronic and recurrent rheumatic fever. *Am J Med* 1956;**20**:163-9.
111. Cilliers AM, Manyemba J, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003:CD003176.
112. Uziel Y, Hashkes PJ, Kassem E, et al. The use of naproxen in the treatment of children with rheumatic fever. *J Pediatr* 2000;**137**:269-71.
113. Karademir S, Oguz D, Senocak F, et al. Tolmetin and salicylate therapy in acute rheumatic fever: Comparison of clinical efficacy and side-effects. *Pediatr Int* 2003;**45**:676-9.
114. Cardoso F. Sydenham's chorea. *Curr Treat Options Neurol* 2008;**10**:230-5.
115. Paz JA, Silva CA, Marques-Dias MJ. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 2006;**34**:264-9.
116. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, et al. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol* 2005;**20**:424-9.
117. United Kingdom and United States Joint Report on Rheumatic Heart Disease. The treatment of acute rheumatic fever in children. A cooperative clinical trial of ACTH, cortisone and aspirin. *Circulation* 1955;**11**:343-77.
118. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med* 2007;**357**:470-6.
119. Gordis L. Effectiveness of comprehensive care programs in preventing rheumatic fever. *N Engl J Med* 1973;**289**:331-5.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

120. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. A scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2009;**119**:1541-51.
121. Wood HF, Feinstein AR, Taranta A, et al. Rheumatic fever in children and adolescents. A long-term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections, and clinical sequelae. III. Comparative effectiveness of three prophylaxis regimens in preventing streptococcal infections and rheumatic recurrences. *Ann Intern Med* 1964;**60**(Suppl 5), 31-46.
122. Lue HC, Wu MH, Wang JK, et al. Three- versus four-week administration of benzathine penicillin G: Effects of incidence of streptococcal infections and recurrences of rheumatic fever. *Pediatrics* 1996;**97**(Suppl), 984-8.
123. Berrios X, del Campo E, Guzman B, et al. Discontinuing rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults: A prospective study. *Ann Intern Med* 1993;**118**:401-6.
124. Bisno AL, Rubin FA, Cleary PP, et al. Prospects for a group A streptococcal vaccine: Rationale, feasibility, and obstacles—report of a National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:1150-6.
125. McNeil SA, Halperin SA, Langley JM, et al. Safety and immunogenicity of 26-valent group A streptococcus vaccine in healthy adult volunteers. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:1114-22.
126. Bright R. Cases and observations, illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guys Hosp Rep* 1936;**1**:338-400.
127. Schick B. Die nachkrankheiten des Schariach. *Jb Kinderheilk* 1907;**65**:132-73.
128. Rammelkamp CH Jr, Weaver RS. Acute glomerulonephritis: The significance of the variations in the incidence of the disease. *J Clin Invest* 1953;**32**:345-58.
129. Wannamaker LW. Differences between streptococcal infections of the throat and of the skin. *N Engl J Med* 1970;**282**:23-31.
130. Potter EV, Ortiz JS, Sharrett R, et al. Changing types of nephritogenic streptococci in Trinidad. *J Clin Invest* 1971;**50**: 1197-205.
131. Dillon HC, Derrick CW, Dillon MS. M-antigens common to pyoderma and acute glomerulonephritis. *J Infect Dis* 1974;**130**:257-67.
132. Duca E, Teodorovici G, Radu C, et al. A new nephritogenic streptococcus. *J Hyg* 1969;**67**:691-8.
133. Barnham M, Thornton TJ, Lange K. Nephritis caused by *Streptococcus zooepidemicus* (Lancefield group C). *Lancet* 1983;**1**:945-8.
134. Sesso R, Pinto SW. Five-year follow-up of patients with epidemic glomerulonephritis due to Streptococcus zooepidemicus. *Nephrol Dial Transplant* 2005;**20**:1808-12.
135. Seegal BC, Andres GA, Hsu KC, et al. Studies on the pathogenesis of acute and progressive glomerulonephritis in man by immunofluorescein and immunoferritin technique. *Fed Proc* 1965;**24**:100-8.
136. Michael AF, Drummond KN, Good RA, et al. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: Immune deposit disease. *J Clin Invest* 1966;**45**:237-48.
137. Michael AF, Hoyer JR, Westberg NG, et al. Experimental models for the pathogenesis of acute poststreptococcal glomerulonephritis. In: Wannamaker LW, Masten JM, editors. *Streptococci and Streptococcal Disease*. New York: Academic Press; 1972. p. 481-500.
138. Zabriskie JB. The role of streptococci in human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1971;**134**(Suppl), 180S-92S.
139. Lange CF. Chemistry of cross-reactive fragments of streptococcal cell membrane and human glomerular basement membrane. *Transplant Proc* 1969;**1**:959-63.
140. Bisno AL, Wood JW, Lawson J, et al. Antigens in urine of patients with glomerulonephritis and in normal human serum which cross-react with group A streptococci: Identification and partial characterization. *J Lab Clin Med* 1978;**91**:500-13.
141. Goroncy-Bermes P, Dale JB, Beachey EH, et al. Monoclonal antibody to human renal glomeruli cross-reacts with streptococcal M protein. *Infect Immun* 1987;**55**:2416-9.
142. Ooi YM, Vallota EH, West CD. Serum immune complexes in membranoproliferative and other glomerulonephritides. *Kidney Int* 1977;**11**:275-83.
143. Tung KSK, Woodroffe AJ, Ahlin TD, et al. Application of the solid phase C1q and raji cell radioimmune assays for the detection of circulating immune complexes in glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1978;**62**:61-72.
144. van de Rijn I, Fillit H, Brandeis WE, et al. Serial studies on circulating immune complexes in post-streptococcal sequelae. *Clin Exp Immunol* 1978;**34**:318-25.
145. Lindberg LH, Vosti KL. Elution of glomerular bound antibodies in experimental streptococcal glomerulonephritis. *Science* 1969;**166**:1032-3.
146. Markowitz AS, Horn D, Aseron C, et al. Streptococcal related glomerulonephritis. 3. Glomerulonephritis in rhesus monkeys immunologically induced both actively and passively with a soluble fraction from nephritogenic streptococcal protoplasmic membranes. *J Immunol* 1971;**107**:504-11.
147. Cu GA, Mezzano S, Bannan JD, et al. Immunohistochemical and serological evidence for the role of streptococcal proteinase in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;**54**:819-26.
148. Parra G, Rodriguez-Iturbe B, Batsford S, et al. Antibody to streptococcal zymogen in the serum of patients with acute glomerulonephritis: A multicentric study. *Kidney Int* 1998;**54**: 509-17.
149. Batsford SR, Mezzano S, Mihatsch M, et al. Is the nephritogenic antigen in post-streptococcal glomerulonephritis pyrogenic exotoxin B (SPE B) or GAPDH? *Kidney Int* 2005; **68**:1120-9.
150. Ahn SY, Ingulli E. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: An update. *Curr Opin Pediatr* 2008;**20**:157-62.
151. Rodriguez-Iturbe B. Postinfectious glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2000;**35**:xlvi-xlvi10.
152. Johnson KH, Zabriskie JB. Purification and partial characterization of the nephritis strain–associated protein from *Streptococcus pyogenes,* group A. *J Exp Med* 1986;**163**:697-712.
153. Nordstrand A, Norgren M, Ferretti JJ, et al. Streptokinase as a mediator of acute post-streptococcal glomerulonephritis in an experimental mouse model. *Infect Immun* 1998;**66**:315-21.
154. Mezzano S, Burgos E, Mahabir R, et al. Failure to detect unique reactivity to streptococcal streptokinase in either the sera or renal biopsy specimens of patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1992;**38**:305-10.
155. Lewy JE, Salinas-Madrigal L, Herdson PB, et al. Clinicopathologic correlations in acute poststreptococcal glomerulonephritis. A correlation between renal functions, morphologic damage and clinical course of 46 children with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Medicine* 1971;**50**:453-501.
156. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et al. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005;**5**:685-94.
157. Anthony BF, Kaplan EL, Wannamaker LW, et al. Attack rates of acute nephritis after type 49 streptococcal infection of the skin and of the respiratory tract. *J Clin Invest* 1969;**48**: 1697-704.
158. Tasic V, Polenakovic M. Acute poststreptococcal glomerulonephritis following circumcision. *Pediatr Nephrol* 2000;**15**: 274-275.
159. Nair S, Schoeneman MJ. Acute glomerulonephritis with group A streptococcal vulvovaginitis. *Clin Pediatr (Philadelphia)* 2000;**39**:721-2.
160. Stetson CA, Rammelkamp CH Jr, Krause RM, et al. Epidemic acute nephritis: Studies on etiology, natural history and prevention. *Medicine* 1955;**34**:431-50.
161. Lange K, Ahmed U, Kleinberger H, et al. A hitherto unknown streptococcal antigen and its probable relation to acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1976;**5**:207-15.
162. Roy S, Wall HP, Etteldorf JN. Second attacks of acute glomerulonephritis. *J Pediatr* 1969;**75**:758-67.
163. Seegal D, Lyttle JD, Loeb EN, et al. On the exacerbation in chronic glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1940;**19**:569-89.
164. Bisno AL. The coexistence of acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1989;**32**:230-2.
165. Matsell DG, Baldree LA, DiSessa TG, et al. Acute poststreptococcal glomerulonephritis and acute rheumatic fever: Occurrence in the same patient. *Child Nephrol Urol* 1990;**10**: 112-4.
166. Poon-King T, Mohammed I, Cox R, et al. Recurrent epidemic nephritis in South Trinidad. *N Engl J Med* 1967;**277**:728-33.
167. Kaplan EL, Anthony BF, Chapman SS, et al. Epidemic acute glomerulonephritis associated with type 49 streptococcal pyoderma. *Am J Med* 1970;**48**:9-27.
168. Derrick CW, Reeves MS, Dillon HC Jr. Complement in overt and asymptomatic nephritis after skin infection. *J Clin Invest* 1970;**49**:1178-87.
169. Sharrett AR, Poon-King T, Potter EV, et al. Subclinical nephritis in South Trinidad. *Am J Epidemiol* 1971;**94**:231-45.
170. Dodge WF, Spargo BH, Travis LB. Occurrence of acute glomerulonephritis in sibling contacts of children with sporadic acute glomerulonephritis. *Pediatrics* 1967;**40**:1029-30.
171. Schwartz WB, Kassirer JP. Clinical aspects of acute poststreptococcal glomerulonephritis. In: Strauss MB, Welt LG, editors. *Disease of the Kidney*. Boston: Little, Brown; 1971. p. 419-62.
172. Freedman P, Meister HP, Lee HJ, et al. The renal response to streptococcal infection. *Medicine* 1970;**49**:433-63.
173. Berman LB, Vogelsang P. Poststreptococcal glomerulonephritis without proteinuria. *N Engl J Med* 1963;**268**:1275-7.
174. Smith RD, Aquino J. Viruses and the kidney. *Med Clin North Am* 1971;**55**:89-106.
175. Humphreys MH. Renal complications of HIV infection. In: Sande MA, Volbercling PA, editors. *The Medical Management of AIDS*. Philadelphia: WB Saunders; 1997.
176. Balat A, Baysal K, Kocak H. Myocardial functions of children with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1993;**39**:151-5.
177. Kassirer JP, Schwartz WB. Acute glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1961;**265**:686-92.
178. Lasch EE, Frankel V, Vardy PA, et al. Epidemic glomerulonephritis in Israel. *J Infect Dis* 1971;**124**:141-7.
179. Weinstein L, Le Frock J. Does antimicrobial therapy of streptococcal pharyngitis or pyoderma alter the risk of glomerulonephritis? *J Infect Dis* 1971;**124**:229-31.
180. Perlman LV, Herdman RC, Kleinman H. Poststreptococcal glomerulonephritis: A ten-year follow-up of an epidemic. *JAMA* 1965;**194**:63-70.
181. Potter EV, Lipschultz SA, Abidh S, et al. Twelve- to seventeen-year follow-up of patients with poststreptococcal acute glomerulonephritis in Trinidad. *N Engl J Med* 1982;**307**:725-9.
182. White AV, Hoy WE, McCredie DA. Childhood post-streptococcal glomerulonephritis as a risk factor for chronic renal disease in later life. *Med J Aust* 2001;**174**:492-6.
183. Baldwin DS. Poststreptococcal glomerulonephritis. A progressive disease? *Am J Med* 1977;**62**:1-11.
184. Jennings RB, Earle DP. Post-streptococcal glomerulonephritis: Histopathologic and clinical studies of the acute, subsiding acute and early chronic latent phases. *J Clin Invest* 1961;**40**: 1525-1595.
185. Kurtzman NA. Does acute poststreptococcal glomerulonephritis lead to chronic renal disease? *N Engl J Med* 1978;**298**: 795-796.
186. Kaplan EL, Vernier RL. Progressive nephritis after strep infection questioned. *Am J Med* 1978;**64**:910-1.
187. Pinto SW, Sesso R, Vasconcelos E, et al. Follow-up of patients with epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2001;**38**:249-55.
188. Richmond DE, Doak PB. The prognosis of acute post infectious glomerulonephritis in adults: A long-term prospective study. *Aust N Z J Med* 1990;**20**:215-9.
189. Kaplan EL, Johnson DR, Nanthapisud P, et al. A comparison of group A streptococcal serotypes isolated from the upper respiratory tract in the USA and Thailand: Implications. *Bull World Health Organ* 1992;**70**:433-7.

200 Streptococcus pneumoniae

DANIEL M. MUSHER*

Reconocido desde hace mucho tiempo como una causa importante de neumonía, meningitis, sinusitis y otitis media, *Streptococcus pneumoniae* es un patógeno bacteriano importante para el ser humano; también causa, con menos frecuencia, endocarditis, artritis séptica y peritonitis, así como otras diversas enfermedades infecciosas poco habituales.

Historia

La breve revisión de los aspectos históricos correspondientes a *S. pneumoniae,* también denominado neumococo, documenta la importante función que ha desempeñado este microorganismo en la historia de la microbiología[1-3]. *S. pneumoniae* fue identificado en 1881 simultáneamente en los continentes europeo y americano; Pasteur, en Francia, lo denominó *Microbe septicemique du salive,* y Sternberg, en Estados Unidos, lo denominó *Micrococcus pasteuri*. A finales de la década de 1880 se utilizaba ya de manera general el término *neumococo* debido a que se había reconocido que esta bacteria era la causa más frecuente de la neumonía lobar. La denominación *Diplococcus pneumoniae* fue aplicada en 1926 debido al aspecto de este microorganismo en las muestras de esputo teñidas con Gram, y en 1974 el microorganismo fue renombrado de nuevo con la denominación *Streptococcus pneumoniae* debido a su morfología en la fase de crecimiento en medio líquido.

S. pneumoniae fue el primer microorganismo del que se demostró que se comportaba como lo que ahora se considera un patógeno bacteriano extracelular prototípico. En ausencia de anticuerpos, esta bacteria resiste la fagocitosis y presenta replicación extracelular en los tejidos de mamífero. A principios de la década de 1890, Felix y Georg Klemperer demostraron que la vacunación con neumococos muertos protegía a los animales frente a la inoculación subsiguiente con neumococos y, además, que dicha protección podía ser trasmitida mediante la infusión a ratones sin contacto antigénico previo del suero (una sustancia «humoral») procedente de ratones vacunados. Más adelante se observó que el suero de los pacientes que se habían recuperado de una neumonía neumocócica confería el mismo grado de protección. Neufeld y Rimpau demostraron que el fundamento de esta inmunidad era la presencia de uno o varios factores en el suero que facilitaban la ingestión del microorganismo por parte de los leucocitos, un proceso que dichos investigadores denominaron opsonización (derivado del término griego que significa «preparación de la comida»). Estas observaciones establecieron el fundamento de lo que denominamos en la actualidad inmunidad humoral. También fueron reconocidos los distintos serotipos después de la observación de que la inyección de microorganismos muertos al conejo estimulaba la producción de anticuerpos séricos que aglutinaban la cepa inmunizante y daban lugar a la hinchazón de su cápsula; este mismo efecto se observó con algunas otras cepas de neumococos, aunque no con todas. A principios del siglo XX se diferenciaban tres serotipos que se denominaban serotipos 1, 2 y 3; todos los demás neumococos se incluían en el grupo 4.

Durante la primera década del siglo XX, Maynard, Lister, Wright y otros investigadores aplicaron los conceptos de la inmunidad humoral al problema de la neumonía lobar epidémica que cada año afectaba a uno de cada 10 mineros africanos[1,4]. La inoculación de neumococos muertos daba lugar a una reducción sustancial en la incidencia de este tipo de neumonía. En la década de 1920, Heidelberger y Avery[5] demostraron que los anticuerpos protectores reaccionaban con los polisacáridos de la superficie capsular. Felton[6] preparó los primeros polisacáridos capsulares purificados de neumococos para la vacunación de las personas y en el invierno de 1937-1938 se utilizó un preparado de polisacáridos tipo 1 para abortar una epidemia de neumonía que tuvo lugar en un hospital estatal de Massachusetts[7]. En conjunto, los resultados obtenidos en estos estudios demostraron que era posible utilizar un antígeno polisacárido bacteriano específico para estimular la producción de anticuerpos humorales que conferían protección frente a la infección humana epidémica. La confirmación de ello tuvo lugar durante la Segunda Guerra Mundial, cuando MacLeod y cols.[8] observaron que la vacunación de los militares con material capsular procedente de cuatro serotipos de *S. pneumoniae* reducía de manera importante la incidencia de neumonía causada por los serotipos contemplados en la vacuna, aunque no la causada por neumococos de otros serotipos.

S. pneumoniae también desempeñó una función clave en el descubrimiento del ácido desoxirribonucleico (ADN). Los experimentos efectuados por Griffith[9] en la década de 1920 demostraron que la inyección intraperitoneal al ratón de neumococos vivos no encapsulados (mutantes) junto con neumococos encapsulados muertos por calor daba lugar a la aparición de bacterias encapsuladas viables; dicho investigador denominó transformación a este proceso. La observación de Griffith permaneció sin explicación hasta la década de 1940, cuando Avery y cols.[10] demostraron de manera concluyente que los mutantes habían recuperado la capacidad de producir la cápsula al captar el ADN procedente de los microorganismos virulentos muertos; en otras palabras, el ADN era responsable de la transformación observada y, de hecho, representa el material genético que codifica el fenotipo.

Microbiología

S. pneumoniae es un coco grampositivo que en los medios líquidos se replica formando cadenas. Es un microorganismo catalasa-negativo pero que genera H_2O_2 a través de un sistema de flavoenzima y que, por tanto, crece mejor en presencia de una fuente de catalasa como pueden ser los hematíes. Los neumococos producen neumolisina (previamente denominada α-hemolisina), que convierte la hemoglobina en un pigmento verde; a consecuencia de ello, las colonias de neumococos aparecen rodeadas por una zona de coloración verde durante su crecimiento en las placas de agar-sangre. Esta propiedad se denomina todavía hemólisis α, aunque en términos estrictos no es realmente una hemólisis debido a que el elemento responsable no es la lisis de los hematíes. Esta observación queda rápidamente en evidencia cuando se observa el color verdoso y amarillento que aparece alrededor de las colonias de *S. pneumoniae* durante su crecimiento en agar-chocolate, un medio en el que los hematíes ya quedan lisados durante su preparación. El crecimiento de los neumococos es inhibido por la etil hidrocupreína y los microorganismos experimentan lisis por efecto de las sales biliares. Así, los neumococos son identificados en el laboratorio de microbiología debido a cuatro reacciones: 1) hemólisis α en agar-sangre; 2) negatividad para la catalasa; 3) sensibilidad a hidrocupreína, y 4) solubilidad en las sales biliares. Algunos neumococos presentan resistencia a hidrocupreína[11] y la especie recientemente reconocida *Streptococcus pseudopneumoniae* (asociada a la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] y a la neumonía) es sensible a hidrocupreína durante el crecimiento en aire ambiente a 37 °C, pero resistente a hidrocupreína cuando el crecimiento tiene lugar en presencia de cantidades aumentadas de CO_2[12]. Estos factores han llevado a otorgar más crédito a la reacción de la solubilidad en sales biliares para la identificación definitiva. También se ha comercializado una sonda de gran fiabilidad que detecta la presencia de secuencias de ARN ribosómico (ARNr) específicas de *S. pneumoniae*.

Anatomía y fisiología

El peptidoglucano y el ácido teicoico son los constituyentes principales de la pared celular de los neumococos[13] (fig. 200-1). El peptidoglucano

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

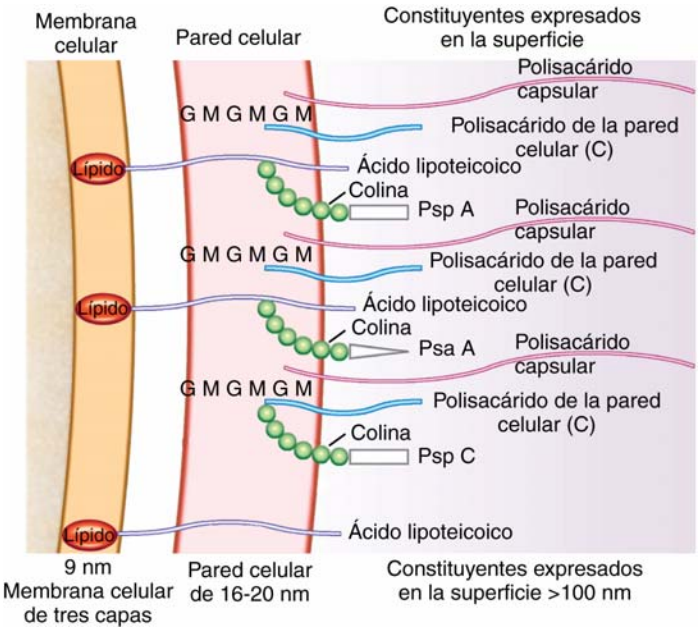


Figura 200-1 Representación esquemática de la membrana celular, la pared celular y la cápsula de *Streptococcus pneumoniae*. En el interior de la pared celular, M = ácido *N*-acetilmurámico y G = *N*-acetil-D-glucosamina. No se muestran los péptidos raíz ni los puentes de los enlaces cruzados de pentaglicina que se originan en las cadenas M-G-M-G largas. El polisacárido de la pared celular (C) consiste en ácido teicoico con peptidoglucano y con fosforilcolina (no mostrados). El antígeno F es la parte de ácido teicoico-lípido de la membrana celular que se extiende hasta la pared celular.

está constituido por largas cadenas alternadas de *N*-acetil-D-glucosamina y de ácido *N*-acetilmurámico, a partir de las cuales surgen cadenas de cuatro a seis aminoácidos denominadas péptidos raíz. Los péptidos raíz muestran enlaces cruzados con puentes de pentaglicina, lo que hace que la pared celular muestre una resistencia sustancial. El ácido teicoico es un polímero de carbohidratos que contiene fosforilcolina, que está unida de manera covalente al peptidoglucano en la superficie externa de la pared bacteriana y que nuestra protrusión en la cápsula. Este ácido teicoico, junto con los fragmentos fuertemente adherentes de peptidoglucano, constituye el polisacárido C, una sustancia que está presente en todos los neumococos y que, aparte de éstos, solamente se detecta en unas pocas especies de estreptococos viridans. El polisacárido C reacciona con proteínas que aparecen en el torrente sanguíneo en los procesos inflamatorios (los denominados reactantes de fase aguda o proteína C reactiva). En la superficie de los neumococos están expresadas numerosas proteínas. De importancia especial respecto a la patogenia de la enfermedad son las proteínas que se unen a la colina, tal como las proteínas de la superficie neumocócica A y C, la adhesina de la superficie neumocócica (proteína de unión a la colina) A, la proteína C de unión a la colina y las proteínas implicadas en la competencia, todas los cuales serán expuestas más adelante en este capítulo debido a su posible función en la patogenicidad. La característica membrana celular con tres capas está constituida por lípidos y ácido teicoico, y se denomina antígeno F debido a su reactividad cruzada con antígenos Forssman.

Casi todas las cepas clínicas de *S. pneumoniae* muestran una cápsula externa; las cepas no encapsuladas han sido implicadas principalmente en brotes de conjuntivitis[14]. Las cápsulas[15] (v. fig. 200-1) están constituidas por oligosacáridos sintetizados en el citoplasma y después polimerizados y transportados hasta la superficie bacteriana por efecto de las transferasas de la membrana celular. Estos polisacáridos se unen de manera covalente al peptidoglucano y al polisacárido C, lo que explica las dificultades para separar los polisacáridos capsulares de los correspondientes a la pared celular. El control genético de este complejo conjunto de eventos ha sido definido respecto a algunos serotipos; por ejemplo, un casete de 15 genes que actúa como una unidad de transcripción única es responsable de la cápsula en el serogrupo 19[16]. Ha sido posible la identificación de 91 serotipos de *S. pneumoniae* en función de las diferencias antigénicas en los polisacáridos capsulares. Entre los genes que codifican la producción de la cápsula algunos son específicos para los polisacáridos individuales, mientras que otros están conservados en todos los neumococos e incluso en algunos otros estreptococos[17]. La inmunización de conejos con un neumococo de un tipo capsular específico estimula la aparición de anticuerpos que dan lugar a aglutinación y que microscópicamente presentan cápsula; en esta última reacción, denominada reacción de Quellung, los anticuerpos hacen que la cápsula sea refráctil y, por tanto, más fácilmente visible, de manera que la visibilidad es confundida a menudo con un hinchamiento de la cápsula. Dado que los anticuerpos séricos constituyen el fundamento para la identificación de estos tipos de neumococos, han sido denominados serotipos. En el sistema de numeración norteamericano los serotipos van numerados del 1 al 91, en el orden en el que fueron identificados. El sistema de numeración más aceptado es el danés, que distingue 46 serogrupos y en el que cada grupo contiene serotipos antigénicamente relacionados. Por ejemplo, el serogrupo danés 19 incluye los serotipos 19F, 19A, 19B y 19C (la letra F indica el primer miembro del grupo identificado, seguido de las letras A, B y C correspondientes a los siguientes miembros identificados), que en el sistema norteamericano corresponderían a los serotipos 19, 57, 58 y 59, respectivamente. Los serotipos que causan con mayor frecuencia enfermedad en el ser humano fueron los primeros en ser identificados y a los primeros a los que se asignó un número, lo que explica el hecho de que los serotipos con un número más bajo sean los implicados con mayor frecuencia en las infecciones del ser humano. La serotipificación tuvo relevancia clínica en la década de 1930, cuando se administraban antisueros como tratamiento, y hoy en día tiene un interés aún mayor desde los puntos de vista epidemiológico y de salud pública, especialmente a medida que se desarrollan nuevas vacunas; sin embargo, los serotipos tienen una relevancia escasa para el clínico en los casos de pacientes individuales con infección neumocócica.

Una propiedad importante de *S. pneumoniae* es su capacidad (como parte de su mecanismo de percepción quorum) para expresar una proteína de percepción de competencia y para internalizar el ADN procedente de otros neumococos o de otras especies bacterianas[18]. Esta transferencia de información genética a los neumococos se denomina transformación y les permite a dichas bacterias adquirir nuevos rasgos; por ejemplo, la capacidad para elaborar un polisacárido capsular diferente. La transformación de los tipos capsulares tiene lugar en condiciones experimentales, pero lo más importante es que también ocurre durante la colonización o la infección del ser humano[19-21].

Epidemiología

Tal como ocurre con otros muchos microorganismos, *S. pneumoniae* encuentra su nicho ecológico en la colonización de la nasofaringe. Los cultivos adecuados realizados en una sola ocasión permiten cultivar neumococos en el 5-10% de los adultos sanos y en el 20-40% de los niños también sanos. Cuando se realizan intentos repetidos de cultivo, estos porcentajes aumentan en todos los grupos de edad y llegan hasta el 40-60% o más[22] en los niños pequeños atendidos en guarderías. Por razones que no han sido aclaradas, la tasa de colonización es estacional, con aumento de la misma en el período correspondiente a la mitad del invierno, aunque es posible cultivar neumococos en niños y adultos sanos a lo largo de todo el año. En un estudio prospectivo efectuado cuidadosamente sobre lactantes estadounidenses[23], se demostró que el primer neumococo que coloniza a un lactante aparece generalmente alrededor de los 6 meses de edad y que puede ser detectado durante una un período medio de alrededor de 4 meses. Por el contrario, los lactantes pertenecientes a grupos de población concretos como los norteamericanos nativos o los aborígenes australianos, así como a los colectivos desfavorecidos de las sociedades desarrolladas[24], tienen más posibilidades de presentar colonización por un número elevado de neumococos, incluso durante las primeras semanas de vida. En los adultos, el serotipo individual persiste durante períodos más breves, generalmente 2-4 semanas[25], aunque en ocasiones lo hace durante períodos de tiempo mucho mayores[1].

En los estudios sobre población general efectuados en diversas partes del mundo se ha demostrado que la tasa global de enfermedad neumocócica invasiva (definida como el cultivo de *S. pneumoniae* a partir de una zona normalmente estéril como la sangre, el líquido pleural o el líquido cefalorraquídeo [LCR]) es de aproximadamente 15/100.000 personas-años[26]. Esta cifra es el reflejo de los abundantes datos obtenidos antes del uso generalizado de la vacuna neumocócica con conjugado proteico en los lactantes y niños pequeños; la incidencia ha disminuido sustancialmente en los países en los que se utiliza esta vacuna. Por otra parte, la cifra señalada refleja las tasas promedio de la enfermedad en los diferentes grupos de edad y en las distintas poblaciones. La enfermedad neumocócica invasiva es relativamente frecuente en los recién nacidos y en los lactantes de hasta 2 años, pero su incidencia es mucho menor en los adolescentes y adultos jóvenes; sin embargo, dicha incidencia vuelve a aumentar de nuevo en los adultos mayores de 65 años[27,28] (fig. 200-2). Por ejemplo, en Carolina del Sur la incidencia antes del uso de la vacuna neumocócica con conjugado proteico era de 160, 5 y 70/100.000 personas, respectivamente, en los grupos de lactantes, adultos jóvenes y ancianos de 70 o más años. Es interesante el hecho de que a pesar de que la incidencia global de la infección neumocócica en la población es muy inferior a la existente en la era previa a los antibióticos, esta relación con la edad no se ha modificado. En algunos grupos de población como los afroamericanos[29], los norteamericanos nativos[30] (especialmente los nativos de Alaska[31]) y los aborígenes australianos[32] dicha incidencia puede ser hasta 10 veces mayor, aunque no se ha determinado cuáles son los factores genéticos o ambientales responsables de ello (tabla 200-1)[33]. La mayor parte de los casos de bacteriemia neumocócica en los adultos se debe a neumonía y posiblemente el porcentaje de neumonía bacteriémica dentro del grupo de las neumonías por neumococos sea

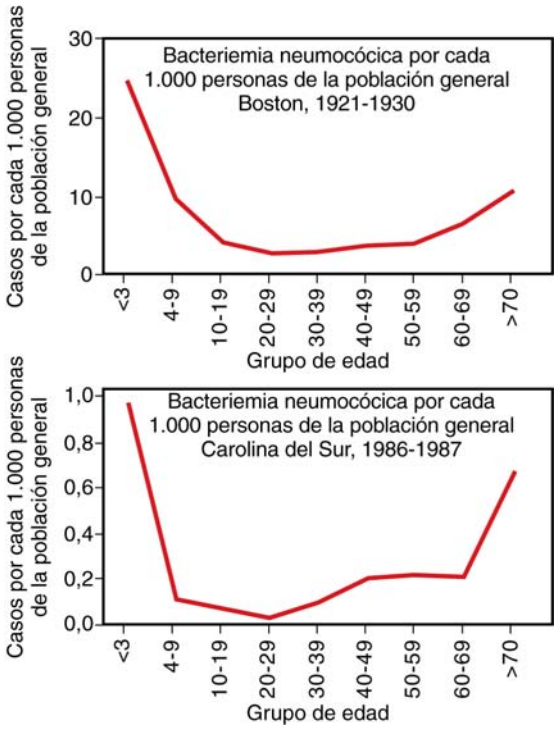


Figura 200-2 Relación entre la bacteriemia neumocócica y la edad en dos estudios muy separados por el tiempo. A, Datos publicados en la era preantibiótica. **B,** Incluye datos correspondientes a Carolina del Sur obtenidos en 1986 y 1987[30]. Es interesante el hecho de que la forma de la curva sea muy similar a la de **A,** aunque el eje vertical en la curva inferior demuestra una incidencia mucho menor, en comparación con la curva superior. En estudios más recientes se han seguido confirmando estos hallazgos iniciales. (***A** adaptada de Heffron R.* Pneumonia: With Special Reference to Pneumococcus Lobar Pneumonia. *© 1939 Commonwealth Fund. © 1979 President and Fellows of Harvard College. Reproducida con autorización de Harvard University Press.)*

TABLA 200-1 Enfermedad neumocócica invasiva en diversos grupos raciales estadounidenses*

	Edad (años)	
Grupo	*18-64*	*≥65*
Raza blanca	10	57
Raza negra	44	82
Indios navajo	56	190

*Los datos corresponden a las tasas por cada 100.000 personas-años en el período 1989-1998 (antes de la aprobación de la vacuna neumocócica con conjugado proteico). Estos resultados reflejan el efecto de factores genéticos y ambientales[33].

Adaptada de Watt JP, O'Brien KL, Benin AL y cols. Invasive pneumococcal disease among Navajo adults, 1989-1998. *Clin Infect Dis.* 2004;38:496-501.

únicamente del 25-33%, lo que da lugar a unas estimaciones de 25 casos anuales de neumonía neumocócica por cada 100.000 adultos jóvenes y de 280 casos anuales por cada 100.000 ancianos. Dada la ausencia de datos de confirmación, la incidencia real podría ser varias veces mayor. Por el contrario, en la era preantibiótica se producían anualmente 700 casos de neumonía por cada 100.000 adultos jóvenes[1].

La aparición de otitis media[34,35] o de bacteriemia[36,37] neumocócicas está relacionada con la estación del año, quizá debido a la asociación entre estas infecciones y las enfermedades respiratorias virales. En el estudio de Gray y Dillon[23] hubo un agrupamiento aparente de casos de otitis media entre noviembre y abril, con un pico evidente en febrero[23]. En Houston, Texas, la enfermedad invasiva en los niños tuvo lugar principalmente durante los meses de septiembre a mayo, coincidiendo con el año escolar y respetando los meses de verano, aunque sin un pico claro a mediados del invierno (fig. 200-3). Por el contrario, la enfermedad invasiva en los adultos alcanza claramente un pico de incidencia máxima en la mitad del invierno, en relación inversa con la temperatura ambiental y en relación directa con el pico de incidencia máxima de enfermedad respiratoria viral[36,37].

Los neumococos son transmitidos de persona a persona a consecuencia del contacto físico estrecho[38], pero esta infección no es considerada generalmente contagiosa debido a que hay muchos factores que intervienen entre la adquisición del microorganismo (colonización) y la aparición de la enfermedad. Las guarderías infantiles son lugares en los que con mucha frecuencia se produce la diseminación de estos microorganismos en los niños pequeños[39-41]. En los adultos, las condiciones vitales de hacinamiento estrecho, como ocurre en los campamentos militares[42], las prisiones[43], los refugios de mendigos[44] y los asilos[45], se han asociado a brotes epidémicos, lo que no ha ocurrido en colegios ni en lugares de trabajo[38]. El denominador común en los brotes epidémicos es el hecho de que, además del hacinamiento y del contacto físico estrecho, las personas presentan algunas características adicionales que contribuyen a la susceptibilidad a las infecciones, tal como la fatiga, la malnutrición o las infecciones virales intercurrentes.

Mecanismos patogénicos

Tal como ocurre con otros patógenos bacterianos extracelulares, para causar enfermedad los neumococos deben adherirse a las células de mamíferos y replicarse in situ, ser transportados, replicarse y evitar su eliminación a través de la fagocitosis en las zonas anatómicas en las que normalmente no existen, y lesionar el tejido induciendo inflamación o produciendo sustancias que alteran directamente las células. Muchas de estas reacciones están controladas a nivel molecular por diversas propiedades de las bacterias y del huésped[46-48]. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con algunos otros microorganismos, como *Streptococcus pyogenes,* que producen diversas sustancias que alteran los tejidos, *S. pneumoniae* elabora una cantidad escasa de toxinas de las cuales la principal es la neumolisina. Más que por ello, este microorganismo causa enfermedad debido a su capacidad para inducir una intensa respuesta inflamatoria. En la mayor parte de los órganos (p. ej., pulmones, oído medio y sistema nervioso central) esta respuesta inflamatoria es la enfermedad.

ADHERENCIA, COLONIZACIÓN E INVASIÓN

La prevalencia de la colonización neumocócica es un reflejo de la capacidad adaptativa de este microorganismo para adherirse a las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

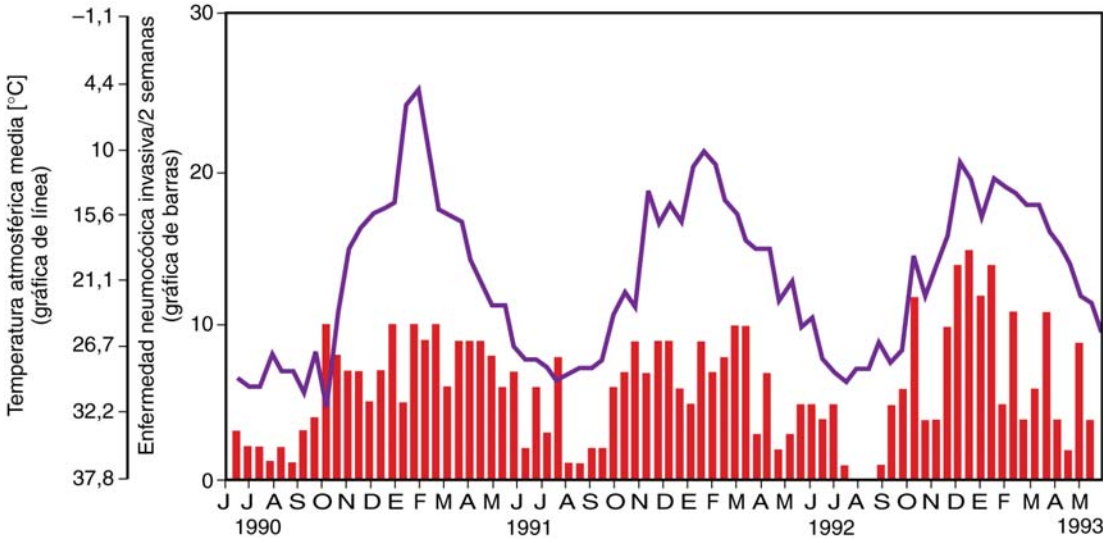


Figura 200-3 Enfermedad ne-umocócica invasiva. Cada barra muestra el número de casos de enfermedad neumocócica invasiva en cuatro hospitales de nivel terciario (pacientes adultos y pediátricos) en Houston, durante un período de 2 semanas. Se puede observar un predominio durante el otoño, el invierno y la parte inicial de la primavera. La gráfica de línea superior[36] representa el número de especímenes correspondientes a pacientes que presentaban un síndrome viral, obtenidos por parte de un conjunto de médicos que colaboraba con el Influenza Research Center del Baylor College of Medicine, Houston.

células de los mamíferos y para replicarse en la nasofaringe. *S. pneumoniae* se adhiere a las células de la faringe humana utilizando para ello diversos mecanismos que implican la interacción específica de adhesinas de la superficie bacteriana (p. ej., antígeno A de la superficie neumocócica, proteínas de unión a colina) y receptores de las células epiteliales como el factor activador de plaquetas[49]. Por ejemplo, la infección por rinovirus se acompaña de un incremento en la adherencia de los neumococos a las células de la tráquea humana en cultivo y esta reacción es inhibida por el bloqueo del factor activador de plaquetas[50]. Los neumococos también adquieren capacidad invasiva como resultado de la interacción con el factor activador de plaquetas existente en la superficie de las células epiteliales[51]. Los glucoconjugados de las células epiteliales que contienen el disacárido GlcNAcb1-4Gal[52] o el glucolípido GM[53] son otros posibles puntos de unión. La variación de fase de los neumococos también puede desempeñar una función. En los cultivos in vitro es posible identificar una población mixta de colonias transparentes y opacas. Los microorganismos correspondientes a las colonias transparentes muestran un incremento importante en su contenido en fosforilcolina y en proteínas A de unión a colina, que contribuyen a su capacidad para adherirse a las células de los mamíferos[54]. Cuando se inocula por vía intravenosa (i.v.) una colonia opaca a un animal de experimentación solamente persisten los microorganismos que dan lugar a colonias transparentes. Por el contrario, la inoculación intraperitoneal de colonias opacas puede ser letal, al tiempo que las colonias transparentes son letales con una frecuencia menor; el incremento en la producción de la cápsula por parte de las formas opacas puede ser responsable en parte de esta diferencia. La adhesina recientemente demostrada PsrP no influye en la colonización nasofaríngea, pero es necesaria para que los neumococos se adhieran a los pulmones del ratón tras su inoculación traqueal y para que persistan en este órgano; los anticuerpos frente a esta proteína protegen a los ratones ante la inoculación de *S. pneumoniae* serotipo 4[55].

Una vez que ha tenido lugar la colonización nasofaríngea se puede producir la infección si los microorganismos son transportados hacia cavidades en las que no pueden ser fácilmente eliminados. En circunstancias normales, cuando las bacterias encuentran su trayecto hacia las trompas de Eustaquio, los senos paranasales o los bronquios, los mecanismos de eliminación (principalmente el efecto de los cilios) dan lugar a su desaparición rápida. En los casos en los que, por ejemplo, la alergia o una infección viral concomitante causan edema con obstrucción de la zona de abertura de la trompa de Eustaquio hacia la faringe o del orificio de un seno paranasal se puede producir una infección clínicamente reconocible. De la misma forma, la lesión de las células bronquiales ciliadas o el incremento en la producción de moco, tanto de forma crónica (p. ej., a consecuencia del tabaquismo o debido a exposición laboral) como de forma aguda (p. ej., a consecuencia de la gripe o de alguna otra infección viral), puede impedir la eliminación de los microorganismos inhalados o aspirados y dar lugar a la infección.

En algunos casos los neumococos actúan como microorganismos invasivos al atravesar las barreras mucosas. Se considera que ello es así debido a que la proteína A de unión a colina interacciona con los receptores de las inmunoglobulinas poliméricas localizadas en la superficie de las células epiteliales y mucosas[56], con los procesos subsiguientes de endocitosis, transporte a través de la célula y liberación a través de la membrana celular interna. Si los neumococos son liberados hacia el torrente sanguíneo pueden invadir el sistema nervioso central al presentar interacción con el receptor del factor activador de plaquetas[57], que aparece en cantidades aumentadas debido a los procesos inflamatorios. No sabemos con certeza si la zona a través de la cual tiene lugar la invasión del encéfalo es el plexo coroideo o las células endoteliales[58].

CÁPSULA Y EVITACIÓN DE LA FAGOCITOSIS

S. pneumoniae causa enfermedad debido a que puede evitar los procesos de ingestión y destrucción por parte de las células fagocitarias del huésped. En un huésped sin estimulación inmunológica previa, especialmente en ausencia de anticuerpos anticapsulares, los neumococos son ingeridos y destruidos con dificultades por los fagocitos convencionales del huésped, los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y los macrófagos. La cápsula desempeña una función central en la prevención de la fagocitosis. La interrupción de la producción de la cápsula por parte de *S. pneumoniae* tipo 3 hace que este microorganismo sea básicamente avirulento, con una dosis letal en el ratón que pasa de 2-3 a $>3 \times 10^7$ unidades formadoras de colonias[59]. Entre los posibles mecanismos contribuyentes están: 1) la ausencia en las células fagocitarias de receptores que reconocen los polisacáridos capsulares, 2) la presencia de fuerzas electroquímicas que repelen las células fagocitarias, 3) el enmascaramiento de los anticuerpos frente a los constituyentes de la pared celular y frente a C3b que se pueden haber fijado en la pared celular pero bajo la cápsula y 4) la inactivación del complemento[60]. Se ha observado una relación estrecha entre la cantidad absoluta de cápsula producida y la virulencia de las cepas de neumococos, así como también entre la cantidad de anticuerpos anticapsulares infundidos al ratón y el nivel de protección frente a la inoculación con varios serotipos de *S. pneumoniae*[61]. PspA impide el depósito y la activación de C3b al interferir con el factor B del complemento[62,63], mientras que PspC bloquea la activación de la cascada del complemento al unirse al factor H del complemento[64]. Estos efectos son atenuados o bloqueados por los anticuerpos frente a estas proteínas expresadas en la superficie.

FACTORES DE VIRULENCIA NO CAPSULARES

Tal como ya se ha señalado, los constituyentes proteicos no capsulares como la neumolisina, las proteínas de superficie y la autolisina

contribuyen a la patogenia de la enfermedad neumocócica. Los mutantes creados mediante ingeniería genética y que carecen de capacidad para producir una o más de estas sustancias muestran una disminución de la virulencia; por otra parte, la inmunización con la sustancia purificada ha estimulado la producción de anticuerpos que confieren protección en los animales de experimentación (tabla 200-2). No obstante, hay que tener en cuenta que, a pesar del interés actual por éstos y otros constituyentes proteicos de *S. pneumoniae*[65,66], en el momento en el que se redacta este capítulo (abril de 2009) en el ser humano sólo hay una evidencia indirecta del efecto protector de los anticuerpos frente a cualquiera de estas sustancias.

Todos los serotipos de *S. pneumoniae* producen neumolisina, una toxina activada por tiol que se inserta en la bicapa lipídica de las membranas celulares a través de su interacción con el colesterol. La neumolisina es citotóxica para las células fagocitarias y las células epiteliales respiratorias, y causa inflamación al activar el complemento e inducir la producción de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y de interleucina 1 (IL-1)[67,68]. La inyección de neumolisina en el pulmón de la rata induce la aparición de todas las características histológicas de la neumonía[69], y la inmunización de los ratones con estas sustancias antes de la infección neumocócica[70] o de la inoculación de neumococos modificados mediante ingeniería genética y que no producen esta proteína[71] se ha asociado a una reducción significativa de la virulencia. Las diferentes regiones de la molécula de neumolisina son responsables de las propiedades citotóxicas y de actividad del complemento, y en diversos estudios en los que se han utilizado cepas con mutaciones puntuales bien definidas se ha demostrado que la actividad citotóxica es importante para causar la enfermedad tras la inoculación intraperitoneal en el ratón, aunque no necesariamente tras la inoculación intranasal[72]. Cuando se lleva a cabo la infección de macrófagos humanos in vitro es posible demostrar una alteración en la expresión de un gran número de genes; en la mayor parte de los casos, las alteraciones observadas reflejan de manera específica la respuesta frente a la neumolisina[73]. Tras la neumonía neumocócica se observa un incremento en las concentraciones de anticuerpos frente a la neumolisina; la presencia de estos anticuerpos se asocia a una disminución en la probabilidad de bacteriemia y representa en los ratones un mecanismo de protección frente a la inoculación de neumococos[74].

Las proteínas de la superficie de los neumococos que se unen a residuos de colina pueden mediar la fijación del microorganismo a las células de mamíferos y su entrada en las mismas, especialmente si dichas células han sido estimuladas previamente por la exposición a citocinas[57]. La proteína A de la superficie neumocócica está presente en la superficie de casi todos los neumococos e induce un efecto antifagocitario, quizá al bloquear el depósito del complemento[75]. A pesar de una cierta variabilidad antigénica, los anticuerpos que aparecen frente a la proteína A de la superficie neumocócica protegen en mayor o menor medida a los animales de experimentación frente a la inoculación con microorganismos de la misma cepa o de cepas distintas[76], además de que los mutantes modificados mediante ingeniería genética y que carecen de esta proteína muestran en el ratón una virulencia reducida[77]. Los anticuerpos humanos frente a dicha proteína protegen a los ratones ante la infección neumocócica[78] y también pueden proteger al ser humano frente a la colonización por neumococos[79]. Esta sustancia es un constituyente importante de una vacuna que está actualmente en fase de desarrollo (v. más adelante). La adhesina A de la superficie neumocócica (una permeasa expresada en la superficie) está presente de manera universal en *S. pneumoniae*. Esta proteína muestra una variabilidad antigénica muy escasa. Los anticuerpos frente a dicha proteína reducen la colonización neumocócica de la nasofaringe en el ratón[80], quizá a través del bloqueo de la adherencia[81]; este anticuerpo también se puede asociar a una disminución en el riesgo de otitis media[82]. Puede estar implicado en la colonización de la nasofaringe, pero parece contribuir a la virulencia a través de otros mecanismos aún no determinados. La autolisina[71] altera la pared bacteriana en la zona de unión de las proteínas raíz. En la naturaleza esta enzima contribuye a la remodelación de la pared celular, mientras que en las infecciones posiblemente contribuya a la enfermedad a través de la liberación de componentes del peptidoglucano que activan de manera más intensa el complemento, así como también a través de la liberación de sustancias (p. ej., neumolisina) frente a las cuales los tejidos infectados de huésped no presentarían exposición en situaciones distintas. Tal como ocurre con otros supuestos factores de virulencia, las cepas que carecen de autolisina son menos virulentas en los animales de experimentación, y los anticuerpos frente a la autolisina inducen un efecto protector modesto[83]. Los neumococos producen neuraminidasa, que puede contribuir a la adherencia y la colonización bacterianas a través de la fragmentación del ácido siálico existente en las superficies mucosas, con exposición del complejo GlcNAc-Gal al cual *S. pneumoniae* se adhiere con una facilidad mayor. La inmunización del ratón con neuraminidasa también ha inducido una protección modesta frente a la inoculación neumocócica por vía parenteral, lo que podría sugerir un mecanismo de virulencia aparte de la inhibición de la colonización. Por otra parte, todos los neumococos producen hialuronidasa, aunque su función en la patogenia no ha sido claramente definida.

TABLA 200-2 Función de los constituyentes neumocócicos como factores de virulencia*

Constituyente neumocócico	*Mecanismo*	Fuerza de la evidencia como factor de virulencia	
		Los anticuerpos evitan la enfermedad†	*Los mutantes carecen de virulencia*
Polisacárido capsular	Impide la fagocitosis; activa el complemento	4+	4+
Polisacárido de la pared celular	Estimula la inflamación al activar intensamente el complemento y al estimular la liberación de citocinas	0	NR
Neumolisina	Citotóxico; activa el complemento y las citocinas	2-3+	2-3+
PspA	Inhibe la fagocitosis al bloquear la activación y el depósito del complemento en la superficie bacteriana	2+	2+
PspC	Inhibe la fagocitosis al fijar el factor H del complemento	1-2+	1-2+
PsaA	Media la adherencia	1-2+	1-2+
Autolisina	Causa desintegración bacteriana; libera los componentes	1+	2+
Neuraminidasa	Posiblemente media la adherencia	0-1+	0-1+

*El sistema de gradación es subjetivo e indica (en una escala de 1+ a 4+) el rigor y la importancia del efecto demostrado. Hay más información y referencias bibliográficas en el texto.
†Únicamente en modelos animales, excepto los polisacáridos capsulares.
NR, no realizado; Psa, adhesina de la superficie de los neumococos; Psp, proteína de la superficie de los neumococos.

Inmunidad innata frente a los neumococos

Los mecanismos inmunitarios naturales son los que no requieren la exposición previa frente a un microorganismo infectante para llevar a cabo su efecto protector. En este apartado se exponen la activación del complemento, los receptores del reconocimiento de patrones en las células humanas y las células B-1. Los mecanismos no inmunológicos que protegen frente a la infección neumocócica, tal como el reflejo glótico y la actividad de los cilios de las células epiteliales bronquiales, se exponen más adelante en el apartado correspondiente a los mecanismos de defensa del huésped.

ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

La pared celular de *S. pneumoniae*, incluyendo el ácido teicoico y el peptidoglucano, activa el complemento a través de la vía alterna[84,85]. La inyección de cualquiera de estas sustancias en el espacio subaracnoideo induce una reacción inflamatoria que tiene las características de la meningitis bacteriana, aunque su cinética varía en función de la sustancia inyectada[85]. La proteína C reactiva también puede desempeñar

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una función activa[86]. La cápsula de polisacáridos también parece activar la vía alterna in vitro[87,88], si bien con una intensidad algo menor. La vía clásica es activada por los anticuerpos casi universalmente presentes frente a los polisacáridos de la pared celular, incluso en ausencia de anticuerpos anticapsulares. Esta activación puede tener un carácter protector siempre y cuando el complemento se fije en las superficies bacterianas y permanezca accesible a las células fagocitarias. Los polimorfismos en el receptor del complemento existente en las células fagocitarias se asocian a una probabilidad mayor de infección neumocócica bacteriémica[89]. La activación del complemento se asocia a la liberación de C5a y, con independencia de si en la superficie bacteriana hay o no complemento fijado, C5a es un elemento de atracción potente para los PMN que es liberado hacia el medio adyacente. Así, la infección neumocócica de un huésped sin activación inmunológica previa se acompaña de una respuesta inflamatoria intensa estimulada por la activación vigorosa de las vías alterna y clásica del complemento.

OTROS MECANISMOS INNATOS

Los receptores de reconocimiento del patógeno localizados en la superficie de las células de los mamíferos desempeñan una función importante en la inmunidad innata[48]. El peptidoglucano y el ácido lipoteicoico interactúan con CD14 estimulando el receptor de tipo Toll 2[90,91] al tiempo que la neumolisina interactúa con el receptor de tipo Toll 4 con inducción del factor nuclear kappa B (NF-κB)[92]. El resultado puede ser considerado como un arma de doble filo. Estos estímulos facilitan la fagocitosis de los neumococos en ausencia de anticuerpos frente a cualquiera de sus constituyentes[93]. Al mismo tiempo, estimulan una vigorosa respuesta inflamatoria a través del incremento de la producción de citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF-α, contribuyendo así a la enfermedad neumocócica que es en gran medida el resultado de la inflamación y que a menudo tiene una intensidad que es directamente proporcional a la intensidad de la respuesta inflamatoria. Una lectina de tipo C, SIGN-R1, expresada por los macrófagos, interactúa específicamente con algunos polisacáridos capsulares facilitando la ingestión de los neumococos[94]. Las proteínas séricas que reaccionan con los polisacáridos de la pared celular (proteína C reactiva) podrían desempeñar una función de segundo orden en la protección a través de la activación del complemento y de la potenciación del efecto de opsonización[86]. Una línea recientemente reconocida de células B-1a elabora anticuerpos IgM frente a los polisacáridos, con independencia de la exposición previa a las bacterias[95]; estos anticuerpos naturales, que están presentes en los ratones libres de microorganismos, ofrecen una cierta protección frente a la inoculación de neumococos[48,96]. Finalmente, la deficiencia de lectina de unión a manosa sérica en el huésped puede reducir las respuestas inmunitarias innatas y contribuir a la infección letal en el ser humano[97].

Mecanismos inmunitarios con especificidad inmunológica

ANTICUERPOS FRENTE A LA CÁPSULA NEUMOCÓCICA

Hay datos abundantes que demuestran que en el ser humano los anticuerpos anticapsulares son protectores frente a la infección neumocócica, al tiempo que en el momento presente la evidencia en apoyo de la función de dichos anticuerpos frente a otros constituyentes bacterianos es escasa o nula: 1) los anticuerpos frente a la cápsula aparecen en el torrente sanguíneo 5-8 días después del inicio de la infección, en un momento en el que la fiebre desaparece espontáneamente en ausencia de tratamiento; 2) en la era preantibiótica la administración de suero que contenía anticuerpos con especificidad de tipo tenía una eficacia moderada en el tratamiento de la infección neumocócica[98], y 3) en varios estudios se ha demostrado un incremento importante de la captación y la destrucción de los neumococos in vitro en presencia de anticuerpos anticapsulares[27,99,100]. Por el contrario, excepto en lo que se refiere a los datos indirectos que sugieren una asociación entre los anticuerpos frente a la neumolisina[74] o frente a la adhesina a de la superficie neumocócica[82], es escasa la evidencia en apoyo de la función protectora de los anticuerpos frente a otras sustancias. La evidencia epidemiológica avala el concepto de la existencia de mecanismos inmunitarios distintos de los anticuerpos anticapsulares como el elemento responsable de la protección en la población general[101]. Sin embargo, es importante tener en cuenta que en la era preantibiótica una cierta proporción de pacientes se recuperaba respecto a la neumonía neumocócica sin necesidad de elaborar cantidades cuantificables de anticuerpos anticapsulares. Por otra parte, algunos adultos carecen de capacidad para elaborar anticuerpos frente a la cápsula de la mayor parte de los neumococos[102] al tiempo que sus vidas son normales, sanas y prolongadas, y libres de enfermedad neumocócica.

A pesar de que los anticuerpos frente a los polisacáridos capsulares, tal como se determinan mediante inmunosorción ligada a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*), predicen generalmente la protección de los animales de experimentación y la actividad de opsonofagocitosis in vitro, esto no siempre ocurre así in vivo. Los ancianos[103,104] y las personas hospitalizadas por neumonía neumocócica[105] pueden presentar concentraciones relativamente elevadas de anticuerpos anticapsulares, pero estos anticuerpos pueden no inducir la opsonización de los neumococos para su fagocitosis y pueden no proteger a los ratones frente a la inoculación experimental. Se desconocen las razones precisas de esta falta de protección; quizá los anticuerpos IgG muestren una avidez menor por el material capsular. En personas de edad avanzada se han observado diferencias significativas en la participación de los genes kappa y lambda, en comparación con las personas más jóvenes[104]. Así, se considera que los anticuerpos anticapsulares son un marcador sustituto generalmente adecuado, aunque no ideal, de la inmunidad. Posiblemente también sea cierto lo contrario, es decir, que la ausencia de este tipo de anticuerpos indica un grado relativo de susceptibilidad, a pesar de que en la protección frente a la enfermedad neumocócica participan otros muchos factores (p. ej., la inmunidad innata, los anticuerpos frente a otros constituyentes de los neumococos, el nivel general de salud, los receptores del huésped para los constituyentes neumocócicos).

PREVALENCIA DE LOS ANTICUERPOS ANTICAPSULARES

A finales de la década de 1980, antes de la introducción de una vacuna neumocócica pediátrica, se demostró mediante una técnica de ELISA con niveles elevados de sensibilidad y especificidad[106,107] que la mayoría de los militares de 19 años carecía de anticuerpos frente a la mayor parte de los serotipos neumocócicos[108]; los militares con características promedio presentaban anticuerpos IgG anticapsulares con especificidad de tipo frente a tan sólo el 15% de los serotipos infectantes más habituales. Aproximadamente en esa misma época (anterior a la vacunación neumocócica de los adultos a gran escala) los adultos y ancianos con características medias presentaban generalmente anticuerpos frente a no más de la tercera parte de los serotipos neumocócicos. Dado que la inmunidad está fuertemente potenciada por la presencia de anticuerpos anticapsulares, estos datos indican que los adultos sanos de cualquier edad y no vacunados tienden a mostrar susceptibilidad frente a la mayor parte de los serotipos de *S. pneumoniae* que causan infección habitualmente.

APARICIÓN DE ANTICUERPOS DURANTE LA COLONIZACIÓN O DURANTE LA INFECCIÓN SUBCLÍNICA

La colonización neumocócica estimula la producción de anticuerpos anticapsulares. En estudios efectuados sobre grupos de familias en la era preantibiótica[109], así como también sobre lactantes y niños pequeños en la década de 1970[23], se observó que la adquisición de anticuerpos también tiene lugar tras la colonización. Los anticuerpos con especificidad de serotipo aparecían a los 30 días en aproximadamente las dos terceras partes de los militares que experimentaron colonización durante un brote de neumonía neumocócica[108]. Tras la infección neumocócica aparecen anticuerpos frente al serotipo infectante en el suero de aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes adultos (determinados en los estudios más antiguos mediante aglutinación in vitro o protección del ratón), con una cierta variabilidad en función del serotipo[110]. En los niños, la tasa de aparición de los anticuerpos puede ser inferior[111-113], pero posiblemente sería necesario repetir estos mismos estudios con la técnica de ELISA. No han sido determinadas las razones de la ausencia de concentraciones detectables de anticuerpos tras la infección. Una explicación es la incapacidad genética para el reconocimiento como extraños de los polisacáridos capsulares relevantes, con la consiguiente imposibilidad de elaborar anticuerpos frente a ellos[102]. También podría estar implicada la incapacidad para iniciar la síntesis de IgG o para la elaboración de ciertas subclases de IgG[114].

COLONIZACIÓN E INMUNIDAD

La mejor explicación de la baja incidencia de enfermedad neumocócica a pesar de una tasa relativamente elevada de colonización, así como la baja prevalencia de anticuerpos antineumocócicos detectables en la población adulta, es el hecho de que los anticuerpos frente a los polisacáridos capsulares de un microorganismo colonizador posiblemente aparecen antes de la infección. No obstante, en las personas con aspiración del contenido faríngeo o que muestran un deterioro de los mecanismos de eliminación correspondientes a las vías respiratorias inferiores, es más probable la exposición a un inóculo voluminoso de microorganismos antes de que tenga lugar la producción de anticuerpos. Por supuesto, las personas con disminución de la capacidad para elaborar anticuerpos siguen siendo susceptibles mientras presentan colonización, lo que explica la elevada tasa de neumonía neumocócica en los pacientes con mieloma múltiple, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y otras enfermedades de este tipo.

FUNCIÓN DEL BAZO EN LA DEFENSA FRENTE A LA INFECCIÓN NEUMOCÓCICA

El órgano principal que elimina del torrente sanguíneo los neumococos no opsonizados es el bazo[115,116]. En experimentos efectuados sobre personas se ha demostrado la eliminación de la circulación de partículas fuertemente opsonizadas por parte del hígado; sin embargo, cuando se reduce la opsonización el bazo asume una función más importante en la eliminación[117]. Presumiblemente, el paso lento de la sangre a través del bazo y su prolongado contacto con las células reticuloendoteliales en los cordones de Billroth y en los senos esplénicos facilite una eliminación relativamente menos eficiente de las partículas no opsonizadas a través de mecanismos inmunitarios naturales (v. antes)[118]. Se observa una infección neumocócica masiva en los niños y los adultos sometidos a esplenectomía y también en los que el bazo muestra alteraciones en su función. El evento anunciador en un brote de neumonía neumocócica que tuvo lugar en una prisión metropolitana[43] fue el fallecimiento rápido por sepsis de dos internos que tenían antecedentes de esplenectomía. La enfermedad neumocócica evolucionó tan rápidamente en estos casos que la neumonía no fue detectable inicialmente desde el punto de vista clínico ni siquiera con las radiografías torácicas, aunque se descubrió en la autopsia. El incremento de 100 veces en la incidencia de bacteriemia o meningitis neumocócica en los niños con anemia drepanocítica posiblemente se deba a la disfunción del bazo, aunque también pueden contribuir a ello otros factores como las alteraciones del complemento[115,119].

Factores que predisponen a la infección neumocócica

S. pneumoniae es un patógeno bacteriano extracelular prototípico; las defensas del huésped frente a la infección están fundamentadas en gran medida en la interacción entre los factores humorales (como los anticuerpos y el complemento) y las células fagocitarias, específicamente los PMN. En la tabla 200-3 se recoge una lista representativa de las enfermedades que alteran la capacidad inmunológica del huésped y que predisponen a la infección neumocócica. En la tabla 200-4 aparecen varias enfermedades asociadas específicamente a la neumonía neumocócica.

Tanto si son congénitas como adquiridas, las alteraciones en la producción de anticuerpos influyen de manera importante en la susceptibilidad a la infección neumocócica. En la descripción original de la agammaglobulinemia congénita efectuada por Bruton ya se insistía en el predominio de *S. pneumoniae* como agente infectante. Los neumococos también constituyen una causa importante de infección grave en los pacientes con agammaglobulinemia adquirida (inmunodeficiencia variable común)[120] y quizá también en los pacientes con deficiencia de las subclases de IgG[121]; finalmente, también podrían ser responsables de ello defectos de carácter sutil[114]. La expresión homocigota del alelo R131 del receptor FCγII de los PMN (un receptor que se une de manera débil al fragmento Fc de la IgG_2), así como la ausencia de proteína de unión a manosa, se pueden asociar a la susceptibilidad frente a la bacteriemia neumocócica[122].

La incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (cultivo de *S. pneumoniae* en una zona normalmente estéril) en los adultos es de aproximadamente 9/100.000 personas sanas; esta incidencia asciende a 51 personas en el caso de los diabéticos, a 63 personas en el caso de los pacientes con enfermedad pulmonar crónica, a 94 personas en el caso de los pacientes con cardiopatía crónica y a 100 personas en el caso de los alcohólicos. Sin embargo, dicha incidencia aumenta hasta más de 300 personas en el caso de los pacientes con tumores sólidos, hasta 423 personas en el caso de los pacientes con infección por el VIH/SIDA y

TABLA 200-3 Enfermedades que predisponen a la infección neumocócica

Alteraciones en la formación de anticuerpos
Primarias
Agammaglobulinemia congénita
Hipogammaglobulinemia variable común (adquirida)
Deficiencia selectiva de la subclase IgG
Secundarias
Mieloma múltiple
Leucemia linfocítica crónica
Linfoma
Infección por VIH
Alteraciones del complemento (primarias o secundarias)
Disminución o ausencia de C1, C2, C3 y C4
Número insuficiente de PMN
Alteraciones primarias
Neutropenia cíclica
Alteraciones secundarias
Neutropenia inducida por medicamentos
Anemia aplásica
PMN con alteraciones funcionales
Alcoholismo
Cirrosis hepática
Diabetes mellitus
Tratamiento con glucocorticoides
Insuficiencia renal
Receptores escasamente ávidos por FCγII (alelo R131)
Alteraciones de los mecanismos de eliminación de la bacteriemia neumocócica
Primarias
Asplenia congénita, hiposplenia
Secundarias
Esplenectomía
Enfermedad drepanocítica (autoesplenectomía)
Problemas multifactoriales y/o inciertos
Lactancia y vejez
Tratamiento con glucocorticoides
Malnutrición
Cirrosis hepática
Insuficiencia renal
Diabetes mellitus
Alcoholismo
Enfermedad crónica, hospitalización
Fatiga
Estrés
Exposición al frío
Exceso de probabilidad de exposición
Centros de día
Centros de entrenamiento militares
Centros penitenciarios
Centros de acogida de personas sin hogar
Infección respiratoria previa
Gripe
Otras
Procesos inflamatorios
Tabaquismo
Asma
EPOC

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PMN, leucocitos polimorfonucleares; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 200-4 Factores que predisponen a la enfermedad neumocócica invasiva en el adulto*

Factor predisponente	*Cualquier infección neumocócica invasiva (Suecia)*[27]	*Cualquier neumonía extrahospitalaria (Pittsburgh)*[113]	*Meningitis bacteriémica neumocócica (Israel)*[113]	*Neumonía neumocócica bacteriémica (Ohio)*[116]	*Neumonía neumocócica no bacteriémica (Houston)*[114]	*Neumonía neumocócica bacteriémica (Houston)*[114]
Alcoholismo	32	33	NI	11	35	58
Tabaquismo	40	55	NI	56	67	69
Enfermedad pulmonar crónica	17	31	19	28	58	42
Insuficiencia cardíaca congestiva	NI	13	35	16	17	27
Diabetes mellitus	6	13	15	18	12	11
Tumores malignos	12	29	NI	26	17	25
Nefropatía	1	7	13	4	4	2
Hepatopatía	2	5	6	NI	21	23
Inmunosupresión	NI	36	36	NI	24	32
Hospitalización reciente	NI	NI	NI	NI	37	35
Ausencia de enfermedad subyacente	21	31	22	10	0	0

*Con excepción de la «ausencia de enfermedad subyacente», la observación de una cifra baja en algunos estudios y una cifra mucho más elevada en otros sugiere la posibilidad de una disponibilidad incompleta de los datos en el primer caso. En el estudio de Suecia[27], el 20% de los pacientes con meningitis tenía antecedentes de traumatismo craneoencefálico.
NI, no indicado.

hasta 503 personas en el caso de aquéllas con tumores hematológicos malignos[123]. Los neumococos siguen siendo el patógeno bacteriano que infecta con mayor frecuencia a los pacientes con mieloma múltiple, linfoma o leucemia linfocítica crónica, antes de que la quimioterapia y la hospitalización desplacen el equilibrio hacia las infecciones causadas por microorganismos gramnegativos[124]. En estas enfermedades, así como también en la infección por el VIH, posiblemente existen defectos inmunológicos en varios puntos de los mecanismos de defensa del huésped, aunque la producción deficitaria de anticuerpos desempeña un papel predominante en la predisposición a la infección neumocócica. Al contemplar en perspectiva estas cifras, si por cada caso (25%) invasivo (bacteriemia) aparecen tres casos (75%) de neumonía no bacteriémica, podemos esperar que en 1 año concreto presente neumonía neumocócica casi uno de cada 25 pacientes infectados por el VIH. Algunos expertos han recomendado que la neumonía bacteriémica y las infecciones neumocócicas poco habituales en los adultos jóvenes[125,126] deberían obligar a descartar la posibilidad de infección por el VIH.

De los numerosos posibles defectos del complemento, sólo se asocian a la infección neumocócica aquéllos relacionados con los factores necesarios para la producción de C3b. Dado que los neumococos no son destruidos por el suero, la respuesta del huésped no se ve afectada por los defectos en C6, C7, C8 o C9, que dan lugar a una disminución de los complejos de ataque de membrana. Por el contrario, las deficiencias en C1, C2 y C4, tanto congénitas como adquiridas, se asocian a un incremento en la susceptibilidad frente a la infección neumocócica, a pesar de que son pocos los casos publicados en los que se ha documentado dicha asociación[127].

La neutropenia de cualquier causa se asocia a infección por *S. pneumoniae,* aunque es sorprendente el hecho de que el síndrome de la deficiencia de adherencia leucocitaria (deficiencia de Mac-1) no incluye dicha asociación[128]. Solamente en un estudio[129] se ha demostrado que en el momento de la hospitalización inicial por leucemia aguda los pacientes muestran una probabilidad mayor de presentar infección por bacterias patogénicas grampositivas más convencionales, posiblemente de manera similar a la situación existente antes del tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple[124]. Las alteraciones en la destrucción bacteriana por parte de los PMN, tal como se observa en la enfermedad granulomatosa crónica, no predisponen a la infección por *S. pneumoniae;* la ausencia de catalasa hace que este microorganismo sea susceptible a la interacción entre su H_2O_2 endógena y mieloperoxidasa y los haluros presentes en los PMN.

La susceptibilidad de los ancianos frente a la neumonía neumocócica es multifactorial y refleja la senescencia del sistema inmunitario a consecuencia de la disminución de la producción de inmunoglobulinas (o de la producción de inmunoglobulinas funcionalmente deficientes), la alteración de la respuesta a las citocinas y el debilitamiento general secundario al deterioro del reflejo nauseoso, la malnutrición y la presencia de otras enfermedades. El efecto del alcoholismo también es multifactorial y conlleva alteraciones relacionadas con el estilo de vida (p. ej., exposición al frío, malnutrición), supresión del reflejo nauseoso y, posiblemente, efectos perjudiciales sobre la función de los PMN, aunque en la mayor parte de los casos ha sido difícil atribuir dichas alteraciones al efecto del alcohol por sí mismo[130,131]. Heffron[1] ha citado estudios correspondientes a la era preantibiótica en los que la incidencia de alcoholismo en los pacientes con neumonía neumocócica llegaba al 30-50%. En estudios más recientes se ha seguido observando que aproximadamente la tercera parte de estos pacientes sufren enfermedades relacionadas con el alcohol[27,132,133]. Por otra parte, un número desproporcionadamente elevado de pacientes con infección neumocócica sufre diabetes mellitus[27,132-135], un trastorno en el que está reducida la quimiotaxis de los PMN[136] y en el que la función fagocitaria es defectuosa[137]. En la tercera parte de un grupo de pacientes con neumonía neumocócica se detectó anemia (hemoglobina inferior a 10 g/dl)[133].

Hay muchas enfermedades crónicas que se asocian a neumonía neumocócica debido a la existencia de una relación con la neumonía de cualquier causa, lo que sugiere que la predisposición es más de tipo general que especifica en lo que se refiere a *S. pneumoniae*. La neumonía neumocócica puede aparecer tras la hospitalización por cualquier causa[138] e incluso se ha observado en forma de infección nosocomial[139]. Hay otros factores como la exposición al frío, el estrés y la fatiga[21], que pueden predisponer a la neumonía neumocócica debido a mecanismos desconocidos.

Tal como ya se ha señalado, la infección viral respiratoria previa, especialmente la causada por el virus de la gripe, desempeña una función prominente en la predisposición a la infección neumocócica[36,37,140,141]. El aumento de los receptores de superficie durante la infección viral puede incrementar la adherencia neumocócica[142] y la capacidad de invasión por los neumococos. Ciertamente, las bacterias son eliminadas de las vías respiratorias en cantidades menores debido a la lesión inducida por el virus. La enfermedad neumocócica es mucho más frecuente en las personas que sufren alteraciones en los mecanismos de eliminación o limpieza pulmonares, tal como las que presentan bronquitis crónica, asma o EPOC. En un estudio publicado recientemente se han obtenido resultados que apoyan las observaciones clínicas de la asociación entre el consumo de cigarrillos y la susceptibilidad a la neumonía[143]. Es interesante el hecho de que en el tratado clásico de Heffron[1] acerca de los neumococos, publicado en 1939, había una sección relativa a la inhalación de «sustancias nocivas», aunque no se mencionaba específicamente el consumo de cigarrillos. En Estados Unidos la enfermedad neumocócica invasiva es más frecuente en ciertos grupos raciales (p. ej., afroamericanos e indios navajo[30]), y parece que esta prevalencia refleja diversos factores genéticos y ambientales[33].

Síndromes clínicos

S. pneumoniae causa infección del oído medio, los senos paranasales, la tráquea, los bronquios y los pulmones debido a la diseminación directa

de los microorganismos a partir de las zonas de colonización nasofaríngea, y también causa infección del sistema nervioso central, las válvulas cardíacas, los huesos y las articulaciones a través de la diseminación hematógena; finalmente, puede dar lugar a la infección de la cavidad peritoneal por cualquiera de las vías señaladas (fig. 200-4). La infección de la pleura o la cavidad peritoneal, así como del sistema nervioso central, puede ser secundaria a extensión directa o a diseminación hematógena. Generalmente no es posible determinar la vía de infección en los casos individuales. La bacteriemia que aparece sin un foco aparente de infección se denomina bacteriemia primaria. En un estudio realizado sobre la población general de adultos en Israel[144] se detectaron neumonía en el 71% de los casos de bacteriemia neumocócica, meningitis en el 8% y otitis media o sinusitis en el 4%; la bacteriemia fue considerada primaria en el 18%. La bacteriemia primaria ha sido siempre más frecuente en los niños que en los adultos; a menudo el foco de infección queda en evidencia cuando se interrumpe el tratamiento.

OTITIS MEDIA

En casi todos los estudios realizados sobre pacientes con otitis media y en los que se ha llevado a cabo el cultivo del material procedente del oído medio se ha demostrado que *S. pneumoniae* es el microorganismo más frecuente, seguido de *Haemophilus influenzae* no tipificable; el tercer lugar lo ha ocupado *Moraxella (Branhamella) catarrhalis,* a gran distancia de los dos anteriores[145]. En estos estudios, que generalmente se han realizado sobre niños de 6 meses a 4 años, y que habitualmente se llevaron a cabo antes del uso generalizado de la vacuna neumocócica con conjugado proteico, *S. pneumoniae* estuvo implicado en aproximadamente el 40-50% de los casos en los que se llegó a aislar el agente causal, así como en el 30-40% de todos los casos. Los neumococos son el patógeno más prevalente también en los casos de otitis media del adulto[146]. Se considera que la infección previa por un virus respiratorio desempeña una función contribuyente importante al dar lugar a congestión en la zona de apertura de la trompa de Eustaquio. En estudios prospectivos realizados con diseño longitudinal[23,34,147] se ha demostrado que la otitis media neumocócica tiene lugar al poco tiempo de la colonización por un nuevo serotipo en casi todos los casos de colonización, a pesar de que en la mayor parte de estos casos no se produce la enfermedad. La función tradicional predominante de los serotipos 6, 14, 19F y 23F como microorganismos colonizadores e infectantes en los niños no vacunados puede estar relacionada con una adherencia más intensa de estos microorganismos a las células de los mamíferos; el uso generalizado de la vacuna neumocócica con conjugado proteico ha dado lugar a cambios importantes que se exponen más adelante.

SINUSITIS

La sinusitis purulenta aguda está causada por los mismos microorganismos que la otitis media aguda; así, el microorganismo predominante es *S. pneumoniae* o bien *H. influenzae* (en estos casos, *S. pneumoniae* es el segundo microorganismo más frecuente)[148]. La patogenia de la infección también es similar, con un papel predisponente predominante de la congestión de las mucosas causada por una infección viral, la polución atmosférica o diversos alergenos. La acumulación de líquido en los senos paranasales, incluso durante un simple catarro[149], establece el medio necesario para la proliferación bacteriana y para la infección sinusal aguda subsiguiente.

MENINGITIS

La causa más frecuente de meningitis bacteriana en el adulto es *S. pneumoniae,* excepto durante un brote epidémico de infección meningocócica[150]. En los países en los que se han aplicado programas de vacunación eficaces frente a *H. influenzae* tipo b, los neumococos han representado la causa esporádica más frecuente de meningitis también en los niños mayores de 6 meses.

La meningitis puede ser debida a la extensión directa a partir de los senos paranasales o bien del oído medio, así como a bacteriemia[58,151]. En apoyo de la primera posibilidad está la asociación entre la otitis media y la sinusitis aguda por un lado, y las infecciones del sistema

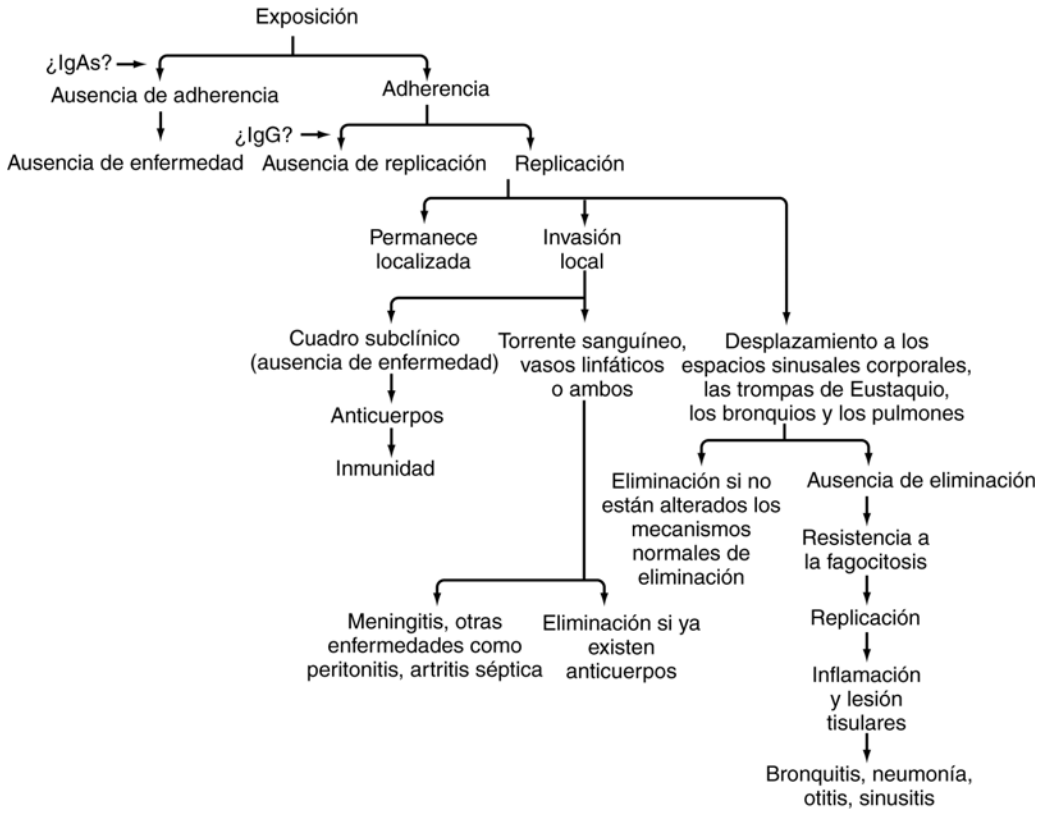


Figura 200-4 Relación entre la exposición y el desarrollo de la enfermedad neumocócica . Representación esquemática de los acontecimientos que tienen lugar entre la respuesta inicial frente a los neumococos y el desarrollo final de la enfermedad. IgAs, IgA secretoria.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nervioso central por otro, además del papel evidente de *S. pneumoniae* como causa más frecuente de meningitis bacteriana recurrente en los pacientes con traumatismo craneoencefálico, perdidas de LCR o rotura de la duramadre[152]. En apoyo de esta última posibilidad está la intensa asociación entre la neumonía neumocócica y la bacteriemia sin foco conocido por un lado, y la meningitis subsiguiente por otro. Finalmente, en un estudio efectuado sobre autopsias no se observaron signos de extensión desde el oído medio en la evaluación del hueso temporal de niños fallecidos por meningitis bacteriana[153], lo que apoya la posibilidad de que incluso en los casos en los que la meningitis aparece tras la otitis media su origen puede ser realmente la bacteriemia. A pesar de que inicialmente se consideró que en la mayor parte de los casos de meningitis neumocócica la patogenia estaba relacionada con la diseminación hematógena hacia el plexo coroideo, en la actualidad se acepta que la infección incrementa las concentraciones del factor activador de plaquetas en las superficies endoteliales vasculares de las meninges y que los neumococos se adhieren e internalizan a través de este mecanismo[52]. También puede contribuir la extensión a través de los vasos linfáticos[154]. La comunicación a través del acueducto coclear entre el oído interno y el espacio subaracnoideo puede explicar la sordera, una complicación frecuente en los pacientes con meningitis bacteriana hematógena[154,155].

Una vez que los neumococos aparecen en las meninges o en el espacio subaracnoideo, su capacidad para evadir la fagocitosis y para causar inflamación es un elemento clave del proceso patológico. Tal como ya se ha señalado, la inyección intracisternal en el conejo de constituyentes de la pared celular, principalmente peptidoglucano y, en menor medida, ácido teicoico, da lugar a la aparición en el LCR de las alteraciones de la meningitis bacteriana, presumiblemente a través de diversos mediadores como C5a, el factor de necrosis tumoral, IL-1, IL-6 y otros péptidos inflamatorios activos[59,156]. Aunque la interacción con los receptores de tipo Toll 2 y 4 puede ofrecer una cierta protección, dicha interacción potencia claramente la inflamación[157].

La meningitis neumocócica no muestra ninguna característica clínica o analítica distintiva que le permita al clínico sospechar la posibilidad de una infección por *S. pneumoniae* más que por cualquier otro agente causal. Con las técnicas analíticas actuales relativas a la centrifugación de las muestras, el estudio de un espécimen de LCR teñido con Gram proporciona el diagnóstico correcto en casi todos los casos[158], a menos que hayan transcurrido 3-6 horas desde la administración de un antibiótico efectivo, en cuyo caso puede disminuir de manera importante el número de bacterias. La detección inmunológica de material capsular neumocócico («antígeno bacteriano») no añade generalmente información a la ofrecida por la tinción de Gram[159], aunque posiblemente en el futuro próximo se desarrollen sondas nucleares que tengan utilidad en esta situación.

EXACERBACIÓN AGUDA DE LA BRONQUITIS CRÓNICA

La observación microbiológica detallada[160,161] ha confirmado la impresión clínica de que *S. pneumoniae* es la segunda causa más frecuente de exacerbación en los pacientes con bronquitis crónica, después de *H. influenzae*. También es cierto lo contrario, es decir, que una exacerbación clínicamente reconocible de la enfermedad crónica se asocia fuertemente a la adquisición de una nueva cepa de neumococos[162].

NEUMONÍA

Patogenia

La neumonía aparece cuando los mecanismos protectores potenciales son incapaces de evitar tanto el acceso de los neumococos a los alveolos como su replicación subsiguiente. Las bacterias proliferan en los espacios alveolares y se diseminan a través de los tabiques de los alveolos; en estas localizaciones activan el complemento, producen citocinas e incrementan el número de receptores en las superficies endoteliales vasculares. El líquido del exudado y los leucocitos se acumulan en los tabiques y los alveolos, y se extienden hacia zonas inicialmente no afectadas a través de los poros de Kohn. La ocupación de los alveolos por microorganismos y por exudado inflamatorio define la presencia de neumonía; el diagnóstico clínico se establece cuando la acumulación de líquido tiene un volumen suficiente como para que se pueda observar radiológicamente en forma de una zona opaca de «infiltración» o «consolidación».

Factores predisponentes

En un estudio prospectivo efectuado sobre pacientes con neumonía neumocócica[133], casi todos los participantes presentaban dos o más factores predisponentes como consumo de cigarrillos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alcoholismo, trastornos neurológicos (p. ej., accidente cerebrovascular [ACV], convulsiones o demencia), tumores malignos, hepatopatía (p. ej., hepatitis, cirrosis o ambas), drogadicción por vía i.v. reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus o infección por el VIH. La tercera parte de los pacientes había recibido el alta hospitalaria durante los 6 meses previos. Son conocidos desde hace tiempo el incremento invernal en la incidencia de neumonía neumocócica del adulto y también la llamativa asociación entre este tipo de neumonía y las infecciones virales tanto en los niños como en los adultos[36,42,163,164].

Síntomas y hallazgos en la exploración física

Los síntomas más frecuentes de la neumonía son tos, fatiga, fiebre, escalofríos, sudación abundante y disnea; todos ellos son más prominentes en los pacientes jóvenes que en los de edad avanzada[165,166]. Los pacientes con neumonía neumocócica tienen generalmente aspecto enfermizo y una coloración cutánea grisácea, además de que suelen presentar ansiedad, y todo ello les diferencia de las personas con neumonía viral o por micoplasmas. La temperatura corporal puede estar elevada hasta 38,8-39,4 °C, la frecuencia del pulso hasta 90-110 latidos/minuto y la frecuencia respiratoria hasta más de 20/minuto. Los pacientes de edad avanzada pueden presentar únicamente una elevación ligera de la temperatura corporal o bien no tienen fiebre, aunque es probable que muestren un aumento de la frecuencia respiratoria[165]. La ausencia de fiebre en casos comprobados de neumonía neumocócica se asocia a un incremento de la morbilidad y la mortalidad, especialmente en las situaciones de hipotermia.

La exploración física puede revelar una disminución del desplazamiento respiratorio del tórax (desdoblamiento) en el lado afectado debido al dolor. Se observa matidez a la percusión en aproximadamente la mitad de los casos. La auscultación detallada permite detectar ruidos de tipo crujido en casi todos los casos, aunque en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica es difícil a menudo determinar si dichos ruidos indican realmente la presencia de neumonía. El frémito aumentado suele ser pasado por alto, aunque tiene mucha utilidad para el diagnóstico de neumonía. Cuando aparece consolidación se auscultan ruidos bronquiales o ruidos respiratorios tubulares. La matidez a la percusión en la base pulmonar y la imposibilidad de detectar el grado esperado del movimiento diafragmático en función de los movimientos respiratorios del paciente sugieren la presencia de líquido pleural. A menos que todos los signos vitales sean normales, lo que reduce sustancialmente la probabilidad de neumonía, no hay ningún conjunto de hallazgos en la exploración física que permita sustituir fiablemente la radiografía torácica para determinar la presencia o la ausencia de neumonía[167]. El hallazgo de un soplo cardíaco obliga a descartar una endocarditis, que es una complicación infrecuente pero grave. La confusión, la obnubilación y, especialmente, la rigidez del cuello sugieren la presencia de meningitis.

Hallazgos radiológicos

La radiografía torácica revela en la mayor parte de los casos de neumonía neumocócica un área de infiltración que afecta a uno o más segmentos de un solo lóbulo[133]. En la mayoría de los pacientes se puede observar radiológicamente la consolidación de los espacios de aire, fundamentalmente en los casos con bacteriemia; el broncograma aéreo, que refleja una consolidación especialmente densa de los espacios respiratorios, se correlaciona fuertemente con la bacteriemia[133,168]. De manera infrecuente, la infección por *S. pneumoniae* da lugar a un absceso pulmonar[169]. Tal como se ha señalado previamente, los neumococos no producen sustancias fuertemente tóxicas que alteren los tejidos. Así, no es habitual la formación de abscesos ni siquiera a nivel microscópico; en los casos en los que aparece un absceso es necesario descartar una infección simultánea por anaerobios o alguna alteración anatómica como las correspondientes a la obstrucción bronquial, el

cáncer o el infarto pulmonar. A pesar de que el estudio diagnóstico detallado permite detectar derrame pleural en el 40% de los pacientes con neumonía neumocócica, solamente en el 10% de ellos el volumen del líquido pleural es suficiente como para su aspiración; además, únicamente en una minoría de estos casos, quizá el 2% del total, se observa empiema[170].

Hallazgos analíticos generales

El 25% de los pacientes con neumonía neumocócica muestra una concentración de hemoglobina de 10 mg/dl o inferior[133]. A pesar de que en la mayor parte de los casos se observa leucocitosis (recuento leucocitario >12.000/mm^3), hay una proporción sustancial de pacientes en los que el recuento leucocitario es normal, al menos en el momento de la hospitalización. El 5-10% de los pacientes hospitalizados por neumonía neumocócica muestra un recuento leucocitario inferior a 6.000/mm^3, lo que indica un pronóstico muy malo[171]. El elemento responsable de ello es la supresión de la médula ósea a consecuencia de una infección masiva, acompañada en ocasiones de la contribución del etanol[172]. La baja concentración sérica de albúmina que se observa a menudo puede ser debida a malnutrición (lo que indica un trastorno predisponente) o bien puede ser el reflejo de las modificaciones en el catabolismo y en los líquidos secundarias a la sepsis[133]. La concentración sérica de bilirrubina puede aumentar hasta 3-4 mg/dl; la patogenia de esta alteración es multifactorial y pueden contribuir a ella la hipoxia, la inflamación hepática y la fragmentación de los hematíes en el pulmón. Pueden estar elevadas las concentraciones de la lactato deshidrogenasa. Siempre hay que contemplar la posibilidad de que exista una enfermedad subyacente a la hora de evaluar las alteraciones analíticas. Las anomalías analíticas en el empiema se revisan en el capítulo 65.

Microbiología diagnóstica

El papel causal de los neumococos en los pacientes con neumonía viene fuertemente sugerido por demostración microscópica de un elevado número de PMN acompañados de escasas células epiteliales y de abundantes cocos grampositivos y ligeramente alargados que se disponen en parejas y cadenas en las muestras de esputo teñidas con Gram (fig. 200-5). Si nos ceñimos estrictamente a la terminología aceptada, es posible establecer un diagnóstico de presunción de neumonía neumocócica cuando se identifica la presencia de *S. pneumoniae* en el cultivo del esputo, mientras que el diagnóstico definitivo se establece cuando se identifica *S. pneumoniae* en el hemocultivo. El argumento de que nunca es completamente definitivo un diagnóstico hasta que el hemocultivo también es positivo es demasiado restrictivo debido a que, incluso en la era preantibiótica, solamente alrededor del 25% de los pacientes con neumonía neumocócica presenta una bacteriemia detectable[1]. En la tabla 200-5 se muestran las distintas formas de interpretación de los resultados del hemocultivo y del cultivo del esputo.

Los intentos de establecer el diagnóstico en función de una muestra insuficiente de esputo[173-175] son los responsables principales de los resultados obtenidos en algunos estudios que indican que el examen microscópico y el cultivo del esputo no son métodos fiables. Para considerar fiable una muestra de esputo ésta debe contener material que en el estudio microscópico revele áreas con cientos de leucocitos y con escasas células epiteliales en la magnificación a bajo aumento (100×), así como al menos 10-20 leucocitos sin células epiteliales en la magnificación a gran aumento (1.000×). Con esta elevada magnificación se observan generalmente abundantes neumococos (más de 25 por campo de gran aumento; v. fig. 200-5), aunque en ocasiones solamente se detectan 1-2 neumococos por campo de gran aumento. En los casos en los que no hay un número suficiente de células inflamatorias se puede considerar que no se ha obtenido material representativo; cuando se detectan muchas células epiteliales no es posible considerar que el número de bacterias observadas refleje lo que está ocurriendo realmente en los bronquios o los pulmones. Los especímenes de esputo de buena calidad los suelen obtener los médicos, más que el personal auxiliar, debido a que comprenden mejor su importancia para establecer el diagnóstico etiológico y para determinar el tratamiento. En nuestros estudios[176] hemos observado que cuando son excluidos los pacientes en los que no se puede conseguir un espécimen adecuado o en los que es imposible obtener cualquier tipo de muestra, la tinción de Gram y el cultivo permiten identificar los neumococos en más de las dos terceras partes de los casos. Si excluimos adicionalmente a los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico durante 24 horas o más, la tinción de Gram y el cultivo tienen una probabilidad superior al 85% de demostrar la presencia de neumococos en el esputo expectorado por los pacientes con neumonía neumocócica.

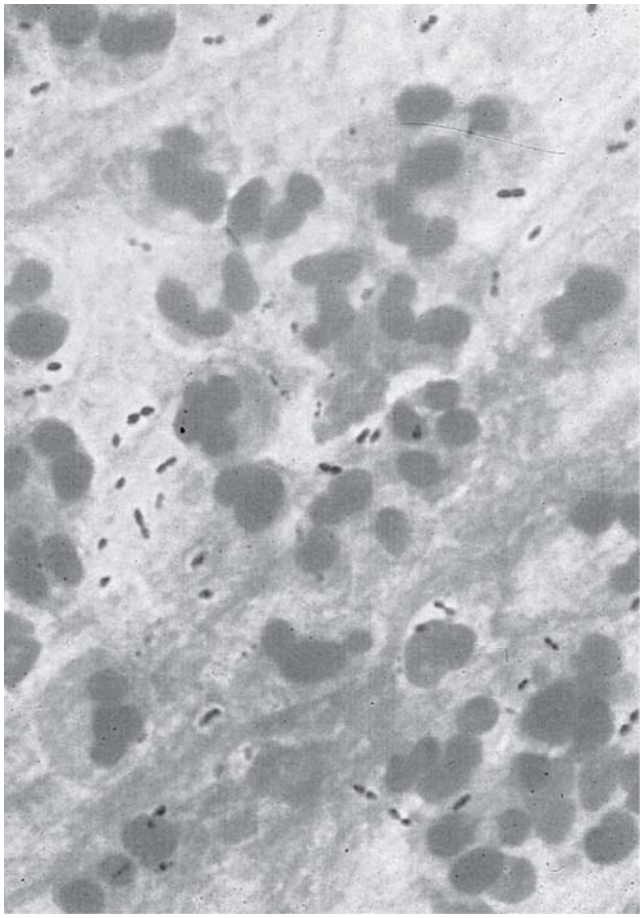


Figura 200-5 Muestra de esputo teñida con Gram en un paciente con neumonía neumocócica (×1.000). Se observan numerosos neutrófilos polimorfonucleares y ausencia de células epiteliales, además de un elevado número de cocos grampositivos ligeramente alargados que forman parejas y cadenas, y que corresponden a *Streptococcus pneumoniae*. La zona clara que rodea a las bacterias corresponde a la cápsula.

En los casos en los que en un paciente con neumonía no es posible obtener inicialmente una muestra de esputo expectorado es necesario sopesar los problemas potenciales del tratamiento empírico respecto al tiempo y el problema planteado por la obtención de la muestra (p. ej., mediante succión nasotraqueal o hidratación, o bien haciendo que el paciente respire aire humidificado o una nube de suero salino hipertónico). Es necesario evitar un retraso excesivo (p. ej., más de 6-8 horas) debido a que se ha demostrado en estudios de gran envergadura que dicho retraso se asocia a una evolución peor; no obstante, en mi opinión, muchos pacientes reciben finalmente un tratamiento deficiente debido a que no ha sido posible identificar el microorganismo causante. Recientemente se ha retirado la recomendación relativa a la administración de un antibiótico durante las 4 primeras horas desde la llegada del paciente al servicio de urgencias[177].

Otras técnicas diagnósticas están centradas en la detección de los antígenos o los anticuerpos. En general, cuando el esputo no tiene la calidad suficiente y la tinción de Gram es positiva carecen de utilidad otras pruebas como la coaglutinación, la detección de antígenos o la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 200-5 Evaluación microscópica y cultivo del esputo respecto a los neumococos

Tinción de Gram	*Cultivo del esputo*	*Hemocultivo*	*Comentario*
+	+	+	Considerado generalmente un diagnóstico concluyente de enfermedad neumocócica invasiva (neumonía), aunque no excluye la contribución por una causa contribuyente (p. ej., infección por el virus de la gripe o cáncer pulmonar)
+	+	–	Evidencia adecuada de neumonía neumocócica no bacteriémica cuando hay un síndrome clínico que sugiere neumonía; el estudio del esputo teñido con Gram es característico (v. fig. 200-5), y el cultivo muestra un crecimiento fuertemente predominante de neumococos sin otras posibles bacterias patogénicas
+ o –	–	+	Con síntomas y signos de neumonía, y con un infiltrado en la radiografía torácica, estos hallazgos suelen ser considerados indicativos de una neumonía neumocócica invasiva, incluso si en el esputo no se demuestran los microorganismos
+	–	–	En presencia del síndrome clínico apropiado todavía es sugestivo de neumonía neumocócica debido a que los microorganismos pueden haber sido pasados por alto en el cultivo a consecuencia de un error de muestreo o del crecimiento excesivo de los estreptococos de la saliva
–	+	–	Poco sugestivo de enfermedad neumocócica. Es posible aislar neumococos en el cultivo del esputo de personas colonizadas. Sin embargo, especialmente en lo que se refiere a los pacientes ya tratados con antibióticos, la positividad del cultivo puede ser la única evidencia respecto al diagnóstico de neumonía neumocócica no bacteriémica
–	–	–	No apoya el diagnóstico de neumonía neumocócica

reacción en cadena de la polimerasa debido a que requieren la presencia de neumococos en el esputo y a que sus resultados están sesgados por el problema potencial de detectar un estado de portador, más que un estado de infección. Es posible demostrar en la orina el polisacárido de la pared celular neumocócica en alrededor del 80% de los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica y también en un porcentaje ligeramente inferior de pacientes con bacteriemia neumocócica sin neumonía o bien con neumonía neumocócica sin bacteriemia. Por otra parte, el porcentaje de adultos con neumonía neumocócica en los que esta prueba es positiva es inferior al 10%[178,179]. En la actualidad se considera que la positividad intensa en un contexto clínico de neumonía es diagnóstica de neumonía neumocócica en el adulto[177]. En los niños dicha prueba es positiva en los casos de colonización faríngea, de manera que carece de utilidad desde el punto de vista diagnóstico[180].

Complicaciones

El empiema era la complicación más frecuente de la neumonía neumocócica en la era preantibiótica y se observaba en aproximadamente el 5% de los casos; en la actualidad sigue siendo la complicación más frecuente, con una incidencia de alrededor del 2%[170]. Tal como ya se ha señalado, se observa la aparición de líquido en una proporción sustancial de pacientes con neumonía, aunque generalmente dicho derrame tiene un carácter reactivo. El empiema tiene lugar cuando las bacterias alcanzan el espacio pleural por vía hematógena o como resultado de la extensión de la neumonía hasta la pleura visceral con diseminación a través de los vasos linfáticos. La persistencia de fiebre (incluso de bajo grado) y de leucocitosis al cabo de 4-5 días del tratamiento antibiótico apropiado de la neumonía neumocócica sugiere un empiema; este diagnóstico es incluso más probable si en la radiología se observa la persistencia del líquido pleural. La presencia de material purulento evidente en el espacio pleural, la positividad en la tinción de Gram o el líquido pleural con un pH de 7,1 o inferior son todos ellos datos que indican la necesidad de un drenaje activo y completo con aspiración repetida mediante aguja o con colocación rápida de una sonda torácica. Si no se observa ninguna forma de respuesta, está indicada la eliminación inmediata del material infectado mediante pleuroscopia o toracotomía abierta[181]. En un estudio efectuado sobre cuadros clínicos de empiema causados por cualquier microorganismo se observó que la mortalidad en dos hospitales en los que la estrategia terapéutica no fue muy activa fue del 30%, mientras que en un tercer hospital en el que el tratamiento tuvo un carácter agresivo la mortalidad fue inferior al 10%[182].

Nuestro grupo ha observado recientemente un conjunto importante de complicaciones no infecciosas de la neumonía neumocócica[183]. En un grupo de 170 veteranos de guerra hospitalizados debido a esta enfermedad, 33 (19,4%) presentaron al menos una complicación cardíaca importante: 12 (7%) un infarto miocárdico (IM) agudo (de ellos, dos sufrieron arritmias y cinco un empeoramiento de su insuficiencia cardíaca congestiva [ICC] previa o una ICC de nueva aparición); 8 (5%) un cuadro de nueva aparición de fibrilación auricular o de taquicardia ventricular, transitorio en todos los casos, y 13 (8%) un empeoramiento de su ICC previa o una ICC de aparición reciente sin IM y sin arritmias nuevas. Los mecanismos de estas complicaciones cardíacas son los siguientes: 1) incremento de la respuesta inflamatoria local en las placas vulnerables del árbol coronario con rotura e infarto[184]; 2) disminución del aporte de oxígeno a consecuencia de un desequilibrio ventilación-perfusión, y 3) un incremento de la demanda sobre el corazón relacionado con la respuesta a la fiebre en presencia de una derivación pulmonar.

OTROS SÍNDROMES INFECCIOSOS

S. pneumoniae puede estar implicado en una amplia gama de estados infecciosos. Puede aparecer una conjuntivitis aislada o epidémica causada (de manera algo sorprendente) por neumococos no encapsulados, de forma que ésta es básicamente la única enfermedad en la que los neumococos no encapsulados desempeñan una función[185,186]. En los hospitales estadounidenses de nivel terciario y de gran tamaño se pueden observar cada década uno o dos casos de endocarditis neumocócica[187]; en Dinamarca (5 millones de habitantes) fueron diagnosticados 14 casos en un período de 10 años[188]. Es frecuente el alcoholismo y la mayor parte de las infecciones tiene lugar sobre válvulas cardíacas previamente normales, además de que la enfermedad tiende a ser rápidamente progresiva y grave[187-189]. La pericarditis purulenta[190] causada por neumococos también es extraordinariamente infrecuente tanto en forma de entidad aislada como cuando aparece junto con endocarditis. La peritonitis neumocócica tiene lugar a consecuencia de la diseminación hematógena o de la inoculación local de la cavidad peritoneal[191]. En los pacientes con ascitis preexistente los neumococos alcanzan el peritoneo y presentan replicación en el líquido peritoneal, generalmente en ausencia de una fuente documentada de infección en otras localizaciones. La inoculación local tiene lugar en las mujeres cuando los neumococos son transportados hasta la cavidad peritoneal a través del sistema reproductor femenino, con o sin una infección clínicamente reconocible (p. ej., una salpingitis), o bien como consecuencia de una perforación intestinal. Son posibles las infecciones neumocócicas de los órganos del sistema reproductor femenino[192-194], con o sin peritonitis. La artritis séptica aparece de manera espontánea sobre articulaciones naturales o protésicas, o bien como complicación de la artritis reumatoide[195-197]. Se observa la afectación de articulaciones múltiples en menos del 25% de los casos[198] y el resultado funcional es a menudo malo. La osteomielitis en el adulto tiende a afectar a las vértebras[199]. Son infrecuentes los abscesos epidurales y cerebrales[200]. Las infecciones de los tejidos blandos[201,202] se observan especialmente en personas que sufren enfermedades del tejido conjuntivo o bien infección por el VIH. La celulitis neumocócica bacteriémica se observa habitualmente en pacientes con enfermedades subyacentes graves, y en estos casos es aparente a menudo un foco respiratorio[203]. Finalmente, la aparición de infecciones neumocócicas poco habituales

en un adulto joven obliga a la realización de pruebas para descartar infección por el VIH[125].

Sensibilidad a antibióticos

Hasta mediados de la década de 1970 los neumococos eran inhibidos o destruidos por concentraciones fácilmente alcanzables de casi todos los antibióticos más importantes. Esta notable sensibilidad permitía la adopción de un enfoque algo desdeñoso respecto al diagnóstico y el tratamiento de la otitis, la sinusitis y la neumonía, un enfoque que, por desgracia, ha persistido a pesar de que a lo largo de las 2 últimas décadas los neumococos han adquirido una resistencia mayor frente a penicilina y a otros antibióticos. El problema de la resistencia de los neumococos frente a penicilina se complica debido a que han cambiado las definiciones y han evolucionado los patrones de sensibilidad[204]. Hasta el momento en el que se reconoció por primera vez la resistencia de los neumococos (notablemente, en casos de meningitis), nadie se había preocupado por la aplicación de una definición de sensibilidad. En función del conocimiento histórico de que todas las cepas aisladas previamente habían sido sensibles a concentraciones ≤0,06 µg/ml, las cepas con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 0,06 µg/ml (un nivel fácilmente alcanzable en el LCR con dosis máximas de penicilina) se denominaban sensibles a penicilina. Las cepas con una CMI ≥0,12 a 1,0 µg/ml (niveles entre 0,5 y 1,0 µg/ml, que se alcanzan en algunos pacientes) eran consideradas con sensibilidad reducida o con resistencia intermedia, y las cepas con una CMI >1,0 µg/ml eran definidas como resistentes. Sin embargo, con las dosis de penicilina que se administran habitualmente por vía i.v. las concentraciones que se alcanzan en el líquido intersticial y en los pulmones son mucho mayores que las que se consiguen en el LCR y muy superiores a 1-2 µg/ml durante la mayor parte del período de tratamiento. En 2008 se modificaron las definiciones de sensibilidad frente a la penicilina para reflejar la zona de infección y la vía de administración del tratamiento[205].

Excepto en lo que se refiere a las infecciones del sistema nervioso central (SNC), que son tratadas mediante la administración de penicilina por vía parenteral, la sensibilidad, la resistencia intermedia y la resistencia plena a penicilina se definen en la actualidad por CMI ≤2, ≤4 y ≥8 µg/ml, respectivamente. Cuando se decide el uso de penicilina por vía oral se aplican las definiciones antiguas que reflejan los niveles tisulares sustancialmente menores que se alcanzan con este tratamiento. Es importante el hecho de que en los casos de meningitis los microorganismos con una CMI ≤0,06 µg/ml son sensibles, mientras que los que presentan una CMI ≥0,12 µg/ml son considerados resistentes. Se han desarrollado estrategias y definiciones similares para definir la sensibilidad frente a amoxicilina, ceftriaxona y otros antibióticos β-lactámicos. Por ejemplo, las CMI correspondientes a la sensibilidad, la resistencia intermedia y la resistencia plena frente a amoxicilina se definen simplemente como ≤2, ≤4 y ≥8 µg/ml, respectivamente, en función del concepto de que ningún clínico va a utilizar un tratamiento por vía oral en una infección del SNC. En lo que se refiere a ceftriaxona se han propuesto definiciones distintas para las infecciones del SNC y para las infecciones de otros órganos y sistemas. Es esencial conocer dichas modificaciones en las definiciones antes de abordar la literatura médica publicada entre 1985 y 2007 acerca de esta cuestión. Las tasas actuales de resistencia frente a éstos y otros antibióticos se detallan en el apartado siguiente («Prevalencia de la resistencia») y se resumen en la tabla 200-6.

Penicilina inhibe la replicación de *S. pneumoniae* al fijar las enzimas necesarias para la síntesis del peptidoglucano, incluyendo las transpeptidasas de peso molecular alto y una carboxipeptidasa de peso molecular bajo. La fijación es de tipo covalente, con formación de un enlace serina-éster y de un complejo peniciloil enzimáticamente inactivo. La reacción con penicilina se utiliza para reconocer estas enzimas mediante dos métodos generales: incubación con penicilina marcada radiactivamente, seguida de electroforesis y autorradiografía, o bien incubación con penicilina no marcada seguida de electroforesis e inmunotransferencia con anticuerpos antipeniciloil marcados radiactivamente. Han sido identificadas seis de estas enzimas (1A, 1B, 2A, 2B, 2X y 3). En las cepas plenamente sensibles de *S. pneumoniae* las seis enzimas, que también se denominan proteínas de unión a penicilina (PBP) son identificables tras la incubación con concentraciones bajas de penicilina. Las cepas resistentes muestran PBP con disminución de la afinidad por penicilina en una proporción aproximadamente igual al grado de resistencia. Los cambios en los genes que codifican estas enzimas, con alteraciones de grado relativamente menor en los aminoácidos de los loci esenciales[206], pueden ser el factor responsable de la disminución de la afinidad. Las alteraciones en la PBP 2B son las que explican con una probabilidad mayor la resistencia de bajo nivel, mientras que las mutaciones en la PBP 2X se han asociado a una resistencia de nivel alto[207].

Los neumococos han evolucionado hacia la resistencia a través de la adquisición de material genético procedente de otras bacterias con las que coexisten en una proximidad estrecha. De hecho, la alteración de la secuencia en el gen de la PBP 2B en muchas cepas resistentes a penicilina parece tener su origen en *Streptococcus mitis*[208]. La capacidad extraordinaria de *S. pneumoniae* para adquirir material genético a través del mecanismo de la transformación es un determinante importante de este proceso. La diversidad existente entre las cepas[209], o bien en la región de codificación del transpéptido del genoma neumocócico[207,210], indica que han ocurrido muchos eventos mutacionales discretos, algunos de los cuales reflejan la adquisición de ADN mientras que otros reflejan su reordenamiento. Finalmente, en una cepa individual pueden aparecer alteraciones en varias PBP, con un mosaico de estas proteínas. No obstante, el origen principal de la resistencia en todo el mundo ha sido la diseminación geográfica de unos pocos clones que parecen poseer una capacidad especial para colonizar y diseminarse[211]. Un ejemplo bien documentado fue la importación y diseminación rápida en Islandia de una cepa de elevada prevalencia en España durante las Olimpiadas de 1992[212]. En Estados Unidos el factor dominante respecto a la aparición de neumococos resistentes a los antibióticos ha sido la diseminación entre personas de unos pocos grupos clonales portadores de determinantes de resistencia frente a múltiples clases de antibióticos[213]. Estos mismos clones parecen haberse diseminado en todo el mundo y se pueden encontrar, por ejemplo, en Corea o Tailandia, así como en Europa[214]. La diseminación geográfica está muy facilitada por la presión antibiótica, lo que explica el hecho de que muchos de los clones con colonización diseminada muestran resistencia a los antibióticos. Un elemento prominente en este proceso de selección es el correspondiente a las guarderías infantiles. Los estudios relativos a la prevalencia puntual efectuados en Estados Unidos han demostrado que en un momento dado la proporción de niños que asisten a una guardería y que reciben antibióticos es muy elevada. Estas condiciones: 1) suprimen la flora sensible, creando así un nicho para los microorganismos resistentes; 2) facilitan el crecimiento de los neumococos resistentes a los antibióticos; 3) incrementan la prevalencia de los estreptococos viridans resistentes a los antibióticos,

TABLA 200-6 Definiciones de sensibilidad de los neumococos frente a antibióticos β-lactámicos representativos*

Antibiótico	*Sensibilidad*	*Resistencia intermedia*	*Resistencia plena*
Penicilina (oral)	≥0,06	0,12-1	≥2
Penicilina (parenteral)			
Infección no del SNC	≤2	4	≥8
Infección del SNC	≤0,06		≥0,12
Amoxicilina†			
Infección no del SNC	≤2	4	≥8
Ceftriaxona o cefotaxima			
Infección no del SNC	≤1	2	≥4
Infección del SNC	≤0,5	1	≥2

*Distinción entre las cepas de los pacientes en los que está afectado el SNC y los pacientes en los que no está afectado el SNC, según las definiciones del National Committee for Clinical and Laboratory Standards.

†En el caso de la amoxicilina no se ha contemplado la definición de la infección del SNC asumiendo que los médicos no van a utilizar antibióticos por vía oral para tratar a pacientes con meningitis; la amoxicilina por vía parenteral no se comercializa en Estados Unidos.

SNC, sistema nervioso central.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estableciendo así el fundamento para una transformación adicional de los neumococos con adquisición de resistencia a los antibióticos, y 4) facilitan un contacto físico estrecho entre los niños pequeños, lo que favorece a su vez la diseminación de los microorganismos. Hay otras situaciones que también se caracterizan por un contacto físico estrecho y por un uso excesivo de antibióticos en las que las condiciones ambientales también facilitan el crecimiento de estos microorganismos, tal como ocurre en los asilos de ancianos.

La resistencia a penicilina es tan sólo la punta del iceberg. Dicha resistencia se debe a la adquisición por parte de los microorganismos de un casete de elementos genéticos que también codifican la resistencia frente a otros antibióticos. Muchas cepas resistentes a penicilina muestran alteraciones en las PBP, especialmente en la PBP 2X y en la PBP 1A[210], que también inducen la resistencia frente a cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima o ceftriaxona. Incluso los incrementos de bajo nivel en las CMI respecto a penicilina (incrementos que todavía definen las cepas como sensibles) se asocian a la resistencia frente a otros antibióticos de utilización frecuente como los macrólidos, trimetoprima-sulfametoxazol, las tetraciclinas y, en menor grado, las quinolonas (v. tabla 200-6).

El conocimiento de la resistencia frente a los macrólidos es importante desde el punto de vista clínico. Los macrólidos se insertan en un bolsillo de la subunidad 23S del ribosoma 50S fijándose específicamente en el dominio V del bucle peptidil transferasa, de manera que bloquean el ensamblaje de la proteína. Ésta es la razón por la que los macrólidos son bactericidas para *Streptococcus pneumoniae*. (El mecanismo de la destrucción de los neumococos es complejo; los macrólidos son considerados en términos generales como antibióticos bacteriostáticos frente a los patógenos grampositivos como *Staphylococcus aureus,* pero son bactericidas frente a los neumococos.) La adquisición de material genético como *erm*(B) o *mef*(A), que a menudo tiene lugar junto con la adquisición de genes que codifican la resistencia a penicilina, puede ser el mecanismo de la obtención de resistencia:

1. *erm*(B) codifica la metilación de una base en el dominio V del ARNr 23S (A2058). Dicha metilación bloquea esencialmente el bolsillo ribosómico; dado que los macrólidos ya no pueden encajar en el bolsillo, el incremento de sus concentraciones tiene un efecto escaso y aparece una resistencia de nivel alto ($\geq$64 μg/ml).
2. *mef*(A) codifica una bomba de expulsión que excluye a los macrólidos. Sería de esperar en este caso que las concentraciones elevadas de antibióticos superaran la capacidad de dicha bomba y que aparecieran concentraciones suficientes de antibióticos que actuaran sobre las bacterias con un efecto antibacteriano. Dicha resistencia se mantiene en un nivel bajo (generalmente $\leq$16 μg/ml) y, cuando las dosis son suficientes, los macrólidos pueden ser eficaces.

El debate respecto a si este tipo de resistencia tiene alguna significación clínica[215] está fundamentado en el hecho de que la mayor parte de las cepas resistentes a los macrólidos en Estados Unidos poseen *mef*(A), así como en el hecho de que las dosis actuales de los macrólidos pueden ser eficaces a pesar de que in vitro se ha observado una cepa resistente. Hay otras mutaciones que son responsables de la resistencia en un pequeño porcentaje de cepas y que dan lugar a otras sustituciones de base en el dominio V o que alteran las secuencias proteicas en la zona de fijación a los macrólidos o en zonas adyacentes, especialmente con implicación de las proteínas ribosómicas L4 y L22[216].

Prevalencia de la resistencia

Debido a que en la literatura médica correspondiente al período 1985-2006 se utilizaron definiciones que fueron modificadas posteriormente y que se mantienen en la actualidad, los niveles de resistencia de los neumococos frente a los antibióticos β-lactámicos parecían en aquella época mucho mayores de lo que realmente eran. La extrapolación al momento actual y en Estados Unidos de los resultados obtenidos en los primeros estudios correspondientes al tratamiento de las infecciones por *S. pneumoniae* de órganos y sistemas distintos del SNC indica que aproximadamente el 65% de las cepas parece presentar sensibilidad a penicilina administrada por vía oral, el 17% muestra resistencia intermedia y el 17% presenta resistencia plena (v. tabla 200-6)[217-220]. Alrededor del 93% de todos los neumococos muestra sensibilidad frente a penicilina por vía parenteral o frente a amoxicilina por vía oral, al tiempo que el 5% muestra resistencia intermedia y el 2% resistencia plena[220]. En los casos de meningitis, el 65% de los microorganismos muestra sensibilidad a penicilina y el 35% presenta resistencia (no se ha observado resistencia intermedia). Con respecto a ceftriaxona, en el caso de las infecciones de órganos y sistemas distintos del SNC el 97% de los microorganismos muestra sensibilidad, el 2% resistencia intermedia y el 1% resistencia plena; en el caso de las infecciones del SNC estos porcentajes son el 90%, el 7% y el 3%, respectivamente[221].

En general, las cepas aisladas en los casos de infección invasiva tienen habitualmente una probabilidad mayor de mostrar sensibilidad frente a los antibióticos, en comparación con las cepas aisladas en casos de otitis media o de colonización nasofaríngea. Hay variaciones entre las distintas ciudades y también entre los diferentes segmentos de la población general o entre los diversos centros o instituciones de una única ciudad, de manera que la probabilidad real de que un paciente sufra infección por una cepa resistente es muy variable. Las tasas de resistencia son elevadas en la mayor parte de los países europeos con las excepciones notables de Holanda y Alemania, países en los que los estándares aceptados de práctica clínica limitan de forma estricta el uso de los antibióticos[222], especialmente entre los niños muy pequeños; en el lado contrario, las tasas de resistencia son máximas en países como Corea, Hong Kong y Tailandia, en los que el uso de los antibióticos carece de cualquier tipo de control[223].

Los neumococos con CMI bajas respecto a penicilina siguen siendo sensibles a la mayor parte de los demás antibióticos. Por el contrario, a medida que aumenta la resistencia a penicilina los microorganismos muestran una probabilidad creciente de presentar resistencia también frente a otros antibióticos de uso común[219] (tabla 200-7). Actualmente, en Estados Unidos alrededor del 25% de todas las cepas de neumococos son resistentes a los macrólidos, el 10% frente a clindamicina, el 30% frente a trimetoprima-sulfametoxazol, el 18% frente a doxiciclina y el 2% frente a las nuevas quinolonas[224], de nuevo, con variaciones en función de la zona de cultivo y de la región geográfica. La tercera parte de las cepas resistentes a los macrólidos posee *erm*(B) y también muestra resistencia frente a clindamicina. En Europa es mayor la proporción de neumococos que muestran alguna forma de resistencia a los macrólidos y en la mayor parte de estas cepas ello se debe a la presencia de *erm*(B). Las tasas de resistencia son menores en Canadá que en Estados Unidos, y mayores en los países del Lejano Oriente que en Europa. En general, más del 98% de las cepas siguen siendo sensibles a las fluoroquinolonas, posiblemente debido a que estos medicamentos no se utilizan en el tratamiento de los niños. En Canadá el incremento en la resistencia ha evolucionado de forma paralela al uso de las quinolonas[225] y en los centros en los que se utilizan con frecuencia dichos antibióticos, como las clínicas especializadas en enfermedades respiratorias[226] y los asilos de ancianos[227], las tasas de resistencia pueden ser superiores al 5%. No se ha documentado la resistencia frente a vancomicina, las oxazolidinonas (linezolid), los ketólidos (p. ej., telitromicina y cetromicina) ni las glicilciclinas (p. ej., tigeciclina).

Tratamiento

Los fundamentos básicos del tratamiento de la infección neumocócica son similares a los correspondientes al tratamiento de otras infecciones: 1) administrar un antibiótico que alcance una concentración suficiente para inhibir o destruir el microorganismo infectante; 2) continuar el tratamiento al menos hasta que el paciente sea capaz de completar los procesos de curación; 3) efectuar el drenaje de las infecciones de los espacios cerrados, si fuera necesario; 4) determinar de antemano la respuesta que se puede esperar, y 5) preparar también de antemano la revaluación si no se produce la respuesta esperada. A pesar de que estos fundamentos básicos han sido completamente validados, el lector descubrirá que su aplicación no tiene nada de sencillo. Algunos pocos elementos a tener en cuenta a este respecto son los siguientes: 1) en lo que se refiere a la mayor parte de las enfermedades causadas por neumococos, cuando se inicia el tratamiento aún se desconoce el microorganismo causal y, en muchos casos, no se van a

TABLA 200-7 Probabilidad (%) de sensibilidad in vivo de los neumococos frente al antibiótico prescrito*

Antibiótico	*Probabilidad*
Penicilina (parenteral), ampicilina, piperacilina	93†
Amoxicilina	93†
Cefuroxima, cefpodoxima, cefdinir	85†
Cefotaxima, ceftriaxona, cefepima	97†
Imipenem, meropenem, ertapenem	95
Azitromicina, claritromicina	85‡
Clindamicina	93
Telitromicina	100
Trimetoprima-sulfametoxazol	65
Doxiciclina	82
Vancomicina	100
Quinolonas§	98

*Cuando causan una infección no del SNC, como una neumonía (v. el texto). Ésta es mi estimación personal de la probabilidad (%) de una respuesta bacteriológica durante el tratamiento con las dosis habituales, en función de numerosas aproximaciones recogidas en el texto y también en función de los datos ofrecidos por Musher y cols.[204]. No ocurre lo mismo con la sensibilidad in vitro, que se define a través de los criterios del National Committee for Clinical and Laboratory Standards (NCCLS) y que no es la misma que la probabilidad de una curva in vivo, que depende en parte de la sensibilidad bacteriana pero también de otros factores como la situación clínica del huésped y la gravedad de la infección.

†Con las dosis elevadas de estos medicamentos es esperable la sensibilidad de todos los neumococos.

‡Esta cifra refleja el equilibrio entre la tasa de resistencia del 25% in vitro y la experiencia clínica, que ha incluido algunos fracasos terapéuticos pero que en general demuestra una elevada tasa de respuesta. En el momento en el que se redacta este capítulo (noviembre de 2008) todavía se desconoce la relación precisa entre la resistencia in vitro y el fracaso in vivo.

§Quinolonas = levofloxacino, moxifloxacino.

realizar estudios microbiológicos para definirlo; 2) incluso en los casos en los que se considera que el microorganismo causal es *S. pneumoniae,* en el momento de inicio del tratamiento se desconoce la sensibilidad antibiótica; 3) en muchas infecciones habituales la duración del tratamiento no ha sido determinada a través de estudios científicos; 4) en los casos de otitis media y de sinusitis, que son las infecciones causadas con mayor frecuencia por *S. pneumoniae*, no se suele llevar a cabo ninguna forma de drenaje, y 5) muchos clínicos desconocen qué tipo de respuesta se debe esperar tras el inicio del tratamiento.

OTITIS MEDIA

En 1998 el Grupo de trabajo de otitis media del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades[145] recomendó la administración de amoxicilina (30 mg/kg) tres veces al día para el tratamiento de los niños con otitis media. Las razones esgrimidas por los componentes de este grupo de trabajo fueron las siguientes: 1) *S. pneumoniae* es la causa identificable más frecuente de esta infección y el microorganismo que se asocia a una morbilidad mayor; 2) los neumococos sensibles a penicilina y con resistencia intermedia a penicilina pueden responder mejor a este tratamiento que a cualquier otro, y 3) no hay ningún otro tratamiento administrado por vía oral que sea más eficaz frente a los neumococos resistentes. Después de ello, la American Academy of Pediatrics recomendó una actitud terapéutica de observación vigilante en los niños mayores de 2 años, a menos que presentaran dolor intenso o fiebre elevada[228], y estas recomendaciones parecen también apropiadas para los adultos. En los casos en los que la administración aislada de amoxicilina no da buenos resultados se pueden utilizar amoxicilina-ácido clavulánico, una fluoroquinolona o ceftriaxona. En ausencia de perforación del tímpano y de otras complicaciones no es necesario administrar el tratamiento durante más de 5 días[229].

SINUSITIS

Dado que la patogenia y los microorganismos causales de la sinusitis aguda son esencialmente idénticos a los correspondientes a la otitis media, se pueden aplicar las mismas consideraciones terapéuticas. Hay directrices terapéuticas cuidadosamente elaboradas y los tratamientos propuestos han estado fundamentados en los patrones de sensibilidad antibiótica, tal como se ha indicado previamente[230]. De nuevo, el clínico se enfrenta al problema esencial del tratamiento empírico sin saber si realmente el microorganismo causal es *S. pneumoniae* ni tampoco si, en los casos en los que se demuestra que sí es *S. pneumoniae*, dicho microorganismo muestra sensibilidad o resistencia al tratamiento seleccionado. La amoxicilina es considerada el tratamiento de primera línea, con un probable efecto beneficioso en el 80-90% de los casos; la combinación amoxicilina-ácido clavulánico puede dar lugar a una tasa ligeramente mayor de buenos resultados debido a su eficacia frente a *H. influenzae* productor de β-lactamasa y representa el tratamiento de segunda línea en los casos de fracaso con amoxicilina[230]. Las quinolonas no han sido aprobadas para su uso en los niños, pero los adultos sí pueden ser tratados con esta clase de medicamentos. La ceftriaxona es el tratamiento de segunda línea y en los casos de fracaso terapéutico con este antibiótico posiblemente sea necesaria la consulta al otorrinolaringólogo.

NEUMONÍA

Tratamiento ambulatorio

Este apartado se va a dedicar en términos generales a la selección del tratamiento de la neumonía causada por *S. pneumoniae,* dado que la cuestión más genérica del tratamiento de la neumonía por cualquier microorganismo ya se ha tratado en el capítulo 64. No obstante, puede ser necesaria una cierta repetición de conceptos. En los pacientes atendidos en el contexto extrahospitalario no se suelen realizar intentos para establecer un diagnóstico etiológico; sin embargo, cuando sí se lleva a cabo este intento *S. pneumoniae* es el microorganismo predominante y representa la causa de más de la mitad de los casos en los que se cultiva una bacteria y de más de la tercera parte de los casos en los que se establece (o se sospecha) un diagnóstico mediante métodos bacteriológicos o serológicos. La respuesta suele ser excelente con independencia del tratamiento seleccionado; de manera específica, las penicilinas con y sin inhibidores de la β-lactamasa, los macrólidos, doxiciclina o cualquiera de las nuevas fluoroquinolonas parecen tener una eficacia similar[177], aunque se ha llamado la atención acerca de los fracasos clínicos cuando se utilizan los macrólidos en el tratamiento ambulatorio de la neumonía causada por neumococos resistentes a estos antibióticos[231]. En los casos en los que los pacientes son estratificados en grupos de riesgo[232], la mortalidad observada (con independencia de la causa) es prácticamente despreciable en la mayor parte de los pacientes en los que no es necesaria la hospitalización.

Para el tratamiento ambulatorio de la neumonía, la Infectious Disease Society of America[233] recomienda (no necesariamente por este orden) el uso de un macrólido, doxiciclina, amoxicilina (con o sin ácido clavulánico) o una quinolona. No existe certidumbre respecto a la curación en la práctica clínica de las enfermedades infecciosas y, en la opinión del autor de este capítulo, el clínico cuidadoso hace bien en intentar establecer un diagnóstico correcto mediante métodos microbiológicos. En los casos en los que no es posible el diagnóstico etiológico hay que advertir de este hecho a los pacientes; el clínico debe mantenerse en contacto estrecho con el paciente durante los primeros días, más que considerar que ya ha hecho todo lo necesario para «cubrir» la infección con el tratamiento antibiótico empírico.

Tratamiento hospitalario

Hay que destacar la enorme importancia de la decisión de hospitalizar a un paciente, o incluso de ingresarle directamente en la unidad de cuidados intensivos. En general, es necesario aplicar las directrices publicadas[177], sin que ello suponga su seguimiento al pie de la letra. Para decidir si es necesaria la hospitalización se puede llevar a cabo una estratificación en función de las recomendaciones del Pneumonia Outcomes Research Team[232]; no obstante, si el clínico tiene dudas debe hospitalizar al paciente al menos para el tratamiento inicial. En el resto de este apartado se aborda el proceso de selección de un antibiótico para el tratamiento de la neumonía neumocócica.

La neumonía neumocócica causada por microorganismos sensibles a penicilina, o con resistencia intermedia a este antibiótico, responde al tratamiento con penicilina, 1 millón de unidades por vía i.v. cada 4 horas, con ampicilina, 1 g cada 6 horas, o con ceftriaxona, 1 g cada 24 horas[234]. El problema principal radica en determinar si la neumonía

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

debida a los neumococos relativamente infrecuentes que muestran resistencia puede responder a dicho tratamiento, así como la determinación de si en estos casos puede ser apropiado el uso de dosis elevadas de antibióticos β-lactámicos o la adición de vancomicina o de una fluoroquinolona.

Los pacientes que reciben tratamiento frente a la neumonía neumocócica mediante un antibiótico eficaz experimentan en general una disminución sustancial de la fiebre y se sienten mucho mejor al cabo de 48 horas. En función de todas las consideraciones anteriores, si un paciente ha respondido al tratamiento con un β-lactámico se debe continuar dicho tratamiento, a pesar de que en las pruebas de sensibilidad antibiótica se demuestre que el microorganismo causal es resistente. Sin embargo, en los casos en los que no se observa una respuesta clara y en los que el microorganismo es resistente hay que modificar el tratamiento en función de los resultados obtenidos en las pruebas de sensibilidad. Se ha publicado un estudio prospectivo y de gran envergadura[235] en el que se demuestra que la mortalidad por neumonía neumocócica grave es inferior en los pacientes que reciben dos antibióticos (generalmente un β-lactámico y un macrólido), en comparación con los que solamente reciben uno (generalmente un β-lactámico). En el grupo de monoterapia la mortalidad fue bastante mayor en función de cualquiera de los parámetros estándar, incluso al comparar los datos con los correspondientes a la era antibiótica inicial. Los autores de este estudio propusieron la posibilidad de que los macrólidos, que fueron el segundo antibiótico más utilizado, dieran lugar a un efecto antiinflamatorio. En un estudio prospectivo más reciente[236] en el que se comparó una fluoroquinolona con o sin adición de ceftriaxona no se observaron diferencias. El autor de este capítulo sigue tratando con un antibiótico β-lactámico a sus pacientes con neumonía neumocócica.

No ha sido definida la duración óptima del tratamiento de la neumonía neumocócica. Los neumococos no son fácilmente detectables en el estudio microscópico del cultivo del esputo a partir de las 24 horas del inicio de un antibiótico eficaz[175]. En un estudio de pequeña envergadura realizado en la década de 1950 se demostró que la administración de una dosis única de penicilina procaína, con mantenimiento de una concentración antimicrobiana efectiva durante 24 horas, podía curar a los pacientes adultos jóvenes y por lo demás sanos que sufrían neumonía neumocócica. La experiencia obtenida en los primeros tiempos de la era antibiótica demostró que 5-7 días de tratamiento eran suficientes. Sin embargo, la tendencia de los clínicos ha ido en la dirección de la prolongación del tratamiento y, en ausencia de datos que demuestren un efecto beneficioso adicional, la mayor parte de los clínicos mantiene en la actualidad durante 10-14 días el tratamiento de la neumonía. Esta tendencia a la prolongación del tratamiento entraña los riesgos de aparición de microorganismos resistentes a los antibióticos y de complicaciones como la infección por *Clostridium difficile*. La estrategia mejor quizá sea la observación estrecha durante 5 días mientras el paciente recibe tratamiento por vía parenteral frente a la neumonía neumocócica, con unos pocos días de tratamiento por vía oral más adelante hasta completar un ciclo de 7-8 días y sin superar los 3 días después de que desaparece la fiebre (temperatura inferior a 37,2 °C) en un paciente inicialmente afebril. La persistencia de la fiebre al cabo de 3-5 días obliga a revisar la sensibilidad del microorganismo frente al antibiótico utilizado y también a descartar la presencia de una infección loculada como el empiema.

MENINGITIS

La meningitis neumocócica ha sido tratada con 10-24 millones de unidades de penicilina cada 24 horas, o bien con 1-2 g de ceftriaxona cada 12 horas. Cualquiera de estos regímenes es eficaz frente a *S. pneumoniae* sensible a los antibióticos; los aspectos farmacocinéticos y las concentraciones que se alcanzan en el LCR favorecen el uso de ceftriaxona. Durante el tratamiento de las cepas resistentes es probable que los antibióticos β-lactámicos no alcancen concentraciones terapéuticas en el LCR, lo que explica la recomendación de la administración de vancomicina junto con un β-lactámico hasta que se obtienen los resultados en las pruebas de sensibilidad (el β-lactámico se utiliza debido a que atraviesa la barrera hematoencefálica de manera más fiable y a que muchas cepas son sensibles, y vancomicina debido a su eficacia potencial frente a las cepas resistentes a los β-lactámicos). En los pacientes con alergia importante a la penicilina y a las cefalosporinas se puede utilizar vancomicina; en estos casos hay que considerar la posible idoneidad de la adición de un carbapenem.

En algunos casos publicados de manera aislada se ha observado una evolución mejor tras la adición de rifampicina a un antibiótico β-lactámico en el tratamiento de la meningitis neumocócica. En animales de experimentación, la adición de rifampicina a ceftriaxona[237] o a vancomicina[238] no ha tenido utilidad excepto en los pacientes tratados simultáneamente con glucocorticoides (que pueden reducir la llegada de los antibióticos al SNC). En un estudio de carácter sistemático efectuado in vitro por nuestro grupo se demostraron la indiferencia o el antagonismo de rifampicina añadida a antibióticos β-lactámicos[239]. A pesar de que algunos expertos[156] recomiendan la adición de rifampicina en los pacientes que reciben esteroides junto con una cefalosporina de tercera generación, la opinión del autor de este capítulo es la de que no hay datos suficientes que justifiquen dicha medida. En un estudio realizado sobre pacientes adultos[240] se observó (tal como ya se había demostrado previamente en niños) que la adición de dexametasona (10 mg cuatro veces al día) se acompaña de una evolución claramente favorable. El autor de este capítulo utiliza dicha estrategia en su práctica clínica, a pesar de que en los estudios más recientes no han sido confirmados sus resultados. Dada la posibilidad de que los esteroides puedan reducir la penetración de los antibióticos en el SNC[241-243], los pacientes que reciben estos medicamentos deben permanecer bajo una observación especialmente estrecha; puede ser necesaria la realización de punciones lumbares repetidas para documentar la desaparición de las alteraciones en el LCR, especialmente en los casos con características sugestivas de retraso de la respuesta clínica. La administración de esteroides no se debe mantener más allá de los cuatro días recomendados.

OTROS CUADROS

Se ha recomendado el uso de la proteína C activada (drotrecogina) en los pacientes con sepsis grave. En el análisis de subgrupos de un estudio se observó que los pacientes con neumonía neumocócica y sepsis grave son los que muestran una probabilidad mayor de mejorar, con un incremento de la supervivencia a corto y largo plazo superior al 25%[244]. La endocarditis neumocócica se asocia a la destrucción rápida de las válvulas cardíacas y todos los pacientes que presentan esta enfermedad tienen que ser evaluados desde el principio por un cardiólogo, un cirujano cardiovascular o ambos. El tratamiento inicial debe incluir la administración de vancomicina y ceftriaxona hasta que se conozcan los resultados de la concentración bactericida mínima. Los aminoglucósidos pueden inhibir la actividad bactericida de los antibióticos β-lactámicos[245] y no se deben añadir mientras no se demuestre in vitro su sinergismo.

Prevención

La cuestión relativa a la vacunación como protección frente a la infección neumocócica ha sido revisada de manera detallada[26,246]. En la actualidad se comercializan en Estados Unidos dos tipos de vacuna neumocócica. La vacuna con polisacárido capsular, comercializada con la denominación Pneumovax, contiene 25 µg de polisacáridos capsulares correspondientes a cada uno de los 23 serotipos infectantes más frecuentes de *S. pneumoniae*. La vacuna neumocócica con conjugado proteico, comercializada con la denominación Prevnar, contiene material capsular correspondiente a los siete serotipos neumocócicos implicados con mayor frecuencia en la enfermedad neumocócica infantil. Esta vacuna solamente se puede utilizar en los niños. En Estados Unidos se están desarrollando vacunas que contienen un número mayor de polisacáridos conjugados; dichas vacunas ya se utilizan en otras zonas geográficas del mundo.

NIVELES DE ANTICUERPOS POSVACUNACIÓN

Tras la administración de la vacuna con polisacáridos neumocócicos, el adulto joven y sano responde con una producción promedio de

anticuerpos que es de aproximadamente las tres cuartas partes de la concentración del antígeno. A los 5-7 días de la vacunación son detectables la IgG y la IgM; en las personas con exposición previa el incremento de la concentración de anticuerpos parece presentar una cinética similar a la que se observa en la exposición inicial[108]. A pesar de que se acepta en términos generales el concepto de que aparecen en primer lugar los anticuerpos IgM y de que más tarde estos anticuerpos son sustituidos por anticuerpos IgG, realmente ambas clases de anticuerpos aparecen simultáneamente en el torrente sanguíneo y también en los cultivos linfocitarios in vitro[108,247]. Después, las concentraciones de IgG alcanzan su nivel máximo a las 4-12 semanas, tras lo cual van reduciéndose a lo largo de 1-2 años, aunque manteniendo durante alrededor de 5-10 años niveles significativamente mayores que los anteriores a la vacunación. Se considera que la protección persiste mientras los anticuerpos son detectables, pero se desconoce cuál es el nivel de anticuerpos que se puede utilizar para determinar el umbral de la inmunidad.

La capacidad de producción de anticuerpos frente a los polisacáridos capsulares está controlada por factores genéticos que se heredan de formas autosómica y dominante[102]. Tras la vacunación algunas personas presentan concentraciones elevadas de IgG frente a todos los polisacáridos capsulares, mientras que otras no responden ante la mayor parte de los polisacáridos y sus concentraciones de IgG frente a los antígenos polisacáridos a los cuales responden pueden ser muy bajas. La vacunación repetida no da lugar a la aparición de anticuerpos en las personas que no responden, aunque tras la administración de una vacuna con conjugado proteico algunas de estas personas muestran anticuerpos IgG frente a algunos de los antígenos[248].

El problema que conlleva la vacunación neumocócica es el de que las personas en las que está más indicada son las que tienen una probabilidad menor de presentar respuestas adecuadas. Los ancianos pueden mostrar tras la vacunación concentraciones de anticuerpos inferiores a las de las personas más jóvenes[103,249], especialmente los que sufren enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas[99,107]. Los pacientes con enfermedades que inducen inmunosupresión y que, por ello, muestran un riesgo elevado de infección neumocócica, muestran una disminución importante en su capacidad de producción de anticuerpos IgG frente a los antígenos polisacáridos; por ejemplo, los pacientes con mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, esplenectomía, linfoma, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, cirrosis, anemia drepanocítica, trasplante de médula ósea e infección por el VIH. Las personas con SIDA adquirido pueden perder su capacidad de respuesta frente a algunos antígenos, al tiempo que mantienen una respuesta relativamente normal frente a otros[250,251]. Un problema adicional es el de que en muchos estudios solamente han sido evaluadas las respuestas iniciales. Nuestro grupo ha demostrado recientemente que las personas que se recuperan de una neumonía neumocócica responden inicialmente a la vacunación, aunque dejan de mostrar anticuerpos detectables al cabo de 6 meses[252].

A diferencia de las proteínas, los polisacáridos no estimulan las líneas linfocitarias de supervivencia prolongada que muestran respuestas de tipo amnésico, es decir, que responden a la nueva estimulación con respuestas de anticuerpos rápidas y más intensas. De hecho, la vacunación induce un efecto supresor que se mantiene durante 3-4 años, de manera que la revacunación durante dicho período de tiempo estimula la producción de cantidades de anticuerpos que se aproximan a las cantidades originales máximas, aunque no llegan a ellas[252].

PROTECCIÓN POSVACUNACIÓN

En los estudios de campo realizados durante las dos primeras décadas del siglo XX se demostró que la vacunación de los mineros sudafricanos con microorganismos enteros muertos daba lugar a un efecto protector[27]. En las décadas de 1930 y 1940 también se demostró la eficacia de la vacuna con preparados relativamente purificados de polisacáridos capsulares en personas de la población general y en miembros de las Fuerzas Armadas[253,254]; en estos estudios se señaló que se había conseguido una reducción de la enfermedad neumocócica de aproximadamente el 60%. En los subgrupos de la población general en los que se considera existe un riesgo mayor de infección neumocócica, tal como los ancianos con enfermedades subyacentes, se ha demostrado una eficacia similar en algunos estudios[255,256], mientras que en otros no se ha detectado un efecto protector[257-259]. Por ejemplo, en un estudio prospectivo efectuado con control mediante enmascaramiento bajo los auspicios de la Veterans Administration[259], participaron 2.354 personas de al menos 55 años y que sufrían una o más enfermedades subyacentes respecto a las cuales se recomienda de manera sistemática la vacuna (principalmente EPOC, alcoholismo, insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca congestiva), que fueron asignadas aleatoriamente a los grupos de una vacuna neumocócica 14-valente o de placebo. A lo largo de los casi 3 años de seguimiento no se observaron entre ambos grupos diferencias en la frecuencia de la neumonía neumocócica ni de la bronquitis. Recientemente[260], en un estudio efectuado con control placebo respecto a la vacuna neumocócica en pacientes que recibieron el alta hospitalaria (un grupo de riesgo especialmente elevado) se demostró una disminución en cinco veces de la incidencia de bacteriemia neumocócica, pero no hubo diferencias respecto a la neumonía neumocócica en función de los resultados obtenidos mediante técnicas serológicas que no habían sido plenamente validadas.

Se han utilizado otros métodos de investigación para demostrar la eficacia de la vacuna neumocócica. En un estudio con un método de cohortes indirecto se ha observado que cuando se lleva a cabo la serotipificación de los microorganismos que causan enfermedad neumocócica invasiva, las personas vacunadas previamente muestran una incidencia significativamente menor de infección que los controles, en relación con los serotipos contemplados en la vacuna pero no con los no contemplados[261]. En un estudio retrospectivo de cohortes se demostró en una población de personas de edad avanzada una reducción de aproximadamente el 56% en la incidencia de bacteriemia neumocócica, pero sin efecto sobre la tasa global de neumonía[262]. En varios estudios realizados con diseño de casos y controles también se ha demostrado la efectividad[263-265]. En todos estos estudios esta efectividad de la vacuna osciló entre el 60% y el 70%, es decir, similar a la detectada en los ensayos clínicos de campo efectuados de manera prospectiva. En un estudio de gran envergadura realizado con diseño de casos y controles se demostró que el efecto protector de la vacuna neumocócica era mayor en los adultos jóvenes y que disminuía lentamente con el paso del tiempo, persistiendo durante al menos 5 años en los adultos jóvenes, pero no en los ancianos (tabla 200-8)[264].

EFICIENCIA DE LOS ANTICUERPOS

Los estudios analíticos recientes han permitido explicar el hecho de que la eficacia de la vacuna puede ser menor en las personas que más la necesitan. En primer lugar, aunque las concentraciones de IgG posvacunación son similares en los ancianos y en los adultos jóvenes, los niveles de anticuerpos en los ancianos como grupo pueden ser inferiores debido a la disminución de las respuestas que experimentan las personas con enfermedades crónicas. En segundo lugar, en las personas enfermas y ancianas está disminuida la capacidad de los anticuerpos IgG para opsonizar los neumococos respecto a la fagocitosis y para proteger a los animales de experimentación frente a la aplicación de neumococos[103,266]. Finalmente, alrededor de la tercera parte de los adultos hospitalizados con neumonía neumocócica presenta anticuerpos frente al serotipo infectante en el momento de su hospitalización, aunque estos anticuerpos carecen de capacidad de opsonización in vitro y, por tanto, no protegen a los ratones frente a la aplicación experimental del microorganismo[105]. Así, en las personas que más necesitan la vacuna las concentraciones de anticuerpos pueden ser inferiores o bien los anticuerpos pueden tener una capacidad menor para protegerles.

RECOMENDACIONES RELATIVAS A LA VACUNACIÓN

Dados los datos que demuestran la seguridad, el bajo coste económico y la eficacia de la vacuna neumocócica, su falta de aplicación de manera generalizada puede ser contemplada como una oportunidad perdida en el contexto de la política sanitaria pública[267]. El Comité consultivo sobre vacunación del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades ha ampliado sus recomendaciones con inclusión de la vacunación de todos los niños de 2 a 23 meses de edad mediante la vacuna conjugada de siete serotipos (Prevnar; v. también cap. 320)[268,269].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 200-8 Estudio con diseño de casos y controles: protección ofrecida por la vacuna neumocócica*

Edad (años)	Parejas de casos y controles	Años transcurridos desde la vacunación		
		<3	3-5	>5
<55	125	93	89	85
55-64	149	88	82	75
65-74	213	80	71	58
75-84	188	67	53	32
≥85	133	46	33	0

*Resultados obtenidos en un estudio efectuado con diseño de casos y controles[240] en el que se estimó la eficacia de la vacunación neumocócica a través de la comparación de los pacientes infectados con controles no infectados (parejas de casos y controles) y del análisis de la incidencia del antecedente de vacunación en cada grupo. Los datos se muestran en forma de porcentajes que indican la eficacia de la protección porcentual estimada.

La vacuna 23-valente (Pneumovax) se recomienda en todas las personas mayores de 2 años de edad que muestran un aumento sustancial en el riesgo de infección neumocócica o de complicaciones graves a consecuencia de dicha infección[270]. Las categorías generales de pacientes incluidas en estas recomendaciones corresponden a las personas que: 1) tienen más de 65 años de edad; 2) muestran una asplenia anatómica o funcional, pérdidas de LCR, diabetes mellitus, alcoholismo, cirrosis, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar crónica (incluyendo el asma) o enfermedad cardiovascular avanzada; 3) sufren alguna enfermedad o proceso patológico acompañado de inmunosupresión y asociado a un incremento en el riesgo de enfermedad neumocócica, tal como mieloma múltiple, linfoma, enfermedad de Hodgkin, infección por el VIH, trasplante de órganos o uso crónico de glucocorticoides; 4) muestran un aumento en el riesgo de origen genético, tal como los nativos norteamericanos y de Alaska, y 5) viven en ambientes especiales en los que pueden aparecer brotes, tal como los asilos.

Las recomendaciones relativas a la revacunación parecen ser algo incongruentes debido a que el comité recomienda una única revacunación en las personas mayores de 65 años. Dado que las concentraciones de anticuerpos disminuyen y no existe una respuesta amnésica, parece más razonable recomendar simplemente la revacunación a intervalos de 5-7 años, especialmente en los adultos mayores de 65 años que van a experimentar una relación local mínima[271]. Las personas con un riesgo mayor de recidiva de la infección neumocócica son las que han sido sometidas a esplenectomía o las que presentan pérdidas de LCR; en mi opinión, estas personas se deben vacunar cada 5 años.

VACUNAS CON CONJUGADO PROTEICO

Las vacunas con conjugado proteico[246] fueron desarrolladas debido a que los niños menores de 3 años no responden adecuadamente a los antígenos polisacáridos. Sin embargo, en los casos en los que los polisacáridos capsulares neumocócicos han sido conjugados de manera covalente con proteínas portadoras, los antígenos resultantes son reconocidos como dependientes de los linfocitos T; dichos antígenos estimulan respuestas de anticuerpos adecuadas en los niños menores de 2 años e inducen memoria inmunológica. La serie de tres o cuatro inyecciones de una vacuna que contenía siete serotipos neumocócicos frecuentemente infectantes, cada uno de ellos conjugado con un toxoide de difteria modificado mediante técnicas de ingeniería genética, estimuló una buena respuesta de anticuerpos en los lactantes; el conjunto completo de vacunaciones dio lugar a una eliminación casi total de la enfermedad invasiva (infección bacteriémica o meningitis)[272]. El efecto sobre entidades clínicamente peor definidas es mucho menor, lo que indica la existencia de un problema con el diagnóstico de la enfermedad, más que con la vacuna. Así, la otitis media neumocócica se redujo en un 65%, mientras que la otitis por cualquier causa solamente se redujo en un 8%[273]; la neumonía neumocócica bacteriémica se redujo en más de un 90%, mientras que la neumonía por cualquier causa sólo lo hizo en un 21%[274]. La vacuna neumocócica con conjugado proteico ha reducido de manera importante la tasa de estado de portador de las cepas contempladas en la vacuna[272].

En los adultos, la vacuna neumocócica con conjugado proteico puede inducir respuesta en personas que, debido a factores de carácter genético, no elaboran anticuerpos frente a los antígenos polisacáridos[249], al tiempo que también puede estimular concentraciones medias mayores de IgG en las personas que responden normalmente o que presentan inmunosupresión[276]. Nuestro grupo ha demostrado que en los pacientes que se recuperan de una neumonía neumocócica la vacuna conjugada estimula la aparición de concentraciones más elevadas de anticuerpos que persisten mejor que las correspondientes a la vacuna con polisacáridos[249]. En cualquier caso, dado el limitado número de cepas cubiertas y la preocupación relacionada con la supresión de las respuestas tras las vacunaciones repetidas, no se recomienda la vacuna con conjugado proteico en los adultos.

El uso generalizado de la vacuna con conjugado proteico ha reducido de manera extraordinaria la incidencia de enfermedad neumocócica en las personas de todos los grupos de edad (fig. 200-6)[277]. En los niños este efecto ha sido el resultado directo de la vacunación; en los niños y los adultos no vacunados se ha observado lo que se denomina el «efecto rebaño», en el que la protección de toda la población da lugar a una disminución del estado de portador nasofaríngeo de las cepas infectivas en la población vacunada[278]. La reducción en los lactantes del estado de portador de las cepas contempladas en la vacuna es importante para la inducción del efecto rebaño[275,279], lo que ha hecho que incluso grupos de adultos fuertemente sensibles, como los que sufren infección por el VIH, hayan presentado protección frente a la enfermedad invasiva[280]. No obstante, un efecto adverso de la vacunación generalizada ha sido la aparición de cepas de sustitución que se han convertido en microorganismos infectivos frecuentes. Dichos microorganismos son serotipos que no están incluidos en la vacuna y que previamente eran infrecuentes, tal como *S. pneumoniae* tipos 15, 19A y 33F[281]. De hecho, el tipo 19A se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad neumocócica invasiva en los niños, un hecho que es especialmente preocupante debido al desproporcionado número de cepas que son resistentes frente a penicilina. Es interesante el hecho de que las cepas de tipo 19A, de elevada prevalencia, reflejan el cambio antigénico capsular debido a que poseen el genotipo de *S. pneumoniae* tipo 4[282].

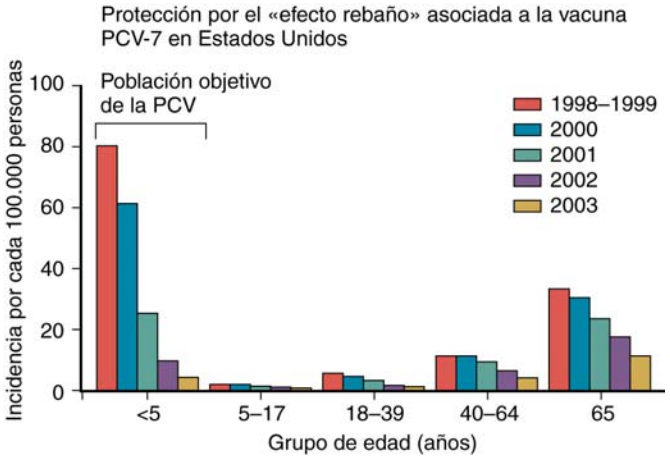


Figura 200-6 Incidencia de enfermedad neumocócica en personas de todos los grupos de edad. Un programa activo de vacunación de los lactantes y niños pequeños con uso de una vacuna neumocócica con conjugado heptavalente (PCV-7) y que se inició en 2000 redujo de manera importante la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en los niños anualmente hasta 2003[278]. También se observó una disminución importante en la incidencia de la enfermedad en los ancianos. Algunos de los efectos observados en los niños menores de 5 años y casi todos los efectos observados en los ancianos son atribuibles al «efecto rebaño» (v. el texto).

BIBLIOGRAFÍA

1. Heffron R. *Pneumonia with Special Reference to Pneumococcus Lobar Pneumonia.* New York: Commonwealth Fund;; 1939 [reprinted by Harvard University Press, 1979].
2. White B, Robinson ES, Barnes LA. *The Biology of the Pneumococcus: The Bacteriological Biochemical and Immunological Characters and Activities of Diplococcus pneumoniae.* New York: Commonwealth Fund; 1938 [reprinted by Harvard University Press, 1979].
5. Gray BM, Musher DM. The history of pneumococcal disease. In: Siber G, Klugman KP, Makela P, eds. *Pneumococcal Vaccines: The Impact of Conjugate Vaccine.* Washington DC: ASM Press; 2008. p. 3-17.
4. Musher DM, Watson DA, Dominguez EA. Pneumococcal vaccination: Work to date and future prospects. *Am J Med Sci* 1990;**300**:45-52.
5. Heidelberger M, Avery OT. The soluble specific substance of pneumococcus. *J Exp Med* 1923;**38**:73.
6. Felton LD. Studies on the immunizing substances in pneumococci. *J Immunol* 1934;**27**:379-93.
7. Smillie WG, Wornock GH, White HJ. A study of a type I pneumococcus epidemic at the State Hospital at Worcester, Mass. *Am J Publ Health* 1938;**28**:293-302.
8. MacLeod CM, Hodges RG, Heidelberger M, et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945;**82**:445-65.
9. Griffith F. The significance of pneumococcal types. *J Hyg (Lond)* 1928;**27**:113-59.
10. Avery OT, MacLeod C, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. *J Exp Med* 1944;**79**:137-57.
11. Munoz R, Fenoll A, Vicioso D, et al. Optochin-resistant variants of Streptococcus pneumoniae. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990;**13**:63-6.
12. Keith ER, Podmore RG, Anderson TP, et al. Characteristics of Streptococcus pseudopneumoniae isolated from purulent sputum samples. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:923-7.
13. Sorensen UB. Pneumococcal polysaccharide antigens: Capsules and C-polysaccharide. *An immunochemical study. Dan Med Bull* 1995;**42**:47-53.
14. Ertugrul N, Rodriguez-Barradas MC, Musher DM, et al. BOX-polymerase chain reaction-based DNA analysis of nonserotypeable *Streptococcus pneumoniae* implicated in outbreaks of conjunctivitis. *J Infect Dis* 1997;**176**:1401-5.
15. van Dam JE, Fleer A, Snippe H. Immunogenicity and immunochemistry of Streptococcus pneumoniae capsular polysaccharides. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1990;**58**:1-47.
16. Morona JK, Morona R, Paton JC. Molecular and genetic characterization of the capsule biosynthesis locus of Streptococcus pneumoniae type 19B. *J Bacteriol* 1997;**179**:4953-8.
17. Yother J, Bentley S, Hennessey J Jr. Genetics, biosynthesis and chemistry of pneumococcal capsular polysaccharides. In: Siber G, Klugman KP, Makela P, eds. *Pneumococcal Vaccines: The Impact Of Conjugate Vaccine*. Washington DC: ASM Press; 2008. p. 33-46.
18. Peterson S, Cline RT, Tettelin H, et al. Gene expression analysis of the Streptococcus pneumoniae competence regulons by use of DNA microarrays. *J Bacteriol* 2000;**182**:6192-202.
19. Coffey TJ, Enright MC, Daniels M, et al. Recombinational exchanges at the capsular polysaccharide biosynthetic locus lead to frequent serotype changes among natural isolates of Streptococcus pneumoniae. *Mol Microbiol* 1998;**27**:73-83.
20. Coffey TJ, Daniels M, Enright MC, et al. Serotype 14 variants of the Spanish penicillin-resistant serotype 9V clone of Streptococcus pneumoniae arose by large recombinational replacements of the cpsA-pbp1a region. *Microbiology* 1999;**145**(Pt 8), 2023-31.
21. Jefferies JM, Smith A, Clarke SC, et al. Genetic analysis of diverse disease-causing pneumococci indicates high levels of diversity within serotypes and capsule switching. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:5681-8.
22. Dudley S, Ashe K, Winther B, et al. Bacterial pathogens of otitis media and sinusitis: Detection in the nasopharynx with selective agar media. *J Lab Clin Med* 2001;**138**:338-42.
23. Gray BM, Dillon HC Jr. Epidemiological studies of Streptococcus pneumoniae in infants: antibody to types 3, 6, 14, and 23 in the first two years of life. *J Infect Dis* 1988;**158**:948-55.
24. Huang SS, Finkelstein JA, Rifas-Shiman SL, et al. Community-level predictors of pneumococcal carriage and resistance in young children. *Am J Epidemiol* 2004;**159**:645-54.
25. Ekdahl K, Ahlinder I, Hansson HB, et al. Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: Experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project. *Clin Infect Dis* 1997;**25**: 1113-7.
26. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WB, eds. *Vaccines,* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 529-88.
27. Burman LA, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections: Incidence, predisposing factors, and prognosis. *Rev Infect Dis* 1985;**7**:133-42.
28. Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ, et al. Pneumococcal bacteremia in Charleston County, South Carolina. A decade later. *Arch Intern Med* 1990;**150**:1401-5.
29. Harrison LH, Dwyer DM, Billmann L, et al. Invasive pneumococcal infection in Baltimore, Md: Implications for immunization policy. *Arch Intern Med* 2000;**160**:89-94.
30. Watt JP, O'Brien KL, Benin AL, et al. Invasive pneumococcal disease among Navajo adults, 1989-1998. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:496-501.
31. Davidson M, Parkinson AJ, Bulkow LR, et al. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in Alaska, 1986-1990—ethnic differences and opportunities for prevention. *J Infect Dis* 1994;**170**:368-76.
32. Torzillo PJ, Hanna JN, Morey F, et al. Invasive pneumococcal disease in central Australia. *Med J Aust* 1995;**162**:182-6.
33. Watt JP, O'Brien KL, Benin AL, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease among Navajo adults. *Am J Epidemiol* 2007;**166**:1080-7.
34. Gray BM, Converse GM 3rd, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: Acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980;**142**:923-33.
35. Frenck RW Jr, Glezen WP. Respiratory tract infections in children in day care. *Semin Pediatr Infect Dis* 1990;**1**:234-44.
36. Kim PE, Musher DM, Glezen WP, et al. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:100-6.
37. Dowell SF, Whitney CG, Wright C, et al. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:573-9.
38. Musher DM. How contagious are common respiratory infections? *N Engl J Med* 2003;**348**:1256-66.
39. Henderson FW, Gilligan PH, Wait K, et al. Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant pneumococci by children in group day care. *J Infect Dis* 1988;**157**:256-63.
40. Rauch AM, O'Ryan M, Van R, et al. Invasive diease due to multiply resitant *Streptococcus pneumoniae* in a Houston, Texas day care center. *Am J Dis Child* 1990;**144**:923-7.
41. Doyle MG, Morrow AL, Van R, et al. Intermediate resistance of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin in children in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:831-5.
42. Hodges R, MacLeod C. Epidemic pneumococcal pneumonia: I. Description of the epidemic. *Amer J Hygiene* 1946;**44**:183-92.
43. Hoge CW, Reichler MR, Dominguez EA, et al. An epidemic of pneumococcal disease in an overcrowded, inadequately ventilated jail. *N Engl J Med* 1994;**331**:643-8.
44. Mercat A, Nguyen J, Dautzenberg B. An outbreak of pneumococcal pneumonia in two men's shelters. *Chest* 1991;**99**:147-51.
45. Gleich S, Morad Y, Echague R, et al. Streptococcus pneumoniae serotype 4 outbreak in a home for the aged: Report and review of recent outbreaks. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;**21**:711-7.
46. Mitchell TJ. Streptococcus pneumoniae: infection, inflammation and disease. *Adv Exp Med Biol* 2006;**582**:111-24.
47. Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, et al. The role of Streptococcus pneumoniae virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol* 2008;**6**:288-301.
48. Paterson GK. Mitchell TJ. Innate immunity and the pneumococcus. *Microbiology* 2006;**152**(Pt 2), 285-93.
49. Cundell DR, Pearce BJ, Sandros J, et al. Peptide permeases from Streptococcus pneumoniae affect adherence to eucaryotic cells. *Infect Immun* 1995;**63**:493-8.
50. Ishizuka S, Yamaya M, Suzuki T, et al. Effects of rhinovirus infection on the adherence of Streptococcus pneumoniae to cultured human airway epithelial cells. *J Infect Dis* 2003;**188**:1928-39.
51. Fillon S, Soulis K, Rajasekaran S, et al. Platelet-activating factor receptor and innate immunity: uptake of gram-positive bacterial cell wall into host cells and cell-specific pathophysiology. *J Immunol* 2006;**177**:6182-91.
52. Krivan H, Roberts D, Ginsberg V. Many pulmonary pathogenic bacteria bind specifically to the carbohydrate sequence GalNAc B1-4-Gal found in some glycolipids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;**85**:6157-61.
53. Sundberg-Kovamees M, Holme T, Sjorgren A. Interaction of the C-polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* with the receptor asialo-GM. *Microb Pathog* 1996;**21**:223-34.
54. Weiser JN, Markiewicz Z, Tuomanen EI, et al. Relationship between phase variation in colony morphology, intrastrain variation in cell wall physiology, and nasopharyngeal colonization by Streptococcus pneumoniae. *Infect Immun* 1996;**64**:2240-5.
55. Rose L, Shivshankar P, Hinojosa E, et al. Antibodies against PsrP, a novel Streptococcus pneumoniae adhesin, block adhesion and protect mice against pneumococcal challenge. *J Infect Dis* 2008;**198**:375-83.
56. Brock SC, McGraw PA, Wright PF, et al. The human polymeric immunoglobulin receptor facilitates invasion of epithelial cells by Streptococcus pneumoniae in a strain-specific and cell type-specific manner. *Infect Immun* 2002;**70**:5091-5.
57. Cundell DR, Gerard NP, Gerard C, et al. Streptococcus pneumoniae anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor. *Nature* 1995;**377**:435-8.
58. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2002;**2**:721-36.
59. Watson DA, Musher DM. Interruption of capsule production in Streptococcus pneumonia serotype 3 by insertion of transposon Tn916. *Infect Immun* 1990;**58**:3135-8.
60. Angel CS, Ruzek M, Hostetter MK. Degradation of C_3 by Streptococcus pneumoniae. *J Infect Dis* 1994;**170**:600-8.
61. Musher DM, Johnson B Jr, Watson DA. Quantitative relationship between anticapsular antibody measured by enzyme-linked immunosorbent assay or radioimmunoassay and protection of mice against challenge with Streptococcus pneumoniae serotype 4. *Infect Immun* 1990;**58**:3871-6.
62. Ren B, Szalai AJ, Thomas O, et al. Both family 1 and family 2 PspA proteins can inhibit complement deposition and confer virulence to a capsular serotype 3 strain of Streptococcus pneumoniae. *Infect Immun* 2003;**71**:75-85.
63. Ren B, McCrory MA, Pass C, et al. The virulence function of Streptococcus pneumoniae surface protein A involves inhibition of complement activation and impairment of complement receptor-mediated protection. *J Immunol* 2004;**173**: 7506-12.
64. Quin LR, Carmicle S, Dave S, et al. In vivo binding of complement regulator factor H by Streptococcus pneumoniae. *J Infect Dis* 2005;**192**:1996-2003.
65. Boulnois GJ. Pneumococcal proteins and the pathogenesis of disease caused by Streptococcus pneumoniae. *J Gen Microbiol* 1992;**138**(Pt 2), 249-59.
66. Paton JC, Berry AM, Lock RA. Molecular analysis of putative pneumococcal virulence proteins. *Microb Drug Resist* 1997;**3**:1-10.
67. Rubins JB, Charboneau D, Paton JC, et al. Dual function of pneumolysin in the early pathogenesis of murine pneumococcal pneumonia. *J Clin Invest* 1995;**95**:142-50.
68. Rubins JB, Janoff EN, Pneumolysin. A multifunctional pneumococcal virulence factor. *J Lab Clin Med* 1998;**131**:21-7.
69. Feldman C, Munro NC, Jeffery PK, et al. Pneumolysin induces the salient histologic features of pneumococcal infection in the rat lung in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;**5**:416-23.
70. Alexander JE, Lock RA, Peeters CC, et al. Immunization of mice with pneumolysin toxoid confers a significant degree of protection against at least nine serotypes of Streptococcus pneumoniae. *Infect Immun* 1994;**62**:5683-8.
71. Berry AM, Paton JC, Hansman D. Effect of insertional inactivation of the genes encoding pneumolysin and autolysin on the virulence of Streptococcus pneumoniae type 3. *Microb Pathog* 1992;**12**:87-93.
72. Berry AM, Alexander JE, Mitchell TJ, et al. Effect of defined point mutations in the pneumolysin gene on the virulence of Streptococcus pneumoniae. *Infect Immun* 1995;**63**:1969-74.
73. Rogers PD, Thornton J, Barker KS, et al. Pneumolysin-dependent and -independent gene expression identified by cDNA microarray analysis of THP-1 human mononuclear cells stimulated by Streptococcus pneumoniae. *Infect Immun* 2003;**71**:2087-94.
74. Musher DM, Phan HM, Baughn RE. Protection against bacteremic pneumococcal infection by antibody to pneumolysin. *J Infect Dis* 2001;**183**:827-30.
75. Roche H, Hakansson A, Hollingshead SK, et al. Regions of PspA/EF3296 best able to elicit protection against Streptococcus pneumoniae in a murine infection model. *Infect Immun* 2003;**71**:1033-41.
76. McDaniel LS, Sheffield JS, Delucchi P, et al. PspA, a surface protein of Streptococcus pneumoniae, is capable of eliciting protection against pneumococci of more than one capsular type. *Infect Immun* 1991;**59**:222-8.
77. McDaniel LS, Yother J, Vijayakumar M, et al. Use of insertional inactivation to facilitate studies of biological properties of pneumococcal surface protein A (PspA). *J Exp Med* 1987;**165**:381-94.
78. Briles DE, Hollingshead SK, King J, et al. Immunization of humans with recombinant pneumococcal surface protein A (rPspA) elicits antibodies that passively protect mice from fatal infection with Streptococcus pneumoniae bearing heterologous PspA. *J Infect Dis* 2000;**182**:1694-701.
79. McCool TL, Cate TR, Tuomanen EI, et al. Serum immunoglobulin G response to candidate vaccine antigens during experimental human pneumococcal colonization. *Infect Immun* 2003;**71**:5724-32.
80. Johnson SE, Dykes JK, Jue DL, et al. Inhibition of pneumococcal carriage in mice by subcutaneous immunization with peptides from the common surface protein pneumococcal surface adhesin a. *J Infect Dis* 2002;**185**:489-96.
81. Romero-Steiner S, Pilishvili T, Sampson JS, et al. Inhibition of pneumococcal adherence to human nasopharyngeal epithelial cells by anti-PsaA antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;**10**:246-51.
82. Rapola S, Kilpi T, Lahdenkari M, et al. Do antibodies to pneumococcal surface adhesin a prevent pneumococcal involvement in acute otitis media? *J Infect Dis* 2001;**184**:577-81.
83. Lock RA, Hansman D, Paton JC. Comparative efficacy of autolysin and pneumolysin as immunogens protecting mice against infection by Streptococcus pneumoniae. *Microb Pathog* 1992;**12**:137-43.
84. Winkelstein JA, Tomasz A. Activation of the alternative complement pathway by pneumococcal cell wall teichoic acid. *J Immunol* 1978;**120**:174-8.
85. Tuomanen EI, Liu H, Hengstler B, et al. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. *J Infect Dis* 1985;**151**:859-68.
86. Wolbink GJ, Bossink AW, Groeneveld AB, et al. Complement activation in patients with sepsis is in part mediated by C-reactive protein. *J Infect Dis* 1998;**177**:81-7.
87. Winkelstein JA, Bocchini JA Jr, Schiffman G. The role of the capsular polysaccharide in the activation of the alternative pathway by the pneumococcus. *J Immunol* 1976;**116**:367-70.
88. Rodriguez-Barradas MC, Das TS, Watson DA, et al. Relative contribution of cell wall and capsular polysaccharides in

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

activating alternative and classical complement pathways by *Streptococcus pneumoniae*. *Gen Microbiol.*, 1993:427-35.
89. Yee AM, Phan HM, Zuniga R, et al. Association between Fcgamma RIIa-R131 allotype and bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:25-8.
90. Schroder NW, Morath S, Alexander C, et al. Lipoteichoic acid (LTA) of Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus activates immune cells via Toll-like receptor (TLR)-2, lipopolysaccharide-binding protein (LBP), and CD14, whereas TLR-4 and MD-2 are not involved. *J Biol Chem* 2003;**278**:15587-94.
91. Dessing MC, Schouten M, Draing C, et al. Role played by Toll-like receptors 2 and 4 in lipoteichoic acid-induced lung inflammation and coagulation. *J Infect Dis* 2008;**197**:245-52.
92. Malley R, Henneke P, Morse SC, et al. Recognition of pneumolysin by Toll-like receptor 4 confers resistance to pneumococcal infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:1966-71.
93. Texereau J, Chiche JD, Taylor W, et al. The importance of Toll-like receptor 2 polymorphisms in severe infections. *Clin Infect Dis* 2005;**41**(Suppl 7), S408-15.
94. Lanoue A, Clatworthy MR, Smith P, et al. SIGN-R1 contributes to protection against lethal pneumococcal infection in mice. *J Exp Med* 2004;**200**:1383-93.
95. Baumgarth N, Tung JW, Herzenberg LA. Inherent specificities in natural antibodies: a key to immune defense against pathogen invasion. *Springer Semin Immunopathol* 2005;**26**:347-62.
96. Alugupalli KR, Gerstein RM. Divide and conquer: division of labor by B-1 B cells. *Immunity* 2005;**23**:1-2.
97. Eisen DP, Dean MM, Boermeester MA, et al. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:510-6.
98. Podolsky SH. *Pneumonia Before Antibiotics: Therapeutic Evolution and Evaluation in Twentieth-century America*. Baltimore, Md: Johns Hopkins Press; 2006.
99. Musher DM, Chapman AJ, Goree A, et al. Natural and vaccine-related immunity to Streptococcus pneumoniae. *J Infect Dis* 1986;**154**:245-56.
100. Romero-Steiner S, Libutti D, Pais LB, et al. Standardization of an opsonophagocytic assay for the measurement of functional antibody activity against Streptococcus pneumoniae using differentiated HL-60 cells. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;**4**:415-422.
101. Lipsitch M, Whitney CG, Zell E, et al. Are anticapsular antibodies the primary mechanism of protection against invasive pneumococcal disease? *PLoS Med* 2005;**2**:e15.
102. Musher DM, Groover JE, Watson DA, et al. Genetic regulation of the capacity to make immunoglobulin G to pneumococcal capsular polysaccharides. *J Investig Med* 1997;**45**:57-68.
103. Romero-Steiner S, Musher DM, Cetron MS, et al. Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:281-8.
104. Smithson SL, Kolibab K, Shriner AK, et al. Immune response to pneumococcal polysaccharides 4 and 14 in elderly and young adults: Analysis of the variable light chain repertoire. *Infect Immun* 2005;**73**:7477-84.
105. Musher DM, Phan HM, Watson DA, et al. Antibody to capsular polysaccharide of Streptococcus pneumoniae at the time of hospital admission for Pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 2000;**182**:158-67.
106. Siber GR, Priehs C, Madore DV. Standardization of antibody assays for measuring the response to pneumococcal infection and immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1989;**8**(Suppl), S84-91.
107. Musher DM, Luchi MJ, Watson DA, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: Determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis* 1990;**161**:728-35.
108. Musher DM, Groover JE, Rowland JM, et al. Antibody to capsular polysaccharides of Streptococcus pneumoniae: Prevalence, persistence, and response to revaccination. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:66-73.
109. Finland M, Tilghman RC. Bacteriological and immunological studies in families with pneumococci infections: The development of type-specific antibodies in healthy contact carriers. *J Clin Invest* 1936;**15**:500-8.
110. Finland M, Winkler AW. Antibody response to infections with type II and with the related type VIII pneumococcus. *J Clin Invest* 1934;**13**:97-107.
111. Finland M, Shuman HI. The type-specific agglutinin response of infants and children with pneumococcal pneumonias. *J Immunol* 1942;**45**:215-23.
112. Sloyer JLJ, Howie VM, Ploussard JH, et al. Immune response to acute otitis media in children. I. Serotypes isolated and serum and middle ear fluid antibody in pneumococcal otitis media. *Infect Immun* 1974;**9**:1028-32.
113. Prober CG, Frayha H, Klein MJ. Immunologic responses of children to serious infections with *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1983;**148**:427-35.
114. Sanders LAM, Rijkers GT, Kuis W, et al. Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol* 1993;**91**:110-9.
115. Wara DW. Host defense against Streptococcus pneumoniae: The role of the spleen. *Rev Infect Dis* 1981;**3**:299-309.
116. Styrt B. Infection associated with asplenia: Risks, mechanisms, and prevention. *Am J Med* 1990;**88**:33N-42N.
117. Jandl JH, Jones AR, Castle WB. The destruction of red cells by antibodies in man. I. Observations on the sequestration and lysis of red cells altered by immune mechanisms. *J Clin Invest* 1957;**36**:1428-59.
118. Frank MM, Hosea SW, Brown EJ, et al. Opsonic requirements for intravascular clearance after splenectomy. *N Engl J Med* 1981;**304**:245-50.
119. Wong WY, Overturf GD, Powars DR. Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: Epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:1124-36.
120. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989;**9**:22-33.
121. Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, et al. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG subclass deficiency. *N Engl J Med* 1985;**313**:1247-51.
122. Yee AMF, Phan HM, Zuniga R, et al. The FcyRIIa-R131 allotype increases risk for bacteremic pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:25-8.
123. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;**192**:377-86.
124. Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982;**96**:47-50.
125. Rodriguez Barradas MC, Musher DM, Hamill RJ, et al. Unusual manifestations of pneumococcal infection in human immunodeficiency virus-infected individuals: The past revisited. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:192-9.
126. Schuchat A, Broome CV, Hightower A, et al. Use of surveillance for invasive pneumococcal disease to estimate the size of the immunosuppressed HIV-infected population. *JAMA* 1991;**265**:3275-9.
127. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991;**4**:359-95.
128. Anderson DC, Schmalstieg FC, Finegold MJ, et al. The severe and moderate phenotypes of heritable Mac-1, LFA-1 deficiency: Their quantitative definition and relation to leukocyte dysfunction and clinical features. *J Infect Dis* 1985;**152**:668-89.
129. Beam TRJ, Allen JC. Patterns of infection in untreated acute leukemia: Impact of initial hospitalization. *South Med J* 1979;**72**:282-6.
130. Gluckman SJ, Dvorak VC, MacGregor RR. Host defenses during prolonged alcohol consumption in a controlled environment. *Arch Intern Med* 1977;**137**:1539-43.
131. Young CL, MacGregor RR. Alcohol and host defenses: Infectious consequences. *Infect Med* 1989;**6**:163-75.
132. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;**69**:307-16.
133. Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2000;**79**:210-21.
134. Rahav G, Toledano Y, Engelhard D, et al. Invasive pneumococcal infections: A comparison between adults and children. *Medicine (Baltimore)* 1997;**76**:295-303.
135. Watanakunakorn C, Bailey TA. Adult bacteremic pneumococcal pneumonia in a community teaching hospital, 1992-1996. A detailed analysis of 108 cases. *Arch Intern Med* 1997;**157**:1965-71.
136. Mowat AG, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971;**284**:621-7.
137. Repine JE, Clawson CC, Goetz FC. Bactericidal function of neutrophils from patients with acute bacterial infections and from diabetics. *J Infect Dis* 1980;**142**:869-75.
138. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, et al. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;**146**:2179-85.
139. Chang JL, Mylotte JM. Pneumococcal bacteremia: Updated from an adult hospital with a high rate of nosocomial cases. *J Am Geriatr Soc* 1987;**35**:747-54.
140. Hodges R, MacLeod C. Epidemic pneumococcal pneumonia. II. The influence of population characteristics and the environment. *Amer J Hygiene* 1946;**44**:193-206.
141. Jones EE, Alford PL, Reingold AL, et al. Predisposition to invasive pneumococcal illness following parainfluenza type 3 virus infection in chimpanzees. *J Am Vet Med Assoc* 1998;**185**:1351-3.
142. Fainstein V, Musher DM, Cate TR. Bacterial adherence to pharyngeal cells during viral infection. *J Infect Dis* 1980;**141**:172-6.
143. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000;**342**:681-9.
144. Raz R, Elhanan G, Shimoni Z, et al. Pneumococcal bacteremia in hospitalized Israeli adults: Epidemiology and resistance to penicillin. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:1164-8.
145. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, et al. Acute otitis media: Management and surveillance in an era of pneumococcal resistance—a report from the Drug-resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;**18**:1-9.
146. Schwartz LE, Brown RB. Purulent otitis media in adults. *Arch Intern Med* 1992;**152**:2301-4.
147. Faden H, Duffy L, Wasielewski R, et al. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. *J Infect Dis* 1997;**175**:1440-5.
148. Gwaltney JMJ, Scheld WM, Sande MA, et al. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: A fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol* 1992;**90**:457-62.
149. Gwaltney JMJ, Phillips CD, Miller RD, et al. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994;**330**:25-30.
150. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997;**336**:708-16.
151. Brandt CT, Holm D, Liptrot M, et al. Impact of bacteremia on the pathogenesis of experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 2008;**197**:235-44.
152. Hand WL, Sanford JP. Posttraumatic bacterial meningtis. *Ann Intern Med* 1970;**72**:869-74.
153. Eavey RD, Gao Y, Schuknecht HF, et al. Otologic features of bacterial meningtis of childhood. *J Pediatr* 1985;**136**:2025-9.
154. Klein M, Koedel U, Kastenbauer S, et al. Nitrogen and oxygen molecules in meningitis-associated labyrinthitis and hearing impairment. *Infection* 2008;**36**:2-14.
155. Bhatt SM, Lauretano A, Cabellos C, et al. Progression of hearing loss in experimental pneumococcal meningtis: Correlation with cerebrospinal fluid cytochemistry. *J Infect Dis* 1993;**167**:675-83.
156. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N Engl J Med* 1992;**327**:864-72.
157. Klein M, Obermaier B, Angele B, et al. Innate immunity to pneumococcal infection of the central nervous system depends on toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *J Infect Dis* 2008;**198**:1028-36.
158. Dunbar SA, Eason RA, Musher DM, et al. Microscopic examination and broth culture of cerebrospinal fluid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:1617-20.
159. Perkins MD, Mirrett S, Reller LB. Rapid bacterial antigen detection is not clinically useful. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:1486-91.
160. Chodosh S. Acute bacterial exacerbations in bronchitis and asthma. *Am J Med* 1987;**82**:154-63.
161. Chodosh S, McCarty J, Farkas S, et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:722-7229.
162. Sethi S, Evans N, Grant BJ, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;**347**:465-71.
163. Ampofo K, Bender J, Sheng X, et al. Seasonal invasive pneumococcal disease in children: Role of preceding respiratory viral infection. *Pediatrics* 2008;**122**:229-37.
164. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: Implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008;**198**:962-70.
165. Murphy TF, Fine BC. Bacteremic pneumococcal pneumonia in the elderly. *Am J Med Sci* 1984;**288**:114-8.
166. Metlay JP, Schulz R, Li Y-H, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;**157**:1453-9.
167. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997;**278**:1440-5.
168. Ort S, Ryan RL, Barden G, et al. Pneumococcal pneumonia in hospitalized patients. *JAMA* 1983;**249**:214-2148.
169. Yangco BG, Deresinski SC. Necrotizing or cavitating pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae:* Report of four cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980;**59**:449-57.
170. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, et al. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980;**69**:507-12.
171. Hook EWI, Horton CA, Schaberg DR. Failure of intensive care unit support to influence mortality from pneumococcal bacteremia. *JAMA* 1983;**249**:1055-7.
172. Perlino CA, Rimland D. Alcoholism, leukopenia, and pneumococcal sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1985;**132**:757-60.
173. Barrett-Connor E. The nonvalue of sputum culture in the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1971;**103**:845-8.
174. Perlino CA. Laboratory diagnosis of pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1984;**150**:139-44.
175. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Reliability of microscopic examination of gram-stained sputum and sputum culture in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:165-9.
176. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:165-9.
177. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;**44** (Suppl 2): S27-S72.
178. Smith MD, Derrington P, Evans R, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test: A prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:2810-3.
179. Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:222-6.
180. Dowell SF, Garman RL, Liu G, et al. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:824-5.

181. Anstadt MP, Guill CK, Gordon HS, et al. Surgical vs. nonsurgical treatment of empyema: An outcomes analysis. *Am J Med Sci* 2003;**326**:9-14.
182. Franco M, Musher DM. Thoracic empyema: The impact of management on outcome [abstract]. *Am Rev Respir Dis* 1982;**124**:82.
183. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, et al. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:158-65.
184. Madjid MVela D, Khalili-Tabrizi H, et al. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: Clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J* 2007;**34**:11-8.
185. Barker JH, Musher DM, Silberman R, et al. Genetic relatedness among nontypeable pneumococci implicated in sporadic cases of conjunctivitis. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:4039-41.
186. Martin M, Turco JH, Zegans ME, et al. An outbreak of conjunctivitis due to atypical Streptococcus pneumoniae. *N Engl J Med* 2003;**348**:1112-21.
187. Powderly WG, Stanley SL Jr. Medoff G. Pneumococcal endocarditis: Report of a series and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1986;**8**:786-91.
188. Lindberg J, Prag J, Schonheyder HC. Pneumococcal endocarditis is not just a disease of the past: An analysis of 16 cases diagnosed in Denmark 1986-1997. *Scand J Infect Dis* 1998;**30**:469-72.
189. Lefort A, Mainardi JL, Selton-Suty C, et al. Streptococcus pneumoniae endocarditis in adults. A multicenter study in France in the era of penicillin resistance (1991-1998). The Pneumococcal Endocarditis Study Group. *Medicine (Baltimore)* 2000;**79**:327-37.
190. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 49-1990. A 47-year-old Cape Verdean man with pericardial disease. *N Engl J Med.* 1990;323:1614-1624.
191. Dugi 3rd DD, Musher DM, Clarridge 3rd JE, et al. Intraabdominal infection due to Streptococcus pneumoniae. *Medicine (Baltimore)* 2001;**80**:236-44.
192. Westh H, Skibsted L, Korner B. *Streptococcus pneumoniae* infections of the female genital tract and in the newborn child. *Rev Infect Dis* 1990;**12**:416-22.
193. Robinson ENJ. Pneumococcal endometritis and neonatal sepsis. *Rev Infect Dis* 1990;**12**:799-801.
194. Rahav G, Ben-David L, Persitz E. Postmenopausal pneumococcal tubo-ovarian abscess. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:896-7.
195. Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, et al. Pneumococcal septic arthritis: Review of 190 cases. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:319-27.
196. Ryczak M, Sands M, Brown RB, et al. Pneumococcal arthritis in a prosthetic knee. A case report and review of the literature. *Clin Orthop* 1987;**224**:224-7.
197. Morley PK, Hull RG, Hall MA. Pneumococcal septic arthritis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;**46**:482-4.
198. Raad J, Peacock JE Jr. Septic arthritis in the adult caused by Streptococcus pneumoniae: A report of 4 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004;**34**:559-69.
199. Turner DP, Weston VC, Ispahani P. Streptococcus pneumoniae spinal infection in Nottingham, United Kingdom: Not a rare event. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:873-81.
200. Grigoriadis E, Gold WL. Pyogenic brain abscess caused by *Streptococcus pneumoniae:* Case report and review. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:1108-12.
201. Peters NS, Eykyn SJ, Rudd AG. Pneumococcal cellulitis: A rare manifestation of pneumococcaemia in adults. *J Infect* 1989;**19**:57-9.
202. DiNubile MJ, Albornoz MA, Stumacher RJ, et al. Pneumococcal soft-tissue infections: Possible association with connective tissue diseases. *J Infect Dis* 1991;**163**:897-900.
203. Capdevila O, Grau I, Vadillo M, et al. Bacteremic pneumococcal cellulitis compared with bacteremic cellulitis caused by Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;**22**:337-41.
204. Musher DM, Bartlett JG, Doern GV. A fresh look at the definition of susceptibility of Streptococcus pneumoniae to betalactam antibiotics. *Arch Intern Med* 2001;**161**:2538-44.
205. Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*—United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:1353-1357.
206. Smith AM, Klugman KP. Alterations in penicillin-binding protein 2B from penicillin-resistant wild-type strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:859-67.
207. Smith AM, Klugman KP, Coffey TJ, et al. Genetic diversity of penicillin-binding protein 2B and 2X genes from Streptococcus pneumoniae in South Africa. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;**37**:1938-44.
208. Dowson CG, Coffey TJ, Kell C, et al. Evolution of penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae; The role of Streptococcus mitis in the formation of a low affinity PBP2B in S. pneumoniae. *Mol Microbiol* 1993;**9**:635-43.
209. Versalovic J, Kapur V, Mason EO Jr, et al. Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae strains recovered in Houston: Identification and molecular characterization of multiple clones. *J Infect Dis* 1993;**167**:850-6.
210. McDougal LK, Rasheed JK, Biddle JW, et al. Identification of multiple clones of extended-spectrum cephalosporin-resistant Streptococcus pneumoniae isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:2282-8.
211. Tomasz A. Antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae. *Clin Infect Dis* 1997;**24**(Suppl 1), S85-8.
212. Soares S, Kristinsson KG, Musser JM, et al. Evidence for the introduction of a multiresistant clone of serotype 6B *Streptococcus pneumoniae* from Spain to Iceland in the late l980s. *J Infect Dis* 1993;**168**:158-63.
213. Richter SS, Heilmann KP, Coffman SL, et al. The molecular epidemiology of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States, 1994-2000. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:330-9.
214. Overweg K, Bogaert D, Sluijter M, et al. Molecular characteristics of penicillin-binding protein genes of penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae isolated in the Netherlands. *Microb Drug Resist* 2001;**7**:323-34.
215. Musher DM. Antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae: Macrolides, lincosamides and ketolides. *UpToDate.*, . 2009.
216. Musher DM, Dowell ME, Shortridge VD, et al. Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;**346**:630-1.
217. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States. *N Engl J Med* 2000;**343**:1917-24.
218. Thornsberry C, Sahm DF, Kelly LJ, et al. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis in the United States: Results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000. *Clin Infect Dis* 2002;**34**(Suppl 1), S4-S16.
219. Karlowsky JA, Thornsberry C, Jones ME, et al. Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among Streptococcus pneumoniae in the United States: Results from the TRUST Surveillance Program (1998-2002). *Clin Infect Dis* 2003;**36**:963-70.
220. Sahm DF, Brown NP, Draghi DC, et al. Tracking resistance among bacterial respiratory tract pathogens: Summary of findings of the TRUST Surveillance Initiative, 2001-2005. *Postgrad Med* 2008;**120**(Suppl 1), 8-15.
221. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 2009;**360**:244-56.
222. Harbarth S, Albrich W, Brun-Buisson C. Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: A sociocultural perspective. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:1460-7.
223. Overweg K, Bogaert D, Sluijter M, et al. Genetic relatedness within serotypes of penicillin-susceptible Streptococcus pneumoniae isolates. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:4548-53.
224. Doern GV, Richter SS, Miller A, et al. *Antimicrobial resistance among Streptococcus pneumoniae in the United States: Have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? Clin Infect Dis* 2005;**41**:139-48.
225. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, et al. Decreased susceptibility of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med* 1999;**341**:233-9.
226. Weiss K, Restieri C, Gauthier R, et al. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant Streptococcus pneumoniae. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:517-22.
227. Kupronis BA, Richards C, Whitney CG. Invasive pneumococcal disease in older adults residing in long-term care facilities and in the community. *J Am Geriatr Soc* 2003;**51**:1520-5.
228. McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C, et al. Nonsevere acute otitis media: A clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics* 2005;**115**:1455-65.
229. Hendrickse WA, Kusmiesz H, Shelton S, et al. Five vs. ten days of therapy for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1988;**7**:14-23.
230. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;**130**(Suppl 1), 1-45.
231. Lonks JR, Garau J, Gomez L, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:556-64.
232. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;**336**:243-50.
233. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:347-82.
234. Yu VL, Baddour LM. Infection by drug-resistant Streptococcus pneumoniae is not linked to increased mortality. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1086-7.
235. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:440-4.
236. Torres A, Garau J, Arvis P, et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: The MOTIV study—a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1499-509.
237. Friedland IR, Paris M, Shelton S, et al. Time-kill studies of antibiotic combinations against penicillin-resistant and -susceptible Streptococcus pneumoniae. *J Antimicrob Chemother* 1994;**34**:231-7.
238. Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, et al. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;**38**:1320-4.
239. Giron KP, Gross ME, Musher DM, et al. In vitro antimicrobial effect against Streptococcus pneumoniae of adding rifampin to penicillin, ceftriaxone, or 1-ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:2798-800.
240. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;**347**:1549-56.
241. Scheld WM. Drug delivery to the central nervous system: General principles and relevance to therapy for infections of the central nervous system. *Rev Infect Dis* 1989;**11**(Suppl 7), S1669-90.
242. Cabellos C, Martinez-Lacasa J, Martos A, et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:2158-60.
243. Ahmed A, Jafri H, Lutsar I, et al. Pharmacodynamics of vancomycin for the treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:876-81.
244. Laterre PF, Garber G, Levy H, et al. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: Data from the PROWESS study. *Crit Care Med* 2005;**33**:952-61.
245. Gross ME, Giron KP, Septimus JD, et al. Antimicrobial activities of beta-lactam antibiotics and gentamicin against penicillin-susceptible and penicillin-resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:1166-8.
246. Eskola J, Black S, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines,* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 589-624.
247. Kehrl JH, Fauci AS. Activation of human B lymphocytes after immunization with pneumococcal polysaccharides. *J Clin Invest* 1983;**71**:1032-40.
248. Musher DM, Groover JE, Watson DA, et al. IgG responses to protein-conjugated pneumococcal capsular polysaccharides in persons who are genetically incapable of responding to unconjugated polysaccharides. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:1487-1490.
249. Musher DM, Groover JE, Graviss EA, et al. The lack of association between aging and postvaccination levels of IgG antibody to capsular polysaccharides of Streptococcus pneumoniae. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:165-7.
250. Rodriguez-Barradas MC, Musher DM, Lahart C, et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1992;**165**:553-6.
251. Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, et al. Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives. *Ann Intern Med* 1992;**117**:314-24.
252. Musher DM, Rueda AM, Nahm MH, et al. Initial and subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 2008;**198**:1019-27.
253. Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976;**89**:184-94.
254. Austrian R. Some observations on the pneumococcus and on the current status of pneumococcal disease and its prevention. *Rev Infect Dis* 1981;**3**(Suppl), S1-S17.
255. Gaillat J, Zmirou D, Mallaret MR, et al. [Clinical trial of an antipneumococcal vaccine in elderly subjects living in institutions.]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1985;**33**:437-44.
256. Koivula I, Sten M, Leinonen M, et al. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: A randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997;**103**:281-90.
257. Bentley DW. Pneumococcal vaccine in the institutionalized elderly: Review of past and recent studies. *Rev Infect Dis* 1981;**3** (Suppl), S61-70.
258. Bentley DW, Ha K, Mamot K, et al. Pneumococcal vaccine in the institutionalized elderly: Design of a nonrandomized trial and preliminary results. *Rev Infect Dis* 1981;**3**(Suppl), S71-81.
259. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;**315**:1318-27.
260. Ortqvist A, Hedlund J, Burman LA, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998;**351**:399-403.
261. Bolan G, Broome CV, Facklam RR, et al. Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. *Ann Intern Med* 1986;**104**:1-6.
262. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;**348**:1747-55.
263. Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, et al. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988;**108**:653-7.
264. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;**325**:1453-60.
265. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995;**155**:2336-40.
266. Rubins JB, Puri AK, Loch J, et al. Magnitude, duration, quality, and function of pneumococcal vaccine responses in elderly adults. *J Infect Dis* 1998;**178**:431-40.
267. Fedson DS. Influenza and pneumococcal vaccination in Canada and the United States, 1980-1993: What can the

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

two countries learn from each other? *Clin Infect Dis.*, 1995:201371-6.
268. Centers for Disease Control, Prevention (CDC). Preventing pneumococcal disease among infants and young children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;**49RR**(09), 1-38.
269. Centers for Disease Control, Prevention. Pneumococcal conjugate vaccine shortage resolved. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;**53**:851-2.
270. Centers for Disease Control, Prevention. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Proctices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;**46**:1-18.
271. Jackson LA, Nelson JC, Whitney CG, et al. Assessment of the safety of a third dose of pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Safety Datalink population. *Vaccine* 2006;**24**:151-6.
272. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;**19**: 187-195.
273. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;**22**:10-6.
274. Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;**21**:810-5.
275. O'Brien KL, Millar EV, Zell ER, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization among immunized and unimmunized children in a community-randomized trial. *J Infect Dis* 2007;**196**:1211-20.
276. Feikin DR, Elie CM, Goetz MB, et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *Vaccine* 2001;**20**:545-53.
277. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States 1998-2003. CDC. 2005;54:893-897.
278. Musher DM. Pneumococcal vaccine–direct and indirect ("herd") effects. *N Engl J Med* 2006;**354**:1522-4.
279. Hammitt LL, Bruden DL, Butler JC, et al. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of Streptococcus pneumoniae: An explanation of trends in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis* 2006;**193**:1487-94.
280. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, et al. Changes in invasive Pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med* 2006;**144**:1-9.
281. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination. *1998-2004. J Infect Dis* 2007;**196**:1346-54.
282. Brueggemann AB, Pai R, Crook DW, et al. Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States. *PLoS Pathog* 2007;**3**:e168.

201

Género *Enterococcus*, grupo *Streptococcus bovis* y género *Leuconostoc*

CESAR A. ARIAS | BARBARA E. MURRAY

Aspectos históricos

Parece que la primera vez que se utilizó el término *entérocoque* fue en 1899, en un artículo publicado en la bibliografía en lengua francesa[1]. El original se refería a un «diplococo» que había sido localizado como microorganismo comensal en el tracto gastrointestinal y que aparentemente era patogénico para el ser humano. La primera descripción clínica y patológica de una infección por enterococos fue publicada en ese mismo año (1899)[2] y se refería a un paciente que había sido hospitalizado «en el servicio clínico del Dr. Osler» con cuadro clínico de endocarditis y que falleció debido a dicha infección. Los autores del artículo aislaron cocos grampositivos que «formaban parejas y cadenas cortas» a partir de la sangre y de diversos órganos (en la autopsia) del paciente. Las propiedades de virulencia de este microorganismo fueron confirmadas tras su inoculación en varios modelos animales, con reproducción de los hallazgos patológicos observados en el paciente. Este microorganismo fue denominado inicialmente «*Micrococcus zymogenes*» debido a sus propiedades fermentativas. En 1906, Andrews y Horder[3] efectuaron un detallado estudio de los estreptococos patogénicos para el ser humano y utilizaron por primera vez el nombre de «*Streptococcus faecalis*» para designar la especie más frecuente de estreptococos existente en el intestino del ser humano y de otros vertebrados. De hecho, estos investigadores se referían a experimentos efectuados en el ambiente por ellos mismos y por Houston[3] en Londres, en los que se demostraba que los microorganismos más habituales en el aire de Londres eran los que denominaron «estreptococos intestinales», que posiblemente procedían de los excrementos de los caballos «que representan una parte importante de la contaminación del aire de Londres por materia orgánica». En diciembre de 1937, James Sherman presentó una comunicación ante la Society of American Bacteriologists en la que señalaba que «enterococo» era un término inespecífico que se utilizaba para designar los estreptococos aislados en el intestino y que realmente sólo era «una pantalla detrás de la cual el investigador podía ocultar su ignorancia acerca de los microorganismos con los que estaba trabajando»[4]. Ese mismo año, Sherman propuso clasificar los enterococos en los grupos *S. faecalis*, *S. faecalis* variedad *hemolyticus*, *S. faecalis* variedad *zymogenes*, *S. faecalis* variedad *liquefaciens* y *S. durans*, todos los cuales presentaban características fenotípicas comunes que incluían el crecimiento en presencia de NaCl al 6,5% y de un pH de 9,6, así como una cierta temperatura de crecimiento[4]. En diversos estudios efectuados en las décadas de 1940 y 1950 se demostró que un microorganismo identificado inicialmente en 1919 como *S. faecium*[5] presentaba de hecho características específicas que le diferenciaban de *S. faecalis*[6,7], y en 1970 se efectuó una propuesta formal para considerar los estreptococos enterocócicos como un nuevo género en función de sus características fenotípicas distintivas[8]. Sin embargo, hasta 1984 no se aceptó de manera genérica que *Enterococcus* era un género distinto de *Streptococcus*, después de que se realizaran experimentos de hibridación del ADN y, más tarde, se aplicaran herramientas de carácter genético para diferenciar las distintas especies de enterococos[9].

Microbiología y taxonomía

Los microorganismos que pertenecen al género *Enterococcus* son grampositivos y anaerobios facultativos, y generalmente muestran una configuración oval al tiempo que pueden aparecer de manera aislada o bien formando parejas, cadenas cortas o incluso cadenas muy largas (fig. 201-1). Pueden crecer en medios con NaCl al 6,5% y con temperaturas entre 10 °C y 45 °C, y pueden hidrolizar la esculina en presencia de sales biliares al 40%, además de producir una leucina aminopeptidasa y una pirrolidonilarilamidasa (PYR) (excepto para *E. cecorum*, *E. columbae*, *E. pallens* y *E. saccarolyticus*). Los enterococos inducen generalmente hemólisis α o γ en medios con soja tripticasa y con agar sangre de cordero al 5% (tabla 201-1); algunos de ellos son β-hemolíticos respecto a la sangre del caballo, el conejo y el ser humano; la mayor parte reacciona con antisueros del grupo D de Lancefield y algunos de ellos lo hacen con el antisuero del grupo Q; finalmente, algunos enterococos muestran movilidad (p. ej., *E. casseliflavus* y *E. gallinarum*). La tabla 201-2 muestra las distintas especies de enterococos aisladas a partir de infecciones en el ser humano; la mayor parte de las infecciones clínicas se debe a dos especies (*E. faecalis* y *E. faecium*), aunque en los laboratorios clínicos no es frecuente la identificación de los enterococos a nivel de especie. No obstante, en algunos escenarios clínicos y en estudios epidemiológicos puede tener importancia la diferenciación entre estas dos especies debido a que parecen presentar diferencias en cuanto a su virulencia y a su perfil de resistencia antibiótica (v. más adelante).

Entre los métodos convencionales para la identificación de los enterococos a nivel de especie están la diferenciación bioquímica manual fundamentada en varias pruebas (p. ej., la formación de ácido y la hidrólisis de la arginina); no obstante, dado lo farragoso de estas estrategias, los laboratorios suelen utilizar métodos automatizados o bien métodos bioquímicos rápidos (como el sistema API), que parecen ser suficientemente precisos para la identificación de *E. faecalis* pero no para la de otras especies de enterococos. A consecuencia de esta limitación se han desarrollado varias técnicas moleculares que, sin embargo, no se utilizan de manera rutinaria en los laboratorios clínicos; entre las más populares están la amplificación de los genes *ddl*[10], la amplificación y evaluación del gen *ace*[11] y la secuenciación del gen ARN recombinante 16S, que parecen diferenciar fiablemente las especies relevantes de enterococos.

Colonización, virulencia y genómica

Los enterococos son microorganismos que han desarrollado mecanismos bien adaptados para su supervivencia en el tracto gastrointestinal del ser humano. La flora colónica humana contiene aproximadamente 10^{14} bacterias comensales por gramo de contenido, incluyendo más de 100 especies bacterianas susceptibles de cultivo, con predominio de los anaerobios[12]. Los enterococos son superados en número claramente por los comensales anaerobios y en una persona normal parecen establecer una relación de tipo simbiótico con el sistema inmunitario y con las demás bacterias. No obstante, uno de los efectos principales de los antibióticos sobre el intestino humano es el de modificar la dinámica de la colonización a favor de los enterococos, que muestran tolerabilidad natural frente a diversos compuestos antimicrobianos (v. más adelante). Se ha demostrado que los antibióticos que son excretados a través de la bilis o que muestran una actividad sustancial frente a los anaerobios sin inhibir los enterococos (p. ej., diversas cefalosporinas) incrementan la colonización del tracto gastrointestinal por enterococos (p. ej., enterococos resistentes a vancomicina [ERV])[13-15]. Por otra parte, también se ha observado que la administración de antibióticos de amplio espectro favorece la aparición de enterococos resistentes a vancomicina al reducir la expresión intestinal del péptido antimicrobiano intestinal RegIIIγ (una lectina bactericida elaborada por las células epiteliales y por las células de Paneth), que muestra actividad frente a los microorganismos intestinales grampositivos. Este efecto

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

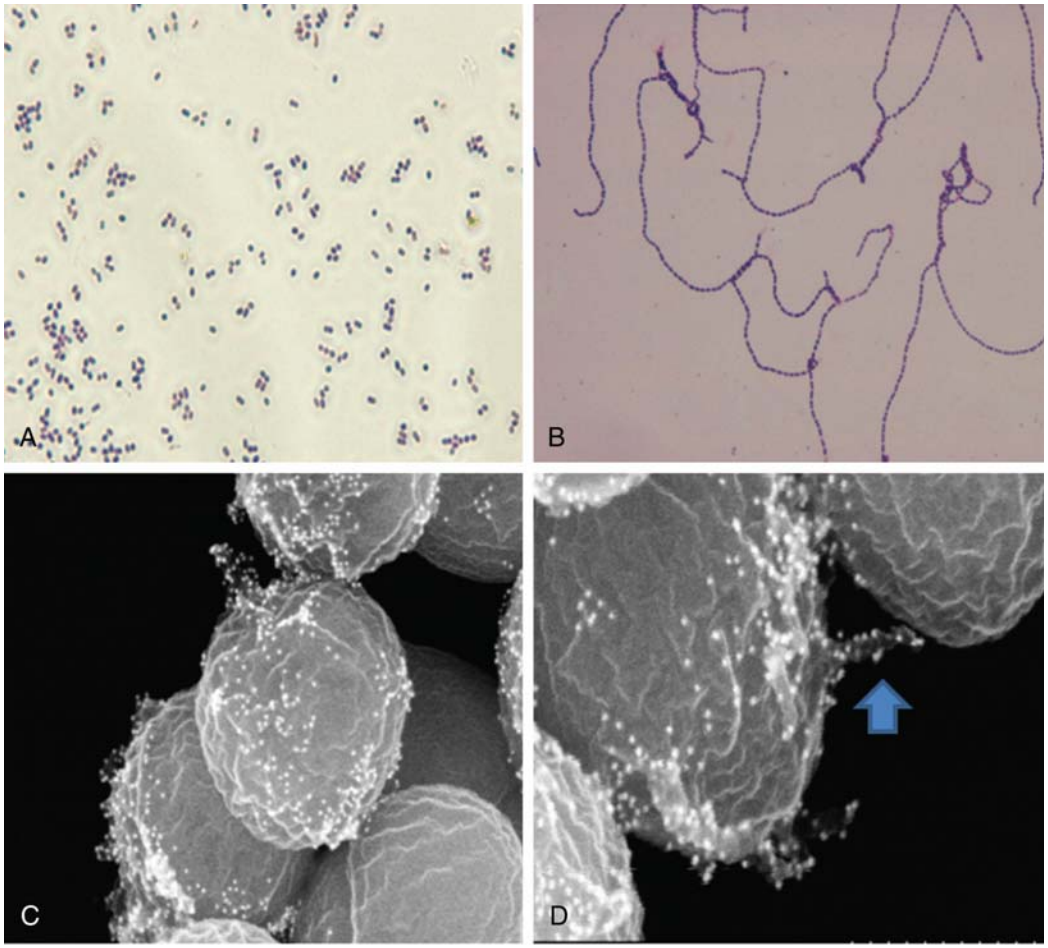


Figura 201-1 **Tinción de Gram y microscopia electrónica de barrido (MEB) en cepas de *Enterococcus faecalis*. A,** Tinción de Gram de *E. faecalis* V583 tras el crecimiento en agar con infusión cerebro-corazón durante 5 horas, con aparición de parejas, bacterias aisladas y cadenas cortas (magnificación original, ×100). **B,** *E. faecalis* TX0623, una cepa que produce β-lactamasa y que crece formando cadenas muy largas (magnificación original, ×50), tras el crecimiento en las mismas condiciones indicadas en A. **C y D,** Marcaje inmunitario con oro y MEB de los pili de *E. faecalis* teñidos con anticuerpos anti-Ebp (una de las proteínas de los pili) (magnificación original, ×90.000 y ×150.000, respectivamente). Los pili se observan en forma de proyecciones en la superficie celular (*flecha* en D).

parece ser debido a los antibióticos de amplio espectro que erradican los microorganismos gramnegativos competidores (principalmente los anaerobios) intestinales que son responsables de la activación de las señales necesarias para la producción del péptido RegIIIγ a través del lipopolisacárido presente en su membrana externa[16]. Entre otros factores que también pueden desempeñar una función en la potenciación del crecimiento de los enterococos en el intestino está el incremento del pH gástrico, que generalmente es secundario a la administración de inhibidores de la bomba protónica; la administración de estos compuestos es una estrategia utilizada con frecuencia en los pacientes en situación clínica crítica con el objetivo de disminuir la incidencia de neumonitis por aspiración.

Una vez establecidos, los enterococos pueden acceder a los vasos linfáticos y al torrente sanguíneo a través de mecanismos que todavía no han sido plenamente definidos. Se han llevado a cabo esfuerzos notables de investigación para el estudio de los determinantes patogénicos que incrementan la capacidad de los enterococos para causar enfermedad a través de la potenciación de su supervivencia o de su capacidad de colonización del huésped humano. El estudio de la virulencia de los enterococos ha sido posible a partir del desarrollo de modelos animales que han permitido el análisis de determinantes patogénicos específicos. Desde 1899[2] sabemos que los enterococos pueden causar enfermedad en ratones, ratas y conejos. Así, la definición de modelos animales como los de peritonitis e infección del tracto

TABLA 201-1 **Diferenciación fenotípica entre los enterococos, *Leuconostoc* spp. y el grupo *Streptococcus bovis***

	Características fenotípicas									
Género	*VAN*	*Gas*	*BE*	*PYR*	*LAP*	*NaCl*	*10 °C*	*45 °C*	*HEM*	*Grupo de Lancefield*
Enterococcus spp.	S/R	− −	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	α/γ	D
Leuconostoc spp.	R	+ +	+	− −	− −	+	−	−	α/γ	Ninguno
Grupo *Streptococcus bovis*[a]	S[b]	− −	+ +	− −	+ +	− −	−	+ +	α/γ	D (+)

VAN, sensibilidad a vancomicina; Gas, producción de gas en agar MRS; BE, hidrólisis de la esculina en presencia de bilis; PYR, producción de pirrolidonilarilamidasa; LAP, producción de leucina aminopeptidasa; NaCl, crecimiento en un medio con NaCl al 6,5%; 10 °C y 45 °C, crecimiento a 10 °C y 45 °C, respectivamente; HEM, hemólisis en agar de sangre de cordero; S, sensible; R, resistente; ++, positivo en ≥85% de las cepas; +, positivo en el 50-84% de las cepas; −, positivo en el 16-49% de las cepas; − −, positivo en ≤15% de las cepas.

[a]Incluye *S. gallolyticus* subespecie *gallolyticus, S. gallolyticus* subespecie *pasteurianus* y *S. infantarius* subespecie *coli*.

[b]Se han descrito cepas resistentes a vancomicina portadoras del grupo de genes *vanB*.

Adaptado de Facklam RR, Carvalho M, Teixeira L. History, taxonomy, biochemical characteristics and antibiotic susceptibilities testing of enterococci. En: Gilmore MS, ed. *The Enterococci: Pathogenesis, Molecular Biology and Antibiotic Resistance.* Washington, DC: ASM Press; 2002:1-54.

TABLA 201-2 Especies de enterococos aisladas en infecciones humanas

E. faecalis
E. faecium
E. gallinarum
E. durans
E. avium
E. raffinosus
E. pallens
E. gilvus
E. cecorum
E. malodoratus
E. italicus
E. sanguinicola
E. mundtii
E. casseliflavus/flavescens
E. dispar
E. hirae
E. pseudoavium
E. bovis

urinario murino, la endocarditis de la rata y el conejo y la endoftalmitis del conejo, entre otros, ha tenido utilidad para el estudio de la patogenia de los enterococos. De manera adicional, la definición de modelos invertebrados como el gusano *Caenorhabditis elegans* y la polilla *Galleria mellonella*, así como de sistemas de cultivo celular in vitro, también ha ofrecido una información de gran valor para la caracterización de los determinantes patogénicos.

En los enterococos han sido estudiados varios posibles determinantes patogénicos, incluyendo las proteínas citolisina, gelatinasa, proteasa de serina y Gls24, que han sido caracterizadas en *E. faecalis*[17-19]. Se ha postulado que un gen existente en plásmidos y que codifica una proteína con un dominio hialuronidasa es un importante factor de virulencia en *E. faecium*[20]. La citolisina-hemolisina es una toxina bacteriana codificada a menudo por plásmidos con respuesta a feromonas y que es capaz de inducir la lisis de células eucariotas (y procariotas), además de que se ha demostrado que contribuye a la virulencia de *E. faecalis*[17]. La gelatinasa y las proteasas de serina son enzimas bacterianas que pueden contribuir a la virulencia de *E. faecalis* a través de varios mecanismos, tales como: 1) la facilitación de la invasión microbiana como consecuencia de la alteración de las inmunoglobulinas o de las moléculas del complemento[21,22]; 2) el procesamiento de los factores de virulencia para regular la autólisis y liberar ADN de alto peso molecular hacia el medio extracelular, un componente clave para el desarrollo de la biopelícula por parte de *E. faecalis*[23], y 3) la degradación de los tejidos conjuntivos del huésped a través de la exposición de ligandos para la adherencia bacteriana y, posiblemente, a través de la provisión de nutrientes para la célula. La expresión de los genes de la gelatinasa y de las proteasas de serina está controlada por el sistema *fsr*, un sistema regulador con percepción quórum constituido por dos componentes, que actúa como un regulador global de la expresión de diversos genes en *E. faecalis* y que es similar al sistema *agr* de *Staphylococcus aureus*[24,25]. Gls24 es una proteína de sobrecarga general que ha demostrado ser importante en la virulencia de *E. faecalis* en modelos de peritonitis murina[19] y de endocarditis de la rata[26]. A pesar de que todavía no se ha definido su función, Gls24 se asocia a la resistencia de *E. faecalis* frente a las sales biliares. En *E. faecium* se ha observado un gen de tipo hialuronidasa en el interior de un plásmido de virulencia estrechamente asociado a cepas clínicas, más que a cepas comensales colonizadoras[20]. Este gen se localiza en el interior de un grupo de proteínas de codificación que parecen estar implicadas en el metabolismo de los glúcidos.

Los componentes de la superficie celular son factores importantes en la virulencia bacteriana debido a que generalmente son las primeras moléculas que muestran interacción con los tejidos o el sistema inmunitario del huésped. La sustancia de agregación (AS, *aggregation substance*) de *E. faecalis* está codificada por plásmidos con respuesta a feromonas que, a su vez, están implicados en un tipo concreto de transferencia de plásmidos conjugados y también en la virulencia (p. ej., en la endocarditis). Las proteínas AS incrementan la adherencia y la internalización de los enterococos respecto a diversas células eucariotas (fagocitosis y células renales, intestinales y epiteliales), además de que potencian la adherencia de los microorganismos a las proteínas séricas y de la matriz celular, como fibrina, fibronectina, trombospondina, vitronectina y colágeno tipo I[27]. La proteína de superficie de *E. faecalis* (Esp) (y su homólogo en *E. faecium*) parece actuar como una adhesina que está implicada en la formación de biopelículas a través de un mecanismo dependiente de la glucosa[28]. Ace es una adhesina con capacidad de unión al colágeno que pertenece a la familia denominada componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de adhesión de la matriz (MSCRAMM, *for microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*) y que fue la primera proteína de esta clase identificada en *E. faecalis*. La proteína Ace se une al colágeno a través de lo que ha sido denominado modelo de abrazo al colágeno *(collagen hug model)*, en el que la proteína abraza literalmente las moléculas de colágeno tras el acoplamiento inicial[29]. Se ha identificado una proteína similar en *E. faecium* (Acm) y se ha demostrado que dicha proteína es importante en la patogenia de la endocarditis, además de que está implicada en la conversión reciente de *E. faecium* en un patógeno nosocomial importante[30]. Otra proteína de superficie que ha demostrado ser importante en la patogenia de los enterococos es la denominada ElrA (proteína de los enterococos que contiene abundante repeticiones de leucina, *enterococcal leucin-rich repeat-containing protein*). Este polipéptido pertenece a la familia WxL de las proteínas de superficie. La deleción del gen que codifica dicha proteína induce una atenuación de la virulencia de *E. faecalis* en un modelo de peritonitis murina, con disminución de la capacidad de los microorganismos para infectar los macrófagos y con reducción de la respuesta subsiguiente de la interleucina-6 in vivo[31]. La caracterización de los pili en la superficie de los patógenos grampositivos ha representado un avance importante en el conocimiento de la virulencia bacteriana. En el caso de *E. faecalis* se demostró la presencia de pili (v. fig. 201-1) y, después, la caracterización de los genes que codifican las subunidades de los pili permitió demostrar que dichas estructuras desempeñan una función importante en la formación de la biopelícula, además de que son clave en la patogenia de la endocarditis y de la infección del tracto urinario (ITU) experimentales[32,33]. En *E. faecium* también han sido identificados los genes que codifican las subunidades de los pili[34], lo que indica que los pili son estructuras ubicuas de los enterococos.

Los polisacáridos localizados en las superficies bacterianas pueden ser determinantes patogénicos importantes y pueden influir en la destrucción de las bacterias mediada por los leucocitos. Algunas cepas de *E. faecium* son resistentes a la destrucción por parte de los polimorfonucleares, una característica que podría ser debida a un residuo que contiene carbohidratos[35]. Por otra parte, los anticuerpos frente a un componente polisacárido capsular purificado a partir de una cepa de *E. faecalis* han incrementado la fagocitosis y la destrucción de cepas de *E. faecalis* y de *E. faecium*; en este estudio también se propuso que el material capsular podría tener utilidad para una posible vacuna debido a que, en comparación con los controles no vacunados, en los diversos órganos de los ratones vacunados se demostró la existencia de un número inferior de bacterias[36,37]. Con uso de un antisuero de conejo para la tipificación de *E. faecalis* se ha observado que en la mayor parte de las cepas clínicas existen cuatro serotipos capsulares (1, 2, 4 y 7)[38] y se han caracterizado al menos dos tipos de grupos de genes implicados en la producción de polisacáridos (denominados loci epa[39] y cps[40]).

La secuenciación de los genomas de los enterococos también ha representado una herramienta útil para facilitar el conocimiento de los complicados mecanismos a través de los cuales los enterococos han evolucionado desde microorganismos comensales hasta microorganismos patógenos. La secuenciación del genoma de la primera cepa del *E. faecalis* resistente a vancomicina aislada en Estados Unidos (denominada V583) desveló que más de la cuarta parte del genoma corresponde a ADN móvil (una cantidad superior a la de cualquier otro genoma bacteriano). Entre los elementos móviles más prominentes y de mayor movilidad de V583 están una isla de patogenicidad (que es un elemento genético de gran tamaño portador de un conjunto de supuestos genes asociados a la virulencia[41]), un transposón portador del grupo de genes *vanB*, tres plásmidos con determinantes de resistencia antibiótica y diversas secuencias de inserción[42]. La isla de patogenicidad codifica factores que pueden facilitar a los enterococos su entrada en el intestino, como la citolisina (que posee propiedades antibacterianas), varias

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

adhesinas de superficie, diversos mecanismos para la utilización de los carbohidratos y varias enzimas que pueden facilitar la colonización de ciertas áreas del intestino. Se ha propuesto que dicha isla de patogenicidad fue adquirida por una cepa clonal ancestral de *E. faecalis* que evolucionó hacia la adquisición de determinantes de resistencia antibiótica, quedando así equipada con los elementos necesarios para causar infecciones problemáticas en el ser humano. De la misma forma, la secuenciación de todo el genoma de otra cepa de *E. faecalis* (*E. faecalis* OG1RF) reveló que en esta especie hay una variación considerable en el contenido genético. A diferencia de V583, *E. faecalis* OG1RF carece de plásmidos y de la isla de patogenicidad, aunque todavía puede causar infecciones en modelos animales. Esta cepa no posee los elementos móviles típicos de V583, pero muestra genes adicionales que parecen codificar proteínas implicadas en la adherencia, la defensa frente a los bacteriófagos, el metabolismo del mioinositol y varias proteínas de superficie novedosas[43].

Epidemiología de las infecciones enterocócicas

Las dos especies que son con mayor frecuencia responsables de la mayor parte de las infecciones enterocócicas son *E. faecalis* y *E. faecium*. La única especie adicional de enterococos que sabemos que puede causar brotes y diseminación nosocomial, si bien de manera infrecuente, es *E. gallinarum*[44]. Los enterococos están entre las causas principales de infecciones nosocomiales en Estados Unidos (representan la segunda o tercera causa) y se ha estimado que en 2004 hubo un total de 521.285 altas hospitalarias relacionadas con infecciones enterocócicas[45,46]. El estudio de la dinámica de la adquisición y la infección por ERV ha proporcionado información clave para un conocimiento más detallado de la epidemiología de las infecciones enterocócicas. Sabemos ahora que ERV es la causa de aproximadamente el 30% de las infecciones por enterococos y que la mayor parte de las cepas de ERV corresponden a *E. faecium* (>90%)[47]. El primer paso en el proceso infeccioso parece ser la colonización del tracto gastrointestinal por cepas relacionadas con el medio hospitalario; estas cepas pueden persistir durante meses o años, aunque también se han demostrado casos de inoculación directa a través de catéteres intravenosos o urinarios, llaves de paso de equipos de administración intravenosa utilizados en el área de anestesia o termómetros. Además, se ha observado que el entorno hospitalario puede estar fuertemente colonizado por ERV, incluyendo los protectores metálicos de las camas, las sábanas, las manivelas de las puertas, las cuñas utilizadas para orinar en la cama, los orinales, los manguitos de los dispositivos de determinación de la presión arterial, los fonendoscopios y los equipos de monitorización, entre otros elementos[48]. Entre los factores de riesgo asociados al incremento de la colonización por ERV están la presencia de inmunosupresión y de enfermedades comórbidas graves (p. ej., diabetes e insuficiencia renal, o bien puntuación APACHE elevada), la hospitalización prolongada, el ingreso en un centro de enfermos crónicos, la proximidad a otro paciente colonizado o infectado (incluyendo la proximidad que conlleva el hecho de compartir una habitación y la hospitalización en una habitación ocupada previamente por un paciente colonizado por ERV), los procedimientos invasivos y la administración de antibióticos de amplio espectro (p. ej., cefalosporinas) o de vancomicina[49,50]. Las manos de los profesionales asistenciales parecen representar la fuente más habitual de transmisión de los ERV, y la Society for Health Epidemiology of America ha publicado directrices específicas con el objetivo de reducir esta forma de transmisión[51]. Los microorganismos pueden sobrevivir durante largos períodos de tiempo en las manos, los guantes y los gorros de los profesionales asistenciales, y entre los factores de riesgo independientes para la contaminación de los guantes y los gorros está el contacto con los catéteres o drenajes utilizados en un paciente colonizado, o bien con el tronco o la extremidad de un paciente de estas características[52].

Después de que un paciente presenta colonización por ERV parece aumentar el riesgo de aparición de una infección subsiguiente del torrente sanguíneo por la misma cepa de ERV[53], aunque en algunos estudios no se ha observado esta asociación. Las tasas de bacteriemia en los pacientes colonizados por ERV han oscilado entre el 0% y el 34%, y parecen ser mayores en los pacientes con tumores malignos y en los receptores de trasplante de órganos sólidos y de médula ósea. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de una bacteriemia por ERV en un paciente ya colonizado por ERV son el cáncer y la diabetes (riesgo relativo [RR], 3,91), los procedimientos gastrointestinales (RR, 4,56), la insuficiencia renal aguda (RR, 3,1), la exposición a vancomicina (RR, 1,95) y la infección de algún tejido o zona distintos de la sangre (RR, 3,9)[54]. En los pacientes con leucemia, la infección simultánea por *Clostridium difficile* se ha asociado a un incremento en el riesgo de bacteriemia por ERV[55]. De manera adicional, en dos metaanálisis se evaluó la mortalidad de los pacientes con bacteriemia por ERV, en comparación con la mortalidad de los pacientes con bacteriemia por enterococos sensibles a vancomicina (ESV)[56,57]. La conclusión alcanzada en ambos estudios fue la de que los pacientes con bacteriemia por ERV presentaron una probabilidad de fallecimiento aproximadamente 2,5 veces mayor que la de los pacientes con bacteriemia por ESV, lo que indica que el desarrollo de resistencia a vancomicina es un signo pronóstico malo en los pacientes en situación clínica crítica.

Manifestaciones clínicas de la enfermedad enterocócica

BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS

La bacteriemia y la endocarditis son manifestaciones clínicas frecuentes de la enfermedad enterocócica. La bacteriemia sin endocarditis es, con mucha diferencia, el cuadro clínico más frecuente, y en la actualidad los enterococos son una de las causas principales de bacteriemia nosocomial[58]. Los orígenes más frecuentes de la bacteriemia son generalmente los tractos genitourinario y gastrointestinal en los casos extrahospitalarios (siempre es necesario descartar una endocarditis). Los catéteres intravasculares o urinarios representan la fuente más frecuente de bacteriemia nosocomial y también se ha demostrado que las infecciones intraabdominales, pélvicas y del tracto biliar, así como las heridas (incluyendo las correspondientes a quemaduras) y las infecciones óseas también son fuentes documentadas de bacteriemia. La bacteriemia por enterococos se observa a menudo en pacientes debilitados que han recibido antibióticos y que presentan enfermedades subyacentes graves; en estos pacientes se puede observar una bacteriemia polimicrobiana en hasta el 50% de los casos[59]. Hay datos recientes que indican que la bacteriemia por *E. faecium* puede tener un pronóstico peor que la causada por *E. faecalis*, posiblemente debido a que el primer microorganismo muestra una resistencia antibiótica mucho mayor, con dificultades también mayores para su tratamiento[60]. La bacteriemia y la meningitis por enterococos (v. más adelante) también se han asociado al síndrome de hiperinfección por *Strongyloides*[61].

El porcentaje de pacientes con endocarditis como causa de una bacteriemia detectable por enterococos presenta variaciones en función de cada estudio y de la población estudiada, y ha oscilado entre el 1% y el 32%. Los enterococos representan la segunda o tercera causa de endocarditis, en función de cada estudio y de los pacientes evaluados, constituyendo el 5-20% de los casos de endocarditis. En un estudio prospectivo de cohortes efectuado con diseño de observación y publicado recientemente, en el que participaron 193 pacientes con endocarditis, *E. faecalis* fue el segundo microorganismo más frecuente, tras *S. aureus*[62]. Los microorganismos pueden afectar a las válvulas originales y a las válvulas protésicas, y pueden inducir cuadros de endocarditis extrahospitalaria y hospitalaria; *E. faecalis* es una causa mucho más frecuente que *E. faecium* y que otras especies de enterococos. La enfermedad se observa generalmente en pacientes con alteraciones de las válvulas cardíacas y generalmente están afectadas las válvulas mitral y aórtica, aunque también se han observado casos de afectación de válvulas aparentemente intactas[63,64]. La mayor parte de los pacientes es de sexo masculino y tiene una edad avanzada, además de que presenta otras enfermedades importantes; sin embargo, también se han publicado casos de endocarditis por enterococos en mujeres en edad fértil. La infección se origina generalmente en los tractos genitourinario o gastrointestinal, y entre los procedimientos diagnósticos o terapéuticos asociados a la aparición de endocarditis por enterococos han estado los siguientes: cistoscopia, cesárea, prostatectomía, biopsia prostática transrectal, derivación portosistémica intrahepática

transyugular (TIPS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*), litotricia con ondas de choque extracorpóreas, colonoscopia, sigmoidoscopia con instrumento flexible y biopsia hepática[7,64]. Las lesiones malignas e inflamatorias del intestino y del tracto biliar también pueden ser causa de endocarditis. La mayor parte de los pacientes con endocarditis por enterococos muestra una evolución subaguda y entre las manifestaciones clínicas más frecuentes están la fiebre, la aparición de un soplo cardíaco y los síntomas de carácter general como la disminución del peso corporal, las molestias generalizadas y el malestar. Los signos periféricos de endocarditis como las petequias, los módulos de Osler y las manchas de Roth aparecen con una frecuencia menor (aproximadamente en el 15% de los casos) que en la endocarditis causada por otros microorganismos[64]. Entre las manifestaciones clínicas atípicas están la poliartritis, la espondilodiscitis, la demencia, los abscesos metastásicos en el bazo y el empiema. La complicación más frecuente de la endocarditis por enterococos es la insuficiencia cardíaca, que se observa en aproximadamente la mitad de los pacientes; en un porcentaje significativo de estos pacientes es necesaria la sustitución valvular. La embolia tiene lugar en el 27-43% de los pacientes[64,65] y el órgano afectado con mayor frecuencia por esta complicación parece ser el cerebro. La mortalidad oscila entre el 11% y el 35%, y generalmente se debe a insuficiencia cardíaca o a embolia.

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Las ITU enterocócicas en las mujeres jóvenes y sanas, y sin antecedentes de instrumentación sobre el tracto urinario ni de alteraciones anatómicas, son infrecuentes (<5% de todas las ITU) y fueron observadas clínicamente por primera vez en 1906[3,7]. Por el contrario, las ITU enterocócicas son infecciones bien documentadas en el contexto hospitalario, en donde generalmente se asocian a sondas permanentes, instrumentación y alteraciones del tracto genitourinario. En un estudio reciente efectuado por la National Healthcare Safety Network sobre 463 hospitales estadounidenses se señala que los enterococos constituyen el tercer microorganismo aislado con mayor frecuencia en las ITU asociadas a sondas; en este estudio, *E. faecium*, *E. faecalis* y otras especies de enterococos representaron respectivamente el 40%, el 25% y el 35% del total de los microorganismos enterocócicos aislados[46]. En ocasiones es difícil diferenciar la colonización de la infección en el contexto hospitalario. Por tanto, el cultivo en la orina de más de 10^5 unidades formadoras de colonias correspondientes a *Enterococcus* spp. puede representar una colonización y en estos casos la eliminación de la sonda puede ser suficiente para erradicar el microorganismo. Las ITU recurrentes y los antecedentes de tratamiento antibiótico también se han asociado a las ITU por enterococos. La infección parece ser más frecuente en los hombres de edad avanzada y se ha asociado a prostatitis y a epididimitis. Los enterococos también pueden causar ITU complicadas con aparición de pielonefritis y de abscesos perinéfricos que pueden cursar con episodios de bacteriemia[7].

MENINGITIS

Los enterococos son una causa infrecuente de meningitis y en los diferentes estudios se ha observado que son el microorganismo causal en aproximadamente el 0,3-4% de los casos de meningitis[66,67]. Generalmente se describen dos contextos clínicos: la meningitis espontánea y la meningitis postoperatoria. *E. faecalis* es la especie aislada con mayor frecuencia, seguida de *E. faecium*, *E. gallinarum*, *E. avium* y *E. casseliflavus*. La meningitis espontánea es una infección asociada al contexto extrahospitalario y que se observa a menudo en pacientes que sufren otras enfermedades o situaciones graves como diabetes, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar o cardiovascular, inmunosupresión (incluyendo el uso de esteroides y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), tumores malignos, trasplante y esplenectomía. En algunos casos, la meningitis puede afectar a personas aparentemente sanas que no muestran un foco claro de infección[67,68]. En los niños se han observado casos de meningitis espontánea asociados a procesos patológicos en el sistema nervioso central (SNC) (defectos del tubo neural e hidrocefalia), prematuridad, cirugía reciente o cardiopatía congénita. También es bien conocida la meningitis en el contexto de la estrongiloidosis diseminada. La meningitis postoperatoria es una infección que aparece en el contexto nosocomial y cuyo factor predisponente más importante parece ser el correspondiente a los dispositivos de derivación. En algunos casos infrecuentes la meningitis enterocócica ha constituido una complicación de la punción lumbar o ventricular, de la colocación de electrodos en el SNC y de la anestesia epidural[67].

Las características clínicas de la meningitis son similares tanto si la infección es espontánea como si aparece en el contexto postoperatorio. Los pacientes muestran un cuadro agudo con fiebre, disminución del nivel de consciencia y signos de irritación meníngea (son infrecuentes el coma, la erupción petequial y los déficits focales). Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) consisten en pleocitosis, incremento de la concentración de proteínas y disminución de la concentración de glucosa. En un estudio efectuado sobre 140 pacientes con meningitis enterocócica, el recuento leucocitario mediano en el LCR fue de 533 mm^3 y solamente en el 35% de los pacientes el recuento leucocitario fue inferior a 200 mm^3; por otra parte, se observó positividad en la tinción de Gram en hasta el 40% de los casos[67]. En más de la mitad de los casos de meningitis espontánea se observa una bacteriemia acompañante. Las complicaciones de la meningitis enterocócica son la hidrocefalia, el accidente cerebrovascular y los abscesos cerebrales. La tasa de mortalidad global se aproxima al 20% y entre los factores de mal pronóstico están las convulsiones, la disminución del nivel de consciencia, la edad avanzada, la insuficiencia respiratoria, el shock séptico y la presencia de hipoglucorraquia o de disminución del recuento leucocitario en el LCR[68]; aproximadamente en el 17% de los pacientes quedan secuelas.

INFECCIONES INTRAABDOMINALES Y PÉLVICAS

Los enterococos son comensales en los tractos gastrointestinal y genitourinario, y son cultivados con frecuencia en infecciones abdominales y pélvicas, generalmente junto con otros microorganismos gramnegativos y anaerobios; la función que desempeñan los enterococos en estas infecciones ha sido objeto de controversia[69]. En un análisis de seis ensayos clínicos efectuado con el objetivo de evaluar el uso de antibióticos sin actividad enterocócica en el tratamiento de las infecciones intraabdominales no se observó ningún caso de fracaso terapéutico a pesar de la demostración de la presencia de enterococos en el 20-30% de los cultivos iniciales[70]. De la misma forma, en varios estudios se ha observado que las infecciones intraabdominales complicadas, originadas en el medio extrahospitalario y causadas por una flora mixta con enterococos, pueden ser tratadas mediante cirugía y antibióticos sin actividad in vitro frente a los enterococos. Además, hay datos obtenidos en animales de experimentación que indican que los enterococos por sí mismos no causan sepsis intraabdominal cuando son inyectados en el peritoneo, a menos que se añadan a la inyección otras sustancias o microorganismos que potencien la formación del absceso[71]. No obstante, en varios estudios efectuados con diseño apropiado se ha demostrado que los enterococos pueden dar lugar a fracasos terapéuticos y a una evolución adversa, como un ensayo clínico de carácter prospectivo efectuado con asignación aleatoria y control mediante enmascaramiento doble en el que participaron 330 pacientes y cuya conclusión fue que el cultivo de enterococos en lesiones intraabdominales era un factor predictivo del fracaso terapéutico[72]. Estas observaciones han sido confirmadas en algunos otros estudios y la conclusión de todo ello es que la presencia de enterococos incrementa en estos pacientes las tasas de complicaciones infecciosas postoperatorias y también la mortalidad. A pesar de que la mayor parte de la evidencia indica que el uso de antibióticos específicos frente a los enterococos puede no ser necesario como tratamiento inicial en la mayor parte de las infecciones intraabdominales agudas, el aparente incremento en la frecuencia de cepas de enterococos nosocomiales resistentes a antibióticos múltiples indica que es necesario considerar el tratamiento enterocócico en los pacientes con inmunosupresión o enfermedades graves que sufren peritonitis y sepsis abdominal de origen nosocomial, o bien que muestran focos infecciosos persistentes tras recibir antibióticos de amplio espectro sin actividad específica frente a los enterococos (p. ej., cefalosporinas), así como en los pacientes con peritonitis y valvulopatía cardíaca nativa o protésica (para prevenir la endocarditis)[69]. Los enterococos también pueden causar peritonitis y empiema espontáneos en los pacientes con cirrosis e insuficiencia renal crónica, además de que

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

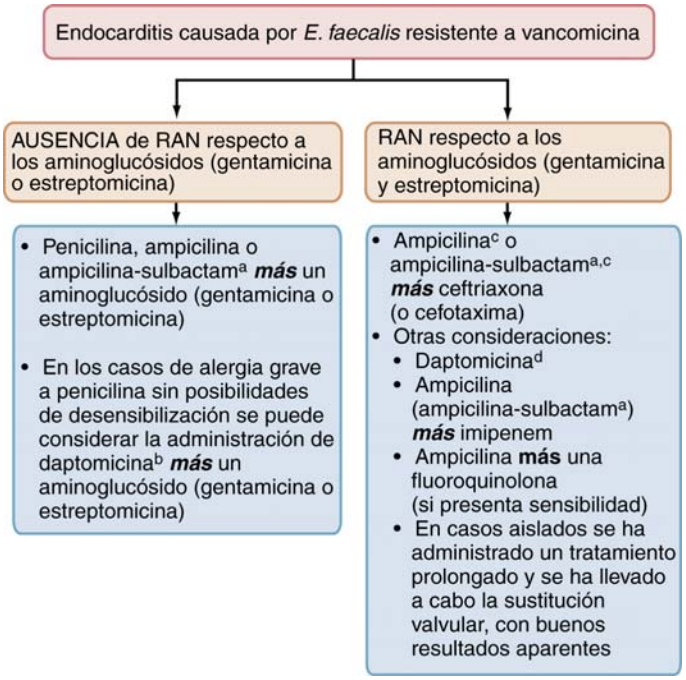


Figura 201-2 Posibles alternativas terapéuticas para el tratamiento de la endocarditis causada por *E. faecalis* resistente a vancomicina. RAN, resistencia de alto nivel. [a]En los casos infrecuentes de cepas productoras de β-lactamasa la American Heart Association (AHA) recomienda ampicilina-sulbactam, 12 g/día. [b]La dosis elevada de daptomicina (8 a 10 mg/kg) puede ser preferible a la dosis de 6 mg/kg. [c]Algunos expertos prefieren la infusión continua de ampicilina o la administración de ampicilina-sulbactam en forma de monoterapia. [d]Debido a la posibilidad de una falta de eficacia de la dosis de 4 o 6 mg/kg, se puede considerar la administración de una dosis elevada de daptomicina añadiendo algún otro antibiótico activo (p. ej., ampicilina, fluoroquinolonas). La Food and Drug Administration estadounidense no ha aprobado ninguna de estas indicaciones y tampoco se han efectuado ensayos clínicos prospectivos y con asignación aleatoria a este respecto. Las recomendaciones están fundamentadas en la revisión de la bibliografía y en opiniones personales. Se debe considerar una duración del tratamiento de 4-6 semanas en los cuadros de afectación de válvulas nativas y protésicas, con ampliación del tratamiento hasta 8 semanas o más en los casos en los que no se puede utilizar un antibiótico β-lactámico debido a resistencia (infrecuente) o a alergia. (*Adaptada de Arias CA, Murray BE. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections.* Exp Rev Anti Infect Ther. *2008;6:637-655.*)

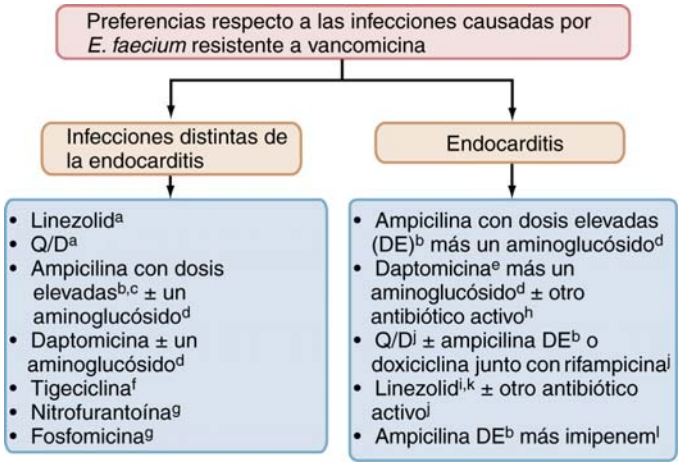


Figura 201-3 Posibles alternativas terapéuticas para el tratamiento de las infecciones causadas por *E. faecium* resistente a vancomicina. Q/D, quinupristina-dalfopristina. [a]Aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense frente a las infecciones causadas por *E. faecium* resistente a vancomicina y distintas de la endocarditis. Linezolid y Q/D han dado buen resultado en cuadros de meningitis causados por cepas resistentes de *E. faecium*. [b]Si la CMI es ≤64 μg/ml, se puede considerar la administración de ampicilina con una dosis elevada de hasta 30 g/día. [c]Dadas las elevadas concentraciones que se obtienen en la orina cuando se administra ampicilina con dosis elevadas, posiblemente ampicilina sea eficaz frente a las infecciones del tracto urinario inferior incluso cuando se deben a microorganismos con CMI ≥128 μg/ml (más la eliminación del catéter). [d]Si el microorganismo carece de resistencia de alto nivel (RAN) respecto a gentamicina y estreptomicina. [e]La dosis elevada de daptomicina (8 a 10 mg/kg) puede ser preferible a la dosis de 6 mg/kg. [f]No aprobado frente a ninguna infección por *E. faecium*, pero con actividad in vitro; es preocupante su uso en el tratamiento de la bacteriemia debido a las bajas concentraciones séricas. [g]Únicamente en infecciones del tracto urinario. [h]Se han utilizado dosis elevadas de ampicilina (CMI ≤64 μg/ml) y de rifampicina; en un caso publicado se utilizó daptomicina más tigeciclina. [i]Q/D y linezolid forman parte de las recomendaciones de la American Heart Association (AHA) para el tratamiento de *E. faecium* resistente a vancomicina y ampicilina. [j]Si presenta sensibilidad a cada uno de los antibióticos. [k]Existen dudas en función de las publicaciones de casos de ausencia de eficacia o de aparición de resistencia en tratamientos en forma de monoterapia. [l]Si la CMI de imipenem es ≤32 μg/ml. Las recomendaciones relativas a los antibióticos que no han sido aprobados por la FDA están fundamentadas en la revisión de la bibliografía y en opiniones personales. No se han efectuado ensayos clínicos prospectivos y con asignación aleatoria a este respecto. (*Adaptada de Arias CA, Murray BE. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections.* Exp Rev Anti Infect Ther. *2008;6:637-655.*)

se ha demostrado que son agentes etiológicos en cuadros de peritonitis asociados a diálisis peritoneal ambulatoria crónica[7].

INFECCIONES NEONATALES

Los enterococos forman parte de la flora vaginal normal de la mujer adulta y pueden ser adquiridos por los recién nacidos durante el parto. Estos microorganismos han sido implicados en aproximadamente el 6% de los cuadros de sepsis tardía, en el 5% de los de neumonía, en el 9% de los de infección de la zona quirúrgica, en el 10% de los de bacteriemia y en el 17% de los de ITU en las unidades neonatales[73]. En el caso de la sepsis de inicio tardío, las infecciones por enterococos suelen tener un origen hospitalario y pueden ser polimicrobianas. Los pacientes afectados son generalmente niños con una hospitalización prolongada, peso corporal bajo en el momento del nacimiento, antecedentes de tratamiento con antibióticos y antecedentes de realización de procesos invasivos diversos. Las manifestaciones clínicas de la sepsis están relacionadas habitualmente con las zonas de infección o bien corresponden a una enterocolitis necrosante. La endocarditis es infrecuente en el periodo neonatal, pero se puede observar en lactantes con bacteriemia enterocócica prolongada[73].

En la bibliografía hay constancia de varios brotes de sepsis neonatal. En 1982 tuvo lugar un brote de infección neonatal por *E. faecium* en Virginia[74]; los lactantes presentaban diversas enfermedades subyacentes que requerían el uso de dispositivos endovasculares y de sondas nasogástricas, y eran prematuros. Asimismo, en 1987 hubo en Colorado un brote de 6 meses de duración correspondiente a sepsis neonatal por *E. faecalis*; la mayor parte de los lactantes también eran prematuros, habían presentado un peso corporal bajo en el momento del nacimiento, eran portadores de dispositivos intravasculares o tenían antecedentes de cirugía intestinal[75]. En diferentes partes del mundo también se han observado brotes de enterococos resistentes a vancomicina como causa de sepsis en recién nacidos.

INFECCIONES DE LA PIEL, LOS TEJIDOS BLANDOS Y OTROS ÓRGANOS

Los enterococos pueden causar infecciones de la piel y los tejidos blandos (incluyendo las heridas). Cuando aparecen en muestras clínicas procedentes de los tejidos blandos generalmente se acompañan de otros microorganismos; por ello, es discutible su potencial

TABLA 201-3 Tratamiento de las infecciones no endovasculares debidas a especies de enterococos sensibles a los β-lactámicos y los glucopéptidos

Enfermedad	*Régimen sugerido*	*Dosis y duración*
Bacteriemia[a]	Ampicilina[b] *o bien*	9-12 g al día en dosis divididas cada 4-6 horas durante 14 días[c]
	Penicilina G *o bien*	18-30 millones de unidades al día en dosis divididas cada 4-6 horas durante 14 días
	Vancomicina	30 mg/kg al día en dosis divididas cada 6-12 horas durante 14 días
Meningitis[d]	Ampicilina[e] *o bien*	12-20+ g al día en dosis divididas cada 4 horas durante 14 días
	Penicilina G[e] *más*	18-30 millones de unidades al día en dosis divididas cada 4 horas durante 14 días
	Gentamicina *o bien*	5,1-7 mg/kg en una dosis diaria única durante 14 días
	Estreptomicina	15 mg/kg en una dosis diaria única durante 14 días
Infecciones del tracto urinario	Nitrofurantoína, fosfomicina, amoxicilina[f]	100 mg v.o. cada 6 horas durante 5 días 3 g v.o. (dosis única) 875 mg v.o. cada 12 horas durante 5 días

[a]En los pacientes con enfermedad grave o con riesgo elevado de endocarditis considerar la adición de un aminoglucósido para un tratamiento sinérgico (gentamicina, 1 mg/kg cada 8 horas, o estreptomicina, 7,5 mg/kg cada 12 horas) junto con un antibiótico activo frente a la pared celular.
[b]En las cepas infrecuentes productoras de β-lactamasa se puede considerar ampicilina-sulbactam (12 g al día en dosis divididas).
[c]En las bacteriemia asociada a catéteres un tratamiento de duración menor (5-7 días) puede ser suficiente tras la eliminación del catéter.
[d]En los casos refractarios se han obtenido buenos resultados con linezolid; se puede considerar la administración intratecal de vancomicina o gentamicina en casos de meningitis postoperatoria o con falta de respuesta a los antibióticos sistémicos.
[e]En los pacientes con alergia a penicilina se recomienda vancomicina por vía i.v., 500-750 mg cada 6 horas.
[f]En las cepas productoras de β-lactamasa se puede utilizar amoxicilina-clavulanato.

patogénico en dichas infecciones. Las úlceras por decúbito y las úlceras del pie diabético son las lesiones asociadas con mayor frecuencia a la presencia de enterococos, y en algunos casos estos microorganismos han sido aislados del hueso en lesiones de osteomielitis[76]. Los enterococos son una causa infrecuente de los abscesos de los tejidos blandos; no obstante, se han publicado casos de abscesos hepáticos, pulmonares e incluso cerebrales[77]. Los autores de este capítulo atendieron directamente un caso de absceso mamario secundario a *E. faecium* en una paciente hospitalizada en la unidad de cuidados intensivos. La neumonía y el empiema espontáneos por enterococos también son infrecuentes, pero se han publicado casos ocasionales.

Tratamiento y resistencia antibiótica

El obstáculo principal al que se enfrenta el clínico en el tratamiento de las infecciones enterocócicas se debe al hecho de que estos microorganismos son intrínsecamente resistentes a diversos antibióticos, además de que son capaces de activar genes de resistencia antibiótica. Estos problemas terapéuticos se conocen desde hace tiempo y en el pasado aproximadamente el 60% de los fracasos terapéuticos en pacientes con endocarditis enterocócica se debía al uso de penicilina en forma de monoterapia frente a estas infecciones[7], a diferencia de lo que ocurre en la endocarditis causada por estreptococos. Para obtener tasas de curación óptimas en pacientes con endocarditis y otras infecciones endovasculares es necesario un tratamiento bactericida que generalmente no se puede conseguir con la administración aislada de los antibióticos existentes; por tanto, en estos casos se administra generalmente un tratamiento de combinación (figs. 201-2 y 201-3) (tabla 201-3). La aparición de resistencia frente a diversos antibióticos acarrea problemas clínicos de gran magnitud debido a que en estos casos no es posible alcanzar el objetivo bactericida.

β-LACTÁMICOS Y AMINOGLUCÓSIDOS

Los antibióticos β-lactámicos inhiben las proteínas de unión a penicilina (PBP, *penicillin-binding proteins*) de las bacterias sensibles, interfiriendo con la síntesis de la pared celular; por tanto, esta clase de antibióticos deben constituir el tratamiento de elección en los casos de cultivo de enterococos sensibles (v. tabla 201-3). Una característica bien conocida de los enterococos es su resistencia relativa a los β-lactámicos con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de penicilina 10-100 veces o más superior a la correspondiente a los estreptococos. Muchas cepas también toleran los β-lactámicos, es decir, no son destruidas con concentraciones de antibióticos 16 veces superiores a la CMI[78]. La actividad más potente se observa con las aminopenicilinas (p. ej., la ampicilina) y con las ureidopenicilinas, seguidas de la penicilina G y de los carbapenemes. A pesar de que la CMI umbral definida por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) respecto a la sensibilidad frente a ampicilina es inferior a 16 mg/l, las dosis elevadas de ampicilina pueden alcanzar concentraciones plasmáticas superiores a 150 mg/l, lo que ha dado lugar a la sugerencia de que las cepas con una CMI respecto a la ampicilina de 64 mg/l o inferior pueden ser tratadas adecuadamente con dosis de 18 a 30 g/día de ampicilina o de ampicilina-sulbactam[79], generalmente en combinación con un aminoglucósido (v. más adelante); no obstante, son pocos los datos de seguridad existentes respecto al uso de este régimen β-lactámico con dosis elevadas.

La resistencia a las penicilinas y a los carbapenemes se suele observar en cepas clínicas de *E. faecium*, pero no en las de *E. faecalis*. Los mecanismos de resistencia de *E. faecium* implican una serie de mutaciones o bien la expresión excesiva del gen *pbp5*, que disminuye la afinidad de sus productos por la ampicilina[80]. También se ha publicado el caso de una cepa de laboratorio de *E. faecium* con un mecanismo de resistencia a los β-lactámicos independiente de las PBP y consistente en un mecanismo novedoso de transpeptidación del peptidoglicano[81], aunque hasta el momento no se han detectado cepas clínicas que utilicen dicho mecanismo. La resistencia a los β-lactámicos por parte de *E. faecalis* puede estar mediada por la producción de una β-lactamasa[82]; a pesar de que son infrecuentes, se han observado algunos pocos brotes causados por cepas que producen esta enzima, principalmente en Estados Unidos y Argentina. Es importante tener en cuenta que la presencia de dicha enzima no se puede detectar mediante las pruebas rutinarias de sensibilidad antibiótica; por tanto, en los casos de endocarditis o de infecciones enterocócicas graves siempre se debe considerar la posible idoneidad de la determinación específica de la producción de β-lactamasa[83].

Para el tratamiento de la endocarditis enterocócica se debe utilizar un régimen bactericida (v. figs. 201-2 y 201-3), lo que también se recomienda frente a cualquier otra infección endovascular. No obstante, tal como se ha mencionado previamente, los β-lactámicos no son fácilmente bactericidas frente a los enterococos y, por tanto, se debe perseguir un efecto sinérgico y bactericida en su administración simultánea con un aminoglucósido. El sinergismo in vitro correspondiente a los enterococos se define como un incremento de 2 $\log_{10}$ o superior en la tasa de destrucción a las 24 horas por el tratamiento de combinación, en comparación con el tratamiento consistente en un β-lactámico (o un glucopéptido, v. más adelante) como antibiótico único, en los casos en los que la concentración del aminoglucósido no induce ningún efecto sobre la curva de crecimiento del microorganismo, así como una disminución del 99,9% respecto al inóculo inicial como efecto de la combinación de antibióticos. Los aminoglucósidos gentamicina y estreptomicina son los dos únicos recomendados para conseguir este efecto sinérgico en la práctica clínica. Se recomienda no utilizar otros aminoglucósidos para este objetivo (v. más adelante).

La resistencia de alto nivel (RAN) frente a los aminoglucósidos se define por el crecimiento de los microorganismos con concentraciones de 2.000 mg/l y de 500 mg/l de estreptomicina y gentamicina, respectivamente, en agar con infusión cerebro-corazón (BHI, *brain-heart infusion agar*), o con una concentración de 1.000 mg/l de estreptomicina cuando se utiliza un medio BHI. La presencia de RAN frente a gentamicina y estreptomicina anula el efecto sinérgico de estos compuestos en la práctica clínica. La aparición de RAN frente a ambos aminoglucósidos fue observada inicialmente en 1983[84] y desde enton-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ces se ha incrementado tanto respecto a *E. faecalis* como respecto a *E. faecium*. La RAN frente a gentamicina se debe principalmente a la presencia de una enzima bifuncional modificadora de los aminoglucósidos, AAC(6′)-Ie-APH(2″)-Ia, que confiere una resistencia de alto nivel frente a gentamicina (así como RAN o resistencia frente al sinergismo con tobramicina, netilmicina, sisomicina, kanamicina y amikacina, pero no con estreptomicina). La RAN respecto a estreptomicina puede ser debida a mutaciones en la subunidad ribosómica 30S[85] y a la presencia de una estreptomicina adenililtransferasa[84]. Por tanto, la evaluación de la presencia de RAN es clave para definir el tratamiento de todas las cepas de enterococos que causan infecciones endovasculares o graves. No obstante, hay que tener en cuenta que han sido descritas cepas infrecuentes de *E. faecalis* y *E. faecium* (y de *E. gallinarum*) cuya CMI correspondiente a gentamicina es inferior a 500 mg/l (es decir, que no presentan RAN frente a gentamicina) y que pueden ser resistentes al efecto sinérgico de la combinación con un antibiótico dirigido contra la pared celular debido a la presencia de la enzima APH(2″)-Ic o a algún otro mecanismo aún no determinado. Así, es necesario considerar esta situación en los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento de combinación con gentamicina, es decir, en casos de cepas que no presentan RAN frente a este aminoglucósido.

No se recomienda el uso de otros aminoglucósidos en el tratamiento de las infecciones enterocócicas (excepto posiblemente arbekacina [en Japón] y tobramicina frente a *E. faecalis* sin RAN frente a gentamicina; v. más adelante) debido a que 1) tal como se ha señalado previamente, el mecanismo más habitual de resistencia frente a gentamicina en las cepas clínicas está mediado por la enzima AAC(6′)-Ie-APH (2″)-Ia, que confiere resistencia frente al sinergismo con todos los aminoglucósidos comercializados habitualmente en Estados Unidos, excepto frente a estreptomicina; 2) *E. faecium* posee una enzima aminoglucósido 6′-acetiltransferasa (6′-AAC) (como característica de especie) que da lugar a una CMI mayor de tobramicina y de kanamicina, netilmicina y sisomicina, con pérdida del efecto sinérgico con los antibióticos que actúan sobre la pared celular, y 3) el gen *aph(3′)-IIIa* (que codifica una kanamicina-neomicina fosfotransferasa) es frecuente en los enterococos y confiere RAN o resistencia frente al sinergismo con amikacina y kanamicina. En Japón ha sido aprobado el aminoglucósido arbekacina para su uso clínico debido a que este antibiótico parece ser más estable frente a la acción de la enzima AAC(6′)-Ie-APH (2″)-Ia. También se ha demostrado que la arbekacina muestra sinergismo in vitro cuando se combina con la ampicilina, un tratamiento adecuado frente al 40% de los enterococos que poseen la enzima bifuncional[86]. Así, este compuesto puede tener utilidad frente a ciertas cepas con RAN respecto a los aminoglucósidos.

Característicamente, las cefalosporinas muestran una actividad débil frente a todas las especies de enterococos, aunque con excepciones; por ejemplo, la ceftriaxona o la cefotaxima en combinación con la ampicilina están indicadas en el tratamiento de la endocarditis causada por cepas de *E. faecalis* con RAN respecto a todos los aminoglucósidos (v. fig. 201-2)[87]. En un ensayo clínico efectuado en España sin enmascaramiento y sin asignación aleatoria, los pacientes con endocarditis por *E. faecalis* fueron tratados con buenos resultados (tasa de curación clínica a los 3 meses del 67,4%) con la combinación de ceftriaxona (2 g cada 12 horas) y ampicilina (2 g cada 4 horas), administrada durante 6 semanas, en los casos en los que las cepas aisladas presentaban RAN respecto a los aminoglucósidos y también en los casos en los que los aminoglucósidos daban lugar a efectos adversos que impedían su utilización[87]. Esta estrategia está fundamentada en la observación de que las concentraciones bajas de una aminopenicilina pueden saturar parcialmente las proteínas PBP-4 y PBP-5 de peso molecular bajo, pero no la PBP-2 ni la PBP-3, que, entonces, pueden participar de manera activa en la síntesis de la pared celular bacteriana. La adición de cefotaxima (o de ceftriaxona) podría dar lugar a la saturación total de la PBP-2 y la PBP-3, con un efecto sinérgico bactericida[88] respecto a *E. faecalis* (este efecto no se ha observado en cepas clínicas de *E. faecium*). El ceftobiprol y la ceftarolina son ejemplos de una nueva generación de cefalosporinas con afinidad mayor por las PBP de muchas especies resistentes (principalmente, la PBP-2a del *S. aureus* resistente a meticilina [SARM]), que muestran una actividad relativamente buena frente a las cepas clínicas de *E. faecalis* (pero no frente a *E. faecium* con resistencia a ampicilina)[89]. El ceftobiprol presenta una actividad potente frente a las cepas de *E. faecalis* productoras de β-lactamasa y resistentes a vancomicina, además de que ha mostrado sinergismo con los aminoglucósidos frente a cepas seleccionadas de *E. faecalis* y de que tiene una actividad comparable a la de la ampicilina en un modelo in vivo de peritonitis murina[89].

GLUCOPÉPTIDOS Y LIPOGLUCOPÉPTIDOS

Los dos glucopéptidos utilizados en la actualidad en la práctica clínica para el tratamiento de las infecciones enterocócicas son la vancomicina y la teicoplanina. El mecanismo de acción de estos compuestos consiste en la inhibición de los últimos pasos de la síntesis del peptidoglicano, que implica la transglucosilación y la transpeptidación de las unidades pentapéptido. Los glucopéptidos fueron utilizados principalmente en épocas anteriores en el tratamiento de *E. faecium* con resistencia a los β-lactámicos. No obstante, el incremento en la prevalencia de la resistencia frente a vancomicina ha reducido el uso clínico de estos compuestos frente a los enterococos. La oritavancina (anteriormente, LY333328) es un antibiótico glucopéptido semisintético derivado de la cloroeremomicina y que en la actualidad está en fases avanzadas de su desarrollo clínico. La oritavancina tiene una actividad bactericida potente y dependiente de la dosis frente a los enterococos, incluyendo los ERV con una CMI de 1-2 mg/l[90,91]. Este antibiótico tiene un mecanismo de acción similar al de los glucopéptidos; por otra parte, parece dar lugar a la despolarización de la membrana celular, lo que incrementa su actividad bactericida[92]. En ensayos clínicos preliminares efectuados para evaluar el efecto de la oritavancina en infecciones humanas se ha observado que este antibiótico es seguro y que cumple los criterios de no inferioridad frente a los antibióticos de comparación; por otra parte, en estudios farmacológicos se ha demostrado que es un antibiótico bien tolerado por voluntarios humanos sanos. La telavancina parece presentar una actividad limitada frente a los enterococos con resistencia a los glucopéptidos, con una CMI_{90} respecto a *E. faecalis* y *E. faecium* resistentes a vancomicina que oscila entre 4 y 16 mg/l, y 2 y 16 mg/l, respectivamente (aunque las CMI son varias veces inferiores a las correspondientes a la vancomicina). En estudios de fase III[95] se ha observado que este antibiótico puede tener utilidad en el tratamiento de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos en las que los ESV desempeñan una función.

DAPTOMICINA

Este antibiótico lipopéptido fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense en septiembre de 2003 para el tratamiento de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos complicadas, incluyendo las causadas por *E. faecalis* sensible a vancomicina; posteriormente, en 2006 se ampliaron sus indicaciones para incluir la bacteriemia y la endocarditis del corazón derecho causadas por *S. aureus* (incluyendo los SARM). La daptomicina no ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de las infecciones causadas por *E. faecium* (con independencia de su sensibilidad) ni por ERV. Aún no han sido definidos de manera detallada los mecanismos moleculares implicados en su acción antibacteriana y se considera que la daptomicina se introduce en la membrana celular de la bacteria a través de un mecanismo dependiente del calcio, induciendo posteriormente una alteración del potencial de membrana que finalmente causa la muerte celular a través de un mecanismo desconocido. In vitro, la daptomicina da lugar a una rápida destrucción bactericida de los enterococos dependiente de su concentración, mientras que in vivo el cociente AUC (fármaco libre)/CMI parece ser el parámetro que se correlaciona mejor con el buen resultado clínico[94]. La actividad de la daptomicina in vivo parece estar influida por su elevada afinidad de unión a la albúmina (90-94%), de manera que la fracción libre podría desempeñar un papel clave en el tratamiento de las infecciones enterocócicas endovasculares en los casos en los que es necesario un tratamiento bactericida, lo que ha llevado a proponer la utilidad de la administración de una dosis elevada (8-10 mg/kg/día) (v. figs. 201-2 y 201-3). Los tratamientos de combinación que incluyen daptomicina se han utilizado en pacientes con infecciones persistentes por enterococos. Por ejemplo, el fracaso de la monoterapia con daptomicina en el tratamiento de la

endocarditis por *E. faecium* fue superado por el uso de una combinación de daptomicina con dosis elevadas (8 mg/kg/día), ampicilina con dosis elevadas y gentamicina[95]. De la misma forma, la combinación de daptomicina, gentamicina y rifampicina permitió tratar con buenos resultados un caso de endocarditis sobre válvula protésica causada por una cepa de *E. faecium* resistente a vancomicina frente a la que no se habían conseguido buenos resultados con linezolid[96], además de que en experimentos efectuados in vivo se ha demostrado que la toxicidad renal de la gentamicina parece estar atenuada cuando se utiliza simultáneamente con la daptomicina. En un caso aislado correspondiente a un paciente con endocarditis causada por *E. faecium* resistente a múltiples antibióticos (incluyendo RAN frente a los aminoglucósidos) se obtuvieron buenos resultados con la combinación de daptomicina (6 mg/kg/48 horas) y tigeciclina[97]. Se ha documentado adecuadamente la resistencia a daptomicina por parte de los enterococos (las CMI respecto a daptomicina oscilan entre 6 y >32 mg/l), aunque es relativamente infrecuente. La resistencia frente a daptomicina que aparece durante el tratamiento prolongado (exposición promedio a la daptomicina de 18 días) ha sido demostrada en cepas clínicas de *E. faecalis*, *E. faecium* y *E. durans*, aunque también se ha observado en cepas que no habían experimentado previamente exposición al antibiótico[98]. Todos los pacientes presentaban un cierto grado de inmunosupresión y fueron tratados debido a cuadros de bacteriemia o endocarditis. Hay poca información acerca de los mecanismos de resistencia correspondientes a estas cepas de enterococos.

LINEZOLID

La eficacia del linezolid frente a los enterococos (incluyendo los ERV) ha sido evaluada en varios ensayos clínicos y también en un metaanálisis publicado recientemente[99]. En el caso de la endocarditis hay datos contradictorios en la bibliografía respecto a la evolución de estos pacientes, debido a que el antibiótico ha sido utilizado en casos en los que habían fracasado otras opciones recomendadas o bien en casos con resistencia o alergia documentada frente a los antibióticos aprobados. En un análisis con diseño de intención de tratar efectuado sobre 22 pacientes con endocarditis por ERV y tratados con linezolid por motivos compasivos solamente se consiguió la curación en 10 (45%) casos. Por el contrario, el linezolid fue utilizado como antibiótico único en el tratamiento de cinco pacientes con endocarditis causada por *E. faecalis* (tres cepas eran resistentes a vancomicina) y en cuatro casos de endocarditis causada por *E. faecium* (todas las cepas eran resistentes a vancomicina). Las tasas de curación o mejoría globales fueron del 78% (siete de nueve pacientes), aunque el 33% de los pacientes desarrolló trombocitopenia. Es destacable el hecho de que la American Heart Association (AHA) recomienda el linezolid como uno de los dos antibióticos que pueden ser utilizados como tratamiento de elección en la endocarditis causada por *E. faecium* resistente a los β-lactámicos, los glucopéptidos y los aminoglucósidos[100] (la evidencia en apoyo de ello es del nivel de «opinión de los expertos»). Nuestra sugerencia es que el linezolid debe ser utilizado con precaución en el tratamiento de la endocarditis por enterococos ERV y solamente en los casos en los que no es posible utilizar combinaciones de β-lactámicos y aminoglucósidos, daptomicina con dosis elevada o daptomicina más aminoglucósidos, debido a problemas de resistencia, toxicidad o fracaso terapéutico. En los pacientes alérgicos a los β-lactámicos se debe considerar la desensibilización cuando sufren infecciones graves por *E. faecalis* (v. fig. 201-2). El linezolid también ha dado buenos resultados en el tratamiento de la meningitis enterocócica causada por diversas especies, aunque hasta el momento no se han efectuado ensayos clínicos acerca de ello debido a la escasez de casos.

La resistencia a linezolid parece estar aumentando y se han publicado casos de brotes por cepas resistentes específicamente a linezolid, con diseminación horizontal[101], incluyendo pacientes sin exposición previa al antibiótico. Los factores de riesgo para la infección por cepas nosocomiales resistentes a linezolid han sido la enfermedad vascular periférica, el transplante de un órgano sólido, la nutrición parenteral total y la administración de piperacilina-tazobactam, cefepima o ambos. El mecanismo común de resistencia es la aparición de mutaciones en el bucle central del dominio V del ARNr 23S. La mutación G2576T (gen del ARNr 23S de *Escherichia coli*) es frecuente en las cepas resistentes; por otra parte, en los enterococos también se han observado otras mutaciones (como G2505A, G2512T, G2513T, C2610G), principalmente in vitro. Las mutaciones ARNr parecen alterar la interacción de la oxazolidinona con su objetivo en la parte central de la peptidil transferasa ribosómica. *E. faecalis* y *E. faecium* contienen cuatro y seis copias de los operones ARNr, respectivamente, y el incremento en la CMI respecto a linezolid se ha asociado al número de genes ARNr mutados[102], una situación en la que la recombinación homóloga puede desempeñar un papel clave. En estudios efectuados sobre el tracto gastrointestinal de ratones gnotobióticos también se ha observado que la dosis y la duración de la exposición al linezolid influyen directamente en el número de genes ARNr mutados. La resistencia frente al linezolid independiente de las mutaciones ha sido observada en cepas clínicas de estafilococos procedentes de cuadros clínicos tanto de animales como del ser humano. La resistencia está mediada por la presencia de un gen denominado *cfr* (resistencia a cloranfenicol-florfenicol) que fue descrito originalmente en plásmidos de una cepa animal de *Staphylococcus sciuri* y que codifica una enzima capaz de inducir la metilación en la posición A2503 del ARNr 23S de los ribosomas bacterianos. Se ha propuesto que el gen *cfr* puede haber sido transferido desde los enterococos a una cepa clínica humana de SARM[103,104].

TIGECICLINA

La tigeciclina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos complicadas, así como de las infecciones abdominales, causadas por microorganismos sensibles como las cepas de *E. faecalis* sensibles a vancomicina. En modelos animales de peritonitis y endocarditis se ha documentado la eficacia de la tigeciclina frente a los enterococos, con independencia de la presencia de resistencia a vancomicina o tetraciclina. Se considera que su prolongada semivida, su efecto postantibiótico y su difusión homogénea en el interior de las vegetaciones cardíacas pueden potenciar la actividad in vivo de este compuesto frente a los enterococos en las vegetaciones valvulares. Sin embargo, hasta el momento no existen datos clínicos que avalen el uso de la monoterapia con tigeciclina en la endocarditis enterocócica ni en ninguna otra infección endovascular, al tiempo que se han planteado dudas respecto al uso de este antibiótico en el tratamiento de los cuadros de bacteriemia debido a que con las dosis recomendadas solamente se alcanzan concentraciones séricas bajas. Por otra parte, en una cepa de enterococos (*E. faecalis*) cultivada en la orina de un paciente que estaba recibiendo tratamiento frente a una infección respiratoria producida por *Stenotrophomonas maltophilia* se observó la aparición de resistencia frente a tigeciclina[105], aunque el mecanismo de ello no ha sido aclarado. En cualquier caso, en los ensayos clínicos de fase III con participación de pacientes con infecciones cutáneas y de los tejidos blandos complicadas, así como con infecciones intraabdominales, la tigeciclina no ha sido inferior a los antibióticos de comparación (vancomicina-aztreonam e imipenem-cilastatina, respectivamente) frente a *E. faecalis* sensible a vancomicina, lo que apoya la utilidad clínica potencial de la tigeciclina frente a los enterococos[106].

QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA (Q/D)

La Q/D es una combinación de antibióticos semisintéticos que se administra por vía parenteral, que está constituida por estreptogramina tipo A (dalfopristina) y por estreptogramina tipo B (quinupristina) y que representa el primer antibiótico aprobados por la FDA para el tratamiento de las infecciones causadas por ERV. Es importante destacar el hecho de que la Q/D carece de actividad frente a *E. faecalis* debido a la presencia de un homólogo proteico del casette de unión a ATP (ABC) denominado Lsa[107] y que posiblemente actúa como una bomba de expulsión para este compuesto. No obstante, algunas cepas clínicas y de laboratorio de *E. faecalis* parecen presentar sensibilidad frente a Q/D debida a la presencia de mutaciones en el gen *lsa* o de posibles modificaciones en la región promotora. La Q/D ha sido evaluada en pacientes con infecciones graves por *E. faecium* resistente a vancomicina a través de dos estudios prospectivos y sin características de comparación efectuados sobre pacientes atendidos en situaciones de urgencia, con tasas de buenos resultados (clínicos y bacteriológicos)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de aproximadamente el 65%[108]. Los efectos adversos de la Q/D como flebitis, mialgias-artralgias y alteraciones metabólicas parecen ser los problemas más relevantes que acompañan al uso de esta combinación y pueden obligar a interrumpir el tratamiento con la misma. Se han obtenido buenos resultados en el tratamiento de la endocarditis enterocócica causada por *E. faecium* resistente a vancomicina utilizando para ello diversas combinaciones de antibióticos, uno de cuyos componentes en todas ellas era la Q/D; entre estas combinaciones, Q/D más doxiciclina y rifampicina[109], y Q/D más ampicilina con dosis elevadas (24 g/día). Tal como se ha mencionado previamente, la AHA recomienda Q/D o linezolid para el tratamiento de la endocarditis enterocócica causada por cepas resistentes a los β-lactámicos, los aminoglucósidos y los glucopéptidos[100] (v. figs. 201-2 y 3), y, por otra parte, la Q/D también ha dado buenos resultados en el tratamiento de la meningitis por enterococos.

La falta de sensibilidad frente a la Q/D por parte de los enterococos se debe a varios mecanismos: 1) el tipo de resistencia frente a macrólidos-lincosamida-estreptogramina B (MLS_B) mediada por los genes *erm* (que codifican una metiltransferasa ARNr 23S), que parece reducir la actividad bactericida de la Q/D tanto in vitro como in vivo; 2) la presencia de los genes *vat*(D) y *vat*(E), que codifican acetiltransferasas que inactivan la estreptogramina A (estos genes suelen estar localizados en plásmidos y también confieren resistencia frente a la estreptogramina relacionada, la virginiamicina, un antibiótico utilizado previamente como potenciador del crecimiento en la industria veterinaria), y 3) bombas de expulsión que codifican proteínas transportadoras ABC (como Lsa).

OTROS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS FRENTE A LOS ENTEROCOCOS

Las quinolonas (principalmente, el ciprofloxacino y el moxifloxacino) han formado parte de diversos tratamientos de combinación frente a las infecciones enterocócicas (v. fig. 201-2). Sin embargo, las elevadas tasas de resistencia observadas, la selección de mutantes resistentes durante el tratamiento y la ausencia de efectos terapéuticos en ciertos modelos animales hacen que las quinolonas sean una alternativa menos atractiva frente a las infecciones enterocócicas, especialmente en forma de monoterapia. Una posible función de las quinolonas, en combinación con amoxicilina, podría ser el tratamiento supresor a largo plazo frente a los enterococos sensibles a las fluoroquinolonas que causan infecciones endovasculares. Las tetraciclinas (doxiciclina y minociclina) han sido utilizadas de manera esporádica en pacientes con infecciones enterocócicas, en forma de monoterapia o en combinación con otros antibióticos, en pacientes con cepas sensibles a estos compuestos.

A pesar de que se conoce desde hace tiempo la resistencia de los enterococos frente a cloranfenicol, mediada por la enzima cloranfenicol-acetil transferasa, la prevalencia de dicha resistencia en cepas de ERV parece ser baja y, por tanto, el cloranfenicol ha sido utilizado en el tratamiento de infecciones enterocócicas resistentes. En un estudio efectuado sobre 51 pacientes con bacteriemia por ERV y tratados con cloranfenicol, el 61,1% presentó respuesta clínica y el 79,1% experimentó la erradicación microbiológica, sin efectos adversos graves que pudieran ser atribuidos de manera concluyente al cloranfenicol[110]. De la misma forma, se han conseguido buenos resultados en el tratamiento de cuadros de endocarditis de válvula protésica y de meningitis mediante la combinación de cloranfenicol y minociclina, y mediante la administración de cloranfenicol en forma de monoterapia, respectivamente[111,112]. Sin embargo, las concentraciones sanguíneas de este antibiótico con las dosis que se utilizan habitualmente (50-100 mg/kg/día) pueden no ser adecuadas y, en este sentido, también se han observado fracasos terapéuticos; por tanto, el uso de cloranfenicol como alternativa solamente se debería considerar en ciertos contextos clínicos (siempre que sea posible) y en todos los casos se recomienda fuertemente una vigilancia estrecha de los posibles problemas de toxicidad hematológica.

Los antibióticos que se concentran en la orina, como los β-lactámicos (es posible conseguir concentraciones muy elevadas de ampicilina en la orina), pueden tener utilidad en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario causadas por enterococos, incluso frente a cepas con CMI aumentada mayores que las correspondientes a ampicilina. La nitrofurantoína también alcanza concentraciones adecuadas en la orina, y en el ensayo clínico efectuado con asignación aleatoria y sin enmascaramiento para la comparación de la administración de nitrofurantoína durante 5 días con la administración de trimetoprima-sulfametoxazol durante 3 días en el tratamiento de cuadros de ITU (incluyendo casos causados por enterococos) se observó que la nitrofurantoína daba lugar a un resultado equivalente al del antibiótico de comparación[113]. También se ha documentado en el contexto de un brote el buen resultado terapéutico obtenido con nitrofurantoína (100 mg cada 6 horas) en casos de ITU causados por *E. faecium* resistente a vancomicina y ampicilina[114]. De la misma forma, la fosfomicina también presenta actividad frente a los enterococos y ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de las ITU causadas por *E. faecalis*. Su actividad in vitro frente a cepas de *E. faecium* obtenidas en pacientes con ITU (CMI_{90}, 128 mg/l) indica que sería una opción razonable a considerar en el tratamiento de las ITU causadas por *E. faecium* que son sensibles en función de la aplicación de los criterios correspondientes a *E. faecalis*[83], a pesar de que no existen datos clínicos que lo avalen.

Los antibióticos administrados por vía intratecal se han utilizado en el tratamiento de la meningitis enterocócica, fundamentalmente en combinación con tratamientos sistémicos. Los antibióticos utilizados han sido vancomicina, teicoplanina, gentamicina y Q/D. Sin embargo, hasta el momento no existen datos clínicos que avalen el uso de antibióticos por vía intratecal como tratamiento sustitutivo del uso de antibióticos por vía sistémica como vía única en el tratamiento de la meningitis enterocócica, aunque esta estrategia se podría considerar en cuadros clínicos causados por microorganismos resistentes a antibióticos múltiples en los que el tratamiento sistémico fracasa y en los que no es posible la extracción de los catéteres o derivaciones intratecales (v. tabla 201-3).

Grupo *Streptococcus bovis*

Los estreptococos pertenecientes al grupo *S. bovis* son microorganismos considerados como patógenos oportunistas en el ser humano. Recientemente se ha llevado a cabo una reclasificación taxonómica en el grupo *S. bovis*, que tradicionalmente ha sido clasificado en tres biotipos diferentes en función de la fermentación del manitol y de la presencia de actividad de β-glucuronidasa. El antiguo *S. bovis* biotipo 1 (el asociado con mayor frecuencia a endocarditis y bacteriemia) ha sido denominado *S. gallolyticus* subespecie *gallolyticus*; el antiguo biotipo II/2, *S. gallolyticus* subespecie *pasteurianus*, y el biotipo II/1, *S. infantarius* subespecie *coli*[115]. Se ha propuesto una especie adicional, *S. gallolyticus* subespecie *macedomius*, que incluye *S. macedomius* y *S. waius* dentro de los microorganismos del biotipo II/2[115]. Este cambio en la nomenclatura ha generado un cierto grado de confusión entre los clínicos debido a la importante asociación existente entre la bacteriemia-endocarditis por *S. bovis* y los tumores colónicos malignos, una asociación que puede ser pasada por alto debido a la falta de reconocimiento de los nuevos nombres de estas especies. La diferenciación entre las distintas especies puede ser difícil en ocasiones y la secuenciación del ARNr 16S podría ser la única herramienta existente para una identificación precisa a nivel de especie. Tal como ocurre con otros microorganismos grampositivos, los pertenecientes al grupo *S. bovis* (especialmente *S. gallolyticus*, anteriormente denominado *S. bovis* biotipo I) muestran adherencia in vitro a proteínas individuales de la matriz extracelular (ECM, *extracellular matrix*), como colágeno, fibronectina y fibrina, en lo que se considera un mecanismo importante en la patogenia de la endocarditis a pesar de que se ha demostrado un cierto grado de variabilidad entre las cepas respecto a su capacidad de fijación a las proteínas de la ECM[116].

Se ha estimado que el grupo *S. bovis* es la causa del 11-17% de todos los casos de endocarditis y del 24% de los de endocarditis estreptocócica. La bacteriemia y la endocarditis causadas por el grupo *S. bovis* han presentado una asociación intensa con la presencia de tumores colónicos malignos (especialmente *S. gallolyticus* subespecie *gallolyticus*) y con cuadros de enfermedad hepatobiliar, aunque las razones de ello siguen siendo oscuras. En un estudio en el que fueron analizadas las características clínicas de pacientes con endocarditis por el grupo

S. bovis (excluyendo los pacientes con adicción a drogas) a lo largo de 13 años, se observó que dichos microorganismos eran la causa de alrededor del 17% de todos los casos de endocarditis y que la válvula aórtica era la válvula cardíaca afectada con una frecuencia mayor. También se observaron a menudo casos de afectación simultánea de dos válvulas cardíacas, cuadros de insuficiencia valvular moderada a intensa y episodios de embolia. Un aspecto destacado es que el 77% de los pacientes presentaba un tumor colónico maligno[117].

La AHA recomienda el uso de un β-lactámico (ceftriaxona o penicilina G) más un aminoglucósido (gentamicina) durante 2 semanas, o bien la administración de un β-lactámico como antibiótico único (en los pacientes mayores de 65 años de edad y con una alteración concomitante de la función renal o de la función del par craneal VIII) durante 4 semanas en el tratamiento de los cuadros de endocarditis sobre válvula nativa debidos al grupo *S. bovis* cuando las CMI respecto a penicilina son de 0,12 mg/l o inferiores. En lo que se refiere a las cepas con CMI superiores a 0,12 pero inferiores a 0,5 mg/l siempre se debe considerar la combinación del β-lactámico (4 semanas) y de un aminoglucósido (2 semanas). Las recomendaciones respecto al tratamiento de la endocarditis de las válvulas protésicas son similares, aunque la duración del tratamiento con el β-lactámico se debe ampliar hasta 6 semanas[100]. En lo que se refiere a las cepas con una CMI superior a 0,5 mg/l se recomienda el tratamiento con ampicilina o con penicilina G más gentamicina durante 4-6 semanas. La vancomicina se debe utilizar en los pacientes que no toleran los β-lactámicos y en los casos de afectación de las válvulas nativas y protésicas se recomienda un mínimo de 4 y 6 semanas de tratamiento, respectivamente. Es importante tener en cuenta que en diversos miembros del grupo *S. bovis* ha sido identificado el conjunto de genes *vanB* que confiere resistencia de alto nivel frente a vancomicina, lo que indica que en estos casos es probable la adquisición de dichos genes a partir de un donante enterocócico. Se pueden considerar regímenes más breves en los cuadros de bacteriemia sin endocarditis, y en todos los pacientes es necesaria una evaluación del tracto gastrointestinal para descartar la presencia de un tumor maligno.

Género *Leuconostoc*

Los miembros del género *Leuconostoc* son cocos grampositivos y catalasa negativos que generalmente se disponen en parejas o formando cadenas, y que a menudo se observan en plantas, productos lácteos y alimentos; previamente eran considerados microorganismos con un potencial patogénico bajo respecto al ser humano, pero recientemente se han convertido en patógenos esporádicos. Dado que *Leuconostoc* spp. presenta características fenotípicas similares a las de los géneros *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus* y *Lactococcus*, en ocasiones puede haber confusión entre ellos; sus características distintivas son la resistencia a vancomicina, la reacción negativa para el PYR y la leucina aminopeptidasa (v. tabla 201-1) y la ausencia de producción de gas a partir de la glucosa. Las especies aisladas con mayor frecuencia en las infecciones humanas son *L. mesenteroides*, *L. pseudomesenteroides*, *L. paramesenteroides*, *L. citreum* y *L. lactis*. Recientemente, en un estudio taxonómico en el que se utilizaron secuencias de ARNr 16S se observó que los miembros del género *Leuconostoc* pueden ser agrupados en tres subconjuntos: *L. mesenteroides* (que contiene la mayor parte de las especies patogénicas para el ser humano), *L. fructosum* (respecto al cual se propuso su denominación como *Fructobacillus*) y *L. fallax*[118].

Leuconostoc spp. parece ser un colonizador normal del tracto gastrointestinal, un factor que podría representar la puerta de entrada inicial en las infecciones humanas. La primera infección humana causada por el género *Leuconostoc* fue documentada en 1985, en dos pacientes con inmunosupresión y bacteriemia[119]. Desde entonces, el género *Leuconostoc* ha sido implicado en diversas infecciones como bacteriemia (incluyendo cuadros relacionados con catéteres), endocarditis, infecciones pulmonares, meningitis, abscesos cerebrales y hepáticos y osteomielitis, entre otros, tanto en personas inmunocompetentes como inmunocomprometidas (la mayoría), incluyendo niños y recién nacidos. Se ha señalado que el antecedente de tratamiento antibiótico (p. ej., con vancomicina), la presencia de dispositivos intravasculares y la enfermedad gastrointestinal subyacente pueden ser factores de riesgo para las infecciones por *Leuconostoc*. También se han descrito brotes nosocomiales causados por *Leuconostoc* spp., lo que sugiere que estos microorganismos pueden diseminarse en el ambiente del hospital.

Las pruebas de sensibilidad antibiótica son claves para el tratamiento de las infecciones causadas por *Leuconostoc* debido a que estas bacterias son resistentes a los glucopéptidos en función de la producción de precursores del peptidoglicano que finalizan en la secuencia D-Ala-D-Lac. Los microorganismos son generalmente sensibles a penicilina G y a ampicilina (aunque las CMI suelen ser mayores que las correspondientes a los estreptococos), antibióticos que habitualmente son más activos que las cefalosporinas y que deberían ser considerados el tratamiento de elección. Los carbapenemes (p. ej., imipenem) muestran una actividad adecuada, pero se ha demostrado una cepa resistente a los carbapenemes en un paciente con meningitis postoperatoria. La resistencia frente a trimetoprima, sulfamidas y fosfomicina parece ser frecuente entre los miembros del género *Leuconostoc*. Eritromicina, clindamicina, tetraciclina, minociclina y cloranfenicol parecen seguir siendo activos frente a la mayor parte de las cepas clínicas. Las CMI de linezolid son superiores respecto a *Leuconostoc*, en comparación con los estreptococos (CMI_{90}, 4 mg/l), mientras que la daptomicina muestra una elevada actividad in vitro y ha sido utilizada con buenos resultados en el tratamiento de casos de bacteriemia relacionada con catéteres y secundaria a *Leuconostoc* en dos pacientes sometidos a trasplante de médula ósea[120].

BIBLIOGRAFÍA

1. Thiercelin E. Sur un diplocoque saphrophyte de l'intestin susceptible de devenir pathogene. *C R Soc Biol* 1899;5:269-71.
2. MacCallum WG, Hastings TW. A case of acute endocarditis caused by *Micrococcus zymogenes* (nov. spec.), with a description of the microorganism. *J Exp Med* 1899;4:521-34.
3. Andrews F, Horder T. A study of streptococci pathogenic for man. *Lancet* 1906;2:708-13.
4. Sherman JM. The streptococci. *Bacteriol Rev* 1937;1:3-97.
5. Orla-Jensen S. The lactic acid bacteria. *Mem Acad Royal Sci Danemark Sect Sci Ser* 1919;5:81-197.
6. Barnes EM. Tetrazolium reduction as a means of differentiating *Streptococcus faecalis* from *Streptococcus faecium*. *J Gen Microbiol* 1956;14:57-68.
7. Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:46-65.
8. Kalina A. The taxonomy and nomenclature of enterococci. *Int J Syst Bacteriol* 1970;20:185-9.
9. Schleifer KH, Kilpper-Balz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov and *Enterococcus faecium* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1984;34:31-4.
10. Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P. Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. *J Clin Microbiol* 1995;33:24-7.
11. Duh RW, Singh KV, Malathum K, et al. In vitro activity of 19 antimicrobial agents against enterococci from healthy subjects and hospitalized patients and use of an ace gene probe from *Enterococcus faecalis* for species identification. *Microb Drug Resist* 2001;7:39-46.
12. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;124:837-48.
13. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000;343:1925-32.
14. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1:101-14.
15. Stiefel U, Pultz NJ, Helfand MS, et al. Increased susceptibility to vancomycin-resistant *Enterococcus* intestinal colonization persists after completion of anti-anaerobic antibiotic treatment in mice. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:373-9.
16. Brandl K, Plitas G, Mihu CN, et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature* 2008;455:804-7.
17. Gilmore MS, Segarra RA, Booth MC, et al. Genetic structure of the *Enterococcus faecalis* plasmid pAD1-encoded cytolytic toxin system and its relationship to lantibiotic determinants. *J Bacteriol* 1994;176:7335-44.
18. Singh KV, Qin X, Weinstock GM, et al. Generation and testing of mutants of *Enterococcus faecalis* in a mouse peritonitis model. *J Infect Dis* 1998;178:1416-20.
19. Teng F, Nannini EC, Murray BE. Importance of *gls24* in virulence and stress response of *Enterococcus faecalis* and use of the Gls24 protein as a possible immunotherapy target. *J Infect Dis* 2005;191:472-80.
20. Rice LB, Carias L, Rudin S, et al. A potential virulence gene, hyl_{Efm}, predominates in *Enterococcus faecium* of clinical origin. *J Infect Dis* 2003;187:508-12.
21. Gilmore MS, Coburn PS, Nallapareddy SR, et al. Enterococcal Virulence. In: Gilmore MS, editor. *The enterococci: pathogenesis, molecular biology and antibiotic resistance,* 1st ed. Washington, DC: ASM Press; 2002. p. 301-54.
22. Park SY, Kim KM, Lee JH, et al. Extracellular gelatinase of *Enterococcus faecalis* destroys a defense system in insect hemolymph and human serum. *Infect Immun* 2007;75:1861-9.
23. Thomas VC, Thurlow LR, Boyle D, et al. Regulation of autolysis-dependent extracellular DNA release by *Enterococcus faecalis* extracellular proteases influences biofilm development. *J Bacteriol* 2008;190:5690-8.
24. Qin X, Singh KV, Weinstock GM, et al. Characterization of *fsr*, a regulator controlling expression of gelatinase and serine protease in *Enterococcus faecalis* OG1RF. *J Bacteriol* 2001;183:3372-82.
25. Bourgogne A, Hilsenbeck SG, Dunny GM, et al. Comparison of OG1RF and an isogenic *fsrB* deletion mutant by transcriptional analysis: the Fsr system of *Enterococcus faecalis* is more than the activator of gelatinase and serine protease. *J Bacteriol* 2006;188:2875-84.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

26. Nannini EC, Teng F, Singh KV, et al. Decreased virulence of a *gls24* mutant of *Enterococcus faecalis* OG1RF in an experimental endocarditis model. *Infect Immun* 2005;**73**:7772-4.
27. Rozdzinski E, Marre R, Susa M, et al. Aggregation substance-mediated adherence of *Enterococcus faecalis* to immobilized extracellular matrix proteins. *Microb Pathog* 2001;**30**:211-20.
28. Tendolkar PM, Baghdayan AS, Shankar N. The N-terminal domain of enterococcal surface protein, Esp, is sufficient for Esp-mediated biofilm enhancement in *Enterococcus faecalis*. *J Bacteriol* 2005;**187**:6213-22.
29. Liu Q, Ponnuraj K, Xu Y, et al. The *Enterococcus faecalis* MSCRAMM Ace binds its ligand by the Collagen Hug model. *J Biol Chem* 2007;**282**:19629-37.
30. Nallapareddy SR, Singh KV, Okhuysen PC, et al. A functional collagen adhesin gene, acm, in clinical isolates of *Enterococcus faecium* correlates with the recent success of this emerging nosocomial pathogen. *Infect Immun* 2008;**76**:4110-9.
31. Brinster S, Posteraro B, Bierne H, et al. Enterococcal leucine-rich repeat-containing protein involved in virulence and host inflammatory response. *Infect Immun* 2007;**75**: 4463-4471.
32. Nallapareddy SR, Singh KV, Sillanpaa J, et al. Endocarditis and biofilm-associated pili of *Enterococcus faecalis*. *J Clin Invest* 2006;**116**:2799-807.
33. Singh KV, Nallapareddy SR, Murray BE. Importance of the *ebp* (endocarditis- and biofilm-associated pilus) locus in the pathogenesis of *Enterococcus faecalis* ascending urinary tract infection. *J Infect Dis* 2007;**195**:1671-7.
34. Hendrickx AP, Bonten MJ, van Luit-Asbroek M, et al. Expression of two distinct types of pili by a hospital-acquired *Enterococcus faecium* isolate. *Microbiology* 2008;**154**:3212-23.
35. Arduino RC, Jacques-Palaz K, Murray BE, et al. Resistance of *Enterococcus faecium* to neutrophil-mediated phagocytosis. *Infect Immun* 1994;**62**:5587-94.
36. Huebner J, Quaas A, Krueger WA, et al. Prophylactic and therapeutic efficacy of antibodies to a capsular polysaccharide shared among vancomycin-sensitive and -resistant enterococci. *Infect Immun* 2000;**68**:4631-6.
37. Huebner J, Wang Y, Krueger WA, et al. Isolation and chemical characterization of a capsular polysaccharide antigen shared by clinical isolates of *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Immun* 1999;**67**:1213-9.
38. Maekawa S, Yoshioka M, Kumamoto Y. Proposal of a new scheme for the serological typing of *Enterococcus faecalis* strains. *Microbiol Immunol* 1992;**36**:671-81.
39. Teng F, Jacques-Palaz KD, Weinstock GM, et al. Evidence that the enterococcal polysaccharide antigen gene (*epa*) cluster is widespread in *Enterococcus faecalis* and influences resistance to phagocytic killing of *E. faecalis*. *Infect Immun* 2002; **70**:2010-5.
40. Hancock LE, Gilmore MS. The capsular polysaccharide of *Enterococcus faecalis* and its relationship to other polysaccharides in the cell wall. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:1574-9.
41. Shankar N, Baghdayan AS, Gilmore MS. Modulation of virulence within a pathogenicity island in vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Nature* 2002;**417**:746-50.
42. Paulsen IT, Banerjei L, Myers GS, et al. Role of mobile DNA in the evolution of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Science* 2003;**299**:2071-4.
43. Bourgogne A, Garsin DA, Qin X, et al. Large scale variation in *Enterococcus faecalis* illustrated by the genome analysis of strain OG1RF. *Genome Biol* 2008;**9**:R110.
44. Contreras GA, Diazgranados CA, Cortes L, et al. Nosocomial outbreak of *Enteroccocus gallinarum*: untaming of rare species of enterococci. *J Hosp Infect* 2008;**70**:346-52.
45. Reik R, Tenover FC, Klein E, et al. The burden of vancomycin-resistant enterococcal infections in US hospitals, 2003 to 2004. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;**62**:81-5.
46. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**:996-1011.
47. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, et al. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;**58**:163-70.
48. Goodman ER, Platt R, Bass R, et al. Impact of an environmental cleaning intervention on the presence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci on surfaces in intensive care unit rooms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**:593-9.
49. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia: a prospective multicenter study. *Ann Intern Med* 2001;**135**:484-92.
50. Furtado GH, Mendes RE, Pignatari AC, et al. Risk factors for vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* bacteremia in hospitalized patients: an analysis of two case-control studies. *Am J Infect Control* 2006;**34**:447-51.
51. LeDell K, Muto CA, Jarvis WR, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;**24**:639-41.
52. Snyder GM, Thom KA, Furuno JP, et al. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci on the gowns and gloves of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**:583-9.
53. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;**13**:615-21.
54. Olivier CN, Blake RK, Steed LL, et al. Risk of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**:404-9.
55. Roghmann MC, McCarter RJ Jr, Brewrink J, et al. *Clostridium difficile* infection is a risk factor for bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) in VRE-colonized patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:1056-9.
56. Salgado CD, Farr BM. Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;**24**:690-8.
57. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, et al. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:327-33.
58. National. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control.* 2004;32:470-485.
59. Garrison RN, Fry DE, Berberich S, et al. Enterococcal bacteremia: clinical implications and determinants of death. *Ann Surg* 1982;**196**:43-7.
60. Ghanem G, Hachem R, Jiang Y, et al. Outcomes for and risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;**28**:1054-9.
61. Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:477-82.
62. Hill EE, Herijgers P, Claus P, et al. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007;**28**:196-203.
63. Rice LB, Calderwood SB, Eliopoulos GM, et al. Enterococcal endocarditis: a comparison of prosthetic and native valve disease. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:1-7.
64. Fernandez Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, et al. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine (Baltimore)* 2007;**86**:363-77.
65. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, et al. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;**24**: 665-70.
66. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;**328**:21-8.
67. Pintado V, Cabellos C, Moreno S, et al. Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2003;**82**:346-64.
68. Nagai K, Yuge K, Ono E, et al. *Enterococcus faecium* meningitis in a child. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:1016-7.
69. Harbarth S, Uckay I. Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;**23**:73-7.
70. Gorbach SL. Intraabdominal infections. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:961-5.
71. Onderdonk AB, Bartlett JG, Louie T, et al. Microbial synergy in experimental intra-abdominal abscess. *Infect Immun* 1976;**13**:22-6.
72. Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP, et al. Definition of the role of *Enterococcus* in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery* 1995;**118**:716-21 discussion 21-23.
73. Graham PL 3rd. Staphylococcal and enterococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 2002; **26**:322-31.
74. Coudron PE, Mayhall CG, Facklam RR, et al. *Streptococcus faecium* outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 1984;**20**:1044-8.
75. Luginbuhl LM, Rotbart HA, Facklam RR, et al. Neonatal enterococcal sepsis: case-control study and description of an outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:1022-6.
76. Till M, Wixson RL, Pertel PE. Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1412-4.
77. Pehlivan Y, Toy MA, Karaoglan I, et al. *Enterococcus avium* cerebral abscess. *Intern Med* 2007;**46**:1280.
78. Krogstad DJ, Pargwette AR. Defective killing of enterococci: a common property of antimicrobial agents acting on the cell wall. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;**17**:965-8.
79. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000;**342**:710-21.
80. al-Obeid S, Gutmann L, Williamson R. Modification of penicillin-binding proteins of penicillin-resistant mutants of different species of enterococci. *J Antimicrob Chemother* 1990;**26**:613-8.
81. Mainardi JL, Legrand R, Arthur M, et al. Novel mechanism of beta-lactam resistance due to bypass of DD-transpeptidation in *Enterococcus faecium*. *J Biol Chem* 2000;**275**:16490-6.
82. Murray BE, Mederski-Samoraj B, Foster SK, et al. In vitro studies of plasmid-mediated penicillinase from *Streptococcus faecalis* suggest a staphylococcal origin. *J Clin Invest* 1986;**77**: 289-93.
83. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 18th informational supplement. M100-S18*. In: Wayne PA, editor. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
84. Mederski-Samoraj BD, Murray BE. High-level resistance to gentamicin in clinical isolates of enterococci. *J Infect Dis* 1983;**147**:751-7.
85. Zimmermann RA, Moellering RC Jr, Weinberg AN. Mechanism of resistance to antibiotic synergism in enterococci. *J Bacteriol* 1971;**105**:873-9.
86. Kak V, Donabedian SM, Zervos MJ, et al. Efficacy of ampicillin plus arbekacin in experimental rabbit endocarditis caused by an *Enterococcus faecalis* strain with high-level gentamicin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:2545-6.
87. Gavalda J, Len O, Miro JM, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007;**146**:574-9.
88. Mainardi JL, Gutmann L, Acar JF, et al. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:1984-7.
89. Arias CA, Singh KV, Panesso D, et al. Evaluation of ceftobiprole medocaril against *Enterococcus faecalis* in a mouse peritonitis model. *J Antimicrob Chemother* 2007;**60**:594-8.
90. Nicas TI, Mullen DL, Flokowitsch JE, et al. Semisynthetic glycopeptide antibiotics derived from LY264826 active against vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;**40**:2194-9.
91. Baltch AL, Smith RP, Ritz WJ, et al. Comparison of inhibitory and bactericidal activities and postantibiotic effects of LY333328 and ampicillin used singly and in combination against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:2564-8.
92. Allen NE, Nicas TI. Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics. *FEMS Microbiol Rev* 2003;**26**:511-32.
93. Stryjewski ME, Graham DR, Wilson SE, et al. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1683-93.
94. Dandekar PK, Tessier PR, Williams P, et al. Pharmacodynamic profile of daptomycin against *Enterococcus* species and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model. *J Antimicrob Chemother* 2003;**52**:405-11.
95. Arias CA, Torres HA, Singh KV, et al. Failure of daptomycin monotherapy for endocarditis caused by an *Enterococcus faecium* strain with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible subpopulations and evidence of in vivo loss of the *vanA* gene cluster. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1343-6.
96. Stevens MP, Edmond MB. Endocarditis due to vancomycin-resistant enterococci: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:1134-42.
97. Jenkins I. Linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis: successful treatment with tigecycline and daptomycin. *J Hosp Med* 2007;**2**:343-4.
98. Lesho EP, Wortmann GW, Craft D, et al. De novo daptomycin nonsusceptibility in a clinical isolate. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:673.
99. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;**8**:53-66.
100. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;**111**:e394-434.
101. Herrero IA, Issa NC, Patel R. Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 2002;**346**:867-9.
102. Marshall SH, Donskey CJ, Hutton-Thomas R, et al. Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46**:3334-6.
103. Toh SM, Xiong L, Arias CA, et al. Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid. *Mol Microbiol* 2007;**64**:1506-14.
104. Arias CA, Vallejo M, Reyes J, et al. Clinical and microbiological aspects of linezolid resistance mediated by the *cfr* gene encoding a 23S rRNA methyltransferase. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:892-6.
105. Werner G, Gfrorer S, Fleige C, et al. Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from a German intensive care unit patient. *J Antimicrob Chemother* 2008;**61**:1182-3.
106. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis*, 2005:S341-53.
107. Singh KV, Weinstock GM, Murray BE. An *Enterococcus faecalis* ABC homologue (Lsa) is required for the resistance of this species to clindamycin and quinupristin-dalfopristin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:1845-50.
108. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, et al. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of

infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Synercid Emergency-Use Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1999;**44**:251-561.
109. Matsumura S, Simor AE. Treatment of endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with quinupristin/dalfopristin, doxycycline, and rifampin: a synergistic drug combination. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:1554-6.
110. Lautenbach E, Schuster MG, Bilker WB, et al. The role of chloramphenicol in the treatment of bloodstream infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:1259-65.
111. Safdar A, Bryan CS, Stinson S, et al. Prosthetic valve endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: treatment with chloramphenicol plus minocycline. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:E61-3.
112. Perez Mato S, Robinson S, Begue RE. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully treated with chloramphenicol. *Pediatr Infect Dis J* 1999;**18**:483-4.
113. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, et al. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007;**167**:2207-12.
114. Panesso D, Ospina S, Robledo J, et al. First characterization of a cluster of VanA-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*. Colombia. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:961-5.
115. Schlegel L, Grimont F, Ageron E, et al. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis/Streptococcus equinus* complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2003;**53**: 631-645.
116. Sillanpaa J, Nallapareddy, SR, Singh, KV, et al. Adherence characteristics of endocarditis-derived *Streptococcus gallolyticus* subs. *gallolyticus* (*S. bovis* biotype I) isolates to host extracellular matrix proteins. FEMS Microbiol Lett 2009. (in press).
117. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, et al. Infective endocarditis due to *Streptococcus bovis* in a series of non-addict patients: clinical and morphological characteristics of 20 cases and review of the literature. *Can J Cardiol* 2003;**19**:1139-45.
118. Endo A, Okada S. Reclassification of the genus *Leuconostoc* and proposals of *Fructobacillus fructosus* gen. nov., comb. nov., *Fructobacillus durionis* comb. nov., *Fructobacillus ficulneus* comb. nov. and *Fructobacillus pseudoficulneus* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008;**58**:2195-205.
119. Buu-Hoi A, Branger C, Acar JF. Vancomycin-resistant streptococci or *Leuconostoc* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;**28**:458-60.
120. Huang YT, Liao CH, Teng LJ, et al. Daptomycin susceptibility of unusual gram-positive bacteria: comparison of results obtained by the Etest and the broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:1570-2.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

202

Streptococcus agalactiae (estreptococos del grupo B)

MORVEN S. EDWARDS | CAROL J. BAKER

Perspectiva histórica

Los estreptococos del grupo B *(Streptococcus agalactiae)* fueron identificados como patógenos humanos por primera vez en 1938 por Fry, quien describió tres casos de sepsis puerperal mortal[1]. Antes que Fry[1], Lancefield y Hare[2] habían identificado estos microorganismos en cultivos vaginales de mujeres asintomáticas en el posparto. Las infecciones humanas por estreptococos del grupo B fueron descritas con poca frecuencia hasta comienzos de la década de 1960, cuando varios autores observaron que la enfermedad causada por estos microorganismos podría ser más habitual de lo que se pensaba anteriormente[3-5]. En la década de 1970, los estreptococos del grupo B se habían convertido en el patógeno predominante como causa de septicemia y meningitis en recién nacidos y lactantes menores de 3 meses. A pesar de ser inicialmente un problema pediátrico, los estreptococos del grupo B también causan una morbilidad considerable relacionada con la gestación. La instauración de recomendaciones sobre profilaxis materna intraparto a mediados de la década de 1990 ha tenido como consecuencia una drástica reducción de la incidencia de las infecciones neonatales precoces y un descenso significativo de la incidencia de enfermedad invasiva durante la gestación[6].

La infección invasiva por estreptococos del grupo B en adultos no gestantes se considera en la actualidad un problema sanitario fundamental. En las dos últimas décadas se ha observado un aumento del doble o el cuádruple en la incidencia de enfermedad por estreptococos del grupo B en adultos no gestantes, la mayoría de los cuales padecían enfermedades médicas subyacentes o tenían edades de 65 o más años[7,8]. La vigilancia epidemiológica activa indica que, en la actualidad, dos tercios de los pacientes con enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B son adultos no gestantes[6,9]. La mayor tasa de letalidad debida a infección por estreptococos del grupo B se observa en adultos no gestantes mayores de 65 años. Los ancianos que viven en residencias de la tercera edad presentan una incidencia notablemente mayor de enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B que el resto de la comunidad[10]. Estos cambios de la incidencia y del pronóstico de las infecciones por estreptococos del grupo B sugieren que los adultos de mayor edad podrían beneficiarse de la inmunización con una vacuna glucoconjugada frente a estreptococos del grupo B cuando estuviese disponible comercialmente. La publicación en 2002 de la secuencia genómica completa de los serotipos III y V de los estreptococos del grupo B, y más recientemente de los serotipos Ia, Ib, II, IV, VI y VIII, ha abierto nuevas puertas a la identificación de dianas novedosas para vacunas, así como para saber más sobre las bases moleculares de la virulencia de este microorganismo[11,12].

Descripción

CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

S. agalactiae es la especie designada para los estreptococos del grupo B de Lancefield. La diferenciación serológica de los estreptococos hemolíticos en grupos fue descrita en 1933[13]. Se basa en la reacción de la precipitina, efectuada en tubo capilar, entre el antígeno carbohidrato de la pared celular, específico de grupo, y un antisuero de conejo hiperinmune. Los estreptococos del grupo B son diplococos anaerobios facultativos, grampositivos que crecen en diversos medios bacteriológicos. Las colonias aisladas en agar-sangre de carnero tienen 3-4 mm de diámetro y un color blanco grisáceo. Las colonias planas y algo mucoides están rodeadas por una estrecha zona de β-hemólisis que, en algunas cepas, se detecta sólo al levantar la colonia del agar. Alrededor de un 1-2% de las cepas no son hemolíticas. Para mejorar la detección precisa de pequeñas cantidades de estreptococos del grupo B en zonas como el aparato genital o digestivo se han empleado diversos caldos de cultivo selectivos, que suelen contener caldo de Todd-Hewitt con o sin eritrocitos de carnero y antibióticos como ácido nalidíxico y gentamicina o colistina[14].

IDENTIFICACIÓN

La identificación definitiva de los estreptococos del grupo B se basa en la detección del antígeno de pared celular específico de grupo y común a todas las cepas. Se han desarrollado numerosos métodos serológicos que emplean antisueros hiperinmunes específicos del grupo B para detectar el antígeno de dicho grupo. El método de aglutinación con látex es el más empleado. Si se siguen las instrucciones del fabricante, estos productos de serotipificación de los estreptococos β-hemolíticos son comparables al método capilar de la precipitina de Lancefield.

Entre los métodos bioquímicos que permiten la identificación de sospecha de los estreptococos del grupo B se encuentra la resistencia a la bacitracina o a trimetoprima-sulfametoxazol, la hidrólisis del hipurato sódico positiva y la producción de un pigmento anaranjado durante el crecimiento anaeróbico en ciertos medios. Los estreptococos β-hemolíticos que hidrolizan el hipurato sódico pertenecen a los grupos B o D; pueden distinguirse entre ellos por la hidrólisis del agar-bilis-esculina. El 99% de las cepas del grupo D hidrolizan la bilis-esculina, mientras que el 99-100% de las cepas del grupo B no. La producción de factor CAMP, proteína extracelular termoestable que produce una hemólisis sinérgica en agar-sangre de carnero con la β-lisina de *Staphylococcus aureus,* se observa en el 98% a casi el 100% de los estreptococos del grupo B. La combinación de la prueba CAMP con el análisis de sensibilidad a la bacitracina y la reacción bilis-esculina es válida para la diferenciación de sospecha de los estreptococos del grupo B frente a otros serogrupos de estreptococos β-hemolíticos.

CLASIFICACIÓN Y TIPIFICACIÓN

Los estreptococos del grupo B se diferencian desde el punto de vista serológico por el tipo de polisacárido capsular y por las proteínas expresadas en la superficie celular. Lancefield definió dos antígenos carbohidratos de la pared celular, la sustancia específica del grupo B o sustancia C, común a todas las cepas, y la sustancia S, que permitió la clasificación en los serotipos I, II y III[15]. Más adelante, Lancefield publicó ciertas diferencias en las cepas del serotipo I y se designaron Ia, Ib y Ic[16]. Estas cepas poseen un polisacárido capsular, Ia o Ib, y algunas Ia y todas las cepas Ib poseen también un antígeno proteico de superficie, denominado proteína C, que tiene los componentes α y β. La nomenclatura de los estreptococos del grupo B se revisó en 1984 para designar a los polisacáridos capsulares como antígenos específicos de tipo, siendo las proteínas de superficie marcadores antigénicos adicionales[17]. Se han descrito otros tipos de polisacárido capsular (del IV al VIII) y un tipo provisional (IX), cada uno con sus polisacáridos específicos de forma aislada o junto a antígenos proteicos[18-22], y se están evaluando nuevos candidatos.

La proteína C β se une a la inmunoglobulina A (IgA) humana y se encuentra principalmente en las cepas de tipo Ib. La proteína C α es el prototipo de una familia de proteínas (proteínas similares a α) que engloba Rib y Alp1-4 y se encuentra en la mayoría de los estreptococos del grupo B. Las proteínas R (R1-4) se encuentran en algunas cepas, pero están peor definidas genéticamente. Cada uno de los tipos de polisacáridos comunes tiene un patrón característico de expresión de

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

proteínas, pero no hay relación genética, aunque existen excepciones. Por ejemplo, Alp1 se encuentra con frecuencia en las cepas de tipo Ia, Rib se asocia muy a menudo a las cepas de tipo II y III y Alp3 a las cepas de tipo V[23].

Los anticuerpos dirigidos contra los antígenos polisacáridos proporcionan, según Lancefield, protección pasiva a los ratones inoculados con cepas que contienen antígenos homólogos, pero no frente a los heterólogos[24]. Las proteínas C α y β y Rib también pueden estimular la producción de anticuerpos protectores en animales[25-27], pero se desconoce su papel en las infecciones humanas. Los anticuerpos dirigidos frente al antígeno del grupo B no son protectores.

El método clásico de serotipificación de los estreptococos del grupo B es el análisis de la precipitina por técnica capilar o mediante inmunodifusión en agarosa, entre extractos ácidos del microorganismo y antisueros de conejo hiperinmune. Entre los métodos moleculares para la tipificación de los estreptococos del grupo B se encuentra la tipificación por secuenciación multilocus y la electroforesis en gel con campo pulsado[28]. También se están diseñando cebadores de secuenciación que permitan identificar los agrupamientos génicos de los polisacáridos capsulares[29]. Los métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa ofrecen la posibilidad de una disponibilidad generalizada de una alternativa a la tipificación convencional y también son una herramienta potente para documentar la relación epidemiológica de las cepas estreptocócicas del grupo B. Estos métodos pueden determinar si las infecciones recidivantes están causadas por la misma cepa o por otra diferente y pueden identificar familias de clones virulentos que pueden ser causas desproporcionadas de enfermedad invasiva[30].

Epidemiología y transmisión

COLONIZACIÓN ASINTOMÁTICA

Se han aislado estreptococos del grupo B en cultivos del aparato genital y de la zona distal del tubo digestivo en mujeres gestantes y no gestantes, en una proporción que oscila entre el 10% y el 40%. Estas variaciones de la prevalencia de colonización asintomática se relacionan con las zonas de muestreo, los métodos empleados para detectar el microorganismo y con las diferencias demográficas entre las poblaciones estudiadas (tabla 202-1). Cuando se obtienen muestras de múltiples localizaciones apropiadas, como la porción inferior de la vagina o el área periuretral *y* el recto, y se utiliza un caldo de cultivo selectivo, la tasa de colonización suele superar el 20%. Los estreptococos del grupo B pueden asociarse a bacteriuria asintomática durante el embarazo, lo que representa un marcador de colonización genital intensa.

La colonización con estreptococos del grupo B es más frecuente en mujeres afroamericanas que en las de otras razas o etnias[31,32]. La diabetes mellitus también se asocia de forma independiente con altas tasas de colonización por estreptococos del grupo B durante la gestación[33]. La actividad sexual constituye un factor de riesgo significativo de adquisición vaginal de estreptococos del grupo B[34,35]. El tener múltiples parejas o relaciones sexuales frecuentes o recientes se asocia a un mayor riesgo de adquisición vaginal del patógeno a lo largo del tiempo, posiblemente porque la actividad sexual altera el microambiente de la vagina de forma que lo hace más permisivo a la colonización. La actividad sexual, y en especial el sexo oral del hombre a la mujer, incrementa el riesgo de colonización por cepas estreptocócicas del grupo B idénticas en parejas heterosexuales de universidades[36]. Se han observado tasas de colonización genital bajas en personas sin experiencia sexual[37]. Sin embargo, la gestación no influye por sí misma en la prevalencia de colonización.

El principal reservorio de los estreptococos del grupo B es la porción distal del tubo digestivo. Los estudios que describen una proporción de aislamiento rectal/vaginal superior a 1, y que el recto sea el sitio que mejor predice el estado de portador crónico, apoyan la premisa de que la colonización genital puede reflejar una adquisición a partir del recto[38]. Además, se han aislado estreptococos del grupo B en la porción proximal del intestino delgado en adultos. La prevalencia de colonización orofaríngea en los adultos es de alrededor del 5%, pero podría acercarse al 20% en varones homosexuales. La tasa de colonización en los adultos mayores sanos es de alrededor del 20%[39].

TRANSMISIÓN A RECIÉN NACIDOS

La colonización de los recién nacidos se debe a la transmisión vertical desde la madre, bien de forma intrauterina por vía ascendente, o bien en el momento del parto. Las mujeres embarazadas con colonización vaginal presentan un mayor riesgo de parto prematuro[40]. La tasa de transmisión vertical en recién nacidos de mujeres colonizadas con estreptococos del grupo B en el momento del parto es de alrededor del 50%[41]. Un alto inóculo genital materno en el parto incrementa de forma significativa la probabilidad de transmisión vertical[42]. Los

TABLA 202-1 Factores que influyen en la detección de la colonización por estreptococos del grupo B

	Efecto sobre la tasa de aislamiento		
	Elevado	*Reducido*	*Ninguno*
Método empleado			
Medio de cultivo	Medio de cultivo en caldo	Medio de agar	—
	Medios que contienen antibióticos	Medios en caldo no selectivos	—
Sitios en mujeres	Porción inferior de la vagina y recto	Orificio cervical	—
Sitios en lactantes y adultos	Múltiples sitios	Sitio único	—
Intervalo	Dos o más cultivos en un intervalo de 6-8 semanas	Muestra única	—
Estado de portador genital en mujeres			
Embarazo	—	—	+
Tiempo durante el embarazo	—	—	+
Día del ciclo menstrual	Primera mitad	—	—
Edad	≤20 años	—	—
Actividad sexual	Activa	Virgen	—
Frecuencia de relaciones sexuales o número total de parejas	+	—	—
Flujo vaginal	—	—	+
Método de control de la natalidad	Dispositivo intrauterino	—	Anticonceptivos orales
Paridad	Primigrávida	Más de 3 embarazos	—
Origen étnico	Afroamericana	Asiática	—
Estado civil	—	—	+
Grupo socioeconómico	Bajos ingresos	—	—

+, con efecto documentado sobre la tasa de aislamientos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lactantes hijos de mujeres intensamente colonizadas presentan una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad de inicio precoz (con menos de 7 días de edad). En ocasiones, puede producirse la colonización nosocomial del recién nacido, probablemente a través de las manos de los cuidadores o de visitantes. No se ha investigado adecuadamente la tasa de adquisición comunitaria de estreptococos del grupo B en los niños de corta edad.

Entre los factores que incrementan la incidencia de infección invasiva de inicio precoz en recién nacidos de madres colonizadas se incluye la bacteriuria por estreptococos del grupo B, la rotura de membranas o el parto con menos de 37 semanas de gestación, la fiebre intraparto o la infección intraamniótica, así como la rotura de membranas durante 18 horas o más antes del parto[43]. La edad materna menor de 20 años y los antecedentes de aborto se asocian también con unas mayores tasas de ataque de enfermedad neonatal de comienzo precoz[44]. La concordancia de los serotipos entre el niño y las cepas genitales maternas establece la vía de transmisión vertical en relación con la enfermedad de comienzo precoz, pero en los lactantes con una enfermedad de comienzo tardío (de 7 a 89 días de edad), un 50-66% de los casos tienen también cepas concordantes con la madre, lo que sugiere que la adquisición vertical o domiciliaria precede a la infección invasiva.

INCIDENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE SEROTIPOS DE LAS CEPAS

La incidencia de infección de inicio precoz por estreptococos del grupo B en recién nacidos era antiguamente de 1-3 por cada 1.000 nacidos vivos y disminuyó un 65% con la instauración de las directrices de quimioprofilaxis materna y un 27% adicional después de las directrices revisadas de 2002 sobre la prevención de la enfermedad de comienzo precoz a una tasa de 0,34 por 1.000 nacidos vivos en 2003-2005[6,45]. La carga de la enfermedad de comienzo precoz sigue siendo desproporcionadamente elevada en los lactantes de raza negra por razones aún no comprendidas. Por el contrario, la instauración de la profilaxis antibiótica intraparto no ha tenido impacto alguno sobre la incidencia de infecciones de inicio tardío, que aún aparecen en el 0,3-0,4 por 1.000 nacidos vivos.

La enfermedad por estreptococos del grupo B asociada al embarazo es responsable de alrededor del 15-25% de todos los casos de morbilidad febril periparto, con o sin bacteriemia[46]. La colonización vaginal intraparto por estreptococos del grupo B constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de corioamnionitis. Las mujeres con colonización intensa presentan un riesgo significativamente mayor de infección intraamniótica que aquéllas con colonización vaginal ligera[47]. La incidencia de enfermedad invasiva durante la gestación también ha disminuido de manera considerable con el uso de la profilaxis antibiótica intraparto, de 0,29 por 1.000 nacidos vivos en 1993 a 0,11-0,14 por 1.000 nacidos vivos en la vigilancia de 1999 a 2005[6,45]. Entre las mujeres con enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B de quienes se supo el resultado del embarazo, un 61% tuvo un aborto espontáneo o un mortinato, un 30% tuvo niños sin enfermedad aparente, un 5% dio a luz niños nacidos vivos que desarrollaron infecciones clínicas y un 4% sufrió abortos inducidos.

La incidencia de enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B en adultos no gestantes ha ido en aumento en las dos últimas décadas[9]. Los adultos no gestantes suponen en la actualidad casi un 66% de todas las enfermedades invasivas por estreptococos del grupo B[6,48]. La mayoría tiene al menos una afección médica de base, como diabetes mellitus, hepatopatía o nefropatía crónicas, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasias malignas o ictus[9]. La incidencia global aumentó de 6/100.000 personas en 1999 a 7,9/100.000 en 2005[45]. En un informe reciente de vigilancia epidemiológica, los adultos de 65 años o más representaron un 33% de todos los casos de enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B. Los ancianos ingresados en residencias presentan una incidencia notablemente mayor (72/100.000 personas) que aquéllos de 65 o más años residentes en la comunidad[10]. No se conocen las bases biológicas del mayor riesgo entre las personas ingresadas en residencias, pero es probable que se relacionen con una mayor proporción de enfermedades médicas subyacentes que predisponen a infecciones invasivas.

En las décadas de 1970 y 1980, las cepas de estreptococos del grupo B de tipo III causaron un 33% de las infecciones de inicio precoz, el 90% de las infecciones de inicio tardío y la mayoría de los casos de meningitis, con independencia de la edad de inicio de la infección. En la década de 1990 hubo un cierto cambio de la distribución de los serotipos de las cepas invasivas en lactantes y adultos. Entre los recién nacidos con enfermedad de inicio precoz predomina el tipo Ia, responsable del 30-40% de las cepas, seguido por los tipos III (25-30%) y V (15-20%)[45,49-51]. La enfermedad de inicio tardío en lactantes y la meningitis todavía están causadas sobre todo por cepas del serotipo III[45,52]. La aparición del serotipo V se ha reflejado en la distribución de las cepas que colonizan de manera asintomática y producen enfermedad invasiva en mujeres gestantes. En conjunto, los serotipos Ia, III y V representan más del 66% de las cepas que colonizan a las embarazadas[53]. Los serotipos Ia (34%), III (25%) y V (23%) también suponen más del 80% de las cepas de 53 mujeres gestantes con infección invasiva por estreptococos del grupo B[51]. Entre los adultos no gestantes, un estudio de vigilancia epidemiológica observó un predominio de las cepas de tipo V, que suponían un 31% de casi 5.000 casos de enfermedad invasiva, seguido por los tipos Ia (24%), II (12%) y III (12%)[45]. En un reciente estudio seroepidemiológico, el serotipo V fue el responsable de casi la mitad de las cepas que colonizan de forma asintomática a los adultos sanos de edad avanzada[39]. Los tipos IV, del VI al VIII, y los microorganismos no tipificables pocas veces se asocian a infección invasiva, aunque en Japón, los serotipos VI y VIII se aíslan con frecuencia en mujeres embarazadas[54].

Mecanismos patogénicos

Para causar enfermedad, los estreptococos del grupo B, al igual que otros patógenos bacterianos extracelulares, deben colonizar las mucosas y alterar su integridad a fin de entrar en sitios normalmente estériles, como el torrente sanguíneo. Recientemente se ha descrito la presencia en los estreptococos del grupo B de dos antígenos protectores expuestos en la superficie que son componentes de estructuras similares a los pili, de alto peso molecular y unidas covalentemente. Se sabe en la actualidad que estas estructuras contribuyen a la adherencia a las células del huésped y a su invasión[55,56].

ADHERENCIA

Los estreptococos del grupo B se adhieren a varias células humanas, como las de los epitelios vaginal e intestinal, membranas placentarias, epitelio del tracto respiratorio y endotelio de la barrera hematoencefálica. Está bien establecida la asociación existente entre la necesidad de la colonización del tracto genital materno por estreptococos del grupo B en el momento del parto como preludio de la infección invasiva de inicio precoz en recién nacidos[41,57]. Hay un mayor riesgo de infecciones neonatales invasivas, más que de colonización de mucosas, cuando la exposición a los microorganismos se prolonga o se intensifica por un alto inóculo genital materno o por una infección intraamniótica[42,57]. La intensa colonización materna por estreptococos del grupo B aumenta el riesgo de dar a luz a un niño prematuro y de bajo peso al nacer[58]. Sin embargo, estos factores no explican del todo la baja proporción colonización/invasión observada en los recién nacidos de madres colonizadas.

La naturaleza de las estructuras de los estreptococos del grupo B implicadas en la adhesión a las células humanas está parcialmente dilucidada. Se ha propuesto que la proteína α puede intervenir en la interacción entre la bacteria y la célula del huésped[59]. La proteína α es un prototipo de una familia de largas proteínas de superficie que contienen repeticiones en tándem, comunes a los serotipos de estreptococos del grupo B (Ia, Ib, II y V) que causan la mayor parte de las enfermedades invasivas. El operón pilus codifica tres proteínas que contienen el motivo aminoácido conservado, LPXTG, asociado con proteínas de anclaje a la pared celular junto con dos genes que codifican enzimas sortasas[56]. Los genes que codifican los pili asociados a la superficie participan en la adherencia a las superficies celulares como el endotelio cerebral[60]. El receptor de fibrinógeno expuesto en la superficie y ampliamente conservado, FbsA, también favorece la adherencia de los estreptococos del grupo B a las células epiteliales humanas[61]. El polisacárido capsular, por el contrario, atenúa la adherencia de los estreptococos B a las células humanas[62].

INVASIÓN

Los estreptococos del grupo B pueden atravesar la barrera epitelial por una vía paracelular y se ha propuesto que la translocación de las barreras epiteliales es la ruta predominante para la diseminación de los microorganismos en el huésped humano[63,64]. Para respaldar este mecanismo, se ha demostrado que los pili se localizan en el espacio intercelular por delante de las bacterias que se translocan. La contribución de la estructura central de los pili a la translocación paracelular de los estreptococos del grupo B se ha apoyado en experimentos en los que la eliminación de la proteína de dicha estructura central de los pili reduce la capacidad del microorganismo para atravesar por transcitosis las células epiteliales humanas diferenciadas[65].

Los estreptococos del grupo B invaden las células epiteliales y endoteliales de las vías respiratorias, así como las células endoteliales de la microvasculatura del encéfalo in vitro[62,66]. La capacidad invasiva de los mutantes no encapsulados parece mayor que la de la cepa progenitora encapsulada[62]. Sin embargo, la invasión es independiente de la expresión del polisacárido capsular y puede estar controlada por la tasa de crecimiento[67]. La invasión dependiente de la tasa de crecimiento se produce cuando los estreptococos del grupo B crecen en un cultivo continuo con limitación definida de glucosa o de tiamina y no definida de nutrientes. Baron y cols.[68] han propuesto que la proteína C α media la translocación a través de las barreras epiteliales al facilitar la invasividad intracelular por medio de su unión al glucosaminoglucano en la superficie de la célula del huésped. Un anclaje apropiado del ácido lipoteicoico en la superficie del estreptococo B facilita la invasión[69] y la β-hemolisina/citolisina formadora de poros del estreptococo B también favorece la invasión de células epiteliales pulmonares[70]. La expresión de esta última también se correlaciona con la producción de lesiones en las células epiteliales pulmonares y favorece la lesión de las células endoteliales de la microvasculatura pulmonar, lo que aumenta la permeabilidad celular in vitro. Este incremento de la permeabilidad contribuye al edema alveolar y a la hemorragia que podrían ser características de la neumonía por estreptococos del grupo B[71]. Los estudios de inhibición sugieren que la proteína α y, en especial, su región *N*-terminal también intervienen en la entrada de las bacterias en las células epiteliales[59]. La proteína fijadora de fibrinógeno del estreptococo B FbsB participa también en el proceso global de la entrada en la célula del huésped.

FACTORES DE VIRULENCIA BACTERIANA

Los estreptococos del grupo B producen una cápsula que inhibe el depósito del complemento y la fagocitosis. Las cepas que evaden con eficacia la fagocitosis del huésped pueden lesionar los tejidos al inducir la liberación de sustancias proinflamatorias o por la producción de sustancias que lesionan directamente las células. Una cantidad elevada de ácido siálico asociado a la célula y su elaboración en el líquido sobrenadante se asocian a la virulencia de las cepas de tipo III[72]. Se han elaborado cepas mutantes por transposones de estreptococos del grupo B de tipo III que no son capsuladas o que expresan un polisacárido capsular distinto al del tipo natural por la expresión de una cápsula carente de ácido siálico[73,74]. Estos cambios de la expresión capsular se asocian a la pérdida de virulencia en un modelo de infección letal en ratas recién nacidas, lo que apoya el papel fundamental del antígeno capsular como factor de virulencia. Las estructuras capsulares específicas de los estreptococos del grupo B también podrían aumentar la invasividad de un serotipo sobre otro. Las cepas de tipo III, por ejemplo, invaden las células endoteliales microvasculares del cerebro con más eficacia que las cepas de otros serotipos comunes (aunque la cápsula por sí misma no facilite la invasión)[75]. Todos los polisacáridos capsulares de los tipos Ia, Ib, II, III, IV y V contienen glucosa, galactosa, glucosamina y ácido siálico, pero sus disposiciones estructurales son distintas. El ácido siálico, que constituye el residuo terminal exclusivo del polisacárido capsular del estreptococo B de los tipos Ia, Ib y III, pero no de los tipos II o V, inhibe la activación de la vía alternativa del complemento[76]. Los tipos VI y VIII carecen de glucosamina y el tipo VIII contiene ramnosa[20,21,77]. Se ha identificado una nueva secuencia de inserción en el gen de la hialuronidasa, sobre todo en las cepas de estreptococos del grupo B que causan endocarditis[78]. El mecanismo por el cual esta alteración genética y la ausencia de hialuronidasa aumentan la patogenicidad pertenece al ámbito de la especulación.

El polisacárido capsular es el factor de virulencia mejor definido del estreptococo del grupo B[79]. Otros factores de virulencia, como la β-hemolisina/citolisina formadora de poros, aumentan la virulencia al favorecer la invasión y la lesión celular[71] y al inducir la citólisis y apoptosis de los fagocitos de forma coordinada con la protección por carotenoides de los estreptococos del grupo B frente al daño oxidativo[80]. Las variantes hiperhemolíticas derivadas por mutagénesis transposónica favorecen la letalidad y estimulan la lesión articular en comparación con una variante estreptocócica B no hemolítica en un modelo de infección murina[81]. La β-hemolisina/citolisina del estreptococo del grupo B altera también de modo directo la viabilidad y función del cardiomiocito[82]. El microorganismo expresa factores adicionales que le permiten resistir a las defensas del huésped. Un trabajo reciente indica que la proteína β localizada en la superficie se une al factor H del complemento humano y que este factor en forma de complejos conserva su capacidad para reducir la activación del complemento[83]. Además, se ha identificado el gen *cspA*, un nuevo gen que codifica una proteína similar a una serinproteasa de localización superficial[84]. Dicha proteína favorece la supervivencia del estreptococo del grupo B al evadir la opsonofagocitosis y es necesaria para la escisión del fibrinógeno por parte del estreptococo del grupo B.

FACTORES DEL HUÉSPED

Baker y Kasper describieron en 1976 que los recién nacidos y lactantes de corta edad con riesgo de infección invasiva por estreptococos del grupo B eran aquéllos con bajas concentraciones de anticuerpos maternos adquiridos de forma pasiva frente al polisacárido capsular de tipo III[79]. Los lactantes prematuros, sobre todo los nacidos antes de la semana 32 del embarazo, son menos propensos que los lactantes nacidos a término a adquirir niveles protectores de anticuerpos específicos de tipo derivados de la madre. Las mujeres colonizadas por estreptococos del grupo B de tipo III que dan a luz a recién nacidos sanos presentan concentraciones de IgG específicas del tipo III significativamente mayores que aquéllas cuyos hijos desarrollan una enfermedad de tipo III de inicio precoz[85]. Una baja concentración de anticuerpos maternos frente a los polisacáridos capsulares Ia, Ib y II, y probablemente V, en el momento del parto también constituye un determinante de susceptibilidad neonatal a la infección causada por tales serotipos de estreptococos del grupo B[86-88]. Sin embargo, los anticuerpos contra el polisacárido específico del grupo B no son protectores frente a la infección humana o animal[89].

Para que la actividad opsónica de las cepas de los principales serotipos de estreptococos del grupo B sea máxima son necesarias la vía clásica del complemento y la presencia de opsoninas termoestables[90-92]. La vía alternativa del complemento participa en la opsonofagocitosis de las cepas de tipo III cuando existe una concentración suficiente de anticuerpos específicos. También se ha demostrado la participación de los complejos serinproteasa asociados a lectinas de unión a L-ficolina/manosa en la opsonofagocitosis de cepas de tipo III dependiente de calcio e independiente de anticuerpos[93]. Los requerimientos para la opsonofagocitosis de las cepas de tipo II son complejos, están modulados en parte por proteínas C y la integridad de la vía clásica del complemento parece esencial para una opsonofagocitosis eficaz[91-94]. La opsonización y la fagocitosis de las cepas de tipo Ia pueden producirse por la vía clásica del complemento de modo independiente de anticuerpos[95]. Los receptores del complemento y receptores Fc en los neutrófilos son esenciales para el reconocimiento opsónico de los estreptococos del grupo B. El bloqueo del receptor 3 del complemento en los neutrófilos de adultos o recién nacidos inhibe la destrucción de las cepas de estreptococos del grupo B de los tipos Ia, III y V[92,96]. El bloqueo de los receptores Fc III de los neutrófilos inhibe aún más la fagocitosis de los estreptococos del grupo B de tipo III[97]. En el suero con inactivación del complemento, el receptor Fc II también desempeña un papel sustancial como mediador en la ingesta de cepas del serotipo III[98].

MEDIADORES INFLAMATORIOS

Los estreptococos del grupo B inducen el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), la interleucina-1β, la interleucina-6 y la interleucina-8[99-101]. En modelos experimentales, los niveles elevados de TNF-α se

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

correlacionan con la gravedad de la enfermedad y con la mortalidad. El polisacárido purificado específico de grupo y el peptidoglucano, más que el polisacárido capsular específico de tipo, inducen la respuesta de citocinas proinflamatorias. Los estreptococos del grupo B de tipo III que interactúan con los monocitos de la sangre del cordón inducen la expresión génica de TNF-α por las vías de transducción en las células del huésped que conducen a la activación de factores de transcripción como el factor nuclear (NF)-κB y la proteína activadora-1, a través de una vía en la que interviene la fosforilación de la proteincinasa activada por el mitógeno p38[102]. En mamíferos, la unión a los receptores de tipo Toll (TLR) 2 y 6, así como la expresión de CD14, es esencial para que las células respondan a la presencia de estreptococos del grupo B[103]. Sin embargo, este reconocimiento se debe a un nuevo producto bacteriano secretado o excretado. Los estreptococos completos del grupo B activan los macrófagos con independencia de los TLR-2 y TLR-6.

Manifestaciones clínicas

INFECCIONES NEONATALES

Infección de inicio precoz

A medida que la incidencia de infecciones neonatales por estreptococos del grupo B aumentaba durante la década de 1970, se observó una distribución bimodal de los casos en función de la edad de inicio de los síntomas. Franciosi y cols.[104] describieron dos síndromes clínicos diferenciados relacionados con la edad (agudo y retardado), al igual que Baker y cols.[105] (de inicio precoz y tardío). La infección de inicio precoz, definida como el desarrollo de infección sistémica durante los 6 primeros días de vida, comienza por término medio hacia las 12 horas de vida. Es frecuente la existencia de complicaciones obstétricas maternas (50-60%) y los lactantes nacidos con menos de 37 semanas de gestación presentan tasas de ataque superiores a los lactantes nacidos a término. Las tres principales manifestaciones clínicas de infección son la bacteriemia o septicemia sin foco, la neumonía y la meningitis, que tienen una incidencia aproximada del 80-85%, del 10% y del 5-10%, respectivamente[45].

En la mayoría de lactantes las alteraciones clínicas aparecen a las pocas horas de nacer. Los signos de presentación de la infección de inicio precoz por estreptococos del grupo B (letargo, rechazo del alimento, anomalías térmicas, respiración ruidosa, palidez e hipotensión) son indistinguibles de los observados en recién nacidos con infecciones bacterianas de otras etiologías. Con independencia del foco de infección, en la mayoría se observan signos de dificultad respiratoria, como pausas de apnea, ruido respiratorio, taquipnea y cianosis. Los infiltrados pulmonares o una radiografía compatible con síndrome de dificultad respiratoria, o bien la presencia de taquipnea transitoria del recién nacido pueden sugerir el diagnóstico. La sintomatología inicial de los lactantes con meningitis no puede distinguirse de la de aquéllos sin invasión meníngea.

Una mayor conciencia de la enfermedad y las mejoras en el tratamiento de soporte han reducido la mortalidad de los lactantes con infección de inicio precoz por estreptococos del grupo B, y las tasas actuales son del 5-10%. La mortalidad es inversamente proporcional al peso al nacer. En la era del cribado materno, casi todos los casos de enfermedad de comienzo precoz se producen en lactantes cuyas madres tuvieron una infección intraamniótica, lo que no permite la profilaxis, o bien que no recibieron profilaxis durante un parto prematuro o que tuvieron un resultado negativo en el cribado de colonización por estreptococos del grupo B[106].

Infección de inicio tardío

El síndrome de inicio tardío comienza entre los 7 y los 89 días de edad, con una mediana de 36 días[107]. En la actualidad, la mitad de todos los lactantes con enfermedad de comienzo tardío son prematuros. Otras complicaciones obstétricas maternas son infrecuentes, y la tasa de letalidad es de un 3-5%[44,45]. La bacteriemia sin foco y la meningitis constituyen manifestaciones clínicas frecuentes de las infecciones de inicio tardío, y se dan en el 65% y el 25-30% de los lactantes afectados, respectivamente, pero también se observan diversas infecciones focales, como osteomielitis, artritis séptica y celulitis, en general acompañadas de bacteriemia. Los signos iniciales inespecíficos de la enfermedad de inicio tardío, como el letargo, el rechazo de las tomas y la irritabilidad, suelen asociarse a fiebre. Estos lactantes pueden presentar una infección fulminante caracterizada por una progresión rápida a un estado moribundo con shock séptico y convulsiones, con un gran número de microorganismos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) observado con tinción de Gram. En pacientes con este inicio fulminante existe un mayor riesgo de muerte o de secuelas neurológicas permanentes[108]. Otros hallazgos clínicos que se han asociado a un pronóstico mortal o a secuelas neurológicas permanentes son la neutropenia en el momento del ingreso, las convulsiones prolongadas y las altas concentraciones de antígeno polisacárido de tipo III en las muestras de LCR al ingreso. El 25-50% de los supervivientes a una meningitis por estreptococos del grupo B, tanto de inicio precoz como tardío, presentan secuelas neurológicas permanentes[108,109].

Infección después de la primera infancia

Los lactantes de más de 3 meses constituyen en la actualidad el 10-15% del total de casos con enfermedad de inicio tardío[110]. Muchas de estas infecciones aparecen en lactantes con muy bajo peso al nacer que aún siguen hospitalizados por complicaciones de la prematuridad. En estas circunstancias se usa a menudo el término *inicio muy tardío*. Los lactantes sanos de mayor edad comienzan en ocasiones con una bacteriemia oculta. Cuando se diagnostica una enfermedad por estreptococos del grupo B después de la primera infancia, debe plantearse la posible existencia de una cardiopatía o inmunodeficiencia, como la infección por VIH[111,112].

INFECCIONES EN ADULTOS

La infección invasiva por estreptococos del grupo B produce una morbilidad y mortalidad considerables en el adulto. En un estudio prospectivo poblacional actual acerca de la enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B, los varones y mujeres no embarazadas supusieron el 66% de los casos totales[6]. Los adultos con bacteriemia no relacionada con la gestación suelen ser mayores, aunque la edad oscila entre los 18 y los 99 años[113-117]. En una publicación, el promedio de edad fue de 62 años y el 57% eran varones[9]. La incidencia aumenta con la edad, es mayor en afroamericanos que en otras razas o etnias, y se cuadruplica en ancianos que viven en residencias, en comparación con los que residen en sus casas[9,10,117].

En la mayoría de los adultos con enfermedad invasiva se puede identificar una o más enfermedades médicas predisponentes de la infección (tabla 202-2). En un estudio poblacional multiestatal de 2005, las afecciones médicas subyacentes fueron diabetes mellitus (41%), cardiopatía (36%) y tumores malignos (17%). El tabaquismo, la obesidad, los trastornos neurológicos, la nefropatía, las afecciones inmunosupresoras, la hepatopatía y la neumopatía también fueron factores comunes asociados con la enfermedad[45]. Entre los pacientes con infecciones de los tejidos blandos, un 33% presenta diabetes mellitus concurrente[118]. Entre las alteraciones neurológicas asociadas a infección invasiva se incluyen la demencia, la enfermedad cerebrovascular con alteraciones del nivel de conciencia y la paraplejía o tetraplejía. Los adultos jóvenes (20-40 años) con diabetes, cáncer o infección por VIH presentan un riesgo significativamente mayor (28-30 veces) de enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B[9]. En un estudio de casos y controles, la diabetes, cirrosis, ictus, cáncer de mama, úlceras de decúbito y vejiga neurógena incrementaron de forma significativa el riesgo de infección por estreptococos del grupo B adquirida en la comunidad. Las infecciones nosocomiales se asociaron de manera independiente con la colocación de una vía venosa central, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva y trastornos comiciales[119].

Una edad de 65 años o más también constituye un factor de riesgo de infección invasiva por estreptococos del grupo B[120]. La incidencia se duplica cuando se comparan personas de 50-64 años con las que tienen a partir de 65 años[118]. En un grupo de ancianos residentes en la comunidad la incidencia por edades aumentó de manera sostenida, siendo unas tres veces superior en mayores de 85 años que en el grupo de 65-74 años.

La mortalidad es mayor en los pacientes de más edad, en aquéllos con infección polimicrobiana y en los que padecen diabetes mellitus, hepatopatía o neoplasias malignas. Se han comunicado tasas previas de letalidad que oscilan entre el 8% y el 70%[113-115,212,122], pero las tasas

TABLA 202-2 Enfermedades subyacentes en las infecciones invasivas por estreptococos del grupo B*

Enfermedad	*N (%)*
Diabetes mellitus	82 (30)
Hepatopatía o antecedentes de alcoholismo	66 (24)
Trastorno neurológico	58 (21)
Neoplasia maligna	52 (19)
Insuficiencia renal	37 (14)
Enfermedad cardiovascular o insuficiencia cardíaca	37 (14)
Enfermedad pulmonar	21 (8)
Enfermedad urológica	11 (4)
Vasculopatía periférica	9 (3)
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	7 (3)
Infección relacionada con catéteres intravenosos	5 (2)
Enfermedad digestiva	5 (2)
Administración de esteroides	5 (2)
Hipertensión	4 (1)
Esplenectomía funcional o quirúrgica	3 (1)
Otras	7 (3)
Ninguna	5 (2)

*$N = 271$ adultos. Las infecciones estreptocócicas enumeradas no estaban relacionadas con la gestación. Algunos pacientes presentaban más de una enfermedad subyacente.

De Farley MM. Group B streptococcal disease in nonpregnant adults. *Clin Infect Dis*. 2001;33:556-561; Opal SM, Cross A, Palmo M y cols. Group B streptococcal sepsis in adults and infants: Contrasts and comparisons. *Arch Intern Med*. 1988;148:641-645; Gallagher PG, Watanakunakorn C. Group B streptococcal bacteremia in a community teaching hospital. *Am J Med*. 1985;78:795-800; Verghese A, Mireault K, Arbeit RD. Group B streptococcal bacteremia in men. *Rev Infect Dis*. 1986;8:912-917; Lerner PI, Gopalakrishna KV, Wolinsky E y cols. Group B streptococcus *(S. agalactiae)* bacteremia in adults: Analysis of 32 cases and review of the literature. *Medicine* (Baltimore). 1977;56:457-473; Schwartz B, Schuchat A, Oxtoby MJ y cols. Invasive group B streptococcal disease in adults: A population-based study in metropolitian Atlanta. *JAMA*. 1991;266:1112-1114.

actuales son del 5-25% en adultos no gestantes[6-8,10,118]. La probabilidad de fallecer como consecuencia de una infección por estreptococos del grupo B es mayor en adultos que en lactantes[6]. El shock en el momento del diagnóstico, el alcoholismo y el cáncer se asocian de manera independiente con un riesgo significativo de muerte[7,123]. Los ancianos que viven en residencias presentan una probabilidad mayor de fallecer que los ancianos residentes en la comunidad[10]. En una serie de 29 adultos con bacteriemia descrita por Opal y cols.[113], sólo el 34% adquirió la infección en la comunidad. Otros autores han descrito la adquisición nosocomial, pero no se ha observado un agrupamiento de casos[113-115,121]. Esto último sugiere que la colonización endógena respiratoria, genitourinaria o digestiva, más que la adquisición de estreptococos del grupo B en el hospital, es la fuente de tales bacteriemias. Alrededor del 25% de los pacientes en quienes se aíslan estreptococos del grupo B en el torrente sanguíneo presentan una bacteriemia polimicrobiana. *S. aureus* suele ser el segundo microorganismo aislado. La distribución por edades, la mortalidad y la proporción de casos nosocomiales no difieren entre los pacientes con bacteriemia causada sólo por estreptococos del grupo B y aquéllos con bacteriemia polimicrobiana[119].

Las bacteriemias puerperales aumentaron durante la década de 1970 junto con la infección neonatal, y los estreptococos del grupo B supusieron el 10-20% de las cepas aisladas en hemocultivos de mujeres ingresadas en los servicios de obstetricia. La norma en las infecciones asociadas con el embarazo es la evolución sin complicaciones después de instaurar un tratamiento antibiótico adecuado, aunque se han descrito algunas complicaciones como meningitis o endocarditis[46,121].

La mayoría de las infecciones por estreptococos del grupo B en adultos se manifiestan según una de las diversas expresiones clínicas de infección.

Bacteriemia primaria

Cuando no puede establecerse un foco claro de infección, en los pacientes en quienes se han aislado estreptococos del grupo B en la sangre, se diagnostica una bacteriemia primaria. En varias publicaciones la bacteriemia primaria es el diagnóstico más frecuente y supone el 20-50% de todos los casos, pero esta manifestación comporta una elevada tasa de letalidad[7,113,116,122]. Entre los supervivientes, la infección recidivante puede asociarse a un foco de infección como endocarditis u osteomielitis[124], o a algún otro foco definido de infección activa.

Infecciones del aparato genital femenino

Un número considerable de infecciones en adultos causadas por estreptococos del grupo B se asocian con el embarazo. El aparato genital femenino es la fuente de tales infecciones. Los estreptococos del grupo B, en solitario o como componentes de una infección polimicrobiana, se encuentran entre los aerobios facultativos aislados con mayor frecuencia en mujeres con endometritis puerperal precoz. La mitad de los casos de enfermedad bacteriémica asociada al embarazo en la actualidad se asocian a infección del tracto genital superior, placenta o saco amniótico, lo que da lugar a muerte fetal. Otras manifestaciones consisten en bacteriemia sin foco en un 33% de las mujeres, endometritis o corioamnionitis sin muerte fetal, neumonía y sepsis puerperal[45]. De forma global, los estreptococos del grupo B suponen alrededor del 15% de los casos de endometritis periparto, un 15% de bacteriemias puerperales y hasta el 15% de infecciones de la herida después de una cesárea[125].

Se suelen desarrollar signos y síntomas focales de infección en las primeras 48 horas tras el parto. Se ha observado una asociación entre parto por cesárea y endometritis[126]. Entre las mujeres con cesárea, las colonizadas por estreptococos del grupo B presentaron una frecuencia significativamente mayor de rotura prematura de membranas, fiebre puerperal y endometritis en comparación con las no colonizadas. Los hallazgos clínicos de la endometritis son inespecíficos y consisten en fiebre con o sin escalofríos, malestar, dolor moderado a la palpación del útero y loquios normales. La ausencia inicial de síntomas referibles al área genital puede seguirse de corioamnionitis[127]. Las secuelas de endometritis potencialmente mortales, como absceso pélvico, shock séptico o tromboflebitis séptica, son infrecuentes[128]. Otra manifestación de morbilidad por infección estreptocócica B en mujeres embarazadas es la infección urinaria. La bacteriuria puede ser asintomática o, con menor frecuencia, manifestarse como cistitis o, en menos ocasiones, como pielonefritis.

No se ha identificado el papel que pudiera desempeñar el estreptococo del grupo B como agente etiológico de la vaginitis. Se considera un microorganismo comensal en la vagina y no desencadena una respuesta inflamatoria vaginal. Existen, sin embargo, publicaciones anecdóticas que sugieren el potencial patógeno de los estreptococos del grupo B en la vaginitis y la remisión de los síntomas de vaginitis asociada a un ciclo corto de antibióticos[129,130].

Neumonía

Los pacientes con neumonía por estreptococos del grupo B comparten una incapacidad aparente de frenar la diseminación del microorganismo desde las mucosas colonizadas hacia el torrente sanguíneo. Las enfermedades médicas subyacentes más comunes en los pacientes con neumonía por estreptococos del grupo B son la diabetes mellitus y los trastornos neurológicos. Los siete pacientes descritos por Verghese y cols. eran ancianos (promedio de edad, 78 años), estaban debilitados y encamados[131]. Todos los pacientes presentaban fiebre, leucocitosis e hipoxia cuando respiraban aire ambiental. Las radiografías de tórax mostraban infiltrados bilaterales o lobares. La infección fue a menudo polimicrobiana, aunque el estreptococo del grupo B fue el microorganismo predominante. Se ha descrito la presencia de empiema pleural asociado a la neumonía[132]. La tasa de letalidad en pacientes con neumonía oscila entre un 30% y un 85%.

Endocarditis

Lerner y cols. fueron los primeros en observar un cambio de la expresión clínica de la endocarditis por estreptococos del grupo B[116]. A diferencia del predominio de la endocarditis aguda en mujeres gestantes durante la era preantibiótica, los casos notificados desde 1945 no han mostrado predilección por ningún sexo, han tenido un inicio tanto agudo como subagudo y han afectado a pacientes de más edad (promedio de edad de unos 50 años)[116,133]. La válvula mitral es la más afectada (48%) y se han descrito infecciones que afectan a las válvulas aórtica (29%), mitral y aórtica (10%) y tricúspide (5%). La afección de la válvula tricúspide suele tener lugar en consumidores de drogas por vía parenteral[112]. Se ha observado un incremento de la tasa de endocarditis de válvulas protésicas y de endocarditis asociada al consumo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de drogas inyectadas en un estudio reciente[134]. En más de la mitad de los casos notificados desde 1962 existe una cardiopatía subyacente, siendo la cardiopatía reumática el diagnóstico más habitual[133]. La valvulopatía, la cardiopatía aterosclerótica y el prolapso de la válvula mitral también son trastornos predisponentes[131-135]. Las vegetaciones grandes y friables constituyen una característica frecuente de la endocarditis causada por estreptococos del grupo B. Estas grandes vegetaciones pueden parecer mixomas auriculares y puede producirse una embolización en una fase inicial de la evolución clínica. Puede haber una destrucción valvular rápida, lo que obliga a una sustitución valvular precoz en algunos pacientes[136,137]. La mortalidad de la endocarditis por estreptococos del grupo B es de alrededor del 35-50%.

Artritis

La artritis por estreptococos del grupo B es monoarticular en un 66% de los pacientes y afecta a más de una articulación en el resto. Se ha descrito una enfermedad poliarticular con patrón central[116]. En una revisión de 75 adultos con artritis por estreptococos del grupo B, el promedio de edad fue de 58 años y el 45% eran varones[138]. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia (en orden descendente) fueron rodilla, hombro, cadera y articulaciones esternoclavicular y sacroilíaca. En el 75% de los casos existía una o más enfermedades médicas subyacentes, sobre todo diabetes mellitus, neoplasias malignas o hepatopatía crónica. Un 33% presentaba un foco de infección extraarticular por estreptococos del grupo B, como osteomielitis vertebral o infección urinaria. Las características más frecuentes fueron la fiebre y las artralgias, aunque alrededor del 14% de los pacientes no presentaban fiebre antes del diagnóstico. La velocidad de sedimentación globular, cuando se determinó, fue superior a 30 mm/hora en el 95% de los pacientes y se aislaron estreptococos del grupo B en hemocultivos en un 66% de los casos. Con un tratamiento antibiótico adecuado, desbridamiento quirúrgico o aspiraciones articulares repetidas y (en general) la retirada de la prótesis, si existía, se alcanzó la recuperación completa en el 50% de los pacientes[139]. En el resto la enfermedad se asoció a secuelas funcionales graves. La mortalidad es de alrededor del 10%.

Osteomielitis

La osteomielitis se produce como consecuencia de una artritis adyacente, enfermedad vascular periférica, cirugía ortopédica o un foco contiguo de infección como una sinusitis frontal[140]. En una revisión de 39 casos de osteomielitis por estreptococos del grupo B, la mitad se diagnosticaron como episodios agudos y la otra mitad como crónicos[141]. El promedio de edad fue de 56 años, un 33% de los pacientes tenían más de 65 años y un 66% eran varones. Los huesos afectados con más frecuencia fueron las vértebras, seguidas en orden de frecuencia por el pie, los huesos de la cadera, la tibia y los dedos de los pies. En casi todos los casos existía un trastorno médico subyacente y los más frecuentes eran la diabetes mellitus, cirugía ósea previa, prótesis ósea o articular, o vasculopatía periférica. La afección de los huesos de los pies se produjo sobre todo en pacientes diabéticos. Los huesos de la cadera se afectaron en asociación con antecedentes de cirugía o de traumatismo de la cadera.

Ningún signo clínico específico se ha asociado a las osteomielitis por estreptococos del grupo B. La mayoría de los pacientes se encontraban afebriles y tenían una velocidad de sedimentación globular normal en el momento de la presentación. Los cultivos de tejido óseo o los hemocultivos demostraron la presencia de estreptococos del grupo B en alrededor del 90% y el 40% de los pacientes, respectivamente[141]. El 25% de las infecciones fueron polimicrobianas, y *S. aureus* fue el microorganismo asociado con más frecuencia. La mayoría de los pacientes requirieron tratamiento combinado médico y quirúrgico. La duración media del tratamiento antibiótico fue de 10 semanas. Las infecciones mortales fueron infrecuentes y se debieron a la existencia de otros focos de infección asociados, como endocarditis, pero puede requerirse la amputación para acabar con la infección en diabéticos con insuficiencia vascular.

Infecciones cutáneas y de tejidos blandos

La piel y los tejidos blandos son las zonas más frecuentes de infección focal por estreptococos del grupo B en adultos y representan más de un 33% de las infecciones en algunos estudios[9,117,142]. La celulitis, las úlceras de los pies, los abscesos y la infección de las úlceras de decúbito son manifestaciones frecuentes. Se ha observado celulitis asociada a cuerpos extraños, como implantes de mama o de pene. Otras manifestaciones cutáneas y de tejidos blandos menos frecuentes son la piomiositis, la dactilitis ampollosa y la fascitis necrosante, asociada en ocasiones a un síndrome parecido al shock tóxico[143-145]. Ninguna característica de estas últimas infecciones es exclusiva de los estreptococos del grupo B, excepto que suelen existir enfermedades predisponentes, como la diabetes mellitus. En un estudio de 37 pacientes, el promedio de edad (44 años) del 66% de quienes padecían enfermedades subyacentes graves fue significativamente mayor que el de los pacientes por lo demás sanos (21 años) que, con frecuencia, habían adquirido la infección debido a traumatismos menores[142]. En el 46% de estas infecciones se observó su abscesificación. El estreptococo del grupo B fue el único microorganismo aislado en el 71% de los pacientes con un absceso. El drenaje y tratamiento antibiótico parenteral adecuados permitieron una recuperación completa en el 89% de los casos.

Meningitis

Se ha descrito una meningitis por estreptococos del grupo B en al menos 64 adultos, la mayoría de los cuales presentaban las enfermedades de base predisponentes mencionadas con anterioridad[5,116,121,146-151]. El promedio de edad de los adultos, sin incluir a mujeres parturientas, es de 52 años y casi la mitad son varones. Algunos presentaban una pérdida de continuidad probada o posible de la barrera anatómica que protege al encéfalo, como consecuencia de cirugía por tumores o por una sinusitis crónica. La tasa de letalidad global es del 34%. La edad avanzada y una enfermedad muy grave con manifestaciones iniciales como shock séptico o coma se asocian a un mal pronóstico[150]. La hipoacusia, observada en el 7% de los supervivientes, es la secuela neurológica más frecuente.

Manifestaciones infrecuentes de infección

Se han aislado estreptococos del grupo B, en solitario o como componentes de una infección mixta, en numerosos pacientes con queratitis o endoftalmitis. Estas infecciones aparecían en casos con graves lesiones de la superficie ocular; el pronóstico fue malo, con pérdida de percepción de la luz en la mitad de los ojos implicados[152,153].

Los estreptococos del grupo B producen infección del tracto urinario en poblaciones no obstétricas y en un estudio prospectivo representaron alrededor del 2% de los urocultivos positivos[154]. Dichas infecciones suelen ser extrahospitalarias y se producen en mujeres de mediana edad. Casi todos los pacientes tienen una afección predisponente, con mayor frecuencia alteraciones del flujo urinario o cálculos. Las manifestaciones clínicas afectan por igual a las vías urinarias altas o bajas. A pesar de un tratamiento adecuado, la evolución clínica es mala en alrededor del 20% de los pacientes. Lo más probable es que el fracaso del tratamiento o las recidivas se deban a una colonización vaginal o entérica persistente. Los estreptococos del grupo B también pueden producir uretritis no gonocócica en varones[155].

Otras infecciones inusuales causadas por estreptococos del grupo B son los abscesos mamarios en mujeres no lactantes[156], abscesos epiglóticos[157], infección de una derivación ventriculoperitoneal[158], aneurisma micótico de la arteria femoral[159], absceso hepático[113,122], peritonitis[7,116,121] e infección de un electrodo del marcapasos tras sigmoidoscopia[160]. También se ha descrito que el estreptococo del grupo G causa un cuadro semejante al síndrome de shock tóxico[161], bacteriemia después de una esplenectomía por traumatismo[162], bacteriemia tras cateterismo cardíaco[163] y fiebre de origen desconocido[164].

Infección invasiva recidivante por estreptococos del grupo B

Alrededor del 4% de los adultos no gestantes que sobreviven a un episodio de bacteriemia por estreptococos del grupo B y que se siguen durante al menos 1 año sufren un segundo episodio[124]. El intervalo medio entre episodios de bacteriemia es de 24 semanas, aunque es más corto si el episodio recidivante está causado por la misma cepa (media, 14 semanas) y no por otra (media, 43 semanas entre episodios). Varios pacientes a quienes se diagnosticó una bacteriemia primaria en el primer episodio acudieron con una infección focal, como endocarditis u osteomielitis, durante el segundo episodio. Se sabe poco de los factores del huésped que predisponen a los adultos a la infección por estreptococos del grupo B. Los datos limitados sugieren que al menos

algunos adultos ya tienen concentraciones relativamente altas de anticuerpos frente al polisacárido capsular cuando se produce la enfermedad[165]. Aunque un anticuerpo anticapsular puede ser protector en muchos casos, la susceptibilidad de algunos pacientes adultos a la infección por estreptococos del grupo B puede deberse a alguna anomalía en otros aspectos de las defensas del huésped.

Diagnóstico

El aislamiento de estreptococos del grupo B en sangre, LCR, otra zona anatómica normalmente estéril, o de algún punto de supuración focal es el único medio por el que puede documentarse el diagnóstico de infección invasiva. El aislamiento del microorganismo en mucosas carece de relevancia diagnóstica.

La detección intraparto de colonización por estreptococos del grupo B en mujeres que llegan al paritorio permite la identificación precisa de las pacientes de riesgo que podrían beneficiarse de una quimioprofilaxis o de un tratamiento empírico precoces. Las tinciones de Gram de torundas vaginales o cervicales de mujeres gestantes y los inmunoanálisis rápidos no son lo bastante exactos para su empleo habitual en la detección intraparto de mujeres con colonización vaginal por estreptococos del grupo B[166]. En mujeres con una intensa colonización, el inmunoanálisis óptico es muy sensible y específico.

Bergeron y cols.[167] han descrito una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fluorogénica en tiempo real para la detección rápida de estreptococos del grupo B en mujeres gestantes durante el parto, que tuvo una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100% en comparación con los cultivos de torundas vaginales y rectales inoculados en medios de cultivo líquidos selectivos. El tiempo requerido para conseguir resultados fue de 45 minutos, en comparación con los 100 minutos de una PCR convencional y las 36 horas o más de un cultivo convencional. Se han llevado a cabo pruebas de campo de análisis comerciales, tales como Xpert GBS Assay (Cepheid, Sunnyvale, California) que utiliza tecnología de PCR automatizada en tiempo real, e IDI-StrepB (Infectio Diagnostic, Québec, Canadá) que utiliza análisis por PCR para amplificar el ADN específico del estreptococo del grupo B y una sonda fluorogénica para detectar la diana amplificada del estreptococo del grupo B[168,169]. Estos análisis son lo bastante sólidos en comparación con los métodos de cultivo convencionales para llevarlos a la práctica en las pacientes intraparto en los marcos de atención inmediata, pero no han sustituido al método del cultivo que se usa en la actualidad para la identificación prenatal de las mujeres colonizadas por estreptococos del grupo B como candidatas para profilaxis antibiótica intraparto destinada a prevenir la infección neonatal de comienzo precoz.

Tratamiento

Las pautas antibióticas recomendadas para el tratamiento de las infecciones por estreptococos del grupo B en lactantes y adultos se resumen en la tabla 202-3. Los estreptococos del grupo B siguen siendo susceptibles in vitro a las penicilinas y a las cefalosporinas[170], aunque recientemente se han identificado en Japón varias cepas con una sensibilidad menor a la penicilina[171] y la penicilina G es el fármaco de elección después de haberse establecido el diagnóstico[170]. El microorganismo también es sensible a ampicilina, cefalosporinas, vancomicina y teicoplanina[170]. El meropenem y el imipenem también poseen una buena actividad in vitro[171]. Las tasas de resistencia a fluoroquinolonas son de alrededor del 5% y se asocian a mutaciones en los genes de la girasa y topoisomerasa IV[172]. La resistencia creciente a eritromicina y a clindamicina impide su uso en la actualidad como tratamiento empírico frente a infecciones invasivas o como profilaxis intraparto a menos que se establezca su sensibilidad. Las tasas de resistencia de las cepas colonizadoras son de hasta el 42% en el caso de la eritromicina y del 41% en el de la clindamicina[173]. Entre las cepas de pacientes con enfermedad invasiva, las tasas de resistencia oscilan entre un 7% y un 32% para la eritromicina y entre un 3% y un 20% para la clindamicina[173-175]. La mayoría de las cepas resistentes a macrólidos presentan un fenotipo MLS_B, sobre todo constitutivo, debido a genes *erm*[176]. Se ha definido un transposón compuesto integrado cromosómicamente en el caso de la resistencia a macrólidos de tipo *ermB*[177]. La resistencia a las tetraciclinas ha aumentado hasta casi un 90%[178]. Los estreptococos del grupo B muestran una resistencia uniforme al ácido nalidíxico, trimetoprima-sulfametoxazol, metronidazol y aminoglucósidos.

El empleo inicial de ampicilina y un aminoglucósido ante la sospecha de una bacteriemia o meningitis neonatales causadas por estreptococos del grupo B se basa en su sinergia in vitro frente a estos microorganismos y en la necesidad de una cobertura antibiótica de amplio espectro mientras no se establezca un diagnóstico de certeza. Una vez se ha determinado el diagnóstico y que se advierte una respuesta clínica, el tratamiento puede concluirse con penicilina G en monoterapia. Para bacteriemias, neumonías y pielonefritis se recomienda un tratamiento de 10 días de duración, mientras que se recomienda un mínimo de 14 días para el tratamiento de infecciones de tejidos blandos o meningitis, y un tratamiento mínimo de 4 semanas en la osteomielitis, endocarditis o ventriculitis. En lactantes el tratamiento oral nunca se considera adecuado. En adultos con endocarditis puede ser necesaria la cirugía cardíaca al inicio de la evolución clínica, debido a la rápida destrucción valvular del lado izquierdo[135]. Se han producido infecciones recidivantes, asociadas tanto a una posología inadecuada como a una duración inapropiada del tratamiento. El uso de dosis altas de penicilina no elimina de forma fiable la infección de las mucosas por estreptococos del grupo B, que constituyen el posible origen de algunas recidivas.

Prevención

La profilaxis antibiótica y la inmunización son estrategias que se usan en la actualidad o que están en fase de investigación para prevenir las infecciones estreptocócicas del grupo B.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA INTRAPARTO

La mayor parte de los lactantes con sepsis de inicio precoz están ya enfermos al nacer o enferman en las primeras horas tras el parto, por lo

TABLA 202-3 Tratamiento de las infecciones por estreptococos del grupo B

	Antibiótico (posología i.v.)			
Diagnóstico	*Recién nacido y lactante*	*Adulto*	*Alternativa para pacientes adultos alérgicos a la penicilina*	*Duración*
Bacteriemia, infecciones de tejidos blandos	Ampicilina (150 mg/kg/día) más un aminoglucósido inicialmente, después penicilina G (200.000 U/kg/día)	Penicilina G (10-12 millones U/día)	Vancomicina o clindamicina si la cepa es sensible	10 días
Meningitis	Ampicilina (300-400 mg/kg/día) más gentamicina inicialmente, después penicilina G (400.000-500.000 U/kg/día)	Penicilina G (20-30 millones U/día)	Vancomicina	14-21 días
Osteomielitis	Penicilina G (200.000 U/kg/día)	Penicilina G (10-20 millones U/día)	Vancomicina	3-4 semanas
Endocarditis (v. cap. 77)	Penicilina G (400.000 U/kg/día)	Penicilina G (20-30 millones U/día) con gentamicina durante 2 semanas	Vancomicina con gentamicina	4-6 semanas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que la profilaxis del recién nacido no sería práctica en la mayoría de las circunstancias. La prueba de que la profilaxis antibiótica intraparto de la madre puede prevenir la infección estreptocócica del grupo B data de 1985, cuando Boyer y Gotoff[179] demostraron que la ampicilina, administrada durante el parto a las parturientas en quienes se identificó la colonización de forma prenatal, reducía de modo significativo el riesgo de enfermedad de comienzo precoz en el niño. El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la American Academy of Pediatrics (AAP) publicaron a comienzos de la década de 1990 documentos que hacían énfasis en la necesidad de reducir la morbilidad materna e infantil por infecciones debidas a estreptococos del grupo B, pero sus métodos de selección de las mujeres con riesgo fueron diferentes y ninguna de las estrategias se instauró por completo[180,181]. En 1996, se alcanzó un método consensuado para seleccionar a mujeres con el fin de que recibieran profilaxis intraparto según el cribado mediante cultivo prenatal o con estrategias basadas en los factores de riesgo[182]. El impacto de la profilaxis antibiótica sobre la incidencia de la enfermedad de inicio precoz por estreptococos del grupo B fue valorado por vez primera mediante una vigilancia epidemiológica activa en condados seleccionados de ocho estados de Estados Unidos y se publicó en el año 2000[6]. La incidencia de infecciones neonatales de inicio precoz de 1993 a 1998 se redujo en un 65% (desde un 1,7 a un 0,6 por cada 1.000 nacidos vivos) y la incidencia de enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B se redujo en un 21%. En un estudio multiestatal retrospectivo de cohortes, se observó que la eficacia del método de cribado basado en cultivos fue un 50% superior a la de la estrategia basada en el riesgo a la hora de prevenir la infección de inicio precoz por estreptococos del grupo B[183]. Las directrices actuales para la prevención de la infección perinatal por estreptococos del grupo B se publicaron en 2002 por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, y fueron avaladas por el ACOG y la AAP[184]. En ellas se especifica que los cultivos de cribado de estreptococos del grupo B en el segmento inferior de la vagina y el recto mediante torunda deben realizarse a las 35-37 semanas de gestación en todas las mujeres gestantes, con la excepción de aquellas que tengan bacteriuria documentada por estreptococos del grupo B durante el embarazo actual o un hijo previo con antecedentes de enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B. Las indicaciones de la profilaxis intraparto se enumeran en la tabla 202-4. Cuando no se tienen datos del cultivo, la profilaxis está indicada ante un parto prematuro, en caso de bolsa rota durante 18 horas o más y si se observa fiebre durante el parto[185]. La profilaxis no está indicada en cesáreas programadas realizadas en ausencia de trabajo de parto o de rotura de membranas, con independencia del estado de colonización materna por estreptococos del grupo B, o en las mujeres colonizadas en un embarazo previo.

TABLA 202-4 Indicaciones* para la profilaxis antibiótica intraparto de la enfermedad perinatal por estreptococos del grupo B (EGB)

Profilaxis intraparto indicada	*Profilaxis intraparto no indicada*
Lactante previo con enfermedad invasiva por EGB	Gestación previa con un cultivo de EGB positivo (a menos que también hubiese un cultivo positivo durante la gestación actual)
Bacteriuria por EGB durante la gestación actual	Cesárea programada en ausencia de trabajo de parto o rotura de membranas (con independencia del estado del cultivo de EGB materno)
Cultivo de cribado de EGB positivo durante la gestación actual	Cultivo de cribado de EGB vaginal y rectal negativos al final de la gestación actual, con independencia de los factores de riesgo intraparto
Estado de EGB desconocido (cultivo no realizado, incompleto, o resultados desconocidos) y cualquiera de los siguientes:	
Parto a <37 semanas de gestación†	
Bolsa rota durante ≥18 horas	
Temperatura intraparto ≥38 °C‡	

*Las indicaciones se basan en un método universal de cribado prenatal que comprende cultivos de EGB combinados vaginales y rectales en *todas* las mujeres embarazadas a las 35-37 semanas de gestación. (El cribado no es necesario si ya se ha demostrado una bacteriuria con EGB durante la gestación actual, o si un hijo anterior sufrió una enfermedad invasiva por EGB. En estos casos siempre está indicada la profilaxis.)

†Si el inicio del trabajo del parto o la rotura de membranas tiene lugar a menos de 37 semanas de gestación y existe riesgo significativo de parto pretérmino (según criterio médico), se administrará profilaxis frente a EGB[184,185].

‡Si se sospecha amnionitis se sustituirá la profilaxis por un tratamiento antibiótico de amplio espectro que incluya un agente con actividad conocida frente a EGB.

La penicilina G es el fármaco de elección en la profilaxis intraparto, debido a su estrecho espectro de actividad antimicrobiana. La recomendación es administrar 5 millones de unidades de penicilina G al inicio y 2,5 millones de unidades cada 4 horas hasta el final del parto. La alternativa es la ampicilina, pero no se aconseja su uso debido a su mayor espectro antimicrobiano y por su impacto potencial sobre la incidencia de *Escherichia coli* resistente a ampicilina u otras formas de sepsis por estreptococos no pertenecientes al grupo B[186]. A causa de la prevalencia creciente de resistencia en los estreptococos del grupo B frente a eritromicina y clindamicina, se recomienda la cefazolina (2 g al inicio, después 1 g cada 8 horas) en mujeres alérgicas a la penicilina con bajo riesgo de anafilaxia. La vancomicina (1 g cada 12 horas hasta el parto) es la alternativa en mujeres alérgicas a la penicilina que presentan alto riesgo de anafilaxia, pero no se conoce su capacidad para penetrar en el líquido amniótico o para prevenir la enfermedad de comienzo precoz[187].

Las directrices de la AAP proporcionan un algoritmo detallado para el tratamiento de los lactantes nacidos de madres que recibieron profilaxis antibiótica intraparto[188]. En ellas se recomienda una evaluación diagnóstica completa y un tratamiento empírico de los lactantes en caso de que se hubiesen administrado antibióticos intraparto ante la sospecha de corioamnionitis, y en caso de que se observen signos de sepsis neonatal. Las directrices basan la decisión de realizar una evaluación limitada de la sepsis ante una duración de la profilaxis intraparto con penicilina, ampicilina o cefazolina de menos de 4 horas. Un lactante en apariencia sano, nacido a término y cuya madre recibió profilaxis intraparto durante 4 o más horas antes del parto, puede ser dado de alta a las 24 horas de observación si cumple otros criterios para el alta y es seguro que estará con él una persona capaz de cumplir totalmente con las instrucciones de vigilancia domiciliaria.

VACUNAS CONTRA ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B

Puesto que el riesgo de enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B en mujeres gestantes y recién nacidos se asocia a bajas concentraciones de anticuerpos maternos frente a polisacáridos capsulares específicos de tipo en el momento del parto[79,189], es deseable la inmunización para prevenir tales infecciones. Inicialmente se elaboraron polisacáridos capsulares no conjugados del estreptococo del grupo B y se evaluaron en cuanto a la seguridad e inmunogenicidad en adultos voluntarios[190-192]. Aunque las respuestas inmunitarias a estas vacunas fueron intensas en adultos que ya poseían anticuerpos específicos de tipo, fueron insuficientes en adultos no inmunes[192]. Los anticuerpos específicos de tipo capsular inducidos por la vacuna fueron sobre todo IgG_1 e IgG_2, atravesaron la placenta con eficacia y fueron protectores en modelos animales de infección letal[193,194]. Sin embargo, debido a la inmunogenicidad variable de las vacunas de polisacáridos no conjugadas de tipo Ia, II y III en adultos no inmunes, se elaboraron después vacunas conjugadas de polisacárido-proteína[195-197]. La primera, compuesta por el polisacárido de tipo III unida covalentemente al toxoide tetánico, resultó inmunógena en conejos y ratones, y los anticuerpos producidos demostraron ser funcionales in vitro e in vivo[195]. En mujeres jóvenes y sanas, la vacuna conjugada formada por el polisacárido de estreptococos del grupo B de tipo III con toxoide tetánico demostró ser segura y mucho más inmunógena que la de polisacárido capsular no conjugado[198]. Se han desarrollado otras vacunas conjugadas para los polisacáridos capsulares de los tipos Ia, Ib, II y V[199-201]. Cada una de estas vacunas monovalentes conjugadas es segura y mucho más inmunógena que el polisacárido capsular no conjugado cuando se administra como dosis única en adultos no gestantes[202-204]. Una vacuna conjugada con polisacárido de tipo V y toxoide tetánico también fue segura e inmunógena en adultos sanos de 65 o más años[205]. Una vacuna conjugada con polisacárido de tipo III y toxoide tetánico se administró a mujeres sanas en el tercer trimestre (edad gestacional media, 31 semanas) del embarazo[206]. La concentración de IgG específica frente al polisacárido capsular fue suficiente para proporcionar anticuerpos trasplacentarios que demostraron ser funcionales in vitro durante los 2 primeros meses de vida en los lactantes nacidos de estas madres. El concepto de que dos vacunas monovalentes conjugadas combinadas pueden desencadenar respuestas inmunitarias comparables a las de las vacunas monovalentes solas ha quedado demostrado por la

administración a adultos sanos de vacunas conjugadas bivalentes de tipos II y III del estreptococo del grupo B[207].

La administración de una vacuna conjugada polivalente del polisacárido estreptocócico del grupo B con toxoide tetánico a mujeres en el último trimestre de la gestación podría, en teoría, proporcionar anticuerpos específicos de tipo capsular en concentraciones suficientes para proteger de forma pasiva a los recién nacidos de las enfermedades de inicio precoz y tardío. Dicha vacuna conjugada polivalente, probada en un modelo murino, protegió a los miembros de la camada frente a la infección letal por múltiples serotipos de estreptococos del grupo B[208]. A diferencia de la quimioprofilaxis materna intraparto, este método de prevención es sencillo, rentable, duradero y no genera resistencias a antibióticos. La demostración de que la vacuna conjugada de estreptococos del grupo B de tipo V con toxoide tetánico fue inmunógena y bien tolerada en un grupo de ancianos sanos sugiere también que la inmunización podría conferir protección frente a la infección invasiva en adultos no gestantes con riesgo, pero se necesitan más estudios para demostrarlo[205]. La idea de que las vacunas conjugadas contra los estreptococos del grupo B son seguras, inmunógenas y producen anticuerpos con actividad funcional in vitro está ampliamente demostrada.

Mientras tanto, el descubrimiento de que los pili asociados a la superficie se hallan ampliamente distribuidos en los estreptococos del grupo B y de que estas vacunas basadas en combinaciones de componentes recombinantes de los pili protegen frente a la inoculación letal con una amplia variedad de cepas de estreptococos del grupo B prepara el camino para el diseño de vacunas multivalentes basadas en los pili frente a estreptococos del grupo B[209]. Además, las islas de pilus 1, 2a y 2b, solas o en combinación, se identificaron de modo uniforme en más de 200 cepas aisladas en lactantes y adultos con enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B y la mayoría tenían una expresión muy elevada en la superficie[210]. Otras proteínas superficiales del estreptococo del grupo B, como Rib y componentes de la proteína C, también ofrecen la posibilidad de actuar como portadores en vacunas conjugadas[211,212]. El impacto de un programa de inmunización frente a la carga de enfermedad por estreptococos del grupo B no podrá apreciarse hasta que comience su desarrollo por la industria farmacéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fry RM. Fatal infections by haemolytic streptococcus group B. *Lancet* 1938;**1**:199-201.
2. Lancefield RC, Hare R. The serological differentiation of pathogenic and nonpathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. *J Exp Med* 1935;**61**:335-49.
3. Hood M, Janney A, Dameron G. Beta hemolytic streptococcus group B associated with problems of perinatal period. *Am J Obstet Gynecol* 1961;**82**:809-18.
4. Eickhoff TC, Klein JO, Daly AL, et al. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. *N Engl J Med* 1964;**271**:1221-8.
5. Butter MNW, DeMoor CE. *Streptococcus agalactiae* as a cause of meningitis in the newborn, and of bacteremia in adults. *Antonie van Leeuwenhoek* 1967;**33**:439-50.
6. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;**342**:15-20.
7. Muñoz P, Llancaqueo A, Rodriguez-Creixems M, et al. Group B streptococcus bacteremia in nonpregnant adults. *Arch Intern Med* 1997;**157**:213-6.
8. Farley MM. Group B streptococcal disease in nonpregnant adults. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:556-61.
9. Farley MM, Harvey RC, Stull T, et al. A population-based assessment of invasive disease due to group B streptococcus in nonpregnant adults. *N Engl J Med* 1993;**328**:1807-11.
10. Henning KJ, Hall EL, Dwyer DM, et al. Invasive group B streptococcal disease in Maryland nursing home residents. *J Infect Dis* 2001;**183**:1138-42.
11. Glaser P, Rusniok C, Buchrieser C, et al. Genome sequence of *Streptococcus agalactiae*, a pathogen causing invasive neonatal disease. *Mol Microbiol* 2002;**45**:1499-513.
12. Tettelin H, Masignani V, Cieslewicz MJ, et al. Complete genome sequence and comparative genomic analysis of an emerging human pathogen, serotype V *Streptococcus agalactiae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:12391-6.
13. Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933;**57**: 571-95.
14. Baker CJ, Clark DJ, Barrett FF. Selective broth medium for isolation of group B streptococci. *Appl Microbiol* 1973;**26**:884-5.
15. Lancefield RC. A serological differentiation of specific types of bovine hemolytic streptococci (group B). *J Exp Med* 1934;**59**: 441-58.
16. Wilkinson HW, Eagon RG. Type-specific antigens of group B type Ic streptococci. *Infect Immun* 1971;**4**:596-604.
17. Henrichsen J, Ferrieri P, Jelinkova J, et al. Nomenclature of antigens of group B streptococci. *Int J Syst Bacteriol* 1984;**34**:500.
18. Jelinkova J, Motlova J. Worldwide distribution of two new serotypes of group B streptococci: Type IV and provisional type V. *J Clin Microbiol* 1985;**21**:361-2.
19. Wessels MR, DiFabio JL, Benedi V-J, et al. Structural determination and immunochemical characterization of the type V group B streptococcus capsular polysaccharide. *J Biol Chem* 1991;**266**:6714-9.
20. Von Hunolstein C, D'Ascenzi S, Wagner B, et al. Immunochemistry of capsular type polysaccharide and virulence properties of type VI *Streptococcus agalactiae* (group B streptococci). *Infect Immun* 1993;**61**:1272-80.
21. Kogan G, Uhrin D, Brisson J-R, et al. Structure and immunochemical characterization of the type VIII group B streptococcus capsular polysaccharide. *J Biol Chem* 1996;**271**:8786-96.
22. Slotved H-C, Kong F, Lambertsen L, et al. Serotype IX, a proposed new *Streptococcus agalactiae* serotype. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:2929-36.
23. Ferrieri P, Flores AE. Surface protein expression in group B streptococcal invasive isolates. *Adv Exp Med Biol* 1997;**418**: 635-7.
24. Lancefield RC, McCarty M, Everly WN. Multiple mouse-protective antibodies directed against group B streptococci. Special reference to antibodies effective against protein antigens. *J Exp Med* 1975;**142**:165-79.
25. Stålhammar-Carlemalm M, Stenberg L, Lindahl G. Protein Rib: A novel group B streptococcal cell surface protein that confers protective immunity and is expressed by most strains causing invasive infections. *J Exp Med* 1993;**177**:1593-603.
26. Michel JL, Madoff LC, Kling DE, et al. Cloned alpha and beta C-protein antigens of group B streptococci elicit protective immunity. *Infect Immun* 1991;**59**:2023-8.
27. Madoff LC, Michel JL, Gong EW, et al. Protection of neonatal mice from group B streptococcal infection by maternal immunization with beta C protein. *Infect Immun* 1992;**60**:4989.
28. Ramaswamy SV, Ferrieri P, Flores AE, et al. Molecular characterization of nontypeable group B streptococcus. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:2398-403.
29. Kong F, Gowan S, Martin D, et al. Serotype identification of group B streptococci by PCR and sequencing. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:216-26.
30. Quentin R, Huet H, Wang F-S, et al. Characterization of *Streptococcus agalactiae* strains by multilocus enzyme genotype and serotype: Identification of multiple virulent clone families that cause invasive neonatal disease. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2576-81.
31. Newton ER, Butler MC, Shain RN. Sexual behavior and vaginal colonization by group B streptococcus among minority women. *Obstet Gynecol* 1996;**88**:577-82.
32. Campbell JR, Hillier SL, Krohn MA, et al. Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery. *Obstet Gynecol* 2000;**96**:498-503.
33. Ramos E, Gaudier FL, Hearing LR, et al. Group B streptococcus colonization in pregnant diabetic women. *Obstet Gynecol* 1997;**89**:257-60.
34. Meyn LA, Moore DM, Hillier SL, et al. Association of sexual activity with colonization and vaginal acquisition of group B streptococcus in nonpregnant women. *Am J Epidemiol* 2002;**155**:949-57.
35. Bliss SJ, Manning SD, Tallman P, et al. Group B streptococcus colonization in male and nonpregnant female university students: A cross-sectional prevalence study. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:184-90.
36. Manning SD, Tallman P, Baker CJ, et al. Determinants of co-colonization with group B streptococcus among heterosexual college couples. *Epidemiology* 2002;**13**:533-9.
37. Manning SD, Neighbors K, Tallman PA, et al. Prevalence of group B *Streptococcus* colonization and potential for transmission by casual contact in healthy young men and women. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:380-8.
38. Dillon HC, Gray E, Pass MA, et al. Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. *J Infect Dis* 1982;**145**:794-9.
39. Edwards MS, Rench MA, Palazzi DL, et al. Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in healthy elderly persons. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:352-7.
40. Allen U, Nimrod C, MacDonald N, et al. Relationship between antenatal group B streptococcal vaginal colonization and premature labour. *Paediatr Child Health* 1999;**4**:465-9.
41. Baker CJ, Barrett FF. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr* 1973; **83**:919-25.
42. Ancona RJ, Ferrieri P, Williams PP. Maternal factors that enhance the acquisition of group B streptococci by newborn infants. *J Med Microbiol* 1980;**13**:273-80.
43. Schuchat A, Deaver-Robinson K, Plikaytis BD, et al. Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**: 623-9.
44. Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, et al. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: Results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 1990; **162**:672-7.
45. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008;**299**:2056-65.
46. Yancey MK, Duff P, Clark P, et al. Peripartum infection associated with vaginal group B streptococcal colonization. *Obstet Gynecol* 1994;**84**:816-9.
47. Krohn MA, Hillier SL, Baker CJ. Maternal peripartum complications associated with vaginal group B streptococci colonization. *J Infect Dis* 1999;**179**:1410-5.
48. Centers for Disease Control and Prevention. Active bacterial core surveillance (ABCs) report emerging infections program network group B streptococcus. 2007. http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports/gbs07.pdf. Accessed May 24, 2009.
49. Lin F-YC, Clemens JD, Azimi PH, et al. Capsular polysaccharide types of group B streptococcal isolates from neonates with early-onset systemic infection. *J Infect Dis* 1998;**177**:790-2.
50. Harrison LH, Elliott JA, Dwyer DM, et al. Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in Maryland: Implications for vaccine formulation. *J Infect Dis* 1998; **177**:998-1002.
51. Zaleznik DF, Rench MA, Hillier S, et al. Invasive disease due to group B streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. *Clin Infect Dis* 1999;**30**:276-81.
52. Davies HD, Raj S, Adair C, et al. Population-based active surveillance for neonatal group B streptococcal infections in Alberta, Canada: Implications for vaccine formulation. *Pediatr Infect Dis J* 2001;**20**:879-84.
53. Davies HD, Adair C, McGeer A, et al. Antibodies to capsular polysaccharides of group B streptococcus in pregnant Canadian women: Relationship to colonization status and infection in the neonate. *J Infect Dis* 2001;**184**:285-91.
54. Lachenauer C, Kasper DL, Shimada J, et al. Serotypes VI and VIII predominate among group B streptococci isolated from pregnant Japanese women. *J Infect Dis* 1999;**174**:1030-3.
55. Lauer P, Rinaudo CD, Soriani M, et al. Genome analysis reveals pili in group B *Streptococcus*. *Science* 2005;**309**:105.
56. Rosini R, Rinaudo CD, Soriani M, et al. Identification of novel genomic islands coding for antigenic pilus-like structures in *Streptococcus agalactiae*. *Mol Microbiol* 2006;**61**:126-41.
57. Pass MA, Gray BM, Khare S, et al. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. *J Pediatr* 1979;**95**:437-43.
58. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**174**:1354-60.
59. Bolduc GR, Baron MJ, Gravekamp C, et al. The alpha C protein mediates internalization of group B Streptococcus within human cervical epithelial cells. *Cell Microbiol* 2002;**4**:751-8.
60. Maisey HC, Hensler M, Nizet V, et al. Group B streptococcal pilus proteins contribute to adherence to and invasion of brain microvascular endothelial cells. *J Bacteriol* 2007;**189**: 1464-7.
61. Schubert A, Zakikhany K, Pietrocola G, et al. The fibrinogen receptor FbsA promotes adherence of *Streptococcus agalactiae* to human cells. *Infect Immun* 2004;**72**:6197-205.
62. Tamura GS, Rubens CE. Host-bacterial interactions in the pathogenesis of group B streptococcal infections. *Curr Opin Infect Dis* 1994;**7**:317-22.
63. Soriani M, Santi I, Taddei A, et al. Group B *Streptococcus* crosses human epithelial cells by a paracellular route. *J Infect Dis* 2006;**193**:241-50.
64. Pezzicoli A, Santi I, Lauer P, et al. Pilus backbone contributes to group B *Streptococcus* paracellular translocation through epithelial cells. *J Infect Dis* 2008;**198**:890-8.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

65. Gutekunst H, Eikmanns BJ, Reinscheid DJ. The novel fibrogen-binding protein FbsB promotes *Streptococcus agalactiae* invasion into epithelial cells. *Infect Immun* 2004;**72**:3495-504.
66. Nizet V, Kim KS, Stins M, et al. Invasion of brain microvascular endothelial cells by group B streptococci. *Infect Immun* 1997;**65**:5074-81.
67. Malin G, Paoletti LC. Use of a dynamic in vitro attachment and invasion system (DIVAS) to determine influence of growth rate on invasion of respiratory epithelial cells by group B streptococcus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;**98**:13335-40.
68. Baron MJ, Filman DJ, Prophete GA, et al. Identification of a glycosaminoglycan binding region of the alpha C protein that mediates entry of group B streptococci into host cells. *J Biol Chem* 2007;**282**:10526-36.
69. Doran KS, Engelson EJ, Khosravi A, et al. Blood-brain barrier invasion by group B *Streptococcus* depends upon proper cell-surface anchoring of lipoteichoic acid. *J Clin Invest* 2005;**115**:2499-507.
70. Doran KS, Chang JCW, Benoit VM, et al. Group B streptococcal β-hemolysin/cytolysin promotes invasion of human lung epithelial cells and the release of interleukin-8. *J Infect Dis* 2002;**185**:196-203.
71. Gibson RL, Nizet V, Rubens CE. Group B streptococcal beta-hemolysin promotes injury of lung microvascular endothelial cells. *Pediatr Res* 1999;**45**:626-34.
72. Takahashi S, Adderson EE, Nagano Y, et al. Identification of a highly encapsulated, genetically related group of invasive type III group B streptococci. *J Infect Dis* 1998;**177**:1116-9.
73. Rubens CE, Wessels MR, Heggen LM, et al. Transposon mutagenesis of group B streptococcal type III capsular polysaccharide: Correlation of capsule expression with virulence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;**84**:7208-12.
74. Wessels MR, Rubens CE, Benedi V-J, et al. Definition of a bacterial virulence factor: Sialylation of the group B streptococcal capsule. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;**86**:8983-7.
75. Nizet V, Kim KS, Stins M, et al. Invasion of brain microvascular endothelial cells by group B streptococci. *Infect Immun* 1997;**65**:5074-81.
76. Kasper DL, Baker CJ, Edwards MS, et al. The type III group B streptococcal capsular polysaccharide: Structure, immunospecificity, immunogenicity, and relationship to virulence. Weinstein L, Fields BN, editors. *Seminars in Infectious Disease, vol. 4. Bacterial Vaccines.* New York: Thieme-Stratton; 1982. p. 275-8.
77. Kogan G, Brisson JR, Kasper DL, et al. Structural elucidation of the novel type VII group B streptococcus capsular polysaccharide by high resolution NMR spectroscopy. *Carbohydr Res* 1995;**277**:1-9.
78. Granlund M, Oberg L, Sellin M, et al. Identification of a novel insertion element, IS*1548*, in group B streptococci, predominantly in strains causing endocarditis. *J Infect Dis* 1998;**177**:967-76.
79. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976;**294**:753-6.
80. Liu GY, Doran KS, Lawrence T, et al. Sword and shield: linked group B streptococcal beta-hemolysin/cytolysin and carotenoid pigment function to subvert host phagocyte defense. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:14491-6.
81. Puliti M, Nizet V, von Hunolstein C, et al. Severity of group B streptococcal arthritis is correlated with beta-hemolysin expression. *J Infect Dis* 2000;**182**:824-32.
82. Hensler ME, Miyamoto S, Nizet V. Group B streptococcal β-hemolysin/cytolysin directly impairs cardiomyocyte viability and function. *PLoS ONE* 2008;**3**:e2446-52.
83. Areschoug T, Stalhammar-Carlemalm M, Karlsson I, et al. Streptococcal beta protein has separate binding sites for human factor H and IgA-Fc. *J Biol Chem* 2002;**277**:12642-8.
84. Harris TO, Shelver DW, Bohnsack JF, et al. A novel streptococcal surface protease promotes virulence, resistance to opsonophagocytosis, and cleavage of human fibrinogen. *J Clin Invest* 2003;**111**:61-70.
85. Baker CJ, Kasper DL, Tager IB, et al. Quantitative determination of antibody to capsular polysaccharide in infection with type III strains of group B streptococcus. *J Clin Invest* 1977;**59**:810-8.
86. Lin F-YC, Philips JB II, Azimi PH, et al. Level of maternal antibody required to protect neonates against early-onset disease caused by group B streptococcus type Ia: A multicenter, seroepidemiology study. *J Infect Dis* 2001;**184**:1022-8.
87. Gotoff SP, Papierniak CK, Klegerman ME, et al. Quantitation of IgG antibody to the type-specific polysaccharide of group B streptococcus type Ib in pregnant women and infected infants. *J Pediatr* 1984;**105**:628-30.
88. Gray BM, Pritchard DG, Dillon HC Jr. Seroepidemiological studies of group B streptococcus type II. *J Infect Dis* 1985;**151**:1073-80.
89. Anthony BF, Concepcion NF, Concepcion KF. Human antibody to the group-specific polysaccharide of group B streptococcus. *J Infect Dis* 1985;**151**:221-6.
90. Shigeoka AO, Hall RT, Hemming VG, et al. Role of antibody and complement in opsonization of group B streptococci. *Infect Immun* 1978;**21**:34-40.
91. Baker CJ, Webb BJ, Kasper DL, et al. The role of complement and antibody in opsonophagocytosis of type II group B streptococci. *J Infect Dis* 1986;**154**:47-54.
92. Hall MA, Hickman ME, Baker CJ, et al. Complement and antibody in neutrophil-mediated killing of type V group B streptococcus. *J Infect Dis* 1994;**170**:88-93.
93. Aoyagi Y, Adderson EE, Min JG, et al. Role of L-ficolin/mannose-binding lectin-associated serine protease complexes in the opsonophagocytosis of type III group B streptococci. *J Immunol* 2005;**174**:418-25.
94. Payne NR, Kim Y, Ferrieri P. Effect of differences in antibody and complement requirements on phagocytic uptake and intracellular killing of "c" protein-positive and -negative strains of type II group B streptococci. *Infect Immun* 1987;**55**:1243-51.
95. Baker CJ, Edwards MS, Webb BJ, et al. Antibody-independent classical pathway-mediated opsonophagocytosis of type Ia, group B streptococcus. *J Clin Invest* 1982;**63**:394-404.
96. Smith CL, Baker CJ, Anderson DC, et al. Role of complement receptors in opsonophagocytosis of group B streptococci by adult and neonatal neutrophils. *J Infect Dis* 1990;**162**:489-95.
97. Yang KD, Bathras JM, Shigeoka AO, et al. Mechanisms of bacterial opsonization by immune globulin intravenous: Correlation of complement consumption with opsonic activity and protective efficacy. *J Infect Dis* 1989;**159**:701-7.
98. Noya FJD, Baker CJ, Edwards MS. Neutrophil Fc receptor participation in phagocytosis of type III group B streptococci. *Infect Immun* 1993;**61**:1415-20.
99. Vallejo JG, Baker CJ, Edwards MS. Roles of the bacterial cell wall and capsule in induction of tumor necrosis factor alpha by type III group B streptococci. *Infect Immun* 1996;**64**:5042-6.
100. Teti G, Mancuso G, Tomasello F, et al. Production of tumor necrosis factor-α and interleukin-6 in mice infected with group B streptococci. *Circ Shock* 1992;**38**:138-44.
101. Rowen JL, Smith CW, Edwards MS. Group B streptococci elicit leukotriene B_4 and interleukin-8 from human monocytes: Neonates exhibit a diminished response. *J Infect Dis* 1995;**172**:420-6.
102. Vallejo JG, Knuefermann P, Mann DL, et al. Group B streptococcus induces TNF-α gene expression and activation of the transcription factors NFκB and activator protein-1 in human cord blood monocytes. *J Immunol* 2000;**165**:419-25.
103. Henneke P, Takeuchi O, van Strijp JA, et al. Novel engagement of CD14 and multiple toll-like receptors by group B streptococci. *J Immunol* 2001;**167**:7069-76.
104. Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J Pediatr* 1973;**82**:707-18.
105. Baker CJ, Barrett FF, Gordon RC, et al. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: A study of 33 infants. *J Pediatr* 1973;**82**:724-9.
106. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics* 2005;**115**:1240-6.
107. Jordan HT, Farley MM, Craig A, et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease. A multistate, population-based analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**:1057-64.
108. Edwards MS, Rench MA, Haffar AA, et al. Long-term sequelae of group B streptococcal meningitis in infants. *J Pediatr* 1985;**106**:717-22.
109. Wald ER, Bergman I, Taylor HG, et al. Long-term outcome of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics* 1986;**77**:217-21.
110. Garcia Peña BM, Harper MB, Fleisher GR. Occult bacteremia with group B streptococci in an outpatient setting. *Pediatrics* 1998;**102**:67-72.
111. Hussain SM, Luedtke GS, Baker CJ, et al. Invasive group B streptococcal disease in children beyond early infancy. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:278-81.
112. Alsoub H, Najma F, Robida A. Group B streptococcal endocarditis in children beyond the neonatal period. *Pediatr Infect Dis J* 1997;**16**:418-20.
113. Opal SM, Cross A, Palmo M, et al. Group B streptococcal sepsis in adults and infants: Contrasts and comparisons. *Arch Intern Med* 1988;**148**:641-5.
114. Gallagher PG, Watanakunakorn C. Group B streptococcal bacteremia in a community teaching hospital. *Am J Med* 1985;**78**:795-800.
115. Verghese A, Mireault K, Arbeit RD. Group B streptococcal bacteremia in men. *Rev Infect Dis* 1986;**8**:912-7.
116. Lerner PI, Gopalakrishna KV, Wolinsky E, et al. Group B streptococcus *(S. agalactiae)* bacteremia in adults: Analysis of 32 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1977;**56**:457-73.
117. Schwartz B, Schuchat A, Oxtoby MJ, et al. Invasive group B streptococcal disease in adults: A population-based study in metropolitan Atlanta. *JAMA* 1991;**266**:1112-4.
118. Tyrrell GJ, Senzilet LD, Spika JS, et al. Invasive disease due to group B streptococcal infection in adults: Results from a Canadian, population-based, active laboratory surveillance study—1996. *J Infect Dis* 2000;**182**:168-73.
119. Jackson LA, Hilsdon R, Farley MM, et al. Risk factors for group B streptococcal disease in adults. *Ann Intern Med* 1995;**123**:415-20.
120. Edwards MS, Baker CJ. Group B streptococcal infections in elderly adults. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:839-47.
121. Bayer AS, Chow AW, Anthony BF, et al. Serious infections in adults due to group B streptococci. *Am J Med* 1976;**61**:498-503.
122. Colford JM Jr, Mohle-Boetani J, Vosti KL. Group B streptococcal bacteremia in adults: Five years' experience and a review of the literature. *Medicine* 1995;**74**:176-90.
123. Blancas D, Santin M, Olmo M, et al. Group B streptococcal disease in nonpregnant adults: Incidence, clinical characteristics, and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;**23**:168-73.
124. Harrison LH, Ali A, Dwyer DM, et al. Relapsing invasive group B streptococcal infection in adults. *Ann Intern Med* 1995;**123**:421-7.
125. Gibbs RS, Roberts DJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 27-2007: A 30-year-old pregnant woman with intrauterine fetal death. *N Engl J Med* 2007;**357**:918-25.
126. Minkoff HL, Sierra MF, Pringle GF, et al. Vaginal colonization with group B beta-hemolytic streptococcus as a risk factor for post-cesarean section febrile morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1982;**142**:992-5.
127. Gibbs RS, Blanco JD. Streptococcal infections in pregnancy: A study of 48 bacteremias. *Am J Obstet Gynecol* 1981;**140**:405-11.
128. Duff P. Pathophysiology and management of postcesarean endomyometritis. *Obstet Gynecol* 1986;**67**:269-76.
129. Maniatis AN, Palermos J, Kantzanou M, et al. *Streptococcus agalactiae:* A vaginal pathogen? *J Med Microbiol* 1996;**44**:199-202.
130. Boyle D, Smith JR. Group B streptococcal vulvovaginitis. *J R Soc Med* 1997;**90**:298-9.
131. Verghese A, Berk SL, Boelen LJ, et al. Group B streptococcal pneumonia in the elderly. *Arch Intern Med* 1982;**142**:1642-5.
132. George AL Jr, Savage AM. Fatal group B streptococcal empyema in an adult. *South Med J* 1987;**80**:1436-8.
133. Gallagher PG, Watanakunakorn C. Group B streptococcal endocarditis: Report of seven cases and review of the literature, 1962-1985. *Rev Infect Dis* 1986;**8**:175-88.
134. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, et al. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: Analysis of 30 cases and review of the literature, 1962-1998. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1576-84.
135. Watanakunakorn C, Habte-Gabr E. Group B streptococcal endocarditis of tricuspid valve. *Chest* 1991;**100**:569-71.
136. Pringle SD, McCartney AC, Marshall DAS, et al. Infective endocarditis caused by *Streptococcus agalactiae*. *Int J Cardiol* 1989;**24**:179-83.
137. Scully BE, Spriggs D, Neu HC. *Streptococcus agalactiae* (group B) endocarditis: a description of twelve cases and review of the literature. *Infection* 1987;**15**:169-76.
138. Nolla JM, Gómez-Vaquero C, Corbella X, et al. Group B streptococcus *(Streptococcus agalactiae)* pyogenic arthritis in nonpregnant adults. *Medicine* 2003;**82**:119-28.
139. Small CB, Slater LN, Lowy FD, et al. Group B streptococcal arthritis in adults. *Am J Med* 1984;**76**:367-75.
140. Pischel KD, Weisman MH, Cone RO. Unique features of group B streptococcal arthritis in adults. *Arch Intern Med* 1985;**145**:97-102.
141. García-Lechuz JM, Bachiller P, Vasallo FJ, et al. Group B streptococcal osteomyelitis in adults. *Medicine* 1999;**78**:191-9.
142. McCarty JM, Haber J. Group B streptococcal soft tissue infections beyond the neonatal period. *West J Med* 1987;**147**:558-60.
143. Riefler J III, Molavi A, Schwartz D, et al. Necrotizing fasciitis in adults due to group B streptococcus. *Arch Intern Med* 1988;**148**:727-9.
144. Sutton GP, Smirz LR, Clark DH, et al. Group B streptococcal necrotizing fasciitis arising from an episiotomy. *Obstet Gynecol* 1985;**66**:733-6.
145. Tang WM, Ho PL, Yau WP, et al. Report of 2 fatal cases of adult necrotizing fasciitis and toxic shock syndrome caused by *Streptococcus agalactiae*. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:e15-7.
146. Harburg TD, Leonard HA, Kimbrough RC III, et al. Group B streptococcal meningitis appearing as acute deafness in an adult. *Arch Neurol* 1984;**41**:214-6.
147. Sepkowitz KA, Kasemsri T, Brown AE, et al. Meningitis due to β-hemolytic non-A, non-D streptococci among adults at a cancer hospital: Report of four cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:92-7.
148. Vartian CV, Septimus EJ. Meningitis caused by group B streptococcus in association with cerebrospinal rhinorrhea. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:1261-2.
149. Dunne DW, Quagliarello V. Group B streptococcal meningitis in adults. *Medicine* 1993;**72**:1-10.
150. Domingo P, Barquet N, Alvarez M, et al. Group B streptococcal meningitis in adults: Report of twelve cases and review. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:1180-7.
151. Guerin JM, Leibinger F, Mofredj A, et al. Streptococcus B meningitis in post-partum. *J Infect* 1997;**34**:151-3.
152. Farber BP, Weinbaum DL, Dummer JS. Metastatic bacterial endophthalmitis. *Arch Intern Med* 1985;**145**:62-4.
153. Ormerod LD, Paton BG. Severe group B streptococcal eye infections in adults. *J Infect* 1989;**18**:29-34.
154. Muñoz P, Coque T, Rodriguez-Creixems M, et al. Group B streptococcus: A cause of urinary tract infection in nonpregnant adults. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:492-6.
155. Lefevre J-C, Lepargneur J-P, Bauriand R, et al. Clinical and microbiologic features of urethritis in men in Toulouse, France. *Sex Transm Dis* 1991;**18**:76-9.
156. Weiss RL, Matsen JM. Group B streptococcal breast abscess. *Arch Pathol Lab Med* 1987;**111**:74-5.
157. Ridgeway NA, Perlman PE, Verghese A. Epiglottic abscess due to group B streptococcus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;**93**:277-8.
158. Kane JM, Jackson K, Conway JH. Maternal postpartum group B beta-hemolytic streptococcus ventriculoperitoneal shunt infection. *Arch Gynecol Obstet* 2004;**269**:139-41.
159. Burnet NG, Wilkinson RC, Evans DS. Mycotic aneurysm caused by group B streptococcus: A cautionary tale of management problems and a rare organism. *Br J Clin Pract* 1990;**44**:372-4.

160. Baddour LM, Cox JW Jr. Group B streptococcal infection of a pacemaker wire following sigmoidoscopy. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:1069.
161. Begley JS, Barnes RC. Group B streptococcus toxic shock-like syndrome in a healthy woman: a case report. *J Reprod Med* 2007;**52**:323-5.
162. Raz R, Raichman N, Flatau E. Group B streptococcal bacteremia in a normal splenectomized adult. *Isr J Med Sci* 1987;**23**: 920-1.
163. Stampfer MJ, Ullman RF, Sacks-Berg A, et al. Group B streptococcal bacteremia after cardiac catheterization. *Crit Care Med* 1987;**15**:625-6.
164. O'Mahony D, Hyland CM. Group B streptococcal infection as a pyrexia of unknown origin. *Isr J Med Sci* 1989;**158**:233.
165. Wessels MR, Kasper DL, Johnson KD, et al. Antibody responses in invasive group B streptococcal infection in adults. *J Infect Dis* 1998;**178**:569-72.
166. Baker CJ. Inadequacy of rapid immunoassays for intrapartum detection of group B streptococcal carriers. *Obstet Gynecol* 1996;**88**:51-5.
167. Bergeron MG, Ke D, Ménard C, et al. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. *N Engl J Med* 2000;**343**:175-9.
168. Edwards RK, Novak-Weekley SM, Koty PP, et al. Rapid group B streptococci screening using a real-time polymerase chain reaction assay. *Obstet Gynecol* 2008;**111**:1335-41.
169. Davies HD, Miller MA, Faro S, et al. Multicenter study of a rapid molecular-based assay for the diagnosis of group B *Streptococcus* colonization in pregnant women. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1129-35.
170. Fernandez M, Hickman ME, Baker CJ. Antimicrobial susceptibilities of group B streptococci isolated between 1992 and 1996 from patients with bacteremia or meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:1517-9.
171. Kimura K, Suzuki S, Wachino J, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:2890-7.
172. Wehbeh W, Rojas-Diaz R, Li X, et al. Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus agalactiae*: Epidemiology and mechanism of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;**49**: 2495-7.
173. Borchardt SM, DeBusscher JH, Tallman PA, et al. Frequency of antimicrobial resistance among invasive and colonizing group B streptococcal isolates. *BMC Infect Dis* 2006;**6**:57-64.
174. Murdoch DR, Reller LB. Antimicrobial susceptibilities of group B streptococci isolated from patients with invasive disease: 10-year perspective. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:3623-4.
175. Lin F-YC, Azimi PH, Weisman LE, et al. Antibiotic susceptibility profiles for group B streptococci isolated from neonates, 1995-1998. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:76-9.
176. Aracil B, Miñambres M, Oteo J, et al. Susceptibility of strains of *Streptococcus agalactiae* to macrolides and lincosamides, phenotype patterns and resistance genes. *Clin Microbiol Infect* 2002;**8**:745-8.
177. Puopolo KM, Klinzing DC, Lin MP, et al. A composite transposon associated with erythromycin and clindamycin resistance in group B *Streptococcus*. *J Med Microbiol* 2007;**56**: 947-55.
178. Berkowitz K, Regan JA, Greenberg E. Antibiotic resistance patterns of group B streptococci in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:5-7.
179. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986;**314**:1665-9.
180. American College of Obstetricians and Gynecologists. Group B streptococcal infections in pregnancy. *ACOG Tech Bull* 1992;**170**:1-5.
181. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Guidelines for prevention of group B streptococcal (GBS) infection by chemoprophylaxis. *Pediatrics* 1992;**90**:775-8.
182. Centers for Disease Control. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: A public health perspective. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;**45**:1-24.
183. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002;**347**:233-9.
184. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *MMWR Recomm Rep* 2002;**51**(RR-11):1-22.
185. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynccologists. *Obstet Gynecol* 2007;**109**:1007-19.
186. Schrag SS, Stoll BJ. Early-onset neonatal sepsis in the era of widespread intrapartum chemoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:939-40.
187. Matteson KA, Lievense SP, Catanzaro B, et al. Intrapartum group B streptococci prophylaxis in patients reporting a penicillin allergy. *Obstet Gynecol* 2008;**111**:356-64.
188. American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, et al., editors. Red Book 2006: Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:620-7.
189. Lin FY, Weisman LE, Azimi PH, et al. Level of maternal IgG anti-group B streptococcus type III antibody correlated with protection of neonates against early-onset disease caused by this pathogen. *J Infect Dis* 2004;**190**:928-34.
190. Baker CJ, Edwards MS, Kasper DL. Immunogenicity of polysaccharides from type III, group B streptococcus. *J Clin Invest* 1978;**61**:1107-10.
191. Eisenstein TK, DeCuenick BJ, Resavy D, et al. Quantitative determination in human sera of vaccine-induced antibody to type-specific polysaccharides of group B streptococci using an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Infect Dis* 1983;**147**:847-56.
192. Baker CJ, Kasper DL. Group B streptococcal vaccines. *Rev Infect Dis* 1985;**4**:458-67.
193. Baker CJ, Rench MA, Edwards MS, et al. Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1988;**319**:1180-5.
194. Givner LB, Baker CJ. Pooled human IgG hyperimmune for type III group B streptococci: Evaluation against multiple strains in vitro and in experimental disease. *J Infect Dis* 1991;**163**:1141-5.
195. Wessels MR, Paoletti LC, Kasper DL, et al. Immunogenicity in animals of a polysaccharide-protein conjugate vaccine against type III group B streptococcus. *J Clin Invest* 1990;**86**:1428-33.
196. Paoletti LC, Kasper DL, Michon F, et al. An oligosaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine against type III group B streptococcus. *J Biol Chem* 1990;**265**:18278-83.
197. Madoff LC, Paoletti LC, Tai JY, et al. Maternal immunization of mice with group B streptococcal type III polysaccharide-beta C protein conjugate elicits protective antibody to multiple serotypes. *J Clin Invest* 1994;**94**:286-92.
198. Kasper DL, Paoletti LC, Wessels MR, et al. Immune response to type III group B streptococcal polysaccharide–tetanus toxoid conjugate vaccine. *J Clin Invest* 1996;**98**:2308-14.
199. Wessels MR, Paoletti LC, Rodewald AK, et al. Stimulation of protective antibodies against type Ia and Ib group B streptococci by a type Ia polysaccharide–tetanus toxoid conjugate vaccine. *Infect Immun* 1993;**61**:4760-6.
200. Paoletti LC, Wessels MR, Michon F, et al. Group B streptococcus type II polysaccharide–tetanus toxoid conjugate vaccine. *Infect Immun* 1992;**60**:4009-14.
201. Wessels MR, Paoletti LC, Pinel J, et al. Immunogenicity and protective activity in animals of a type V group B streptococcal polysaccharide–tetanus toxoid conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995;**171**:879-84.
202. Baker CJ, Paoletti LC, Wessels MR, et al. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide–tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis* 1999;**179**:142-50.
203. Baker CJ, Paoletti LC, Rench MA, et al. Use of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine for type II group B streptococcus in healthy women. *J Infect Dis* 2000;**182**: 1129-38.
204. Baker CJ, Rench MA, Ward ME, et al. Immune response of healthy women to two different type V group B streptococcal capsular polysaccharide-protein conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2004;**189**:1103.
205. Palazzi DL, Rench MA, Paoletti LC, et al. Group B streptococcal (GBS) type V capsular polysaccharide (CPS)-tetanus toxoid (V-TT) conjugate vaccine (CV) in healthy adults 65 to 85 years of age. *J Infect Dis* 2004;**190**:558-64.
206. Baker CJ, Rench MA, McInnes P. Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine* 2003;**21**: 3468-72.
207. Baker CJ, Rench MA, Fernandez M, et al. Safety and immunogenicity of a bivalent group B streptococcal conjugate vaccine for serotypes II and III. *J Infect Dis* 2003;**188**:66-73.
208. Paoletti LC, Wessels MR, Rodewald AK, et al. Neonatal mouse protection against infection with multiple group B streptococcal (GBS) serotypes by maternal immunization with a tetravalent GBS polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Infect Immun* 1994;**62**:3236-43.
209. Buccato S, Maione D, Rinaudo CD, et al. Use of *Lactococcus lactis* expressing pili from group B *Streptococcus* as a broad-coverage vaccine against streptococcal disease. *J Infect Dis* 2006;**194**:331-40.
210. Margarit I, Rinaudo CD, Galeotti CL, et al. Preventing bacterial infections with pilus-based vaccines: the group B Streptococcus paradigm. *J Infect Dis* 2009;**199**:108-15.
211. Yang H-H, Madoff LC, Guttormsen H-K, et al. Recombinant group B *Streptococcus* beta C protein and a variant with the deletion of its immunoglobulin A-binding site are protective mouse maternal vaccines and effective carriers in conjugate vaccines. *Infect Immun* 2007;**75**:3455-61.
212. Larsson C, Lindroth M, Nordin P, et al. Association between low concentrations of antibodies to protein α and Rib and invasive neonatal group B streptococcal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;**91**:F403-8.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

203

Estreptococos viridans, estreptococos de los grupos C y G, y género *Gemella*

SCOTT W. SINNER | ALLAN R. TUNKEL

Los estreptococos viridans y los estreptococos β-hemolíticos constituyen un grupo diverso de microorganismos con diferentes nichos y patogenicidad. Aunque estos microorganismos suelen residir, como comensales, en las vías respiratorias y el tubo digestivo de animales y humanos, también pueden invadir otras zonas corporales estériles, y causar enfermedades de riesgo vital. Este capítulo revisa las infecciones producidas por los estreptococos viridans, los estreptococos variantes nutricionales (EVN), géneros *Abiotrophia y Granulicatella,* y los estreptococos β-hemolíticos (distintos de los grupos A, B y D) asociados a enfermedad en el ser humano. Aunque el grupo *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*) forma parte de los estreptococos viridans, se trata en detalle en otra parte de este libro (v. cap. 204). *Streptococcus iniae, Stomatococcus* y *Pediococcus* también se describen en este capítulo.

Grupo de estreptococos viridans

MICROBIOLOGÍA

Los estreptococos viridans poseen las características generales comunes de todos los estreptococos (v. cap. 197)[1]. Son cocos grampositivos anaerobios facultativos que no producen catalasa ni coagulasa; en agar-sangre, sus colonias raramente son β-hemolíticas. El término *viridans* deriva de la palabra latina *viridis,* que significa «verde». Muchas especies de este grupo provocan una destrucción parcial de los eritrocitos, con el resultado de una coloración verdosa en agar-sangre (α-hemólisis), mientras que otras no producen ningún efecto sobre la sangre (γ-hemólisis). Aunque algunas cepas reaccionan con los antisueros de los grupos de Lancefield, las especies no se amoldan a los serogrupos, por lo que muchos aislados no pueden clasificarse en serogrupos. Los estreptococos viridans pueden distinguirse de *Streptococcus pneumoniae,* otra especie productora de α-hemólisis en agar-sangre, por su resistencia a la optoquina y la falta de solubilidad en bilis. Se distinguen de los enterococos por su incapacidad de crecer en medios con más de un 6,5% de cloruro sódico. *Streptococcus bovis,* uno de los estreptococos no enterocócicos del grupo D, fue previamente incluido en el grupo viridans, pero posee un hábitat y una trascendencia clínica diferentes (v. cap. 201).

Los estreptococos viridans son exigentes con respecto a sus necesidades nutricionales; para conseguir un crecimiento óptimo en cultivos primarios se recomiendan agares y medios enriquecidos. La mayoría de las cepas crecen bien en los medios de hemocultivo convencionales. En agar sólido, los estreptococos viridans suelen ser anaerobios facultativos, pero algunas cepas son decididamente capnófilas o microaerófilas. Las colonias varían en tamaño y apariencia dependiendo de la composición del medio y de la atmósfera de incubación[1]. En cultivos en caldo, los estreptococos se muestran como células esféricas u ovoideas que forman cadenas o parejas. Estos microorganismos son inmóviles y no esporulados, y fermentan carbohidratos con producción de ácido pero no de gas.

IDENTIFICACIÓN DE ESPECIES

Antiguamente, la terminología aplicada al grupo de estreptococos viridans era confusa e inconsistente. Cuando se aislaban microorganismos en los laboratorios clínicos, la designación de la especie en la identificación del aislamiento se dejaba a menudo de lado en favor de un término descriptivo genérico como «no hemolítico» o «α-hemolítico». Además, términos como *Streptococcus mutans* y *Streptococcus sanguis* se usaron con total ligereza para referirse a grupos de microorganismos sin una clara relación. En la década de 1970, se propusieron dos esquemas para la identificación de los estreptococos viridans. Colman y Williams sugirieron la clasificación del grupo en cinco especies: *S. milleri, S. mitior, S. mutans, S. salivarius* y *S. sanguis,* a las que denominaron «estreptococos viridans orales humanos»[2]. El esquema de Facklam identificaba 10 especies fisiológicas: *S. acidominimus, S. mitis, S. morbillorum, S. mutans, S. salivarius, S. sanguis* I y II, *S. uberis* y las dos subdivisiones del grupo *S. milleri, S. anginosus-constellatus* y *S. MG-intermedius*[3]. Las diferentes especies, definidas según estos dos esquemas, no eran idénticas. Más recientemente, se ha aplicado un método molecular, especialmente la secuenciación genética del ARNr 16S[4], para definir la taxonomía de los estreptococos viridans, que se basa en su relación genética. Algunos análisis han permitido corregir la descripción de especies bien conocidas (p. ej., *S. mitis, S. sanguis*), el descubrimiento y descripción de varias especies nuevas y la división de los serotipos del grupo *S. mutans* en diferentes especies. Las extensas baterías de pruebas fenotípicas combinadas con las diferencias observadas entre genotipos han permitido a los laboratorios identificar con precisión a las especies correlacionadas con los síndromes clínicos. Cuando se revisa la literatura de épocas anteriores acerca del grupo de estreptococos viridans, deben tenerse en cuenta los grandes cambios realizados en la taxonomía y la nomenclatura de estos microorganismos.

En la actualidad, las especies del grupo de estreptococos viridans con mayor importancia clínica pueden incluirse en uno de los siguientes grupos (tabla 203-1): el grupo *anginosus,* el grupo *mitis,* el grupo *mutans,* el grupo *salivarius* y el grupo *sanguinis*[4]. Algunas de estas especies acaban de describirse recientemente; otras han cambiado de nombre para cumplir las normas de nomenclatura de revisiones previas[5]. Todas han sido obtenidas de muestras clínicas humanas o poseen el potencial de causar enfermedad en el ser humano, por transmisión desde fuentes no humanas. El descubrimiento de nuevas especies de estreptococos viridans (p. ej., *S. sinensis, S. massiliensis*) a lo largo de los últimos años ha borrado en cierta medida los límites existentes entre estos grupos debido a que los resultados obtenidos en los estudios de secuenciación del ARNr o del ADN han sugerido la existencia de relaciones estrechas entre estas nuevas especies y los estreptococos viridans actuales que pertenecen a grupos distintos[6,7]. Las especies de estreptococos viridans pueden distinguirse fenotípicamente a través de sus características fisiológicas y bioquímicas, especialmente por el tipo de hemólisis en agar-sangre, la reacción de Voges-Proskauer, el patrón de formación de ácido a partir de carbohidratos, la capacidad de hidrolizar la esculina y la arginina, y la producción de dextrano, levano, fosfatasa alcalina, peróxido de hidrógeno y acetoína (tabla 203-2)[1-5,8,9]. También se ha propuesto un esquema simplificado que comprende 14 pruebas bioquímicas[10]. Aunque se dispone de sistemas comerciales automáticos y rápidos para la identificación de los estreptococos, su eficacia es variable. En algunos, las bases de datos no se han actualizado o ampliado de modo que incluyan a las nuevas especies; otros requieren procedimientos suplementarios para asegurar un resultado preciso. Las pruebas bioquímicas convencionales siguen representando el método más fiable para la identificación de estos microorganismos en el laboratorio clínico[11], aunque el análisis de la secuencia genética[12] y la espectroscopia de masas[13] podrían convertirse en el futuro en métodos más precisos para la identificación de las especies.

S. morbillorum se consideró inicialmente un estreptococo viridans, ya que no producía β-hemólisis en agar-sangre, carecía de antígenos de serogrupo diferenciadores y no presentaba las características bioquímicas de los enterococos o los neumococos. En la revisión de Facklam acerca de esta especie, la mitad de los 46 aislamientos descritos fueron relacionados con infecciones graves[3]. El microorganismo se

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 203-1 Clasificación de los estreptococos viridans distintos del grupo *S. milleri*, de *S. bovis* y de *S. pneumoniae*

Grupo *mitis*	Grupo *salivarius*
S. cristatus	*S. alactolyticus*
S. infantis	*S. hyointestinalis*
S. mitis	*S. infantarius*
S. oralis	*S. salivarius*
S. peroris	*S. thermophilus*
S. orisratti	*S. vestibularis*
Grupo *mutans*	Grupo *sanguinis*
S. cricetus	*S. gordonii*
S. downei	*S. parasanguinis*
S. ferus	*S. sanguinis*
S. hyovaginalis	
S. macaccae	
S. mutans	
S. ratti	
S. sobrinus	

ha reclasificado recientemente como la segunda especie del género *Gemella (G. morbillorum)*. En la última década, este género ha presentado seis especies *(G. bergerie, G. haemolysans*, *G. morbillorum*, *G. sanguinis*, *G. palaticanis* y *G. cuniculi)*. Solamente las cuatro primeras han estado asociadas a infección en el ser humano[14]; los fundamentos generales de la infección y el tratamiento relacionados con estos microorganismos son los mismos que los correspondientes a los estreptococos viridans.

Aunque antiguamente también se creía que los EVN eran estreptococos viridans, se ha demostrado que forman un grupo sin relación genética (géneros *Abiotrophia* y G*ranulicatella;* v. más adelante)[15,16].

EPIDEMIOLOGÍA

Los estreptococos viridans constituyen una parte importante de la flora microbiana normal del ser humano y de otros animales. Son autóctonos en las vías respiratorias altas, el aparato genital femenino y todos los segmentos del tubo digestivo, pero son más prevalentes en la cavidad oral[1]. Por término medio, los estreptococos representan el 28-45% de la flora total cultivable en la cavidad oral. Gibbons y van Houte han demostrado que esta distribución proporcional de las especies de estreptococos viridans estaba determinada por su selectiva adherencia a los diferentes tejidos orales[17]. Empleando las descripciones corregidas de las especies viridans, la ecología de las cepas que habitan en la cavidad oral y la orofaringe pueden describirse actualmente como sigue: en la mucosa oral se encuentran principalmente *S. sanguis* y *S. mitis;* en el dorso de la lengua, *S. mitis* y *S. salivarius;* en la placa dental inicial, *S. sanguis, S. mitis* y *S. oralis;* en la placa supragingival madura, *S. Gordonii,* y en la placa subgingival, *S. anginosus*[18].

En personas sanas, la adherencia de los estreptococos viridans puede proporcionar al interior de la cavidad oral una «resistencia por colonización» que previene el asentamiento de bacterias más patógenas. La fibronectina, un complejo glucoproteico hallado en la superficie de las células epiteliales orales, promueve de forma selectiva la adherencia de diversos cocos grampositivos. En ausencia o disminución de la fibronectina, como sucede en pacientes con enfermedad crónica u hospitalizados, aumenta la adherencia a las células del epitelio oral por parte de microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*. Puesto que la colonización orofaríngea por parte de bacilos gramnegativos entéricos precede a menudo a la invasión (p. ej., desarrollo de una neumonía por bacilos gramnegativos), la adherencia selectiva de los estreptococos viridans en la cavidad oral puede ser vista como un mecanismo protector para el huésped.

PATOGENICIDAD

Los estreptococos viridans se consideran bacterias de baja virulencia y carecen de los factores de virulencia tradicionales que caracterizan a la mayor parte de las bacterias patogénicas. No se sabe que produzcan endotoxina ni que secreten exotoxinas, y son totalmente sensibles a la lisis por las enzimas séricas y lisosómicas. Aunque algunas especies fabrican enzimas proteolíticas, estas enzimas no se relacionan claramente con la etiopatogenia de la infección. Se ha visto que algunas cepas invaden y matan a células endoteliales humanas in vitro[19]. Esta citotoxicidad está producida por peroxidogénesis y acidogénesis, pero no por la producción de exotoxinas proteicas.

La patogenicidad de los estreptococos del grupo viridans tiene el mejor ejemplo en su capacidad de producir endocarditis. El dextrano extracelular producido por estas bacterias desempeña un importante papel en la adherencia y propagación de estos microorganismos en las válvulas cardíacas. Algunas observaciones clínicas han apreciado que tras la bacteriemia causada por estreptococos productores de dextrano existe una incidencia de endocarditis infecciosa superior a la que se produce cuando la bacteriemia está producida por estreptococos no productores de dextrano. Algunos investigadores han demostrado también que la cantidad de dextrano producido por una cepa estreptocócica se correlaciona con su capacidad para adherirse a las válvulas cardíacas in vitro y para inducir endocarditis infecciosa en modelos de animales de experimentación. El pretratamiento con dextranasa elimina las diferencias en la patogenicidad de las diferentes cepas. Además, la producción de dextrano por el patógeno también modula la respuesta al tratamiento antimicrobiano. La endocarditis causada por cepas productoras de dextrano es más resistente a la penicilina y produce vegetaciones de mayor tamaño que la infección originada por cepas dextrano-negativas. El tratamiento de la endocarditis experimental con penicilina y dextranasa produce tasas de esterilización valvular superiores a las del tratamiento con penicilina en solitario. Otro factor bacteriano que podría relacionarse con la etiopatogenia de la endocarditis es el FimA. En un modelo de endocarditis, esta proteína de superficie de *S. parasanguinis* se ha relacionado con una colonización inicial del tejido cardíaco dañado. La inmunización con FimA recombinante ha inducido una respuesta de anticuerpos con inhibición de la adherencia bacteriana y protección frente a la endocarditis en un modelo animal[20].

La fibronectina, secretada por las células endoteliales, las plaquetas y los fibroblastos en respuesta a la lesión vascular, es una posible

TABLA 203-2 Características bioquímicas para la diferenciación de los estreptococos

			Hidrólisis de			Producción de ácido a partir de						Producción de		
Microorganismo	*Patrón de hemólisis*	*Voges-Proskauer*	*Esculina*	*Arginina*	*H_2O_2*	*Manitol*	*Sorbitol*	*Lactosa*	*Trehalosa*	*Inulina*	*Rafinosa*	*Fosfatasa alcalina*	*Dextrano*	*Levano*
Streptococcus mutans	α, β, γ	+	+	–	–	+	+	+	+	+	+	–	+	–
S. mitis	α	–	–	–	+	–	–	+	v	–	v	v	–	–
S. oralis	α	–	–	–	+	–	–	+	v	–	v	+	v	–
S. sanguinis	α	–	v	+	+	–	v	+	+	+	v	–	+	–
S. gordonii	α	–	+	+	+	–	–	+	+	+	v	+	+	–
S. cristatus	α	–	–	v	+	–	–	v	+	–	–	–	v	nd
S. salivarius	α	+	+	–	–	–	–	v	v	v	+	v	–	+
S. vestibularis	α	v	v	–	+	–	–	v	v	–	–	v	–	–
S. parasanguinis	α	–	v	+	+	–	–	+	v	–	+	+	–	–
Gemella morbillorum	α, γ	nd	–	–	nd	–	–	–	–	–	–	nd	–	nd

+, ≥85% cepas positivas; –, ≥85% cepas negativas; nd, no disponible; v, variable.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

molécula que interviene en la adherencia de los estreptococos a las válvulas cardíacas. Constituye cerca del 4% de la masa de un coágulo sanguíneo y se ha detectado en las superficies de válvulas dañadas en conejos. Los microorganismos que con mayor probabilidad causan endocarditis se unen a la fibronectina in vitro significativamente mejor que las cepas no productoras de endocarditis. Los ácidos lipoteicoicos parecen ser la adhesina de la fibronectina en los estreptococos. La exposición de diferentes estreptococos a concentraciones subinhibitorias de antibióticos origina la pérdida del ácido lipoteicoico de superficie y la subsiguiente reducción de su capacidad de provocar endocarditis[21]. Una vez adheridos a la superficie valvular, los estreptococos viridans inducen la propagación de la vegetación infectada al estimular la producción de factor tisular por parte del tejido valvular subyacente y al estimular directamente una mayor agregación plaquetaria. La capacidad de los estreptococos viridans para inducir la liberación de interleucina 1β (IL-1β) a partir de los monocitos también ha sido un elemento facilitador potencial del depósito de las bacterias en los coágulos de fibrina al incrementar la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales[22].

Además de causar endocarditis infecciosa, ciertas especies de estreptococos viridans, en especial *S. mutans,* poseen una fuerte asociación con el desarrollo de caries dental. El microorganismo se adquiere en las primeras etapas de la vida, a través de una transmisión horizontal y vertical de la madre al lactante[23]. Experimentos de laboratorio han demostrado que se desarrolla caries en animales axénicos tras su infección con *S. mutans*. Sin embargo, la colonización de las superficies dentales y la producción de caries suceden sólo en presencia de sacarosa alimentaria. El microorganismo emplea la sacarosa para sintetizar diversos polisacáridos extracelulares, como glucanos, que sirven para unirse al esmalte dental y a otras bacterias. El elevado potencial cariogénico de *S. mutans* se cree relacionado con su capacidad de adherirse en grandes cantidades a los dientes y de producir altas concentraciones de ácido a partir de la fermentación de los azúcares de la dieta, y después para tolerar este ambiente ácido. *S. sobrinus,* otro microorganismo cariogénico, produce una enolasa que suprime una respuesta inmunitaria primaria frente a los antígenos dependientes de los linfocitos T, al tiempo que estimula la producción de IL-10, una citocina antiinflamatoria. Estas observaciones sugieren que dicho microorganismo puede actuar interfiriendo la respuesta inmunitaria específica del huésped frente a su infección[24].

En ocasiones, los estreptococos viridans provocan bacteriemia y shock séptico en pacientes neutropénicos. La patogenia del shock estreptocócico viridans parece no ser distinta de la correspondiente al shock séptico por gramnegativos. Estudios in vitro han demostrado que los estreptococos viridans aislados clínicamente de pacientes con shock inducen factor de necrosis tumoral α (TNF-α) en macrófagos murinos. En estos estudios, la producción de TNF-α fue dependiente de la dosis y siguió una cinética semejante a la observada en cepas de *Escherichia coli*. En un estudio de pacientes con neutropenia e infección intensa, se observó que los niveles séricos de TNF-α e IL-6 se encontraban elevados, independientemente de si el shock estaba causado por estreptococos viridans o por bacilos gramnegativos[25].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

Endocarditis

En la época preantibiótica, los estreptococos viridans eran responsables de aproximadamente el 75% de todos los casos de endocarditis infecciosa. En la actualidad, su frecuencia relativa en la etiología de la endocarditis infecciosa ha declinado hasta tan sólo el 20%[26]. Este cambio en la epidemiología refleja un incremento en el número de pacientes que adquieren endocarditis estafilocócica secundaria a inyección de drogas o por válvulas protésicas, más que a una reducción de la incidencia anual global de endocarditis estreptocócica. Se han publicado numerosas especies de estreptococos viridans productoras de endocarditis, y las características clínicas y el pronóstico de las diferentes especies causantes de endocarditis parecen ser semejantes.

Los estreptococos viridans han dado lugar con mayor frecuencia a endocarditis en los pacientes con cardiopatía conocida (55%), en comparación con los pacientes sin una cardiopatía previamente demostrada (29%)[27]. Antes, las cardiopatías reumáticas y congénitas constituían los principales factores predisponentes, responsables del 37-76% y del 6-24% de todos los casos de endocarditis, respectivamente. Con la cada vez menor incidencia de fiebre reumática, el prolapso de la válvula mitral (29%) y las lesiones valvulares degenerativas (21%) han asumido un papel más prominente[28]. En la mayor parte de los casos, la endocarditis por estreptococos viridans parece deberse a microorganismos existentes en la cavidad oral, aunque también se han descrito casos de endocarditis relacionados con procesos tan diversos como el cáncer colónico[29] y el *piercing* del ombligo[30]. Entre los casos de endocarditis infecciosa en usuarios de drogas parenterales, los estreptococos viridans son responsables de una pequeña proporción (6%). En pacientes con válvulas protésicas, la incidencia de endocarditis infecciosa estreptocócica aumenta en relación con el tiempo transcurrido desde la cirugía valvular. En la fase inicial de la enfermedad (menos de 60 días tras la sustitución valvular), sólo el 7% de las infecciones están causadas por estreptococos; la frecuencia aumenta hasta el 30% en pacientes cuya infección se desarrolla al cabo de un año o más tras la cirugía[31].

La endocarditis por estreptococos viridans posee típicamente un inicio insidioso, seguido de un curso clínico subagudo, pero progresivo. En la mayoría de los pacientes, los síntomas se desarrollan en las 2 primeras semanas tras el presunto inicio; sin embargo, es frecuente que el diagnóstico no se lleve a cabo antes de 5 semanas o más tras el inicio de los síntomas. La fiebre, el hallazgo singular más frecuente en la endocarditis, está presente en casi todos los pacientes, excepto en aquéllos con insuficiencia renal preexistente, insuficiencia cardíaca congestiva o consumo concomitante de antibióticos. A menudo, la fiebre va acompañada de síntomas constitucionales como astenia, anorexia, pérdida de peso y malestar general. En más del 90% de los pacientes con endocarditis estreptocócica se detectan soplos cardíacos, y esplenomegalia hasta en la mitad de los casos. También pueden observarse manifestaciones de complejos inmunes circulantes, como nódulos de Osler, petequias y hemorragias (28% de los casos)[32].

El elemento decisivo para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa es la identificación de una bacteriemia mantenida. Con los estreptococos viridans, la bacteriemia es, a menudo, de baja intensidad (1 a 30 unidades formadoras de colonias [UFC] por mililitro de sangre). En ausencia de tratamiento antimicrobiano reciente, se identifica al patógeno en el 96% de los casos con una serie de hemocultivos y en el 98% con dos series de hemocultivos. En los pacientes en los que los hemocultivos no permiten establecer la causa microbiológica (generalmente debido al uso reciente de antibióticos), pueden desempeñar una función las pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación del ARN ribosómico (ARNr) 16S en muestras tisulares[33,34]. La ecocardiografía se emplea como prueba de confirmación en pacientes con estreptococos viridans en los hemocultivos; el 39-72% de los pacientes con endocarditis presentan vegetaciones que se identifican en ecocardiografías bidimensionales[35]. La ecocardiografía también puede usarse para identificar una disfunción valvular, complicaciones hemodinámicas y abscesos miocárdicos, hallazgos que pueden indicar la necesidad de intervención quirúrgica. Existe aún controversia acerca de si la ecocardiografía proporciona información que pronostique el riesgo de embolia sistémica[36].

Los regímenes recomendados para el tratamiento de la endocarditis estreptocócica se basan fundamentalmente en observaciones clínicas y en estudios de eficacia antibiótica en modelos animales experimentales de endocarditis[37]. En un modelo experimental en conejos, el tratamiento prolongado con penicilina esterilizó las vegetaciones adecuadamente, pero la adición de estreptomicina o de gentamicina condujo a una erradicación más rápida del patógeno[38,39]. La penicilina G sigue siendo la piedra angular del tratamiento de la endocarditis por estreptococos viridans. Como con otros tipos de endocarditis infecciosa, el antibiótico se administra en altas dosis durante períodos prolongados, en general 4 semanas. Con respecto a los microorganismos sensibles es posible reducir la duración del tratamiento con penicilina cuando se administra en combinación con un aminoglucósido, aunque esta estrategia incrementa la posibilidad de nefrotoxicidad y de ototoxicidad. Aunque la mayor parte de la experiencia clínica con regímenes de dos fármacos se relaciona con el uso de estreptomicina más penicilina,

TABLA 203-3 Tratamiento antimicrobiano de la endocarditis infecciosa de válvula nativa en adultos causada por estreptococos viridans y variantes nutricionales*

Microorganismo (CMI de penicilina)	*Regímenes antibióticos*	*Posología y vía de administración*†,*	*Duración (semanas)*
Estreptococos viridans y *S. bovis* sensibles a penicilina (≤0,12 µg/ml)	1. Penicilina G sódica cristalina acuosa (PCN)	12-18 millones de unidades i.v. al día, continuamente o en cuatro o seis dosis igualmente divididas	4
	2. Ceftriaxona sódica	2 g i.v./i.m. al día en una sola dosis	4
	3. PCN	Según lo anterior	2
	más		
	gentamicina sulfato	3 mg/kg i.v./i.m al día en una sola dosis	2
	4. Ceftriaxona	Según lo anterior	2
	más		
	gentamicina	Según lo anterior	2
	5. Vancomicina hidrocloruro (si el paciente no tolera la PCN o ceftriaxona)	30 mg/kg i.v. al día en dos dosis iguales, sin superar los 2 g al día a menos que las concentraciones séricas sean inadecuadamente bajas	4
Estreptococos viridans y *S. bovis* relativamente resistentes (>0,12 y ≤0,5 µg/ml)	1. PCN	Según lo anterior, excepto 24 millones de unidades de penicilina G al día	4
	más		
	gentamicina	Según lo anterior	2
	2. Ceftriaxona	Según lo anterior	4
	más		
	gentamicina	Según lo anterior	2
	3. Vancomicina	Según lo anterior	4
Estreptococos viridans y *S. bovis* resistentes (>0,5 µg/ml), *Abiotrophia defectiva,* género *Granulicatella* y género *Gemella*	1. PCN	Según lo anterior, excepto 18-30 millones de unidades de penicilina G al día	4-6†
	más		
	gentamicina	3 mg/kg al día en tres dosis igualmente divididas	4-6
	2. Ampicilina sódica	12 g i.v. al día en seis dosis igualmente divididas	4-6
	más		
	gentamicina	3 mg/kg al día en tres dosis igualmente divididas	4-6
	3. Vancomicina	Según lo anterior	6

*Las dosis deben ajustarse de acuerdo con la función renal y, respecto a la gentamicina y la vancomicina, también en función de las concentraciones séricas.
†Se recomienda un tratamiento de 4 semanas en los pacientes con síntomas de la enfermedad ≤3 meses; se recomienda un tratamiento de 6 semanas en los pacientes con síntomas >3 meses.
CMI, concentración mínima inhibitoria; i.m., vía intramuscular; i.v., vía intravenosa.
Adaptado de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS y cols. Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111:e394-e433.

actualmente se considera que la estreptomicina puede ser sustituida por gentamicina en esa combinación, lo que se ha convertido en el tratamiento preferido en la práctica clínica debido a la fácil disponibilidad de la determinación de niveles séricos de gentamicina y a la conveniencia de su administración intravenosa.

Los regímenes antibióticos recomendados en la actualidad por la American Heart Association se resumen en la tabla 203-3[40]. Para la endocarditis causada por cepas estreptocócicas altamente sensibles a penicilina (concentración mínima inhibitoria [CMI] ≤0,12 µg/ml), se proponen cuatro regímenes basados en β-lactámicos. De todos se puede esperar que alcancen altas tasas de curación bacteriológica. En una revisión de los resultados del tratamiento de la endocarditis, Wilson y Geraci observaron una tasa de recidivas del 0,6% (1/154) en pacientes que recibieron penicilina en solitario durante 4 semanas, y del 2,0% (6/295) en aquéllos tratados con un ciclo de 2 semanas de penicilina más estreptomicina[41]. La ceftriaxona muestra una eficacia semejante[42], sin que se hayan observado casos de fracaso microbiológico o recidivas (aunque 10 de los 55 pacientes precisaron al final la sustitución valvular a causa de una insuficiencia cardíaca congestiva o embolización recurrente)[43]. En otro estudio se comparó la eficacia de una dosis diaria de 2 g de ceftriaxona durante 4 semanas con un régimen de ceftriaxona durante 2 semanas, seguida de amoxicilina v.o. durante 2 semanas más (1 g cuatro veces al día), y se observaron recidivas en sólo 1 de los 30 pacientes[44]. Sin embargo, no es posible recomendar de forma sistemática un régimen que incluya el tratamiento oral.

Puesto que la recidiva es infrecuente, debe personalizarse la selección de un régimen antimicrobiano específico para cada paciente. El régimen de 2 semanas es más adecuado para los casos no complicados de endocarditis en pacientes con bajo riesgo de toxicidad por aminoglucósidos. No está indicado en los enfermos con focos infecciosos extracardíacos o absceso intracardíaco. Los ciclos de tratamiento superiores a 4 semanas también pueden ser preferibles en pacientes con enfermedad prolongada (síntomas que duran más de 3 meses), insuficiencia aórtica, insuficiencia cardíaca congestiva moderada a grave o recidiva documentada[45]. En pacientes cuya infección afecta a válvulas protésicas o material protésico, se recomienda un régimen de 6 semanas con penicilina o ceftriaxona, más gentamicina durante al menos las 2 primeras semanas[40].

Aunque la endocarditis producida por estreptococos viridans resistentes a la penicilina es infrecuente[46], los pacientes infectados por esas cepas pueden tener un mayor riesgo de recidivas tras el tratamiento antimicrobiano. Para las cepas relativamente resistentes (CMI de penicilina de 0,12 µg/ml a 0,5 µg/ml), deberá administrarse gentamicina durante las 2 primeras semanas del tratamiento de un total de 4 semanas con un β-lactámico (v. tabla 203-3). Ante cepas resistentes (las que precisan 0,5 µg/ml de penicilina para producir inhibición), el tratamiento es el mismo que el de los enterococos, y consiste en penicilina más gentamicina durante 4-6 semanas. Este régimen también se aplica a la endocarditis causada por las especies de *Abiotrophia, Granulicatella* y *Gemella*. Con cualquier régimen que contenga un aminoglucósido es necesaria la vigilancia de las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

concentraciones séricas de aminoglucósidos durante el tratamiento para evitar la toxicidad.

En pacientes con hipersensibilidad a la penicilina de tipo inmediato, el régimen alternativo se basa en la vancomicina. No es necesaria la adición de un aminoglucósido, independientemente de que la cepa aislada sea o no resistente a la penicilina. Las cefalosporinas no están indicadas en el caso de que el patógeno sea altamente resistente a la penicilina (CMI $\geq$0,5 μg/ml).

Bacteriemia

Los estreptococos viridans son responsables del 2,6% de los hemocultivos positivos realizados en laboratorios clínicos. De éstos, se cree que sólo el 21% son importantes desde un punto de vista clínico[47]. El resto se han atribuido a contaminación, a pesar del hecho de que los estreptococos viridans no forman parte, en general, de la flora cutánea normal. En muchos casos, la imposibilidad de atribuir una trascendencia clínica a estos microorganismos en los hemocultivos se debe a su escasa virulencia y a la naturaleza transitoria de los cultivos positivos. Por el contrario, la bacteriemia prolongada (sin endocarditis) se ha convertido en un verdadero problema en pacientes que reciben quimioterapia oncológica, habitualmente en casos de tratamiento citorreductor agresivo en leucemias agudas o en alotrasplante de médula ósea, en especial después de un tratamiento con altas dosis de arabinósido de citosina[48]. En algunos centros, los estreptococos viridans son en la actualidad una causa importante de bacteriemia en los pacientes con neutropenia febril. En el M.D. Anderson Cancer Center, en Houston, la incidencia de bacteriemia por estreptococos se incrementó desde 1 caso/10.000 hospitalizaciones en 1972 hasta 47 casos/10.000 en 1989[49]. En otro estudio se llevó a cabo el cultivo de estreptococos viridans en la sangre de 35 (17,5%) de 200 receptores consecutivos de trasplante autólogo de células progenitoras, al cabo de una mediana de 6 días del procedimiento[50]. También se ha señalado que la bacteriemia primaria por estreptococos viridans tiene una frecuencia mayor en los pacientes con hepatopatía terminal[51].

En un estudio oncológico en el que sirvieron como controles pacientes con otras bacteriemias por grampositivos, se observó que el riesgo de infección estreptocócica aumentaba con la neutropenia intensa, la administración profiláctica de trimetoprima-sulfametoxazol o una fluoroquinolona, y el uso de antiácidos o antagonistas de los receptores de tipo 2 (H_2) de la histamina[49]. Otro factor de riesgo fuertemente implicado es la presencia de mucositis[48]. En un estudio no comparativo de 32 pacientes, el 78% presentaba inflamación o ulceración oral en el momento de la infección[52]. De forma parecida, Bostrom y Weisdorf comunicaron una asociación entre la bacteriemia por estreptococos viridans y altas dosis de radiación en la cavidad oral[53], y Ringden y cols. describieron una asociación con la infección por herpes simple[54]. En este último caso, el empleo profiláctico de aciclovir redujo la frecuencia de bacteriemia tras el alotrasplante de médula ósea. La presencia de un catéter venoso permanente supone un factor de riesgo adicional para la bacteriemia estreptocócica en pacientes neutropénicos.

En el contexto de un tumor maligno, la bacteriemia por estreptococos viridans es más frecuente en el niño que en el adulto, y se desarrolla típicamente en los primeros 15 días tras la quimioterapia o el trasplante de médula ósea, en el contexto de una neutropenia intensa. En una serie de 123 pacientes, el 73% comenzó sólo con fiebre, mientras que el 27% también mostró pruebas de disfunción orgánica[55]. Se ha descrito un síndrome de shock fulminante caracterizado por hipotensión, exantema, descamación palmar y síndrome de dificultad respiratoria del adulto en aproximadamente el 25% de los pacientes[49,56]. *S. mitis* fue la causa de la mayoría de esos casos[57]. Muy pocos casos de bacteriemia por estreptococos viridans en pacientes inmunocomprometidos han evolucionado a endocarditis clínicamente aparente.

A pesar de la administración precoz de antibióticos de amplio espectro, la tasa de mortalidad de la bacteriemia por estreptococos viridans en pacientes inmunocomprometidos es de aproximadamente el 6-12%[49,52,55]. Los casos fatales se han caracterizado por colapso cardiovascular fulminante precoz o por afectación secundaria del sistema nervioso central. En la mayoría, las cepas aisladas fueron sensibles in vitro al régimen antimicrobiano seleccionado empíricamente, en general un β-lactámico más un aminoglucósido. La falta de eficacia terapéutica se asocia a un mal estado clínico del paciente al inicio del tratamiento antibiótico. Puesto que no puede asumirse a priori la sensibilidad a la penicilina, algunas autoridades recomiendan el uso de vancomicina en el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos en quienes se sospecha una septicemia estreptocócica[57].

El empleo de antimicrobianos para prevenir la bacteriemia estreptocócica es controvertido. En un centro oncológico, la incidencia de bacteriemia estreptocócica se redujo de un 11,5% en 1989 a un 2,5% en 1995, después de que se introdujese la penicilina como profilaxis en pacientes neutropénicos[58]. De forma parecida, en un estudio secuencial de cohortes de 289 receptores de trasplante de médula ósea, se observó que tanto la profilaxis con vancomicina como con β-lactámicos reducía la incidencia de bacteriemia por grampositivos en comparación con los controles; sin embargo, no pudieron demostrarse diferencias en la mortalidad[59]. Por el contrario, Bilgrami y cols. observaron que el uso profiláctico de la ampicilina no pudo reducir la incidencia de sepsis por estreptococos viridans en receptores de trasplante de médula ósea[50]. Independientemente de su eficacia, una consecuencia del uso profiláctico de los β-lactámicos en muchos de estos estudios fue la aparición de resistencia. La proporción de bacteriemias por estreptococos viridans resistentes a la penicilina se elevó de un 0% en 1989, antes de que se administrase ningún tipo de profilaxis a los receptores de trasplante de médula ósea, a un 16% en 1991, cuando se emplearon quinolonas como profilaxis, y hasta un 44%, cuando se añadió penicilina a las quinolonas[58]. Se ha demostrado que las tasas de mortalidad en pacientes neutropénicos con bacteriemia producida por estreptococos viridans resistentes a la penicilina son mayores que las causadas por cepas sensibles[48,58,60]. La preocupación acerca de las reacciones de hipersensibilidad y la selección de cepas resistentes pueden llegar a excluir el uso profiláctico rutinario de antibióticos, excepto en centros con altas tasas de infección.

Meningitis

A pesar de la frecuencia con la que los estreptococos viridans producen bacteriemia, son una causa infrecuente de meningitis, y representan sólo el 0,3-5% de los casos verificados con cultivos[61,62]. Aunque a menudo no se proporcionaba información acerca de la especie en los primeros estudios, los informes más recientes sugieren que *S. salivarius* es la que se aísla con mayor frecuencia en las meningitis[63,64]. También se han descrito infecciones por *S. mitis* y *S. sanguinis*[65,66]. Las infecciones tienen lugar en pacientes de todas las edades, incluidos los neonatos. Las características clínicas son típicas de una meningitis aguda piógena con signos de irritación meníngea, déficits neurológicos, convulsiones y alteración del nivel de consciencia.

La fuente de infección en la mayoría de los casos de meningitis por estreptococos viridans es la flora endógena. En casos de meningitis neonatal, se dio por hecho que la infección se había adquirido de la madre en el período perinatal[65,66]. Las puertas de entrada son variadas y no siempre identificables. En la revisión más extensa sobre meningitis por estreptococos viridans (55 casos), se observó algún cuadro ORL en el 31% de los pacientes; endocarditis en el 13%; infección extracraneal primaria en el 13%, y traumatismo craneoencefálico o neurocirugía en el 8%. Y no se identificó ninguna puerta de entrada en el 35% de los pacientes[61]. Otros factores predisponentes son trastornos gastrointestinales, manipulación o instrumentación gastrointestinal, como endoscopia, traumatismo, termocoagulación ganglionar e inmunodeficiencia intensa tras quimioterapia[62-64,55]. En una revisión de casos de meningitis tras punción de la duramadre, las especies estreptocócicas fueron responsables de más del 50% de los 179 casos[67]. La anestesia espinal, la mielografía, la anestesia epidural y la punción lumbar fueron los factores predisponentes más frecuentes, respectivamente. Se ha visto que la meningitis iatrogénica por estreptococos viridans está relacionada con una falta de cumplimiento de las medidas de control de infección al realizar la punción lumbar, en especial en lo que respecta al uso de mascarillas[68].

Cuando se identifican estreptococos α-hemolíticos distintos del neumococo en el líquido cefalorraquídeo (líquido CR), es probable que se trate de contaminantes más que de verdaderos patógenos. En 43 pacientes en los que se aislaron varias especies de estreptococos α-hemolíticos en cultivos de líquido CR, sólo ocho aislamientos (19%)

fueron relevantes desde un punto de vista clínico[69]. La importancia del aislamiento de estreptococos α-hemolíticos en el líquido CR depende del contexto clínico y de los parámetros de laboratorio del líquido CR. Las concentraciones de proteínas y el recuento leucocitario diferencial en el líquido CR son claramente anormales en pacientes con una verdadera infección, pero los niveles de glucosa en el líquido CR pueden ser normales. Una tinción de Gram positiva es altamente significativa, pero se observa en menos del 50% de los pacientes con meningitis por estreptococos viridans. Rara vez es posible diferenciar a estos estreptococos de *S. pneumoniae* sólo por la tinción de Gram del líquido CR.

La presencia de hemocultivos positivos en el contexto de meningitis por estreptococos viridans podría sugerir una endocarditis subyacente, pero la meningitis como complicación de la endocarditis es infrecuente. De 41 enfermos con endocarditis infecciosa que también presentaban síntomas sugestivos de meningitis o encefalitis, sólo en 4 se identificó al microorganismo en los cultivos de líquido CR[70]. La meningitis bacteriémica en ausencia de afectación cardíaca ha sido descrita principalmente en pacientes inmunocomprometidos[55].

En la época preantibiótica, la meningitis por estreptococos viridans era casi siempre fatal; sólo se han publicado nueve pacientes supervivientes antes de 1937[61]. Tras la introducción del tratamiento antibiótico, las tasas de mortalidad declinaron significativamente, siendo la mayoría de los fallecidos enfermos inmunocomprometidos. La penicilina G en dosis de 24 millones de unidades al día constituye el antibiótico de elección para el tratamiento de la meningitis por estreptococos viridans en los pacientes con función renal normal. La mayoría de los aislamientos clínicos presentan CMI de 0,1 μg/ml o menos, por lo que son extremadamente sensibles. También se ha descrito una meningitis causada por estreptococos viridans resistentes a múltiples antibióticos. Las CMI de penicilina para estas cepas son de 4 μg/ml o superiores, semejantes a las observadas en *S. pneumoniae* resistente a antibióticos. Aunque carecemos de datos clínicos al respecto, la vancomicina más una cefalosporina de tercera generación constituye el tratamiento de elección de la meningitis producida por tales cepas, a la espera de los resultados de las pruebas de sensibilidad. Debido a los impredecibles patrones de sensibilidad de los estreptococos viridans, es obligatorio realizar pruebas de sensibilidad in vitro para todos los microorganismos aislados en el líquido CR.

Neumonía

Aunque a menudo se aíslan estreptococos viridans en muestras de las vías respiratorias, rara vez tienen trascendencia clínica. La identificación de estos microorganismos en el esputo expectorado suele atribuirse a su presencia en la flora oral normal. Sin embargo, también pueden cultivarse en muestras de las vías respiratorias bajas obtenidas por aspiración transtraqueal o por cepillado bronquial protegido. En estos casos, los estreptococos viridans aparecen asociados a otros microorganismos orales (p. ej., anaerobios), como parte del síndrome de neumonía por aspiración. En un estudio acerca de la neumonía por aspiración adquirida en la comunidad, se aislaron estreptococos en los cultivos de aspirados transtraqueales en 9 de 24 pacientes[71]. En otra revisión, se identificó al microorganismo en el 51% de 189 aspirados transtraqueales realizados a pacientes con sospecha de neumonía bacteriana[72]. Se desconoce la importancia relativa de los estreptococos viridans en la etiopatogenia de estas infecciones polimicrobianas.

Se ha descrito el aislamiento de estreptococos viridans como patógenos únicos en infecciones de las vías respiratorias bajas. Pratter e Irwin describieron a dos pacientes cuyo diagnóstico fue verificado con cultivos de aspirado transtraqueal y líquido pleural[73]. Sarkar y cols. publicaron tres casos de neumonía aguda adquirida en la comunidad por estreptococos viridans, cuyo diagnóstico fue confirmado por la presencia de hemocultivos positivos[74]. En una serie de pacientes descritos por Marrie, los siete pacientes con neumonía bacteriémica por estreptococos viridans adquirida en la comunidad eran mayores (49 a 80 años) y presentaban múltiples enfermedades subyacentes, como alcoholismo, carcinoma pulmonar y diabetes mellitus[75]. El empiema, con o sin un proceso neumónico subyacente obvio, se debe todavía con frecuencia a estreptococos viridans; el alcoholismo también es un factor predisponente frecuente en estos pacientes[76].

El pronóstico de los pacientes con neumonía primaria por estreptococos viridans es bueno. La muerte es rara en ausencia de inmunodepresión. Se ha empleado con éxito la penicilina G como tratamiento en la mayoría de los casos publicados.

Otras infecciones

Los estreptococos viridans se han relacionado con muchas otras infecciones. En estos casos se ha confirmado su papel etiopatogénico al identificar al microorganismo en cultivo puro y, a menudo, por la presencia concomitante de bacteriemia. Excluyendo las colecciones purulentas asociadas al grupo de *S. anginosus (milleri)* (v. cap. 204), se han identificado cepas de estroptococos viridans en pacientes con pericarditis, peritonitis, sialoadenitis bacteriana aguda, infecciones orofaciales odontogénicas, endoftalmitis (v. cap. 112), espondilodiscitis y diversas infecciones de las vías respiratorias altas (p. ej., otitis media, sinusitis).

RESITENCIA ANTIMICROBIANA Y PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

Los estreptococos viridans son invariablemente sensibles a la mayoría de los antimicrobianos, incluyendo los β-lactámicos, los macrólidos, las tetraciclinas y los aminoglucósidos. Sin embargo, recientemente la resistencia se ha convertido en un problema significativo, en especial con los β-lactámicos. De 352 aislamientos en hemocultivo obtenidos a lo largo de Estados Unidos durante 1993 y 1994, sólo el 44% fueron completamente sensibles a la penicilina (empleando el criterio interpretativo del National Committee for Clinical Laboratory Standards de una CMI $\leq$0,125 μg/ml)[77]. La resistencia es más frecuente en aislamientos sanguíneos de origen nosocomial y en pacientes inmunocomprometidos. En un programa de vigilancia nacional, el 61% de 98 aislamientos sanguíneos nosocomiales fueron sensibles a la penicilina[78], mientras que se han observado tasas mucho menores, de hasta el 43%, en pacientes oncológicos neutropénicos debido aparentemente a una selección de la resistencia por el empleo de profilaxis antimicrobiana en la quimioterapia oncológica. La sensibilidad de las cepas obtenidas en pacientes con endocarditis no ha experimentado variaciones apreciables en las últimas décadas, aunque las tendencias podrían estar cambiando. En una revisión efectuada en 2004 en un hospital estadounidense solamente el 17% de las cepas de estreptococos viridans aisladas a lo largo de un período de 25 años demostró ausencia de sensibilidad a la penicilina[79]. Sin embargo, en un estudio retrospectivo reciente efectuado en Taiwán, se observó una tasa del 45% de falta de sensibilidad a la penicilina en las cepas aisladas en pacientes con endocarditis estreptocócica; en la mayor parte de los casos eran estreptococos viridans[80].

Algunas cepas de estreptococos del grupo viridans muestran una resistencia de alto nivel a la penicilina, definida como una CMI de 4 μg/ml o superior. Obsérvese que el límite de resistencia definido por el National Committee for Clinical Laboratory Standards difiere del criterio de CMI ($\geq$0,5 μg/ml) empleado en las directrices de la American Heart Association para determinar el tratamiento de la endocarditis estreptocócica (v. tabla 203-3)[40]. Los estudios acerca de los estreptococos viridans en Estados Unidos revelan una resistencia de alto nivel en el 5-13% de los microorganismos aislados en sangre[77,81]. Las tasas comunicadas en otras áreas del mundo se acercan al 50%, dependiendo del tipo de pacientes y de muestras estudiados. En las dos revisiones de casos de endocarditis mencionadas previamente sólo se documentó la presencia de una cepa de 50[79] y de tres cepas de 48[80], respectivamente, de estreptococos viridans con un nivel elevado de resistencia a la penicilina. Al igual que los neumococos resistentes a la penicilina, las cepas viridans resistentes no son productoras de β-lactamasa, sino que poseen proteínas de unión a la penicilina alteradas. Los estudios in vitro sugieren la presencia de genes homólogos a los genes PBP 1a y 2b neumocócicos. La transferencia de determinantes de resistencia entre estas bacterias grampositivas se ha evidenciado in vitro y puede ser un importante medio de diseminación de la resistencia en la naturaleza.

Existe cierta controversia sobre si la identificación de la especie de estreptococo viridans es útil para predecir la sensibilidad antimicrobiana y, de este modo, elegir consecuentemente el tratamiento[4]. Los continuos cambios en la taxonomía y nomenclatura de estos microorganismos, junto con la incompleta identificación de las especies proporcionada en muchas publicaciones, limitan la utilidad de la literatura histórica. No obstante, parecen existir tendencias en cuanto a la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

diferente sensibilidad a la penicilina por parte de las distintas especies de estreptococos del grupo viridans. *S. mitis* es el menos sensible, ya que sólo el 40% de los microorganismos aislados se inhiben con 0,125 µg/ml o menos de penicilina[82]. *S. oralis* es el siguiente en cuanto a probabilidad de resistencia, especialmente los microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes oncológicos neutropénicos[51]. *S. sanguinis,* frecuente causa de endocarditis, parece ser el menos resistente a los β-lactámicos.

Algunas cepas de estreptococos viridans muestran un fenómeno denominado *tolerancia,* en el que la concentración de penicilina necesaria para la actividad bactericida es al menos 32 veces mayor que la necesaria para inhibir simplemente el crecimiento del microorganismo. En modelos de endocarditis con animales de experimentación, las cepas tolerantes se erradican de las vegetaciones con mayor lentitud que las cepas no tolerantes, aunque este efecto podría ser relevante sólo cuando se emplean dosis bajas de penicilina[83]. Existen informes contradictorios acerca de la incidencia de tolerancia entre los estreptococos viridans[84]. Probablemente se observe tolerancia en la mayoría de las cepas de *S. sanguinis* y *S. gordonii,* pero sólo en una minoría de cepas de *S. mitis* y rara vez, si es que se produce, en *S. salivarius*. No se ha dado ninguna trascendencia clínica a la tolerancia en el tratamiento de la endocarditis infecciosa. Las recidivas tras un ciclo de 4 semanas con altas dosis de penicilina parenteral son raras y no se han asociado con la tolerancia del patógeno[41]. La adición de un aminoglucósido puede mejorar la actividad bactericida in vitro, pero no es imprescindible frente a los microorganismos con una CMI de penicilina baja (≤0,12 µg/ml)[40].

Otros β-lactámicos poseen una actividad in vitro semejante a la de la penicilina frente a los estreptococos viridans. En general, los microorganismos aislados en la endocarditis adquirida en la comunidad suelen ser altamente sensibles. En un estudio, la ceftriaxona inhibió el 98% de 49 cepas productoras de endocarditis a una concentración de 0,1 µg/ml o menos[42]. En los estudios sobre microorganismos aislados en pacientes hospitalizados o pacientes oncológicos neutropénicos, la ceftriaxona ha sido menos activa, siendo resistentes aproximadamente el 15-23% de los aislamientos[78,81]. Muchos de estos microorganismos también presentaban resistencia de alto nivel a la penicilina (CMI >4 µg/ml), así como resistencia frente a otros antimicrobianos.

Los estreptococos viridans son resistentes a los aminoglucósidos si se aplican las concentraciones de los límites de sensibilidad tradicionales. Sin embargo, estudios in vitro y en modelos experimentales de endocarditis han demostrado actividad bactericida sinérgica de las combinaciones de penicilina y aminoglucósidos[38,39]. En cepas con CMI de estreptomicina de 1.000 µg/ml o más, se pierde la sinergia para la estreptomicina pero no necesariamente para la gentamicina. No está claramente definido el límite de sensibilidad para predecir la sinergia con gentamicina. Las cepas con CMI de gentamicina de 16 µg/ml han demostrado sinergia, mientras que dos cepas con CMI de 64 y 128 µg/ml, no.

Otros antibióticos con buena actividad constante in vitro frente a los estreptococos viridans son el cloranfenicol, la vancomicina, el linezolid, la daptomicina y la tigeciclina 85, con casos muy infrecuentes de resistencia. Las fluoroquinolonas también han demostrado una buena actividad in vitro; entre las comercializadas en Estados Unidos, el moxifloxacino es la que tiene generalmente una CMI menor[77]. Sin embargo, los pacientes oncológicos neutropénicos que reciben profilaxis con una fluoroquinolona pueden desarrollar una bacteriemia súbita por microorganismos que expresan resistencia de alto nivel[86]. Por tanto, no está claro el papel que desempeñan estos agentes en el tratamiento. La tetraciclina, la clindamicina y la eritromicina presentan una actividad variable; a menudo se comunican resistencias entre el 25% y el 50% de los microorganismos aislados. La mayoría de las cepas de estreptococos viridans son resistentes a trimetoprima-sulfametoxazol.

Estreptococos variantes (deficientes) nutricionales (*Abiotrophia* y *Granulicatella*)

Los EVN se describieron por primera vez como bacterias grampositivas exigentes que crecen como colonias satélites alrededor de otras bacterias. Aisladas originalmente de pacientes con endocarditis y otitis media, se pensó que estos microorganismos eran subespecies mutantes de *S. mitis («S. mitior»)* debido a su capacidad de fermentación de azúcares y a la composición de su pared celular y a su posesión de un cromóforo extraíble por calor y ácido, igual que el de *S. mitis*. Sin embargo, a pesar de la evidente semejanza entre EVN y *S. mitis,* también eran obvias algunas diferencias fenotípicas, como sus propiedades enzimáticas y sus patrones de proteínas de unión a la penicilina. A lo largo de las dos últimas décadas han sido revisados en varias ocasiones los nombres de estos microorganismos en función de los resultados obtenidos en estudios de hibridación ADN-ADN y de análisis de la secuencia del ARNr 16S. Al principio, fueron incluidos en el género *Streptococcus* y más tarde asignados a un nuevo género, *Abiotrophia;* recientemente, han sido recogidos en dos géneros que incluyen cuatro especies identificadas en especímenes humanos: *Abiotrophia defectiva, Granulicatella adiacens*, *Granulicatella elegans* y *Granulicatella paraadiacens*[16].

Todas las especies EVN requieren piridoxal o cisteína para crecer, son sensibles a vancomicina y producen leucina aminopeptidasa y arilamidasa. Las especies pueden diferenciarse entre sí por sus patrones de fermentación de carbohidratos, por la producción de α- y β-galactosidasas y de β-glucuronidasa, y por la hidrólisis del hipurato o de la arginina. Tienden a formar colonias satélites alrededor de *Staphylococcus aureus* y de otros microbios, incluyendo algunas Enterobacteriaceae y otros estreptococos. Las colonias de EVN son pequeñas, de 0,2-0,5 mm de diámetro, y son no hemolíticas o α-hemolíticas en agar-sangre. En la tinción de Gram, las células pueden ser pleomórficas y exhibir características tintoriales variables. Parece existir suficiente piridoxal en la sangre humana para mantener el crecimiento de los EVN en la mayoría de los medios de hemocultivo (con la notable excepción del caldo de soja tripticasa no suplementado); sin embargo, los medios sólidos deben suplementarse con piridoxal al 0,001% o con L-cisteína al 0,01% para mantener el crecimiento de los subcultivos. De forma alternativa, la placa de subcultivo puede sembrarse con *S. aureus* en estrías cruzadas para proporcionar estos factores y permitir el crecimiento en forma de colonias satélites. Algunos estudios sugieren que los hemocultivos sospechosos de albergar EVN deben subcultivarse en las primeras 48 horas, puesto que la viabilidad del microorganismo puede declinar con la incubación continuada.

Dadas estas dificultades inherentes con los EVN en el laboratorio de microbiología clínica, se han desarrollado técnicas nuevas para su aislamiento e identificación. En un caso, una cepa de *G. adiacens* aislada en un paciente con artritis séptica solamente pudo ser identificada tras la inoculación del líquido sinovial directamente en los medios de cultivo con sangre[87]. De manera específica, se han desarrollado métodos específicos de PCR para el ARNr con objeto de facilitar la identificación de los EVN[88], lo que ha permitido el diagnóstico microbiológico en casos de endocarditis y bacteriemia con cultivo negativo[89,90].

Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana in vitro de los EVN están fuera del alcance de muchos laboratorios clínicos de rutina. Por otro lado, los resultados de las pruebas de sensibilidad in vitro no se correlacionan bien con el pronóstico clínico de los pacientes tratados por endocarditis, que es la infección más grave causada por estos microorganismos. No obstante, es posible efectuar algunos comentarios generales. Los EVN son menos sensibles in vitro a la penicilina en comparación con otros estreptococos. Aproximadamente, el 33-67% de las cepas muestran una resistencia relativa (CMI, 0,25 a 2,0 µg/ml) y algunas cepas son altamente resistentes a los antibióticos (CMI ≥4 µg/ml)[91]. En función del método utilizado, muchas cepas de EVN también muestran tolerancia a la penicilina, aunque no se ha determinado su relevancia. En los EVN no se ha observado una resistencia de nivel alto frente a los aminoglucósidos (CMI >500 µg/ml), tal como se ha demostrado en los enterococos y los estreptococos viridans. El sinergismo entre la penicilina o la vancomicina, por un lado, y un aminoglucósido, por otro, se observa tanto in vitro como en modelos animales experimentales de endocarditis respecto a las cepas tolerantes y no tolerantes de EVN. Todas las cepas de EVN son sensibles a vancomicina in vitro y las tasas de sensibilidad frente a las

fluoroquinolonas se han mantenido elevadas. También se han observado casos de disminución de la sensibilidad frente a otros antibióticos, como las cefalosporinas de tercera generación azitromicina y clindamicina[92].

Los EVN han sido observados como flora normal en los tractos respiratorio superior, urogenital y gastrointestinal del ser humano. Causan aproximadamente el 5% de los casos de endocarditis bacteriana. Históricamente, los EVN han sido la causa de la mayor parte de los casos de endocarditis con cultivo negativo, pero con los medios y técnicas de laboratorio actuales el aislamiento de las cepas ya no es un problema significativo. Entre los EVN, *A. defectiva* parece tener una idoneidad especial para causar infección endovascular debido a su capacidad para adherirse a la fibronectina en la matriz extracelular. Por el contrario, la especie *Granulicatella* no se adhiere bien a la matriz extracelular y, en vez de ello, tiende a causar bacteriemia primaria en pacientes inmunocomprometidos[93,94]. La endocarditis secundaria a EVN conlleva unas tasas de morbilidad y mortalidad superiores a las de la endocarditis causada por otros estreptococos. En un estudio de comparación entre 49 pacientes con endocarditis por EVN y 130 pacientes con infección por otras especies orales se demostraron una tasa de mortalidad mayor (14% frente a 5%), una tasa mayor de complicaciones de embolia (33% frente a 11%) y de insuficiencia cardíaca congestiva (33% frente a 18%), y un incremento en la necesidad de tratamiento quirúrgico (33% frente a 18%)[45]. Debido a la dificultad de realizar las pruebas de sensibilidad y correlacionar los resultados con el pronóstico clínico, se recomienda que todos los pacientes con endocarditis por EVN sean sometidos a un tratamiento combinado de larga duración (p. ej., penicilina más gentamicina durante 4-6 semanas [v. tabla 203-3])[40]. Incluso con este régimen, sin embargo, las tasas de fracaso bacteriológico y recidivas son altas (41% y 17% de los casos, respectivamente, en una revisión)[95]. Incluso en los casos de endocarditis por cepas altamente sensibles a la penicilina se pueden observar recidivas.

Aparte de la endocarditis y las bacteriemias, en pacientes inmunocomprometidos se desconoce el papel exacto de los EVN como patógenos en otras enfermedades. Puesto que estos microorganismos crecen mal en medios sólidos, pueden pasarse por alto si no se cultivan en caldo o no se subcultivan en medios con suplementos adecuados. Se han aislado EVN como probables patógenos en pacientes con infecciones diversas que también pueden ser debidas a otros estreptococos, como otitis media, diversas infecciones oculares, absceso pancreático, infecciones en prótesis articulares[96], infecciones en implantes mamarios[97], infecciones del sistema nervioso central[98] y osteomielitis.

Estreptococos β-hemolíticos (grupos C y G)

MICROBIOLOGÍA

Los confusos y contradictorios resultados de los estudios taxonómicos hacen imposible recomendar un esquema de identificación práctico que se correlacione con las descripciones genéticas de los estreptococos β-hemolíticos no incluidos en los grupos A, B o D. Por comodidad, estos estreptococos pueden dividirse inicialmente en grupos según el tamaño de sus colonias. Los que producen colonias pequeñas o diminutas (<0,5 mm de diámetro) se han incluido en el grupo de *S. anginosus* (v. cap. 204). Los estreptococos β-hemolíticos de colonias grandes (0,5 mm o más de diámetro) pueden ser identificados casi siempre con los antisueros de Lancefield mediante aglutinación con látex o coaglutinación dirigida contra el carbohidrato de la pared celular de los grupos A, B, C o G. Aunque se ha empleado clásicamente la serotipificación basada en los componentes de la pared celular para separar a los estreptococos en especies, estudios de homología de ADN han demostrado que este método no siempre es válido. No obstante, esta clasificación sigue siendo útil como ayuda para la identificación de los microorganismos aislados. En muchos laboratorios de microbiología diagnóstica, la sensibilidad con discos de bacitracina también se emplea como prueba de cribado para separar a los estreptococos del grupo A de otros microorganismos semejantes a *S. pyogenes*. Algunos estudios con discos de bacitracina estándar de 0,04 unidades han demostrado que sólo son sensibles menos del 10% de los estreptococos de los grupos C y G. Sin embargo, otros investigadores han observado una mayor variación en la sensibilidad a la bacitracina por parte de estas cepas estreptocócicas (v. más adelante).

Las cepas β-hemolíticas formadoras de grandes colonias que no contienen antígenos de grupo rara vez son agentes causales de enfermedad humana. Las que poseen antígenos de grupo distintos del A, B, C o G se aíslan principalmente a partir de animales y fuentes ambientales, y pueden formar parte de la flora normal de la faringe, la vagina o la piel de los animales salvajes o domésticos. Se han publicado casos aislados de infecciones en el ser humano producidas por otros serogrupos, como E, F, L, M, N y O[99-100]; estos tipos no se tratan aquí. Las siguientes secciones revisan en detalle las características microbiológicas y clínicas de los estreptococos β-hemolíticos de los grupos C y G.

Estreptococos del grupo C

La mayoría de los estreptococos del grupo C producen β-hemólisis en agar-sangre de cordero, aunque se han observado todos los tipos de hemólisis. Todos los estreptococos del grupo C son patógenos comunes de los animales domésticos, aves, conejos y cobayas. Aunque la resistencia a la bacitracina se ha observado históricamente en la mayoría de los aislamientos de estreptococos del grupo C, no es una característica universal. Por eso, los estreptococos del grupo C pueden confundirse con estreptococos del grupo A si se emplea la sensibilidad a la bacitracina como identificación presuntiva de las cepas del grupo A. Esto indica la importancia de realizar la prueba serológica de Lancefield a todos los estreptococos β-hemolíticos, sensibles o resistentes a la bacitracina. La identificación mediante cribado antibiótico puede mejorar con el empleo de un disco de trimetoprima-sulfametoxazol, frente al que los microorganismos del grupo C son sensibles y los del grupo A, resistentes.

Tradicionalmente, en el grupo C de Lancefield se incluían cuatro especies formadoras de colonias grandes (y un número variable de subespecies potenciales): *Streptococcus dysgalactiae, S. equi, S. equisimilis* y *S. zooepidemicus*. En la taxonomía actual, todos los microorganismos formadores de colonias grandes que se clasificaron previamente en los grupos C y G (con excepción de *S. canis*) están incluidos en la especie *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*[5]. Sin embargo, en este capítulo se hacen frecuentes referencias a los esquemas de nomenclatura antiguos con objeto de facilitar la correlación con la información publicada en la literatura acerca de estos microorganismos.

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* fermenta la trehalosa, pero no el sorbitol, y produce estreptocinasa y estreptolisina O, pero no estreptolisina S. La estreptocinasa empleada como tratamiento trombolítico en el ser humano deriva de *S. equisimilis*. Puesto que *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* produce estreptolisina O, las infecciones causadas por este microorganismo pueden dar lugar a una elevación de los títulos de anticuerpos antiestreptolisina O (ASO), que se usan clásicamente para detectar antecedentes de infección por estreptococos β-hemolíticos del grupo A. *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* se ha aislado en la faringe, la nariz y el aparato genital de portadores asintomáticos y en el ombligo de hasta las dos terceras partes de neonatos asintomáticos. Los animales domésticos (p. ej., caballos, ganado vacuno, cerdos y gallinas) también pueden infectarse con este microorganismo.

Streptococcus equi subsp. *zooepidemicus* origina infecciones importantes, a menudo epidémicas, en animales domésticos (caballos, ganado vacuno, ovejas y cerdos). La mayoría de los casos de infección humana pueden ser rastreados hasta una fuente animal[101]. Este microorganismo fermenta el sorbitol, pero no la trehalosa, produce una nueva hemolisina, pero no estreptolisinas O ni S, no produce estreptocinasa y no se considera parte de la flora humana normal. La infección humana es infrecuente y se ha relacionado en algunos casos con el consumo de queso hecho en casa y de leche de vaca no pasteurizada[102]. En un estudio realizado en Inglaterra, *S. equi* subsp. *zooepidemicus* representó el 1,4% de los 214 microorganismos aislados en diversas muestras clínicas[103], aunque se ha sugerido que este microorganismo causa una proporción de infecciones agresivas mayor de la que cabría esperar a juzgar por su rara presencia en superficies.

Estreptococos del grupo G

Las cepas β-hemolíticas con antígeno del grupo G fueron descritas por primera vez por Lancefield y Hare en 1935[104]. La inmensa mayoría de las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cepas del grupo D muestran β-hemólisis cuando se incuban en dióxido de carbono al 5-10% a 35 °C durante 18-48 horas en agar-soja-tripticasa con un 5% de sangre de cordero. Tal como ocurre con los estreptococos del grupo C, la resistencia frente a la bacitracina no se puede utilizar de manera fiable como criterio único para diferenciar estos microorganismos de los estreptococos del grupo A debido a que un porcentaje variable de estreptococos del grupo G puede ser sensible a bacitracina. Los estreptococos β-hemolíticos del grupo G producen una estreptolisina antigénicamente semejante a la estreptolisina O producida por los estreptococos β-hemolíticos del grupo A. Por tanto, los pacientes con faringitis estreptocócica del grupo G pueden presentar una elevación significativa de los títulos séricos de anticuerpos ASO. *S. canis* es una especie de estreptococos del grupo G que se mantiene separada en la taxonomía respecto a los demás estreptococos de los grupos C y G pertenecientes a la especie *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*[5].

EPIDEMIOLOGÍA

Estreptococos del grupo C

Los estreptococos β-hemolíticos del grupo C se han identificado como parte de la flora humana normal de la rinofaringe, la piel y el aparato genital; este microorganismo también ha sido aislado a partir de muestras del ombligo de neonatos sin signos de infección y en cultivos vaginales puerperales rutinarios. Además, muchas especies animales están colonizadas por estreptococos del grupo C; algunas infecciones en humanos se han relacionado con fuentes animales. En la mayoría de los pacientes con infección por estreptococos del grupo C se han identificado enfermedades subyacentes. En una revisión de 88 casos de bacteriemia por estreptococos del grupo C, el 73% de los pacientes presentaban una enfermedad subyacente importante (enfermedad cardiovascular en el 20%; neoplasia maligna en el 20%); se documentó una exposición previa a animales en el 24% de los casos[101].

Estreptococos del grupo G

La mayor parte de los estreptococos del grupo G pueden hallarse colonizando la rinofaringe, la piel y el aparato genital; también se han publicado casos de colonización intestinal. Varios investigadores han observado que hasta el 65% de los pacientes con infecciones estreptocócicas del grupo G padecen una neoplasia maligna subyacente[105]. Sin embargo, en un estudio de 57 casos de infecciones por estreptococos del grupo G en 11 hospitales del noreste de Ohio, se observó que sólo el 21% de los pacientes padecían una neoplasia maligna subyacente[106]; el 21% eran alcohólicos y el 14% padecían diabetes mellitus. Se han observado tasas semejantes en 24 pacientes con bacteriemia por estreptococos del grupo G, en los que la tasa de enfermedad neoplásica subyacente fue del 25%[107].

S. canis ha sido reconocido con una frecuencia creciente como causa de infecciones de la piel y los tejidos blandos en propietarios de perros[108]. En una revisión de 54 casos de infección humana se observaron síndromes como infección de los tejidos blandos, bacteriemia primaria, infección del tracto urinario, osteomielitis y neumonía[109]. Las sensibilidades antibióticas son similares a las de los demás estreptococos del grupo G (véase más adelante el apartado sobre el tratamiento).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han publicado numerosos informes acerca de infecciones supurativas por estreptococos de los grupos C y G[101,106,110-112]. La infección puede ser endógena (es decir, causada por microorganismos residentes en la piel o las mucosas) o exógena (es decir, procedente de fuentes animales). La infección endógena tiene lugar a menudo en huéspedes predispuestos por la edad (neonatos o ancianos), alcoholismo, consumo de drogas por vía parenteral, diabetes mellitus, tratamiento inmunosupresor con corticoides o fármacos citotóxicos, o neoplasia maligna subyacente. Con frecuencia, las infecciones son graves, semejantes a las causadas por los estreptococos β-hemolíticos de los grupos A y B.

Faringitis

Los estreptococos β-hemolíticos no pertenecientes al grupo A se han relacionado con endemias o casos esporádicos de faringitis, aunque su papel exacto en el origen de la faringitis epidémica no está bien definido[113,114]. En un informe acerca de niños y adolescentes con faringitis esporádica, el 17% de los microorganismos β-hemolíticos aislados no pertenecían al grupo A; de éstos, menos de la mitad pertenecían a los grupos C y G.

Varios estudios que compararon las tasas de aislamiento de estreptococos β-hemolíticos del grupo C en pacientes con faringitis frente a controles sanos han arrojado resultados contradictorios[113]. En cinco estudios, los estreptococos del grupo C se aislaron con mayor frecuencia en los enfermos que en los controles, aunque los resultados sólo fueron estadísticamente significativos en un estudio[115]. En ese estudio, que empleó técnicas de laboratorio óptimas, la tasa de aislamiento de estreptococos del grupo C fue más alta entre los 1.425 pacientes adultos que entre los 284 controles (6% frente a 1,4%; $P = 0{,}002$). En un estudio realizado con minuciosidad en 232 estudiantes universitarios con faringitis[116], se demostró una fuerte asociación epidemiológica entre los estreptococos del grupo C y la faringitis endémica; se aislaron estreptococos del grupo C con una frecuencia significativamente mayor en los enfermos que en los 198 controles de su misma edad (26% frente a 11%; $P < 0{,}0001$). Los pacientes con cultivo positivo también presentaban fiebre, amigdalitis exudativa y adenopatía cervical anterior con mayor frecuencia que los pacientes con cultivo negativo, y los recuentos de colonias en los enfermos fueron, en general, superiores a los de los controles. La tasa de aislamiento del 11% en los controles sugirió que los estreptococos del grupo C pueden ser representantes de la flora orofaríngea normal.

Los síntomas y los signos de faringitis causados por los estreptococos del grupo C son muy similares a los causados por los estreptococos β-hemolíticos del grupo A y consisten en fiebre, irritación faríngea leve a moderada, exudado faríngeo y adenopatía cervical. Debido a estas similitudes, en los pacientes con un cuadro epidemiológico y clínico congruente con faringitis estreptocócica, pero con negatividad en la prueba rápida para *S. pyogenes,* es necesario un cultivo faríngeo[117]. Los estreptococos del grupo C también pueden causar una faringitis grave, seguida de bacteriemia y de infección metastásica. Se ha intentado realizar una detección rápida de estreptococos del grupo C a partir de hisopos faríngeos. En comparación con los cultivos, la prueba rápida tiene poca sensibilidad (34,4%) pero muy alta especificidad (99,4%) para la detección de estreptococos β-hemolíticos del grupo C[118]; la sensibilidad de la prueba mejoró al aumentar el número de recuentos de colonias en cultivos faríngeos.

Hasta el 23% de las personas son portadores faríngeos asintomáticos de estreptococos β-hemolíticos del grupo G. Los síntomas y signos en pacientes con faringitis por estreptococos del grupo G varían desde una infección leve de las vías respiratorias altas con coriza hasta una faringitis exudativa con fiebre y linfadenopatía. Como sucede con los estreptococos del grupo C, la enfermedad es indistinguible de la faringitis causada por estreptococos β-hemolíticos del grupo A. Los informes iniciales que sugerían un papel causal de los estreptococos del grupo G en la faringitis no eran más que casos anecdóticos, pequeños grupos de casos e investigación de brotes fundamentalmente alimentarios (relacionados con el consumo de huevos y ensalada de pollo)[113,119]. Pocos de estos estudios se controlaron de forma adecuada, y la tasa de aislamientos de estreptococos del grupo G fue demasiado baja como para demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos síntomático y asintomático. En una epidemia de faringitis en niños, los cultivos faríngeos en busca de estreptococos β-hemolíticos del grupo G fueron positivos en 56 de 222 enfermos (25%); las técnicas de huella genética *(fingerprinting)* revelaron cepas idénticas en el 75% de los casos[120]. En lo que respecta a características clínicas, respuesta de títulos de anticuerpos ASO y respuesta clínica al tratamiento antimicrobiano, los pacientes con faringitis por estreptococos del grupo G fueron similares a los que presentaban faringitis por estreptococos del grupo A. En este estudio, el tratamiento antimicrobiano pareció tener un impacto impresionante sobre el curso clínico de la faringitis por estreptococos del grupo G, aunque otros investigadores no han hallado pruebas de que el tratamiento antimicrobiano modifique la duración o la gravedad de los síntomas.

Complicaciones de la faringitis. La glomerulonefritis postestreptocócica se ha relacionado con faringitis por estreptococos del grupo C[121].

En estos informes, la infección se había adquirido por consumo de leche no pasteurizada de vacas con mastitis; el agente causal era *S. zooepidemicus*. No está clara la etiopatogenia de la glomerulonefritis postestreptocócica por infección estreptocócica del grupo C, aunque ciertas cepas de estreptococos de este grupo C recuperadas de cultivos faríngeos mostraron poseer receptores de anticuerpos humanos que se creyó que eran factores de virulencia para estos microorganismos[122]. Además, en el citoplasma de los microorganismos infecciosos del grupo C aislados se halló endostreptosina, un antígeno polipeptídico citoplásmico que desempeña un cierto papel en la glomerulonefritis postestreptocócica asociada a infección por estreptococos del grupo A, y se detectaron altas concentraciones de anticuerpos antiendostreptosina en el suero de los enfermos.

En estreptococos del grupo G, se ha aislado el antígeno proteico M de tipo 12, idéntico al antígeno nefritogénico del estreptococo del grupo A. Sin embargo, la asociación de los estreptococos β-hemolíticos del grupo G con la glomerulonefritis aguda es anecdótica; aún no se ha establecido una relación causal[123]. La faringitis estreptocócica de los grupos C y G también se ha relacionado con la artritis reactiva estéril[124]. Los estreptococos del grupo C, y posiblemente los estreptococos del grupo G, pueden producir una proteína M de clase C1 que podría ser responsable del desarrollo de las secuelas estreptocócicas asociadas[125]. No se ha descrito fiebre reumática aguda asociada a faringitis por estreptococos de los grupos C o G.

Infección cutánea y de tejidos blandos

La colonización de la piel humana por estreptococos de los grupos C y G es habitual, siendo estos microorganismos responsables de varias infecciones cutáneas y subcutáneas, como celulitis, infecciones de heridas, pioderma, erisipela, impétigo y úlceras cutáneas[110]. La solución de continuidad en la integridad de la piel puede proporcionar una puerta de entrada que conduzca a la bacteriemia. Tal como ocurre con los estreptococos del grupo A, se han aislado estreptococos del grupo C en pacientes con celulitis tras la extracción de venas para injertos de derivaciones arteriales y en situaciones asociadas a un drenaje venoso o linfático anormal. También puede observarse linfangitis acompañante.

En un estudio reciente efectuado con diseño de casos y controles se ha observado realmente que los estreptococos del grupo G son aislados con una incidencia mayor que los del grupo A (22% frente a 7%) en los pacientes hospitalizados por celulitis. Se descubrió el estado de portador faríngeo en un pequeño porcentaje de estos pacientes y en sus contactos en el hogar, pero no en las personas del grupo control[126]. La bacteriemia por estreptococos del grupo G puede aparecer como complicación de las infecciones de la piel y los tejidos blandos. En una revisión de 37 pacientes con bacteriemia por estreptococos del grupo G[106], el 73% sufría la bacteriemia a partir de un origen cutáneo, incluyendo el 58% de los pacientes con un tumor maligno subyacente. En otras revisiones de cuadros de bacteriemia causados por estreptococos del grupo G se han observado porcentajes significativamente menores de infecciones de la piel y los tejidos blandos como origen de la bacteriemia[111].

Artritis

Los estreptococos β-hemolíticos son responsables del 11-28% de todos los casos de artritis séptica no gonocócica, siendo en la mayoría de los casos, tanto infantiles como adultos, estreptococos del grupo A. La artritis por estreptococos del grupo C es muy infrecuente y suele afectar a articulaciones con alteraciones reumatológicas preexistentes[127,128]. En una importante revisión de la literatura sobre 18 casos de artritis séptica por estreptococos del grupo C[129], se identificaron enfermedades subyacentes, tanto reumáticas como no reumáticas, en el 72% de los pacientes. Se asumió que la piel era la puerta de entrada en cinco enfermos, aunque en la mayoría de los casos no se identificó la fuente de la infección. Puede verse afectada casi cualquier articulación y, con frecuencia, la artritis es poliarticular (30% de los casos en una revisión). En dos pacientes se diagnosticó también una endocarditis infecciosa. En la mayoría de los casos se realizó tratamiento antimicrobiano (principalmente penicilina G) y drenaje quirúrgico. Tres de los enfermos fallecieron, todos los cuales presentaban bacteriemia.

En orden de frecuencia, los estreptococos del grupo G son los segundos estreptococos β-hemolíticos causantes de artritis séptica[130,131]. En una revisión de 57 casos[132], se observaron manifestaciones clínicas en 46 pacientes, entre los que se encontraban 13 con infección de prótesis articulares. En los pacientes con artritis séptica de articulaciones no protésicas producida por estreptococos del grupo G, el 48% presentaba afectación poliarticular. Se identificó un foco infeccioso extraarticular en más de la mitad de los pacientes; los principales focos de origen de la infección fueron celulitis y endocarditis. Sólo cuatro pacientes no presentaban enfermedades subyacentes o anomalías articulares. El tratamiento antimicrobiano fue variable, pero consistió más a menudo en un β-lactámico; la duración del tratamiento osciló entre 14 y 90 días, siendo rápidamente eliminado el microorganismo de la articulación en la mayoría de los casos. Sin embargo, en algunos pacientes se prolongó el curso clínico, siendo comunes las recidivas bacteriológicas tras el tratamiento médico. Se precisó drenaje en 13 pacientes, incluyendo 5 con prótesis articulares. Se ha visto que los pacientes con prótesis articulares infectadas evolucionan bien sin la retirada de la prótesis. Puede haber una respuesta lenta al tratamiento antimicrobiano a pesar de la sensibilidad in vitro. Puede coexistir osteomielitis (v. siguiente apartado) y también pueden presentarse derrames articulares estériles recurrentes.

Osteomielitis

Informes aislados han descrito casos de osteomielitis por estreptococos del grupo C[133,134]. Una revisión de la literatura describió a 11 pacientes con osteomielitis por estreptococos del grupo G[132], 3 de los cuales también presentaban artritis séptica. En esta revisión, seis de siete pacientes con osteomielitis por estreptococos del grupo G padecían enfermedades subyacentes (neoplasias malignas, cirrosis alcohólica, artrosis, fijación interna por fracturas o prótesis). Tres pacientes se trataron con antibióticos y otros tres precisaron tratamiento antimicrobiano más cirugía. También se han comunicado dos casos de osteomielitis vertebral por estreptococos del grupo G[135], así como un caso de osteomielitis postoperatoria del esternón[136] y un caso sorprendente de osteomielitis femoral subaguda que evolucionó de manera similar a un tumor óseo[137].

Infecciones de las vías respiratorias

Los estreptococos del grupo C constituyen una causa infrecuente de neumonía que, sin embargo, se asocia a una importante morbilidad y mortalidad, semejantes a las observadas en la infección causada por estreptococos del grupo A[110,138]. El desarrollo de neumonía va a menudo precedido por una infección vírica de las vías respiratorias altas. En una revisión de nueve casos[139], la neumonía fue típicamente lobar y a menudo precedida de fiebre, escalofríos, disnea y dolor torácico de características pleuríticas. Se observó bacteriemia en el 75% de los casos. Todos los pacientes sufrieron derrame pleural. Entre las complicaciones se incluyeron infección metastásica, empiema y cavitación. Todos los pacientes recibieron tratamiento con penicilina i.v., en ocasiones combinada con otros antimicrobianos.

La neumonía causada por estreptococos del grupo G es rara. Tal como ocurre en otros casos de infecciones por estreptococos del grupo G, se han observado tumores malignos subyacentes con una frecuencia variable[105,106,111].

También se ha observado sinusitis por estreptococos del grupo C. En una revisión[140] fue común a todos los casos la edad menor de 18 años, la presencia de complicaciones en el sistema nervioso central (quizás secundarias a tratamiento médico o quirúrgico inadecuado) y un retraso en el inicio del tratamiento adecuado. Tres de los cinco pacientes evaluados en esta revisión presentaron bacteriemia y dos fallecieron.

Endocarditis

La endocarditis infecciosa por estreptococos de los grupos C y G es infrecuente y supone menos del 1% de los casos de endocarditis y un 8,4% de los casos producidos por estreptococos β-hemolíticos[106,110,111,141]. En una revisión de 4.705 casos de endocarditis infecciosa[142], 166 (3,5%) estaban causadas por estreptococos β-hemolíticos: 8 del grupo C y 14 del grupo G. La probabilidad de endocarditis infecciosa parece ser más frecuente ante una bacteriemia por estreptococos de los grupos C o G

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que con los grupos A y B, incluso aunque estos últimos causen bacteriemia con mayor frecuencia.

En una revisión de 88 casos de bacteriemia por estreptococos del grupo C[101], los pacientes con endocarditis (24 casos) presentaban habitualmente síntomas subagudos (duración media de los síntomas, 17,4 días). Se observaron émbolos significativos en 10 casos; un tercio de los pacientes fallecieron. La respuesta al tratamiento con un β-lactámico como único antimicrobiano fue mala; los autores se vieron obligados a emplear combinaciones bactericidas (p. ej., penicilina más gentamicina), aunque no se dispuso de datos comparativos que confirmasen esa recomendación. Cuatro pacientes precisaron sustitución valvular por insuficiencia cardíaca congestiva. Por el contrario, en otra revisión de infecciones por estreptococos del grupo C en las que se identificaron 20 casos de endocarditis infecciosa[110], la presentación fue típicamente aguda, con tendencia a afectar válvulas normales, alta tasa de mortalidad (que alcanzó un 40-50%) y una frecuente necesidad de sustituir las válvulas. Más de la mitad de los enfermos desarrollaron complicaciones cardíacas, como destrucción de las valvas valvulares, abscesos miocárdicos, alteraciones de la conducción y grave insuficiencia cardíaca congestiva. En cerca de la mitad de los pacientes se observaron importantes émbolos sistémicos. En 12 enfermos de los que se poseía información acerca del tratamiento antimicrobiano, no se observaron fracasos en los tratados con penicilina, con o sin aminoglucósido. Sin embargo, los pacientes que recibieron un tratamiento combinado precisaron sustitución valvular con menor frecuencia que los tratados sólo con penicilina. El tratamiento combinado puede ser bactericida con mayor rapidez, aunque la relación entre el tratamiento antimicrobiano y la cirugía no puede valorarse adecuadamente dado el escaso número de pacientes revisados.

La endocarditis por estreptococos del grupo G suele afectar a pacientes de edad avanzada con múltiples trastornos subyacentes[111,143]. Pueden afectarse tanto las válvulas nativas como las protésicas, y es más frecuente la enfermedad del lado izquierdo. En general, el inicio es repentino, con rápida destrucción valvular e infección perivalvular; no es infrecuente la aparición de focos metastásicos. En una revisión de 40 casos de endocarditis por estreptococos del grupo G[144], la media de edad de los pacientes fue de 56 años. Entre las enfermedades subyacentes se observaron neoplasias malignas, diabetes mellitus, inyección parenteral de drogas y alcoholismo. El inicio fue agudo en 26 de 40 enfermos. La puerta de entrada fue la piel en casi el 50% de los casos. Hubo un número similar de casos entre los pacientes con valvulopatía subyacente y con válvulas cardíacas normales. De los 29 enfermos de quienes se informaron complicaciones, 25 presentaron complicaciones cardíacas o embólicas. La tasa de mortalidad fue del 36%, pero osciló entre el 43% y el 67% en otros estudios[141,143]. Se observó una tendencia a mejorar la supervivencia en pacientes tratados con la combinación antimicrobiana de un β-lactámico más un aminoglucósido durante al menos 28 días.

Meningitis

Se han comunicado algunos casos de meningitis por estreptococos de los grupos C y G, asociados a menudo con endocarditis infecciosa[110,145,146]. La infección puede afectar a personas sanas, especialmente a las que tienen contacto con animales; se han observado casos asociados a la ingestión de leche de cabra no pasteurizada[147], a traumatismo craneoencefálico secundario a la coz de un caballo[148] y simplemente al contacto frecuente con caballos[149]. La presentación clínica es típicamente aguda y la respuesta al tratamiento antimicrobiano, lenta. En una revisión de la literatura de 18 casos previos (9 en adultos) de meningitis por estreptococos del grupo C[150], la tasa de mortalidad fue del 55%. En la evaluación de los aproximadamente 30 casos de meningitis por estreptococos del grupo C que han sido revisados en conjunto[150,151], las complicaciones han consistido en bacteriemia, neumonía, sinusitis, empiema subdural, endocarditis bacteriana, absceso cerebral y otitis media. La tasa de mortalidad fue elevada (43%) y más significativa en los pacientes con los extremos de edad (recién nacidos y ancianos).

Infección puerperal

En su trabajo original, Lancefield y Hare obtuvieron estreptococos del grupo G de 5 de 855 hisopos vaginales preparto y de la sangre de una enferma con sepsis puerperal también infectada por *S. aureus*[104]. Cerca del 5% de las mujeres asintomáticas albergan estreptococos β-hemolíticos en su aparato genital. Tanto los estreptococos del grupo C como los del grupo G se han relacionado con sepsis puerperal epidémica y no epidémica, así como con endometritis[111,15]. Cuando se produce endometritis sin bacteriemia, puede ser relativamente leve y se manifiesta con escasos síntomas sistémicos.

Sepsis neonatal

La sepsis neonatal por estreptococos del grupo G tiene lugar en lactantes prematuros o con bajo peso al nacer, y en el contexto de una rotura prematura de membranas[153]. La infección implica con gran frecuencia la colonización del canal del parto, y se disemina hacia el niño durante el parto vaginal. Típicamente, el inicio de la enfermedad tiene lugar durante la primera semana de vida. La infección en el niño también se asocia a una alta incidencia de complicaciones obstétricas maternas. En una revisión de la sepsis neonatal acaecida en un centro durante un período de 5 años, los estreptococos del grupo G fueron responsables de 7 de 305 casos[154]. Entre los síntomas y signos observados se incluyeron hipotermia, irritabilidad, convulsiones, apnea, bradicardia y parada cardíaca. Algunas complicaciones, como la dificultad respiratoria progresiva, el shock y la coagulación intravascular diseminada, son invariablemente fatales.

Bacteriemia

Rara vez se aíslan estreptococos del grupo C en hemocultivos; son responsables de menos del 1% de todas las bacteriemias[112,155,156]. Sin embargo, se detecta con frecuencia bacteriemia en pacientes con algún tipo de infección por estreptococos del grupo C. En una revisión de 31 casos de infecciones por estreptococos del grupo C[110], se observó bacteriemia en 23 (74%). La bacteriemia fue polimicrobiana en ocho pacientes, predominando las bacterias gramnegativas facultativas como segundo microorganismo. En una revisión de 88 casos de bacteriemia por estreptococos del grupo C[101], el 27% de los enfermos presentaban endocarditis infecciosa, el 10% meningitis, el 9% infecciones cutáneas y el 23% bacteriemia primaria; en el 88% de los casos, la infección había sido adquirida en la comunidad. Muchos de los enfermos padecían enfermedades subyacentes, como enfermedad cardiovascular (20%), neoplasias malignas (20%) e inmunosupresión (15%). La presentación más frecuente fue un episodio agudo de fiebre, escalofríos y postración, excepto en pacientes con endocarditis infecciosa, cuyo inicio fue en general subagudo en esta revisión, a diferencia de lo observado en un estudio previo[110]. Las tasas de mortalidad fueron altas (25%), en especial en ancianos y en pacientes con endocarditis, meningitis o infección diseminada. Se observaron hallazgos similares en una revisión de 45 casos de septicemia causados específicamente por *S. equi* subsp. *zooepidemicus*, en la que el 27% de los enfermos padecían alguna enfermedad cardiovascular subyacente; la tasa global de mortalidad fue del 22%[157].

Los estreptococos del grupo G son responsables del 8-11% de todas las bacteriemias por estreptococos β-hemolíticos[158]; en el 21-65% de los pacientes se observa alguna neoplasia maligna[106,107,111]. La bacteriemia polimicrobiana es infrecuente, y se aísla *S. aureus* como el copatógeno más frecuente. En general, los pacientes suelen presentar otro sitio primario de infección, como neumonía, artritis séptica, oftalmitis o meningitis. En una revisión de 24 casos de bacteriemia por estreptococos del grupo G a lo largo de un período de 29 meses[107], entre las enfermedades subyacentes se incluyeron alcoholismo (8 pacientes), neoplasia maligna (6 pacientes), diabetes mellitus (5 pacientes), enfermedad neurológica (4 pacientes), enfermedad cardiovascular (4 pacientes) y enfermedad renal terminal (2 pacientes). La tasa de neoplasias subyacentes fue del 25%, en comparación con el 65% observado en otras series[106]. La piel constituyó la puerta de entrada en el 79% de los casos. En esta serie, la endocarditis infecciosa fue muy infrecuente; se documentó en un único enfermo. En otra revisión de 56 casos de bacteriemia por estreptococos del grupo G en 11 hospitales del noreste de Ohio[111], la infección polimicrobiana, incluidas las bacteriemias, constituyó una importante característica. El copatógeno más frecuente fue *S. aureus,* probablemente secundario a la presencia de una infección cutánea y de tejidos blandos, al trasfondo de procedimientos quirúrgicos y de maniobras diagnósticas invasivas, y a los efectos de

la quimioterapia y de neoplasias malignas subyacentes. La mortalidad (39% en aquéllos con bacteriemia sola) estuvo en general relacionada con la gravedad de la enfermedad subyacente. En una revisión de la Clínica Mayo[106], los estreptococos del grupo G fueron responsables del 0,3% de todas las bacteriemias y del 10,8% de las causadas por estreptococos β-hemolíticos; la bacteriemia había sido adquirida en la comunidad en el 70% de los casos. Esta serie se caracterizó por una frecuencia elevada de tumores malignos subyacentes en los pacientes infectados y, característicamente, por una puerta de entrada cutánea. El origen cutáneo de las bacteriemias estuvo relacionado con insuficiencia venosa crónica, antecedentes de linfadenectomía o alteraciones introducidas por la cirugía, la radioterapia o el propio tumor. En un estudio retrospectivo efectuado a lo largo de 12 años sobre 84 pacientes con bacteriemia estreptocócica del grupo G, la mediana de edad fue de 62 años y se confirmaron los hallazgos previos de la elevada frecuencia de la enfermedad subyacente (el 35% con tumores malignos y el 35% con diabetes mellitus), así como la puerta de entrada cutánea (el 61% con celulitis)[159]. Un hallazgo nuevo en esta revisión fue el hecho de que la bacteriemia recurrente por estreptococos del grupo G (16 episodios en seis pacientes) se observó principalmente en pacientes con alteraciones linfáticas regionales crónicas y, posiblemente, en relación con tipos específicos de la proteína M en la superficie bacteriana.

Otras infecciones

Se ha informado también de la existencia de otras infecciones causadas por estreptococos β-hemolíticos de los grupos C y G. Entre ellas se incluyen pericarditis aguda por estreptococos del grupo C[160], pericarditis por estreptococos del grupo G como presentación inicial del cáncer de colon[161], piomiositis por estreptococos del grupo C[162] y un absceso epidural espinal por estreptococos del grupo G[163]. También se ha comunicado un síndrome similar al shock tóxico asociado a estreptococos tanto del grupo C como del grupo G[164,165]. Aunque no se ha demostrado que estos microorganismos segreguen alguna exotoxina, hay evidencia indirecta de la producción de una toxina superantígeno a través de la estimulación de las células mononucleares de la sangre periférica en un caso de infección de los tejidos blandos por estreptococos del grupo C que evolucionó en forma de un síndrome similar al shock tóxico. Otras infecciones documentadas causadas por estreptococos del grupo C son abscesos cerebrales y epiglotitis producidos por *S. equi* subsp. *equisimilis,* infecciones intraabdominales, empiema subdural, infección de la fístula arteriovenosa y peritonitis en pacientes de diálisis, así como un cuadro de aortitis adquirido posiblemente por el contacto del paciente con un caballo[110,166-169]. También se ha comunicado que los estreptococos del grupo G causaron endoftalmitis (tras un procedimiento dental), y fueron identificados en un caso de absceso cerebral polimicrobiano en un paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana[171].

TRATAMIENTO

Estreptococos del grupo C

El fármaco antimicrobiano de elección para los estreptococos β-hemolíticos del grupo C es la penicilina G[172]. Otros fármacos con buena actividad in vitro son la amoxicilina, las ureidopenicilinas, las penicilinas, la cefazolina, la cefotaxima, la vancomicina y el linezolid. La oxacilina y la nafcilina no son tratamientos eficaces[173]. Sin embargo, aparte de la vancomicina, la experiencia clínica con otros antimicrobianos distintos de la penicilina no es demasiado amplia. En un estudio, el 95% de los microorganismos con resistencia a eritromicina presentaron los genes *mefA* o *mefE* de flujo de salida del fármaco[174]. En una revisión reciente de 20 cepas de estreptococos el grupo C se ha demostrado que el 30% presentaban resistencia a tetraciclina, el 25% a eritromicina y el 10% a ciprofloxacino. Dos cepas mostraron sensibilidad intermedia frente a clindamicina[173]. Se ha publicado un caso de faringitis causada por *S. equi* subsp. *equisimilis* resistente a penicilina, aunque no está claro su mecanismo de resistencia[175]. Se ha comunicado tolerancia en estreptococos del grupo C con concentraciones mínimas bactericidas que oscilan entre 32 y 512 veces las CMI[176,177]. La frecuencia de este fenómeno de tolerancia no está clara; se observó en 2 de 25 casos en una serie[172] y en 16 de 17 casos en otra[176].

Se ha demostrado una acusada sinergia en la muerte in vitro de los estreptococos del grupo C con penicilina más gentamicina, independientemente de la tolerancia a la penicilina. La adición de gentamicina o rifampicina a un β-lactámico o a la vancomicina proporciona una actividad bactericida frente a estreptococos del grupo C[176,177]. Aunque la importancia clínica de estos hallazgos es incierta, las revisiones retrospectivas de la endocarditis por estreptococos del grupo C apreciaron un mejor pronóstico en los pacientes tratados con una combinación de penicilina más gentamicina, en comparación con quienes recibieron sólo penicilina[110], lo que lleva a los autores a recomendar el tratamiento combinado en pacientes con infecciones graves (endocarditis, meningitis, artritis séptica o bacteriemia en huéspedes neutropénicos) causadas por estreptococos del grupo C. También se ha comunicado tolerancia a la cefalotina y a la vancomicina en estreptococos del grupo C.

Estreptococos del grupo G

Los estreptococos del grupo G son sensibles in vitro a varios antimicrobianos, como la penicilina G, las ureidopenicilinas, la mayoría de las cefalosporinas, la vancomicina y el linezolid[172,173]; los fármacos más activos son penicilina, ampicilina y cefotaxima. La oxacilina y la nafcilina no son tratamientos eficaces. La clindamicina, la eritromicina y la tetraciclina poseen una actividad bactericida relativamente baja frente a los estreptococos del grupo G[178]. En un estudio reciente sobre 60 cepas se observaron porcentajes de resistencia del 8%, el 28% y el 27% frente a estos antibióticos, respectivamente[173]. Las combinaciones de gentamicina con penicilina, cefotaxima o vancomicina son sinérgicas frente al 80-90% de los microorganismos aislados[179].

La tolerancia a la penicilina no es una característica capital de los estreptococos del grupo G, y se ha demostrado sólo en presencia de elevados inóculos y en la fase de crecimiento estacionario del microorganismo. Cuando se realizaron pruebas con grandes inóculos (10^8 UFC/ml) de células en fase estacionaria, se produjo una reducción acusada de las muertes por penicilina G. Este menor efecto bactericida no se observó con inóculos grandes de microorganismos en fase logarítmica o con inóculos bajos de microorganismos en fase estacionaria. El paradigma de esta situación in vitro con grandes inóculos en fase estacionaria es la endocarditis infecciosa, que podría explicar en parte los resultados relativamente malos observados en la endocarditis por estreptococos del grupo G producida por microorganismos sensibles. El resultado final de este fenómeno también se ha observado clínicamente en un caso de celulitis por estreptococos del grupo G sensible a antibióticos que no mejoró con dosis elevadas de penicilina pero que sí lo hizo, y de manera espectacular, al añadir clindamicina[180]. También se ha comunicado una tolerancia a la vancomicina en estreptococos del grupo G, aunque la tolerancia a este fármaco también puede depender de la fase de crecimiento y del medio de cultivo empleado en el laboratorio[178]. La trascendencia clínica de la tolerancia no está bien definida, y su presencia no refleja necesariamente una correlación con la ineficacia clínica del tratamiento. Las combinaciones de gentamicina con un β-lactámico y de gentamicina o rifampicina con vancomicina son bactericidas para las cepas tolerantes[171]. Sin embargo, son preocupantes los informes acerca de la aparición de resistencia de alto nivel a la gentamicina en estreptococos del grupo G[181], lo que puede afectar al tratamiento bactericida necesario en las infecciones graves causadas por este microorganismo. Se recomienda una cuidadosa vigilancia para detectar la posible resistencia de alto nivel frente a aminoglucósidos.

Streptococcus iniae

Streptococcus iniae, patógeno reconocido sólo desde hace poco en el ser humano, es un estreptococo β-hemolítico que no reacciona con ninguno de los sueros del grupo de Lancefield. Este microorganismo se identificó por primera vez en 1976 como causa de abscesos subcutáneos en delfines de agua dulce[182].

En el laboratorio clínico, *S. iniae* puede no ser correctamente identificado. Pocos sistemas comerciales de laboratorio incluyen a esta especie en su base de datos, pero aproximadamente el 70% de las cepas obtenidas en uno de estos animales muerto en 1999 fue identificada correctamente mediante el sistema Biolog Microlog[183]. Además, la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

β-hemólisis de este microorganismo puede ser inapreciable en ciertas situaciones. Como consecuencia, se confunde a menudo con estreptococos del grupo viridans y es descartado como contaminante. En 6 de 11 pacientes publicados por Weinstein y cols., los aislamientos de *S. iniae* fueron identificados inicialmente como *S. uberis,* estreptococo del grupo viridans que no es un típico patógeno para el ser humano[184].

Hasta la fecha, se ha confirmado que la mayor parte de las infecciones invasivas causadas por *S. iniae* se deben a la presencia de bacteriemia. Casi todos los pacientes habían padecido una celulitis previa de la mano como presumible fuente primaria de infección. La manipulación de pescado vivo o muerto, en especial la tilapia, constituyó la presunta fuente de exposición. Los pacientes respondieron sin problemas al tratamiento con un β-lactámico.

Stomatococcus y *Pediococcus*

Stomatococcus mucilaginosus (reclasificado como *Rothia mucilaginosa*[185]) es un coco aerobio grampositivo que tradicionalmente ha dado lugar a infecciones orales, cutáneas y del sistema nervioso central en huéspedes debilitados. Recientemente se han observado infecciones en personas inmunocompetentes, como meningitis, fascitis necrosante e infección de prótesis articulares[186-188]. La mayoría de las cepas son sensibles a las cefalosporinas de tercera generación, vancomicina, carbapenemes y levofloxacino.

Las especies de *Pediococcus* son cocos aerobios grampositivos que se han aislado en infecciones nosocomiales y son a menudo resistentes a la vancomicina[189].

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruoff KL, Whiley RA, Beighton D. Streptococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. *Manual of Clinical Microbiology,* 8th ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 2003. p. 405-21.
2. Colman G, Williams REO. Taxonomy of some human viridans streptococci. In: Wannamaker LW, Matsen JM, eds. *Streptococci and Streptococcal Diseases: Recognition, Understanding, and Management*. New York: Academic Press; 1972. p. 281-99.
3. Facklam RR. Physiological differentiation of viridans streptococci. *J Clin Microbiol* 1977;**5**:184-201.
4. Facklam R. What happened to the streptococci: Overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:613-30.
5. Bruckner DA, Colonna P, Bearson BL. Nomenclature for aerobic and facultative bacteria. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:713-23.
6. Faibis F, Mihaila L, Perna S, et al. *Streptococcus sinensis*: An emerging agent of infective endocarditis. *J Med Microbiol* 2008;**57**:528-31.
7. Glazunova OO, Raoult D, Roux V. *Streptococcus massiliensis* sp. nov., isolated from a patient blood culture. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006;**56**:1127-31.
8. Kilian M, Mikkelson L, Henrichsen J. Taxonomic study of viridans streptococci: Description of *Streptococcus gordonii* sp. nov. and amended descriptions of *Streptococcus sanguis* (White and Niven 1946), *Streptococcus oralis* (Bridge and Sneath 1982), and *Streptococcus mitis* (Andrews and Horder 1906). *Int J Syst Bacteriol* 1989;**39**:471-84.
9. Schleifer KH, Kilpper-Balz R. Molecular and chemotaxonomic approaches to the classification of streptococci, enterococci, and lactococci: A review. *Syst Appl Microbiol* 1987;**10**:1-19.
10. Beighton D, Hardie JM, Whiley RA. A scheme for the identification of viridans streptococci. *J Med Microbiol* 1991;**35**: 367-372.
11. Hinnebusch CJ, Nikolai DM, Bruckner DA. Comparison of API Rapid Strep, Baxter Microscan Rapid Pos ID Panel, BBL Minitek Differential Identification System, IDS RapID STR System, and Vitek GPI to conventional biochemical tests for identification of viridans streptococci. *Am J Clin Pathol* 1991;**96**:459-63.
12. Westling K, Julander I, Ljungman P, et al. Identification of species of viridans streptococci in clinical blood culture isolates by sequence analysis of the RNase P RNA gene, *rnpB*. *J Infection* 2008;**56**:204-10.
13. Friedrichs C, Rodloff AC, Chhatwal GS, et al. Rapid identification of viridans streptococci by mass spectrometric discrimination. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:2392-7.
14. Collins MD, Hutson RA, Falsen E, et al. Description of *Gemella sanguinis* sp. nov., isolated from human clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:3090-3.
15. Kawamura Y, Hou XG, Sultana F, et al. Transfer of *Streptococcus adjacens* and *Streptococcus defectivus* to *Abiotrophia* gen. nov. as *Abiotrophia adiacens* comb. nov. and *Abiotrophia defectiva* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1995;**45**:798-803.
16. Collins MD, Lawson PA. The genus *Abiotrophia* (Kawamura et al.) is not monophyletic: Proposal of *Granulicatella* gen. nov., *Granulicatella adiacens* comb. nov., *Granulicatella elegans* comb. nov. *and Granulicatella balaenopterae* com. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000;**50**:365-9.
17. Gibbons RJ, van Houte J. Selective bacterial adherence to oral epithelial surfaces and its role as an ecological determinant. *Infect Immun* 1971;**3**:567-73.
18. Frandsen EVG, Pedrazzoli V, Kilian M. Ecology of viridans streptococci in the oral cavity and pharynx. *Oral Microbiol Immunol* 1991;**6**:129-33.
19. Stinson MW, Alder S, Kumar S. Invasion and killing of human endothelial cells by viridans group streptococci. *Infect Immun* 2003;**71**:2365-72.
20. Viscount HB, Munro CL, Burnette-Curley D, et al. Immunization with FimA protects against *Streptococcus parasanguis* endocarditis in rats. *Infect Immun* 1997;**65**:994-1002.
21. Lowy FD, Chang DS, Neuhaus EG, et al. Effect of penicillin on the adherence of *Streptococcus sanguis* in vitro and in the rabbit model of endocarditis. *J Clin Invest* 1983;**71**:668-75.
22. Hahn CL, Best AM, Tew JG. Rapid tissue factor induction by oral streptococci and monocyte-IL-1beta. *J Dent Res* 2007;**86**:255-9.
23. Berkowitz RJ. Acquisition and transmission of mutans streptococci. *J Calif Dent Assoc* 2003;**31**:135-8.
24. Veiga-Malta I, Duarte M, Dinis M, et al. Enolase from *Streptococcus sobrinus* is an immunosuppressive protein. *Cell Microbiol* 2004;**6**:79-88.
25. Engel A, Kern P, Kern WV. Levels of cytokines and cytokine inhibitors in the neutropenic patients with α-hemolytic streptococcus shock syndrome. *J Infect Dis* 1996;**23**:785-9.
26. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: Results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;**288**:75-81.
27. Van der Meer JTM, Thompson J, Valkenburg HA, et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands: Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992;**152**:1863-8.
28. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis: The changing spectrum. *Am J Med* 1987;**82**:681-8.
29. Lin CY, Chao PC, Hong GJ, et al. Infective endocarditis from *Streptococcus viridans* associated with colon carcinoma: A case report. *J Card Surg* 2008;**23**:263-5.
30. Barkan D, Abu Fanne R, Elazari-Scheiman A, et al. Navel piercing as a cause for *Streptococcus viridans* endocarditis: Case report, review of the literature and implications for antibiotic prophylaxis. *Cardiol* 2007;**108**:159-60.
31. Douglas JL, Cobbs CG. Prosthetic valve endocarditis. In: Kaye D, editor. *Infective Endocarditis, 2nd ed. New York: Raven Press*; 1992. p. 375-96.
32. Bush LM, Johnson CC. Clinical syndrome and diagnosis of endocarditis. In: Kaye Donald, editor. *Infective Endocarditis, 2nd ed. Philadelphia: Raven Press*; 1992. p. 99-115.
33. Shin GY, Manuel RJ, Ghori S, et al. Molecular technique identifies the pathogen responsible for culture negative infective endocarditis. *Heart* 2005;**91**:e47.
34. Madershahian N, Strauch JT, Breuer M, et al. Polymerase chain reaction amplification as a diagnostic tool in culture-negative multiple-valve endocarditis. *Ann Thor Surg* 2005;**79**:e21-2.
35. Sokil AB. Cardiac imaging in infective endocarditis. In: Kaye D, editor. *Infective Endocarditis, 2nd ed. New York: Raven Press*; 1992. p. 125-50.
36. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: The prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;**114**:635-40.
37. Tunkel AR, Scheld WM. Experimental models of endocarditis. In: Kaye D, editor. *Infective Endocarditis, 2nd ed. New York: Raven Press*; 1992. p. 37-56.
38. Sande MA, Irvin RG. Penicillin-aminoglycoside synergy in experimental streptococcal viridans endocarditis. *J Infect Dis* 1974;**129**:572-6.
39. Carrizosa J, Kaye D. Antibiotic concentration in serum, bactericidal activity, and results of therapy of streptococcal endocarditis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; **12**:479-83.
40. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;**111**:e394-433.
41. Wilson WR, Geraci JE. Treatment of streptococcal endocarditis. *Am J Med* 1985;**78**(Suppl 6B), 128-37.
42. Francioli PB. Ceftriaxone and outpatient treatment of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:97-115.
43. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, et al. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks: Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992;**267**:264-79.
44. Stamboulian D, Bonvehi P, Arevalo C, et al. Antibiotic management of outpatients with infectious endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Rev Infect Dis* 1991;**13** (Suppl 2), S160-8.
45. Streptococcal endocarditis: The viridans and β-hemolytic streptococci. In: Roberts RB, Kaye D, eds. *Infective Endocarditis, 2nd ed. New York: Raven Press*; 1992. p. 191-208.
46. Levy CS, Kogulan P, Gill VJ, et al. Endocarditis caused by penicillin-resistant viridans streptococci: 2 cases and controversies in therapy. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:577-9.
47. Swenson FJ, Rubin SJ. Clinical significance of viridans streptococci isolated from blood cultures. *J Clin Microbiol* 1982;**15**:725-7.
48. Engelhard D, Elishoov H, Or R, et al. Cytosine arabinoside as a major risk factor for *Streptococcus viridans* septicemia following bone marrow transplantation: A 5-year prospective study. *Bone Marrow Transplant* 1995;**16**:565-70.
49. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: A case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:1201-7.
50. Bilgrami S, Feingold JM, Dorsky D, et al. *Streptococcus viridans* bacteremia following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;**21**:591-5.
51. Bert F, Valla D, Moreau R, et al. Viridans group streptococci causing spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant* 2008;**14**:710-1.
52. Burden AD, Oppenheim BA, Crowther D, et al. Viridans streptococcal bacteremia in patients with haematological and solid malignancies. *Eur J Cancer* 1991;**27**:409-11.
53. Bostrom B, Weisdorf D. Mucositis and α-streptococcal sepsis in bone marrow transplant recipients. *Lancet* 1984;**1**:1120-1.
54. Ringden O, Heimdahl A, Lonnqvist B, et al. Decreased incidence of viridans streptococcal septicaemia in allogeneic bone marrow transplant recipients after the introduction of acyclovir. *Lancet* 1984;**1**:744.
55. Villablanca JG, Steiner M, Kersey J, et al. The clinical spectrum of infections with viridans streptococci in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1990;**6**:387-93.
56. Martino R, Manteiga R, Sanchez I, et al. Viridans streptococcal shock syndrome during bone marrow transplantation. *Acta Haematol* 1995;**94**:69-73.
57. Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1524-9.
58. Koren P, Krcmery V Jr. Viridans streptococcal bacteremia due to penicillin-resistant and penicillin-sensitive streptococci: Analysis of risk factors and outcome in 60 patients from a single cancer centre before and after penicillin is used for prophylaxis. *Scand J Infect Dis* 1997;**29**:245-9.
59. Arns da Cunha C, Weisdorf D, Shu XO, et al. Early grampositive bacteremia in BMT recipients: Impact of three different approaches to antimicrobial prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 1998;**21**:173-80.
60. Mrazova M, Docze A, Buckova E, et al. Prospective national survey of viridans streptococcal bactaeremia risk factors, antibacterial susceptibility and outcome of 120 episodes. *Scand J Infect Dis* 2005;**37**:637-41.
61. Hoyne AL, Herzon H. *Streptococcus viridans* meningitis: A review of the literature and report of nine recoveries. *Ann Intern Med* 1950;**33**:879-902.
62. Enting RH, deGans J, Blankevoort JP, et al. Meningitis due to viridans streptococci in adults. *J Neurol* 1997;**244**:435-8.
63. Leiger JF. *Streptococcus salivarius* meningitis and colonic carcinoma. *South Med J* 1991;**84**:1058-9.
64. Legrand M, Denis J, Drouhin F, et al. Bacterial meningitis following upper gastrointestinal endoscopy in patients with cirrhosis—bear it in mind. *Endoscopy* 2007;**39**:E96.
65. Heath RE, Rogers JA, Cheldelin LV, et al. *Streptococcus sanguis* sepsis and meningitis: A complication of vacuum extraction. *Am J Obstet Gynecol* 1980;**138**:343-4.
66. Bignardi GE, Isaacs D. Neonatal meningitis due to *Streptococcus mitis*. *Rev Infect Dis* 1989;**11**:86-8.
67. Baer ET. Post-dural puncture bacterial meningitis. *Anesthesiology* 2006;**105**:381-93.
68. Schneeberger PM, Janssen M, Voss A. α-Hemolytic streptococci: A major pathogen of iatrogenic meningitis following lumbar puncture. *Infection* 1996;**24**:29-33.

69. Nachamkin I, Dalton HP. The clinical significance of streptococcal species isolated from cerebrospinal fluid. *Am J Clin Pathol* 1983;**79**:195-9.
70. Neal JB, Jackson HW, Appelbaum E. Neurological complications of subacute bacterial endocarditis. *N Y State J Med* 1936;**36**:1819.
71. Lorber B, Swenson RM. Bacteriology of aspiration pneumonia. *Ann Intern Med* 1974;**81**:329-31.
72. Rose H. Viridans streptococcal pneumonia [letter]. *JAMA* 1981;**245**:32.
73. Pratter MR, Irwin RS. Viridans streptococcal pulmonary parenchymal infections. *JAMA* 1980;**243**:2515-7.
74. Sarkar TK, Murarka RS, Gilardi GL. Primary *Streptococcus viridans* pneumonia. *Chest* 1989;**96**:831-4.
75. Marrie TJ. Bacteremic community-acquired pneumonia due to viridans group streptococci. *Clin Invest Med* 1993;**16**:38-44.
76. Liang SJ, Chen W, Lin YC, et al. Community-acquired thoracic empyema in young adults. *South Med J* 2007;**100**:1075-80.
77. Rodriguez-Avial I, Rodriguez-Avial C, Culebras E, et al. Fluoroquinolone resistance among invasive viridans group streptococci and *Streptococcus bovis* isolated in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2007;**29**:478-80.
78. Pfaller MA, Jones RN, Marshall SA, et al. Nosocomial streptococcal bloodstream infections in the SCOPE program: Species occurrence and antimicrobial susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;**29**:259-63.
79. Prabhu RM, Piper KE, Baddour LM, et al. Antimicrobial susceptibility patterns among viridans group streptococcal isolates from infective endocarditis patients from 1971 to 1986 and 1994 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:4463-5.
80. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal endocarditis. *Cardiology* 2006;**105**:234-9.
81. Pfaller MA, Marshall SA, Jones RN. In vitro activity of cefepime and ceftazidime against 197 nosocomial blood stream isolates of streptococci: A multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;**29**:273-6.
82. Tuohy M, Washington JA. Antimicrobial susceptibility of viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;**29**:277-80.
83. Lowy FD, Neuhaus EG, Chang DS, et al. Penicillin therapy of experimental endocarditis induced by tolerant *Streptococcus sanguis* and non-tolerant *Streptococcus mitis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;**28**:607-11.
84. Handwerger S, Tomasz A. Antibiotic tolerance among clinical isolates of bacteria. *Rev Infect Dis* 1985;**7**:368-86.
85. Moet GJ, Dowzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus (bovis)* and viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;**57**:333-6.
86. McWhinney PHM, Patel S, Whiley RA, et al. Activities of potential therapeutic and prophylactic antibiotics against blood culture isolates of viridans group streptococci from neutropenic cancer patients receiving ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;**37**:2493-5.
87. Hepburn MJ, Fraser SL, Rennie TA, et al. Septic arthritis caused by *Granulicatella adiacens*: Diagnosis by inoculation of synovial fluid into blood culture bottles. *Rheum International* 2003;**23**:255-7.
88. Roggenkamp A, Leitritz L, Baus K, et al. PCR for detection and identification of *Abiotrophia* spp. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:2844-6.
89. Casalta JP, Habib G, La Scola B, et al. Molecular diagnosis of *Granulicatella elegans* on the cardiac valve of a patient with culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:1845-7.
90. Woo PC, Fung AM, Lau SK, et al. *Granulicatella adiacens* and *Abiotrophia defectiva* bacteraemia characterized by 16S rRNA gene sequencing. *J Med Microbiol* 2003;**52**:137-40.
91. Zheng X, Freeman AF, Villafranca J, et al. Antimicrobial susceptibilities of invasive pediatric *Abiotrophia* and *Granulicatella* isolates. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:4323-6.
92. Liao CH, Teng LJ, Hsueh PR, et al. Nutritionally variant streptococcal infections at a University Hospital in Taiwan: Disease emergence and high prevalence of beta-lactam and macrolide resistance. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:452-5.
93. Senn L, Entenza JM, Prod'hom G. Adherence of *Abiotrophia defectiva* and *Granulicatella* species to fibronectin: Is there a link with endovascular infection? *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;**48**:215-7.
94. Senn L, Entenza JM, Greub G, et al. Bloodstream and endovascular infections due to *Abiotrophia defectiva* and *Granulicatella* species. *BMC Infect Dis* 2006;**6**:9.
95. Stein DS, Nelson KE. Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: Therapeutic dilemma. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:908-16.
96. Ince A, Tiemer B, Gille J, et al. Total knee arthroplasty infection due to *Abiotrophia defectiva*. *J Med Microbiol* 2002;**51**:899-902.
97. del Pozo JL, Garcia-Quetglas E, Hernaez S, et al. *Granulicatella adaciens* breast implant–associated infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;**61**:58-60.
98. Cerceo E, Christie JD, Nachamkin I, et al. Central nervous system infections due to *Abiotrophia and Granulicatella* species: An emerging challenge? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;**48**:161-5.
99. Foley GE. Further observations on the occurrence of streptococci of groups other than A in human infection. *N Engl J Med* 1947;**237**:809-11.
100. Broome CV, Moellering RC Jr, Watson BK. Clinical significance of Lancefield groups L-T streptococci from blood and cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1976;**133**:382-92.
101. Bradley SF, Gordon JJ, Baumgartner DD, et al. Group C streptococcal bacteremia: Analysis of 88 cases. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:270-80.
102. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Group C streptococcal infection associated with eating homemade cheese—New Mexico. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1983;**32**:510-6.
103. Barnham M, Kerby J, Chandler RS, et al. Group C streptococci in human infection: A study of 308 isolates with clinical correlations. *Epidemiol Infect* 1989;**102**:379-90.
104. Lancefield RC, Hare R. The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. *J Exp Med* 1935;**61**:335-49.
105. Armstrong D, Blevins A, Louria DB, et al. Groups B, C, and G streptococcal infections in a cancer hospital. *Ann NY Acad Sci* 1970;**174**:511-22.
106. Auckenthaler R, Hermans PE, Washington JA II. Group G streptococcal bacteremia: Clinical study and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1983;**5**:196-204.
107. Wasky KL, Kollisch N, Densen P. Group G streptococcal bacteremia: The clinical experience at Boston University Medical Center and a critical review of the literature. *Arch Intern Med* 1985;**145**:58-61.
108. Lam MM, Clarridge JE III, Young EJ, et al. The other group G streptococcus: Increased detection of *Streptococcus canis* ulcer infections in dog owners. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:2327-9.
109. Galperine T, Cazorla C, Blanchard E, et al. *Streptococcus canis* infections in humans: Retrospective study of 54 patients. *J Infect* 2007;**55**:23-6.
110. Salata RA, Lerner PI, Shlaes DM, et al. Infections due to Lancefield group C streptococci. *Medicine (Baltimore)* 1989;**68**:225-39.
111. Vartian C, Lerner PI, Shlaes DM, et al. Infections due to Lancefield group G streptococci. *Medicine (Baltimore)* 1985;**64**:75-88.
112. Mohr DN, Feist DJ, Washington JA II, et al. Infections due to group C streptococci in man. *Am J Med* 1979;**66**:450-6.
113. Cimolai N, Elford RW, Bryan L, et al. Do the β-hemolytic non-group A streptococci cause pharyngitis? *Rev Infect Dis* 1988;**10**:587-601.
114. Zaoutis T, Attia M, Gross R, et al. The role of group C and group G streptococci in acute pharyngitis in children. *Clin Microbiol Infect* 2004;**10**:37-40.
115. Meier FA, Centor RM, Graham L, et al. Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci. *Arch Intern Med* 1990;**150**:825-9.
116. Turner JC, Hayden GF, Kiselica D, et al. Association of group C β-hemolytic streptococci with endemic pharyngitis among college students. *JAMA* 1990;**264**:2644-7.
117. Shah M, Centor RM, Jennings M. Severe acute pharyngitis caused by group C streptococcus. *J Gen Intern Med* 2007;**22**:272-4.
118. Hayden GF, Turner JC, Kiselica D, et al. Latex agglutination testing directly from throat swabs for rapid detection of β-hemolytic streptococci from Lancefield serogroup C. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:716-8.
119. McCue JD. Group G streptococcal pharyngitis: Analysis of an outbreak at a college. *JAMA* 1982;**248**:1333-6.
120. Gerber MA, Randolph MF, Martin NJ, et al. Community-wide outbreak of group G streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 1991;**87**:598-603.
121. Barnham M, Thorton TJ, Lange K. Nephritis caused by *Streptococcus zooepidemicus* (Lancefield group C). *Lancet* 1983;**1**:945-8.
122. Lebrun L, Guibert M, Wallet P, et al. Human Fc(g) receptors for differentiation in throat cultures of group C "*Streptococcus equisimilis*" and group C "*Streptococcus milleri*". *J Clin Microbiol* 1988;**24**:705-7.
123. Reid HF, Bassett DC, Poon-King T, et al. Group G streptococci in healthy school-children and in patients with glomerulonephritis in Trinidad. *J Hyg* 1985;**94**:61-8.
124. Jansen TL, Janssen M, de Jong AJ. Reactive arthritis associated with group C and group G beta-hemolytic streptococci. *J Rheumatol* 1998;**25**:1126-30.
125. Geyer A, Roth A, Vettermann S, et al. M protein of a *Streptococcus dysgalactiae* human wound isolate shows multiple binding to different plasma proteins and shares epitopes with keratin and human cartilage. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;**26**:11-24.
126. Siljander T, Karppelin M, Vahakuopus S, et al. Acute bacterial, nonnecrotizing cellulitis in Finland: Microbiological findings. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:855-61.
127. Ike RW. Septic arthritis due to group C streptococcus: Report and review of the literature. *J Rheumatol* 1990;**17**:1230-6.
128. Ortel TL, Kallianos J, Gallis HA. Group C streptococcal arthritis: Case report and review. *Rev Infect Dis* 1990;**12**:829-37.
129. Collazos J, Echevarria MJ, Ayarza R, et al. *Streptococcus zooepidemicus* septic arthritis: Case report and review of group C streptococcal arthritis. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:744-6.
130. Nakata MM, Silvers JH, George WL. Group G streptococcal arthritis. *Arch Intern Med* 1983;**143**:1328-30.
131. Bronze MS, Whitby S, Schaberg DR. Group G streptococcal arthritis: A case report and review of the literature. *Am J Med Sci* 1997;**313**:239-43.
132. Burkert T, Watanakunakorn C. Group G streptococcus septic arthritis and osteomyelitis: Report and literature review. *J Rheumatol* 1991;**18**:904-7.
133. Asciutto R, Drennan J, Fitzgerald V, et al. Group C streptococcal arthritis and osteomyelitis in an adolescent with a hereditary sensory neuropathy. *Pediatr Infect Dis* 1985;**4**:553-4.
134. Barson WJ. Group C streptococcal osteomyelitis. *J Pediatr Orthop* 1986;**6**:346-8.
135. Tobias JH, Lee PYC, Bruckner FE. Group G β-haemolytic streptococcal vertebral osteomyelitis. *J Infect* 1992;**25**:115-6.
136. Sarria JC, Perez-Verdia A, Kimbrough RC 3rd, et al. Deep sternal wound infection caused by group G streptococcus after open heart surgery. *Am J Med Sci* 2004;**327**:253-4.
137. Tong SH, Tang WM, Wong JW. Group G streptococcus—a rare cause of osteomyelitis simulating bone tumour: A case report. *J Orthopaed Surg* 2003;**11**:221-3.
138. Stamm AM, Cobbs CG. Group C streptococcal pneumonia: Report of a fatal case and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1980;**2**:889-98.
139. Dolinski SY, Jones PG, Zabransky RJ, et al. Group C streptococcal pleurisy and pneumonia: A fulminant case and review of the literature. *Infection* 1990;**18**:239-41.
140. Gallagher PG, Hyer CM III, Crone K, et al. Group C streptococcal sinusitis. *Am J Otolaryngol* 1990;**11**:352-4.
141. Bouza E, Meyer RD, Busch DF. Group G streptococcal endocarditis. *Am J Clin Pathol* 1978;**70**:108-11.
142. Blair DC, Martin DB. β-Hemolytic streptococcal endocarditis: Predominance of non–group A organisms. *Am J Med Sci* 1978;**276**:269-77.
143. Venezio FR, Gullberg RM, Westenfelder GO, et al. Group G streptococcal endocarditis and bacteremia. *Am J Med* 1986;**81**:29-34.
144. Smyth EG, Pallett AP, Davidson RN. Group G streptococcal endocarditis: Two case reports, a review of the literature and recommendations for treatment. *J Infect* 1988;**16**:169-76.
145. Low DE, Young MR, Harding GKM. Group C streptococcal meningitis in an adult: Probable acquisition from a horse. *Arch Intern Med* 1980;**140**:977-8.
146. Daly MP. Group G streptococcal infection in an elderly patient. *South Med J* 1992;**85**:43-4.
147. Edwards AT, Roulson M, Ironside MJ. A milk-borne outbreak of serious infection due to *Streptococcus zooepidemicus* (Lancefield group C). *Epidemiol Infect* 1988;**101**:43-51.
148. Downar J, Willey BM, Sutherland JW, et al. Streptococcal meningitis resulting from contact with an infected horse. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:2358-9.
149. Ural O, Tuncer I, Dikici N, et al. *Streptococcus zooepidemicus* meningitis and bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 2003;**35**: 206-207.
150. Mollison LC, Donaldson E. Group C streptococcal meningitis. *Med J Aust* 1990;**152**:319-20.
151. Shah S, Matthews RP, Cohen C. Group C streptococcal meningitis: Case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2001;**20**:445-8.
152. Ramsay AM, Gillespie M. Puerperal infection associated with haemolytic streptococci other than Lancefield's group A. *J Obstet Gynecol Br Empire* 1941;**48**:569-85.
153. Appelbaum PC, Friedman Z, Fairbrother PF, et al. Neonatal sepsis due to group G streptococci. *Acta Paediatr Scand* 1980;**69**:559-62.
154. Dyson AE, Read SE. Group G streptococcal colonization and sepsis in neonates. *J Pediatr* 1981;**99**:944-7.
155. Berenguer J, Sampedro I, Cercenado E, et al. Group C β-hemolytic streptococcal bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;**15**:151-5.
156. Carmeli Y, Ruoff KL. Report of cases of and taxonomic considerations for large-colony-forming Lancefield group C streptococcal bacteremia. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2114-7.
157. Yuen KY, Seto WH, Choi CH, et al. *Streptococcus zooepidemicus* (Lancefield group C) septicaemia in Hong Kong. *J Infect* 1990;**21**:241-50.
158. Rolston KVI. Group G streptococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;**146**:857-8.
159. Chen-Poradosu R, Jaffe J, Lavi D, et al. Group G streptococcal bacteremia in Jerusalem. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:1455-60.
160. McClure RS, Burgess JJ, Bayes AJ, et al. Primary purulent pericarditis due to group C streptococcus. *Can J Cardiol* 2004;**20**:1479-80.
161. Kim NH, Park JP, Jeon SH, et al. Purulent pericarditis caused by group G streptococcus as an initial presentation of colon cancer. *J Korean Med Sci* 2002;**17**:571-3.
162. Woo PC, Teng JL, Lau SK, et al. Analysis of a viridans group strain reveals a case of bacteremia due to Lancefield group G alpha-hemolytic *Streptococcus dysgalactiae* subsp *equisimilis* in a patient with pyomyositis and reactive arthritis. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:613-8.
163. Saeed MU, Gottmukkula R, Kennedy DJ. Group G streptococcus spinal epidural abscess: case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2007;**39**:1073-5.
164. Wagner JG, Schlievert PM, Assimacopoulos AP, et al. Acute group G streptococcal myositis associated with streptococcal toxic shock syndrome: A case report and review. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:1159-61.
165. Korman TM, Boers A, Gooding TM, et al. Fatal case of toxic shock-like syndrome due to group C streptococcus associated with superantigen exotoxin. *J Clin Microbiol* 2004;**42**: 2866-2869.
166. Dinn JJ. Brain abscess due to *Streptococcus equisimilis* in a maltworker. *J Ir Med Assoc* 1971;**64**:50-1.
167. Lee TW, Sandoe JA. Epiglottitis caused by group C streptococcus. *Acta Paediatr* 2001;**90**:1085.
168. Layton J, McCulley D. Subdural empyema and group C streptococcus. *South Med J* 1985;**78**:64-6.
169. Gonzales AJ, Hughes JD, Leon LR Jr. Probable zoonotic aortitis due to group C streptococcal infection. *J Vasc Surg* 2007;**46**:1039-43.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

170. Ziakis NG, Tzetzi D, Boboridis K, et al. Endogenous group G streptococcus endophthalmitis following a dental procedure. *Eur J Ophthalmol* 2004;**14**:59-60.
171. Maniglia RJ, Roth T, Blumber EA. Polymicrobial brain abscess in a patient with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:449-51.
172. Rolston KVI, LeFrock JL, Schell RF. Activity of nine antimicrobial agents against Lancefield group C and group G streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;**22**:930-2.
173. Lloyd CA, Jacob SE, Menon T. Antibiotic resistant beta-hemolytic streptococci. *Indian J Pediatr* 2007;**74**:1077-80.
174. Kataja J, Seppala H, Skurnik M, et al. Different erythromycin resistance mechanisms in group C and group G streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:1493-4.
175. Hutchinson NA, Eltringham IL. Therapeutic failure in group C streptococcal pharyngitis [letter]. *Lancet* 1995;**346**:1367.
176. Portnoy D, Prentis J, Richards GK. Penicillin tolerance of human isolates of group C streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;**20**:235-8.
177. Rolston KVI, Chandraseker PH, LeFrock JL. Antimicrobial tolerance in group C and group G streptococci. *J Antimicrob Chemother* 1984;**13**:389-92.
178. Lam K, Bayer AS. Serious infections due to group G streptococci. *Am J Med* 1983;**75**:561-70.
179. Lam K, Bayer AS. In vitro bactericidal synergy of gentamicin combined with penicillin G, vancomycin, or cefotaxime against group G streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;**26**:260-2.
180. Pillai A, Thomas S, Williams C. Clindamycin in the treatment of group G beta-haemolytic streptococcal infections. *J Infect* 2005;**51**:e207-11.
181. Faibis F, Fiacre A, Demachy MC. Emergence of high-level gentamicin resistance in group G streptococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;**20**:901-2.
182. Pier GB, Madin SH. *Streptococcus iniae* sp. nov., a beta-hemolytic streptococcus isolated from an Amazon freshwater dolphin, *Imia geoffrensis*. *Int J Syst Bacteriol* 1976;**26**:545-53.
183. Roach JC, Levett PN, Lavoie MC. Identification of *Streptococcus iniae* by commercial bacterial identification systems. *J Microbiol Methods* 2006;**67**:20-6.
184. Weinstein MR, Litt M, Kert DA, et al. Invasive infections due to a fish pathogen, *Streptococcus iniae*. *N Engl J Med* 1997;**337**:589-94.
185. Collins MD, Hutson RA, Baverud V, et al. Characterization of a *Rothia*-like organism from a mouse: Description of *Rothia nasimurium* sp. nov. and reclassification of *Stomatococcus mucilaginosus* as *Rothia mucilaginosa* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000;**50**:1247-51.
186. Rizvi M, Fatima N, Shukla I, et al. *Stomatococcus mucilaginosus* meningitis in a healthy 2-month-old child. *J Med Microbiol* 2008;**57**:382-3.
187. Lowry TR, Brennan JA. *Stomatococcus mucilaginosis* infection leading to early cervical necrotizing fasciitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;**132**:658-60.
188. Michels F, Colaert J, Gheysen F, et al. Late prosthetic joint infection due to *Rothia mucilaginosa*. *Acta Orthopaedica Belgica* 2007;**73**:263-7.
189. Barton LL, Rider ED, Coen RW. Bacteremic infection with *Pediococcus*: Vancomycin-resistant opportunist. *Pediatrics* 2001;**107**:775-6.

204

Grupo *Streptococcus anginosus*

CATHY A. PETTI | CHARLES W. STRATTON IV

Streptococcus intermedius, Streptococcus constellatus y *Streptococcus anginosus* son tres especies diferentes[1] que constituyen el grupo *Streptococcus anginosus*[2]. Este grupo también suele denominarse grupo *Streptococcus milleri*[3]. Los estudios genéticos y fenotípicos[3-6] han demostrado claramente que el grupo *S. anginosus* consta de tres especies estreptocócicas distintas, con *S. constellatus* dividido en dos subespecies, *S. constellatus* subsp. *constellatus* y *S. constellatus* subsp. *pharyngis*. Estas especies y subespecies parecen estar relacionadas con diversos hábitats corporales, así como con infecciones clínicas de diferentes tipos y localizaciones[7-9].

Desde el punto de vista clínico, este grupo causa infecciones piógenas invasivas, lo que suele diferenciar a sus miembros de otros estreptococos viridans[3,8,9]. Desde un punto de vista microbiológico, los componentes de este grupo se identifican por sus requerimientos microaerófilos o anaerobios para crecer, su formación de colonias diminutas y la presencia frecuente de un olor característico a caramelo al cultivarlos en placas de agar[2]. En este capítulo se definen las tres especies que, en la actualidad, conforman el grupo *S. anginosus* y se expone su papel en infecciones clínicas.

Características bacteriológicas

Los miembros del grupo *S. anginosus* comparten las características fenotípicas de los miembros del género *Streptococcus,* cuya clasificación se basa, en general, en sus patrones de hemólisis, reacciones antigénicas serológicas de Lancefield, propiedades de crecimiento y reacciones bioquímicas (fig. 204-1). Al igual que otros estreptococos, estos microorganismos pueden ser β-hemolíticos, α-hemolíticos o γ-hemolíticos en agar sangre de carnero. Los miembros del grupo *S. anginosus* exhiben a menudo antígenos A, C, F o G de Lancefield, pero pueden diferenciarse de los estreptococos que pertenecen a grupos de Lancefield por el pequeño tamaño de sus colonias. Las cepas que contienen antígeno del grupo F pueden reaccionar de forma cruzada con los otros sueros de grupo. La clasificación por grupos de Lancefield es, por consiguiente, de poca utilidad para la identificación de estos microorganismos[2,9].

La tinción de Gram de los miembros del grupo *S. intermedius* muestra células esféricas u ovoides grampositivas que forman cadenas cortas o parejas. El grupo *S. anginosus* puede distinguirse de otros estreptococos por una combinación de tres pruebas rápidas: una prueba de Voges-Proskauer positiva de producción de acetoína, hidrólisis de arginina e imposibilidad de fermentar el sorbitol[2,3,9]. Además, la presencia de olor a caramelo, atribuida a menudo a la producción de un metabolito diacetílico, puede servir de ayuda. Estas características se resumen en la tabla 204-1.

Taxonomía

La diversidad de las características de hemólisis y de la clasificación por grupos de Lancefield ha dificultado la identificación de estos patógenos en muchos laboratorios[2]. Whiley y cols.[3] han observado que casi todas las cepas de *S. intermedius* (93%) no son β-hemolíticas, mientras que el 38% de *S. constellatus* y el 12% de *S. anginosus* son β-hemolíticos. De las cepas de *S. constellatus* y *S. anginosus* que reaccionaban con anticuerpos del grupo serológico F de Lancefield, prácticamente todas las cepas del primero, pero casi ninguna del segundo, eran β-hemolíticas. Los laboratorios pueden diferenciar con facilidad los tres miembros del grupo *S. anginosus* mediante las características fenotípicas que se correlacionan bien con las técnicas taxonómicas moleculares[2-9]. Se dispone de numerosos sistemas comerciales para la identificación de los estreptococos viridans y los estudios han demostrado un rendimiento similar en comparación con las pruebas bioquímicas manuales[10-12].

Se han desarrollado análisis de amplificación de ácidos nucleicos para la identificación de estreptococos con relevancia clínica del grupo viridans, a nivel de especie y de grupo. Entre las dianas para estos análisis se han usado el gen del ARNr 16S, la región intergénica espaciadora del ARNr 16S-23S, el gen *tuf,* el gen *rpoB,* o el gen *groEL*. La mayoría de los análisis requieren la amplificación y la secuenciación de la región seleccionada como diana, lo que hace que el método no sea práctico para su empleo de rutina en el laboratorio clínico. Además, los estreptococos viridans muestran competencia natural (es decir, intercambian libremente material genético dentro de la misma especie y entre especies distintas). Este fenómeno hace mucho más difícil la clasificación taxonómica de los estreptococos viridans mediante la secuenciación del ADN diana y su identificación a nivel de especie. Además, se han descrito métodos de identificación no basados en secuencias, como la espectrometría de masas con analizador de tiempo de vuelo con ionización por desorción láser asistida por matrices (MALDI-TOF-MS), con resultados prometedores[13].

Hábitat normal

Los miembros del grupo de *S. anginosus* se encuentran en la cavidad oral humana, donde se consideran comensales inocuos de las floras orofaríngea, urogenital y gastrointestinal[2]. *S. intermedius* se aísla con más frecuencia en la placa dental y *S. anginosus* en el tracto gastrointestinal[7]. La diseminación desde el tubo digestivo hacia la vagina, con la consiguiente colonización vaginal, es un hecho común[14].

Patogenicidad

La tendencia a formar abscesos en las infecciones por microorganismos del grupo *S. anginosus* se conoce desde hace mucho tiempo[2]. Sin embargo, las razones de esta característica patogénica no están del todo claras. Una explicación parcial parece ser el hecho de que las infecciones mixtas en las que están implicados los miembros del grupo *S. anginosus* y otros microorganismos (p. ej., *Eikenella corrodens* y anaerobios) permiten una replicación más rápida de los estreptococos[15,16]. Se ha utilizado un modelo murino de neumonía para demostrar la sinergia entre miembros del grupo *S. anginosus* y anaerobios orales[17]. Este estudio observó que la mortalidad era mayor, se hallaron abscesos o empiema con mayor frecuencia en el examen histopatológico y las bacterias viables eran más numerosas en los pulmones de ratones con infecciones mixtas causadas por miembros del grupo *S. intermedius* y anaerobios orales que en los pulmones de ratones con infección monobacteriana. Los estudios in vitro realizados por estos investigadores han confirmado que los anaerobios potencian el crecimiento de los microorganismos del grupo *S. anginosus*. En 45 casos de neumonía aguda y/o absceso pulmonar, así como en 25 casos de empiema torácico en humanos, las especies predominantes identificadas eran bacterias anaerobias y miembros del grupo *S. anginosus*[17], lo que confirma la relevancia clínica de este fenómeno en las infecciones pulmonares.

Además, los miembros del grupo *S. anginosus* poseen factores de virulencia que probablemente estén implicados en su capacidad para causar infecciones invasivas graves. Por ejemplo, los miembros del grupo *S. anginosus* pueden expresar diferentes adhesinas en su superficie celular que facilitan su adherencia a sustratos presentes en su entorno natural[18-21]. Todos los miembros del grupo *S. anginosus* son capaces de unirse a la fibronectina a través de una proteína de la superficie celular[19] y algunas cepas pueden unirse a las plaquetas, la fibrina, los coágulos de fibrina y al fibrinógeno[20]. Se cree que esta propiedad interviene en la capacidad de estos patógenos de producir

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

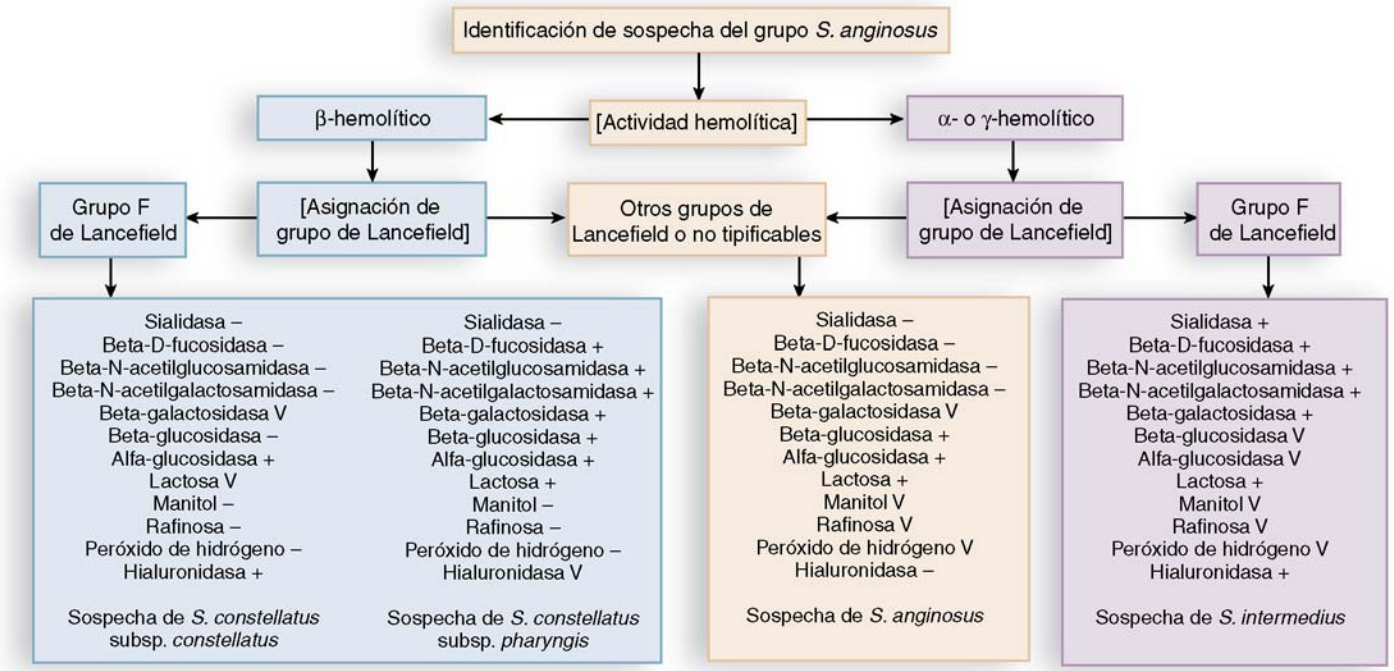


Figura 204-1 **Diferenciación fenotípica de los miembros del grupo *Streptococcus anginosus*.** +, al menos el 90% de las cepas presentan una reacción positiva; –, al menos el 90% de las cepas presentan una reacción negativa; V, variable. (*Adaptada de Whiley RA, Fraser HY, Hardie JM y cols. Phenotypic differentiation of* Streptococcus constellatus, Streptococcus intermedius, *and* Streptococcus anginosus [*the* Streptococcus milleri *group*]: *Association with different body sites and clinical infections.* J Clin Microbiol. *1990;28:1497-1501; y Whiley RA, Hall LMC, Hardie JM, Beighton D. A study of small colony, beta-haemolytic, Lancefield group C streptococci within the anginosus group: Description of* Streptococcus constellatus *subsp.* pharyngis *subsp.* nov., *associated with the human throat and pharyngitis.* Int J Syst Bacteriol. *1999;49:1443-1449.*)

endocarditis. La unión al fibrinógeno puede, a su vez, favorecer la agregación plaquetaria, lo que también puede facilitar el desarrollo de endocarditis[21,22]. En un modelo de endocarditis experimental en ratas en el que se estudiaron las tres especies del grupo *S. anginosus*, las cepas de *S. anginosus* produjeron vegetaciones infecciosas y bacteriemia en casi todas las ratas cateterizadas, las cepas de *S. constellatus* lo hicieron con menor frecuencia y las cepas de *S. intermedius* sólo en ocasiones[23]. Además, las vegetaciones infectadas por cepas de *S. anginosus* albergaban un número significativamente mayor de microorganismos que las infectadas por otras cepas.

Otro factor de virulencia potencial es la frecuente presencia en los miembros del grupo *S. anginosus* de una cápsula polisacárida[9] que dificulta la fagocitosis. La capacidad para escapar a la fagocitosis permitiría la replicación de estos patógenos tras su llegada a la zona de lesión tisular y la adhesión a ésta. En un modelo murino empleado para investigar la patogenicidad de *S. constellatus* en infecciones pulmonares, se ha demostrado que las cepas virulentas son fagocitadas y destruidas con menor probabilidad que las cepas avirulentas, presumiblemente debido a su variación capsular[24].

La producción de exotoxinas pirógenas por parte de las especies de *Streptococcus* es bien conocida[25]. En una cepa de *S. intermedius* aislada de un absceso hepático, se ha descrito una toxina citolítica específica única para las células humanas, la intermedilisina[26]. En concreto, se ha observado que la intermedilisina posee un potente efecto hemolítico sobre los eritrocitos humanos, lo que sugiere que ésta u otras exotoxinas similares pueden ser responsables de la β-hemólisis en placas de agar sangre. Además, la intermedilisina es esencial para la invasión de los hepatocitos humanos y, por ello, es un factor esencial en la patogenia de los abscesos hepáticos[27]. Se ha visto que el gen de la intermedilisina sólo está presente en *S. intermedius*[28]. La producción de intermedilisina en las cepas de *S. intermedius* aisladas en abscesos profundos es mayor que la de las cepas de hábitats normales, lo que sugiere que esta citolisina es un factor de virulencia[28].

Los miembros del grupo *S. anginosus* producen una amplia variedad de enzimas hidrolíticas, como la hialuronidasa, desoxirribonucleasa y condroitín sulfatasa[29]. Estas enzimas pueden facilitar la diseminación de los patógenos a través de los tejidos, participan en la nutrición microbiana y favorecen la licuefacción del pus. Una de las enzimas hidrolíticas más prevalentes es la hialuronidasa[30], que se ha hallado en el pus[31] y ha demostrado ser un factor de crecimiento[32]. Otra enzima hidrolítica, la condroitín sulfatasa, es producida por *S. intermedius*[33].

TABLA 204-1 Identificación de sospecha de los miembros del grupo *Streptococcus anginosus*

Crecimiento de colonias estreptocócicas diminutas bajo condiciones microaerófilas/anaerobias:

Formación de ácido a partir de
- Insulina –
- Sorbitol –
- Salicina +

Hidrólisis de
- Hipurato –
- Esculina +
- Desoxirribonucleasa –
- Dihidrólisis de arginina +
- Prueba de Voges-Proskauer*+
- Olor parecido a caramelo V

↓

Supuesto grupo *S. anginosus*

*, raras excepciones; +, ≥90% de las cepas presentan una reacción positiva; –, ≥90% de las cepas presentan una reacción negativa; V, variable.

Adaptada de Spellerberg B, Brandt C. *Streptococcus.* En: Murray PR, Baron EJ, Jorgenson JH y cols., eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 9.ª ed. Washington DC: American Society for Microbiology Press; 2007:412-429; Whiley RA, Fraser HY, Hardie JM y cols. Phenotypic differentiation of *Streptococcus constellatus, Streptococcus intermedius,* and *Streptococcus anginosus* (the *Streptococcus milleri* group): Association with different body sites and clinical infections. *J Clin Microbiol*. 1990;28:1497-1501; y Hinnebusch CJ, Nikolai DM, Bruckner DA. Comparison of API Rapid Strep, Baxter Microscan Rapid Pos ID panel, BBL Minitek Differential Identification System, IDS RapID STR System and Vitek GPI to conventional biochemical tests for identification of viridans streptococci. *Am J Clin Pathol*. 1991;96:459-463.

Además, se ha aislado una nueva glucosaminoglucano despolimerasa en *S. intermedius* que actúa tanto sobre el condroitinsulfato como sobre el ácido hialurónico[34]. Otra enzima que puede intervenir en la etiopatogenia es la sialidasa (neuraminidasa), producida por *S. intermedius*[35]. La producción de sialidasa por otras bacterias como *Corynebacterium diphtheriae, Streptococcus pneumoniae, Vibrio cholerae* y *Clostridium perfringens* se considera una característica significativa de patogenicidad. Se sabe que el ácido siálico es una fuente de nutrientes para estos microorganismos; los miembros del grupo *S. anginosus* son capaces de usar eficazmente el ácido siálico como única fuente de carbono. Por consiguiente, la sialidasa puede ser un factor de crecimiento y desarrollar un papel destacado en la capacidad proliferativa de estos microorganismos en el ser humano.

Se han identificado otros posibles factores de virulencia relacionados con la respuesta inmunitaria del huésped. Uno de ellos es la proteína mitógena de linfocitos B e inmunosupresora (P90) que es producida por *S. intermedius*[36]. Los ratones tratados con esta proteína fueron 50 veces más susceptibles a la infección por *S. intermedius*. Se piensa que este efecto de virulencia está mediado por la estimulación de linfocitos supresores.

Otro factor de virulencia con un posible papel destacado para los miembros del grupo *S. anginosus* en relación con la respuesta inmunitaria del huésped puede estar constituido por los superantígenos, unas proteínas bacterianas que se unen al complejo principal de histocompatibilidad de clase II y a los receptores de linfocitos T para estimular la producción de un gran número de linfocitos T[37]. Se ha observado que los grupos C y G de *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis* poseen los genes de superantígeno *speM, ssa* y *smeZ*[38], que según se piensa son el resultado de la transferencia de estos genes desde los estreptococos del grupo A (EGA). Además, los autores demostraron la presencia del alelo *smeZ* en *S. canis,* lo que pone de manifiesto la amplia diseminación del gen *smeZ* del EGA en otras especies estreptocócicas. Es muy posible que estos genes de superantígeno hayan sido transferidos también de EGA a miembros del grupo anginosus.

También se ha examinado la interacción del grupo *S. anginosus* con las células polimorfonucleares humanas, debido a su notable propensión a causar abscesos. Un estudio ha demostrado que la probabilidad de que las células polimorfonucleares humanas destruyeran a una cepa virulenta de *S. constellatus* era menor que en el caso de que las cepas fueran avirulentas[39]. Un segundo estudio ha demostrado que los miembros del grupo *S. anginosus* estimulan menos quimiotaxis que *Staphylococcus aureus,* lo que puede proporcionar una ventaja para las bacterias en proliferación[40]. En el último estudio mencionado, los miembros del grupo *S. anginosus* sobrevivieron a la fagocitosis por parte de células polimorfonucleares mejor que las cepas de *S. aureus*[40]. Estas características pueden explicar la capacidad de los miembros del grupo *S. anginosus* para causar abscesos.

Manifestaciones clínicas

INFECCIONES DE CABEZA Y CUELLO

Los miembros del grupo *S. anginosus* fueron aislados originalmente de abscesos dentales y continúan recuperándose de abscesos dentales endodóncicos y periapicales[41]. Puede producirse una bacteriemia transitoria en los abscesos dentales (o en procedimientos dentales) y se ha asociado con abscesos metastásicos[42]. Por último, se han aislado miembros del grupo *S. anginosus* en caries dentales y en la enfermedad periodontal, aunque no está claro su papel en estos procesos, si es que lo tienen. La ubicación periodontal sí permite la aparición de bacteriemias transitorias durante los procedimientos dentales, que podrían predisponer a infecciones metastásicas.

La presencia de miembros del grupo *S. anginosus* en la cavidad oral predispone claramente a la aparición de infecciones orales y maxilofaciales[43], así como a infecciones de cabeza y cuello[44]. En varias series este grupo representó a los microorganismos aislados con más frecuencia en la sepsis intracraneal de origen sinusal, y se aisló en empiemas intracraneales y orbitarios hasta en el 50% de los casos[42,45-47]. Debido a la posibilidad de diseminación metastásica, la sinusitis causada por cepas del grupo *S. anginosus* requiere un tratamiento agresivo[47].

BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS

La bacteriemia causada por cepas del grupo *S. anginosus* está bien documentada[48-50]. La mayoría de estos episodios bacteriémicos se asociaron a un foco de infección identificable: en general, un absceso profundo en una víscera, cuyo origen era el tubo digestivo. Por consiguiente, dicha bacteriemia debería alertar al clínico para iniciar una investigación adecuada a fin de detectar cualquier posible foco infeccioso supurativo. Por último, se ha reconocido que los estreptococos viridans, incluidos los miembros del grupo anginosus, son una causa cada vez más destacada de bacteriemia en los pacientes oncológicos neutropénicos sometidos a quimioterapia[51].

La bacteriemia por microorganismos del grupo *S. anginosus* puede tener su origen en una endocarditis bacteriana o ser la causa de ella[52,53]. Se estima que los miembros de este grupo representan entre el 3% y el 15% de todos los estreptococos aislados en pacientes con endocarditis[3]. La tendencia a la supuración de estos patógenos da lugar a complicaciones como abscesos miocárdicos o metastásicos[48,49], aunque estas complicaciones no se producen en todos los pacientes. Lo más habitual es que la endocarditis se origine en una válvula cardíaca patológica, aunque se desconoce el mecanismo exacto de adherencia. Las cepas del grupo *S. anginosus* han demostrado que pueden adherirse a las células epiteliales orales y que se unen a la fibronectina, lo que contribuye a su patogenicidad en la endocarditis[18-22].

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los microorganismos del grupo *S. anginosus* tienen una estrecha relación con la formación de abscesos cerebrales y se han aislado en alrededor del 50-80% de tales infecciones[48,54]. Estos microorganismos pueden aislarse en cultivo puro o mixto. Además, se han observado en abscesos intracerebrales con cultivo negativo por secuenciación génica a partir de muestras directas[55]. Entre los factores asociados a la formación de abscesos cerebrales causados por estos microorganismos se incluyen las cardiopatías congénitas, sinusitis, otitis media, hepatopatía y traumatismos directos. De los tres miembros del grupo, *S. intermedius* parece ser el que se aísla con mayor frecuencia en abscesos cerebrales. Aunque *S. intermedius* puede hallarse en la boca, se ha sugerido que la mayoría de los abscesos cerebrales producidos por este patógeno se originan en el intestino[48]. En pocas ocasiones los microorganismos del grupo *S. anginosus* causan meningitis; ésta suele precederse de un traumatismo o de una infección purulenta en otro sitio[56]. La bacteriemia transitoria o persistente da lugar con frecuencia a abscesos epidurales de la columna vertebral. Un drenaje quirúrgico rápido es un factor pronóstico fundamental para el tratamiento eficaz de estos abscesos medulares.

INFECCIONES ABDOMINALES

Dado que los miembros del grupo *S. anginosus* se consideran microorganismos comensales del tubo digestivo, no es sorprendente encontrarlos como causa de infecciones en el interior de la cavidad abdominal. Entre estas infecciones se observan abscesos hepáticos, peritonitis, abscesos pélvicos, abscesos subfrénicos, apendicitis, infecciones de heridas abdominales y colangitis[57-59]. El empleo de antibióticos con actividad mínima o nula frente al grupo *S. anginosus* como profilaxis o tratamiento en relación con la cavidad abdominal se ha relacionado con el desarrollo de infecciones, tanto clínicas como experimentales, producidas por estos microorganismos[60]. En concreto, el metronidazol solo o en combinación con gentamicina parece permitir que estas bacterias se conviertan en patógenas. También pueden verse infecciones causadas por miembros del grupo *S. anginosus* tras cirugía abdominal, en especial si los antibióticos profilácticos no cubren a estos patógenos. Se debe tener presente su propensión a causar abscesos hepáticos y bacteriemia[57], así como colangitis[58]. Por último, *S. anginosus*[7] y *S. constellatus*[8] constituyen las especies del grupo *S. anginosus* identificadas con mayor frecuencia en las infecciones de la cavidad abdominal.

INFECCIONES TORÁCICAS

La presencia de microorganismos del grupo *S. anginosus* en la orofaringe puede dar lugar a neumonía por aspiración seguida de complicaciones pulmonares, como absceso pulmonar y/o empiema pleural[17,24,58,61,62]. Tales complicaciones aparecen con mayor probabilidad en infecciones

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pulmonares mixtas[15]. Los factores predisponentes de las infecciones pulmonares por el grupo *S. anginosus* son el sexo masculino, neumonía previa, alcoholismo, cáncer y, posiblemente, fibrosis quística[63]. Se han descrito cifras elevadas de morbilidad y mortalidad (mortalidad del 15-30%) por estas infecciones pulmonares. El tratamiento de las infecciones pulmonares por el grupo *S. anginosus* debe ser agresivo y con frecuencia requiere una intervención quirúrgica[64,65]. También se han publicado casos de mediastinitis[66]. *S. constellatus* y *S. anginosus* son las especies del grupo que se identifican con mayor frecuencia en infecciones de las vías respiratorias[7,8].

OTRAS INFECCIONES

Se ha comunicado la existencia de otras infecciones causadas por miembros del grupo *S. anginosus,* como osteomielitis[67], artritis séptica[68] y abscesos o celulitis a nivel subcutáneo[58]. Parece que los drogadictos se hallan en situación de riesgo de desarrollar abscesos subcutáneos causados por miembros del grupo anginosus[69]. Por último, se han descrito abscesos periamigdalinos en los que están implicados microorganismos anaerobios mezclados con miembros del grupo *S. anginosus*[44].

Tratamiento antibiótico

La mayoría de los miembros del grupo *S. anginosus* tienen concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de penicilina G menores de 0,125 µg/ml, con cepas ocasionales resistentes a más de 1 µg/ml[70-74]. Tal como se ha indicado, los estreptococos presentan competencia natural y existe un claro potencial de resistencia a penicilina y cefalosporinas por la transferencia horizontal de genes entre estreptococos[75]. En un estudio, el 29% de todos los estreptococos viridans, incluidos los miembros del grupo *S. anginosus,* fueron tolerantes a concentraciones intermedias de penicilina G (CMI= 0,25-2 µg/ml) y el 9% de todas las cepas tenían una CMI de penicilina G >4 µg/ml. Otros estudios siguen describiendo CMI elevadas de penicilina en menos del 2% de las cepas del grupo *S. anginosus*[71,72]. Además, se ha descrito resistencia a eritromicina y clindamicina[73-76]. Cuando se observa resistencia a la penicilina es más frecuente entre cepas de *S. anginosus* y *S. intermedius*. Aunque la mayoría de las cepas del grupo *S. anginosus* son relativamente resistentes a los aminoglucósidos, en general puede demostrarse una sinergia con los β-lactámicos. Por consiguiente, la adición de un aminoglucósido a un β-lactámico en el tratamiento de la endocarditis causada por miembros del grupo *S. anginosus* constituye una práctica razonable, sobre todo para cepas con CMI intermedias.

Desde un punto de vista clínico, las infecciones producidas por estos estreptococos han respondido bien a la penicilina G y a las cefalosporinas. En pacientes alérgicos a los β-lactámicos, la vancomicina y la clindamicina han sido útiles. El reciente incremento de las CMI de penicilina G sugiere que puede ser sensato comenzar con la administración de penicilina G combinada con gentamicina. Otra posibilidad es utilizar dosis más elevadas de penicilina o vancomicina. De las cefalosporinas disponibles en la clínica, la cefepima, cefotaxima y ceftriaxona han demostrado ser superiores en potencia y espectro para el tratamiento empírico de pacientes con riesgo de bacteriemias estreptocócicas[71]. Los macrólidos no parecen ser lo bastante potentes para dicho tratamiento empírico[76]. Por último, se debe recordar que suele estar indicado el drenaje quirúrgico de los abscesos como tratamiento coadyuvante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Whiley RA, Beighton D. Emended description and recognition of *Streptococcus constellatus, Streptococcus intermedius,* and *Streptococcus anginosus* as distinct species. *Int J Syst Bacteriol* 1991;**41**:1-5.
2. Spellerberg B, Brandt C. *Streptococcus*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgenson JH, et al, editors. *Manual of Clinical Microbiology,* 9th ed. Washington DC: American Society for Microbiology Press; 2007:412-29.
3. Whiley RA, Fraser HY, Hardie JM, et al. Phenotypic differentiation of *Streptococcus constellatus, Streptococcus intermedius,* and *Streptococcus anginosus* (the *Streptococcus milleri* group): Association with different body sites and clinical infections. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:1497-501.
4. Whiley RA, Hall LMC, Hardie JM, et al. A study of small colony beta-hemolytic, Lancefield group C streptococci within the anginosus group: Description of *Streptococcus constellatus* subsp. *pharyngis* subsp. nov associated with the human throat and pharyngitis. *Int J Syst Bacteriol* 1999;**49**:1443-9.
5. Clarridge JE III, Osting C, Jalali M, et al. Genotypic and phenotypic characterization of "*Streptococcus milleri*" group isolates from a Veterans Administration Hospital population. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:3681-7.
6. Jacobs JA, Schot CS, Schouls LM. The *Streptococcus anginousus* group comprises five 16S rRNA ribogroups with different phenotypic characteristics and clinical relevance. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000;**50**:1073-9.
7. Whiley RA, Beighton D, Winstanley TG, et al. *Streptococcus intermedius, Streptococcus constellatus,* and *Streptococcus anginosus* (the *Streptococcus milleri* group): Association with different body sites and clinical infections. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:243-4.
8. Clarridge JE III, Attori S, Musher DM, et al. *Streptococcus intermedius, Streptococcus constellatus,* and *Streptococcus anginosus* ("*Streptococcus milleri* group") are of different clinical importance and are not equally associated with abscess. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1511-5.
9. Brogan O, Malone J, Fox C, et al. Lancefield grouping and smell of caramel for presumptive identification and assessment of pathogenicity in the *Streptococcus milleri* group. *J Clin Pathol* 1997;**50**:332-5.
10. Hinnebusch CJ, Nikolai DM, Bruckner DA. Comparison of API Rapid Strep, Baxter Microscan Rapid Pos ID panel, BBL Minitek Differential Identification System, IDS RapID STR System and Vitek GPI to conventional biochemical tests for identification of viridans streptococci. *Am J Clin Pathol* 1991;**96**:459-63.
11. Flynn CE, Ruoff KL. Identification of "*Streptococcus milleri*" group isolates to the species level with a commercially available rapid test system. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2704-6.
12. Brigante G, Luzzaro F, Bettaccini A, et al. Use of the Phoenix Automated System for identification of *Streptococcus* and *Enterococcus* spp. *J Clin Microiol* 2006;**44**:3263-7.
13. Friedrichs C, Rodloff AC, Chhatwal GS, et al. Rapid identification of viridans streptococci by mass spectrometric discrimination. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:2392-7.
14. Ahmet Z, Warren M, Houang ET. Species identification of members of the *Streptococcus milleri* group isolated from the vagina by ID 32 Strep system and differential characteristics. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:1592-5.
15. Shinzato T, Saito A. A mechanism of pathogenicity of "*Streptococcus milleri* group" in pulmonary infection: Synergy with an anaerobe. *J Med Microbiol* 1994;**40**:118-23.
16. Young KA, Allaker RP, Hardie JM, et al. Interactions between *Eikenella corrodens* and "*Streptococcus milleri*-group" organisms: Possible mechanisms of pathogenicity in mixed infections. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1996;**69**:371-3.
17. Shinzato T, Saito A. The *Streptococcus milleri* group as a cause of pulmonary infections. *Clin Infect Dis* 1995;**21**(Suppl 3):S238-43.
18. Jenkinson HF, Lamont RJ. Streptococcal adhesion and colonization. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997;**8**:175-200.
19. Wilcox MD, Knox KW. Surface-associated properties of *Streptococcus milleri* group strains and their potential relation to pathogenesis. *J Med Microbiol* 1990;**31**:259-70.
20. Wilcox MD, Oakey HJ, Harty DW, et al. Lancefield group C *Streptococcus milleri* group strains aggregate human platelets. *Microb Pathog* 1994;**16**:451-7.
21. Wilcox MD. Potential pathogenic properties of members of the "*Streptococcus milleri*" group in relation to the production of endocarditis and abscesses. *J Med Microbiol* 1995;**43**:405-10.
22. Kitada K, Inoue M, Kitano M. Infective endocarditis-inducing abilities of "*Streptococcus milleri*" group. *Adv Exp Med Biol* 1997;**418**:161-3.
23. Kitada K, Inoue M, Kitano M. Experimental endocarditis induction and platelet aggregation by *Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997;**19**:25-32.
24. Toyoda K, Kusano M, Saito A. Pathogenicity of the *Streptococcus milleri* group in pulmonary infections. *Kansenshogaku Zasshi* 1995;**69**:308-15.
25. Bohach GA, Stauffacher CV, Ohlendorf DH, et al. The staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxin family. *Adv Exp Med Biol* 1996;**391**:131-54.
26. Nagamune H, Ohnishi C, Katsuura A, et al. Intermedilysin: A cytolytic toxin specific for human cells of a *Streptococcus intermedius* isolated from human liver abscess. *Adv Exp Med Biol* 1997;**418**:773-5.
27. Sukeno A, Nagamune H, Whiley RA, et al. Intermedilysin is essential for the invasion of hepatoma hepG2 cells by *Streptococcus intermedius*. *Microbiol Immunol* 2005;**49**:681-94.
28. Magamune H, Whiley RA, Goto T, et al. Distribution of intermedilysin gene among the anginosus group streptococci and correlation between intermedilysin production and deep-seated infection with *Streptococcus intermedius*. *J Clin Micro-biol* 2000;**38**:220-6.
29. Jacobs JA, Stobberingh EE. Hydrolytic enzymes of *Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius* in relation to infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;**14**:818-20.
30. Shain H, Homer KA, Aduse-Opoku J, et al. A conserved region of a hyaluronidase gene from *Streptococcus intermedius*. *Adv Exp Med Biol* 1997;**418**:769-72.
31. Takao A, Nagashima H, Usui H, et al. Hyaluronidase activity in human pus for which *Streptococcus intermedius* was isolated. *Miroblol Immunol* 1997;**41**:795-8.
32. Homer K, Shain H, Beighton D. The role of hyaluronidase in growth of *Streptococcus intermedius* on hyaluronate. *Adv Exp Med Biol* 1997;**418**:681-3.
33. Shain H, Homer KA, Beighton D. Degradation and utilisation of chondroitin sulphate by *Streptococcus intermedius. J Med Microbiol* 1996;**44**:372-80.
34. Shain H, Homer KA, Beighton D. Purification and properties of a novel glycosaminoglycan depolymerase for *Streptococcus intermedius. J Med Microbiol* 1996;**44**:381-9.
35. Byers HL, Homer KA, Beighton D. Sialic acid utilisation by viridans streptococci. *Adv Exp Med Biol* 1997;**418**:713-6.
36. Lima M, Bandeira A, Portnoi D, et al. Protective effect of a T-cell-dependent immunosuppressive, B-cell-mitogenic protein (F3′EP-Si, or P90) produced by *Streptococcus intermedius*. *Infect Immun* 1992;**60**:3571-8.
37. Fraser J, Proft T. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. *Immunol Rev* 2008;**225**:226-43.
38. Igwe EI, Shewmaker PL, Facklam RR, et al. Identification of superantigen genes *speM, ssa*, and *smeZ* in invasive strains of beta-hemolytic group C and G streptococci recovered from humans. *FEMS Microbiol Lett* 2003;**229**:259-64.
39. Toyoda K, Kusano N, Saito A. Pathogenicity of the *Steptococcus milleri* group in pulmonary infections—effect on phagocytic killing by human polymorphonuclear neutrophils. *Kansenshogaku Zasshi* 1995;**69**:308-15.
40. Wanahita A, Goldsmith EA, Musher DM, et al. Interaction between human polymorphonuclear leukocytes and *Streptococcus milleris* group bacteria. *J Infect Dis* 2002;**185**:85-90.
41. Sassone LM, Fidel R, Faveri M, et al. Microbiological evaluation of primary endodontic infections in teeth with and without sinus tract. *Int Endod J* 2008;**41**:508-15.
42. Udaondo P, Garcia-Delpech S, Diaz-Llopis M, et al. Bilateral intraorbital abscesses and cavernous sinus thromboses secondary to *Streptococci milleri* with a favorable outcome. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008;**24**:408-10.
43. Bancescu G, Lofthus B, Hofstad T, et al. Isolation and characterization of "*Streptococcus milleri*" group strains from oral and maxillofacial infections. *Adv Exp Med Biol* 1997;**418**:165-7.
44. Han JK, Kerschner JE. *Streptococcus milleri:* An organism for head and neck infections and abscess. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;**127**:650-4.

45. Watkins LM, Pasternack MS, Banks M, et al. Bilateral cavernous sinus thromboses and intraorbital abscesses secondary to *Streptococcus milleri*. *Ophthalmology* 2003;**110**:569-74.
46. Greenlee JE. Subdural empyema. *Curr Treat Options Neurol* 2003;**5**:13-22.
47. Jones RL, Vioares NS, Chavda SV, et al. Intracranial complications of sinusitis: The need for aggressive management. *J Laryngol Otol* 1995;**109**:1061-2.
48. Casariego E, Rodriguez A, Corredoira JC, et al. Prospective study of *Streptococcus milleri* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;**15**:194-200.
49. Salavert M, Gomez L, Rodgriguez-Carballeira M, et al. Seven-year review of bacteremia caused by *Streptococcus milleri* and other viridans streptococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;**15**:365-71.
50. Bert F, Bariou-Lancelin M, Lambert-Zechovsky N. Clinical significance of bacteremia involving the "*Streptococcus milleri*" group: 51 cases and review. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:385-7.
51. Awada A, van der Auwera P, Meunier F, et al. Streptococcal and enterococcal bacteremia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:33-48.
52. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, et al. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri:* A multicenter study in France. *Arch Intern Med* 2002;**162**:2450-6.
53. Woo PC, Tse H, Chan KM, et al. *Streptococcus milleri*" endocarditis caused by *Streptococcus anginosus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;**48**:81-8.
54. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:763-81.
55. Petti CA, Simmon KE, Bender J, et al. Culture-negative intracerebral abscesses in children and adolescents from *Streptococcus anginosus* group infection: A case series. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1578-80.
56. Cabellos C, Viladrich PF, Corredoira J, et al. Streptococcal meningitis in adult patients: Current epidemiology and clinical spectrum. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:1104-8.
57. Corredoira J, Casariego E, Moreno C, et al. Prospective study of *Streptococcus milleri* hepatic abscess. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;**17**:556-60.
58. Molina J-M, Leport C, Bure A, et al. Clinical and bacterial features of infections caused by *Streptococcus milleri*. *Scand J Infect Dis* 1991;**23**:659-66.
59. Hardwick RH, Taylor A, Thompson MH, et al. Association between *Steptococcus milleri* and abscess formation after appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2000;**82**:24-6.
60. Onderdonk AB, Cisneros R. Comparison of clindamycin and metronidazole for the treatment of experimental intra-abdominal sepsis produced by *Bacteroides fragilis* and *Streptococcus intermedius*. *Curr Ther Res Clin Exp* 1985;**38**:893-8.
61. Wong CA, Donald F, Macfarlane JT. *Streptococcus milleri* pulmonary disease: A review and clinical description of 25 patients. *Thorax* 1995;**50**:1093-6.
62. Steizmueller I, Biebl M, Berger N, et al. Relevance of group Milleri streptococci in thoracic surgery: a clinical update. *Am Surg* 2007;**73**:492-7.
63. Parkins MD, Sibley CD, Surette MG, et al. The *Streptococcus milleri* group—an unrecognized cause of disease in cystic fibrosis: A case series and literature review. *Pediatr Pulmonol* 2008;**43**:490-7.
64. Marinella MA, Harrington GD, Standiford TJ. Empyema necessitans due to *Streptococcus milleri*. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:203-4.
65. Ripley RT, Cothren CC, Moore EE, et al. *Streptococcus milleri* infections of the pleural space: operative management predominates. *Am J Surg; 2006:817-21.*
66. Shishido H, Watanabe K, Matsumoto K, et al. Primary purulent mediastinitis due to *Streptococcus milleri*. *Respiration* 1997;**64**: 313-315.
67. Calza L, Manfredi R, Briganti E, et al. Iliac osteomyelitis and gluteal muscle abscess caused by *Streptococcus intermedius*. *J Med Microbiol* 2001;**50**:480-2.
68. Ortel TL, Kallianos J, Gallis HA. Group C streptococcal arthritis: Case report and review. *Rev Infect Dis* 1990;**12**: 829-37.
69. Stocker E, Cortes E, Pema K, et al. *Streptococcus milleri* as a cause of anticubital abscess and bacteremia in intravenous drug abusers. *South Med J* 1994;**87**:95-6.
70. Limia A, Jimenez ML, Alarcon T, et al. Five-year analysis of antimicrobial susceptibility of the *Streptococcus milleri* group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;**18**:440-4.
71. Aracil B, Gomez-Garces JL, Alos JL. A study of susceptibility of 100 clinical isolates belonging to the *Streptococcus milleri* group to 16 cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1999;**43**: 399-402.
72. Tracy M, Wanahita A, Shuhatovich Y, et al. Antibiotic susceptibilities of genetically characterized *Streptococcus milleri* group strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45**:1511-4.
73. Yamamoto N, Kubota T, Tohyama M, et al. Trends in antimicrobial susceptibility of the *Streptococcus milleri* group. *J Infect Chemother* 2002;**8**:134-7.
74. Bantar C, Canigia LF, Relloso S, et al. Species belonging to the "*Streptococcus milleri*" group: Antimicrobial susceptibility and comparative prevalence in significant clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:2020-2.
75. Dowson CG, Barcus V, King S, et al. Horizontal gene transfer and the evolution of resistance and virulence determinants in *Streptococcus*. *Soc Appl Bacteriol Symp Ser* 1997;**26**:42-51.
76. Jacobs JA, van Baar GJ, London NH, et al. Prevalence of macrolide resistance genes in clinical isolates of the *Streptococcus anginosus* ("*S. milleri*") group. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:2375-7.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

205 *Corynebacterium diphtheriae*

ROB ROY MacGREGOR

El término *difteria* fue acuñado por Bretonneau a partir de la raíz griega que significa «cuero», para describir la dura membrana faríngea característica de la enfermedad. La definición de la difteria como síndrome específico, la explicación de su patogenia y su subsiguiente control corren paralelos al desarrollo de los campos de la anatomía patológica, la bacteriología y la inmunología. Durante la primera mitad del siglo XX, constituyó un gran problema mundial, mereciendo importantes medidas de control de salud pública con base científica. Sin embargo, la epidemia de 1990 surgida en la antigua Unión Soviética y en otras áreas adyacentes debido a una inmunización poco estricta y la desorganización social han recordado la necesidad de mantener la vigilancia.

Historia

Aunque las descripciones clínicas de faringitis, producción de membranas y muerte por asfixia aparecen ya en los textos hipocráticos, no se describen epidemias de «irritación de garganta» hasta el siglo XVI[1]. A comienzos de la década de 1700, tuvo lugar en Nueva Inglaterra una gran epidemia, que mató a un 2,5% de la población total y hasta a un tercio de los niños. Con posterioridad, se han comunicado epidemias parecidas a intervalos de aproximadamente 25 años a lo largo de los siglos XVIII y XIX. La difteria no se diferenció con claridad de otras enfermedades de las vías respiratorias altas, denominadas en conjunto como «crup» o «irritación de garganta», hasta que se produjo una epidemia en el sur de Francia en 1821, en la que el patólogo clínico Pierre Bretonneau describió por primera vez sus singulares características clínicas. Sin embargo, la discusión acerca de las diferencias entre difteria, laringotraqueobronquitis y otras afecciones faríngeas continuó a lo largo de la década de 1800[2].

El primer avance significativo tuvo lugar en 1883, cuando Klebs describió cocos y bacilos formadores de cadenas en cortes microscópicos de membranas diftéricas. Al año siguiente, trabajando en el laboratorio de Koch en Berlín, Friedrich Loeffler aisló por primera vez el bacilo diftérico en cultivo puro, gracias a un medio de cultivo diseñado por él que todavía se emplea hoy en día. Demostró entonces que el microorganismo podía reproducir la enfermedad en cobayas, cumpliendo de este modo los postulados de su mentor para probar que se trataba del agente etiológico de la difteria[3]. Usando su medio de cultivo especial, demostró que las personas sanas podían ser portadoras del microorganismo en la faringe de forma asintomática, estableciendo de este modo que el estado de portador constituye un fenómeno destacado en el mantenimiento y diseminación de la enfermedad. También observó que los microorganismos permanecían en la membrana sin invadir los tejidos de la faringe u otras zonas anatómicas más distantes, y propuso que las manifestaciones neurológicas y cardiológicas de la enfermedad estaban causadas por una sustancia tóxica producida por el microorganismo. En 1888, Roux y Yersin, trabajando en el Instituto Pasteur, demostraron que Loeffler estaba en lo cierto al probar que los filtrados libres de bacterias obtenidos de cultivos de bacilos diftéricos eran capaces de matar a las cobayas. Dos años más tarde, von Behring, trabajando también en el laboratorio de Koch, demostró que el antisuero frente a la toxina protegía a los animales infectados de la muerte causada por la infección. En 1894, tras demostrar que los caballos constituían los animales más eficaces en la producción de antitoxina, Roux publicó que la administración del antisuero reducía la mortalidad por difteria entre los niños huérfanos parisinos de un 51% a un 24%.

En 1913, Schick comunicó que podía usarse una reacción local a la inyección cutánea de toxina para predecir la susceptibilidad individual a la infección (una reacción negativa indicaba la presencia de anticuerpos protectores frente a la toxina). Al mismo tiempo, Theobald Smith y von Behring inmunizaron con éxito a niños con una mezcla de toxina-antitoxina, y en 1923, Ramon, en el Instituto Pasteur, observó que la exposición de la toxina al formol y al calor eliminaba su toxicidad en los receptores, aunque mantenía su capacidad de inducir una respuesta de anticuerpos. Al año siguiente, los ensayos clínicos demostraron que la inyección de este «toxoide» inducía un alto nivel de protección entre los receptores. Los problemas de estandarización antigénica, de determinación de una posología óptima, de la frecuencia de administración, de la necesidad de reestimulación, etc., retrasaron la inmunización generalizada con toxoide, pero entre 1930 y 1945 la mayoría de los países occidentales establecieron programas intensivos de inmunización infantil. El resultado fue una acusada disminución de la incidencia de difteria, desde los aproximadamente 200.000 casos en Estados Unidos en 1921 a entre cero y dos casos anuales desde el año 2000. Durante la década de 1950, Freeman, Groman, Barksdale, Pappenheimer y otros demostraron que la producción de toxina por *Corynebacterium diphtheriae* dependía de la presencia de un fago lisogénico β, y durante la década siguiente se esclareció el mecanismo por el que la toxina inhibe la síntesis de proteínas[4-6]. En la década de 1980, la difteria se había convertido en un fenómeno raro en la mayoría de los países con programas de inmunización eficaz, pero en 1990 se produjo una gran epidemia de difteria en la antigua Unión Soviética que se extendió a Europa oriental y a algunas zonas de Asia. El restablecimiento de políticas de inmunización estrictas y de otras medidas de salud pública tras el máximo de la epidemia en 1994 está volviendo a controlar esta antigua lacra[7].

El patógeno

Corynebacterium diphtheriae es un bacilo grampositivo pleomórfico, sin motilidad, no capsulado y no formador de esporas. Su nombre deriva del griego *korynee*, o «garrote», que se refiere a sus extremos engrosados, y *diphthera*, que significa «cuero», por la característica membrana faríngea coriácea que genera. Cuando se inocula en el medio nutricionalmente deficitario diseñado por Loeffler, presenta un mejor crecimiento inicial que el resto de la flora faríngea; por tanto, debe inspeccionarse el posible crecimiento en las placas a las 12-18 horas. Los característicos gránulos metacromáticos (que se ven mejor con tinción de azul de metileno) y la morfología en empalizada en forma de «letras chinas» que lo diferencian de otras corinebacterias se observan mejor en frotis de colonias que han crecido en este medio que en frotis directos de muestras clínicas. Los medios selectivos actuales que contienen telurito potásico, como el de Tinsdale modificado, inhiben gran parte de la flora faríngea normal y hacen que las colonias de *C. diphtheriae* presentes resalten como colonias parduzcas con halos marrones que contienen telurito reducido. El medio de Tinsdale tiene una caducidad corta y la mayoría de los laboratorios no lo almacenan. *C. diphtheriae* crece en agar-sangre convencional, pero no se identificará a menos que el clínico esté advertido del posible diagnóstico.

La especie se subdivide en cuatro biovares (*gravis*, *intermedius, mitis* y *belfanti*) en función de la diferente morfología de sus colonias en agar-telurito, de las reacciones de fermentación y del potencial hemolítico. En recientes epidemias, las modernas técnicas moleculares han demostrado ser más sensibles para el seguimiento de las diferentes cepas: la ribotipificación (que consiste en el uso de endonucleasas de restricción para detectar polimorfismos en los genes de ARN recombinante), el análisis del ADN genómico por electroforesis en gel con campo pulsado y la electroforesis de enzimas multilocus del microorganismo fragmentado por ultrasonido han demostrado que surgió un clon epidémico de *C. diphtheriae* en Rusia en 1990 que se ha ido haciendo cada vez más habitual conforme avanzaba la epidemia[8,9].

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

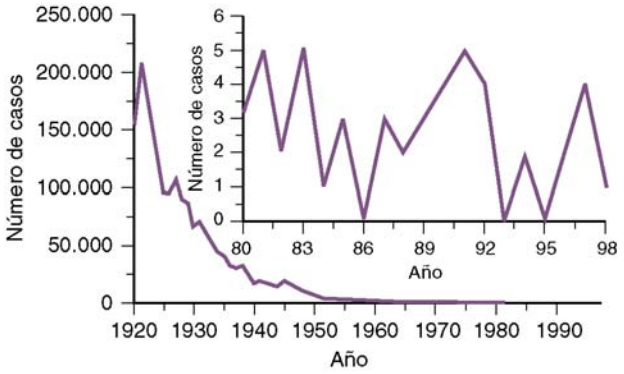


Figura 205-1 Incidencia anual de difteria en Estados Unidos, 1920-1998. *(De Golaz A, Hardy IR, Strebel P y cols. Epidemic diphtheria in the Newly Independent States of the former Soviet Union: Implications for diphtheria control in the United States.* J Infect Dis. *2000;181[Suppl 1]: S237-S243.)*

En el Instituto Pasteur (París, Francia) se ha creado una base de datos internacional de ribotipos de *C. diphtheriae*, mantenida por el profesor Patrick Grimont, y que contiene más de 85 ribotipos *Bst*EII diferentes, toxigénicos y no toxigénicos, de *C. diphtheriae* remitidos desde todo el mundo[10].

La producción de exotoxinas por *C. diphtheriae* depende de la presencia de un fago lisogénico β, portador del gen que codifica la toxina (*tox*$^+$)[4,6]. En su fase lisogénica, el ADN circular del fago se integra en el material genético de la bacteria huésped como profago, dando lugar a que la célula huésped pueda expresar el gen necesario para la síntesis de la toxina polipeptídica. Cuando se induce mediante determinados estímulos como la luz ultravioleta, el fago entra en un ciclo lítico, destruyendo a la célula huésped y liberando nuevos fagos β. Las cepas de *C. diphtheriae* que carecen de fago lisogénico no producen toxina, pero pueden convertirse en toxigénicas en el laboratorio al ser infectadas con el fago *tox*$^+$ lisogénico («lisogenización»). Existen pruebas de que tal conversión también se produce en la naturaleza[11]. Incluso aunque la frecuencia de portadores de *C. diphtheriae* lisogénico *tox*$^+$ en Occidente es muy baja en la actualidad, existe un riesgo continuo de que las cepas no toxigénicas residentes se lisogenicen por la introducción de una cepa que albergue al fago β desde otras partes del mundo. (Como se indica más adelante, las cepas de *Corynebacterium ulcerans* y *Corynebacterium pseudotuberculosis* también pueden portar el fago y producir una enfermedad seudodiftérica.) Para la producción significativa de toxina es necesario, además de la presencia del gen *tox*$^+$, que el crecimiento bacteriano se ralentice por agotamiento del hierro en el entorno del microorganismo. Históricamente, la toxigenicidad de cada cepa de *C. diphtheriae* se demostraba in vivo a través de su letalidad en cobayas, pero esto se ha sustituido por pruebas in vitro más rápidas (v. «Diagnóstico»).

Epidemiología

El ser humano es el único reservorio conocido de *C. diphtheriae*. Las principales vías de diseminación son las gotitas a través de las vías respiratorias o el contacto directo con secreciones respiratorias o exudados de lesiones cutáneas infectadas. Los fómites pueden intervenir en la transmisión, y se han producido epidemias por leche contaminada. En los climas templados, la mayoría de las enfermedades de las vías respiratorias tienen lugar durante los meses más fríos y están asociadas a las situaciones de hacinamiento y de aire seco caliente en interiores. Para la perpetuación de la difteria, tanto endémica como epidémica, es fundamental el estado de portador respiratorio asintomático, y la inmunización reduce la probabilidad de que un individuo sea portador. Los reservorios actuales de la enfermedad no se conocen con exactitud. En situaciones endémicas, el 3-5% de las personas sanas pueden albergar al microorganismo en su faringe[12], pero, en Occidente, donde la enfermedad ha llegado a ser muy infrecuente, el aislamiento del microorganismo en personas sanas es extremadamente raro. Las infecciones cutáneas, que en tiempos constituían un problema sobre todo en los trópicos, han causado varias epidemias recientes en Europa y Norteamérica en alcohólicos y otros grupos desfavorecidos[13,14]. Por tanto, el estado de portador cutáneo de *C. diphtheriae* puede actuar como reservorio silente del microorganismo, y se ha comprobado que el contagio interpersonal desde la piel infectada es más eficaz que el que se produce desde las vías respiratorias[15,16].

La incidencia y el patrón de la difteria en el mundo occidental ha cambiado de forma espectacular en los últimos 50-75 años. Entre 1921 y 1924, fue la principal causa de muerte en los niños canadienses de 2 a 14 años. Desde entonces, la incidencia se ha reducido de forma constante (fig. 205-1), hasta el punto de que la difteria se ha convertido en una rareza. Por ejemplo, en Estados Unidos se notificaron 147.991 casos en 1920 (151 casos/100.000 habitantes), y 2 casos o menos desde 1988 (<0,001/100.000)[17,18]. Entre 1960 y 1990, se produjeron reducciones semejantes en Europa[18-20] y de menor cuantía en el resto del mundo, aunque la enfermedad ha seguido siendo endémica en muchas partes del Tercer Mundo (p. ej., Brasil, Nigeria, región mediterránea oriental, subcontinente indio, Indonesia y Filipinas)[18,21]. Por otro lado, aún se identifican bolsas de colonización cutánea y faríngea entre grupos de nativos amerindios, indigentes urbanos, drogadictos y varones homosexuales, lo que suscita temores de que se produzcan brotes, especialmente entre adultos occidentales, donde la proporción de adultos con niveles protectores de anticuerpos es de tan sólo el 50%[22].

En 1990, se inició una epidemia de difteria en Rusia (fig. 205-2) que se extendió rápidamente a todos los países de la antigua Unión Soviética[7,23]. En 1995, se notificaron 50.425 casos en Rusia, con una tasa anual de 17,3/100.000[23]. La OMS y UNICEF formularon un plan estratégico para controlar la epidemia, que incluyó: 1) la inmunización en masa con al menos una dosis de toxoide a toda la población, 2) la detección precoz y tratamiento adecuado de los casos y 3) la identificación precoz y tratamiento adecuado de los contactos directos. La respuesta fue una reducción de los nuevos casos en Rusia de 7.196 en 1997 a 1.377 en 2001 y a menos de 600 en 2005[18,24]. El resumen de la OMS de 2006 sobre enfermedades prevenibles mediante vacunas[18] notificó un total de 8.229 casos de difteria en todo el mundo, cifra que ha permanecido más o menos estable desde 2000. El 78% de los casos correspondieron al sudeste asiático, con un 89% de India. Además, también se han notificado más de 30 casos endémicos en Afganistán, Haití y República Dominicana, Indonesia, Papúa Nueva Guinea, Filipinas, Vietnam y Nigeria.

Una característica definitoria de la epidemia rusa ha sido que la mitad o más de todos los casos afectaron a personas con 15 o más años de edad, lo que sugiere que los jóvenes siguen estando relativamente bien protegidos por las altas tasas de inmunización infantil conseguidas en la década de 1980, pero que la población adulta era vulnerable, ya que, o bien no habían sido vacunados de niños, o su nivel de

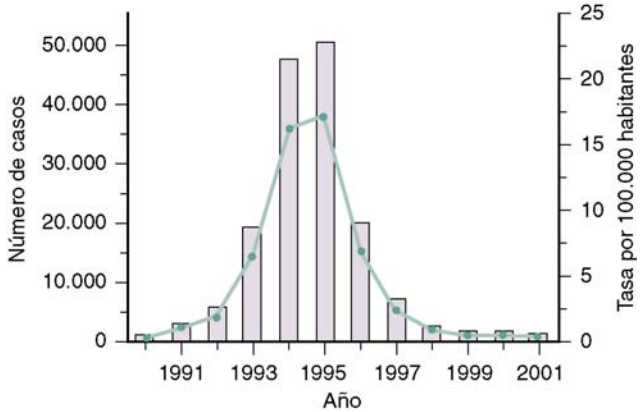


Figura 205-2 Incidencia anual de difteria en Rusia y los países bálticos, 1990-2001. Número de casos de difteria declarados y tasa por 100.000 habitantes. Las *barras* representan el número total de casos al año, y la *línea de puntos conectados* representa la tasa anual por cada 100.000 habitantes.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

anticuerpos protectores había declinado en ausencia de un estímulo posterior por vacunación o por colonización[7,22,25,26].

Cuando la difteria era habitual en Occidente, afectaba sobre todo a niños menores de 15 años de edad, pero los brotes recientes han afectado también a adultos no inmunizados o escasamente inmunizados, en especial entre indigentes urbanos o rurales. Las minorías raciales presentan tasas de ataques 5 a 20 veces más altas que las de las personas de raza blanca. Por ejemplo, en 1996, se descubrió un foco de difteria toxigénica en nativos americanos de Dakota del Sur que, a través de métodos de subtipificación molecular, resultó haber sido endémica en la zona desde la década de 1970. Una mejor vigilancia de los pacientes de esta comunidad con síntomas de vías respiratorias altas demostró que casi el 4% de ellos eran portadores de *C. diphtheriae* toxigénico[27,28].

Desde 1995, ha aumentado la concienciación sobre dos fenómenos: la enfermedad producida por cepas no toxigénicas de *C. diphtheriae* y la provocada por *C. ulcerans* productora de toxina. *C. diphtheriae* no toxigénica ha producido una difteria de las vías respiratorias típica, una faringitis más leve y un estado de portador asintomático, bacteriemia, endocarditis e infecciones osteoarticulares[13,29-38]. *C. ulcerans* toxigénico también puede causar una difteria respiratoria y lesiones cutáneas clásicas[39,40].

Aunque las personas inmunizadas todavía pueden desarrollar una difteria clínica, la inmunización previa reduce la frecuencia y gravedad de la enfermedad: en Estados Unidos, entre 1959 y 1970, dos tercios de los casos comunicados no habían recibido inmunización, el 13% o más habían recibido una o dos dosis de toxoide, y sólo el 19% habían recibido tres o más dosis, por lo que podían considerarse completamente inmunizados[41]. Entre los casos comunicados desde 1980, *ninguno* de los enfermos estaba completamente inmunizado[17]. La enfermedad se consideró grave en el 25% de los pacientes no inmunizados, frente al 6,3% de los totalmente inmunizados. El 19% de los pacientes no inmunizados fallecieron, en comparación con el 1,3% de los totalmente inmunizados; incluso la inmunización parcial redujo la morbilidad y mortalidad en más de un 50%. El beneficio de la inmunización previa también se ha demostrado en la reciente epidemia rusa[42,43].

La explicación completa del drástico descenso de la incidencia de difteria en las poblaciones inmunizadas no está del todo clara. En general, se cree que la inmunización con toxoide atenúa sólo los efectos locales y sistémicos de la toxina, sin evitar la colonización local por el microorganismo. Si fuese así, sería de esperar que siguieran existiendo muchos portadores entre la población y que apareciesen epidemias continuas en aquella proporción de la población que se estima inadecuadamente inmunizada. Sin embargo, la enfermedad ha llegado a ser rara y los estudios apuntan a que la incidencia del estado de portador es extremadamente baja. No obstante, los resultados del Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) demostraron la existencia de lo que se consideran niveles subprotectores de antitoxina sérica en el 40% de la población total[44]. El porcentaje de personas con anticuerpos protectores se reducía con la edad, y se estimó que sólo el 30% de los varones de 60-69 años poseían niveles protectores. En 1985, la tasa de inmunización preescolar para difteria-tétanos-tos ferina (DTP) fue de sólo el 64,9% en EE.UU.[45]. Por fortuna, el estudio National Immunization Survey de 2003 demostró que el 96% de los niños de 19 a 35 meses de edad habían recibido al menos tres dosis de vacuna DTP[46]. Existen varios factores que pueden contribuir a la baja incidencia actual de la enfermedad: en primer lugar, aunque no se ha demostrado, las evidencias históricas sugieren que la difteria aparece cíclicamente, cada 100 años o más[1]. En segundo lugar, es menos probable que los microorganismos aislados en personas inmunizadas sean toxigénicos en comparación con los de portadores no inmunizados (64% frente a 94%)[44]. Si la producción de toxina no confiere ninguna ventaja al microorganismo en un huésped inmunizado, su coste metabólico pondría a los microorganismos toxigénicos en desventaja selectiva, por lo que podría predecirse la pérdida de tal atributo[5]. En tercer lugar, algunos expertos creen que, en ausencia de anticuerpos, la elaboración local de toxina potencia la capacidad colonizadora del microorganismo. La inmunización con toxoide podría contrarrestar esta ventaja selectiva de las cepas toxigénicas. En cuarto lugar, puede que existan otros factores de virulencia aparte de la producción de toxina. Por ejemplo, en un reciente brote en Suecia, los investigadores emplearon sondas genéticas para demostrar que todos los casos clínicos estaban causados por una misma cepa, aunque existían varias cepas toxigénicas en la población[47]. Por último, la protección puede correlacionarse con bajas concentraciones séricas de anticuerpos frente a la toxina, o bien otros mecanismos inmunológicos que no se han medido pueden ser protectores. Para explicar la ausencia de difteria en Occidente y la aparición de la reciente epidemia en la antigua URSS, se ha propuesto el siguiente modelo[22,23,25,43]: la ausencia de un programa de inmunización eficaz permite tasas de portadores de cepas toxigénicas que dan lugar a altas tasas de enfermedad en lactantes; los supervivientes de tales poblaciones están siendo continuamente inmunizados por la colonización de los adultos con cepas toxigénicas, lo que explica las bajas tasas de enfermedad en adultos. Los programas de inmunización pediátrica reducen las tasas de portador de cepas toxigénicas debido a que la producción de toxina no proporciona ventajas al microorganismo y declina incluso el estado de portador de cepas no toxigénicas. Como consecuencia, los adultos pierden la oportunidad de estimular la producción de anticuerpos naturales a partir de un estado de portador asintomático, por lo que los niveles de anticuerpos protectores disminuyen en la población adulta inmunizada sólo en la infancia. Por fortuna, los buenos programas de inmunización pediátrica parecen ser suficientes para mantener a las cepas toxigénicas fuera de circulación, sin que causen enfermedad a los adultos. Por último, si los programas pediátricos fracasan, la población contendrá *tanto* niños *como* adultos vulnerables, situación que favorece las epidemias. Por tanto, la estrategia de salud pública debe consistir en mantener programas pediátricos con tasas de inmunización superiores al 90% y en promover con firmeza la revacunación periódica de los adultos.

Patogenia

C. diphtheriae no es un microorganismo muy invasivo, de modo que suele permanecer en las capas superficiales de la mucosa respiratoria y de las lesiones cutáneas, donde puede inducir una leve reacción inflamatoria en el tejido local. La principal virulencia de *C. diphtheriae* proviene de la acción de su potente exotoxina, que inhibe la síntesis proteica en las células de mamíferos, pero no en las bacterias. La toxina polipeptídica, de 62.000 Da, consta de dos segmentos: el B, que se une a receptores específicos de las células susceptibles, y el A, el segmento activo. Tras la escisión proteolítica de la molécula unida, el segmento A entra en la célula, donde cataliza la inactivación de la translocasa del ARN de transferencia (ARNt), «factor de elongación 2», presente en las células eucariotas pero no en las bacterias. La pérdida de esta enzima impide la interacción del ARN mensajero con el ARNt, lo que interrumpe la adición de más aminoácidos a las cadenas polipeptídicas en desarrollo[48]. La toxina afecta a todas las células del organismo, aunque sus efectos más prominentes tienen lugar en el corazón (miocarditis), nervios (desmielinización) y riñones (necrosis tubular). La toxina diftérica es extremadamente potente: una sola molécula puede detener la síntesis proteica de una célula durante varias horas, y 0,1 µg/kg puede matar a los animales susceptibles.

En los primeros días de la infección de las vías respiratorias, la toxina, elaborada localmente, induce la formación de un denso coágulo necrótico compuesto por fibrina, leucocitos, eritrocitos, células epiteliales respiratorias muertas y microorganismos (fig. 205-3). La retirada de esta «seudomembrana» adherente de color marrón grisáceo revela una submucosa edematosa y hemorrágica. La membrana puede ser localizada (amigdalina, faríngea, nasal) o ampliamente extendida (forma un molde de la faringe y el árbol traqueobronquial). El edema del tejido blando subyacente y la linfadenitis cervical pueden ser intensos y, especialmente en las vías respiratorias de los niños, que son proporcionalmente más pequeñas, pueden provocar dificultad respiratoria y apariencia de «cuello de toro». Tanto en adultos como en niños, una causa habitual de muerte es la asfixia por aspiración de la membrana.

Figura 205-3 Difteria con afectación de una amígdala faríngea. La unión membrana-tejido está claramente marcada por un intenso infiltrado celular. *(De Moore RA. A Textbook of Pathology. Filadelfia: WB Saunders; 1944.)*

Figura 205-4 Faringe de una mujer de 39 años con difteria confirmada bacteriológicamente. La fotografía fue tomada a los 4 días del inicio de fiebre, malestar y dolor de garganta. La hemorragia causada por la retirada de la membrana con un hisopo aparece como una *zona oscura* a la izquierda.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de infección por *C. diphtheriae* afectan localmente a las vías respiratorias y a la piel, como consecuencia de la infección no invasiva de estos dos órganos, y a sitios distantes, como consecuencia de la absorción y diseminación de la toxina diftérica. En ocasiones, *C. diphtheriae* se disemina desde la piel o las vías respiratorias y produce infecciones sistémicas como bacteriemia, endocarditis y artritis.

DIFTERIA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

El estado de portador asintomático del microorganismo en las vías respiratorias altas suele suceder en áreas donde la difteria es endémica, lo que constituye un importante reservorio para el mantenimiento y diseminación del microorganismo en la población. Sin embargo, en el mundo occidental industrializado, la colonización faríngea ha llegado a ser excepcional, excepto en personas asociadas a bolsas de infección, como centros urbanos deprimidos y áreas rurales pobres.

Tras un período de incubación de 2 a 4 días de media, pueden aparecer signos y síntomas locales de inflamación en varias localizaciones de las vías respiratorias.

Infección nasal anterior

La infección circunscrita a la región anterior de las fosas nasales se manifiesta con una secreción nasal serosanguinolenta o seropurulenta asociada a menudo a una sutil membrana mucosa blanquecina, sobre todo en el tabique. La secreción puede inducir una reacción erosiva sobre la superficie externa de las narinas y el labio superior, aunque los síntomas suelen ser bastante leves, y los signos relacionados con los efectos de la toxina son infrecuentes.

Infección de las fauces

Esta región anatómica, que incluye las estructuras posteriores de la boca y la porción proximal de la faringe, constituye el sitio más habitual de difteria clínica. El inicio suele ser subagudo a lo largo de varios días, con febrícula (raramente >39,4 °C), malestar, dolor de garganta, congestión faríngea leve y desarrollo de una membrana, de forma típica sobre una o ambas amígdalas, con una extensión variable que afecta a los pilares amigdalinos, úvula, paladar blando, orofaringe y rinofaringe (fig. 205-4). La membrana es inicialmente blanca y brillante, pero se vuelve de un color gris sucio, con parches de necrosis verdes o negros. La extensión de la membrana se correlaciona con la gravedad de los síntomas: la enfermedad amigdalina localizada es a menudo leve, pero la afectación de la parte posterior de la faringe, paladar blando y áreas periglóticas conlleva un intenso malestar, debilidad, postración, adenopatías cervicales y tumefacción. Esto último puede distorsionar el contorno normal de las áreas submentoniana y cervical, dando lugar a un aspecto de «cuello de toro» y a estridor respiratorio.

Infecciones laríngea y traqueobronquial

La infección faríngea puede diseminarse descendiendo hacia la laringe o, en ocasiones, puede iniciarse en ella. Los síntomas consisten en disfonía, disnea, estridor respiratorio y tos metálica. El edema y la membrana que afectan a la tráquea y los bronquios pueden dificultar aún más la respiración, de modo que los niños afectados aparecen ansiosos y cianóticos, usan los músculos respiratorios accesorios y muestran retracciones respiratorias de las zonas intercostal, supraclavicular y subesternal. Si este estado no se alivia rápidamente mediante intubación y retirada mecánica de la membrana, los pacientes se extenúan y fallecen.

Las complicaciones sistémicas se deben a la toxina diftérica, que, pese a ser tóxica para todos los tejidos, tiene efectos más intensos sobre el corazón y el sistema nervioso.

Toxicidad cardíaca. Se puede detectar una sutil evidencia de miocarditis hasta en el 66% de los pacientes, pero entre el 10% y el 25% desarrollarán disfunción cardíaca clínica, y el riesgo individual de cada enfermo se correlaciona directamente con la extensión y gravedad de la enfermedad local[49,50]. La toxicidad cardíaca puede ser aguda con insuficiencia cardíaca congestiva y colapso circulatorio, o más insidiosa, después de 1-2 semanas de enfermedad con disnea progresiva, debilidad, disminución de los tonos cardíacos, dilatación del corazón y ritmo de galope. Los cambios del patrón electrocardiográfico (ECG), sobre todo de la onda ST-T y el bloqueo de primer grado, pueden evolucionar a formas más graves de bloqueo, disociación auriculoventricular (AV) y otras arritmias, que pueden tener un pronóstico infausto. Debido a que los pacientes sin pruebas clínicas de miocarditis pueden presentar alteraciones eléctricas significativas, se deben monitorizar de rutina sus ECG. Las elevaciones de la concentración sérica de aspartato aminotransferasa (AST) están estrechamente relacionadas con la intensidad de la miocarditis, por lo que pueden usarse para vigilar su curso clínico. Desde el punto de vista pronóstico, los enfermos con alteraciones de miocarditis en el ECG tienen una mortalidad de tres a cuatro veces superior a la de los que tienen ECG normales. En especial, los bloqueos AV y de la rama fascicular derecha arrojan tasas de mortalidad del 60-90%. Los pacientes con prolongación del intervalo P-R y cambios menores en la onda T evolucionan bien en general, y estas alteraciones suelen remitir con el tiempo. Los enfermos con bloqueos de rama fascicular y disociación AV completa padecen una incidencia mucho mayor de muerte, y los supervivientes pueden quedar con anomalías permanentes de la conducción[51].

Toxicidad neurológica. Esta complicación también es proporcional a la gravedad de la infección primaria: la enfermedad leve sólo en

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ocasiones provoca neurotoxicidad, aunque hasta tres cuartas partes de los pacientes con enfermedad grave pueden desarrollar neuropatía. Durante los primeros días de la enfermedad, se produce habitualmente parálisis local del paladar blando y la pared posterior de la faringe, que se manifiesta por la regurgitación de los líquidos deglutidos a través de la nariz. Posteriormente, también son frecuentes las neuropatías craneales que causan parálisis oculomotora y ciliar, y la disfunción de los nervios faciales, faríngeos o laríngeos, aunque rara, puede contribuir al riesgo de aspiración. La neuritis periférica se desarrolla más tarde, de 10 días a 3 meses tras el inicio de la enfermedad faríngea[52]. Siendo principalmente un trastorno motor, comienza en grupos musculares proximales de las extremidades y se extiende en sentido distal, afectando especialmente a los dorsiflexores de los pies. La disfunción varía desde una leve debilidad con disminución de los reflejos tendinosos hasta la parálisis total. En ocasiones se afectan los nervios motores del tronco, cuello y extremidades superiores, así como los ramos sensitivos, dando lugar a una neuropatía «en guante y calcetín». El examen microscópico de los nervios afectados muestra una degeneración de las vainas de mielina y de los cilindros axónicos. Aunque lenta, la resolución de todas las lesiones diftéricas neurológicas es la norma.

Otras complicaciones. La insuficiencia renal por la acción directa de la toxina o la hipotensión y la neumonía son frecuentes en los casos graves. En pocas ocasiones, se ha descrito la aparición de encefalitis e infarto cerebral.

Varias descripciones clínicas excelentes de la difteria endémica y epidémica en Estados Unidos indican que tanto la frecuencia de los diferentes síntomas como la gravedad de la enfermedad son inversamente proporcionales a los antecedentes de inmunización del enfermo[52-56]. Aproximadamente la mitad de estos casos publicados se clasificaron como leves, a menudo sin el desarrollo de membrana. La mortalidad varía entre el 3,5% y el 12%, y no ha cambiado en los últimos 50 años. Las tasas son más elevadas en los enfermos muy jóvenes y en los más ancianos. La mayoría de las muertes suceden en los primeros 3 o 4 días, por asfixia o miocarditis; el fallecimiento es infrecuente en las personas totalmente inmunizadas. El dolor de garganta (85-90%), fiebre (50-85%) y disfagia (26-40%) son los síntomas más habituales, observándose membranas y adenopatías cervicales en alrededor de la mitad de los casos. La reciente experiencia en Rusia ha sido parecida[42]. La frecuencia de complicaciones como miocarditis y neuritis está directamente relacionada con el intervalo entre el inicio de los síntomas y la administración de antitoxina y con la extensión de la membrana.

DIFTERIA CUTÁNEA

Desde hace mucho tiempo se sabe que, especialmente en los trópicos, *C. diphtheriae* puede producir infecciones cutáneas clínicas caracterizadas por úlceras crónicas incurables con una membrana gris sucia y a menudo asociadas a *Staphylococcus aureus* y estreptococos del grupo A. Más recientemente, se ha subrayado la relevancia de esta infección en Estados Unidos al detectar varias epidemias entre varones alcohólicos «sin techo» y grupos de bajo nivel económico como los nativos estadounidenses[13-16]. La presentación es indolente y no progresiva, y sólo en raras ocasiones se asocia a signos de toxicidad. De todos modos, estas infecciones pueden generar altos niveles de antitoxina, por lo que parecen actuar como fenómenos de inmunización natural[57,58]. También sirven como reservorio del microorganismo en situaciones de difteria respiratoria endémica y epidémica: se ha visto que las lesiones cutáneas infectadas por *C. diphtheriae* contaminan el entorno e inducen infecciones faríngeas de manera más eficaz que la propia colonización faríngea, y la diseminación bacteriana desde las infecciones cutáneas se mantiene durante más tiempo que desde las vías respiratorias[15,26,59]. A pesar de estos hechos, a menudo no está clara la trascendencia clínica del aislamiento de este microorganismo en una lesión cutánea individual. La mayoría de las lesiones en las que se aísla *C. diphtheriae* son indistinguibles de otros trastornos dermatológicos crónicos (eczema, psoriasis, etc.), y sólo cerca del 15% concuerdan con la descripción clásica de las úlceras diftéricas comentada anteriormente[60]. Además, puesto que *C. diphtheriae* suele aislarse en asociación con otros patógenos cutáneos conocidos y ya que las úlceras no responden al tratamiento con antitoxina, existe un debate acerca de si los microorganismos aislados están causando o no, enfermedad clínica. En 1975, la difteria cutánea fue responsable del 56% del total de aislamientos de *C. diphtheriae* comunicados en Estados Unidos y, en 1980, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), en un esfuerzo por centrar la atención en la difteria de las vías respiratorias, retiraron de la lista de enfermedades de declaración obligatoria a los microorganismos no toxigénicos aislados en la piel. Hay que destacar que *C. ulcerans* recibe esta denominación por su capacidad de causar úlceras cutáneas crónicas, pero, al igual que *C. diphtheriae,* la enfermedad inducida por la toxina es infrecuente en las lesiones cutáneas causadas por *C. ulcerans*[61].

ENFERMEDAD INVASIVA

Recientemente se han descrito endocarditis, aneurismas micóticos, osteomielitis y artritis séptica en grupos de usuarios de drogas por vía parenteral, alcohólicos, aborígenes australianos y adultos jóvenes[13,29-34], producidos por *C. diphtheriae* no toxigénico. La ribotipificación ha señalado que estos brotes han sido causados por cepas epidémicas únicas, y se ha implicado tanto a la colonización cutánea como a la faríngea como puertas de entrada. Estas enfermedades se han caracterizado por un curso clínico agresivo, una alta proporción de bacteriemia, endocarditis, embolia arterial, infecciones metastásicas (articulaciones, bazo, SNC) y una alta mortalidad. Sigue siendo un misterio por qué estas cepas no toxigénicas son tan virulentas. Coincidiendo con estas epidemias de enfermedad invasiva, se han publicado desde 1990 algunos ejemplos de cepas no productoras de toxina causantes de faringitis clínica[35-37] e incluso de difteria mortal de las vías respiratorias[38].

OTRAS ZONAS ANATÓMICAS

En raras ocasiones, puede observarse una infección clínica por *C. diphtheriae* en otras localizaciones, como el oído, la conjuntiva o la vagina.

Diagnóstico

El pronóstico clínico de la difteria mejora con una instauración rápida del tratamiento. Por tanto, los médicos deben actuar sobre un diagnóstico de presunción, basado en varios indicios clínicos: 1) amigdalitis y/o faringitis levemente dolorosa con membrana asociada, en especial si la membrana se extiende hacia la úvula y el paladar blando; 2) adenopatías y tumefacción cervical, sobre todo si se asocian a faringitis membranosa y signos de toxicidad sistémica; 3) disfonía y estridor; 4) parálisis palatina; 5) secreción nasal serosanguinolenta con membrana asociada; 6) elevación de la temperatura, que raramente supera los 39,4 °C; y 7) antecedentes de viaje reciente a un país donde la difteria es endémica. Es frecuente observar una moderada elevación del recuento leucocitario y una proteinuria transitoria, aunque son inespecíficas. Antiguamente, cuando la enfermedad era común, los profesionales experimentados a menudo llegaban al diagnóstico mediante el examen de frotis de la membrana o hisopos faríngeos teñidos con azul de metileno. La identificación definitiva de *C. diphtheriae* se realiza por la morfología de sus colonias, su aspecto microscópico y las reacciones de fermentación de los microorganismos aislados en hisopos de las membranas o submembranas cultivados en medios selectivos de telurito, como el agar de Tinsdale. Aunque el medio de Tinsdale requiere la inoculación en las primeras 24 horas de su preparación, su ventaja radica en que una colonia negro-parduzca rodeada de un halo gris-marrón sugiere con fuerza el diagnóstico. La combinación de las «letras chinas» observadas con la tinción de Gram, las típicas colonias con halo en el medio de Tinsdale y la presencia de gránulos metacromáticos permiten la identificación presuntiva de *C. diphtheriae.* La identificación final requiere pruebas bioquímicas. La producción de toxina se demuestra normalmente gracias a una prueba in vitro disponible en los CDC que detecta la formación de una banda de inmunoprecipitina sobre un papel de filtro impregnado de antitoxina que ha sido previamente colocado sobre el cultivo en agar del microorganismo en cuestión (prueba de Elek). Recientemente, la detección de secuencias de ADN que codifican la subunidad A de la toxina en los microorganismos sospechosos mediante PCR ha demostrado tener sensibilidad y precisión para la rápida identificación de las cepas tox^{+}[62,63]. Sin embargo, debido a que una cepa puede ser tox^{+} pero no toxigénica, es necesario realizar una prueba de Elek de

confirmación para demostrar la presencia de la toxina. Aunque se ha desarrollado una prueba con tira inmunocromatográfica que ha evidenciado una excelente correlación con la prueba de Elek[64], no está comercializada. Puesto que los métodos de rutina de cultivos faríngeos no propician el aislamiento e identificación de *C. diphtheriae,* el laboratorio debe estar al tanto de emplear medios selectivos ante la sospecha de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial incluye la mononucleosis infecciosa, faringitis y amigdalitis estreptocócicas o víricas, angina de Vincent y epiglotitis aguda. La membrana de la mononucleosis infecciosa se mantiene de forma característica sobre las amígdalas, rara vez pierde su aspecto blanco cremoso y su retirada no provoca hemorragia. La infección estreptocócica suele provocar una faringitis local más intensa, fiebre más alta y disfagia más marcada. La angina de Vincent a menudo afecta a las encías, y la tinción de Gram del exudado de las lesiones faríngeas ulcerosas y necróticas muestra la característica asociación de fusobacterias y espiroquetas. La epiglotitis bacteriana secundaria a *Haemophilus influenzae* evoluciona a menudo de forma más aguda, además de que la laringoscopia indirecta muestra una epiglotis roja y brillante sin membrana asociada. Por último, *C. ulcerans* toxigénico puede causar una difteria respiratoria típica que requiere el mismo tratamiento[39,40].

Tratamiento

La antitoxina diftérica (ATD), antisuero hiperinmune producido en caballos, ha constituido la piedra angular del tratamiento de la difteria desde que demostró por primera vez reducir la mortalidad de un 7% a un 2,5% en un ensayo controlado publicado en 1898. Los anticuerpos sólo neutralizan la toxina antes de que penetre en las células, por lo que es decisivo que la ATD se administre tan pronto como se determine el diagnóstico presuntivo, antes de la confirmación por el laboratorio. El grado de protección está inversamente relacionado con la duración de la enfermedad clínica que precede a su administración[53]. Aunque nunca se ha determinado su dosis terapéutica mínima, las recomendaciones posológicas tradicionales (empíricas) asumen que la duración de la enfermedad y la extensión de la formación de membrana indican aproximadamente la carga de toxina en el paciente. El Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics recomienda de 20.000 a 40.000 unidades de antitoxina ante una enfermedad faríngea o laríngea de 48 horas o menos de duración; de 40.000 a 60.000 unidades para las lesiones rinofaríngeas, y de 80.000 a 120.000 unidades para la enfermedad extensa de 3 o más días de duración, o para cualquier caso con tumefacción cervical significativa[65]. Se recomienda la administración mediante infusión i.v. durante 60 minutos para inactivar la toxina lo más rápidamente posible, aunque otros expertos sugieren una inyección i.m. de antitoxina en enfermedades moderadas, y una administración combinada i.m./i.v. en enfermedades graves. Las inyecciones repetidas no aportan beneficios adicionales. Puesto que el 5-20% de las personas pueden mostrar cierta hipersensibilidad a las proteínas del caballo, habrá que preguntar, incluso a pacientes muy enfermos, acerca de sus alergias conocidas y realizar una «prueba por escarificación» (una gota de suero en dilución 1:1.000 aplicada a una escarificación superficial en el antebrazo), repetida a los 15 minutos si no se aprecia un habón con 0,02 ml de una dilución 1:1.000 inyectados por vía intracutánea, teniendo preparada adrenalina para su administración inmediata[65]. Si se produce una reacción inmediata, deberá desensibilizarse al paciente con dosis de antisuero cada vez más altas. Una incidencia del 10% de enfermedad del suero es aceptable, a la vista de la acusada reducción de la mortalidad gracias a la administración de antitoxina. La antitoxina diftérica ya no está autorizada en Estados Unidos, pero existe un producto autorizado fuera de este país disponible a través del CDC Director's Emergency Operations Center en el número de teléfono 770-488-7100 (EE.UU.).

El tratamiento antibiótico, al destruir el microorganismo, posee tres beneficios: 1) la interrupción de la producción de toxina, 2) la mejoría de la infección local y 3) la prevención de la diseminación del microorganismo hacia contactos no afectados. Aunque varios antibióticos son eficaces in vitro, como penicilina, eritromicina, clindamicina, rifampicina y tetraciclina, sólo se suelen recomendar la penicilina y la eritromicina. Se recomienda la administración i.m. de penicilina G procaína (300.000 unidades en pacientes con menos de 9 kg de peso; 600.000 unidades para los que pesan más de 9 kg) a intervalos de 12 horas hasta que el paciente sea capaz de deglutir con comodidad, momento en que puede sustituirse por penicilina V v.o. (125-250 mg cuatro veces al día), o bien estolato o succinato de eritromicina (125-500 mg cuatro veces al día) durante un período total de tratamiento de 14 días. Ambos fármacos son igual de eficaces en la remisión de la fiebre y de los síntomas locales, así como en el tiempo hasta la desaparición de la membrana. Puesto que la eritromicina es ligeramente superior a la penicilina en la erradicación del estado de portador, algunos expertos la prefieren como tratamiento inicial, a pesar de la significativa incidencia de tromboflebitis cuando se administra por vía intravenosa o de irritación gastrointestinal cuando se administra por vía oral. El enfermo debe mantenerse en aislamiento estricto durante el tratamiento y, después de éste, deberá tener dos cultivos negativos consecutivos con intervalos de 24 horas para asegurar la erradicación del microorganismo[65]. La resolución espontánea del estado de portador sucede con lentitud (12% al cabo de un mes en un estudio)[66], por lo que debe ser motivo de tratamiento para prevenir la diseminación de la infección. La eritromicina v.o. durante 10-14 días constituye el tratamiento de elección, ya que varias publicaciones han demostrado una eficacia superior a la de la penicilina[55,56]. Sin embargo, este asunto se ha visto ensombrecido por un artículo que muestra que el 21% de los cultivos realizados a las 2 semanas de la conclusión del tratamiento con eritromicina vuelven a ser positivos para *C. diphtheriae*[67]. Por tanto, se hace necesario obtener cultivos al menos a las 2 semanas después de la conclusión del tratamiento para asegurar la erradicación del microorganismo. Es sensato administrar una única dosis de penicilina G benzatina i.m. (600.000-1.200.000 unidades) en caso de que se dude del cumplimiento del tratamiento oral[65].

El tratamiento de soporte también es importante. Se recomienda el reposo en cama durante la fase aguda de la enfermedad, pero se carece de pruebas acerca de su beneficio una vez que el paciente se siente capaz de caminar. En el inicio de la enfermedad, las complicaciones respiratorias y cardíacas constituyen las amenazas principales: la obstrucción de las vías respiratorias puede deberse a la aspiración de la membrana faríngea desprendida, a su extensión directa hacia el interior de la laringe o a la compresión externa por parte de las adenopatías y el edema. Por esta razón, muchos expertos recomiendan la traqueotomía o intubación como medida precoz, especialmente si se afecta la laringe, proporcionando de este modo un acceso para la retirada mecánica de las membranas traqueobronquiales y evitando así el riesgo de asfixia súbita. Debe mantenerse una atenta vigilancia para detectar el posible desarrollo de una neumonía bacteriana primaria o secundaria. Las complicaciones cardíacas pueden minimizarse mediante una vigilancia electrocardiográfica exhaustiva y con una rápida estimulación cardíaca con marcapasos ante alteraciones de la conducción, con la administración de fármacos frente a las arritmias o de digital ante una insuficiencia cardíaca. La fisioterapia deberá mantener la amplitud de movimientos de las extremidades paréticas mientras se aguarda el retorno de la función neurológica. Un estudio reciente ha demostrado que el tratamiento de la difteria aguda con prednisona no reduce la incidencia de carditis o neuritis[68].

No se ha estudiado de manera sistemática el tratamiento de infecciones sistémicas como la endocarditis y la artritis, pero la mayoría de las publicaciones describen la administración de ampicilina o penicilina i.v., en general con un aminoglucósido, durante 4-6 semanas[34]. Se observa una mortalidad del 30-40% en la enfermedad bacteriémica y, a menudo, es necesaria la sustitución valvular en casos de endocarditis[31,32].

Prevención

Las principales manifestaciones de la difteria pueden prevenirse en los pacientes individuales mediante la inmunización con toxina («toxoide») inactivada con formol. Por eso, la confirmación de la existencia de niveles bajos de antitoxina en una gran proporción de la población adulta de Norteamérica y Europa occidental ha causado

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una gran preocupación, debido a que la introducción de una cepa toxigénica en estas poblaciones podría causar un brote semejante al de la antigua Unión Soviética. Históricamente, la presencia de inmunidad frente a la toxina diftérica se determinaba por la respuesta a la inyección intradérmica de pequeñas cantidades de toxina (prueba de Schick). En la actualidad, los niveles séricos de antitoxina pueden medirse mediante pruebas de neutralización de toxina en piel de conejo o cobaya, o por la protección frente al efecto citopático en cultivos de células Vero, con aproximadamente los mismos resultados. Los estudios de hemaglutinación y de ELISA son menos sensibles cuando existen bajos niveles de antitoxina. Se cree generalmente que concentraciones de 0,1 a 0,01 UI confieren protección. Por ejemplo, los datos de un brote reciente mostraron que el 90% de los casos clínicos presentaban niveles de antitoxina por debajo de las 0,01 UI/ml, mientras que el 92% de los portadores asintomáticos mostraban títulos por encima de las 0,1 UI/ml[69]. Después de la inmunización, los niveles de antitoxina declinan lentamente con el tiempo, de modo que hasta el 50% de las personas mayores de 60 años de edad presentan títulos séricos inferiores a 0,01 UI/ml[21,66,67]. Por esta razón, deberían administrarse dosis de recuerdo del toxoide a intervalos de 10 años para mantener los niveles de antitoxina dentro del rango protector.

Las recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practices se actualizaron en 2006 y 2008, y fueron publicadas por los CDC[70-72]:

Para niños de 6 semanas a 7 años de edad: deben administrarse tres inyecciones i.m. de 0,5 ml de vacuna DTaP a intervalos de 4-8 semanas, comenzando a las 6-8 semanas de edad, seguidas de una cuarta dosis transcurridos 6-12 meses desde la tercera. Se administra una quinta dosis a los 4-6 años de edad.

Para niños de 7-10 años de edad: se administran 0,5 ml de Td (toxoide-adulto) dos veces a intervalos de 4-8 semanas, con una tercera dosis 6-12 meses más tarde. Puesto que el componente *pertussis* de la DTP es el responsable de la mayoría de sus efectos secundarios, y el riesgo de tos ferina es mucho menor por encima de los 6 años de edad, ese componente de la vacuna se omite en Estados Unidos. Además, puesto que las personas mayores de 7 años presentan una mayor incidencia de reacciones locales y sistémicas a la concentración de toxoide diftérico de la vacuna DTaP pediátrica (7-25 unidades de floculación límite [Lf]) y debido a que una menor dosis de toxoide ha demostrado inducir niveles protectores de antitoxina[73], la formulación Td de la vacuna contiene una concentración máxima de 2 unidades Lf de toxoide diftérico. Si se interrumpe la secuencia recomendada de inmunizaciones primarias, pueden alcanzarse niveles normales de inmunidad simplemente administrando las dosis que faltan sin necesidad de reiniciar la serie.

Para personas de 11 o más años de edad: una única dosis de 0,5 ml de Tdap se sigue a las 4-8 semanas de 0,5 ml de Td, con una segunda dosis de Td a los 6-12 meses de la primera.

Inmunizaciones de recuerdo: las personas de 11-18 años de edad deberían recibir una dosis de Tdap u después el recuerdo Td estándar a intervalos de 10 años (o Tdap, pendiente de la aprobación por la FDA estadounidense). Las personas de 19-64 años también deberían recibir su siguiente recuerdo en forma de Tdap, para reducir el estado de portador, la enfermedad clínica y la transmisión de la tos ferina[71,72]. Para ayudar a recordarlo, esto debería realizarse coincidiendo con el inicio o en mitad de cada década (p. ej., a los 15, 25, 35, etc., o a los 20, 30, 40, etc.). Se debe prestar una atención cuidadosa a esta estrategia de recuerdo en adultos para asegurar la protección de la población en áreas con programas de inmunización infantil excelentes. Quienes viajen a áreas donde la difteria sigue siendo endémica deben asegurarse de que están realmente inmunizados. Aunque la dosis de recuerdo recomendada de 1,5 a 2 unidades Lf eleva los niveles de antitoxina por encima de las 0,01 UI en el 90-100% de las personas previamente inmunizadas[74,75], algunos expertos han recomendado emplear 5 unidades Lf, ya que los niveles de antitoxina se mantienen por encima de las 0,01 UI/ml durante un período más prolongado que con 2 unidades Lf[74].

Los enfermos deben ser inmunizados con toxoide en la etapa de convalecencia de su enfermedad, ya que la infección clínica no siempre induce niveles adecuados de antitoxina. Los contactos íntimos cuyo estado de inmunización sea incompleto o incierto deberán recibir inmediatamente una dosis de toxoide acorde con su edad y completar la serie de inmunizaciones aconsejada. Además, deben someterse a un tratamiento profiláctico con eritromicina o penicilina, a la espera de los resultados de los cultivos obtenidos antes de iniciar el tratamiento. Dadas estas medidas preventivas, el uso profiláctico de antitoxina no se considera justificado.

BIBLIOGRAFÍA

1. English PC. Diphtheria and theories of infectious disease: Centennial appreciation of the critical role of diphtheria in the history of medicine. *Pediatrics* 1985;**76**:1-9.
2. Hammond EM. *Childhood's Deadly Scourge*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999.
3. Loeffler F. Untersuchugen uber die Bedeutung der Mikroorganismen fur die Entstehung der Diphtherie. *Mitt Kaiserlichen Gesundheitsamt* 1884;**2**:421-99.
4. Groman NB. Conversion by corynephages and its role in the natural history of diphtheria. *J Hyg (Camb)* 1984;**93**:405-17.
5. Pappenheimer AM. Diphtheria studies on the biology of an infectious disease. *Harvey Lect* 1982;**76**:45-73.
6. Freeman VJ. Studies on the virulence of bacteriophage-infected strains of *Corynebacterium diphtheriae*. *J Bacteriol* 1951;**61**: 675-88.
7. Golaz A, Hardy IR, Strebel P, et al. Epidemic diphtheria in the Newly Independent States of the former Soviet Union: implications for diphtheria control in the United States. *J Infect Dis* 2000;**181**(suppl 1): S237-43.
8. DeZoysa A, Efstratiou A, George RC, et al. Molecular epidemiology of *C. diphtheriae* from Northwestern Russia and surrounding countries studied by using ribotyping and pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:1080-3.
9. Popovic T, Kombarova SY, Reeves MW, et al. Molecular epidemiology of diphtheria in Russia, 1985-1994. *J Infect Dis* 1996;**174**:1064-72.
10. Grimont F, Lelay-Collin M, Grimond PAD. Adaptation of the International *Corynebacterium diphtheriae* Ribotypes Database to RiboPrinter, 7th International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria. Vienna, Austria, 2002:82-83.
11. Pappenheimer AM, Murphy JR. Studies on the molecular epidemiology of diphtheria. *Lancet* 1983;**2**:923-6.
12. Kalapothaki V, Sapounas T, Xirouchaki E, et al. Prevalence of diphtheria carriers in a population with disappearing clinical diphtheria. *Infection* 1984;**12**:387-9.
13. Romney MG, Roscoe DL, Bernard K, et al. Emergence of an invasive clone of nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in the urban poor population of Vancouver, Canada. *J Clin Micro* 2006;**44**:1625-9.
14. Harnisch JP, Tronca E, Nolan CM, et al. Diphtheria among alcoholic urban adults. A decade of experience in Seattle. *Ann Intern Med* 1989;**111**:71-82.
15. Koopman JS, Campbell J. The role of cutaneous diphtheria infections in a diphtheria epidemic. *J Infect Dis* 1975;**131**:239-44.
16. Belsey MA, Sinclair M, Roder MR, et al. *Corynebacterium diphtheriae* skin infections in Alabama and Louisiana. *N Engl J Med* 1969;**280**:135-41.
17. Bisgard KM, Hardy IRB, Popovic T, et al. Respiratory diphtheria in the United States, 1980-1995. *Am J Pub Health* 1998;**88**:787-91.
18. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2006 global summary. Available at: <http://www.who.int/vaccines-documents/GlobalSummary/GlobalSummary.pdf>.
19. Dixon JMS. Diphtheria in North America. *J Hyg (Camb)* 1984;**93**:419-32.
20. Kwantes W. Diphtheria in Europe. *J Hyg (Camb)* 1984;**93**:433-7.
21. World Health, Organization. *Expanded Programme on Immunization (EPI) Information System*. Geneva: WHO; April 1993.
22. Galazka AM, Robertson SE. Diphtheria: changing patterns in the developing world and the industrialized world. *Eur J Epidemiol* 1995;**11**:107-1.
23. Dittmann S, Wharton M, Vitek C, et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J Infect Dis* 2000;**181**(suppl 1): S10-22.
24. Diphtheria Morbidity in the Russian Federation, 1999-2003. Public Health and Environment Bulletin, Issues #1-3 (2001, 2002, 2003). Federal Center of the State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Public Health Ministry of the Russian Federation (Moscow, RF). Available at: <http://www.fcgsen.ru>.
25. Hardy IRB, Dittmann S, Sutter RW. Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. *Lancet* 1996;**347**:1739-44.
26. Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union: re-emergence of a pandemic disease. *Emerg Infect Dis* 1998;**4**:539-50.
27. Popovic T, Kim C, Reiss J, et al. Use of molecular subtyping to document long-term persistence of *Corynebacterium diphtheriae* in South Dakota. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:1092-9.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: Northern Plains Indian community, August-October 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;**46**:506-10.
29. Wilson APR, Efstratiou A, Weaver E, et al. Unusual non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in homosexual men. *Lancet* 1992;**339**:998.
30. Millar OS, Cooper ON, Kakkar VV, et al. Invasive infection with *Corynebacterium diphtheriae* among drug users. *Lancet* 1992;**339**:1359.
31. Lortholary O, Buu-Hoi A, Gutmann L, et al. *Corynebacterium diphtheriae* endocarditis in France. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:1072-4.
32. Tiley SM, Kociuba KR, Heron LG, et al. Infective endocarditis due to nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: report of seven cases and review. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:271-5.
33. Gruner E, Opravil M, Altwegg M, et al. Nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* isolated from intravenous drug users. *Clin Infect Dis* 1994;**18**:94-6.
34. Patey O, Bimet F, Riegel P, et al. clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infections in France. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:441-5.
35. Wilson APR. The return of *Corynebacterium diphtheriae*: the rise of non-toxigenic strains. *J Hosp Infect* 1995;**30**(Suppl): 306-12.
36. Efstratiou A, George RC, Begg NT. Non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* var gravis in England. *Lancet* 1993;**341**:1592-3.
37. Reacher M, Ramsay M, White J, et al. Nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: an emerging pathogen in England and Wales? *Emerg Infect Dis* 2000;**6**:640-5.

38. Rakhmanova AG, Lumio J, Groundstroem KWE, et al. Fatal respiratory tract diphtheria apparently caused by nontoxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;**16**:816-20.
39. Kelly C, Efstratiou A. Seventh international meeting of the European laboratory working group in diphtheria—Vienna, June 2002. *Euro Surveill* 2003;**8**:189-95.
40. Tiwari TSP, Golaz A, Yu DT, et al. Investigations of 2 cases of diphtheria-like illness due to toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *CID* 2008;**46**:395-401.
41. Brooks GF, Bennett JV, Feldman RA. Diphtheria in the United States, 1959-1970. *J Infect Dis* 1974;**129**:172-8.
42. Rakhmanova AG, Lumio J, Groundstroem K, et al. Diphtheria outbreak in St. Petersburg: Clinical characteristics of 1,860 adult patients. *Scand J Infect Dis* 1996;**28**:37-40.
43. Galazka A. The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era. *J Infect Dis* 2000;**181**(suppl 1): S2-9.
44. McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, et al. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Ann Intern Med* 2002;**136**:660-6.
45. Williams BC. Immunization coverage among preschool children: The United States and selected European countries. *Pediatrics* 1990;**86**:1052-6.
46. National, state, and urban area vaccination coverage among children aged 19-35 months—United States 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53;658-661.
47. Rappuoli R, Perugini M, Falsen E. Molecular epidemiology of the 1984-86 outbreak of diphtheria in Sweden. *N Engl J Med* 1988;**318**:12-4.
48. Pappenheimer AM. The diphtheria bacillus and its toxin: A model system. *J Hyg (Camb)* 1984;**93**:397-440.
49. Boyer NH, Weinstein L. Diphtheritic myocarditis. *N Engl J Med* 1948;**239**:913.
50. Morgan BC. Cardiac complications of diphtheria. *Pediatrics* 1963;**32**:549-57.
51. Ledbetter MK, Cannon AB, Costa AF. The electrocardiogram in diphtheritic myocarditis. *Am Heart J* 1964;**68**: 599-611.
52. Dobie RA, Tobey DN. Clinical features of diphtheria in the respiratory tract. *JAMA* 1979;**242**:2197-201.
53. Naiditch MJ, Bower AG. Diphtheria. A study of 1433 cases observed during a ten year period at the Los Angeles County Hospital. *Am J Med* 1954;**17**:229-45.
54. Kallick CA, Brooks GF, Dover AS, et al. A diphtheria outbreak in Chicago. *Ill Med J* 1970;**137**:505-12.
55. Zalma VM, Older JJ, Brooks GF. The Austin, Texas, diphtheria outbreak. *JAMA* 1970;**211**:2125-9.
56. McCloskey RV, Eller JJ, Green M, et al. The 1970 epidemic of diphtheria in San Antonio. *Ann Intern Med* 1971;**75**:495-503.
57. Bray JP, Burt EG, Potter EV, et al. Epidemic diphtheria and skin infections in Trinidad. *J Infect Dis* 1972;**126**:34-40.
58. Hewlett EL. Selective primary health care: Strategies for control of disease in the developing world. XVIII. Pertussis and diphtheria. *Rev Infect Dis* 1985;**7**:426-33.
59. Belsey MA, LeBlanc DR. Skin infections and the epidemiology of diphtheria: Acquisition and persistence of *C. diphtheriae* infections. *Am J Epidemiol* 1975;**102**:179-84.
60. Jellard CH. Diphtheria infection in Northwest Canada, 1969, 1970, and 1971. *J Hyg* 1972;**70**:503-10.
61. Wagner J, Ignatus R, Voss S, et al. Infection of the skin caused by *Corynebacterium ulcerans* and mimicking classical cutaneous diphtheria. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1598-600.
62. Mikhailovich VM, Melnikov VG, Mazurova IK, et al. Application of PCR for detection of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strains isolated during the Russian diphtheria epidemic, 1990 through 1994. *J Clin Microbiol* 1995;**33**: 3061-3.
63. Mothershed EA, Cassiday PK, Pierson K, et al. Development of a real-time fluorescence PCR assay for rapid detection of the diphtheria toxin gene. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:4713-9.
64. Engler KH, Efstratiou A, Norn D, et al. Immunochromatographic strip test for rapid detection of diphtheria toxin: description and multicenter evaluation in areas of low and high prevalence of diphtheria. *J Clin Microbiol* 2002;**40**: 80-3.
65. American Academy of Pediatrics. Diphtheria. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editors. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 277-81.
66. Kiselev VI. The use of various antibiotic combinations in the control of diphtheria bacilli carrier state. *Antibiotiki* 1964;**9**: 361-3.
67. Miller LW, Bickham S, Jones WL, et al. Diphtheria carriers and the effect of erythromycin therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;**6**:166-9.
68. Thisyakorn USA, Wongvanich J, Kumpeng V. Failure of corticosteroid therapy to prevent diphtheritic myocarditis or neuritis. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:126-8.
69. Bjorkholm B, Bottiger M, Christenson B, et al. Antitoxin antibody levels and the outcome of illness during an outbreak of diphtheria among alcoholics. *Scand J Infect Dis* 1986;**18**:235-9.
70. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adults: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and Recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for Use of Tdap Among Health-Care Personnel. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;**55**:RR17.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0-18 years—United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;**56** (51-52): Q1-4.
72. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2008. In: Paul Arguin, Phyllis Kozarsky, Christie Reed, editors. Atlanta, Ga: US Department of Health and Human Services; 2008. p. 142-5.
73. Myers MG, Beckman CW, Vosdingh RA, et al. Primary immunization with tetanus and diphtheria toxoids. *JAMA* 1982; **248**:2478-80.
74. Simonsen O, Klaerke M, Klaerke A, et al. Revaccination of adults against diphtheria II: Combined diphtheria and tetanus revaccination with different doses of diphtheria toxoid 20 years after primary vaccination. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [C]* 1986;**94**:219-25.
75. Ruben RL, Nagel J, Fireman P. Antitoxin responses in the elderly to tetanus-diphtheria immunization. *Am J Epidemiol* 1978;**108**:145-9.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

206

Otras bacterias corineformes y rodococos

DANIEL K. MEYER | ANNETTE C. REBOLI

Otras bacterias corineformes distintas de *Corynebacterium diphtheriae*

Lehmann y Neumann propusieron la existencia del género *Corynebacterium* en 1896, derivado de la palabra griega *koryne,* que significa «garrote» o «porra» y *bacterion,* que significa «pequeño bastón»[1]. *Corynebacterium diphtheriae* es la especie tipo y da lugar al término *difteroides* para describir a otras bacterias con morfología parecida. Las bacterias con morfología semejante a las corinebacterias también se denominan *bacterias corineformes* y engloban los géneros *Corynebacterium, Arcanobacterium, Brevibacterium, Dermabacter, Microbacterium, Rothia, Turicella, Arthrobacter* y *Oerskovia*[2].

Las bacterias corineformes presentan una distribución amplia en el ambiente como habitantes habituales del suelo y del agua. Son comensales que colonizan la piel y las mucosas del ser humano y de otros animales[3–5]. En el medio hospitalario, pueden aislarse a partir de muestras del entorno, como superficies y equipos médicos[6]. Las bacterias corineformes distintas de *C. diphtheriae* se aíslan con frecuencia en muestras clínicas y solían considerarse contaminantes sin trascendencia clínica. Cada vez hay más pruebas de su patogenicidad, sobre todo como causa de infecciones nosocomiales en pacientes hospitalizados e inmunodeprimidos[7,8]. Varios de los miembros del género *Corynebacterium* son más conocidos como patógenos de animales y sólo producen infección en el ser humano de forma casual, como zoonosis.

Las bacterias corineformes son pleomorfas y adoptan formas diferentes según la fase de su ciclo vital, con morfología de bacilos grampositivos irregulares que se cultivan en condiciones aerobias, no elaboran esporas y no son parcialmente ácido-resistentes[2]. El error en la identificación de las bacterias corineformes a lo largo de la historia ha dificultado la interpretación de la bibliografía médica. La identificación inicial se apoya en la observación del tamaño y aspecto de las colonias, así como en la presencia o ausencia de hemólisis en agar sangre de carnero. El olor producido por las colonias ayuda a su identificación, sobre todo en el caso de *Brevibacterium casei* y *Corynebacterium urealyticum*. Varias de las bacterias corineformes que tienen relevancia médica son lipófilas y crecen mejor al añadir Tween 80 al medio de cultivo.

Las verdaderas corinebacterias se muestran como bacilos grampositivos con forma de porra en la tinción de Gram, mientras que otras bacterias corineformes no tienen esa forma de porra característica. Las células muestran tamaños y aspectos variables, desde cocoides a bacilares, dependiendo de la fase del ciclo vital en la que se encuentren, por lo que los resultados de la tinción de Gram pueden ser heterogéneos. Las bacterias corineformes suelen disponerse en forma de «letras chinas» o de «cercado de estacas», como resultado de la «fractura» que sufren tras la división celular. La ausencia de formación de esporas ayuda a distinguirlas del género *Bacillus*[2].

El abanico de infecciones humanas atribuidas a las bacterias corineformes es amplio, pero pueden clasificarse en dos categorías generales: infecciones extrahospitalarias e infecciones nosocomiales. Entre las primeras, pueden producirse faringitis, endocarditis de válvulas nativas, infecciones del tracto genitourinario, prostatitis aguda y crónica e infecciones periodontales (tabla 206-1)[9]. Se han publicado muchos casos de infecciones nosocomiales atribuidas a bacterias corineformes en la bibliografía, como septicemia asociada a catéteres intravasculares, endocarditis de válvulas nativas y protésicas, infecciones relacionadas con instrumental e infecciones postoperatorias de la herida quirúrgica. Los patógenos nosocomiales comunes son *Corynebacterium jeikeium, Corynebacterium urealyticum, Corynebacterium amycolatum* y *Corynebacterium striatum* (tabla 206-2)[10]. Es de esperar que las infecciones nosocomiales por bacterias corineformes sigan aumentando, lo que refleja el mayor número de pacientes gravemente enfermos con estancias prolongadas en las unidades de cuidados intensivos y con exposición a múltiples antibióticos.

TAXONOMÍA

La taxonomía de las bacterias corineformes ha experimentado una gran evolución en los últimos 20 años y sigue perfeccionándose. Hollis y Weaver, en el Special Bacteriology Laboratory de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, completaron la primera gran recopilación de bacterias corineformes aisladas en muestras clínicas[11]. Las bacterias corineformes se agruparon según sus características bioquímicas y de sus colonias. Desde entonces, se ha seguido trabajando para analizar estos grupos y definir sus especies. En la tabla 206-3 se expone una lista de las bacterias corineformes significativas y el grupo CDC al que pertenecían anteriormente. Cada año se identifican nuevas especies, pero no todas tienen relevancia clínica.

Para confirmar la identificación de las especies, se realiza un análisis de la composición de la pared celular y de los patrones de ácidos grasos celulares en laboratorios de referencia[2,12]. Además, el empleo de la genética molecular ha propiciado una continua revisión de la taxonomía de las bacterias corineformes y proporciona información útil sobre la epidemiología y patogenicidad de los géneros. Los estudios de genética molecular, como el análisis de restricción del ADN recombinante 16S y la tipificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de secuencias repetitivas palindrómicas extragénicas se emplean en laboratorios de referencia para confirmar la identificación a nivel de especie[2,13].

MICROBIOLOGÍA

Debido a que las bacterias corineformes se aíslan con frecuencia en infecciones polimicrobianas y pueden contaminar cultivos recogidos con una técnica poco estéril, la comunicación entre el clínico y el laboratorio de microbiología es primordial para determinar si la identificación de la especie es adecuada. Se recomienda identificar las bacterias corineformes a nivel de especie si se aíslan de sitios normalmente estériles, como la sangre o el líquido cefalorraquídeo (LCR), si las bacterias aparecen en cantidades significativas en la tinción de Gram directa a partir de la muestra clínica, si se obtienen en cultivo puro, o si se aíslan en grandes cantidades a partir de la muestra[2].

Los medios empleados para el procesado inicial de la muestra son las placas de agar sangre estándar para la mayoría de las muestras, el caldo de tioglicolato para los cultivos de heridas y los sistemas estándar de hemocultivo con monitorización continua de la producción de CO_2. Uno de los medios especiales empleados para la identificación de especies es el agar soja tripticasa con o sin Tween 80 al 1% para valorar el crecimiento potenciado por lípidos[2].

La identificación a nivel de especie en el laboratorio de microbiología se confirma mediante pruebas bioquímicas. Una de las técnicas iniciales es la prueba de catalasa con H_2O_2 al 3%. Otras pruebas adicionales son la reducción de nitratos, la producción de urea y los patrones de hidrólisis de glucosa, maltosa, sacarosa, manitol y xilosa. Un sistema de pruebas bioquímicas empleado con frecuencia para las bacterias corineformes que tienen relevancia médica es el API CORYNE, que consta de 20 pruebas bioquímicas e identifica muchas de las especies de corinebacterias relevantes y otras bacterias corineformes, como *Arcanobacterium* spp. y *Brevibacterium* spp., así como *Rhodococcus equi, Listeria monocytogenes, Erysipelothrix rhusiopathiae* y *Gardnerella vaginalis*[14]. Un estudio de la base de datos actualizada CORYNE 2.0 proporcionó una identificación correcta del 90,5% de las bacterias corineformes analizadas[15]. El sistema RapID CB Plus identifica correctamente el 80,9% de las cepas a nivel de especie y un

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 206-1 Infecciones por corineformes adquiridas en la comunidad

Conjuntivitis	*Corynebacterium macginleyi*
Faringitis	*Arcanobacterium haemolyticum* *Corynebacterium ulcerans* *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
Absceso periamigdalino y faríngeo	*A. haemolyticum*
Infecciones odontógenas	*A. haemolyticum* *Rothia dentocariosa*
Linfadenitis	*Corynebacterium pseudotuberculosis*
Infección del tracto genitourinario	*Corynebacterium glucuronolyticum* *Corynebacterium riegelii*
Prostatitis crónica	*Corynebacterium glucuronolyticum*
Infecciones de la piel y de los tejidos blandos	*Arcanobacterium haemolyticum* *Arcanobacterium pyogenes* *Corynebacterium minutissimum* *Corynebacterium pseudotuberculosis* *Corynebacterium confusum*
Absceso mamario	*Corynebacterium kroppenstedtii* *Corynebacterium tuberculostearicum* *C. minutissimum*
Endocarditis de válvulas nativas	*A. haemolyticum* *R. dentocariosa* *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*

TABLA 206-2 Infecciones nosocomiales causadas por bacterias corineformes

Infecciones de derivaciones del líquido cefalorraquídeo	*C. jeikeium*
Meningitis	*C. jeikeium* *Brevibacterium* spp.
Neumonía	*C. amycolatum (C. xerosis)* *C. striatum* *C. urealyticum*
Infección sanguínea relacionada con catéteres intravenosos	*C. jeikeium* *C. amycolatum* *C. striatum* *C. urealyticum* *Brevibacterium casei* *C. macginleyi* *C. minutissimum* *C. afermentans afermentans* *Arcanobacterium bernardiae* *Arcanobacterium pyogenes* *Oerskovia* spp. *Microbacterium* spp.
Endocarditis de válvulas nativas	*C. amycolatum* *C. jeikeium* *C. striatum* *C. urealyticum*
Endocarditis de válvulas protésicas	*C. jeikeium* *C. amycolatum* *C. striatum* *Brevibacterium casei*
Infección cutánea y de tejidos blandos	*C. amycolatum* *C. minutissimum* *C. urealyticum*
Infecciones posquirúrgicas	*C. jeikeium* *C. urealyticum* *C. striatum*
Infecciones de prótesis articulares	*C. jeikeium*
Infecciones del tracto urinario y cistitis incrustante	*C. urealyticum*
Peritonitis relacionada con la diálisis peritoneal ambulatoria continua	*C. jeikeium* *Brevibacterium* spp. *C. urealyticum* *Dermabacter* *Rothia dentocariosa*

12,2% adicional a nivel de género. Tiene la ventaja de requerir sólo 4 horas para completarse, frente a las 24 del sistema CORYNE[16].

En unos pocos casos, el método CAMP, denominado así en honor a los primeros investigadores Christie, Atkins y Munch-Petersen, ayuda a identificar al microorganismo a nivel de especie[2]. Se siembra una estría con una cepa de *Staphylococcus aureus* productora de β-lisina en agar sangre de carnero y otra estría perpendicular con la cepa desconocida. Se apreciará una reacción CAMP positiva si el factor CAMP (una cohemolisina secretada por el corineforme desconocido) potencia la hemólisis de modo sinérgico. Aunque la mayoría de las bacterias corineformes son CAMP-negativas, algunas especies, como *Corynebacterium auris* y *Corynebacterium glucuronolyticum* han mostrado una producción positiva de factor CAMP.

El antibiograma de las bacterias corineformes ha sido problemático desde el principio[17]. El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) publicó unas normas relativas al antibiograma de las bacterias corineformes en 2006[18]. Las cepas muestran una sensibilidad uniforme a los glucopéptidos vancomicina y teicoplanina, así como al lipopéptido daptomicina[19]. Se ha identificado el gen *vanA* en *Oerskovia turbata* y *Arcanobacterium haemolyticum,* pero no existen infecciones documentadas en la bibliografía causadas por corineformes resistentes a la vancomicina[20]. Cuando se obtiene una cepa con relevancia clínica, se recomienda efectuar un antibiograma para asegurarse de la actividad antimicrobiana.

Por motivos de coherencia, esta revisión de las bacterias corineformes se realiza en grupos identificados por la presencia o ausencia de cultivos potenciados por lípidos (lipófilos o no lipófilos) y por su actividad fermentadora.

CORINEBACTERIAS FERMENTATIVAS NO LIPÓFILAS

Los avances en la identificación de las especies del grupo fermentativo no lipófilo han obligado a revisar el concepto del papel patogénico de varias especies, sobre todo de *Corynebacterium xerosis* y *Corynebacterium amycolatum*[21]. Es difícil interpretar las publicaciones que no incluyen información detallada acerca de la identificación de laboratorio de los microorganismos aislados, porque en revisiones recientes se ha hallado una gran cantidad de errores de identificación en el grupo fermentativo no lipófilo. A medida que los laboratorios instauren mejores estrategias para la identificación de las bacterias corineformes en muestras clínicas de sitios normalmente estériles, es de esperar que se vaya aclarando el papel etiopatogénico de las corinebacterias fermentativas no lipófilas[2].

Corynebacterium ulcerans y *Corynebacterium pseudotuberculosis*

C. ulcerans y *C. pseudotuberculosis* son miembros del grupo de *C. diphtheriae* y se conocen fundamentalmente como patógenos de animales, aunque se han publicado casos de enfermedad en el ser humano con características de zoonosis. Tanto *C. ulcerans* como *C. pseudotuberculosis* pueden producir toxina diftérica.

C. ulcerans se conoce sobre todo por producir mastitis bovina, pero puede elaborar toxina diftérica y producir una faringitis exudativa en el ser humano, indistinguible de la difteria[22,23]. Se han observado varios brotes de difteria producidos por *C. ulcerans* en lugar de por *C. diphtheriae*. Esto ha hecho que la identificación del microorganismo causal sea relevante para la epidemiología, por lo que se han publicado guías para el diagnóstico de laboratorio de los casos de difteria[24]. El espectro de la enfermedad causada por *C. ulcerans* es semejante al de *C. diphtheriae*[25,26]. Se han observado fallecimientos, incluida una muerte súbita por lesión cardíaca inducida por toxina y un caso de sinusitis necrosante mortal[27]. Las infecciones cutáneas por *C. ulcerans* simulan a las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 206-3 Bacterias corineformes relevantes en medicina

Clasificación	*Grupo corineforme de los CDC*
Corinebacterias fermentativas no lipófilas	
C. ulcerans	Grupo *C. diphtheriae*
C. pseudotuberculosis	Grupo *C. diphtheriae*
C. xerosis	F-2, I-2
C. striatum	I-1
C. minutissimum	
C. amycolatum	F-2, I-2
C. glucuronolyticum	
Otras: *C. argentoratense, C. matruchotii, C. riegelii, C. confusum, C. simulans, C. sundvallense, C. thomssensii, C. freneyi, C. aurimucosum*	
Corinebacterias no fermentativas no lipófilas	
C. afermentans afermentans	ANF-1
C. auris	
C. pseudodiphtheriticum	
C. propinquum	ANF-3
Corinebacterias lipófilas	
C. jeikeium	JK
C. urealyticum	D-2
Otras: *C. afermentans lipophilum, C. accolens, C. macginleyi, C. tuberculostearum, C. kroppenstedtii, C. bovis*, grupos corineformes F-1 y G de los CDC, *C. lipophiloflavum*	
Arcanobacterias	
A. haemolyticum	
A. pyogenes (Actinomyces pyogenes)	
A. bernardiae	
Otros géneros de bacterias corineformes: *Turicella, Arthrobacter, Brevibacterium, Dermabacter, Rothia, Oerskovia, Microbacterium, Leifsonia aquatica*	
Rodococos	

causadas por *C. diphtheriae*[28]. La infección de las vías respiratorias bajas puede causar neumonía y nódulos pulmonares[29,30]. El tratamiento de la faringitis producida por *C. ulcerans* es semejante al de la difteria, incluido el empleo de antibióticos como la eritromicina y de antitoxina diftérica si procede.

C. pseudotuberculosis es un patógeno destacado en animales, sobre todo en ovejas, a las que provoca linfadenitis caseosa. La enfermedad en el ser humano es infrecuente y se manifiesta como linfadenitis granulomatosa, que predomina en granjeros y veterinarios expuestos a animales infectados[31,32]. Se ha descrito que provoca casos de neumonía eosinófila y también se ha aislado en abscesos de tejidos blandos en un joven carnicero[33,34]. El tratamiento de la infección por *C. pseudotuberculosis* consiste en la exéresis de los ganglios linfáticos afectados y la administración de antibióticos β-lactámicos, macrólidos o tetraciclinas. En la actualidad, se emplea una vacuna contra la linfadenitis caseosa de las ovejas que podría reducir la incidencia de la enfermedad en el ser humano.

Corynebacterium xerosis

C. xerosis coloniza la rinofaringe, la conjuntiva y la piel humanas[35]. Se ha descrito en la bibliografía como patógeno causante de graves enfermedades en el ser humano, en especial en huéspedes inmunodeprimidos, como sepsis, endocarditis, neumonía, peritonitis, infección de derivaciones ventriculoperitoneales e infecciones postoperatorias de la herida esternal. Varias investigaciones recientes han cuestionado la fiabilidad de la identificación de *C. xerosis* en el laboratorio de microbiología[36,37]. En un estudio, todos los microorganismos aislados identificados inicialmente como *C. xerosis* eran en realidad *Corynebacterium amycolatum*[37]. Esto pone en entredicho todas las publicaciones previas de casos atribuidos a *C. xerosis*, porque el aislamiento auténtico de *C. xerosis* parece ser bastante infrecuente. En publicaciones recientes, se ha descrito el aislamiento de *C. xerosis* en un absceso cerebral y en un caso de sepsis en un paciente pediátrico con drepanocitosis[38,39]. Las futuras publicaciones de casos que incluyan métodos de identificación de este microorganismo podrán ayudar a aclarar el papel de *C. xerosis* en la enfermedad humana. Las auténticas cepas de *C. xerosis* son sensibles a la mayoría de los antibióticos, lo que ayuda a distinguirlas de *C. amycolatum*, que muestra resistencia a múltiples antibióticos.

Corynebacterium striatum

C. striatum ha sido una de las bacterias corineformes aisladas con mayor frecuencia en el laboratorio de microbiología clínica[2]. Al igual que sucede con otras corinebacterias fermentativas no lipófilas, los laboratorios de microbiología incurrían en el pasado en una alta proporción de errores de identificación respecto a *C. striatum*, de modo que los investigadores han observado que muchas cepas eran *C. amycolatum* al repetir las pruebas[36,40].

C. striatum es ubicua y coloniza la piel y mucosas de huéspedes sanos y de pacientes hospitalizados[41,42]. Aunque se aísla con frecuencia en infecciones polimicrobianas, su grado de patogenicidad no ha sido aclarado del todo, por lo que la diferenciación entre colonización e infección ha sido difícil[7,8]. En una amplia serie reciente de 150 muestras clínicas en las que se aislaron bacterias corineformes, *C. striatum* se identificó en 11 cepas, de las que sólo una se consideró relacionada con un proceso infeccioso[7]. Existen pruebas de la transmisión de *C. striatum* entre pacientes en el medio hospitalario, lo que puede explicar la frecuencia con la que se aísla en pacientes hospitalizados[43,44].

Se han publicado pocos trabajos acerca de auténticas infecciones confirmadas por el aislamiento de *C. striatum* a partir de zonas anatómicas estériles y corresponden sobre todo a pacientes con dispositivos permanentes o inmunosupresión. Algunas publicaciones de casos aislados de la bibliografía reciente corresponden a endocarditis de válvulas nativas y protésicas, endocarditis relacionada con marcapasos, meningitis, absceso pulmonar, artritis séptica y osteomielitis vertebral. Se ha descrito un brote nosocomial de *C. striatum* en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica[45]. Se ha observado endocarditis nosocomial en un paciente con acceso vascular para diálisis, que se trató con éxito mediante vancomicina y rifampicina[46]. *C. striatum* puede ser resistente a la penicilina, pero es sensible a otros β-lactámicos y a la vancomicina. Se ha demostrado resistencia al ciprofloxacino, eritromicina, rifampicina y tetraciclinas; la bacteria presenta una sensibilidad variable a los aminoglucósidos[47].

Corynebacterium minutissimum

C. minutissimum fue descrito en 1983 por Collins y es una bacteria que coloniza la piel humana, sobre todo en las áreas húmedas intertriginosas[48,49]. Al igual que sucedió con otros miembros de este grupo, *C. amycolatum* fue identificado erróneamente como *C. minutissimum* en el pasado[50]. Aunque desde el punto de vista histórico *C. minutissimum* se ha considerado el agente causal del eritrasma, dicha asociación se ha puesto ahora en duda, ya que los cultivos tienden a mostrar una infección polimicrobiana[2]. El eritrasma es una infección cutánea superficial que afecta a áreas intertriginosas en los pliegues cutáneos, axilas, ingles y espacios interdigitales de la mano y el pie. Se manifiesta en forma de parches descamativos eritematosos que pueden acompañarse de prurito. Las áreas de piel afectada brillan con un color rojo coralino bajo la lámpara de Wood. El diagnóstico se realiza por los síntomas y el aspecto clínico de las lesiones, así como por cultivo del raspado de la piel. Las colonias también muestran un color rojo coralino con luz ultravioleta. El tratamiento consiste en antibióticos tópicos y orales. Las recidivas son frecuentes.

Otras infecciones poco comunes atribuidas a *C. minutissimum* son la septicemia y endocarditis en pacientes inmunodeprimidos y en pacientes con catéteres venosos centrales permanentes, peritonitis en el contexto de la diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) y pielonefritis[51]. Recientemente se ha descrito un caso de bacteriemia y meningitis[52]. Se ha comunicado que produce granulomas cutáneos y absceso condrocostal en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y se ha implicado como causa de abscesos mamarios recidivantes. Las pruebas que apoyan el diagnóstico microbiológico en varias publicaciones de casos aislados son inconsistentes, de modo que

estas infecciones pueden, en realidad, estar producidas por otros miembros del grupo fermentativo no lipófilo.

Corynebacterium amycolatum

C. amycolatum se definió como nueva especie en 1988 por Collins y se aisló por primera vez en la piel de personas sanas[53]. Esta especie, conocida por su carencia de ácidos micólicos, se corresponde con los grupos corineformes F-2 e I-2 de los CDC. *C. amycolatum* forma pequeñas colonias secas y no hemolíticas de 1-1,5 mm cuando se cultiva a 37 °C[3]. Estos microorganismos son pleomorfos y varían desde microorganismos individuales hasta agrupaciones en forma de «letras chinas». *C. minutissimum* y *C. amycolatum* puede que no se identifiquen correctamente con el sistema API CORYNE, pero pueden diferenciarse por la morfología de sus colonias[2,21]. Las nuevas técnicas de identificación de las corinebacterias a nivel de especie han incrementado la notificación de cepas identificadas como *C. amycolatum*. Gracias a las técnicas de identificación recientes, se trata de la bacteria corineforme no lipófila aislada con mayor frecuencia en muestras clínicas[7,8].

Aunque las publicaciones de casos aislados de infecciones atribuidas a *C. amycolatum* son escasas, muchas infecciones que se habían atribuido con anterioridad a otros miembros del grupo fermentativo no lipófilo probablemente estaban causadas en realidad por *C. amycolatum*. En publicaciones recientes con informaciones fiables sobre la identificación del microorganismo, se incluye una endocarditis nosocomial relacionada con infección de catéteres intravenosos, artritis séptica y un caso de endocarditis de válvulas nativas con una fístula aortoauricular izquierda y sepsis neonatal[54-57]. Los antibiogramas han mostrado resistencia a la penicilina, cefalosporinas, macrólidos, fluoroquinolonas y rifampicina, así como sensibilidad a la vancomicina, daptomicina, linezolid y teicoplanina[58]. Existe una resistencia variable a los aminoglucósidos y tetraciclinas[19]. Las publicaciones sobre los tratamientos eficaces hacen referencia a la vancomicina y la rifampicina.

Corynebacterium glucuronolyticum

C. glucuronolyticum se definió en 1995, y desde el año 2000, esta especie ha englobado las cepas que se habían identificado previamente como *Corynebacterium seminale,* definida por Riegel y cols. en 1996[59,60]. Aunque se ha aislado a partir del tracto genitourinario de animales, en el ser humano se puede incluir en la flora normal del aparato genitourinario. Se aísla frecuentemente en varones con infecciones del tracto genitourinario y se asocia a prostatitis crónica[61]. Las cepas de *C. glucuronolyticum* son sensibles a los antibióticos β-lactámicos, gentamicina, rifampicina y vancomicina, pero son resistentes a las fluoroquinolonas, macrólidos y tetraciclinas.

Otras corinebacterias fermentativas no lipófilas

Corynebacterium argentoratense se ha aislado en la faringe de voluntarios sanos y de biopelículas mucosas del tejido adenoideo de niños con otitis media crónica o recidivante. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo[3,62,63]. *Corynebacterium matruchotii* se identifica por su característico aspecto de «mango de látigo» en la tinción de Gram[2]. Anteriormente se clasificaba como *Bacterionema matruchotii* hasta 1983, cuando Collins la reclasificó como una especie de *Corynebacterium*. *C. matruchotii* habita sobre todo en la cavidad oral del ser humano y de animales, y pocas veces se asocia a enfermedades humanas.

En 1998, Funke y cols. identificaron una nueva especie de *Corynebacterium* aislada de mujeres con infecciones del tracto urinario[64], a la que denominaron *Corynebacterium riegelii*. Se trata de una bacteria no lipófila, débilmente fermentativa y anaerobia facultativa. A semejanza de la especie lipófila *Corynebacterium urealyticum*, muestra una gran actividad ureasa. Es sensible a las penicilinas, cefalosporinas, gentamicina, fluoroquinolonas, rifampicina y tetraciclinas.

Corynebacterium confusum se definió por Funke y cols. en 1998 a partir de tres muestras clínicas humanas[65]. Es no lipófila y muy lentamente fermentativa. Dos de las muestras clínicas procedían de infecciones de los pies y la tercera de una cepa sanguínea. No se han publicado más casos. Otras especies de corinebacterias fermentativas no lipófilas identificadas recientemente en muestras clínicas humanas son *Corynebacterium simulans, Corynebacterium sundvallense, Corynebacterium thomssenii, Corynebacterium freneyi, Corynebacterium aurimucosum, Corynebacterium tuscaniae* y *Corynebacterium coylea*[66-71]. Se necesita más información a partir de publicaciones de nuevos casos para determinar la relevancia médica de estas cepas.

CORINEBACTERIAS NO FERMENTATIVAS NO LIPÓFILAS

Las corinebacterias no fermentativas no lipófilas no producen ácido a partir de ningún azúcar y fueron denominadas no fermentadoras absolutas (ANF) por Hollis y Weaver[11]. Colonizan las vías respiratorias y el conducto auditivo del ser humano, y son patógenos de forma infrecuente.

Corynebacterium afermentans *subsp.* afermentans

C. afermentans subsp. *afermentans* se incluía en el grupo corineforme ANF–1 de los CDC hasta 1993, cuando Riegel y cols. definieron la especie como *C. afermentans,* con dos subespecies: *C. afermentans* subsp. *afermentans* y *C. afermentans* subsp. *lipophilum*[72]. *C. afermentans* subsp. *afermentans* es un patógeno humano muy ocasional, pero se han descrito casos de septicemia en pacientes inmunodeprimidos[73].

Corynebacterium auris

Al igual que en el caso de *Turicella otitidis, C. auris* se aisló inicialmente en el líquido del oído medio de niños con otitis media y se consideró uno de los patógenos causantes de este cuadro[104]. En estudios posteriores, se ha aislado *C. auris* a partir del conducto auditivo externo y del cerumen de personas sanas, tanto niños como adultos, y su papel como patógeno se ha olvidado[4,74]. *C. auris* es resistente a las penicilinas, clindamicina y eritromicina, pero sensible a las fluoroquinolonas, gentamicina, rifampicina, tetraciclinas y vancomicina[17].

Corynebacterium pseudodiphtheriticum

C. pseudodiphtheriticum pertenece a la flora bacteriana normal de las vías respiratorias altas del ser humano. Lehmann y Neumann describieron este microorganismo en 1896 y le denominaron *Bacillus pseudodiphtheriticum*[1]. En 1925, se rebautizó como *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. Desde el punto de vista histórico, *C. pseudodiphtheriticum* se asociaba a endocarditis de válvulas nativas y protésicas[75]. Los primeros casos de infecciones en otros sitios atribuibles a *C. pseudodiphtheriticum* se detectaron en 1982 y, desde entonces, el patógeno se ha asociado sobre todo a infecciones respiratorias, en especial en huéspedes inmunodeprimidos[76,77]. Se ha aislado en pacientes con neumonía y SIDA avanzado[78]. Otros sitios de infección han sido el ojo, los discos intervertebrales y los ganglios linfáticos. Aunque *C. pseudodiphtheriticum* no elabora toxinas, se ha aislado en tres enfermos con faringitis exudativa y formación de seudomembranas, en un cuadro parecido al de *C. diphtheriae*[79]. En un caso, se demostró la colonización de los contactos más próximos. En publicaciones recientes se ha implicado a *C. pseudodiphtheriticum* como causa de úlcera cutánea y artritis infecciosa[80,81]. Algunas cepas de esta bacteria han demostrado resistencia a los macrólidos, pero han mantenido su sensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas, doxiciclina y glucopéptidos.

Corynebacterium propinquum

Antes de 1994, *C. propinquum* se denominaba grupo corineforme ANF-3 de los CDC[82]. Se ha aislado sobre todo en las vías respiratorias humanas, pero su papel como patógeno aún no está establecido. Algunos casos publicados de aislamiento de *C. propinquum* en muestras de sangre y en un paciente con endocarditis carecen de la información clínica necesaria para interpretar el hallazgo. Se ha descrito un caso de aislamiento de *C. propinquum* en un derrame pleural.

CORINEBACTERIAS LIPÓFILAS

Las corinebacterias lipófilas son bacterias exigentes, de crecimiento lento, que forman pequeñas colonias no hemolíticas en medios estándar, pero muestran un mayor crecimiento al añadir lípidos al medio de cultivo[2]. Este grupo engloba a los destacados patógenos humanos *C. jeikeium* y *C. urealyticum*.

Corynebacterium jeikeium

C. jeikeium se describió inicialmente en 1976 como una bacteria corineforme muy resistente que causaba sepsis grave en pacientes con

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

neoplasias malignas hematológicas y neutropenia intensa, así como en un paciente con derivación ventricular del LCR[83]. En 1979, se denominó como grupo JK de los CDC y en 1988 la denominación se cambió por *C. jeikeium*[84]. *C. jeikeium* coloniza la piel de pacientes hospitalizados, en especial de los que reciben múltiples antibióticos, y también puede aislarse en el ambiente hospitalario[85]. Existen ciertas pruebas de que se produce una transmisión entre pacientes en el hospital[6,86]. Se trata de la corinebacteria aislada con mayor frecuencia en la asistencia sanitaria de pacientes agudos y es el patógeno principal de todas las corinebacterias lipófilas[7].

Microbiología. *C. jeikeium* es un bacilo grampositivo pleomorfo, que varía entre un cocobacilo y formas bacilares; algunas células tienen forma de porra. Es no hemolítica en medios estándar y forma pequeñas colonias gris-blanquecinas en los cultivos rutinarios[2]. Es lipófila y forma grandes colonias en agar-sangre de carnero suplementado con Tween 80 al 1%. *C. jeikeium* produce ureasa, reduce los nitratos y fermenta la glucosa. La fermentación de la galactosa y la maltosa es variable[87].

Patogenicidad. *C. jeikeium* provoca infecciones graves en pacientes hospitalizados[6]. Entre los factores predisponentes de infección hay que citar los estados de inmunodepresión, como neoplasias malignas, neutropenia y SIDA.[6,88] Otros factores de riesgo son la presencia de dispositivos médicos permanentes, como catéteres venosos centrales, catéteres de diálisis peritoneal, válvulas protésicas y derivaciones de LCR. Una estancia hospitalaria prolongada, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro y la pérdida de integridad de la piel son factores de riesgo bien conocidos para el desarrollo de infección por *C. jeikeium*.

Entre los procesos infecciosos producidos por este microorganismo se encuentran la septicemia por dispositivos intravasculares infectados, endocarditis de válvulas nativas y protésicas, infección de derivaciones de LCR, meningitis y mielitis transversa e infección de prótesis articulares[89-91]. Se ha descrito que causa infecciones posquirúrgicas, peritonitis en pacientes sometidos a DPAC, absceso hepático, otitis media y osteomielitis del pie. Las infecciones por *C. jeikeium* suelen asociarse a signos cutáneos: la mitad de los pacientes neutropénicos con septicemia por *C. jeikeium* han presentado signos cutáneos, como exantema y nódulos subcutáneos[92]. Se ha descrito la aparición de púrpura palpable en pacientes con endocarditis por *C. jeikeium*[93].

Tratamiento. *C. jeikeium* es resistente a muchos antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos, y muestra una resistencia inducible a los macrólidos[94,95]. Sigue siendo sensible a la vancomicina, que constituye el tratamiento de primera elección. Aunque se ha recomendado de forma rutinaria la retirada del catéter ante una infección relacionada con catéteres intravasculares, la reciente experiencia muestra una alta tasa de éxito en el mantenimiento del catéter con un tratamiento antimicrobiano adecuado[96].

Corynebacterium urealyticum

Esta bacteria se describió por primera vez en 1974 y se incluyó en el grupo D2 de los CDC hasta 1992, cuando se propuso el nombre de *Corynebacterium urealyticum*[97]. *C. urealyticum* coloniza la piel del 25-37% de las personas hospitalizadas. Debido a su capacidad de adherirse a las células uroepiteliales, se asocia con mayor frecuencia a infecciones del tracto urinario, sobre todo si existen anomalías anatómicas, y se ha implicado como causa de cistitis y pielitis incrustantes[98,99].

Microbiología. Las colonias de *C. urealyticum* crecen despacio, son lipófilas y tienen un aspecto no hemolítico y puntiforme cuando se cultivan en agar sangre de carnero con CO_2 durante 48 horas[2]. Se trata de un aerobio estricto, que no crece en condiciones anaeróbicas. En la tinción de Gram, los microorganismos aparecen como cocobacilos no esporulados, dispuestos en empalizada. Son catalasa-positivos y oxidasa-negativos, con una producción rápida de ureasa. Se debe advertir a los laboratorios de la necesidad de una investigación adicional cuando se aíslen bacilos difteroides procedentes de muestras de vías urinarias en el contexto clínico adecuado, ya que *C. urealyticum* puede no crecer en los cultivos de orina estándar[2].

Patogenicidad. *C. urealyticum* causa sobre todo infecciones crónicas y recidivantes de las vías urinarias, que afectan principalmente a los ancianos y personas debilitadas o inmunodeprimidas. Otros factores de riesgo adicionales son la hospitalización prolongada, el uso de sondas de drenaje vesical y los procedimientos de las vías urinarias. Se ha descrito que causa infecciones en los receptores de trasplante renal[98]. Los indicios diagnósticos de la infección por *C. urealyticum* consisten en la presencia de piuria «estéril», orina alcalina y presencia de leucocitos y cristales de estruvita[100]. *C. urealyticum* causa cistitis incrustante, que se manifiesta como una inflamación crónica de la mucosa vesical con depósitos de cristales en dicha mucosa rodeados de eritema. Puede aparecer pielitis incrustante si existen anomalías de las vías urinarias superiores. En casos infrecuentes, se ha implicado como agente etiológico de peritonitis, endocarditis, neumonía, septicemia, osteomielitis, infecciones de tejidos blandos y sobreinfección de heridas[101,102].

Tratamiento. En general, *C. urealyticum* es resistente a los β-lactámicos, aminoglucósidos y trimetoprima-sulfametoxazol. Presenta una sensibilidad variable a las fluoroquinolonas, macrólidos y tetraciclina[7,101]. El tratamiento de elección es la vancomicina, frente a la que sigue siendo sensible. En las infecciones de las vías urinarias, además de la vancomicina, puede ser necesaria la extracción de las incrustaciones de la mucosa vesical o la acidificación de la orina mediante la instilación de ácido en la vejiga en casos de cistitis incrustante, con recomendación de asesoramiento urológico. Se han descrito la colocación de un tubo percutáneo de nefrostomía y la irrigación de las vías urinarias altas con solución ácida de Thomas cuando se afecta el tracto superior[103].

Otras corinebacterias lipófilas

Corynebacterium afermentans subsp. *lipophilum* es un patógeno humano cuyo aislamiento se ha comunicado de forma muy ocasional[72]. Se ha descrito que causa septicemia relacionada con catéteres intravasculares, endocarditis de válvulas protésicas, absceso pulmonar, empiema y absceso cerebral. Esta bacteria se denominaba antes como grupo corineforme 6 de los CDC. Hubo discrepancias respecto a su definición hasta 1991, cuando Neubaer y cols. la definieron con más detalle y recibió el nombre de *Corynebacterium accolens*[103a]. Se sabe que coloniza las vías respiratorias altas en el ser humano, pero pocas veces se ha descrito como patógeno humano, causando en esos casos septicemia, endocarditis y absceso mamario[104,105]. *Corynebacterium macginleyi* se aisló por primera vez en solitario en una muestra procedente de un ojo humano en un caso de conjuntivitis[106]. Se ha descrito una infección sanguínea asociada a catéteres intravasculares causada por *C. macginleyi*. Además, existe una publicación acerca de una infección urinaria asociada a una sonda de drenaje vesical y otra de septicemia en un paciente inmunodeprimido[107]. Se han aislado otras corinebacterias lipófilas, como *Corynebacterium tuberculostearicum* y *Corynebacterium kroppenstedtii,* en muestras de tejido mamario inflamatorio en casos de mastitis granulomatosa[108,109]. *Corynebacterium bovis* causa mastitis bovina, pero en el ser humano se ha descrito como etiología de endocarditis, otitis media crónica e infección del sistema nervioso central (SNC) y septicemia relacionada con un catéter[110,111]. El grupo corineforme F1 de los CDC puede producir infección de las vías urinarias; es parecido a *C. urealyticum* en lo que respecta a su rápida reacción ureasa y difiere de éste por su alta sensibilidad en el antibiograma. El grupo corineforme G de los CDC ha provocado casos de endocarditis y artritis séptica y es resistente a múltiples antibióticos. *Corynebacterium lipophiloflavum* se ha aislado en una paciente con vaginosis bacteriana. *Corynebacterium kutscheri* (un comensal oral de ratones y ratas) se ha aislado de una persona después de sufrir una mordedura de rata[112]. Continúan definiéndose nuevas especies de bacterias corineformes. *Corynebacterium resistens* es una bacteria corineforme multirresistente de reciente descripción, que se ha aislado de muestras de sangre, aspirado bronquial y abscesos[113]. *Corynebacterium ureicelerivorans* se ha aislado de un hemocultivo[114].

ARCANOBACTERIAS

Collins definió el género *Arcanobacterium* en 1982, a partir de *arcane*, que significa «misterioso» o «secreto» y *bacterium*[115]. Durante muchos años, *Arcanobacterium haemolyticum* fue la única especie de este género. Sin embargo, en 1997, nuevas investigaciones sobre varias especies de *Actinomyces* dieron lugar a la reclasificación de *Actinomyces*

pyogenes y *Actinomyces bernardiae* como especies de *Arcanobacterium*, y se definieron otras dos especies de arcanobacterias[116].

Arcanobacterium haemolyticum

MacLean y cols. aislaron por primera *Arcanobacterium haemolyticum* en el Pacífico meridional, en 1946, en soldados estadounidenses y en nativos con infecciones faríngeas e infecciones cutáneas[117]. La clasificación inicial de *Corynebacterium haemolyticum* resistió hasta 1982, momento en que Collins definió el género *Arcanobacterium*.

Microbiología. *A. haemolyticum* es un bacilo catalasa-negativo, grampositivo o gramvariable, sin motilidad y no formador de esporas[2]. Es β-hemolítico, pero su expresión puede variar según el medio utilizado y las condiciones de cultivo, de modo que la hemólisis se observa mejor en agar con sangre humana.[118] El crecimiento se estimula en presencia de CO_2. Es conocido por crear depresiones oscuras bajo las colonias. El escaso crecimiento en telurito ayuda a diferenciarlo de *C. diphtheriae*.

Se ha descrito que la morfología de las colonias puede ser rugosa o lisa[119]. Las colonias de tipo rugoso tienen una apariencia irregular, son no hemolíticas, β-glucuronidasa-positivas y no fermentan la sacarosa ni la trehalosa. Las colonias lisas tienen un aspecto satinado, son β-hemolíticas, β-glucuronidasa-negativas y fermentan la sacarosa o la trehalosa. Ambos tipos fermentan la glucosa y la maltosa. Las colonias rugosas se asocian con mayor frecuencia a cepas respiratorias; los biotipos lisos se asocian con mayor frecuencia a cepas de heridas. *A. haemolyticum* no fermenta la xilosa, lo que lo diferencia de *Arcanobacterium (Actinomyces) pyogenes*. Una prueba positiva prueba de α-manosidasa sirve para identificar a *A. haemolyticum* y lo diferencia de *A. pyogenes* y de otras bacterias corineformes, como *R. equi* y *E. rhusiopathiae*. Debido a la presencia de actividad fosfolipasa D similar a la de *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis,* la prueba de CAMP inversa será positiva, con inhibición de la zona hemolítica de una cepa de *S. aureus* productora de β-lisina. Otras toxinas secretadas son la neuraminidasa y una hemolisina.

Infecciones en el ser humano. *A. haemolyticum* es una causa bien conocida de faringitis en el ser humano, que varía desde una enfermedad leve hasta un cuadro seudodiftérico[120-122]. Es responsable de alrededor del 0,5% de todas las infecciones faríngeas y del 2,5% en personas de 15-25 años de edad. En algunos estudios, no se ha aislado *A. haemolyticum* en poblaciones sanas de control, pero sí en el 2,5% de una población de adultos jóvenes sintomáticos[122-124]. Es indistinguible de la faringitis estreptocócica por su aspecto clínico y cerca del 50% de los casos de faringitis que produce son de tipo exudativo. Suelen existir adenopatías cervicales. En alrededor del 50% de los casos, la faringitis por *A. haemolyticum* se acompaña de exantema. La erupción suele aparecer tras el inicio de la faringitis y su aspecto es variable, descrita a menudo como un exantema eritematoso morbiliforme o escarlatiniforme que aparece en tronco, cuello y extremidades (fig. 206-1). También puede manifestarse como un exantema eritematoso urticarial similar al eritema multiforme. Entre las complicaciones de la faringitis por *A. haemolyticum,* hay que citar los abscesos periamigdalinos y faríngeos, siendo *A. haemolyticum* el único patógeno hallado en el 50% de los casos de faringitis en adolescentes y adultos jóvenes, mientras que en el 50% restante se asocia a estreptococos β-hemolíticos[123].

Se ha aislado *A. haemolyticum* en infecciones de tejidos blandos, como úlceras crónicas, infecciones de heridas, celulitis y paroniquia. En estos casos suele ser uno de los microorganismos aislados en infecciones polimicrobianas, aunque también se ha aislado como patógeno único. Las enfermedades subyacentes a las úlceras crónicas polimicrobianas son la diabetes y la vasculopatía periférica. Se han comunicado infecciones postraumáticas de heridas, así como la coinfección o sobreinfección de úlceras leprosas[125].

Se han descrito casos de enfermedad de Lemierre con aislamiento conjunto de *Fusobacterium necrophorum* y *A. haemolyticum,* acompañada de un exantema cutáneo típico de la infección por *A. haemolyticum*[126]. Se ha descrito un síndrome séptico producido por *A. haemolyticum* que afecta a todos los grupos de edad y sin factores predisponentes[127]. Otras infecciones descritas son sinusitis, celulitis orbitaria, absceso cerebral, endocarditis, neumonía cavitaria y osteomielitis vertebral. *A. haemolyticum* puede estar presente en abscesos subperiósticos en la enfermedad periodontal[125,128].

Figura 206-1 **Exantema cutáneo en un paciente con faringitis por *Arcanobacterium haemolyticum*.**

Tratamiento. Se ha revisado de forma extensa la información referente a la sensibilidad de *A. haemolyticum*[129]. Aunque los estudios in vitro muestran que la mayoría de las cepas son sensibles a penicilina, pueden producirse fracasos terapéuticos por tolerancia o por escasa penetración en el espacio intracelular. Otros β-lactámicos también se han mostrado activos in vitro. Los datos clínicos más fiables han demostrado la eficacia de los macrólidos, proponiéndose el uso de eritromicina y de azitromicina como fármacos de elección[129]. La clindamicina y la doxiciclina también son eficaces, al igual que el ciprofloxacino y la vancomicina. Está bien documentada la resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol. En un estudio de vigilancia, se recuperaron tres cepas de *A. haemolyticum* resistentes a la vancomicina que expresaban el gen *vanA,* aunque no se han comunicado infecciones resistentes a la vancomicina. Se recomienda el desbridamiento quirúrgico de las infecciones de heridas y el drenaje de los abscesos de tejidos blandos.

Arcanobacterium (Actinomyces) pyogenes

Este microorganismo fue descrito inicialmente por Glage en 1903 y se denominó inicialmente *Bacillus pyogenes,* para rebautizarse como *Corynebacterium pyogenes* hasta 1982, momento en el que se reasignó al género *Actinomyces*. Desde 1997 se denomina *Arcanobacterium pyogenes*[116]. *A. pyogenes* es sobre todo un patógeno animal que causa diversas infecciones piógenas en el ganado vacuno, como neumonía, endometritis, endocarditis, infecciones de heridas y mastitis. La formación de abscesos está favorecida por las neuraminidasas, que facilitan la adhesión a las células epiteliales del huésped[130]. Se ha propuesto la posible transmisión de *A. pyogenes* por las moscas. No se ha aislado *A. pyogenes* en la flora humana normal. La mayoría de los casos en el ser humano se adquieren en el medio rural y engloban epidemias anuales de úlceras de las piernas en niños tailandeses, septicemia en un paciente con carcinoma de colon, úlceras del pie diabético con infección polimicrobiana, espondilodiscitis y absceso del psoas,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

abscesos subcutáneos e infecciones intraabdominales[131]. Se ha descrito un caso mortal de endocarditis en un paciente que no tuvo contacto con animales[132]. *A. pyogenes* se cultiva en agar sangre de carnero en medios enriquecidos en CO_2. Las colonias son débilmente hemolíticas a las 24 horas y se vuelven más hemolíticas a las 48 horas[2]. La diferenciación con *A. haemolyticum* se realiza mediante la observación de la reacción CAMP, la fermentación de la xilosa y la prueba de la α-manosidasa. *A. pyogenes* es sensible a la mayoría de los antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, tetraciclinas y aminoglucósidos.

Arcanobacterium bernardiae

Esta bacteria se describió al principio como grupo corineforme 2 de los CDC en 1987 y se le asignó el nombre de especie *Actinomyces bernardiae* en 1995. En 1997, se transfirió al género *Arcanobacterium* como *Arcanobacterium bernardiae*[116]. En la tinción de Gram, aparece como bacilos grampositivos no ramificados. Se identifica por su capacidad de fermentar la maltosa más rápidamente que la glucosa, lo que le diferencia de otras bacterias corineformes. Se distingue de *A. pyogenes* por su incapacidad de fermentar la sacarosa, el manitol y la xilosa[2]. *A. bernardiae* es un patógeno infrecuente en el ser humano y se ha recuperado del torrente sanguíneo, abscesos, vías urinarias, ojo y heridas[133-135].

OTRAS BACTERIAS CORINEFORMES

Turicella otitidis

Turicella otitidis se aisló inicialmente en pacientes con otitis media y se cree que es un colonizador del conducto auditivo humano y no un verdadero patógeno en estos casos, porque se ha aislado con la misma frecuencia en la población asintomática de control[4,74,136]. Se ha observado como causa de mastoiditis y abscesos auriculares posteriores en niños inmunodeprimidos, y de septicemia en un niño neutropénico. *T. otitidis* es resistente a la clindamicina y a la eritromicina, pero sensible a las penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas fluoroquinolonas, rifampicina y vancomicina[17].

Arthrobacter *spp.*

Arthrobacter es un corineforme que está presente en el ambiente en cuadras de animales, escuelas y guarderías y se ha aislado en pocas ocasiones a partir de muestras clínicas humanas. Entre las especies identificadas, se encuentran *Arthrobacter cumminsii, Arthrobacter oxydans, Arthrobacter luteolus* y *Arthrobacter albus*[137,138]. Se han descrito septicemias en pacientes inmunodeprimidos y el aislamiento de *Arthrobacter* en muestras de orina humana. También se ha publicado un caso aislado de síndrome de Whipple causado por *Arthrobacter,* lo que resulta excepcional.

Brevibacterium *spp.*

Las especies de *Brevibacterium* son corineformes cortos, aislados a partir de la leche y productos lácteos, y se sabe que colonizan la piel humana[8]. Se han identificado en el polvo ambiental en escuelas, guarderías y cuadras. Las brevibacterias muestran una morfología bifásica en los cultivos, con colonias jóvenes que presentan las típicas características corineformes. A medida que las colonias envejecen, los microorganismos evolucionan hacia una morfología cocoide o cocobacilar[2]. Las brevibacterias se han implicado en el olor de los pies humanos cuando un calzado muy hermético propicia un ambiente húmedo. Aunque existen siete especies de *Brevibacterium,* sólo cuatro se han asociado a infección humana: *Brevibacterium casei, Brevibacterium epidermidis, Brevibacterium mcbrellneri* y *Brevibacterium otitidis*[139].

B. casei es la especie de este género aislada con mayor frecuencia en muestras clínicas humanas. En cultivo, forma colonias blanco-grisáceas con un característico olor a queso. En la tinción de Gram se muestra como un bacilo corto en forma de porra, catalasa-positivo y no formador de esporas[2,139]. Las infecciones humanas causadas por brevibacterias suelen ser infecciones sanguíneas relacionadas con catéteres intravasculares, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos y enfermos de SIDA[203,204]. Se han publicado también casos de meningitis, colangitis, salpingitis y peritonitis en pacientes sometidos a DPAC. Además, existen sendas publicaciones de endocarditis de válvulas protésicas y osteomielitis del esternón en un recién nacido tras un episodio de mastitis materna[140]. Las pruebas de sensibilidad muestran cierta resistencia a los antibióticos β-lactámicos, fluoroquinolonas, clindamicina y macrólidos. La vancomicina constituye el tratamiento de elección en las infecciones graves[17,141]. *Brevibacterium sanguinis* es un microorganismo descrito recientemente aislado de seis pacientes, cinco de los cuales tenían septicemia[142].

Dermabacter hominis

El género *Dermabacter* correspondía previamente a los grupos 3 y 5 de bacterias corineformes de los CDC y son colonizadores de la piel del ser humano[143] Han causado bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos con hospitalización prolongada y peritonitis en pacientes sometidos a DPAC con inmunodepresión y peritonitis. Se ha aislado *Dermabacter* a partir de un absceso cerebral en un receptor de trasplante renal y en un paciente con osteomielitis crónica en quien también se aisló *Actinomyces neuii* como copatógeno[144]. *D. hominis* muestra una resistencia variable a muchos antibióticos, como penicilinas, fluoroquinolonas, macrólidos, cloranfenicol y tetraciclinas, mientras que es sensible a la vancomicina y la teicoplanina[17].

Rothia dentocariosa y Rothia mucilaginosa

Rothia es un género de bacterias colonizadoras de la cavidad oral humana que se han aislado de la placa dental y en casos de enfermedad periodontal[145]. *Rothia dentocariosa* puede identificarse por error como una especie de *Dermabacter* o *Actinomyces* en el laboratorio de microbiología[2].

Las publicaciones de casos con información fiable acerca de la identificación de estos microorganismos lo han descrito como patógeno en varios casos de endocarditis de válvulas nativas y protésicas, incluidas presentaciones con abscesos, aneurismas micóticos y osteomielitis vertebral[146-148]. También se ha aislado como causa de bacteriemia sin endocarditis[221]. Se ha hallado asimismo en casos de neumonía en pacientes con leucemia y cáncer de pulmón, y ha causado peritonitis en un paciente sometido a DPAC.

Rothia mucilaginosa (antiguo *Stomatococcus mucilaginosus*) es un residente normal de la boca y nasofaringe humanas. En cultivo, suele mostrarse como cocos grampositivos en racimos (de ahí la clasificación previa como *Stomatococcus*). *R. mucilaginosa* es causa infrecuente de sepsis de origen oral, pero se han descrito también casos de meningitis y espondilodiscitis[149]. La mayoría de las cepas son sensibles a ampicilina.

Oerskovia *spp.*

Los microorganismos *Oerskovia* spp. se engloban en los grupos A-1 y A-2 de los CDC y agrupan a patógenos humanos muy infrecuentes, de los que se ha comunicado que producen infección en huéspedes inmunodeprimidos, pacientes con dispositivos implantados y aquéllos con catéteres venosos centrales permanentes[2]. El espectro de infecciones abarca bacteriemias, endocarditis, meningitis asociada a infecciones de derivaciones del LCR, infección de tejidos blandos, infección de prótesis articulares y peritonitis en un paciente sometido a DPAC[150-152]. Se ha publicado un caso de endoftalmitis secundaria a lesión ocular con cuerpo extraño metálico[229].

Microbacterium *spp.*

Los grupos corineformes A-4 y A-5 de los CDC se definieron como *Microbacterium* spp. y, desde 1998, el género *Aureobacterium* se ha incluido en el género *Microbacterium*[153,154]. Las especies de *Microbacterium* se han aislado como causa de bacteriemia en pacientes de un servicio de oncología y en muestras de pacientes con endoftalmitis. En la mayoría de los casos, se ha comportado como patógeno nosocomial en pacientes debilitados e inmunodeprimidos[155].

Leifsonia aquatica

Corynebacterium aquaticum se reclasificó en el año 2000 como *Leifsonia aquatica*[156]. Debido a incongruencias en la identificación y a la confusión con *Aureobacterium* en los trabajos previos, ha sido difícil determinar la patogenicidad de esta especie. Se espera que futuras publicaciones de casos aislados ayuden a aclarar este aspecto. Las descripciones de *Leifsonia aquatica* son infrecuentes, aunque se ha comunicado que *C. aquaticum* causa septicemia en huéspedes inmunodeprimidos, peritonitis en pacientes sometidos a DPAC y bacteriemia en un paciente sometido a hemodiálisis. Además, se ha

comunicado una infección del tracto urinario en un recién nacido y meningitis en un lactante.

Aunque se han aislado cepas de *Exiguobacterium, Cellulomonas* y *Sanguibacter* en muestras clínicas humanas, no se han publicado trabajos sobre enfermedades humanas donde se les atribuya un papel etiológico[2,157].

Rodococos

Rhodococcus (coco rojo) pertenece a la familia Nocardiaceae, orden Actinomycetales, que engloba los géneros *Nocardia, Corynebacterium, Mycobacterium* y *Gordonia*. *R. equi* es la especie que se aísla con más frecuencia de las que causan infección en el ser humano, en especial entre huéspedes inmunodeprimidos con inmunodeficiencia celular. Otros patógenos humanos del género son *Rhodococcus rhodochrous, Rhodococcus fascians (Rhodococcus luteus)* y *Rhodococcus erythropolis*.

RHODOCOCCUS EQUI

R. equi (antiguo *Corynebacterium equi*) se identificó por primera vez como patógeno en 1923, cuando se aisló de los pulmones de potros con neumonía piogranulomatosa[246]. Posteriormente, se ha identificado en distintos animales, como el ganado vacuno, porcino, ovino y caprino, ciervos, osos, aves silvestres, focas, perros y gatos[158]. El primer caso de infección humana se notificó en 1967, cuando se cultivó *R. equi* en muestras pulmonares de un varón joven que trabajaba en una cuadra, que recibía corticoides y 6-mercaptopurina por una hepatitis autoinmunitaria y que desarrolló un cuadro de fiebre y neumonía cavitaria. Durante la década siguiente, se notificaron casos esporádicos de infección en seres humanos. Desde comienzos de 1980, la incidencia de infección por *R. equi* se elevó de manera acusada. Este incremento se ha atribuido a la epidemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a los avances en quimioterapia oncológica y al trasplante de órganos. Además, las mejoras de las técnicas de identificación en el laboratorio de microbiología y el reconocimiento cada vez mayor de *R. equi* como patógeno también pueden explicar parte de este incremento de la incidencia[159]. La frecuencia de las infecciones por *R. equi* en pacientes infectados por el VIH parece haberse reducido en los últimos años, debido en gran parte al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y, posiblemente, a la profilaxis con azitromicina. Se han publicado más de 180 casos de infecciones producidas por *R. equi*. La bacteria se ha aislado en muestras de agua y tierra de todo el mundo, así como en el estiércol de los herbívoros[158]. Se cree que la infección tanto de animales como de personas se adquiere a través de la inhalación o ingesta del microorganismo. La inoculación en una herida también puede originar la infección. En muchos casos humanos, se ha comunicado una exposición a tierra de granja, a animales o a estiércol, aunque es menos frecuente en pacientes VIH-positivos[160,161]. Pocas veces se ha aislado *R. equi* en personas sanas[162]. La mayoría de las personas infectadas presentaban alguna anomalía previa de su inmunidad celular, con o sin antecedentes de exposición a animales. Se han descrito casos de infección por *R. equi* asociados a la atención sanitaria[163]. Se ha sospechado la transmisión interpersonal de la bacteria en casos de neumonía adquirida en pacientes con VIH que compartían habitación con personas infectadas por *R. equi*[164]. Se ha notificado la adquisición ocupacional de *R. equi* en un trabajador de laboratorio, previamente sano, que desarrolló neumonía. Se han aislado especies de *Rhodococcus* con propiedades muy similares a *R. equi* en la flora nasal de adultos[165].

R. equi es una bacteria grampositiva, aerobia obligada, no esporulada y sin motilidad. Tiene aspecto cocoide o bacilar, dependiendo de las condiciones de crecimiento. Su aspecto bacilar puede oscilar desde formas largas, curvadas y similares a una porra hasta filamentos cortos ramificados. *R. equi* puede crecer a diferentes temperaturas, pero lo hace de forma óptima a 30 °C. En medios sólidos, las colonias son grandes, irregulares, lisas y mucoides, con un color rosa-salmón pálido; sin embargo, su color característico puede no aparecer hasta trascurridos 4-7 días de incubación. Aunque crece bien en los medios habituales, si se cultiva en ellos, este microorganismo podría pasarse por alto o ser considerado como un corineforme no patógeno, o bien identificarse por error como *Nocardia* o *Micrococcus*. El aislamiento de *R. equi* en muestras procedentes de zonas contaminadas se ve favorecido por el uso de medios selectivos, como el agar colistina-nalidíxico (CNA), agar feniletanol (PEA) o agar ceftazidima-novobiocina. *R. equi* presenta reacciones positivas de catalasa, lipasa, ureasa y fosfatasa, así como reacciones negativas de oxidasa, elastasa, desoxirribonucleasa y proteasa. Su diferenciación de otros corineformes patógenos se basa en su incapacidad de fermentar carbohidratos o licuar la gelatina[2]. Puesto que a veces es ácido-resistente, puede confundirse con *Mycobacterium*[158]. Puede distinguirse de algunas especies de micobacterias mediante la prueba de 14 días de la arilsulfatasa, porque *Rhodococcus* es negativo para esta reacción. Dos características especiales de *R. equi* ayudan a distinguirlo de otros microorganismos semejantes: 1) cuando se cultiva *R. equi* en agar sangre de carnero en estrías cruzadas con otras bacterias, como *Staphylococcus aureus, Corynebacterium pseudotuberculosis* o *Listeria monocytogenes*, se produce hemólisis sinérgica[250] y 2) el antagonismo in vitro entre el imipenem y otros β-lactámicos es generalizado entre las cepas de *R. equi*[166]. En general, es difícil identificar las especies de *Rhodococcus* mediante pruebas tradicionales. No existe ningún método simple y reproducible para una identificación y diferenciación rápidas. La ribotipificación y la identificación de polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción por PCR (RFLP), así como una PCR específica para *R. equi* pueden ser pruebas suplementarias útiles y rápidas[167,168].

R. equi es un patógeno intracelular facultativo. Infecta los macrófagos y sobrevive en el interior de los lisosomas. Su capacidad para causar infección crónica puede deberse a su compleja pared celular, que se cree que evita la fusión fagosoma-lisosoma, resiste la explosión oxidativa y causa una desgranulación inespecífica de los lisosomas, lo que permite su supervivencia intrahistiocitaria[169]. Aunque se han establecido algunos factores de virulencia relacionados con las infecciones por *R. equi* en animales, como las proteínas de superficie asociadas a plásmidos, puede que no tengan relevancia en la infección humana[170,171]. La histopatología suele revelar una reacción granulomatosa necrosante. Se han descrito granulomas endobronquiales[172]. Pueden observarse múltiples microabscesos. La malacoplaquia es un proceso inflamatorio granulomatoso crónico e infrecuente que se asocia a una alteración de la capacidad de procesar los microorganismos en el interior de los histiocitos. Se caracteriza por acúmulos de macrófagos benignos asociados a agregados intra y extracelulares de histiocitos ácido peryódico de Schiff-positivos que contienen hierro laminar e inclusiones de calcio, que se denominan *cuerpos de Michaelis-Guttman*[169]. La malacoplaquia pulmonar es una enfermedad infrecuente; la mayoría de los pacientes descritos padecían neumonía por *R. equi*[173].

Se ha aislado *R. equi* a partir de diferentes tejidos y líquidos humanos, como esputo, lavados bronquiales, tejido pulmonar, líquido pleural, sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), encéfalo, piel, ganglios linfáticos, líquido peritoneal, hueso, heces, exudados faríngeos y heridas[160,174-186]. Se ha recuperado a partir de dializado peritoneal, catéteres intravenosos y LCR después de la inserción de una derivación ventriculoperitoneal[160,187,188]. La neumonía causa alrededor del 80% de los casos de infección humana publicados en la bibliografía[159,189]. La mayoría de los casos publicados de infección pulmonar han afectado a huéspedes inmunodeprimidos[189]. El pulmón fue el único sitio de infección en más del 80% de los casos; en alrededor de un 20% de los casos de infección pulmonar se identificó además un foco extrapulmonar simultáneo[160]. El inicio suele ser subagudo. Los síntomas habituales consisten en fiebre, tos productiva o no productiva y astenia[160]. También es frecuente el dolor torácico pleurítico. Se ha observado hemoptisis en alrededor del 15% de los pacientes. La bacteriemia por *R. equi* es una complicación común de la neumonía. Otras complicaciones son el desarrollo de abscesos pulmonares, derrame pleural, empiema, neumotórax, lesiones endobronquiales, pericarditis, taponamiento cardíaco y mediastinitis[160,185,189,190]. Las radiografías de tórax revelan nódulos, cavitaciones únicas o múltiples, infiltrados y derrames pleurales[164,185]. Puede existir más de un tipo de lesión. En una serie de casos de lesiones pulmonares cavitadas en personas infectadas por el VIH, *R. equi* fue la quinta causa más frecuente, probada con técnicas microbiológicas, con cerca del 9% de los casos[191], por detrás de *Mycobacterium tuberculosis, Pneumocystis jirovecii, Pseudomonas*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aeruginosa y *S. aureus*. Se ha descrito que las cavitaciones presentan una pared gruesa, con un nivel hidroaéreo ocasional[160]. La neumonía necrosante por *R. equi* se parece mucho a la tuberculosis o a la nocardiosis. Pueden observarse nódulos y/o cavernas en los lóbulos pulmonares superiores. Sin embargo, se observan niveles hidroaéreos en las lesiones cavitarias causadas por *R. equi*, pero no en las de la tuberculosis. Se ha observado un ensanchamiento mediastínico. El hallazgo más común en la tomografía computarizada es la consolidación con cavitación[192]. Aunque una muestra de esputo de buena calidad puede proporcionar un diagnóstico microbiológico, en muchos casos es necesario emplear técnicas invasivas, como la broncoscopia, la toracocentesis o la resección quirúrgica para conseguir el diagnóstico etiológico. Los hemocultivos son positivos en alrededor del 50% de las personas infectadas por el VIH y en el 25% de los receptores de trasplantes de órganos sólidos infectados por *R. equi*. Hasta el 30% de los huéspedes inmunocompetentes son bacteriémicos[162,174,176].

La infección extrapulmonar causada por *R. equi* se produce en alrededor del 20% de los casos de infección pulmonar; la infección de focos extrapulmonares tiene lugar en un 25% de los casos sin evidencia de compromiso pulmonar. Las localizaciones extrapulmonares más habituales son el encéfalo y los abscesos subcutáneos[160,193,194]. La infección extrapulmonar suele ser una manifestación tardía de la infección pulmonar inicial. Se han producido abscesos en el hígado, bazo, tiroides, riñón, músculo psoas, hueso, próstata, cavidad intraabdominal y tejido paravertebral[189,193]. Se ha observado que las infecciones extrapulmonares no asociadas a enfermedad pulmonar se manifiestan con tres patrones distintos[160]. En un primer patrón se incluyen las infecciones de heridas, artritis séptica traumática y endoftalmitis secundaria a heridas oculares. En estos casos, la infección permanece localizada en el foco primario y los procedimientos de drenaje parecen acelerar la recuperación. El segundo grupo comprende aquellos casos de bacteriemia aislada, que se manifiesta como un síndrome febril. La mayoría de estos pacientes padecían neoplasias malignas y se encontraban neutropénicos o habían recibido quimioterapia recientemente. En la mayoría de los casos existían catéteres venosos centrales. El tercer patrón podría haberse debido a la inoculación del microorganismo por vía digestiva, con diseminación hacia los ganglios linfáticos regionales. Las enfermedades de este grupo fueron peritonitis, masas pélvicas y adenitis mesentérica. Otras formas observadas de infección son la otitis media con mastoiditis, pólipos colónicos infiltrados por *R. equi* y osteomielitis de las vértebras, huesos largos y mandíbula[160].

Más del 85% de los casos de infección por *R. equi* descritos en la bibliografía ocurrieron en huéspedes inmunodeprimidos, en especial cuando hay infección por VIH. Estos pacientes infectados por el VIH suman dos tercios de los casos[159]. Otros huéspedes inmunodeprimidos infectados por *R. equi* son los receptores de trasplantes de órganos, diabéticos, alcohólicos, pacientes con insuficiencia renal, leucemia, linfomas, cáncer de pulmón, sarcoidosis y lactantes prematuros. La infección se ha producido como complicación de quimioterapia, empleo de corticoides y tratamiento con anticuerpos monoclonales[195]. Sin embargo, la infección de personas inmunocompetentes por *R. equi* podría ser más frecuente de lo que se creía, puesto que en una serie reciente los huéspedes inmunocompetentes representaban el 42% de los casos[162]. La eliminación de *R. equi* es deficiente en el huésped inmunodeprimido, por lo que son habituales las recidivas a pesar del tratamiento antibiótico de mantenimiento[196]. Durante la era previa al TARGA, se describían recidivas de neumonía hasta en el 80% de los pacientes infectados por el VIH. La infección suele afectar a pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 100 células/μl[159]. Alrededor del 10% de las infecciones por *R. equi* afectan a receptores de trasplantes que reciben tratamiento inmunosupresor y suelen ser una complicación tardía[159,178,184,197-199]. La mayoría de estos pacientes eran receptores de órganos sólidos. El foco primario de infección fue el pulmón. Los hallazgos consistieron en lesiones nodulares e infiltrados. Las lesiones cavitarias fueron frecuentes. Se ha descrito un seudotumor[198]. En alrededor de la mitad de los receptores de trasplantes, se observaron infecciones extrapulmonares, con abscesos cerebrales, abscesos paravertebrales, pericarditis purulenta, nódulos subcutáneos y osteomielitis femoral. Entre los huéspedes inmunocompetentes, las infecciones localizadas representaron casi el 50% del total[162]. Se observó una infección pulmonar en más del 40% de los casos. También se produjeron infecciones diseminadas[182,183,193]. Se han descrito casos de infección recidivante[200]. La máxima mortalidad se producía en los pacientes con VIH, con cifras de hasta el 58%[160,174,176]. En un estudio de Tailandia, las personas infectadas por el VIH que contrajeron neumonía extrahospitalaria causada por *R. equi* tuvieron una mayor probabilidad de fallecer que las infectadas por otros microorganismos[201]. En huéspedes inmunocompetentes se ha comunicado una mortalidad del 11%, cifra que es de alrededor del 20% en huéspedes inmunodeprimidos no infectados por el VIH[159,178].

Por varias razones, incluido el escaso número de casos comunicados, no se ha establecido un tratamiento estándar contra la infección por *R. equi*, que suele ser sensible in vitro a vancomicina, eritromicina, fluoroquinolonas, rifampicina, glucopéptidos, carbapenémicos, aminoglucósidos y linezolid[159,160,202-204]. El moxifloxacino y el gatifloxacino son las quinolonas más activas in vitro[205,206]. En Estados Unidos ya no se dispone del gatifloxacino. La sensibilidad a clindamicina, tetraciclina, cloranfenicol y cefalosporinas es variable; *R. equi* suele ser resistente a las penicilinas e incluso aunque sea sensible in vitro no se recomienda el uso de penicilinas, puesto que puede desarrollar resistencia[160,162]. En un modelo animal, los agentes más eficaces fueron la vancomicina, el imipenem y la rifampicina[207]. Se ha descrito la existencia de cepas resistentes a la rifampicina[208]. La monoterapia ha demostrado ser ineficaz en numerosos casos, por lo que no se recomienda. La combinación de dos o tres antibióticos suele proporcionar una respuesta terapéutica parcial o completa. Las infecciones localizadas fuera del SNC en huéspedes inmunocompetentes pueden tratarse habitualmente con fármacos orales[162]. Las pautas de dos fármacos que incluyen un macrólido, rifampicina, fluoroquinolona o una combinación pueden comenzarse de forma empírica y se ajustarán después, de acuerdo con los resultados del antibiograma[159]. Los huéspedes inmunodeprimidos y aquéllos con infecciones graves deben tratarse con pautas de dos o tres fármacos que incluyan la vancomicina o un carbapenémico (imipenem, ertapenem o meropenem), rifampicina, una fluoroquinolona, un aminoglucósido o un macrólido[199,209]. Se ha empleado linezolid con éxito para el tratamiento de la infección recidivante[196]. Se ha sugerido que la administración de antibióticos i.v. se debe prolongar hasta alcanzar la mejoría clínica o durante un mínimo de 2-3 semanas[159]. A partir de entonces, deberán administrarse fármacos orales hasta que los cultivos sean negativos y hayan remitido las manifestaciones clínicas. Se recomienda un mínimo de 2-6 meses de tratamiento antibiótico en huéspedes inmunodeprimidos y en aquellos con infecciones pulmonares, óseas, articulares o del SNC. Los casos de absceso cerebral se han tratado con éxito con 8 semanas de tratamiento intravenoso[193]. Puesto que el SNC es una zona frecuente de infección secundaria, deberán administrarse fármacos que atraviesen la barrera hematoencefálica[160]. Puede ser beneficioso el drenaje de abscesos localizados, empiemas y grandes cavitaciones[210]. Cuando la respuesta clínica al tratamiento antibiótico es escasa en infecciones respiratorias, se ha practicado una lobectomía pulmonar. Se suele recomendar que, tras la conclusión del tratamiento, las personas infectadas por el VIH y aquellas sometidas a inmunosupresión continua reciban un tratamiento antimicrobiano supresor de larga duración con un macrólido más rifampicina o una quinolona, o doxiciclina más rifampicina. En los pacientes VIH-positivos, el tratamiento supresor oral debe continuar hasta que se produzca la reconstitución inmunitaria. Durante el tratamiento, pueden desarrollarse nuevas infecciones o manifestarse en otras zonas. Las recidivas son frecuentes y pueden tener lugar en el foco inicial de infección o en otras localizaciones.

OTRAS ESPECIES DE *RHODOCOCCUS* Y GÉNEROS RELACIONADOS

Las infecciones producidas por otras especies de *Rhodococcus* y géneros relacionados, como *Gordonia* y *Tsukamurella,* se han asociado por lo general a procedimientos o dispositivos médicos. Se ha observado que especies de *Gordonia,* previamente clasificadas como especies de *Rhodococcus*) han causado bacteriemia, endocarditis e infecciones del SNC tanto en huéspedes inmunodeprimidos como inmunocompetentes[211-215]. Se ha descrito que *Gordonia bronchialis* (antes *Rhodococcus bronchialis*) causa infección de la herida esternal tras la

cirugía de derivación coronaria, bacteriemia y abscesos mamarios recidivantes[216-218]. Se ha descrito infección semejante a tuberculosis causada por *Gordonia rubripertinctus* (antiguo *Rhodococcus rubropertinctus*) en un paciente que no estaba inmunodeprimido[219]. El mejor modo de determinar la especie es por secuenciación del ARNr 16S[217,218]. *Tsukamurella* spp., incluida *Tsukamurella paurometabola* (antes *Rhodococcus aurianticus* y *Corynebacterium paurometabolum*) han causado bacteriemias relacionadas con catéteres venosos centrales en pacientes con neoplasias malignas o que recibían nutrición parenteral, así como en aquellos con infección de un desfibrilador-cardioversor implantable, neumonía, meningitis, conjuntivitis y abscesos de tejidos blandos y tenosinovitis necrosante[219-226]. Es probable que haya habido una infranotificación de casos debido a una identificación errónea como especie atípica de *Mycobacterium*[227]. El tratamiento eficaz ha consistido en combinaciones de un β-lactámico y un aminoglucósido o de una fluoroquinolona con rifampicina[224]. *Rhodococcus fasciens (Rhodococcus luteus)* y *Rhodococcus erythropolis* se han relacionado con endoftalmitis crónica tras el implante de lentes intraoculares[228]. *R. erythropolis* se ha aislado en pacientes con peritonitis sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria, en nódulos subcutáneos en un paciente con SIDA y en el esputo de un enfermo con neumonía[229,230]. *Rhodococcus rhodochrous* ha causado neumonía, bacteriemia, pericarditis, lesiones cutáneas, meningoencefalitis, infección de la derivación ventriculoperitoneal y úlcera corneal crónica[231,232]. Se ha identificado una meningitis debida a *Rhodococcus* no *equi* en un huésped inmunocompetente[233]. El tratamiento antimicrobiano de estas infecciones debe basarse en el antibiograma. Cuando la infección por *Rhodococcus* se asocia a un dispositivo médico, habrá que extraerlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lehmann KB, Neumann R. *Atlas und Grundriss der bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bacteriologischen Diagnostik, 1st ed. Munich: JF Lehmann*; 1896.
2. Funke G, von Graevenitz A, Clarridge J III, et al. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin Microbiol Rev* 1997;**10**:125-59.
3. von Graevenitz A, Punter-Streit V, Riegel P, et al. Coryneform bacteria in throat cultures of healthy individuals. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:2087-8.
4. Stroman DW, Roland PS, Dohar J, et al. Microbiology of normal external auditory canal. *Laryngoscope* 2001;**111**:2054-9.
5. Shapiro M, Smith KJ, James WD, et al. Cutaneous microenvironment of human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and HIV-seronegative individuals, with special reference to *Staphylococcus aureus* colonization. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:3174-8.
6. Young VM, Meyers WF, Moody MR, et al. The emergence of coryneform bacteria as a cause of nosocomial infections in compromised hosts. *Am J Med* 1981;**70**:646-50.
7. Lagrou K, Verhaegen J, Janssens M, et al. Prospective study of catalase-positive coryneform organisms in clinical specimens: Identification of clinical relevance and antibiotic susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;**30**:7-15.
8. Bernard KA, Munro C, Wiebe D, et al. Characteristics of rare or recently described *Corynebacterium* species recovered from human clinical material in Canada. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:4375-81.
9. Belmares J, Detterline S, Pak JB, et al. *Corynebacterium* endocarditis species-specific risk factors and outcomes. *BMC Infect Dis* 2007;**7**:4.
10. Riegel P, Ruimy R, Christen R, et al. Species identities and antimicrobial susceptibilities of *Corynebacteria* isolated from various clinical sources. *Eur J Clin Micrbiol Infect Dis* 1996;**15**:657-62.
11. Hollis DG, Weaver RE. Gram-positive organisms: A guide to identification. *Special Bacteriology Section*. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 1981.
12. Bernard KA, Bellefeuille M, Ewan EP. Cellular fatty acid composition as an adjunct to identification of asporogenous, aerobic gram-positive rods. *J Clin Microbiol* 1991;**29**: 83-9.
13. Tang Y, von Graevenitz A, Waddington M, et al. Identification of coryneform bacterial isolates by ribosomal DNA sequence analysis. *J Clin Microbiol* 2000;**38**: 1676-8.
14. Soto A, Zapardiel J, Soriano F. Evaluation of API CORYNE system for identifying coryneform bacteria. *J Clin Pathol* 1994;**47**:756-9.
15. Funke G, Renaud FN, Freney J, et al. Multicenter evaluation of the updated and extended API (RAPID) Coryne database 2 0. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:3122-6.
16. Funke G, Peters K, Aravena-Roman M. Evaluation of the RapID CB plus system for identification of coryneform bacteria in *Listeria* spp. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:2439-42.
17. Funke G, Punter V, von Graevenitz A. Antimicrobial susceptibility patterns of some recently established coryneform bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;**40**:2874-8.
18. Methods for antimicrobial dilution disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria.. Approved standard M45-A. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
19. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, et al. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, quinupristin-dalfopristin, linezolid, and five other antimicrobials against 307 gram-positive anaerobic and 31 *Corynebacterium* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:337-41.
20. Power EG, Abdulla YH, Talsania H, et al. vanA genes in vancomycin-resistant clinical isolates of *Oerskovia turbata* and *Arcanobacterium (Corynebacterium) haemolyticum*. *J Antimicrob Chemother* 1995;**36**:595-606.
21. Wauters G, Van Bosterhaut B, Janssens M, et al. Identification of *Corynebacterium amycolatum* and other nonlipophilic fermentative corynebacteria of human origin. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:1430-2.
22. Efstratiou A, Engler KH, Dawes CS, et al. Comparison of phenotypic and genotypic methods for detection of diphtheria toxin among isolates of pathogenic corynebacteria. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:3173-7.
23. von Hunolstein C, Alfarone G, Scopetti F, et al. Molecular epidemiology and characteristics of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* strains isolated in Italy during the 1990's. *J Med Microbiol* 2003;**52**:181-8.
24. Efstratiou A, George RC. Laboratory guidelines for the diagnosis of infections caused by *Corynebacterium diphtheriae* and *C. ulcerans*. *Commun Dis Publ Health* 1999;**2**:250-7.
25. Mann PG. *Corynebacterium ulcerans* infections. *Lancet* 1970;**1**:839.
26. Kaufmann D, Ott P, Zbinden R. Laryngopharyngitis by *Corynebacterium ulcerans*. *Infection* 2002;**30**:168-70.
27. Wellinghausen N, Sing A, Kern WV, et al. A fatal case of necrotizing sinusitis due to toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Int J Med Microbiol* 2002;**292**:59-63.
28. Wagner J, Ignatius R, Voss S, et al. Infection of the skin caused by *Corynebacterium ulcerans* and mimicking classical cutaneous diphtheria. *Clin Infect Dis* 2001;**33**: 1598-600.
29. Dessau RB, Brandt-Christensen M, Jensen OJ, et al. Pulmonary nodules due to *Corynebacterium ulcerans*. *Eur Respir J* 1995;**8**:651-3.
30. Nureki S, Miyazaki E, Metsuno O, et al. *Corynebacterium ulcerans* infection of the lung mimicking the histology of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 2007;**131**:1237-9.
31. Mills AE, Mitchell RD, Lim EK. *Corynebacterium pseudotuberculosis* is a cause of human necrotising granulomatous. *Pathology* 1997;**29**:231-3.
32. Peel MM, Palmer GG, Stacpoole AM, et al. Human lymphadenitis due to *Corynebacterium pseudotuberculosis*: Report of ten cases from Australia and review. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:185-91.
33. Keslin MH, McCoy EL, McCusker JJ, et al. *Corynebacterium pseudotuberculosis* A new cause of infectious and eosinophilic pneumonia. *Am J Med* 1979;**67**:228-31.
34. Richards M, Hurse A. *Corynebacterium pseudotuberculosis* abscesses in a young butcher. *Aust N Z J Med* 1985;**15**: 85-6.
35. Porschen RK, Goodman Z, Rafai B. Isolation of *Corynebacterium xerosis* from clinical specimens: Infection and colonization. *Am J Clin Pathol* 1977;**68**:290-3.
36. Esteban J, Nieto E, Calvo R, et al. Microbiological characterization and clinical significance of *Corynebacterium amycolatum* strains. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;**18**:518-21.
37. Funke G, Lawson PA, Bernard KA, et al. Most *Corynebacterium xerosis* strains identified in the routine clinical laboratory correspond to *Corynebacterium amycolatum*. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:1124-8.
38. Wooster SL, Qamruddin A, Clarke R, et al. Brain abscess due to *Corynebacterium xerosis*. *J Infect* 1999;**38**:55-6.
39. Robins E, Haile-Selassie T. *Corynebacterium xerosis* sepsis in a pediatric patient with sickle cell disease (as case report). *Clin Pediatr* 2001;**40**:181-2.
40. Voisin S, Deruaz D, Freney J, et al. Differentiation of *Corynebacterium amycolatum*, C. minutissimum C. striatum and related species by pyrolysis-gas-liquid chromatography with atomic emission detection. *Res Microbiol* 2002;**153**:307-11.
41. Watkins DA, Chahine A, Creger RJ, et al. *Corynebacterium striatum*: A diphtheroid with pathogenic potential. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:21-5.
42. Martinez-Martinez L, Suarez AI, Winstanley J, et al. Phenotypic characteristics of 31 strains of *Corynebacterium striatum* isolated from clinical samples. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2458-61.
43. Brandenburg AH, van Belkum A, van Pelt C, et al. Patient-to-patient spread of a single strain of *Corynebacterium striatum* causing infections in a surgical intensive care unit. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:2089-94.
44. Leonard RB, Nowowiejski DJ, Warren JJ, et al. Molecular evidence of person-to-person transmission of a pigmented strain of *Corynebacterium striatum* in intensive care units. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:164-9.
45. Remom F, Garau M, Rubi M, et al. Nosocomial outbreak of *Corynebacterium striatum* infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2007;**45**(6):2064-7.
46. Knox KL, Holmes AH. Nosocomial endocarditis caused by *Corynebacterium amycolatum* and other nondiphtheriae *Corynebacteria*. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:97-9.
47. Martinez-Martinez L, Pascual A, Bernard K, et al. Antimicrobial susceptibility pattern of *Corynebacterium striatum*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;**40**: 2671-2.
48. Collins MD, Jones D. *Corynebacterium minutissimum* sp. nov., nom. rev. *Int J Syst Bacteriol* 1983;**33**:870-1.
49. Yassin AF, Steiner U, Ludwig W. Corynebacterium aurimucosum sp. nov. and emended description of Corynebacterium minutissimum Collins and Jones (1983). *Int J Systemat Evol Microbiol* 2002;**52**:1001-5.
50. Zinkernagel AS, von Graevenitz A, Funke G. Heterogeneity within *Corynebacterium minutissimum* strains is explained by misidentified *Corynebacterium amycolatum* strains. *Am J Clin Pathol* 1996;**106**:378-83.
51. Aperis G, Moyssakis I. *Corynebacterium minutissimum* endocarditis: a case report and review. *J Infect* 2007;**54**: e79-81.
52. Dalal A, Likhi R. *Corynebacterium minutissimum* bacteremia and meningitis: a case report and review of literature. *J Infect* 2008;**56**:77-9.
53. Collins MD, Burton RA, Jones D. *Corynebacterium amycolatum* sp. nov., a new mycolic acid-less *Corynebacterium* species from human skin. *FEMS Microbiol Lett* 1988;**49**: 349-52.
54. von Graevenitz A, Frommelt L, Punter-Streit V, et al. Diversity of coryneforms found in infections following prosthetic joint insertion and open fractures. *Infection* 1998;**26**:36-8.
55. Clarke R, Qamruddin A, Taylor M, et al. Septic arthritis caused by *Corynebacterium amycolatum* following vascular graft sepsis. *J Infect* 1999;**38**:126-7.
56. Daniels C, Schoors D, van Camp G. Native valve endocarditis with aorta-to-left atrial fistula due to *Corynebacterium amycolatum*. *Eur J Echocardiogr* 2003;**4**:68-70.
57. Adderson EE, Boudreaux JW, Hayden RT. Infections caused by coryneform bacteria in pediatric oncology patients. *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**(2):136-41.
58. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, et al. In vitro activities of the new semisynthetic glycopeptide telavancin (TD-6424), vancomycin, daptomycin, linezolid, and four comparator agents against anaerobic gram-positive species and *Corynebacterium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**(6):2149-52.
59. Funke G, Bernard KA, Bucher C, et al. *Corynebacterium glucuronolyticum* sp. nov., isolated from male patients with genitourinary tract infections. *Med Microbiol Lett* 1995;**4**:204-15.
60. Devriese LA, Riegel P, Hommez J, et al. Identification of *Corynebacterium glucuronolyticum* strains from the urogenital tract of humans and pigs. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:4657-9.
61. Tanner MA, Shoskes D, Shahed A, et al. Prevalence of corynebacterial 16S rRNA sequences in patients with bacterial and "nonbacterial" prostatitis. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:1863-70.
62. Riegel P, Ruimy R, De Briel D, et al. *Corynebacterium argentoratense* sp. nov., from the human throat. *Int J Syst Bacteriol* 1995;**45**:533-7.
63. Kania RE, Lamers GE, Vonk MJ, et al. Characterization of mucosal biofilms on human adenoid tissues. *Laryngoscope* 2008;**118**(1):128-34.
64. Funke G, Lawson PA, Collins MD. *Corynebacterium riegelii* sp. nov: An unusual species is isolated from female patients

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

with urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 1998;**36**: 624-7.

65. Funke G, Osorio CR, Frei R, et al. *Corynebacterium confusum* sp. nov., isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Bacteriol* 1998;**48**:1291-6.
66. Wattiau P, Janssens M, Wauters G. *Corynebacterium simulans* sp. nov., a non-lipophilic, fermentative *Corynebacterium*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000;**50**:347-53.
67. Collins MD, Bernard KA, Hutson RA, et al. *Corynebacterium sundsvallense* sp. nov., from human clinical specimens. *Int J Syst Bacteriol* 1999;**49**:361-6.
68. Zimmermann O, Sproer C, Kroppenstedt RM, et al. *Corynebacterium thomssenii* sp. nov., a *Corynebacterium* with N-acetyl-beta-glucosaminidase activity from human clinical specimens. *Int J Syst Bacteriol* 1998;**48**:489-94.
69. Renaud FN, Aubel D, Riegel P, et al. *Corynebacterium freneyi* sp. nov., alpha-glucosidase-positive strains related to *Corynebacterium xerosis*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;**51**:1723-8.
70. Fernandez-Natal MI, Saez-Nieto A, Fernandez-Roblas R, et al. The isolation of *Corynebacterium coyleae* from clinical samples: clinical and microbiological data. *Eur J Clin Micro Infect Dis* 2008;**27**:177-84.
71. Riegel P, Creti R, Mattei R, et al. Isolation of *Corynebacterium tuscaniae* sp. nov. from blood cultures of a patient with endocarditis. *J Clin Microbiol* 2006;**44** (2):307-12.
72. Riegel P, de Briel D, Prevost G, et al. Taxonomic study of *Corynebacterium* group ANF-1 strains: Proposal of *Corynebacterium afermentans* sp. nov. containing subspecies *C. afermentans* subsp. afermentans subsp. nov. and afermentans subsp. lipophilum subsp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1993;**43**:287-92.
73. Kumari P, Tyagi A, Marks P, et al. *Corynebacterium afermentans* spp. afermentans sepsis in a neurosurgical patient. *J Infect* 1997;**35**:201-2.
74. Holzmann D, Funke G, Linder T, et al. Turicella otitidis and *Corynebacterium auris* do not cause otitis media with effusion in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;**21**:1124-6.
75. Wilson ME, Shapiro DS. Native valve endocarditis due to *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:1059-60.
76. Manzella JP, Kellogg JA, Parsey KS. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: A respiratory tract pathogen in adults. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:37-40.
77. Ahmed K, Kawakami K, Watanabe K, et al. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: A respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:41-6.
78. Gutierrez-Rodero F, Ortiz de la Tabla V, Martinez C, et al. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: An easily missed respiratory pathogen in HIV-infected patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;**33**:209-16.
79. Izurieta HS, Strebel PM, Youngblood T, et al. Exudative pharyngitis possibly due to *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, a new challenge in the differential diagnosis of diphtheria. *Emerg Infect Dis* 1997;**3**:65-8.
80. Cantarelli VV, Brodt TC, Secchi C, et al. Cutaneous infection caused by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* A microbiological report. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2008;**50** (1):51-2.
81. Kemp M, Holtz K, Andresen K, et al. Demonstration by PCR and DNA sequencing of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* as a cause of joint infection and isolation of the same organism from a surface swab specimen from a patient. *J Med Microbiol* 2005;**54**:689-91.
82. Riegel P, De Briel D, Prevost G, et al. Proposal of *Corynebacterium propinquum* sp. nov. for *Corynebacterium* group ANF-3 strains. *FEMS Microbiol* 1993;**113**:229-34.
83. Hande KR, Witebsky FG, Brown MS, et al. Sepsis with a new species of *Corynebacterium*. *Ann Intern Med* 1976;**85**:423-6.
84. Jackman PJ, Pitcher DG, Pelczynska S, et al. Classification of corynebacteria associated with endocarditis (group JK) as *Corynebacterium jeikeium* sp. nov. *Syst Appl Microbiol* 1987;**9**:83-90.
85. Soriano F, Rodriguez-Tudela JL, Fernandez-Roblas R, et al. Skin colonization by *Corynebacterium* groups D2 and JK in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:1878-80.
86. Pitcher D, Johnson A, Allerberger F, et al. An investigation of nosocomial infection with *Corynebacterium jeikeium* in surgical patients using a ribosomal RNA gene probe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;**9**:643-8.
87. Ersgaard H, Justesen T. Multiresistant lipophilic corynebacteria from clinical specimens Biochemical reactions and anti¬microbial agents susceptibility. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1984;**92**:39-43.
88. van der Lelie H, Leverstein-Van Hall M, Mertens M, et al. *Corynebacterium* CDC group JK (*Corynebacterium jeikeium*) sepsis in haemotologic patients: A report of three cases and a systematic literature review. *Scand J Infect Dis* 1995;**27**:581-4.
89. Vanbosterhaut B, Surmont I, Vandeven J, et al. *Corynebacterium jeikeium* (group JK diphtheroid) endocarditis A report of five cases. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989;**12**:265-8.
90. Mookadam F, Cikes M, Baddour LM, et al. *Corynebacterium jeikeium* endocarditis: a systematic overview spanning four decades. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;**25**:349-53.
91. Greene KA, Clark RJ, Zabramski JM. Ventricular CSF shunt infections associated with *Corynebacterium jeikeium*: Report of three cases and review. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:139-41.
92. Dan M, Somer I, Knobel B, Gutman R. Cutaneous manifestations of infection with *Corynebacterium* group JK. *Rev Infect Dis* 1988;**10**:1204-7.
93. Spach DH, Celum CL, Collier AC, et al. Palpable purpura associated with *Corynebacterium jeikeium* endocarditis. *Arch Dermatol* 1991;**127**:1071-2.
94. Traub WH, Geipel U, Leonhard B, et al. Antibiotic susceptibility of testing (agar disk diffusion and agar dilution) of clinical isolates of *Corynebacterium jeikeium*. *Chemotherapy* 1998;**44**:230-7.
95. Rosato AE, Lee BS, Nash KA. Inducible macrolide resistance in *Corynebacterium jeikeium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:1982-9.
96. Wang CC, Mattson D, Wald A. *Corynebacterium jeikeium* bacteremia in bone marrow transplant patients with Hickman catheters. *Bone Marrow Transplant* 2001;**27**: 445-9.
97. Pitcher D, Soto A, Soriano F, et al. Classification of coryneform bacteria associated with human urinary tract infection (group D2) as *Corynebacterium urealyticum* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1992;**42**:178-81.
98. Lopez-Medrano F, Garcia-Bravo M, Morales JM, et al. Urinary tract infection due to *Corynebacterium urealyticum* in kidney transplant recipients: an underdiagnosed etiology for obstructive uropathy and graft dysfunction-results of a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2008;**46**(6):825-30.
99. Soriano F, Ponte C, Santamaria M, et al. *Corynebacterium* group D2 as a cause of alkaline-encrusted cystitis: Report of four cases and characterizations of the organisms. *J Clin Microbiol* 1985;**21**:788-92.
100. Soriano F, Ponte C, Santamaria M, et al. In vitro and in vivo study of stone formation by Corynebacterium group D2 (*Corynebacterium urealyticum*). *J Clin Microbiol* 1986;**23**:691-4.
101. Natal IF, Garcia FC, Laso JG, et al. Brief reports: Bacteremia caused by multiply resistant *Corynebacterium urealyticum*: Six case reports and review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;**20**:514-7.
102. Soriano F, Ponte C, Ruiz P, et al. Non-urinary tract infections caused by multiply antibiotic-resistant *Corynebacterium urealyticum*. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:890-1.
103. Meria P, Desgrippes A, Fournier R, et al. The conservative management of *Corynebacterium* group D2 encrusted pyelitis. *BJU Int* 1999;**84**:270-5.

[103a.]. Neubauer M, Sourek J, Ryc M, et al. *Corynebacterium accolens* sp. nov., a gram-positive rod exhibiting satellitism, from clinical material. *Syst Appl Microbiol* 1991;**14**:46-51.

104. Claeys G, Vanhouteghem H, Riegel P, et al. Endocarditis of native aortic and mitral valves due to *Corynebacterium accolens*: Report of a case and application of phenotypic and genotypic techniques for identification. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:1290-2.
105. Ang L, Brown H. *Corynebacterium accolens* isolated from breast abscess: possible association with granulomatous mastitis. *J Clin Microbiol* 2007;**45**(5):1666-8.
106. Funke G, Pagano-Niederer M, Bernauer W. *Corynebacterium macginleyi* has to date been isolated exclusively from conjunctival swabs. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:3670-3.
107. Villamil-Cajoto I, Rodriguez-Otero L, Garcia-Zabarte MA, et al. Septicemia caused by *Corynebacterium macginleyi*: a rare form of extraocular infection. *Int J Infect Dis* 2008;**12**:333-5.
108. Taylor G, Paviour S, Musaad S, et al. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology* 2003;**34**:109-19.
109. Paviour S, Musaad S, Roberts S, et al. *Corynebacterium* species isolated from patients with mastitis. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:1434-40.
110. Vale JA, Scott GW. *Corynebacterium bovis* as a cause of human disease. *Lancet* 1977;**2**:682-4.
111. Dalal A, Urban C, Ahluwalia M, et al. *Corynebacterium bovis* line related septicemia: a case report and review of the literature. *Scandinavian J Infect Dis* 2008;**40**(6):575-7.
112. Holmes NE, Korman TM. *Corynebacterium kutscheri* infection of skin and soft tissue following rat bite. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3468-9.
113. Otsuka Y, Kawamura Y, Koyama T, et al. *Corynebacterium resistens* sp. nov., a new multidrug-resistant coryneform bacterium isolated from human infections. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:3713-7.
114. Yassin AF. *Corynebacterium ureicelerivorans* sp. nov., a lipophilic bacterium isolated from blood culture. *Int J System Evol Microbiol* 2007;**57**:1200-3.
115. Collins MD, Jones D, Schofield GM. Reclassification of "*Corynebacterium haemolyticum*" (MacLean Liebow & Rosenberg) in the genus Arcanobacterium gen.nov Arcanobacterium haemolyticum nom. rev., comb. nov. *J Gen Microbiol* 1982;**128**:1279-81.
116. Ramos CP, Foster G, Collins MD. Phylogentic analysis of the genus *Actinomyces* based on 16S rRNA gene sequences: description of *Arcanobacterium phocase* sp. nov., *Arcanobacterium bernardiae* comb. nov., and *Arcanobacterium pyogenes* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1997;**47**:46-53.
117. MacLean PD, Liebow AA, Rosenberg A. Haemolytic corynebacterium resembling *Corynebacterium ovis* and *C. pyogenes* in man. *J Infect Dis* 1946;**79**:69-90.
118. Cummings LA, Wu WK, Larson AM, et al. Effects of media, atmosphere and incubation time on colonial morphology of Arcanobacterium haemolyticum. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:3223-6.
119. Carlson P, Lounatmaa K, Kontiainen S. Biotypes of *Arcanobacterium haemolyticum*. *J Clin Microbiol* 1994;**32**: 1654-7.
120. Ryan WJ. Throat infection and rash associated with an unusual *Corynebacterium*. *Lancet* 1972;**2**:1345-7.
121. Miller RA, Brancato F, Holmes KK. *Corynebacterium hemolyticum* as a cause of pharyngitis and scarlatiniform rash in young adolescents. *Ann Intern Med* 1986;**105**: 867-72.
122. Banck G, Nyman M. Tonsillitis and rash associated with *Corynebacterium haemolyticum*. *J Infect Dis* 1986;**154**:1037-40.
123. Carlson P, Renkonen OV, Kontiainen S. *Arcanobacterium haemolyticum* and streptococcal pharyngitis. *Scand J Infect Dis* 1994;**26**:283-7.
124. Mackenzie A, Fuite LA, Chan FT, et al. Incidence and pathogenicity of *Arcanobacterium haemolyticum* during a 2-year study in Ottawa. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:177-81.
125. Skov RL, Sanden AK, Danchell VH, et al. Note: Systemic and deep-seated infections caused by *Arcanobacterium haemolyticum*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;**17**: 578-82.
126. Younus F, Chua A, Tortora G, et al. Lemierre's disease caused by co-infection of *Arcanobacterium haemolyticum* and *Fusobacterium necrophorum*: A case report. *J Infect* 2002;**45**:114-7.
127. Tan TY, Ng SY, Thomas H, et al. *Arcanobacterium haemolyticum* bacteraemia and soft-tissue infections: case report and review of the literature. *J Infect* 2006;**53**: e69-74.
128. Ford JG, Yeatts RP, Givner LB. Orbital cellulitis, subperiosteal abscess, sinusitis, and septicemia caused by *Arcanobacterium haemolyticum*. *Am J Ophthalmol* 1995;**120**: 261-2.
129. Carlson P, Kontiainen S, Renkonen OV. Antimicrobial susceptibility of *Arcanobacterium haemolyticum*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;**38**:142-3.
130. Jost BH, Songer JG, Billington SJ. Identification of a second *Arcanobacterium pyogenes* neuraminidase and involvement of neuraminidase activity in host cell adhesion. *Infect Immun* 2002;**70**:1106-12.
131. Gahrn-Hansen B, Frederiksen W. Human infections with *Actinomyces pyogenes* (*Corynebacterium pyogenes*). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;**15**:349-54.
132. Plamondon M, Martinez G, Raynal L, et al. A fatal case of *Arcanobacterium pyogenes* endocarditis in a man with no identified animal contact: case report and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;**26**: 663-6.
133. Lepargneur JP, Heller R, Soulie R, et al. Urinary tract infection due to *Arcanobacterium bernardiae* in a patient with a urinary tract diversion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;**17**:399-401.
134. Adderson EE, Croft A, Leonard R, et al. Septic arthritis due to *Arcanobacterium bernardiae* in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:211-2.
135. Ieven M, Verhoeven J, Gentens P, et al. Severe infection due to *Actinomyces bernardiae*: Case report. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:157-8.
136. Funke G, Stubbs S, Altwegg M, et al. *Turicella otitidis* gen. nov., sp. nov. a coryneform bacterium isolated from patients with otitis media. *Int J Syst Bacteriol* 1994;**44**: 270-3.
137. Funke G, Pagano-Niederer M, Sjoden B, et al. Characteristics of *Arthrobacter cumminsii*, the most frequently encountered *Arthrobacter* species in human clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:1539-43.
138. Wauters G, Charlier J, Janssens M, et al. Identification of *Arthrobacter oxydans, Arthrobacter luteolus* sp. nov., and *Arthrobacter albus* sp. nov., isolated from human clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:2412-5.
139. Funke G, Carlotti A. Differentiation of *Brevibacterium* spp. encountered in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:1729-32.
140. Gruner E, Steigerwalt AG, Hollis DG, et al. Human infections caused by *Brevibacterium casei*, formerly CDC groups B-1 and B-3. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:1511-8.
141. Troxler R, Funke G, von Graevenitz A, et al. Natural antibiotic susceptibility of recently established coryneform bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;**20**: 315-23.
142. Wauters G, Haase G, Avesani V, et al. Identification of a novel *Brevibacterium* species isolated from humans and description of *Brevibacterium sanguinis* sp. nov. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:2829-32.
143. Funke G, Stubbs S, Pfyffer GE, et al. Characteristics of CDC group 3 and group 5 coryneform bacteria isolated from clinical specimens and assignment to the genus *Dermabacter*. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:1223-8.
144. Gruner E, Steigerwalt AG, Hollis DG, et al. Recognition of *Dermabacter hominis*, formerly CDC fermentative coryneform group 3 and group 5, as a potential human pathogen. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:1918-22.
145. Lesher RJ, Gerencser VF, Morrison DJ. Presence of Rothia dentocariosa strain 477 serotype 2 in gingiva of patients with inflammatory periodontal disease. *J Dent Res* 1977;**56**:189.

146. Binder D, Zbinden R, Widmer U, et al. Native and prosthetic valve endocarditis caused by *Rothia dentocariosa*: Diagnostic and therapeutic considerations. *Infection* 1997;**25**:22-6.
147. Boudewijns M, Magerman K, Verhaegen J, et al. *Rothia dentocariosa*, endocarditis and mycotic aneurysms: case report and review of the literature. *Clin Microbiol Infect* 2003;**9**:222-9.
148. Anderson MD, Kennedy CA, Walsh TP, et al. Prosthetic valve endocarditis due to *Rothia dentocariosa*. *Clin Infect Dis* 1994;**17**:945-6.
149. Lee AB, Harker-Murray P, Ferrieri O, et al. Bacterial meningitis in patients with malignancy or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2008;**50**:673-6.
150. Reller LB, Maddoux GL, Eckman MR, et al. Bacterial endocarditis caused by *Oerskovia turbata*. *Ann Intern Med* 1975;**83**:664-6.
151. Maguire JD, McCarthy MC, Decker CF. *Oerskovia xanthineolytica* bacteremia in an immunocompromised host: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:554-6.
152. Rihs JD, McNeil MM, Brown JM, et al. *Oerskovia xanthineolytica* implicated in peritonitis associated with peritoneal dialysis: Case report and review of *Oerskovia* infections in humans. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:1924-37.
153. Funke G, Falsen E, Barreau C. Primary identification of *Microbacterium* spp. encountered in clinical specimens as CDC coryneform group A-4 and A-5 bacteria. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:188-92.
154. Takeuchi M, Hatano K. Union of the genera *Microbacterium* Orla-Jensen and *Aureobacterium* Collins et al. in a redefined genus Microbacterium. *Int J Syst Bacteriol* 1998;**48**:739-47.
155. Funke G, Haase G, Schnitzler N, et al. Endophthalmitis due to *Microbacterium* species: Case report and review of *Microbacterium* infections. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:713-6.
156. Evtushenko LI, Dorofeeva LV, Subbotin SA, et al. *Leifsonia poae* gen. nov., sp. nov., isolated from nematode galls on *Poa annua*, and reclassification of "*Corynebacterium aquaticum*" Leifson 1962 as Leifsonia aquatica (ex Leifson 1962) gen. nov., nom. rev., comb. nov. and *Clavibacter xyli Davis* et al. 1984 with two subspecies as *Leifsonia xyli* (Davis et al. 1984) gen. nov., comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000;**50**:371-80.
157. Funke G, Ramos CP, Collins MD. Identification of some clinical strains of CDC coryneform group A-3 and A-4 bacteria as *Cellulomonas* species and proposal of *Cellulomonas hominis* sp. nov. for some group A-3 strains. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2091-7.
158. Walsh RD, Schoch PE, Cunha BA. Rhodococcus. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1993;**14**:282-7.
159. Weinstock DM, Brown AE. *Rhodoccus equi*: An emerging pathogen. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1379-85.
160. Verville TD, Huycke MM, Greenfield RA, et al. *Rhodococcus equi* infections in humans: 12 cases and a review of the literature. *Medicine* 1994;**73**:119-32.
161. Takai S, Ohbushi S, Koike K, et al. Prevalence of virulent *Rhodococcus equi* in isolates from soil and feces of horses from horse-breeding farms with and without endemic infections. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:2887-9.
162. Kedlaya I, Ing MB, Wong SS. *Rhodococcus equi* infections in immunocompetent hosts: Case report and review. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:39-46.
163. Scotton PG, Tonon E, Giobbia M, et al. *Rhodococcus equi* nosocomial meningitis cured by levofloxacin and shunt removal. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:223-4.
164. Arlotti M, Zoboli G, Moscatelli GL, et al. *Rhodococcus equi* infection in HIV-positive subjects: A retrospective analysis of 24 cases. *Scand J Infect Dis* 1996;**28**:463-7.
165. Rasmussen TT, Kirkeby LP, Poulsen K, et al. Resident aerobic microbiota of the adult human nasal cavity. *APMIS* 2000;**108**:663-75.
166. Nordmann P, Nicolas MH, Gutmann L. Pencillin-binding proteins of *Rhodococcus equi*: potential role in resistance to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;**37**: 1406-9.
167. Lasker BA, Brown JM, McNeil MM. Identification and epidemiological typing of clinical and environmental isolates of the genus *Rhodococcus* with use of a digoxigenin-labeled rDNA gene probe. *Clin Infect Dis* 1992;**15**: 223-33.
168. Steingrube VA, Wilson RW, Brown BA, et al. Rapid identification of clinically significant species and taxa of aerobic actinomycetes, including *Actinomadura, Gordona, Nocardia, Rhodococcus, Streptomyces*, and *Tsukamurella* isolates, by DNA amplification and restriction endonuclease analysis. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:817-22.
169. Drancourt M, Bonnet E, Gallais H, et al. *Rhodococcus equi* infection in patients with AIDS. *J Infect* 1992;**24**:123-31.
170. Giguere S, Hondalus MK, Yager JA, et al. Role of the 85-kilobase plasmid and plasmid-encoded virulence-associated protein A in intracellular survival and virulence of *Rhodococcus equi*. *Infect Immun* 1999;**67**:3548-57.
171. Takai S, Imai Y, Fukunaga N, et al. Identification of virulence associated antigens and plasmids in *Rhodococcus equi* from patients with AIDS. *J Infect Dis* 1995;**172**: 1306-11.
172. Fidvi SA, Brudnicki AR, Chowdhury MI, et al. Cavitary *Rhodococcus equi* pneumonia with endobronchial granulomas: report of an unusual case. *Pediatr Radiol* 2003;**33** (2):140-2.
173. Guerrero MF, Ramos JM, Renedo G, et al. Pulmonary malacoplakia associated with *Rhodococcus equi* infection in patients with AIDS: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:1334-6.
174. Harvey RL, Sunstrum JC. *Rhodococcus equi* infection in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:139-45.
175. Lasky JA, Pulkingham N, Powers MA, et al. *Rhodococcus equi* causing human pulmonary infection: Review of 29 cases. *South Med J* 1991;**84**:1217-20.
176. Donisi A, Suardi MG, Casari S, et al. *Rhodococcus equi* infection in HIV-infected patients. *AIDS* 1996;**10**:359-62.
177. Hsueh P-R, Hung C-C, Teng L-J, et al. Report of invasive *Rhodococcus equi* infections in Taiwan, with an emphasis on the emergence of multidrug-resistant strains. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:370-5.
178. Munoz P, Burillo A, Palomo J, et al. *Rhodococcus equi* infection in transplant recipients: Case report and review of the literature. *Transplantation* 1998;**65**:449-53.
179. Linder R. *Rhodococcus equi* and *Arcanobacterium haemolyticum*: Two "coryneform" bacteria increasingly recognized as agents of human infection. *Emerg Infect Dis* 1997;**3**:145-53.
180. Ferruzzi S, Mamprim F, Vailati F. *Rhodococcus equi* infection in non-HIV-infected patients: Two case reports and review. *Clin Microbiol Infect* 1997;**3**:12-8.
181. Akan H, Akova M, Ataoglu H, et al. *Rhodococcus equi* and *Nocardia brasiliensis* infection of the brain and liver in a patient with acute nonlymphoblastic leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;**17**:737-9.
182. Sigler E, Miskin A, Shtlarid M, et al. Fever of unknown origin and anemia with *Rhodococcus equi* infection in an immunocompetent patient. *Am J Med* 1998;**104**:510.
183. Linares MJ, Lopez-Encuentra A. Perea S. Chronic pneumonia caused by Rhodococcus equi in a patient without impaired immunity. *Eur Respir J* 1997;**10**:248-50.
184. Munoz P, Palomo J, Guembe P, et al. Lung nodular lesions in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2000;**19**:660-7.
185. Torres-Tortosa M, Arrizabalaga J, Villanueva JL, et al. Prognosis and clinical evaluation of infection caused by *Rhodococcus equi* in HIV-infected patients: A multicenter study of 67 cases. *Chest* 2003;**123**:1970-6.
186. Antinori S, Esposito R, Cernuschi M, et al. Disseminated *Rhodococcus equi* infection initially presenting as foot mycetoma in an HIV-positive patient. *AIDS* 1992;**6**:740-2.
187. Chow KM, Szeto CC, Chow VC, et al. *Rhodococcus equi* peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrology* 2003;**16**(5):736-9.
188. Strunk T, Gardiner K, Simmer K, et al. *Rhodococcus equi* meningitis after ventriculoperitoneal shunt insertion in a preterm infant. *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:1076-7.
189. Cornish N, Washington JA. *Rhodococcus equi* infections: Clinical features and laboratory diagnosis. *Curr Clin Top Infect Dis* 1999;**19**:198-215.
190. Tuon FF, Sicilliano RF, Al-Musawi T, et al. *Rhodococcus equi* bacteremia with lung absess misdiagnosed as corynebacterium: a report of 2 cases. *Clinics* 2007;**62**:795-8.
191. Rodriguez Arrondo F, von Wichmann MA, Arrizabalago J, et al. Pulmonary cavitation lesions in patients with the human immunodeficiency virus: An analysis of a series of 78 cases. *Med Clin (Barcelona)* 1998;**111**:725-30.
192. Marchiori E, Müller NL, de Mendonça RG, et al. *Rhodococcus equi* pneumonia in AIDS: high-resolution CT findings in five patients. *Br J Radiol* 2005;**78**:783-6.
193. Kamboj M, Kalra A, Kak V. *Rhodococcus equi* brain abscess in patients without HIV. *J Clin Pathol* 2005;**58**:423-5.
194. Ulivieri S, Oliveri G. Cerebellar abscess due to *Rhodococcus equi* in an immunocompetent patient: case report and literature review. *J Neurosurg Sci* 2006;**50**:127-9.
195. Meeuse JJ, Sprenger HG, van Assen S, et al. *Rhodococcus equi* infection after alemtuzumab therapy for T-cell prolymphocytic leukemia. *Emerg Infec Dis* 2007;**13**:1942-3.
196. Munoz P, Palomo J, Guinea J, et al. Relapsing *Rhodococcus equi* infection in a heart transplant recipient successfully treated with long-term linezolid. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;**60**:197-9.
197. Arya B, Hussian S, Hariharan S. *Rhodococcus equi* pneumonia in a renal transplant patient: a case report and review of literature. *Clin Transplant* 2004;**18**:748-52.
198. Speck D, Koneth I, Diethelm M, et al. Medscape. A pulmonary mass caused by Rhodococcus equi infection in a renal transplant recipient. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;**4**:398-403.
199. Cronin SM, Abidi MH, Shearer CJ, et al. *Rhodococcus equi* lung infection in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2008;**10**:48-51.
200. Gabriels P, Joosen H, Put E, et al. Recurrent *Rhodococcus equi* infection with fatal outcome in an immunocompetent patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;**25**:46-8.
201. Watanabe H, Asoh N, Kobayashi S, et al. Clinical and micro¬biological characteristics of community-acquired pneumonia among human immunodeficiency virus-infected patients in northern Thailand. *J Infect Chemother* 2008;**14**:105-9.
202. Bowersock TL, Salmon SA, Portis ES, et al. MICs of oxazolidinones for *Rhodococcus equi* strains isolated from humans and animals. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:1367-9.
203. Jacks SS, Giguere S, Nguyen A. In vitro susceptibilities of *Rhodococcus equi* and other common equine pathogens to azithromycin, clarithromycin, and 20 other antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:1742-5.
204. Puthucheary SD, Sangkar V, Hafeez A, et al. *Rhodoccus equi*-an emerging human pathogen in immunocompromized hosts: a report of four cases from Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;**37**:157-61.
205. Rolston KV, Frisbee-Hume S, LeBlanc B, et al. In vitro antimicrobial activity of moxifloxacin compared to other quinolones against recent clinical bacterial isolates from hospitalized and community-based cancer patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;**47**:441-9.
206. Rolston KV, Vaziri I, Frisbee-Hume S, et al. In vitro antimicrobial activity of gatifloxacin compared with other quinolones against clinical isolates from cancer patients. *Chemotherapy* 2004;**50**:214-20.
207. Nordmann P, Kerestedjian JJ, Ronco E. Therapy of *Rhodococcus equi* disseminated infections in nude mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;**36**:1244-8.
208. Asoh N, Watanabe H, Fines-Guyon M, et al. Emergence of rifampin-resistant *Rhodococcus equi* with several types of mutations in the rpoB gene among AIDS patients in northern Thailand. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:2337-40.
209. Tse KC, Tang SC, Chan TM, et al. *Rhodococcus* lung abscess complicating kidney transplantation: successful management by combination antibiotic therapy. *Transpl Infect Dis* 2008;**10**:44-7.
210. Napoleao F, Damasco PV, Camello TC, et al. Pyogenic liver abscess due to *Rhodococcus equi* in an immunocompetent host. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:1002-4.
211. Buchman AL, McNeil MM, Brown JM, et al. Central venous catheter sepsis caused by unusual *Gordona (Rhodococcus)* species: identification with a digoxigenin-labeled rDNA probe. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:694-7.
212. Drancourt M, McNeill MM, Brown JM, et al. Brain abscess due to Gordona terrae in an immunocompromised child: case report and review of infections caused by *G. terrae*. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:258-62.
213. Drancourt M, Pelletier J, Cherif AA, et al. *Gordona terrae* central nervous systems infection in an immunocompetent patient. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:379-82.
214. Lesens O, Hansmann Y, Riegel P, et al. Bacteremia and endocarditis caused by a *Gordonia* species in a patient with a central venous catheter. *Emerg Infect Dis* 2000;**6**:382-5.
215. Pham AS, Dé I, Rolston V, et al. Catheter-related bacteremia caused by the nocardioform actinomycete *Gordonia terrae*. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:524-7.
216. Richet HM, Craven PC, Brown JM, et al. A cluster of *Rhodococcus (Gordona)* bronchialitis sternal-wound infections after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1991;**324**:104-9.
217. Sng LH, Koh TH, Toney SR, et al. Bacteremia caused by *Gordonia bronchialis* in a patient with sequestrated lung. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:2870-1.
218. Werno AM, Anderson TP, Chambers ST, et al. Recurrent breast abscess caused by *Gordonia bronchialis* in an immunocompetent patient. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:3009-10.
219. Osoagbaka OU. Evidence for the pathogenic role of *Rhodococcus* species in pulmonary disease. *J Appl Bacteriol* 1989;**66**:497-506.
220. Shapiro CL, Haft RF, Gantz NM, et al. *Tsukamurella paurometabolum*: A novel pathogen causing catheter-related bacteremia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1992;**14**: 200-3.
221. Almehmi A, Pfister AK, McCowan R, et al. Implantable cardioverter-defibrillator infection caused by *Tsukamurella*. *W V Med J* 2004;**1100**:185-6.
222. Woo PC, Ngan AH, Lau SK, et al. *Tsukamurella* conjunctivitis: a novel clinical syndrome. *J Clin Microbiol* 2003;**41**: 3368-71.
223. Elshibly S, Doherty J, Xu J, et al. Central line-related bacteraemia due to *Tsukamurella tyrosinosolvens* in a haematology patient. *Ulster Med J* 2005;**74**:43-6.
224. Alcaide ML, Espinoza L, Abbo L. Cavitary pneumonia secondary to *Tsukamurella* in AIDS patient First case and review of the literature. *J Infect* 2004;**49**:17-9.
225. Tsukamura M, Hikosaka K, Nishimura K, et al. Severe progressive subcutaneous abscesses and necrotizing tenosynovitis caused by *Rhodococcus aurantiacus*. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:201-5.
226. Prinz G, Ban E, Fekete S, et al. Meningitis caused by *Gordona aurantiaca (Rhodococcus aurantiacus)*. *J Clin Microbiol* 1985;**22**:472-4.
227. Stanley T, Crothers L, McCalmont M, et al. The potential misidentification of *Tsukamurella pulmonis* as an atypical Mycobacterium species: a cautionary tale. *J Med Microbiol* 2006;**55**:475-8.
228. von Below H, Wilk CM, Schaal KP, et al. *Rhodococcus* luteus and *Rhodococcus erythropolis* chronic endophthalmitis after lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1991;**112**:596-7.
229. Brown E, Hendler E. Rhodococcus peritonitis in a patient treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1989;**14**: 417-8.
230. Vernazza PL, Bodmer T, Galeazzi RL. Rhodococcus erythropolis infection in HIV-associated immunodeficiency. *Schweiz Med Wochenschr* 1991;**121**:1095-8.
231. Haburchak DR, Jeffrey B, Higbee JW, et al. Infections by *Rhodachrous*. *Am J Med* 1978;**65**:298-302.
232. Gopaul D, Ellis C, Maki A Jr, et al. Isolation of *Rhodococcus rhodochrous* from a chronic corneal ulcer. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1988;**10**:185-90.
233. DeMarais PL, Kocka FE. *Rhodococcus* meningitis in an immunocompetent host. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:167-9.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

207

Listeria monocytogenes

BENNETT LORBER

Listeria monocytogenes es una causa infrecuente de enfermedad en la población general. Sin embargo, en ciertos grupos, como los neonatos, mujeres gestantes, ancianos, receptores de trasplantes inmunodeprimidos y otras personas con deterioro de la inmunidad celular, es una causa importante de bacteriemia y meningoencefalitis con riesgo vital[1,2]. Cada vez hay un mayor interés por este microorganismo debido a las epidemias alimentarias y a la preocupación por la seguridad en la alimentación. Aparte de su relevancia clínica y en el ámbito de la salud pública, el estudio de la listeriosis ha ofrecido información acerca de la patogenia bacteriana y de la función de la inmunidad mediada por células en la resistencia frente a la infección por patógenos intracelulares.

Microbiología

L. monocytogenes es un bacilo grampositivo, anaerobio facultativo, no esporulado, catalasa-positivo, oxidasa-negativo, corto y no ramificado que crece con facilidad en agar-sangre, produciendo una β-hemólisis incompleta[3]. Esta bacteria posee de uno a cinco flagelos polares y muestra una característica motilidad acrobática «en volteretas» a 25 °C. El crecimiento óptimo se produce entre 30 y 37 °C, aunque *L. monocytogenes* crece mejor que otras bacterias a temperaturas de refrigerador (4-10 °C), por lo que el llamado enriquecimiento en frío puede servir para separarla de otras bacterias contaminantes al incubarla dentro de este rango de temperaturas. Se han desarrollado medios selectivos que parecen superiores al enriquecimiento en frío para aislar al microorganismo en muestras (alimentos, heces) que contienen múltiples especies[3,4]. Cuando crecen en agar sin sangre y se observan bajo luz incidente a 45° (iluminación de Henry), las colonias de *L. monocytogenes* se muestran azules y grisáceas, mientras que otras colonias bacterianas se ven amarillentas o anaranjadas.

Los medios de rutina son eficaces para el aislamiento de *L. monocytogenes* en muestras de sitios normalmente estériles (líquido cefalorraquídeo [LCR], sangre, líquido articular), pero los medios estándar de cultivo usados habitualmente para aislar bacterias productoras de diarrea en las heces inhiben el crecimiento de *Listeria*. *L. monocytogenes* crece mejor con pH neutro o ligeramente alcalino y muere cuando el pH baja de 5,5.

En las muestras clínicas, los microorganismos pueden presentar una tinción de Gram variable y asemejarse a difteroides, a cocos o a diplococos. No es infrecuente identificarlos erróneamente en el laboratorio con difteroides, estreptococos o enterococos[1,5], de modo que el aislamiento de un «difteroide» en sangre o LCR debe alertarnos sobre la posibilidad de que se trate en realidad de *L. monocytogenes*.

De las seis especies de *Listeria, L. monocytogenes, L. seeligeri, L. welshimeri, L. innocua, L. ivanovii* y *L. grayi* (tabla 207-1), sólo *L. monocytogenes* es patogénico para el ser humano. Existen, al menos, 13 serotipos de *L. monocytogenes,* basados en los antígenos celulares O y flagelares H, pero casi todas las enfermedades se deben a los tipos 4b, 1/2a y 1/2b[6], lo que limita el valor de la serotipificación en las investigaciones epidemiológicas. La tipificación por fagos puede realizarse en el 60-80% de los aislamientos clínicos. Se han empleado numerosas técnicas moleculares, como la electroforesis en gel con campo pulsado (PFGE, *pulsed-field gel electrophoresis*), la ribotipificación y la electroforesis enzimática multilocus, para dividir a los microorganismos aislados en diferentes grupos con fines epidemiológicos[3,6]. La electroforesis enzimática multilocus y la PFGE pueden separar a los serotipos de *L. monocytogenes* en muchos tipos característicos y han demostrado ser útiles en la investigación de epidemias[7].

Epidemiología

L. monocytogenes constituye una importante causa de zoonosis, en especial en rebaños. Está extendido en la naturaleza y se localiza habitualmente en el suelo, la vegetación en putrefacción, el agua y como parte de la flora fecal de muchos mamíferos[6]. Se ha aislado en las heces de aproximadamente el 5% de los adultos sanos[6,8], y se han comunicado altas tasas de aislamiento en contactos domésticos de enfermos con infección clínica[9]. En tres adultos sanos y asintomáticos en los que se realizó el seguimiento durante 1 año se observó la presencia transitoria de *L. monocytogenes* en el 3,5% de las muestras de heces[10]. Muchos alimentos están contaminados con *L. monocytogenes*; son habituales tasas de aislamiento del 15-70% en verduras crudas, leche cruda, queso y carnes, incluyendo carnes de pollo y de vacuno, tanto si son alimentos frescos como congelados o procesados, que pueden encontrarse en supermercados o en tiendas de comida preparada[11]. Por tanto, la ingesta de *L. monocytogenes* puede ser un hecho completamente habitual.

La listeriosis no fue una enfermedad declarable a nivel nacional en EE.UU. hasta 2000. Los datos de dos estudios de vigilancia activa realizados en el período 1980-1982 y en 1986 por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) indicaron tasas anuales de infección de 7,4 por cada millón de habitantes, siendo responsables de aproximadamente 1.850 casos/año en Estados Unidos, con 425 muertes[12]. En 1993, tras la instauración de normas en la industria alimentaria destinadas a minimizar el riesgo de listeriosis alimentaria, la incidencia anual declinó a 4,4 casos por millón, 1.092 casos con 248 muertes[13]. Entre 1996 y 2003, la incidencia global se redujo en un 26%, de 4,1 a 3,1 casos por millón de personas; los casos estimados en Estados Unidos fueron 2.228 y 1.803 en 1996 y 2003, respectivamente, y el número respectivo de fallecimientos fue de 462 y de 378[14]. Las tasas de infección más elevadas se observan en lactantes de menos de 1 mes y en mayores de 60 años[6,12]. Las mujeres gestantes suponen el 30% del total y hasta el 60% de los casos en el grupo de 10-40 años. Casi el 70% de las infecciones no perinatales afectan a enfermos con neoplasias malignas o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), receptores de trasplante de órganos o personas sometidas a corticoterapia; pero, aparentemente, las personas sanas también pueden desarrollar enfermedad invasiva, especialmente las mayores de 60 años[6,15-19].

Después del informe de 1983 acerca de una epidemia generalizada de listeriosis alimentaria humana causada por ensalada contaminada de repollo y otras hortalizas[9], se han documentado otros muchos brotes alimentarios[2,6] con vehículos como leche, quesos blandos, mantequilla, paté, productos del cerdo listos para consumir, salmón marinado o trucha ahumada en frío, perritos calientes y pavo listo para consumir. Algunos casos esporádicos han apuntado a quesos, salchichas de pavo y comprimidos de alfalfa[1,2]. La importancia de los alimentos como fuente de listeriosis esporádica se ilustra en dos estudios de los CDC en los que el 11% de todas las muestras de alimentos almacenados en frigorífico estaban contaminadas y el 64% de los pacientes tomaron al menos un alimento contaminado y, en el 33% de los casos, tanto el paciente como los aislamientos alimentarios poseían el mismo tipo de electroforesis enzimática multilocus (mucho mayor de lo que sería predecible por azar) [21,22]. Las carnes de tiendas de comida preparada, en especial el pollo, presentaron las mayores tasas de contaminación. Resultó más probable que los enfermos hubiesen ingerido quesos blandos o carnes de tiendas de comida preparada que los controles, y el 32% de los casos esporádicos pudieron atribuirse a estos alimentos.

Aunque la mayoría de las listeriosis humanas parecen ser alimentarias, otras vías de contagio son la transmisión de madre a hijo transplacentaria o a través del canal del parto y las infecciones cruzadas en el servicio de neonatología[23,24]; incluso un brote apuntó a un aceite

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 207-1 Diferenciación de laboratorio de las especies del género *Listeria

Característica	*L. monocytogenes*	*L. grayi*	*L. innocua*	*L. ivanovii* subsp. *ivanovii*	*L. ivanovii* subsp. *londoniensis*	*L. seeligeri*	*L. welshimeri*
β-hemólisis	+	−	−	++[†]	++	+	−
Prueba de CAMP:							
Staphylococcus aureus	+	−	−	−	−	+	−
Rhodococcus equi	V	−	−	+	+	−	−
Producción de ácido a partir de:							
Manitol	−	+	−	−	−	−	−
α-metil-D-manósido	+	+	+	−	−	−	+
L-ramnosa	+	V	V	−	−	−	V
Almidón soluble	−	+	−	−	−	ND	ND
D-xilosa	−	−	−	+	+	+	+
Ribosa	−	V	−	+	−	−	−
N-acetil-D-manosamina	ND	ND	ND	V	+	ND	ND
Hidrólisis del hipurato	+	−	+	+	+	ND	ND
Reducción de nitratos	−	V	−	−	−	ND	ND
Patogenicidad en ratones	+	−	−	+	?	−	−
Serovariedad asociada	1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4ab, 4b, 4c, 4d, 4e, 7	E	4ab, SSA, 6a, 6b	E	E	1/2a, 1/2b, 1/2c, SSA, 4b, 4d, 6b	1/2b, 4c, 6a, 6b, SSA

*Tomado de Bille J. *Listeria* and *Erysipelothrix*. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH y cols., eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 9.ª ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2007:474-484.
[†]En general, un halo amplio o múltiples halos.
+, ≥90% de las cepas positivas; −, ≥90% de las cepas negativas; ND, no determinada; E, específica; SSA, serotipo sin asignar; V, variable.

mineral empleado para bañar a los lactantes[25]. Se han observado infecciones cutáneas localizadas en veterinarios y granjeros tras el contacto directo con fetos de vaca abortados y aves de corral infectadas.

Los CDC han creado PulseNet *(http://www.cdc.gov/pulsenet/)*, una red de laboratorios de salud pública y control alimentario que emplean electroforesis en gel con campo pulsado para subtipificar a los patógenos presentes en los alimentos con el objeto de detectar rápidamente a grupos de enfermos con una fuente común[26]. *L. monocytogenes* se añadió a PulseNet en 1998; este sistema ha demostrado ser eficaz en la detección precoz de brotes de listeriosis[6,27].

Patogenia

Excepto en casos de transmisión vertical de la madre al feto y en raros casos de contaminación cruzada en la sala de parto o en neonatología, no se ha documentado una infección de persona a persona.

La infección suele producirse por la ingesta de alimentos contaminados. No se conoce el inóculo oral necesario para producir una infección clínica; los experimentos en mamíferos sanos indican que se necesitan 10^9 o más microorganismos[28]. La alcalinización gástrica por antiácidos, los bloqueantes de los receptores H_2, los inhibidores de la bomba protónica o la cirugía de las úlceras pueden favorecer la infección[29]. El período de incubación de la enfermedad invasiva no está bien establecido, pero unos cuantos casos relacionados con determinadas ingestas apuntan a períodos de incubación que oscilan entre 11 y 70 días, con una media de 31 días. En un informe, dos mujeres gestantes, cuya única exposición coincidente fue su asistencia a una fiesta, desarrollaron bacteriemia por listerias con el mismo y raro tipo enzimático; los períodos de incubación de la enfermedad fueron de 19 y 23 días[30].

Las cepas virulentas de *L. monocytogenes* se bastan para causar enfermedad sin microorganismos promotores, pero en un brote del que no se pudo encontrar ninguna fuente en particular se sugirió que la infección concomitante por otro patógeno puede favorecer la invasión en individuos colonizados por *L. Monocytogenes*[31]. Existen pruebas de ello en la coincidencia de antecedentes de síntomas gastrointestinales en pacientes y contactos domésticos, el prolongado período de incubación entre la ingesta del microorganismo y la enfermedad clínica, y dos casos en los que la listeriosis invasiva se produjo poco después de una shigelosis[32]. También se han producido meningitis y bacteriemia por listerias después de colonoscopia o sigmoidoscopia[33,34].

En el intestino, *L. monocytogenes* cruza la barrera mucosa ayudada por una endocitosis activa de los microorganismos por parte de las células endoteliales[11,35]. Una vez que alcanza el torrente sanguíneo, puede producirse la diseminación hematógena hacia cualquier sitio; *L. monocytogenes* tiene una especial predilección por el sistema nervioso central (SNC) y la placenta. Los datos experimentales indican que *L. monocytogenes* puede utilizar diversos mecanismos para invadir el SNC: 1) invasión directa de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica por parte de bacterias transportadas por la sangre; 2) transporte de las bacterias hasta el SNC en el interior de los leucocitos circulantes mediante un mecanismo facilitado por los fagocitos («caballo de Troya»), y 3) a través de una vía neural en la que las bacterias son inoculadas en los tejidos orales cuando el paciente mastica alimentos de carácter abrasivo, seguido de la fagocitosis de las bacterias por macrófagos tisulares, lo que hace posible la invasión de los nervios craneales[36,37]. En este último caso, las bacterias se desplazan en una dirección retrógrada a través de los axones alcanzando finalmente el SNC, donde continúan su diseminación intercelular hasta el parénquima. La diseminación intraaxonal puede ser especialmente importante para el desarrollo de rombencefalitis[36-38].

Se ha revisado en detalle la patogenia molecular intracelular de la listeriosis[39-41]. Obviamente, para un microorganismo intracelular como *L. monocytogenes* resulta beneficioso introducirse en las células de mamíferos de la manera más eficaz posible. *Listeria* posee una proteína de superficie celular denominada internalina, que interacciona con la cadherina E, un receptor de las células epiteliales y los macrófagos, lo cual induce la fagocitosis. Una vez fagocitado el microorganismo, la listeriolisina O, el principal factor de virulencia, junto con las fosfolipasas, capacita a las listerias para que puedan escapar de los fagosomas y, así, evitar la muerte intracelular[43]. Una vez libres en el citoplasma, las bacterias pueden dividirse (tiempo de duplicación aproximado de 1 hora) y, gracias a la inducción de la polimerización de la actina en las células del huésped, moverse hacia la membrana celular. Posteriormente, por medio de un mecanismo de impulso contra la membrana celular del huésped, forman proyecciones seudopódicas elongadas (filópodos) que pueden ser ingeridas por células adyacentes como macrófagos, enterocitos y hepatocitos. La proteína de superficie bacteriana Act A es necesaria para la inducción del ensamblaje de los filamentos de actina y la diseminación de célula a célula y es, por tanto, un factor de virulencia importante.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Así, a través de este original ciclo vital, *L. monocytogenes* puede moverse de célula a célula sin exponerse a los anticuerpos, al complemento o a la acción de los neutrófilos.

El hierro, esencial para la vida de la mayor parte de los microorganismos, parece ser un importante factor de virulencia de *L. monocytogenes*. Los sideróforos de *L. monocytogenes* le permiten captar hierro de la transferrina[11]. In vitro, el hierro potencia el crecimiento del microorganismo. En modelos animales de infección por listerias, la sobrecarga de hierro se asocia a una mayor susceptibilidad a la infección, mientras que su depleción favorece una supervivencia más prolongada y su suplementación, una mayor mortalidad[44]. Las asociaciones clínicas entre infecciones esporádicas por listerias con hemocromatosis[5] y con brotes con sobrecarga de hierro inducida por transfusión en pacientes de diálisis[45], atestiguan la importancia del hierro como factor de virulencia en el ser humano.

Inmunidad

La resistencia a la infección producida por la bacteria intracelular *L. monocytogenes* conlleva respuestas inmunitarias innatas y adaptativas[46]. La respuesta adaptativa está mediada fundamentalmente por células[44], como evidenciaron los experimentos de Mackaness, al mostrar que podía transferirse la inmunidad mediante linfocitos sensibilizados, pero no mediante suero que contenía anticuerpos. Otras pruebas son la extraordinaria asociación clínica entre la infección por listerias y las situaciones de alteración de la inmunidad celular, como linfomas, gestación, SIDA e inmunodepresión por corticoides, especialmente, aunque no de forma exclusiva, en los receptores de trasplantes[1,2,5,6,15-18,47]. El tratamiento combinado con fludarabina y prednisona en pacientes con leucemia linfocítica crónica redujo el recuento de linfocitos T $CD4^+$ y elevó la incidencia de listeriosis; la fludarabina en solitario no se asoció a listeriosis[48]. Los agentes que neutralizan el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) (p. ej., infliximab, etanercept) se usan cada vez más para tratar la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, pero la listeriosis invasiva ha complicado el uso de estos fármacos inmunomoduladores[49-51]. Un correlato interesante de estos episodios clínicos es la observación de que, en un modelo murino, el TNF desempeña un papel clave en el control intracerebral de la infección por *L. monocytogenes*[52]. El receptor tipo Toll 2 contribuye al reconocimiento y el control de la infección por *Listeria*[53], y la producción de óxido nítrico por los macrófagos activados puede desempeñar un papel en la inmunidad natural frente a la listeriosis, independientemente de la función de los linfocitos T[54,55]. Se desconoce el papel de la inmunidad humoral, aunque se ha demostrado que tanto la inmunoglobulina M (ausente en neonatos) como la actividad clásica del complemento (baja en neonatos) son necesarias para la opsonización eficaz de *L. Monocytogenes*[56]; y los anticuerpos específicos frente a la proteína 60, presentes en la mayoría de los adultos inmunocompetentes, opsonizan *L. monocytogenes* y facilitan su captación por las células dendríticas derivadas de monocitos, capaces de matar al microorganismo[57].

Aunque la listeriosis es de 100 a 1.000 veces más frecuente en pacientes con SIDA que en la población de su misma edad[2,58,59], es algo sorprendente que no se vea con más frecuencia dada la ubicuidad del microorganismo. Es probable que muchos casos se eviten gracias a la profilaxis de rutina contra *Pneumocystis* con trimetoprima-sulfametoxazol. La mayoría de los casos han afectado a personas con enfermedad avanzada, esto es, recuento de linfocitos $CD4$ inferior a $100/mm^3$.

No existe una mayor frecuencia de listeriosis en personas con anomalías del número o la función de los neutrófilos, esplenectomía, déficit del complemento o trastornos de las inmunoglobulinas; esto último no es sorprendente, dado que *L. monocytogenes* puede pasar de célula a célula sin exponerse a los anticuerpos.

Síndromes clínicos

El nombre de la especie deriva del hecho de que un extracto de la membrana celular de *L. monocytogenes* posee una potente actividad inductora de monocitosis en conejos[60], aunque la monocitosis es muy infrecuente en la infección del ser humano.

INFECCIÓN EN EL EMBARAZO

Durante la gestación, se produce un leve deterioro de la inmunidad celular[61], de modo que las mujeres gestantes son proclives a desarrollar bacteriemia por listerias con un riesgo 17 veces mayor[62]. *Listeria* puede proliferar en la placenta en áreas que parecen inalcanzables para los mecanismos de defensa habituales[63] y su diseminación intercelular puede facilitar la transmisión maternofetal[64]. Por razones inexplicadas, la infección del SNC, una forma de listeriosis habitualmente reconocida en otros grupos, es extremadamente rara durante la gestación en ausencia de otros factores de riesgo[12,62]. La bacteriemia se manifiesta clínicamente como una enfermedad febril aguda, acompañada a menudo de mialgias, artralgias, cefalea y dolor de espalda. La enfermedad suele aparecer en el tercer trimestre, probablemente en relación con la importante caída de la inmunidad celular que se observa a las 26-30 semanas de gestación[61]. El 22% de las infecciones perinatales humanas acaban en un feto muerto al nacer o en muerte neonatal; también es frecuente el aborto espontáneo. La bacteriemia no tratada suele ser autolimitada, aunque, si existe una amnionitis complicada, la fiebre materna puede persistir hasta el aborto espontáneo o terapéutico. Entre las mujeres que padecen listeriosis durante la gestación, dos tercios de sus hijos supervivientes desarrollan listeriosis clínica neonatal. El diagnóstico y tratamiento antimicrobiano precoces de la mujer infectada pueden permitir el nacimiento de un niño sano[1,62].

No existen pruebas convincentes de que la listeriosis sea causa habitual de aborto en el ser humano.

INFECCIÓN NEONATAL

En un modelo de primates grávidas, la administración oral de *L. monocytogenes* provocó el nacimiento de fetos muertos y el aislamiento de bacterias en los tejidos placentarios y fetales[65]. Cuando se produce una infección humana intrauterina, puede precipitar la aparición de un aborto espontáneo, el feto puede morir a las pocas horas de producirse una forma diseminada de infección por listerias conocida como *granulomatosis infantiséptica,* caracterizada por la presencia de microabscesos y granulomas generalizados, especialmente prevalentes en el hígado y el bazo. En esta entidad, suelen observarse bacterias en abundancia con la tinción de Gram del meconio[66].

Con mayor frecuencia, la infección neonatal se manifiesta como si fuese una enfermedad por estreptococos del grupo B, en una o dos formas[1]: 1) un síndrome séptico de inicio precoz asociado en general a prematuridad y probablemente adquirido en el útero, y 2) una meningitis de inicio tardío, aproximadamente a las 2 semanas del parto en niños nacidos a término, probablemente infectados por microorganismos presentes en la vagina materna durante el parto, aunque se han observado casos tras cesárea, y también se ha sugerido una transmisión nosocomial. En la enfermedad de inicio precoz, *L. monocytogenes* puede aislarse en las conjuntivas, el oído externo, la nariz, la garganta, el meconio, el líquido amniótico, la placenta, la sangre y, en ocasiones, el LCR; la tinción de Gram del meconio puede mostrar bacilos grampositivos, lo que proporciona una diagnóstico precoz. Las mayores concentraciones de bacterias se encuentran en el pulmón y el intestino de los neonatos, lo que sugiere que la infección se adquiere en el útero por inhalación del líquido amniótico infectado, más que por vía hematógena[67]. En raras ocasiones, se ha descrito conjuntivitis purulenta y exantema papular diseminado en neonatos con enfermedad de inicio precoz, aunque la infección clínica es, por lo demás, similar a la causada por otros patógenos bacterianos.

BACTERIEMIA

La manifestación más frecuente de la listeriosis en huéspedes inmunodeprimidos después del período neonatal ha sido la bacteriemia sin foco evidente[2,6]. Las manifestaciones clínicas son semejantes a las de la bacteriemia por otras etiologías, y típicamente consisten en fiebre y mialgias; tambien puede aparecer un cuadro prodrómico con diarrea y náuseas. Puesto que es más probable que se realicen hemocultivos durante la aparición de cuadros febriles en pacientes inmunocomprometidos que en personas sanas, puede que no sean detectadas las bacteriemias transitorias en los individuos sanos.

INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los microorganismos productores de meningitis bacteriana con mayor frecuencia *(Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae)* raramente causan infecciones del parénquima cerebral como cerebritis o absceso cerebral. Por el contrario, *L. monocytogenes* muestra tropismo por el encéfalo, en especial por el tronco del encéfalo y las meninges.[1,2,5]. Muchos pacientes con meningitis muestran alteración del nivel de consciencia, convulsiones o trastornos del movimiento, o todos a la vez, aunque, en realidad, lo que padecen es una meningoencefalitis.

Meningitis

En un estudio de vigilancia activa de meningitis bacteriana publicado por los CDC en 1990, *L. monocytogenes* fue la quinta causa más frecuente por detrás de *H. influenzae, S. pneumoniae, N. meningitidis* y estreptococos del grupo B, pero su mortalidad fue la más elevada, de un 22%[68]. En 1995, 5 años después de la introducción de las vacunas conjugadas frente a *H. influenzae,* un estudio sobre meningitis bacteriana mostró que *H. influenzae* había llegado a ser menos frecuente que *L. monocytogenes,* que era responsable del 20% de los casos neonatales y del 20% en mayores de 60 años[69].

En todo el planeta, *L. monocytogenes* es una de las tres causas más importantes de meningitis neonatal; es la segunda etiología, sólo por detrás del neumococo, como causa de meningitis bacteriana en adultos mayores de 50 años; y es la causa más frecuente de meningitis bacteriana en pacientes con linfomas[70], receptores de trasplantes de órganos o personas sometidas a inmunosupresión con corticoides por cualquier razón[1].

Desde un punto de vista clínico, la meningitis producida por *L. monocytogenes* suele ser similar a la de otras etiologías más frecuentes[1,15,71]; las características específicas de la meningitis por listerias se resumen en la tabla 207-2. A pesar del nombre *monocytogenes,* el 67% de los pacientes presentan un predominio de neutrófilos en el LCR[15].

En una revisión global[15] de la experiencia de 33 años efectuada en el Massachusetts General Hospital respecto a la listeriosis del SNC fuera del período neonatal y del embarazo, fueron evaluados 41 pacientes y 776 episodios publicados; el factor predisponente más frecuente para la meningitis por listerias fue la presencia de un tumor maligno (tanto tumores sólidos como tumores hematológicos), que se observó en el 24% de los pacientes. El segundo factor predisponente más frecuente fue el transplante (21%), seguido del alcoholismo/hepatopatía (13%), la inmunosupresión/tratamiento con corticoides por razones diversas (11%), la diabetes mellitus (8%) y el VIH/SIDA (7%). En el 36% de los casos de meningitis no fue posible identificar ningún factor de riesgo.

El primer estudio prospectivo de meningitis por *L. monocytogenes* fue publicado recientemente por parte de un grupo holandés[72]. En este estudio con diseño de cohortes y efectuado sobre todo el país fueron incluidos 30 adultos en los que las características clínicas predominantes de la meningitis por listerias fueron cefalea (88%), náuseas (83%) y fiebre (90%); sin embargo, solamente el 75% de los pacientes presentaron rigidez del cuello como parte del cuadro clínico inicial. El 37% de los pacientes experimentaron un déficit neurológico focal (muchos pacientes con meningitis muestran infección simultánea del parénquima cerebral, pero realmente se trata de una meningoencefalitis). Solamente el 43% de los pacientes presentaron la tríada clásica de la meningitis, consistente en fiebre, rigidez del cuello y alteraciones de la consciencia. En el momento del inicio del cuadro clínico, 19 de los 30 pacientes mostraban síntomas que habían persistido durante más de 24 horas, y 8 pacientes presentaban síntomas que se habían mantenido durante 4 días o más. Los hallazgos más notables en el LCR fueron un recuento leucocitario mediano de 620 (rango, 24-16.003) y una concentración de proteínas de 2,52 g/l. En la tinción de Gram del LCR se demostró la presencia de bacilos grampositivos en tan sólo el 28% de los pacientes, mientras que los hemocultivos fueron positivos para *L. monocytogenes* en el 46% de ellos. Estos datos ilustran las dificultades que entraña establecer un diagnóstico definitivo de meningitis por listerias en las fases iniciales del cuadro clínico.

En el estudio efectuado en Holanda[72], las secuelas que presentaron los pacientes que sobrevivieron fueron hemiparesia en dos casos y parálisis de pares craneales en otros dos. La mortalidad asociada a la meningitis por listerias ha oscilado entre el 15% en el estudio de vigilancia activa de los CDC[69], el 27% en la revisión del Massachusetts General Hospital[15] y el 17% en el estudio prospectivo efectuado en Holanda[72]. En este último estudio, todos los fallecimientos tuvieron lugar durante los 3 días posteriores a la hospitalización. La mortalidad es baja (0-13%) en los adultos que no muestran enfermedades subyacentes graves ni reciben algún tratamiento inmunosupresor[5].

Encefalitis (cerebritis)

Este tipo infrecuente de listeriosis del SNC es posiblemente una forma temprana y localizada de infección parenquimatosa de la corteza cerebral, antes de que la persistencia del proceso supurativo dé lugar a la formación de un absceso. En estos casos, el cuadro clínico se caracteriza por alteraciones de la consciencia o disfunción cognitiva. Los cultivos del LCR son positivos en aproximadamente la mitad de los casos; lo mismo ocurre con los hemocultivos. En algún caso publicado, la encefalitis por *L. monocytogenes* ha evolucionado de forma similar a encefalitis herpética[73].

Encefalitis del tronco encefálico (rombencefalitis)

Una forma infrecuente de encefalitis por listerias es la que afecta al tronco encefálico[74] y se asemeja a la rara listeriosis ovina, una enfermedad zoonótica. A diferencia de otras listeriosis del SNC, esta enfermedad suele afectar a adultos sanos; no se han comunicado casos neonatales. El típico cuadro clínico es el de una enfermedad bifásica con pródromos de fiebre, cefalea, náuseas y vómitos que duran aproximadamente 4 días, seguidos de un inicio súbito de déficit asimétrico de pares craneales, signos cerebelosos, además de hemiparesia y/o déficit hemisensitivos. Cerca de la tercera parte de los enfermos desarrollan insuficiencia respiratoria. En cerca de la mitad de los casos se observa rigidez de nuca, y los hallazgos del LCR son sólo ligeramente anormales, con cultivos de LCR positivos en cerca del 40%. Casi las dos terceras partes de los enfermos tienen bacteriemia. La resonancia magnética es superior a la tomografía computarizada para detectar encefalitis del tronco encefálico (fig. 207-1)[75]. La mortalidad es alta y son frecuentes las secuelas graves en los supervivientes.

Absceso cerebral

Los abscesos cerebrales macroscópicos representan el 10% de las infecciones por listerias del SNC. Casi siempre existe bacteriemia, y se observa una meningitis concomitante, con aislamiento de *L. monocytogenes* en el LCR, en el 25-40% de los casos; ambas características son raras en otras formas de abscesos cerebrales bacterianos[76]. La mayoría de los casos se producen en grupos con riesgo conocido de listeriosis. Son frecuentes los abscesos subcorticales localizados en el tálamo, el puente y la médula; estas zonas anatómicas son extraordinariamente raras en el caso de que los abscesos estén causados por otras bacterias. La mortalidad es alta y los supervivientes suelen presentar secuelas graves.

TABLA 207-2 Características específicas de la meningitis por listerias*

Característica	*Frecuencia (%)*
Presentación clínica subaguda >24 horas†	~60
Rigidez del cuello	75
Trastorno de movimientos (ataxia, temblores, mioclonías)	15-20
Convulsiones	10-25
Alteraciones de la consciencia	~75
Déficits neurológicos focales	35-40
Hemocultivo positivo	50-75
Líquido cefalorraquídeo (LCR)	
Tinción de Gram positiva	30-40
Glucosa normal en el LCR	>60
Predominio de neutrófilos	~70

*Adaptada de las referencias 1, 15, 72.
†Puede ser de varios días o más y puede imitar una meningitis tuberculosa en el 10-30% de los casos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

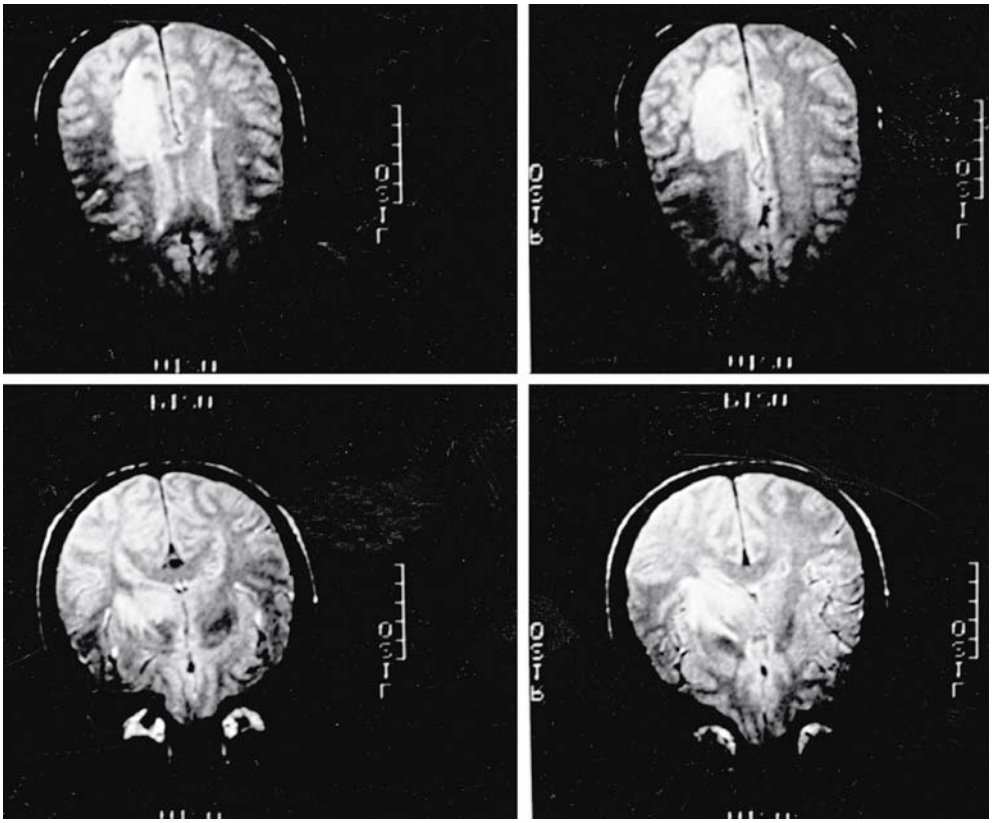


Figura 207-1 Resonancia magnética craneal de un paciente con leucemia linfocítica crónica, cerebritis, hemiparesia, *Listeria monocytogenes* en hemocultivos y un examen negativo del LCR. Seis semanas de tratamiento con ampicilina y gentamicina consiguieron una recuperación completa.

Infección de la médula espinal

Se han publicado pocos casos de infección de la médula espinal[15,71]. En la mayor parte de estos pacientes, el diagnóstico se estableció tras el desarrollo de un cuadro de paraparesia durante el tratamiento de una meningitis/meningoencefalitis conocida por listerias. Cuando los síntomas medulares aparecen en el contexto de una meningitis bacteriana aguda de etiología desconocida, es necesario considerar la posibilidad de una infección por *L. monocytogenes*.

ENDOCARDITIS

La endocarditis por listerias representa el 7,5% de las listeriosis en adultos[5], afecta a la misma población con riesgo de sufrir una endocarditis por estreptococos viridans, produce enfermedad tanto de válvulas nativas como protésicas y posee una alta tasa de complicaciones sépticas y una mortalidad del 48%[78]. La endocarditis por listerias, que no la bacteriemia *per se,* puede ser un indicador de anomalía subyacente del tubo digestivo, incluyendo un cáncer[1]. Los casos pediátricos son infrecuentes.

INFECCIÓN LOCALIZADA

Raros informes sobre infecciones locales en las que se ha aislado *L. monocytogenes* incluyen la inoculación directa como causa de conjuntivitis, infecciones cutáneas y linfadenitis[1,2]. La bacteriemia puede conducir a hepatitis y absceso hepático, colecistitis, peritonitis, absceso esplénico, infección pleuropulmonar, infección articular, osteomielitis, pericarditis, miocarditis, arteritis y endoftalmitis[1,2]. No hay nada clínicamente característico en estas infecciones localizadas; muchas, aunque no todas, han afectado a personas con riesgo de listeriosis.

GASTROENTERITIS FEBRIL

Muchos pacientes con bacteriemia o infección del SNC por listerias refieren antecedentes de síntomas gastrointestinales, como diarrea, náuseas y vómitos, acompañados a menudo de fiebre[5,31]. Inóculos grandes de *L. monocytogenes* administrados por vía oral producen diarrea en primates[28]. La investigación de una epidemia de listeriosis alimentaria a partir de una fuente puntual, que provocó bacteriemia en dos mujeres gestantes, sugirió con fuerza que la ingesta de los alimentos contaminados por personas sanas no gestantes había producido una gastroenteritis febril autolimitada[30].

Una prueba convincente de que *L. monocytogenes* produce enfermedad no invasiva en personas sanas ha sido el informe acerca de un brote de diarrea y fiebre en asistentes a una exhibición de vacas de raza Holstein en Illinois, en la que la fuente de la infección fue leche con cacao contaminada. El nivel de contaminación de la leche era extremadamente alto, y la mediana de la dosis de *Listeria* ingerida puede haber sido de $2{,}9 \times 10^{11}$ unidades formadoras de colonias por persona. La epidemia parece ser que estuvo causada por contaminación tras la pasteurización. En este brote, las pruebas serológicas de anticuerpos antilisteriolisina O demostraron ser una herramienta útil para la identificación retrospectiva de las personas infectadas que enfermaron. La vigilancia activa identificó a tres personas con enfermedad invasiva (bacteriemia, absceso cerebral) relacionada con la ingesta de leche con cacao procedente de la lechería implicada, dando pruebas de que muchos de los casos aparentemente esporádicos de enfermedad invasiva son, en realidad, parte de epidemias alimentarias.

Se han descrito al menos otros seis brotes de gastroenteritis trasmitida por alimentos[80]. En el primer brote de gran envergadura[7], la enfermedad afectó a más de 1.500 niños en edad escolar que consumieron maíz precocinado de un servicio externo de restauración, como parte de un programa de alimentación escolar; el 19% fueron hospitalizados, el 87% de los cultivos de heces fueron positivos y en uno de 40 hemocultivos creció *L. monocytogenes*.

La enfermedad ha aparecido típicamente 24 horas (rango, 6 horas a 10 días) después de la ingesta de un gran inóculo de bacterias, y habitualmente tiene una duración de 1-3 días (rango, 1-7 días); las tasas de episodios han sido muy elevadas (52% a 100%). Son síntomas

frecuentes la fiebre, la diarrea acuosa y los dolores articulares y musculares. Los vehículos de la infección han sido la leche con cacao, el maíz tostado y la ensalada de atún, la trucha fría y ahumada, y la carne de tiendas de comida preparada. Se debe considerar la posibilidad de una infección por *L. monocytogenes* como causa posible de brotes alimentarios de gastroenteritis febril en los casos en los que en los cultivos habituales de heces no es posible identificar un patógeno.

COMPLICACIONES

Como complicaciones de la enfermedad invasiva, se han descrito coagulación intravascular diseminada, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda. En raras ocasiones, se han observado episodios de reinfección[81].

Diagnóstico

Las situaciones clínicas en las que debe considerarse con fuerza la listeriosis en el diagnóstico diferencial se enumeran en la tabla 207-3.

El diagnóstico requiere el aislamiento de *L. monocytogenes* en muestras clínicas normalmente estériles (LCR, sangre, líquido articular, etc.) y su identificación a través de técnicas microbiológicas estándar. Los anticuerpos antilisteriolisina O no han probado su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad invasiva durante el período agudo; tampoco existen todavía sondas para la reacción en cadena de la polimerasa. El serodiagnóstico de listeriosis por detección de anticuerpos antilisteriolisina O ha demostrado ser útil en la identificación de individuos infectados con enfermedad no invasiva (infección asintomática, gastroenteritis) durante epidemias alimentarias[79]. Un polipéptido limitado a un residuo aminoterminal de listeriolisina O parece ser un antígeno más específico que los anteriormente usados para las pruebas serológicas[82].

La resonancia magnética es superior a la tomografía computarizada para demostrar el compromiso del parénquima cerebral, especialmente en el tronco del encéfalo[74,75,83].

Tratamiento

No se han realizado ensayos controlados que establezcan un fármaco de elección o la duración del tratamiento de la listeriosis. Se han publicado amplias revisiones de la actividad antimicrobiana frente a *L. monocytogenes* y del tratamiento de la listeriosis[84,85]. Las recomendaciones terapéuticas se basan en datos obtenidos a partir de pruebas de sensibilidad in vitro, modelos animales y la experiencia clínica con un número escaso de pacientes en comparación con controles históricos, y, por tanto, están sujetos a la interpretación y preferencias personales. En ausencia de una tinción de Gram positiva del LCR, el tratamiento inicial de la meningitis bacteriana en todo adulto mayor de 50 años debe incluir ampicilina o trimetoprima-sulfametoxazol, especialmente si el enfermo no presenta además neumonía, otitis, sinusitis o endocarditis que pudieran apuntar a otras causas diferentes de *L. monocytogenes*.

TABLA 207-3 Situaciones clínicas en las que debe plantearse una listeriosis en el diagnóstico diferencial

- Sepsis neonatal o meningitis
- Meningitis o infección del parénquima cerebral en:
  - Pacientes con neoplasias hematológicas, SIDA, trasplante de órganos, inmunodepresión corticoidea o en los tratados con medicamentos frente al factor de necrosis tumoral (TNF)
  - Pacientes con una meningitis subaguda
  - Adultos de más de 50 años de edad
- Infección simultánea de las meninges y del parénquima cerebral
- Absceso cerebral subcortical
- Síntomas medulares en el contexto de una meningitis bacteriana aguda de etiología desconocida
- Fiebre durante la gestación, especialmente en el tercer trimestre
- Sangre, LCR u otra muestra normalmente estéril con «difteroides» en la tinción de Gram o el cultivo
- Brote epidémico alimentario de gastroenteritis febril con cultivos de rutina que no identifican a un patógeno habitual

En general, se prefiere la ampicilina, aunque su superioridad frente a la penicilina es cuestionable. Los antibióticos β-lactámicos suelen describirse como bacteriostáticos para *Listeria*. De hecho, niveles alcanzables en el LCR muestran una actividad bactericida retardada in vitro (48 horas). Se ha observado el mismo fenómeno con el imipenem y con la vancomicina. Basándose en datos de sinergia in vitro y de modelos animales, la mayoría de las autoridades sugieren añadir gentamicina a la ampicilina para tratar la bacteriemia en las personas con deterioro grave de la función de los linfocitos T, así como en todos los casos de meningitis y endocarditis.

Para los alérgicos a las penicilinas, se cree que la trimetoprima-sulfametoxazol en solitario es la mejor alternativa. Aunque los datos son limitados, esta combinación es bactericida para *Listeria*, y el pronóstico parece al menos similar al alcanzado con ampicilina y gentamicina. En un estudio efectuado sin asignación aleatoria sobre enfermos con meningoencefalitis por listerias grave, la combinación de trimetoprima-sulfametoxazol más ampicilina se asoció a una menor tasa de fracasos y a una menor cantidad de secuelas neurológicas que en los casos de ampicilina combinada con un aminoglucósido[86]. En ausencia de enfermedad o tratamiento inmunosupresor subyacente, las mujeres embarazadas prácticamente nunca desarrollan infección del SNC. Por eso, una mujer gestante alérgica a la penicilina, en un momento de la gestación en el que deben evitarse las sulfamidas, podría tratarse razonablemente con un macrólido o con vancomicina.

No debe usarse cloranfenicol para tratar la listeriosis debido a las inaceptables tasas de fracasos y recidivas. Tampoco debe emplearse ninguna cefalosporina de las disponibles en la actualidad; poseen una actividad limitada y se ha descrito el desarrollo de meningitis en pacientes mientras recibían cefalosporinas. Existen informes que documentan la utilidad de eritromicina y tetraciclinas en casos aislados, aunque estos fármacos no son totalmente fiables y deben evitarse. Un centro ha comunicado una resistencia del 95% a la clindamicina[87]. Algunas quinolonas poseen buena actividad in vitro[88,89], pero carecemos de experiencia clínica, además de que puede haberse desarrollado una meningitis por listerias, o al menos haber progresado, durante el tratamiento con ciprofloxacino[90].

En algunos pacientes alérgicos a la penicilina se ha usado con éxito la vancomicina, mientras que otros han desarrollado meningitis por listerias mientras recibían este fármaco. La rifampicina es bastante activa in vitro y se sabe que penetra en las células fagocitarias; sin embargo, la experiencia clínica es mínima y, en modelos animales, la adición de rifampicina a la ampicilina no fue más eficaz que la ampicilina sola. Tanto el imipenem como el meropenem han sido usados con éxito para tratar la listeriosis, pero se aconseja ser cauto, puesto que ambos fármacos disminuyen el umbral convulsivo, y el imipenem fue menos eficaz que la ampicilina en un modelo de ratones[91]; con meropenem se han documentado casos de fracaso terapéutico[92].

Las dosis recomendadas para casos de meningitis deberían usarse en todos los pacientes, incluso en ausencia de alteraciones del SNC o del LCR, debido a la alta afinidad de este microorganismo por el SNC. Se describen recidivas y fracasos terapéuticos en pacientes con meningitis tratada durante menos de 2 semanas; por tanto, se recomienda un tratamiento durante 3 semanas en todos los casos de meningitis[1,15]. Los pacientes bacteriémicos sin alteraciones del LCR pueden tratarse durante 2 semanas. Los pacientes con rombencefalitis o absceso cerebral deberán tratarse durante, al menos, 6 semanas, y deben continuarse los estudios seriados de resonancia magnética (o tomografía computarizada). La endocarditis debe tratarse durante 4-6 semanas.

No existen datos relativos a la eficacia antimicrobiana en la gastroenteritis por listerias; la enfermedad es autolimitada y no está justificado el tratamiento con antibióticos.

No se ha observado resistencia antimicrobiana clínicamente relevante, pero se justifica la vigilancia debido a que se ha descrito una transferencia de resistencia de los enterococos a *L. monocytogenes*[93].

El hierro es un factor de virulencia para *L. monocytogenes* y, desde un punto de vista clínico, los estados de sobrecarga de hierro constituyen factores de riesgo de listeriosis. Por tanto, en pacientes con deficiencia de hierro, parece prudente no administrar suplementos de hierro hasta que el tratamiento de la listeriosis haya concluido. Los corticoides parecen ser importantes fármacos coadyuvantes en el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 207-4 Recomendaciones dietéticas para la prevención de la listeriosis alimentaria

Para todas las personas:
Cocinar cuidadosamente los alimentos crudos de origen animal (p. ej., ternera, cerdo y aves).
Lavado minucioso de las verduras crudas antes de comerlas.
Mantener las carnes no cocinadas separadas de las verduras, de los alimentos cocinados y de los alimentos precocinados listos para comer.
Evitar el consumo de leche cruda (no pasteurizada) o de alimentos elaborados con leche cruda.
Lavarse las manos y los cuchillos y las tablas de cortar después de manipular alimentos no cocinados.
Otras recomendaciones para personas de alto riesgo (inmunocomprometidos por enfermedades o medicación, mujeres gestantes y ancianos):
Evitar los quesos blandos (p. ej., de tipo mexicano, feta, Brie, Camembert y quesos azules). (No es necesario evitar los quesos curados, el queso de nata, el requesón o el yogur.)
Los restos de alimentos o alimentos listos para comer (p. ej., perritos calientes) deben recalentarse a alta temperatura antes de comerlos.
Aunque el riesgo de listeriosis asociada a alimentos de las tiendas de comida preparada es relativamente bajo, las mujeres gestantes y las personas inmunosuprimidas pueden evitar estos alimentos o recalentarlos antes de ingerirlos.

tratamiento de las formas más frecuentes de meningitis bacteriana, pero su papel en el tratamiento de las infecciones por listerias del SNC es desconocido.

Prevención

Las recomendaciones para la prevención de la listeriosis alimentaria por parte de los consumidores fueron elaboradas por los CDC en 1992 y se muestran en la tabla 207-4. Las personas con un riesgo elevado de listeriosis pueden tener que evitar los quesos blandos. Es mejor evitar los alimentos de tiendas de comida preparada, como las ensaladas preparadas, las carnes y los quesos. Las personas con riesgo que deciden tomar ese tipo de alimentos peligrosos deben recibir instrucciones para cocinarlos concienzudamente, evitar la contaminación cruzada y solamente mantener en la nevera durante cortos períodos de tiempo los alimentos perecederos cocinados[94].

En 1989, después de describirse un brote de listeriosis tras la ingesta de salchichas de pavo contaminadas, el Departamento de Agricultura de EE.UU. inició un programa de vigilancia de *L. monocytogenes* en las carnes procesadas y listas para comer, e implementó normas que prohíben la venta de carne contaminada (la llamada política de tolerancia cero)[13]. La vigilancia activa de la listeriosis en Estados Unidos sugiere que los esfuerzos higiénicos en la industria, combinados con las recomendaciones dietéticas de 1992 para las personas de mayor riesgo, constituyeron medidas eficaces. Desde 1989 hasta 1993 se produjo una reducción del 44% en los casos de listeriosis invasiva y de un 48% en su mortalidad[13]. Una reducción parecida en las listeriosis humanas se observó en Francia después de poner en marcha medidas de control para reducir la contaminación alimentaria[95]. Tras una evaluación más reciente del riesgo de *L. monocytogenes* en las carnes de tiendas de comida preparada, se han introducido modificaciones tanto normativas como en la industria con objeto de prevenir la contaminación futura de las carnes y productos de ave preparados[20].

Excepto en la transmisión de la madre infectada al feto, no existe una transmisión de persona a persona; por tanto, los enfermos no necesitan estar aislados. La infección neonatal por *Listeria* como complicación de embarazos sucesivos es virtualmente desconocida, y no se recomienda la administración de antibióticos intraparto en madres con antecedentes de listeriosis perinatal. No existen vacunas.

Las listeriosis se previenen de forma eficaz con la combinación trimetoprima-sulfametoxazol que se administra como profilaxis de *Pneumocystis* a receptores de trasplantes de órganos o a personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana[96]. En áreas con alta prevalencia de SIDA, el uso generalizado de la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis* con trimetoprima-sulfametoxazol parece haber conseguido una acusada reducción de la listeriosis perinatal.

Se desconoce la utilidad, o incluso la viabilidad, de erradicar la colonización gastrointestinal como medio de prevención de la enfermedad invasiva. Sin embargo, puede ser razonable administrar trimetoprima-sulfametoxazol o ampicilina v.o. durante varios días a aquellas personas asintomáticas con alto riesgo de listeriosis que se sabe que han ingerido alimentos implicados en un brote epidémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:1-11.
2. Painter J, Slutsker L. Listeriosis in humans. In: Ryser ET, Marth EH, editors. *Listeria, Listeriosis and Food Safety,* 3rd ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2007. p. 85-109.
3. Bille J. Listeria and *Erysipelothrix*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. *Manual of Clinical Microbiology,* 9th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2007. p. 474-84.
4. Hayes PS, Graves LM, Ajello GW, et al. Comparison of cold enrichment and US Department of Agriculture methods for isolating *Listeria monocytogenes* from naturally contaminated foods. *Appl Environ Microbiol* 1991;**57**:2109-13.
5. Nieman RE, Lorber B. Listeriosis in adults: a changing pattern: report of eight cases and review of the literature, 1968-1978. *Rev Infect Dis* 1980;**2**:207-27.
6. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect* 2007;**9**:1236-43.
7. Aureli P, Fiorucci GC, Caroli D, et al. An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by *Listeria monocytogenes*. *N Engl J Med* 2000;**342**:1235-41.
8. Schlech WF III, Lavigne PM, Bortolussi RA, et al. Epidemic listeriosis—evidence for transmission by food. *N Engl J Med* 1983;**308**:203-6.
9. Schuchat A, Deaver K, Hayes PS, et al. Gastrointestinal carriage of *Listeria monocytogenes* in household contacts of patients with listeriosis. *J Infect Dis* 1993;**167**:1261-2.
10. Grif K, Patscheider G, Dierich MP, et al. Incidence of fecal carriage of *Listeria monocytogenes* in three healthy volunteers: a one-year prospective stool survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;**22**:16-20.
11. Farber JM, Peterkin PI. *Listeria monocytogenes,* a food-borne pathogen. *Microbiol Rev* 1991;**55**:476-511.
12. Ciesielski CA, Hightower AW, Parsons SK, et al. Listeriosis in the United States: 1980-1982. *Arch Intern Med* 1988;**148**:1416-9.
13. Tappero JW, Schuchat A, Deaver KA, et al. Reduction in the incidence of human listeriosis in the United States: effectiveness of prevention efforts? *JAMA* 1995;**273**:1118-22.
14. Voetsch AC, Angulo FJ, Jones TF, et al. Reduction in the incidence of invasive listeriosis in foodborne diseases active surveillance network sites, 1996-2003. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:513-20.
15. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*: 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine* 1998;**77**:313-36.
16. Siegman-Igra Y, Levin R, Weinberger M, et al. *Listeria monocytogenes* infection in Israel and review of cases worldwide. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:305-10.
17. Buchholz U, Mascola L. Transmission, pathogenesis, and epidemiology of *Listeria monocytogenes*. *Infect Dis Clin Pract* 2001;**10**:34-41.
18. Safdar A, Papadopoulous EB, Armstrong D. Listeriosis in recipients of allogeneic blood and marrow transplantation: thirteen year review of disease characteristics, treatment outcomes and a new association with human cytomegalovirus infection. *Bone Marrow Transplant* 2002;**29**:913-6.
19. Goulet V, Hedberg C, Le Monnier A, et al. Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:734-40.
20. Gottlieb SL, Newbern EC, Griffin PM, et al. Multistate outbreak of listeriosis linked to turkey deli meat and subsequent changes in US regulatory policy. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:29-36.
21. Schuchat A, Deaver KA, Wenger JD, et al. Role of foods in sporadic listeriosis. 1. Case-control study of dietary risk factors. *JAMA* 1992;**267**:2041-5.
22. Pinner RW, Schuchat A, Swaminathan B, et al. Role of foods in sporadic listeriosis. 2. Microbiologic and epidemiologic investigation. *JAMA* 1992;**267**:2046-50.
23. Farber JM, Peterkin PI, Carter AO, et al. Neonatal listeriosis due to cross-infection confirmed by isoenzyme typing and DNA fingerprinting. *J Infect Dis* 1991;**163**:927-8.
24. Colodner R, Sakran W, Miron D, et al. *Listeria monocytogenes* cross-contamination in a nursery. *Am J Infect Control* 2003;**31**:322-324.
25. Schuchat A, Lizano C, Broome CV, et al. Outbreak of neonatal listeriosis associated with mineral oil. *Pediatr Infect Dis* 1991;**10**:183-9.
26. Swaminathan B, Barrett TJ, Hunter SB, et al. PulseNet: the molecular subtyping network for foodborne bacterial disease surveillance, United States. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:382-9.
27. Sauders BD, Fortes ED, Morse DL, et al. Molecular subtyping to detect human listeriosis clusters. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:672-80.
28. Farber JM, Daley E, Coates F, et al. Feeding trials of *Listeria monocytogenes* with a nonhuman primate model. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:2606-8.
29. Schlech WF III, Chase DP, Badley A. A model of food-borne *Listeria monocytogenes* infection in the Sprague-Dawley rat using gastric inoculation: development and effect of gastric acidity on infective dose. *Int J Food Microbiol* 1993;**18**:15-24.
30. Riedo FX, Pinner RW, Tosca ML, et al. A point-source food-borne listeriosis outbreak: documented incubation period and possible mild illness. *J Infect Dis* 1994;**170**:693-6.
31. Schwartz B, Hexter D, Broome CV, et al. Investigation of an outbreak of listeriosis: new hypotheses for the etiology of epidemic *Listeria monocytogenes* infections. *J Infect Dis* 1989;**159**:680-5.
32. Lorber B. Listeriosis following shigellosis. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:865-6.
33. Witlox MA, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SGM. *Listeria* sepsis as a complication of endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;**51**:235-6.
34. Minami M, Hasegawa T, Ando T, et al. Post-colonoscopic *Listeria* septicemia in ulcerative colitis during immunosuppressive therapy. *Intern Med* 2007;**46**:2023-7.
35. Lecuit M, Vandormael-Pournin S, Lefort J, et al. A transgenic model for listeriosis: role of internalin in crossing the intestinal barrier. *Science* 2001;**292**:1722-5.
36. Drevets DA, Leenen PJ, Greenfield RA. Invasion of the central nervous system by intracellular bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2004;**17**:323-47.
37. Drevets DA, Bronze MS. *Listeria monocytogenes*: epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;**53**:151-65.

38. Antal E-A, Leberg EM, Bracht P, et al. Evidence for intraaxonal spread of *Listeria monocytogenes* from the periphery to the central nervous system. *Brain Pathol* 2001;**11**:432-8.
39. Wing EJ, Gregory SH. *Listeria monocytogenes:* clinical and experimental update. *J Infect Dis* 2002;**185**(suppl 1), S18-24.
40. Hamon M, Bierne H. Cossart P. *Listeria monocytogenes:* a multifaceted model. *Nat Rev Microbiol* 2006;**4**:423-34.
41. Seveau S, Pizarro-Cerda J, Cossart P. Molecular mechanism exploited by *Listeria monocytogenes* during host cell invasion. *Microbes Infect* 2007;**9**:1167-75.
42. Bierne H, Sabet C, Personnic N, et al. Internalins: a complex family of leucine-rich repeat-containing proteins in *Listeria monocytogenes*. *Microbes Infect* 2007;**9**:1156-66.
43. Schnupf P, Portnoy DA, Listeriolysin O. a phagosome-specific lysin. *Microbes Infect* 2007;**9**:1176-87.
44. Ampel NM, Bejarano GC, Saavedra M Jr. Deferoxamine increases the susceptibility of beta-thalassemic, iron-overloaded mice to infection with *Listeria monocytogenes*. *Life Sci* 1992;**50**: 1327-32.
45. Mossey RT, Sondheimer J. Listeriosis in patients with long-term hemodialysis and transfusional iron overload. *Am J Med* 1985;**79**:379-400.
46. Zenewicz LA, Shen H. Innate and adaptive responses to *Listeria monocytogenes*: a short overview. *Microbes Infect* 2007;**9**:1208-15.
47. Mizuno S, Zendejas IR, Reed AI, et al. *Listeria monocytogenes* following orthotopic liver transplantation: central nervous system involvement and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007;**13**:4391-3.
48. Anaissie E, Kontoyiannis DP, Kantarjian H, et al. Listeriosis in patients with chronic lymphocytic leukemia who were treated with fludarabine and prednisone. *Ann Intern Med* 1992;**117**:466-9.
49. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, et al. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha–neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003;**48**: 319-24.
50. La Montagna G, Valentini G. *Listeria monocytogenes* meningitis in a patient receiving etanercept for Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005;**23**:121.
51. Schett G, Herak P, Graninger W, et al. *Listeria*-associated arthritis in a patient undergoing etanercept therapy: case report and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2005;**43**: 2537-2541.
52. Virna S, Deckert M, Lutjen S, et al. TNF is important for pathogen control and limits brain damage in murine cerebral listeriosis. *J Immunol* 2006;**177**:3972-82.
53. Janot L, Secher T, Torres D, et al. CD14 works with Toll-like receptor 2 to contribute to recognition and control of *Listeria monocytogenes* infection. *J Infect Dis* 2008;**198**:115-24.
54. Hibbs JB Jr. Infection and nitric oxide. *J Infect Dis* 2002;**185** (Suppl): S9-S17.
55. Carryn S, Van de Velde S, Van Bambeke F, et al. Impairment of growth of *Listeria monocytogenes* in THP-1 macrophages by granulocyte macrophage colony-stimulating factor: release of tumor necrosis factor-α and nitric oxide. *J Infect Dis* 2004;**189**: 2101-2109.
56. Bortolussi R, Issekutz A, Faulkner G. Opsonization of *Listeria monocytogenes* type 4b by human adult and newborn sera. *Infect Immun* 1986;**52**:493-8.
57. Kolb-Maurer A, Pilgrim S, Kampgen E, et al. Antibodies against listerial protein 60 act as an opsonin for phagocytosis of *Listeria monocytogenes* by human dendritic cells. *Infect Immun* 2001;**69**:3100-9.
58. Ewert DP, Lieb L, Hayes PS, et al. *Listeria monocytogenes* infection and serotype distribution among HIV-infected persons in Los Angeles County, 1985-92. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;**8**:461-5.
59. Decker CF, Simon GL, DiGioia RA, et al. *Listeria monocytogenes* infections in patients with AIDS: report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:413-7.
60. Stanley NF. Studies of *Listeria monocytogenes*. 1. Isolation of a monocytosis-producing agent (MPA). *Aust J Exp Biol Med Sci* 1949;**27**:123-31.
61. Weinberg ED. Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity. *Rev Infect Dis* 1984;**6**:814-31.
62. Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, et al. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine* 2002;**81**:260-9.
63. Bakardjiev AI, Theriot JA, Portnoy D. *Listeria monocytogenes* traffics from maternal organs to the placenta and back. *PLoS Pathog* 2006;**2**:e66.
64. Bakardjiev AI, Stacy BA, Portnoy DA. Growth of *Listeria monocytogenes* in the guinea pig placenta and role of cell-to-cell spread in fetal infection. *J Infect Dis* 2005;**191**:1889-97.
65. Smith MA, Takeuchi K, Brackett RE, et al. Nonhuman primate model for *Listeria monocytogenes*–induced stillbirths. *Infect Immun* 2003;**71**:1574-9.
66. Larsson S, Linell F. Correlations between clinical and postmortem findings in listeriosis. *Scand J Infect Dis* 1979;**11**:55-8.
67. Becroft DMO, Farmer K, Seddon RJ, et al. Epidemic listeriosis in the newborn. *Br Med J* 1971;**3**:747-51.
68. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 1990;**162**:1316-623.
69. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997;**337**:970-6.
70. Safdar A, Armstrong D. Listeriosis in patients at a comprehensive cancer center, 1955-1997. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:359-64.
71. Clauss HE, Lorber B. CNS infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep* 2008;**10**:300-6.
72. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, et al. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:1233-8.
73. Cunha BA, Fatehpuria R, Eisenstein LE. *Listeria monocytogenes* encephalitis mimicking Herpes Simplex virus encephalitis: the differential diagnostic importance of cerebrospinal fluid lactic acid levels. *Heart Lung* 2007;**36**:226-31.
74. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes:* case report and review. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:689-702.
75. Alper G, Knepper L, Kanal E. MR findings in listerial rhombencephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;**17**:593-6.
76. Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: five cases and a review of the literature. *Medicine* 2001;**80**:223-35.
77. Cone LA, Leung MM, Byrd RG, et al. Multiple cerebral abscesses because of *Listeria monocytogenes*: three case reports and a literature review of supratentorial listerial brain abscess (es). *Surg Neurol* 2003;**59**:320-8.
78. Carvajal A, Frederiksen W. Fatal endocarditis due to *Listeria monocytogenes*. *Rev Infect Dis* 1988;**10**:616-23.
79. Dalton CB, Austin CC, Sobel J, et al. An outbreak of gastroenteritis and fever due to *Listeria monocytogenes* in milk. *N Engl J Med* 1997;**336**:100-5.
80. Ooi ST, Lorber B. Gastroenteritis due to *Listeria monocytogenes*. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:1327-32.
81. Van J-CN, Nguyen L, Guillemam R, et al. Relapse of infection or reinfection by *Listeria monocytogenes* in a patient with heart transplant: usefulness of pulsed-field gel electrophoresis for diagnosis. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:208-9.
82. Gholizadeh Y, Poyart C, Jovin M, et al. Serodiagnosis of listeriosis based on detection of antibodies against recombinant truncated forms of listeriolysis O. *J Clin Microbiol* 1996;**34**: 1391-5.
83. Faidas A, Shepard DL, Lim J, et al. Magnetic resonance imaging in listerial brain stem encephalitis. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:186-7.
84. Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M. Management of listeriosis. *Clin Microbiol Rev* 1997;**10**:345-57.
85. Lorber B. Listeria monocytogenes. In: Yu VL, Weber R, Raoult D, editors. *Antimicrobial Therapy and Vaccines,* 2nd ed. New York: Apple Trees Productions; 2002. p. 429-36.
86. Merle-Melet M, Dossou-Gbete L, Meyer P, et al. Is amoxicillin-cotrimoxazole the most appropriate antibiotic regimen for *Listeria* meningoencephalitis? Review of 22 cases and the literature. *J Infect* 1996;**33**:79-85.
87. Safdar A, Armstrong D. Antimicrobial activities against 84 Listeria monocytogenes isolates from patients with systemic listeriosis at a comprehensive cancer center (1955-1997). *J Clin Microbiol* 2003;**41**:483-5.
88. Viale P, Furlanut M, Cristini F, et al. Major role of levofloxacin in the treatment of a case of *Listeria monocytogenes* meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;**58**:137-9.
89. Grayo S, Join-Lambert O, Desroches MC, et al. Comparison of the in vitro efficacies of moxifloxacin and amoxicillin against *Listeria monocytogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**: 1697-1702.
90. Grumbach NM, Mylonakis E, Wing EJ. Development of listerial meningitis during ciprofloxacin treatment. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:1340-1.
91. Kim KS. In vitro and in vivo studies of imipenem—cilastatin alone and in combination with gentamicin against *Listeria monocytogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;**29**:289-93.
92. Stepanović S, Lazarević G, Ješić M, et al. Meropenem therapy failure in *Listeria monocytogenes* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;**23**:484-6.
93. Charpentier E, Courvalin P. Antibiotic resistance in *Listeria* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:2103-8.
94. Goulet V. What can we do to prevent listeriosis in 2006? *Clin Infect Dis* 2007;**44**:529-30.
95. Goulet V, de Valk H, Pierre O, et al. Effect of prevention measures on incidence of human listeriosis, France, 1987-1997. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:983-9.
96. Dworkin MS, Williamson J, Jones JL, et al. Prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxasole for human immunodeficiency virus-infected patients: impact on risk for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:393-8.

LECTURAS RECOMENDADAS

Goldfine and Shen, Goldfine H, Shen H, editors. *Listeria monocytogenes: Pathogenesis and Host Response.* New York: Springer; 2007.

Ryser and Marth, Ryser ET, Marth EH, editors. *Listeria, Listeriosis and Food Safety, 3rd ed. Boca Raton, Fla: CRC Press*; 2007.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

208

Bacillus anthracis (carbunco)

GREGORY J. MARTIN | ARTHUR M. FRIEDLANDER*

El carbunco nunca ha causado el número masivo de fallecimientos humanos que se observa en otras infecciones como el cólera, la peste o la viruela, pero ha tenido una gran importancia en la historia de las enfermedades infecciosas. A pesar de que en la mayor parte del mundo industrializado es considerado en su papel como agente de bioterrorismo, el carbunco sigue siendo en la actualidad una causa significativa de fallecimientos de animales, así como también de un número más limitado de seres humanos, en la mayor parte de los países en vías de desarrollo. Así, en este capítulo se va a considerar el carbunco de aparición natural, mientras que en el capítulo 325 se considerará el carbunco como agente de bioterrorismo.

Existen en la Biblia referencias a una enfermedad que posiblemente era el carbunco, al tiempo que en los escritos de Virgilio se recogen descripciones de pápulas inflamadas secundarias a la exposición a lana contaminada o manchada[1]. El carbunco fue la primera enfermedad atribuida de manera definitiva a una bacteria por Robert Koch en 1877 y cumplía lo que después se conoció como postulados de Koch. Louis Pasteur estableció el concepto de atenuación de un patógeno bacteriano mediante pases sucesivos (por animales o por medios de cultivo) y utilizó esta estrategia en 1881 para desarrollar una vacuna frente al carbunco que demostró ser eficaz en un estudio de campo realizado sobre animales domesticados[2]. Tras el inicio de los métodos de procesamiento de las pieles y la lana en la era industrial empezaron a tener lugar en el siglo XIX los fallecimientos por carbunco mediante inhalación entre los clasificadores y esquiladores de lana británicos y alemanes, lo que introdujo el concepto de riesgo de enfermedad infecciosa laboral y determinó la necesidad de proteger a los trabajadores frente a este tipo de riesgos[3]. En 1979 se produjo la liberación accidental de esporas de carbunco en una instalación militar soviética de microbiología localizada en Sverdlovsk, Rusia, con aproximadamente 70 casos de carbunco por inhalación humanos que en un principio fueron considerados formas gastrointestinales de carbunco hasta que años después se publicaron finalmente los detalles de los mismos[4]. Este brote y las revelaciones de que Irak había producido esporas de carbunco en 1991[5] plantearon la posibilidad del uso del carbunco como arma. Por desgracia, esta posibilidad se materializó con la diseminación de esporas de carbunco a partir de envíos postales remitidos a través del U.S. Postal Service en 2001, con 22 casos de carbunco humano y cinco fallecimientos de pacientes, lo que hizo que una enfermedad que ya casi había sido casi olvidada en Europa y en América del Norte fuera objeto de una intensa atención pública y de un renovado interés científico y médico.

Microbiología

Bacillus anthracis, el agente causal del carbunco, es un bacilo grampositivo y grande (1-1,5 × 3-8 µm) que crece rápidamente y sin hemólisis en agar sangre, formando fácilmente esporas en presencia de oxígeno. Las colonias muestran un aspecto característico en «cabeza de medusa» y en ocasiones también se ha señalado que tienen un aspecto en «cola de cometa», con una configuración ligeramente serpenteante en su periferia (fig. 208-1). Las colonias tienen una coloración blanquecina o grisácea y son muy adherentes, lo que se demuestra cuando se intenta su eliminación del agar; a menudo, este fenómeno se describe como un «aspecto en clara de huevo batida» cuando se pasa una erina por encima de una colonia (v. fig. 208-1). En el cultivo, los bacilos pueden formar largas cadenas con esporas ovales centrales o paracentrales prominentes que no causan el hinchamiento de los bacilos (fig. 208-2). En los tejidos infectados las bacterias aparecen de manera aislada o formando cadenas cortas de dos o tres bacilos, sin esporas. En presencia de CO_2 en el laboratorio, o bien de bicarbonato en los tejidos, *B. anthracis* forma una prominente cápsula de ácido poli-D-γ-glutámico (PGA) que tiene importancia para la inhibición de la fagocitosis de los bacilos vegetativos. La positividad para catalasa y la ausencia de motilidad de los microorganismos son dos aspectos adicionales que permiten diferenciar *B. anthracis* de otras especies de *Bacillus*. Estas técnicas básicas de identificación se pueden llevar a cabo característicamente en casi todos los laboratorios de microbiología, pero la identificación definitiva de *B. anthracis* requiere la demostración adicional de la lisis por fagos γ, la detección de la cápsula mediante el uso de anticuerpos fluorescentes y la identificación de los genes que codifican la toxina mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que generalmente se debe llevar a cabo en un laboratorio de referencia.

A diferencia de su crecimiento en el cultivo in vitro, en los tejidos viables *B. anthracis* no da lugar a esporulación hasta que no está expuesto a los niveles atmosféricos de oxígeno, típicamente después de que un animal infectado ha muerto y se abre su cadáver. Aunque son sensibles a la radiación ultravioleta prolongada, las esporas muestran una resistencia extrema y pueden sobrevivir durante decenios en la tierra bajo ciertas condiciones. En el interior de los edificios, característicamente protegidas frente a la luz ultravioleta, las esporas pueden ser viables durante años. A pesar de esa viabilidad demostrada en la tierra durante decenios, en un vial de uso terrorista durante 80 años[6] e incluso períodos de tiempo mayores en huesos procedentes de yacimientos arqueológicos, en la mayor parte de los ambientes sobreviven solamente durante varios meses y raramente más de 4 años debido a que el microorganismo debe competir con otras bacterias que residen en la tierra. Las esporas también pueden permanecer en una fase inactiva, pero viable, en los animales durante un período de al menos 100 días, tal como ha quedado demostrado en estudios efectuados sobre primates en los que en la necropsia fue posible la recuperación de microorganismos viables a partir de tejido pulmonar de animales aparentemente sanos[7-9], un hallazgo que tiene implicaciones terapéuticas importantes, tal como se expone más adelante.

Los dos principales factores de virulencia son la cápsula de PGA antifagocitaria codificada por el plásmido pX02 y dos exotoxinas codificadas por un plásmido distinto, pX01. Las toxinas del carbunco han sido estudiadas de forma intensiva y los componentes de las mismas tienen una utilidad de gran importancia en las vacunas, en las pruebas diagnósticas y en la definición de objetivos para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas.

El plásmido pX01 codifica tres componentes que se denominan antígeno protector (PA, *protective antigen*), factor de edema (EF, *edema factor*) y factor letal (LF, *lethal factor*); estos tres componentes son individualmente inactivos desde el punto de vista radiológico. En los estudios efectuados en las décadas de 1950 y 1960 se determinó que la toxina de edema, constituida por el PA combinado con el EF, causa edema cutáneo local, mientras que la toxina letal (constituida por la combinación del PA y el LF) era altamente letal para los animales de experimentación. La combinación de los tres componentes era el elemento más letal y daba lugar a muchas de las características del carbunco real[10].

El PA, que fue identificado originalmente como un antígeno capaz de proteger a los animales frente al carbunco experimental, se une a los receptores de la toxina del carbunco (marcador endotelial tumoral 8 y gen de la morfogénesis capilar 2) localizados en la superficie celular,

*Las opiniones y afirmaciones vertidas en este capítulo pertenecen únicamente a sus autores y no deben ser consideradas la postura oficial del Department of the Navy, el Department of the Army, el Department of Defense o el gobierno estadounidense.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

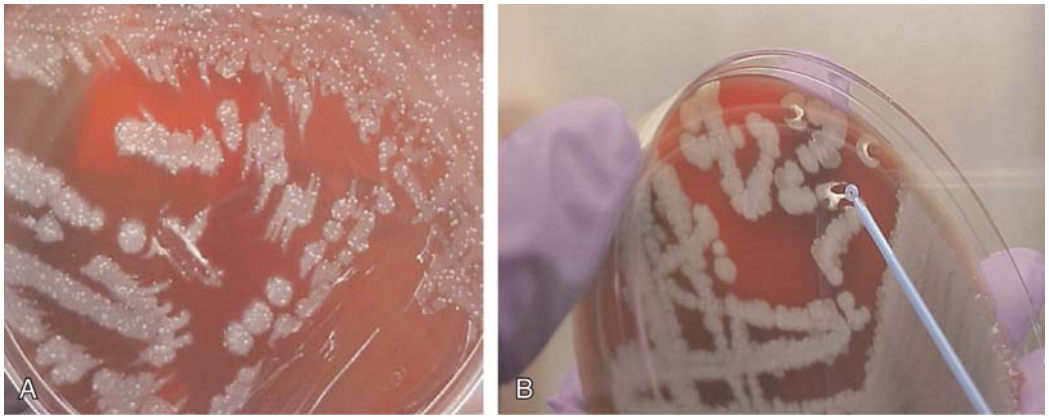


Figura 208-1 **A,** Colonias de *B. anthracis* en agar de sangre de carnero, con demostración de las colonias de coloración blanquecino-grisácea y de su configuración en «cola de cometa» o de «cabeza de medusa», en los bordes de las colonias. **B,** Aspecto en «clara de huevo batido» de las adherentes colonias de *B. anthracis* en el momento de ser separadas del agar de sangre de carnero. *(Por cortesía de Robert Paolucci, National Naval Medical Center, Bethesda, Maryland.)*

al tiempo que es fragmentado por una proteasa de la superficie celular con formación de PA_{63} que, a su vez, forma un heptámero al cual se unen hasta tres moléculas de EF, LF o ambos[11]. El PA también puede ser fragmentado por una proteasa sérica con formación de toxinas en la circulación. Cuando el heptámero del PA forma complejos con el EF se constituye la toxina de edema, mientras que cuando forma complejos con LF se constituye la toxina letal. Después las toxinas pasan al citosol donde intermedian una serie de alteraciones celulares. El LF es una metaloproteasa de zinc dependiente de calmodulina que fragmenta e inactiva múltiples proteínas cinasa activadas por mitógeno y que interfiere con la transducción de la señal, mientras que el EF es una adenilato ciclasa que incrementa las concentraciones intracelulares de AMP cíclico e interfiere con la función celular. Se ha demostrado in vitro que las toxinas alteran las funciones celulares relacionadas con la inmunidad innata, tal como la quimiotaxis de los neutrófilos, la fagocitosis y la producción de superóxido, así como con la función de los macrófagos, los linfocitos T y B, y las células dendríticas[12-15]; además, estas toxinas posiblemente también alteran otros muchos receptores de toxinas existentes en las células. Los estudios efectuados con toxinas aisladas indican que ambas toxinas pueden causar hipotensión en animales de experimentación y que su efecto es aditivo, aunque en los pacientes con carbunco por inhalación no se ha observado que el shock sea un hallazgo prominente. La toxina de edema recibió esta denominación debido a su capacidad para causar edema en animales experimentales; por su parte, recientemente se ha demostrado que la toxina letal incrementa la permeabilidad vascular[16]. No obstante, existen discrepancias entre los efectos de las toxinas observados sobre las células in vitro e in vivo, por un lado, y los hallazgos efectuados en las infecciones experimentales por otro. Siguen en fase de investigación los objetivos celulares y la función y los mecanismos precisos de la disfunción inducida por las toxinas en el huésped en el transcurso de la infección. Hay otros factores bacterianos identificados recientemente que también contribuyen a la virulencia, aunque tienen menos importancia que la cápsula y las toxinas; entre ellos, un sideróforo[17], un transportador casete de unión al ATP manganeso[18], las fosfolipasas C y una citolisina dependiente del colesterol[19], y la sintetasa del óxido nítrico[20].

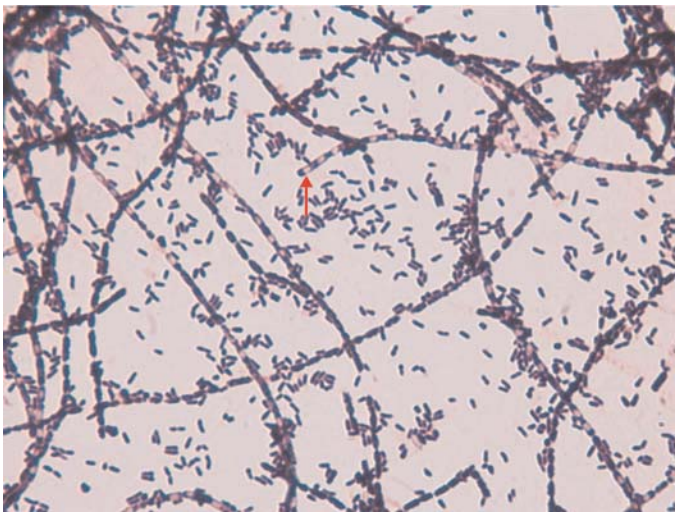


Figura 208-2 **Tinción de Gram de *B. anthracis* con demostración de las largas cadenas de bacilos que se forman cuando crece en cultivo.** Las prominentes esporas centrales o paracentrales no se tiñen con Gram y aparecen en forma de áreas claras en muchos de los bacilos de las cadenas (p. ej., flecha roja). *(Por cortesía de Robert Paolucci, National Naval Medical Center, Bethesda, Maryland.)*

Epidemiología

El carbunco es una enfermedad de distribución mundial que afecta a los animales domesticados y salvajes, y que también puede afectar de forma secundaria al ser humano. Las estimaciones relativas al número de casos en todo el mundo muestran grandes variaciones, pero la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha determinado que cada año tienen lugar entre 2.000 y 20.000 casos humanos (fig. 208-3)[21]. A pesar de que se producen casos en todo el mundo, la diversidad genética entre las distintas cepas aisladas es escasa. El estudio de los loci con repeticiones en tándem con número variable (VNTR, *variable-number tandem repeats*) ha permitido identificar seis clonos principales entre dos divisiones. En función de la identificación de VNTR en diferentes áreas geográficas, parece que en el sur de África existe la diversidad mayor de cepas y se considera que esta zona es el origen geográfico de *B. anthracis*[22,23]. Ha sido difícil determinar el número real de casos de carbunco en todo el mundo debido a las bajas tasas de notificación, pero el carbunco animal ha sido observado en 82 países, siendo significativamente más frecuente entre los herbívoros que pastan en algunas áreas de Oriente Medio, África y América Latina, en comparación con los países más desarrollados. Las enormes áreas de sabana y las grandes poblaciones de herbívoros ungulados existentes en el sur de África son ideales para el desarrollo del carbunco. En 1923 se estimó que en Sudáfrica habían fallecido entre 30.000 y 60.000 animales debido al carbunco[24].

El brote mayor de carbunco humano tuvo lugar en Zimbabue entre 1979 y 1985, con aproximadamente 10.000 casos notificados y 182 fallecimientos. Estos casos, casi todos de carbunco cutáneo, estuvieron

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

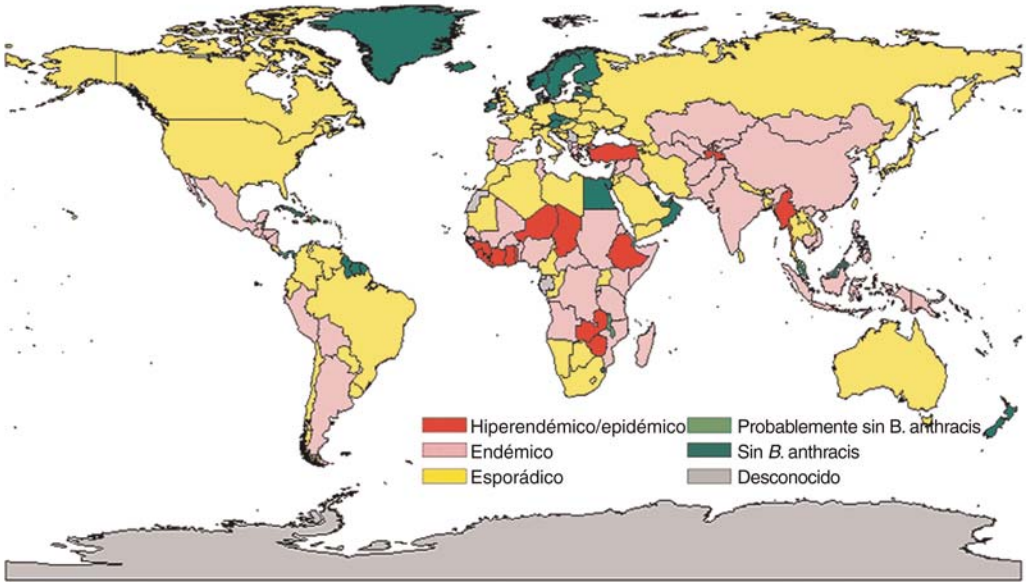


Figura 208-3 Distribución mundial de los casos de carbunco, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Disponible en http://www.vetmed.lsu.edu/whocc/mp_world.htm.

relacionados con el ganado vacuno de las granjas y evadieron los controles veterinarios durante la guerra civil que tuvo lugar en Zimbabue[25,26]. El carbunco sigue siendo una enfermedad enzoótica en Zimbabue, con persistencia de casos tanto en los animales salvajes como en el ganado de las granjas, y en este país hay más casos humanos que en casi todos los demás países juntos[27].

En la mayor parte de Europa y América del Norte los casos humanos son infrecuentes y los de animales son esporádicos y poco habituales. La muerte de un único animal suele iniciar una intensa respuesta de salud pública veterinaria que obliga a la destrucción adecuada de los cadáveres, la descontaminación de los campos y la vacunación de los animales supervivientes y potencialmente expuestos.

Los animales sufren la infección cuando pastan en los campos o cuando consumen grano contaminado con esporas, o bien a través de la picadura de moscas que se han alimentado en cadáveres infectados. Las variaciones estacionales se conocen desde hace decenios. Las lluvias intensas de primavera pueden concentrar las esporas en las tierras bajas y cuando después tiene lugar un período seco y de altas temperaturas los animales que pastan en estas áreas con grandes cantidades de esporas pueden quedar infectados. Por otra parte, durante los períodos de sequía los animales deben pastar en praderas secas colocando la boca en la proximidad de la superficie de la tierra, lo que incrementa las abrasiones causadas por la vegetación seca. Este traumatismo facilita la entrada y la germinación de las esporas, con un incremento subsiguiente en el número de casos de carbunco animal[28].

Los casos humanos se suelen asociar a la exposición a animales infectados o a productos animales contaminados. Hay numerosos productos animales que han sido implicados en la transmisión del carbunco al ser humano, tal como la lana, el pelo, el hueso y los alimentos que contienen hueso, la carne, los cuernos y las pieles. El origen puede que no resulte tan evidente debido a que los productos animales pueden haber sido procesados (p. ej., tambores fabricados con piel de cabra, tapices elaborados con lana y fertilizantes en cuya composición hay productos del hueso[29,30]. La transmisión por parte de las moscas también ha sido documentada; la picadura de las moscas puede transmitir esporas o formas vegetativas desde un cadáver a otro animal o al ser humano; incluso se ha demostrado que las moscas que no pican transportan *B. anthracis* en sus heces o material de vómito, que depositan en la vegetación. Los pájaros como los buitres eliminan esporas de carbunco en sus heces durante un período de hasta 2 semanas después de haber consumido carne infectada[31].

Las esporas son la forma infectante habitual del carbunco, aunque la ingestión de esporas o de formas vegetativas de *B. anthracis* a partir de carne contaminada puede dar lugar a infección gastrointestinal.

La distribución mundial de los casos de carbunco en el ser humano y en los animales se determina a través de un sistema de información geográfica y de los controles remotos efectuados por la OMS como parte del World Anthrax Data Site, datos todos ellos que se ofrecen a través de Internet en el sitio web http://www.vetmed.lsu.edu/whocc/mp_world.htm. Esta información incluye la segmentación actualizada de los casos en cada país en función de la especie y el año[21].

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas del carbunco en los animales y el ser humano han sido bien descritas desde comienzos del siglo XIX, una época en la que los casos eran relativamente frecuentes en muchas áreas del mundo. Las tres formas primarias de carbunco dependen de la vía de exposición: cutánea, gastrointestinal y por inhalación. La bacteriemia secundaria a cualquiera de las formas primarias de carbunco puede dar lugar a la diseminación hacia cualquier órgano o sistema, incluyendo el sistema nervioso central (SNC), con la consiguiente meningoencefalitis hemorrágica que casi siempre es mortal.

En la actualidad hay numerosos recursos en Internet a disposición de los clínicos que consideran la posibilidad de un diagnóstico de carbunco. La Infectious Diseases Society of America (IDSA) y el Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP), en la University of Minnesota, comparten un sitio web actualizado con frecuencia y referenciado de manera detallada respecto al carbunco natural y al carbunco relacionado con el bioterrorismo: http://www.cidrap.umn.edu/idsa/bt/anthrax/biofacts/anthraxfactsheet.html. El *Physician's Information and Education Resource* (PIER) del American College of Physicians (ACP) tiene a menudo utilidad como recurso en Internet respecto al carbunco y en este sitio web se ofrecen imágenes de las lesiones cutáneas y de las radiografías, así como diversas consideraciones relativas al diagnóstico diferencial de todas las formas de carbunco; su sitio web es http://pier.acponline.org/physicians/public/d892/diagnosis/d892-s3.html. Hay otros recursos adicionales ofrecidos por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en el sitio web http://emergency.cdc.gov/agent/anthrax/index.asp, y por la OMS en el sitio web http://www.who.int/topics/anthrax/en. El sitio web de la OMS ofrece un manual detallado con las directrices de la propia OMS respecto al carbunco animal y

humano, y con consideraciones relativas al manejo de los cadáveres, la desinfección y el control de las infecciones[32].

CARBUNCO CUTÁNEO

El carbunco natural que afecta al ser humano es en más del 95% de los casos la forma de carbunco cutáneo. En un interesante estudio publicado en 1955 por Gold se presentaban de manera detallada los hallazgos en más de 117 casos de carbunco y dicho investigador realizó el seguimiento de una fábrica de pelo de cabra en Filadelfia durante más de 20 años. Excepto uno, todos los casos correspondieron a carbunco cutáneo y los únicos fallecimientos fueron el de un único paciente con carbunco pulmonar y el de un paciente con carbunco cutáneo[33].

Tal como se ha señalado previamente, en el carbunco cutáneo de origen natural que afecta al ser humano ha sido implicado un elevado número de elementos animales contaminados. Tras la introducción de las esporas del carbunco en la piel, a menudo debido a traumatismos de carácter trivial, tiene lugar un período de incubación de 1-7 días (lo más habitual 2-5 días) con la aparición posterior de una pequeña pápula pruriginosa en la zona de inoculación. La mayor parte de las lesiones se localiza en áreas expuestas de la cabeza, el cuello y las extremidades. Debido al prurito asociado, los pacientes (y los clínicos) atribuyen a menudo estas lesiones indoloras a la picadura de un insecto o una araña, y en consecuencia las ignoran.

Al cabo de 1 o 2 días de la aparición de las pápulas se forman vesículas alrededor de la lesión que pueden alcanzar un tamaño grande con un diámetro de 1-2 cm. Las vesículas contienen un líquido serosanguinolento o claro y en la tinción de Gram se observan numerosos bacilos con escasos leucocitos. El cultivo del líquido vesicular da lugar con facilidad al crecimiento de *B. anthracis* en la mayor parte de los casos en los que todavía no se han utilizado antibióticos. No se produce la eliminación de material purulento y las lesiones son indoloras. Las vesículas muestran una pared fina y se rompen con facilidad, con formación de una escara marrón oscura, que pasa después a ser negra, en la base de una úlcera superficial. La úlcera está rodeada característicamente por un área de induración y en algunos casos puede haber un intenso edema que no deja huella a la presión[34] (fig. 208-4). La mayor parte de los demás microorganismos que causan infecciones cutáneas no se asocian a una induración intensa alrededor de una lesión cutánea ni tampoco a un edema manifiesto, de manera que estos hallazgos pueden ser el primer dato que apunte hacia el diagnóstico de carbunco.

A medida que madura la úlcera, su base adquiere característicamente una coloración negra y ello es el origen de la denominación carbunco, un término que deriva de la palabra griega *anthrakis,* que significa «carbón».

En los casos no complicados (es decir, en los que no se produce una diseminación secundaria) las lesiones muestran una curación lenta a lo largo de un período de 1-3 semanas y la escara se afloja y desprende característicamente sin dejar una cicatriz. Los antibióticos no influyen en la evolución de las lesiones cutáneas. En la mayor parte de los casos los pacientes señalan presentar cefalea, malestar y febrícula incluso cuando la infección no evoluciona hacia bacteriemia.

En algunos casos pueden aparecer lesiones múltiples, en lo que posiblemente represente un cuadro de diversos puntos de inoculación; sin embargo, en otros casos aparecen pequeñas lesiones satélite alrededor de una lesión inicial aislada. La enfermedad cutánea grave puede estar caracterizada por un edema intenso que afecta a toda una extremidad o al tronco, desde el cuello hasta las ingles. Este cuadro ha sido denominado «edema maligno» y se puede asociar a la inflamación de la piel suprayacente con dolor, signos de toxemia y diseminación secundaria subsiguiente hacia otros órganos o sistemas a medida que se desarrolla la bacteriemia.

En el ser humano la enfermedad cutánea no tratada se ha acompañado de una tasa de mortalidad del 10-20%, mientras que la enfermedad cutánea tratada (antes del inicio de la bacteriemia secundaria) no suele ser mortal. Las infecciones repetidas son infrecuentes y tienden a ser más leves que la infección original, lo que implica un cierto grado de inmunidad adquirida[33].

Las características clínicas que hacen que el carbunco cutáneo ocupe un lugar prominente en el diagnóstico diferencial son la aparición de una lesión indolora (en las fases iniciales), la presencia de un edema desproporcionado respecto al tamaño de la lesión y la demostración de bacilos grampositivos acompañados de escasos leucocitos en la tinción de Gram del líquido vesicular o de la úlcera.

El diagnóstico diferencial de las lesiones de características atípicas correspondientes a carbunco cutáneo incluye muchas enfermedades

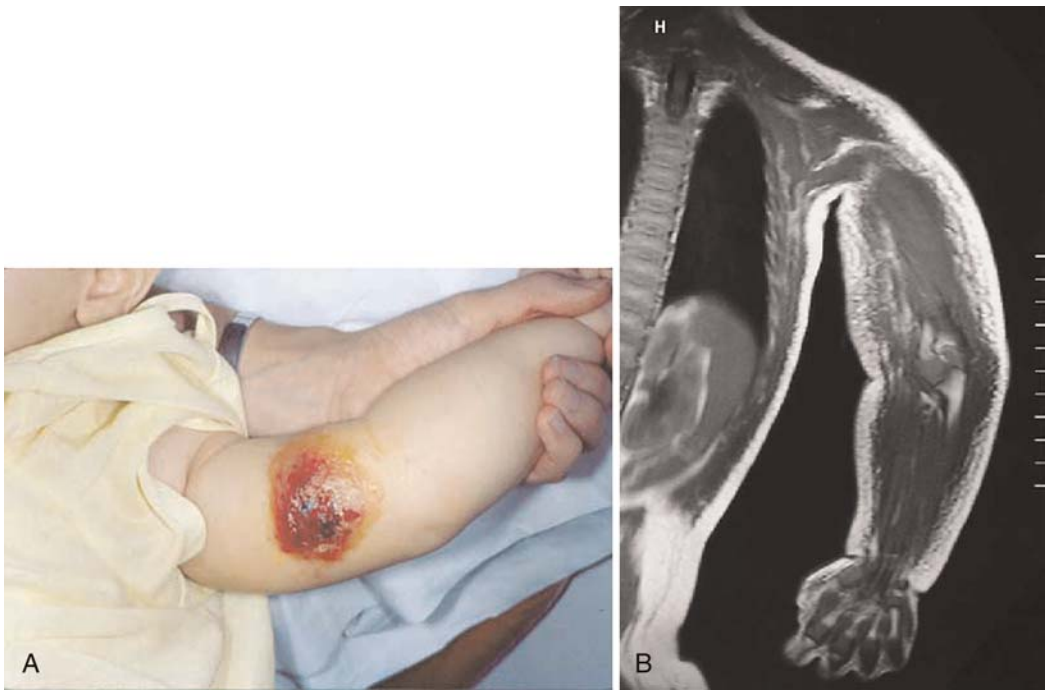


Figura 208-4 **A,** Carbunco cutáneo con abundante edema y eritema no doloroso en un niño de 7 meses de edad, en Nueva York, 2001. **B,** La resonancia magnética (RM) demuestra un edema subcutáneo intenso desde el hombro hasta la mano. *(Tomada de Roche KJ, Chang MW, Lazarus H. Cutaneous anthrax infection: images in clinical medicine.* N Engl J Med. *2001;345:1611. Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

respecto a las cuales la mayor parte de los clínicos tiene poca experiencia, así como la mordedura por la araña reclusa marrón que también puede dar lugar a una escara de coloración negra acompañada de algo de edema y que se puede confundir con las lesiones del carbunco cutáneo. La diferencia clave es el dolor significativo que acompaña a la mordedura de la araña reclusa marrón y la ausencia de dolor en las lesiones del carbunco (aunque la lesión cutánea se puede acompañar de una adenopatía dolorosa a la palpación).

En el diagnóstico diferencial del carbunco cutáneo se incluyen la tularemia, el tifus de los matorrales, la fiebre por mordedura de rata, la blastomicosis, la tiña adquirida a partir de animales y la infección por *Mycobacterium marinum*[35].

Los procedimientos diagnósticos a utilizar en el carbunco cutáneo se deben llevar a cabo preferiblemente antes del inicio de la administración de los antibióticos, dado que tras ello el líquido vesicular y el material de biopsia pasan a ser rápidamente no infecciosos. Entre las muestras adecuadas para la tinción de Gram y el cultivo están el líquido de la vesícula (obtenido mediante una jeringa o una torunda), una muestra del borde de la base de una escara obtenido mediante una torunda y el material procedente de una biopsia en sacabocados de grosor completo efectuada en la piel, en el borde de una vesícula o en el centro de una escara. En los pacientes que ya están tomando antibióticos se pueden remitir las muestras para su análisis mediante PCR y también para la tinción con técnicas de plata y la realización de estudios de inmunohistoquímica, aunque generalmente dichas técnicas sólo se pueden llevar a cabo en laboratorios de referencia. Desde el ataque de carbunco que tuvo lugar en Estados Unidos en 2001 se ha desarrollado un cierto número de métodos rápidos de PCR. Algunos de estos métodos se pueden utilizar en muestras clínicas o ambientales, y se pueden obtener en algunos hospitales o a partir de equipos que trabajan con materiales peligrosos. Es necesaria la prudencia a la hora de interpretar sus resultados debido a que pueden aparecer falsos positivos y falsos negativos.

Dado que los hemocultivos son frecuentemente positivos en los casos que han evolucionado hacia sepsis, es necesario considerar la realización de hemocultivos en las fases iniciales de la evolución, especialmente si existe algún tipo de sintomatología sistémica. Los sistemas automatizados de hemocultivo que se utilizan a menudo en los hospitales consiguen fácilmente el crecimiento de *B. anthracis*.

En términos generales, el cultivo de *B. anthracis* sigue siendo la prueba de referencia para el diagnóstico de las infecciones correspondientes al carbunco. En la tabla 208-1 se recogen los detalles relativos a la preparación de los especímenes diagnósticos, su manejo y su análisis.

Las muestras de suero de las fases aguda y de convalecencia deben ser evaluadas mediante análisis serológico a los 0-7 días de la enfermedad y a los 14-28 días. En tres de los casos que tuvieron lugar en 2001 no había evidencia de la enfermedad ni en el cultivo ni en la PCR, pero la serología en las muestras de suero de las fases agudas y de convalecencia demostró una respuesta de anticuerpos anti-PA que confirmó el diagnóstico. Se ha aprobado el uso de una técnicas de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) rápida que permite determinar la concentración total de anticuerpos frente al PA. El kit Immunetics QuickELISA Anthrax-PA puede ser utilizado sobre muestras de suero para el diagnóstico de todos los tipos de carbunco y también para la demostración de la seroconversión después de la vacunación. Aplicado de manera retrospectiva, demostró la positividad en el 100% de los casos de carbunco cutáneo y por inhalación que tuvieron lugar en 2001. Por desgracia, la positividad no aparece en las fases iniciales de la enfermedad sino que lo hace aproximadamente 1 semana después del inicio de los síntomas, antes de la detección de los anticuerpos frente al PA[36,37].

CARBUNCO POR INHALACIÓN O PULMONAR

Incluso un único caso de carbunco por inhalación debe plantear la posibilidad de una diseminación deliberada de las esporas, dado que el carbunco por inhalación de origen natural es en la actualidad extraordinariamente infrecuente. En el capítulo 325 se expone la utilización de las esporas de carbunco como agente de bioterrorismo y se comenta con un detalle mayor esta vía de exposición.

El carbunco por inhalación es un tipo excepcionalmente peligroso de infección por *B. anthracis* que en la era preantibiótica era casi uniformemente mortal. En una revisión de 82 casos publicados de carbunco por inhalación entre 1900 y 2005 la tasa de mortalidad global fue del 92%, a pesar del tratamiento con antisuero de carbunco, antibióticos o ambos en la mayor parte de los casos[38]. Durante los ataques con carbunco de 2001 en Estados Unidos, 5 de los 11 pacientes (45%) con carbunco por inhalación fallecieron a consecuencia de la enfermedad a pesar de su tratamiento activo en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Son elementos clave para la supervivencia de los pacientes con carbunco por inhalación el diagnóstico temprano, el inicio rápido del tratamiento antibiótico y el control activo de la situación clínica.

Durante el siglo XIX, el carbunco por inhalación («enfermedad del clasificador de lana») era frecuente en los trabajadores de las fábricas que manejaban lana, pelo o pieles contaminadas por esporas de carbunco, y en los diversos estudios efectuados se demostraba que hasta el 50% de las muestras de materiales crudos estaban contaminadas con esporas. En el distrito de Bradford, en Inglaterra, fueron notificados 23 casos de carbunco por inhalación durante el año 1880. La mayor parte de la experiencia que poseemos respecto al carbunco por inhalación de origen natural corresponde a la era preantibiótica[39,40]. En los estudios efectuados a lo largo de la década de 1950 se demostró que durante un período de 8 horas los trabajadores de una fábrica inhalaron cientos de esporas de tamaño inferior a 5 µm y que algunos de ellos presentaron cultivos nasales y faríngeos positivos, a pesar de lo cual el carbunco por inhalación siguió siendo extraordinariamente infrecuente[9,21]. En un estudio serológico efectuado sobre trabajadores de una fábrica no vacunados, casi el 15% presentaba anticuerpos frente a *B. anthracis*[41]. Es evidente que hay un cierto umbral respecto al número de esporas, de manera que incluso en ausencia de antecedentes de vacunación el organismo puede destruir un determinado número de esporas a través de la respuesta inmunitaria innata[42,43]. A medida que se introdujeron mecanismos de seguridad en el proceso de fabricación (de manera que la lana era descontaminada antes de que fuera manejada por los trabajadores) y se mejoró la ventilación en las fábricas, el número de casos anuales se redujo significativamente en los países desarrollados a lo largo de la segunda mitad del siglo XIX; además, tras la introducción de las vacunas y los respiradores en las décadas de 1950 y 1960, el número de casos se redujo hasta casi desaparecer. En 2005 Lucey[44] propuso un sistema de estadificación modificado para el carbunco por inhalación y dicho sistema fue aceptado de manera general como indicativo de la evolución tanto del carbunco asociado a actos terroristas como del carbunco de origen natural; por ello se va a utilizar en este capítulo.

A medida que las esporas son inhaladas, las de diámetro superior a 5 µm quedan atrapadas en las vías respiratorias superiores y son transportadas hacia el exterior por efecto del mecanismo elevador mucociliar hasta la boca. Sin embargo, las esporas que aparecen en partículas con un tamaño inferior a 5 µm pueden alcanzar los bronquiolos terminales y los alveolos, en donde son fagocitadas rápidamente por los fagocitos alveolares y transportadas hasta los ganglios linfáticos de drenaje para llegar más adelante a los ganglios linfáticos mediastínicos. Esta incubación clínicamente silente es la fase asintomática del carbunco por inhalación y tiene una duración de 1-6 días desde la exposición inicial. A pesar de que son extraordinariamente infrecuentes los casos de carbunco por inhalación que aparecen más de 1 semana después de la exposición natural, hay una controversia acalorada respecto a los períodos potenciales de incubación de 60 o más días tras la exposición a dosis muy bajas[45]. Esta cuestión es abordada con mayor detalle en el capítulo 325.

Los primeros síntomas aparecen en la fase prodrómica inicial con una enfermedad de tipo «catarral» caracterizada por febrícula, malestar, fatiga y mialgias. La cefalea y la fatiga pueden ser intensas, y además algunos pacientes presentan visión borrosa y fotofobia. Otros pueden presentar tos seca y molestias precordiales leves. Algunos pacientes pueden experimentar una enfermedad de carácter bifásico durante la cual sienten una cierta mejoría al cabo de 2-3 días de la enfermedad prodrómica, mientras que otros evolucionan directamente hacia la fase intermedia-progresiva asociada a fiebre alta, deterioro de la función pulmonar, dificultad respiratoria, disnea, sudoración profusa, dolor torácico pleurítico y confusión o síncope. Los hemocultivos

TABLA 208-1 Obtención y transporte de las muestras al laboratorio para el diagnóstico de carbunco

Tipo de enfermedad	*Obtención y transporte de las muestras*	*Comentarios*
Carbunco cutáneo	Todas las fases: obtener dos muestras con torunda, una para la tinción de Gram y el cultivo, y la otra para la PCR. Fase vesicular: realizar tinción de Gram, cultivo y PCR de todas las muestras de líquido de la vesícula abierta (empapar dos torundas estériles y secas en el líquido vesicular). Nota: la tinción de Gram muestra una sensibilidad mayor durante la fase vesicular. Fase de escara: realizar tinción de Gram, cultivo y PCR de la base de la úlcera o del borde de la escara, sin eliminarla. Úlcera (ya no existen vesícula ni escara): muestra con torunda en la base de la úlcera, humedecida con suero salino estéril. Biopsia en sacabocados para estudio IHQ y una segunda biopsia para cultivo, tinción de Gram, PCR y estudio IHQ en congelación, si el paciente no ha recibido antibióticos y en todos los pacientes con sospecha de carbunco cutáneo. Incluir la piel adyacente a la vacuna o la vesícula. Si hay vesículas y escaras, obtener biopsias distintas de cada una de ellas. Suero: obtener una muestra de suero correspondiente a los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas y, después, una muestra de suero de convalecencia 14-35 días tras el inicio de los síntomas. Obtener una muestra de sangre para cultivo y PCR de los casos de evidencia de afectación sistémica.	Torundas: humedecer con suero salino estéril o agua; transportarlas en un tubo estéril a una temperatura de 2-8 °C. Transportar las torundas para PCR únicamente a –70 °C. No utilizar ningún medio de transporte. Tejido fresco: ≥5 mm^3; almacenar y transportar a 2-8 °C (≤2 horas) o congelado a –70 °C (>2 horas). Tejido, fijado en formalina tamponada al 10%: 1,0 cm^3; almacenar y transportar a temperatura ambiente. Obtener una biopsia de las lesiones para el estudio histopatológico, fijada en formalina tamponada al 10%; la biopsia debe tener un diámetro de 0,3 mm; almacenarla y transportarla a temperatura ambiente. Congelar suero después de la separación, a –20 °C o una temperatura más fría; transportar en hielo seco. Enviar parte de la muestra (>1,0 ml) y retener otra parte por la posibilidad de que haya problemas en el envío. Obtener una muestra de sangre para cultivo según el protocolo local. Obtener una muestra de sangre para PCR y mezclarla con EDTA (tubo de tapa púrpura). Enviar a temperatura ambiente (transporte ≤2 horas) o a 2-8 °C (transporte >2 horas).
Carbunco por inhalación	Si el paciente elimina esputo, obtener una muestra de esputo para tinción de Gram y cultivo (*nota:* el carbunco por inhalación no suele cursar con producción de esputo). Obtener una muestra para frotis, cultivo y PCR. Si existe derrame pleural, obtener una muestra para cultivo, tinción de Gram y PCR. Obtener una muestra de LCR para cultivo, tinción de Gram y PCR si existen signos meníngeos o se sospecha una meningitis. Suero: obtener una muestra de suero de la fase aguda durante los primeros 7 días desde el comienzo de los síntomas y, después, una muestra de suero de convalecencia 14-35 días tras el comienzo de los síntomas. Material de biopsia: evaluación de una biopsia bronquial o pleural, si procede.	Esputo: transporte a temperatura ambiente en un contenedor estéril y con tapa de rosca (tiempo de transporte <1 hora) o bien a 2-8 °C (tiempo de transporte >1 hora). Hemocultivo: obtener muestras de sangre con el volumen apropiado y en el número y los momentos adecuados, según el protocolo del laboratorio; transporte a temperatura ambiente. Sangre para PCR: 10 ml en EDTA (en los pacientes pediátricos obtener muestras del volumen posible). Transporte directo al laboratorio a temperatura ambiente (2-8 °C si el transporte es ≥2 horas). Líquido pleural: obtener una muestra >1 ml e introducirla en un contenedor estéril. Almacenar y transportar a 2-8 °C. LCR: transporte directo al laboratorio a temperatura ambiente, o bien a 2-8 °C si el transporte es ≥2 horas. Transporte del suero o de plasma citratado (separado y eliminado del coágulo) a 2-8 °C (tiempo de transporte <2 horas) o congelado a –20 °C o a una temperatura inferior (tiempo de transporte ≥2 horas); envío en hielo seco. Enviar parte de la muestra (>1,0 ml) y retener otra parte por la posibilidad de que hubiera problemas en el envío. Fijar las biopsias en formalina tamponada al 10% y trasladar la muestra a temperatura ambiente.
Carbunco gastrointestinal	Obtener muestras de heces para cultivo (>5 g). Obtener una muestra rectal con torunda en los pacientes que no pueden eliminar heces (introducir la torunda 2,5 cm más allá del esfínter anal). Obtener una muestra de sangre para frotis y cultivo (y, posiblemente, para PCR). Los hemocultivos tienen más posibilidades de ser positivos para *B. anthracis* cuando las muestras se obtienen 2-8 días después de la exposición y antes de la administración de antibióticos. Si existe ascitis, obtener una muestra para tinción de Gram y cultivo (y, posiblemente, para PCR).	Heces: transporte en un contenedor estéril sin ningún tipo de fijación (tiempo de transporte ≤1 hora) o a 2-8 °C en un medio de Cary-Blair o equivalente (tiempo de transporte >1 hora); la muestra debe ser >5,0 g. Sangre: transporte a temperatura ambiente.
Meningitis por carbunco	Obtener muestras de LCR para tinción de Gram, cultivo y PCR. Obtener muestras de sangre para tinción de Gram, cultivo y PCR.	Véanse los comentarios previos respecto a la obtención y el traslado de las muestras de sangre y de LCR para tinción de Gram, cultivo y PCR.

EDTA, ácido etilenodiaminotetraacético; IHQ, inmunohistoquímica; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.
Modificada de Infectious Diseases Society of America. Anthrax: current, comprehensive information on pathogenesis, microbiology, epidemiology, diagnosis, treatment, and prophylaxis. Disponible en http://www.cidrap.umn.edu/idsa/bt/anthrax/biofacts/anthraxfactsheet.html#_Specimen_Collection[37].

son característicamente positivos en esta fase y en el estudio radiológico se observan ensanchamiento mediastínico y derrame pleural. Cuando el diagnóstico se establece durante esta fase y se inicia el tratamiento con los antibióticos y las medidas complementarias adecuadas, sobrevive la mayor parte de los pacientes.

Con independencia de que se administre o no el tratamiento, los pacientes pueden evolucionar hacia la fase fulminante tardía (denominada a menudo en la literatura antigua fase aguda fulminante). Estos pacientes muestran una combinación de insuficiencia respiratoria con necesidad de intubación, sepsis, meningitis e insuficiencia de órganos y sistemas múltiples, asociada a bacteriemia/toxemia masiva. Es frecuente que el fallecimiento tenga lugar durante las primeras 24 horas. Además del tratamiento antibiótico activo y de la aplicación intensiva de medidas complementarias, en estos pacientes pueden estar indicados diversos tratamientos de carácter inmunitario que actualmente están en fase de investigación.

El carbunco por inhalación es considerado generalmente un proceso patológico mediastínico más que una enfermedad primaria de la vía respiratoria. A pesar de que la mayor parte de las esporas inhaladas son ingeridas por los fagocitos alveolares y de que se supone germinan con formación de microorganismos degenerativos al tiempo que son trasladadas a los ganglios linfáticos mediastínicos o llegan a los mismos, en estudios efectuados sobre primates no humanos se ha demostrado que algunas esporas permanecen durante semanas o meses en fase inactiva[9]. A medida que los bacilos vegetativos destruyen los macrófagos y abandonan estas células, infectan otros leucocitos y son liberados hacia

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la circulación sistémica con diseminación en múltiples órganos y estructuras como las meninges. Las bacterias vegetativas alcanzan concentraciones elevadas en la sangre y pueden ser visibles en las tinciones del estrato leucocitario. Las concentraciones de la toxina letal pueden alcanzar en las fases finales niveles suficientes como para que una muestra de suero sin bacterias pueda contener la cantidad necesaria de toxina como para matar a otro animal. Los signos y síntomas del carbunco por inhalación no son demasiado específicos y el diagnóstico diferencial entre la fase inicial del carbunco por inhalación y la gripe puede ser muy difícil, a pesar de que las características del sistema respiratorio superior que se observan en la gripe generalmente no aparecen en el carbunco[38,46].

Las radiografías de tórax o —en la actualidad con mayor frecuencia— la tomografía computarizada (TC) revelan un ensanchamiento mediastínico y a menudo derrames pleurales bilaterales. En la figura 325-3 se puede observar la progresión del carbunco por inhalación determinada mediante TC en un caso de bioterrorismo de 2001[47]. Antes de los casos de carbunco asociados a bioterrorismo que tuvieron lugar en 2001 se aceptaba en términos generales que en el carbunco por inhalación no eran habitualmente prominentes los infiltrados ni la consolidación pulmonares (dado que no es una enfermedad pulmonar parenquimatosa primaria), pero en 7 de 10 casos de carbunco por inhalación correspondientes a los ataques de 2001 se observaron infiltrados pulmonares. No obstante, en la autopsia se demostró que las áreas de infiltración pulmonar detectadas en el estudio radiológico correspondían realmente a edema pulmonar y a membranas hialinas, no a neumonía con infiltración bacteriana de los alveolos[48,49]. Los derrames pleurales se observan en la mayor parte de los casos y tienen típicamente un carácter serosanguinolento o hemorrágico. Pueden volver a acumularse con rapidez tras la toracocentesis, lo que obliga a la colocación de sondas de toracotomía. Es importante un drenaje adecuado del líquido pleural debido a que ello se asoció a un incremento significativo de la supervivencia en un metaanálisis en el que fueron evaluados 82 casos de carbunco por inhalación[38].

En la tabla 208-1 se indican los aspectos correspondientes a la preparación de las muestras diagnósticas, su manejo y su análisis. A pesar de que el carbunco por inhalación no se asocia habitualmente a la producción de esputo, cualquier cantidad de éste que pueda aparecer debe ser remitida al laboratorio para la tinción de Gram, el cultivo y el análisis mediante PCR. El líquido de derrame pleural es más habitual y también debe ser evaluado, dado que es mucho más probable que muestre la presencia de bacilos en las técnicas de tinción, cultivo o PCR. Con una frecuencia mucho mayor que en el carbunco cutáneo, el diagnóstico del carbunco por inhalación se realiza a través de la positividad de los hemocultivos, que se deben realizar antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Especialmente en lo que se refiere a los casos en los que ya se ha iniciado el tratamiento antibiótico, las muestras de sangre deben ser evaluadas mediante PCR. Por otra parte, también se puede estudiar el frotis del estrato leucocitario para descartar o confirmar la presencia de bacilos, en lo que representa un signo de carácter ominoso cuando este método es positivo debido a que indica que el paciente ha alcanzado la fase fulminante tardía del carbunco. Hay que insistir en el interés especial que pueden tener los estudios de inmunohistoquímica efectuados sobre las muestras tisulares para demostrar o descartar la presencia de antígenos de la pared celular y de la cápsula en los pacientes tratados, debido a que estos métodos pueden ser positivos en casos en los que los cultivos, la tinción de Gram y la PCR son negativos[36].

CARBUNCO GASTROINTESTINAL

Las infecciones orofaríngeas o intestinales por *B. anthracis* corresponden al carbunco gastrointestinal. Esta forma de la enfermedad es muy frecuente en los herbívoros que pastan, que son los huéspedes habituales de las infecciones por carbunco, al tiempo que es infrecuente en el ser humano (aproximadamente el 1% de los casos y casi exclusivamente en las áreas rurales de los países en vías de desarrollo). Se considera, por lo general, que el carbunco gastrointestinal es una enfermedad notificada de manera insuficiente[50]. De la misma forma que el carbunco por inhalación, el carbunco gastrointestinal posiblemente esté más relacionado con la bacteriemia, la sepsis y la diseminación del bacilo hacia otros órganos; en los casos en los que no se trata con antibióticos la tasa de mortalidad es de aproximadamente el 40%. El diagnóstico y el tratamiento tempranos son claves para la supervivencia de los pacientes; no obstante, dado que muchos de estos pacientes son personas debilitadas que residen en regiones remotas, es frecuente que el tratamiento antibiótico se retrase hasta que la enfermedad ya ha evolucionado hacia las fases más avanzadas.

La mayor parte de los casos humanos se asocia al consumo de carne cocinada de manera insuficiente (o de carne seca no cocinada) procedente de un animal infectado por carbunco. Se han observado brotes de gran envergadura en comunidades que compartían la carne procedente de animales muertos, especialmente en África y Asia. En estos contextos el carbunco gastrointestinal puede tener una incidencia superior a la del carbunco cutáneo[50,51]. Típicamente, el carbunco interrumpe la producción de leche en las vacas infectadas, aunque no se ha demostrado la eliminación de bacilos o esporas en la leche ni siquiera en las vacas que todavía la producen. Por otra parte, la pasteurización destruye las formas vegetativas de *B. anthracis,* pero no las esporas[51]. No hay casos documentados de infección natural por el consumo de leche.

Típicamente, los síntomas aparecen 1-5 días después de la exposición debido a enfermedad orofaríngea o intestinal, que puede aparecer también de manera concomitante.

El carbunco orofaríngeo cursa con síntomas y signos en la zona de inoculación en la boca o la faringe, con edema, faringitis intensa, disfagia, odinofagia, fiebre y, en algunos casos, dificultad respiratoria por edema intenso y linfadenitis. En la boca o la faringe se puede observar una úlcera y en una serie de casos correspondientes a Turquía la úlcera apareció en la amígdala en cinco de seis pacientes y en la lengua en el sexto paciente[52]. A menudo se forman seudomembranas sobre la úlcera después de la primera semana, lo que introduce la difteria en el diagnóstico diferencial. A pesar de que en todos los casos orofaríngeos se observa un aumento de volumen significativo del cuello, en ocasiones el edema facial y cervical es masivo. A menudo se plantea la posibilidad de un absceso periamigdalino, pero su incisión nunca da lugar a un drenaje purulento. La muestra obtenida mediante una torunda aplicada en la base de las lesiones orofaríngeas revela característicamente la presencia de bacilos grampositivos, con positividad en el cultivo[53].

La enfermedad intestinal se debe a la infección de la pared gástrica o del intestino. El paciente muestra náuseas, vómitos y fiebre, seguidos de un dolor abdominal intenso que a menudo se manifiesta en forma de un cuadro de abdomen agudo. En muchos casos aparecen hematemesis, ascitis masiva y diarrea con sangre. También es frecuente la meningitis secundaria.

En la tabla 208-1 se indican la preparación de las muestras diagnósticas, su manejo y su análisis. Las muestras de sangre, heces y líquido ascítico deben ser consideradas idóneas para el cultivo y el análisis mediante PCR.

MENINGITIS POR CARBUNCO

Es difícil determinar la frecuencia de la meningitis por carbunco a partir de los casos publicados. La meningitis es una secuela infrecuente del carbunco cutáneo, pero representa una complicación frecuente de los casos menos habituales de carbunco por inhalación o gastrointestinal y se observa hasta en el 50% de los casos del carbunco por inhalación. A pesar de que la meningitis puede ser de manera infrecuente el síntoma de presentación en algunos pacientes con carbunco, no representa la estructura inicial de la infección (con excepción de lo observado en algunos pocos casos publicados)[54,55].

A medida que los bacilos del carbunco son liberados de los macrófagos hacia el torrente sanguíneo, la bacteriemia de alto nivel que tiene lugar es la causa de la diseminación hacia otras localizaciones. También se ha demostrado que las toxinas letal y de edema inhiben las respuestas inmunitarias innatas de la barrera hematoencefálica en las infecciones experimentales, lo que podría facilitar el acceso de los bacilos vegetativos al SNC[56]. La diseminación al SNC puede ser debida a un foco de necrosis hemorrágica que permite a los bacilos atravesar las meninges, alcanzar el líquido cefalorraquídeo (LCR) y llegar hasta el parénquima cerebral. El elemento más característico de la meningitis por carbunco es su componente hemorrágico,

asociado a la presencia de un elevado número de bacilos grampositivos. La afectación del SNC también puede manifestarse en forma de una hemorragia cerebral parenquimatosa y de una hemorragia subaracnoidea, posiblemente debido a una arteritis cerebral difusa o a una vasculitis necrosante. Tal como se podría esperar en función de lo que ocurre con la infección por carbunco en otras localizaciones, también puede ser prominente el edema cerebral.

Los síntomas de meningitis son frecuentes en los casos de enfermedad fulminante y anuncian el fallecimiento antes de transcurridas 24 horas en el 75% de los casos. Los síntomas iniciales consisten en el inicio súbito de un cuadro de cefalea intensa, malestar, fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos. Los signos meníngeos como la rigidez de nuca pueden no aparecer en las fases tempranas de la evolución, pero lo hacen a medida que el paciente se deteriora clínicamente. Al cabo de pocas horas aparecen convulsiones, delirio y coma. El fallecimiento era inevitable antes de la introducción de los antibióticos, pero en la actualidad es posible rescatar aproximadamente al 5% de estos pacientes[57]. La única posibilidad de supervivencia viene de la mano de un tratamiento antibiótico temprano y activo centrado en la penetración de los medicamentos en el SNC. La tabla 208-1 recoge la preparación de las muestras diagnósticas, su manejo y su análisis en lo relativo a la meningitis por carbunco. Son necesarias muestras de sangre y de LCR para su tinción, cultivo y análisis mediante PCR.

Tratamiento

El inicio rápido del tratamiento antibiótico adecuado es un elemento clave frente al carbunco, especialmente en los casos extracutáneos más graves. La tabla 208-2 recoge las consideraciones iniciales respecto al tratamiento del carbunco en sus diferentes formas clínicas.

Penicilina ha sido el antibiótico de elección frente a todos los tipos de carbunco desde la década de 1940, aunque cada vez son más frecuentes las cepas resistentes. Afortunadamente, *B. anthracis* es sensible a una amplia gama de antibióticos como tetraciclina, macrólidos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, carbapenemes, clindamicina, rifampicina, cloranfenicol y cefalosporinas de primera generación (pero no las de segunda y tercera generaciones)[58]. En un estudio efectuado entre 1994 y 2000 sobre 96 cepas de carbunco obtenidas en Francia a partir del ambiente, de animales y de un paciente se observó una resistencia uniforme frente a las cefalosporinas de tercera generación, a aztreonam y a trimetoprima-sulfametoxazol. El 11,5% de las cepas demostró resistencia a penicilina y amoxicilina, así como una sensibilidad reducida frente a las cefalosporinas de segunda generación, aunque la sensibilidad frente a los demás 16 antibióticos evaluados fue casi del 100%[59]. Las cifras de la concentración mínima inhibitoria (CMI) respecto a muchos antibióticos, determinadas en cuatro estudios publicados recientemente, han sido resumidas por el CIDRAP-IDSA (tabla 208-3)[37,58-61].

TABLA 208-2 Recomendaciones terapéuticas en el carbunco por inhalación, gastrointestinal y orofaríngeo*

Categoría de paciente	*Tratamiento i.v. inicial*†‡	*Regímenes orales (tratamiento continuo durante 60 días [combinación de las vías i.v. y v.o.])*
Adultos	Ciprofloxacino, 400 mg cada 12 horas *o* Doxiciclina, 100 mg cada 12 horas¶ *y* Uno o dos antibióticos adicionales (los que poseen actividad in vitro son rifampicina, vancomicina, penicilina, ampicilina, cloranfenicol, imipenem, clindamicina y claritromicina)¶	Los pacientes deben ser tratados inicialmente por vía i.v.†† El tratamiento puede ser cambiado a la vía oral cuando se considere clínicamente adecuado: Ciprofloxacino, 500 mg v.o., dos veces al día *o* Doxiciclina, 100 mg v.o., dos veces al día
Niños	Ciprofloxacino, 10-15 mg/kg cada 12 horas, sin superar 1 g/día# *o* Doxiciclina¶**: >8 años y >45 kg: 100 mg cada 12 horas, sin superar los 200 mg/día >8 años y ≤45 kg: 2,2 mg/kg cada 12 horas, sin superar los 200 mg/día ≤8 años: 2,2 mg/kg cada 12 horas *y* Uno o dos antibióticos adicionales (v. lista de antibióticos indicada previamente respecto a los adultos)¶¶	Los pacientes deben ser tratados inicialmente por vía i.v.†† El tratamiento puede ser cambiado a la vía oral cuando se considere clínicamente adecuado Ciprofloxacino, 10-15 mg/hora v.o. cada 12 horas, sin superar 1 g/día *o* Doxiciclina**: >8 años y >45 kg: 100 mg v.o., cada 12 horas >8 años y ≤45 kg: 2,2 mg/kg v.o. cada 12 horas, sin superar los 20 mg/día ≤8 años: 2,2 mg/kg v.o. cada 12 horas, sin superar los 200 mg/día
Mujeres embarazadas§	El mismo régimen que en las mujeres adultas no embarazadas (la elevada tasa de mortalidad por la infección compensa el riesgo constituido por cualquier antibiótico utilizado)	Las pacientes deben ser tratadas inicialmente por vía i.v.††. El tratamiento puede ser cambiado a la vía oral cuando se considere clínicamente apropiado. Los regímenes de tratamiento oral son los mismos que en las mujeres adultas no embarazadas
Pacientes inmunocomprometidos	El mismo régimen que en los adultos y niños no inmunocomprometidos	El mismo régimen que en los adultos y niños no inmunocomprometidos

*Se debe asumir la existencia de meningitis en todas las infecciones sistémicas. La selección de los antibióticos deberá tener en cuenta su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Estas recomendaciones terapéuticas fueron elaboradas durante el brote de carbunco de 2001 en Estados Unidos. En otras situaciones se pueden utilizar las pruebas de sensibilidad antibiótica para tomar las decisiones terapéuticas.

†El ciprofloxacino o la doxiciclina deben ser considerados una parte esencial del tratamiento de primera línea en el carbunco por inhalación.

‡Los esteroides pueden ser considerados un tratamiento complementario en los pacientes con edema intenso y meningitis, en función de la experiencia existente con la meningitis bacteriana de otras etiologías.

§Aunque no se recomiendan las tetraciclinas en las mujeres embarazadas, pueden estar indicadas en los casos de enfermedad potencialmente mortal. Los efectos adversos sobre los dientes y huesos en desarrollo están relacionados con la dosis; por tanto, se podría utilizar doxiciclina durante un período breve de tiempo (7-14 días) antes de los 6 meses de gestación.

¶Si se sospecha una meningitis, la doxiciclina puede estar menos indicada debido a que penetra con dificultad en el sistema nervioso central.

¶¶Dada la posibilidad de que las cepas de *B. anthracis* produzcan beta lactamasas de forma constitutiva e inducible, la penicilina y la ampicilina no deben ser utilizadas de forma aislada. Se recomienda la consulta a un especialista en enfermedades infecciosas. Otros antibióticos con actividad in vitro son tetraciclina, linezolid, macrólidos, aminoglucósidos y cefazolina. Las cepas de *B. anthracis* muestran de forma natural resistencia frente a sulfametoxazol, trimetoprima, cefuroxima, cefotaxima sodio, aztreonam y ceftazidima.

#Cuando no es posible administrar ciprofloxacino por vía intravenosa, puede ser aceptable el ciprofloxacino por vía oral debido a que se absorbe rápidamente y de forma suficiente en el tracto gastrointestinal, sin pérdidas sustanciales a consecuencia del metabolismo de primer pase. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan 1-2 horas después de la administración por vía oral; sin embargo, pueden no alcanzarse si existen vómitos o íleo.

**La American Academy of Pediatrics recomienda el tratamiento con tetraciclinas en los niños pequeños con infecciones graves (p. ej., fiebre manchada de las Montañas Rocosas). La dosis no debe superar los 200 mg/día.

††El tratamiento inicial se puede modificar en función de la evolución clínica del paciente; pueden ser adecuados uno o dos antibióticos (p. ej., ciprofloxacino o doxiciclina) a medida que mejora el paciente.

i.v., vía intravenosa; v.o., vía oral.

Adaptada de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Update: investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy, octubre de 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;26;50:909-919 (errata: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;50:962); y Stern E, Uhde K, Shadomy S y cols. Conference report on public health and clinical guidelines for anthrax. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:pii:07-0969.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 208-3 Concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de diversos antibióticos frente a cepas de *B. anthracis*, según los resultados obtenidos en cuatro estudios[58-61]

	Estudio							
	Mohammed[60] 2002		Coker[58] 2002		Cavallo[59] 2002		Turnbull[61] 2004	
Antibiótico	*Rango CMI**	*S-I-R (%)*[†]	*Rango CMI**	*S-I-R (#)*[†]	*Rango CMI**	*S-I-R (%)*[†]	*Rango CMI**[‡]	*S-I-R (%)*[†]
Ácido nalidíxico					0,125-32	94,8-4,2-1		
Amoxicilina					0,125-16	88,5-0-11,5		
Amoxicilina-ácido clavulánico							0,016-0,5	100-0-0
Azitromicina							1-12	26-64-10
Aztreonam					1≥128	0-0-100		
Cefaclor			0,125-0,75	25-0-0				
Cefalexina			0,38-2	25-0-0				
Cefalotina					0,125-32	83,2-12,2-24,6		
Cefotaxima							3-32	1-0-99
Cefoxitina					1-64	74-15,3-10,7		
Ceftriaxona	4-32	22-78-0			4-64	1-100-0		
Cefuroxima			6-48	1-19-5				
Ciprofloxacino	0,03-0,12[§]	100-0-0[§]	0,032-0,38	25-0-0	0,03-0,5	100-0-0	0,032-0,094	100-0-0
Clindamicina	≤0,5-1	94-6-0			0,125-1	100-0-0		
Cloranfenicol	2-8	100-0-0			1-4	100-0-0		
Doxiciclina			0,094-0,38	25-0-0	0,125-0,25	100-0-0		
Eritromicina	0,5-1[¶]	3,97-0[¶]			0,5-4	95,4-4,6-0	0,5-4	15-85-0
Estreptomicina					0,5-2	100-0-0		
Gatifloxacino					0,125-0,125	100-0-0		
Gentamicina					0,125-0,5	100-0-0	0,064-0,5	100-0-0
Imipenem					0,125-2	100-0-0		
Levofloxacino					0,03-1	100-0-0		
Pefloxacino					0,03-1	100-0-0		
Penicilina	≤0,06-128	97-0-3	<0,016-0,5	22-0-3	0,125-16	88,5-0-11,5	<0,016≥32	97-0-3
Piperacilina					0,25-32	99-1-0		
Rifampicina	≤0,25-0,5	100-0-0			0,125-0,5	100-0-0		
Teicoplanina					0,125-0,5	100-0-0		
Tetraciclina	0,03-0,06	100-0-0					0,016-0,094	100-0-0
Tobramicina			0,25-1,5	25-0-0				
Vancomicina	0,5-2	100-0-0			0,25-2	100-0-0	0,75-5	99-1-0

*Valores de la CMI en µg/ml.
[†]Interpretación categórica: sensibilidad (S), resistencia intermedia (I) y resistencia plena (R); expresado en forma del porcentaje de cepas (%) o del número de cepas (#), según la preferencia de cada grupo de investigación. (*Nota:* no se han definido los criterios estándar de interpretación relativos a *B. anthracis*.)
[‡]Determinación de la CMI mediante el Etest.
[§]Fue evaluado un subgrupo de 20 cepas y se observó que presentaban sensibilidad a clinafloxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino, esparfloxacino y trovafloxacino.
[¶]Un subgrupo de 20 cepas también fue evaluado frente a claritromicina (rango de la CMI, 0,12-0,25 µg/ml), azitromicina (rango de la CMI, 1-2 µg/ml) y doxiciclina (CMI ≤0,015 µg/ml). Disponible en: http://www.cidrap.umn.edu/idsa/bt/anthrax/biofacts/anthraxfactsheet.html[37].

La mayor parte de las cepas de *B. anthracis* de origen natural muestran una β-lactamasa y una cefalosporinasa débiles, inducibles y mediadas por mecanismos cromosómicos, y se han publicado algunos pocos casos de aparición de resistencia durante el tratamiento con penicilina. Sin embargo, hay que subrayar el hecho de que es relativamente fácil seleccionar en el laboratorio las cepas de *B. anthracis* resistentes a los antibióticos; también es imprescindible evaluar con detalle el patrón de resistencia de las cepas utilizadas en ataques de bioterrorismo con objeto de efectuar las modificaciones necesarias[62,63]. Las directrices relativas al carbunco originado en actos de bioterrorismo recomiendan el uso de fluoroquinolonas y de doxiciclina hasta que se obtienen los resultados correspondientes a los estudios de resistencia antibiótica, dado que en estas cepas se presume más probable una resistencia frente a los β-lactámicos[14].

CARBUNCO CUTÁNEO

El carbunco cutáneo de origen natural (es decir, sin posibilidades de liberación intencionada de las esporas) en el que no hay evidencia de sintomatología sistémica ha sido tratado tradicionalmente mediante la administración por vía oral de penicilina durante 7-10 días (amoxicilina, 500 mg cada 8 horas, o bien 80 mg/kg/día en dosis divididas, cada 8 horas en los niños, sin superar los 500 mg cada 8 horas). A pesar de que aparece resistencia frente a penicilina en aproximadamente el 10% de las cepas de *B. anthracis*, el consenso de los expertos reunidos por el CDC recomendó el uso continuado de penicilina frente al carbunco cutáneo adquirido de manera natural, junto con la realización de pruebas de sensibilidad antibiótica de la cepa causal y con un seguimiento estrecho del paciente[64].

A menos que haya una evidencia manifiesta de que la infección tiene un origen natural, debe ser considerada el resultado de la liberación intencionada de las esporas con una supuesta inhalación concomitante de las mismas, y, en función de ello, se recomienda como tratamiento de primera línea la administración durante 60 días de una fluoroquinolona o de doxiciclina (ciprofloxacino, 500 mg por vía oral, dos veces al día, o bien levofloxacino, 500 mg al día, o doxiciclina, 100 mg por vía oral, dos veces al día). Si las muestras para cultivo se obtuvieron a partir de las lesiones, se pueden efectuar modificaciones en este régimen en respuesta al perfil de resistencia observado. En los casos en los que ya han aparecido síntomas sistémicos, el paciente debe ser tratado mediante antibióticos por vía intravenosa, tal como se describe más adelante respecto al carbunco por inhalación.

CARBUNCO POR INHALACIÓN, GASTROINTESTINAL Y MENÍNGEO

Estas formas frecuentemente letales de carbunco requieren un tratamiento activo con administración de antibióticos por vía intravenosa, utilización de un vasopresor y de un respirador, e ingreso del paciente

en la UCI. El uso de modalidades adicionales como la inmunoglobulina frente al carbunco (AIG, *anthrax immune globulin*) o los anticuerpos monoclonales frente al carbunco debe ser considerado únicamente en consulta con el CDC y con otros expertos. Los pacientes experimentan a menudo un deterioro agudo y rápido a medida que el carbunco evoluciona hacia las fases fulminantes de la bacteriemia, de manera que, siempre que sea posible, el paciente debe ser ingresado en la UCI, incluso si inicialmente muestra una situación clínica aparentemente estable.

El tratamiento inicial debe incluir la administración de una fluoroquinolona o doxiciclina por vía intravenosa, en combinación con uno o dos antibióticos adicionales como rifampicina, clindamicina, vancomicina, un carbapenem, penicilina, ampicilina, cloranfenicol, linezolid, aminoglucósidos o claritromicina. Si se sospecha una meningitis se debe administrar una quinolona, más que doxiciclina, debido a las dificultades de este último antibiótico para alcanzar el SNC. La decisión respecto a los antibióticos a utilizar en segundo y tercer lugar es en cierta medida arbitraria y debe tener en cuenta la meningitis concomitante y la necesidad de conseguir la penetración del antibiótico en el SNC con medicamentos como penicilina, carbapenemes, rifampicina, vancomicina y cloranfenicol, además de la posibilidad de disminuir la síntesis bacteriana de toxinas con rifampicina, clindamicina, doxiciclina y claritromicina[65].

Dada la necesidad de utilizar los antibióticos más eficaces, generalmente se deja de lado la evitación habitual de las quinolonas y las tetraciclinas en los niños. Cuando se determina el perfil de resistencia de la cepa causante del carbunco y se demuestra la mejoría clínica, es posible efectuar modificaciones en el régimen antibiótico con objeto de disminuir su posible toxicidad. Los pacientes también pueden pasar a un tratamiento por vía oral a medida que tiene lugar la mejoría. Desde los ataques con carbunco de 2001 las recomendaciones respecto a la duración del tratamiento han sido de un total de 60 días, en relación con la germinación retardada de las esporas inhaladas. En la mayor parte de los casos es necesario el tratamiento intravenoso durante un mínimo de 10-14 días, seguido del tratamiento por vía oral. Los datos recientes obtenidos en estudios efectuados sobre primates no humanos respecto al carbunco por inhalación asociado a bacteriemia demuestran que tras un breve período de tiempo de tratamiento antibiótico los animales desarrollan una respuesta inmunitaria y quedan protegidos frente al fallecimiento asociado a la germinación retardada de las esporas retenidas tras la introducción de los antibióticos[66].

TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL

El carbunco por inhalación se asocia a una obstrucción linfática significativa que da lugar a edema pulmonar y a una acumulación rápida de líquido pleural. Éste en los pacientes que sufrieron los ataques de bioterrorismo de 2001 presentaba concentraciones muy elevadas de bacilos del carbunco, así como de antígenos de la pared celular y de la cápsula[49]. La PCR respecto a *B. anthracis* fue más a menudo positiva en las muestras de líquido pleural[67]. Tras la revisión de los casos de carbunco por inhalación en 2001 y 2006, así como después de la disminución significativa de la mortalidad observada en la serie de casos entre 1990 y 2005, el consenso de los expertos es el de que el tratamiento temprano y activo de los derrames pleurales mediante toracocentesis repetidas o drenaje mediante toracotomía se asocia a un incremento de la supervivencia[29,38,48,49]. Además de mejorar la oxigenación a través de la minimización de la pérdida de volumen pulmonar, el estudio de las concentraciones de las toxinas en el caso de 2006 demostró que el derrame pleural presentaba concentraciones muy elevadas de LF[68]. Esto hace que el carbunco por inhalación deba ser tratado básicamente como un empiema o como un derrame paraneumónico complicado.

FUNCIÓN DE LOS ESTEROIDES Y TRATAMIENTO DEL EDEMA GRAVE

Se ha propuesto la adición de corticoides para el tratamiento del edema cerebral y de los cuadros de incremento de la presión intracraneal en los pacientes con meningitis por carbunco, en función del efecto de esta medida en la mejora de la evolución de la meningitis neumocócica, aunque no se han efectuado ensayos clínicos con control para evaluar su efecto en el carbunco. Por otra parte, la mayor parte de las recomendaciones terapéuticas respecto al incremento de la presión intracraneal incluyen el uso de hiperventilación y de manitol. El tratamiento con esteroides también ha sido considerado en el edema grave que muestran a menudo los casos cutáneos, por inhalación y gastrointestinales, con cuadros potencialmente mortales de obstrucción, derrames pleurales masivos y ascitis, a pesar de que no se han efectuado estudios con control en los que se haya demostrado su eficacia[69]. Son necesarios estudios adicionales con esteroides sobre animales y también para definir la patogenia de la acumulación de líquido y la meningitis, con objeto de obtener una evidencia más objetiva que valide el uso de los esteroides en el carbunco humano.

INMUNOTERAPIA EN EL CARBUNCO

En la era preantibiótica el tratamiento del carbunco incluía la incisión, el cauterio y la aplicación de ácido. A finales de la década de 1890 varios investigadores franceses e italianos desarrollaron un suero hiperinmunitario derivado de animales que finalmente se convirtió en el tratamiento de referencia en Norteamérica durante la década de 1920 y que fue utilizado hasta la década de 1950. El antisuero se usó en el tratamiento de todas formas de carbunco y en estudios efectuados sin control se señaló que había disminuido la tasa de mortalidad global en los casos cutáneos desde un 24% hasta un 6%[70]. Las preparaciones de suero utilizadas y las cantidades y vías de administración aplicadas se determinaban de manera casi arbitraria, pero la existencia de algunos casos de supervivencia incluso de pacientes con bacteriemia y la inexistencia de otros tratamientos eficaces hicieron que el antisuero se convirtiera en el tratamiento de elección. Después, con el desarrollo de antibióticos eficaces, el antisuero dejó de utilizarse en la mayor parte del mundo y en la actualidad ya no se comercializa en casi ningún país. Todavía existe antisuero frente al carbunco en algunos países de la antigua Unión Soviética y en China, aunque no se suele utilizar.

Desde los ataques con carbunco de 2001 ha habido un interés renovado por el desarrollo de tratamientos complementarios, incluyendo los anticuerpos, debido a la elevada mortalidad asociada al carbunco por inhalación y también a la toma de conciencia renovada respecto a la función de las toxinas en la patogenia.

En la actualidad, la AIG se produce mediante plasmaféresis en personas vacunadas recientemente con la vacuna aprobada, que está constituida principalmente por PA. Dicha vacuna es elaborada en forma de un fármaco nuevo en fase de investigación (IND, *investigational new drug*) y bajo contrato con el gobierno estadounidense por parte de Cangene Corporation, en Canadá. Se utilizó junto con antibióticos y con hospitalización del paciente en la UCI en un único caso de carbunco por inhalación de origen natural que tuvo lugar en Pensilvania en 2006[68].

Los anticuerpos monoclonales humanos con afinidad elevada por el PA, raxibacumab (ABthrax) y MDX-1303 (Valortim), están actualmente en fase de producción para su almacenamiento por parte del Department of Homeland Security estadounidense (aunque también están en las fases finales del proceso de aprobación por parte de la Food and Drug Administration [FDA] estadounidense). MDX-1303 ha demostrado ser eficaz en el conejo y en un modelo de primate no humano en el que sobrevivió el 90-100% de los animales que recibieron anticuerpos monoclonales por vía intramuscular en el momento de la aplicación de los bacilos con una dosis 200 veces mayor a la LD_{50}, mientras que todos los animales del grupo control fallecieron al cabo de 1 semana[71]. Los resultados obtenidos en ensayos clínicos de fase I indican que la administración de una única dosis intramuscular podría dar lugar a concentraciones de anticuerpos comparables a las que se observan durante un período de hasta 2 meses en los animales vacunados[72]. La función de los anticuerpos monoclonales frente al carbunco en el tratamiento de esta enfermedad todavía no ha sido definida, pero posiblemente se puedan utilizar con un objetivo paliativo en forma de un IND de urgencia; mientras tanto, se siguen realizando estudios.

El uso potencial de la inmunoterapia sérica frente al carbunco puede ser considerado en Estados Unidos tras la consulta al CDC.

VACUNACIÓN

Las vacunas frente al carbunco en animales de experimentación y en personas han sido utilizadas desde hace más de 100 años, y el uso

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

efectivo de vacunas veterinarias con bacilos vivos y atenuados ha dado lugar a la disminución de los casos de animales y humanos en muchas regiones del mundo. A pesar de que hay algunos datos de carácter anecdótico que indican que tras la infección se desarrolla la inmunidad, en función de la observación de que las reinfecciones por carbunco humano son infrecuentes y menos graves, los datos más adecuados proceden de estudios efectuados sobre primates no humanos en los que se demuestra la resistencia frente a la reinfección tras la recuperación de cuadros de carbunco por inhalación[73]. La inmunidad humoral desempeña un papel clave en la respuesta frente al carbunco. Los anticuerpos frente al PA son los más importantes y el PA es el inmunógeno protector y el fundamento de la protección proporcionada por las vacunas humanas existentes en la actualidad. La función de la respuesta inmunitaria frente a las demás toxinas, el EF y el LF, en la protección frente al carbunco es controvertida y en los distintos estudios se han obtenido resultados contradictorios que demuestran una protección adicional o la inexistencia de una ventaja respecto a la protección cuando se utilizan para vacunar a animales, a pesar de la aparición de respuestas adecuadas de anticuerpos[74-76].

La vacuna humana aprobada en la actualidad en Estados Unidos, la vacuna del carbunco adsorbida (AVA, *anthrax vaccine adsorbed*) o AVA BioThrax es un sobrenadante del cultivo libre de células que contiene PA y que se obtiene a partir de una cepa no encapsulada y productora de toxinas de *B. anthracis* que ha sido absorbida en un gel de hidroxilo de aluminio. Esta vacuna, desarrollada por Wright y cols. a principios de la década de 1950, fue autorizada en 1970 y ha sido utilizada para la profilaxis de exposición por parte de veterinarios, trabajadores de laboratorios, la industria textil y otros ámbitos en los que podría haber una exposición laboral, y personal militar estadounidense. A pesar de que dicha vacuna no ha sido aprobada todavía por la FDA para la fase postexposición, también debería ser utilizada (en forma de IND) junto con los antibióticos necesarios para el control óptimo de la profilaxis postexposición del carbunco por inhalación[65].

La FDA aprobó en diciembre de 2008 un nuevo régimen de cinco dosis y la vía de administración de la vacuna AVA. El cambio de la vía de administración subcutánea por la intramuscular redujo los efectos adversos locales y la disminución de la dosis durante 2 semanas simplificó el régimen sin una reducción significativa de la inmunogenicidad al cabo de 7 meses[76a]. A las 0 y 4 semanas se administraron 0,5 ml de la vacuna AVA por vía intramuscular, seguida de inyecciones subsiguientes anuales a los 6, 12 y 18 meses, así como inyecciones de recuerdo anuales. La vacuna aprobada en Reino Unido, la vacuna del carbunco precipitada (AVP, *anthrax vaccine precipitated*), es similar a la vacuna AVA pero se administra en una serie de cuatro dosis a las 0, 3 y 6 semanas, y a los 6 meses, seguido de su administración en forma de inyecciones de recuerdo anuales. Los efectos adversos locales de carácter leve son tan frecuentes como con la vacuna AVA y con otras vacunas habituales en el adulto, al tiempo que son infrecuentes los efectos adversos graves e idiosincrásicos[77]. En un estudio efectuado por el ejército estadounidense sobre 601 receptores de la vacuna AVA, el 20% señaló la aparición de síntomas que fueron considerados por los propios vacunados como leves y se determinó que podían ser ignorados; el 15% señaló la aparición de síntomas que afectaron a su actividad durante un período breve de tiempo, pero sin limitar su rendimiento laboral; el 8% señaló la aparición de síntomas durante un breve período de tiempo que fueron aliviados mediante medicamentos sin necesidad de receta, y tan sólo el 2% señaló la aparición de síntomas que no fueron aliviados con los medicamentos y que limitaron durante un corto período de tiempo sus actividades laborales. El prurito, los nódulos subcutáneos y el eritema fueron más frecuentes en las mujeres que en los hombres[78].

La seguridad de la vacuna AVA ha sido objeto de una controversia considerable en relación con su uso obligatorio en los centros militares estadounidenses y también con sus efectos adversos y sus posibles efectos a largo plazo. Sin embargo, la seguridad y la eficacia de la vacuna AVA fueron confirmadas en una revisión detallada realizada por el Institute of Medicine de la National Academy of Sciences en 2002[79], al tiempo que desde entonces se han efectuado estudios de seguridad adicionales[5]. En una revisión realizada por el CDC sobre personas que recibieron la vacuna en forma de profilaxis postexposición tras los ataques con carbunco de 2001 no se observó ningún efecto adverso grave[80]. Dado que la vacuna AVA es un filtrado carente de células, no puede causar carbunco y no se ha asociado a malformaciones congénitas; la posible asociación con cuadros de neuritis óptica y de esclerosis múltiple no ha sido estadísticamente significativa[79,81].

En la antigua Unión Soviética se viene utilizando desde 1953 una vacuna atenuada viva constituida por esporas procedentes de una cepa toxigénica y no encapsulada de *B. anthracis*. La vacuna administrada mediante escarificación o por vía subcutánea parece ser razonablemente bien tolerada y se ha señalado que induce un cierto grado de protección frente al carbunco cutáneo[78]. En China se desarrolló una vacuna similar con esporas vivas en la década de 1960.

Desde los ataques con carbunco de 2001 se han realizado esfuerzos intensos para la elaboración de nuevas vacunas frente al carbunco que tengan calendarios de dosificación menos complejos y que den lugar a una reactividad local también menor. Se ha demostrado que una vacuna recombinante y altamente purificada fundamentada en el PA y con adyuvante de hidroxilo aluminio protege a los primates no humanos frente al carbunco por inhalación tras la administración de tan sólo una o dos dosis; en la actualidad está siendo evaluada en ensayos clínicos[82]. Por otra parte, entre las iniciativas para mejorar las vacunas fundamentadas en el PA están el uso del PA con otros adyuvantes y mediante otros sistemas de administración o por vías distintas. La investigación también ha identificado antígenos adicionales como posibles candidatos futuros a la vacuna, tal como la cápsula del bacilo[83,84] y las proteínas de las esporas[85], que han demostrado inducir protección en animales de experimentación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dirckx J. Virgil on anthrax. *Am J Dermatopathol* 1981;**3**:191-5.
2. Jay V. The legacy of Robert Koch. *Arch Pathol Lab Med* 2001;**125**:1148-9.
3. Carter T. The dissemination of anthrax from imported wool: Kidderminster 1900-1914. *Occup Environ Med* 2004;**61**: 103-7.
4. Abramova F, Grinberg L, Yampolskaya O, et al. Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak of 1979. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;**90**:2291-4.
5. Stone R. Peering into the shadows: Iraq's bioweapons program. *Science* 2002;**297**:1110-2.
6. Redmond C, Pearce MJ, Manchee RJ, et al. Deadly relic of the Great War. *Nature* 1998;**393**:747-8.
7. Glassman H. Industrial inhalation anthrax (discussion). *Bacteriol Rev* 1966;**30**:657-9.
8. Gochenour W, Sawyer W, Henderson J, et al. On the recognition and therapy of Simian woolsorter's disease. *J Hyg* 1963;**61**:317-22.
9. Henderson D, Peacock S, Belton F. Observations on the prophylaxis of experimental pulmonary anthrax in the monkey. *J Hyg* 1956;**54**:28-36.
10. Stanley J, Smith H. Purification of factor I and recognition of a third factor of the anthrax toxin. *J Gen Microbiol* 1961;**26**: 49-66.
11. Young J, Collier R. Anthrax toxin: receptor binding, internalization, pore formation, and translocation. *Annu Rev Biochem* 2007;**76**:243-65.
12. Baldari C, Tonello F, Paccani S, et al. Anthrax toxins: a paradigm of bacterial immune suppression. *Trends Immunol* 2006;**27**:434-40.
13. Tournier J, Quesnel Hellmann A, Cleret A. Contribution of toxins to the pathogenesis of inhalational anthrax. *Cell Microbiol* 2007;**9**:555-65.
14. Inglesby T, O'Toole T, Henderson D, et al. Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA* 2002;**287**:2236-52.
15. Sherer K, Li Y, Cui X. Lethal and edema toxins in the pathogenesis of *Bacillus anthracis* septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**:211-21.
16. Bolcome R, Sullivan S, Zeller R, et al. Anthrax lethal toxin induces cell death-independent permeability in zebrafish vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**:2439-44.
17. Cendrowski S, MacArthur W, Hanna P. *Bacillus anthracis* requires siderophore biosynthesis for growth in macrophages and mouse virulence. *Mol Microbiol* 2004;**51**:407-17.
18. Gat O, Mendelson I, Chitlaru T, et al. The solute-binding component of a putative Mn(II) ABC transporter (MntA) is a novel *Bacillus anthracis* virulence determinant. *Mol Microbiol* 2005;**58**:533-51.
19. Heffernan B, Thomason B, Herring-Palmer A, et al. *Bacillus anthracis* anthrolysin O and three phospholipases C are functionally redundant in a murine model of inhalation anthrax. *FEMS Microbiol Lett* 2007;**271**:98-105.
20. Shatalin K, Gusarov I, Avetissova E, et al. *Bacillus anthracis*-derived nitric oxide is essential for pathogen virulence and survival in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**: 1009-13.
21. World Health Organization (WHO). World Anthrax Data Site, 2003. Available at: <http://www.vetmed.lsu.edu/whocc/mp_world.htm>; Accessed March 19, 2009.
22. Smith KL, deVos V, Bryden H, et al. *Bacillus anthracis* diversity in Kruger National Park. *J Clin Microbiol* 2000;**38**: 3780-4.

23. Smith KL, deVos V, Bryden HB, et al. Meso-scale ecology of anthrax in southern Africa: a pilot study of diversity and clustering. *J Appl Microbiol* 1999;**87**:204-7.
24. Sterne M. Distribution and economic importance of anthrax. *Fed Proc* 1967;**26**:1493-5.
25. Davies J. A major epidemic of anthrax in Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 1982;**28**:291-8.
26. Davies J. A major epidemic of anthrax in Zimbabwe: the experience at the Beatrice Road Infectious Diseases Hospital, Harare. *Cent Afr J Med* 1985;**31**:176-80.
27. Clegg SB, Turnbull PC, Foggin CM, et al. Massive outbreak of anthrax in wildlife in the Malilangwe Wildlife Reserve, Zimbabwe. *Vet Rec* 2007;**160**:113-8.
28. Hugh-Jones ME, deVos V. Anthrax and wildlife. *Rev Sci Tech* 2002;**21**:359-83.
29. Centers for Disease Control (CDC). Inhalation anthrax associated with dried animal hides—Pennsylvania and New York City, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;**55**:280-2.
30. Centers for Disease Control (CDC). Cutaneous anthrax associated with drum making using goat hides from West Africa—Connecticut, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;**57**:628-31.
31. de Vos V. The ecology of anthrax in the Kruger National Park, South Africa. *Salisbury Med Bull* 1990;**68**(Spec Suppl): 19-23.
32. Turnbull PCB. *Guidelines for the Surveillance and Control of Anthrax in Human and Animals*. 3rd ed. Geneva: WHO; 1998. Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/anthrax/whoemczdi986text.pdf>; Accessed March 19, 2009.
33. Gold H. Anthrax: a report of one hundred seventeen cases. *AMA Arch Intern Med* 1955;**96**:387-96.
34. Roche K, Chang M, Lazarus H. Cutaneous anthrax infection. *N Engl J Med* 2001;**345**:1611.
35. Cinti S, Robinson-Dunn B, Mackler N. Anthrax. Available at: <http://pier.acponline.org/physicians/public/d892/primary.prevention/d892-s1.html>; Accessed March 19, 2009.
36. Quinn C, Dull P, Semenova V, et al. Immune responses to *Bacillus anthracis* protective antigen in patients with bioterrorism-related cutaneous or inhalation anthrax. *J Infect Dis* 2004;**190**:1228-36.
37. Infectious Diseases Society of America. Anthrax: current, comprehensive information on pathogenesis, microbiology, epidemiology, diagnosis, treatment, and prophylaxis. Available at: <http://www.cidrap.umn.edu/idsa/bt/anthrax/biofacts/anthraxfactsheet.html>; Accessed March 19, 2009.
38. Holty J, Bravata D, Liu H, et al. Systematic review: a century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005. *Ann Intern Med* 2006;**144**:270-80.
39. Plotkin S, Brachman P, Utell M, et al. An epidemic of inhalation anthrax, the first in the twentieth century. 1. Clinical features. *Am J Med* 1960;**29**:992-1001.
40. Macher A. Industry-related outbreak of human anthrax, Massachusetts, 1868. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:1182.
41. Norman P, Ray J, Brachman P, et al. Serological testing for anthrax antibodies in workers in a goat hair processing mill. *Am J Hyg* 1960;**72**:32-7.
42. Chakrabarty K, Wu W, Leland Booth J, et al. Human lung innate immune response to *Bacillus anthracis* spore infection. *Infect Immun* 2007;**75**:3729-38.
43. Coleman M, Thran B, Morse S, et al. Inhalation anthrax: dose response and risk analysis. *Biosecur Bioterr* 2008;**6**:147-59.
44. Lucey D. Anthrax. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone*; 2005. p. 3620.
45. Brookmeyer R, Johnson E, Bollinger R. Modeling the optimum duration of antibiotic prophylaxis in an anthrax outbreak. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:10129-32.
46. Fine A, Wong J, Fraser H, et al. Is it influenza or anthrax? A decision analytic approach to the treatment of patients with influenza-like illnesses. *Ann Emerg Med* 2004;**43**:318-28.
47. Wood B, DeFranco B, Ripple M, et al. Inhalational anthrax: radiologic and pathologic findings in two cases. *Am J Roentgenol* 2003;**181**:1071-8.
48. Jernigan J, Stephens D, Ashford D, et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:933-43.
49. Guarner J, Jernigan J, Shieh W. Pathology and pathogenesis of bioterrorism-related inhalational anthrax. *Am J Pathol* 2003;**163**:701-9.
50. Sirisanthana T, Brown A. Anthrax of the gastrointestinal tract. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:649-51.
51. Beatty M, Ashford D, Griffin P, et al. Gastrointestinal anthrax. *Arch Intern Med* 2003;**163**:2527-31.
52. Doganay M, Almac A, Hanagasi R. Primary throat anthrax. *Scand J Infect Dis* 1986;**18**:415-9.
53. Sirisanthana T, Navachareon N, Tharavichitkul P, et al. Outbreak of oral-pharyngeal anthrax: an unusual manifestation of human infection with *Bacillus anthracis*. *Am J Trop Med Hyg* 1984;**33**:144-50.
54. Haight T. Anthrax meningitis: review of the literature and report of two cases with autopsies. *Am J Med Sci* 1952;**224**: 57-69.
55. Sejvar J, Tenover F, Stephens D. Management of anthrax meningitis. *Lancet Infect Dis* 2005;**5**:287-95.
56. van Sorge NM, Ebrahimi CM, McGillivray SM, et al. Anthrax toxins inhibit neutrophil signaling pathways in brain endothelium and contribute to the pathogenesis of meningitis. *PLoS ONE* 2008;**3**:e2964.
57. Lanska D. Anthrax meningoencephalitis. *Neurology* 2002;**59**: 327-34.
58. Coker P, Smith K, Hugh-Jones M. Antimicrobial susceptibilities of diverse *Bacillus anthracis* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:3843-5.
59. Cavallo J, Ramisse F, Girardet M, et al. Antibiotic susceptibilities of 96 isolates of *Bacillus anthracis* isolated in France between 1994 and 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:2307-9.
60. Mohammed M, Marston C, Popovic T, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Bacillus anthracis*: comparison of results obtained by using the National Committee for Clinical Laboratory Standards broth microdilution reference and Etest agar gradient diffusion methods. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:1902-7.
61. Turnbull P, Sirianni N, LeBron C. MICs of selected antibiotics for *Bacillus anthracis, Bacillus cereus, Bacillus thuringiensis*, and *Bacillus mycoides* from a range of clinical and environmental sources as determined by the Etest. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:3626-34.
62. Brook I, Elliott T, Pryor H II, et al. In vitro resistance of *Bacillus anthracis* Sterne to doxycycline, macrolides and quinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2001;**18**:559-62.
63. Athamna A, Athamna M, Abu-Rashed N, et al. Selection of *Bacillus anthracis* isolates resistant to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2004;**54**:424-8.
64. Stern E, Uhde K, Shadomy S, et al. Conference report on public health and clinical guidelines for anthrax. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:07-0969.
65. Bartlett J, Inglesby T Jr, Borio L. Management of anthrax. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:851-8.
66. Vietri N, Purcell B, Tobery S, et al. A short course of antibiotic treatment is effective in preventing death from experimental inhalational anthrax. *J Infect Dis* 2009;**199**:336-41.
67. Hoffmaster A, Meyer R, Bowen M, et al. Evaluation and validation of real-time polymerase chain reaction assay for rapid identification of *Bacillus anthracis*. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**: 1178-81.
68. Walsh J, Pesik N, Quinn C, et al. A case of naturally acquired inhalation anthrax: clinical care and analyses of anti–protective antigen immunoglobulin G and lethal factor. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:968-71.
69. Doust J, Sarkarzadeh A, Kavoossi K. Corticosteroid in treatment of malignant edema of chest wall and neck (anthrax). *Dis Chest* 1968;**53**:773-4.
70. Regan J. The advantage of serum therapy as shown by comparison of carious methods of treatment of anthrax. *Am J Med Sci* 1921;**162**:406-23.
71. Vitale L, Blanset D, Lowy I, et al. Prophylaxis and therapy of inhalational anthrax by a novel monoclonal antibody to protective antigen that mimics vaccine-induced immunity. *Infect Immun* 2006;**74**:5840-7.
72. Subramanian G, Cronin P, Poley G, et al. A phase 1 study of PAmAb, a fully human monoclonal antibody against *Bacillus anthracis* protective antigen, in healthy volunteers. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:1220.
73. Vietri N, Purcell B, Lawler J, et al. Short-course postexposure antibiotic prophylaxis combined with vaccination protects against experimental inhalational anthrax. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**102**:7813-6.
74. Mahlandt B, Klein F, Lincoln R, et al. Immunologic studies of anthrax. 4. Evaluation of the immunogenicity of three components of anthrax toxin. *J Immunol* 1966;**96**:727-33.
75. Wright G, Green T, Kanode RJ. Studies on immunity in anthrax. 5. Immunizing activity of alum-precipitated protective antigen. *J Immunol* 1954;**73**:387-91.
76. Little S, Knudson G. Comparative efficacy of *Bacillus anthracis* live spore vaccine and protective antigen vaccine against anthrax in the guinea pig. *Infect Immun* 1986;**52**:509-12.

76a. BioThrax [package insert]. Lansing, MI, Emergent BioDefense Operations Lansing Inc; 2009.

77. Grabenstein J. Vaccines: Countering anthrax—vaccines and immunoglobulins. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:129-36.
78. Brachman P, Friedlander A, Grabenstein J. Anthrax vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 111-26.
79. Committee to Assess the Safety and Efficacy of the Anthrax Vaccine MFA. *The Anthrax Vaccine: Is It Safe? Does It Work?*. Washington, DC: Institute of Medicine (IOM); 2002.
80. Tierney B, Martin S, Franzke L, et al. Serious adverse events among participants in the Centers for Disease Control and Prevention's Anthrax Vaccine and Antimicrobial Availability Program for persons at risk for bioterrorism-related inhalational anthrax. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:905-11.
81. Payne D, Rose C, Kerrison J, et al. Anthrax vaccination and risk of optic neuritis in the United States military, 1998-2003. *Arch Neurol* 2006;**63**:871-5.
82. Gorse G, Keitel W, Keyserling H, et al. Immunogenicity and tolerance of ascending doses of a recombinant protective antigen (rPA 102) anthrax vaccine: a randomized, double-blinded, controlled, multicenter trial. *Vaccine* 2006;**24**: 5950-9.
83. Chabot D, Scorpio A, Tobery S, et al. Anthrax capsule vaccine protects against experimental infection. *Vaccine* 2004;**23**:43-7.
84. Joyce J, Cook J, Chabot D, et al. Immunogenicity and protective efficacy of *Bacillus anthracis* poly-gamma-D-glutamic acid capsule covalently coupled to a protein carrier using a novel triazine-based conjugation strategy. *J Biol Chem* 2006;**281**:4831-43.
85. Brossier F, Levy M, Mock M. Anthrax spores make an essential contribution to vaccine efficacy. *Infect Immun* 2002;**70**:661-4.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

209

Otras especies de *Bacillus* distintas de *Bacillus anthracis* y géneros relacionados

THOMAS FEKETE

Microbiología

Las bacterias del género *Bacillus* están bien adaptadas a su hábitat normal en el suelo. Entre ellas se incluye a *Bacillus anthracis*, que se describe en otro capítulo del libro (cap. 208). Estos bacilos grampositivos o gramvariables, aerobios o anaerobios facultativos, en forma de bastoncillo, tienen sus extremos redondeados o cuadrados, forman endosporas, toleran grados de temperatura y humedad extremos y son ubicuos. Se encuentran en la superficie de lagos y en el sedimento de los mares, incluso a gran profundidad. Su robustez en condiciones de desecación y calor se ha usado para determinar la eficacia de la esterilización por calor *(B. stearothermophilus)* y de los procedimientos de fumigación *(B. subtilis)*. En muchos miembros del género *Bacillus* se ha visto una relación con animales (de forma saprofita o patógena). Esos animales varían desde pequeños insectos a grandes mamíferos, incluido el ser humano.

Los últimos cambios en la taxonomía del género Bacillus incluyen el paso de *B. alvei* al género Paenibacillus y la ubicación tanto de *B. brevis* como de *B. laterosporus* en el género *Brevibacillus*[1]. *B. cereus, B. anthracis, B. thuringiensis, B. pseudomycoides, B. weihenstephanensis* y *B. mycoides* se han ubicado en un único grupo, llamado grupo *B. cereus*, por su estrecho parecido entre ellos[2]. Los métodos más sofisticados de genotipificación y el descubrimiento de nuevas cepas en distintos nichos ambientales, sobre todo en zonas con temperaturas extremas, han demostrado que existe una gran divergencia de tipos de cepas en cada especie[3]. Gran parte de esta relación se debe a la significativa heterogeneidad genética y enzimática que existe dentro de *B. cereus*. De hecho, distintas cepas de una misma especie del grupo *B. cereus* pueden estar más relacionadas con otras especies del grupo que con otras cepas de la propia especie[4]. Por otro lado, existe un rango de diversidad muy escaso en *B. anthracis*, cuyas cepas ocupan una estrecha banda dentro de la amplitud de *B. cereus*, lo que sugiere que *B. anthracis* es una especie más reciente derivada de *B. cereus*. Esta semejanza en el ADN y en algunas enzimas puede parecer sorprendente, ya que existen grandes diferencias clínicas entre las enfermedades causadas por *B. cereus* y *B. anthracis*, pero debería servir como recordatorio de lo poco que es necesario cambiar para convertir a un microorganismo bastante inocuo en un serio patógeno. La secuenciación detallada del ADN cromosómico muestra sutiles distinciones dentro del grupo e indica la existencia de una considerable transferencia lateral de genes, lo que se debe con mayor probabilidad a la adquisición de fagos integrados estables[4]. Especies de *Bacillus* menos relacionadas, que pueden encontrarse con menor frecuencia en el laboratorio de microbiología clínica humana, son *B. subtilis, B. licheniformis, B. megaterium, B. pumilus y B. sphaericus*. Las especies de *Bacillus* crecen fácilmente en los medios de cultivo habituales en el laboratorio clínico. La mayoría de las cepas crecen mejor a temperatura ambiente (25-37 °C). Todas son capaces de formar esporas (lo que constituye parte de la definición de este género), pero varían ampliamente en motilidad, morfología de las colonias y necesidades nutricionales. Se trata de bacterias bastante grandes, cuyas dimensiones oscilan entre 3 por 0,4 µm y 9 por 2 µm. Aunque suelen ser grampositivos en su crecimiento inicial, los cultivos antiguos pueden ser gramvariables o incluso gramnegativos[5]. En la mayoría de los laboratorios clínicos, la primera y más urgente tarea es distinguir *B. anthracis* de otras especies de *Bacillus*. *B. anthracis* es no hemolítico en agar-sangre de carnero o de caballo, y no presenta motilidad, mientras que la mayoría de las otras cepas clínicas tienen motilidad y son β-hemolíticas. Se ha informado de cepas de *B. anthracis* ligeramente hemolíticas, mientras que algunas de las cepas distintas de B. anthracis, aisladas con menor frecuencia, no tienen motilidad y son no hemolíticas. En estas últimas, pueden ser necesarios análisis bioquímicos detallados y pruebas de toxina. Los equipos diagnósticos automatizados para bacterias grampositivas suelen distinguir *B. anthracis* de otras especies de *Bacillus*. Quizá resulte sorprendente que las pruebas comercializadas para distinguir *B. anthracis* de sus parientes cercanos suelen ser fáciles de realizar, lo que constituye un hecho afortunado. Algunas especies, como *B. sphaericus* y *B. badius*, no son bioquímicamente reactivas, por lo que son difíciles de identificar mediante los equipos bioquímicos comerciales. La identificación y caracterización de cada cepa puede realizarse en laboratorios de referencia mediante varias pruebas, como antígenos flagelares, fagotipificación, cromatografía de gas-líquido y espectroscopia de masas[5].

Epidemiología

La amplia distribución del género *Bacillus* en la naturaleza explica su frecuente aislamiento en el laboratorio. En muchos casos, el aislamiento de especies de *Bacillus* en muestras clínicas hace pensar en la posibilidad de una contaminación, ya que las esporas ambientales pueden germinar rápidamente en varios medios de laboratorio. El género *Bacillus* forma parte de la flora fecal normal, aunque de forma transitoria[6]. Con el fin de detectar la presencia de *B. cereus* en las heces se realizaron pruebas a niños y adultos, y se observaron tasas de recuperación de entre 0% y 43% en ausencia de diarrea. La densidad de *B. cereus* en las heces es, en general, baja (cerca de 100 microorganismos viables por gramo), pero puede ser considerablemente mayor. Las cepas de *B. cereus* halladas en las heces son las mismas que las encontradas en los alimentos, y la ubicuidad de *B. cereus* se refleja en la gran cantidad de cepas diferentes halladas en cultivos fecales de personas sanas. Sin embargo, durante brotes epidémicos, puede demostrarse que la cepa de *B. cereus* causante de intoxicación alimentaria es concordante, en cuanto a biotipo, serotipo, producción de toxina y tipo de fago, en todos los enfermos[7].

En ocasiones, se han publicado brotes nosocomiales de infección por especies de *Bacillus*[6]. En un centro sanitario, *B. cereus* fue una causa continua de cultivos respiratorios positivos y de morbilidad (incluyendo dos casos de verdadera bacteriemia y uno de neumonía mortal) en una unidad de cuidados intensivos[8]. Esta epidemia fue consecuencia de una mala esterilización de los circuitos respiratorios. No se produjeron otras infecciones a tasas mayores que las habituales durante el período epidémico, porque el grado de esterilización fue suficiente para erradicar a las bacterias no esporuladas, aunque no a *B. cereus*. Otras especies de *Bacillus* pueden persistir durante largos períodos de tiempo, y al final causan problemas médicos, como sucedió a lo largo de 10 años con 12 casos de bacteriemia por *B. sphaericus* en un hospital oncológico pediátrico de Italia[9].

Seudoinfección y contaminación

Más frecuentes que los auténticos brotes son las seudoepidemias, en las que se recupera una o varias cepas de *Bacillus* en pacientes con una fuente común de contagio[10,11]. En estos casos, los estudios bioquímicos y moleculares pueden identificar a una única cepa, incluso aunque no esté causando enfermedad en realidad. Y a la inversa, un cierto número de infecciones por *Bacillus* pueden asemejar brotes epidémicos puntuales si representan una tasa de infección por microorganismos ambientales mayor que la esperada. Un pequeño grupo de infecciones

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

graves por *Bacillus* (todas acompañadas de bacteriemia) que se produjeron durante 10 días en una unidad oncológica pediátrica demostró que las cepas recuperadas eran diferentes entre sí y distintas de otras cepas enviadas para análisis[12].

La contaminación por *Bacillus* ha dado lugar a tasas de falsos positivos de hasta un 0,1-0,9% en todos los hemocultivos analizados[13]. Puesto que el género *Bacillus* es un contaminante habitual y raramente produce enfermedad, muchos laboratorios no identifican las cepas de *Bacillus* hasta el nivel de especie (excepto para excluir la posibilidad de *B. anthracis*). El género *Bacillus* puede sobrevivir en altas concentraciones de etanol (de hasta el 95%), incluidos los aerosoles de etanol al 70% que se usan, a veces, para la higiene de manos[10]. En una seudoepidemia, la construcción de un acceso hospitalario para vehículos multiplicó por 13 el número de hemocultivos positivos para el género *Bacillus*[11]. El problema se relacionó con la contaminación directa de los frascos de hemocultivo almacenados y con la limpieza insuficiente de los frascos antes de la introducción de las muestras. Incluso en ausencia de una seudoepidemia, puede ser difícil distinguir la verdadera infección por *Bacillus* de la contaminación. El mejor indicador de una auténtica bacteriemia es, por ejemplo, la presencia de múltiples cultivos positivos o una bacteriemia recurrente. En un estudio que comparó a pacientes con dos frascos positivos para *Bacillus,* frente a pacientes con sólo un frasco positivo, el 29% (5/17) de los episodios con ambos frascos positivos se asociaron a un hemocultivo posterior positivo, frente al 3% de pacientes (2/59) con un sólo frasco positivo[14]. Esto sugiere que, en el caso de *Bacillus* spp., la preparación cutánea puede ser menos importante que la manipulación de las muestras en los hemocultivos falsos positivos. En un hospital japonés, se observó que 29 enfermos presentaron bacteriemia por *Bacillus* spp. (más de la mitad eran *B. cereus*)[15]. Sin embargo, no se trató a estos pacientes frente a *Bacillus* y mejoraron clínicamente. La revisión de las medidas de control de infección identificaron métodos subóptimos en la manipulación de catéteres (desinfectante incorrecto, pausas durante la infusión y reutilización de los tapones de las llaves de paso). Cuando se corrigieron estos defectos, cesó la seudoepidemia de bacteriemia por *Bacillus* spp. También se han comunicado falsos positivos del género *Bacillus* en cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) [16].

Usos comerciales del género *Bacillus*

Se han purificado las toxinas del patógeno para insectos *B. thuringiensis* (Bt), y se encuentran entre los agentes «naturales» de control más usados en agricultura. Tanto los microorganismos *B. thuringiensis* como sus toxinas purificadas pueden aplicarse a plantas de importancia comercial para reducir el daño provocado por plagas de insectos, y pueden obtenerse fácilmente en centros de jardinería para rociar o espolvorear sobre las áreas de actividad de los insectos. La ingeniería genética ha permitido la inserción del gen de la toxina de Bt en otras bacterias que pueden vivir de forma íntima con las plantas (p. ej., entre sus raíces o incluso entre sus células) protegiéndolas. Se han insertado genes de la toxina Bt en plantas cultivadas de forma comercial, como tabaco, tomate y algodón, lo que proporciona una resistencia natural a los insectos. Se han comercializado esporas de *Bacillus* spp. en desatascadores no químicos que funcionan al germinar las esporas y digerir enzimáticamente parte de la obstrucción[17]. Se ha vendido *B. subtilis* como «probiótico» v.o., y ha provocado infección en al menos un paciente inmunocomprometido[18].

Propiedades de adherencia

La adherencia de algunas especies de *Bacillus* a los catéteres plásticos intravasculares puede ayudar a explicar la frecuencia con la que la infección por *Bacillus* spp. se presenta como bacteriemia, de la que fue responsable en 26 de 38 pacientes en una serie[19]. La microscopia electrónica de barrido de un catéter de Hickman retirado a un enfermo oncológico con bacteriemia persistente por *Bacillus* spp. mostró microorganismos insertados en un manto de glucocáliz[20]. *B. licheniformis* presenta a menudo colonias mucosas, lo que puede explicar en parte su capacidad de producir infecciones algo indolentes aunque de difícil tratamiento en pacientes con catéteres vasculares permanentes de larga duración[21].

Manifestaciones clínicas

INTOXICACIÓN ALIMENTARIA

La intoxicación por ingesta de toxinas derivadas del género *Bacillus* es una forma infrecuente, aunque bien descrita, de intoxicación alimentaria. Un informe de mediados de la década de 1980 en Inglaterra y Gales demostró que se producía una intoxicación alimentaria por *Bacillus* spp. por cada 129 de *Campylobacter,* 95 de otras bacterias (*Salmonella, Shigella,* etc.) y 5,6 de *Clostridium perfringens*[22]. Como en otras intoxicaciones alimentarias producidas por toxinas, la intoxicación alimentaria por *Bacillus* spp. ocurre dentro de las primeras 24 horas de la ingesta; a menudo a las pocas horas de la comida contaminada. Las toxinas de *Bacillus* spp. pueden producir dos tipos de síndromes: diarreico y emético. El síndrome diarreico se caracteriza por diarrea profusa y retortijones, pero raramente por vómitos o fiebre. El inicio tiene lugar entre 8 y 16 horas tras la ingesta del alimento contaminado, y la enfermedad es breve (mediana de 24 horas). La forma emética (semejante a la de la enterotoxina alimentaria de *Staphylococcus aureus*) presenta un inicio incluso más rápido (de 1 a 5 horas) y se caracteriza por náuseas, vómitos y retortijones, aunque puede aparecer diarrea en cerca de un tercio de los casos. También remite en las primeras 24 horas. Se ha demostrado que las toxinas responsables de estos dos síndromes clínicos difieren en algunos aspectos. La toxina diarreica es, en realidad, una mezcla de dos o más proteínas con pesos moleculares de 36 a 45 kDa. Se desconoce el mecanismo de acción exacto, aunque en modelos animales las toxinas desestabilizan las membranas celulares y poseen actividad esfingomielinasa. La toxina diarreica es termolábil y puede reducirse o eliminarse calentando los alimentos lo suficiente para destruir al microorganismo en su fase vegetativa. Esto es fundamental, puesto que se cree que la ingesta de *Bacillus* spp. productores de toxinas puede dar lugar a intoxicación alimentaria diarreica mediante la elaboración de toxina en el tubo digestivo proximal. Los alimentos relacionados con mayor frecuencia con una intoxicación alimentaria diarreica por *Bacillus* spp. son carnes, verduras y salsas[22]. Aunque la mayoría de los microorganismos aislados de la forma diarreica de intoxicación alimentaria por *Bacillus* spp. son *B. cereus,* también se han observado brotes relacionados con *B. licheniformis* y *B. pumilus*[23].

La toxina emética es un pequeño péptido de unos 10 kDa. Es termoestable y se relaciona con alimentos ricos en almidón, como el arroz. El problema empeora si el arroz se conserva a temperatura ambiente durante toda la noche (para prevenir su coagulación en el frigorífico) y se recalienta al día siguiente (p. ej., arroz frito). El calentamiento o recalentamiento de la comida puede eliminar los microorganismos viables de *Bacillus* spp. y la toxina diarreica, pero no la toxina emética. Las cepas de *Bacillus* pueden producir una u otra toxina, pero casi nunca las dos a la vez. Los estudios genéticos de las cepas que producen toxina emética muestran que pertenecen a un único grupo (III) y subgrupo (BC05) genético de *B. cereus,* mientras que las productoras de toxina diarreica pueden pertenecer a cualquiera de cinco de los siete grupos genéticos de *B. cereus*[24]. Otro miembro del grupo de *B. cereus* se ha asociado con una enfermedad transmitida por alimentos, que es infrecuente pero grave. Esta cepa aún no ha recibido un nombre, pero presenta como rasgo genético distintivo un genoma un 25% menor que la mayoría de *B. cereus*[4]. Al menos un brote de intoxicación alimentaria por *B. licheniformis* fue similar, desde un punto de vista clínico, al síndrome emético causado por *B. cereus,* aunque la toxina polipeptídica de *B. licheniformis* difiere de la de *B. cereus*[25]. En raras ocasiones, la toxina emética puede dar lugar a una hepatopatía significativa, llegando incluso a insuficiencia hepática fulminante[26]. Se cree que se debe a la inhibición de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

Ambas intoxicaciones alimentarias pueden diagnosticarse mediante el cultivo de los alimentos, del líquido diarreico o de los vómitos. Aunque el cultivo de los microorganismos del género *Bacillus* es sencillo, no se realiza de rutina en la evaluación de la diarrea cuando se envían heces para cultivo. Las pruebas de identificación de toxinas son

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

difíciles, puesto que la disponibilidad de pruebas comerciales no es generalizada. En ocasiones, la causa de la intoxicación alimentaria se deduce en lugar de documentarse. Los amplios estudios realizados con brotes asociados a restaurantes han permitido determinar de forma probabilística la causa de la enfermedad transmitida por alimentos debido a la contribución relativa de la mala higiene, un cocinado insuficiente, una conservación inadecuada de la comida o una contaminación de los utensilios[27]. La conservación inadecuada de los alimentos es el principal responsable de la enfermedad asociada a *B. cereus,* como sucede con los vómitos y la diarrea asociados a las toxinas de *C. perfringens* y *S. aureus*. Aunque la intoxicación alimentaria por *Bacillus* spp. ocurre a menudo en forma de epidemias con una fuente puntual, se desconoce la dosis infecciosa/tóxica exacta de *Bacillus* spp. en la comida. Los análisis alimentarios que muestran concentraciones de *B. cereus* superiores a 10^5 por gramo de alimento son preocupantes, y deberían conducir a una valoración minuciosa de la manipulación y almacenamiento de los alimentos, incluso en ausencia de intoxicación alimentaria conocida[28]. En un brote en el que se asoció una intoxicación alimentaria por *B. cereus* a la mayonesa en una ensalada de patatas, se recuperaron sólo 10^3 bacterias por gramo de mayonesa[29]. La verdadera concentración de *B. cereus* servida en los alimentos pudo haber sido mayor, puesto que la ensalada de patata fue preparada por un abastecedor inexperimentado y almacenada a temperatura ambiente. Algunas epidemias de intoxicación alimentaria por *Bacillus* spp. han afectado a un gran número de casos. En Londres, una intoxicación alimentaria diarreica por *B. cereus* afectó, al menos, a 139 de casi 1.000 personas que comieron juntas durante un acontecimiento en un campus universitario donde se sirvió carne a la parrilla[30]. De los que sufrieron intoxicación alimentaria, la quinta parte presentó fiebre (febrícula) y un tercio desarrolló síntomas más allá del intervalo habitual de 6-24 horas (la mayoría a las 6 horas) tras la exposición. Algunas personas siguieron enfermas incluso 20 días después del inicio de los síntomas, aunque la mediana duración fue de 2 días. El vehículo fue la carne de cerdo con $>10^5$ *Bacillus cereus* por gramo (determinado en los restos de comida con posterioridad a la intoxicación alimentaria; se desconoce la concentración existente en el momento de la intoxicación).

Las tasas de ataque de intoxicación alimentaria por *Bacillus* spp. pueden ser altas. En un brote en la cafetería de un hospital, 160 de 249 (64%) empleados refirieron sufrir un cuadro compatible con la forma diarreica de intoxicación alimentaria por *Bacillus* spp., relacionada con el consumo de arroz o pollo (ambos con cultivos positivos para *B. cereus*)[31].

Existe una forma diferente de intoxicación alimentaria que se ha relacionado con *B. subtilis*. Este síndrome se caracteriza por un período de incubación corto (mediana, 2,5 horas), vómitos, diarrea (en cerca de la mitad de los casos) y otras manifestaciones como rubor, diaforesis y cefalea en cerca del 10% de los pacientes[22]. Se necesitan grandes cantidades de *B. subtilis* para provocar este síndrome; los cultivos de vómitos y alimentos muestran entre 10^7 y 10^9 microorganismos por gramo.

INFECCIONES SISTÉMICAS

Desde hace más de cuatro décadas se conoce la rara, aunque clara, asociación entre el género *Bacillus* y algunas infecciones profundas (tabla 209-1). La bacteriemia ha constituido la presentación más común, aunque distinguir la infección de la contaminación puede ser difícil[8,15,32]. En una revisión de hemocultivos positivos por *Bacillus* spp. en un hospital de Carolina del Norte en la década de 1980, se llegó a la conclusión de que 5 de 78 aislamientos representaban una verdadera infección[33]. Todas las infecciones verdaderas estaban causadas por *B. cereus,* mientras que el 70% de los posibles aislamientos y sólo el 45% de los aislamientos no significativos correspondían a esta especie. La característica más habitual de la bacteriemia por *Bacillus* spp. es la presencia de un catéter intravascular, sobre todo si se ha implantado quirúrgicamente[21]. La mayoría de los aislamientos de *Bacillus* en hemocultivo son *B. cereus,* aunque también se ha informado de otras especies, como *B. licheniformis*[21].

También se han descrito infecciones diseminadas por *Bacillus* spp. en recién nacidos y en niños de corta edad. Estas infecciones pueden causar un compromiso multisistémico y, en recién nacidos, parecen adquirirse de forma perinatal[34]. Se ha comunicado un caso de probable infección materno-fetal en una consumidora de drogas por vía parenteral[35].

Las infecciones por *Bacillus* spp. pueden ser graves, e incluso mortales, sobre todo si el paciente presenta una inmunodepresión intensa, como neutropenia[32,36]. Los consumidores de drogas por vía parenteral parecen presentar un mayor riesgo de infección por *Bacillus* spp. (presumiblemente por la inyección directa del microorganismo desde las propias drogas o por la parafernalia que rodea a la inyección)[37], aunque tales infecciones rara vez son mortales. La bacteriemia por *Bacillus* spp. puede diseminarse hacia otras zonas corporales, como los huesos o los ojos. El género *Bacillus* es una causa infrecuente de endocarditis de válvulas nativas y, cuando esto ocurre, casi siempre afecta a consumidores de drogas por vía parenteral[37,38].

TABLA 209-1 Especies de *Bacillus* y géneros relacionados con sus síndromes clínicos descritos, salvo el carbunco

Especie	*Síndromes clínicos*
B. cereus	Bacteriemia, neumonía, oftalmitis, queratitis, osteomielitis, endocarditis, infecciones de tejidos blandos, infecciones nosocomiales, meningoencefalitis, hepatitis fulminante, intoxicación alimentaria diarreica, intoxicación alimentaria emética
B. circulans	Meningitis, infección de la derivación del LCR, endocarditis, infección de heridas, endoftalmitis
B. licheniformis	Bacteriemia, sepsis relacionada con catéteres, intoxicación alimentaria, infecciones del SNC tras cirugía o traumatismo
B. megaterium	Meningitis, bacteriemia
B. pumilus	Meningitis, bacteriemia, infección de los tejidos blandos
B. sphaericus	Peritonitis, pleuritis, pericarditis, seudotumor pulmonar, meningitis, bacteriemia
B. subtilis	Meningitis tras punción lumbar o traumatismo craneoencefálico, otitis, mastoiditis, infección de heridas, bacteriemia, neumonía, endocarditis, infección de derivaciones, intoxicación alimentaria emética
Brevibacillus brevis	Queratitis, intoxicación alimentaria
Brevibacillus laterosporus	Bacteriemia
Paenibacillus alvei	Sepsis, meningitis, infección de prótesis articulares, infección de heridas

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Bacillus spp. suele penetrar en el eje cerebroespinal a través de traumatismos o cirugía, especialmente con el implante de una derivación de LCR[39]. Por lo general, es necesaria la retirada de este dispositivo para alcanzar la curación. Una punción lumbar con fines diagnósticos o terapéuticos también puede causar una meningitis por *Bacillus* spp.[40]. Puede observarse un absceso cerebral o encefalitis en solitario o en combinación con meningitis[41].

INFECCIONES RESPIRATORIAS

El género *Bacillus* pocas veces causa neumonía pero ha habido casos esporádicos de neumonía grave asociada a *B. cereus*[42-44]. La evaluación detallada de estas cepas ha mostrado que son diferentes de las cepas típicas de *B. cereus* debido a la producción de cápsula y a su estrecha relación genética con *B. anthracis*. Las similitudes filogenéticas con el grupo de *B. cereus* dificulta determinar si deberían considerarse variantes degradadas de *B. anthracis,* o si son en realidad miembros de *B. cereus* que han divergido recientemente de *B. anthracis*.

INFECCIONES OCULARES

El género *Bacillus,* habitualmente *B. cereus,* puede causar una endoftalmitis rápidamente destructiva, como resultado de traumatismos, inyección terapéutica o de cirugía ocular, o a partir de una diseminación hematógena[45-48]. La última vía suele afectar a consumidores de drogas por vía parenteral. En modelos animales, se ha observado que la presencia de toxinas es la responsable de gran parte de la destrucción del tejido ocular[49]. En una gran serie de casos de endoftalmitis por

Bacillus spp. (casi todos causados por traumatismos) en India, se demostró que el tratamiento agresivo (combinando vitrectomía, antibióticos tópicos y sistémicos y, en ocasiones, corticoides) podía dar lugar a un pronóstico sorprendentemente bueno[50]. En una serie similar de Estados Unidos, 22 pacientes con endoftalmitis por *Bacillus* spp. fueron tratados mediante vitrectomía y antibióticos (vancomicina intraocular más una cefalosporina o aminoglucósido), y el 18% tenía una agudeza visual de 20/60 en el ojo afectado[51].

La queratitis por *Bacillus* spp. es una secuela infrecuente de traumatismos oculares u otras situaciones que afectan a la córnea. El raspado de la córnea puede revelar bacilos grampositivos o gramvariables característicos que crecen fácilmente en cultivo[52]. Las molestias oculares suelen comenzar poco después de la lesión, aunque pueden retrasarse semanas o incluso meses. El tratamiento conservador suele ser eficaz para curar la infección, manteniendo una agudeza visual razonable tras el tratamiento. También se han publicado casos de queratitis por *B. cereus* como consecuencia del uso de lentes de contacto[53]. En este estudio, los métodos normales de desinfección fueron insuficientes para eliminar la bacteria. Una de las complicaciones infrecuentes de la cirugía refractiva es la queratitis por *Bacillus* spp., como se vio en un caso de queratitis laminar diferida provocada por *B. megaterium* en un adulto sano a pesar de usar una técnica quirúrgica aséptica y antibióticos perioperatorios[54].

INFECCIONES DE LOS TEJIDOS BLANDOS, LA PIEL Y EL MÚSCULO

La infección de los tejidos blandos y del hueso por *Bacillus* spp. se ha asociado a lesiones y heridas, sobre todo por accidentes de tráfico[55]. En una serie de pacientes traumatológicos suecos con heridas postoperatorias o postraumáticas, en casi uno al mes se identificaron *Bacillus* spp. en las heridas, la mitad de las cuales estaban consideradas como infecciones moderadas o graves[56]. *Bacillus* spp. se aisló en la cuarta parte de los enfermos con complicaciones de heridas secundarias a una artroplastia total de cadera, intervención que requirió una estancia hospitalaria más prolongada de los pacientes que otros procedimientos. En un grupo de 660 cadetes militares universitarios se produjo un gran brote ($N = 94$) de infecciones del cuero cabelludo en el verano de 2004[57]. Tres de ellos presentaban en los cultivos cepas indistinguibles de *B. cereus*, mientras que muchas cepas ambientales de *B. cereus* (incluso de las maquinillas de peluquería) eran distintas entre sí y de las cepas clínicas. El momento en el que aparecieron las lesiones sugirió un brote con origen puntual debido a las microabrasiones causadas por el corte de pelo reciente. En una serie de casos en Costa Rica, se identificó *B. cereus* en 14 de 18 enfermos con heridas traumáticas sufridas en la selva[58]. Estos microorganismos resultaron productores de toxina y, en la mayoría de los casos, se identificaron en cultivos puros con abundante crecimiento. En un consumidor de drogas por vía parenteral con celulitis crepitante por *Bacillus* spp. se aisló el mismo microorganismo que en la heroína que consumía[59].

Prevención de la infección por el género *Bacillus*

Se dispone de diversas directrices para la preparación y manipulación seguras de alimentos en www.cfsan.fda.gov/list.html. Es de una importancia obvia la educación de los vendedores del sector de alimentos preparados[28]. La mejor manera de evitar la intoxicación alimentaria consiste en cocinar los alimentos de forma adecuada y comerlos inmediatamente. La cocción mata las formas vegetativas de *Bacillus* spp. y destruye la toxina diarreica preformada, aunque no la toxina emética. Si la comida no se puede consumir de forma inmediata, deberá refrigerarse lo antes posible, ya que el metabolismo de *Bacillus* spp. y la producción de toxina se inhiben con el frío. El arroz cocido no debe dejarse a temperatura ambiente durante mucho tiempo antes de freírlo. Se debe educar a los usuarios de lentes de contacto sobre su descontaminación adecuada para prevenir la queratitis[53].

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para los síndromes de intoxicación alimentaria aparte de las medidas sintomáticas. Para la curación de las infecciones de tejidos profundos, resulta crucial la retirada del material protésico, incluidos los catéteres intravasculares infectados[14]. La mayoría de las cepas de *Bacillus* spp. son sensibles a la vancomicina, clindamicina, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, carbapenémicos y, de forma variable, a las penicilinas y cefalosporinas[60-62]. *B. cereus* suele ser resistente a todos los β-lactámicos (aparte de los carbapenémicos) y las infecciones graves se tratan mejor con vancomicina o clindamicina, con o sin un aminoglucósido[61,62].

El ciprofloxacino fue el único fármaco con actividad uniforme in vitro y eficaz in vivo en una serie de niños con bacteriemia por *B. sphaericus*[13]. La β-lactamasa de *B. cereus* y de otras especies del género *Bacillus* es una enzima basada en el zinc, evolutivamente diferente de las β-lactamasas de otras bacterias grampositivas. El imipenem y algunos otros β-lactámicos de espectro extendido, como la mezlocilina, parecen ser activos frente a casi todas las cepas de *Bacillus* spp., a pesar de la presencia de una β-lactamasa en *B. cereus* y *B. thuringiensis*. Para otras cepas distintas de *B. cereus,* existen varios β-lactámicos activos in vitro, aunque la actividad de la clindamicina es menos fiable. La vancomicina parece ser activa in vitro frente a la mayoría de las cepas de *Bacillus,* aunque se ha informado de la aparición de resistencia a través del grupo de genes *VanA*[63].

En la endocarditis de válvulas nativas, se ha comunicado la eficacia del tratamiento de larga duración[36], y la clindamicina ha resultado ser sorprendentemente eficaz en algunos casos, a pesar de su actividad bacteriostática. En la endocarditis de válvulas protésicas, suele realizarse una sustitución valvular[37]. En algunos pacientes con infección profunda, la retirada del dispositivo puede ser eficaz sin tratamiento antimicrobiano y, en unos pocos casos, no fue necesaria ninguna intervención para obtener buenos resultados[16]. El drenaje y el desbridamiento quirúrgicos son esenciales, así como la retirada de cualquier dispositivo implantado. En la endoftalmitis, se aconseja la vitrectomía vía pars plana y los antibióticos intravítreos. La queratitis por *Bacillus* spp. se trata de forma tópica, por ejemplo, con una fluoroquinolona. Es más probable un buen pronóstico visual si la lesión se trata de forma precoz y no afecta a la región central de la córnea[47].

BIBLIOGRAFÍA

1. Logan NA, Turnbull PCB. Bacillus and other aerobic endospore-forming bacteria. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al, editors. *Manual of Clinical Microbiology.* Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2003. p. 445-60.
2. Helgason E, Okstad OA, Caugant DA, et al. *Bacillus anthracis, Bacillus cereus*, and *Bacillus thuringiensis*—one species on the basis of genetic evidence. *Appl Environm Microbiol* 2000;**66**: 2627-30.
3. Guinebretiere M-H, Thompson FL, Sorokin A, et al. Ecological diversification in the *Bacillus cereus* group. *Environmental Microbiol* 2008;**10**:851-65.
4. Vilas-Boas GT, Peruca APS, Arantes OMN. Biology and taxonomy of *Bacillus cereus, Bacillus anthracis*, and *Bacillus thuringiensis*. *Can J Microbiol* 2007;**53**:673-87.
5. Drobniewski FA. *Bacillus cereus* and related species. *Clin Microbiol Rev* 1993;**6**:324-38.
6. Turnbull PC, Kramer JM. Intestinal carriage of *Bacillus cereus:* Faecal isolation in three population groups. *J Hyg* 1985;**95**:629-38.
7. DeBuono BA, Brondum J, Kramer JM, et al. Plasmid, serotypic and enterotoxin analysis of *Bacillus cereus* in an outbreak setting. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:1571-4.
8. Bryce EA, Smith JA, Tweeddale M, et al. Dissemination of *Bacillus cereus* in an intensive care unit. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1993;**14**:459-62.
9. Castagnola E, Fioredda F, Barretta MA, et al. *Bacillus sphaericus* bacteraemia in children with cancer: Case reports and literature review. *J Hosp Infect* 2001;**48**:142-5.
10. Hsueh PR, Teng LJ, Yang PC, et al. Nosocomial pseudoepidemic caused by *Bacillus cereus* traced to contaminated ethyl alcohol from a liquor factory. *J Clin Microbiol* 1999;**37**: 2280-4.
11. Loeb M, Wilcox L, Thornley D, et al. *Bacillus* species pseudobacteremia following hospital construction. *Can J Infect Contr* 1995;**10**:37-40.
12. Christenson JD, Byington C, Korgensi EK, et al. *Bacillus cereus* infections among oncology patients at a children's hospital. *Am J Infect Contr* 1999;**27**:543-6.
13. Pearson HE. Human infections caused by organisms of the bacillus species. *Am J Clinic Pathol* 1970;**53**:506-15.
14. Cotton DJ, Gill VJ, Marshall DJ, et al. Clinical features and therapeutic interventions in 17 cases of *Bacillus* bacteremia in an immunosuppressed patient population. *J Clin Microbiol* 1987;**25**:672-4.
15. Matsumoto S, Suenaga H, Naito K, et al. Management of suspected nosocomial infection: An audit of 19 hospitalized patients with septicemia caused by *Bacillus* species. *Jpn J Infect Dis* 2000;**53**:196-202.
16. Cunha BA, Schoch PE, Bonoan JT. *Bacillus* species pseudomeningitis. *Heart Lung* 1997;**26**:249-51.
17. Hannah WN, Ender PT. Persistent *Bacillus licheniformis* bacteremia associated with an intentional injection of organic drain cleaner. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:659-61.
18. Oggioni MR, Pozzi G, Valensin PE, et al. Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. *J Clin Microbiol* 1998;**36**: 325-6.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

19. Sliman R, Rehm S, Schlaes DM. Serious infections caused by *Bacillus* species. *Medicine* 1987;**66**:218-23.
20. Banerjee C, Bustamante CI, Wharton R, et al. *Bacillus* infections in patients with cancer. *Arch Intern Med* 1988;**148**:1769-74.
21. Blue SR, Singh VR, Saubolle MA. *Bacillus licheniformis* bacteremia: Five cases associated with indwelling central venous catheters. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:629-33.
22. Lund BM. Foodborne disease due to *Bacillus* and *Clostridium* species. *Lancet* 1990;**336**:982-6.
23. Mikkola R, Kolari M, Andersson MA, et al. Toxic lactonic lipopeptide from food poisoning isolates of *Bacillus licheniformis*. *Eur J Biochem* 2000;**267**:4068-74.
24. Lapidus A, Goltsman E, Auger S, et al. Extending the *Bacillus cereus* group to putative food-borne pathogens of different toxicity. *Chem Biol Interact* 2008;**171**:236-49.
25. Salkinoja-Salonen MS, Vuorio R, Andersson MA, et al. Toxigenic strains of *Bacillus licheniformis* related to food poisoning. *Appl Environm Microbiol* 1999;**65**:4637-45.
26. Mahler H, Pasi A, Kramer JM, et al. Fulminant liver failure in association with the emetic toxin of *Bacillus cereus*. *N Engl J Med* 1997;**336**:1142-8.
27. Hedberg CW, Palazzi-Churas KL, Radke VJ, et al. The use of clinical profiles in the investigation of foodborne outbreaks in restaurants: United States, 1982-1997. *Epidemiol Infect* 2008;**136**:65-72.
28. Little CL, Barnes J, Mitchell RT. Microbiological quality of takeaway cooked rice and chicken sandwiches: Effectiveness of food hygiene training of the management. *Commun Dis Publ Hlth* 2002;**5**:289-98.
29. Gaulin C, Viger YB, Fillion L. An outbreak of *Bacillus cereus* implicating a part-time banquet caterer. *Can J Publ Hlth* 2002;**93**:353-5.
30. Luby S, Jones J, Dowda H, et al. A large outbreak of gastroenteritis caused by diarrheal toxin-producing *Bacillus cereus*. *J Infect Dis* 1993;**167**:1452-5.
31. Baddour LM, Gaia SM, Griffin R, et al. A hospital cafeteria-related food-borne outbreak due to *Bacillus cereus:* Unique features. *Infect Contr* 1986;**7**:462-5.
32. Ihde DC, Armstrong D. Clinical spectrum of infection due to *Bacillus* species. *Am J Med* 1973;**55**:839-45.
33. Weber DJ, Saviteer SM, Rutala WA, et al. Clinical significance of *Bacillus* species isolated from blood cultures. *South Med J* 1989;**82**:705-9.
34. Patrick CC, Langston C, Baker CJ. *Bacillus* species infections in neonates. *Rev Infect Dis* 1989;**4**:612-5.
35. Workowski KA, Flaherty JP. Systemic *Bacillus* species infection mimicking listeriosis of pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992;**14**: 694-6.
36. Guioit HFL, de Planque MM, Richel DJ, et al. *Bacillus cereus:* A snake in the grass for granulocytopenic patients. *J Infect Dis* 1986;**153**:1186.
37. Tuazon CU, Murray HW, Levy C, et al. Serious infections from *Bacillus* sp. *JAMA* 1979;**241**:1137-40.
38. Steen MK, Bruno-Murtha LA, Chaux G, et al. *Bacillus cereus* endocarditis: Report of a case and review. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:945-6.
39. Berner R, Heinen F, Pelz K, et al. Ventricular shunt infection and meningitis due to *Bacillus cereus*. *Neuropediatrics* 1997;**28**: 333-4.
40. Gaur AH, Patrick CC, McCullers JA, et al. *Bacillus cereus* bacteremia and meningitis in immunocompromised children. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1456-62.
41. Weisse ME, Bass JW, Jarrett RV, et al. Nonanthrax *Bacillus* infections of the central nervous system. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:243-6.
42. Sue D, Hoffmaster AR, Popovic T, et al. Capsule production in *Bacillus cereus* strains associated with severe pneumonia. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:3426-8.
43. Hoffmaster AR, Hill KK, Gee JE, et al. Characterization of *Bacillus cereus* isolates associated with fatal pneumonias: strains are closely related to *Bacillus anthracis* and harbor *B. anthracis* virulence genes. *J Clin Microbiol* 2006;**44**: 3352-60.
44. Vassileva M, Torii K, Oshimoto M, et al. Phylogenetic analysis of *Bacillus cereus* isolates from severe systemic infections using multilocus sequence typing scheme. *Microbiol Immunol* 2006;**50**:743-9.
45. Davey TF, Tauber WB. Posttraumatic endophthalmitis: The emerging role of *Bacillus cereus* infection. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:110-23.
46. Shamsuddin D, Tuazon CU, Levy C, et al. *Bacillus cereus* panophthalmitis: Source of the organism. *Rev Infect Dis* 1982;**4**:97-103.
47. Shrader SK, Band JD, Lauter CB, et al. The clinical spectrum of endophthalmitis: Incidence, predisposing factors, and features influencing outcome. *J Infect Dis* 1990;**162**: 115-20.
48. Kopel AC, Carvounis PE, Holz ER. Bacillus cereus endophthalmitis following intravitreal bevacizumab injection. *Ophthalm Surg Lasers Imaging* 2008;**39**:153-4.
49. Beecher DJ, Pulido JS, Barney NP, et al. Extracellular virulence factors in *Bacillus cereus* endophthalmitis: Methods and implication of involvement of hemolysin BL. *Infect Immun* 1995;**63**:632-9.
50. Das T, Choudhury K, Sharma S, et al. Clinical profile and outcome in *Bacillus* endophthalmitis. *Ophthalmology* 2001;**108**: 1819-25.
51. Miller JJ, Scott IU, Flynn HW, et al. Endophthalmitis caused by Bacillus species. *Am J Ophthalmol* 2008;**145**:883-8.
52. Choudhuri KK, Sharma S, Garg P, et al. Clinical and microbiological profile of Bacillus keratitis. *Cornea* 2000;**19**: 301-6.
53. Pinna A, Sechi LA, Zanetti S, et al. *Bacillus cereus* keratitis associated with contact lens wear. *Ophthalmology* 2001;**108**: 1830-4.
54. Ramos-Esteban JC, Servat JJ, Tauber S, et al. Bacillus megaterium delayed onset lamellar keratitis after LASIK. *J Refractive Surg* 2006;**22**:309-12.
55. Wong MT, Dolan MJ. Significant infections due to *Bacillus* species following abrasions associated with motor vehicle-related trauma. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:855-7.
56. Akesson A, Hedstrom SA, Ripa T. *Bacillus cereus:* A significant pathogen in postoperative and post-traumatic wounds on orthopaedic wards. *Scand J Infect Dis* 1991;**23**:71-7.
57. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of cutaneous Bacillus cereus infections among cadets in a university military program—Georgia, August 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;**54**:1233-5.
58. Dryden MS, Kramer JM. Toxigenic *Bacillus cereus* as a cause of wound infections in the tropics. *J Infect* 1987;**15**:207-12.
59. Dancer SJ, McNair D, Finn P, et al. *Bacillus cereus* cellulitis from contaminated heroin. *J Med Microbiol* 2002;**51**: 278-81.
60. Andrews JM, Wise R. Susceptibility testing of *Bacillus* species. *J Antimicrob Chemother* 2002;**49**:1039-46.
61. Krause A, Freeman R, Sisson PR, et al. Infection with *Bacillus cereus* after close-range gunshot injuries. *J Trauma* 1996;**41**: 546-8.
62. Weber DJ, Saviteer SM, Rutala WA, et al. In vitro susceptibility of *Bacillus* spp. to selected antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;**32**:642-5.
63. Ligozzi M, Cascio GL, Fontana R. *vanA* gene cluster in a vancomycin-resistant clinical isolate of *Bacillus circulans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:2055-9.

210 *Erysipelothrix rhusiopathiae*

ANNETTE C. REBOLI

Erysipelothrix rhusiopathiae, anteriormente conocido como *Erysipelothrix insidiosa,* es un bacilo grampositivo delgado, pleomórfico y no esporulado. Aislado por primera vez en ratones por Robert Koch en 1878 y en cerdos por Louis Pasteur en 1882, fue identificado por Löffler como agente etiológico de la erisipela porcina en 1886 y como patógeno humano en 1909, cuando Rosenbach lo aisló en un paciente con lesiones cutáneas localizadas[1]. Rosenbach acuñó el término erisipeloide para evitar la confusión con la erisipela, celulitis superficial con prominente compromiso linfático, producida casi siempre por estreptococos del grupo A[2].

Microbiología

E. rhusiopathiae es un bacilo aerobio o anaerobio facultativo, recto o ligeramente curvado; mide de 0,2 a 0,4 µm de diámetro y de 0,8 a 2,5 µm de longitud. Es grampositivo, aunque puede aparecer como gramnegativo, ya que se decolora con rapidez. Los microorganismos pueden disponerse en solitario, en cadenas cortas, en parejas formando una V, o agrupándose de forma aleatoria. A veces se observan filamentos no ramificados que pueden tener más de 60 µm de longitud. El aspecto colonial y microscópico varía con el medio, el pH y la temperatura de incubación[1]. A las 24 horas de incubación a 37 °C las colonias son pequeñas y transparentes, con una superficie lisa y brillante. En agar-sangre puede ser α-hemolítico. *E. rhusiopathiae* presenta reacción negativa en las pruebas de la catalasa, oxidasa, indol, Voges-Proskauer y rojo de metilo[2]. Produce ácido sin gas a partir de la fermentación de la glucosa, fructosa, lactosa y galactosa. La mayoría de las cepas producen sulfhídrico, reacción importante para su identificación. En agar-hierro y triple azúcar inclinado, el sulfhídrico provoca el ennegrecimiento del extremo inferior del agar. *E. rhusiopathiae* se confunde a veces con otros bacilos grampositivos, en especial *Listeria monocytogenes, Actinomyces (Arcanobacterium) pyogenes* y *Arcanobacterium (Corynebacterium) haemolyticum,* pero estas especies son β-hemolíticas en agar-sangre y no producen sulfhídrico en el fondo del agar-hierro y triple azúcar. Además, *L. monocytogenes* es catalasa-positiva y móvil[1].

Epidemiología

E. rhusiopathiae se encuentra por todo el mundo. Se ha observado como comensal o patógeno de una amplia variedad de vertebrados e invertebrados, pero se cree que el principal reservorio son los cerdos domésticos. Los ácaros pueden actuar como vectores, lo que facilita su permanencia en corrales y pocilgas[3]. No parece causar enfermedad en peces, pero puede persistir durante largos períodos de tiempo en la secreción mucosa externa de estos animales. Puede vivir suficiente tiempo en el suelo como para producir infección semanas o meses después de la contaminación inicial. El mayor impacto comercial de la infección por *E. rhusiopathiae* se debe a la enfermedad porcina, pero también es importante la infección de aves de corral y ovejas. Este microorganismo es transmisible de animales a humanos por contacto cutáneo directo. Se han publicado casos de bacteriemia, una de ellas con endocarditis, tras la ingesta de carne de cerdo poco hecha. Se produjo un brote de *E. rhusiopathiae* en palomas mensajeras tras ingesta de abono[4]. El riesgo de infección humana por *Erysipelothrix* está estrechamente relacionado con la oportunidad de exposición a este microorganismo; de acuerdo con esto, la mayoría de los casos humanos se relacionan con exposición ocupacional. Aunque la infección por *Erysipelothrix* se ha asociado a muchas ocupaciones, las personas con mayor riesgo son los pescadores, manipuladores de pescado, carniceros, granjeros, trabajadores de mataderos, veterinarios y amas de casa[2]. La infección es especialmente frecuente en personas que manipulan pescado. De los 329 casos de erisipeloide descritos por Gilchrist, 323 se asociaron a lesiones producidas con cangrejos[5]. El «dedo de ballena» es el erisipeloide observado en personas que sufren cortes durante su dedicación a la caza de ballenas. No se ha constatado la transmisión de la infección de persona a persona. Los casos de infección no relacionados con una ocupación afectan principalmente a huéspedes inmunodeprimidos y sugieren que puede producirse una colonización de la orofaringe o el tracto gastrointestinal[6]. El alcoholismo crónico es una enfermedad subyacente habitual. Existen publicaciones sobre erisipeloide por mordeduras de gatos y perros[7].

Etiopatogenia

Las abrasiones o las heridas incisas de la piel sirven probablemente de puerta de entrada para *Erysipelothrix* en la mayoría de los casos de infección en personas y animales. Los factores de virulencia del microorganismo son la cápsula, ciertas enzimas (neuraminidasa y hialuronidasa) y las proteínas de superficie[8]. En ausencia de anticuerpos específicos, *E. rhusiopathiae* evita la fagocitosis, pero, incluso cuando ha sido fagocitado, es capaz de replicarse intracelularmente[8].

Manifestaciones clínicas

Se han descrito tres categorías clínicas bien definidas de enfermedad humana: 1) erisipeloide, que consiste en una lesión cutánea localizada, 2) erupción cutánea difusa con síntomas sistémicos y 3) bacteriemia, que a menudo se asocia a endocarditis.

La forma cutánea localizada –el «erisipeloide» de Rosenbach– es una celulitis subaguda y constituye el tipo más frecuente de infección humana por *Erysipelothrix*. Puesto que este microorganismo se adquiere a través del contacto con animales o pescado infectado o con sus productos, penetrando a través de cortes o abrasiones de la piel, la mayoría de las lesiones se producen en los dedos. Tras un período de incubación de 2 a 7 días aparece dolor, que a menudo es intenso y se describe como urente, pruriginoso o punzante, y tumefacción del dedo o de la parte de la mano afectada. La lesión es bien definida, ligeramente elevada y de color violáceo (fig. 210-1)[2,5]. A medida que se disemina en sentido centrífugo, el área central se desvanece. Puede producirse vesiculación. Aproximadamente en un tercio de los casos aparece linfangitis y linfadenopatías regionales[9]. Puede existir inflamación de una articulación adyacente. Los síntomas sistémicos son infrecuentes. Aproximadamente el 10% de los enfermos presenta febrícula y artralgias[9]. Desde un punto de vista clínico, el erisipeloide recuerda a las celulitis estafilocócica o estreptocócica, pero los antecedentes de exposición ocupacional, lesiones en manos, curso clínico subagudo, ausencia de supuración, ausencia de edema con fóvea, el color violáceo y el dolor desproporcionado deberían sugerir la posibilidad de un erisipeloide[10]. Puesto que en el erisipeloide los microorganismos se localizan sólo en las regiones cutáneas profundas, el aspirado o las muestras de biopsia deben abarcar el espesor total de la dermis, así como tejidos de la periferia de la lesión, para maximizar la posibilidad de aislar el microorganismo. El erisipeloide suele remitir sin tratamiento en 3 o 4 semanas.

La forma cutánea difusa, que es rara, aparece cuando la lesión cutánea violácea progresa en sentido proximal desde el sitio de la inoculación o surge en áreas remotas[1,2]. Las lesiones pueden ser urticariformes, con el patrón romboide característico de la erisipela porcina[2]. Es frecuente la aparición de fiebre y artralgias. Los hemocultivos son negativos. El curso clínico es más prolongado que el de la forma localizada y son frecuentes las recidivas.

La infección sistémica por *E. rhusiopathiae* es infrecuente. Se han comunicado más de 90 casos de bacteriemia, la mayoría complicada

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Figura 210-1 Lesión de erisipeloide. (*De Lambert HP, Farrar WE. Cutaneous manifestations of infection. II: Bacterial infections. En: Lambert HP, Farrar WE, eds.* Infectious Diseases Illustrated. *London: Gower Medical Publishing; 1982:Section 5.10. Con autorización de Mosby International.*)

con endocarditis[11-19]. Aunque este microorganismo ha causado endocarditis de válvulas protésicas, la mayoría de los casos de endocarditis han afectado a válvulas nativas. En el 36% de los enfermos existía historia con antecedentes o concurrencia de lesión cutánea erisipeloide[12]. Cuando se compararon las características clínicas de la endocarditis por *E. rhusiopathiae* con las de la endocarditis producida por otras bacterias, se observó una relación varones/mujeres más elevada (lo que probablemente refleje la exposición ocupacional), una mayor propensión al compromiso de la válvula aórtica y una tasa de mortalidad mucho mayor en pacientes con endocarditis por *E. rhusiopathiae* (38% frente al 20% en endocarditis causada por otros microorganismos)[18]. En aproximadamente el 60% de los enfermos la endocarditis por *E. rhusiopathiae* se desarrolló en válvulas cardíacas previamente normales. En pacientes con bacteriemia, con endocarditis o ambas, las técnicas de hemocultivo de rutina son eficaces para recuperar al microorganismo[1]. Entre las complicaciones de la endocarditis por *Erysipelothrix* se incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, absceso miocárdico, perforación de la válvula aórtica, meningitis, infartos cerebrales, glomerulonefritis, artritis séptica y osteomielitis[11-16,18,19]. Más de un tercio de los enfermos requieren sustitución valvular[12].

Existen cada vez más informes de bacteriemia sin endocarditis. Afecta principalmente a huéspedes inmunodeprimidos[20,21]. También se han observado abscesos cerebrales, fascitis necrosantes, meningitis, peritonitis (incluidos casos asociados a diálisis peritoneal), osteomielitis y artritis séptica (incluidas infecciones de una artroplastia y de una reconstrucción de ligamento)[2,22-30].

El diagnóstico definitivo de infección por *Erysipelothrix* precisa el aislamiento del microorganismo en una muestra de biopsia, sangre u otro fluido corporal. Son suficientes los métodos habituales de hemocultivo o de cultivo de biopsias siempre que se mantenga la incubación al menos 7 días. *Erysipelothrix* crece mejor a 35 °C y con un 5% de CO_2. Los métodos basados en cultivos pueden resultar problemáticos y llevar a un diagnóstico incorrecto[22]. A pesar del uso de medios selectivos para mejorar el aislamiento de las muestras contaminadas, la tarea es difícil en el caso de *E. rhusiopathiae* debido al pequeño tamaño de sus colonias, a su lento crecimiento y a la imposibilidad de inhibir a todos los posibles contaminantes. No existen pruebas serológicas fiables para el diagnóstico de infección en el ser humano. Se ha empleado la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico rápido en cerdos y se ha aplicado con éxito a muestras humanas y del entorno[31].

Tratamiento y prevención

Los datos sobre susceptibilidad de *E. rhusiopathiae* son limitados. La mayoría de las cepas son sensibles a las penicilinas, cefalosporinas, clindamicina, imipenem y ciprofloxacino[32,33]. La penicilina y el imipenem son los fármacos más activos in vitro. La sensibilidad a cloranfenicol, eritromicina y tetraciclina es variable. La mayoría de las cepas son resistentes a vancomicina, sulfamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, novobiocina, teicoplanina y aminoglucósidos. La resistencia a la vancomicina es importante, puesto que este fármaco se usa a menudo de forma empírica para tratar bacteriemias producidas por microorganismos grampositivos. Puesto que las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de penicilina oscilan entre 0,0025 y 0,06 µg/ml y se ha comunicado que las concentraciones mínimas bactericidas (CMB) son de 0,0025 a 0,75 µg/ml, la penicilina G (12-20 millones de unidades/día) es el fármaco de elección para las infecciones graves causadas por *E. rhusiopathiae*. También se han usado con éxito la ampicilina y la ceftriaxona. El ciprofloxacino tiene valores de CMI y CMB semejantes a los obtenidos con los antibióticos β-lactámicos[32,33]. La daptomicina ha demostrado in vitro actividad frente a aislados de *E. rhusiopathiae*[34]. En infecciones por *Erysipelothrix* puede considerarse el uso de fluoroquinolonas o daptomicina cuando estuviesen contraindicados los β-lactámicos. En casos de endocarditis, la duración del tratamiento antibiótico i.v. deberá durar de 4 a 6 semanas, aunque han resultado eficaces ciclos más cortos (2 semanas de tratamiento i.v. seguido de 2-4 semanas de tratamiento v.o.)[2]. Aunque el erisipeloide suele remitir de manera espontánea, la curación se acelera con el tratamiento antibiótico. Puede elegirse el tratamiento oral con amoxicilina o una quinolona.

La prevención de la infección en personas con ocupaciones de alto riesgo depende de un buen lavado de manos, el uso de prendas protectoras, como guantes, y de la desinfección de las superficies contaminadas. Debe evitarse el contacto directo sin protección con tejidos corporales y secreciones de animales. Aunque se dispone de vacunas comerciales para su uso veterinario continúa la investigación para mejorarlas, tanto en seguridad como en inmunogenicidad[35]. El empleo de la vacunación junto con otras medidas, como una mejor eliminación de desperdicios, ha ayudado a controlar las erisipelas porcinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reboli AC, Farrar WE. The genus *Erysipelothrix*. In: Balows A, Truper HG, Dworkin M, et al. editors The Prokaryotes. *A Handbook on the Biology of Bacteria: Ecophysiology, Isolation, Identification, Applications,* 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1992. p. 1629-42.
2. Reboli AC, Farrar WE. *Erysipelothrix rhusiopathiae:* An occupational pathogen. *Clin Microbiol Rev* 1989;**2**:354-9.
3. Chirico J, Eriksson H, Fossum O, et al. The poultry red mite, Dermanyssus gallinae, a potential vector of *Erysipelothrix rhusiopathiae* causing erysipelas in hens. *Med Vet Entomol* 2003;**17**:232-4.
4. Cousquer G. *Erysipelas* outbreak in racing pigeons following ingestion of compost. *Vet Rec* 2005;**156**:656.
5. Gilchrist TC. Erysipeloid, with a record of 329 cases, of which 323 were caused by crab bites, or lesions produced by crabs. *J Cutan Dis* 1904;**22**:507-19.
6. Schuster MG, Brennan PJ, Edelstein P. Persistent bacteremia with *Erysipelothrix rhusiopathiae* in a hospitalized patient. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:783-4.
7. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, et al. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N Engl J Med* 1999;**340**: 85-92.
8. Shimoji Y. Pathogenicity of *Erysipelothrix rhusiopathiae:* Virulence factors and protective immunity. *Microbes Infect* 2000;**2**:965-72.
9. Nelson E. Five hundred cases of erysipeloid. *Rocky Mtn Med J* 1955;**52**:40-2.
10. Robson JM, McDougall R, van der Valk S, et al. *Erysipelothrix rhusiopathiae:* An uncommon but ever present zoonosis. *Pathology* 1998;**30**:391-4.
11. Hill DC, Ghassemian JN. *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis, Clinical features of an occupational disease. *South Med J* 1997;**90**:1147-8.
12. Gorby GL, Peacock JE. *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis: Microbiologic, epidemiologic and clinical features of an occupational disease. *Rev Infect Dis* 1988;**10**: 317-25.
13. Artz AL, Szabo S, Zabel LT, et al. Aortic valve endocarditis with paravalvular abscesses caused by *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;**20**:587-8.
14. Nandish S, Khardori N. Valvular and myocardial abscesses due to *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:1351-2.
15. Ko SB, Kim DE, Kwon HM, et al. A case of multiple brain infarctions associated with *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis. *Arch Neurol* 2003;**60**:434-6.
16. Romney M, Cheung S, Montessori V. *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis and presumed osteomyelitis. *Can J Infect Dis* 2001;**12**:254-6.
17. Boo TW, Hone R, Hurley J. Erysipelothrix rhusiopathiae endocarditis: a preventable zoonosis? *Ir J Med Sci* 2003;**172**:81-2.
18. Nassar IM, de la Llana R, Garrido P, et al. Mitro-aortic infective endocarditis produced by *Erysipelothrix rhusiopathiae*: case report and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 2005;**14**:320-4.
19. Yamamoto Y, Shioshita K, Takazono T, et al. An autopsy case of *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis. *Intern Med* 2008;**47**:1437-40.

20. Surrun SK, Jaufeerally FR, Sim HC. *Erysipelothrix rhuseopathiae* septicaemia with prolonged hypotension: a case report. *Ann Acad Med Singapore* 2008;**37**:251-2.
21. Cooke LJ, Bowles KM, Craig JI, et al. Occupational injury in a fishmonger with a macular rash, hepatosplenomegaly and pancytopenia. *J Clin Pathol* 2006;**59**:993-4.
22. Dunbar SA, Clarridge JE 3rd. Potential errors in recognition of *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:1302-4.
23. Ruiz ME, Richards JS, Kerr GS, et al. *Erysipelothrix rhusiopathiae* septic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:1156-7.
24. Wong RC, Kong KO, Lin RV, et al. Chronic monoarthritis of the knee in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;**12**:324-6.
25. Allianatos PG, Tilentzoglou AC, Koutsoukou AD. Septic arthritis caused by *Erysipelothrix rhusiopathiae* infection after arthroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 2003;**19**:26E.
26. Traer EA, Williams MR, Keenan JN. *Erysipelothrix rhusiopathiae* infection of a total knee arthroplasty: an occupational hazard. *J Arthroplasty* 2008;**23**:609-11.
27. Kim SR, Kwon MJ, Lee JH, et al. Chronic menigitis caused by *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *J Med Microbiol* 2007;**56**(Pt 10): 1405-6.
28. Hardman SC, Carr SJ, Swann RA. Peritoneal dialysis-related peritonitis with bacteraemia due to *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *Nephrol Dial Transplant* 2004;**19**:1340-1.
29. Simionescu R, Grover S, Shekar R, et al. Necrotizing fasciitis caused by *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *South Med J* 2003;**96**: 937-9.
30. Brook CJ, Riley TV. *Erysipelothrix rhusiopathiae:* Bacteriology, epidemiology and clinical manifestations of an occupational pathogen. *J Med Microbiol* 1999;**48**: 789-99.
31. Fidalgo SG, Riley TV. Detection of *Erysipelothrix rhusiopathiae* in clinical and environmental samples. *Methods Mol Biol* 2004;**268**:199-205.
32. Venditti M, Gelfusa V, Tarasi A, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;**34**:2038-40.
33. Fidalgo SG, Longbottom CJ, Riley TV. Susceptibility of *Erysipelothrix rhusiopathiae* to antimicrobial agents and home disinfectants. *Pathology* 2002;**34**:462-5.
34. Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of daptomycin against clinical isolates of Gram-positive bacteria. *J Infect Chemother* 2005;**11**:207-9.
35. To H, Nagai S. Genetic and antigenic diversity of the surface protective antigen proteins of *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *Clin Vaccine Immunol* 2007;**14**:813-20.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

211 Neisseria meningitidis

MICHAEL A. APICELLA

En 1805, Vieusseaux describió por primera vez la fiebre cerebroespinal epidémica (meningitis meningocócica) en Ginebra[1]. Durante el siglo XIX, las publicaciones posteriores confirmaron su naturaleza epidémica, episódica, con una propensión a afectar a niños pequeños y a reclutas hacinados en barracones[2]. En 1887, Weichselbaum aisló el meningococo del líquido cefalorraquídeo (LCR) y se estableció firmemente la relación etiológica entre este patógeno y la meningitis epidémica[3]. En 1896, Kiefer[4] y, en 1901, Albrecht y Ghon[5] pusieron de relieve que los individuos sanos podían ser portadores del meningococo. En 1909, Dopter reconoció por primera vez los serotipos del meningococo[6]. Este hallazgo estableció la base del tratamiento subdural con suero antimeningítico de la infección meningocócica, instaurado por Flexner en 1913[7]. Glover fue el primero en observar que las tasas de portadores en cuarteles de reclutas militares aumentaban en los períodos de hacinamiento y documentó que se asociaban con un aumento de la incidencia de casos[8]. En 1928-1930[9,10] y en 1941[11], acontecieron importantes epidemias en Estados Unidos y en todo el mundo. En 1937, el tratamiento con sulfamidas alteró radicalmente el desenlace de la infección y reemplazó el suero en su tratamiento[12]. La profilaxis con sulfamidas erradicó el estado de portador[13] y proporcionó un método simple y bien tolerado para la prevención de las epidemias, en particular en entornos hacinados, como los cuarteles. Con el advenimiento de los antibióticos, el tratamiento de la infección fue más eficaz y la mortalidad disminuyó. En 1941-1943, Schoenback y Phair[14] reconocieron una resistencia cada vez mayor a las sulfamidas en estas bacterias, aunque no se convirtió en un problema clínicamente sustancial hasta la epidemia meningocócica acontecida en 1963 en dos bases militares de California[15,16]. Con la emergencia posterior en todo el mundo de cepas resistentes y la ausencia de quimioprofilaxis eficaz, el renovado interés por la inmunoprevención dio lugar al desarrollo de vacunas bien toleradas y efectivas frente a la infección meningocócica por serogrupo A y C[17].

La comprensión, prevención y tratamiento de la infección meningocócica todavía afrontan multitud de problemas, incluida la predisposición de algunas poblaciones a esta infección, su naturaleza epidémica esporádica, los mecanismos responsables de la erradicación de portadores por los antibióticos, las razones de la naturaleza fulminante de la infección y la imposibilidad de que el ser humano desarrolle anticuerpos frente a la vacuna polisacárida del grupo B. Hasta que podamos responder a éstas y otras muchas preguntas, las infecciones meningocócicas continuarán siendo un azote para la humanidad.

Agente etiológico y características morfológicas, de cultivo y bioquímicas

N. meningitidis es un diplococo gramnegativo (0,6 × 0,8 µm). Las caras adyacentes están aplanadas, lo que produce su típica forma de galleta. Puesto que el microorganismo tiene tendencia a experimentar fácilmente autólisis, en los cultivos más antiguos puede observarse una variación considerable del tamaño y la forma. El microorganismo produce una cápsula polisacárida, que es la base del sistema de tipificación del serogrupo. Presenta condiciones de crecimiento exigentes. En medios sólidos, el meningococo crece como una colonia no hemolítica, no pigmentada y transparente de 1-5 mm de diámetro. Las colonias son convexas y, si están presentes grandes cantidades de polisacárido, su aspecto es mucoide más que liso. Las condiciones de crecimiento óptimo se alcanzan en un medio húmedo a 35-37 °C bajo una atmósfera de un 5-10% de dióxido de carbono. El microorganismo crecerá en diversas bases de medios de cultivo, como el agar-sangre, el agar-tripticasa-soja, el agar-chocolate suplementado y el agar de Mueller-Hinton. La confirmación de la presencia del microorganismo en muestras clínicas depende de diversas fermentaciones hidrocarbonadas. El meningococo metaboliza la glucosa y la maltosa a ácido sin formación de gas y no metaboliza la sacarosa o la lactosa. Además, el microorganismo contiene citocromo oxidasa en su pared celular. Esta enzima oxida el colorante tetrametilfenilenodiamina (incoloro) hasta un color rosa intenso. Inicialmente, esta última prueba se consideraba específica de *Neisseria,* pero los estudios posteriores han demostrado que otros géneros también manifiestan elevadas actividades tetrametilfenilenodiamina oxidasa, como *Pseudomonas, Aeromonas* y *Moraxella.* El uso de métodos moleculares basados en diversas técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha complementado el cultivo para confirmar la infección por meningococo en los pacientes. Esto sucede especialmente en los pacientes tratados con antibióticos antes de proceder al cultivo.

El meningococo se caracteriza por una tasa autolítica rápida. Hebeler y Young han demostrado la presencia de una autolisina, una amidasa, que actúa en la capa peptidoglucano de *Neisseria gonorrhoeae*[18]. No está claro si el mecanismo de autólisis es similar en el meningococo. El proceso parece ser enzimático, porque la autólisis puede interrumpirse con la adición de cianuro de potasio o formol o calentando el cultivo a 65 °C durante 30 minutos.

La importancia del hierro en la supervivencia del patógeno ha estimulado el interés en los mecanismos que utiliza *Neisseria* para su adquisición. Se ha demostrado que los animales cuyo organismo es abundante en hierro son más vulnerables a las infecciones meningocócicas letales[19]. El meningococo no produce un sideróforo soluble, pero posee una serie de proteínas de membrana que eliminan selectivamente el hierro a partir de la hemoglobina, la transferrina y la lactoferrina[20,21].

ESTRUCTURA ANTIGÉNICA DEL MENINGOCOCO

Polisacáridos capsulares

Poco después de la identificación del meningococo como agente etiológico de la meningitis epidémica y después del reconocimiento de los portadores nasofaríngeos sanos del patógeno, se efectuaron investigaciones sobre la aplicación de los métodos inmunológicos para detectar y diferenciar este microorganismo. Se hizo evidente la diversidad antigénica de los meningococos, lo que avivó la introducción del tratamiento con suero antimeningocócico[7]. Los investigadores ingleses identificaron cuatro tipos de meningococos antigénicamente diferentes[22]. En cepas del grupo A, Clapp y cols. establecieron la relación entre este polisacárido antigénico[23] y la cápsula del meningococo a través de la reacción de Quellung[24]. Utilizando cepas del grupo C, Branham y Carlin pudieron demostrar que estos antígenos desencadenaban la formación de anticuerpos y conferían protección específica en ratones[25]. Hoy en día, los meningococos pueden clasificarse por seroaglutinación en al menos 13 serogrupos: A, B, C, D[26,27]; X, Y, Z[28,29]; E, W-135[29]; H, I, K[30]; y L[31]. En la tabla 211-1 se proporciona la composición química del polisacárido capsular de los ocho serogrupos capsulares más habituales que causan enfermedad en el ser humano. Se han purificado los polisacáridos capsulares responsables de la especificidad de los grupos A, B, C, X, Y, Z, W-135 y L. Estos polisacáridos se han aislado del sobrenadante del caldo de cultivos dejados toda una noche y en su separación se emplea una serie de métodos efectivos que usan la precipitación con detergente o un tamizado molecular y cromatografía de intercambio iónico[32-34]. Desde un punto de vista bioquímico, los polisacáridos del grupo C pueden dividirse en polisacáridos sensibles y resistentes a neuraminidasa[35,36].

Después de la introducción de los antibióticos, el interés por el desarrollo de antígenos específicos de serogrupo para usar como vacunas disminuyó considerablemente, pero Watson y cols. prosiguieron

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 211-1 Composición química de los polisacáridos de la cápsula del meningococo

Serogrupo del antígeno capsular	*Composición química del polímero capsular*
A	2-acetamido-2-desoxi-D-manosa-6-fosfato parcialmente *O*-acetilado
B	Ácido *N*-acetilneuramínico con enlace (2→8)
C_{1+}	Ácido *N*-acetilneuramínico con enlace (2→9) *O*-acetilado
C_1	Ácido *N*-acetilneuramínico con enlace (2→9)
X	2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa-4-fosfato
Y	Secuencia alternante parcialmente *O*-acetilada de D-glucosa y *N*-acetilneuramínico
W-135	Secuencia alternante de D-galactosa y ácido *N*-acetilneuramínico
L	*N*-acetilglucosamina fosfato

sus esfuerzos e identificaron la sustancia soluble específica del meningococo del grupo C y demostraron que era ácido siálico[37]. Un importante impulso que renovó el interés por la inmunobiología meningocócica fue la aparición de meningococos resistentes a sulfamidas como problema clínico. Por esta razón, la profilaxis antibiótica resultó ineficaz, y, durante la década de los sesenta, la persistencia de epidemias debidas a cepas del serogrupo B y C que afectaron a reclutas propiciaron las nuevas investigaciones sobre la viabilidad del uso de antígenos de polisacáridos capsulares como componentes para sintetizar una vacuna.

En el ser humano, la inmunogenicidad del polisacárido de los grupos A y C parece estar en función de su tamaño molecular[38]. Además, los estudios han indicado que la vacuna del grupo C es estable e inmunógena después de 4 años de conservación. Se ha purificado el polisacárido del grupo B y se ha descrito inmunoquímicamente[39,40], pero ha demostrado ser un inmunógeno inadecuado en el ser humano. Hoy en día, no se dispone de una vacuna efectiva para este serogrupo[41]. Con una frecuencia cada vez mayor de casos clínicos debidos a meningococos del grupo Y, se ha renovado el interés por las cepas de polisacárido capsular de este serogrupo[42], y los estudios de Griffiss y cols. han demostrado la tolerabilidad e inmunogenicidad de los polisacáridos capsulares de los grupos Y y W-135 en el ser humano[43].

Antígenos no capsulares de la pared celular

La membrana externa meningocócica posee una estructura similar a la de otras bacterias gramnegativas. Contiene diversos antígenos somáticos que son importantes en la patogenia y la inmunobiología. Los antígenos principales que se han estudiado son el lipooligosacárido, que es análogo al lipopolisacárido de los bacilos gramnegativos entéricos, y las proteínas de la membrana externa. El lipooligosacárido es diverso desde un punto de vista serológico, y Mandrell y Zollinger han demostrado al menos 12 serotipos distintos[44]. La estructura química de la porción oligosacárida del lipooligosacárido meningocócico de los tipos L ha sido estudiada por Jennings y cols.[45,46]. Varias de estas estructuras son similares desde un punto de vista inmunoquímico a los antígenos glucoesfingolípidos humanos. Se ha detectado una asociación entre la expresión del inmunotipo lipooligosacárido y la enfermedad invasiva[47]. El 97% de los aislamientos de epidemias acontecidas en Inglaterra expresaba el inmunotipo L3, 7, 9. Los inmunotipos lipooligosacáridos de los portadores eran más heterogéneos. Los estudios han sugerido que los epítopos lipooligosacáridos específicos del oligosacárido pueden ser vacunas eficaces[48,49].

La investigación de Gold y cols. propició el interés por las proteínas de la membrana externa del meningococo, ya que demostraron que podía derivarse un sistema de tipificación no capsular usando técnicas bactericidas[50,51]. Con métodos similares, Frasch y Chapman consiguieron identificar 11 serotipos diferentes de meningococo del grupo B[52]. Frasch y Gotschlich han demostrado que los antígenos responsables de este sistema de serotipificación son de naturaleza proteica y residen en la membrana externa como parte de un complejo lipoproteína-lipooligosacárido. Los meningococos del serogrupo B y C pueden subdividirse en al menos 15 serotipos proteicos en función de las proteínas de la membrana externa, que son diferentes desde un punto de vista antigénico[53]. Los estudios de Broud y cols. indican que la enfermedad meningocócica endémica parece deberse a una amplia distribución heterogénea de los serotipos[54]. Esta observación contrasta con las epidemias que parecen deberse a un serotipo individual. La aplicación satisfactoria de técnicas moleculares ha dado lugar a la clonación de una serie de antígenos proteicos importantes de la membrana externa del meningococo[55,56]. Frasch y cols.[57] sugirieron la revisión del sistema de clasificación de los serotipos antigénicos somáticos de la bacteria. Estos investigadores propusieron un sistema basado en las principales proteínas de la membrana externa de clase 2 (41.000 kDa) y de clase 3 (38.000 kDa) y los lipooligosacáridos. En su ejemplo, una cepa meningocócica se identificaría por el serogrupo, el serotipo proteico y el serotipo lipooligosacárido. La adición de las características de la proteína de clase 1 (46.000 kDa) también podría usarse para definir aún más la cepa. Este sistema ha sido eficaz en la identificación de las cepas epidémicas del serogrupo B.

La ausencia de una vacuna del serogrupo B combinada con la disponibilidad de la secuencia del genoma meningocócico ha estimulado el interés en el uso de esta base de datos para identificar nuevas dianas para vacunas no capsulares en una estrategia denominada *vacunología inversa*[58].

Usando un análisis de genotipos enzimáticos multilocus, Selander y cols. han desarrollado un sistema para definir la distribución clonal de los aislamientos bacterianos[59]. Aplicando este método a los estudios sobre el patógeno, Olyhoek y cols. han demostrado que las epidemias causadas en todo el mundo por una cepa del serogrupo A derivan de un solo clonotipo[60]. Caugant y cols. han estudiado 650 cepas de diferentes serogrupos capsulares y han demostrado que, durante períodos de años, la estructura genética de *N. meningitidis* es esencialmente clonal como consecuencia de las bajas tasas de recombinación de los genes cromosómicos[61].

Se ha demostrado que los meningococos poseen pili[62,63]. Éstos experimentan tanto una variación de fase como antigénica. Estas estructuras pueden mantenerse en condiciones especiales de cultivo in vitro y se ha estudiado su papel como ligandos en la unión a las células humanas[64]. Los meningococos provistos de pili se unen a las células de la nasofaringe humana en mayor número que los desprovistos de estas estructuras. La tripsina o el cizallamiento mecánico provocan la pérdida de pili y una disminución de la unión. Entre los meningococos parecen detectarse amplias diferencias en su capacidad de unión que dependen del sitio de aislamiento de la célula epitelial[65].

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN

La patogenia de *N. meningitidis* se inicia en la superficie nasofaríngea. La nasofaringe es una superficie epitelial mixta que contiene células secretoras ciliadas y células no secretoras no ciliadas. La superficie epitelial de las vías respiratorias está recubierta por una capa de moco en la que el microorganismo debe penetrar. No se comprende claramente cómo tiene lugar esta penetración. El patógeno utiliza factores de la superficie bacteriana para fijarse a las células no ciliadas presentes en la superficie de las vías respiratorias. Los pili aumentan la fijación pero no necesariamente por adhesión[65]. Actúan como organelas de fijación de gran alcance. Se ha demostrado que los pili purificados se unen a la proteína CD46 de la superficie de las células humanas que está ampliamente distribuida y participa en la regulación de la activación del complemento[66]. Los ratones transgénicos que expresan esta proteína humana son vulnerables a la enfermedad meningocócica porque la bacteria cruza la barrera hematoencefálica[67]. La fijación de la bacteria a las células epiteliales está bloqueada por los anticuerpos policlonales y monoclonales dirigidos contra la proteína cofactor de membrana, lo que sugiere que este regulador del complemento es un receptor de *Neisseria* provista de pili. La proteína cofactor de membrana recombinante producida en *Escherichia coli* inhibe la fijación de la bacteria a las células diana. A medida que el microorganismo está más cerca de la célula, las proteínas de la superficie de la membrana externa, como las de clase V (Opa y Opc), desempeñan un papel en la fijación y pueden ser importantes para definir la especificidad tisular del patógeno[68].

La naturaleza hidrófila de carga elevada del polisacárido capsular impide las interacciones con la superficie de la célula epitelial. Tan sólo los meningococos no encapsulados penetran en las células epiteliales y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se ha demostrado que la biosíntesis capsular se interrumpe en ese momento[69,70]. Esto es consecuencia de un mecanismo denominado *slip-strand mispairing*, que da lugar a la terminación de la traducción de una de las sialiltransferasas que intervienen en la biosíntesis capsular[69]. Este «cambio molecular» varía la expresión capsular a una frecuencia de 10^{-3}. En general, se detectó que los aislamientos de meningococos encapsulados de origen hemático poseen el «cambio» en posición «activada», mientras que los aislamientos que no son encapsulados, obtenidos de un portador nasofaríngeo, tienen el cambio en posición «desactivada». Esto sugirió que hay una correlación entre la variación de fase capsular, la invasión bacteriana y el brote de enfermedad meningocócica[69]. Al contacto con las células epiteliales y endoteliales, el meningococo inicia cambios citoesqueléticos dentro de estos tipos de células. Parece ser que la adhesión mediada por Opc u OpaA puede desencadenar reordenamientos de la actina cortical[71,72]. Las cepas meningocócicas no adherentes no desencadenan estos reordenamientos, como tampoco los microorganismos destruidos por el calor o tratados con cloranfenicol o mediante recombinantes de *Escherichia coli* que se adhieren a las células a través de las proteínas de fusión OpaA u Opa1. Estas observaciones sugieren que participan componentes bacterianos adicionales. Los estudios han indicado que la porina de la bacteria, que puede translocarse en las membranas eucarióticas, podría ser el factor responsable del reordenamiento de la actina. Las bacterias se incorporan en las vacuolas y son transportadas a la superficie basolateral de la célula. Hoy en día se están dilucidando los factores que permiten la supervivencia del microorganismo en las células epiteliales. So y cols. han demostrado que la proteasa de la inmunoglobulina A_1 (IgA_1) tipo 2 de *Neisseria* desdobla LAMP1 y favorece su supervivencia en las células epiteliales. La infección de estas células por *N. meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae* aumenta la tasa de degradación de LAMP1, una importante glucoproteína de membrana integral de los endosomas y lisosomas tardíos[73]. Nassif y cols. han sugerido que *pilC* meningocócico es regulado al alza y que la fijación mediada por pili puede ser importante para cruzar la barrera hematoencefálica[74].

RESPUESTA INMUNOLÓGICA DEL SER HUMANO A LOS ANTÍGENOS MENINGOCÓCICOS

Goldschneider y cols. han demostrado que, durante los 12 primeros años de vida, el porcentaje de individuos con actividad bactericida frente a *N. meningitidis* en suero es inversamente proporcional a la incidencia de meningitis meningocócica[75,76]. Al nacer, como consecuencia de la transferencia materna de anticuerpos, alrededor de la mitad de los recién nacidos presentan títulos de anticuerpos bactericidas. Su prevalencia disminuye después del nacimiento y alcanza su nadir a los 6-24 meses de edad. Más adelante, tiene lugar un aumento lineal de anticuerpos hasta los 12 años de edad. A principios de la edad adulta, la prevalencia de anticuerpos bactericidas varía con el serogrupo, pero fluctúa desde el 67% para el grupo A al 86% para el grupo B. Estos mismos investigadores demostraron la naturaleza protectora de los anticuerpos bactericidas frente a serogrupos homólogos durante una situación epidémica. En muestras obtenidas antes de la epidemia, sólo 3 de 54 sueros de pacientes contenían anticuerpos bactericidas frente al serogrupo que, en último término, provocó la infección, mientras que, entre las 550 muestras obtenidas antes de la epidemia en individuos control emparejados que no se infectaron, 440 contenían un anticuerpo bactericida homólogo. Goldschneider y cols. observaron que la enfermedad meningocócica sistémica afectó al 38,5% de los individuos que carecían de anticuerpos bactericidas y que adquirieron la cepa epidémica a partir de la nasofaringe durante su estancia en cuarteles. Su conclusión fue que, en presencia de colonización nasofaríngea por una cepa causante de la enfermedad, la deficiencia de anticuerpos antimeningococo circulantes se asocia firmemente con el establecimiento de meningococemia. Parece ser que los anticuerpos bactericidas se dirigen contra el antígeno polisacárido capsular y otros antígenos de la pared celular, que pueden presentar reacción cruzada con la familia Neisseriaceae y otros géneros bacterianos. Estos investigadores demostraron que el estado de portador meningocócico es un proceso inmunizante y que la producción de anticuerpos frente a la bacteria puede identificarse a las 2 semanas de la colonización[75,76]. Las cepas de meningococo no tipificables, que se detectan en estudios de portadores efectuados en niños, contienen antígenos que reaccionan de forma cruzada con las cepas encapsuladas, y los anticuerpos bactericidas frente a estas cepas aparecen tras colonización nasofaríngea. Los mencionados autores también demostraron que los anticuerpos específicos de serogrupo aumentan durante el estado de portador.

Los estudios efectuados por Robbins y cols. indican que, entre los polisacáridos del grupo A y *Bacillus pumilis*, se producen reacciones cruzadas serológicas y que el antígeno K1 de *E. coli* es idéntico desde un punto de vista inmunológico y químico al polisacárido capsular del grupo B[77,78]. Estos antígenos no relacionados pero similares desde un punto de vista inmunológico podrían desempeñar un importante papel en la aparición de la inmunidad natural frente al meningococo y, en último término, en la protección frente a los meningococos virulentos. Hoy en día se ha demostrado claramente reactividad cruzada entre el tejido neonatal y el polisacárido capsular del grupo B. Para demostrar la presencia de reactividad cruzada entre las glucoproteínas presentes en el sistema nervioso central, cardíacas, hepáticas y renales[79] en ratas recién nacidas y el polisacárido del grupo B, se han usado anticuerpos monoclonales específicos de esta cápsula. A medida que el animal madura, persisten los antígenos de reacción cruzada en el sistema nervioso central. Estos estudios sugieren que la inmunogenicidad deficiente de este polisacárido podría deberse al hecho de que es similar a los antígenos del huésped.

Es necesario destacar que, aunque en general los anticuerpos específicos son protectores, esta inmunidad no es absoluta. Greenwood y cols. y Kayhty y cols. documentaron enfermedad en individuos con títulos preexistentes de anticuerpos considerados protectores[80,81].

Se desconoce el papel exacto del anticuerpo IgA local en la protección o la modulación del estado de portador. Plaut y cols. han demostrado que el meningococo produce una proteasa que separa el fragmento Fc de la IgA secretora y sérica de la porción Fab de la molécula[82]. Se desconoce la influencia de esta enzima en el estado de portador. No obstante, la producción de esta enzima en microorganismos *Neisseria* está confinada en los miembros patogénicos, es decir, el meningococo y el gonococo[83].

ESTADO DE PORTADOR DE MENINGOCOCO

Desde 1896 se ha reconocido el estado de portador de *N. meningitidis* en la nasofaringe de seres humanos sin otras enfermedades. Al igual que los estados de portador del cólera, la difteria y la fiebre tifoidea, la dicotomía entre la presencia de estos microorganismos temibles y la ausencia de un proceso patológico asociado pareció una paradoja en las primeras investigaciones. Antes de dilucidar los diferentes serogrupos del meningococo, en muestras obtenidas de nasofaringe, Dopter encontró microorganismos con características de meningococo pero que no se aglutinaban con suero antimeningocócico preparado a partir de cepas aisladas de líquido cefalorraquídeo. Este investigador los denominó parameningococos[6]. Se suscitó una confusión considerable, pero, más adelante, otros investigadores demostraron que los cuatro serotipos conocidos, incluidos los parameningococos de Dopter, podían provocar meningitis.

En 1908, Bruns y Hohn observaron una relación directa entre la tasa de portador en una población y el inicio, aumento y declive de una epidemia[84]. Glover observó la misma asociación en los campamentos militares del ejército británico en el curso de la primera guerra mundial y consideró que, cuando la tasa de portador superaba el 20%, la comunidad corría el riesgo de una epidemia, en general causada por el serotipo predominante en los portadores[8].

Es probable que la transmisión del patógeno de un portador a otro se produzca por vía respiratoria. La tasa de propagación del estado de portador a través de la población ha sido objeto de multitud de estudios. Durante las epidemias en cuarteles y bases militares, la tasa de nueva adquisición del estado de portador puede ser muy rápida, mientras que, en situaciones no epidémicas, tanto entre soldados como en la población civil, puede ser considerablemente más lenta, y el estado de portador puede estar presente durante períodos prolongados. Rake demostró que los portadores pueden dividirse en tres grupos: crónicos, intermitentes y transitorios, y que los crónicos podían contraer la

infección constantemente durante hasta 2 años[85]. También demostró que factores como la coriza no asociados con aumentos concomitantes de la otra flora bacteriana carecían de efecto sobre la población de meningococos, mientras que la faringitis estreptocócica o cualquier otro proceso que aumente los otros miembros de la flora residente de la nasofaringe causa una disminución concomitante del número de meningococos presentes. Greenfield y cols. estudiaron las tasas de portador en familias no expuestas a una infección meningocócica importante desde un punto de vista clínico durante un período no epidémico. El 88% de las cepas aisladas eran agrupables, siendo el grupo B el serogrupo aislado más habitual[86]. Durante el período de observación de 32 meses, el 18% de la población fue portadora como mínimo una vez. La mediana de duración del estado de portador fue de 9,6 meses y, en un 38%, superó los 16 meses. Los varones adultos se caracterizaron por la mayor incidencia del estado de portador, del 19% al 39%. Introdujeron el microorganismo en el domicilio el 50% de las veces y, cuando aconteció este patrón, la tasa de portador en niños y mujeres de la familia aumentó hasta niveles comparables a los observados en varones adultos. En estas circunstancias, la tasa de transmisión se consideró reducida en comparación con la mayoría de los patógenos más contagiosos, y se estimó que, a este nivel, un individuo vulnerable tendría más del 50% de probabilidades de eludir el estado de portador aunque se expusiera continuamente a portadores de su entorno domiciliario durante un período de 5 años.

Es probable que una combinación de factores sea responsable de la transición desde un estado de portador nasofaríngeo hasta la enfermedad invasiva. Previamente señalamos el papel del cambio de la encapsulación. Es interesante señalar que los microorganismos procedentes de portadores sanos carecían de los operones necesarios para la síntesis, la modificación de lípidos y el transporte del polisacárido capsular[87]. La enfermedad meningocócica invasiva afecta sobre todo a individuos infectados por primera vez por el microorganismo[88]. Edwards y cols. encontraron que, durante las 2 semanas antes de contraer la enfermedad, en 31 de 36 pacientes los cultivos nasofaríngeos fueron negativos y que en cuatro de estos pacientes los cultivos eran negativos el día previo[88]. En los 5 pacientes restantes de los 36 se obtuvieron cultivos positivos menos de 4 días antes del inicio de la infección. En otros estudios se ha demostrado que la epidemia meningocócica no aparece en momentos de un estado elevado de portador faríngeo, sino cuando las tasas de adquisición de la infección son cada vez mayores[89]. Una infección vírica coincidente puede afectar a la adquisición del estado de portador nasofaríngeo para meningococo. En un estudio sobre contactos domiciliarios se ha destacado que en individuos con antecedentes de síntomas de una infección reciente de las vías respiratorias superiores se observó una tasa significativamente mayor de portadores que entre los miembros de la familia sin estos síntomas[90]. Moore y cols. han demostrado que, en la República del Chad, una infección previa por *Mycoplasma* podría ser un cofactor en la meningitis meningocócica[91].

El estado de portador es un proceso inmunizante. Las pruebas indirectas disponibles para este fenómeno son que, aunque en los reclutas se detecta una elevada frecuencia de estado de portador e infección meningocócica, entre los veteranos y ex combatientes la tasa es mucho menor y la incidencia de la infección no es diferente de la observada en la población civil. Entre los reclutas se ha demostrado que los anticuerpos antimeningococo persisten durante un mínimo de 4-6 meses después de la exposición. Estos anticuerpos corresponden a las tres clases principales de inmunoglobulinas y se combinan con antígenos específicos de grupo y de reacción cruzada[75,76]. Reller y cols. demostraron el desarrollo de anticuerpos bactericidas frente al meningococo en 38 reclutas colonizados por cepas meningocócicas no agrupables. En el 39% de estos hombres se detectaron anticuerpos bactericidas frente a las cepas homólogas y, además, anticuerpos dirigidos contra cepas agrupables desarrolladas en el 7-52%[92]. Estos mismos investigadores encontraron un aumento considerable (10-100 veces) de la actividad bactericida frente a cepas patogénicas conocidas de los grupos A, B, C e Y tras la colonización por meningococos no agrupables, lo que sugiere que estos microorganismos como mínimo pueden ser tan capaces de estimular anticuerpos de reacción cruzada como los meningococos de cepas agrupables a través de una respuesta inicial o anamnésica. Broome ha revisado el estado de portador meningocócico[93].

Epidemiología de la enfermedad meningocócica

Las epidemias en África, Nueva Zelanda y Singapur indican que esta infección sigue siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo[94-96]. Los niños continúan representando el mayor porcentaje de los casos. La enfermedad meningocócica sigue siendo un importante problema de salud pública. Feldman calcula que, durante el período de 1939 a 1962, en todo el mundo se produjeron casi 600.000 casos de la infección, con el fallecimiento de más de 100.000 pacientes[97].

En Estados Unidos, durante situaciones endémicas, la incidencia varía ampliamente y, durante el período de 1991 a 1996, aumentó desde 0,84 a 1,3/100.000 habitantes. En 2001, se comunicaron 2.333 casos a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)[98]. El serogrupo Y representó el 33% de los aislamientos tipificados. Peltola y cols. han indicado que los cambios en la distribución de edad de la enfermedad meningocócica en una población pueden presagiar una situación epidémica. Durante circunstancias epidémicas se detecta un aumento relativamente mayor de casos en el grupo de 5-19 años de edad que durante circunstancias no epidémicas[99,100]. Una vigilancia cuidadosa de los patrones de distribución de edad puede ser inestimable para reconocer una epidemia durante su inicio.

En Estados Unidos, los brotes de infección meningocócica representan menos del 5% de los casos documentados, pero continúan ocurriendo en poblaciones semicerradas como guarderías, cuarteles, universidades y escuelas.

La tasa de mortalidad varía en función de la prevalencia de la enfermedad, la naturaleza de la infección y las condiciones socioeconómicas de la población afectada. Durante las situaciones endémicas que afectan a países ricos, las tasas de mortalidad pueden ser de tan sólo el 7% para la meningitis y del 19% para la septicemia sin afectación meníngea[101]. Durante las situaciones epidémicas que afectan a algunos países del tercer mundo, la mortalidad por meningitis puede variar del 2% al 10%, y la mortalidad por septicemia puede ser de hasta el 70%[102,103]. En Estados Unidos, en los principales centros médicos se ha documentado una tasa de mortalidad del 8% durante períodos endémicos[104].

Puede comprobarse el efecto espectacular de los antibióticos sobre la tasa de mortalidad comparando dos epidemias. Norton y Gordon describieron una epidemia en Detroit que ocurrió entre 1929 y 1931 y que afectó a 1.272 pacientes. La tasa de mortalidad global fue del 50%, y la mayor mortalidad se dio en lactantes (84%) y adultos de más de 40 años de edad (72%)[9]. Durante una epidemia acontecida en Chile en 1940-1943[11], la incidencia en la provincia de Valparaíso durante 1942 fue de 188,1 por 100.000 habitantes. En Santiago de Chile, en el momento culminante de la misma epidemia, la incidencia en lactantes fue de 838,1 por 100.000 habitantes. El serotipo meningocócico responsable fue el grupo A. Para el tratamiento se utilizaron sulfamidas y la tasa de mortalidad fue del 16%.

Está claro que las cepas de los serogrupos A, B y C se caracterizan por un potencial epidémico diferente[105]. En general, las cepas del serogrupo B causan epidemias en países desarrollados con tasas de ataque de 50-100 casos por 10^5 habitantes. La enfermedad por el serogrupo C afecta a países tanto ricos como pobres y las tasas de ataque pueden ser de 500 casos/10^5 habitantes. Las epidemias por el serogrupo A afectan a países menos desarrollados y las tasas de ataque suelen ser de 500 casos/10^5 habitantes. En todos los casos, las epidemias afectan en particular a los grupos más pobres, entre los que son habituales el hacinamiento y la falta de condiciones sanitarias apropiadas.

Durante la última década, las regiones del mundo que han experimentado epidemias de enfermedad meningocócica son Australia, Noruega, Holanda, China, Egipto, Arabia Saudita, Kenia y el este de Canadá. En el norte de Georgia y Los Ángeles se han producido epidemias entre niños en edad escolar. Se han publicado varias revisiones sobre los problemas de las epidemias en África[106,107]. Desde 1991, se ha producido una epidemia de enfermedad meningocócica en Nueva Zelanda. La incidencia aumentó desde 1,6 por 100.000 habitantes en 1990 hasta 16,9 por 100.000 habitantes en 1997. La cepa predominante fue el fenotipo B:4:P1.7b.4, que representó el 84% de los casos en el año

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

2000[96]. La tasa de mortalidad ha sido del 4,5% y la enfermedad afectó de manera desproporcionada a niños de las islas Maori y del Pacífico en la Isla Norte de Nueva Zelanda.

En 2000-2001 se produjo una epidemia internacional de enfermedad meningocócica por *N. meningitidis* W-135 asociada a la peregrinación a la Meca[94], con una elevada tasa de ataque no sólo entre los peregrinos sino también entre los contactos domiciliarios de los que regresaban a sus casas[95]. Aunque la vacunación puede proteger a los peregrinos frente a la enfermedad invasiva, los datos demuestran que los que regresaron representaban un reservorio considerable de un clon de W-135 altamente transmisible y persistente, que entrañaba un riesgo de enfermedad invasiva a los contactos domiciliarios no vacunados (y posiblemente a la comunidad en conjunto)[95]. Desde el año 2000, en países de Europa, África y Asia se han documentado casos producidos por *N. meningitidis* W-135 relacionados con el clon ET-37 asociados a la epidemia entre los peregrinos a la Meca.

En regiones subsaharianas de África se dan epidemias de enfermedad meningocócica con regularidad durante la estación seca. Debido a la pobreza de los países afectados, la inaccesibilidad de algunas de las regiones, la falta de infraestructuras y la ausencia de financiación disponible para los organismos internacionales, apenas se toman medidas preventivas hasta que las epidemias se inician. En ese momento, ya se han producido miles de casos con una mortalidad muy alta, sobre todo entre niños pequeños. Los estudios indican que el desarrollo de una vacuna conjugada capsular proteica podría resolver este problema si los costes se mantuvieran a un nivel que los países más pobres se pudieran permitir[108].

Manifestaciones clínicas

Las dificultades para identificar la enfermedad meningocócica se deben, en parte, al hecho de que los médicos de cabecera visitan a unos pocos pacientes durante su vida profesional y que las características clínicas clásicas de la enfermedad meningocócica (p. ej., exantema hemorrágico, meningismo y alteración de la consciencia) aparecen de forma tardía en la enfermedad. La necesidad decisiva de establecer un diagnóstico lo antes posible, debido al estrecho margen de tiempo entre la progresión desde los síntomas iniciales hasta la muerte, propició un estudio sistemático de la incidencia de los síntomas antes del ingreso hospitalario entre niños y adolescentes ($\leq$16 años de edad) afectados[109]. Los síntomas inespecíficos se produjeron en las 4-6 primeras horas, y los más graves aparecieron a las 8 horas, como dolor en las piernas, manos y pies fríos y anomalías del color de la piel. La mediana de tiempo hasta el ingreso hospitalario fue de 19 horas. A las 24 horas, los niños se encontraban al borde de la muerte[109].

En Estados Unidos, estudios efectuados en Boston que describen una experiencia de 20 años han demostrado que *N. meningitidis* es la segunda causa más frecuente de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad en el adulto[110]. El uso efectivo de la vacuna conjugada capsular frente a *Haemophilus influenzae* tipo B y la vacuna conjugada antineumocócica ha hecho que *N. meningitis* sea la causa principal de meningitis bacteriana en niños y adultos jóvenes de este país, con una tasa de mortalidad global del 13% para la meningitis. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad meningocócica pueden ser variables y fluctuar desde fiebre pasajera y bacteriemia hasta una enfermedad fulminante, produciéndose la muerte al cabo de horas del inicio de los síntomas clínicos. Wolfe y Birbara[111] han descrito cuatro situaciones clínicas:

1. *Bacteriemia sin sepsis.* Una enfermedad de las vías respiratorias superiores o un exantema vírico justifican el ingreso. Tras el restablecimiento y, con frecuencia, después del alta sin un tratamiento antimicrobiano específico, se documentan resultados del hemocultivo positivos para *N. meningitidis.* Sullivan y LaScolea describieron a tres niños con bacteriemia oculta que se restablecieron espontáneamente de una sepsis meningocócica sin antibióticos. En estos niños, el nivel sérico de bacteriemia fue bajo, de 22-325 microorganismos/ml de sangre[112].
2. *Meningococemia sin meningitis.* En estos casos, el estado del paciente es séptico y, en el momento del ingreso o poco después, aparecen signos de leucocitosis, exantema cutáneo, malestar generalizado, debilidad, cefaleas e hipotensión arterial.
3. *Meningitis con o sin meningococemia.* En estos pacientes, están presentes cefalea, fiebre y signos meníngeos con líquido cefalorraquídeo turbio. El estado de la consciencia puede variar ampliamente desde una alerta absoluta hasta la depresión más profunda. Están presentes reflejos tendinosos profundos y superficiales y no se observan reflejos patológicos.
4. *Manifestación meningoencefalítica.* Los pacientes manifiestan estupor profundo con signos meníngeos y líquido cefalorraquídeo séptico. Los reflejos tendinosos profundos y superficiales están alterados (ausentes o, rara vez, hiperactivos). Con frecuencia, están presentes reflejos patológicos.

Las variaciones de estas manifestaciones son habituales y el paciente puede progresar de un estadio a otro durante el curso de la enfermedad.

La variedad de su expresión clínica requiere un elevado índice de sospecha y la búsqueda cuidadosa de indicios de la enfermedad, en particular en una situación endémica en la que está afectado un caso esporádico. En 53 casos de estas características, Carpenter y Petersdorf describieron que en menos de la mitad de los pacientes observaron cefaleas, confusión y rigidez de nuca[113]. En los lactantes y niños pequeños, con frecuencia los únicos síntomas suelen ser fiebre y vómitos, y los niños no suelen ser trasladados al hospital hasta que presentan un deterioro insidioso de la consciencia o convulsiones. En un estudio multicéntrico sobre vigilancia de la infección meningocócica invasiva en niños, que identificó 159 casos entre enero de 2001 y marzo de 2005, la meningitis representó 112 casos (70%) y la bacteriemia sin meningitis, 43 casos (27%)[114].

La presentación inicial típica de meningitis debida a *N. meningitidis* se caracteriza por fiebre de inicio súbito, junto con náuseas, vómitos, cefaleas, disminución de la capacidad para concentrarse y mialgias en un paciente sin otras enfermedades. En un estudio de cohortes prospectivo observacional, la tríada clásica de meningitis, es decir, fiebre, rigidez de nuca y alteración de la consciencia, estuvo presente en 70 de 258 pacientes (27%) con meningitis meningocócica; cuando se añadió el exantema, en el 89% de los pacientes se detectaron como mínimo dos de estos cuatro signos[115]. La tríada clásica es mucho más habitual en la meningitis neumocócica (58% en el mismo estudio de cohortes)[116].

Los signos de enfermedad meningocócica pueden variar ampliamente. Las petequias son un presagio habitual de esta infección, pero en ocasiones, si no se desnuda por completo al paciente cuando se le explora o si se omite la exploración de las superficies mucosas, como la conjuntiva palpebral, pueden pasar desapercibidas importantes lesiones reveladoras (fig. 211-1). El exantema petequial se manifiesta como lesiones bien diferenciadas de 1-2 mm de diámetro, con frecuencia presentes en el tronco y la parte inferior del cuerpo (figs. 211-2 y 211-3). En general, estas lesiones se observan en agrupaciones en áreas donde puede aplicarse presión en la piel (p. ej., goma elástica de la ropa interior o las medias o calcetines), lo que demuestra la importancia de desnudar por completo al paciente para una exploración adecuada. Las lesiones petequiales pueden confluir y formar lesiones de mayor tamaño con aspecto equimótico. En realidad, estas lesiones pueden ser secundarias a una hemorragia subcutánea, en ocasiones son vesiculares y con frecuencia se descaman a medida que el paciente se restablece. Las petequias se relacionan con el grado de trombocitopenia y son importantes desde un punto de vista clínico como indicador de la evolución de las complicaciones hemorrágicas secundarias a la coagulopatía intravascular diseminada (CID) que se produce. Una intervención precoz y agresiva con la administración de antimicrobianos, junto con un tratamiento de soporte de perfusión vascular, son las claves para prevenir esta complicación. Los estudios con concentrado de proteína C activada han sido prometedores en la inversión de la púrpura fulminante, una vez se ha iniciado el proceso. El fármaco es bien tolerado, aunque de coste muy elevado, y se ha demostrado que da lugar a un aumento relacionado con la dosis de la concentración plasmática de proteína C activada y a la resolución de los desequilibrios de la coagulación[117]. En ocasiones, puede ser necesario el desbridamiento quirúrgico de las lesiones, así como injertos de piel. La necrosis profunda de las extremidades o los dedos puede requerir una amputación[117].

Diversos autores han descrito otro tipo de exantema asociado a la infección meningocócica[97,111]. Este exantema es una erupción maculopapulosa cuyo color puede variar y puede confundirse con diversos

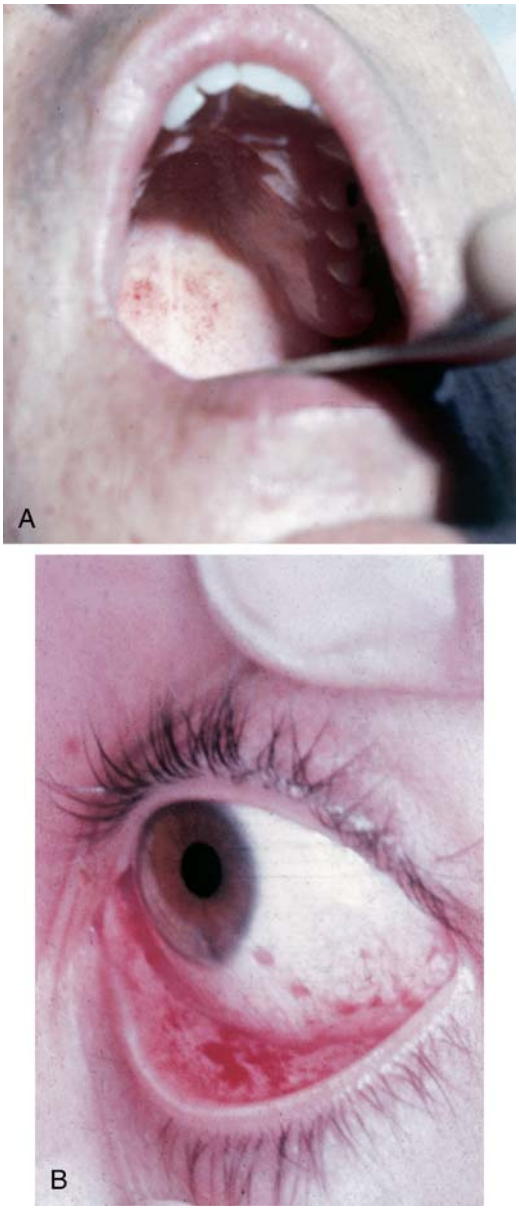


Figura 211-1 **Petequias. A,** Erupción petequial en el paladar duro en un paciente con meningococemia. **B,** Petequias palpebrales y conjuntivales secundarias a sepsis meningocócica.

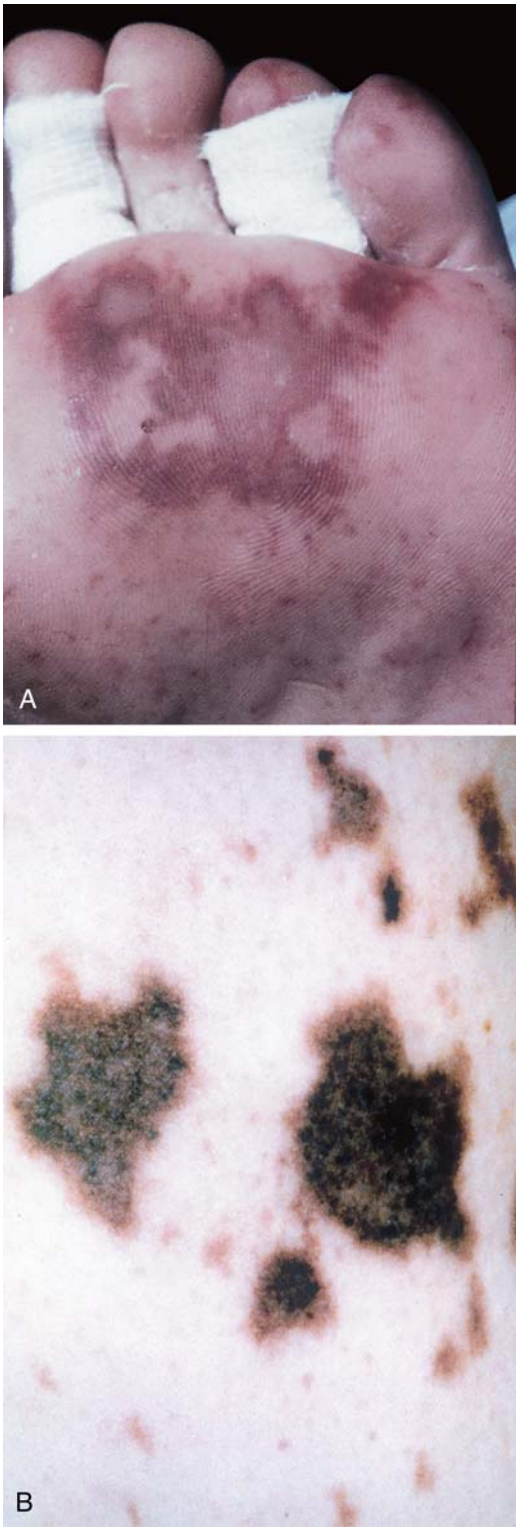


Figura 211-2 **Equimosis subcutáneas. A,** Equimosis subcutánea en la planta del pie secundaria a sepsis meningocócica. **B,** Equimosis subcutánea en la espalda secundaria a sepsis meningocócica. *(Por cortesía del Dr. Peter Densen.)*

exantemas víricos, sobre todo el de la rubéola (fig. 211-4). Esta erupción no es purpúrica ni pruriginosa y es transitoria; no suele persistir más de 2 días y, con frecuencia, se resuelve al cabo de algunas horas de la primera observación. El dolorimiento muscular generalizado también puede ser un importante signo diferencial. En ocasiones, el dolor de estas mialgias es intenso y provoca un malestar considerable en el paciente.

Los problemas neurológicos observados con la meningitis meningocócica son algo distintos de los identificados con otras formas de meningitis purulenta. Las pruebas de irritación meníngea son habituales, excepto en pacientes de muy corta edad y de edad avanzada. Feigin y Dodge demostraron que los signos neurológicos focales y las convulsiones fueron menos frecuentes en la meningitis meningocócica que en la neumocócica o en la causada por *Haemophilus,* mientras que el grado de pérdida de la consciencia fue muy similar en las tres[118]. Esta observación se correlaciona con los hallazgos en la autopsia, descritos por Thomas, en los que la afectación cerebral focal en la meningitis meningocócica fue excepcional. La causa de la muerte se relacionó con las toxinas producidas por el patógeno o con el edema cerebral y los efectos secundarios en los centros vitales en la región del mesencéfalo[119]. Ducker y Simmons respaldaron estos hallazgos clínicos con la observación de que las dosis de endotoxina meningocócica sin efectos por vía intravenosa cuando se administraron por vía intraventricular en perros provocaron un edema pulmonar hemorrágico masivo, hemorragia sub-endocárdica, hemorragia y edema de las válvulas mitral y tricúspide, congestión visceral

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

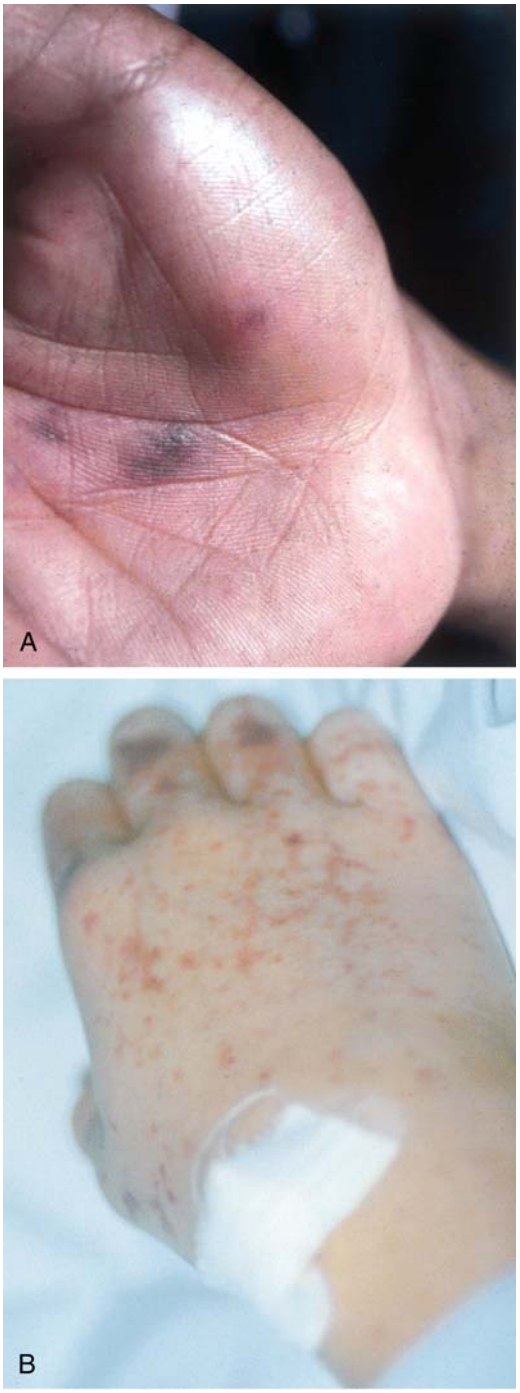


Figura 211-3 Lesiones embólicas y petequias en la mano. A, Lesiones embólicas en la palma de la mano secundarias a sepsis meningocócica. **B,** Petequias en el dorso de la mano secundarias a sepsis meningocócica. *(Por cortesía del Dr. Peter Densen.)*

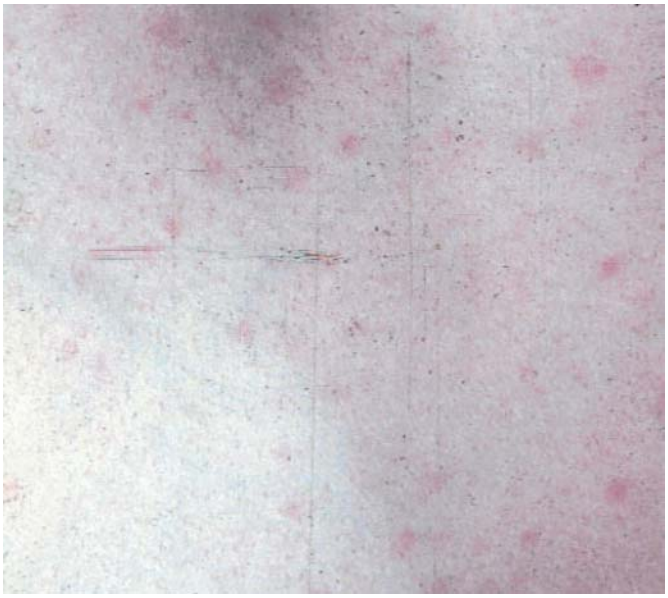


Figura 211-4 Erupción rubeoliforme precoz observada en la sepsis meningocócica.

y hemorragia suprarrenal[120]. Estas lesiones son similares a las observadas fuera del sistema nervioso central en soldados que fallecieron de meningitis meningocócica y bacteriemia[121].

Brandtzaeg y cols. han hecho importantes contribuciones a los conocimientos sobre los efectos fisiológicos del lipooligosacárido durante la sepsis y la meningitis causadas por *N. meningitidis*. Sus estudios han proporcionado una base patogénica de los estados clínicos de infección descritos por Wolfe y Birbara[111,122-127]. Brandtzaeg y cols. han demostrado la capacidad para determinar el lipooligosacárido en plasma y LCR de pacientes infectados y han demostrado una correlación directa entre los niveles plasmáticos y el pronóstico[124]. También han revelado que la compartimentalización de la producción de lipooligosacárido se correlaciona con los hallazgos clínicos de la infección meningocócica[124]. En pacientes definidos como portadores de septicemia, los valores de lipooligosacárido en plasma fueron altos (mediana, 3.500 ng) y en LCR fueron bajos, mientras que, en pacientes con meningitis, el lipooligosacárido fue detectable en el plasma de 3 de 19 y en el LCR de 18 de 19, con una mediana de valores de 2.500 ng. Los estudios fisiológicos del lipooligosacárido meningocócico en plasma de pacientes infectados revelaron un elevado coeficiente de sedimentación. En el plasma de tres pacientes se detectaron fragmentos de la membrana externa bacteriana. El plasma de uno de estos pacientes contenía una bacteria cubierta por múltiples y extensas protrusiones de la membrana, lo que indicaba que in vivo se produce un excedente de la membrana externa *(blebbing)*[123]. El análisis por espectrometría de masas de la endotoxina, efectuado en pacientes con sepsis meningocócica, indicó que era de origen meningocócico más que gastrointestinal como consecuencia de la mayor permeabilidad durante la infección[127]. El análisis de sedimentación indicó que en buena parte el lipooligosacárido de estos pacientes no se asoció a lipoproteínas de alta o baja densidad.

Cesarini y cols.[128] demostraron por primera vez la formación de *blebs* por parte de la membrana externa de meningococos del grupo A. DeVoe y Gilchrist describieron que las cepas de los serogrupos A, B y C liberaban *blebs* de membrana en la fase de crecimiento logarítmico, pero no en la fase de intervalo[129]. En la actualidad, se considera que la liberación de lipooligosacárido de la superficie de la bacteria en forma de *blebs* es el principal factor asociado a los altos niveles de endotoxinas de la sepsis meningocócica.

También se han descrito problemas miocárdicos asociados a esta infección[130]. Se han descrito pruebas de insuficiencia miocárdica, manifestada por un ritmo de galope, insuficiencia cardíaca congestiva con edema pulmonar y aumento de la presión venosa central frente a una hipoperfusión periférica[130]. El tratamiento de la insuficiencia miocárdica con glucósidos cardíacos ha invertido esta constelación de problemas. Los estudios autópsicos efectuados por Hardman[121] y Gore y Saphir[131] han indicado que la miocarditis de gravedad variable está presente en más de la mitad de los pacientes que fallecen de enfermedad meningocócica. Los estudios también han demostrado el proceso en niños con meningococemia aguda[132]. Aquéllos sin pruebas de disfunción miocárdica no fallecieron de meningococemia aguda. Por el contrario, fallecieron tres de siete con ellas.

Con mucha frecuencia, en el cuadro clínico predomina un estado de shock. El paciente apenas responde, la vasoconstricción periférica es máxima y se asocia a hipoperfusión de las extremidades que manifiestan

cianosis. La gasometría arterial demuestra pruebas de acidosis con unos valores de pH de 7,25-7,3 y, en función del grado de shock, la anoxia puede manifestarse por una Po_2 arterial inferior a 70 mmHg. Es probable que la consecuencia más espectacular de este problema clínico sea la presencia de coagulopatía intravascular diseminada. Pueden obtenerse pruebas clínicas de su incidencia documentando el número creciente de petequias en las áreas de hemorragia gástrica o gingival o de equimosis en los lugares de punción venosa o de las infusiones intravenosas.

Se ha descrito una serie de complicaciones poco comunes presentes en la evaluación inicial del paciente o más tarde en la fase de restablecimiento, como artritis, pericarditis, síndrome del cono medular y disfunción de los pares craneales, en particular del sexto, el séptimo y el octavo[117,133-137]. La pericarditis puede provocar un taponamiento masivo. Es interesante mencionar que esta complicación no siempre guarda relación con la invasión del pericardio por parte del meningococo, sino que representa una reacción inmunológica a la toxina. En el estudio de Pierce y Cooper, se detectaron pruebas de afectación pericárdica después de que dos de los pacientes se encontraran en la fase de restablecimiento de la enfermedad[135]. En uno de ellos, los primeros síntomas de pericarditis se desarrollaron en el día 20 tras instituir tratamiento con penicilina. En el otro paciente, los primeros síntomas acontecieron 5 días después de iniciar el tratamiento y recurrieron después de la pericardiocentesis y del tratamiento con prednisona en el día 34 de la estancia hospitalaria. Este paciente presentó un roce pericárdico hasta el día 49 y no fue dado de alta hasta casi 3 meses después de su ingreso. La incidencia de esta complicación es del orden del 19%. Los casos de pericarditis se produjeron durante la fase de convalecencia en pacientes afectados por meningococo del grupo C. En un estudio, en un paciente con miopericarditis meningocócica se describió el serogrupo W-135[135].

MENINGOCOCEMIA CRÓNICA

Se ha descrito bacteriemia meningocócica persistente asociada a fiebre de bajo grado, exantema y artritis[138-140]. La distribución y el aspecto de las lesiones cutáneas son idénticos a los observados en la gonococemia crónica, con la que se confunde. Feldman ha descrito a un paciente con meningococemia crónica que parecía tener un buen estado general, incluida su capacidad para producir anticuerpos frente al polisacárido capsular del microorganismo infectante[97]. La frecuencia de meningococo en el síndrome artritis-dermatitis aguda parece estar aumentando[139]. Rompalo y cols. compararon el aislamiento de gonococo y meningococo a partir de muestras de sangre y de líquido sinovial desde 1970 a 1972 con el aislamiento de estos mismos patógenos desde 1980 a 1983[140]. La proporción de aislamientos gonocócicos:meningocócicos cambió desde 15:1 en 1970-1972 a 9:5 en 1980-1983. Estos autores consideran que la infección meningocócica sistémica debería figurar de modo preponderante en el diagnóstico diferencial del síndrome artritis-dermatitis aguda.

DEFICIENCIA DE COMPLEMENTO Y MENINGOCOCEMIA

El síndrome de meningococemia crónica debe distinguirse del problema de los episodios recurrentes de la meningitis meningocócica. Los estudios de Lim y cols. han demostrado la ausencia del componente C6 del complemento en estos pacientes[141]. Además, al menos en uno de los pacientes con enfermedad meningocócica recurrente estudiado por Alper y cols. se observó la ausencia de C3[142]. Los estudios de Petersen y cols. indicaron que en algunos pacientes con infección gonocócica diseminada estaba presente un déficit de C8 y que este componente del complemento es necesario para la actividad bactericida del suero frente al gonococo[143]. Ellison y cols. han evaluado el sistema del complemento en 20 pacientes con un episodio inicial de infección sistémica grave por meningococo. En seis encontraron una deficiencia de complemento. En tres se detectaron deficiencias de una proteína o proteínas terminales del complemento, y en tres, deficiencias de múltiples factores asociados con los estados patológicos subyacentes[144]. Densen y cols. han estudiado a una familia con deficiencia de properdina cuyos miembros presentaron una elevada tasa de enfermedad meningocócica letal[145]. Estos investigadores demostraron que el defecto bactericida podría corregirse vacunando a la población. Los estudios efectuados por Ross y cols. sugieren que la vacunación de individuos deficientes en componentes del complemento tardío podrían modificar la carga de la defensa del huésped desde la actividad bactericida sérica hasta la fagocitosis[146]. Todos estos estudios destacan la importancia no reconocida previamente del sistema del complemento frente a las infecciones por *Neisseria*. El papel del complemento en la infección meningocócica ha sido revisado por Densen[147].

INFECCIONES RESPIRATORIAS POR MENINGOCOCO

Desde hace más de 80 años se reconoce la neumonía meningocócica como síndrome clínico. Debido al estado de portador nasofaríngeo de esta bacteria, no se puede establecer el diagnóstico mediante el cultivo exclusivo del esputo. La incidencia de sepsis asociada a este tipo de infección parece ser baja[148]. Por tanto, los hemocultivos carecerían de valor. Koppes y cols. utilizaron cultivos transtraqueales para establecer el diagnóstico en 68 reclutas del ejército del aire portadores de neumonía meningocócica del grupo Y[148]. En esta serie, más de la mitad de los pacientes refirió antecedentes de tos, dolor torácico y escalofríos, junto con una infección previa de las vías respiratorias superiores. En casi todos los pacientes se detectaron estertores y fiebre, y en más del 80% estuvieron presentes pruebas de faringitis. La enfermedad afectó a más de un lóbulo en el 40%, sobre todo a los lóbulos inferior derecho y medio. El pronóstico fue favorable; no se produjo ninguna muerte entre los 68 pacientes. Se ha descrito la asociación de infección meningocócica con una infección respiratoria vírica previa. Young y cols. investigaron un brote de infección meningocócica en una población de edad avanzada y detectaron pruebas serológicas de gripe en la mayoría de los pacientes[149]. Goldstein y cols. han demostrado que el aclaramiento pulmonar de meningococos disminuye en animales expuestos previamente a un virus avirulento de la encefalomiocarditis[150]. En un estudio sobre la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad, efectuado en Finlandia, *N. meningitidis* se implicó como agente etiológico en 6 de 162 casos[151].

En una revisión de 58 casos de neumonía meningocócica durante un período de 25 años se pusieron de relieve tanto cambios marcados de la antibioterapia como una variación de los serogrupos causantes de la enfermedad[152]. Durante la última década, la penicilina como tratamiento primario ha dejado paso a las cefalosporinas. En pacientes a partir de los que se aislaron los microorganismos, el serogrupo Y fue el más prevalente como causa de la enfermedad (44%), seguido de los serogrupos B (18%), W-135 (16%) y C (14%). En este estudio fallecieron cinco pacientes (8,6%).

Se ha descrito infección meningocócica de las vías respiratorias superiores (faringitis), asociada con los contactos de los casos y como síntoma previo en los casos de enfermedad meningocócica grave[153]. Se ha sugerido que la inflamación faríngea precede a la diseminación bacteriémica, aunque no se ha confirmado.

EPIGLOTITIS MENINGOCÓCICA FULMINANTE

La epiglotitis meningocócica fulminante es una presentación excepcional de la infección meningocócica. Se describió por primera vez como un síndrome en 1995, y, desde entonces, se han publicado cinco informes de casos. Es preciso considerar este diagnóstico con un cuadro clínico caracterizado por faringitis, disfagia, fiebre, afonía e inflamación de los tejidos supraglóticos, según lo observado en la radiografía simple, la laringoscopia de fibra óptica y la tomografía computarizada (TC) cervical[154].

URETRITIS MENINGOCÓCICA

Los meningococos se han aislado de la uretra y pueden ser un agente etiológico en la uretritis. Se ha sugerido una asociación entre el sexo orogenital y la adquisición del microorganismo[155]. En una población de varones homosexuales, el microorganismo se aisló de la orofaringe (93% de aislamientos), recto (6% de aislamientos) y uretra (1% de aislamientos)[155].

Diagnóstico de laboratorio de la infección meningocócica

El diagnóstico definitivo de una infección meningocócica grave incluye como requisito el aislamiento bacteriológico de *N. meningitidis* de un

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

líquido corporal en general estéril, como la sangre, el LCR o el líquido sinovial, pleural o pericárdico. El LCR y la sangre son las fuentes más fructíferas de cultivos positivos[156,157]. No sólo es importante aislar el microorganismo para confirmar la causa de la infección, sino también para las pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Se han descrito resistencias crecientes de meningococo a penicilinas, cloranfenicol y cefalosporinas[158-162]. En un análisis de 727 casos, Hoyne y Brown describieron los resultados de 400 hemocultivos, de los que un 51,4% fueron positivos para meningococo[163]. El examen del líquido cefalorraquídeo de 423 pacientes de la misma serie indicó que el 94% eran positivos para diplococos gramnegativos mediante frotis o cultivo para meningococos. Carpenter y Petersdorf indicaron que el 46% de sus casos de meningitis meningocócica fue positivo mediante cultivo de muestras de LCR[113]. En un 12% adicional de casos, el diagnóstico se estableció mediante frotis del LCR y las manifestaciones clínicas. Levin y Painter estudiaron a 28 pacientes con enfermedad meningocócica demostrada mediante cultivo y, en 22 de los 27 examinados, las muestras de LCR fueron positivas, mientras que, en 15 de 28, se obtuvieron hemocultivos positivos[130]. Es interesante destacar que, en 8 de 12 pacientes considerados portadores de meningococemia pero sin pruebas clínicas de meningitis, los cultivos de LCR fueron positivos. Feldman cuantificó los recuentos bacterianos de meningitis meningocócica en LCR y describió una media de $1{,}27 \times 10^5$ ($1{,}5 \times 10^2$ a 6×10^7) microorganismos/ml[164]. La capacidad para identificar o efectuar un cultivo de meningococos en las lesiones cutáneas y mucosas petequiales varía ampliamente. Hoyne y Brown describieron la identificación en el 69,8% de los frotis petequiales examinados[163]. La biopsia cutánea podría desempeñar un papel en el diagnóstico de la infección. Este problema se abordó en un estudio prospectivo sobre el uso de la tinción de Gram y el cultivo de biopsias de lesiones cutáneas en 31 pacientes con sospecha de infección meningocócica y en 12 individuos control[165]. La sensibilidad de los hemocultivos, el cultivo de LCR y las biopsias cutáneas fue del 56%, 50% y 36%, respectivamente. Cuando se combinaron el cultivo y la tinción de Gram, la sensibilidad fue del 56%, 64% y 56%, respectivamente. En tres pacientes, el diagnóstico se basó exclusivamente en los resultados positivos de la biopsia cutánea. Por tanto, la tinción de Gram y el cultivo de una lesión cutánea pueden aumentar el rendimiento diagnóstico. Se requiere precaución con estas muestras debido a las dificultades en la interpretación, y los resultados negativos *no* excluyen el diagnóstico de infección meningocócica.

Los estudios del líquido pericárdico no han demostrado el microorganismo por frotis o cultivo[134]. El examen químico y citológico del LCR en la infección meningocócica puede deparar resultados variables. Carpenter y Petersdorf lo examinaron en 58 pacientes con meningitis meningocócica[113]. La mediana del recuento de leucocitos fue de alrededor de 1.200, con unos límites de <10 a 65.000/mm^3. En alrededor del 75%, los valores de glucosa eran <40 mg/dl. Por desgracia, los autores no proporcionaron los cocientes LCR:suero de los valores de glucosa. Los valores de proteína en LCR variaron de 25 a más de 800 mg/dl, con una mediana de unos 150 mg/dl. Aunque estos autores no efectuaron comentarios específicos, el tipo de célula en los casos no tratados casi siempre es polimorfonuclear. Los pacientes con un tratamiento parcial presentan un LCR pleomórfico.

La PCR, que detecta pequeñas cantidades del ADN bacteriano, tiene la posibilidad de ser un importante instrumento en el diagnóstico rápido de la infección. Se ha utilizado en el diagnóstico de la meningitis meningocócica mediante examen de LCR. Su sensibilidad y su especificidad para el diagnóstico son de más del 90%. Esta técnica ha demostrado ser especialmente útil para confirmar el diagnóstico en situaciones en las que el cultivo apenas es de valor debido a la administración previa de antibióticos. Los estudios efectuados en Gran Bretaña han demostrado la utilidad de la PCR múltiplex para establecer el diagnóstico[166-169]. También puede tipificar rápidamente las cepas, lo que es un adyuvante útil en situaciones que parecen ser una epidemia en evolución[166].

La técnica presenta numerosas ventajas en comparación con el cultivo[170]. Puede establecer el diagnóstico con más rapidez si está disponible como examen en el laboratorio hospitalario. Con frecuencia, los resultados están disponibles el mismo día de la presentación, en comparación con 1-2 días para la confirmación mediante cultivo[170]. Puesto que no se requieren bacterias viables, la administración previa de antibióticos, que puede esterilizar el LCR al cabo de 1-2 horas, no afecta a su sensibilidad[171]; puede tipificar rápidamente las cepas, un adyuvante útil en situaciones que evolucionan hacia una epidemia[172,173]; y la PCR múltiplex permite exámenes simultáneos de la infección meningocócica, neumocócica y por *H. influenzae*[174].

En un estudio efectuado en 24 pacientes con infección meningocócica se evaluó el rendimiento de la PCR en tiempo real[170]. La sensibilidad y la especificidad fueron del 96% y el 100%, respectivamente; en comparación, la sensibilidad del cultivo de LCR o del hemocultivo sólo fue del 63%. En los nueve pacientes en los que se examinaron muestras de sangre más de una vez, la PCR siguió siendo positiva durante más tiempo que el cultivo tras el inicio de la antibioterapia; en tres pacientes, más de 72 horas.

A pesar de estas ventajas, la técnica no ha reemplazado los métodos de cultivo tradicional porque no puede usarse para determinar la sensibilidad antimicrobiana y no se efectúa sistemáticamente en la mayoría de los laboratorios de hospital. No obstante, en la actualidad se ha establecido como un instrumento importante en el diagnóstico rápido de la infección meningocócica.

Tratamiento de las infecciones meningocócicas

La introducción de los antibióticos ha modificado espectacularmente el pronóstico. Hoy en día, en condiciones óptimas, la mortalidad predecible no debe superar el 8-10%[101,111]. Los casos aislados presentan con frecuencia una evolución más desfavorable que los de una epidemia, porque no se ha alertado al personal médico y es posible que se pasen por alto los signos y síntomas iniciales. Los resultados en Fort Dix, donde se estableció un intenso programa de vigilancia entre 1968 y 1969, son un ejemplo del valor del diagnóstico precoz para reducir la tasa de mortalidad, ya que fue inferior al 5%. En pacientes con meningitis meningocócica, a pesar del tratamiento antibiótico, las tasas de mortalidad son del orden del 10-15%[114]. En Estados Unidos, en un análisis retrospectivo basado en la población sobre mortalidad por enfermedad meningocócica desde 1990 a 2002 se identificaron 3.335 muertes. Los autores del estudio documentaron los hallazgos siguientes:

- Las tasas de mortalidad brutas y ajustadas a la edad fueron de 0,10 muertes por 100.000 habitantes/año; la mayoría de las muertes se produjeron en pacientes menores de 25 años de edad (58%).
- La mortalidad mayor se dio entre lactantes (tasa de mortalidad bruta, 0,95 por 100.000 habitantes).
- Las tasas de mortalidad ajustadas a la edad fueron significativamente más altas entre afroamericanos (0,13 por 100.000 habitantes) en comparación con otros grupos raciales o étnicos.
- Las tasas de mortalidad fueron mayores en invierno que en verano.
- Las tasas de mortalidad aumentaron desde 1990 a 1997 y disminuyeron desde 1998 a 2002 (debido principalmente al declive de la mortalidad en niños <5 años de edad y en lactantes).
- En el estudio multicéntrico de vigilancia de la infección meningocócica invasiva en niños descrito previamente, la mortalidad fue mayor entre los ≥11 años de edad (21%, comparado con un 5% en los <11 años de edad)[109] (consúltese el Meningococcal Vaccine Information Statement, National Immunization Program Webpage, en http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/downloads/vis-mening.pdf).

Además del uso de antibióticos, la aplicación de tratamiento de soporte para los problemas de CID, shock, insuficiencia cardíaca, estupor prolongado, pericarditis y neumonía, que complican esta infección, ha tenido una influencia clara en el pronóstico.

ANTIBIOTERAPIA

La era de la antibioterapia para la infección meningocócica se inició con la publicación de Schwentker y cols. en 1937, que demostraron que las sulfamidas podían ser útiles en el tratamiento de la meningitis y la meningococemia[12]. Feldman y cols. confirmaron estas observaciones. En el pronóstico de la meningitis epidémica se produjo un cambio espectacular[175]. A medida que se introdujeron nuevos antibióticos en

la década de los cuarenta y de los cincuenta, aparecieron publicaciones que documentaban la eficacia de diversos antimicrobianos administrados solos y en combinación. Los estudios iniciales de la penicilina administrada en dosis relativamente bajas (120.000 unidades/día por vía intramuscular) indicaban que no era tan eficaz como las sulfamidas[176]. Administrando dosis más altas (360.000 U/día por vía intramuscular), Kinsman y D'Alonzo demostraron resultados idénticos a los de las sulfamidas[177]. McCrumb y cols. demostraron la eficacia del cloranfenicol[178]. De los 15 pacientes tratados, todos sobrevivieron y sólo uno experimentó una complicación secundaria a la infección, una oftalmoplejía, que más tarde se resolvió.

En la década de los sesenta, se estudió la eficacia terapéutica de las cefalosporinas de primera generación. Esta clase de antibióticos produjo resultados variables y, hoy en día, están contraindicadas en el tratamiento de la infección meningocócica[179]. Las de tercera generación demostraron una eficacia in vitro excelente frente al meningococo[180] y alcanzaron concentraciones adecuadas en el sistema nervioso central para el tratamiento de la infección meníngea (tabla 211-2).

Actualmente, las sulfamidas desempeñan un papel muy limitado en su tratamiento. Los estudios efectuados por Schoenback y Phair[14] y por Love y Finland[181] revelaron poblaciones de meningococos resistentes a estos antimicrobianos. En 1963, en Ford Ord, California, se produjo una epidemia de infección por meningococos del grupo B en la que la cepa infectante era resistente a las sulfamidas[18,182]. Desde entonces, en Estados Unidos han sido resistentes a sulfadiazina la mayoría de los aislamientos, sobre todo de los serogrupos B y C y, en otras partes del mundo, del grupo A[183-185].

El tratamiento con penicilina se tolera bien y es eficaz. Casi todas las cepas detectadas en Estados Unidos siguen siendo sensibles a este antibiótico[186]. Un objetivo de la antibioterapia de la meningitis es establecer concentraciones de antibiótico en el LCR que se aproximen a 10 veces la concentración mínima inhibitoria del microorganismo para el antimicrobiano[187]. Se recomienda una dosis de 300.000 unidades/kg/día, con un límite superior de 24 MU/día administradas como dos millones de unidades cada 2 horas[188]. Se han publicado casos de *N. meningitidis* insensible a penicilina en Gran Bretaña, España y, con menos frecuencia, en Estados Unidos[189,190]. En estos casos, nunca debe administrarse penicilina, y los antimicrobianos de elección son cefalosporinas de tercera generación (se requiere precaución para seleccionar una cefalosporina activa[190]). La resistencia relativa a la penicilina se debe a la disminución de la afinidad de las proteínas 2 y 3 de unión a penicilina[190]. En el primer día de tratamiento, los niveles de penicilina en LCR son como promedio de 0,8 µg/ml. Esta concentración se aproxima a la concentración mínima inhibitoria de la penicilina G para el aislamiento más resistente estudiado por este grupo. Estas cepas también fueron relativamente resistentes a cefuroxima, pero la cefotaxima y la ceftriaxona parecen ser activas frente a estas cepas in vitro. También se han descrito cepas productoras de β-lactamasa con un alto nivel de resistencia. Aunque hasta la fecha apenas se han documentado cepas resistentes, los médicos deben tener en cuenta la posibilidad de su incidencia en los fracasos no explicados del tratamiento o en los casos de resolución lenta de infecciones meningocócicas del sistema nervioso central. En pacientes alérgicos a penicilina, el cloranfenicol es un sustituto eficaz y debe administrarse por vía intravenosa en dosis de 100 mg/kg/día hasta un máximo de 4 g/día como dosis total[188]. Se han descrito cepas resistentes a este antimicrobiano, pero en Estados Unidos son excepcionales[191]. En el tratamiento de casos pediátricos de meningitis meningocócica se han utilizado eficazmente cefalosporinas de tercera generación, como cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima y ceftazidima, y en Estados Unidos la ceftriaxona es el tratamiento de elección[192]. Se ha estudiado la penetración en LCR de las cefalosporinas de segunda y tercera generación (tabla 211-3)[193]. La ceftriaxona, la cefotaxima y la ceftazidima alcanzan niveles de varios órdenes de magnitud mayores que la sensibilidad de la bacteria a estos antibióticos. La administración de ceftriaxona una vez al día hace que sea especialmente atractiva. La duración del tratamiento variará con las manifestaciones de la enfermedad y con la respuesta del paciente. En la actualidad, cuando el meningococo es sensible a los antimicrobianos mencionados previamente, suelen ser suficientes 10-14 días de tratamiento. En un estudio prospectivo efectuado en 58 pacientes (44 confirmados y 14 probables), durante una epidemia de enfermedad meningocócica por el serogrupo B, sus autores destacaron que la benzilpenicilina G (8-12 millones de unidades/día) podía administrarse durante 3 días. De los cinco pacientes que fallecieron en este estudio (tasa de mortalidad del 8,6%), en tres la muerte se produjo a las 24 horas del ingreso. Ninguno de los que sobrevivió experimentó recaídas (el seguimiento medio fue de 23,9 ± 14,7 meses)[194]. El estudio se efectuó durante una situación epidémica cuando la concienciación de la enfermedad era alta, y dicho tratamiento debe reservarse para estas situaciones, en las que el coste puede ser un factor importante y cuando la sensibilidad antimicrobiana se conoce.

Estudios en Inglaterra han sugerido que la administración de penicilina parenteral tan pronto como se sospecha el diagnóstico da lugar a un pronóstico significativamente más favorable[195,196]. En estos estudios no se mencionaron las dosis administradas. Diversos estudios han confirmado el valor del tratamiento precoz de la infección invasiva para obtener una evolución favorable[197]. Los estudios efectuados por Barquet y cols. han demostrado que la antibioterapia administrada antes del ingreso hospitalario se asoció con una disminución de la probabilidad de fallecer[197]. En el grupo de pacientes definidos como portadores de infección clínica aguda, sólo un paciente de los 119 tratados antes del ingreso falleció, en comparación con las 15 muertes que se produjeron entre 329 pacientes similares (P = 0,04) que no recibieron tratamiento antes del ingreso.

TABLA 211-2 Tratamiento y prevención de la infección meningocócica grave

Problema	*Tratamiento*
Meningitis meningocócica y meningococemia	Ceftriaxona, en niños, 25 mg/kg cada 12 horas hasta 1 g; en adultos, 1 g i.v. cada 12 horas[193]. O bien penicilina G, 50.000 U/kg cada 4 horas i.v., hasta 4 millones de U cada 4 horas. En caso de alergia a penicilina y cefalosporinas, cloranfenicol, 25 mg/kg cada 6 horas i.v. hasta 1 g cada 6 horas[189].
Profilaxis antimicrobiana para familiares o contactos directos*	Rifampicina: adultos, 600 mg/12 horas durante 2 días; niños <1 mes, 5 mg/kg/12 horas durante 2 días; niños >1 mes, 10 mg/kg/12 horas (máximo 600 mg) vía oral durante 2 días. Ciprofloxacino: adultos, 500 mg, dosis única†. Ceftriaxona: niños <15 años, 125 mg, dosis única i.m.; adultos, 250 mg, dosis única[187,205].
Inmunoprofilaxis	La vacuna conjugada meningocócica (MCV4) se administra una vez por volumen de acuerdo con las instrucciones del laboratorio. Una dosis contiene 4 µg de cada polisacárido capsular (A, C, Y, W135) conjugado con 48 µg de toxoide diftérico[248,251,258,259]. Es preciso considerar la vacunación como adyuvante de la profilaxis antimicrobiana para los contactos familiares o directos de los pacientes con enfermedad meningocócica cuando los serogrupos apropiados causen la enfermedad[251,258].

*Grupos recomendados para la profilaxis, basados en la exposición al caso en la semana previa al comienzo de la enfermedad:
- Contactos familiares y personas que comparten la misma habitación, en especial niños pequeños.
- Contactos en guarderías o en clínicas pediátricas, compañeros habituales de juegos entre niños pequeños.
- Contactos sociales directos expuestos a secreciones orales en la semana previa al comienzo, como besos, compartir cubiertos o cepillo de dientes.

†Se han descrito casos de resistencia a ciprofloxacino; el uso de profilaxis debe basarse en la sensibilidad local del meningococo[234].

TABLA 211-3 Sensibilidades de los meningococos, cinética y penetración en líquido cefalorraquídeo de cefalosporinas seleccionadas de segunda y tercera generación

Cefalosporina	*Sensibilidad (µg/ml)*	*Concentración en LCR (µg/ml)*	*Penetración en LCR (%)*
Cefuroxima	<0,2-1,6	1,1-17,1	11,6-13,7
Ceftriaxona	<0,001	2,1-7,2	1,5-7,4
Cefotaxima	<0,008	1,2-83 (media, 6,3)	4-54 (media, 22,7)
Ceftazidima	0,007-0,5	2,5-30 (media, 9,8)	14

Datos de las referencias bibliográficas 177-183.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Las complicaciones habituales de la enfermedad meningocócica son la insuficiencia circulatoria y el shock vascular, debidos principalmente a los efectos del lipooligosacárido meningocócico, que es una potente toxina. El factor de necrosis tumoral α (TNF-α), una citocina, podría ser un mediador del shock endotóxico, ya que, cuando se inyecta a animales, induce hipotensión, acidosis metabólica y la muerte[198-201]. Los estudios efectuados en animales sugieren que el tratamiento o pretratamiento con anticuerpos policlonales[200] o monoclonales[202] frente al TNF-α podría ser beneficioso en la púrpura fulminante. Girardin y cols. han demostrado que los niveles séricos de TNF-α, interleucina 1 (IL-1) e interferón γ se correlacionaron con la gravedad de la meningococemia en niños[203]. Hoy en día, se desconoce si estas citocinas desempeñan un papel lesivo o protector en el shock secundario a la sepsis meningocócica. Brandtzaeg y cols. han estudiado extensamente este problema durante una epidemia acontecida en Noruega[122-127,198]. Estos investigadores demostraron que la IL-6 y la IL-1 se liberan en suero y coexisten con el TNF-α y el lipooligosacárido en la circulación sistémica durante la fase inicial del shock séptico meningocócico. Altos niveles de ambas interleucinas se asocian con mortalidad, y la IL-1 se detectó exclusivamente en pacientes con altos niveles de IL-6, TNF-α y lipooligosacárido y un rápido fallecimiento. Estos investigadores también demostraron que el lipooligosacárido se compartimentalizó sobre todo en el plasma de pacientes con meningococemia, mientras que en aquéllos con meningitis se detectaron valores altos en LCR, pero bajos o no detectables en plasma. En otros estudios, este grupo ha demostrado que, en casos fulminantes de meningococemia, se produce una extensa activación del complemento[125]. Los resultados de estos estudios sugieren que el lipooligosacárido fue un activador importante del complemento en la enfermedad meningocócica sistémica y que los productos activadores del complemento, junto con otros mediadores, podrían contribuir a la insuficiencia multiorgánica y a la muerte, descritas en los casos más graves[125]. Están apareciendo nuevos tratamientos que podrían tener una influencia sustancial en la sepsis meningocócica. En niños con sepsis meningocócica ha sido alentadora la evaluación preliminar de la administración de una proteína recombinante formada por el fragmento *N*-terminal de la proteína bactericida humana y de permeabilidad creciente. Los datos de un ensayo de fase III aleatorizado y controlado con placebo indican que la administración de esta proteína (rBPI 21) reduce la morbilidad clínicamente sustancial y mejora el desenlace funcional de niños con meningococemia grave[204]. No se demostró un beneficio estadísticamente significativo de la mortalidad. Debido a la rara incidencia de la enfermedad y a la rapidez con la que aconteció la muerte en este estudio, el ensayo careció de la potencia suficiente para detectar una ventaja estadísticamente significativa para la mortalidad. Antes de completar el estudio, los autores reconocieron la probabilidad de que el estudio no contara con la potencia suficiente para detectar una disminución significativa de la mortalidad. La tentativa de seleccionar una variable combinada, no validada previamente, para aumentar la tasa de acontecimientos significativos no fue satisfactoria. Se observó una mejora significativa de otras variables definidas prospectivamente, lo que sugiere un beneficio sustancial global del tratamiento en estos pacientes.

Los estudios clínicos efectuados en pacientes con shock séptico tratados con proteína C activada recombinante (drotrecogina alfa) han demostrado su tolerabilidad y eficacia. En el grupo tratado con el fármaco activo aumentó la incidencia de hemorragias graves[205]. En 12 pacientes, cinco de los cuales presentaban sepsis meningocócica, se efectuó un estudio sobre tratamiento sustitutivo con proteína C activada recombinante para una necrosis periférica inminente. Los autores del estudio concluyeron que el tratamiento limitó el grado de necrosis tisular, pero el tamaño de la muestra fue demasiado reducido como para hacer recomendaciones sobre el uso de la proteína C en la púrpura fulminante y el shock relacionados con sepsis[206]. Siempre que un paciente con sepsis y shock meningocócico se considere para el tratamiento, deben revisarse y aplicarse los criterios de exclusión utilizados en el ensayo PROWESS[205,207]. Se excluirá a los pacientes con pruebas de hemorragia.

En todos los casos de infección meningocócica sistémica, siempre debe considerarse la posibilidad de shock. Su observación y tratamiento[208-211] se instituyen de manera óptima en la unidad de cuidados intensivos. El uso de corticoides, en particular en pacientes con pruebas de púrpura fulminante y hemorragia suprarrenal concomitante (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), sigue siendo controvertido. En la década de los cincuenta, diversos investigadores recomendaban la utilización de tratamiento sustitutivo con corticoides. No obstante, los estudios de Belsey y cols. fueron poco concluyentes para demostrar un efecto beneficioso de la aplicación de corticoides en dosis bajas en la infección meningocócica[212]. En un estudio del efecto clínico de tratamiento adyuvante precoz con dexametasona en adultos con meningitis bacteriana, Thomas y cols. no demostraron diferencias en el desenlace según lo evaluado por las secuelas neurológicas. Revelaron que la penetración del antibiótico en el LCR estaba deteriorada y recomendaron precaución ante el efecto sobre el resultado en pacientes portadores de microorganismos con una sensibilidad en los límites[213].

Como se ha mencionado previamente, el problema de la CID es preocupante. Las petequias acompañan con frecuencia la sepsis meningocócica. A pesar de un tratamiento antimicrobiano y de soporte adecuados, la presencia de lesiones petequiales en número cada vez mayor, equimosis confluentes, hemorragia persistente en los lugares de punción venosa y hemorragia gingival es indicativa de CID. Es probable que la heparina no esté indicada como tratamiento de esta complicación[214]. El estado de muchos pacientes puede agravarse más con un tratamiento inapropiado de la CID que por la propia CID y para complicar las cosas, en los casos de una CID grave, el problema de la activación de la plasmina con fibrinólisis se convierte en una realidad clínica. Parece ser que el deterioro de la vía de la anticoagulación de la proteína C es decisivo para la trombosis asociada a la sepsis y la aparición de una púrpura fulminante. Esto se debe al deterioro de la activación de la proteína C, un hallazgo consecuente con la regulación a la baja de la vía de la trombomodulina-receptor de la proteína C endotelial[215].

Otras complicaciones importantes que amenazan la vida del paciente y requieren tratamiento son el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, las secuelas neurológicas que varían desde el coma hasta la diabetes insípida, la neumonía que no necesariamente es meningocócica, sino que puede ser secundaria a una aspiración durante el estado de obnubilación, y la pericarditis. Este último problema puede ser insidioso y aparecer en el estadio de convalecencia de la enfermedad. La concienciación acerca de este proceso dará lugar rápidamente a su diagnóstico y tratamiento.

Se ha estudiado extensamente la capacidad para definir la evolución de la sepsis meningocócica en función de diversos indicadores[216-218]. Kornelisse y cols. han utilizado diversos indicadores objetivos, como los valores de proteína C reactiva, el exceso de bases, la concentración sérica de potasio y el recuento de plaquetas. En el 86% de los pacientes estudiados, este sistema fue predictivo de mortalidad o supervivencia[216].

Diversos estudios han demostrado que los niños con sepsis meningocócica presentan concentraciones plasmáticas mayores de lo normal de inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). Se ha descrito que los niños con polimorfismos funcionales de deleción/inserción (4G/5G) en la región promotora de PA-1 producen concentraciones más altas de PAI-1, experimentan una coagulopatía más grave y corren mayor riesgo de mortalidad durante la sepsis[219].

PROFILAXIS DEL ESTADO DE PORTADOR DE MENINGOCOCO

Poco después del uso clínico de las sulfamidas para el tratamiento de la enfermedad meningocócica grave, se hizo evidente que las tandas breves de sulfadiazina daban lugar a la desaparición del estado de portador meningocócico durante períodos prolongados[220,221]. Como ha señalado Feldman, a pesar de los argumentos sobre la relación «si no hay portadores, no hay casos», el uso de sulfamidas para reducir las tasas de portador disminuye el número de casos[97].

El tratamiento del estado de portador con sulfamidas produjo su erradicación rápidamente y durante períodos prolongados[222]. La duración del tratamiento estuvo en función de la dosis inicial de sulfamidas, y, con dosis de 8 g, la tasa de portador disminuyó desde alrededor del 45% a menos del 10% a las 16 semanas. Cheever demostró que, después

de dos dosis de 3 y 2 g de sulfadiazina, la tasa disminuyó desde el 79% al 0% en 72 horas[223]. En las bases militares y en entornos cerrados como los internados, otras instituciones y las unidades familiares en las que surgen casos, esta forma de profilaxis fue eficaz para atajar la propagación de la infección.

Con el reconocimiento de una resistencia difundida del meningococo a las sulfamidas y la falta de influencia de la sulfadiazina en la epidemia que tuvo lugar en Fort Ord[15,16,182], estos antimicrobianos se han abandonado como profilaxis, excepto en los casos en los que se conozca que las cepas son sensibles.

La búsqueda de nuevos fármacos para la profilaxis ha sido extensa. La penicilina no ha sido eficaz por varias razones: las mezclas de acción prolongada no erradican el estado de portador nasofaríngeo y, aunque las dosis masivas hacen que los individuos se conviertan en no portadores, el estado recurre inmediatamente tras la interrupción del tratamiento[97,224]. Se ha demostrado que la minociclina y la rifampicina erradican rápidamente dicho estado, y la erradicación persiste durante 6-10 semanas tras el tratamiento[225,226]. Se han descrito problemas con ambos fármacos. La minociclina provoca vértigo, que probablemente es secundario a un efecto sobre el sistema vestibular[227]. La rifampicina puede dar lugar a la aparición de meningococos resistentes al antimicrobiano en un 10-27% de los pacientes tratados[228]. Además, provoca una tinción roja de la orina en casi todos los pacientes, por lo que antes del tratamiento se mencionará al paciente este efecto del fármaco. Debe evitarse en mujeres embarazadas y puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales. Los estudios efectuados por Pugsley y cols. en 21 portadores nasofaríngeos persistentes demostraron que el ciprofloxacino, en dosis de 500 mg cada 12 horas, durante 5 días, erradicó el meningococo de la nasofaringe en el 100% de los individuos durante hasta 13 días después de completar el tratamiento. En el grupo de control no tratado, en ese momento la tasa de portador era del 85%[229]. En un estudio controlado, Gilja y cols. administraron una dosis única de 400 mg de ofloxacino y demostraron la erradicación del estado de portador durante hasta 33 días en el 97% de los individuos[230]. También se ha demostrado que una dosis única de ceftriaxona (250 mg i.m. para adultos y 125 mg para niños <15 años de edad) erradica el estado de portador nasofaríngeo durante 14 días[230]. También se ha descrito que una dosis única de 500 mg de azitromicina es tan eficaz como la rifampicina para erradicar los meningococos de la nasofaringe de los portadores asintomáticos[231].

El tratamiento recomendado para la profilaxis se ha expandido para incluir a la rifampicina, el ciprofloxacino o la ceftriaxona[186] (v. tabla 211-2).

Se han examinado otros antimicrobianos activos frente a meningococos in vitro, pero no han sido eficaces como profilácticos. Entre ellos la eritromicina, la trimetoprima, la cefalexina, la oxitetraciclina y el ácido nalidíxico. Hoeprich ha estudiado algunos de estos antimicrobianos y especula que el factor primario que determina la eficacia como profilácticos de la infección es su capacidad para obtener niveles bactericidas en las lágrimas y la saliva[232]. En todo el mundo se han descrito casos de meningococos resistentes a fluoroquinolona[233].

Desde el advenimiento de la profilaxis eficaz, el problema de quién debe recibir profilaxis ha preocupado a los responsables de salud pública. Inicialmente, con las sulfamidas, apenas se discriminaba entre poblaciones de alto y bajo riesgo, y se administraban ampliamente a individuos sin el más remoto riesgo de la enfermedad. Desde la aparición clínica de resistencias y el problema de encontrar antimicrobianos bien tolerados y eficaces, se ha prestado mayor atención a las poblaciones de mayor riesgo que requieren profilaxis. Durante las epidemias y en situaciones endémicas en poblaciones civiles, se ha demostrado que los contactos domiciliarios corren mayor riesgo de infección[9,11,104]. El análisis efectuado por el grupo de vigilancia de meningococo de los CDC demostró que la tasa de ataque en estos individuos era 500-800 veces mayor que la determinada para la población general estudiada[103]. En poblaciones cerradas, como en algunos internados, hospitales de asistencia a largo plazo, guarderías[234] y campamentos militares, están presentes situaciones de alto riesgo similares. En la comunidad, la profilaxis se recomienda para los contactos domiciliarios, el personal de las guarderías y cualquier individuo expuesto a las secreciones orales del paciente, pero no para los contactos en la escuela, el transporte, etcétera. Los casos secundarios suelen aparecer a los 10 días del primario, pero se han descrito intervalos más prolongados. Una vigilancia cuidadosa de este grupo durante 10 días garantizará el tratamiento inmediato de cualquier caso secundario en ausencia de profilaxis eficaz. El inicio más de 2 semanas después de la exposición al caso índice no prevendría los casos secundarios. El personal hospitalario no corre un mayor riesgo y, en general, no debe recibirla[235]; no obstante, el personal médico con una exposición directa, como tras reanimación boca a boca o intubación endotraqueal, requiere profilaxis[97,236]. El caso índice debe ser tratado antes de abandonar el hospital si se utilizó penicilina o ampicilina, porque estos antibióticos no erradican fiablemente el estado de portador.

INMUNOPROFILAXIS DE LA INFECCIÓN MENINGOCÓCICA

Tras la aparición de meningococos resistentes a sulfamidas en la década de los sesenta, los esfuerzos se dirigieron al desarrollo de una vacuna para la prevención de las infecciones meningocócicas en esta población de alto riesgo. El resultado fue el desarrollo de vacunas derivadas del polisacárido capsular de meningococos de los grupos A y C. Artenstein y cols. demostraron la eficacia de la vacuna del grupo C en estudios efectuados en reclutas del ejército de Estados Unidos[17]. Entre los 13.763 vacunados, sólo se produjo un caso, mientras que, en un grupo control de 68.072 individuos, se produjeron 38 casos demostrados con examen bacteriológico. Esta vacuna dio lugar a una disminución estadísticamente significativa del 87% de la enfermedad. Makela y cols. demostraron que la administración de la vacuna de polisacáridos del grupo A a soldados finlandeses redujo significativamente la incidencia de la infección causada por este serogrupo, en comparación con la población control no vacunada[237]. Los estudios efectuados en Finlandia durante una epidemia del grupo A demostraron la eficacia de la vacuna en niños de 3 meses a 5 años de edad[16]. Los estudios efectuados en África por Reingold y cols. indican que, un año después de la vacunación con serogrupo A, la eficacia en esta población es de menos del 30% en niños menores de 4 años de edad[238].

Después del desarrollo inicial de la vacuna para administrar a reclutas, se introdujo para administrar a la población civil. La vacuna de polisacáridos se expandió a otros serogrupos, dando lugar a la vacuna de polisacáridos capsulares tetravalente de serogrupo A, C, Y y W-135 (MPSV4)[239]. No se ha desarrollado ninguna vacuna frente a las infecciones debidas al serogrupo B. La MPSV4 ha demostrado que su eficacia clínica es de menos del 85% entre niños en edad escolar y adultos y es útil para controlar los brotes de la infección. La vacuna se tolera bien[239,240]. Las reacciones parecen limitarse a un eritema local en el lugar de la inyección en alrededor del 4% y una ligera irritabilidad en niños pequeños, descrita en el 6% de los receptores de la vacuna. Múltiples dosis de la vacuna de polisacárido A y C pueden dar lugar a una disminución de la respuesta inmunológica al polisacárido de los grupos A y C, pero no está clara la importancia clínica de esta menor respuesta.

Sin embargo, la respuesta inmunológica de la vacuna del grupo C en niños menores de 2 años de edad es inadecuada y los estudios efectuados en Brasil indican que no es protectora en niños menores de 24 meses de edad[241]. Los estudios efectuados por Gold y cols. sobre la respuesta inmunitaria a la vacuna A y C en lactantes han demostrado que se generan niveles detectables de anticuerpos, pero que son significativamente más bajos que los detectados en niños mayores[242]. En adultos, la duración del título de anticuerpos frente al grupo C persistió durante 2-4 años tras la vacunación, y en niños estudiados en Egipto, vacunados con el polisacárido del grupo A, la protección persistió al menos 2 años[243,244]. Con el desarrollo de una vacuna conjugada, en la actualidad es posible la vacunación satisfactoria de lactantes. En 1999, en Gran Bretaña, como respuesta a una epidemia en todo el país se desarrolló una vacuna conjugada monovalente del serogrupo C[245]. Fue muy eficaz en niños de 3 meses o más de edad[246]. La eficacia varió del 88% al 98% entre niños en edad escolar en el primer año después de la vacunación. Sin embargo, en lactantes, la eficacia disminuyó sustancialmente un año después. El número de casos entre niños vacunados siguió siendo bajo, pero persiste la duda por lo que respecta a la necesidad de administrar dosis de recuerdo en lactantes. Durante el período de vacunación, las tasas de portadores de serogrupo C

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

disminuyeron en un 66%. Además, los estudios sugirieron que, en poblaciones no vacunadas, las tasas de infección disminuyeron como consecuencia de la inmunidad de masas conferida por la vacuna[247].

En 2005, en Estados Unidos, se aprobó una vacuna conjugada tetravalente (MCV4; A, C, Y, W-135)[246]. En la actualidad, no hay ninguna vacuna disponible para prevenir la infección causada por el serogrupo B. La vacuna MCV4 da lugar a la generación de respuestas inmunitarias que se correlacionan con una protección del 80-90% de la población vacunada. Los polisacáridos se conjugan con el toxoide diftérico y los estudios han demostrado que la administración concomitante con otras vacunas, incluido el toxoide tétanos-difteria, se tolera bien y que ambas vacunas son inmunogénicas. En algunos estudios se sugiere que la vacuna puede asociarse con un mayor riesgo de síndrome de Guillain-Barré[248]. En pacientes de 11-19 años de edad se estimó que la tasa de incidencia del síndrome era de 0,11 casos/100.000 personas-meses. Un análisis posterior de la vacuna, basado en los datos Vaccine Safety Datalink, reveló que, durante un intervalo de 18 meses, se suministró un total de 126.506 dosis y no se observó ningún caso del síndrome entre los receptores en un plazo de 6 semanas de la vacunación. Durante el mismo período, se describieron dos casos entre el mismo número de individuos de 11 a 19 años de edad, procedentes de un grupo de comparación emparejado que no había recibido la vacuna[248].

Los costes de la vacunación con estas vacunas conjugadas son sustanciales y hasta hace poco no han estado al alcance del presupuesto de muchos países pobres con una mayor incidencia de la infección. En estos países, desempeñan un papel en la respuesta a la vacunación los factores como las parasitosis subyacentes, la nutrición y la edad del receptor de la vacuna[249]. En países africanos recibe un apoyo considerable el desarrollo de una vacuna conjugada de serogrupo A, de bajo coste, para la vacunación en masa[250]. En junio de 2008, se completó un estudio de fase 2 que demostró su tolerabilidad y que los niveles generados de anticuerpos indicaban protección (véase http://www.meningvax.org/files/press-0706-improved-phase2.html).

RECOMENDACIONES DE LA VACUNA

El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ha hecho las recomendaciones siguientes sobre la vacunación con MCV4 y MPSV4[246,251]. No se recomienda la vacunación sistemática de niños de 2-10 años de edad. Se recomienda para niños de este segmento de edad con mayor riesgo de la infección. Entre ellos se incluyen los que viajan a países en los que la enfermedad es hiperendémica o epidémica o que viven en estos países, los que experimentan deficiencias del complemento terminal y aquéllos con asplenia anatómica o funcional. El personal sanitario puede vacunar a los de 2-10 años de edad con infección por VIH de tipo 1. Es de elección la MCV4. Si el individuo no ha sido vacunado previamente con dicha vacuna, el ACIP recomienda la vacunación antes de iniciar la enseñanza secundaria (11-12 años de edad) como estrategia efectiva para reducir la infección meningocócica entre adolescentes y adultos jóvenes. También se recomienda la vacunación sistemática para individuos en riesgo de la infección. Entre las personas de 11-55 años de edad, es de elección la MCV4. Si no está disponible, la MPSV4 es una alternativa aceptable. Se consideran en riesgo las poblaciones siguientes: estudiantes de secundaria que viven en internados; microbiólogos expuestos sistemáticamente a la bacteria; reclutas; individuos que viajan o residen en países en los que la bacteria es hiperendémica o epidémica; individuos con deficiencias del componente terminal del complemento, y aquéllos con asplenia funcional o anatómica. Es probable que los infectados por VIH de tipo 1 corran mayor riesgo, por lo que en este grupo se considerará la vacunación. No se recomienda para los mayores de 55 años de edad no identificados como en riesgo. La MCV4 se administra como una dosis intravascular única de 0,5 ml, y la MPSV4, como una dosis subcutánea única de 0,5 ml. En individuos vacunados inicialmente con MPSV4, puede estar indicada una nueva vacunación con MCV4 2-3 años después de la inicial si persiste el riesgo de infección. Los individuos con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré pueden correr un mayor riesgo tras la vacunación con MCV4; por tanto, en ellos se requiere precaución en la administración de la vacuna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vieusseaux M. Memoire sur le maladie qui a regne a Geneve au printemps de 1805. *J Med Chir Pharmacol* 1805;**11**:163.
2. Hedrich AW. The movements of epidemic meningitis, 1915-1930. *Public Health Rep* 1931;**46**:2709.
3. Weichselbaum A. Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis cerebrospinalis. *Fortschr Med* 1887;**5**:573.
4. Kiefer F. Zur differential Diagnose des Erregers der epidemischen Cerebrospinalmeningitis und der Gonorrhoea. *Berl Klin Wochenschr* 1896;**33**:628.
5. Albrecht H, Ghon A. Uber die Aetiologie und pathologische Anatomie der Meningitis cerebro spinalis epidemica. *Wien Klin Wochenschr* 1901;**14**:984.
6. Dopter C. Etude de quelques germes isoles du rhino-pharynx, voisans du meningocoque (parameningocoques). *C R Soc Biol (Paris)* 1909;**67**:74.
7. Flexner S. The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. *J Exp Med* 1913; **17**:553.
8. Glover JA. The cerebrospinal fever epidemic of 1917 at "X" depot. *J R Army Med Corps* 1918;**30**:23.
9. Norton JF, Gordon JE. Meningococcus meningitis in Detroit in 1928-1929. *I Epidemiology J Prev Med* 1930;**4**:207.
10. French MR. Epidemiological study of 383 cases of meningococcus meningitis in the city of Milwaukee, 1927-1928 and 1929. *Am J Public Health* 1931;**21**:130.
11. Pizzi M. A severe epidemic of meningococcus meningitis in Chile, 1941 and 1942. *Am J Public Health* 1944;**34**:231-8.
12. Schwentker FF, Gelman S, Long PH. The treatment of meningococcic meningitis with sulfonamide. Preliminary report. *JAMA* 1937;**108**:1407.
13. Kuhns DM, Nelson CT, Feldman HA, et al. The prophylactic value of sulfadiazine in the control of meningococcic meningitis. *JAMA* 1943;**123**:335-9.
14. Schoenback EB, Phair JJ. The sensitivity of meningococci to sulfadiazine. *Am J Hyg* 1948;**47**:177-86.
15. Gauld JR, Nitz RE, Hunter DH, et al. Epidemiology of meningococcal meningitis at Fort Ord. *Am J Epidemiol* 1965;**82**: 56-72.
16. Bristow MW, Van Peenen PFD, Volk R. Epidemic meningitis in naval recruits. *Am J Public Health* 1965;**55**:1039-45.
17. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, et al. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1970;**282**:417-20.
18. Hebeler BH, Young FE. Autolysis of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol* 1976;**122**:385-92.
19. Holbein BE. Enhancement of *Neisseria meningitidis* infection in mice by addition of iron bound to transferrin. *Infect Immun* 1981;**34**:120-5.
20. West WF, Sparling PF. The response of *Neisseria gonorrhoeae* to iron limitation: Alterations in expression of membrane proteins without apparent siderophore production. *Infect Immun* 1985;**47**:388-94.
21. Dyer D, West EP, Sparling PF. Effects of seven carrier proteins on the growth of pathogenic *Neisseria* with heme-bound iron. *Infect Immun* 1987;**55**:2171.
22. Gorden MH, Murray EG. Identification of the meningococcus. *J R Army Med Corps* 1915;**5**:411.
23. Scherp HW, Rake GJ. Studies on the meningococcus. VIII. The type I specific substance. *J Exp Med* 1935;**61**:753.
24. Clapp FL, Phillips SW, Stahl HJ. Quantitative use of Neufeld reaction with special reference to titration of type III antipneumococcic sera. *Proc Soc Exp Biol Med* 1935;**33**:302.
25. Branham SE, Carlin SA. Comments on a newly recognized group of the meningococcus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1942;**49**:141-4.
26. Branham SE. Serological relationship among meningococci. *Bacteriol Rev* 1953;**17**:175-88.
27. Branham SE. Reference strains for the serologic groups of meningococcus (*Neisseria meningitidis*). *Int Bull Bacteriol Nomenclature Taxonomy* 1958;**8**:1-15.
28. Slaterus K. Serological typing of meningococci by means of microprecipitation. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1961;**27**:304-15.
29. Evans JR, Artenstein MS, Hunter DH. Prevalence of meningococcal serogroups and a description of new groups. *Am J Epidemiol* 1968;**87**:643-6.
30. Ding S, Ye R, Zhang H. Three new serogroups of *Neisseria meningitidis*. *J Biol Stand* 1981;**9**:305-15.
31. Ashton FE, Ryan A, Diena B, et al. A new serogroup (L) of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol* 1983;**17**:722-7.
32. Gotschlich EC, Liu TY, Artenstein MS. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides. *J Exp Med* 1969;**129**:1349-65.
33. Bundle DR, Jennings JH, Kenny CP. Studies on the group specific polysaccharide of *Neisseria meningitidis* serogroup X and an improved procedure for its isolation. *J Biol Chem* 1974;**249**:4797-801.
34. Robinson JA, Apicella MA. Isolation and characterization of *Neisseria meningitidis* groups A, C, X and Y polysaccharide antigens. *Infect Immun* 1970;**1**:8-14.
35. Apicella MA. Identification of a subgroup antigen on the *Neisseria meningitidis* group C capsular polysaccharide. *J Infect Dis* 1974;**129**:147-53.
36. Apicella MA. Immunological and biochemical studies of meningococcal C polysaccharide isolated by diethylaminoethyl chromatography. *Infect Immun* 1976;**14**:106-13.
37. Watson RG, Marinetti GV, Scherp HW. The specific hapten of group C (group II) meningococcus. II. Chemical nature. *J Immunol* 1958;**81**:337-44.
38. Brandt BL, Artenstein MS, Smith CD. Antibody response to meningococcal polysaccharide vaccines. *Infect Immun* 1973;**8**:590-6.
39. Bhattacharjee AK, Jennings HJ, Kenny CP, et al. Structural determination of the sialic acid polysaccharide antigens of *Neisseria meningitidis* serogroup B and C with carbon 13 nuclear magnetic resonance. *J Biol Chem* 1975;**250**:1926-32.
40. Maloney PC, Schneider H, Brandt BL. Production and degrading of serogroup B *Neisseria meningitidis* polysaccharide. *Infect Immun* 1972;**6**:657-61.
41. Wyle FA, Artenstein MS, Brandt BL, et al. Immunologic response of man to group B meningococcal polysaccharide vaccines. *J Infect Dis* 1972;**126**:514-22.
42. Bhattacharjee AK, Jennings JH, Kenny CP. Characterization of 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid as a component of the capsular polysaccharide antigen from *Neisseria meningitidis* serogroup 29E. *Biochem Biophys Res Commun* 1974;**61**:489-93.
43. Griffiss JM, Brandt BL, Broud DO. Human immune response to various doses of group Y and W135 meningococcal polysaccharide vaccines. *Infect Immun* 1982;**37**:205-8.
44. Mandrell RE, Zollinger WD. Lipopolysaccharide serotyping of *Neisseria meningitidis* by hemagglutination inhibition. *Infect Immun* 1977;**16**:471-5.
45. Jennings HL, Johnson KG, Kenne L. The structure of the R-type oligosaccharide core obtained from some lipopolysaccharides of *Neisseria meningitidis*. *Carbohydr Res* 1983;**121**:233-41.
46. Gamian A, Beurret M, Michon F, et al. Structure of the L2 lipopolysaccharide core oligosaccharides of *Neisseria meningitidis*. *J Biol Chem* 1992;**267**:922-5.
47. Jones DM, Borrow R, Fox AJ, et al. The lipooligosaccharide immunotype as a virulence determinant in *Neisseria meningitidis*. *Microbiol Pathol* 1992;**13**:219-24.
48. Verheul AFM, Snippe H, Poolman JT. Meningococcal lipopolysaccharides: Virulence factor and potential vaccine component. *Microbiol Rev* 1993;**57**:34-49.

49. Estabrook MM, Baker CJ, Griffiss JM. The immune response of children to meningococcal lipooligosaccharides during disseminated disease is directed primarily against two monoclonal antibody-defined epitopes. *J Infect Dis* 1993;**167**:966-70.
50. Gold R, Wyle FA. New classification of *Neisseria meningitidis* by means of bactericidal reactions. *Infect Immun* 1970;**1**: 479-484.
51. Gold R, Winklehake JL, Mars RS, et al. Identification of epidemic strain of group C *Neisseria meningitidis* by bactericidal serotyping. *J Infect Dis* 1971;**124**:593-7.
52. Frasch CE, Chapman SS. Classification of *Neisseria meningitidis* group B into distinct serotypes. III. Application of a new bactericidal-inhibition technique to distribution of serotypes among cases and carriers. *J Infect Dis* 1973;**127**:149-54.
53. Frasch CE, Golschlich EC. Noncapsular surface antigens of *Neisseria meningitidis*. In: Weinstein L, Fields BN, editors. *Seminars in Infectious Diseases*. New York: Stratton; 1979. p. 304-37.
54. Broud DD, Griffiss JM, Baker CJ. Heterogeneity of serotypes of *Neisseria meningitidis* that cause endemic disease. *J Infect Dis* 1979;**140**:465-70.
55. Kawula TH, Spinola SM, Klapper DG, et al. Localization of a conserved epitope and an azurin-like domain in the H.8 protein of pathogenic *Neisseria*. *Mol Microbiol* 1987;**1**:179-85.
56. Barlow AK, Heckels JE, Clarke IN. Molecular cloning and expression of *Neisseria meningitidis* class 1 outer membrane protein in *Escherichia coli* K-12. *Infect Immun* 1987;**55**:2734-40.
57. Frasch CE, Zollinger WD, Poolman JT. Proposed schema for identification of serotypes of *Neisseria meningitidis*. In: Schoolnik GK, editor. *The Pathogenic Neisseria*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1985. p. 519-24.
58. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine* 2001;**19**:2688-91.
59. Selander RK, Caugant DA, Ochman H, et al. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial populations genetics and systematics. *Appl Environ Microbiol* 1986;**132**:2855-61.
60. Olyhoek T, Crowe B, Achtman M. Epidemiological analysis and geographic distribution of *Neisseria meningitidis* group A. In: Schoolnik GK, editor. *The Pathogenic Neisseria*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1985. p. 530-5.
61. Caugant DA, Mocca IF, Frasch CE, et al. Genetic structure of *Neisseria meningitidis* populations in relation to serogroup, serotype, and outer membrane protein pattern. *J Bacteriol* 1987;**169**:2781-92.
62. Pinner R, Spellmam P, Stephens DS. Evidence for functionally distinct pili expressed by *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun* 1991;**59**:3169-75.
63. DeVoe IW, Gilchrist JE. Piliation and colonial morphology among laboratory strains of meningococci. *J Clin Microbiol* 1978;**7**:379-84.
64. DeVoe IW, Gilchrist JE. Pili on meningococci from primary culture of nasopharyngeal carriers and cerebrospinal fluid of patients with acute disease. *J Exp Med* 1975;**141**:297-305.
65. Stephens DS, McGee ZA. Attachment of *Neisseria meningitidis* to human mucosal surfaces: Influence of pili and type of receptor cell. *J Infect Dis* 1981;**143**:525-32.
66. Kallstrom H, Liszewski MK, Atkinson JP, et al. Membrane cofactor protein (MCP or CD46) is a cellular pilus receptor for pathogenic *Neisseria*. *Mol Microbiol* 1997;**25**:639-47.
67. Johnson L, Rytknen A, Bergman P, et al. CD46 in meningococcal disease. *Science* 2003;**301**:373-5.
68. Virji M, Makepeace K, Ferguson DJ, et al. Meningococcal Opa and Opc proteins: Their role in colonization and invasion of human epithelial and endothelial cells. *Mol Microbiol* 1993;**10**:499-510.
69. Hammerschmidt S, Muller A, Sillmann H, et al. Capsule phase variation in *Neisseria meningitidis* serogroup B by slipped-strand mispairing in the polysialyltransferase gene (siaD): correlation with bacterial invasion and the outbreak of meningococcal disease. *Mol Microbiol* 1996;**20**: 1211-1220.
70. Hammerschmidt S, Hilse R, van Putten JPM, et al. Modulation of cell surface sialic acid expression in Neisseria meningitidis via a transposable genetic element. *EMBO J* 1996;**15**:192-8.
71. Virji M, Makepeace K, Peak IR, et al. Pathogenic mechanisms of pathogenic *Neisseria*. *Ann N Y Acad Sci* 1995;**797**:273-6.
72. Lin L, Ayala P, Larson J, et al. The *Neisseria* type 2 IgA1 protease cleaves LAMP1 and promotes survival of bacteria within epithelial cells. *Mol Microbiol* 1997;**24**:1083-94.
73. Lin L, Ayala P, Larson J, et al. The *Neisseria* IgA1 protease cleaves LAMP1 and promotes survival of bacteria within epithelial cells. *Mol Microbiol* 1997;**24**:1083-94.
74. Nassif X, Marceau M, Pujol C, et al. Type-4 pili and meningococcal adhesiveness. *Gene* 1997;**192**:149-53.
75. Goldschneider I, Gotschlich EC. Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibody. *J Exp Med* 1969;**129**:1307-26.
76. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med* 1969;**129**:1327-8.
77. Robbins JB, Myerowitz RL, Whesnant JK, et al. Enteric bacteria cross-reactive with *Neisseria meningitidis* groups A and C and *Diplococcus pneumoniae* types I and II. *Infect Immun* 1972;**6**:651-6.
78. Grados O, Ewing WH. Antigenic relationship between *Escherichia coli* and *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1970;**122**:100-3.
79. Finne J, Bitter-Suermann D, Goudis C, et al. An IgG monoclonal antibody to group B meningococci cross reacts with developmentally regulated polysialic acid units of glycoproteins in neural and extraneural tissue. *J Immunol* 1987;**138**:4402-7.
80. Greenwood BM, Greenwood AM, Bradley AK, et al. Factors influencing the susceptibility to meningococcal disease during an epidemic in The Gambia, West Africa. *J Infect* 1987;**14**:167-84.
81. Kayhty H, Jousimies-Somer H, Peltola H, et al. Antibody response to capsular polysaccharides of groups A and C *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b during bacteremic disease. *J Infect Dis* 1981;**143**:32-41.
82. Plaut AG, Gilbert JV, Artenstein MS, et al. *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*: Extracellular enzyme cleaves human immunoglobulin A. *Science* 1975;**190**:1103-5.
83. Mulks M, Plaut AG. IgA protease production as a characteristic distinguishing pathogenic from harmless Neisseriaceae. *N Engl J Med* 1978;**299**:973-6.
84. Bruns H, Hohn J. Meningokokken im Nasenrachenram. *Klin Jahrb Jena* 1908;**28**:285.
85. Rake G. Studies on meningococcus infection. VI. The carrier problem. *J Exp Med* 1934;**59**:553.
86. Greenfield S, Sheede PR, Feldman HA. Meningococcal carriage in a population of "normal" families. *J Infect Dis* 1971;**123**:67-73.
87. Claus H, Maiden MC, Maag R, et al. Many carried meningococci lack the genes required for capsule synthesis and transport. *Microbiology* 2002;**148**:1813-9.
88. Edwards EA, Devine LF, Sengbusch CH, et al. Immunological investigations of meningococcal disease. III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. *Scand J Infect Dis* 1987;**9**:105-10.
89. Wenzel RP, Davies JA, Mitzel JR, et al. Nonusefulness of meningococcal carriage rates. *Lancet* 1973;**2**:205.
90. Olcen P, Kellander J, Danielsson D, et al. Epidemiology of *Neisseria meningitidis* prevalence and symptoms from the upper respiratory tract in family members to patients with meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 1981;**13**:105-9.
91. Moore PS, Hierholzer J, DeWitt W, et al. Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. *JAMA* 1990;**264**:1271-5.
92. Reller BL, MacGregor RR, Beaty HN. Bactericidal antibody after colonization with *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1973;**127**:56-62.
93. Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 1986;**18**(Suppl A):S25-34.
94. Meningococcal disease, serogroup W135. *Wkly Epidemiol Rec.* 2001;76:141-142.
95. Wilder-Smith A, Barkham TM, Ravindran S, et al. Persistence of W135 Neisseria meningitidis carriage in returning HajJ pilgrims: risk for early and late transmission to household contacts. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:123-6.
96. Martin DR, Walker SJ, Baker MG, et al. New Zealand epidemic of meningococcal disease identified by a strain with phenotype B:4:P1.4. *J Infect Dis* 1998;**177**:497-500.
97. Feldman HA. Meningococcal infections. *Adv Intern Med* 1972;**18**:117-40.
98. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;**50**:1-136.
99. Peltola H. Meningococcal disease: Still with us. *Rev Infect Dis* 1983;**5**:71-91.
100. Peltola H, Kataja JM, Makela PH. Shift in the age distribution of meningococcal disease as predictor of an epidemic. *Lancet* 1982;**2**:595-7.
101. Andersen BM. Mortality in meningococcal infections. *Scand J Infect Dis* 1978;**10**:277-82.
102. deMorais JS, Munford RS, Risi JB, et al. Epidemic disease due to serogroup C *Neisseria meningitidis* in Sao Paulo, Brazil. *J Infect Dis* 1974;**129**:568-71.
103. Oberli J, Hoi NT, Caravano R, et al. Etude d'une epidemie de meningococcie au Viet Nam (provinces du Sud). *Bull World Health Organ* 1981;**59**:585-90.
104. The Meningococcal Disease Surveillance Group. Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1976;**134**:201.
105. Schwartz B, Moore P, Broome CV. Global epidemiology of meningococcal disease. *Clin Rev Microbiol* 1989;**2**(Suppl): S118-24.
106. Greenwood BM. The epidemiology of acute bacterial meningitis in tropical Africa. In: Williams JD, Burnet J, editors. *Bacterial Meningitis*. New York: Academic Press; 1987. p. 61-92.
107. Tikhomirov E, Santamaria M, Esteves K. Meningococcal disease: Public health burden and control. *World Health Stat Q* 1997;**50**:170-7.
108. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, et al. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001;**357**:195-6.
109. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006;**367**:397.
110. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 1993;**328**:21-8.
111. Wolfe RE, Birbara CA. Meningococcal infections at an army training center. *Am J Med* 1968;**44**:243-55.
112. Sullivan TD, LaScolea LJ. *Neisseria meningitidis* bacteremia in children: Quantitation of bacteremia and spontaneous clinical recovery without antibiotic therapy. *Pediatrics* 1987;**80**:63-87.
113. Carpenter RR, Petersdorf RG. The clinical spectrum of bacterial meningitis. *Am J Med* 1962;**33**:262-75.
114. Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics* 2006;**118**:e979-84.
115. Heckenberg SG, de Gans J, Brouwer MC, et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2008;**87**:185.
116. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;**351**:1849.
117. Feigin RD, Dodge PR. Bacterial meningitis: Newer concepts of pathophysiology and neurologic sequelae. *Pediatr Clin North Am* 1976;**23**:541-56.
118. Wheeler JS, Anderson BJ, De Chalain TM. Surgical interventions in children with meningococcal purpura fulminans: a review of 117 procedures in 21 children. *J Pediatr Surg* 2003;**38**:597.
119. Thomas HM. Meningococcic meningitis and septicemia. Report of an outbreak in the fourth service command during the winter and spring of 1942-1943. *JAMA* 1943;**123**:264-72.
120. Ducker TB, Simmons RL. The pathogenesis of meningitis. Systemic effects of meningococcal endotoxin within the cerebrospinal fluid. *Arch Neurol* 1968;**18**:123-8.
121. Hardman JM. Fatal meningococcal infections: The changing pathologic picture in the '60's. *Mil Med* 1968;**133**:951-64.
122. Brandtzaeg P, Oktedalen O, Kierulf P, et al. Elevated VIP and endotoxin plasma levels in human gram-negative septic shock. *Regul Pept* 1989;**24**:37-44.
123. Brandtzaeg P, Kierulf P, Gaustad P, et al. Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 1989;**159**:195-204.
124. Brandtzaeg P, Ovsteboo R, Kierulf P. Compartmentalization of lipopolysaccharide production correlates with clinical presentation in meningococcal disease. *J Infect Dis* 1992;**166**: 650-652.
125. Brandtzaeg P, Mollnes TE, Kierulf P. Complement activation and endotoxin levels in systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 1989;**160**:58-65.
126. Brandtzaeg P, Sandset PM, Joo GB, et al. The quantitative association of plasma endotoxin, antithrombin, protein C, extrinsic pathway inhibitor and fibrinopeptide A in systemic meningococcal disease. *Thromb Res* 1989;**55**:459-70.
127. Brandtzaeg PK, Bryn P, Kierulf P, et al. Meningococcal endotoxin in lethal septic shock plasma studied by gas chromatography, mass-spectrometry, ultracentrifugation, and electron microscopy. *J Clin Invest* 1992;**89**:816-23.
128. Cesarini JP, Vandekerkove M, Faucon R, et al. Ultrastructure of the wall of *Neisseria meningitidis* (in French). *Ann Inst Pasteur* 1967;**113**:833-41.
129. Devoe IW, Gilchrist JE. Release of endotoxin in the form of cell wall blebs during in vitro growth of *Neisseria meningitidis*. *J Exp Med* 1973;**138**:1156-67.
130. Levin S, Painter MB. The treatment of acute meningococcal infection in adults. *Ann Intern Med* 1966;**64**:1049-56.
131. Gore I, Saphir Q. Myocarditis, a classification of 1402 cases. *Am Heart J* 1947;**34**:827-31.
132. Boucek MM, Boerth RC, Artman M, et al. Myocardial dysfunction in children with acute meningococcemia. *J Pediatr* 1984;**105**:538-42.
133. Gotschall RA. Conus medullaris syndrome after meningococcal meningitis. *N Engl J Med* 1972;**286**:882-3.
134. Herman RA, Rubin HA. Meningococcal pericarditis without meningitis presenting as tamponade. *N Engl J Med* 1974;**290**: 143-144.
135. Pierce I, Cooper E. Meningococcal pericarditis, clinical features and therapy in five patients. *Arch Intern Med* 1972;**129**: 918-922.
136. Maron BJ, Macoul KL, Benaron P. Unusual complications of meningococcal meningitis. *Johns Hopkins Med J* 1972;**131**: 64-68.
137. Brasier AR, Macklis JD, Vaughn D, et al. Myopericarditis as an initial presentation of meningococcemia. Unusual manifestations of infection with serotype W135. *Am J Med* 1987;**82**:641-4.
138. Frank ST, Gomez RM. Chronic meningococcemia. *Mil Med* 1968;**133**:918-20.
139. Saslaw S. Chronic meningococcemia: Report of a case. *N Engl J Med* 1962;**266**:605-7.
140. Rompalo AM, Hood EW, Roberts PL, et al. The acute arthritis dermatitis syndrome. The changing importance of Neisseria gonorrhoeae and Neisseria meningitidis. *Arch Intern Med* 1987;**147**:281-3.
141. Lim D, Gewurz A, Lint TF, et al. Absence of the sixth component of complement in a patient with repeated episodes of meningococcal meningitis. *J Pediatr* 1976;**89**:42.
142. Alper CA, Abramson N, Johnston RB Jr. Increased susceptibility to infection associated with abnormalities of complement-mediated functions and of the third component of complement (C3). *N Engl J Med* 1970;**282**:349-54.
143. Petersen BH, Graham JA, Brooks GF. Human deficiency of the eighth component of complement. The requirement of C8 for serum Neisseria gonorrhoeae bactericidal activity. *J Clin Invest* 1976;**57**:283-90.
144. Ellison RT, Kohler PF, Curd JG, et al. Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. *N Engl J Med* 1983;**308**:913-6.
145. Densen P, Weiler JM, Griffiss JM, et al. Familial properdin deficiency and fatal bacteremia. Correction of the bactericidal defect by vaccination. *N Engl J Med* 1987;**316**:922-6.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

146. Ross SC, Rosenthal PJ, Berberich HM, et al. Killing of *Neisseria meningitidis* by human neutrophils: Implications for normal and complement deficient individuals. *J Infect Dis* 1987;**155**: 1266-1275.
147. Densen P. Complement deficiencies and meningococcal disease. *Clin Exp Immunol* 1991;**86**(Suppl 1):S57-62.
148. Koppes GM, Ellenbogen C, Gebhart RJ. Group Y meningococcal disease in United States Air Force recruits. *Am J Med* 1977;**62**:661-6.
149. Young LS, LaForce FM, Head JJ, et al. A simultaneous outbreak of meningococcal and influenza infections. *N Engl J Med* 1972;**287**:5-9.
150. Goldstein E, Buhlers WC, Akers TC, et al. Murine resistance to inhaled *Neisseria meningitidis* after infection with an encephalomyocarditis virus. *Infect Immun* 1972;**6**:398-402.
151. Kerttula Y, Leinonen M, Koskela M, et al. The etiology of pneumonia, application of bacterial serology and basic laboratory methods. *J Infect* 1987;**14**:21-30.
152. Winstead JM, McKinsey DS, Tasker S, et al. Meningococcal pneumonia: characterization and review of cases seen over the past 25 years. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:87-94.
153. McCracken GH. Rapid identification of specific etiology in meningitis. *J Pediatr* 1976;**88**:706-8.
154. Schwam E, Cox J. Fulminant meningococcal supraglottitis: An emerging infectious syndrome? *Emerg Infect Dis* 1999;**5**:464-7.
155. Salet IE, Frasch CE. Seroepidemiologic aspects of Neisseria meningitidis in homosexual men. *Can Med Assoc J* 1982;**126**: 38-41.
156. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001;**344**:1378.
157. Gardner P. Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med* 2006;**355**:1466.
158. Fangio P, Desbouchages L, Lacherade JC, et al. Neisseria meningitidis C:2b:P1.2,5 with decreased susceptibility to penicillin isolated from a patient with meningitis and purpura fulminans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;**24**:140.
159. Angyo IA, Okpeh ES. Changing patterns of antibiotic sensitivity and resistance during an outbreak of meningococcal infection in Jos, Nigeria. *J Trop Pediatr* 1998;**44**:263.
160. Sprott MS, Kearns AM, Field JM. Penicillin insensitive *Neisseria meningitis*. *Lancet* 1988;**1**:1167.
161. Mendelman PM, Campos J, Chaffin DO, et al. Relative penicillin G resistance in *Neisseria meningitidis* and reduced affinity of penicillin binding protein 3. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;**32**:706.
162. Saez-Nieto JA, Lujan R, Berron S, et al. Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant Neisseria meningitidis in Spain: A five-year history (1985 to 1989). *Clin Infect Dis* 1992;**14**:394.
163. Hoyne AL, Brown RH. 727 Meningococcic cases, an analysis. *Ann Intern Med* 1948;**28**:248-59.
164. Feldman WE. Concentrations of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *J Pediatr* 1976;**88**:549-52.
165. Arend SM, Lavrijsen AP, Kuijken I, et al. Prospective controlled study of the diagnostic value of skin biopsy in patients with presumed meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;**25**:643.
166. Borrow R, Claus H, Chaudhry U, et al. siaD PCR ELISA for confirmation and identification of serogroup Y and W135 meningococcal infections. *FEMS Microbiol Lett* 1998;**159**: 209-214.
167. Seward RJ, Towner KJ. Evaluation of a PCR-immunoassay technique for detection of *Neisseria meningitidis* in cerebrospinal fluid and peripheral blood. *J Med Microbiol* 2000;**49**:451-6.
168. Corless CE, Guiver M, Borrow R, et al. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:1553-8.
169. Diggle MA, Clarke SC. Detection and genotyping of meningococci using a nested PCR approach. *J Med Microbiol* 2003;**52**:51-7.
170. Bryant PA, Li HY, Zaia A, et al. Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:2919.
171. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone*; 2005. p. 1083.
172. Diggle MA, Clarke SC. Molecular methods for the detection and characterization of *Neisseria meningitidis*. *Expert Rev Mol Diagn* 2006;**6**:79.
173. Gray SJ, Trotter CL, Ramsay ME, et al. Epidemiology of meningococcal disease in England and Wales 1993/94 to 2003/04: contribution and experiences of the Meningococcal Reference Unit. *J Med Microbiol* 2006;**55**:887.
174. Corless CE, Guiver M, Borrow R, et al. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:1553.
175. Feldman HA, Sweet LA, Dowling HF. Sulfadiazine therapy of purulent meningitis. *War Med* 1942;**2**:995-1007.
176. Mead M, Harris W, Samper BA, et al. Treatment of meningococcal meningitis with penicillin. *N Engl J Med* 1944;**231**:509-17.
177. Kinsman JM, D'Alonzo CA. Meningococcemia: A description of the clinical picture and a comparison of the efficacy of sulfadiazine and penicillin in the treatment of thirty cases. *Ann Intern Med* 1946;**24**:606-17.
178. McCrumb FR, Hall HE, Meridith AM, et al. Chloramphenicol in the treatment of meningococcal meningitis. *Am J Med* 1951;**10**:696-703.
179. Brown JD, Mathies AW, Ivler D, et al. Variable results of cephalothin therapy for meningococcal meningitis. In: Hobby G, editor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1969*. Bethesda, Md: American Society for Microbiology; 1970. p. 432.
180. Schribner RK, Wedro BC, Weber AH, et al. Activities of eight new beta-lactam and seven antibiotic combinations against *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;**21**:678-80.
181. Love BD, Finland M. In vitro susceptibility of meningococcus to 11 antibiotics and sulfadiazine. *Am J Med* 1954;**228**:534-9.
182. Brown JW, Condit PK. Meningococcal infections: Fort Ord and California. *Calif Med* 1965;**102**:171-80.
183. Eickhoff TC, Finland M. Changing susceptibility of meningococci to antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1965;**272**:395-8.
184. Feldman HA. Sulfonamide resistant meningococci. *Annu Rev Med* 1967;**18**:495-506.
185. Alexander CE, Sanborn WR, Cherriere G, et al. Sulfadiazine resistant group A *Neisseria meningitidis*. *Science* 1968;**161**:1019.
186. Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of meningococcal disease and control and prevention of serogroup C meningococcal diseases: Evaluation and management of suspected outbreaks. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;**46**(RR-5):1-22.
187. Scheld WM, Sande M. Bactericidal versus bacteriostatic antibiotic therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *J Clin Invest* 1983;**71**:411-9.
188. Berkow R, editor. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Rahway, NJ: Merck Sharp & Dohme; 1977. p. 1432.
189. Sprott MS, Kearns AM, Field JM. Penicillin insensitive *Neisseria meningitidis* (Letter). *Lancet* 1988;**1**:1167.
190. Saez-Nieto JA, Lujan R, Berron S, et al. Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant Neisseria meningitidis in Spain: A 5-year history (1985-1989). *Clin Infect Dis* 1992;**14**:394-402.
191. Galimand M, Gerbaud G, Guibourdenche M, et al. High level chloramphenicol resistance in *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med* 1998;**339**:868-74.
192. Neu HC. Cephalosporins in the treatment of meningitis. *Drugs* 1987;**34**(Suppl 2):S135-53.
193. Cherubin CE, Eng RK, Noorby R, et al. Penetration of newer cephalosporins into spinal fluid. *Rev Infect Dis* 1989;**11**:526-48.
194. Ellis-Pegler R, Galler L, Roberts S, et al. Three days of intravenous benzyl penicillin therapy for meningococcal disease in adults. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:658-62.
195. Cartwright K, Reilly S, White D, et al. Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. *BMJ* 1992;**305**:143-7.
196. Strang JR, Pugh EJ. Meningococcal infections: Reducing the case fatality rate by giving penicillin before admission to hospital. *BMJ* 1992;**305**:141-3.
197. Barquet N, Domingo P, Cayla JA, et al. Prognostic factors of a bedside predictive model and scoring system. *JAMA* 1997;**278**:491-6.
198. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, et al. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. *J Exp Med* 1989;**169**:333-8.
199. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from the lethal effects of endotoxin. *Science* 1985;**229**:869-71.
200. Beutler B, Cerami A. Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987;**316**:379-85.
201. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986;**234**:470-4.
202. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia. *Nature* 1987;**330**:662-4.
203. Girardin E, Grau GE, Dayr JM, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med* 1988;**319**:397-400.
204. Giroir BP, Scannon PJ, Levin M. Bactericidal/permeability-increasing protein: lessons learned from the phase III, randomized, clinical trial of rBPI21 for adjunctive treatment of children with severe meningococcemia. *Crit Care Med* 2001; **29**(7 Suppl):S130-5.
205. Bernard Gr, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;**344**:699-709.
206. Rintala E, Kauppila M, Seppala OP, et al. Protein C substitution in sepsis-associated purpura fulminans. *Crit Care Med* 2000;**28**:2373-8.
207. Morris PE, Light RB, Garber GE. Identifying patients with severe sepsis who should be not be treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Surg* 2002;**184**(Suppl 1):19S-24S.
208. Monsalve F, Rucabado L, Salvador A, et al. Myocardial depression in septic shock caused by meningococcal infection. *Crit Care Med* 1984;**12**:1021-32.
209. de la Cal MA, Miravalles E, Pascual T, et al. Dose-related hemodynamic and renal effects of dopamine in septic shock. *Crit Care Med* 1984;**12**:22-5.
210. Fisher CJ, Horowilx BZ, Albertson TE. Cardiorespiratory failure in toxic shock syndrome: Effect of dobutamine. *Crit Care Med* 1985;**13**:160-5.
211. Duff P. Pathophysiology and management of septic shock. *J Reprod Med* 1980;**24**:109-17.
212. Belsey MA, Hoffpauir CW, Smith MHD. Dexamethasone in the treatment of acute bacterial meningitis: The effect of study design on the interpretation of results. *Pediatrics* 1969;**44**:503-13.
213. Thomas R, Le Tulzo Y, Bouget J, et al. Trial of dexamethasone treatment for severe bacterial meningitis in adults. Adult Meningitis Steroid Group. *Intens Care Med* 1999;**25**:475-80.
214. Corrigan JJ Jr, Jordan CM. Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation. Effect on mortality and on correction of hemostatic defects. *N Engl J Med* 1970;**283**:778-82.
215. Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001;**345**:408-16.
216. Kornelisse RF, Hazelzet JA, Hop WCJ, et al. Meningococcal septic shock in children: Clinical and laboratory features, outcome, and development of a prognostic score. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:640-6.
217. LeClerc F, Chenaud M, Delepoulle F, et al. Prognostic value of C-reactive protein level in severe infectious purpura: A comparison with eight other scores. *Crit Care Med* 1991;**19**:430-2.
218. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988;**16**:1-25.
219. Hermans PWM, Hibbard ML, Booy R, et al., for the Meningococcal Research Group. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. *Lancet*. 1999;354:556-560.
220. Fairbrother RW. Cerebrospinal meningitis: The use of sulphonamide derivatives in prophylaxis. *BMJ* 1940;2:859-62.
221. Gray FC, Gear J. Sulphapyridine, M and B 693 as a prophylactic against cerebrospinal meningitis. *S Afr Med J* 1941;**15**:139.
222. Aycock WL, Mueller JH. Meningococcus carrier rates and meningitis incidence. *Bacteriol Rev* 1950;**14**:115-60.
223. Cheever FS. The control of meningococcal meningitis by mass chemoprophylaxis with sulfadiazine. *Am J Med Sci* 1945;**209**: 74-75.
224. Artenstein MS, Lamson TH, Evans JR. Attempted prophylaxis against meningococcal infection using intramuscular penicillin. *Mil Med* 1967;**132**:1009-11.
225. Guttler RB, Counts GW, Avent CK, et al. Effect of rifampin and minocycline on meningococcal carrier rates. *J Infect Dis* 1971;**124**:199-205.
226. Devine LF, Johnson DP, Rhode SL, et al. Rifampin: Effect of two day treatment on meningococcal carrier state and the relationship of the levels of drug in sera and saliva. *Am J Med Sci* 1971;**261**:79-83.
227. Jacobson JA, Daniel B. Vestibular reactions associated with minocycline. *Antimicrob Agents Chemother* 1975;**8**:453-6.
228. Weidner CE, Dunkel TB, Pettyjohn FS, et al. Effectiveness of rifampin in eradicating the meningococcal carrier state in a relatively closed population: Emergence of resistant strains. *J Infect Dis* 1971;**124**:172-8.
229. Pugsley MP, Dworzack DI, Horowitz EA, et al. Efficacy of ciprofloxacin in treatment of nasopharyngeal carriers of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1987;**156**:211-3.
230. Gilja HO, Halstensen A, Digranes A, et al. Single-dose ofloxacin to eradicate tonsillopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;**37**:2024-6.
231. Girgis N, Sultan Y, Frenck RW Jr, et al. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by Neisseria meningitidis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;**17**:816-9.
232. Hoeprich PD. Prediction of antimeningococcic chemoprophylactic efficacy. *J Infect Dis* 1971;**123**:125-33.
233. Rainbow J, Boxrud D, Glennen A, et al. Emergence of fluoroquinolone resistant *Neisseria meningitidis*: Minnesota and North Dakota, 2007-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;**57**:173-5.
234. DeWals P, Herlozhe L, Borlee-Grimee I, et al. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household day-care nursery and pre-elementary school contacts. *J Infect* 1983;**1**(Suppl 1):S53-61.
235. Artenstein MS, Ellis RE. The risk of exposure to a patient with meningococcal meningitis. *Mil Med* 1968;**133**:474-7.
236. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal infections—United States, 1981. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981;**30**:113-5.
237. Makela PH, Kayhty H, Weekstrom P, et al. Effect of group A meningococcal vaccine in army recruits in Finland. *Lancet* 1975;**2**:883-6.
238. Reingold AL, Hightower AW, Bolan GA, et al. Age specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine. *Lancet* 1985;**2**:114-8.
239. Lepow ML, Beeler J, Randolph M, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal vaccine in children. *J Infect Dis* 1986;**154**:1033-6.
240. Advisory Committee on Immunization Practices. Meningococcal polysaccharide vaccines. *Ann Intern Med* 1976;**84**:179-80.
241. Taunay A de E, Galvao PA, de Morais JS, et al. Disease prevention by meningococcal serogroup C polysaccharide vaccine in pre-school: Results after eleven months in Sao Paulo, Brazil (Abstract). *Pediatr Res* 1974;**8**:429.
242. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, et al. Clinical evaluation of group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines in infants. *J Clin Invest* 1975;**56**:1536-47.
243. Wahdan MH, Rizh F, El-Akkad AM, et al. A controlled field trial of a serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine. *Bull World Health Organ* 1973;**48**:667-73.

244. Brandt B, Artenstein MS. Duration of antibody responses after vaccination with group C *Neisseria meningitidis* polysaccharide. *J Infect Dis* 1975;**131**:569.
245. Salisbury D. Introduction of a conjugate meningococcal type C vaccine programme in the UK. *J Paediatr Child Health* 2001;**37**:S34-36.
246. Recommendations of the Advisory Committee on Immuni-zation Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4) in children aged 2-10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56: 1265-1266.
247. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, et al. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003;**326**:365-6.
248. Update: Guillian-Barre syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine—United States, June 2005-September 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:1120-1124.
249. Greenwood BM, Bradley AK, Blakebrough IS, et al. The immune response to a meningococcal polysaccharide in an African village. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1980;**74**:340-6.
250. LaForce MF, Konda K, Viviani S, et al. The meningitis vaccine project. *Vaccine* 2007;**25**(Suppl 1):A97-A100.
251. Report from the advisory committee on immunization practices (ACIP): Decision not to recommend routine vaccination of all children aged 2-10 years with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:462-464.
252. Humbert G, Leroy A, Nair SR, et al. Concentration of cefotaxime and the desacetyl metabolite in serum and CSF of patients with meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1984;**13**:487-94.
253. Latif R, Dajani AS. Ceftriaxone diffusion into cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;**23**:46-8.
254. Modai J, Vittecoq D, Decazes JM, et al. Penetration of ceftazidime into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;**24**:126-8.
255. Fu KP, Neu H. Anitimicrobial activity of ceftizoxime, a beta lactamase–stable cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;**17**:583-90.
256. Jones RN, Barry AL, Thornsberry C. Ceftriaxone: a summary of in vitro antibacterial susceptibility tests with 30 μg disks. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1983;**1**:295-311.
257. Phillips I, Warren C, Shannon K, et al. Ceftazidime: in vitro antibacterial activity and susceptibility to beta-lactamases compared with that of cefotaxime, moxalactam and other beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1981;**8** (Suppl. B):S23-31.
258. Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbid Mortal Weekly Rep* 2005;**54**(RR-07):1-2.
259. Anonymous. Statement on conjugate meningococcal vaccine for serogroups A, C, Y and W135. *Canada Comm Dis Rep* 2007;**33**(ACS-3).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

212 Neisseria gonorrhoeae

JEANNE M. MARRAZZO | H. HUNTER HANDSFIELD | P. FREDERICK SPARLING

La gonorrea es una infección bacteriana frecuente, transmitida casi exclusivamente por contacto sexual o durante el parto, que afecta sobre todo a las membranas mucosas de la uretra y el cuello uterino y, con menos frecuencia, a las del recto, la orofaringe y la conjuntiva. La infección genital ascendente en mujeres da lugar a endometritis y salpingitis, que, en conjunto, se denominan enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), la complicación predominante y una de las causas más habituales de infertilidad femenina. Otras complicaciones son epididimitis aguda; oftalmitis; infección diseminada con artritis, dermatitis y, en ocasiones, endocarditis; y la transmisión al recién nacido, manifestada por conjuntivitis (oftalmía del recién nacido).

La gonorrea es una de las enfermedades humanas conocidas más antiguas, y pueden encontrarse referencias a la uretritis venérea en escritos chinos antiguos, el Antiguo Testamento de la Biblia (Levítico) y otros textos de la antigüedad. Galeno (130 d.C.) introdujo el término de *gonorrea* («flujo seminal» o «espermatorrea»), lo que implica la interpretación del exudado uretral como semen. El microorganismo causal fue descrito por Neisser en 1879 y obtenido mediante cultivo por primera vez en 1882 por Leistikow y Löffler. Se sabía que las infecciones no tratadas se resolvían espontáneamente a lo largo de semanas o meses, pero surgía una reinfección. Se probaron muchos tratamientos, pero no se dispuso de uno realmente eficaz hasta el advenimiento de las sulfonamidas en la década de 1930 y de la penicilina en 1943. Durante 80 años, se adquirieron lentamente algunos conocimientos fundamentales sobre el microorganismo y la respuesta del huésped a la infección, pero, en la década de 1970, tuvo lugar un notable incremento de nueva información y se dilucidó la biología molecular del gonococo y la patogenia de la gonorrea. Los esfuerzos de control por parte de los responsables de salud pública han tenido una eficacia variable y, en Estados Unidos, la gonorrea sigue siendo la segunda enfermedad de declaración obligatoria más frecuente (después de la infección venérea por clamidias), un ejemplo claro de la influencia que los factores sociales, conductuales y demográficos pueden tener en la epidemiología de una enfermedad infecciosa a pesar de disponer de un tratamiento antimicrobiano muy eficaz.

Microorganismo

DESCRIPCIÓN

Neisseria gonorrhoeae es un coco gramnegativo inmóvil que no forma esporas y que suele crecer en pares (diplococos). Cuando se presenta en pares, los lados aplanados son adyacentes. Posee muchas similitudes con el patógeno relacionado *Neisseria meningitidis*, así como con diversas especies de *Neisseria* no patogénicas. Todas las especies oxidan rápidamente la dimetilparafenilenodiamina o la tetrametilparafenilenodiamina, la base de la prueba diagnóstica de la oxidasa. En general, los gonococos se diferencian de otras *Neisseria* por su capacidad para crecer en medios selectivos; usar glucosa, pero no maltosa, sucrosa o lactosa, y reducir los nitritos, y por su incapacidad para crecer apropiadamente a temperaturas reducidas o en un agar de nutriente simple[1].

CRECIMIENTO Y CULTIVO

Los gonococos no toleran la desecación, y las muestras de los pacientes deben inocularse de inmediato en un medio de crecimiento o para transporte de muestras apropiado. Para la mayoría de las cepas, el crecimiento es óptimo a 35-37 °C, y muchas cepas recién aisladas se caracterizan por una necesidad relativa o absoluta de una atmósfera de CO_2 a concentraciones del orden del 5%. Todas las cepas son estrictamente aerobias en las condiciones de crecimiento habituales, aunque el microorganismo crece de forma anaerobia cuando se suministra nitrito como aceptor de electrones. Las colonias aparecen a las 24-48 horas, pero, en la mayoría de los medios, la viabilidad se pierde rápidamente después de 48 horas debido a la autólisis[1].

Numerosos ácidos grasos inhiben los gonococos, y, en la mayoría de los medios de crecimiento, es necesario incorporar almidón u otras sustancias que los absorban. Todas las cepas tienen necesidades complejas de crecimiento, como requerimientos de varias vitaminas, aminoácidos, hierro y otros factores. Con objetivos clínicos, un medio satisfactorio es el agar-chocolate enriquecido con glucosa y otros suplementos definidos. El aislamiento de gonococos a partir de lugares que normalmente contienen altas concentraciones de microorganismos saprófitos, en especial la faringe, el recto y el cuello uterino, puede ser difícil debido a la proliferación de la flora normal más resistente, un problema que se resuelve en buena parte con el uso de medios que contienen antimicrobianos que inhiben la mayoría de las especies de *Neisseria* no patogénicas y otras especies pero permiten el crecimiento de la mayoría de las cepas de *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*. En Estados Unidos, con este objetivo, es de uso difundido el agar-chocolate que contiene vancomicina, colistina, nistatina y trimetoprima (medio de Thayer-Martin modificado); un medio selectivo translúcido de constitución similar (el medio New York City) también es de uso habitual[1]. Las muestras de lugares que habitualmente no albergan flora endógena (p. ej., sangre, líquido sinovial y líquido cefalorraquídeo [LCR]) requieren un cultivo con un medio sin antibióticos.

ESTRUCTURAS DE SUPERFICIE

La estructura básica de la envoltura de *N. gonorrhoeae* es similar a la de otras bacterias gramnegativas. Como lugar de contacto entre el gonococo y el huésped, se ha estudiado con detalle la superficie de la célula (fig. 212-1), y los componentes específicos de superficie se han relacionado con la adhesión, la penetración tisular y celular, la citotoxicidad y la evasión de las defensas del huésped tanto a nivel sistémico como de las mucosas.

Pili o fimbrias

Cuando *N. gonorrhoeae* crece en agar translúcido pueden distinguirse varias formas de colonias[2]. Al principio, en aislamientos clínicos recientes, se forman colonias de tipo P^+ y P^{++} (antiguamente llamadas T1 y T2), y los microorganismos poseen numerosos pili o fimbrias que se extienden desde la superficie de la célula (fig. 212-2); las colonias P^- (antes llamadas T3 y T4) carecen de pilis. Los gonococos piliados se unen con más facilidad que los microorganismos de colonias P^- a las superficies mucosas del ser humano y son más virulentos en modelos de cultivo en animales y órganos y en experimentos de inoculación en seres humanos que las variantes no piliadas[2-5]. La expresión de los pili depende del complejo génico *pil*. Se produce un cambio espontáneo entre las colonias P^+ o P^{++} por los tipos de colonias P^-, conocido como variación de fase, después de 20-24 horas de crecimiento in vitro que está mediado principalmente por la recombinación entre loci incompletos (inactivos) que contienen copias ligeramente variantes del ADN de *pil* y loci con el gen estructural completo, *pilE*[6].

Los pili atraviesan la membrana externa del gonococo a través de una proteína integral de la membrana externa conocida como PilQ[7]. Los pili maduros están formados por subunidades de proteína repetidas (pilinas) cuyo peso molecular es de 19 + 2,5 kDa[5]. La pilina tiene regiones de considerable similitud antigénica entre cepas, en especial cerca del amino terminal, pero también están presentes áreas de extrema variabilidad antigénica[5,6]. Una sola cepa de *N. gonorrhoeae* es capaz de producir pili con diferentes composiciones antigénicas, lo que compromete la utilidad de las vacunas para la gonorrea basadas en pili. Además de mediar la adhesión, los pili contribuyen a la resistencia frente a la destrucción por los neutrófilos. En el modelo de la mucosa de la trompa de Falopio (fig. 212-3), los pili facilitan la adhesión a las

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

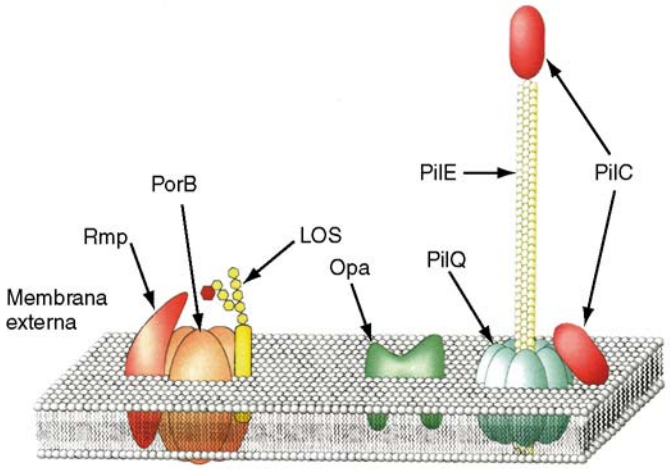


Figura 212-1 Ilustración de la membrana externa del gonococo que representa los antígenos descritos en el texto. Rmp, proteína modificable de reducción; PorB, proteína porina; LOS, lipooligosacárido: se muestran las cadenas de polisacáridos ramificadas y variables de fase unidas por ácido siálico, designado como un hexágono rojo; Opa, proteína de opacidad; PilQ, proteína accesoria de pilina Q, una secretina a través de la que se extruye el pilus ensamblado; PilE, pilina, las subunidades ensambladas en la fibrilla α-helicoidal del pilus; PilC, proteína de la membrana externa PilC, que se postula que es presentada por la fibrilla del pilus como adhesina. *(Por cortesía de C. E. Thomas, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC.)*

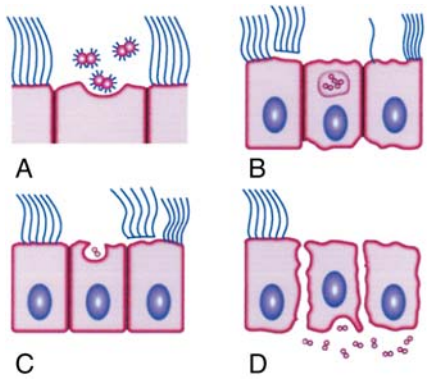


Figura 212-3 Representación esquemática de la interacción entre las células epiteliales de un explante de la trompa de Falopio y *Neisseria gonorrhoeae*. A, Adhesión de los gonococos piliados a la superficie de la célula no ciliada del huésped. **B,** Endocitosis de gonococos y pérdida de cilos en las células adyacentes, mediada por lipooligosacárido (LOS). **C,** Transporte de gonococos a través de una célula epitelial a una vacuola endocitósica, en la que el microorganismo puede replicarse; progresión de la citotoxicidad asociada a LOS. **D,** Liberación de microorganismos al espacio subepitelial. *(De Dallabetta G, Hook EW III. Gonococcal infections.* Infect Dis Clin North Am. *1987;1:25-54.)*

células epiteliales no ciliadas, que inician un proceso de entrada y transporte a través de estas células en los espacios intercelulares cerca de la membrana basal o directamente en el espacio subepitelial al mismo tiempo que las células de la mucosa ciliada próximas pierden sus cilios y se desprenden[4]. Se consideraba que CD46 era el principal receptor de la pilina[6], pero, en la actualidad, este problema no está claro y la identidad del receptor de los pili es objetivo de estudio activo. Sin duda, otras proteínas asociadas a los pili son importantes para la adhesión a las células del huésped, en particular PilC[8,9]. Otros factores también median la adhesión, en especial las proteínas de opacidad (Opa), descritas más adelante.

Membrana externa

Al igual que todas las bacterias gramnegativas, el gonococo posee una envoltura celular formada por tres capas diferentes: una membrana citoplasmática interna, una pared intermedia de células de peptidoglucanos y una membrana externa, que contiene lipooligosacáridos (LOS), fosfolípidos y diversas proteínas (v. fig. 212-1). Previamente denominada proteína I, la porina tiene un peso molecular de 32-36 kDa y en la membrana se asocia directamente con LOS. La porina constituye canales que permiten que los solutos acuosos atraviesen la membrana externa, que por naturaleza es hidrófoba, y se considera que desempeña un importante papel en la patogenia[10]. La porina es el producto de un gen denominado *porB*. Las proteínas porinas se expresan en dos clases antigénicas mayores, denominadas PorB1A y PorB1B, cada una de las cuales está formada por muchas variantes genéticas diferentes. Las variaciones en la secuencia Por o los tipos antigénicos forman la base de los sistemas de tipificación más utilizados para el gonococo[11]. Las cepas que expresan PorB1A y, en ocasiones, PorB1B se asocian con resistencia genotípica de *N. gonorrhoeae* al efecto bactericida del suero humano normal (no inmunizado) y quizás, como consecuencia directa, con una mayor propensión a provocar bacteriemia[11]. La resistencia del suero relacionada con la porina se debe a la unión a los bucles en la proteína porina de los componentes del complemento reguladores a la baja C4bp o factor H[12,13]. PorB1A también parece favorecer directamente la invasión de las células epiteliales[14], lo que también contribuye a explicar la propensión a la diseminación bacteriémica. La porina es motivo de una intensa investigación dirigida al desarrollo de una vacuna frente al gonococo[15].

Las proteínas Opa son proteínas de la membrana externa con pesos moleculares de 20-28 kDa. Son miembros de una familia de proteínas, cada una de las cuales está producida a partir de su propio gen *opa*. La secuencia de aminoácidos de las proteínas Opa varía cierto grado, sobre todo debido a las diferencias en dos regiones hipervariables de cada proteína[16]. La expresión de Opa varía debido a las variaciones de alta frecuencia del ADN de *opa* que dan lugar a un cambio de marco traduccional. Una cepa individual de *N. gonorrhoeae* puede no expresar ninguna variante o hasta 11 variantes Opa, pero en general no más de tres al mismo tiempo[16]. Los gonococos aislados de lugares mucosos suelen expresar Opa y sus colonias son opacas, pero la mayoría de los aislamientos obtenidos a partir del cuello uterino durante la menstruación y los aislamientos de lugares normalmente estériles, como la trompa de Falopio, la sangre y el líquido sinovial, en general carecen de Opa y forman colonias translúcidas[17]. Muchas proteínas Opa aumentan la adhesión entre gonococos y con diversas células eucariotas, incluidos los fagocitos[17]. Ciertas variantes Opa parecen favorecer la invasión de las células epiteliales. Se han identificado dos clases de receptores Opa en las células eucariotas: las sustancias relacionadas con la heparina[18] y CD66, o moléculas de adhesión celular relacionadas con el antígeno carcinoembrionario (CEACAM)[19]. Algunas pro-

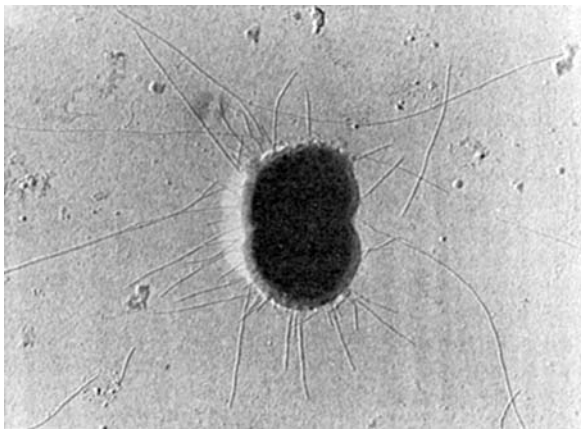


Figura 212-2 *Neisseria gonorrhoeae* con numerosos pili que se extienden desde la superficie celular. *(Por cortesía del Dr. Gour Biswas, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

teínas Opa pueden unirse a receptores CEACAM en los linfocitos B y T, lo que da lugar a una regulación a la baja de las respuestas inmunitarias[20]. Esto podría ayudar a explicar la falta de respuesta inmunitaria a la infección natural[21].

La proteína modificable de reducción (Rmp) tiene un peso molecular de 30-31 kDa, está presente en todos los gonococos en asociación directa con la porina y LOS, y apenas muestra variación antigénica intercepa, si la demuestra[10]. Rmp puede estimular el bloqueo de los anticuerpos que reducen la actividad bactericida sérica frente a *N. gonorrhoeae,* lo que puede potenciar la infección después de la exposición sexual a una pareja infectada[22]. Se han identificado otras diversas proteínas de la membrana externa, incluidas múltiples proteínas reprimibles por hierro, algunas de las cuales compartidas con *N. meningitidis.* Dos de estas proteínas (85 y 110 kDa) constituyen un receptor específico de la transferrina[23], y otras dos forman un receptor para la lactoferrina humana[24]. Para una infección uretral experimental efectiva se requiere el receptor de la transferrina, pero el papel del receptor de la lactoferrina no está claro; no influye en la infectividad[25,26]. Otras dos proteínas constituyen un receptor de la hemoglobina[25]. Otras proteínas se expresan sólo durante el crecimiento anaerobio[27]. La capacidad de *N. gonorrhoeae* para crecer de forma anaerobia tras la eliminación del oxígeno disponible del microentorno podría contribuir a la invasión secundaria de las trompas de Falopio por los anaerobios estrictos y, por tanto, a la patogenia de la salpingitis. Las proteasas de la IgA_1, presentes en *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis,* pero no en *Neisseria* no patogénica, parecen proteger al microorganismo frente a los anticuerpos IgA secretores en las superficies mucosas, aunque esto todavía no se ha demostrado.

El LOS gonocócico está formado por un lípido A y un oligosacárido central que, en comparación con el polisacárido de la mayoría de las bacterias gramnegativas, carece de cadenas laterales O-antigénicas. La sialilación de los azúcares centrales de LOS in vivo o in vitro[28] enmascara los epítopos tanto de LOS como de la porina y contribuye a la resistencia frente a los anticuerpos bactericidas[29]. El LOS posee una actividad endotóxica y contribuye a la pérdida ciliar y a la muerte de las células mucosas en el modelo de explante de la trompa de Falopio (v. fig. 212-3)[4]. Los azúcares centrales del LOS experimentan una variación tanto de fase de alta frecuencia como antigénica in vitro e in vivo[28] que podría contribuir a la patogenia de la infección, incluida la resistencia a los anticuerpos anti-LOS bacterianos presentes en el suero normal y a la invasión de las células epiteliales[30].

La capa de peptidoglucano de *N. gonorrhoeae* también puede contribuir a la respuesta inflamatoria. Los fragmentos de peptidoglucano son tóxicos en el sistema de explante de la trompa de Falopio y provocan el consumo de complemento in vitro. Además, se han detectado fragmentos de peptidoglucano en el líquido sinovial en apariencia estéril de pacientes con síndrome de artritis-dermatitis gonocócica[31]. Los gonococos producen un polifosfato de superficie que puede desempeñar funciones similares a las de la cápsula, como crear una superficie celular hidrófila de carga negativa. Sin embargo, no se produce una cápsula hidrocarbonada análoga a la de *N. meningitidis* o *Streptococcus pneumoniae.*

TIPIFICACIÓN DE CEPAS

Los estudios de las manifestaciones clínicas y la epidemiología de la gonorrea han mejorado considerablemente con el desarrollo de métodos reproducibles de tipificación de *N. gonorrhoeae.* Antiguamente, la caracterización de las cepas se basaba en dos metodologías primarias, la auxotipificación y la serotipificación, y, en la actualidad, sus resultados en general anticuados todavía son instructivos[11,32]. La auxotipificación se basaba en las necesidades genéticamente estables de las cepas para nutrientes o cofactores específicos, según lo definido por la capacidad de los aislamientos de crecer en medios definidos químicamente que carecen de factores seleccionados[32]. Entre los ejemplos de auxotipos comunes, entre más de los 30 identificados, se incluyen los prototróficos, también conocidos como tipo «cero» o «salvaje», los que requieren prolina (pro^-) y las cepas que requieren arginina, hipoxantina o prolina, y uracilo (AHU^- y PAU^-).

El sistema de serotipificación más utilizado se basaba en la porina, que se clasificaba antigénicamente en dos grupos, IA (en la actualidad PorB1A) y IB (en la actualidad PorB1B)[11]. La subdivisión de estos grupos en serovariantes se basó a su vez en los patrones de las reacciones de coaglutinación con paneles de anticuerpos monoclonales que reaccionaban con varios epítopos de Por IA (p. ej., serovariante IA-4) o IB (p. ej., serovariante IB-12)[11]. En la práctica, la auxotipificación y la serotipificación de porinas se usaban al mismo tiempo para proporcionar una mejor discriminación de las cepas. Este sistema contribuyó decisivamente a mapear la incidencia geográfica y temporal de la gonorrea en las comunidades, a analizar los patrones de resistencia antibiótica y a estudiar la dinámica de la transmisión sexual[11,33]. Hoy en día, estos métodos de tipificación de cepas prácticamente no se usan, porque la auxotipificación requiere mucho tiempo y, en general, ya no se dispone de anticuerpos monoclonales para la serotipificación. Actualmente, la tipificación basada en las diferencias de la estructura PorB se efectúa principalmente por patrones de hibridación a los oligonucleótidos basados en *porB* o por secuenciación rápida del ADN de *porB*. Los resultados son incluso más discriminantes que los de la auxotipificación y la serotipificación y pueden obtenerse rápidamente en laboratorios establecidos con este objetivo[34-36]. Sin embargo, en los laboratorios clínicos estos métodos no están ampliamente disponibles.

También se han analizado los patrones de sensibilidad a diversos antimicrobianos, las variaciones antigénicas en LOS y el contenido de plásmido de los aislamientos para distinguir las cepas de gonococos, pero con menos eficacia y reproducibilidad, porque estas características no son estables desde un punto de vista genético. El análisis de las variaciones de la secuencia de ADN, mediante el método de tipificación de Opa[37] o mediante secuenciación automatizada del ADN de genes concretos (p. ej., *por*), también puede desempeñar un importante papel en la identificación de las cepas[38]. La electroforesis en gel con campo pulsado de secuencias de ADN gonocócico seleccionadas puede diferenciar rápidamente las cepas genéticamente diferentes de *N. gonorrhoeae,* con frecuencia dentro de clases auxotipo/serovariante[39]. La tipificación de secuencia multilocus[40] es un nuevo instrumento que puede diferenciar rápidamente entre cepas de diversos microorganismos y ha sido útil en los estudios epidemiológicos de la gonorrea.

GENÉTICA

Plásmidos

Numerosos gonococos poseen un plásmido conjugativo de 24,5 mDa y pueden, por tanto, transferirse por conjugación a otros plásmidos no autotransferibles con un alto grado de eficiencia; los genes cromosómicos no se movilizan. Numerosos gonococos portan un plásmido (Pc^r) que especifica la producción de un tipo TEM-1 de β-lactamasa (penicilinasa). Los dos plásmidos Pc^r más habituales tienen pesos moleculares de 3,2 y 4,4 mDa y están directamente relacionados entre sí y con plásmidos similares presentes en algunas especies de *Haemophilus,* como *Haemophilus ducreyi*[41]. De hecho, se sospecha que los gonococos adquirieron por primera vez los plásmidos Pc^r a partir de *H. ducreyi*[41]. El plásmido conjugativo moviliza con frecuencia estos plásmidos a otros gonococos.

Los gonococos con una resistencia de alto nivel a tetraciclina, mediada por plásmidos, con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) $\geq$16 mg/l, portan el plásmido conjugativo de 24,5 mDa en el que se ha insertado el transposón *tetM*[42]. El determinante *tetM* también confiere resistencia a tetraciclina a otras bacterias, incluidas especies de *Streptococcus* y *Mycoplasma* y diversos microorganismos causantes de infecciones genitales, como *Gardnerella vaginalis* y *Ureaplasma urealyticum.* Debido a su localización en el plásmido conjugativo, entre gonococos se transfiere fácilmente resistencia de alto nivel a tetraciclinas[42]. El determinante *tetM* funciona codificando una proteína que protege a los ribosomas frente al efecto de este antimicrobiano. Por último, todos los gonococos contienen un pequeño plásmido críptico (2,6 mDa) cuya función es desconocida.

Mutaciones y transformaciones cromosómicas

Las mutaciones en las vías biosintéticas son habituales, y posiblemente reflejan la gran disponibilidad in vivo de nutrientes esenciales como los aminoácidos, las purinas y las pirimidinas en lugares mucosos infectados. Sin embargo, *N. gonorrhoeae* no es un patógeno altamente mutable

porque carece de sistemas de reparación propensos al error y es relativamente resistente a los estímulos mutagénicos externos como la luz ultravioleta. No obstante, los gonococos poseen sistemas eficientes evolucionados de variación de fase y antigénica de los componentes de superficie (pili, Opa y LOS) que no dependen de estas vías mutagénicas.

Los gonococos también usan la transferencia de ADN «desnudo» *(naked)* entre células (transformación) para favorecer la variabilidad genética. Las variantes piliadas de casi todos los aislamientos clínicos de la bacteria son altamente competentes en la transformación, pero la pérdida de la capacidad para expresar pili siempre se acompaña de una disminución espectacular de la competencia de transformación. La captación de ADN de transformación se limita al ADN homólogo (es decir, gonocócico), lo que refleja el reconocimiento de una secuencia de nucleótidos individual por un receptor de superficie[43]. En *N. gonorrhoeae* no se han detectado bacteriófagos.

La resistencia cromosómica de *N. gonorrhoeae* a los antibióticos β-lactámicos y a las tetraciclinas es consecuencia de las interacciones entre mutaciones individuales, algunas de las cuales (p. ej., el determinante *mtr*) alteran la acumulación neta de antimicrobianos en el interior de la célula. Se ha demostrado que el locus *mtr* es una bomba de flujo similar a otros transportadores de membrana[44]. El locus *penA* altera la proteína 2 de unión a la penicilina reduciendo su afinidad por el antimicrobiano[45]. Con objetivos epidemiológicos, se define resistencia cromosómica cuando la CMI es tal que los fracasos clínicos son habituales con la dosis terapéutica máxima, que corresponde a CMI $\geq$2 mg/l tanto para tetraciclina como para penicilina G[46]. La resistencia clínicamente significativa a las fluoroquinolonas, indicada por CMI de ciprofloxacino $\geq$1 mg/l (hasta 16 mg/l)[46] es consecuencia de los efectos aditivos de múltiples mutaciones cromosómicas relacionadas con los genes *gyrA* y *gyrB,* que codifican las ADN girasas, y *parC* y *parE,* que codifican las topoisomerasas[47,48].

Patología

N. gonorrhoeae infecta en su mayor parte los epitelios columnares o cuboidales. La histopatología de la gonorrea no es sustancialmente diferente de la de la mayoría de las infecciones piógenas mucosas. La fijación al epitelio mucoso, mediada en parte por los pili y Opa, va seguida al cabo de 24-48 horas de la penetración del microorganismo entre las células epiteliales, y a través de ellas se dirige a los tejidos submucosos (v. fig. 212-3)[4]. Merece la pena mencionar que algunas especies de *Lactobacillus* que predominan en la vagina sana, como *Lactobacillus jensenii,* reducen la adhesión de gonococos a las células epiteliales endometriales y su invasión en un modelo de cultivo celular[49], lo que proporciona conocimientos sobre la observación clínica de que la vaginosis bacteriana, con la pérdida concomitante de lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno, es un riesgo para la adquisición de gonorrea[50,51]. Después de la invasión epitelial, tiene lugar una respuesta enérgica de los neutrófilos, con la descamación del epitelio, el desarrollo de microabscesos submucosos y la exudación de pus. Los frotis teñidos suelen revelar un elevado número de gonococos dentro de unos pocos neutrófilos, mientas que la mayoría de las células no contienen microorganismos (fig. 212-4). La explicación de este fenómeno puede relacionarse con la estimulación o la producción de receptores celulares de los gonococos tras el contacto inicial con el primer microorganismo, u otras alteraciones del citoesqueleto de la célula huésped[52] podrían estimular una fagocitosis eficiente de microorganismos adicionales. Además, algunos gonococos pueden evadir los mecanismos de destrucción y continuar su multiplicación intracelular. En las infecciones no tratadas, los neutrófilos son reemplazados gradualmente por macrófagos y linfocitos. La infiltración de estas células persiste en el tejido hasta varias semanas después de que haya dejado de identificarse histológicamente la bacteria o de obtenerse mediante cultivo.

Epidemiología

INCIDENCIA

Numerosos países ricos, pero muy pocos países pobres, poseen sistemas de notificación que permiten estimaciones fiables de la incidencia de gonorrea. En Estados Unidos, el número de casos documentados

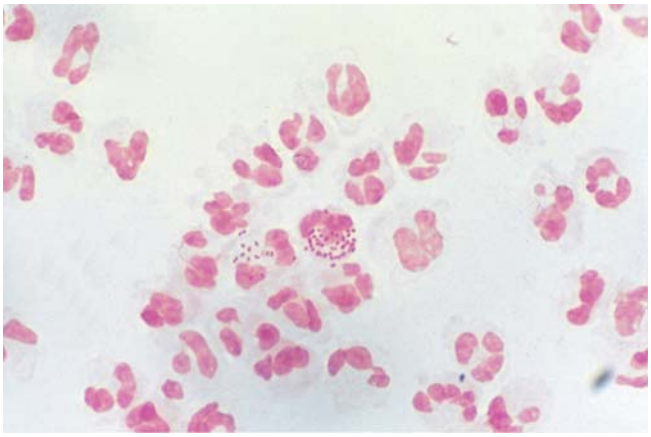


Figura 212-4 **Tinción de Gram del exudado uretral que muestra diplococos intracelulares gram-negativos, que son la característica de la gonorrea.**

aumentó desde alrededor de 250.000 a principios de la década de 1960, hasta 1,01 millones en 1978. La incidencia máxima de la infección documentada en nuestra época, de 468 casos por 100.000 habitantes, se describió en 1975 (fig. 212-5)[53]. Más adelante, en esa década disminuyó rápidamente, en buena parte como consecuencia de las medidas sistemáticas de prevención implementadas por los responsables de salud pública. El declive cesó a mediados de la década de 1990 y la incidencia permaneció relativamente estable en 128-130 casos por 100.000 habitantes desde 1998 a 2006. La tasa podría estar disminuyendo de nuevo, ya que en 2007 se documentaron 355.991 casos (118,9/100.000)[46]. Aunque las tendencias globales permanecen estables, se observa una variación regional; la tasa en los estados occidentales de Estados Unidos disminuyó ligeramente en 2007 tras un aumento del 29% entre 2003 y 2006[54]. Es probable que estas cifras representen una subestimación sustancial de la carga real de la infección; por ejemplo, en 2000, la incidencia real era de alrededor de 718.000 casos incidentes, aproximadamente el doble de la tasa documentada[55].

La incidencia de gonorrea es mucho menor en los países de Europa Occidental que en Estados Unidos, pero en Europa del Este se han documentado tasas elevadas cada vez mayores. Antes, la mayor incidencia de la enfermedad y de sus complicaciones se daba en los países pobres, y es probable que esto siga siendo así en algunas regiones del mundo, con las consecuencias especialmente devastadoras para las mujeres y su salud reproductiva[56]. Sin embargo, en apariencia, el uso difundido de pautas antibióticas para el tratamiento sindrómico de la enfermedad genital, incluido el exudado uretral y vaginal y la EPI, ha

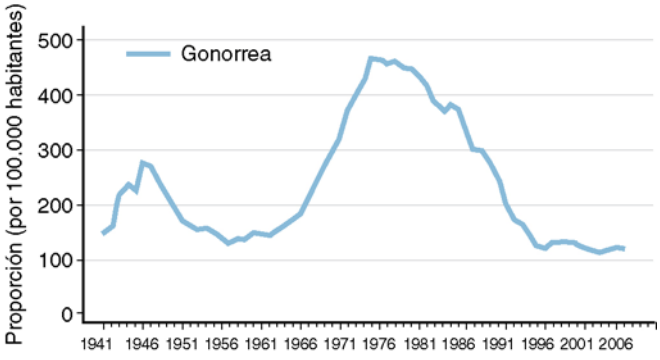


Figura 212-5 **Incidencia de gonorrea documentada por 100.000 habitantes, Estados Unidos, 1941 a 2007.** *(De los Centers for Disease Control and Prevention.* Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2007. *Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

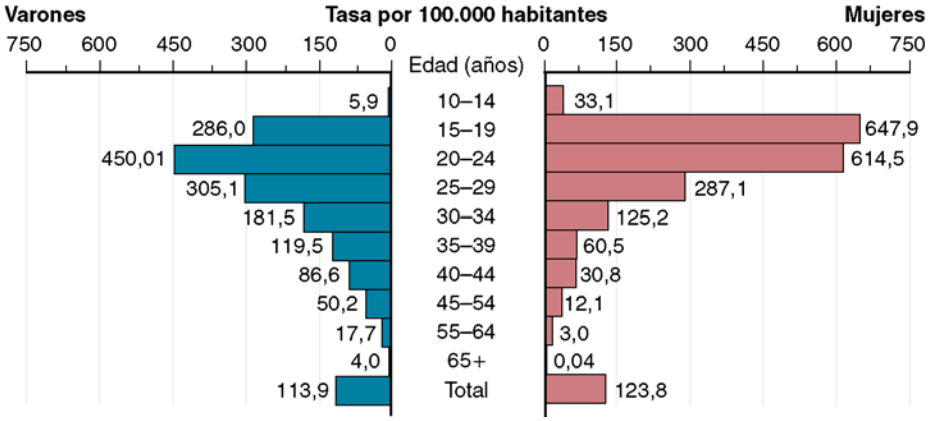


Figura 212-6 Distribución de la incidencia de gonorrea documentada de acuerdo con la edad y el sexo, Estados Unidos, 2007. *(De los Centers for Disease Control and Prevention.* Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2007. *Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.)*

tenido una influencia en el declive de su prevalencia en muchos países[57].

En Estados Unidos, las mayores tasas de ataque se producen en mujeres y varones de 15-24 años de edad, pero, tras un ajuste para la experiencia sexual, las mayores tasas se detectan en mujeres de 15-19 años de edad sexualmente activas (fig. 212-6)[53,58,59]. De acuerdo con el National Health and Nutrition Examination Survey, basado en la población, desde 1999 a 2002, la prevalencia fue mayor entre negros que no eran de origen hispánico que entre blancos (1,2%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,7% a 1,9%), y en el 46% de los infectados también se detectó *Chlamydia trachomatis*[60]. El estudio Ad Health, efectuado en adultos jóvenes, demostró resultados similares en 2001 y 2002. Entre 12.548 adultos de 18-26 años de edad, la prevalencia de gonorrea fue del 0,43% (IC del 95%, 0,29% a 0,63%) y fue considerablemente mayor en negros que en blancos (2,13%; IC del 95%, 1,46% a 3,10%)[61].

En conjunto, se documenta un mayor número de casos en varones que en mujeres, lo que probablemente refleja tanto una mayor facilidad del diagnóstico en varones como una tasa mucho mayor de infección entre varones homosexuales que en varones y mujeres heterosexuales. La incidencia de gonorrea entre homosexuales que residen en países industrializados ha aumentado sin cesar en los últimos años como consecuencia de la desinhibición conductual en respuesta a la mejora del tratamiento y la supervivencia de pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[62]. Estas tendencias se ponen de relieve en los datos del MSM Prevalence Monitoring Project de los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC), en el que, desde 1999 a 2007, en ocho ciudades estadounidenses, se efectuaron pruebas en busca de gonorrea a partir de 120.164 visitas a individuos homosexuales (fig. 212-7). En 2007, la mediana de positividad para la gonorrea uretral clínica en estos pacientes fue del 8% (rango, 5% a 15%), la de la rectal fue del 7% (rango, 3% a 11%) y la de la faríngea fue del 6% (rango, 1% a 13%)[53]. En Seattle, Washington, la incidencia mínima de gonorrea en varones homosexuales aumentó a más del triple desde 1995, cuando había al menos 209 casos/100.000 homosexuales, hasta 2002 y 2003, cuando había 725 y 645 casos/100.000, respectivamente[63]. Durante los mismos años, en el resto de la población de Seattle, la tasa de infección documentada varió entre 74 y 97 casos/100.000 habitantes[63]. En San Francisco, entre varones homosexuales atendidos en dos clínicas de enfermedades venéreas en 2003, la prevalencia de gonorrea por localización anatómica fue rectal, 6,9%, uretral, 6,0%, y faríngea, 9,2%. Alrededor del 85% de las infecciones rectales fueron asintomáticas. Los varones VIH-positivos tuvieron significativamente más probabilidades de estar infectados. Puesto que el 64% de las infecciones correspondieron a lugares diferentes de la uretra, si sólo se hubiera efectuado un cribado uretral se habrían pasado por alto y no se hubieran tratado[64].

En las poblaciones afroamericanas de Estados Unidos, la tasa de gonorrea es casi 25 veces mayor que en blancos o individuos de ascendencia asiática; en poblaciones sudamericanas e indios americanos se mencionan tasas intermedias (tabla 212-1). Sólo una mínima parte de estas diferencias puede explicarse por una mayor asistencia de las poblaciones diferentes de la blanca a las clínicas de salud pública, donde la documentación de casos es más completa que en centros de salud privados[58,59]. La raza y la etnicidad son marcadores demográficos de mayor riesgo, no factores que indiquen directamente un alto riesgo de gonorrea o de otras enfermedades venéreas. En Estados Unidos, otros marcadores del riesgo de gonorrea son las clases socioeconómicas más desfavorecidas, un menor número de años de estudio, la residencia en el sudeste del país, ser soltero y el consumo de drogas. Al contrario de las percepciones populares, la incidencia basada en la población es igual de alta tanto en contextos rurales como urbanos. Entre subgrupos de población, las diferencias en las tasas de incidencia se relacionan menos con variaciones en el número de parejas sexuales que con las complejas y mal conocidas diferencias de las redes sociales en Internet para encontrar pareja, así como con el acceso a la asistencia sanitaria y los factores sociales relacionados[65,66]. En California, un análisis detallado de la incidencia creciente de gonorrea, realizado entre 2003 y2005, destacó la importancia de los contactos con una pareja que ha estado en la cárcel recientemente como importante factor de riesgo e hizo hincapié en la contribución relativamente poco estudiada de esta infección en centros de internamiento, como los correccionales[67]. Las variables pronósticas demográficas de la infección en todo el mundo son cualitativamente similares a las de Estados Unidos[68].

TRANSMISIÓN

El factor de riesgo principal en la adquisición de la gonorrea es el coito con una pareja infectada. El riesgo de transmisión de *N. gonorrhoeae* de una mujer infectada a la uretra de su pareja es de alrededor del 20% por episodio de coito vaginal sin protección, y aumenta al 60-80% tras cuatro o más exposiciones[69]. El riesgo de transmisión varón a mujer se ha estudiado con menos detalle, pero es probable que se aproxime al 50-70% por episodio[70]. La transmisión a través del coito anal es eficiente, pero no se ha cuantificado el riesgo por episodio. La transmisión es más difícil a través de la felación, en particular desde la orofaringe a la uretra, y la transmisión en cualquier dirección por cunnilingus se considera excepcional[71]. Los datos son conflictivos en lo que respecta a si las mujeres que utilizan anticonceptivos orales corren mayor riesgo de infección; si es así, la magnitud del efecto es reducida[72,73].

El período de incubación es breve y, con frecuencia, los síntomas genitales prominentes hacen que el individuo infectado solicite tratamiento, de modo que la duración media de la infección es breve, en general de varios días en varones y con frecuencia de menos de 2 semanas en mujeres. La eficiencia de transmisión aproximadamente del 50% de la gonorrea no complicada a través del coito heterosexual[69,70] hace que se necesiten tasas elevadas de cambio de pareja sexual, es decir, una media de dos nuevas parejas cada 1-2 semanas entre la adquisición de la infección y su resolución, o el equivalente a $\geq$50 parejas/año, para mantener la transmisión en la población. Los individuos que tienen relaciones sexuales sin protección con nuevas parejas con la

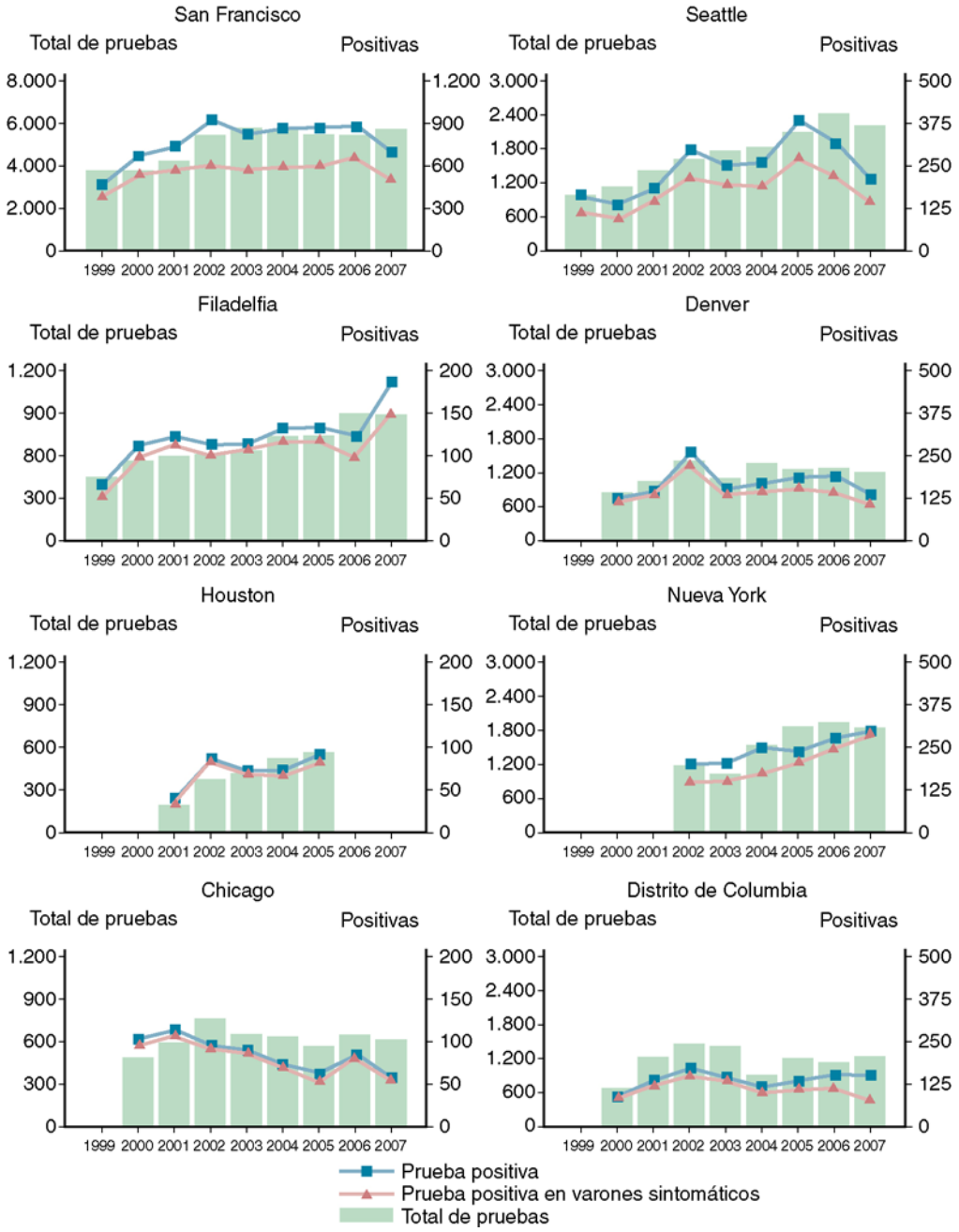


Figura 212-7 **Número de pruebas para gonorrea y número de resultados positivos entre varones homosexuales, clínicas de enfermedades venéreas, 1999 a 2007.** *(De los Centers for Disease Control and Prevention.* Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2007. *Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.)*

TABLA 212-1 **Casos notificados y tasas de gonorrea según la raza y la etnicidad, Estados Unidos, 2007**

Grupo racial/étnico	*Casos notificados*	*Casos por 100.000 habitantes*	*Razón de tasas*
Blancos, no hispanos	69.767	34,7	Referente
Negros, no hispanos	250.245	662,9	19,1
Hispanos	30.680	69,2	2,0
Indios americanos/ nativos de Alaska	2.657	107,1	3,1
Asia/islas del Pacífico	2.643	18,8	0,5
Total	355.992	118,9	

De los Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2007*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.

frecuencia suficiente como para mantener una prevalencia estable en la comunidad se definen como transmisores esenciales[74,75]. Originalmente desarrollada como un modelo matemático[75], la hipótesis de la transmisión esencial ha sido confirmada empíricamente por varios estudios[33,59,74], y el control de la gonorrea se dirige en particular a identificar al grupo esencial y a los miembros diana para el hallazgo y tratamiento de casos y otras estrategias de prevención. Entre las características demográficas y sociales que influyen directa o indirectamente en la frecuencia con la que se adquieren nuevas parejas se incluyen la edad joven, un bajo nivel cultural y socioeconómico, la prostitución, el consumo de drogas y factores similares[74,75]. Otras características de los transmisores esenciales son determinantes psicosociales mal conocidos de la selección de pareja, factores culturales

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que afectan a la respuesta a los síntomas y una disminución del acceso a la asistencia sanitaria (independientemente de que sea real o percibida)[66]. Una variación reciente del concepto del grupo esencial es la hipótesis del «espacio de riesgo», es decir, que las localizaciones donde viven las poblaciones de riesgo y los lugares de las exposiciones sexuales pueden ser determinantes de la misma importancia o mayor de la incidencia de enfermedades venéreas que otras variables pronósticas demográficas[76]. El análisis de las redes sociales para buscar pareja es cada vez más importante para comprender estos procesos e indica, por ejemplo, que la probabilidad de exposición de un adolescente afroamericano que reside en una comunidad con una prevalencia elevada de enfermedades venéreas se relaciona con la presencia de vínculos sexuales entre sus parejas recientes y la comunidad[77,78].

Suelen transmitir la gonorrea y otras enfermedades venéreas los individuos con infecciones asintomáticas o con síntomas que pasan por alto o los descartan[79]. Se supone que la respuesta conductual a los síntomas está determinada por el nivel cultural y diversos factores demográficos y socioculturales, como el abuso de sustancias y los determinantes económicos relacionados con la prostitución[59,74]. Sin embargo, la mayoría de los individuos con síntomas genitales nuevos interrumpen su actividad sexual y solicitan asistencia. De ello se deduce que muchos transmisores pertenecen a un subgrupo de individuos infectados que carecen de síntomas o los pasan por alto. Este concepto refuerza la importancia de tomar medidas activas para garantizar el tratamiento de todas las parejas sexuales de los individuos infectados, que, con frecuencia, no solicitan espontáneamente asistencia.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Al igual que con la mayoría de los patógenos bacterianos, la sensibilidad antimicrobiana de *N. gonorrhoeae* ha evolucionado con la influencia del tratamiento antimicrobiano. Al principio, era casi constantemente sensible a sulfonamidas, penicilina, tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas, pero en la actualidad ninguno de estos antibióticos es apropiado para el tratamiento sistemático de la gonorrea no complicada en la mayoría de las regiones del mundo. La disminución de la sensibilidad a penicilina, atribuida en la actualidad a las mutaciones cromosómicas, se documentó casi de inmediato después de introducir el fármaco en la década de 1940, pero durante casi tres décadas la penicilina siguió siendo útil a pesar de una resistencia relativa gradualmente creciente que requería dosis cada vez más altas y un tratamiento concomitante con probenecid para aumentar y prolongar los niveles sanguíneos.

Dos desarrollos casi simultáneos hicieron que las penicilinas fueran inapropiadas para el tratamiento sistemático de la gonorrea en todo el mundo. En la década de 1970, el más espectacular fue la aparición de cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de β-lactamasa portadoras de plásmidos con el determinante Pc^r, seguido de la propagación mundial en el plazo de una década. Hoy en día, diversas variantes de plásmido portan el determinante Pc^r, incluidos los plásmidos todavía predominantes de 4,4 y 3,2 mDa, asociados originariamente con Asia y África, respectivamente[33,80]. En segundo lugar, en las décadas de 1970 y de 1980, la resistencia cromosómica progresó hasta el punto de que los fracasos del tratamiento se hicieron habituales con las pautas de dosis única máxima de penicilina procaína, ampicilina o amoxicilina. Aunque en Estados Unidos la proporción de infecciones gonocócicas debidas a cepas productoras de β-lactamasa disminuyó desde un máximo del 11% en 1991 hasta tan sólo un 0,4% de aislamientos en 2006, un 9% adicional de infecciones se deben a gonococos con un alto nivel de resistencia cromosómica a penicilina[46].

En Estados Unidos, en 1985, se documentaron por primera vez cepas de *N. gonorrhoeae* con resistencia de alto nivel a tetraciclinas mediada por plásmidos. Es probable que la localización del gen *tetM* responsable en el plásmido conjugativo contribuyera a la diseminación mundial especialmente rápida de estas cepas. La prevalencia de *N. gonorrhoeae* resistente a tetraciclina (NGRT) alcanzó un máximo en 1997 (7,3%) y, más adelante, disminuyó durante varios años. Aumentó de nuevo desde el 4,5% en 2005 hasta el 4,6% en 2006[46]. Por fortuna, las tetraciclinas han dejado de recomendarse y apenas se administran como tratamiento exclusivo de la gonorrea.

Entre las mutaciones responsables de resistencia cromosómica se incluyen *mtr,* que da lugar a un aumento del eflujo de varios antibióticos y otras sustancias tóxicas, como los ácidos grasos y las sales biliares; *penA,* que modifica la afinidad de las proteínas de unión a penicilina por los antibióticos β-lactámicos, y *penB,* que altera la capacidad de los antibióticos para atravesar la membrana celular por medio de la proteína porina[44,45]. Las mutaciones simultáneas son habituales, con efectos aditivos que se traducen en la resistencia a diversos antibióticos y a todos o casi todos los miembros de cada clase de antibiótico afectada. Por tanto, la resistencia cromosómica simultánea a penicilina, tetraciclinas y macrólidos es habitual. También afecta a las cefalosporinas, pero las CMI en cepas examinadas de la mayor parte de las regiones del mundo han permanecido dentro de límites que, en general, no afectan a la eficacia del tratamiento. Por ejemplo, las CMI de ceftriaxona para cepas con resistencia cromosómica son varias veces mayores (p. ej., 0,015 a 0,125 mg/l) que aquéllas para gonococos sensibles (habitualmente, 0,0001 a 0,008 mg/l), pero incluso estos niveles más altos son superados con creces por los niveles sanguíneos obtenidos con las pautas recomendadas, por lo que no se ve afectada la eficacia terapéutica[80]. La infección por *N. gonorrhoeae* con resistencia cromosómica es habitual en varones homosexuales[46,81]. La razón es que se requiere una infección rectal para su propagación en esta población de individuos, y las sales biliares y los ácidos grasos fecales confieren una presión de selección de *mtr*[82].

El desarrollo reciente más importante en el tratamiento de la gonorrea es la diseminación de cepas resistentes a fluoroquinolonas y su aumento progresivo en Norteamérica y Europa. Al igual que para la penicilina y otros antimicrobianos, una resistencia de bajo nivel a las fluoroquinolonas empezó a aparecer casi de inmediato después de su introducción y pronto se observó de forma esporádica en todo el mundo[83,84]. La resistencia clínicamente significativa, con CMI de ciprofloxacino de 1-16 mg/l, empezó a evolucionar poco después debido a los efectos aditivos de las múltiples mutaciones cromosómicas, en particular en el complejo ADN girasa (*gyrA* y *gyrB*) y las topoisomerasas (*parC* y *parE*)[47]. Las CMI de ciprofloxacino $\geq$4 mg/l se asocian con tasas de al menos un 50% de fracaso del tratamiento con las pautas recomendadas de este antimicrobiano u otras fluoroquinolonas[85]. En Filipinas, la prevalencia de resistencia de alto nivel a estos antimicrobianos entre individuos con gonorrea aumentó de un 12% en 1994 hasta más de un 70% en 1996 y 1997[85], y hoy en día prevalencias similares son la norma en Asia y las islas del Pacífico[84-86]. Estas cepas provocaron alrededor del 20% de todos los casos de gonorrea en Hawái en 2001 y el 10% de todos los casos en California en 2002, y a finales de 2003 aparecieron en número sustancial en los estados de Washington y Massachusetts, en particular entre varones homosexuales[84,86]. La proporción de aislamientos resistentes a fluoroquinolonas a partir de varones homosexuales en Estados Unidos aumentó hasta un 23,8% en 2004, en comparación con tan sólo un 2,9% en heterosexuales. En conjunto, la prevalencia de cepas resistentes a fluoroquinolonas, que fue <1% desde 1990 a 2001, aumentó hasta el 4,1% en 2003 y el 13,8% en 2006[46]. También aparecieron gonococos con resistencia de alto nivel a fluoroquinolonas en regiones de Canadá, y hoy en día son habituales en India, Israel y en algunas regiones de Europa. Estos aumentos propiciaron que en 2007 los CDC indicaran que habían dejado de ser una opción para tratar la gonorrea en Estados Unidos[87].

Manifestaciones clínicas

INFECCIÓN GENITAL EN VARONES

Infección no complicada

La uretritis aguda es la manifestación predominante de la gonorrea en varones (v. cap. 106). En general, el período de incubación es de 2-5 días, pero varía desde 1 a 10 días o más (fig. 212-8). El exudado uretral y la disuria, en general sin síntomas de frecuencia o urgencia urinaria, son los principales síntomas. Al principio, el exudado puede ser escaso y mucoide, pero, al cabo de 1 o 2 días, es francamente purulento. Estas observaciones se han confirmado en estudios sobre uretritis gonocócica experimental efectuada en seres humanos[3]. En comparación con la uretritis no gonocócica, el período de incubación de la gonorrea es más breve, la disuria suele ser más prominente y, en general, el exudado es

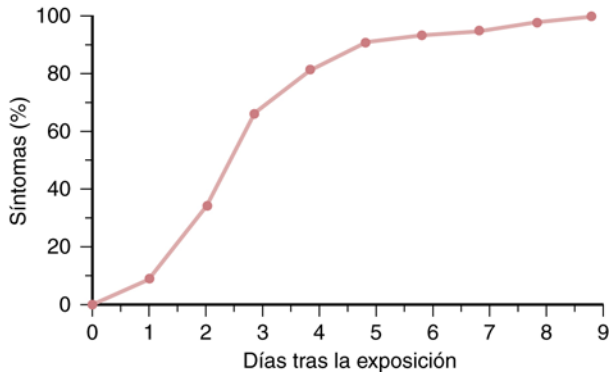


Figura 212-8 Período de incubación en 44 varones con uretritis gonocócica. *(De Harrison WO, Hooper RR, Weisner PJ, et al. A trial of minocycline given after exposure to prevent gonorrhea.* N Engl J Med. *1979;300:1074-1078.)*

más profuso y purulento (fig. 212-9). No obstante, son habituales las excepciones, y una ligera proporción de varones permanecen asintomáticos y carecen de signos de uretritis[79]. En parte, la sintomatología de la gonorrea uretral depende del microorganismo infectante. Algunas serovariantes Por IA y la AHU⁻ y los auxotipos relacionados del patógeno se asocian con más frecuencia a infección asintomática que otros tipos[11,88]. Es probable que en Norteamérica la disminución de la frecuencia de gonorrea asintomática en varones haya propiciado el declive de la prevalencia de estas cepas. La mayoría de los casos no tratados se resuelven espontáneamente a lo largo de varias semanas.

Complicaciones localizadas

La epididimitis aguda es la complicación más habitual de la gonorrea uretral, pero actualmente en los países industrializados es excepcional; la mayoría de los casos de epididimitis en varones jóvenes se deben a *C. trachomatis* (v. cap. 109)[89]. En ocasiones, en la uretritis gonocócica o no gonocócica se observa un edema peneano sin otros signos inflamatorios manifiestos. La linfangitis peneana, el absceso periuretral, la prostatitis aguda, la vesiculitis seminal y las infecciones de las glándulas de Tyson y Cowper son complicaciones infrecuentes. Tampoco es frecuente la estenosis uretral como consecuencia de la infección. Aunque antaño se consideraban una consecuencia habitual de la uretritis gonocócica, muchas estenosis observadas en la época preantibiótica podrían haber sido consecuencia del tratamiento, que consistía en irrigación uretral con soluciones cáusticas, como el nitrato de plata o el permanganato de potasio, más que de la propia infección.

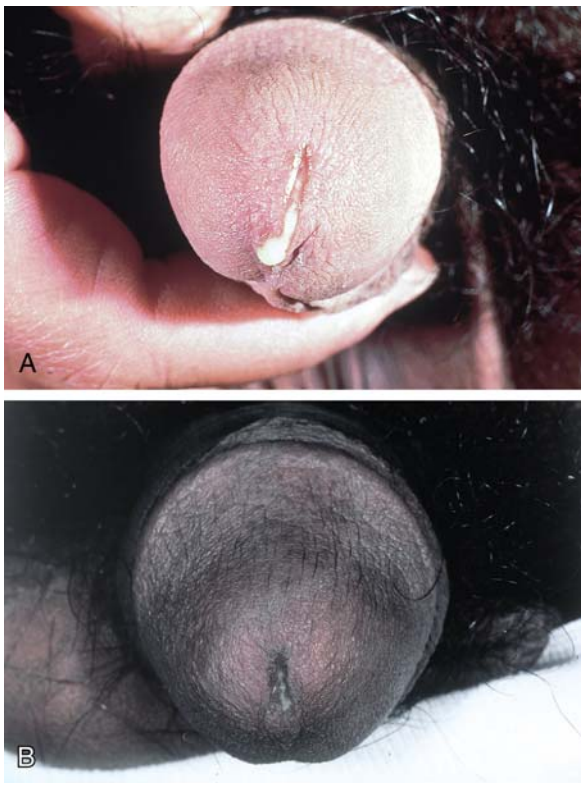


Figura 212-9 Uretritis gonocócica. A, Exudado purulento debido a gonorrea. **B,** Exudado mucopurulento que simula el aspecto habitual de la uretritis no gonocócica debida a *Chlamydia trachomatis* y otros patógenos.

INFECCIÓN UROGENITAL NO COMPLICADA EN MUJERES

Los lugares primarios de infección genital en mujeres son las células epiteliales columnares que revisten el endocérvix (v. cap. 107). *N. gonorrhoeae* suele obtenerse de muestras de la uretra o el recto y, en ocasiones, de las glándulas periuretrales (de Skene) y los conductos de las glándulas de Bartholin, pero rara vez son los únicos lugares infectados, excepto en mujeres sometidas a una histerectomía. La vagina en sí no se infecta en mujeres sexualmente maduras porque, bajo la influencia de los estrógenos, el epitelio escamoso de la mucosa vaginal no es vulnerable a la infección.

El curso natural de la gonorrea es menos conocido en mujeres. Es probable que presenten síntomas la mayoría de las infectadas[90], pero muchas permanecen asintomáticas o sólo presentan síntomas menores y no solicitan asistencia médica[91]. Por tanto, en la población se acumulan mujeres con una infección subclínica, y, en contextos en que las sexualmente activas son sometidas a cribados sistemáticos en busca de infección subclínica, hasta un 80% de las mujeres con gonorrea se encuentran asintomáticas[91]. Por el contrario, en contextos que atraen a las pacientes sintomáticas, como los servicios de urgencias de clínicas y hospitales, la mayoría experimentan una infección francamente sintomática[91]. Al igual que los varones, las pacientes infectadas por los auxotipos AHU⁻ y relacionados tienen más probabilidades de presentar una infección asintomática y signos inflamatorios más sutiles[88].

En la mayoría de las mujeres infectadas, los síntomas se mantienen unos 10 días[90]. El predominante es el aumento del exudado vaginal, junto con disuria (en general, sin urgencia o frecuencia urinaria) y sangrado intermenstrual, en ocasiones desencadenado por el coito[91,92]. La presencia de dolor abdominal o pélvico suele indicar una infección ascendente, pero algunas mujeres con estos síntomas carecen de pruebas de salpingitis en la laparoscopia. La exploración física puede mostrar un exudado cervical purulento o mucopurulento (fig. 212-10) y otros signos de cervicitis mucopurulenta, como edema en una zona de ectopia cervical o hemorragia endocervical inducida por el frotis obtenido con una torunda[92]; en la mayoría de las mujeres infectadas no están presentes estos signos cervicales. En ocasiones, el exudado purulento se puede exprimir de la uretra o de los conductos de las glándulas de Bartholin.

Infección gonocócica rectal

N. gonorrhoeae puede aislarse del recto en hasta un 40% de las mujeres y en una proporción similar de los varones homosexuales con gonorrea no complicada. Con frecuencia, el recto es el único lugar infectado en estos últimos, mientras que, en alrededor del 5% de las mujeres, se detecta una infección rectal aislada[81,91,93,94]. La infección rectal se adquiere tanto a través del coito anal, que representa casi todos los casos en varones, como de la contaminación perineal por secreciones cervicovaginales, que se considera responsable de muchas infecciones en mujeres. La infección gonocócica rectal suele ser asintomática, pero algunos pacientes pueden manifestar proctitis aguda con prurito anal, tenesmo, exudado purulento o hemorragia rectal[95]. Entre 101 varones vistos en una clínica de enfermedades venéreas de San Francisco (2001 y 2002), la gonorrea fue la etiología identificada más habitual de proctitis; representó el 30% de los casos[96]. La tasa en apariencia mayor de proctitis clínicamente evidente en varones con respecto a las mujeres sugiere que el tamaño del inóculo o un traumatismo durante el coito anal podrían influir en la aparición de síntomas. En ocasiones, la anuscopia revela el exudado mucopurulento y los cambios inflamatorios de la mucosa rectal, aunque la infección por *C. trachomatis*, virus

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

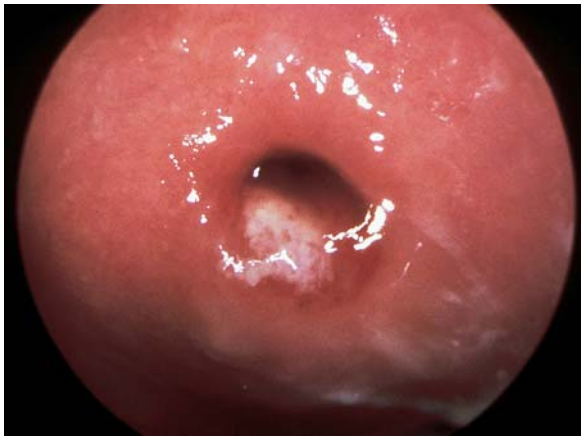


Figura 212-10 Exudado endocervical purulento en la cervicitis gonocócica. *(De Handsfield HH.* Color Atlas and Synopsis of Sexually Transmitted Diseases. *2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2001; por cortesía de King K. Holmes.)*

Figura 212-11 Conjuntivitis gonocócica aguda en un adulto. *(De Handsfield HH.* Color Atlas and Synopsis of Sexually Transmitted Diseases, *2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2001.)*

del herpes simple u otros patógenos de transmisión sexual puede producir los mismos hallazgos[95].

Infección faríngea

La infección gonocócica faríngea se adquiere a través del sexo oral y, excepcionalmente, a través del beso, si es que se produce alguna vez. Adquirida con más eficiencia por felación que por estimulación vulvobucal[71], la infección puede detectarse en el 10-20% de las mujeres heterosexuales con gonorrea y en el 10-25% de los varones homosexuales infectados, y sólo se presenta en un 3-7% de varones heterosexuales[71,81,93]. Casi todas son asintomáticas, pero algunos casos pueden provocar faringitis franca[71].

Es motivo de controversia la importancia de documentar la gonorrea faríngea, y se han documentado diversos factores que son un argumento en contra de un examen de cribado sistemático o pruebas diagnósticas en la población adulta general sexualmente activa. La mayoría de los casos son asintomáticos y se resuelven espontáneamente, la infección faríngea es menos transmisible que la gonorrea rectal o genital y la faringe rara vez es el único lugar infectado. Además, la identificación del patógeno en cultivos de muestras faríngeas se asocia a un coste más elevado que en cultivos de muestras anogenitales, y la Food and Drug Administration (FDA) no ha establecido análisis diagnósticos diferentes (aunque algunos laboratorios de departamentos de salud los han validado)[97]. Por otra parte, la infección puede ser sintomática y en ocasiones es el origen de la transmisión a la pareja, en particular entre varones homosexuales[98], o de la diseminación sistémica del patógeno. Además, algunas pautas terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la gonorrea genital o rectal son menos efectivas en la erradicación de la infección faríngea, aunque la ceftriaxona y la cefixima suelen ser eficaces[71,99]. Las recomendaciones actuales son examinar la presencia de infección faríngea en individuos infectados por VIH que refieren sexo oral[100], y muchos expertos recomiendan un examen de cribado faríngeo en varones homosexuales debido a la elevada incidencia continuada de enfermedad en este grupo[53].

Otras manifestaciones locales

En adultos, la conjuntivitis gonocócica suele identificarse en individuos con gonorrea genital y en la mayoría de los casos suele ser consecuencia de la autoinoculación, aunque algunos casos pueden adquirirse por otras vías, como la exposición orogenital. La conjuntivitis gonocócica suele ser dolorosa, con fotofobia prominente y un exudado purulento abundante (fig. 212-11). En ausencia de tratamiento antibiótico inmediato puede aparecer ulceración corneal. No obstante, algunas infecciones son leves, quizás relacionadas con cepas gonocócicas específicas. El patógeno se ha aislado en casos de gingivitis aguda, ulceraciones orales no explicadas de otro modo y abscesos intraorales. Se han descrito también abscesos cutáneos, que, en general, afectan a los dedos o el prepucio y probablemente son consecuencia de la inoculación de lesiones preexistentes. Por ejemplo, el absceso gonocócico puede ser la presentación clínica inicial de un hipospadias permeable congénito.

Enfermedad pélvica inflamatoria

La enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) (v. cap. 108) hace referencia a un espectro de infecciones del tracto genital superior que puede aparecer con o sin síntomas francos. Cuando es sintomática, se manifiesta por diversas combinaciones de endometritis, salpingitis, abscesos tuboováricos, peritonitis pélvica y perihepatitis[91,101]. Las secuelas inmediatas y a largo plazo son la principal influencia de las estrategias de prevención frente a la gonorrea y la infección por clamidias. Puede relacionarse con una infección por estos dos patógenos, quizás por *Mycoplasma genitalium* y anaerobios vaginales asociados a vaginosis bacteriana, con frecuencia en combinación[102]. Las adolescentes corren mayor riesgo que las mujeres mayores por una vulnerabilidad natural, quizás debido a la alta prevalencia de ectopia cervical que puede facilitar la infección ascendente y a factores, como las redes sociales para buscar pareja, que confieren una mayor probabilidad de exposición a parejas infectadas. Según se describe en algunos estudios[103,104], las mujeres que usan anticonceptivos orales corren un menor riesgo de salpingitis por clamidias, pero no de EPI gonocócica; no obstante, en otros análisis no se ha descrito esta asociación[105]. En algunos estudios de casos-controles publicados se ha sugerido que las duchas vaginales, independientemente de que se efectúen por la percepción de la infección o como medida higiénica, son un potente factor de riesgo de EPI clínica, cervicitis, endometritis y embarazo ectópico[106-108]. La vaginosis bacteriana, caracterizada por un aumento destacado de la concentración vaginal de bacterias anaerobias y facultativas con potencial patogénico, se asocia fuertemente con la incidencia de EPI[109].

Se estima que esta enfermedad afecta al 10-20% de las mujeres con gonorrea detectada en el cuello uterino. Entre 57 mujeres con gonorrea pero sin signos o síntomas clínicos de EPI, las biopsias endometriales revelaron una endometritis histológica (denominada «EPI subclínica» por los autores) en 15 (26%); esto fue un porcentaje significativamente mayor que el detectado entre mujeres sin gonorrea (11%; $P < 0{,}001$)[110].

El síntoma más constante es el dolor abdominal bajo, y la mayoría de las mujeres también presentan síntomas de infección del tracto genital inferior[101]. Con frecuencia, la EPI gonocócica aparece tras el inicio de la menstruación[91]. Puede producir fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos, aunque la mayoría de las pacientes carecen de estas manifestaciones. El hallazgo primario en la exploración física es el dolorimiento de los anexos pélvicos, en general bilateral. Otros hallazgos habituales son el dolorimiento del fondo de saco uterino, el dolor desencadenado al mover el cuello uterino y una o más masas dolorosas de los anexos. La exploración abdominal suele desencadenar dolorimiento en ambas fosas ilíacas y, en los casos graves, son frecuentes los signos de

inflamación peritoneal. En muchas mujeres con EPI se detecta vaginosis bacteriana y muchas presentan signos de cervicitis mucopurulenta. La fiebre, la leucocitosis y un aumento de la velocidad de sedimentación o de los valores de proteína C reactiva son habituales, pero están ausentes en alrededor de un tercio de las pacientes con EPI documentada en la laparoscopia. En la práctica, el diagnóstico clínico de EPI es impreciso.

La proporción de casos asociados con gonorrea varía considerablemente a través de grupos de población y con las tasas de fondo de gonorrea y de infección por clamidias. En la década de 1980, en la mayoría de las áreas urbanas de Estados Unidos, el 20-40% de los casos se asociaron a gonorrea. La presencia de infección cervical gonocócica o por clamidias no excluye una infección en la trompa de Falopio por otros microorganismos, y el fracaso para aislar *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* no excluye definitivamente su contribución a la salpingitis. La flora bacteriana facultativa y anaerobia de la vagina también puede contribuir a la EPI aguda, en particular en pacientes con un absceso pélvico u otras infecciones graves[109].

La consecuencia más grave de la EPI es la infertilidad como resultado de la obstrucción de las trompas de Falopio y afecta al 15-20% de las mujeres tras un episodio aislado y al 50-80% de las que experimentan tres o más episodios[111]. La infertilidad puede ser más frecuente tras EPI por clamidias que gonocócica, quizás porque los signos inflamatorios más agudos asociados con la segunda propician que la mujer solicite antes un diagnóstico y tratamiento. Esta norma fue evidente en el estudio PID Evaluation and Clinical Health, que reclutó a más de 800 mujeres, de 14-37 años de edad, con EPI sintomática[112]. A pesar de la curación clínica y la erradicación microbiológica aparente de la gonorrea, según lo evidenciado por los cultivos, durante un seguimiento mediano de 35 meses, las tasas de infertilidad fueron del 13% en las mujeres en las que se identificó *N. gonorrhoeae,* del 19%, en las que tenían infección por *C. trachomatis* y del 22% en las que presentaban bacterias anaerobias[113]. Las tasas de dolor pélvico crónico fueron del 27% entre mujeres con infección gonocócica[114].

Perihepatitis

La perihepatitis aguda, o síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, ocurre principalmente por la extensión directa de *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* desde la trompa de Falopio hasta la cápsula hepática y el peritoneo suprayacente. Algunos casos pueden ser consecuencia de diseminación linfangítica o de diseminación bacteriémica, que podrían explicar los raros casos de perihepatitis patente en varones. El proceso da lugar a dolor abdominal, dolorimiento hepático y signos inflamatorios peritoneales en el hipocondrio derecho. La mayoría de los casos se producen asociados a EPI manifiesta, pero muchas mujeres carecen de signos o síntomas pélvicos. La perihepatitis debe considerarse en el diagnóstico diferencial de dolor en el hipocondrio derecho en mujeres jóvenes sexualmente activas; es frecuente confundirla con una colecistitis aguda o una hepatitis vírica. La laparoscopia puede mostrar las adherencias en «cuerda de violín» entre la cápsula hepática y el peritoneo parietal.

Gonorrea en el embarazo

Durante el embarazo, la gonorrea se asocia a aborto espontáneo, trabajo de parto prematuro, rotura precoz de las membranas fetales y mortalidad perinatal[115,116]. Las manifestaciones clínicas no cambian en la mujer embarazada, excepto en que la EPI y la perihepatitis son poco frecuentes después del primer trimestre, cuando los productos de la concepción obliteran la cavidad uterina. Se ha descrito una mayor prevalencia de infección faríngea[117], quizás porque la frecuencia de la felación aumenta en comparación con el coito vaginal a medida que progresa el embarazo. Sin embargo, en las últimas décadas no se han estudiado los lugares anatómicos de la infección en mujeres embarazadas. Se han publicado estudios conflictivos en lo que respecta a si el embarazo es un factor de riesgo de bacteriemia gonocócica.

Infección gonocócica diseminada

La infección gonocócica diseminada (IGD) es consecuencia de la diseminación bacteriémica de *N. gonorrhoeae,* aunque los inmunocomplejos u otros mecanismos inmunológicos indirectos podrían contribuir a la patogenia y los síntomas en algunos casos. Aunque antaño se calculaba que afectaba al 0,5-3% de los pacientes infectados[118,119], sin duda la tasa es más baja en la actualidad debido a la prevalencia decreciente de cepas proclives a diseminarse[120]. Sin embargo, recientemente se han documentado brotes aislados de IGD[121]. La artritis séptica y un síndrome característico de poliartritis y dermatitis son las manifestaciones predominantes, y la IGD es una causa relativamente habitual de artritis infecciosa en adultos jóvenes[118,119,122,123]. En la época preantibiótica, la endocarditis gonocócica era habitual; ahora es poco frecuente[124]. Otras manifestaciones raras son la meningitis, la osteomielitis, el shock séptico y el síndrome de dificultad respiratoria aguda[125-128].

Entre las propiedades de *N. gonorrhoeae* asociada clásicamente a diseminación se incluyen la resistencia a la acción bactericida del suero humano no inmunizado, el auxotipo AHU$^-$, las serovariantes Por IA específicas y una sensibilidad destacada a penicilina, características también asociadas a la gonorrea genital asintomática[11,120]. No obstante, una proporción creciente de casos de IGD se han asociado con otras clases de auxotipo/serovariante a medida que la prevalencia de gonococos Por IA/AHU$^-$ ha disminuido, y las cepas resistentes a los antimicrobianos han provocado IGD[119,120]. De acuerdo con un estudio publicado, a medida que la frecuencia de IGD ha disminuido, un mayor número de casos aparentes se deben a meningococemia[129].

La deficiencia de complemento predispone a bacteriemia gonocócica y meningocócica[130]. Se ha descrito que hasta un 13% de los pacientes con IGD presentan deficiencias de complemento, y es preciso que los pacientes con episodios repetidos de bacteriemia por *Neisseria* se sometan a un análisis para la actividad total del complemento hemolítico. Otros factores del huésped asociados a diseminación son el sexo femenino, la menstruación y, quizás, la infección gonocócica faríngea y el embarazo[118,119,130]. En alrededor de la mitad de las mujeres afectadas, los síntomas de IGD se inician en un plazo de 7 días tras la menstruación[118].

La presentación más habitual es el síndrome de artritis-dermatitis[122]. Durante los primeros días, la mayoría de los pacientes experimentan poliartralgias que afectan sobre todo a las rodillas, los codos y las articulaciones más distales; en general, el esqueleto axial no se ve afectado. La exploración física suele mostrar signos objetivos de artritis o tenosinovitis en al menos dos articulaciones[118,119]. La afectación asimétrica de tan sólo algunas articulaciones contribuye a distinguirla de la poliartritis inducida por enfermedades mediadas por inmunocomplejos, que en general se manifiestan por la afectación simétrica de muchas articulaciones. En alrededor del 75% de los pacientes está presente una dermatitis característica (fig. 212-12), que consiste en pápulas y pústulas aisladas, con frecuencia con un componente hemorrágico. En ocasiones se detectan ampollas hemorrágicas o lesiones francamente necróticas que simulan un ectima gangrenoso. El número de lesiones asciende a 5-40, y afectan sobre todo a las extremidades. Son habituales la fiebre, la toxicidad sistémica y la leucocitosis de polimorfonucleares, pero suelen ser leves y con frecuencia están ausentes.

La inflamación no tratada regresa en la mayoría de las articulaciones y la dermatitis se resuelve, pero en una o dos articulaciones sobreviene una artritis séptica franca, habitualmente en la rodilla, el tobillo, el codo o la muñeca, a pesar de que puede afectar a cualquier articulación. En algunos pacientes se desarrolla una artritis gonocócica séptica sin poliartritis o dermatitis previa y, en ausencia de dermatitis característica o infección genital manifiesta, es indistinguible desde un punto de vista clínico de la artritis séptica de cualquier causa[118,119].

Durante el estadio de artritis-dermatitis, con frecuencia puede obtenerse gonococo a través del hemocultivo, pero el líquido sinovial, si puede obtenerse, contiene menos de 20.000 leucocitos/mm^3 y es estéril. En ocasiones, los gonococos pueden detectarse mediante métodos inmunoquímicos en muestras de biopsia de lesiones cutáneas, pero en general los cultivos son estériles. En la artritis gonocócica séptica, el líquido sinovial suele contener más de 50.000 leucocitos/mm^3 y el cultivo suele ser positivo, pero, en este estadio, los hemocultivos suelen ser negativos[118,119].

La bacteriemia gonocócica suele ser intermitente, de modo que, cuando se sospecha el proceso, debe obtenerse un mínimo de tres hemocultivos. Si es posible obtener una muestra, se efectuará un cultivo del líquido sinovial. No obstante, sólo en alrededor de la mitad de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

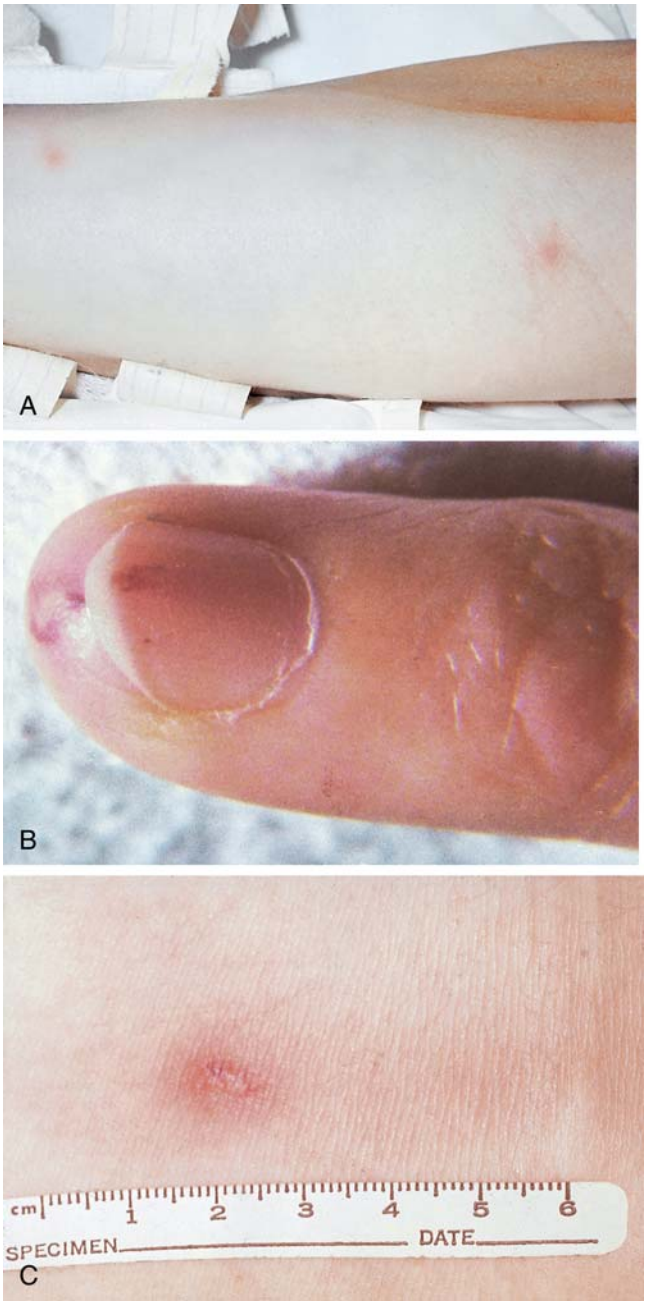


Figura 212-12 Lesiones cutáneas en la infección gonocócica diseminada. A, Lesiones papulosas precoces. **B,** Lesión pustulosa asociada con hemorragia subungueal. **C,** Lesión pustulosa ulcerada.

los pacientes con IGD se obtienen hemocultivos o cultivos del líquido sinovial positivos. Aunque es raro que sean positivos, los frotis teñidos de Gram y los cultivos de lesiones pustulosas cutáneas son fáciles de efectuar y es preciso obtenerlos. La bacteria puede obtenerse de lugares mucosos en al menos el 80% de los pacientes[118,119], de modo que, independientemente de los síntomas o los antecedentes de exposición, debe examinarse la uretra o el endocérvix, el recto y la faringe, y se examinarán y someterán a pruebas las parejas sexuales del paciente. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, incluida la reacción en cadena de la polimerasa, parecen ser más sensibles que el cultivo para detectar gonococos en el líquido sinovial[131], y recientemente se han aplicado eficazmente a lesiones cutáneas de IGD[132,133]. El diagnóstico de IGD se confirma si se identifica el patógeno en una muestra diferente de una mucosa, como la sangre, el líquido sinovial o una lesión cutánea, y el diagnóstico es probable si la infección se documenta en un lugar mucoso o en una pareja sexual del paciente con un síndrome clínico típico.

El diagnóstico diferencial del síndrome de artritis-dermatitis gonocócica comprende meningococemia[129], artritis séptica debida a otras bacterias piógenas y toda la variedad de artritis inflamatoria. La artritis reactiva puede confundirse fácilmente con IGD, porque es habitual en adultos jóvenes sexualmente activos, y se asocia con uretritis, cervicitis y lesiones cutáneas que en ocasiones tienen un componente pustuloso. En general, una valoración clínica y microbiológica cuidadosa diferencia estos procesos, aunque puede ser necesario un tratamiento de prueba con un antibiótico[87,88,118,119,122].

La endocarditis gonocócica, que suele afectar a la válvula aórtica, es una manifestación excepcional, pero grave, que afecta a alrededor del 1-2% de los pacientes con IGD[118,124]. Aunque con frecuencia se asocia con el síndrome de artritis-dermatitis, puede ser la manifestación exclusiva de IGD[124]. En la época preantibiótica, la mediana de supervivencia era de 6-8 semanas, lo que refleja la característica tasa de destrucción valvular entre la endocarditis estafilocócica o neumocócica aguda y la endocarditis subaguda provocada por estreptococos viridans.

Infecciones neonatales y pediátricas

La conjuntivitis gonocócica del recién nacido (oftalmía del recién nacido) es la manifestación más reconocida clínicamente de la infección neonatal[134-137]; antaño era una causa habitual de ceguera en Estados Unidos y lo sigue siendo en algunos países en vías de desarrollo. La profilaxis mediante la instilación de antibióticos o una solución acuosa al 1% de nitrato de plata en la conjuntiva poco después del nacimiento es muy efectiva, aunque se han descrito fracasos ocasionales. La medida preventiva más importante es el examen de cribado y el tratamiento sistemático de la mujer embarazada infectada antes del término. El diagnóstico se sospecha clínicamente cuando, a los pocos días de nacer, el lactante desarrolla una conjuntivitis aguda, y se confirma mediante la identificación de gonococos en las secreciones conjuntivales. En recién nacidos expuestos al gonococo, también puede aparecer enfermedad sistémica con septicemia y artritis, pero es poco frecuente. En general, la bacteria puede obtenerse de la aspiración gástrica de recién nacidos de madres infectadas, pero es probable que muchos casos reflejen una colonización transitoria más que una infección clínicamente importante[135].

En ocasiones, en recién nacidos se detecta infección gonocócica rectal, pero la infección vaginal es excepcional porque la mucosa vaginal neonatal está estrogenizada por las hormonas maternas circulantes. Tras el período neonatal, la vaginitis purulenta es la primera manifestación en niñas prepuberales[135,137], pero, por lo demás, las manifestaciones en niños no son diferentes de las observadas en adultos. Después del período neonatal y hasta el año de edad, la mayoría de los casos en niños parecen adquirirse a partir de un progenitor infectado, en general en un contexto de falta de higiene[137]. Después del año de edad, la mayoría de las infecciones se adquieren por abusos sexuales, en general a través de un familiar u otra pareja sexual de la madre diferente de la del padre biológico del niño[135,137]. En ocasiones, entre niños pequeños que viven en regiones tropicales, se ha descrito la transmisión no sexual de la infección ocular.

Diagnóstico

El aislamiento de *N. gonorrhoeae* es el examen de referencia histórico para el diagnóstico. Su cultivo es de bajo coste y su sensibilidad es razonable; es la única prueba diagnóstica validada para la infección rectal y faríngea, y preserva el aislamiento para las pruebas de sensibilidad antimicrobiana cuando están indicadas desde un punto de vista clínico o para la vigilancia. El cultivo se considera el único examen apropiado en un contexto legal, al igual que en el examen de individuos que han sido víctimas de agresiones sexuales o en niños con sospecha de gonorrea. Sin embargo, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos han reemplazado al cultivo en la mayoría de los ámbitos debido al manejo conveniente de las muestras y su utilidad en el examen de orina y de frotis vaginales obtenidos por la propia paciente. Las pruebas con sondas de ADN no amplificado siguen siendo de uso habitual a pesar de su menor sensibilidad en comparación con el cultivo o la amplificación de ácidos nucleicos. En el diagnóstico de la

uretritis sintomática en varones, la microscopia de frotis teñidos con Gram es efectiva, pero apenas es de utilidad en otros contextos. No se dispone de un examen serológico clínicamente útil.

CULTIVO

Un cultivo aislado en un medio selectivo que contenga antibiótico, como el agar de Thayer-Martin modificado, se caracteriza por una sensibilidad ≥95% para las muestras uretrales de varones con uretritis sintomática y del 80-90% para la infección endocervical en mujeres. Los resultados pueden variar en función de la calidad del medio y de la adecuación de la muestra clínica[1,138,139]. La inoculación simultánea de medios selectivos y no selectivos aumenta al máximo la sensibilidad para la infección cervical[1,139], pero no es práctica en la mayoría de los contextos. Las muestras clínicas normalmente estériles, como la sangre, el líquido sinovial y el líquido cefalorraquídeo, deben inocularse en agar-chocolate enriquecido u otro medio no selectivo, o en un medio con caldo[87], y también deben examinarse mediante amplificación de ácidos nucleicos; no obstante, ningún estudio publicado ha analizado sistemáticamente la detección de la bacteria en cultivos con caldo mediante técnicas automatizadas que actualmente usan la mayoría de los laboratorios clínicos.

Hasta un 5% de los diplococos gramnegativos oxidasa-positivos aislados del tracto genital y proporciones sustancialmente mayores de los del recto y la faringe son en realidad *N. meningitidis*[71,93,140,141]. Algunos de estos casos se asocian con uretritis, cervicitis o proctitis que desde un punto de vista clínico son indistinguibles de la gonorrea[93,142]. Por tanto, es necesario identificar la especie de *Neisseria* en los aislamientos en el caso de cultivos genitales positivos y debe ser algo sistemático para las muestras faríngeas y rectales. La amplificación de ácidos nucleicos de *N. gonorrhoeae* excluye fiablemente la infección meningocócica[143,144]. En general, no se recomiendan pruebas de sensibilidad antimicrobiana, excepto cuando se efectúan estudios de vigilancia de resistencia antimicrobiana pero deben ser sistemáticas tras el fracaso del tratamiento y en los casos de infección diseminada.

PRUEBAS DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos disponibles en la actualidad para *N. gonorrhoeae* utilizan diversas tecnologías relacionadas, como la amplificación mediada por la transcripción (p. ej., APTIMA; Gen-Probe, San Diego, CA), la reacción en cadena de la polimerasa (p. ej., Amplicor; Roche, Nutley, NJ) y el análisis del desplazamiento de la cadena de ADN (p. ej., Probe-Tec; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). En Estados Unidos se ha retirado del mercado un análisis basado en la reacción en cadena de la ligasa (LCx; Abbott, Abbott Park, IL). En buena parte, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos han reemplazado al cultivo en la mayoría de los contextos en los que se somete a un cribado a los individuos para infección genital asintomática y, en particular, en los que se usan análisis con el objetivo combinado de detectar infección por clamidias y gonorrea, como APTIMA Combo 2 assay (Gen-Probe), para el cribado de *C. trachomatis*[143-145]. Estos exámenes no son sustancialmente más sensibles que el cultivo para detectar la bacteria en muestras cervicales o uretrales (a diferencia del diagnóstico de *C. trachomatis,* para la que la amplificación de ácidos nucleicos es más sensible que el resto de pruebas). Sin embargo, para *N. gonorrhoeae* esta técnica parece asociarse a especificidades de más del 99%, ofrece importantes ventajas en el manejo de las muestras y conserva la sensibilidad cuando se utiliza para examinar muestras de orina o frotis vaginales obtenidos por la propia paciente, lo que es una importante ventaja para el cribado de laboratorio en muchos ámbitos[143,145,146]. La prueba de amplificación mediada por transcripción tiene un valor predictivo positivo de al menos el 95% en mujeres en contextos en los que la prevalencia de la infección sólo es del 0,5%, lo que indica que los resultados falsos positivos son raros incluso en el cribado de poblaciones con una baja prevalencia[147]. Se ha suscitado preocupación acerca de que el ADN persistente pueda causar resultados falsos positivos cuando se utilizan pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para examinar a pacientes poco después del tratamiento, pero esta técnica es negativa al cabo de 2 semanas de un tratamiento eficaz[148]. Los datos publicados sugieren que la prueba APTIMA para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* es fiable para el diagnóstico de la infección rectal y faríngea[149], aunque la FDA no ha corroborado estos análisis para uso sistemático; por tanto, pueden utilizarse si se ha documentado validación por parte de los laboratorios locales. Estas observaciones no se extienden a otras pruebas de amplificación de ácidos nucleicos porque para Probe-Tec se evidenció un bajo valor predictivo positivo cuando se aplicó a muestras faríngeas y rectales en una muestra comunitaria de varones homosexuales[150].

FROTIS TEÑIDOS DE GRAM

La tinción de Gram se ha utilizado durante más de un siglo para identificar los gonococos en muestras clínicas; también se han utilizado el azul de metileno y otros colorantes. Es positiva la microscopia de frotis teñidos de Gram si se observan diplococos gramnegativos de morfología típica asociados con neutrófilos (v. fig. 212-4); es negativa si no se detectan dichos microorganismos, y dudosa si los morfotipos no se asocian con los neutrófilos o se observan microorganismos con atipias morfológicas[139]. Las especies de *Neisseria* no patogénicas no suelen asociarse a leucocitos. En varones con uretritis sintomática, la microscopia tiene una sensibilidad de al menos un 95% y es muy específica para el diagnóstico de gonorrea, pero es menos útil para otras localizaciones anatómicas. La sensibilidad se aproxima al 50% en la infección uretral asintomática en varones y la infección cervical o rectal[139]; se ha mencionado que la especificidad es alta, pero es probable que sólo sea así en el caso de observadores con mucha experiencia. La microscopia no es sensible ni específica para la detección de la infección gonocócica faríngea y, por tanto, no se recomienda.

OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Las pruebas con sondas de ADN no amplificado son algo menos sensibles que el cultivo o la amplificación de ácidos nucleicos, y no son útiles en el diagnóstico de la infección rectal o faríngea o para el examen de orina. No obstante, estos análisis son de bajo coste y muchos laboratorios los ofrecen en combinación con análisis para *C. trachomatis*. En la década de 1980, se utilizaban técnicas de detección inmunoquímica de los antígenos del patógeno, como los enzimoinmunoanálisis con anticuerpos policlonales y los anticuerpos monoclonales conjugados con fluoresceína para la microscopia de fluorescencia directa, pero estos exámenes son relativamente insensibles y hoy en día apenas se usan.

Tratamiento

La sensibilidad antimicrobiana de *N. gonorrhoeae* es lábil, varía considerablemente a través de regiones geográficas y poblaciones y fluctúa con el tiempo[151]. Casi siempre, las decisiones de tratamiento clínico se toman sin conocer la sensibilidad antimicrobiana de la cepa infectante. Por tanto, cuando sea posible, las pautas para el tratamiento sistemático de la gonorrea deben tener una eficacia que se aproxime al 100%, independientemente de la distribución de las cepas sensibles y resistentes de *N. gonorrhoeae* en la comunidad, y se evitarán los tratamientos cuya eficacia sea inferior al 95%[87,152]. Otros factores que influyen en las decisiones terapéuticas de la gonorrea son las características farmacocinéticas del antimicrobiano, su eficacia en la infección complicada frente a la no complicada, la eficacia diferencial en los diversos lugares anatómicos de infección, la toxicidad, la disponibilidad, la conveniencia de administración y el coste. Una consideración adicional es la eficacia potencial de un antimicrobiano para una infección concurrente. Históricamente, esta preocupación se centraba en la sífilis, pero, incluso en ámbitos con altas prevalencias de ambas infecciones, la incidencia de sífilis en individuos con gonorrea no se ve afectada considerablemente por el uso de pautas terapéuticas con o sin actividad frente a *Treponema pallidum*[153]. El patógeno coexistente más habitual es *C. trachomatis,* y, durante tres décadas, muchos estudios han producido resultados constantes: un 15-25% de varones heterosexuales, un 10-15% de varones homosexuales y un 35-50% de mujeres con gonorrea son portadores de infecciones concurrentes por esta bacteria[58,60]. El tratamiento de la gonorrea se ha visto facilitado por la eficacia excelente de las pautas de dosis única; no obstante, con una resistencia cada vez mayor a diversas clases de antimicrobianos (se detalla más adelante), en último término será necesario valorar

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de nuevo esta estrategia. En la mujer embarazada, la gonorrea responde a las pautas recomendadas[97,154].

GONORREA NO COMPLICADA EN ADULTOS

Tratamiento inicial de dosis única

En la tabla 212-2 se resumen las recomendaciones de tratamiento de la gonorrea no complicada, modificadas a partir de las publicadas en las 2006 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines de los CDC[97,152]. Para la infección de las mucosas es eficaz una dosis intramuscular única de 125 mg de ceftriaxona o una dosis oral única de 400 mg de cefixima, con tasas de curación que superan el 98% para la gonorrea uretral, cervical y rectal, y el 90% para la infección faríngea; ambas pautas son bien toleradas y eficaces en la mujer embarazada[155,156]. Después de varios años de falta de disponibilidad, en Estados Unidos se dispone de nuevo de cefixima. La cefpodoxima, en una dosis oral única de 400 mg, se asocia a una farmacocinética favorable, y fue efectiva en un ensayo de búsqueda de dosis[99,157], por lo que está aprobada por la FDA en el tratamiento de la infección. No obstante, en pocos ensayos clínicos comparativos se respalda su eficacia terapéutica y, para los CDC, es un tratamiento alternativo. En un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 331 individuos con gonorrea confirmada con cualquier localización urogenital o rectal, 400 mg de cefpodoxima dieron lugar a la curación entre varones y mujeres infectados en el 96,5% (límite inferior del IC del 95%, 93,9%)[99]. Entre 281 varones con gonorrea uretral, se obtuvo curación en el 96,1% (límite inferior del IC del 95%, 93,1%), y entre 35 pacientes con gonorrea faríngea, se obtuvo curación en el 74,0%. La cefuroxima, en dosis de 1 g por vía oral, parece ser efectiva en mujeres, con una tasa de curación documentada del 97%, pero su eficacia tan sólo fue del 93% frente a la uretritis gonocócica en varones[158]. Es preciso mencionar que las reacciones cruzadas alérgicas entre penicilina y cefalosporinas parecen ser excepcionales, y, con frecuencia, los individuos alérgicos a penicilina pueden ser tratados con una cefalosporina[159]. Por último, en Japón se han documentado cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación por vía oral[160,161]. Aunque estas cepas seguían siendo sensibles a ceftriaxona, algunos datos sugieren que las CMI de este fármaco podrían estar aumentando[162].

TABLA 212-2 Opciones de tratamiento de la gonorrea*

Infección no complicada de cuello uterino, uretra y recto†
Cefixima, 400 mg v.o., en dosis única
Ceftriaxona 125 mg i.m., en dosis única
Infección de la faringe
Ceftriaxona 250 mg i.m, en dosis única
Conjuntivitis (diferente de *oftalmia neonatorum*)
Ceftriaxona 1 g i.m, en dosis única
Infección gonocócica diseminada
Ceftriaxona 1 g i.m o i.v. cada 24 h durante 24-48 h‡ tras la mejoría, con cambio por tratamiento oral hasta completar una semana de antibioterapia en total, incluida cefixima 400 mg v.o. dos veces al día
Meningitis y endocarditis
Ceftriaxona 1-2 g i.v. cada 12 h durante 10-14 días (meningitis) o ≥4 semanas (endocarditis)
Oftalmia neonatorum
Ceftriaxona 25-50 mg/kg i.v. o i.m en dosis única; no se superarán los 125 mg§

*En adultos, el tratamiento de la gonorrea debe acompañarse de tratamiento de la infección por clamidias y, durante el mismo, los pacientes deben mantener abstinencia sexual. No se recomiendan pruebas para verificar la curación.

†Todas las pautas de la infección genital y conjuntival no complicada se administran como dosis única. La cefixima es la cefalosporina recomendada para el tratamiento oral; recientemente se ha vuelto a comercializar en Estados Unidos. Algunos datos respaldan la administración de cefpodoxima como alternativa oral. Para otras opciones, véase www.cdc.gov/std/treatment. En pacientes que no toleran las cefalosporinas y las quinolonas puede administrarse espectinomicina; no obstante, su disponibilidad es dudosa.

‡La ceftriaxona administrada por vía intramuscular puede reconstituirse en solución de lidocaína al 1% para minimizar el dolor de la inyección. Las pautas parenterales alternativas comprenden cefotaxima, ceftizoxima y espectinomicina. Véase www.cdc.gov/std/treatment para regímenes específicos.

§Los colirios de antibiótico solos son insuficientes.

Modificada de los Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;51(RR-11); y actualizaciones pertinentes, incluido *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(RR-14).

Como clase, las fluoroquinolonas representaron un importante progreso en el tratamiento de la gonorrea; se demostró que muchos otros miembros eran efectivos en dosis única frente a las infecciones debidas a gonococos sensibles, con tasas de curación de al menos el 98% para cualquier localización anatómica[152]. Por desgracia, debido al aumento incesante en todo el mundo de resistencia de *N. gonorrhoeae* a fluoroquinolonas, en la actualidad son de uso clínico limitado. La resistencia difundida a estos antimicrobianos cada vez mayor en Estados Unidos propició que en 2004 los CDC desaconsejaran su uso para tratar la gonorrea en varones homosexuales y, en agosto de 2007, desaconsejaron su administración sistemática en todos los casos de gonorrea[163,164]. Sin embargo, las fluoroquinolonas son muy efectivas frente a la infección debida a gonococos sensibles, con tasas de curación de al menos el 98% para cualquier localización anatómica[152]. Aunque no se recomienda su uso general, esta clase de antimicrobianos conserva un papel útil en pacientes en los que no es posible ninguna otra opción, como aquéllos con contraindicaciones absolutas a las cefalosporinas; no obstante, como se ha descrito previamente, las reacciones alérgicas cruzadas entre penicilina y cefalosporinas parecen ser excepcionales, y, con frecuencia, los individuos alérgicos a penicilina pueden ser tratados con una cefalosporina[159]. Cuando la única opción posible de tratamiento es una fluoroquinolona, se aconseja obtener un aislamiento del cultivo para efectuar pruebas de sensibilidad y como referencia en caso de fracaso del tratamiento. Para regiones geográficas en las que las tasas de resistencia a fluoroquinolonas siguen siendo lo suficientemente bajas como para continuar su administración sistemática en el tratamiento de la gonorrea, es decisiva una vigilancia activa de la evolución de la resistencia de estos antimicrobianos.

Pueden usarse pautas de dosis única con otras cefalosporinas, quinolonas u otros antibióticos, pero carecen de ventajas sobre las recomendadas[97,152]. En ensayos a pequeña escala, una dosis única de 2 g de azitromicina ha sido eficaz frente a la gonorrea y la infección por clamidias y puede considerarse un tratamiento alternativo en algunas situaciones. No obstante, el coste y la intolerancia gastroinestinal limitan su utilidad, y la resistencia cada vez mayor es una preocupación emergente, hasta el punto de que algunos autores, sobre todo en Reino Unido, desaconsejan su uso con este objetivo. En Europa, por primera vez en 2004, un proyecto de vigilancia centinela que utilizó aislamientos de la bacteria documentó una tasa de resistencia a azitromicina >5%[165-170]. En Estados Unidos, la resistencia a este antimicrobiano sigue siendo relativamente baja[164], pero las tendencias en otros países sugieren que a largo plazo no será una opción viable.

La espectinomicina, en dosis de 2 g por vía intramuscular, es efectiva para la gonorrea genital y rectal en Estados Unidos a pesar de la incidencia ocasional de gonococos resistentes, pero no es eficaz para la infección faríngea y, en este país, no está disponible en la actualidad; no está clara su disponibilidad final[87]. Su indicación exclusiva es el tratamiento de la mujer embarazada con antecedentes de reacciones alérgicas de inicio rápido a la penicilina o alergia documentada a cefalosporinas, una confluencia excepcional de acontecimientos. Otras opciones para tratar a estas mujeres son limitadas y no se han estudiado; entre ellas, la desensibilización a los antimicrobianos recomendados o el uso de preparados alternativos con un tratamiento de prueba de la curación, como la azitromicina. Sin embargo, se ha descrito resistencia a la mayoría de los antimicrobianos alternativos, incluida la azitromicina.

Tratamiento simultáneo de la infección por clamidias

Independientemente de la pauta de dosis única utilizada, el tratamiento de la gonorrea debe acompañarse de una pauta activa frente a *C. trachomatis*[87]. Además de tratar la infección por clamidias, con una disminución consiguiente del riesgo de uretritis y salpingitis posgonocócica[171], la administración de un segundo fármaco con un mecanismo diferente de acción al del tratamiento primario puede reducir la presión de selección de resistencia antimicrobiana en *N. gonorrhoeae*. De modo hipotético, la diseminación mundial de gonococos resistentes a fluoroquinolonas puede haber sido más lenta que la diseminación de cepas productoras de penicilinasa 25 años atrás, porque, en la década de 1970, la norma era instaurar monoterapia con penicilina, mientras que, en la de 1990, la norma era instaurar tratamiento concomitante para clamidias. Las pautas recomendadas son una dosis oral única de

1 g de azitromicina o doxiciclina en dosis de 100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días[97]. La eritromicina, en una pauta de administración de dosis fraccionadas para un total de 2 g/día por vía oral, es aceptable como tratamiento de seguimiento si no puede administrarse azitromicina o tetraciclina, y el ofloxacino o el levofloxacino (pero no el ciprofloxacino) es efectivo (aunque requiere un ciclo de 7 días).

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES TRATADOS POR UNA GONORREA NO COMPLICADA

El fracaso del tratamiento es poco habitual, y no se recomienda efectuar nuevas pruebas para la curación documentada a menos que se dude del cumplimiento terapéutico o persistan los síntomas[152]. No obstante, la mayoría de los pacientes con la infección continúan corriendo riesgo, y los estudios han detectado gonorrea recurrente en un 10-15% de los examinados de nuevo 1-4 meses después del tratamiento[52,172-175]. En consecuencia, 3 o 4 meses después del tratamiento, se efectúan sistemáticamente nuevas pruebas para infección recurrente o persistente, o un nuevo cribado. También está indicado un nuevo cribado para varones y mujeres con infección por clamidias[97]. En pacientes asintomáticos sin una exploración clínica o si se usan muestras remitidas por correo sin una visita clínica, pueden emplearse muestras de orina o frotis vaginales recogidos por la propia paciente que se someterán a amplificación de ácidos nucleicos.

ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA

El tratamiento de la EPI se aborda con detalle en el capítulo 108. En las pacientes individuales se desconocen los patógenos específicos responsables de infección genital ascendente, y la recomendación de tratamiento inicial de una EPI aguda es similar, independientemente de si la infección inicial se debe a *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* u otros patógenos. En la tabla 212-3 se resumen las directrices del tratamiento[87,97,102]. La principal pauta de tratamiento ambulatorio es una dosis única de ceftriaxona o de cefoxitina más probenecid, seguida de tratamiento oral con doxiciclina, en dosis de 100 mg dos veces al día por vía oral, y metronidazol, en dosis de 500 mg dos veces al día por vía oral. En un estudio de diseño apropiado, esta pauta (sin metronidazol) fue tan eficaz como el tratamiento hospitalario equivalente, es decir, una pauta parenteral, para la resolución a corto plazo y la preservación de la fertilidad tras 3 años de seguimiento[113]. La administración de azitromicina para el tratamiento de la EPI ha sido motivo de controversia y en la actualidad no se recomienda[102,176-178]. Las guías de los CDC estipulan que debe considerarse la administración de fluoroquinolona como antibiótico para la cobertura de gonococo en la EPI tanto si la prevalencia en la comunidad como el riesgo individual de gonorrea resistente a fluoroquinolonas son bajos, y las guías recomiendan la práctica de exámenes diagnósticos con un tratamiento apropiado en función del resultado. Además, en muchas comunidades, la gonorrea es una causa relativamente rara de EPI, lo que reduce la preocupación por la resistencia a fluoroquinolona.

Además de proporcionar un tratamiento dirigido a la gonorrea y a la infección por clamidias, es motivo de discusión la importancia de administrar sistemáticamente tratamiento activo frente a bacterias anaerobias durante el período íntegro de 2 semanas[102]. Con frecuencia, a partir de muestras intraabdominales obtenidas de mujeres con EPI, pueden aislarse anaerobios, pero la resolución clínica parece ser igual de rápida y completa en mujeres tratadas sólo con ofloxacino[179] o con doxiciclina[113], fármacos que no inhiben la mayoría de los anaerobios asociados a las EPI. Sin embargo, puesto que no se han emprendido ensayos comparativos directos y no se han publicado datos que aborden la eficacia a largo plazo en la prevención de la infertilidad, el embarazo ectópico o el dolor pélvico crónico, los CDC y la mayoría de los expertos recomiendan la provisión sistemática de una cobertura para anaerobios[87,97,102].

Independientemente del tratamiento inicial, está indicado un seguimiento cuidadoso. La progresión clínica o la falta de mejora de la paciente al cabo de 3 días es una indicación para emprender exploraciones con técnicas de diagnóstico por imagen y hospitalizar a la paciente para administrar tratamiento parenteral y practicar una posible laparoscopia que confirme el diagnóstico y, al mismo tiempo, obtener muestras de cultivo intraabdominal que facilitarán la selección de un mejor tratamiento antimicrobiano parenteral[97]. Es preciso examinar y tratar a la/las parejas sexuales de la paciente para una infección por clamidias y gonorrea, a menos que en la paciente índice se hayan excluido fiablemente ambas infecciones.

TABLA 212-3 Tratamiento recomendado en la enfermedad pélvica inflamatoria aguda

Pacientes hospitalizadas
Pauta A
Cefotetán, 2 g i.v. cada 12 horas, o cefoxitina, 2 g i.v. cada 6 horas
más
Doxiciclina, 100 mg i.v. o v.o. cada 12 horas
Continuar con ambos fármacos i.v. durante 24 horas después de la mejoría; después seguir con doxiciclina, 100 mg v.o. dos veces al día, hasta completar 14 días de tratamiento en total. Se puede añadir clindamicina o metronidazol a la pauta oral si se sospecha un absceso tuboovárico.
o
Pauta B
Clindamicina, 900 mg i.v. cada 8 horas
más
Gentamicina, 2 mg/kg i.v. una vez; después 1,5 mg/kg cada 8 horas*
Continuar con ambos fármacos i.v. durante 24 horas después de la mejoría; después seguir con doxiciclina, 100 mg v.o. dos veces al día, o clindamicina, 450 mg v.o. cuatro veces al día, hasta completar 14 días de tratamiento en total. En caso de sospecha de absceso tuboovárico puede ser preferible la clindamicina.
Pacientes ambulatorias
Cefoxitina en dosis única, 2 g i.m., más probenecid, 1 g v.o.; o ceftriaxona, 250 mg i.m.; u otra cefalosporina de tercera generación parenteral (p. ej., ceftizoxima o cefotaxima)
más
Doxiciclina, 100 mg v.o. dos veces al día durante 14 días
con o sin
Metronidazol, 500 mg v.o. dos veces al día durante 14 días

*Puede reemplazarse por una dosis diaria única.

Modificada de los Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;51(RR-11); y actualizaciones pertinentes, incluido *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(RR-14) y www.cdc.gov/std/treatment.

EPIDIDIMITIS AGUDA

En el capítulo 109 se aborda el tratamiento de la epididimitis aguda. La mayoría de los casos en adultos jóvenes se deben a *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae,* aunque los coliformes y otros patógenos del tracto urinario son causas habituales en varones mayores o después de instrumentación del tracto urinario, y quizás también en varones homosexuales que refieren coito o penetración anal. La mayoría de los casos pueden tratarse de forma ambulatoria con ceftriaxona, 250 mg por vía intramuscular, junto con 10 días de tratamiento con doxiciclina en dosis de 100 mg dos veces al día por vía oral[87]. El ofloxacino, en dosis de 400 mg por vía oral dos veces al día, o el levofloxacino, en dosis de 500 mg/día por vía oral durante 10 días, proporcionan una mejor cobertura para coliformes y patógenos no relacionados con la transmisión sexual y son eficaces frente a la infección por clamidias aunque deben evitarse si se sospecha gonorrea.

INFECCIÓN GONOCÓCICA DISEMINADA

Apenas se dispone de datos sobre el tratamiento de pacientes con IGD dada la evolución y diseminación del gonococo con altos niveles de resistencia antimicrobiana; todas las recomendaciones son empíricas. Cuando la respuesta inicial al tratamiento empírico sea subóptima, se requieren exámenes de sensibilidad antimicrobiana que orienten el tratamiento. Los pacientes con síndrome de artritis-dermatitis gonocócica requieren tratamiento inicial con ceftriaxona, en dosis de 1 g/día por vía intramuscular o intravenosa[97,122,180]. La mayoría de los pacientes sin complicaciones pueden ser tratados de forma ambulatoria. Las dosis equivalentes de otras cefalosporinas de tercera generación también serían eficaces y se recomiendan como opciones[87]. Ningún estudio publicado ha valorado sistemáticamente las fluoroquinolonas, aunque, sin duda, son eficaces si el microorganismo es sensible. Tras la mejoría

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

clínica, el tratamiento de pacientes sin artritis séptica u otras complicaciones puede reemplazarse por una cefalosporina oral (p. ej., cefixima en dosis de 400 mg dos veces al día) o una fluoroquinolona (p. ej., levofloxacino en dosis de 500 mg/día) completando 7-10 días de tratamiento en total[97]. Si el patógeno es sensible, pueden administrarse penicilina o tetraciclinas. Los pacientes con endocarditis gonocócica deben recibir 4 semanas de tratamiento parenteral, en general empezando con ceftriaxona o una cefalosporina equivalente y modificando más tarde la pauta, según los resultados del examen de sensibilidad antimicrobiano[97]. La meningitis se tratará con un ciclo de ceftriaxona de 10-14 días[97].

GONORREA EN NIÑOS

En niños se ve un número relativamente reducido de casos de gonorrea, y el tratamiento no se ha estudiado en profundidad; la mayoría de las recomendaciones terapéuticas se extrapolan de las descritas para adultos. En recién nacidos y niños mayores, las infecciones no complicadas se tratan con ceftriaxona en una dosis intramuscular única de 25-50 mg/kg de peso corporal, hasta 125 mg[87]. Apenas se conoce la prevalencia de infección por clamidias en pacientes pediátricos con gonorrea; la práctica habitual es efectuar un examen en busca de *C. trachomatis* y evitar el tratamiento específico a menos que se diagnostique la infección[181]. La IGD y la conjuntivitis gonocócica en niños se tratan con ceftriaxona, en dosis de 25-50 mg/kg de peso corporal/día, por vía intramuscular o intravenosa, durante 7-10 días, o con una pauta equivalente de otra cefalosporina de tercera generación. Con frecuencia, en la conjuntivitis gonocócica se utiliza una irrigación continua de la conjuntiva con una solución de suero fisiológico, pero es probable que los colirios antibióticos no confieran un beneficio adicional[87].

TRATAMIENTO DE LAS PAREJAS SEXUALES

El tratamiento de las parejas sexuales es una parte esencial del manejo terapéutico de la gonorrea y otras enfermedades de transmisión sexual (ETS), porque, de lo contrario, se corre el riesgo de reinfección del paciente y se fomenta la transmisión continuada. En Estados Unidos, pocos departamentos de salud proporcionan asistencia directa para localizar o tratar a las parejas de pacientes con gonorrea o infección por clamidias diagnosticados fuera de clínicas públicas (y con frecuencia tampoco en ellas)[182]; por tanto, médico y paciente deben hacer esfuerzos conjuntos con esta finalidad.

En condiciones ideales, se examinarán las parejas sexuales del paciente, se someterán a exámenes en busca de ambas infecciones y otras enfermedades venéreas y se proporcionarán consejos sobre la prevención. Por desgracia, en la mayoría de los casos, las parejas no se presentan para asistencia clínica, y en la mayoría de contextos, puede documentarse tratamiento para menos de la mitad de las parejas de individuos infectados[182]. Los estudios sugieren que esta proporción puede aumentar y que la tasa de reinfección en el paciente índice puede reducirse planificando un tratamiento sin exámenes, es decir, proporcionando al paciente índice el antibiótico para la pareja o una prescripción en nombre de la pareja, o extendiendo una prescripción directamente para aquélla. En conjunto, estas estrategias se han denominado *tratamiento rápido de la pareja*[173,183]. Aunque las bases legales de esta estrategia son dudosas en algunos estados, las encuestas indican que muchos médicos la instauran para tratar a los pacientes con ETS[184,185]. Por otra parte, diversos estados con leyes o regulaciones antiguamente restrictivas las han modificado para permitirla y otros están considerando estas medidas. Los CDC proporcionan información actualizada del estado legal de la estrategia en Estados Unidos en la página www.cdc.gov/std/ept. Los médicos deben utilizarla sistemáticamente para las parejas de pacientes con gonorrea o infección por clamidias, hasta lo que les permitan las leyes y regulaciones regionales, siempre que en la evaluación personal de las parejas no se garantice el éxito. Para la gonorrea, esta estrategia utiliza un tratamiento oral de dosis única con cefixima y, para *C. trachomatis*, con azitromicina; para las parejas de los pacientes con infección por clamidias exclusiva, es apropiada la azitromicina.

Prevención y control

ESTRATEGIAS DE SALUD PÚBLICA

El examen de cribado de los individuos sexualmente activos es la base de las estrategias de salud pública para prevenir la gonorrea y otras enfermedades venéreas bacterianas tratables, y, en gran parte, es responsable de las disminuciones espectaculares de la incidencia de gonorrea en toda la nación observadas después de mediados de la década de 1970 (v. fig. 212-5). Las mujeres en riesgo que se someten a una exploración pélvica sistemática requieren exámenes en busca de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* utilizando las guías publicadas cuando estén disponibles. El U.S. Preventive Services Task Force recomienda exámenes anuales en busca de gonorrea en mujeres sexualmente activas de menos de 25 años de edad y en mujeres mayores con riesgo específico[186]. Algunos autores han utilizado análisis epidemiológicos más sutiles que ayudan a restringir estas recomendaciones relativamente amplias para el cribado y han sugerido que es de especial utilidad prestar atención a las tasas de prevalencia local de gonorrea[187]. Cuando no está indicada una exploración pélvica, puede examinarse una muestra de orina o de frotis vaginal mediante amplificación de ácidos nucleicos. Un examen de cribado universal de todos los varones y mujeres heterosexuales no es rentable excepto en ámbitos especiales, como las clínicas públicas de ETS. En el examen de cribado de mujeres y varones heterosexuales debe obtenerse un cultivo faríngeo en presencia de síntomas de faringitis, y puede estar justificado si el paciente refiere una felación a una pareja con gonorrea genital.

Aunque la gonorrea cervical asintomática se ha reconocido desde hace algún tiempo, de preocupación cada vez mayor es la prevalencia de gonorrea asintomática en algunas poblaciones, en particular la infección rectal y faríngea en varones homosexuales. Los varones homosexuales sexualmente activos requieren exámenes sistemáticos para ambas infecciones, en función de los lugares anatómicos expuestos[188]. Además, hace más de una década, se demostró que la uretritis aumenta la carga viral del VIH en el semen, y el tratamiento reduce concomitantemente los niveles de ARN del virus[189]. Por tanto, para todos los individuos infectados por VIH, en la evaluación inicial se recomienda el diagnóstico y tratamiento inmediato de la uretritis junto con un examen de cribado periódico de todos los lugares anatómicos expuestos y, más adelante, cada 12 meses o con más frecuencia para individuos con mayor riesgo[190]. Entre los varones homosexuales asintomáticos, se ha obtenido el mayor rendimiento mediante cultivo de muestras de la mucosa rectal si el paciente refiere penetración y coito anal. Algunos expertos recomiendan asimismo el cribado para la infección uretral, aunque en esta población la gonorrea uretral asintomática es excepcional[81,93]. Cuando se efectúa un examen de cribado en varones homosexuales asintomáticos, deben considerarse pruebas faríngeas[97].

Las medidas de control de salud pública para la gonorrea y la infección por clamidias también incluyen un nuevo cribado y tratamiento de las parejas sexuales del paciente, descrito previamente. Otros elementos son pruebas diagnósticas apropiadas en individuos con síndromes clínicos compatibles, la adhesión a la pauta terapéutica recomendada y pruebas periódicas de aislamientos gonocócicos para supervisar las tendencias de la resistencia antimicrobiana. Para la monitorización epidemiológica y facilitar los esfuerzos de control dirigidos es importante que los médicos documenten los casos, preferiblemente complementados con una documentación directa de laboratorio de aquéllos con resultados positivos de las pruebas. Para el control de la gonorrea y de todas las enfermedades venéreas es esencial la educación y los consejos personales, en un esfuerzo para fomentar una conducta sexual saludable, al igual que el uso de anticonceptivos de barrera. Por último, todos los individuos con una ETS recién adquirida deben someterse a pruebas en busca de otras infecciones habituales. Por ejemplo, en individuos con un diagnóstico de cualquier ETS, deben efectuarse exámenes de cribado de gonorrea, infección por clamidias, sífilis y VIH; en mujeres con ETS se efectuará una citología cervical y pruebas diagnósticas para infecciones vaginales[87,191].

PRESERVATIVOS Y MICROBICIDAS

El uso apropiado de preservativos confiere un alto grado de protección frente a la transmisión o adquisición de la gonorrea, la infección por clamidias, el VIH y otras ETS transmitidas por secreciones infectadas[192-194]. Las limitaciones metodológicas de la mayoría de los estudios que han tratado de estimar la magnitud de la efectividad del

preservativo tienen tendencia a dar lugar a una subestimación de la protección. No obstante, en una revisión sistemática se describió que la mayoría de los estudios encontraron que el uso del preservativo se asociaba a una disminución del riesgo tanto de gonorrea como de infección por clamidias[194]. Es probable que el preservativo femenino confiera una protección comparable[195]. Como es lógico, los diafragmas y capuchones cervicales ofrecen cierto grado de protección frente a la gonorrea. Aunque en un estudio de cohortes aleatorizado y controlado realizado en Sudáfrica no se demostró un efecto protector frente a la infección por VIH, en un análisis de subgrupo se reveló que las mujeres que refirieron un uso constante experimentaron una disminución significativa de la incidencia de infección gonocócica (riesgo relativo, 0,61; IC del 95%, 0,41 a 0,91)[196]. El espermicida nonoxinol 9 no confiere una protección significativa frente a gonorrea ni frente a infección por clamidias y se asocia con un mayor riesgo de candidiasis vulvovaginal y de infección del tracto urinario bacteriano y un mayor riesgo de adquisición del VIH según los resultados de un ensayo a gran escala[197,198]. Aunque los espermicidas con nonoxinol 9 mejoran la eficacia anticonceptiva de los métodos de barrera, los individuos con alto riesgo de ETS deben evitarlos, y deben evitar asimismo los preservativos con lubricante que lo contienen[97]. Están en curso estudios para identificar microbicidas alternativos para uso vaginal o rectal. No se han presentado pruebas de que medidas como el lavado, la micción o la ducha vaginal tras la exposición reduzcan sensiblemente el riesgo de cualquier infección venérea.

OTRAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

La administración de antibióticos sistémicos inmediatamente antes o después de la exposición sexual puede reducir el riesgo de gonorrea[199], y el tratamiento masivo de poblaciones con tasas elevadas de sífilis y otras treponematosis ha sido eficaz en la reducción de la morbilidad. No obstante, en el mejor de los casos, estas estrategias han tenido una influencia menor y pasajera en la incidencia de gonorrea en las poblaciones tratadas y pueden entrañar el riesgo de fomentar la propagación de gonococos resistentes.

El desarrollo de una vacuna es una prioridad de investigación, aunque una vacuna experimental que contenía pili gonocócicos purificados sólo confirió una protección parcial frente a la infección experimental por una cepa homóloga de *N. gonorrhoeae* y ninguna protección frente a una heteróloga[200]. El extraordinario grado de variabilidad en los pili, Opa y LOS, tanto a nivel comunitario como durante el curso de cada infección, representa un obstáculo mayor para el desarrollo de una vacuna basada en estos antígenos[3,15]. Se están investigando otras proteínas más estables desde un punto de vista antigénico, incluida la porina, como posibles vacunas candidatas, pero es probable que su comercialización tenga que esperar todavía algunos años[15,200].

BIBLIOGRAFÍA

1. Janda W, Gaydos C. Neisseria. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. editors. *Manual of Clinical Microbiology,* 9th ed. Washington, DC: American Society of Microbiology; 2007.
2. Kellogg DS Jr, Peacock WL Jr, Deacon WE, et al. *Neisseria gonorrhoeae*: I. Virulence genetically linked to clonal variation. *J Bacteriol* 1963;**85**:1274-9.
3. Cohen MS, Cannon JG. Human experimentation with *Neisseria gonorrhoeae*: progress and goals. *J Infect Dis* 1999; **179**:S375-9.
4. McGee ZA, Johnson AP, Taylor-Robinson D. Pathogenic mechanisms of *Neisseria gonorrhoeae*: observations on damage to human fallopian tubes in organ culture by gonococci of colony type 1 or type 4. *J Infect Dis* 1981;**143**:413-22.
5. Schoolnik GK, Fernandez R, Tai JY, et al. Gonococcal pili: primary structure and receptor binding domain. *J Exp Med* 1984;**159**:1351-70.
6. Forest KT, Bernstein SL, Getzoff ED, et al. Assembly and antigenicity of the *Neisseria gonorrhoeae* pilus mapped with antibodies. *Infect Immun* 1996;**64**:644-52.
7. Chen CJ, Tobiason DM, Thomas CE, et al. A mutant form of the *Neisseria gonorrhoeae* pilus secretin protein PilQ allows increased entry of heme and antimicrobial compounds. *J Bacteriol* 2004;**186**:730-9.
8. Kirchner M, Heuer D, Meyer TF. CD46-independent binding of neisserial type IV pili and the major pilus adhesin, PilC, to human epithelial cells. *Infect Immun* 2005;**73**:3072-82.
9. Rudel T, van Putten JP, Gibbs CP, et al. Interaction of two variable proteins (PilE and PilC) required for pilus-mediated adherence of *Neisseria gonorrhoeae* to human epithelial cells. *Mol Microbiol* 1992;**6**:3439-50.
10. Blake MS, Gotschlich EC. Gonococcal membrane proteins: speculation on their role in pathogenesis. *Prog Allergy* 1983;**33**:298-313.
11. Knapp JS, Tam MR, Nowinski RC, et al. Serological classification of *Neisseria gonorrhoeae* with use of monoclonal antibodies to gonococcal outer membrane protein I. *J Infect Dis* 1984;**150**:44-8.
12. Ram S, Cullinane M, Blom AM, et al. C4bp binding to porin mediates stable serum resistance of *Neisseria gonorrhoeae*. *Int Immunopharmacol* 2001;**1**:423-32.
13. Ram S, McQuillen DP, Gulati S, et al. Binding of complement factor H to loop 5 of porin protein 1A: a molecular mechanism of serum resistance of nonsialylated *Neisseria gonorrhoeae*. *J Exp Med* 1998;**188**:671-80.
14. Van Putten JPM. Gonococcal invasion of epithelial cells driven by the P.IA porin. In: Nassif X, Quentin-Millet M-J, Taha M-K, editors. *Proceedings of the Eleventh International Pathogenic Neisseria Conference, Nice, France*. Paris: Editions E.D.K.; 1998:35.
15. Blake MS, Wetzler LM. Vaccines for gonorrhea: where are we on the curve? *Trends Microbiol* 1995;**3**:469-74.
16. Connell TD, Shaffer D, Cannon JG. Characterization of the repertoire of hypervariable regions in the protein II (opa) gene family of *Neisseria gonorrhoeae*. *Mol Microbiol* 1990;**4**: 439-449.
17. Fischer SH, Rest RF. Gonococci possessing only certain P.II outer membrane proteins interact with human neutrophils. *Infect Immun* 1988;**56**:1574-9.
18. Van Putten JP, Duensing TD, Cole RL. Entry of OpaA+ gonococci into HEp-2 cells requires concerted action of glycosaminoglycans, fibronectin and integrin receptors. *Mol Microbiol* 1998;**29**:369-79.
19. Wang J, Gray-Owen SD, Knorre A, et al. Opa binding to cellular CD66 receptors mediates the transcellular traversal of *Neisseria gonorrhoeae* across polarized T84 epithelial cell monolayers. *Mol Microbiol* 1998;**30**:657-71.
20. Boulton IC, Gray-Owen SD. Neisserial binding to CEACAM1 arrests the activation and proliferation of $CD4^+$ T lymphocytes. *Nat Immunol* 2002;**3**:229-36.
21. Hedges SR, Mayo MS, Mestecky J, et al. Limited local and systemic antibody responses to *Neisseria gonorrhoeae* during uncomplicated genital infections. *Infect Immun* 1999;**67**:3937-46.
22. Plummer FA, Chubb H, Simonsen JN, et al. Antibody to Rmp (outer membrane protein 3) increases susceptibility to gonococcal infection. *J Clin Invest* 1993;**91**:339-43.
23. Cornelissen CN, Sparling PF. Iron piracy: acquisition of transferrin-bound iron by bacterial pathogens. *Mol Microbiol* 1994;**14**:843-50.
24. Biswas GD, Sparling PF. Characterization of lbpA, the structural gene for a lactoferrin receptor in *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect Immun* 1995;**63**:2958-67.
25. Chen CJ, Sparling PF, Lewis LA, et al. Identification and purification of a hemoglobin-binding outer membrane protein from *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect Immun* 1996;**64**:5008-14.
26. Cornelissen CN, Kelley M, Hobbs MM, et al. The transferrin receptor expressed by gonococcal strain FA1090 is required for the experimental infection of human male volunteers. *Mol Microbiol* 1998;**27**:611-6.
27. Clark VL, Campbell LA, Palermo DA, et al. Induction and repression of outer membrane proteins by anaerobic growth of *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect Immun* 1987;**55**:1359-64.
28. Mandrell RE, Lesse AJ, Sugai JV, et al. In vitro and in vivo modification of *Neisseria gonorrhoeae* lipooligosaccharide epitope structure by sialylation. *J Exp Med* 1990;**171**:1649-64.
29. Elkins C, Carbonetti NH, Varela VA, et al. Antibodies to N-terminal peptides of gonococcal porin are bactericidal when gonococcal lipopolysaccharide is not sialylated. *Mol Microbiol* 1992;**6**:2617-28.
30. Van Putten JP, Robertson BD. Molecular mechanisms and implications for infection of lipopolysaccharide variation in *Neisseria*. *Mol Microbiol* 1995;**16**:847-53.
31. Fleming TJ, Wallsmith DE, Rosenthal RS. Arthropathic properties of gonococcal peptidoglycan fragments: implications for the pathogenesis of disseminated gonococcal disease. *Infect Immun* 1986;**52**:600-8.
32. Catlin BW. Nutritional profiles of *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis*, and *Neisseria lactamica* in chemically defined media and the use of growth requirements for gonococcal typing. *J Infect Dis* 1973;**128**:178-94.
33. Handsfield HH, Rice RJ, Roberts MC, et al. Localized outbreak of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*: paradigm for introduction and spread of gonorrhea in a community. *JAMA* 1989;**261**:2357-61 28.
34. Bash MC, Zhu P, Gulati S, et al. por Variable-region typing by DNA probe hybridization is broadly applicable to epidemiologic studies of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:1522-30.
35. Lynn F, Hobbs MM, Zenilman JM, et al. Genetic typing of the porin protein of *Neisseria gonorrhoeae* from clinical noncultured samples for strain characterization and identification of mixed gonococcal infections. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:368-75.
36. Perez-Losada M, Viscidi RP, Demma JC, et al. Population genetics of *Neisseria gonorrhoeae* in a high-prevalence community using a hypervariable outer membrane porB and 13 slowly evolving housekeeping genes. *Mol Biol Evol* 2005;**22**:1887-902.
37. O'Rourke M, Ison CA, Renton AM, et al. Opa-typing: a high-resolution tool for studying the epidemiology of gonorrhoea. *Mol Microbiol* 1995;**17**:865-75.
38. McKnew DL, Lynn F, Zenilman JM, et al. Porin variation among clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* over a 10-year period, as determined by *Por* variable region typing. *J Infect Dis* 2003;**187**:1213-22.
39. Unemo M, Berglund T, Olcen P, et al. Pulsed-field gel electrophoresis as an epidemiologic tool for *Neisseria gonorrhoeae*: identification of clusters within serovars. *Sex Transm Dis* 2002;**29**:25-31.
40. Meats E, Feil EJ, Stringer S, et al. Characterization of encapsulated and noncapsulated *Haemophilus influenzae* and determination of phylogenetic relationships by multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:1623-36.
41. Anderson B, Albritton WL, Biddle J, et al. Common beta-lactamase-specifying plasmid in *Haemophilus ducreyi* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;**25**: 296-7.
42. Morse SA, Johnson SR, Biddle JW, et al. High-level tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is result of acquisition of streptococcal *tetM* determinant. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;**30**:664-70.
43. Elkins C, Thomas CE, Seifert HS, et al. Species-specific uptake of DNA by gonococci is mediated by a 10-base-pair sequence. *J Bacteriol* 1991;**173**:3911-3.
44. Shafer WM, Balthazar JT, Hagman KE, et al. Missense mutations that alter the DNA-binding domain of the MtrR protein occur frequently in rectal isolates of *Neisseria gonorrhoeae* that are resistant to faecal lipids. *Microbiology* 1995;**141**:907-11.
45. Spratt BG. Hybrid penicillin-binding proteins in penicillin-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*. *Nature* 1988;**332**: 173-6.
46. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2006 Supplement: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Annual Report 2006*. Atlanta, Ga: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2008.
47. Deguchi T, Yasuda M, Nakano M, et al. Quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: correlation of alterations in the GyrA subunit of DNA gyrase and the ParC subunit of topoisomerase IV with antimicrobial susceptibility profiles. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;**40**:1020-3.
48. Lindback E, Rahman M, Jalal S, et al. Mutations in *gyrA, gyrB, parC*, and *parE* in quinolone-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*. *Apmis* 2002;**110**:651-7.
49. Spurbeck RR, Arvidson CG. Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* epithelial cell interactions by vaginal *Lactobacillus* species. *Infect Immun* 2008;**76**:3124-30.
50. Martin HL, Richardson BA, Nyange PM, et al. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis* 1999;**180**:1863-8.
51. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, et al. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 2003;**36**: 663-8.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

52. Giardina PC, Williams R, Lubaroff D, et al. *Neisseria gonorrhoeae* induces focal polymerization of actin in primary human urethral epithelium. *Infect Immun* 1998;**66**:3416-9.
53. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2006*. Atlanta, Ga: U.S. Department of Health and Human Services; 2007.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Increases in gonorrhea—eight western states, 2000-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;**56**:222-5.
55. Weinstock H, Berman S, Cates W Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004;**36**:6-10.
56. Glasier A, Gulmezoglu AM, Schmid GP, et al. Sexual and reproductive health: a matter of life and death. *Lancet* 2006;**368**:1595-607.
57. Paz-Bailey G, Rahman M, Chen C, et al. Changes in the etiology of sexually transmitted diseases in Botswana between 1993 and 2002: implications for the clinical management of genital ulcer disease. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:1304-12.
58. Dicker LW, Mosure DJ, Berman SM, et al. Gonorrhea prevalence and coinfection with chlamydia in women in the United States, 2000. *Sex Transm Dis* 2003;**30**:472-6.
59. Rice RJ, Roberts PL, Handsfield HH, et al. Sociodemographic distribution of gonorrhea incidence: implications for prevention and behavioral research. *Am J Public Health* 1991;**81**:1252-8.
60. Datta SD, Sternberg M, Johnson RE, et al. Gonorrhea and chlamydia in the United States among persons 14 to 39 years of age, 1999 to 2002. *Ann Intern Med* 2007;**147**:89-96.
61. Miller WC, Ford CA, Morris M, et al. Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States. *JAMA* 2004;**291**:2229-36.
62. Fenton KA, Imrie J. Increasing rates of sexually transmitted diseases in homosexual men in Western Europe and the United States: why? *Infect Dis Clin North Am* 2005;**19**:311-31.
63. Kerani RP, Handcock MS, Handsfield HH, et al. Comparative geographic concentrations of 4 sexually transmitted infections. *Am J Public Health* 2005;**95**:324-30.
64. Kent CK, Chaw JK, Wong W, et al. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:67-74.
65. Farley TA. Sexually transmitted diseases in the southeastern United States: location, race, and social context. *Sex Transm Dis* 2006;**33**(Suppl):S58-64.
66. Stoner BP, Whittington WL, Hughes JP, et al. Comparative epidemiology of heterosexual gonococcal and chlamydial networks: implications for transmission patterns. *Sex Transm Dis* 2000;**27**:215-23.
67. Barry PM, Kent CK, Klausner JD. Risk factors for gonorrhea among heterosexuals—San Francisco, 2006. *Sex Transm Dis* 2009;**36**(Suppl):S62-5.
68. Franceschi S, Smith JS, van den Brule A, et al. Cervical infection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in women from ten areas in four continents: a cross-sectional study. *Sex Transm Dis* 2007;**34**:563-9.
69. Hooper RR, Reynolds GH, Jones OG, et al. Cohort study of venereal disease. I: The risk of gonorrhea transmission from infected women to men. *Am J Epidemiol* 1978;**108**:136-44.
70. Lin JS, Donegan SP, Heeren TC, et al. Transmission of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* among men with urethritis and their female sex partners. *J Infect Dis* 1998;**178**:1707-12.
71. Wiesner PJ, Tronca E, Bonin P, et al. Clinical spectrum of pharyngeal gonococcal infection. *N Engl J Med* 1973;**288**:181-5.
72. McCormack WM, Reynolds GH. Effect of menstrual cycle and method of contraception on recovery of *Neisseria gonorrhoeae*. *JAMA* 1982;**247**:1292-4.
73. Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, et al. Hormonal contraceptive use and risk of sexually transmitted infections: a systematic review. *Contraception* 2006;**73**:154-65.
74. Wasserheit JN, Aral SO. The dynamic topology of sexually transmitted disease epidemics: implications for prevention strategies. *J Infect Dis* 1996;**174**:S201-13.
75. Yorke JA, Hethcote HW, Nold A. Dynamics and control of the transmission of gonorrhea. *Sex Transm Dis* 1978;**5**:51-6.
76. Jennings JM, Curriero FC, Celentano D, et al. Geographic identification of high gonorrhea transmission areas in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol* 2005;**161**:73-80.
77. Ellen JM, Brown BA, Chung SE, et al. Impact of sexual networks on risk for gonorrhea and chlamydia among low-income urban African American adolescents. *J Pediatr* 2005;**146**:518-22.
78. Fichtenberg CM, Muth SQ, Brown B, et al. Sexual network structure among a household sample of urban African American adolescents in an endemic sexually transmitted infection setting. *Sex Transm Dis* 2008;**36**:41-8.
79. Handsfield HH, Lipman TO, Harnisch JP, et al. Asymptomatic gonorrhea in men: diagnosis, natural course, prevalence and significance. *N Engl J Med* 1974;**290**:117-23.
80. Dillon JA, Yeung KH. Beta-lactamase plasmids and chromosomally mediated antibiotic resistance in pathogenic *Neisseria* species. *Clin Microbiol Rev* 1989;**2**:S125-33.
81. Handsfield HH, Knapp JS, Diehr PK, et al. Correlation of auxotype and penicillin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* with sexual preference and clinical manifestations of gonorrhea. *Sex Transm Dis* 1980;**7**:1-5.
82. Morse SA, Lysko PG, McFarland L, et al. Gonococcal strains from homosexual men have outer membranes with reduced permeability to hydrophobic molecules. *Infect Immun* 1982;**37**:432-8.
83. Fox KK, Knapp JS, Holmes KK, et al. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae in the United States, 1988-1994: the emergence of decreased susceptibility to the fluoroquinolones. *J Infect Dis* 1997;**175**:1396-403.
84. Zenilman JM. Update on quinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Curr Infect Dis Rep* 2002;**4**:144-7.
85. Aplasca De Los Reyes MR, Pato-Mesola V, Klausner JD, et al. A randomized trial of ciprofloxacin versus cefixime for treatment of gonorrhea after rapid emergence of gonococcal ciprofloxacin resistance in the Philippines. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1313-8.
86. Centers for Disease Control and Prevention. Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*—Hawaii and California, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;**51**:1041-4.
87. Centers for Disease Control and Prevention. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;**56**:332-6.
88. Brunham RC, Plummer F, Slaney L, et al. Correlation of auxotype and protein I type with expression of disease due to *Neisseria gonorrhoeae*. *J Infect Dis* 1985;**152**:339-43.
89. Berger RE, Alexander ER, Harnisch JP, et al. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol* 1979;**121**:750-4.
90. Platt R, Rice PA, McCormack WM. Risk of acquiring gonorrhea and prevalence of abnormal adnexal findings among women recently exposed to gonorrhea. *JAMA* 1983;**250**:3205-9.
91. McCormack WM, Stumacher RJ, Johnson K, et al. Clinical spectrum of gonococcal infection in women. *Lancet* 1977;**1**:1182-5.
92. Brunham RC, Paavonen J, Stevens CE, et al. Mucopurulent cervicitis—the ignored counterpart in women of urethritis in men. *N Engl J Med* 1984;**311**:1-6.
93. Janda WM, Bohnoff M, Morello JA, et al. Prevalence and sitepathogen studies of *Neisseria meningitidis* and *N gonorrhoeae* in homosexual men. *JAMA* 1980;**244**:2060-4.
94. Gunn RA, O'Brien CJ, Lee MA, et al. Gonorrhea screening among men who have sex with men: value of multiple anatomic site testing, San Diego, California, 1997-2003. *Sex Transm Dis* 2008;**35**:845-8.
95. Quinn TC, Stamm WE, Goodell SE, et al. The polymicrobial origin of intestinal infections in homosexual men. *N Engl J Med* 1983;**309**:576-82.
96. Klausner JD, Kohn R, Kent C. Etiology of clinical proctitis among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:300-2.
97. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;**51**(RR-11):42-9.
98. Lafferty WE, Hughes JP, Handsfield HH. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men: acquisition of gonorrhea and nongonococcal urethritis by fellatio and implications for STD/HIV prevention. *Sex Transm Dis* 1997;**24**:272-8.
99. Hall CS, McElroy MD, Samuel MC, et al. Single-dose, oral cefpodoxime proxetil is effective for treatment of uncomplicated urogenital and rectal gonorrhea [abstract No. P-459]. Paper presented at the 17th Biennial Meeting of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research. Seattle, Wash., 2007.
100. Aberg JA, Gallant JE, Anderson J, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:609-29.
101. Paavonen J, Westrom L, Eschenbach D. Pelvic inflammatory disease. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al, editors. *Sexually Transmitted Diseases,* 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1017-50.
102. Walker CK, Wiesenfeld HC. Antibiotic therapy for acute pelvic inflammatory disease: the 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2007;**44**(Suppl 3):S111-22.
103. Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, Paavonen J, et al. Decreased risk of symptomatic chlamydial pelvic inflammatory disease associated with oral contraceptive use. *JAMA* 1990;**263**:54-9.
104. Baeten JM, Nyange PM, Richardson BA, et al. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**185**:380-5.
105. Ness RB, Soper DE, Holley RL, et al. PID Evaluation and Clinical Health PEAC. Hormonal and barrier contraception and risk of upper genital tract disease in the PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**185**:121-7.
106. Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, Paavonen J, et al. Association between vaginal douching and acute pelvic inflammatory disease. *JAMA* 1990;**263**:1936-41.
107. Ness RB, Hillier SL, Kip KE, et al. Douching, pelvic inflammatory disease, and incident gonococcal and chlamydial genital infection in a cohort of high-risk women. *Am J Epidemiol* 2005;**161**:186-95.
108. Scholes D, Daling JR, Stergachis A, et al. Vaginal douching as a risk factor for acute pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 1993;**81**:601-6.
109. Ness RB, Kip KE, Hillier SL, et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol* 2005;**162**:585-90.
110. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, et al. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2002;**100**:456-63.
111. Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, et al. Pelvic inflammatory disease and fertility: a cohort study of 1844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 1992;**19**:185-92.
112. Ness RB, Soper DE, Peipert J, et al. Design of the PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) study. *Control Clin Trials* 1998;**19**:499-514.
113. Ness RB, Soper DE, Holley RL, et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;**186**:929-37.
114. Haggerty CL, Schulz R, Ness RB. Lower quality of life among women with chronic pelvic pain after pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2003;**102**(Pt 1):934-9.
115. Wendel PJ, Wendel GDJ. Sexually transmitted diseases in pregnancy. *Semin Perinatol* 1993;**17**:443-51.
116. Burgis JT, Nawaz H 3rd. Disseminated gonococcal infection in pregnancy presenting as meningitis and dermatitis. *Obstet Gynecol* 2006;**108**(Pt 2):798-801.
117. Corman LC, Levison ME, Knight R, et al. The high frequency of pharyngeal gonococcal infection in a prenatal clinic population. *JAMA* 1974;**230**:568-70.
118. Holmes KK, Counts GW, Beaty HN. Disseminated gonococcal infection. *Ann Intern Med* 1971;**74**:979-93.
119. Wise CM, Morris CR, Wasilauskas BL, et al. Gonococcal arthritis in an era of increasing penicillin resistance: presentations and outcomes in 41 recent cases (1985-1991). *Arch Intern Med* 1994;**154**:2690-5.
120. Tapsall JW, Phillips EA, Shultz TR, et al. Strain characteristics and antibiotic susceptibility of isolates of *Neisseria gonorrhoeae* causing disseminated gonococcal infection in Australia. Members of the Australian Gonococcal Surveillance Programme. *Int J STD AIDS* 1992;**3**:273-7.
121. Golden MR, Public Health, Seattle and King County, personal communication, 2008.
122. Rice PA. Gonococcal arthritis (disseminated gonococcal infection). *Infect Dis Clin North Am* 2005;**19**:853-61.
123. Rice P, Handsfield HH. Arthritis associated with sexually transmitted diseases. In: Holmes KK, Sparling PF, Mardh P-A, et al, editors. *Sexually Transmitted Diseases,* 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
124. Jackman JD Jr, Glamann DB. Gonococcal endocarditis: twenty-five year experience. *Am J Med Sci* 1991;**301**:221-30.
125. Belding ME, Carbone J. Gonococcemia associated with adult respiratory distress syndrome. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:1105-7.
126. Billings FT 3rd, Evans VA, Wittlinger PS, et al. "Primary" gonococcal meningitis. *Sex Transm Dis* 1991;**18**:129-30.
127. Ingram CW, Nichole B, Martinez S, et al. Gonococcal osteomyelitis: case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1991;**151**:177-9.
128. Thiery G, Tankovic J, Brun-Buisson C, et al. Gonococcemia associated with fatal septic shock. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:E92-3.
129. Rompalo AM, Hook EW 3rd, Roberts PL, et al. The acute arthritis-dermatitis syndrome: the changing importance of *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*. *Arch Intern Med* 1987;**147**:281-3.
130. Ellison RT 3rd, Curd JG, Kohler PF, et al. Underlying complement deficiency in patients with disseminated gonococcal infection. *Sex Transm Dis* 1987;**14**:201-4.
131. Liebling MR, Arkfeld DG, Michelini GA, et al. Identification of *Neisseria gonorrhoeae* in synovial fluid using the polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum* 1994;**37**:702-9.
132. Kimmitt PT, Kirby A, Perera N, et al. Identification of *Neisseria gonorrhoeae* as the causative agent in a case of culture-negative dermatitis-arthritis syndrome using real-time PCR. *J Travel Med* 2008;**15**:369-71.
133. Read P, Abbott R, Pantelidis P, et al. Disseminated gonococcal infection in a homosexual man diagnosed by nucleic acid amplification testing from a skin lesion swab. *Sex Transm Infect* 2008;**84**:348-9.
134. Desenclos JC, Garrity D, Scaggs M, et al. Gonococcal infection of the newborn in Florida, 1984-1989. *Sex Transm Dis* 1992;**19**:105-10.
135. Ingram DL. *Neisseria gonorrhoeae* in children. *Pediatr Ann* 1994;**23**:341-5.
136. Woods CR. Gonococcal infections in neonates and young children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;**16**:258-70.
137. Rawstron SA, Bromberg K, Hammerschlag MR. STD in children: syphilis and gonorrhoea. *Genitourin Med* 1993;**69**:66-75.
138. Bonin P, Tanino TT, Handsfield HH. Isolation of *Neisseria gonorrhoeae* on selective and nonselective media in a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol* 1984;**19**:218-20.
139. Ison CA. Laboratory methods in genitourinary medicine: methods of diagnosing gonorrhoea. *Genitourin Med* 1990;**66**:453-9.
140. McKenna JG, Fallon RJ, Moyes A, et al. Anogenital non-gonococcal neisseriae: prevalence and clinical significance. *Int J STD AIDS* 1993;**4**:8-12.
141. Russell JM, Azadian BS, Roberts AP, et al. Pharyngeal flora in a sexually active population. *Int J STD AIDS* 1995;**6**:211-5.

142. Maini M, French P, Prince M, et al. Urethritis due to *Neisseria meningitidis* in a London genitourinary medicine clinic population. *Int J STD AIDS* 1992;**3**:423-5.
143. Koumans EH, Johnson RE, Knapp JS, et al. Laboratory testing for *Neisseria gonorrhoeae* by recently introduced nonculture tests: a performance review with clinical and public health considerations. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:1171-80.
144. Koumans EH, Black CM, Markowitz LE, et al. Comparison of methods for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* using commercially available nucleic acid amplification tests and a liquid pap smear medium. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:1507-11.
145. Cosentino LA, Landers DV, Hillier SL. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by strand displacement amplification and relevance of the amplification control for use with vaginal swab specimens. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:3592-6.
146. Cook RL, Hutchison SL, Ostergaard L, et al. Systematic review: noninvasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Ann Intern Med* 2005;**142**:914-25.
147. Golden MR, Hughes JP, Cles LE, et al. Positive predictive value of Gen-Probe APTIMA Combo 2 testing for *Neisseria gonorrhoeae* in a population of women with low prevalence of *N. gonorrhoeae* infection. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1387-90.
148. Bachmann LH, Desmond RA, Stephens J, et al. Duration of persistence of gonococcal DNA detected by ligase chain reaction in men and women following recommended therapy for uncomplicated gonorrhea. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:3596-601.
149. Schachter J, Moncada J, Liska S, et al. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2008;**35**:637-42.
150. McNally LP, Templeton DJ, Jin F, et al. Low positive predictive value of a nucleic acid amplification test for nongenital *Neisseria gonorrhoeae* infection in homosexual men. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:e25-7.
151. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM Jr. Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med* 2008;**148**:606-613.
152. Newman LM, Moran JS, Workowski KA. Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. *Clin Infect Dis* 2007;**44**(Suppl 3):S84-S101.
153. Peterman TA, Zaidi AA, Lieb S, et al. Incubating syphilis in patients treated for gonorrhea: a comparison of treatment regimens. *J Infect Dis* 1994;**170**:689-92.
154. Ramus RM, Sheffield JS, Mayfield JA, et al. A randomized trial that compared oral cefixime and intramuscular ceftriaxone for the treatment of gonorrhea in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**185**:629-32.
155. Handsfield HH, Hook EW 3rd. Ceftriaxone for treatment of uncomplicated gonorrhea: routine use of a single 125-mg dose in a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 1987;**14**:227-30.
156. Handsfield HH, McCormack WM, Hook EW 3rd, et al. A comparison of single-dose cefixime with ceftriaxone as treatment for uncomplicated gonorrhea. The Gonorrhea Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1991;**325**:1337-41.
157. Novak E, Paxton LM, Tubbs HJ, et al. Orally administered cefpodoxime proxetil for treatment of uncomplicated gonococcal urethritis in males: a dose-response study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;**36**:1764-5.
158. Thorpe EM, Schwebke JR, Hook EW, et al. Comparison of single-dose cefuroxime axetil with ciprofloxacin in treatment of uncomplicated gonorrhea caused by penicillinase-producing and non-penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;**40**:2775-80.
159. DePestel DD, Benninger MS, Danziger L, et al. Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies. *J Am Pharm Assoc* 2008;**48**:530-40.
160. Ito M, Deguchi T, Mizutani KS, et al. Emergence and spread of *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolates harboring mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 in central Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;**49**:137-43.
161. Ito M, Yasuda M, Yokoi S, et al. Remarkable increase in central Japan in 2001-2002 of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to penicillin, tetracycline, oral cephalosporins, and fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:3185-7.
162. Matsumoto T. Trends of sexually transmitted diseases and antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Antimicrob Agents* 2008;**31**:S35-9.
163. Centers for Disease Control and Prevention. Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* among men who have sex with men—United States, 2003, and revised recommendations for gonorrhea treatment, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;**53**:335-8.
164. Wang SA, Harvey AB, Conner SM, et al. Antimicrobial resistance for *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988 to 2003: the spread of fluoroquinolone resistance. *Ann Intern Med* 2007;**147**:81-8.
165. Cousin SL Jr, Whittington WL, Roberts MC. Acquired macrolide resistance genes and the 1 bp deletion in the mtrR promoter in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Antimicrob Chemother* 2003;**51**:131-3.
166. Tapsall JW, Shultz TR, Limnios EA, et al. Failure of azithromycin therapy in gonorrhea and discorrelation with laboratory test parameters. *Sex Transm Dis* 1998;**25**:505-8.
167. Chisholm SA, Ison C. Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. *Eur Surveill* 2008;**13**(15):pii-18832.
168. Palmer HM, Young H, Winter A, et al. Emergence and spread of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Scotland. *J Antimicrob Chemother* 2008;**62**:490-4.
169. Vorobieva V, Firsova N, Ababkova T, et al. Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Arkhangelsk, Russia. *Sex Transm Infect* 2007;**83**:133-5.
170. Martin IM, Hoffmann S, Ison CA. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006;**58**:587-93.
171. Stamm WE, Guinan ME, Johnson C, et al. Effect of treatment regimens for *Neisseria gonorrhoeae* on simultaneous infection with *Chlamydia trachomatis*. *N Engl J Med* 1984;**310**:545-9.
172. Sparks R, Helmers JR, Handsfield HH, et al. Rescreening for gonorrhea and chlamydial infection through the mail: a randomized trial. *Sex Transm Dis* 2004;**31**:113-6.
173. Golden MR, Whittington WL, Handsfield HH, et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. *N Engl J Med* 2005;**352**:676-85.
174. Peterman TA, Tian LH, Metcalf CA, et al. High incidence of new sexually transmitted infections in the year following a sexually transmitted infection: a case for rescreening. *Ann Intern Med* 2006;**145**:564-72.
175. Bernstein KT, Zenilman J, Olthoff G, et al. Gonorrhea reinfection among sexually transmitted disease clinic attendees in Baltimore. Maryland. Sex Transm Dis 2006;**33**:80-6.
176. Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J Int Med Res* 2003;**31**:45-54.
177. Haggerty CL, Ness RB. Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: a review of recent randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:953-60.
178. Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, et al. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;**110**:53-60.
179. Peipert JF, Sweet RL, Walker CK, et al. Evaluation of ofloxacin in the treatment of laparoscopically documented acute pelvic inflammatory disease (salpingitis). *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;**7**:138-44.
180. Handsfield HH, Wiesner PJ, Holmes KK. Treatment of the gonococcal arthritis-dermatitis syndrome. *Ann Intern Med* 1976;**84**:661-7.
181. Rawstron SA, Bromberg K, Hammerschlag MR. STD in children: syphilis and gonorrhoea. *Genitourin Med* 1993;**69**:66-75.
182. Golden MR, Hogben M, Handsfield HH, et al. Partner notification for HIV and STD in the United States: low coverage for gonorrhea, chlamydial infection, and HIV. *Sex Transm Dis* 2003;**30**:490-6.
183. Hogben M. Partner notification for sexually transmitted diseases. *Clin Infect Dis* 2007;**44**(Suppl 3):S160-74.
184. Hogben M, McCree DH, Golden MR. Patient-delivered partner therapy for sexually transmitted diseases as practiced by U.S. physicians. *Sex Transm Dis* 2005;**32**:101-5.
185. Packel LJ, Guerry S, Bauer HM, et al. Patient-delivered partner therapy for chlamydial infections: attitudes and practices of California physicians and nurse practitioners. *Sex Transm Dis* 2006;**33**:458-63.
186. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gonorrhea: recommendation statement. *Ann Fam Med* 2005;**3**:263-7.
187. Manhart LE, Marrazzo JM, Fine DN, et al. Selective testing criteria for gonorrhea among young women screened for chlamydial infection: contribution of race and geographic prevalence. *J Infect Dis* 2007;**196**:731-7.
188. Mayer KH, Klausner JD, Handsfield HH. Intersecting epidemics and educable moments: sexually transmitted disease risk assessment and screening in men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2001;**28**:464-7.
189. Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group. *Lancet* 1997;**349**:1868-73.
190. Centers for Disease Control and Prevention; Health Resources and Services Administration; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; HIV Prevention in Clinical Care Working Group. Recommendations for incorporating human immunodeficiency virus (HIV) prevention into the medical care of persons living with HIV. *Clin Infect Dis*. 2004;38:104-121.
191. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006;**55**:1-17 quiz CE11-14.
192. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ* 2004;**82**:454-61.
193. Cates W Jr. The NIH condom report: the glass is 90% full. *Fam Plann Perspect* 2001;**33**:231-3.
194. Warner L, Stone KM, Macaluso M, et al. Condom use and risk of gonorrhea and chlamydia: a systematic review of design and measurement factors assessed in epidemiologic studies. *Sex Transm Dis* 2006;**33**:36-51.
195. French PP, Latka M, Gollub EL, et al. Use-effectiveness of the female versus male condom in preventing sexually transmitted disease in women. *Sex Transm Dis* 2003;**30**:433-9.
196. Ramjee G, van der Straten A, Chipato T, et al. The diaphragm and lubricant gel for prevention of cervical sexually transmitted infections: results of a randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2008;**3**:e3488.
197. Richardson BA. Nonoxynol-9 as a vaginal microbicide for prevention of sexually transmitted infections: it's time to move on. *JAMA* 2002;**287**:1171-2.
198. Roddy RE, Zekeng L, Ryan KA, et al. Effect of nonoxynol-9 gel on urogenital gonorrhea and chlamydial infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**287**:1117-22.
199. Harrison WO, Hooper RR, Wiesner PJ, et al. A trial of minocycline given after exposure to prevent gonorrhea. *N Engl J Med* 1979;**300**:1074-8.
200. Boslego JW, Tramont EC, Chung RC, et al. Efficacy trial of a parenteral gonococcal pilus vaccine in men. *Vaccine* 1991;**9**:154-62.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

213

Moraxella catarrhalis, Kingella y otros cocos gramnegativos

TIMOTHY F. MURPHY

Durante las 3 últimas décadas, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* ha emergido como un patógeno importante y habitual de las vías respiratorias del ser humano. En este capítulo se describe *M. catarrhalis*. Además, se consideran *Kingella* y otros cocos gramnegativos, incluidas *Neisseria* diferentes de *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae,* y otras *Moraxella,* que son causas menos habituales de infección en el ser humano. En el capítulo 222 se describe *Acinetobacter* y en el capítulo 237, *Oligella*. *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae* se han descrito en los capítulos 211 y 212, respectivamente.

Moraxella catarrhalis

HISTORIA

M. catarrhalis se caracteriza por una interesante y accidentada historia taxonómica. La bacteria se describió por primera vez hace un siglo. Sir William Osler sospechó que era la causa de su propia neumonía terminal[1]. Inicialmente llamada *Micrococcus catarrhalis,* más adelante se denominó *Neisseria catarrhalis* debido a las similitudes del fenotipo y el nicho ecológico con especies de *Neisseria*. En 1970, se transfirió al nuevo género *Branhamella* en función de las diferencias en el contenido de ácidos grasos y los estudios de hibridación del ADN en comparación con otras Neisseriaceae[2]. Más tarde, se propuso el nombre de *Moraxella catarrhalis,* que es la denominación más aceptada hoy en día.

Durante la mayor parte del último siglo, se consideraba que *M. catarrhalis* era un comensal de las vías respiratorias superiores. No obstante, desde finales de la década de 1970, los investigadores de muchos centros han acumulado numerosas pruebas convincentes de que es un patógeno importante y habitual de las vías respiratorias del ser humano[3-5].

MICROBIOLOGÍA

La clasificación taxonómica actual comprende los tres géneros de la familia Moraxellaceae: *Moraxella, Acinetobacter* y *Psychrobacter*. *M. catarrhalis* es un diplococo gramnegativo indistinguible de *Neisseria* mediante tinción de Gram. El microorganismo crece en agar-sangre, agar-chocolate y otros medios diversos. La bacteria es difícil de distinguir de *Neisseria* por la morfología de las colonias, en particular después de un crecimiento durante toda la noche en placas de agar. Tras 48 horas de crecimiento, las colonias de esta bacteria tienen tendencia a ser más grandes que las de *Neisseria* y adoptan un color rosado. Además, las colonias muestran el signo del disco de hockey al deslizarse a lo largo de la superficie del agar cuando se ejerce presión sobre ellas. Puesto que, con frecuencia, las muestras procedentes de las vías respiratorias contienen *Neisseria,* es preciso examinar las colonias sospechosas por la posibilidad de que sean *M. catarrhalis*. La similitud en la morfología de las colonias entre *Neisseria* comensal y *M. catarrhalis* da lugar a la subestimación de esta última en los cultivos de muestras de las vías respiratorias del ser humano. *M. catarrhalis* produce oxidasa, catalasa y ADNasa. Están disponibles comercialmente diversos equipos que facilitan la identificación de la especie *M. catarrhalis*[6,7].

EPIDEMIOLOGÍA Y COLONIZACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

M. catarrhalis se ha aislado exclusivamente a partir de muestras del ser humano. La prevalencia de la colonización depende en alto grado de la edad. Las vías respiratorias superiores de alrededor del 1-5% de los adultos sanos están colonizadas por la bacteria[8,9]. Por el contrario, durante los primeros meses de vida es habitual la colonización nasofaríngea. Algunos estudios publicados han demostrado una mayor tasa de colonización durante los meses invernales; esta mayor tasa podría ser consecuencia de la aparición de enfermedades víricas respiratorias durante estos meses. Se observan diferencias regionales sustanciales en las tasas de colonización. Por ejemplo, el 66% de los lactantes incluidos en un estudio realizado en Buffalo, Nueva York, estaban colonizados durante el primer año de vida[10], mientras que, en un estudio similar, realizado en Gotemburgo, Suecia, se demostró una tasa de colonización de aproximadamente la mitad[11]. En un estudio efectuado en lactantes aborígenes que vivían en regiones rurales próximas a Darwin, Australia, se reveló que, a los 3 meses de edad, el 100% estaba colonizado por la bacteria [12]. No se aclarado todavía la explicación de las notables diferencias en las tasas de colonización. En un estudio se demostró una mayor tasa de colonización en niños que asistían a guarderías en comparación con los que no lo hacían[13]. Diversos factores, como las condiciones de vida, la higiene, los factores ambientales (p. ej., tabaquismo en el domicilio), las características genéticas de las poblaciones y los factores del huésped, podrían desempeñar un papel. El uso difundido de vacunas conjugadas antineumocócicas ha originado cambios en los patrones de colonización nasofaríngea al reducir la colonización con los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* de la vacuna. Este efecto se ha traducido en la «sustitución» de los serotipos de *S. pneumoniae* por serotipos neumocócicos no relacionados con la vacuna, *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis*[14].

La colonización nasofaríngea por patógenos del oído medio, como *M. catarrhalis,* se asocia a otitis media. La colonización precoz es un factor de riesgo de infección recurrente[10,15]. En niños predispuestos a esta enfermedad se identifica una mayor tasa de colonización por *M. catarrhalis* en comparación con los sanos[10,16,17].

M. catarrhalis se aísla del esputo de adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Alrededor del 50% de los episodios de adquisición de *M. catarrhalis* se asocia a exacerbaciones agudas de la EPOC[18]. Los adultos con esta enfermedad presentan respuestas inmunitarias sistémicas y mucosas y eliminan la bacteria de las vías respiratorias eficazmente después de un período relativamente breve (<1 mes)[19,20]. La adquisición y la eliminación del microorganismo se traducen en una protección específica de cepa.

PATOGENIA

M. catarrhalis provoca infecciones mucosas tanto en niños como en adultos. La patogenia de la infección parece relacionarse con la diseminación contigua de la bacteria desde su posición de colonización en las vías respiratorias para causar los signos clínicos de infección. En el caso de la otitis media, los aislamientos obtenidos a partir del oído medio están presentes en la nasofaringe, lo que indica que el aislamiento alcanzó el oído medio a partir de la nasofaringe a través de la trompa de Eustaquio. Los datos actuales sugieren que la colonización de las vías respiratorias superiores por patógenos del oído medio, como *M. catarrhalis,* es un primer paso necesario en la patogenia de la otitis media. Sin embargo, la colonización exclusiva no es suficiente para provocar la enfermedad. En un niño colonizado por un patógeno en el oído medio, es probable que sea necesario un episodio desencadenante, como una infección vírica, para que la bacteria alcance esta estructura y provoque otitis media. En el caso de las infecciones en adultos con EPOC, la adquisición de una nueva cepa es decisiva en la patogenia de la infección[18,21].

En el inicio de la infección, un paso clave es la adhesión de *M. catarrhalis* al epitelio respiratorio del ser humano. Se han identificado diversas adhesinas con especificidades variables para las células

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 213-1 Adhesinas y supuestas adhesinas de *Moraxella catarrhalis*

Adhesina	*Masa molecular (kDa)*	*Observación*
UspA1	88 (oligómero)	Adhesina de las células epiteliales respiratorias, se une a laminina
MID/Hag	200	Hemaglutinina, se une a IgD
OMP CD	45	Adhesina de las células epiteliales respiratorias; se une a mucina; proteína de tipo OMPA
McmA	110.000	Adhesina de tipo metalopeptidasa
MchA1 (MhaB1)	184	Homología con hemaglutinina de los filamentos de *Bordetella pertussis*
MchA2 (MhaB2)	201	
McaP	66	Adhesina y fosfolipasa B
OlpA	24	Probable adhesina basada en la homología con proteínas Opa
OMP J	19	Existe en dos formas: probable adhesina basada en la homología con proteínas Opa
	16	
Pili tipo 4	16	También esencial para la transformación: participa en la formación de la biopelícula

del huésped (tabla 213-1). Algunos de estos antígenos de superficie y otros muchos se están evaluando como posibles antígenos vacunales[5,22]. Además de la adhesión a la superficie epitelial, *M. catarrhalis* también reside dentro y por debajo del epitelio e invade las células del huésped[23,24]. De hecho, la colonización de la nasofaringe por *M. catarrhalis* es más frecuente de lo que se ha revelado mediante cultivo de superficie.

La membrana externa de la bacteria contiene el lipooligosacárido (LOS). Éste consiste en un lípido A central unido a los oligosacáridos. La estructura del LOS es similar a la de otras bacterias gramnegativas no entéricas, ya que la molécula carece de las cadenas laterales largas de polisacáridos observadas en las bacterias gramnegativas entéricas. Pueden distinguirse tres tipos antigénicos principales de LOS, que representan el 95% de todas las cepas[25]. Los diferentes serotipos se basan en las diferencias de los azúcares terminales en la molécula LOS.

La interacción de antígenos de superficie seleccionados con los receptores de diversas células del huésped en las vías respiratorias produce importantes efectos en la mediación de las respuestas del huésped a la bacteria. Por ejemplo, la bacteria es mitogénica para los linfocitos B a través de la interacción con la proteína MID/Hag[26,27]. La proteína de superficie UspA2 regula el factor nuclear kappa B (NF-κB) y la liberación posterior de interleucina 8 (IL-8) por las células epiteliales respiratorias humanas[28]. El lipooligosacárido estimula los monocitos humanos que producen citocinas proinflamatorias en una vía dependiente tanto de TLR4 como de CD14[29]. En el oído medio y en las vías respiratorias es probable que la respuesta inflamatoria del huésped esté mediada por éstas y otras interacciones.

Para la bacteria, todavía no se ha desarrollado un modelo animal fiable que refleje la infección en el ser humano. La especificidad de *M. catarrhalis* para el ser humano representa una dificultad para el desarrollo de un modelo útil para el estudio de la patogenia. El modelo de chinchilla de otitis media, que se utiliza habitualmente para estudiar la otitis media debida a otras bacterias, no es útil, porque las chinchillas eliminan fácilmente *M. catarrhalis* del oído medio. Sin embargo, la bacteria coloniza la nasofaringe de estos animales, de modo que este modelo podría demostrar su utilidad[30]. El modelo más utilizado es el murino de aclaramiento pulmonar que determina la tasa de aclaramiento de *M. catarrhalis* de los pulmones después de una provocación intratraqueal. Este modelo carece de paralelismo con la infección humana, pero se ha usado como guía para identificar y estudiar los posibles antígenos vacunales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Otitis media

Alrededor del 80% de los niños experimentan como mínimo un episodio de otitis media aguda a los 3 años de edad. Un subgrupo de niños experimenta otitis media recurrente, que se asocia con un retraso del desarrollo del habla y el lenguaje. Algunos estudios minuciosos, efectuados en muchos centros, han definido su causa mediante un cultivo del exudado del oído medio, obtenido con timpanocentesis. El cultivo del exudado es el método más fiable para determinar la causa de esta infección. Aunque se observan algunas diferencias entre estudios, los resultados procedentes de centros de Estados Unidos y Europa son notoriamente coincidentes y demuestran que *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis* son las causas bacterianas predominantes de la otitis media aguda. En conjunto, en función de los cultivos del exudado del oído medio, alrededor del 15-20% de los casos de otitis media aguda se deben a *M. catarrhalis* (fig. 213-1)[31-37].

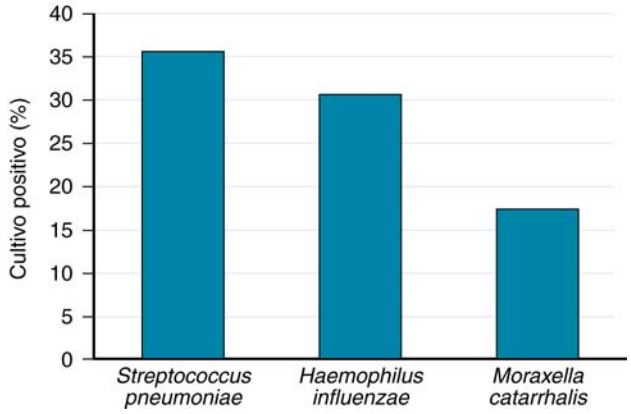


Figura 213-1 Causas de otitis media. Resultados de los cultivos bacterianos del exudado del oído medio obtenido de niños con otitis media. Los resultados son la media de siete estudios.

La otitis media con exudado se define como la presencia de exudado en el oído medio en ausencia de signos y síntomas de otitis media aguda. En la mayor parte de los niños, los cultivos bacterianos son negativos. El análisis de exudado en el oído medio mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) revela que una proporción sustancial contiene ADN bacteriano, en particular de *M. catarrhalis* y *H. influenzae*, indicativo de una causa bacteriana.[38-40]

Infecciones de las vías respiratorias bajas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

M. catarrhalis induce infecciones de las vías respiratorias bajas en adultos, en particular en el contexto de EPOC. El reconocimiento de *M. catarrhalis* como patógeno en este contexto se retrasó hasta estos últimos 20 años porque es indistinguible de *Neisseria* comensal por tinción de Gram y difícil de distinguir por la morfología de las colonias. Por tanto, a menos que los laboratorios de microbiología clínica examinen de forma específica las colonias que parecen ser *Neisseria, M. catarrhalis* pasará desapercibido como posible patógeno en el esputo.

Se han establecido diversas pruebas de que la bacteria provoca exacerbaciones de la EPOC[41,42]:

- En un subgrupo de pacientes con exacerbaciones, el análisis de muestras de esputo demuestra un predominio de diplococos gramnegativos en la tinción de Gram y cultivos casi puros de *M. catarrhalis.*
- Los estudios que utilizan aspiración transtraqueal y broncoscopia con obtención de muestras con técnica de cepillo protegido de las vías respiratorias inferiores han revelado cultivos puros de *M. catarrhalis* en algunos pacientes con exacerbaciones de la EPOC.
- En el esputo de pacientes con exacerbaciones y cultivos positivos para *M. catarrhalis,* los valores de los marcadores inflamatorios son más altos que durante las exacerbaciones con cultivo negativo[43].
- Tras exacerbaciones de la EPOC asociadas a *M. catarrhalis* en el esputo, se ha observado una respuesta inmunitaria específica[18-20].
- La adquisición de una nueva cepa de *M. catarrhalis* se asocia a una exacerbación clínica[18,21].

La bacteria provoca alrededor del 10% de dichas exacerbaciones, por lo que es la segunda causa bacteriana más frecuente después de *H. influenzae* no tipificable.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

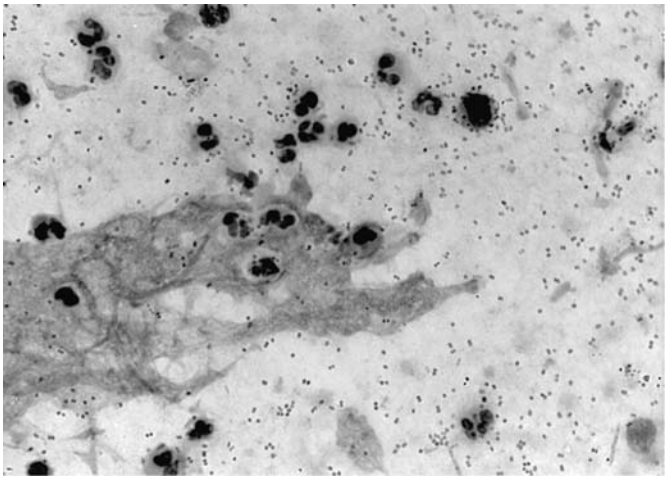


Figura 213-2 Muestra de esputo de un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que experimentó una exacerbación debida a *M. catarrhalis*. Obsérvense la abundancia de leucocitos, la presencia de un elevado número de diplococos gramnegativos como forma bacteriana exclusiva y la presencia de bacterias intracelulares en los leucocitos. (Tinción de Gram; ×1.000.)

Las manifestaciones clínicas de las exacerbaciones debidas a *M. catarrhalis* son similares a las debidas a otras bacterias, como *H. influenzae* no tipificable. Los pacientes experimentan un aumento de la tos y de la producción de esputo, un aumento de su purulencia y mayor disnea en comparación con los síntomas basales. La tinción de Gram del esputo muestra diplococos gramnegativos intracelulares y extracelulares como forma bacteriana exclusiva o predominante (fig. 213-2), y en los cultivos crece en gran parte *M. catarrhalis*.

Neumonía en adultos de edad avanzada

M. catarrhalis provoca neumonía en adultos de edad avanzada, pero es difícil documentar la proporción precisa. En un estudio prospectivo se ha estimado que la bacteria provocó el 10% de las neumonías adquiridas en la comunidad en este grupo de edad[44]. La mayoría de los pacientes de edad avanzada que la experimentan son portadores de enfermedades subyacentes, como la EPOC, la insuficiencia cardíaca congestiva y la diabetes. Aunque la bacteria provoca una enfermedad sustancial en este grupo de edad, no es frecuente una neumonía fulminante.

Infecciones nosocomiales de las vías respiratorias

En los servicios de neumología de los centros sanitarios se han observado infecciones nosocomiales de las vías respiratorias inferiores provocadas por *M. catarrhalis*. En estos brotes aparentes, puede ser importante la presencia de una población predispuesta de adultos con enfermedad cardiopulmonar subyacente. El análisis de los aislamientos mediante diversos métodos de tipificación ha indicado que algunas de estas agrupaciones incluyeron múltiples cepas de *M. catarrhalis* y algunas se debieron a una cepa individual, lo que indica una transmisión de persona a persona del microorganismo.

Sinusitis

La causa de la sinusitis se determina mediante cultivo de la aspiración del seno, un procedimiento relativamente invasivo que no se efectúa de modo sistemático. Los estudios que han utilizado esta técnica para determinar la causa de la sinusitis han revelado que la bacteria es la tercera causa más habitual de sinusitis en adultos y niños después de *H. influenzae* no tipificable y *S. pneumoniae*.

Bacteriemia

Los estudios publicados han documentado una incidencia de bacteriemia provocada por *M. catarrhalis*[45-47]. Se trata de una manifestación poco frecuente de la infección. La gravedad de las manifestaciones clínicas varía desde leve hasta representar una amenaza para la vida del paciente. La bacteriemia se ha descrito en pacientes de cualquier edad, desde el recién nacido hasta adultos de edad avanzada. La mayoría de los pacientes presentan pruebas clínicas de infección de las vías respiratorias. Aunque muchos lactantes con bacteriemia debida a *M. catarrhalis* son inmunocompetentes, la mayor parte de los adultos experimentan una enfermedad subyacente, como enfermedad cardiopulmonar, cáncer, inmunodeficiencia y debilitamiento crónico. En una revisión sobre bacteriemia inducida por *M. catarrhalis,* se ha destacado una tasa de mortalidad del 21%[47]. La enfermedad subyacente es un importante determinante del desenlace.

TRATAMIENTO

Durante finales de la década de 1970, en Estados Unidos y en Europa, se inició un rápido aumento de la proporción de cepas productoras de β-lactamasa[48]. Es uno de los ejemplos más espectaculares de un incremento rápido en la resistencia antimicrobiana por una especie bacteriana. Hoy en día, casi todas las cepas de *M. catarrhalis* producen β-lactamasa. Se han identificado y caracterizado tres β-lactamasas diferentes (BRO-1, BRO-2 y BRO-3)[49,50]. La β-lactamasa de *M. catarrhalis* es inducible y está asociada a la célula. Puesto que se observa una sensibilidad dependiente del inóculo a ampicilina, ésta no debe usarse para tratar las cepas productoras de β-lactamasa, independientemente de los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Numerosas infecciones provocadas por *M. catarrhalis* pueden tratarse con antibióticos orales. En general, el microorganismo es sensible a amoxicilina-ácido clavulánico, trimetoprima-sulfametoxazol, tetraciclinas, cefalosporinas orales (p. ej., cefixima, cefpodoxima, cefaclor, loracarbef y cefuroxima), macrólidos (p. ej., azitromicina, claritromicina) y fluoroquinolonas. La bacteria también es sensible en general a ticarcilina, piperacilina, cefalosporinas de segunda y tercera generación y aminoglucósidos. El patógeno es resistente a penicilina, ampicilina, vancomicina y clindamicina.

Otras *Neisseria*

N. meningitidis y *N. gonorrhoeae* se han reconocido desde hace tiempo como *Neisseria* patogénicas. Otras especies de *Neisseria* son componentes habituales de la flora normal de las vías respiratorias superiores del ser humano y, con frecuencia, se conocen como *Neisseria* comensales. La tabla 213-2 enumera diversas características bioquímicas y de crecimiento usadas para distinguir entre las diversas especies de *Neisseria* y *M. catarrhalis*. Las especies comensales carecen de factores de virulencia, como los pili, Opa y el antígeno H8, expresados por meningococos y gonococos[51]. No obstante, las especies de *Neisseria* comensales expresan diversos antígenos de superficie que comparten homología con los antígenos de *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*[52,53]. Las respuestas inmunitarias a los antígenos de reacción cruzada de *Neisseria* comensales, en particular *N. lactamica,* podrían contribuir a la adquisición de inmunidad natural frente a *N. meningitidis*[54].

En ocasiones, especies de *Neisseria,* como *N. sicca, N. subflava, N. cinerea, N. lactamica* y otras, inducen infecciones invasivas en el ser humano. Entre estas infecciones, documentadas en diversos casos clínicos publicados, se incluyen meningitis, endocarditis, bacteriemia, infecciones oculares, pericarditis, empiema, peritonitis, artritis séptica, bursitis y osteomielitis. *N. cinerea* parece asociarse a una predisposición para provocar infecciones oculares en niños pequeños.

N. weaveri (antiguamente grupo M5 descrito por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC]) es un componente de la flora orofaríngea normal del perro y es una importante causa de infección en las heridas por mordedura de perro en el ser humano. En ocasiones, estas infecciones se asocian a bacteriemia.

En muchas de estas infecciones se ha administrado con eficacia penicilina y ampicilina. No obstante, se ha demostrado que los aislamientos de especies de *Neisseria* se caracterizan por una mayor resistencia a penicilina, de modo que es preciso efectuar pruebas de sensibilidad en los aislamientos causantes de infecciones invasivas; se utilizarán los resultados para guiar el tratamiento antimicrobiano.

La bacteria tiene una capacidad natural para captar el ADN. La recombinación genética se produce entre bacterias que constituyen la compleja flora de las vías respiratorias superiores. Los determinantes de virulencia son intercambiados con especies de *Neisseria* patogénicas, se transmiten genes que codifican proteínas de unión a la penicilina alteradas entre especies e in vivo tiene lugar una extensa

TABLA 213-2 Características bioquímicas y de crecimiento de *Neisseria* y *Moraxella catarrhalis*

	Producción de ácido a partir de										
Especies	*Glucosa*	*Maltosa*	*Sacarosa*	*Lactosa (ONPG)*	*Fructosa*	*H_2S**	*Oxidasa*	*CO_2 adicional*	*Crecimiento a 22 °C*	*Polisacárido*†	*Pigmento*‡
N. gonorrhoeae	+	–	–	–	–	–	+	MI	–	SC	–
N. meningitidis	+	+	–	–	–	–	+	I	–	SC	–
N. lactamica	+	+	–	+	–	+	+	v	v	–	+A
N. sicca	+	+	+	–	+	+	+	–	+	+	–(ligeramente A)
N. subflava	+	+	v	–	v	+	+	–	+	v	+A
N. mucosa	+	+	+	–	+	+	+	–	+	+	–(ligeramente A)
N. flavescens	–	–	–	–	–	+	+	–	+	+	+A
N. cinerea	–	–	–	–	–		+	–	v	–	Grisáceo
N. polysaccharea	+	+	–	–	–		+		–	+	–(ligeramente A)
N. elongata	–	–	–	–	–		+		+	–	Grisáceo/ ligeramente A
N. weaveri	–	–	–	–		+	+		+	–	–(ligeramente A)
M. catarrhalis	–	–	+	–	–	+	+	–	v	–	Grisáceo

*Con papel de acetato de plomo.
†Síntesis de polisacárido a partir de sacarosa al 5%.
‡En la interpretación de Loeffler.
A, amarillo; I, importante para el crecimiento; MI, muy importante para el crecimiento; ONPG, O-nitrofenol-β-D-galactopiranósido; SC, sin crecimiento; v, variable.
De Gröschel DM. *Moraxella catarrhalis* and other gram-negative cocci. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995:1926.

recombinación interespecie de diversos genes[55-57]. Estas observaciones tienen importantes implicaciones en el papel de la adquisición de resistencia antimicrobiana y la evolución de los patógenos en las vías respiratorias del ser humano. De hecho, la transferencia interespecie de genes *penA* desde especies de *Neisseria* comensales es un importante mecanismo de adquisición de resistencia a penicilina entre *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*[55].

Otras *Moraxella*

Las bacterias del género *Moraxella* son comensales normales de las vías respiratorias superiores del ser humano y en ocasiones se aíslan de la piel y el tracto urogenital. En general, las especies se diferencian desde un punto de vista bioquímico. En la tabla 213-3 se demuestran las reacciones bioquímicas y las características de crecimiento usadas para distinguir entre diferentes especies de *Moraxella*.

Las especies de *Moraxella* diferentes de *M. catarrhalis* son patógenos excepcionales en el ser humano. En diversas publicaciones se ha destacado el papel de otras *Moraxella* como patógenos oculares. Estas bacterias provocan conjuntivitis, queratitis y, alguna vez, endoftalmitis[58-60]. En la mayoría de los episodios de queratitis por *Moraxella* se detecta un cuadro ocular local predisponente. La curación puede requerir semanas o meses. Las especies de *Moraxella* son sensibles a todos los antibióticos oculares tópicos convencionales.

En diversos casos clínicos publicados se ha establecido el papel de especies de *Moraxella* como causas raras de infecciones invasivas en el ser humano, como endocarditis, bacteriemia, artritis séptica, pericarditis purulenta, celulitis y meningitis. Los pacientes que experimentan meningitis debida a especies de *Moraxella* se caracterizan por una elevada frecuencia de deficiencias del complemento hereditarias y adquiridas, que, tras el restablecimiento, deben ser investigadas[61].

En los aislamientos obtenidos de localizaciones normalmente estériles debe efectuarse un análisis de la sensibilidad antimicrobiana, pero, en general, las especies de *Moraxella* suelen ser sensibles a penicilinas y cefalosporinas.

Kingella

HISTORIA Y MICROBIOLOGÍA

La clasificación taxonómica actual incluye a *Kingella* en la familia Neisseriaceae. *Kingella* es un patógeno gramnegativo que varía desde cocoide hasta un bacilo de tamaño medio con los extremos ahusados.

TABLA 213-3 Procedimientos de laboratorio usados para la identificación de *Moraxella, Oligella*, microorganismos de tipo *Moraxella* y *Kingella*

Especies	*Motilidad*	*Oxidasa*	*Catalasa*	*OF glucosa*	*Suero requerido*	*Ureasa*	*Indol*	*Nitrato*	*Fenilalanina*	*Gelatina*	*Asimilación de acetato*	*Crecimiento en agar de MacConkey*
M. catarrhalis	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	v	v
M. lacunata	–	+	+	–	+	–	–	+	v	v	–	–
M. nonliquefaciens	–	+	+	–	v	–	–	+	–	–	–	–
M. osloensis	–	+	+	–	–	–	–	v	v	–	+	v
M. phenylpyruvica	–	+	+	–	–	+	–	v	+	–	v	v
M. atlantae	–	+	+	–	+	–	–	–	–	–	v	+
O. urethralis	–	+	+	–	–	–	–	–	+	–	v	+
N. weaveri (M-5)	–	1	+	–	–	–	–	–	+	–	–	–
N. elongata (M-6)	–	+	–	–	–	–	–	1	–	–	v	v
*K. kingae**	–	+	–	F†	–	–	–	–	–	–		v
K. indologenes	–	+	–	F	–	–	+	–	–	–		
K. denitrificans	–	+	–	F	–	–	–	1	–	–		–

*La mayoría de las cepas manifiestan capacidad hemolítica en agar-sangre.
†Puede requerir ≥3 días; algunas cepas requieren un suplemento de suero.
OF, oxidación o fermentación; v, variable.
De Gröschel DM. *Moraxella catarrhalis* and other gram-negative cocci. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995:1926.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Se han identificado cuatro especies: *K. kingae, K. indologenes, K. denitrificans* y *K. oralis*. Las especies de esta bacteria se han aislado de muestras de las vías respiratorias del ser humano y previamente se han reconocido como una causa excepcional de enfermedad en el ser humano. No obstante, en las dos últimas décadas, las infecciones causadas por *Kingella* se han reconocido con una frecuencia sorprendente en publicaciones procedentes de Estados Unidos, Europa e Israel.

Su mayor reconocimiento podría ser consecuencia de varios factores. Puesto que la bacteria es de crecimiento lento y difícil, con requisitos especiales de cultivo, con frecuencia es necesario que el laboratorio de microbiología preste una atención especial a su aislamiento. Por ejemplo, con frecuencia, en el líquido articular, *K. kingae* no crecerá si se siembra directamente en medios sólidos, pero crecerá si se inocula el líquido articular en frascos de hemocultivo[62,63]. Otro factor que explica el mayor reconocimiento de *Kingella* como patógeno humano es que probablemente muchos laboratorios han identificado por error la bacteria como *Moraxella* y otras *Neisseria*. Por último, antes *Kingella* no era conocida por la mayor parte del personal de los laboratorios de microbiología clínica y es probable que se descartara frecuentemente como un contaminante.

K. kingae, el patógeno humano más habitual de las especies de *Kingella,* crece en agar-sangre y agar-chocolate, pero no crece en el agar de MacConkey. La bacteria tiene tendencia a resistir la decoloración y puede confundirse en ocasiones con un microorganismo grampositivo. Es oxidasa-positivo, produce ácido a partir de la glucosa y la maltosa y carece de catalasa, ureasa e indol. En la tabla 213-3 se citan las diversas características que la distinguen de bacterias relacionadas.

Apenas se conoce la patogenia de las infecciones por *K. kingae*. El análisis de las secuencias de ADN ha sugerido la presencia de una variabilidad considerable entre cepas, y las diferentes cepas pueden demostrar grados variables de virulencia[64]. Recientemente, en *K. kingae* se ha identificado una toxina RTX con una amplia especificidad celular[65].

EPIDEMIOLOGÍA Y COLONIZACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Con frecuencia, *K. kingae* coloniza la faringe de niños pequeños. En un estudio prospectivo en el que se efectuaron cultivos cada 2 semanas durante 11 meses, en el 73% de todos los niños se identificó como mínimo un cultivo faríngeo positivo para la bacteria[66]. No se ha recuperado de cultivos de la nasofaringe. La mayor tasa de colonización se observa en niños de 6 meses a 4 años de edad, lo que corresponde con la incidencia máxima de edad de la infección invasiva. Los lactantes de menos de 6 meses de edad no son colonizados. Este patrón de colonización es paralelo al de otros patógenos de las vías respiratorias, como *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae,* que muestran tasas bajas de colonización en el período neonatal (es de suponer que como consecuencia de la transferencia de anticuerpos maternos), seguidas de tasas mayores de colonización e infección en los primeros meses de vida y en la infancia, con una incidencia decreciente de la infección en la edad adulta. El patógeno se transmite de persona a persona, y en las guar-derías se han observado brotes de infección invasiva[64,67].

En los estudios de microbiología efectuados en la cavidad oral del ser humano, con frecuencia se aisló una bacteria similar a *Eikenella corrodens* de la placa bacteriana[68]. En función de las secuencias ribosómicas 16S, estos microorganismos se consideraron una nueva especie, denominada *K. oralis*[69]. La bacteria está presente en la placa o en la superficie dental de la mayoría de los individuos con o sin enfermedad periodontal[70]. En estos momentos se desconoce el papel de la bacteria en esta enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

K. kingae es el patógeno humano más frecuente de las especies de *Kingella*. Alrededor del 90% de la enfermedad invasiva que provoca se da en niños menores de 4 años de edad, especialmente en los de 6 meses a 2 años de edad[71]. En lactantes menores de 6 meses no se han descrito infecciones invasivas. La infección demuestra una distribución estacional, siendo la tasa de casos mayor en otoño y en invierno[72]. Las manifestaciones clínicas más habituales son las infecciones óseas, la endocarditis y la bacteriemia.

Infecciones óseas

K. kingae se caracteriza por una predisposición destacada a provocar infecciones óseas en niños pequeños[73-76]. La más habitual es la artritis séptica. La enfermedad afecta sobre todo a las grandes articulaciones de carga, especialmente la rodilla y el tobillo. En general, la tinción de Gram del líquido articular es negativa. El diagnóstico se establece aislando el microorganismo a partir del cultivo del líquido articular. La inoculación de frascos de hemocultivo con líquido articular mejora sustancialmente la probabilidad de aislamiento en comparación con la inoculación directa de placas de agar[62,63]. Los análisis basados en la PCR han revelado que *K. kingae* es una causa más habitual de infección osteoarticular de lo que indica el cultivo[77,78]. La osteomielitis que provoca con frecuencia afecta a los huesos de la extremidad inferior. El inicio es insidioso y, en general, el diagnóstico se retrasa. La invasión hematógena del disco intervertebral por la bacteria se observa sobre todo en los espacios intervertebrales lumbares, pero puede afectar a cualquier nivel[76,79].

Endocarditis

En comparación con otras manifestaciones clínicas de las infecciones por *Kingella,* la endocarditis puede observarse a cualquier edad, incluidos niños en edad escolar y adultos. Afecta tanto a las válvulas nativas como a las protésicas. Aunque muchos casos se dan en pacientes con valvulopatías preexistentes, *Kingella* puede inducir también una endocarditis en válvulas sanas. Además de *K. kingae,* los casos de endocarditis también pueden estar causados por *K. denitrificans* y *K. indologenes*. Las especies de *Kingella* forman parte de un grupo de microorganismos denominado HACEK que incluye bacterias de cultivo difícil y que provocan endocarditis; está formado por: *Haemophilus parainfluenzae;* tres especies de *Aggregatibacter (A. [Haemophilus] aphrophilus, A. [Haemophilus] paraphrophilus* y *A. [Actinobacillus] actinomycetemcomitans); Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *K. kingae*. Las dificultades para aislar e identificar la bacteria en hemocultivos se suelen traducir en un retraso del diagnóstico, lo que podría explicar la tasa relativamente alta de morbilidad descrita en la endocarditis. Debido a su naturaleza grave, en todos los pacientes con bacteriemia por *Kingella* es necesaria una valoración cuidadosa para la presencia de endocarditis.

Bacteriemia

Alrededor del 50% de los niños con bacteriemia por *K. kingae* presentan un foco concomitante, como el hueso. El resto presenta bacteriemia oculta. El supuesto origen de la bacteriemia son las vías respiratorias.

Otras infecciones

En una serie de casos clínicos publicados se han documentado especies de *Kingella* como causa de infecciones de diferente localización, como neumonía, epiglotitis, meningitis, infecciones de los tejidos blandos e infecciones oculares.

TRATAMIENTO

No se ha estudiado con detalle la sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *Kingella*. Las especies parecen ser sensibles a diversas penicilinas y cefalosporinas, aunque se ha identificado un aislamiento individual de *K. kingae* productora de β-lactamasa[80-82]. Es preciso que los aislamientos asociados a enfermedad se examinen para la sensibilidad antimicrobiana; si es sensible, debe administrarse una penicilina o una cefalosporina. Otros antimicrobianos con actividad in vitro son los aminoglucósidos, la trimetoprima-sulfametoxazol, las tetraciclinas, la eritromicina y las fluoroquinolonas.

Los antimicrobianos de elección para el tratamiento de la endocarditis debida a especies de *Kingella* (y a otros microorganismos del grupo HACEK) son las cefalosporinas de tercera generación cefotaxima o ceftriaxona[83]. La duración del tratamiento de la endocarditis de válvulas nativas será de 3-4 semanas y, en el caso de las protésicas, de 6 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berk SL. From *Micrococcus* to *Moraxella*—the reemergence of *Branhamella catarrhalis*. *Arch Intern Med* 1990;**150**:2254-7.
2. Catlin BW. Transfer of the organism named *Neisseria catarrhalis* to *Branhamella* genus. *Int J Syst Bacteriol* 1970;**20**:155-9.
3. Murphy TF. *Branhamella catarrhalis*: Epidemiology, surface antigenic structure, and immune response. *Microbiol Rev* 1996;**60**:267-79.
4. Karalus R, Campagnari A. *Moraxella catarrhalis*: A review of an important human mucosal pathogen. *Microbes Infect* 2000;**2**:547-59.
5. Murphy TF. Vaccine development for non-typeable *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: Progress and challenges. *Expert Rev Vaccines* 2005;**4**:843-53.
6. Speeleveld E, Fossepre J-M, Gordts B, et al. Comparison of three rapid methods, tributyrine, 4-methylumbelliferyl butyrate, and indoxyl acetate, for rapid identification of *Moraxella catarrhalis*. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:1362-3.
7. Janda WM, Montero MC, Wilcoski LM. Evaluation of the BactiCard *Neisseria* for identification of pathogenic *Neisseria* species and *Moraxella catarrhalis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;**21**:875-9.
8. Ejlertsen T, Thisted E, Ebbesen F, et al. *Branhamella catarrhalis* in children and adults. A study of prevalence, time of colonisation, and association with upper and lower respiratory tract infections. *J Infect* 1994;**29**:23-31.
9. Vaneechoutte M, Verschraegen G, Claeys G, et al. Respiratory tract carrier rates of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* in adults and children and interpretation of the isolation of *M. catarrhalis* from sputum. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:2674-80.
10. Faden H, Harabuchi Y, Hong JJ, et al. Epidemiology of *Moraxella catarrhalis* in children during the first 2 years of life: relationship to otitis media. *J Infect Dis* 1994;**169**:1312-7.
11. Aniansson G, Alm B, Andersson B, et al. Nasopharyngeal colonization during the first year of life. *J Infect Dis* 1992;**165**(S1): S38-42.
12. Leach AJ, Boswell JB, Asche V, et al. Bacterial colonization of the nasopharynx predicts very early onset and persistence of otitis media in Australian Aboriginal infants. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:983-9.
13. Peerbooms PG, Engelen MN, Stokman DA, et al. Nasopharyngeal carriage of potential bacterial pathogens related to day care attendance, with special reference to the molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae*. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:2832-6.
14. Revai K, McCormick DP, Patel J, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. *Pediatrics* 2006;**117**:1823-9.
15. Faden H, Duffy L, Wasielewski R, et al. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. *J Infect Dis* 1997;**175**:1440-5.
16. Dhooge I, Van Damme D, Vaneechoutte M, et al. Role of nasopharyngeal bacterial flora in the evaluation of recurrent middle ear infections in children. *Clin Microbiol Infect* 1999;**5**:530-4.
17. Prellner K, Christensen P, Hovelius B, et al. Nasopharyngeal carriage of bacteria in otitis-prone and non–otitis-prone children in day-care centres. *Acta Otolaryngol* 1984;**98**:343-50.
18. Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ, et al. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease. Burden of disease and immune response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:195-9.
19. Murphy TF, Brauer AL, Aebi C, et al. Identification of surface antigens of *Moraxella catarrhalis* as targets of human serum antibody responses in chronic obstructive pulmonary disease. *Infect Immun* 2005;**73**:3471-8.
20. Murphy TF, Brauer AL, Aebi C, et al. Antigenic specificity of the mucosal antibody response to *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease. *Infect Immun* 2005;**73**:8161-6.
21. Sethi S, Evans N, Grant BJB, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;**347**:465-71.
22. Ruckdeschel EA, Kirkham C, Lesse AJ, et al. Mining the *Moraxella catarrhalis* genome: Identification of potential vaccine antigens expressed during human infection. *Infect Immun* 2008;**76**:1599-607.
23. Heiniger N, Spaniol V, Troller R, et al. A reservoir of *Moraxella catarrhalis* in human pharyngeal lymphoid tissue. *J Infect Dis* 2007;**196**:1080-107.
24. Slevogt H, Seybold J, Tiwari KN, et al. *Moraxella catarrhalis* is internalized in respiratory epithelial cells by a trigger-like mechanism and initiates a TLR2- and partly NOD1-dependent inflammatory immune response. *Cell Microbiol* 2007;**9**:694-707.
25. Edwards KJ, Schwingel JM, Datta AK, et al. Multiplex PCR assay that identifies the major lipooligosaccharide serotype expressed by *Moraxella catarrhalis* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:6139-43.
26. Gjorloff Wingren A, Hadzic R, Forsgren A, et al. The novel IgD binding protein from *Moraxella catarrhalis* induces human B lymphocyte activation and Ig secretion in the presence of Th2 cytokines. *J Immunol* 2002;**168**:5582-8.
27. Jendholm J, Samuelsson M, Cardell LO, et al. *Moraxella catarrhalis*–dependent tonsillar B cell activation does not lead to apoptosis but to vigorous proliferation resulting in nonspecific IgM production. *J Leukoc Biol* 2008;**83**:1370-8.
28. Slevogt H, Maqami L, Vardarowa K, et al. Differental regulation of Moraxella catarrhalis-induced IL-8 response by PKC isoforms. *Eur Respir J* 2008;**31**:725-35.
29. Xie H, Gu XX. *Moraxella catarrhalis* lipooligosaccharide selectively upregulates ICAM-1 expression on human monocytes and stimulates adjacent naive monocytes to produce TNF-alpha through cellular cross-talk. *Cell Microbiol* 2008;**10**: 1453-67.
30. Luke NR, Jurcisek JA, Bakaletz LO, et al. Contribution of *Moraxella catarrhalis* type IV pili to nasopharyngeal colonization and biofilm formation. *Infect Immun* 2007;**75**:5559-64.
31. Ruohola A, Meurman O, Nikkari S, et al. Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: Prevalences of bacteria and viruses. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:1417-22.
32. Arguedas A, Dagan R, Leibovitz E, et al. A multicenter, open label, double tympanocentesis study of high dose cefdinir in children with acute otitis media at high risk of persistent or recurrent infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:211-8.
33. Kilpi T, Herva E, Kaijalainen T, et al. Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. *Pediatr Infect Dis J* 2001;**20**:654-62.
34. Aspin MM, Hoberman A, McCarty J, et al. Comparative study of the safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute otitis media in children. *J Pediatr* 1994;**125**:135-41.
35. Chonmaitree T, Owen MJ, Patel JA, et al. Effect of viral respiratory tract infection on outcome of acute otitis media. *J Pediatr* 1992;**120**:856-62.
36. DelBeccaro MA, Mendelman PM, Inglis AF, et al. Bacteriology of acute otitis media: A new perspective. *J Pediatr* 1992;**120**:81-4.
37. Faden H, Bernstein J, Stanievich J, et al. Effect of prior antibiotic treatment on middle ear disease in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;**101**:87-91.
38. Post JC, Preston RA, Aul JJ, et al. Molecular analysis of bacterial pathogens in otitis media with effusion. *JAMA* 1995;**273**: 1598-604.
39. Hendolin PH, Markkanen A, Ylikoski J, et al. Use of multiplex PCR for simultaneous detection of four bacterial species in middle ear effusions. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:2854-8.
40. Hendolin PH, Paulin L, Ylikoski J. Clinically applicable multiplex PCR for four middle ear pathogens. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:125-32.
41. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000. A state of the art review. *Clin Microbiol Rev* 2001;**14**:336-63.
42. Sethi S, Murphy TF. Infection in the course and pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;**359**:2355-65.
43. Sethi S, Muscarella K, Evans N, et al. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;**118**:1557-65.
44. Carr B, Walsh JB, Coakley D, et al. Prospective hospital study of community acquired lower respiratory tract infection in the elderly. *Respir Med* 1991;**85**:185-7.
45. Ahmed A, Broides A, Givon-Lavi N, et al. Clinical and laboratory aspects of Moraxella catarrhalis bacteremia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**:459-61.
46. Meyer GA, Shope TR, Waecker NJ Jr, et al. Moraxella (Branhamella) catarrhalis bacteremia in children. *Clin Pediatr (Phila)*, 1995;146-50.
47. Ioannidis JPA, Worthington M, Griffiths JK, et al. Spectrum and significance of bacteremia due to *Moraxella catarrhalis*. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:390-7.
48. Nissinen A, Gronroos P, Huovinen P, et al. Development of β-lactamase–mediated resistance to penicillin in middle-ear isolates of Moraxella catarrhalis in Finnish children, 1978-1993. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:1193-6.
49. Bootsma HJ, van Dijk H, Vauterin P, et al. Genesis of β-lactamase-producing *Moraxella catarrhalis*: Evidence for transformation-mediated horizontal transfer. *Mol Microbiol* 2000;**36**:93-104.
50. Schmitz FJ, Beeck A, Perdikouli M, et al. Production of BRO beta-lactamases and resistance to complement in European *Moraxella catarrhalis* isolates. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:1546-8.
51. Aho EL, Murphy GL, Cannon JG. Distribution of specific DNA sequences among pathogenic and commensal *Neisseria* species. *Infect Immun* 1987;**55**:1009-13.
52. Serino L, Virji M. Phosphorylcholine decoration of lipopolysaccharide differentiates commensal *Neisseriae* from pathogenic strains: Identification of licA-type genes in commensal *Neisseriae*. *Mol Microbiol* 2000;**35**:1550-9.
53. Snyder LA, Saunders NJ. The majority of genes in the pathogenic *Neisseria* species are present in non-pathogenic *Neisseria lactamica*, including those designated as "virulence genes". *BMC Genomics* 2006;**7**:128.
54. Troncoso G, Sanchez S, Criado MT, et al. Analysis of *Neisseria lactamica* antigens putatively implicated in acquisition of natural immunity to *Neisseria meningitidis*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;**34**:9-15.
55. Bowler LD, Zhang Q-Y, Riou J-Y, et al. Interspecies recombination between the *penA* genes of *Neisseria meningitidis* and commensal *Neisseria* species during the emergence of penicillin resistance of *N. meningitidis*: Natural events and laboratory simulation. *J Bacteriol* 1994;**176**:333-7.
56. Feil E, Zhou J, Smith JM, et al. A comparison of the nucleotide sequences of the *adk* and *recA* genes of pathogenic and commensal *Neisseria* species: Evidence for extensive interspecies recombination within *adk*. *J Mol Evol* 1996;**43**:631-40.
57. Snyder LA, McGowan S, Rogers M, et al. The repertoire of minimal mobile elements in the *Neisseria* species and evidence that these are involved in horizontal gene transfer in other bacteria. *Mol Biol Evol* 2007;**24**:2802-15.
58. Schaefer F, Bruttin O, Zografos L, et al. Bacterial keratitis: A prospective clinical and microbiological study. *Br J Ophthalmol* 2001;**85**:842-7.
59. Laukeland H, Bergh K, Bevanger L. Posttrabeculectomy endophthalmitis caused by *Moraxella nonliquefaciens*. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:2668-770.
60. Das S, Constantinou M, Daniell M, et al. *Moraxella* keratitis: Predisposing factors and clinical review of 95 cases. *Br J Ophthalmol* 2006;**90**:1236-8.
61. Fijen CAP, Kuijper EJ, Tjia HG, et al. Complement deficiency predisposes for meningitis due to nongroupable meningococci and *Neisseria*-related bacteria. *Clin Infect Dis* 1994;**18**:780-4.
62. Host B, Schumacher H, Prag J, et al. Isolation of *Kingella kingae* from synovial fluids using four commercial blood culture bottles. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;**19**:608-11.
63. Yagupsky P, Dagan R, Howard CW, et al. High prevalence of *Kingella kingae* in joint fluid from children with septic arthritis revealed by the BACTEC blood culture system. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:1278-81.
64. Kiang KM, Ogunmodede F, Juni BA, et al. Outbreak of osteomyelitis/septic arthritis caused by *Kingella kingae* among child care center attendees. *Pediatrics* 2005;**116**:e206-13.
65. Kehl-Fie TE, St. Geme JW 3rd. Identification and characterization of an RTX toxin in the emerging pathogen *Kingella kingae*. *J Bacteriol* 2007;**189**:430-6.
66. Yagupsky P, Dagan D, Prajgrod F, et al. Respiratory carriage of Kingella kingae among healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:673-8.
67. Yagupsky P, Erlich Y, Ariela S, et al. Outbreak of Kingella kingae skeletal system infections in children in daycare. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:526-32.
68. Chen C-KC, Dunford RG, Reynolds HS, et al. *Eikenella corrodens* in the human oral cavity. *J Periodontol* 1989;**60**:611-6.
69. Dewhirst FE, Chen C-KC, Paster BJ, et al. Phylogeny of species in the family *Neisseriaceae* isolated from human dental plaque and description of *Kingella oralis* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1993;**43**:490-9.
70. Chen C. Distribution of a newly described species, *Kingella oralis*, in the human oral cavity. *Oral Microbiol Immunol* 1996;**11**:425-7.
71. Slonim A, Steiner M, Yagupsky P. Immune response to invasive *Kingella kingae* infections, age-related incidence of disease, and levels of antibody to outer-membrane proteins. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:521-7.
72. Yagupsky P, Peled N, Katz O. Epidemiological features of invasive *Kingella kingae* infections and respiratory carriage of the organism. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:4180-4.
73. Dodman T, Robson J, Pincus D. *Kingella kingae* infections in children. *J Paediatr Child Health* 2000;**36**:87-90.
74. Moylett EH, Rossmann SN, Epps HR, et al. Importance of Kingella kingae as a pediatric pathogen in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2000;**19**:263-5.
75. Birgisson H, Steingrimsson O, Gudnason T. *Kingella kingae* infections in paediatric patients: 5 cases of septic arthritis, osteomyelitis and bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 1997;**29**:495-8.
76. Garron E, Viehweger E, Launay F, et al. Nontuberculous spondylodiscitis in children. *J Pediatr Orthop* 2002;**22**:321-8.
77. Verdier I, Gayet-Ageron A, Ploton C, et al. Contribution of a broad range polymerase chain reaction to the diagnosis of osteoarticular infections caused by Kingella kingae: description of twenty-four recent pediatric diagnoses. *Pediatr Infect Dis J* 2005;**24**:692-6.
78. Chometon S, Benito Y, Chaker M, et al. Specific real-time polymerase chain reaction places Kingella kingae as the most common cause of osteoarticular infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:377-81.
79. Amir J, Schockelford PG. *Kingella kingae* intervertebral disk infection. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:1083-6.
80. Yagupsky P, Katz O, Peled N. Antibiotic susceptibility of *Kingella kingae* isolates from respiratory carriers and patients with invasive infections. *J Antimicrob Chemother* 2001;**47**:191-3.
81. Kugler KC, Biedenbach DJ, Jones RN. Determination of the antimicrobial activity of 29 clinically important compounds tested against fastidious HACEK group organisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;**34**:73-6.
82. Sordillo EM, Rendel M, Sood R, et al. Septicemia due to β-lactamase-positive *Kingella kingae*. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:818-9.
83. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995;**274**:1706-13.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

214 *Vibrio cholerae*

CARLOS SEAS | EDUARDO GOTUZZO

Históricamente, el cólera es una enfermedad diarreica epidémica preocupante que sigue afectando a diferentes regiones del mundo, y acarrea limitaciones económicas sustanciales en los países en vías de desarrollo, de por sí ya muy pobres. Las epidemias más recientes son la extensión latinoamericana de la séptima pandemia de cólera acontecida a principios de 1991, la epidemia de cólera en Zaire de 1994 y la epidemia causada por *Vibrio cholerae* serogrupo O139 en 1992 en Asia (fig. 214-1). Estas epidemias demuestran que todavía no es posible predecir cuándo y dónde se iniciará una nueva, qué tratamiento apropiado podría reducir la mortalidad hasta tasas inferiores al 1% y qué cambios siguen teniendo lugar en la causa de esta antigua enfermedad.

El término *cólera* tiene un origen antiguo y deriva de las palabras griegas que significan «flujo de bilis»[1]. Thomas Sydenham fue el primero en distinguir el cólera, la enfermedad, de la cólera, el estado de ira[1]. Propuso el término de *colera morbus* para la enfermedad. Puesto que en las descripciones previas se confundía el cólera con otras enfermedades diarreicas, su historia moderna se inició con la descripción de este médico en 1817.

La era moderna del cólera se caracteriza por siete pandemias. Las primeras seis acontecieron entre 1817 y 1923. Es probable que estas pandemias se debieran a *V. cholerae* serotipo O1 del biotipo clásico y en buena parte originado en Asia, generalmente en India, con una extensión posterior a Europa y el continente americano. En Italia, en 1854, Filippo Pacini publicó sus observaciones al descubrir un bacilo curvo en las heces de las víctimas de cólera, y acuñó el término de *Vibrio cholerae* para el patógeno[2]. En 1883, Robert Koch hizo el mismo descubrimiento. Durante la segunda pandemia, que afectó a Londres en 1849, gracias a la brillante investigación de John Snow, se reconoció la transmisión de la enfermedad, incluso antes de conocer su causa. Al impedir el acceso al agua contaminada, redujo la transmisión del cólera en un área de Londres.

La séptima pandemia de la infección difirió de las seis previas. Esta pandemia estuvo causada por el biotipo El Tor de *V. cholerae* serotipo O1, un biotipo aislado por primera vez en Egipto a principios de siglo y asociado a casos esporádicos hasta 1961. En este año, en lugar de en India, la pandemia se originó en las islas Célebes, Indonesia. Esta pandemia ha sido la más prolongada y ha afectado a un mayor número de países y continentes que las otras seis. Su última extensión en Sudamérica ocurrió en 1991, donde causó mayores tasas de ataque que las descritas durante el último siglo, pero menores tasas de mortalidad[3]. La pandemia persiste en muchos países; por ejemplo, entre 1995 y 2005 se documentaron 632 brotes a ProMED y el 66% de ellos procedían de África[4]. En 2007, 53 países documentaron oficialmente 177.963 casos a la Organización Mundial de la Salud, con 4.031 muertes; el 94% de estos casos correspondieron a África. No obstante, se estima que tan sólo el 1% del número real de casos se documenta oficialmente[5]. Durante 2007, el cólera epidémico se limitó en gran medida a África; se documentaron casos en 34 países y cinco de ellos (Angola, Etiopía, Republica Democrática del Congo, Somalia y Sudán) representaron el 76% del número total de casos y de la mortalidad. Explican la elevada prevalencia y tasa de mortalidad que siguen observándose en África los conflictos sociales, la pobreza, la falta de condiciones higiénicas y de infraestructuras sanitarias y la falta de acceso a la asistencia sanitaria[6].

Por último, en octubre de 1992, en Madras, India, se observó una epidemia similar al cólera, en absoluto predecible; más tarde se documentaron casos en todo el golfo de Bengala[7]. El responsable de esta epidemia fue *V. cholerae* del nuevo serogrupo O139, el primero que no era serotipo O1. La epidemia se propagó por el continente asiático, con casos importados documentados a partir de los países ricos[8-10]. Algunos la consideran la octava pandemia de cólera[11], aunque ha permanecido confinada a Bangladesh e India. Hoy en día, el serogrupo O139 coexiste con *V. cholerae* O1, que sigue siendo responsable de las epidemias continuas en Bangladesh[12].

Microbiología

V. cholerae es un bacilo gramnegativo curvo que mide 1-3 µm de longitud y 0,5-0,8 µm de diámetro. Pertenece a la familia Vibrionaceae y comparte características comunes con la familia Enterobacteriaceae. La bacteria posee un flagelo polar único que le confiere el movimiento irregular observado en el examen microscópico. La estructura antigénica de este patógeno es similar a la de otros miembros de la familia Enterobacteriaceae, con un antígeno H flagelar y un antígeno O somático. El antígeno O se utiliza para clasificar con más detalle a la bacteria en los serogrupos O1 y no O1. Hasta la fecha se han identificado unos 206 serogrupos, pero sólo se han asociado con infección clínica y un potencial pandémico los serogrupos O1 y O139.

V. cholerae O1 puede clasificarse en tres serotipos de acuerdo con la presencia de antígenos somáticos y en dos biotipos de acuerdo con las características fenotípicas específicas. El serotipo Inaba es portador de los antígenos A y C; el serotipo Ogawa es portador de los antígenos A y B, y el serotipo Hikojima es portador de los tres antígenos, A, B y C. No se dispone de pruebas de un espectro clínico diferente entre estos serotipos de *V. cholerae*. Durante las epidemias, puede producirse un cambio de un serotipo por otro[13,14]. A partir de Bangladesh, se ha descrito una conducta de ciclos del serotipo; el predominio de uno sobre otros depende del nivel de inmunidad de la población[15]. Las diferencias entre los dos biotipos de *V. cholerae* O1 son notables. El biotipo clásico, probablemente responsable de las seis primeras epidemias de cólera, induce un número aproximadamente igual de casos sintomáticos y asintomáticos. Por el contrario, el biotipo El Tor induce infecciones más asintomáticas, con una proporción de 20-100 infecciones asintomáticas con respecto a un caso sintomático. El biotipo clásico está confinado al sur de Bangladesh, mientras que el biotipo El Tor es responsable de la pandemia actual. Estos dos biotipos no derivan el uno del otro, sino más bien de cepas no toxigénicas ambientales[16]. Han coexistido durante décadas en su medio natural, posiblemente con una interacción genética para producir híbridos, como se ha documentado recientemente en pacientes procedentes de Bangladesh y Mozambique[17]. La persistencia del biotipo clásico ha sugerido la posible necesidad de desarrollar vacunas multivalentes. El serogrupo O139 está formado por varias cepas diversas genéticamente, tanto toxigénicas como no toxigénicas, y se han identificado como mínimo nueve ribotipos diferentes[18]. Este nuevo serogrupo está más próximo genéticamente a *V. cholerae* El Tor y podría haberse originado a partir de él, adquiriendo características distintivas de un donante no identificado, probablemente un vibrio no O1, a través de la recombinación del material genético[18].

AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN

V. cholerae serotipo O1 o O139 puede observarse con facilidad mediante examen en campo oscuro. En una muestra de heces de pacientes con enfermedad clínica, los movimientos caóticos y el elevado número de bacterias observado son característicos de la infección por *V. cholerae*. El uso de antisueros específicos frente al serotipo neutraliza el movimiento de estos vibrios y permite confirmar el diagnóstico. Sin embargo, en condiciones epidémicas, la presencia de bacterias con movimientos rápidos en microscopia de campo oscuro en una muestra de heces de pacientes con sospecha de cólera es suficiente para establecer el diagnóstico, pero se requiere una confirmación definitiva con el aislamiento de la bacteria en un cultivo. Para el aislamiento a partir de muestras de heces se requiere un medio específico. Los dos más

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

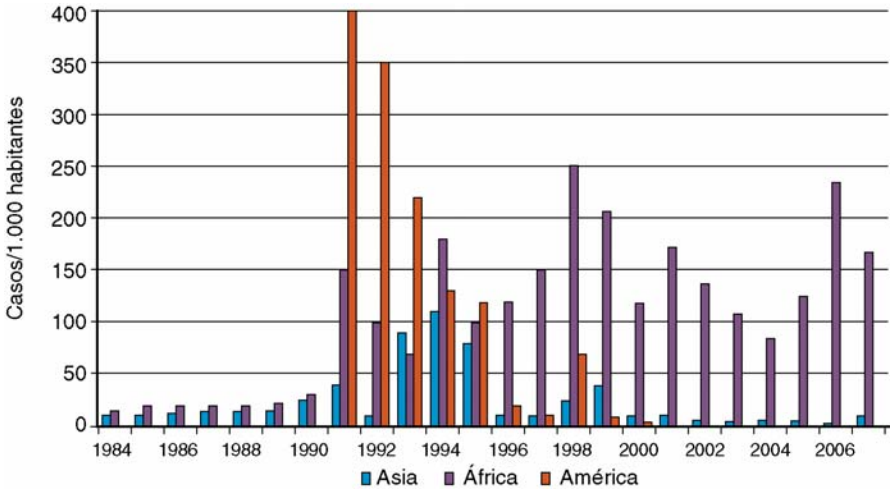


Figura 214-1 Casos de cólera notificados a la Organización Mundial de la Salud desde 1984 a 2007. Desde 1990, se ha observado un incremento sustancial del número de casos. Esto es consecuencia de las grandes epidemias de cólera provocadas por *V. cholerae* serogrupo O1 en América y África, y de la aparición de un nuevo serogrupo, O139, en Asia. En la actualidad, la enfermedad se limita al continente africano. *(Adaptada de World Health Organization. Cholera.* Wkly Epidemiol Rec. *2008;83:269-284.)*

utilizados son el agar-sacarosa con las sales biliares tiosulfato y citrato y el agar-gelatina con taurocolato y telurita. Estos dos medios se caracterizan por tener idéntica sensibilidad para el aislamiento de *V. cholerae* O1 o O139. Cuando el número de bacterias en las heces es reducido o cuando se evalúan muestras ambientales para la presencia del patógeno, pueden utilizarse medios enriquecidos o pueden añadirse antibióticos al medio de cultivo[19]. Recientemente se han descrito una sensibilidad y especificidad elevadas utilizando un análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y un análisis de amplificación en tiempo real basado en la secuencia de ácidos nucleicos para detectar la bacteria en muestras de heces y ambientales[20-22]. Sobre el terreno, se puede establecer un diagnóstico rápido de cólera utilizando tiras indicadoras inmunocromatográficas muy sensibles y específicas que se aplican a las heces frescas[23].

Fisiopatología

V. cholerae O1 y O139 provoca enfermedad clínica a través de la secreción de una enterotoxina que favorece la secreción de líquidos y electrólitos en el intestino delgado. La dosis infecciosa de la bacteria varía con el vehículo. Cuando es el agua, se requiere un mayor número de bacterias (10^3 a 10^6) para provocar la enfermedad, pero, cuando el vehículo son los alimentos, la cantidad necesaria es menor (10^2 a 10^4)[24]. Las situaciones que reducen la acidez gástrica, como la administración de antiácidos o antagonistas H_2, una gastrectomía o una gastritis crónica inducida por *Helicobacter pylori,* aumentan el riesgo de contraer la enfermedad y predisponen al paciente a formas clínicas más graves. Se produce la toxina, pero *V. cholerae* no invade la pared intestinal y apenas se detectan neutrófilos en las heces. El período de incubación varía con la dosis infecciosa y la acidez gástrica, y persiste 12-72 horas.

Tanto Koch como Snow sospechaban que una toxina era responsable de algunas de las manifestaciones de la enfermedad, pero, en 1959, De y Dutta y cols., que trabajaban en dos laboratorios diferentes, demostraron en modelos animales que la bacteria favorece la secreción intestinal[25,26]. Por último, en 1969, Finkelstein y LoSpalluto purificaron la toxina[27]. La toxina posee cinco subunidades B y dos subunidades A. Las subunidades B permiten su fijación a un receptor específico, un ganglíosido (GM_1) localizado en la superficie de las células que revisten la mucosa intestinal del ser humano y de algunos otros mamíferos. La subunidad activa, o A, tiene dos componentes, A1 y A2, unidos por un enlace disulfuro. La activación del componente A1 por la adenilatociclasa da lugar a un aumento neto de adenosinmonofosfato cíclico, que impide la absorción de sodio y cloro por las microvellosidades y favorece la secreción de cloro y agua por las células de las criptas. La consecuencia de estos acontecimientos es la producción de una diarrea acuosa con una concentración de electrólitos similar a la del plasma, como se muestra en la tabla 214-1.

Hoy en día, se ha desvelado la secuencia genómica completa de *V. cholerae* O1 El Tor. El material genético consiste en dos cromosomas circulares; el mayor contiene 3 megabases y el menor, 1,07 megabases[28]. Los genes de virulencia principales son *ctx*A y *ctx*B, que codifican las subunidades A y B de la toxina, respectivamente, y *tcp*A, que codifica el pilus corregulado por la toxina. La regulación de la expresión de estos genes es compleja. Factores ambientales, como la luz solar y posiblemente otros, pueden influir en la expresión de los genes que codifican la toxina del patógeno[29].

Epidemiología

El cólera se asocia a características epidemiológicas exclusivas. Quizás la más fascinante sea la predisposición a provocar epidemias con una posibilidad pandémica y su capacidad para permanecer endémico en todas las regiones afectadas[30]. Estos dos patrones epidemiológicos, el epidémico y el endémico, se resumen en la tabla 214-2. En función del patrón epidemiológico, el reconocimiento de los diferentes grupos de edad en riesgo es útil para establecer las medidas profilácticas.

Los nuevos conocimientos sobre el ciclo vital del patógeno han permitido entender mejor la transmisión de la infección. La bacteria vive en medios acuáticos, que son sus reservorios naturales[31]. Las cepas tanto O1 como no O1 coexisten en estos medios, predominando las no O1 y O1 no toxigénicas sobre las O1 toxigénicas[32]. En su medio natural, el patógeno vive unido a un tipo de alga o al caparazón de los crustáceos y los copépodos planctónicos, que coexisten de un modo simbiótico

TABLA 214-1 Concentración de electrólitos en las heces de pacientes con cólera y soluciones habituales usadas como tratamiento

	Concentración de electrólitos y glucosa (mmol/l)				
	Na^+	Cl^-	K^+	HCO_3^-	Glucosa
Muestras de heces de pacientes con cólera					
Adultos	130	100	20	44	
Niños	100	90	33	30	
Soluciones intravenosas					
Ringer lactato	130	109	4	28*	0
Dhaka	133	98	13	48	0
Suero fisiológico	154	154	0	0	0
Polielectrolítica Perú	90	80	20	30	111
Osmolaridad reducida, SRO OMS	75	65	20	10†	75

*La solución Ringer lactato no contiene HCO_3^-, sino lactato
†El bicarbonato es reemplazado por citrato trisódico, que, en las bolsas, persiste más tiempo que el bicarbonato.
SRO OMS, solución de rehidratación oral de la Organización Mundial de la Salud.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 214-2 Patrones epidemiológicos del cólera

Características epidemiológicas	*Patrón epidémico*	*Patrón endémico*
Edad de mayor riesgo	Todas las edades	Niños, 2-15 años
Modos de transmisión	Introducción única con transmisión fecal-oral	Múltiples modos: agua, alimentos, transmisión fecal-oral
Reservorio	No	Reservorio acuático
Infecciones asintomáticas	Menos habitual	Más habitual individuos asintomáticos
Inmunidad de la población	No preexistente	Preexistente; las pruebas de infección aumentan con la edad
Transmisión secundaria	Alta	Variable

Adaptada de Glass RI, Black RE. The epidemiology of cholera. En: Barua D, Greenough WB III, eds. *Cholera*. New York: Plenum Press; 1992:129-154.

(fig. 214-2)[33,34]. Cuando las condiciones ambientales, como la temperatura, la salinidad y la disponibilidad de nutrientes, son adecuadas, el patógeno se multiplica y puede sobrevivir durante años en un ciclo de vida libre sin la intervención del ser humano. De lo contrario, cuando las condiciones no son apropiadas para su crecimiento, la bacteria pasa de un estado activo metabólico a un estado inactivo[32]. En este estado, la bacteria no puede aislarse por cultivo a partir del agua en medios estándar o enriquecidos, pero parece sobrevivir en condiciones ambientales difíciles. Se han utilizado técnicas inmunofluorescentes con anticuerpos monoclonales para detectar la bacteria inactiva[35]. Desde un punto de vista experimental, al igual que en individuos voluntarios, en el laboratorio se ha obtenido el cambio de un estado no aislable por cultivo a otro aislable[36]. La bacteria también puede persistir en el ambiente y adopta una forma rugosa, visible, en un agar especial, el agar de Luria[37]. Recientemente, se ha demostrado que puede formar biopelículas, es decir, comunidades de bacterias asociadas por la superficie con una mayor supervivencia en condiciones negativas, que pueden transformarse en bacterias activas e inducir epidemias[38]. El ser humano infectado puede eliminar la bacteria durante un período prolongado, en ocasiones de meses o años. Las pruebas recientes han sugerido que *V. cholerae* puede regular al alza algunos genes en el intestino del ser humano, dando lugar a un estado hiperinfeccioso breve[39]. Es interesante destacar que las familias en contacto con un paciente con enfermedad aguda que elimina grandes cantidades de *V. cholerae* O1 Inaba El Tor por las heces tienen más probabilidades de desarrollar la infección que aquéllas en contacto con cepas ambientales. Asimismo, la abundancia de *V. cholerae* O1 en el intestino de pacientes infectados está determinada en parte por la presencia de fagos líticos[40].

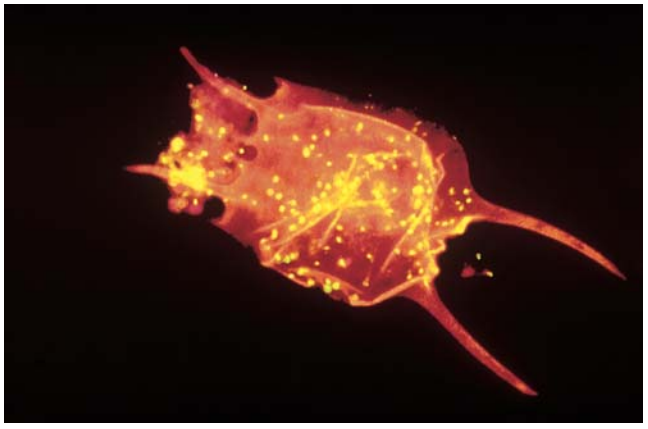


Figura 214-2 *Vibrio cholerae* unido a un copépodo planctónico teñido con técnicas de fluorescencia. *(Por cortesía de la Dra. Rita Colwell y la Dra. Anwarul Huq, University of Maryland, College Park, Md.)*

Desde su medio acuático, *V. cholerae* se introduce en el ser humano a través de la contaminación de la red de suministro de agua y la contaminación de los alimentos. El ciclo de transmisión se cierra cuando el ser humano infectado elimina la bacteria en el ambiente y contamina la red de agua y los alimentos. Una vez el ser humano se infecta, pueden tener lugar tasas de ataque muy altas, en especial en las poblaciones no expuestas previamente. Se dispone de pruebas adicionales de tasas de transmisión familiar muy altas, según se observó durante la última epidemia en Sudamérica o, más recientemente, durante la epidemia de Zaire en 1994[41,42]. La transmisión a través de agua y alimentos contaminados se ha reconocido desde hace años[43]. Durante la epidemia de Sudamérica y las epidemias más recientes en África, se ha documentado la adquisición de la infección por la ingestión de agua contaminada de ríos, albercas, lagos e incluso a partir de canalizaciones de pozos[6,44,45]. La contaminación del agua municipal fue la principal vía de transmisión del cólera en Trujillo, Perú, durante la epidemia de 1991[46]. La ingestión de agua no hervida, la introducción de las manos en los recipientes utilizados para almacenar el agua potable, la ingestión de bebidas adquiridas a vendedores ambulantes, la ingestión de bebidas a las que se ha añadido hielo contaminado y la ingestión de agua fuera del domicilio son factores reconocidos de adquisición de la infección. Por otra parte, la ingestión de agua hervida, de bebidas ácidas y de agua con gas, al igual que el uso de botellas de cuello estrecho para almacenar el agua, son factores protectores[47]. *V. cholerae* sobrevive durante hasta 14 días en algunos alimentos, en especial cuando la contaminación acontece tras la preparación de la comida[48]. Tanto la cocción como calentar la comida elimina la bacteria. Se han documentado epidemias de cólera asociadas a la ingestión de restos de arroz, pescado crudo, cangrejo cocido, otros mariscos, ostras crudas y verdura y fruta fresca.

Se ha descrito la transmisión del cólera durante los rituales de funerales en África. Entre los factores de riesgo identificados se incluyeron la ingesta de alimentos durante el funeral y tocar el cuerpo del fallecido[49]. El consumo de arroz durante el funeral fue el principal factor de riesgo de adquisición de la infección según un estudio[50]. La transmisión de persona a persona es menos probable porque, para transmitirla, es necesario un elevado inóculo. No obstante, se han descrito casos anecdóticos entre los estudios publicados[51-53]. La evaluación cuidadosa de estas publicaciones demuestra que en la transmisión podrían haber estado implicados otros factores de riesgo potenciales. Se han incriminado otros vehículos de transmisión como los insectos y los fómites, pero es menos probable que sean importantes en situaciones epidémicas.

La estacionalidad es otra característica del cólera. Las epidemias tienen tendencia a ocurrir durante las estaciones cálidas, y en los países con más de una estación cálida al año también puede acontecer más de una epidemia, como se ha observado en Bangladesh[54]. Los datos de la epidemia de cólera acontecida en Perú desde 1991 a 1995 también confirmaron que los brotes se asocian con los meses más cálidos del año[55]. En una valoración reciente de los datos documentados a la Organización Mundial de la Salud se ha sugerido que los países localizados cerca del Ecuador presentan brotes más constantes no relacionados con las variaciones estacionales. En comparación, los países más alejados del Ecuador presentan brotes menos intensos asociados claramente a las variaciones estacionales[56]. El cambio climático y la variabilidad climática podrían afectar a la incidencia de algunas enfermedades infecciosas[57]. El fenómeno de oscilación del sur El Niño, un fenómeno periódico que representa la variabilidad climática del planeta, se ha estudiado en relación con su efecto sobre la transmisión del cólera y las enfermedades transmitidas por vectores. En Bangladesh se ha observado una potente asociación entre El Niño y el cólera, y también se ha propuesto para Sudamérica, de ahí que los estudios sugieran que esta relación podría ser incluso más intensa en el futuro[58-61]. El Niño provoca el calentamiento de las aguas normalmente frías de la costa del Pacífico de Perú, favoreciendo la proliferación del fitoplancton, lo que, a su vez, favorece la proliferación del zooplancton y la de la bacteria. Lipp y cols.[57] han descrito con todo lujo de detalles las complejas asociaciones entre los diversos factores climáticos, estacionales, bacterianos y humanos que interaccionan en la transmisión del cólera en un modelo jerárquico (fig. 214-3). Como se ha descrito

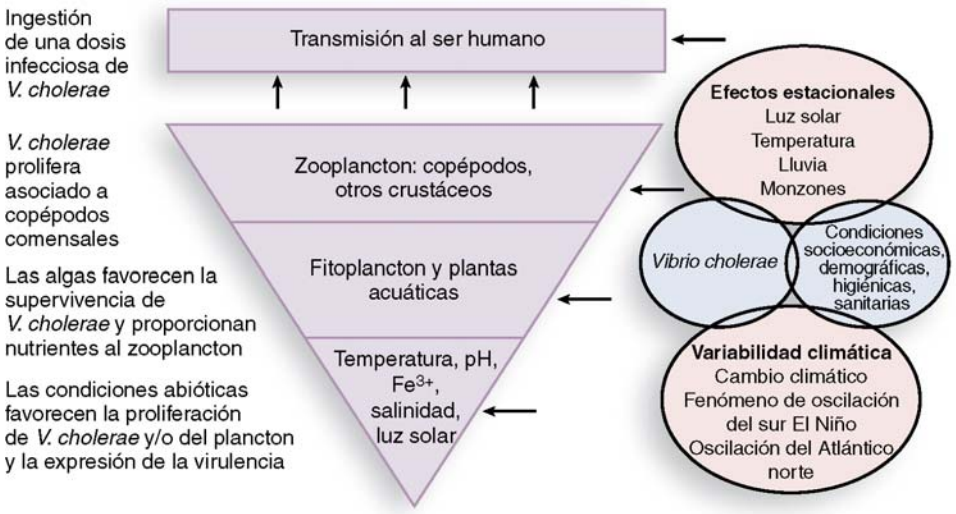


Figura 214-3 Modelo jerárquico de la transmisión del cólera. *(De Lipp EK, Huq A, Colwell RR. Effects of global climate on infectious disease: The cholera model.* Clin Microbiol Rev. *2002;15:757-770.)*

previamente, es interesante destacar que las condiciones ambientales modulan la abundancia de la bacteria y pueden afectar a la expresión de los genes de virulencia de *V. cholerae*[29,57,62,63], favoreciendo de este modo el inicio de las epidemias, como podría haber ocurrido en Perú durante 1991[64]. Además, la abundancia de fagos líticos en el ambiente se correlaciona inversamente con la carga de la bacteria y puede influir en la transmisión al ser humano[65]. Los drásticos acontecimientos debidos al cambio climático, como las inundaciones y los períodos de sequía, también influyen en su transmisión[66].

En la transmisión del cólera son importantes algunos factores del huésped. Entre ellos, merecen una especial consideración la infección por *H. pylori,* el efecto del grupo sanguíneo O y el efecto protector de la leche materna. Los datos de Bangladesh han demostrado que los individuos infectados por *H. pylori* corren un mayor riesgo de adquisición que los no infectados[67]. Además, el riesgo de adquirir una infección grave en los primeros fue mayor en pacientes sin contacto previo con la bacteria, según lo determinado por la ausencia de anticuerpos séricos[68]. *H. pylori* provoca una gastritis crónica que induce hipoclorhidria, que, a su vez, reduce la capacidad gástrica para contener la invasión. La influencia de la asociación de ambas infecciones es especialmente interesante, porque la infección por *H. pylori* es muy frecuente en individuos de todas las edades en los países en desarrollo[68]. Respaldan estas observaciones previas los hallazgos endoscópicos obtenidos en pacientes con cólera grave e infección mixta por *H. pylori* en Perú, que han revelado hipoclorhidria, gastritis atrófica crónica y metaplasia intestinal[69]. Los pacientes portadores del grupo sanguíneo O corren mayor riesgo de desarrollar cólera grave debido a *V. cholerae* serotipo O1 o O139 y manifiestan mayores volúmenes de diarrea, pero corren menor riesgo de adquirir la infección por *V. cholerae* serotipo O1[70]. La mayor afinidad de la toxina por el receptor gangliósido en pacientes con el grupo sanguíneo O y la menor afinidad en pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB explica esta asociación. Por último, se ha descrito el efecto protector de la leche materna, que se relaciona con mayores concentraciones de IgA antitoxina[71].

Aunque el cólera afecta a países con una infraestructura sanitaria deficitaria, algunos países ricos, como Estados Unidos, Canadá y Australia, han documentado casos autóctonos. A partir de estas regiones se han aislado dos cepas diferentes de *V. cholerae* O1 que difieren de la cepa responsable de la séptima pandemia[72-74]. Los casos esporádicos se documentan de forma periódica a partir de estas regiones. Para la detección de futuras epidemias y la identificación de las tendencias actuales en el predominio del serogrupo y la sensibilidad a los antimicrobianos en regiones endémicas es necesaria una vigilancia del cólera. En un estudio de vigilancia de 4 años de duración, efectuado en cuatro regiones rurales de Bangladesh, se ha demostrado que en niños menores de 2 años de edad, como causa de diarrea, predominan patógenos diferentes de *V. cholerae*, en niños pequeños predomina *V. cholerae* O1 y en individuos de cualquier edad, pero especialmente de edad avanzada, se observa *V. cholerae* O139, lo que sugiere que este nuevo serogrupo todavía no es endémico en esta región[75]. Es deseable la identificación de las regiones de transmisión elevada para centrar la atención en una prevención a nivel más local. Para alcanzar este objetivo se requiere la integración de los factores socioeconómicos, conductuales y biológicos[76].

Manifestaciones clínicas y anomalías de laboratorio

La característica distintiva del cólera es la producción de diarrea acuosa, con grados variables de deshidratación, que varía desde ausente hasta grave, lo que representa una amenaza para la vida del paciente. Los pacientes con deshidratación leve o moderada secundaria a la infección son difíciles de diferenciar de los infectados por otros patógenos entéricos, como *Escherichia coli* enterotoxigénica o rotavirus. Los pacientes con deshidratación grave debida a cólera se identifican fácilmente, porque ninguna otra enfermedad produce en tan poco tiempo una deshidratación tan importante como la del cólera. El inicio de la infección es súbito y se caracteriza por la producción de diarrea acuosa sin esfuerzo, tenesmo o dolor abdominal prominente, seguidos rápidamente de vómitos o, en ocasiones, precedidos por éstos. A medida que la diarrea continúa, se manifiestan otros síntomas de deshidratación grave, como espasmos generalizados u oliguria. La exploración física muestra a un paciente alerta la mayoría las de veces, a pesar de que el pulso no es palpable y no puede determinarse la presión arterial. Se observa fiebre en menos del 5% de los casos. El paciente manifiesta ansiedad y agitación o, en ocasiones, obnubilación, con los ojos hundidos, sequedad de las membranas mucosas y pérdida de la elasticidad de la piel, que, a la compresión con dos dedos, se retrae muy lentamente (signo del pliegue), la voz apenas es audible y los ruidos intestinales son prominentes. En este estado es difícil confundir las manifestaciones con las de otras enfermedades. En la figura 214-4 se muestra a un paciente característico con infección grave. En la tabla 214-3 se muestran las manifestaciones clínicas de acuerdo con el grado de deshidratación como guía de la administración apropiada de líquidos. Aunque la diarrea acuosa es la característica que distingue al cólera, algunos pacientes carecen de diarrea y en su lugar experimentan distensión abdominal e íleo, un tipo relativamente excepcional de cólera denominado «cólera seco»[77]. El tratamiento de estos pacientes reviste una particular dificultad, porque la valoración del grado de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 214-4 Paciente peruano con cólera grave. Los ojos hundidos y las manos de lavandera son característicos de los pacientes con deshidratación grave.

deshidratación está eclipsada por la acumulación de líquido en la luz intestinal.

Las anomalías de laboratorio reflejan la deshidratación isotónica característica del cólera. Los aumentos del hematocrito, la densidad específica sérica y las proteínas totales son típicos de pacientes con deshidratación moderada o grave. Aunque los resultados anómalos de estas pruebas se correlacionan con el grado de deshidratación al llegar al hospital, son menos útiles para supervisar la rehidratación. Las anomalías de laboratorio bioquímicas y acidobásicas típicas de deshidratación grave son la azoemia prerrenal, la acidosis metabólica con un hiato aniónico alto, la concentración sérica normal o baja de potasio y la concentración normal o ligeramente baja de sodio y cloro. El contenido de calcio y magnesio también es alto como consecuencia de la hemoconcentración. El recuento de leucocitos es alto en pacientes con cólera grave. La hiperglucemia debida a las concentraciones altas de adrenalina, glucagón y cortisol estimuladas por la hipovolemia es más frecuente que la hipoglucemia, pero los niños con hipoglucemia corren mayor riesgo de fallecer que los que no presentan esta anomalía[78]. La insuficiencia renal aguda es la complicación más grave del cólera. En Perú se describieron tasas de incidencia de 10,6 casos/1.000 habitantes durante los primeros meses de la epidemia de 1991[41]. Los pacientes con insuficiencia renal aguda tienen antecedentes de una rehidratación inapropiada. Afecta por igual a todos los grupos de edad y la tasa de mortalidad en este grupo de pacientes es muy alta (18%), en particular en los de edad avanzada[41].

Las manifestaciones clínicas en niños son similares a las del adulto. Sin embargo, en los niños son más frecuentes la hipoglucemia, las convulsiones, la fiebre y las alteraciones de la consciencia[79]. En mujeres embarazadas, el cólera entraña un mal pronóstico y representa una enfermedad clínica más grave, en particular cuando la infección se adquiere al término del embarazo[80]. En hasta un 50% de los embarazos se produce la pérdida fetal. En pacientes de edad avanzada también entraña un mal pronóstico debido a la aparición de un mayor número de complicaciones, en particular insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica grave y edema pulmonar[41]. Un tratamiento de hidratación apropiado puede corregir todas las anomalías electrolíticas y acidobásicas en estos pacientes[81]. Las observaciones recientes han sugerido que en África la infección por VIH se asocia a un mayor riesgo de cólera[82].

TABLA 214-3 Hallazgos clínicos según el grado de deshidratación

	Grado de deshidratación		
Hallazgo	*Leve*	*Moderado*	*Grave*
Pérdidas hídricas*	<5%	5-10%	>10%
Estado consciencia	Alerta	Agitado	Somnoliento o comatoso
Pulso radial			
Frecuencia	Normal	Rápido	Muy rápido
Intensidad	Normal	Débil	Muy débil o no palpable
Respiración	Normal	Profunda	Profunda y rápida
Presión arterial sistólica	Normal	Baja	Muy baja o no registrable
Elasticidad de la piel	Se retrae de inmediato	Se retrae con lentitud	Signo del pliegue
Ojos	Normales	Hundidos	Muy hundidos
Voz	Normal	Disfonía	No audible
Diuresis	Normal	Reducida	Oliguria

*Porcentaje de peso corporal.

De Bennish ML. Cholera: Pathophysiology, clinical features, and treatment. En: Wachsmuth IK, Blake PA, Olsvik O, eds. Vibrio cholerae *and Cholera: Molecular to Global Perspectives*. Washington, DC: ASM Press; 1994:229-255.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es reponer las pérdidas hídricas provocadas por la diarrea y los vómitos. Aunque el tratamiento de pacientes sin deshidratación grave no entraña dificultades, es decisiva la selección de la solución intravenosa apropiada y la rápida rehidratación del paciente. Constituye un claro ejemplo la epidemia reciente acontecida en Zaire, donde los individuos sin formación desempeñaron un papel negativo. Al contrario, el personal con experiencia, y provisto del material adecuado, puede tratar con éxito a los pacientes, incluso en situaciones epidémicas[42,83,84]. Se han elaborado guías de rehidratación de pacientes con cólera, que se han revisado en otras publicaciones[85-87]. La vía intravenosa se limitará a los pacientes con deshidratación moderada que no pueden tolerar la vía oral, los que experimentan una diarrea >10-20 ml/kg/hora y aquéllos con deshidratación grave. La rehidratación debe instaurarse en dos fases, la fase de rehidratación y la de mantenimiento. El objetivo de la primera es restablecer la hidratación normal y no debe prolongarse más de 4 horas. Se infundirá fluidoterapia a una tasa de 50-100 ml/kg/hora en pacientes con deshidratación grave. La solución más recomendada es la Ringer lactato, aunque también pueden utilizarse otras, según lo mostrado en la tabla 214-1. No se recomienda el suero fisiológico, porque no corrige la acidosis metabólica. Cuando el acceso intravenoso es difícil, pueden utilizarse sondas nasogástricas o catéteres intraóseos, aunque los problemas de acceso intravenoso no fueron habituales durante la última epidemia acontecida en Perú[55].

Después de finalizar la fase de rehidratación, es preciso que todos los signos de deshidratación hayan remitido y que el paciente haya reanudado la diuresis a un ritmo de 0,5 ml/kg/hora o mayor. Acto seguido, se inicia la fase de mantenimiento. Durante ella, el objetivo es mantener una rehidratación normal reponiendo las pérdidas continuadas. En esta fase, es de elección la vía oral, y se recomienda la utilización de soluciones de rehidratación oral a una frecuencia de 500-1.000 ml/hora. Este tratamiento se basa en el principio del transporte común de solutos, electrólitos y agua por la porción del intestino no afectada por la toxina del patógeno. En individuos con diarrea puede obtenerse una rehidratación satisfactoria con soluciones simples que contienen glucosa y electrólitos, que pueden prepararse en el domicilio. En 2002, la Organización Mundial de la Salud recomendó el uso de soluciones de rehidratación oral con una osmolaridad más baja (250 mOsm/l) que la recomendada previamente en 1978 (311 mOsm/l)[88]. La recomendación se basó en un metaanálisis publicado donde se demostró una menor necesidad de utilizar fluidoterapia durante el tratamiento y menores volúmenes de diarrea y vómitos en niños tratados con dicha solución, en comparación con la solución de referencia[89]. Estos resultados también se aplican a adultos. En niños de Bangladesh, la hiponatremia sintomática fue más reducida con esta solución que con la de referencia[90]. La sustitución de glucosa por arroz, aminoácidos o almidón resistente a la amilasa parece mejorar la eficacia de las sales orales reduciendo aún más el volumen de la diarrea y su duración[91,92]. Es esencial valorar la rehidratación y registrar con precisión los volúmenes administrados y la diuresis. Los pacientes sin deshidratación grave que toleran la vía oral pueden rehidratarse con soluciones orales

TABLA 214-4 Guías de práctica clínica para el tratamiento del cólera

1. Valorar el grado de deshidratación a la llegada del paciente.
2. Rehidratar al paciente en dos fases:
   - Fase de rehidratación: 2-4 horas de duración
   - Fase de mantenimiento: hasta la remisión de la diarrea
3. En gráficos prediseñados, se registrarán tanto el volumen de las soluciones administradas como la diuresis y se revisarán los datos a intervalos.
4. Sólo se utilizará la vía intravenosa para:
   - Pacientes con deshidratación grave durante la fase de rehidratación, en los que se aconseja una tasa de infusión de 50-100 ml/kg/hora
   - Pacientes con deshidratación moderada que no toleran la vía oral
   - Volumen elevado de heces (>10 ml/kg/hora) durante la fase de mantenimiento
5. Durante la fase de mantenimiento se utilizarán SRO a una tasa de 800-1.000 ml/hora, que se corresponda con las pérdidas continuadas.
6. Se dará de alta al paciente si cumple estos criterios:
   - Tolerancia oral ≥1.000 ml/hora
   - Diuresis ≥40 ml/hora
   - Volumen de heces ≤400 ml/hora

SRO, solución de rehidratación oral.

De Seas C, Dupont HL, Valdez LM y cols. Practical guidelines for the treatment of cholera. *Drugs*. 1996;51:966-973.

exclusivas y ser dados de alta al poco tiempo. En la tabla 214-4 se resumen las guías de práctica clínica[87].

Un aspecto decisivo es dar de alta al paciente, en particular a aquéllos con deshidratación grave, especialmente durante las epidemias. En Perú, durante la epidemia de 1991, no se observó ningún reingreso de pacientes cuando para darlos de alta se utilizaron los criterios siguientes: diuresis >40 ml/hora, volumen de heces <400 ml/hora e ingesta de soluciones de rehidratación oral de 600-800 ml/hora[41]. Asimismo, en situaciones epidémicas es decisiva la organización adecuada de los centros sanitarios para acomodar y tratar apropiadamente a cientos de pacientes, al igual que la asignación apropiada de los recursos disponibles. En las figuras 214-5 y 214-6, respectivamente, se muestran ejemplos de uso eficaz de los recursos durante la epidemia de cólera de serotipo O139 de 1993, acontecida en Dhaka, Bangladesh, y durante la epidemia de serotipo O1, acontecida en Perú en 1991. Durante las epidemias, la tasa de mortalidad puede reducirse hasta <1%, incluso en situaciones catastróficas, siempre que pueda garantizarse el acceso adecuado a los centros sanitarios y el tratamiento apropiado de los pacientes[41,84]. En 1996, en Dhaka, Bangladesh, se documentó una tasa de mortalidad del 3,7% entre pacientes hospitalizados en un centro especializado[93]. En este contexto, la tasa de mortalidad global fue del 0,14%, y la causa principal de la muerte fue la neumonía. Por el contrario, en contextos epidémicos en los que los pacientes no han tenido acceso a la asistencia sanitaria o han recibido un tratamiento inapropiado, se han descrito cifras de hasta un 10%[94]. El tratamiento del cólera debido a *V. cholerae* serotipo O139 es idéntico. No se han identificado diferencias significativas de las manifestaciones clínicas de la infección causada por ambos patógenos[95].

Los antimicrobianos desempeñan un papel secundario en el tratamiento de la enfermedad. En los ensayos clínicos se ha demostrado que, cuando los pacientes con deshidratación grave reciben antibióticos, disminuye la duración de la diarrea y el volumen de las heces se reduce en casi un 50%[96]. El alta precoz y la hidratación más breve reducen los costes hospitalarios. Estos beneficios son decisivos en circunstancias epidémicas. En áreas del mundo donde predominan las cepas sensibles, los antimicrobianos de elección son las tetraciclinas y la doxiciclina por vía oral. La pauta de elección es una dosis única de doxiciclina (300 mg)[97]. En niños menores de 7 años de edad, las tetraciclinas están contraindicadas y son de elección la trimetoprima-sulfametoxazol, la eritromicina y la furazolidona. La mujer embarazada puede recibir eritromicina o furazolidona. En la tabla 214-5 se presentan las pautas recomendadas en la actualidad.

Figura 214-6 Pacientes con cólera causado por *V. cholerae* O1 El Tor. En esta fotografía se muestra a los pacientes tratados en la Unidad de Rehidratación del Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima, Perú. Durante la gran epidemia de 1991, en lugar de camillas, se emplearon satisfactoriamente sillas para el traslado de pacientes con cólera. *(Por cortesía del Dr. Eduardo Salazar, Departamento de Pediatría, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú.)*

Figura 214-5 Pacientes con cólera causado por el serogrupo O139 de *V. cholerae*. En esta fotografía se muestran pacientes tratados en el aparcamiento habilitado del International Center for Diarrhoeal Disease Research, en Dhaka, Bangladesh. Se muestra la utilización de camillas para pacientes con cólera, la rehidratación por vía intravenosa de los pacientes con deshidratación grave y la rehidratación por vía oral con soluciones de rehidratación. *(Por cortesía del Dr. Wasif Ali Khan, International Center for Diarrhoeal Disease Research, Dhaka, Bangladesh.)*

TABLA 214-5 Pautas antimicrobianas para el tratamiento del cólera

Antimicrobiano	Dosis	
	Adultos	***Niños***
Tetraciclinas	500 mg/día durante 3 días	50 mg/kg de peso corporal una vez al día durante 3 días
Doxiciclina	300 mg como dosis única	No evaluada
Furazolidona	100 mg/día durante 3 días	5 mg/kg/día en cuatro dosis fraccionadas durante 3 días o 7 mg/kg como dosis única
Cotrimoxazol	160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol 2 veces al día durante 3 días	8 mg de trimetoprima/40 mg de sulfametoxazol/kg fraccionados en dos dosis durante 3 días
Norfloxacino	400 mg 2 veces al día durante 3 días	No recomendado
Ciprofloxacino	1 g como dosis única	20 mg/kg de peso corporal como dosis única
	250 mg/día durante 3 días	Pauta de administración no valorada en niños
Azitromicina	1 g como dosis única	20 mg/kg de peso corporal como dosis única

De Seas C, DuPont HL, Valdez LM y cols. Practical guidelines for the treatment of cholera. *Drugs*. 1996;51:966-973.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En algunas regiones del mundo, la selección del antimicrobiano adecuado se ha visto complicada por la aparición de cepas resistentes a las tetraciclinas y a otros antibióticos[98,99]. En regiones endémicas y epidémicas se han examinado nuevos antimicrobianos, siendo las quinolonas los más efectivos[100]. El ciprofloxacino ha sido el más estudiado, y se han demostrado resultados, si no mejores, como mínimo similares a los antimicrobianos con los que se ha comparado tanto en adultos como en niños con una infección grave debida al serotipo O1 o O139 administrado en una pauta oral en dosis única o múltiples[101-103]. Sin embargo, se ha demostrado que las pautas de dosis única producen pequeñas reducciones del patógeno en las heces. Más recientemente, en India, se han descrito cepas resistentes a esta clase de antimicrobianos[104,105]. En niños pequeños, constituyen limitaciones de la administración de quinolonas a gran escala su elevado coste y la preocupación por la lesión del cartílago. La azitromicina ha emergido como alternativa para el tratamiento de algunas enfermedades diarreicas de origen bacteriano. En niños con infección grave en Bangladesh se ha demostrado que una dosis única de azitromicina (20 mg/kg) produjo resultados clínicos y bacteriológicos comparables a los de una pauta con eritromicina durante 3 días[106]. En la misma institución, en pacientes adultos con enfermedad grave se observaron mejores resultados clínicos y bacteriológicos con una dosis única de azitromicina que con una dosis única de ciprofloxacino[107]. Las ventajas de las pautas de dosis única como ésta no sólo son la garantía del cumplimiento con el tratamiento sino también la posible disminución de la resistencia y su atractivo para administrarlas en situaciones de epidemia extremas. No se recomienda la administración de otros fármacos, como los antidiarreicos que inhiben la motilidad como la loperamida y el difenoxilato, los adsorbentes, los analgésicos y los antieméticos. En Bangladesh, la adición de zinc por vía oral (30 mg/día) a la pauta con eritromicina administrada a niños con cólera se tradujo en una disminución del 12% en la duración de la diarrea y del 11% en el volumen de las heces, en comparación con placebo; se recomendó su incorporación a la práctica clínica[108]. Se ha propuesto la profilaxis de los contactos domiciliarios de los casos de cólera. Sin embargo, los datos publicados no respaldan este concepto[5,109,110]. Además, cuando la transmisión de la infección es reducida, como se ha descrito en las áreas endémicas, su utilidad no es sustancial[111]. La profilaxis con antibióticos podría considerarse en situaciones en las que la tasa de transmisión es alta, junto con otras medidas para reducir la transmisión.

Prevención y papel de las vacunas

John Snow fue el primer científico que demostró que la transmisión del cólera podría reducirse sustancialmente si se proporcionaba a la población agua no contaminada, es decir, potable. Su provisión y la garantía de un control apropiado de las aguas residuales para evitar la contaminación de las instalaciones sanitarias son importantes medidas para reducir su transmisión. A pesar del hecho de que en estos países se aísla *Vibrio* del ambiente, el número limitado de casos autóctonos descritos en Estados Unidos y Australia proporciona pruebas adicionales de que la higiene y las condiciones sanitarias apropiadas contienen su transmisión. No obstante, la experiencia con las epidemias continuadas en los países pobres demuestra que estas medidas simples son prácticamente imposibles de implementar.

Es necesario disponer de vías alternativas para prevenir su transmisión. Se reducirán los riesgos del agua hirviéndola o añadiendo cloro. Ambos métodos son de coste elevado y difíciles de implementar en situaciones epidémicas. También se ha considerado la exposición del agua a la luz solar, pero, una vez más, su implementación no es posible en los países pobres. Siempre se recomienda la provisión de información a la población en riesgo acerca de las medidas higiénicas apropiadas, pero es dudosa la influencia que tienen las campañas educativas masivas en la reducción de su transmisión. La identificación de las costumbres locales que entrañan un riesgo para los individuos puede contribuir a eliminarlas. Colwell y cols. propusieron una medida de prevención simple derivada de unos mejores conocimientos sobre la base ecológica de la transmisión de la enfermedad[112]. El sari, la indumentaria tradicional, de algodón, que visten las mujeres de India y Bangladesh, tiene 8 veces más probabilidades de retener partículas de más de 20 μm, incluidos los copépodos a los que se fija *V. cholerae,* y se utilizó para filtrar el agua sobre el terreno. Utilizando este método, se observó una disminución notable de la incidencia de la infección en regiones rurales de Bangladesh. En los países pobres pueden implementarse medidas simples como ésta con una posible influencia en su transmisión. La predicción del inicio de una epidemia puede tener una influencia considerable en su prevención. La búsqueda de *V. cholerae* serotipo O1 a partir de muestras de la red de aguas municipal y ambientales en regiones endémicas es una señal de advertencia de una futura epidemia, porque su detección precede a la incidencia de casos en el ser humano[113]. La posibilidad de predecir una epidemia supervisando el movimiento del plancton por satélite parece atractiva, pero se requieren más datos que respalden este método.

La imposibilidad de implementar estas medidas para reducir la transmisión de la enfermedad ha hecho necesaria la búsqueda de vacunas. Una vacuna ideal frente al cólera debería desencadenar una respuesta inmunitaria rápida y prolongada, con efectos adversos mínimos. Además, la vacuna debe producirse a nivel local y debe aumentarse el cumplimiento, por lo que es deseable una dosis única.

Las vacunas administradas por vía parenteral disponibles antaño en Estados Unidos apenas se asociaban a eficacia y requerían una dosis de recuerdo cada 6 meses. Estas vacunas ya no están disponibles comercialmente. La experiencia decepcionante con ellas y los mayores conocimientos sobre la respuesta inmunitaria a la infección natural, acumulados durante los últimos años, demuestran claramente que es de elección la vía oral para administrar la vacuna. Todavía no se dispone de una vacuna ideal, aunque se han hecho progresos sustanciales. En regiones epidémicas y endémicas se han estudiado dos vacunas por vía oral. La vacuna inactivada WC-BS (de células enteras más la subunidad B) es la más estudiada. Los datos a corto y largo plazo procedentes de un ensayo sobre el terreno, a gran escala, efectuado en Matlab, Bangladesh, han demostrado una eficacia protectora del 85% después de 6 meses, con un declive hasta el 50% después de 3 y 5 años[114,115]. Sus inconvenientes principales fueron la necesidad de administrar dos dosis para conferir protección, una menor protección frente al biotipo El Tor, una menor protección en niños y una menor protección en individuos con el grupo sanguíneo O. Aparte de su protección directa moderada, los beneficios de la vacuna THS son la protección indirecta (inmunidad masiva) de niños pequeños y otros residentes en áreas endémicas[116-118], y una excelente eficacia protectora (del 78%) tras la vacunación masiva sobre el terreno en África, incluidos los campamentos de refugiados[119,120]. En algunos países, para adultos y niños de 2 o más años de edad, está disponible una vacuna de células completas, inactivada, de cuatro cepas más la subunidad B recombinante. Se administra en dos dosis con un intervalo de 10-14 días entre sí. La vacuna no alcanza su eficacia máxima hasta 10 días después de recibir la segunda dosis. Se ha producido una vacuna oral de células completas, muerta (sin el componente de la subunidad B), que inicialmente sólo contenía el serotipo O1, pero que recientemente se ha reformulado como vacuna bivalente (que contiene los serogrupos tanto O1 como O139; biv-WC) y se ha administrado en el calendario de vacunación nacional Vietnam[121,122] y se ha examinado en Kolkata, India[123].

Otro grupo de vacunas del cólera por vía oral son las vivas atenuadas, en particular la tercera generación de CVD 103–HgR. En algunos países, se ha aprobado una vacuna viva atenuada derivada de la cepa 569B (o1 clásica, Inaba). En un estudio efectuado en individuos voluntarios sanos se obtuvo una eficacia protectora después de 8 días. Cuando se realizó un ensayo a gran escala sobre el terreno en Yakarta, Indonesia, estos resultados prometedores, incluso en individuos con grupo sanguíneo O, no se confirmaron[124]. El ensayo no demostró un beneficio de la administración de la vacuna.

En la actualidad se están evaluando nuevas vacunas candidatas, incluida la vacuna viva atenuada Perú-15, que contiene el vibrio El Tor[116,125]. Su utilidad potencial incluye la administración a individuos en alto riesgo que viven en áreas endémicas; a poblaciones vulnerables en situaciones de emergencia como los brotes, si es posible una implementación rápida, y a los viajeros[126]. En un modelo matemático se ha demostrado que con la administración de la vacuna muerta de células

completas WC-BS al 50-70% de la población, es posible obtener una disminución del 89% en la incidencia de la infección en un área endémica[127]. En 2005, un panel de expertos reunido por la Organización Mundial de la Salud recomendó la utilización de las vacunas orales para algunas situaciones endémicas[128]. En los informes de consenso más recientes se considera que, además de las medidas conocidas de salud pública, las vacunas son estrategias prometedoras[5]. Los retos actuales son cómo predecir las nuevas epidemias, detectar la aparición de nuevas cepas en el ambiente que pueden provocar precozmente epidemia e inducir una inmunidad protectora prolongada, independientemente del grupo de edad y del grupo sanguíneo de los individuos, con una dosis única de una vacuna oral. Nuestros conocimientos sobre esta antigua plaga han mejorado considerablemente desde la época de John Snow, pero su solución sigue siendo la misma[129].

BIBLIOGRAFÍA

1. Barua D. History of cholera. In: Barua D, Greenough WB, editors. *Cholera*. New York: Plenum Press; 1992:1-36.
2. Barua D. Cholera during the last hundred years (1884-1983). In: Takeda Y, editor. *Vibrio cholerae and Cholera*. Tokyo: KTK Scientific; 1988:9-14.
3. Centers for Disease Control (CDC). Cholera—Peru, 1991 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991;**40**:108-10.
4. Griffith DC, Kelly-Hope LA, Miller MA. Review of reported cholera outbreaks worldwide, 1995-2005. *Am J Trop Med Hyg* 2006;**75**:973-7.
5. World Health Organization. Cholera. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;**83**:269-84.
6. Gaffga NH, Tauxe RV, Mintz ED. Cholera: A new homeland in Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2007;**77**:705-13.
7. Cholera Working Group. International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh. Large epidemic of cholera-like disease in Bangladesh caused by *Vibrio cholerae* O139 synonym Bengal. *Lancet* 1993;**342**:387-90.
8. Hoge CW, Bodhidatta L, Echeverria P, et al. Epidemiologic study of O1 and O139 in Thailand: At the advancing edge of the eighth pandemic. *Am J Epidemiol* 1996;**143**:263-8.
9. Boyce TG, Mintz DE, Greene KD, et al. *Vibrio cholera*e O139 Bengal infections among tourists to Southeast Asia: An intercontinental foodborne outbreak. *J Infect Dis* 1995;**172**:1401-4.
10. Cheasty R, Rowe B, Said B, Frost J. *Vibrio cholerae* serogroup O139 in England and Wales. *BMJ* 1993;**307**:1007.
11. Swerdlow DL, Ries AA. *Vibrio cholerae* non-O1—the eighth pandemic? *Lancet* 1993;**342**:382-3.
12. Alam M, Hasan NA, Sadique A, et al. Seasonal cholera caused by *Vibrio cholera*e serogroup O1 and O139 in the coastal aquatic environment of Bangladesh. *Appl Environ Microbiol* 2006;**72**:4096-104.
13. Stroeher UH, Karageogos LE, Morona R, et al. Serotype conversion in *Vibrio cholerae* O1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;**89**:2566-70.
14. Vugia DJ, Rodriguez M, Vargas M, et al. Epidemic cholera in Trujillo, Peru 1992: Utility of a clinical case definition and shift in *Vibrio cholera*e O1 serotype. *Am J Trop Med Hyg* 1994;**50**:566-9.
15. Koelle K, Pascual M, Yunus M. Serotype cycles in cholera dynamics. *Proc Biol Sci* 2006;**273**:2879-86.
16. Karaolis DK, Lan R, Reeves PR. The sixth and seventh cholera pandemics are due to independent clones separately derived from environmental nontoxigenic non-O1 *Vibrio cholerae*. *J Bacteriol* 1995;**177**:3191-8.
17. Ansaruzzaman M, Bhuiyan NA, Safa A, et al. Genetic diversity of El Tor strains of *Vibrio cholerae* O1 with hybrid traits isolated from Bangladesh and Mozambique. *Int J Med Microbiol* 2007;**297**:443-9.
18. Faruque SM, Sack DA, Sack RB, et al. Emergence and evolution of *Vibrio cholerae* O139. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:1304-9.
19. Faruque SM, Islam MJ, Ahmed QS, et al. An improved technique for isolation of environmental *Vibrio cholerae* with epidemic potential: Monitoring the emergence of a multiple antibiotic-resistant epidemic strain in Bangladesh. *J Infect Dis* 2006;**193**:1029-36.
20. Khuntia HK, Pal BB, Chhotray GP. Quadruplex PCR for simultaneous detection of serotype, biotype, toxigenic potential, and central regulating factor of *Vibrio cholerae*. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:2399-401.
21. Tarr CL, Patel JS, Puhr ND, et al. Identification of *Vibrio* isolates by multiplex PCR assay and *rpo*B sequence determination. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:134-40.
22. Fykse EM, Skogan G, Davies W, et al. Detection of *Vibrio cholerae* by real-time nucleic acid sequence-based amplification. *Appl Environ Microbiol* 2007;**73**:1457-66.
23. Wang XY, Ansaruzzaman M, Vaz R, et al. Field evaluation of a rapid immunochromatographic dipstick test for the diagnosis of cholera in a high-risk population. *BMC Infect Dis* 2006;**6**:17.
24. Cash RA, Music SI, Libonati JP, et al. Response of man to infection with *Vibrio cholerae*. 1. Clinical, serologic, and bacteriologic responses to a known inoculum. *J Infect Dis* 1974;**129**:45-52.
25. De SN. Enterotoxicity of bacteria-free culture filtrate of *Vibrio cholerae*. *Nature* 1959;**183**:1533-4.
26. Dutta NK, Panse MW, Kulkarni DR. Role of cholera toxin in experimental cholera. *J Bacteriol* 1959;**78**:594-5.
27. Finkelstein RA, LoSpalluto JJ. Pathogenesis of experimental cholera: Preparation and isolation of choleragen and choleragenoid. *J Exp Med* 1969;**130**:185-202.
28. Heidelberg JF, Eisen JA, Nelson WC, et al. DNA sequence of both chromosomes of the cholera pathogen *Vibrio cholerae*. *Nature* 2000;**406**:477-83.
29. Faruque SM, Rahman MM, Waldor MK, et al. Sunlight-induced propagation of the lysogenic phage encoding cholera toxin. *Infect Immun* 2000;**68**:4795-801.
30. Zuckerman JN, Rombo L, Fisch A. The true burden and risk of cholera: Implications for prevention and control. *Lancet Infect Dis* 2007;**7**:521-30.
31. Kaper JB, Morris JG, Levine MM. Cholera. *J Clin Microbiol Rev* 1995;**8**:48-86.
32. Colwell RR, Huq A. Vibrios in the environment: Viable but nonculturable *Vibrio cholerae*. In: Wachsmuth IK, Blake PA, Olsvik O, editors. *Vibrio cholerae and Cholera: Molecular to Global Perspectives*. Washington DC: ASM Press; 1994: 117-34.
33. Huq A, Small EB, West PA, et al. Ecology of *Vibrio cholerae* O1 with special reference to planktonic crustacean copepods. *Appl Environ Microbiol* 1983;**45**:275-83.
34. Huq A, West PA, Small EB, et al. Influence of water temperature, salinity, and pH on survival and growth of toxigenic *Vibrio cholera*e serovar O1 associated with live copepods in laboratory microcosms. *Appl Environ Microbiol* 1983;**48**: 420-424.
35. Huq A, Colwell RR, Rahman R, et al. Detection of *Vibrio cholerae* O1 in the aquatic environment by fluorescent-monoclonal antibody and culture methods. *Appl Environm Microbiol* 1990;**56**:2370-3.
36. Colwell RR, Tamplin ML, Brayton PR, et al. Environmental aspects of *Vibrio cholerae* in transmission of cholera. Sack RB, Zinnaka Y, editors. *Advances in Research on Cholera and Related Diarrheas*. Vol. 7; Tokyo: KTK Scientific; 1990: 327-33.
37. Rice EW, Johnson CJ, Clark RM, et al. Chlorine and survival of rugose *Vibrio cholerae*. *Lancet* 1992;**340**:740.
38. Faruque SM, Biswas K, Udden SM, et al. Transmissibility of cholera: In vivo formed biofilms and their realtionship to infectivity and persistence in the environment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**103**:6350-5.
39. Hartley DM, Morris JG, Smith D. Hyperinfectivity: A critical element in the ability of *V. cholera*e to cause epidemics? *PLoS Med* 2006;**3**:e7.
40. Nelson EJ, Chowdhury A, Harris JB, et al. Complexity of rice-water stool from patients with Vibrio cholerae plays a role in the transmission of infectious diarrhea. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;**104**:19091-6.
41. Gotuzzo E, Cieza J, Estremadoyro L, et al. Cholera: Lessons from the epidemic in Peru. *Infect Dis Clin North Am* 1994;**8**:183-205.
42. Goma Epidemiology Group. Public health impact of Rwandan refugee crisis: What happened in Goma, Zaire, in July 1994? *Lancet* 1995;**345**:339-44.
43. Ries AA, Vugia DJ, Beingolea L, et al. Cholera in Piura, Peru: A modern urban epidemic. *J Infect Dis* 1992;**166**:1429-33.
44. Bompangue D, Giradoux P, Handschumacher P, et al. Lakes as source of cholera outbreaks, Democratic Republic of Congo. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:798-800.
45. Swerdlow DL, Malenga G, Begkoyian G, et al. Epidemic cholera among refugees in Malawi Africa: Treatment and transmission. *Epidemiol Infect* 1997;**118**:207-14.
46. Swerdlow DL, Mintz ED, Rodriguez M, et al. Waterborne transmission of epidemic cholera in Trujillo, Peru: Lessons for a continent at risk. *Lancet* 1992;**340**:28-33.
47. Deb BC, Sircar BK, Sengupta PG, et al. Studies on intervention to prevent El Tor cholera transmission in urban slums. *Bull World Health Organ* 1986;**64**:127-31.
48. Kolvin JL, Roberts D. Studies on the growth of *Vibrio cholerae* biotype El Tor and biotype classical in foods. *J Hyg* 1982;**89**: 243-252.
49. Gunnlaugsson G, Einarsdottir J, Angulo FJ, et al. Funerals during the 1994 cholera epidemic in Guinea-Bissau, West Africa: The need for disinfection of bodies of persons dying of cholera. *Epidemiol Infect* 1998;**120**:7-15.
50. St Louis ME, Porter JD, Helal A, et al. Epidemic cholera in West Africa: The role of food handling and high-risk foods. *Am J Epidemiol* 1990;**131**:719-28.
51. Mhalu FS, Mtango EDE, Msengi AE. Hospital outbreaks of cholera transmitted through close person-to-person contact. *Lancet* 1984;**2**:82-4.
52. Cliff JLZinkin P, Martelli A. A hospital outbreak of cholera in Maputo, Mozambique. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;**80**:473-6.
53. Mosley WH, Alvero MG, Joseph PR, et al. Studies of cholera El Tor in the Philippines. 4. Transmission of infection among neighborhood and community contacts of cholera patients. *Bull World Health Organ* 1965;**33**:651-60.
54. Glass RI, Becker S, Huq MI, et al. Endemic cholera in rural Bangladesh, 1966-1980. *Am J Epidemiol* 1982;**116**:959-70.
55. Seas C, Gotuzzo E. Cholera: Overview of epidemiologic, therapeutic, and preventive issues learned from recent epidemics. *Int J Infect Dis* 1996;**1**:37-40.
56. Emch M, Feldacker C, Islam MS, et al. Seasonality of cholera from 1974 to 2005: A review of global patterns. *Int J Health Geogr* 2008;**7**:31.
57. Lipp EK, Huq A, Colwell RR. Effects of global climate on infectious disease: The cholera model. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:757-70.
58. Pascual M, Rodó X, Ellner SP, et al. Cholera dynamics and El Niño-Southern Oscillation. *Science* 2000;**289**:1766-9.
59. Rodó X, Pascual M, Fuchs G, et al. ENSO and cholera: A nonstationary link related to climate change? *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:12901-6.
60. Koelle K, Rodó X, Pacual M, et al. Refractory periods and climate forcing in cholera dynamics. *Nature* 2005;**436**:696-700.
61. Salazar-Lindo E, Seas C, Gutierrez D. The ENSO and cholera in South America: What we can learn about it from the 1991 cholera outbreak. *Int J Environ Health* 2008;**2**:30-6.
62. Emch M, Feldacker C, Yunus M, et al. Local environmental predictors of cholera in Bangladesh and Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2008;**78**:823-32.
63. Constantin de Magny G, Guegan JF, Petit M, et al. Regional-scale climate-variability synchrony of cholera epidemics in West Africa. *BMC Infect Dis* 2007;**7**:20.
64. Seas C, Miranda J, Gil AI, et al. New insights on the emergence of cholera in Latin America during 1991: The Peruvian experience. *Am J Trop Med Hyg* 2000;**62**:513-7.
65. Jensen MA, Faruque SM, Mekalanos JJ, et al. Modeling the role of bacteriophage in the control of cholera outbreaks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:4652-7.
66. Schwartz BS, Harris JB, Khan AI, et al. Diarrheal epidemics in Dhaka, Bangladesh, during three consecutive floods: 1988, 1998 and 2004. *Am J Trop Med Hyg* 2006;**74**:1067-73.
67. Clemens J, Albert MJ, Rao M, et al. Impact of infection by *Helicobacter pylori* on the risk and severity of endemic cholera. *J Infect Dis* 1995;**171**:1653-6.
68. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Rev* 1991;**13**:42-59.
69. León-Barúa R, Recavarren-Arce S, Chinga-Alayo E, et al. *Helicobacter pylori*-associated chronic atrophic gastritis involving the gastric body and severe disease by *Vibrio cholerae*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;**100**:567-72.
70. Harris JB, Khan AI, LaRocque RC, et al. Blood group, immunity, and risk of infection with Vibrio cholerae in an area of endemicity. *Infect Immun* 2005;**73**:7422-7.
71. Qureshi K, Molbak K, Sandstrom A, et al. Breast milk reduces the risk of illness in children of mothers with cholera. *Pedaitr Infect Dis J* 2006;**25**:1163-6.
72. Rogers RC, Cuffe RG, Cossins YM, et al. The Queensland cholera incident of 1977. 2. The epidemiological investigation. *Bull World Health Organ* 1980;**58**:665-9.
73. Johnston JM, Martin DL, Perdue J, et al. Cholera on a Gulf Coast oil rig. *N Engl J Med* 1983;**309**:523-6.
74. Blake PA, Allegra DT, Snyder JD, et al. Cholera—a possible endemic focus in the United States. *N Engl J Med* 1980;**302**: 305-9.
75. Sack RB, Siddique AK, Longini IM, et al. A 4-year study of the epidemiology of Vibrio cholerae in four rural areas of Bangladesh. *J Infect Dis* 2003;**187**:96-101.
76. Emch M. Diarrhoeal disease risk in Matlab. Bangladesh. Soc Sci Med 1999;**49**:519-30.
77. Greenough WB III. *Vibrio cholerae* and cholera. In: Mandell GL, Douglas JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995:1934-45.
78. Bennish ML, Azad AK, Rahman O, et al. Hypoglycemia during diarrhea: Prevalence, pathophysiology and therapy in Asiatic cholera. *N Engl J Med* 1990;**322**:1357-63.
79. Mahalanabis D, Wallace CK, Kallen RJ, et al. Water and electrolyte losses due to cholera in infants and small children: A recovery balance study. *Pediatrics* 1970;**45**:374-85.
80. Hirschhorn N, Chowdhury AK, Lindenbaum J. Cholera in pregnant women. *Lancet* 1969;**1**:1230-2.
81. Cieza J, Severo Y, Estremadoyro L, et al. Electrolyte disturbances in elderly patients with severe diarrhea due to cholera. *J Am Soc Nephrol* 1995;**6**:1463-7.
82. von Seidlien L, Wang XY, Macuamule A, et al. Is HIV infection associated with an increased risk for cholera? Findings from a case-control study in Mozambique. *Trop Med Int Health* 2008;**13**:683-8.
83. Piarroux R. Management of cholera epidemic by a humanitarian organization. *Med Trop* 2002;**62**:361-7.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

84. Kakar F, Ahmadzai AH, Habib N, et al. A successful response to an aoutbreak of cholera in Afghanistan. *Trop Doct* 2008;**38**:17-20.
85. World Health Organization. *Guidelines for Cholera Control.* Geneva: World Health Organization; 1992.
86. Bennish ML. Cholera: Pathophysiology, clinical features, and treatment. In: Wachsmuth IK, Blake PA, Olsvik O, editors. *Vibrio cholerae and Cholera: Molecular to Global Perspectives*. Washington, DC: ASM Press; 1994:229-55.
87. Seas C, DuPont HL, Valdez LM, et al. Practical guidelines for the treatment of cholera. *Drugs* 1996;**51**:966-73.
88. World Health Organization. *Reduced Osmolarity Rehydration Salts (ORS) Formulation.* New York: UNICEF House; 2001.
89. Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: Systematic review. *BMJ* 2001;**323**:81-5.
90. Alam NH, Yunus M, Faruque ASG, et al. Symptomatic hyponatremia during treatment of dehydrating diarrheal disease with reduced osmolarity oral rehydration solution. *JAMA* 2006;**296**:567-73.
91. Rabbani GH, Sack DA, Ahmed S, et al. Antidiarrheal effects of L-histidine–supplemented rice-based oral rehydration solution in the treatment of male adults with severe cholera in Bangladesh: A double-blind, randomized trial. *J Infect Dis* 2005;**191**:1507-14.
92. Ramakrishna BS, Subramanian V, Mohan V, et al. A randomized controlled trial of glucose versus amylase-resistant starch hypo-osmolar oral rehydration solution for adult acute dehydrating diarrhea. *PLoS ONE* 2008;**3**:e1587.
93. Ryan ET, Dhar U, Khan WA, et al. Mortality, morbidity, and microbiology of endemic cholera among hospitalized patients in Dhaka, Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg* 2000;**63**:12-20.
94. Quick RE, Vargas R, Moreno D, et al. Epidemic cholera in the Amazon: The challenge of preventing death. *Am J Trop Med Hyg* 1993;**48**:597-602.
95. Dhar U, Bennish ML, Khan WA, et al. Clinical features, antimicrobial susceptibility and toxin production in V*ibrio cholerae O*139 infection: Comparison with V*ibrio cholerae O*1 infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996;**90**:402-5.
96. Greenough WB III, Gordon RS, Rosenberg IS, et al. Tetracycline in the treatment of cholera. *Lancet* 1964;**1**:355-77.
97. Alam AN, Alam NH, Ahmed T, et al. Randomized double-blind trial of single dose doxycycline for treating cholera in adults. *BMJ* 1990;**300**:1619-21.
98. Faruque ASG, Alam K, Malek MA, et al. Emergence of multidrug-resistant strain of *Vibrio cholerae* O1 in Bangladesh and reversal of their susceptibility after two years. *J Health Popul Nutr* 2007;**25**:241-3.
99. Okeke IN, Aboderin OA, Byarugaba DK, et al. Growing problem of multidrug-resistant enteric pathogens in Africa. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:1640-6.
100. Seas C, Gotuzzo E. Recent advances in the treatment and prophylaxis of cholera. *Curr Opin Infect Dis* 1996;**9**:380-4.
101. Gotuzzo E, Seas C, Echevarriá J, et al. Ciprofloxacin for the treatment of cholera: A randomized, double-blind, controlled trial of a single daily dose in Peruvian adults. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:1485-90.
102. Khan WA, Bennish ML, Seas C, et al. Randomized controlled comparison of single-dose ciprofloxacin and doxycycline for cholera caused by *Vibrio cholerae* O1 or O139. *Lancet* 1996;**348**:296-300.
103. Saha D, Khan WA, Karim MM, et al. Single-dose cirprofloxacin versus 12-dose erythromycin for childhood cholera: A randomized controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1085-93.
104. Jesudason MV, Balaji V, Thomson CJ. Quinolone susceptibility of *Vibrio cholerae* O1 and O1139 isolates from Vellore. *Ind J Med Res* 2002;**116**:96-8.
105. Krisna BVS, Patl AB, Chandrasekhar MR. Fluoroquinolone-resistant *Vibrio cholerae* isoalted during a cholera outbreak in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;**100**:224-6.
106. Khan WA, Saha D, Rahman A, et al. Comparison of single-dose azithromycin and 12-dose, 3-day erythromycin for childhood cholera: A randomized, double-blind trial. *Lancet* 2002;**360**:1722-7.
107. Saha D, Karim MM, Khan WA, et al. Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. *N Eng J Med* 2006;**354**: 2452-2462.
108. Roy SK, Hossain MJ, Khatun W, et al. Zinc supplementation in children with cholera in Bangladesh: Randomised controlled trial. *BMJ* 2008;**336**:266-8.
109. Ghosh S, Sengupta PG, Gupta DN, et al. Chemoprophylaxis studies in cholera: A review of selective works. *J Commun Dis* 1992;**24**:55-7.
110. Sack DA, Sack RB, Chaignat CL. Getting serious about cholera. *N Eng J Med* 2006;**355**:649-51.
111. Echevarria J, Seas C, Carrillo C, et al. Efficacy and tolerability of ciprofloxacin prophylaxis in adult household contacts of patients with cholera. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:1480-4.
112. Colwell RR, Huq A, Islam MS, et al. Reduction of cholera in Bangladeshi villages by simple filtration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:1051-5.
113. Franco AA, Fix AD, Prada A, et al. Cholera in Lima, Peru, correlates with prior isolation of *Vibrio cholerae* from the environment. *Am J Epidemiol* 1997;**146**:1067-75.
114. Clemens JD, Sack DA, Harris JR, et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: Results from three-year follow-up. *Lancet* 1990;**335**:270-3.
115. Van Loon FP, Clemens JD, Chakraborty J, et al. Field trial of inactivated oral cholera vaccines in Bangladesh: Results from 5 years of follow-up. *Vaccine* 1996;**14**:162-6.
116. Lopez Al, Clemens JD, Deen J, et al. Cholera vaccines for the developing countries. *Hum Vaccin* 2008;**4**:165-9.
117. Ali M, Emch M, von Seidlein L, et al. Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: A reanalysis. *Lancet* 2005;**366**:44-9.
118. Ali M, Emch M, Yunus M, et al. Vaccine protection of Bangladeshi infants and young children against cholera. *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**:33-7.
119. Lucas ME, Deen JL, von Seidlein L, et al. Effectivenes of mass cholera vaccination in Beira, Mozambique. *N EngL J Med* 2005;**352**:757-67.
120. von Seidlein L. Vaccines for cholera control: Does herd immunity play a role? *PLoS Med* 2007;**4**:e331.
121. Thiem VD, Deen JL, von Seidlein L, et al. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine prodiced in Vietnam. *Vaccine* 2006;**24**:4297-303.
122. Anh DD, Canh DG, Lopez AL, et al. Safety and immunogenicity of a reformulated Vietnamese bivalent killed, whole cell, oral cholera vaccine in adults. *Vaccine* 2007;**25**:1149-55.
123. Mahalanabis D, Lopez AL, Sur D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults and children in a cholera endemic area in Kolkata, India. *PLoS ONE* 2008;**3**:e2323.
124. Richie EE, Punjabi NH, Sidharta YY, et al. Efficacy trial of a single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in North Jakarta, Indonesia, a cholera-endemic area. *Vaccine* 2000;**18**:2399-410.
125. Qadri F, Chowdhury MI, Faruque SM, et al. Peru-15, a live attenuated oral cholera vaccine, is safe and immunogenic in Bangladeshi todlers and infants. *Vaccine* 2007;**25**:231-8.
126. Calain P, Chaine JP, Johnson E, et al. Can oral cholera vaccination play a role in controlling a cholera outbreak? *Vaccine* 2004;**22**:2444-51.
127. Longini IM, Nizam A, Ali M, et al. Controlling endemic holera with oral vaccines. *PloS Med* 2007;**4**:e336.
128. World Health Organization. Global Task Force on Cholera Control. Oral Cholera Vaccines Use in Complex Emergencies. What Next? Report: Who Meeting, 14-16 December 2005, Cairo, Egypt. Available at <http://www.who.int/cholera/publications/cholera_vaccines_ emergencies_2005.pdf>.
129. Seas C, Gotuzzo E. *Vibrio cholerae* (cholera). In: Yu VL, Rainer W, Raoult D, editors. *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. vol 1: 2002; Microbes. New York: Apple Trees Productions; . p. 763-72.

215 Otros vibrios patogénicos

MARGUERITE A. NEILL | CHARLES C.J. CARPENTER

Además de *Vibrio cholerae* serotipo O1 y *Campylobacter fetus* (antiguamente conocido como *Vibrio fetus*), tres grandes grupos adicionales del género *Vibrio* se han asociado claramente con infección en seres humanos. Son los siguientes: los vibrios halófilos *V. parahaemolyticus* y *V. vulnificus,* cuyas características epidemiológicas y clínicas ya se han definido; otros vibrios halófilos, incluido *V. alginolyticus, V. fluvialis, V. hollisae* (actualmente *Grimontia hollisae*), *V. damsela* (actualmente *Photobacterium damsela*), *V. furnissii, V. metschnikovii* y *V. cincinnatiensis,* que son causas menos frecuentes de infección en seres humanos; y los vibrios no halófilos, *V. cholerae* no O1 y *V. mimicus,* con una distribución mundial y que, con frecuencia, se han implicado como causa de infecciones en seres humanos.

Las especies de *Vibrio* son ubicuas en las aguas de los estuarios en regiones templadas. En primavera, la floración del plancton y el aumento de la temperatura del agua van seguidos de una rápida proliferación de la mayoría de las especies. En lo que respecta al marisco, los moluscos, que son filtradores, adquieren vibrios como parte de su microflora normal durante los meses estivales. Por tanto, la contaminación del marisco es una consecuencia de la prevalencia de los vibrios en aguas costeras asociada a los cambios climáticos más que resultado de una contaminación por aguas residuales de los lechos de marisco.

En Estados Unidos, las enfermedades causadas por estos aislamientos de vibrios patogénicos se caracterizan por un pico estacional marcado; más del 90% de los casos ocurren entre abril y octubre. Es de suponer que esto refleja la adquisición de la infección tanto a través de los alimentos como por otras vías como consecuencia de los cambios estacionales del consumo de marisco, la exposición al agua a través de las actividades deportivas y recreativas y el aumento de la densidad de vibrios en aguas marinas durante los meses más cálidos.

Vibrio parahaemolyticus

Vibrio parahaemolyticus, un vibrio halófilo (que necesita cloruro sódico para su crecimiento) se ha reconocido desde hace tiempo como una causa importante de diarrea aguda en Japón[1]. En Estados Unidos fue la especie aislada con más frecuencia durante un período de 13 años en Florida[2] y la más frecuente descrita durante 25 años en Luisiana[3]. Este patógeno fue la causa bacteriana más frecuente de diarrea alimentaria en Taiwán; representó el 35% de todos los brotes[4]. Y, en los países más pobres, se le han atribuido el 20% de las enfermedades diarreicas agudas. En el sudeste de Asia, un serotipo específico, *V. parahaemolyticus* O3:K6, emergió como una importante causa de infecciones en el ser humano[5] y, desde 1996, se ha establecido en todo el mundo como un clon pandémico[6]. En 1998, en Estados Unidos, apareció por primera vez este serotipo[7], dando lugar a un extenso brote en múltiples estados que propició cambios reguladores de los programas para la supervisión bacteriológica del marisco[8]. En 2004, un brote de gastroenteritis debido a O6:K18 se atribuyó al consumo de ostras crudas procedentes del Golfo de Alaska, capturadas cuando la temperatura del agua era mayor de 15 °C[9]. Independientemente de que las tendencias del calentamiento global presagien la adquisición local de la infección por *V. parahaemolyticus* incluso en latitudes más al norte, se destaca la necesidad de una vigilancia y un diagnóstico apropiados, un tema recurrente en las enfermedades infecciosas emergentes.

La enfermedad entérica provocada por *V. parahaemolyticus* comprende un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde una diarrea acuosa leve hasta un síndrome similar a la disentería. Según lo sugerido por la enfermedad clínica, así como por los estudios experimentales efectuados en animales, esta bacteria tiene la capacidad tanto de producir una enterotoxina como de inducir una reacción inflamatoria en la mucosa del intestino delgado. Rara vez se observan grados importantes de pérdida de líquido intestinal, y la lesión tisular inducida por este patógeno en general es menos extensa que la observada en la shigelosis. Se han caracterizado dos hemolisinas, la hemolisina directa termoestable (TDH) y la hemolisina relacionada con TDH (TRH), que poseen actividad de enterotoxina; las cepas negativas para ambas no suelen ser virulentas.

Se ha secuenciado el genoma de *V. parahaemolyticus*[10]. Al igual que *V. cholerae,* esta bacteria posee dos cromosomas circulares, pero, a diferencia de *V. cholerae,* en cada uno de los dos se ha detectado un sistema de secreción de tipo III[11]. Los sistemas de secreción de tipo III permiten la inyección directa de las proteínas bacterianas en el citoplasma de la célula del huésped, una característica compartida por *E. coli* enteropatogénica, shigelas y salmonelas. Probablemente, este hallazgo es la base de la diarrea inflamatoria observada en la infección por *V. parahaemolyticus,* pero no por *V. cholerae,* y sugiere mecanismos de la diarrea por completo diferentes para ambos.

EPIDEMIOLOGÍA

Debido a la falta de especificidad de las características clínicas de la infección, los antecedentes epidemiológicos suelen ofrecer el indicio más importante para establecer el diagnóstico. *V. parahaemolyticus* halófilo es ubicuo en aguas costeras[1], aunque en general durante los meses de invierno no se obtiene de las aguas de los estuarios de regiones templadas. Durante los períodos de temperaturas bajas o privación de nutrientes, el patógeno permanece en un estado viable pero no cultivable[12]. Se ha observado que *Acanthamoeba castellanii* proporciona soporte para la supervivencia de *V. parahaemolyticus,* aunque este protozoo no internaliza el patógeno y, en apariencia, secreta un factor que proporciona soporte de esta fase latente[13].

El consumo de marisco crudo o poco cocido es el medio más habitual de adquisición de la infección. En Estados Unidos, el vehículo más habitual es el consumo de ostras crudas[14]. En una encuesta microbiológica de las ostras capturadas en las aguas de Estados Unidos, la frecuencia de contaminación por *V. parahaemolyticus* fue constantemente mayor que para *V. vulnificus*[15]. El marisco poco cocido puede albergar un número considerable de vibrios que sobreviven, al igual que los alimentos contaminados por agua de mar en los barcos. *V. parahaemolyticus* prolifera rápidamente hasta alcanzar un elevado recuento de colonias en los alimentos contaminados mantenidos a temperatura ambiente durante unas horas. Esto contribuye a la elevada tasa de ataque detectada en los brotes, cuya fuente es común.

No se ha documentado la transmisión persona a persona, lo que sugiere que la dosis infecciosa para individuos sanos es relativamente alta. Rara vez *Vibrio parahaemolyticus* se ha cultivado a partir de individuos asintomáticos, y no se ha identificado el estado de portador. Entre los mamíferos no se ha observado ningún reservorio conocido de esta infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gastroenteritis es la enfermedad clínica más habitual asociada con este patógeno; también pueden observarse infecciones de heridas y septicemia, pero son mucho menos frecuentes[2,3]. En general, la enfermedad entérica se inicia de forma aguda, con una diarrea acuosa de carácter explosivo a las 24-72 horas del consumo de marisco contaminado. A menudo, la diarrea se acompaña de espasmos y dolor abdominal de carácter leve o de gravedad moderada; en menos de la mitad de los casos hay fiebre de bajo grado, escalofríos y cefaleas. La pérdida de líquidos rara vez es de una gravedad suficiente como para provocar signos de deshidratación, como una disminución de la turgencia cutánea o hipotensión postural. La muerte es excepcional, aunque se ha producido en niños muy pequeños, adultos de edad avanzada o pacientes con enfermedades subyacentes.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La diarrea es característicamente acuosa, en ocasiones mucoide y rara vez sanguinolenta (<15%). Con frecuencia, están presentes leucocitos. *Vibrio parahaemolyticus* es un bacilo pleomórfico gramnegativo anaerobio facultativo. Apenas crece en las placas de cultivo estándar con desoxicolato, pero se identifica fácilmente en agar selectivo de tiosulfato, citrato, sales biliares y sacarosa (TCBS), en el que aparece como una colonia verde opaca, claramente diferenciada. La identificación definitiva se efectúa mediante exámenes bioquímicos de referencia[15]. El enriquecimiento de los coprocultivos con medios de suero salino hipertónico puede ser de especial utilidad para la investigación epidemiológica. Casi todos los aislamientos clínicos causan β-hemólisis de los eritrocitos humanos (la llamada reacción de Kanagawa), que se debe a la producción de TDH, que, como se ha mencionado previamente, indica actividad de la enterotoxina[16]. Es interesante destacar que el crecimiento en un medio que contenga sales biliares aumenta la expresión de diversos rasgos de virulencia de *V. parahaemolyticus*[17].

Se ha descrito una respuesta inmunitaria en pacientes con infección entérica por este patógeno[18]. Se detectaron respuestas séricas y de los coproanticuerpos frente al lipopolisacárido y frente a TDH. Las biopsias mucosas a partir del duodeno y el recto demuestran cambios inflamatorios en ambos, lo que sugiere la afectación del intestino tanto delgado como grueso. En la infección por *V. parahaemolyticus* se ha descrito un aumento de la concentración del factor de necrosis tumoral α, similar a lo observado en la shigelosis; no obstante, en las infecciones por *Vibrio cholerae* este aumento no se observa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Puesto que *V. parahaemolyticus* es ubicuo en las aguas costeras en regiones templadas y tropicales de todo el mundo, este patógeno debe considerarse en el diagnóstico diferencial de todas las enfermedades diarreicas agudas que aparecen tras el consumo de marisco. No hay características clínicas que, en los casos individuales, distingan fiablemente la diarrea debida a *V. parahaemolyticus* de la inducida por *Escherichia coli* enterotoxigénica o de los casos más leves de shigelosis o salmonelosis. Los vómitos son mucho menos destacados que en la enfermedad debida a la enterotoxina estafilocócica y el dolor abdominal espasmódico es mucho menos intenso que el característico de las intoxicaciones alimentarias debidas a *Clostridium perfringens*.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes no requieren tratamiento porque la gastroenteritis suele ser autolimitada. No obstante, en los pacientes cuya diarrea persiste durante más de 5 días[19] ha de considerarse el tratamiento antimicrobiano. Es previsible que las tetraciclinas o las quinolonas acorten el curso clínico y el período de eliminación del patógeno. Los fármacos antiperistálticos no confieren un claro beneficio. Rara vez algunos pacientes, en general en las edades extremas, pierden la cantidad suficiente de líquidos para requerir tratamiento electrolítico por vía oral o intravenosa. En estos casos, guían el tratamiento los mismos principios usados para el del cólera.

PREVENCIÓN

Puesto que la infección suele ser consecuencia del consumo de marisco crudo o poco cocido o de alimentos lavados con agua de mar contaminada, los medios de prevención son simples. *Vibrio parahaemolyticus* sigue siendo viable en la carne de marisco (gambas, cangrejo) durante varios minutos a temperaturas de hasta 80 °C, por lo que es de especial importancia, cuando se cocinan grandes cantidades de estos alimentos, garantizar que todas sus partes se expongan a temperaturas de cocción suficientes para destruir los microorganismos. También es importante conservar en el frigorífico el marisco cocido que no se consume de inmediato tras la cocción. Es evidente que los brotes acontecidos en barcos pueden prevenirse evitando el uso de agua de mar no tratada en las cocinas o conservando en el frigorífico el marisco cocido hasta que se sirve. La utilización de radiación en una dosis de 3,0 kGy puede reducir los niveles de *V. parahaemolyticus* en 6 log sin la destrucción de la ostra o sin afectar adversamente a sus cualidades organolépticas[20]; sin embargo, las dosis más bajas no inactivan los virus.

En Japón, la prevención de la enfermedad debida a *V. parahaemolyticus* sigue siendo un problema debido a la popularidad del consumo de pescado no cocido en dicho país. En áreas de deltas, como Bangladesh, en las que los individuos tienen contacto diario con aguas contaminadas, hay pocas probabilidades de alterar la incidencia de estas infecciones en el futuro.

Se desconoce si la infección clínica confiere inmunidad protectora. En la actualidad no está disponible una vacuna eficaz.

Vibrio vulnificus

Al igual que otros vibrios halófilos potencialmente patogénicos, *V. vulnificus* forma parte de la flora marina normal y, en regiones templadas, alcanza concentraciones suficientes para provocar enfermedad clínica tan sólo en los meses estivales del año. Casi todas las ostras capturadas en verano en la bahía Chesapeake contienen este patógeno, al igual que el 10% de los cangrejos. Este patógeno fue la especie más habitual de *Vibrio* aislada de infecciones en seres humanos en Luisiana durante más de 25 años; el número anual de casos se triplicó al mismo tiempo que el de los debidos a *V. parahaemolyticus* no se modificó[3]. En Estados Unidos, el 25% de todas las infecciones por vibrios procedían de una fuente cuyo origen no eran los alimentos y *V. vulnificus* fue la especie más habitual aislada en este contexto; casi la mitad de todas las infecciones no tuvieron un origen alimentario[21]. Después del huracán Katrina, acontecido en 2005, se describieron 18 casos de infecciones de heridas causadas por vibrios, 14 (82%) debidos a *V. vulnificus,* con tres muertes[22]. Las infecciones por *V. vulnificus* parecen ser cada vez más frecuentes en Estados Unidos, en particular asociadas al consumo de ostras de la Costa del Golfo[23], y las temperaturas más cálidas de las aguas (>22 °C) en el Golfo de México podrían contribuir en parte a dicho aumento. La tasa de mortalidad del 25% es la mayor entre las infecciones debidas a las especies de *Vibrio* y se calcula que *V. vulnificus* representa el 90% de todas las muertes relacionadas con consumo de marisco en Estados Unidos. La primera descripción de la infección por este patógeno en el siglo v a. C. se atribuye a Hipócrates, que mencionó la rápida progresión de una celulitis muy grave del pie, junto con la presencia de vesículas negras en un individuo llamado Critón, de la isla de Thasos, y que fue mortal al cabo de 48 horas[24].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Vibrio vulnificus es la más virulenta de las especies diferentes de *Vibrio cholerae*. Se asocia principalmente con una característica infección grave de las partes blandas y/o septicemia, más que con enfermedad diarreica[25,26]. En los huéspedes comprometidos, en particular en pacientes con cirrosis, tiene la capacidad de invadir el torrente circulatorio sin provocar síntomas gastrointestinales. El cuadro clínico se caracteriza por un inicio brusco de las manifestaciones con escalofríos y fiebre, seguido, con frecuencia (33% de casos), de hipotensión y, en general (75% de casos), de lesiones cutáneas metastásicas al cabo de 36 horas del inicio. Estas lesiones se inician como un eritema que evoluciona rápidamente a ampollas hemorrágicas o vesículas y, acto seguido, a úlceras necróticas (fig. 215-1). La bacteriemia por *V. vulnificus* ha sido mortal en más del 50% de los pacientes en los que se ha identificado este síndrome, incluidos todos aquéllos en los que apareció hipotensión[26]. Más del 90% de estos pacientes tenían antecedentes de consumo de ostras crudas en los 7 días previos al inicio; concentraciones del patógeno de 10^3 unidades formadoras de colonias (UFC)/g de ostras han producido la enfermedad. Aunque las ostras albergan poblaciones genéticamente heterogéneas del patógeno, en caso de infección invasiva, a partir de los tejidos humanos, sólo se ha obtenido un tipo de cepa[27]. Además de la cirrosis, otros factores de riesgo de la forma septicémica de infección son hepatopatías, estados de sobrecarga de hierro como la hemocromatosis, anemia hemolítica o insuficiencia renal crónica, procesos malignos, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y administración de fármacos inmunosupresores. En los alcohólicos sometidos a tratamiento por abuso de sustancias, la disminución de la concentración de glutatión se correlacionó con una disminución de la producción de citocinas por los linfocitos de sangre periférica tras la exposición in vitro al patógeno[28]. Es probable que esta respuesta débil de las citocinas contribuya a la falta de eliminación del torrente circulatorio y propicie la elevada frecuencia de bacteriemia en las infecciones por *V. vulnificus*.

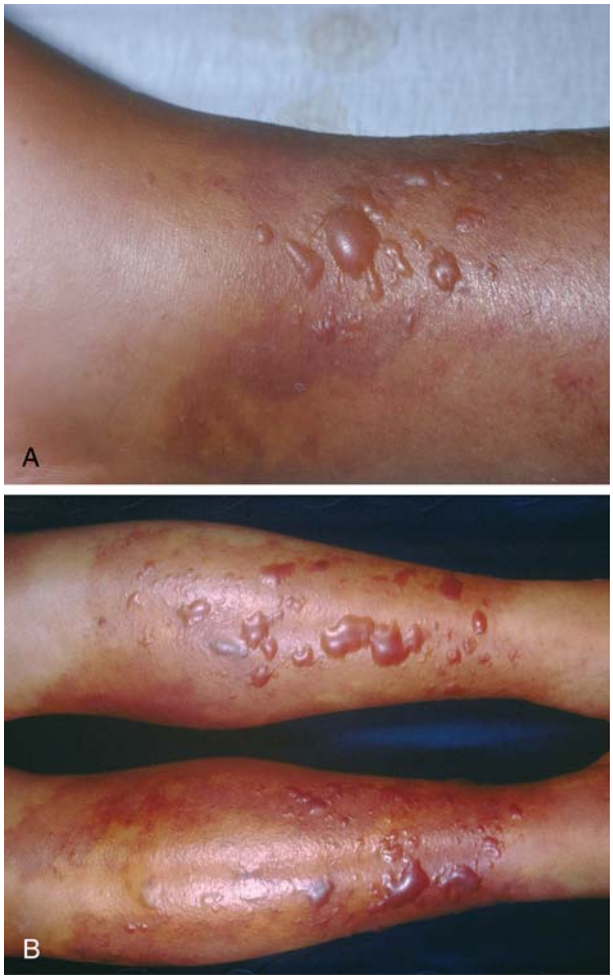


Figura 215-1 Celulitis (A) y ampollas hemorrágicas (B) en la infección por *Vibrio vulnificus*. *(De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Vibrio illnesses after Hurricane Katrina—multiple states, August-September, 2005.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. *2005;54:928-931; reimpresa con autorización de Logical Images.)*

Tras contaminación de una herida superficial por agua de mar durante los meses cálidos, *V. vulnificus* puede inducir una celulitis intensa que se desarrolla rápidamente, una vasculitis necrosante y la formación de una úlcera tanto en individuos sanos como en huéspedes comprometidos, siendo frecuente la bacteriemia. En un caso, *V. vulnificus* sobrevivió aparentemente en la piel intacta durante más de 24 horas tras la manipulación de marisco, con la aparición posterior de celulitis necrótica tras un traumatismo de la mano mientras el paciente trabajaba en una máquina[29]. El patógeno es una causa poco frecuente de enfermedad diarreica autolimitada aguda en individuos que reciben tratamiento antiácido[30]; se observan infecciones oculares tras una lesión inducida por fragmentos del caparazón del marisco[31] y, rara vez, artritis séptica[32]. El principal determinante de la virulencia de *V. vulnificus* es su cápsula de polisacáridos, que hace que sea resistente a la destrucción por suero y estimula directamente la liberación de citocinas inflamatorias, como el TNF-α[33]. Otros factores que contribuyen a la patogenicidad son diversas proteínas extracelulares y el lipopolisacárido de la pared celular. Entre los factores derivados del huésped que contribuyen a la virulencia del patógeno se incluyen la disponibilidad de hierro y, como mínimo, un mediador inflamatorio. El patógeno puede alterar la expresión de diversos genes diferencialmente como respuesta a estados deficitarios en hierro y ricos en hierro y, en este último caso, puede multiplicarse rápidamente[34]. La predilección de este vibrio por provocar enfermedades en pacientes con estados de sobrecarga de hierro se explica por su capacidad para secuestrar el hierro de la hemoglobina y la transferrina saturada un 100% (pero no un 30% o la saturación normal). El aumento de los valores de varias citocinas proinflamatorias, incluido el TNF-α, la interleucina 1β y la interleucina 6, se ha descrito en pacientes con infección por este patógeno que manifiestan septicemia[35].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se sospechará la infección en cualquier individuo inmunocomprometido (pero, en especial, con cirrosis o hepatopatía subyacente) que desarrolle una enfermedad septicémica asociada a lesiones cutáneas necrosantes al cabo de 1-3 días del consumo de ostras. Aunque excepcional, el síndrome clínico es característico y sugiere este diagnóstico.

De forma parecida, sugiere su diagnóstico el desarrollo de celulitis en individuos que refieren exposición profesional o durante el tiempo de ocio al agua de mar (en especial en presencia de celulitis necrosante grave). Otras especies de *Vibrio* pueden provocar infecciones de las partes blandas, pero suelen ser menos graves.

Vibrio vulnificus crece fácilmente en el agar de MacConkey y el medio TCBS más selectivo; la identificación definitiva se efectúa con pruebas bioquímicas de referencia. Puesto que el patógeno fermenta la lactosa, puede pasarse por alto en cultivos que crecen en agar de MacConkey en un laboratorio de diagnóstico de rutina, a menos que se advierta al técnico que busque específicamente este microorganismo. Los médicos no pueden suponer que, en el laboratorio, la práctica diagnóstica sistemática incluye medios para la detección de las infecciones por *Vibrio,* ni siquiera en regiones endémicas, ya que sólo el 25% de los laboratorios de los estados de la Costa del Golfo cultivan sistemáticamente las heces en busca de especies de *Vibrio*[36]. Por tanto, para garantizar el diagnóstico, es clave la comunicación entre el médico y el personal de laboratorio de microbiología.

En conjunto, la gravedad de la infección, la rapidez de la progresión y la elevada tasa de mortalidad en las infecciones por este patógeno ejercen presión para establecer un diagnóstico correcto rápidamente con el objetivo de guiar el ajuste de antimicrobianos e informar al equipo de consulta quirúrgica. Se ha desarrollado un análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativo, en tiempo real, para detectar *ToxR* de *V. vulnificus* y se ha demostrado su capacidad para detectar 5 copias/μl en suero al cabo de 2 horas (de principio a fin); en 5 de 22 pacientes en los que los cultivos fueron negativos pero en los que se aisló *V. vulnificus* de las partes blandas, se obtuvieron resultados positivos de la PCR en tiempo real[37].

TRATAMIENTO

En general, la celulitis debida a *V. vulnificus* responde a los antibióticos apropiados, aunque es decisiva su administración precoz, porque el proceso puede progresar con rapidez. Se obtendrá una consulta quirúrgica precoz; el desbridamiento de todo el tejido desvitalizado o incluso la amputación pueden salvar la vida del paciente. En huéspedes comprometidos, las infecciones bacteriémicas por este patógeno responden en menor grado al tratamiento. Las fluoroquinolonas, las cefalosporinas de tercera generación y la doxiciclina son activas frente al patógeno, y la combinación de ciprofloxacino y cefotaxima es sinérgica[15]. La mortalidad documentada fue más baja en pacientes con bacteriemia que iniciaron el tratamiento con antibióticos en un plazo de 24 horas tras las primeras manifestaciones de la infección, aunque siguió siendo muy alta (33%).[26]

PREVENCIÓN

Aunque los pacientes con hepatopatía subyacente y otras enfermedades crónicas no deben consumir ostras crudas, en Estados Unidos estos consejos no se cumplen, ni siquiera cuando se exigen por ley[38]. Se ha desarrollado una vacuna conjugada del polisacárido capsular, pero los estudios indican que fue necesaria la inmunoglobulina policlonal, derivada activa o pasivamente, para una protección cruzada entre los tipos capsulares de *V. vulnificus*[39]. En la actualidad, el único medio eficaz de prevención es la cocción cuidadosa del pescado y el marisco.

Vibrio alginolyticus

Vibrio alginolyticus se ha asociado predominantemente con celulitis y otitis media aguda o externa más que con gastroenteritis[3,21]. Estas infecciones en general se presentan después de un traumatismo local en nadadores en agua de mar o pescadores sin otras enfermedades, y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

responden a un tratamiento antimicrobiano apropiado[3,40,41]. Un individuo en apariencia inmunocompetente desarrolló fascitis necrosante en la extremidad inferior a partir de una lesión de partes blandas debida a un arrecife de coral[42]. *V. alginolyticus* provocó la infección de un marcapasos en un hombre que atravesó nadando la costa atlántica de Francia[43], lo que demuestra que estas infecciones también pueden ser enfermedades del progreso médico. El aislamiento es similar al utilizado para *V. vulnificus;* sin embargo, *V. alginolyticus* no fermenta la lactosa.

Vibrios halófilos

Otras especies de *Vibrio* se reconocen como agentes causales de infecciones humanas, adquiridas a través del consumo de pescado o marisco contaminado o del contacto de la piel con agua de mar o agua salobre. *G. hollisae (V. hollisae)* provoca una enfermedad diarreica moderada o grave que a menudo requiere el ingreso hospitalario[44,45]. *P. damsela (V. damsela)* induce infecciones graves de heridas, con hallazgos que recuerdan el cuadro clínico producido por *V. vulnificus*[46,47]. *V. fluvialis* antes se asociaba con gastroenteritis esporádica, pero recientemente ha sido la causa de peritonitis (en un caso asociada a diálisis peritoneal ambulatoria continua)[48,49] y de celulitis hemorrágica grave[50]. *V. furnissii* rara vez se ha aislado en casos esporádicos de diarrea[15]. *V. metschnikovii* ha sido una causa excepcional de infecciones graves, como neumonía, celulitis y bacteriemia[51–53], y *V. cincinnatiensis* ha originado bacteriemia y meningitis[54]. *V. harveyi (Vibrio carchariae)* ha provocado celulitis tras su transmisión a partir de las heridas del ataque de un tiburón[55] y sepsis en un paciente pediátrico que llevaba insertada una vía venosa central[56].

Vibrios no halófilos: *Vibrio cholerae* no O1 y *Vibrio mimicus*

Los vibrios que son similares a *V. cholerae* desde un punto de vista bioquímico, pero que no se aglutinan en el antisuero *V. cholerae* O1 u O139, se incluyen taxonómicamente en las especies de *V. cholerae* y se hace referencia a ellos como *V. cholerae* no O1. *V. mimicus* se relaciona estrechamente con *V. cholerae* no O1, pero difiere desde un punto de vista bioquímico porque es sacarosa negativo y negativo a la reacción de Voges-Proskauer. Estos vibrios no halófilos sólo requieren cantidades insignificantes de cloruro sódico para su crecimiento en un medio de cultivo; estas características los distinguen de los halófilos verdaderos, que requieren concentraciones mayores de cloruro sódico en los medios de cultivo y poseen la notable capacidad de crecer en un 10% de cloruro sódico.

EPIDEMIOLOGÍA

Los microorganismos *V. cholerae* no O1 tienen una distribución mundial y son ubicuos en el agua de mar y en las aguas de estuarios. La carga de la enfermedad a partir de estas cepas se atribuye a la gravedad de la infección en un paciente individual. No se ha observado que provoquen epidemias masivas, como *V. cholerae* O1 y O139, aunque algunas cepas no O1 han provocado brotes explosivos. La base molecular de esta diferencia en el comportamiento epidemiológico reside en una gran isla de patogenicidad de vibrio (VPI) (39,5 kb) que contiene agrupaciones de genes responsables de la expresión y adquisición de la toxina, así como secuencias implicadas en la colonización[57]. El grupo de genes de virulencia en VPI se relaciona firmemente con la capacidad epidémica. VPI está presente en las cepas de *V. cholerae* O1 epidémicas y pandémicas, en la Bengal O139 y en dos cepas no O1 que han causado brotes. VPI no se detectó en los aislamientos ambientales no toxigénicos de *V. cholerae* no O1, causante de diarrea esporádica[57]. La transferencia génica horizontal de esta isla de patogenicidad podría ser el paso inicial para la adquisición de la capacidad epidémica por parte de las cepas no O1. Más que considerarse un grupo heterogéneo de consecuencias menos graves, los microorganismos *V. cholerae* no O1 deben considerarse cepas con el potencial subyacente de inducir infecciones epidémicas si se adquiere el complemento apropiado de los genes de virulencia.

En cada brote mayor de cólera cuidadosamente estudiado, se han aislado *Vibrio* no O1 de una reducida proporción de pacientes (1-5%) con una enfermedad indistinguible de la causada por *V. cholerae*. Entre las posibles explicaciones de esta observación están la pérdida de determinados antígenos clásicos de superficie de *V. cholerae* y la adquisición del gen que codifica la producción de la enterotoxina del cólera por parte de *V. cholerae* no O1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Estos microorganismos producen un amplio espectro de enfermedad diarreica, que va desde una diarrea acuosa grave, indistinguible del cólera, a la diarrea del viajero más leve, del tipo asociado en general con *Escherichia coli* enterotoxigénica. Algunos aislamientos clínicos de *V. cholerae* no O1 producen la toxina, pero son menos toxigénicos. No hay características clínicas que distingan la enfermedad diarreica grave debida a *V. cholerae* no O1 productor de enterotoxina de la causada por *V. cholerae* clásico. Esto se ilustra en una publicación reciente de ocho casos esporádicos de diarrea grave, asociada a deshidratación, observados en el sudeste de Estados Unidos. A partir de los pacientes y de las muestras ambientales se aisló *V. cholerae* serotipo O75, y todos los aislamientos produjeron la toxina[58]. Las cepas de *V. cholerae* no O1 rara vez provocan bacteriemia, casi siempre en pacientes con hepatopatías[59,60], aunque en ocasiones también en individuos sanos.

V. mimicus ha provocado casos esporádicos de enfermedad diarreica aguda tanto en Estados Unidos como en los trópicos. La infección se asoció con el consumo de marisco crudo, incluido un vehículo insólito, los huevos de tortuga[61].

HALLAZGOS DE LABORATORIO

En el caso de las infecciones entéricas causadas tanto por *V. cholerae* no O1 como por *V. mimicus,* la diarrea varía desde una acuosa, isotónica, característica del cólera hasta una en la que se detectan leucocitos y eritrocitos. El microorganismo se identifica fácilmente en agar TCBS, en el que *V. cholerae* aparece como colonias amarillas opacas y *V. mimicus*, como colonias verdes; la identificación definitiva de la especie se efectúa mediante pruebas bioquímicas y por la ausencia de aglutinación en los antisueros O1.

TRATAMIENTO

La gran mayoría de los pacientes con diarrea no requieren tratamiento y no se ha demostrado que los antimicrobianos acorten el curso clínico. En ocasiones, en particular en individuos de países en vías de desarrollo, la pérdida de líquidos es suficiente para requerir tratamiento con una solución de electrólitos por vía oral o sueroterapia intravenosa. En esta situación, los mismos principios utilizados para el tratamiento del cólera guiarán el de esta infección.

PREVENCIÓN

Puesto que los microorganismos *V. cholerae* no O1 están presentes en diversas fuentes de agua, que fluctúan desde los ríos hasta los océanos, la purificación de las aguas y la cocción adecuada del pescado y el marisco ofrecen la única protección fiable frente a estos patógenos ocasionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zen-Yoji H, Sakai S, Terayama T, et al. Epidemiology, enteropathogenicity, and classification of *Vibrio parahaemolyticus*. *J Infect Dis* 1965;**115**:436-44.
2. Hlady WG, Klontz KC. The epidemiology of *Vibrio* infections in Florida, 1981-1993. *J Infect Dis* 1996;**173**:1176-83.
3. Thomas A, Straif-Bourgeois S, Sokol TM, et al. *Vibrio* infections in Louisiana: Twenty-five years of surveillance 1980-2005. *J La State Med Soc* 2007;**159**:205-11.
4. Pan T-M, Wang T-K, Lee C-L, et al. Food-borne disease outbreaks due to bacteria in Taiwan, 1986 to 1995. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:1260-2.
5. Okuda J, Ishibashi M, Hayakawa E, et al. Emergence of a unique O3:K6 clone of *Vibrio parahaemolyticus* in Calcutta, India, and isolation of strains from the same clonal group from Southeast Asian travelers arriving in Japan. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:3150-5.
6. Nair GB, Ramamurthy T, Bhattacharya SK, et al. Global dissemination of *Vibrio parahaemolyticus* serotype O3:K6 and its serovariants. *Clin Microbiol Rev* 2007;**20**:39-48.
7. Daniels NA, Ray B, Easton A, et al. Emergence of a new *Vibrio parahaemolyticus* serotype in raw oysters. *JAMA* 2000;**284**:1541-5.
8. Oliver JF, Ostroff SM. Preventing *Vibrio parahaemolyticus* infection. *JAMA* 2001;**285**:42-3.

9. McLaughlin JB, Depaola A, Bopp CA, et al. Outbreak of *Vibrio parahaemolyticus* gastroenteritis associated with Alaskan oysters. *N Engl J Med* 2005;**353**:1463-70.
10. Makino K, Oshima K, Kurokawa K, et al. Genome sequence of *Vibrio parahaemolyticus*: A pathogenic mechanism distinct from that of *V. cholerae*. *Lancet* 2003;**361**:743-9.
11. Honda T, Ilida T, Akeda Y, et al. Sixty years of *Vibrio parahaemolyticus* research. *Microbe* 2008;**3**:462-6.
12. Jiang X, Chai T-J. Survival of *Vibrio parahaemolyticus* at low temperatures under starvation conditions and subsequent resuscitation of viable, nonculturable cells. *Appl Environ Microbiol* 1996;**62**:1300-5.
13. Laskowski-Arce MA, Orth K. *Acanthamoeba castellanii* promotes the survival of *Vibrio parahaemolyticus*. *Appl Environ Microbiol* 2008;**74**:7183-8.
14. Daniels NA, MacKinnon L, Bishop R, et al. *Vibrio parahaemolyticus* infections in the United States, 1973-1998. *J Infect Dis* 2000;**181**:1661-6.
15. Cook DW, O'Leary P, Hunsucker JC, et al. *Vibrio vulnificus* and *Vibrio parahaemolyticus* in U.S. retail shell oysters: A national survey from June 1998 to July 1999. *J Food Prot* 2002;**65**:79-87.
16. Nishibuchi M, Kaper JB. Thermostable direct hemolysin gene of *Vibrio parahaemolyticus*: A virulence gene acquired by a marine bacterium. *Infect Immun* 1995;**63**:2093-9.
17. Pace JL, Chai T-J, Rossi HA, et al. Effect of bile on *Vibrio parahaemolyticus*. *Appl Environ Microbiol* 1997;**63**:2372-7.
18. Qadri F, Alam MS, Nishibuchi M, et al. Adaptive and inflammatory immune responses in patients infected with strains of *Vibrio parahaemolyticus*. *J Infect Dis* 2003;**187**:1085-96.
19. Morris JG. Cholera and other types of vibriosis: A story of human pandemics and oysters on the half shell. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:272-80.
20. Jakabi M, Gelli DS, Torre J. Inactivation by ionizing radiation of *Salmonella enteritidis, Salmonella infantis,* and *Vibrio parahaemolyticus* in oysters (*Crassostrea brasiliana*). *J Food Prot* 2003;**66**:1025-9.
21. Dechet AM, Yu PA, Koram N, et al. Nonfoodborne *Vibrio* Infections: An important cause of morbidity and mortality in the United States, 1997-2006. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:970-6.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vibrio illnesses after Hurricane Katrina—multiple states, August-September, 2005. *Morb Mortal Wkly Rep MMWR* 2005;**54**: 928-31.
23. Shapiro RL, Altekruse S, Hutwagner L, et al. The role of Gulf Coast oysters harvested in warmer months in *Vibrio vulnificus* infections in the United States, 1988-1996. *J Infect Dis* 1998; **178**:752-9.
24. Baethge BA, West BC. *Vibrio vulnificus*: Did Hippocrates describe a fatal case? *Rev Infect Dis* 1988;**10**:614-5.
25. Tacket CO, Brenner F, Blake PA. Clinical features and an epidemiologic study of *Vibrio vulnificus* infections. *J Infect Dis* 1984;**149**:558-61.
26. Klontz KC, Lieb S, Schreiber M, et al. Syndromes of *Vibrio vulnificus* infections: Clinical and epidemiologic features in Florida cases, 1981-1987. *Ann Intern Med* 1988;**109**:318-23.
27. Jackson JK, Murphree RL, Tamplin ML. Evidence that mortality from *Vibrio vulnificus* infection results from single strains among heterogeneous populations in shellfish. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:2098-101.
28. Powell JL, Strauss KA, Wiley C, et al. Inflammatory cytokine response to *Vibrio vulnificus* elicited by peripheral blood mononuclear cells from chronic alcohol users is associated with biomarkers of cellular oxidative stress. *Infect Immun* 2003;**71**:4212-6.
29. Colondner R, Chazan B, Kopelowitz J, et al. Unusual portal of entry of *Vibrio vulnificus*: Evidence of its prolonged survival on the skin. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:714-5.
30. Johnston JM, Becker SF, McFarland LM. Gastroenteritis in patients with stool isolates of *Vibrio vulnificus*. *Am J Med* 1986;**80**:336-8.
31. Penland RL, Boniuk M, Wilhelmus KR. *Vibrio* ocular infections on the U.S. Gulf Coast. *Cornea* 2000;**19**:26-9.
32. Johnson RW, Arnett FC. A fatal case of *Vibrio vulnificus* presenting as septic arthritis. *Arch Intern Med* 2002;**161**:2616-8.
33. Powell JL, Wright AC, Wasserman SS, et al. Release of tumor necrosis factor alpha in response to *Vibrio vulnificus* capsular polysaccharide in in vivo and in vitro models. *Infect Immun* 1997;**65**:3713-8.
34. Alice AF, Naka H, Crosa JH. Global gene expression as a function of the iron status of the bacterial cell: Influence of differentially expressed genes in the virulence of the human pathogen *Vibrio vulnificus*. *Infect Immun* 2008;**76**:4019-37.
35. Shin SH, Shin DH, Ryu PY, et al. Proinflammatory cytokine profile in *Vibrio vulnificus* septicemic patients' sera. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;**33**:133-8.
36. Marano NN, Daniels NA, Easton AN, et al. A survey of stool culturing practices for *Vibrio* species at clinical laboratories in Gulf Coast states. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:2267-70.
37. Kim HS, Kim DM, Neupane GP, et al. Comparison of conventional, nested, and real-time PCR assays for rapid and accurate detection of *Vibrio vulnificus*. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:2992-8.
38. Mouzin E, Mascola L, Tormey M, et al. Prevention of *Vibrio vulnificus* infections: Assessment of regulatory educational strategies. *JAMA* 1997;**278**:576-8.
39. Devi SJN, Hayat U, Powell JL, et al. Preclinical immunoprophylactic and immunotherapeutic efficacy of antisera to capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines of *Vibrio vulnificus*. *Infect Immun* 1996;**64**:2220-4.
40. Schmidt U, Chmel H, Cobbs C. *Vibrio alginolyticus* infections in humans. *J Clin Microbiol* 1979;**10**:666-8.
41. Opal SM, Saxon JR. Intracranial infection by *Vibrio alginolyticus* following injury in salt water. *J Clin Microbiol* 1986;**23**:373-4.
42. Gomez JM, Fajardo R, Patino JF, et al. Necrotizing fasciitis due to *Vibrio alginolyticus* in an immunocompetent patient. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:3427-9.
43. Flock F, Boutille D. Pacemaker infection due to *Vibrio alginolyticus*. *Eur J Intern Med* 2008;**19**:e109-10.
44. Morris JG, Miller HG, Wilson R, et al. Illness caused by *Vibrio damsela* and *Vibrio hollisae*. *Lancet* 1982;**1**:1294-7.
45. Hinestrosa F, Madeira RG, Bourbeau PP. Severe gastroenteritis and hypovolemic shock caused by *Grimontia* (*Vibrio*) *hollisae* infection. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3462-3.
46. Fraser SL, Purcell BK, Delgado B, et al. Rapidly fatal infection due to *Photobacterium* (*Vibrio*) *damsela*. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:935-6.
47. Yamane K, Asato J, Kawade N, et al. Two cases of fatal necrotizing fasciitis caused by *Photobacterium damsela* in Japan. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:1370-2.
48. Lee JY, Park JS, Oh SH, et al. Acute infectious peritonitis caused by *Vibrio fluvialis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; **62**:216-8.
49. Ratnaraja N, Blackmore T, Byrne J, et al. *Vibrio fluvialis* peritonitis in a patient receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:514-5.
50. Huang KC, Hsu RWW. *Vibrio fluvialis* hemorrhagic cellulitis and cerebritis. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:e75-7.
51. Jean-Jacques W, Rajashekaraiah KR, Farmer JJ 3rd. *Vibrio metschnikovii* bacteremia in a patient with cholecystitis. *J Clin Microbiol* 1981;**14**:711-2.
52. Hansen W, Freney J, Benyagoub H, et al. Severe human infections caused by *Vibrio metschnikovii*. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:2529-30.
53. Wallet F, Tachon M, Nseir S, et al. *Vibrio metschnikovii* pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2005;**10**:1641-2.
54. Bode RB, Brayton PR, Colwell RR, et al. A new *Vibrio* species, *Vibrio cincinnatiensis*, causing meningitis: Successful treatment in an adult. *Ann Intern Med* 1986;**104**:55-6.
55. Pavia AT, Bryan JA, Maher KL, et al. *Vibrio carchariae* infection after a shark bite. *Ann Intern Med* 1989;**111**:85-6.
56. Wilkins S, Millar M, Hemsworth S, et al. *Vibrio harveyi* sepsis in a child with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;**50**: 891-2.
57. Karaolis DK, Johnson JA, Bailey CC, et al. A *Vibrio cholerae* pathogenicity island associated with epidemic and pandemic strains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**:3134-9.
58. Tobin-D'Angelo M, Smith AR, Bulens SN, et al. Severe diarrhea caused by cholera toxin–producing *Vibrio cholerae* serogroup O75 infections acquired in the southeastern United States. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1035-40.
59. Safrin S, Morris JG, Adams M, et al. Non-O1 *Vibrio cholerae* bacteremia: Case report and review. *Rev Infect Dis* 1988;**10**: 1012-7.
60. Ko WC, Chuang YC, Huang GC, et al. Infections due to non-O1 *Vibrio cholerae* in southern Taiwan: Predominance in cirrhotic patients. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:774-80.
61. Campos E, Bolanos H, Acuna MT, et al. *Vibrio mimicus* diarrhea following ingestion of raw turtle eggs. *Appl Environ Microbiol* 1996;**62**:1141-4.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

216 *Campylobacter jejuni* y especies relacionadas

BAN MISHU ALLOS | MARTIN J. BLASER

La campilobacteriosis hace referencia al grupo de infecciones causadas por bacterias gramnegativas del género *Campylobacter*. Entre las infecciones bacterianas más frecuentes de los seres humanos en todo el mundo, estos patógenos provocan una enfermedad tanto diarreica como sistémica. También son difundidas las infecciones en los animales domésticos. El término *Campylobacter* deriva del griego *campylos*, que significa «curvo», y de *baktron*, que significa «bastón» y, en griego científico, «bacteria». Tras el reconocimiento de *Campylobacter jejuni* como un importante patógeno en el ser humano, se han identificado numerosas especies relacionadas de *Campylobacter, Arcobacter* y *Helicobacter*. En el año 2000, la secuenciación genómica de *C. jejuni* abrió nuevas puertas a nuestra comprensión de estos microorganismos[1]. En la actualidad, se han determinado las secuencias de todo el genoma de ocho especies de *Campylobacter* y están disponibles en diversas páginas web[2].

Etiología

Campylobacter son un bacilos gramnegativos, ondulados, móviles, que no forman esporas[3]. Aislados originalmente a partir del aborto de ganado ovino en 1909, estos microorganismos y otros similares se consideran subespecies de *Vibrio fetus*. No obstante, puesto que no fermentan los hidratos de carbono y difieren en el contenido de guanina más citosina (G + C) del ADN de los miembros verdaderos del género, se creó un nuevo género, el de *Campylobacter*. Dentro de éste, se han reconocido 14 especies; sin embargo, en los últimos años, los estudios taxonómicos han indicado que es más apropiada la división del género[4]. Se creó el género *Arcobacter,* que, hoy día, incluye *Arcobacter butzleri* y *Arcobacter skirrowi*[5]. *Helicobacter cinaedi* y *Helicobacter fennelliae* se habían nombrado como *Campylobacter cinaedi* y *Campylobacter fennelliae* cuando se descubrieron por primera vez[6]. Aunque por razones taxonómicas es más apropiada la transferencia al género *Helicobacter,* puesto que estas dos especies provocan enfermedades intestinales más que gástricas, se describen en este capítulo. *Helicobacter pylori*, denominado previamente *Campylobacter pylori,* se describe en el capítulo 217. Está claro que se identifican con regularidad nuevos miembros de *Campylobacter* y géneros relacionados[7-9], y se pondrá de relieve que muchos de ellos son patógenos para el ser humano.

En la tabla 216-1 se citan *Campylobacter* y las especies relacionadas asociadas con más frecuencia a enfermedades en el ser humano y se indican las características que los diferencian. Algunas especies, como *Campylobacter nitrofigilis, Arcobacter cryaerophila* y *Campylobacter concisus,* todavía no se han asociado con infección en el ser humano. En comparación, los que son «nitratonegativos» se asocian con enfermedad diarreica, pero no se ha determinado la nomenclatura apropiada de los microorganismos. Las especies de *Campylobacter* se asocian a dos tipos de enfermedad: una infección entérica y una extraintestinal. Para cada una de ellas, predomina una especie de *Campylobacter,* y, en general, las otras están presentes con menos frecuencia. El prototipo de la infección entérica es *C. jejuni*; el de la infección extraintestinal es *Campylobacter fetus* (tabla 216-2). Puesto que los patógenos que provocan enfermedad entérica y extraintestinal en general son los mismos, se consideran al mismo tiempo en la descripción abordada más adelante.

Campylobacter y los microorganismos relacionados crecen de forma óptima en una atmósfera con un 5-10% de oxígeno y, por consiguiente, se consideran microaerófilos[3,4]. Aunque la mayoría de estos microorganismos no crecerá en condiciones aeróbicas o anaeróbicas, *C. jejuni* puede crecer en frascos cerrados con una vela en su interior, lo que permite el aislamiento cuando no puede obtenerse una atmósfera óptima. Todos los *Campylobacter* crecen a 37 °C; sin embargo, *C. jejuni* crece de forma óptima a 42 °C. Puesto que es el patógeno entérico detectado con más frecuencia en el ser humano, muchos laboratorios han utilizado la incubación a esta temperatura para su aislamiento satisfactorio; no obstante, el uso de esta temperatura no permite la detección de patógenos de muchas de las especies relacionadas. En particular, puede pasar por alto *Campylobacter upsaliensis*.

El patógeno se multiplica más lentamente que las bacterias habituales de la flora entérica y, por esta razón, no puede aislarse de las muestras de heces a menos que se usen técnicas selectivas. Los métodos de aislamiento más habituales utilizan la sangre y medios que contienen antibióticos. Son de utilización difundida los medios de Skirrow, Butzler y Campy-BAP, o variaciones de los mismos[4]. Los dos últimos medios contienen cefalotina, que inhibe *C. fetus* y otras subespecies de *Campylobacter,* pero son apropiados, en especial para el aislamiento de *C. jejuni.* Se han desarrollado varios caldos de enriquecimiento, pero, puesto que los pacientes suelen excretar 10^6-10^9 unidades formadoras de colonias de *C. jejuni* por gramo de heces, en general no es necesario el enriquecimiento. También pueden usarse medios sin sangre[10]. Debido a su reducido tamaño (0,3-0,6 µm de diámetro) y a su motilidad, el patógeno y otros microorganismos relacionados atraviesan filtros de 0,45 o 0,65 µm que retienen la flora entérica habitual. Los métodos de filtración permiten su aislamiento sin el uso de medios que contengan antibióticos. Hoy día, está claro que el uso de las técnicas de filtración y de medios ricos, no selectivos, como el agar chocolate, con incubación de las placas a 37 °C, mejora el rendimiento de los coprocultivos tanto de *C. jejuni* como de los *Campylobacter* entéricos «atípicos»[11,12]. El desarrollo de estas técnicas representa un progreso sustancial sobre el uso de medios selectivos, y estas técnicas se recomiendan para su aislamiento primario a partir de muestras o frotis de heces.

Las colonias visibles suelen aparecer en las placas al cabo de 24-48 horas. En ocasiones, el crecimiento tiene lugar después de 72-96 horas de incubación, en especial para los «atípicos». Pueden distinguirse de otros microorganismos en función de varios criterios estándar y entre sí en función de las pruebas bioquímicas[4,13]. Los microorganismos procedentes de cultivos jóvenes tienen un aspecto vibroide típico (fig. 216-1), pero, después de 24 horas, el aspecto es cocoide. Su capacidad para hidrolizar el hipurato distingue *C. jejuni* de la mayoría de otros miembros del género, pero también pueden observarse cepas hipurato-negativas. La identificación más moderna de las especies debe incluir la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del gen 16S recombinante de ARN u otras dianas para la comparación con especies conocidas[14,15]. El aislamiento de *Campylobacter* a partir de sitios sin flora normal, como la sangre, no es difícil, aunque cuando este microorganismo es el patógeno sospechado la incubación de los cultivos debe prolongarse hasta 2 semanas. Con los sistemas de detección radiométrica, es posible que no esté presente la turbidez del medio y el aumento del radioisótopo liberado puede ser menor que los umbrales que suelen especificarse, lo que refleja unas condiciones subóptimas para algunos de estos microorganismos[16]. Se han desarrollado técnicas basadas en la PCR para la confirmación de cultivo y la tipificación de las cepas[17-19].

Al igual que con otras bacterias cuyo nicho ecológico es el tubo digestivo de los mamíferos, la diversidad serotípica de *C. jejuni* es extraordinaria. Se han identificado más de 90 serotipos diferentes basados en los antígenos somáticos (O) y 50 serotipos diferentes basados en los antígenos termolábiles (capsulares y flagelares)[4]; se ha descrito la variación de fase de los antígenos flagelares. La variación del antígeno O refleja la presencia de diferentes cassettes genéticas que contienen las enzimas para la formación del antígeno O. No se ha

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 216-1 Características diferenciales de *Campylobacter* y especies relacionadas asociadas con más frecuencia a patogenicidad en el ser humano

	Crecimiento				Producción de H_2S			Sensibilidad al disco de 30 µg		
Especie	*25 °C*	*37 °C*	*42 °C*	*Reducción nitrato*	*En TSI*	*En papel de acetato de plomo*	*Hidrólisis del hipurato*	*Cefalotina*	*Ácido nalidíxico*	*Reducción ácidos grasos C-19*
Campylobacter jejuni	−	+	+	+	−	+	+*	R	S	+
Campylobacter coli	−	+	+	+	v	+	−	R	S	+
Campylobacter lari	−	+	+	+	−	+	−	R	R	+
Campylobacter fetus subsp. *fetus*	+	+	v	+	−	v	−	S	R	−
Campylobacter hyointestinalis	v	+	v	+	+	+	−	S	R	+
Helicobacter cinaedi	−	+	−	+	−	+	−	S	S	−
Campylobacter upsaliensis†	−	+	+‡	+	−	+	−	S	S	−
Helicobacter fennelliae	−	+	−	−	−	+	−	S	S	−

*Alrededor del 5-10% de cepas de *C. jejuni* son hipurato-negativas.
†Catalasa-negativa o positiva débil.
‡Algunas cepas esporádicas no crecen a 42 °C.
−, carece de la característica; +, posee la característica; R, resistente; S, sensible; TSI, agar hierro con triple azúcar en tubo inclinado; v, variable (algunas cepas demuestran la característica).

identificado un antígeno somático o flagelar de grupo. Sin embargo, diversas proteínas superficiales parecen tener una extensa especificidad serotípica, un factor que puede contribuir al desarrollo de una vacuna claramente específica.

C. jejuni no resiste durante largo tiempo el secado o temperaturas de congelación, que son características que limitan su transmisión[20]. Sin embargo, sobrevive en la leche u otros alimentos o en el agua mantenida a 4 °C durante varias semanas. La pasteurización lo destruye eficazmente, al igual que el cloro a las concentraciones de referencia usadas para la desinfección del agua.

Epidemiología

La campilobacteriosis es una zoonosis descrita en todo el mundo. *Campylobacter* está presente como comensal del tracto gastrointestinal del ganado vacuno salvaje o doméstico, oveja, cerdo, cabra, perro, gato, roedores y aves de corral[3,20]. *C. jejuni* tiene un reservorio muy variado, pero *C. coli* y *C. hyointestinalis* se aíslan sobre todo del cerdo, y *C. upsaliensis* se aísla en especial del perro[21,173]. La subespecie *fetus* de *C. fetus* se ha aislado de ovejas, ganado vacuno, aves, reptiles y cerdo[3]. La adquisición primaria de las especies de *Campylobacter* por parte de los animales suele tener lugar en los primeros años de vida y puede asociarse a morbilidad o mortalidad, pero, en la mayoría de animales colonizados, se desarrolla un estado de portador prolongado. Es probable que el inmenso reservorio en animales sea la fuente definitiva de la mayoría de infecciones entéricas por *Campylobacter* en el ser humano. La carne procedente de animales infectados con frecuencia se contamina con el contenido intestinal durante el sacrificio[20]. En particular, las aves de granjas comerciales casi siempre están colonizadas por *C. jejuni,* y los procedimientos de sacrificio amplifican la contaminación, y, en general, la carne de pollo y pavo que se vende lista para cocer en los supermercados está contaminada[20,22]. Los excrementos de los animales infectados pueden contaminar la tierra o el agua. Es probable que la mayoría de infecciones en el ser humano sean consecuencia del consumo de alimentos y agua contaminados. Las investigaciones de más de 50 brotes indican que la leche no pasteurizada (cruda) es un vehículo de estas características[20]. De forma parecida, el agua no tratada ha sido responsable de brotes endémicos y epidémicos. En Wyoming, un grupo de excursionistas que bebió agua no tratada y desarrolló enfermedad diarreica aguda tuvo tres veces más probabilidades de detección de *Campylobacter* que *Giardia*[23]. Diversos brotes extensos de la infección se atribuyeron a defectos en los sistemas municipales de saneamiento[24,25]. La carne poco cocida, en particular de ave, se ha asociado a la infección[26-29]. Otros vehículos incluyen el consumo de almejas crudas, de buey crudo o poco cocido y de quesos y leche de cabra no pasteurizados. En un estudio efectuado en Estados Unidos, en niños pequeños transportados en los carritos de la compra hasta la sección de carnes o aves se detectaron mayores tasas de infección por este patógeno que en individuos de control[30]. No obstante, el consumo de ave poco cocida es responsable del 50-70% de infecciones esporádicas en los países desarrollados. El aumento del aislamiento de las especies de *Campylobacter* refleja tanto la mejora del reconocimiento como el mayor consumo de carne de ave en los últimos años.

El contacto directo con animales infectados puede dar lugar a su transmisión. Los animales de compañía, en particular los cachorros de perros y gatos con diarrea, se han implicado como vectores de la infección[18,21,30,31]. Puesto que los perros, gatos, roedores y pájaros sanos pueden excretar este patógeno y microorganismos relacionados,

TABLA 216-2 Especies de *Campylobacter, Helicobacter* y *Arcobacter* asociadas a diferentes manifestaciones clínicas de infección

Síndrome	
Entérico	*Extraintestinal*
Patógeno principal	
Campylobacter jejuni	*Campylobacter fetus*
Patógenos menores	
Campylobacter coli	*Campylobacter jejuni*
Campylobacter lari	*Campylobacter coli*
Campylobacter fetus	*Campylobacter lari*
Helicobacter fennelliae	*Helicobacter fennelliae*
Helicobacter cinaedi	*Helicobacter cinaedi*
Campylobacter upsaliensis	*Campylobacter sputorum*
Arcobacter butzleri	*Campylobacter hyointestinalis*
Arcobacter skirrowi	*Helicobacter rappini*
Arcobacter cryaeophila	

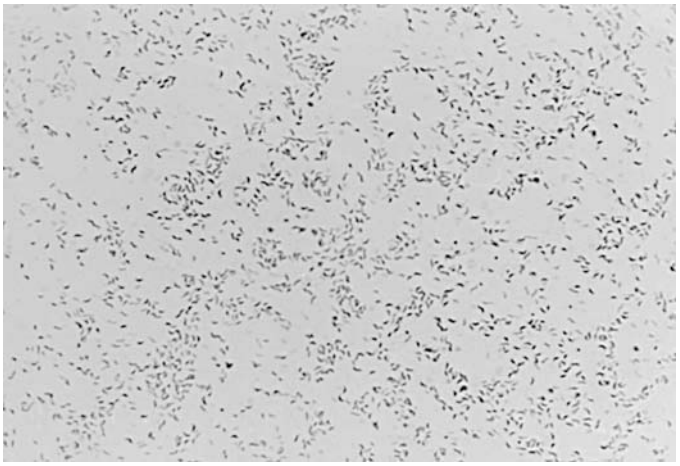


Figura 216-1 Cultivo puro de *Campylobacter jejuni* que muestra un aspecto de bacilo ondulado, en forma de S y gramnegativo (x 1.000).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

no resulta sorprendente que también se haya descrito la infección en seres humanos asociada a estos animales. Los individuos con una exposición profesional al ganado vacuno, ovejas y otros animales de granja corren mayor riesgo de infección, y también se han descrito infecciones adquiridas en el laboratorio. Es probable que las cepas de *C. fetus* presentes en reptiles y mamíferos divergieran 200 millones de años atrás[32]; no obstante, se ha descrito infección en el ser humano por cepas presentes en los reptiles, posiblemente debido al consumo de su carne. En Estados Unidos, la mayoría de las documentadas corresponden a norteamericanos de origen asiático[33].

Al igual que en el caso de otros patógenos entéricos, se ha descrito la transmisión fecal-oral de persona a persona. Los individuos en contacto con los excrementos de pacientes infectados sin continencia fecal (p. ej., lactantes) corren mayor riesgo de infección. Los niños infectados en edad escolar rara vez transmiten la infección. La transmisión a partir de manipuladores de alimentos infectados y que permanecen asintomáticos es poco frecuente. La transmisión perinatal desde la mujer que no ha manifestado síntomas puede tener lugar por la exposición in utero, durante el paso del feto por el canal del parto o durante los primeros días de vida[34]. La infección se ha asociado con transfusiones de sangre de un paciente infectado[35]. Debido al variado repertorio de las relaciones sexuales entre varones homosexuales, éstos parecen correr mayor riesgo de la infección inducida por *H. cinaedi, H. fennelliae* y otros *Campylobacter* atípicos[36]. Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también corren un riesgo sustancialmente mayor de la infección[37]. La estandarización de los métodos de serotipificación[38] y el desarrollo de métodos moleculares para la identificación y tipificación de *C. jejuni* y microorganismos relacionados[14,15,17-19,39,40] deberían mejorar nuestros conocimientos sobre la transmisión.

En Estados Unidos y en otros países desarrollados, las infecciones por *C. jejuni* acontecen todo el año pero con un pico claro en verano y a principios del otoño. Las infecciones por *C. fetus* demuestran la misma variación estacional, pero el pico es menos marcado. No está clara la razón de esta variación. En los países ricos, la incidencia de la infección es mayor cuando la temperatura aumenta[41]. También se ha sugerido que las moscas son una fuente potencial de transmisión al ser humano[42]. En los países tropicales, la variación estacional de la infección parece estar influida por las lluvias.

Durante años, en Estados Unidos y Europa, la incidencia de infecciones por *C. jejuni* continuó aumentando y superó las tasas combinadas de infecciones por *Salmonella* y *Shigella*[43,44]. Sin embargo, en Estados Unidos, entre 1996 y 2005, las tasas disminuyeron hasta tal punto que en la actualidad las infecciones por *Salmonella* las superan en frecuencia[45]. Habrían contribuido a este declive las mejores medidas higiénicas en las granjas y, en especial, en el sacrificio de las aves. En función de las estimaciones del número de infecciones por *Salmonella*, en dicho país cada año se producen con toda probabilidad más de 2 millones de infecciones por *Campylobacter*. Los estudios poblacionales demuestran una incidencia máxima en niños menores de 1 año de edad y en los individuos de 15-29 años de edad[46]; sin embargo, se han descrito casos en pacientes de cualquier edad. Parece afectar más a hombres que a mujeres. La prevalencia de infección en los individuos sanos es muy baja (<1%).

La epidemiología de la infección en los países en vías de desarrollo es muy diferente. Con frecuencia, *C. jejuni* se aísla de individuos sanos, y la infección es especialmente frecuente durante los 5 primeros años de vida[47,48]. Durante los 2 primeros años de vida, la mayoría de los niños experimentan numerosas infecciones por este patógeno, pero las que acontecen precozmente suelen ser sintomáticas a diferencia de las que lo hacen más tarde[48]. No se ha definido el origen de estas infecciones frecuentes, pero diversas pruebas preliminares sugieren que la transmisión persona a persona puede ser más frecuente en los países desarrollados. La importante diferencia relacionada con la edad en las proporciones infección:enfermedad entre países desarrollados y países en vías de desarrollo parece deberse principalmente a las diferencias de la inmunidad relacionada con la edad o la exposición más que con diferencias de los aislamientos[49,50]. Es interesante destacar que, incluso en los países desarrollados, la incidencia de la infección es mayor en las regiones rurales, similar a los patrones observados en los países en vías de desarrollo[51]. *C. jejuni* y otros *Campylobacter* son importantes causas de la enfermedad diarreica aguda experimentada por los viajeros[52].

Patogenia y características anatomopatológicas

No todas las infecciones por *Campylobacter* provocan enfermedad. Aunque se desconocen todos los factores responsables de este fenómeno, los tres más importantes son la dosis del microorganismo que alcanza el intestino delgado, la virulencia de la cepa infectante y la inmunidad específica del huésped frente al patógeno ingerido. Entre individuos expuestos que manifiestan la enfermedad, el período de incubación varía entre 1 y 7 días, una característica que es probable que tenga una relación de manera inversa con la dosis ingerida. La mayoría de infecciones aparecen 2-4 días después de la exposición. En un estudio, que incluyó un grupo de individuos voluntarios sanos, la enfermedad se manifestó tras la ingestión de tan sólo 500 microorganismos, pero con una dosis $<10^4$ la enfermedad fue poco frecuente[53]. Al igual que *Salmonella typhimurium, C. jejuni* es sensible al ácido clorhídrico[54]. En conjunto, estos datos sugieren que la dosis infecciosa para *C. jejuni* es similar a la de *Salmonella*. Los vehículos como la leche, alimentos ricos en grasa y agua, que favorecen el paso a través de la barrera de ácido gástrico, permitirían que algunas infecciones se presenten con dosis ingeridas relativamente bajas. El medio ácido gástrico representa una barrera eficaz frente a la infección. Los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antiácidos como los antagonistas H_2 son más vulnerables a la infección[55,56]. Algunos patógenos parecen estar adaptados para sobrevivir fuera de huéspedes animales y son más resistentes al estrés físico[57]; estas cepas parecen estar más disponibles para infectar al ser humano.

C. jejuni se multiplica en la bilis del ser humano[54], una característica que contribuye a la colonización precoz de los primeros tramos de intestino delgado, ricos en bilis. Los lugares de lesión tisular incluyen el yeyuno, íleon y colon, con características anatomopatológicas similares en cada localización. La inspección de los tejidos afectados revela una enteritis difusa, sanguinolenta, edematosa y exudativa[58], pero, en general, el examen anatomopatológico sólo se efectúa en muestras obtenidas de pacientes con manifestaciones de mayor gravedad. El examen microscópico de muestras de biopsia rectal ha demostrado una colitis inespecífica con un infiltrado inflamatorio de neutrófilos, monocitos y linfocitos, al igual que eosinófilos en la lámina propia; degeneración, atrofia, pérdida de moco y abscesos de las criptas en las glándulas epiteliales, y una ulceración del epitelio mucoso[59,60]. Las muestras de biopsia rectal con estas características inespecíficas se han interpretado como la manifestación de una colitis ulcerosa aguda o una enfermedad de Crohn. En otros casos, el aspecto en las muestras de biopsia rectal ha sido similar al de muestras obtenidas en caso de infección por *Salmonella* o *Shigella*. En una serie publicada, que incluyó 124 pacientes con infección por *C. jejuni*, 18 de los pacientes más graves se sometieron a un examen sigmoidoscópico o a una biopsia rectal; en 17 de estos procedimientos se demostró afectación colónica[61]. En algunos pacientes se detectó tanto una ileítis terminal como colitis. Claramente, también son importantes los factores del huésped. En individuos voluntarios sanos, una cepa individual produjo un amplio espectro de manifestaciones clínicas[53].

La ausencia de un modelo animal diferente de un primate que sea análogo a la infección en el ser humano dificulta la comprensión de la patogenia de este microorganismo. Las provocaciones experimentales efectuadas tanto en monos[62] como in vitro[63-66] confirman la invasividad de *C. jejuni*. La presencia de bacteriemia en algunos pacientes, el hallazgo de infiltración celular en muestras de biopsia y la presencia de sangre en las heces a partir de pacientes con colitis por *Campylobacter* también sugieren que acontece una invasión tisular. Este proceso es multifactorial. Algunas pruebas sugieren que el patógeno destruye la barrera de las células epiteliales afectando las uniones intercelulares herméticas (zonas de oclusión) de las células epiteliales[67]. Después de la invasión, se altera la arquitectura celular. Los mecanismos dependientes de los microtúbulos pueden ser importantes en la capacidad del patógeno para invadir el epitelio intestinal[68].

Los flagelos de la bacteria también son importantes factores de virulencia porque favorecen la motilidad y el quimiotactismo nece-

sarios para colonizar el tubo digestivo[63,69] y porque el aparato de exportación flagelar participa en la secreción de diversas proteínas que afectan a la invasión[70]. El paso in vivo favorece las células flageladas[71]; para una invasividad máxima son necesarios los genes intactos de síntesis flagelar[72,73]. Algunas proteínas secretadas producen la rápida muerte apoptótica de los cultivos celulares[74]; no obstante, se desconoce el papel de estas proteínas como causantes de diarrea. Una toxina de distensión citoletal puede afectar a la cinética del ciclo celular[75,76]. En la patogenia, tampoco se conoce el papel de esta toxina, pero podría desempeñar uno en la supresión de la inmunidad natural induciendo la muerte de los macrófagos[77,78]. Un plásmido de alto peso molecular también estimula la capacidad invasiva del microorganismo[79-81]. En algunos aislamientos clínicos se ha identificado el plásmido pVir, que se ha asociado significativamente con heces sanguinolentas[82]. *C. jejuni* puede adherirse a las células epiteliales[83], lo que favorece la colonización intestinal. Entre las cepas de *C. jejuni* se conserva un antígeno superficial (PEB1) que parece ser la principal adhesina[84]; es una diana de la respuesta inmunitaria[85] y puede representar un candidato para la producción de una vacuna[86,87]. Otras adhesinas importantes incluyen JIpA, una lipoproteína de superficie expuesta[88], y CadF, que media la adhesión uniéndose a la fibronectina[89]. También son importantes en la virulencia el quimiotactismo[90] y la producción de fimbrias[91]. En el intestino es decisiva la adquisición de hierro ferroso y férrico para la colonización del microorganismo[92].

Las membranas externas de *Campylobacter* contienen lipopolisacáridos (LPS) con actividad endotóxica típica[93]. La estructura del antígeno o de LPS es muy variable[38]. Muchos antígenos O poseen estructuras que contienen ácido siálico[94]. Su gran parecido con los observados en los gangliósidos humanos como GM_1, GD_{1a}, GD_3 y GT_{1a} y su presencia en las cepas aisladas de pacientes que desarrollaron un síndrome de Guillain-Barré (SGB) sugieren un papel en la patogenia de esta enfermedad[94-96].

Se han identificado toxinas extracelulares con actividades citopáticas, y también se han demostrado las enterotoxinas clásicas, aunque en general a concentraciones bajas[97-99]. No obstante, el genoma de *C. jejuni* no contiene enterotoxinas conocidas. En individuos voluntarios sanos se puso de relieve que dos cepas que carecían de producción detectable de enterotoxinas y con una producción de citotoxina in vitro de bajo nivel eran virulentas por completo[53]. Los individuos infectados no desarrollan anticuerpos neutralizantes frente a estas toxinas, lo que arroja dudas sobre su significado in vivo.

En los países desarrollados, los pacientes con infección por *Campylobacter* eliminan el microorganismo por las heces durante una media de 2 o 3 semanas. A los 3 meses de la infección, la excreción durante la convalecencia es excepcional. En los países en vías de desarrollo, el período de excreción durante la convalecencia es incluso más breve, lo que posiblemente refleja los altos niveles de inmunidad en la población[49].

En pacientes con infecciones por *Campylobacter* en ocasiones puede detectarse bacteriemia, con independencia de que muestren signos de enfermedad sistémica. La mayoría de bacteriemias documentadas a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades se deben a *C. fetus* subespecie *fetus,* mientras que *C. jejuni* es, con mucha diferencia, el patógeno más habitual. Una explicación de esta tendencia en apariencia mayor de *C. fetus* para provocar bacteriemia es que suele ser resistente, mientras que *C. jejuni* es sensible a la actividad bactericida, presente en el suero humano sano[100]. Después de la ingesta oral y la colonización intestinal con o sin enfermedad diarreica aguda, puede aparecer bacteriemia por *C. fetus*[101].

C. fetus está recubierto de una proteína de la capa superficial (S) que funciona como una cápsula[102,103]. Prácticamente todos los aislamientos obtenidos en seres humanos de *C. fetus* poseen una proteína de la capa S que afecta a la unión de C3b a estos microorganismos[104]. La ausencia de unión C3b explica la resistencia tanto al suero como a la fagocitosis. En un modelo de ratón, tras inoculación oral, las cepas portadoras de la proteína de la capa S desarrollan bacteriemia, al contrario de las no portadoras[105]. *C. fetus* también tiene la capacidad para cambiar las principales proteínas expresadas de la capa S. Esto se traduce en una variación antigénica[106] y la recombinación entre diversos genes homólogos que codifican proteínas enteras la facilita[107,108]. La proteína de la capa S de *C. fetus* es el principal factor de virulencia que explica su propagación extraintestinal (fig. 216-2).

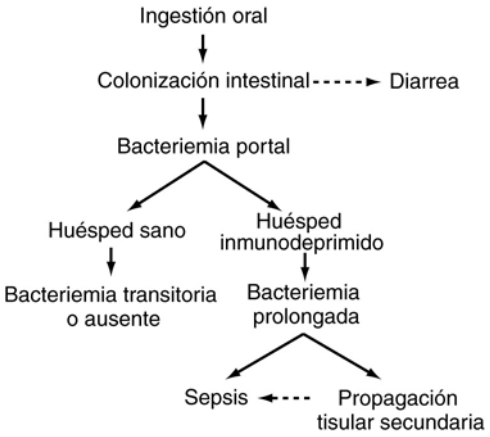


Figura 216-2 Patogenia de las infecciones por *Campylobacter fetus.* *(De Blaser MJ. Campylobacter fetus: Emerging infection and model system for bacterial pathogenesis at mucosal surfaces.* Clin Infect Dis.*1998;27: 256-258.)*

Inmunidad

Las respuestas inmunitarias del huésped a la infección por *Campylobacter* desempeñan un papel decisivo para reducir su gravedad y el desenlace anatomopatológico[2]. Un grupo de individuos voluntarios sanos sometido a una nueva provocación con microorganismos homólogos a *C. jejuni* desarrolló infección, pero manifestó protección frente a la enfermedad[53,109]. En los países en vías de desarrollo, donde la infección por *C. jejuni* es hiperendémica, la proporción decreciente casos/infecciones con la edad sugiere la adquisición de inmunidad. Los pacientes infectados por *Campylobacter* desarrollan anticuerpos específicos inmunoglobulina (Ig) G, IgM e IgA en suero[98,109] y anticuerpos IgA en las secreciones intestinales[109].

En los países en vías de desarrollo, los valores séricos específicos de IgA aumentan progresivamente con la edad, lo que refleja una exposición recurrente a *C. jejuni.* En individuos voluntario sanos, los valores crecientes de IgA sérica específica se han correlacionado con un aumento de los valores intestinales específicos[53,109]. Respaldan el concepto de que la inmunidad humoral es protectora frente a estas infecciones diversos artículos publicados sobre infección grave y recurrente en pacientes con hipogammaglobulinemia congénita o adquirida[110,111]. Asimismo, en pacientes infectados por VIH, la ausencia de respuesta de la infección por *C. jejuni* a los antimicrobianos se ha relacionado con la imposibilidad de producir una respuesta humoral a la infección[112]. No obstante, el aumento destacado de la incidencia de la infección en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)[37,113], tanto en países industrializados como en vías de desarrollo, demuestra que la inmunidad celular también es importante en la prevención de la infección y en su terminación. Los estudios han demostrado que *Campylobacter* induce la maduración de las células dendríticas y la producción de citocinas, lo que indica que la bacteria desencadena respuestas inmunitarias naturales[114].

Pese a estas excepciones, la mayoría de pacientes, previamente sanos, que se infectan con *C. jejuni* se restablecen rápidamente de la infección. En comparación, en aquéllos con infecciones por *C. fetus* se identifican con mucha más frecuencia pruebas de un deterioro de la inmunidad, incluidos factores como el alcoholismo crónico, hepatopatía, edad avanzada, diabetes mellitus y cáncer[115,116]. Las infecciones por *C. fetus* pueden provocar una enfermedad diarreica en individuos sanos o infecciones oportunistas en individuos de salud frágil[101].

Manifestaciones clínicas

INFECCIONES POR *CAMPYLOBACTER JEJUNI*

Las manifestaciones clínicas de las infecciones debidas a las especies de *Campylobacter* que inducen enfermedad entérica parecen ser idénticas; por lo tanto, la infección por *C. jejuni* puede considerarse el prototipo. La enteritis aguda es la presentación más habitual. Los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

síntomas pueden persistir desde 24 horas hasta ≥1 semana. Con frecuencia, se observa un período prodrómico con fiebre, cefaleas, mialgia y malestar 12-24 horas antes del inicio de los síntomas intestinales[117]. En algunos pacientes, estos síntomas inespecíficos pueden coincidir con la fase intestinal o acontecen después de ella. Los síntomas más habituales son diarrea, malestar, fiebre y dolor abdominal[117-119]. La diarrea puede variar desde heces blandas hasta una diarrea líquida masiva o heces sanguinolentas a simple vista. En cualquier paciente puede observarse todo el espectro de la diarrea. Para la mayoría, el día de mayor intensidad de la infección experimentan ≥10 deposiciones diarreicas. El dolor abdominal suele ser espasmódico y se alivia con la defecación. Puede ser la manifestación predominante. Con frecuencia, la enteritis es autolimitada, con una resolución gradual de los síntomas a lo largo de varios días; no obstante, en alrededor del 10-20% de pacientes que solicita asistencia médica puede darse una infección que persista durante más de una semana, y las recidivas se observan en otro 5-10% de pacientes que no reciben tratamiento[39,117,118].

La infección también puede manifestarse como una colitis aguda, cuyos síntomas son fiebre, espasmos abdominales y diarrea sanguinolenta durante ≥1 semana[59,119]. La fiebre puede ser de bajo grado o consiste en picos diarios >40 °C. Inicialmente, las heces son líquidas, pero, a medida que la enfermedad progresa, se vuelven francamente sanguinolentas. El tenesmo es un síntoma habitual. En las formas más graves, el paciente manifiesta mal estado general y se ha descrito megacolon tóxico[120]. Debido a la predisposición del patógeno a afectar a adultos jóvenes y la presentación clínica característica, muchos casos se confunden fácilmente con una colitis ulcerosa o una enfermedad de Crohn[59,117]. Los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia rectal son inespecíficos y las características clínicas y hallazgos radiológicos tampoco son diagnósticos. Por lo tanto, se necesita un alto índice de sospecha de la infección en un paciente que se presenta con este complejo de síntomas. Debido a la naturaleza a menudo exigente o fastidiosa de estos microorganismos[121,122], un cultivo negativo aislado no descarta la infección, en particular si no se usan métodos óptimos de filtración para su aislamiento primario.

En ocasiones, el dolor abdominal agudo puede ser el síntoma principal o exclusivo de la infección[123]. Aunque afecta a cualquier cuadrante, en general, los pacientes refieren dolor en la fosa ilíaca derecha. Como en el caso de la infección por *Yersinia enterocolitica* y *Salmonella enteritidis, C. jejuni* puede provocar seudoapendicitis[39,117]. En la mayoría de los casos, en el apéndice extirpado se ha demostrado inflamación mínima o su ausencia. También pueden ser responsables de los síntomas las adenopatías mesentéricas (adenitis mesentérica) y la ileítis terminal[39]. El diagnóstico suele establecerse durante el período postoperatorio, cuando la diarrea cesa. En ocasiones, la infección puede presentarse exclusivamente como una hemorragia gastrointestinal[124]. Entre recién nacidos, puede manifestarse en forma de heces sanguinolentas y sin ningún otro síntoma, con hallazgos que sugieren invaginación[125] o con focos extraintestinales[126]. La fiebre también puede ser la única manifestación de la infección. El aumento de la temperatura corporal puede ser tan importante y persistente que el diagnóstico inicial sea el de fiebre tifoidea hasta su aislamiento a partir de las heces. En niños pequeños también pueden aparecer convulsiones febriles antes del inicio de la fase entérica de la enfermedad[127].

En menos del 1% de pacientes con la infección se ha observado bacteriemia. En parte, esta baja frecuencia refleja el hecho de que los médicos rara vez consideran que una enfermedad diarreica sea una indicación para un hemocultivo, ni siquiera en presencia de fiebre. Sin embargo, la bacteriemia parece ser más habitual en infecciones que afectan a individuos de edades extremas[46,128]. La meningitis y la endocarditis son manifestaciones excepcionales. En general, se han descrito tres patrones de infección extraintestinal[129]. En primer lugar, puede haber una bacteriemia transitoria en un huésped sano con enteritis aguda. La bacteriemia se identifica varios días después de la obtención de hemocultivos, momento en el cual el paciente ya se ha restablecido por completo. El curso es benigno y en general no está indicado un tratamiento específico basado en el resultado positivo del hemocultivo. En segundo lugar, puede observarse una bacteriemia prolongada o un foco profundo de infección en un huésped previamente sano; en general, el paciente también manifiesta enteritis aguda. Los aislamientos del patógeno son relativa o absolutamente resistentes al suero[129]. La bacteriemia suele tener su origen en la inflamación del tubo digestivo y responde al tratamiento antimicrobiano. En tercer lugar, puede aparecer una bacteriemia prolongada o una infección profunda en un huésped comprometido; muchos de estos pacientes no manifiestan enteritis aguda; en general, los aislamientos suelen ser sensibles al suero[129]. El tratamiento antimicrobiano, que debe ser prolongado, es indispensable para la resolución o supresión de esta infección.

C. jejuni puede causar un aborto séptico[130], pero en una mujer embarazada una bacteriemia prolongada no implica necesariamente una infección fetal o una evolución desfavorable[129]. Se han publicado casos excepcionales de infecciones que se han manifestado como colecistitis aguda[131], pancreatitis[132,133] y cistitis[133-135]. Es probable que estas manifestaciones reflejen la extensión local más que la diseminación hematógena (metastásica) de la infección. Los individuos con deficiencia de inmunoglobulinas suelen presentar infecciones prolongadas, graves y recurrentes[110,111], en general con bacteriemia y otras manifestaciones extraintestinales, como lesiones cutáneas similares a la erisipela u osteomielitis[136]. *C. jejuni* se ha asociado con enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado. El patógeno se detectó mediante RCP en biopsias de intestino delgado de pacientes con la enfermedad en el tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT)[137]. Esto es análogo al papel de *Helicobacter pylori* en los linfomas gástricos asociados al tejido MALT. También puede aparecer una artritis reactiva semanas después de la infección y se han descrito síntomas reumáticos prolongados. No está clara la relación de este fenómeno con la presencia de antígenos de histocompatibilidad HLA-B27[138-140,219]. Otras complicaciones descritas son la miopericarditis[141,142], hepatitis[143], celulitis[144], nefritis intersticial, síndrome hemolítico-urémico y nefropatía por IgA[145].

El SGB es una consecuencia excepcional de la infección (se calcula que su incidencia es de 1 caso por cada 2.000 infecciones), que suele aparecer 2-3 semanas después de la enfermedad diarreica[146,147]. Del 20% al 50% de los casos de SGB se producen después de la infección, lo que, en parte, refleja la elevada incidencia de dichas infecciones[146-150]. Entre individuos que desarrollan el síndrome se ha descrito la sobrerrepresentación de un clon particular de *C. jejuni* caracterizada por LPS(O) tipo 19[150-152]. También se ha implicado el tipo O 41, y otros casos esporádicos podrían deberse a cepas específicas con sialilación de las moléculas de LPS[94-96].

INFECCIONES POR *CAMPYLOBACTER FETUS*

En comparación con *C. jejuni, C. fetus* subespecie *fetus* provoca con menos frecuencia enfermedad diarreica. Según lo resumido en la tabla

TABLA 216-3 Características biológicas y clínicas de *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter fetus* subespecie *fetus*

Característica	Campylobacter jejuni	Campylobacter fetus *subsp.* fetus
Características epidemiológicas		
Principal reservorio	Aves, alimentos de origen animal	Ganado y ovejas (reptiles)
Huéspedes afectados	Huéspedes sanos; todas las edades; con frecuencia, en agrupaciones de casos	Agente oportunista en huéspedes debilitados; las agrupaciones de casos son poco frecuentes; puede afectar a huéspedes sanos
Características de laboratorio		
Límites de temperaturas de crecimiento	32-42 °C	25-37 °C*
Origen habitual de la cepa	Heces	Sangre
Características clínicas		
Causa de diarrea	Frecuente	Poco frecuente
Manifestaciones clínicas	Gastroenteritis aguda, colitis	Enfermedad sistémica con bacteriemia, meningitis, infecciones vasculares, abscesos; gastroenteritis
Desenlace de la infección	En general, autolimitada	Puede ocasionar la muerte en el huésped debilitado

*Puede crecer a 42 °C.

216-3, las características clínicas, de laboratorio y epidemiológicas de la infección por *C. jejuni* difieren significativamente de *C. fetus* subespecie *fetus*, que con frecuencia produce manifestaciones sistémicas. Las infecciones por *C. fetus* pueden provocar diarrea intermitente o dolor abdominal inespecífico, sin signos de localización. La enfermedad diarreica puede manifestarse igual que la infección por *C. jejuni* y es más frecuente de lo que se sospechaba años atrás. Las manifestaciones clínicas son similares y las secuelas poco frecuentes. Casi todos los pacientes afectados sobreviven a la infección cuando se administra el tratamiento apropiado y en general su evolución es favorable sin tratamiento antibiótico. *C. fetus* también puede inducir una enfermedad recurrente prolongada, caracterizada por fiebre, escalofríos y mialgias, en la que no puede demostrarse el origen de la infección[115,116,153,154]. En ocasiones, puede producirse la siembra secundaria a un órgano, dando lugar a una infección más complicada[153-157] y a veces a un curso fulminante, letal.

Las infecciones por *C. fetus* parecen tener predilección por localizaciones vasculares; la necrosis vascular afecta a pacientes con endocarditis y pericarditis como consecuencia de este patógeno[158,159]. También se han descrito aneurismas micóticos de la aorta abdominal. La tromboflebitis puede asociarse con bacteriemia por *C. fetus*[160], pero se desconoce si es el acontecimiento primario o una manifestación secundaria de la infección. Los pacientes con bacteriemia sin localización requieren una valoración cuidadosa en busca de la presencia de tromboflebitis séptica porque cuando este proceso se trata con los antimicrobianos apropiados, la respuesta es satisfactoria. Durante el embarazo, las infecciones se manifiestan principalmente por síntomas respiratorios superiores, neumonía, fiebre y bacteriemia. Sin embargo, en una publicación, cuatro de cinco mujeres infectadas por *C. fetus* en el segundo trimestre del embarazo dieron a luz a fetos muertos a pesar del tratamiento antibiótico. Una paciente recibió antibioterapia y dio a luz a un feto sano a término. Todas las mujeres sobrevivieron a la infección[161].

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) por *C. fetus* se dan tanto en recién nacidos como en adultos. En lactantes prematuros, el pronóstico es desfavorable, pero, en un estudio publicado, cinco de seis recién nacidos a término sobrevivieron a la infección. Ésta se manifiesta como una meningoencefalitis con pleocitosis de polimorfonucleares en líquido cefalorraquídeo. El derrame subdural puede complicar la infección. La meningoencefalitis también es la manifestación habitual de la infección de SNC en adultos[162]. También pueden presentarse como un accidente vascular cerebral, hemorragia subaracnoidea y abscesos cerebrales. El pronóstico es mejor en adultos que en recién nacidos, con una tasa de supervivencia del orden del 67%, aunque con frecuentes secuelas neurológicas[153]. Se ha demostrado que *C. fetus* ha sido la causa de otros tipos de infecciones localizadas, incluida artritis séptica, peritonitis bacteriana espontánea, salpingitis, abscesos pulmonares, empiema, celulitis, infección del tracto urinario, osteomielitis vertebral y colecistitis[153,163,164]. Aunque la mayoría de los pacientes se restablecieron con antibióticos y procedimientos de drenaje apropiados, en general, el curso clínico fue prolongado y con recurrencias. La resistencia a antimicrobianos, en particular a fluoroquinolonas, se ha descrito en pacientes inmunocomprometidos que reciben pautas de monoterapia[165]. No obstante, en otros pacientes se ha observado bacteriemia autolimitada sin secuelas. En pacientes con hipogammaglobulinemia se da una bacteriemia persistente y síntomas locales a menos que se administre tratamiento supresor crónico con antibióticos.

INFECCIÓN DEBIDA A OTRAS ESPECIES DE *CAMPYLOBACTER*

Las manifestaciones clínicas de la infección debida a otras especies del género se superponen con las de la debida a *C. jejuni*[122,166,167]. Como media, *C. coli* produce una enfermedad de carácter más leve[49]. En una serie de un estudio que incluyó a hombres homosexuales, las infecciones por *H. cinaedi* y *H. fennelliae* fueron asintomáticas con más frecuencia que las debidas a *C. jejuni*[168]. Entre pacientes con inmunocompromiso, en particular con SIDA, la bacteriemia a partir de *Campylobacter* «atípico» parece relativamente frecuente[169-171]. Al igual que con *C. fetus, C. upsaliensis* provoca enfermedades diarreicas sobre todo en individuos previamente sanos[21,172,173] y bacteriemia en huéspedes inmunocomprometidos; la mayoría de las cepas son resistentes al suero[138]. También se han observado otras manifestaciones extraintestinales como abscesos mamarios[174]. Aunque se ha considerado que los perros son un importante origen de las infecciones por *C. upsaliensis* en el ser humano, los estudios genéticos han demostrado que las cepas humanas y caninas son diferentes[175]. La celulitis puede afectar a huéspedes inmunocomprometidos y su causa se atribuye a diversas de estas especies «atípicas»[171]. *C. hyointestinalis*, cuyas características bioquímicas son similares a *C. fetus*[176], también puede inducir bacteriemia en el huésped inmunocomprometido. *A. butzleri* puede inducir espasmos abdominales sin enfermedad diarreica[177]. *Helicobacter (Flexispira) rappini* también es una causa de bacteriemia en caso de inmunocompromiso[178].

En Australia, la subespecie *venerealis* de *C. fetus*, que nunca se había considerado un patógeno para el ser humano, se aisló de las heces de dos homosexuales y de dos mujeres con vaginosis bacteriana. La subespecie *fetus* de *C. fetus* se ha aislado de dos pacientes con vaginosis. *Campylobacter curvus* ha inducido septicemia, abscesos hepáticos y posiblemente diarrea crónica (descrita en Estados Unidos, en Brainerd)[179,180]. *Campylobacter sputorum* subespecie *sputorum*, que es un comensal de la cavidad oral y el intestino del ser humano, se ha aislado de furúnculos perianales y abscesos pulmonares. *C. sputorum* subespecie *bubulus*, un comensal de las ovejas y el ganado vacuno, se ha aislado de furúnculos y abscesos cutáneos en seres humanos. *Campylobacter insulaenigrae*, una especie identificada recientemente y observada en mamíferos marinos, se ha aislado de las heces y la sangre de un paciente con insuficiencia renal terminal y hepatopatía[181].

Diagnóstico

El diagnóstico clínico se establece por la demostración del microorganismo mediante examen directo de las heces o su aislamiento. Hoy día, la utilización de métodos serológicos para el diagnóstico sólo es un instrumento de investigación.

EXAMEN DIRECTO DE LAS HECES

Efectuado en un plazo de 2 horas de la defecación, el examen directo de muestras de heces diarreicas mediante microscopia de campo oscuro o en contraste de fases permite un diagnóstico rápido de presunción de la enteritis por este patógeno si se observa su motilidad rápida característica[119,182]. Este examen es de especial utilidad en la fase aguda de la enfermedad. Igualmente, la presencia de formas de vibrio en las muestras de heces teñidas con Gram es una característica diagnóstica muy específica, aunque la sensibilidad del hallazgo sólo es del 50-75% (fig. 216-3) [183]. La microscopia directa también es útil para detectar los eritrocitos y los neutrófilos, presentes en las heces del 75% de los pacientes[53,117]. El uso de técnicas de PCR para su detección directa ha sido efectivo en los estudios de investigación, pero todavía no se ha

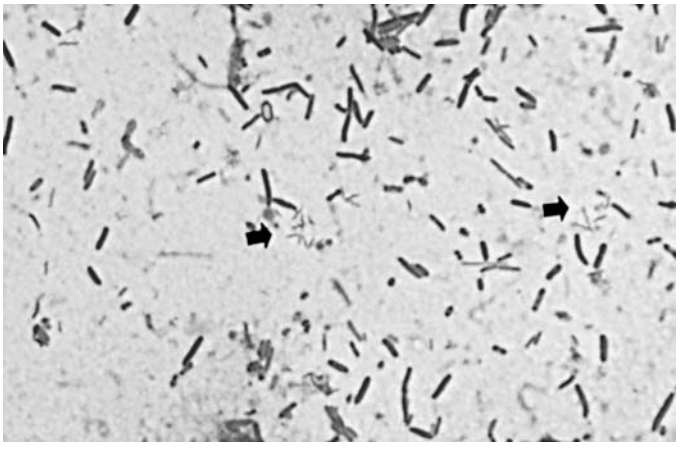


Figura 216-3 Tinción de Gram de una muestra fecal de un paciente con enteritis por *Campylobacter*. Las *flechas* indican los típicos microorganismos pequeños, gramnegativos y espirales, similares a *Vibrio* (×1.024).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aplicado en un contexto clínico. La hibridación in situ con fluorescencia (FISH), un método microscópico que utiliza sondas de ADN marcadas con fluorescencia que se fijan a lugares diana exclusivos en el ARN ribosómico de diversas especies de *Campylobacter,* es otro medio de identificación rápida[184].

ESTUDIOS BACTERIOLÓGICOS

La confirmación del diagnóstico de la infección se basa en un resultado positivo del coprocultivo o, en ocasiones, del hemocultivo. Puesto que éstos no suelen efectuarse en la valoración de pacientes con síntomas diarreicos, se desconoce la frecuencia de bacteriemia. Los resultados con sistemas de detección radiométricos en el hemocultivo pueden ser falsos negativos para algunas especies y otras relacionadas cuando se usan los procedimientos de referencia[16]. *Campylobacter* no pueden aislarse de muestras de heces a menos que se utilicen condiciones microaeróbicas de incubación y técnicas selectivas que reduzcan el crecimiento de otros microorganismos[4,38]. *C. fetus* suele aislarse del hemocultivo 4-14 días después de la obtención de la muestra[116]. En ocasiones, *C. fetus* puede aislarse de las heces de pacientes con enfermedad diarreica o infección sistémica[101]. Si se sospecha *C. fetus* u otra de las especies atípicas, son necesarios tanto una incubación a 37 °C como el uso de un medio sin cefalosporinas. El empleo de técnicas de filtración elimina estas dificultades.

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento de las enfermedades diarreicas es la reposición hidroelectrolítica. Los pacientes con infecciones por *Campylobacter* que manifiestan deshidratación aguda requieren una rápida expansión de la volemia utilizando soluciones intravenosas de electrólitos en agua. Para pacientes con una depleción menos grave de la volemia, están indicadas soluciones de rehidratación oral con glucosa y electrólitos. Los pacientes que manifiestan un mal estado general y a partir de los que se obtiene un coprocultivo sólo representan un reducido subgrupo de los infectados. No obstante, incluso entre estos pacientes, menos de la mitad son candidatos a un tratamiento antimicrobiano específico[117]. En un metaanálisis que incluyó 11 ensayos aleatorizados de pequeño tamaño, los antimicrobianos redujeron la duración de los síntomas intestinales en alrededor de 1,3 días[185]. Puesto que se observa un mayor beneficio terapéutico cuando el tratamiento se inicia precozmente, es pertinente desde un punto de vista clínico el diagnóstico de presunción rápido por medio de la visualización directa del microorganismo en las heces. En los pacientes con fiebre alta, diarrea sanguinolenta o $\geq$8 deposiciones/día parece prudente administrar tratamiento antimicrobiano; también está indicado en pacientes cuyos síntomas no han disminuido o se agravan en el momento de establecer el diagnóstico o en caso de persistencia durante más de una semana[186].

In vitro, *C. jejuni* es sensible a una amplia variedad de antimicrobianos, incluidos la eritromicina, tetraciclinas, aminoglucósidos, cloranfenicol, quinolonas, nitrofurantoínas y clindamicina[187-193]. Debido a la facilidad de administración, la ausencia de toxicidad grave y la evidente eficacia, la eritromicina ha sido el antimicrobiano de elección[119,194,195]. La dosis recomendada para adultos es de 250 mg por vía oral cuatro veces al día durante 5-7 días; para niños es de 30-50 mg/kg/día en dosis fraccionadas durante el mismo período. Un problema de la eritromicina, metabolizada primariamente por el CYP3A4, es el riesgo elevado que entraña de muerte cardíaca súbita. Dicho riesgo aumenta 5 veces cuando se administra con fármacos que inhiben el CYP3A4, en particular antagonistas del calcio[196,197]. En pacientes tratados con uno de estos fármacos, recomendamos la administración de azitromicina en lugar de eritromicina. El tratamiento con macrólidos de espectro extendido, como claritromicina o azitromicina, es igualmente eficaz. En un ensayo, que incluyó a personal militar estadounidense destinado en Tailandia, la azitromicina fue eficaz para reducir la duración de la enfermedad y la eliminación del patógeno[197]. En algunas regiones del mundo, está aumentando la resistencia a macrólidos, en función de las mutaciones del gen 23S ribosómico de ADN[198], pero en la mayoría de regiones es <5%[199]. Se han diseñado técnicas rápidas para la identificación de la resistencia a macrólidos utilizando FISH que pueden acelerar la identificación del antimicrobiano apropiado[200].

Otro antimicrobiano recomendado es el ciprofloxacino, en dosis de 500 mg por vía oral dos veces al día durante 5-7 días, que tiene actividad a través de un amplio espectro de bacterias causantes de enfermedad diarreica, incluido *Campylobacter*. Sin embargo, las fluoroquinolonas deben administrarse con precaución porque las tasas cada vez mayores de resistencia han limitado su utilidad en el tratamiento de las infecciones por *Campylobacter*[201-204]. En gran parte de Europa, las tasas de resistencia del 10-20% son frecuentes y en España, Hungría y muchos países en vías de desarrollo superan el 50%[205-206]. Al igual que en otras regiones del mundo, en Estados Unidos las tasas de resistencia han aumentado rápidamente en las últimas décadas[199,207]. La influencia en la salud del ser humano se pone de manifiesto cuando se examinan los desenlaces de la infección por cepas resistentes: es más probable que la infección por cepas de *C. jejuni* resistentes a eritromicina o fluoroquinolona de lugar a una enfermedad prolongada o invasiva o la muerte[208,209]. El rápido aumento de resistencia entre aislamientos de *Campylobacter* ha tenido su paralelismo con la resistencia observada en aislamientos del bacilo en carne de ave criada para su comercialización. En Estados Unidos, el uso de fluoroquinolonas en granjas avícolas, que tuvo lugar a mediados de la década de 1990, propició unas tasas de resistencia cada vez mayores[207,210]. Frente a las pruebas cada vez mayores de la influencia adversa en la salud del ser humano, la Food and Drug Administration prohibió el uso de estos antimicrobianos en granjas avícolas en 2005[211]; no obstante, es probable que persistan tasas elevadas de resistencia antes de disminuir debido a la circulación continuada de dichas cepas en granjas avícolas.

Otro antimicrobiano alternativo es la tetraciclina, excepto en niños menores de 9 años de edad; para ellos se recomienda clindamicina. La mayoría de cepas de *C. jejuni* y *C. coli* no son sensibles a las cefalosporinas o a la penicilina, y estos antimicrobianos no deben utilizarse. No obstante, la amoxicilina o ticarcilina más ácido clavulánico parecen tener una eficacia generalizada[212]. La sensibilidad a las sulfamidas y al metronidazol es variable. A diferencia de las infecciones por *Salmonella*, el tratamiento con antimicrobianos no prolonga el estado de portador de *C. jejuni;* por el contrario, la eritromicina elimina el estado de portador a las 72 horas en la mayoría de los pacientes[188].

H. cinaedi y las cepas de *Campylobacter* adquiridas en países en vías de desarrollo, en particular *C. coli*, tienen más probabilidades de manifestar resistencia a la eritromicina y la tetraciclina[213]. En estos casos, cuando está indicado el tratamiento, deben administrarse antimicrobianos alternativos hasta conocer la sensibilidad. La administración de los fármacos antiperistaltismo parece prolongar la duración de los síntomas y se ha asociado con mortalidad[214]. No se ha establecido la necesidad de tratar los episodios sépticos o bacteriémicos con antimicrobianos diferentes de la eritromicina. Para pacientes con mal estado general, está indicado tratamiento con gentamicina, imipenem o cloranfenicol, pero deben efectuarse exámenes de sensibilidad. En pacientes con hipogammaglobulinemia que manifiestan bacteriemias recurrentes el plasma fresco congelado con antibióticos apropiados puede erradicar la infección[136]; el tratamiento con inmunoglobulinas orales puede ser útil para la enfermedad diarreica recurrente[215]. Las infecciones sistémicas por *C. fetus* requieren tratamiento por vía parenteral, y no debe administrarse eritromicina[216,217]. En ocasiones, las infecciones sistémicas diagnosticadas retrospectivamente por el resultado positivo del hemocultivo se resuelven tras tratamiento oral empírico. En estos casos, se recomiendan cultivos de seguimiento. Si los resultados son negativos, el paciente no requiere tratamiento adicional. Si es necesario, el tratamiento con ampicilina se ha asociado con resultados satisfactorios. Las infecciones endovasculares debidas a *C. fetus* requieren tratamiento con gentamicina o ampicilina de 4 semanas de duración[217]. Una alternativa es el imipenem o meropenem. Las infecciones del SNC deben tratarse con ampicilina, imipenem o cloranfenicol durante 2 o 3 semanas. Los pacientes con otras infecciones graves también requieren gentamicina u otro aminoglucósido, ampicilina o imipenem por vía parenteral durante como mínimo 2 semanas. Puesto que en individuos sanos no suelen detectarse anticuerpos frente a *C. fetus*, la inmunoglobulina intravenosa no es útil para esta infección en los casos de inmunodeficiencia[157]. Para pacientes con enfermedad diarreica debida a esta especie o con otras infecciones menos graves, el tratamiento no ha de ser tan intenso o prolongado.

Pronóstico

La inmensa mayoría de los pacientes se restablecen plenamente de las infecciones, de manera espontánea o tras tratamiento antimicrobiano. La «artritis reactiva» o síndrome de Reiter, que afecta a individuos positivos para HLA-B27, es muy similar a la observada tras infección por *Yersinia, Salmonella,* o *Shigella* y no es una consecuencia específica de la infección por *C. jejuni*. No obstante, los síntomas pueden persistir durante meses o incluso años en unos pocos pacientes[218]. El SGB es una secuela excepcional de la enteritis por *Campylobacter*, pero, debido a su elevada prevalencia, las infecciones por este patógeno son el antecedente reconocido más importante de este síndrome[146,147]. En pacientes de países en vías de desarrollo con infecciones por *C. jejuni* se han descrito algunos casos de muerte[214]; en la mayoría, la víctima era un individuo de edad avanzada o con inmunocompromiso. No obstante, la mortalidad descrita en individuos jóvenes previamente sanos puede ser consecuencia de la hipovolemia. Las muertes descritas en pacientes con SGB pueden atribuirse a las consecuencias de la infección. Puesto que en los países en vías de desarrollo las infecciones más sintomáticas afectan a niños menores de 2 años de edad[48] y con frecuencia producen un cuadro disentérico, es razonable concluir que la infección puede desempeñar un papel en la deshidratación y desnutrición asociados con frecuencia a la diarrea del lactante en estas regiones. No se ha determinado la evolución de las infecciones debidas a los microorganismos de tipo *Campylobacter* recién descubiertos[7,178].

La infección por *C. fetus* puede ser letal para pacientes con enfermedades como la cirrosis o la diabetes mellitus o puede acelerar la muerte en pacientes inmunocomprometidos. Para éstos, el pronóstico depende de la celeridad con la que se inicia el tratamiento antimicrobiano. Los individuos previamente sanos suelen sobrevivir sin secuelas permanentes.

Puesto que las infecciones por *C. jejuni* son de adquisición «accidental» en el ser humano, y debido a las pruebas del desarrollo natural de inmunidad entre individuos de países en vías de desarrollo, probablemente se podrá alcanzar el objetivo de producir una vacuna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkhill J, Wren BW, Mungall K, et al. The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. *Nature* 2000;**403**:665-8.
2. Poly F, Guerry P. Pathogenesis of *Campylobacter*. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;**24**:27-31.
3. Smibert RM. Genus *Campylobacter*. In: Krieg NR, Holt HG, editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984:111-8.
4. Nachamkin I. *Campylobacter, Helicobacter*, and related spiral bacteria. In: Murray PR, editor. *Manual of Clinical Microbiology,* 6th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1996:402-9.
5. Vandamme P, Vancanneyt M, Pot B, et al. Polyphasic taxonomic study of the emended genus *Arcobacter* with *Arcobacter butzleri* comb. nov. and *Arcobacter skirrowi* sp. nov., an aerotolerant bacterium isolated from veterinary specimens. *Int J Syst Bacteriol* 1992;**42**:344-56.
6. Fennell CL, Totten PA, Quinn TC, et al. Characterization of *Campylobacter*-like organisms isolated from homosexual men. *J Infect Dis* 1984;**149**:58-66.
7. Burnens AP, Stanley J, Schaad UB, et al. Novel *Campylobacter*-like organism resembling *Helicobacter fennelliae* isolated from a boy with gastroenteritis and from dogs. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:1916-7.
8. Foley JE, Solnick JV, LaPointe J-M, et al. Identification of a novel enteric *Helicobacter* species in a kitten with severe diarrhea. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:908-12.
9. Husman M, Gries C, Jehnichen P, et al. *Helicobacter* sp. strain *Mainz* isolated from an AIDS patient with septic arthritis: case report and nonradioactive analysis of 16S rRNA sequence. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:3037-9.
10. Bolton GJ, Hutchinson DN, Coates D. Blood-free selective medium for isolation of *Campylobacter jejuni* from feces. *J Clin Microbiol* 1984;**19**:169-71.
11. Steele TW, McDermott JN. Technical note: the use of membrane filters applied directly to the surface of agar plates for the isolation of *Campylobacter jejuni* from feces. *Pathology* 1984;**16**:263-5.
12. Lastovica AJ, LeRoux E. Efficient isolation of *Campylobacter upsaliensis* from stools. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:4222-3.
13. Burnens AP, Nicolet J. Three supplementary diagnostic tests for *Campylobacter* species and related organisms. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:708-10.
14. van Camp G, Fierens H, Vandamme P, et al. Identification of enteropathogenic *Campylobacter* species by oligonucleotide probes and polymerase chain reaction based on 16S rRNA genes. *Syst Appl Microbiol* 1993;**16**:30-6.
15. Ng L-K, Kingombe CIB, Yan W, et al. Specific detection and confirmation of *Campylobacter jejuni* by DNA hybridization and PCR. *Appl Environ Microbiol* 1997;**63**:4558-63.
16. Wang WLL, Blaser MJ. Detection of pathogenic *Campylobacter* species in blood culture systems. *J Clin Microbiol* 1986;**23**:709.
17. Giesendorf BAJ, Quint WGV, Henkens MHC, et al. Rapid and sensitive detection of *Campylobacter spp*. in chicken products by using the polymerase chain reaction. *Appl Environ Microbiol* 1992;**58**:3804-8.
18. Giesendorf BAJ, van Belkum A, Koeken A, et al. Development of species-specific DNA probes for *Campylobacter jejuni, Campylobacter coli*, and *Campylobacter lari* by polymerase chain reaction fingerprinting. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:1541-6.
19. Oyofo BA, Thornton SA, Burr DH, et al. Specific detection of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* by using polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2613-9.
20. Blaser MJ, Taylor DN, Feldman RA. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections. *Epidemiol Rev* 1983;**5**:157.
21. Labarca JA, Sturgen J, Borenstein L, et al. *Campylobacter upsaliensis*: another pathogen for consideration in the United States. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:e59-60.
22. Atabay HI, Corry JEL. The prevalence of campylobacters and arcobacters in broiler chickens. *J Appl Microbiol* 1997;**83**: 619-26.
23. Taylor DN, McDermott KT, Little JR, et al. *Campylobacter* enteritis associated with drinking untreated water in backcountry areas of the Rocky Mountains. *Ann Intern Med* 1983;**99**:38.
24. Mentzing L-O. Waterborne outbreaks of *Campylobacter* enteritis in central Sweden. *Lancet* 1981;**2**:352.
25. Richardson G, Thomas DR, Smith RM, et al. A community outbreak of *Campylobacter jejuni* infection from a chlorinated public water supply. *Epidemiol Infect* 2007;**135**:1151-8.
26. Friedman CR, Hoekstra RM, Samuel M, et al. Risk factors for sporadic *Campylobacter* infection in the United States: a case-control study in FoodNet sites. *Clin Infect Dis* 2004;**38** (suppl 3):S285-96.
27. Gallay A, Bosquet V, Siret V, et al. Risk factors for acquiring sporadic *Campylobacter* infection in France: results from a national case-control study. *J Infect Dis* 2008;**197**:1477-84.
28. Stafford RJ, Schluter PJ, Wilson AJ, et al. OzFoodNet Working Group. Population-attributable risk estimates for risk factors associated with *Campylobacter* infection. *Australia. Emerg Infect Dis* 2008;**14**:895-901.
29. Deming MS, Tauxe RV, Blake PA, et al. *Campylobacter* enteritis at a university: transmission from eating chicken and from cats. *Am J Epidemiol* 1987;**126**:526-34.
30. Fullerton KE, Ingram LA, Jones TF, et al. Sporadic *Campylobacter* infection in infants: a population-based surveillance case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:19-24.
31. Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis in dogs and cats: a "new" zoonosis. *Vet Res Commun* 1981;**5**:13.
32. Tu Z-C, Dewhirst FE, Blaser MJ. Evidence that the *Campylobacter fetus sap* locus is an ancient genomic constituent with origins before mammals and reptiles diverged. *Infect Immun* 2001;**69**:2237-44.
33. Tu Z, Zeitlin G, Gagner J-P, et al. *Campylobacter fetus* of reptile origin as a human pathogen. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:4405-7.
34. Vesikari T, Huttunen L, Maki R. Perinatal *Campylobacter fetus* ss. *jejuni* enteritis. *Acta Paediatr Scand* 1981;**70**:261.
35. Pepersack F, Prigogyne T, Butzler JP, et al. *Campylobacter jejuni* posttransfusional septicemia. *Lancet* 1979;**2**:911.
36. Totten PA, Fennell CL, Tenover FC, et al. *Campylobacter cinaedi* (sp. nov) and *Campylobacter* fennelliae (sp. nov.): two new *Campylobacter* species associated with enteric disease in homosexual men. *J Infect Dis* 1985;**151**:131.
37. Sorvillo FJ, Lieb LE, Waterman SH. Incidence of campylobacteriosis among patients with AIDS in Los Angeles County. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;**4**:598-602.
38. Penner JL. The genus *Campylobacter*: a decade of progress. *Clin Microbiol Rev* 1988;**1**:157-72.
39. Nachamkin I, Blaser MJ, Szymanski C, editors. *Campylobacter jejuni,* 3rd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2008.
40. Champion OL, Gaunt MW, Gundogdu O, et al. Comparative phylogenomics of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals genetic markers predictive of infection source. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:16043-8.
41. Louis VR, Gillespie IA, O'Brien SJ, et al. Temperature-driven *Campylobacter* seasonality in England and Wales. *Appl Environ Microbiol* 2005;**71**:85-92.
42. Nichols GL. Fly transmission of *Campylobacter*. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:361-4.
43. Blaser MJ, Wells JF, Feldman RA, et al. *Campylobacter* enteritis in the United States: a multicenter study. *Ann Intern Med* 1983;**98**:360.
44. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999;**5**:607-25.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food—10 states, United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;**55**:392.
46. Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, editors. *Campylobacter jejuni: Current Status and Future Trends*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1992:9-19.
47. Glass RI, Stoll BJ, Huq MI, et al. Epidemiologic and clinical features of endemic *Campylobacter jejuni* infection in Bangladesh. *J Infect Dis* 1983;**148**:292.
48. Calva JJ, Ruiz-Pallacios GM, Lopez-Vidal AB, et al. Cohort study of intestinal infection with *Campylobacter* in Mexican children. *Lancet* 1988;**1**:503-6.
49. Taylor DN, Echeverria P, Pitarangsi C, et al. The influence of immunity and strain characteristics on the epidemiology of campylobacteriosis. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:863.
50. Taylor DN, Perlman D, Echeverria PD, et al. *Campylobacter* immunity and quantitative excretion rates in Thai children. *J Infect Dis* 1993;**168**:754-8.
51. Ethelberg S, Simonsen J, Gerner-Smidt P, et al. Spatial distribution and registry-based case-control analysis of *Campylobacter* infections in Denmark, 1991-2001. *Am J Epidemiol* 2005;**162**:1008-15.
52. Speelman P, Struelens MJ, Sanyal SC, et al. Detection of *Campylobacter jejuni* and other potential pathogens in traveler's diarrhea in Bangladesh. *Scand J Gastroenterol* 1983;**84** (Suppl):19-23.
53. Black RE, Levine MM, Clements ML, et al. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. *J Infect Dis* 1988;**157**:472.
54. Blaser MJ, Hardesty HL, Powers B, et al. Survival of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* in biological milieus. *J Clin Microbiol* 1980;**11**:309.
55. Doorduyn Y, Van Pelt W, Siezen CL, et al. Novel insight in the association between salmonellosis or campylobacteriosis and chronic illness, and the role of host genetics in susceptibility to these diseases. *Epidemiol Infect* 2008;**136**: 1225-34.
56. Neal KR, Scott HM, Slack RC, et al. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. *BMJ* 1996;**312**:414-5.
57. Sopwith W, Birtles A, Matthews M, et al. Identification of potential environmentally adapted *Campylobacter jejuni* strain, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1769-73.
58. King EO. The laboratory recognition of *Vibrio fetus* and a closely related vibrio isolated from cases of human vibriosis. *Ann N Y Acad Sci* 1962;**90**:700.
59. Lambert ME, Schofield PF, Ironside AG, et al. *Campylobacter* colitis. *BMJ* 1979;**1**:857.
60. Van Spreeuwel JP, Duursma GC, Meijer CJLM, et al. *Campylobacter* colitis: histologic, immunohistochemical and ultrastructural findings. *Gut* 1985;**26**:945-51.
61. Blaser MJ, Reller LB, Luechtefeld NW, et al. *Campylobacter* enteritis in Denver. *West J Med* 1982;**136**:287.
62. Russell RG, O'Donnoghue M, Blake DC Jr, et al. Early colonic damage and invasion of *Campylobacter jejuni* in experimentally challenged infant *Macaca mulatta*. *J Infect Dis* 1993;**168**:210-5.
63. Grant CCR, Konkel ME, Cieplak W, et al. Role of flagella in adherence, internalization, and translocation of *Campylobacter jejuni* in nonpolarized and polarized epithelial cell cultures. *Infect Immun* 1993;**61**:1764-71.
64. Babakhani FK, Joens LA. Primary swine intestinal cells as a model for studying *Campylobacter jejuni* invasiveness. *Infect Immun* 1993;**61**:2723-6.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

65. Konkel ME, Hays SF, Joens LA, et al. Characteristics of the internalization and intracellular survival of *Campylobacter jejuni* in human epithelial cell cultures. *Microb Pathog* 1992;**13**:357-70.
66. Hu L, Kopecko J. *Campylobacter jejuni* 81-176 associates with microtubules and dynein during invasion of human intestinal cells. *Infect Immun* 1999;**67**:4171-82.
67. Chen ML, Ge Z, Fox JG, et al. Disruption of tight junctions and induction of proinflammatory cytokine responses in colonic epithelial cells by *Campylobacter jejuni*. *Infect Immun* 2006;**74**:6581-9.
68. Kopecko DJ, Hu L, Zaal KJM. *Campylobacter jejuni*-microtubule-dependent invasion. *Trends Microbiol* 2001;**9**:389-96.
69. Yao R, Burr DH, Doig P, et al. Isolation of motile and non-motile insertional mutants of *Campylobacter jejuni*: the role of motility in adherence and invasion of eukaryotic cells. *Mol Microbiol* 1994;**14**:883-93.
70. Konkel ME, Klena JD, Rivera-Amill V, et al. Secretion of virulence proteins from *Campylobacter jejuni* is dependent on a functional flagellar export apparatus. *J Bacteriol* 2004;**186**:3296-303.
71. Caldwell MB, Guerry P, Lee EC, et al. Reversible expression of flagella in *Campylobacter jejuni*. *Infect Immun* 1985;**50**:941-3.
72. Rivera-Amill V, Konkel ME. Secretion of *Campylobacter jejuni* Cia proteins is contact dependent. In: Paul PS, Francis DH, editors. *Mechanisms in the Pathogenesis of Enteric Diseases 2*. New York: Plenum; 1999:225-9.
73. Konkel ME, Kim BJ, Rivera-Amill V, et al. Bacterial secreted proteins are required for the internalization of *Campylobacter jejuni* into cultured mammalian cells. *Mol Microbiol* 1999;**32**:691-701.
74. Poly F, Ewing C, Goon S, et al. Heterogeneity of a *Campylobacter jejuni* protein that is secreted through the flagella filament. *Infect Immun* 2007;**75**:3859-67.
75. Whitehouse CA, Balbo PB, Pesci EC, et al. *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin causes a G_2-phase cell cycle block. *Infect Immun* 1998;**66**:1934-40.
76. Pickett CL, Pesci EC, Cottle DL, et al. Prevalence of cytolethal distending toxin production in *Campylobacter jejuni* and relatedness of *Campylobacter* sp *cdtB* genes. *Infect Immun* 1996;**64**:2070-8.
77. Hickey TE, Majam G, Guerry P. Intracellular survival of *Campylobacter jejuni* in human monocytic cells and induction of apoptotic death by cytholethal distending toxin. *Infect Immun* 2005;**73**:5194-7.
78. Shenker BJ, Besack D, McKay T, et al. Induction of cell cycle arrest in lymphocytes by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin requires three subunits for maximum activity. *J Immunol* 2005;**174**:2228-34.
79. Bacon DJ, Alm RA, Burr DH, et al. Involvement of a plasmid in virulence of *Campylobacter jejuni* 81-176. *Infect Immun* 2000;**68**:4384-90.
80. Bacon DJ, Alm RA, Hu L, et al. DNA sequence and mutational analyses of the pVir plasmid of *Campylobacter jejuni* 81-176. *Infect Immun* 2002;**70**:6242-50.
81. Bacon DJ, Alm RA, Burr DH, et al. Involvement of a plasmid in virulence of *Campylobacter jejuni* 81-176. *Infect Immun* 2002;**68**:4384-90.
82. Tracz DM, Keelan M, Ahmed-Bentley J, et al. pVir and bloody diarrhea in *Campylobacter jejuni* enteritis. *Emerg Infect Dis*, 2005:11838-43.
83. Fauchere JL, Rosenau A, Veron M, et al. Association with HeLa cells of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from human feces. *Infect Immun* 1986;**54**:283-7.
84. Kervella M, Pages J-M, Pei Z, et al. Isolation and characterization of two *Campylobacter* glycine-extracted proteins that bind to HeLa cell membranes. *Infect Immun* 1993;**61**:3440-8.
85. Pei Z, Ellison RT III, Blaser MJ. Identification, purification and characterization of major antigenic proteins of *Campylobacter jejuni*. *J Biol Chem* 1991;**266**:16363-9.
86. Pei Z, Blaser MJ. PEB1, the major cell-binding factor of *Campylobacter jejuni*, is a homolog of the binding component in gram negative nutrient transport systems. *J Biol Chem* 1993;**267**:18717-25.
87. Pei Z, Burucoa C, Grignon B, et al. Mutation in the *peb1A* locus of *Campylobacter jejuni* reduces interactions with epithelial cells and intestinal colonization of mice. *Infect Immun* 1998;**66**:938-43.
88. Jin S, Song YC, Emili A, et al. JlpA of *Campylobacter jejuni* interacts with surface-exposed heat shock protein 90 alpha and triggers signalling pathways leading to the activation of NF-kappaB and p38 MAP kinase in epithelial cells. *Cell Microbiol* 2003;**5**:165-74.
89. Konkel ME, Garvis SG, Tipton SL, et al. Identification and molecular cloning of a gene encoding a fibronectin-binding protein (CadF) from *Campylobacter jejuni*. *Mol Microbiol* 1997;**24**:953-63.
90. Yao R, Burr DH, Guerry P. Che Y-mediated modulation of *Campylobacter jejuni* virulence. *Mol Microbiol* 1997;**23**:1021-31.
91. Doig P, Yao R, Burt DH, et al. An environmentally regulated pilus-like appendage involved in *Campylobacter* pathogenesis. *Mol Microbiol* 1996;**20**:885-94.
92. Naikare H, Palyada K, Panciera R, et al. Major role for FeoB in *Campylobacter jejuni* ferrous iron acquisition, gut colonization, and intracellular survival. *Infect Immun* 2006;**74**:5433-44.
93. Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. Lipopolysaccharide characteristics of pathogenic campylobacters. *Infect Immun* 1985;**47**:353-9.
94. Aspinall GO, Fujimoto S, McDonald AG, et al. Lipopolysaccharides from *Campylobacter jejuni* associated with Guillain-Barré syndrome patients mimic human gangliosides in structure. *Infect Immun* 1994;**62**:2122-5.
95. Ang CW, De Klerk MA, Endtz HP, et al. Guillain-Barre syndrome- and Miller Fisher syndrome-associated *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides induce anti-GM1 and GQ1b antibodies in rabbits. *Infect Immun* 2001;**69**:2462-9.
96. Goodyear CS, O'Hanlon GM, Plomp JJ, et al. Monoclonal antibodies raised against Guillain-Barre syndrome-associated *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides react with neuronal gangliosides and paralyze muscle-nerve preparations. *J Clin Invest* 1999;**104**:697-708.
97. Johnson WM, Lior H. Cytotoxic and cytotonic factors produced by *Campylobacter jejuni, Campylobacter coli*, and *Campylobacter laridis*. *J Clin Microbiol* 1986;**24**:275-81.
98. Walker RI, Caldwell MB, Lee EC, et al. Pathophysiology of *Campylobacter* enteritis. *Microbiol Rev* 1985;**50**:81-94.
99. Wassenaar T. Toxin production by *Campylobacter* spp. *Rev Clin Microbiol* 1997;**10**:466-76.
100. Blaser MJ, Smith PF, Kohler PA. Susceptibility of *Campylobacter* isolates to the bactericidal activity in human serum. *J Infect Dis* 1985;**151**:227.
101. Blaser MJ. *Campylobacter fetus*: emerging infection and model system for bacterial pathogenesis at mucosal surfaces. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:256-8.
102. Blaser MJ, Smith PF, Hopkins JA, et al. Pathogenesis of *Campylobacter fetus* infections: serum resistance associated with high molecular weight surface proteins. *J Infect Dis* 1987;**155**:696.
103. Dworkin J, Blaser MJ. Molecular mechanisms of *Campylobacter fetus* surface layer protein expression. *Mol Microbiol* 1997;**26**:433-40.
104. Blaser MJ, Smith PF, Repine JE, et al. Pathogenesis of *Campylobacter fetus* infections: failure of C_3b to bind explains serum and phagocytosis resistance. *J Clin Invest* 1988;**81**:1434-44.
105. Pei Z, Blaser MJ. Pathogenesis of *Campylobacter fetus* infections: role of surface array proteins in virulence in a mouse model. *J Clin Invest* 1990;**85**:1036-43.
106. Wang E, Garcia MM, Blake MS, et al. Shift in S-layer protein expression responsible for antigenic variation in *Campylobacter fetus*. *J Bacteriol* 1993;**175**:4979-84.
107. Tummuru MKR, Blaser MJ. Rearrangement of *sapA* homologs with conserved and variable regions in *Campylobacter fetus*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;**90**:7265-9.
108. Tu Z-C, Gaudreau C, Blaser MJ. Mechanisms underlying *Campylobacter fetus* pathogenesis in humans: surface-layer protein variation in relapsing infections. *J Infect Dis* 2005;**191**:2082-9.
109. Black RF, Perlman D, Clements ML, et al. Human volunteer studies with *C. jejuni*. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, editors. *Campylobacter fetus: Current Status and Future Trends*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1992:207-15.
110. Johnson RJ, Wang SP, Shelton WR, et al. Persistent *Campylobacter jejuni* infection in an immunocompromised host. *Ann Intern Med* 1984;**100**:832-4.
111. Melamed I, Bujanover Y, Igra YS, et al. *Campylobacter* enteritis in normal and immunodeficient children. *Am J Dis Child* 1983;**137**:752-3.
112. Perlman DM, Ampel NM, Schiffman RB, et al. Persistent *Campylobacter jejuni* infections in patients infected with the human immunodeficiency virus: association with abnormal serological response to *C. jejuni* and emergence of erythromycin resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1988;**108**:540-6.
113. Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, et al. Human campylobacteriosis in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:237-44.
114. Hu L, Bray MD, Osorio M, et al. *Campylobacter jejuni* induces maturation and cytokine production in human dendritic cells. *Infect Immun* 2006;**74**:2697-705.
115. Bokkenheuser V. *Vibrio fetus* infection in man: I. Ten new cases and some epidemiologic observations. *Am J Epidemiol* 1970;**91**:400.
116. Guerrant RL, Lahita RG, Winn EC Jr, et al. Campylobacteriosis in man: pathogenic mechanisms and review of 91 bloodstream infections. *Am J Med* 1978;**65**:484.
117. Blaser MJ, Berkowitz ID, LaForce FM, et al. *Campylobacter* enteritis: clinical and epidemiologic features. *Ann Intern Med* 1979;**91**:179.
118. Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis: a "new" disease. *BMJ* 1977;**2**:9.
119. Karmali MA, Fleming PC. *Campylobacter* enteritis in children. *J Pediatr* 1979;**94**:527.
120. McKinley MJ, Taylor M, Sangree MH. Toxic megacolon with *campylobacter* colitis. *Conn Med* 1980;**44**:496.
121. Tee W, Anderson BN, Ross BC, et al. Atypical campylobacters associated with gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 1987;**25**:1248-52.
122. Steele TW, Sangster N, Lanser JA. DNA relatedness and biochemical features of *Campylobacter* spp. isolated in central and south Australia. *J Clin Microbiol* 1985;**22**:71-4.
123. Drake AA, Gilchrist MJR, Washington JA II, et al. Diarrhea due to *Campylobacter fetus* subspecies *jejuni*: a clinical review of 73 cases. *Mayo Clin Proc* 1981;**56**:414.
124. Michalak DM, Perrault J, Gilchrist MJ, et al. *Campylobacter fetus* ss. *jejuni*: a cause of massive lower gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1980;**79**:742.
125. Anders BJ, Lauer BA, Paisley JW. *Campylobacter* gastroenteritis in neonates. *Am J Dis Child* 1981;**135**:900.
126. Goossens H, Henocque G, Kremp L, et al. Nosocomial outbreak of *Campylobacter jejuni* meningitis in newborn infants. *Lancet* 1986;**2**:146-9.
127. Wright EP, Seager J. Convulsions associated with *Campylobacter* enteritis. *BMJ* 1980;**281**:454.
128. Orlicek SL, Welch DF, Kuhls TL. Septicemia and meningitis caused by *Helicobacter cinaedi* in a neonate. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:569-71.
129. Blaser MJ, Perez GP, Smith PF, et al. Extraintestinal *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections: host factors and strain characteristics. *J Infect Dis* 1986;**153**:552.
130. Gilbert GL, Davoren RA, Cole ME, et al. Midtrimester abortion associated with septicaemia caused by *Campylobacter jejuni*. *Med J Aust* 1981;**1**:585.
131. Mertens A, DeSmet M. *Campylobacter* cholecystitis. *Lancet* 1979;**1**:1092.
132. Gallagher P, Chadwick P, Jones DM, et al. Acute pancreatitis associated with *Campylobacter* infection. *Br J Surg* 1981;**68**:383.
133. Ezpeleta C, Rojo de Ursua P, Obregon F, et al. Acute pancreatitis associated with *Campylobacter jejuni* bacteremia. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:1050.
134. Davies JS, Penfold JB. *Campylobacter* urinary infection. *Lancet* 1979;**1**:1091.
135. Feder HM, Rasoulpour M, Rodriquez AJ. *Campylobacter* urinary tract infection: value of the urine gram stain. *JAMA* 1986;**256**:2389.
136. Kersten PJSM, Endtz HP, Meis JFGM, et al. Erysipelas-like skin lesions associated with *Campylobacter jejuni* septicemia in patients with hypogammaglobulinemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;**11**:842-7.
137. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004;**350**:239-48.
138. Kosunen TU, Kauranen O, Martio J, et al. Reactive arthritis after *Campylobacter jejuni* enteritis in patients with HLA-B27. *Lancet* 1980;**1**:1312.
139. Hannu T, Kauppi M, Tuomala M, et al. Reactive arthritis following an outbreak of *Campylobacter jejuni* infection. *J Rheum* 2004;**31**:528-30.
140. Pope JE, Krizova A, Garg AX, et al. *Campylobacter* reactive arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2007;**37**:48-55.
141. Uzoigwe C. *Campylobacter* infections of the pericardium and myocardium. *Clin Microbiol Infect* 2005;**11**:253-5.
142. Kotilainen P, Lehtopolku M, Hakanen AJ. Myopericarditis in a patient with *Campylobacter* enteritis: a case-report and literature review. *Scand J Infect Dis* 2006;**38**:549-52.
143. Humphrey KS. *Campylobacter* infection and hepatocellular injury. *Lancet* 1993;**341**:49.
144. Monselise A, Blickstein D, Ostfeld I, et al. A case of cellulitis complicating *Campylobacter jejuni* subspecies *jejuni* bacteremia and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;**23**:718-21.
145. Carter JE, Cimolai N. IgA nephropathy associated with *Campylobacter jejuni* enteritis. *Nephron* 1991;**58**:101-2.
146. Mishu B, Blaser MJ. The role of *Campylobacter jejuni* infection in the initiation of Guillain-Barré syndrome. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:104-8.
147. Rees JH, Soudain SE, Gregory NA, et al. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995;**333**:1374-9.
148. Kaldor J, Speed BR. Guillain-Barré syndrome and *Campylobacter jejuni*: a serological study. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984;**288**:1867-70.
149. Mishu B, Ilyas AA, Koski CL, et al. Serologic evidence of *Campylobacter jejuni* infection preceding Guillain-Barré syndrome. *Ann Intern Med* 1993;**118**:947-53.
150. Kuroki S, Saida T, Nukina M, et al. *Campylobacter jejuni* strains from patients with Guillain-Barré syndrome belong mostly to Penner serogroup 19 and contain β-*N*-acetylglucosamine residues. *Ann Neurol* 1993;**33**:243-7.
151. Fujimoto S, Allos BM, Misawa N, et al. Restriction fragment length polymorphism analysis and random amplified polymorphic DNA analysis of *Campylobacter jejuni* strains isolated from patients with Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997;**176**:1105-8.
152. Allos BM, Lippy FT, Carlsen A, et al. *Campylobacter jejuni* strains from patients with Guillain-Barré syndrome. *Emerg Infect Dis* 1998;**4**:263-8.
153. Franklin B, Ulmer DD. Human infection with *Vibrio fetus*. *West J Med* 1974;**120**:200.
154. Gazaigne L, Legrand P, Renaud B, et al. *Campylobacter fetus* bloodstream infection: risk factors and clinical features. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;**27**:185-9.
155. Collins HS, Blevins A, Baxter E. Protracted bacteremia and meningitis due to *Vibrio fetus*. *Arch Intern Med* 1964;**113**:361.
156. Park CH, McDonald F, Twohig AM, et al. Septicemia and gastroenteritis due to *Vibrio fetus*. *South Med J* 1973;**66**:531.
157. Neuzil KM, Wang E, Haas D, et al. Persistence of *Campylobacter fetus* bacteremia associated with absence of opsonizing antibodies. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:1718-20.
158. Loeb H, Bettag JL, Yantz NK, et al. *Vibrio fetus* endocarditis. *Am Heart J* 1966;**71**:381.
159. Killiam HA, Crowder JG, White AC, et al. Pericarditis due to *Vibrio fetus*. *Am J Cardiol* 1966;**17**:723.
160. Vesely D, MacIntyre S, Ratzan KR. Bilateral deep brachial vein thrombophlebitis due to *Vibrio fetus*. *Arch Intern Med* 1975;**135**:994.
161. Eden AH. Perinatal mortality caused by *Vibrio fetus*: review and analysis. *J Pediatr* 1966;**68**:297.

162. Gunderson CH, Sack GE. Neurology of *Vibrio fetus*. *Neurology* 1971;**21**:307.
163. Kilo C, Hagemann PO, Maryi J. Septic arthritis and bacteremia due to *Vibrio fetus*. *Am J Med* 1965;**38**:962.
164. Lawrence R, Nibbe AF, Levin S. Lung abscess secondary to *Vibrio fetus* malabsorption syndrome and acquired agammaglobulinemia. *Chest* 1971;**60**:191.
165. Meier PA, Dooley DP, Jorgensen JH, et al. Development of quinolone-resistant *Campylobacter fetus* bacteremia in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1998;**177**:951-4.
166. Benjamin JS, Leaper S, Owen RJ, et al. Description of *Campylobacter laridis*, a new species comprising the nalidixic acid resistant thermophilic *Campylobacter* (NARTC group). *Curr Microbiol* 1983;**8**:231-8.
167. Simor AE, Wilcox L. Enteritis associated with *Campylobacter laridis*. *J Clin Microbiol* 1987;**25**:10-2.
168. Quinn TC, Goodell SE, Fennell C, et al. Infections with *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter*-like organisms in homosexual men. *Ann Intern Med* 1984;**101**:187-92.
169. Kemper CA, Mickelsen P, Morton A, et al. *Helicobacter* (*Campylobacter*) *fennelliae*-like organisms as an important but occult cause of bacteremia in a patient with AIDS. *J Infect* 1993;**26**:97-101.
170. Fleisch F, Burnens A, Weber R, et al. *Helicobacter* species strain *Mainz* isolated from cultures of blood from two patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:526-7.
171. Kiehlbauch JA, Tauxe RV, Baker CN, et al. *Helicobacter cinaedi*-associated bacteremia and cellulitis in immunocompromised patients. *Ann Intern Med* 1994;**121**:90-3.
172. Goosens H, Pot B, Vlaes L, et al. Characterization and description of "*Campylobacter upsaliensis*" isolated from human feces. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:1039-46.
173. Patton CM, Shaffer N, Edmonds P, et al. Human disease associated with "*Campylobacter upsaliensis*" (catalase-negative or weakly positive *Campylobacter* species) in the United States. *J Clin Microbiol* 1989;**27**:66-73.
174. Gaudreau C, Lamothe F. *Campylobacter upsaliensis* isolated from a breast abscess. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:1354-6.
175. Damborg P, Guardabassi L, Pedersen K, et al. Comparative analysis of human and canine *Campylobacter upsaliensis* isolates by amplified fragment length polymorphism. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:1504-6.
176. Edmonds P, Patton CM, Griffin PM, et al. *Campylobacter hyointestinalis* associated with human gastrointestinal disease in the United States. *J Clin Microbiol* 1987;**25**:685-91.
177. Vandamme P, Pugina P, Benzi G, et al. Outbreak of recurrent abdominal cramps associated with *Arcobacter butzleri* in an Italian school. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2335-7.
178. Sorlin P, van Damme P, Nortier J, et al. Recurrent "*Flexispira rappini*" bacteremia in an adult patient undergoing hemodialysis: case report. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:1319-23.
179. Abbott SL, Waddington M, Lindquist D, et al. Description of *Campylobacter curvus* and *C. curvus*-like strains associated with sporadic episodes of bloody gastroenteritis and Brainerd's diarrhea. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:585-8.
180. Wetsch NM, Somani K, Tyrrell GJ, et al. *Campylobacter curvus*-associated hepatic abscess: a case-report. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:1909-11.
181. Chua K, Gurtler V, Montgomery J, et al. *Campylobacter insulaenigrae* causing septicaemia and enteritis. *J Med Microbiol* 2007;**56**(Pt 11):1565-7.
182. Paisley JW, Mirrett S, Lauer BA, et al. Darkfield microscopy of human feces for the presumptive diagnosis of *Campylobacter* enteritis. *J Clin Microbiol* 1982;**15**:61.
183. Sazie ESM. Titus AE. Rapid diagnosis of Campylobacter enteritis. *Ann Intern Med* 1982;**96**:62.
184. Poppert S, Haas M, Yildiz T, et al. Identification of thermotolerant *Campylobacter* species by fluorescence in situ hybridization. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:2133-6.
185. Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, et al. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with *Campylobacter* species. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:696.
186. Ruiz-Palacios GM. The health burden of *Campylobacter* infection and the impact of antimicrobial resistance: playing chicken. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:701.
187. Salazar-Lindo E, Sack RB, Chea-Woo E, et al. Early treatment with erythromycin of *Campylobacter jejuni*-associated dysentery in children. *J Pediatr* 1986;**109**:355.
188. Anders BJ, Lauer BA, Paisley JW, et al. Double-blind placebo controlled trial of erythromycin for treatment of *Campylobacter* enteritis. *Lancet* 1982;**1**:131.
189. Vanhoof R, Vanderlinden MP, Dierickx R, et al. Susceptibility of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* to twenty-nine antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;**14**: 553.
190. Walder M. Susceptibility of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* to twenty antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;**16**:37.
191. Vanhoof R, Gordts B, Dierickx R, et al. Bacteriostatic and bactericidal activities of 24 antimicrobial agents against *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;**18**:118.
192. Huang MB, Baker CN, Banerjee S, et al. Accuracy of the E test for determining antimicrobial susceptibilities of staphylococci, enterococci, *Campylobacter jejuni*, and gram-negative bacteria resistant to antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:3243-8.
193. Sjögren E, Kaijser B, Werner M. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated in Sweden: a 10-year follow-up report. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;**36**:2847-9.
194. Blaser MJ, Reller LB. *Campylobacter* enteritis. *N Engl J Med* 1981;**305**:1444.
195. Skirrow MB, Blaser MJ. *Campylobacter jejuni*. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin J, et al, editors. *Infections of the Gastrointestinal Tract* 2nd Philadelphia: Lippincott-Raven; 2002:825-48.
196. Ray WA, Murray KT, Meredith S, et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004;**351**:1089.
197. Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, et al. Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:536-41.
198. Engberg J, Aarestrup FM, Taylor DE, et al. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli:* resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:24-34.
199. Gupta A, Nelson JM, Barrett TJ, et al. Antimicrobial resistance among Campylobacter strains, United States, 1997-2001. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:1102.
200. Haas M, Essig A, Bartelt E, et al. Detection of resistance to macrolides in thermotolerant *Campylobacter* species by fluorescence in situ hybridization. *J Clin Microbiol* 2008; **46**:3842-4.
201. Segreti J, Gootz TD, Goodman LJ, et al. High-level quinolone resistance in clinical isolates of *Campylobacter jejuni*. *J Infect Dis* 1992;**165**:667-70.
202. Reina J, Borrell N, Serra A. Emergence of resistance to erythromycin and fluoroquinolone in thermotolerant *Campylobacter* strains isolated from feces 1987-1991. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;**11**:1163-6.
203. Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, et al. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *N Engl J Med* 1999;**340**:1525-32.
204. Wistrom J, Jertborn M, Ekwall E, et al. Empiric treatment of acute diarrheal disease with norfloxacin: a randomized, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1992;**117**:202-8.
205. Gaunt PN, Piddock LJ. Ciprofloxacin resistant *Campylobacter* spp. in humans: an epidemiological and laboratory study. *J Antimicrob Chemother* 1996;**37**:747.
206. The Campylobacter Sentinel Surveillance. Ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni*: case-case analysis as a tool for elucidating risks at home and abroad. *J Antimicrob Chemother* 2002;**50**:561.
207. Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, et al. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *N Engl J Med* 1999;**340**:1525.
208. Nelson JM, Smith KE, Vugia DJ, et al. Prolonged diarrhea due to ciprofloxacin-resistant *Campylobacter* infection. *J Infect Dis* 2004;**190**:1565-6.
209. Helms M, Simonsen J, Olsen KE, et al. Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in *Campylobacter* species: a registry-based cohort study. *J Infect Dis* 2005;**191**:1050-5.
210. Unicomb LE, Ferguson J, Stafford RJ, et al. Low-level fluoroquinolone resistance among *Campylobacter jejuni* isolates in Australia. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:1368.
211. Nelson JM, Chiller TM, Powers JH, et al. Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* species and the withdrawal of fluoroquinolones from use in poultry: a public health success story. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:977.
212. Lachance N, Gaudreau C, Lamothe F, et al. Susceptibilities of β-lactamase-positive and -negative strains of *Campylobacter coli* to β-lactam agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;**37**:1174-6.
213. Taylor DN, Blaser MJ, Echeverria P, et al. Erythromycin-resistant *Campylobacter* infections in Thailand. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;**31**:438-42.
214. Smith GS, Blaser MJ. Fatalities associated with *Campylobacter jejuni* infections. *JAMA* 1985;**253**:2873.
215. Hammarström V, Smith CIE, Hammarström L. Oral immunoglobulin treatment in *Campylobacter jejuni* enteritis. *Lancet* 1993;**341**:1036.
216. Francioli P, Herzstein J, Grob J-P, et al. *Campylobacter fetus* subspecies *fetus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1985;**145**:289-92.
217. Tremblay C, Gaudreau C, Lorange M. Epidemiology and antimicrobial susceptibilities of 111 *Campylobacter fetus* subsp. fetus strains isolated in Quebec, Canada from 1983 to 2000. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:463-6.
218. Bremell T, Bjelle A, Svedhem A. Rheumatic symptoms following an attack of *Campylobacter* enteritis: a five year follow up. *Ann Rheum Dis* 1991;**50**:934-48.
219. CYP3A and drug interactions. *The Medical Letter*. 2005; 47 (1212):54.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

217

Helicobacter pylori y otras especies gástricas de *Helicobacter*

MARTIN J. BLASER

Helicobacter pylori (previamente conocido como *Campylobacter pylori* o *pyloridis*) se aisló por primera vez del ser humano en 1982[1]. Este bacilo móvil, curvado y gramnegativo se localiza en el epitelio mucoso gástrico y, en ocasiones, en el epitelio mucoso duodenal o esofágico[2]. Cuando está presente, como especie predominante individual, la bacteria constituye un hallazgo frecuente; en individuos colonizados por *H. pylori* se identifica un infiltrado celular en la lámina del antro y del fundus gástrico[3]. La presencia de la bacteria en la mayoría de los pacientes con enfermedad ulcerosa «idiopática» reviste especial importancia. Barry Marshall y Robin Warren, dos médicos de Australia, obtuvieron el primer aislamiento en un cultivo puro y describieron su asociación con la gastritis y la enfermedad ulcerosa péptica por lo que se les concedió el Premio Nobel de Medicina en 2005. La presencia de *H. pylori* aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica[4] y de cáncer gástrico[5,6], pero disminuye el de reflujo esofágico y sus consecuencias[7] y puede proteger frente al asma infantil y enfermedades relacionadas[8-11]. Con el desarrollo de tratamientos eficaces para erradicar esta bacteria, los médicos se enfrentan al reto de determinar qué pacientes se beneficiarán del tratamiento y en cuáles puede entrañar riesgos. Este concepto del papel de *H. pylori* en las enfermedades del ser humano representa el principal punto de partida de la valoración de la fisiopatología gastroduodenal efectuada en la década previa. Otras especies de *Helicobacter* y microorganismos relacionados se reconocen con una frecuencia creciente en materiales clínicos; no obstante, en gran parte su papel no se ha dilucidado.

Microbiología

Estos microorganismos son bacilos pequeños (0,5-1,0 µm de ancho por 2,5-4,0 µm de largo), curvos, microaerofílicos y gramnegativos[12,13]. Puesto que guardan un gran parecido con los miembros del género *Campylobacter,* inicialmente se consideró que pertenecían a dicho género. Sin embargo, múltiples características genotípicas y fenotípicas son diferentes de las de *Helicobacter,* por lo que se estableció este nuevo género[13]. Otros microorganismos de reconocimiento reciente incluyen *Helicobacter mustelae* en hurones[13,14], *Helicobacter felis* en perros y gatos[14], *Helicobacter muridarum* en ratones, *Helicobacter nemestrinae* en primates y *Helicobacter acinonyx* en guepardos[15]. En términos generales, hasta la fecha, en todos los mamíferos estudiados se ha detectado la colonización gástrica por una o más especies de *Helicobacter*. Esto parece indicar que el estómago de los mamíferos es el principal nicho para estos microorganismos.

Helicobacter heilmannii es una espiroqueta gástrica del ser humano y se considera en un apartado diferente de este capítulo. *Helicobacter fennelliae* y *Helicobacter cinaedi* son microorganismos intestinales que provocan enfermedad diarreica. Puesto que las características clínicas de estas infecciones son similares a las debidas a especies de *Campylobacter*, se han descrito en el capítulo 216. En función del interés reciente y destacado de los microbiólogos por las bacterias gástricas, es probable que el género *Helicobacter* continúe su expansión. Sin embargo, *H. pylori* es el microorganismo más importante para el ser humano y puede considerarse el prototipo. También se han identificado especies de *Helicobacter* (como *Helicobacter hepaticus, Helicobacter bilis* y *Helicobacter rappini*) en el colon y las vías biliares de los roedores, y se ha detectado también un estado de portador en el ser humano[15-17]. Las pruebas preliminares sugieren que pueden colonizar las vías biliares humanas patológicas[18,19], pero no está claro si participan en el proceso fisiopatológico[20]. Han provocado bacteriemia crónica y celulitis indolente en pacientes con hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X e inmunodeficiencia variable común. Por consiguiente, en el ser humano se han detectado especies de *Helicobacter* residentes tanto en el estómago como en el intestino, pero no se ha definido el papel de las especies intestinales, si desempeñan alguno, en la enfermedad de la mucosa humana.

Las células de *H. pylori* son móviles, con un rápido movimiento en espiral, y poseen múltiples flagelos polares, fundamentales para su movilidad, que están recubiertos por una vaina de estructura lipídica, que protege a los flagelos frente a la degradación por el medio ácido[13]. A pesar de que estas células suelen ser curvadas o espirales en los cultivos frescos, en los cultivos antiguos o cuando crece en medios artificiales están presentes formas esféricas (cocoides). Las principales propiedades bioquímicas de la bacteria y de otras relacionadas se muestran en la tabla 217-1. La característica bioquímica destacada de estos bacilos es su elevada producción de ureasa. La ureasa de *H. pylori* es un hexadímero que consiste en subunidades de 61 y 28 kDa que son esenciales para su actividad[21]. La regulación de la ureasa es compleja y son necesarios otros múltiples genes para una actividad íntegra[22]. Todos los aislamientos clínicos son ureasa-positivos, pero en el laboratorio se han obtenido cepas ureasa-negativas.

Se ha determinado la secuencia de nucleótidos del cromosoma de varias cepas de *H. pylori* (26695 y J99)[23-26]. La comparación de estas secuencias ha abierto nuevas vías para el estudio de la microbiología de la bacteria. Se ha definido un genoma core[27]; las cepas comparten muchos de los genes, aunque no todos, e incluso los genes conservados demuestran polimorfismos, genes específicos de cepa que incluyen enzimas de modificación de la restricción[28] y otras relacionadas con las estructuras de la superficie celular[29,30]. *H. pylori* tiene pocas proteínas reguladoras de dos componentes, pero son frecuentes los cambios de marco dentro de los marcos de lectura abiertos que codifican algunas proteínas de la bacteria. Esto sugiere que *H. pylori* puede utilizar las mutaciones para controlar el fenotipo, seleccionando el huésped para el microorganismo «más apropiado» dentro de un nicho ambiental particular[31,32].

Aunque *H. pylori* es homogéneo en las características bioquímicas utilizadas en microbiología química, incluida la positividad a la ureasa, oxidasa y catalasa, a nivel genético se detecta una amplia variación[32-34]. El ser humano puede estar colonizado al mismo tiempo por más de una cepa[35-37]. Los plásmidos están presentes en la mayoría de aislamientos; su tamaño varía y en la actualidad en su mayor parte son crípticos. Las cepas de *H. pylori* son competentes de forma natural, es decir, son capaces de captar el ADN heterólogo. Los estudios de aislamientos individuales de la bacteria y de las poblaciones de cepas indican que la recombinación es una característica importante[34,37,38]. A través de las mutaciones puntuales y la recombinación intergenómica e intragenómica, *H. pylori* es una de las más variadas especies de la biosfera humana[39-41]. Los sistemas de modificación de la restricción específicos de cepa[28] disminuyen la recombinación y permiten que diferentes cepas colonicen al mismo tiempo un huésped[42].

La dicotomía más importante entre las cepas de *H. pylori* es la presencia de una isla de patogenicidad *cag*, una región cromosómica de 35-40 kilobases que codifica *cagA* y una serie de genes del sistema de secreción de tipo IV[43-46]. En la mayoría de las regiones del mundo, en las poblaciones de *H. pylori* están presentes cepas tanto *cagA*$^+$ como *cagA*$^-$[47], lo que sugiere que la adquisición de esta región por la bacteria es antigua. Hoy día, se sabe que el sistema de secreción de tipo IV inyecta su sustrato, la proteína CagA, en las células epiteliales del huésped[48,49]. La región 3′ de *cagA* contiene lugares de flanqueo de repeticiones del ADN que codifican los motivos de fosforilación de la

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 217-1 Características bioquímicas de *Helicobacter pylori* y bacterias relacionadas

Característica	*Helicobacter pylori*	*Helicobacter mustelae*	*Helicobacter felis*	*Campylobacter jejuni*
Ureasa	+	+	+	–
Catalasa	+	+	+	+
Oxidasa	+	+	+	+
Producción de H_2S	–	–	–	+
Contenido de guanosina más citocina	35-38	36	42,5	33-36
Hidrólisis del hipurato	–	–	–	+
Reducción de nitratos	–	+	+	+
Resistencia al ácido nalidíxico (disco de 30 µg)	+	–	+	–
Cefalotina (disco de 30 µg)	–	+	–	+
Crecimiento a 42 °C	–	+	+	+
Crecimiento a 37 °C	+	+	+	+
Crecimiento a 25 °C	–	–	–	–

Datos de las citas bibliográficas 13 a 16.

tirosina. Mediante recombinación intragenómica, las poblaciones de *H. pylori* incluyen células individuales con 0, 1, 2 o más motivos de fosforilación de la tirosina en su producto CagA[50]. Una vez inyectado en el epitelio por el sistema de secreción de tipo IV, las Src-cinasas fosforilizan estos residuos de tirosina[51], y fosfoCagA interacciona con SHP-2[52] y otras moléculas reguladoras que afectan a las proteincinasas activadas por el mitógeno y al citoesqueleto de la actina; estas vías afectan la forma de la célula y los acontecimientos del ciclo celular y la producción de citocinas[53-55]. Por lo tanto, CagA es una importante molécula de *H. pylori* que señaliza el huésped. El sistema de secreción de tipo IV también inyecta peptidoglucano en las células epiteliales, lo que afecta a la señalización Nod1[56]. La isla *cag* es metaestable, y los aislamientos en el paciente individual pueden variar en presencia de la isla, genes o regiones específicos o secuencias subgénicas[57,58], al igual que en el caso de la región 3′ de *cagA*[50]. Esta inestabilidad crea una población de variantes que pueden interaccionar con el huésped en una diversidad de formas. Aunque son importantes por sí mismos, los polimorfismos de *cag* son indicativos de fenómenos similares en otros loci de *H. pylori*[59]. El estado de *cag* de una cepa de la bacteria es pertinente para el riesgo de diversos desenlaces clínicos (v. más adelante).

Otro locus heterogéneo afecta a *vacA*, un gen conservado que codifica una proteína secretada (citotoxina vacuolizante) que interacciona con las células epiteliales[60]. En tres partes de *vacA* se detectan polimorfismos mayores: la región *s* (con los alelos s1a, s1b, s1c y s2), la región *m* (con los alelos m1, m2a y m2b) y la región *i* (i1 e i2)[61-63]. Puesto que los genotipos s1 se relacionan firmemente con la positividad *cag*, también están presentes muchas de las mismas asociaciones clínicas con *cag*[64]. Los efectos del producto *vacA* sobre la formación de poros[65,67] afectan a la función inmunitaria[67,68]. Hoy día está claro que *vacA* es una molécula inmunosupresora, análoga a FK-506, que regula a la baja la actividad del linfocito T[69]. Tanto *cagA* como *vacA* son adaptaciones específicas del ser humano que favorecen la colonización persistente.

Epidemiología

H. pylori se ha aislado a partir de individuos en cualquier región del mundo[70-72] (fig. 217-1). Se han aislado microorganismos similares de primates, pero no se han identificado otras fuentes animales de la bacteria ni se han detectado reservorios en los alimentos, suelo o agua. En la actualidad, parece probable que el ser humano sea el reservorio principal de la bacteria, por no decir el único. Los loci genéticos con afinidades filogeográficas indican que la bacteria ha estado presente en el ser humano durante como mínimo 50.000 años o más; la distribución geográfica actual de los alelos de la bacteria refleja las antiguas migraciones de las poblaciones humanas[71-73]. Estos datos respaldan el concepto de que la bacteria es autóctona, al igual que las bacterias afines lo son para otros mamíferos, pero están desapareciendo como consecuencia de la modernización[9,74,75]. En ocasiones, la transmisión se produce de persona a persona a través de endoscopios cuya limpieza no ha sido apropiada[76].

La elevada prevalencia e incidencia de colonización entre individuos procedentes de ámbitos donde las condiciones higiénicas son subóptimas, incluidas las instituciones para personas con retraso mental y los orfanatos y países en vías de desarrollo que no reflejan los estándares modernos, sugieren la transmisión fecal-oral[70,77]. En ocasiones se ha aislado de las heces, en especial entre niños[78]. También se ha aislado de la placa dental[35], y pueden detectarse los productos del ADN en la saliva mediante reacción en cadena de la polimerasa, lo que también suscita la posibilidad de transmisión oral-oral. Sin embargo, los estudios efectuados entre individuos que se visitan en clínicas de enfermedades venéreas o de infertilidad indican que no es frecuente la transmisión sexual, si es que se produce alguna vez[79]. Se desconoce la contribución relativa de la transmisión fecal-oral, oral-oral o vómito-oral[80]. La infección se agrupa en familias[81] y la presencia de un niño colonizado se asocia en buena parte a familias numerosas y hermanos más mayores[82,83].

La prevalencia de colonización se relaciona sobre todo con la edad[77,84] y la localización geográfica. Los hombres y las mujeres presentan las mismas tasas de colonización (con un ligero predominio masculino). En los países en vías de desarrollo, a los 10 años de edad más del 70% de los individuos son portadores de la bacteria, y a los 20

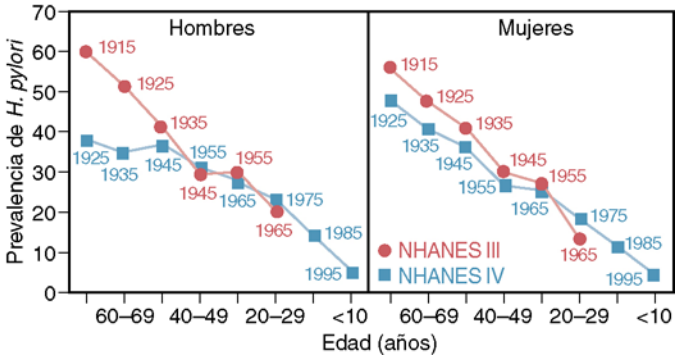


Figura 217-1 Prevalencia específica de edad de positividad para *Helicobacter pylori* entre hombres y mujeres estudiados en la fase I del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III (1988 a 1991; *círculos rojos*) y en el NHANES IV (1999 a 2000; *cuadrados azules*) por edad y año de nacimiento. Se muestra el año de nacimiento en el punto medio de las categorías de la década de nacimiento. En el NHANES III no estuvieron disponibles datos de prevalencia para los participantes ≤19 años de edad. Con objetivos de homogeneidad, no consideramos los resultados obtenidos del análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas de inmunoglobulina G frente a *cagA* de *H. pylori* en el NHANES III y en participantes con un cociente inmunitario de 0,91-1,09 en el NHANES IV. *(De Chen Y, Blaser MJ.* Helicobacter pylori *colonization is inversely associated with childhood asthma.* J Infect Dis. *2008; 198:553-560.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

años de edad, el estado de portador es prácticamente universal. En Estados Unidos, entre individuos blancos de origen diferente del hispano, durante la infancia apenas se documenta colonización y las tasas aumentan gradualmente durante la vida adulta, alcanzando una prevalencia del 50% entre los mayores de 60 años de edad[85]. Entre individuos negros y de origen hispano, se observa una mayor prevalencia en todas las edades[86-88]. La incidencia anual de adquisición ha variado desde un 0,5% entre los epidemiólogos en Estados Unidos hasta un 7,4% entre individuos institucionalizados en centros para discapacitados mentales en Australia[89]. En la mayoría de las poblaciones, *H. pylori* parece adquirirse principalmente durante la infancia[70,90], pero no en el primer año de vida[91]. Su incidencia ha disminuido progresivamente en Estados Unidos y en otros países industrializados[89,92], lo que es probable que sea consecuencia de la reducción del número de hijos de las familias, la disminución del hacinamiento, la mejora de las instalaciones sanitarias y del uso difundido de antibióticos desde hace más de 60 años[74,93,94]. Por lo tanto, el aumento de su prevalencia relacionado con la edad refleja tanto un fenómeno de cohorte de nacimiento (en los individuos nacidos antes se detectan mayores tasas de adquisición en la infancia) como la exposición continuada y una nueva colonización de bajo nivel hasta la vida adulta. El efecto predominante es el de la cohorte de nacimiento. Ser inmigrante y pertenecer a una clase socioeconómica más desfavorecida son factores de riesgo de su presencia[84,86,88]. En conjunto, en Estados Unidos, en menos de un siglo la ubicua colonización ha pasado a estar presente en tan sólo un 5% de los niños[9]; es un cambio de la microecología humana de grandes proporciones.

Patología y patogenia

H. pylori es capaz de sobrevivir y multiplicarse en el medio gástrico, que es hostil para el crecimiento de la mayoría de las bacterias[31]. Cuando la acidez intraluminal disminuye como consecuencia de la atrofia gástrica, *H. pylori* deja de ser capaz de colonizar, posiblemente debido a la presencia de otros microorganismos que rivalizan por la colonización. Las principales características que le permiten colonizar el estómago incluyen la microaerofilia para la supervivencia en el gel de moco, la forma espiral y los flagelos para la motilidad dentro de esta capa viscosa y la actividad de la ureasa, que genera iones amonio que neutralizan la acidez gástrica[95]. Las numerosas adaptaciones permiten la supervivencia de la bacteria en el medio ácido gástrico[96-100]. A pesar de que la mayoría de microorganismos parecen vivir libremente en la capa mucosa, un menor número parece adherirse a las células epiteliales de la mucosa y formar pedestales de adherencia similares a los producidos por *Escherichia coli* enteropatogénica[101]. Se han identificado diversas adhesinas importantes[102-104].

La bacteria sólo recubre las células epiteliales de tipo gástrico, pero no las intestinales. Las células epiteliales gástricas afectadas pueden localizarse en el antro o el fundus gástrico[105] o pueden ser ectópicas en el duodeno o en el esófago[3,106,107]. En comparación, *H. pylori* no coloniza el epitelio mucoso intestinal aunque esté presente en el estómago[3]. El tejido gástrico localizado debajo de la colonización casi siempre presenta un infiltrado celular. En general, la lámina propia contiene linfocitos, monocitos y células plasmáticas. Además, en la lámina propia y el epitelio pueden estar presentes neutrófilos y, hasta un menor grado, eosinófilos. Las glándulas epiteliales tienen una arquitectura más compleja y menos secreción de moco que cuando *H. pylori* está ausente[3,108]. En niños, es habitual un patrón linfoide folicular. La presencia de *H. pylori* induce estos cambios y la bacteria no es simplemente un colonizador secundario; las respuestas del linfocito T pueden tener funciones reguladoras sistémicas[109-111].

No se han establecido claramente los mecanismos de la lesión tisular, y pueden ser determinantes del desenlace tanto factores bacterianos como del huésped[112-116]. *H. pylori* no parece invadir los tejidos, excepto como un hallazgo incidental. Por lo tanto, es probable que las lesiones reflejen una respuesta a productos extracelulares o al contacto del microorganismo. El amoníaco, producido por la ureasa y por las desaminasas, puede potenciar la lesión mucosa inducida por neutrófilos[117]. Las proteínas tanto CagA como VacA son moléculas de señalización importantes elaboradas por la bacteria[118,119] (v. antes) y el huésped organiza respuestas de anticuerpos frente a ambas[120,121]. Las cepas procedentes de pacientes con úlceras producen valores más elevados de VacA in vitro que las procedentes de pacientes sin úlceras[60,61,122]. Igualmente, las cepas de pacientes con úlceras o cáncer gástrico expresan con más frecuencia CagA comparado con las de individuos de control[4,107,123]. En los tejidos afectados se ha observado que las células de *H. pylori* pueden eliminar la ureasa, que es un quimioatrayente y un activador de las células fagocíticas del huésped[124,125].

En general, el lipopolisacárido bacteriano posee actividad proinflamatoria, pero en el caso de *H. pylori* es claramente insignificante[126]. El lipopolisacárido puede expresar el antígeno Lewis de tipo II ($Lewis^x$, $Lewis^y$), ninguno o los dos [29,30,127], al igual que los antígenos de tipo I (Le^a, Le^b). Esta observación es significativa porque en las células epiteliales gástricas están presentes estos antígenos y hay pruebas de que el fenotipo Lewis del huésped selecciona la expresión Lewis particular de la población de *H. pylori*[128]. La presencia de *H. pylori* en la mucosa gástrica activa las células epiteliales que producen citocinas proinflamatorias[129-132] y activa los linfocitos, monocitos y leucocitos polimorfonucleares que producen citocinas, superóxido, factor de necrosis tumoral α y otras moléculas proinflamatorias[125,133,134]. Puesto que la bacteria puede persistir durante décadas en el estómago, estas actividades proinflamatorias deben regularse a la baja para permitir esta colonización universalmente estable[31,135]. Los individuos positivos para *H. pylori* presentan diferentes poblaciones de linfocitos T en la mucosa gástrica, con un aumento del número de células T-reg y T_H17[109,110]. Esto puede regular a la baja las respuestas inflamatorias locales, pero también puede tener consecuencias sistémicas (v. más adelante).

Los seres humanos son polimórficos en los loci genéticos relacionados con la regulación de la producción de citocinas proinflamatorias. En individuos positivos para *H. pylori*, la presencia de alelos proinflamatorios que regulan la interleucina 1β y la interleucina 10 afecta al riesgo de cáncer gástrico[136-138]. En casi todos los pacientes con ulcera duodenal se detecta colonización por cepas que poseen *cagA* (y, por lo tanto, la isla de patogenicidad *cag*)[139]. Por consiguiente, *cagA*, el primer gen descrito no conservado entre todas las cepas de *H. pylori*, se asocia en alto grado tanto con enfermedad ulcerosa péptica como con cáncer gástrico[6,71]. En el este de Asia, la mayoría de las cepas de *H. pylori* son $cagA^+$.

Los individuos colonizados por *H. pylori* se caracterizan por una fisiología secretora gástrica diferente de los no colonizados. Como promedio, presentan mayores concentraciones de gastrina, que disminuyen cuando se erradica el microorganismo[140,141]. El mecanismo de la mayor producción de gastrina parece relacionarse con una concentración baja de somatostatina gástrica[142,143], que puede reflejar la producción de citocinas en el antro colonizado[135,144]. El aumento de la gastrina puede contribuir al incremento de la masa de células parietales observado en muchos pacientes con ulcera duodenal. En comparación, los productos de *H. pylori* pueden afectar directamente a las células parietales[145], lo que puede reducir la producción de ácido. En parte, el hecho de que *H. pylori* afecte a los tejidos gástricos relacionados tanto con la producción (fundus) como con la regulación (antro) de ácido puede ser responsable de la multiplicidad de desenlaces potenciales de su colonización[107,135,146]. Las diferencias entre huéspedes colonizados en cuanto a la inmunidad celular y las respuestas de las citocinas a la bacteria son otros posibles determinantes de la variabilidad de los desenlaces[147-150]. En primates colonizados por la bacteria se observan hallazgos similares a los detectados en el ser humano[151,152]. En roedores usados en estudios de experimentación y en individuos voluntarios, el desarrollo de infecciones experimentales por *H. pylori*[153] ha permitido nuevas vías de investigación de las interacciones huésped-microorganismo[154-157].

Consecuencias clínicas asociadas a la colonización por *H. pylori*

Aunque *H. pylori* suele aislarse a partir del estómago del ser humano, la colonización se asocia a ciertos tipos de patología gastrointestinal superior, parece proteger frente a otras enfermedades y es neutra para otras (tabla 217-2). Desde un punto de vista clínico, las principales consecuencias de la colonización son las descritas más adelante.

TABLA 217-2 Asociación de *Helicobacter pylori* con lesiones patológicas habituales del tracto gastrointestinal superior

Lesión	*Asociación con H. pylori*
Gastritis superficial difusa crónica	Asociada casi siempre[3,84]
Gastritis de tipo A (anemia perniciosa)	Asociación negativa[158,159]
Gastropatía por AINE	Asociación negativa o ausente[160]
Gastritis erosiva aguda (alcohol, aspirina, etc.)	Ausencia de asociación[3]
Úlcera gástrica	Se observa con frecuencia en pacientes que no reciben AINE o aspirina[4,159,161,162]
Úlcera duodenal	En general, asociada a lesiones idiopáticas (no inducidas por fármacos ni por el síndrome de Zollinger-Ellison)[4,162-164]
Adenocarcinoma gástrico	Asociado positivamente con cáncer del cuerpo y el antro (no del cardias)[6,7,98,100,107,165-167]
Linfoma gástrico	Potente asociación con linfomas de células B de tipo MALT[168,169]
Púrpura trombocitopénica idiopática	Frecuente asociación[170-172]
Dispepsia no ulcerosa	Apenas asociación o ausente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	La presencia de cepas *cag*$^+$ confiere una asociación protectora
Esófago de Barrett	Puede colonizar el epitelio gástrico más distal en pacientes con colonización gástrica[3]; la presencia de cepas *cag*$^+$ confiere una asociación protectora[179]
Adenocarcinoma esofágico	La presencia de cepas *cag*$^+$ confiere una asociación protectora[107,180,181]
Asma y enfermedades alérgicas relacionadas de la infancia (rinitis alérgica, eczema y sensibilización cutánea)	La presencia de cepas *cag*$^+$ confiere una asociación protectora[8-11]

MALT, *mucosa-associated lymphoid tumor* (tumor linfoide asociado a la mucosa); AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

ADQUISICIÓN AGUDA

La adquisición natural, voluntaria o accidental de *H. pylori* puede dar lugar a una enfermedad gastrointestinal superior aguda, con náuseas y dolor abdominal superior[76,182,183]. También pueden estar presentes vómitos, eructos y fiebre. Los síntomas persisten 3-14 días, aunque en la mayoría de casos remiten en menos de una semana. En individuos que solicitan asistencia médica puede establecerse un diagnóstico de intoxicación alimentaria. Para muchos pacientes, la adquisición de la bacteria es clínicamente asintomática[183]. La mayoría de los datos sugieren que la adquisición sintomática se relaciona con adultos, pero, en todo el mundo, buena parte de la adquisición en realidad afecta a los niños; se desconoce la proporción relativa de la adquisición aguda sintomática y asintomática a cualquier edad. En las semanas siguientes a la adquisición, aparece una gastritis intensa; acto seguido, se produce una hipoclorhidria que puede persistir hasta un año. En niños, hay un aumento transitorio de la concentración sérica de pepsinógeno I[91]. Un adulto voluntario que ingirió *H. pylori* pareció experimentar una infección aguda, autolimitada[182]; se desconoce la frecuencia de este fenómeno.

COLONIZACIÓN PERSISTENTE

Hoy día, está claro que, tras la adquisición, la bacteria persiste durante años, sino décadas, en la mayoría de los individuos[183,184] (fig. 217-2). No todas las exposiciones se traducen en una colonización persistente, ya sea debido a la falta de adaptación al huésped concreto[185] o al uso coincidente o próximo de antibióticos. Las respuestas tisulares y serológicas a la colonización se desarrollan en casi todos los individuos colonizados de manera persistente[84]. Los síntomas gastrointestinales superiores agudos inducidos por la bacteria no reaparecen en la mayoría de los individuos; gran parte de la colonización persistente es asintomática. No obstante, los estudios efectuados en pacientes con dispepsia no ulcerosa indican que *H. pylori* puede ser algo más frecuente en los casos que en individuos de control, emparejados por la edad[173], y que la colonización por *H. pylori* puede ser una de las causas de este grupo habitual pero mal definido y heterogéneo de enfermedades. Respaldan esta hipótesis los resultados de algunos estudios que indican que muchos pacientes con dispepsia no ulcerosa colonizados por la bacteria demuestran mejores respuestas al tratamiento antimicrobiano que a placebo[174], un efecto no observado en pacientes con dispepsia no ulcerosa pero sin dicha colonización[175]. Sin embargo, en otros estudios no se detectaron diferencias entre el tratamiento de *H. pylori* y placebo[176,177]. En conjunto, es poco probable que la bacteria sea responsable de más del 5-10% de casos de dispepsia no ulcerosa y posiblemente de muchos menos. Aunque exista esta asociación, no se dispone de marcadores que indiquen los pacientes con dispepsia no ulcerosa en los que produce un efecto real. Una mejor definición de la dispepsia no ulcerosa y la determinación de los genotipos tanto de *H. pylori* como del huésped en el paciente individual permitiría aclarar el problema de si la persistencia de la bacteria se asocia a síntomas en pacientes concretos en ausencia de ulceración o una neoplasia.

ULCERACIÓN DUODENAL

En ausencia de ulceración asociada a la medicación, más del 90% de los pacientes con úlcera duodenal son portadores de *H. pylori*[161], una incidencia que es significativamente más frecuente que en individuos de control emparejados para la edad[159]. Al contrario, en ausencia de administración de aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos o de síndrome de Zollinger-Ellison, la ulceración duodenal suele asociarse a colonización. La bacteria puede colonizar el duodeno, pero sólo recubre islas metaplásicas de epitelio de tipo gástrico (metaplasia gástrica)[3,164]. La incidencia de colonización por *H. pylori* y metaplasia gástrica se asocia con duodenitis activa, una lesión precursora de

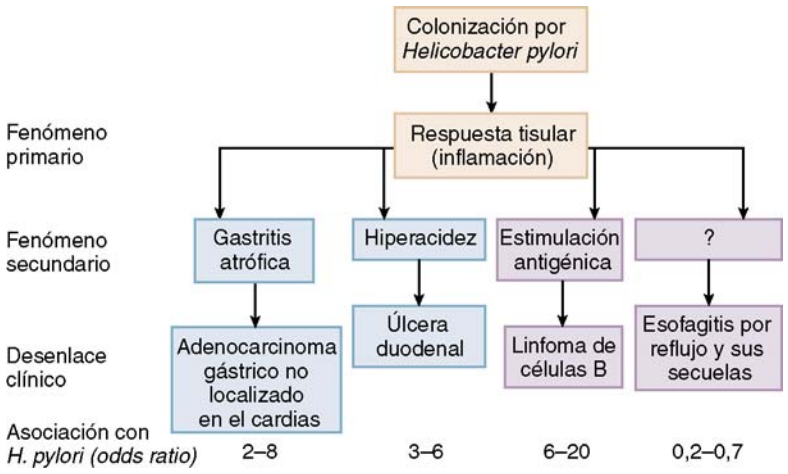


Figura 217-2 Asociación de la colonización por *Helicobacter pylori* y los estados patológicos. Tras adquisición de la bacteria, casi todos los individuos desarrollan colonización persistente de por vida. La colonización induce respuestas denominadas gastritis crónicas. Este proceso afecta a la fisiología gástrica, incluida la estructura glandular, secreción ácida y procesamiento de antígenos, que, a su vez, afecta al riesgo de la enfermedad. La colonización por *H. pylori* aumenta el riesgo de ciertas enfermedades (úlcera duodenal, úlcera gástrica, adenocarcinoma gástrico no localizado en el cardias y linfomas de células B y posiblemente púrpura trombocitopénica idiopática), pero disminuye el riesgo de enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones, incluido el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico o de cardias gástrico, y posiblemente el asma y enfermedades alérgicas relacionadas de la infancia.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la ulceración[186] y la presencia de *H. pylori* en el duodeno se asocia con un notable aumento del riesgo de úlcera duodenal[164]. La colonización previa por *H. pylori* se asocia con un aumento de 3-4 veces del riesgo de aparición de úlcera gástrica o duodenal[161] y dicho riesgo aumenta con las cepas *cagA*$^+$ [4]. En conjunto, se han acumulado numerosas pruebas que asocian la colonización por la bacteria con úlcera duodenal idiopática. No se ha demostrado un papel causal de *H. pylori* en la enfermedad ulcerosa; ninguno de los estudios experimentales efectuados en seres humanos ha demostrado una progresión hasta la úlcera, y nunca se ha resuelto la razón de que la enfermedad ulcerosa péptica tenga un curso de remisiones y recidivas frente a la colonización persistente[74]. No obstante, un elevado número de estudios de tratamiento que han utilizado antimicrobianos ha contribuido a definir la historia natural de la enfermedad ulcerosa. En primer lugar, el uso de antimicrobianos (en ausencia de tratamiento supresor ácido) puede curar las úlceras duodenales a una tasa similar a la observada con el tratamiento antiácido exclusivo[187,188]. En segundo lugar, tras la curación de la úlcera, la erradicación de la bacteria se asocia con tasas de recidiva significativamente más bajas que en presencia del microorganismo[187-188]. Cuando se añade un tratamiento antimicrobiano que erradica *H. pylori* a un tratamiento antiácido a corto plazo, las tasas de recidiva de la úlcera a largo plazo disminuyen marcadamente, aunque no se eliminan por completo[189,190].

En conjunto, estos hallazgos implican que *H. pylori* desempeña un papel en la patogenia de las úlceras y demuestran que para la mayoría de los pacientes está indicado el tratamiento antimicrobiano más que el tratamiento antiácido a largo plazo[162]. Sin embargo, estudios recientes han proporcionado pruebas de que, tras la erradicación de *H. pylori,* la incidencia de esofagitis por reflujo se duplicó en comparación con el fracaso de la erradicación[191]. Por consiguiente, la eliminación de la bacteria del estómago de pacientes con ulceración duodenal confiere beneficios pero también se asocia a costes. A medida que se disponga de un mayor número de estudios, los médicos tendrán que establecer criterios de tratamiento para optimizar el cociente terapéutico:tóxico.

ULCERACIÓN GÁSTRICA

Una menor proporción (50-80%) de los pacientes con úlceras gástricas benignas que con úlceras duodenales están colonizados por *H. pylori.* La principal razón es que una proporción mucho mayor de úlceras gástricas se debe a la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o aspirina. Cuando se excluye esta causa, la mayoría de pacientes restantes con úlceras gástricas benignas están colonizados por *H. pylori,* lo que es significativamente más frecuente que en individuos de control, emparejados para la edad[159,161]. Los resultados del tratamiento de la úlcera gástrica con antimicrobianos son paralelos a los resultados del tratamiento de la úlcera duodenal[192], modificando su historia natural.

CARCINOMA GÁSTRICO

Puesto que la colonización por *H. pylori* induce una respuesta tisular (denominada gastritis crónica) y dado que ésta es un factor de riesgo bien conocido de desarrollo de carcinoma gástrico[193], se ha avanzado un papel de esta bacteria en la carcinogénesis[107]. En los países industrializados, la incidencia decreciente de carcinoma gástrico es compatible con una edad más avanzada[194,195] y con la disminución de la frecuencia de adquisición de la bacteria a medida que ha progresado la industrialización[9,196]. Las características epidemiológicas de la colonización por *H. pylori*, incluidas la mayor prevalencia a una edad más avanzada, mayor prevalencia en la raza negra, en individuos de origen hispano y asiáticos; la asociación con la pertenencia a una clase socioeconómica más desfavorecida, y el hacinamiento en los primeros años de vida, son similares a las asociadas a cáncer gástrico[70]. Además, la aparición de metaplasia intestinal y gastritis atrófica, dos entidades anatomopatológicas que son factores de riesgo de este cáncer, se asocia a la bacteria[197,198]. Por lo tanto, desde un punto de vista biológico, es posible que desempeñe un papel directo en el cáncer gástrico, y en los países con tasas elevadas de prevalencia se documentan tasas altas de dicho cáncer[199,200]. Los estudios prospectivos sobre cáncer gástrico efectuados en Hawai, California e Inglaterra[165-167] y diversos estudios retrospectivos y prospectivos indican que la bacteria es un factor de riesgo de este cáncer[107]. Esta asociación implica el adenocarcinoma del antro y cuerpo gástrico del tipo histológico tanto intestinal como difuso[7,165-167]. Las *odds ratios* varían desde aproximadamente un 2,7 hasta un 6,0, y el riesgo de cáncer gástrico atribuible a la infección por *H. pylori* es del orden del 60-80%[166,167,200]. El mecanismo supuesto del adenocarcinoma incluye la cronicidad de las respuestas tisulares inducidas por *H. pylori* (inflamación) con progresión hasta una histología atrófica y, más tarde, metaplásica como pasos patogénicos importantes[201]. Probablemente también es importante la relación entre la proliferación de las células epiteliales y la apoptosis[201-203]. No obstante, es probable que, como media, este proceso requiera décadas, y la colonización no es necesaria ni suficiente para la oncogénesis. No se ha observado ninguna asociación positiva con los cánceres del cardias[7,165-167], y una serie de datos cada vez más numerosa indica que el estado de portador puede producir un efecto protector[180,181]. Los conocimientos adicionales sobre su papel en la carcinogénesis podrían dar lugar a una nueva valoración de la estrategia clínica para la colonización asintomática. La alteración de la transducción de señales y de la cinética del ciclo celular provocada por la bacteria en las células epiteliales también podría predisponer al cáncer[204-206], y los efectos intracelulares son más marcados para las cepas *cag*$^+$, que se asocian con mayor riesgo[107]. Una importante prioridad de la investigación es la definición de los factores adicionales del huésped y la bacteria que aumentan el riesgo de aparición del cáncer (o que confieren protección; v. más adelante). No obstante, en Japón, el tratamiento para erradicar la bacteria entre individuos en alto riesgo redujo el riesgo posterior de este cáncer[207]. Un importante problema es si la erradicación del microorganismo de los individuos en riesgo más moderado puede disminuir el riesgo de este cáncer de manera significativa; los estudios hasta la fecha no han sido alentadores[208,209]. Esto significa que debemos encontrar mejores marcadores del riesgo para dirigir las pautas preventivas a los pacientes en los que son más necesarias.

Como reflejo del declive de la adquisición de la bacteria en países industrializados, la incidencia de adenocarcinomas del antro y el cuerpo gástrico ha disminuido. En comparación, la incidencia de adenocarcinoma del cardias gástrico (y la porción inferior del esófago) ha aumentado espectacularmente[210]. Esta relación temporal sugiere que la pérdida de *H. pylori* podría desempeñar un papel en el aumento de estos cánceres, y diversas pruebas respaldan esta hipótesis[180,181].

LINFOMA GÁSTRICO

La mayoría de los linfomas gástricos se originan a partir de linfocitos B y se denominan tumores linfoides asociados a la mucosa (MALTomas). La colonización de la bacteria se asocia firmemente a estos tumores[168,169] y, con frecuencia, su erradicación se traduce en una mejoría de la histología del tumor[211]. Se desconoce si la erradicación mejora los tumores reales, que son excepcionales[212] en comparación con la proliferación linfoide monoclonal más frecuente y benigna como respuesta a la bacteria. La patogenia de estos procesos podría incluir la estimulación antigénica crónica por la bacteria y la inducción posterior de una respuesta linfoide policlonal, un clon individual de la cual prolifera y, más tarde, experimenta una transformación neoplásica.

ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO

Se han acumulado numerosas pruebas de que la incidencia de colonización de *H. pylori* disminuyó progresivamente en los países industrializados durante el siglo XX[196], en particular las cepas *cagA*$^+$ [75]. Durante este período, la incidencia de tres enfermedades relacionadas, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago, ha aumentado espectacularmente[213]. En general, se considera que el esófago de Barrett afectará a una proporción de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y que en algunos de ellos aparecerá un adenocarcinoma. Un problema muy importante es si la pérdida de *H. pylori* a partir de poblaciones de los países industrializados puede de algún modo predisponer a esta secuencia patogénica. Los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico tienen menos probabilidades de ser colonizados por *H. pylori* (en particular, por las cepas *cagA*) que los individuos de control[178], y la erradicación en pacientes con úlcera duodenal duplicó la tasa de aparición de enfermedad por reflujo gastroesofágico[191]. La

presencia de cepas de *H. pylori cagA*$^+$ se asocia inversamente con el esófago de Barrett y los adenocarcinomas esofágicos[214-216]. Hay una relación inversa clara y constante entre la colonización por las cepas de *H. pylori* (en especial, *cag*$^+$) y cada uno de los procesos en la vía de la enfermedad por reflujo gastroesofágico → adenocarcinoma[181]. Estos hallazgos sugieren que la bacteria en el estómago protege el esófago. En parte, puede ser responsable la presencia de una menor acidez gástrica inducida por su persistencia a largo plazo[216-219]. Otros mecanismos potenciales incluyen sus efectos sobre las hormonas gástricas, como la leptina[220], o sobre la microbiota que coloniza el estómago y el esófago[221,222]. En este ámbito se está investigando, pero estos hallazgos alteran sustancialmente las estrategias clínicas dirigidas a *H. pylori.*

Asma y enfermedades relacionadas

En los últimos años, han llegado a ser mucho más prevalentes el asma y las enfermedades alérgicas relacionadas, incluidas la rinitis alérgica, el eczema (dermatitis atópica) y las alergias cutáneas, al mismo tiempo que la colonización por la bacteria se ha hecho cada vez menos frecuente; hoy día, menos del 6% de los niños norteamericanos están colonizados[9], una disminución progresiva a partir de la supuesta casi universalidad un siglo atrás. Un número cada vez mayor de pruebas demuestra una relación inversa específica entre *H. pylori* y estos procesos (revisado por Reibman y cols.[10]). Sobre esta relación inversa han emergido diversos aspectos. En primer lugar, se asocia por completo con el asma de inicio en la infancia[8,9]. En segundo lugar, los efectos de la rinitis alérgica, eczema y sensibilización cutánea son paralelos a los del asma[8-11]. En tercer lugar, la relación no sólo se ha observado en Estados Unidos, sino también en otros países industrializados[11]. En cuarto lugar, el efecto más potente se describe con las cepas *cag*$^+$ (más interactivas).

Estos hallazgos coinciden con la hipótesis de que la bacteria protege frente a estas entidades o es un marcador de otros cambios en la microecología que, en realidad, son los factores protectores. En favor de la primera posibilidad es que el estómago positivo para *H. pylori* incluya un compartimiento rico de células T-reg que está mucho mejor desarrollado que en individuos negativos para *H. pylori*[109,110], lo que podría influir en la inmunidad sistémica. La investigación en este campo se encuentra en sus albores, pero si la bacteria contribuye a la protección frente al asma infantil, esto afectará claramente a los objetivos de la erradicación masiva.

Enfermedades metabólicas

En los últimos años, se ha dilucidado que el estómago produce hormonas relacionadas con la saciedad y la homeostasia energética, la leptina[223,224] y, hasta un mayor grado, la grelina, que producen efectos opuestos[225]. Un número cada vez mayor de estudios indica que el estado de la bacteria afecta a la concentración de estas hormonas[226] y, en particular, la erradicación se asocia a un aumento de la concentración de grelina[225]. Los datos indican que, a través de sus efectos sobre las células epiteliales e inmunitarias, la colonización participa en la regulación de estas hormonas[226]. Hoy día, también está claro que una generación de niños de los países desarrollados crece con la presencia gástrica de *H. pylori* que regula estas hormonas[227]. Se desconocen las consecuencias íntegras de este cambio, pero, como mínimo, los individuos *H. pylori* positivos son más altos[228]. Los estudios transversales a gran escala efectuados en adultos sanos no han encontrado una relación entre la bacteria y el índice de masa corporal[229,230], aunque se ha descrito en diversos estudios focalizados[231]. Será una importante área a considerar en el futuro.

Púrpura trombocitopénica idiopática

En los 10 últimos años, se han publicado un número cada vez mayor de artículos, sobre todo procedentes del este de Asia, que muestran una asociación epidemiológica entre la presencia de *H. pylori* y el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)[170-172]. La erradicación de la bacteria ha sido un tratamiento de prueba para la enfermedad y, aunque no son concluyentes, los resultados son prometedores[172]. Hoy día, para pacientes con este diagnóstico es preciso que el médico valore la presencia de *H. pylori* y, en los casos positivos, considere la erradicación de la colonización como una estrategia terapéutica[172].

Diagnóstico

La verificación de la colonización de *H. pylori* puede efectuarse con un método cruento por endoscopia y biopsia o de modo no cruento mediante análisis serológico, la prueba del aliento o un análisis del antígeno fecal. Si se efectúan apropiadamente, cada una de estas técnicas se asocia a una precisión diagnóstica que supera el 95%; cada una tiene ventajas y desventajas (tabla 217-3).

La endoscopia con biopsia es el examen de mayor coste y más cruento para el paciente, pero puede utilizarse para obtener mayor información[232]. Las muestras de biopsia pueden cultivarse para *H. pylori* en medios que contienen antibióticos (con la finalidad de disminuir el sobrecrecimiento de la flora asociada) como el medio de Skirrow, al igual que en un medio no selectivo, como el agar chocolate[232]. El uso de dos medios simultáneos aumenta el rendimiento. Las placas deben incubarse durante 2-5 días a 35-37 °C en una atmósfera microaeróbica húmeda (con un 5% de oxígeno). Los microorganismos móviles curvados o en forma de S con actividad catalasa, oxidasa y ureasa pueden identificarse como *H. pylori*[232]. El cultivo permite la determinación de la sensibilidad antimicrobiana, que puede ser de

TABLA 217-3 Modalidades para el diagnóstico de la colonización por *Helicobacter pylori*

Técnica	*Ventajas*	*Inconvenientes*
Endoscopia con biopsia	Permite la inspección de la anatomía patológica y la detección de úlceras y tumores malignos	Cruenta, alto coste, requiere mucho tiempo
Cultivo	Permite la determinación de la sensibilidad antimicrobiana y de las características patogénicas de los aislamientos	Sensibilidad subóptima en la mayoría de los laboratorios. Requiere varios días para la obtención de los resultados
Histología	En general, más sensible que el cultivo. Permite la visualización directa del microorganismo y del grado y naturaleza de la afectación tisular	La gastritis puede ser irregular y la biopsia puede efectuarse en una zona no patológica. Insensible para detectar un número reducido de microorganismos. Para la obtención de los resultados se requieren varios días
Detección de ureasa	Rápida; la mayoría de los resultados positivos se detectan al cabo de 2 horas	La mayor sensibilidad requiere una incubación más prolongada. Con el sobrecrecimiento bacteriano puede haber resultados falsos positivos
Serología	No cruenta, rápida, cuantitativa, bajo coste	Sin determinación de las lesiones o de la anatomía patológica; sin sensibilidad antimicrobiana. Sin una respuesta rápida al tratamiento
Pruebas de la urea en el aliento	Relativamente no cruenta, rápida y cuantitativa; respuesta rápida al tratamiento. Más valiosa para valorar la respuesta al tratamiento de erradicación después de 4-8 semanas	Incluye instrumentación de alto coste o la administración de radioisótopos. Más cruenta y menos cómoda que la serología. Sin determinación de las lesiones o de la anatomía patológica; sin sensibilidad antimicrobiana
Pruebas antigénicas en heces	Relativamente no cruenta, rápida y cuantitativa; respuesta rápida al tratamiento. Más valiosa para valorar la respuesta al tratamiento de erradicación después de 6-8 semanas	No es cuantitativa. Requiere una muestra de heces y es de coste relativamente alto para países en vías de desarrollo. Sin determinación de las lesiones o de la anatomía patológica; sin sensibilidad antimicrobiana

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

importancia creciente a medida que aumenta la resistencia a los antibióticos. Por otra parte, los microorganismos pueden visualizarse en cortes histológicos preparados con tinción de Gram, de plata, Giemsa o naranja acridina o mediante métodos de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa[232]. También se han desarrollado sondas de ADN y la reacción en cadena de la polimerasa, pero en la actualidad estos métodos no se justifican desde un punto de vista clínico a menos que sea importante el genotipado de las cepas[138]. Para una detección rápida de *H. pylori,* pueden incubarse muestras de biopsia a 37 °C para examinarlas en busca de actividad preformada de ureasa[136]. Tras incubación durante una hora, el análisis tiene una sensibilidad del orden del 60% y, a las 24 horas, de más del 90%. El sobrecrecimiento bacteriano del estómago puede reducir la especificidad de la prueba, en particular durante incubaciones más prolongadas y en pacientes de edad más avanzada. La endoscopia también permite valorar las lesiones estructurales como las úlceras, masas y estenosis.

En individuos colonizados, casi de forma generalizada se desarrollan respuestas séricas estables con títulos altos de inmunoglobulina G y con menos frecuencia, respuestas de inmunoglobulina A[172,233,234]. Puesto que con la serología se obtienen muestras de todo el estómago, mientras que con la biopsia sólo se obtienen muestras de una pequeña parte y el proceso inflamatorio puede ser irregular, el análisis serológico puede ser más sensible que los métodos diagnósticos asociados a biopsia[234]. Con un tratamiento antimicrobiano satisfactorio, el nivel de anticuerpos disminuye, aunque pueden ser necesarios 3-6 meses para observar un efecto; después de un tratamiento ineficaz, persisten elevados valores de anticuerpos[235,236]. Poco después de la adquisición inicial, se observa la seroconversión de la inmunoglobulina M, pero los valores se normalizan; tras la recidiva por un tratamiento insuficiente, se observa de nuevo la seroconversión de la inmunoglobulina M[184]. Están disponibles comercialmente diversos servicios y equipos de examen que permiten que los médicos detecten la bacteria en el paciente individual; en general, los análisis serológicos se han estandarizado para adultos y, por lo tanto, la interpretación de los resultados en niños requiere precaución[237]. Las pruebas serológicas rápidas que pueden efectuarse en la consulta tienen una sensibilidad y especificidad más bajas tanto en niños como en adultos. Los individuos positivos para *H. pylori* también eliminan antígenos por las heces. El análisis de las heces es un medio relativamente no cruento de detectar la positividad y supervisar las respuestas terapéuticas un mes después de finalizar el tratamiento.

La actividad ureasa elevada de la bacteria también ha facilitado el desarrollo de pruebas del aliento. Tras un ayuno previo, los individuos reciben una comida que contiene urea marcada con ^{13}C o ^{14}C; durante la hora siguiente, se examina el aliento en busca de $^{13}CO_2$ o $^{14}CO_2$[238,239]. Los resultados de estos análisis se correlacionan con el número de microorganismos *H. pylori* productores de ureasa, aunque pueden ser falsos negativos después de un tratamiento que suprime pero no erradica la bacteria. Sin embargo, la negatividad 1-3 meses después que el tratamiento haya finalizado indica la erradicación del microorganismo. También están disponibles comercialmente servicios de la prueba del aliento con urea.

Tratamiento

INDICACIONES

Hoy día, han emergido varias indicaciones para considerar un tratamiento dirigido frente a *H. pylori.* Para pacientes con úlcera péptica que están colonizados, el tratamiento antimicrobiano que erradica la bacteria se asocia con tasas sustancialmente más bajas de recidiva de la úlcera que los tratamientos en tandas breves dirigidos exclusivamente a la acidez gástrica[189,190]. Por lo tanto, el tratamiento antimicrobiano se incluye en el tratamiento primario de prácticamente todos los casos de úlcera duodenal[162]. Las úlceras gástricas asociadas a la bacteria pueden tratarse del mismo modo que en el caso de la úlcera duodenal[192]. En pacientes con MALTomas gástricos, el tratamiento antimicrobiano dirigido contra la bacteria parece inducir una regresión tumoral en la mayoría[169]. Para aquéllos con PTI que son positivos para *H. pylori*, también debe considerarse el tratamiento de erradicación[172]. No obstante, para la mayoría de los casos de displasia no ulcerosa asociada a *H. pylori*, los datos concernientes a la eficacia del tratamiento antimicrobiano no son tan claros[174,177,186]. Debido al riesgo de aparición de una enfermedad esofágica o de su agravación, no se recomienda el tratamiento en individuos asintomáticos positivos para *H. pylori*; una posible excepción sería un paciente con antecedentes familiares convincentes de cáncer gástrico. De forma parecida, la persistencia de resistencia antimicrobiana de *H. pylori* y las bacterias comensales tras el tratamiento es un argumento en contra de las campañas de erradicación difundidas[240]. Igualmente, si la bacteria protege frente a las enfermedades diarreicas, como sugieren algunas pruebas[241-243], la erradicación entre niños de países en vías de desarrollo aumentaría el riesgo de morbilidad y mortalidad infantil. Por último, si los datos que demuestran una asociación inversa de la bacteria con el asma y las enfermedades alérgicas de la infancia y los posibles síndromes metabólicos reflejan un efecto protector real, se requiere precaución por lo que respecta al tratamiento de niños pequeños para erradicarla[227].

TERAPIAS

Casi todos los aislamientos son sensibles in vitro a numerosos antimicrobianos, incluidos las sales de bismuto, amoxicilina, macrólidos, nitrofuranos, tetraciclinas y aminoglucósidos[219,244,245]. No obstante, la sensibilidad in vitro no es una garantía de la eficacia in vivo. La resistencia primaria a los imidazólicos (como el metronidazol y el timidazol) se observa en el 20-40% de los aislamientos[245,246] y es más habitual en mujeres jóvenes que pueden haber recibido este antimicrobiano para una infección ginecológica o en individuos procedentes de países en vías de desarrollo tratados para parasitosis. No obstante, en aislamientos tanto en hombres como en mujeres de todos los grupos de edad se detecta una resistencia primaria[247] que se asocia con la exposición previa al nitroimidazol, incluso décadas antes[248]. La resistencia primaria a los macrólidos es menos habitual pero cada vez más frecuente[245], y también se ha descrito resistencia a la amoxicilina y a las fluoroquinolonas.

Han emergido varios principios terapéuticos. En primer lugar, el tratamiento con un antimicrobiano sólo induce la erradicación aparente de la bacteria en una minoría de casos. Los efectos acumulativos de las tandas múltiples de un antibiótico pueden haber acelerado la desaparición de la bacteria de la población general, pero, dada su poca fiabilidad para la erradicación, todos los tratamientos actuales utilizan una estrategia combinada[249]. En segundo lugar, algunos antimicrobianos son eficaces in vitro pero pueden ser ineficaces in vivo, incluso en combinación con otros antibióticos. La eritromicina es un buen ejemplo de este fenómeno[250]. La falta de eficacia de muchos antibióticos por el pH ácido del estómago puede ser responsable de la ausencia de actividad in vivo. En tercer lugar, tras el tratamiento con algunos antibióticos, pero no con otros, se desarrolla una resistencia adquirida. Hasta la fecha, se ha descrito resistencia no confirmada a las sales de bismuto y a las tetraciclinas. En comparación, la resistencia adquirida a las quinolonas es tan frecuente que parece impedir su administración general. La resistencia secundaria a los imidazólicos afecta al 10-30% de los casos, incluso cuando se utilizan en combinación con otros antimicrobianos[251]. También se ha descrito resistencia a los macrólidos y a la rifampicina. En cuarto lugar, para determinar la erradicación real del microorganismo y no tan sólo la supresión temporal, se debe demostrar que el paciente está libre del microorganismo como mínimo un mes después de la interrupción del tratamiento si se efectúa una biopsia, una prueba del aliento o una prueba del antígeno fecal y, como mínimo, 6 meses después si se utiliza un examen serológico. En la actualidad, se está investigando una mejor definición de estos criterios de valoración.

Los tratamientos de uso más habitual incluyen los inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol y lansoprazol, que se utilizan como parte del tratamiento triple, cuádruple y secuencial (tabla 217-4)[252-254]. Estos fármacos inhiben directamente *H. pylori*[255] y parecen ser potentes inhibidores de la ureasa[256], en comparación con los antagonistas H_2, y también son más eficaces para inducir un pH neutro, lo que permite una mayor eficacia antimicrobiana. También es muy eficaz un tratamiento de 7 a 10 días de duración con un inhibidor de la bomba de protones más amoxicilina y claritromicina dos veces al día o la combinación de un inhibidor de la bomba de protones,

TABLA 217-4 Pautas de tratamiento para la erradicación de *Helicobacter pylori*

Tratamiento triple con un inhibidor de la bomba de protones (IBP): IBP (dosis de referencia dos veces al día) + amoxicilina (1 g dos veces al día) + claritromicina (500 mg dos veces al día) durante 7-10 días
Tratamiento cuádruple: IBP (dosis de referencia dos veces al día) + metronidazol (500 mg tres veces al día) + tetraciclina (500 mg tres veces al día) + bismuto (la dosis depende del preparado) durante 10 días
Tratamiento secuencial: IBP (dosis de referencia dos veces al día) + amoxicilina (1 g dos veces al día) durante 5 días seguido de IBP (dosis de referencia dos veces al día) + claritromicina (500 mg dos veces al día) + tinidazol (500 mg dos veces al día) durante 5 días
Tratamiento triple con levofloxacino: IBP (dosis de referencia dos veces al día) + amoxicilina (1 g dos veces al día) + levofloxacino (500 mg dos veces al día) durante 10 días
Tratamiento triple con rifabutina: IBP (dosis de referencia dos veces al día) + amoxicilina (1 g dos veces al día) + rifabutina (150-300 mg/día) durante 10 días

De Vakil N, Vaira D. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: time to consider making the switch? *JAMA* 2008; 300:1346-1347.

amoxicilina y metronidazol[257]. Uno de los que parecen más eficaces es el tratamiento cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones (durante 10 días) y un tratamiento triple que incluye sales de bismuto (durante 4-10 días)[258]. Las sales de bismuto parecen ser de especial utilidad frente a las bacterias de crecimiento lento[253]. Aunque las sales de bismuto varían en sus concentraciones inhibidoras mínimas concretas frente a *H. pylori* y con respecto a su farmacocinética, los niveles alcanzados en la luz gástrica tras administración oral son tan altos que no es evidente una diferencia entre sales. El tratamiento triple con sales de bismuto, metronidazol y amoxicilina ha dado lugar a tasas de erradicación del 60-90%. La tetraciclina parece ser al menos tan beneficiosa como la amoxicilina[189,251]. Tanto la falta de cumplimiento del paciente[254] como la resistencia primaria y secundaria al metronidazol parecen ser importantes factores que limitan la erradicación. No se ha definido la pauta terapéutica óptima. En estudios efectuados en pacientes con úlcera duodenal, el tratamiento de combinación disminuyó las tasas de recidiva al año desde el 80% a menos del 30%[187-189]. Para la curación de la úlcera, se han descrito varias pautas excelentes en las que se utiliza un antiácido durante 4-6 semanas y un antimicrobiano durante los 10-14 primeros días. Un tratamiento de referencia es la ranitidina más un tratamiento triple[187]; de forma parecida, la ranitidina más citrato de bismuto y dos antibióticos también es muy eficaz. No se ha demostrado que un antiácido anti-H_2 sea superior a otros, pero el cumplimiento del paciente es una variable importante[254]. No obstante, el uso de un inhibidor de la bomba de protones ha sustituido en gran parte la administración de antagonistas H_2. Una estrategia que se favorece de forma creciente es el tratamiento secuencial[259] (v. tabla 217-4). A partir de los ensayos limitados, las tasas de erradicación parecen ser mayores[259].

Es preciso que los médicos sopesen la administración de estas pautas concretas frente a las posibles consecuencias adversas, que incluyen los síntomas gastrointestinales superiores inducidos por la medicación y complicaciones poco habituales, como colitis y candidiasis asociada a antimicrobianos, y la aparición de resistencia antimicrobiana. Para determinar el tratamiento óptimo será necesario emprender ensayos clínicos comparativos. Puesto que hay pruebas de que la erradicación de la bacteria afecta a las hormonas gástricas leptina y grelina[260-262], que influyen en el apetito y la saciedad[262,263], el aumento de peso tras la erradicación puede reflejar la interrupción de este eje fisiológico[260,261].

En pacientes en los que se aísla de nuevo la bacteria tras el tratamiento, ésta suele ser idéntica al aislamiento inicial, lo que indica que la recidiva refleja una recurrencia más que la adquisición de un nuevo microorganismo. Cuando se utilizan imidazólicos o macrólidos y el tratamiento fracasa, casi todos los microorganismos recurrentes son resistentes. Tras el fracaso del tratamiento, puede ser eficaz una segunda tanda de tratamiento triple (que incluya metronidazol); por otra parte, puede administrarse una pauta que no incluya imidazólicos[257] (v. tabla 217-4).

Otros *Helicobacter* gástricos

En el estómago humano, además de *H. pylori,* en ocasiones pueden estar presentes otros microorganismos espirales. Los predominantes, denominados originalmente *Gastrospirillum hominis*, son espiroquetas desde un punto de vista morfológico y también son productores potentes de ureasa[264-266]. Los estudios taxonómicos basados en las homologías del ARN ribosómico indican que el microorganismo es miembro del género *Helicobacter,* por lo que se ha utilizado el nombre de *Helicobacter heilmanii*[267]. Se observa con mucha menos frecuencia en la mucosa gástrica que *H. pylori* y afecta a alrededor del 1% de los individuos[266]. Este microorganismo rara vez se ha cultivado in vitro, lo que limita los estudios sobre su papel clínico. Sin embargo, estas espiroquetas de 0,5-1,0 µm por 4-8 µm se visualizan fácilmente en las muestras obtenidas de individuos colonizadas. En el mismo paciente pueden estar presentes ambas bacterias. En monos no parecen ser patógenas y en el ser humano sigue por dilucidarse su papel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall BJ. History of the discovery of *Campylobacter pylori*. In: Blaser MJ, editor. *Campylobacter pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*. New York: Igaku Shoin; 1989:7-23.
2. Hazell SL, Lee A, Brady L, et al. *Campylobacter pyloridis* and gastritis: association with intracellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986;**153**:658-63.
3. Tham KT, Peek RM, Atherton JC, et al. *Helicobacter pylori* genotypes, host factors, and gastric mucosal histopathology in peptic ulcer disease. *Hum Pathol* 2001;**32**:264-73.
4. Nomura AMY, Perez-Perez GI, Lee J, et al. Relationship between *H. pylori cagA* status and risk of peptic ulcer disease. *Am J Epidemiol* 2002;**155**:1054-9.
5. Blaser MJ. The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999;**179**:1523-30.
6. Nomura AMY, Lee J, Stemmerman G, et al. *Helicobacter pylori cagA* seropositivity and gastric carcinoma risk in a Japanese American population. *J Infect Dis* 2002;**186**:1138-44.
7. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of twelve case-control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001;49:347-353.
8. Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med* 2007;**167**:821-7.
9. Chen Y, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008;**198**:553-60.
10. Reibman J, Marmor M, Filner J, et al. Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population. *PLoS ONE* 2008;3:e4060.
11. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut* 2008;**57**:561-7.
12. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;**1**:1311-3.
13. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989;**39**:397-405.
14. Paster BJ, Lee A, Fox JG, et al. Phylogeny of *Helicobacter felis* sp. nov, *Helicobacter mustelae,* and related bacteria. *Int J Syst Bacteriol* 1991;**41**:31-8.
15. Eaton KA, Dewhirst FE, Radin MJ, et al. *Helicobacter acinonyx* sp. nov., isolated from cheetahs with gastritis. *Int J Syst Bacteriol* 1993;**43**:99-106.
16. Fox JG, Dewhirst FE, Tully JG, et al. *Helicobacter hepaticus* sp nov, a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:1238-45.
17. Fox JG, Drolet R, Higgins R, et al. *Helicobacter canis* isolated from a dog liver with multifocal necrotizing hepatitis. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:2479-82.
18. Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998;**114**:755-63.
19. Matsukura N, Yokomuro S, Yamada S, et al. Association between *Helicobacter bilis* in bile and biliary tract malignancies: *H. bilis* in bile from Japanese and Thai patients with benign and malignant diseases in the biliary tract. *J Cancer Res* 2002;**93**:842-7.
20. Blaser MJ. Helicobacters and biliary tract disease. *Gastroenterology* 1998;**114**:840-2.
21. Dunn BE, Campbell GP, Pérez-Pérez GI, et al. Purification and characterization of *Helicobacter pylori* urease. *J Biol Chem* 1990;**265**:9464-9.
22. Cussac V, Ferrero RL, Labigne A. Expression of *Helicobacter pylori* urease genes in *Escherichia coli* grown under nitrogen-limiting conditions. *J Bacteriol* 1992;**174**:2466-73.
23. Tomb J-F, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997;**388**:539-47.
24. Alm RA, Ling LL, Moir DT, et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1999;**397**:176-80.
25. Oh JD, Kling-Bäckhed H, Giannakis M, et al. The complete genome sequence of a chronic atrophic gastritis *Helicobacter pylori* strain: evolution during disease progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:9999-10004.
26. McClain MS, Shaffer CL, Israel DA, et al. Genome sequence analysis of *Helicobacter pylori* strains associated with gastric ulceration and gastric cancer. *BMC Genomics* 2009;**10**:3.
27. de Reuse H, Bereswill S. Ten years after the first *Helicobacter pylori* genome: comparative and functional genomics provide new insights in the variability and adaptability of a persistent pathogen. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; **50**:165-76.
28. Xu Q, Morgan RD, Roberts RJ, et al. Identification of type II restriction and modification systems in *Helicobacter pylori* reveals their substantial diversity among strains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;**97**:9671-6.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

29. Appelmelk BJ, Martino MC, Veenhof E, et al. Phase variation in H type I and Lewis a epitopes of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect Immun* 2000;**68**:5928-32.
30. Wang G, Ge Z, Rasko DA, et al. Lewis antigens in *Helicobacter pylori*: biosynthesis and phase variation. *Mol Microbiol* 2000;**36**:1187-96.
31. Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 2004;**113**:321-33.
32. Webb GF, Blaser MJ. Dynamics of bacterial phenotype selection in a colonized host. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:3135-40.
33. Akopyanz N, Bukanov NO, Westblom TU, et al. DNA diversity among clinical isolates of *Helicobacter pylori* detected by PCR-based RAPD fingerprinting. *Nucleic Acids Res* 1992;**20**:5137-42.
34. Achtman M, Azuma T, Berg DE, et al. Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. *Mol Microbiol* 1999;**32**:459-70.
35. Shames B, Krajden S, Fuksa M, et al. Evidence for the occurrence of the same strain of *Campylobacter pylori* in the stomach and dental plaque. *J Clin Microbiol* 1989;**27**:2849-50.
36. Kersulyte D, Chalkauskas H, Berg DE. Emergence of recombinant strains of *Helicobacter pylori* during human infection. *Mol Microbiol* 1999;**31**:31-43.
37. Suerbaum S, Smith JM, Bapumia K, et al. Free recombination with *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**:12619-24.
38. Falush D, Kraft C, Taylor NS, et al. Recombination and mutation during long-term gastric colonization by *Helicobacter pylori*: estimates of clock rates, recombination size, and minimal age. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;**98**:15056-61.
39. Bjorkholm B, Sjolund M, Falk PG, et al. Mutation frequency and biological cost of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;**98**:14607-12.
40. Israel DA, Salama N, Krishna U, et al. *Helicobacter pylori* genetic diversity within the gastric niche of a single human host. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;**98**:14625-30.
41. Aras RA, Kang J, Tschumi A, et al. Extensive repetitive DNA facilitates prokaryotic genome plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:13579-84.
42. Ando T, Xu Q, Torres M, et al. Restriction-modification system differences in *Helicobacter pylori* are a barrier to interstrain plasmid transfer. *Mol Microbiol* 2000;**7**:1052-65.
43. Censini S, Lange C, Xiang J, et al. *cag,* a pathogenicity island of *Helicobacter pylori* encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;**93**:14648-53.
44. Akopyanz NS, Clifton SW, Kersulyte D, et al. Analyses of the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol* 1998;**28**:37-53.
45. Tummuru MKR, Sharma SA, Blaser MJ. *Helicobacter pylori picB,* a homologue of the *Bordetella pertussis* toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol* 1995;**18**:867-76.
46. Tammer I, Brandt S, Hartig R, et al. Activation of Abl by *Helicobacter pylori*: a novel kinase for CagA and crucial mediator of host cell scattering. *Gastroenterology* 2007;**132**:1309-19.
47. Pérez-Pérez GI, Bhat N, Gaensbauer J, et al. Country-specific constancy by age in *cagA*$^+$ proportion of *Helicobacter pylori* infections. *Int J Cancer* 1997;**72**:453-6.
48. Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B, et al. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science* 2000;**287**:1497-500.
49. Segal ED, Cha J, Lo J, et al. Altered states: involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes by *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;**96**:14559-64.
50. Aras RA, Lee Y, Kim S-K, et al. Natural variation in populations of persistently colonizing bacteria affect human host cell phenotype. *J Infect Dis* 2003;**188**:486-96.
51. Selbach M, Moese S, Hauck CR, et al. Src is the kinase of *Helicobacter pylori* CagA protein in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2002;**277**:6775-8.
52. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science* 2002;**295**:683-6.
53. Mimuro H, Suzuki T, Tanaka J, et al. Grb2 is a key mediator of *Helicobacter pylori* CagA protein activities. *Mol Cell* 2002;**10**:745-55.
54. Tsutsumi R, Higashi H, Higuchi M, et al. Attenuation of *Helicobacter pylori* CagA x SHP-2 signaling by interaction between CagA and C-terminal Src kinase. *J Biol Chem* 2003;**278**:3664-70.
55. Selbach M, Moese S, Hurwitz R, et al. The *Helicobacter pylori* CagA protein induces cortactin dephosphorylation and actin rearrangement by c-Src inactivation. *EMBO J* 2003;**22**:515-28.
56. Viala J, Chaput C, Boneca IG, et al. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nat Immunol* 2004;**5**:1166-74.
57. Sozzi M, Crosarri M, Kim S-K, et al. Heterogeneity of *Helicobacter pylori cag* genotypes in experimentally infected mice. *FEMS Microbiol Lett* 2001;**203**:109-14.
58. Ko JS, Seo JK. cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori* in Korean children. *Helicobacter* 2002;**7**:232-6.
59. Aras RA, Takata T, Ando T, et al. Regulation of the HpyII restriction-modification system of *Helicobacter pylori* by gene deletion and horizontal reconstitution. *Mol Microbiol* 2001;**42**:369-82.
60. Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol* 2005;**3**:320-32.
61. Atherton J, Cao P, Peek RM, et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*: association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995;**270**:1771-7.
62. van Doorn L-J, Figueiredo C, Sanna R, et al. Expanding allelic diversity of *Helicobacter pylori vacA*. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:2597-603.
63. Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, et al. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology* 2007;**133**:926-36.
64. Atherton JC, Peek RM, Tham KT, et al. The clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA,* encoding the vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;**112**:92-9.
65. Papini E, Satin B, Norais N, et al. Selective increase of the permeability of polarized epithelial cell monolayers by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin. *J Clin Invest* 1998;**102**:813-20.
66. Iwamoto H, Czajkowsky DM, Cover TL, et al. VacA from *Helicobacter pylori*: a hexameric chloride channel. *FEBS Lett* 1999;**450**:101-4.
67. Molinari M, Salio M, Galli C, et al. Selective inhibition of Ii-dependent antigen presentation by *Helicobacter pylori* toxin VacA. *J Exp Med* 1998;**187**:135-40.
68. Zheng PY, Jones NL. *Helicobacter pylori* strains expressing the vacuolating cytotoxin interrupt phagosome maturation in macrophages by recruiting and retaining TACO (coronin 1) protein. *Cell Microbiol* 2003;**5**:25-40.
69. Gebert B, Fischer W, Weiss E, et al. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. *Science* 2003;**301**:1099-102.
70. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infections. *Epidemiol Rev* 1991;**13**:42-59.
71. Falush D, Wirth T, Linz B, et al. Traces of human migration in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 2003;**299**:1582-5.
72. Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007;**445**:915-8.
73. Ghose C, Perez-Perez GI, Dominguez-Bello MG, et al. East Asian genotypes of *Helicobacter pylori*: strains in Amerindians provide evidence for its ancient human carriage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:15107-11.
74. Blaser MJ. Helicobacters are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. *Gut* 1998;**43**:721-7.
75. Perez-Perez GI, Salomaa A, Kosunen TU, et al. Evidence that *cagA*$^+$*Helicobacter pylori* strains are disappearing more rapidly than *cagA*– strains. *Gut* 2002;**50**:295-8.
76. Graham DY, Alpert LC, Smith JL, et al. Iatrogenic *Campylobacter pylori* infection is a cause of epidemic achlorhydria. *Am J Gastroenterol* 1988;**83**:974-80.
77. Pérez-Pérez GI, Bodhidatta L, Wongsrichanalai J, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in Thailand. *J Infect Dis* 1990;**161**:1237-41.
78. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992;**340**:1194-5.
79. Polish LB, Douglas JM, Davidson AJ, et al. Characterization of risk factors for *Helicobacter pylori* infection among men attending an STD clinic: lack of evidence for sexual transmission. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:2139-43.
80. Parsonnet J, Shmuely H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA* 1999;**282**:2240-5.
81. Drumm B, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ, et al. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990;**322**:359-63.
82. Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996;**144**:290-9.
83. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000;**355**:358-62.
84. Dooley CP, Fitzgibbons PL, Cohen H, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989;**321**:1562-6.
85. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, et al. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis* 2000;**181**:1359-63.
86. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States: effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991;**100**:1495-501.
87. Dehesa M, Dooley CP, Cohen HA, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic Hispanic population. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:1128-31.
88. Everhart JE, Kruszon-Moran D. Perez-Perez G. Reliability of *Helicobacter pylori* and CagA serological assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;**9**:412-6.
89. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;**9**:45-51.
90. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis* 1992;**166**:149-53.
91. Perez-Perez GI, Sack RB, Reid R, et al. Transient and persistent *Helicobacter pylori* colonization in Native American children. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:2401-7.
92. Banatvala N, Mayo K, Megraud F, et al. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993;**168**:219-21.
93. Mendall MA, Googin PM, Molineaux N, et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992;**339**:896.
94. Sitas F, Forman D, Yarnell JWG, et al. *Helicobacter pylori* infection rates in relation to age and social class in a Welsh male population. *Gut* 1941;**32**:25-8.
95. Scott DR, Weeks D, Hong C, et al. The role of internal urease in acid resistance of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998;**114**:58-70.
96. Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A, et al. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA. *Science* 2003;**300**:1430-4.
97. McGowan CC, Necheva AS, Forsyth MH, et al. Promoter analysis of *Helicobacter pylori* genes whose expression is enhanced at low pH. *Mol Microbiol* 2003;**48**:1225-39.
98. Wirth H-P, Yang M, Peek RM, et al. Phenotypic diversity in Lewis expression of *Helicobacter pylori* isolates from the same host. *J Lab Clin Med* 1999;**133**:488-500.
99. Mimuro H, Suzuki T, Tanaka J, et al. Grb2 is a key mediator of *Helicobacter pylori* CagA protein activities. *Mol Cell* 2002;**295**:683-6.
100. Selbach M, Moese S, Hurwitz R, et al. The *Helicobacter pylori* CagA protein induces cortactin dephosphorylation and actin rearrangement by c-Src inactivation. *EMBO J* 2003;**22**:515-28.
101. Smoot DT, Resau JH, Naab T, et al. Adherence of *Helicobacter pylori* to cultured human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 1993;**61**:350-5.
102. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, et al. *Helicobacter pylori* adhesion binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998;**279**:373-7.
103. Mahdavi J, Sonden B, Hurtig M, et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science* 2002;**297**:573-8.
104. Pride DT, Blaser MJ. Concerted evolution between duplicated genetic elements in *Helicobacter pylori*. *J Mol Biol* 2002;**316**:627-40.
105. Morris A, Maher K, Thomsen L, et al. Distribution of *Campylobacter pylori* in the human stomach obtained at postmortem. *Scand J Gastroenterol* 1988;**23**:257-64.
106. Price AB. Histological aspects of *Campylobacter pylori* colonization and infection of gastric and duodenal mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1988;**23**:21-4.
107. Peek RM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002;**2**:28-37.
108. Gilman RJ, Leon-Barua R, Koch J, et al. Rapid identification of pylori campylobacter in Peruvians with gastritis. *Dig Dis Sci* 1986;**31**:1089-94.
109. Lundgren A, Stromberg E, Sjoling A, et al. Mucosal FOXP3-expressing CD4+ CD25 high regulatory T cells in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Infect Immun* 2005;**73**:523-31.
110. Robinson K, Kenefeck R, Pidgeon EL, et al. *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. *Gut* 2008;**57**:1375-85.
111. Wunder C, Churin Y, Winau F, et al. Cholesterol glucosylation promotes immune evasion by *Helicobacter pylori*. *Nat Med* 2006;**12**:1030-8.
112. Letley DP, Rhead JL, Twells RJ, et al. Determinants of non-toxicity in the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 2003;**278**:26734-41.
113. D'Elios MM, Manghetti M, De Carli M, et al. T helper 1 effector cells specific for *Helicobacter pylori* in the gastric antrum of patients with peptic ulcer disease. *J Immunol* 1997;**158**:962-7.
114. Wang J, Brooks EG, Bamford KB, et al. Negative selection of T cells by *Helicobacter pylori* as a model for bacterial strain selection by immune evasion. *J Immunol* 2001;**167**:926-34.
115. Allen LA, Schlesinger LS, Kang B. Virulent strains of *Helicobacter pylori* demonstrate delayed phagocytosis and stimulate homotypic phagosome fusion in macrophages. *J Exp Med* 2000;**191**:115-28.
116. Mohammadi M, Nedrud J, Redline R, et al. Murine CD4 T-cell response to *Helicobacter* infection: TH1 cells enhance gastritis and TH2 cells reduce bacterial load. *Gastroenterology* 1997;**113**:1848-57.
117. Suzuki M, Miura S, Suematsu M, et al. *Helicobacter pylori*-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. *Am J Physiol* 1992;**263**:G719-25.
118. Yamazaki S, Yamakawa A, Yoshiuki I, et al. The CagA protein of *Helicobacter pylori* is translocated into epithelial cells and binds to SHP-2 in human gastric mucosa. *J Infect Dis* 2003;**187**:334-7.
119. McClain MS, Cao P, Iwamoto H, et al. A 12-amino-acid segment, present in type s2 but not type s1 *Helicobacter pylori* VacA proteins, abolishes cytotoxin activity and alters membrane channel formation. *J Bacteriol* 2001;**183**:6499-508.
120. Cover TC, Cao P, Murthy UK, et al. Serum neutralizing antibody response to the vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *J Clin Invest* 1992;**90**:913-8.
121. Aras RA, Fischer W, Perez-Perez GI, et al. Plasticity of repetitive DNA sequences within a bacterial (type IV) secretion system component. *J Exp Med* 2003;**198**:1349-60.
122. Figura N, Guglielmetti P, Rossolini A, et al. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J Clin Microbiol* 1989;**27**:225-6.
123. Atherton JC. The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastroduodenal disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2006;**1**:63-96.

124. Mai UE, Pérez-Pérez GI, Allen JB, et al. Surface proteins from *Helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. *J Exp Med* 1992;**175**:517-25.
125. Mai UEH, Pérez-Pérez GI, Wahl LM, et al. Soluble surface proteins from *Helicobacter pylori* activate monocytes/macrophages by lipopolysaccharide-independent mechanism. *J Clin Invest* 1991;**87**:894-900.
126. Pérez-Pérez GI, Shepherd VL, Morrow JD, Blaser MJ. Activation of human THP-1 and rat bone marrow-derived macrophages by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1995;**63**:1183-7.
127. Aspinall GO, Monteiro MA, Pang H, et al. Lipopolysaccharide of the *Helicobacter pylori* type strain NCTC 11637 (ATCC 43504): Structure of the O antigen and core oligosaccharide regions. *Biochemistry* 1996;**35**:2489-97.
128. Wirth HP, Yang M, Peek RM, et al. *Helicobacter pylori* Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. *Gastroenterology* 1997;**113**:1091-8.
129. Sharma SA, Tummuru MKR, Miller GG, et al. Interleukin-8 response of gastric epithelial cell lines to *Helicobacter pylori* stimulation in vitro. *Infect Immun* 1995;**63**:1681-7.
130. Isomoto H, Miyazaki M, Mizuta Y, et al. Expression of nuclear factor kappa B in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa detected with Southwestern histochemistry. *Scand J Gastroenterol* 2000;**35**:247-54.
131. Su B, Ceponis PJ, Lebel S, et al. *Helicobacter pylori* activates Toll-like receptor 4 expression in gastrointestinal epithelial cells. *Infect Immun* 2003;**71**:3496-502.
132. Backhed F, Rokbi B, Torstensson E, et al. Gastric mucosal recognition of *Helicobacter pylori* is independent of Toll-like receptor 4. *J Infect Dis* 2003;**187**:829-36.
133. Foryst-Ludwig A, Naumann M. p21-activated kinase 1 activates the nuclear factor kappa B (NF-kappa B)-inducing kinase-I kappa B kinases NF-kappa B pathway and proinflammatory cytokines in *Helicobacter pylori* infection. *J Biol Chem* 2000;**275**:39779-85.
134. Crabtree JE, Shallcross T, Wyatt JI, et al. Tumour necrosis factor alpha secretion by *Helicobacter pylori* colonized gastric mucosa. *Gut* 1991;**32**:1473-7.
135. Blaser MJ. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1992;**102**:720-7.
136. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;**404**:398-402.
137. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003;**124**:1193-201.
138. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;**94**:1680-7.
139. Blaser MJ, Crabtree JE. CagA and the outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Clin Pathol* 1996;**106**:565-7.
140. Smith JTL, Pounder RF, Nwokolo CU, et al. Inappropriate hypergastrinaemia in asymptomatic healthy subjects with *Helicobacter pylori*. *Gut* 1990;**31**:522-5.
141. McColl KEL, Fullarton GM, Nujumi AM, et al. Lowered gastrin and gastric activity after eradication of *Campylobacter pylori* in duodenal ulcer. *Lancet* 1989;**2**:499-500.
142. Moss SF, Legon S, Bishop AE, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet* 1992;**340**:930-2.
143. Tham TCK, Chen L, Dennison N, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on antral somatostatin cell density in humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;**10**:289-91.
144. Yamamoto S, Kaneko H, Konagaya T, et al. Interactions among gastric somatostatin, interleukin-8, and mucosal inflammation in *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcer patients. *Helicobacter* 2001;**6**:136-45.
145. Cave DR, Vargas M. Effect of a *Campylobacter pylori* protein on acid secretion by parietal cells. *Lancet* 1989;**2**:187-9.
146. Blaser MJ. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J Clin Invest* 1997;**100**:759-62.
147. Karttunen R. Blood lymphocyte proliferation, cytokine secretion and appearance of T cells with activation surface markers in cultures with *Helicobacter pylori*: comparison of the responses of subjects with and without antibodies to *H. pylori*. *Clin Exp Immunol* 1991;**83**:396-400.
148. Fox JG, Beck P, Dangler CA, et al. Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation and gastric immune responses and reduces *Helicobacter*-induced gastric atrophy. *Nat Med* 2000;**6**:536-42.
149. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003;**24**:1193-1201.
150. Machado JC, Pharoah P, Sousa S, et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001;**121**:823-9.
151. Hazell SL, Eichberg JW, Lee DR, et al. Selection of the chimpanzee over the baboon as a model for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1992;**103**:848-54.
152. Dubois A, Berg DE, Incecik ET, et al. Transient and persistent experimental infection of non-human primates with *Helicobacter pylori*: implications for human disease. *Infect Immun* 1996;**64**:2885-91.
153. Aebischer T, Bumann D, Epple HJ, et al. Correlation of T cell response and bacterial clearance in human volunteers challenged with *Helicobacter pylori* revealed by randomised controlled vaccination with Ty21a-based *Salmonella* vaccines. *Gut* 2008;**57**:1065-72.
154. Marchetti M, Arico B, Burroni D, et al. Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease. *Science* 1995;**267**:1655-8.
155. Wirth H-P, Beins MH, Yang M, et al. Experimental infection of Mongolian gerbils with wild-type and mutant *Helicobacter pylori* strains. *Infect Immun* 1998;**66**:4856-66.
156. Sakagami T, Dixon M, O'Rourke J, et al. Atrophic gastric changes in both *Helicobacter felis* and *Helicobacter pylori* infected mice are host dependent and separate from antral gastritis. *Gut* 1996;**39**:639-48.
157. Peek RM Jr, Wirth HP, Moss SF, et al. *Helicobacter pylori* alters gastric epithelial cell cycle events and gastrin secretion in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 2000;**118**:48-59.
158. Fong T-L, Dooley CP, Dehesa M, et al. *Helicobacter pylori* infection in pernicious anemia: a prospective controlled study. *Gastroenterology* 1991;**100**:328-32.
159. Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Lindenbaum J, et al. Association of infection due to *Helicobacter pylori* with specific upper gastrointestinal pathology. *Rev Infect Dis* 1991;**13**(Suppl):S704-8.
160. Inglehart LW, Edlow DW, Mills L, et al. The presence of *Campylobacter pylori* in nonsteroidal antiinflammatory drug associated gastritis. *J Rheumatol* 1989;**16**:599-603.
161. Nomura A, Stemmerman GN, Chyou PH, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994;**120**:977-81.
162. Consensus NIH, Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;**272**:65-9.
163. Johnston BJ, Reed PI, Ali MH. *Campylobacter*-like organisms in duodenal and antral endoscopic biopsies: relationship to inflammation. *Gut* 1986;**27**:1132-7.
164. Carrick J, Lee A, Hazell S, et al. *Campylobacter pylori,* duodenal ulcer and gastric metaplasia: possible role of functional heterotrophic tissue in ulcerogenesis. *Gut* 1989;**30**:790-7.
165. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 1991;**302**:1302-5.
166. Nomura A, Stemmerman GN, Chyou P-H, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma in a population of Japanese-Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;**325**:1132-6.
167. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;**325**:1127-31.
168. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;**330**:1267-71.
169. Wotherspoon AC, Ortiz Hidalgo C, Falzon MR, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;**338**:1175-6.
170. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura: an update. *Helicobacter* 2004;**9**:342-6.
171. Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a controlled trial. *Am J Hematol* 2008;**83**:376-81.
172. Satake M, Nishikawa J, Fukagawa Y, et al. The long-term efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;**22**:2233-7.
173. Shallcross TM, Rathbone BJ, Heatley RV. *Campylobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. In: Rathbone BJ, Heatley RV, editors. *Campylobacter pylori and Gastroduodenal Disease*. Oxford: Blackwell; 1989:155-66.
174. McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;**339**:1869-74.
175. Kang JY, Tay HH, Wee A, et al. Effect of colloidal bismuth subcitrate on symptoms and gastric histology in non-ulcer dyspepsia: a double blind placebo controlled study. *Gut* 1990;**31**:476-80.
176. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED 2nd, et al. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;**341**:1106-11.
177. Blum AL, Talley NJ, O'Moráin C, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;**339**:1875-81.
178. Loffeld RJLF, Werdmuller BFM, Kusters JG, et al. Colonization with *cagA*-positive *H. pylori* strains inversely associated with reflux oesophagitis and Barrett's oesophagitis. *Digestion* 2000;**62**:95-9.
179. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of *cagA* positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;**115**:50-7.
180. Chow W-H, Blaser MJ, Blot WJ, et al. An inverse relation between $cagA^+$ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998;**58**:588-90.
181. Islami F, Kamangar F. *Helicobacter pylori* and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2008;**1**:329-38.
182. Morris A, Nicholson G. Experimental and accidental *C. pylori* infection of humans. In: Blaser MJ, editor. *Campylobacter pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*. New York: Igaku Shoin; 1989:61-72.
183. Harford WV, Barnett C, Lee E, et al. Acute gastritis with hypochlorhydria: report of 35 cases with long-term follow-up. *Gut* 2000;**47**:467-72.
184. Morris AJ, Ali MR, Nicholson GI, et al. Long term follow-up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1991;**114**:662-3.
185. Kang J, Blaser MJ. Bacterial populations as perfect gases: genomic integrity and diversification tensions in *Helicobacter pylori*. *Nat Rev Microbiol* 2006;**4**:826-36.
186. Wyatt JI, Rathbone BJ, Dixon MF, et al. *Campylobacter pyloridis* and acid-induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol* 1987;**40**:841-8.
187. Coghlan JG, Gilligan D, Humphreys H, et al. *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers—a 12-month follow-up study. *Lancet* 1987;**2**:1109-11.
188. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988;**2**:1437-45.
189. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992;**116**:705-8.
190. Hentschel E, Brandstatter G, Dragoisics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993;**328**:308-12.
191. Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;**112**:1442-7.
192. Sung JJ, Chung SC, Ling TK, et al. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1995;**332**:139-42.
193. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society Award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992;**52**:6735-40.
194. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995;**55**:562-5.
195. Blaser MJ, Nomura A, Lee J, et al. Early life family structure and microbially-induced cancer risk. *PLOS Med* 2007;**4**:53-8.
196. Kosunen TU, Aromaa A, Knekt P, et al. *Helicobacter* antibodies in 1973 and 1994 in the adult population of Vammala. *Finland. Epidemiol Infect* 1997;**119**:29-34.
197. Craanen ME, Dekker W, Blok P, et al. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992;**33**:16-20.
198. Kuipers EJ, Uyterlinde AM, Pena AS, et al. Long-term sequelae to *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;**345**:1525-8.
199. Forman D, Sitas F, Newell DG, et al. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990;**46**:608-11.
200. The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;**341**:1359-62.
201. Peek RM Jr, Moss SF, Tham KT, et al. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997;**89**:863-8.
202. Moss SF, Calam J, Agarwal B, et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996;**38**:498-501.
203. Hoshi T, Sasano H, Kato K, et al. Cell damage and proliferation in human gastric mucosa infected by *Helicobacter pylori*—a comparison before and after *H. pylori* eradication in non-atrophic gastritis. *Hum Pathol* 1999;**30**:1412-7.
204. Smoot DT, Wynn Z, Elliott TB, et al. Effects of *Helicobacter pylori* on proliferation of gastric epithelial cells in vitro. *Am J Gastroenterol* 1999;**94**:1508-11.
205. Meyer-ter-Vehn T, Covacci A, Kist M, et al. *Helicobacter pylori* activates mitogen-activated protein kinase cascades and induces expression of the proto-oncogenes c-fos and c-jun. *J Biol Chem* 2000;**275**:16064-72.
206. Maeda S, Yoshida H, Mitsuno Y, et al. Analysis of apoptotic and antiapoptotic signaling pathways induced by *Helicobacter pylori*. *Mol Pathol* 2002;**55**:286-93.
207. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;**345**:784-9.
208. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**291**:187-94.
209. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:392-7.
210. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;**83**:2049-53.
211. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;**89**:1350-3.
212. Pinotti G, Zucca E, Roggero E, et al. Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997;**26**:527-37.
213. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998;**43**:327-33.
214. Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, et al. CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**:2206-11.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

215. Warburton-Timms VJ, Charlett A, Valori RM, et al. The significance of cagA(+) *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis. *Gut* 2001;**49**:341-6.
216. Roulton-Jones J, Logan R. An inverse relation between *cagA*-positive strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Helicobacter* 1999;**4**:281-3.
217. Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, et al. Inverse background of *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen in reflux oesophagitis compared with gastric cancer: analysis of 5732 Japanese subjects. *Gut* 2001;**49**:335-40.
218. Quieroz DMM, Rocha GA, de Oliveira CA, et al. Role of corpus gastritis and *cagA*-positive *Helicobacter pylori* infection in reflux esophagitis. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:2849-53.
219. Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001;**49**:330-4.
220. Francois F, Roper J, Goodman AJ, et al. The association of gastric leptin with oesophageal inflammation and metaplasia. *Gut* 2008;**57**:16-24.
221. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:732-7.
222. Pei Z, Bini EJ, Yang L, et al. Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:4250-5.
223. Breidert M, Miehlke S, Glasow A, et al. Leptin and its receptor in normal human gastric mucosa and in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1999;**34**:954-61.
224. Sobhani I, Bado A, Vissuzaine C, et al. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut* 2000;**47**:178-83.
225. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, et al. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2003;**52**:637-40.
226. Roper J, Francois F, Shue PL, et al. Leptin and ghrelin in relation to *Helicobacter pylori* status in adult males. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;**93**:2350-7.
227. Blaser MJ. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. *EMBO Rep* 2006;7:956-60.
228. Richter T, Richter T, List S, et al. Five- to 7-year-old children with *Helicobacter pylori* infection are smaller than *Helicobacter*-negative children: a cross-sectional population-based study of 3,315 children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;**33**:472-5.
229. Ioannou GN, Weiss NS, Kearney DJ. Is *Helicobacter pylori* seropositivity related to body mass index in the United States? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;**21**:765-72.
230. Cho I, Blaser MJ, Francois F, et al. *Helicobacter pylori* and overweight status in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2005;**162**:579-84.
231. Wu MS, Lee WJ, Wang HH, et al. A case-control study of association of *Helicobacter pylori* infection with morbid obesity in Taiwan. *Arch Intern Med* 2005;**165**:1552-5.
232. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997;**10**:720-41.
233. Evans DJ Jr, Evans DG, Graham DY, et al. A sensitive and specific serologic test for detection of *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1989;**96**:1004-8.
234. Romero-Gallo J, Perez-Perez GI, Novick RP, et al. Responses to *Helicobacter pylori* whole cell and CagA antigens amongst Ladakh patients undergoing endoscopy. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;**9**:1313-7.
235. Kosunen TU, Seppala K, Sarna S, et al. Diagnostic value of decreased IgG, IgA, and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992;**339**:893-5.
236. Pérez-Pérez GI, Cutler AF, Blaser MJ. Value of serology as a non-invasive method to evaluate the efficacy of treatment in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:1038-43.
237. Khanna B, Cutler A, Israel NR, et al. Use caution with serologic testing for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Infect Dis* 1998;**178**:460-5.
238. Graham DY, Evans DJ, Alpert LC, et al. *Campylobacter pylori* detected non-invasively by the ^{13}C-urea breath test. *Lancet* 1987;**1**:1174-7.
239. Marshall BJ, Surveyor I. Carbon-14 urea breath test for the diagnosis of *Campylobacter pyloridis*-associated gastritis. *J Nucl Med* 1988;**29**:11-6.
240. Sjolund M, Wreiber K, Andersson DI, et al. Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2003;**139**:483-7.
241. Rothenbacher D, Blaser MJ, Bode G, et al. An inverse relationship between gastric colonization by *Helicobacter pylori* and diarrheal illnesses in children: results of a population-based cross-sectional study. *Infect Dis* 2000;**182**:1446-9.
242. Putsep K, Branden CI, Boman HG, et al. Antibacterial peptide from *H. pylori*. *Nature* 1999;**398**:671-2.
243. Mattsson A, Lonroth H, Quiding-Jarbrink M, et al. Induction of B cell responses in the stomach of *Helicobacter pylori*-infected subjects after oral cholera vaccination. *J Clin Invest* 1998;**102**:51-6.
244. Goodwin CS, Blake P, Blincow E. The minimum inhibitory and bactericidal concentrations of antibiotics and anti-ulcer agents against *Campylobacter pyloridis*. *J Antimicrob Chemother* 1986;**17**:309-14.
245. Megraud F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;**11**:43-53.
246. Xia HX, Daw MA, Beattie S, et al. Prevalence of metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients. *Ir J Med Sci* 1993;**162**:91-4.
247. Rautelin H, Seppala K, Renkonen OV, et al. Role of metronidazole resistance in therapy of *Helicobacter pylori* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;**36**:163-6.
248. European Study Group on Antibiotic Susceptibility of *Helicobacter pylori*. Results of a multicentre European survey in 1991 of metronidazole in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:777-781.
249. Pavicic MJ, Namavar F, Verboom T, et al. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to several antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;**37**:1184-6.
250. McNulty CAM, Gearty JC, Crump B, et al. *Campylobacter pyloridis* and associated gastritis: investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycin ethylsuccinate. *Br Med J* 1986;**293**:645-9.
251. Logan RPH, Gummett PA, Misiewicz JJ, et al. One week eradication regimen for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1991;**338**:1249-52.
252. Vakil N, Vaira D. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: time to consider making the switch? *JAMA* 2008;**300**:1346-7.
253. Millar MR, Pike J. Bactericidal activity of antimicrobial agents against slowly growing *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;**36**:185-7.
254. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;**102**:493-6.
255. Iwahi T, Satoh H, Nakao M, et al. Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;**35**:490-6.
256. Nagata K, Satoh H, Iwahi T, et al. Potent inhibitory action of the gastric proton pump inhibitor lansoprazole against urease activity of *Helicobacter pylori*: unique action selective for *H. pylori* cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;**37**:769-74.
257. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;**133**:985-1001.
258. de Boer W, Driessen W, Jansz A, et al. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;**345**:817-20.
259. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;**146**:556-63.
260. Blaser MJ, Kirschner D. The equilibria that allow bacterial persistence in human hosts. *Nature* 2007;**449**:843-9.
261. Azuma T, Suto H, Ito Y, et al. Gastric leptin and *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2001;**49**:324-9.
262. Blaser MJ. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. *EMBO Rep* 2006;7:956-60.
263. Konturek JW, Konturek SJ, Kwiecien N, et al. Leptin in the control of gastric secretion and gut hormones in humans infected with *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 2001;**36**:1148-54.
264. Dent JC, McNulty CAM, Ulff JS, et al. Spiral organisms in the gastric antrum. *Lancet* 1987;**2**:96.
265. McNulty CAM, Dent JC, Curry A, et al. New spiral bacterium in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1989;**42**:585-91.
266. Heilmann KL, Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori*: clinical, histological, and ultrastructural findings. *Gut* 1991;**32**:137-40.
267. Solnick JV, O'Rourke J, Lee A, et al. An uncultured gastric spiral organism is a newly identified *Helicobacter* in humans. *J Infect Dis* 1993;**168**:379-85.

218 Enterobacteriaceae

MICHAEL S. DONNENBERG

La familia Enterobacteriaceae pertenece al dominio Bacteria, filo Proteobacteria, clase Gammaproteobacteria y orden Enterobacteriales (dx.doi.org/10.1007/bergeysoutline200210) y comprende los géneros y especies relevantes desde el punto de vista médico enumerados en la tabla 218-1. De estos géneros, *Salmonella, Shigella* (en realidad no es un género verdadero, sino un patotipo de *Escherichia coli*)[1] y *Yersinia* presentan características distintivas e importancia médica particular que merecen un análisis por separado que se encuentra en otra parte de este volumen (v. caps. 223, 224 y 229). Los miembros de la familia Enterobacteriaceae son anaerobios facultativos, gramnegativos, no formadores de esporas, que fermentan glucosa y otros azúcares, reducen el nitrato a nitrito y producen catalasa, pero (a excepción de *Plesiomonas*) no producen oxidasa. La mayoría son móviles gracias a flagelos perítricos (a diferencia de los polares). Los miembros de la familia Enterobacteriaceae suelen denominarse entéricos, pues el hábitat principal de muchos de estos microorganismos es el tracto gastrointestinal inferior de algunos animales. Sin embargo, estos términos no son sinónimos, ya que diversas especies no habitan normalmente el tracto gastrointestinal, y otros patógenos intestinales que no pertenecen a la familia, tales como *Vibrio* spp., también se denominan bacterias entéricas. Además, esta designación oculta el hecho de que los miembros de la familia Enterobacteriaceae están muy distribuidos y a menudo se encuentran en el medio ambiente. Este capítulo contiene un análisis de las propiedades generales del grupo, incluidas las características patogénicas comunes, seguidas de las secciones sobre los patógenos individuales y las enfermedades que causan.

Propiedades generales

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque el hábitat natural de muchos miembros de la familia Enterobacteriaceae (significativos desde el punto de vista médico) es el tracto gastrointestinal inferior de los humanos y otros animales, estos microorganismos se hallan en realidad bastante dispersos en la naturaleza y pueden encontrarse, por ejemplo, en el agua y el suelo. Además, algunas personas, entre las que están los alcohólicos y aquéllos con diabetes mellitus, presentan tasas elevadas de colonización orofaríngea por miembros de esta familia[2]. Por otra parte, las especies enterobacterianas colonizan con rapidez la orofaringe de numerosos pacientes hospitalizados con independencia de que reciban o no antimicrobianos[3]. Las mujeres que utilizan diafragmas y/o agentes espermicidas como medios anticonceptivos y las posmenopáusicas presentan un aumento de las tasas de colonización vaginal por *E. coli* y otros miembros de la familia[4,5]. El extenso nicho que las Enterobacteriaceae pueden ocupar en tales circunstancias es un factor de predisposición relevante que permite que se produzcan ulteriores infecciones extraintestinales.

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae causan una amplia variedad de infecciones tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario, que afectan a huéspedes sanos y a aquéllos con enfermedades preexistentes. Comprenden los aislados gramnegativos más comunes de los laboratorios de microbiología, incluida la inmensa mayoría de los aislados urinarios y una gran proporción de los aislados a partir de la sangre, la cavidad peritoneal y las vías respiratorias. Pueden aislarse de otros muchos lugares, entre ellos el líquido cefalorraquídeo, el líquido sinovial y los abscesos. La proporción de aislados resistentes a múltiples antimicrobianos, incluidos aquellos que producen β-lactamasas de espectro extendido y los que son resistentes a las fluoroquinolonas, ha aumentado de forma ininterrumpida, de modo que casi todos los aislados nosocomiales y muchos de los aislados adquiridos en la comunidad son ahora resistentes a varias clases importantes de antimicrobianos.

Las infecciones causadas por los miembros de la familia Enterobacteriaceae pueden ser esporádicas o tener lugar en brotes. Las técnicas de diagnóstico molecular, que indican si las cepas aisladas de distintos enfermos provienen de un antecesor reciente común (es decir, pertenecen al mismo clon), facilitan el reconocimiento de los brotes adquiridos en la comunidad o nosocomiales de dichas infecciones. Entre estas técnicas figuran la electroforesis en gel de campo pulsado, la ribotipificación, la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) y la tipificación de secuencias multilocus *(multilocus sequence typing)*. Las bases de datos que contienen patrones de electroforesis archivados resultantes de la aplicación de tales técnicas a cepas aisladas con anterioridad en condiciones estándares han facilitado en gran medida el reconocimiento de brotes[6].

CARACTERÍSTICAS ANTIGÉNICAS ESTRUCTURALES Y DE SUPERFICIE

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae son microorganismos con forma de bastón, por lo general de 1-3 µm de largo y 0,5 µm de diámetro. Son comunes los apéndices de superficie, incluidos pili y flagelos, y pueden ser numerosos. El citoplasma de los microorganismos enterobacterianos, al igual que el de otras bacterias, no tiene orgánulos encerrados en una membrana, como los de las células eucariotas. Por tanto, no hay núcleo, y el genoma, que suele estar formado por un cromosoma circular único y puede englobar múltiples plásmidos de distintos tamaños, se halla disperso en el interior del citoplasma. Asimismo, no existe retículo endoplásmico, de ahí que los ribosomas no se asocien a membrana, y la respiración tiene lugar en la membrana citoplásmica, más que en las mitocondrias. Como microorganismos gramnegativos, las enterobacterias tienen tanto membrana fosfolipídica interna como externa, que encierra un espacio periplásmico contenedor de la pared celular de peptidoglucano (fig. 218-1). Gran parte de la información específica de las siguientes secciones procede de estudios en *E. coli,* pero se supone que puede aplicarse a toda la familia.

Membrana interna

La membrana interna o citoplásmica, impermeable a moléculas polares, regula el paso de nutrientes, metabolitos, macromoléculas e información que entra y sale del citoplasma, y mantiene la fuerza motriz protónica requerida para el almacenamiento de energía. Más de 100 proteínas diferentes se asocian a la membrana interna de *E. coli*[7], incluidas las proteínas integrales de membrana, que tienen uno o más dominios transmembrana que atraviesan la bicapa fosfolipídica, lipoproteínas insertadas en la hoja externa de la membrana y proteínas periféricas de membrana que pueden relacionarse con las hojas interna o externa, o pueden ser componentes de complejos proteicos que contienen proteínas integrales de membrana. Entre estas proteínas de membrana interna se encuentran las implicadas en la transferencia de electrones y la fosforilación oxidativa, la adenosina trifosfatasa F_1F_o, que asocia el transporte de protones a la síntesis de adenosina trifosfato, las bombas de expulsión que eliminan toxinas y antimicrobianos, numerosos transportadores específicos de solutos, varios sistemas de translocación de proteínas, sistemas de exportación de polisacáridos y un gran número de proteínas de señalización de dos componentes histidincinasas que relacionan estímulos externos con cambios en la transcripción génica[8].

Espacio periplásmico

Entre las membranas interna y externa se encuentra el periplasma, un entorno acuoso que contiene una elevada concentración de proteínas, y el peptidoglucano, que probablemente forma un gel hidratado[9]. A diferencia del entorno reductor del citoplasma, el periplasma es un

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 218-1 Géneros y especies de la familia Enterobacteriaceae con importancia médica

Género	*Especie*
Citrobacter	*freundii* *koseri* *amalonaticus*
Edwardsiella	*tarda*
Enterobacter	*cloacae* *aerogenes* *sakasakii*
Escherichia	*coli* *albertii*
Hafnia	*alvei*
Klebsiella	*pneumoniae* *oxytoca* *granulomatis*
Morganella	*morganii*
Pantoea (anteriormente *Enterobacter*)	*agglomerans*
Plesiomonas	*shigelloides*
Proteus	*mirabilis* *vulgaris*
Providencia	*stuartii* *rettgeri*
Salmonella	*enterica*
Serratia	*marcescens*
Shigella (pertenece a las especies *E. coli*)	*dysenterii* *flexneri* *sonnei* *boydii*
Yersinia	*pestis* *enterocolitica* *pseudotuberculosis*

entorno oxidativo, de ahí que los residuos de cisteína de las proteínas periplásmicas se asocien con frecuencia a enlaces disulfuro. En el periplasma se encuentra una variedad de categorías funcionales de proteínas, entre ellas las oxidorreductasas de disulfuro, peptidil-prolil isomerasas, chaperonas y proteasas implicadas en el plegamiento y la degradación de las proteínas; proteínas de unión a solutos que transportan azúcares, aminoácidos, iones y vitaminas a través del espacio; proteínas que clasifican las lipoproteínas; enzimas desintoxicantes, y enzimas implicadas en la biogénesis de peptidoglucano, lipopolisacárido (LPS) y la cápsula.

Pared celular de peptidoglucano

La pared celular gramnegativa se compone de una capa delgada de peptidoglucano (también conocido como mureína), que consiste en aminoazúcares alternantes de *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico unidos mediante enlaces β-1,4 con un péptido corto compuesto por L-alanina, ácido D-glutámico, ácido L-*meso*-diaminopimélico y D-alanina unida al grupo carboxilo del ácido murámico[10]. Las cadenas de las moléculas lineales de peptidoglucano están unidas de forma covalente, ante todo a través de un enlace amida entre el grupo carboxilo del residuo de D-alanina en la posición 4 y el grupo amino libre del ácido diaminopimélico en una cadena adyacente. La lipoproteína mureína también está unida covalentemente al péptido, que ancla la capa a la hoja interna de la membrana externa en la que se integra la lipoproteína. Se piensa que la capa de peptidoglucano de cada bacteria comprende una molécula contigua única que envuelve al microorganismo. A diferencia de la de los microorganismos grampositivos, este saco de mureína de los microorganismos gramnegativos es de manera predominante una sola capa. Esta envoltura delgada es responsable de la forma y la estabilidad osmóticas del microorganismo, pero se modifica constantemente cada vez que la bacteria se alarga y divide.

Membrana externa

La membrana externa de las bacterias gramnegativas es una bicapa lipídica asimétrica. Los fosfolípidos se localizan casi de modo exclusivo en la hoja interna, mientras que el lípido externo se compone mayoritariamente de LPS. La naturaleza polar de los LPS que protruyen en la membrana externa representa una buena barrera ante la penetración de moléculas lipófilas y, por tanto, desempeña un papel principal en la protección de las bacterias frente a varios detergentes (incluidas las sales biliares), tinciones (incluido el azul de metileno) y antibióticos hidrófobos[11]. En el laboratorio de microbiología, se explotan estas características en medios selectivos para microorganismos gramnegativos. Aparte de contener lipoproteínas, la membrana externa muestra proteínas porinas que regulan el paso de moléculas hidrófilas. Las porinas, al igual que otras proteínas integrales de membrana externa, presentan un plegamiento en barril β conservado que encierra un canal acuoso central[12].

Lipopolisacárido

El LPS enterobacteriano es un factor de virulencia muy potente, como se analizará más adelante. El LPS tiene tres dominios principales: el esqueleto de lípido A, el oligosacárido fosforilado central («core») y las cadenas laterales de oligosacárido de repetición[13]. El lípido A, también conocido como endotoxina, es la parte biológicamente activa de la molécula que reconocen los receptores de patrón de reconocimiento del huésped. Está compuesto por un disacárido β-1,6 de glucosamina que está fosforilado y sustituido con cadenas de acilo hidroxilado, saturado. Los grupos acilo del lípido A se insertan en la hoja externa de la membrana externa. El oligosacárido central se compone de un par de azúcares con 8 carbonos conocidos como Kdo unidos al lípido A, que a su vez están unidos a 6-10 azúcares adicionales, formando una cadena ramificada. Los oligosacáridos centrales son heterogéneos y difieren dentro de una especie y de una especie a otra. El oligosacárido de repetición unido al LPS se conoce como antígeno O. Puede haber 1-60 repeticiones de la unidad de oligosacárido. El antígeno O es la base para la clasificación de los serogrupos. Hay más de 170 serogrupos distintos de antígeno O sólo en *E. coli*[14]. Los genes codificadores de las enzimas que sintetizan el antígeno O son bastante variables y muestran pruebas de transferencia génica lateral entre especies. Los mutantes que carecen de la capacidad para sintetizar el antígeno O, incluso la reconocida cepa de laboratorio de *E. coli* K-12 y sus múltiples derivados, presentan rugosas morfologías en las colonias.

Cápsula y otros polisacáridos de superficie

Aparte del componente del antígeno O del LPS, los miembros de la familia Enterobacteriaceae producen polisacáridos de superficie adicionales, entre ellos el antígeno común enterobacteriano, ácido colánico y una envoltura de polisacárido de superficie conocida como «cápsula». El antígeno común enterobacteriano es un trisacárido de repetición unido covalentemente al fosfoglicérido, y en algunas cepas también al LPS, que está integrado en la hoja externa de la membrana externa[15]. Se desconoce el papel del antígeno común enterobacteriano en la biología de las bacterias, pero el hecho de que se conserve sorprendentemente en todos los miembros de la familia está a favor de una función relevante. Muchas cepas de *E. coli* y microorganismos relacionados producen una capa superficial de otro polisacárido denominado *ácido colánico* que se asemeja en muchos aspectos a un subconjunto de tipos de cápsula. Las cápsulas verdaderas pertenecen a diversos tipos, según las características genéticas y bioquímicas, que comprenden el hecho de si están unidas al LPS o a α-glicerolfosfato[16]. En algunos géneros, tales como *Klebsiella* y *Enterobacter,* las cápsulas pueden ser bastante exuberantes, y confieren a las bacterias una morfología de colonias sumamente mucoides. Al principio, las cápsulas se caracterizaron en función de su capacidad para ocultar el antígeno O a los anticuerpos aglutinantes, de una manera que era sensible al calor. Las cápsulas varían mucho en cuanto a su estructura química y son la base del esquema de serotipificación del antígeno K. Hay más de 80 tipos de antígeno K sólo en *E. coli*[14].

Flagelos

La mayoría de los miembros de la familia enterobacteriana son móviles, e incluso los que no lo son suelen poseer los genes que especifican la expresión de flagelos y pueden mantener la capacidad para moverse en determinadas condiciones[17]. Los flagelos son apéndices superficiales flexibles que rotan e impulsan las bacterias a través de entornos líquidos. En la mayoría de las enterobacterias salen de todas las caras de los microorganismos (fig. 218-2A). La biogénesis de los flagelos es bastante compleja, procede en un orden específico de la base hasta la punta de los orgánulos e implica una maquinaria de secreción

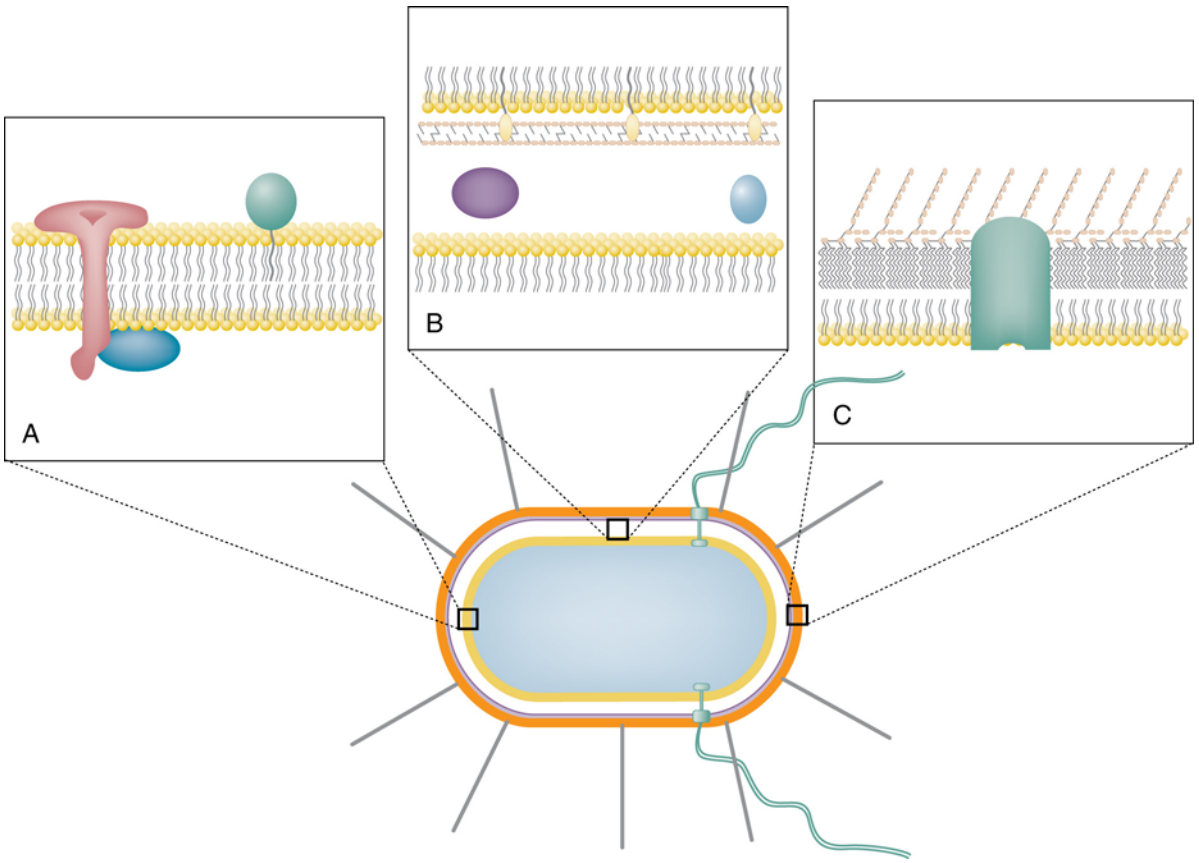


Figura 218-1 Dibujo de la arquitectura de una célula enterobacteriana. El citoplasma está representado en azul, la membrana interna (citoplásmica) en amarillo, el espacio periplásmico en blanco, la capa de peptidoglucano en púrpura y la membrana externa en naranja. Los pili (también conocidos como fimbrias) están representados en negro como orgánulos lineales que se extienden desde la membrana externa, y los flagelos se muestran en verde como orgánulos flexibles, huecos, que salen de un ensamblaje y del aparato de secreción que abarca ambas membranas y el espacio periplásmico. Los *recuadros* presentan vistas ampliadas de la envoltura. **A,** La membrana citoplásmica tiene una bicapa fosfolipídica, proteínas transmembrana (en rojo), proteínas periféricas de membrana (en azul) y lipoproteínas (en verde). **B,** El espacio periplásmico está rodeado por la membrana interna y externa e incluye proteínas solubles (en púrpura y azul). La capa de peptidoglucano, compuesta por disacáridos y entrecruzamientos peptídicos, se asocia a la hoja interna de la membrana externa a través de unión covalente a la lipoproteína (en amarillo). **C,** La capa de membrana externa tiene una hoja interna de fosfolípidos y una hoja externa de lipopolisacáridos. Las proteínas porinas que regulan el paso de moléculas (en verde) atraviesan la membrana.

intrincada que se asemeja a la de los sistemas de secreción de tipo III[18] (v. más adelante). El ensamblaje y la motilidad flagelares se encuentran bajo el control de una red reguladora compleja que responde a una variedad de señales extracelulares. El filamento flagelar se compone de una matriz helicoidal hueca de una proteína única, la flagelina. Los terminales amino y carboxilo de la flagelina se encuentran muy conservados dentro de una especie y de una especie a otra de la familia. Sin embargo, el centro de la molécula que se expone a la superficie es sumamente variable en cuanto a la composición de aminoácidos, al parecer como resultado tanto de la recombinación que sigue a la transferencia génica horizontal como de la selección para mutaciones de diversificación[19]. Dicha variedad está representada en el esquema de tipificación del antígeno H, el tercer componente de la serotipificación O:K:H. Hoy en día existen al menos 54 tipos de antígeno H de flagelina sólo en *E. coli*. De la misma forma que el LPS, la flagelina es reconocida por los receptores de reconocimiento de patrones del sistema inmunitario innato del huésped, lo que puede conducir al reclutamiento de neutrófilos y la iniciación de una respuesta proinflamatoria[20-22].

Fimbrias

La mayoría de las especies enterobacterianas producen apéndices superficiales adicionales denominados *fimbrias* (en latín «filamento») o *pili* (en latín «pelo»). Estos apéndices son más finos que los flagelos, su diámetro es de 2-7 nm y se extienden varios micrómetros desde la superficie[23]. Las fimbrias tienen diversas funciones, entre ellas los papeles en la adhesión a las células del huésped, la autoagregación y el intercambio genético mediante conjugación. Hay varios tipos de fimbrias, que se distinguen por la morfología, las rutas de biosíntesis y la función.

El grupo de fimbrias chaperona («acompañante»)-acomodador se distribuye ampliamente entre las Enterobacteriaceae, y comprende los pili de tipo 1 ubicuos, producidos por la mayoría de los miembros de la familia (v. fig. 218-2B). Las cepas individuales pueden tener los genes requeridos para producir 10 o más pili de tipo chaperona-acomodador[24-26]. Muchos de estos pili son fibras compuestas, con un bastón rígido formado por una matriz helicoidal de la proteína pilina de la subunidad estructural principal, unida extremo a extremo a una punta más fina y flexible[27,28]. La adhesina puede estar en el extremo distal de la punta. Otros miembros de la familia, a veces denominados fibrillas, tienen un aspecto filiforme uniforme que se asemeja al de la punta de las fibras compuestas. El ensamblaje de las fimbrias del tipo chaperona-acomodador avanza por una ruta especializada en la que la maquinaria de secreción general exporta las subunidades hasta el periplasma, donde se unen a chaperonas específicas que previenen las interacciones prematuras entre las subunidades. Los complejos pilina-chaperona se liberan a una proteína del conducto de la membrana externa conocida como el acomodador, al cual permanece unido el extremo terminal del pilus y que exporta las subunidades a través de la membrana externa en un orden específico, empezando por la proteína de la punta[29,30].

Las fimbrias de tipo IV están también extendidas entre las Enterobacteriaceae, producidas por algunos patotipos de *E. coli*[31-33]; determinadas cepas de *Salmonella enterica,* incluida la variante

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

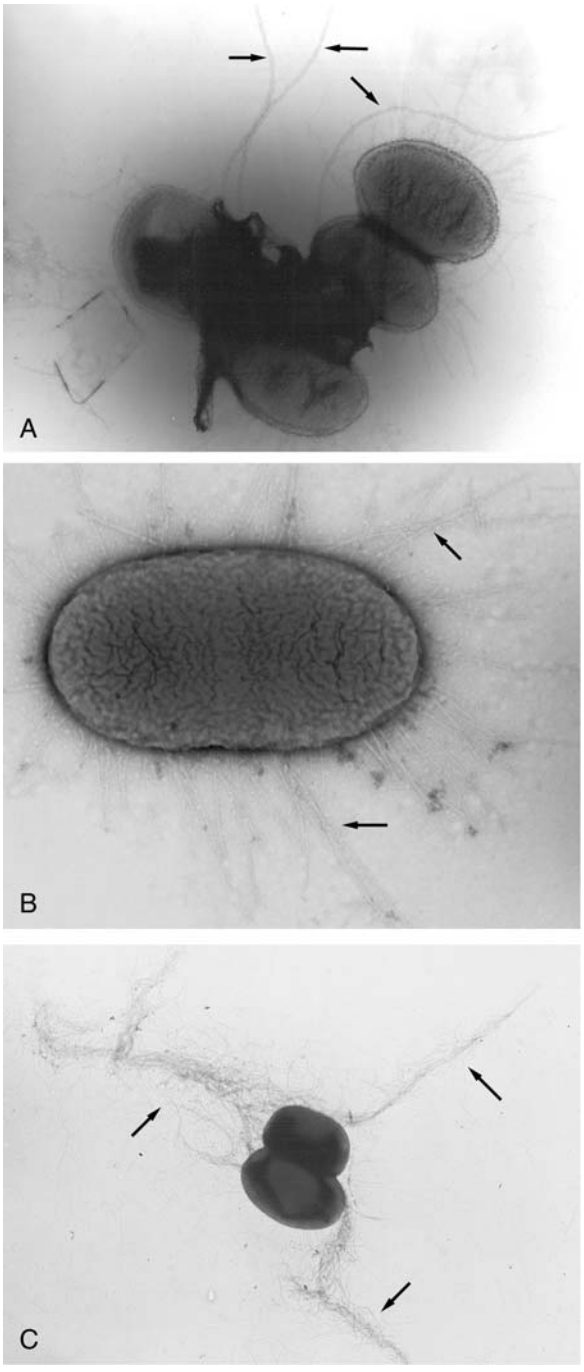


Figura 218-2 Microfotografías al microscopio electrónico de transmisión de células de *E. coli* con tinción negativa. A y **B,** Una cepa de *E. coli* patogénica extraintestinal cultivada en condiciones que favorecen la expresión de pili de tipo 1 muestra tanto los flagelos (*flechas* en **A**) como los pili (*flechas* en **B**). **C,** Una cepa de *E. coli* enteropatogénica cultivada en condiciones que favorecen la expresión de pili de tipo IV formadores de haces *(flechas). (Por cortesía de Eric Buckles y Paula J. Fernandes.)*

serológica Typhi[34], y algunas cepas de *Yersinia pseudotuberculosis*[35]. En muchos casos, los pili de tipo IV se expresan de forma exclusiva en los polos de las bacterias, y suelen agruparse lateralmente para formar haces a modo de cuerda (v. fig. 218-2C). Los pili de tipo IV pueden retraerse, y esta retracción puede aprovecharse para un tipo de locomoción bacteriana denominada «motilidad *twitching*» (a sacudidas)[36]. La capacidad de las fibras para liarse y retraerse se asocia a la agregación y desagregación bacterianas. En general, los pili de tipo IV están formados por una única proteína pilina, que es tratada hasta su forma madura mediante una peptidasa prepilina especializada, que también somete a *N*-metilación al residuo del terminal amino. Una máquina molecular compleja y mal entendida, responsable de la exportación de pilina y la formación de pilus, se compone aproximadamente de 10 proteínas localizadas en el citoplasma, membrana interna, periplasma y membrana externa[37]. Algunos de los componentes de esta máquina se relacionan con los componentes del aparato de secreción de tipo II (v. más adelante).

Los plásmidos autotransmisibles que permiten la transferencia de ADN a través de la conjugación están omnipresentes en la familia Enterobacteriaceae. Estos plásmidos, que a menudo albergan genes de virulencia, transposones y genes de resistencia a los antibióticos, codifican pili que median el contacto intercelular y la transferencia de ADN. Algunos de estos plásmidos tienen restringidos los huéspedes, pero otros son capaces de transferir entre especies con poca relación entre sí. Los pili y los mecanismos de transferencia codificados por tales plásmidos se relacionan con los sistemas de secreción de tipo IV, como los que exportan los factores de virulencia en *Helicobacter pylori* y *Bordetella pertussis*[38].

VIRULENCIA Y FACTORES DE VIRULENCIA

La capacidad de los miembros de la familia Enterobacteriaceae para causar enfermedades es muy variable; engloba flora comensal, raras veces perjudicial, patógenos oportunistas susceptibles de ocasionar una morbilidad y una mortalidad considerables en huéspedes comprometidos y patógenos potentes capaces de provocar enfermedades en personas en perfecto estado de salud. Esta variedad de potencial patogénico es un reflejo de la expresión, o un déficit de la misma, de factores de virulencia específicos que desempeñan papeles en el proceso patológico. La definición precisa de un factor de virulencia es a menudo el tema de un debate acalorado. Los investigadores no están de acuerdo sobre si las estructuras o funciones indispensables para la enfermedad, pero que no son específicas de los patógenos o del proceso patológico, deberían considerarse factores de virulencia. Sin embargo, existe un acuerdo conceptual general sobre el principio de los «postulados moleculares de Koch», como los expresa Stanley Falkow[39]. Mediante esta definición, se piensa que un rasgo es un factor de virulencia si se encuentra específicamente en cepas de un microbio que causa enfermedad; si la mutación de un gen que codifica el factor da como resultado una infección menos grave en un modelo adecuado de la enfermedad, y si el restablecimiento de un alelo de tipo salvaje del gen al mutante (complementación genética, por lo general lograda mediante transformación del mutante con un plásmido contenedor del gen) da como resultado la recuperación de la gravedad de la enfermedad original.

Al considerar los factores de virulencia, resulta útil observar las fases del ciclo infeccioso producido por la mayoría de microorganismos patogénicos. Estas fases comprenden la entrada, establecimiento y multiplicación, evitación de los mecanismos de defensa del huésped, lesión tisular y salida[40]. Las siguientes secciones revisan los factores de virulencia establecidos y propuestos comunes a muchos miembros de la familia enterobacteriana. Asimismo, se consideran factores específicos durante los análisis de los microorganismos individuales.

ADHESINAS

Parte del dogma aceptado de la patogenia microbiana mantiene que la adherencia inicial del patógeno a las células huésped es un requisito previo absoluto para la enfermedad. Además, la adherencia no es el resultado de «adhesividad» inespecífica, sino que más bien requiere adhesinas microbianas particulares que se unen de manera selectiva y con avidez a receptores afines sobre las superficies de los huéspedes con objeto de vencer la repulsión electrostática que resulta de la carga negativa presente tanto en las células huésped como en las microbianas. Los patógenos enterobacterianos pueden producir una variedad de adhesinas, incluidas fimbrias y proteínas de membrana externa. En algunos casos, los hidratos de carbono de la superficie también pueden tener propiedades adhesivas. Las bacterias pueden originar al mismo tiempo muchas adhesinas diferentes o producir varias adhesinas en secuencia como resultado de la variación de fase aleatoria o en respuesta a impulsos medioambientales.

Las fimbrias de tipo 1 son ubicuas entre las Enterobacteriaceae. Estos orgánulos pertenecen a la familia de pili chaperona-acomodador y se componen de un bastón rígido formado por subunidades repetidas de la proteína FimA (también conocida como PilA), dispuesta en una matriz helicoidal firme. Las puntas de estos pili contienen una fibra corta integrada por las subunidades FimG y FimH, unidas extremo a extremo con el bastón de FimA[27]. La FimH, la adhesina fimbrial de tipo 1, se une a residuos de manosa encontrados en las glucoproteínas y glucolípidos de las superficies de las células huésped[41,42]. La adhesión a través de las fimbrias de tipo 1 está incrementada en condiciones de flujo, tal como puede ocurrir en el tracto urinario[43]. La expresión de las fimbrias de tipo 1 está sujeta a variación de fase por la presencia de un elemento de ADN invertible que flanquea el promotor para el operón *fim* codificador de los pili[44]. Este elemento invertible permite que la orientación del promotor oscile, de modo que, o bien se vuelve hacia el operón o bien se aleja de él, lo que permite o impide la expresión del pilus. Por tanto, las bacterias que producen pili surgen de manera aleatoria a partir de poblaciones de bacterias que no los producen, y viceversa. En condiciones en las que son útiles los pili de tipo 1, predominan las bacterias que los expresan, mientras que en condiciones en las que son perjudiciales los pili de tipo 1, la selección favorece a las que carecen de éstos. En un modelo murino de infecciones del tracto urinario (ITU) por *E. coli,* se ha demostrado que los pili de tipo 1 son críticos para la colonización y la enfermedad[45]. Asimismo, se ha probado que los pili de tipo 1 desempeñan un papel fundamental en la transmisión de bacterias a partir de ratas neonatales que presentan colonización por *E. coli* del intestino hasta la orofaringe, y luego el tracto gastrointestinal y la sangre de los compañeros de camada[46,47].

Junto a las fimbrias de tipo 1, las cepas individuales pueden producir múltiples pili adicionales de tipo chaperona-acomodador y una o más fimbrias de tipo IV. En conjunto, los miembros de la familia enterobacteriana generan sin lugar a dudas un gran número de distintos tipos de fimbrias. Los pili caracterizados se unen a una amplia variedad de receptores diferentes. Por tanto, todo el repertorio de pili adhesivos y sus receptores es extraordinariamente extenso. Los pili adicionales que desempeñan papeles en la patogenia de cepas particulares dentro de la familia enterobacteriana se comentan en secciones dedicadas a estas bacterias.

Los pili no son las únicas adhesinas que las bacterias producen. También sirven como adhesinas una variedad de proteínas de membrana externa. Entre las mejor caracterizadas de éstas está la familia de proteínas invasina-intimina. Estas proteínas comparten una estructura común y presentan similitudes detectables en la secuencia de aminoácidos, sobre todo en sus dominios central y de terminal amino. Se insertan en la membrana externa a través de sus terminales amino, que están previstos para formar la estructura en barril β, típica de las proteínas de membrana externa. La parte membranaria de estas moléculas se conecta a través de una región bisagra flexible con un bastón rígido compuesto por unidades de repetición, cada una con estructura similar a partes de moléculas de inmunoglobulina. El dominio de la adhesina del terminal carboxilo muestra similitudes con las moléculas de lectina que se unen a calcio[48-50]. En el caso de la molécula invasina de *Y. pseudotuberculosis,* esta parte de la molécula se une a las integrinas β en la membrana de la célula huésped con una afinidad más de 100 veces superior a la de su ligando natural fibronectina[51]. En el caso de la intimina de cepas enteropatogénicas de *E. coli,* el receptor primario es una proteína producida por las bacterias, que se inyecta en la membrana de la célula huésped[52].

SISTEMAS DE SECRECIÓN Y TOXINAS

Las toxinas fueron los primeros, y siguen siendo posiblemente los factores de virulencia mejor estudiados. Las bacterias liberan toxinas al medio ambiente o las dirigen a las células huésped. Las toxinas presentan una actividad significativa desde el punto de vista fisiológico cuando se inyectan en forma purificada en animales o se aplican a células de cultivo tisular. Sin embargo, las toxinas de las enterobacterias no suelen reproducir completamente la enfermedad en ausencia de las bacterias que las producen. Por tanto, muchas toxinas desempeñan a menudo papeles secundarios o desconocidos en la patogenia, son numerosas y pueden clasificarse en varios esquemas, como por la función, el objetivo, la actividad o la similitud estructural.

Las membranas interna y externa de las bacterias gramnegativas constituyen de manera conjunta una barrera formidable frente a la difusión de macromoléculas. Por tanto, las toxinas requieren maquinarias de secreción específicas para su exportación[53]. La estrategia de exportación más sencilla se ejemplifica mediante las proteasas de autotransporte, generadas por muchas especies gramnegativas[54]. Estas proteínas se producen con secuencias de señal típicas en sus terminales amino, que se escinden a medida que las proteínas se transportan a través de la membrana interna mediante la maquinaria de secreción general. Las proteínas se insertan entonces en la membrana externa a través de la estructura en barril β de sus terminales amino maduros. El dominio denominado pasajero en el extremo carboxilo, que posee la actividad enzimática localizada en el terminal carboxilo, puede separarse y liberarse en los medios, a través de su propia actividad proteásica o la de otras proteasas bacterianas. Un subconjunto de dichas proteínas se ha denominado la familia SPATE (autotransportadores de serinproteasa de las Enterobacteriaceae). Diversos miembros de la familia SPATE se han caracterizado a partir de distintos patotipos de *E. coli* y *Shigella*. Estas proteínas comprenden varias toxinas clasificadas por tener efectos citopáticos y por provocar la secreción líquida de los epitelios intestinales[55]. Se desconocen en gran medida los papeles concretos de estas proteínas en la enfermedad y los objetivos fundamentales de las células huésped.

Muchos miembros de la familia Enterobacteriaceae generan toxinas susceptibles de causar la lisis de las células huésped. Las cepas que producen estos factores inducen a menudo zonas de hemólisis en placas de agar sangre, de modo que las toxinas se denominan a menudo *hemolisinas*. Una de las hemolisinas mejor estudiadas es la de *E. coli.* Esta proteína se secreta en una etapa única, a través tanto de la membrana interna como de la externa mediante un aparato de tres proteínas, conocido como sistema de secreción de tipo I. El sistema de secreción de tipo I se compone de una adenosina trifosfatasa integral de membrana interna (HlyD) y otra proteína integral de membrana interna (HlyB), ambas capaces de reconocer una señal de secreción en el terminal carboxilo y unirse a la proteína hemolisina. El complejo HlyD-HlyB-hemolisina es entonces capaz de acoplarse a una proteína túnel-canal sorprendente, llamada TolC, que se extiende sobre el espacio periplásmico y la membrana externa, se abre para permitir el paso de la hemolisina a través de la membrana externa y luego se suelta del complejo HlyD-HlyB[56,57]. TolC interactúa con distintas proteínas de membrana interna específicas del sustrato con objeto de ofrecer la misma función para una variedad de otros sustratos, incluidas otras toxinas tales como la enterotoxina termoestable de *E. coli*[58], y antibióticos. Sigue investigándose el mecanismo concreto mediante el cual la hemolisina induce la lisis celular. Está claro que la hemolisina se inserta en las membranas de las células huésped, pero se ignora si forma un canal transmembrana que conduce a la lisis osmótica o si se inserta sólo en la hoja externa de la membrana de la célula huésped e induce la lisis mediante otro mecanismo[59]. Además, las bajas concentraciones de hemolisina, que pueden ser fundamentales in vivo, conducen a oscilaciones en las concentraciones del calcio intracelular y la señalización por medio del factor nuclear kappa B[60]. Se encuentra hemolisina en una mayor proporción de *E. coli* patogénica extraintestinal que en cepas fecales o cepas asociadas a diarrea y parece contribuir a la hemorragia submucosa y a la destrucción de las células epiteliales que tienen lugar en el transcurso de la fase temprana de la ITU experimental[61].

E. coli, la mayoría si no todos los miembros de la familia enterobacteriana y muchos otros microorganismos gramnegativos, contienen una máquina de secreción adicional conocida como la rama terminal principal de la vía de secreción general o el sistema de secreción de tipo II (T2SS)[62]. Una variedad de enzimas, incluidas algunas toxinas, son exportadas primero por el sistema de secreción general hasta el espacio periplásmico y después por el T2SS hasta el medio ambiente externo. Por ejemplo, el cromosoma de *E. coli* codifica un T2SS que secreta quitinasa, mientras que el clon O157:H7 de *E. coli* enterohemorrágica expresa un T2SS adicional, codificado por plásmido, que secreta una metaloproteasa capaz de degradar el inhibidor de la esterasa C1[63]. Los T2SS se componen de aproximadamente 12 proteínas que comprenden un canal de apertura y cierre de la membrana externa y varias proteínas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de membrana interna. Se propone que estas proteínas son los componentes de una máquina tipo émbolo que exporta la proteína a través de la membrana externa. Los T2SS se relacionan con sistemas necesarios para la biogénesis de pili de tipo IV y bacteriófagos filamentosos.

Muchos microorganismos gramnegativos que interactúan directamente con células eucariotas, incluidos varios patógenos enterobacterianos relevantes, tienen un sistema de secreción de tipo III (T3SS) especializado adicional, que no sólo exporta proteínas a través de las membranas bacterianas interna y externa, sino que también las inyecta en el interior o a través de la membrana de la célula huésped[64,65]. Más de 20 proteínas forman esta máquina de secreción notablemente compleja, que se asemeja tanto desde el punto de vista morfológico como del de la evolución al aparato responsable del ensamblaje de los flagelos. El aparato T3SS se ha comparado con una jeringa molecular, que abarca tanto la membrana interna como la externa, con una aguja que se extiende desde la membrana externa hacia la célula huésped. Se piensa que las proteínas «translocadoras» específicas, al parecer secretadas mediante dicha aguja, forman un poro en la membrana de la célula huésped a través del cual pasan otras proteínas «efectoras» secretadas. La translocación de proteínas efectoras precisa el contacto directo entre la bacteria y la célula huésped. Existe una amplia variedad de proteínas efectoras de este tipo; muchas de ellas alteran las rutas de las células huésped mediante mimetismo estructural a fin de realizar diversas funciones para la bacteria[66]. Entre estas proteínas efectoras figuran los receptores de adhesinas bacterianas, tirosinfosfatasas proteicas, serincinasas y proteínas que activan la actividad guanosina trifosfatasa o que catalizan el intercambio de guanosina trifosfato por guanosina difosfato en proteínas G reguladoras pequeñas. Estas proteínas efectoras pueden considerarse una clase de toxinas recientemente descubierta que libera los patógenos de forma directa a las células diana.

ADQUISICIÓN DE HIERRO

El hierro es un elemento esencial, necesario para casi todos los microorganismos como un cofactor para varias enzimas indispensables. Aquellos que colonizan las superficies o invaden los tejidos de mamíferos deben competir con sus huéspedes para adquirir hierro libre, mantenido por el huésped a concentraciones extremadamente bajas ($\sim 10^{-24}$ M) gracias al uso de proteínas que se unen al hierro, como transferrina y lactoferrina. Por tanto, los patógenos enterobacterianos han desarrollado diversos sistemas muy eficientes que rescatan hierro. Estos sistemas están bajo el control de una proteína reguladora ubicua llamada Fur, que activa la transcripción génica con concentraciones bajas de hierro[67]. Muchos miembros de la familia Enterobacteriaceae producen un sideróforo codificado cromosómicamente, conocido como enterobactina[68]. Los sideróforos son moléculas de bajo peso molecular que quelan hierro y que los microorganismos sintetizan, secretan y vuelven a capturar. Parece que el ser humano ha contrarrestado la enterobactina produciendo una proteína que tiene una afinidad todavía mayor por el sideróforo que la proteína del receptor de la enterobactina bacteriana de la membrana externa. Por tanto, las especies enterobacterianas producen otros sideróforos además de la enterobactina. Por ejemplo, muchas cepas de *E. coli* aisladas de infecciones extraintestinales generan un sideróforo codificado por plásmido llamado aerobactina[69,70]. Algunas cepas también son capaces de unirse a grupos heme y transportarlos. Es común a todos estos sistemas de recaptación de hierro, y también a sistemas para el transporte de nutrientes tales como vitamina B_{12}, una proteína de la membrana citoplásmica llamada TonB[71]. La TonB se extiende por el periplasma y se pone en contacto con receptores de sideróforos y otras porinas de abertura y cierre en la membrana externa para permitir que se abran tras la unión con el ligando[72]. Así, la TonB es un punto de convergencia en las rutas enterobacterianas de recaptación de hierro y un posible objetivo farmacológico. El papel de los sistemas de captación de hierro en la virulencia enterobacteriana se halla bien establecido. Los primeros estudios mostraron que la dosis letal mínima de *E. coli* se reduce de forma sustancial cuando el hierro se administra en vena junto con el inóculo. Más recientemente, los postulados moleculares de Koch se cumplieron para TonB y se proporcionaron pruebas acerca de la importancia de la aerobactina y la recaptación de grupos heme mediante el uso de un modelo murino de ITU ascendente por *E. coli*[71].

LIPOPOLISACÁRIDO Y CÁPSULAS

El lipopolisacárido es un componente esencial de la membrana externa de todas las bacterias gramnegativas. Por esta razón, hay quien sugerirá que el LPS no es un verdadero factor de virulencia. Sin embargo, las moléculas de LPS de distintos organismos tienen diferentes composiciones químicas y diversas actividades y potencia biológicas, de ahí que los efectos del LPS sobre el huésped difieran en función de su fuente y composición química[73]. Además, el componente antígeno O, muy variable del LPS, tiene propiedades biológicas que también pueden influir en la virulencia. Por tanto, es apropiado tener en cuenta el LPS en cualquier análisis sobre la virulencia de los microorganismos gramnegativos.

La extraordinaria potencia del LPS enterobacteriano como un inductor de la respuesta inmunitaria innata se debe a la señalización a través del receptor tipo Toll 4 [74]. El LPS, a menudo formando un complejo con la proteína de unión a LPS, se une a CD14, un receptor no transmembrana relacionado con el glicerofosfatidilinositol. Este complejo interactúa con el receptor tipo Toll 4 y con MD2, que activa el factor nuclear kappa B por medio de MyD88 una serie de productos intermedios para iniciar la transcripción de una variedad de mediadores proinflamatorios, incluidas citocinas tales como factor de necrosis tumoral, quimocinas y receptores del complejo mayor de histocompatibilidad. La respuesta del huésped al LPS a través del receptor tipo Toll 4 es un factor primordial para determinar la evolución de las bacterias gramnegativas. Los ratones con déficit del receptor tipo Toll 4 son sumamente susceptibles de padecer bacteriemia por microorganismos enterobacterianos, y no pueden reclutar neutrófilos para eliminar las ITU por *E. coli*[75,76]. Asimismo, puede haber una asociación entre polimorfismos del receptor tipo Toll 4 y la susceptibilidad a infecciones graves por gramnegativos en el ser humano[77,78].

Aparte de los efectos biológicos relevantes del lípido A, el antígeno O, muy variable del LPS, también es fundamental para la patogenia e inmunidad de infecciones enterobacterianas. Por ejemplo, los mutantes de *E. coli* que carecen de la capacidad para sintetizar antígeno O son sumamente sensibles al suero[79]. También parece que hay una relación entre la presencia de anticuerpos frente a LPS y frente a antígenos O específicos, así como susceptibilidad a la enfermedad con varios patógenos enterobacterianos[80-83]. Sin embargo, dichos estudios no permiten distinguir si los anticuerpos anti-LPS son en sí protectores o sólo un marcador de respuestas protectoras.

Las cápsulas son comunes entre los miembros de la familia Enterobacteriaceae. Parece que algunas cápsulas dotan a la bacteria de la capacidad de evitar la fagocitosis e impedir que la mate el suero humano[84-86]. En algunos casos, en modelos animales se ha sugerido un papel de la cápsula en la patogenia de infecciones particulares. Por ejemplo, la cápsula K1, producida por muchas cepas de *E. coli* aisladas de pacientes con sepsis neonatal y meningitis, se ha implicado en la supervivencia bacteriana mientras se produce el paso a través de la barrera hematoencefálica[87]. Las cápsulas K2 y K15 de *E. coli* y la cápsula de *Klebsiella pneumoniae* son importantes para la colonización del tracto urinario[88-90], mientras que la cápsula K54 de *E. coli* es importante en las infecciones sistémicas[91].

PLÁSMIDOS

Los plásmidos, elementos de ADN extracromosómicos de replicación autónoma, no son factores de virulencia en sí mismos. Sin embargo, los genes codificados en plásmidos pueden desempeñar papeles principales en la patogenia. Como ejemplos, todo el T3SS que dota a las cepas de *Shigella* y *E. coli* enteroinvasivas de la capacidad para invadir las células epiteliales está codificado en plásmidos grandes similares[92]; el pilus de tipo IV de las cepas de *E. coli* enteropatogénicas está codificado en un plásmido grande que es necesario para la virulencia completa[93,94], y los plásmidos grandes de las cepas de *E. coli* enterohemorrágicas codifican un T2SS, una proteasa y una hemolisina que son posibles factores de virulencia[63,95,96]. Además, los plásmidos pueden autotransmitirse, codificando sistemas elaborados que especifican la producción de pili para la transferencia de ADN[38]. Muchos de estos plásmidos son muy

promiscuos con respecto a su capacidad para transferir entre géneros dispares. La aparición y diseminación de plásmidos R con amplio intervalo de huéspedes que contienen genes de resistencia antimicrobiana ha sido un factor fundamental en la diseminación global de bacterias resistentes a múltiples antibióticos. Estos genes de resistencia pueden estar presentes en transposones, lo que les permite saltar a otros plásmidos o cromosomas, o pueden encontrarse en integrones, que tienen loci distales a promotores fuertes en los que pueden insertarse genes de resistencia mediante recombinación específica del sitio para expresarse en concentraciones elevadas. Tales elementos genéticos móviles son factores relevantes que contribuyen a la rápida evolución de aislados sumamente resistentes a los antibióticos y posterior diseminación dentro de la familia enterobacteriana[97].

Patógenos específicos

ESCHERICHIA

E. coli es la especie típica del género *Escherichia,* que a su vez es el género típico de la familia Enterobacteriaceae. El nombre del género hace honor a Theodore Escherich, quien realizó estudios pioneros sobre la flora fecal de recién nacidos y describió el microorganismo en 1885[98]. *E. coli* es tanto la especie más frecuente de anaerobio facultativo encontrada en el tracto gastrointestinal humano como el patógeno de la familia enterobacteriana hallado con más frecuencia. Se dispone de una cantidad enorme de información en cuanto a la genética, estructura y fisiología de dicho microorganismo, y se está haciendo un esfuerzo para caracterizar completamente la bioquímica y biología celulares de la cepa no patogénica K-12 de esta especie (http://ecocyc.org/). En general, *E. coli* se distingue de otros miembros de la familia por la capacidad de la mayoría de las cepas para fermentar la lactosa y otros azúcares y para producir indol a partir de triptófano. Además, casi todas las cepas son móviles.

Mientras que la mayoría de las cepas de *E. coli* residen sin causar daño en la luz del colon y parece que se adaptan mal para provocar enfermedad en individuos sanos, existe una plétora de patotipos susceptibles de causar tipos específicos de enfermedad tanto en huéspedes sanos como en aquéllos con mecanismos de defensa inespecíficos comprometidos (tabla 218-2). *E. coli* muestra una versatilidad tremenda en su capacidad para causar enfermedad y en los mecanismos a través de los que lo hace. Las cepas patogénicas se diferencian de los microorganismos comensales en que producen factores de virulencia específicos para cada patotipo, que pueden estar codificados por bacteriófagos, en plásmidos o en fragmentos del cromosoma conocidos como islas de patogenicidad. Las comparaciones entre los genomas completamente secuenciados de la cepa no patogénica y de diversas cepas patogénicas han revelado un tamaño promedio del genoma de aproximadamente 5.000 genes, aunque sólo alrededor de 2.200 son compartidos por todas las cepas de *E. coli*. La mayor parte de los patógenos presenta genomas de tamaño mayor que las cepas no patogénicas[26,99]. Por otra parte, muchos de los genes que no existen en la cepa no patógena son específicos de cepas o patotipos concretos. Se ha estimado que el «pangenoma» completo de *E. coli* está constituido por más de 13.000 genes[99].

Al margen del amplio repertorio de factores de virulencia que pueden producirse por diversos patotipos, existen ciertas características comunes de las cepas patogénicas de *E.coli,* entre ellos adhesinas de las

TABLA 218-2 Resumen de epidemiología, características clínicas, patogenia, diagnóstico y tratamiento de los patotipos de *E. coli* que causan diarrea

Patotipo	*Epidemiología*	*Características clínicas*	*Patogenia*	*Diagnóstico*	*Tratamiento complementario**
ECET	Agua y alimentos contaminados. Principal causa de diarrea en la infancia en los países en vías de desarrollo; causa principal de diarrea del viajero	Diarrea acuosa aguda, en ocasiones grave	Gran número de adhesinas fimbriales; enterotoxinas termoestables y termolábiles	PCR o sondas de ADN para enterotoxinas	Loperamida (se puede combinar con fluoroquinolonas), azitromicina o rifamixina para los viajeros
ECEP	Transmisión de persona a persona. Causa principal de diarrea infantil en países en vías de desarrollo	Diarrea aguda grave y vómitos; pueden ser persistentes	Adherencia localizada mediante pilus formador de haces; fijación y borramiento con intimina-Tir	PCR o sondas de ADN para genes *bfp*† o *eae* o ensayo de cultivo tisular para adherencia localizada†	Antibióticos dirigidos por prueba de susceptibilidad para casos graves o prolongados
ECEH y otras ECTS	Alimentos, agua y diseminación persona a persona, principal causa de diarrea sanguinolenta en países desarrollados	Diarrea acuosa y sanguinolenta; puede complicarse con síndrome hemolítico urémico	Toxinas Shiga; fijación y borramiento en cepas de ECEH mediada por intimina-Tir	Agar MacConkey-sorbitol‡, PCR o sondas de ADN para genes *stx*	Tratamiento de soporte. Antibióticos y agentes que frenan la motilidad contraindicados
ECEA	Modo de transmisión desconocido. Causa grave de diarrea crónica en países en vías de desarrollo; causa emergente de diarrea del viajero	Diarrea mucosa, a menudo persistente	Adherencia agregativa a través de varias fimbrias; Pet y otras toxinas	Ensayo de cultivo tisular para adherencia agregativa o PCR para el gen *aggR*	Las fluoroquinolonas pueden ser beneficiosas para los viajeros y pacientes con VIH
ECEI	Alimentos contaminados. Brotes en países desarrollados	Diarrea acuosa o disentería	Invasión celular, motilidad intracelular y diseminación célula a célula	PCR o sondas de ADN para genes *inv*	Desconocido
ECAD	Modo de transmisión desconocido. Diarrea en niños mayores en países en vías de desarrollo	Poco descritas	Desconocida	Ensayo en cultivo tisular para adherencia difusa	

*La piedra angular del tratamiento para todas las enfermedades diarreicas es la rehidratación, preferiblemente por vía oral.
†Sólo detecta cepas típicas.
‡Sólo detecta cepas O157:H7.
ECAD, *E. coli* de adherencia difusa; ECEA, *E. coli* enteroagregativa; ECEH, *E. coli* enterohemorrágica; ECEI, *E. coli* enteroinvasiva; ECEP, *E. coli* enteropatogénica; ECET, *E. coli* enterotoxigénica; ECTS, *E. coli* que produce toxina Shiga; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; Pet, enterotoxina codificada por plásmido; Tir, receptor de intimina translocado; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

fimbrias, sistemas de secreción para exportar proteínas implicadas en la patogenia y toxinas.

E. coli *patogénica extraintestinal*

E. coli es la causa más frecuente de ITU, es una causa principal de meningitis neonatal y puede ocasionar una amplia variedad de otras infecciones extraintestinales, entre ellas neumonía nosocomial, colecistitis y colangitis, peritonitis, celulitis, osteomielitis y artritis infecciosa. Durante un tiempo, se ha pensado que las cepas de *E. coli* aisladas de la orina o la sangre de pacientes con ITU difieren de las cultivadas a partir de las heces de personas sanas y de aquellas que causan diarrea[100,101]. Por tanto, se acuñó el término *E. coli* uropatogénica para referirse a las cepas de este tipo. Además, se ha informado de brotes en la comunidad y clones distribuidos geográficamente que producen ITU, lo que otorga crédito al hecho de que algunas cepas son especialmente capaces de causar este tipo de infecciones[102-108]. Las cepas uropatogénicas de *E. coli* tienen más probabilidades que las cepas fecales de generar fimbrias P, que se unen a los receptores de glucolípidos en la superficie de las células huésped, de encapsularse, de producir la toxina citolítica hemolisina y de tener múltiples sistemas para la adquisición de hierro. De manera similar, las cepas aisladas de pacientes con meningitis neonatal tienen más probabilidades que las cepas fecales de producir la cápsula K1 y fimbrias S[109]. Sin embargo, ahora se piensa que muchos de estos mismos factores se encuentran en cepas aisladas de una amplia variedad de infecciones extraintestinales, incluidas las ya enumeradas[110]. Además, las cepas que representan el grupo clonal que causa con frecuencia la meningitis neonatal también suelen aislarse de ITU[100]. Por ésta se acuñó el término de *E. coli patogénica extraintestinal* (ECPEx) para describir las cepas con potencial para causar diversas infecciones extraintestinales[111]. No obstante, hay evidencia de que algunas cepas tienen más posibilidades de causar meningitis que sepsis urológica en los neonatos, y viceversa[112]. Resulta menos probable que las cepas de *E. coli* aisladas de personas con las defensas comprometidas frente a infecciones se asemejen a las ECPEx, y más posible aún que se asemejen a las cepas de control aisladas de la flora fecal. Esta observación es válida tanto para las cepas que causan ITU en pacientes con tractos urinarios patológicos (p. ej., aquéllos con litiasis, trastornos de la función vesical, anomalías anatómicas y cuerpos extraños)[113-115] como para las infecciones de otras localizaciones (p. ej., colangitis en pacientes con obstrucción de las vías biliares)[116].

Los esfuerzos para dilucidar la patogenia molecular de la ITU por *E. coli* han empezado a dar sus frutos. Ha resultado útil un modelo animal murino de infección ascendente, pues distingue entre cepas ECPEx y cepas de control de las heces de voluntarios sanos y, en las cepas de ECPEx, entre las cepas aisladas de pacientes con cistitis y las de pacientes con pielonefritis[117-119]. También se ha revelado muy valioso un modelo de primate, pero con un coste considerable[120,121]. Con el uso de dichos modelos, se ha establecido de manera firme que las fimbrias de tipo 1 son determinantes de virulencia esenciales en la ITU por *E. coli*[45,120]. Parece que las fimbrias de tipo 1 son relevantes sobre todo en la colonización de la vejiga[122], en la que los posibles receptores que contienen manosa incluyen uroplaquina[123]. Mediante microscopia electrónica se ha observado la aparente unión de *E. coli* a uroplaquina en las células epiteliales superficiales de la vejiga a través de los pili de tipo 1, y al parecer esta unión conduce a la exfoliación de las células y a la invasión de capas celulares más profundas[124]. Tal y como se ha mencionado con anterioridad, la expresión de los pili de tipo 1 está sujeta a variación de fase bajo el control de un elemento de ADN invertible que comprende el promotor para el operón[44]. Por tanto, *E. coli* puede producir los pili cuando es más ventajoso hacerlo, como al principio de la evolución de la ITU y no cuando puede resultar perjudicial para las bacterias[125,126]. A pesar de la importancia de los pili de tipo 1 en la patogenia de las ITU, la capacidad para expresar estas fimbrias no explica la virulencia relativa de cepas ECPEx, ya que en esencia todas las *E. coli* y otros miembros de la familia enterobacteriana son capaces de ello. Entre otras posibles adhesinas fundamentales para la patogenia de las ITU, las fimbrias P destacan por asociarse en particular a cepas ECPEx, sobre todo a aquéllas aisladas de pacientes con pielonefritis[100,101]. Estos pili chaperona-acomodador se unen a glucoesfingolípidos que contienen el disacárido galactosa(α1-4) galactosa, situados en la superficie de células epiteliales en el riñón humano[127,128]. Se ha confirmado un papel para las fimbrias P en la patogenia de las ITU porque una cepa con una mutación en *papG* (el gen que codifica la adhesina de la punta de la fimbria P) colonizó el riñón de monos cynomolgus durante un período más corto y produjo menos daño que la cepa de tipo salvaje de la que derivó[129]. Sin embargo, las fimbrias P siguen sin cumplir completamente los postulados moleculares de Koch, ya que no se llevaron a cabo los estudios de complementación. Junto con las fimbrias de tipo 1 y P, ECPEx puede expresar muchos otros tipos de pilus y adhesinas no pilus[26,130-132]; no se han estudiado bien los papeles desempeñados por estos factores en el establecimiento de la ITU por *E. coli*. Aparte de la adhesión, otros atributos implicados en la patogenia de las ITU por *E. coli* engloban la producción de las toxinas hemolisina[61] y el factor necrosante citotóxico (comentado más adelante)[133]; la capacidad para secuestrar hierro[71]; la producción de antígeno O, cápsula y otros polisacáridos extracelulares[88,134,135], y la expresión de genes reguladores[136,137]. Pueden encontrarse más detalles sobre los aspectos clínicos de las ITU por *E. coli* en otras partes (v. cap. 69).

E. coli es una de las principales causas de bacteriemia, sepsis y meningitis neonatal, históricamente segunda sólo tras *Streptococcus agalactiae* en este sentido. Sin embargo, con estrategias mejoradas para prevenir infecciones causadas por esta última especie, ha aumentado su importancia relativa. Los estudios en recién nacidos con bacteriemia por *E. coli* y los experimentos en ratas neonatales han demostrado que la meningitis es mucho más probable cuando la concentración de la bacteriemia por *E. coli* supera las 10^3 unidades formadoras de colonias/ml de sangre[138]. Las cepas de *E. coli* que causan meningitis neonatal expresan a menudo la cápsula K1 que facilita esta elevada concentración de bacteriemia. Aunque la cápsula de ácido polisiálico, que no puede distinguirse de la de las cepas del grupo B de *Neisseria meningitidis,* es uno de los tipos más comunes producidos por *E. coli,* se expresa mediante un porcentaje desproporcionado de aislados de meningitis neonatal[109,139]. Además de su papel en la resistencia frente al suero, parece que la cápsula K1 facilita la supervivencia de las bacterias cuando atraviesan la barrera hematoencefálica[87]. Muchas cepas aisladas de recién nacidos con sepsis o meningitis expresan fimbrias S, miembros de la familia de fimbrias chaperona-acomodador que se unen a los oligosacáridos contenedores de ácido siálico, que puede encontrarse en las células endoteliales del cerebro y células del riñón humano[140-142]. La expresión de las fimbrias P también es común entre estas cepas[109]. Las cepas aisladas de sepsis y meningitis neonatales suelen expresar toxinas, tales como hemolisina, factor necrosante citotóxico y toxina distensora citoletal[109,143]. El factor necrosante citotóxico, que se encuentra casi de forma exclusiva en las cepas que producen hemolisina y está codificado con frecuencia de manera adyacente al operón de la hemolisina[144,145], afecta al citoesqueleto de la célula huésped mediante la desaminación de los miembros de la familia Rho de guanosina trifosfatasas pequeñas que regulan la formación de filamentos de actina[146]. Los mutantes con alteraciones en el gen *cnf* tienen menos capacidad para invadir las células endoteliales del cerebro humano in vitro y para entrar en el líquido cefalorraquídeo in vivo. Se ha explotado esta capacidad para invadir las células endoteliales del cerebro humano a fin de identificar otros genes que pueden desempeñar un papel en atravesar la barrera hematoencefálica[147,148]. Entre las cepas de *E. coli* que causan meningitis neonatal, el serotipo O18:K1:H7 es especialmente común, y las cepas que pertenecen a este clon se han utilizado como prototipos en la investigación. Resulta interesante que las cepas del mismo serotipo se encuentren a menudo en casos de cistitis y pertenezcan al mismo clon, un hallazgo que apoya el concepto de que ECPEx puede causar distintos tipos de infecciones[149].

Se sabe muy poco sobre la patogenia de las infecciones por *E. coli* extraintestinal diferentes de las ITU y la meningitis neonatal.

E. coli *enterotoxigénica*

E. coli puede provocar diarrea mediante, como mínimo, seis mecanismos diferentes cada uno asociado a un patotipo distinto con determinantes de virulencia característicos que contribuyen a sus mecanismos patogénicos[150]. Cinco de estos patotipos, para los cuales se dispone al menos de alguna información sobre los mecanismos patogénicos, se

incluyen en el análisis de este capítulo. El primer patotipo de *E. coli* diarreogénica para el que se aclararon los grandes rasgos de la patogenia fue *E. coli* enterotoxigénica (ECET).

Las cepas de ECET son una causa común y grave de diarrea infantil en todo el mundo en vías de desarrollo y una causa principal de diarrea en viajeros que visitan estos países[150,151]. Los brotes también afectan a los países desarrollados[152]. Las infecciones por ECET se adquieren mediante la ingestión de agua o alimentos muy contaminados, por lo que se deben a un fallo de las condiciones de salubridad. Las infecciones causadas por ECET oscilan desde los portadores asintomáticos hasta enfermedades graves tipo cólera. El síntoma predominante es la diarrea acuosa, que puede acompañarse de náuseas y calambres. Los vómitos, los calambres fuertes y la fiebre no son graves, y las heces no contienen sangre, moco o leucocitos fecales. El período de incubación va desde unas pocas horas hasta 2 días, y los síntomas suelen durar menos de 5 días.

La patogenia de la infección por ECET, tal como se entiende en la actualidad, implica la adherencia a las mucosas y la secreción de líquidos mediada por toxinas. Los genes que codifican las toxinas, y muchos de los genes que codifican las adhesinas, se encuentran en plásmidos. Sin embargo, la reciente investigación se ha basado en los loci cromosómicos que pueden estar implicados en la adherencia y la secreción de toxinas[153-156].

Por razones históricas, los pili de ECET se conocen como antígenos de factores de colonización (p. ej., CFAI, CFAIII) o antígenos de superficie de coli (p. ej., CS3, CS6). Estos apéndices contienen pili del tipo chaperona-acomodador clásicos, fibrillas de tipo chaperona-acomodador más delgadas y más rígidas y pili de tipo IV. Algunas cepas expresan factores no fimbriales que no se asocian a orgánulos detectables. Se han descrito más de 20 de estos factores relacionados con pilus[157]. Son frecuentes las cepas de ECET que producen varios de estos factores al mismo tiempo y cepas que no generan ninguno de los factores conocidos[158]. Se supone que los factores de colonización de ECET median la fijación a la mucosa del intestino delgado. Los experimentos que utilizan cepas de ECET que infectan naturalmente animales han demostrado que la expresión de estos pili es necesaria para la colonización y los signos de enfermedad. En experimentos con voluntarios adultos, la inmunidad frente a la enfermedad por ECET puede probarse mediante la reexposición a la misma cepa, pero no a una cepa heteróloga[159]. Se piensa que la diversidad de los factores de colonización que las cepas de ECET pueden expresar es un factor principal para que los niños en los países en vías de desarrollo padezcan brotes múltiples de diarrea por ECET. Según esta teoría, los adultos en los países en vías de desarrollo están protegidos de la enfermedad tras la exposición repetida a múltiples cepas de ECET a lo largo de su vida, mientras que los viajeros a esos países son susceptibles. Recientemente, una proteína segregada (EtpA) producida por muchas cepas de ECET, aunque no todas, ha demostrado ser importante para la colonización en un modelo murino, para unirse a las puntas de los flagelos y para potenciar la adherencia a las células intestinales[160,161].

Las cepas de ECET pueden expresar una de las dos enterotoxinas o las dos, conocidas como enterotoxina termolábil y enterotoxina termoestable, que son responsables de la diarrea secretoria observada en enfermos sintomáticos. La enterotoxina termolábil está íntimamente relacionada con la toxina del cólera, tiene una estructura cuaternaria casi idéntica[162] y un mecanismo de acción similar. Al igual que la toxina del cólera, la enterotoxina termolábil se compone de una subunidad A catalítica única y un pentámero de subunidades B de unión a receptor idénticos, que se secretan, como la holotoxina, a través de un T2SS[156]. Las subunidades B se unen al glucolípido asialo-GM_1 en la membrana apical de los enterocitos. Después de la endocitosis y el paso a través del aparato de Golgi, la subunidad A se abre camino hacia su objetivo en la membrana basolateral: la subunidad reguladora de una proteína G heterotrimérica, $G\alpha_S$. La subunidad A es una adenosina difosfato ribosiltransferasa que escinde nicotinamida adenina dinucleótido y une adenosina difosfato-ribosa a $G\alpha_S$ de manera covalente, bloqueando la proteína en su forma activa, de tal forma que ésta, a su vez, activa de modo constitutivo su objetivo, la adenililciclasa. Las concentraciones elevadas de adenosina monofosfato cíclico resultantes conducen a la activación de proteincinasa A, que fosforila y activa el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. Por tanto, una cascada compleja conduce a la secreción activa de cloruro y, cuando le siguen de manera pasiva agua y sodio, a la secreción líquida copiosa en la luz del intestino delgado. La enterotoxina termoestable es una molécula muy diferente a enterotoxina termolábil. La enterotoxina termoestable es un pequeño péptido que contiene seis residuos de cisteína implicados en tres enlaces disulfuro intramoleculares. Se asemeja a una hormona peptídica de mamífero, la guanilina, y se une al receptor de la guanilina, una guanosina trifosfatasa que se encuentra en la membrana apical[163]. Las concentraciones elevadas de guanosina monofosfato cíclico resultantes conducen a la activación de la proteincinasa G, fosforilación de regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística y secreción de cloruro[164].

El diagnóstico de la infección por ECET no suele confirmarse, pues se basa en la detección de los genes que codifican la enterotoxina termolábil y enterotoxina termoestable mediante PCR o sondas de ADN o en ensayos para determinar la actividad biológica de dichas toxinas.

Los viajeros a áreas endémicas pueden reducir el riesgo de infección por ECET si siguen de manera estricta el consejo en cuanto a la ingestión de alimentos y agua seguros[151]. Aquellos que deseen evitar la diarrea del viajero sólo deberían ingerir bebidas embotelladas, evitar el hielo, abstenerse de carne y verduras que no se sirvan muy calientes y rechazar la fruta que no puedan pelar ellos mismos. Los alimentos envasados deshidratados o enlatados no conllevan riesgo. El uso profiláctico de comprimidos de subsalicilato de bismuto también puede reducir el riesgo de diarrea del viajero, si bien comporta algunos inconvenientes[165]. El desarrollo de una vacuna segura y eficaz de ECET ha sido el objetivo de numerosos laboratorios durante muchos años, pero se ve obstaculizado por la heterogeneidad de los determinantes antigénicos necesarios para la inmunidad protectora.

El tratamiento de todas las enfermedades diarreicas se basa, en primer lugar y ante todo, en proporcionar una reposición adecuada de los líquidos, por vía oral o, si fuera preciso, parenteral. La información adicional sobre el tratamiento de las infecciones por ECET puede deducirse de los ensayos que contienen enfermos con diarrea del viajero, muchas de las cuales están causadas por ECET. El tratamiento precoz con un agente que frena la motilidad, como la loperamida, puede reducir los síntomas. El tratamiento de combinación con una fluoroquinolona y loperamida parece proporcionar la respuesta más rápida[166]. Las alternativas a las fluoroquinolonas son azitromicina y rifamixina[167,168]. Estos medicamentos se pueden administrar a los viajeros para su uso si la diarrea aparece durante un viaje a un país endémico.

E. coli *enteropatogénica*

Las cepas de *E. coli* enteropatogénica (ECEP) se definen por el efecto de fijación y borramiento característico que producen tras la interacción con células epiteliales (fig. 218-3) y por el hecho de que no generan toxinas Shiga[169]. Las cepas típicas de ECEP son portadoras de un plásmido de factor de adherencia ECEP de gran tamaño que codifica los pili formadores de haces (BFP, *bundle-forming pili*)[93] y la capacidad de formación de microcolonias en las células en cultivo tisular, un patrón denominado adherencia localizada (fig. 218-4A)[170,171]. Las cepas de ECEP se identificaron, en primer lugar, como la causa de brotes devastadores de diarrea neonatal adquirida en la comunidad y nosocomial en la década de 1940[172], pero en la actualidad estos brotes raramente provocan enfermedad en el mundo desarrollado. No obstante, los ECEP siguen siendo una causa principal de diarrea grave en los lactantes de los países en vías de desarrollo[173-178]. Por otra parte, las cepas atípicas que carecen de BFP se están convirtiendo en una causa importante de diarrea en los niños de los países desarrollados[179-181]. Parece que las infecciones por ECEP se adquieren principalmente por la diseminación persona a persona, y los hospitales siguen siendo una fuente de infección[182-184]. Las infecciones debidas a ECEP son difíciles de distinguir de aquéllas con otras causas; entre los síntomas aparecen diarrea acuosa, a veces acompañada por fiebre, y vómitos poco relevantes[185]. Sin embargo, las infecciones por ECEP pueden ser graves, los vómitos pueden dificultar la rehidratación oral y quizá llegue a producirse deshidratación potencialmente mortal[174,186,187]. Además,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

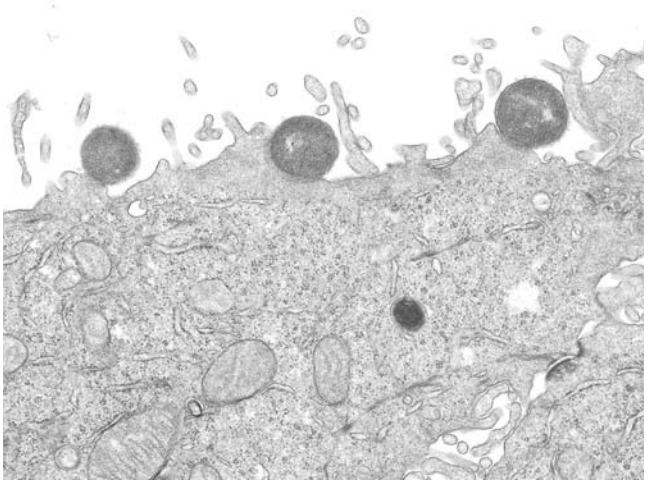


Figura 218-3 Microfotografía al microscopio electrónico de transmisión de *E. coli* enteropatogénica que infecta a una célula de cultivo tisular que demuestra el efecto de fijación y borramiento. Obsérvense la pérdida de microvilli, la fijación íntima de las bacterias a la célula y el pedestal a modo de copa compuesto por proteínas del citoesqueleto a las que se fijan las bacterias. Los efectos de fijación y borramiento también se ven con cepas de *E. coli* enterohemorrágicas y cepas de *E. albertii*.

la enfermedad causada por ECEP puede ser prolongada y dar como resultado pérdida de peso, malnutrición y muerte[188].

La característica histopatológica de la infección por ECEP, el efecto de fijación y borramiento, implica la fijación íntima de las bacterias a la superficie apical de las células epiteliales intestinales, acompañada de la pérdida (borramiento) de microvilli y la formación de un pedestal a modo de copa, compuesto por actina y otras proteínas citoesqueléticas sobre las que descansan las bacterias[189,190]. El efecto de fijación y borramiento está dirigido por una isla de patogenicidad de 41 genes, conocida como el locus de borramiento de los enterocitos, que codifica un T3SS (v. Sistemas de secreción y toxinas), la adhesina de membrana externa, la intimina, el receptor de la intimina translocado y proteínas reguladoras y efectoras[191-193]. Otros efectores translocados en las células por el T3SS se codifican fuera del locus de borramiento de los enterocitos[194]. El T3SS de ECEP tiene una proteína de translocación inusual, conocida como EspA, que forma una extensión filamentosa de la aguja y conecta las bacterias a las células huésped[195]. Se cree que el receptor de la intimina translocado transita por un canal central en el filamento EspA, pasa a través de un supuesto poro en la membrana de la célula huésped, formada por las proteínas EspB y EspD, y más tarde se inserta en la membrana de la célula huésped, donde sirve como el receptor de la intimina[52]. En voluntarios se ha demostrado que EspB es necesario para la virulencia[196]. La intimina, un factor de virulencia de ECEP probado[197], sobresale de la superficie de las bacterias y se une al receptor de la intimina translocado en una razón de dos moléculas de intimina por un dímero del receptor de la intimina translocado[49]. Cuando el receptor de la intimina translocado se une a la intimina, se fosforila por una tirosina cinasa del huésped desconocida, y luego una cascada de acontecimientos conduce a la activación de la maquinaria de la formación de filamentos y de nucleación de la actina N-WASP y Arp2/3 del huésped y de la formación del pedestal[198-200]. Por tanto, la ECEP lleva su propio receptor, lo inyecta en el interior de células huésped, se une a él y lo utiliza para modificar la arquitectura de la célula huésped.

Las cepas típicas de ECEP que poseen un plásmido de factor de adherencia de ECEP que codifica BFP pueden ser más patogénicas que las típicas cepas de ECEP[201,202]. Se ha probado que tanto el plásmido de EAF como el BFP son factores de virulencia[94,203]. Como el BFP se agrega para dar haces a modo de cuerda (v. fig. 218-2C) y su expresión se asocia a autoagregación reversible de las bacterias en cultivo y adherencia localizada, se cree que los BFP median la adherencia inicial a las bacterias y la posterior dispersión de éstas desde la superficie

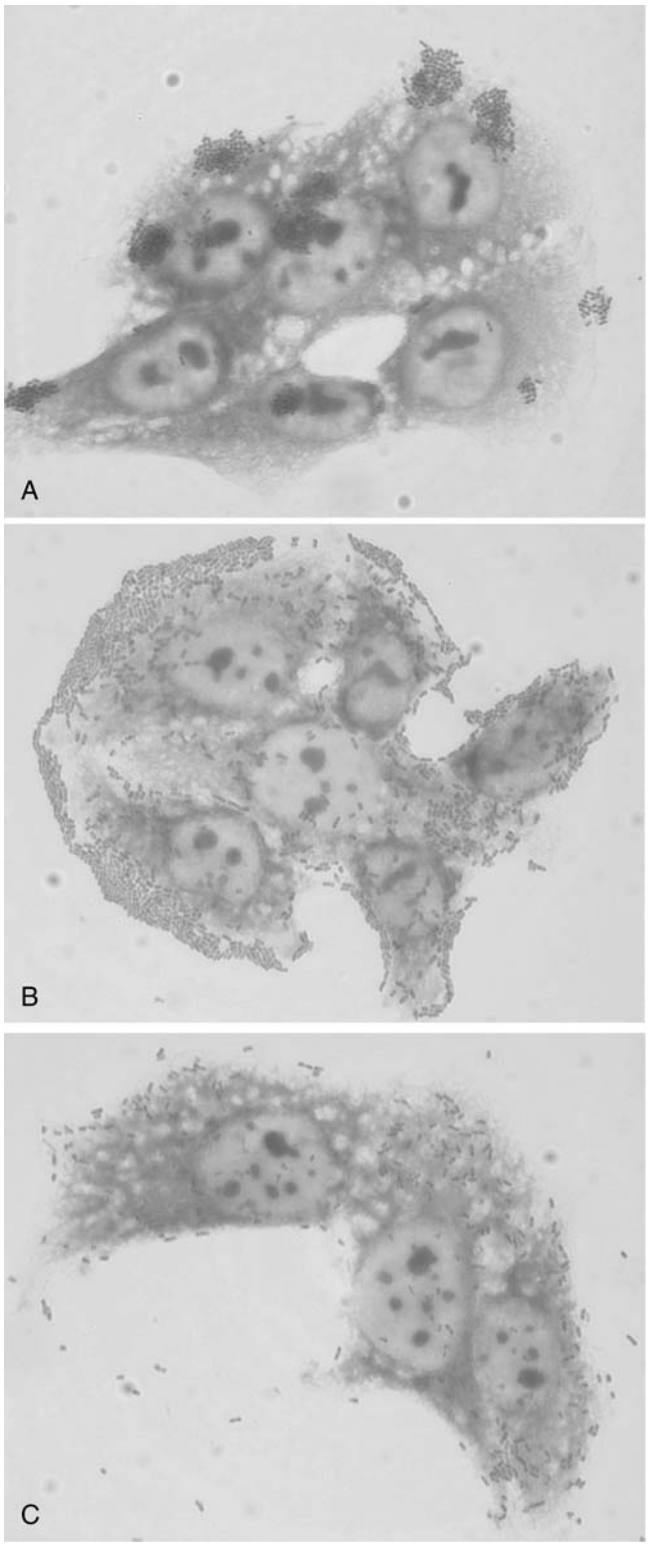


Figura 218-4 Patrones de adherencia tisular presentes en varios patotipos de *E. coli* que causan diarrea. A, El patrón de adherencia localizada mostrado por cepas típicas de *E. coli* enteropatogénicas se caracteriza por microcolonias tridimensionales separadas de bacterias. **B,** El patrón de adherencia agregativa mostrado por cepas de *E. coli* enteroagregativas se caracteriza por agregados de «ladrillos apilados» bidimensionales asociados tanto a células huéspedes como al sustrato de cristal o de plástico. **C,** Las cepas de *E. coli* de adherencia difusa se adhieren individualmente de forma aleatoria a las células del cultivo tisular.

intestinal. Adicionalmente, parte del BFP también se une a los glucoconjugados de la célula huésped que contienen *N*-acetilactosamina[204]. La importancia relativa del BFP, la EspA y la intimina en la unión al epitelio intestinal es un tema de debate, pero una cepa triple mutante incapaz de expresar cualquiera de estas tres adhesinas no se adhiere en cantidad detectable a las células[205].

No se entiende completamente el mecanismo por el que las cepas de ECEP causan diarrea. De hecho, hay evidencia de que varios factores pueden estar implicados, incluidos la pérdida del área de superficie de microvellosidades, la relajación de uniones firmes y la secreción directa de líquido.

El diagnóstico de infecciones por ECEP radica en la detección de los genes codificadores de los factores de virulencia específicos mediante el uso de sondas de ADN o PCR con objetivos tales como el gen *eae,* que codifica la intimina, el gen *bfpA,* que codifica la subunidad estructural de BFP, y los genes *stx,* que codifican las toxinas Shiga (que no existen en las cepas de ECEP)[206]. De forma alternativa, los ensayos de cultivo tisular para el patrón de adherencia localizada son muy específicos para la ECEP, pero no detectan cepas atípicas.

Desde la década de 1940 se ha observado que la lactancia materna es muy protectora ante la infección por ECEP, y estudios recientes siguen confirmando este hallazgo[184,207-209]. La leche materna contiene factores que se encuentran tanto en las fracciones lipídicas como de inmunoglobulina que inhiben la adherencia de ECEP, incluidos, en mujeres en áreas endémicas, anticuerpos contra intimina, BFP, EspA y EspB[210-214]. En la actualidad no existe ninguna vacuna para prevenir la ECEP. El tratamiento de la infección por ECEP se basa, en primer lugar, en la reposición de líquidos, que puede requerir las vías de administración parenteral en niños que presentan vómitos profusos. La enfermedad leve por ECEP no requiere tratamiento antimicrobiano, pero los antibióticos pueden acortar la duración de la enfermedad en aquéllos con enfermedad más grave[215,216]. Por desgracia, las cepas de ECEP son a menudo resistentes a múltiples antibióticos[217-219].

E. coli *enterohemorrágica y otras cepas de* E. coli *productoras de toxinas Shiga*

Las toxinas Shiga (también denominadas verotoxinas) son citotoxinas codificadas por bacteriófagos relacionadas que bloquean la síntesis de proteínas e inducen la muerte de la célula huésped. Las cepas que producen toxinas Shiga pueden causar enfermedad de gravedad variable como diarrea acuosa, diarrea sanguinolenta, colitis hemorrágica, síndrome hemolítico urémico (SHU) y muerte[220]. Entre las cepas de *E. coli* que generan toxinas Shiga (ECTS), aquellas que comparten con las cepas de ECEP la capacidad para provocar el efecto de fijación y borramiento codificado por la isla de patogenicidad locus de borramiento de enterocitos se conocen como *E. coli* enterohemorrágicas (ECEH) (fig. 218-5). Las cepas de ECEH, sobre todo las que pertenecen al serotipo O157:H7, han sido responsables de brotes más grandes de infección, tienen tasas más elevadas de complicaciones y parecen más patogénicas que cepas de ECTS no ECEH. El reservorio de cepas de ECEH es el tracto gastrointestinal de ganado joven y otros mamíferos herbívoros grandes, pero estas cepas pueden sobrevivir durante largos períodos en el medio ambiente, incluso con pH muy bajo, y pueden proliferar en vegetales y otros alimentos y bebidas. Los brotes suelen relacionarse con el consumo de carne picada poco cocinada o productos agrícolas, pero puede aparecer a partir de una amplia variedad de otras fuentes de alimentos, aguas potable y de recreo, por contacto con animales y mediante contacto directo persona a persona[221-225]. La baja dosis infecciosa de cepas de ECEH, que se calcula inferior a 100 microorganismos[226], facilita sin duda la transmisión de los mismos. Las infecciones por ECEH se manifiestan con el inicio de calambres abdominales fuertes, que pueden progresar a diarrea acuosa y sanguinolenta. La ausencia frecuente de fiebre y la aparición de hematoquecia franca pueden desviar al médico y hacer que considere diagnósticos no infecciosos tales como la intususcepción en niños, la enfermedad intestinal inflamatoria en adultos jóvenes o la isquemia intestinal en los ancianos[227]. La infección por ECEH es la causa principal de SHU y la más grave de insuficiencia renal en niños, ya que puede ocurrir en un 5-10% de personas durante los brotes por ECEH, y suele venir anunciada por una elevada leucocitosis. Los niños menores de 5 años y los ancianos son más propensos a desarrollar SHU que quienes se encuentran entre las edades extremas. El SHU es una anemia hemolítica microangiopática marcada por la aparición de esquistocitos, trombocitopenia e hiperazoemia. Aunque los riñones son los órganos diana más vulnerables, puede aparecer isquemia en cualquier tejido a causa de trombosis capilar y de los grandes vasos. Otros órganos afectados a menudo son: el cerebro (accidentes cerebrovasculares), los ojos (ceguera) y el colon (isquemia intestinal). En los adultos, la afectación del cerebro y de otros órganos suele conducir al diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica. El SHU conlleva un riesgo del 12% de muerte o enfermedad renal de estadio final. El 25% de los supervivientes presenta secuelas renales a largo plazo, tales como hipertensión, proteinuria o insuficiencia renal[228].

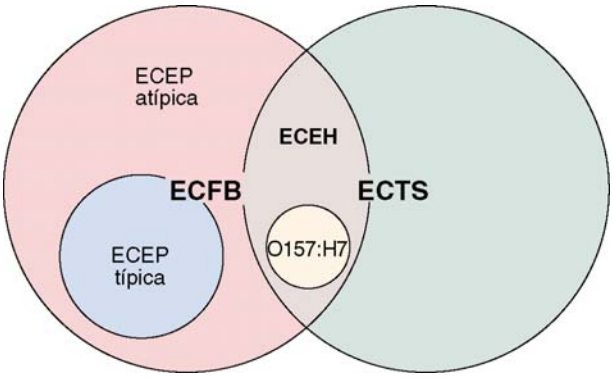


Figura 218-5 Diagrama de Venn que ilustra la relación entre cepas de *E. coli* enteropatogénicas (ECEP) y de *E. coli* productoras de toxina Shiga (ECTS). Tanto los subconjuntos de ECEP como de *E. coli* enterohemorrágica (ECEH) de cepas de ECTS son capaces de producir el efecto de fijación y borramiento, y a veces se denominan *E. coli* de fijación y borramiento (ECFB). El serotipo O157:H7 es el clon más relevante de ECEH. ECEP puede dividirse en cepas típicas que generan pili formadores de haces y muestran adherencia localizada y cepas atípicas sin estas propiedades. *(Adaptada de Donnenberg MS, Whittam TS. Pathogenesis and evolution of virulence in enteropathogenic and enterohemorrhagic Es-cherichia coli.* J Clin Invest. *2001;107:539-548.)*

Los principales factores de virulencia de las cepas de ECTS son un grupo de citotoxinas relacionadas denominadas toxinas Shiga. Stx1 es virtualmente idéntica a la toxina producida por *Shigella dysenteriae* de tipo 1 y Stx2 comparte un alto grado de semejanza de secuencias y características funcionales idénticas. Las toxinas Shiga están codificadas sobre bacteriófagos temperados[229]. Resulta relevante el hecho de que estos bacteriófagos se hallan inducidos y lisan las cepas de *E. coli* que los albergan cuando las células son sometidas a algún tipo de estrés, como la exposición a determinados antibióticos[230]. Como resultado, se liberan concentraciones elevadas de toxinas Shiga. Dichas toxinas tienen cinco subunidades B idénticas que se unen a globotriaosilceramidas y glucoesfingolípidos relacionados (el mismo receptor utilizado por las fimbrias P y el parvovirus B19)[231]. Después de la endocitosis y el transporte retrógrado al retículo endoplásmico[232], la única subunidad A catalítica cataliza la despurinación de un residuo específico de adenina en el ARN ribosómico 28S, haciendo que el ribosoma se vuelva no funcional. La diseminación de la toxina desde el tracto gastrointestinal a través del torrente sanguíneo se ve facilitada por su unión a leucocitos[233]. Las células endoteliales son susceptibles de intoxicación y pueden ser las células diana más relevantes en el SHU inducido por ECEH[234]. Se cree que la intoxicación de las células endoteliales provoca un aumento de la expresión de procoagulantes y la posterior trombosis microvascular[235].

Aparte de las toxinas Shiga, las cepas de ECEH (pero no las cepas de ECTS no ECEH) albergan la isla de patogenicidad locus de borramiento de enterocitos, y pueden inducir el efecto de fijación y borramiento[236]. La mutación del gen que codifica la intimina de una cepa de ECEH O157:H7 produjo una reducción de la colonización de lechones[237], pero no afectó a las complicaciones neurológicas que son manifestaciones de la toxina Shiga[238].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La infección por ECTS se debería sospechar en cualquier enfermo con diarrea extremadamente sanguinolenta, y habría de considerarse en cualquier persona con diarrea y calambres. El diagnóstico de infección por ECTS resulta vital, debido a la importancia que tiene reconocer posibles brotes y actuar para prevenir infecciones posteriores[227]. El laboratorio debe ser notificado de que se sospecha una infección por ECTS debido a que muchos laboratorios no estudian de manera rutinaria estas cepas. Las placas de agar de sorbitol-MacConkey se pueden utilizar para detectar colonias O157:H7, pero son necesarias las pruebas de confirmación, y estas placas no identifican las cepas de ECTS de otros serotipos. Para ello se pueden efectuar técnicas inmunológicas para la toxina Shiga o PCR para detectar los genes *stx*.

El tratamiento de la infección por ECEH se realiza completamente con medidas de soporte. Los antibióticos están contraindicados en la actualidad debido a que pueden inducir la expresión y liberación de toxinas Shiga, y debido a que en algunos estudios se ha observado que su uso se asocia a un riesgo mayor de SHU en los niños con infección por ECEH[239]. Todavía no se ha determinado si hay algún antibiótico que sea seguro. Se están realizando estudios sobre modalidades terapéuticas alternativas como los receptores de la toxina solubles y los anticuerpos antitoxina monoclonales humanizados[240-243]. En un ensayo clínico efectuado con asignación aleatoria y control doble ciego, un análogo del receptor de la toxina administrado por vía oral no tuvo utilidad en los pacientes con SHU; sin embargo, esta estrategia todavía no ha sido evaluada en pacientes antes del inicio del SHU[244].

El riesgo de infección por ECTS puede reducirse siguiendo prácticas seguras en la manipulación y preparación de los alimentos, y en otras áreas de higiene. La carne picada debería cocinarse a 68,3 °C[225] o hasta que «los jugos salgan claros»; habría de prevenirse la contaminación cruzada entre carne cruda y alimentos que deben servirse sin posterior cocción; tendrían que evitarse los zumos y la leche no pasteurizados; debería tenerse cuidado para evitar que los lactantes y los niños sin control de los esfínteres defequen en áreas de piscinas públicas, y habría que lavarse las manos después de tocar animales en granjas y zoológicos de animales domésticos. Los investigadores están adoptando diversos enfoques para desarrollar una vacuna, incluida una vacuna conjugada proteína-polisacárido O157, vacunas con toxoides Shiga, proteínas segregadas por el T3SS, cubiertas celulares y vacunas con intimina[245-249]. Tales vacunas, y otras estrategias preventivas, deben dirigirse tanto al ganado como a los seres humanos.

E. coli *enteroagregativa*

E. coli enteroagregativa (ECEA) puede considerarse una infección emergente verdadera tanto por su relativamente reciente descripción como por su aparente aumento en importancia en algunos entornos. Las cepas de ECEA, reconocidas por primera vez como causa de diarrea en 1987[250], se definen por su patrón agregativo de adherencia a las células de cultivos tisulares (v. fig. 218-4B). Estas bacterias forman acumulaciones bidimensionales cuando se adhieren a células in vitro, a portaobjetos de vidrio, a plástico o a la mucosa intestinal[251,252]. Varios estudios de casos y controles, pero no todos, han revelado que las cepas de *E. coli* con este patrón de adherencia se aíslan con una frecuencia creciente de niños con diarrea aguda en países en vías de desarrollo y desarrollados[253]. Además, los estudios con voluntarios han confirmado la patogenicidad de una cepa de ECEA, pero no de otras[254]. Esta y otras evidencias indican que las cepas de ECEA son heterogéneas, y algunas pueden ser más patogénicas que otras[255,256]. Es importante tener en cuenta que los estudios han relacionado las cepas de ECEA con diarrea crónica[257-259]. La ECEA se ha asociado también a diarrea del viajero en frecuencias que compiten con las registradas para ECET[260,261]. Las cepas de ECEA también se han considerado causa de diarrea persistente en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[262-264]. Las descripciones clínicas de la infección por ECEA son escasas, pero la infección en sí misma se ha relacionado con cólico intestinal, hematoquecia y moco[254,265-267]. La infección por ECEA, sintomática o no, también se ha asociado a la producción de interleucina 8 intestinal y retraso del crecimiento[268].

No se conoce del todo la patogenia de la enfermedad por ECEA. Las cepas de ECEA causan lesión de las mucosas, con pérdida de microvilli y muerte celular cuando se adhieren a células epiteliales colónicas polarizadas o mucosa colónica humana extraída[252]. La adherencia agregativa se ha relacionado con la expresión de varias adhesinas de tipo chaperona-acomodador codificados por plásmidos conocidos como fimbrias de adherencia agregativa (p. ej., AAF/I, AAF/II) y que están relacionadas con la familia Dr de adhesinas también existente en algunas cepas de *E. coli* con adherencia difusa y uropatógenas[269-271]. Sin embargo, muchas cepas que presentan adherencia agregativa no expresan ninguno de estos tipos fimbriales. AggR, un regulador positivo de la expresión de operones fimbriales de adherencia agregativa, está presente en una mayoría de cepas de ECEA y parece ser específico para este patotipo. Se piensa que la dispersina, una proteína de superficie secretada por las cepas de ECEA reconocida por anticuerpos de voluntarios tras la infección experimental, desempeña un papel en la limitación de la agregación de las cepas[272]. Se han descrito varias toxinas que son expresadas por algunas, pero no todas, las cepas de ECEA. La enterotoxina termoestable anteroagregativa se asemeja a la enterotoxina termoestable, y parece actuar mediante un mecanismo similar, pero se encuentra en numerosas cepas de *E. coli* no ECEA[273]. La enterotoxina codificada por plásmido es un miembro de la familia SPATE (v. Sistemas de secreción y toxinas). Causa el redondeo y la separación de las células en cultivos celulares y dilatación de las criptas y lesión celular en explantes intestinales humanos[274,275].

Puede sospecharse un diagnóstico de infección por ECEA en el entorno adecuado (diarrea aguda en niños o viajeros recientes, diarrea persistente en niños o pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana), pero la confirmación requiere que se realicen ensayos de adhesión en cultivos tisulares[250]. Se ha informado de una prueba sencilla para identificar ECEA que consiste en la formación de acúmulos en el caldo de Mueller-Hinton, pero puede requerir confirmación[276,277]. Las sondas de ADN y las pruebas de PCR pueden ser útiles, pero aún no han sido comercializadas. Como las cepas que presentan adherencia agregativa son muy heterogéneas y pueden variar en cuanto a la patogenicidad, y dado que los microorganismos ECEA se aíslan con frecuencia de individuos asintomáticos, es difícil asegurar que una cepa de ECEA aislada de un paciente con diarrea es la causa de sus síntomas.

La información en cuanto a la prevención y el tratamiento de las infecciones por ECEA es escasa. Se debe suponer que los métodos inespecíficos para prevenir otras infecciones entéricas por *E. coli* serían efectivos también para la ECEA. No existe vacuna. Se ha informado de que personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana y los viajeros pueden beneficiarse del tratamiento de las infecciones por ECEA con fluoroquinolonas, pero ningún estudio tenía un diseño prospectivo, aleatorio, controlado por placebo, no cruzado[267,278]. Al igual que las cepas de ECEP, las cepas de ECEA suelen ser resistentes a múltiples antibióticos[279].

E. coli *enteroinvasiva*

Como las cepas de *E. coli* enteroinvasivas (ECEI) son muy similares a las cepas de *Shigella* en cuanto a las características clínicas y la patogenia, aquí se tratan de forma breve. Al igual que *Shigella,* las cepas de ECEI tienen un gran plásmido de invasión que codifica un T3SS que permite a las bacterias invadir las células epiteliales, escapar del fagosoma, multiplicarse en el citoplasma, usurpar la máquina de ensamblaje de los filamentos de actina del huésped y diseminarse directamente de célula a célula. De hecho, a diferencia de la mayoría de las *E. coli,* tanto las cepas de ECEI como de *Shigella* suelen ser inmóviles, no pueden fermentar la lactosa y, debido a una deleción cromosómica, son lisina descarboxilasa negativas[280]. Se distinguen sobre todo de *Shigella* porque las cepas de ECEI fermentan la glucosa y la xilosa[92]. El fenotipo patológico de las cepas de ECEI y de *Shigella* es un ejemplo notable de evolución convergente que implica ganancia de plásmidos similares y ganancia y pérdida de loci cromosómicos, ya que las cepas de ECEI y de *Shigella* representan cada una varios linajes evolutivos distintos dentro del género *Escherichia*[1,281,282]. Al igual que *Shigella,* ECEI puede conducir a diarrea acuosa, susceptible de progresar a disentería, caracterizada por fuertes calambres abdominales, fiebre, tenesmo y paso frecuente de heces de pequeño volumen que pueden contener moco y sangre. A partir de un estudio con voluntarios, se ha calculado que la dosis infecciosa de ECEI es de

aproximadamente 10^8 bacterias, mucho mayor que la de *Shigella*[283]. Las cepas de ECEI se detectan en cultivo como colonias lactosa-negativas, y se confirman por sondas de ADN o por PCR para genes asociados a la virulencia. Mediante analogía con las infecciones por *Shigella,* se supone que el tratamiento antibiótico de la infección por ECEI puede acortar la duración de la enfermedad, pero la infección por ECTS debe excluirse antes del inicio del tratamiento.

Otros patotipos de E. coli *y especies de* Escherichia

Diversos estudios epidemiológicos han aportado pruebas de que las cepas de *E. coli* que se adhieren a las células de cultivo tisular en un patrón difuso (v. fig. 218-4C) se asocian a diarrea, sobre todo en niños mayores[177,284-286]. Sin embargo, no se han cumplido los postulados de Koch en los estudios con voluntarios[287]. Está claro que dichas cepas, al igual que las de ECEA, son bastante homogéneas, y algunas quizá sean más patogénicas que otras[256].

Además de *E. coli,* el género *Escherichia* contiene otras especies, incluidas *Escherichia blattae, Escherichia fergusonii* y *Escherichia vulneris,* pero éstas raramente se aíslan de infecciones humanas. En 1991, Albert y cols.[288] informaron de que una cepa de *Hafnia alvei* aislada en cultivo puro de las heces de un lactante con diarrea en Bangladesh tenía propiedades patogénicas similares a las de ECEP. Más tarde se aislaron cepas similares de pacientes adicionales[289]. Estudios de ADN adicionales revelaron que estas cepas, aunque similares a *H. Alves* desde el punto de vista de la bioquímica, pertenecen al género *Escherichia* y se ha propuesto una nueva especie denominada *Escherichia albertii*[290,291]. Esta especie también incluye cepas clasificadas previamente de manera errónea como *Shigella boydii* serotipo 13 que poseen el gen que codifica la intimina[292].

KLEBSIELLA

Tres especies en el género *Klebsiella* se asocian a enfermedad en humanos: *Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella granulomatis*. Los microorganismos antes conocidos como *Klebsiella ozaenae* y *Klebsiella rhinoscleromatis* se consideran subespecies que no fermentan de *Klebsiella pneumoniae,* las cuales se asocian a manifestaciones clínicas características. Con dichas excepciones, las cepas dentro de este género fermentan la lactosa, la mayoría produce colonias sumamente mucoides en placas, debido a la producción de una cápsula de polisacárido abundante, y todas son inmóviles.

K. pneumoniae es un patógeno principal capaz de causar ITU, absceso hepático y neumonía en personas por lo demás sanas. Sin embargo, casi todas las infecciones causadas por *K. pneumoniae* se adquieren en el hospital y/u ocurren en quienes se encuentran debilitados por varias enfermedades subyacentes[293]. Aparte de neumonía e ITU, las infecciones nosocomiales causadas por *K. pneumoniae* engloban infecciones de las heridas, infecciones de dispositivos intravasculares y otros dispositivos invasivos, infecciones de las vías biliares, peritonitis y meningitis. *K. pneumoniae* puede producir ITU en individuos con tractos urinarios normales, así como patológicos, y es segunda, sólo después de *E. coli,* como origen de bacteriemia que resulta de ITU[294-296]. Las ITU debidas a *K. pneumoniae* no tienen características clínicas que las distingan de las provocadas por otras especies bacterianas. La neumonía causada por *K. pneumoniae* se ha descrito clásicamente por tener características distintivas particulares, que garantizan el epónimo de enfermedad de Friedländer. Estas características clásicas son: su gravedad, su frecuencia en alcohólicos, su propensión para afectar a los lóbulos superiores, la producción de esputo «en jalea de grosella» como resultado de hemoptisis (v. fig. 6-1 en cap. 6), el signo de la cisura abombada en radiografía, consecuencia de la consolidación lobular edematosa, y su tendencia a formar abscesos. A pesar de estas descripciones convincentes, la neumonía provocada por *K. pneumoniae* no puede distinguirse desde el punto de vista clínico de las causadas por otros microorganismos, y probablemente muchas de las características descritas son el resultado de un diagnóstico erróneo, debido a cultivos de esputo expectorado, de infecciones pulmonares anaeróbicas[297].

El principal factor de virulencia descrito para *K. pneumoniae* es su cápsula de polisacáridos, que aparece en más de 70 variedades antigénicas y es responsable de su crecimiento en colonias de fenotipo mucoide en medios de laboratorio[293]. Algunos tipos de cápsula, como K1 y K2, pueden ser más importantes que otros. Se piensa que el mecanismo en virtud del cual la cápsula promueve la virulencia se debe a la inhibición de la fagocitosis (v. antes). Los modelos animales han revelado un papel para la cápsula en la infección del tracto urinario y al neumonía[90,298]. *K. pneumoniae* puede producir una variedad de tipos fimbriales, incluidos pili de tipo 1, que están implicados en la adherencia a las células huésped[293,299,300]. Tal como ocurre con otras especies enterobacterianas que causan infecciones sistémicas, *K. pneumoniae* parece requerir LPS y captación de hierro para causar enfermedad[298,301].

Todas las cepas de *K. pneumoniae* son resistentes a la ampicilina, como resultado de la presencia de un gen cromosómico codificador de una β-lactamasa específica de penicilina[302]. Además, los aislados nosocomiales suelen ser resistentes a otros numerosos antibióticos, debido a la adquisición de plásmidos con resistencia a múltiples fármacos. Por ejemplo, *K. pneumoniae* es uno de los microorganismos más frecuentes que transporta plásmidos que codifican β-lactamasas de espectro extendido, y la bacteriemia por tales cepas se asocia a tasas elevadas de fracaso terapéutico y muerte[303]. Las opciones terapéuticas para las infecciones causadas por cepas sin resistencia a múltiples fármacos comprenden cefalosporinas de primera generación, combinaciones de penicilina/inhibidores de β-lactamasa, trimetoprima-sulfametoxazol, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Para las cepas con resistencia a múltiples fármacos, sobre todo las que expresan β-lactamasas de espectro extendido, las opciones de tratamiento se limitan con frecuencia a cefalosporinas de cuarta generación o carbapenemes.

La subespecie de *K. pneumoniae rhinoscleromatis* es el agente causante de escleroma respiratorio, también conocido como rinoescleroma, una infección granulomatosa crónica de las vías nasales y otras partes de las vías respiratorias[304]. La enfermedad aparece principalmente en áreas pobres de América Central y del Sur, África y Asia o en inmigrantes de estas áreas[304,305], y se transmite por contacto directo. El escleroma respiratorio se caracteriza por nódulos y masas que afectan a menudo a las vías nasales, si bien puede encontrarse en el paladar, la glotis y las vías respiratorias bajas. Ocasionalmente, la infección puede erosionar el hueso e invadir el sistema nervioso central. El diagnóstico diferencial engloba tuberculosis, lepra, infecciones fúngicas, granulomatosis de Wegener, neoplasias y sarcoidosis. Las biopsias muestran inflamación granulomatosa con macrófagos espumosos (células de Mikulicz) que contienen microorganismos intracelulares (fig. 218-6)[306].

Las bacterias pueden crecer en medios de laboratorio habituales. El tratamiento antibiótico durante 6-8 semanas es necesario para la curación, aunque las recaídas son comunes. Tradicionalmente se han usado estreptomicina o tetraciclina, pero los informes más recientes indican

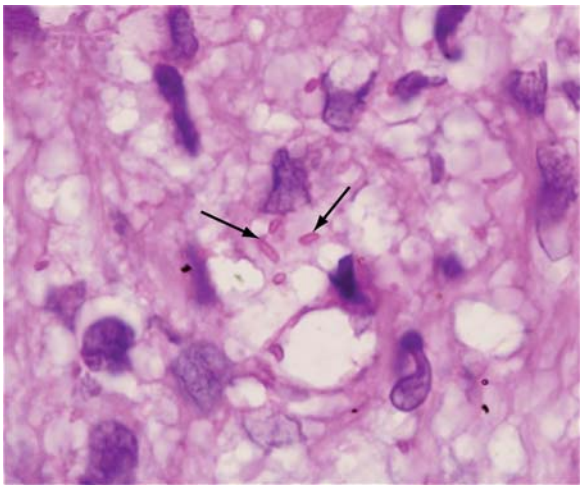


Figura 218-6 Microfotografía de células de Mikulicz en un paciente con rinoescleroma. Las estructuras con positividad para el ácido peryódico de Schiff en el interior del macrófago corresponden al microorganismo causal. *(Tomada de ID Images. © The Infectious Disease Society of America [IDSA]. Caso presentado por Danielle Osterholzer, Tom E. Davis y Stephen D. Allen.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el éxito, y quizá menos riesgos de efectos adversos, con trimetoprima-sulfametoxazol o fluoroquinolonas[305].

La subespecie de *K. pneumoniae ozaenae* puede colonizar la nasofaringe de personas sanas. Se ha observado su relación con la rinitis atrófica crónica (ozena), si bien su papel etiológico en este síndrome es origen de controversia. Rara vez se ha aislado el microorganismo en pacientes con una variedad de infecciones, entre ellas la otitis media y mastoiditis, cistitis y pielonefritis, infecciones de tejidos blandos, bacteriemia asociada a neutropenia, neumonía y meningitis[307,308]. Suele ser susceptible de múltiples antibióticos, excepto cuando se aísla de enfermos hospitalizados que han recibido tratamiento antimicrobiano previo.

K. oxytoca, al igual que *K. pneumoniae,* puede provocar una variedad de infecciones nosocomiales. Se distingue de *K. pneumoniae* por su capacidad para producir indol a partir de triptófano. Asimismo, puede ser resistente a múltiples antibióticos. Hay pruebas de que *K. oxytoca* puede causar colitis hemorrágica asociada al uso de antibióticos[309].

K. granulomatis (anteriormente denominada *Calymmatobacterium granulomatis*) es un miembro del género de crecimiento lento que causa enfermedad ulcerosa genital crónica (v. cap. 236).

ENTEROBACTER, PANTOEA, SERRATIA, CITROBACTER Y HAFNIA

Los microorganismos que pertenecen a los géneros *Enterobacter, Pantoea, Serratia* y *Citrobacter* raras veces causan infecciones en huéspedes sanos, pero son aislados nosocomiales frecuentes. *Hafnia* no es tan común, pero se incluye en esta sección debido a su estrecha relación filogénica con el grupo.

ESPECIES DE *ENTEROBACTER* Y *PANTOEA (ENTEROBACTER) AGGLOMERANS*

Tres especies de *Enterobacter, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter sakazakii,* son responsables de la amplia mayoría de infecciones por *Enterobacter*. *Pantoea agglomerans,* hasta hace poco conocida como *Enterobacter agglomerans,* es también un aislado frecuente, y debido a que su nueva nomenclatura todavía no se utiliza mucho, se agrupa aquí con *Enterobacter* spp.. Estas bacterias fermentan la lactosa, son móviles y forman colonias mucoides. Las cepas de *Enterobacter* surgen a menudo de la flora intestinal endógena de enfermos hospitalizados, pero pueden aparecer en brotes de fuentes comunes o se diseminan de paciente a paciente. Las infecciones son comunes sobre todo en enfermos que han recibido tratamiento antimicrobiano y en aquéllos en unidades de cuidados intensivos[310]. *Enterobacter* spp. pueden causar una amplia variedad de infecciones nosocomiales, entre ellas neumonía, ITU, infecciones de heridas y quemaduras, infecciones de dispositivos intravasculares y otros dispositivos protésicos y meningitis. Parece que no hay características distintivas entre las infecciones causadas por *E. cloacae* y *E. aerogenes*. *E. sakazakii* causa bacteriemia y meningitis y se encuentra principalmente en recién nacidos en los que se ha asociado al consumo de leches maternizadas[311]. *P. agglomerans*, un patógeno vegetal, se ha asociado más a menudo a catéteres contaminados y a traumatismos penetrantes[312].

Se sabe poco sobre las posibles características de virulencia de estas bacterias. Aparte de su cápsula, que puede contribuir a la resistencia al suero y a la resistencia a la fagocitosis, las cepas de *E. cloacae* producen con frecuencia aerobactina, se adhieren a células de cultivos tisulares y presentan hemaglutinación sensible a la manosa, posiblemente debida a la expresión de fimbrias de tipo 1[313]. *E. sakazakii* se puede adherir al tejido cerebral e invadir las células endoteliales microvasculares, un rasgo que comparte con cepas de ECPEx productoras de cápsula K1 y causa meningitis neonatal[314]. *E. cloacae, E. aerogenes* y la mayoría de las cepas de *E. sakazakii* son intrínsecamente resistentes a ampicilina y cefalosporinas de primera y segunda generación, como resultado de una β-lactamasa cromosómica *ampC* inducible que está controlada tanto por reguladores positivos como negativos[315]. Además, los mutantes que provocan de manera constitutiva elevadas concentraciones de β-lactamasa, confiriendo resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, surgen con frecuencias de 10^{-4} a 10^{-7}, en general como resultado de mutaciones en los loci reguladores, de modo que los mutantes resistentes ya se encuentran en la mayoría de los enfermos con infecciones por *Enterobacter* antes del inicio del tratamiento. Al igual que otros miembros de la familia Enterobacteriaceae, los del género *Enterobacter* pueden transportar plásmidos que codifican la resistencia a múltiples agentes antimicrobianos. Por tanto, el tratamiento para las infecciones por *Enterobacter* debe adaptarse a los aislados individuales y basarse en pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Sin embargo, los médicos deben estar alerta ante la aparición de mutantes resistentes con desrepresión estable que pueden conducir al fracaso del tratamiento cuando se eligen cefalosporinas de tercera generación, incluso cuando los aislados parecen susceptibles en las pruebas iniciales[316]. Así pues, en caso de infecciones graves en las que participa un gran número de bacterias, las cefalosporinas de cuarta generación, los carbapenemes u otros agentes pueden ser mejores elecciones que otros antibióticos β-lactámicos.

ESPECIES DE *SERRATIA*

De las múltiples especies en el género *Serratia, Serratia marcescens* es la especie que se aísla con más frecuencia de infecciones humanas y *Serratia liquefaciens* crece de forma ocasional. Las cepas de *Serratia* son móviles, raras veces fermentan la lactosa y producen una ADNasa extracelular. El microorganismo está diseminado en el medio ambiente, pero no es un componente común de la flora fecal humana. Por tanto, la mayoría de las infecciones se adquiere de manera exógena. Muchas cepas del entorno y algunas clínicas de *S. marcescens* producen un pigmento rojo, la prodigiosina. De hecho, una de las primeras ocasiones en las que se utilizó medio artificial para cultivar un microorganismo, un farmacéutico italiano llamado Bartolemeo Bizio describió por primera vez en 1819 el microorganismo como la causa de la pigmentación roja de la polenta (harina de maíz cocida en leche), desacreditando así la afirmación de que el crecimiento se debía a la aparición milagrosa de sangre. El nombre del género de la bacteria se lo dio en honor a Serafino Serrati, del que pensaba que no había recibido el mérito adecuado por la invención del barco de vapor, y su nombre de especie por el término latino «deterioro», debido a la tendencia del pigmento a cambiar de color a medida que las colonias envejecen[317]. La producción de prodigiosina y la creencia de que la bacteria era inocua condujeron a su uso frecuente como marcador biológico para estudiar, entre otras cosas, la transmisión de bacterias a través del habla y el contacto, la colonización ascendente de la vejiga en pacientes con catéteres urinarios y la diseminación de bacterias pulverizadas tras la liberación experimental en modelos de guerra biológica[318]. Ahora se sabe que *S. marcescens* puede provocar una amplia variedad de infecciones nosocomiales. Además, la bacteria tiene una relación particular con infecciones en usuarios de drogas por vía parenteral.

Los posibles factores de virulencia de *Serratia* no han recibido demasiada atención, pero las cepas pueden ser capaces tanto de hemaglutinación sensible a la manosa (al parecer debido a fimbrias de tipo 1) y resistente a la manosa como de adherencia a células uroepiteliales, y pueden ser citotóxicas para células de cultivos tisulares[299,319,320]. El microorganismo puede sobrevivir en condiciones hostiles, incluso en una variedad de desinfectantes, entre ellos las fuentes de brotes[321]. Las infecciones causadas por *S. marcescens* pueden empezar con contaminación exógena y diseminarse dentro de los hospitales o entre éstos en las manos del personal[322]. El lugar más frecuente de infección es el tracto urinario, pero el microorganismo se aísla a menudo de las vías respiratorias y de las heridas[322]. La diseminación hematógena puede producir casos de osteomielitis, artritis infecciosa y endoftalmitis, mientras que la meningitis puede tener lugar tras procedimientos neurológicos. Tal como se ha observado con anterioridad, los usuarios de drogas por vía parenteral presentan un riesgo especial de infecciones por *S. marcescens,* incluida la endocarditis, que suele ser del lado izquierdo[323], e infecciones en otros lugares después de la diseminación hematógena[318]. Los aislados de *Serratia* son resistentes a la ampicilina y a las cefalosporinas de primera generación, debido a una β-lactamasa AmpC cromosómica inducible similar a la de *Enterobacter*[324]. Los mutantes que generan altas concentraciones de esta enzima como resultado de una desrepresión estable pueden aparecer durante el tratamiento. Además, muchos aislados poseen plásmidos que codifican la resistencia frente a otras cefalosporinas, penicilinas, carbapenemes y aminoglucósidos[321,322]. Asimismo se encuentra resistencia a las fluoroquinolonas y a la trimetoprima-sulfametoxazol. Por tanto, el tratamiento de infecciones causadas por *S. marcescens* puede ser

bastante difícil, y debería realizarse cualquier esfuerzo posible para identificar fuentes puntuales de brotes y controlar la diseminación del microorganismo.

ESPECIES DE *CITROBACTER*

Los miembros del género *Citrobacter* se denominan así por su capacidad para usar citrato como su única fuente de carbono. De la docena de especies, *Citrobacter freundii, Citrobacter diversus* y *Citrobacter amalonaticus* se relacionan con enfermedad humana. Se diferencian por su capacidad para convertir el triptófano en indol, fermentar la lactosa y utilizar malonato[325]. *C. freundii* produce H_2S, de ahí que pueda confundirse con *Salmonella,* con la que se clasificó en un principio. El tracto urinario es el lugar de origen más frecuente de los cultivos de *Citrobacter,* a menudo asociado a un catéter insertado. Estas bacterias también pueden cultivarse a partir de las vías respiratorias, un hallazgo que representa con más frecuencia colonización que infección sintomática. Así pues, las cepas de *Citrobacter* están implicadas en infecciones intraabdominales y pueden causar infecciones de tejidos blandos y osteomielitis[326,327]. Los procedimientos invasivos pueden desempeñar un papel en la bacteriemia por *Citrobacter*[328]. *C. koseri* ha provocado frecuentes brotes nosocomiales de meningitis neonatal. En algunos casos, los brotes se han acompañado de concentraciones elevadas de colonización intestinal en lactantes por el microorganismo y porque los trabajadores de la salud portaban las bacterias en sus manos[329]. Las cepas de *C. freundii,* al igual que las de *Enterobacter* y *Serratia,* tienen genes *ampC* inducibles que codifican la resistencia a la ampicilina y cefalosporinas de primera generación que pueden producirse de manera constitutiva a altas concentraciones tras mutaciones. Además, al igual que los miembros de estos otros géneros, los aislados de *Citrobacter* pueden ser resistentes a otros múltiples antibióticos, debido a genes de resistencia codificados por plásmidos.

HAFNIA ALVEI

H. alvei (antes denominada *Enterobacter hafniae*) es en la actualidad la única especie del género *Hafnia*. Reside en el tracto gastrointestinal del ser humano y de muchas especies animales[330]. Estos microorganismos son móviles, pero no fermentan la lactosa. Aunque *H. alvei* puede cultivarse a partir de diversas localizaciones, suele aislarse junto con otros microorganismos[331]. Por tanto, en muchos casos, no está claro el papel del microorganismo en la enfermedad. La mayoría de las infecciones por *H. alvei* tiene lugar en pacientes con enfermedad grave subyacente, como neoplasias, en pacientes con traumatismos y en pacientes quirúrgicos. Existen numerosos informes que relacionan la diarrea con el aislado de *H. alvei* de las muestras de heces. Como el microorganismo forma parte de la flora fecal normal, estos informes deben interpretarse con cuidado. Además, las cepas que en principio se dijo que producían lesiones de fijación y borramiento a través de un mecanismo similar al utilizado por ECEP, ahora se sabe que pertenecen a una nueva especie: *Escherichia albertii*[290]. Sin embargo, en un estudio de casos y controles de turistas finlandeses que volvían de Marruecos, la prevalencia de *H. alvei* en aquéllos con diarrea era mucho mayor que en aquéllos sin diarrea, lo que confirma un posible papel etiológico[332]. Además, todas estas cepas fueron negativas en la prueba de PCR para determinar la presencia del gen *eae* que codifica la intimina, que se encuentra en ECEP y *E. albertii.* El tratamiento de las infecciones graves por *H. alvei* está dirigido por las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

PROTEUS, PROVIDENCIA Y *MORGANELLA*

Los géneros *Proteus, Providencia* y *Morganella* son miembros relacionados de la familia Enterobacteriaceae, que son lactosa negativos y móviles y producen fenilalanindesaminasa. Hay varias especies de *Proteus,* pero *Proteus mirabilis* y *Proteus vulgaris* representan la inmensa mayoría de los aislados clínicos en este género. Ambos producen ureasa, y el último es indol positivo. Los miembros de este género también producen H_2S. Estas bacterias pueden moverse progresivamente sobre la superficie del medio *«swarming»*, y se diferencian de los bacilos enterobacterianos típicos al expresar fimbrias y flagelos para dar bastones muy alargados con miles de flagelos que translocan con rapidez a través de la superficie de placas de agar. De hecho, el nombre de «Proteus» se eligió por un personaje de la *Odisea* de Homero que era capaz de cambiar de forma. *Providencia stuartii* es la especie más común de su género aislado de muestras clínicas, pero *Providencia rettgeri* crece de forma ocasional. Estas bacterias pueden diferenciarse de *Proteus* y *Morganella* gracias a su capacidad para utilizar el citrato y fermentar el D-manitol[333]. En la actualidad, *Morganella morganii* es el único miembro de su género. Es citrato negativa.

Proteus spp. son causas comunes de ITU, de modo ocasional en huéspedes sanos, y con mucha frecuencia en aquéllos con catéteres insertados o anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario. Las ITU causadas por *Proteus* spp. tienden a ser más graves que las producidas por *E. coli,* con una proporción superior que representa pielonefritis[334]. *Proteus* spp. se aíslan a menudo del torrente sanguíneo, la mayoría es secundaria a ITU, con frecuencia asociada a catéteres urinarios[294]. *P. mirabilis* puede ser la segunda causa de bacteriemia, sólo después de *E. coli* a partir de una fuente urinaria[294,335]. Además de ITU, *Proteus* spp. pueden provocar otras infecciones misceláneas, sobre todo en enfermos hospitalizados. Existe una sospecha, basada en informes anecdóticos y estudios de casos y controles, de que algunas cepas de *P. mirabilis* pueden causar diarrea[336]. La patogenia de ITU debida a *P. mirabilis* ha recibido una atención considerable. Estos microorganismos pueden producir varios tipos de pili, de los cuales el más relevante, conocido como fimbria MR/P, está sometido a variación de fase como resultado de un elemento invertible similar al que controla los pili de tipo 1 de *E. coli*[337,338]. Se ha demostrado que las fimbrias MR/P contribuyen a la colonización vesical en un modelo murino de ITU[339]. También se ha confirmado que la capacidad de *P. mirabilis* para producir una potente ureasa es un factor de virulencia en este modelo murino[340], que contribuye tanto a la colonización como a la formación de piedras. De hecho, la enzima alcaliniza la orina mediante la hidrólisis de urea para formar CO_2 y amoníaco, lo que conduce a la precipitación de estruvita, formación de cálculos y obstrucción de catéteres urinarios. Las piedras del riñón sirven de cuerpos extraños, en los que se integran las bacterias y a partir de los cuales parten para causar infecciones recurrentes. El tratamiento de las infecciones causadas por *P. mirabilis* suele ser sencillo, pues la mayoría de las cepas es susceptible a los antibióticos utilizados comúnmente, excepto la tetraciclina[333]. Por supuesto, a veces se encuentran cepas resistentes a múltiples antibióticos, y las de *P. vulgaris* lo son más aún.

Providencia stuartii es un microorganismo que rara vez se aísla en la clínica, excepto a partir de la orina de enfermos en residencias o en ancianos con catéteres urinarios insertados durante largo plazo. En este marco, *P. stuartii* se encuentra con la misma frecuencia que aislados del tracto urinario habituales[341]. Estas infecciones se complican a veces con bacteriemia y fallecimiento[342]. *P. stuartii* y *P. rettgeri* son a menudo resistentes a múltiples antibióticos, como la gentamicina, las cefalosporinas de primera generación y la ampicilina. La terapia está dirigida por las pruebas de susceptibilidad.

M. morganii es un aislado nosocomial poco común, en general aislado de orina o heridas[333,343,344]. Su posible papel en la diarrea sigue siendo controvertido[333,336,345]. En un estudio de Corea, la bacteriemia por *M. morganii* se relacionó a menudo con enfermedad de las vías biliares y catéteres de drenaje biliar y cirugía o procedimientos previos[346]. Al igual que con otros miembros de este grupo, *M. morganii* puede causar brotes nosocomiales[343]. Las cepas de *M. morganii* poseen β-lactamasas AmpC inducibles, de ahí que sean intrínsecamente resistentes a ampicilina y cefalosporinas de primera generación; pueden aparecer mutantes espontáneos con desrepresión resistentes a β-lactamasas de espectro extendido similares a los ya descritos para *Enterobacter* spp.[347].

OTROS GÉNEROS

Otros muchos géneros dentro de la familia Enterobacteriaceae se han asociado a enfermedad humana.

Edwarsiella tarda se encuentra en entornos de agua dulce. Se ha relacionado en estudios de casos y controles con diarrea, y puede causar infecciones de las heridas, abscesos y bacteriemia, en ocasiones asociado a exposición marina[348]. La mortalidad puede ser elevada, sobre todo en pacientes con enfermedad hepática y sobrecarga de hierro[349].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Plesiomonas shigelloides es otro microorganismo encontrado en el agua que se ha asociado a diarrea y, en raras ocasiones, a infecciones extraintestinales[350]. *P. shigelloides* se agrupó con anterioridad con vibrios, debido a numerosas características compartidas, incluidas la producción de oxidasa y los flagelos polares, pero se ha reclasificado en la familia enterobacteriana, basándose en la filogenia determinada por secuenciación del ADN ribosómico[351]. Se trata de un aislado infrecuente de enfermos con gastroenteritis, pero los estudios de casos y controles revelan una asociación significativa a diarrea. Además, ha habido informes de brotes de gastroenteritis en los que el microorganismo fue el único patógeno potencial cultivado a partir de estos pacientes. En Estados Unidos, los enfermos con diarrea unida a *P. shigelloides* tienen a menudo sangre macroscópica en las heces, y es común que hayan ingerido recientemente marisco crudo o que hayan viajado fuera de Estados Unidos más que los controles[352]. A pesar de estas asociaciones convincentes, los experimentos con voluntarios no han permitido confirmar la capacidad de este microorganismo para producir diarrea[353].

Ewingella americana, denominada así por William Ewing, quien realizó muchas contribuciones a la comprensión de la microbiología de las Enterobacteriaceae, es una causa muy rara de bacteriemia nosocomial, peritonitis asociada a diálisis peritoneal y conjuntivitis[354-356]. Casi todos los aislados han sido muy sensibles a los antibióticos.

Las infecciones causadas por microorganismos que pertenecen al género *Kluyvera* y se asemejan a *E. coli* son infrecuentes. Estas bacterias se han aislado de orina, esputos o heridas, y en muchos casos no está clara la importancia patológica de su presencia. Sin embargo, han aparecido pielonefritis, bacteriemia e infecciones de tejidos blandos causadas por *Kluyvera* spp., y algunas infecciones han sido mortales[357-359].

Las bacterias que pertenecen al género *Photorhabdus* son simbiontes bioluminiscentes fascinantes de nematodos, que son parásitos de determinadas larvas de insecto. Hace poco, se han realizado algunos informes de casos en Australia y en Estados Unidos de infecciones de tejidos blandos y bacteriemia causadas por miembros de una nueva especie no luminiscente, *Photorhabdus asymbiotica*[360,361].

Casi todas las infecciones humanas notificadas, causadas por bacterias descritas como *Erwinia,* fueron ocasionadas por el microorganismo ahora conocido como *P. agglomerans* (v. antes). Los miembros actuales del género *Erwinia* son ante todo patógenos de plantas más que de seres humanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pupo GM, Karaolis DKR, Lan RT, et al. Evolutionary relationships among pathogenic and nonpathogenic *Escherichia coli* strains inferred from multilocus enzyme electrophoresis and *mdh* sequence studies. *Infect Immun* 1997;**65**:2685-92.
2. Mackowiak PA, Martin RM, Jones SR, et al. Pharyngeal colonization by gram-negative bacilli in aspiration-prone persons. *Arch Intern Med* 1978;**138**:1224-7.
3. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients: emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 1969;**281**:1137-40.
4. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;**329**:753-6.
5. Gupta K, Hillier SL, Hooton TM, et al. Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: a prospective evaluation. *J Infect Dis* 2000;**181**:595-601.
6. Allos BM, Moore MR, Griffin PM, et al. Surveillance for sporadic foodborne disease in the 21st century: the FoodNet perspective. *Clin Infect Dis* 2004;**38**(Suppl 3):S115-20.
7. Kadner RJ. Inner Membrane. In: Neidhardt FC, editor. *Escherichia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology*. Washington, DC: ASM Press; 1996:58-87.
8. Blattner FR, Plunkett G III, Bloch CA, et al. The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science* 1997; **277**:1453-62.
9. Oliver DB. Periplasm. In: Neidhardt FC, editor. *Escherichia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology*. Washington, DC: ASM Press; 1996:88-103.
10. Park JT. The murein sacculus. In: Neidhardt FC, editor. *Escherichia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology*. Washington, DC: ASM Press; 1996:48-57.
11. Nikaido H. Outer membrane. In: Neidhardt FC, editor. *Escherichia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology*. Washington, DC: ASM Press; 1996:29-47.
12. Koebnik R, Locher KP, Van Gelder P. Structure and function of bacterial outer membrane proteins: barrels in a nutshell. *Mol Microbiol* 2000;**37**:239-53.
13. Raetz CRH. Bacterial lipopolysaccharides: a remarkable family of bioactive macroamphiphiles. In: Neidhardt FC, editor. *Escherichia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology*. Washington, DC: ASM Press; 1996: 1035-63.
14. Ørskov F, Ørskov I. *Escherichia coli* serotyping and disease in man and animals. *Can J Microbiol* 1992;**38**:699-674.
15. Rick PD, Silver RP. Enterobacterial common antigen and capsular polysaccharides. In: Neidhardt FC, editor. *Escherichia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology*. Washington, DC: ASM Press; 1996:104-22.
16. Whitfield C, Roberts IS. Structure, assembly and regulation of expression of capsules in *Escherichia coli*. *Mol Microbiol* 1999;**31**:1307-19.
17. Girón JA. Expression of flagella and motility by *Shigella*. *Mol Microbiol* 1995;**18**:63-75.
18. Kubori T, Matsushima Y, Nakamura D, et al. Supramolecular structure of the *Salmonella typhimurium* type III protein secretion system. *Science* 1998;**280**:602-5.
19. Wang L, Rothemund D, Curd H, et al. Species-wide variation in the *Escherichia coli* flagellin (H-antigen) gene. *J Bacteriol* 2003;**185**:2936-43.
20. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001;**410**:1099-103.
21. Gewirtz AT, Simon PO Jr, Schmitt CK, et al. *Salmonella typhimurium* translocates flagellin across intestinal epithelia, inducing a proinflammatory response. *J Clin Invest* 2001;**107**:99-109.
22. Steiner TS, Nataro JP, Poteet-Smith CE, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* expresses a novel flagellin that causes IL-8 release from intestinal epithelial cells. *J Clin Invest* 2000;**105**:1769-77.
23. Ottow JC. Ecology, physiology, and genetics of fimbriae and pili. *Annu Rev Microbiol* 1975;**29**:79-108.
24. McClelland M, Sanderson KE, Spieth J, et al. Complete genome sequence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2. *Nature* 2001;**413**:852-6.
25. Parkhill J, Dougan G, James KD, et al. Complete genome sequence of a multiple drug resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi CT18. *Nature* 2001;**413**:848-52.
26. Welch RA, Burland V, Plunkett G III, et al. Extensive mosaic structure revealed by the complete genome sequence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:17020-4.
27. Jones CH, Pinkner JS, Roth R, et al. FimH adhesin of type 1 pili is assembled into a fibrillar tip structure in the *Enterobacteriaceae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;**92**: 2081-5.
28. Kuehn MJ, Heuser J, Normark S, et al. P pili in uropathogenic *E. coli* are composite fibres with distinct fibrillar adhesive tips. *Nature* 1992;**356**:252-5.
29. Thanassi DG, Saulino ET, Lombardo MJ, et al. The PapC usher forms an oligomeric channel: implications for pilus biogenesis across the outer membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**:3146-51.
30. Dodson KW, Jacob-Dubuisson F, Striker RT, et al. Outermembrane PapC molecular usher discriminately recognizes periplasmic chaperone-pilus subunit complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;**90**:3670-4.
31. Girón JA, Ho ASY, Schoolnik GK. An inducible bundle-forming pilus of enteropathogenic *Escherichia coli*. *Science* 1991;**254**:710-3.
32. Girón JA, Levine MM, Kaper JB. Longus: a long pilus ultrastructure produced by human enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Mol Microbiol* 1994;**12**:71-82.
33. Xicohtencatl-Cortes J, Monteiro-Neto V, Ledesma MA, et al. Intestinal adherence associated with type IV pili of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *J Clin Invest* 2007;**117**: 3519-29.
34. Zhang XL, Tsui IS, Yip CM, et al. *Salmonella enterica* serovar Typhi uses type IVB pili to enter human intestinal epithelial cells. *Infect Immun* 2000;**68**:3067-73.
35. Collyn F, Lety MA, Nair S, et al. *Yersinia pseudotuberculosis* harbors a type IV pilus gene cluster that contributes to pathogenicity. *Infect Immun* 2002;**70**:6196-205.
36. Merz AJ, So M, Sheetz MP. Pilus retraction powers bacterial twitching motility. *Nature* 2000;**407**:98-102.
37. Craig L, Pique ME, Tainer JA. Type IV pilus structure and bacterial pathogenicity. *Nat Rev Microbiol* 2004;**2**: 363-78.
38. Lessl M, Lanka E. Common mechanisms in bacterial conjugation and Ti-mediated T-DNA transfer to plant cells. *Cell* 1994;**77**:321-4.
39. Falkow S. Molecular Koch's postulates applied to microbial pathogenicity. *Rev Infect Dis* 1988;**10**(Suppl 2):S274-6.
40. Finlay BB, Falkow S. Common themes in microbial pathogenicity revisited. *Microbiol Rev* 1997;**61**:136-69.
41. Hung CS, Bouckaert J, Hung D, et al. Structural basis of tropism of *Escherichia coli* to the bladder during urinary tract infection. *Mol Microbiol* 2002;**44**:903-15.
42. Ofek I, Mirelman D, Sharon N. Adherence of *Escherichia coli* to human mucosal cells mediated by mannose receptors. *Nature* 1977;**265**:623-5.
43. Thomas WE, Trintchina E, Forero M, et al. Bacterial adhesion to target cells enhanced by shear force. *Cell* 2002;**109**: 913-23.
44. Abraham JM, Freitag CS, Clements JR, et al. An invertible element of DNA controls phase variation of type 1 fimbriae of *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;**82**:5724-7.
45. Connell H, Agace W, Klemm P, et al. Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;**93**:9827-32.
46. Bloch CA, Stocker BAD, Orndorff PE. A key role for type 1 pili in enterobacterial communicability. *Mol Microbiol* 1992;**6**: 697-701.
47. Bloch CA, Orndorff PE. Impaired colonization by and full invasiveness of *Escherichia coli* K1 bearing a site-directed mutation in the type 1 pilin gene. *Infect Immun* 1990;**58**:275-8.
48. Hamburger ZA, Brown MS, Isberg RR, et al. Crystal structure of invas: a bacterial integrin-binding protein. *Science* 1999; **286**:291-5.
49. Luo Y, Frey EA, Pfuetzner RA, et al. Crystal structure of enteropathogenic *Escherichia coli* intimin-receptor complex. *Nature* 2000;**405**:1073-7.
50. Kelly G, Prasannan S, Daniell S, et al. Structure of the cell-adhesion fragment of intimin from enteropathogenic *Escherichia coli*. *Nature Struct Biol* 1999;**6**:313-8.
51. Tran Van Nhieu G, Isberg RR. The *Yersinia pseudotuberculosis* invasin protein and human fibronectin bind to mutually exclusive sites on the $\alpha_3\beta_1$ integrin receptor. *J Biol Chem* 1991;**266**:24367-75.
52. Kenny B, DeVinney R, Stein M, et al. Enteropathogenic *E. coli* (EPEC) transfers its receptor for intimate adherence into mammalian cells. *Cell* 1997;**91**:511-20.
53. Economou A, Christie PJ, Fernandez RC, et al. Secretion by numbers: protein traffic in prokaryotes. *Mol Microbiol* 2006;**62**:308-19.
54. Henderson IR, Nataro JP. Virulence functions of autotransporter proteins. *Infect Immun* 2001;**69**:1231-43.
55. Dutta PR, Cappello R, Navarro-Garcia F, et al. Functional comparison of serine protease autotransporters of Enterobacteriaceae. *Infect Immun* 2002;**70**:7105-13.
56. Koronakis V, Sharff A, Koronakis E, et al. Crystal structure of the bacterial membrane protein TolC central to multidrug efflux and protein export. *Nature* 2000;**405**:914-9.
57. Thanabalu T, Koronakis E, Hughes C, et al. Substrate-induced assembly of a contiguous channel for protein export from *E. coli*: reversible bridging of an inner-membrane translocase to an outer membrane exit pore. *EMBO J* 1998;**17**:6487-96.
58. Foreman DT, Martinez Y, Coombs G, et al. TolC and DsbA are needed for the secretion of ST_B, a heat-stable enterotoxin of *Escherichia coli*. *Mol Microbiol* 1995;**18**:237-45.
59. Soloaga A, Veiga MP, García-Segura LM, et al. Insertion of *Escherichia coli* α-haemolysin in lipid bilayers as a non-transmembrane integral protein: prediction and experiment. *Mol Microbiol* 1999;**31**:1013-24.
60. Uhlén P, Laestadius Å, Jahnukainen T, et al. α-haemolysin of uropathogenic *E. coli* induces Ca^{2+} oscillations in renal epithelial cells. *Nature* 2000;**405**:694-7.
61. Smith YC, Rasmussen SB, Grande KK, et al. Hemolysin of uropathogenic *Escherichia coli* evokes extensive shedding of the uroepithelium and hemorrhage in bladder tissue within the first 24 hours after intraurethral inoculation of mice. *Infect Immun* 2008;**76**:2978-90.

62. Sandkvist M. Biology of type II secretion. *Mol Microbiol* 2001;**40**:271-83.
63. Lathem WW, Grys TE, Witowski SE, et al. StcE, a metalloprotease secreted by *Escherichia coli* O157:H7, specifically cleaves C1 esterase inhibitor. *Mol Microbiol* 2002;**45**:277-88.
64. Galán JE, Collmer A. Type III secretion machines: bacterial devices for protein delivery into host cells. *Science* 1999;**284**: 1322-8.
65. Cornelis GR. The type III secretion injectisome. *Nat Rev Microbiol* 2006;**4**:811-25.
66. Stebbins CE, Galán JE. Structural mimicry in bacterial virulence. *Nature* 2001;**412**:701-5.
67. Escolar L, Pérez-Martín J, De Lorenzo V. Opening the iron box: transcriptional metalloregulation by the Fur protein. *J Bacteriol* 1999;**181**:6223-9.
68. Raymond KN, Dertz EA, Kim SS. Enterobactin: an archetype for microbial iron transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:3584-8.
69. Carbonetti NH, Boonchai S, Parry SH, et al. Aerobactin-mediated iron uptake by *Escherichia coli* isolates from human extraintestinal infections. *Infect Immun* 1986;**51**:966-8.
70. Johnson JR, Moseley SL, Roberts PL, et al. Aerobactin and other virulence factor genes among strains of *Escherichia coli* causing urosepsis: association with patient characteristics. *Infect Immun* 1988;**56**:405-12.
71. Torres AG, Redford P, Welch RA, et al. TonB-dependent systems of uropathogenic *Escherichia coli*: aerobactin and heme transport and TonB are required for virulence in the mouse. *Infect Immun* 2001;**69**:6179-85.
72. Jiang XQ, Payne MA, Cao ZH, et al. Ligand-specific opening of a gated-porin channel in the outer membrane of living bacteria. *Science* 1997;**276**:1261-4.
73. Reife RA, Shapiro RA, Bamber BA, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide is poorly recognized by molecular components of innate host defense in a mouse model of early inflammation. *Infect Immun* 1995;**63**:4686-94.
74. Miller SI, Ernst RK, Bader MW. LPS, TLR4 and infectious disease diversity. *Nat Rev Microbiol* 2005;**3**:36-46.
75. Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998;**282**:2085-8.
76. Ashkar AA, Mossman KL, Coombes BK, et al. FimH adhesin of type 1 fimbriae is a potent inducer of innate antimicrobial responses which requires TLR4 and type 1 interferon signalling. *PLoS Pathog* 2008;**4**:e1000233.
77. Agnese DM, Calvano JE, Hahm SJ, et al. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J Infect Dis* 2002;**186**:1522-5.
78. Faber J, Henninger N, Finn A, et al. A Toll-like receptor 4 variant is associated with fatal outcome in children with invasive meningococcal disease. *Acta Paediatr* 2008.
79. Pluschke G, Mayden J, Achtman M, et al. Role of the capsule and the O antigen in resistance of O18:K1 *Escherichia coli* to complement-mediated killing. *Infect Immun* 1983;**42**:907-13.
80. Zinner SH, McCabe WR. Effects of IgM and IgG antibody in patients with bacteremia due to gram-negative bacilli. *J Infect Dis* 1976;**133**:37-45.
81. Neter E, Westphal O, Lüderitz O, et al. Demonstration of antibodies against enteropathogenic *Escherichia coli* in sera of children of various ages. *Pediatrics* 1955;**16**:801-8.
82. Cohen D, Green MS, Block C, et al. Prospective-study of the association between serum antibodies to lipopolysaccharide O-antigen and the attack rate of shigellosis. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:386-9.
83. Cohen D, Green MS, Block C, et al. Serum antibodies to lipopolysaccharide and natural immunity to shigellosis in an Israeli military population. *J Infect Dis* 1988;**157**:1068-71.
84. Horwitz MA, Silverstein SC. Influence of the *Escherichia coli* capsule on complement fixation and on phagocytosis and killing by human phagocytes. *J Clin Invest* 1980;**65**:82-94.
85. Cross AS, Kim KS, Wright DC, et al. Role of lipopolysaccharide and capsule in the serum resistance of bacteremic strains of *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1986;**154**:497-503.
86. Russo TA, Moffitt MC, Hammer CH, et al. Tn*phoA*-mediated disruption of K54 capsular polysaccharide genes in *Escherichia coli* confers serum sensitivity. *Infect Immun* 1993;**61**:3578-82.
87. Hoffman JA, Wass C, Stins MF, et al. The capsule supports survival but not traversal of *Escherichia coli* K1 across the blood-brain barrier. *Infect Immun* 1999;**67**:3566-70.
88. Buckles EL, Wang X, Lane MC, et al. The role of K2 capsule in *Escherichia coli* urinary tract infection and serum resistance. *J Infect Dis*. 2009; In Press.
89. Schneider G, Dobrindt U, Bruggemann H, et al. The pathogenicity island-associated K15 capsule determinant exhibits a novel genetic structure and correlates with virulence in uropathogenic *Escherichia coli* strain 536. *Infect Immun* 2004; 72:5993-6001.
90. Struve C, Krogfelt KA. Role of capsule in *Klebsiella pneumoniae* virulence: lack of correlation between in vitro and in vivo studies. *FEMS Microbiol Lett* 2003;**218**:149-54.
91. Russo TA, Liang Y, Cross AS. The presence of K54 capsular polysaccharide increases the pathogenicity of *Escherichia coli* in vivo. *J Infect Dis* 1994;**169**:112-8.
92. Day WA, Maurelli AT. *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli*: paradigms for pathogen evolution and host-parasite interactions. In: Donnenberg MS, editor. *Escherichia coli: Virulence Mechanisms of a Versatile Pathogen*. San Diego: Academic Press; 2002:209-37.
93. Girón JA, Donnenberg MS, Martin WC, et al. Distribution of the bundle-forming pilus structural gene (*bfpA*) among enteropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1993;**168**: 1037-41.
94. Levine MM, Nataro JP, Karch H, et al. The diarrheal response of humans to some classic serotypes of enteropathogenic *Escherichia coli* is dependent on a plasmid encoding an enteroadhesiveness factor. *J Infect Dis* 1985;**152**:550-9.
95. Bauer ME, Welch RA. Characterization of an RTX toxin from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Infect Immun* 1996;**64**:167-75.
96. Schmidt H, Kernbach C, Karch H. Analysis of the EHEC *hly* operon and its location in the physical map of the large plasmid of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Microbiology* 1996;**142**:907-14.
97. Leverstein-van Hall MA, Blok HEM, Donders AR, et al. Multidrug resistance among Enterobacteriaceae is strongly associated with the presence of integrins and is independent of species or isolate origin. *J Infect Dis* 2003;**187**:251-9.
98. Shulman ST, Friedmann HC, Sims RH. Theodor Escherich: the first pediatric infectious diseases physician? *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1025-9.
99. Rasko DA, Rosovitz MJ, Myers GS, et al. The pangenome structure of *Escherichia coli*: comparative genomic analysis of *E. coli* commensal and pathogenic isolates. *J Bacteriol* 2008;**190**:6881-93.
100. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev* 1991;**4**:80-128.
101. Donnenberg MS, Welch RA. Virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli*. In: Mobley HLT, Warren JW, editors. *Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management*. Washington, DC: ASM Press; 1996:135-74.
102. Kunin CM, Hua TH, Krishnan C, et al. Isolation of a nicotinamide-requiring clone of *Escherichia coli* O18:K1:H7 from women with acute cystitis: resemblance to strains found in neonatal meningitis. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:412-6.
103. Manges AR, Johnson JR, Foxman B, et al. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal group. *N Engl J Med* 2001;**345**: 1007-13.
104. Phillips I, Eykyn S, King A, et al. Epidemic multiresistant *Escherichia coli* infection in West Lambeth health district. *Lancet* 1988;**1**:1038-41.
105. Tullus K, Hörlin K, Svenson SB, et al. Epidemic outbreaks of acute pyelonephritis caused by nosocomial spread of P fimbriated *Escherichia coli* in children. *J Infect Dis* 1984;**150**: 728-36.
106. Johnson JR, Stapleton AE, Russo TA, et al. Characteristics and prevalence within serogroup O4 of a J96-like clonal group of uropathogenic *Escherichia coli* O4:H5 containing the class I and class III alleles of *papG*. *Infect Immun* 1997;**65**:2153-9.
107. Johnson JR, O'Bryan TT, Delavari P, et al. Clonal relationships and extended virulence genotypes among *Escherichia coli* isolates from women with a first or recurrent episode of cystitis. *J Infect Dis* 2001;**183**:1508-17.
108. Zhang LX, Foxman B, Tallman P, et al. Distribution of *drb* genes coding for Dr binding adhesins among uropathogenic and fecal *Escherichia coli* isolates and identification of new subtypes. *Infect Immun* 1997;**65**:2011-8.
109. Korhonen TK, Valtonen MV, Parkkinen J, et al. Serotypes, hemolysin production, and receptor recognition of *Escherichia coli* strains associated with neonatal sepsis and meningitis. *Infect Immun* 1985;**48**:486-91.
110. Johnson JR, Russo TA. Uropathogenic *Escherichia coli* as agents of diverse non-urinary tract extraintestinal infections. *J Infect Dis* 2002;**186**:859-64.
111. Russo TA, Johnson JR. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. *J Infect Dis* 2000;**181**:1753-4.
112. Bidet P, Mahjoub-Messai F, Blanco J, et al. Combined multilocus sequence typing and O serogrouping distinguishes *Escherichia coli* subtypes associated with infant urosepsis and/or meningitis. *J Infect Dis* 2007;**196**:297-303.
113. Benton J, Chawla J, Parry S, et al. Virulence factors in *Escherichia coli* from urinary tract infections in patients with spinal injuries. *J Hosp Infect* 1992;**22**:117-27.
114. Johnson JR, Roberts PL, Stamm WE. P fimbriae and other virulence factors in *Escherichia coli* urosepsis: association with patients' characteristics. *J Infect Dis* 1987;**156**:225-9.
115. Warren JW. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. In: Mobley HLT, Warren JW, editors. *Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management*. Washington, DC: ASM Press; 1996:3-27.
116. Wang MC, Tseng CC, Chen CY, et al. The role of bacterial virulence and host factors in patients with *Escherichia coli* bacteremia who have acute cholangitis or upper urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:1161-6.
117. Mobley HLT, Green DM, Trifillis AL, et al. Pyelonephritogenic *Escherichia coli* and killing of cultured human renal proximal tubular epithelial cells: role of hemolysin in some strains. *Infect Immun* 1990;**58**:1281-9.
118. Johnson DE, Russell RG. Animal models of urinary tract infection. In: Mobley HLT, Warren JW, editors. *Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management*. Washington, DC: ASM Press; 1996:377-403.
119. Johnson DE, Lockatell CV, Russell RG, et al. Comparison of *Escherichia coli* strains recovered from human cystitis and pyelonephritis infections in transurethrally challenged mice. *Infect Immun* 1998;**66**:3059-65.
120. Langermann S, Mollby R, Burlein JE, et al. Vaccination with FimH adhesin protects cynomolgus monkeys from colonization and infection by uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 2000;**181**:774-8.
121. Roberts JA, Kaack B, Källenius G, et al. Receptors for pyelonephritogenic *Escherichia coli* in primates. *J Urol* 1984;**131**: 163-8.
122. Gunther NW, Snyder JA, Lockatell V, et al. Assessment of virulence of uropathogenic *Escherichia coli* type 1 fimbrial mutants in which the invertible element is phase-locked on or off. *Infect Immun* 2002;**70**:3344-54.
123. Wu XR, Sun TT, Medina JJ. In vitro binding of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroplakins Ia and Ib: relation to urinary tract infections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;**93**:9630-5.
124. Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, et al. Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Science* 1998;**282**:1494-7.
125. Gunther NW, Lockatell V, Johnson DE, et al. In vivo dynamics of type 1 fimbria regulation in uropathogenic *Escherichia coli* during experimental urinary tract infection. *Infect Immun* 2001;**69**:2838-46.
126. Lim JK, Gunther NW, Zhao H, et al. In vivo phase variation of *Escherichia coli* type 1 fimbrial genes in women with urinary tract infection. *Infect Immun* 1998;**66**:3303-10.
127. Johanson I, Lindstedt R, Svanborg C. Roles of the *pap*- and *prs*-encoded adhesins in *Escherichia coli* adherence to human uroepithelial cells. *Infect Immun* 1992;**60**:3416-22.
128. Korhonen TK, Virkola R, Holthofer H. Localization of binding sites for purified *Escherichia coli* P fimbriae in the human kidney. *Infect Immun* 1986;**54**:328-32.
129. Roberts JA, Marklund B-I, Ilver D, et al. The Gal(α1-4)Gal-specific tip adhesin of *Escherichia coli* P-fimbriae is needed for pyelonephritis to occur in the normal urinary tract. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;**91**:11889-93.
130. Buckles EL, Bahrani-Mougeot FK, Molina A, et al. Identification and characterization of a novel uropathogenic *Escherichia coli*-associated fimbrial gene cluster. *Infect Immun* 2004;**72**:3890-901.
131. Brzuszkiewicz E, Brüggemann H, Liesegang H, et al. How to become a uropathogen: comparative genomic analysis of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:12879-84.
132. Rendón MA, Saldaña Z, Erdem AL, et al. Commensal and pathogenic *Escherichia coli* use a common pilus adherence factor for epithelial cell colonization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;**104**:10637-42.
133. Rippere-Lampe KE, O'Brien AD, Conran R, et al. Mutation of the gene encoding cytotoxic necrotizing factor type 1 (*cnf*$_1$) attenuates the virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2001;**69**:3954-64.
134. Russo TA, Brown JJ, Jodush ST, et al. The O4 specific antigen moiety of lipopolysaccharide but not the K54 group 2 capsule is important for urovirulence of an extraintestinal isolate of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1996;**64**:2343-8.
135. Bahrani-Mougeot FK, Buckles EL, Lockatell CV, et al. Type-1 fimbriae and extracellular polysaccharides are preeminent uropathogenic *Escherichia coli* virulence determinants in the murine urinary tract. *Mol Microbiol* 2002;**45**:1079-93.
136. Nagy G, Dobrindt U, Schneider G, et al. Loss of regulatory protein RfaH attenuates virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2002;**70**:4406-13.
137. Buckles EL, Wang X, Lockatell CV, et al. PhoU enhances the ability of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strain CFT073 to colonize the murine urinary tract. *Microbiology* 2006;**152**:153-60.
138. Kim KS, Itabashi H, Gemski P, et al. The K1 capsule is the critical determinant in the development of *Escherichia coli* meningitis in the rat. *J Clin Invest* 1992;**90**:897-905.
139. Siitonen A, Takala A, Ratiner YA, et al. Invasive *Escherichia coli* infections in children: bacterial characteristics in different age groups and clinical entities. *Pediatr Infect Dis J* 1993;**12**:606-12.
140. Korhonen TK, Parkkinen J, Hacker J, et al. Binding of *Escherichia coli* S fimbriae to human kidney epithelium. *Infect Immun* 1986;**54**:322-7.
141. Parkkinen J, Rogers GN, Korhonen T, et al. Identification of the O-linked sialyloligosaccharides of glycophorin A as the erythrocyte receptors for S-fimbriated *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1986;**54**:37-42.
142. Parkkinen J, Korhonen TK, Pere A, et al. Binding sites in the rat brain for *Escherichia coli* S fimbriae associated with neonatal meningitis. *J Clin Invest* 1988;**81**:860-5.
143. Johnson JR, Oswald E, O'Bryan TT, et al. Phylogenetic distribution of virulence-associated genes among *Escherichia coli* isolates associated with neonatal bacterial meningitis in the Netherlands. *J Infect Dis* 2002;**185**:774-84.
144. Blum G, Falbo V, Caprioli A, et al. Gene clusters encoding the cytotoxic necrotizing factor type 1, Prs-fimbriae and α-hemolysin form the pathogenicity island II of the uropathogenic *Escherichia coli* strain J96. *FEMS Microbiol Lett* 1995;**126**: 189-96.
145. Falbo V, Famiglietti M, Caprioli A. Gene block encoding production of cytotoxic necrotizing factor 1 and hemolysin in *Escherichia coli* isolates from extraintestinal infections. *Infect Immun* 1992;**60**:2182-7.
146. Schmidt G, Sehr P, Wilm M, et al. Gln 63 of Rho is deamidated by *Escherichia coli* cytotoxic necrotizing factor-1. *Nature* 1997;**387**:725-9.
147. Badger JL, Wass CA, Weissman SJ, et al. Application of signature-tagged mutagenesis for identification of *Escherichia*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

coli K1 genes that contribute to invasion of human brain microvascular endothelial cells. *Infect Immun* 2000;**68**:5056-61.
148. Badger JL, Wass CA, Kim KS. Identification of *Escherichia coli* K1 genes contributing to human brain microvascular endothelial cell invasion by differential fluorescence induction. *Mol Microbiol* 2000;**36**:174-82.
149. Johnson JR, Delavari P, O'Bryan TT. *Escherichia coli* O18:K1:H7 isolates from patients with acute cystitis and neonatal meningitis exhibit common phylogenetic origins and virulence factor profiles. *J Infect Dis* 2001;**183**:425-34.
150. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998;**11**:142-201.
151. Ericsson CD, DuPont HL. Travelers' diarrhea: approaches to prevention and treatment. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:616-26.
152. Beatty ME, Adcock PM, Smith SW, et al. Epidemic diarrhea due to enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:329-34.
153. Elsinghorst EA, Weitz JA. Epithelial cell invasion and adherence directed by the enterotoxigenic *Escherichia coli tib* locus is associated with a 104-kilodalton outer membrane protein. *Infect Immun* 1994;**62**:3463-71.
154. Fleckenstein JM, Lindler LE, Elsinghorst EA, et al. Identification of a gene within a pathogenicity island of enterotoxigenic *Escherichia coli* H10407 required for maximal secretion of the heat-labile enterotoxin. *Infect Immun* 2000;**68**:2766-74.
155. Mammarappallil JG, Elsinghorst EA. Epithelial cell adherence mediated by the enterotoxigenic *Escherichia coli* tia protein. *Infect Immun* 2000;**68**:6595-601.
156. Tauschek M, Gorrell RJ, Strugnell RA, et al. Identification of a protein secretory pathway for the secretion of heat-labile enterotoxin by an enterotoxigenic strain of *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:7066-71.
157. Elsinghorst EA. Enterotoxigenic *Escherichia coli*. In: Donnenberg MS, editor. *Escherichia coli: Virulence Mechanisms of a Versatile Pathogen*. San Diego: Academic Press; 2002:155-87.
158. Steinsland H, Valentiner-Branth P, Perch M, et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* infections and diarrhea in a cohort of young children in Guinea-Bissau. *J Infect Dis* 2002;**186**:1740-7.
159. Levine MM, Nalin DR, Hoover DL, et al. Immunity to enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1979;**23**:729-36.
160. Roy K, Hilliard GM, Hamilton DJ, et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* EtpA mediates adhesion between flagella and host cells. *Nature* 2008.
161. Roy K, Hamilton D, Allen KP, et al. The EtpA exoprotein of enterotoxigenic *Escherichia coli* promotes intestinal colonization and is a protective antigen in an experimental model of murine infection. *Infect Immun* 2008;**76**:2106-12.
162. Sixma TK, Pronk SE, Kalk KH, et al. Crystal structure of a cholera toxin-related heat-labile enterotoxin from *E. coli*. *Nature* 1991;**351**:371-7.
163. Forte LR, Eber SL, Turner JT, et al. Guanylin stimulation of Cl^- secretion in human intestinal T_{84} cells via cyclic guanosine monophosphate. *J Clin Invest* 1993;**91**:2423-8.
164. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest* 2003;**111**:931-43.
165. DuPont HL, Ericsson CD. Drug therapy: prevention and treatment of traveler's diarrhea. *N Engl J Med* 1993;**328**:1821-7.
166. Adachi JA, Ostrosky-Zeichner L, DuPont HL, et al. Empirical antimicrobial therapy for traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:1079-83.
167. Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD, et al. Azithromycin found to be comparable to levofloxacin for the treatment of US travelers with acute diarrhea acquired in Mexico. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:1165-71.
168. DuPont HL, Jiang ZD, Ericsson CD, et al. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1807-15.
169. Kaper JB. Defining EPEC. *Rev Microbiol Sao Paulo* 1996;**27** (Suppl 1):130-3.
170. Cravioto A, Gross RJ, Scotland SM, et al. An adhesive factor found in strains of *Escherichia coli* belonging to the traditional infantile enteropathogenic serotypes. *Curr Microbiol* 1979;**3**:95-9.
171. Scaletsky ICA, Silva MLM, Trabulsi LR. Distinctive patterns of adherence of enteropathogenic *Escherichia coli* to HeLa cells. *Infect Immun* 1984;**45**:534-6.
172. Bray J. Isolation of antigenically homogeneous strains of *Bact. coli neapolitanum* from summer diarrhoea of infants. *J Pathol Bacteriol* 1945;**57**:239-47.
173. Kain KC, Barteluk RL, Kelly MT, et al. Etiology of childhood diarrhea in Beijing, China. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:90-5.
174. Gomes TAT, Rassi V, Macdonald KL, et al. Enteropathogens associated with acute diarrheal disease in urban infants in São Paulo, Brazil. *J Infect Dis* 1991;**164**:331-7.
175. Gunzburg ST, Chang BJ, Burke V, et al. Virulence factors of enteric *Escherichia coli* in young Aboriginal children in northwest Australia. *Epidemiol Infect* 1992;**109**:283-9.
176. Valentiner-Branth P, Steinsland H, Fischer TK, et al. Cohort study of Guinean children: incidence, pathogenicity, conferred protection, and attributable risk for enteropathogens during the first 2 years of life. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:4238-45.
177. Germani Y, Begaud E, Duval P, et al. Prevalence of enteropathogenic, enteroaggregative, and diffusely adherent *Escherichia coli* among isolates from children with diarrhea in New Caledonia. *J Infect Dis* 1996;**174**:1124-6.
178. Albert MJ, Faruque SM, Faruque ASG, et al. Controlled study of *Escherichia coli* diarrheal infections in Bangladeshi children. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:973-7.
179. Afset JE, Bevanger L, Romundstad P, et al. Association of atypical enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) with prolonged diarrhoea. *J Med Microbiol* 2004;**53**:1137-44.
180. Cohen MB, Nataro JP, Bernstein DI, et al. Prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* in acute childhood enteritis: a prospective controlled study. *J Pediatr* 2005;**146**:54-61.
181. Robins-Browne RM, Bordun AM, Tauschek M, et al. *Escherichia coli* and community-acquired gastroenteritis, Melbourne, Australia. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:1797-805.
182. Paulozzi LJ, Johnson KE, Kamahele LM, et al. Diarrhea associated with adherent enteropathogenic *Escherichia coli* in an infant and toddler center, Seattle, Washington. *Pediatrics* 1986;**77**:296-300.
183. Wu S-X, Peng R-Q. Studies on an outbreak of neonatal diarrhea caused by EPEC 0127:H6 with plasmid analysis restriction analysis and outer membrane protein determination. *Acta Paediatr Scand* 1992;**81**:217-21.
184. Blake PA, Ramos S, Macdonald KL, et al. Pathogen-specific risk factors and protective factors for acute diarrheal disease in urban Brazilian infants. *J Infect Dis* 1993;**167**:627-32.
185. Thorén A, Stintzing G, Tufvesson B, et al. Aetiology and clinical features of severe infantile diarrhoea in Addis Ababa, Ethiopia. *J Trop Pediatr* 1982;**28**:127-31.
186. Bower JR, Congeni BL, Cleary TG, et al. *Escherichia coli* O114: nonmotile as a pathogen in an outbreak of severe diarrhea associated with a day care center. *J Infect Dis* 1989;**160**:243-7.
187. Clausen CR, Christie DL. Chronic diarrhea in infants caused by adherent enteropathogenic *Escherichia coli*. *J Pediatr* 1982;**100**:358-61.
188. Rothbaum R, McAdams AJ, Giannella R, et al. A clinicopathological study of enterocyte-adherent *Escherichia coli*: a cause of protracted diarrhea in infants. *Gastroenterol* 1982;**83**:441-54.
189. Staley TE, Jones EW, Corley LD. Attachment and penetration of *Escherichia coli* into intestinal epithelium of the ileum in newborn pigs. *Am J Pathol* 1969;**56**:371-92.
190. Moon HW, Whipp SC, Argenzio RA, et al. Attaching and effacing activities of rabbit and human enteropathogenic *Escherichia coli* in pig and rabbit intestines. *Infect Immun* 1983;**41**:1340-51.
191. McDaniel TK, Jarvis KG, Donnenberg MS, et al. A genetic locus of enterocyte effacement conserved among diverse enterobacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;**92**:1664-8.
192. McDaniel TK, Kaper JB. A cloned pathogenicity island from enteropathogenic *Escherichia coli* confers the attaching and effacing phenotype on K-12 *E. coli*. *Mol Microbiol* 1997;**23**:399-407.
193. Deng W, Puente JL, Gruenheid S, et al. Dissecting virulence: systematic and functional analyses of a pathogenicity island. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:3597-602.
194. Iguchi A, Thomson NR, Ogura Y, et al. Complete genome sequence and comparative genome analysis of enteropathogenic *Escherichia coli* O127:H6 strain E2348/69. *J Bacteriol* 2009;**191**:347-54.
195. Knutton S, Rosenshine I, Pallen MJ, et al. A novel EspA-associated surface organelle of enteropathogenic *Escherichia coli* involved in protein translocation into epithelial cells. *EMBO J* 1998;**17**:2166-76.
196. Tacket CO, Sztein MB, Losonsky G, et al. Role of EspB in experimental human enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *Infect Immun* 2000;**68**:3689-95.
197. Donnenberg MS, Tacket CO, James SP, et al. The role of the *eaeA* gene in experimental enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *J Clin Invest* 1993;**92**:1412-7.
198. Kalman D, Weiner OD, Goosney DL, et al. Enteropathogenic *E. coli* acts through WASP and Arp2/3 complex to form actin pedestals. *Nat Cell Biol* 1999;**1**:389-91.
199. Campellone KG, Giese A, Tipper DJ, et al. A tyrosine-phosphorylated 12-amino-acid sequence of enteropathogenic *Escherichia coli* Tir binds the host adaptor protein Nck and is required for Nck localization to actin pedestals. *Mol Microbiol* 2002;**43**:1227-41.
200. Gruenheid S, DeVinney R, Bladt F, et al. Enteropathogenic *E. coli* Tir binds Nck to initiate actin pedestal formation in host cells. *Nat Cell Biol* 2001;**3**:856-9.
201. Gomes TAT, Vieira MAM, Wachsmuth IK, et al. Serotype-specific prevalence of *Escherichia coli* strains with EPEC adherence factor genes in infants with and without diarrhea in São Paulo, Brazil. *J Infect Dis* 1989;**160**:131-5.
202. Trabulsi LR, Keller R, Gomes TAT. Typical and atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:508-13.
203. Bieber D, Ramer SW, Wu CY, et al. Type IV pili, transient bacterial aggregates, and virulence of enteropathogenic *Escherichia coli*. *Science* 1998;**280**:2114-8.
204. Hyland RM, Sun J, Griener TP, et al. The bundling pilin protein of enteropathogenic *Escherichia coli* is an N-acetyllactosamine-specific lectin. *Cell Microbiol* 2008;**10**:177-87.
205. Cleary J, Lai L-C, Donnenberg MS, et al. Enteropathogenic *E. coli* (EPEC) adhesion to intestinal epithelial cells: role of bundle-forming pili (BFP). EspA filaments and intimin. *Microbiology* 2004;**150**:527-38.
206. Aranda KR, Fagundes-Neto U, Scaletsky IC. Evaluation of multiplex PCRs for diagnosis of infection with diarrheagenic *Escherichia coli* and *Shigella* spp. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:5849-53.
207. Giles C, Sangster G, Smith J. Epidemic gastroenteritis of infants in Aberdeen during 1947. *Arch Dis Child* 1949;**24**:45-53.
208. Robins-Browne R, Still CS, Miliotis MD, et al. Summer diarrhoea in African infants and children. *Arch Dis Child* 1980;**55**:923-8.
209. Taylor J, Powell BW, Wright J. Infantile diarrhea and vomiting: a clinical and bacteriological investigation. *Br Med J* 1949;**2**:117-41.
210. Camara LM, Carbonare SB, Silva MLM, et al. Inhibition of enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) adhesion to HeLa cells by human colostrum: detection of specific sIgA related to EPEC outer-membrane proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;**103**:307-10.
211. Cravioto A, Tello A, Villafán H, et al. Inhibition of localized adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells by immunoglobulin and oligosaccharide fractions of human colostrum and breast milk. *J Infect Dis* 1991;**163**:1247-55.
212. Loureiro I, Frankel G, Adu-Bobie J, et al. Human colostrum contains IgA antibodies reactive to enteropathogenic *Escherichia coli* virulence-associated proteins: intimin, BfpA, EspA, and EspB. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;**27**:166-71.
213. Noguera-Obenza M, Ochoa TJ, Gomez HF, et al. Human milk secretory antibodies against attaching and effacing *Escherichia coli* antigens. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:545-51.
214. Parissi-Crivelli A, Parissi-Crivelli JM, Girón JA. Recognition of enteropathogenic *Escherichia coli* virulence determinants by human colostrum and serum antibodies. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:2696-700.
215. Senerwa D, Mutanda LN, Gathuma JM, et al. Antimicrobial resistance of enteropathogenic *Escherichia coli* strains from a nosocomial outbreak in Kenya. *APMIS* 1991;**99**:728-34.
216. Thorén A, Wolde-Mariam T, Stintzing G, et al. Antibiotics in the treatment of gastroenteritis caused by enteropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1980;**141**:27-31.
217. Antai SP, Anozie SO. Incidence of infantile diarrhoea due to enteropathogenic *Escherichia coli* in Port Harcourt metropolis. *J Appl Bacteriol* 1987;**62**:227-9.
218. Vila J, Vargas M, Casals C, et al. Antimicrobial resistance of diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from children under the age of 5 years from Ifakara, Tanzania. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:3022-4.
219. Lim YS, Ngan CCL, Tay L. Enteropathogenic *Escherichia coli* as a cause of diarrhoea among children in Singapore. *J Trop Med Hyg* 1992;**95**:339-42.
220. Griffin PM, Ostroff SM, Tauxe RV, et al. Illnesses associated with *Escherichia coli* O157:H7 infections: a broad clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1988;**109**:705-12.
221. Jay MT, Cooley M, Carychao D, et al. *Escherichia coli* O157:H7 in feral swine near spinach fields and cattle, central California coast. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:1908-11.
222. Olsen SJ, Miller G, Breuer T, et al. A waterborne outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections and hemolytic uremic syndrome: implications for rural water systems. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:370-5.
223. Crump JA, Sulka AC, Langer AJ, et al. An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections among visitors to a dairy farm. *N Engl J Med* 2002;**347**:555-60.
224. Michino H, Araki K, Minami S, et al. Massive outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection in schoolchildren in Sakai City, Japan, associated with consumption of white radish sprouts. *Am J Epidemiol* 1999;**150**:787-96.
225. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers: the Washington experience. *JAMA* 1994;**272**:1349-53.
226. Tilden J Jr, Young W, McNamara AM, et al. A new route of transmission for *Escherichia coli*: infection from dry fermented salami. *Am J Public Health* 1996;**86**:1142-5.
227. Griffin PM, Tauxe RV. The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157:H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol Rev* 1991;**13**:60-98.
228. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome—a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003;**290**:1360-70.
229. O'Brien AD, Newland JW, Miller SF, et al. Shiga-like toxin-converting phages from *Escherichia coli* strains that cause hemorrhagic colitis or infantile diarrhea. *Science* 1984;**226**:694-6.
230. Zhang XP, McDaniel AD, Wolf LE, et al. Quinolone antibiotics induce shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. *J Infect Dis* 2000;**181**:664-70.
231. Jacewicz MS, Mobassaleh M, Gross SK, et al. Pathogenesis of *Shigella* diarrhea: XVII. A mammalian cell membrane glycolipid, Gb3, is required but not sufficient to confer sensitivity to Shiga toxin. *J Infect Dis* 1994;**169**:538-46.
232. Sandvig K, Garred O, Prydz K, et al. Retrograde transport of endocytosed Shiga toxin to the endoplasmic reticulum. *Nature* 1992;**358**:510-2.
233. Te Loo DM, van Hinsbergh VW, van den Heuvel LP, et al. Detection of verocytotoxin bound to circulating polymorphonuclear leukocytes of patients with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001;**12**:800-6.
234. Yoshida T, Fukada M, Koide N, et al. Primary cultures of human endothelial cells are susceptible to low doses of Shiga toxins and undergo apoptosis. *J Infect Dis* 1999;**180**:2048-52.
235. Chandler WL, Jelacic S, Boster DR, et al. Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2002;**346**:23-32.

236. Perna NT, Mayhew GF, Pósfai G, et al. Molecular evolution of a pathogenicity island from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Infect Immun* 1998;**66**:3810-7.
237. Donnenberg MS, Tzipori S, McKee M, et al. The role of the *eae* gene of enterohemorrhagic *Escherichia coli* in intimate attachment in vitro and in a porcine model. *J Clin Invest* 1993;**92**:1418-24.
238. Tzipori S, Gunzer F, Donnenberg MS, et al. The role of the *eaeA* gene in diarrhea and neurological complications in a gnotobiotic piglet model of enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection. *Infect Immun* 1995;**63**:3621-7.
239. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000;**342**: 1930-6.
240. Mukherjee J, Chios K, Fishwild D, et al. Human Stx2-specific monoclonal antibodies prevent systemic complications of *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Infect Immun* 2002; **70**:612-9.
241. Nishikawa K, Matsuoka K, Kita E, et al. A therapeutic agent with oriented carbohydrates for treatment of infections by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:7669-74.
242. Armstrong GD, Rowe PC, Goodyer P, et al. A phase I study of chemically synthesized verotoxin (Shiga-like toxin) Pk-trisaccharide receptors attached to chromosorb for preventing hemolytic-uremic syndrome. *J Infect Dis* 1995;**171**:1042-5.
243. Mulvey GL, Marcato P, Kitov PI, et al. Assessment in mice of the therapeutic potential of tailored, multivalent Shiga toxin carbohydrate ligands. *J Infect Dis* 2003;**187**:640-9.
244. Trachtman H, Cnaan A, Christen E, et al. Effect of an oral Shiga toxin-binding agent on diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children—a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;**290**:1337-44.
245. Ahmed A, Li J, Shiloach Y, et al. Safety and immunogenicity of *Escherichia coli* O157 O-specific polysaccharide conjugate vaccine in 2-5-year-old children. *J Infect Dis* 2006;**193**: 515-21.
246. Mayr UB, Haller C, Haidinger W, et al. Bacterial ghosts as an oral vaccine: a single dose of *Escherichia coli* O157:H7 bacterial ghosts protects mice against lethal challenge. *Infect Immun* 2005;**73**:4810-7.
247. Potter AA, Klashinsky S, Li Y, et al. Decreased shedding of *Escherichia coli* O157:H7 by cattle following vaccination with type III secreted proteins. *Vaccine* 2004;**22**:362-9.
248. Dean-Nystrom EA, Gansheroff LJ, Mills M, et al. Vaccination of pregnant dams with intimin O157 protects suckling piglets from *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Infect Immun* 2002;**70**:2414-8.
249. Konadu E, Donohue-Rolfe A, Calderwood SB, et al. Syntheses and immunologic properties of *Escherichia coli* O157 O-specific polysaccharide and Shiga toxin 1 B subunit conjugates in mice. *Infect Immun* 1999;**67**:6191-3.
250. Nataro JP, Kaper JB, Robins-Browne R, et al. Patterns of adherence of diarrheagenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:829-31.
251. Yamamoto T, Koyama Y, Matsumoto M, et al. Localized, aggregative, and diffuse adherence to HeLa cells, plastic, and human small intestines by *Escherichia coli* isolated from patients with diarrhea. *J Infect Dis* 1992;**166**:1295-310.
252. Nataro JP, Hicks S, Phillips AD, et al. T84 cells in culture as a model for enteroaggregative *Escherichia coli* pathogenesis. *Infect Immun* 1996;**64**:4761-8.
253. Huang DB, Nataro JP, DuPont HL, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* is a cause of acute diarrheal illness: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:556-63.
254. Nataro JP, Yikang D, Cookson S, et al. Heterogeneity of enteroaggregative *Escherichia coli* virulence demonstrated in volunteers. *J Infect Dis* 1995;**171**:465-8.
255. Okeke IN, Lamikanra A, Czeczulin J, et al. Heterogeneous virulence of enteroaggregative *Escherichia coli* strains isolated from children in southwest Nigeria. *J Infect Dis* 2000;**181**: 252-60.
256. Czeczulin JR, Whittam TS, Henderson IR, et al. Phylogenetic analysis of enteroaggregative and diffusely adherent *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1999;**67**:2692-9.
257. Bhatnagar S, Bhan MK, Sommerfelt H, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* may be a new pathogen causing acute and persistent diarrhea. *Scand J Infect Dis* 1993;**25**:579-83.
258. Wanke CA, Schorling JB, Barrett LJ, et al. Potential role of adherence traits of *Escherichia coli* in persistent diarrhea in an urban Brazilian slum. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:746-51.
259. Bhan MK, Raj P, Levine MM, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* associated with persistent diarrhea in a cohort of rural children in India. *J Infect Dis* 1989;**159**:1061-4.
260. Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD, et al. Natural history of enteroaggregative and enterotoxigenic *Escherichia coli* infection among US travelers to Guadalajara, Mexico. *J Infect Dis* 2002;**185**:1681-3.
261. Adachi JA, Jiang ZD, Mathewson JJ, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* as a major etiologic agent in traveler's diarrhea in 3 regions of the world. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1706-9.
262. Gassama-Sow A, Sow PS, Guèye M, et al. Characterization of pathogenic *Escherichia coli* in human immunodeficiency virus-related diarrhea in Senegal. *J Infect Dis* 2004;**189**:75-8.
263. Durrer P, Zbinden R, Fleisch F, et al. Intestinal infection due to enteroaggregative *Escherichia coli* among human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis* 2000;**182**:1540-4.
264. Wanke CA, Mayer H, Weber R, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* as a potential cause of diarrheal disease in adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1998;**178**:185-90.
265. Huppertz HI, Rutkowski S, Aleksic S, et al. Acute and chronic diarrhoea and abdominal colic associated with enteroaggregative *Escherichia coli* in young children living in western Europe. *Lancet* 1997;**349**:1660-2.
266. Cravioto A, Tello A, Navarro A, et al. Association of *Escherichia coli* HEp-2 adherence patterns with type and duration of diarrhoea. *Lancet* 1991;**337**:262-4.
267. Glandt M, Adachi JA, Mathewson JJ, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* as a cause of traveler's diarrhea: clinical response to ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:335-8.
268. Steiner TS, Lima AAM, Nataro JP, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* produce intestinal inflammation and growth impairment and cause interleukin-8 release from intestinal epithelial cells. *J Infect Dis* 1998;**177**:88-96.
269. Nataro JP, Deng Y, Maneval DR, et al. Aggregative adherence fimbriae I of enteroaggregative *Escherichia coli* mediate adherence to HEp-2 cells and hemagglutination of human erythrocytes. *Infect Immun* 1992;**60**:2297-304.
270. Czeczulin JR, Balepur S, Hicks S, et al. Aggregative adherence fimbria II, a second fimbrial antigen mediating aggregative adherence in enteroaggregative *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1997;**65**:4135-45.
271. Boisen N, Struve C, Scheutz F, et al. New adhesin of enteroaggregative *Escherichia coli* related to the Afa/Dr/AAF family. *Infect Immun* 2008;**76**:3281-92.
272. Sheikh J, Czeczulin JR, Harrington S, et al. A novel dispersin protein in enteroaggregative *Escherichia coli*. *J Clin Invest* 2002;**110**:1329-37.
273. Savarino SJ, Fasano A, Watson J, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin 1 represents another subfamily of *E. coli* heat-stable toxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;**90**:3093-7.
274. Eslava C, Navarro-García F, Czeczulin JR, et al. Pet, an autotransporter enterotoxin from enteroaggregative *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1998;**66**:3155-63.
275. Henderson IR, Hicks S, Navarro-Garcia F, et al. Involvement of the enteroaggregative *Escherichia coli* plasmid-encoded toxin in causing human intestinal damage. *Infect Immun* 1999;**67**:5338-44.
276. Iwanaga M, Song T, Higa N, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli*: incidence in Japan and usefulness of the clump-formation test. *J Infect Chemother* 2002;**8**:345-8.
277. Albert MJ, Qadri F, Haque A, et al. Bacterial clump formation at the surface of liquid culture as a rapid test for identification of enteroaggregative *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 1993;**31**: 1397-9.
278. Wanke CA, Gerrior J, Blais V, et al. Successful treatment of diarrheal disease associated with enteroaggregative *Escherichia coli* in adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1998;**178**:1369-72.
279. Yamamoto T, Echeverria P, Yokota T. Drug resistance and adherence to human intestines of enteroaggregative *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1992;**165**:744-9.
280. Maurelli AT, Fernandez RE, Bloch CA, et al. "Black holes" and bacterial pathogenicity: a large genomic deletion that enhances the virulence of *Shigella* spp. and enteroinvasive *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**:3943-8.
281. Wirth T, Falush D, Lan R, et al. Sex and virulence in *Escherichia coli*: an evolutionary perspective. *Mol Microbiol* 2006;**60**:1136-51.
282. Martinez MB, Whittam TS, McGraw EA, et al. Clonal relationship among invasive and non-invasive strains of enteroinvasive *Escherichia coli* serogroups. *FEMS Microbiol Lett* 1999; **172**:145-51.
283. DuPont HL, Formal SB, Hornick RB, et al. Pathogenesis of *Escherichia coli* diarrhea. *N Engl J Med* 1971;**285**:1-9.
284. Gunzburg ST, Chang BJ, Elliott SJ, et al. Diffuse and enteroaggregative patterns of adherence of enteric *Escherichia coli* isolated from aboriginal children from the Kimberley region of Western Australia. *J Infect Dis* 1993;**167**:755-8.
285. Levine MM, Ferreccio C, Prado V, et al. Epidemiologic studies of *Escherichia coli* diarrheal infections in a low socioeconomic level peri-urban community in Santiago. *Chile. Am J Epidemiol* 1993;**138**:849-69.
286. Girón JA, Jones T, Millán-Velasco F, et al. Diffuse-adhering *Escherichia coli* (DAEC) as a putative cause of diarrhea in Mayan children in Mexico. *J Infect Dis* 1991;**163**:507-13.
287. Tacket CO, Moseley SL, Kay B, et al. Challenge studies in volunteers using *Escherichia coli* strains with diffuse adherence to HEp-2 cells. *J Infect Dis* 1990;**162**:550-2.
288. Albert MJ, Alam K, Islam M, et al. *Hafnia alvei*, a probable cause of diarrhea in humans. *Infect Immun* 1991; **59**:1507-13.
289. Albert MJ, Faruque SM, Ansaruzzaman M, et al. Sharing of virulence-associated properties at the phenotypic and genetic levels between enteropathogenic *Escherichia coli* and *Hafnia alvei*. *J Med Microbiol* 1992;**37**:310-4.
290. Huys G, Cnockaert M, Janda JM, et al. *Escherichia albertii* sp. nov., a diarrhoeagenic species isolated from stool specimens of Bangladeshi children. *Int J Syst Evol Microbiol* 2003;**53**: 807-10.
291. Janda JM, Abbott SL, Albert MJ. Prototypal diarrheagenic strains of *Hafnia alvei* are actually members of the genus *Escherichia*. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:2399-401.
292. Hyma KE, Lacher DW, Nelson AM, et al. Evolutionary genetics of a new pathogenic *Escherichia* species: *Escherichia albertii* and related *Shigella boydii* strains. *J Bacteriol* 2005;**187**:619-28.
293. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella spp.* as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998;**11**:589-603.
294. Bishara J, Leibovici L, Huminer D, et al. Five-year prospective study of bacteraemic urinary tract infection in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;**16**:563-7.
295. Garcia de la Torre M, Romero-Vivas J, Martinez-Beltrán J, et al. *Klebsiella* bacteremia: an analysis of 100 episodes. *Rev Infect Dis* 1985;**7**:143-50.
296. Geerdes HF, Ziegler D, Lode H, et al. Septicemia in 980 patients at a University Hospital in Berlin: prospective studies during 4 selected years between 1979 and 1989. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:991-1002.
297. Carpenter JL. *Klebsiella* pulmonary infections: occurrence at one medical center and review. *Rev Infect Dis* 1990;**12**:672-82.
298. Lawlor MS, Hsu J, Rick PD, et al. Identification of *Klebsiella pneumoniae* virulence determinants using an intranasal infection model. *Mol Microbiol* 2005;**58**:1054-73.
299. Livrelli V, De Champs C, Di Martino P, et al. Adhesive properties and antibiotic resistance of *Klebsiella, Enterobacter*, and *Serratia* clinical isolates involved in nosocomial infections. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:1963-9.
300. Sahly H, Podschun R, Oelschlaeger TA, et al. Capsule impedes adhesion to and invasion of epithelial cells by *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Immun* 2000;**68**:6744-9.
301. Lawlor MS, O'Connor C, Miller VL. *Yersinia* bactin is a virulence factor for *Klebsiella pneumoniae* during pulmonary infection. *Infect Immun* 2007;**75**:1463-72.
302. Haeggman S, Löfdahl S, Burman LG. An allelic variant of the chromosomal gene for class A beta-lactamase K2, specific for *Klebsiella pneumoniae*, is the ancestor of SHV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;**41**:2705-9.
303. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:498-504.
304. Andraca R, Edson RS, Kern EB. Rhinoscleroma: a growing concern in the United States? Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 1993;**68**:1151-7.
305. de Pontual L, Ovetchkine P, Rodriguez D, et al. Rhinoscleroma: a French national retrospective study of epidemiological and clinical features. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1396-402.
306. Lenis A, Ruff T, Diaz JA, et al. Rhinoscleroma. *South Med J* 1988;**81**:1580-2.
307. Goldstein EJ, Lewis RP, Martin WJ, et al. Infections caused by *Klebsiella ozaenae*: a changing disease spectrum. *J Clin Microbiol* 1978;**8**:413-8.
308. Tang LM, Chen ST. *Klebsiella ozaenae* meningitis: report of two cases and review of the literature. *Infection* 1994;**22**:58-61.
309. Högenauer C, Langner C, Beubler E, et al. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med* 2006;**355**:2418-26.
310. Sanders WE Jr, Sanders CC. *Enterobacter* spp.: pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clin Microbiol Rev* 1997;**10**:220-41.
311. Bowen AB, Braden CR. Invasive *Enterobacter sakazakii* disease in infants. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:1185-9.
312. Cruz AT, Cazacu AC, Allen CH. *Pantoea agglomerans*, a plant pathogen causing human disease. *J Clin Microbiol* 2007; **45**:1989-92.
313. Keller R, Pedroso MZ, Ritchmann R, et al. Occurrence of virulence-associated properties in *Enterobacter cloacae*. *Infect Immun* 1998;**66**:645-9.
314. Townsend S, Hurrell E, Forsythe S. Virulence studies of *Enterobacter sakazakii* isolates associated with a neonatal intensive care unit outbreak. *BMC Microbiol* 2008;**8**:64.
315. Korfmann G, Wiedemann B. Genetic control of beta-lactamase production in *Enterobacter cloacae*. *Rev Infect Dis* 1988;**10**:793-9.
316. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy [see comments]. *Ann Intern Med* 1991;**115**:585-90.
317. Sehdev PS, Donnenberg MS. Arcanum: the 19th-century Italian pharmacist pictured here was the first to characterize what are now known to be bacteria of the genus *Serratia*. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:770 925.
318. Yu VL. *Serratia marcescens*: historical perspective and clinical review. *N Engl J Med* 1979;**300**:887-93.
319. Hertle R, Schwarz H. *Serratia marcescens* internalization and replication in human bladder epithelial cells. *BMC Infect Dis* 2004;**4**:16.
320. Parment PA, Svanborg-Edén C, Chaknis MJ, et al. Hemagglutination (fimbriae) and hydrophobicity in adherence of *Serratia marcescens* to urinary tract epithelium and contact lenses. *Curr Microbiol* 1992;**25**:113-8.
321. Hejazi A, Falkiner FR. *Serratia marcescens*. *J Med Microbiol* 1997;**46**:903-12.
322. Acar JF. *Serratia marcescens* infections. *Infect Control* 1986;**7**: 273-8.
323. Mills J, Drew D. *Serratia marcescens* endocarditis: a regional illness associated with intravenous drug abuse. *Ann Intern Med* 1976;**84**:29-35.
324. Mahlen SD, Morrow SS, Abdalhamid B, et al. Analyses of *ampC* gene expression in *Serratia marcescens* reveal new regulatory properties. *J Antimicrob Chemother* 2003;**51**:791-802.
325. Lipsky BA, Hook EW III, Smith AA, et al. *Citrobacter* infections in humans: experience at the Seattle Veterans Administration Medical Center and a review of the literature. *Rev Infect Dis* 1980;**2**:746-60.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

326. Shih CC, Chen YC, Chang SC, et al. Bacteremia due to *Citrobacter* species: significance of primary intraabdominal infection. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:543-9.
327. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Kofteridis DP, et al. *Citrobacter* infections in a general hospital: characteristics and outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; **28**:61-8.
328. Drelichman V, Band JD. Bacteremias due to *Citrobacter diversus* and *Citrobacter freundii*: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Arch Intern Med* 1985;**145**:1808-10.
329. Williams WW, Mariano J, Spurrier M, et al. Nosocomial meningitis due to *Citrobacter diversus* in neonates: new aspects of the epidemiology. *J Infect Dis* 1984;**150**:229-35.
330. Janda JM, Abbott SL. The genus *Hafnia*: from soup to nuts. *Clin Microbiol Rev* 2006;**19**:12-8.
331. Günthard H, Pennekamp A. Clinical significance of extraintestinal *Hafnia alvei* isolates from 61 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:1040-5.
332. Ridell J, Siitonen A, Paulin L, et al. *Hafnia alvei* in stool specimens from patients with diarrhea and healthy controls. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:2335-7.
333. O'Hara CM, Brenner FW, Miller JM. Classification, identification, and clinical significance of *Proteus, Providencia*, and *Morganella*. *Clin Microbiol Rev* 2000;**13**:534-46.
334. Fairley KF, Carson NE, Gutch RC, et al. Site of infection in acute urinary-tract infection in general practice. *Lancet* 1971; **2**:615-8.
335. Bryan CS, Reynolds KL. Community-acquired bacteremic urinary tract infection: epidemiology and outcome. *J Urol* 1984; **132**:490-3.
336. Müller HE. Occurrence and pathogenic role of *Morganella-Proteus-Providencia* group bacteria in human feces. *J Clin Microbiol* 1986;**23**:404-5.
337. Li X, Lockatell CV, Johnson DE, et al. Identification of MrpI as the sole recombinase that regulates the phase variation of MR/P fimbria, a bladder colonization factor of uropathogenic *Proteus mirabilis*. *Mol Microbiol* 2002;**45**: 865-74.
338. Zhao H, Li X, Johnson DE, et al. *In vivo* phase variation of MR/P fimbrial gene expression in *Proteus mirabilis* infecting the urinary tract. *Mol Microbiol* 1997;**23**:1009-19.
339. Bahrani FK, Massad G, Lockatell CV, et al. Construction of an MR/P fimbrial mutant of *Proteus mirabilis*: role in virulence in a mouse model of ascending urinary tract infection. *Infect Immun* 1994;**62**:3363-71.
340. Johnson DE, Russell RG, Lockatell CV, et al. Contribution of *Proteus mirabilis* urease to persistence, urolithiasis, and acute pyelonephritis in a mouse model of ascending urinary tract infection. *Infect Immun* 1993;**61**:2748-54.
341. Warren JW. *Providencia stuartii*: a common cause of antibiotic-resistant bacteriuria in patients with long-term indwelling catheters. *Rev Infect Dis* 1986;**8**:61-7.
342. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al. Bacteremia in a long-term-care facility: a five-year prospective study of 163 consecutive episodes. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:647-54.
343. McDermott C, Mylotte JM. *Morganella morganii*: epidemiology of bacteremic disease. *Infect Control* 1984;**5**:131-7.
344. Falagas ME, Kavvadia PK, Mantadakis E, et al. *Morganella morganii* infections in a general tertiary hospital. *Infection* 2006;**34**:315-21.
345. Ikeobi CC, Ogunsanya TO, Rotimi VO. Prevalence of pathogenic role of *Morganella-Proteus-Providencia* group of bacteria in human faeces. *Afr J Med Med Sci* 1996;**25**:7-12.
346. Kim BN, Kim NJ, Kim MN, et al. Bacteraemia due to tribe Proteeae: a review of 132 cases during a decade (1991-2000). *Scand J Infect Dis* 2003;**35**:98-103.
347. Poirel L, Guibert M, Girlich D, et al. Cloning, sequence analyses, expression, and distribution of *ampC-ampR* from *Morganella morganii* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:769-76.
348. Slaven EM, Lopez FA, Hart SM, et al. Myonecrosis caused by *Edwardsiella tarda*: a case report and case series of extraintestinal *E. tarda* infections. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1430-3.
349. Janda JM, Abbott SL. Infections associated with the genus *Edwardsiella*: the role of *Edwardsiella tarda* in human disease. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:742-8.
350. Brenden RA, Miller MA, Janda JM. Clinical disease spectrum and pathogenic factors associated with *Plesiomonas shigelloides* infections in humans. *Rev Infect Dis* 1988;**10**:303-16.
351. Ruimy R, Breittmayer V, Elbaze P, et al. Phylogenetic analysis and assessment of the genera *Vibrio, Photobacterium, Aeromonas*, and *Plesiomonas* deduced from small-subunit rRNA sequences. *Int J Syst Bacteriol* 1994;**44**:416-26.
352. Holmberg SD, Wachsmuth IK, Hickman-Brenner FW, et al. *Plesiomonas* enteric infections in the United States. *Ann Intern Med* 1986;**105**:690-4.
353. Herrington DA, Tzipori S, Robins-Browne RM, et al. In vitro and in vivo pathogenicity of *Plesiomonas shigelloides*. *Infect Immun* 1987;**55**:979-85.
354. Devreese K, Claeys G, Verschraegen G. Septicemia with *Ewingella americana*. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2746-7.
355. Kati C, Bibashi E, Kokolina E, et al. Case of peritonitis caused by *Ewingella americana* in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 1999;**37**: 3733-4.
356. Pien FD, Bruce AE. Nosocomial *Ewingella americana* bacteremia in an intensive care unit. *Arch Intern Med* 1986;**146**: 111-2.
357. Carter JE, Evans TN. Clinically significant *Kluyvera* infections: a report of seven cases. *Am J Clin Pathol* 2005;**123**: 334-8.
358. Luttrell RE, Rannick GA, Soto-Hernandez JL, et al. *Kluyvera* species soft tissue infection: case report and review. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:2650-1.
359. Sarria JC, Vidal AM, Kimbrough RC III. Infections caused by *Kluyvera* species in humans. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:E69-74.
360. Akhurst RJ, Boemare NE, Janssen PH, et al. Taxonomy of Australian clinical isolates of the genus *Photorhabdus* and proposal of *Photorhabdus asymbiotica* subsp. *asymbiotica* subsp. nov. and *P. asymbiotica* subsp. *australis* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;**54**:1301-10.
361. Gerrard JG, McNevin S, Alfredson D, et al. *Photorhabdus* species: bioluminescent bacteria as emerging human pathogens? *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:251-4.

219 Pseudomonas aeruginosa

GERALD B. PIER | REUBEN RAMPHAL

Microbiología

Pseudomonas aeruginosa es la principal especie patogénica de la familia Pseudomonadaceae y se identifica fácilmente como un bacilo gramnegativo, recto o ligeramente curvado, con una longitud que oscila desde 1 hasta 3 µm y una anchura de 0,5 a 1,0 µm. Las principales características morfológicas en medios de laboratorio incluyen la producción de pigmentos, especialmente un pigmento de fenacina soluble de color azul, llamado piocianina. Algunas cepas producen colonias rojas o negras debido a la síntesis de pigmentos denominados piorrubina y piomelanina, respectivamente. Otro pigmento producido por *P. aeruginosa,* con capacidad de difusión, de color amarillo verdoso a amarillo marronáceo, es la pioverdina que, cuando se produce junto con la piocianina, da lugar a una colonia típica de color verde a azul verdoso en medios sólidos. El nombre *aeruginosa* procede del color verde azulado que se observa en el interior de las colonias de muchos aislados clínicos. Las colonias de *P. aeruginosa* pueden presentar una morfología sumamente variada; las colonias típicas parecen propagarse sobre la placa, extenderse con un brillo metálico y con frecuencia producen un aspecto gelatinoso o «viscoso» especialmente en zonas de gran crecimiento. Sin embargo, se ven variantes de colonias que incluyen los morfotipos enano, coliforme y mucoide, siendo esta última morfología especialmente frecuente cuando se observan cultivos procedentes de las vías respiratorias y secreciones de pacientes con fibrosis quística (FQ) (fig. 219-1). La mayoría de las cepas también producen un olor característico «similar a la uva» o «similar al taco de maíz».

P. aeruginosa puede crecer en una amplia variedad de medios que van desde los más simples hasta los complejos y puede metabolizar una gran selección de fuentes de carbono. Crece mejor en aerobiosis, pero puede crecer en anaerobiosis en presencia de nitrato como un aceptador final de electrones. *P. aeruginosa* no fermenta hidratos de carbono, pero produce ácido a partir de azúcares como glucosa, fructosa y xilosa, pero no lactosa o sacarosa. Es muy positiva en una prueba de indofenol oxidasa y puede crecer a 42 °C, lo que diferencia esta especie de *Pseudomonas fluorescens* y *Pseudomonas putida*, raramente patogénicas. Un medio selectivo usado con frecuencia es el agar cetrimida, que contiene un detergente que inhibe el crecimiento de muchos otros microorganismos, aunque con algunas excepciones. En agar con hierro y tres azúcares, el microorganismo crece produciendo una reacción de alcalinización del medio o sin cambiarlo y es positivo para el citrato de Simmons y positivo para la L-arginina deshidrolasa. *P. aeruginosa* experimenta reacciones negativas para la L-lisina descarboxilasa y L-ornitina descarboxilasa y no produce sulfuro de hidrógeno.

Desde el punto de vista de la ultraestructura, *P. aeruginosa* produce un flagelo polar único o monotrico y muchas fimbrias o pili en la superficie celular (fig. 219-2). Casi todas las cepas llevan genes biosintéticos para producir un polisacárido extracelular conocido como alginato debido a su similitud química con el alginato de alga marina. En la literatura[1], este material también se ha denominado exopolisacárido mucoide y su producción en exceso es la base del fenotipo de colonia mucoide asociado a aislados de pacientes con FQ, así como aislados ocasionales de otros pacientes con infecciones crónicas por *P. aeruginosa*, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones en pacientes con catéteres urinarios implantados. En general, las cepas de *P. aeruginosa* aisladas a partir del medio ambiente y de infecciones nosocomiales se consideran no mucoides, pero en realidad la mayoría de las cepas no mucoides pueden expresar concentraciones bajas del polisacárido de alginato cuando crecen in vitro[2,3]. Los polisacáridos extracelulares identificados recientemente e implicados en la formación de películas y bioplacas, denominados Pel y Psl, también parecen ser factores importantes en la patogenia[4].

Los aislados medioambientales y nosocomiales también producen un lipopolisacárido (LPS) liso sustituido con cadenas laterales largas (de 5 a 100 kDa) de polisacárido O, pero sólo aproximadamente del 10% al 30% de las moléculas de LPS contienen cadenas laterales O. El resto de las moléculas de LPS se presentan en forma de moléculas rugosas de LPS que contienen lípido A, regiones centrales internas y externas (fig. 219-3), pero que carecen de cadenas laterales O. Los estudios han demostrado que la región central externa del LPS que contiene cadenas laterales O difiere estructuralmente de la de las moléculas que carecen de cadenas laterales O (v. fig. 219-3). La membrana externa es la típica de las bacterias gramnegativas y contiene una gran selección de proteínas de membrana externa (OMP) con una variedad de funciones esenciales para el crecimiento y metabolismo celulares. A partir de las secuencias de los genomas de *P. aeruginosa*[5-7] se calcula que puede haber más de 300 OMP posibles, y está claro que su expresión varía considerablemente según las condiciones de crecimiento o del fenotipo de las cepas utilizadas para el análisis de las OMP[8-10].

Historia

Antes de la llegada de la microbiología médica moderna, había pruebas de que *P. aeruginosa* era una causa de infecciones graves posquirúrgicas y de heridas, tal como explicó Doggett[11]. En 1850, Sédillot apuntó que a veces había secreciones azul-verdosas en los apósitos quirúrgicos que se asociaron con infección, y en 1862, Luke observó entidades microscópicas en forma de bacilos dentro del pus azul-verdoso. En 1882, Gessard aisló los microorganismos y los denominó originalmente *Bacillus pyocyaneus,* y otros microbiólogos antiguos también aislaron el microorganismo de lugares infectados. En 1925, Osler pensó que el microorganismo era más bien un invasor secundario u oportunista de tejidos dañados en oposición a una causa primaria de infección en tejidos sanos, una observación bien confirmada desde entonces. *P. aeruginosa* surgió como un patógeno humano muy importante en la década de 1960 debido a su capacidad para causar infecciones en huéspedes inmunodeprimidos y quemados, así como en pacientes con FQ, todos ellos sobreviviendo mucho más tiempo gracias a los tratamientos médicos modernos. Desde entonces, *P. aeruginosa* se ha convertido en una de las causas más graves de infecciones bacterianas nosocomiales, especialmente en los pulmones, sangre y vías urinarias. Además, como consecuencia de su considerable potencial para convertirse en resistentes para muchos antibióticos, se están encontrando cada vez más cepas resistentes a múltiples antibióticos como aislados clínicos, dejando a los médicos con un arsenal decreciente de fármacos eficaces para el tratamiento.

Epidemiología

En la medicina clínica en adultos, *P. aeruginosa* se encuentra principalmente como un patógeno nosocomial, que muestra su gran propensión a crecer en una variedad de entornos con mínimos componentes nutricionales[12]. Sin embargo, como los pacientes con FQ sobreviven más tiempo y su cuidado médico como adultos se aleja cada vez más de los pediatras, es cada vez más frecuente el tratamiento de la enfermedad pulmonar por FQ por parte de médicos de adultos[13]. En el área extrahospitalaria, *P. aeruginosa* se encuentra con frecuencia en el suelo, agua y plantas, y en ocasiones puede asociarse con colonización de humanos y animales por otra parte sanos. El microorganismo tolera temperaturas tan altas como 45-50 °C y puede crecer en agua destilada usando el dióxido de carbono disuelto y azufre, fósforo, hierro residuales y cationes divalentes como carbono y sustratos nutricionales esenciales. Sin embargo, el agua tamponada hasta un pH de 4,5 o menos no ayuda a la supervivencia de *P. aeruginosa*. En el área hospitalaria, *P.*

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Figura 219-1 **Aspecto fenotípico de colonias de *Pseudomonas aeruginosa* no mucoides, generalmente con lipopolisacárido (LPS) liso *(izquierda),* y mucoides, con LPS rugoso *(derecha)*** .

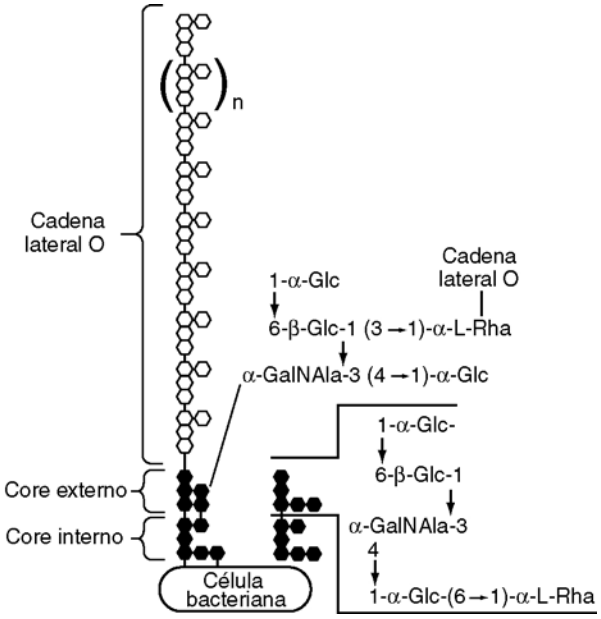


Figura 219-3 **Estructura de las dos isoformas (glucoformas) del lipopolisacárido de *Pseudomonas aeruginosa*. Izquierda,** Estructura de la glucoforma que acepta las cadenas laterales O largas. **Derecha,** Estructura de la glucoforma que no se sustituye por cadenas laterales O. GalNAla, *N*-alanilgalactosamina; Glc, glucosa; Rha, ramnosa.

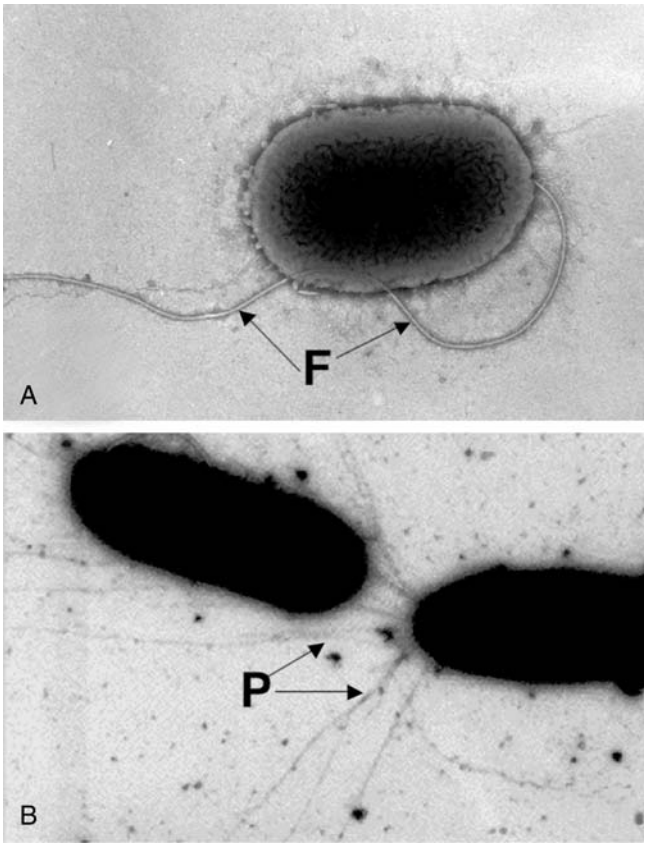


Figura 219-2 **Microfotografías al microscopio electrónico de una célula de *Pseudomonas aeruginosa* que muestra las características ultraestructurales. A,** Célula única con flagelo polar (F) con parte del flagelo que discurre bajo el cuerpo celular. **B,** Dos células que muestran pili (P) finos, similares a pelos. (***A,*** *Por cortesía del Dr. Steven Lory;* ***B****, de Pier GB. Molecular mechanisms of bacterial pathogenesis. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, y cols., eds.* Harrison's Principles of Internal Medicine. *16.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2004.)*

aeruginosa puede colonizar superficies húmedas de los pacientes en la axila, oído y periné y también se aísla desde otros entornos húmedos, inanimados, que incluyen agua en lavabos y sumideros, váteres y duchas. También se han aislado cepas patogénicas del agua utilizada para las flores en las habitaciones de los pacientes. El equipo hospitalario que entra en contacto con agua, como mopas, respiradores mecánicos, soluciones de limpieza y alimento y máquinas de procesamiento de alimentos pueden ser fuente de *P. aeruginosa*.

Aunque mucho menos problemática que la infección nosocomial, la infección por *P. aeruginosa* adquirida en la comunidad aparece en determinadas situaciones[14], y la infección suele asociarse con exposición a entornos húmedos. Las infecciones cutáneas por *P. aeruginosa* relacionadas con el uso de baños calientes, baños de hidromasaje, piscinas y otros tipos de baños son presentaciones clínicas admitidas de infección adquirida en la comunidad[15]. Los individuos que utilizan lentes de contacto, especialmente las de uso prolongado que pueden permanecer puestas durante varias semanas, presentan un riesgo sumamente elevado de queratitis ulcerosa por *P. aeruginosa* asociado con la presencia de las bacterias en las soluciones de las lentes de contacto[16,17]. *P. aeruginosa* causa con frecuencia otitis externa[18]. Las heridas por punción a través de zapatillas de deporte pueden dar lugar a infección grave por *P. aeruginosa*[19], aunque esta enfermedad es más común en niños. Las infecciones de los espacios interdigitales de los dedos de los pies se asocian a maceración por el uso de antibióticos tópicos. La periniquia se asocia a la exposición constante de las extremidades a agua, detergentes o sobrecarga mecánica. La endoftalmitis por *P. aeruginosa* tras la cirugía o el traumatismo ocular puede producir un compromiso serio de la visión[20], y la endocarditis por *P. aeruginosa* suele encontrarse en usuarios de drogas por vía parenteral[21].

Las infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* se atribuyen normalmente a adquisición del microorganismo en el hospital, especialmente en pacientes sometidos a ventilación mecánica, tratamiento antibiótico, quimioterapia o cirugía[22]. Sin embargo, *P. aeruginosa* puede encontrarse entre los microorganismos normales albergados por una pequeña proporción de humanos, y se ha sugerido que *P. aeruginosa* endógena llevada a las unidades de cuidados intensivos (UCI) por pacientes desde la comunidad puede servir como fuente de infección grave[23,24]. Los pacientes con heridas por quemadura

importantes presentan un riesgo elevado de infección por *P. aeruginosa*, pero en los centros de traumatismos y quemaduras más modernos, el tratamiento antimicrobiano tópico, eficaz y la escisión de las heridas por quemaduras han reducido enormemente la incidencia de la infección por *P. aeruginosa*[25]. Hasta el 7% de los humanos sanos transporta *P. aeruginosa* en la garganta, mucosa nasal o sobre la piel, y se han registrado tasas de portadores hasta del 24% en las heces[24].

Un primer período de colonización, que puede ser tan elevado como el 50% en pacientes con un factor de riesgo subyacente para la infección, antecede con frecuencia a la infección invasiva por *P. aeruginosa*. No obstante, ha sido difícil identificar con precisión qué pacientes con colonización desarrollarán una enfermedad invasiva o identificar con algo de seguridad cuál fue la fuente o el modo de transmisión inicial de la cepa infectante. En ausencia de un brote hospitalario que pueda identificarse, normalmente asociado con una fuente especial, la infección por *P. aeruginosa* puede iniciarse a partir de cualquiera de los reservorios húmedos con los que pueden entrar en contacto los pacientes: duchas, lavabos, jarrones de flores y vegetales crudos. *P. aeruginosa* coloniza las vías respiratorias altas de muchos pacientes, especialmente aquellos que reciben ventilación mecánica, pero sólo una minoría continúa hasta desarrollar neumonía[26]. La colonización GI (gastrointestinal) por *P. aeruginosa*, normalmente secundaria al uso de antibióticos que altera las poblaciones microbianas normales del tracto GI, puede conducir a aspiración, colonización de las vías respiratorias y a veces neumonía. La descontaminación selectiva del tracto GI con antibióticos que no pueden absorberse por vía oral junto con un ciclo de antibióticos intravenosos para la prevención de infección y mortalidad asociada en la UCI tiene fuertes defensores, y varios estudios muestran su eficacia para reducir la mortalidad, incluida la de neumonía asociada a respirador mecánico (NAR) por *P. aeruginosa*, con el uso de este tratamiento[27-29]. Sin embargo, en un metaanálisis efectuado a este respecto no fue posible confirmar un efecto constante en los ensayos clínicos[30]. En este estudio se observó que la administración oral de clorhexidina redujo la NAR, pero no la mortalidad. La descontaminación GI selectiva con antibióticos no ha conseguido una aceptación general, especialmente en América del Norte, y todavía existen dudas importantes acerca de su eficacia.

La determinación de la fuente y la prevalencia de *P. aeruginosa* en el entorno hospitalario es esencial para el control epidemiológico eficaz de la infección, y están disponibles muchas técnicas novedosas para llevar a cabo investigaciones eficaces usando técnicas modernas de tipificación molecular[31]. La tipificación mediante morfología o fenotipo de las colonias, antibiograma, serología de las variantes de antígenos LPS, bacteriófagos, bacteriocinas conocidas como piocinas o perfiles bioquímicos usando análisis microbiológico clínico estándar es bastante limitado y generalmente tiene un poder discriminatorio insuficiente. Las técnicas preferidas van dirigidas a secuencias genómicas e incluyen análisis del tamaño del ADN mediante electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE), análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos basados en enzimas de restricción del ADN (RFLP), uso de piezas de ADN amplificadas aleatoriamente que muestran un alto grado de polimorfismo entre cepas (denominado RAPD por ADN polimórfico amplificado aleatoriamente o AFLP por polimorfismo de longitud de fragmentos amplificados), uso de tipificación de secuencias de multilocus (MLST) en el que se determinan las secuencias cortas de ADN en genes definidos conocidas por ser variables entre cepas y utilizadas para la clasificación de las cepas y uso de RFLP mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para discriminar cepas basándose en las variaciones de secuencias de ADN encontradas en los genes de ARN ribosómico de subunidad pequeña (ribotipificación o «*riboprinting*»). Cada una de estas técnicas tiene puntos fuertes y algunos puntos débiles con respecto a su poder discriminatorio, siendo una limitación común su disponibilidad principalmente en laboratorios específicos o de investigación. En un estudio en el que fueron comparadas la PFGE y el MLST se determinaron los puntos fuertes y débiles de cada una de esas técnicas[32]. La PFGE tuvo un carácter más discriminativo y por tanto fue mejor para detectar diferencias entre los clones de *P. aeruginosa*, mientras que el MLST fue mejor para la detección de las características comunes entre los clones. No obstante, las diferencias fueron pequeñas, y ello indica que ambas técnicas tienen una gran utilidad para la tipificación de las cepas de *P. aeruginosa*. Son frecuentes los cambios en la epidemiología y la incidencia de varias infecciones nosocomiales y muchos de los problemas parecen ocurrir en entornos locales o como brotes epidémicos esporádicos. Sin embargo, las infecciones por *P. aeruginosa* han permanecido relativamente constantes en términos de incidencia y lugares tisulares de aparición a lo largo de los últimos 30 o 40 años, y las frecuencias relativas de la neumonía hospitalaria y de la NAR pueden variar significativamente en los distintos contextos asistenciales de los diferentes países. En 2003, en las UCI estadounidenses, *P. aeruginosa* representó el 18,1% de las neumonías adquiridas en el medio hospitalario y también un porcentaje significativo de las infecciones del tracto urinario (16,3%), las infecciones de las heridas quirúrgicas (9,5%) y los cuadros de bacteriemia (3,4%)[33]. A consecuencia de los problemas cada vez más frecuentes de las infecciones por cepas de *P. aeruginosa* resistentes a antibióticos múltiples, podemos anticipar que los problemas terapéuticos respecto a este microorganismo van a seguir siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad durante algún tiempo[34].

Patogenia

Los factores de virulencia bacteriana que contribuyen en el proceso patológico asociado con la infección por *P. aeruginosa* son muchos y variados tanto en la forma como en la función. Los aislados clínicos de *P. aeruginosa* expresan múltiples factores patogénicos con funciones redundantes, dificultando a veces la determinación experimental de si un factor específico desempeña un papel significativo en la patogenia. El huésped afecta al papel y a la importancia de diferentes factores de virulencia de modo significativo; la función inmunitaria innata y adquirida, el lugar de infección y situaciones de comorbilidad, por nombrar unos pocos, determinan si un factor de virulencia bacteriana determinado desempeña un papel mayor o menor en la patogenia. Existe un equilibrio preciso entre la inmunidad innata y eficaz que controla la propagación del microorganismo y la inflamación patológica asociada con el crecimiento bacteriano y un mal control del microorganismo. Como ambos estados se basan en el mismo efector general del huésped y las mismas moléculas de señalización para sus manifestaciones, inclinar el equilibrio hacia un lado u otro podría ser la diferencia entre una infección por *P. aeruginosa* benigna y grave. No obstante, a lo largo de las últimas décadas se han identificado numerosos factores específicos implicados en varios aspectos de la virulencia de *P. aeruginosa* mediante estudios en animales, células y moléculas que nos dan importantes perspectivas sobre la base de la enfermedad por *P. aeruginosa*.

FACTORES DEL HUÉSPED EN LA PATOGENIA

Como las principales manifestaciones de la infección por *P. aeruginosa* son infección nosocomial, infección pulmonar crónica en FQ y queratitis asociada a lentes de contacto, está claro que el determinante primario del potencial patogénico de los factores de virulencia de *P. aeruginosa* es el estado de salud del huésped humano. Como los humanos sanos presentan por lo general gran resistencia a la infección por *P. aeruginosa*, algún compromiso en el estado de salud del huésped subyace en la mayoría de los problemas graves con infección por *P. aeruginosa*. A pesar de que hay muchos factores que contribuyen a la sensibilidad del huésped frente a la infección por *P. aeruginosa*, uno de los más importantes en las infecciones hospitalarias y nosocomiales causadas por *P. aeruginosa* parece ser la neutropenia. En estudios sobre animales se ha demostrado claramente que en ausencia de leucocitos polimorfonucleares (PMN) funcionales prácticamente no existe nada de resistencia frente a los inóculos muy bajos de *P. aeruginosa* en el pulmón[35] y en otras localizaciones[36]. La resistencia inmunitaria innata a la infección empieza con las funciones de barrera anatómica de la piel y las superficies mucosas, y cualquier alteración en la integridad de estas barreras establece una situación en la que *P. aeruginosa* puede convertirse en invasiva. Los problemas típicos se asocian con heridas por quemaduras y de una forma menos frecuente con otros tipos de heridas de la piel, el uso de catéteres intravenosos o urinarios y especialmente el uso de sondas endotraqueales. Debido a su ubicuidad en el medio ambiente, *P. aeruginosa* es el patógeno

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

oportunista predominante que se aprovecha de los compromisos de la integridad de las barreras físicas y mucosas frente a la infección.

Base molecular y celular para la pérdida de resistencia del huésped a la infección por Pseudomonas aeruginosa

Barreras anatómicas y fisiológicas. Con respecto a los acontecimientos moleculares y celulares que tienen lugar cuando un paciente se encuentra en una situación de aumento de riesgo de infección por *P. aeruginosa*, muchos de los que se cree que son factores esenciales provienen de estudios en animales, así como estudios dirigidos a enfermedad pulmonar por FQ y *P. aeruginosa*. En el sentido más simple, en el caso de infecciones por quemaduras y heridas, *P. aeruginosa* puede aprovecharse del tejido muerto o con mala perfusión, crecer en este lugar y finalmente lograr una densidad en la herida suficiente como para permitir que pase a la sangre en concentraciones que vencen a la inmunidad innata del huésped. Normalmente, la infección de la piel intacta por *P. aeruginosa* es infrecuente[37] y cuando aparece, está generalmente confinada a infecciones epidérmicas localizadas en los lechos ungueales (síndrome de las uñas verdes) o infección del espacio reticular y a veces de alguna forma, foliculitis cutánea y otitis externa más graves.

En la piel quemada o con heridas, la situación es diferente. En el desarrollo del modelo de ratón quemado utilizado extensamente en la investigación sobre la patogenia de *P. aeruginosa*, Stieritz y Holder[38] mostraron que *P. aeruginosa* crecía hasta altas concentraciones en piel quemada tras la inoculación de incluso tan sólo 10 microorganismos, después de lo cual hubo diseminación sistémica y muerte. La piel sana requirió de cinco a seis logs más de microorganismos para conseguir un efecto comparable. Sin embargo, a los 3 días después de la quemadura, la piel del ratón se recuperó lo suficiente para ser más resistente que la piel normal al crecimiento de *P. aeruginosa*. En el tejido con heridas, parece que *P. aeruginosa* puede encontrar un refugio seguro de los efectores inmunitarios del huésped y crecer hasta concentraciones suficientes como para elaborar una multitud de toxinas que degradan factores del huésped tales como el complemento, fibrina y antiproteinasas. Uno de los factores bacterianos más importantes implicados en la patogenia es la elastasa[39]. El ojo sano es sumamente resistente a la infección por *P. aeruginosa*, pero cuando la integridad física del epitelio corneal se rompe, *P. aeruginosa* se convierte en un patógeno principal[20,40,41]. En estas situaciones, es probable que el mecanismo celular subyacente más importante relacionado con el aumento de la sensibilidad del huésped a la infección sea la pérdida de la integridad tisular.

Otra situación del huésped que permite que *P. aeruginosa* sea un patógeno muy importante es la pérdida de la función de la barrera mucosa. Las membranas mucosas protegen frente a los patógenos mediante una variedad de mecanismos que, cuando están comprometidos, originan un aumento drástico de la sensibilidad a la infección. En el tracto GI y la orofaringe, la flora bacteriana normal proporciona una dura competencia para la colonización y el crecimiento de los patógenos. El moco atrapa los microorganismos extraños que se eliminan mediante el peristaltismo del tracto GI, el aclaramiento mucociliar en las vías respiratorias y mediante la micción en el tracto genitourinario. Dentro del moco hay factores antimicrobianos como la lisozima, la lactoferrina y las defensinas[42], siendo estas últimas pequeños péptidos que se insertan en las membranas bacterianas y alteran su integridad, conduciendo a la muerte microbiana. La tendencia de este microorganismo a colonizar el tracto GI en el contexto de quimioterapia frente al cáncer y el uso de antibióticos y la frecuente colonización de las vías respiratorias altas en pacientes con sondas endotraqueales se deben a la alteración de los mecanismos de resistencia normales presentes en estas superficies.

Factores solubles en las superficies mucosas y en la sangre

Complemento. Los factores solubles del huésped presentes sobre las superficies mucosas que se han implicado en la resistencia de alto nivel a la infección por *P. aeruginosa* incluyen proteínas del complemento, tensioactivos pulmonares y miembros similares de la familia de las colectinas y una variedad de citocinas y quimiocinas. El complemento presenta dos papeles principales en la modulación de la infección por *P. aeruginosa*. Las opsoninas más importantes derivadas del componente 3 del complemento (C3), C3b e iC3b, promueven de manera eficaz la fagocitosis y la muerte de *P. aeruginosa*[43], y las denominadas anafilatoxinas, derivadas de C3 y C5, C3a y C5a, promueven el reclutamiento y la activación de los neutrófilos necesarios para una fagocitocis eficaz. Los ratones con déficit de complemento son más sensibles a la infección por *P. aeruginosa*[44], y la incapacidad para producir C3a en ratones con déficit de C3 y C5a en ratones con déficit de C5 produjo un aumento de las cargas pulmonares y de la mortalidad por *P. aeruginosa*. Curiosamente, las funciones de C3a y C5a no incluían el reclutamiento de neutrófilos polimorfonucleares (PMN), ya que tanto los ratones con déficit de C3 como de C5 infectados por *P. aeruginosa* presentaban concentraciones más elevadas de estas células inflamatorias en los pulmones que los animales normales[44], pero la capacidad de los neutrófilos para fagocitar y destruir a *P. aeruginosa* estaba claramente comprometida en los animales con déficit de complemento. Sin embargo, no se ha informado de que la infección por *P. aeruginosa* sea una complicación del déficit congénito del complemento en humanos, lo que sugiere que en esta situación otros efectores de la inmunidad pueden compensar la pérdida de función del complemento.

Colectinas. Las colectinas son moléculas solubles implicadas en la resistencia innata a la infección por *P. aeruginosa* e incluyen las proteínas tensioactivas A (SP-A) y D (SP-D) y manosa (o manano) que se une a lectina (MBL)[45]. Las colectinas se componen de múltiples subunidades e incluyen un dominio de reconocimiento de hidratos de carbono que se fija a las moléculas de reconocimiento de patrones conservados sobre la superficie bacteriana unidas a un tallo similar a colágeno que puede unirse al receptor de la colectina en los fagocitos. Además, las colectinas activan el complemento a través de la vía de unión a la lectina, una vía que conduce a la generación de opsoninas y anafilatoxinas del complemento. Los ratones con déficit de SP-A son más sensibles a las cepas mucoides de *P. aeruginosa* que causan infecciones pulmonares crónicas en pacientes con FQ. SP-D promueve la opsonización de *P. aeruginosa* por los macrófagos alveolares[46], que puede ser importante en el tratamiento inicial de la infección pulmonar por *P. aeruginosa*. La SP-D en el líquido correspondiente al desgarro corneal en el ser humano inhibe la unión de *P. aeruginosa* a las células epiteliales corneales, un elemento que posiblemente sea importante en la patogenia de la queratitis[47].

Los alelos variantes de MBL que codifican la deficiencia de MBL han sido asociados a una enfermedad pulmonar más grave en los pacientes con FQ infectados por *P. aeruginosa*[48]. La falta de MBL en los ratones incrementa sensibilidad a la infección por *P. aeruginosa* de las heridas por quemadura[49]. Sin embargo, en otros estudios no se han obtenido pruebas de la unión de MBL a *P. aeruginosa*[50], lo que plantea dudas acerca de los mecanismos mediante los cuales la deficiencia de MBL da lugar a un incremento en la incidencia de enfermedad pulmonar por *Pseudomonas* en los pacientes con FQ.

Citocinas, quimiocinas y factores relacionados de la inmunidad innata. La colección de citocinas y quimiocinas, con sus efectos aditivos, sinérgicos y complementarios, así como antagónicos, que los humanos pueden producir en respuesta a la infección, dificulta la adjudicación de un papel en la resistencia a la infección por *P. aeruginosa* a una única citocina. Todavía es más problemática la probabilidad de que una sola citocina o un conjunto de ellas puedan ser protectoras en un momento del ciclo infeccioso y contribuir a la patología inducida por inflamación en un momento temporal posterior. Tal como señalaron Alexander y Rietschel[51], los mismos mediadores de citocinas y quimiocinas de la inflamación que proporcionan inmunidad antimicrobiana eficaz cuando se producen de una manera controlada y fisiológica, también median en la patología asociada con la inflamación resultante que incluye la destrucción tisular, el síndrome séptico y la muerte. Numerosos informes concuerdan con estas observaciones, la mayoría procedentes de estudios en ratones transgénicos, que implican a algunas citocinas y quimiocinas como elementos clave tanto en la resistencia como en el aumento de la patología relacionada con la infección por *P. aeruginosa*.

La interleucina-1 (IL-1) es un factor implicado en la resistencia a la infección y a la vez sucumbe a los efectos patológicos de una infección incontrolable. Los primeros estudios mostraron que el tratamiento

previo de ratones con IL-1 protegía frente a la infección por *P. aeruginosa* y otros patógenos gramnegativos. La unión de *P. aeruginosa* al regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) induce la liberación rápida de IL-1 mientras que la ausencia de un receptor IL-1 funcional en el ratón permite el establecimiento de una infección pulmonar crónica por *P. aeruginosa* que no es muy distinta a la que presentan los pacientes con FQ[52]. Los mecanismos propuestos para los efectos protectores de IL-1 frente a la infección por *P. aeruginosa* incluyen la activación de la inducción dependiente del factor nuclear kappa B (NF-κB) y de citocinas protectoras[52], la inducción de las células T antibacterianas, la inhibición del crecimiento bacteriano[53], la inducción de defensinas[54] y la activación y modulación de la actividad celular fagocítica[55]. Sin embargo, se asociaron infecciones graves por *P. aeruginosa* a concentraciones sumamente elevadas de IL-1 en tejidos locales y en sangre, y la concentración de IL-1β era un marcador para la inflamación alveolar en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad con ventilación mecánica[56]. En ratones a los que se les administró una dosis suficiente de *P. aeruginosa* como para causar una infección letal, la IL-1 contribuyó de manera significativa en la patología, ya que se observó una mejor evolución en los animales tras la neutralización de IL-1 o en ratones incapaces de responder a la IL-1 porque carecían del receptor para la IL-1[57,58]. Parece que el tratamiento previo con IL-1 o las concentraciones de IL-1 producidas en respuesta a dosis infecciosas bajas de *P. aeruginosa* aumentan la resistencia del huésped a la infección, mientras que cuando se administran dosis infecciosas altas o cuando *P. aeruginosa* crece hasta concentraciones altas en huéspedes comprometidos, la producción continua de IL-1 y la señalización a través del receptor para la IL-1 aumenta la inflamación hasta el punto que contribuye en la patología.

También se ha implicado al factor de necrosis tumoral α (TNF-α) como una citocina que afecta a la infección por *P. aeruginosa* de una manera tanto positiva como patológica. Los ratones BALB/c, que muchos han descrito como los más resistentes a la infección pulmonar por *P. aeruginosa,* presentaron concentraciones superiores en la expresión génica de TNF-α y de la secreción de proteína en los alvéolos en respuesta a este microorganismo, y los ratones malnutridos eran más sensibles a la infección pulmonar por *P. aeruginosa*, en parte debido a la producción disminuida de TNF-α[59]. El TNF-α de los ratones «*knockout*» presentaba una disminución de la capacidad para eliminar *P. aeruginosa*[59]. Se ha asociado la modulación de la inflamación mediante TNF-α con diferencias en la evolución de la infección pulmonar experimental por *P. aeruginosa*, estableciéndose una asociación entre la protección y el aumento de la presencia de macrófagos alveolares y una asociación entre la actividad y la patología y la infiltración por PMN mantenida en los pulmones. Es bien conocido que las concentraciones de TNF-α son elevadas en la sangre de pacientes con una variedad de agentes bacteriémicos y se piensa que TNF-α es un mediador importante en la patogenia de la sepsis, pero todos los intentos para bloquear su actividad de una manera terapéutica han fracasado[60]. De hecho, en algunos ensayos clínicos, los pacientes tratados con dosis elevadas de moléculas anti-TNF tuvieron una evolución peor[61]. Las concentraciones de TNF-α en los pulmones y el suero de pacientes con FQ con infección crónica son elevadas en comparación con aquéllas en individuos sanos, pero por lo general parecen no cambiar durante la exacerbación de las infecciones[62]. Asimismo, a IL-1, es probable que TNF-α aumente la inmunidad innata en situaciones de exposición a bajas concentraciones de *P. aeruginosa*, pero si falla la inmunidad innata, los intentos continuos para restablecer la esterilidad tisular mediante la producción de TNF-α conducen a una patología asociada a la inflamación.

Otras citocinas, quimiocinas y efectores moleculares pequeños de inmunidad innata, que se encontró en estudios experimentales que afectaban a la infección por *P. aeruginosa,* incluyen IL-4, IL-6[41,63], IL-9[64], IL-17, IL-18[64,65], IL-23[66,67], el factor β de crecimiento transformante y el óxido nítrico[59,68]. Tal como se encuentra a menudo en estos estudios, se han observado efectos tanto positivos como negativos de estos factores. De nuevo, el contexto tiene probablemente una gran importancia, observándose efectos positivos de citocinas inflamatorias, como IL-4, IL-6 e IL-18, importantes en la inmunidad innata con dosis bajas de *P. aeruginosa*, mientras que concentraciones elevadas de estos factores exacerban la enfermedad cuando las concentraciones de *P. aeruginosa* son elevadas en los tejidos infectados. Recientemente ha habido mucho interés por la patogenia de la infección por *P. aeruginosa* en relación con la función de un tipo de linfocito T caracterizado por su capacidad para segregar IL-17 (Th17) tras la estimulación por IL-23. Las células Th17 segregan citocinas que dan lugar al reclutamiento de neutrófilos en los tejidos, y en los pulmones infectados de manera crónica de los pacientes con FQ se observan concentraciones elevadas de IL-17 y IL-23[66,69]. Asimismo, se ha encontrado un déficit de factores antiinflamatorios, como IL-9, IL-10 y óxido nítrico, durante la enfermedad inducida por *P. aeruginosa* debido a las altas concentraciones de bacterias, y el aumento de la actividad antiinflamatoria en esta situación produce efectos beneficiosos. Sin embargo, la posible eficacia clínica de cualquiera de estos factores o inductores de su producción sigue siendo baja debido a muchos problemas que incluyen la farmacocinética; los costes; la capacidad para inducir o inhibir el factor en el momento adecuado durante la infección en el tejido adecuado con una dosis terapéutica, no tóxica, y la complejidad de las interacciones entre las citocinas, quimiocinas y moléculas relacionadas que no pueden controlarse fácilmente para producir un beneficio clínico.

Mediadores celulares de resistencia a la infección por Pseudomonas aeruginosa

Leucocitos. Aunque todos los tipos celulares monocíticos, granulocíticos y linfocíticos han mostrado algún efecto en las infecciones por *P. aeruginosa* tanto en humanos como en animales de experimentación, está muy claro que el principal mediador celular de la resistencia frente a la infección por *P. aeruginosa* es el PMN. Aunque la incidencia de infecciones nosocomiales graves por *P. aeruginosa* parece haber disminuido en algunos hospitales en las dos últimas décadas comparada con la de 1970[70], la neutropenia en humanos sigue siendo un factor de riesgo muy importante para la infección por *P. aeruginosa*[71]. Por tanto, aunque se ha observado que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en estado avanzado predispone a la infección por *P. aeruginosa*, estos pacientes suelen presentar neutropenia como una complicación de su enfermedad que contribuye, junto con otros factores como la implantación de catéteres urinarios o vasculares, a una grave infección por *P. aeruginosa*. Los estudios con animales confirman completamente que la neutropenia aumenta de manera considerable la sensibilidad a la infección por *P. aeruginosa*. Por ejemplo, una dosis mínima de *P. aeruginosa* letal para aproximadamente el 100% de los ratones cuando se administra en los pulmones oscila normalmente desde 10^7 hasta 5×10^8 unidades formadoras de colonias (UFC) por animal, mientras que después de tres dosis de ciclofosfamida de 150 mg/kg, que produce un recuento absoluto de neutrófilos próximo a cero, la mayoría de las cepas de *P. aeruginosa* de tipo salvaje son letales para los animales tras la inoculación con tan sólo de 1 a 50 UFC por animal. De hecho, podría argumentarse de manera convincente que los PMN son los únicos mediadores con importancia fundamental de la inmunidad innata frente a la infección por *P. aeruginosa*, dado que su ausencia afecta de manera considerable a la sensibilidad a la infección.

Al igual que para los leucocitos no PMN, numerosos artículos han informado de la capacidad de los macrófagos sanguíneos y alveolares para fagocitar *P. aeruginosa*, lo que sugiere un papel en la resistencia a la infección. Sin embargo, en estudios con animales, la disminución de los macrófagos alveolares en ratones con clodronato disódico encapsulado en liposomas o difosfonato de diclorometileno encapsulado en liposomas no pudo modificar la evolución de la infección por *P. aeruginosa,* aunque se observaron cambios en la producción de algunas citocinas. Estos estudios no sugieren ningún papel esencial para los macrófagos en la inmunidad innata frente a la infección por *P. aeruginosa*, pero macrófagos locales pueden afectar a la producción de factores solubles que contribuyen en la resistencia del huésped debido a efectos, por ejemplo, sobre el reclutamiento y la activación de los PMN. Sin embargo, es probable que múltiples tipos celulares produzcan estos factores solubles además de los macrófagos, haciendo que la producción de compensación de factores solubles procedentes de otros tipos celulares eclipse la pérdida de los macrófagos. Asimismo, no parece que los eosinófilos desempeñen un papel en la resistencia del

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

huésped a la infección por *P. aeruginosa*, pero tanto las propias células como el contenido liberado de los gránulos, como la proteína básica principal, pueden contribuir a la patología de tipo atópico que se encuentra en los pacientes con FQ con infección crónica. Los basófilos y en especial los mastocitos tisulares son productores importantes de mediadores de la inflamación en respuesta a la infección y varios estudios han demostrado la importancia de la liberación de mediadores de los mastocitos en el reclutamiento de los PMN a lugares de infección por *P. aeruginosa*[72-75]. De nuevo, el principal efector que entra en juego es el PMN.

Numerosos estudios han indicado un papel de la inmunidad mediada por células T en el desarrollo de la resistencia frente a la infección por *P. aeruginosa* tras la vacuna con una variedad de inmunógenos, y algunos han sugerido que las diferencias en la sensibilidad a la infección experimental en ratones se correlaciona con las respuestas innatas de hipersensibilidad de tipo retardada frente a *P. aeruginosa*. La aparición de infección por *P. aeruginosa* en pacientes gravemente enfermos por SIDA también sugiere un papel de las células T $CD4^+$ en la resistencia a la infección[76], pero hay otros factores de riesgo asociados para la infección en esta población. Un paradigma establecido de inmunología moderna indica que las células T pueden dividirse en al menos dos poblaciones, conocidas como subconjuntos Th1 y Th2 de colaboradoras T 1, que difieren en su capacidad para activar las respuestas inmunitarias mediadas por células o por anticuerpos a través de la producción de IL-12 e interferón-γ (IFN-γ) (las células Th1 activan la inmunidad mediada por células) o la producción de IL-4, IL-5 e IL-10 (que conduce a la producción de anticuerpos). Algunos estudios han sugerido que una respuesta de Th1 produce mejores evoluciones en ratones con infección crónica por *P. aeruginosa*, pero estos estudios encontraron resultados opuestos con respecto a cepas de ratón que producen respuestas Th1 frente a Th2 contra *P. aeruginosa*. Este paradigma inmunológico no se aplica probablemente con facilidad a la mayoría de las infecciones por *P. aeruginosa* porque el microorganismo produce tantos factores capaces de producir tanto la respuesta por Th1 como por Th2 que ambos subconjuntos se activan en los pacientes infectados. Se ha informado de otros subconjuntos de linfocitos como las células T restringidas por CD1[77] que contribuyen en la curación en ratones de la infección pulmonar por *P. aeruginosa* y se ha mostrado que las células T γδ[78] procedentes de pacientes con FQ y humanos sanos producen citocinas en respuesta a *P. aeruginosa*. Sin embargo, no está claro el significado de estos hallazgos en la contribución global de los factores del huésped a la patogenia de *P. aeruginosa*.

En estudios con infección de ratones, los leucocitos con marcadores o propiedades específicas también han sido implicados como componentes importantes en la resistencia y la sensibilidad frente a la infección por *P. aeruginosa*. Tal como se ha señalado previamente, la activación de las células Th17 para la potenciación del reclutamiento de PMN hacia los pulmones se asocia a inflamación crónica en el contexto de la FQ. Sin embargo, también se ha observado que la producción de IL-17 es crítica en la resistencia inmunitaria adaptativa frente a la infección pulmonar en los ratones inmunizados con una vacuna de *P. aeruginosa* viva y atenuada, lo que indica que en este contexto el reclutamiento de fagocitos con efectore PMN a través de las células Th17 es un factor importante en la eficacia de la vacuna. En estudios previos se había observado que la producción del fragmento quimiotáctico del componente 5 del complemento, denominado C5a, era necesaria para una resistencia plena frente a la infección pulmonar debido a la potenciación de la eliminación de las bacterias. Otro hallazgo es que C5a incrementa la expresión de la isoforma del receptor Fc (FcR) de las inmunoglobulinas denominado FcγRIII, un receptor estimulador que incrementa la eliminación de las bacterias. En ausencia de FcγRIII, los ratones fueron más sensibles a la infección pulmonar por *P. aeruginosa*[79].

Células epiteliales. Las células epiteliales se encuentran dentro de los primeros tipos celulares en enfrentarse a *P. aeruginosa* tras la exposición. Se ha aprendido mucho sobre el papel de las células epiteliales en la organización de la inmunidad innata frente a la infección por *P. aeruginosa*, principalmente a través de estudios dirigidos a aclarar por qué los pacientes con FQ se infectan con tanta frecuencia por *P. aeruginosa* (más del 80% de los pacientes infectados a los 15-20 años). El mayor reto ha consistido en establecer una correlación entre el defecto genético que conduce a la falta de síntesis de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) o a la síntesis de CFTR disfuncional y la patogenia de la infección por *P. aeruginosa*. El CFTR se conoce principalmente como canal para el paso de cloruro y bicarbonato a través de las membranas celulares[80,81], pero no se entiende completamente cómo esto se relaciona con la hipersensibilidad a la infección por *P. aeruginosa*.

Se han propuesto cuatro hipótesis principales para la base de la sensibilidad de los pacientes con FQ a *P. aeruginosa*[82]. Una propuesta durante mucho tiempo ha sido que en los pulmones con FQ las células epiteliales expresan concentraciones más elevadas de un receptor para *P. aeruginosa*, asialo GM1[83], y las bacterias se unen más a las células epiteliales, lo que aumenta su capacidad para resistir la eliminación del huésped. Aunque varios investigadores han confirmado las observaciones de un aumento de la adherencia bacteriana a las células epiteliales en cultivo[84], otros investigadores han cuestionado la hipótesis[85]. La base para poner en cuestión incluye hallazgos inconsistentes de un aumento de la adherencia de *P. aeruginosa* a las células epiteliales de las vías respiratorias en FQ, descubrimientos de un aumento de la adherencia sólo a células epiteliales procedentes del subconjunto de pacientes con FQ homocigotos para el alelo ΔF508 de *CFTR* (50% de los pacientes), mientras que muchos pacientes con otros genotipos de *CFTR* contraen una enfermedad pulmonar comparable a la de *P. aeruginosa*, y el uso de sólo unas pocas cepas de laboratorio para estudiar la adherencia en la mayoría de los estudios[84], mientras que los estudios con aislados clínicos no pudieron demostrar que asialo GM1 era un receptor significativo para *P. aeruginosa*[85]. Además, aunque en varios estudios se ha demostrado que un antisuero obtenido contra asialo GM1 reduce la unión de *P. aeruginosa* a las células epiteliales[84], se encontró que este antisuero tenía títulos altos de anticuerpos contra *P. aeruginosa* debido al uso de adyuvante completo de Freund que contiene micobacterias que expresan antígenos cruzados con reacción cruzada con aquellos de *P. aeruginosa*. Es probable que las reducciones aparentes en la unión bacteriana observadas en presencia del antisuero se deban, de hecho, a la aglutinación de células de *P. aeruginosa* en los tubos de experimentación, que provoca recuentos reducidos de colonias cuando los microorganismos aglutinados se cultivan en medios de agar. Más importante todavía, en ninguno de los estudios pudo asociarse la inhibición de la unión de *P. aeruginosa* a asialo GM1 en las superficies celulares a la actividad anti-asialo GM1 del suero.

También se ha propuesto que el defecto de la conductancia del ión cloruro de CFTR provoca un aumento de las concentraciones de sal en la fina capa de líquido de la superficie de las vías respiratorias (ASL) que recubre el epitelio bronquial entre la superficie apical de la célula y la capa de moco más viscosa[86]. Se ha propuesto que esta elevada concentración de sal interfiere con la actividad de péptidos antimicrobianos[86]. Sin embargo, la mayoría de los estudios no pudieron encontrar una diferencia en la concentración de sal entre ASL normal y de FQ, y esta hipótesis no puede explicar la alta frecuencia de *P. aeruginosa* en el caso de la FQ. Una tercera hipótesis es que la carencia de CFTR funcional también conduce a la deshidratación del ASL, lo que produce una capa de ASL pericelular más viscosa que no puede eliminarse fácilmente mediante la actividad mucociliar del epitelio respiratorio[87,88]. Esto conduce a la formación de tapones de moco que albergan receptores de mucina para *P. aeruginosa*, y también produce un entorno anaeróbico sobre el que se ha propuesto que aumenta la síntesis del alginato bacteriano asociado con la infección[89,90]. Aunque los tapones de moco cargados con *P. aeruginosa* pueden verse con claridad en las secciones pulmonares obtenidas en autopsia o en trasplante de pacientes con FQ, la hipótesis de la disminución de ASL tampoco explica la especificidad de la enfermedad pulmonar de FQ por *P. aeruginosa* y no hay ninguna prueba de que la infección inicial por *P. aeruginosa* se base en tapones de moco para la adherencia bacteriana.

La cuarta hipótesis propuesta trata directamente la cuestión del papel de las células epiteliales en la sensibilidad a la infección pulmonar por *P. aeruginosa* y establece una relación directa con CFTR e implica

al PMN, que tiene una importancia esencial en la inmunidad innata frente a este patógeno[91]. Se ha demostrado que las células que carecen de CFTR funcional son menos capaces de internalizar *P. aeruginosa* y tasas elevadas de internalización bacteriana se correlacionan con resistencia del huésped a la infección. Se demostró que el CFTR era un receptor de las células epiteliales para la unión e internalización de *P. aeruginosa* (fig. 219-4) y el ligando bacteriano es el oligosacárido de la región central externa del LPS. La inhibición de la capacidad de las células epiteliales para interactuar con *P. aeruginosa* añadiendo oligosacárido de la región central externa purificado o un péptido de CFTR que bloquea la unión bacteriana a esta proteína a un inóculo infeccioso de *P. aeruginosa* provocó una disminución de la recaptación en las células epiteliales y un aumento de las concentraciones bacterianas en los pulmones. Los ratones transgénicos con FQ que carecen de CFTR funcional también presentaban una menor recaptación de *P. aeruginosa* en las células epiteliales y mayores cargas pulmonares totales tras la inoculación experimental en un modelo de infección aguda[92].

Quizá más importante que la ingestión de *P. aeruginosa* por las células epiteliales sea la activación dependiente del CFTR de la transcripción de genes inflamatorios relacionada con translocación nuclear del factor nuclear κB (NF-κB), un factor de transcripción que organiza las respuestas celulares frente a muchos patógenos[93]. A este respecto, se ha demostrado que el reconocimiento mediado por el CFTR de *P. aeruginosa* conduce a la extracción real del LPS de la membrana externa bacteriana, y esto es esencial para la translocación nuclear de NF-κB tanto en células epiteliales de las vías respiratorias humana cultivadas como de pulmones de ratones normales infectados (v. fig. 219-4). La translocación de NF-κB causa aumentos en la transcripción de genes implicados en el reclutamiento y activación de PMN:

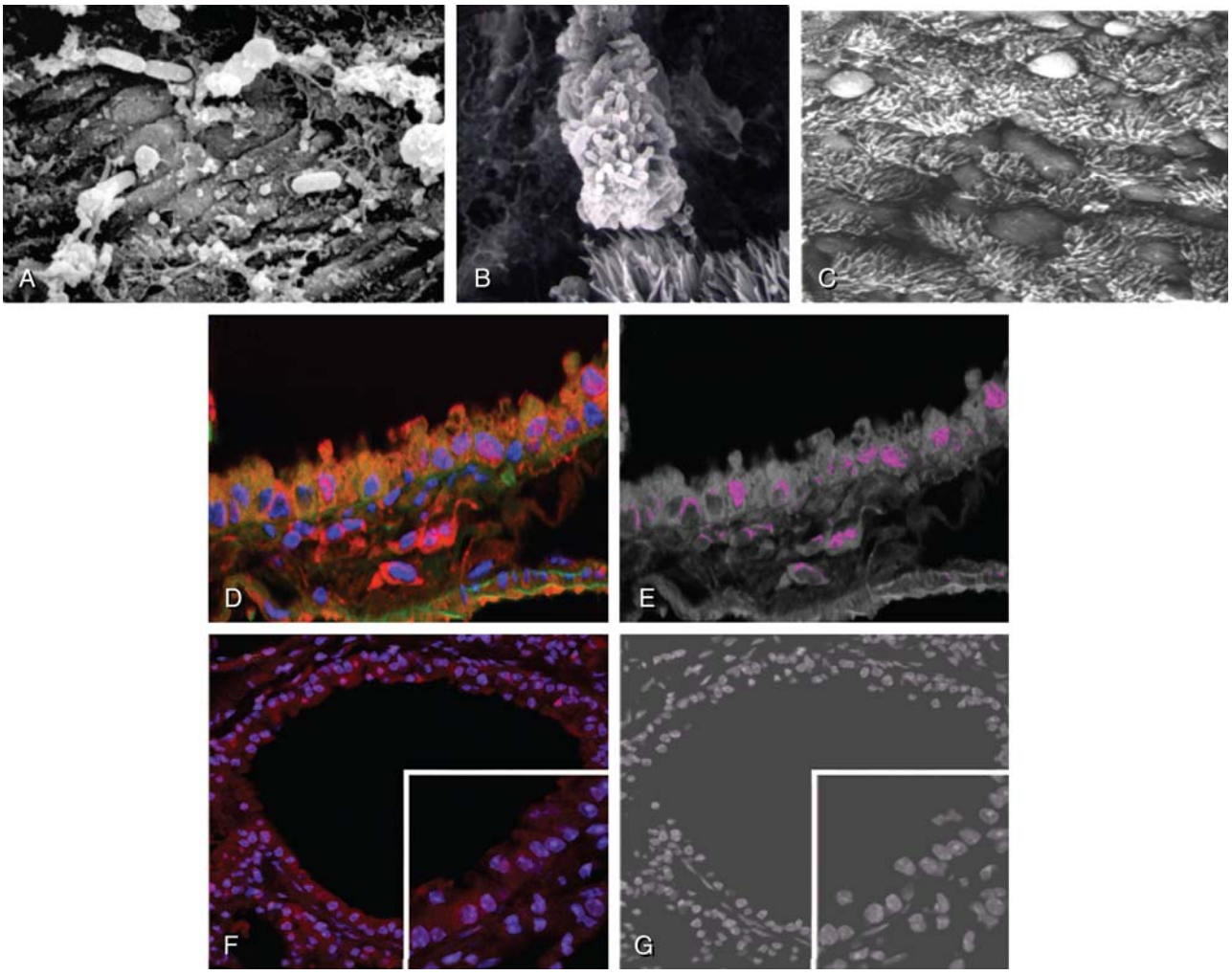


Figura 219-4 **Entrada de *Pseudomonas aeruginosa* en el interior de las células epiteliales de las vías respiratorias y activación de la translocación nuclear del factor nuclear kappa B (NF-κB) en ratones salvajes y transgénicos con fibrosis quística (FQ). A,** Micrografía electrónica de barrido (MEB) de *P. aeruginosa* que entra en las células epiteliales traqueales de ratón 4 horas después de la infección intranasal con las bacterias. **B,** MEB de células epiteliales traqueales en descamación con células de *P. aeruginosa* internalizadas y unidas. **C,** MEB del epitelio traqueal de un ratón transgénico con FQ 4 horas después de la infección intranasal con bacterias que muestra el epitelio intacto y ausencia de unión bacteriana o entrada en las células con déficit de regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). **D** a **G,** Microfotografías de barrido con microscopio confocal de rayo láser de la translocación nuclear del NF-κB en células epiteliales bronquiales de un ratón salvaje (D y E) o ratón transgénico con FQ (F y G). Las secciones se tiñeron para NF-κB (rojo), CFTR (verde) y ADN en el núcleo (azul). La colonización de NF-κB y CFTR en el citoplasma de las células del ratón normal (D) aparece como un color rojo anaranjado. La translocación nuclear de NF-κB está representada por el magenta seudocoloreado (colocalización de los colores rojo y azul) en E y G. El CFTR no está presente en el epitelio bronquial del ratón transgénico con FQ (F, sólo se ve el NF-κB rojo) y el NF-κB no migra al núcleo en el ratón transgénico con FQ (G). D a G, ×400; ampliaciones en F y G, ×800. (***B,*** *De Schroeder TH, Reiniger N, Meluleni G, y cols. Transgenic cystic fibrosis mice exhibit reduced early clearance of Pseudomonas aeruginosa from the respiratory tract.* J Immunol. *2001; 166:7410-7418, copyright 2001, The American Association of Immunologists, Inc. y utilizado con autorización;* ***D*** *a* ***G,*** *de Schroeder TH, Lee MM, Yacono PW, y cols. CFTR is a pattern recognition molecule that extracts* Pseudomonas aeruginosa *LPS from the outer membrane into epithelial cells and activates NF-kappa B translocation.* Proc Natl Acad Sci USA. *2002;99:6907-6912.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

IL-6, IL-8, GRO1 y molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1)[94]. Estas respuestas inmunitarias innatas del epitelio pulmonar dependientes del CFTR dependen a su vez de la formación de microdominios de membrana ricos en colesterol, también denominados balsas lipídicas, que contienen CFTR[95,96].

Una proteína prominente en estas balsas es la proteína de bóveda principal (MVP, *major vault protein*), un componente de las estructuras celulares grandes y con forma de barril denominadas bóvedas[97]. La función de las MVP era desconocida todavía casi 20 años después de su descubrimiento hasta que se observó que eran necesarias para la ingestión de *P. aeruginosa* por parte de las células epiteliales y para la estimulación de la eliminación completa de esta bacteria en los pulmones[98].

El reconocimiento mediado por el CFTR de *P. aeruginosa* también facilita la apoptosis de las células epiteliales[99], un proceso con importancia fundamental para la resolución de la respuesta inflamatoria. Un retraso en esta respuesta podría subyacer a la situación de inflamación generalizada observada en los pulmones con FQ, y se ha demostrado que la apoptosis correcta de las células epiteliales en ratones infectados por *P. aeruginosa* es esencial para la resistencia a la infección[100-102].

Además, la infección por *P. aeruginosa* activa las moléculas de señalización de tirosina cinasa en las células epiteliales infectadas, una activación que depende de la unión bacteriana al CFTR[103] y que tiene una importancia clara en la organización de una resistencia del huésped eficaz a la infección. Curiosamente, se ha demostrado que las interacciones *P. aeruginosa*-CFTR son componentes muy importantes de la patogenia de la queratitis corneal experimental en un modelo de infección en córnea con herida[104]. Sin embargo, en este modelo la lesión permite la penetración de *P. aeruginosa* a través de una capa de epitelio corneal que tiene un espesor de cinco o seis células con respecto al estroma subyacente, donde las bacterias utilizan el CFTR para entrar en las células epiteliales y evitar las defensas del huésped basadas en PMN. La alteración de la zona de entrada de *P. aeruginosa* en las células epiteliales corneales (la zona de entrada correspondiente a las balsas lipídicas en la membrana) mediante la extracción del colesterol de la membrana con β-ciclodextrina disminuye la patología y las concentraciones de bacterias en los ojos de los ratones con queratitis ulcerativa experimental[104]. Por tanto, a diferencia del pulmón, donde las células epiteliales infectadas están sobre la superficie de las vías respiratorias y pueden descamarse en el interior de la luz para eliminar *P. aeruginosa* ingerida, en el ojo herido las células epiteliales por debajo de la superficie proporcionan un refugio seguro para el microbio. En términos generales, se dispone ahora de considerables datos de numerosos estudios y grupos independientes para concluir que las interacciones *P. aeruginosa*-CFTR en la superficie epitelial del pulmón son un componente molecular clave de la resistencia del huésped a la infección pulmonar, y la pérdida de este componente de inmunidad innata aumenta de manera considerable la sensibilidad a la infección por *P. aeruginosa*, tal como se ve en la FQ.

FACTORES BACTERIANOS EN LA PATOGENIA

P. aeruginosa es un patógeno bacteriano fascinante para estudiar y un patógeno formidable para humanos debido a la multitud, diversidad y complejidad de sus factores de virulencia. El microorganismo presenta un genoma grande de más de 6 megabases de tamaño[5] que es sumamente flexible en términos de capacidad para incorporar y modificar el ADN. Casi todas las clases principales de sistemas de virulencia bacteriana se encuentran en este microorganismo (tabla 219-1), incluidas exotoxinas, endotoxinas, toxinas secretadas de tipo III, pili, flagelos, proteasas, fosfolipasas, proteínas de unión a hierro, exopolisacáridos, la capacidad para formar biopelículas y elaboración de piocianinas. El potencial de *P. aeruginosa* para causar infección en casi cualquier lugar del organismo se debe probablemente a la selección de factores a los que puede apelar a partir de su gran genoma para establecerse asimismo en un lugar específico y utilizar una amplia variedad de nutrientes para el crecimiento, junto con la capacidad para producir una colección de factores para contrarrestrar las defensas del huésped. El microorganismo puede crecer de manera anaeróbica si está presente una fuente de nitrato. *P. aeruginosa* es un patógeno significativo en parte debido a las prácticas médicas modernas que utilizan una gama extensa de dispositivos médicos implantados, que oscilan desde catéteres venosos hasta implantes ortopédicos, sobre los cuales el microorganismo puede colonizar y formar una biopelícula y después diseminarse por vía sistémica.

La comprensión de la selección de los factores patogénicos de *P. aeruginosa* y cómo afectan a la infección, crecimiento y enfermedad ha aumentado de manera considerable, pero debido a la redundancia de estos factores en términos de sus efectos sobre el huésped junto con otras cuestiones como los lugares de expresión de los factores de virulencia, específicos de un tejido, no hay una imagen sencilla de la patogenia de *P. aeruginosa* a nivel molecular. De hecho, aunque se haya aceptado que muchos de los factores que los estudios de laboratorio demostraron que afectaban a la patogenia participan en el proceso patogénico, los estudios de laboratorio están limitados por el uso de unas pocas cepas, cepas que a menudo se seleccionan mucho para los estudios. Por tanto, cuando los investigadores observan grandes

TABLA 219-1 Factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*

Localización o clase	*Ejemplo(s)*	*Actividad/efectos sobre el huésped*
Superficie celular	Alginato	Antifagocítica/resiste la destrucción opsónica
	LPS	Endotóxica/antifagocítica/evita anticuerpos preformados frente a antígenos O previamente encontrados
	Pili	Motilidad espasmódica; formación de biopelícula; adherencia a los tejidos del huésped
	Flagelos	Motilidad; formación de biopelícula; adherencia a tejidos del huésped y a los componentes de mucina
	Inyección de factores de secreción de tipo III	Las proteínas PcrG, PcrV, PcrH, PopB y PopD forman puente de inyección para los efectores tipo III
Membrana externa	Receptores de sideróforos	Proporcionan hierro para el crecimiento y la supervivencia microbianos
	Bombas de eflujo	Eliminan antibióticos
Secreción de tipo III	ExoS; ExoT; ExoU; ExoY	Intoxica células (ExoS/ExoT); citotóxica (ExoU); rompe el citoesqueleto de actina
Proteasas secretadas	Proteasa LasA; elastasa LasB; proteasa alcalina; proteasa IV	Degrada los efectores inmunitarios del huésped (anticuerpo, complemento, etc.); degrada las proteínas de la matriz
Adquisición de hierro	Pioverdina; pioquelina	Secuestro de hierro del huésped para el uso bacteriano
Toxinas secretadas	Exotoxina A; leucocidina; fosfolipasas; hemolisinas; ramnolípidos	Inhiben la síntesis de proteínas; destruyen los leucocitos; hemólisis de los hematíes; degradan los glucolípidos de la superficie de las células del huésped
Factores oxidativos secretados	Piocianina; ferripioquelina	Producen especies de oxígeno reactivas: H_2O_2; O_2 inflamatorio; alteran la función de las células epiteliales
Percepción de quórum	LasR/LasI; PQS RhlR/RhlI	Formación de biopelícula; regulación de la secreción de factores de virulencia

LPS, lipopolisacárido; PQS, sistema de quinolona de *Pseudomonas*.

conjuntos de aislados clínicos pueden recuperar normalmente cepas de pacientes que carecen de algunos de los factores que los estudios de laboratorio demostraron que contribuían de manera importante en la virulencia[105,106]. No obstante, algunas características generales de la patogenia de *P. aeruginosa,* compartidas por la mayoría de las cepas, se han estudiado mucho en la actualidad, y estas investigaciones han contribuido ampliamente a nuestra comprensión de la base molecular para la virulencia de *P. aeruginosa*.

Entrada, colonización y evitación de los mecanismos innatos de eliminación

Se ha escrito a menudo que las bacterias deben adherirse en primer lugar a un tejido del huésped con el fin de iniciar la infección, y aunque esta afirmación básicamente obvia debe considerarse verdadera, de lo contrario, el microorganismo sería expulsado de una superficie mucosa, es ingenuo considerar que la adherencia bacteriana a los tejidos del huésped va a promover necesariamente el establecimiento de la colonización. La adherencia de muchos patógenos, incluida *P. aeruginosa*, a las células epiteliales desencadena respuestas enérgicas de la inmunidad innata del huésped que es mucho más frecuente que consigan la eliminación bacteriana a que no lo hagan. Por tanto, el establecimiento de una colonización inicial es una combinación del uso de factores bacterianos que permiten al microorganismo encontrar un nicho en el que crecer y factores que vencen la eliminación inmunitaria innata.

La entrada de *P. aeruginosa* en la mayoría de los humanos se produce por vía oral o respiratoria. *P. aeruginosa* no tiene casi capacidad patogénica en el tracto GI normal, aunque existen informes ocasionales de aislamiento de *P. aeruginosa* a partir de cultivos de heces en pacientes con diarrea grave, pero no se ha establecido ninguna base clara sobre la contribución de *P. aeruginosa* a esto. Sin embargo, en las vías respiratorias, el establecimiento de la infección por *P. aeruginosa* puede tener consecuencias graves, especialmente para aquéllos con comorbilidades subyacentes o una predisposición genética, como en la FQ. Por lo general, se considera que las dos principales adhesinas que desempeñan un papel en este sentido son los pili y los flagelos (v. fig. 219-2) que presentan varias funciones incluidas tanto la motilidad como la unión a receptores.

Pili. Los pili de *P. aeruginosa* se forman a partir de un monómero de pilina de 15 kDa codificado por el gen *pilA* y se localizan en los polos del bacilo, formando pili polares típicos. Se han identificado más de 50 loci genéticos que controlan la síntesis de pilina y la producción de pili[107]. Se han identificado en *P. aeruginosa* cinco alelos *pilA* específicos (grupos I a V)[108]. Las proteínas PilA del grupo I están glucosiladas con una subunidad LPS antígeno O y pueden inducir una inmunidad protectora frente a las cepas con homología para el antígeno O[109]; por su parte, los pili del grupo IV están glucosilados por un polímero de un azúcar, la D-arabinofuranosa. Este polisacárido también forma parte de los polímeros lipoarabinomanano y arabinogalactano de la pared celular de *Mycobacterium tuberculosis* y de *Mycobacterium leprae*[110]. El factor sigma de la ARN polimerasa alternativo, conocido como RpoN o σ^{54}, y los reguladores de dos componentes bacterianos clásicos, codificados por los genes *pilS* y *pilR*, regulan la transcripción de *pilA*.

Desde el punto de vista funcional, se han propuesto los pili como mediadores de adherencia local a tejidos del huésped, y aunque se ha informado de que los mutantes de *P. aeruginosa* incapaces de formar pili son menos virulentos en algunos modelos animales de infección, esto no puede atribuirse a ningún defecto en la unión a los tejidos del huésped, ya que esta función específica de los pili nunca se ha investigado in vivo. Por tanto, en el modelo de ojo con lesión corneal por arañazo, la falta de pili en la cepa PAK no comprometió la virulencia. También se ha propuesto que los pili se unen al asialo GM1 y GM1 en los tejidos objetivo, pero de nuevo esta conclusión deriva principalmente de estudios in vitro y poco de correlatos in vivo. De manera sorprendente y problemática, se ha demostrado que, mediante estudios cristalográficos con rayos X, la porción del pilus que ha sido identificada por unirse a estos receptores glucolipídicos, formada por un enlace disulfuro esencial en el bucle del terminal carboxilo del monómero de pilina, está enterrada en el interior del pilus y no se expone en la superficie en la punta del pilus, donde podría mediar la adhesión a las células del huésped[111,112]. Aunque es posible que el bucle de disulfuro que se une al receptor se exponga tras el contacto de la bacteria con los receptores glucolipídicos sobre los tejidos del huésped, esta idea es especulativa. Las secuencias de pilina y, por tanto, el parentesco serológico varían entre las cepas de *P. aeruginosa*, aunque se ha propuesto que en todos los pili de *P. aeruginosa* puede identificarse una arquitectura de unión conservada que se une a los receptores glucolipídicos diana[113].

Los pili también median la movilidad espasmódica de *P. aeruginosa*, un factor encontrado que es importante en la formación de biopelículas in vitro sobre superficies abióticas[114]. La motilidad espasmódica también puede ser importante para evitar la fagocitosis del huésped. Los pili tienen otros papeles que pueden ser importantes para ayudar al microorganismo a sobrevivir in vivo, tal como la recaptación de ADN natural, la autoagregación de células y el desarrollo de comunidades microbianas. Como los estudios con mutantes de *P. aeruginosa* incapaces de formar pili comprometen todas las funciones de esta estructura, nunca se sabrá cuál de las funciones mediadas por pili es esencial para la virulencia hasta que puedan realizarse y probarse experiencias de este tipo con mutantes que produzcan pili con compromisos sólo en funciones específicas.

Flagelos. Estudios de laboratorio que se remontan a más de 25 años han valorado que los flagelos de *P. aeruginosa* son uno de sus factores de virulencia más destacados. *P. aeruginosa* forma un único flagelo polar que imparte numerosas propiedades a la célula, incluida la motilidad y la capacidad para unirse a tejidos del huésped. La síntesis de los flagelos es bastante compleja, ya que hay más de 40 genes conocidos implicados en la regulación de la transcripción y producción de la estructura compleja que compone toda la unidad flagelar, incluido el cuerpo basal del flagelo, estructuras circulares designadas como anillos MS y P y un complejo conmutador del motor. Los componentes estructurales clave de los flagelos son la proteína de subunidad de flagelina, codificada por el gen *fliC,* y una proteína que recubre los flagelos, FliD, codificada por el gen *fliD*. Hay dos tipos principales de flagelos en *P. aeruginosa*, el tipo a y el tipo b, cada uno producido por variantes alélicas en los genes *fliC* y *fliD,* que son coheredados[115]. La mayoría de los aislados medioambientales y nosocomiales de *P. aeruginosa* producen flagelos, pero a menudo las variantes mucoides, que producen infección crónica, aisladas de pacientes con FQ pierden la producción.

Aunque se considera que la motilidad mediada por flagelos es un componente clave en la patogenia de *P. aeruginosa*, en estudios efectuados sobre ratones con neumonía aguda se ha observado que una cepa modificada mediante técnicas de ingeniería genética y que produce un flagelo carente de motilidad es realmente algo más virulenta que la cepa natural con motilidad plena[116]. En otro orden de cosas, los flagelos pueden estimular la adherencia bacteriana al huésped posiblemente al unirse al asialo GM1 y también a los glucolípidos GM1 y GD1a, aunque la unión a las células epiteliales mediada por flagelo parece ser un acontecimiento infrecuente. La proteína de recubrimiento FliD se une ávidamente a la porción de hidratos de carbono de las mucinas, incluida una variedad de oligosacáridos neutros y ácidos[117]. El aumento de la producción de mucina tiene lugar en respuesta a la infección y normalmente esto podría promover la eliminación del microorganismo del tejido del huésped y prevenir el acceso bacteriano a superficies epiteliales más vulnerables. Sin embargo, en las infecciones pulmonares y oculares, *P. aeruginosa* puede aprovecharse de la unión a la mucina para fijarse ella misma a los tejidos del huésped, lo que provoca un aumento de la capacidad para causar enfermedad cuando se combina con factores como la disminución del aclaramiento mucociliar en el pulmón o el atrapamiento de moco bajo una lente de contacto de uso prolongado. Es destacable el hecho de que los flagelos pueden ser producidos en las fases iniciales de la infección pulmonar debido a que la elastasa de los neutrófilos existente en las secreciones inflamatorias puede fragmentar la proteína del gancho de los flagelos, FlgE, impidiendo la formación del cuerpo basal de los flagelos en la membrana externa y, por tanto, la secreción de flagelos. A su vez, ello da lugar a la síntesis del factor represor de FliC, FlgM, que se acumula en el interior de las células de *P. aeruginosa* existentes en el moco inflamatorio, lo que explica la pérdida de la producción de flagelos.

Ha suscitado un interés significativo la capacidad del monómero flagelina para presentar interacción con *P. aeruginosa* y estimular las respuestas inflamatorias. Es destacable que el sitio de activación TLR5

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

no está expuesto a los flagelos multiméricos de la superficie bacteriana, sino, más bien, al monómero flagelina, lo que indica que esta estructura debe ser producida o liberada de los flagelos para la activación de TLR5. No se ha definido el mecanismo preciso de este efecto y hay pruebas en contra de que la flagelina monomérica sea segregada en grandes cantidades por la bacteria[116]. La modificación de cepas de *P. aeruginosa* mediante ingeniería genética para la secreción de un exceso de flagelina monomérica hace que estas bacterias sean más virulentas en un modelo de infección pulmonar de ratón, lo que se ha atribuido a la activación excesiva de citocinas proinflamatorias a través de la activación de TLR5. Los ratones transgénicos que carecen de TLR5 no fueron diferentes de los ratones naturales en lo relativo a su sensibilidad frente a la infección pulmonar por *P. aeruginosa*[118], pero los ratones transgénicos dobles carentes de TLR5 y de TLR4 activado por LPS fallecieron mucho antes que los ratones naturales y que los ratones transgénicos simples, lo que indica que en este contexto la activación de TLR4 y TLR5 contribuyó a la resistencia inmunitaria innata frente a la infección pulmonar por *P. aeruginosa*. De la misma forma, los ratones incapaces de producir TLR2 y TLR4 presentaron una sensibilidad mayor a la infección pulmonar por una variante no flagelada de *P. aeruginosa* que no podía activar TLR5, lo que indica de nuevo que en las fases tempranas de la infección son necesarias las respuestas de múltiples TLR frente a *P. aeruginosa* para que la resistencia sea óptima. En otros estudios se ha demostrado que las células corneales y conjuntivales oculares expresan TLR5 y que pueden responder a la flagelina bacteriana mediante la síntesis de citocinas inflamatorias[119,120]. El pretratamiento de los ratones con la flagelina de *P. aeruginosa* por vías peritoneal o subconjuntival incrementó la resistencia frente a la infección corneal[120]. En conjunto, parece que los flagelos de *P. aeruginosa* a través de sus subunidades de flagelina activan la inmunidad innata del huésped por medio de TLR5, pero si la infección no está controlada o la producción de flagelina es excesiva, aparecen los efectos perjudiciales secundarios a la activación de la propia inflamación. Aunque se ha sugerido que la inflamación mediada por TLR5 podría desempeñar una función en la infección pulmonar crónica en el contexto de la FQ[121,122], y que las cepas de *P. aeruginosa* correspondientes a estos pacientes elaboran antígenos con capacidad de activación de TLR5[122], no parece que los flagelos ni la flagelina sean producidos en el entorno inflamatorio del pulmón de la FQ. Así, todavía no sabemos si los incrementos de TLR5 observados en las células del pulmón de la FQ son causa o consecuencia de la infección.

Otras adhesinas potencialmente implicadas en la colonización

Se ha informado de que otras numerosas moléculas de *P. aeruginosa* median en la adherencia del microorganismo a los tejidos y células del huésped. Tal como se ha indicado anteriormente, el oligosacárido de la región central externa de *P. aeruginosa* se une al CFTR, un proceso importante en la resistencia a la infección en humanos con un CFTR normal, y también se ha informado de que LPS se une al asialo GM1 y la proteína galectina-3 sobre las superficies de las células epiteliales. *P. aeruginosa* produce algunas moléculas de tipo lectina conocidas como PA-IL y PA-IIL que parecen promover la unión a moléculas de azúcar sobre los tejidos[123]. También se ha demostrado que las OMP de *P. aeruginosa*, especialmente ompF[124], median en la adherencia a las células mamíferas, y se ha propuesto que las dianas de los tejidos del huésped son proteoglucanos de heparina de la superficie celular[125]. En términos generales, la adherencia de *P. aeruginosa* a mucinas, tejidos, células, etc. es claramente compleja y están implicados una variedad de productos microbianos y dianas del huésped, contribuyendo probablemente las diferentes interacciones en la patogenia, pero ninguna interacción domina en el contexto del establecimiento de la colonización inicial en los tejidos del huésped y sobre éstos.

Evitación de las defensas del huésped

Al igual que cualquier otro patógeno, *P. aeruginosa* se encuentra con una rica selección de factores inmunitarios innatos y adquiridos que normalmente median en un alto nivel de resistencia a la infección. Por tanto, en las situaciones en las que la colonización se lleva a cabo, debe deberse a la evitación de las defensas del huésped. Anteriormente se indicaron los factores del huésped implicados en la resistencia a la infección. Una variedad de factores bacterianos contrarrestan a éstos.

Lipopolisacárido. El LPS de *P. aeruginosa* desempeña un papel clave en la resistencia a las defensas innatas del huésped. La expresión de las largas cadenas laterales O en las cepas medioambientales y nosocomiales previene la lisis por parte del complemento. La estructura de cadena lateral O del LPS en *P. aeruginosa* puede tener una variación significativa que afecta a la resistencia a los péptidos antimicrobianos. En la FQ, la porción de lípido A de *P. aeruginosa* presenta una alteración estructural que conduce a cambios en las respuestas inflamatorias del huésped que promueven la patogenia.

Proteasas. *P. aeruginosa* produce una variedad de proteasas que pueden inactivar los efectores inmunitarios del huésped, son citotóxicas para las células y pueden degradar componentes tisulares permitiendo al microorganismo desarrollar el proceso infeccioso. Las proteasas mejor estudiadas de *P. aeruginosa* son las elastolíticas codificadas por los genes *lasA* (proteasa LasA) y *lasB* (elastasa), proteasa alcalina y proteasa IV. Estas proteínas tienen un amplio intervalo de especificidades de sustrato y se piensa que contribuyen en la patogenia por su capacidad diversa para degradar proteínas del huésped. Sin embargo, no siempre es fácil demostrar que las diversas proteasas producidas por *P. aeruginosa* desempeñan un papel en la patogenia, debido a la redundancia y solapamiento en la producción de proteasas relacionadas pero distintas. LasA aumenta la actividad elastolítica de la elastasa y también puede degradar las paredes celulares de *Staphylococcus aureus* al digerir el puente de péptidoglucano pentaglicina. Se ha estudiado bien la elastasa, se ha cristalizado y presenta una variedad de sustratos, pero la pérdida de actividad elastasa por lo general no afecta siempre a la virulencia en modelos animales. No obstante, tiene un interés considerable el hecho de que la proteasa LasA causa liberación del ectodominio de sindecano-1, un proteoglucano heparán sulfato producido en abundancia sobre las superficies mucosas respiratorias. Aunque se estableció inicialmente la hipótesis de la función de los sindecanos en la defensa del huésped, se encontró que la liberación de sindecano-1 aumentaba la infección por *P. aeruginosa* en ratones recién nacidos y los ratones con déficit genético de sindecano-1 presentaban una mayor resistencia a la infección. El tratamiento de estos ratones con sindecano-1 en el momento de la infección restableció su nivel de sensibilidad a la infección por *P. aeruginosa*. Este sorprendente hallazgo indica que *P. aeruginosa* utiliza el ectodominio liberado de sindecano-1 para protegerse de las defensas del huésped, posiblemente al interferir con la capacidad de ingestión o de destrucción de los fagocitos locales o con la actividad de péptidos antimicrobianos.

Otra proteasa importante de *P. aeruginosa*, la proteasa alcalina, presenta una actividad proteolítica elevada pero sin ningún papel claro en la virulencia. Se ha informado de que una proteasa diferente, la proteasa IV, contribuye de manera significativa en la queratitis ulcerosa experimental en ratones y también degrada una variedad de sustratos, pero estos estudios se han llevado a cabo solamente utilizando una cepa de *P. aeruginosa* y no se ha informado de estudios de complementación en los que el fenotipo mutante se cambie de nuevo al fenotipo de tipo salvaje. Se han identificado otras numerosas proteasas y otras posibles tanto desde el punto de vista fenotípico mediante ensayos de actividad como del punto de vista genómico mediante búsquedas de homología del genoma de *P. aeruginosa* con aquel de otros microbios, pero hasta la fecha ninguna proteasa destaca por su contribución importante en la patogenia.

Papel de la adquisición de hierro, intoxicación y efectos patológicos locales en la virulencia

Para que la infección avance, *P. aeruginosa* debe crecer inicialmente en el lugar de infección local y ejercer efectos patológicos mientras sigue evitando las defensas del huésped. Los tejidos de mamífero proporcionan un entorno con estrés para la mayoría de los microbios, con una disponibilidad reducida de nutrientes, oxígeno y otros factores esenciales que producen un crecimiento subóptimo. Los microbios contrarrestan esto produciendo factores para adquirir nutrientes limitados o usando vías metabólicas alternativas para sobrevivir en el entorno con estrés. El entorno del huésped desencadena una plétora de respuestas transcripcionales y reguladoras en el microbio y éstas suelen conducir a la intoxicación de células efectoras antibacterianas del huésped, lo que reduce la destrucción bacteriana y, por tanto, conduce

probablemente a la liberación de nutrientes. El equilibrio entre la capacidad del microbio para responder al entorno in vivo y las respuestas antimicrobianas del huésped determina en gran medida la progresión desde la colonización hasta la infección y la patología que define la enfermedad.

Adquisición de hierro y papel en la virulencia. Como microorganismo versátil desde el punto de vista nutricional, *P. aeruginosa* puede crecer bien normalmente con una cantidad mínima de nutrientes orgánicos e inorgánicos básicos. Parece que todo lo que el microorganismo necesita para crecer son fuentes sencillas de carbono, nitrógeno, fósforo, sulfato y magnesio, junto con un requisito esencial adicional de hierro. La obtención de hierro en el interior de un mamífero infectado es difícil debido a su secuestro en la hemoglobina, transferrina, etc.; pero *P. aeruginosa*, al igual que todos los microbios, ha desarrollado medios sofisticados para adquirir hierro y para responder a la concentración de hierro que encuentra. La adquisición de hierro afecta a numerosas funciones importantes de *P. aeruginosa*, incluida la transcripción de genes implicados en la regulación de otros sistemas, genes que afectan a procesos metabólicos básicos tales como el ciclo de Krebs, genes necesarios para sobrevivir al estrés oxidativo, genes necesarios para rescatar hierro y genes que contribuyen en la virulencia. En especial, las concentraciones de hierro regulan la capacidad de *P. aeruginosa* para producir exotoxina A, una de las exoproteínas bacterianas que probablemente desempeña un papel importante en la patogenia.

P. aeruginosa utiliza sistemas de sideróforos típicos para adquirir hierro. Hay dos sistemas de adquisición de hierro bien estudiados en *P. aeruginosa,* que incluyen los pigmentos pioverdina y pioquelina. La síntesis de pioverdina depende de genes localizados en los loci *pvc* y *pvd*, mientras que la pioquelina se produce como un péptido no ribosómico a partir de numerosas proteínas biosintéticas precursoras. Cuando las concentraciones de hierro son altas, el principal regulador del sistema, una proteína represora llamada Fur, regula negativamente la transcripción de los genes que codifican proteínas requeridas para la adquisición de hierro, incluido un gen regulador de segundo nivel, *pvdS*. Cuando las concentraciones de hierro son bajas, se produce la inhibición de Fur y se genera proteína PvdS que dirige la transcripción de los genes *pvd* y también induce la síntesis de la proteína PtxR que es necesaria para la transcripción de los genes *pvc*. Se secreta pioverdina que rescata hierro a partir de fuentes mamíferas y lo devuelve a la célula en forma de ferripioverdina al unirse al receptor de membrana FpvA. La producción de FpvA está regulada por la proteína de señalización FpvR y un factor sigma alternativo, FpvI. La proteína FpvR también afecta a la actividad del factor regulador PvdS. La pioquelina se une al receptor férrico de la pioquelina codificado por el gen *fptA*.

En estudios recientes también han sido identificados otros factores implicados en las respuestas de *P. aeruginosa* reguladas por el hierro. Se han reconocido pequeños ARN reguladores cuya expresión también está controlada por Fur y, a su vez, estos ARN reguladores controlan la producción de factores denominados sensores quórum que indican a *P. aeruginosa* como debe responder a su ambiente[126]. Otro factor, el sistema translocasa de la arginina doble (Tat), es necesario para la producción de pioverdina debido a que Tat facilita la aparición de un componente esencial para la síntesis de pioverdina, PvdN, que finaliza en el periplasma[127].

Hay pruebas que sugieren que *P. aeruginosa* también puede utilizar sideróforos producidos por una variedad de microorganismos para adquirir hierro[128], y curiosamente, los neutrófilos humanos pueden unirse a los sideróforos de *P. aeruginosa* y, por tanto, secuestrar hierro del microbio[129]. Los estudios limitados sobre virulencia que sólo usan unas pocas cepas de *P. aeruginosa* indican que la alteración del sistema de pioverdina o pioquelina reduce la patogenicidad de *P. aeruginosa*, pero en general, debido a la redundancia de estos sistemas junto con la disponibilidad de otros medios potenciales para adquirir hierro[128], no se ha demostrado un papel esencial en la virulencia ni para la pioverdina ni para la pioquelina. No obstante, la adquisición de hierro es indispensable para la supervivencia y el crecimiento del microorganismo y, por tanto, la adquisición de hierro es un factor de virulencia vital.

Además de su papel en la adquisición de hierro, la ferripioquelina daña las células endoteliales de la arteria pulmonar al catalizar la formación de radicales hidroxilo que aumenta la lesión mediada por oxidantes de las células y también daña las células del epitelio respiratorio. También se ha informado de que la ferripioquelina puede utilizar superóxido (O_2^-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) generados por los neutrófilos para aumentar el daño de las células endoteliales. En ausencia de hierro unido, parece que la pioquelina no es tóxica para las células mamíferas. Por tanto, el sideróforo de *P. aeruginosa* unido al hierro, la ferripioquelina, contribuye en la patología local al ser tóxico para las células.

Producción de toxinas: exotoxina A, leucocidina, fosfolipasas y hemolisinas. La principal toxina producida por *P. aeruginosa* es la exotoxina A, una toxina que ribosila el adenosindifosfato (ADP) con actividad muy similar a la de la toxina de la difteria. La exotoxina A purificada es letal para animales de experimentación en dosis pequeñas, su producción se ve afectada por las concentraciones de hierro y se ha utilizado en múltiples casos como una proteína quimérica fusionada a factores de crecimiento o anticuerpos específicos para producir posibles beneficios clínicos en situaciones como enfermedad autoinmunitaria y cáncer[130]. La exotoxina A inhibe la síntesis proteica mediante ribosilación de ADP y, por tanto, inactiva la elongación del factor-2 implicado en el movimiento del péptido de crecimiento incipiente producido sobre el ribosoma. Aunque se ha estudiado mucho la participación en la patogenia de la exotoxina A, ha sido difícil definir un papel claro para ella en la virulencia de *P. aeruginosa*. Los estudios en animales con un número limitado de cepas mostraron una determinada pérdida de virulencia cuando se interrumpía el gen *toxA* que codifica la exotoxina A, pero este hallazgo no ha podido aplicarse de manera general para una mayoría de cepas. Siguiendo estos mismos argumentos, los estudios de inmunización con toxoides de exotoxina A sólo han demostrado un efecto limitado, tanto cuando se han usado contra cepas específicas como en combinación con otros inmunógenos. Por tanto, aunque no se ha establecido un papel primario o esencial para la exotoxina A en la virulencia, su elevada toxicidad para las células, especialmente en el hígado, y su producción por la mayoría de los aislados clínicos sugieren que seguramente contribuye tanto en la patología local como sistémica.

Otro factor similar a la toxina de *P. aeruginosa* se denomina citotoxina o leucocidina y se produce a partir del genoma de un fago templado integrado en el cromosoma de la cepa 158 de *P. aeruginosa*. A pesar del extenso estudio de esta toxina, parece encontrarse en sólo unas pocas cepas de *P. aeruginosa*, aunque no se puede descartar totalmente el potencial del genoma del fago que codifica esta toxina para introducirse en otras cepas.

Las cepas de *P. aeruginosa* pueden inducir hemólisis de los eritrocitos mediante la producción de una fosfolipasa C hemolítica, PlcHR. Las cepas de *P. aeruginosa* también producen una segunda fosfolipasa C no hemolítica, PlcN. PlcHR hidroliza la fosfatidilcolina y la esfingomielina y PlcN hidroliza la fosfatidilcolina y la fosfatidilserina. PlcHR también tiene una propiedad inusual para una proteína bacteriana porque puede sintetizar esfingomielina transfiriendo la porción de fosforilcolina de la fosfatidilcolina sobre el hidroxilo primario de la ceramida, lo que provoca la producción de esfingomielina y diacilglicerol. Se ha demostrado que PlcHR modula la virulencia en varios modelos animales y sistemas in vitro, aunque no se ha demostrado una contribución en la virulencia por parte de PlcN.

Una hemolisina adicional producida por *P. aeruginosa* es una molécula ramnolipídica que tiene múltiples propiedades además de ser hemolítica. Los ramnolípidos funcionan como tensioactivos, lo que los hace capaces de alterar las membranas celulares, y los estudios en modelos de huéspedes no mamíferos indican un papel de los ramnolípidos en la virulencia. La síntesis de ramnolípidos está controlada por los sistemas de percepción de quórum de *P. aeruginosa*, y la inhibición de la producción de ramnolípidos tiene efectos sobre múltiples factores de virulencia de *P. aeruginosa*, dificultando la asignación de un papel específico en la virulencia para los ramnolípidos.

Intoxicación mediante factores de secreción tipo III. Los sistemas de secreción tipo III son características sumamente conservadas de patógenos bacterianos, incluida *P. aeruginosa*. Este sistema permite la inyección directa de toxinas bacterianas en el interior de células

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

eucariotas, lo que causa alteraciones en el tráfico celular al inhibir el citoesqueleto de actina y también al afectar a la síntesis proteica. Para *P. aeruginosa*, la expresión de las toxinas de tipo III se asocia de manera significativa con malas evoluciones clínicas, incluido el aumento de la mortalidad en pacientes con infección aguda[105,131]. Se conocen cuatro proteínas efectoras principales: exoenzima (Exo) S, ExoT, ExoU y ExoY. El aparato para la inyección está formado como una estructura compleja sobre la superficie bacteriana compuesta por cinco proteínas, PcrG, PcrV, PcrH, PopB y PopD, codificadas en el operón cromosómico pcrGVH-popBD. La proteína PcrV, junto con las proteínas popB y popD, forman el poro que une a modo de puente las células bacterianas y eucariotas a través del cual se inyectan las proteínas efectoras. Parece que PcrG y PcrH están implicadas en la regulación de este aparato y se ha encontrado que PcrG se une a PcrV y que PcrH se une a popB y popD. En el caso de los aislados clínicos, la expresión de PcrV se ha asociado con un aumento de mortalidad de los pacientes[105].

ExoS y ExoT tienen múltiples funciones enzimáticas y químicas. Ambas pueden ADP-ribosilar proteínas objetivo, aunque la actividad de la proteína ExoT es muy inferior a la de ExoS. ExoS tiene una actividad proteica (GAP) que activa la guanosina trifosfatasa (GTPasa) del terminal amino Rho y un dominio ADP-ribosiltransferasa en el terminal carboxilo y requiere la proteína celular eucariota conocida como ExoS activadora de factores (FAS) para su actividad ADP-ribosiltransferasa. ExoS inactiva las proteínas G de bajo peso molecular en la familia Ras, lo que conduce a cambios citoesqueléticos, cambios en la morfología y adherencia celulares e inhibición de la síntesis de ADN y por tanto, afecta al crecimiento de la célula objetivo. También se requiere ExoS para la apoptosis celular y puede ADP-ribosilarse ella misma conduciendo a disminuciones en la actividad GTPasa de Rho de la proteína.

ExoT se compone de un dominio RhoGAP en el terminal amino y un dominio ADP ribosiltransferasa en el terminal carboxilo. ExoT interfiere con la internalización de *P. aeruginosa* por las células epiteliales y macrófagos, dos importantes procesos en la resistencia inmunitaria innata frente a la infección. El dominio RhoGAP de ExoT inactiva proteínas que regulan el citoesqueleto, incluidas Rho, Rac y Cdc42 y el dominio de ADP-ribosilación se dirige a las proteínas celulares eucariotas Crk-I y Crk-II, dos proteínas adaptadoras de la homología de Src que afectan a la transducción de la señal, importante para la adhesión y fagocitosis celulares. Todavía no se han producido pruebas definitivas para un papel esencial de ExoT en la patogenia. Sin embargo, en un modelo de ratón con queratitis por *P. aeruginosa*, la deleción tanto de ExoT como otro efector de tipo III, ExoU, redujo la virulencia de una cepa con propiedades citotóxicas, y la virulencia se recuperó con el restablecimiento de la producción de las proteínas ExoT y ExoU.

ExoU es una citotoxina potente, descrita como una fosfolipasa con actividad similar a la fosfolipasa A_2, que lisa fácilmente una variedad de células diana. Las dismutasas superóxido citoplásmicas del mamífero han sido identificadas como cofactores para la lisis enzimática de las células diana por parte de ExoU[132]. ExoU se identificó en primer lugar entre las cepas de *P. aeruginosa* que habían demostrado ser citotóxicas para células mamíferas cultivadas, y curiosamente, el que las cepas de *P. aeruginosa* lleven los genes *exoS* y *exoU* es casi un fenómeno mutuamente exclusivo. Alrededor del 20-30% de las cepas de *P. aeruginosa* producen ExoU, en su mayoría aislados de infecciones oculares y neumonías agudas. Curiosamente, los aislados de pacientes con FQ raramente producen ExoU[105]. ExoU es un factor de virulencia claro en estudios con animales para las cepas de *P. aeruginosa* que producen esta toxina, y parece que ExoU es un marcador para aislados clínicos sumamente virulentos[106]. Las cepas que secretan ExoU son casi siempre más virulentas en una variedad de modelos animales y la pérdida de producción de ExoU se asocia con disminuciones significativas de la virulencia en estudios con animales. Se ha mostrado que ExoU modula la expresión génica en células del epitelio de las vías respiratorias y que aumenta la liberación de Ca^{2+} a partir del retículo endoplásmico, lo que conduce a la activación de canales del Ca en las membranas de las células epiteliales. Parece que las cepas que llevan *exoU* derivan de manera clónica, con pruebas de que el gen *exoU* y el material genético asociado se han obtenido a través de transferencia génica horizontal y expansión de un clon original.

ExoY es la cuarta proteína efectora conocida de tipo III de *P. aeruginosa* y tiene actividad adenil ciclasa similar a la de las adenil ciclasas extracelulares de *Bordetella pertussis* y *Bacillus anthracis*. No se han publicado resultados de estudios de virulencia en animales con mutantes que carecen de ExoY.

Se han encontrado numerosos factores medioambientales y genéticos que regulan la expresión de toxinas secretadas de tipo III[133]. La expresión se regula mediante el contacto con células eucariotas, junto con la presencia de suero y bajas concentraciones de calcio. Estas condiciones conducen a la transcripción de cuatro operones (*exsD-pscL, pscG-popD, pcrD-pcrR* y *pscN-pscU*) necesarios para producir las proteínas de tipo III y translocarlas. Un regulador maestro codificado por el gen *exsA* realiza el control de la transcripción. Además, una adenil ciclasa unida a la membrana distinta de ExoY regula la transcripción de los genes de secreción de tipo III, y un regulador global de virulencia en *P. aeruginosa*, Vfr, también está implicado en la regulación, ya que es un receptor para el adenosinmonofosfato (AMP) cíclico. La comprensión de los reguladores de la secreción de tipo III proporciona oportunidades para desarrollar agentes terapéuticos, dado el claro papel que tienen estas moléculas en la patogenia de la infección por *P. aeruginosa*.

Efectos tóxicos de la piocianina y papel de las especies de oxígeno reactivas en la virulencia. Durante la infección por *P. aeruginosa*, tiene lugar una extensa lesión celular, especialmente en el pulmón, que implica tanto a las células epiteliales como endoteliales. Parte de este daño está mediado por la piocianina, el pigmento azul de fenacina responsable parcialmente del color de *P. aeruginosa* en las placas de agar, que también puede detectarse en el esputo de los pacientes con FQ, lo que indica producción in vivo. La piocianina daña las células produciendo especies de oxígeno reactivas, como peróxido de hidrógeno y superóxido, al igual que ocurre con la ferripioquelina. Se ha informado de numerosos efectos de la piocianina sobre las células del huésped y las respuestas tisulares, incluida la alteración de la función ciliar nasal, la inducción de efectos proinflamatorios al aumentar la producción de IL-8, la inactivación del inhibidor de la α_1-proteinasa y la inhibición de la liberación de prostaciclina. Las células mamíferas contrarrestan las especies de oxígeno reactivas generadas por la piocianina produciendo enzimas superóxido dismutasas y catalasas. Se ha informado de que la piocianina disminuye la actividad de la catalasa, pero no la de las superóxido dismutasas, tanto mediante la inhibición de la transcripción como la inactivación de la enzima. En un modelo de infección en rata, el estrés inducido por oxidantes se correlacionó directamente con el grado de patología de la infección por *P. aeruginosa*.

Debido a que las especies de oxígeno reactivas (también denominadas productos intermedios de oxígeno reactivos) también son perjudiciales para *P. aeruginosa*, el microorganismo debe protegerse a sí mismo de los efectos de la piocianina, junto con las especies de oxígeno reactivas producidas por la respiración aeróbica y por células fagocíticas del huésped. *P. aeruginosa* realiza esto, en parte, limitando el ciclo redox de piocianina y produciendo tres catalasas (KatA, KatB y KatC) y dos superóxido dismutasas, una que utiliza manganeso como cofactor y otra que utiliza hierro. La producción de estas enzimas de desintoxicación requiere la proteína Fur que regula las respuestas de *P. aeruginosa* al hierro. Factores adicionales que modulan los efectos de las especies de oxígeno reactivas incluyen secuestro de hierro, agentes que rescatan radicales libres, proteínas que se unen al ADN y enzimas de reparación del ADN. *P. aeruginosa* también sintetiza cuatro reductasas de hidroperóxido de alquilo. La detección de O_2^- mediante la proteína SoxR conduce a cambios en esta proteína que activan su capacidad para funcionar como un factor de transcripción para genes implicados en la modulación del posible estrés oxidativo. Un regulador adicional es la proteína OxyR, que modula las respuestas transcripcionales a H_2O_2.

Crecimiento, establecimiento de focos infecciosos, propagación por los tejidos locales y diseminación sistémica

Para la mayoría de las infecciones por *P. aeruginosa,* un período de crecimiento en el lugar de infección local precede a la diseminación o la translocación a áreas adicionales del tejido infectado inicialmente, a

otro tejido o por vía sistémica a través de la sangre, en las que aparecen manifestaciones claras y presentaciones clínicas de infección grave. El establecimiento de estos focos locales de infección puede o no resultar en enfermedad clínicamente significativa, y los focos de infección local suelen presentar un reto diagnóstico relacionado con la probabilidad de que ocurra una enfermedad más significativa. Por ejemplo, la colonización GI que puede conducir a bacteriemia o a aspiración en las vías respiratorias, la colonización del catéter que puede conducir a infección local o sistémica, el crecimiento en piel quemada o con lesiones y la colonización de sondas endobronquiales o endotraqueales que puede conducir a neumonía grave. Todos los factores microbianos indicados anteriormente continúan desempeñando papeles importantes en el mantenimiento de la fase de colonización del proceso patogénico, entrando en juego factores de virulencia adicionales en la fase en la que ocurre la infección posterior, lo que provoca la progresión de la enfermedad.

Percepción de quórum y producción de factores de virulencia. A medida que el recuento bacteriano aumenta en un tejido, los microorganismos alcanzan una masa crítica que se cree que les permite comunicarse con eficacia entre sí a través del sistema de percepción de quórum (QS). Cuando se alcanzan las masas bacterianas críticas, se sintetizan y secretan mediadores de bajo peso molecular de la respuesta QS que difunden a través de las células de la comunidad bacteriana para influir en la transcripción génica y la producción de factores de virulencia. Se conocen tres sistemas QS principales e interrelacionados para *P. aeruginosa*, designados las, rhl y sistema de quinolona de *Pseudomonas* (PQS). Los mediadores moleculares del QS se conocen como autoinductores (AI) debido a sus efectos de autorregulación sobre las respuestas bacterianas frente al entorno. El mediador AI del sistema QS las es una lactona de acilhomoserina conocida como lactona de *N*-(3-oxododecanoil)-L-homoserina (C12-HSL); para el sistema rhl, el mediador AI es lactona de *N*-butiril-L-homoserina (C4-HSL). El sistema PQS utiliza 2-heptil-3-hidroxi-4-quinolona para la señalización. Estos tres sistemas, junto con otros factores reguladores, tienen una interacción compleja en el contexto de la regulación de la transcripción génica y la producción de factores de virulencia.

Para los sistemas QS las y rhl, las enzimas sintéticas para producir los AI están codificadas por los genes *lasI* y *rhlI*, respectivamente. Los AI actúan sobre un segundo componente, las proteínas LasR o RhlR que son reguladores transcripcionales de los genes afectados por los sistemas QS. Cuando LasR forma complejo con C12-HSL, constituye multímeros que se unen a sitios de activación transcripcionales sobre los genes regulados por QS. Asimismo, cuando RhlR forma complejo con C4-HSL, puede actuar como un regulador transcripcional, pero no se sabe si esto implica multímeros. Un regulador de la transcripción de los genes sintéticos de AI es QscR, que parece inhibir la transcripción de *lasI* y la producción de C12-HSL y parece actuar para garantizar que las respuestas de QS se realicen en condiciones de entorno adecuadas de elevada densidad bacteriana. El sistema PQS también controla la transcripción del gen *rhlI,* proporcionando un nivel adicional de regulación. Finalmente, otro regulador de este sistema es la proteína receptora de AMP cíclico codificada por *vfr* que se une a la región promotora o *lasR*.

Son muchos los genes cuya transcripción está regulada por la molécula QS, pero se desconoce el número exacto a pesar de los informes publicados que se ocupan de esta cuestión utilizando análisis modernos de micromatrices de ADN[134,135]. Debido a las diferencias en las cepas utilizadas, en las condiciones de análisis y las metodologías empleadas para identificar los genes regulados por QS, los estudios señalados sólo estaban de acuerdo en que 97 genes regulados por QS estaban presentes en el cromosoma PAO1 de *P. aeruginosa*, pero cada estudio encontró entre 163 y 388 genes así afectados. Muchos de ellos no tenían sitios de unión a promotores para LasR o RhlR, lo que indica regulación secundaria a través de productos intermedios de QS. El número real varía probablemente entre las diferentes cepas, pero de forma general puede considerarse grande. En particular, la mayoría de los genes regulados por QS identificados en los estudios de micromatrices presentan una función desconocida. Los genes que podrían identificarse por estar regulados por QS incluyen proteínas de membrana, enzimas secretadas con una variedad de funciones, factores de transcripción para regular otros genes, genes que son partes de sistemas reguladores de dos componentes, genes para el metabolismo energético y genes implicados en el movimiento de moléculas pequeñas dentro y fuera de la célula.

Nuestro conocimiento sobre la importancia de la respuesta de QS en la patogenia de la infección por *P. aeruginosa* se limita actualmente por la falta de datos claros en relación con el grado de importancia que tiene entre los aislados clínicos. Casi todos los estudios de QS de *P. aeruginosa* han usado las cepas PAO1 o PA14 para identificar los factores, los objetivos genéticos regulados y el efecto de la pérdida de QS sobre la virulencia. Los mutantes duales de los sistemas *las* y *rhl* de la cepa PAO1 tienen virulencia reducida en modelos animales de infección con lesión por quemadura[136] e infección pulmonar aguda[137] y crónica[138], pero faltan estudios con otras cepas. Como indicación, Cabrol y cols.[139] estudiaron la respuesta de QS en 35 aislados clínicos y medioambientales y encontraron que sólo la mitad mostraba una correlación entre la transcripción del gen *lasR* y la transcripción de dos genes controlados por QS, *lasB* y *aprA*. Se desconoce si esto indica que sólo aproximadamente el 50% de los aislados clínicos de *P. aeruginosa* regulan la producción de factores de virulencia a través del sistema de QS las o si el análisis de estos sistemas mediante respuestas transcripcionales es demasiado limitado para determinar el grado de uso de QS entre los aislados clínicos de *P. aeruginosa*. Sin embargo, el estudio de Cabrol y cols. plantea la cuestión de que los sistemas de QS las y rhl pueden no ser esenciales para la virulencia de muchos aislados clínicos. Por tanto, deben atenuarse los llamamientos para desarrollar inhibidores de QS como posibles agentes terapéuticos para infecciones por *P. aeruginosa*[140] debido a la actual falta de conocimientos sobre el grado de uso de estos sistemas por aislados clínicos.

Hay datos que indican que los AI se producen durante la infección, aunque todos estos hallazgos proceden de estudios de muestras de esputo de pacientes con FQ. En particular, los modelos animales para los cuales existen los datos más fiables que muestran un papel importante para QS en la virulencia de *P. aeruginosa* son modelos de infección aguda, no crónica, mientras que se puede predecir que es en la infección crónica en la que los efectos de QS deben ser más pronunciados. No obstante, se han encontrado correlaciones entre las concentraciones de transcritos para los genes de QS y los genes regulados por QS en el esputo de FQ, y también se han detectado AI en las muestras de esputo de FQ[141-143]. Estos resultados deben interpretarse con precaución, ya que la presencia de AI y las correlaciones con la transcripción no establecen que la producción de factores de virulencia mediada por QS sea un componente esencial de la patogenia de la infección pulmonar en la FQ. En particular, algunos pacientes no tenían AI detectables en el esputo[141,142]. Por otra parte, dado que la progresión de la enfermedad pulmonar por FQ es lenta, se exponen los argumentos de que la producción de AI y la regulación por QS de factores de virulencia podrían ser realmente beneficiosos para el paciente al prevenir la aparición de una infección más aguda, rápida y mortal en el pulmón con FQ. Otros datos adicionales indican que QS puede no ser un factor importante en la infección crónica. Smith y cols.[144] observaron que un elevado número de cepas de *P. aeruginosa* procedentes de pacientes con FQ e infección crónica presentaba mutaciones en el gen *lasR* necesario para la síntesis de las moléculas de señal QS. En general, todavía no está claro si la producción de AI y el control por QS de la virulencia son comunes entre los aislados clínicos y contribuyen en la patogenia de infección por *P. aeruginosa* aguda o crónica.

Percepción de quórum y formación de biopelícula. Otro fenotipo bacteriano importante regulado por el sistema QS es la formación de biopelículas de *P. aeruginosa*, un área bien estudiada pero con algunas limitaciones importantes en cuanto a la aplicabilidad en infección y enfermedad clínicas. El gran uso de dispositivos implantables en la medicina moderna ha conducido al reconocimiento de que las comunidades bacterianas estructuradas, conocidas como biopelículas, pueden formarse en estos dispositivos y contribuir a la infección[145]. Además, en las infecciones crónicas como osteomielitis o infección pulmonar con FQ, se piensa que las biopelículas desempeñan un papel importante en la patogenia[146]. *P. aeruginosa* es el patógeno más

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estudiado en cuanto a los aspectos moleculares de la formación de biopelículas[146,147], pero casi todos estos estudios se han realizado in vitro utilizando superficies abióticas como plástico de policarbonato, plástico o celdas de vidrio para flujo. Los componentes principales de una biopelícula residen en una matriz extracelular a veces denominada glicocálix, que se cree que está compuesta por grandes cantidades de polisacáridos para la mayoría de las especies bacterianas estudiadas[148]. En *P. aeruginosa,* un componente principal del glicocálix es realmente ADN extracelular[149], quizá porque *P. aeruginosa* no produce una nucleasa extracelular. Otros dos componentes son los polisacáridos denominados Pel y Psl. Pel es un polímero rico en glucosa y sintetizado por siete genes situados en el locus *pel*[150], mientras que la síntesis de Psl está controlada por 15 genes localizados en el locus *psl*[151]. El polisacárido Psl es un polímero rico en galactosa y manosa[152]. Aunque se han publicado[153] imágenes retocadas y de microscopia de impresión de las biopelículas de *P. aeruginosa*, estas comunidades estructuradas no se observan realmente en los tejidos infectados, en especial en el pulmón con FQ[141,153]. En su lugar, están presentes microcolonias de agregados de bacterias y éstas no sólo contienen factores bacterianos, sino también factores del huésped, incluido ADN del huésped, moco, actina y probablemente otros productos de bacterias y células del huésped muertas y en estado terminal. Sigue sin estar claro cómo se relacionan estas microcolonias in vivo con las biopelículas controladas por QS estudiadas in vitro sobre superficies abióticas, y la relación es dudosa en muchas mentes de investigadores.

Usando los sistemas in vitro, se ha demostrado que las moléculas de QS son necesarias para la producción de biopelículas estructuradas de *P. aeruginosa*[147]. Estas estructuras también se producen en condiciones de flujo de medios nutrientes a través de una superficie sólida en la que se está formando la biopelícula, pero es improbable que estas condiciones estén presentes en el pulmón o el hueso, pero pueden estar presentes en los tejidos vasculares. La endocarditis y las infecciones de injerto arterial por *P. aeruginosa* no son infrecuentes, pero no se ha publicado ningún estudio sobre el papel de QS o de las biopelículas en estas enfermedades. En el interior del pulmón con FQ e infección crónica, donde el modo de crecimiento de la biopelícula suele invocarse como representante de la importancia de este estilo de vida bacteriano en la patogenia, el establecimiento de una infección crónica, el inicio del deterioro acelerado de la función pulmonar y el empeoramiento del estado clínico del paciente se asocian claramente con la aparición de fenotipo mucoide de *P. aeruginosa*, que produce alginato en exceso[154]. El alginato no es un componente de las biopelículas dependientes de QS formadas sobre las superficies abióticas en condiciones de flujo de medios[148], lo que suscita interrogantes adicionales sobre el papel de QS en la formación de biopelículas en el pulmón con FQ. En términos generales, hace falta todavía tiempo para que aparezcan estudios definitivos que relacionen QS, la formación de biopelículas y la virulencia en la multitud de infecciones que *P. aeruginosa* es capaz de causar. Hasta entonces, es necesario tener cuidado a la hora de asignar un papel fundamental a QS en la virulencia de la enfermedad por *P. aeruginosa* y en particular en la formación de biopelículas relacionada con la virulencia.

Propagación tisular local. Las consecuencias más graves de la infección por *P. aeruginosa* son la diseminación a través de un tejido sensible y la diseminación vascular. La neumonía grave es la manifestación más frecuente de la infección por *P. aeruginosa* con una tasa de mortalidad atribuible que se acerca al 40%[155,156]. No se ha implicado a ningún factor de virulencia bacteriana específico además de aquellos indicados anteriormente en el desarrollo de la neumonía por *P. aeruginosa*, pero debe indicarse que esta presentación clínica raramente se acompaña de diseminación sistémica. Para que aparezca bacteriemia por *P. aeruginosa*, el microorganismo debe producir un LPS liso sustituido con cadenas laterales O, o de otro modo la actividad bactericida del complemento del suero acabaría fácilmente con el microorganismo en la sangre. Curiosamente, los aislados de pacientes con infección crónica y FQ no producen un LPS liso, lo que indica que en el pulmón infectado las concentraciones de complemento son insuficientes para ser bactericidas. Además, es menos probable que los aislados respiratorios de neumonía por *P. aeruginosa* produzcan un LPS liso que los aislados de la circulación sanguínea, lo que sugiere que incluso en la neumonía aguda un LPS liso no constituye un requisito.

Como cada vez más pacientes con FQ viven hasta la edad adulta, su atención está siendo asumida por especialistas en medicina del adulto y su tratamiento tiene lugar de manera creciente en un marco no pediátrico. Por tanto, la comprensión de la patogenia de esta enfermedad es ahora importante para la práctica de enfermedades infecciosas del adulto. Como la mayoría de los pacientes con FQ presentan colonización a los 18 años por cepas mucoides de *P. aeruginosa*, suelen presentar progresión significativa de su enfermedad pulmonar en la edad adulta. Los principales factores que se consideran importantes para la patogenia en este contexto son la producción de alginato en exceso[157] y la respuesta inflamatoria del huésped; la primera protege al microorganismo de las defensas del huésped y la segunda causa lesión tisular significativa. Se conoce bien la base genética molecular para el aumento de la producción de alginato[157], aunque no está claro si hay un acontecimiento común o unificador, genético o medioambiental, que inicia o mantiene la producción de alginato en exceso de los aislados de *P. aeruginosa* en FQ. El alginato protege claramente al microorganismo de la fagocitosis y parece que los sustituyentes de *O*-acetilo sobre la molécula de alginato son esenciales para la manifestación de este fenotipo. Está demostrado que el alginato es un factor bacteriano clave necesario en la colonización crónica orofaríngea por *P. aeruginosa* en ratones transgénicos con FQ[158].

Curiosamente, los pacientes con FQ producen títulos elevados de anticuerpos frente a alginato y otros antígenos de *P. aeruginosa* durante la infección, pero estos anticuerpos obviamente no pueden mediar en la protección frente a la infección[157]. Se ha propuesto que los anticuerpos frente a alginato carecen de actividad de destrucción opsónica, un claro correlato in vitro de actividad protectora de los anticuerpos, debido a una incapacidad para depositar la opsonina fundamental del complemento, iC_3b, sobre la superficie bacteriana[43]. En modelos animales, los anticuerpos opsónicos específicos de alginato median en la protección frente a la infección. Curiosamente, como se cree que *P. aeruginosa* crece como un tipo de biopelícula en el pulmón con FQ, Meluleni y cols.[159] demostraron que los anticuerpos que los pacientes con FQ crean frente a *P. aeruginosa* son capaces de mediar en la destrucción opsónica de *P. aeruginosa* suspendida o planctónica pero no de células bacterianas que crecen en una biopelícula. Sin embargo, los anticuerpos opsónicos frente a alginato promovieron la destrucción de células de la biopelícula de *P. aeruginosa*. Como en el pulmón con FQ las bacterias se propagaron y no pudieron ser eliminadas, la respuesta inflamatoria asociada contribuye de manera significativa en la destrucción tisular, causando el infiltrado dominado por neutrófilos la lesión mediante una variedad de mecanismos moleculares que surgen en su mayoría del contenido de los gránulos liberados de los neutrófilos[160]. Sin embargo, la FQ es una enfermedad crónica y progresiva asociada con cargas bacterianas elevadas durante muchos años; probablemente, la respuesta inflamatoria-inmunitaria en este contexto está mediando en importantes resultados positivos que limitan la cinética y la magnitud de la propagación bacteriana y transforma lo que de otra forma sería una situación aguda potencialmente mortal en una en la que la supervivencia del paciente es mucho más larga.

La propagación de *P. aeruginosa* a través de la córnea puede causar lesión tisular grave, siendo la pérdida de visión una clara posibilidad. En ese tejido, ExoU y ExoT también son claros factores de virulencia para las cepas citotóxicas de *P. aeruginosa* (es decir, aquellas capaces de destruir fácilmente células eucariotas in vitro), tal como se ha determinado en modelos experimentales de queratitis ulcerosa y las cepas positivas para *exoU* de *P. aeruginosa* también se aíslan con frecuencia de queratitis asociadas a lentes de contacto. Junto con la propagación tisular aparece una enérgica respuesta inflamatoria del huésped en el ojo, a pesar del hecho de que la córnea es avascular. Parece que la inflamación que se produce es la causa primaria de lesión corneal, ya que la patología parece continuar desarrollándose mucho después de que las cantidades de bacterias disminuyan en el tejido. La inflamación en curso puede deberse a factores bacterianos residuales conocidos por activar la inflamación entre los que se encuentran LPS, flagelos y toxinas.

Además del pulmón y el ojo, *P. aeruginosa* se propaga en otros tejidos, lo que provoca lesión y el compromiso fisiológico está mucho menos estudiado aunque este microorganismo sumamente versátil es capaz de causar enfermedad grave en cualquier tejido por lo demás estéril al que infecta. Es probable que los mismos factores implicados en las infecciones pulmonares y oculares dicten la magnitud y cinética de la propagación de *P. aeruginosa* en otros tejidos.

Diseminación en la circulación sanguínea. *P. aeruginosa* se encuentra entre las cinco primeras causas de bacteriemia nosocomial y la infección grave puede conducir a sepsis. Debido a la multitud de factores de virulencia que el microorganismo elabora, acoplados con la creciente resistencia a los antibióticos, *P. aeruginosa* continúa siendo un patógeno problemático en este contexto. Cuando *P. aeruginosa* se propaga desde una fuente tisular, probablemente lo hace destruyendo barreras epiteliales y endoteliales para acceder a la sangre[161]. La destrucción de la barrera epitelial del pulmón en un modelo experimental de sepsis por *P. aeruginosa* en conejos se asoció con liberación de mediadores proinflamatorios a la sangre, provocando sepsis[161]. La administración de anticuerpos frente a TNF-α o de citocina contrainflamatoria IL-10 mejoró tanto los signos de shock séptico como los niveles de bacteriemia en los animales de experimentación. Por tanto, los factores bacterianos que promueven la liberación de TNF-α y probablemente de IL-1, que también contribuye en la sepsis y muerte mediadas por citocinas en animales de experimentación[57,58], representan rasgos de virulencia importantes que potencian la patología en la bacteriemia por *P. aeruginosa*. Es interesante el hecho de que en los ratones cuya flora microbiana GI normal fue alterada por la administración de antibióticos orales y cuyos tractos GI fueron colonizados más tarde por *P. aeruginosa* que había sido inoculada en el agua de bebida, la diseminación sistémica y la muerte aparecieron simplemente por la inducción de neutropenia en los ratones con la administración de un anticuerpo monoclonal dirigido contra los neutrófilos[162]. En este contexto, el microorganismo parecía ser capaz de inducir lesiones tisulares para la translocación submucosa y la diseminación sistémica final.

Vacunas e inmunoterapias

Se está evaluando una variedad de objetivos antigénicos expresados por *P. aeruginosa* para desarrollar inmunoterapias activas y pasivas (tabla 219-2). Las vacunas activas estarían indicadas en pacientes jóvenes con FQ, aunque representan una pequeña población diana. Otros posibles objetivos incluyen policías, bomberos, soldados e individuos con riesgo similar de infección por quemaduras y lesiones. El hecho de si individuos que van a someterse a cirugía programada son un objetivo razonable de inmunización dependerá probablemente de futuras tendencias en las tasas de infección, resistencia antimicrobiana, análisis coste-beneficio, etcétera. Una inmunoterapia pasiva eficaz compuesta por una inmunoglobulina G (IgG) procedente de donantes administrada como vacuna o anticuerpos monoclonales individuales o un conjunto de anticuerpos monoclonales humanos, puede preverse razonablemente como un complemento útil para el tratamiento antibiótico o quizá como una medida profiláctica en una UCI o contexto similar de alto riesgo de infección por *P. aeruginosa*.

El componente de antígeno O del LPS que presenta una gran variabilidad es claramente el objetivo más eficaz para prevenir la infección por *P. aeruginosa*, pero intimida el hecho de que tengan que incorporarse unas 20-30 posibles variantes de antígeno O en una vacuna eficaz o agente inmunoterapéutico pasivo eficaz, para producir una vacuna o inmunoterapia eficaz utilizando estos antígenos. Se ha demostrado que las OMP son buenas candidatas como vacunas en modelos animales y ya hay ensayos clínicos con algunas OMP[163]. Se ha demostrado que los flagelos bacterianos son una promesa excelente como vacuna en modelos animales[164], y un ensayo clínico en pacientes europeos con FQ[165,166] ha demostrado eficacia en la disminución de las infecciones nuevas pero no en el desarrollo de la infección crónica debido a que en el estudio hubo un número excesivo de controles con infección crónica. Se han propuesto los pili como posibles vacunas, pero los datos preclínicos procedentes de animales son limitados y existe una importante variabilidad en los monómeros de pilina que pueden constituir

TABLA 219-2 Dianas antigénicas para vacunas

Antígeno	*Mecanismo de inmunidad, utilidad y problemas*
Cadena lateral O del LPS	Destrucción opsónica mediante fagocitos; objetivo de vacuna más eficaz pero variación serológica extensa y problemas con la inmunodominancia de epítopos protectores
Proteínas de la membrana externa	Destrucción opsónica mediante fagocitos (no claro); conservado antigénicamente; eficaz en animales; produce formas recombinantes; ninguna vacuna humana eficaz basada en estos antígenos producida hasta la fecha; las cadenas laterales O del LPS o el alginato pueden enmascarar a las opsoninas que se unen a las OMP
Antígeno PcrV	Mecanismos no claros; producido por muchas cepas; conservado antigénicamente; utilidad para muchas cepas no demostrada; algunas cepas no producen PcrV
Alginato	Destrucción opsónica mediante fagocitos; conservado antigénicamente; utilidad para cepas mucoides demostrada, no está claro si es útil para las cepas no mucoides; problemas con la inmunodominancia de epítopos protectores
Exotoxinas	Neutralización; conservado antigénicamente; la utilidad en modelos animales es mínima y en su mayor parte eficaz frente a toxina purificada, no frente a las infecciones por bacterias completas
Bacteria atenuada, viva	Opsonización y otros efectos; inmunidad inducida frente a variedad de antígenos; pueden inducirse tanto la inmunidad humoral como celular; número de cepas necesarias desconocido; seguridad desconocida; especificidad antigénica de inmunidad desconocida

LPS, lipopolisacárido; OMP, proteína de la membrana externa.

algunos de los objetivos antigénicos en una vacuna. Un enfoque prometedor ha sido establecer la proteína PcrV que forma parte del complejo de secreción de tipo III como objetivo[167-169], pero hasta la fecha esta vacunación PcrV sólo ha demostrado eficacia en un número limitado de cepas citotóxicas productoras de ExoU en dos modelos diferentes de neumonía y en un modelo de infección de quemaduras. La protección frente a la muerte de una de estas tres cepas usadas en el modelo de herida por quemadura requirió inmunización adicional frente a la exotoxina A. El alginato ha demostrado ser eficaz en modelos animales de infección crónica por *P. aeruginosa* y un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano frente al alginato protegió a los ratones frente a la infección pulmonar producida por cepas mucoides y no mucoides que producían cantidades pequeñas de alginato, pero no nulas[170]. Los anticuerpos frente al alginato también redujeron las concentraciones de bacterias y la patología tisular en un modelo experimental de queratitis[171]. La inmunidad antitóxica frente a factores tales como exotoxina A y proteasas parece ser eficaz sólo en situaciones limitadas o con cepas especiales y no parece ser una estrategia generalmente útil.

Se ha demostrado la eficacia de las vacunas con cepas vivas atenuadas de *P. aeruginosa* en modelos animales de neumonía tras inmunización intranasal[172,173], ya que podrían liberar posiblemente una variedad de antígenos al sistema inmunitario originando una inmunidad de base amplia. Se observó que la protección respecto a los distintos serotipos LPS requiere la activación de las células Th17 que potencian el reclutamiento de PMN hacia el lugar de infección, en este caso los pulmones[174]. Hay que destacar que el hallazgo de que *P. aeruginosa* entra en las células epiteliales mediante endocitosis basada en el CFTR[91,93] indica que una parte de los microorganismos tiene una fase intracelular y, por tanto, la inmunidad mediada por células puede ser un componente importante de la resistencia del huésped frente a la infección por *P. aeruginosa*. La vacuna viva atenuada es capaz de provocar a los efectores de la inmunidad mediada por células, y puede ser necesaria una combinación de inmunidad humoral y celular para inducir una resistencia del huésped con todas las de la ley frente a la infección. En términos generales, una vacuna o agente inmunoterapéutico pasivo para *P. aeruginosa* podría tener un beneficio enorme en una variedad de situaciones infecciosas causadas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por este patógeno si se identificaran y evaluaran los factores inmunitarios adecuados, los beneficios para el paciente y los costes apropiados para la situación.

Características clínicas de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

Se ha informado de que *P. aeruginosa* causa infecciones en casi todas las partes del cuerpo o coloniza casi cualquier sitio que esté expuesto a heridas. Por tanto, este microorganismo tiene un gran potencial para desarrollar una enfermedad, determinado por el desarrollo de sensibilidad del huésped que conduce a la predisposición a la infección y por la posesión de una amplia gama de factores de virulencia que ya se han descrito. El hecho de que *P. aeruginosa* se adapte especialmente a las vías respiratorias de los humanos se deduce porque es la causa más destacada de enfermedad pulmonar en pacientes con FQ[82] y se encuentra en el primer o segundo puesto como causa de neumonías asociadas a un respirador mecánico (NAR)[155]. También es un posible colonizador crónico de las vías respiratorias de individuos con enfermedades pulmonares crónicas tales como bronquiectasias[175] y panbronquiolitis, una enfermedad que se observa en Japón[176]. Por tanto, el papel de este microorganismo tal como se evalúa en ambas enfermedades y el potencial para desarrollar enfermedad mediante colonización e infección de las vías respiratorias no se encuentran en la mayoría de otras bacterias, excepto aquellas tradicionalmente asociadas con enfermedad pulmonar, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Sin embargo, el potencial para producir enfermedad de *P. aeruginosa* va más allá de esta localización primaria de tropismo y provoca numerosos síndromes clínicos diferentes que son a menudo manifestaciones de su oportunismo.

INFECCIONES POR *PSEUDOMONAS* ESPECÍFICAS DE LA LOCALIZACIÓN

Bacteriemia

P. aeruginosa sigue siendo uno de los microorganismos más temidos que causan bacteriemia. En estudios anteriores de esta infección, había informes sobre tasas de mortalidad que superaban el 50%[177-179] cuando se usó la mortalidad bruta como criterio de valoración. En pacientes neutropénicos, la mortalidad alcanzó el 70% en una época en la que los aminoglucósidos y las polimixinas eran los principales tratamientos antimicrobianos. Por tanto, la bacteriemia por *P. aeruginosa* se convirtió en un síndrome clínico temido, originando intentos para tratar esta enfermedad mediante la administración de múltiples antibióticos. Sin embargo, desde la introducción de los antibióticos β-lactámicos con actividad frente a *Pseudomonas*, no ha habido ninguna población de pacientes en la que se haya visto una mortalidad de este tipo como consecuencia directa de la infección por *P. aeruginosa*[180]. El análisis de las cifras de mortalidad publicadas durante un período de 8 años mostró tasas muy diferentes[180], pero incluso publicaciones más recientes muestran tasas de mortalidad atribuible del 28% al 44%[181] en función de la adecuación del tratamiento y de la gravedad de las enfermedades subyacentes. Sin embargo, en una cohorte apareada de pacientes no neutropénicos, se ha informado de que la mortalidad atribuible a la infección por *P. aeruginosa* es baja, del 15%[182]. No se sabe si estas tasas bajas son un reflejo del tratamiento inicial apropiado o de diferencias en las poblaciones estudiadas. Sin duda, la población que más riesgo presenta de bacteriemia por *P. aeruginosa* incluye el grupo más enfermo y más comprometido de los individuos hospitalizados. Por tanto, parece que su riesgo de muerte durante la bacteriemia permanecerá alto.

Es difícil obtener cálculos actualizados de la incidencia real de bacteriemia por *P. aeruginosa* en América del Norte o en cualquier otra parte. Sin embargo, los estudios transversales que tienden a concentrarse en centros académicos fueron publicados por el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY. Entre 1997 y 1999, el 4,4% de las bacteriemias en Estados Unidos se debieron a *P. aeruginosa*, con tasas más altas en Europa y América Latina[183]. Por tanto, la aparición de bacteriemia por *P. aeruginosa* puede verse influida por factores nacionales o regionales o puede incluso relacionarse con condiciones climáticas. Las fuentes de la bacteriemia por *P. aeruginosa* también han sufrido cambios. Se consideraba que el paciente clásico con bacteriemia por *P. aeruginosa* era el paciente neutropénico o quemado, lo que implicaba al intestino y la piel como las puertas de entrada. Ahora, una minoría de pacientes con heridas por quemaduras padecen infecciones bacteriémicas por *P. aeruginosa*[184], aunque sigue siendo un microorganismo frecuente aislado de la propia herida por quemadura[185]. Sigue viéndose bacteriemia por *P. aeruginosa* en pacientes neutropénicos, pero este microorganismo desempeña un papel mucho menor en las infecciones en estos pacientes que aparecen como promedio en menos del 10% de pacientes con neutropenia grave que tienen antecedentes de infecciones bacterianas[180]. Las fuentes documentadas con más frecuencia son ahora las vías respiratorias y urinarias, probablemente debido a cambios en el tratamiento de pacientes hospitalizados relacionados con tratamiento de soporte más prolongado que utiliza respiradores mecánicos y catéteres urinarios.

Presentación clínica. Pocas veces la presentación clínica de bacteriemia por *P. aeruginosa* difiere de la de la sepsis en general. Los pacientes suelen presentar fiebre, pero aquéllos con enfermedad más grave en shock pueden estar hipotérmicos. El único punto que diferencia este cuadro de otras causas de sepsis por gramnegativos puede ser la aparición de lesiones cutáneas infartadas características, conocidas como ectima gangrenoso, que aparece casi exclusivamente en pacientes con gran neutropenia. La fuente puede ser la diseminación hematógena o la inoculación en el lugar de traumatismo menor, tal como el lugar de entrada de un catéter vascular o incluso un corte al afeitarse. Son lesiones pequeñas, dolorosas, enrojecidas, maculopapulosas, bien delimitadas, que tienen un margen geográfico y empiezan siendo de color rosa, oscurecen hasta ser violáceas y finalmente se vuelven negras y

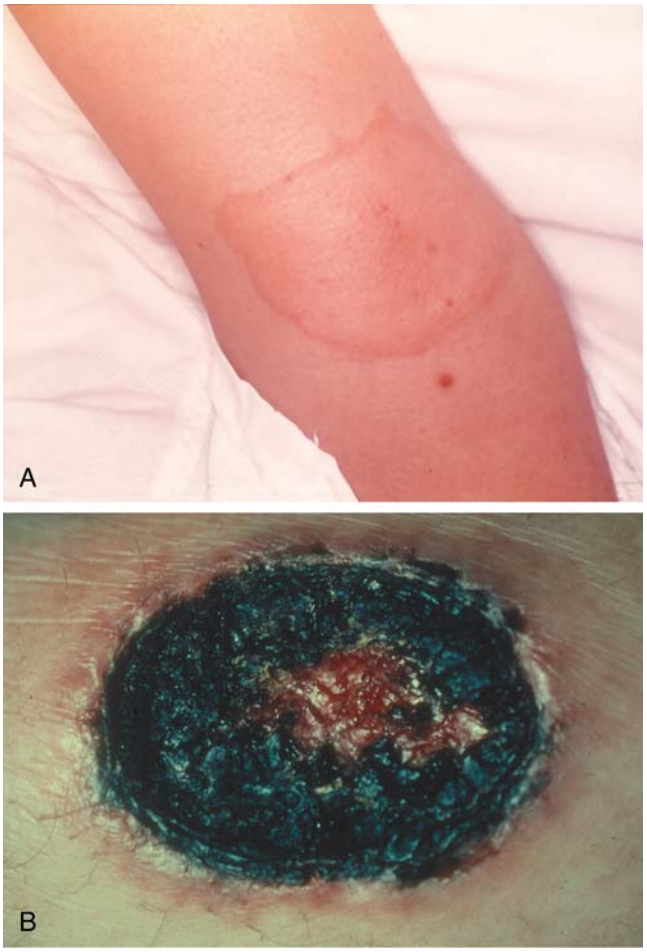


Figura 219-5 **Ectima gangrenoso de bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes neutropénicos. A,** Lesión 72 horas después del comienzo. **B,** Lesión en un momento avanzado con un área de necrosis típica bien definida.

necróticas (fig. 219-5). La histopatología indica que las lesiones se deben a invasión vascular tras la bacteriemia y están repletas de bacterias. Estas lesiones raras veces aparecen con otras infecciones, en especial aspergilosis y mucormicosis, pero su presencia debe sugerir que la bacteriemia por *P. aeruginosa* es la causa más probable, lo que requiere el tratamiento antibiótico empírico apropiado.

Tratamiento de la bacteriemia. El tratamiento antimicrobiano es el elemento terapéutico clave frente a la bacteriemia, aunque para el control de la bacteriemia relacionada con dispositivos puede ser necesaria la retirada de un catéter vascular infectado.

En al menos cuatro estudios (ninguno de ellos prospectivo ni con control mediante enmascaramiento doble) se ha observado que la bacteriemia por *P. aeruginosa* presenta la misma evolución cuando se trata con un único β-lactámico frente a *Pseudomonas* o con alguno de estos antibióticos en combinación con un aminoglucósido[70,186-188]. El último estudio sobre este tema sugiere que hay una mortalidad ligeramente superior después de 30 días cuando los pacientes se tratan con monoterapia empírica adecuada comparada con tratamiento combinado empírico adecuado, pero no se encontró ninguna diferencia en la mortalidad cuando los pacientes se trataron con una monoterapia definitiva adecuada o un tratamiento combinado adecuado[189]. Por tanto, no puede considerarse que ninguno de los dogmas con respecto al tratamiento apropiado para la bacteriemia por *P. aeruginosa* se establezca mediante estudios clínicos controlados ciegos. Parece que una conclusión firme es que la monoterapia con un aminoglucósido en una dosis aprobada no debería ser la primera elección para el tratamiento antibiótico. De manera incuestionable, la mayoría de los expertos en enfermedades infecciosas siguen favoreciendo el uso del tratamiento combinado para la bacteriemia por *P. aeruginosa*. Sin embargo, es difícil acusar al uso de un antibiótico β-lactámico antipseudomónico moderno en solitario de ser un tratamiento inadecuado. Incluso en los pacientes con mayor riesgo de morir rápidamente de bacteriemia por *P. aeruginosa* (es decir, pacientes de alto riesgo con fiebre y neutropenia), la monoterapia empírica diseñada para tratar *P. aeruginosa* se considera tan eficaz como el tratamiento combinado empírico en las directrices prácticas de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA)[190].

El tratamiento empírico adecuado para cubrir este microorganismo debería incluir los agentes frente a los cuales los niveles de resistencia antibiótica son los mínimos dentro de una institución y aquellos que de manera previsible tienen la eficacia más estable frente a *P. aeruginosa*. En función de la sensibilidad de los aislados de *P. aeruginosa* al antibiótico en la institución, una de las siguientes pautas sería apropiada para la bacteriemia por *P. aeruginosa*, en espera de la obtención de los resultados de sensibilidad: a los pacientes adultos sin hiperazoemia pueden administrarse por vía intravenosa 2 g de ceftazidima cada 8 horas, 2 g de cefepima cada 8 horas, 1,0 g de meropenem cada 8 horas o 0,5 g de imipenem-cilastatina cada 6 horas. Cuando se utiliza piperacilina-tazobactam, su dosis es de 3,375 g cada 4 horas o de 4,5 g cada 6 horas. Se han utilizado 2 g de aztreonam cada 8 horas en pacientes con alergia grave a los β-lactámicos. Se puede considerar la adición de 15 mg/kg de amikacina cada 24 horas. Quizá sea menos crítica la adición de un aminoglucósido a las otras pautas, y probablemente depende del nivel de resistencia a los antibióticos β-lactámicos en una determinada institución. Actualmente, en la mayoría de las regiones del mundo, los mayores niveles de sensibilidad corresponden a la amikacina[183].

La eficacia de los β-lactámicos presenta una mayor correlación con el porcentaje de tiempo que el principio activo está por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno con respecto al intervalo de dosificación. Para *P. aeruginosa*, deberían administrarse dosis suficientes de penicilinas o cefalosporinas frente a *Pseudomonas*, dosificadas en intervalos para conseguir concentraciones séricas que superan la CMI de *P. aeruginosa* en aproximadamente el 60-70% del intervalo de dosificación[74]. En lo que se refiere a los carbapenemes, el tiempo por encima de la CIM es menor y se requiere un 40% del intervalo de dosificación. También se han evaluado el intervalo de dosificación y las dosis para piperacilina-tazobactam para el tratamiento de la bacteriemia por *P. aeruginosa* basándose en el comportamiento farmacodinámico[191]. Se sugiere que estos agentes se administren mediante infusión continua para conseguir los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que predicen eficacia, aunque no hay ninguna confirmación clínica de esta recomendación. Las indicaciones para las dosis de aminoglucósidos también han sufrido cambios en la década pasada. Dado que su capacidad para destruir depende de la concentración, se prevé que una única dosis diaria total de un aminoglucósido consiga mejores resultados. Además, este enfoque no ha aumentado la toxicidad[192]. No se ha estudiado de manera prospectiva si los aminoglucósidos administrados como una dosis diaria única permitirían mejores evoluciones en la bacteriemia por *P. aeruginosa*. Se ha demostrado que el intervalo que transcurre entre la demostración de un hemocultivo positivo y el momento en el que se administra el tratamiento apropiado tiene tanta importancia como los antibióticos seleccionados. En varios estudios se ha sugerido que la mortalidad a los 30 días en los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* puede ser al menos doble cuando existe un retraso de más de 52 horas en la administración del antibiótico apropiado, desde el momento en el que se obtiene el hemocultivo[193]. Por tanto, es esencial la administración a tiempo del tratamiento empírico apropiado.

Además de la cuestión de la evolución, se ha apoyado que el tratamiento combinado para la bacteriemia por *P. aeruginosa* que utiliza un antibiótico β-lactámico, además de un aminoglucósido, previene el desarrollo de resistencia. El desarrollo de resistencia es una preocupación legítima y se demostró en estudios in vitro y con animales. Sin embargo, los datos clínicos de estudios con humanos no han confirmado definitivamente este razonamiento. Además, se ha demostrado de manera convincente que la adición de un aminoglucósido a un carbapenem para la infección por *P. aeruginosa* de las vías respiratorias no previene el desarrollo de resistencia al carbapenem.

En algunos centros hospitalarios y países, las sensibilidades de *P. aeruginosa* a los antibióticos de primera línea son inferiores al 80%. En estos contextos, el tratamiento combinado empírico para un paciente con bacteriemia o sepsis que tiene una posibilidad importante de presentar una infección por *P. aeruginosa* debería empezarse hasta que estén disponibles la identificación del patógeno y las sensibilidades al antibiótico. La decisión de si debería continuarse con uno o dos agentes se deja normalmente a las preferencias individuales. No se ha sometido a un análisis detenido la duración del tratamiento para la bacteriemia por *P. aeruginosa*. Generalmente se recomienda que los pacientes neutropénicos se traten hasta el restablecimiento de sus niveles de neutrófilos. Pueden tratarse bacteriemias relativamente sencillas en pacientes no neutropénicos con ciclos de tratamiento más cortos, suponiendo que se ha retirado cualquier dispositivo que puede haber predispuesto a la bacteriemia. Por otro lado, el tratamiento de algunas otras formas de bacteriemia por *P. aeruginosa* no es tan sencillo. Las bacteriemias complejas que también implican infecciones en tejidos como los pulmones, el riñón y la piel pueden ser más difíciles de tratar, especialmente en pacientes neutropénicos. Por tanto, se recomienda que estos pacientes reciban ciclos de tratamiento más largos.

Neumonía aguda

Las vías respiratorias siguen siendo la localización más frecuente de infección causada por *P. aeruginosa*. Este microorganismo está en el primer o segundo lugar en la mayoría de las listas de los patógenos causales en la NAR[155,194]. Sin embargo, la mayor parte del debate se centra sobre el papel real del microorganismo en la NAR porque la conclusión de que *P. aeruginosa* desempeña un papel importante se basa en los resultados de cultivos de los aspirados de la sonda endotraqueal y de los esputos, que con frecuencia no es otra cosa que la colonización no patogénica del árbol traqueobronquial, la formación de una biopelícula inocua en la sonda endotraqueal o una simple traqueobronquitis. En ausencia de datos radiológicos de neumonía, la cuestión sigue siendo si *P. aeruginosa* causa purulencia en las secreciones traqueobronquiales (es decir, traqueobronquitis)[195].

Aunque la incidencia de la neumonía por *P. aeruginosa* puede no ser tan alta como la que se ha supuesto basándose en los resultados de cultivos de las vías respiratorias altas, muchos estudios que usan técnicas broncoscópicas han apoyado el importante papel que desempeña *P. aeruginosa* en infecciones pulmonares agudas en el paciente hospitalizado con un respirador mecánico[194]. En un principio se pensó que

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

P. aeruginosa tenía un papel significativo en la neumonía en pacientes neutropénicos con fiebre, pero en la actualidad su aparición en esta localización en estos pacientes es relativamente infrecuente. Cada vez ha habido más informes sobre neumonía por *P. aeruginosa* adquirida en la comunidad en los extremos opuestos del espectro del compromiso del huésped que incluye el paciente con SIDA con recuento bajo de $CD4$[195] y el paciente relativamente sano con o sin enfermedad pulmonar subyacente[196]. Ha habido escasos informes sobre neumonía adquirida en la comunidad relacionada con *P. aeruginosa* en el pasado, y los informes más recientes de que el 7% de los pacientes admitidos por neumonía adquirida en la comunidad tiene *P. aeruginosa* son preocupantes[197].

Informes anteriores sobre neumonía por *P. aeruginosa* describen pacientes con un síndrome clínico agudo de fiebre, escalofríos, tos y neumonía necrosante, que no difiere demasiado de la neumonía aguda estafilocócica. Se cree que la patogenia de esta enfermedad es la inoculación directa de grandes cantidades del microorganismo en los pulmones mediante aspiración o inhalación. La mayoría de estos casos tuvo lugar en pacientes hospitalizados que habían recibido antibióticos. Los informes tradicionales describen una infección fulminante con cianosis, taquipnea, expectoración copiosa y toxicidad sistémica. Las radiografías torácicas demostraron neumonía bilateral, a menudo con densidades nodulares. En la actualidad, esta imagen es extremadamente infrecuente. Hoy en día, el paciente típico recibe ventilación mecánica, tiene un infiltrado pulmonar con progresión lenta y ha sido colonizado por *P. aeruginosa* durante días. Aunque algunos casos pueden progresar rápidamente durante un período de 48 a 72 horas, esta forma de presentación es excepcional y no suelen verse densidades nodulares. Sin embargo, los infiltrados pueden evolucionar hasta necrosis. Esta forma de la enfermedad también se ha visto en la comunidad, por ejemplo, tras la inhalación de agua caliente de baño contaminada por *P. aeruginosa*[198]. Normalmente, el paciente presenta fiebre, tiene leucocitosis y expectoración purulenta, y la radiografía de tórax muestra un nuevo infiltrado o un aumento del infiltrado preexistente. La exploración torácica suele demostrar estertores y matidez. Sin embargo, estos hallazgos también son bastante frecuentes en pacientes en la UCI con respirador mecánico, lo que dificulta en cierto modo el diagnóstico sin un procedimiento invasivo.

Hay un incipiente consenso de que un procedimiento invasivo como el lavado broncoalveolar o la toma de muestra con cepillo protegido de las vías respiratorias distales debería usarse para obtener cultivos cuantitativos del pulmón con el fin de confirmar la aparición de neumonías por *P. aeruginosa*[194] (cap. 303). Sin embargo, en un paciente con ventilación mecánica, la precisión diagnóstica al usar aspirados endotraqueales parece ser tan buena como en los pacientes en los que se realiza un lavado broncoalveolar como procedimiento diagnóstico[199]. El tratamiento de la neumonía por *P. aeruginosa* no ha sido satisfactorio. La enfermedad tiene una tasa de mortalidad apreciable cuando el microorganismo permanece confinado en los pulmones. Los informes sugieren una mortalidad de hasta el 70-80%[194], pero la cuestión sigue siendo la proporción de esta mortalidad que puede atribuirse a la enfermedad pulmonar subyacente. Algunos estudios sugieren una mortalidad atribuible a infección por *P. aeruginosa* de aproximadamente el 40%. Sin embargo, cuando se complica con bacteriemia, la neumonía por *P. aeruginosa* en pacientes neutropénicos o en pacientes con respirador mecánico tiene un pronóstico considerablemente peor con tasas más elevadas de mortalidad[181,200].

Tratamiento de la neumonía. No se ha determinado el tratamiento para la neumonía por *P. aeruginosa* mediante estudios rigurosos. Algunas de las cuestiones implican diferenciar la colonización de la infección y la cuestión de la mortalidad atribuible. Se vieron elevadas tasas de fracaso cuando se usaron aminoglucósidos como agentes en solitario. El fracaso se atribuyó posteriormente a varios factores, incluidos las bajas concentraciones de antibióticos conseguidas en las vías respiratorias, la inactivación de los aminoglucósidos en el entorno ácido de los pulmones, y la unión de los fármacos al moco humano. Otro factor puede ser la falta de una apreciación de la destrucción dependiente de la concentración mediada por aminoglucósidos, lo que sugiere que altas dosis únicas pueden ser más eficaces que dos o tres dosis diarias con concentraciones bajas. Parece que los fármacos de elección para la neumonía por *P. aeruginosa* son similares a los expuestos anteriormente para la bacteriemia. No puede prestarse demasiado interés a la inclusión del componente aminoglucósido para organismos completamente sensibles, dado que los aminoglucósidos no tienen una actividad óptima en los pulmones a concentraciones que se usan normalmente mediante administración intravenosa. Los aminoglucósidos en aerosol pueden proporcionar concentraciones adecuadas del fármaco en el árbol traqueobronquial, pero no hay razón para creer que el fármaco pudiera penetrar en el pulmón consolidado. Se reducen las densidades de *P. aeruginosa*[201,202] y disminuyen los marcadores inflamatorios con los aminoglucósidos inhalados, pero no se ha demostrado la eficacia del tratamiento de la neumonía por *P. aeruginosa* aguda en un ensayo controlado. El fármaco que suele recomendarse es tobramicina, 300 mg diarios mediante inhalación. Los pacientes con neumonía nosocomial pueden tener aislados de *P. aeruginosa* resistentes a muchos de los fármacos habituales, un problema que parece estar empeorando.

Infecciones crónicas de las vías respiratorias

P. aeruginosa es responsable de las infecciones crónicas de las vías respiratorias asociadas con numerosas enfermedades subyacentes o predisponentes, siendo la más prevalente la FQ, que se encuentra principalmente en poblaciones blancas. La descripción y el tratamiento de la infección por *P. aeruginosa* en esta enfermedad puede encontrarse en el capítulo 68. En algunas poblaciones asiáticas se ve un estado algo similar de colonización crónica con un comienzo temprano en la infancia en una enfermedad de etiología desconocida denominada panbronquiolitis crónica o difusa[176]. La enfermedad se describe con más frecuencia en Japón, pero no se limita a ese país. En esa enfermedad, al igual que en la FQ, hay una infección recidivante crónica por *P. aeruginosa*, caracterizada por un aumento de la producción de expectoración, fiebre e infiltrados pulmonares focales. Las cepas de *P. aeruginosa* aisladas de estos pacientes sufren el mismo tipo de conversión mucoide que las cepas de pacientes con FQ. Los pacientes con panbronquiolitis difusa responden clínicamente al tratamiento antipseudomónico, pero el microorganismo no se elimina. Sin embargo, se han hecho avances en su tratamiento con el uso a largo plazo de macrólidos[203], una clase de fármacos que no tienen actividad antibacteriana frente a *P. aeruginosa*, pero que se piensa que suprimen la respuesta inflamatoria[204] y quizá suprimen la producción de los factores de virulencia de *P. aeruginosa*[205]. Los agentes usados con más frecuencia han sido claritromicina y azitromicina.

P. aeruginosa puede ser uno de los microorganismos que colonizan bronquios dañados y que conducen a bronquiectasia, una enfermedad secundaria a múltiples causas en la que existen profundas anomalías estructurales de las vías respiratorias que dan como resultado el estancamiento de moco. Las cuestiones relacionadas con el tratamiento de *P. aeruginosa* en este contexto son menos claras. El microorganismo establece un estado de colonización crónica y no se elimina con los antibióticos. El comportamiento del microorganismo no difiere del que se observa en la FQ. El tratamiento se administra durante las exacerbaciones, pero su papel no se ha analizado de manera objetiva con respecto al efecto del tratamiento sobre el deterioro de la función pulmonar. La tobramicina en aerosol provoca una reducción de la carga bacteriana[202]. Los pacientes también pueden recibir un antibiótico β-lactámico antipseudomónico mediante inyección.

Infecciones óseas y articulares

P. aeruginosa no es una causa frecuente de infecciones óseas o articulares. Estas infecciones se producen al menos por tres mecanismos diferentes: bacteriemia, inoculación directa en el hueso y propagación desde una infección contigua. Se ha documentado bien que la bacteriemia causada por la inyección de drogas ilegales contaminadas o como resultado de endocarditis infecciosa en la población con adicción causa osteomielitis vertebral[206] y artritis de la articulación esternoclavicular[207]. Sin embargo, la bacteriemia por *P. aeruginosa* procedente de los pulmones, el tracto urinario u otros tejidos conduce en raras ocasiones a la afectación de localizaciones óseas, como los discos vertebrales o la columna vertebral, comparada con la frecuencia observada para *S. aureus*.

La presentación clínica de la osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* es más indolente que la de la osteomielitis estafilocócica. La duración de los síntomas en la población con adicción a drogas con osteomielitis vertebral es de semanas a meses. La fiebre no está presente de manera uniforme y cuando lo está, tiende a ser de grado bajo[206]. Puede haber sensibilidad suave en el lugar de afectación. La leucocitosis puede estar o no presente, pero el aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) es constante. Los hemocultivos suelen ser negativos a menos que haya endocarditis concomitante. Se ha informado de que las radiografías simples son normales en la admisión. Por tanto, cuando las radiografías son negativas, debería obtenerse una resonancia magnética (RM) para posibles drogadictos con síntomas que sugieren osteomielitis. El procedimiento diagnóstico apropiado una vez localizada la infección es inicialmente una biopsia o aspiración mediante aguja guiada mediante tomografía computarizada en casos en los que los hemocultivos son negativos. La biopsia abierta puede ser necesaria en algunos casos, ya que deben considerarse otras causas de osteomielitis en la enfermedad indolente en drogadictos cuyos hemocultivos y aspirados con aguja sean negativos. A pesar de que es infrecuente, la osteomielitis vertebral causada por *P. aeruginosa* también se ha observado en personas ancianas en las que se origina a partir de infecciones del tracto urinario[208]. La infección generalmente afecta a la región lumbosacra debido a que la columna lumbosacra y la pelvis comparten el drenaje venoso (plexo de Batson).

La artritis séptica esternoclavicular causada por *P. aeruginosa* se ve casi exclusivamente en adictos a drogas por vía intravenosa[207]. Puede aparecer con o sin endocarditis, pero no suele encontrarse una localización de infección primaria. La mayoría de las veces, la enfermedad es monoarticular; a veces se afecta la articulación esternocondral. Los pacientes se quejan generalmente de dolor torácico anterior sobre la articulación afectada y de restricción del movimiento del hombro ipsilateral. Suele haber inflamación sobre la articulación afectada. Los resultados de las pruebas de laboratorio son generalmente normales, pero la VSG está casi siempre aumentada. Las radiografías simples muestran afectación articular u ósea. Pueden ser necesarias biopsias para el diagnóstico, momento durante el cual puede realizarse el drenaje y el desbridamiento porque puede haber formación de abscesos y necrosis del cartílago, lo que requiere escisión o desbridamiento para la curación.

P. aeruginosa también puede afectar a la sínfisis pubiana en los drogadictos, pero la afectación de esta zona no se limita a esta población[209]. Se ha visto tras una cirugía pélvica y como complicación del cateterismo de la arteria femoral. Los pacientes presentan una variedad de síndromes dolorosos mal definidos que pueden afectar a la zona inferior del abdomen, las caderas, la ingle o muslos y los síntomas se agravan al caminar. Generalmente, hay sensibilidad muy intensa de la sínfisis pubiana, las radiografías pueden ser normales o patológicas, pero las exploraciones óseas suelen ser diagnósticas. Si no hay bacteriemia concomitante, debería realizarse en estos casos la biopsia o aspiración por aguja.

La osteomielitis por *Pseudomonas* del pie es una consecuencia frecuente de las heridas por punción a través de zapatillas de deporte. En muchos casos se ha encontrado el microorganismo entre las capas de las suelas de goma de las zapatillas de deporte[210,211]. Muchos de estos casos se observan en niños, pero la enfermedad también se ha visto en adultos[212]. La manifestación principal es dolor en el pie y puede haber celulitis superficial alrededor de la herida por punción y sensibilidad con la palpación profunda de la herida. Pueden estar afectados múltiples articulaciones o huesos del pie. Generalmente, los síntomas sistémicos están ausentes, los hemocultivos suelen ser negativos, pero la VSG tiende a ser elevada. Las radiografías pueden ser o no patológicas, pero la exploración ósea suele ser positiva, al igual que los estudios mediante RMN[213]. La aspiración con aguja suele ofrecer el diagnóstico. Además del tratamiento antibiótico, para el tratamiento de esta enfermedad se recomienda generalmente la cirugía sin demora con exploración de la trayectoria de punción de la uña y el desbridamiento de los huesos y cartílago afectados. Este cuadro es quizá la única forma de osteomielitis por *P. aeruginosa* en la que han tenido éxito ciclos de tratamiento cortos durante 2 semanas[214]. Es recomendable vigilar el tratamiento con mediciones de la VSG o de la proteína C reactiva, que pueden predecir el fallo del tratamiento.

Otra forma de osteomielitis por *P. aeruginosa*, a menudo denominada osteomielitis crónica contigua, es probablemente una mezcla de diferentes cuadros que tienen en común la infección ósea que se extiende desde una zona contigua infectada[206]. Puede estar implicada una infección de una fractura abierta o incluso una fractura cerrada tras un procedimiento quirúrgico contiguo al lugar de la fractura. Algunas de las apariciones más frecuentes se producen en el contexto de las úlceras por decúbito, pie diabético y úlceras isquémicas secundarias a enfermedad vascular periférica. En estas últimas situaciones en las que la úlcera ha sido crónica, suele haber una flora mixta, lo que dificulta determinar el papel de *P. aeruginosa*. Se han recomendado las biopsias óseas profundas, consideradas la prueba estándar para realizar un diagnóstico microbiológico[215], para determinar la causa de osteomielitis, pero no se hacen de forma habitual. Un cultivo puro de *P. aeruginosa* sería indicativo de una infección verdadera por *P. aeruginosa* dada su capacidad para infectar el hueso, pero esto es infrecuente a partir de cultivos de heridas. La RM para implicar al hueso en lugar de una afectación sencilla de tejidos blandos, seguida por una biopsia de hueso, estudios histológicos y cultivo pueden ser un medio para hacer un diagnóstico más seguro. Las determinaciones de la VSG son una ayuda considerable en el diagnóstico y tratamiento de la mayoría de las infecciones óseas agudas; sin embargo, en la osteomielitis crónica contigua, estas mediciones han sido menos fiables. Si la VSG está elevada, puede ser útil observar al paciente para determinar la afectación ósea, pero esto no se ve en la mayoría de los casos. El tratamiento de la osteomielitis contigua requiere o implica casi siempre cirugía para desbridar el tejido infectado o colonizado subyacente y para eliminar el hueso muerto.

Tratamiento de las infecciones óseas. Con la excepción de la osteomielitis tras heridas por punción que aparece principalmente en niños, el tratamiento antibiótico de la osteomielitis por *P. aeruginosa* es difícil. Las elecciones son el tratamiento con un único fármaco con un antibiótico β-lactámico antipseudomónico[216] o ciprofloxacino[217,218]. El éxito del ciprofloxacino en muchas formas de osteomielitis por *P. aeruginosa*, a pesar de las concentraciones séricas relativamente bajas con las dosis habituales usadas para tratar la osteomielitis (500 o 750 mg v.o. dos veces al día) y las bajas proporciones del área bajo la curva con respecto a la CMI, sugiere que puede haber factores específicos que permiten un tratamiento eficaz. Algunas razones pueden ser una baja densidad de microorganismos en la osteomielitis y quizá tasas de multiplicación bajas que permiten una menor selección de mutantes resistentes, pero lo más importante puede ser la buena penetración de este agente en el hueso. La enfermedad vertebral en los drogadictos se ha tratado con monoterapia, incluidos aminoglucósidos[206]. Sin embargo, se sugiere que los no aminoglucósidos se utilicen en dosis recomendadas máximas como agentes de primera línea durante al menos 4 semanas de tratamiento, mientras el aislado sea sensible al antibiótico. No se ha evaluado en los ensayos clínicos en humanos si las infecciones óseas por *P. aeruginosa* requieren tratamiento combinado. Sin embargo, si hay endocarditis acompañante, el tratamiento debería estar dirigido a esta enfermedad y esto puede cambiar la propuesta de tratamiento en cuanto a su duración o si debería utilizarse un único agente. La mayoría de las otras formas agudas de osteomielitis por *P. aeruginosa* pueden tratarse de manera similar. No se ha sometido a examen ninguna directriz. Puede iniciarse la terapia con antibióticos β-lactámicos en solitario y seguirse la respuesta clínica mediante la VSG. Si el paciente no responde, puede añadirse un segundo agente como un aminoglucósido. Alternativamente, puede empezarse el tratamiento con ciprofloxacino en el límite superior del intervalo de dosificación. El tratamiento suele durar de 4 a 6 semanas, pero se han tratado con éxito infecciones del pie con 750 mg dos veces al día de ciprofloxacino tomado por vía oral durante 14 días. La mayor parte de la información publicada sobre la infección ósea significativa recomienda hasta 6 meses de ciprofloxacino si se está usando este agente.

El tratamiento antibiótico para la osteomielitis crónica relacionada con *P. aeruginosa* es difícil, al igual que el tratamiento para todas las formas de osteomielitis crónica. En este contexto, pueden no ser

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

apropiadas las sugerencias establecidas para el tratamiento agudo. La cirugía desempeña un papel mucho mayor en la osteomielitis crónica con el fin de eliminar las zonas muertas y cicatrizadas en las que la penetración del antibiótico puede ser mala. La historia del tratamiento de este cuadro es la de una infección recidivante. El éxito de las fluoroquinolonas en el tratamiento de numerosas infecciones óseas por *P. aeruginosa* agudas y crónicas sugiere que puede ser útil en solitario o en combinación con otros agentes. Por tanto, una propuesta puede ser empezar el tratamiento en el caso de osteomielitis crónica con un antibiótico β-lactámico que se administra durante 4 semanas seguido de 4 a 6 meses de ciprofloxacino si el microorganismo es sensible. Sin embargo, la resistencia de *Pseudomonas* a ciprofloxacino ha aumentado de manera considerable en todo el mundo, lo que puede descartar su uso en muchas ocasiones. En estos casos, se sugiere un tratamiento inicial más agresivo con 2 semanas de una combinación de un antibiótico β-lactámico y un aminoglucósido seguido de 2 meses del β-lactámico en solitario. Si tras el desbridamiento está presente una VSG elevada, puede ser útil una medición para seguir al paciente con el fin de determinar la duración aproximada del tratamiento. Sin embargo, debería tenerse en cuenta que con independencia de si se administran antibióticos mediante inyección o por vía oral, existe una alta tasa de fracaso en las infecciones óseas crónicas, y muchas requieren un nuevo tratamiento.

Infecciones del sistema nervioso central

Las infecciones primarias del sistema nervioso central por *P. aeruginosa* son de una relativa rareza. La afectación es casi siempre secundaria a un procedimiento quirúrgico o un traumatismo craneoencefálico y ocasionalmente bacteriemia[219]. Los cuadros que se ven con mayor frecuencia son meningitis postoperatoria o postraumática y ocasionalmente infecciones subdurales o epidurales que se deben a contaminación de estas zonas. También se ha descrito la enfermedad embólica a partir de endocarditis en adictos a drogas por vía intravenosa que conducen a abscesos cerebrales. El perfil del líquido cefalorraquídeo (LCR) de la meningitis por *P. aeruginosa* no difiere del de una meningitis piogénica. El tratamiento de este cuadro es difícil; se dispone de poca información publicada[220-222] y no se han llevado a cabo ensayos controlados en humanos como para otras formas de meningitis. Sin embargo, se aplican los principios generales implicados en el tratamiento de la meningitis, es decir, la necesidad de altas dosis de agentes bactericidas con el fin de alcanzar altas concentraciones en el LCR.

El agente del que se ha publicado alguna experiencia en la meningitis por *P. aeruginosa* es la ceftazidima[220-222], pero también se han usado con éxito otros agentes β-lactámicos antipseudomónicos que consiguen altas concentraciones en el LCR como la cefepima y el meropenem. La tendencia a desarrollar fácilmente resistencia a imipenem y su neurotoxicidad a altas dosis descartaría el uso de este agente como tratamiento de primera línea. También podría considerarse el aztreonam, que se ha utilizado con éxito en el tratamiento de meningitis por gramnegativos, si el aislado fuera sensible. En casos aislados, también se ha usado ciprofloxacino[223], pero hay poca experiencia clínica como para sugerir que pueda usarse como un agente de primera línea teniendo en cuenta la limitada penetración en el LCR y el posible desarrollo de resistencia. Algunos informes han usado aminoglucósidos en combinación con agentes β-lactámicos, pero su necesidad no se ha probado a menos que se trate de un microorganismo resistente a β-lactámicos, en cuyo caso la administración intratecal o intraventricular de aminoglucósidos puede ser necesaria para una actividad óptima (v. cap. 84).

Se ha descrito que la duración del tratamiento para la meningitis por *Pseudomonas* es como mínimo de 2 semanas. Se ha observado recidiva incluso después de 2 semanas de dosis máxima de ceftazidima y meropenem. La mejor guía para ajustar la duración del tratamiento puede ser una tendencia inicial a la normalización del perfil del LCR. La eliminación de cualquier cuerpo extraño como tubos de ventriculostomía e injertos durales es obligatoria para un tratamiento con éxito. Casos tratados aparentemente con éxito también puede recidivar y requerir un nuevo tratamiento. En estos casos también es obligatorio volver a analizar los aislados en el laboratorio de microbiología para confirmar que siguen siendo sensibles al antibiótico que se está utilizando, ya que la recidiva puede deberse al desarrollo del fármaco.

Otras formas de infección del sistema nervioso central por *P. aeruginosa* como abscesos cerebrales y empiemas epidurales y subdurales requieren generalmente drenaje quirúrgico además de antibióticos. La duración del tratamiento para estas infecciones de espacios cerrados depende de una variedad de factores que incluye un drenaje adecuado. El tiempo se deja al juicio clínico, pero requieren al menos 2 semanas de tratamiento.

Infecciones oculares

Las infecciones oculares por *P. aeruginosa* se deben a inoculación directa en el tejido relacionada con traumatismo o lesión superficial causada por las lentes de contacto. La bacteriemia también es una causa rara de endoftalmitis. Las infecciones oculares por *P. aeruginosa* pueden ser extremadamente devastadoras y conducir rápidamente a la pérdida de visión. La queratitis es el tipo más frecuente de enfermedad observada y está bien establecida su asociación con el uso de lentes de contacto, especialmente las lentes de larga duración (v. cap. 111)[224,225]. Sin embargo, cualquier forma de traumatismo puede predisponer a este tipo de infección, incluida la cirugía y las quemaduras. También han aparecido casos en pacientes intubados[226], cuyos ojos se secaron y ulceraron probablemente y después se contaminaron por *P. aeruginosa* del entorno. Parece que el requisito de lesión de la superficie de la córnea que conduce a la adhesión del microorganismo es absoluto, ya que la enfermedad no puede producirse en animales sin lesión de la córnea, y los casos en humanos siempre aparecen en el contexto de una lesión de la córnea. La queratitis puede presentar una progresión lenta o rápida, pero la descripción clásica es la de una enfermedad que progresa durante 48 horas conduciendo a la afectación de toda la córnea con opacificación y a veces perforación. La queratitis por *P. aeruginosa* debería considerarse una urgencia médica debido a la rapidez con la que puede progresar y conducir a la pérdida de visión. Las lesiones oculares deben rasparse y los raspados deben teñirse con la tinción de Gram y cultivarse. Si se ven bacilos gramnegativos, el paciente debería tratarse como si *P. aeruginosa* estuviera presente hasta que se informe de los resultados del cultivo. El tratamiento habitual para la queratitis son los antibióticos tópicos. Se recomiendan preparaciones reforzadas de aminoglucósidos o fluoroquinolonas. En los casos en los que la afectación es extensa, puede administrarse ceftazidima o gentamicina mediante inyección subconjuntival.

La endoftalmitis por *P. aeruginosa* es una de las infecciones por *P. aeruginosa* más temida. La pérdida de visión y una agudeza visual muy reducida son el pronóstico más frecuente en estas infecciones[20]. Este cuadro puede deberse a lesiones penetrantes, cirugía, perforación de una úlcera corneal o diseminación a partir de bacteriemia. La enfermedad es fulminante con dolor grave, quemosis, reducción de la agudeza visual, uveítis anterior, afectación vítrea y panoftalmitis. El tratamiento de estas infecciones incluye antibióticos sistémicos a altas dosis para conseguir mejores concentraciones en el ojo, así como antibióticos intravítreos. La ceftazidima ha sido el antibiótico utilizado más frecuentemente para este cuadro, pero se ha escrito poco sobre los resultados. Su penetración en el vítreo es excelente[227]. También se inyectan aminoglucósidos por vía subconjuntival y por vía intraocular y a veces se administran por vía intravenosa. Suele realizarse cirugía complementaria para eliminar el vítreo infectado.

P. aeruginosa también causa numerosas infecciones oculares poco frecuentes, que incluyen la celulitis orbitaria en pacientes neutropénicos[228] y necrosis gangrenosa de los párpados[229], ambas debidas a bacteriemia.

Infecciones de los oídos

Las infecciones por *P. aeruginosa* de los oídos varían desde la otitis leve del nadador, que se observa en niños, a la supuración persistente crónica de los oídos, hasta las infecciones graves posiblemente mortales que conducen a secuelas neurológicas o incluso la muerte. La otitis del nadador se observa habitualmente en niños y se debe a la infección de la piel húmeda macerada del conducto auditivo externo. Probablemente la fuente del microorganismo es una piscina con poco cloro[230]. La historia natural de la mayoría de estos casos es la resolución sin secuelas, pero en algunos pacientes aparece una supuración crónica. Los pabellones auriculares pueden estar sensibles cuando se estiran y el conducto auditivo puede presentar sensibilidad con

presencia de un exudado. El tratamiento de este cuadro utiliza antibióticos tópicos (soluciones óticas). Lo más frecuente es utilizar soluciones que contienen aminoglucósidos. Las recidivas son frecuentes y pueden conducir a supuración crónica de los oídos que puede requerir tratamiento tópico más intenso. El tratamiento de estos casos se describe en el capítulo 57.

La forma más temida de infección por *Pseudomonas* que afecta al oído ha recibido varios nombres, dos de los cuales, otitis externa maligna y otitis externa necrosante, se utilizan actualmente para el mismo cuadro. Esta enfermedad se describió en un principio en pacientes ancianos diabéticos[231], en los que siguen apareciendo la mayoría de los casos. Sin embargo, la enfermedad no se limita a esta población y se ha descrito en pacientes con SIDA[232,233] y en ancianos sin diabetes subyacente o compromiso inmunitario. Se cree que la patogenia empieza con infección del conducto auditivo con penetración en el cartílago que rodea el conducto auditivo externo y posible extensión al oído medio, celdas aéreas mastoideas y hueso temporal[234]. Aparece parálisis facial cuando se afecta el séptimo nervio craneal a medida que discurre a través de la pared medial del oído medio. La extensión a la articulación temporomandibular puede causar dolor en la masticación. La extensión a la pirámide petrosa puede causar el síndrome de Gradenigo, con paresias de los nervios craneales quinto y sexto. Las complicaciones más graves aparecen con la extensión adicional de la infección, que ocasiona trombosis en los senos venosos del cerebro, incluido el seno sigmoideo (transverso) contiguo a las celdas aéreas mastoideas, y el seno cavernoso, contiguo a la pirámide petrosa. También puede ocasionar trombosis de la arteria carotídea con subsiguiente infarto cerebral. La infección puede atravesar al otro lado del cráneo e incluso afectar a los nervios craneales contralaterales.

La presentación clínica suele ser la disminución de la audición y el dolor de oído, que puede ser grave y lacerante sin supuración[234]. Algunos pacientes presentan un exudado. Estos síntomas en un paciente anciano diabético deben hacer pensar en el fantasma de la otitis externa maligna hasta que se pruebe lo contrario. La parálisis facial puede aparecer en la fase inicial. El pabellón auricular es normalmente doloroso cuando se tira y el conducto externo puede ser sensible a la presión. El conducto auditivo muestra casi siempre signos de inflamación con eritema, tejido de granulación y exudado. La membrana timpánica, si se visualiza, puede ser normal o estar rota. También puede haber sensibilidad a la presión delante del trago, extendiéndose incluso a la articulación temporomandibular y apófisis mastoidea. Los síntomas sistémicos, como fiebre, aparecen en una pequeña minoría de pacientes.

El diagnóstico se facilita si hay un alto índice de sospecha en pacientes diabéticos y pacientes con SIDA. En casos menos graves en individuos no comprometidos, es necesario hacer la distinción entre otitis externa habitual y otitis externa maligna, ya que la primera es mucho más frecuente. Suele encontrarse *P. aeruginosa* en el conducto auditivo si los pacientes no han recibido tratamiento tópico o parenteral. Con fines prácticos, esta enfermedad puede considerarse específica de *P. aeruginosa*, pero se ha descrito que es causada en raras ocasiones por hongos[235] y *S. aureus*. La VSG está elevada de manera constante en el intervalo de 100 mm/h o más. El diagnóstico se realiza fácilmente basándose en la clínica en los casos más graves, pero la prueba de referencia puede ser una exploración ósea con tecnecio 99 positiva[236] en un paciente con otitis externa junto con crecimiento de *P. aeruginosa* a partir del exudado del oído. Incluso en los pacientes diabéticos en los que no crece *P. aeruginosa*, una exploración ósea positiva con tecnecio 99 sería una prueba presuntiva de la existencia de esta enfermedad y obtener una biopsia o iniciar tratamiento empírico. La RM puede demostrar inflamación del hueso temporal. Tanto la RM como la tomografía computarizada pueden mostrar líquido en el oído medio y en las celdas mastoideas[237].

Otra forma menos entendida de la infección ótica por *P. aeruginosa* es la supuración crónica del oído medio, denominada otitis media crónica supurativa. *P. aeruginosa* se aísla de un elevado porcentaje de estos oídos medios que supuran. A menudo está en cultivo mixto, pero en alrededor del 30% de los casos es el único microorganismo aislado de los cultivos aeróbicos. No está clara la patogenia de esta enfermedad. Es posible que empiece con otitis externa similar a la otitis del nadador y después haya afectación del oído medio seguida de mastoiditis crónica. Los antibióticos tópicos[238-240] se han utilizado con éxito al principio del curso de la enfermedad. También se ha informado de tasas muy altas de éxito con ceftazidima intravenosa[240]. En la actualidad, el tratamiento es principalmente médico en ausencia de colesteatomas.

Las infecciones por *Pseudomonas* del oído han sido debidas a prácticas de perforación del cartílago de la oreja (no del lóbulo de la oreja) cuando se han utilizado soluciones de limpieza contaminadas. La infección ha dado lugar a diversos problemas de tipo estético en el pabellón auricular en los casos en los que se ha retrasado el tratamiento frente a *Pseudomonas*.

Tratamiento de las infecciones de los oídos. El tratamiento de la otitis externa maligna ha sufrido cambios significativos desde que lo describió por primera vez Chandler en 1968[231]. La cirugía extensa se consideró necesaria. En la actualidad, la propuesta parece ser el desbridamiento del conducto auditivo que incluye cualquier cartílago con tejido necrótico y hueso adyacente, en lugar del desbridamiento extenso del hueso o la descompresión del nervio facial. Este cambio puede deberse al reconocimiento más temprano de esta enfermedad antes de que haya más afectación por extensión[240]. El tratamiento con un único fármaco, normalmente ceftazidima[241] o ciprofloxacino[242], ha tenido éxito. Sin embargo, también puede usarse cefepima en lugar de ceftazidima. La duración generalmente recomendada del tratamiento es de 6 semanas cuando se utilizan β-lactámicos. Se ha utilizado ciprofloxacino oral durante períodos variables de tiempo de 8 semanas a 6 meses. No hay datos comparativos sobre las tasas de recidiva entre el tratamiento con β-lactámicos y ciprofloxacino, pero las recidivas pueden aparecer hasta un año después de completar el tratamiento, normalmente anunciadas por el regreso del dolor. Se han utilizado las mediciones en serie de la VSG para seguir el progreso del tratamiento y para seleccionar un criterio de valoración durante la duración del tratamiento. Una advertencia es el aumento de la resistencia a ciprofloxacino, lo que sugiere que el ciprofloxacino empírico puede estar perdiendo eficacia[243].

Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario por *P. aeruginosa* generalmente aparecen como complicación de la presencia de un cuerpo extraño como un cálculo, endoprótesis o catéter en el tracto urinario o la presencia de una obstrucción dentro del sistema genitourinario o después de instrumentación o cirugía en el tracto urinario. Los pacientes parapléjicos presentan un riesgo elevado de infecciones del tracto urinario por *P. aeruginosa* (v. cap. 304), y el uso frecuente de antibióticos en este contexto puede seleccionar a este microorganismo. A pesar de la relación entre lesiones obstructivas e infecciones del tracto urinario por *P. aeruginosa*, ha habido descripciones de infecciones del tracto urinario por *P. aeruginosa* en niños no hospitalizados[244] sin cálculos u obstrucción evidente. Uno de los aspectos más importantes de las infecciones del tracto urinario por *P. aeruginosa* es que sirven con frecuencia como fuente para bacteriemia por *P. aeruginosa* mediante infección ascendente.

La mayoría de las infecciones del tracto urinario por *P. aeruginosa* entran dentro de la categoría de infecciones complicadas del tracto urinario, en las que el tratamiento es más prolongado que el ciclo habitual recomendado para la cistitis. No existen datos reales comparativos sobre los tratamientos adecuados porque estos casos se agrupan con otros casos de infecciones complicadas del tracto urinario en los ensayos clínicos. Sin embargo, pueden deducirse de la experiencia clínica determinadas pautas para prevenir las recidivas. Si es posible, deberían eliminarse las sondas Foley, las endoprótesis o los cálculos para prevenir la recidiva. Es preferible una cateterización intermitente a mantener una sonda Foley. Generalmente, basta con 7-10 días de tratamiento antibiótico, con un máximo de 2 semanas para la pielonefritis. El absceso renal o la bacteriemia causados por *P. aeruginosa* requieren un ciclo más largo de tratamiento. Los β-lactámicos antipseudomónicos, el ciprofloxacino, el levofloxacino y los aminoglucósidos administrados una vez al día son igual de aceptables, dadas sus concentraciones normalmente altas de excreción urinaria. Antibióticos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

alternativos que pueden usarse para el tratamiento oral de las infecciones del tracto urinario por *P. aeruginosa* incluyen la doxiciclina a la cual muchas cepas son sensibles, y en casos de resistencia a múltiples antibióticos o en pacientes con flujo urinario muy bajo, puede ser útil la irrigación de la vejiga con ácido acético al 0,25%. La recidiva es frecuente y puede deberse no a resistencia al antibiótico, sino a factores del huésped.

Infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, incluidas las quemaduras

P. aeruginosa causa ectima gangrenoso en pacientes neutropénicos, un cuadro descrito anteriormente en este capítulo[245,246]. También puede aparecer infección secundaria de úlceras crónicas de la piel o quemaduras (v. más adelante). La maceración de la piel normal, como cuando se pone a remojo en un baño caliente, puede conducir a infección superficial[37,247].

En la actualidad se han descrito en detalle la foliculitis y otras lesiones papulares o vesiculares relacionadas con *P. aeruginosa*, denominadas en conjunto dermatitis[248,249]. Los brotes múltiples se han relacionado con baños de hidromasaje, balnearios y piscinas. Un brote nosocomial se relacionó con una piscina de hidroterapia contaminada en un hospital y otro con un suministro de agua contaminada también en un hospital. Por tanto, es esencial el control del crecimiento de este microorganismo en los hogares o entornos de recreo mediante la cloración adecuada del agua, comparable con el control comúnmente llevado a cabo en los hospitales. Además de los síndromes de dermatitis, el agua contaminada ha producido neumonía necrosante[198] e incluso ectima gangrenoso en pacientes neutropénicos[250] y en dos niños aparentemente sanos[251]. Sin embargo, debería indicarse que la mayoría de los casos de foliculitis en baños calientes son autolimitados y no requieren ninguna forma específica de tratamiento aparte de evitar la exposición a la fuente contaminada de agua.

Las infecciones de heridas por quemadura por *P. aeruginosa* constituyeron uno de los problemas más significativos causados por este microorganismo durante las décadas de 1960 y 1970 (v. cap. 318). Un cuadro clínico específico de sepsis, con recuentos altos de colonias de *P. aeruginosa* que superaban los 10^5 microorganismos por gramo de tejido, era la característica definitoria. Los pacientes tenían generalmente una formación progresiva de una escara necrótica negra con un cuadro de sepsis, con o sin bacteriemia. La aparición de sepsis por *P. aeruginosa* en las heridas por quemadura no parece ser tan frecuente como se notificaba en el pasado[252], cuando hasta un 10% de los pacientes con quemaduras tenían sepsis por *P. aeruginosa*. En un gran estudio más reciente de más de 1.400 pacientes quemados, la sepsis por *P. aeruginosa* apareció sólo en alrededor del 1% de los pacientes[184]. Sin embargo, el microorganismo sigue siendo un aislado importante de las heridas por quemadura[185]. El tratamiento inicial quirúrgico y el reconocimiento de que la hidroterapia[185] puede ser una fuente frecuente de infección, pueden haber contribuido a reducir la aparición de sepsis en heridas por quemadura, al menos en los países desarrollados. Normalmente, la sepsis de heridas por quemadura causada por *P. aeruginosa* seguía a la invasión de la escara de la quemadura[253], alcanzando el crecimiento bacteriano altas densidades seguidas de invasión en los tejidos subcutáneos. A partir de ahí, las bacterias se diseminaban a lo largo de los tabiques fibrosos al interior de los vasos linfáticos y también invadían los vasos sanguíneos provocando bacteriemia. Los pacientes muestran todas las manifestaciones típicas de la sepsis, que deben ser reconocidas como tales y diferenciarse del «síndrome de respuesta inflamatoria sistémica» que aparece como resultado de la lesión térmica. Debe realizarse el diagnóstico mediante hemocultivos o mediante el cuadro clínico patognomónico de una lesión por quemadura en expansión relacionada con la infección por *P. aeruginosa*. Antes de la bacteriemia pueden estar presentes las manifestaciones sistémicas de sepsis relacionadas más probablemente con la liberación de citocinas. Se ha informado de que los cultivos cuantitativos de la herida que muestran más de 10^5 microorganismos de *P. aeruginosa* por gramo de tejido quemado[185] se correlacionan con la presencia de sepsis de herida por quemadura, pero la imprecisión de estos cultivos ha conducido a una menor confianza en los cultivos cuantitativos como un medio de diagnóstico. Los médicos confían ahora en el aislamiento de *P. aeruginosa* de las heridas o la sangre en presencia de un cuadro de sepsis al diagnosticar sepsis de herida por quemadura causada por *P. aeruginosa*.

Tratamiento de las heridas por quemadura infectadas por *Pseudomonas aeruginosa*. El tratamiento de las heridas por quemadura infectadas por *P. aeruginosa* es tanto quirúrgico como médico. Se requiere desbridamiento extenso de la escara colonizada o del tejido necrótico. El principio general es reducir el recuento de microorganismos que probablemente disminuiría la respuesta a la sepsis, pero también reduciría el riesgo de desarrollar resistencia durante el tratamiento, dada la carga microbiana extremadamente alta de estas heridas. En la actualidad, la sepsis verdadera de heridas por quemadura relacionada con *P. aeruginosa* se trata probablemente mejor con una combinación de antibióticos. Hay escasa bibliografía sobre la monoterapia con ceftazidima, pero la dosis recomendada es de 6 g/día[254]. Puede aplicarse la misma dosis para la cefepima. Puede no ser aconsejable el uso de imipenem como monoterapia basándose en un único estudio en quemados en el que apareció un desarrollo rápido de resistencia[255] y lo que se conoce sobre desarrollo de resistencias frente a este agente en áreas en las que hay un elevado recuento de *P. aeruginosa*. La colonización inicial por *P. aeruginosa* de las heridas por quemadura se ha tratado mediante la aplicación de agentes tópicos, como sulfadiazina de plata y acetato de mafenida[256]. Esto se hace para intentar reducir el recuento de microorganismo en la escara de la quemadura y para tratar la infección local.

Infecciones endovasculares

P. aeruginosa puede causar infecciones endovasculares, incluida endocarditis infecciosa[21,257]. En adictos a drogas por vía intravenosa, la fuente es normalmente la parafernalia contaminada o las drogas ilegales[258]. Se ha informado de que este microorganismo causa endocarditis de las válvulas protésicas. La endocarditis por *P. aeruginosa* en válvulas cardíacas nativas se ha descrito en regiones especiales, probablemente debido a contaminación local de drogas ilegales. Un brote específico causado por el serotipo O11 entre usuarios de pentazocina[259] y tripelenamina se debió probablemente a una fuente común de contaminación bien en los agentes, bien en la preparación para la inyección. No se han informado de brotes desde la década de 1980, aunque indudablemente ocurren. No se piensa que la patogenia de esta enfermedad sea diferente de la de otras formas de endocarditis. La lesión previa de las válvulas nativas causada por la inyección de material extraño como talco o fibras sirve probablemente como nido para la adherencia bacteriana a la válvula cardíaca. Parece que este microorganismo tiene una gran afinidad por el endocardio y dicha afinidad aumenta tras la lesión.

Las manifestaciones de la endocarditis por *P. aeruginosa* se parecen a aquellas de otras formas de endocarditis aguda en drogadictos, excepto porque parece que son más indolentes que las de *S. aureus*. La mayoría de los casos aparecen como enfermedad del lado derecho tal como se esperaría por la etiología postulada de lesión del lado derecho del corazón causada por inoculación de la circulación venosa, seguida de adhesión bacteriana. Aunque la mayor parte de la enfermedad afecta al lado derecho del corazón, la afectación del lado izquierdo no es infrecuente y la enfermedad multivalvular es común. La fiebre es una manifestación frecuente, y la afectación pulmonar se produce por embolización séptica a los pulmones. Por tanto, los pacientes también pueden quejarse de dolor torácico y presentar hemoptisis. La afectación del lado izquierdo del corazón puede producir signos de insuficiencia cardíaca, embolización sistémica y afectación cardíaca local con abscesos del seno de Valsalva y defectos de la conducción. Las manifestaciones cutáneas son raras en esta enfermedad, y no se observa ectima gangrenoso en endocarditis por *P. aeruginosa*.

No hay síntomas o signos patognomónicos de endocarditis causada por *P. aeruginosa*. El diagnóstico se realiza mediante hemocultivos junto con signos clínicos de endocarditis. Deben excluirse otras causas de bacteriemia por *P. aeruginosa;* en raras ocasiones, puede encontrarse infección de una prótesis o de un catéter vascular implantado que conduce a endocarditis. La bacteriemia o la osteomielitis por *P. aeruginosa* en un individuo drogadicto o sano en ausencia de cirugía, traumatismo o una úlcera crónica debería desencadenar una búsqueda de un foco endovascular. Ha sido infrecuente encontrar endocarditis por *P. aeruginosa* como complicación de bacteriemia nosocomial, a pesar de la predilección notificada de este microorganismo por las válvulas cardíacas.

Tratamiento de las infecciones endovasculares. Nunca se ha sometido a un ensayo controlado el tratamiento de endocarditis por *P. aeruginosa*. Ha sido frecuente usar combinaciones sinérgicas de antibióticos frente a *P. aeruginosa* por varias razones, incluido el papel que se ha demostrado que desempeña la sinergia en el tratamiento de algunas formas de endocarditis y el desarrollo de resistencia durante el tratamiento con un agente β-lactámico antipseudomónico en solitario durante el tratamiento de la endocarditis por *P. aeruginosa*. En modelos animales, se desarrolló resistencia tanto a los aminoglucósidos como a la ceftazidima[260]; no obstante, es el tratamiento habitual.

No está claro cuál es el mejor tratamiento combinado, ya que todas las combinaciones han fallado con algunas raras excepciones[261]. Se informó de que una combinación de tres fármacos con un β-lactámico, aminoglucósido y rifampina evitó algunos de los fracasos que aparecieron con el tratamiento combinado, pero no se han publicado estudios adicionales. Una combinación de meropenem y tobramicina[262] tuvo éxito en el tratamiento de un caso de endocarditis del lado izquierdo por *P. aeruginosa* y merece tenerla en cuenta porque el meropenem no es sensible a la β-lactamasa cromosómica de *P. aeruginosa* y no entra a través de la misma proteína porina que produce el rápido desarrollo de resistencia a imipenem. No se ha publicado información sobre la eficacia de la cefalosporina antipseudomónica cefepima en las infecciones endovasculares. Una posible diferencia entre este agente y las cefalosporinas más antiguas puede ser la falta de selección de los mutantes de *ampC* de *P. aeruginosa*. Sin embargo, dada la alta densidad de este microorganismo en las vegetaciones, pueden seguir apareciendo otros mutantes y producir resistencia al fármaco. Otros agentes antibacterianos que se han mostrado prometedores en modelos animales incluyen ciprofloxacino, pero faltan datos en humanos. Se ha usado con éxito ciprofloxacino para la supresión a largo plazo de la infección por *P. aeruginosa* de una válvula cardíaca protésica[263]. Una característica común a todos los tratamientos antibióticos de la endocarditis por *P. aeruginosa* es la posibilidad de que el organismo del paciente se haga resistente al tratamiento aunque haya esterilización inicial de la circulación sanguínea. La resistencia se debe a una variedad de razones que son específicas de este microorganismo y de la naturaleza de la enfermedad con densidades microbianas muy altas en las vegetaciones que permiten la selección de mutantes resistentes naturales a partir de esta gran población de bacterias.

Los casos de endocarditis por *P. aeruginosa* pueden recidivar a menudo con microorganismos resistentes, lo que sugiere la necesidad de tratamiento quirúrgico complementario. El momento del tratamiento quirúrgico viene determinado probablemente por la localización de las válvulas cardíacas afectadas. El varón joven medio con endocarditis del lado derecho puede sobrevivir con una válvula tricuspídea incompetente en casos de fallo del tratamiento o de destrucción valvular; por eso, la decisión para una cirugía muy temprana no es determinante a menos que las complicaciones como enfermedad embólica a los pulmones continúen durante el tratamiento. Cuando se realiza la cirugía, la elección del procedimiento quirúrgico es fundamental, ya que la inserción de la válvula protésica no ha tenido éxito. Para la endocarditis tricuspídea, la valvectomía puede ser la cirugía de elección[264]. La enfermedad en el lado izquierdo del corazón[265], primaria o tras recidiva, puede requerir cirugía inicial debido a la amenaza de descompensación cardíaca, en especial por la tasa elevada de fallo del tratamiento antibiótico. Las directrices para el momento de la cirugía para este último grupo se basan en el comportamiento de otras formas de endocarditis. El fallo para esterilizar el torrente sanguíneo tras 1-2 semanas de antibióticos, la aparición continua de émbolos principales y la insuficiencia cardíaca creciente, al igual que otras formas de endocarditis, serían algunas de las consideraciones. Los pacientes cuyo tratamiento primario tuvo éxito aparentemente, pero que tienen recidivas de la infección, también deberían recibir una sustitución valvular debido a la alta probabilidad de resistencia bacteriana frente a los antibióticos usados.

Infecciones por Pseudomonas aeruginosa *en la neutropenia febril*

P. aeruginosa ocupa un lugar histórico en la neutropenia febril como el microorganismo frente al que siempre debe incluirse cobertura empírica. Este dogma se debe a las observaciones en la década de 1960 y la de 1970 que mostraron una elevada mortalidad causada por este microorganismo, así como su aparición frecuente en estos pacientes. Actualmente, parece que el microorganismo no es tan común en pacientes neutropénicos como lo era entonces. Sin embargo, la importancia de la infección por *P. aeruginosa* en los pacientes neutropénicos no ha disminuido, ya que cuando causa bacteriemia, la mortalidad tiene probabilidades de ser elevada si la infección no se trata adecuadamente mediante tratamiento empírico. En algunas partes del mundo, *P. aeruginosa* sigue siendo un problema significativo en los pacientes neutropénicos y es responsable de la mayor proporción de las infecciones causadas por un único microorganismo. Por ejemplo, en estudios del subcontinente indio, *P. aeruginosa* era responsable del 28% de las infecciones documentadas en 499 pacientes neutropénicos[266] y constituyó el 31% de los patógenos en otro estudio[267]. En un amplio estudio en Japón sobre infecciones en pacientes con leucemia, *P. aeruginosa* era la causa documentada con más frecuencia de infección bacteriana[268]. En estudios en América del Norte, el norte de Europa y Australia, la aparición de bacteriemia por *P. aeruginosa* en el marco de neutropenia febril es bastante variable. En una revisión de 97 informes desde 1987 hasta 1994, se informó de que la incidencia era del 1% al 2,5% entre pacientes con neutropenia febril tratados empíricamente y del 5% al 12% entre infecciones documentadas por microbiología. Por tanto, la aparición de bacteriemia por *P. aeruginosa* puede verse influida por la geografía y quizá por el clima y seguramente por el hecho de si se usa profilaxis antibiótica.

Los síndromes clínicos históricos en pacientes con neutropenia febril eran bacteriemia, neumonía e infecciones de los tejidos blandos que se manifestaban principalmente como ectima gangrenoso. Por razones que permanecen sin aclararse, la aparición de neumonía por *P. aeruginosa* en estos pacientes ha disminuido mucho. No se ha estudiado si esto se debe al uso de profilaxis antibiótica o a mejores métodos de control de la infección en unidades de hematología. Se sigue pensando que *P. aeruginosa* causa la mayor mortalidad entre las infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia febril, pero los datos sobre mortalidad notificados muestran una amplia variabilidad que oscila desde el 5% en la bacteriemia con un único agente hasta el 50% como parte de una bacteriemia polimicrobiana. Muchos estudios han informado de mejoras en la tasa de respuesta al tratamiento antibiótico. Estudios del centro oncológico M. D. Anderson que incluyen un gran número de casos de bacteriemia por *P. aeruginosa,* mostraron una mejoría con respecto a la tasa de respuesta histórica del 60% al 80%[70]. Otro estudio con 127 pacientes demostró una reducción de la mortalidad del 71% al 25% con la introducción de ceftazidima e imipenem.

Tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con neutropenia febril. Las directrices de la IDSA sobre el tratamiento de fiebre y neutropenia[190] recomiendan el uso de β-lactámicos antipseudomónicos como cefepima, ceftazidima o un carbapenem tanto en solitario como en combinación con un aminoglucósido. Alternativamente, si se prefiere, puede utilizarse una penicilina antipseudomónica como la piperacilina, en combinación con un aminoglucósido. La duración del tratamiento requerido no se ha analizado rigurosamente; por tanto, se recomienda el tratamiento durante la duración del episodio neutropénico. Deberían utilizarse dosis máximas de antibióticos β-lactámicos antipseudomónicos para el tratamiento de la bacteriemia por *P. aeruginosa* en la neutropenia febril porque están ausentes las defensas normales del huésped, los neutrófilos, frente a este microorganismo. La continuación o no de la incidencia relativamente baja de bacteriemia por *P. aeruginosa* en el mundo desarrollado depende probablemente, al menos en parte, de la duración y elección de los antibióticos profilácticos.

Infecciones por Pseudomonas aeruginosa *en el SIDA*

Las infecciones por *P. aeruginosa* en el SIDA se observaron antes de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Estas infecciones se adquieren en la comunidad y también son nosocomiales, pero desde la aparición del TARGA la mayoría parecen ser adquiridas en la comunidad. Desde la introducción de los inhibidores de las proteasas, las infecciones por *P. aeruginosa* en

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pacientes con SIDA han disminuido su frecuencia, pero siguen ocurriendo, especialmente la sinusitis. Es más probable que se desarrollen en pacientes cuya enfermedad no está bajo el control de los agentes antirretrovirales o cuyo tratamiento ha fracasado, e incluso pueden ser la presentación inicial de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En un principio se pensó que la aparición de infecciones por *P. aeruginosa* en paciente con SIDA se debía a la neutropenia, pero muchos de estos pacientes no eran neutropénicos desde el punto de vista cuantitativo[269], lo que sugiere un papel de las células T en la defensa frente a este microorganismo. Esta observación también sugiere que los neutrófilos de pacientes con SIDA pueden presentar defectos cualitativos. Los factores de riesgo para estas infecciones en el contexto nosocomial no difieren de aquellos de otros pacientes, pero los recuentos bajos de CD4 desempeñan un papel en la capacidad de los pacientes con SIDA para contener las infecciones por *P. aeruginosa*. Se observa bacteriemia[270], que complica generalmente la neumonía o sinusitis. También se ha visto una variedad de otras infecciones por *P. aeruginosa* en los pacientes con SIDA, incluidas las infecciones asociadas a catéter en el contexto nosocomial, infecciones cutáneas incluido el ectima gangrenoso, abscesos infrecuentes en diferentes localizaciones[271], otitis externas que incluyen la otitis externa maligna (v. cap. 57)[232,233] y celulitis orbitaria[272].

La presentación clínica del paciente con SIDA con infección por *Pseudomonas* destaca por su «no gravedad», aunque la infección pueda ser, sin embargo, mortal. Esto es válido especialmente para la neumonía y bacteriemia. Los pacientes con bacteriemia pueden tener sólo febrícula y raramente se presentan con ectima gangrenoso. La aparición de bacteriemia puede ser un aviso de enfermedad subyacente en otra localización, a menudo neumonía o sinusitis[273]. Puede aparecer bacteriemia aislada y se supone que su origen es la piel, con foliculitis o celulitis posiblemente relacionada con la exposición a fuentes acuosas contaminadas, como un baño caliente. La neumonía con o sin bacteriemia es quizá el tipo más frecuente de infección por *P. aeruginosa* visto en pacientes con SIDA[270,273]. Los pacientes con neumonía pueden presentar los signos y síntomas clínicos clásicos de neumonía como fiebre, tos productiva y dolor torácico. Las infecciones pueden ser lobulares o multilobulares sin predisposición por ninguna localización específica. Sin embargo, la característica más destacada es la frecuencia con la que aparece enfermedad cavitaria. *P. aeruginosa*, *Nocardia asteroides* y *Rhodococcus equi* se encuentran dentro de las causas bacterianas más frecuentes de enfermedad pulmonar cavitaria en el SIDA[274].

El tratamiento de estas infecciones se asocia con una incidencia relativamente alta de recidivas. La mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar presentan recidivas tras el tratamiento, a menos que se administre tratamiento antibiótico supresor. Lo mismo es válido para la bacteriemia y la sinusitis por *P. aeruginosa*. Aunque se ha descrito frecuentemente esta tendencia a recidivar en la bibliografía de América del Norte[269], un estudio europeo indica que se está viendo con menos frecuencia[270]. El tratamiento para cualquiera de estas enfermedades en el SIDA no difiere del de otros pacientes, excepto porque la recidiva puede considerarse la norma a menos que el recuento de CD4 del paciente supere las 50 células/μl o se administre tratamiento antibiótico supresor. Con el fin de conseguir tratamientos curativos y prevenir las recidivas, el tratamiento tiende a ser más prolongado que en otros pacientes.

Infecciones infrecuentes por Pseudomonas aeruginosa

Además de las enfermedades que se han descrito con detalle, *P. aeruginosa* puede causar numerosos síndromes que se ven con poco frecuencia, incluido el noma neonatorum[275], una infección necrosante perianal y de las mucosas de los recién nacidos; infecciones interdigitales de los pies, especialmente en los trópicos, y el «síndrome de las uñas verdes» causado por la paroniquia por *P. aeruginosa*[37], que se debe a las frecuentes inmersiones de las manos en agua. En esta última enfermedad, la coloración verdosa se debe a la difusión de piocianina en el interior del lecho ungueal.

RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS Y TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS INFECCIONES POR *PSEUDOMONAS* MULTIRRESISTENTES

Después de la introducción de carbenicilina, se produjeron continuas mejoras en el desarrollo de agentes antipseudomónicos que más o menos cesaron tras la liberación del agente de cuarta generación cefepima y el carbapenem y meropenem. El doripenem podría ser menos sensible a la aparición de resistencia en comparación con los antiguos carbapenemes y a menudo es eficaz frente a las cepas resistentes a imipenem. Son pocos los datos clínicos relativos al uso de este antibiótico, pero parece ser tan eficaz y seguro como los antiguos carbapenemes y otros antibióticos frente a *Pseudomonas*[276]. Aunque la disponibilidad de estos agentes y otros más antiguos aportaron a la comunidad médica un determinado grado de seguridad, la situación ha cambiado debido a la selección de cepas de *P. aeruginosa*, que tiene lugar literalmente en todo el mundo, que llevan múltiples determinantes de resistencia que median multirresistencia a los β-lactámicos junto con resistencia a las fluoroquinolonas y aminoglucósidos[277-280]. La comunidad médica está volviendo ahora a fármacos como la colistina y la polimixina que se descartaron hace unas décadas, pero que ahora se están considerando como «antimicrobianos para el siglo XXI» (v. cap. 32)[281].

Ahora *P. aeruginosa* lleva múltiples determinantes de resistencia con base genética que pueden actuar independientemente o junto con otros[282]. Entre los de mayor importancia se encuentran las β-lactamasas cromosómicas que pertenecen a la clase de β-lactamasas del grupo 1 de Bush y β-lactamasas de espectro extendido que pertenecen a las familias OXA, PER, IMP, GES y VIM, algunas de las cuales realmente degradan los carbapenemes. La posesión de estas enzimas, combinada con mutaciones que aumentan las concentraciones de numerosos sistemas de eflujo que bombean hacia fuera los antibióticos β-lactámicos, puede producir CMI incluso mayores frente a fármacos β-lactámicos y provocan la incapacidad para usar estos fármacos aunque sólo se degraden mínimamente por las β-lactamasas[283]. Las mutaciones que conducen a la falta de expresión de OprD o la disminución de su producción pueden comprometer adicionalmente la eficacia de fármacos, como el imipenem, limitando la cantidad que entra en el espacio periplásmico bacteriano. Por tanto, la multirresistencia a los antibióticos β-lactámicos se ha convertido en una realidad.

La razón por la cual están apareciendo mundialmente resistencias de alto nivel a los antibióticos en *P. aeruginosa* tiene una importancia considerable, pero el problema no ha alcanzado los niveles como para que el debate serio haya empezado a tener lugar. Hay pruebas de que la aparición de resistencias se deba al uso de carbapenemes[284,285], ya que hay resistencia sustancial a todos los antibióticos β-lactámicos cada vez que hay resistencia a imipenem, pero esto no explica por qué también aparece resistencia a todos los fármacos β-lactámicos, incluidos aquellos no degradados por las β-lactamasas cromosómicas del grupo 1 de Bush. Desafortunadamente, estas cepas de *P. aeruginosa* también muestran resistencia a muchos aminoglucósidos debido a la impermeabilidad y posiblemente al eflujo. Los genes que modifican estos agentes[282] también pueden codificar la resistencia a algunos aminoglucósidos, especialmente en el caso de la gentamicina y la tobramicina. Por tanto, para estos agentes también existen múltiples mecanismos de resistencia a las bacterias.

La última clase de antibióticos con actividad antipseudomónica razonable consiste en las fluoroquinolonas, pero en la actualidad la utilidad de estos agentes también está comprometida por mutaciones en *P. aeruginosa* que producen pérdida de su actividad junto con el aumento de la producción de una o más bombas de eflujo. Debe de ser más que una mera coincidencia el hecho de que debe haber una convergencia de todos estos mecanismos sobre una base global.

Enfoques alternativos al tratamiento de *P. aeruginosa* multirresistente empezaron hace algún tiempo debido a la complejidad del tratamiento de estos microorganismos en la FQ[286,287]. La colistina (polimixina E) se usa por vía intravenosa, a pesar de su toxicidad. Este agente o un antibiótico peptídico relacionado, la polimixina B, se está convirtiendo rápidamente en el agente terapéutico como último recurso en pacientes sin FQ infectados por *P. aeruginosa* multirresistente[288-292]. Los detalles de su administración se recogen en el capítulo 32.

La evolución clínica de las infecciones por *P. aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos tratadas con colistina es difícil de juzgar por los escasos informes de casos y los múltiples fármacos utilizados en estos pacientes complicados. Sin embargo, en la revisión de un elevado número de casos se demostró una tasa de erradicación microbiológica superior al 50% y de casi el 100% en casos de meningitis con necesidad

de administración intratecal[293]. Mientras que la literatura anterior encontró eficacia marginal y nefrotoxicidad y neurotoxicidad graves, informes más recientes han sido más prometedores, especialmente si se considera las limitadas elecciones alternativas de fármacos. La colistina muestra sinergia con otros antimicrobianos in vitro[294,295], y puede ser posible reducir la dosis de colistina cuando se combina con otro agente si hay toxicidad inadmisible por parte de la colistina, pero no hay estudios con seres humanos o animales para apoyar este enfoque en la actualidad. Otro enfoque para el tratamiento de las cepas de *P. aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos puede ser utilizar combinaciones de antibióticos a los que la cepa es resistente, como aztreonam con amikacina[296,297] u otras combinaciones. Urge la necesidad de nuevos antimicrobianos. Considerando el período de tiempo de 7 a 10 años requerido para el desarrollo clínico, es probable que las cepas de *P. aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos sean patógenos muy importantes del siglo XXI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Theilacker C, Coleman F, Mueschenborn S, et al. Construction and characterization of a *Pseudomonas aeruginosa* mucoid exopolysaccharide/alginate conjugate vaccine. *Infect Immun* 2003;**71**:3875-84.
2. Pier GB, DesJardins D, Aguilar T, et al. Polysaccharide surface antigens expressed by non-mucoid isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 1986;**24**:189-96.
3. Anastassiou ED, Mintzas AS, Kounavis C, et al. Alginate production by clinical nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 1987;**25**:656-9.
4. Ryder C, Byrd M, Wozniak DJ. Role of polysaccharides in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Curr Opin Microbiol* 2007;**10**:644-8.
5. Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, et al. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PA01, an opportunistic pathogen. *Nature* 2000;**406**:959-64.
6. Lee DG, Urbach JM, Wu G, et al. Genomic analysis reveals that *Pseudomonas aeruginosa* virulence is combinatorial. *Genome Biol* 2006;**7**:R90.
7. Mathee K, Narasimhan G, Valdes C, et al. Dynamics of *Pseudomonas aeruginosa* genome evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**:3100-5.
8. Poole K, Hancock RE. Phosphate-starvation-induced outer membrane proteins of members of the families Enterobacteriaceae and Pseudomonadaceae: demonstration of immunological cross-reactivity with an antiserum specific for porin protein P of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 1986;**165**:987-93.
9. Anwar H, Brown MRW, Day A, et al. Outer membrane antigens of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolated directly from the sputum of a cystic fibrosis patient. *FEMS Microbiol Lett* 1984;**24**:235-9.
10. Kelly NM, Macdonald MH, Martin N, et al. Comparison of the outer membrane protein and lipopolysaccharide profiles of mucoid and nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:2017-21.
11. Doggett RG. Microbiology of *Pseudomonas aeruginosa*. In: Doggett RG, editor. *Pseudomonas aeruginosa: Clinical Manifestations of Infection and Current Therapy*. New York: Academic Press; 1979:1-8.
12. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. *Am J Infect Control*. 2002;30:458-475.
13. Wilmoth D, Walters PE, Tomlin R, et al. Caring for adults with cystic fibrosis. *Crit Care Nurse* 2001;**21**:34-44.
14. Molina DN, Colon M, Bermudez RH, et al. Unusual presentation of *Pseudomonas aeruginosa* infections: a review. *Bol Asoc Med P R* 1991;**83**:160-3.
15. *Pseudomonas* dermatitis/folliculitis associated with pools and hot tubs—Colorado and Maine, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:1087-1091.
16. Willcox MD. *Pseudomonas aeruginosa* infection and inflammation during contact lens wear: a review. *Optom Vis Sci* 2007;**84**:273-8.
17. Robertson DM, Petroll WM, Jester JV, et al. Current concepts: contact lens related *Pseudomonas* keratitis. *Cont Lens Anterior Eye* 2007;**30**:94-107.
18. Matar GM, Harakeh HS, Ramlawi F, et al. Comparative analysis between *Pseudomonas aeruginosa* genotypes and severity of symptoms in patients with unilateral or bilateral otitis externa. *Curr Microbiol* 2001;**42**:190-3.
19. Niall DM, Murphy PG, Fogarty EE, et al. Puncture wound related *Pseudomonas* infections of the foot in children. *Ir J Med Sci* 1997;**166**:98-101.
20. Eifrig CW, Scott IU, Flynn HW Jr, et al. Endophthalmitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Ophthalmology* 2003; **110**:1714-7.
21. Rajashekaraiah KR, Dhawan VK, Rice TW, et al. Increasing incidence of *Pseudomonas* endocarditis among parenteral drug abusers. *Drug Alcohol Depend* 1980;**6**:227-30.
22. Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. *Intensive Care Med* 2007;**33**:1155-61.
23. Kropec A, Huebner J, Riffel M, et al. Exogenous or endogenous reservoirs of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* infections in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med* 1993;**19**:161-5.
24. Berthelot P, Grattard F, Mahul P, et al. Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2001;**27**:503-12.
25. Edwards-Jones V, Greenwood JE. What's new in burn microbiology? James Laing Memorial Prize Essay 2000. *Burns* 2003;**29**:15-24.
26. Cardenosa Cendrero JA, Sole-Violan J, Bordes Benitez A, et al. Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1999;**116**:462-70.
27. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**:1029-37.
28. Krueger WA, Unertl KE. Selective decontamination of the digestive tract. *Curr Opin Crit Care* 2002;**8**:139-44.
29. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**362**:1011-6.
30. Chan EY, Ruest A, Meade MO, et al. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;**334**:889.
31. Speert DP. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Biosci* 2002;**7**:e354-61.
32. Johnson JK, Arduino SM, Stine OC, et al. Multilocus sequence typing compared to pulsed-field gel electrophoresis for molecular typing of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3707-12.
33. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005;**41**: 848-54.
34. Klevens RM, Edwards JR, Gaynes RP. The impact of antimicrobial-resistant, health care-associated infections on mortality in the United States. *Clin Infect Dis* 2008; **47**:927-30.
35. Scarff JM, Goldberg JB. Vaccination against *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in immunocompromised mice. *Clin Vaccine Immunol* 2008;**15**:367-75.
36. Cryz SJ Jr, Furer E, Germanier R. Simple model for the study of *Pseudomonas aeruginosa* infections in leukopenic mice. *Infect Immun* 1983;**39**:1067-71.
37. Agger WA, Mardan A. *Pseudomonas aeruginosa* infections of intact skin. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:302-8.
38. Stieritz DD, Holder IA. Experimental studies of the pathogenesis of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*: description of a burned mouse model. *J Infect Dis* 1975; **131**:688-91.
39. Schmidtchen A, Holst E, Tapper H, et al. Elastase-producing *Pseudomonas aeruginosa* degrade plasma proteins and extracellular products of human skin and fibroblasts, and inhibit fibroblast growth. *Microb Pathog* 2003;**34**:47-55.
40. Lawin-Brussel CA, Refojo MF, Leong FL, et al. Effect of *Pseudomonas aeruginosa* concentration in experimental contact lens-related microbial keratitis. *Cornea* 1993;**12**:10-8.
41. Cole N, Krockenberger M, Bao S, et al. Effects of exogenous interleukin-6 during *Pseudomonas aeruginosa* corneal infection. *Infect Immun* 2001;**69**:4116-9.
42. Cole AM, Liao HI, Stuchlik O, et al. Cationic polypeptides are required for antibacterial activity of human airway fluid. *J Immunol* 2002;**169**:6985-91.
43. Pier GB, Grout M, DesJardins D. Complement deposition by antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* mucoid exopolysaccharide (MEP) and by non-MEP specific opsonins. *J Immunol* 1991;**147**:1869-76.
44. Younger JG, Shankar-Sinha S, Mickiewicz M, et al. Murine complement interactions with *Pseudomonas aeruginosa* and their consequences during pneumonia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;**29**:432-8.
45. Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol* 2003;**21**:547-78.
46. Bufler P, Schmidt B, Schikor D, et al. Surfactant protein A and D differently regulate the immune response to nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* and its lipopolysaccharide. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;**28**:249-56.
47. Ni M, Evans DJ, Hawgood S, et al. Surfactant protein D is present in human tear fluid and the cornea and inhibits epithelial cell invasion by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 2005;**73**:2147-56.
48. Davies JC, Turner MW, Klein N. Impaired pulmonary status in cystic fibrosis adults with two mutated MBL-2 alleles. *Eur Respir J* 2004;**24**:798-804.
49. Moller-Kristensen M, Ip WK, Shi L, et al. Deficiency of mannose-binding lectin greatly increases susceptibility to postburn infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Immunol* 2006;**176**:1769-75.
50. Davies J, Neth O, Alton E, et al. Differential binding of mannose-binding lectin to respiratory pathogens in cystic fibrosis. *Lancet* 2000;**355**:1885-6.
51. Alexander C, Rietschel ET. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J Endotoxin Res* 2001;**7**:167-202.
52. Reiniger N, Lee MM, Coleman FT, et al. Resistance to *Pseudomonas aeruginosa* chronic lung infection requires cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-modulated interleukin-1 (IL-1) release and signaling through the IL-1 receptor. *Infect Immun* 2007;**75**:1598-608.
53. Meduri GU. Clinical review: a paradigm shift: the bidirectional effect of inflammation on bacterial growth: clinical implications for patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2002;**6**:24-9.
54. Harder J, Meyer-Hoffert U, Teran LM, et al. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa*, TNF-alpha, and IL-1beta, but not IL-6, induce human beta-defensin-2 in respiratory epithelia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;**22**:714-21.
55. Lin TJ, Garduno R, Boudreau RT, et al. *Pseudomonas aeruginosa* activates human mast cells to induce neutrophil transendothelial migration via mast cell-derived IL-1 alpha and beta. *J Immunol* 2002;**169**:4522-30.
56. Wu CL, Lee YL, Chang KM, et al. Bronchoalveolar interleukin-1 beta: a marker of bacterial burden in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2003;**31**:812-7.
57. Schultz MJ, Rijneveld AW, Florquin S, et al. Role of interleukin-1 in the pulmonary immune response during *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Physiol* 2002;**282**: L285-90.
58. Grassme H, Jendrossek V, Riehle A, et al. Host defense against *Pseudomonas aeruginosa* requires ceramide-rich membrane rafts. *Nat Med* 2003;**9**:322-30.
59. Yu H, Nasr SZ, Deretic V. Innate lung defenses and compromised *Pseudomonas aeruginosa* clearance in the malnourished mouse model of respiratory infections in cystic fibrosis. *Infect Immun* 2000;**68**:2142-7.
60. Remick DG. Cytokine therapeutics for the treatment of sepsis: why has nothing worked? *Curr Pharm Des* 2003;**9**:75-82.
61. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996;**334**:1697-702.
62. Jones AM, Martin L, Bright-Thomas RJ, et al. Inflammatory markers in cystic fibrosis patients with transmissible *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 2003;**22**:503-6.
63. Cole N, Bao S, Stapleton F, et al. *Pseudomonas aeruginosa* keratitis in IL-6-deficient mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;**130**:165-72.
64. Huang X, McClellan SA, Barrett RP, et al. IL-18 contributes to host resistance against infection with *Pseudomonas aeruginosa* through induction of IFN-gamma production. *J Immunol* 2002;**168**:5756-63.
65. Schultz MJ, Knapp S, Florquin S, et al. Interleukin-18 impairs the pulmonary host response to *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 2003;**71**:1630-4.
66. Dubin PJ, Kolls JK. IL-23 mediates inflammatory responses to mucoid *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;**292**:L519-28.
67. Lu Y-J, Gross J, Bogaert D, et al. Interleukin-17A mediates acquired immunity to pneumococcal colonization. *PLoS Pathog* 2008;**4**:e1000159.
68. Davies JC. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: pathogenesis and persistence. *Paediatr Respir Rev* 2002;**3**:128-34.
69. McAllister F, Henry A, Kreindler JL, et al. Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene-alpha and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium: implications for airway inflammation in cystic fibrosis. *J Immunol* 2005;**175**:404-12.
70. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, et al. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med* 2000;**160**:501-9.
71. Bodey GP. *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients: have they gone away? *Curr Opin Infect Dis* 2001; **14**:403-7.
72. Lin TJ, Maher LH, Gomi K, et al. Selective early production of CCL20, or macrophage inflammatory protein 3alpha, by

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

human mast cells in response to *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 2003;**71**:365-73.
73. Boudreau RT, Garduno R, Lin TJ. Protein phosphatase 2A and protein kinase C-alpha are physically associated and are involved in *Pseudomonas aeruginosa*-induced interleukin 6 production by mast cells. *J Biol Chem* 2002;**277**:5322-9.
74. Ambrose PG, Owens RC Jr, Garvey MJ, et al. Pharmacodynamic considerations in the treatment of moderate to severe pseudomonal infections with cefepime. *J Antimicrob Chemother* 2002;**49**:445-53.
75. Siebenhaar F, Syska W, Weller K, et al. Control of *Pseudomonas aeruginosa* skin infections in mice is mast cell-dependent. *Am J Pathol* 2007;**170**:1910-6.
76. Sorvillo F, Beall G, Turner PA, et al. Incidence and determinants of *Pseudomonas aeruginosa* infection among persons with HIV: association with hospital exposure. *Am J Infect Control* 2001;**29**:79-84.
77. Nieuwenhuis EE, Matsumoto T, Exley M, et al. CD1d-dependent macrophage-mediated clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from lung. *Nat Med* 2002;**8**:588-93.
78. Raga S, Julia MR, Crespi C, et al. Gammadelta T lymphocytes from cystic fibrosis patients and healthy donors are high TNF-alpha and IFN-gamma-producers in response to *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Res* 2003;**4**:1-9.
79. Rhein LM, Perkins M, Gerard NP, et al. FcgammaRIII is protective against *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;**38**:401-6.
80. Pitt BR. CFTR trafficking and signaling in respiratory epithelium. *Am J Physiol* 2001;**281**:L13-5.
81. Peters KW, Qi J, Watkins SC, et al. Mechanisms underlying regulated CFTR trafficking. *Med Clin North Am* 2000;**84**: 633-40.
82. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:194-222.
83. Prince A. The CFTR advantage—capitalizing on a quirk of fate. *Nat Med* 1998;**4**:663-4.
84. Poschet JF, Boucher JC, Tatterson L, et al. Molecular basis for defective glycosylation and *Pseudomonas* pathogenesis in cystic fibrosis lung. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;**98**:13972-7.
85. Schroeder TH, Zaidi TS, Pier GB. Lack of adherence of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to asialo GM_1 on epithelial cells. *Infect Immun* 2001;**69**:719-29.
86. Travis SM, Singh PK, Welsh MJ. Antimicrobial peptides and proteins in the innate defense of the airway surface. *Curr Opin Immunol* 2001;**13**:89-95.
87. Boucher RC. An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;**54**:1359-71.
88. Clunes MT, Boucher RC. Cystic fibrosis: the mechanisms of pathogenesis of an inherited lung disorder. *Drug Discov Today Dis Mech* 2007;**4**:63-72.
89. Yoon SS, Hennigan RF, Hilliard GM, et al. *Pseudomonas aeruginosa* anaerobic respiration in biofilms: relationships to cystic fibrosis pathogenesis. *Dev Cell* 2002;**3**:593-603.
90. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas infections* of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest* 2002; **109**:317-25.
91. Pier GB. CFTR mutations and host susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Curr Opin Microbiol* 2002;**5**:81-6.
92. Schroeder TH, Reiniger N, Meluleni G, et al. Transgenic cystic fibrosis mice exhibit reduced early clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the respiratory tract. *J Immunol* 2001; **166**:7410-8.
93. Schroeder TH, Lee MM, Yacono PW, et al. CFTR is a pattern recognition molecule that extracts *Pseudomonas aeruginosa* LPS from the outer membrane into epithelial cells and activates NF-kappa B translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:6907-12.
94. Reiniger N, Ichikawa JK, Pier GB. Influence of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator on gene expression in response to *Pseudomonas aeruginosa* infection of human bronchial epithelial cells. *Infect Immun* 2005;**73**:6822-30.
95. Kowalski MP, Pier GB. Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to lipid rafts of epithelial cells is required for *Pseudomonas aeruginosa*-induced cellular activation. *J Immunol* 2004;**172**:418-25.
96. Riethmuller J, Riehle A, Grassme H, et al. Membrane rafts in host-pathogen interactions. *Biochim Biophys Acta* 2006; **1758**:2139-47.
97. Mossink MH, van Zon A, Scheper RJ, et al. Vaults: a ribonucleoprotein particle involved in drug resistance? *Oncogene* 2003;**22**:7458-67.
98. Kowalski MP, Dubouix-Bourandy A, Bajmoczi M, et al. Host resistance to lung infection mediated by major vault protein in epithelial cells. *Science* 2007;**317**:130-2.
99. Cannon CL, Kowalski MP, Stopak KS, et al. *Pseudomonas aeruginosa*-induced apoptosis is defective in respiratory epithelial cells expressing mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;**29**: 188-97.
100. Grassme H, Kirschnek S, Riethmueller J, et al. CD95/CD95 ligand interactions on epithelial cells in host defense to *Pseudomonas aeruginosa*. *Science* 2000;**290**:527-30.
101. Hotchkiss RS, Dunne WM, Swanson PE, et al. Role of apoptosis in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Science* 2001;**294**:1783.
102. Grassme H, Jin J, Wilker B, et al. Regulation of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection by the transcriptional repressor Gfi1. *Cell Microbiol* 2006;**8**:1096-105.
103. Esen M, Grassme H, Riethmuller J, et al. Invasion of human epithelial cells by *Pseudomonas aeruginosa* involves src-like tyrosine kinases p60Src and p59Fyn. *Infect Immun* 2001; **69**:281-7.
104. Zaidi T, Bajmoczi M, Zaidi T, et al. Disruption of CFTR-dependent lipid rafts reduces bacterial levels and corneal pathology in a murine model of *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;**49**:1000-9.
105. Roy-Burman A, Savel RH, Racine S, et al. Type III protein secretion is associated with death in lower respiratory and systemic *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis* 2001;**183**:1767-74.
106. Schulert GS, Feltman H, Rabin SD, et al. Secretion of the toxin ExoU is a marker for highly virulent *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with hospital-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 2003;**188**:1695-706.
107. Mattick JS. Type IV pili and twitching motility. *Annu Rev Microbiol* 2002;**56**:289-314.
108. Kus JV, Tullis E, Cvitkovitch DG, et al. Significant differences in type IV pilin allele distribution among *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis (CF) versus non-CF patients. *Microbiology* 2004;**150**:1315-26.
109. Horzempa J, Held TK, Cross AS, et al. Immunization with *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin provides O-antigen-specific protection. *Clin Vaccine Immunol* 2008;**15**:590-7.
110. Voisin S, Kus JV, Houliston S, et al. Glycosylation of *Pseudomonas aeruginosa* strain PA5196 type IV pilins with mycobacterium-like α-1,5-linked D-Araf oligosaccharides. *J Bacteriol* 2007;**189**:151-9.
111. Keizer DW, Slupsky CM, Kalisiak M, et al. Structure of a pilin monomer from *Pseudomonas aeruginosa*: implications for the assembly of pili. *J Biol Chem* 2001;**276**:24186-93.
112. Hazes B, Sastry PA, Hayakawa K, et al. Crystal structure of *Pseudomonas aeruginosa* PAK pilin suggests a main-chain-dominated mode of receptor binding. *J Mol Biol* 2000;**299**: 1005-17.
113. Audette GF, Irvin RT, Hazes B. Crystallographic analysis of the *Pseudomonas aeruginosa* strain K122-4 monomeric pilin reveals a conserved receptor-binding architecture. *Biochemistry* 2004;**43**:11427-35.
114. Barken KB, Pamp SJ, Yang L, et al. Roles of type IV pili, flagellum-mediated motility and extracellular DNA in the formation of mature multicellular structures in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Environ Microbiol* 2008;**10**: 2331-43.
115. Arora SK, Dasgupta N, Lory S, et al. Identification of two distinct types of flagellar cap proteins, FliD, in *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 2000;**68**:1474-9.
116. Balloy V, Verma A, Kuravi S, et al. The role of flagellin versus motility in acute lung disease caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 2007;**196**:289-96.
117. Ramphal R, Arora SK. Recognition of mucin components by *Pseudomonas aeruginosa*. *GlycoconJ J* 2001;**18**:709-13.
118. Feuillet V, Medjane S, Mondor I, et al. Involvement of Toll-like receptor 5 in the recognition of flagellated bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:12487-92.
119. Kojima K, Ueta M, Hamuro J, et al. Human conjunctival epithelial cells express functional Toll-like receptor 5. *Br J Ophthalmol* 2008;**92**:411-6.
120. Kumar A, Hazlett LD, Yu FS. Flagellin suppresses the inflammatory response and enhances bacterial clearance in a murine model of *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Infect Immun* 2008;**76**:89-96.
121. Koller B, Kappler M, Latzin P, et al. TLR expression on neutrophils at the pulmonary site of infection: TLR1/TLR2-mediated up-regulation of TLR5 expression in cystic fibrosis lung disease. *J Immunol* 2008;**181**:2753-63.
122. Blohmke CJ, Victor RE, Hirschfeld AF, et al. Innate immunity mediated by TLR5 as a novel antiinflammatory target for cystic fibrosis lung disease. *J Immunol* 2008;**180**:7764-73.
123. Mitchell E, Houles C, Sudakevitz D, et al. Structural basis for oligosaccharide-mediated adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* in the lungs of cystic fibrosis patients. *Nat Struct Biol* 2002;**9**:918-21.
124. Azghani AO, Idell S, Bains M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane protein F is an adhesin in bacterial binding to lung epithelial cells in culture. *Microb Pathog* 2002;**33**: 109-14.
125. Plotkowski MC, Costa AO, Morandi V, et al. Role of heparan sulphate proteoglycans as potential receptors for non-piliated *Pseudomonas aeruginosa* adherence to non-polarised airway epithelial cells. *J Med Microbiol* 2001;**50**:183-90.
126. Oglesby AG, Farrow JM 3rd, Lee JH, et al. The influence of iron on *Pseudomonas aeruginosa* physiology: a regulatory link between iron and quorum sensing. *J Biol Chem* 2008; **283**:15558-67.
127. Voulhoux R, Filloux A, Schalk IJ. Pyoverdine-mediated iron uptake in *Pseudomonas aeruginosa*: the Tat system is required for PvdN but not for FpvA transport. *J Bacteriol* 2006;**188**:3317-23.
128. Poole K, McKay GA. Iron acquisition and its control in *Pseudomonas aeruginosa*: many roads lead to Rome. *Front Biosci* 2003;**8**:d661-86.
129. Britigan BE, Rasmussen GT, Olakanmi O, et al. Iron acquisition from *Pseudomonas aeruginosa* siderophores by human phagocytes: an additional mechanism of host defense through iron sequestration? *Infect Immun* 2000;**68**:1271-5.
130. Pastan I. Immunotoxins containing *Pseudomonas* exotoxin A: a short history. *Cancer Immunol Immunother* 2003;**52**: 338-41.
131. Hauser AR, Cobb E, Bodi M, et al. Type III protein secretion is associated with poor clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med* 2002;**30**:521-8.
132. Sato H, Feix JB, Frank DW. Identification of superoxide dismutase as a cofactor for the pseudomonas type III toxin, ExoU. *Biochemistry* 2006;**45**:10368-75.
133. Yahr TL, Wolfgang MC. Transcriptional regulation of the *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion system. *Mol Microbiol* 2006;**62**:631-40.
134. Schuster M, Lostroh CP, Ogi T, et al. Identification, timing, and signal specificity of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-controlled genes: a transcriptome analysis. *J Bacteriol* 2003; **185**:2066-79.
135. Hentzer M, Wu H, Andersen JB, et al. Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence by quorum sensing inhibitors. *EMBO J* 2003;**22**:3803-15.
136. Rumbaugh KP, Griswold JA, Iglewski BH, et al. Contribution of quorum sensing to the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in burn wound infections. *Infect Immun* 1999;**67**: 5854-62.
137. Pearson JP, Feldman M, Iglewski BH, et al. *Pseudomonas aeruginosa* cell-to-cell signaling is required for virulence in a model of acute pulmonary infection. *Infect Immun* 2000;**68**:4331-4.
138. Wu H, Song Z, Givskov M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* mutations in lasI and rhlI quorum sensing systems result in milder chronic lung infection. *Microbiology* 2001;**147**:1105-13.
139. Cabrol S, Olliver A, Pier G, et al. Transcription of quorum-sensing system genes in clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 2003;**185**:7222-30.
140. Smith R, Iglewski B. *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing as a potential antimicrobial target. *J Clin Invest* 2003; **112**:1460-5.
141. Singh PK, Schaefer AL, Parsek MR, et al. Quorum-sensing signals indicate that cystic fibrosis lungs are infected with bacterial biofilms. *Nature* 2000;**407**:762-4.
142. Geisenberger O, Givskov M, Riedel K, et al. Production of *N*-acyl-L-homoserine lactones by *P. aeruginosa* isolates from chronic lung infections associated with cystic fibrosis. *FEMS Microbiol Lett* 2000;**184**:273-8.
143. Erickson DL, Endersby R, Kirkham A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems may control virulence factor expression in the lungs of patients with cystic fibrosis. *Infect Immun* 2002;**70**:1783-90.
144. Smith EE, Buckley DG, Wu Z, et al. Genetic adaptation by *Pseudomonas aeruginosa* to the airways of cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:8487-92.
145. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:167-93.
146. Parsek MR, Singh PK. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annu Rev Microbiol* 2003;**57**:677-701.
147. Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, et al. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* 1998;**280**:295-8.
148. Wozniak DJ, Wyckoff TJ, Starkey M, et al. Alginate is not a significant component of the extracellular polysaccharide matrix of PA14 and PAO1 *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:7907-12.
149. Whitchurch CB, Tolker-Nielsen T, Ragas PC, et al. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science* 2002;**295**:1487.
150. Friedman L, Kolter R. Genes involved in matrix formation in *Pseudomonas aeruginosa* PA14 biofilms. *Mol Microbiol* 2004;**51**:675-90.
151. Ma L, Jackson KD, Landry RM, et al. Analysis of *Pseudomonas aeruginosa* conditional psl variants reveals roles for the psl polysaccharide in adhesion and maintaining biofilm structure postattachment. *J Bacteriol* 2006;**188**:8213-21.
152. Ma L, Lu H, Sprinkle A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Psl is a galactose- and mannose-rich exopolysaccharide. *J Bacteriol* 2007;**189**:8353-6.
153. Costerton W, Veeh R, Shirtliff M, et al. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest* 2003;**112**:1466-77.
154. Parad RB, Gerard CJ, Zurakowski D, et al. Pulmonary outcome in cystic fibrosis is influenced primarily by mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and immune status and only modestly by genotype. *Infect Immun* 1999;**67**:4744-50.
155. Garau J, Gomez L. *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2003;**16**:135-43.
156. Valles J, Mesalles E, Mariscal D, et al. A 7-year study of severe hospital-acquired pneumonia requiring ICU admission. *Intensive Care Med* 2003;**29**:1981-8.
157. Govan JRW, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev* 1996;**60**:539-74.
158. Coleman FT, Mueschenborn S, Meluleni G, et al. Hypersusceptibility of cystic fibrosis mice to chronic *Pseudomonas aeruginosa* oropharyngeal colonization and lung infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:1949-54.
159. Meluleni GJ, Grout M, Evans DJ, et al. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm in vitro are killed by opsonic antibodies to the mucoid exopolysaccharide capsule but not by antibodies produced during chronic lung infection in cystic fibrosis patients. *J Immunol* 1995;**155**:2029-38.
160. Johnson C, Butler SM, Konstan MW, et al. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis: a center-based analysis. *Chest* 2003;**123**:20-7.

161. Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T, et al. Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest* 1999;**104**:743-50.
162. Koh AY, Priebe GP, Pier GB. Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in a murine model of gastrointestinal colonization and dissemination in neutropenia. *Infect Immun* 2005;**73**: 2262-72.
163. von Specht BU, Lucking HC, Blum B, et al. Safety and immunogenicity of a *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane protein I vaccine in human volunteers. *Vaccine* 1996;**14**:1111-7.
164. Rotering H, Dorner F. Studies on a *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine. *Antibiot Chemother* 1989;**42**:218-28.
165. Doring G, Dorner F. A multicenter vaccine trial using the *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine IMMUNO in patients with cystic fibrosis. Behring Inst Mit 1997:338-44.
166. Doring G, Meisner C, Stern M. A double-blind randomized placebo-controlled phase III study of a *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine in cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;**104**:11020-5.
167. Frank DW, Vallis A, Wiener-Kronish JP, et al. Generation and characterization of a protective monoclonal antibody to *Pseudomonas aeruginosa* PcrV. *J Infect Dis* 2002;**186**:64-73.
168. Sawa T, Yahr TL, Ohara M, et al. Active and passive immunization with the *Pseudomonas* V antigen protects against type III intoxication and lung injury. *Nat Med* 1999;**5**:392-8.
169. Imamura Y, Yanagihara K, Fukuda Y, et al. Effect of anti-PcrV antibody in a murine chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* infection model. *Eur Respir J* 2007;**29**:965-8.
170. Pier GB, Boyer D, Preston M, et al. Human monoclonal antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* alginate that protect against infection by both mucoid and nonmucoid strains. *J Immunol* 2004;**173**:5671-8.
171. Zaidi T, Pier GB. Prophylactic and therapeutic efficacy of a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody to *Pseudomonas aeruginosa* alginate in murine keratitis infection. *Infect Immun* 2008;**76**:4720-5.
172. Priebe GP, Meluleni GJ, Coleman FT, et al. Protection against fatal *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in mice after nasal immunization with a live, attenuated *aroA* deletion mutant. *Infect Immun* 2003;**71**:1453-61.
173. Priebe GP, Brinig MM, Hatano K, et al. Construction and characterization of a live, attenuated *aroA* deletion mutant of *Pseudomonas aeruginosa* as a candidate intranasal vaccine. *Infect Immun* 2002;**70**:1507-17.
174. Priebe GP, Walsh RL, Cederroth TA, et al. IL-17 is a critical component of vaccine-induced protection against lung infection by lipopolysaccharide-heterologous strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Immunol* 2008;**181**:4965-75.
175. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, et al. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest* 1995;**108**:955-61.
176. Yanagihara K, Kadoto J. Kohno S. Diffuse panbronchiolitis—pathophysiology and treatment mechanisms. *Int J Antimicrob Agents* 2001;**18**(Suppl 1):S83-7.
177. Whitecar JP Jr, Luna M, Bodey GP. *Pseudomonas* bacteremia in patients with malignant diseases. *Am J Med Sci* 1970;**60**:216-23.
178. Fishman LS, Armstrong D. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with neoplastic disease. *Cancer* 1972;**30**: 764-73.
179. Gallagher PG, Watanakunakorn C. *Pseudomonas* bacteremia in a community teaching hospital, 1980-1984. *Rev Infect Dis* 1989;**11**:846-52.
180. Maschmeyer G, Braveny I. Review of the incidence and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;**19**:915-25.
181. Kang CI, Kim SH, Kim HB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:745-51.
182. Blot S, Vandewoude K, Hoste E, et al. Reappraisal of attributable mortality in critically ill patients with nosocomial bacteraemia involving *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect* 2003;**53**:18-24.
183. Gales AC, Jones RN, Turnidge J, et al. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;**32**(Suppl 2):S146-55.
184. Gang RK, Bang RL, Sanyal SC, et al. *Pseudomonas aeruginosa* septicaemia in burns. *Burns* 1999;**25**:611-6.
185. Mayhall CG. The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:543-50.
186. Vidal F, Mensa J, Almela M, et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment: analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med* 1996;**156**:2121-6.
187. Kuikka A, Valtonen VV. Factors associated with improved outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a Finnish university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;**17**: 701-8.
188. Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: an analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. *Int J Infect Dis* 1998;**2**:211-5.
189. Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, et al. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**: 2756-64.
190. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:730-51.
191. Kim MK, Capitano B, Mattoes HM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of two dosing regimens for piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy* 2002;**22**:569-77.
192. Hansen M, Christrup LL, Jarlov JO, et al. Gentamicin dosing in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;**45**: 734-40.
193. Lodise TP Jr, Patel N, Kwa A, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:3510-5.
194. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:867-903.
195. Schuster MG, Norris AH. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS* 1994;**8**:1437-41.
196. Hatchette TF, Gupta R, Marrie TJ. *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia in previously healthy adults: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:1349-56.
197. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1849-58.
198. Crnich CJ, Gordon B, Andes D. Hot tub-associated necrotizing pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:e55-7.
199. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006;**355**:2619-30.
200. Carratala J, Roson B, Fernandez-Sevilla A, et al. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med* 1998;**158**:868-72.
201. Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, et al. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med* 1998;**26**:31-9.
202. Barker AF, Couch L, Fiel SB, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**: 481-5.
203. Kadota J, Mukae H, Ishii H, et al. Long-term efficacy and safety of clarithromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Respir Med* 2003;**97**:844-50.
204. Jaffe A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001;**31**:464-73.
205. Pechere JC. Azithromycin reduces the production of virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* by inhibiting quorum sensing. *Jpn J Antibiot* 2001;**54**(Suppl C):87-9.
206. Sapico FL, Montgomerie JZ. Vertebral osteomyelitis in intravenous drug abusers: report of three cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1980;**2**:196-206.
207. Bayer AS, Chow AW, Louie JS, et al. Sternoarticular pyoarthrosis due to gram-negative bacilli: report of eight cases. *Arch Intern Med* 1977;**137**:1036-40.
208. Sapico FL. Microbiology and antimicrobial therapy of spinal infections. *Orthop Clin North Am* 1996;**27**:9-13.
209. Ross JJ, Hu LT. Septic arthritis of the pubic symphysis: review of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 2003;**82**:340-5.
210. Lang AG, Peterson HA. Osteomyelitis following puncture wounds of the foot in children. *J Trauma* 1976;**16**:993-9.
211. Fisher MC, Goldsmith JF, Gilligan PH. Sneakers as a source of *Pseudomonas aeruginosa* in children with osteomyelitis following puncture wounds. *J Pediatr* 1985;**106**:607-9.
212. Siebert WT, Dewan S, Williams TW Jr. Case report: *Pseudomonas* puncture wound osteomyelitis in adults. *Am J Med Sci* 1982;**283**:83-8.
213. Lau LS, Bin G, Jaovisidua S, et al. Cost effectiveness of magnetic resonance imaging in diagnosing *Pseudomonas aeruginosa* infection after puncture wound. *J Foot Ankle Surg* 1997;**36**:36-43.
214. Crosby LA, Powell DA. The potential value of the sedimentation rate in monitoring treatment outcome in puncture-wound-related *Pseudomonas* osteomyelitis. *Clin Orthop*, September 1984:168-72.
215. Livesley NJ, Chow AW. Infected pressure ulcers in elderly individuals. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:1390-6.
216. Bach MC, Cocchetto DM. Ceftazidime as single-agent therapy for gram-negative aerobic bacillary osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;**31**:1605-8.
217. Hessen MT, Ingerman MJ, Kaufman DH, et al. Clinical efficacy of ciprofloxacin therapy for gram-negative bacillary osteomyelitis. *Am J Med* 1987;**82**:262-5.
218. Norrby SR. Ciprofloxacin in the treatment of acute and chronic osteomyelitis: a review. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1989;**60**:74-8.
219. Wise BL, Mathis JL, Jawetz E. Infections of the central nervous system due to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Neurosurg* 1969;**31**:432-4.
220. Marone P, Concia E, Maserati R, et al. Ceftazidime in the therapy of pseudomonal meningitis. *Chemioterapia* 1985;**4**: 289-92.
221. Fong IW, Tomkins KB. Review of *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime. *Rev Infect Dis* 1985;**7**:604-12.
222. Rodriguez WJ, Khan WN, Cocchetto DM, et al. Treatment of *Pseudomonas* meningitis with ceftazidime with or without concurrent therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1990;**9**:83-7.
223. Wong-Beringer A, Beringer P, Lovett MA. Successful treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with high-dose ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:936-7.
224. Baum J, Barza M. *Pseudomonas* keratitis and extended-wear soft contact lenses. *Arch Ophthalmol* 1990;**108**:663-4.
225. Wang AG, Wu CC, Liu JH. Bacterial corneal ulcer: a multivariate study. *Ophthalmologica* 1998;**212**:126-32.
226. Smulders C, Brink H, Wanten G, et al. Conjunctival and corneal colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients: a prospective study. *Neth J Med* 1999;**55**:106-9.
227. Aguilar HE, Meredith TA, Shaarawy A, et al. Vitreous cavity penetration of ceftazidime after intravenous administration. *Retina* 1995;**15**:154-9.
228. Atkins MC, Harrison GA, Lucas GS. *Pseudomonas aeruginosa* orbital cellulitis in four neutropenic patients. *J Hosp Infect* 1990;**16**:343-9.
229. Lattman J, Massry GG, Hornblass A. Pseudomonal eyelid necrosis: clinical characteristics and review of the literature. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1998;**14**:290-4.
230. Reid TM, Porter IA. An outbreak of otitis externa in competitive swimmers due to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hyg (London)* 1981;**86**:357-62.
231. Chandler JR. Malignant external otitis. *Laryngoscope* 1968;**78**:1257-94.
232. Hern JD, Almeyda J, Thomas DM, et al. Malignant otitis externa in HIV and AIDS. *J Laryngol Otol* 1996;**110**:770-5.
233. Ress BD, Luntz M, Telischi FF, et al. Necrotizing external otitis in patients with AIDS. *Laryngoscope* 1997;**107**:456-60.
234. Rubin J, Yu VL. Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med* 1988;**85**:391-8.
235. Bellini C, Antonini P, Ermanni S, et al. Malignant otitis externa due to *Aspergillus niger*. *Scand J Infect Dis* 2003;**35**:284-8.
236. Parisier SC, Lucente FE, Som PM, et al. Nuclear scanning in necrotizing progressive "malignant" external otitis. *Laryngoscope* 1982;**92**:1016-9.
237. Lang R, Goshen S, Kitzes-Cohen R, et al. Successful treatment of malignant external otitis with oral ciprofloxacin: report of experience with 23 patients. *J Infect Dis* 1990;**161**:537-40.
238. Fradis M, Brodsky A, Ben-David J, et al. Chronic otitis media treated topically with ciprofloxacin or tobramycin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;**123**:1057-60.
239. Alper CM, Dohar JE, Gulhan M, et al. Treatment of chronic suppurative otitis media with topical tobramycin and dexamethasone. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;**126**:165-73.
240. Miro N. Controlled multicenter study on chronic suppurative otitis media treated with topical applications of ciprofloxacin 0.2% solution in single-dose containers or combination of polymyxin B, neomycin, and hydrocortisone suspension. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;**123**:617-23.
241. Somekh E, Cordova Z. Ceftazidime versus aztreonam in the treatment of pseudomonal chronic suppurative otitis media in children. *Scand J Infect Dis* 2000;**32**:197-9.
242. Johnson MP, Ramphal R. Malignant external otitis: report on therapy with ceftazidime and review of therapy and prognosis. *Rev Infect Dis* 1990;**12**:173-80.
243. Berenholz L, Katzenell U, Harell M. Evolving resistant *Pseudomonas* to ciprofloxacin in malignant otitis externa. *Laryngoscope* 2002;**112**:1619-22.
244. Mocan H, Karaguzel G. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infection in young children. *Pediatr Nephrol* 1997;**11**:784-5.
245. Greene SL, Su WP, Muller SA. Ecthyma gangrenosum: report of clinical, histopathologic, and bacteriologic aspects of eight cases. *J Am Acad Dermatol* 1984;**11**:781-7.
246. Huminer D, Siegman-Igra Y, Morduchowicz G, et al. Ecthyma gangrenosum without bacteremia: report of six cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1987;**147**:299-301.
247. Greene SL, Su WP, Muller SA. *Pseudomonas aeruginosa* infections of the skin. *Am Fam Physician* 1984;**29**:193-200.
248. Alomar A, Ausina V, Vernis J, et al. *Pseudomonas* folliculitis. *Cutis* 1982;**30**:405-9.
249. Berger RS, Seifert MR. Whirlpool folliculitis: a review of its cause, treatment, and prevention. *Cutis* 1990;**45**:97-8.
250. el Baze P, Thyss A, Caldani C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* O-11 folliculitis: development into ecthyma gangrenosum in immunosuppressed patients. *Arch Dermatol* 1985;**121**:873-6.
251. Meislich D, Long SS. Invasive *Pseudomonas* infection in two healthy children following prolonged bathing. *Am J Dis Child* 1993;**147**:18-20.
252. McManus AT, Mason AD Jr, McManus WF, et al. Twenty-five year review of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a burn center. *Eur J Clin Microbiol* 1985;**4**:219-23.
253. Vistnes LM, Hogg GR. The burn eschar: a histopathological study. *Plast Reconstr Surg* 1971;**48**:56-60.
254. Richard P, Le Floch R, Chamoux C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a burn unit: role of antimicrobials in the emergence of multiply resistant strains. *J Infect Dis* 1994;**170**:377-83.
255. Culbertson GR, McManus AT, Conarro PA, et al. Clinical trial of imipenem/cilastatin in severely burned and infected patients. *Surg Gynecol Obstet* 1987;**165**:25-8.
256. Monafo WW, West MA. Current treatment recommendations for topical burn therapy. *Drugs* 1990;**40**:364-73.
257. Reyes MP, Lerner AM. *Pseudomonas* endocarditis. *JAMA* 1979;**241**:1576.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

258. Rajashekaraiah KR, Rice TW, Kallick CA. Recovery of *Pseudomonas aeruginosa* from syringes of drug addicts with endocarditis. *J Infect Dis* 1981;**144**:482.
259. Shekar R, Rice TW, Zierdt CH, et al. Outbreak of endocarditis caused by *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 among pentazocine and tripelennamine abusers in Chicago. *J Infect Dis* 1985;**151**:203-8.
260. Bayer AS, Norman D, Kim KS. Efficacy of amikacin and ceftazidime in experimental aortic valve endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;**28**:781-5.
261. Cabinian AE, Kaatz GW. Successful therapy of *Pseudomonas aeruginosa* endocarditis with ceftazidime and tobramycin. *Am J Med* 1987;**83**:366-7.
262. Gavin PJ, Suseno MT, Cook FV, et al. Left-sided endocarditis caused by *Pseudomonas aeruginosa*: successful treatment with meropenem and tobramycin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;**47**:427-30.
263. Uzun O, Akalin HE, Unal S, et al. Long-term oral ciprofloxacin in the treatment of prosthetic valve endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Scand J Infect Dis* 1992; **24**:797-800.
264. Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Surgical treatment of intractable right-sided infective endocarditis in drug addicts: 25 years experience. *J Heart Valve Dis* 1993;**2**:129-39.
265. Komshian SV, Tablan OC, Palutke W, et al. Characteristics of left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa* in the Detroit Medical Center. *Rev Infect Dis* 1990; **12**:693-702.
266. Raje NS, Rao SR, Iyer RS, et al. Infection analysis in acute lymphoblastic leukemia: a report of 499 consecutive episodes in India. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;**11**:271-80.
267. Karim M, Khan W, Farooqi B, et al. Bacterial isolates in neutropenic febrile patients. *J Pak Med Assoc* 1991;**41**:35-7.
268. Yoshida M, Tsubaki K, Kobayashi T, et al. Infectious complications during remission induction therapy in 577 patients with acute myeloid leukemia in the Japan Adult Leukemia Study Group studies between 1987 and 1991. *Int J Hematol* 1999;**70**:261-7.
269. Mendelson MH, Gurtman A, Szabo S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;**18**:886-95.
270. Manfredi R, Nanetti A, Ferri M, et al. *Pseudomonas* spp. complications in patients with HIV disease: an eight-year clinical and microbiological survey. *Eur J Epidemiol* 2000; **16**:111-8.
271. Mevio E, Calabro P, De Paoli F, et al. Unusual extracranial complications of otitis media in a young HIV patient: retropharyngeal and Mouret's abscess. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1998;**119**:199-201.
272. Cano-Parra J, Espana E, Esteban M, et al. *Pseudomonas* conjunctival ulcer and secondary orbital cellulitis in a patient with AIDS. *Br J Ophthalmol* 1994;**78**:72-3.
273. Dropulic LK, Leslie JM, Eldred LJ, et al. Clinical manifestations and risk factors of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1995;**171**:930-7.
274. Gallant JE, Ko AH. Cavitary pulmonary lesions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:671-82.
275. Freeman AF, Mancini AJ, Yogev R. Is noma neonatorum a presentation of ecthyma gangrenosum in the newborn? *Pediatr Infect Dis J* 2002;**21**:83-5.
276. Keam SJ. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2008;**68**:2021-57.
277. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Antimicrobial resistance in European isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. European SENTRY Participants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;**19**:370-4.
278. Jones RN, Kirby JT, Beach ML, et al. Geographic variations in activity of broad-spectrum beta-lactams against *Pseudomonas aeruginosa*: summary of the worldwide SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;**43**:239-43.
279. Goossens H. Susceptibility of multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: results from the European MYSTIC study group. *Clin Microbiol Infect* 2003;**9**:980-3.
280. Andrade SS, Jones RN, Gales AC, et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Antimicrob Chemother* 2003;**52**:140-1.
281. Stein A, Raoult D. Colistin: an antimicrobial for the 21st century? *Clin Infect Dis* 2002;**35**:901-2.
282. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;**34**:634-40.
283. Livermore DM. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001;**47**:247-50.
284. Higgins PG, Fluit AC, Milatovic D, et al. Antimicrobial susceptibility of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2002;**50**:299-301.
285. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, et al. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:2920-5.
286. Conway SP, Pond MN, Watson A, et al. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;**52**:987-93.
287. Beringer P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001;**7**:434-40.
288. Linden PK, Kusne S, Coley K, et al. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003;**37**: e154-60.
289. Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother* 1999;**33**:960-7.
290. Levin AS, Barone AA, Penco J, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:1008-11.
291. Gunderson BW, Ibrahim KH, Hovde LB, et al. Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multiantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; **47**:905-9.
292. Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003;**7**: R78-83.
293. Landmand D, Georgescu C, Martin DA, et al. Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev* 2008;**21**:449-65.
294. Rynn C, Wootton M, Bowker KE, et al. In vitro assessment of colistin's antipseudomonal antimicrobial interactions with other antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 1999;**5**:32-6.
295. Giamarellos-Bourboulis EJ, Sambatakou H, Galani I, et al. In vitro interaction of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother* 2003;**15**: 235-8.
296. Song W, Woo HJ, Kim JS, et al. In vitro activity of beta-lactams in combination with other antimicrobial agents against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2003;**21**:8-12.
297. Oie S, Uematsu T, Sawa A, et al. In vitro effects of combinations of antipseudomonal agents against seven strains of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2003;**52**:911-4.

220

Stenotrophomonas maltophilia y complejo *Burkholderia cepacia*

GEORG MASCHMEYER | ULF B. GÖBEL

Stenotrophomonas maltophilia y las especies del complejo *Burkholderia cepacia* (cBc) son patógenos nosocomiales importantes en los pacientes hospitalizados, especialmente en los que tienen antecedentes de tratamiento con antibióticos de amplio espectro y sobre todo los pacientes que sufren fibrosis quística (FQ) (v. cap. 68). Son intrínsecamente resistentes a la mayor parte de los agentes antimicrobianos o desinfectantes y no muestran características fenotípicas específicas, además de que cBc exhibe una amplia diversidad de genotipos.

Microbiología, taxonomía e identificación

STENOTROPHOMONAS

S. maltophilia, previamente denominada *Pseudomonas* y más tarde *Xanthomonas maltophilia*, es la única especie del género. Las bacterias *S. maltophilia* son bacilos con motilidad que residen en el medio extracelular, que no fermentan la glucosa, que son gramnegativos y aerobios y que muestran flagelos polares en penacho. *S. maltophilia* crece con facilidad en la mayor parte de los medios bacteriológicos formando típicamente colonias de coloración amarillo pálido, grisáceo o verde lavanda cuando crece en agar sangre. La identificación preliminar puede estar facilitada por su olor a amoníaco. La mayor parte de las cepas clínicas muestra negatividad para la oxidasa y utiliza la maltosa, además de que generalmente también usa la dextrosa y la xilosa[1]. *S. maltophilia* puede producir desoxirribonucleasa extracelular en medios seleccionados, puede hidrolizar la esculina y el ortonitrofenil-β-D-galactopiranósido y produce catalasa y una intensa reacción ácida en la oxidación-fermentación en los medios con maltosa. La mayor parte de las cepas requiere metionina para su crecimiento[2]. Los patrones de resistencia in vitro difieren de manera importante en los distintos centros hospitalarios y, por tanto, los resultados de estas pruebas pueden no predecir correctamente la respuesta al tratamiento clínico.

COMPLEJO *BURKHOLDERIA CEPACIA*

B. cepacia, previamente denominada *Pseudomonas cepacia*, representa en la actualidad la genomovariante 1 del amplio y diverso cBc. De la misma forma que la especie *Stenotrophomonas*, las bacterias cBc son bacilos que muestran motilidad, residen en el medio extracelular, no fermentan la glucosa, son aerobios gramnegativos y muestran flagelos polares en penacho. El aspecto de las colonias del cBc es variable, según la cepa y el medio de cultivo utilizado. La identificación en medios selectivos de las variantes del cBc en forma de colonias pequeñas y altamente resistentes al tratamiento puede tener importancia clínica[3].

En función de los análisis del fenotipo y del genotipo, cBc ha sido clasificado actualmente en 10 especies genómicas (genomovariantes): *B. cepacia* (genomovariante I); *B. multivorans* (genomovariante II); *B. cenocepacia* (genomovariante III, con cuatro grupos *recA*, IIIA-IIID); *B. stabilis* (genomovariante IV); *B. vietnamiensis* (genomovariante V); *B. dolosa* (genomovariante VI); *B. ambifaria* (genomovariante VII); *B. anthina* (genomovariante VIII), *B. pyrrocinia* (genomovariante IX) y *B. ubonensis* (genomovariante X)[4]. Recientemente se ha propuesto la pertenencia al cBc de cinco nuevas especies (*B. latens*, *B. diffusa*, *B. aboris*, *B. seminalis* y *B. metallica*), utilizando para ello una estrategia polifásica basada en la secuenciación comparativa del ARN ribosómico 16S y del gen *recA*, en la tipificación de secuencia multilocus (MLST, *multilocus sequence typing*) y en los valores de fijación ADN-ADN intermedios[5]. En el momento presente, la MLST es el método más prometedor para la identificación de las especies y las cepas del cBc[6].

Para el aislamiento de los microorganismos del cBc se han desarrollado medios selectivos que contienen generalmente sacarosa, con o sin lactosa, y antibióticos, tales como polymixina, gentamicina o vancomicina. Se usan tres de estos medios: el agar *Pseudomonas cepacia* (PCA), el agar lactosa bacitracina polimixina con oxidación-fermentación (OFBL) y, recientemente, el agar selectivo *B. cepacia* (BCSA). Este último es más selectivo debido a que suprime el crecimiento de las bacterias que no pertenecen al cBc, mientras que las que sí pertenecen a este complejo aparecen en forma de colonias puntiformes visibles al cabo de 24 horas. Las colonias son lisas y ligeramente elevadas. En un estudio de comparación entre los tres medios se demostró un rendimiento superior del BCSA con un crecimiento de microorganismos cBc del 43%, el 93% y el 100% a las 24, 48 y 72 horas, respectivamente[7]. Por tanto, se ha recomendado el uso de medios selectivos con períodos de incubación ampliados para el cultivo de las muestras del tracto respiratorio obtenidas en pacientes con FQ. Por otra parte, estas recomendaciones han sido implementadas en los protocolos correspondientes a los laboratorios de microbiología clínica aplicados recientemente en la mayor parte de los centros en los que son atendidos pacientes con FQ[8]. Los miembros del cBc pueden ser identificados mediante pruebas comercializadas como API 20NE, Phoenix, MicroScan o Vitek. Sin embargo, en un cierto número de casos las identificaciones son erróneas y hay que tener cuidado para diferenciar correctamente las especies *Burkholderia* de los bacilos *Achromobacter*, *Ralstonia* y otros bacilos gramnegativos que no fermentan. En un análisis polifásico de gran envergadura efectuado sobre 1.051 cepas obtenidas en 115 centros de tratamiento de pacientes con FQ localizados en 91 ciudades estadounidenses, efectuado en 2000, se observó una tasa global de identificación errónea del 11% en colonias identificadas inicialmente como correspondientes al cBc en los laboratorios de referencia. Esta tasa fue incluso mayor (36%) en lo relativo a las cepas no identificadas específicamente o bien identificadas como especies no pertenecientes al cBc[9]. Es cada vez mayor el número de laboratorios que está implementando sistemas semiautomáticos de identificación de los microorganismos. En un estudio reciente de comparación del sistema microbiológico automatizado Phoenix (BD Diagnostics, Sparks, Md) y el sistema MicroScan WalkAway 96 (Dade Behring, West Sacramento, Calif.) hubo grandes dificultades para la identificación correcta a nivel de especie en cinco cepas correspondientes a *B. cenocepacia, B. Multivorans* y *B. gladioli*[10]. La evaluación de la nueva tarjeta colorimétrica Vitek 2 (ID-GN; bioMérieux) para la identificación de los bacilos gramnegativos no fermentativos ha demostrado la identificación precisa de la mayor parte de las cepas del cBc[11].

Factores de virulencia y patogenia

Tanto *S. maltophilia* como los miembros del cBc son causa infrecuente de infecciones extrahospitalarias en personas previamente sanas. Su resistencia frente a la mayor parte de los agentes antimicrobianos les clasifica en grupos específicos de pacientes. *S. maltophilia* es un patógeno nosocomial que aparece en muchos de los mismos tipos de pacientes hospitalizados en los que también aparece el cBc. Sin embargo, en la mayor parte de las situaciones clínicas, el aislamiento de *S. maltophilia* representa situaciones de colonización o contaminación, más que de infección real, y en muchos casos ha sido difícil demostrar el papel causal de *S. maltophilia* debido a su patogenicidad bastante limitada y a que carece de factores de virulencia obvios[12]. Otro factor de virulencia posible puede ser una proteasa de serina alcalina descrita recientemente, la proteasa StmPr1, que permite a

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

S. maltophilia degradar las proteínas del suero y los tejidos humanos (p. ej., la cadena pesada de la inmunoglobulina G)[13]. El gen de otro supuesto factor de virulencia ha sido identificado en una cepa clínica de *S. maltophilia* portadora de un genoma de fago que contiene un marco de lectura abierta con una significativa similitud de secuencia con la toxina Zot de la zónula occludens de *V. cholerae*[14]. Una propiedad destacada fue su resistencia frente a paninhibidores de la proteasa como la α_1-antitripsina y la α_2-macroglobulina. La formación de la biopelícula contribuye a la colonización de superficies abióticas, tales como los catéteres y el epitelio pulmonar. Un factor de señal difusible (DSF, *diffusible signal factor*), el ácido metil dodecanoico, regula diversos rasgos de virulencia y la resistencia a los antimicrobianos (p. ej., la motilidad, las proteasas extracelulares, la síntesis del lipopolisacárido [LPS], la formación de microcolonias y la tolerabilidad a los antibióticos y los iones de metales pesados)[15]. Se ha demostrado que el DSF influye sobre *P. aeruginosa* en las biopelículas mixtas *S. maltophilia-P. aeruginosa*, aumentando la tolerabilidad de las bacterias frente a los distintos factores de ataque (p. ej., resistencia a los péptidos antimicrobianos catiónicos), un efecto que se asocia al aumento en la tolerabilidad a las polymixinas[16]. En un modelo de neumonía murina neonatal, *S. maltophilia* dio lugar a una respuesta inflamatoria intensa que se manifestó a través de la expresión significativa de interleucina 8 (IL-8) y de factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor-α*) en las células del epitelio respiratorio y en los macrófagos, respectivamente. Las bajas tasas de neumonía y sepsis (20%) en los ratones con negatividad para el receptor TNF-1 (TNFR1), en comparación con las observadas en los ratones naturales (100%), sugieren que la señal TNF-α desempeña una función significativa[17]. El dato más notable procedente de la secuenciación del genoma completo de una cepa clínica de *S. maltophilia* (K279a) fue el elevado número de genes que confieren resistencia frente a los antimicrobianos y a los metales pesados[18]. En este estudio se observó la presencia de nueve genes de bombas de expulsión de tipo resistencia-nodulación-división (RND).

Los pacientes con FQ y con enfermedad granulomatosa crónica muestran predisposición a la infección por bacterias cBc. En estos casos, la colonización por *B. multivorans* o *B. cenocepacia* del tracto respiratorio se asocia a niveles significativamente mayores de morbilidad y mortalidad[19] (fig. 220-1), especialmente tras el trasplante pulmonar, lo que incrementa la mortalidad durante los 6 primeros meses después del trasplante en hasta un 40%[20] y hasta el 85% al cabo de 10 años[21]. No se ha determinado más allá de toda duda que estas diferencias sean atribuibles estrictamente a la virulencia del cBc y no se ha descartado la posibilidad de que sean una manifestación de los bajos niveles de salud de los pacientes con FQ colonizados por el cBc[22,23]. En principio, todas las especies del cBc pueden causar infecciones en los pacientes con FQ. *B. cenocepacia* y *B. multivorans* son con mucha diferencia las bacterias del cBc más frecuentes en esta población de pacientes y causan hasta el 80% de las infecciones por este microorganismo, mientras que el resto de las especies causa menos del 10%.

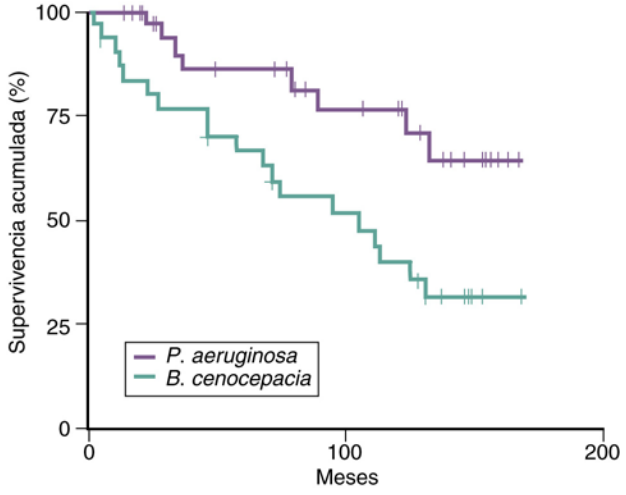


Figura 220-1 Supervivencia de los pacientes con fibrosis quística infectados por *Burkholderia cenocepacia*, en comparación con la correspondiente a los pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa*. *(De Jones AM, Dodd ME, Govan JR y cols.* Burkholderia cenocepacia *and* Burkholderia multivorans: *Influence on survival in cystic fibrosis.* Thorax. *2004;59:948-951.)*

La resistencia a los medicamentos por parte del cBc está mediada por la bomba de expulsión medicamentosa inmunodominante (bcrA)[24]. Las especies del cBc expresan diversos factores de virulencia que contribuyen de manera variable a la patogenia de las infecciones por el cBc. Mediante técnicas de perfilado proteómico, Chung y Speert identificaron varios factores de virulencia asociados a la supervivencia de *B. cenocepacia* en el ratón[25]. Los factores de virulencia pueden estar presentes en algunas cepas de una especie concreta, pero ausentes en otras, lo que permite que los microorganismos respectivos colonicen e invadan el tejido pulmonar, sobrevivan en los compartimentos intracelulares y den lugar a la aparición de respuestas inflamatorias intensas. Esta afirmación es especialmente cierta en lo que se refiere al linaje epidémico E12 de *B. cenocepacia*. Los conocimientos actuales respecto a los determinantes de virulencia del cBc que contribuyen a la colonización, la invasión y la supervivencia intracelulares han sido resumidos en una revisión detallada[26]. *B. cepacia* ET12 contiene un híbrido de dos secuencias de inserción y también un marco de lectura abierta de 1,4 kilobases, que se han demostrado en especies transmisibles de *B. cenocepacia*. La transmisibilidad está genéticamente relacionada con los genes *esmR* y *cblA*, mientras que el marcador *esmR* (o el marcador de la cepa epidémica de *B. cepacia* [BCESM]) solamente se detecta en las cepas de *B. cenocepacia*. Se ha demostrado que el BCESM forma parte de una isla genómica que codifica genes asociados a la virulencia y el metabolismo, denominada isla *B. cenocepacia* (cii)[27]. Destaca la presencia de un gen de la sintetasa *N*-acil homoserina lactona (AHL) y del gen regulador correspondiente. Un factor que influye en las fases iniciales de la colonización es la eliminación del hierro. El cBc posee al menos cuatro sideróforos de unión al hierro: ácido salicílico, ornibactina, pioquelina y cepabactina[26].

La adherencia en las cepas epidémicas de *B. cenocepacia* se debe a la presencia de pili largos y flexibles de tipo II que muestran una morfología de cable. Estos pili de cable gigantes median la fijación a los epitelios respiratorios[28]. Los genes necesarios para la biosíntesis del cable son codificados por el operón cbl, consistente en al menos siete genes: *cblA*, la subunidad principal de la pilina; *cblB*, una supuesta chaperona; *cblC*, una supuesta proteína ujier; *cblD*, una subunidad menor de la pilina, y los genes reguladores *cblR*, *cblS* y *cblT*. Se ha demostrado que los primeros cuatro genes del operón cbl (*cblA*, *cblB*, *cblC* y *cblD*) son suficientes para el ensamblaje del pilus en *Escherichia coli*, pero que para la biogénesis del pilus en *B. cenocepacia* son necesarios los genes reguladores[29-31]. Las bacterias del cBc que carecen de pili Cbl todavía pueden unirse a la citoqueratina 13 (CK13), la proteína de 55 kDa expresada por los pacientes con FQ preferencialmente en los epitelios bronquiolar y respiratorio[28,29], lo que indica que hay otras proteínas bacterianas (como una proteína de 22 kDa) que median la adherencia. Los mutantes que no expresan pili de cable (mutantes cblA o CblS) muestran una disminución de la adherencia (50%). En los mutantes que carecen de la adhesina de 22 kDa (mutantes adhA), la adhesión a CK13 queda casi completamente abolida (0-8%). Para una adhesión óptima parecen ser necesarios los pili Cbl y la adhesina[32]. Se han identificado otras estructuras en las fimbrias, tales como las proteínas malla (Msh), filamento (Fil), espina (Spn) y clavo (Spk), pero aún no se ha determinado su relevancia patogénica[26,33]. También se han descrito adhesinas no pertenecientes a las fimbrias, una proteína de 37 kDa correspondiente a la porina C del cBc y una proteína de membrana externa de 66 kDa no identificada, pero aún no se conocen con detalle[34]. Las cepas que carecen de pili utilizan receptores lipídicos expresados principalmente en la superficie basolateral del epitelio respiratorio y en los neumocitos alveolares tipo II[35].

Las bacterias del cBc tienen potencial invasor. Pueden migrar a través de la barrera epitelial e invadir el parénquima pulmonar y los capilares[36,37]. La capacidad de invasión puede ser debida a la inhibición de los mecanismos de defensa pulmonares naturales como las

β-defensinas humanas[38]. Las cepas del cBc clínicas invasoras han demostrado capacidad para sobrevivir en los macrófagos y en las células epiteliales pulmonares, mientras que las cepas del ambiente pueden carecer de esta capacidad[39]. La adhesión por parte de los pili de cable y de la adhesina de 22 kDa parece ser necesaria para la transmigración a través del epitelio escamoso debido a que se ha demostrado que los mutantes que carecen de adhesina (en concreto, el mutante adhA) muestran un compromiso en su capacidad de transmigración[32]. Por el contrario, *B. cenocepacia* con expresión de pili y de la adhesina de 22 kDa ha infiltrado y atravesado la barrera epitelial dando lugar a la liberación de IL-8 y a lesión del epitelio. Las bacterias aparecen rodeadas por filopodios y se localizan en el interior de vesículas intracelulares rodeadas por membrana al cabo de 24 horas[40]. Martin y Mohr[39] compararon la capacidad de una cepa clínica de *B. cenocepacia* y de una cepa ambiental de *B. multivorans* respecto a la invasión de macrófagos y células epiteliales pulmonares en cultivo. A pesar de que ambas cepas presentaron frecuencias de invasión similares respecto a los macrófagos, la cepa clínica tuvo una mayor capacidad de invasión de las células epiteliales y también de capacidad para sobrevivir y replicarse tanto en los macrófagos como en las células epiteliales. Los pili de cable inducen citotoxicidad en las células epiteliales y, por tanto, parecen desempeñar una función importante en la patogenia de la infección por *B. cenocepacia*. Los pili de cable purificados activan las caspasas y las proteinasas principales de cisteína implicadas en la apoptosis[41]. Además de la transcitosis y de la alteración de la barrera epitelial por efecto de la muerte celular epitelial mediada por pilus y descrita previamente, las especies del cBc pueden presentar transmigración a través del epitelio respiratorio mediante paracitosis, al alterar las uniones tensas por mecanismos de desfosforilación y disociación de la ocludina respecto al complejo de la unión tensa[42]. También se ha demostrado que las lipasas producidas por las especies del cBc pueden desempeñar una función en la invasión debido a que el inhibidor de la lipasa Orlistat reduce significativamente la invasión sin influir en la integridad de la membrana plasmática ni de las uniones tensas[43]. La capacidad de invasión se redujo tras la alteración de dos genes (*fliG*, que codifica un componente del complejo interruptor motor, y *fliI,* que codifica una ATPasa necesaria para la traslocación proteica)[44]. No obstante, la disminución de la capacidad de invasión no fue debida a la alteración de la adherencia. La invasión quedó inhibida por la citocalasina D, lo que sugiere que el citoesqueleto de la célula huésped puede desempeñar una función en la facilitación de la entrada de las bacterias[45]. Este dato es congruente con la observación de que los mutantes del cBc que carecen del gen *bscN* (que codifica una proteína de unión al ATP que posiblemente representa parte de un sistema de secreción de tipo III) mostraron una virulencia atenuada en un modelo murino[46]. La capacidad de invasión de *B. cenocepacia* puede ser inhibida intensamente mediante la lactoferrina bovina, un efecto que no está influido por su actividad de unión al hierro[47]. Este dato puede tener importancia clínica debido a que se ha demostrado que la lactoferrina humana recombinante (rhL) inhibe el crecimiento y la formación de la biopelícula en varias especies del cBc. La sensibilidad frente a rifampicina aumenta en presencia de rhL[48]. *B. cenocepacia* y algunas otras especies del cBc expresan dos metaloproteasas, ZmpA y ZmpB, que pueden contribuir a la diseminación de estos microorganismos por efecto de la degradación del colágeno y de la fibronectina. Son capaces de inactivar los principales inhibidores de la proteasa, como la α_2-macroglobulina, lo que puede contribuir a la diseminación sistémica y la septicemia[49]. Por otra parte, las inmunoglobulinas, la transferrina y la lactoferrina son fragmentadas por ZmpB, lo que permite que *B. cenocepacia* eluda las defensas del huésped.

Hay varios mecanismos que parecen facilitar la supervivencia intracelular. Los productos intermedios reactivos del oxígeno y el nitrógeno desempeñan funciones clave en los mecanismos de defensa del huésped frente al cBc, tal como se ha demostrado en ratones p47phox$^{(-/-)}$ y en ratones con una alteración deliberada en el gen de la sintetasa del óxido nítrico inducible (*iNOS*)[50]. Los macrófagos infectados por el cBc y estimulados con interferón-γ produjeron menos óxido nítrico que las células no infectadas y estimuladas también con interferón γ[51]. Fue posible demostrar que la expresión excesiva del homólogo azurina, implicada normalmente en la transferencia electrónica durante la desnitrificación, indujo la apoptosis en los macrófagos a través de un mecanismo dependiente de las caspasas[52]. Se han descrito varias catalasa-peroxidasas de *B. cenocepacia* que hacen que las bacterias que las producen muestren una ventaja significativa en la resistencia frente al ataque por el H_2O_2 procedente de los macrófagos[53]. De la misma forma, las superóxido dismutasas como la superóxido dismutasa periplásmica SodC de *B. cenocepacia* protegen a esta bacteria frente al O_2^- exógeno, contribuyendo así a su supervivencia intracelular en los macrófagos[54]. Los pigmentos como la piomelanina producida por algunas cepas de *B. cenocepacia* son capaces de eliminar los radicales libres, atenuando así la sobrecarga oxidativa[55]. La motilidad mediada por flagelos parece facilitar la adhesión del cBc a las barreras epiteliales y potenciar su capacidad para atravesarlas[44]. La formación de la biopelícula seguida por la invasión y la destrucción de las células epiteliales ha sido considerada un patrón importante de capacidad de invasión en *B. cenocepacia*[36]. Las cepas que producen abundante exopolisacárido (EPS) persistieron en un modelo murino de infección pulmonar[56,57]. El 80-90% de las cepas clínicas del cBc producen este EPS, el cual es necesario para el desarrollo de biopelículas gruesas. No se afecta el inicio de la formación de la biopelícula. No hay una correlación clara entre la capacidad de las diferentes cepas para producir EPS y para formar biopelículas por un lado, y la persistencia y la virulencia por otro[58]. En los pacientes con FQ, las infecciones pulmonares se caracterizan por una acumulación excesiva de neutrófilos. Se ha demostrado que el EPS procedente de una cepa clínica de *B. cenocepacia* interfirió con la función de los neutrófilos al inhibir la migración quimiotáctica y la eliminación de los productos reactivos del oxígeno. Este hecho, junto con la resistencia de las especies del cBc frente a los péptidos antibacterianos (un mecanismo de defensa no oxidativo producido por los neutrófilos) explica la incapacidad de los pacientes con FQ para eliminar las bacterias existentes en sus pulmones infectados[59]. En un estudio se demostró que el 53% de las cepas clínicas de *B. cenocepacia* IIIA presentaba un fenotipo no mucoide, mientras que el 100% de las cepas de *B. cenoepacia* del linaje IIIB y el 82,8% de las cepas de *B. multivorans* eran francamente mucoides[60]. Se ha observado el cambio de fenotipo, básicamente con conversiones de mucoide a no mucoide, en cepas secuenciales correspondientes a 15 pacientes y se ha supuesto que las cepas no mucoides se asocian a un incremento en la gravedad de la enfermedad, mientras que el fenotipo mucoide se asocia a la persistencia.

El LPS del cBc induce la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-6 y IL-8) a partir de los monocitos de la sangre y de la sangre entera[61,62], lo que contribuye a la intensa respuesta inflamatoria observada en los pacientes con FQ, que a menudo muestra una evolución rápidamente necrosante. Los lipopolisacáridos del cBc inducen además un incremento en la expresión de superficie de CR3 en los neutrófilos, al tiempo que potencian la actividad de estallido respiratorio[63].

La mayor parte de las cepas de *B. cenocepacia* y, en concreto, las cepas del linaje ET12, pueden inducir una reacción inflamatoria intensa y sostenida a través de la interacción con ligandos bacterianos como el LPS o los flagelos con receptor de tipo Toll (TLR, *toll-like receptor*). En un estudio fue posible demostrar que el LPS altamente purificado y procedente de cepas del cBc indujo una activación mediada por TLR4/CD14 de las vías de la proteína cinasa activada por mitógeno y una activación del NFκB[64]. El LPS procedente de diversas cepas clínicas dio lugar a respuestas inmunitarias variables. Aunque el LPS aislado a partir de las cepas de *B. cenocepacia* activa las células a través de mecanismos dependientes de MyD88, el LPS aislado a partir de *B. multivorans* actúa a través de vías independientes de MyD88. Este hecho puede ser debido a las diferencias en los patrones de acilación y puede explicar las diferentes formas de evolución clínica[65,66]. Los flagelos de *B. cenocepacia* inducen una intensa activación de NFκB mediada por TLR5, así como la secreción de IL-8[67]. La interacción del LPS y de las flagelinas con TLR4 y TLR5, respectivamente, contribuye de manera significativa a la patogenia, pero se ha propuesto que hay otras vías de señal que pueden explicar la intensa respuesta inflamatoria que se observa en las infecciones por *B. cenocepacia* epidémica. En un estudio reciente se ha descrito la unión directa de la cepa

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BC7 a TNFR1, con activación de la vía de señal TNFR1 a través de un mecanismo similar a TNF-α. Esta secuencia dio lugar a una producción intensa de IL-8[68]. Se ha descrito un mecanismo posiblemente importante para alterar la respuesta inmunitaria del huésped[69], con demostración de que *B. cenocepacia,* pero no *B. multivorans,* altera la maduración e induce necrosis de las células dendríticas humanas. La expresión de los factores de virulencia y la adaptación ambiental en *B. cenocepacia* están reguladas por dos conjuntos de genes de percepción de quórum (QS, *quorum sensing*), denominados *cepIR* y *cciIR*; el primero de ellos está presente en todas las cepas de *B. cenocepacia* y el segundo sólo aparece en las cepas epidémicas que contienen la isla cci[70]. CepI produce dos AHL, principalmente octanoíl-homoserina lactona, mientras que CciI produce principalmente hexanoíl-homoserina lactona. El regulador de la transcripción CepR responde a las señales AHL mediante la regulación positiva o negativa del gen objetivo respectivo. CepR también es necesario para la expresión del gen *cciIR*. El sistema QS de *cepIR* regula la expresión de diversos factores de virulencia, tales como las proteasas extracelulares, la quitinasa, la biosíntesis de ornibactina, la maduración de la biopelícula y la motilidad. Los mutantes QS influyen negativamente en la fijación y la estabilidad de las biopelículas de *B. cenocepacia*[71]. Flannagan y cols. identificaron un conjunto de seis genes que codifica un sistema regulador de dos componentes y una proteasa HtrA necesaria para la adaptación de *B. cenocepacia* al estrés ambiental (p. ej., la exposición al estrés osmótico o térmico y la supervivencia, en un modelo de infección pulmonar crónica en la rata)[72]. Recientemente se ha descrito un nuevo regulador de la percepción de la respuesta a la cinasa, AtsR. La inactivación del gen *atsR* ha dado lugar a la expresión excesiva de Hcp (proteína corregulada por hemolisina), posiblemente segregada por un sistema de secreción de tipo VI estimulado, además de que ha incrementado la producción de la biopelícula, la adherencia al poliestireno y a las células epiteliales pulmonares y el reordenamiento de la actina en los macrófagos infectados[73]. En el momento presente no se ha determinado si las protrusiones que se forman en los macrófagos contribuyen al escape de las bacterias respecto a los macrófagos o retrasan la fusión fagosoma-lisosoma. La inhibición o el retraso de la fusión fagolisosómica parece desempeñar una función clave en la supervivencia intracelular de *B. cenocepacia*. En este caso, mtgC (necesario para el crecimiento de *B. cenocepacia* en los medios con agotamiento de magnesio) parece desempeñar una función importante[74]. Se ha demostrado que dos factores sigma alternativos, RpoE y RpoN, son clave para la regulación de los genes necesarios para el retraso de la fusión fagolisosómica y de la maduración de los fagosomas[75,76].

Los estudios que se lleven a cabo en el futuro van a permitir un conocimiento completo de los genomas completamente anotados. Hasta el momento se han iniciado más de 30 proyectos para la secuenciación del genoma de *Burkholderia*. La secuencia de *B. cenocepacia* J2315, una cepa del linaje ET12, ha sido completada en el Sanger Institute, y estas secuencias están disponibles en internet para su búsqueda. El genoma es muy grande; en total, está constituido por 8 Mb en tres cromosomas de 3,8, 3,2 y 0,8 Mb, respectivamente, además de un plásmido de 92,7 kb. Codifica más de 7.000 genes, el 10% de los cuales han sido adquiridos a través de transferencia genética horizontal[4].

Epidemiología

S. maltophilia puede ser adquirida a partir de diversas fuentes ambientales como el agua corriente, las ensaladas preparadas o las soluciones contaminadas. Se ha demostrado la colonización por *S. maltophilia* en el 10-15% de los pacientes con FQ[77,78], aunque no se ha determinado que ello influya de manera adversa en su pronóstico[79].

Los microorganismos del cBc se distribuyen de forma ubicua y se pueden encontrar con frecuencia en las raíces de las plantas, la rizosfera, la tierra y los ambientes húmedos. Están adquiriendo una importancia cada vez mayor en la agricultura y la biorrecuperación debido a sus propiedades antinematodos y antifúngicas, así como a su capacidad para degradar una amplia gama de compuestos tóxicos[80,81]. Más del 20% de las cepas ambientales del cBc muestra una estrecha relación genética con las cepas clínicas[82] y se han observado brotes epidémicos originados a partir de fuentes diversas como grifos contaminados, nebulizadores, soluciones de clorhexidina, soluciones para enjuague oral sin alcohol, viales multidosis de salbutamol utilizados por múltiples pacientes, colorante indigo-carmín utilizado para la alimentación por vía enteral, agua corriente, agua embotellada, cosméticos, servilletas, pulverizadores nasales y geles utilizados en los estudios de ecografía. Los pacientes pueden adquirir los microorganismos del cBc a partir del ambiente o por transmisión de paciente a paciente. *B. cenocepacia* y *B. multivorans* muestran un predominio mayor en los pacientes con FQ que en los que no sufren esta enfermedad[4]. Algunos investigadores han observado una frecuencia mayor de *B. cepacia* en los pacientes sin FQ[83]. Los recientes progresos en los métodos de tipificación molecular han permitido a los epidemiólogos hospitalarios la identificación correcta de las cepas causantes de los brotes y, por tanto, la identificación de la fuente y las vías de transmisión. Los perfiles del ribotipo del polimorfismo en la longitud del fragmento de restricción (RFLP, *restriction fragment length polymorphism*) y los RFLP con resolución mediante electroforesis en gel sobre campos pulsados (PFGE, *pulsed-field gel electrophoresis*) han sido utilizados para identificar un clon único dominante y altamente transmisible en un brote hospitalario que afectó a pacientes con y sin FQ. El riesgo de adquisición del microorganismo estuvo relacionado con la hospitalización y, por tanto, las políticas de control de la infección deben tener en cuenta la transmisión entre los pacientes que presentan y que no presentan FQ[84]. En un estudio detallado que se realizó para la evaluación de múltiples sistemas de tipificación genómica, incluyendo la tipificación polimórfica amplificada y aleatoria del ADN (RAPD, *random amplified polymorphic DNA*), la PFGE y la definición de la huella genética mediante reacción en cadena de la polimerasa BOX (BOX-PCR) con comparación de los resultados obtenidos con estos diversos métodos y también con los datos obtenidos en estudios previos realizados con la técnica de tipificación mediante restricción multilocus (MLRT, *multilocus restriction typing*), la conclusión de los autores fue que la PFGE y la definición de la huella genética mediante RAPD fueron los métodos más adecuados para su aplicación en los estudios a pequeña escala (es decir, en los brotes locales), mientras que la definición de la huella genética mediante BOX-PCR pareció ser más adecuada para los estudios de gran envergadura dirigidos hacia el análisis de la epidemiología global[85]. En este mismo estudio, la definición de la huella genética mediante BOX-PCR fue considerada una alternativa rápida y sencilla a la MLRT.

La disponibilidad de métodos rápidos y precisos para la identificación de las genomovariantes ha permitido un análisis detallado de la prevalencia de las diferentes especies del cBc. Hacia los 18 años de edad, aproximadamente el 3,5% de los pacientes con FQ es portador del cBc[86]. Los datos obtenidos en Estados Unidos, Canadá e Italia demuestran que *B. cenocepacia* y *B. multivorans* son las genomovariantes más prevalentes en los pacientes con FQ y que representan la causa del 95% de todas las infecciones. *B. cenocepacia* es predominante con un porcentaje que oscila entre el 80% y el 50% (media, 67,5%) entre las diferentes poblaciones de pacientes con FQ estudiadas hasta el momento. Los análisis detallados de los diferentes linajes *recA* han revelado diferencias geográficas significativas. Mientras que las cepas de tipo IIIB representan el 75% de todas las cepas de *B. cenocepacia* en Estados Unidos, las cepas del tipo IIIA son más prevalentes en Canadá y Europa, en donde representan alrededor del 70% de todas las cepas de la genomovariante III[4,87-89]. La distribución específica de las genomovariantes seleccionadas del cBc indica la existencia de cepas epidémicas que muestran características también específicas de virulencia y de transmisión. Hasta el momento han sido identificados dos elementos genéticos asociados a la diseminación epidémica: *cblA*, un gen que codifica una proteína implicada en la producción del pilus de cable, y *esmR*, también denominado BCESM, que representa un supuesto marco de lectura abierta de 1,4 kb con homología respecto a los reguladores de la prescripción negativa. En un análisis de todas las cepas de *B. cenocepacia* aisladas en pacientes canadienses con FQ y con un origen geográfico diferente, Speert y cols.[89] identificaron cuatro linajes genéticos definidos mediante RAPD y PFGE. Solamente las cepas de RAPD tipo 02, representativas del linaje clonal ET12, fueron portadoras tanto de BCESM como de *cblA*. El predominio de este tipo RAPD en

Ontario, Canadá, se correlacionó con una prevalencia significativamente mayor del 22% en los pacientes de Ontario, en comparación con el 5% en los pacientes de Quebec.

En un análisis de la estructura de *B. cenocepacia* en distintas poblaciones[90] se observó que el 86,7% de todos los tipos de restricción se agrupaban en tres complejos clonales principales correspondientes a los clones epidémicos ET12 (complejo RT-6), PHDC (complejo RT-46) y Midwest (complejo RT-88). Estos clones muestran una amplia distribución geográfica y presentan grados variables de recombinación genética. La infección por el clon ET12 se ha asociado a un incremento de la mortalidad y al denominado síndrome cepacia, caracterizado por un cuadro de evolución rápida y a menudo mortal de insuficiencia respiratoria y sepsis[91]. PDHC es el clon responsable de casi todas las infecciones por el cBc en el medio este de Estados Unidos[92]. Una cepa perteneciente a este linaje clonal ha sido aislada a partir de tierras orgánicas en cuatro campos de agricultura en los que se habían plantado cebollas durante varios años. Este dato indica que las cepas ambientales pueden desempeñar un papel clave en la epidemiología de las infecciones por el cBc y podría explicar la adquisición humana creciente a pesar de las medidas para el control de las infecciones[93]. El tercer clono descrito muestra una prevalencia mayor en los pacientes con FQ del medio oeste de Estados Unidos[94]. A diferencia de lo recomendado en algunos estudios respecto a la identificación del gen *cblA* como método para la segregación de los pacientes y como estrategia para el control de la infección[95], algunos autores[90,92] han obtenido pruebas de que la presencia de los supuestos factores de transmisibilidad *cblA* o *esmR* varía significativamente entre los clones epidémicos establecidos, lo que lleva a la conclusión de que las medidas para el control de la infección no deberían estar fundamentadas en la presencia o ausencia de estos marcadores. Un intento de identificación de otros elementos genéticos que pueden ser específicos para las cepas epidémicas del cBc llevó a la identificación de una nueva secuencia de inserción, denominada *IS1363*, en el clon PHDC[96]. *IS1363* también se observó en la mayor parte de las cepas del clon ET12, pero no en otras especies del cBc excepto *B. ambifaria* (genomovariante VII). En el momento presente no está claro si este elemento IS contribuye al incremento de la capacidad de ambos clones para infectar a los pacientes con FQ. Sin embargo, junto con otros elementos IS puede contribuir a la plasticidad genómica de las especies del cBc. En lo que se refiere a la adquisición de cepas ambientales por parte de los pacientes con FQ, la observación de la frecuente recombinación genética en las poblaciones de *B. cenocepacia* puede tener implicaciones importantes respecto al uso biotécnico de las especies del cBc[90,97].

Manifestaciones clínicas

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección por *S. maltophilia* son las infecciones del torrente sanguíneo y la neumonía[12,98,99]. La sepsis por *S. maltophilia* se acompaña de una elevada tasa de mortalidad, especialmente cuando no se trata rápidamente con los antibióticos apropiados[100]. Sin embargo, la mayor parte de las cepas de *S. maltophilia* aisladas en las secreciones respiratorias representan situaciones de colonización, más que de infección[101]. La neumonía verdadera por *S. maltophilia* es más probable en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos o con cáncer, y se asocia al uso intensivo de antibióticos de amplio espectro, la edad avanzada, la ventilación mecánica y las puntuaciones altas en el sistema APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)[98]. La neumonía por *S. maltophilia* está entre las infecciones nosocomiales tratadas más a menudo de forma inadecuada[102] y se acompaña de una tasa de mortalidad elevada, especialmente cuando se asocia a bacteriemia u obstrucción. Se puede complicar con shock séptico y con síndrome de disfunción de órganos múltiples. Las radiografías torácicas pueden mostrar infiltrados lobares, nodulares o bronconeumónicos, y en la tomografía computarizada se observan característicamente infiltrados multifocales bilaterales y difusos con atenuación en vidrio esmerilado (fig. 220-2)[103,104]. La flora microbiana respiratoria es a menudo mixta, incluso en los casos en los que *S. maltophilia* es considerada un patógeno significativo. No obstante, *S. maltophilia* puede

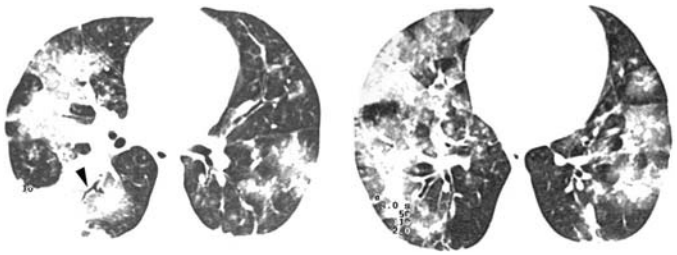


Figura 220-2 Tomografía computarizada torácica en un receptor de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas con neumonía por *Stenotrophomonas maltophilia*. (*De Gasparetto EL, Bertholdo DB, Davaus T, et al.* Stenotrophomonas maltophilia *pneumonia after bone marrow transplantation: Case report with emphasis on the high-resolution CT findings.* Br J Radiol. *2007;80:e19-e20.*)

representar una patogenicidad indirecta a través de la producción de al menos dos β-lactamasas inducibles, L1 y L2, que hidrolizan casi todas las clases de antimicrobianos β-lactámicos, lo que potencia el crecimiento de patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* incluso en presencia de imipenem o ceftazidima[105].

Las bacteriemias por *S. maltophilia* están relacionadas característicamente con catéteres venosos centrales y pueden ser polimicrobianas[106,107]. En los pacientes con cáncer, el tratamiento antimicrobiano con fluoroquinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol, carbapenemes o cefalosporinas puede predisponer a la bacteriemia por *S. maltophilia*[108,109]. Se han publicado casos aislados con otros cuadros clínicos asociados a la infección por *S. maltophilia*, tales como endocarditis sobre válvulas nativas y protésicas, endoftalmitis, sinusitis, celulitis, meningitis, absceso hepático y miositis. La celulitis se desarrolla alrededor de las zonas de introducción de los catéteres o bien tiene un origen hematógeno. El ectima gangrenoso puede ser una complicación cutánea infrecuente de la bacteriemia por el cBc y por *S. maltophilia*. Por el contrario, las lesiones cutáneas hematógenas de *S. maltophilia* aparecen en forma de nódulos duros, dolorosos a la palpación y eritematosos. *S. maltophilia* aislada en el tracto urinario representa a menudo una situación de colonización en pacientes portadores de un catéter de Foley, más que una infección verdadera. Sin embargo, el tracto urinario puede ser el origen de una sepsis grave, especialmente después de la instrumentación o la cirugía.

COMPLEJO *BURKHOLDERIA CEPACIA*

Los pacientes con FQ y los que sufren enfermedad granulomatosa crónica muestran predisposición a la neumonía por el cBc[4,89,110-112]. Aparte del estado crónico de portador asintomático, pueden aparecer cuadros de deterioro clínico rápido y mortal con neumonía granulomatosa necrosante (el denominado *síndrome cepacia*[113]) y cuadros de bacteriemia (fig. 220-3)[114].

Se ha observado un incremento de la mortalidad en los pacientes con FQ tras la colonización por el cBc[19,91,115,116]. Los pacientes colonizados por la genomovariante III de *B. cepacia* y que son sometidos a trasplante pulmonar muestran un riesgo de hasta el 50% de complicaciones mortales tras el trasplante[20,21,117], lo que ha hecho que en varios centros se rechace el trasplante pulmonar de los pacientes con FQ colonizados por este microorganismo[118]. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes con FQ colonizados por el cBc muestra muy pocas diferencias en su cuadro clínico, y los que las presentan pueden ser tratados de manera efectiva con antimicrobianos adecuados[23].

La bacteriemia por el cBc, generalmente relacionada con catéteres y de carácter polimicrobiano, ha sido observada en pacientes con cáncer[119] y en pacientes sometidos a hemodiálisis[120]; la neumonía nosocomial se ha observado en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica y tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro como las fluoroquinolonas y ceftazidima[121,122].

Las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos por el cBc se pueden observar en pacientes con quemaduras o heridas quirúrgicas, así como en soldados con una inmersión prolongada de los pies en agua. Se han

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

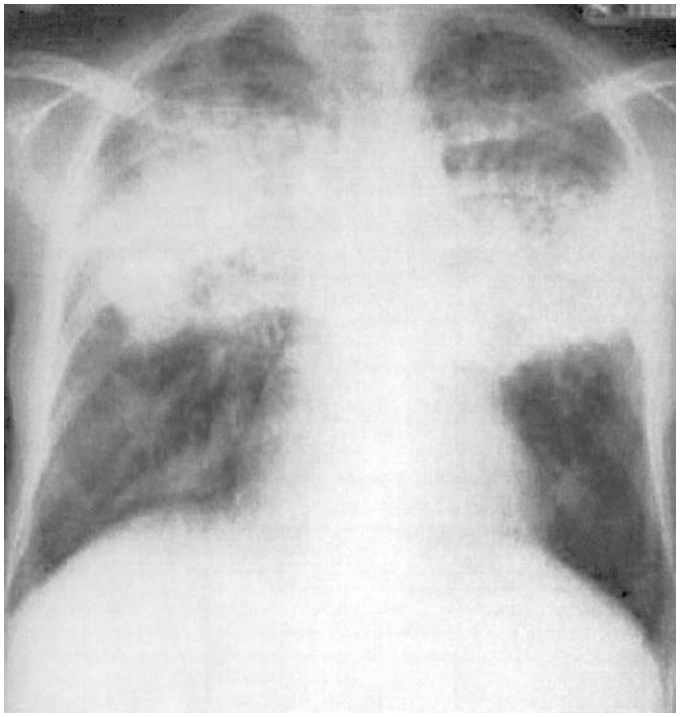


Figura 220-3 Radiografía torácica en la que se observa el aspecto característico de un síndrome cepacia en un paciente con fibrosis quística. (*De Jones AM, Dodd ME, Webb AK.* Burkholderia cepacia: *Current clinical issues, environmental controversies and ethical dilemmas.* Eur Respir J. *2001;17:295-301.*)

observado casos de infección del tracto genitourinario por el cBc tras la instrumentación uretral, la biopsia prostática o la exposición a soluciones contaminadas.

Tratamiento

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

Las recomendaciones terapéuticas respecto a las infecciones por *S. maltophilia* y por el complejo *B. cepacia* son muy variables y no se ha definido un tratamiento estándar ideal. Es esencial diferenciar la infección y la colonización clínicamente significativas por *S. maltophilia* o de carácter polimicrobiano por un lado, y los cuadros de infección por otros microorganismos potencialmente más patogénicos por otro. En lo que se refiere al tratamiento, hay que tener en cuenta que el antecedente de uso de fluoroquinolonas, carbapenemes o cefalosporinas de tercera o cuarta generación representa un factor de riesgo importante para la aparición de bacteriemia por *S. maltophilia*[107,108,123].

En los pacientes que no presentan FQ y que sufren bacteriemia por *S. maltophilia* como microorganismo único, posiblemente el origen de la infección sea un catéter venoso permanente. La eliminación de este cuerpo extraño acelera la curación[109]. Algunos autores han observado que la mortalidad atribuible a la bacteriemia por *S. maltophilia* o por el cBc en los pacientes sin FQ puede ser similar a la observada en otros cuadros de bacteriemia secundaria a bacilos gramnegativos[12,124].

La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) y la ticarcilina-ácido clavulánico, administrados de manera aislada o en combinación, presentan actividad terapéutica frente a las cepas de *S. maltophilia*[106,125,126]. En lo que se refiere a ticarcilina-ácido clavulánico se han observado tasas elevadas de resistencia in vitro respecto a *S. maltophilia* en centros hospitalarios en los que se utilizan a menudo antibióticos β-lactámicos, como ocurre con TMP-SMX[127-129]. La evaluación de la sensibilidad in vitro de *S. maltophilia* frente a los antimicrobianos puede dar lugar a resultados que contrastan con la evolución clínica que muestran los pacientes tratados con estos antibióticos[130]. Este aspecto es especialmente relevante en lo que se refiere a TMP-SMX. Ceftazidima, aztreonam, moxifloxacino o ciprofloxacino también pueden ser adecuados para el tratamiento, según la sensibilidad[106,131-133]. La minociclina muestra una excelente actividad in vitro; sin embargo, la experiencia clínica con este antibiótico es limitada. Se ha señalado que la tigeciclina es un nuevo antibiótico potencialmente eficaz en el tratamiento clínico de las infecciones por *S. maltophilia*, pero la experiencia también es limitada[134,135].

A la espera de los resultados de las pruebas de sensibilidad efectuadas in vitro, se puede iniciar el tratamiento antimicrobiano de la infección por *S. maltophilia* con una combinación de TMP-SMX y ticarcilina-clavulanato con dosis elevadas (15 a 20 mg/kg/día de trimetoprima) de TMP-SMX y con 3,1 g cada 4 horas de ticarcilina-clavulanato. La eliminación de los materiales extraños y del tejido necrótico es un valioso elemento complementario al tratamiento médico. En los casos en los que no es posible la eliminación de un catéter venoso permanente se han obtenido buenos resultados mediante el tratamiento antibiótico sistémico en combinación con la introducción de una solución antibiótica fuertemente concentrada en la luz del catéter[136]. En algunos pacientes con antecedentes de alergia a TMP-SMX se pueden conseguir buenos resultados con los métodos de desensibilización, lo que permite su tratamiento eficaz con TMP-SMX[137]. En los pacientes con ventilación mecánica e infección por *S. maltophilia* de su tracto respiratorio inferior se puede considerar el tratamiento antibiótico sistémico en combinación con la aplicación de un aminoglucósido mediante nebulización[106], siempre y cuando la aplicación previa de esta modalidad terapéutica no haya dado lugar a la aparición de *S. maltophilia* con resistencia a los aminoglucósidos.

En los análisis multivariados se ha demostrado que la aparición de shock séptico al comienzo de la infección, la neutropenia intensa y el retraso en el tratamiento antibiótico apropiado son factores predictivos significativos de una evolución mala en los pacientes con bacteriemia por *S. maltophilia*[101,105,119,126].

COMPLEJO *BURKHOLDERIA CEPACIA*

Los antimicrobianos eficaces frente al cBc son meropenem, TMP-SMX, cloranfenicol y minociclina. Otros antibióticos potencialmente activos son las ureidopenicilinas, las cefalosporinas de tercera generación y las fluoroquinolonas[138]. Las tasas de resistencia in vitro del cBc frente a TMP-SMX han oscilado entre el 5% en Quebec, Canadá[89], y América Latina, hasta el 10% en Europa[99]. En los pacientes con infección pulmonar por el cBc se recomienda el tratamiento antimicrobiano de combinación[139-141]. Se han obtenido buenos resultados mediante el tratamiento con diversas combinaciones de meropenem con ciprofloxacino y tobramicina, así como con las combinaciones de ceftazidima y tobramicina; por su parte, la combinación de TMP-SMX con un β-lactámico puede dar lugar a un antagonismo[142]. La nebulización adicional de antimicrobianos como meropenem o tobramicina también ha sido eficaz[143]. Entre los antimicrobianos de desarrollo más reciente, el doripenem parece tener un potencial terapéutica frente al cBc[144].

En los pacientes con FQ e infección potencialmente mortal por el cBc puede tener utilidad un tratamiento complementario y a corto plazo con metilprednisolona[145]. Parecen prometedoras las opciones inmunoterapéuticas futuras, principalmente la vacunación profiláctica frente al cBc[146] o la inmunización nasal[147], especialmente si tenemos en cuenta el escaso número de antimicrobianos que están en fase de desarrollo para el tratamiento de los bacilos gramnegativos con resistencia a antibióticos múltiples.

Prevención y control

Dado que el complejo *B. cepacia* y *S. maltophilia* son frecuentes en el ambiente y que la transmisión de paciente a paciente es menos frecuente que la adquisición a partir de otras fuentes, a pesar de que se ha observado de manera repetida[80,87,148-151], es difícil el diseño de estrategias dirigidas hacia la prevención de las infecciones causadas por estos patógenos con resistencia a antibióticos múltiples[89]. Las medidas profilácticas aceptadas son: 1) la aplicación de un protocolo antibiótico adecuado, especialmente en lo que se refiere al uso de carácter crítico de ciprofloxacino, cefepima e imipenem; 2) la higiene estricta de las manos y las técnicas de barrera en el centro hospitalario en lo que se refiere a los pacientes con colonización o infección, y 3) las medidas de

vigilancia en los pacientes con FQ y la identificación de posibles reservorios nosocomiales como los sistemas públicos de agua[152], el agua de bebida comercializada[153], los sistemas de desagüe de los lavabos[154], los sistemas de aireación de los grifos[155], las soluciones de lavado de manos o de enjuague oral contaminadas[156] y los equipos médicos. La educación de los pacientes y de los profesionales de la salud es un elemento clave en la política de prevención. Se ha demostrado que las medidas de aislamiento y segregación tienen utilidad para la prevención de la transmisión del cBc entre los pacientes con FQ[157]. En los pacientes con FQ se ha observado que la convivencia con una persona colonizada por el cBc, el contacto con un paciente colonizado por el cBc, la hospitalización y la asistencia a campos de verano de pacientes con FQ son factores que se han asociado a un incremento en el riesgo de colonización o infección por estos microorganismos[158]. Se deben reforzar las medidas de segregación de los pacientes y la aplicación rigurosa de las medidas para el control de la infección con el objetivo de reducir o prevenir la transmisión del cBc. Los pacientes infectados por cepas de genomovariantes transmisibles no deben ser agrupados con los pacientes infectados por *B. multivorans* o por otras genomovariantes del cBc[157,159]. No obstante, es necesaria la aplicación continuada de medidas para implementar sistemas de vigilancia del esputo de los pacientes con FQ que permitan la identificación de las especies, así como de métodos para determinar cuáles son los factores bacterianos o del huésped que contribuyen a la transmisión de paciente a paciente[93].

En un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo sobre adultos con FQ infectados por *B. cenocepacia* no se demostró ningún efecto beneficioso tras la administración de taurolidina mediante nebulización[160]. En los casos en los que las medidas de control no evitan la infección de los pacientes con FQ es necesario considerar la posibilidad de la adquisición a partir del ambiente natural[161]. El uso generalizado del cBc en la agricultura y en la biorrecuperación de las zonas ambientales contaminadas entra en conflicto respecto a su uso comercial a la vista de su impacto potencialmente mortal en los pacientes con FQ[113,162].

BIBLIOGRAFÍA

1. Clark WA, Hollis DG, Weaver RE, et al. *Identification of unusual pathogenic gram negative aerobic and facultative aerobic bacteria*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control; 1985.
2. Burdge DR, Noble MA, Campbell ME, et al. *Xanthomonas maltophilia* misidentified as *Pseudomonas cepacia* in cultures of sputum from patients with cystic fibrosis: A diagnostic pitfall with major clinical implications. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:445-8.
3. Haussler S, Lehmann C, Breselge C, et al. Fatal outcome of lung transplantation in cystic fibrosis patients due to small-colony variants of the *Burkholderia cepacia* complex. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;**22**:249-53.
4. Mahenthiralingam E, Baldwin A, Dowson CG. *Burkholderia cepacia* complex bacteria: Opportunistic pathogens with important natural biology. *J Appl Microbiol* 2008;**104**:1539-51.
5. Vanlaere E, Sergeant K, Dawyndt P, et al. Matrix-assisted laser desorption ionisation-time-of-flight mass spectrometry of intact cells allows rapid identification of *Burkholderia cepacia* complex. *J Microbiol Methods* 2008;**75**:279-86.
6. Baldwin A, Mahenthiralingam E, Thickett KM, et al. Multilocus sequence typing scheme that provides both species and strain differentiation for the *Burkholderia cepacia* complex. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:4665-73.
7. Henry D, Campbell M, McGimpsey C, et al. Comparison of isolation media for recovery of *Burkholderia cepacia* complex from respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. *J Microbiol* 1999;**37**:1004-7.
8. Zhou J, Garber E, Desai M, et al. Compliance of clinical microbiology laboratories in the United States with current recommendations for processing respiratory tract specimens from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:1547-9.
9. McMenamin JD, Zaccone TM, Coeyne T, et al. Misidentification of *B. cepacia* in US Cystic Fibrosis treatment centers. *Chest* 2000;**117**:1161-5.
10. Snyder JW, Munier GK, Johnson CL. Direct comparison of the BD Phoenix System with the MicroScan WalkAway System for identification and antimicrobial susceptibility testing of Enterobacteriaceae and nonfermentative Gram-negative organisms. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:2327-33.
11. Zbinden A, Böttger EC, Bosshard PP, et al. Evaluation of the colorimetric VITEK 2 card for identification of Gram-negative nonfermentative rods: comparison to 16S rRNA gene sequencing. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:2270-3.
12. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 1998;**11**:57-80.
13. Windhorst S, Frank E, Georgieva DN, et al. The major extracellular protease of the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Biol Chem* 2002;**277**:11042-9.
14. Hagemann M, Hasse D, Berg G. Detection of a phage genome carrying a zonula occludens like toxin gene (zot) in clinical isolates of Stenotrophomonas maltophilia. *Arch Microbiol* 2006;**185**:449-58.
15. Fouhy Y, Scanlon K, Schouest K, et al. Diffusible signal factor-dependent cell-cell signaling and virulence in the nosocomial pathogen Stenotrophomonas maltophilia. *J Bacteriol* 2007; **189**:4964-8.
16. Ryan RP, Fouhy Y, Garcia BF, et al. Interspecies signalling via the Stenotrophomonas maltophilia diffusible signal factor influences biofilm formation and polymyxin tolerance in Pseudomonas aeruginosa. *Mol Microbiol* 2008;**68**:75-86.
17. Waters VJ, Gómez MI, Soong G, et al. Immunostimulatory properties of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infect Immun* 2007;**75**:1698-703.
18. Crossman LC, Gould VC, Dow JM, et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome Biol* 2008;**9**:R74.
19. Jones AM, Dodd ME, Govan JR, et al. *Burkholderia cenocepacia* and *Burkholderia multivorans*: influence on survival in cystic fibrosis. *Thorax* 2004;**59**:948-51.
20. Aris RM, Routh JC, LiPuma JJ, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis patients with *Burkholderia cepacia* complex: Survival linked to genomovar type. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:2102-6.
21. de Perrot M, Chaparro C, McRae K, et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;**127**:1493-501.
22. Frangolias DD, Mahenthiralingam E, Rae S, et al. *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis: Variable disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:1572-7.
23. McManus TE, Moore JE, Crowe M, et al. A comparison of pulmonary exacerbations with single and multiple organisms in patients with cystic fibrosis and chronic *Burkholderia cepacia* infection. *J Infect* 2003;**46**:56-9.
24. Wigfield SM, Rigg GP, Kavari M, et al. Identification of an immunodominant drug efflux pump in *Burkholderia cepacia*. *J Antimicrob Chemother* 2002;**49**:619-24.
25. Chung JW, Speert DP. Proteomic identification and characterization of bacterial factors associated with *Burkholderia cenocepacia* survival in a murine host. *Microbiology* 2007; **153**:206-14.
26. Mohr CD, Tomich M, Herfst CA. Cellular aspects of *Burkholderia cepacia* infection. *Microbes Infect* 2001;**3**:425-35.
27. Baldwin A, Sokol PA, Parkhill J, et al. The *Burkholderia cepacia* epidemic strain marker is part of a novel genomic island encoding both virulence and metabolism-associated genes in *Burkholderia cenocepacia*. *Infect Immun* 2004;**72**:1537-47.
28. Sajjan US, Sylvester FA, Forstner JF. Cable-piliated *Burkholderia cepacia* binds to cytokeratin 13 of epithelial cells. *Infect Immun* 2000;**68**:1787-95.
29. Sajjan US, Xie H, Lefebre MD, et al. Identification and molecular analysis of cable pilus biosynthesis genes in *Burkholderia cepacia*. *Microbiology* 2003;**149**:961-71.
30. Tomich M, Mohr CD. Transcriptional and posttranscriptional control of cable pilus gene expression in *Burkholderia cenocepacia*. *J Bacteriol* 2004;**186**:1009-20.
31. Tomich M, Mohr CD. Genetic characterization of a multicomponent signal transduction system controlling the expression of cable pili in *Burkholderia cenocepacia*. *J Bacteriol* 2004; **186**:3826-36.
32. Urban TA, Goldberg JB, Forstner JF, et al. Cable pili and the 22-kilodalton adhesin are required for *Burkholderia cenocepacia* binding to and transmigration across the squamous epithelium. *Infect Immun* 2005;**73**:5426-37.
33. Goldstein R, Sun L, Jiang RZ, et al. Structurally variant classes of pilus appendage fibers coexpressed from *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*. *J Bacteriol* 1995;**177**:1039-52.
34. Saiman L, Cacalano G, Prince A. *Pseudomonas cepacia* adherence to respiratory epithelial cells is enhanced by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 1990;**58**:2578-84.
35. Sylvester FA, Sajjan US, Forstner JF. *Burkholderia* (basonym *Pseudomonas*) *cepacia* binding to lipid receptors. *Infect Immun* 1996;**64**:1420-5.
36. Schwab U, Leigh M, Ribeiro C, et al. Patterns of epithelial cell invasion by different species of the *Burkholderia cepacia* complex in well-differentiated human airway epithelia. *Infect Immun* 2002;**70**:4547-55.
37. Sajjan U, Corey M, Humar A, et al. Immunolocalisation of *Burkholderia cepacia* in the lungs of cystic fibrosis patients. *J Med Microbiol* 2001;**50**:535-46.
38. Baird RM, Brown H, Smith AW, et al. *Burkholderia cepacia* is resistant to the antimicrobial activity of airway epithelial cells. *Immunopharmacology* 1999;**44**:267-72.
39. Martin DW, Mohr CD. Invasion and intracellular survival of *Burkholderia cepacia*. *Infect Immun* 2000;**8**:24-9.
40. Sajjan U, Ackerley C, Forstner J. Interaction of cblA/adhesin-positive *Burkholderia cepacia* with squamous epithelium. *Cell Microbiol* 2002;**4**:73-86.
41. Cheung KJ, Li G, Urban TA, et al. Pilus-mediated epithelial cell death in response to infection with *Burkholderia cenocepacia*. *Microb Infect* 2007;**9**:829-37.
42. Kim JY, Sajjan US, Krasan GP, LiPuma JJ. Disruption of tight junctions during traversal of the respiratory epithelium by *Burkholderia cenocepacia*. *Infect Immun* 2005;**73**:7107-12.
43. Mullen T, Markey K, Murphy P, et al. Role of lipase in *Burkholderia cepacia* complex (Bcc) invasion of lung epithelial cells. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;**26**:869-77.
44. Tomich M, Herfst CA, Golden JW, et al. Role of flagella in host cell invasion by *Burkholderia cepacia*. *Infect Immun* 2002; **70**:1799-806.
45. Burns JL, Jonas M, Chi EY, et al. Invasion of respiratory epithelial cells by *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*. *Infect Immun* 1996;**64**:4054-9.
46. Tomich M, Griffith A, Herfst CA, et al. Attenuated virulence of a *Burkholderia cepacia* type III secretion mutant in a murine model of infection. *Infect Immun* 2003;**71**:1405-15.
47. Berlutti F, Superti F, Nicoletti M. Bovine lactoferrin inhibits the efficiency of invasion of respiratory A549 cells of different iron-regulated morphological forms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cenocepacia*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;**21**:51-9.
48. Caraher EM, Gumulapurapu K, Taggart CC, et al. The effect of recombinant human lactoferrin on growth and the antibiotic susceptibility of the cystic fibrosis pathogen *Burkholderia cepacia* complex when cultured planktonically or as biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2007;**60**:546-54.
49. Kooi C, Subsin B, Chen R, et al. *Burkholderia cenocepacia* ZmpB is a broad-specificity zinc metalloprotease involved in virulence. *Infect Immun* 2006;**74**:4083-93.
50. Segal BH, Ding L, Holland SM. Phagocyte NADPH oxidase, but not inducible nitric oxide synthase, is essential for early control of *Burkholderia cepacia* and *Chromobacterium violaceum* infection in mice. *Infect Immun* 2003;**71**:205-10.
51. Saini LS, Galsworthy SB, John MA, et al. Intracellular survival of *Burkholderia cepacia* complex isolates in the presence of macrophage cell activation. *Microbiology* 1999;**145**:3465-75.
52. Punj V, Sharma R, Zaborina O, et al. Energy-generating enzymes of *Burkholderia cepacia* and their interactions with macrophages. *J Bacteriol* 2003;**185**:3167-78.
53. Charalabous P, Risk JM, Jenkins R, et al. Characterization of a bifunctional catalase-peroxidase of *Burkholderia cenocepacia*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;**50**:37-44.
54. Keith KE, Valvano MA. Characterization of SodC, a periplasmic superoxide dismutase from *Burkholderia cenocepacia*. *Infect Immun* 2007;**75**:2451-60.
55. Keith KE, Killip L, He P, et al. *Burkholderia cenocepacia* C5424 produces a pigment with antioxidant properties using a homogentisate intermediate. *J Bacteriol* 2007;**189**:9057-65.
56. Chung JW, Altman E, Beveridge TJ, et al. Colonial morphology of *Burkholderia cepacia* complex genomovar III: Implications in exopolysaccharide production, pilus expression, and persistence in the mouse. *Infect Immun* 2003;**71**:904-9.
57. Herasimenka Y, Cescutti P, Impallomeni G, et al. Exopolysaccharides produced by clinical strains belonging to the *Burkholderia cepacia* complex. *J Cystic Fibrosis* 2007;**6**:145-52.
58. Cunha MV, Sousa SA, Leitão JH, et al. Studies on the involvement of the exopolysaccharide produced by cystic fibrosis-associated isolates of the *Burkholderia cepacia* complex in biofilm formation and in persistence of respiratory infections. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:3052-8.
59. Bylund J, Burgess LA, Cescutti P, et al. Exopolysaccharides from *Burkholderia cenocepacia* inhibit neutrophil chemotaxis and scavenge reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2006; **5**:2526-32.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

60. Zlosnik JE, Hird TJ, Fraenkel MC, et al. Differential mucoid exopolysaccharide production by members of the *Burkholderia cepacia* complex. *J Clin Microbiol* 2008;**46**: 1470-3.
61. Shaw D, Poxton IR, Govan JR. Biological activity of *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* lipopolysaccharide. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995;**11**:99-106.
62. Hutchison ML, Bonell EC, Poxton IR, et al. Endotoxic activity of lipopolysaccharides isolated from emergent potential cystic fibrosis pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000;**27**: 73-7.
63. Hughes JE, Stewart J, Barclay GR, et al. Priming of neutrophil respiratory burst activity by lipopolysaccharide from *Burkholderia cepacia*. *Infect Immun* 1997;**65**:4281-7.
64. Bamford S, Ryley H, Jackson SK. Highly purified lipopolysaccharides from *Burkholderia cepacia* complex clinical isolates induce inflammatory cytokine responses via TLR4-mediated MAPK signalling pathways and activation of NFkappaB. *Cell Microbiol* 2007;**9**:532-43.
65. De Soyza A, Silipo A, Lanzetta R, et al. Chemical and biological features of *Burkholderia cepacia* complex lipopolysaccharides. *Innate Immun* 2008;**14**:127-44.
66. Ieranò T, Silipo A, Sturiale L, et al. The structure and pro-inflammatory activity of the lipopolysaccharide from *Burkholderia multivorans* and the differences between clonal strains colonizing pre- and post-transplanted lungs. *Glycobiology* 2008;**18**:871-81.
67. Urban TA, Griffith A, Torok AM, et al. Contribution of *Burkholderia cenocepacia* flagella to infectivity and inflammation. *Infect Immun* 2004;**72**:5126-34.
68. Sajjan US, Hershenson MB, Forstner JF, et al. *Burkholderia cenocepacia* ET12 strain activates TNFR1 signalling in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Cell Microbiol* 2008;**10**: 188-201.
69. Macdonald KL, Speert DP. Differential modulation of innate immune cell functions by the *Burkholderia cepacia* complex: *Burkholderia cenocepacia* but not *Burkholderia multivorans* disrupts maturation and induces necrosis in human dendritic cells. *Cell Microbiol* 2008;**10**:2138-49.
70. Subsin B, Chambers CE, Visser MB, et al. Identification of genes regulated by the *cepIR* quorum-sensing system in *Burkholderia cenocepacia* by high-throughput screening of a random promoter library. *J Bacteriol* 2007;**189**:968-79.
71. Tomlin KL, Malott RJ, Ramage G, et al. Quorum-sensing mutations affect attachment and stability of *Burkholderia cenocepacia* biofilms. *Appl Environ Microbiol* 2005;**71**: 5208-18.
72. Flannagan RS, Aubert D, Kooi C, et al. *Burkholderia cenocepacia* requires a periplasmic HtrA protease for growth under thermal and osmotic stress and for survival in vivo. *Infect Immun* 2007;**75**:1679-89.
73. Aubert DF, Flannagan RS, Valvano MA. A novel sensor kinase-response regulator hybrid controls biofilm formation and type VI secretion system activity in *Burkholderia cenocepacia*. *Infect Immun* 2008;**76**:1979-91.
74. Maloney KE, Valvano MA. The *mgtC* gene of *Burkholderia cenocepacia* is required for growth under magnesium limitation conditions and intracellular survival in macrophages. *Infect Immun* 2006;**74**:5477-86.
75. Flannagan RS, Valvano MA. *Burkholderia cenocepacia* requires RpoE for growth under stress conditions and delay of phagolysosomal fusion in macrophages. *Microbiology* 2008; **154**:643-53.
76. Saldías MS, Lamothe J, Wu R, et al. *Burkholderia cenocepacia* requires the RpoN sigma factor for biofilm formation and intracellular trafficking within macrophages. *Infect Immun* 2008;**76**:1059-67.
77. Lambiase A, Raia V, Del Pezzo M, et al. Microbiology of airway disease in a cohort of patients with cystic fibrosis. *BMC Infect Dis* 2006;**6**:4.
78. Valenza G, Tappe D, Turnwald D, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from sputa of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;**7**:123-7.
79. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:918-51.
80. Holmes A, Govan J, Goldstein R. Agricultural use of *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia:* a threat to human health? *Emerg Infect Dis* 1998;**4**:221-7.
81. LiPuma JJ, Mahenthiralingam M. Commercial use of *Burkholderia cepacia*. *Emerg Infect Dis* 1999;**5**:305-6.
82. Baldwin A, Mahenthiralingam E, Drevinek P, et al. Environmental *Burkholderia cepacia* complex isolates in human infections. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:458-61.
83. Reik R, Spilker T, Lipuma JJ. Distribution of *Burkholderia cepacia* complex species among isolates recovered from persons with or without cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2005; **43**:2926-8.
84. Holmes A, Nolan R, Taylor R, et al. An epidemic of *Burkholderia cepacia* transmitted between patients with and without cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1999;**179**:1197-205.
85. Coenye T, Spilker T, Martin A, et al. Comparative assessment of genotyping methods for epidemiologic study of *Burkholderia cepacia* genomovar III. *J Clin Microbiol* 2002; **40**:3300-7.
86. Rajan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 2002;**17**:47-56.
87. Agodi A, Mahenthiralingam E, Barchitta M, et al. *Burkholderia cepacia* complex infection in Italian patients with cystic fibrosis: Prevalence, epidemiology, and genomovar status. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:2891-6.
88. LiPuma JJ, Spilker T, Gill LH, et al. Disproportionate distribution of *Burkholderia cepacia* complex species and transmissibility markers in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:92-6.
89. Speert DP, Henry D, Vandamme P, et al. Epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex in patients with cystic fibrosis. *Canada. Emerg Infect Dis* 2002;**8**:181-7.
90. Coenye T, LiPuma JJ. Population structure analysis of *Burkholderia cepacia* genomovar III: Varying degrees of genetic recombination characterize major clonal complexes. *Microbiology* 2003;**149**:77-88.
91. Ledson MJ, Gallagher MJ, Jackson M, et al. Outcome of *Burkholderia cepacia* colonisation in an adult cystic fibrosis centre. *Thorax* 2002;**57**:142-5.
92. Chen JS, Witzmann KA, Spilker T, et al. Endemicity and intercity spread of *Burkholderia cepacia* genomovar III in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;**139**:643-9.
93. LiPuma JJ. Preventing *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis: Is there a middle ground? *J Pediatr* 2002;**141**:467-9.
94. Kumar A, Dietrich S, Schneider W, et al. Genetic relatedness of *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* isolates from five cystic fibrosis centers in Michigan. *Respir Med* 1997;**91**: 485-92.
95. Clode FE, Kaufmann ME, Malnick H, et al. Distribution of genes encoding putative transmissibility factors among epidemic and nonepidemic strains of *Burkholderia cepacia* from cystic fibrosis patients in the United Kingdom. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:1763-6.
96. Liu L, Spilker T, Coenye T, et al. Identification by subtractive hybridization of a novel insertion element specific for two widespread *Burkholderia cepacia* genomovar III strains. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:2471-6.
97. Parke JL, Gurian-Sherman D. Diversity of the *Burkholderia cepacia* complex and implications for risk assessment of biological control strains. *Annu Rev Phytopathol* 2001; **39**:225-58.
98. Gopalakrishnan R, Hawley HB, Czachor JS, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infection and colonization in the intensive care units of two community hospitals: A study of 143 patients. *Heart Lung* 1999;**28**:134-41.
99. Gales AC, Jones RN, Forward KR, et al. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: Geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis* 2001;**32**(Suppl 2):S104-13.
100. Metan G, Uzun O. Impact of initial antimicrobial therapy in patients with bloodstream infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**:3980-1.
101. Pathmanathan A, Waterer GW. Significance of positive *Stenotrophomonas maltophilia* culture in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2005;**25**:911-4.
102. Kollef KE, Schramm GE, Wills AR, et al. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Chest* 2008;**134**:281-7.
103. Jones AM, Dodd ME, Webb AK. *Burkholderia cepacia:* Current clinical issues, environmental controversies and ethical dilemmas. *Eur Respir J* 2001;**17**:295-301.
104. Gasparetto EL, Bertholdo DB, Davaus T, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia after bone marrow transplantation: case report with emphasis on the high-resolution CT findings. *Br J Radiol* 2007;**80**: e19-20.
105. Kataoka D, Fujiwara H, Kawakami T, et al. The indirect pathogenicity of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Int J Antimicrob Agents* 2003;**22**:601-6.
106. Boktour M, Hanna H, Ansari S, et al. Central venous catheter and *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in cancer patients. *Cancer* 2006;**106**:1967-73.
107. Safdar A, Rolston KV. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1602-9.
108. Ansari SR, Hanna H, Hachem R, et al. Risk factors for infections with multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with cancer. *Cancer* 2007;**109**:2615-22.
109. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* and antibiotic use in German intensive care units: data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units). *J Hosp Infect* 2006;**64**:238-43.
110. Taccetti G, Campana S, Marianelli L. Multiresistant non-fermentative gram-negative bacteria in cystic fibrosis patients: The results of an Italian multicenter study. Italian Group for Cystic Fibrosis Microbiology. *Eur J Epidemiol* 1999;**15**:85-8.
111. Bevivino A, Dalmastri C, Tabacchioni S, et al. *Burkholderia cepacia* complex bacteria from clinical and environmental sources in Italy: Genomovar status and distribution of traits related to virulence and transmissibility. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:846-51.
112. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease: Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;**79**:155-69.
113. Belchis DA, Simpson E, Colby T. Histopathologic features of *Burkholderia cepacia* pneumonia in patients without cystic fibrosis. *Mod Pathol* 2000;**13**:369-72.
114. Tablan OC, Chorba TL, Schidlow DV, et al. *Pseudomonas cepacia* colonization in patients with cystic fibrosis: Risk factors and clinical outcome. *J Pediatr* 1985;**107**:382-7.
115. Beringer PM, Appleman MD. Unusual respiratory bacterial flora in cystic fibrosis: Microbiologic and clinical features. *Curr Opin Pulm Med* 2000;**6**:545-50.
116. Soni R, Marks G, Henry DA, et al. Effect of *Burkholderia cepacia* infection in the clinical course of patients with cystic fibrosis: A pilot study in a Sydney clinic. *Respirology* 2002; **7**:241-5.
117. De Soyza A, McDowell A, Archer L, et al. *Burkholderia cepacia* complex genomovars and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; **358**:1780-1.
118. LiPuma JJ. *Burkholderia cepacia* complex: A contraindication to lung transplantation in cystic fibrosis? *Transpl Infect Dis* 2001;**3**:149-60.
119. Martino R, Gomez L, Pericas R, et al. Bacteraemia caused by non-glucose-fermenting gram-negative bacilli and *Aeromonas* species in patients with haematological malignancies and solid tumours. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;**19**:320-3.
120. Kaitwatcharachai C, Silpapojakul K, Jitsurong S, et al. An outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia in hemodialysis patients: An epidemiologic and molecular study. *Am J Kidney Dis* 2000;**36**:199-204.
121. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:837-43.
122. Siddiqui AH, Mulligan ME, Mahenthiralingam E, et al. An episodic outbreak of genetically related *Burkholderia cepacia* among non-cystic fibrosis patients at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;**22**:419-22.
123. Hanes SD, Demirkan K, Tolley E, et al. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:228-35.
124. Yu WL, Wang DY, Lin CW, et al. Endemic *Burkholderia cepacia* bacteraemia: Clinical features and antimicrobial susceptibilities of isolates. *Scand J Infect Dis* 1999;**31**:293-8.
125. Betriu C, Sanchez A, Palau ML, et al. Antibiotic resistance surveillance of *Stenotrophomonas maltophilia,* 1993-1999. *J Antimicrob Chemother* 2001;**48**:152-4.
126. Micozzi A, Venditti M, Monaco M, et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:705-11.
127. Barbier-Frebour N, Boutiba-Boubake I, Nouvello M, et al. Molecular investigation of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates exhibiting rapid emergence of ticarcillin-clavulanate resistance. *J Hosp Infect* 2000;**45**:35-41.
128. Fadda G, Spanu T, Ardito F, et al. Antimicrobial resistance among non-fermentative Gram-negative bacilli isolated from the respiratory tracts of Italian inpatients: a 3-year surveillance study by the Italian Epidemiological Survey. *Int J Antimicrob Agents* 2004;**23**:254-61.
129. Tsiodras S, Pittet D, Carmeli Y, et al. Clinical implications of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: A study of 69 patients at 2 university hospitals. *Scand J Infect Dis* 2000;**32**:651-6.
130. Carroll KC, Cohen S, Nelson R, et al. Comparison of various in vitro susceptibility methods for testing *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;**32**:229-35.
131. Falagas ME, Valkimadi PE, Huang YT, et al. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008;**62**:889-94.
132. Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Comparative activities of six different fluoroquinolones against 9,682 clinical bacterial isolates from 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. The SENTRY Participants Group. *Int J Antimicrob Agents* 1999; **12**:311-7.
133. Weiss K, Restieri C, De Carolis E, et al. Comparative activity of new quinolones against 326 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 2000;**45**:363-5.
134. Noskin GA, Tigecycline. A new glycylcycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:S303-14.
135. Sader HS, Jones RN, Dowzicky MJ, et al. Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;**52**:203-8.
136. Gattuso G, Tomasoni D, Ceruti R, et al. Multiresistant *Stenotrophomonas maltophilia* tunneled CVC-related sepsis, treated with systemic and lock therapy. *J Chemother* 2004;**16**: 494-6.
137. Yilmaz M, Celik AF, Mert A. Successfully treated nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia following desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect Chemother* 2007;**13**:122-3.
138. Bhakta DR, Leader I, Jacobson R, et al. Antibacterial properties of investigational, new, and commonly used antibiotics against isolates of *Pseudomonas cepacia* isolates in Michigan. *Chemotherapy* 1992;**33**:319-23.
139. Husain S, Singh N. *Burkholderia cepacia* infection and lung transplantation. *Semin Respir Infect* 2002;**17**:284-90.
140. Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, et al. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005;**128**:2336-46.

141. Zhou J, Chen Y, Tabibi S, et al. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of *Burkholderia cepacia* complex isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:1085-8.
142. Manno G, Ugolotti E, Belli ML, et al. Use of the E test to assess synergy of antibiotic combinations against isolates of *Burkholderia cepacia*-complex from patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;**22**:28-34.
143. Weidmann A, Webb AK, Dodd ME, et al. Successful treatment of cepacia syndrome with combination nebulised and intravenous antibiotic therapy. *J Cyst Fibros* 2008;**7**:409-11.
144. Chen Y, Garber E, Zhao Q, et al. In vitro activity of doripenem (S-4661) against multidrug-resistant gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;**49**:2510-1.
145. Okano M, Yamada M, Ohtsu M, et al. Successful treatment with methylprednisolone pulse therapy for a life-threatening pulmonary insufficiency in a patient with chronic granulomatous disease following pulmonary invasive aspergillosis and *Burkholderia cepacia* infection. *Respiration* 1999;**66**:551-4.
146. Fauré R, Shiao TC, Lagnoux D, et al. En route to a carbohydrate-based vaccine against *Burkholderia cepacia*. *Org Biomol Chem* 2007;**5**:2704-8.
147. Bertot GM, Restelli MA, Galanternik L, et al. Nasal immunization with *Burkholderia multivorans* outer membrane proteins and the mucosal adjuvant adamantylamide dipeptide confers efficient protection against experimental lung infections with *B. multivorans* and *B. cenocepacia*. *Infect Immun* 2007;**75**:2740-52.
148. Agodi A, Barchitta M, Giannino V, et al. *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients: Identification of a cluster of epidemic lineages. *J Hosp Infect* 2002;**50**:188-95.
149. Heath DG, Hohneker K, Carriker C, et al. Six-year molecular analysis of *Burkholderia cepacia* complex isolates among cystic fibrosis patients at a referral center for lung transplantation. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:1188-93.
150. Labarca JA, Leber AL, Kern VL, et al. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in allogenic bone marrow transplant patients: Role of severe neutropenia and mucositis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:195-7.
151. Garcia de Viedma D, Marin M, Cercenado E, et al. Evidence of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* cross-infection in a neonatology unit analyzed by three molecular typing methods. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;**20**:816-20.
152. Zanetti F, De Luca G, Stampi S. Recovery of *Burkholderia pseudomallei* and *B. cepacia* from drinking water. *Int J Food Microbiol* 2000;**59**:67-72.
153. Mary P, Defives C, Hornez JP. Occurrence and multiple antibiotic resistance profiles of non-fermentative gram-negative microflora in five brands of non-carbonated French bottled spring water. *Microb Ecol* 2000;**39**:322-9.
154. Moore JE, Thompson I, Crowe M, et al. *Burkholderia cepacia* from a sink drain. *J Hosp Infect* 2002;**50**:235-7.
155. Weber DJ, Rutala WA, Blanchet CN, et al. Faucet aerators: A source of patient colonization with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Am J Infect Control* 1999;**27**:59-63.
156. Klausner JD, Zukerman C, Limaye AP, et al. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia among patients undergoing bone marrow transplantation: Association with faulty replacement of handwashing soap. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;**20**:756-8.
157. Festini F, Buzzetti R, Bassi C, et al. Isolation measures for prevention of infection with respiratory pathogens in cystic fibrosis: a systematic review. *J Hosp Infect* 2006;**64**:1-6.
158. Walsh NM, Casano AA, Manangan LP, et al. Risk factors for *Burkholderia cepacia* complex colonization and infection among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002;**141**:512-7.
159. Mahenthiralingam E, Vandamme P, Campbell ME, et al. Infection with *Burkholderia cepacia* complex genomovars in patients with cystic fibrosis: Virulent transmissible strains of genomovar III can replace *Burkholderia multivorans*. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1469-75.
160. Ledson MJ, Gallagher MJ, Robinson M, et al. A randomized double-blinded placebo-controlled crossover trial of nebulized taurolidine in adult cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia*. *J Aerosol Med* 2002;**15**:51-7.
161. LiPuma JJ, Spilker T, Coenye T, et al. An epidemic *Burkholderia cepacia* complex strain identified in soil. *Lancet* 2002;**359**:2002-3.
162. LiPuma JJ. *Burkholderia cepacia* epidemiology and pathogenesis: Implications for infection control. *Curr Opin Pulm Med* 1998;**4**:337-41.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

221

Burkholderia pseudomallei y *Burkholderia mallei:* melioidosis y muermo

BART J. CURRIE

El género *Burkholderia* se compone actualmente de muchas especies, pero sólo tres son patógenos importantes para humanos o animales: el antiguo complejo *cepacia* (descrito en el cap. 220), *pseudomallei* (el agente de la melioidosis) y *mallei* (el agente del muermo equino). Los tres son bacilos gramnegativos aerobios, no esporulados, rectos o ligeramente curvados que anteriormente se incluían en el género *Pseudomonas.*

Melioidosis

La melioidosis es una enfermedad de humanos y animales; tiene una enorme diversidad clínica, que abarca infección asintomática, úlceras o abscesos cutáneos localizados, neumonía crónica que imita a la tuberculosis y shock séptico fulminante con abscesos en múltiples órganos internos. Gran parte de la enfermedad procede de una infección reciente, pero se ha descrito latencia con reactivación incluso 62 años tras la exposición. La mayoría de los casos se notifican en el Sureste Asiático y el norte de Australia, pero cada vez se detecta más melioidosis en gente infectada en una región endémica que vuelve o viaja a Europa y Estados Unidos. La bacteria causal, *Burkholderia pseudomallei,* también se considera un posible agente de guerra biológica.

HISTORIA

En 1912, Whitmore y Krishnaswami describieron casos de una enfermedad septicémica de reciente descubrimiento en adictos a la morfina en Rangún, Birmania[1]. Los casos mortales se caracterizaban por consolidación caseosa generalizada de los pulmones y abscesos en hígado, bazo, riñones y tejidos subcutáneos. El bacilo aislado de los tejidos era similar al que causaba muermo *(Burkholderia mallei)* pero era móvil. Whitmore indicó la similitud clínica con el muermo y Stanton y Fletcher propusieron posteriormente el nombre de *melioidosis*, derivado del griego *melis* («moquillo de asnos»). Se usaron varios nombres para la bacteria causal, incluido *Bacillus whitmori* y, durante muchos años, *Pseudomonas pseudomallei*[2]. En 1992, se cambiaron siete especies de *Pseudomonas* a un nuevo género, *Burkholderia*. *B. cepacia* es la especie tipo del género que incluye los microorganismos que causan melioidosis *(B. pseudomallei)* y muermo *(B. mallei)*.

ETIOLOGÍA

B. pseudomallei es un bacilo aerobio pequeño, gramnegativo, positivo para la oxidasa, móvil con ocasionales flagelos polares. En la tinción, se ve un patrón bipolar de «imperdible». El microorganismo se aísla fácilmente en medio de cultivo estándar, pero puede identificarse erróneamente como *B. cepacia, P. stutzeri* u otras especies de *Pseudomonas*.

El microorganismo está presente en el suelo y en el agua superficial en regiones endémicas. Los humanos y los animales se infectan por inoculación percutánea, inhalación o ingestión. Se han descrito ocasionales infecciones adquiridas en el laboratorio, pero la propagación de persona a persona y la infección por zoonosis son muy infrecuentes.

EPIDEMIOLOGÍA

Después de la notificación inicial en Birmania, se documentó melioidosis en humanos y animales en Malasia y Singapur a partir de 1913 y después en Vietnam a partir de 1925 y en Indonesia a partir de 1929[3-5]. El número más grande de casos notificados se ha notificado en Tailandia[6-8], con una estimación de 2.000 a 3.000 casos de melioidosis cada año[9]. La melioidosis también es común en Malasia[10] y Singapur[11,12]. Otros países en la región en los que se ha detectado melioidosis en humanos y animales son China (en especial Hong Kong), Taiwán, Brunei, Vietnam y Laos[13-17]. También es probable que aparezca melioidosis en Camboya y Filipinas[5,9,18]. Cada vez se ha detectado más melioidosis en la India aunque se han desmentido los informes de que algunos de los temores de «plaga» de 1994 fueran casos de melioidosis[19,20]. Se ha informado de casos en Sri Lanka, Bangladesh y Pakistán[5]. A pesar de la temprana notificación de melioidosis en Birmania e Indonesia, no se observaron recientemente casos en Indonesia hasta el tsunami asiático de 2004[21]. También se ha informado de casos de melioidosis en Papúa Nueva Guinea, las islas Fiji y Nueva Caledonia[22], pero todavía queda por definir la extensión de la endemicidad en las islas del Pacífico.

Se han documentado casos cada vez más frecuentes de melioidosis procedentes de áreas que no se encuentran entre las regiones endémicas clásicas del Sureste Asiático, Australasia, el subcontinente indio y China. Estos casos incluyen casos esporádicos en humanos o animales o aislados medioambientales de *B. pseudomallei* procedentes de Oriente Medio, África, Caribe y América Central y del Sur. Aunque algunos de estos informes tienen un diagnóstico de especie incorrecto, otros están confirmados y complican las limitaciones endémicas de la melioidosis[5]. Recientemente se han observado casos esporádicos y brotes ocasionales de casos en Brasil y en otras zonas de América[23]. A pesar de los casos recientes de Madagascar[24], siguen siendo totalmente desconocidas la extensión y la magnitud reales de la presencia de *B. pseudomallei* en África. El calentamiento global del planeta también puede producir la expansión de los límites endémicos de la melioidosis.

Las dos localizaciones donde la melioidosis es sin duda el patógeno bacteriano individual más importante para los humanos son algunas provincias del noreste de Tailandia y en el extremo septentrional del Territorio del Norte de Australia. En el noreste de Tailandia, el 20% de los casos septicémicos adquiridos en la comunidad están causados por melioidosis que representa el 39% de las septicemias mortales[7] y el 36% de las neumonías mortales adquiridas en la comunidad[25]. En el extremo septentrional del Territorio del Norte, la melioidosis ha sido la causa más frecuente de neumonía bacteriémica mortal adquirida en la comunidad[26].

Además de la melioidosis endémica, se han descrito varias situaciones en las que ésta se estableció en localizaciones no tropicales. En Francia, en la década de 1970, aparecieron casos de melioidosis en animales en un zoo de París, con propagación a otros zoos y clubes ecuestres[3]. Además de los casos mortales en animales y humanos, hubo una extensa contaminación del suelo que persistió durante algunos años. Se consideró que *B. pseudomallei* se había introducido probablemente por importación de animales infectados. En el Suroeste de Australia Occidental (31° S) apareció una agrupación de casos a lo largo de un período de 25 años, que implicaba casos en animales y una infección en humanos en un granjero. El ribotipado de los aislados de humanos y de los animales de la granja y un aislado del suelo mostraron patrones idénticos[27]. Esto apoya la sugerencia de la introducción clonal de *B. pseudomallei* en esta región templada, probablemente a través de un animal infectado con contaminación medioambiental, diseminación local y persistencia durante 25 años.

La melioidosis era una causa importante de morbilidad y mortalidad en las tropas extranjeras que luchaban en el Sureste Asiático. Dance indicó que aparecieron al menos 100 casos entre las fuerzas francesas en Indochina entre 1948 y 1954[3]. En 1973, se había informado de 343 casos en las tropas estadounidenses que luchaban en Vietnam. Las preocupaciones de la reactivación de la infección latente en soldados que habían regresado de Vietnam, que a partir de estudios de serología se calculan alrededor de 225.000 posibles casos, hicieron que la melioidosis se denominara «la bomba de relojería vietnamita»[28]. Sin

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

embargo, aunque siguen apareciendo casos ocasionales de reactivación de *B. pseudomallei* en los veteranos del Vietnam, son raros comparados con el número de personas expuestas.

TRANSMISIÓN

La figura 221-1 resume la historia natural de la infección por *B. pseudomallei*. Los estudios de Malasia, y más recientemente de Tailandia[29] y Australia[30], han encontrado el microorganismo con mayor frecuencia en lugares irrigados, despejados, como campos de arroz y granjas. Se ha sugerido que el incremento de los casos de melioidosis en Tailandia puede deberse en parte al aumento del número de bacterias en tales entornos y en parte al incremento de la exposición a las bacterias por los cambios en los comportamientos, como las técnicas de cultivo en granjas[13]. En Australia, se ha encontrado *B. pseudomallei* con más frecuencia en suelos arcillosos con una profundidad de 25 a 45 cm y se ha propuesto que las bacterias se mueven hacia la superficie con la subida del nivel freático durante la estación húmeda[31]. Una explicación alternativa para la variabilidad encontrada en la presencia bacteriana es que durante los períodos de estrés, como las estaciones secas prolongadas, *B. pseudomallei* puede persistir en el suelo en un estado viable pero no cultivable[32]. Es posible que una activación génica diferencial permita a estas bacterias medioambientales responder y adaptarse a diferentes condiciones medioambientales. Esta posibilidad también es importante para la patogenicidad, la latencia y la reactivación de la infección por *B. pseudomallei* en humanos. Debe estudiarse el papel de las biopelículas en la persistencia de *B. pseudomallei* en el medio ambiente tanto en huéspedes animales como en humanos[33]. Hay un interés creciente por la supervivencia intracelular de *B. pseudomallei* y se ha propuesto que un posible nicho ecológico para las bacterias en el medio ambiente es el interior de los protozoos u hongos medioambientales[32].

En la mayoría de las regiones endémicas hay una asociación estrecha entre la melioidosis y las lluvias. En el noreste de Tailandia[34] y el norte de Australia[35], el 75% y el 85% de los casos, respectivamente, han aparecido en la estación húmeda. Aunque los primeros estudios con animales mostraron infección por *B. pseudomallei* a través de la exposición oral o nasal y a través de la ingestión, las revisiones más recientes han considerado que la mayoría de los casos en humanos se producen por la inoculación percutánea de *B. pseudomallei* tras la exposición a suelos fangosos o agua superficial en localizaciones endémicas[2,5,26]. La ingestión y la transmisión sexual se han sugerido como modos inusuales de transmisión de *B. pseudomallei*. Se han descrito casos de neumonía por melioidosis tras presuntas lesiones cutáneas inoculantes en pacientes con quemaduras contaminadas por la tierra y también son frecuentes en la Australia tropical[26]. Esto sugiere la propagación hematógena a los pulmones más que la inhalación o propagación desde las vías respiratorias altas. Sin embargo, en determinadas circunstancias epidemiológicas, la vía de la inhalación puede predominar, como se sugiere en el caso de los soldados expuestos a polvos ocasionados por las hélices de los helicópteros en Vietnam[36]. La melioidosis que sigue una situación de casi ahogamiento se ha descrito con frecuencia, la aspiración es la causa probable de infección[14]. La intensidad de las lluvias es un factor de predicción independiente de melioidosis que aparece como neumonía y con una evolución mortal[37], lo que sugiere que las fuertes lluvias y vientos monzónicos pueden convertir la inhalación en el modo de infección por *B. pseudomallei*. Se han relacionado varios brotes de melioidosis en Australia con contaminación del agua potable con *B. pseudomallei*[38,39]. Los suministros de agua implicados no estaban clorados o la cloración estaba por debajo de la norma. La contaminación del suministro de agua se ha atribuido a la alteración de los suelos durante las excavaciones.

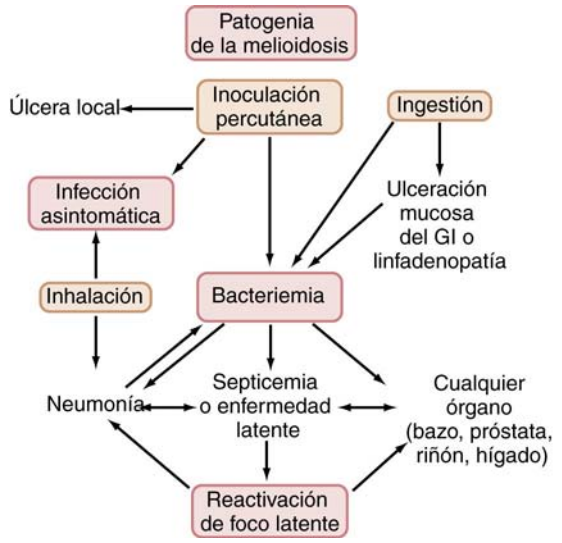


Figura 221-1 Historia natural de la infección por *Burkholderia pseudomallei*. GI, tracto gastrointestinal.

El período de incubación para la melioidosis se ve afectado por la dosis de inoculación, el modo de infección, los factores de riesgo del huésped y la virulencia probablemente diferencial de las cepas infectantes de *B. pseudomallei*. El inicio de la melioidosis en el plazo de 24 horas se ha visto en una supuesta aspiración tras una situación de casi ahogamiento y en algunos casos tras acontecimientos meteorológicos graves. En 25 casos de melioidosis aguda en los que pudo determinarse un claro período de incubación entre la lesión inoculante y el inicio de los síntomas, el período de incubación fue de 1 a 21 días (media, 9 días)[40], que es coherente con una serie de casos nosocomiales procedentes de Tailandia en los que el período de incubación fue de 3 a 16 días (media, 9,5 días)[41].

PATOGENIA

Los estudios serológicos han mostrado que la mayoría de las infecciones por *B. pseudomallei* son asintomáticas[42,43]. En el Noreste de Tailandia, gran parte de la población rural es seropositiva por hemaglutinación indirecta (IHA)[34], la mayor parte de la seroconversión tiene lugar entre los 6 meses y los 4 años de edad[43]. Aunque la melioidosis aparece en todos los grupos de edad, la enfermedad clínica grave como la neumonía septicémica se ve sobre todo en aquéllos con factores de riesgo como diabetes, enfermedad renal y alcoholismo.

Además de la infección por inhalación, la carga bacteriana en la exposición (dosis inoculante) y la virulencia de la cepa infectante de *B. pseudomallei* también influyen probablemente en la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, se ha observado que, a pesar de la gran carga bacteriana en pacientes con enfermedad grave con melioidosis pulmonar septicémica, la transmisión de persona a persona es extremadamente infrecuente. Esto, junto con la rareza de la melioidosis fulminante en personas sanas, apoya la importancia primaria de los factores de riesgo del huésped para el desarrollo de melioidosis. Además, aunque está claro a partir de estudios de laboratorio de aislados de *B. pseudomallei* procedentes de animales y humanos y del entorno que la virulencia difiere entre los aislados de *B. pseudomallei*[44], sigue siendo incierta la importancia de esta variación en la virulencia para determinar los aspectos clínicos de la melioidosis. El tipado molecular que muestra clonalidad de aislados en agrupaciones de animales y de humanos ha revelado que la misma cepa de brote puede causar diferentes presentaciones clínicas y que los factores del huésped son lo más importante para determinar la gravedad de la enfermedad[39]. La secuenciación del genoma completo y los estudios moleculares subsiguientes han demostrado que *B. pseudomallei* posee dos cromosomas y múltiples islas genómicas que están presentes de forma variable en las distintas cepas y que muestran una propensión mayor a la transferencia genética horizontal[45]. Son necesarios nuevos estudios para definir la filogenia global y la historia evolutiva de *B. pseudomallei* y de las especies relacionadas, así como para determinar cuáles son los genes o los grupos de genes que pueden ser un carácter crítico respecto a la patogenia, las manifestaciones clínicas y la evolución de la enfermedad[46].

B. pseudomallei es un patógeno intracelular facultativo. Puede invadir y replicarse en el interior de varias células, incluidos los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos y algunas líneas celulares epiteliales[47]. Los modelos animales no han podido confirmar una exotoxina con importancia clínica en *B. pseudomallei*[48]. Sin embargo, la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

resistencia al suero humano (conferida por el lipopolisacárido [LPS])[49] y la capacidad de *B. pseudomallei* para sobrevivir intracelularmente (conferida en parte por el polisacárido capsular) parecen esenciales en la patogenia de la melioidosis[50-52]. También se ha encontrado que los sistemas de secreción tipo III en *B. pseudomallei* son importantes en la invasión celular y en la supervivencia intracelular[53,54]. La percepción quórum puede desempeñar una función importante en muchos aspectos de la virulencia de *B. pseudomallei*, incluyendo la invasión celular, la citotoxicidad y la resistencia a los antimicrobianos[55,56]. Otros supuestos factores de virulencia son los flagelos, los pili tipo IV y otras adhesinas, un sideróforo y diversas proteínas segregadas como la hemolisina, las lipasas y las proteasas[56].

Es probable que la supervivencia intracelular de *B. pseudomallei* en huéspedes humanos y animales explique la capacidad de latencia. Tras la internalización, *B. pseudomallei* sale de las vacuolas endocíticas hacia el citoplasma celular y la inducción de la polimerización de la actina en un polo bacteriano da lugar a la aparición de protrusiones en la membrana con diseminación célula a célula en relación con estas colas de actina[54,56,57]. Otros factores adicionales son la capacidad de *B. pseudomallei* para formar variantes de colonias pequeñas resistentes a los antibióticos[58] y la capacidad de las variantes mucoides, con grandes estructuras de glicocálix de polisacárido extracelular para formar microcolonias encerradas en biopelículas que también son relativamente resistentes a los antibióticos.

Ha habido numerosos estudios que muestran que los niveles elevados de varios mediadores inflamatorios endógenos y citocinas están asociados con la gravedad y el pronóstico de la melioidosis. Sin embargo, no se ha establecido si esta elevación de citocinas es una causa o un resultado de enfermedad grave. En Tailandia, se estableció una asociación de melioidosis grave con el alelo 2 del gen del factor de necrosis tumoral (TNF) α, que está relacionado con una elevación de la producción constitutiva e inducible del TNF-α[59]. Sin embargo, en un modelo de melioidosis en ratón, la neutralización del TNF-α o la interleucina (IL) 12 aumentaron la susceptibilidad a la infección in vivo y se encontró que el interferón γ (IFN-γ) era importante para la supervivencia y que los ratones tratados con anti-IFN-γ monoclonal morían más rápidamente[60]. Se ha propuesto la participación de receptores de tipo Toll en la respuesta inmunitaria innata frente a la melioidosis[61]. Por tanto, hay importantes mecanismos protectores del huésped frente a *B. pseudomallei* en las respuestas de las citocinas, así como algunos potencialmente nocivos, probablemente el momento de liberación de citocinas y el equilibrio entre respuestas pro y antiinflamatorias determinan la gravedad de la enfermedad y el pronóstico de la infección[56,62]. Queda todavía por esclarecer el grado en el que los polimorfismos del huésped en la respuesta inmunitaria contribuyen en comparación con las diferencias en la virulencia del microorganismo, la dosis infectante de *B. pseudomallei* y los factores de riesgo definidos del huésped, como la diabetes. No obstante, la asociación predominante con melioidosis mortal es la presencia de factores de riesgo definidos del paciente.

A pesar de que una intensa respuesta inmunitaria mediada por células puede proteger frente a la progresión de la enfermedad[63], no hay evidencia definitiva del desarrollo de inmunidad frente a la melioidosis tras la exposición natural frente a *B. pseudomallei*, y la reinfección puede ser debida a una cepa distinta de *B. pseudomallei* tras el tratamiento adecuado de la melioidosis[64].

La tabla 221-1 resume los factores de riesgo para la melioidosis. Los más importantes son la diabetes, el alcoholismo y la nefropatía[2,35,65]. En Tailandia, los cocientes de posibilidades ajustados para diabetes y nefropatía (insuficiencia renal crónica o cálculos renales o uretrales) en casos de melioidosis frente a controles fueron de 12,9 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 5,1-37,2) y 2,9 (IC del 95%, 1,7-5,0), respectivamente[65]. Otros factores de riesgo para la melioidosis son la enfermedad pulmonar crónica (incluida la fibrosis quística), la talasemia (cocientes de posibilidades en Tailandia, 10,2; IC del 95%, 3,5-30,8), las neoplasias, el tratamiento esteroideo, la sobrecarga de hierro y la tuberculosis[65]. La enfermedad grave y la mortalidad son infrecuentes en aquellas personas sin factores de riesgo que se diagnostican y tratan inicialmente, con sólo una muerte en 51 pacientes sin factores de riesgo en un estudio[35]. Los factores de riesgo se presentan con menos frecuencia en niños que en adultos[66,67].

TABLA 221-1 Factores de riesgo para la melioidosis

*Factor de riesgo**	*Tailandia (% de casos)*	*Australia (% de casos)*
Diabetes	23-60	37
Alcoholismo	12	39
Nefropatía	20-27	10
Enfermedad pulmonar crónica	NR	27
Talasemia	7	Nulo
Sin factores de riesgo	24-36	20

*No listados: tumores malignos, tratamiento con esteroides, sobrecarga de hierro, insuficiencia cardíaca.

NR, no reseñado.

Datos de Tailandia tomados de Punyagupta S. Melioidosis: Review of 686 cases and presentation of a new clinical classification. En: Punyagupta S, Sirisanthana T, Stapatayavong B, eds.: *Melioidosis*. Bangkok: Bangkok Medical; 1989:217-229; Chaowagul W, White NJ, Dance DA y cols. Melioidosis: A major cause of community-acquired septicemia in northeastern Thailand. *J Infect Dis*. 1989;159:890-899; Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Chetchotisakd P y cols. Risk factors for melioidosis and bacteremic melioidosis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:408-413; y Limmathurotsakul D, Chaowagul W, Chierakul W y cols. Risk factors for recurrent melioidosis in northeast Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006;43:979-986.

Datos de Australia tomados de Currie BJ, Fisher DA, Howard DM y cols. Endemic melioidosis in tropical northern Australia: A 10-year prospective study and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2000;31:981-986.

Hay evidencia de que la predisposición a la melioidosis en los pacientes con diabetes, alcoholismo o nefropatía crónica puede reflejar una alteración de las funciones de los neutrófilos, como movilización, liberación, adherencia e ingestión[35,68]. También se ha descrito la melioidosis en la enfermedad granulomatosa crónica[69].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las primeras descripciones de melioidosis documentaban el extremo fulminante del espectro clínico con abscesos en ambos pulmones y en muchos órganos[1]. En el otro extremo del espectro están las infecciones asintomáticas y las úlceras o abscesos cutáneos localizados sin enfermedad sistémica. Howe y cols. clasificaron la melioidosis en aguda, subaguda y crónica[36]. La Asociación de Enfermedades Infecciosas de Tailandia resumió 345 casos en las siguientes categorías[2,6]:

1. Infección multifocal con septicemia (45% de los casos, 87% de mortalidad)
2. Infección localizada con septicemia (12% de los casos, 17% de mortalidad)
3. Infecciones localizadas (42% de los casos, 9% de mortalidad)
4. Bacteriemia transitoria (0,3%)[2,6].

Las tasas más recientes de bacteriemia y mortalidad global han sido, respectivamente, del 60% y del 44% en Tailandia[34], del 46% y del 19% en Australia[35] y del 43% y del 39% en Singapur[5].

La tabla 221-2 resume las presentaciones clínicas de los pacientes con melioidosis en el norte de Australia. La neumonía es la presentación clínica más común de los pacientes con melioidosis en todos los estudios y representa alrededor de la mitad de los casos. La neumonía secundaria después de otra presentación primaria aparece en alrededor del 10% de los casos. La neumonía de la melioidosis aguda tiene un espectro que va desde el shock séptico fulminante (mortalidad de hasta el 90%) (figs. 221-2 a 221-5) hasta la neumonía no diferenciada leve que puede ser de naturaleza aguda o subaguda con poca mortalidad. Los pacientes septicémicos presentan malestar agudo con fiebres elevadas y abatimiento y a menudo un poco de tos inicial o de dolor pleurítico. En las radiografías de tórax, suelen desarrollarse infiltrados nodulares difusos en ambos pulmones y se fusionan, cavitan y progresan rápidamente, de manera coherente con la necrosis caseosa y la formación de múltiples abscesos metastásicos que se ven en la autopsia. Los pacientes no septicémicos con neumonía y algunos con neumonía septicémica presentan una tos más predominante con esputo productivo y disnea, y sus radiografías de tórax muestran consolidación discreta pero progresiva en uno o más lóbulos (fig. 221-6). En las regiones endémicas, la neumonía aguda con consolidación del lóbulo superior justifica el diagnóstico de melioidosis, aunque los infiltrados del lóbulo inferior también son frecuentes.

TABLA 221-2 Presentaciones clínicas de melioidosis en el norte de Australia

	Total		Bacteriémica		No bacteriémica	
Parámetro	*N.°*	*Muertes (mortalidad)*	*N.°*	*Muertes (mortalidad)*	*N.°*	*Muertes (mortalidad)*
Shock séptico	111	59 (53%)	99	49 (49%)	12	13 (81%)
Neumonía	85	44 (52%)	75	36 (48%)	10*	8 (80%)
Genitourinaria	9	5 (56%)	8	4 (50%)	1†	1 (100%)
Osteomielitis, artritis séptica	4	2 (50%)	4	2 (50%)	0	0 (0%)
Sin foco	13	8 (62%)	12	7 (58%)	1	1 (100%)
Sin shock séptico	403	17 (4%)	181	13 (7%)	222	4 (2%)
Neumonía	177	9 (5%)	78	8 (10%)	99	1 (1%)
Genitourinaria	64	2 (3%)	39	2 (5%)	25	0 (0%)
Absceso(s) cutáneo(s)	64	0 (0%)	1	0 (0%)	63	0 (0%)
Absceso(s) en los tejidos blandos	14	0 (0%)	1	0 (0%)	13	0 (0%)
Neurológica	14	3 (21%)	3	0 (0%)	11	3 (47%)
Osteomielitis, artritis séptica	12	0 (0%)	6	0 (0%)	6	0 (0%)
Otras	58	3 (5%)	53	3 (6%)	5	0 (0%)
Total	514	76 (15%)	280	62 (22%)	234	14 (6%)

*Siete hemocultivos no se realizaron, tres hemocultivos fueron negativos.
†Hemocultivo no realizado.
Actualizada de Currie BJ, Fisher DA, Howard DM y cols. Endemic melioidosis in tropical northern Australia: A 10-year prospective study and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2000;31:981-986.

En el 12% de los casos en el norte de Australia, los pacientes presentan melioidosis crónica, definida como enfermedad con síntomas durante más de 2 meses de duración desde la presentación. Muchos de estos pacientes tienen características que imitan la tuberculosis con fiebre, pérdida de peso, tos productiva (a veces con hemoptisis) y clásicamente infiltrados del lóbulo superior con o sin cavitación en las radiografías de tórax (fig. 221-7). En estos pacientes la enfermedad puede remitir y recidivar al cabo de muchos años, a veces con un diagnóstico erróneo inicial de tuberculosis. Aunque el deterioro agudo con septicemia puede tener lugar, la mortalidad en este grupo es baja.

Hasta hace poco se pensaba que no existía un estado de colonización para *B. pseudomallei* y que la presencia en el esputo o en la garganta siempre reflejaba enfermedad. Sin embargo, recientemente, se ha hecho evidente que *B. pseudomallei* puede colonizar las vías respiratorias y también causar enfermedad en pacientes con fibrosis quística (FQ) y bronquiectasias. La similitud con la infección por el complejo *B. cepacia* en la FQ es de interés dada la asociación del complejo *B. cepacia* con un deterioro más rápido de la función pulmonar. Además, se ha informado de la posible transmisión de *B. pseudomallei* entre dos hermanos con FQ[70]. Debería avisarse a los pacientes con FQ que viajan a localizaciones endémicas para melioidosis del riesgo de melioidosis y ésta debería tenerse en cuenta si enferman tras el regreso.

Es común que los pacientes presenten úlceras o abscesos cutáneos (figs. 221-8 y 221-9)[71]. En ocasiones presentan artritis u osteomielitis séptica, o una de éstas puede desarrollarse una vez el paciente ha presentado otro diagnóstico primario, normalmente neumonía (fig. 221-10). Con independencia de la presentación clínica, los abscesos en órganos internos, especialmente el bazo, el riñón, la próstata y el hígado, también están bien admitidos (figs. 221-11 a 221-15). Cuando sea posible, una tomografía computarizada (TC) abdominopélvica es útil en todos los pacientes con melioidosis para detectar abscesos internos.

Se han observado tres diferencias entre Tailandia y la Australia tropical. En primer lugar, la parotiditis supurativa representa hasta el 40% de la melioidosis en niños en Tailandia[66,72], pero es muy rara en Australia. En segundo lugar, la melioidosis prostática se conoce bien, pero es infrecuente excepto en Australia, donde la TC abdominopélvica de rutina de todos los casos de melioidosis mostró que los abscesos prostáticos estaban presentes en el 18% de todos los pacientes varones con melioidosis (fig. 221-16)[35]. Algunos eran secundarios en pacientes que presentaban neumonía o septicemia, pero una presentación genitourinaria primaria era común con fiebre, malestar

Figura 221-2 Múltiples pústulas en un hombre diabético de 46 años con melioidosis septicémica mortal.

Figura 221-3 Radiografía de tórax del paciente de la figura 221-2 que muestra múltiples abscesos pulmonares.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 221-4 **Imagen de tomografía computarizada del tórax de una mujer de 26 años con melioidosis mortal que muestra un absceso pulmonar grande.**

abdominal, disuria y a veces diarrea y retención urinaria. En tercer lugar, la melioidosis neurológica representa alrededor del 4% de los casos en el norte de Australia, las características clínicas distintivas son la encefalitis del tronco del encéfalo, a menudo con parálisis de los nervios craneales (especialmente el séptimo par), junto con debilidad motora periférica u ocasionalmente sólo paraparesia flácida. La TC suele ser normal, pero se ven cambios drásticos en la resonancia magnética (RM) y lo más notable es un aumento difuso de la señal T_2 en el mesencéfalo, el tronco del encéfalo y la médula espinal (fig. 221-17)[73]. La invasión bacteriana directa del encéfalo y de la médula espinal se produce con esta encefalomielitis por melioidosis[74]. La melioidosis neurológica se ve en ocasiones fuera de Australia, aunque generalmente como abscesos encefálicos macroscópicos[6,75].

Figura 221-5 **Múltiples abscesos pulmonares observados en una autopsia de un paciente con neumonía por melioidosis aguda.**

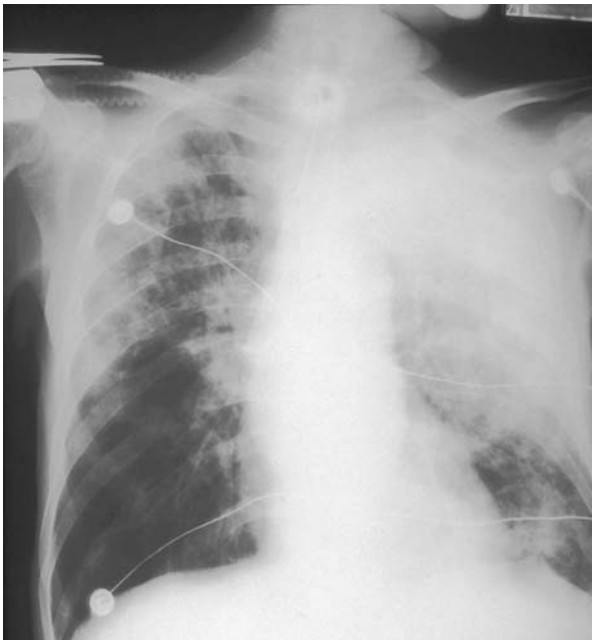


Figura 221-6 **Consolidación extensa del lóbulo superior izquierdo en un hombre de 54 años con neumonía por melioidosis mortal.**

Los focos infrecuentes de infección por melioidosis descritos en informes de casos o series de casos son aneurismas micóticos, linfadenitis que asemeja tuberculosis, masas mediastínicas, colecciones pericárdicas y abscesos suprarrenales.

Se ha reconocido durante mucho tiempo que *B. pseudomallei*, al igual que la tuberculosis, tiene la posibilidad de reactivarse a partir de un foco latente normalmente en el pulmón, de ahí la preocupación de la «bomba de relojería vietnamita» en los soldados que regresan. Se ha notificado que los períodos de latencia desde la exposición a *B. pseudomallei* en una región endémica hasta el inicio de la melioidosis en una región no

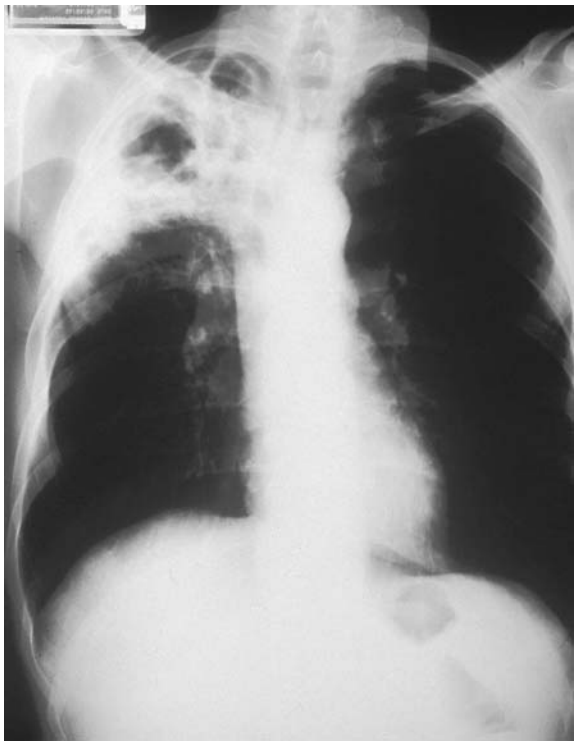


Figura 221-7 **Radiografía que muestra cavitación del lóbulo superior derecho de un hombre de 62 años con melioidosis crónica no mortal.**

Figura 221-8 Melioidosis cutánea que se observa en el antebrazo derecho de un hombre de 50 años.

Figura 221-9 Un niño de 11 años con melioidosis cutánea del muslo derecho.

Figura 221-10 Radiografía que muestra grandes áreas radiolúcidas en la tibia proximal de un hombre de 43 años.

Figura 221-11 Un absceso en el psoas derecho de una joven de 17 años con melioidosis.

Figura 221-12 La paciente de la figura 221-11 desarrolló una osteomielitis en L3, 6 semanas más tarde.

Figura 221-13 Imagen de TC que muestra abscesos esplénicos en un hombre diabético de 60 años.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 221-14 **Abscesos que se observan en la esplenectomía realizada en el paciente de la figura 221-13.**

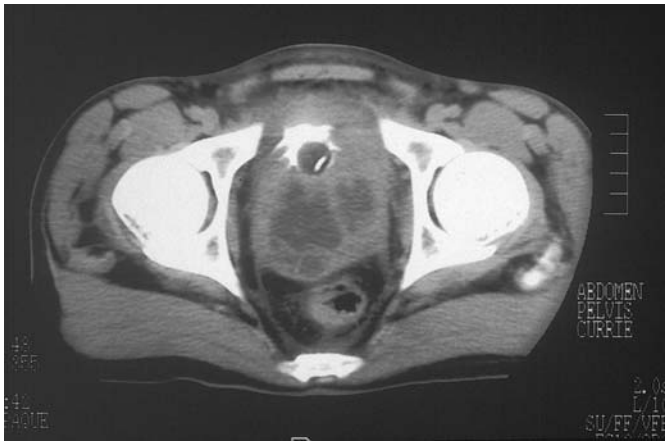


Figura 221-16 **Abscesos prostáticos por melioidosis en un hombre de 31 años que presentaba fiebre y retención urinaria.**

endémica es de 62 años[76]. Sin embargo, parece que los casos de infección por *B. pseudomallei* reactivada son muy infrecuentes y representan sólo el 3% de los casos en el norte de Australia. La amplia mayoría de los casos de melioidosis aparecen en las estaciones húmedas monzónicas de las diversas regiones endémicas y apoyan el concepto de que, en las áreas endémicas, la mayoría de los pacientes con melioidosis tienen infecciones recientes que aparecen con enfermedad aguda. La reactivación de la melioidosis se ha asociado con la gripe, otras sepsis bacterianas y el desarrollo de factores de riesgo de melioidosis conocidos, como la diabetes. Permanece sin aclararse la proporción de personas seropositivas asintomáticas que realmente presentan infección latente con el potencial de reactivación.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico definitivo de melioidosis requiere un cultivo positivo de *B. pseudomallei*. Debe tenerse en cuenta este cuadro en pacientes febriles que están en regiones endémicas o que regresan de ellas para posibilitar el estudio de las muestras apropiadas y alertar al laboratorio. *B. pseudomallei* crece fácilmente en medios de cultivo con sangre disponibles en el mercado, pero no es infrecuente en los laboratorios de localizaciones no endémicas identificar erróneamente las bacterias como una especie de *Pseudomonas*, en especial porque algunos sistemas comerciales de identificación no son apropiados para identificar *B. pseudomallei*[77]. El cultivo procedente de sitios no estériles aumenta la probabilidad de diagnóstico pero puede ser problemático. La tasa de cultivo con éxito aumenta si el esputo, los frotis faríngeos, las muestras de lesiones ulcerosas/cutáneas y las muestras rectales se colocan en el medio de Ashdown, un caldo de transporte líquido que contiene gentamicina que permite el crecimiento selectivo de *B. pseudomallei*[78,79].

La identificación de *B. pseudomallei* puede realizarse combinando el kit bioquímico comercial API 20NE o 20E con un sistema de detección simple que utiliza la tinción de Gram, la reacción de la oxidasa, las características típicas de crecimiento y la resistencia a determinados antibióticos[80].

Hay una variedad de técnicas de detección de antígenos y de ADN desarrolladas localmente y usadas en regiones endémicas para la identificación inicial de *B. pseudomallei* en medios de cultivo y en la orina o la sangre del paciente, pero éstas no están todavía disponibles de manera generalizada[80-84]. Están disponibles una prueba de hemaglutinación indirecta (IHA), varios métodos de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y otros ensayos serológicos[83,85,86]. En las áreas endémicas, su utilidad está limitada por las tasas elevadas de positividad de fondo de los anticuerpos. En la melioidosis septicémica aguda, IHA y ELISA son con frecuencia negativos inicialmente, pero la realización de pruebas repetidas puede mostrar seroconversión. Una IHA o ELISA positiva en un turista que regresa de una región endémica para la melioidosis es útil para apoyar la posibilidad de melioidosis, pero el diagnóstico definitivo sigue requiriendo un cultivo positivo.

TRATAMIENTO

B. pseudomallei se caracteriza por ser resistente a la penicilina, la ampicilina, las cefalosporinas de primera y segunda generación, la gentamicina, la tobramicina y la estreptomicina. Antes de 1989, el «tratamiento convencional» para la melioidosis consistía en una combinación de cloranfenicol, sulfametoxazol- trimetoprima, doxiciclina y a veces kanamicina, administrado durante 6 semanas a 6 meses[2,87]. Sin embargo, también había informes del éxito del uso de sulfametoxazol-

Figura 221-15 **Úlcera escrotal y orquitis por melioidosis en un hombre de 49 años.**

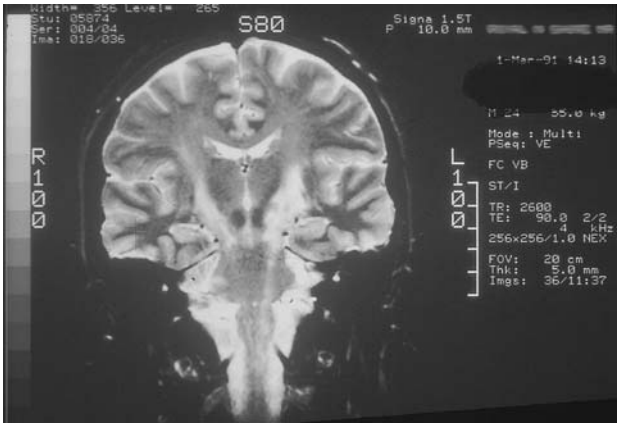


Figura 221-17 **Encefalomielitis por melioidosis en un hombre de 24 años.** La RM muestra un aumento de la señal T_2 que se extiende a través del tronco del encéfalo y en el interior de la médula espinal.

TABLA 221-3 Tratamiento antibiótico para la melioidosis

Tratamiento intensivo inicial (mínimo de 10-14 días)
Ceftazidima (50 mg/kg, hasta 2 g) cada 6 horas
o
Meropenem (25 mg/kg, hasta 1 g) cada 8 horas
o
Imipenem (25 mg/kg hasta 1 g) cada 6 horas
Con o sin
Cualquiera de los tres se puede combinar con
Sulfametoxazol-trimetoprima (40/8 mg/kg, hasta 1.600/320 mg) cada 12 horas (recomendado en la melioidosis neurológica, cutánea, ósea y prostática)
Tratamiento de erradicación (mínimo de 3 meses)
Sulfametoxazol-trimetoprima (40/8 mg/kg, hasta 1.600/320 mg) cada 12 horas
Con o sin
Doxiciclina (2 mg/kg, hasta 100 mg) cada 12 horas

trimetoprima en solitario y de tetraciclina o doxiciclina en solitario. Estos «antibióticos convencionales» son bacteriostáticos más que bactericidas y en los estudios in vitro varias combinaciones han mostrado ser antagonistas.

Los estudios posteriores demostraron que *B. pseudomallei* era susceptible a varios antibióticos β-lactámicos novedosos, especialmente ceftazidima, imipenem, meropenem, piperacilina, amoxicilina-clavulanato, ceftriaxona y cefotaxima, con varios grados de actividad bactericida. La tabla 221-3 resume el tratamiento antibiótico recomendado.

Tratamiento intensivo inicial para la melioidosis

El estudio terapéutico más importante para la melioidosis fue un ensayo aleatorizado abierto en Tailandia que comparaba la ceftazidima (120 mg/kg/día) con el tratamiento convencional y que mostró que la ceftazidima se asociaba con un 50% menos de mortalidad global en la melioidosis grave[87]. La ceftazidima se convirtió entonces en el fármaco de elección para el tratamiento intensivo inicial de la melioidosis. Otro estudio procedente de Tailandia mostró resultados iniciales cuando se utilizó ceftazidima en combinación con sulfametoxazol-trimetoprima[88]. La posibilidad de que el sulfametoxazol-trimetoprima añadido a la ceftazidima sea superior a la ceftazidima como medicamento único ha sido evaluada en dos estudios clínicos efectuados con asignación aleatoria en Tailandia[89]. A pesar de que la adición de sulfametoxazol-trimetoprima no incrementó la supervivencia, la excelente penetración tisular de este antibiótico es el fundamento para recomendar el tratamiento de combinación en los casos de melioidosis neurológica, cutánea, ósea y articular y prostática.

Después de informes favorables iniciales del uso de amoxicilina-clavulanato, otro ensayo comparativo aleatorizado en Tailandia mostró que el tratamiento inicial con altas dosis intravenosas de amoxicilina-clavulanato era tan eficaz como la ceftazidima para prevenir las muertes en la melioidosis grave[90]. Sin embargo, cuando se continuó la administración de amoxicilina-clavulanato como tratamiento de erradicación (v. más adelante), fue más común el fracaso del tratamiento.

Los carbapenems, imipenem y meropenem, tienen las concentraciones mínimas inhibitorias menores frente a *B. pseudomallei*. Además, estudios de letalidad in vitro para medir la tasa de destrucción bacteriana mostraron que los carbapenems actuaban mejor frente a *B. pseudomallei* que la ceftazidima[91,92]. En otro ensayo comparativo procedente de Tailandia, se ha mostrado que las dosis altas de imipenem son al menos tan eficaces como la ceftazidima para la melioidosis grave, sin diferencias en la mortalidad entre los grupos y con menores fracasos de tratamiento en aquellas personas en las que se administró imipenem[93]. Los datos de observación obtenidos en Australia han sugerido que el meropenem da lugar a resultados mejores en la melioidosis grave, en comparación con la ceftazidima, lo que ha dado lugar a la recomendación de que el meropenem sea el medicamento de elección en el shock séptico por melioidosis[94].

La duración del tratamiento intensivo inicial debería ser de 10 a 14 días y los pacientes gravemente enfermos o la enfermedad pulmonar extensa, las colecciones con asentamiento profundo o abscesos en los órganos, la osteomielitis, la artritis séptica y la melioidosis neurológica requieren un tratamiento más largo. Incluso con las nuevas pautas, la respuesta terapéutica puede ser lenta con un tiempo medio hasta la defervescencia de hasta 9 días y se ven tiempos más prolongados en aquellas personas con abscesos de asentamiento profundo.

Las infusiones de ceftazidima (6 g durante 24 horas, dosis de adultos) a través de un catéter central insertado periféricamente (acceso PICC) usando un dispositivo de infusión elastomérico (Baxter, Sidney) han permitido el alta temprana para el tratamiento en casa. La ausencia de cualquier efecto postantibiótico con ceftazidima aporta a una infusión continua de este tipo una ventaja teórica sobre la dosificación intermitente.

Tratamiento de erradicación posterior para la melioidosis

Tras el tratamiento intensivo inicial usando ceftazidima o imipenem o meropenem, posiblemente en combinación con sulfametoxazol-trimetoprima, el tratamiento de erradicación posterior se considera necesario para prevenir el empeoramiento o la posterior recidiva de la melioidosis. Tanto la duración del tratamiento de erradicación como los mejores antibióticos que deben usarse siguen sin estar claros. El tipado molecular de aislados procedentes de pacientes con melioidosis recurrente ha confirmado que la mayoría de los casos son verdaderas recidivas por un fracaso de la erradicación más que nueva infección[64].

Hay numerosas razones para el fracaso del tratamiento de erradicación:

1. El factor más importante responsable de la mayor parte de los empeoramientos o recidivas de melioidosis es el mal cumplimiento del tratamiento de erradicación.
2. Se ha encontrado que las recidivas son 4,7 veces (IC del 95%, 1,6-14,1) más frecuentes en pacientes con enfermedad grave que en aquéllos con melioidosis localizada[96]. Los hemocultivos positivos y la enfermedad multifocal también se han asociado a la recidiva[64].
3. El uso de ceftazidima en el tratamiento intensivo inicial también se asoció con la mitad de las recidivas[96].
4. La duración del tratamiento de erradicación también es esencial y las recidivas tras el tratamiento oral de 8 semanas o menos son más probables que si el tratamiento de erradicación se administra durante más de 12 semanas[64,96].
5. Es importante la elección de los agentes para el tratamiento de erradicación. Se ha encontrado que tanto la amoxicilina-clavulanato como las quinolonas orales (ciprofloxacino u ofloxacino) son menos eficaces para prevenir la recidiva que la erradicación «convencional» con cloranfenicol (administrado en general sólo durante las 4-8 primeras semanas), sulfametoxazol-trimetoprima y doxiciclina[64]. Se recomienda amoxicilina-clavulanato para el tratamiento de erradicación en el embarazo y es una alternativa al sulfametoxazol-trimetoprima en niños y en las personas con intolerancia al sulfametoxazol-trimetoprima o con cepas de *B. pseudomallei* con resistencia confirmada al sulfametoxazol-trimetoprima, con protocolos de dosificación publicados recientemente[97]. Las quinolonas no deberían considerarse como agentes de primera línea para la melioidosis, ya que las pruebas de susceptibilidad in vitro muestran generalmente resistencia o resultados intermedios. Un ensayo sobre el tratamiento de erradicación realizó una comparación de la doxiciclina frente al cloranfenicol «convencional» (primeras 4 semanas solamente), el sulfametoxazol-trimetoprima y el tratamiento de combinación con doxiciclina[98]. Las recidivas fueron significativamente más frecuentes en el grupo de la doxiciclina en solitario, lo que dio como resultado una recomendación de que la doxiciclina no debe usarse en solitario como tratamiento de erradicación de primera línea.

En un ensayo clínico efectuado con asignación aleatoria no se ha observado ninguna ventaja por la adición de cloranfenicol al sulfametoxazol-trimetoprima más doxiciclina en la fase de erradicación[99]. Se ha sugerido que el sulfametoxazol-trimetoprima es el componente crítico del tratamiento de erradicación y estudios prospectivos en Australia que usan sulfametoxazol-trimetoprima en solitario apoyan esto, dado que las recidivas aparecen casi exclusivamente en pacientes

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que no cumplen con el tratamiento. La interpretación de las pruebas de sensibilidad por difusión de disco ha sido problemática para el sulfametoxazol-trimetoprima y los métodos de dilución en agar han confirmado que la mayoría de los aislados de *B. pseudomallei* son sensibles al sulfametoxazol-trimetoprima. Estudios posteriores deberían confirmar si sigue siendo beneficioso tener un tratamiento de combinación para la fase de erradicación del tratamiento de la melioidosis o si el sulfametoxazol-trimetoprima sin doxiciclina es adecuado.

Tratamiento complementario

Está indicado el drenaje quirúrgico de abscesos grandes, pero no suele ser necesario o posible porque suele haber múltiples abscesos pequeños en el bazo y el hígado. Los abscesos de la parótida requieren una incisión y un drenaje cuidadosos. Los abscesos prostáticos pueden drenarse con frecuencia con guiado ecográfico usando una sonda rectal y reservando la resección transuretral para los fracasos de la intervención más simple.

El tratamiento de cuidados intensivos más novedoso ha producido una disminución de la mortalidad en pacientes con shock séptico con melioidosis. El posible papel primario de la función de los neutrófilos para la contención de *B. pseudomallei* ha dado lugar al uso empírico del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) en pacientes con shock séptico definido de manera estricta, y los datos de observación correspondientes a Australia han demostrado en ese sentido un incremento significativo de la supervivencia con G-CSF[100]. No obstante, en un ensayo clínico efectuado con asignación aleatoria y control en Tailandia no se demostró el incremento de la supervivencia en los pacientes tratados con G-CSF[101].

PREVENCIÓN

La prevención primaria comprende la educación en áreas endémicas para minimizar la exposición a los suelos y al agua superficial en la estación húmeda, especialmente en los diabéticos. Se recomienda llevar calzado y guantes en los trabajos de jardinería en el norte de Australia; pero prevenir la exposición ocupacional en agricultores del arroz puede no ser realista en el Sureste Asiático. Los pacientes con FQ deberían considerar evitar viajar a las áreas de alto riesgo.

Las infecciones adquiridas en el laboratorio, la propagación de persona a persona y la infección zoonótica son todas muy frecuentes, pero la profilaxis secundaria con sulfametoxazol-trimetoprima, doxiciclina o amoxiciclina-clavulanato deberían considerarse para circunstancias excepcionales, especialmente si la persona expuesta es diabética o tiene otros factores de riesgo para la melioidosis. Se han publicado recientemente directrices para el tratamiento de la exposición accidental en el laboratorio[102]. Se recomienda el aislamiento de pacientes sólo para aquéllos con neumonía grave supurativa con esputo productivo.

Las preocupaciones de posible bioterrorismo usando la bacteria o sus componentes de virulencia en constructos modificados por ingeniería genética y la preocupación de la exposición del personal militar a *B. pseudomallei* han conducido a la financiación de trabajos recientes. El desarrollo de una vacuna para la melioidosis también podría tener beneficios sustanciales para aquellos que viven en las regiones endémicas y para el ganado comercial, aunque los costes serán el principal impedimento para su disponibilidad. Los estudios preliminares han incluido varios candidatos como diversos conjugados, microorganismos vivos atenuados y vacunas heterólogas[56].

Muermo

El muermo es una enfermedad sumamente transmisible de los solípedos (caballos, asnos y mulas) que está causada por *Burkholderia mallei*. Puede transmitirse a otros animales y a humanos.

HISTORIA

El muermo fue descrito por Hipócrates y durante mucho tiempo se ha considerado un riesgo ocupacional para los criadores de caballos, los veterinarios, los carniceros equinos y los trabajadores de laboratorio. Junto con el carbunco, el muermo estaba implicado en el primer uso moderno de los microbios como armas, cuando agentes alemanes establecieron como objetivo los caballos en Estados Unidos, Rumanía, España, Noruega y Argentina entre 1915 y 1918[103].

ETIOLOGÍA

B. mallei es un bacilo aerobio pequeño, gramnegativo, positivo para la oxidasa. A diferencia de *B. pseudomallei*, no es móvil. Es un patógeno adaptado al huésped que, a diferencia de *B. pseudomallei*, no persiste en el entorno fuera de su huésped equino. El proyecto del genoma de *Burkholderia* y el tipado de las secuencias multilocus apoyan la idea de que *B. mallei* evolucionó en animales a partir del patógeno medioambiental *B. pseudomallei*[104,105].

EPIDEMIOLOGÍA, TRANSMISIÓN Y PATOGENIA

Con la cuarentena y otras medidas de control, se ha erradicado el muermo en la mayoría de los países, pero siguen existiendo focos enzoóticos en Oriente Medio, Asia, África y Sudamérica. Además de la enfermedad en equinos, el muermo ha aparecido en gatos y otros carnívoros que comen carne de caballo infectada. También pueden producirse inhalación e inoculación percutánea. Las secreciones procedentes de las vías aéreas y de la piel del caballo son sumamente infecciosas. *B. mallei* tiene un potencial mucho mayor para la transmisión zoonótica que *B. pseudomallei* y el riesgo de la infección adquirida en laboratorio también parece ser mayor para *B. mallei*[106,107]. El período de incubación va desde 1 a 2 días (p. ej., con inhalación) hasta muchos meses y, al igual que ocurre con la melioidosis, se ha descrito reactivación a partir de un foco latente después de muchos años.

Hay muchos paralelismos con la patogenia de *B. pseudomallei*, y los estudios recientes muestran que la cápsula de polisacárido extracelular de *B. mallei* es un determinante esencial de virulencia[52,108,109]. Hay una susceptibilidad diferencial entre los animales y aunque es probable que los diabéticos sean más susceptibles a la infección y a la progresión de la enfermedad por *B. mallei*[107], los factores de riesgo del huésped humano están peor definidos que los de la melioidosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El conocimiento de la enfermedad en los caballos es útil para comprender el potencial para la transmisión zoonótica a humanos. En el muermo agudo en caballos, la fiebre se acompaña de úlceras y nódulos necróticos en las vías nasales que provocan secreciones copiosas amarillas, pegajosas e infecciosas. Los ganglios linfáticos cervicales y mediastínicos están aumentados de tamaño y la neumonía con abscesos nodulares y la diseminación a los órganos internos pueden acompañar al deterioro progresivo. En el muermo cutáneo (denominado «farcy»), aparecen abscesos nodulares linfáticos/cutáneos (de 0,5 a 2,5 cm) y se ulceran con secreción infecciosa de pus amarillo oleoso[110].

El muermo humano, al igual que la melioidosis, puede ser agudo o crónico y el modo de infección, la dosis de inoculación y los factores de riesgo del huésped determinan el curso clínico. Con la inhalación de microorganismos (inoculación respiratoria), puede aparecer enfermedad febril aguda con necrosis ulcerativa del árbol traqueobronquial, con secreción mucopurulenta que afecta a la nariz, los labios y los ojos. Puede seguir neumonía lobular o bronconeumonía, linfadenopatía cervical y mediastínica, lesiones cutáneas pustulosas y septicemia con diseminación a los órganos internos[111]. Históricamente, sin antibióticos, la muerte solía aparecer en el plazo de 10 días, pero una enfermedad neumónica más crónica también se observó tras la inhalación de *B. mallei*[106].

Tras la inoculación percutánea, aparecen nódulos cutáneos locales que pueden supurar y linfadenopatía regional, a menudo acompañados por fiebre, escalofríos y malestar[107,111]. La linfadenopatía regional es mucho más común que con la melioidosis. Los nódulos linfáticos y los abscesos supurantes en los ganglios linfáticos son comunes tras varias semanas en los casos no tratados. La diseminación tras 1-4 semanas puede producir infección en casi cualquier tejido, los abscesos de bazo e hígado, la neumonía, los abscesos pulmonares, los nódulos pleurales y múltiples abscesos musculares y subcutáneos son frecuentes (fig. 221-18). También puede aparecer infección del sistema nervioso central.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico definitivo de muermo requiere un cultivo positivo de *B. mallei*. La sangre, los exudados y el pus de los abscesos deben

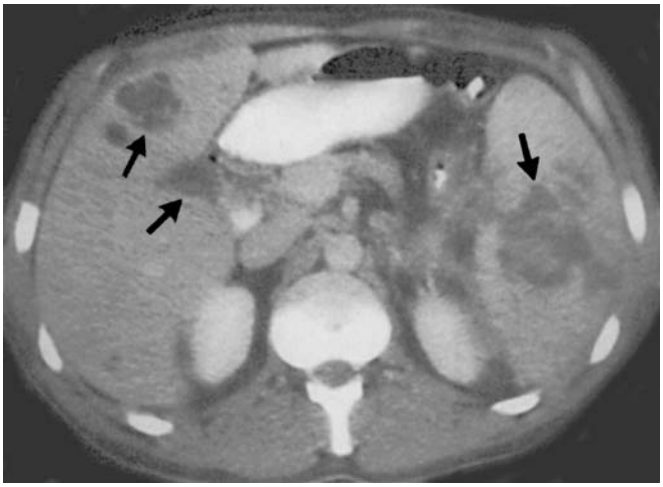


Figura 221-18 Imagen de TC que muestra abscesos *(flechas)* en el hígado y el bazo de un paciente con muermo adquirido en el laboratorio. *(De Srinivasan A, Kraus CN, DeShazer D y cols. Glanders in a military research microbiologist.* N Engl J Med. *2001;345:256-258, con autorización.)*

cultivarse en medios habituales. Los microorganismos a veces son muy escasos en los exudados y el pus, y no pueden distinguirse morfológicamente de *B. pseudomallei*. Al igual que para *B. pseudomallei*, algunos sistemas comerciales de identificación pueden identificar erróneamente *B. mallei* como una especie de *Pseudomonas* y puede ser necesario el análisis de secuenciación de los genes de ARN ribosómico de 16S, o un método de PCR específico para *B. mallei*, para la confirmación[107]. Los ensayos serológicos actuales no pueden distinguir *B. mallei* de *B. pseudomallei* y la prueba cutánea de maleína usada ampliamente en los programas de control en animales y modificados para el diagnóstico en humanos tienen una baja especificidad[106].

TRATAMIENTO

El perfil de sensibilidad a los antibióticos de *B. mallei* se asemeja al de *B. pseudomallei*, excepto porque la gentamicina y los nuevos macrólidos (p. ej., claritromicina, azitromicina) son activos frente a *B. mallei* pero no frente a *B. pseudomallei*[112]. Aunque la respuesta al tratamiento con las pautas antiguas solía ser lenta, se produjo una rápida mejora en un investigador militar de EE.UU. con infección adquirida en el laboratorio que se trató con imipenem y doxiciclina[107]. Éste fue el primer caso notificado de muermo en Estados Unidos en más de 50 años. El tratamiento y la duración recomendados son los mismos que para la melioidosis.

PREVENCIÓN

La prevención depende del control del muermo en la especie equina y de las precauciones estrictas para prevenir la infección adquirida en el laboratorio[106,107]. A diferencia de la melioidosis, se recomienda el aislamiento de todos los individuos infectados para prevenir la propagación de persona a persona. Se han publicado directrices para el tratamiento de la exposición accidental en el laboratorio[102]. Como para la melioidosis, hay muchos trabajos actuales para elaborar una vacuna para prevenir la enfermedad en los humanos[110].

BIBLIOGRAFÍA

1. Whitmore A, Krishnaswami CS. An account of the discovery of a hitherto undescribed infective disease occurring among the population of Rangoon. *Indian Med Gaz*. 1912;47:262-267.
2. Leelarasamee A, Bovornkitti S. Melioidosis: Review and update. *Rev Infect Dis*. 1989;11:413-425.
3. Dance DA. Melioidosis: The tip of the iceberg? *Clin Microbiol Rev*. 1991;4:52-60.
4. White NJ. Melioidosis. *Lancet*. 2003;361:1715-1722.
5. Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:383-416.
6. Punyagupta S. Melioidosis: Review of 686 cases and presentation of a new clinical classification. In: Punyagupta S, Sirisanthana T, Stapatayavong B, editors. *Melioidosis*. Bangkok: Bangkok Medical; 1989:217-229.
7. Chaowagul W, White NJ, Dance DA, et al. Melioidosis: A major cause of community-acquired septicemia in northeastern Thailand. *J Infect Dis*. 1989;159:890-899.
8. Vuddhakul V, Tharavichitkul P, Na-Ngam N, et al. Epidemiology of *Burkholderia pseudomallei* in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60:458-461.
9. Leelarasamee A. Melioidosis in Southeast Asia. *Acta Trop*. 2000;74:129-132.
10. Puthucheary SD, Parasakthi N, Lee MK. Septicaemic melioidosis: A review of 50 cases from Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86:683-685.
11. Yap EH, Chan YC, Goh KT, et al. Sudden unexplained death syndrome—a new manifestation in melioidosis? *Epidemiol Infect*. 1991;107:577-584.
12. Liu Y, Loh JP, Aw LT, et al. Rapid molecular typing of Burkholderia pseudomallei, isolated in an outbreak of melioidosis in Singapore in 2004, based on variable-number tandem repeats. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100:687-692.
13. Dance DA. Melioidosis as an emerging global problem. *Acta Trop*. 2000;74:115-119.
14. Lee N, Wu JL, Lee CH, et al. *Pseudomonas pseudomallei* infection from drowning: The first reported case in Taiwan. *J Clin Microbiol*. 1985;22:352-354.
15. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, et al. *Melioidosis: An emerging infection in Taiwan? Emerg Infect Dis*. 2001;7:428-433.
16. Parry CM, Wuthiekanun V, Hoa NT, et al. Melioidosis in Southern Vietnam: Clinical surveillance and environmental sampling. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1323-1326.
17. Phetsouvanh R, Phongmany S, Soukaloun D, et al. Causes of community-acquired bacteremia and patterns of antimicrobial resistance in Vientiane, Laos. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:978-985.
18. Wuthiekanun V, Pheaktra N, Putchhat H, et al. *Burkholderia pseudomallei* antibodies in children, Cambodia. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:301-303.
19. Cherian T, Raghupathy P, John TJ. Plague in India. *Lancet*. 1995;345:258-259.
20. Dance DA, Sanders D, Pitt TL, et al. *Burkholderia pseudomallei* and Indian plague-like illness. *Lancet*. 1995;346:904-905.
21. Athan E, Allworth AM, Engler C, et al. Melioidosis in tsunami survivors. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1638-1639.
22. Le Hello S, Currie BJ, Godoy D, et al. Melioidosis in New Caledonia. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1607-1609.
23. Inglis TJ, Rolim DB, Sousa Ade Q. Melioidosis in the Americas. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:947-954.
24. Borgherini GP, Poubeau F, Paganin S, et al. Melioidosis: an imported case from Madagascar. *J Travel Med*. 2006;13:318-320.
25. Boonsawat W, Boonma P, Tangdajahiran T, et al. Community-acquired pneumonia in adults at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai*. 1990;73:345-352.
26. Currie BJ, Fisher DA, Howard DM, et al. The epidemiology of melioidosis in Australia and Papua New Guinea. *Acta Trop*. 2000;74:121-127.
27. Currie B, Smith Vaughan H, Golledge C, et al. *Pseudomonas pseudomallei* isolates collected over 25 years from a non-tropical endemic focus show clonality on the basis of ribotyping. *Epidemiol Infect*. 1994;113:307-312.
28. Clayton AJ, Lisella RS, Martin DG. Melioidosis: A serological survey in military personnel. *Mil Med*. 1973;138:24-26.
29. Wuthiekanun V, Smith MD, Dance DA, et al. Isolation of *Pseudomonas pseudomallei* from soil in north-eastern Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89:41-43.
30. Kaestli M, Mayo M, Harrington G, et al. Sensitive and specific molecular detection of *Burkholderia pseudomallei*, the causative agent of melioidosis, in the soil of tropical northern Australia. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73:6891-6897.
31. Thomas AD, Forbes Faulkner J, Parker M. Isolation of *Pseudomonas pseudomallei* from clay layers at defined depths. *Am J Epidemiol*. 1979;110:515-521.
32. Inglis TJ, Mee B, Chang B. The environmental microbiology of melioidosis. *Rev Med Microbiol*. 2001;12:13-20.
33. Vorachit M, Lam K, Jayanetra P, et al. Resistance of *Pseudomonas pseudomallei* growing as a biofilm on silastic discs to ceftazidime and co-trimoxazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:2000-2002.
34. Suputtamongkol Y, Hall AJ, Dance DA, et al. The epidemiology of melioidosis in Ubon Ratchatani, northeast Thailand. *Int J Epidemiol*. 1994;23:1082-1090.
35. Currie BJ, Fisher DA, Howard DM, et al. Endemic melioidosis in tropical northern Australia: A 10-year prospective study and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2000;31:981-986.
36. Howe C, Sampath A, Spotnitz M. The pseudomallei group: A review. *J Infect Dis*. 1971;124:598-606.
37. Currie BJ, Jacups SP. Intensity of rainfall and severity of melioidosis, Australia. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1538-1542.
38. Inglis TJ, Garrow SC, Henderson M, et al. *Burkholderia pseudomallei* traced to water treatment plant in Australia. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:56-59.
39. Currie BJ, Mayo M, Anstey NM, et al. A cluster of melioidosis cases from an endemic region is clonal and is linked to the water supply using molecular typing of *Burkholderia pseudomallei* isolates. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65:177-179.
40. Currie BJ, Fisher DA, Anstey NM, et al. Melioidosis: Acute and chronic disease, relapse and re-activation. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94:301-304.
41. Sookpranee M, Lumbiganon P, Boonma P. Nosocomial contamination of *Pseudomonas pseudomallei* in the patients at Srinagarind Hospital. In: Punyagupta S, Sirisanthana T, Stapatayavong B, editors. *Melioidosis*. Bangkok: Bangkok Medical; 1989:204-210.
42. Ashdown LR, Guard RW. The prevalence of human melioidosis in Northern Queensland. *Am J Trop Med Hyg*. 1984;33:474-478.
43. Wuthiekanun V, Chierakul W, Langa S, et al. Development of antibodies to *Burkholderia pseudomallei* during childhood in melioidosis-endemic northeast Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:1074-1075.
44. Ulett GC, Currie BJ, Clair TW, et al. *Burkholderia pseudomallei* virulence: Definition, stability and association with clonality. *Microbes Infect*. 2001;3:621-631.
45. Holden MT, Titball RW, Peacock SJ, et al. Genomic plasticity of the causative agent of melioidosis, Burkholderia pseudomallei. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:14240-14245.
46. Tuanyok A, Auerbach RK, Brettin TS, et al. A horizontal gene transfer event defines two distinct groups within *Burkholderia pseudomallei* that have dissimilar geographic distributions. *J Bacteriol*. 2007;189:9044-9049.
47. Egan AM, Gordon DL. *Burkholderia pseudomallei* activates complement and is ingested but not killed by polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun*. 1996;64:4952-4959.
48. Brett PJ, Woods DE. Pathogenesis of and immunity to melioidosis. *Acta Trop*. 2000;74:201-210.
49. DeShazer D, Brett PJ, Woods DE. The type II O-antigenic polysaccharide moiety of *Burkholderia pseudomallei* lipopolysaccharide is required for serum resistance and virulence. *Mol Microbiol*. 1998;30:1081-1100.
50. Reckseidler SL, DeShazer D, Sokol PA, et al. Detection of bacterial virulence genes by subtractive hybridization: identification of capsular polysaccharide of *Burkholderia pseudomallei* as a major virulence determinant. *Infect Immun*. 2001;69:34-44.
51. Woods DE. The use of animal infection models to study the pathogenesis of melioidosis and glanders. *Trends Microbiol*. 2002;11:483-484.
52. DeShazer D, Waag DM, Fritz DL, et al. Identification of a *Burkholderia mallei* polysaccharide gene cluster by subtractive hybridization and demonstration that the encoded capsule is an essential virulence determinant. *Microb Pathog*. 2001;30:253-269.
53. Winstanley C, Hart CA. Presence of type III secretion genes in *Burkholderia pseudomallei* correlates with Ara^{-} phenotypes. *J Clin Microbiol*. 2000;38:883-885.
54. Stevens MP, Wood MW, Taylor LA, et al. An Inv/Mxi-Spa-like type III protein secretion system in *Burkholderia pseudomallei* modulates intracellular behaviour of the pathogen. *Mol Microbiol*. 2002;46:649-659.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

55. Ulrich RL, Deshazer D, Brueggemann EE, et al. Role of quorum sensing in the pathogenicity of *Burkholderia pseudomallei*. *J Med Microbiol*. 2004;53:1053-1064.
56. Wiersinga WJ, van der Poll T, White NJ, et al. Melioidosis: insights into the pathogenicity of *Burkholderia pseudomallei*. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4:272-282.
57. Stevens MP, Stevens JM, Jeng RL, et al. Identification of a bacterial factor required for actin-based motility of *Burkholderia pseudomallei*. *Mol Microbiol*. 2005;56:40-53.
58. Haussler S, Rohde M, Steinmetz I. Highly resistant Burkholderia pseudomallei small colony variants isolated in vitro and in experimental melioidosis. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 1999;188:91-97.
59. Nuntayanuwat S, Dharakul T, Chaowagul W, et al. Polymorphism in the promoter region of tumor necrosis factor-alpha gene is associated with severe melioidosis. *Hum Immunol*. 1999;60:979-983.
60. Santanirand P, Harley VS, Dance DA, et al. Obligatory role of gamma interferon for host survival in a murine model of infection with *Burkholderia pseudomallei*. *Infect Immun*. 1999;67:3593-3600.
61. Wiersinga WJ, Wieland CW, Dessing MC, et al. Toll-like receptor 2 impairs host defense in gram-negative sepsis caused by *Burkholderia pseudomallei* (melioidosis). *PLoS Med*. 2007;4:e248.
62. Wiersinga WJ, Dessing MC, Kager PA, et al. High-throughput mRNA profiling characterizes the expression of inflammatory molecules in sepsis caused by *Burkholderia pseudomallei*. *Infect Immun*. 2007;75:3074-3079.
63. Barnes JL, Warner J, Melrose W, et al. Adaptive immunity in melioidosis: a possible role for T cells in determining outcome of infection with *Burkholderia pseudomallei*. *Clin Immunol*. 2004;113:22-28.
64. Limmathurotsakul D, Chaowagul W, Chierakul W, et al. Risk factors for recurrent melioidosis in northeast Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006;43:979-986.
65. Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Chetchotisakd P, et al. Risk factors for melioidosis and bacteremic melioidosis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:408-413.
66. Lumbiganon P, Viengnondha S. Clinical manifestations of melioidosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:136-140.
67. Edmond K, Bauert P, Currie B. Paediatric melioidosis in the Northern Territory of Australia: An expanding clinical spectrum. *J Paediatr Child Health*. 2001;37:337-341.
68. Easton A, Haque A, Chu K, et al. A critical role for neutrophils in resistance to experimental infection with *Burkholderia pseudomallei*. *J Infect Dis*. 2007;195:99-107.
69. Tarlow MJ, Lloyd J. Melioidosis and chronic granulomatous disease. *Proc R Soc Med*. 1971;64:19-20.
70. Holland DJ, Wesley A, Drinkovic D, et al. Cystic fibrosis and Burkholderia pseudomallei: An emerging problem? *Clin Infect Dis*. 2002;35:e138-e140.
71. Gibney KB, Cheng AC, Currie BJ. Cutaneous melioidosis in the tropical top end of Australia: a prospective study and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2008;47:603-609.
72. Dance DA, Davis TM, Wattanagoon Y, et al. Acute suppurative parotitis caused by *Pseudomonas pseudomallei* in children. *J Infect Dis*. 1989;159:654-660.
73. Currie BJ, Fisher DA, Howard DM, et al. Neurological melioidosis. *Acta Trop*. 2000;74:145-151.
74. Koszyca B, Currie BJ, Blumbergs PC. The neuropathology of melioidosis: two cases and a review of the literature. *Clin Neuropathol*. 2004;23:195-203.
75. Chadwick DR, Ang B, Sitoh YY, et al. Cerebral melioidosis in Singapore: A review of five cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96:72-76.
76. Ngauy V, Lemeshev Y, Sadkowski L, et al. Cutaneous melioidosis in a man who was taken as a prisoner of war by the Japanese during World War II. *J Clin Microbiol*. 2005;43:970-972.
77. Lowe P, Engler C, Norton R. Comparison of automated and nonautomated systems for identification of *Burkholderia pseudomallei*. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4625-4627.
78. Ashdown LR. An improved screening technique for isolation of *Pseudomonas pseudomallei* from clinical specimens. *Pathology*. 1979;11:293-297.
79. Peacock SJ, Chieng G, Cheng AC, et al. Comparison of Ashdown's medium, *Burkholderia cepacia* medium, and *Burkholderia pseudomallei* selective agar for clinical isolation of *Burkholderia pseudomallei*. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5359-5361.
80. Dance DA, Wuthiekanun V, Naigowit P, et al. Identification of *Pseudomonas pseudomallei* in clinical practice: Use of simple screening tests and API 20NE. *J Clin Pathol*. 1989;42:645-648.
81. Smith MD, Wuthiekanun V, Walsh AL, et al. Latex agglutination for rapid detection of *Pseudomonas pseudomallei* antigen in urine of patients with melioidosis. *J Clin Pathol*. 1995;48:174-176.
82. Wuthiekanun V, Desakorn V, Wongsuvan G, et al. Rapid immunofluorescence microscopy for diagnosis of melioidosis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12:555-556.
83. Sirisinha S, Anuntagool N, Dharakul T, et al. Recent developments in laboratory diagnosis of melioidosis. *Acta Trop*. 2000;74:235-245.
84. Meumann EM, Novak RT, Gal D, et al. Clinical evaluation of a type III secretion system real-time PCR assay for diagnosing melioidosis. *J Clin Microbiol*. 2006;44:3028-3030.
85. Cheng AC, O'Brien M, Freeman K, et al. Indirect hemagglutination assay in patients with melioidosis in northern Australia. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:330-334.
86. Chantratita N, Wuthiekanun V, Thanwisai A, et al. Accuracy of enzyme-linked immunosorbent assay using crude and purified antigens for serodiagnosis of melioidosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:110-113.
87. White NJ, Dance DA, Chaowagul W, et al. Halving of mortality of severe melioidosis by ceftazidime. *Lancet*. 1989;2:697-701.
88. Sookpranee M, Boonma P, Susaengrat W, et al. Multicenter prospective randomized trial comparing ceftazidime plus cotrimoxazole with chloramphenicol plus doxycycline and cotrimoxazole for treatment of severe melioidosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:158-162.
89. Chierakul W, Anunnatsiri S, Short JM, et al. Two randomized controlled trials of ceftazidime alone versus ceftazidime in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of severe melioidosis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1105-1113.
90. Suputtamongkol Y, Rajchanuwong A, Chaowagul W, et al. Ceftazidime vs. amoxicillin/clavulanate in the treatment of severe melioidosis. *Clin Infect Dis*. 1994;19:846-853.
91. Smith MD, Wuthiekanun V, Walsh AL, et al. Susceptibility of *Pseudomonas pseudomallei* to some newer beta-lactam antibiotics and antibiotic combinations using time-kill studies. *J Antimicrob Chemother*. 1994;33:145-149.
92. Smith MD, Wuthiekanun V, Walsh AL, et al. In-vitro activity of carbapenem antibiotics against beta-lactam susceptible and resistant strains of *Burkholderia pseudomallei*. *J Antimicrob Chemother*. 1996;37:611-615.
93. Simpson AJ, Suputtamongkol Y, Smith MD, et al. Comparison of imipenem and ceftazidime as therapy for severe melioidosis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:381-387.
94. Cheng AC, Fisher DA, Anstey NM, et al. Outcomes of patients with melioidosis treated with meropenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1763-1765.
95. Huffam S, Jacups SP, Kittler P, et al. Out of hospital treatment of patients with melioidosis using ceftazidime in 24 h elastomeric infusors, via peripherally inserted central catheters. *Trop Med Int Health*. 2004;9:715-717.
96. Chaowagul W, Suputtamongkol Y, Dance DA, et al. Relapse in melioidosis: Incidence and risk factors. *J Infect Dis*. 1993;168:1181-1185.
97. Cheng AC, Chierakul W, Chaowagul W, et al. Consensus guidelines for dosing of amoxicillin-clavulanate in melioidosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:208-209.
98. Chaowagul W, Simpson AJ, Suputtamongkol Y, et al. A comparison of chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, and doxycycline with doxycycline alone as maintenance therapy for melioidosis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:375-380.
99. Chaowagul W, Chierakul W, Simpson AJ, et al. Open-label randomized trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, doxycycline, and chloramphenicol compared with trimethoprim-sulfamethoxazole and doxycycline for maintenance therapy of melioidosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:4020-4025.
100. Cheng AC, Stephens DP, Anstey NM, et al. Adjunctive granulocyte colony-stimulating factor for treatment of septic shock due to melioidosis. *Clin Infect Dis*. 2004;38:32-37.
101. Cheng AC, Limmathurotsakul D, Chierakul W, et al. A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2007;45:308-314.
102. Peacock SJ, Schweizer HP, Dance DA, et al. Management of accidental laboratory exposure to *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei*. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:e2.
103. Wheelis M. First shots fired in biological warfare. *Nature*. 1998;395:213.
104. Godoy D, Randle G, Simpson AJ, et al. Multilocus sequence typing and evolutionary relationships among the causative agents of melioidosis and glanders, *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei*. *J Clin Microbiol*. 2003;41:2068-2079.
105. Nierman WC, DeShazer D, Kim HS, et al. Structural flexibility in the *Burkholderia mallei* genome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:14246-14251.
106. Howe C, Miller WR. Human glanders: Report of six cases. *Ann Intern Med*. 1947;26:93-115.
107. Srinivasan A, Kraus CN, DeShazer D, et al. Glanders in a military research microbiologist. *N Engl J Med*. 2001;345:256-258.
108. Fritz DL, Vogel P, Brown DR, et al. Mouse model of sublethal and lethal intraperitoneal glanders *(Burkholderia mallei)*. *Vet Pathol*. 2000;37:626-636.
109. Burtnick MN, Brett PJ, Woods DE. Molecular and physical characterization of *Burkholderia mallei* O antigens. *J Bacteriol*. 2002;184:849-852.
110. Lopez J, Copps J, Wilhelmsen C, et al. Characterization of experimental equine glanders. *Microbes Infect*. 2003;5:1125-1131.
111. Robins GD. A study of chronic glanders in man with report of a case: Analysis of 156 cases collected from the literature. *Stud R Victoria Hosp Montreal*. 1906;2:1-98.
112. Heine HS, England MJ, Waag DM, et al. In vitro antibiotic susceptibilities of *Burkholderia mallei* (causative agent of glanders) determined by broth microdilution and E-test. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2119-2121.

222

Género *Acinetobacter*

DAVID M. ALLEN | BARRY J. HARTMAN

Las bacterias que constituyen el género *Acinetobacter* se identificaron originalmente en la primera década del siglo XX. Sin embargo, no fue hasta la aparición del control moderno de la infección cuando se apreció su papel como patógeno oportunista ubicuo. Durante las últimas dos décadas ha avanzado el conocimiento sobre la microbiología, taxonomía y ecología de *Acinetobacter*. Los temas de continua importancia clínica incluyen la clasificación en especies de *Acinetobacter,* la evolución de la resistencia antimicrobiana y el tratamiento apropiado. Dos revisiones recientes proporcionan información adicional[1,2].

Historia y microbiología

El género *Acinetobacter* ha tenido una historia taxonómica animada. Antes de la década de 1970, *Acinetobacter* se identificaba erróneamente con frecuencia debido a una ausencia de características distintivas. El uso posterior de estudios de transformación y nutricionales definieron el género *Acinetobacter* y lo colocaron dentro de la familia Neisseriaceae.

Históricamente, los redescubrimientos de este microorganismo ubicuo condujeron a la creación de numerosos géneros con el consiguiente caos taxonómico. Probablemente descrito en primer lugar en 1908 como *Diplococcus mucosus, Acinetobacter* se identificó inicialmente por la ausencia de características comunes: incoloro, inmóvil, incapaz de reducir nitratos y no fermentador[3]. La ausencia de características distintivas fue el impulso de la evolución de la nomenclatura actual: *Micrococcus* (pequeño), *Mima* (simulador), *Achromobacte*r (incoloro), *Acinetobacter* (inmóvil) y *anitratus* (no reductor de nitratos). En la década de 1930 y de 1940, mientras se intentaba organizar morfológicamente los microorganismos similares a *Neisseria,* De Bord propuso una nueva familia, Mimeae, para englobar a estos microorganismos[4]. Posteriormente, Brisou y Prévot propusieron que el género *Acinetobacter* incluyera bacilos gramnegativos saprofíticos, inmóviles, incoloros, con independencia de la actividad oxidasa[5]. Finalmente dos de los tres géneros (*Mima* y *Herellea*) de el ahora obsoleto grupo Mimeae se incluyeron en el género *Acinetobacter*. Se realizó una posterior precisión cuando se usó la actividad oxidasa para distinguir *Moraxella* (oxidasa positiva) de *Acinetobacter* (oxidasa negativa).

Aunque la aclaración del género se estableció finalmente en 1971[6], los esfuerzos actuales se dirigen hacia la delineación de la especie. La literatura publicada antes de la mitad de la década de 1980 reconocía una especie, *Acinetobacter calcoaceticus* con dos subespecies (var. *anitratus* y var. *lwoffi*) o dos especies[7], *A. calcoaceticus* y *A. lwoffi*. Las dos subespecies y especies se distinguían por la capacidad de *A. calcoaceticus* var. *anitratus* para producir ácido a partir de glucosa y la incapacidad de la variante *lwoffi* para ello. Los esfuerzos para una mejor clasificación en especies del género incluyeron posteriormente el tipado de bacteriocina, el fagotipado, la caracterización de las proteínas de membrana externa, serotipado, fenotipado, ribotipado, huellas genómicas y de ácido ribonucleico de transferencia (ARNt)[8], y la homología del ADN[9]. Como se puede anticipar, las huellas dactilares de ácido nucleico y la homología de ADN siguen siendo los métodos más fiables para distinguir las especies.

Basándose en estudios de hibridación ADN-ADN, se han identificado al menos 21 cepas diferentes de *Acinetobacter* (especies genómicas o «genoespecies») (tabla 222-1)[10]. A pesar del éxito moderado de la aplicación de estudios fenotípicos simples y reproducibles para clasificar en especies *Acinetobacter* sin recurrir a estudios más engorrosos, sigue habiendo algunas agrupaciones, por ejemplo las genoespecies 1, 2, 3 y 13, que son similares desde el punto de vista del fenotipo, forman el complejo *A. calcoaceticus-Acinetobacter baumannii*. En la práctica clínica habitual, la identificación precisa de las especies no es necesaria y los compromisos terminológicos (p. ej., complejo *A calcoaceticus-A. baumannii*) cumplen las necesidades tanto de médicos como de microbiólogos. Sin embargo, con fines epidemiológicos, las investigaciones adicionales como la electroforesis en gel de campo pulsado, los polimorfismos de longitud de fragmentos amplificados (LFAP), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de ADN polimórfico amplificado aleatoriamente (RAPD-PCR) o ribotipado pueden seguir siendo necesarias para la identificación exacta de las cepas.

Acinetobacter tiene forma de bacilo durante el crecimiento rápido y de cocobacilo en la fase estacionaria. Generalmente están encapsulados, son microorganismos gramnegativos inmóviles (muestran ocasionalmente motilidad «espasmódica»), aerobios con una tendencia a retener cristal violeta y, por tanto, a ser identificados incorrectamente como cocos grampositivos. La versatilidad para aprovechar una variedad de fuentes de carbono y de energía permite a *Acinetobacter* crecer en medios habituales de laboratorio y está implicada en su prevalencia en la naturaleza. Las colonias tienen de 1 a 2 mm, no están pigmentadas, son abombadas y mucoides con superficies que pueden ser lisas o tener fosas. La frecuente identificación errónea de *Acinetobacter* como *Neisseria* o *Moraxella* en la tinción de Gram se aclara fácilmente mediante la reacción negativa de la oxidasa de *Acinetobacter*. La incapacidad de *Acinetobacter* spp. para reducir nitrato o para crecer de manera anaerobia distingue a estos microorganismos de Enterobacteriaceae. Adicionalmente, *Acinetobacter* son indol-negativos y catalasa-positivos. La hemólisis de los eritrocitos, la acidificación de la glucosa, el crecimiento a 44 °C y la variabilidad en el uso de las fuentes de carbono son unas pocas características fenotípicas que se aplican para distinguir las cepas de *Acinetobacter* (tabla 222-2).

Epidemiología

Acinetobacter difiere de otros miembros de la familia Neisseriaceae por la simplicidad de sus requisitos de crecimiento. La capacidad para usar una variedad de fuentes de carbono a través de diversas vías metabólicas expande su hábitat. Los géneros relacionados (*Moraxella, Neisseria* y *Kingella*) son parasitarios en animales de sangre caliente, mientras que los *Acinetobacter,* que son de vida libre, pueden encontrarse en objetos animados e inanimados. En casi el 100% de las muestras de suelo y agua se aísla *Acinetobacter*. Se ha aislado de muchas fuentes, como leche pasteurizada, alimentos congelados, carne de ave congelada, aire de fundiciones y hospitales, vapor de los vaporizadores, agua del grifo, baños de dializado peritoneal, orinales, toallas, catéteres de angiografía, respiradores mecánicos, laringoscopios, duodenoscopios, medicación multidosis, fracción de las proteínas plasmáticas, almohadas de hospital y dispensadores de jabón[11]. *Acinetobacter* puede sobrevivir en objetos inanimados secos durante meses, al igual que *Staphylococcus aureus*[12]. La resistencia de *Acinetobacter* a biocidas (p. ej., clorhexidina) se convierte en un problema cuando hay una dilución de biocida involuntaria, un tiempo de exposición a biocida inadecuado, presencia de residuos biológicos y/o presencia de *Acinetobacter* resistente a múltiples fármacos[13,14].

Acinetobacter ha crecido a partir de numerosas fuentes humanas, incluida la piel, el esputo, la orina, las heces y las secreciones vaginales. Hasta el 25% de los adultos sanos ambulatorios presentan colonización cutánea[15] y el 7% de los adultos y lactantes presentan colonización faríngea transitoria[16]. Es el microorganismo gramnegativo más frecuente que el personal hospitalario lleva en la piel de manera persistente[17] y se ha encontrado que coloniza con frecuencia los sitios de traqueostomía de los pacientes ingresados.

La prevalencia de los aislados clínicos de *Acinetobacter* varía en cierto grado entre los países y entre los lugares de la muestra, pero ha aumentado de manera general en todo el mundo en las dos últimas

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 222-1 Nomenclatura de *Acinetobacter*

Actual

Acinetobacter calcoaceticus (especies genómicas 1)
A. baumannii (especies genómicas 2)
A. haemolyticus (especies genómicas 4)
A. junii (especies genómicas 5)
A. johnsonii (especies genómicas 7)
A. lwoffi (especies genómicas 8/9)
A. radioresistens (especies genómicas 12)
A. baylyi
A. bouvetii
A. gerneri
A. grimontii
A. parvus
A. schindleri
A. tandoii
A. tjernbergiae
A. towneri
A. ursingii
A. venetianus
Acinetobacter spp. sin nombre (≥14 otras especies genómicas)

Antes de 1986

?*Diplococcus mucosus* (1908)
Micrococcus calco-aceticus (1911)
Alcaligenes haemolysis (1937)
Mima polymorpha (1939)
Moraxella lwoffi (1940)
Herellea vaginicola (1942)
Bacterium anitratum (1948)
B5W (1949)
Neisseria winogradsky (1952)
Achromobacter lwoffi (1953)
Achromobacter anitratum (1954)
Moraxella glucidolytica (1956)
Acinetobacter anitratum (1957)
Acinetobacter lwoffi (1957)
Acinetobacter polymorpha (1957)
Achromobacter citroalcaligenes (1963)
Achromobacter conjunctivae (1963)
Achromobacter hemolyticus var. *alcaligenes* (1963)
Achromobacter hemolyticus var. *glucidolytica* (1963)
Alcaligenes metalcaligenes (1963)
Acinetobacter calcoaceticus var. *anitratus* (1968)
Acinetobacter calcoaceticus var. *anitratus* (1968)
Acinetobacter calcoaceticus var. *lwoffi* (1968)

TABLA 222-2 Características de la familia Neisseriaceae

	Género			
Características	*Acinetobacter*	*Neisseria*	*Moraxella*	*Kingella*
Forma	Parejas de cocos a bacilos medios	Parejas de cocos	Parejas de cocos a bacilos cortos	Parejas de bacilos
Oxidasa	–	+	+	+
Catalasa	+	+	+	–
Reducción de nitrato	–	+	±	+
Metabolismo	Activo, variado	Limitado, simple	Limitado, simple	Limitado, simple
Ácido a partir de glucosa	±	–	–	+

+, presente; –, ausente.

décadas. Los datos notificados por el sistema de National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) indicaron que *Acinetobacter* era la causa del 2,4% de la infecciones nosocomiales sanguíneas en la unidad de cuidados intensivos (UCI), del 2,1% de las infecciones de la zona quirúrgica, del 1,6% de las infecciones nosocomiales de vías urinarias y del 6,9% (3% en 1975) de la neumonías nosocomiales en hospitales centinela estadounidenses en 2003[18,19]. Aunque supone el incremento más importante en las neumonías por gramnegativos desde 1975, *Acinetobacter* sigue siendo menos frecuente que *Pseudomonas, Klebsiella* y *Enterobacter* en esta categoría.

Los factores de riesgo asociados con la infección por *Acinetobacter* adquirida en la comunidad incluyen alcoholismo, tabaquismo, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus y residencia en un país tropical en desarrollo[20]. Los factores de riesgo específicos de la infección nosocomial incluyen duración de la estancia hospitalaria, cirugía, heridas, infección previa (independiente del uso previo de antibióticos)[21], colonización fecal con *Acinetobacter*[22], tratamiento con antibióticos de amplio espectro, catéteres urinarios o intravenosos centrales permanentes[23], ingreso en una unidad de quemados o UCI, nutrición parenteral, ventilación mecánica y alteraciones en los protocolos de control de infecciones[21,23].

Patogenia

Un número limitado de factores de virulencia reduce esta bacteria al papel de un oportunista. Aunque el crecimiento en un pH ácido a temperaturas más bajas puede potenciar su capacidad para invadir tejido desvitalizado, no produce citotoxinas conocidas. El lipopolisacárido está presente en la pared celular, pero se sabe poco sobre su potencial endotoxigénico en humanos. Características adicionales que pueden potenciar la supervivencia de *Acinetobacter* son la producción de bacteriocina, la presencia de fimbrias, la presencia de una cápsula y la viabilidad prolongada en condiciones secas[12,24]. La cápsula que rodea la mayoría de las cepas puede inhibir la fagocitosis y se ha especulado que predispone a la infección a las personas con déficits selectivos de componentes del complemento[20]. En resumen, sin alteración de los mecanismos normales de defensa del huésped, el papel de *Acinetobacter* en la infección humana sigue siendo limitado.

Manifestaciones clínicas

Acinetobacter spp. puede causar infecciones supurativas en casi cualquier sistema del organismo[25]. Aunque se ha reconocido que *Acinetobacter* es un oportunista en pacientes hospitalizados, se han notificado infecciones adquiridas en la comunidad. La interpretación del significado de aislados procedentes de muestras clínicas suele ser difícil debido a la amplia distribución de *Acinetobacter* en la naturaleza y su capacidad para colonizar tejidos sanos o dañados. Además, *Acinetobacter* puede interpretarse erróneamente en la tinción de Gram como otros microorganismos gramnegativos que se asocian con más frecuencia con síndromes clínicos particulares (p. ej., en el líquido cefalorraquídeo, *Neisseria meningitidis;* en el esputo, *Haemophilus influenzae*). El complejo *A. baumannii* representa el 80% de todos los aislados clínicos de *Acinetobacter,* mientras que es más probable que productos no clínicos (p. ej., alimentos) alberguen especies distintas a *A. baumannii.* Sin embargo, el aislamiento repetido de especies distintas a *A. baumannii* a partir de muestras clínicas no debería descartarse como contaminante.

VÍA RESPIRATORIA

El sistema respiratorio es el lugar más frecuente de infección por *Acinetobacter* debido a la colonización faríngea transitoria de personas sanas y a una tasa elevada de colonización de la traqueostomía[25].

Se ha informado de que *Acinetobacter* causa bronquiolitis y traqueobronquitis adquiridas en la comunidad en niños sanos[26]. La traqueobronquitis también puede aparecer en adultos comprometidos. En estos últimos huéspedes, la higiene pulmonar suele erradicar el microorganismo sin el uso de antibióticos sistémicos.

La neumonía por *Acinetobacter* adquirida en la comunidad en adultos aparece generalmente en pacientes con disminución de las defensas

del huésped (p. ej., alcoholismo, tabaquismo, diabetes mellitus, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar subyacente)[27-29]. Los informes procedentes de regiones tropicales en desarrollo documentan una prevalencia local mayor de neumonía por *Acinetobacter* adquirida en la comunidad en comparación con regiones climáticas templadas. Una serie procedente del norte de la Australia tropical encontró que la neumonía por *Acinetobacter* adquirida en la comunidad representaba el 10% de todas las neumonías bacteriémicas adquiridas en la comunidad y el 21% de las neumonías por gramnegativos[20]. La mortalidad en varias series publicadas ha sido del 40-64%[29]. Se especuló que la prevalencia de neumonía por *Acinetobacter* adquirida en la comunidad se debía a una salud generalmente mala de las personas en las comunidades estudiadas, al uso frecuente de penicilinas y/o a la predisposición genética.

El mayor impacto de *Acinetobacter* ha sido como agente causal de neumonía nosocomial, en especial en casos asociados a ventilación mecánica[19]. Los factores predisponentes de neumonía nosocomial por *Acinetobacter* incluyen la intubación endotraqueal, la traqueostomía, el tratamiento previo con antibióticos, la estancia en UCI, la cirugía reciente, puntuación APACHE II alta y enfermedad pulmonar subyacente. La propagación nosocomial en el entorno de la UCI se ha atribuido a los equipos de ventilación mecánica, guantes, la colonización del equipo de enfermería y del personal de fisioterapia respiratoria, entre otros. Recientemente, un trabajador sanitario diabético de la UCI presentó neumonía, shock séptico y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) tras la exposición ocupacional a un soldado estadounidense herido en Iraq con infección por *Acinetobacter*[30]. Las neumonías nosocomiales por *Acinetobacter* son con frecuencia multilobulares. Se ha observado cavitación, derrame pleural y formación de fístula broncopleural. Los informes de neumonía nosocomial procedentes de Francia encontraron que la tasa de mortalidad por *Pseudomonas* y *Acinetobacter* era superior al 70%[31]. La bacteriemia y el shock sépticos secundarios se asocian con un pronóstico malo[25]. Cuando se intenta determinar la contribución de *Acinetobacter* a la morbilidad y mortalidad de pacientes gravemente enfermos, es importante observar que tanto la colonización como la infección por *A. baumannii* en pacientes de UCI se han asociado independientemente con una duración excesiva de la estancia y con un exceso de mortalidad. La colonización por *Acinetobacter* puede atribuirse más al mal estado del paciente que a la virulencia de *Acinetobacter*[21].

BACTERIEMIA

La bacteriemia verdadera por *Acinetobacter* debería distinguirse de la seudobacteriemia producida por una técnica inadecuada de hemocultivo[15]. La bacteriemia nosocomial por *Acinetobacter* se asocia con frecuencia a infecciones de las vías respiratorias y al uso de catéteres intravenosos; las infecciones de las vías urinarias, heridas cutáneas y abdominales son fuentes menos frecuentes[19]. Aunque se han registrado descripciones de pacientes aparentemente sanos con bacteriemia (generalmente en pacientes con catéteres permanentes)[32], el shock séptico puede observarse hasta en un 30% de pacientes con bacteriemia. Se ha informado de que la tasa de mortalidad de bacteriemia por *Acinetobacter* es del 17-46%[25,33]. La bacteriemia por *Acinetobacter* con especies distintas a *A. baumannii* tiende a ser menos grave.

GENITOURINARIAS

Estudios que aislaron *Acinetobacter* de pacientes con una uretritis «tipo gonorrea» resistente a la penicilina condujeron a la implicación errónea de *Acinetobacter* como causa de esta enfermedad[34]. A pesar de la colonización de la vía urinaria inferior por *Acinetobacter,* sólo es invasivo en raras ocasiones. Sin embargo, se han descrito casos de cistitis y pielonefritis en el contexto de sonda vesical permanente o de nefrolitiasis[25].

INFECCIÓN INTRACRANEAL

Inicialmente descrita por Cowan en 1938[3], la meningitis por *Acinetobacter* es infrecuente[35]. Aunque se identifica generalmente tras traumatismo craneoencefálico o intervenciones neuroquirúrgicas[36], hay informes de meningitis por *Acinetobacter* que aparece en huéspedes sanos. La meningitis puede manifestarse de forma abrupta o seguir un curso más indolente. Hasta en un 30% de los pacientes con meningitis por *Acinetobacter* se ha observado un exantema petequial[26]. Morfológicamente, *Acinetobacter* puede confundirse con *N. meningitidis* en la tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo.

TEJIDOS BLANDOS

Acinetobacter se ha convertido en un patógeno principal en las heridas traumáticas (p. ej., heridas de guerra), incisiones postoperatorias y quemaduras debido a la capacidad del microorganismo para desarrollarse en tejido comprometido y cuerpos extraños. Como microorganismo relacionado con heridas de guerra, se detectaron por primera vez un número creciente de infecciones por *Acinetobacter* durante la guerra de Corea[37]. Es el bacilo gramnegativo que contaminó con más frecuencia lesiones traumáticas de las extremidades durante la guerra de Vietnam[38]. Se ha informado de hallazgos similares durante las guerras de Iraq y Afganistán, excepto que las cepas de *Acinetobacter* identificadas ahora son resistentes a múltiples fármacos y se aíslan con facilidad en el medio de los hospitales y UCI de campaña[39-42]. Las infecciones por *Acinetobacter* han complicado más recientemente los desastres naturales, como el terremoto de 1999 de Mármara en Turquía y el tsunami de 2004 en el sureste de Asia[43,44].

Acinetobacter puede causar celulitis en asociación con un catéter venoso permanente. La resolución de la celulitis inducida por catéter puede tener lugar con la simple retirada de éste. Se ha descrito fascitis necrosante sinérgica junto con *Streptococcus pyogenes*[25,38,45].

MISCELÁNEA DE INFECCIONES

La infección por *Acinetobacter* puede aparecer en cualquier parte del organismo. Los casos oculares notificados incluyen conjuntivitis, endoftalmitis[46], ulceración corneal debida a contaminación de las lentes de contacto blandas y perforación corneal[47]. Se ha descrito endocarditis de válvulas naturales y protésicas[48]. También se ha notificado osteomielitis, artritis séptica y abscesos pancreáticos y hepáticos.

Resistencia a antibióticos

Igual que en otras infecciones oportunistas por gramnegativos (p. ej., *Stenotrophomonas maltophilia*), la creciente resistencia a antibióticos ha dificultado el manejo terapéutico. Aunque hay diferencias importantes en los patrones de resistencia a antimicrobianos de *Acinetobacter* según las especies, país en el que se aísla y región[49], la tendencia global es a un aumento de las resistencias. Los aislados de *Acinetobacter baumannii* son con frecuencia resistentes a múltiples clases de antibióticos mediante una serie de mecanismos de resistencia como: producción de enzimas que alteran los antibióticos (p. ej., cefalosporinasas, carbapenemasas, enzimas modificadoras de los aminoglucósidos), alteraciones en las dianas antibióticas (p. ej., proteínas de unión a la penicilina, topoisomerasas, ADN girasa), penetración limitada del antibiótico (p. ej., mutaciones de porina, producción limitada de porina) y expulsión aumentada del antibiótico (p. ej., bombas de expulsión)[50,51].

Las cefalosporinasas AmpC codificadas cromosómicamente están presentes en todos los aislados de *A. baumannii,* pero la sobreexpresión (y la resistencia a cefalosporinas in vitro) sólo sucede cuando existe una secuencia arriba de inserción (IS*Aba1*). Serina oxacilinasas y metalo-β-lactamasas son la causa de la creciente resistencia a carbapenem que existe en los componentes genéticamente móviles que facilitan la trasmisión de resistencia. La notable resistencia a aminoglucósidos se ha producido predominantemente a través de enzimas modificadoras de aminoglucósidos; sin embargo, el gen recientemente descrito *arm*A ubicado en un transposón codifica una metilasa del ARNr 16S que altera la diana y por consiguiente crea niveles altos de resistencia a todos los aminoglucósidos[52]. Las bombas de expulsión multifármaco pueden disminuir las concentraciones de quinolonas, aminoglucósidos, cefalosporinas, carbapenemes, trimetoprima, tigeciclina y tetraciclina en el espacio periplásmico. La presencia de mecanismos de resistencia antimicrobiana adicionales que trabajan en sintonía con las bombas de expulsión limita las opciones terapéuticas. Se cree que la resistencia a polimixina B y colistina deriva de la alteración

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en la unión del fármaco con el lipopolisacárido[53]. La presencia de 45 genes de resistencia a *Acinetobacter* ha sido descrita recientemente por Fournier y cols. en Francia como una «isla» de resistencia 86 kb; no había información previa de la asociación de algunos de los genes con *Acinetobacter*[54].

Tratamiento

Acinetobacter puede colonizar la piel, faringe, vía digestiva, uretra, conjuntiva y vagina. La interpretación de los resultados del cultivo debe tener en cuenta la colonización y la posible contaminación medioambiental. El aislamiento de *Acinetobacter* de pacientes colonizados no requiere ningún tratamiento específico. Deberían establecerse precauciones apropiadas de aislamiento tras la identificación de *Acinetobacter* resistente a múltiples clases de antibióticos.

Durante años, los β-lactámicos, en particular las cefalosporinas de tercera generación, las penicilinas de amplio espectro, las combinaciones de penicilinas e inhibidores de β-lactamasas y carbapenemes, habitualmente combinados con aminoglucósidos en las infecciones más graves, han sido el pilar principal del tratamiento de *Acinetobacter*. Sin embargo, la mayoría de *A. baumannii* nosocomial son en la actualidad resistentes a muchas clases de antimicrobianos. Las fluoroquinolonas, tigeciclina, ceftazidima, trimetoprima-sulfametoxazol, doxiciclina, imipenem, meropenem, doripenem, polimixina B y colistina pueden conservar actividad frente a aislados nosocomiales[55]. El ertapenem tiene poca actividad intrínseca y no debe utilizarse. Se ha notificado heterorresistencia a polimixina, pero su significación clínica no está clara[56]. El rápido desarrollo de resistencia importante a quinolonas, aminoglucósidos y carbapenemes en determinadas zonas del mundo[57] dificulta la generalización terapéutica amplia. Por eso, la terapia eficaz debe individualizarse con el fin de reflejar estas diferencias en los patrones de resistencia regional, local y específica de hospital.

El sulbactam tiene actividad bactericida intrínseca a través de la proteína 2 de unión a la penicilina, además de su inhibición de β-lactamasas frente a algunas cepas de *Acinetobacter* resistentes a múltiples fármacos[58]. Las actividades del tazobactam y el ácido clavulánico son menores que las de sulbactam y su relevancia clínica está menos documentada[59]. La eficacia de sulbactam ha sido confirmada por varios informes que documentan el éxito del tratamiento de infecciones graves por *Acinetobacter,* como meningitis y ventriculitis[36,60-62]. No obstante, la resistencia a sulbactam ha aumentado. Los datos in vitro de más de 200 aislados de *A. baumannii* encontraron que imipenem (y meropenem) tenía la menor concentración mínima inhibitoria (CMI) de los fármacos antimicrobianos disponibles y que la combinación ampicilina-sulbactam era el más activo de los β-lactámicos restantes[63]. Aunque imipenem y meropenem siguen siendo fármacos fiables, los brotes de *Acinetobacter* resistente a carbapenem son un motivo de preocupación permanente y han sido notificados en América, Europa, África, Asia y Oriente Medio[64]. Se ha demostrado sinergia in vitro de la combinación imipenem o meropenem con aminoglucósido y de β-lactámicos e inhibidor de β-lactamasa con un aminoglucósido frente a aislados de *A. baumannii* nosocomial resistentes a múltiples fármacos[65]. Sin embargo, los datos que evalúan in vivo la sinergia de imipenem combinado con amikacina han sido menos convincentes[66]. La sinergia de fluoroquinolona y amikacina fue detectada en aislados de *A. baumannii* con una CMI de quinolona baja[67]. Otras especies distintas a *A. baumannii* presentan menos resistencia global a antimicrobianos.

En las infecciones por *A. baumannii* resistente a múltiples fármacos se utiliza con frecuencia terapia combinada que incluye polimixina B intravenosa combinada con rifampicina o imipenem o azitromicina. Las polimixinas se han aerosolizado para tratamiento inhalatorio de la neumonía[68,69] e inyectado por vía intratecal para tratar la meningitis por *Acinetobacter*[70]. La combinación de imipenem y rifampicina ha obtenido menos éxito clínico y se ha asociado a una tasa elevada de resistencia a rifampicina al final del tratamiento[71]. Un estudio retrospectivo reciente que comparó polimixinas con ampicilina-sulbactam cuando existe resistencia a carbapenem señala mejor evolución en los que recibieron sulbactam[72]. Los clínicos que utilizan β-lactámicos deben conocer los fracasos terapéuticos y recidivas por aparición de resistencias durante el tratamiento. Aunque la experiencia con tigeciclina es limitada, el uso de este fármaco se ha asociado también a un aumento gradual de la resistencia.

No pueden establecerse recomendaciones sólidas respecto a ninguna terapia combinada. Es necesario llevar a cabo estudios comparativos para evaluar la eficacia de estas combinaciones antes de ofrecer recomendaciones formales.

Un brote hospitalario con cepas de *Acinetobacter* resistentes a múltiples fármacos debe promover una revisión de los procedimientos de control de la infección que implican el lavado de las manos, el aislamiento del paciente[73], el cuidado de la ventilación mecánica y la limpieza. Además, puede ser adecuado llevar a cabo un estudio de casos y controles y una revisión de los hábitos locales de prescripción de antimicrobianos[52]. Se ha sugerido el uso de antibióticos que no pueden absorberse para la descontaminación selectiva del tubo digestivo aunque no han logrado aceptación clínica[74].

BIBLIOGRAFÍA

1. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumanii*: Epidemiology, antimicrobial resistance and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1254-1263.
2. Munoz-Price LS, Weinstein RA. Acinetobacter infection. *N Engl J Med*. 2008;358:1271-1281.
3. Cowan ST. Unusual infections following cerebral operations: With a description of *Diplococcus mucosus* (von Lingelsheim). *Lancet*. 1938;2:1052-1054.
4. De Bord GG. Description of Mimaeae Trib. nov. with three genera and three species and two new species of *Neisseria* from conjunctivitis and vaginitis. *Iowa State College J Sci*. 1942;16:471-480.
5. Brisou J, Prévot A-R. Etudes de systématique bactérienne: Revision des espèces réunies dans le genre Achromobacter. *Ann Inst Pasteur*. 1954;86:722-728.
6. Juni E. Interspecies transformation of *Acinetobacter,* genetic evidence for a ubiquitous genus. *J Bacteriol*. 1972;112:917-931.
7. Skerman VBD, McGowan V, Sneath PHA. Approved lists of bacterial names. *Int J Syst Bacteriol*. 1980;30:225-420.
8. Dijkshoorn L, Aucken H, Gerner-Smidt P, et al. Comparison of outbreak and nonoutbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotype and phenotypic methods. *J Clin Microbiol*. 1996;34:1519-1525.
9. Bouvet PJ, Grimont PAD. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov. and emended descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffi*. *Int J Syst Bacteriol*. 1986;36:228-240.
10. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clin Micro Rev*. 2008;21:538-582.
11. Villegas MV, Hartstein AI. Acinetobacter outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:284-295.
12. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systemic review. *BMC Infect Dis*. 2006;6:130-137.
13. Köljalg S, Naaber P, Mikelsaar M. Antibiotic resistance as an indicator of bacterial chlorhexidine susceptibility. *J Hosp Infect*. 2002;5:106-113.
14. Kawamura-Sato K, Wachino J, Kondo T, et al. Reduction of disinfectant bactericidal activities in clinically isolated *Acinetobacter* species in the presence of organic material. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:568-576.
15. Al-Khoja MS, Darrell JH. The skin as the source of *Acinetobacter* and *Moraxella* species occurring in blood cultures. *J Clin Pathol*. 1979;32:497-499.
16. Baltimore RS, Duncan RL, Shapiro ED, et al. Epidemiology of pharyngeal colonization of infants with aerobic gram-negative rod bacteria. *J Clin Microbiol*. 1989;27:91-95.
17. Larson EL. Persistent carriage of gram-negative bacteria on hands. *Am J Infect Control*. 1981;9:112-119.
18. Gaynes R, Edwards JR. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005;41:848-854.
19. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Reports, data summary from January 1992 through June 2004, issued Oct 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32:470-485.
20. Anstey NM, Currie BJ, Withnall KM. Community-acquired *Acinetobacter* pneumonia in the northern territory of Australia. *Clin Infect Dis*. 1992;14:83-91.
21. Lortholary O, Fagon J-Y, Hoi AB, et al. Nosocomial acquisition of multi-resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*. 1995;20:790-796.
22. Donskey CJ. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic-resistant gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2006;43(Suppl 2):S62-S69.
23. Scerpella EG, Wanger AR, Armitige L, et al. Nosocomial outbreak caused by a multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii*: Results of the case-control and molecular epidemiologic investigations. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995;16:92-97.
24. Joly-Guillou M-L. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:868-873.
25. Glew RH, Moellering RC Jr, Kunz LJ. Infections with *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginicola*): Clinical and laboratory studies. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56:79-97.
26. O'Connell CJ, Hamilton R. Gram-negative rod infections: II. *Acinetobacter* infections in general hospital. *N Y State J Med*. 1981;81:750-753.
27. Goodhart GL, Abrutyn E, Watson R, et al. Community-acquired *Acinetobacter calcoaceticus* var *anitratus* pneumonia. *JAMA*. 1977;238:1516-1518.
28. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, et al. Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat of at-risk groups. *J Clin Microbiol*. 2002;40:685-686.

29. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, et al. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumanii* pneumonia as a distinct clinical sydrome. *Chest*. 2006;120:102-109.
30. Whitman TJ, Qasba SS, Timpone JG, et al. Occupational transmission of *Acinetobacter baumanii* from the United States servicemen wounded in Iraq to a health care worker. *Clin Infect Dis*. 2008;47:439-443.
31. Fagon J-Y, Chastre J, Domart Y, et al. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: Assessment by quantitative culture of samples obtained by protected specimen brush. *Clin Infect Dis*. 1996;23:538-542.
32. Robinson RG, Garrison RG, Brown BW. Evaluation of the clinical significance of the genus *Herellea*. *Ann Intern Med*. 1964;60:19-25.
33. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74:340-349.
34. Kozub WR, Bucolo S, Sami AW, et al. Gonorrhea-like urethritis due to *Mima polymorpha* var. *oxidans*: Patient summary and bacteriological study. *Arch Intern Med*. 1968;122:514-516.
35. Chang WN, Lu CH, Huang CR, et al. Community-acquired *Acinetobacter* meningitis in adults. *Infection*. 2000;28:395-397.
36. Allen DM, Wong SY. *Acinetobacter*: A perspective. *Singapore Med J*. 1990;31:511-514.
37. Lindberg RB, Wetzler TF, Newton A, et al. The bacterial flora of the bloodstream in the Korean battle casualty. *Ann Surg*. 1955;141:366-368.
38. Tong MJ. Septic complications of war wounds. *JAMA*. 1972;222:1044-1047.
39. Sebeny PJ, Riddle MS, Peterson K. *Acinetobacter baumanii* skin and soft tissue infections associated with war trauma. *Clin Infect Dis*. 2008;48:444-449.
40. Aronson NE, Sanders JW, Moran KA. In harm's way: Infections in deployed American military forces. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1045-1051.
41. Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumanii-calcoaceticus* complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1577-1584.
42. Hawley JS, Murray CK, Griffith ME, et al. Susceptibility of *Acinetobacter* strains isolated from deployed US military personnel. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:376-378.
43. Maegele M, Gregor S, Steinhausen E, et al. The long-distance tertiary air transfer and care of tsunami victims: Injury patterns and microbiologic and psychologic aspects. *Crit Care Med*. 2005;33:1136-1140.
44. Oncul O, Keskin O, Acar HV, et al. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *J Hosp Infect*.. 2002;51:47-51.
45. Amsel MB, Horrilleno E. Synergistic necrotizing fasciitis: A case of polymicrobial infection with *Acinetobacter calcoaceticus*. *Curr Surg*. 1985;42:370-372.
46. Peyman GA, Vastine DW, Diamond JG. Vitrectomy and intraocular gentamicin management of *Herellea* endophthalmitis after incomplete phacoemulsification. *Am J Ophthalmol*. 1975;80:764-765.
47. Wand M, Olive GM, Mangiaracine AB. Corneal perforation and iris prolapse due to *Mima polymorpha*. *Arch Ophthalmol*. 1975;93:239-241.
48. Gradon JD, Chapnick EK, Lutwick LI. Infective endocarditis of a native valve due to *Acinetobacter*: Case report and review. *Clin Infect Dis*. 1992;14:1145-1148.
49. Landman D, Quale JM, Mayorga D, et al. Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: The preantibiotic era has returned. *Arch Intern Med*. 2002;162:1515-1520.
50. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2006;43(Suppl 2):S49-S56.
51. Vila J, Martí S, Sánchez-Céspedes J. Porins, efflux pumps and multidrugresistance in *Acinetobacter baumanii*. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:1210-1215.
52. Doi Y, Adams JM, Yamane K, et al. Identification of 16S rRNA methylase-producing *Acinetobacter baumannii* clinical strains in North America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51: 4209-4210.
53. Peterson AA, Fesik SW, McGroarty EJ. Decreased binding of antibiotics to lipopolysaccharides from polymyxin-resistant strains of *Escherichia coli* and *Salmonella typhmurium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31:230-237.
54. Fournier PE, Vallenet V, Berbe S, et al. Comparative genomes of multidrug resistance in *Acinetobacter baumanii*. *PLoS Genet*. 2006;2:e7.
55. Seifert H, Baginski R, Schulze A, et al. Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:750-753.
56. Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumanii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2946-2950.
57. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumanii*: Mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:826-836.
58. Urban C, Go E, Mariano N, et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype *anitratus*. *J Infect Dis*. 1993;167:448-451.
59. Amyes SGB. β-Lactam resistance and the use of inhibitor combinations. *J Med Microbiol*. 1997;46:728-731.
60. Jiménez-Mejías ME, Pachón J, Becerril B, et al. Treatment of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin/sulbactam. *Clin Infect Dis*. 1997;24:932-935.
61. Jellison TK, Mkinnon PS, Rybak MJ. Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam. *Pharmacotherapy*. 2001;21:142-148.
62. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, et al. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1425-1430.
63. Visalli MA, Jacobs MR, Moore TD, et al. Activities of β-lactams against *Acinetobacter* genospecies as determined by agar dilution and e-test MIC methods. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:767-770.
64. Tankovic J, Legrand P, De Gatines G, et al. Characterization of a hospital outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by phenotypic and genotypic typing methods. *J Clin Microbiol*. 1994;32:2677-2681.
65. Marques MB, Brookings ES, Moser SA, et al. Comparative in vitro antimicrobial susceptibilities of nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* and synergistic activities of nine antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:881-885.
66. Bernabeu-Wittel M, Pichardo C, Garcia-Curiel A, et al. Pharmakinetic/ pharmacodynamic assessment of the *in-vivo* efficacy of imipenem alone or in combination with amikacin for the treatment of experimental multiresistant *Acinetobacter baumanii* pneumonia. *Clin Microb Infect*. 2005;11:319-325.
67. Bajaksouzian S, Visalli MA, Jacobs MR, et al. Activities of levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, alone and in combination with amikacin, against acinetobacters as determined by checkerboard and time-kill studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1073-1076.
68. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: A systemic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10:R27.
69. Kwa AL, Loh C, Low JG, et al. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug resistant *Acinetobacter baumanii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2005;41:754-757.
70. Rahal JJ. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis*. 2006;43(Suppl 2): S95-S99.
71. Saballs ML, Pujol M, Tubau F, et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumanii* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:697-700.
72. Oliveira MS, Prado GV, Costa SF, et al. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:1369-1375.
73. Brooks SE, Walczak MA, Hameed R. Are we doing enough to contain *Acinetobacter* infections? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21:304.
74. Bonten MJ. Selective digestive tract decontamination—will it prevent infection with multidrug-resistant gram-negative pathogens but still be applicable in institutions where methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci are endemic? *Clin Infect Dis*. 2006;43(Suppl 2): S70-S74.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

223

Género *Salmonella*, incluida *Salmonella* Typhi

DAVID A. PEGUES | SAMUEL I. MILLER

El nombre de *Salmonella* procede del anatomopatólogo Salmon, que fue el primero en aislar *Salmonella choleraesuis* en el intestino porcino[1]. *Salmonella* son comensales y patógenos eficaces que causan una variedad de enfermedades en humanos y animales, incluidos mamíferos domesticados y salvajes, reptiles, pájaros e insectos. Algunos serotipos de *Salmonella,* como *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi y *Salmonella* Sendai, se adaptan muy bien a los humanos y no tienen otro huésped natural conocido, mientras que otros, como *Salmonella* Typhimurium tienen una amplia gama de huéspedes y pueden infectar a humanos y a una gran variedad de animales. Algunos serotipos de *Salmonella,* como Dublin (en ganado) y Arizonae (en reptiles) se adaptan más a una especie animal y sólo de forma ocasional infectan a humanos. La distribución generalizada de *Salmonella* en el medio ambiente, su creciente prevalencia en la cadena alimentaria global y su virulencia y adaptabilidad tienen una gran repercusión médica, sanitaria y económica mundial.

Historia

Antes del siglo XIX había confusión entre tifus y fiebre tifoidea. Aunque se propusieron varias distinciones clínicas, ninguna diferenciaba de manera fiable estos síndromes. En 1829 en París, P. Ch. A. Louis separó la fiebre tifoidea de otras fiebres basándose en la anatomía patológica de los ganglios linfáticos intestinales y del bazo[2]. También describió los fenómenos clínicos de las manchas rosadas, la perforación intestinal y la hemorragia. En la literatura inglesa, en 1850 William Jenner resolvió la cuestión de si fiebre tifoidea y tifus eran enfermedades distintas[3]. Diferenció la fiebre tifoidea basándose en la evidencia anatomopatológica del aumento de las placas de Peyer y de los ganglios linfáticos mesentéricos. Jenner también observó que las infecciones previas de fiebre tifoidea protegían de ataques posteriores y que esto no sucedía en el tifus. En 1869, Wilson propuso el término *fiebre entérica* como alternativa a fiebre tifoidea, dada la localización anatómica de la infección[4]. A pesar de que fiebre entérica sigue siendo un término más preciso, el uso de *fiebre tifoidea* persiste en la actualidad.

En 1873, Budd demostró que los alimentos, el agua y los fómites podían transmitir la fiebre tifoidea[5]. En Alemania, Gaffkey aisló el bacilo tifoideo en 1884 a partir de los bazos de pacientes infectados[6]. En 1896, Pfeiffer y Kalle lograron la primera vacuna tifoidea con microorganismos destruidos por calor[7]. En el mismo año, Widal y otros demostraron que los sueros convalecientes de pacientes tifoideos hacían que los microorganismos «se pegaran juntos en grandes bolas y perdieran su motilidad»[8]. Widal acuñó el término *aglutinina* para describir esta observación. La clasificación antigénica o serotipado de *Salmonella* usada en la actualidad es el resultado de años de estudio de las interacciones de los anticuerpos con antígenos bacterianos de superficie, llevados a cabo por Kauffman y White durante las décadas de 1920 a 1940[9]. En 1948, Theodore Woodward y cols. informaron del éxito del tratamiento de pacientes tifoideos de Malasia con cloromicetina[10] y esto fue el inicio de la edad moderna del tratamiento antibiótico para la fiebre tifoidea. En 1952, Zinder y Lederberg descubrieron la transducción genética, la transferencia de información genética de una célula a otra mediante una partícula viral (bacteriófago P22), usando *S.* Typhimurium[11]. En 1973, Ames y cols. informaron del desarrollo de la prueba de Ames que utiliza mutantes auxotróficas de S. Typhimurium para probar la actividad mutagénica de compuestos químicos[12]. En la actualidad se estudia ampliamente la patogenia de *Salmonella* en modelos animales y de cultivo de tejidos de la infección en mamíferos como un modelo importante de interacciones huésped-parásito.

Clasificación y taxonomía

Salmonella es un género de la familia Enterobacteriaceae. Antes de 1983 se aceptaba desde el punto de vista taxonómico la existencia de múltiples especies de *Salmonella*. En la actualidad, debido a experimentos que indican un alto grado de similitud del ADN, el género *Salmonella* se divide en dos especies: *Salmonella enterica,* que contiene seis subespecies (I, II, IIIa, IIIb, IV y VI), y *Salmonella bongori,* que era antiguamente la subespecie V[13]. La subespecie I de *Salmonella enterica* contiene casi todos los serotipos patógenos para los humanos, excepto para las raras infecciones humanas con las subespecies IIIa y IIIb que se designaban antiguamente por el género *Arizonae*.

Los miembros de las siete subespecies de *Salmonella* pueden clasificarse en uno de los más de 2.500 serotipos (serovares) según estructuras de superficie antigénicamente distintas: los antígenos somáticos (O), el componente carbohidrato de lipopolisacárido y los antígenos flagelares (H) (tabla 223-1)[13]. El nombre se refiere normalmente a la localidad en la que se aisló por primera vez el serotipo de *Salmonella*. Según el actual sistema de nomenclatura de *Salmonella* usado en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU. y los laboratorios de la Organización Mundial de la Salud, la designación taxonómica completa de *Salmonella enterica* subespecie *enterica* serotipo Typhimurium puede abreviarse como *Salmonella* serotipo Typhimurium o *Salmonella* Typhimurium[14]. Los autores han elegido utilizar en este capítulo la forma abreviada y omitiremos el «serotipo», designando por ejemplo «*Salmonella* serotipo Typhimurium» como «*Salmonella* Typhimurium».

Genoma

Las secuencias genómicas de 15 serotipos completos de *Salmonella*, incluyendo dos cepas *S.* Typhi, dos *S.* Paratyphi A y una *S.* Paratyphi B, seis cepas no tifoideas y muchos otros serotipos específicos de especie como Arizonae, Choleraesuis, Dublin y Gallinarum, están disponibles en Genbank. También están disponibles otros veinticinco genomas parcialmente completos usando tecnología de secuenciación de próxima generación, incluyendo 15 secuencias de *S.* Typhi[15]. Los genomas de *Salmonella* contienen aproximadamente 4,8-4,9 millones de pares de bases con aproximadamente 4.400-5.600 secuencias de codificación. Un fenómeno característico de restricción de huésped como el encontrado para *S.* Typhi es la pérdida de gen. En la cepa *S.* Typhi CT18 hay 204 seudogenes inactivados, lo que puede explicar su especificidad de huésped por el ser humano, aunque una publicación reciente que compara *Salmonella* Gallinarum, con especificidad de huésped para el pollo, con *Salmonella* Enteritidis fagotipo 4, que infecta al pollo y tiene un rango de huésped extenso, encontró una superposición importante en los seudogenes definidos tanto en *S.* Typhi como en *S.* Gallinarum[15,16].

Microbiología

Las salmonelas son bacilos anaerobios facultativos, gramnegativos no formadores de esporas que miden de 2 a 3 por 0,4 a 0,6 µm de tamaño. Al igual que otras Enterobacteriaceae, producen ácido en la fermentación de la glucosa, reducen nitratos y no producen citocromo oxidasa[17]. Todos los microorganismos excepto *S.* Gallinarum-Pullorum son móviles gracias a flagelos perítricos y la mayoría no fermentan la lactosa. Sin embargo, alrededor del 1% de los microorganismos son capaces de fermentarla y, por tanto, pueden no detectarse si sólo se utilizan medios de agar-MacConkey u otros medios semiselectivos

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 223-1 Especies, subespecies y serotipos de *Salmonella* y sus hábitats tradicionales

Especies y subespecies de Salmonella	*N.° de serotipo dentro de las subespecies*	*Hábitat tradicional*
S. enterica subsp. *enterica* (I)	1.504	Animales de sangre caliente
S. enterica subsp. *salmae* (II)	502	Animales de sangre fría y el medio ambiente*
S. enterica subsp. *arizonae* (IIIa)	95	Animales de sangre fría y el medio ambiente*
S. enterica subsp. *diarizonae* (IIIb)	333	Animales de sangre fría y el medio ambiente*
S. enterica subsp. *houtenae* (IV)	72	Animales de sangre fría y el medio ambiente*
S. enterica subsp. *indica* (VI)	13	Animales de sangre fría y el medio ambiente*
S. bongori (V)	22	Animales de sangre fría y el medio ambiente*
Total	2.541	

*En humanos se han aislado todas las especies y subespecies.
Adaptada de Popoff MY, Bockemühl J, Gheesling LL. Supplement 2002 (No. 46) to the Kauffmann-White scheme. *Res Microbiol.* 2004;155:568-570.

para identificar *Salmonella* basándose en el ensayo colorimétrico de la fermentación de la lactosa. Puede usarse el metabolismo diferencial de los azúcares para distinguir muchos serotipos de *Salmonella;* el serotipo Typhi es el único microorganismo que no produce gas en la fermentación de azúcar[17].

Se prefieren las heces frescas para el aislamiento de *Salmonella* y deberían cultivarse directamente sobre placas de agar. Los medios con selectividad baja, como agar MacConkey y agar desoxicolato, y los medios de selectividad intermedia, como Salmonella-Shigella, xilosa-lisina-desoxicolato o agar de Hektoen, se usan de manera generalizada para detectar especies tanto de *Salmonella* como de *Shigella*. Los medios cromogénicos selectivos, como CHROMagar, son más específicos que otros medios selectivos, reducen la necesidad de pruebas de confirmación y el tiempo hasta la identificación, y se usan cada vez más para el aislamiento primario y la identificación preliminar de *Salmonella* a partir de muestras de heces[18].

Además de cultivar las heces sobre medios primarios, suelen usarse caldos de cultivo enriquecidos basados en tetrationato y selenita para facilitar la obtención de números bajos de microorganismos[18]. Los medios con selectividad alta para *Salmonella,* como selenita con verde brillante, deben reservarse para el uso en cultivos de heces de personas con sospecha de ser portadores y para el uso en circunstancias especiales, como los brotes. El agar de sulfito de bismuto, que contiene un indicador de la producción de sulfito de hidrógeno y que no contiene lactosa, se prefiere para el aislamiento de *S.* Typhi y puede usarse para la detección del 1% de cepas de *Salmonella* (incluidas la mayoría de las cepas del serogrupo C de *Salmonella*) que fermentan lactosa[19]. Después del aislamiento primario pueden probarse los posibles aislados de *Salmonella* en sistemas comerciales de identificación o inocularse en medios de detección como el agar triple azúcar-hierro y el agar lisina-hierro. Están desarrollándose métodos de detección directa de *Salmonella* a partir de muestras de heces y alimentos mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y diagnóstico serológico rápido basado en anticuerpos IgM anti-*Salmonella* 09[20-22].

Los aislados con perfiles bioquímicos típicos de *Salmonella* deberían clasificarse en serogrupos con antisueros polivalentes que están disponibles comercialmente o enviarse a un laboratorio de referencia o de salud pública para una completa clasificación en serogrupos. Las salmonelas se clasifican en serogrupos según sus antígenos del polisacárido O (somáticos), antígenos Vi (capsulares) y antígenos H (flagelares), según el esquema de Kauffman-White[23]. El antígeno Vi es un homopolímero capsular termolábil de ácido *N*-acetilgalactosaminourónico que se usa para la identificación de las cepas de *S.* Typhi y ocasionalmente otros serotipos de *Salmonella* mediante aglutinación en porta[24]. En *S.* Typhi y *S.* Paratyphi C, el antígeno Vi de polisacárido puede inhibir la aglutinación del antígeno O porque es muy abundante, y se requiere ebullición para inactivar el antígeno Vi y detectar antígeno O. La mayor parte de la variabilidad antigénica tiene lugar en el antígeno O que se compone de cadenas de oligosacáridos conectadas a un oligosacárido central unido de manera covalente al lípido A.

Aunque el serotipado de todos los antígenos de superficie puede usarse para la identificación formal, la mayoría de los laboratorios realizan pocas reacciones sencillas de aglutinación que definen los antígenos O específicos en serogrupos, designados como grupos A, B, C_1, C_2, D y E de *Salmonella*. Las cepas de estos seis serogrupos causan alrededor del 99% de las infecciones por *Salmonella* en humanos y en animales de sangre caliente. Aunque esta agrupación es útil en estudios epidemiológicos y puede usarse para confirmar la identificación del género, no puede identificar si este microorganismo causará fiebre tifoidea, ya que se produce una considerable reactividad cruzada entre los serogrupos. Por ejemplo, *S.* Enteritidis, que causa normalmente gastroenteritis, y *S.* Typhi, que causa fiebre tifoidea, pertenecen ambos al grupo D. De manera semejante *S.* Typhimurium, otra causa frecuente de gastroenteritis, y algunas *S.* Paratyphi (causantes de fiebre tifoidea) pertenecen al grupo B.

Con frecuencia se usan los métodos de clasificación en subtipos con fines epidemiológicos para diferenciar cepas de serotipos comunes de *Salmonella*. Los métodos de fenotipado pueden ser útiles para caracterizar las cepas asociadas a brotes y los aislados esporádicos resistentes a múltiples fármacos e incluyen el tipado con bacteriófagos, el análisis de perfiles con plásmidos, la sensibilidad antimicrobiana y el biotipado. Técnicas de genotipado más discriminativas, incluido el ribotipado, la electroforesis en gel de campo pulsado, el análisis de secuencias de inserción, las huellas genéticas basadas en PCR, el tipado de secuencias multilocus y el análisis de ADN genómico mediante micromatrices se han usado en estudios epidemiológicos para diferenciar cepas dentro de un serotipo determinado.

Epidemiología

SALMONELLA TYPHI Y *SALMONELLA* PARATYPHI

En contraste con otros serotipos de *Salmonella*, los agentes etiológicos de la fiebre tifoidea, serotipos *S.* Typhi y *S.* Paratyphi A, B y C, no conocen otro huésped que el ser humano. La mayoría de las veces la transmisión a través de los alimentos y el agua se produce como consecuencia de contaminación fecal por enfermos o portadores crónicos asintomáticos. Por lo general, la transmisión a través del agua supone la ingestión de un número más reducido de microorganismos y, como consecuencia, tiene un período de incubación más prolongado y una tasa de ataque inferior en comparación con la transmisión a través de alimentos. Aunque la transmisión directa de persona a persona es infrecuente, *S.* Typhi puede transmitirse por vía sexual, incluyendo el sexo oral y anal[25]. El personal sanitario puede adquirir la enfermedad a partir de pacientes infectados debido a una mala higiene de las manos o a la manipulación de muestras de laboratorio[26].

La fiebre tifoidea continúa siendo un problema sanitario global con un cálculo anual de 21,6 millones de casos causados por *S.* Typhi y 5,5 millones por *S.* Paratyphi A, B o C y una incidencia que varía de 25 a 1.000 casos por 100.000 habitantes en regiones endémicas[27,28]. Se calculan 200.000 a 600.000 muertes anuales, basadas en la extrapolación de regiones endémicas[27]. Las regiones con una alta incidencia de fiebre tifoidea (>100/100.000 casos/año) incluyen el centro, sur y sureste de Asia. Las regiones de incidencia media (10-100/100.000 casos/año) incluyen el resto de Asia, África, América Latina y el Caribe, y Oceanía, excepto Australia y Nueva Zelanda (fig. 223-1)[27]. La incidencia de fiebre tifoidea se correlaciona con unas condiciones de salubridad y falta de acceso a agua potable. En las regiones endémicas la fiebre tifoidea es más frecuente en las áreas urbanas que en las rurales y en niños pequeños y adolescentes (edad de 1 a 15 años). Los factores de riesgo comunicados son agua o hielo contaminado, inundaciones, alimentos y bebidas adquiridas en puestos ambulantes, frutas y verduras crudas procedentes de cultivos en los que se utilizan aguas residuales, contactos con enfermos en el domicilio, ausencia de lavado de manos y de cuartos de baño, y evidencia de infección previa por *Helicobacter pylori* relacionada probablemente con una disminución crónica de la acidez gástrica. Los brotes de fiebre tifoidea en los países

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

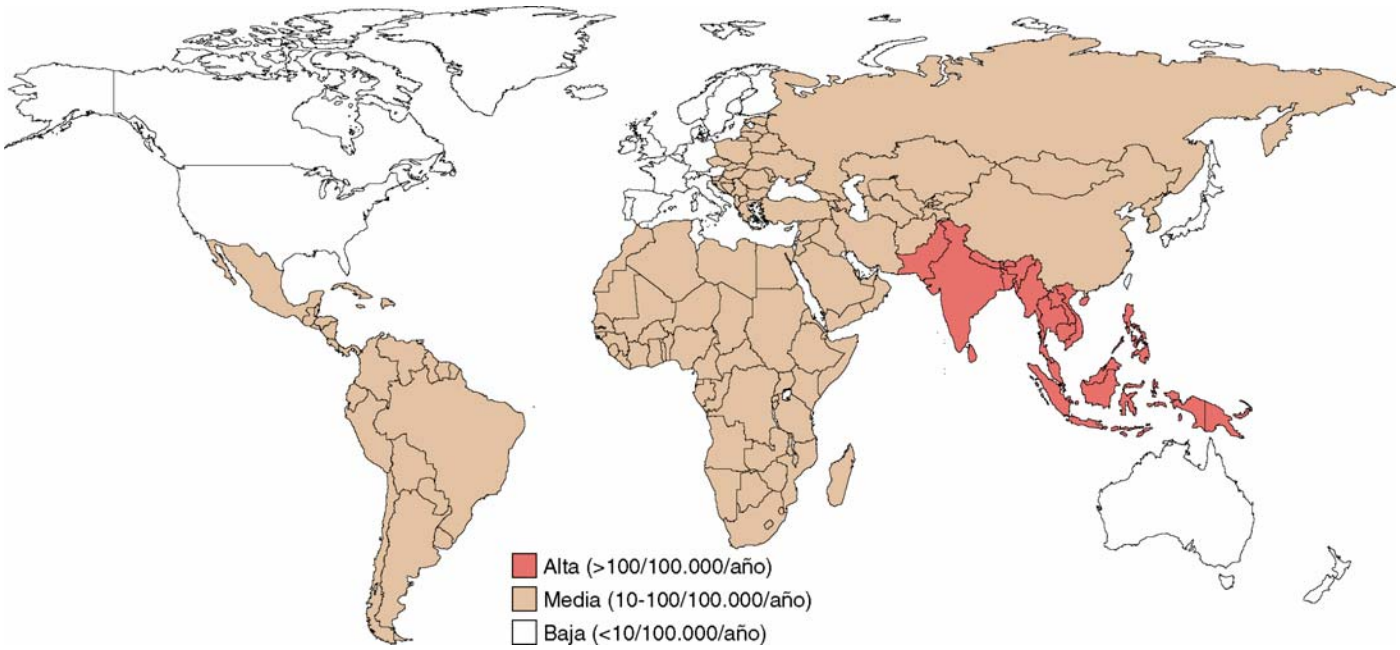


Figura 223-1 Incidencia anual de fiebre tifoidea por 100.000 habitantes. *(Adaptada de Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever.* Bull World Health Organ. *2004;82:346-353.)*

en desarrollo pueden tener una morbilidad y una mortalidad elevadas, especialmente en niños menores de 5 años y cuando son originadas por cepas resistentes a antibióticos[29,30]. Entre 1970 y 1989 muchas cepas de *S.* Typhi desarrollaron multirresistencia mediada por plásmidos a los antibióticos habituales de primera elección, cloranfenicol, ampicilina y trimetoprima, en muchas regiones del mundo, en especial en el subcontinente Indio y en el sur de Asia[31]. Aunque estas cepas resistentes a múltiples fármacos pertenecían a diferentes fagotipos Vi, contenían de forma característica un plásmido de 120 MDa autotransferible del tipo de incompatibilidad H1 que a menudo también codifica resistencia a estreptomicina, sulfamidas y tetraciclinas[31]. En la década de 1990, con el uso creciente de fluoroquinolonas como tratamiento de la fiebre tifoidea resistente a múltiples fármacos, surgieron resistencias a ciprofloxacino codificadas por cromosomas y plásmidos en cepas de *S.* Typhi y *S.* Paratyphi A aisladas en el subcontinente indio y sur de Asia[32]. En 2003, en Katmandú (Nepal), el 73,3% y el 94,9% de las cepas de *S.* Typhi y *S.* Paratyphi que contenían una mutación genética gyrA eran resistentes al ácido nalidíxico y presentaban una disminución de la sensibilidad a fluoroquinolonas (concentración mínima inhibitoria [CMI] de ciprofloxacino 0,25-1,0 µg/ml), un fenotipo asociado a un aumento del riesgo de fracaso al tratamiento con fluoroquinolonas[33,34]. Más alarmante era incluso la situación en 2005, en la que el 22% de las cepas de *S.* Typhi en Nueva Delhi (India) eran resistentes a ciprofloxacino y el 16% eran resistentes a ceftriaxona[35]. A pesar de que las cepas multirresistentes a fármacos siguen siendo frecuentes en muchas áreas de Asia, en algunas zonas han resurgido cepas sensibles a antibióticos que genéticamente no están relacionadas con anteriores clones multirresistentes a fármacos[36].

Con las mejoras en la manipulación de alimentos y del tratamiento del agua y de las aguas residuales, la fiebre tifoidea se ha convertido en un suceso infrecuente en los países desarrollados. En 2006 se comunicaron un total de 353 casos en Estados Unidos en comparación con 35.994 casos de fiebre tifoidea comunicados en 1920[37]. El 25-30% de los casos de fiebre tifoidea comunicados en Estados Unidos son adquiridos en el ámbito doméstico. Aunque la mayoría de estos casos son esporádicos, el 7% de todos ellos formaban parte de brotes relacionados con productos alimentarios contaminados y portadores crónicos previamente no detectados[38].

La incidencia de fiebre tifoidea en los estadounidenses que viajan se calcula que es de 3 a 30 casos por 100.000[38]. De los 1.393 casos de fiebre tifoidea comunicados a los CDC entre 1994 y 1999, el 74% estaba relacionado con viajes internacionales recientes, con más frecuencia a India (30%), Pakistán (13%), México (12%), Bangladesh (8%), Filipinas (8%) y Haití (5%). Una proporción creciente de casos están asociados a desplazamientos de residentes estadounidenses nacidos fuera del país que visitan a familiares y amigos (~80%). Sólo un 4% de los viajeros diagnosticados de fiebre tifoidea tienen antecedentes de vacunación frente a *S.* Typhi en los 5 años previos. Se han comunicado tasas crecientes de *S.* Typhi y *S.* Paratyphi en viajeros que regresan a Estados Unidos y el Reino Unido[39,40]. El 42% de las cepas de *S.* Typhi y el 87% de *S.* Paratyphi aisladas recientemente en Estados Unidos eran resistentes al ácido nalidíxico y tenían una disminución de la sensibilidad a ciprofloxacino (CMI ≥0,12 µg/ml)[39,41].

SALMONELLA NO TIFOIDEA

En muchos países, la incidencia de infecciones humanas por *Salmonella* ha sufrido un aumento considerable, aunque hay pocos datos fiables de vigilancia basados en la población. En Estados Unidos, la tasa de incidencia de infección por *Salmonella* no tifoidea se ha duplicado en las dos últimas décadas y se calcula que se producen 1,4 millones de casos anualmente (fig. 223-2)[42]. En 2007, la tasa de incidencia de salmonelosis (14,9 por 100.000 habitantes) era la más alta entre 11 enfermedades con posible transmisión por alimentos con vigilancia activa, variando de 8,65 a 21,78 por 100.000 habitantes (fig. 223-3)[43]. En comparación con el período de 1996 a 1998, las tasas relativas de *Salmonella* disminuyeron sólo un 8% en 2007. Durante este período, cinco serotipos de *Salmonella* fueron responsables de la mitad de todos los casos en humanos comunicados en Estados Unidos: Typhimurium (19%), Enteritidis (14%), Newport (9%), Javiana (5%) y Heidelberg (4%)[43]. La incidencia de infección por *Salmonella* no tifoidea es máxima durante la estación de lluvias en los climas tropicales y durante los meses más calurosos en climas templados, coincidiendo con el pico de brotes por transmisión a través de alimentos[44].

A diferencia de *S.* Typhi y *S.* Paratyphi, cuyo único reservorio es el ser humano, *Salmonella* no tifoidea puede adquirirse a partir de múltiples reservorios animales. La transmisión de *Salmonella* al ser humano se produce por muchas vías, incluyendo el consumo de alimentos de origen animal, especialmente huevos, pollo, carne picada poco hecha y productos lácteos, productos frescos contaminados por desechos

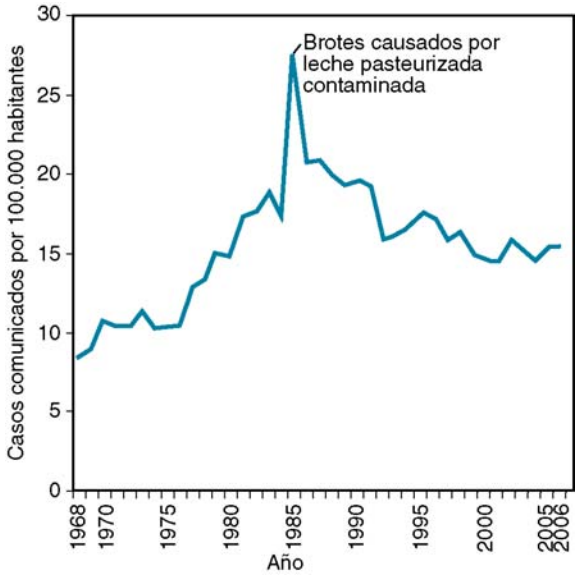


Figura 223-2 **Tasa de incidencia por 100.000 habitantes de salmonelosis no tifoidea por año, Estados Unidos, 1968 a 2006.** *(Adaptada de McNabb SJ, Jajosky RA, Hall-Baker PA y cols. Summary of notifiable diseases—United States, 2006.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. *2008;55:75.)*

animales, contacto con animales o su medio ambiente y agua contaminada[45-47]. Durante la década de 1980 y de 1990 *S.* Enteritidis asociada a cáscaras de huevo fue el serotipo de *Salmonella* y la fuente de enfermedad de transmisión alimentaria predominante en Estados Unidos y otros países[48,49]. En Estados Unidos, la tasa de *S.* Enteritidis aumentó de 0,6 por 100.000 habitantes en 1976 a 3,9 por 100.000 en 1994[50]. Como consecuencia de una vigilancia y un esfuerzo de control intensivos, incluyendo programas de control de calidad de los huevos en las granjas, refrigeración de los huevos e información al consumidor, la incidencia de infección por *S.* Enteritidis descendió hasta el 1,7 por 100.000 habitantes en 2003, aunque continua siendo el segundo serotipo de *Salmonella* comunicado con más frecuencia[50]. Entre 1985 y 2003 hubo un total de 997 brotes de infección por *S.* Enteritidis comunicados en Estados Unidos, con 33.687 enfermos, 3.281 hospitalizaciones y 82 muertes[50]. Del 44% de estos brotes con un vehículo alimentario confirmado, el 75% estaba asociado al consumo de huevos o de ingredientes que contenían huevo[50]. Los brotes de infección por *S.* Enteritidis también se asociaron con el pollo y una variedad de otros alimentos cocinados inadecuadamente[50]. La infección esporádica por *S.* Enteritidis ha sido relacionada con consumo de huevos y de pollo, así como con viajes internacionales y exposición a aves y reptiles en el domicilio[51]. Aunque *S.* Enteritidis ha sido identificada en un porcentaje sustancial de granjas de gallinas ponedoras, sólo una pequeña proporción de los huevos están contaminados con este serotipo[52]. Incluso con esta baja frecuencia de contaminación, a mediados de la década de 1990 se calculó que 2,2 millones de los 65.000 millones de cáscaras de huevo producidas en Estados Unidos estaban contaminadas con *S.* Enteritidis[52]. La infección localizada en el tejido ovárico y del oviducto superior se transmite al huevo en formación antes del depósito de la cáscara provocando la contaminación de la albúmina y de la yema. Aunque la cocción del huevo hasta que toda la yema se solidifica destruye a *S.* Enteritidis, el uso de productos de huevo pasteurizados continúa siendo la alternativa más segura para las instituciones y el público general.

La transmisión de *S.* Enteritidis de una granja a otra se debe a estiércol de pollo contaminado, insectos y roedores y a la ingestión de alimento contaminado por deposiciones de ratón, ya que las cepas cultivadas a partir de bazo de ratones capturados en granjas tienen más capacidad para contaminar huevos[53]. La pérdida de inmunidad cruzada como consecuencia del sacrificio de pollos infectados por *S.* Gallinarum y *S.* Pullorum en Estados Unidos y Reino Unido también ha contribuido al surgimiento de *S.* Enteritidis[54]. La *Salmonella* vive en el intestino de los animales de consumo y la contaminación de los productos de carne y pollo crudos puede producirse durante la matanza y el procesado. La carne y el pollo picado de venta al por menor tiene un riesgo elevado de contaminación por *Salmonella,* incluyendo cepas resistentes a antibióticos[55]. En una inspección de productos alimentarios en 2007, el 26,3% de las muestras de pollo picado, el 17,9% del pavo picado y el 2,7% de las muestras de carne de ternera picada fueron positivas para *Salmonella*[56]. Aunque los huesos y otras piezas de carne de pollo crudo se contaminan con *Salmonella* con menos frecuencia que el pollo picado, la contaminación cruzada a partir de instrumentos utilizados para manipular el pollo crudo y una higiene inadecuada de las manos son factores de riesgo de salmonelosis esporádica en el hogar[57]. Existe una considerable disparidad en los serotipos de *Salmonella* entre animales y humanos, lo que indica que el riesgo de transmisión no es igual en todos los productos de consumo y serotipos[58].

Los cambios en el consumo de alimentos y el rápido crecimiento del comercio internacional de productos agrícolas han facilitado la diseminación de nuevos serotipos de *Salmonella* asociados a frutas y verduras frescas. Las heces humanas o animales pueden contaminar la superficie de frutas y verduras y pueden no ser eliminados

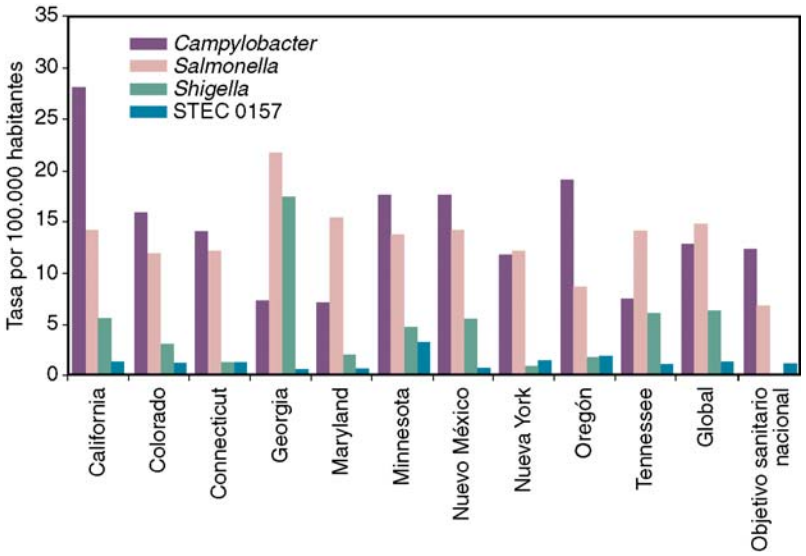


Figure 223-3 **Tasa de incidencia de infecciones confirmadas en laboratorio de *Salmonella, Campylobacter, Shigella* y *E. coli* O157 (STEC 1057) productor de toxina Shiga por 100.000 habitantes en zonas seleccionadas en Estados Unidos, en comparación con objetivos sanitarios nacionales** (Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 2007). (*De los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preliminary FoodNet data on the incidence of foodborne illnesses—selected sites, United States, 2007.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. *2008;57:366-370.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por el lavado. Recientemente se han asociado brotes de salmonelosis de transmisión por alimentos a productos frescos como tomate *(S.* Newport*)*, melón (múltiples serotipos), zumo de naranja no pasteurizado (múltiples serotipos), cilantro (*S.* Thompson) y brotes de semillas crudos (*S.* Muenchen y *S.* Stanley). Los tomates pueden interiorizar la *Salmonella* cuando se sumergen en agua y la contaminación de la superficie del tomate o del melón puede pasar al interior al cortarlo[59]. Los brotes de semillas pueden contaminarse antes de brotar y el tratamiento de las semillas con 20.000 ppm de hipoclorito cálcico u otro desinfectante puede reducir, aunque no eliminar, el riesgo de enfermedades asociadas a brotes[60].

En los países desarrollados, el riesgo potencial de salmonelosis a través de alimentos manufacturados es elevado debido a su producción centralizada y distribución a gran escala. Cada vez se identifica con más frecuencia tanto a la leche y a los productos lácteos, incluso las leches en polvo infantiles, pasteurizados o no como fuente de infección por *Salmonela*[61]. En 1994 se detectaron en Estados Unidos 224.00 casos de gastroenteritis por *S.* Enteritidis en personas que consumieron helados distribuidos a nivel nacional. La fuente de *S.* Enteritidis fue probablemente una premezcla de helado pasteurizada que se contaminó durante el transporte en camiones cisterna que habían transportado previamente huevos líquidos no pasteurizados[62]. Entre 2008 y 2009 se atribuyó a la mantequilla de cacahuete y a la pasta de cacahuete utilizadas en más de 180 productos de consumo diferentes un gran brote de *S.* Typhimurium que afectó a varios estados.

La salmonelosis asociada a mascotas exóticas es un problema sanitario que ha reaparecido debido especialmente a la exposición a reptiles, como tortugas, iguanas, lagartos y serpientes[63,64]. De todos los serotipos de *Salmonella,* el 40% se han aislados en reptiles y es infrecuente hallarlos en otros animales o en humanos. La detección de salmonelosis asociadas a la adopción de tortugas como mascotas condujo a la prohibición en varios países de la importación de tortugas pequeñas, aunque no eliminó el problema[65]. En una extrapolación de la vigilancia basada en la población, el 6% de todas las infecciones esporádicas por *Salmonella* y el 11% de las detectadas en personas menores de 21 años son atribuibles al contacto con reptiles y anfibios[64]. La exposición a mascotas del tipo de pájaros, roedores, perros y gatos, y a golosinas y alimentos para mascotas derivados de animales son otras fuentes potenciales de salmonelosis, incluyendo infecciones por cepas resistentes a múltiples fármacos[66-68].

La resistencia a múltiples fármacos en aislados de *Salmonella* no tifoidea humana va en aumento tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo (fig. 223-4)[41,69,70]. Se han identificado distintos plásmidos de resistencia transferible en cepas de *Salmonella* no tifoidea resistentes a muchos antibióticos que contribuyen a la transferencia conjugada de resistencia entre especies bacterianas entéricas[71]. De especial importancia es la aparición en todo el mundo en la década de los noventa de una cepa distinta de *S.* Typhimurium caracterizada como fagotipo definitivo 104 (DT104) que es resistente al menos a cinco antibióticos: ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfamidas y tetraciclinas (tipo-R ACSSuT)[72]. Todas las cepas DT104 contienen una β-lactamasa (PSE-1) codificada por integrón y por cromosoma que parece haber sido adquirida de plásmidos de especies de *Pseudomonas*[73]. La cepa DT104 tiene un reservorio de huéspedes extenso y su amplia distribución clonal en el ganado doméstico, en especial entre vacas lecheras y reses para consumo de carne, fue favorecida probablemente por el uso de antibióticos con fines terapéuticos o de aumento de peso en las granjas[74,75]. En Estados Unidos, la proporción de *S.* Typhimurium humana tipo R ACSSuT aumentó del 0,6% en 1979 al 34% en 1996. En 2005, la resistencia al menos a ACSSuT estaba entre los fenotipos de multirresistencia más frecuentes (6,9%) en *Salmonella* no tifoidea, incluyendo un 22,2% de aislados de *S.* Typhimurium y un 12,6% *S.* Newport (v. fig. 223-4)[41]. La adquisición de *S.* Typhimurium DT104 está asociada a la exposición a animales de granja enfermos y a una variedad de productos cárnicos, como carne de ternera picada cruda o poco cocinada[76]. Aunque probablemente no más virulenta que cepas sensibles de *S.* Typhimurium, la infección por DT104 está asociada a un riesgo más alto de infección sanguínea y hospitalización, lo que probablemente refleja un tratamiento antibiótico empírico inadecuado[77,78].

Los brotes y casos esporádicos comunicados de *Salmonella* no tifoidea resistente a cefalosporinas de tercera generación han aumentado[79-81]. La resistencia está mediada por un plásmido transferible que contiene *ampC* (bla_{CMY}) adquirido probablemente por transferencia genética horizontal de cepas de *Escherichia coli* en animales para el consumo y relacionada con el uso generalizado de la cefalosporina veterinaria ceftiofur[82]. En 1998 se comunicó en Estados Unidos el primer caso de infección por *Salmonella* resistente a ceftriaxona en un niño de Nebraska asociada a la exposición al ganado del rancho familiar que albergaba *S.* Typhimurium con un plásmido de 160 kb que codificaba β-lactamasa AmpC tipo CMY-2[79]. Estudios recientes estadounidenses han encontrado que el 5,1% de los aislados de *Salmonella* en vacas y cerdos, y el 1,6% de los aislados de *Salmonella* en humanos eran resistentes a ceftriaxona (CMI ≥16 μg/ml)[41]. En Estados Unidos ha aparecido una cepa de *S.* Newport resistente a múltiples fármacos (MDR-AmpC) con disminución de la sensibilidad a ceftriaxona (CMI >2 μg/ml) y resistente a otros ocho antibióticos humanos y ceftiofur (v. fig. 223-4)[83]. En 2005 se detectó MDR-AmpC en el 2% de todos los aislados de *Salmonella* no tifoidea y en el 12,6% de los de *S.* Newport[41]. Los factores de riesgo de infección por *S.* Newport MDR-AmpC son el consumo de carne de vaca poco cocinada, huevo o tortillas poco hechos y la exposición reciente a un antibiótico al que es resistente la cepa[81]. En raras ocasiones se ha comunicado cepas de *Salmonella* resistentes a múltiples fármacos que expresan genes carbapenemasa[84,85].

Las cepas de *Salmonella* resistentes a fluoroquinolona y ácido nalidíxico están aumentando en humanos y animales, y la resistencia se debe a mutaciones cromosómicas de las dianas intracelulares ADN girasa (gyrA o gyrB) o topoisomerasa IV, a sobreproducción de bombas de flujo y más recientemente a adquisición del determinante *qnr* de resistencia a quinolona mediada por plásmido[86-89]. Desde 1996 a 2005, la proporción de aislados de *Salmonella* no tifoidea que eran resistentes al ácido nalidíxico (CMI ≥32 μg/ml) se quintuplicó (del 0,4% al 2,4%) en Estados Unidos, pero la resistencia a ciprofloxacino continúa siendo poco frecuente (v. fig. 223-4)[41]. En comparación, en Reino Unido la incidencia de resistencia a ciprofloxacino aumentó del 0% en 1993 al 14% en 1996 tras la autorización de enrofloxacino para uso veterinario en 1993[90]. En el año 2000 en Taiwán, una cepa de *S.* Choleraesuis resistente a ciprofloxacino (CMI ≥4 μg/ml) originó un gran brote de infecciones invasivas que estaban relacionadas con el uso de enrofloxacino en el alimento para cerdos[69]. Debido a la prevalencia creciente de *Salmonella* resistente a ácido nalidíxico y de especies de *Campylobacter* resistentes a fluoroquinolona en humanos, la Food and Drug Administration estadounidense retiró la aprobación de uso de fluoroquinolonas en pollos en 2005.

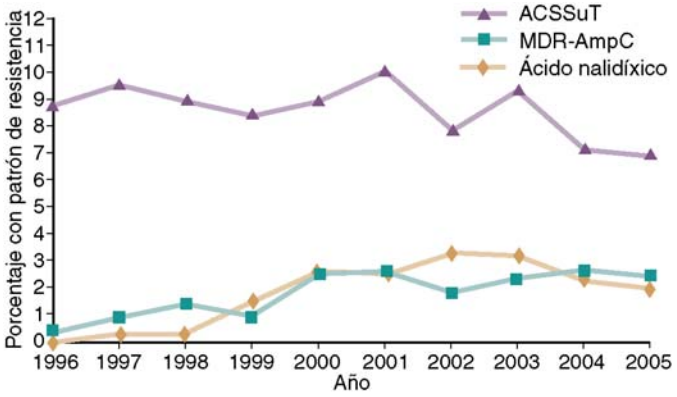


Figura 223-4 Patrones de resistencia en cultivos de *Salmonella* no tifoidea, Estados Unidos, 1996 a 2005. ACSSuT, resistencia a ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfonamidas y tetraciclina; MDR-AMPc, resistencia a ACSSuT + amoxicilina/ácido clavulánico + ceftiofur y sensibilidad disminuida a ceftriaxona (CMI ≥2 μg/ml); Ácido nalidíxico, CMI ≥32 μg/ml. *(De los Centers for Disease Control and Prevention. National Antimicrobial Resistance Monitoring System [NARMS] 2005 Annual Report. Disponible en: http://www.cdc.gov/narms/reports.htm.)*

Aunque la salmonelosis asociada al personal sanitario es infrecuente, este tipo de infecciones se han relacionado con cepas resistentes a múltiples fármacos, transmisión mantenida y morbilidad y mortalidad importantes[91-95]. La transmisión nosocomial de *Salmonella* de pacientes a personal sanitario sano se ha asociado a manipulación de ropa de cama sucia, incumplimiento de las medidas de precaución de barrera y a pacientes residentes con incontinencia fecal[96]. Sin embargo, el riesgo de transmisión del personal sanitario a los pacientes parece ser bajo si se cumplen con atención las medidas de control[97]. Por el contrario, el riesgo de transmisión nosocomial a neonatos y lactantes a partir de familiares con infección crónica o aguda parece más elevado[98]. Los neonatos tienen un riesgo alto de transmisión oral-fecal de *Salmonella* debido a la aclorhidria gástrica relativa y a la capacidad de neutralización de la leche materna o artificial ingerida. La leche artificial rica en hierro puede aumentar más el riesgo de salmonelosis del lactante en comparación con la lactancia materna[99]. La alimentación enteral contaminada y las aglomeraciones se han asociado también a transmisión nosocomial en pacientes pediátricos[100]. El control de los brotes en los centros de día puede ser difícil debido a la necesidad de cambiar con frecuencia los pañales y a la tasa más elevada y duración más prolongada de los portadores convalecientes detectados en el grupo de edad preescolar[101].

Los habitantes de las residencias de ancianos tienen un riesgo elevado de salmonelosis transmitida por alimentos y una morbilidad más grave y mortalidad más alta por mal cumplimiento del control de la infección y por la presencia de comorbilidad, uso de fármacos antiácidos e inmunidad disminuida[91,102,103].

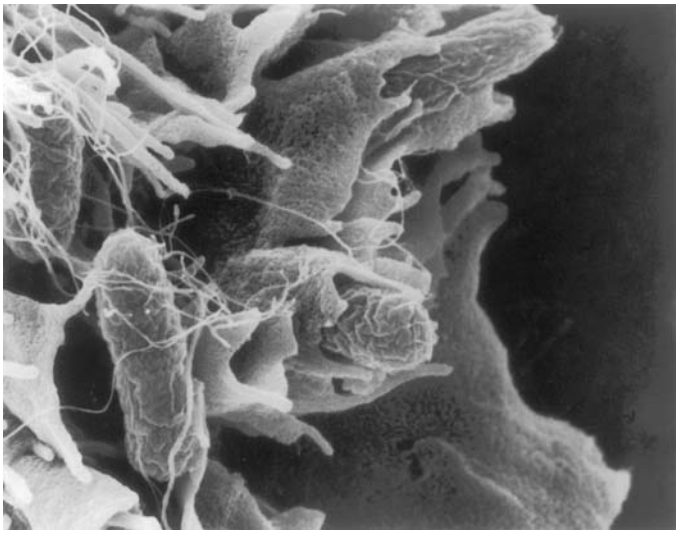


Figura 223-5 Fotografía con microscopio electrónico de barrido que muestra *Salmonella* Typhimurium penetrando en una célula HEp-2 mediante endocitosis mediada por bacteria. Las ondulaciones de la membrana se extienden desde la superficie celular englobando e internalizando la bacteria adherida. (*De Ohl ME, Miller SI.* Salmonella: *A model for bacterial pathogenesis.* Annu Rev Med. *2001;52:259-274.*)

Patogenia

Las infecciones por *Salmonella* comienzan con la ingestión de las bacterias presentes en un alimento o en el agua contaminados. Los cálculos de la dosis infecciosa varían considerablemente y dependen del método de determinación. En los estudios que implican la administración de cepas de laboratorio de *Salmonella* a voluntarios humanos sanos, la mediana de dosis requerida para producir enfermedad era de alrededor de 10^6 bacterias[104]. A diferencia de esto, las investigaciones de los brotes de fuente puntual sugieren que 200 bacterias pueden producir gastroenteritis no tifoidea en muchas de las personas expuestas y que la dosis ingerida es un determinante importante del período de incubación y de la gravedad de la enfermedad[104,105]. Las discrepancias en estos resultados pueden proceder del uso de cepas atenuadas en los experimentos con inoculación de microorganismos («provocación») y de la variación en la susceptibilidad a la enfermedad en la población general. La acidez gástrica representa la barrera inicial para la colonización por *Salmonella* y los trastornos que aumentan el pH gástrico incrementan de manera significativa la susceptibilidad a la infección. Cuando se exponen a ácido in vitro, las salmonelas desarrollan una respuesta de tolerancia adaptativa al ácido que facilita probablemente la supervivencia bacteriana en el estómago y el paso al intestino delgado[106].

INTERACCIONES CON EL EPITELIO INTESTINAL E INDUCCIÓN DE ENTERITIS

Las salmonelas deben escapar de los factores antimicrobianos del huésped secretados en la luz intestinal, incluidos los péptidos antimicrobianos, las sales biliares y la inmunoglobulina A secretoria y atravesar una barrera mucosa protectora antes de entrar en contacto con las células epiteliales intestinales[107,108]. Las salmonelas expresan una serie de fimbrias distintas que contribuyen a la adherencia firme a las células epiteliales intestinales en cultivo. Es necesario eliminar múltiples genes de las síntesis de fimbrias para prevenir la infección en modelos animales y esto sugiere que existe una redundancia funcional[109]. El análisis microscópico revela que las salmonelas invaden las células epiteliales intestinales mediante un proceso morfológicamente distinto denominado *endocitosis mediada por bacterias* (fig. 223-5)[110]. Poco después de que las bacterias se adhieran a la superficie epitelial apical, tienen lugar importantes reorganizaciones citoesqueléticas en la célula huésped que alteran el borde normal en cepillo del epitelio y que inducen a la formación de ondulaciones de la membrana que alcanzan y encierran las bacterias adherentes en vesículas grandes. Este proceso se parece al movimiento ondulatorio de la membrana y a la macropinocitosis inducidos en muchos tipos celulares mediante factores de crecimiento y es funcionalmente distinto de la endocitosis mediada por receptores, mecanismo mediante el cual muchos otros patógenos entran en las células no fagocíticas. Después de la internalización de las bacterias, una fracción de las vesículas que contienen *Salmonella* realiza la transcitosis a la membrana basolateral y se reconstituye el borde en cepillo del epitelio apical. Sigue sin estar claro el tipo de célula epitelial que sirve de puerta principal para la invasión por *Salmonella*. En el modelo de ratón de fiebre tifoidea, las salmonelas se adhieren preferentemente a las células con micropliegues especializadas (células M) que se encuentran por encima del tejido linfoide en el interior de las placas de Peyer y entran en ellas[111]. Sin embargo, en los modelos bovino y de conejo de enteritis, parece que las salmonelas no interactúan preferentemente con células M sino que, en su lugar, se adhieren a los enterocitos intestinales y los invaden de manera difusa[112]. Es posible que las células M sean la principal puerta de entrada del síndrome de fiebre tifoidea y que la invasión generalizada de los enterocitos desempeñe un papel más importante en la enteritis inducida por serotipos de *Salmonella* no tifoidea.

Las salmonelas codifican un sistema de secreción de tipo III (T3SS) en el interior de la isla de patogenicidad 1 de *Salmonella* (el T3SS de SPI-1) que es necesario para la endocitosis mediada por bacterias y la invasión del epitelio intestinal. Los T3SS son máquinas macromoleculares complejas que han evolucionado para modificar la función de la célula huésped a través de la translocación de proteínas de virulencia directamente desde el citoplasma bacteriano hasta el interior de la célula huésped (v. caps. 1 y 3 sobre generalidades). Las mutantes de *Salmonella* que carecen de un T3SS de SPI-1 funcional no invaden las células epiteliales en el cultivo tisular y están muy atenuadas en los modelos animales de infección tras la administración oral[112]. En la última década, se dedicó gran atención a la identificación de las proteínas de virulencia translocadas en las células epiteliales mediante el T3SS de SPI-1 y al análisis de los procesos de la célula huésped que estas proteínas tienen como objetivo. Para la invasión eficaz de las células epiteliales en cultivo son esenciales al menos cinco proteínas translocadas, pero la invasión de los tejidos animales puede ser más complicada y diversa[113].

Dos proteínas translocadas SPI-1, SipC y SipA, promueven el movimiento ondulatorio de la membrana y la invasión de *Salmonella* mediante interacciones directas con el citoesqueleto de actina. La proteína SipC se inserta en la membrana plasmática de la célula huésped y forma parte de un complejo proteínico que permite la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

translocación de proteínas de virulencia SPI-1 adicionales directamente en el interior del citoplasma de la célula huésped[114]. SipC también regula directamente la polimerización de la actina en el sitio de fijación de *Salmonella* y estimula la unión de filamentos de actina[115]. La proteína SipA potencia además la polimerización de actina mediante la estabilización de los filamentos de actina y la reducción de la concentración crítica para la polimerización[116]. Las mutantes de SipA invaden las células epiteliales con menos eficacia que las bacterias de tipo natural e inducen el movimiento ondulatorio difuso, desorganizado en las células huésped, a diferencia del movimiento ondulatorio localizado inducido alrededor de las bacterias de tipo natural.

Las proteínas translocadas SPI-1 adicionales contribuyen a la invasión de *Salmonella* determinando como objetivo miembros de la familia Rho de las proteínas de unión a GTP monoméricas (proteínas G). Los miembros de la familia Rho, incluido Cdc42, rac y rho, regulan la estructura y la dinámica del citoesqueleto de actina y son necesarios para la formación de las ondulaciones de la membrana que median la internalización de *Salmonella*. Las proteínas translocadas SPI-1, SopE y SopE2 activan directamente Rac1 y Cdc42 in vitro actuando como factores de intercambio de GDP/GTP (GEF) e inducen el movimiento ondulatorio de la membrana y la macropinocitosis tras la microinyección en el interior de las células epiteliales[117]. SopB es una proteína translocada SPI-1 adicional que tiene como objetivo la señalización de inositol fosfato en el interior de la célula huésped actuando como una inositol polifosfatasa[118]. Entre otros efectos, esta actividad estimula indirectamente las Rho GTPasas y promueve el movimiento ondulatorio de la membrana[119]. Datos recientes indican que sólo Rac1 y RhoG son esenciales para los efectos de SopE, SopE2 y SopB[120]. Aunque la mutación de SopB, SopE o SopE2 aislada no influye en la invasión, la deleción combinada de estos tres genes produce una reducción importante de la invasión de las células epiteliales[119]. Una redundancia funcional de este tipo en las proteínas translocadas es un aspecto emergente en una variedad de T3SS. En términos generales, los datos disponibles indican que SipA y SipC actúan en conjunto con efectores celulares anterógrados de Rho GTPasas activadas, para iniciar y dirigir en el espacio las reorganizaciones de la actina que conducen a la internalización de *Salmonella*.

Estudios recientes en ratones indican que las salmonelas también pueden cruzar el borde epitelial del intestino mediante un proceso independiente de SPI-1 que implica células dendríticas del huésped[121,122]. Estas células expresan proteínas de unión estrecha y pueden intercalarse entre las células del epitelio intestinal y acceder a la luz intestinal sin alterar la integridad epitelial. De esta manera, las células dendríticas pueden internalizar bacterias en la luz intestinal y posteriormente transportarlas a lugares distantes mientras realizan su migración fisiológica a los tejidos linfoides. La variedad de mecanismos utilizados por las salmonelas para atravesar la barrera intestinal indica la importancia de este mecanismo en su estilo de vida dentro de los mamíferos.

Además de la invasión de células del epitelio intestinal, los serotipos de *Salmonella* que se asocian clínicamente con gastroenteritis inducen una respuesta secretoria en el epitelio intestinal e inician el reclutamiento y la transmigración de neutrófilos en el interior de la luz intestinal. El T3SS de SPI-1 es necesario también para estas respuestas en el cultivo tisular y en modelos animales de enteritis. De manera específica, las cepas de *Salmonella* incapaces de liberar ninguna proteína de virulencia de SPI-1, debido a mutaciones en el aparato de secreción, no pueden inducir la secreción de líquidos ni la acumulación de neutrófilos en las asas ileales bovinas ligadas y no causan gastroenteritis en terneros[123]. En modelos de cultivo tisular de enteritis, la translocación de proteínas de SPI-1 en el interior de células del epitelio intestinal conduce a la síntesis y a la secreción polarizada de mediadores inflamatorios y sustancias de quimioatracción de neutrófilos, incluida la interleucina 8 (IL-8) [124].

Se han identificado varias proteínas translocadas SPI-1 que contribuyen a la inflamación intestinal y a la secreción de líquidos. La estimulación de la señalización de Rho GTPasa mediante SopE y SopE2 también conduce a la activación de las vías de la proteincinasa asociadas a microtúbulos y movimiento del factor nuclear de transcripción proinflamatoria, factor nuclear κB (NF-κB) a su lugar de acción en el núcleo[117]. Además de su papel en la invasión, la actividad inositol polifosfatasa de SopB conduce a acumulación de 1,4,5,6-tetrakisfosfato de D-mioinositol en las células epiteliales[125]. El aumento de la concentración de este compuesto conduce finalmente a un incremento de la secreción celular de cloruro basal, con flujo de líquidos asociado. Las proteínas translocadas SPI-1, SopA y SopD también contribuyen a las respuestas intestinales secretoria e inflamatoria en las asas ileales ligadas, pero sigue sin estar clara la base molecular de estos efectos. Otras muchas proteínas efectoras liberadas por el aparato T3SS pueden afectar también a éstas u otras vías similares con diferentes dianas. Cada *Salmonella* no tifoidea tiene un complemento distinto de proteínas efectoras, por ejemplo, muchas cepas no tienen SopE2. La asociación a proteínas efectoras específicas podría alterar la patogenicidad de cepas específicas y su aparición en humanos a partir de reservorios animales[126].

Tras la invasión de *Salmonella* también puede producirse inflamación intestinal por activación del sistema inmunitario innato a través de la estimulación de receptores proinflamatorios presentes en los fagocitos y la superficie basolateral de los epitelios intestinales. Esto incluye activación del receptor tipo Toll 4 (Tlr4) mediante el lipopolisacárido y del receptor tipo Toll 5 (Tlr5) mediante la flagelina bacteriana[127]. La vía de reconocimiento citosólica se activa también por la translocación de flagelina en el citoplasma por el sistema de secreción tipo III y su reconocimiento por el inflamasoma a través de la vía Ipaf. Esta vía conduce a la secreción de IL-1-β, una citocina proinflamatoria importante[128,129]. La inflamación intestinal contribuye probablemente a la secreción de líquidos y a la diarrea por alteración de la barrera epitelial y aumento del flujo acuoso por un mecanismo exudativo. A diferencia de la inflamación neutrofílica y de la gastroenteritis inducidas por cepas de *Salmonella* no tifoidea, *S.* Typhi induce inflamación monocítica en el intestino humano y produce mucha menos o nada de diarrea[130]. Sigue sin estar clara la base molecular de esta diferencia en la respuesta del huésped. Una posibilidad es la presencia de cápsula polisacárida Vi en la mayoría de las cepas de *S.* Typhi que puede evitar el reconocimiento de LPS por Tlr4[131].

Varios estudios demuestran que las salmonelas también utilizan el T3SS de SPI-1 para liberar proteínas que disminuyen la respuesta inflamatoria del huésped asociada a invasión por *Salmonella*. La proteína SptP inactiva la señalización de Rho GTPasa actuando como proteína de activación de GTPasa (Rho GAP)[132]. Esto se opone directamente a la actividad de SopE y SopE2 y reduce el movimiento ondulatorio de la membrana y la señalización proinflamatoria tras la invasión bacteriana. Además, las proteínas SspH1 y AvrA inhiben la activación de NF-κB y la síntesis de citocina relacionada de la célula huésped[133,134]. Estas proteínas translocadas SPI-1 pueden promover la persistencia bacteriana en el huésped manteniendo la integridad de la célula huésped y permitiendo la evasión ante la respuesta inmunitaria del mismo. La presencia de proteínas translocadas SPI-1 con acciones moleculares opuestas (p. ej., SopE y SptP) sugiere que puede haber ordenación temporal de la función proteica y que la actividad inicial de las proteínas de SPI-1 se asocia a invasión y señalización proinflamatoria y posterior actividad de proteínas antiinflamatorias. Esta disminución de la respuesta inflamatoria atribuida a varias proteínas efectoras bacterianas puede contribuir al período prolongado de colonización asintomática relativa de la vía intestinal característico de la infección por *Salmonella* no tifoidea.

INTERACCIÓN CON MACRÓFAGOS E INFECCIÓN SISTÉMICA

Tras cruzar la barrera epitelial, las salmonelas se encuentran con los macrófagos presentes en el espacio submucoso y las placas de Peyer y entran en ellos. La invasión de los macrófagos puede tener lugar a través de la macropinocitosis mediada por bacterias o a través de la fagocitosis dirigida por varios receptores presentes sobre los macrófagos. Los datos disponibles en modelos de enfermedad animales y de infección humana indican que la capacidad de *Salmonella* para sobrevivir y replicarse en el interior de los macrófagos es esencial para la diseminación en el interior del huésped y la inducción de enfermedad sistémica. En personas con fiebre tifoidea y hemocultivos positivos, la mayoría de los microorganismos están contenidos en el interior de la fracción mononuclear[135]. Además, la capacidad de las mutantes de

Salmonella para replicarse en el interior de los macrófagos en cultivos tisulares se correlaciona con la capacidad para producir enfermedad sistémica en el modelo tifoideo de ratón y el examen microscópico del hígado y del bazo del ratón infectado demuestra que la mayoría de los microorganismos se localizan en el interior de los macrófagos[136,137]. Aunque la residencia en el interior del macrófago protege a la bacteria de los efectores de inmunidad humoral, también expone a la bacteria al entorno microbicida y con pocos nutrientes del fagosoma. En el interior del huésped, las salmonelas inducen la expresión de numerosos genes que permiten la evasión ante estas defensas antimicrobianas.

Una vez en el medio intracelular la bacteria permanece dentro de un compartimento vacuolar que persiste durante horas o días. Las salmonelas pueden sobrevivir dentro de un compartimento que se fusiona con lisosomas, por tanto es improbable que la inhibición de la fusión del fagosoma con lisosomas sea un mecanismo patogénico principal de la salmonela. La vacuola se acidifica, aunque su acidificación puede retrasarse. La resistencia a distintas actividades bactericidas vacuolares es esencial para la patogenia como resistencia a péptidos antimicrobianos, óxido nítrico y destrucción oxidativa. Esto se sustenta en experimentos que demuestran que mutaciones *S.* Typhimurium sensibles a estos compuestos son menos virulentas en ratones y que los ratones deficientes en estas actividades son más sensibles a *S.* Typhimurium[138].

Salmonella detecta el medio ácido de la vacuola que contiene *Salmonella* (VCS) y activa distintas proteínas reguladoras necesarias para la adaptación de *Salmonella* al entorno intracelular para la replicación en el interior de las células huésped. El sistema mejor estudiado es el sistema regulador de dos componentes PhoP/PhoQ. Este sistema detecta el entorno intracelular y regula la transcripción de más de 200 genes, algunos de los cuales son necesarios para la supervivencia en el interior de los macrófagos. PhoQ es la proteína detectora del medio del fagosoma mediante la detección del pH ácido y de péptidos antimicrobianos para activar la expresión de genes[139-141]. La activación de PhoP/PhoQ y otros regulones conduce a modificaciones generalizadas en los componentes proteicos y de lipopolisacárido de las membranas interna y externa bacterianas[142]. De 900 a 1.000 genes son inducidos en respuesta al medio del fagosoma, incluyendo muchos implicados en la remodelación de la superficie celular para resistir los mecanismos de destrucción de la célula húesped[143]. Estas modificaciones superficiales confieren resistencia a los factores antimicrobianos en el interior del fagosoma, incluidos péptidos antimicrobianos, oxígeno y radicales de nitrógeno. Las modificaciones del lipopolisacárido reguladas por PhoP/PhoQ incluyen adición de aminoarabinosa, etanolamina, palmitato y 2-hidroximiristato al lípido A, y por consiguiente alteran de esta forma la densidad y fluidez de carga de la membrana externa y ponen freno a la inserción de péptidos antimicrobianos en la membrana[142]. Los polisacáridos de la superficie celular también se alteran de forma notable[142]. Además, las modificaciones reguladas por PhoP/PhoQ en la estructura del lípido A producen una molécula de lipopolisacárido con menos actividad de señalización proinflamatoria de manera significativa y disminuye la síntesis de flagelina, lo que puede facilitar la supervivencia bacteriana en el interior de los tejidos del huésped[142]. Las mutantes de PhoP/PhoQ de *S.* Typhi son avirulentas en humanos y opciones prometedoras para vacunas vivas frente a fiebre tifoidea[144]. *S.* Typhi también modifica su superficie a través de la síntesis de la cápsula Vi, una estructura de polisacárido que confiere resistencia a la fagocitosis mediante neutrófilos y a la destrucción por el complemento, reduce el reconocimiento del lipopolisacárido y promueve la supervivencia en el interior de macrófagos humanos[145].

Salmonella cuenta con un segundo T3SS necesario para la supervivencia en el macrófago y el establecimiento de la infección sistémica[146]. Las proteínas liberadas por ambos sistemas de secreción tipo III son importantes para la supervivencia intracelular. SipA liberada por SPI1 persiste en la membrana del fagosoma, donde favorece la supervivencia intracelular[147]. Codificado en la isla de patogenicidad 2 (SPI-2) de *Salmonella* hay un sistema T3SS adicional adaptado para ser expresado por bacterias intracelulares y proteínas translocadas a través de la membrana de la VCS en el citosol del macrófago. Se cree que las proteínas translocadas SPI-2 alteran el desplazamiento hacia la VCS para favorecer el crecimiento bacteriano de manera que los nutrientes necesarios son dirigidos a la VCS. De forma más notable, las salmonelas alteran el fagosoma para tubularlo mediante un mecanismo que requiere proteínas SPI-2 translocadas. Esta tubulación se ha correlacionado con la virulencia porque las proteínas SPI-2 translocadas implicadas en este proceso son necesarias para que tenga lugar la tubulación del fagosoma. Esta tubulación es dinámica y rápida y parece que depende del reclutamiento de motores microtubulares, la activación de GTPasas pequeñas y de la alteración de la membrana lipídica. Se desconoce el mecanismo por el que la tubulación del fagosoma favorece la virulencia, aunque podría permitir a la bacteria o a sus productos desplazarse específicamente dentro del fagosoma a diferentes localizaciones celulares para favorecer la adquisición de nutrientes o la difusión de célula a célula. Varias proteínas translocadas SPI-2, incluidas SifA, SifB, SseJ, SopD2, PipB y PipB2, se localizan en la superficie de la VCS. Otras proteínas translocadas SPI-2 interactúan con el citoesqueleto de actina rodeando la VCS y, probablemente, contribuyen a la remodelación de las redes de actina asociadas a la vacuola[148,149]. SpvB es una proteína virulenta de *Salmonella* secretada al citoplasma del macrófago, posiblemente por el SPI-2 T3SS y ADP-ribosilado monomérico de actina (G-actina), favoreciendo por consiguiente el desmontaje de las redes de actina alrededor de la vacuola[149,150]. Otras proteínas parecen localizarse en el aparato de Golgi para favorecer, probablemente, el tráfico secretorio hacia la VCS[138,151].

Otros muchos factores bacterianos son necesarios para la virulencia total, incluyendo aquéllos necesarios para la síntesis de nutrientes esenciales y la adquisición de hierro, y los plásmidos de virulencia encontrados en muchos serotipos de *Salmonella* no tifoidea. Todos los plásmidos de virulencia de *S.* Typhimurium, *S.* Dublin, *S.* Choleraesuis y *S.* Enteritidis contienen una región 8-kb que favorece la diseminación fuera del intestino en los modelos animales y en la bacteriemia en humanos[152]. Esta región codifica la proteína SpvB, así como otras proteínas de función desconocida.

RESPUESTA E INMUNIDAD DEL HUÉSPED

El sistema inmunitario innato detecta las infecciones invasivas de *Salmonella* usando receptores que reconocen elementos conservados de la estructura bacteriana. Esto incluye el reconocimiento mediante receptores tipo Toll (Tlr) de la membrana del fagosoma y de la membrana plasmática, y receptores de reconocimiento citoplasmáticos o receptores tipo dominio oligomerización de nucleótido (Nod)[117], del lipopolisacárido mediante Tlr4, de lipoproteínas bacterianas mediante el receptor de tipo Toll 2 (Tlr2) y de flagelina por flagelina Tlr5 mediante un sistema de señalización que incluye Ipaf y peptidoglucano mediante Nod1 y Nod2[127]. La activación de estos receptores en los fagocitos y los epitelios conduce a la síntesis de citocinas que dirigen la respuesta inflamatoria y dan instrucciones para la posterior respuesta inmunitaria específica de antígenos. Los ratones que carecen de una respuesta funcional por Tlr4 son muy susceptibles a la infección por *Salmonella* y esto confirma la importancia de esta respuesta inicial a la infección[153]. Otros estudios indican que caspasa-1, una proteasa importante para la secreción de IL-1 e IL-8, así como para la destrucción celular inflamatoria en las células del huésped, es importante en la infección en ratones por la vía oral, lo que indica que el reconocimiento y la activación de los componentes de detección citoplasmática por los miembros de la familia Nod son importantes para el control de la infección en la mucosa intestinal[154]. Estudios en ratones demuestran además que el control inicial de la replicación de *S.* Typhimurium en el tejido del huésped requiere el reclutamiento y la activación de macrófagos. Tanto en ratones como en humanos, la activación de los macrófagos y la destrucción eficaz de *Salmonella* está asociada a la producción de interferón γ, IL-12 y factor de necrosis tumoral α[155-157]. Los ratones con alteraciones específicas en estos genes son muy susceptibles a la infección. Los pacientes con artritis reumatoide tratados con antagonistas del factor de necrosis tumoral han sufrido septicemias graves y mortales[158]. Además, los humanos con mutaciones en los genes de los receptores del interferón γ e IL-12 desarrollan infecciones graves con serotipos de *Salmonella* no tifoidea[159].

Aunque el sistema inmunitario innato puede suprimir la replicación inicial de *Salmonella,* la depuración final de la infección y la inmunidad

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ante una nueva exposición requieren una respuesta de células T CD4 de tipo Th1 y producción de anticuerpos específicos por parte de las células B[157]. Lo apoya la observación de que ratones que carecen de células CD4 (ratones AB⁻;H2I) o células B (ratones lgh-6⁻) maduras son incapaces de controlar la infección por *Salmonella*[157,160,161]. La importancia de la inmunidad celular para controlar la infección por *Salmonella* en humanos se hace evidente por la extrema susceptibilidad de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades linfoproliferativas o inmunodepresión postrasplante[162-165]. Otras inmunodeficiencias pueden estar relacionadas con infección por *Salmonella* como la inmunodeficiencia común variable[166]. Además, los estudios sobre vacunas en humanos demuestran que la protección frente a la infección por *S.* Typhi se correlaciona con el desarrollo de inmunidad mediada por células[167]. De acuerdo con la importancia de la inmunidad mediada por células T CD4, los estudios recientes en humanos basados en la población han encontrado una asociación entre los alelos del complejo principal de histocompatibilidad de clase II específico y susceptibilidad a fiebre tifoidea[168]. Las células T CD8 con actividad citolítica frente a las células del huésped infectadas por *Salmonella* también están presentes en los ratones infectados, pero sigue sin estar clara la importancia de esta actividad en la inmunidad. Se sabe poco sobre la especificidad antigénica de las respuestas inmunitarias protectoras frente a la infección por *Salmonella* en humanos, a pesar de que los anticuerpos frente al polisacárido Vi, antígeno O del lipopolisacárido y flagelos están presentes en individuos con infección o vacunas previas.

Manifestaciones clínicas

Los serotipos específicos de *Salmonella* producen la mayoría de las veces síndromes clínicos característicos como gastroenteritis, fiebre tifoidea, bacteriemia e infección vascular, infecciones localizadas y estado de portador crónico, y el pronóstico de la infección difiere bastante según el serotipo[169].

GASTROENTERITIS

La infección por *Salmonella* no tifoidea produce la mayoría de las veces una gastroenteritis aguda autolimitada que no puede distinguirse de la gastroenteritis causada por muchos otros patógenos bacterianos entéricos. En el plazo de 6-48 horas tras la ingestión de alimentos o agua contaminados aparecen náuseas, vómitos y diarrea[170]. En la mayoría de los casos las heces son blandas, de volumen moderado y sin sangre. Pocas veces las heces pueden ser acuosas y de gran volumen («de tipo cólera») o de pequeño volumen asociado con tenesmo («de tipo disentería»). Es frecuente la presencia de fiebre (38-39 °C), calambres abdominales, náuseas, vómitos y escalofríos. También pueden aparecer cefalea, mialgias y otros síntomas sistémicos. El examen microscópico de las heces muestra neutrófilos y, con menos frecuencia, eritrocitos. De manera infrecuente, *Salmonella* puede causar un síndrome de seudoapendicitis o puede imitar los cambios intestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal[170]. El megacolon tóxico es una complicación rara pero potencialmente mortal[171].

La diarrea suele ser autolimitada, habitualmente durante 3-7 días[170]. En caso de persistir más de 10 días debería sugerir otro diagnóstico. Si hay fiebre, suele desaparecer al cabo de 48-72 horas. En ocasiones los pacientes requieren hospitalización debido a la deshidratación, y la muerte es infrecuente. En Estados Unidos las infecciones por *Salmonella* no tifoidea producen una tasa calculada de hospitalización de 2,2 por millón de habitantes y 582 muertes al año[172]. Una alta proporción de estas muertes se produce en ancianos, especialmente en los que viven en residencias y en pacientes inmunocomprometidos, incluidas personas con VIH/SIDA, brotes de lupus o enfermedades reumatológicas que reciben tratamiento con anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral[46,103,158,173,174].

Tras la resolución de la gastroenteritis, la duración media del estado de portador de *Salmonella* no tifoidea en las heces es de 4-5 semanas y varía según los serotipos de *Salmonella*[101]. El tratamiento antibiótico puede aumentar la duración del estado de portador[101]. Además, una proporción más alta de recién nacidos presenta un estado de portador prolongado; en un estudio, el 50% de los recién nacidos seguía excretando *Salmonella* a los 6 meses[175]. Sin embargo, el retraso en la desaparición de la infección en los recién nacidos no produce estado de portador permanente, ya que casi todos los portadores crónicos son adultos[101].

FIEBRE TIFOIDEA

La fiebre tifoidea o fiebre entérica es una enfermedad sistémica grave caracterizada por fiebre y dolor abdominal producida por la diseminación de *S.* Typhi y *S.* Paratyphi. Estudios recientes en Asia indican que la incidencia de fiebre tifoidea es más elevada en niños menores de 5 años y que en los niños pequeños las tasas de fiebre, signos y síntomas y necesidad de ingreso hospitalario son similares a las de personas de mayor edad[29]. Estos hallazgos contrastan con estudios previos que indican que la infección por *S.* Typhi produce una enfermedad leve en niños pequeños[176]. Los pacientes con inmunodepresión, anomalías de la vía biliar y urinaria, hemoglobinopatías, malaria, esquistosomiasis, bartonelosis, histoplasmosis y coinfección por *Helicobacter* tienen más riesgo de enfermedad grave[130,177-179]. Aunque la fiebre tifoidea se describe tradicionalmente como una enfermedad aguda con fiebre y dolor abdominal leve, los síntomas no son específicos y su inicio puede ser gradual. El diagnóstico de fiebre tifoidea debe tenerse muy en cuenta en la evaluación de cualquier viajero con fiebre que regresa de áreas tropicales y subtropicales.

En la era preantibiótica morían aproximadamente el 15% de los pacientes con fiebre tifoidea[180]. En la actualidad la tasa de mortalidad media por fiebre tifoidea en los países en desarrollo es inferior al 1% y en Estados Unidos del 0,4%. El aumento de la mortalidad está asociado a cepas resistentes a múltiples fármacos y al retraso en la instauración del tratamiento antibiótico[37,181]. El período de incubación medio de *S.* Typhi es de 10-14 días aunque oscila entre 5 a 21 días según el inóculo ingerido y el estado de salud e inmunitario de la persona. Tras la ingestión del microorganismo, las personas pueden presentar enterocolitis con diarrea de varios días de duración. Por lo general, estos síntomas desaparecen antes del inicio de la fiebre. La diarrea es más frecuente en determinadas áreas geográficas, en pacientes con VIH/SIDA y en niños menores de 1 año[176]. Con frecuencia se detectan leucocitos fecales y las proteínas en heces están aumentadas[176]. El 10-38% de los pacientes tiene estreñimiento. Aunque la fiebre y el dolor abdominal son los signos clásicos de la fiebre tifoidea, sólo está presente al inicio de la enfermedad en el 75% de los casos y el dolor abdominal sólo en el 30-40%[176,180]. La presentación de la fiebre tifoidea puede estar alterada por comorbilidad y la administración precoz de antibióticos. Los síntomas inespecíficos como escalofríos, sudor, cefalea frontal continua, anorexia, tos, debilidad, dolor de garganta, mareos y dolores musculares son frecuentes antes del inicio de la fiebre[182]. Al principio la fiebre es de grado bajo, aumenta durante la segunda semana de la enfermedad a 39 o 40 °C y habitualmente desaparece a las 4 semanas sin tratamiento antibiótico. Los pacientes con fiebre tifoidea suelen presentar aspecto de enfermedad aguda, aunque aquéllos con exposición previa a *S.* Typhi o *S.* Paratyphi o que acuden pronto al médico presentan una enfermedad más leve. La bradicardia relativa no es un signo específico ni sensible de fiebre tifoidea, ya que está presente en menos del 50% de los pacientes[130]. Alrededor del 30% de los pacientes presenta manchas rosadas, un ligero exantema maculopapular de color salmón en el tronco, que aparece al final de la primera semana (fig. 223-6)[130]. Los microorganismos pueden cultivarse a partir de biopsias en sacabocados de estas lesiones y la anatomía patológica se caracteriza por un infiltrado perivascular de células mononucleares. El exantema puede ser poco llamativo en personas muy pigmentadas y habitualmente desaparece en 2-5 días. Algunos pacientes presentan linfadenopatías cervicales. En la auscultación son infrecuentes los crepitantes y las radiografías de tórax son casi siempre normales[130]. En la exploración abdominal es frecuente la presencia de dolor a la palpación profunda y peristalsis aumentada. El 20-50% de los pacientes tiene hepatomegalia. En la era preantibiótica, dos terceras partes de los embarazos complicados por fiebre tifoidea acababan en muerte fetal y aborto. Una evidencia reciente no indica que la fiebre tifoidea produzca complicaciones importantes en el pronóstico del embarazo o del neonato[183].

El desarrollo de enfermedad grave (que tiene lugar en ~10-15% de los pacientes) depende de factores del huésped (inmunodepresión,

Figura 223-6 «Manchas rosas»: exantema de la fiebre tifoidea debido a *S.* Typhi o *S.* Paratyphi.

tratamiento antiácido, exposición previa y vacunación), del inóculo y virulencia de la cepa, y del tratamiento antibiótico seleccionado. La hemorragia digestiva (10-20%) y la perforación intestinal (1-3%) son más frecuentes en la tercera y cuarta semanas de la enfermedad como consecuencia de hiperplasia, ulceración y necrosis de las placas de Peyer ileocecales en el lugar inicial de infiltración de *Salmonella*. Ambas complicaciones son potencialmente mortales y precisan reposición inmediata de líquidos e intervenciones quirúrgicas, con una cobertura antibiótica de amplio espectro para peritonitis polimicrobiana[130]. La intervención quirúrgica puede consistir en resección y anastomosis primaria, cierre reforzado de la úlcera y ostomía. El 2-40% de los pacientes presenta manifestaciones neurológicas como meningitis, síndrome de Guillain-Barré, neuritis y síntomas neuropsiquiátricos como agarrar la ropa de la cama u objetos imaginarios, descritos como coma vigil o delirio[184].

Las complicaciones poco frecuentes cuya incidencia ha disminuido gracias al uso temprano de tratamiento antibiótico son coagulación intravascular diseminada, síndrome hematofagocítico, pancreatitis, abscesos y granulomas hepáticos y esplénicos, endocarditis, pericarditis y miocarditis, orquitis, hepatitis, glomerulonefritis, pielonefritis y síndrome urémico hemolítico, neumonía grave, artritis, osteomielitis y parotiditis. Tras la desaparición de la fiebre puede persistir debilidad, pérdida de peso y cansancio durante meses. Hasta el 10% de los pacientes tiene una recaída leve, por lo general 2 o 3 semanas después de la desaparición de la fiebre y asociada con el mismo tipo de cepa y perfil de sensibilidad.

Las anomalías en las pruebas de laboratorio asociadas a la fiebre tifoidea son inespecíficas y comprenden leucopenia, anemia, coagulopatía intravascular diseminada y elevación de la creatinina cinasa y de las pruebas de función hepática (p. ej., aspartato transaminasa y alanina transaminasa: 300-500 U/dl)[185] y las biopsias hepáticas demuestran hiperplasia focal de las células de Kupffer e infiltración del espacio portal por células mononucleares[186]. El aclaramiento de creatinina suele ser normal. Los pacientes pocas veces presentan proteinuria y glomerulonefritis por inmunocomplejos, y no se ha comunicado pérdida irreversible de la función renal. Las anomalías electrocardiográficas inespecíficas de la onda T y del segmento ST son infrecuentes.

Diagnóstico de fiebre tifoidea

El diagnóstico definitivo de fiebre tifoidea requiere el aislamiento de *S.* Typhi o *S.* Paratyphi en sangre, médula ósea, otros lugares estériles, manchas rosas, heces o secreciones intestinales. La sensibilidad del hemocultivo es sólo del 40-80%, debido probablemente al elevado uso de antibióticos en áreas endémicas y a que la cantidad de *S.* Typhi presente habitualmente en la sangre de pacientes con fiebre tifoidea es pequeña (es decir, <15 microorganismos/ml)[187]. Como casi todas las *S.* Typhi en la sangre se asocian con la fracción células mononucleares-plaquetas, el cultivo de coágulo sanguíneo, la centrifugación de sangre y el cultivo de la fracción de la capa leucoplaquetaria o el método de centrifugación lisis en placa por lisis directa puede reducir notablemente el tiempo de aislamiento del microorganismo y mejorar de modo variable la sensibilidad[188,189].

La fiebre tifoidea es la única infección humana para la que se recomienda la exploración de la médula ósea de manera habitual, aunque la sensibilidad es variable (55-90%). Están presentes en la médula ósea recuentos de colonias más altos en comparación con la sangre y, a diferencia del hemocultivo, no se reducen mediante un tratamiento antibiótico previo de un máximo de 5 días[190]. La prueba del hilo duodenal es una técnica no invasiva muy útil para obtener muestras de las secreciones duodenales, que tiene una sensibilidad de hasta el 58%[191]. Los niños tienen una incidencia más elevada de cultivos de heces positivos en comparación con los adultos (60% frente al 27%) y los cultivos de heces pueden hacerse positivos durante la tercera semana de enfermedad en los pacientes sin tratamiento[192]. Por tanto, la opción diagnóstica óptima tanto en niños como en adultos es cultivar la sangre, médula ósea y secreciones intestinales (gástricas y/o heces). Usando este enfoque, el diagnóstico puede establecerse en más del 90% de los pacientes[193].

Se han diseñado numerosas pruebas serológicas, como la prueba clásica de Widal que tiene más de 100 años, para detectar antígeno o anticuerpos específicos de *S.* Typhi. La prueba de Widal no es sensible (47-77%) ni específica (50-92%) y puede conducir a un diagnóstico en exceso de fiebre tifoidea en áreas endémicas. Los nuevos sistemas comercializados para el diagnóstico serológico rápido de la fiebre tifoidea detectan habitualmente anticuerpos IgM frente a lipopolisacárido o proteínas de membrana externa de *S.* Typhi. Estos sistemas obtienen mejores resultados en los pacientes hospitalizados que en aquellos pacientes evaluados en el ámbito comunitario por fiebre tifoidea[194,195]. Sin embargo, en los países con recursos limitados, las pruebas rápidas y sencillas para detectar anticuerpos frente a *S.* Typhi contra lipopolisacárido o proteína de membrana externa pueden remplazar a la prueba de Widal menos precisa. Se han diseñado análisis de PCR y sonda de ADN para detectar *S.* Typhi y *S.* Paratyphi en sangre más rápidos y sensibles que el cultivo convencional, aunque todavía no se han comercializado y no son útiles en muchas áreas donde la fiebre tifoidea es endémica[196,197].

BACTERIEMIA E INFECCIÓN VASCULAR

Hasta un 8% de los pacientes con gastroenteritis por *Salmonella* no tifoidea presenta bacteriemia, un 5-10% de éstos sufre infecciones localizadas[198]. La bacteriemia y las infecciones metastásicas son más frecuentes en *S.* Choleraesuis y *S.* Dublin, y en lactantes, ancianos y pacientes inmunodeprimidos[162,177,199-203]. En los niños, la bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea suele asociarse a gastroenteritis y fiebre prolongada, pocas veces causa infecciones focales y es mortal en menos del 10% de los casos[200]. Por contra, es más probable que los adultos presenten bacteriemia primaria y tengan una alta incidencia de infecciones secundarias focales y muerte[200]. La mortalidad de la bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea aumenta con la magnitud de la bacteriemia y en presencia de coma o shock séptico[204,205].

Salmonella tiene una propensión por la infección de sitios vasculares, como injertos vasculares, y la bacteriemia de alto grado o persistente sugiere una infección endovascular[206]. Se calcula que el riesgo de infección endovascular que complica la bacteriemia por *Salmonella* es del 9% al 25% en personas mayores de 50 años, suele afectar a la aorta y la mayoría de las veces se debe a siembra en placas ateroscleróticas o aneurismas[207-209]. Las tasas de mortalidad van desde el 14% hasta el 60% y son inferiores con diagnóstico temprano y tratamiento combinado médico y quirúrgico[200-201]. También se ha detectado tromboflebitis venosa séptica[210].

SALMONELOSIS E INFECCIÓN POR VIH

La *Salmonella* no tifoidea es la causa principal de bacteriemia adquirida en la comunidad en personas infectadas por VIH tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo[211,212]. En la era previa al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea era 20-100 veces más frecuente en los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pacientes con infección por VIH que en la población general[164,213]. En los pacientes infectados por VIH la bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea está asociada a recuentos de linfocitos CD4 más bajos y a un riesgo más elevado de complicaciones metastásicas, bacteriemia recurrente y mortalidad a pesar del tratamiento antibiótico, especialmente en África[212,214].

La bacteriemia recurrente por *Salmonella* no tifoidea es una enfermedad definitoria de SIDA que se debe aparentemente a la eliminación incompleta de la infección primaria por la alteración de la inmunidad mediada por células y de la regulación de la liberación de citocinas proinflamatorias[215]. En la era anterior al TARGA, hasta el 43% de los pacientes con bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea tenía uno o más episodios recurrentes[215]. En los pacientes con TARGA, la incidencia de bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea recurrente ha descendido hasta un 96% en comparación con la era previa al TARGA[203]. La reducción del riesgo se debe probablemente al impacto del TARGA en la supresión virológica y la reconstitución inmunitaria, a la actividad bactericida directa de algunos retrovirales sobre las especies de *Salmonella,* al uso profiláctico de trimetoprima-sulfametoxazol y al uso terapéutico de ciprofloxacino[203,216-217].

INFECCIONES LOCALIZADAS

Las infecciones extraintestinales localizadas están presentes aproximadamente en el 5-10% de todas las personas con bacteriemia por *Salmonella,* y su diagnóstico y tratamiento se resumen en la tabla 223-2[198].

ESTADO DE PORTADOR CRÓNICO

El estado de portador crónico se define como la persistencia de *Salmonella* en las heces u orina durante períodos superiores a 1 año. El 0,2-0,6% de los pacientes con infección por *Salmonella* no tifoidea pasa el estado de portador crónico[218]. Hasta el 10% de los pacientes con fiebre tifoidea no tratados excreta *S.* Typhi en las heces durante un período de 3 meses y el 1-4% desarrolla estado de portador crónico[180,207]. La frecuencia del estado de portador crónico es mayor en la mujer, en personas con anomalías de las vías biliares o infección concurrente por *Schistosoma haematobium* y en lactantes[219,220]. El estado de portador crónico de *S.* Typhi y *S.* Paratyphi A se ha asociado con un aumento de la incidencia de carcinoma de la vesícula biliar y de otras neoplasias digestivas[221]. La serología para el antígeno Vi puede ser útil para distinguir el estado de portador crónico de la infección aguda por *S.* Typhi, ya que los portadores crónicos tendrán normalmente un título alto de anticuerpos frente a este antígeno[222].

Inmunización frente a *S.* Typhi

Teóricamente es posible eliminar la *Salmonella* responsable de la fiebre tifoidea, ya que la bacteria sobrevive sólo en huéspedes humanos y se transmite por agua y alimentos contaminados. Sin embargo, dada la alta prevalencia de la enfermedad en países en desarrollo que carecen del tratamiento adecuado de aguas residuales y del agua para consumo, este objetivo es poco realista en la actualidad. Por consiguiente, las personas que viajan a países de riesgo elevado deberían recibir consejo sobre las precauciones que deben adoptar respecto al consumo de agua y alimentos, y sobre la conveniencia de considerar la vacunación.

En la actualidad existen dos vacunas comercializadas: 1) Ty21a, una vacuna oral con *S.* Typhi viva atenuada (que se administra los días 1, 3, 5 y 7 con un recuerdo cada 5 años) y 2) una vacuna parenteral de polisacárido Vi capsular (Vi CPS), compuesta por polisacárido Vi purificado de la cápsula de la bacteria (que se administra como una dosis intramuscular única de 0,5 ml con un recuerdo cada 2 años). La vacuna Ty21a está contraindicada en mujeres embarazadas, en las personas que reciben tratamiento antibiótico y en pacientes inmunodeprimidos. La edad mínima de vacunación son 6 años para Ty21a y 2 años para Vi CPS. La antigua vacuna celular completa tifoidea-paratifoidea A y B ya no está autorizada en Estados Unidos debido en gran parte a sus efectos secundarios[223]. Además, existe una vacuna celular completa inactivada por acetona sólo disponible para uso del ejército estadounidense. Estas vacunas han sido evaluadas principalmente en poblaciones endémicas, alcanzando aproximadamente un 50-80% de eficacia según la exposición previa, y confieren protección que dura sólo algunos años[224-226]. Aunque los datos sobre vacunas tifoideas en viajeros son limitados, algunas evidencias indican que su eficacia puede ser bastante más baja que en poblaciones locales de áreas endémicas. En la actualidad no existe ninguna vacuna autorizada para la fiebre paratifoidea. Ty21a ofrece protección moderada (45%) contra la infección por *S.* Paratyphi B pero no contra *S.* Paratyphi A[225,227].

Un metaanálisis de estudios sobre eficacia y toxicidad de las vacunas que comparaba la vacuna celular completa, la vacuna Ty21a y la Vi CPS en áreas endémicas encontró que las tres vacunas tenían una eficacia similar durante el primer año, aunque la eficacia acumulada a los 3 años de la vacuna celular completa (73%) era superior tanto a la Ty21a (51%) como a la Vi purificada (55%)[228]. Además, la vacuna celular completa inactivada por calor mantiene su eficacia durante 5 años, mientras que las vacunas Ty21a y Vi CPS mantienen su eficacia durante 4 y 2 años, respectivamente. Sin embargo, la vacuna celular completa está asociada a una incidencia mucho más elevada de efectos secundarios que las otras dos: el 16% de las personas que reciben la vacuna celular completa presenta fiebre y el 10% pierde un día de trabajo o de colegio, mientras que sólo el 1-2% de las personas que reciben las vacunas alternativas tiene fiebre.

La vacuna tifoidea Vi CPS es muy poco inmunógena en niños menores de 5 años por propiedades independientes de las células T[224]. La vacuna desarrollada recientemente Vi-rEPA contiene polisacárido Vi unido a proteína recombinante no tóxica idéntica a la exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa*. En niños de 2-4 años, dos inyecciones de Vi-rEPA indujeron una respuesta de células T más elevada y concentraciones más altas de anticuerpos séricos frente a Vi que la vacuna Vi CPS en niños de 5-14 años[229]. En un estudio con dos dosis en niños de 2-5 años en Vietnam, Vi-rEPA logró una eficacia del 91% a los 27 meses con una tolerancia excelente[230]. En la actualidad existen al menos tres vacunas vivas nuevas en desarrollo clínico.

La vacuna tifoidea no es obligatoria en viajes internacionales, aunque se recomienda en personas que se desplazan a zonas donde existe un riesgo moderado a alto de exposición a *S.* Typhi, en especial para viajar al sur de Asia y otros países en desarrollo de Asia, África, Caribe, América Central y Sudamérica, en los que podría haber exposición a agua y alimentos potencialmente contaminados[226]. La vacuna tifoidea puede estar indicada incluso en personas que planean viajar menos de 2 semanas a zonas de alto riesgo[38]. El personal de laboratorio que trabaja con *S.* Typhi y los contactos domésticos de portadores conocidos de *S.* Typhi también deberían vacunarse. La vacunación es un complemento pero no un sustituto de la precaución de evitar alimentos y bebidas de riesgo elevado porque la eficacia protectora de la vacuna puede ser superada por un inóculo muy alto que es frecuente en la exposición por transmisión alimentaria[226,231]. No se recomienda la vacunación en adultos que residen en áreas endémicas ni en personas potencialmente expuestas a un brote de una fuente habitual. En el año 2000 la Organización Mundial de la Salud recomendó la vacunación de los niños en edad escolar en las áreas de riesgo alto en las que las cepas de *S.* Typhi resistentes a antibióticos son prevalentes. En la actualidad, sólo China y Vietnam han incorporado la vacuna tifoidea a sus programas de vacunación habituales[232].

La fiebre tifoidea es una enfermedad de notificación obligatoria en Estados Unidos. Cada departamento de salud tiene sus propias directrices sobre la reincorporación al trabajo de los manipuladores de alimentos o del personal sanitario. El sistema de notificación permite a los departamentos de salud identificar a los pacientes que son fuentes de transmisión potenciales o tratar a los portadores crónicos con el objetivo de prevenir más brotes. Además, es importante hacer un control de portadores crónicos en los pacientes (en especial cuidadores de niños y manipuladores de alimentos) y, si está indicado, tratar esta situación, ya que un 1-4% de los pacientes con infección por *S.* Typhi se convierten en portadores crónicos.

Tratamiento de la salmonelosis

FIEBRE TIFOIDEA (FIEBRE ENTÉRICA)

El diagnóstico precoz y la administración temprana de tratamiento antibiótico apropiado evitan las complicaciones graves de la fiebre

TABLA 223-2 Complicaciones infecciosas extraintestinales de la salmonelosis

Localización	*Incidencia*	*Factores de riesgo*	*Manifestaciones*	*Complicaciones*	*Mortalidad*	*Diagnóstico*	*Tratamiento**
Endocarditis[207,254]	0,2-0,4%	Valvulopatía cardíaca preexistente	Vegetación valvular, trombo mural infectado	Perforación valvular, recidiva (20-25%), pericarditis	~70%	Hemocultivo, ecocardiografía	Cirugía valvular temprana + 6 semanas cefa 3 v.p., ampicilina v.p., después fluoroquinolona v.o.
Arteritis[200,255,256]	Infrecuente	Aterosclerosis, aneurisma aórtico, endocarditis, prótesis, mielodisplasia	Fiebre prolongada, dolor lumbar, tórax o abdomen	Aneurisma micótico, rotura de aneurisma, fístula aortoentérica, osteomielitis vertebral	14-60%	Hemocultivo, ecografía, RM o TC	Intervención quirúrgica temprana + 6 semanas cefa 3 v.p., ampicilina v.p., después fluoroquinolona v.o.
Sistema nervioso central[257-259]	0,1-0,9%	Lactantes (especialmente neonatos)	Meningitis, ventriculitis, absceso cerebral, empiema subdural, encefalopatía	Convulsiones, retraso mental, hidrocefalia, infarto cerebral, recidiva	~20-60%	Cultivo LCR, TC o RM	≥3 semanas cefa 3 v.p. o ampicilina v.p. o un carbapenem
Pulmonar[260]	Infrecuente	Cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar estructural, anemia drepanocítica	Neumonía	Absceso pulmonar, empiema, fístula broncopleural	~25-60%	Cultivo respiratorio, radiografía de tórax	≥2 semanas AB v.o. o v.p.
Hueso[261,262]	<1%	Anemia drepanocítica, sexo masculino, enfermedad del tejido conjuntivo, inmunosupresión	Fémur, tibia, húmero, vértebra lumbar	Recidiva, osteomielitis crónica	Muy baja	Radiografía ósea	≥4 semanas cefa 3 v.p., ampicilina v.p., después fluoroquinolona v.o. + cirugía para secuestro
Articular, reactiva[263-265]	0,6%	HLA-B27, tratamiento antibiótico	Articulaciones (≥3 articulaciones implicadas, especialmente rodilla, tobillo, muñeca y sacroilíaca)	Síntomas prolongados (duración media, 5,5 meses)	Insignificante	Examen y cultivo de líquido articular	Antiinflamatorios no esteroideos
Articular, séptica[266]	0,1-0,2%	Artrosis, enfermedad del tejido conjuntivo, anemia drepanocítica, prótesis articular	Rodilla, cadera, hombro	Destrucción articular, osteomielitis	Muy baja	Examen y cultivo de líquido articular	Aspirado repetido con aguja + ≥4 semanas AB v.p./v.o.
Músculos/tejidos blandos[267]	Infrecuente	Traumatismo local, sexo masculino, diabetes, infección VIH	Absceso, piomiositis	Osteomielitis, infección endovascular, recidiva frecuente	~33%	Ecografía, aspiración	Drenaje + ≥2 semanas AB v.p.
Hepatobiliar[268]	Infrecuente	Colelitiasis, cirrosis, absceso amebiano, quiste hidatídico, carcinoma hepatocelular	Hepatomegalia, colecistitis, absceso hepático	Rotura con peritonitis secundaria, absceso subfrénico, peritonitis bacteriana espontánea	~10%	Ecografía, aspiración	Drenaje + ≥2 semanas AB v.p.
Esplénica[269]	Infrecuente	Anemia drepanocítica, quiste esplénico, hematoma esplénico	Esplenomegalia	Empiema pleural izquierdo, absceso subfrénico, rotura con peritonitis secundaria	<10%	Ecografía, aspiración	≥2 semanas AB v.p. + drenaje percutáneo o esplenectomía
Urinaria[163,270,271]	0,6%	Urolitiasis, cáncer, trasplante renal, mujer de edad avanzada	Cistitis, pielonefritis	Absceso renal, nefritis intersticial, recidiva	~20%	Cultivo de orina, ecografía	Extirpación de anomalías estructurales + 1-2 semanas AB v.p. + ≥6 semanas fluoroquinolona v.o. o TMP-SMX
Genital[207]	Infrecuente	Embarazo, trasplante renal	Absceso ovárico, absceso testicular, prostatitis, epididimitis	Absceso	Muy baja	Ecografía, aspiración	Drenaje de la colección + 1-2 semanas AB v.p. + ≥6 semanas fluoroquinolona v.o. o TMP-SMX
Tejido blando[272]	<1%	Traumatismo local, inmunosupresión	Dermatitis pustular, absceso s.c., infección de herida	Tromboflebitis séptica, endoftalmitis	~15%	Cultivo del drenaje	≥2 semanas AB v.p. + drenaje de la colección

*Cefa 3 v.p., cefalosporina de tercera generación vía parenteral; ampicilina v.p., ampicilina vía parenteral; fluoroquinolona v.p./v.o., fluoroquinolona vía parenteral o vía oral; AB v.p./v.o., antibiótico vía parenteral o vía oral (p. ej., fluoroquinolona, ampicilina, TMP-SMX, o cefalosporina de tercera generación); TMP-SMX, trimetoprima sulfametoxazol.
LCR, líquido cefalorraquídeo; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; s.c., subcutáneo; v.o., vía oral.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 223-3 Tratamiento antibiótico recomendado para fiebre tifoidea

	Tratamiento óptimo			Tratamiento eficaz alternativo		
Sensibilidad	*Fármaco*	*Dosis habitual en adultos*	*Duración (días)*	*Fármaco*	*Dosis habitual en adultos*	*Duración (días)*
Fiebre tifoidea no complicada						
Totalmente sensible	Ciprofloxacino	500 mg v.o. dos veces al día	5-7*	Cloranfenicol	500 mg v.o. cuatro veces al día	14-21
	Ofloxacino	400 g v.o. dos veces al día	5-7	Amoxicilina	1 g v.o. tres veces al día	14
				TMP-SMX	160/800 mg v.o. dos veces al día	7
Resistente a múltiples fármacos	Fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino)	500 mg v.o. dos veces al día	5-7*	Azitromicina	1 g v.o. diario	7
	Cefixima	200 mg v.o. dos veces al día	7-14			
Resistente a quinolona	Azitromicina	1 g v.o. diario	7	Cefixima	200 mg v.o. dos veces al día	7-14
	Ceftriaxona	2 g i.v. diario	10-14			
Fiebre tifoidea grave que precisa tratamiento parenteral						
Totalmente sensible	Fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino)	400 mg i.v. cada 12 h	10-14	Cloranfenicol	1,5 g i.v. cada 6 h	14-21
				Ampicilina	2 g i.v. cada 6 h	14
				TMP-SMX	160/800 mg i.v. cada 8-12 h	14
Resistente a múltiples fármacos	Fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino)	400 mg i.v. cada 12 h	10-14	Ceftriaxona	2 g i.v. cada 12 h	10-14
				Cefotaxima	2 g i.v. cada 8 h	10-14
Resistente a quinolona	Ceftriaxona	2 g i.v. cada 12 h	10-14	Fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino)	400 mg i.v. cada 8 h	14
	Cefotaxima	2 g i.v. cada 8 h	10-14			

*Ciclo de tres días también eficaz.
TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol; i.v., intravenoso; v.o., vía oral.
Adaptada de Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ*. 2006;333:78-82; y World Health Organization (WHO) Department of Vaccines and Biologicals. Background document: The diagnosis, prevention and treatment of typhoid fever. Ginebra: WHO; 2003:19-23. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/typhoid_diagnosis.pdf.

tifoidea y dan lugar a tasas de mortalidad inferiores al 1%[233]. La elección inicial de tratamiento antibiótico depende de la sensibilidad de las cepas de *S.* Typhi y *S.* Paratyphi en la zona de residencia o del viaje (tabla 223-3). Para el tratamiento de la fiebre tifoidea sensible a fármacos, las fluoroquinolonas son la clase de fármacos más eficaz con tasas de curación alrededor del 98% y tasas de recidiva y portador fecal inferiores al 2%[233]. En una revisión reciente en Cochrane, el tratamiento de fiebre tifoidea resistente a múltiples fármacos con fluoroquinolona redujo las tasas de fracaso clínico, aunque no de fracaso microbiológico o de recidiva en comparación con ceftriaxona o cefixima[234]. La mayor experiencia corresponde a ciprofloxacino (500 mg v. o. dos veces al día durante 5-7 días). El éxito de ofloxacino (400 mg dos veces al día durante 5-7 días) en el tratamiento de cepas sensibles a ácido nalidíxico es similar. Una pauta de 3 días de tratamiento oral con fluoroquinolona es eficaz frente a la fiebre tifoidea no complicada resistente a múltiples fármacos y puede ser especialmente útil en el tratamiento de epidemias de este tipo de fiebre [235]. Sin embargo, la incidencia creciente de *S.* Typhi resistente a ácido nalidíxico en Asia, relacionada probablemente con la disponibilidad sin receta generalizada de estos fármacos, está limitando ahora el uso de fluoroquinolonas como tratamiento empírico. Los pacientes infectados con cepas de *S.* Typhi resistente a ácido nalidíxico deben tratarse con ceftriaxona, azitromicina, o dosis alta de ciprofloxacino (ciprofloxacino 750 mg dos veces al día) durante 10-14 días. El tratamiento de la fiebre tifoidea resistente a ácido nalidíxico con fluoroquinolona a dosis altas durante 7 días se ha asociado a retraso en la desaparición de la fiebre, aumento de las tasas de fracaso del tratamiento y de las tasas de portador fecal inmediatamente después del tratamiento[236].

La ceftriaxona, la cefotaxima y la cefixima oral son fármacos eficaces para el tratamiento de la fiebre tifoidea resistente a múltiples fármacos, incluso cepas resistentes a ácido nalidíxico y fluoroquinolona. La ceftriaxona (1-2 g diarios en adultos o 60-75 mg/kg diarios en niños) administrada por vía intravenosa o intramuscular durante 10-14 días o la cefixima oral (200 mg dos veces al día en adultos o 10-15 mg/kg dos veces al día en niños) durante 7-14 días elimina la fiebre en una media de 4 días y logra tasas de curación del 95%, tasas de recidiva del 3-6% y tasas de portadores fecales inferiores al 3%[234]. La azitromicina oral (1 g una vez al día durante 5 días o 1 g el día 1 seguido de 500 mg por vía oral durante 6 días) consigue eliminar la fiebre en 4-6 días con tasas de recidiva y portador fecal convaleciente inferiores al 3%[236]. En una revisión reciente en Cochrane, la azitromicina redujo significativamente las tasas de fracaso del tratamiento y la estancia hospitalaria en comparación con las fluoroquinolonas en el tratamiento de la infección por *S.* Typhi y *S.* Paratyphi A no complicada, incluyendo cepas resistentes a ácido nalidíxico o a múltiples fármacos[237]. A pesar de la eficacia in vitro para destruir *Salmonella,* las cefalosporinas de primera y segunda generación, así como los aminoglucósidos, son ineficaces en el tratamiento de las infecciones clínicas.

El cloranfenicol (500 mg cuatro veces al día), la ampicilina (1 g cuatro veces al día), la amoxicilina (1 g tres veces al día) y la trimetoprima-sulfametoxazol (1 comprimido de dosis doble dos veces al día) eran las pautas farmacológicas utilizadas antes para el tratamiento de la fiebre tifoidea[238]. Sin embargo, la aparición de resistencia codificada por plásmido primero al cloranfenicol en la década de 1970 y después al cloranfenicol, la ampicilina y la trimetoprima en 1989 ha limitado la utilidad de estos fármacos en muchos países en desarrollo, excepto en América Latina y África Subsahariana donde las resistencias siguen siendo relativamente infrecuentes. Estos fármacos son baratos, de amplia disponibilidad y tan efectivos como las fluoroquinolonas para el tratamiento de cepas sensibles, y eliminan la fiebre en 5-7 días[234]. Sin embargo, requieren 14-21 días de tratamiento con varias dosis diarias y el cumplimiento terapéutico puede ser bajo. El cloranfenicol oral no está disponible en Estados Unidos.

La mayoría de los pacientes con fiebre tifoidea no complicada pueden recibir tratamiento en su domicilio con antipiréticos y antibióticos orales. Los pacientes con vómitos, diarrea o distensión abdominal persistentes deben ser hospitalizados y recibir tratamiento sintomático y fluoroquinolona o cefalosporina de tercera generación por vía parenteral, dependiendo del perfil de sensibilidad. El tratamiento debe administrarse al menos durante 10 días o 5 días después de la des-

aparición de la fiebre. Puede ser útil emplear dosis elevadas de dexametasona (dosis inicial de 3 mg/kg seguida de ocho dosis de 1 mg/kg cada 6 horas durante 48 horas) en pacientes con fiebre tifoidea grave con shock, obnubilación, estupor o coma. En un estudio aleatorizado prospectivo doble ciego realizado en Indonesia, la administración de dexametasona con cloranfenicol estaba asociada a una mortalidad sustancialmente más baja en pacientes con fiebre tifoidea grave en comparación con los que recibieron sólo cloranfenicol (10% frente al 55%)[239]. Los pacientes deben vigilarse de modo intensivo porque la dexametasona puede enmascarar signos de complicaciones abdominales. El tratamiento con corticoides durante más de 48 horas puede aumentar la tasa de recidiva[240].

El 1-4% de los pacientes que desarrollan estado de portador crónico de *S.* Typhi pueden tratarse durante 4-6 semanas con un antibiótico oral adecuado. El tratamiento oral con amoxicilina, trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacino o norfloxacino ha demostrado una eficacia aproximada del 80% en la erradicación del estado de portador crónico de microorganismos sensibles[241,242]. Los antibióticos son ineficaces con frecuencia en la erradicación del estado de portador cuando existen anomalías anatómicas como cálculos biliares o renales. Para la erradicación en estos casos suele ser necesaria la cirugía combinada con tratamiento antibiótico. Los pacientes con foco portador urinario asociado a *S. haematobium* deben ser tratados con praziquantel antes de intentar la erradicación de *S.* Typhi. El tratamiento antibiótico supresor crónico puede estar indicado en los pacientes portadores persistentes en los que no se puede identificar una anomalía anatómica o con recidiva después de la colecistectomía.

SALMONELLA NO TIFOIDEA

La gastroenteritis por *Salmonella* es por lo general una enfermedad autolimitada y el tratamiento debe estar dirigido principalmente a la reposición de las pérdidas de líquidos y electrólitos. En un metaanálisis extenso, el tratamiento antibiótico de la gastroenteritis por *Salmonella* no tifoidea no complicada, mediante tandas cortas o dosis únicas orales con fluoroquinolona, amoxicilina o trimetoprima-sulfametoxazol, no disminuyó significativamente la duración de la enfermedad, incluyendo la duración de la fiebre o de la diarrea, y estaba asociado a un aumento del riesgo de recidiva, cultivo positivo después de 3 semanas y reacciones adversas a fármacos[243]. Por consiguiente, los antibióticos no deben utilizarse de forma habitual en el tratamiento de la gastroenteritis por *Salmonella* no tifoidea no complicada ni para reducir la excreción fecal convaleciente.

Aunque menos del 5% de todos los pacientes con gastroenteritis por *Salmonella* presenta bacteriemia, algunos pacientes tienen un riesgo elevado de infección invasiva y pueden beneficiarse del tratamiento antibiótico preventivo. El tratamiento antibiótico debe considerarse en neonatos (probablemente hasta los 3 meses de edad), personas mayores de 50 años con sospecha de aterosclerosis y pacientes con inmunosupresión, anomalías endovasculares o valvulopatías cardíacas o artropatía importante. El tratamiento debería consistir en la administración de un antibiótico oral o intravenoso durante 48-72 horas o hasta que el paciente esté afebril. Las personas inmunodeprimidas, como las que padecen SIDA, que presentan una gastroenteritis por *Salmonella* pueden precisar 7-14 días de tratamiento, habitualmente con una fluoroquinolona, para reducir el riesgo de extensión extraintestinal[244]. Ante microorganismos sensibles es adecuado el tratamiento oral con fluoroquinolona, trimetoprima-sulfametoxazol o amoxicilina. Aunque la administración de fluoroquinolonas no se recomienda en niños menores de 10 años, puede ser adecuada en el tratamiento de la salmonelosis no tifoidea grave en este grupo de edad, en particular en pacientes inmunodeprimidos[245]. En ocasiones ha sido necesaria profilaxis antibiótica para controlar brotes institucionales, en especial en centros de pacientes crónicos o salas pediátricas donde el cumplimiento de las medidas de control de la infección es más difícil de implementar[246].

BACTERIEMIA

Debido al aumento de la prevalencia de resistencia antimicrobiana, el tratamiento empírico de la bacteriemia potencialmente mortal o la infección focal cuya causa se sospecha que es *Salmonella* no tifoidea debería incluir una cefalosporina de tercera generación y una fluoroquinolona hasta que se conozcan las sensibilidades. La bacteriemia de alto grado (es decir, >50% de tres o más hemocultivos positivos) obliga a buscar anomalías endovasculares mediante ecocardiograma u otras técnicas de imagen, como tomografía computarizada o gammagrafía con leucocitos marcados con indio. La bacteriemia de bajo grado que no afecta a estructuras vasculares debería tratarse con un antibiótico por vía intravenosa durante 7-14 días. La infección vascular demostrada o sospechada debe tratarse con ampicilina o ceftriaxona intravenosa o fluoroquinolona intravenosa durante 6 semanas seguidas de tratamiento oral. Se recomienda la resección quirúrgica temprana de aneurismas infectados u de otras localizaciones endovasculares infectadas[200,201]. Los pacientes con injertos vasculares protésicos infectados que no es posible extirpar, se han mantenido con éxito con el tratamiento oral crónico supresor[247].

BACTERIEMIA RECURRENTE POR *SALMONELLA* EN PERSONAS CON SIDA

En personas con SIDA y un primer episodio de bacteriemia por *Salmonella* se recomienda tratamiento al menos durante 4-6 semanas con una fluoroquinolona, trimetoprima-sulfametoxazol o ceftriaxona para tratar de erradicar el microorganismo y disminuir el riesgo de bacteriemia recurrente[244]. Las personas con recidiva tras 4-6 semanas de tratamiento antibiótico deben recibir tratamiento supresor crónico oral con fluoroquinolona o trimetoprima-sulfametoxazol, según la prueba de sensibilidad (antibiograma)[244].

INFECCIONES FOCALES

Las recomendaciones para el tratamiento de las infecciones focales por *Salmonella* se resumen en la tabla 223-2. En las infecciones extraintestinales no vasculares se recomienda tratamiento antibiótico durante 2-4 semanas (dependiendo de la localización de la infección). En osteomielitis crónica, abscesos e infección hepatobiliar o urinaria asociada a anomalías anatómicas puede ser necesaria resección quirúrgica o drenaje, además de tratamiento antibiótico prolongado para erradicar la infección.

ESTADO DE PORTADOR

El tratamiento de portadores asintomáticos de *Salmonella* no tifoidea es controvertido. En un estudio aleatorizado comparativo con placebo llevado a cabo en Tailandia en manipuladores de alimentos asintomáticos, la administración de dos pautas de 5 días (norfloxacino, 400 mg dos veces al día, y 500 mg de azitromicina una vez al día) fue similar a placebo en la erradicación del estado de portador de *Salmonella* no tifoidea y aumentó el riesgo de reinfección por *S.* Schwarzengrund resistente a antibiótico[248].

Prevención y control

La prevención y control de la salmonelosis requiere tanto un conocimiento de los ciclos complejos de transmisión como una vigilancia continua para caracterizar las tendencias en la incidencia y prevalencia de *Salmonella* y para identificar los brotes. El agua potable segura y el tratamiento eficaz de las aguas residuales pueden reducir la carga de fiebre tifoidea en los países en desarrollo, pero las barreras económicas y sociales limitan el avance en este sentido. La emergencia de *S.* Typhi resistente a ácido nalidíxico en Asia ha desviado la atención del tratamiento hacia la vacunación[249].

En los países desarrollados, el control de la salmonelosis transmitida por alimentos requiere identificación, monitorización y verificación de los riesgos controlables para limitar la introducción y multiplicación de *Salmonella* desde la granja hasta la mesa[250]. El reconocimiento de los brotes transmitidos por alimentos requiere que los médicos tengan un alto índice de sospecha, soliciten las pruebas de laboratorio apropiadas y notifiquen con rapidez los resultados de cultivo positivo a los departamentos locales de salud pública. La vacunación de los animales de consumo, la limitación del uso de antibióticos como promotores del crecimiento y la mejora de las prácticas de seguridad alimentaria deberían reducir todavía más la carga de salmonelosis transmitida por alimentos. La vigilancia activa basada en la población para las enfermedades transmitidas por alimentos ha mejorado los cálculos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la carga de la enfermedad[43] y el uso de algoritmos y el subtipado molecular rápido han mejorado la capacidad para detectar brotes de salmonelosis asociados a alimentos agrícolas y manufacturados de amplia distribución[251]. Aunque la mayoría de los casos de infección por *Salmonella* aparece de manera esporádica, gran número de personas tienen posibilidad de infectarse cuando las cocinas comerciales sirven alimentos contaminados por *Salmonella* que no se han cocinado lo suficiente o que se han manipulado de manera inadecuada. Los establecimientos comerciales de servicios de comida pueden reducir el riesgo de enfermedad por *Salmonella* transmitida por alimentos si no sirven alimentos que contienen huevos crudos o poco cocinados, utilizan siempre que sea posible huevos pasteurizados y evitan la contaminación cruzada de productos alimentarios. El uso de huevos pasteurizados para todas las recetas que requieren grandes cantidades de huevos se recomienda en todas las residencias de ancianos y hospitales[103].

El enfoque más eficaz desde el punto de vista de los costes para el control de la salmonelosis en manipuladores de alimentos es prestar atención a una buena higiene personal y cumplir las normas de tiempo y temperatura para la manipulación de alimentos. El cribado sistemático del estado de portador en manipuladores de alimentos después de gastroenteritis es habitual antes de permitir que los individuos vuelvan al trabajo. Sin embargo, parece que este enfoque está poco justificado, ya que pocos brotes se relacionan con manipuladores de alimentos específicos, el estado de portador prolongado en manipuladores de alimentos después de gastroenteritis es raro y el número de microorganismos presentes es pequeño. Por tanto, es razonable que se permita volver al trabajo a los individuos después de que desaparezca la diarrea. Sólo deberían pedirse dos muestras de heces negativas consecutivas a los manipuladores de alimentos cuyo trabajo implique tocar alimentos expuestos que se consumen crudos o se sirven sin una cocción adicional. No se recomienda la vigilancia de rutina de los manipuladores de alimentos para detectar estado de portador asintomático en las heces por *Salmonella*.

Para limitar el riesgo de transmisión nosocomial a pacientes y trabajadores sanitarios los pacientes que excretan *Salmonella* deberían tratarse mediante las precauciones universales, que comprenden el uso de una equipación personal de protección, incluidos los guantes, cuando llevan a cabo una atención directa del paciente o manipulan objetos contaminados. El control de los brotes de *Salmonella* en los centros de internamiento prolongado o en las áreas de asistencia neonatal puede ser difícil debido al poco cumplimiento de las precauciones de aislamiento, a la mayor susceptibilidad de estos pacientes y a las frecuentes transferencias entre las instalaciones sanitarias[252,253]. Aunque la infección por *Salmonella* en recién nacidos, ancianos o inmunocomprometidos puede ser grave, el riesgo de su transmisión por parte de trabajadores sanitarios a pacientes parece ser muy pequeño[97]. Una vez que el trabajador sanitario está asintomático y presenta heces formes, se debería permitir al individuo volver al trabajo si se respetan las precauciones universales. Sin embargo, deben cumplirse las normas locales y estatales, ya que algunas exigen baja laboral para los trabajadores sanitarios que tienen salmonelosis hasta que dos o más cultivos de heces obtenidos al menos con un intervalo de 24 horas son negativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith T. The hog-cholera group of bacteria. *US Bur Anim Ind Bull*. 1894;6:6-40.
2. Louis PCA. *Recherches anatomiques, pathologiques, et thérapeutiques sur la maladie connue sous les noms de gastroenterite, fièvre putride, adymanique, typhoide, comparée avec les maladies aigues les plus ordinaires*. Paris: J-B Ballière; 1829.
3. Jenner W. *On the Identity or Non-identity of Typhoid and Typhus Fevers*. London: C. & J. Adlard; 1850.
4. Wilson JC. *A Treatise on the Continued Fevers*. New York: Wood Pub; 1881.
5. Budd W. *Typhoid Fever: Its Nature, Mode of Spreading, and Prevention*. London: Longmans Publishing; 1873.
6. Schroeter J. In: Cohn F, editor. *Kryptogamenflora von Schlesien Bd 3*. Breslau: J. U. Kern; 1885:1-814.
7. Pfeiffer R, Kalle W. Experimentelle untersuchunger zur Frage der Schutzimphung des Menschen geger typhus addominalis. *Dtsch Med Wocheschn*. 1896;22:735.
8. Widal F. Serodiagnostic de la fièvre typhoide. *Bull Med Hop Paris*. 1896;13:561-566.
9. Kauffman F. *The Diagnosis of Salmonella Types*. Charles C. Thomas: Springfield, IL; 1950.
10. Woodward TE, Smadel JE, Ley HL, et al. Preliminary report on the beneficial effect of chloromycetin in the treatment of typhoid fever. *Ann Intern Med*. 1948;29:131-134.
11. Zinder ND, Lederberg J. Genetic exchange in *Salmonella*. *J Bacteriol*. 1952;64:679-699.
12. Ames BN, Lee FD, Durston WE. An improved bacterial test system for detection and classification of mutagens and carcinogens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973;70:782-786.
13. Popoff MY, Bockemühl J, Gheesling LL. Supplement 2002 (No. 46) to the Kauffmann-White scheme. *Res Microbiol*. 2004;155:568-570.
14. Brenner FW, Villar RG, Angulo FJ, et al. *Salmonella* nomenclature. *J Clin Microbiol*. 2000;38:2465-2467.
15. Holt KE, Parkhill J, Mazzoni CJ, et al. High-throughput sequencing provides insights into genome variation and evolution in *Salmonella* Typhi. *Nat Genet*. 2008;40:987-993.
16. Thomson NR, Clayton DJ, Windhorst D, et al. Comparative genome analysis of *Salmonella* Enteritidis PT4 and *Salmonella* Gallinarum 287/91 provides insights into evolutionary and host adaptation pathways. *Genome Res*. 2008;18:1624-1637.
17. Farmer JJ, Boatwright KD, Janda JM. *Enterobacteriaceae. Introduction and Identification*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2007.
18. Perez JM, Cavalli P, Roure C, et al. Comparison of four chromogenic media and Hektoen agar for detection and presumptive identification of *Salmonella* strains in human stools. *J Clin Microbiol*. 2003;41:1130-1134.
19. Ruiz J, Nunez ML, Diaz J, et al. Comparison of five plating media for isolation of *Salmonella* species from human stools. *J Clin Microbiol*. 1996;34:686-688.
20. Pathmanathan SG, Cardona-Castro N, Sanchez-Jimenez MM, et al. Simple and rapid detection of *Salmonella* strains by direct PCR amplification of the hilA gene. *J Med Microbiol*. 2003;52:773-776.
21. Hein I, Flekna G, Krassnig M, et al. Real-time PCR for the detection of *Salmonella* spp. in food: an alternative approach to a conventional PCR system suggested by the FOOD-PCR project. *J Microbiol Methods*. 2006;66:538-547.
22. Oracz G, Feleszko W, Golicka D, et al. Rapid diagnosis of acute *Salmonella* gastrointestinal infection. *Clin Infect Dis*. 2003;36:112-115.
23. Nataro JP, Bopp CA, Fields PI, et al. Escherichia, Shigella, *and* Salmonella. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensens M, et al, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2007:467-471.
24. Daniels EM, Schneerson R, Egan WM, et al. Characterization of the *Salmonella* Paratyphi C Vi polysaccharide. *Infect Immun*. 1989;57:3159-3164.
25. Reller ME, Olsen SJ, Kressel AB, et al. Sexual transmission of typhoid fever: a multistate outbreak among men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2003;37:141-144.
26. Weikel CS, Guerrant RL. Nosocomial salmonellosis. *Infection Control*. 1985;6:218-220.
27. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ*. 2004;82:346-353.
28. Ochiai RL, Acosta CJ, Danovaro-Holliday MC, et al. A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. *Bull World Health Organ*. 2008;86:260-268.
29. Sinha A, Sazawal S, Kumar R, et al. Typhoid fever in children aged less than 5 years. *Lancet*. 1999;354:734-737.
30. Bhutta ZA, Naqvi SH, Razzaq RA, et al. Multidrug-resistant typhoid in children: presentation and clinical features. *Rev Infect Dis*. 1991;13:832-836.
31. Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ. Multidrug-resistant *Salmonella* Typhi: a worldwide epidemic. *Clin Infect Dis*. 1997;24(Suppl 1):S106-S109.
32. Wain J, Hoa NT, Chinh NT, et al. Quinolone-resistant *Salmonella* Typhi in Viet Nam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1404-1410.
33. Threlfall EJ, de Pinna E, Day M, et al. Alternatives to ciprofloxacin use for enteric fever, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:860-861.
34. Shirakawa T, Acharya B, Kinoshita S, et al. Decreased susceptibility to fluoroquinolones and gyrA gene mutation in the Salmonella enterica serovar Typhi and Paratyphi A isolated in Katmandu, Nepal, in 2003. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;54:299-303.
35. Kumar S, Rizvi M, Berry N. Rising prevalence of enteric fever due to multidrug-resistant *Salmonella*: an epidemiological study. *J Med Microbiol*. 2008;57:1247-1250.
36. Weill FX, Tran HH, Roumagnac P, et al. Clonal reconquest of antibiotic-susceptible *Salmonella enterica* serotype Typhi in Son La Province, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:1174-1181.
37. Mermin JH, Townes JM, Gerber M, et al. Typhoid fever in the United States. *Arch Intern Med*. 1998;158:633-638.
38. Steinberg EB, Bishop R, Haber P, et al. *Typhoid fever in travelers: who should be targeted for prevention? Clin Infect Dis*. 2004;39:186-191.
39. Gupta SK, Medalla F, Omondi MW, et al. Laboratory-based surveillance of paratyphoid fever in the United States: travel and antimicrobial resistance. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1656-1663.
40. Cooke FJ, Day M, Wain J, et al. Cases of typhoid fever imported into England, Scotland and Wales (2000-2003). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101:398-404.
41. Centers for Disease Control and Prevention. National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS) 2005 Annual Report. Available at: ⟨http://www.cdc.gov/narms/reports.htm⟩. Accessed 3/26/2009.
42. Voetsch AC, Van Gilder TJ, Angulo FJ, et al. FoodNet estimate of the burden of illness caused by nontyphoidal *Salmonella* infections in the United States. *Clin Infect Dis*. 2004;38(Suppl 3):S127-134.
43. Centers for Disease Control, Prevention (CDC). Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food—10 states, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:366-370.
44. Gradel KO, Dethlefsen C, Schonheyder HC, et al. Severity of infection and seasonal variation of non-typhoid *Salmonella* occurrence in humans. *Epidemiol Infect*. 2007;135:93-99.
45. Todd EC. Epidemiology of foodborne diseases: a worldwide review. *World Health Stat Q*. 1997;50:30-50.
46. Mishu B, Koehler J, Lee LA, et al. Outbreaks of Salmonella enteritidis infections in the United States. *1985-1991. J Infect Dis*. 1994;169:547-552.
47. Angulo FJ, Tippen S, Sharp DJ, et al. A community waterborne outbreak of salmonellosis and the effectiveness of a boil water order. *Am J Public Health*. 1997;87:580-584.
48. Mishu B, Griffin PM, Tauxe RV, et al. *Salmonella enteritidis* gastroenteritis transmitted by intact chicken eggs. *Ann Intern Med*. 1991;115:190-194.
49. Rodrigue DC, Tauxe RV, Rowe B. International increase in Salmonella enteritidis: a new pandemic? *Epidemiol Infect*. 1990;105:21-27.
50. Braden CR. *Salmonella enterica* serotype Enteritidis and eggs: a national epidemic in the United States. *Clin Infect Dis*. 2006;43:512-517.
51. Marcus R, Varma JK, Medus C, et al. Re-assessment of risk factors for sporadic Salmonella serotype Enteritidis infections: a case-control study in five FoodNet Sites, 2002-2003. *Epidemiol Infect*. 2007;135:84-92.
52. Ebel E, Schlosser W. Estimating the annual fraction of eggs contaminated with *Salmonella enteritidis* in the United States. *Int J Food Microbiol*. 2000;61:51-62.
53. Guard-Petter J, Henzler DJ, Rahman MM, et al. On-farm monitoring of mouse-invasive *Salmonella enterica* serovar enteritidis and a model for its association with the production of contaminated eggs. *Appl Environ Microbiol*. 1997;63:1588-1593.

54. Baumler AJ, Hargis BM, Tsolis RM. Tracing the origins of *Salmonella* outbreaks. *Science*. 2000;287:50-52.
55. White DG, Zhao S, Sudler R, et al. The isolation of antibiotic-resistant salmonella from retail ground meats. *N Engl J Med*. 2001;345:1147-1154.
56. USDA Food Safety and Inspection Service. Progress report on salmonella testing of raw meat and poultry products, 1998-2007. Available at: ⟨http://www.fsis.usda.gov/science/progress_report_salmonella_testing/index.asp⟩.
57. Parry SM, Palmer SR, Slader J, et al. Risk factors for salmonella food poisoning in the domestic kitchen—a case control study. *Epidemiol Infect*. 2002;129:277-285.
58. Sarwari AR, Magder LS, Levine P, et al. Serotype distribution of *Salmonella* isolates from food animals after slaughter differs from that of isolates found in humans. *J Infect Dis*. 2001;183:1295-1299.
59. Multistate outbreaks of Salmonella infections associated with raw tomatoes eaten in restaurants—United States, 2005-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;56:909-911.
60. Brooks JT, Rowe SY, Shillam P, et al. *Salmonella* Typhimurium infections transmitted by chlorine-pretreated clover sprout seeds. *Am J Epidemiol*. 2001;154:1020-1028.
61. Cahill SM, Wachsmuth IK, Costarrica Mde L, et al. Powdered infant formula as a source of *Salmonella* infection in infants. *Clin Infect Dis*. 2008;46:268-273.
62. Ryan CA, Nickels MK, Hargrett-Bean NT, et al. Massive outbreak of antimicrobial-resistant salmonellosis traced to pasteurized milk. *JAMA*. 1987;258:3269-3274.
63. Woodward DL, Khakhria R, Johnson WM. Human salmonellosis associated with exotic pets. *J Clin Microbiol*. 1997;35:2786-2790.
64. Mermin J, Hutwagner L, Vugia D, et al. Reptiles, amphibians, and human *Salmonella* infection: a population-based, case-control study. *Clin Infect Dis*. 2004;38(Suppl 3):S253-261.
65. Turtle-associated salmonellosis in humans—United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:649-652.
66. Update: recall of dry dog and cat food products associated with human Salmonella Schwarzengrund infections—United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:1200-1202.
67. Finley R, Reid-Smith R, Weese JS. Human health implications of *Salmonella*-contaminated natural pet treats and raw pet food. *Clin Infect Dis*. 2006;42:686-691.
68. Swanson SJ, Snider C, Braden CR, et al. Multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium associated with pet rodents. *N Engl J Med*. 2007;356:21-28.
69. Chiu CH, Wu TL, Su LH, et al. The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype choleraesuis. *N Engl J Med*. 2002;346:413-419.
70. Gordon MA, Graham SM, Walsh AL, et al. Epidemics of invasive *Salmonella enterica* serovar enteritidis and S. *enterica* serovar Typhimurium infection associated with multidrug resistance among adults and children in Malawi. *Clin Infect Dis*. 2008;46:963-969.
71. Boyd EF, Hartl DL. Recent horizontal transmission of plasmids between natural populations of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica*. *J Bacteriol*. 1997;179:1622-1627.
72. Humphrey T. *Salmonella* Typhimurium definitive type 104: a multi-resistant *Salmonella*. *Int J Food Microbiol*. 2001;67:173-186.
73. Casin I, Breuil J, Brisabois A, et al. Multidrug-resistant human and animal *Salmonella* Typhimurium isolates in France belong predominantly to a DT104 clone with the chromosome- and integron-encoded beta-lactamase PSE-1. *J Infect Dis*. 1999;179:1173-1182.
74. Sorensen O, Van Donkersgoed J, McFall M, et al. *Salmonella* spp. shedding by alberta beef cattle and the detection of *Salmonella* spp. in ground beef. *J Food Prot*. 2002;65:484-491.
75. Beaudin BA, Brosnikoff CA, Grimsrud KM, et al. Susceptibility of human isolates of *Salmonella* Typhimurium DT 104 to antimicrobial agents used in human and veterinary medicine. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;42:17-20.
76. Dechet AM, Scallan E, Gensheimer K, et al. Outbreak of multidrug-resistant Salmonella enterica serotype Typhimurium Definitive Type 104 infection linked to commercial ground beef, northeastern United States, 2003-2004. *Clin Infect Dis*. 2006;42:747-752.
77. Allen CA, Fedorka-Cray PJ, Vazquez-Torres A, et al. In vitro and in vivo assessment of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 virulence. *Infect Immun*. 2001;69:4673-4677.
78. Varma JK, Molbak K, Barrett TJ, et al. Antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella* is associated with excess bloodstream infections and hospitalizations. *J Infect Dis*. 2005;191:554-561.
79. Fey PD, Safranek TJ, Rupp ME, et al. Ceftriaxone-resistant salmonella infection acquired by a child from cattle [see comments]. *N Engl J Med*. 2000;342:1242-1249.
80. Dunne EF, Fey PD, Kludt P, et al. Emergence of domestically acquired ceftriaxone-resistant *Salmonella* infections associated with AmpC beta-lactamase. *JAMA*. 2000;284:3151-3156.
81. Varma JK, Marcus R, Stenzel SA, et al. Highly resistant Salmonella Newport-MDRAmpC transmitted through the domestic US food supply: a FoodNet case-control study of sporadic Salmonella Newport infections, 2002-2003. *J Infect Dis*. 2006;194:222-230.
82. Winokur PL, Vonstein DL, Hoffman LJ, et al. Evidence for transfer of CMY-2 AmpC beta-lactamase plasmids between *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from food animals and humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2716-2722.
83. Gupta A, Fontana J, Crowe C, et al. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins in the United States. *J Infect Dis*. 2003;188:1707-1716.
84. Armand-Lefevre L, Leflon-Guibout V, Bredin J, et al. Imipenem resistance in *Salmonella enterica* serovar Wien related to porin loss and CMY-4 beta-lactamase production. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1165-1168.
85. Nordmann P, Poirel L, Mak JK, et al. Multidrug-resistant *Salmonella* strains expressing emerging antibiotic resistance determinants. *Clin Infect Dis*. 2008;46:324-325.
86. Heisig P. High-level fluoroquinolone resistance in a *Salmonella* Typhimurium isolate due to alterations in both gyrA and gyrB genes. *J Antimicrob Chemother*. 1993;32:367-377.
87. Giraud E, Cloeckaert A, Kerboeuf D, et al. Evidence for active efflux as the primary mechanism of resistance to ciprofloxacin in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:1223-1228.
88. Cheung TK, Chu YW, Chu MY, et al. Plasmid-mediated resistance to ciprofloxacin and cefotaxime in clinical isolates of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis in Hong Kong. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:586-589.
89. Hopkins KL, Wootton L, Day MR, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance determinant qnrS1 found in *Salmonella enterica* strains isolated in the UK. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:1071-1075.
90. Threlfall EJ, Frost JA, Ward LR, et al. Increasing spectrum of resistance in multiresistant *Salmonella* Typhimurium [letter]. *Lancet*. 1996;347:1053-1054.
91. Olsen SJ, DeBess EE, McGivern TE, et al. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant salmonella infection. *N Engl J Med*. 2001;344:1572-1579.
92. Wadula J, von Gottberg A, Kilner D, et al. Nosocomial outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Salmonella isangi* in pediatric wards. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:843-844.
93. Weikel CS, Guerrant RL. Nosocomial salmonellosis [editorial]. *Infect Control*. 1985;6:218-220.
94. Nair D, Gupta N, Kabra S, et al. *Salmonella senftenberg*: a new pathogen in the burns ward. *Burns*. 1999;25:723-727.
95. Wall PG, Ryan MJ, Ward LR, et al. Outbreaks of salmonellosis in hospitals in England and Wales: 1992-1994. *J Hosp Infect*. 1996;33:181-190.
96. Wall PG, Ryan MJ. Faecal incontinence in hospitals and residential and nursing homes for elderly people [letter; comment]. *BMJ*. 1996;312:378.
97. Tauxe RV, Hassan LF, Findeisen KO, et al. Salmonellosis in nurses: lack of transmission to patients. *J Infect Dis*. 1988;157:370-373.
98. Wilson R, Feldman RA, Davis J, et al. Salmonellosis in infants: the importance of intrafamilial transmission. *Pediatrics*. 1982;69:436-438.
99. Haddock RL, Cousens SN, Guzman CC. Infant diet and salmonellosis. *Am J Public Health*. 1991;81:997-1000.
100. Bornemann R, Zerr DM, Heath J, et al. An outbreak of *Salmonella* serotype Saintpaul in a children's hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:671-676.
101. Buchwald DS, Blaser MJ. A review of human salmonellosis. 2. Duration of excretion following infection with nontyphi Salmonella. *Rev Infect Dis*. 1984;6:345-356.
102. Bowen A, Newman A, Estivariz C, et al. Role of acid-suppressing medications during a sustained outbreak of *Salmonella enteritidis* infection in a long-term care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:1202-1205.
103. Levine WC, Smart JF, Archer DL, et al. Foodborne disease outbreaks in nursing homes, 1975 through 1987. *JAMA*. 1991;266:2105-2109.
104. Blaser MJ, Neuman LS. A review of human salmonellosis: I. Infective dose. *Rev Infect Dis*. 1982;4:1096.
105. Mintz ED, Cartter ML, Hadler JL, et al. Dose-response effects in an outbreak of *Salmonella* enteritidis. *Epidemiol Infect*. 1994;112:13-23.
106. Foster JW, Hall HK. Adaptive acidification tolerance response of *Salmonella typhimurium*. *J Bacteriol*. 1990;172:771-778.
107. Michetti P, Mahan MJ, Slauch JM, et al. Monoclonal secretory immunoglobulin A protects mice against oral challenge with the invasive pathogen *Salmonella typhimurium*. *Infect Immun*. 1992;60:1786-1792.
108. Selsted ME, Miller SI, Henschen AH, et al. Enteric defensins: antibiotic peptide components of intestinal host defense. *J Cell Biol*. 1992;118:929-936.
109. van der Velden AW, Baumler AJ, Tsolis RM, et al. Multiple fimbrial adhesins are required for full virulence of *Salmonella typhimurium* in mice. *Infect Immun*. 1998;66:2803-2808.
110. Francis CL, Starnbach MN, Falkow S. Morphological and cytoskeletal changes in epithelial cells occur immediately upon interaction with *Salmonella typhimurium* grown under low-oxygen conditions. *Mol Microbiol*. 1992;6:3077-3087.
111. Jones BD, Ghori N, Falkow S. *Salmonella typhimurium* initiates murine infection by penetrating and destroying the specialized epithelial M cells of the Peyer's Patches. *J Exp Med*. 1994;180:15-23.
112. Watson PR, Paulin SM, Bland AP, et al. Characterization of intestinal invasion by *Salmonella typhimurium* and *Salmonella dublin* and effect of a mutation in the *invH* gene. *Infect Immun*. 1995;63:2743-2754.
113. Haraga A, West TE, Brittnacher MJ, et al. *Burkholderia thailandensis* as a model system for the study of the virulence-associated type III secretion system of *Burkholderia pseudomallei*. *Infect Immun*. 2008;76:5402-5411.
114. Scherer CA, Cooper E, Miller SI. The *Salmonella* type III secretion translocon protein SspC is inserted into the epithelial cell plasma membrane upon infection. *Mol Microbiol*. 2000;37:1133-1145.
115. Hayward RD, Koronakis V. Direct nucleation and bundling of actin by the SipC protein of invasive *Salmonella*. *EMBO J*. 1999;18:4926-4934.
116. Zhou D, Mooseker MS, Galan JE. Role of the *S. typhimurium* actin-binding protein SipA in bacterial internalization. *Science*. 1999;283:2092-2095.
117. Hardt W-D, Chen L-M, Schuebel KE, et al. *S. typhimurium* encodes an activator of Rho GTPases that induces membrane ruffling and nuclear responses in host cells. *Cell*. 1998;93:815-826.
118. Norris FA, Wilson MP, Wallis TS, et al. SopB, a protein required for virulence of *Salmonella dublin*, is an inositol phosphate phosphatase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:14057-14059.
119. Zhou D, Chen LM, Hernandez L, et al. A *Salmonella* inositol polyphosphatase acts in conjunction with other bacterial effectors to promote host cell actin cytoskeleton rearrangements and bacterial internalization. *Mol Microbiol*. 2001;39:248-259.
120. Patel JC, Galan JE. Differential activation and function of Rho GTPases during *Salmonella*–host cell interactions. *J Cell Biol*. 2006;175:453-463.
121. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*. 2001;2:361-367.
122. Vazquez-Torres A, Jones-Carson J, Baumler AJ, et al. Extraintestinal dissemination of *Salmonella* by CD18-expressing phagocytes. *Nature*. 1999;401:804-808.
123. Watson PR, Galyov EE, Paulin SM, et al. Mutation of invH, but not stn, reduces *Salmonella*-induced enteritis in cattle. *Infect Immun*. 1998;66:1432-1438.
124. McCormick BA, Colgan SP, Delp-Archer C, et al. *Salmonella typhimurium* attachment to human intestinal epithelial monolayers: transcellular signalling to subepithelial neutrophils. *J Cell Biol*. 1993;123:895-907.
125. Eckmann L, Rudolf MT, Ptasznik A, et al. D-*myo*-Inositol 1,4,5,6-tetrakisphosphate produced in human intestinal epithelial cells in response to *Salmonella* invasion inhibits phosphoinositide 3-kinase signaling pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:14456-14460.
126. Prager R, Mirold S, Tietze E, et al. Prevalence and polymorphism of genes encoding translocated effector proteins among clinical isolates of *Salmonella enterica*. *Int J Med Microbiol*. 2000;290:605-617.
127. Akira S. Mammalian Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol*. 2003;15:5-11.
128. Miao EA, Alpuche-Aranda CM, Dors M, et al. Cytoplasmic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin 1beta via Ipaf. *Nat Immunol*. 2006;7:569-575.
129. Sun YH, Rolan HG, Tsolis RM. Injection of flagellin into the host cell cytosol by *Salmonella enterica* serotype Typhimurium. *J Biol Chem*. 2007;282:33897-33901.
130. Rubin RH, Weinstein L. *Salmonellosis. Microbiologic, Pathologic, and Clinical Features*. New York: Stratton Intercontinental; 1977.
131. Wilson RP, Raffatellu M, Chessa D, et al. The Vi-capsule prevents Toll-like receptor 4 recognition of *Salmonella*. *Cell Microbiol*. 2008;10:876-890.
132. Fu Y, Galan JE. A *Salmonella* protein antagonizes Rac-1 and Cdc42 to mediate host-cell recovery after bacterial invasion. *Nature*. 1999;401:293-297.
133. Collier-Hyams LS, Zeng H, Sun J, et al. Cutting edge: *Salmonella* AvrA effector inhibits the key proinflammatory, anti-apoptotic NF-kappa B pathway. *J Immunol*. 2002;169:2846-2850.
134. Haraga A, Miller SI. A *Salmonella enterica* serovar typhimurium translocated leucine-rich repeat effector protein inhibits NF-κ-B-dependent gene expression. *Infect Immun*. 2003;71:4052-4058.
135. Rubin FA, McWhirter PD, Burr D, et al. Rapid diagnosis of typhoid fever through identification of *Salmonella* typhi within 18 hours of specimen acquisition by culture of the monomuclear cell-platelet fraction of blood. *J Clin Microbiol*. 1990;28:825-827.
136. Fields PI, Swanson RV, Haidaris CG, et al. Mutants of *Salmonella typhimurium* that cannot survive within the macrophage are avirulent. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83:5189-5193.
137. Richter-Dahlfors A, Buchan AMJ, Finlay BB. Murine Salmonellosis studied by confocal microscopy: *Salmonella typhimurium* resides intracellularly inside macrophages and exerts a cytotoxic effect on phagocytes in vivo. *J Exp Med*. 1997;186:569-580.
138. Haraga A, Ohlson MB, Miller SI. Salmonellae interplay with host cells. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6:53-66.
139. Bader MW, Sanowar S, Daley ME, et al. Recognition of antimicrobial peptides by a bacterial sensor kinase. *Cell*. 2005;122:461-472.
140. Prost LR, Miller SI. The Salmonellae PhoQ sensor: mechanisms of detection of phagosome signals. *Cell Microbiol*. 2008;10:576-582.
141. Prost LR, Daley ME, Bader MW, et al. The PhoQ histidine kinases of *Salmonella* and *Pseudomonas* spp. are structurally and functionally different: evidence that pH and antimicrobial peptide sensing contribute to mammalian pathogenesis. *Mol Microbiol*. 2008;69:503-519.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

142. Guo L, Lim K, Gunn JS, et al. Regulation of lipid A modifications by *Salmonella* Typhimurium virulence genes *phoP-phoQ*. *Science*. 1997;276:250-253.
143. Prost LR, Sanowar S, Miller SI. *Salmonella* sensing of antimicrobial mechanisms to promote survival within macrophages. *Immunol Rev*. 2007;219:55-65.
144. Hohmann EL, Oletta CA, Killeen KP, et al. *phoP*/*phoQ*–deleted *Salmonella typhi* (TY800) is a safe and immunogenic single dose typhoid fever vaccine in volunteers. *J Infect Dis*. 1996;173:1408-1414.
145. Looney RJ, Steigbigel RT. Role of the Vi antigen of *Salmonella* typhi in resistance to host defense in vitro. *J Lab Clin Med*. 1986;108:506-516.
146. Shea JE, Hensel M, Gleeson C, et al. Identification of a virulence locus encoding a second type III secretion system in *Salmonella typhimurium*. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 1996;93:2593-2597.
147. Brawn LC, Hayward RD, Koronakis V. *Salmonella* SPI1 effector SipA persists after entry and cooperates with a SPI2 effector to regulate phagosome maturation and intracellular replication. *Cell Host Microbe*. 2007;1:63-75.
148. Meresse S, Unsworth KE, Habermann A, et al. Remodelling of the actin cytoskeleton is essential for replication of intravacuolar *Salmonella*. *Cell Microbiol*. 2001;3:567-577.
149. Miao EA, Brittnacher M, Haraga A, et al. *Salmonella* effectors translocated across the vacuolar membrane interact with the actin cytoskeleton. *Mol Microbiol*. 2003;48:401-415.
150. Lesnick ML, Reiner NE, Fierer J, et al. The *Salmonella* spvB virulence gene encodes an enzyme that ADP-ribosylates actin and destabilizes the cytoskeleton of eukaryotic cells. *Mol Microbiol*. 2001;39:1464-1470.
151. Salcedo SP, Holden DW. SseG, a virulence protein that targets *Salmonella* to the Golgi network. *EMBO J*. 2003;22:5003-5014.
152. Fierer J, Krause M, Tauxe R, et al. *Salmonella typhimurium* bacteremia: association with the virulence plasmid. *J Infect Dis*. 1992;166:639-642.
153. Bernheiden M, Heinrich JM, Minigo G, et al. LBP, CD14, TLR4 and the murine innate immune response to a peritoneal Salmonella infection. *J Endotoxin Res*. 2001;7:447-450.
154. Lara-Tejero M, Sutterwala FS, Ogura Y, et al. Role of the caspase-1 inflammasome in *Salmonella* Typhimurium pathogenesis. *J Exp Med*. 2006;203:1407-1412.
155. Mastroeni P, Harrison JA, Robinson JH, et al. Interleukin-12 is required for control of the growth of attenuated aromatic-compound-dependent salmonellae in BALB/c mice: role of gamma interferon and macrophage activation. *Infect Immun*. 1998;66:4767-4776.
156. Everest P, Roberts M, Dougan G. Susceptibility to *Salmonella typhimurium* infection and effectiveness of vaccination in mice deficient in the tumor necrosis factor alpha p55 receptor. *Infect Immun*. 1998;66:3355-3364.
157. Hess J, Ladel C, Miko D, et al. *Salmonella typhimurium* aroA-infection in gene-targeted immunodeficient mice: major role of CD4+ TCR-alpha beta cells and IFN-gamma in bacterial clearance independent of intracellular location. *J Immunol*. 1996;156:3321-3326.
158. Netea MG, Radstake T, Joosten LA, et al. *Salmonella* septicemia in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: association with decreased interferon-gamma production and Toll-like receptor 4 expression. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1853-1857.
159. Jouanguy E, Doffinger R, Dupuis S, et al. IL-12 and IFN-gamma in host defense against mycobacteria and salmonella in mice and men. *Curr Opin Immunol*. 1999;11:346-351.
160. Mastroeni P, Simmons C, Fowler R, et al. Igh-6$^{-/-}$ (B-cell-deficient) mice fail to mount solid acquired resistance to oral challenge with virulent *Salmonella enterica* serovar typhimurium and show impaired Th1 T-cell responses to *Salmonella* antigens. *Infect Immun*. 2000;68:46-53.
161. Nauciel C. Role of $CD4^+$ T cells and T-independent mechanisms in acquired resistance to *Salmonella typhimurium* infection. *J Immunol*. 1990;145:1265-1269.
162. Han T, Sokal JE, Neter E. Salmonellosis in disseminated malignant diseases: a seven-year review (1959-1965). *N Engl J Med*. 1967;276:1045-1052.
163. Mussche MM, Lameire NH, Ringoir SM. *Salmonella* Typhimurium infections in renal transplant patients: report of five cases. *Nephron*. 1975;15:143-150.
164. Celum CL, Chaisson RE, Rutherford GW, et al. Incidence of salmonellosis in patients with AIDS. *J Infect Dis*. 1987;156:998-1002.
165. Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial enteric infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995;21(Suppl 1):S84-S93.
166. Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1547-1554.
167. Nencioni L, Villa L, De Magistris MT, et al. Cellular immunity against *Salmonella* typhi after live oral vaccine. *Adv Exp Med Biol*. 1987;216B:1669-1675.
168. Dunstan SJ, Stephens HA, Blackwell JM, et al. Genes of the class II and class III major histocompatibility complex are associated with typhoid fever in Vietnam. *J Infect Dis*. 2001;183:261-268.
169. Jones TF, Ingram LA, Cieslak PR, et al. Salmonellosis outcomes differ substantially by serotype. *J Infect Dis*. 2008;198:109-114.
170. Saphra I, Winter JW. Clinical manifestations of salmonellosis in man: an evaluation of 7779 human infections identified at the New York Salmonella Center. *N Engl J Med*. 1957;256:1128-1134.
171. Chaudhuri A, Bekdash BA. Toxic megacolon due to *Salmonella*: a case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 2002;17:275-279.
172. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:607-625.
173. Lim E, Koh WH, Loh SF, et al. Non-typhoidal salmonellosis in patients with systemic lupus erythematosus: a study of fifty patients and a review of the literature. *Lupus*. 2001;10:87-92.
174. Levine WC, Buehler JW, Bean NH, et al. Epidemiology of nontyphoidal *Salmonella* bacteremia during the human immunodeficiency virus epidemic. *J Infect Dis*. 1991;164:81-87.
175. Szanton VL. Epidemic salmonellosis. *Pediatrics*. 1957;20:794-808.
176. Butler T, Islam A, Kabir I, et al. Patterns of morbidity and mortality in typhoid fever dependent on age and gender: review of 552 hospitalized patients with diarrhea. *Rev Infect Dis*. 1991;13:85-90.
177. Barrett-Connor E. Bacterial infection and sickle cell anemia: an analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. *Medicine*. 1971;50:97-112.
178. Wheat LJ, Rubin RH, Harris NL, et al. Systemic salmonellosis in patients with disseminated histoplasmosis: case for 'macrophage blockade' caused by *Histoplasma capsulatum*. *Arch Intern Med*. 1987;147:561-564.
179. Bhan MK, Bahl R, Sazawal S, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and increased risk of typhoid fever. *J Infect Dis*. 2002;186:1857-1860.
180. Stuart BM, Pullen RL, Typhoid: clinical analysis of three hundred and sixty cases. *Arch Intern Med*. 1946;78:629-661.
181. Bhutta ZA. Impact of age and drug resistance on mortality in typhoid fever. *Arch Dis Child*. 1996;75:214-217.
182. Roland HAK. The complications of typhoid fever. *J Trop Med Hyg*. 1961;64:143.
183. Sulaiman K, Sarwari AR. Culture-confirmed typhoid fever and pregnancy. *Int J Infect Dis*. 2007;11:337-341.
184. Verghese A. The "typhoid state" revisited. *Am J Med*. 1985;79:370-372.
185. Khan M, Coovadia YM, Connoly C, et al. The early diagnosis of typhoid fever prior to the Widal test and bacteriological culture results. *Acta Tropica*. 1998;69:165-173.
186. El-Newihi HM, Alamy ME, Reynolds TB. *Salmonella* hepatitis: analysis of 27 cases and comparison with acute viral hepatitis. *Hepatology*. 1996;24:516-519.
187. Farooqui BJ, Khurshid M, Ashfaq MK, et al. Comparative yield of *Salmonella* Typhi from blood and bone marrow cultures in patients with fever of unknown origin. *J Clin Pathol*. 1991;44:258-259.
188. Wain J, Diep TS, Ho VA, et al. Quantitation of bacteria in blood of typhoid fever patients and relationship between counts and clinical features, transmissibility, and antibiotic resistance. *J Clin Microbiol*. 1998;36:1683-1687.
189. Mantur BG, Bidari LH, Akki AS, et al. Diagnostic yield of blood clot culture in the accurate diagnosis of enteric fever and human brucellosis. *Clin Lab*. 2007;53:57-61.
190. Wain J, Pham VB, Ha V, et al. Quantitation of bacteria in bone marrow from patients with typhoid fever: relationship between counts and clinical features. *J Clin Microbiol*. 2001;39:1571-1576.
191. Benavente L, Gotuzzo E, Guerra J, et al. Diagnosis of typhoid fever using a string capsule device. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1984;78:564-565.
192. Edelman R, Levine MM. Summary of an international workshop on typhoid fever. *Rev Infect Dis*. 1986;8:329-349.
193. Gilman RH, Terminel M, Levine MM, et al. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone-marrow, and rose-spot cultures for recovery of *Salmonella* Typhi in typhoid fever. *Lancet*. 1975;1:1211-1213.
194. Kawano RL, Leano SA, Agdamag DM. Comparison of serological test kits for diagnosis of typhoid fever in the Philippines. *J Clin Microbiol*. 2007;45:246-247.
195. Naheed A, Ram PK, Brooks WA, et al. Clinical value of Tubex and Typhidot rapid diagnostic tests for typhoid fever in an urban community clinic in Bangladesh. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61:381-386.
196. Levy H, Diallo S, Tennant SM, et al. PCR method to identify *Salmonella enterica* serovars Typhi, Paratyphi A, and Paratyphi B among *Salmonella* isolates from the blood of patients with clinical enteric fever. *J Clin Microbiol*. 2008;46:1861-1866.
197. Aziah I, Ravichandran M, Ismail A. Amplification of ST50 gene using dry-reagent-based polymerase chain reaction for the detection of *Salmonella* Typhi. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59:373-377.
198. Mandal BK, Brennand J. Bacteraemia in salmonellosis: a 15 year retrospective study from a regional infectious diseases unit. *BMJ*. 1988;297:1242-1243.
199. Wang JY, Hwang JJ, Hsu CN, et al. Bacteraemia due to ciprofloxacin-resistant Salmonella enterica serotype Choleraesuis in adult patients at a university hospital in Taiwan, 1996-2004. *Epidemiol Infect*. 2006;134:977-984.
200. Shimoni Z, Pitlik S, Leibovici L, et al. Nontyphoid *Salmonella* bacteremia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Clin Infect Dis*. 1999;28:822-827.
201. Hsu RB, Tsay YG, Chen RJ, et al. Risk factors for primary bacteremia and endovascular infection in patients without acquired immunodeficiency syndrome who have nontyphoid salmonellosis. *Clin Infect Dis*. 2003;36:829-834.
202. Chen PL, Chang CM, Wu CJ, et al. Extraintestinal focal infections in adults with nontyphoid *Salmonella* bacteraemia: predisposing factors and clinical outcome. *J Intern Med*. 2007;261:91-100.
203. Hung CC, Hung MN, Hsueh PR, et al. Risk of recurrent nontyphoid *Salmonella* bacteremia in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy and an increasing trend of fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis*. 2007;45:e60-e67.
204. Gradel KO, Dethlefsen C, Schonheyder HC, et al. Magnitude of bacteraemia is associated with increased mortality in non-typhoid salmonellosis: a one-year follow-up study. *APMIS*. 2008;116:147-153.
205. Yen YF, Lin YC, Chen TL, et al. Non-typhoidal *Salmonella* bacteremia in adults. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007;40:227-233.
206. Parsons R, Gregory J, Palmer DL. *Salmonella* infections of the abdominal aorta. *Rev Infect Dis*. 1983;5:227-231.
207. Cohen JI, Bartlett JA, Corey GR. Extra-intestinal manifestations of *Salmonella* infections. *Medicine*. 1987;66:349-388.
208. Benenson S, Raveh D, Schlesinger Y, et al. The risk of vascular infection in adult patients with nontyphi *Salmonella* bacteremia. *Am J Med*. 2001;110:60-63.
209. Gradel KO, Schonheyder HC, Pedersen L, et al. Incidence and prognosis of non-typhoid *Salmonella* bacteraemia in Denmark: A 10-year county-based follow-up study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:151-158.
210. Carey J, Buchstein S, Shah S. Septic deep vein thrombosis due to *Salmonella johannesburg*. *J Infect*. 2001;42:79-80.
211. Tumbarello M, Tacconelli E, Caponera S, et al. The impact of bacteraemia on HIV infection: nine years experience in a large Italian university hospital. *J Infect*. 1995;31:123-131.
212. Arthur G, Nduba VN, Kariuki SM, et al. Trends in bloodstream infections among human immunodeficiency virus–infected adults admitted to a hospital in Nairobi, Kenya, during the last decade. *Clin Infect Dis*. 2001;33:248-256.
213. Gruenewald R, Blum S, Chan J. Relationship between human immunodeficiency virus infection and salmonellosis in 20- to 59-year-old residents of New York City. *Clin Infect Dis*. 1994;18:358-363.
214. Gordon MA, Banda HT, Gondwe M, et al. Non-typhoidal salmonella bacteraemia among HIV-infected Malawian adults: high mortality and frequent recrudescence. *AIDS*. 2002;16:1633-1641.
215. Gordon MA, Gordon SB, Musaya L, et al. Primary macrophages from HIV-infected adults show dysregulated cytokine responses to *Salmonella*, but normal internalization and killing. *AIDS*. 2007;21:2399-2408.
216. Casado JL, Valdezate S, Calderon C, et al. Zidovudine therapy protects against *Salmonella* bacteremia recurrence in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 1999;179:1553-1556.
217. Hung CC, Hsieh SM, Hsiao CF, et al. Risk of recurrent nontyphoid *Salmonella* bacteraemia after early discontinuation of ciprofloxacin as secondary prophylaxis in AIDS patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15:645-647.
218. Musher DM, Rubenstein AD. Permanent carriers of nontyphosal salmonellae. *Arch Intern Med*. 1973;132:869-872.
219. Neves J, Raso P, Marinko PP. Prolonged septicemic salmonellosis intercurrent with *Schistosomiasis mansoni* infection. *J Trop Med Hyg*. 1971;74:9.
220. Balfour AE, Lewis R, Ahmed S. Convalescent excretion of *Salmonella enteritidis* in infants. *J Infect*. 1999;38:24-25.
221. Nath G, Singh H, Shukla VK. Chronic typhoid carriage and carcinoma of the gallbladder. *Eur J Cancer Prev*. 1997;6:557-559.
222. Lanata CF, Levine MM, Ristori C, et al. Vi serology in detection of chronic *Salmonella* Typhi carriers in an endemic area. *Lancet*. 1983;2:441-443.
223. Ashcroft MT, Morrision RJ, Nicholson CC. Controlled field trial in British Guiana school children of heat-killed-phenolized and acetone-killed lyophilized typhoid vaccines. *Am J Hyg*. 1964;79:196-206.
224. Klugman KP, Gilbertson IT, Koornhof HJ, et al. Protective activity of Vi capsular polysaccharide vaccine against typhoid fever. *Lancet*. 1987;2:1165-1169.
225. Simanjuntak CH, Paleologo FP, Punjabi NH, et al. Oral immunisation against typhoid fever in Indonesia with Ty21a vaccine [see comments]. *Lancet*. 1991;338:1055-1059.
226. Arguin PM, Kozarsky PE, Reed C. *CDC Health Information for International Travel 2008*. Atlanta, GA: DHHS, Mosby Elsevier; 2008.
227. Levine MM, Ferreccio C, Black RE, et al. Ty21a live oral typhoid vaccine and prevention of paratyphoid fever caused by *Salmonella enterica* Serovar Paratyphi B. *Clin Infect Dis*. 2007;45(Suppl 1):S24-S28.
228. Engels EA, Falagas ME, Lau J, et al. Typhoid fever vaccines: a meta-analysis of studies on efficacy and toxicity. *BMJ*. 1998;316:110-116.
229. Robbins JD, Robbins JB. Reexamination of the protective role of the capsular polysaccharide (Vi antigen) of *Salmonella* Typhi. *J Infect Dis*. 1984;150:436-449.
230. Lin FY, Ho VA, Khiem HB, et al. The efficacy of a *Salmonella* Typhi Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Engl J Med*. 2001;344:1263-1269.
231. Hornick RB, Greisman SE, Woodward TE, et al. Typhoid fever: pathogenesis and immunologic control. *N Engl J Med*. 1970;283:686-691.
232. DeRoeck D, Jodar L, Clemens J. Putting typhoid vaccination on the global health agenda. *N Engl J Med*. 2007;357:1069-1071.

233. Parry CM. The treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever in Viet Nam. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004;98:413-422.
234. Thaver D, Zaidi AK, Critchley JA, et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. CD004530.
235. Tran TH, Bethell DB, Nguyen TT, et al. Short course of ofloxacin for treatment of multidrug-resistant typhoid. *Clin Infect Dis*. 1995;20:917-923.
236. Parry CM, Ho VA, Phuong le T, et al. Randomized controlled comparison of ofloxacin, azithromycin, and an ofloxacin-azithromycin combination for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid–resistant typhoid fever. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:819-825.
237. Effa EE, Bukirwa H. Azithromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. CD006083.
238. Herzog C. Chemotherapy of typhoid fever. *Infection*. 1976;4:166-173.
239. Hoffman SL, Punjabi NH, Kumala S, et al. Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. *N Engl J Med*. 1984;310:82-88.
240. Cooles P. Adjuvant steroids and relapse of typhoid fever. *J Trop Med Hyg*. 1986;89:229-231.
241. Freerksen E, Rosenfield M. Freerksen Rea. Treatment of chronic Salmonella carriers. *Chemotherapy*. 1977;23:192.
242. Ferreccio C, Morris JG Jr, Valdivieso C, et al. Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of chronic typhoid carriers. *J Infect Dis*. 1988;157:1235.
243. Sirinavin S, Garner P. Antibiotics for treating salmonella gut infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000. CD001167.
244. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53:1-112.
245. Leibovitz E, Janco J, Piglansky L, et al. Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:1060-1067.
246. Lightfoot NF, Ahmad F, Cowden J. Management of institutional outbreaks of *Salmonella* gastroenteritis. *J Antimicrob Chemother*. 1990;26:37-46.
247. Donabedian H. Long-term suppression of *Salmonella* aortitis with an oral antibiotic. *Arch Intern Med*. 1989;149:1452-1453.
248. Sirinavin S, Thavornnunth J, Sakchainanont B, et al. Norfloxacin and azithromycin for treatment of nontyphoidal salmonella carriers. *Clin Infect Dis*. 2003;37:685-691.
249. Ochiai RL, Acosta CJ, Agtini M, et al. The use of typhoid vaccines in Asia: the DOMI experience. *Clin Infect Dis*. 2007;45(Suppl 1):S34-S38.
250. Hulebak KL, Schlosser W. Hazard analysis and critical control point (HACCP) history and conceptual overview. *Risk Anal*. 2002;22:547-552.
251. Swaminathan B, Gerner-Smidt P, Ng LK, et al. Building PulseNet International: an interconnected system of laboratory networks to facilitate timely public health recognition and response to foodborne disease outbreaks and emerging foodborne diseases. *Foodborne Pathog Dis*. 2006;3:36-50.
252. Standaert SM, Hutcheson RH, Schaffner W. Nosocomial transmission of *Salmonella* gastroenteritis to laundry workers in a nursing home. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15:22-26.
253. Kay RS, Vandevelde AG, Fiorella PD, et al. Outbreak of healthcare-associated infection and colonization with multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Senftenberg in Florida. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:805-811.
254. Pace F, Fanfarillo F, Giorgino F, et al. *Salmonella enteritidis* pericarditis: case report and review of the literature. *Ann Ital Med Int*. 2002;17:189-192.
255. Soravia-Dunand VA, Loo VG, Salit IE. Aortitis due to *Salmonella*: report of 10 cases and comprehensive review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1999;29:862-868.
256. Chiu CH, Ou JT. Risk factors for endovascular infection due to nontyphoid salmonellae. *Clin Infect Dis*. 2003;36:835-836.
257. Huang LT, Ko SF, Lui CC. *Salmonella* meningitis: clinical experience of third-generation cephalosporins. *Acta Paediatr*. 1997;86:1056-1058.
258. Lee WS, Puthucheary SD, Omar A. Salmonella meningitis and its complications in infants. *J Paediatr Child Health*. 1999;35:379-382.
259. Karim M, Islam N. *Salmonella* meningitis: report of three cases in adults and literature review. *Infection*. 2002;30:104-108.
260. Aguado JM, Obeso G, Cabanillas JJ, et al. Pleuropulmonary infections due to nontyphoidal strains of *Salmonella*. *Arch Intern Med*. 1990;150:54-56.
261. Santos EM, Sapico FL. Vertebral osteomyelitis due to salmonellae: report of two cases and review. *Clin Infect Dis*. 1998;27:287-295.
262. Banky JP, Ostergaard L, Spelman D. Chronic relapsing salmonella osteomyelitis in an immunocompetent patient: case report and literature review. *J Infect*. 2002;44:44-47.
263. Dworkin MS, Shoemaker PC, Goldoft MJ, et al. Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by *Salmonella enteritidis*. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1010-1014.
264. Buxton JA, Fyfe M, Berger S, et al. Reactive arthritis and other sequelae following sporadic *Salmonella* Typhimurium infection in British Columbia ,Canada: a case control study. *J Rheumatol*. 2002;29:2154-2158.
265. Ekman P, Kirveskari J, Granfors K. Modification of disease outcome in *Salmonella*-infected patients by HLA-B27. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1527-1534.
266. Chen JY, Luo SF, Wu YJ, et al. *Salmonella* septic arthritis in systemic lupus erythematosus and other systemic diseases. *Clin Rheum*. 1998;17:282-287.
267. Collazos J, Mayo J, Martínez E, et al. Muscle infections caused by *Salmonella* species: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1999;29:673-677.
268. Lee CC, Poon SK, Chen GH. Spontaneous gas-forming liver abscess caused by *Salmonella* within hepatocellular carcinoma: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2002;47:586-589.
269. Torres JR, Gotuzzo E, Istúriz R, et al. Salmonellal splenic abscess in the antibiotic era: a Latin American perspective. *Clin Infect Dis*. 1994;19:871-875.
270. Ramos JM, Aguado JM, García-Corbeira P, et al. Clinical spectrum of urinary tract infections due on nontyphoidal *Salmonella* species. *Clin Infect Dis*. 1996;23:388-390.
271. Sivapalasingam S, Hoekstra RM, McQuiston JR, et al. *Salmonella* bacteriuria: an increasing entity in elderly women in the United States. *Epidemiol Infect*. 2004;132:897-902.
272. Behr MA, McDonald J. *Salmonella* neck abscess in a patient with beta-thalassemia major: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1996;23:404-405.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

224

Género *Shigella* (disentería bacilar)

HERBERT L. DuPONT

Hipócrates utilizó el término *disentería* para indicar un estado patológico caracterizado por la diarrea frecuente de heces que contenían sangre y moco, acompañada de dificultad de tránsito intestinal y defecación dolorosa. Hasta finales del siglo XIX no se determinaron las causas de la disentería por amebiasis y bacilar y fue entonces cuando pudieron separarse con precisión las dos grandes formas de disentería. En vista de la ausencia de complicaciones hepáticas, se considera que la mayoría de los casos de disentería en los antiguos trabajos históricos son de origen bacilar (shigelosis). Después de la determinación de los agentes etiológicos de los dos tipos de disentería, se describieron los diferentes marcos epidemiológicos. En 1859, en Praga, Lambl y posteriormente Osler[1] y Councilman y Lafleur[2] ayudaron a comprobar la patogenicidad de *Entamoeba histolytica*. En 1906, Shiga demostró de manera concluyente que una bacteria estaba presente en las heces de muchos pacientes con disentería y que las aglutininas podían demostrarse en el suero de los pacientes infectados[3]. Más o menos al mismo tiempo, Flexner encontró un microorganismo similar, pero diferente desde el punto de vista serológico, en las heces de otros pacientes con disentería adquirida en Filipinas[4]. En 1913, Rogers afirmó que «la disentería epidémica en asilos, en cárceles o en campos militares de larga estancia e insalubres durante la guerra es con gran probabilidad bacilar, mientras que los casos esporádicos en un clima cálido son con más frecuencia amebianos»[5].

Los trabajos médicos desde el inicio de la historia documentada se han enfrentado a problemas comunes de disentería en poblaciones civiles y militares; quizá la mayor consideración histórica es la influencia que ha tenido la disentería bacilar en las campañas militares. Casi todas las campañas de larga duración y los asedios prolongados han originado epidemias de disentería bacilar, especialmente cuando la salubridad y las fuentes alimentarias no podían controlarse de manera adecuada. En muchas batallas descritas durante la guerra del Peloponeso, las campañas británicas del siglo XVIII, las campañas de Napoleón, la guerra de Crimea, la guerra civil estadounidense, la guerra francoprusiana y la guerra chino-japonesa, las grandes cifras de víctimas mortales se debían más a la disentería bacilar que a las lesiones relacionadas con la guerra[6].

Microbiología

Los microorganismos de *Shigella* son pequeños bacilos gramnegativos que pertenecen a la familia Enterobacteriaceae, tribu Escherichieae y género *Shigella*. No son móviles y no están encapsulados. Tanto *Shigella* como *Escherichia coli* enteroinvasivo aparecieron cuando *E. coli* adquirió plásmidos de virulencia transferibles[7].

TÉCNICAS DE AISLAMIENTO

La cepa infectante de *Shigella* suele estar presente en las heces en concentraciones entre 10^3 y 10^9 células viables por gramo de heces, en función de la fase de la enfermedad. Durante el período de liberación posconvalecencia, los recuentos caen a 10^2-10^3 células viables por gramo de heces. El aislamiento del agente suele ser fácil desde el punto de vista microbiológico en las primeras fases de la enfermedad debido a los recuentos más elevados; es más difícil durante las últimas fases de la enfermedad debido a los recuentos más bajos de bacterias viables. Los pacientes con shigelosis en el punto álgido de la enfermedad pueden presentar cultivos de heces negativos[8]. La selección cuidadosa del material y el procesamiento en medios apropiados producen un número mayor de microorganismos aislados. Cuanto antes se procese la muestra tras la defecación, mayor es el rendimiento. Las heces que permanecen a temperatura ambiente durante más de 24 horas presentan una disminución importante del número de células viables y el aislamiento se vuelve más difícil. La mejor forma para realizar un cultivo de heces es una muestra rectal obtenida y sembrada inmediatamente a la cabecera del paciente.

Para la identificación bacteriológica de *Shigella*, se cultiva un poco de sangre o moco en al menos dos medios diferentes. Generalmente, las heces se siembran ligeramente en placa en un medio sólo con factores de inhibición suaves para el crecimiento de gramnegativos, como agar de MacConkey, agar xilosa-lisina-desoxicolato, Tergitol-7 o agar con eosina-azul de metileno (EMB), mientras que una muestra distinta se siembra en placa, con mayor densidad, en un medio más inhibidor, como medio de *Salmonella-Shigella.* Cuantas más placas se utilizan, mayor es el rendimiento de aislamiento. Después de incubar durante la noche a 37 °C, se transfieren las colonias negativas para lactosa a cultivos inclinados de agar-triple azúcar-hierro y agar-hierro-lisina y se vuelven a incubar. Aquellas que producen una reacción característica (superficie inclinada alcalina, fondo ácido y nada de gas) se someten a pruebas bioquímicas y después se identifican serológicamente con antisueros de *Shigella* para la clasificación en grupos y la tipación.

IDENTIFICACIÓN DE GRUPO Y TIPO

Los 47 serotipos de *Shigella* se dividen en cuatro grupos en función de la similitud serológica y las reacciones de fermentación: grupo A *(Shigella dysenteriae),* grupo B *(Shigella flexneri),* grupo C *(Shigella boydii)* y grupo D *(Shigella sonnei).* El antisuero comercial está disponible para determinar la antigenicidad específica de grupo y de tipo. *S. sonnei* representa entre el 60% y el 80% de los casos que se notifican en la actualidad en Estados Unidos y en otras áreas industrializadas.

ESCHERICHIA COLI INVASIVA

Determinadas cepas de *E. coli* pueden causar una enfermedad clínica que no puede distinguirse de la shigelosis y deberían considerarse agentes etiológicos de disentería bacilar. Se ha demostrado que casi todas las cepas de *E. coli* de tipo *Shigella* poseen antígenos somáticos relacionados con serotipos de *Shigella*, lo que confirma adicionalmente la similitud de estos dos grupos de microorganismos. Se ha demostrado que las cepas de *E. coli* invasiva (ECI) que causan disentería bacilar pertenecen serológicamente a los siguientes grupos O de *E. coli*: 28, 29, 112, 115, 124, 136, 143, 144, 147, 152, 164 y 167. Se ha comprobado en última instancia que el serotipado es útil para detectar estas cepas. La prueba de laboratorio clásica para determinar la virulencia de un aislado bacteriano (*Shigella* o cepa de ECI) era la prueba de Sereny[9]. La queratoconjuntivitis se desarrolla tras 1-7 días en cobayas (o conejos) cuando se pone por goteo una cepa bacteriana invasiva (*E. coli* o *Shigella*) en el saco conjuntival del animal (fig. 224-1). Esta prueba ya no se utiliza para el diagnóstico.

Se ha demostrado que una forma diferente de disentería bacilar está causada por una cepa de *E. coli* O157:H7 y otras cepas de *E. coli* que producen toxina Shiga[10]. La fuente de la infección de *E. coli* O157:H7 ha sido característicamente hamburguesas inadecuadamente cocinadas obtenidas en una cadena de comida rápida. Otros serotipos de *E. coli* distintos a O157:H7 también se han implicado como agentes etiológicos del síndrome (v. cap. 218).

Patogenia

TRANSMISIBILIDAD E INFECTIVIDAD

La disentería bacilar es una de las diarreas bacterianas más transmisibles, si no es *la* de mayor transmisibilidad. Los experimentos en voluntarios han demostrado que la shigelosis es única entre los enteropatógenos bacterianos porque menos de 100 células viables pueden producir fácilmente la enfermedad en adultos sanos[11]. Los datos de dosis-respuesta obtenidos en voluntarios para cepas virulentas de tres especies de *Shigella* se facilitan en la tabla 224-1. Cuando los voluntarios

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Figura 224-1 Cobaya con queratoconjuntivitis después de inoculación conjuntival de *Escherichia coli* invasiva. Es un resultado positivo de la prueba de Sereny, pero ya no se utiliza para el diagnóstico.

ingerían 500 o menos células viables de *S. flexneri*, *S. sonnei* o *S. dysenteriae* 1 (el bacilo de Shiga), se obtuvo fundamentalmente la misma tasa de enfermedad clínica, del 27% al 45%[11]. Esta baja dosis de microorganismos explica probablemente cómo la enfermedad puede transferirse de persona a persona, por qué la tasa de ataque secundario es tan alta cuando se introduce un caso índice en una familia y por qué la disentería bacilar recurrente es un problema importante en poblaciones hospitalizadas o hacinadas.

Las razones para esta respuesta a dosis baja no están completamente claras. Una posible explicación es que las shigelas virulentas pueden resistir el bajo pH del jugo gástrico. En un estudio de hombres adultos de Bangladesh ingresados en el hospital con diarrea, se observaron niveles normales de ácido gástrico en sujetos con shigelosis, amebiasis y diarrea negativa para patógenos, mientras que los pacientes con diarrea secretoria debida a *Vibrio cholerae* y *E. coli* enterotoxigénica tenían niveles bajos de ácido gástrico, lo que prueba que *Shigella* no requería una reducción de la acidez gástrica para producir enfermedad entérica[12]. En otro estudio, los aislados de *Shigella* fueron capaces de sobrevivir a un pH de 2,5 durante al menos 2 horas, mientras que *Salmonella* no lo fue[13]. También se demostró que las cepas de *Shigella* eran capaces de sobrevivir en zumo de manzana y zumo de tomate ácidos almacenados a 7 °C y 22 °C, respectivamente, durante un máximo de 14 días, lo que demostró su resistencia al ácido[14]. ECI y *Shigella* poseen los mismos determinantes de virulencia, pero ECI requiere una dosis 1.000 veces mayor[15]. Las cepas de ECI no se han comparado con *Shigella* para determinar si la sensibilidad relativa al ácido puede explicar la diferente respuesta a la dosis. Parece que *E. coli* no patogénica tiene una sensibilidad al ácido similar a las cepas de *Shigella*, lo que sugiere que ésta no es la razón para la diferente respuesta a la dosis[13].

INVASIÓN DE LA MUCOSA E INFLAMACIÓN

Shigella virulenta y otras cepas de *E. coli* invasiva no toxigénica producen enfermedad tras invadir la mucosa intestinal[16]. Los genes requeridos para la entrada bacteriana en las células epiteliales están presentes en una región de entrada de 30 kb de un plásmido de virulencia de 220 kb[17]. La infección por *Shigella* es superficial y sólo en raras ocasiones el microorganismo consigue penetrar más allá de la mucosa, lo que explica la dificultad para obtener hemocultivos positivos en pacientes con shigelosis a pesar de la frecuente aparición de hiperpirexia y toxemia. *Shigella* y ECI invaden las células colónicas y rectales, incluidas las células M del epitelio asociado a folículos, macrófagos y células epiteliales; a la invasión le sigue la multiplicación intracelular, la propagación de la infección a las células adyacentes, la inflamación grave y la destrucción de la mucosa colónica[18]. La destrucción apoptótica de los macrófagos en el tejido subepitelial permite la supervivencia de shigelas invasoras y la inflamación facilita la entrada bacteriana adicional[19]. Una vez que los microorganismos están en el interior de las células, se multiplican en el citoplasma y pasan de célula a célula mediante un proceso dependiente de actina.

Las cepas patogénicas de *Shigella* y de otros numerosos enteropatógenos bacterianos han desarrollado un complejo mecanismo de secreción de tipo III que les permite invadir la mucosa intestinal[20]. Las proteínas bacterianas (incluidas las toxinas) se inyectan desde el citoplasma bacteriano hasta el citosol de las células mucosas, donde modulan las funciones de las células y dictan la manera en que el huésped y el patógeno se relacionan[21-23]. Cada sistema de tipo III se compone del aparato de secreción, proteínas efectoras secretadas, chaperonas citoplásmicas (especializadas en transportar las proteínas efectoras específicas) y reguladores transcripcionales específicos[24-26]. Las proteínas allí secretadas son alrededor de 20, incluida VirA, OspB a OspG, IpaA-D e IpgD, estimulan la entrada bacteriana en las células no fagocíticas e inducen la apoptosis[23]. Las cepas de *Shigella* disminuyen la producción de péptidos antimicrobianos por parte del huésped, lo que facilita su supervivencia y la colonización de la mucosa intestinal[27].

Las cepas patogénicas de patógenos bacterianos que pertenecen al sistema de secreción de tipo III pueden detectarse directamente mediante detección selectiva de los genes de virulencia[28]. Se han desarrollado sondas de ADN y técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa para detectar *Shigella* y *E. coli* invasiva y pueden utilizarse en estudios epidemiológicos.

TABLA 224-1 Respuesta de adultos voluntarios a la inoculación experimental con cepas virulentas viables de especies de *Shigella*

Especies de Shigella	*Inóculo (microorganismos)*	*N.° de voluntarios*	*N.° de casos de shigelosis clínica (% total)*
S. flexneri (cepa 2467T)	≤180	72	23 (32)
	$\geq 5 \times 10^3$	211	124 (59)
S. sonnei (53G)	500	58	26 (45)
	≤200	22	6 (27)
S. dysenteriae 1*	$\geq 2 \times 10^3$	22	14 (64)

*Cepas A-1 y M-131.

Adaptada de DuPont HL, Levine MM, Hornick RB, y cols. Inoculum size in shigellosis and implications for expected mode of transmission. *J Infect Dis.* 1989;159:1126-1128.

TOXIGENICIDAD

A principios del siglo XX, se demostró que el bacilo de Shiga (*S. dysenteriae* 1) producía una neurotoxina que causaba parálisis y muerte en ratones y conejos. Desde entonces, se ha sospechado que la toxina desempeñaba un papel importante en la patogenia de la enfermedad clínica. Más tarde, se demostró que una exotoxina del bacilo de Shiga tenía una actividad enterotoxina en el modelo de asa ileal ligada[29] y también que tenía propiedades citotóxicas cuando se examinaba la mucosa intestinal[30]. Sin duda, la capacidad invasiva es la principal característica de virulencia de las cepas de *Shigella*, pero la elaboración de la toxina puede desempeñar un papel en la evolución de la lesión destructiva local de la mucosa una vez que los microorganismos han invadido la mucosa colónica. Es posible que la toxina también pueda ayudar a explicar el tipo acuoso de diarrea del intestino delgado que se observa de manera característica durante el primer o segundo día de enfermedad. Parece que la producción de toxina Shiga es la propiedad de virulencia más importante de colitis hemorrágica y síndrome hemolítico urémico causado por *E. coli* (O157:H7)[31].

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LA INFECCIÓN

Los estudios en voluntarios han ayudado a establecer la localización intestinal de las bacterias en la shigelosis experimental (H.L. DuPont y R.B. Hornick, datos no publicados). En el plazo de 12 horas después de que los sujetos ingieran shigelas virulentas, las bacterias se multiplican temporalmente en el intestino delgado hasta concentraciones de 10^7-10^9 células viables por mililitro de contenido luminal. Cuando las bacterias están localizadas en el intestino delgado, aparecen dolor abdominal, calambres y fiebre. En el plazo de unos pocos días, la cepa infectante ya no puede detectarse en el líquido del intestino delgado, la temperatura del paciente disminuye y el dolor y la sensibilidad a la palpación se agravan y suelen localizarse en los cuadrantes inferiores abdominales. En las últimas fases de la infección aparecen a menudo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tenesmo rectal y heces mucoides sanguinolentas (disentería) y se correlacionan con una localización colónica difusa de las bacterias. Aunque parece que las cepas de *Shigella* son resistentes al ácido (como se ha tratado anteriormente), una exposición a ácido puede inhibir temporalmente las propiedades de virulencia del microorganismo, lo que puede promover el tránsito a través del intestino delgado hacia el colon, donde las características de virulencia se producen una vez más[32]. La densidad de las bacterias intramucosas es máxima en la superficie luminal y se extiende en concentraciones decrecientes hasta alcanzar la lámina propia y la submucosa. Se forman microabscesos que se unen, transformándose en grandes abscesos que se rompen y producen ulceraciones mucosas. En la shigelosis, los mecanismos inmunitarios tanto humorales como celulares están estimulados. Los niveles de citocinas se correlacionan con la gravedad de la enfermedad[33] y la concentración de numerosas citocinas fecales, incluidas la interleucina 8 (IL-8) y la IL-1β, es superior que la observada con otros patógenos bacterianos entéricos[34].

Epidemiología

Hipócrates indicó que si una primavera lluviosa seguía a un invierno seco, se produciría un aumento del número de casos de disentería en el verano. Generalmente, la disentería bacilar es una enfermedad veraniega. La shigelosis se observa de manera característica en niños que viven en áreas hacinadas con salubridad inadecuada y agua limitada. Debido al cuadro clínico característico de disentería bacilar, es una de las clases de diarrea infecciosa diagnosticada y notificada con mayor precisión. La mayor frecuencia de enfermedad se notifica en lactantes y en niños pequeños o preescolares. Las tasas de enfermedad y también las complicaciones y la gravedad discurren paralelas al grado de malnutrición. Las moscas pueden desarrollar un papel importante en la transmisión de la disentería bacilar[35,36], especialmente en climas tropicales. La disentería en países cálidos es más prevalente cuando la población de moscas es máxima. Las investigaciones bacteriológicas de las poblaciones de moscas indican que las moscas pueden, en ocasiones, ser positivas para bacterias de *Shigella*[35]. La baja dosis requerida para la infección explica, al menos parcialmente, el potencial de la transmisión por moscas de la shigelosis. El control de las moscas, el lavado de las manos y la lactancia han dado lugar a efectos protectores frente al microorganismo[37].

PATRONES CÍCLICOS DE ENFERMEDAD

Desde la descripción de los procedimientos bacteriológicos de aislamiento, se han descrito epidemias cíclicas de disentería bacilar con una duración de 20-50 años para cada ciclo[38]. En Europa, durante los primeros 25 años del siglo XX, la disentería estaba generalmente causada por *S. dysenteriae* 1 (el bacilo de Shiga) y la mortalidad era mayor que la que se vio posteriormente cuando otros serotipos se hicieron prevalentes. Entre 1926 y 1938, las cepas de *S. flexneri* fueron más importantes que el bacilo de Shiga en los países en desarrollo y *S. flexneri* sigue siendo el tipo principal de *Shigella* en estas partes del mundo. *S. sonnei* se ha convertido en la principal causa de disentería bacilar en los países europeos y en Estados Unidos. Puede observarse epidemia generalizada en los países en desarrollo para *S. dysenteriae* 1 que es más virulenta, lo que produce muertes si no hay tratamiento antimicrobiano adecuado. La disentería por Shiga sigue siendo un problema especial en partes de África y en el subcontinente indio y Bangladesh.

INCIDENCIA DE SHIGELOSIS EN FUNCIÓN DE LA GEOGRAFÍA Y EL HUÉSPED

Se calcula que el número anual de episodios causados por *Shigella* en el mundo es de 165 millones, de los cuales más de 100 millones se producen en los países en desarrollo con más de 1 millón de muertes[39]. La tasa más elevada de infección por *Shigella* (69% de los casos) y la tasa de mortalidad más elevada (61% de los fallecimientos) se producen en los pacientes con menos de 5 años de edad[39]. En el Reino Unido, se ha informado con frecuencia de shigelosis en niños en edad escolar, en los que se ha demostrado que la contaminación fecal de las tazas de los váteres en guarderías y escuelas primarias tiene lugar a partir de niños con diarrea y que la infección se transmite a las manos de los niños pequeños[40]. La shigelosis se ha convertido en un problema importante en los jardines de infancia para niños preescolares en Estados Unidos. En el Reino Unido, se informa de entre 20.000 y 50.000 casos cada año y en Estados Unidos alrededor de 13.000-19.000 casos cada año. El número real de casos es claramente mucho mayor que el notificado.

En numerosos estudios publicados, se ha identificado un agente causal en el 10-40% de los casos de diarrea, en función de la localización geográfica y la gravedad de la enfermedad notificada[41-43]. La disentería bacilar es principalmente una enfermedad de niños con edad entre 6 meses y 10 años; los adultos suelen adquirir la enfermedad a partir de sus hijos. La disentería bacilar no suele desarrollarse en niños menores de 6 meses. Sin embargo, en los países industrializados, las cepas de *Shigella* pueden causar (en raras ocasiones) enfermedad grave en los recién nacidos[44], pero en los países en desarrollo, donde es más frecuente la lactancia, los lactantes son sumamente resistentes a shigelosis[45], probablemente debido a la exclusión de su dieta de alimentos o bebidas contaminados, cambios en la flora intestinal de los niños alimentados con leche materna o la presencia de anticuerpos específicos en la leche materna.

MODOS DE PROPAGACIÓN Y RESERVORIOS NATURALES

Muchos casos de disentería bacilar se deben a la transmisión de persona a persona. La epidemia generalizada se ha producido en poblaciones civiles o militares y en personas a bordo de cruceros que han ingerido alimentos o agua contaminados. Parece que el agua y los alimentos son vectores especialmente importantes de la transmisión de *Shigella* en países en desarrollo, donde pueden ser las fuentes más importantes de infección[46,47]. Parece que la epidemia de shigelosis transmitida por el agua se debe generalmente a pozos contaminados con materia fecal. Felson[48] encontró que las cepas de disentería podían aislarse de muestras de agua mantenidas a temperatura ambiente durante un máximo de 6 meses. Los pozos suelen localizarse cerca de pozos ciegos y letrinas en países en desarrollo donde no se cumplen los principios de salubridad. En otras áreas, el vertido de fosas sépticas puede realizarse a lagos, estanques u otras masas de agua cerca de tomas de agua para suministros de agua de campamentos o adyacentes a playas de baño. La cloración del agua, si se realiza de forma adecuada, eliminará la amenaza de este tipo de infecciones. En Estados Unidos se observan brotes ocasionales de shigelosis transmitida por los alimentos[49] y por el agua[50].

Se ha realizado una observación epidemiológica de que, cuando se llevan a cabo mejoras de la salubridad del agua en una comunidad, la incidencia de fiebre tifoidea disminuye pero la prevalencia de disentería bacilar no varía[48]. A diferencia de la shigelosis, parece que las enfermedades causadas por *Salmonella, Vibrio cholerae*, *Campylobacter* y *E. coli* invasivo se asocian epidemiológicamente en casi todos los casos a transmisión por alimentos o agua. Es posible que con estos últimos agentes sea necesario este tipo de vehículo de transmisión, porque es necesaria una mayor cantidad de inóculo para producir la enfermedad[51].

Es posible que la transmisión por las manos sea un medio frecuente para adquirir la infección. En un centro de custodia se estudió la prevalencia de la transmisión de bacterias por las manos en personas con retraso mental[35]. Se obtuvieron cultivos simultáneos de los dedos y de las heces de 268 pacientes ingresados. Se aisló una cepa de *Shigella* de las heces de 39 personas y los dedos fueron positivos en 4 casos (el 10% de ellos con un cultivo de heces positivo). Además se encontró que los cultivos fecales eran negativos en 229 pacientes adicionales, mientras que se aisló una cepa de *Shigella* de las manos y los dedos de dos de estos pacientes con cultivos de heces negativos. Se aisló *E. coli* de los dedos del 82% de aquellos estudiados, lo que demuestra la aparición frecuente de microorganismos fecales en las manos de personas ingresadas. Estos pacientes ingresados tenían cuartos de baño y duchas adecuados y no parecían tener una mala higiene personal.

Son frecuentes los casos secundarios durante los brotes de shigelosis. Un estudio demostró que la disentería bacilar se desarrolla en el 61% de los niños menores de 1 año, una vez que se produce un caso índice en un hogar[35]. La tasa de ataque fue de alrededor del 40% para aquéllos con una edad comprendida entre 1 y 4 años y del 20% para todas las edades, una vez que se identificó el caso índice. Las tasas de ataque

secundario aumentan en las casas que tienen letrinas y disminuyen en las familias una vez que se instalan los sanitarios. Las tasas de transmisión también se correlacionan con la pobreza y el hacinamiento. Después de un caso de shigelosis sin tratamiento antimicrobiano, la excreción fecal de la cepa infectante dura generalmente de 1 a 4 semanas. El estado de portador de *Shigella* de larga duración es infrecuente[6,52]. A diferencia de los portadores de fiebre tifoidea y cólera, en los que el foco de infección puede ser la vesícula biliar o el intestino delgado, los microorganismos en el portador de disentería están confinados a un lugar colónico. En ausencia de infestación parasitaria coexistente del intestino, estos portadores responden generalmente al tratamiento antibacteriano. El número de microorganismos excretados por estas personas es generalmente inferior al que se observa en la disentería aguda y, por tanto, la infección en estos individuos es menos transmisible que la de los casos activos.

Diagnóstico

HISTORIA CLÍNICA

La disentería bacilar debería tenerse en cuenta en cualquier paciente con enfermedad diarreica aguda asociada con toxemia y síntomas sistémicos, en especial cuando la enfermedad dura más de 48 horas, si la propagación entre los miembros de la familia se produce con un intervalo de 1 a 3 días entre los casos, si hay fiebre y si se ve sangre o moco en las heces. La aparición de hiperpirexia y convulsiones en lactantes y niños con shigelosis ha llevado a algunos a la conclusión de que una neurotoxina es importante en la patogenia de la enfermedad clínica, aunque hay poca información para apoyar esta idea. En los pacientes que pueden dar una historia clínica exhaustiva, suele describirse una infección descendente del tracto intestinal. Los primeros síntomas pueden ser fiebre y calambres abdominales, seguidos por heces acuosas voluminosas durante la infección localizada en el intestino delgado, seguidos de una disminución de la fiebre y un aumento del número de heces de pequeño volumen («heces fraccionales») en los casos en los que el foco de la infección se localiza en el colon. En ese momento pueden aparecer heces mucoides sanguinolentas con tenesmo rectal. El dolor abdominal y la diarrea aparecen en casi todos los pacientes con shigelosis, la fiebre puede documentarse en alrededor de un tercio de los casos y se observa moco en las heces en la mitad de los casos y sangre macroscópica en el 40% de los casos[8].

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los hallazgos de la exploración física son inespecíficos y consisten en un grado variable de toxemia sistémica, fiebre (que puede llegar hasta 39,2 °C), sensibilidad a la palpación abdominal (sobre todo en los cuadrantes abdominales inferiores) y sonidos intestinales hiperactivos. La exploración rectal o proctoscópica suele ser dolorosa y suele encontrarse una mucosa rectal hiperémica, anómalamente friable, aumento de la secreción de moco y áreas de equimosis. Después de varios días de enfermedad se observan ulceraciones de la mucosa rectal. Puede aparecer prolapso rectal con deposiciones abundantes

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Durante la enfermedad aguda, la cepa infectante está presente en cantidades suficientemente grandes como para que los cultivos de heces sean normalmente positivos. En las últimas fases de la enfermedad, puede ser necesario cultivar en primer lugar el material en medio de enriquecimiento antes de cultivar en placa. El cultivo de la biopsia colónica o rectal no mejora la eficacia del cultivo de heces en la shigelosis[53]. La clave para establecer el diagnóstico de shigelosis es el aislamiento del microorganismo a partir de las heces diarreicas. La identificación de *Shigella* en el laboratorio ya se trató anteriormente en el epígrafe «Técnicas de aislamiento». En los centros de investigación donde está disponible, puede ser útil la microscopia directa con anticuerpos fluorescentes para detectar el microorganismo cuando está presente en pequeñas cantidades[54], pero este procedimiento no tiene una aplicación generalizada debido al gran número de serotipos que pueden ser responsables de la infección.

El recuento total de leucocitos no demuestra ningún hallazgo importante, aunque en ocasiones se observa leucopenia y leucocitosis muy marcada. Cuando se realiza un recuento leucocitario diferencial en un paciente con diarrea, una desviación a la izquierda (un aumento del número de células en banda en comparación con los neutrófilos segmentados) sugiere disentería bacilar. La única prueba de laboratorio más importante, distinta al cultivo de heces, es el examen microscópico directo del frotis fecal con tinción que mostrará la prevalencia de leucocitos polimorfonucleares[55]. Se realiza una preparación en fresco en portaobjetos añadiendo heces (moco si está presente) con una cantidad igual de colorante de azul de metileno. Después, se cubre la preparación con un cubreobjetos y se examina con el microscopio con el objetivo seco alto. De forma alternativa, la muestra puede fijarse con calor antes de teñirla con el azul de metileno diluido. La muestra puede examinarse entonces con aceite después de secarla. Esta preparación seca puede almacenarse para una revisión posterior. Normalmente se encuentran numerosas láminas de leucocitos polimorfonucleares en la diarrea por shigelosis y *E. coli* invasiva (fig. 224-2). La prevalencia de leucocitos indica una colitis difusa o una proctitis. Si la prueba leucocitaria es positiva, indica un proceso patológico, no etiológico, y los leucocitos también suelen verse en la salmonelosis, la diarrea por *Campylobacter*, la colitis por *E. coli* productora de toxina Shiga y la colitis ulcerosa idiopática.

La evaluación serológica de un paciente con disentería bacilar no suele ayudar a establecer el diagnóstico, ya que los anticuerpos humorales no se desarrollan antes del aislamiento. Los procedimientos serológicos son útiles como una herramienta epidemiológica para definir la extensión de una epidemia en una población que se sabe que está infectada por un serotipo conocido de *Shigella* (sobre todo el bacilo de Shiga). La respuesta de anticuerpos humorales se correlaciona con la gravedad de la enfermedad clínica[8].

Tratamiento y curso clínico

En algunos pacientes con disentería bacilar (en especial lactantes y pacientes adultos mayores), puede producirse una deshidratación importante por la pérdida excesiva de líquidos debida a la diarrea y a los vómitos. Las pérdidas de líquidos normalmente pueden reponerse mediante la ingestión oral, ya que la diarrea asociada con disentería bacilar no suele asociarse con gran depleción hidroelectrolítica. Si los vómitos o la toxemia extrema son una característica destacada de la enfermedad, en especial en los muy pequeños o en los ancianos, puede ser necesaria la reposición intravenosa de líquidos.

Los antibióticos son útiles en el tratamiento de la shigelosis y pueden salvar vidas en el caso de la disentería Shiga. Como la infección suele ser autolimitada y como la resistencia a los antibióticos suele desarrollarse en las poblaciones después de un uso prolongado de los fármacos, algunos creen que el tratamiento antimicrobiano debería reservarse para los pacientes gravemente enfermos[56]. Sin embargo,

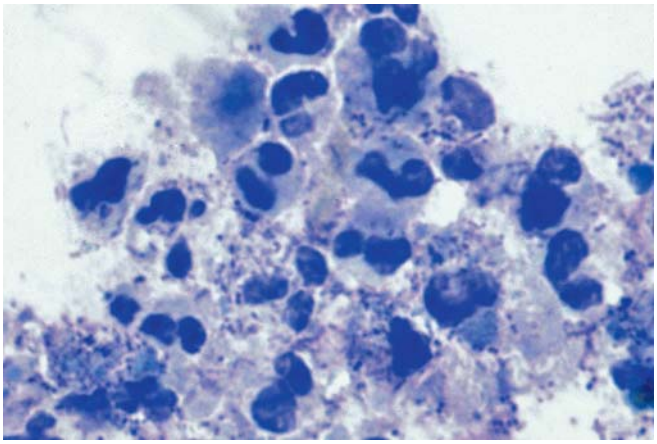


Figura 224-2 Tinción de azul de metileno de leucocitos fecales procedentes de pacientes con colitis. Esta respuesta exudativa puede verse en shigelosis, salmonelosis, infección por *Campylobacter* y colitis debida a *Escherichia coli* invasiva.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

como la infección suele transmitirse de persona a persona y la persona infectada o colonizada representa el principal reservorio de infección, por razones de salud pública debería tratarse todo paciente con un cultivo de heces positivo o con disentería bacilar conocida. El tratamiento de elección para la shigelosis cuando se desconoce la sensibilidad es una fluoroquinolona en el caso de los adultos. Los fármacos y las dosis específicos se indican en la tabla 224-2. La trimetoprima-sulfametoxazol ha sido el tratamiento de elección para esta infección entérica, pero la resistencia se ha generalizado para las cepas de *Shigella*[57-59]. La resistencia a los antibióticos es un problema creciente para los patógenos bacterianos entéricos. Se debe a una transmisión por plásmido o transposón o en la propagación epidémica, a elementos genéticos móviles mediados por el cromosoma (integrones) en la transferencia horizontal de resistencia antibacteriana[60]. Aunque suele recomendarse el tratamiento de 3 días en la shigelosis, puede administrarse una única dosis de fluoroquinolonas en las formas más leves de shigelosis[61]. En el caso de los niños, puede utilizarse una variedad de fármacos. Las cefalosporinas se han convertido en una forma común de tratamiento de la shigelosis pediátrica[62-64]. Aunque no se ha autorizado para su uso en niños, puede utilizarse de manera segura un ciclo corto de fluoroquinolonas[65]. En Bangladesh, se ha utilizado amdinocilina, un fármaco sin autorización, para la shigelosis[65]. La azitromicina se ha utilizado con éxito para el tratamiento de infección por *Shigella* resistente a múltiples fármacos en adultos[66,67] y debería ser útil en el tratamiento de la shigelosis pediátrica. El ácido nalidíxico puede ser útil en el tratamiento de la shigelosis pediátrica[68]. Aunque la mayoría de los fármacos enumerados en la tabla 224-2 para tratar la shigelosis en adultos y niños no están autorizados para su uso en esta enfermedad, el tratamiento de ciclo corto debería ser eficaz y seguro.

Los patrones de motilidad intestinal pueden ser importantes para el restablecimiento de la infección, así como para prevenir la invasión mucosa por un agente bacteriano[69]. En estos casos, la diarrea debería verse como un mecanismo protector y su inhibición por fármacos que disminuyen la motilidad puede no ser sensata. En ocasiones, se ha demostrado que el paregórico empeora la salmonelosis clínica[69] y en pacientes ocasionales, los fármacos antidiarreicos como difenoxilato empeoran la disentería bacilar y podrían desempeñar un papel en la dilatación tóxica del colon[70]. En la diarrea disentérica, los fármacos antimotilidad pueden administrarse con seguridad si también se administran fármacos antimicrobianos eficaces[71].

La enfermedad clínica, si no se trata, dura generalmente entre 1 día y 1 mes, con una media de 7 días. Aunque la mortalidad es infrecuente en la shigelosis, excepto en niños y ancianos malnutridos, la enfermedad clínica es de mayor envergadura y tiene una mayor probabilidad de conducir a hospitalización que la mayoría de las otras formas de diarrea infecciosa. Las complicaciones son infrecuentes y suelen consistir en deshidratación grave, convulsiones febriles, septicemia o neumonía por microorganismos coliformes (y con menos frecuencia la cepa infectante de *Shigella*), queratoconjuntivitis, glomerulonefritis aguda por inmunocomplejos, síndrome del intestino irritable tras la infección por *Shigella* y síndrome hemolítico urémico. En los pacientes con antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 e infección por *Shigella* del grupo B *(S. flexneri)* puede desarrollarse una artritis reactiva post-*Shigella* (síndrome de Reiter). *S. dysenteriae* 1 produce de manera característica una forma más grave de diarrea y la mortalidad asociada con la enfermedad no tratada durante las epidemias puede ascender al 20%. Las cepas bacterianas que producen toxina de Shiga (*S. dysenteriae* 1 y *E. coli* en la colitis hemorrágica) pueden producir el síndrome hemolítico urémico como complicación de la enfermedad. Ahora que el tratamiento de rehidratación oral ha reducido la incidencia de la mayoría de los casos de muerte asociada a deshidratación por diarrea, la shigelosis representa la forma más importante de enfermedad entérica mortal en áreas de gran endemicidad[72]. Una rara forma fulminante de disentería bacilar secundaria a invasión masiva del intestino delgado por las bacterias infectantes se observa en niños y es frecuente la muerte en la fase inicial de la infección (el síndrome de «Ikari»).

TABLA 224-2 Tratamiento antibacteriano para pacientes con shigelosis

Adultos		Niños	
Agente	*Dosis*	*Agente*	*Dosis*
Levofloxacino	500 mg cada día × 3 días	Ceftriaxona	50 mg/kg i.v. una vez al día (máximo, 2 g/día) × 5 días
Ciprofloxacino	500 mg dos veces al día × 3 días	Cefixima*	8 mg/kg/día como dosis diaria única o dividida cada 12 h × 5 días
		Azitromicina	10 mg/kg/día una vez al día × 3 días
Azitromicina	500 mg cada día × 3 días	Ciprofloxacino*	25 mg/kg/día divididos cada 12 h × 3-5 días

*No aprobado para su uso en niños.

Control

CONTROL MEDIOAMBIENTAL

Un suministro de agua seguro es importante para el control de la shigelosis y es probablemente el factor individual más importante en áreas con instalaciones higiénicas por debajo de la norma[73]. La cloración es otro factor importante para disminuir la incidencia de todas las infecciones bacterianas entéricas. Para el establecimiento de un sistema de suministro de agua seguro tiene una importancia crítica el nivel general de salubridad en el área y el establecimiento de un sistema de tratamiento de aguas residuales eficaz. Los insecticidas son útiles para disminuir la población vector durante las temporadas altas y puede observarse una disminución de la incidencia de shigelosis, aunque no de salmonelosis, después de su uso[36]. En otros momentos del año, puede ser útil atacar los lugares de alimentación de los insectos. La recogida de los residuos y la eliminación de los excrementos y las aguas residuales también pueden ser útiles para controlar los vectores.

En muchas áreas de los países en desarrollo, es necesario examinar las técnicas caseras de preparación y almacenamiento de los alimentos. Pueden mejorarse factores importantes como los sistemas de higiene personal y de alimentos, o puede ser necesaria la refrigeración. Un requisito previo importante en la transmisión de la mayoría de los casos de disentería bacilar es el grado de contacto y el nivel de higiene personal entre los pacientes con enfermedad y las personas sensibles. Otros factores son el lavado de manos frecuente y eficaz, la retirada voluntaria de personas con diarrea de responsabilidades como la manipulación de alimentos y la refrigeración apropiada y la cocción adecuada de alimentos posiblemente infectados. La lactancia materna es un medio importante para disminuir la incidencia de disentería bacilar en los países en desarrollo y en comunidades con prácticas higiénicas por debajo de la norma. Por tanto, debería enseñarse a las madres cómo preparar alimentos para complementar la leche materna y garantizar la seguridad de la dieta después del destete para mejorar tanto la higiene como la nutrición. Finalmente, deberían diagnosticarse adecuadamente los casos de diarrea y aislarse los pacientes, y debería iniciarse el tratamiento antimicrobiano en los casos de disentería bacilar para disminuir el reservorio de cepas virulentas. El grado de sintomatología, higiene personal y educación sobre las vías por las que pueden propagarse las bacterias entéricas son factores importantes que pueden determinar la tasa de transmisión del agente, y estos factores deberían repercutir sobre la decisión para el tratamiento antimicrobiano.

CONTROL INMUNOLÓGICO

Los estudios epidemiológicos han indicado que puede demostrarse un grado de inmunidad homóloga en aquellas personas que se han recuperado de una disentería bacilar[74-76]. Estas observaciones han apoyado la idea de que podría desarrollarse una vacuna protectora. Se demostró que las vacunas parenterales con cepas muertas no podían proteger a los animales frente a la shigelosis producida experimentalmente[77] ni proteger a los seres humanos frente a la enfermedad natural[78]. Besredka[79] sugirió que la inmunidad frente a la disentería bacilar conferida por un ataque de la enfermedad era esencialmente el resultado de sensibilización de la mucosa intestinal a los bacilos de la disentería y que los anticuerpos circulantes en el suero desempeñaban un pequeño papel, o ninguno, en la protección. Después de más de 90

años, el concepto de Besredka de inmunidad intestinal sigue conservándose como el modo primario a través del cual puede realizarse el control inmunológico. Sin embargo, no se ha caracterizado completamente la naturaleza de la respuesta inmunitaria intestinal. En la shigelosis natural, aumentan las concentraciones de IgA en las heces al igual que los anticuerpos IgA secretoria anti-*Shigella* dirigidos al lipopolisacárido homólogo[80]. Por tanto, los linfocitos, los monocitos y los granulocitos, en ausencia de complemento pero en presencia de anticuerpo, pueden realizar una función anti-*Shigella* a través de mecanismos mediados por células[81]. Formal y cols. trabajaron tanto con mutantes de *Shigella* avirulentos derivados de manera espontánea como con cepas híbridas *(Shigella-E. coli)* en monos[82].

El resultado con más éxito en el área del desarrollo de una vacuna para *Shigella* lo lograron Mel y cols., que utilizaron cepas mutantes de *Shigella* dependientes de estreptomicina como agentes de inmunización administrados por vía oral en soldados del ejército de Yugoslavia y en niños que vivían en áreas de hiperendemicidad[83]. Estos investigadores demostraron que la inmunización con una cepa bacteriana viva atenuada, administrada por vía oral en múltiples dosis (al menos 4) podría prevenir la enfermedad clínica pero no alteraría el estado de portador, con la condición de que la acidez gástrica se disminuyera previamente con bicarbonato sódico tomado justo antes de la vacuna. La protección específica de serotipo seguía a la vacunación y duraba durante al menos 6 meses y el agente inmunizante seguía siendo protector cuando se combinaba como una preparación bivalente. Los experimentos en voluntarios demostraron que la inmunidad protectora aportada por la inmunización oral se asemejaba a la que aparecía tras la recuperación de la enfermedad[84].

En el futuro, el control inmunológico puede ser posible frente a un número limitado de serotipos de shigelas cuando las tasas de ataque son particularmente altas. La investigación adicional se está dirigiendo hacia el desarrollo de una cepa inmunizante que se multiplica en el tracto intestinal, de modo que se requieren pocas dosis de administración. Puede ser posible crear una cepa de este tipo mediante hibridación intergenérica[85]. Las bacterias atenuadas pueden construirse de modo que se adapten mejor a la proliferación intestinal en el huésped y que combinen múltiples serotipos. Las mutantes avirulentas y las cepas creadas por ingeniería biológica pueden producir inmunidad anti-*Shigella*. También se están evaluando las vacunas de *Shigella* conjugadas. Es posible que la inmunidad antitoxina sea importante para la sensibilidad y que para que un agente inmunizante tenga éxito deba incluir también un componente toxoide.

BIBLIOGRAFÍA

1. Osler W. On the amebae coli in dysentery and in dysentery liver abscess. *Johns Hopkins Hosp Bull*. 1890;1:736.
2. Councilman WT, Lafleur HA. Amebic dysentery. *Johns Hopkins Hosp Rep*. 1891;2:395.
3. Shiga K. Observations on the epidemiology of dysentery in Japan. *Philippine J Sci*. 1906;1:485.
4. Flexner S. On the etiology of tropical dysentery. *Philadelphia Med J*. 1900;6:417.
5. Rogers L. Bacillary dysentery. *Dysenteries, Their Differentiation and Treatment*. London: Oxford University Press; 1913:268.
6. Davison WC. A bacteriological and clinical consideration of bacillary dysentery in adults and children. *Medicine (Baltimore)*. 1922;1:389.
7. Yang J, Nie H, Chen L, et al. Revisiting the molecular evolutionary history of *Shigella* spp. *J Mol Evol*. 2007;64:71-79.
8. DuPont H, Hornick R, Dawkins A, et al. The response of man to virulent *Shigella flexneri* 2a. *J Infect Dis*. 1969;119:396-401.
9. Sereny B. Experimental *Shigella* keratoconjunctivitis: A preliminary report. *Acta Microbiol Acad Sci Hung*. 1955;2:293-296.
10. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med*. 1983;308:681-685.
11. DuPont HL, Levine MM, Hornick RB, et al. Inoculum size in shigellosis and implications for expected mode of transmission. *J Infect Dis*. 1989;159:1126-1128.
12. Evans CAW, Gilman RH, Rabbani GH, et al. Gastric acid secretion and enteric infection in Bangladesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:681-685.
13. Gorden J, Small PLC. Acid resistance in enteric bacteria. *Infect Immun*. 1993;61:364-367.
14. Bagamboula CF, Uyttendaele M, Debevere J. Acid tolerance of *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri*. *J Appl Microbiol*. 2002;93:479-486.
15. DuPont HL, Formal SB, Hornick RB, et al. Pathogenesis of *Escherichia coli* diarrhea. *N Engl J Med*. 1971;285:1-9.
16. LaBrec E, Schneider H, Magnani T, et al. Epithelial cell penetration as an essential step in the pathogenesis of bacillary dysentery. *J Bacteriol*. 1964;88:1503-1518.
17. Sasakawa C, Kamata K, Sakai T, et al. Virulence-associated genetic regions comprising 31 kilobases of the 230-kilobase plasmid in *Shigella flexneri* 2a. *J Bacteriol*. 1988;170:2480-2484.
18. Sansonetti PJ. Rupture, invasion and inflammatory destruction of the intestinal barrier by *Shigella,* making sense of prokaryote-eukaryote cross-talk. *FEMS Microbiol Rev*. 2001;25:3-14.
19. Sansonetti PJ, Van Nhieu GT, Egile C. Rupture of the intestinal barrier and mucosal invasion by *Shigella flexneri*. *Clin Infect Dis*. 1999;28:466-475.
20. Blocker AJ, Deane JE, Veenendaal AK, et al. What's the point of the type III secretion system needle? *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:6507-6513.
21. Hueck CJ. Type III protein secretion systems in bacterial pathogens of animals and plants. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62:379-433.
22. Cheng LW, Schneewind O. Type III machines of gram-negative bacteria: Delivering the goods. *Trends Microbiol*. 2000;8:214-220.
23. Galan JE, Collmer A. Type III secretion machines: Bacterial devices for protein delivery into host cells. *Science*. 1999;284:1322-1328.
24. Tran Van Nhieu G, Bourdet-Sicard R, Dumenil G, et al. Bacterial signals and cell responses during *Shigella* entry into epithelial cells. *Cell Microbiol*. 2000;2:187-193.
25. Mavris M, Sansonetti PJ, Parsot C. Identification of the *cis*-acting site involved in activation of promoters regulated by activity of the type III secretion apparatus in *Shigella flexneri*. *J Bacteriol*. 2002;184:6751-6759.
26. Page AL, Sansonetti P, Parsot C. Spa15 of *Shigella flexneri,* a third type of chaperone in the type III secretion pathway. *Mol Microbiol*. 2002;43:1533-1542.
27. Sperandio B, Regnault B, Guo J, et al. Virulent *Shigella flexneri* subverts the host innate immune responses through manipulation of antimicrobial peptide gene expression. *J Exp Med*. 2008;205:1121-1132.
28. Stuber K, Frey J, Burnens AP, et al. Detection of type III secretion genes as a general indicator of bacterial virulence. *Mol Cell Probes*. 2003;17:25-32.
29. Keusch GT, Grady GF, Mata LJ, et al. Pathogenesis of *Shigella* diarrhea: I. Enterotoxin production by *Shigella dysenteriae* 1. *J Clin Invest*. 1972;51:1212-1218.
30. Keusch GT, Grady GF, Takeuchi A, et al. Pathogenesis of *Shigella* diarrhea: II. Enterotoxin-induced acute enteritis in the rabbit ileum. *J Infect Dis*. 1972;126:92-95.
31. O'Brien AD, Newland JW, Miller RK, et al. Shiga-like toxin-converting phages from *Escherichia coli* strains that cause hemorrhagic colitis or infantile diarrhea. *Science*. 1984;226:694-696.
32. Speelman P, Kabir I, Islam M. Distribution and spread of shigellosis: A colonic study. *J Infect Dis*. 1984;150:899-903.
33. Raqib R, Wretlind B, Anderson J, et al. Cytokine secretion in acute shigellosis is correlated to disease activity and directed more to stool than to plasma. *J Infect Dis*. 1995;171:376-384.
34. Greenberg DE, Jiang ZD, Steffen R, et al. Markers of inflammation in bacterial diarrhea among travelers, with a focus on enteroaggregative *Escherichia coli* pathogenicity. *J Infect Dis*. 2002;185:944-949.
35. Hardy A, Watt J. Studies of the acute diarrheal diseases: XVIII. Epidemiology. *Public Health Rep*. 1948;63:363-378.
36. Watt J, Lindsay D. Diarrheal disease control studies: I. Effect of fly control in a high morbidity area. *Public Health Rep*. 1948;63:1319-1333.
37. Chompook P, Todd J, Wheeler JG, et al. Risk factors for shigellosis in Thailand. *Int J Infect Dis*. 2006;10:425-433.
38. Kostrzewski J, Stypulkowska-Misiurewicz H. Changes in the epidemiology of dysentery in Poland and the situation in Europe. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1968;16:429-451.
39. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, et al. Global burden of *Shigella* infections: Implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull WHO*. 1999;77:651-666.
40. Cruickshank R. Diarrheal diseases in the United Kingdom. In: Pemberton J, editor. *Epidemiology Reports on Research and Teaching*. London: Oxford University Press; 1963:60.
41. Ingram V, Rights F, Khan H, et al. Diarrhea in children of West Pakistan: Occurrence of bacterial and parasitic agents. *Am J Trop Med Hyg*. 1966;15:743-750.
42. Pickering LK, Evans DJ Jr, Munoz O, et al. Prospective study of enteropathogens in children with diarrhea in Houston and Mexico. *J Pediatr*. 1978;93:282-388.
43. Nguyen T, Le Van P, Nguyen GK, et al. Etiology and epidemiology of diarrhea in children in Hanoi, Vietnam. *Int J Infect Dis*. 2006;10:298-308.
44. Haltalin K. Neonatal shigellosis: Report of 16 cases and review of the literature. *Am J Dis Child*. 1967;114:603-611.
45. Mata L, Urrutia J, Garcia B, et al. *Shigella* infection in breast-fed Guatemalan Indian neonates. *Am J Dis Child*. 1969;117:142-146.
46. Boyce JM, Hughes JM, Alim AR, et al. Patterns of *Shigella* infection in families in rural Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg*. 1982;31:1015-1020.
47. Tjoa WS, DuPont HL, Sullivan P, et al. Location of food consumption and travelers' diarrhea. *Am J Epidemiol*. 1977;106:61-66.
48. Felson J. *Bacillary Dysentery Colitis and Enteritis*. Philadelphia: WB Saunders; 1945.
49. Donadio J, Gangarosa E. Foodborne shigellosis. *J Infect Dis*. 1969;119:666-668.
50. Lee SH, Levy DA, Craun GF, et al. Surveillance for waterborne-disease outbreaks—United States, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(SS08):1-47.
51. DuPont H, Hornick R. Clinical approach to infectious diarrheas. *Medicine (Baltimore)*. 1973;52:265-270.
52. Levine MM, DuPont HL, Khodabandelou M, et al. Long-term shigella-carrier state. *N Engl J Med*. 1973;288:1169-1171.
53. Barbut F, Beaugerie L, Dalas N, et al. Comparative value of colonic biopsy and intraluminal fluid culture for diagnosis of bacterial acute colitis in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*. 1999;29:356-360.
54. Thomason B, Cowart G, Cherry W. Current status of immunofluorescence techniques for rapid detection of shigellae in fecal specimens. *Appl Microbiol*. 1965;13:605-613.
55. Harris J, DuPont H, Hornick R. Fecal leukocytes in diarrheal illness. *Ann Intern Med*. 1972;76:697-703.
56. Weissman J, Gangarosa E, DuPont H, et al. Changing needs in the antimicrobial therapy of shigellosis. *J Infect Dis*. 1973;127:611-613.
57. Murray BE. Resistance of *Shigella, Salmonella,* and other selected enteric pathogens to antimicrobial agents. *Rev Infect Dis*. 1986;8(Suppl):S172-S181.
58. Replogle ML, Fleming DW, Cieslak PR. Emergence of antimicrobial-resistant shigellosis in Oregon. *Clin Infect Dis*. 2000;30:515-519.
59. Flores A, Araque M, Vizcaya L. Multiresistant *Shigella* species isolated from pediatric patients with acute diarrheal disease. *Am J Med Sci*. 1998;316:379-384.
60. McIver CJ, White PA, Jones LA, et al. Epidemic strains of *Shigella sonnei* biotype g carrying integrons. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1538-1540.
61. Bennish ML, Salam MA, Khan WA, et al. Treatment of shigellosis: III. Comparison of one- or two-dose ciprofloxacin with standard 5-day therapy: A randomized, blinded trial. *Ann Intern Med*. 1992;117:727.
62. Kabir I, Butler T, Khanam A. Comparative efficacies of single intravenous doses of ceftriaxone and ampicillin for shigellosis in a placebo-controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;29:645-648.
63. Ashkenazi S, Amir J, Waisman Y, et al. A randomized, double-blind study comparing cefixime and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of childhood shigellosis. *J Pediatr*. 1993;123:817-821.
64. Varsano I, Eidlitz-Marcus T, Nussinovitch M, et al. Comparative efficacy of ceftriaxone and ampicillin for treatment of severe shigellosis in children. *J Pediatr*. 1991;118:627-632.
65. Salam MA, Dhar U, Khan WA, et al. Randomized comparison of ciprofloxacin suspension and pivmecillinam for childhood shigellosis. *Lancet*. 1998;352:522-527.
66. Khan WA, Seas C, Dhar U, et al. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin: A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126:697-703.
67. Shanks GD, Smoak BL, Aleman GM, et al. Single-dose azithromycin or three-day course of ciprofloxacin as therapy for epidemic dysentery in Kenya. *Clin Infect Dis*. 1999;29:942-943.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

68. Salam MA, Bennish ML. Therapy for shigellosis. I. Randomized, double-blind trial of nalidixic acid in childhood shigellosis. *J Pediatr*. 1988;113:901-907.
69. Sprinz H. Pathogenesis of intestinal infections. *Arch Pathol*. 1969;87:556-562.
70. DuPont H, Hornick R. Adverse effects of Lomotil therapy in shigellosis. *JAMA*. 1973;226:1525-1528.
71. Murphy GS, Bodhidatta L, Echeverria P, et al. Ciprofloxacin and loperamide in the treatment of bacillary dysentery. *Ann Intern Med*. 1993;118:582-586.
72. Butler T, Islam M, Azad AK, et al. Causes of death in diarrhoeal diseases after rehydration therapy: An autopsy study of 140 patients in Bangladesh. *Bull World Health Organ*. 1987;65: 317-323.
73. Nyerges V, Eng N. Plan for the control of gastrointestinal diseases: Environmental sanitation, epidemiology, health education and early diagnosis and treatment. In: *Control of Gastrointestinal, Diseases*. Pan-American Health Organization, Technical Discussion, Science Publication; Washington, DC: 1963,100:36.,.
74. Cruickshank R. Acquired immunity: Bacterial infections. In: Cruickshank R, editor. *Modern Trends in Immunology*. 102. Washington, DC: Butterworth; 1963:107-129.
75. DuPont H, Gangarosa E, Reller L, et al. Shigellosis in custodial institutions. *Am J Epidemiol*. 1970;92:172-179.
76. Hardy A, Watt J. The acute diarrheal diseases. *JAMA*. 1944;124:1173-1179.
77. Formal S, Maenza R, Austin S, et al. Failure of parenteral vaccines to protect monkeys against experimental shigellosis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1967;125:347-349.
78. Hardy A, DeCapito T, Halbert S. Studies of acute diarrheal diseases: XIX. Immunization in shigellosis. *Public Health Rep*. 1948;63:685-688.
79. Besredka A. On the mechanism of dysenteric infection, antidysenteric vaccination per os, and the nature of antidysenteric immunity. *Ann Inst Pasteur Paris*. 1919;33:301.
80. Winsor DK Jr, Mathewson JJ, DuPont HL. Comparison of serum and fecal antibody responses of patients with naturally acquired *Shigella sonnei* infection. *J Infect Dis*. 1988;158:1108-1112.
81. Lowell GH, MacDermott RP, Summers PL, et al. Antibody-dependent cell-mediated antibacterial activity: K lymphocytes, monocytes, and granulocytes are effective against *Shigella*. *J Immunol*. 1980;125:2778-2784.
82. Formal S, Kent T, May H, et al. Protection of monkeys against experimental shigellosis with a living attenuated oral polyvalent dysentery vaccine. *J Bacteriol*. 1966;92:17-22.
83. Mel D, Arsic B, Nikolic B, et al. Studies on vaccination against bacillary dysentery: 4. Oral immunization with live monotypic and combined vaccines. *Bull World Health Organ*. 1968;39: 375-380.
84. DuPont HL, Hornick RB, Snyder MJ, et al. Immunity in shigellosis: II. Protection induced by oral live vaccine or primary infection. *J Infect Dis*. 1972;125:12-16.
85. Baron LS, Kopecko DJ, Formal SB, et al. Introduction of *Shigella flexneri* 2a type and group antigen genes into oral typhoid vaccine strain *Salmonella typhi* Ty21A. *Infect Immun*. 1987;55:2797-2801.

225

Género *Haemophilus* (incluidos *H. influenzae* y chancroide)

TIMOTHY F. MURPHY

Haemophilus influenzae

DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO

Haemophilus influenzae es una bacteria pequeña, inmóvil, no formadora de esporas y un patógeno de los seres humanos que se encuentra principalmente en las vías respiratorias altas, descrita por primera vez por Pfeiffer en 1892. La afirmación sensacionalista de que era el microorganismo etiológico principal de la gripe epidémica demostró ser errónea; no obstante, tiene una amplia variedad de potencial patogénico. El nombre genérico *Haemophilus* («amante de la sangre») se debe a su necesidad de factores de crecimiento que pueden ser aportados por los eritrocitos. El aspecto microscópico es el de una bacteria gramnegativa pequeña (1 × 0,3 µm). Microscópicamente, los microorganismos teñidos obtenidos de muestras clínicas varían desde pequeños cocobacilos a filamentos largos. Esta variabilidad del aspecto morfológico (pleomorfismo) y la inconstante captación de las tinciones (p. ej., safranina) puede dar lugar a interpretaciones erróneas de los frotis teñidos.

El crecimiento aeróbico de *H. influenzae* requiere dos suplementos conocidos como factor X y factor V, aunque ninguno se refiere a una única sustancia. Los pigmentos que contienen hierro termoestable que suministran protoporfirinas pueden proporcionar el factor X. Los ensayos basados en porfirinas representan los métodos más fiables para identificar las especies de *Haemophilus*[1]. Como el crecimiento anaeróbico de *H. influenzae* no requiere factor X, la confusión puede surgir si se hace crecer *H. influenzae* de manera anaeróbica (p. ej., tras la inoculación por picadura en profundidad). El dinucleótido de adenina y nicotinamida, el dinucleótido fosfato de adenina y nicotinamida o el nucleósido de nicotinamida pueden suministrar el factor V termolábil, una coenzima. Aunque está presente en los eritrocitos, el factor V debe ser liberado por las células para mantener el crecimiento óptimo y, por tanto, el medio de agar sangre estándar no es un medio satisfactorio. *H. influenzae* muestra satelitismo alrededor de las colonias de *Staphylococcus aureus* hemolítico (una fuente de factor V) y esta técnica puede utilizarse para identificar *H. influenzae*. Aunque no es un requisito estricto, algunas cepas de *H. influenzae* crecen mejor en dióxido de carbono al 5-10%.

Las cepas de *H. haemolyticus* suelen confundirse a menudo como *H. influenzae* en los laboratorios de microbiología clínica y en los estudios publicados. La confusión se debe a que numerosas cepas de *H. haemolyticus* no son hemolíticas, y ésta es la única característica empleada rutinariamente para distinguir a *H. haemolyticus* de *H. influenzae* en los equipos comerciales y en los laboratorios de microbiología clínica. Ambos necesitan para crecer a los factores X y V. El análisis de 500 cepas identificadas originariamente como *H. haemolyticus* inclasificable ha demostrado que el 27% de las cepas nasofaríngeas aisladas de niños y el 40% de las cepas aisladas del esputo de los adultos eran de hecho *H. haemolyticus*[2]. *H. haemolyticus* es un comensal y parece que no desencadena enfermedad. Las cepas de ambos microorganismos pueden distinguirse entre sí mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) basada en las secuencias de ADN ribosómico 16S o por las diferencias en el gen de la superóxido dismutasa C o la proteína P6 de la membrana externa[2-4].

La viabilidad de *H. influenzae* se pierde rápidamente, de manera que las muestras clínicas deberían inocularse en los medios apropiados sin demora. Puede utilizarse un esquema de biotipificación concebido por Kilian (basado en la producción de indol, en ureasa y en la actividad de la ornitina descarboxilasa) para caracterizar los aislados individuales[5]. El biotipo III incluye a *Haemophilus aegyptius,* el «bacilo de Koch-Weeks». Un clon de las cepas del biotipo IV se asocia con infecciones neonatales y posparto.

Las colonias de *H. influenzae* pueden tener una forma granular, transparente (o ligeramente opaca), circular y en cúpula. En agar chocolate, la mayoría de las colonias alcanza un tamaño de alrededor de 0,5-0,8 mm durante las primeras 24 horas de crecimiento a 37 °C, aumentando de tamaño hasta 1,0-1,5 mm a las 48 horas. Los seis serotipos, designados con las letras a a f, se basan en los tipos de polisacárido capsular distintos desde el punto de vista antigénico. Las colonias de cepas encapsuladas son mucoides (iridiscentes cuando crecen en medios transparentes y examinados utilizando una fuente indirecta de luz) y pueden alcanzar un tamaño de 3 a 4 mm. Las cepas de tipo b capsulares son importantes patógenos invasivos en los seres humanos. Las cepas de *H. influenzae* que carecen de cápsula de polisacárido se denominan generalmente inclasificables, ya que no reaccionan con antisueros de tipificado producidos frente a cada una de las seis cápsulas. La estructura de población de *H. influenzae* de tipo b es clonal, mientras que las cepas inclasificables demuestran una diversidad genética notable. La mayoría de los aislados no encapsulados no son variantes deficientes en cápsula de clones de cápsula existentes; genéticamente, son distintos de las cepas encapsuladas de *H. influenzae*.

EPIDEMIOLOGÍA Y COLONIZACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

H. influenzae se aísla exclusivamente de los seres humanos; no se conoce otro huésped natural. Se aísla de las vías respiratorias superiores y, en raras ocasiones, del tracto genital. La propagación de un individuo a otro tiene lugar mediante gotas transmitidas por el aire o mediante contacto directo con las secreciones.

La exposición a *H. influenzae* inclasificable empieza después del nacimiento. La colonización de las vías respiratorias es un proceso dinámico con la adquisición y la eliminación frecuentes desde las vías respiratorias de nuevas cepas de *H. influenzae* inclasificable[6]. En los 2 primeros años de vida pueden apreciarse patrones de colonización variables: colonización breve con una cepa, colonización prolongada con una cepa y colonización recurrente con cepas diferentes[6-9]. Los niños que acuden a guarderías se colonizan con mucha mayor frecuencia que los niños de control[9,10]. La colonización nasofaríngea por *H. influenzae* en el primer año de vida se asocia con un aumento del riesgo de otitis media recurrente, si se compara con niños que no sufren la colonización[11]. La generalización de las vacunas polisacáridas neumocócicas ha provocado cambios en los patrones de colonización nasofaríngea. El incremento reciente en la proporción de casos de otitis media secundaria a *H. influenzae* inclasificable parece deberse a la merma en la colonización nasofaríngea por serotipos de *S. pneumoniae* inmunizable, con la «sustitución» de serotipos de *S. pneumoniae* inmunizables por serotipos neumocócicos no inmunizables, *H. influenzae* inclasificable y *Moraxella catarrhalis*[12,13].

H. influenzae inclasificable coloniza con frecuencia las vías respiratorias inferiores en el contexto de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis quística; múltiples cepas colonizan las vías respiratorias de estos pacientes simultáneamente[14-17]. La adquisición de nuevas cepas de *H. influenzae* inclasificable se asocia con un aumento del riesgo de exacerbaciones de la EPOC[2,18]. La utilización de medios selectivos mejora la tasa de aislamiento de *H. influenzae* a partir del esputo de pacientes con fibrosis quística[19].

Basándose en su unión a mucina y la adherencia a las células epiteliales, *H. influenzae* ha sido considerado durante largo tiempo un

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

patógeno extracelular. Sin embargo, varias líneas de investigación establecen ahora que *H. influenzae* tiene un nicho tanto extracelular como intracelular en las vías respiratorias de los seres humanos[20-23]. Por tanto, *H. influenzae* está presente en la luz de las vías respiratorias, unido a mucina, adherido a las células respiratorias, en el interior del intersticio de la submucosa y en el interior de las células de las vías respiratorias. Esta observación tiene implicaciones importantes para comprender la dinámica de la colonización de las vías respiratorias de los seres humanos y la respuesta inmunitaria humana a la bacteria.

Antes de la generalización de las vacunas conjugadas, las cepas de tipo b colonizaban la nasofaringe de los niños con una tasa del 2% al 4%. La tasa de colonización nasofaríngea por cepas de tipo b ha disminuido notablemente con el uso de vacunas conjugadas para prevenir las infecciones invasivas causadas por *H. influenzae* de tipo b. En la tabla 225-1 se resumen varias características de las cepas inclasificables y de tipo b.

PATOGENIA

Otitis media

La primera etapa de la patogenia de la infección es la colonización de las vías respiratorias altas. *H. influenzae* expresa una variedad de moléculas de adhesinas (tabla 225-2), cada una de las cuales con su propia especificidad por receptores del huésped[24,25]. La prevalencia y distribución de las adhesinas varía entre las cepas inclasificables[25,26]. A diferencia de las cepas de tipo b que acceden a la circulación sanguínea, las cepas inclasificables causan enfermedad mediante la invasión local de las superficies mucosas. La patogenia de la otitis media implica la extensión directa de las bacterias desde la nasofaringe hasta el oído medio a través de la trompa de Eustaquio[27]. La liberación de lipooligosacárido, lipoproteínas, fragmentos de peptidoglucano y otros antígenos induce inflamación en el huésped.

Las cepas de *H. influenzae* inclasificable muestran diferencias en su potencial patogénico. Un subgrupo de cepas que colonizan la nasofaringe son capaces de causar otitis media y tienen diferentes grupos de genes, comparados con las cepas responsables de la colonización asintomática. Por ejemplo, las cepas que ocasionan la otitis media tienen más probabilidades de presentar el gen *lic2B* de la síntesis de lipooligosacáridos y el operón de histidina que las cepas responsables de la colonización asintomática[28,29].

H. influenzae inclasificable también se ha implicado como causa de otitis media con derrame que se caracteriza por la presencia de líquido en el oído medio en ausencia de signos clínicos de otitis media aguda. Además de los cultivos positivos de algunos líquidos del oído medio, el análisis mediante la PCR revela la presencia de ADN y ARNm microbianos, lo que sugiere que *H. influenzae* está presente en una forma viable, pero que no puede cultivarse en algunos casos de otitis media con derrame[30,31].

H. influenzae en forma de biopelículas está presente en el oído medio en modelos de animales y en los oídos medios de niños con otitis media[32,33-35]. Una biopelícula es una comunidad de bacterias revestida por una matriz y unida a una superficie. Las bacterias en la biopelícula son más resistentes a los mecanismos de eliminación del huésped y son más resistentes a los antibióticos, comparadas con las bacterias del plancton[36]. Las biopelículas de *H. influenzae* inclasificables se asocian a otitis media recurrente y crónica[35].

TABLA 225-1 Comparación de determinadas características de cepas de *Haemophilus influenzae* de tipo b inclasificables

Característica	*Cepas inclasificables*	*Cepas de tipo b*
Tasa de colonización en las vías respiratorias superiores	30-80%	<1% en poblaciones vacunadas; 2-4% en poblaciones no vacunadas
Cápsula	No encapsulado	Cápsula PRP
Patogenia	Infecciones mucosas	Infecciones invasivas
Manifestaciones clínicas	Otitis media, exacerbaciones de EPOC, sinusitis	Meningitis, epiglotitis y otras infecciones invasivas en lactantes y niños
Antecedentes evolutivos	Diversidad genética	Clonal
Vacuna	No disponible; en desarrollo	Vacunas de conjugados de PRP sumamente eficaces

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

TABLA 225-2 Adhesinas de *Haemophilus influenzae*

Adhesina	*Masa molecular (kDa)*	*Observación*
Pili (fimbrias)	20-25	Agrupación génica *hifA-hifE*
Pilo tipo 4	~14	Agrupación génica *pilABCD*; mediador de la movilidad por fasciculaciones
HMW1 y HMW2	120-125	Homólogo con hemaglutinina filamentosa de *Bordetella pertussis*
Hap	155	Homólogo con proteasa IgA
Hsf	~240	Fibrillas de superficie; presente en las cepas de tipo b; homólogo de Hia
Hia	115	Hia ausente de cepas que expresan HMW1, HMW2; presente en cepas inclasificables
OMP P5	~35	Se une a mucina; también denominado fimbrina; homólogo de OMP A de *Escherichia coli*
OMP P2	36-42	Se une a mucina
Adhesina de adhesión a PE	46	Se une a fosfatidil etanolamina
Proteína E	16	Se une a la IgD del mieloma y a las células alveolares de tipo 2
Lipooligosacárido	2,5-3,3	Adhesina para las células epiteliales respiratorias

Exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Las vías respiratorias bajas de los adultos con EPOC presentan una colonización crónica por *H. influenzae* inclasificable. El curso de la EPOC se caracteriza por exacerbaciones intermitentes de la enfermedad. Varias líneas de investigación implican a *H. influenzae* como la causa bacteriana más frecuente de exacerbaciones, incluidos la toma de muestras broncoscópicas de las vías respiratorias bajas durante las exacerbaciones, el análisis de la respuesta inmunitaria a *H. influenzae* aislado de pacientes que presentan exacerbaciones, la correlación de la inflamación de las vías respiratorias con la bacteriología del esputo y el análisis molecular de los aislados obtenidos de manera prospectiva[18,37,38]. Las diferencias en el potencial patogénico entre las cepas en el contexto de la EPOC se basan en el contenido genómico[39,40]. Lo más probable es que una compleja interacción huésped-patógeno determine el resultado de la adquisición de una nueva cepa de *H. influenzae* inclasificable; los determinantes son la virulencia de la cepa, el grado de deterioro de la inmunidad innata y de la función pulmonar del huésped, la respuesta inflamatoria del huésped, la inmunidad preexistente, la percepción de los síntomas y otros factores[37].

Infecciones invasivas secundarias a Haemophilus influenzae de tipo b

La importancia de la cápsula de tipo b como un factor esencial de virulencia en la patogenia de la enfermedad invasiva se ha establecido bien mediante el uso de técnicas genéticas y un modelo de bacteriemia y meningitis en un modelo de rata lactante[41]. Los mutantes que carecen de la cápsula de fosfato de polirribitolribosa (PRP) no causan enfermedad invasiva, mientras que las cepas originales isogénicas son sumamente virulentas en el modelo de rata lactante. El polisacárido capsular de tipo b se compone de PRP. La cápsula permite al microorganismo invadir la circulación sanguínea tras la colonización de las vías respiratorias (v. más adelante).

INMUNIDAD

Haemophilus influenzae *inclasificable*

La inmunidad a la infección por *H. influenzae* inclasificable es compleja y no se comprende del todo. Una característica distintiva de las infecciones causadas por *H. influenzae* inclasificable es su tendencia a la recidiva. La respuesta inmunitaria frente a antígenos superficiales de cepas inclasificables está estrechamente implicada en la patogenia de la

infección recurrente. Los estudios en modelos animales, en adultos con EPOC y en niños con otitis media demuestran que la respuesta de anticuerpos predominante está dirigida contra determinantes específicos de la cepa[42-44]. La observación clínica de infecciones recurrentes en huéspedes inmunocompetentes (otitis media recurrente en niños y exacerbaciones recurrentes de la EPOC) sugiere que las respuestas inmunitarias específicas de las cepas dejan al huésped con susceptibilidad a padecer infecciones recurrentes por diferentes cepas de *H. influenzae*. Una variedad de determinantes asociados a la membrana y expuestos en la superficie son inmunógenos y posibles objetivos de las respuestas inmunitarias protectoras del huésped. Por ejemplo, la proteína P2 de la membrana externa, la principal proteína porina, contiene determinantes inmunodominantes específicos de la cepa sobre la superficie bacteriana. Tras la infección, los adultos con EPOC producen anticuerpos potencialmente protectores frente a determinantes de P2 específicos de la cepa. Los pacientes siguen siendo susceptibles a infecciones recurrentes por otras cepas. Además, los genes de P2 de cepas que colonizan a adultos con EPOC sufren mutaciones puntuales en las vías respiratorias humanas[45,46]. Las mutaciones dan como resultado cambios en los aminoácidos en las asas expuestas en la superficie de la molécula de P2. Se ha observado un fenómeno similar con la proteína de membrana externa P5[47]. Estas variantes tienen una ventaja selectiva y pueden evitar las respuestas del huésped y causar infección recurrente o persistente.

La presencia de anticuerpo sérico bactericida se asocia a protección frente a la otitis media causada por *H. influenzae* inclasificable[42,48]. Como *H. influenzae* inclasificable causa infección de las mucosas, la inmunidad mucosa desempeña probablemente un papel en la defensa del huésped; sin embargo, la respuesta inmunitaria de la mucosa a *H. influenzae* no se entiende del todo. Finalmente, observaciones recientes sugieren que las respuestas inmunitarias mediadas por células desempeñan un papel en la protección frente a la infección[49].

Haemophilus influenzae *de tipo b*

La protección frente a las infecciones invasivas por *H. influenzae* de tipo b está mediada por anticuerpos frente al polisacárido de PRP capsular de tipo b. Los anticuerpos séricos anti-PRP activan la actividad bactericida y opsónica mediada por el complemento in vitro y actúan como mediadores de la inmunidad protectora frente a infecciones sistémicas en seres humanos. La concentración de anticuerpo sérico adquirido a partir de la madre frente a PRP disminuye después del nacimiento y alcanza un nadir a los 18-24 meses de edad, aproximadamente, la edad a la que se detecta la incidencia máxima de la meningitis causada por *H. influenzae* de tipo b en un niño no inmunizado. La concentración de anticuerpo frente a PRP aumenta después gradualmente, aparentemente como resultado de la exposición a *H. influenzae* de tipo b o antígenos de reacción cruzada. La enfermedad sistémica es infrecuente después de los 6 años, incluso en ausencia de inmunización, debido, al menos en parte, al anticuerpo adquirido de manera natural frente a PRP.

La inmunización con vacunas que se componen de PRP conjugado a proteínas de transporte permite la protección induciendo la formación de anticuerpos frente a PRP. En la actualidad, estas vacunas se utilizan de manera generalizada y son muy eficaces para prevenir la enfermedad invasiva causada por *H. influenzae* de tipo b en lactantes y niños. Además, estas vacunas previenen la colonización de la nasofaringe; este efecto es responsable de la inmunidad de las camadas al disminuir la circulación de las cepas de tipo b.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* INCLASIFICABLE

Otitis media. *H. influenzae* inclasificable es el responsable de aproximadamente el 25-35% de todos los casos de otitis media aguda. En Estados Unidos se producen alrededor de 25 millones de episodios de otitis media cada año. Aunque ese tipo de episodios aparece a cualquier edad, son más frecuentes en niños con edades comprendidas entre 6 meses y 5 años. La presentación clínica habitual de la otitis media aguda en lactantes es fiebre e irritabilidad, mientras que los niños mayores también se quejan de dolor de oídos. El antecedente de un episodio de otitis media suele ser una infección viral previa de las vías respiratorias. El diagnóstico se realiza mediante otoscopia neumática. Para el diagnóstico etiológico preciso es necesario realizar una timpanocentesis, pero no suele realizarse de rutina.

Aunque resulta imposible determinar el microorganismo etiológico de la otitis media en un niño concreto basándose en las manifestaciones clínicas, ciertas características se asocian a la otitis media secundaria a *H. influenzae* inclasificable, comparado con *S. pneumoniae*. La otitis media secundaria a *H. influenzae* inclasificable es menos probable que genere fiebre y suele asociarse menos a otorrea que la otitis media neumocócica, lo que sugiere que el primero desencadena una forma de la enfermedad menos virulenta, si bien suele haber un solapamiento sustancial[50,51]. No obstante, las características asociadas a la otitis media por *H. influenzae* inclasificable consta de antecedentes de episodios recurrentes, fracaso terapéutico, conjuntivitis simultánea, tratamiento previo con amoxicilina, otitis media bilateral, y otitis media aguda en las 2 semanas posteriores a la finalización de un ciclo completo de cualquier antibiótico[52-55]. Desde el año 2000, la mayoría de los lactantes en Estados Unidos han sido inmunizados con la vacuna conjugada neumocócica heptavalente. Se ha producido un incremento en la proporción de otitis media aguda secundaria a *H. influenzae* inclasificable en niños en los que fracasó el tratamiento antimicrobiano inicial o con episodios recurrentes, coincidiendo con la generalización de esta vacuna[56,57].

Exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La evolución de la EPOC se caracteriza por exacerbaciones intermitentes de la enfermedad. Se calcula que alrededor de la mitad de las exacerbaciones son bacterianas, y *H. influenzae* inclasificable es la etiología bacteriana más frecuente[2,18]. Los tres signos cardinales de una exacerbación son un aumento de la producción basal de esputo, un esputo purulento (cambio del color del esputo) y disnea. La fiebre suele estar ausente o es de grado bajo, y los infiltrados no se observan en la radiografía de tórax. La tinción de Gram del esputo suele revelar abundantes cocobacilos gramnegativos.

Neumonía extrahospitalaria. *H. influenzae* inclasificable es una etiología importante de neumonía en adultos, en particular en los ancianos y aquéllos con EPOC y síndrome de inmunodeficiencia adquirida[58,59]. Las características clínicas no pueden distinguirse de las de la neumonía causada por otras bacterias e incluyen fiebre, tos y esputo purulento, normalmente de varios días de duración. La radiografía de tórax revela infiltrados que pueden estar parcheados o mostrar una distribución lobular. Un frotis del esputo con tinción de Gram muestra un predominio de cocobacilos pequeños gramnegativos.

Infecciones respiratorias agudas en niños de países en vías de desarrollo. En muchos países en los que prevalecen circunstancias socioeconómicas adversas, la neumonía aguda en lactantes secundaria a *H. influenzae* inclasificable es una causa importante de morbimortalidad[60,61]. Los estudios realizados con cuidado en varios países en desarrollo han establecido que *H. influenzae* inclasificable es responsable de una proporción significativa de las neumonías. La importancia de la infección aguda de las vías respiratorias como un problema esencial de salud global ha conducido al establecimiento de programas internacionales (p. ej., a través de la Organización Mundial de la Salud), cuya finalidad es fomentar la detección, el tratamiento adecuado y la prevención de las infecciones de las vías respiratorias.

Sinusitis. Los estudios que han utilizado cultivos de aspirados directos de los senos muestran que *H. influenzae* inclasificable es una causa común de sinusitis maxilar aguda[62,63]. Los pacientes experimentan obstrucción nasal, secreción nasal purulenta, cefalea y dolor facial. Al igual que en la otitis media, se requiere una intervención invasiva (aspiración del seno) para establecer un diagnóstico etiológico.

Sepsis neonatal y materna. La sepsis neonatal secundaria a *H. influenzae* inclasificable se ha observado con una frecuencia creciente desde la década de 1980[64]. La infección se asocia a una mortalidad global del 50% y una mortalidad del 90% en lactantes prematuros. Muchas cepas que causan sepsis neonatal son del biotipo IV y comparten varias características genotípicas y fenotípicas entre ellas. De hecho, los estudios de relaciones genéticas de estas cepas con potencial invasivo y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

otras cepas inclasificables han sugerido que las cepas invasivas del biotipo IV están íntimamente relacionadas con *H. haemolyticus*[2].

Estas mismas cepas del biotipo IV también causan sepsis posparto asociada a endometritis. *H. influenzae* inclasificable es una causa bien documentada de absceso tuboovárico o salpingitis crónica. El diagnóstico se establece mediante cultivos de la trompa obtenidos mediante laparoscopia o cultivos del líquido peritoneal mediante culdocentesis.

Bacteriemia e infecciones invasivas. Aunque las manifestaciones clínicas más frecuentes de las infecciones por *H. influenzae* inclasificable son otitis media e infecciones no bacteriémicas de las vías respiratorias en adultos, el microorganismo también causa en ocasiones bacteriemia. La mayoría de las infecciones por *H. influenzae* inclasificable en países en los que se usan vacunas de *H. influenzae* tipo b se deben a cepas inclasificables[65-67]. Los estudios basados en la población calculan una incidencia de 1,7 casos de infección invasiva causada por *H. influenzae* por cada 100.000 adultos y, en conjunto, los ancianos presentan la mayor incidencia[66,68]. La mayoría de los adultos con bacteriemia tienen enfermedades subyacentes como alcoholismo, enfermedad cardiopulmonar, infección por VIH o cáncer. Las vías respiratorias son la fuente habitual de infección cuando la bacteriemia está presente. Las cepas invasivas de *H. influenzae* inclasificable muestran diversidad genética y fenotípica[69]. Las infecciones bacteriémicas causadas por *H. influenzae* inclasificable se asocian a una mortalidad significativa.

H. influenzae inclasificable también es una causa infrecuente de una variedad de infecciones invasivas que están documentadas en forma de casos clínicos y series pequeñas. De hecho, todas las enfermedades invasivas que han sido causadas comúnmente por *H. influenzae* de tipo b están, en ocasiones, causadas por cepas inclasificables, así como los tipos a, c, d, e y f. Estas infecciones incluyen epiglotitis del adulto, empiema, artritis séptica, celulitis, osteomielitis, pericarditis, colecistitis, infección intraabdominal e infección del injerto vascular.

Conjuntivitis. *H. influenzae* inclasificable es la etiología bacteriana más frecuente de conjuntivitis en los niños[70,71]. A diferencia de la naturaleza esporádica de otras infecciones por *Haemophilus*, la conjuntivitis puede producirse en brotes, especialmente en guarderías. Las características clínicas consisten en hiperemia conjuntival y secreción purulenta. En ocasiones, *H. influenzae* inclasificable causa conjuntivitis grave que se caracteriza por secreción purulenta copiosa, edema palpebral, quemosis y queratitis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* DE TIPO B

Meningitis. La meningitis es la manifestación aguda más grave de la infección sistémica causada por *H. influenzae*. Son frecuentes los síntomas previos de infección de las vías respiratorias. Es prudente preguntar de manera específica sobre la aparición de enfermedad en los contactos (hogar, guarderías). Ninguna de las características clínicas de meningitis causada por *H. influenzae* la distingue de otras formas de meningitis purulenta. La incidencia máxima por edad varía ligeramente entre las poblaciones, en parte por el uso de la vacuna, pero actualmente esta infección se produce la mayoría de las veces en individuos con inmunización incompleta. Son infrecuentes los casos en adultos y suelen tener antecedentes de traumatismo craneoencefálico reciente o antiguo, neurocirugía previa, sinusitis paranasal, otitis o pérdida de líquido cefalorraquídeo. También es rara la meningitis por *H. influenzae* en recién nacidos, pero estos casos pueden parecerse a la infección por estreptococos del grupo B de inicio temprano. Los signos más frecuentes son fiebre y alteración de la función del sistema nervioso central, pero el niño pequeño puede presentar pocos signos específicos y la rigidez nucal suele estar ausente. Manifestaciones más obvias, como convulsiones o coma, se desarrollan con frecuencia a medida que progresa la enfermedad. Los derrames subdurales son una complicación frecuente. Debe sospecharse clínicamente en especial cuando tras 2 o 3 días de tratamiento adecuado, sigue habiendo una fontanela anterior abombada, convulsiones (en especial si son focales), hemiparesia o deterioro neurológico. En niños mayores se debe buscar edema de papila y alteración del estado mental.

Con el tratamiento adecuado, la tasa global de mortalidad de meningitis por *H. influenzae* es inferior al 5%, pero aparentemente se producen secuelas permanentes en muchos de los supervivientes.

Epiglotitis. La obstrucción respiratoria aguda causada por una celulitis de los tejidos supraglóticos es una enfermedad potencialmente mortal con un inicio fulminante característico. Es típica la inflamación de la epiglotis y de los pliegues aritenoepiglóticos, con obliteración completa de la vallécula y de los senos piriformes. Normalmente, el paciente es un niño (con edad comprendida entre 2 y 7 años), pero también se observa en adultos. El inicio suele ser brusco, y las características iniciales son dolor de garganta, fiebre y disnea que progresa rápidamente a disfagia, acúmulo de secreciones orales y exceso de saliva que sale de la boca. El niño está inquieto, ansioso y adopta una posición de sentado, con el cuello extendido y la barbilla prominente para reducir la obstrucción de las vías respiratorias. El deterioro brusco suele producirse en el plazo de unas pocas horas y acaba en muerte en ausencia de un tratamiento adecuado. Los hallazgos característicos se observan por encima de la laringe. La epiglotis está roja e inflamada y tiene un gran parecido a una cereza de color rojo brillante que obstruye la faringe en la base de la lengua. La tráquea parece normal. La laringe solamente debería explorarse en el caso en el que pueda colocarse una cánula respiratoria, ya que esta exploración puede conducir a obstrucción respiratoria mortal si se realiza de manera imprudente.

Neumonía y empiema. La verdadera frecuencia de las infecciones pulmonares primarias causadas por *H. Influenzae* de tipo b en niños es difícil de determinar con precisión. Normalmente, el paciente tiene entre 4 meses y 4 años de edad, enferma en invierno o primavera y debuta con neumonía de consolidación (a menudo con afectación pleural), que es lo suficientemente grave como para requerir hospitalización. La única característica clínica que suele distinguir la neumonía por *H. influenzae* de las neumonías bacterianas secundarias a *S. aureus* o *Streptococcus pneumoniae* es un inicio más insidioso. La aparición de disnea grave, taquicardia y datos de insuficiencia cardiovascular sugiere pericarditis, una complicación infrecuente pero importante.

Celulitis. La celulitis se observa sobre todo en niños pequeños. Las características clínicas son fiebre y un área elevada, caliente y sensible a la palpación, de coloración azul rojiza característica, la mayoría de las veces localizada en una mejilla o en la región periorbitaria. El color característico, su localización y la edad del niño deberían sugerir la causa. La afectación de partes blandas progresa rápidamente en un plazo de unas pocas horas. Algunos de estos niños tienen o desarrollan signos de otros focos sépticos (p. ej., meningitis), ya que es extremadamente frecuente que se acompañe de bacteriemia.

Bacteriemia sin enfermedad localizada. Los niños, en especial los que tienen una edad comprendida entre 6 y 36 meses, pueden adquirir bacteriemia sin pruebas de enfermedad local; *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de este síndrome. Normalmente, la fiebre, la anorexia y la letargia obligan a acudir al médico; la exploración no es diagnóstica. Este cuadro destaca más en las personas con una temperatura superior a 39 °C y un aumento del recuento de neutrófilos periféricos. Los niños con anemia falciforme o con esplenectomía previa son especialmente susceptibles. El diagnóstico y el tratamiento precoces son esenciales, ya que estos individuos pueden empeorar rápidamente y sufrir shock séptico o un foco purulento localizado.

Artritis séptica. *H. influenzae* es una causa frecuente de artritis séptica en niños menores de 2 años de edad. Normalmente, hay afectación de una única articulación de carga grande (sin osteomielitis), con reducción de la movilidad, dolor con el movimiento e inflamación. Es habitual que los hemocultivos y los cultivos del líquido articular sean positivos. Sin embargo, los signos y síntomas pueden ser más sutiles; por ejemplo, la artritis séptica es una causa importante de fiebre prolongada e irritabilidad (o antigenemia prolongada) durante el tratamiento de otras enfermedades sistémicas por *H. influenzae* (p. ej., meningitis).

La respuesta a los antibióticos sistémicos es drástica y a menudo curativa, pero es importante el seguimiento a largo plazo, ya que la disfunción articular residual se produce en un porcentaje importante de niños.

La artritis séptica por *H. influenzae* también aparece en adultos. En una revisión de 29 adultos con artritis por *H. influenzae* se observó que 14 tenían enfermedad poliarticular y 15 enfermedad monoarticular, y en 6 de ellos sólo estaba afectada la rodilla[72]. Diecinueve presentaban infección extraarticular también, con meningitis, neumonía, sinusitis y celulitis. Veintidós pacientes tenían factores predisponentes como consumo de alcohol, traumatismo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus, esplenectomía, mieloma múltiple, linfoma o hipogammaglobulinemia variable común.

DIAGNÓSTICO

Haemophilus influenzae *inclasificable*

Como *H. influenzae* inclasificable suele estar presente en las vías respiratorias altas de los seres humanos en ausencia de enfermedad clínica, es un desafío determinar el patógeno etiológico en pacientes individuales. El diagnóstico de otitis media se establece mediante otoscopia neumática. Para determinar la etiología microbiana se requieren cultivos del líquido del oído medio obtenido por timpanocentesis. Sin embargo, como la timpanocentesis es un procedimiento relativamente cruento, se inicia el tratamiento empírico con antibióticos basándose en predicciones de los patógenos probables que se sabe que son *Streptococcus pneumoniae, H. influenzae* inclasificable y *Moraxella catarrhalis* determinados por estudios que han usado cultivos de líquido del oído medio obtenido por timpanocentesis. La prudencia en la realización de la timpanocentesis en niños con otitis media recurrente o resistente al tratamiento puede estar indicada para identificar con precisión al patógeno en los casos difíciles, pero este procedimiento no se utiliza rutinariamente[73].

La causa de las exacerbaciones de EPOC y de neumonía extrahospitalaria en pacientes individuales es difícil de determinar. La presencia de *H. influenzae* inclasificable en el esputo de pacientes que presentan una exacerbación de la EPOC o neumonía sugiere el diagnóstico, pero no establece que el microorganismo sea el patógeno porque puede estar presente en las vías respiratorias en ausencia de enfermedad. *H. influenzae* inclasificable es la causa bacteriana más común de exacerbaciones de la EPOC y causa una menor proporción de casos de neumonía extrahospitalaria.

El aislamiento del microorganismo a partir de un hemocultivo establece de manera inequívoca el microorganismo como etiológico. Aunque los hemocultivos son de enorme valor cuando son positivos, la mayoría de las infecciones por *H. influenzae* inclasificable no se asocia a bacteriemia, por lo que los hemocultivos son relativamente insensibles.

Haemophilus influenzae *de tipo b*

La anamnesis y los hallazgos clínicos pueden sugerir un diagnóstico provisional de meningitis, epiglotitis, celulitis facial o artritis séptica. La confirmación requiere estudios microbiológicos. Los hemocultivos, los cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) y de otros líquidos normalmente estériles (p. ej., articular o pleural, subdural o de los espacios pericárdicos) son diagnósticos. Incluso si el tratamiento antibiótico se ha iniciado, el rendimiento es lo suficientemente alto como para recomendar que se lleven a cabo. Los cultivos de la epiglotis inflamada suelen ser positivos, pero sólo deberían llevarse a cabo cuando pueda garantizarse una vía respiratoria funcional. Cuando sea posible realizarlo, las muestras obtenidas para cultivo también deberían teñirse con tinción de Gram; en alrededor del 70% de los casos de meningitis, los frotis de LCR revelan microorganismos típicos. La detección de antígeno capsular en el suero, el LCR o la orina concentrada utilizando inmunoelectroforesis, aglutinación en látex o análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas puede ser diagnóstica y puede realizarse en hasta el 90% de los casos de meningitis demostrada por cultivo. También suele detectarse antígeno en el líquido pleural, pericárdico o articular infectado y puede facilitar el diagnóstico, ya que persiste después del tratamiento antibiótico.

TRATAMIENTO

Haemophilus influenzae *inclasificable*

Muchas infecciones causadas por *H. influenzae* inclasificable, como otitis media y exacerbaciones de la EPOC, pueden tratarse con antimicrobianos por vía oral. En términos generales, alrededor del 30% de las cepas inclasificables produce β-lactamasa, pero se observa una variabilidad geográfica notable en esta tasa. Por tanto, la ampicilina y la amoxicilina deberían utilizarse sólo si se conoce la susceptibilidad del aislado infectante. El médico que trata a los pacientes con otitis media y exacerbaciones de la EPOC elige con frecuencia un antimicrobiano de manera empírica. En este caso, el antimicrobiano debería ser activo frente a *S. pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*, así como frente a *H. influenzae*.

Los antibióticos orales que son activos frente a *H. influenzae* inclasificable (y también *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*) incluyen amoxicilina-ácido clavulánico, fluoroquinolonas, macrólidos (p. ej., azitromicina, claritromicina) y varias cefalosporinas de espectro ampliado (p. ej., cefixima, cefpodoxima, cefaclor, loracarbef, cefuroxima).

La antibioterapia parenteral está indicada en infecciones más graves. Entre los agentes activos se encuentran cefalosporinas (p.ej., ceftriaxona, cefuroxima, ceftazidima, cefotaxima), ampicilina-sulbactam, fluoroquinolonas y azitromicina.

Los pacientes con ciertas inmunodeficiencias, y en especial aquéllos con una deficiencia primaria de la síntesis de anticuerpos, tienen mayor propensión a infectarse, especialmente por *H. influenzae* inclasificable. Estos individuos pueden beneficiarse de la infusión pasiva de preparados de inmunoglobulinas por vía intramuscular o intravenosa. Esta modalidad de reposición de inmunoglobulinas disminuye la incidencia de infecciones sistémicas en estas personas y el número de episodios de infecciones respiratorias de vías altas y bajas por *H. influenzae* inclasificable.

Haemophilus influenzae *de tipo b*

Sin tratamiento, la infección causada por *H. influenzae* de tipo b puede ser rápidamente mortal. Esto es especialmente cierto para la meningitis y la epiglotitis. La pauta terapéutica más favorable consiste en cefotaxima o ceftriaxona. En los niños, la cefotaxima se administra a una dosis de 200 mg/kg/día fraccionada cada seis horas. La dosis pediátrica de ceftriaxona es de 75-100 mg/kg fraccionada en dosis cada 12 horas. Las dosis de adultos son 2 g de ceftriaxona cada 12 horas o 2 g de cefotaxima cada 4-6 horas. El tratamiento se mantiene hasta que el paciente está afebril y sin signos clínicos o de laboratorio de infección durante 3-5 días. La duración habitual del tratamiento es de 7-10 días. Los pacientes con complicaciones como endoftalmitis, endocarditis, pericarditis y osteomielitis pueden precisar de 3 a 6 semanas de tratamiento.

La administración de corticosteroides a pacientes con meningitis por *H. influenzae* de tipo b disminuye la incidencia de secuelas neurológicas (v. cap. 84 para una revisión de este tema). El supuesto mecanismo es la reducción de la inflamación que se produce por la liberación de fragmentos de la pared celular bacteriana cuando los antibióticos destruyen las bacterias. El tratamiento con dexametasona (0,6 mg/kg/día por vía intravenosa en cuatro dosis fraccionadas durante 4 días) debería administrarse a niños mayores de 2 meses de edad.

El tratamiento antibiótico es sólo una faceta del tratamiento de los niños con infección por *H. influenzae;* también debe prestarse una atención especial al tratamiento de soporte, manteniendo una oxigenación y una perfusión adecuada de los tejidos.

Quimioprofilaxis para *Haemophilus influenzae* de tipo b. En ausencia de inmunización previa, los contactos familiares menores de 4 años de edad con individuos con infección invasiva por *H. influenzae* de tipo b tienen una incidencia importante de enfermedad. La profilaxis con 20 mg/kg de rifampicina una vez al día (600 mg máximo) durante 4 días ha erradicado el estado de portador en alrededor del 95% de los portadores y ha mermado notablemente la incidencia de casos secundarios en los miembros de las familias. La rifampicina puede adquirirse en cápsulas de 150 y 300 mg. La dosis puede administrarse convenientemente a niños pequeños en compota de manzana.

Se recomienda la profilaxis con rifampicina para todos los miembros de la familia, incluidos los adultos (excepto las mujeres embarazadas), cuando se ha producido un contacto con un caso índice de *H. influenzae* de tipo b con uno de los miembros de la familia menor de 48 meses de edad y cuyo estado de inmunización con la vacuna conjugada sea

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

incompleto o se trate de un niño inmunodeprimido de cualquier edad[58]. Se define contacto como un niño que es un miembro de la familia o que ha pasado 4 o más horas cada día con el caso índice durante al menos 5 de los 7 días previos al día en el que se hospitalizó al caso índice. Basándose en la eficacia de la vacuna para *H. influenzae* de tipo b, no se recomienda la quimioprofilaxis cuando todos los contactos de la familia menores de 48 meses de edad hayan completado su serie de inmunización. Es posible que los niños que estaban inmunodeprimidos en el momento de la vacunación no hayan respondido y por ello deberían considerarse no vacunados. Para que la rifampicina sea eficaz para prevenir los casos secundarios, debería administrarse durante los 7 días posteriores al ingreso del caso índice. El caso índice también debería recibir rifampicina si se le ha tratado con pautas terapéuticas distintas de cefotaxima o ceftriaxona. La quimioprofilaxis suele administrarse justo antes del alta del hospital.

La profilaxis con rifampicina está indicada para todos los asistentes y todo el personal de una guardería o jardín de infancia cuando han aparecido dos o más casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b en un plazo de 60 días, si niños con inmunización incompleta acuden al centro. La duración y la dosis de rifampicina son las mismas que para los contactos familiares. La quimioprofilaxis no está indicada para un caso único en una guardería o jardín de infancia.

Inmunización activa frente a *Haemophilus influenzae* de tipo b. Las vacunas conjugadas para las infecciones invasivas por *H. influenzae* de tipo b en lactantes y niños son muy eficaces. Las vacunas inducen la formación de anticuerpos séricos contra la cápsula de PRP, y este anticuerpo es bactericida para el microorganismo. Se ha calculado que la concentración protectora de anticuerpo sérico contra PRP es de alrededor de 0,15 µg/ml, aunque este cálculo debe interpretarse con precaución. Un hallazgo inesperado en los estudios que valoraban el efecto de la vacunación sobre la colonización nasofaríngea fue que la vacunación reduce o elimina el estado portador de cepas de *H. influenzae* de tipo b; esto ha desempeñado un papel importante en la eficacia de la vacuna. Con la generalización de las vacunas conjugadas se ha erradicado prácticamente la enfermedad invasiva en niños menores de 5 años en Estados Unidos. Estas vacunas representan un gran éxito en la prevención de la enfermedad y en el ahorro de costes sanitarios.

Determinadas poblaciones, como los niños nativos americanos y de Alaska, muestran una tasa de infección elevada de forma persistente, incluso con una vacunación generalizada. Además, poblaciones localizadas con tasas bajas de vacunación contribuyen a la circulación continua de cepas de *H. influenzae* de tipo b, a pesar de una tasa de vacunación nacional superior al 90%. Por tanto, será importante una vigilancia continua, en especial en estas poblaciones de alto riesgo. La determinación de los serotipos de los aislados patológicos distinguirá la enfermedad secundaria a la falta de vacunación o al fracaso de la vacuna de la enfermedad invasiva causada por cepas distintas al tipo b. En los países en los que las vacunas conjugadas se han generalizado se ha observado una fuerte reducción de la incidencia de infecciones invasivas causada por *H. influenzae* de tipo b. Sin embargo, el impacto global ha destacado menos porque las vacunas se utilizan principalmente en los países desarrollados. En la actualidad, se calcula que alrededor del 2% de los casos mundiales de infecciones invasivas por *H. influenzae* de tipo b se previenen mediante las vacunas[74].

En la actualidad, están autorizadas y disponibles en Estados Unidos dos vacunas conjugadas (tabla 225-3). Todos los niños deberían inmunizarse con una vacuna conjugada empezando a los 2 meses de edad. Se recomienda una serie primaria que consiste en 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad (PRP-T) o 2 dosis administradas a los 2 y 4 meses (PRP-OMPC), en función del producto de la vacuna. Los títulos de anticuerpos disminuyen tras la administración de la serie primaria, de modo que debería administrarse una dosis de recuerdo adicional entre los 12 y 15 meses de edad. Las vacunas pueden administrarse durante las visitas, cuando se realizan las otras vacunaciones. Las reacciones adversas son pocas; las más comunes son dolor, enrojecimiento e inflamación en el lugar de inyección.

En la actualidad no hay ninguna vacuna aprobada para *H. influenzae* inclasificable. Sin embargo, en un ensayo aleatorio, prospectivo con control de placebo de una vacuna que contenía proteína D, una proteína de superficie conservada, ha demostrado una eficacia parcial en la prevención de la otitis media por *H. influenzae* inclasificable[75]. Es de prever que se logren avances adicionales en el desarrollo de vacunas para prevenir las infecciones provocadas por *H. influenzae* inclasificables.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE BIOGRUPO AEGYPTIUS

H. influenzae biogrupo aegyptius se denominaba anteriormente *H. aegyptius*. Sin embargo, estudios genéticos recientes han establecido que *H. influenzae* y *H. aegyptius* son miembros de la misma especie; por tanto, el microorganismo se denomina ahora *H. influenzae* biogrupo aegyptius.

Hace tiempo que se sabe que *H. influenzae* biogrupo aegyptius causa conjuntivitis. En 1984 se describió una enfermedad sistémica fulminante en una pequeña ciudad brasileña. Tras un episodio de conjuntivitis purulenta, los niños presentaron fiebre alta, vómitos y dolor abdominal. Tras estos síntomas aparecieron petequias, púrpura, necrosis periférica e insuficiencia vascular. Los hemocultivos fueron positivos para *H. influenzae* biogrupo aegyptius[76]. La mortalidad fue del 70%, pero informes posteriores describieron formas más leves de la enfermedad. La enfermedad se denominó fiebre purpúrica brasileña y en la actualidad se ha descrito en varias ciudades rurales brasileñas, además de dos casos en Australia. La fiebre purpúrica brasileña ha aparecido de forma esporádica y en brotes. La incidencia máxima por edad es de 1 a 4 años.

H. influenzae biogrupo aegyptius destaca porque el microorganismo ha adquirido la capacidad de causar una enfermedad invasiva, fulminante a pesar de la ausencia de cápsula, lo cual suele asociarse con infecciones invasivas. Las cepas del biogrupo aegyptius de *H. influenzae* son de origen clonal. Las cepas clonales de los casos comparten varias características, incluido un plásmido único, un tipo electroforético idéntico en la tipificación enzimática multilocus, patrones de restricción del ADN ribosómico típicos y conservación del epítopo superficial sobre la proteína P1 de membrana externa y otras[77,78]. Las cepas clonales de los casos contienen 16 elementos cromosómicos y un elemento genético móvil que son exclusivos para el grupo clonal.

La identificación de los factores de virulencia que dotan a las cepas clonales de los casos con la capacidad para causar enfermedad invasiva será importante para comprender la fiebre purpúrica brasileña. Desde una perspectiva más amplia, la caracterización de los mecanismos moleculares que son responsables del potencial invasivo en una bacteria, por lo demás no invasiva (*H. influenzae* inclasificable), tiene gran

TABLA 225-3 Vacunas conjugadas para *Haemophilus influenzae* de tipo b

Nombre específico	*Nombre comercial (fabricante)*	*Hidrato de carbono*	*Proteína transportadora*	*Proporción entre polisacárido y proteína*	*Dosis de hidrato de carbono recomendada (µg)*
PRP-T*	ActHIB (Sanofi Pasteur)	PRP nativa	Toxoide tetánico	0,33	10
PRP-OMPC‡	PedvaxHIB (Merck)	PRP nativa	OMPC†	0,05-0,10	15

*PRP-T también se comercializa como TriHIBit, la cual contiene las vacunas contra difteria, tétanos y tosferina acelular (DTaP). Como se ha mencionado una disminución de la inmunogenicidad del componente Hib cuando se utiliza en combinación, TriHIBit únicamente está aprobado para la cuarta dosis de la serie de DTaP y de Hib, no para su uso en las series primarias a los 2, 4 y 6 meses de edad.

†Complejo proteico de la membrana externa derivado de *Neisseria meningitidis* serogrupo B.

‡PRP-OMPC también se comercializa como Comvax, combinado con la vacuna de la hepatitis B (Recombivax, 5 mg) para su administración a los 2, 4, 12 y 15 meses.

importancia para comprender la patogenia de las infecciones bacterianas invasivas.

Haemophilus ducreyi

DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO

H. ducreyi es el microorganismo etiológico del chancroide, una infección caracterizada por úlcera genital y linfadenitis inguinal. *H. ducreyi* es un cocobacilo gramnegativo sumamente exigente. Su aspecto microscópico y su necesidad nutricional de hemina son importantes para la clasificación de la bacteria en el género *Haemophilus*. Sin embargo, los estudios de homología de ADN y quimiotaxonomía demuestran diferencias sustanciales entre *H. ducreyi* y otras especies de *Haemophilus*. Probablemente, *H. ducreyi* volverá a clasificarse en un futuro, pero para ello se requieren más estudios. El microorganismo es un patógeno humano estricto y no se conocen reservorios animales o medioambientales.

EPIDEMIOLOGÍA

El chancroide es una causa común de úlceras genitales en los países en desarrollo. Al igual que otras enfermedades de úlcera genital, el chancroide facilita la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta asociación entre VIH y chancroide ha generado un creciente interés por comprender la patogenia de la infección por *H. ducreyi* y por mejorar las pruebas diagnósticas de la enfermedad ulcerosa genital. Debido a la limitación de los recursos en los países en vías de desarrollo, donde la infección por *H. ducreyi* es endémica, se desconoce la prevalencia verdadera del chancroide. El desarrollo de ensayos diagnósticos basados en la PCR promete una mejor comprensión de la epidemiología de la infección. La aplicación inicial de estas pruebas indica que un número creciente de pacientes con enfermedad ulcerosa genital tiene múltiples microorganismos simultáneamente[79].

Destacan varias características epidemiológicas de la infección por *H. ducreyi*. Mientras la bacteria es una causa común de úlceras genitales en los países en desarrollo, la enfermedad aparece principalmente en brotes esporádicos en los países industrializados. La cifra anual de casos publicados en Estados Unidos ha permanecido estable desde el año 2000; hubo 33 casos en el año 2006. La transmisión es sobre todo heterosexual y, en la mayoría de los estudios, los hombres superan en número a las mujeres. Una elevada proporción de hombres infectados informan de contacto sexual con trabajadoras del sexo. Se ha determinado una fuerte asociación entre chancroide y consumo de drogas ilegales. La dinámica de transmisión del microorganismo sugiere que la enfermedad se perpetúa probablemente en las poblaciones con gran actividad sexual, como en los trabajadores del sexo[79].

PATOGENIA Y RESPUESTA INMUNITARIA

La infección se produce por una inoculación de las bacterias a través de interrupciones del epitelio durante el contacto sexual con un individuo infectado. Los estudios en un modelo de seres humanos con infección experimental por *H. ducreyi* han conducido a la identificación de genes o grupos de genes seleccionados imprescindibles para una virulencia completa[80,81]. La bacteria se sitúa junto a neutrófilos y macrófagos, pero no es fagocitada, lo que sugiere que la evasión de la destrucción fagocítica es importante en la patogenia. Las úlceras contienen predominantemente linfocitos T, con recuentos bajos de linfocitos B. Los pacientes que han tenido chancroide pueden tener infecciones repetidas, lo que indica que la infección natural no confiere inmunidad protectora; en el modelo de voluntarios humanos se ha comprobado un fenómeno similar[82].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica principal del chancroide es la ulceración genital. La lesión suele empezar como una pápula y evoluciona a úlcera. Las úlceras típicas son dolorosas, están bien circunscritas con bordes irregulares y no induradas. La base de la úlcera está cubierta por material necrótico y sangra fácilmente cuando se rasca. La inflamación de la piel circundante es escasa o nula. Aproximadamente la mitad de los pacientes con chancroide tiene linfadenopatía inguinal. A veces, los ganglios linfáticos se vuelven fluctuantes y se rompen espontáneamente.

El chancroide puede presentarse con formas atípicas. Las úlceras múltiples pueden unirse hasta formar una úlcera gigante. La ulceración puede curarse antes de que aparezca la adenopatía inguinal y la supuración, de modo que se produce la presentación de adenitis inguinal supurativa en ausencia de úlcera genital activa. Las úlceras pequeñas múltiples pueden asemejarse a la foliculitis. En el diagnóstico diferencial, las principales consideraciones consisten en sífilis primaria (chancro), herpes genital, linfogranuloma venéreo, donovanosis y condilomas planos de la sífilis secundaria. En presencia de infección por VIH, el número de úlceras en el momento de la presentación inicial puede ser mayor y la duración de la ulceración puede ser más prolongada.

DIAGNÓSTICO

Como un diagnóstico clínico de chancroide suele ser impreciso, debería buscarse la confirmación del diagnóstico por el laboratorio. La tinción de Gram de una muestra de la úlcera tomada con torunda puede revelar un predominio de cocobacilos gramnegativos, pero estos frotis son difíciles de interpretar debido a la presencia de otras bacterias. El aislamiento de *H. ducreyi* a partir de una muestra de la lesión o a partir de un aspirado de ganglios linfáticos supurativos confirma el diagnóstico. Como el crecimiento del microorganismo es difícil, se requiere el uso de medios selectivos y enriquecidos. El enfoque más prometedor para el diagnóstico de chancroide es un ensayo basado en la PCR. Este ensayo multiplex, sensible y específico, amplifica dianas de *H. Ducreyi, Treponema pallidum* y virus herpes simple tipos 1 y 2, las causas más comunes de enfermedad genital ulcerosa[83]. Cuando este ensayo se comercialice, será un método útil para establecer la etiología de las úlceras genitales.

TRATAMIENTO

La recomendación de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades es de una única dosis de 1 g de azitromicina por vía oral. Las pautas alternativas incluyen ceftriaxona (250 mg por vía intramuscular en una dosis única), ciprofloxacino (500 mg por vía oral dos veces al día durante 3 días) o eritromicina base (500 mg por vía oral tres veces al día durante 7 días). La azitromicina y la ceftriaxona tienen la ventaja de que son tratamientos de dosis única.

Las úlceras suelen mejorar desde el punto de vista sintomático a los 3 días y en la evaluación objetiva a los 7 días, tras el inicio del tratamiento. La falta de mejora debería hacer pensar en varias posibilidades, como la coinfección con otro patógeno (en especial el herpes genital o la sífilis primaria), la coexistencia de una infección por VIH que se asocia con una respuesta tardía al tratamiento del chancroide, el incumplimiento de la pauta terapéutica y, finalmente, la resistencia de la cepa de *H. ducreyi* al antimicrobiano prescrito. Se debería determinar la sensibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas de pacientes que no responden rápidamente al tratamiento.

Deberían identificarse los contactos de los pacientes con chancroide y tratarse si hubieran tenido contacto sexual con ellos durante los 10 días previos al inicio de los síntomas en el paciente, incluso en ausencia de síntomas clínicos en el contacto.

Otras especies de *Haemophilus*

DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO

Las especies de *Haemophilus* distintas a *H. influenzae* y *H. ducreyi* son causas infrecuentes de enfermedad en seres humanos. Sin embargo, debido a una concienciación creciente de la posibilidad de estas bacterias como patógenos potenciales y a las mejoras para aislar las bacterias en cultivo, se sabe que en la actualidad otras especies de *Haemophilus* causan infecciones en los seres humanos con más frecuencia que la que se creía anteriormente, en particular en el caso de la endocarditis infecciosa. Las especies de *Haemophilus* forman parte de la flora normal bacteriana de las vías respiratorias altas del ser humano. *H. parainfluenzae* es la especie predominante y representa alrededor de tres cuartas partes de la flora de *Haemophilus* de las vías respiratorias altas de los seres humanos.

Los miembros del género *Haemophilus* son cocobacilos pequeños, gramnegativos con requisitos exigentes de crecimiento. Los requisitos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 225-4 Características diferenciales de los géneros *Haemophilus* y *Aggregatibacter*

	Factor de crecimiento requerido				
Microorganismo	*X*	*V*	*Dependencia de CO_2*	*Hemólisis*	*Catalasa*
A. aphrophilus	+	−	+	−	−
A. paraphrophilus	−	+	+	−	±
H. parainfluenzae	−	+	−	−	+
H. haemolyticus	+	+	−	±	+
H. parahaemolyticus	−	+	−	+	+
H. ducreyi	+	−	±	±	−

+, presente; −, ausente.

de crecimiento se utilizan para distinguir las diferentes especies. *Haemophilus* requiere factor X (hemina), factor V (dinucleótido de adenina y nicotinamida) o ambos para el crecimiento. Los eritrocitos aportan estos factores, pero los eritrocitos deben lisarse para liberar factor V. En el laboratorio de microbiología, este requisito de crecimiento se logra haciendo crecer las especies de *Haemophilus* en agar chocolate. La tabla 225-4 muestra las características diferenciales del género *Haemophilus* y de géneros relacionados establecidas como causa de infección en seres humanos. Las especies se distinguen por sus diferentes requisitos de crecimiento de factor V o X, la activación del crecimiento por el CO_2, la expresión de catalasa y la capacidad para causar hemólisis. Las especies designadas como *A. paraphrophilus, H. parainfluenzae* y *H. parahaemolyticus* requieren factor V, pero no factor X para el crecimiento, mientras que *A. aphrophilus* y *H. haemolyticus* requieren X y V o sólo X.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El género *Haemophilus,* y en especial *H. parainfluenzae,* y dos especies desplazadas desde *Haemophilus* a *Aggregatibacter, A. aphrophilus* y *A. paraphrophilus,* cada vez se diagnostican más como causa de endocarditis infecciosa y causan hasta el 5% de los casos de endocarditis. El género *Haemophilus* se encuadra en el grupo de bacterias denominado HACEK (géneros *Haemophilus*, *Aggregatibacter* [como *A. actinomycetemcomitans*, denominado antiguamente *Actinobacillus actinomycetemcomitans*], *Cardiobacterium, Eikenella* y *Kingella*), que son bacterias de crecimiento lento que causan endocarditis. El género *Haemophilus* (y otros del grupo HACEK) debería sospecharse en pacientes con una fuerte sospecha clínica de endocarditis y hemocultivos negativos. Como son bacterias de crecimiento lento, se recomienda que los hemocultivos se incuben durante 2 semanas. Sin embargo, la ampliación del período de incubación no incrementa la recuperación comparado con los hemocultivos automatizados convencionales[84,85]. La mayoría de los pacientes con endocarditis por *Haemophilus y Aggregatibacter* presenta una enfermedad cardíaca valvular subyacente. La ecocardiografía, especialmente la ecocardiografía transesofágica, es útil para identificar las vegetaciones y caracterizar la enfermedad valvular subyacente. La evolución clínica de la endocarditis por *Haemophilus y Aggregatibacter* tiende a ser subaguda y la embolia es frecuente[86].

Otras especies de *Haemophilus* son patógenos humanos relativamente raros, probablemente debido a su bajo potencial patogénico. Se han documentado como causas infrecuentes de una variedad de infecciones sistémicas y locales de las vías respiratorias altas, como sinusitis, otitis media, conjuntivitis, absceso dental, infección de vías respiratorias bajas, peritonitis, infección de las vías biliares, absceso cerebral, osteomielitis, infecciones de las heridas y otras. La mayoría de éstas se han observado en series pequeñas y en forma de casos clínicos.

TRATAMIENTO

El tratamiento debería guiarse por la sensibilidad antimicrobiana de la cepa aislada. Las características de la sensibilidad antimicrobiana de otras especies de *Haemophilus* y de géneros relacionados son similares a las de *H. influenzae,* aunque están disponibles menos datos sobre otras especies de *H. influenzae*. Algunas cepas producen β-lactamasa y son por tanto resistentes a la ampicilina. Los fármacos que tienen generalmente una buena actividad son trimetoprima-sulfametoxazol, cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y aztreonam.

Debido a la creciente incidencia de la producción de β-lactamasa en las cepas de *Haemophilus,* el tratamiento de elección para la endocarditis por el género *Haemophilus* es ahora cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima)[87]. El tratamiento de la endocarditis de válvulas nativas debería administrarse durante 4 semanas y el tratamiento de la endocarditis en válvulas protésicas debería mantenerse durante 6 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Munson E, Pfaller M, Koontz F, et al. Comparison of porphyrin-based, growth factor-based, and biochemical-based testing methods for identification of *Haemophilus influenzae. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;**21**:196-203.
2. Murphy TF, Brauer AL, Sethi S, et al. *Haemophilus haemolyticus*: A human respiratory tract commensal to be distinguished from *Haemophilus influenzae. J Infect Dis* 2007;**195**:81-9.
3. McCrea KW, Xie J, LaCross N, et al. Relationships of nontypeable *Haemophilus influenzae* strains to hemolytic and nonhemolytic *Haemophilus haemolyticus* strains. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:406-16.
4. Fung WW, O'Dwyer CA, Sinha S, et al. Presence of copper- and zinc-containing superoxide dismutase in commensal *Haemophilus haemolyticus* isolates can be used as a marker to discriminate them from nontypeable *H. influenzae* isolates. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:4222-6.
5. Kilian M. A taxonomic study of the genus *Haemophilus*, with the proposal of a new species. *J Gen Microbiol* 1976;**93**:9-62.
6. Faden H, Duffy L, Williams A, et al. Epidemiology of nasopharyngeal colonization with nontypeable *Haemophilus influenzae* in the first 2 years of life. *J Infect Dis* 1995;**172**:132-5.
7. Watson K, Carville K, Bowman J, et al. Upper respiratory tract bacterial carriage in Aboriginal and non-Aboriginal children in a semi-arid area of Western Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:782-90.
8. Farjo RS, Foxman B, Patel MJ, et al. Diversity and sharing of *Haemophilus influenzae* strains colonizing healthy children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**:41-6.
9. Barbosa-Cesnik C, Farjo RS, Patel M, et al. Predictors for *Haemophilus influenzae* colonization, antibiotic resistance and for sharing an identical isolate among children attending 16 licensed day-care centers in Michigan. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:219-23.
10. Peerbooms PG, Engelen MN, Stokman DA, et al. Nasopharyngeal carriage of potential bacterial pathogens related to day care attendance, with special reference to the molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae. J Clin Microbiol* 2002;**40**:2832-6.
11. Faden H, Duffy L, Wasielewski R, et al. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. *J Infect Dis* 1997;**175**:1440-5.
12. Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. *Haemophilus influenzae*: A significant pathogen in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**:1142-52.
13. Revai K, McCormick DP, Patel J, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. *Pediatrics* 2006;**117**:1823-9.
14. Murphy TF, Brauer AL, Schiffmacher AT, et al. Persistent colonization by *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:266-72.
15. Murphy TF, Sethi S, Klingman KL, et al. Simultaneous respiratory tract colonization by multiple strains of nontypeable *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease: implications for antibiotic therapy. *J Infect Dis* 1999;**180**:404-9.
16. Moller LVM, Regelink AG, Grasselier H, et al. Multiple *Haemophilus influenzae* strains and strain variants coexist in the respiratory tract of patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1995;**172**:1388-92.
17. Starner TD, Zhang N, Kim G, et al. *Haemophilus influenzae* forms biofilms on airway epithelia: implications in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:213-20.
18. Sethi S, Evans N, Grant BJB, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;**347**:465-71.
19. Smith A, Baker M. Cefsulodin chocolate blood agar: a selective medium for the recovery of *Haemophilus influenzae* from the respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. *J Med Microbiol* 1997;**46**:883-5.
20. Bandi V, Apicella MA, Mason E, et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae* in the lower respiratory tract of patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:2114-9.
21. Forsgren J, Samuelson A, Ahlin A, et al. *Haemophilus influenzae* resides and multiplies intracellularly in human adenoid tissue as demonstrated by in situ hybridization and bacterial viability assay. *Infect Immun* 1994;**62**:673-9.

22. Swords WE, Buscher BA, Ver Steeg IK, et al. Non-typeable *Haemophilus influenzae* adhere to and invade human bronchial epithelial cells via an interaction of lipooligosaccharide with the PAF receptor. *Mol Microbiol* 2000;**37**:13-27.
23. Ketterer MR, Shao JQ, Hornick DB, et al. Infection of primary human bronchial epithelial cells by *Haemophilus influenzae*: macropinocytosis as a mechanism of airway epithelial cell entry. *Infect Immun* 1999;**67**:4161-70.
24. St Geme JW III. Molecular and cellular determinants of nontypeable *Haemophilus influenzae* adherence and invasion. *Cell Microbiol* 2002;**4**:191-200.
25. St Geme JW III, Kumar VV, Cutter D, et al. Prevalence and distribution of the *hmw* and *hia* genes and the HMW and Hia adhesins among genetically diverse strains of nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 1998;**66**:364-8.
26. Krasan GP, Cutter D, Block SL, et al. Adhesin expression in matched nasopharyngeal and middle ear isolates of nontypeable *Haemophilus influenzae* from children with acute otitis media. *Infect Immun* 1999;**67**:449-54.
27. Murphy TF, Bernstein JM, Dryja DD, et al. Outer membrane protein and lipooligosaccharide analysis of paired nasopharyngeal and middle ear isolates in otitis media due to nontypable *Haemophilus influenzae*: pathogenetic and epidemiological observations. *J Infect Dis* 1987;**156**:723-31.
28. Pettigrew MM, Foxman B, Marrs CF, et al. Identification of the lipooligosaccharide biosynthesis gene *lic2*B as a putative virulence factor in strains of nontypeable *Haemophilus influenzae* that cause otitis media. *Infect Immun* 2002;**70**:3551-6.
29. Xie J, Juliao PC, Gilsdorf JR, et al. Identification of new genetic regions more prevalent in nontypeable *Haemophilus influenzae* otitis media strains than in throat strains. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:4316-25.
30. Post JC, Preston RA, Aul JJ, et al. Molecular analysis of bacterial pathogens in otitis media with effusion. *JAMA* 1995;**273**:1598-604.
31. Hendolin PH, Paulin L, Ylikoski J. Clinically applicable multiplex PCR for four middle ear pathogens. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:125-32.
32. Ehrlich GD, Veeh R, Wang X, et al. Mucosal biofilm formation on middle-ear mucosa in the chinchilla model of otitis media. *JAMA* 2002;**287**:1710-5.
33. Hong W, Mason K, Jurcisek J, et al. Phosphorylcholine decreases early inflammation and promotes the establishment of stable biofilm communities of nontypeable *Haemophilus influenzae* strain 86-028NP in a chinchilla model of otitis media. *Infect Immun* 2007;**75**:958-65.
34. Jurcisek J, Greiner L, Watanabe H, et al. Role of sialic acid and complex carbohydrate biosynthesis in biofilm formation by nontypeable *Haemophilus influenzae* in the chinchilla middle ear. *Infect Immun* 2005;**73**:3210-8.
35. Hall-Stoodley L, Hu FZ, Gieseke A, et al. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA* 2006;**296**:202-11.
36. Slinger R, Chan F, Ferris W, et al. Multiple combination antibiotic susceptibility testing of nontypeable *Haemophilus influenzae* biofilms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;**56**:247-53.
37. Sethi S, Murphy TF. Infection in the course and pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;**359**:2355-65.
38. Sethi S, Wrona C, Eschberger K, et al. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:491-7.
39. Fernaays MM, Lesse AJ, Sethi S, et al. Differential genome contents of nontypeable *Haemophilus influenzae* strains from adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Infect Immun* 2006;**74**:3366-74.
40. Fernaays MM, Lesse AJ, Cai X, et al. Characterization of *igaB*, a second immunoglobulin A1 protease gene in nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 2006;**74**:5860-70.
41. Moxon ER, Deich RA, Connelly C. Cloning of chromosomal DNA from *Haemophilus influenzae*. *J Clin Invest* 1984;**73**:298-306.
42. Faden H, Bernstein J, Brodsky L, et al. Otitis media in children. I. The systemic immune response to nontypable *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 1989;**160**:999-1004.
43. Troelstra A, Vogel L, Van Alphen L, et al. Opsonic antibodies to outer membrane protein P2 of nonencapsulated *Haemophilus influenzae* are strain specific. *Infect Immun* 1994;**62**:779-84.
44. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, et al. Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:448-53.
45. Duim B, Vogel L, Puijk W, et al. Fine mapping of outer membrane protein P2 antigenic sites which vary during persistent infection by *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 1996;**64**:4673-9.
46. Duim B, van Alphen L, Eijk P, et al. Antigenic drift of nonencapsulated *Haemophilus influenzae* major outer membrane protein P2 in patients with chronic bronchitis is caused by point mutations. *Mol Microbiol* 1994;**11**:1181-9.
47. Duim B, Bowler LD, Eijk PP, et al. Molecular variation in the major outer membrane protein P5 gene of nonencapsulated *Haemophilus influenzae* during chronic infections. *Infect Immun* 1997;**65**:1351-6.
48. Shurin PA, Pelton SI, Tazer IB, et al. Bactericidal antibody and susceptibility to otitis media caused by nontypeable strains of *Haemophilus influenzae*. *J Pediatr* 1980;**97**:364-9.
49. Abe Y, Murphy TF, Sethi S, et al. Lymphocyte proliferative response to P6 of *Haemophilus influenzae* is associated with relative protection from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:967-71.
50. Rodriguez WJ, Schwartz RH. *Streptococcus pneumoniae* causes otitis media with higher fever and more redness of tympanic membranes than *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;**18**:942-4.
51. Leibovitz E, Satran R, Piglansky L, et al. Can acute otitis media caused by *Haemophilus influenzae* be distinguished from that caused by *Streptococcus pneumoniae*? *Pediatr Infect Dis J* 2003;**22**:509-15.
52. Kilpi T, Herva E, Kaijalainen T, et al. Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. *Pediatr Infect Dis J* 2001;**20**:654-62.
53. Leibovitz E, Asher E, Piglansky L, et al. Is bilateral acute otitis media clinically different than unilateral acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:589-92.
54. McCormick DP, Chandler SM, Chonmaitree T. Laterality of acute otitis media: Different clinical and microbiologic characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:583-8.
55. Murphy TF, Faden H, Bakaletz LO, et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae* as a pathogen in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;**28**:43-8.
56. Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**:824-8.
57. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, et al. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**:829-33.
58. Polsky B, Gold JWM, Whimbey E, et al. Bacterial pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;**104**:38-41.
59. Rello J, Bodi M, Mariscal D, et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;**123**:174-80.
60. Weinberg GA, Ghafoor A, Ishaq Z, et al. Clonal analysis of *Haemophilus influenzae* isolated from children from Pakistan with lower respiratory tract infections. *J Infect Dis* 1989;**160**:634-43.
61. Klein JO. Role of nontypeable *Haemophilus influenzae* in pediatric respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1997;**16**:S5-8.
62. Finegold SM, Flynn MJ, Rose FV, et al. Bacteriologic findings associated with chronic bacterial maxillary sinusitis in adults. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:428-33.
63. Talbot GH, Kennedy DW, Scheld WM, et al. Rigid nasal endoscopy versus sinus puncture and aspiration for microbiologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1668-75.
64. Quentin R, Goudeau A, Wallace RJ Jr, et al. Urogenital, maternal and neonatal isolates of *Haemophilus influenzae*: Identification of unusually virulent serologically non-typeable clone families and evidence for a new *Haemophilus* species. *J Gen Microbiol* 1990;**136**:1203-9.
65. Campos J, Hernando M, Roman F, et al. Analysis of invasive *Haemophilus influenzae* infections after extensive vaccination against *H. influenzae* type b. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:524-9.
66. Dworkin MS, Park L, Borchardt SM. The changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease, especially in persons > or = 65 years old. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:810-6.
67. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, et al. Non-type b *Haemophilus influenzae* disease: Clinical and epidemiologic characteristics in the *Haemophilus influenzae* type b vaccine era. *Pediatr Infect Dis J* 2001;**20**:300-5.
68. Farley MM, Stephens DS, Brachman PS Jr, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. *Ann Intern Med* 1992;**116**:806-12.
69. Erwin AL, Nelson KL, Mhlanga-Mutangadura T, et al. Characterization of genetic and phenotypic diversity of invasive nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 2005;**73**:5853-63.
70. Patel PB, Diaz MC, Bennett JE, et al. Clinical features of bacterial conjunctivitis in children. *Acad Emerg Med* 2007;**14**:1-5.
71. Buznach N, Dagan R, Greenberg D. Clinical and bacterial characteristics of acute bacterial conjunctivitis in children in the antibiotic resistance era. *Pediatr Infect Dis J* 2005;**24**:823-8.
72. Borenstein DG, Simon GL. *Hemophilus influenzae* septic arthritis in adults. A report of four cases and a review of the literature. *Medicine* 1986;**65**:191-201.
73. Pelton SI. Acute otitis media in an era of increasing antimicrobial resistance and universal administration of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2002;**21**:599-604.
74. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000;**13**:302-17.
75. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006;**367**:740-8.
76. Brazilian Purpuric Fever Study Group. Brazilian purpuric fever: Epidemic purpura fulminans associated with antecedent purulent conjunctivitis. *Lancet* 1987;**2**:757-61.
77. Brenner DJ, Mayer LW, Carlone GM, et al. Biochemical, genetic, and epidemiologic characterization of *Haemophilus influenzae* biogroup aegyptius (*Haemophilus aegyptius*) strains associated with Brazilian purpuric fever. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:1524-34.
78. Lesse AJ, Gheesling LL, Bittner WE, et al. Stable, conserved outer membrane epitope of strains of *Haemophilus influenzae* biogroup aegyptius associated with Brazilian purpuric fever. *Infect Immun* 1992;**60**:1351-7.
79. Bong CT, Bauer ME, Spinola SM. *Haemophilus ducreyi*: Clinical features, epidemiology, and prospects for disease control. *Microbes Infect* 2002;**4**:1141-8.
80. Spinola SM, Bauer ME, Munson RS Jr. Immunopathogenesis of *Haemophilus ducreyi* infection (chancroid). *Infect Immun* 2002;**70**:1667-76.
81. Bauer ME, Fortney KR, Harrison A, et al. Identification of *Haemophilus ducreyi* genes expressed during human infection. *Microbiology* 2008;**154**:1152-60.
82. Humphreys TL, Li L, Li X, et al. Dysregulated immune profiles for skin and dendritic cells are associated with increased host susceptibility to *Haemophilus ducreyi* infection in human volunteers. *Infect Immun* 2007;**75**:5686-97.
83. Orle KA, Gates CA, Martin DH, et al. Simultaneous PCR detection of *Haemophilus ducreyi, Treponema pallidum*, and herpes simplex virus types 1 and 2 from genital ulcers. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:49-54.
84. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:1677-80.
85. Petti CA, Bhally HS, Weinstein MP, et al. Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella*, and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:257-9.
86. Darras-Joly C, Lortholary O, Mainardi JL, et al. *Haemophilus* endocarditis: report of 42 cases in adults and review. *Haemophilus* Endocarditis Study Group. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:1087-94.
87. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995;**274**:1706-13.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

226 Género *Brucella*

EDWARD J. YOUNG

La brucelosis es una enfermedad de los animales (una zoonosis) que en ciertas circunstancias puede ser transmitida al ser humano[1]. Aunque se observa en todo el mundo, la brucelosis es más frecuente en los países que carecen de sistemas de salud pública eficaces y de programas de salud animal[2,3]. En Estados Unidos y en otros países desarrollados, la brucelosis en los animales domésticos ha sido controlada o eliminada casi en su totalidad. En consecuencia, la incidencia de brucelosis humana es baja, con menos de 200 casos comunicados anualmente a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Dado que fue una de las primeras bacterias utilizadas como arma, *Brucella* sigue siendo un agente potencial de bioterrorismo[4,5], y todos los casos confirmados deberían ser sometidos a una evaluación epidemiológica[6].

Aspectos históricos

La brucelosis ha existido posiblemente desde que el hombre domesticó a los primeros animales; sin embargo, las primeras noticias fidedignas respecto a esta enfermedad se refieren al personal militar británico y a su presencia en la isla de Malta[7]. En 1861, Marston diferenció por primera vez la brucelosis de otros cuadros clínicos febriles y 25 años después Bruce aisló por primera vez *Brucella melitensis* en pacientes con la denominada fiebre de Malta[8]. Entre 1904 y 1907, la Mediterranean Fever Commission estudió la enfermedad en Malta y llegó a la conclusión de que las cabras nativas eran el reservorio y que la leche cruda de cabra era el vehículo de la transmisión de los animales al ser humano[9]. En 1895, Bang identificó en Dinamarca *Brucella abortus* como causa del aborto contagioso en el ganado vacuno, mientras que en 1914 Traum aisló en Estados Unidos *Brucella suis* a partir de cerdas que habían experimentado aborto. Sin embargo, no fue hasta la década de 1920 cuando Alice Evans y otros investigadores reconocieron la relación existente entre estos microorganismos aparentemente dispares y todos ellos fueron incluidos en un género cuya denominación reconoció las aportaciones de Bruce[10]. En la década de 1950 fueron añadidos a este género *Brucella ovis* procedente de las ovejas y *Brucella neotomae* procedente de las ratas de los bosques del desierto, pero no se ha demostrado que estos microorganismos causen enfermedad en el ser humano. En 1966 se aisló *Brucella canis* a partir de perros de raza, pero también ésta es una infección infrecuente en el ser humano[11]. Desde 1994 han sido aislados nuevos miembros de este género a partir de diversos mamíferos marinos. Se han propuesto las denominaciones de *Brucella pinnipediae* y *Brucella ceteceae* para las cepas aisladas en focas y cetáceos (ballenas y delfines), respectivamente. Aún no se ha determinado el papel que pueden desempeñar estos microorganismos como fuente de infección en el ser humano[12].

El patógeno

Los microorganismos del género *Brucella* son cocobacilos pequeños, gramnegativos, no encapsulados y no esporulados. Crecen en condiciones aerobias, aunque algunos de ellos requieren CO_2 suplementario para su crecimiento primario. Todas las cepas son positivas para catalasa, pero las actividades de oxidasa y ureasa, así como la producción de H_2S, son variables. Las especies nomen (con sustitución de su denominación anterior por otra más reciente) principales y sus biovariantes se diferencian en función de los resultados obtenidos en las pruebas metabólicas, en las pruebas de crecimiento en medios que contienen colorantes y en las pruebas de la lisis por bacteriófagos específicos[13].

En función de las secuencias del ARN ribosómico (ARNr), el género *Brucella* se clasifica en el grupo α-2 de las proteobacterias que muestran una relación filogenética estrecha con el género *Bartonella*, y los patógenos vegetales como *Agrobacterium tumefaciens* y *Sinorhizobium meliloti*[14]. El género se clasifica en seis especies nomen principales en función de las preferencias del huésped natural y de las características de cultivo, metabólicas y antigénicas[15]. No obstante, las técnicas de hibridación ARN-ADN han demostrado un grado notable (>90%) de homología entre las distintas cepas, lo que indica que es un género monoespecífico con subespecies que corresponden a linajes evolutivos adaptados a huéspedes concretos[16]. El genoma de *Brucella* contiene dos cromosomas circulares de aproximadamente 2,1 y 1,5 Mb, excepto *B. suis* biovariante 3, que muestra un cromosoma único de 3,31 Mb[16-18]. El antígeno principal de la pared celular es S-LPS, que contiene los antígenos A y M descritos inicialmente por Wilson y Miles. La cadena lateral O está constituida por aproximadamente 100 residuos de 4-formamida-4,6-didesoximanosa con enlaces $\alpha_{1,2}$ en las cepas A dominantes, pero con un quinto residuo con un enlace $\alpha_{1,3}$ en las cepas M dominantes[19]. También se han caracterizado numerosas proteínas de las membranas externa e interna, citoplásmicas y periplásmicas, algunas de las cuales parecen desempeñar una función en la virulencia y en la supervivencia intracelular[20,21].

Epidemiología

La brucelosis se observa en los animales de todo el mundo, pero muestra una prevalencia mayor en la cuenca mediterránea, la península Arábiga, el subcontinente indio y diversas partes de Asia Central, África, México y América Central y del Sur[3,22]. *B. melitensis* es la causa más frecuente de brucelosis humana en todo el mundo. Los reservorios habituales son las cabras y las ovejas, pero en algunas áreas los camellos tienen importancia a nivel local. En las zonas en las que coexisten con cabras o en las que son alimentadas con despojos de ovejas, las vacas pueden presentar infección por *B. melitensis* y se convierten en una fuente de enfermedad para el ser humano[23]. *B. abortus* se observa principalmente en el ganado vacuno, aunque otros bóvidos como el bisonte, el búfalo, el camello y el yak desempeñan un papel importante en algunas áreas. *B. suis* biovariantes 1-3 se observa en cerdos domésticos y salvajes y representa una causa de brucelosis relacionada con los mataderos[24]. En Croacia se ha demostrado que los jabalíes son portadores de *B. suis* biovariante 2[25], mientras que en el sur de Estados Unidos aproximadamente el 20% de los cerdos salvajes presenta positividad para *B. suis* y ha sido causa de infección en cazadores[26]. *B. canis* está ampliamente diseminado en los perros de muchos países, pero es una causa infrecuente de infección humana[27].

Las vías de transmisión de los animales al ser humano son las siguientes: 1) contacto directo con animales infectados o con sus secreciones a través de cortes o abrasiones en la piel o la conjuntiva; 2) inhalación de aerosoles contaminados, y 3) consumo de productos lácteos no pasteurizados. En consecuencia, la brucelosis representa un riesgo de enfermedad laboral en granjeros, veterinarios, trabajadores de mataderos y personal del laboratorio[28]. Los productos cárnicos no suelen ser fuente de infección debido a que generalmente no se consumen crudos y a que el número de microorganismos en el tejido muscular esquelético es bajo. En las áreas en las que es una práctica tradicional el consumo de la sangre o del hígado crudo de los animales es posible la infección transmitida por alimentos distintos de los productos lácteos[29]. La transmisión de la brucelosis de persona a persona es infrecuente; sin embargo, se han publicado algunos pocos casos en los que se sospechó la transmisión sexual[30]. Por otra parte, las transfusiones de sangre y el trasplante de médula ósea[31] han sido origen de casos de brucelosis, lo que subraya la necesidad de la detección de los anticuerpos frente a *Brucella*, especialmente en las áreas endémicas. A pesar de que las personas con VIH muestran riesgo de colonización por diversos agentes zoonósicos, el número de casos de brucelosis ha sido muy escaso[32]. La brucelosis no es infrecuente en los niños,

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

especialmente en las áreas en las que *B. melitensis* es endémica y en las que los animales y los niños comparten un mismo espacio vital[33,34]. No es infrecuente observar más de un caso de brucelosis en un grupo familiar, lo que justifica la evaluación de los contactos de los casos índice[35].

A pesar de que la brucelosis fue en épocas anteriores una enfermedad frecuente en Estados Unidos, la erradicación de la brucelosis bovina redujo la incidencia de la infección humana hasta menos de 0,5 casos por cada 100.000 personas de la población general (fig. 226-1). La epidemiología de la brucelosis en Texas y California ha hecho que la brucelosis pase de ser una enfermedad relacionada con la exposición al ganado vacuno a constituir un problema relacionado con el consumo de productos de leche de cabra no pasteurizados importados de México[36]. En la frontera con México la brucelosis presenta una prevalencia ocho veces superior a la que se observa en otras áreas de Estados Unidos[37].

Patogenia

La infección por cualquiera de las especies nomen de *Brucella*, incluyendo las especies naturales y las cepas atenuadas utilizadas en las vacunas, puede inducir una enfermedad grave en el ser humano. El estado nutricional e inmunitario del huésped, así como el tamaño del inóculo infeccioso y posiblemente la vía de transmisión, pueden ser elementos determinantes de la enfermedad. Por ejemplo, el bajo pH del jugo gástrico parece ser más eficaz para prevenir la infección oral por *B. abortus* que por *B. melitensis*[38], al tiempo que los antiácidos han sido implicados en las infecciones alimentarias[39].

Los microorganismos del género *Brucella* son patógenos intracelulares facultativos que pueden sobrevivir y multiplicarse en el interior de las células fagocitarias del huésped. Los mecanismos a través de los cuales estos microorganismos evitan la destrucción intracelular por parte de los fagocitos no han sido definidos con detalle, pero parecen estar en relación con la inhibición de las funciones bactericidas, tales como la fusión fagolisosómica, la desgranulación de los neutrófilos y el estallido oxidativo[40]. En el interior de los macrófagos y los monocitos, estos microorganismos se localizan en los órganos del sistema reticuloendotelial, como los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo y la médula ósea. Su adaptación al ambiente intracelular requiere la presencia de genes de virulencia, especialmente del operón *virB* que codifica un sistema de secreción de tipo IV[41]. Este sistema es necesario para que los microorganismos del género *Brucella* localizados en el interior de vacuolas rodeadas por membrana consigan nutrientes con los cuales se puedan replicar en los orgánulos procedentes del retículo endoplásmico[42]. La eliminación eventual de los microorganismos virulentos depende de la activación de los macrófagos con desarrollo de la inmunidad celular de tipo 1. Las citocinas principales implicadas en la actividad de los macrófagos frente a *Brucella* son el factor de necrosis tumoral α, el factor de necrosis tumoral γ, la interleucina 1 y la interleucina 12[43].

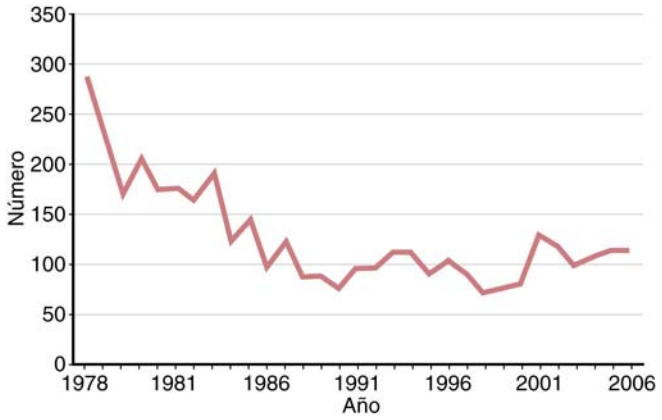


Figura 226-1 **Brucelosis.** Número de casos comunicados anualmente en Estados Unidos, entre 1976 y 2000. La incidencia de la brucelosis se ha mantenido estable a lo largo de los últimos años como reflejo de un riesgo creciente de infección por *Brucella melitensis* y *Brucella abortus* a través de la exposición a productos lácteos no pasteurizados en los países con brucelosis endémica en ovejas, cabras y vacas, y de infección por *Brucella suis* a través del contacto con cerdos salvajes en Estados Unidos. (*De CDC. Summary of notifiable diseases—United States, 2006.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. *2008;55:1-94.*)

Inmunidad del huésped

Se ha observado resistencia natural frente a la infección por *Brucella* en el cerdo, la vaca y el búfalo de agua[44]. El gen *Nramp1* (proteína de los macrófagos asociada a resistencia natural 1), reconocido inicialmente en el ratón y denominado más adelante *Slc11a1* (miembro 11 de la familia portadora de solutos 1), parece desempeñar una función importante en la inmunidad innata al impedir el crecimiento bacteriano en los macrófagos durante las fases iniciales de la infección. Este gen también influye en la inmunología adaptativa a través de sus efectos pleótropos y de estabilización de ciertos ARN mensajeros (ARNm) de las citocinas[45]. La respuesta inmunitaria adquirida en la brucelosis se caracteriza por la aparición de anticuerpos de tipo inmunoglobulina M durante la primera semana de la infección, seguida de un cambio hacia la síntesis de inmunoglobulina G a partir de la segunda semana[46]. Tras la recuperación, los títulos de los anticuerpos disminuyen lentamente y ya no son detectables al cabo de 2-3 años. La elevación persistente de los anticuerpos de tipo inmunoglobulina G es un indicador pronóstico respecto a la infección crónica o a la recidiva[47,48].

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la brucelosis son inespecíficos (p. ej., fiebre, sudoración profusa, malestar, anorexia, cefalea, lumbalgia). El inicio de la infección puede ser lento o agudo, y tiene lugar generalmente a las 2-4 semanas de la inoculación. En los pacientes no tratados durante largos períodos de tiempo es aparente un patrón de fiebre ondulante, lo que ha dado lugar a que la brucelosis también se denomine fiebre ondulante. Algunos pacientes señalan presentar un sudor de mal olor y un regusto peculiar en la boca. La depresión es frecuente y a menudo de carácter desproporcionado respecto a la intensidad de los demás síntomas. En comparación con la abundancia de síntomas somáticos, las alteraciones detectadas en la exploración física pueden ser escasas. Se observan linfadenopatía leve en el 10-20% de los pacientes y esplenomegalia o hepatomegalia en el 20-30% de los casos[49]. La brucelosis es una infección sistémica en la que puede estar afectado cualquier órgano o sistema del cuerpo. Los intentos de clasificar la enfermedad en aguda, subaguda y crónica en función de la duración o la intensidad de los síntomas son puramente arbitrarios. En los casos en los que predomina la afectación de un órgano concreto, la enfermedad se suele denominar focal o localizada; sin embargo, la evidencia convincente respecto a que estas complicaciones representan necesariamente un subgrupo específico de pacientes es escasa.

La recurrencia de los síntomas tras el tratamiento puede asociarse o no a la recidiva de la enfermedad[50]. La recidiva bacteriológica tiene lugar generalmente a los 3-6 meses de la interrupción del tratamiento y en la mayor parte de los casos no se debe a resistencia antibiótica[51]. La brucelosis crónica suele estar causada por la presencia de focos persistentes de infección en tejidos como el hueso, el bazo, el hígado y otros órganos[52]. En la brucelosis crónica, los síntomas pueden recidivar a lo largo de períodos prolongados de tiempo y se asocian a signos objetivos de infección, especialmente fiebre. Un hallazgo de laboratorio importante es la presencia de títulos elevados de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G[53]. Por el contrario, algunos pacientes experimentan un retraso en la convalecencia, con sintomatología inespecífica persistente pero sin signos objetivos de enfermedad y sin incremento en los títulos de anticuerpos. La causa de esta forma de evolución es desconocida, pero algunos expertos consideran que puede representar una psiconeurosis preexistente exacerbada por la infección[54].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Complicaciones

TRACTO GASTROINTESTINAL

Se observan síntomas relacionados con el tracto gastrointestinal en hasta el 70% de los pacientes con brucelosis; entre estos síntomas están la anorexia, las náuseas y vómitos, el dolor, la diarrea y el estreñimiento. Las lesiones histopatológicas son la hiperemia de la mucosa intestinal y la inflamación de las placas de Peyer. Se ha documentado radiológicamente y desde el punto de vista histopatológico una ileítis aguda en pacientes infectados por *B. melitensis*[55].

También se han publicado casos infrecuentes de pancreatitis[56].

SISTEMA HEPATOBILIAR

La afectación hepática es frecuente en la brucelosis, aunque las concentraciones de las transaminasas pueden ser normales o pueden estar tan sólo ligeramente elevadas. Los hallazgos histológicos son a menudo poco aparentes y pueden ser pasados por alto por completo. El espectro de la patología hepática es muy variable, en función parcialmente del agente etiológico implicado. La infección por *B. abortus* se caracteriza por la aparición de granulomas indistinguibles de los de la sarcoidosis[57]. Por el contrario, la infección por *B. melitensis* cursa con lesiones que van desde los agregados de células mononucleares pequeños y casi invisibles rodeados por focos de necrosis, hasta los cuadros inflamatorios inespecíficos y difusos con características similares a las de la hepatitis vírica[58]. En otros casos se han observado granulomas epitelioides[59]. La infección por *B. suis* (y ocasionalmente por otros microorganismos *Brucella*) da lugar con frecuencia a abscesos hepatoesplénicos[60]. La hepatitis se resuelve generalmente con el tratamiento antimicrobiano y en ausencia de otras causas (p. ej., hepatitis C, alcoholismo) no evoluciona hacia fibrosis. En los casos de abscesos supurativos puede ser necesario el tratamiento quirúrgico[61]. El género *Brucella* también es una causa infrecuente de colecistitis aguda y de peritonitis[62].

SISTEMA ESQUELÉTICO

Las complicaciones osteoarticulares son las formas focales más frecuentes de la enfermedad y en las distintas series se han observado en el 10-80% de los casos, en función de la edad de los pacientes y del microorganismo *Brucella* infectante[49]. El esqueleto axial es la localización más frecuente; los cuadros de sacroilitis afectan a los pacientes más jóvenes[63], mientras que la espondilitis se observa en las personas mayores, generalmente con afectación de la columna lumbar[64]. La osteomielitis vertebral es una complicación especialmente grave y en casi la mitad de los casos aparece asociada a abscesos paravertebrales, epidurales o en el psoas[65]. En estos casos es necesario un tratamiento antimicrobiano prolongado (al menos 3 meses) y también puede ser necesario el tratamiento quirúrgico. La artritis periférica por *Brucella* afecta generalmente a las articulaciones grandes que soportan peso (caderas y rodillas); no obstante, puede estar afectada cualquier articulación, incluyendo la esternoclavicular[66]. El líquido sinovial muestra un predominio de linfocitos y es posible mejorar el cultivo de *Brucella* mediante el uso de técnicas que inducen lisis de los leucocitos[67] (v. cap. 17 respecto al método de lisis-centrifugación).

Aunque de manera infrecuente, se han observado casos de infección de prótesis articulares por microorganismos del género *Brucella,* y en estos casos puede ser necesaria la artroplastia con escisión para la curación[68]. La brucelosis también ha dado lugar a cuadros de espondiloartrosis, bursitis y tenosinovitis postinfecciosas[69].

SISTEMA NERVIOSO

La depresión y la apatía son síntomas frecuentes en la brucelosis; sin embargo, la invasión directa del sistema nervioso central se observa en menos del 5% de los casos. Los síndromes neurológicos en la brucelosis son meningitis, encefalitis, mielitis-radiculoneuronitis, absceso cerebral, absceso epidural, granulomas y síndromes de desmielinización y meningovasculares. La meningitis aguda y crónica es la complicación más frecuente del sistema nervioso[70-72]. Se han publicado casos de sordera neurosensitiva como complicación de la meningitis por *Brucella*[73]. La vasculitis asociada a la brucelosis, que puede estar mediada por mecanismos inmunitarios, puede afectar a los vasos sanguíneos de todo el cuerpo, incluyendo los cerebrales[74,75]. El análisis del líquido cefalorraquídeo en la meningitis por *Brucella* revela pleocitosis linfocitaria, incremento de las proteínas y concentraciones de glucosa normales o bajas. Las tinciones de Gram y los cultivos del líquido cefalorraquídeo son a menudo negativos; por tanto, el diagnóstico depende de la presencia de anticuerpos específicos o del resultado de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real[76]. El pronóstico de la neurobrucelosis tratada suele ser favorable; no obstante, se han publicado casos de secuelas en pacientes con afectación neurológica grave[77].

SISTEMA CARDIOVASCULAR

La endocarditis afecta a menos del 2% de los pacientes, pero representa la causa de la mayor parte de los fallecimientos asociados a brucelosis[78]. Antes de la introducción del tratamiento eficaz, incluyendo la cirugía para la sustitución valvular, la endocarditis por *Brucella* era casi siempre mortal[79]. La aórtica es la válvula afectada con mayor frecuencia, y se han publicado casos de infecciones de válvulas tanto nativas como protésicas, así como de infecciones de otros tipos de prótesis vasculares[80]. Son complicaciones secundarias la pericarditis, la glomerulonefritis y los aneurismas micóticos con afectación del cerebro, la aorta y otros vasos sanguíneos. Las técnicas automatizadas de hemocultivo y la ecocardiografía han incrementado las posibilidades de establecer un diagnóstico temprano[81].

SISTEMA RESPIRATORIO

La transmisión de la brucelosis por vía aérea es un problema en los mataderos y los laboratorios; sin embargo, las manifestaciones respiratorias son infrecuentes incluso en los países en los que la enfermedad es enzoótica[82,83]. La afectación respiratoria va desde los cuadros de sintomatología catarral con radiología normal hasta los procesos de bronquitis, neumonía, nódulos pulmonares, abscesos, lesiones hiliares, adenopatía hiliar y derrame pleural/empiema[84]. No es frecuente la identificación de *Brucella* en las tinciones de Gram o los cultivos del esputo expectorado.

TRACTO GENITOURINARIO

A pesar de que es posible el cultivo de *Brucella* en las muestras de orina, las complicaciones renales de la brucelosis son infrecuentes. Se han observado casos de nefritis intersticial, pielonefritis, glomerulonefritis y nefropatía por depósito de inmunoglobulina A[85]. Hasta el 20% de los hombres con brucelosis presenta epididimoorquitis. Generalmente, esta complicación es unilateral y cursa con normalidad del sedimento urinario; puede imitar una tuberculosis o un tumor[86].

EMBARAZO

La manifestación principal de la brucelosis en los animales es el aborto espontáneo, y se considera que la presencia de eritritol en los tejidos de los animales susceptibles potencia el crecimiento de los microorganismos *Brucella* en el tracto genital. La brucelosis también puede causar aborto en el ser humano; sin embargo, no se ha determinado si lo hace con una frecuencia mayor que otras infecciones bacteriémicas. En estudios efectuados sobre áreas en las que *B. melitensis* es endémica se ha señalado que la incidencia de aborto en las mujeres embarazadas es elevada y que la aplicación rápida del tratamiento puede salvar la vida del feto[87].

COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS

Las manifestaciones hematológicas de la brucelosis son anemia, leucopenia, trombocitopenia y alteraciones de la coagulación. Estos problemas suelen ser leves y desaparecen con el tratamiento[88]. Se observan granulomas en la médula ósea en hasta el 75% de los casos. De manera infrecuente se puede observar una trombocitopenia grave con púrpura cutánea, hemorragias mucosas o ambas complicaciones. La causa de este problema puede ser el hiperesplenismo, la hemofagocitosis reactiva o la destrucción inmunitaria de las plaquetas[89].

LESIONES CUTÁNEAS

Se observan lesiones cutáneas en aproximadamente el 5% de los pacientes con brucelosis. Se han detectado muchas lesiones inespecíficas y a menudo transitorias, tales como exantemas, pápulas, úlceras, abscesos, eritema nudoso, petequias, púrpura y vasculitis[90]. En épocas anteriores, la dermatitis por contacto era frecuente en los veterinarios expuestos a animales infectados[91].

LESIONES OCULARES

En los pacientes con brucelosis se han observado distintas lesiones oculares. La uveítis es habitualmente una complicación tardía y cursa de forma variable con iridociclitis crónica, queratitis numular, coroiditis multifocal y neuritis óptica[92]. La uveítis por *Brucella* es considerada una reacción inmunitaria no infecciosa que responde al tratamiento tópico y sistémico con corticoides. Se han publicado casos infrecuentes de endoftalmitis endógena con cultivo de *Brucella* a partir del humor vítreo[93].

Diagnóstico

Dado que los síntomas de la brucelosis son inespecíficos, es importante efectuar una historia clínica detallada que incluya los aspectos laborales, las actividades de ocio, los viajes a zonas enzoóticas y el consumo de alimentos de riesgo alto, como los productos lácteos no pasteurizados. El recuento leucocitario es a menudo normal o bajo, y la velocidad de sedimentación eritrocitaria es variable. El diagnóstico de certeza se establece a través del aislamiento de *Brucella* a partir de la sangre, la médula ósea o cualquier otro tejido. La tasa de aislamiento bacteriano oscila entre el 15% y más del 90%, dependiendo de los métodos utilizados. En la actualidad, la mayor parte de los laboratorios utiliza sistemas automatizados de hemocultivo con monitorización continua (p. ej., BACTEC o BacT/Alert) que han reducido el tiempo que transcurre hasta el aislamiento y que han eliminado la necesidad de las técnicas sobre medios bifásicos. No obstante, el manejo de *Brucella* es un riesgo para el personal de laboratorio y siempre hay que adoptar las precauciones apropiadas[94]. Los microorganismos del género *Brucella* son aislados con mayor frecuencia a partir de la sangre o de la médula ósea; no obstante, en casos seleccionados también pueden ser aislados a partir de orina, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial y biopsias hepáticas, de los ganglios linfáticos y de otros tejidos. Los resultados obtenidos con los sistemas automatizados y rápidos de identificación bacteriana debe ser interpretados con prudencia debido a que no todos estos sistemas definen los perfiles apropiados y pueden confundir *Brucella* con *Moraxella phenylpyruvica* o *Ochrobactrum anthropi*[95]. En los casos en los que se puede aplicar, la reacción en cadena de la polimerasa con diversos cebadores ofrece resultados con niveles elevados de sensibilidad y especificidad; no obstante, la estandarización de los métodos sigue siendo un problema a la hora de comparar los datos entre distintos laboratorios[96-98]. Es interesante el hecho de que algunos autores han detectado el ADN en muestras de sangre mediante reacción en cadena de la polimerasa tras el tratamiento, a pesar de una recuperación clínica aparente[99,100]. Aún no se ha determinado la significación de este hallazgo.

En ausencia de confirmación bacteriológica se puede establecer un diagnóstico preliminar a través de la demostración de títulos elevados o crecientes de los anticuerpos específicos en el suero. Para el diagnóstico serológico de la brucelosis se han utilizado diversos tipos de pruebas; la más habitual es la aglutinación sérica[53]. El Rosa de Bengala y un método rápido de tira reactiva tienen utilidad como pruebas de detección; sin embargo, los resultados positivos deben ser confirmados mediante una prueba de aglutinación sérica[101]. La inmunoabsorción ligada a enzimas para *Brucella* es considerada la prueba serológica de mayor sensibilidad y especificidad; no obstante, con algunos de los productos comercializados se han obtenido resultados falsamente positivos[102]. Con independencia de la técnica utilizada, ningún resultado aislado es diagnóstico *siempre*; no obstante, en la mayor parte de los casos de infección activa se observan títulos de 1:160 o superiores. La mayor parte de las técnicas serológicas determina los anticuerpos dirigidos contra el lipopolisacárido, aunque se ha señalado que la inmunoabsorción ligada a enzimas para la detección de las proteínas citoplásmicas de *Brucella* permite diferenciar la infección activa de la infección inactiva[103].

Tratamiento

El tratamiento antimicrobiano alivia los síntomas, reduce la duración de la enfermedad y disminuye la incidencia de las complicaciones y la recidiva. Hay varios medicamentos que tienen actividad frente a *Brucella*; sin embargo, los resultados de las pruebas de sensibilidad in vitro no siempre predicen la eficacia clínica[23]. Se considera que la localización intracelular de *Brucella* ofrece al microorganismo una cierta protección frente a los antimicrobianos y se acepta que para la curación es necesario el uso de antibióticos que alcancen adecuadamente el interior de las células.

Las tetraciclinas están entre los medicamentos más activos para el tratamiento de la brucelosis; no obstante, la tasa de recidiva cuando se utiliza un solo antimicrobiano es inaceptablemente elevada y, por ello, generalmente se usan combinaciones de fármacos. El tratamiento de elección durante mucho tiempo fue un régimen de tetraciclina (500 mg cada 6 horas por v.o. durante 6 semanas) más estreptomicina (1 g/día por vía i.m. durante 2-3 semanas). Más tarde, la tetraciclina fue sustituida por la doxiciclina y la estreptomicina por la gentamicina. En la actualidad, se consiguen resultados excelentes con la combinación de doxiciclina (200 mg/día por v.o. durante 6 semanas) más gentamicina (5 mg/kg/día por i.m. durante 7 días)[23,104,105]. La combinación de doxiciclina (200 mg/día por v.o. durante 6 semanas) más rifampicina (600-900 mg/día por v.o. durante 6 semanas) ofrece la ventaja de un régimen de administración por vía oral, pero no se recomienda en los pacientes con complicaciones, tal como la espondilitis[106,107].

A pesar de que inicialmente hubo un gran entusiasmo por el uso de trimetoprima-sulfametoxazol en el tratamiento de la brucelosis humana, en varios estudios se demostró una tasa de recidiva inaceptablemente elevada. No obstante, cuando se utiliza en combinación con otros antimicrobianos, tales como la rifampicina, algunas quinolonas o un aminoglucósido, trimetoprima-sulfametoxazol tienen utilidad en el tratamiento de los niños menores de 8 años de edad, en los que está contraindicada la tetraciclina debido a la posibilidad de alteraciones en la coloración de los dientes. Tanto trimetoprima-sulfametoxazol como rifampicina parecen ser fármacos seguros para el tratamiento de la brucelosis durante el embarazo. Las quinolonas muestran una variabilidad importante en su actividad frente a *Brucella*, pero su concentración en el interior de las células fagocitarias hace que sean aparentemente ideales para el tratamiento de la brucelosis. En cualquier caso, la monoterapia con quinolonas ha sido decepcionante y siempre se deben utilizar en combinación con otros fármacos[108].

El tratamiento de las complicaciones, como la meningitis y la endocarditis, conlleva problemas especiales y todavía no se ha definido el régimen medicamentoso óptimo en estos casos. La mayor parte de los expertos recomienda el uso de doxiciclina en combinación con otros dos o más medicamentos, con administración de todos ellos durante varios meses, en función de la respuesta. La doxiciclina atraviesa la barrera hematoencefálica mejor que la tetraciclina genérica y se ha utilizado con buenos resultados junto con trimetoprima-sulfametoxazol y rifampicina en los pacientes con meningitis y endocarditis[109]. Algunas cefalosporinas de tercera generación alcanzan concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo, pero la sensibilidad de *Brucella* es variable y, por ello, es necesaria su comprobación previa. Aunque se ha conseguido la curación de algunos casos de endocarditis únicamente con antibióticos, en estos pacientes puede ser necesaria la combinación del tratamiento médico con el tratamiento quirúrgico. Se suelen recomendar los corticoides en el tratamiento de la neurobrucelosis; sin embargo, en ausencia de resultados obtenidos en estudios efectuados con control, su eficacia no ha sido demostrada.

Prevención

La prevención de la brucelosis humana depende de la eliminación de la enfermedad en los animales. Existen vacunas con bacterias vivas y atenuadas que son eficaces frente a *B. abortus* (cepa 19) y frente a *B. melitensis* (Rev-1), pero todavía no hay vacunas frente a *B. suis* ni *B. canis*. En algunos pocos casos, los accidentes con estas vacunas han dado lugar a infección humana. En Estados Unidos, un mutante estable de *B. abortus* (RB51) ha sustituido casi por completo a la cepa 19 y parece tener una capacidad patogénica menor para el ser humano. No hay ninguna vacuna eficaz y segura que proteja al ser humano frente a la brucelosis y existen dudas acerca de la profilaxis antibiótica postexposición[23,110,111].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, et al. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005;**352**:2325-36.
2. Kozukeev T, Ajeilat S, Maes E, et al. Risk factors for brucellosis—Leylek and Kada districts, Batken Oblast, Kyrgyzstan, January-November, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;**55**:31-4.
3. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006;**6**:91-9.
4. Chang M-H, Glynn MK, Groseclose SL. Endemic, notifiable bioterrorism-related diseases, United States, 1992-1999. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:556-64.
5. Yagupsky P, Baron EJ. Laboratory exposures to brucellae and implications for bioterrorism. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:1180-5.
6. CDC. Suspected brucellosis case prompts investigation of possible bioterrorism-related activity—New Hampshire and Massachusetts, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; **49**:509-12.
7. Naudi JR. *Brucellosis: The Malta Experience, A Celebration* 1905-2005. Malta: Publishers Enterprises Group; 2005.
8. Vassallo DJ. The Corps disease: brucellosis and its historical association with the Royal Army Medical Corps. *J R Army Med Corps* 1992;**138**:140-50.
9. Williams E. The Mediterranean Fever Commission: its origin and achievements. In: Young EJ, Corbel MJ, editors. *Brucellosis: Clinical and Laboratory Aspects*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1989:11-23.
10. Spink WW. *The Nature of Brucellosis*. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1956.
11. Wanke MM. Canine brucellosis. *Animal Reprod Sci* 2004; **82–83**:195-207.
12. Whatmore AM, Dawson CE, Groussaud P, et al. Marine mammal *Brucella* genotype associated with zoonotic infection. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:517-8.
13. Corbel MJ. Microbiological aspects. In: Madkour MM, editor. *Madkour's Brucellosis*. New York: Springer-Verlag; 2001:51-64.
14. Paulsen IT, Seshadri R, Nelson KE, et al. The *Brucella suis* genome reveals fundamental similarities between animal and plant pathogens and symbionts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:13148-53.
15. Cloeckaert A, Vizcaíno N. DNA polymorphism and taxonomy of *Brucella* species. In: López-Goñi I, Moriyón I, editors. *Brucella: Molecular and Cellular Biology*. Norfolk, England: Horizon Bioscience; 2004:1-24.
16. Chain PSG, Comerci DJ, Tolmasky ME, et al. Whole-genome analysis of speciation events in pathogenic brucellae. *Infect Immun* 2005;**73**:8353-61.
17. Jumas-Bilak E, Michaux-Charachon S, Bourg G, et al. Differences in chromosome number and genome rearrangements in the genus *Brucella*. *Mol Microbiol* 1998; **27**:99-106.
18. Sanchez DO, Zandomeni RO, Cravero S, et al. Gene discovery through genomic sequencing of *Brucella abortus*. *Infect Immun* 2001;**69**:865-8.
19. Iriarte M, González D, Delrue RM, et al. *Brucella* lipopolysaccharide: structure, biosynthesis and genetics. In: López-Goñi I, Moriyón I, editors. *Brucella: Molecular and Cellular Biology*. Norfolk, England: Horizon Bioscience; 2004:159-291.
20. Moriyon I, López-Goñi I. Structure and properties of the outer membranes of *Brucella abortus* and *Brucella melitensis*. *Int Microbiol* 1997;**46**:101-3.
21. Guzmán-Verri C, Manterola L, Sola-Landa A, et al. The two-component system BvrR/BvrS essential for *Brucella abortus* virulence regulates the expression of outer membrane proteins with counterparts in members of the *Rhizobiaceae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:12375-80.
22. Hasanjani Roushan MR, Mohrez M, Smailnejad Gangi SM, et al. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect* 2004;**132**:1109-14.
23. Corbel MJ, editor. *Brucellosis in Humans and Animals*. Geneva: World Health Organization; 2006.
24. Trout D, Gomez TM, Bernard BP, et al. Outbreak of brucellosis at a United States pork packing plant. *J Occup Environ Med* 1995;**37**:697-703.
25. Cvetnic Z, Mitak M, Ocepek M, et al. Wild boars (Sus scrofa) as reservoirs of *Brucella suis* biovar 2 in Croatia. *Acta Vet Hung* 2003;**51**:465-73.
26. Starnes CT, Talwani R, Horvath JA, et al. Brucellosis in two hunt club members in South Carolina. *J S C Med Assoc* 2004;**100**:113-5.
27. Wallach JC, Giambartolomei GH, Baldi PC, et al. Human infection with M-strain of *Brucella canis*. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:146-8.
28. Young EJ. Human brucellosis. *Rev Infect Dis* 1983;**5**:321-42.
29. Chan J, Baxter C, Wenman WM. Brucellosis in an Inuit child, probably related to caribou meat consumption. *Scand J Infect Dis* 1989;**21**:337-8.
30. Mesner O, Riesenberg K, Biliar N, et al. The many faces of human-to-human transmission of brucellosis: congenital infection and outbreak of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:e135-40.
31. Ertem M, Kürekçi AE, Aysev D, et al. Brucellosis transmitted by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;**26**:225-6.
32. Moreno S, Ariza J, Espinosa FJ, et al. Brucellosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;**17**:319-26.
33. Young EJ. *Brucella* species (brucellosis). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases,* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:855-8.
34. Shaalan MA, Memish ZA, Mahmoud SA, et al. Brucellosis in children: clinical observations in 115 cases. *Int J Infect Dis* 2002;**6**:182-6.
35. Almuneef MA, Memish ZA, Balkhy HH, et al. Importance of screening household members of acute brucellosis cases in endemic areas. *Epidemiol Infect* 2004;**132**:533-40.
36. Fosgate GT, Carpenter TE, Chomel BB, et al. Time-space clustering of human brucellosis, California, 1973-1992. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:672-8.
37. Troy SB, Rickman LS, Davis CE. Brucellosis in San Diego: epidemiology and species-related differences in acute clinical presentations. *Medicine* 2005;**84**:174-87.
38. Morales-Otero P. *Studies of Brucella Infection in Puerto Rico*. San Juan: PR; 1948 46–88.
39. Steffen R. Antacids—a risk factor in traveller's brucellosis? *Scand J Infect Dis* 1977;**9**:311-2.
40. Liautard J, Gross A, Köhler S. Interactions between professional phagocytes and *Brucella* spp. *Microbiol Semin* 1996; **12**:197-206.
41. Boschiroli ML, Ouahrani-Battache S, Foulongne V, et al. The *Brucella suis* virB operon is induced intracellularly in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:1544-9.
42. Celli J, Salcedo SP, Gorvel J-P. *Brucella* coopts the small GTPase Sar1 for intracellular replication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:1673-8.
43. Yingst S, Hoover DL. T cell immunity to brucellosis. *Crit Rev Microbiol* 2003;**29**:313-31.
44. Capparelli R, Alfano F, Amoroso MG, et al. Protective effect of the Nramp1 BB genotype against *Brucella abortus* in the water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Infect Immun* 2007;**75**:988-96.
45. Wyllie S, Seu P, Goss JA. The natural resistance-associated macrophage protein 1 Slc11a1 (formerly Nramp 1) and iron metabolism in macrophages. *Microbes Infect* 2002;**4**:351-9.
46. Ariza J, Pellicer T, Pallares RN, et al. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:131-40.
47. Pellicer T, Ariza J, Foz A, et al. Specific antibodies detected during relapse of human brucellosis. *J Infect Dis* 1988;**157**: 918-24.
48. Gazapo E, Lahoz JG, Subiza JL, et al. Changes in IgM and IgG antibody concentrations over time: importance for diagnosis and follow-up. *J Infect Dis* 1989;**159**:219-25.
49. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine* 1996;**75**:195-211.
50. Ariza J, Corredoira J, Pallares R, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:1241-9.
51. Ariza J, Bosch J, Gudiol F, et al. Relevance of in vitro antimicrobial susceptibility of *Brucella melitensis* to relapse rate in human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;**30**: 958-60.
52. Spink WW. What is chronic brucellosis? *Ann Intern Med* 1951;**35**:258-74.
53. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:359-72.
54. Cluff LE. Medical aspects of delayed convalescence. *Rev Infect Dis* 1991;**13**(Suppl):138-40.
55. Petrella R, Young EJ. Acute brucella ileitis. *Am J Gastroenterol* 1988;**83**:80-2.
56. Papaioannides D, Korantzopoulos P, Sinapidis D, et al. Acute pancreatitis associated with brucellosis. *JOP* 2006;**7**:62-5.
57. Spink WW, Hoffbauer FW, Walker WW, et al. Histopathology of the liver in human brucellosis. *J Lab Clin Med* 1949;**34**:40-58.
58. Young EJ. *Brucella melitensis* hepatitis: the absence of granulomas. *Ann Intern Med* 1979;**91**:414-5.
59. Akritidis N, Tzivras M, Delladetsima I, et al. The liver in brucellosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;**5**:1109-12.
60. Colmenero JD, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM, et al. Chronic hepatosplenic abscesses in brucellosis: clinico-therapeutic features and molecular diagnostic approach. *Diag Microbiol Infect Dis* 2002;**42**:159-67.
61. Ariza J, Pigrau C, Cañas C, et al. Current understanding and management of chronic hepatosplenic suppurative brucellosis. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1024-33.
62. Aziz S, Al-Anazi AR, Al-Aska AI. A review of gastrointestinal manifestations of brucellosis. *Saudi J Gastroenterol* 2005; **11**:20-7.
63. Ariza J, Pujol M, Valverde J, et al. Brucellar sacroiliitis: findings in 63 episodes and current relevance. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:761-5.
64. Solera J, Lozano E, Martínez-Alfaro E, et al. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:1440-9.
65. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Plata A, et al. Clinical findings, therapeutic approach, and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:426-33.
66. Berrocal A, Gotuzzo E, Calvo A, et al. Sternoclavicular brucellar arthritis: a report of 7 cases and a review of the literature. *J Rheumatol* 1993;**20**:1184-6.
67. Yagupsky P, Peled N. Use of the isolator 1.5 microbial tube for detection of *Brucella melitensis* in synovial fluid. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:3878.
68. Weil Y, Mattan Y, Liebergall M, et al. *Brucella* prosthetic joint infection: a report of 3 cases and a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:e81-6.
69. Gotuzzo E, Alarcón GS, Bocanegra TS, et al. Articular involvement in human brucellosis: a retrospective analysis of 304 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1982;**12**:245-55.
70. Bouza E, García de la Torre M, Parras F, et al. Brucellar meningitis. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:810-22.
71. McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:582-90.
72. Haji-Abdolbagi M, Rasooli-Nejad M, Jafari S, et al. Clinical and laboratory findings in neurobrucellosis: review of 31 cases. *Arch Iranian Med* 2008;**11**:21-5.
73. Al-Sous MW, Bohlega S, Al-Kawi MZ, et al. Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation. *Am J Neuroradiol* 2004;**25**:395-401.
74. Adaleti I, Albayram S, Gurses B, et al. Vasculopathic changes in the cerebral arterial system with neurobrucellosis. *Am J Neuroradiol* 2006;**27**:384-6.
75. Young EJ, Tarry A, Genta RM, et al. Thrombocytopenic purpura associated with brucellosis: report of 2 cases and literature review. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:904-9.
76. Colmenero JD, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM, et al. Real time polymerase chain reaction: a new powerful tool for the diagnosis of neurobrucellosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;**76**:1025-7.
77. Seidel G, Pardo CA, Newman-Toker D, et al. Neurobrucellosis presenting as leukoencephalopathy: the role of cytotoxic T lymphocytes. *Arch Pathol Lab Med* 2003;**127**:e374-7.
78. Al-Harthi SS. The morbidity and mortality patterns of *Brucella* endocarditis. *Int J Cardiol* 1989;**25**:321-4.
79. Jacobs F, Abramowicz D, Vereerstraeten P, et al. *Brucella* endocarditis: the role of combined medical and surgical treatment. *Rev Infect Dis* 1990;**12**:740-4.
80. Dhand A, Ross JJ. Implantable cardioverter-defibrillator infection due to *Brucella melitensis*: case report and review of brucellosis of cardiac devices. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:e37-9.
81. Reguera JM, Alarcón A, Miralles F, et al. *Brucella* endocarditis: clinical, diagnostic, and therapeutic approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;**22**:647-50.
82. Sanford JP. *Brucell*a pneumonia. *Semin Respir Infect* 1997; **12**:24-7.
83. Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N, et al. Brucellosis and the respiratory system. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:e95-9.
84. Theegarten D, Albrecht S, Tötsch M, et al. Brucellosis of the lung: case report and review of the literature. *Virchows Arch* 2008;**452**:97-101.
85. Shoja M, Khosroshahi MT, Tubbs S, et al. Brucellosis mimicking vasculitis in a patient with renal failure and peripheral neuropathy. *Am J Med Sci* 2008;**336**:285-7.
86. Navarro-Martínez A, Solera J, Corredoira J, et al. Epididymoorchitis due to *Brucella melitensis*: a retrospective study of 59 patients. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:2017-22.
87. Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1172-7.
88. Crosby E, Llosa L, Quesada M, et al. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984;**150**:419-24.
89. Young EJ, Tarry A, Genta RM, et al. Thrombocytopenic purpura associated with brucellosis: report of 2 cases and literature review. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:904-9.
90. Ariza J, Servitje O, Pallarés R, et al. Characteristic cutaneous lesions in patients with brucellosis. *Arch Dermatol* 1989;**125**: 380-3.
91. Milionis H, Christou L, Elisaf M. Cutaneous manifestations in brucellosis: case report and review of the literature. *Infection* 2000;**28**:124-6.
92. Rolando I, Olarte L, Vilchez G, et al. Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-year experience in Peru. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1338-45.
93. Al Faran MF. *Brucella melitensis* endogenous endophthalmitis. *Ophthalmologica* 1990;**201**:19-22.
94. CDC. Laboratory-acquired brucellosis–Indiana and Minnesota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;**57**:39-42.
95. Elsaghir AAF, James EA. Misidentification of *Brucella melitensis* as *Ochrobactrum anthropi* by API 20NE. *J Med Microbiol* 2003;**52**:441-2.
96. Morata P, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM, et al. Development and evaluation of a PCR-enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:144-8.
97. Queipo-Ortuño MI, Colmenero JD, Baeza G, et al. Comparison between LightCycler real-time polymerase chain reaction (PCR) assay with serum and PCR-enzyme-linked immunosorbent assay with whole blood samples for the diagnosis of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:260-4.
98. Mitka S, Anetakis C, Souliou E, et al. Evaluation of different PCR assays for early detection of acute and relapsing brucellosis in humans in comparison with conventional methods. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:1211-8.

99. Navarro E, Segura JC, Castaño MJ, et al. Use of real-time quantitative polymerase chain reaction to monitor the evolution of *Brucella melitensis* DNA load during therapy and post-therapy follow-up in patients with brucellosis. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:1266-73.
100. Vrioni G, Pappas G, Priavali E, et al. An eternal microbe: *Brucella* DNA persists for years after clinical cure. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:e131-6.
101. Casao MA, Smits HL, Navarro E, et al. Clinical utility of a dipstick assay in patients with brucellosis: correlation with the period of evolution of the disease. *Clin Microbiol Infect* 2003;**9**:301-5.
102. CDC. Public health consequences of a false-positive laboratory test result for *Brucella*: Florida, Georgia, and Michigan, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;**57**:603-5.
103. Goldbaum FA, Velikovsky CA, Baldi PC, et al. The 18-kDa cytoplasmic protein of *Brucella* species—an antigen useful for diagnosis is a lumazine synthase. *J Med Microbiol* 1999;**48**:833-9.
104. Solera J, Geijo P, Largo J, et al. A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1776-82.
105. Roushan MRH, Mohraz M, Hajiahmadi M, et al. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:1075-80.
106. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med* 2007;**4**:e317.
107. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2008;**336**:701-4.
108. Falagas ME, Bliziotis IA. Quinolones for treatment of human brucellosis: critical review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:22-33.
109. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:283-90.
110. Robichaud S, Libman M, Behr M, et al. Prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:e119-22.
111. Maley MW, Kociuba K, Chan RC. Prevention of laboratory-acquired brucellosis: significant side effects of prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:433-4.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

227

Francisella tularensis (tularemia)

ROBERT L. PENN

Francisella tularensis es un patógeno gramnegativo, sobre todo de animales y en ocasiones del ser humano. La enfermedad que causa se denomina actualmente tularemia en la mayor parte del mundo, pero ha recibido otros nombres, como fiebre del conejo, fiebre de la mosca del venado y enfermedad de los mercaderes en Estados Unidos; enfermedad de la liebre salvaje (yato-byo) y enfermedad de Ohara en Japón; así como enfermedad de los cazadores de ratas de agua en Rusia. La tularemia sigue causando cifras elevadas de morbilidad y mortalidad, a pesar de la disponibilidad de numerosos antibióticos activos frente al microorganismo[1].

Las infecciones por *F. tularensis* se han convertido en un problema de salud pública con una preocupación creciente por el uso militar o terrorista del microorganismo en la guerra biológica. Por esta razón, la tularemia volvió a formar parte de la lista de enfermedades de declaración obligatoria en Estados Unidos en el año 2000, después de haberla excluido en 1995, y *F. tularensis* ha vuelto a convertirse en objeto de una intensa investigación. Al haber aumentado la vigilancia, se aprecia mejor la aparición continuada, a menudo en brotes, de infecciones naturales por *F. tularensis* en todo el mundo.

Historia

La tularemia se ha asociado tanto a los investigadores de Estados Unidos que se considera un «logro estadounidense»[2]. Sin embargo, su historia abarca contribuciones significativas de muchas otras regiones del mundo, como Japón y la antigua Unión Soviética. Una enfermedad asociada a la liebre y compatible con la tularemia, se conoce en Japón desde 1818, y quizá la primera descripción por escrito de un paciente con un cuadro inconfundible de tularemia la aportó Homma-Soken en 1837[3].

El mérito de identificar el microorganismo y reconocer los síndromes clínicos corresponde a autores estadounidenses. En 1911, cuando evaluaba posibles brotes de peste tras el terremoto de San Francisco, McCoy describió una enfermedad similar a la peste que era frecuente en la ardilla de tierra de California y, junto con Chapin, logró cultivar el agente etiológico en 1912[4]. Lo denominaron *Bacterium tularense* porque este trabajo se realizó en el condado de Tulare. El primer caso humano con confirmación bacteriológica fue una infección ocular descrita en 1914 por Vail[5] y por Wherry y Lamb[6]. Aunque la causa se desconocía por entonces, la tularemia se transmitía por picaduras de tábanos en Utah y se denominó fiebre de la mosca del venado. El Dr. Edward Francis, que trabajaba para el Public Health Service estadounidense, estableció que la verdadera causa de dicha fiebre era *B. tularense* (una década entera después de que el microorganismo fuera descubierto en las ardillas), demostró que la mosca del venado era el vector y denominó a la enfermedad humana *tularemia* para recalcar la frecuente aparición de bacteriemia. Francis también contribuyó a los trabajos que mejoraron los métodos para cultivar *B. tularense* y para realizar un diagnóstico serológico, identificó a la garrapata y a otros reservorios como responsables de la transmisión, aclaró los síndromes clínicos asociados con la tularemia e hizo hincapié sobre el riesgo para los trabajadores de laboratorio y consumidores de fuentes infectadas. Gracias a todos estos logros, el género en el que se clasifica el microorganismo recibió el nombre de *Francisella* en su honor.

En Japón, Ohara había descrito una enfermedad febril asociada a conejos, transmitió la enfermedad a su esposa frotando corazones de conejo sobre su mano y aisló un microorganismo a partir de sus ganglios linfáticos; Francis demostró posteriormente que este microorganismo japonés era idéntico a *B. tularense*. La tularemia se diagnosticó en Astracán, Rusia, en 1926 y durante las décadas posteriores aparecieron brotes graves dispersos por el país. Varios científicos de la antigua Unión Soviética también han estudiado intensamente la enfermedad y el microorganismo causante.

Descripción del patógeno

Las bacterias del género Francisella son cocobacilos gramnegativos pequeños, aerobios, catalasa positivos y pleomorfos. Adoptan de un modo más uniforme un aspecto bacilar durante el crecimiento logarítmico, en el que tienden a mostrar una tinción bipolar con los métodos de Gram o Giemsa; este patrón de tinción acentúa un aspecto cocoide. La pared celular de *F. tularensis* posee un nivel inusualmente elevado de ácidos grasos que confieren un perfil único al género y las cepas salvajes tienen una cápsula electrotransparente, rica en lípidos. La pérdida de la cápsula puede causar una eliminación de la resistencia al suero y de la virulencia, pero puede que no disminuya la viabilidad o supervivencia dentro de los neutrófilos[7]; sin embargo, la cápsula no es ni tóxica ni inmunógena.

Francisella spp. pertenece a las γ-proteobacterias y pueden clasificarse en función de sus características de crecimiento, reacciones bioquímicas y propiedades de virulencia (tabla 227-1). La familia Francisellaceae consta de dos especies en el género *Francisella* y cuatro subespecies de *F. tularensis*[8,9]. Aunque todas se han asociado a enfermedades humanas, sólo las subespecies *tularensis* y *holarctica* de *F. tularensis* son relativamente frecuentes. *F. tularensis* subespecie *tularensis,* también denominada tipo A, se encuentra casi exclusivamente en Norteamérica y es la especie más virulenta. Aunque antes se creía que se limitaba a Norteamérica, se ha aislado *F. tularensis* subespecie *tularensis* en Europa y su identidad se ha comprobado con técnicas moleculares[10]. *F. tularensis* subespecie *holarctica,* también denominada tipo B, se encuentra sobre todo en Asia y Europa, pero también en Norteamérica; es menos virulenta en el ser humano y de baja virulencia en conejos. Las cepas de vacuna vivas (LVS) de *F. tularensis* proceden de *F. tularensis* subespecie *holarctica. Francisella novicida* se clasificaba anteriormente como una especie aparte, pero ahora se sabe que es una subespecie de *F. tularensis*[8,9]. *F. tularensis* subespecie *novicida* tiene un bajo grado de virulencia. Las cepas aisladas de un zona restringida de Asia central se han denominado *F. tularensis* subespecie *mediaasiatica,* son de baja virulencia y producen ácido a partir del glicerol pero no de la glucosa[8]. Las cepas aisladas en Japón se han denominado *F. tularensis* subespecie *holarctica* biovariedad *japonica,* pero no fue posible diferenciarlas de otras cepas de subespecie *holarctica* mediante el estudio fenotípico tradicional[9].

La taxonomía de *Francisella* ha sido complicada, ya que las reacciones bioquímicas pueden ser variables, débiles o diferidas y también en parte por los diferentes términos dados a los microorganismos aislados en diferentes partes del mundo. La clasificación de *Francisella* ha avanzado mucho tras la secuenciación del genoma de las cepas más representativas de *F. tularensis* subespecie *tularensis* (cepa Schu S4), subespecie *holarctica* (incluida la cepa de la vacuna de microorganismos vivos atenuados) y la subespecie *novicida,* junto con la aplicación de varios métodos de tipificación molecular[10-12], como el análisis de la secuencia génica del ADN ribosómico 16S, análisis de micromatrices del genoma completo y análisis de repeticiones en tándem de número variable en múltiples loci (MLVA por su acrónimo en inglés)[10]. Las publicaciones basadas en esas técnicas han apoyado la taxonomía aceptada en la actualidad que se ha esbozado anteriormente y que se describe en la tabla 227-1, lo que demuestra la utilidad de estos métodos para la tipificación de especies y subespecies. También han identificado a *F. tularensis* subespecie *holarctica* biovariedad *japonica* como un grupo diferenciado[12,13]. Cuando se aplica a una muestra de cepas procedentes de Norteamérica, la técnica MLVA permite discriminar con éxito las cepas individuales e identificar dos clados diferentes de

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 227-1 Características de las especies de *Francisella*

Característica	Subespecie de *F. tularensis**			
	tularensis	*holarctica*	*novicida*	*F. philomiragia*
Necesidad de cisteína para el crecimiento	+	+	–	–
Crecimiento en caldo con NaCl al 6%	–	–	+†	+†
Motilidad	–	–	–	–
Oxidasa	–	–	–	+‡
Reducción de nitrato	–	–	–	–
Ácido a partir de				
Glucosa	+†	+†	+†	+†
Glicerol	+	–	+	+
Hidrólisis de gelatina	–	–	–	+†
Virulencia relativa				
Humanos	Alta	Intermedia	Baja	Baja
Conejos	Alta	Baja	Baja	ND

*La cuarta subespecie de *F. tularensis (mediaasiatica)* y la biovariedad *japonica* de *F. tularensis* subespecie *holarctica* se describen en el texto.
†Variable o retrasado.
‡Utilizando la prueba de Kovacs; negativa utilizando la prueba de citocromo oxidasa.
ND, no disponible.
Datos de Sjöstedt[9] y Lindquist y cols.[8].

F. tularensis subespecie *tularensis* (denominados A.I y A.II)[13]. La secuenciación genómica y otros análisis del genoma han indicado la existencia de un ancestro común de *F. tularensis* del que evolucionaron las subespecies clonales, que la subespecie *novicida* es la más antigua y que las subespecies *tularensis* aparecieron antes que la subespecie *holarctica,* que es la más joven[14].

F. tularensis requiere cisteína o cistina (u otra fuente de sulfhidrilo) para el crecimiento y, por tanto, no crecerá en la mayoría de los medios sólidos habituales o en medios selectivos para gramnegativos como agar MacConkey o agar eosina azul de metileno. Puede aislarse usando agar sangre-cisteína-glucosa, caldo de tioglicolato, agar chocolate adecuado para crecimiento gonocócico, medio de Thayer-Martin modificado, agar de carbón tamponado y extracto de levadura o agar corazón-cisteína con un 9% de sangre de carnero chocolatizada[8,9]. El agar sangre permite el crecimiento de algunas cepas de *F. tularensis* en la siembra inicial, pero no en los subpases[15]. Algunas cepas de *F. tularensis* carecen de un requerimiento manifiesto de cisteína o de medio enriquecido para su crecimiento y se han descrito cepas de *Francisella* con relevancia clínica que no muestran las características de crecimiento exigente esperadas[9]. No obstante, se sospechará la presencia de *Francisella* siempre que un cocobacilo gramnegativo pequeño de crecimiento lento y que no se tiña muy bien se aísle en agar chocolate y que crezca mal, o nada, en agar sangre[8]. Las colonias visibles tardan entre 2 y 5 días en aparecer. La temperatura óptima de incubación es de 35 °C, con o sin una atmósfera enriquecida en CO_2. La recuperación de *F. tularensis* en las muestras contaminadas se facilita mediante la adición al medio de penicilina, cicloheximida y polimixina B[8]. Casi todas las cepas de *F. tularensis* son positivas para β-lactamasa.

La diferenciación de *Francisella* respecto a otras bacterias puede realizarse mediante tinción directa con anticuerpos fluorescentes, aglutinación en portaobjetos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o análisis de la composición de ácidos grasos de las células[8]. Se debe señalar que no hay que usar los sistemas de identificación automatizados de laboratorio para la identificación de *Francisella,* porque pueden generar aerosoles y a menudo identifican por error a *F. tularensis* como especies de *Haemophilus* o *Actinobacillus*[15]. Siempre que se sospeche *F. tularensis,* debe notificarse de inmediato al laboratorio estatal de salud pública y todos los estudios microbiológicos que se hagan en el laboratorio local deben efectuarse usando una cabina de seguridad biológica y cumpliendo los procedimientos de Bioseguridad de Nivel 2[15]. Las cepas que no puedan excluirse como posibles *F. tularensis* deben enviarse a un laboratorio de referencia del Laboratory Response Network, que suele ser el laboratorio estatal de salud pública. Las normas federales controlan rigurosamente el transporte de los cultivos de *F. tularensis* y deben cumplirse cuando se envíe una cepa a un laboratorio de referencia para su identificación.

Los antisueros pueden distinguir entre las subespecies *tularensis* y *novicida* de *F. tularensis,* pero no entre las subespecies *tularensis* y *holarctica;* las cepas de las subespecies no tienen diferencias antigénicas que puedan detectarse mediante los antisueros. *F. tularensis* no produce ninguna exotoxina conocida. El lipopolisacárido (LPS) procedente de la cepa de la vacuna viva de *F. tularensis* posee al menos 1.000 veces menos actividad endotoxina que el LPS de *Escherichia coli*[16]. Esta diferencia se debe en parte a que el LPS de *F. tularensis* posee una estructura única y, a diferencia de otras bacterias gramnegativas, no es reconocido por el receptor tipo Toll 4 (TLR4) y no se une a la proteína de unión al LPS[17]. No obstante, los linfocitos B humanos producen factor de necrosis tumoral α (TNF-α), interleucina 6 (IL-6) y anticuerpos en respuesta al LPS purificado de *F. tularensis*[18]. Las cadenas laterales del antígeno O de las subespecies *tularensis* y *holarctica* son idénticas, pero difieren de las encontradas en la subespecie *novicida*[17]. Las cepas mutantes de *F. novicida* con alteraciones en las cadenas laterales del antígeno O del LPS muestran grados variables de sensibilidad al suero y de capacidad de crecimiento en los macrófagos[19]. Se han observado pili en la superficie de *F. tularensis* subespecie *holarctica* en la cepa utilizada para la vacuna de microorganismos vivos, y en la subespecie *novicida*. Mediante la secuenciación del genoma se han detectado genes homólogos a los observados en otras bacterias que codifican los pili de tipo IV de *F. tularensis* subespecies *tularensis, holarctica* y *novicida;* los pili de acoplamiento de tipo IV contribuyen a la virulencia en los modelos murinos[20,21].

Las respuestas inmunitarias del huésped se dirigen frente a numerosos antígenos de la pared celular, como proteínas de membrana, LPS e hidratos de carbono, pero antes no era posible identificar los antígenos dominantes. Mediante análisis proteómico con suero de donantes que han tenido tularemia o que han sido vacunados con la cepa de la vacuna de microorganismos vivos, se ha identificado un gran número de antígenos proteicos de *F. tularensis* y se puede identificar entre ellos a los posibles antígenos inmunodominantes[12,22]. Entre ellos, se incluyen muchas proteínas del citoplasma y de la membrana, así como proteínas hipotéticas de localización desconocida[12,22]. El avance en el análisis proteómico permitirá obtener mejores pruebas diagnósticas en el futuro para la tularemia y para la elaboración de vacunas eficaces.

La cápsula y la actividad citrulina ureidasa son características fenotípicas que se correlacionan con la virulencia. Las cepas salvajes encapsuladas de *F. tularensis* son resistentes a la actividad bactericida del suero normal, pero un mutante con déficit de cápsula es sensible al suero[23]. La contribución de la citrulina ureidasa a la virulencia no está clara y existen cepas patogénicas que no poseen esta actividad. Los plásmidos que se han encontrado en cepas de *F. tularensis* subespecies *holarctica* y *novicida* y en *Francisella philomiragia,* no se han observado en *F. tularensis* subespecie *tularensis,* que es más virulenta y, por tanto, no son esenciales para la virulencia. *Francisella* contiene varias fosfatasas ácidas (Acp) que tienen un papel relevante para su supervivencia en los macrófagos. La AcpA puede inhibir la explosión respiratoria de los neutrófilos, y la expresión de la AcpA y de la fosfatasa ácida de histidina (Hap) se induce cuando el microorganismo crece en el interior de los macrófagos[24]. Además, la deleción de *acpA, acpB, acpC* y *hap* en la subespecie *novicida* da lugar a una cepa mutante cuya capacidad de sobrevivir en el interior de los macrófagos y de escapar del fagosoma está alterada[24]. *F. tularensis* puede tener un sideróforo para la adquisición de hierro que se induce por el crecimiento en un medio con contenido limitado de hierro. Puede tratarse de un mecanismo de virulencia que potencia el crecimiento intracelular de *Francisella,* al igual que sucede en otros patógenos intracelulares[25].

El análisis genómico y proteómico permite identificar de forma más concreta los factores de virulencia de *F. tularensis*[12,22,26]. Este microorganismo contiene un grupo de genes relacionados con la virulencia, la denominada isla de patogenicidad de *Francisella* (FPI). Existen dos copias de esta FPI en las subespecies *tularensis* y *holarctica* y una en la subespecie *novicida*. Aunque son idénticas en gran parte, la FPI de la subespecie *tularensis* es distinta de la encontrada en las subespecies *holarctica* y *novicida*[27,28], ya que contiene 19 genes necesarios para proporcionar la virulencia en roedores y el crecimiento intracelular

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en los macrófagos, incluidos los genes *iglABCD* y *pdpABCD*. Los genes *mglA* y *mglB* no se ubican dentro de la FPI y codifican los reguladores transcripcionales de muchos genes de la FPI, así como otros genes situados fuera de ella. Otros genes reguladores de la FPI son *sspA* y *pmrA*[29,30]. El crecimiento intracelular, la limitación de hierro y la exposición a H_2O_2 también regulan la expresión de estos genes[27,28]. La alteración de muchos de estos genes disminuye la capacidad del microorganismo de sobrevivir dentro de los macrófagos y reduce de forma significativa la virulencia en modelos de animales. La molécula IglC, una proteína de 23 kDa que se identificó originalmente porque se inducía durante el crecimiento de *Francisella* dentro de los macrófagos, es el producto del gen *iglC* de la FPI y ha sido objeto de un intenso estudio. Es necesario que los genes *mglA* e *iglC* estén intactos para el crecimiento de *F. tularensis* dentro de los macrófagos, para su virulencia en ratones y también para el crecimiento dentro de las amebas[27]. La proteína IglC colabora en el escape de *F. tularensis* del fagosoma, impide la fusión fagosoma-lisosoma y evita la apoptosis de los macrófagos infectados[31,32]. Se pueden identificar muchos otros genes que también podrían colaborar en la virulencia de *Francisella*, y son objeto de estudio en estos momentos[26,33].

F. philomiragia se denominaba anteriormente *Yersinia philomiragia*. Se ha clasificado de nuevo, porque comparte el perfil de ácidos grasos específico de *Francisella* y un parentesco sustancial del ADN con este género, aunque tiene algunas características bioquímicas especiales (v. tabla 227-1) y patrones de hibridación de ADN que la distinguen de *F. tularensis*.*F. philomiragia* tiene una virulencia baja para el ser humano y se ha aislado de ratas almizcleras y del agua. Todas las cepas analizadas originalmente producían β-lactamasa y eran sensibles sobre todo a aminoglucósidos, cefoxitina, cefotaxima, fluoroquinolonas, tetraciclina y cloranfenicol. Sin embargo, se ha descrito una infección causada por *F. philomiragia* resistente a cefazolina y cefotaxima[34].

Mediante la amplificación de las secuencias del gen del ARNr 16S o mediante cultivo se han identificado varios microorganismos nuevos similares a *Francisella*. En un estudio del suelo en Houston, Texas, realizado mediante amplificación con PCR de extractos de ADN se identificaron muchos de estos microorganismos similares a *Francisella* que eran diferentes de las especies conocidas *F. tularensis* y *F. philomiragia*[35]. Algunos microorganismos similares a *Francisella* se han identificado como causa de enfermedades granulomatosas en varias especies de peces. También se han podido cultivar y la secuenciación génica del ARNr 16S ha demostrado que están relacionadas más estrechamente con *F. philomiragia*. No obstante, se cree que las cepas aisladas en el bacalao del Atlántico son especies nuevas de *Francisella,* y Mikalsen y cols. las han denominado *Francisella philomiragia* subespecie *noatunensis* subespecie nov.[36], mientras que Ottem y cols. las han denominado *Francisella piscicida*[37]. Todavía no se ha determinado si representan el mismo microorganismo o varios diferentes.

Diversas bacterias endosimbióticas de las garrapatas se han clasificado dentro de la familia *Francisellaceae* basándose en los datos de la secuencia génica ribosómica 16S. Se trata de *Wolbachia persica,* un endosimbionte encontrado en las garrapatas de la madera de las Montañas Rocosas, denominado simbionte *Dermacentor andersoni* y el simbionte B de *Ornithodorous moubata*[9]. Pueden encontrarse microorganismos similares en otras garrapatas duras y blandas, lo que sugiere que pueden tener una distribución más amplia de lo que se creía anteriormente. Por ejemplo, se ha encontrado un microorganismo de tipo *Francisella* como endosimbionte de una especie de *Paramecium,* y también se ha aislado un microorganismo relacionado en aguas cercanas a Hong Kong[38,39].

Epidemiología

La tularemia está ampliamente distribuida, pero es una enfermedad que predomina en el hemisferio norte y es más común entre los 30° y 71° de latitud norte. Ha estado ausente de manera notable en table en Reino Unido, África, Sudamérica y Australia. Whipp y cols.[40] describieron el primer caso de tularemia en Australia en 2003, que se debió a un microorganismo similar a la subespecie *novicida*. La tularemia era muy frecuente en Estados Unidos antes de la Segunda Guerra Mundial. Sin embargo, su incidencia ha disminuido de manera constante desde la década de 1950 y ha permanecido por debajo de 0,15 casos por 100.000 habitantes desde 1965[41,42]. Debido a su incidencia baja y estable, la tularemia se retiró de la lista de las enfermedades de declaración obligatoria a escala nacional en 1995, pero se volvió a incluir en 2000, debido en parte a la preocupación por su uso para con fines de bioterrorismo. Desde 2001, las tasas de casos han sido de 0,05 por 100.000 habitantes o menores[42]. Arkansas, Missouri, Dakota del Sur y Oklahoma notificaron el 56% de todos los casos de EE.UU. desde 1990 hasta 2000 y varios condados de Montana, Kansas y Massachussets también notificaron cifras elevadas de casos durante esta década (fig. 227-1)[41]. En 2006, los estados de Arkansas, Kansas, Massachusetts, Missouri y Nebraska notificaron el 50% de todos los casos de tularemia en Estados Unidos[42]. Los grupos con tasas de incidencia elevadas son los nativos americanos y de Alaska. Se han producido pequeños cambios en la distribución geográfica de los casos detectados en Estados Unidos entre 1965 y 1999[43]. La frontera sur de la tularemia se ha desplazado hacia el norte, de manera que en los últimos años se han descrito menos casos en los estados centrales del sur, lo que concuerda con los efectos previstos del cambio climático en la distribución geográfica de la tularemia[43]. Aplicando los datos ambientales, se ha desarrollado un modelo de predicción del riesgo de tularemia en regiones geográficas específicas[44]. En estudios más detallados en los que se usa la tipificación molecular, se ha demostrado la existencia de límites geográficos para cepas específicas de *F. tularensis*. Farlow y cols.[45] usaron la subtipificación MLVA para evaluar 83 cepas detectadas en Norteamérica de *F. tularensis* subespecie *tularensis* e identificaron dos grupos distintos denominados A.I y A.II. *F. tularensis* subespecie *tularensis* grupo A.I se encontró sobre todo en la zona central del país, incluidos los estados que habían notificado el mayor número de casos de tularemia, y también en California, mientras que *F. tularensis* subespecie *tularensis* grupo A.II se encontró sobre todo en la parte occidental de EE.UU., en cantidades mayores que las cepas A.I[45]. La distribución de las cepas del grupo A.I se correlacionaba con la distribución de las garrapatas *Amblyomma americanum* y *Dermacentor variabilis* y del conejo de cola de algodón del este *(Sylvilagus floridanus)*. Por su parte, la distribución de las cepas del grupo A.II se correlacionaba con el territorio de *D. andersoni* y de la mosca del venado *Chrysops discalis,* así como con el territorio del conejo de cola de algodón de la montaña *(Sylvilagus nuttali)*. Sólo se detectaron algunas cepas de la subespecie *novicida,* pero en su mayoría aparecieron en el sudeste del país[45]. Por el contrario, la dispersión geográfica de las cepas de *F. tularensis* subespecie *holarctica* era amplia[45]. La electroforesis en gel con campo pulsado de 41 cepas de *F. tularensis* subespecie *tularensis* detectadas en Estados Unidos permitió identificar dos patrones diferentes, de modo que las cepas de tipo A-este correspondían al territorio de las cepas del grupo A.I y las cepas de tipo A-oeste correspondían al territorio de las

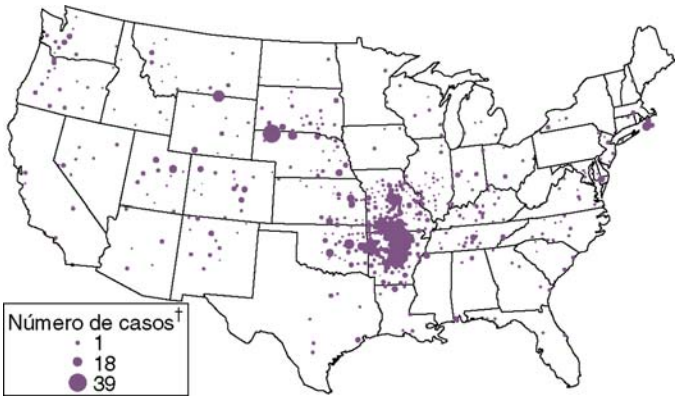


Figura 227-1 Número total de casos de tularemia notificados en la zona continental de Estados Unidos salvo Alaska por condado de residencia en el período 1990-2000. Se notificaron 10 casos en cuatro condados de Alaska durante este tiempo†. El tamaño del círculo es proporcional al número de casos y oscila desde 1 hasta 39. (*De los Centers for Disease Control and Prevention. Tularemia–United States, 1990-2000.* MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. *2002;51:181-184.*)

cepas del grupo A.II[46]. La enfermedad causada por las cepas de tipo A-oeste era relativamente benigna y menos grave que la causada por las cepas de tipo A-este o subespecie *holarctica*[46]. El análisis de otras cepas de Estados Unidos ha permitido identificar dos genotipos A1, A1a y A1b. Las cepas del genotipo A1b tenían muchas más probabilidades de proceder de infecciones invasivas y se asociaban a una mortalidad mucho mayor en las personas que las cepas A1a y A2[46a]. A medida que se ha incrementado el uso de los métodos de tipificación molecular más modernos, se han identificado otros ejemplos de restricción geográfica de cepas específicas de *F. tularensis* en Eurasia[13,47-49]. Por motivos que se desconocen, la tularemia ha emergido recientemente en zonas nuevas de Suecia y se identificó por primera vez en España en 1996, probablemente a partir de liebres importadas[50,51].

Desde el punto de vista histórico, en Estados Unidos la incidencia de tularemia ha sido más frecuente de junio a agosto y en diciembre. El máximo estival se corresponde con un mayor número de casos transmitidos por las garrapatas, mientras que el mínimo invernal refleja un aumento del número de casos asociados a la caza. Sin embargo, el máximo de finales de primavera y verano sólo ha sido significativo en los últimos años. En una revisión de 316 cepas humanas conocidas de *F. tularensis* procedentes de 39 estados de EE.UU., obtenidas entre 1964 y 2004, se encontró que 208 (66%) pertenecían a la subespecie *tularensis* y 108 (34%) a la subespecie *holarctica*[46]. La mayoría de las cepas de ambas subespecies se presentó entre mayo y septiembre, con un incremento muy pequeño de los casos detectados en diciembre sólo para la subespecie *tularensis* y no para *holarctica,* y sólo la subespecie *tularensis* se asoció a la exposición a lagomorfos[46]. La mayoría de los casos corresponden a varones, quizá porque presentan más oportunidades de exposición, y la tularemia puede producirse en personas de cualquier edad (fig. 227-2). En Estados Unidos, la incidencia es mayor en niños con una edad de 5-9 años y en personas a partir de 75 años (v. fig. 227-2)[41]. Las profesiones que se han asociado a un mayor riesgo de tularemia son los trabajadores de laboratorio, granjeros, jardineros, veterinarios, pastores, cazadores, tramperos y cocineros o manipuladores de carne.

F. tularensis puede infectar cientos de vertebrados e invertebrados diferentes, pero no más de una docena de especies de mamíferos son relevantes para su ecología en cualquier región geográfica. Entre ellas, se encuentran lagomorfos (sobre todo *Sylvilagus* y *Lepus* spp.) y roedores como ratones de campo, ardillas, ratas almizcleras y castores en Norteamérica; en Eurasia hay que citar los ratones de campo, hámsteres, ratones y liebres. La transmisión de *F. tularensis* al ser humano se produce la mayoría de las veces a través de la picadura de un insecto o el contacto con productos animales contaminados. Otras vías de transmisión consisten en gotitas de aerosol, contacto con agua o barro contaminado y mordeduras de animales. La enfermedad puede aparecer en familias o amigos, ya que se comparten actividades y exposiciones. No obstante, no se produce la propagación interpersonal.

Los artrópodos y las moscas que se alimentan de sangre son los vectores principales para la tularemia en Estados Unidos. Las garrapatas predominan en los estados de las Montañas Rocosas y hacia el este, mientras que los tábanos predominan en California, Nevada y Utah. No obstante, el incremento de la tularemia humana observado en Wyoming entre 2001 y 2003 se relacionó sobre todo con la transmisión por tábanos y se asoció a brotes simultáneos de tularemia en conejos[52]. Por el contrario, los mosquitos son el insecto vector más frecuente en Suecia y Finlandia y también son relevantes en la antigua Unión Soviética. Se ha observado que al menos 13 especies de garrapatas están infectadas de forma natural con *F. tularensis* y puede producirse la transmisión transovárica. La garrapata del perro *(D. variabilis),* la garrapata de la madera *(D. andersoni)* y la garrapata «Lone Star» *(A. americanum)* están implicadas con frecuencia en Norteamérica. El microorganismo puede estar presente en la saliva o las heces de la garrapata y puede inocularse directa o indirectamente en la mordedura. *F. tularensis* subespecie *holarctica* (tipo B) se ha asociado a varios brotes de tularemia transmitida por garrapatas, aunque este microorganismo se relaciona con más frecuencia al agua, roedores y animales acuáticos; la transmisión por garrapatas se ha asociado tradicionalmente con la subespecie *tularensis* (tipo A). En la actualidad, la tularemia en niños de áreas endémicas de Estados Unidos se asocia con más frecuencia a la exposición a garrapatas en verano.

El contacto con animales es otro modo destacado de adquirir tularemia. Despellejar, preparar y comer animales infectados, como conejos, ratas almizcleras, castores, ardillas y aves, son actividades que pueden transmitir tularemia y en ocasiones han producido grandes brotes en cazadores. Los animales salvajes vendidos como mascotas también son posibles vectores, tal como ocurrió en 2002 cuando se comercializaron de manera generalizada perros de la pradera infectados[53]. El primer brote en España se asoció con el procesamiento de cadáveres y carne de liebre, y destacó por el predominio de casos femeninos[51]. La transmisión por el aire se ha producido a partir de estas actividades, así como a partir del contacto con agua, polvo contaminado y heno. Un brote de tularemia neumónica en 2000 en Martha's Vineyard se asoció con la actividad de cortar el césped y el uso de una desbrozadora, y desde entonces se han detectado casos periódicos de tularemia pulmonar en Martha's Vineyard cada verano[54]. Las evidencias serológicas de infección por *F. tularensis* entre los posibles reservorios animales de Martha's Vineyard fueron más frecuentes en mapaches (52,4%) y mofetas (49,2%), aunque no se pudo demostrar la infección activa en esos animales mediante cultivo y PCR[55]. Los animales carnívoros pueden ser portadores transitorios de *F. tularensis* en la boca o en las garras después de matar o alimentarse con una presa infectada, con independencia de si se infectan o no. Éste parece ser el mecanismo mediante el cual los gatos domésticos transmiten en ocasiones tularemia. *F. tularensis* puede sobrevivir durante períodos prolongados en el agua, barro y cadáveres animales,

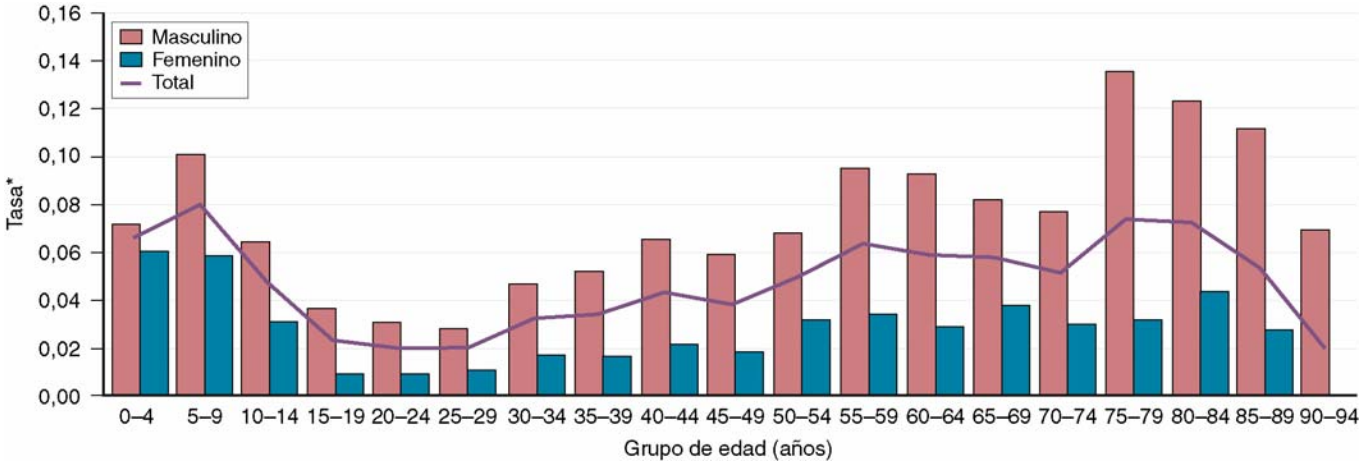


Figura 227-2 Edad y sexo de los casos de tularemia notificados en Estados Unidos en el período 1990-2000. *Incidencia media anual por 100.000 habitantes. (*De los Centers for Disease Control and Prevention. Tularemia–United States, 1990-2000.* MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. *2002;51:181-184.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

incluso si están congelados; sin embargo, si se cocinan bien las carnes de caza a las temperaturas adecuadas, debería minimizarse el riesgo debido a la ingestión. El agua y los alimentos contaminados siguen siendo fuentes medioambientales destacadas de tularemia y la degradación de las infraestructuras que provocan las guerras y los desastres naturales supone un factor contribuyente significativo[56,57]. En la posguerra de Kosovo, un brote epizoótico en poblaciones expandidas de roedores contaminó los hogares saqueados y los alimentos con *F. tularensis,* lo que provocó un brote transmitido por los alimentos y el agua entre los refugiados que regresaban a sus hogares donde las instalaciones sanitarias estaban alteradas[57]. Los efectos devastadores de un terremoto en Turquía parecen haber causado la contaminación del agua y la aparición posterior de brotes de tularemia en la región[56]. Se ha demostrado que la cepa LVS de *F. tularensis* se multiplica a nivel intracelular en *Acanthamoeba castellanii,* los quistes amebianos pueden infectarse y el cultivo conjunto de microorganismos estimula el crecimiento de *F. tularensis*[58]. Una relación de este tipo puede ser relevante para los reservorios acuáticos naturales de tularemia.

Patogenia

F. tularensis es un microorganismo virulento para especies susceptibles, incluido el huésped humano accidental. Aunque se ha descrito que el microorganismo penetra a través de la piel intacta, la mayoría de los investigadores creen que la penetración se produce a través de lugares de alteración cutánea inaparente. La dosis infecciosa en el ser humano depende de la puerta de entrada: de 10 a 50 microorganismos cuando se inyectan por vía intradérmica o cuando se inhalan y 10^8 microorganismos cuando se ingieren. El hecho de que cantidades pequeñas de bacterias puedan causar infección a través de la piel, las mucosas y las vías respiratorias ayuda a explicar en parte el riesgo extremo que representa *F. tularensis* para los trabajadores de laboratorio. En general, *F. tularensis* subespecie *tularensis* causa una enfermedad más grave que las subespecies *holarctica* y *novicida*. Se desconocen las razones moleculares específicas que subyacen a estas diferencias en cuanto a la virulencia.

Durante los primeros 3-5 días tras la inoculación cutánea, *F. tularensis* se multiplica a nivel local y produce una pápula; la ulceración aparece 2-4 días más tarde. Los microorganismos se propagan desde el lugar de entrada hasta los ganglios linfáticos regionales y pueden diseminarse por vía linfohematógena y afectar a múltiples órganos. Es probable que la bacteriemia sea frecuente en esta fase temprana, aunque sólo se detecta en ocasiones. Geyer y cols. han publicado una descripción elegante de la patogenia[59]. La infección con *F. tularensis* se caracteriza por una respuesta inflamatoria aguda con participación de la fibrina, neutrófilos, macrófagos y linfocitos T. Los neutrófilos y macrófagos rodean las primeras células inflamatorias, estimuladas por el inóculo inicial, que se necrosan y degeneran. En ocasiones, los linfocitos, células epitelioides y células gigantes migran al tejido necrótico. Esta necrosis extensa se observa tanto en el tejido pulmonar como en los ganglios linfáticos. A medida que el tejido necrótico avanza, las venas y arterias adyacentes pueden trombosarse. Los microorganismos suelen estar presentes en el tejido necrótico, pero son difíciles de demostrar con las tinciones habituales. Las técnicas de impregnación argéntica (Steiner, Dieterle y Warthin-Starry) aumentan la visibilidad de los microorganismos, que suelen encontrarse en los macrófagos y las células epitelioides. Se desarrollan granulomas que a veces pueden caseificarse; por esta razón, las lesiones pueden confundirse con tuberculosis. Estos cambios pueden ocurrir en cualquier lugar infectado y se han observado en autopsias en el pulmón, hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea. La coalescencia de los focos necróticos puede dar lugar a abscesos. *F. tularensis* puede permanecer viable en los tejidos durante períodos prolongados.

La inmunidad humoral, dirigida contra los antígenos de hidratos de carbono, se desarrolla entre la segunda y la tercera semana después de la infección, con la aparición casi simultánea de anticuerpos aglutinantes de tipo inmunoglobulina M (IgM), IgG e IgA. Sin embargo, los anticuerpos por sí solos son insuficientes para proteger frente a una infección virulenta por *F. tularensis*[60]. También se elaboran anticuerpos opsonizantes IgG e IgM, de modo que la opsonización más eficaz es la que implica tanto al suero inmunitario como al complemento (C_3). No obstante, la destrucción dependiente de oxígeno de las cepas salvajes virulentas llevada a cabo por los neutrófilos es escasa. Los neutrófilos humanos fagocitan los microorganismos vivos contenidos en la vacuna de *F. tularensis,* pero no los matan, por lo que después se escapan al citoplasma de los neutrófilos, en un paso que implica la alteración del ensamblaje de la NADPH oxidasa de los neutrófilos, el fracaso del estallido respiratorio y el deterioro de la capacidad de respuesta de los neutrófilos a otros estímulos activadores[61].

F. tularensis es un parásito intracelular facultativo que puede crecer en el interior de varios tipos celulares diferentes, como macrófagos, células dendríticas, hepatocitos, células epiteliales alveolares y células endoteliales[62,63]. No obstante, los macrófagos son el lugar preferido para su supervivencia y replicación. La entrada en los macrófagos tiene lugar a través de un mecanismo específico que implica la fagocitosis a través de unos bucles de pseudópodos asimétricos relativamente espaciosos. Este tipo de captación es dependiente del complemento y de los receptores del complemento, pero no de los anticuerpos[62]. Los receptores de manosa y los receptores de la vía de eliminación de clase A constituyen otras vías de captación de *F. tularensis*[62]. Dentro del macrófago, las cepas virulentas de *F. tularensis* alteran la maduración del endosoma, lo que evita la fusión fagosoma-lisosoma, y escapan rápidamente hacia el citosol. En un plazo de 15-30 minutos después de la infección, los fagosomas que contienen *F. tularensis* se acidifican de forma transitoria a través de la bomba ATPasa vacuolar, y es esencial que los microorganismos escapen al citoplasma[64]. Las bacterias proliferan en el citoplasma y se liberan cuando muere el macrófago, un fenómeno que se induce en parte a través de una vía que implica la señalización mediante interferón de tipo I y la vía ASC/caspasa-1[65,66].

La recuperación completa de la tularemia requiere la participación de la inmunidad celular, que puede demostrarse alrededor de 1 semana antes que las respuestas de anticuerpos y se dirige frente a los antígenos proteicos. Esta inmunidad celular es dependiente de los linfocitos T α/β, pero también puede implicar a los linfocitos T $CD4^+$ o $CD8^+$. Se está intentando definir los determinantes moleculares fundamentales que inducen la inmunidad protectora. El conocimiento actual de la inmunopatogenia de la tularemia procede en gran parte de los ratones infectados por *F. tularensis* subespecie *novicida* u otras cepas menos virulentas para el ser humano, y se desconoce cuál sería su relación con la tularemia humana causada por microorganismos más virulentos. Además, las distintas vías de infección y la infección en diferentes cepas murinas provoca distintas respuestas inmunitarias en los roedores[67,68]. El interferón γ (IFN-γ) y el TNF-α activan los macrófagos para que destruyan a *F. tularensis* mediante la producción de óxido nítrico y otros productos reactivos de nitrógeno, si bien los macrófagos alveolares pueden usar otros mecanismos para inhibir el microorganismo[68].

Varios mecanismos intervienen en la respuesta innata que controla la infección antes del desarrollo de la inmunidad celular convencional. La defensa precoz del huésped frente a la infección por *F. tularensis* implica a los neutrófilos, células dendríticas, macrófagos, TNF-α, IFN-γ e IL-12, pero éstos no son suficientes para resolver la infección. Los neutrófilos son menos relevantes en la infección pulmonar que en la infección sistémica en ratones, y los neutrófilos contribuyen al daño pulmonar[69]. La respuesta inicial a la infección por *F. tularensis* depende del reconocimiento del receptor tipo Toll 2, en especial en el pulmón[68]. En el pulmón del ratón, las cepas virulentas de *F. tularensis* pueden suprimir la respuesta inmunitaria precoz que cabría esperar[70,71]. El reconocimiento del LPS de *F. tularensis* por parte del TLR4 es insuficiente; hay que destacar que la resistencia de los ratones a la infección pulmonar por la subespecie *novicida* se potencia mediante el tratamiento previo con un agonista del TLR4[72].

Para la resolución completa de la infección sistémica, es necesario que los linfocitos T α/β^+ sean funcionales y estén presentes después de las defensas iniciales proporcionadas por los macrófagos, células dendríticas, citocinas y neutrófilos. Los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ contribuyen cada uno por su parte a la supervivencia de los ratones que han sido infectados por vía intradérmica con la cepa de la vacuna, pero son necesarios ambos para eliminar por completo la infección[68]. La contribución de los linfocitos T α/β^+ implica la producción de TNF-α e IFN-γ y depende de la subunidad p40 de la IL-12[68]. La alteración de la eliminación de la cepa viva

de la vacuna de *F. tularensis* en ratones con infección pulmonar puede deberse a la secreción local de PGE_2 y al menor número de linfocitos T secretores de IFN-γ[73]. La infección natural o la vacunación en los seres humanos provocan la aparición de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ memoria de larga duración[74]. En ratones, los linfocitos B contribuyen a proteger frente a la cepa de la vacuna con un mecanismo que no depende de anticuerpos, pero se desconoce si los linfocitos B tienen una función similar en la infección humana[68]. La vacunación de ratones con *F. tularensis* puede proteger frente a una exposición posterior, pero no evita la infección persistente de bajo nivel, y siguen sin conocerse los determinantes esenciales para que la inmunidad sea esterilizante.

Se ha documentado la expansión de linfocitos T γ/δ circulantes en pacientes con tularemia aguda. Estas células responden a fosfoantígenos procedentes de muchos patógenos diferentes, incluida *F. tularensis*. El aumento observado de las concentraciones de células Vγ9Vδ2 se produce después de la primera semana de enfermedad y puede persistir durante más de 1 año después de la infección[75]. Sin embargo, unos 10-30 años después de la infección, las células memoria de duración prolongada y que responden a las proteínas de choque térmico de *F. tularensis* son linfocitos T α/β, pero no linfocitos T γ/δ[74].

La localización intracelular del microorganismo en el hígado y otros lugares puede ayudar a protegerlo de estas defensas y permitir su crecimiento precoz. *F. tularensis* aparece en el interior de granulomas en el hígado de ratones infectados con la cepa de la vacuna, y la formación del granuloma implica la participación de linfocitos citolíticos (NK) hepáticos, la producción de IFN-γ y la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible[76]. Los neutrófilos y las células mononucleares se acumulan en los focos hepáticos infectados en ratones y lisan los hepatocitos que albergan *F. tularensis* y, por tanto, liberan los microorganismos de este entorno de secuestro[77].

Manifestaciones clínicas

Las consecuencias clínicas de la infección por *F. tularensis* dependen de la virulencia del microorganismo concreto, la puerta de entrada, la extensión de la afectación sistémica y el estado inmunitario del huésped. El resultado puede oscilar desde una enfermedad asintomática o irrelevante hasta sepsis aguda y fallecimiento rápido. Por lo general, los pacientes que solicitan atención médica presentan al menos una de las seis formas clásicas de tularemia: ulceroglandular, glandular, oculoglandular, faríngea, tifoidea y neumónica. Esta clasificación en parte artificial resalta sólo las manifestaciones predominantes que se encuentran con frecuencia y en muchos pacientes se superponen varias de las formas.

El período de incubación medio es de 3-5 días, pero oscila desde 1 día hasta 21 días. La tularemia suele comenzar de forma abrupta, con la aparición de fiebre, escalofríos, cefalea, malestar, anorexia y fatiga. Otros síntomas destacados son la tos, mialgias, molestias torácicas, vómitos, dolor faríngeo, dolor abdominal y diarrea. Hasta en un 42% de los pacientes que pueden evaluarse, se observó un déficit de temperatura y pulso en Estados Unidos, aunque sólo se detectó en el 5% de los pacientes infectados por la subespecie *holarctica* en Suecia[3,50]. La fiebre (por lo general mayor de 38,3° C) suele durar varios días, remite durante un intervalo corto y después recidiva junto con otros síntomas. Sin tratamiento, la fiebre dura una media de 32 días y la debilidad crónica, la pérdida de peso y las adenopatías pueden persistir durante muchos meses más[78]. Las cepas menos virulentas causan una enfermedad más leve y autolimitada que puede curarse sin tratamiento. Los síntomas sistémicos pueden hacer desaparecido cuando se solicita ayuda médica, de modo que el cuadro clínico está dominado por uno o más de los seis patrones enumerados; esto puede provocar confusión respecto al diagnóstico correcto, sobre todo en el 25-50% de los pacientes sin un origen evidente de infección.

La tularemia ulceroglandular es la forma de presentación en la mayoría de los casos; las picaduras de garrapatas y el contacto con animales son las exposiciones más notificadas. Ésta es la forma que se identifica antes como tularemia. El síntoma específico inicial suele ser una linfadenopatía localizada, sensible a la palpación (fig. 227-3). La lesión cutánea sugestiva puede aparecer antes, de manera simultánea o uno o varios días después de la adenopatía. Empieza como una pápula eritematosa y dolorosa en una región que drena en los ganglios linfáticos afectados. También pueden observarse vesículas, que se confunden con una infección por herpes simple o varicela[79]. Después, la pápula experimenta necrosis y deja una úlcera hipersensible con un borde elevado (v. fig. 227-3). Si no se trata, la úlcera puede tardar semanas en curar y deja una cicatriz residual. Pueden aparecer lesiones múltiples, en especial en aquellas infecciones con origen en animales[3]. La localización de la úlcera suele reflejar el modo de adquisición; los contactos con animales tienden a producir úlceras en las manos y en los antebrazos, y las picaduras de garrapatas tienden a producirlas en el tronco, periné, extremidades inferiores, cabeza y cuello. La distribución de la linfadenopatía también refleja los antecedentes de la exposición, como se ilustra en la figura 227-4; en términos generales, la adenopatía cervical y occipital es más frecuente en niños, mientras que la inguinal lo es en adultos. Las alteraciones cutáneas sobre los ganglios afectados, que se observaron en el 19,1% de los casos en una serie de Suecia[50], deberían sugerir una supuración subyacente. Algunos pacientes tienen una presentación esporotricoide con nódulos subcutáneos ascendentes. La linfangitis es infrecuente, a menos que exista una sobreinfección bacteriana de la úlcera.

La tularemia glandular se produce cuando los pacientes presentan linfadenopatía regional sensible a la palpación, pero sin lesión cutánea evidente. Esta forma representa una quinta parte o menos de los casos en Estados Unidos. La tularemia glandular constituye básicamente el mismo proceso que la enfermedad ulceroglandular, excepto que la lesión cutánea se cura antes de la presentación o bien es mínima o atípica y pasa desapercibida. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos puede persistir durante períodos prolongados y en algunos pacientes puede olvidarse la exposición o una enfermedad febril previa. Por ello, la tularemia puede no tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial inicial de algunos pacientes cuya presentación primaria es linfadenopatía. En la tularemia ulceroglandular o glandular, los ganglios linfáticos pueden supurar (v. fig. 227-3). Más del 20% supurarán si no se tratan o si el tratamiento se retrasa más de 2 semanas[2]. Cuando son fluctuantes, deberían aspirarse con aguja o drenarse quirúrgicamente. El diagnóstico diferencial de tularemia ulceroglandular y glandular engloba las infecciones bacterianas piógenas, enfermedad por arañazo de gato, sífilis, chancroide, linfogranuloma venéreo, tuberculosis, infección micobacteriana no tuberculosa, toxoplasmosis, esporotricosis, fiebre por mordedura de rata, carbunco, peste e infección por el virus herpes simple.

La tularemia oculoglandular sólo representa una minoría de los casos. En esta forma, los microorganismos entran a través de la conjuntiva, bien por el contacto con dedos contaminados o por salpicaduras y aerosoles contaminados. La enfermedad puede ser bilateral, aunque esto es infrecuente. Los síntomas iniciales pueden consistir en fotofobia y lagrimeo excesivo. La exploración muestra edema palpebral y una conjuntivitis dolorosa con inyección, quemosis y úlceras o pápulas conjuntivales pequeñas y amarillentas en algunos pacientes. Puede aparecer una linfadenopatía asociada e hipersensible a la palpación en las regiones preauricular, submandibular y cervical. Si la adenopatía es extensa y más prominente que los hallazgos oculares, este síndrome puede confundirse con una parotiditis[3]. La pérdida de visión es excepcional, pero las complicaciones consisten en ulceración corneal, dacriocistitis y supuración ganglionar. El diagnóstico diferencial de la tularemia oculoglandular engloba las infecciones bacterianas piógenas, infección adenoviral, sífilis, enfermedad por arañazo de gato e infección por virus del herpes simple.

La tularemia faríngea es otra variante de enfermedad ulceroglandular debida a la invasión primaria a través de la orofaringe. El origen puede provenir de alimentos o agua contaminada o de gotitas contaminadas. Esta forma, que representa pocos casos del total en Estados Unidos, se ha observado con frecuencia creciente en brotes recientes en otros países. Los niños se infectan más que los adultos y pueden afectarse varios miembros de la familia de forma simultánea. Debe distinguirse del dolor de garganta que puede acompañar a cualquiera de las otras formas clínicas principales de tularemia. En la tularemia faríngea, el síntoma principal del paciente suele consistir en fiebre y un intenso dolor faríngeo. La faringitis o amigdalitis exudativa es la norma general y puede verse una o más úlceras. En algunos pacientes, se ha descrito una membrana faríngea similar a la membrana diftérica[78]. Pueden existir adenopatías cervicales, preparotídeas y retrofaríngeas, en ocasiones

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

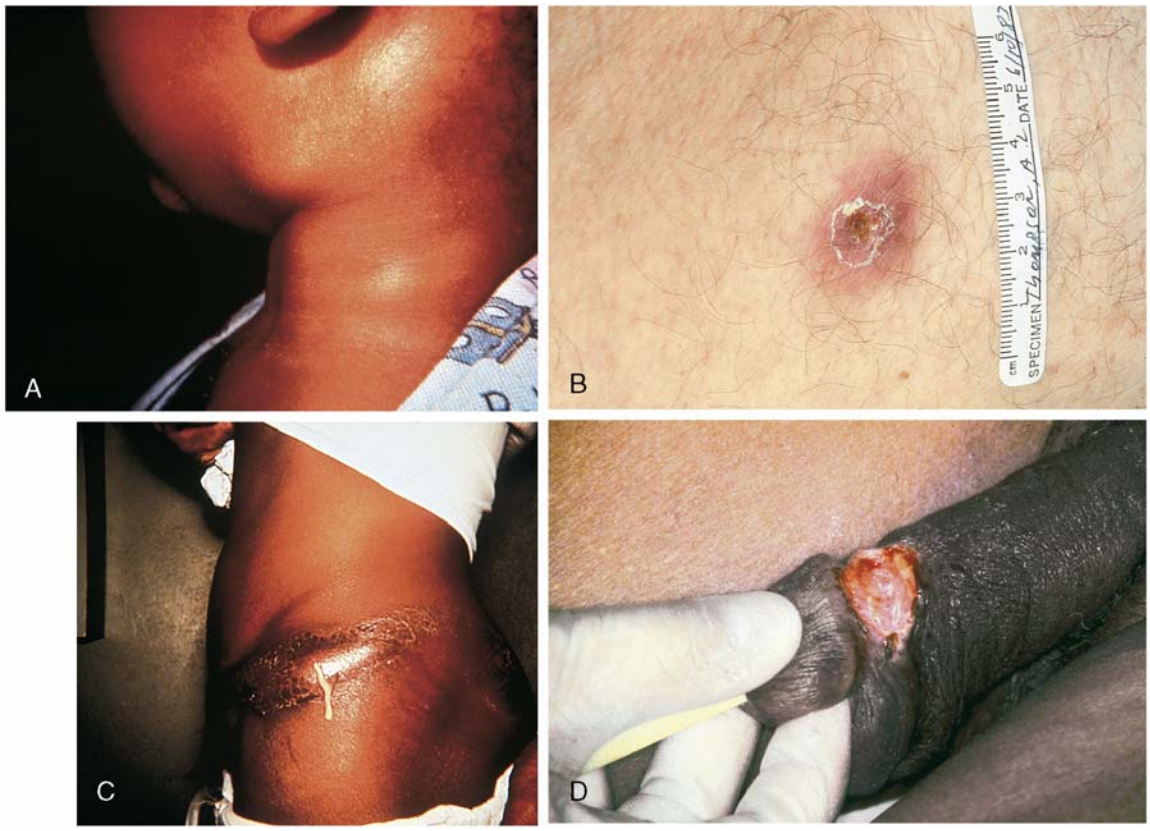


Figura 227-3 Ejemplos de lesiones primarias observadas en la tularemia ulceroglandular. A, Ganglios linfáticos cervicales y submandibulares hiperplásicos en un niño pequeño; se observó una úlcera bajo el nacimiento del pelo en la frente, en el lugar de la picadura de una garrapata. *(Por cortesía del Dr. Joseph A. Bocchini, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana.)* **B,** Pápula con necrosis central y descamación en el muslo de un varón de mediana edad. **C,** Adenopatía inguinal y masa supurativa en un joven cazador que transportó una liebre muerta a su lado. *(Por cortesía del Dr. Joseph A. Bocchini, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana.)* **D,** Úlcera peniana que se atribuyó a un caso de sífilis o de otra enfermedad de transmisión sexual hasta que el especialista en enfermedades infecciosas obtuvo el dato de una reciente picadura de garrapata. *(Por cortesía del Dr. John W. King, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana.)*

con afectación bilateral o formación de abscesos. Cuando se retrasa la búsqueda de atención médica, la manifestación dominante puede corresponder a las adenopatías cervicales sin fiebre alta ni faringoamigdalitis. El diagnóstico diferencial engloba la faringitis estreptocócica, mononucleosis infecciosa, infección adenoviral y difteria. Debería sospecharse un cuadro de tularemia en un área endémica siempre que un dolor intenso de garganta no responda al tratamiento con penicilina y las pruebas diagnósticas habituales hayan sido infructuosas.

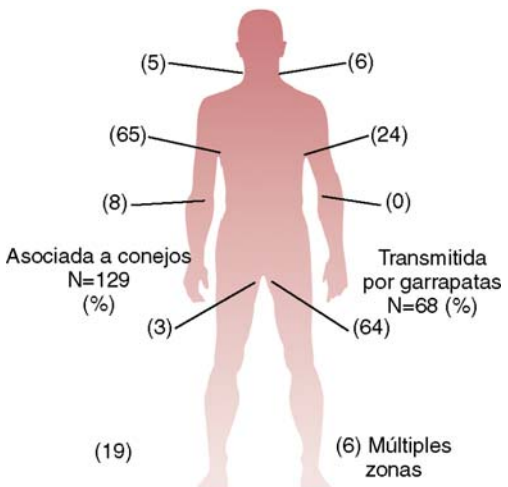


Figura 227-4 Distribución de las linfadenopatías en la tularemia asociada a conejos y transmitida por garrapatas.

La tularemia tifoidea es una enfermedad febril causada por *F. tularensis* que no se asocia a linfadenopatía llamativa y no se ajusta a ninguna de las otras formas principales. La forma tifoidea puede deberse a cualquier modo de adquisición y es la más difícil de diagnosticar. Como la puerta de entrada no suele ser evidente desde el punto de vista clínico, deben recabarse los antecedentes de actividades al aire libre con exposición a garrapatas o animales. Muchos pacientes padecen trastornos médicos subyacentes graves y crónicos, y su presentación puede ser bastante drástica, con postración aguda y muerte rápida o como una enfermedad prolongada. Los síntomas principales de tularemia tifoidea pueden consistir en cualquier combinación de fiebre con escalofríos, cefalea, mialgias, dolor faríngeo, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y tos. La exploración puede mostrar deshidratación, hipotensión, faringitis leve y adenopatía cervical, meningismo y sensibilidad difusa a la palpación abdominal. La hepatomegalia y la esplenomegalia son infrecuentes en las fases agudas, pero su incidencia aumenta a medida que se prolonga la duración de la enfermedad. Los cuadros graves pueden acompañarse de colestasis con ictericia. La diarrea, una manifestación destacada sólo en la tularemia tifoidea, es suelta y acuosa, y sólo de forma excepcional es sanguinolenta. Los niños pueden sufrir una afectación intestinal más grave, con áreas focales de necrosis intestinal[78]. Las manifestaciones digestivas infrecuentes consisten en colangitis, hepatitis granulomatosa y absceso hepático. En esta forma, es habitual la afectación pleuropulmonar secundaria con infiltrados pulmonares o derrames pleurales que aparecen hasta en un 45% de los casos tifoideos; es incluso más frecuente en las infecciones adquiridas en el laboratorio. Otros hallazgos en los pacientes gravemente enfermos pueden consistir en hiponatremia, elevación de la creatina fosfocinasa,

mioglobinuria, piuria, insuficiencia renal y hemocultivos positivos. El diagnóstico diferencial de tularemia tifoidea engloba la fiebre tifoidea causada por *Salmonella* spp., brucelosis, infección por *Legionella,* fiebre Q, infección micobacteriana o fúngica diseminada, rickettsiosis, paludismo, endocarditis y cualquier otra causa de fiebre prolongada sin signos de localización.

La tularemia neumónica es una enfermedad cuya presentación inicial está dominada por la infección pulmonar. Representa hasta el 20% de todos los casos de tularemia y puede aparecer a cualquier edad. Puede deberse a la inhalación directa del microorganismo o a la propagación hematógena secundaria al pulmón. La tularemia neumónica primaria es un riesgo para determinadas profesiones, como los esquiladores de ovejas, granjeros, jardineros y trabajadores de laboratorio. También se han descrito casos que se deben a una exposición común en un contexto más casual[80]. La neumonía secundaria puede producirse pronto o tras un lapso de semanas o meses en el curso de la tularemia[2]. Aunque la neumonía secundaria puede complicar cualquiera de los síndromes ya descritos, Evans y cols.[3] observaron que la neumonía era más frecuente en las enfermedades tifoidea (83%) y ulceroglandular (31%). Según Scofield y cols.[81], los pacientes con afectación neumónica solían ser mayores, no recordaban ninguna exposición, se presentaban con enfermedad tifoidea, tenían cultivos positivos, permanecían hospitalizados durante más tiempo y presentaban una mayor mortalidad. El 25-30% de los pacientes tienen infiltrados en las radiografías sin ningún signo clínico de neumonía[3]. La neumonía por *F. tularensis* subespecie *tularensis* (tipo A) es una enfermedad mucho más grave que la causada por la subespecie *holarctica* (tipo B), pero la enfermedad puede ser prolongada con cualquiera de las subespecies. Los síntomas comunes consisten en fiebre, tos, producción de esputo nula o mínima, tensión subesternal y dolor torácico pleurítico. Puede haber hemoptisis, pero es infrecuente. La exploración física puede ser inespecífica o revelar estertores, consolidación y un roce de fricción o signos de derrame. Algunos pacientes necesitan ventilación mecánica y el síndrome de dificultad respiratoria del adulto puede complicar la evolución de cualquier forma de tularemia. El análisis habitual del esputo no ayuda a establecer el diagnóstico. Sin embargo, una tinción directa con anticuerpos fluorescentes dio un resultado falso positivo para *Legionella* en las muestras de broncoscopia[82]. El líquido pleural infectado es exudativo, negativo con la tinción de Gram y suele contener más de 1.000 leucocitos/mm^3; las células son sobre todo linfocitos, pero pueden producirse derrames neutrofílicos. Los derrames pleurales observados con la tularemia suelen parecerse a los observados con la tuberculosis. Los hallazgos comunes a ambos consisten en un derrame pleural exudativo rico en linfocitos y una alta concentración de adenosina desaminasa[83]. Los granulomas pueden detectarse en la biopsia pleural y pueden confundirse con tuberculosis. Puede haber cambios radiográficos agudos como infiltrados subsegmentarios o lobulares (fig. 227-5), adenopatía hiliar, derrame pleural e infiltrados apicales o miliares; otros cambios menos frecuentes consisten en la presencia de densidades ovoides, cavitación y fístula broncopleural. Sin embargo, en algunos pacientes, las radiografías de tórax iniciales son normales. Es más probable que las neumonías secundarias afecten a los lóbulos inferiores y que sean bilaterales, quizá debido a su origen hematógeno. La curación suele producirse sin cambios residuales, pero pueden aparecer fibrosis y calcificaciones. Por tanto, la tularemia puede manifestarse como una neumonía extrahospitalaria enigmática refractaria a los tratamientos habituales. El diagnóstico diferencial de tularemia neumónica engloba la neumonía por *Mycoplasma,* infección por *Legionella,* infección por *Chlamydophila pneumoniae,* fiebre Q, psitacosis, tuberculosis, micosis profundas y muchas otras causas de neumonías crónicas o atípicas.

Los exantemas cutáneos secundarios son un componente minusvalorado de la tularemia y pueden observarse hasta en un 43% de los casos[50,84]. Suelen aparecer en las 2 primeras semanas de síntomas, pero en una minoría de casos lo hacen más tarde. El exantema es más frecuente en mujeres que en varones. Las alteraciones cutáneas pueden consistir en erupciones maculopapulares y vesiculopapulares difusas, pústulas, eritema nudoso, eritema multiforme, lesiones acneiformes y urticaria. También se han descrito casos de síndrome de Sweet asociados a la tularemia[85]. Aunque cualquier tipo de exantema secundario puede formar parte de cualquier forma de tularemia, se ha observado que el eritema nudoso aparece con más frecuencia en la tularemia neumónica.

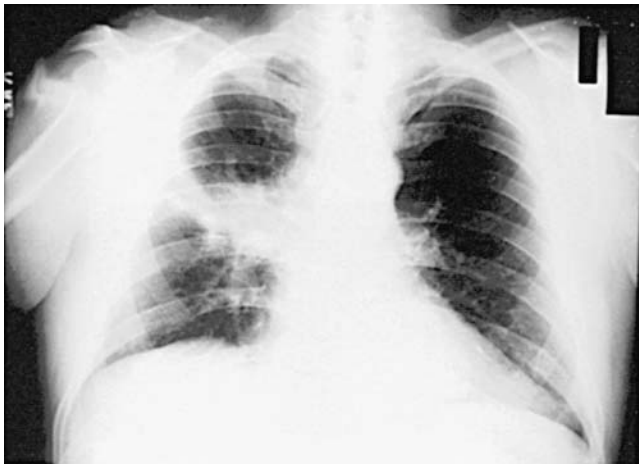


Figura 227-5 Radiografía de tórax de un paciente con neumonía por tularemia no tratada. Este paciente permaneció sintomático durante más de 3 meses. El diagnóstico se estableció mediante análisis serológicos cuando en una biopsia transbronquial se encontraron granulomas poco desarrollados, se excluyeron otras causas y se obtuvieron finalmente los antecedentes de exposición. (*De Penn RL, Kinasewitz GT. Factors associated with a poor outcome in tularemia.* Arch Intern Med. *1987;147:265-268. Copyright 1987, American Medical Association*).

Las manifestaciones clínicas de las infecciones causadas por *F. tularensis* subespecie *novicida* están mucho peor descritas que para las otras subespecies, pero son similares a las descritas con anterioridad. Se aisló un microorganismo similar a *novicida* en un adulto que presentaba un absceso en un dedo del pie y adenopatías regionales, que apareció como complicación tras sufrir un corte en agua salobre en Australia[40]. Este caso en el hemisferio sur y la identificación molecular de cepas más antiguas de *F. tularensis* como subespecie *novicida* después de haberlas clasificado previamente como otras subespecies indica que, en realidad, es posible que se hayan infravalorado las infecciones causadas por la subespecie *novicida*[40]. La infección por *F. philomiragia* causa una vesícula cutánea, neumonía, empiema, sepsis, peritonitis, microabscesos esplénicos y meningitis. Este microorganismo infecta sobre todo a pacientes con alteración de las defensas del huésped por enfermedad granulomatosa crónica, casi-ahogamiento en agua salada o estuarios, o trastornos mieloproliferativos[86]. Se han documentado casos de infecciones en Norteamérica y Europa, y se ha detectado el microorganismo en tejidos, sangre, líquido cefalorraquídeo y otros líquidos corporales[86].

Complicaciones y evolución

En la actualidad, la supuración de los ganglios linfáticos afectados es la complicación más frecuente de la tularemia (v. fig. 227-3) y puede aparecer incluso después del tratamiento antibiótico específico. Los ganglios que supuran después de un tratamiento correcto suelen ser estériles y responden bien al drenaje. Los pacientes con enfermedad grave pueden tener coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, rabdomiólisis, ictericia y hepatitis. Desde que se dispone de tratamiento antibiótico, la meningitis, encefalitis, pericarditis, peritonitis, osteomielitis, rotura esplénica y tromboflebitis se han vuelto excepcionales. Se han descrito casos aislados de endocarditis[87], infección de articulaciones protésicas con bacteriemia[88] y peritonitis[89] causadas por *F. tularensis*. El líquido cefalorraquídeo en los pacientes con meningitis muestra casi siempre pleocitosis de células mononucleares con una concentración elevada de proteínas e hipoglucorraquia[89a]. Como complicaciones de la meningitis, pueden aparecer abscesos cerebrales[90].

La tularemia puede hacer que algunos pacientes presenten debilidad durante varios meses, normalmente asociada a supuración tardía de los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ganglios linfáticos o fatiga persistente. Las características que se asocian a un peor pronóstico consisten en edad más avanzada, estados patológicos graves coexistentes, duración de los síntomas de un mes o más antes del tratamiento, enfermedad pleuropulmonar grave, enfermedad tifoidea, insuficiencia renal, retraso del diagnóstico y tratamiento antibiótico inapropiado[1,81]. La mortalidad global en la era antibiótica es del 4% o menor, pero antes de la introducción del tratamiento con estreptomicina alcanzaba el 60%[91].

Diagnóstico

El diagnóstico de tularemia se basa en última instancia en la sospecha clínica. Los resultados de las pruebas de laboratorio habituales son inespecíficos. El recuento de leucocitos y la velocidad de sedimentación pueden ser normales o estar elevados. En ocasiones, se observa trombocitopenia, hiponatremia, elevación de las transaminasas séricas, aumento de la creatina fosfocinasa, mioglobinuria y piuria estéril[1]. De forma excepcional, el microorganismo se visualiza en frotis teñidos con Gram o en biopsias tisulares y no crece en los cultivos sembrados en placa habituales. Sin embargo, *F. tularensis* puede aislarse de la sangre, líquido pleural, ganglios linfáticos, heridas, esputo y aspirados gástricos cuando se procesan sobre medios de soporte. Por esta razón y debido al peligro potencial para el personal de laboratorio, se debe advertir a las personas que trabajan en el área o que pueden entrar en contacto con las muestras si se sospecha tularemia. Se han aislado mediante hemocultivo cepas de *holarctica* (tipo B), que son menos virulentas, así como cepas de *tularensis* (tipo A), que son más virulentas. La inoculación en animales se lleva a cabo en ocasiones excepcionales, en parte porque requiere instalaciones con nivel 3 de bioseguridad. El nivel 2 de bioseguridad es suficiente para la manipulación en laboratorio de muestras clínicas habituales, pero debe utilizarse el nivel 3 de bioseguridad para procesar cepas sospechosas de ser *F. tularensis*[8].

El diagnóstico rápido de la infección por *F. tularensis* se ha convertido en un objetivo más urgente debido a su posible uso como agente de bioterrorismo. Los métodos para el diagnóstico rápido que se han descrito consisten en la tinción directa con anticuerpos fluorescentes de frotis y tejidos, la detección de antígenos en orina, la detección utilizando anticuerpos monoclonales específicos, la hibridación de ARN con una sonda ribosómica 16S y PCR. Sin embargo, a excepción de la PCR, no se han aceptado para su uso generalizado.

El uso de la PCR es interesante, porque los frotis y los cultivos suelen ser negativos, el aislamiento microbiológico estándar puede ser peligroso para el personal del laboratorio, el diagnóstico serológico puede tardar varias semanas en ofrecer una confirmación y porque la metodología básica está ampliamente disponible. Aunque los análisis de PCR son muy sensibles en los medios artificiales, los son menos cuando se aplican a muestras biológicas y pueden aparecer falsos negativos. La revisión de tres publicaciones suecas demostró que la PCR en la que se usaron cebadores para el gen *tul4* de la lipoproteína de 17 kDa de *F. tularensis* tenía una sensibilidad del 77% y el cultivo una sensibilidad del 63% para el diagnóstico de la tularemia ulceroglandular[91]. La PCR puede resultar útil para diagnosticar tularemia en pacientes cuya enfermedad lleva varias semanas de evolución y en los que ya reciben tratamiento antibiótico empírico de supresión. Los métodos de PCR en tiempo real con múltiples objetivos prometen tener una mayor sensibilidad y especificidad para el uso sobre el terreno[91].

Los estudios serológicos son el método más frecuente para confirmar el diagnóstico de tularemia. Los anticuerpos frente a *F. tularensis* pueden demostrarse mediante aglutinación en tubo, microaglutinación, hemaglutinación y análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas. Los métodos estándar son la aglutinación en tubo y la microaglutinación[8,92]. Las pruebas serológicas estándar detectan las infecciones por *F. tularensis* subespecies *tularensis* y *holarctica* con la misma eficacia y suelen ser negativas con la subespecie *novicida* y con *F. philomiragia*. Los títulos de aglutinación estándar en tubo suelen ser negativos en la primera semana de la enfermedad, son positivos en la mayoría de los pacientes después de 2 semanas y muestran un máximo después de 4-5 semanas. El análisis de microaglutinación es hasta 100 veces más sensible que la aglutinación en tubo. Los anticuerpos IgM e IgG aparecen juntos y pueden persistir títulos altos de ambos durante más de una década después de la infección, lo que limita el valor de un único resultado positivo. Un título de aglutinación en tubo aguda de 1:160 o más, o un título de microaglutinación aguda de 1:128 o más apoyan un diagnóstico e sospecha ante una enfermedad compatible, pero también puede reflejar una infección antigua[8]. El diagnóstico serológico definitivo requiere un aumento de cuatro veces o más del título entre las muestras aguda y de convalecencia; puede ser necesario repetir las pruebas serológicas a intervalos de 7-10 días antes de poder demostrar un aumento del título. Los anticuerpos pueden mostrar reacción cruzada con *Brucella* spp., *Proteus* OX19 y *Yersinia* spp., pero los títulos frente a *F. tularensis* son casi siempre superiores. También puede haber aglutininas heterófilas falsas positivas de forma muy ocasional durante la tularemia. Las pruebas para determinar la inmunidad celular, como el análisis de liberación de IFN-γ en sangre completa en respuesta a los antígenos de la tularemia son prometedoras y pueden ser positivas antes que las pruebas serológicas, pero no se han comercializado[92]. El perfil génico de las células en muestras de sangre completa obtenidas de pacientes con tularemia parece ser una herramienta diagnóstica rápida prometedora de cara al futuro[93].

Tratamiento

El fármaco de primera elección para el tratamiento de todas las formas de tularemia, excepto la meningitis, es la estreptomicina, aunque la gentamicina es un sustituto aceptable. La dosis mínima de estreptomicina que es eficaz para la tularemia es de 7,5-10 mg/kg por vía i.m. cada 12 horas durante 7-14 días. Una pauta terapéutica alternativa es la administración de 15 mg/kg por vía i.m. cada 12 horas durante los primeros 3 días, seguida por la mitad de esta dosis hasta completar el tratamiento. En los pacientes que están muy enfermos, pueden administrarse 15 mg/kg cada 12 horas durante un ciclo de 7-10 días. Las dosis superiores a 2 g/día de estreptomicina en adultos no aumentan la eficacia y no deberían administrarse. Las pautas terapéuticas pediátricas de estreptomicina basadas en el peso son similares, hasta un máximo de la dosis de adulto: 30-40 mg/kg/día i.m. divididos en dos dosis durante un total de 7 días; o 40 mg/kg/día por vía i.m. divididos en dos dosis divididas durante los primeros 3 días, seguidos de 20 mg/kg/día por vía i.m. divididos en dos dosis durante los siguientes 4 días. En raras ocasiones, la estreptomicina puede inducir una reacción de tipo Jarish-Herxheimer en los primeros días, con un aumento de los síntomas y un descenso transitorio del título de aglutinación sérica. La gentamicina ha demostrado ser un tratamiento eficaz, incluso en pacientes pediátricos. Puede administrarse por vía intravenosa y es más accesible que la estreptomicina. La doxiciclina tiene una tasa de recidiva superior comparada con los aminoglucósidos. La gentamicina se administra por vía i.v. en una dosis de 5 mg/kg/día en dosis divididas durante 7-14 días, con concentraciones séricas máximas aconsejadas de al menos 5 µg/ml. Se ha descrito que una única dosis diaria es eficaz en un pequeño número de casos adultos, pero no se ha estudiado con rigor[54,94]. No obstante, es eficaz y algunos médicos consideran que la administración de gentamicina una vez al día es una alternativa aceptable que facilita completar el tratamiento en pacientes ambulatorios[54]. Las dosis tanto de estreptomicina como de gentamicina deben ajustarse en caso de insuficiencia renal. La penetración de estos fármacos en el líquido cefalorraquídeo es mala e irregular y puede ser inadecuada en la meningitis tularémica. Pittman y cols.[95] describieron una infección de una derivación del sistema nervioso central causada por *F. tularensis* que se trató con éxito mediante gentamicina intratecal. Se han descrito otros 16 casos de meningitis tularémica. Se ha notificado el éxito con combinaciones de estreptomicina con cloranfenicol o de doxiciclina con estreptomicina o gentamicina[89a].

La tetraciclina y el cloranfenicol son bacteriostáticos para *F. tularensis* y esto justifica en parte la elevada tasa de recidivas después del tratamiento con estos fármacos. La tetraciclina no debería utilizarse en niños menores de 8 años de edad, durante el embarazo o durante la lactancia. La tetraciclina es más eficaz en adultos cuando se administra en una posología de 2 g/día en dosis orales divididas durante al menos 14 días; se ha sugerido una pauta oral en niños de 30 mg/kg/día hasta un máximo de 2 g/día en dosis divididas durante el mismo período. También puede utilizarse doxiciclina, que aporta la comodidad de una posología de dos veces diarias. En general, no debería elegirse

cloranfenicol para tratar la tularemia, debido a que puede causar toxicidad grave y a la disponibilidad de alternativas más eficaces con efectos adversos menos peligrosos. Sin embargo, para tratar la meningitis, la estreptomicina puede asociarse a cloranfenicol, 50-100 mg/kg/día por vía i.v. en dosis divididas. En el pasado, cuando se usaba para otras formas de tularemia, la dosis oral de cloranfenicol era de 30-50 mg/kg/día divididos en tres o cuatro dosis durante al menos 14 días. La preparación oral ya no está disponible en Estados Unidos.

Los fármacos con eficacia clínica bien establecida han mostrado concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) alcanzables frente a *F. tularensis* en los antibiogramas in vitro estandarizados[96]. Otros fármacos con unas CMI relativamente bajas han sido la eritromicina, rifampicina, cefoxitina, cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima. No se ha establecido por completo la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la tularemia y la ceftriaxona ha fracasado en varios pacientes tratados de manera ambulatoria[97]. La ceftriaxona mostró poca actividad inhibitoria intracelular frente a una cepa de *F. tularensis* subespecie *holarctica* que se cultivó en monocapas de células de tipo macrófago, mientras que los aminoglucósidos, la doxiciclina, la telitromicina, las fluoroquinolonas y la rifampicina fueron activas en este estudio[98]. Aunque la eritromicina se ha utilizado con éxito en algunos pacientes que se pensaba que tenían infecciones por *Legionella,* la resistencia a eritromicina es prevalente en algunas zonas de Europa y Rusia, y se suele considerar un tratamiento poco fiable[82,96,99]. Ikäheimo y cols.[100] observaron que las 38 cepas clínicas de tipo B que analizaron eran resistentes a imipenem in vitro.

En los antibiogramas in vitro se ha observado que las fluoroquinolonas son activas frente a *F. tularensis* subespecie *tularensis,* así como contra la subespecie *holarctica*[96]. La experiencia clínica con las fluoroquinolonas como tratamiento para la tularemia causada por *F. tularensis* subespecie *holarctica* ha sido favorable, incluso en huéspedes inmunodeprimidos, y algunos autores consideran que el ciprofloxacino y el moxifloxacino son los fármacos de elección para las infecciones leves o moderadas por la subespecie *holarctica*[101]. Eliasson y cols.[102] han recomendado utilizar gentamicina combinada con una fluoroquinolona para los pacientes con tularemia grave. Sin embargo, la evolución con el tratamiento de fluoroquinolonas puede ser subóptima y hay poca experiencia con el uso de estos fármacos en las infecciones por *F. tularensis* subespecie *tularensis* que es más virulenta. El tratamiento con ciprofloxacino también ha sido eficaz en niños con tularemia. Johansson y cols.[103] describieron 12 niños, con edades comprendidas entre 1 y 10 años, que tenían tularemia y a los que les administraron 15-20 mg/kg/día de ciprofloxacino divididos en dos dosis. Los dos pacientes que completaron sólo 3,5 y 7 días de tratamiento recidivaron, pero los 12 pacientes se curaron después de completar 10-14 días de tratamiento ininterrumpido. El ciprofloxacino fue activo in vitro frente a las escasas cepas de *F. philomiragia* analizadas y se utilizó con éxito para tratar a un niño con enfermedad granulomatosa crónica y adenitis e infección pulmonar por *F. philomiragia,* pero formó parte de una pauta terapéutica que no tuvo éxito en un varón joven con sepsis por *F. philomiragia*[86,104].

Los anticuerpos frente a *F. tularensis* y el suero de personas vacunadas son tratamientos pasivos eficaces para la infección murina[60]. Se ha aplicado el análisis proteómico con el fin identificar los antígenos diana para el desarrollo de anticuerpos monoclonales que sean eficaces a la hora de proteger a los ratones durante la exposición pulmonar e intranasal cuando se administran por vía intranasal o intraperitoneal[105]. En conjunto, esos resultados ofrecen un futuro esperanzador de que se consigan agentes inmunoterápicos para la tularemia. Los tratamientos quirúrgicos se limitan al drenaje de los ganglios linfáticos abscesificados y al drenaje con tubo torácico de los empiemas.

Prevención

Evitar la exposición al microorganismo es la mejor prevención de la tularemia. Los animales salvajes no deberían ser despellejados o preparados sin protección en las manos y no deben usarse las manos sin guantes para manipular un animal que parezca enfermo. Deberían llevarse guantes, mascarillas y protecciones oculares cuando se realicen estas tareas y cuando se desechan animales muertos traídos a casa por los animales domésticos. La caza salvaje debería cocinarse bien antes de la ingestión. No debería utilizarse el agua de los pozos u otras fuentes de agua que estén contaminadas por animales muertos. El tratamiento de las aguas comunitarias con cloración estándar protege frente a tularemia transmitida por el agua[106]. La medida fundamental para evitar las picaduras de garrapata en áreas infestadas consiste en llevar ropa ajustada en las muñecas y tobillos y que cubra la mayor parte del cuerpo. Los repelentes químicos contra las garrapatas también pueden ser beneficiosos. Deben hacerse comprobaciones frecuentes para detectar garrapatas adheridas, de modo que puedan eliminarse enseguida; esto no debe realizarse sin protección en las manos y debe tenerse cuidado de no aplastar la garrapata.

Los pacientes hospitalizados con tularemia no necesitan aislamiento especial, porque no se produce propagación interpersonal, e incluso en la era preantibiótica no se observaron casos secundarios. Las precauciones universales estándar para las secreciones contaminadas son adecuadas cuando se manipula el material drenado de heridas u ojos.

Las vacunas preparadas a partir de *F. tularensis* muertas son ineficaces, en parte porque sólo inducen una respuesta de anticuerpos[107]. Una vacuna viva basada en una cepa atenuada de *F. tularensis* subespecie *holarctica* (LVS), obtenida originalmente en la antigua Unión Soviética, se ha desarrollado en Estados Unidos. La vacuna LVS es una cepa viva atenuada de *F. tularensis,* de la que existen dos fenotipos de colonia, de los cuales sólo uno es inmunógeno y es esencial para la inducción de inmunidad protectora. El fenotipo no inmunógeno tiende a acumularse durante el almacenamiento, lo que reduce la eficacia de la vacuna. Además, la cepa de vacuna viva de *F. tularensis* no puede aportar una respuesta inmunitaria intensa en presencia de antibióticos como doxiciclina. Esta vacuna no se disemina desde el lugar de inoculación, induce inmunidad humoral y celular, es eficaz en la prevención de la enfermedad tifoidea y reduce la gravedad de la enfermedad ulceroglandular, pero no la previene[107,108]. En el pasado, la vacunación con LVS se planteaba en personas que trabajaban con *F. tularensis* y en cualquiera que tuviera exposiciones laborales reiteradas. No obstante, su uso fue suspendido, en parte porque se plantearon dudas sobre su estabilidad, la base de la atenuación, la eficacia después de la exposición a otras cepas de *Francisella* a través de varias vías, la utilidad en pacientes inmunodeprimidos y por la necesidad de administrarla mediante escarificación[107,109]. Se está investigando activamente una nueva vacuna para la tularemia aplicando distintas estrategias, como el desarrollo de vacunas inactivadas o de subunidades, la búsqueda de diferentes cepas atenuadas con mutaciones definidas que sean inmunógenas y la mejora de la vacuna LVS[107]. Se está aplicando un análisis genómico y proteómico para identificar las proteínas candidatas de *F. tularensis* que reconozcan los pacientes que han tenido tularemia, con vistas a su inclusión posterior en posibles vacunas de subunidades[110]. La inmunización con proteínas nativas de la membrana externa asociadas al adyuvante de Freund, administradas por vía intraperitoneal, protege a los ratones frente a la exposición intranasal a *F. tularensis* subespecie *tularensis* Schu S4[111]. En modelos humanos y de animales se mejora la protección frente a la exposición pulmonar cuando se administra la vacuna LVS mediante aerosol o por vía intranasal. KuoLee y cols.[112] observaron que la LVS oral protegía a los ratones frente a la exposición intranasal a *F. tularensis*. Los preparados de LVS inactivada administrados por vía intranasal también protegen a los ratones frente a la exposición a *F. tularensis* por dicha vía, y se requiere IgA para lograr la protección[113,114]. En conjunto, estas observaciones indican que la inmunidad de la mucosa, en especial la mediada por IgA, contribuye a la protección inducida por la vacuna frente a la tularemia respiratoria. Recientemente, se ha elaborado una vacuna de LVS mejorada, usando buenas prácticas aceptadas de fabricación, que posee una toxicidad limitada en conejos. Esta vacuna indujo la producción de anticuerpos IgG, IgM e IgA, que tenían reactividad cruzada con *F. tularensis* subespecie *tularensis* cepa Schu S4[109]. Está en marcha un estudio de fase I con doble enmascaramiento y controlado con placebo de esta nueva vacuna LVS en seres humanos[109]. Sin embargo, hay muchos aspectos biológicos y normativos que habrá que abordar antes de que esta u otra vacuna esté disponible para el uso en personas.

No se recomienda la profilaxis antibiótica después de las posibles exposiciones de riesgo desconocido, como picaduras de garrapata. En

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el pasado, se administraba estreptomicina por vía intramuscular para el tratamiento preventivo de las exposiciones documentadas en accidentes de laboratorio, ya que la estreptomicina inhibe con éxito la enfermedad cuando se administra en el período de incubación después de la inoculación experimental. La gentamicina también debería ser eficaz para este fin, pero no se ha confirmado. En la actualidad, se recomienda tanto la doxiciclina como el ciprofloxacino, administrados por vía oral durante 14 días en los adultos con sospecha o demostración de una exposición de alto riesgo a *F. tularensis*[53,106]. Los casos con exposiciones de menor riesgo pueden observarse sin antibióticos, para detectar la aparición de fiebre u otros signos de enfermedad. La observación sin antibióticos también es apropiada para las exposiciones en personas vacunadas. No se necesita ningún tratamiento en los casos cuya única exposición sea a un paciente con tularemia, ya que no se produce transmisión interpersonal.

La recuperación de un episodio de tularemia parece conferir inmunidad protectora de por vida, aunque se han documentado algunas infecciones recidivantes. La mayoría de las recidivas han correspondido a formas leves de enfermedad ulceroglandular y los síntomas sistémicos han sido infrecuentes. Por tanto, los pacientes con infección previa no son candidatos para la vacunación o para tratamiento antibiótico profiláctico después de una exposición conocida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Penn RL, Kinasewitz GT. Factors associated with a poor outcome in tularemia. *Arch Intern Med*. 1987;147:265-268.
2. Tärnvik A, Berglund L. Tularaemia. *Eur Respir J*. 2003;21: 361-373.
3. Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, et al. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64: 251-269.
4. McCoy GW, Chapin CW. Further observations on a plaguelike disease of rodents with a preliminary note on the causative agent *Bacterium tularense*. *J Infect Dis*. 1912;10:61-72.
5. Vail DT. *Bacillus tularense* infection of the eye. *Ophthalmol Rec*. 1914;23:487.
6. Wherry WB, Lamb BH. Infection of man with *Bacterium tularense*. *J Infect Dis*. 1914;15:331-340.
7. Sandström G, Löfgren S, Tärnvik A. A capsule-deficient mutant of *Francisella tularensis* LVS exhibits enhanced sensitivity to killing by serum but diminished sensitivity to killing by polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun*. 1988;56: 1194-1202.
8. Lindquist D, Chu MC, Probert WS. *Francisella* and *Brucella*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2007:815-834.
9. Sjöstedt AB. Francisella. In: Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, et al, editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology,* 2nd ed, vol. 2. New York: Springer-Verlag, 2005:200-210.
10. Keim P, Johansson A, Wagner DM. Molecular epidemiology, evolution, and ecology of *Francisella*. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:30-66.
11. Larsson P, Oyston PC, Chain P, et al. The complete genome sequence of *Francisella tularensis*, the causative agent of tularemia. *Nature Genet*. 2005;37:153-159.
12. Titball RW, Petrosino JF. *Francisella tularensis* genomics and proteomics. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:98-121.
13. Johansson A, Farlow J, Larsson P, et al. Worldwide genetic relationships among *Francisella tularensis* isolates determined by multiple-locus variable-number tandem repeat analysis. *J Bacteriol*. 2004;186:5808-5818.
14. Svensson K, Larsson P, Johansson D, et al. Evolution of subspecies of *Francisella tularensis*. *J Bacteriol*. 2005;187:3903-3908.
15. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Microbiology, Association of Public Health Laboratories. Basic Protocols for Level A Laboratories for the Presumptive Identification of *Francisella tularensis*. Available at http://www.asm.org/ASM/files/leftmarginheaderlist/downloadfilename/0000000525/tularemiaprotocol[1].pdf; Accessed August 1, 2008.
16. Ancuta P, Pedron T, Girard R, et al. Inability of the *Francisella tularensis* lipopolysaccharide to mimic or to antagonize the induction of cell activation by endotoxins. *Infect Immun*. 1996;64:2041-2046.
17. Gunn JS, Ernst RK. The structure and function of *Francisella* lipopolysaccharide. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:202-218.
18. Rahhal RM, Vanden Bush TJ, McLendon MK, et al. Differential effects of *Francisella tularensis* lipopolysaccharide on B lymphocytes. *J Leukoc Biol*. 2007;82:813-820.
19. Cowley SC, Gray CJ, Nano FE. Isolation and characterization of *Francisella novicida* mutants defective in lipopolysaccharide biosynthesis. *FEMS Microbiol Lett*. 2000;182:63-67.
20. Chakraborty S, Monfett M, Maier TM, et al. Type IV pili in *Francisella tularensis*: roles of pilF and pilT in fiber assembly, host cell adherence, and virulence. *Infect Immun*. 2008;76: 2852-2861.
21. Forslund AL, Kuoppa K, Svensson K, et al. Direct repeat-mediated deletion of a type IV pilin gene results in major virulence attenuation of *Francisella tularensis*. *Mol Microbiol*. 2006;59: 1818-1830.
22. Sundaresh S, Randall A, Unal B, et al. From protein microarrays to diagnostic antigen discovery: a study of the pathogen *Francisella tularensis*. *Bioinformatics*. 2007;23:1508-1518.
23. Sjöstedt A. Virulence determinants and protective antigens of *Francisella tularensis*. *Curr Opin Microbiol*. 2003;6:66-71.
24. Mohapatra NP, Soni S, Reilly TJ, et al. Combined deletion of four *Francisella novicida* acid phosphatases attenuates virulence and macrophage vacuolar escape. *Infect Immun*. 2008;76:3690-3699.
25. Ramakrishnan G, Meeker A, Dragulev B. fslE is necessary for siderophore-mediated iron acquisition in *Francisella tularensis* Schu S4. *J Bacteriol*. 2008;190:5353-5361.
26. Su J, Yang J, Zhao D, et al. Genome-wide identification of *Francisella tularensis* virulence determinants. *Infect Immun*. 2007;75:3089-3101.
27. Barker JR, Klose KE. Molecular and genetic basis of pathogenesis in *Francisella tularensis*. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105: 138-159.
28. Nano FE, Schmerk C. The *Francisella* pathogenicity island. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:122-137.
29. Charity JC, Costante-Hamm MM, Balon EL, et al. Twin RNA polymerase-associated proteins control virulence gene expression in *Francisella tularensis*. *PLoS Pathog*. 2007;3:e84.
30. Mohapatra NP, Soni S, Bell BL, et al. Identification of an orphan response regulator required for the virulence of *Francisella* spp. and transcription of pathogenicity island genes. *Infect Immun*. 2007;75:3305-3314.
31. Lai XH, Golovliov I, Sjöstedt A. Expression of IglC is necessary for intracellular growth and induction of apoptosis in murine macrophages by *Francisella tularensis*. *Microb Pathog*. 2004;37:225-230.
32. Santic M, Molmeret M, Klose KE, et al. The *Francisella tularensis* pathogenicity island protein IglC and its regulator MglA are essential for modulating phagosome biogenesis and subsequent bacterial escape into the cytoplasm. *Cell Microbiol*. 2005;7:969-979.
33. Weiss DS, Brotcke A, Henry T, et al. In vivo negative selection screen identifies genes required for *Francisella* virulence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:6037-6042.
34. Sicherer SH, Asturias EJ, Winkelstein JA, et al. *Francisella philomiragia* sepsis in chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:420-422.
35. Barns SM, Grow CC, Okinaka RT, et al. Detection of diverse new *Francisella*-like bacteria in environmental samples. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:5494-5500.
36. Mikalsen J, Olsen AB, Tengs T, et al. *Francisella philomiragia* subsp. *noatunensis* subsp. nov., isolated from farmed Atlantic cod (*Gadus morhua* L.). *Int J Syst Evol Microbiol*. 2007;57: 1960-1965.
37. Ottem KF, Nylund A, Isaksen TE, et al. Occurrence of *Francisella piscicida* in farmed and wild Atlantic cod, *Gadus morhua* L., in Norway. *J Fish Dis*. 2008;31:525-534.
38. Beier CL, Horn M, Michel R, et al. The genus *Caedibacter* comprises endosymbionts of *Paramecium* spp. related to the *Rickettsiales* (*Alphaproteobacteria*) and to *Francisella tularensis* (*Gammaproteobacteria*). *Appl Environ Microbiol*. 2002;68:6043-6050.
39. Lau KW, Ren J, Fung MC, et al. *Fangia hongkongensis* gen. nov., sp. nov., a novel gammaproteobacterium of the order Thiotrichales isolated from coastal seawater of Hong Kong. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2007;57:2665-2669.
40. Whipp MJ, Davis JM, Lum G, et al. Characterization of a *novicida*-like subspecies of *Francisella tularensis* isolated in Australia. *J Med Microbiol*. 2003;52:839-842.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Tularemia—United States, 1990-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:181-184.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases—United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;55:1-92.
43. Nakazawa Y, Williams R, Peterson AT, et al. Climate change effects on plague and tularemia in the United States. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007;7:529-540.
44. Eisen RJ, Mead PS, Meyer AM, et al. Ecoepidemiology of tularemia in the south central United States. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:586-594.
45. Farlow J, Wagner DM, Dukerich M, et al. *Francisella tularensis* in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1835-1841.
46. Staples JE, Kubota KA, Chalcraft LG, et al. Epidemiologic and molecular analysis of human tularemia, United States, 1964-2004. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1113-1118.

46a. Kugeler KJ, Mead PS, Janusz AM, et al. Molecular epidemiology of *Francisella tularensis* in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;48:863-870.

47. Dempsey MP, Dobson M, Zhang C, et al. Genomic deletion marking an emerging subclone of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* in France and the Iberian Peninsula. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73:7465-7470.
48. Gurcan S, Karabay O, Karadenizli A, et al. Characteristics of the Turkish isolates of *Francisella tularensis*. *Jpn J Infect Dis*. 2008;61:223-225.
49. Kantardjiev T, Ivanov I, Velinov T, et al. Tularemia outbreak, Bulgaria, 1997-2005. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:678-680.
50. Eliasson H, Bäck E. Tularaemia in an emergent area in Sweden: an analysis of 234 cases in five years. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:880-889.
51. Perez-Castrillon JL, Bachiller-Luque P, Martin-Luquero M et al. Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clin Infect Dis*. 2001;33: 573-576.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Tularemia transmitted by insect bites—Wyoming, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:170-173.
53. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of tularemia among commercially distributed prairie dogs, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:6882002. 699.
54. Matyas BT, Nieder HS, Telford SR 3rd. Pneumonic tularemia on Martha's Vineyard: clinical, epidemiologic, and ecological characteristics. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:351-377.
55. Berrada ZL, Goethert HK, Telford SR 3rd. Raccoons and skunks as sentinels for enzootic tularemia. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1019-1021.
56. Leblebicioglu H, Esen S, Turan D, et al. Outbreak of tularemia: a case-control study and environmental investigation in Turkey. *Int J Infect Dis*. 2008;12:265-269.
57. Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A, et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:69-73.
58. Abd H, Johansson T, Golovliov I, et al. Survival and growth of *Francisella tularensis* in *Acanthamoeba castellanii*. *Appl Environ Microbiol*. 2003;69:600-606.
59. Geyer SJ, Burkey A, Chandler FW. Tularemia. In: Connor DH, editor. *Pathology of Infectious Diseases*. Stamford, Conn.: Appleton & Lange; 1997:869-873.
60. Kirimanjeswara GS, Golden JM, Bakshi CS, et al. Prophylactic and therapeutic use of antibodies for protection against respiratory infection with *Francisella tularensis*. *J Immunol*. 2007;179:532-539.
61. McCaffrey RL, Allen LA. *Francisella tularensis* LVS evades killing by human neutrophils via inhibition of the respiratory burst and phagosome escape. *J Leukoc Biol*. 2006;80: 1224-1230.
62. Clemens DL, Horwitz MA. Uptake and intracellular fate of *Francisella tularensis* in human macrophages. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:160-186.
63. Hall JD, Craven RR, Fuller JR, et al. *Francisella tularensis* replicates within alveolar type II epithelial cells in vitro and in vivo following inhalation. *Infect Immun*. 2007;75:1034-1039.
64. Santic M, Asare R, Skrobonja I, et al. Acquisition of the vacuolar ATPase proton pump and phagosome acidification are essential for escape of *Francisella tularensis* into the macrophage cytosol. *Infect Immun*. 2008;76:2671-2677.
65. Henry T, Brotcke A, Weiss DS, et al. Type I interferon signaling is required for activation of the inflammasome during *Francisella* infection. *J Exp Med*. 2007;204:987-994.
66. Mariathasan S, Weiss DS, Dixit VM, et al. Innate immunity against *Francisella tularensis* is dependent on the ASC/caspase-1 axis. *J Exp Med*. 2005;202:1043-1049.
67. Conlan JW, Zhao X, Harris G, et al. Molecular immunology of experimental primary tularemia in mice infected by respiratory or intradermal routes with type A *Francisella tularensis*. *Mol Immunol*. 2008;45:2962-2969.
68. Elkins KL, Cowley SC, Bosio CM. Innate and adaptive immunity to *Francisella*. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:284-324.
69. Malik M, Bakshi CS, McCabe K, et al. Matrix metalloproteinase 9 activity enhances host susceptibility to pulmonary infection with type A and B strains of *Francisella tularensis*. *J Immunol*. 2007;178:1013-1020.
70. Bosio CM, Bielefeldt-Ohmann H, Belisle JT. Active suppression of the pulmonary immune response by *Francisella tularensis* Schu4. *J Immunol*. 2007;178:4538-4547.
71. Mares CA, Ojeda SS, Morris EG, et al. Initial delay in the immune response to *Francisella tularensis* is followed by hypercytokinemia characteristic of severe sepsis and correlating with upregulation and release of damage-associated molecular patterns. *Infect Immun*. 2008;76:3001-3010.
72. Lembo A, Pelletier M, Iyer R, et al. Administration of a synthetic TLR4 agonist protects mice from pneumonic tularemia. *J Immunol*. 2008;180:7574-7581.

73. Woolard MD, Hensley LL, Kawula TH, et al. Respiratory *Francisella tularensis* live vaccine strain infection induces Th17 cells and prostaglandin E_2, which inhibits generation of gamma interferon-positive T cells. *Infect Immun*. 2008;76:2651-2659.
74. Ericsson M, Kroca M, Johansson T, et al. Long-lasting recall response of $CD4^+$ and $CD8^+$ αβ T cells, but not γδ T cells, to heat shock proteins of *Francisella tularensis*. *Scand J Infect Dis*. 2001;33:145-152.
75. Kroca M, Tärnvik A, Sjöstedt A. The proportion of circulating γδ T cells increases after the first week of onset of tularaemia and remains elevated for more than a year. *Clin Exp Immunol*. 2000;120:280-284.
76. Bokhari SM, Kim KJ, Pinson DM, et al. NK cells and gamma interferon coordinate the formation and function of hepatic granulomas in mice infected with the *Francisella tularensis* live vaccine strain. *Infect Immun*. 2008;76:1379-1389.
77. Conlan JW, North RJ. Early pathogenesis of infection in the liver with the facultative intracellular bacteria *Listeria monocytogenes*, *Francisella tularensis*, and *Salmonella typhimurium* involves lysis of infected hepatocytes by leukocytes. *Infect Immun*. 1992;60:5164-5171.
78. Dienst FT Jr. Tularemia: a perusal of three hundred thirty-nine cases. *J La State Med Soc*. 1963;115:114-124.
79. Byington CL, Bender JM, Ampofo K, et al. Tularemia with vesicular skin lesions may be mistaken for infection with herpes viruses. *Clin Infect Dis*. 2008;47:e4-e6.
80. Siret V, Barataud D, Prat M, et al. An outbreak of airborne tularaemia in France, August 2004. *Euro Surveill*. 2006;11:58-60.
81. Scofield RH, Lopez EJ, McNabb SJ. Tularemia pneumonia in Oklahoma, 1982-1987. *J Okla State Med Assoc*. 1992;85:165-170.
82. Roy TM, Fleming D, Anderson WH. Tularemic pneumonia mimicking Legionnaires' disease with false-positive direct fluorescent antibody stains for Legionella. *South Med J*. 1989;82:1429-1431.
83. Pettersson T, Nyberg P, Nordström D, et al. Similar pleural fluid findings in pleuropulmonary tularemia and tuberculous pleurisy. *Chest*. 1996;109:572-575.
84. Syrjälä H, Karvonen J, Salminen A. Skin manifestations of tularemia: a study of 88 cases in northern Finland during 16 years (1967-1983). *Acta Derm Venereol*. 1984;64:513-516.
85. Ruiz AI, Gonzalez A, Miranda A, et al. Sweet's syndrome associated with *Francisella tularensis* infection. *Int J Dermatol*. 2001;40:791-793.
86. Mailman TL, Schmidt MH. *Francisella philomiragia* adenitis and pulmonary nodules in a child with chronic granulomatous disease. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16:245-248.
87. Tancik CA, Dillaha JA. *Francisella tularensis* endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:399-400.
88. Cooper CL, Van Caeseele P, Canvin J, et al. Chronic prosthetic device infection with *Francisella tularensis*. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1589-1591.
89. Han XY, Ho LX, Safdar A. *Francisella tularensis* peritonitis in stomach cancer patient. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:2238-2240.
89a. Hofinger DM, Cardona L, Mertz GJ, et al. Tularemic meningitis in the United States. *Arch Neurol*. 2009;66:523-527.
90. Gangat N. Cerebral abscesses complicating tularemia meningitis. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:258-261.
91. Tärnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:378-404.
92. Eliasson H, Olcen P, Sjöstedt A, et al. Kinetics of the immune response associated with tularemia: comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay, a tube agglutination test, and a novel whole-blood lymphocyte stimulation test. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:1238-1243.
93. Andersson H, Hartmanova B, Bäck E, et al. Transcriptional profiling of the peripheral blood response during tularemia. *Genes Immun*. 2006;7:503-513.
94. Hassoun A, Spera R, Dunkel J. Tularemia and once-daily gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:824.
95. Pittman T, Williams D, Friedman AD. A shunt infection caused by *Francisella tularensis*. *Pediatr Neurosurg*. 1996;24:50-51.
96. Urich SK, Petersen JM. In vitro susceptibility of isolates of *Francisella tularensis* types A and B from North America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2276-2278.
97. Cross JT, Jacobs RF. Tularemia: treatment failures with outpatient use of ceftriaxone. *Clin Infect Dis*. 1993;17:976-980.
98. Maurin M, Mersali NF, Raoult D. Bactericidal activities of antibiotics against intracellular *Francisella tularensis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:3428-3431.
99. Harrell RE Jr, Simmons HF. Pleuropulmonary tularemia: successful treatment with erythromycin. *South Med J*. 1990;83:1363-1364.
100. Ikäheimo I, Syrjälä H, Karhukorpi J, et al. In vitro antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* isolated from humans and animals. *J Antimicrob Chemother*. 2000;46:287-290.
101. Meric M, Willke A, Finke EJ, et al. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS*. 2008;116:66-73.
102. Eliasson H, Broman T, Forsman M, et al. Tularemia: current epidemiology and disease management. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:289-311.
103. Johansson A, Berglund L, Gothefors L, et al. Ciprofloxacin for treatment of tularemia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:449-453.
104. Friis-Møller A, Lemming LE, Valerius NH, et al. Problems in identification of *Francisella philomiragia* associated with fatal bacteremia in a patient with chronic granulomatous disease. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1840-1842.
105. Lu Z, Roche MI, Hui JH, et al. Generation and characterization of hybridoma antibodies for immunotherapy of tularemia. *Immunol Lett*. 2007;112:92-103.
106. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*. 2001;285:2763-2773.
107. Conlan JW, Oyston PC. Vaccines against *Francisella tularensis*. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:325-350.
108. Hepburn MJ, Purcell BK, Lawler JV, et al. Live vaccine strain *Francisella tularensis* is detectable at the inoculation site but not in blood after vaccination against tularemia. *Clin Infect Dis*. 2006;43:711-716.
109. Pasetti MF, Cuberos L, Horn TL, et al. An improved *Francisella tularensis* live vaccine strain (LVS) is well tolerated and highly immunogenic when administered to rabbits in escalating doses using various immunization routes. *Vaccine*. 2008;26:1773-1785.
110. McMurry JA, Gregory SH, Moise L, et al. Diversity of *Francisella tularensis* Schu4 antigens recognized by T lymphocytes after natural infections in humans: identification of candidate epitopes for inclusion in a rationally designed tularemia vaccine. *Vaccine*. 2007;25:3179-3191.
111. Huntley JF, Conley PG, Rasko DA, et al. Native outer membrane proteins protect mice against pulmonary challenge with virulent type A *Francisella tularensis*. *Infect Immun*. 2008;76:3664-3671.
112. KuoLee R, Harris G, Conlan JW, et al. Oral immunization of mice with the live vaccine strain (LVS) of *Francisella tularensis* protects mice against respiratory challenge with virulent type A *F. tularensis*. *Vaccine*. 2007;25:3781-3791.
113. Baron SD, Singh R, Metzger DW. Inactivated *Francisella tularensis* live vaccine strain protects against respiratory tularemia by intranasal vaccination in an immunoglobulin A-dependent fashion. *Infect Immun*. 2007;75:2152-2162.
114. Rawool DB, Bitsaktsis C, Li Y, et al. Utilization of Fc receptors as a mucosal vaccine strategy against an intracellular bacterium, *Francisella tularensis*. *J Immunol*. 2008;180:5548-5557.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

228 Género *Pasteurella*

JOHN J. ZURLO

Pasteurella es un género de cocobacilos gramnegativos que habitan en la cavidad oral y el tracto gastrointestinal de muchos animales y causan diversos problemas infecciosos, como septicemia y neumonía. En el ser humano, la causa más frecuente de infección son las mordeduras de perro y gato, que producen celulitis, abscesos subcutáneos y muchos otros síndromes. Las bacterias que pertenecen al género *Pasteurella* se aislaron por primera vez a partir de pájaros con cólera en 1878; Pasteur las caracterizó dos años más tarde. En 1886, Hueppe dio carácter de especie e indicó al microorganismo, *Bacterium septicemia haemorrhagica,* como la causa de septicemia hemorrágica en animales. En 1913, Brugnatelli describió el primer caso en el ser humano de infección por *Pasteurella,* correspondiente a una sepsis puerperal. En 1930, se describió por primera vez el aislamiento de *Pasteurella multocida* a partir de una infección que se produjo después de una mordedura de gato. Posteriormente, a medida que se obtuvieron y caracterizaron otras cepas, se agruparon juntas las especies relacionadas, primero como *Pasteurella septica* y después, a finales de la década de 1930, como el grupo *P. multocida*. El genoma completo de *P. multocida* se secuenció en 2001, brindando la oportunidad de aclarar el mecanismo de la patogenicidad con mayor precisión[1].

Descripción del patógeno

La familia Pasteurellaceae consta de los géneros *Pasteurella, Haemophilus* y *Actinobacillus*[2]. A partir de la secuencia genómica, parece que la separación entre *Pasteurella* y *Haemophilus* tuvo lugar hace alrededor de 270 millones de años[1]. Los métodos de hibridación del ADN permiten dividir las especies de *Pasteurella* en dos grupos: 1) *Pasteurella* en sentido estricto y 2) especies relacionadas con *Pasteurella,* de modo que estas últimas tienen una relación más estrecha con *Haemophilus* y *Actinobacillus*[2] (tabla 228-1). Las especies del género *Pasteurella* son cocobacilos gramnegativos sin motilidad y anaerobios facultativos, que miden 1-2 µm de largo. Los microorganismos crecen en cultivo en varios medios comerciales, como el agar-sangre de carnero y agar-chocolate, pero normalmente no en agar MacConkey. Se trata de microorganismos exigentes y pueden ser difíciles de aislar e identificar en muestras no estériles, como el esputo. La mayoría de las cepas son catalasa, oxidasa e indol positivas, y producen ácido a partir de sacarosa. Las cepas humanas más frecuentes pertenecen al grupo *P. multocida* y aparecen como colonias lisas, iridiscentes, azules en el medio de crecimiento. Es típico que las cepas encapsuladas tengan un aspecto mucoide. Se han identificado diferencias entre las cepas de *P. multocida* a partir de los antígenos capsulares, que definen cinco serogrupos (A, B, D, E y F), y los antígenos somáticos, que definen dieciséis serotipos (1 a 16)[3]. Debido a su naturaleza en ocasiones exigente, se han publicado algunas normas específicas con métodos que permiten determinar con precisión las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de las especies de *Pasteurella*[4].

Epidemiología

Basándose en publicaciones de casos aislados y de series de casos de pacientes infectados, *Pasteurella* spp., en especial *P. multocida,* parecen tener una distribución mundial. Para la mayoría de *Pasteurella* spp., el principal reservorio son los animales. Se ha aislado *P. multocida* de las vías respiratorias altas de diversos animales, como perros, gatos y otros felinos, cerdos y una amplia variedad de animales domésticos y salvajes. Los perros y gatos presentan tasas de colonización especialmente altas. En la mayoría de los casos, el estado de portador es asintomático, aunque son bien conocidas las infecciones de las vías respiratorias tanto altas como bajas y la septicemia que se producen en los animales[5]. Aunque es posible que los reservorios de la mayoría de las especies no *multocida* (*P. canis, P. stomatis, P. dagmatis, P. aerogenes* y *P. pneumotropica*) sean animales, *Pasteurella bettyae,* que causa infección neonatal y e infecciones genitourinarias en adultos y cuyo reservorio no está bien definido, es un caso destacable[6]. La colonización de las vías respiratorias del ser humano por *P. multocida* es muy frecuente. En la mayoría de los casos, los pacientes colonizados presentan enfermedades subyacentes de las vías respiratorias altas o bajas, como sinusitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o bronquiectasias[7-9]. La mayoría de los pacientes colonizados poseen antecedentes de contacto con animales domésticos o domesticados[7,10,11].

En términos generales, la infección en el ser humano por *Pasteurella* puede dividirse en tres tipos: infección que se produce después de mordeduras de animales (por lo general perros o gatos), infección después de exposición a otros animales e infección sin contacto conocido con animales. La infección tras mordeduras de animales es el cuadro clínico más notificado causado por este microorganismo (v. cap. 319)[7,11,12,13-18].

Entre las mordeduras de animales, las de perro son las más frecuentes, seguidas por las de gato. Alrededor del 15-20% de mordeduras de perro y más del 50% de gato se infectan[11,16]. La mayor incidencia de infección que se observa después de las mordeduras de gato se debe probablemente al hecho de que los dientes de los gatos son más finos y producen heridas por punción con más frecuencia que, como se sabe, conllevan un mayor riesgo de infección. En las infecciones por mordeduras de perro, los patógenos aislados en más casos son *Staphylococcus aureus* y especies estreptocócicas, siguiéndolos en frecuencia *Pasteurella* y otros microorganismos[14,17]. En las infecciones por mordeduras de gato, los patógenos más frecuentes son *Pasteurella* spp.[17,19]. En Oregón, entre 1962 y 1972, Francis y cols. estudiaron las infecciones por *P. multocida* relacionadas con mordedura y observaron que el 76% se debía a mordeduras de gato y el 24% restante a mordeduras de perro[15]. La diferencia en la incidencia de las infecciones por *Pasteurella* entre las mordeduras de perro y de gato puede reflejar la mayor tasa de colonización de las vías respiratorias altas en gatos. También se han descrito infecciones por *Pasteurella* después de mordeduras por otros animales, como cerdos, ratas, leones, zarigüeyas y conejos[18]. Además de las mordeduras, también se han descrito casos de infección por *Pasteurella* después de arañazos de perros y gatos, así como por heridas abiertas lamidas por estos animales[12].

Se sabe que las infecciones por *Pasteurella* se desarrollan en pacientes expuestos a animales, pero sin antecedentes de mordeduras o arañazos. Éstas consisten en infecciones de la piel y los tejidos blandos, infecciones osteoarticulares, neumonía, meningitis, endocarditis y septicemia[11,20]. Las personas con riesgo de infección por exposición a animales son los veterinarios, granjeros, manipuladores de ganado, propietarios de mascotas y manipuladores de alimentos. Aunque el modo de infección en la mayoría de los casos notificados no está claro, se supone que la mayoría se debe a la inoculación directa inadvertida de microorganismos o a la colonización de las vías respiratorias altas con diseminación posterior al órgano u órganos diana.

En una proporción significativa de casos de infección por *Pasteurella,* no puede identificarse ninguna exposición o contacto con animales. En 1970, Hubbert y cols. revisaron la bibliografía mundial de entonces e identificaron 72 casos notificados de infección por *P. multocida* sin relación con mordeduras y describieron 136 casos adicionales[20]. En el 16% de los casos revisados y el 31% de sus casos adicionales, no se pudo identificar una exposición o contacto con animales. Una vez más, el espectro de las complicaciones infecciosas era amplio, similar a lo descrito en pacientes con exposición a animales sin mordedura. Se han descrito casos excepcionales de transmisión vertical de *P. multocida*[21].

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 228-1 Nomenclatura para las especies de *Pasteurella*

Pasteurella en sentido estricto	Especies relacionadas con *Pasteurella*
P. multocida	*P. aerogenes*
Subespecie *multocida*	*P. bettyae*
Subespecie *septicum*	*P. caballi*
Subespecie *gallicida*	*P. pneumotropica*
P. canis	*P. trehalosi*
P. dagmatis	*Mannheimia haemolytica*
P. stomatis	
Avibacterium gallinarum	

Datos de Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH y cols., eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 9.ª ed. Washington, DC: ASM Press; 2007;621-623.

TABLA 228-2 Características clínicas de 159 cepas de especies de *Pasteurella* aisladas en 146 pacientes infectados durante un período de 3 años

		Lugar de infección			
Especie	*N*	*Infecciones de heridas o abscesos**	*Sangre*	*Líquido cefalorraquídeo*	*Otro*
P. multocida subsp. *multocida*	95	85	5	1	4†
P. multocida subsp. *septica*	21	20		1	
P. canis	28	28			
P. stomatis	10	10‡			
P. dagmatis	5	2§			3¶

*Causados por mordeduras de perro o gato, o heridas lamidas por perros o gatos.
†Incluye tres casos de infección en heridas incisas no asociadas a ningún contacto con animal conocido.
‡En ocho casos de infección de heridas, también se aisló *P. multocida* subespecie *multocida*.
§En casos de abscesos de heridas, también se aislaron *P. multocida* subespecie *multocida* y *P. canis*.
¶Un caso cada uno de celulitis grave, absceso inguinal y absceso faríngeo.
Adaptada de Holst E, Rollof J, Larsson y cols. Characterization and distribution of *Pasteurella* species recovered from infected humans. *J Clin Microbiol.* 1992; 30:2984-2987.

Patogenia

A pesar de que las especies de *Pasteurella* se conocen desde hace tiempo como patógenos del ser humano, el mecanismo exacto de su patogenicidad sigue siendo desconocido. En animales, las cepas virulentas de *P. multocida* se adhieren a las células epiteliales de las mucosas en las vías respiratorias altas, sobre todo en las amígdalas, y en algunos casos la adherencia está mediada por fimbrias[22]. Se han descrito varios factores de virulencia en *Pasteurella* spp. Gran parte de la atención se ha centrado en la toxina de *Pasteurella multocida* (TPM). La TPM es un potente mitógeno que activa varias cascadas de señalización intracelular, lo que da lugar a multitud de efectos perjudiciales[23]. En concreto, se ha demostrado que la TPM inhibe la respuesta migratoria de las células dendríticas, algo que deteriora la vigilancia inmunitaria[24]. Junto a la proteína ToxA, también producida por *P. multocida,* la TPM se asocia a rinitis atrófica progresiva en cerdos[25]. Además, las cepas más virulentas de *Pasteurella* producen cápsulas de polisacáridos que confieren muchos mecanismos posibles de patogenicidad, como la resistencia a la desecación, la estimulación de la adherencia, así como la resistencia a la destrucción por fagocitosis y mediada por el complemento[26]. Por último, se ha demostrado que algunas cepas patógenas de *Pasteurella* son capaces de unirse a la transferrina, algo que puede ser un mecanismo utilizado por las bacterias para garantizar un aporte de hierro necesario para el crecimiento[27]. De hecho, según los datos de la secuencia genómica, el 2,5% de todo el genoma codifica las proteínas implicadas en la adquisición del hierro[1].

Se ha caracterizado la respuesta humoral a la infección por *P. multocida*. En las 2 semanas posteriores a la infección clínica, se desarrollan anticuerpos frente a los determinantes antigénicos somáticos y capsulares. Los anticuerpos capsulares son más duraderos que los anticuerpos somáticos[28]. No está claro el papel preciso de tales anticuerpos en la defensa del huésped en el ser humano.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infecciones por *Pasteurella* en el ser humano están causadas por *P. multocida* y afectan a la piel y los tejidos blandos. No obstante, aunque se ha demostrado que la subespecie *septica* causa casi exclusivamente infecciones de la piel y los tejidos blandos, la subespecie *multocida* provoca bacteriemia y neumonía[29]. Se han descrito otras especies menos frecuentes[12] (v. tabla 228-2). Aparte de la piel y los tejidos blandos, el resto de los lugares de infección son infrecuentes y han sido el tema de publicaciones de casos aislados o de pequeñas series de casos.

INFECCIONES DE LA PIEL Y DE LOS TEJIDOS BLANDOS

Las infecciones de la piel y de los tejidos blandos suelen desarrollarse después de una mordedura o arañazo. Con menos frecuencia, las infecciones se producen después de que un perro o gato haya lamido una herida abierta. Se produce inflamación, tumefacción y sensibilidad a la palpación en el lugar de la lesión, por lo general en un plazo de 24 horas desde el momento de exposición[11,13,15]. La linfadenopatía regional aparece en el 30-40% de los casos. La presencia de exudado por la herida, que oscila desde serosanguinolento hasta francamente purulento, se observa en el 21-39% de los casos; la fiebre aparece en alrededor del 20% de los casos. Desde el punto de vista anatómico, más del 50% de los casos de infección por mordeduras tanto de perros como de gatos se localizan en las extremidades superiores, seguidas por las extremidades inferiores, cabeza, cara y cuello; a veces se observan múltiples focos de infección[15,18]. Los abscesos y la tenosinovitis son las complicaciones más frecuentes de la infección de los tejidos blandos por *Pasteurella,* mientras que la artritis séptica y la osteomielitis son menos habituales. La bacteriemia es excepcional. Weber y cols. observaron una tasa global de complicaciones del 39% en 23 pacientes estudiados[11]. En un estudio a gran escala que analizaba las especies bacterianas aisladas de heridas causadas por mordeduras de perros y gatos, *P. canis* fue la cepa aislada con más frecuencia a partir de mordeduras de perro, mientras que *P. multocida* subespecie *multocida* y subespecie *septicum* fueron las más frecuentes a partir de mordeduras de gato[30].

INFECCIONES OSTEOARTICULARES

Se han descrito pocos casos de infecciones osteoarticulares por especies de *Pasteurella*. Estas infecciones adoptan tres formas diferentes: artritis séptica, osteomielitis y artritis y osteomielitis combinadas. Ewing y cols. han descrito 2 casos, cada uno con artritis séptica y osteomielitis, causados por *P. multocida* y revisaron la bibliografía[31]. En 14 casos de artritis séptica notificados y revisados, 7 (50%) se debían a mordeduras o arañazos de perro o gato, 5 (36%) correspondía a exposición a animales sin mordeduras o arañazos recientes o conocidos y en los 2 casos restantes no se indicaba una exposición a animales. La rodilla era la articulación más afectada (11 casos), a menudo en el contexto de una artritis reumatoide, artrosis o articulación protésica. Cinco de los 14 pacientes tomaban prednisona. La osteomielitis se desarrolló como resultado de la extensión directa de la inflamación del tejido blando o por inoculación directa del periostio en el momento de la mordedura. En 13 casos de osteomielitis descritos, 9 (69%) se debían a mordeduras o arañazos de animales, 1 (8%) se debía a exposición con animales y en 3 casos no se describió una exposición. A diferencia de la artritis séptica, la mayoría de los casos (69%) de osteomielitis aparecieron en un hueso de la extremidad superior, por lo general la mano o la muñeca. También a diferencia de la artritis séptica, los estados patológicos crónicos y el tratamiento con corticoides no eran antecedentes frecuentes. Por último, en 7 casos de artritis séptica y osteomielitis combinadas, 6 afectaron a huesos y articulaciones de las extremidades superiores, por lo general una falange y articulación interfalángica infectadas tras la mordedura de un gato. Se han descrito pocos casos de infecciones de articulaciones protésicas causadas por *P. multocida,* a menudo en pacientes con artritis reumatoide que recibían corticoides[32].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Se han descrito pocos casos de infecciones del sistema nervioso central por *P. multocida,* siendo la meningitis la más frecuente. Ha habido casos excepcionales de lesiones focales, como absceso cerebral y empiema subdural[11]. De los 29 casos de meningitis publicados en la bibliografía en lengua inglesa en 1999, la mayoría de los pacientes tuvieron contacto con animales, por lo general con un lamido de mucosas o de piel no intacta. La bacteriemia se observó en casi dos tercios de los pacientes y la mortalidad fue, en términos generales, del 25%, aunque descendió en los últimos casos[33].

SEPTICEMIA Y ENDOCARDITIS

La septicemia es otra complicación infrecuente de infección por *Pasteurella*. En dos revisiones sobre bacteriemia por *Pasteurella,* se ha descrito que la mayoría de los pacientes tiene una fuente primaria de infección (p. ej., celulitis, artritis, meningitis, neumonía, peritonitis) y la mayoría presentaba una enfermedad médica subyacente, siendo la cirrosis la más habitual, con una mortalidad elevada correspondiente. La mayoría de los casos correspondían a traumatismos o exposiciones a animales[34,35]. La endocarditis infecciosa se ha descrito con mucha menos frecuencia que la septicemia. Saleh y cols. han descrito un caso de endocarditis infecciosa por «*Pasteurella gallinarum*» en un adolescente a los 10 años de una intervención para corregir un tronco arterioso[36]. Estos autores observaron otros 17 casos de endocarditis infecciosa por *Pasteurella* en la bibliografía médica, causados por muchas especies distintas de *Pasteurella*. En casi el 50% de los casos, no había una cardiopatía preexistente clara. Tampoco había contacto evidente con animales en 11 casos. Se han notificado casos excepcionales de endocarditis sobre válvula protésica causados por especies de *Pasteurella*[37].

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Las infecciones de las vías respiratorias por *Pasteurella* spp. afectan a las vías respiratorias altas (donde causan sinusitis y bronquitis) y a las vías respiratorias bajas (donde ocasionan tanto neumonía como empiema). Las vías respiratorias son la segunda localización, sólo por detrás de la piel y los tejidos blandos, en frecuencia de aislamiento clínico de *Pasteurella*. Se ha descrito que *P. multocida* subespecie *multocida* es la especie de *Pasteurella* que causa con más frecuencia infecciones de las vías respiratorias[29,38]. Como se ha mencionado, la colonización asintomática por *Pasteurella* de las vías respiratorias altas se ha descrito en pacientes con enfermedad subyacente de las vías respiratorias, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias. Es probable que el microorganismo invada y cause enfermedad en un subconjunto de este grupo de pacientes. No hay ningún dato clínico que diferencie entre las infecciones de las vías respiratorias altas. La neumonía suele aparecer en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente y suele ser lobular, con un período prodrómico corto. Se han descrito casos de afectación pulmonar multilobular y difusa[11]. Nelson y Hammer[39] han publicado un caso de empiema por *Pasteurella* y una revisión de la bibliografía. La mayoría de los 14 pacientes eran adultos con un promedio de edad de 70 años y la mayoría presentaban una enfermedad pulmonar subyacente, EPOC o bronquiectasias. Aunque los síntomas respiratorios y constitucionales fueron los predominantes en el momento de la presentación, resulta sorprendente que la fiebre fue poco habitual. El líquido pleural era purulento en todos los pacientes en quienes se obtuvo una muestra.

INFECCIONES INTRAABDOMINALES

De los pocos casos descritos de infecciones intraabdominales por *Pasteurella,* los síndromes clínicos más frecuentes han sido peritonitis bacteriana espontánea y apendicitis, con o sin peritonitis asociada. De los casos publicados de peritonitis bacteriana espontánea, casi todos tenían cirrosis (normalmente alcohólica) y ascitis preexistente[40]. Raffi y cols. publicaron tres casos de peritonitis apendicular por *P. multocida* e identificaron ocho casos adicionales bien documentados de apendicitis en la bibliografía[41]. La peritonitis acompañante aparecía de forma variable. Se ha propuesto que la fuente más probable del microorganismo era la colonización orofaríngea. Se han descrito 14 casos de peritonitis asociados a diálisis peritoneal. Los gatos eran el origen supuesto en todos ellos y la causa de la infección se atribuyó a la higiene deficiente de los animales[42].

OTRAS INFECCIONES POR *PASTEURELLA*

Las infecciones de otras localizaciones por especies de *Pasteurella* son excepcionales y corresponden al tracto genitourinario[20,43], epiglotitis[44] y endoftalmitis[11,45]. También se han descrito infecciones por *Pasteurella* en pacientes con diversos déficits inmunitarios, como bronquitis en un paciente con síndrome de Sweet[46], sepsis mortal en un paciente con tricoleucemia[47], celulitis con bacteriemia en un huésped neutropénico[48] y malacoplaquia en un paciente con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)[49].

Tratamiento, prevención y pronóstico

Varias décadas de experiencia clínica con *Pasteurella* y numerosos estudios in vitro han indicado que la penicilina es el mejor antibiótico para el tratamiento de casi todas las formas de infección[7,11,15]. Las penicilinas con buena actividad in vitro son la penicilina G, penicilina V, ampicilina, amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico[50]. Las penicilinas antiestafilocócicas, como la oxacilina, nafcilina, dicloxacilina y cloxacilina, no son tan activas y no se recomiendan para el tratamiento de las infecciones demostradas de *Pasteurella*[51]. Muchas cefalosporinas presentan actividad in vitro frente a *P. multocida*. En general, la actividad aumenta con las cefalosporinas de última generación. Goldstein y cols. han descrito unas CMI elevadas para cefalexina, cefaclor y cefadroxilo y recomendaron que no se usaran para el tratamiento de las infecciones documentadas[51]. Las cefalosporinas orales, cefuroxima y cefixima, junto con agentes parenterales, incluidas la ceftriaxona y cefoperazona, presentan una excelente actividad in vitro y es probable que sean buenos sustitutos de la penicilina[52].

Se ha descrito la producción de β-lactamasa mediada por plásmidos en cepas de *P. multocida* aisladas de animales. Se han descrito al menos cinco casos de infección por *Pasteurella* causada por cepas productoras de β-lactamasa. Todos ellos tenían enfermedad pulmonar[53]. Entre los antibióticos no β-lactámicos, los agentes con actividad in vitro son las tetraciclinas, fluoroquinolonas, macrólidos, trimetoprima-sulfametoxazol y cloranfenicol[50,51,54,55]. Una fluoroquinolona, doxiciclina o trimetoprima-sulfametoxazol deberían considerarse una alternativa para pacientes con intolerancia a los β-lactámicos. Los aminoglucósidos tienen una actividad moderada o escasa in vitro y es probable que no deban utilizarse, sobre todo por la falta de experiencia clínica. La clindamicina y la eritromicina presentan de manera constante CMI altas in vitro y no se recomiendan. Los nuevos macrólidos de larga duración, como la azitromicina, parecen tener mejor actividad, pero deberían usarse con cautela, porque la experiencia clínica con estos agentes es limitada[55].

Como las infecciones de las mordeduras de animales suelen ser polimicrobianas y pueden incluir *S. aureus,* especies estreptocócicas y anaerobios además de *Pasteurella,* el tratamiento antibiótico empírico debería dirigirse a estos microorganismos hasta o a menos que los cultivos de las heridas definan la bacteriología específica de la infección[17]. El tratamiento de pacientes ambulatorios de celulitis no complicada y documentada por *Pasteurella,* puede realizarse con penicilina VK, amoxicilina o ampicilina, con un seguimiento estrecho[11]. La duración del tratamiento no está bien definida, pero es probable que 10-14 días sea un período razonable. Los pacientes con evidencia de afectación de estructuras más profundas (p. ej., tenosinovitis, artritis) deberían hospitalizarse y tratarse por vía parenteral. En tal caso, el tratamiento de elección son las combinaciones de β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa hasta que se defina la microbiología. El drenaje y el desbridamiento pueden ser necesarios para pacientes con infección progresiva y supuración extensa.

El tratamiento de la artritis séptica debería consistir en antibióticos junto con un drenaje frecuente de las articulaciones afectadas[31]. La mayoría de los pacientes se recuperan por completo. De manera similar, la evolución de la osteomielitis parece buena, aunque suele ser necesario el desbridamiento además del tratamiento antimicrobiano. La evolución de la artritis séptica con osteomielitis no es tan buena y son frecuentes la deformidad y la pérdida de función residuales. Para todas las infecciones osteoarticulares por *Pasteurella,* el tratamiento antimicrobiano debería continuarse durante 4-6 semanas.

Los pacientes con otras formas de infección por *Pasteurella* en órganos terminales suelen tener un peor pronóstico. Se ha descrito

una elevada mortalidad para la mayoría de estos casos. En los pacientes con bacteriemia sin infección endovascular, la mortalidad es alta, probablemente por la propia infección combinada con el problema médico subyacente, que suele ser la cirrosis alcohólica. En la endocarditis, de 17 pacientes descritos, 5 fallecieron y 4 necesitaron sustitución valvular[36]. En los pacientes con neumonía, la morbilidad y la mortalidad son altas, debido casi seguramente a la grave enfermedad pulmonar de base. Por último, los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea tienen una mortalidad muy elevada, mientras que aquéllos con apendicitis con o sin peritonitis suelen tener buen pronóstico[40,41].

El uso de la profilaxis antimicrobiana en pacientes que acuden con mordeduras de animales poco después de sufrir una lesión que no está claramente infectada es controvertido. Muchos expertos recomiendan el tratamiento antibiótico para las lesiones por aplastamiento (sobre todo cuando el edema es evidente), heridas en las manos o justo adyacentes a huesos o articulaciones. Aunque se han realizado varios ensayos clínicos a pequeña escala, ninguno ha sido lo bastante amplio ni ha analizado el suficiente número de pacientes como para alcanzar criterios de valoración significativos y determinar la eficacia de este tipo de tratamiento de manera inequívoca. Un fármaco que se usa con frecuencia y que tiene actividad frente a *S. aureus,* estreptococos, anaerobios y *Pasteurella* es la amoxicilina-ácido clavulánico. La combinación de cefuroxima o doxiciclina, o una fluoroquinolona o trimetoprima-sulfametoxazol más metronidazol o clindamicina deberían ser alternativas en los pacientes con alergia grave a penicilina. Suelen recomendarse ciclos de 3-5 días[56].

BIBLIOGRAFÍA

1. May BJ, Zhang Q, Li LL, et al. Complete genomic sequence of *Pasteurella multocida*, Pm70. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:3460-3465.
2. von Graevenitz A, Zbinden R, Mutters R. *Actinobacillus, Capnocytophaga, Eikenella, Kingella, Pasteurella*, and other fastidious or rarely encountered gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2007:621-635.
3. Townsend KM, Boyce JD, Chung JY, et al. Genetic organization of *Pasteurella multocida* cap loci and development of a multiplex capsular typing system. *J Clin Microbiol*. 2001;39:924-929.
4. Jorgensen JH, Hindler JF. New consensus guidelines from the clinical and laboratory standards institute for antimicrobial susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. *Clin Infect Dis*. 2007;44:280-286.
5. Carter GR. Pasteurellosis: *Pasteurella multocida* and *Pasteurella hemolytica*. *Adv Vet Sci*. 1967;11:321-379.
6. De Leon JP, Sandfort RF, Wong JD. *Pasteurella bettyae*: Report of nine cases and evidence of an emerging neonatal pathogen. *Clin Microbiol Newsletter*. 2000;22:190-192.
7. Jones FL, Smull CE. Infections in man due to *Pasteurella multocida*. *Pa Med*. 1973;76:41-44.
8. Bartley EO. *Pasteurella septica* in chronic nasal sinusitis. *Lancet*. 1960;2:581-582.
9. Cawson RA, Talbot JM. The occurrence of *Pasteurella septica* (syn. *multocida*) in bronchiectasis. *J Clin Pathol*. 1955;8:49-51.
10. Avril JL, Donnio PY, Pouedras P. Selective medium for *Pasteurella multocida* and its use to detect oropharyngeal carriage in pig breeders. *J Clin Microbiol*. 1990;28:1438-1440.
11. Weber DJ, Wolfson JS, Swartz MN, et al. *Pasteurella multocida* infections: Report of 34 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:133-154.
12. Holst E, Rollof J, Larsson L, et al. Characterization and distribution of *Pasteurella* species recovered from infected humans. *J Clin Microbiol*. 1992;30:2984-2987.
13. Arons MS, Fernando L, Polayes IM. *Pasteurella multocida*: The major cause of hand infections following domestic animal bites. *J Hand Surg [Am]*. 1982;7:47-52.
14. Brook I. Microbiology of human and animal bite wounds in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:29-32.
15. Francis DP, Holmes MA, Brandon G. *Pasteurella multocida*: Infections after domestic animal bites and scratches. *JAMA*. 1975;233:42-45.
16. Dendle C, Looke D. Review article: animal bites: An update for management with a focus of infection. *Emerg Med Australasia*. 2008;20:458-467.
17. Goldstein EJC, Citron DM, Wield B, et al. Bacteriology of human and animal bite wounds. *J Clin Microbiol*. 1978;8:667-672.
18. Hubbert WT, Rosen MN. *Pasteurella multocida* infections. I. *Pasteurella multocida* infection due to animal bite. *Am J Public Health Nations Health*. 1970;60:1103-1108.
19. Westling K, Farra A, Cars B, et al. Cat bite wound infections: A prospective clinical and microbiological study at three emergency wards in Stockholm, Sweden. *J Infect*. 2006;53:403-407.
20. Hubbert WT, Rosen MN. *Pasteurella multocida* infections. II. *Pasteurella multocida* infection in man unrelated to animal bites. *Am J Public Health Nations Health*. 1970;60:1109-1117.
21. Zaramella P, Zamorani E, Freato F, et al. Neonatal meningitis due to a vertical transmission of *Pasteurella* multocida. *Pediatr Int*. 1999;41:307-310.
22. Pijoan C, Trigo F. Bacterial adhesion to mucosal surfaces with special reference to *Pasteurella multocida* isolates from atrophic rhinitis. *Can J Vet Res*. 1990;54(Suppl):S16-S21.
23. Orth JH, Lang S, Taniguchi M, et al. *Pasteurella multocida* toxin-induced activation of RhoA is mediated via two families of Gα proteins, Gαq and Gα12/13. *J Biol Chem*. 2005;280:36701-36707.
24. Blocker D, Berod L, Fluhr JW, et al. *Pasteurella multocida* toxin (PMT) activates RhoGTPases, induces actin polymerization and inhibits migration of human dendritic cells, but does not influence macropinocytosis. *Int Immunol*. 2006;18:459-464.
25. Lichtensteiger CA, Steenbergen SM, Lee RM, et al. Direct PCR analysis for toxigenic *Pasteurella multocida*. *J Clin Microbiol*. 1996;34:3035-3039.
26. Boyce JD, Chung JY, Adler B. *Pasteurella multocida* capsule: Composition, function and genetics. *J Biotechnol*. 2000;83:153-160.
27. Schryvers AB, Gonzalez GC. Receptors for transferrin in pathogenic bacteria are specific for the host's protein. *Can J Microbiol*. 1990;36:145-147.
28. Choudat D, Paul G, Legoff C, et al. Specific antibody responses to *Pasteurella multocida*. *Scand J Infect Dis*. 1987;19:453-457.
29. Donnio PY, Lerestif-Gautier AL, Avril JL. Characterization of *Pasteurella* spp. strains isolated from human infections. *J Comp Pathol*. 2004;130:137-142.
30. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, et al. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340:85-92.
31. Ewing R, Fainstein V, Musher DM, et al. Articular and skeletal infections caused by *Pasteurella multocida*. *South Med J*. 1980;73:1349-1352.
32. Maradona JA, Asensi V, Carton JA, et al. Prosthetic joint infection by *Pasteurella multocida*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:623-625.
33. Green BT, Ramsey KM, Nolan PE. *Pasteurella multocida* meningitis: Case report and review of the last 11 y. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:213-217.
34. Raffi F, Barrier J, Baron D, et al. *Pasteurella multocida* bacteremia: Report of thirteen cases over twelve years and review of the literature. *Scand J Infect Dis*. 1987;19:385-393.
35. Kimura R, Hayashi Y, Takeuchi T, et al. *Pasteurella multocida* septicemia caused by close contact with a domestic cat: case report and literature review. *J Infect Chemother*. 2004;10:250-252.
36. Saleh MAF, Al-Madan MS, Erwa HH, et al. First case of human infection caused by *Pasteurella gallinarum* causing infective endocarditis in an adolescent 10 years after surgical correction for truncus arteriosus. *Pediatrics*. 1995;95:944-948.
37. Rosenbach KA, Poblete J, Larkin I. Prosthetic valve endocarditis cuased by Pasteurella dagmatis. *South Med J*. 2001;94:1033-1035.
38. Chen HI, Hulten K, Clarridge JE 3rd. Taxonomic subgroups of *Pasteurella multocida* correlate with clinical presentation. *J Clin Microbiol*. 2002;40:3438-3441.
39. Nelson SC, Hammer GS. *Pasteurella multocida* empyema: Case report and review of the literature. *Am J Med Sci*. 1981;281:43-49.
40. Szpak CA, Woodard BH, White JO, et al. Bacterial peritonitis and bacteremia associated with *Pasteurella multocida*. *South Med J*. 1980;73:801-803.
41. Raffi F, David A, Mouzard A, et al. *Pasteurella multocida* appendiceal peritonitis: Report of three cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis*. 1986;5:695-698.
42. Antony SJ, Oglesby KA. Peritonitis associated with *Pasteurella multocida* in peritoneal dialysis patients–case report and review of the literature. *Clin Nephrol*. 2007;68:52-56.
43. Liu W, Chemaly RF, Tuohy MJ, et al. *Pasteurella multocida* urinary tract infection with molecular evidence of zoonotic transmission. *Clin Infect Dis*. 2003;36:E58-60.
44. Wine N, Lim Y, Fierer J. *Pasteurella multocida* epiglottitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123:759-761.
45. Dang Burgener NP, Baglivo E, Harbarth S, et al. *Pasteurella multocida* endophthalmitis: Case report and review of the literature. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2005;222:231-233.
46. Boivin S, Segard M, Piette F, et al. Sweet syndrome associated with *Pasteurella multocida* bronchitis. *Arch Intern Med*. 2000;160:1869.
47. Athar MK, Karim MS, Mannam S, et al. Fatal *Pasteurella* sepsis and hairy-cell leukemia. *Am J Hematol*. 2003;72:285.
48. Gowda RV, Stout R. *Pasteurella multocida* infection in a post-chemotherapy neutropenic host following cat exposure. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2002;14:497-498.
49. Bastas A, Markou N, Botsi C, et al. Malakoplakia of the lung caused by *Pasteurella multocida* in a patient with AIDS. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:536-538.
50. Goldstein EJC, Citron DM. Comparative activities of cefuroxime, amoxicillin-clavulanic acid, ciprofloxacin, enoxacin, ofloxacin against aerobic and anaerobic bacteria isolated from bite wounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32:1143-1148.
51. Goldstein EJC, Citron DM, Richwald GA. Lack of in vitro efficacy of oral forms of certain cephalosporins, erythromycin, and oxacillin against *Pasteurella multocida*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32:213-225.
52. Noel GJ, Teele DW. In vitro activities of selected new and long-acting cephalosporins against *Pasteurella multocida*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;29:344-345.
53. Lion C, Lozniewski A, Rosner V, et al. Lung abscess due to beta-lactamase-producing *Pasteurella multocida*. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1345-1346.
54. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, et al. Activity of gatifloxacin compared to those of five other quinolones versus aerobic and anaerobic isolates from skin and soft tissue samples of human and animal bite wound infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1475-1479.
55. Citron DM, Warren YA, Fernandez HT, et al. Broth microdilution and disk diffusion tests for susceptibility testing of *Pasteurella* species isolated from human clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2485-2488.
56. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1373-1406.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

229

Género *Yersinia*, incluida la peste

DAVID T. DENNIS | PAUL S. MEAD

El género *Yersinia* incluye 11 especies, tres de las cuales son patógenos humanos importantes: *Yersinia pestis*, *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*. Las yersiniosis son infecciones zoonóticas de los roedores, los cerdos, los pájaros y otros animales domésticos y salvajes; el ser humano es considerado un huésped incidental que no contribuye al ciclo natural de la enfermedad. *Y. pestis* causa la peste y es transmitida por las pulgas. La manifestación clínica más frecuente de la peste es una linfadenitis febril aguda denominada peste bubónica. Otras formas de peste menos frecuentes son la septicémica, la neumónica, la faríngea y la meníngea. A pesar de que es una enfermedad potencialmente mortal, la peste puede responder con rapidez al tratamiento con los antimicrobianos apropiados. *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* causan típicamente una infección entérica con fiebre, diarrea y dolor abdominal que puede imitar una apendicitis aguda. Las lesiones anatomopatológicas de las yersiniosis entéricas son enteritis aguda y linfadenitis mesentérica.

Yersinia pestis

HISTORIA

La peste es una enfermedad muy virulenta a la que se han atribuido cambios importantes y de carácter menor en la historia de la humanidad[1]. Es fundamentalmente una infección de los roedores y de las pulgas que se ha diseminado de manera repetida al ser humano causando al menos tres pandemias importantes. La primera pandemia, denominada peste justiniana, se originó en África Central y afectó a la mayor parte de la cuenca mediterránea durante el Imperio bizantino en el siglo VI. La segunda pandemia se inició en 1347 y se diseminó rápidamente por toda Europa causando la muerte de aproximadamente la cuarta parte de la población. El avance de esta denominada «muerte negra» fue tan rápido que algunos expertos han puesto en duda el hecho de que realmente fuera debida a *Y. pestis*[2]. La amplificación del ADN de *Y. pestis* obtenido a partir de la pulpa dentaria de esqueletos correspondientes a los siglos VI y XVIII[3,4], junto con la información reciente relativa a los mecanismos de transmisión[5], apoya fuertemente la posibilidad de que la peste fuera la causa real de ambas pandemias.

La tercera pandemia de peste, la más moderna, se inició en China en el decenio de 1860. Para 1894 ya se había diseminado a Hong Kong, donde Alexander Yersin aisló el agente causal. A lo largo de los 20 años siguientes, *Y. pestis* fue diseminada por las ratas de los barcos en las ciudades portuarias de todos los continentes habitados, incluyendo América del Norte. La peste transmitida por las ratas fue controlada con rapidez en la mayor parte de las áreas urbanas; sin embargo, la transmisión de la infección a diversas especies de roedores salvajes hizo que quedara arraigada en áreas rurales de los continentes americano, africano y asiático (fig. 229-1). A lo largo de la primera mitad del siglo XX, India fue el país afectado más intensamente por epidemias de peste, con más de 20 millones de casos y con 10 millones de fallecimientos. En las décadas de 1960 y 1970, en relación con los destrozos causados por la guerra, Vietnam fue el país más afectado por la peste, con miles de casos anuales[6]. La peste ha reaparecido recientemente en los países del África Subsahariana y en la isla cercana de Madagascar[7,8], áreas en las que en la actualidad se concentra más del 95% de los casos notificados a la Organización Mundial de la Salud[8].

Y. pestis fue utilizada como arma en aerosol durante la denominada Guerra Fría y su potencial de uso terrorista es considerado una amenaza importante para la seguridad nacional que obliga a la adopción de medidas especiales de preparación frente a la misma desde los puntos de vista médico y de la salud pública[9]. El bacilo de la peste ha sido clasificado como un agente biológico de categoría A cuyo manejo está regulado por legislación federal[10].

DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO

Y. pestis es un cocobacilo gramnegativo que muestra una tinción bipolar con las técnicas de Giemsa, Wright y Wayson. Pertenece a la familia Enterobacteriaceae[1] y crece de forma aerobia en la mayor parte de los medios de cultivo, incluyendo el agar-sangre y el agar de MacConkey. También crece bien en medios con nutrientes como el medio de infusión cerebro-corazón. Su crecimiento en cultivo es más lento que el de la mayor parte de las bacterias y es óptimo a 28 °C. Son visibles colonias pequeñas en el agar de MacConkey al cabo de 24-48 horas de incubación a 35 °C. En el agar-triple azúcar-hierro, *Y. pestis* produce en el tubo de ensayo una parte superior alcalina y una parte inferior ácida. El bacilo no muestra motilidad y no forma esporas, además de que no fermenta la lactosa y es negativo para citrato, ureasa e indol.

En los estudios genómicos se ha observado que *Y. pestis* evolucionó a partir del patógeno entérico *Y. pseudotuberculosis* hace 1.500-20.000 años[11]. Esta transición desde un patógeno entérico hasta un patógeno transmitido por pulgas fue posible por la adquisición de dos plásmidos específicos acoplada a la inactivación de los genes necesarios para la supervivencia en el intestino de los mamíferos[12-14]. El plásmido de 110 kb (denominado pMT1 o pFra) codifica una proteína con actividad de fosfolipasa que es necesaria para la supervivencia en el intestino de la pulga y también codifica el antígeno de la cubierta de la fracción antifagocitaria 1 (F1) (tabla 229-1). Estos y otros factores son expresados de forma diferencial con las temperaturas existentes en las pulgas y en los mamíferos, respectivamente. El plásmido de 9,5 kb pPCP1 codifica una proteína activadora del plasminógeno (proteasa Pla) que es responsable de las actividades dependientes de la temperatura de la coagulasa y la fibrinolisina. Se desconocen los orígenes de estos plásmidos; sin embargo, aproximadamente la mitad de las secuencias del ADN del plásmido pFra son compartidas con un plásmido de *Salmonella* serotipo *typhi*[15]. Tal como ocurre con otras yersinias, el bacilo de la peste también produce los antígenos V y W que confieren un requerimiento de calcio para el crecimiento a 37 °C[1]. La expresión de estos antígenos, mediada por un plásmido de aproximadamente 70 kb, es esencial para la virulencia y desempeña una función en la adaptación del microorganismo para la supervivencia y la multiplicación intracelulares. Los factores mediados por cromosomas son una potente endotoxina lipopolisacárida y un factor de pigmentación, el locus de almacenamiento de la hemina (*hms*) que regula la captación de hierro y que permite a las bacterias establecer bloqueos en el intestino de la pulga, lo que potencia su transmisión[12,13].

Se han descrito tres biovariantes clásicas de *Y. pestis*, Antiqua, Medievalis y Orientalis, en función de la capacidad de las distintas cepas para fermentar glicerol y convertir el nitrato en nitrito. Se ha postulado que estos fenotipos reflejan las cepas asociadas a las pandemias primera, segunda y tercera, respectivamente. Sin embargo, en estudios recientes en los que han sido utilizadas diversas técnicas moleculares se ha sugerido que las cepas de *Y. pestis* representan hasta ocho poblaciones genéticamente distintas que no se correlacionan de forma completa con las biovariantes[16]. Por otra parte, hay datos arqueológicos limitados que sugieren que las tres pandemias citadas fueron debidas a cepas del fenotipo Orientalis[17].

EPIDEMIOLOGÍA

Considerada en ocasiones un problema del pasado ya superado, la peste sigue representando una amenaza en muchas partes del mundo, especialmente en el África rural[8] (v. fig. 229-1). En el período de 15 años que va desde 1989 hasta 2003, en 25 países ha sido comunicado un total de 38.310 casos (con un promedio de aproximadamente 2.500 casos anuales) y un número total de fallecimientos de 2.845 (tasa de mortalidad del 7%)[12]. En Madagascar, Tanzania, República Democrática del Congo, Vietnam, Mozambique, Namibia y Perú hubo más de 1.000

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

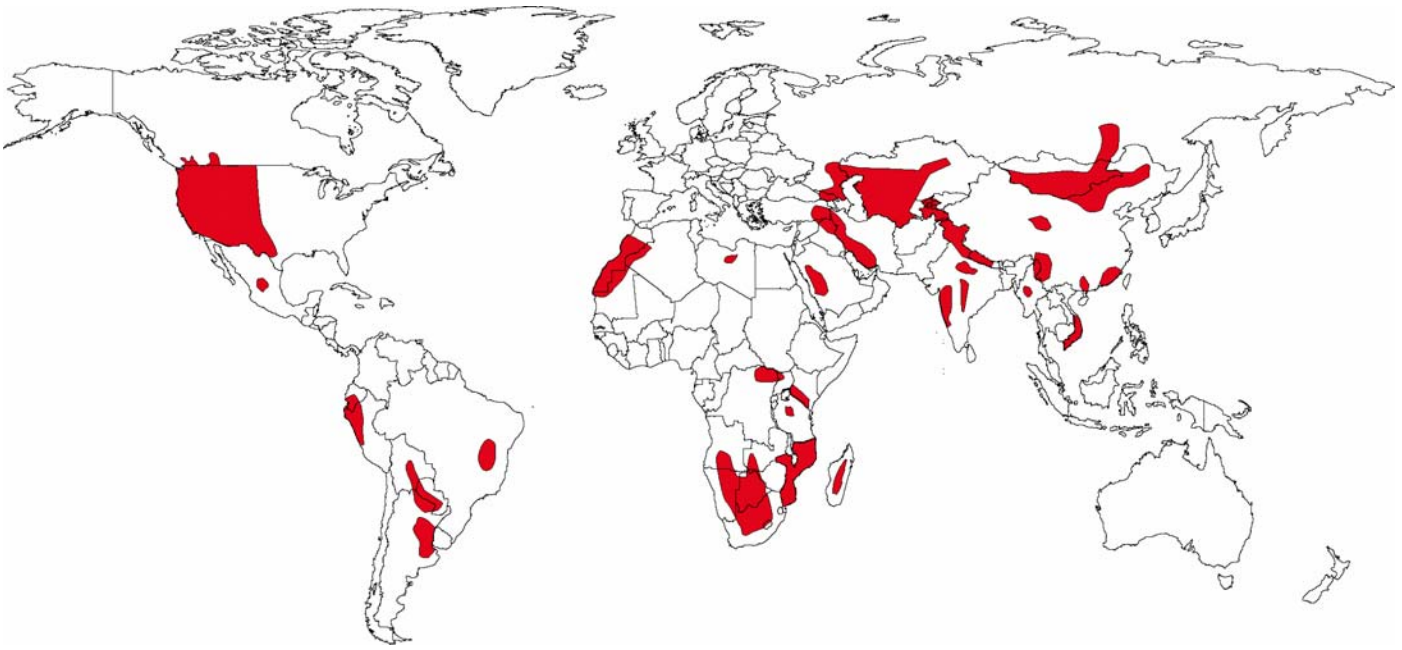


Figura 229-1 Distribución mundial de las áreas endémicas para la peste. (*Datos procedentes de la Organización Mundial de la Salud, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades y otras fuentes. Tomado de Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of plague: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR Recomm Rep. *1996;45:1-15.*)

casos por país. El potencial de reaparición de la peste ha quedado subrayado por los casos recientes de peste humana detectados en Argelia, después de que habían transcurrido 50 años sin que se notificaran en este país[18]. En Madagascar ha habido brotes repetidos de peste transmitida por ratas desde 1990, en la ciudad portuaria de Mahajanga, así como en las áreas rurales de las tierras altas centrales[19]. En Estados Unidos hubo 415 casos de peste entre 1970 y 2007, con 59 fallecimientos. A pesar de que la peste transmitida por roedores salvajes existe en 17 de los estados occidentales contiguos, desde la costa del Pacífico hasta las Grandes Llanuras, aproximadamente el 80% de los casos humanos tuvo lugar en Nuevo México, Arizona y Colorado, y alrededor del 10% en California (fig. 229-2)[20]. Desde principios del siglo XX, la peste en Estados Unidos ha mostrado patrones claros de propagación desde California hacia el este hasta los estados de las Grandes Llanuras, y las personas muestran una exposición cada vez mayor alrededor de sus hogares a medida que se construyen con una frecuencia cada vez mayor viviendas en los espacios naturales. La peste originada en los viajeros (peste peripatética) puede representar un problema diagnóstico y una preocupación respecto a la posibilidad de un ataque terrorista[21].

La peste es transmitida entre los animales huéspedes a través de la picadura de las pulgas y, con menos frecuencia, por mecanismos de canibalismo o depredación (fig. 229-3). En todo el mundo, las ratas domésticas *Rattus rattus* y *Rattus norvegicus* son consideradas los reservorios más peligrosos de la peste debido en parte a su estrecha asociación con el ser humano. La pulga de la rata oriental *Xenopsylla cheopis* es un vector muy eficaz y ha sido considerada desde hace mucho tiempo como la fuente principal de transmisión al ser humano. Sin embargo, hay otras muchas especies de pulgas que también transmiten la infección y es cada vez más evidente el potencial de la pulga humana *Pulex irritans* como vector transmisor en distintas regiones de África[22,23]. El riesgo de diseminación de la peste desde la rata al ser

TABLA 229-1 Factores clave de virulencia y transmisión de *Yersinia pestis*

Localización	*Factor(es)*	*Función supuesta*
Plásmido pPCP1 (9,5 kb)	Activador del plasminógeno (proteasa Pla)	Proteasas: actividad dirigida en las barreras tisulares de los mamíferos; adhesión: incrementa la invasión en las células de los mamíferos; coagulasa: estimula el bloqueo del intestino de la pulga
Plásmido pCD1 (aproximadamente, 70-75 kb)	Proteína externa de *Yersinia* (Yop) virulón	Sistema de secreción tipo III, inhibe la fagocitosis y la proliferación de los linfocitos; transporte de las proteínas efectoras a las células del huésped
	Antígeno V	Facilita la supervivencia intracelular; necesario para el sistema de secreción tipo III en el poro de traslocación
Plásmido pMT1/pFra (aproximadamente 110 kb)	Antígeno de la fracción 1	Expresado a temperaturas elevadas, genera la cápsula que interfiere con la fagocitosis
	Toxina murina de *Yersinia* (Ymt)	Actividad de fosfolipasa D estimulada a temperaturas bajas, necesaria para la colonización del intestino de la pulga y para el bloqueo del intestino; tóxica para ratones y ratas
Cromosoma (4,6 Mb)	Sistema de almacenamiento de hemina *(hms)*	Proteínas producidas a temperaturas bajas; adquisición de hierro; colonización del proventrículo de la pulga, producción de bioplaca
	Sistema Yersiniabactin (Ybt)	Sideróforo; adquisición de hierro
	Sistema de captación de hierro de Yersinia	Sistema de transporte casette de unión al ATP; adquisición de hierro
	Lipopolisacárido	Remodelación de la estructura A lipídica dependiente de la temperatura; evita la limitación de la respuesta inmunitaria del mamífero
	Antígeno de la fimbria con pH 6 (psa)	Bloquea la fagocitosis; dependiente del pH

Compilado de las referencias bibliográficas 1, 12 y 14.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 229-2 Casos de peste en la parte occidental de Estados Unidos, 1970-2007. Cada punto representa un caso; en cada estado los puntos se localizan de manera aleatoria. *(Mapa cortesía de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Fort Collins, CO.)*

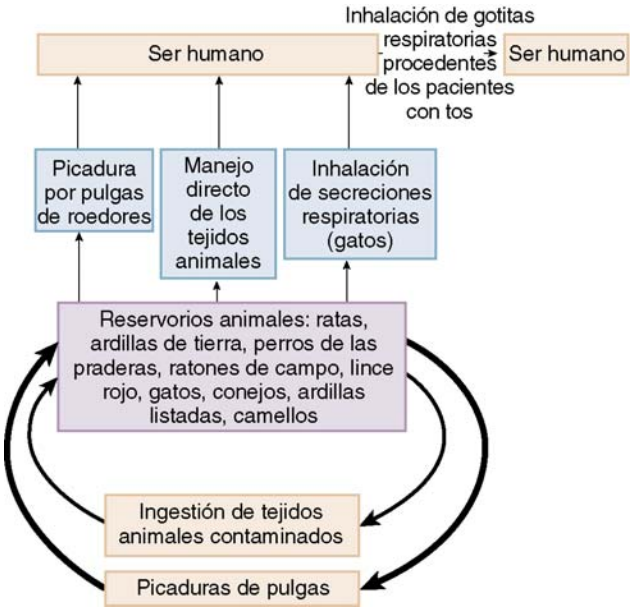


Figura 229-3 Transmisión de la peste. Las *flechas gruesas* indican las formas más habituales de transmisión, las *flechas de grosor intermedio* indican las formas ocasionales de transmisión y las *flechas finas,* las formas infrecuentes de transmisión.

humano se correlaciona positivamente con la densidad de las ratas, el número de pulgas por animal (índice de pulgas) y las tasas de infección por *Y. pestis* en las ratas y las pulgas de la rata[24]. En los focos de peste selvática, tales como los existentes en las zonas occidentales de Estados Unidos, así como en desiertos, sabanas y estepas de otras regiones endémicas, los reservorios más importantes son diversos roedores que viven en madrigueras. Dado que el ser humano no contribuye al ciclo natural de la peste, es considerado un huésped «terminal». Solamente cuando aparecen casos de peste neumónica la infección se transmite de persona a persona. No es frecuente que el ser humano desarrolle peste neumónica primaria tras la exposición a gatos con infección respiratoria[25].

En Estados Unidos, los hombres y las mujeres muestran una afectación similar por la peste. Más de la mitad de los casos se observa en personas menores de 20 años de edad. Aunque la mayor parte de los casos afecta a personas de raza blanca, la tasa de incidencia en los estados suroccidentales endémicos es mayor entre los norteamericanos nativos y las personas de origen hispano[26]. En el interior de las áreas endémicas, el riesgo elevado de peste se asocia al contacto estrecho con roedores y con sus depredadores felinos y caninos, con la presencia de madrigueras y de fuentes alimentarias para los roedores salvajes en la vecindad de los domicilios y, posiblemente, con el fracaso en el control de las pulgas de los perros y gatos domésticos[27]. Dormir con animales domésticos puede incrementar el riesgo de infección[28]. La mayor parte de los casos humanos se observan entre los meses de mayo y octubre, una época en la que los roedores portadores de la peste y sus pulgas son más numerosos y activos, y en la que las personas acceden con mayor frecuencia al exterior y pueden presentar exposición a los ciclos naturales de la infección.

PATOGENIA

Las pulgas sufren la infección al alimentarse en un huésped bacteriémico. En el entorno a temperatura ambiente de la pulga se expresan factores de transmisión que permiten al bacilo colonizar el intestino de la pulga, replicarse y crear un bloqueo en el propio intestino[14]. Carentes de alimento, las pulgas «bloqueadas» se alimentan de forma agresiva y regurgitan bacterias en las heridas que provocan sus picaduras en cada intento de alimentación. Las bacterias inoculadas expresan cantidades muy escasas del antígeno F1 y generalmente son fagocitadas y destruidas por los leucocitos polimorfonucleares. Sin embargo, algunas bacterias pueden ser fagocitadas por células mononucleares que no las pueden destruir[12]. En estos casos, el crecimiento a 37 °C hace que las bacterias se multipliquen intracelularmente y que comiencen a producir el antígeno de la cubierta F1. Si se produce la lisis de las células mononucleares, los bacilos productores de F1 liberados son relativamente resistentes a la fagocitosis adicional[1,12]. Los microorganismos invasores son transportados por los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales, en donde inician una reacción inflamatoria intensa con aparición de un bubón. El estudio microscópico de los ganglios linfáticos afectados demuestra infiltración por leucocitos polimorfonucleares, necrosis hemorrágica con destrucción de la arquitectura normal y concentraciones densas de bacilos extracelulares. La bacteriemia es frecuente y, en ausencia de un tratamiento específico, puede dar lugar a sepsis, neumonía y lesiones purulentas, necróticas y hemorrágicas en diversos órganos. Si no se trata con rapidez, la sepsis por peste y la endotoxemia consiguiente inducen efectos fisiopatológicos intensos entre los que están la liberación excesiva de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral α y otras cininas. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica resultante puede dar lugar a coagulación intravascular diseminada, hemorragias, insuficiencia de distintos órganos y shock irreversible[29]. Los tejidos afectados contienen microvasos inflamados y ocluidos por trombos de fibrina, lo que da lugar a necrosis y hemorragias. Las lesiones cutáneas purpúricas son las manifestaciones más destacadas de la diátesis hemorrágica; generalmente aparecen de forma difusa en las extremidades y el tronco, y tienen inicialmente una coloración rojiza pero después adquieren una coloración púrpura oscura; en los pacientes que sobreviven muestran finalmente esfacelación. El bloqueo de los vasos en las zonas acras, las puntas de los dedos de las manos y de los pies, los pabellones auriculares y la nariz, puede dar lugar a gangrena en estas estructuras (fig. 229-4)[30]. Estos llamativos signos cutáneos pueden ser el origen del término «muerte negra».

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la peste varían en parte en función de la vía de exposición. En Estados Unidos, el 80-85% de los casos se manifiesta inicialmente en forma de peste bubónica, aproximadamente el 15% en forma de peste septicémica y el 1-3% en forma de peste neumónica o de otras formas de peste. El período de incubación habitual entre la exposición y la enfermedad es de 2-7 días, pero puede ser tan sólo de 1 día en el contexto de la exposición neumónica primaria.

Peste bubónica

La peste bubónica se caracteriza por un cuadro súbito de fiebre, escalofríos, debilidad y cefalea, acompañado de linfadenitis regional, generalmente en la ingle, la axila o el cuello. Los ganglios linfáticos aumentados de tamaño (también denominados bubones) son tan

Figura 229-4 **Mano derecha de un paciente con peste; se observa una gangrena acra en las puntas de los dedos, una manifestación que puede haber sido el origen del término «muerte negra».** *(Cortesía de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Fort Collins, CO.)*

dolorosos al contacto que el paciente puede evitar cualquier movimiento que le pueda provocar molestias. Por ejemplo, los pacientes con bubones femorales muestran a menudo una rotación externa de la cadera para reducir la presión en la zona de las ingles y, así, caminan con cojera.

Los bubones de los pacientes con peste son zonas de tumefacción con configuración oval cuya longitud oscila entre 1 y 10 cm, y que elevan la piel que les recubre, que puede estar distendida, caliente y eritematosa. La palpación induce típicamente un dolor extremo y en estos casos la persona que realiza la exploración percibe masas lisas, uniformes y ovaladas, o bien un conjunto irregular de varios ganglios linfáticos con edema entre ellos y a su alrededor. La masa es característicamente dura y no fluctuante, y el edema periganglionar puede tener una naturaleza gelatinosa o «con huella». Aunque hay otras infecciones distintas de la peste que pueden cursar con una linfadenitis aguda, la peste es específica en este sentido debido a la rapidez de evolución del cuadro clínico de fiebre y bubones, la intensidad de la inflamación en el bubón y la ausencia, en la mayor parte de los casos, de una lesión cutánea infectada centinela obvia o de una linfadenitis ascendente asociada (fig. 229-5). No obstante, cuando se realiza una evaluación detallada es posible detectar las lesiones cutáneas hasta en el 25% de los pacientes con peste bubónica[29,31]. Las lesiones cutáneas más frecuentes son pápulas, vesículas o pústulas, y se localizan en zonas distales a los ganglios linfáticos afectados, que representan presumiblemente las zonas de las picaduras de las pulgas infectantes. No es frecuente que estas lesiones evolucionen hacia una celulitis extensa o hacia la formación de abscesos. Las ulceraciones pueden ser debidas a la rotura de forúnculos y pueden estar cubiertas por escaras (fig. 229-6). El estudio del raspado o del material obtenido mediante torunda a partir de las lesiones cutáneas demuestra generalmente acumulaciones de leucocitos polimorfonucleares y de bacilos de la peste.

Los bubones se localizan con mayor frecuencia en las ingles, en donde los ganglios linfáticos femorales están afectados con mayor frecuencia que los inguinales. Las regiones axilar y cervical también están afectadas con frecuencia. La distribución de los bubones viene determinada por el punto de entrada de la infección. En los adultos, la mayor parte de las picaduras por pulgas infectantes tienen lugar en las extremidades inferiores; sin embargo, en los niños es relativamente mayor el número de picaduras en la parte superior del cuerpo.

Los pacientes no suelen solicitar asistencia durante los primeros días de la enfermedad. Para el momento en el que son evaluados, muestran característicamente postración y letargo, aunque también pueden manifestar inquietud o agitación. La temperatura corporal suele estar elevada, en el rango de 38,5 °C a 40,0 °C. En ocasiones, los pacientes presentan delirio asociado a la fiebre elevada; en los niños son frecuentes las convulsiones. La frecuencia del pulso está incrementada hasta 110-140 latidos por minuto. La presión arterial es característicamente baja, en el rango de 100/60 mmHg, debido a la vasodilatación. El hígado y el bazo son a menudo palpables y dolorosos. Sin la intervención terapéutica adecuada puede aparecer un shock asociado a deterioro

Figura 229-5 **Bubones femoral e inguinal en un hombre joven con edema intenso, eritema y descamación superficial.** *(Cortesía de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Fort Collins, CO.)*

Figura 229-6 **Bubón axilar con ulceración y con una pequeña escara en la zona de la picadura de una pulga infectiva.** *(Cortesía de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Fort Collins, CO.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del curso clínico con fallecimiento incluso a los 2-3 días del inicio de los síntomas.

Peste septicémica

En ocasiones, las bacterias proliferan en el cuerpo sin producir un bubón. Los pacientes pueden manifestar fiebre y fallecer debido a sepsis sin que exista una linfadenitis detectable. Este síndrome ha sido denominado peste septicémica *primaria* para indicar una forma de peste sistémica que carece del antecedente de un bubón o de una neumonía por peste. En Nuevo México, el 25% de los casos de peste en el período 1980-1984 correspondió a la forma septicémica primaria y la tasa de mortalidad en estos casos (33%) fue tres veces superior a la correspondiente a la peste bubónica, debido en parte al retraso en el diagnóstico y el tratamiento[32,33].

Peste neumónica

La peste neumónica aparece en dos formas, secundaria y primaria, que son potencialmente contagiosas para los contactos estrechos. La peste neumónica secundaria es la forma más frecuente y se debe a la diseminación hematógena de las bacterias a partir de un bubón o de alguna otra fuente. Aproximadamente, el 10% de todos los pacientes con peste en Estados Unidos desarrolla peste neumónica, generalmente a consecuencia del retraso en el tratamiento de las infecciones bubónicas. La peste neumónica primaria se debe a la inhalación directa de bacterias hacia los pulmones. Puede tener lugar a través del contacto con otro paciente que sufre peste neumónica, a través de la exposición a animales con peste respiratoria o faríngea, a través de la exposición en el laboratorio y, potencialmente, a consecuencia de la liberación intencionada del bacilo en aerosol en contextos de terrorismo.

Con independencia de su forma, la peste neumónica es una enfermedad fulminante que evoluciona con rapidez y que generalmente se complica con sepsis. Los pacientes con peste neumónica experimentan un cuadro rápidamente progresivo de taquipnea, disnea, hipoxia, dolor torácico, tos, hemoptisis y signos generales de endotoxemia. El esputo es a menudo purulento, aunque también puede ser acuoso, espumoso y abundante, y también puede presentar manchas de sangre o ser manifiestamente hemorrágico, en cuyo caso puede contener grandes cantidades de bacilos de la peste[34]. Las radiografías muestran cavidades o áreas de consolidación confluentes y parcheadas correspondientes a bronconeumonía[35]; los hallazgos radiológicos pueden ser mucho más llamativos que los correspondientes a la exploración física. La peste neumónica no tratada es casi siempre mortal y la mortalidad es muy elevada en las personas cuyo tratamiento se retrasa más de 18-24 horas desde el comienzo de los síntomas. La tasa de mortalidad por peste neumónica en Estados Unidos se aproxima al 50% desde 1950.

Para prevenir la transmisión entre personas es necesario el aislamiento de los pacientes con sospecha de peste neumónica, así como la aplicación de precauciones frente a las gotitas respiratorias[9,36]. No es necesario el aislamiento estricto en estancias con presión negativa y filtros en los sistemas de aire debido a que no tiene lugar la dispersión en aerosoles finos ni tampoco de núcleos de gotitas desecados. La transmisión de persona a persona de la peste neumónica requiere un contacto físico estrecho, generalmente con un paciente que está en las fases avanzadas de la infección y que elimina mediante la tos cantidades abundantes de esputo con sangre[37]. El último caso de diseminación respiratoria de persona a persona en Estados Unidos tuvo lugar en Los Ángeles en 1924. Después de ello ha habido al menos nueve casos de peste neumónica primaria, dos de ellos a consecuencia de la exposición en el laboratorio y otros debidos a la exposición a gatos domésticos que presentaban peste respiratoria; ninguno de estos casos dio lugar a la transmisión de la enfermedad a otras personas[25].

Otros síndromes

La meningitis por peste es una complicación frecuente. Puede aparecer en forma de una manifestación retardada de la peste bubónica tratada de manera inadecuada, o bien como la manifestación de una enfermedad inicial aguda. La meningitis por peste se caracteriza por fiebre, cefalea, alteraciones en el nivel de conocimiento, meningismo y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo, con predominio de los leucocitos polimorfonucleares. Es frecuente la demostración de bacterias mediante las técnicas de tinción de Gram o Wayson aplicadas en el sedimento del líquido cefalorraquídeo y, por otra parte, en el líquido cefalorraquídeo se ha demostrado la presencia de la endotoxina mediante la prueba de Limulus[38].

La peste puede producir faringitis con características de amigdalitis. Los ganglios linfáticos cervicales anteriores suelen estar aumentados de tamaño y es posible cultivar *Y. pestis* a partir del material de la faringe o del material obtenido mediante la aspiración de un bubón cervical. Ésta es una forma clínica infrecuente de peste que se debe a la inhalación o la ingestión de bacilos de la peste. Se han observado casos de colonización faríngea asintomática por *Y. pestis* en contactos estrechos de pacientes con peste neumónica.

La peste se manifiesta en ocasiones a través de una sintomatología gastrointestinal prominente consistente en náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Estos síntomas pueden anteceder al bubón. En la peste septicémica estos cuadros pueden evolucionar sin un bubón y a menudo dan lugar a confusión diagnóstica con retraso del tratamiento correcto y, por consiguiente, con incremento de la tasa de mortalidad[39].

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Una característica distintiva de la peste, además del bubón, es la tendencia a la multiplicación rápida del bacilo en la sangre. En las fases agudas iniciales de la peste bubónica la diseminación intermitente hacia el torrente sanguíneo es posiblemente universal. En un estudio, los hemocultivos efectuados en el momento de la hospitalización fueron positivos en el 27% de los casos[31]. Algunos pacientes desarrollan una bacteriemia de densidad elevada y la observación de los bacilos característicos en los frotis de sangre periférica teñidos se asocia a un pronóstico peor (fig. 229-7). El recuento leucocitario en la sangre periférica está elevado típicamente en el rango de 10.000 a 20.000 células/mm^3, con predominio de los neutrófilos. Los pacientes con enfermedad grave tienden a presentar recuentos leucocitarios mayores. En ocasiones, los pacientes desarrollan reacciones leucemoides con recuentos leucocitarios de hasta 100.000/mm^3. El estudio de los leucocitos en los frotis de la sangre periférica revela típicamente la presencia de vacuolas citoplásmicas, granulaciones tóxicas y cuerpos de Döhle, que son característicos de las infecciones bacterianas agudas. Los eosinófilos en la sangre suelen estar disminuidos o son inexistentes en las fases agudas de la infección, pero se normalizan o incluso se incrementan durante la convalecencia. Las concentraciones sanguíneas de las plaquetas pueden ser normales o bajas en las fases iniciales de la peste bubónica. A pesar de que los pacientes con peste no suelen desarrollar una tendencia hemorrágica generalizada a consecuencia de la trombocitopenia intensa que experimentan, en las fases avanzadas de la enfermedad es frecuente la coagulación intravascular diseminada. Los productos de degradación del fibrinógeno-fibrina en el suero son frecuentes en los pacientes con las fases avanzadas de la enfermedad[29]. Los resultados de las pruebas de la función hepática, incluídas las

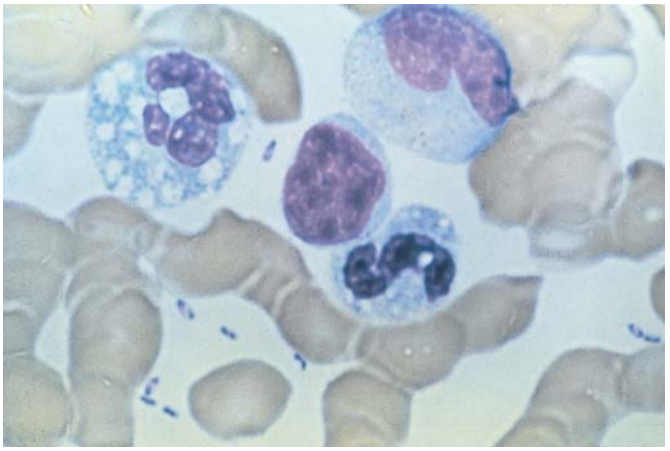


Figura 229-7 Frotis de la sangre periférica de un paciente con peste septicémica en el que se observa un elevado número de bacilos con tinción bipolar. *(Cortesía de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Fort Collins, CO.)*

concentraciones séricas de las aminotransferasas y de la bilirrubina, están alterados con frecuencia. Tal como era de esperar, los pacientes con hipertensión pueden presentar alteraciones de la función renal.

DIAGNÓSTICO

La peste debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de las enfermedades febriles agudas en pacientes que han estado recientemente en una zona endémica para la peste y que muestran riesgo de exposición a los animales infectados o a sus pulgas. Cuando se sospecha la peste, hay que obtener con rapidez especímenes diagnósticos e iniciar el tratamiento antimicrobiano inmediatamente después de ello[40,41]. Es necesario efectuar radiografías torácicas para descartar una neumonía. Los especímenes diagnósticos adecuados son la sangre para hemocultivo y otros materiales según lo que esté indicado, tal como los aspirados en los bubones, el esputo, los lavados traqueobronquiales, el material de las lesiones cutáneas o de la mucosa faríngea obtenido mediante torunda, y el líquido cefalorraquídeo. Los aspirados en los bubones son especialmente útiles y se pueden obtener con una aguja de 20 g con una jeringa de 10 ml que contiene 2 ml de una solución de suero salino estéril que se introduce en el bubón; el émbolo de la jeringa se retira varias veces hasta que el suero salino se mezcla con la sangre. Dado que el bubón agudo típico no contiene material purulento líquido, puede ser necesaria la inyección de la solución de suero salino en el bubón con reaspiración inmediata de la misma.

Se han desarrollado protocolos y algoritmos para el diagnóstico de la peste en el laboratorio y estos documentos se pueden obtener en Internet a través de la American Society of Microbiology (www.asm.org)[40,42]. El material para cultivo debe ser inoculado en medios apropiados (p. ej., medio con infusión cerebro-corazón, agar-sangre de carnero, agar-chocolate o agar de MacConkey) con mantenimiento durante 5-7 días. Los recuentos de colonias en las muestras de sangre oscilan característicamente entre menos de 10 y hasta 4×10^7 unidades formadoras de colonias/ml. Para su tinción, se colocan sobre portaobjetos microscópicos las gotitas del aspirado de los bubones, de sangre o de otros materiales, con desecación posterior al aire. La tinción de Gram revela la presencia de leucocitos polimorfonucleares y de cocobacilos gruesos y gramnegativos cuya longitud oscila entre 1 y 2 µm. Con la tinción de Wayson, *Y. pestis* aparece en forma de bacilos de coloración azul clara con cuerpos polares de coloración azul oscura, lo que otorga a los microorganismos el aspecto de un imperdible cerrado que es característico, aunque no patognomónico, de *Y. pestis*. Es posible una tinción más específica mediante la inmunofluorescencia directa aplicada a los frotis de los líquidos o bien a los cultivos.

En los pacientes con cultivos negativos es posible confirmar la peste mediante la prueba de hemaglutinación pasiva para la detección de anticuerpos frente al antígeno F1 de *Y. pestis*. Se considera diagnóstico un incremento cuádruple o superior en el título de anticuerpos entre los sueros agudo y de convalecencia, o bien un único título superior o igual a 1:128 en un paciente no vacunado y que sufre un cuadro clínico compatible[43]. A pesar de que algunos pacientes desarrollan anticuerpos detectables al cabo de 5 días del inicio de la enfermedad[44], el suero de convalecencia se suele obtener al menos 4-6 semanas más tarde. El tratamiento antibiótico específico iniciado de forma temprana puede retrasar en varias semanas la seroconversión. Los títulos serológicos positivos disminuyen gradualmente a lo largo de los meses y años subsiguientes. Las técnicas de inmunosorción ligada a enzimas para la detección de anticuerpos inmunoglobulina M e inmunoglobulina G frente a *Y. pestis* pueden tener utilidad para identificar los anticuerpos en la infección temprana y para diferenciarlos de los anticuerpos que aparecen en respuesta a la vacunación previa. Es posible una identificación preliminar de *Y. pestis* mediante la reacción en cadena de la polimerasa o la inmunosorción ligada a enzimas con captura del antígeno[45,46]. Una técnica de cromatografía rápida y manual diseñada para la detección de los antígenos de *Y. pestis* en muestras obtenidas en pacientes también parece ser prometedora respecto al establecimiento de un diagnóstico de presunción rápido a la cabecera del paciente, incluso en condiciones de campo difíciles[47].

En respuesta a la preocupación suscitada por el bioterrorismo, en Estados Unidos se ha creado una Laboratory Response Network de ámbito nacional que ofrece pruebas diagnósticas actualizadas y estandarizadas para detectar *Y. pestis* y otros microorganismos seleccionados[10,48]. Esta red asistencial pone en relación los laboratorios estatales y locales de carácter público con otros laboratorios avanzados, entre los que están los de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Los laboratorios miembro actúan como laboratorios centinela (nivel A) o como niveles de referencia B a D, representando un sistema de seguridad escalonado y de rigor progresivo que ofrece medidas de contención y competencia técnica. Los laboratorios centinela son los hospitalarios y otros laboratorios clínicos comunitarios que llevan a cabo procedimientos de bioseguridad de nivel 2 y que realizan las pruebas iniciales para identificar o descartar de manera preliminar la infección por *Y. pestis* mediante métodos como la tinción directa, el cultivo bacteriano y las pruebas bioquímicas de detección. Las cepas y los especímenes sospechosos son remitidos a los laboratorios de referencia (federales, estatales y de los sistemas locales de salud pública, con capacidades de bioseguridad de niveles 2 y 3), que están preparados para la realización de pruebas diagnósticas rápidas y avanzadas que permitan confirmar la identificación de *Y. pestis* y definir las características de cada cepa. Los laboratorios de referencia también están preparados para la realización de estudios de sensibilidad antimicrobiana y en algunos de ellos también se realizan pruebas de subtipificación molecular como la repetición en tándem del número variable de locus múltiples, la restricción de la longitud del fragmento del polimorfismo y la electroforesis sobre gel con campos pulsados[48].

En lo que se refiere al diagnóstico de los pacientes que fallecen es necesaria la obtención en la autopsia de muestras de ganglios linfáticos, hígado, bazo, pulmones y médula ósea, para su estudio mediante cultivo; la determinación de los anticuerpos mediante fluorescencia directa, y los estudios histológicos, incluídas las técnicas de inmunohistoquímica.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Antibióticos

Sin tratamiento, la peste es mortal en más del 50% de los casos de peste bubónica y en casi todos los pacientes con peste septicémica o peste neumónica. El tratamiento antibiótico eficaz debe ser administrado inmediatamente después de la obtención de los especímenes diagnósticos. La estreptomicina ha sido considerada el antibiótico de elección desde su introducción en la década de 1940 y su administración rápida puede reducir la tasa de mortalidad en la peste bubónica hasta el 5% o menos. La estreptomicina se debe administrar por vía intramuscular en dos dosis divididas al día, con una dosis en el adulto de 30 mg/kg de peso corporal/día durante 7 días o bien al menos durante 3 días después de la remisión de la fiebre y de los demás síntomas. La mayor parte de los pacientes mejora con rapidez y deja de presentar fiebre al cabo de alrededor de 3 días de tratamiento[29]. La estreptomicina es ototóxica y nefrotóxica. A pesar de que el riesgo de lesión vestibular grave y sordera es considerado pequeño en los tratamientos previos necesarios frente a la peste, en los pacientes tratados por esta enfermedad no han sido evaluados dichos efectos y siempre hay que tener en cuenta que la lesión del par craneal VIII asociada a estreptomicina es permanente, en los casos en los que ocurre. La sordera bilateral y la lesión vestibular han sido observadas en niños nacidos de mujeres tratadas con estreptomicina durante el embarazo debido a enfermedades distintas de la peste. Así, la estreptomicina se debe utilizar con prudencia en las mujeres embarazadas, las personas de edad avanzada y los pacientes con problemas auditivos. El riesgo de nefropatía a consecuencia de los ciclos breves de tratamiento con estreptomicina también es pequeño, pero siempre hay que vigilar por prudencia la función renal. Si las concentraciones séricas de creatinina aumentan por encima de 1,5 mg/dl, hay que considerar el ajuste de la dosis de estreptomicina. En los casos de afectación renal leve la dosis recomendada es de aproximadamente 20 mg/kg/día y, cuando la afectación renal es importante, dicha dosis se debe reducir hasta 8 mg/kg cada 3 días.

En las situaciones en las que no es posible utilizar de inmediato estreptomicina se ha propuesto el uso de gentamicina como una alternativa aceptable, en función de los estudios de sensibilidad in vitro, de los resultados obtenidos en modelos animales y de la publicación de casos clínicos aislados respecto a su eficacia en el tratamiento de la peste humana[9,49-53]. En un estudio retrospectivo de 50 pacientes con

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

peste tratados en Nuevo México entre 1985 y 1999 se señaló que la eficacia de la gentamicina o de la gentamicina en combinación con doxiciclina es al menos similar a la de la estreptomicina[54]. En este estudio, los 36 pacientes tratados con gentamicina sobrevivieron sin complicaciones. En un ensayo clínico realizado con asignación aleatoria sobre 65 pacientes con peste en Tanzania, el 94% de los tratados con gentamicina se recuperó[55]. En los estudios efectuados sobre otros pacientes se ha observado que el tratamiento con gentamicina es menos ototóxico que el correspondiente a estreptomicina, aunque más nefrotóxico. La lesión renal causada por la gentamicina suele ser leve y reversible, de manera que se considera que este medicamento es más seguro que la estreptomicina para su uso en las mujeres embarazadas y en los niños. Por otra parte, la gentamicina ha sido aprobada para su uso por vía intravenosa y se considera que la administración de dosis diarias únicas al adulto permite alcanzar concentraciones sanguíneas mejores y tiene un carácter menos tóxico que la administración diaria de dosis múltiples. En función de estas y otras consideraciones, la gentamicina ha sido recomendada como una alternativa en el tratamiento de primera línea de la peste y en las situaciones de bioterrorismo[9], por lo que ha sido incluida en la lista nacional de medicamentos de emergencia.

En los pacientes con contraindicaciones al uso de aminoglucósidos, la tetraciclina y los fármacos derivados de tetraciclina son alternativas satisfactorias. La doxiciclina es la tetraciclina de elección en el tratamiento de la peste debido a que se puede administrar con dos dosis diarias, se absorbe rápidamente en el intestino y alcanza con facilidad concentraciones séricas máximas. El tratamiento con doxiciclina debe comenzar con una dosis de ataque por vía intravenosa o por vía oral, según la gravedad de la enfermedad. En los adultos, una dosis de ataque de 200 mg cada 12 horas el primer día permite alcanzar rápidamente concentraciones séricas máximas de aproximadamente 8 μg/ml[56]; después, se administra una dosis diaria de 100 mg cada 12 horas. La tetraciclina se administra en los adultos con una dosis de ataque inicial de 2 g, seguida de una dosis habitual de 2 g/día en cuatro dosis divididas. La doxiciclina y la tetraciclina también se pueden utilizar para completar un ciclo de tratamiento iniciado con un aminoglucósido. Cuando se utiliza como tratamiento principal, la tetraciclina se debe administrar durante 7-10 días o durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre y de los demás síntomas.

En las enfermedades en las que es importante una penetración tisular elevada, tal como la meningitis, la pleuritis o la miocarditis causadas por la peste, el fármaco de elección es cloranfenicol[9,49]. Se puede utilizar de manera aislada o en combinación con un aminoglucósido. El cloranfenicol se administra con una dosis de ataque de 25 a 30 mg/kg de peso corporal, seguida de una dosis de mantenimiento de 50 a 60 mg/kg/día en cuatro dosis divididas. En función de la respuesta clínica, es posible disminuir la dosis de cloranfenicol hasta una dosis diaria de 25 a 30 mg/kg/día con objeto de reducir la magnitud de la supresión de la médula ósea, que es reversible. La aplasia medular irreversible asociada al cloranfenicol es tan infrecuente (se ha estimado que afecta a uno de cada 40.000 pacientes) que su consideración no debe disuadir de su uso en los pacientes con peste grave. La trimetoprima-sulfametoxazol ha sido utilizada con buenos resultados en el tratamiento de la peste bubónica, pero las respuestas pueden ser tardías e incompletas y, por ello, no se considera un tratamiento de primera línea. Las fluoroquinolonas han dado buenos resultados en el tratamiento de la peste, en estudios efectuados in vitro y sobre modelos murinos[50,57-60]; sin embargo, la experiencia clínica publicada se limita en la actualidad al tratamiento con buenos resultados en un único paciente que recibió ciprofloxacino[49,61]. Las penicilinas, las cefalosporinas y los macrólidos dan lugar a un efecto clínico subóptimo y no se recomiendan en el tratamiento de la peste.

Las cepas de *Y. pestis* que son resistentes a los antimicrobianos han sido infrecuentes en el ser humano. Generalmente, estas cepas han mostrado resistencia parcial solamente frente a un único antimicrobiano y no se han asociado a fracasos terapéuticos. En 1995 fueron aisladas en Madagascar dos cepas clínicas con resistencia a los antimicrobianos mediada por plásmidos, una de ellas con un nivel elevado de resistencia frente a la estreptomicina y la otra con resistencia frente a antimicrobianos múltiples como la estreptomicina, el cloranfenicol, la ampicilina, la tetraciclina y las sulfamidas[49]. Ambos pacientes fueron tratados según protocolo con estreptomicina y trimetoprima-sulfametoxazol, y se recuperaron. Los estudios moleculares han identificado plásmidos muy distintos en las dos cepas y se considera que ambas se originaron de manera independiente, posiblemente a través de transferencia genética horizontal en el intestino de la pulga[49]. No se ha determinado si esta resistencia podría propagarse en la naturaleza en ausencia de la presión ejercida por los antibióticos sobre las poblaciones de roedores salvajes y hasta el momento han sido las dos únicas cepas naturales identificadas en un conjunto de miles de cepas evaluadas en todo el mundo. No hay constancia de que haya aparecido resistencia a los antimicrobianos durante el tratamiento de la peste en los humanos, y las recidivas tras los ciclos de tratamiento recomendados son virtualmente desconocidas.

Medidas complementarias

La mayor parte de los pacientes presenta fiebre y sintomatología general, incluyendo náuseas y vómitos. La hipotensión y la deshidratación son frecuentes. Es necesario vigilar estrechamente el estado hemodinámico de los pacientes y controlar el shock en función de los principios generales aplicados frente al shock endotóxico[62]. En los pacientes con peste no han sido evaluados antimicrobianos en fase de investigación utilizados para contrarrestar los efectos de la sepsis causada por otras bacterias gramnegativas, tal como la proteína C activada recombinante[63]. No hay evidencia de que los corticoides tengan utilidad en el tratamiento de la peste.

Los bubones desaparecen generalmente durante la primera semana de tratamiento antibiótico, pero pueden transcurrir varias semanas antes de que lo hagan de manera completa; en ocasiones aumentan de tamaño o presentan fluctuación, lo que obliga a su incisión y drenaje. El aspirado suele ser estéril, pero se han observado casos de persistencia de *Y. pestis* viable en los bubones tras una aparente curación clínica. Esta resistencia no se ha asociado a la recidiva de la peste sistémica.

Precauciones

Todos los casos de sospecha de peste deben ser notificados inmediatamente a las autoridades de salud pública estatales para que confirmen el diagnóstico microbiológico, lleven a cabo la investigación epidemiológica y apliquen las medidas de protección de la salud pública. Los pacientes con infecciones no complicadas que son tratados rápidamente no representan ningún tipo de peligro para la salud de otras personas. Los pacientes con tos o con otros signos de neumonía deben ser aislados y controlados con las medidas de precaución frente a las gotitas respiratorias durante al menos las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento antibiótico o bien hasta que el cultivo del esputo sea negativo. Las precauciones frente a las gotitas respiratorias consisten en el uso de mascarillas, guantes y protectores oculares adecuadamente ajustados por parte de los profesionales asistenciales que llevan a cabo directamente el tratamiento de los pacientes[36,64]. Los cultivos de los materiales clínicos suelen ser negativos al cabo de 24 horas del inicio del tratamiento. Los pacientes que no presentan peste respiratoria pueden ser tratados con las precauciones estándar. Los líquidos clínicos potencialmente infecciosos deben ser manejados con guantes y con precaución para evitar los aerosoles (tal como podría ocurrir a consecuencia del derrame de un espécimen o de la rotura de un tubo durante la centrifugación). Los especímenes clínicos convencionales son tratados en el laboratorio con las precauciones de bioseguridad de nivel 2, pero la manipulación de los cultivos se debe llevar a cabo bajo una campana con presión negativa y con precauciones de bioseguridad de nivel 3.

Prevención

La preocupación por el bioterrorismo ha estimulado la investigación relativa a las vacunas frente a la peste. Durante muchos años, las personas que trabajaban con *Y. pestis* en el laboratorio y las pertenecientes a algunas otras categorías de riesgo alto de exposición utilizaron una vacuna con bacilos muertos por formalina, la Plague Vaccine U.S.P. Esta vacuna se administró de manera sistemática al personal militar que actuó en Vietnam. Sin embargo, se ha interrumpido su fabricación y en la actualidad solamente se puede conseguir a través de una fuente (Commonwealth Serum Laboratories Ltd., Australia). La vacuna con

bacilos muertos no protege frente a las exposiciones respiratorias, requiere la administración de dosis múltiples a lo largo del tiempo y carece de utilidad para combatir la enfermedad epidémica en un contexto de medidas de saneamiento modernas y de disponibilidad de antibióticos profilácticos[65]. Se están realizando estudios de investigación para desarrollar vacunas mejoradas frente a la peste que ofrezcan protección frente a la infección transmitida por el aire y que se puedan administrar mediante inhalación[66,67]. En el momento presente, los candidatos más prometedores son las vacunas de subunidad recombinante que expresan los antígenos F1 y V de *Y. pestis*, y que parecen proteger a los animales frente a las exposiciones por aerosoles infecciosos[68-70]. También están siendo investigadas otras muchas estrategias, incluídas la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales en aerosol[71] y las vacunas fundamentadas en *Y. pseudotuberculosis*[72,73].

Los antibióticos pueden ser utilizados para la quimioprofilaxis frente a la peste en las personas que parecen haber presentado una exposición infecciosa durante los 7 días previos, tales como los familiares de pacientes, los profesionales que atienden a los pacientes y otras personas que mantienen un contacto estrecho y directo con un paciente que sufre peste neumónica, así como las personas que trabajan en laboratorios y que han experimentado una exposición accidental con un aerosol infectivo[65]. La doxiciclina es el agente profiláctico de primera línea y en el adulto se debe administrar con dosis de 100 mg dos veces al día, durante 7 días. La profilaxis postexposición puede ser una medida de control importante en circunstancias de uso deliberado de *Y. pestis* en situaciones de bioterrorismo. Las personas que han quedado expuestas potencialmente a un aerosol de este tipo y las personas con sintomatología de peste neumónica deben ser sometidas a vigilancia durante 7 días y tienen que ser consideradas para el tratamiento profiláctico. Las directrices nacionales relativas a la profilaxis antimicrobiana en las situaciones de bioterrorismo recomiendan la administración de doxiciclina o ciprofloxacino con este objetivo[9].

Las personas que residen en áreas endémicas deben utilizar las medidas de protección personal frente a los roedores y las pulgas, incluídas la eliminación de las ratas en las zonas de vivienda y de trabajo, la eliminación del alimento y las madrigueras de los roedores, el uso de repelentes y la aplicación de insecticidas a los animales de compañía[20].

Control de los reservorios y los vectores

El control de la peste por parte de los departamentos de salud requiere el conocimiento de la epidemiología de los huéspedes reservorios infectados, los vectores y los contactos del ser humano con estos animales en cualquier zona geográfica concreta. En Estados Unidos, la delegación de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en Fort Collins, Colorado, organiza un equipo de entomólogos, especialistas en mamíferos y epidemiólogos para investigar los casos de peste. La estrategia para la prevención de los casos adicionales es específica para cada circunstancia y consiste generalmente en el uso de insecticidas en las zonas en las que se mueven los roedores y en sus nidos o madrigueras; la eliminación de las madrigueras de los roedores, y la educación de las personas respecto a las medidas de saneamiento ambiental, la detección y el tratamiento precoces de los casos de sospecha de peste, así como la evitación de los roedores y gatos enfermos o muertos. En los casos en los que se contempla la destrucción de los roedores, es necesario el control de las pulgas antes de ello con objeto de reducir las posibilidades de que las pulgas infectantes se alimenten en las personas.

Y. enterocolitica y *Y. pseudotuberculosis*

HISTORIA

Las yersinias enteropatogénicas han sido reconocidas en fechas relativamente recientes como causa de enfermedad y en el momento presente se están empezando a adquirir los conocimientos relativos a su microbiología, su epidemiología y su patogenia[74]. Además de que comparten muchos de los factores de virulencia con *Y. pestis*, las especies enteropatogénicas de *Yersinia* expresan de manera adicional genes de adaptación que facilitan la colonización intestinal, la invasión de los epitelios y su supervivencia en ambientes naturales en el exterior de los huéspedes animales. Los síndromes clínicos principales asociados a estos microorganismos son los siguientes: enterocolitis, adenitis mesentérica, ileítis terminal, septicemia y diversos trastornos inmunorreactivos, especialmente la artritis reactiva. En los distintos grupos de edad predominan cuadros clínicos diferentes. Los modos de transmisión son principalmente la transferencia fecal-oral y la transferencia de la mano a la boca de los microorganismos tras el manejo de animales contaminados y de cadáveres de animales; el consumo de alimentos o agua contaminados y, raramente, la transfusión de sangre contaminada. Los estudios genómicos sugieren que *Y. pseudotuberculosis* es el progenitor reciente de *Y. pestis*[11].

DESCRIPCIÓN DE LOS PATÓGENOS

Y. enterocolitica y *Y. pseudotuberculosis* son bacilos gramnegativos pleomorfos que pertenecen a la familia Enterobacteriaceae. Son microorganismos que no fermentan la lactosa y que muestran positividad para la ureasa, que crecen en una amplia gama de temperaturas y que presentan motilidad a 25 °C pero no a 37 °C. Ambos crecen en infusión cerebro-corazón, agar de MacConkey y agar SS a temperatura ambiente y a 37 °C, así como en suero salino tamponado a 4 °C. Es difícil detectar las colonias tras la incubación durante 24 horas, pero las colonias son fácilmente aparentes a las 48 horas. Se pueden diferenciar de otros patógenos entéricos y también de *Y. pestis* a través de sus perfiles bioquímicos; no obstante, las pruebas diagnósticas rápidas pueden ser motivo de identificación errónea si no se validan adecuadamente. Se han descrito más de 60 serotipos y seis biotipos de *Y. enterocolitica*. La mayor parte de las cepas obtenidas en pacientes pertenecen a los serotipos O:3, O:5.27, O:8 y O:9, y a los biotipos 2, 3 y 4. Hay un sistema distinto para la serotipificación de *Y. pseudotuberculosis* que también está fundamentado en los antígenos somáticos. Se han identificado seis serotipos (I a VI) y cuatro subtipos de *Y. pseudotuberculosis*, de manera que el grupo O I representa aproximadamente el 80% de los casos humanos.

Las cepas patogénicas son resistentes al complemento sérico, penetran en las células epiteliales humanas (células HeLa) y en la conjuntiva del cobaya, son letales para el ratón e inducen citotoxicidad. Algunas de estas características están mediadas por plásmidos de 41 a 82 kDa[75-78]. El plásmido de 70 kb, que expresa los antígenos V y W, codifica al menos seis proteínas (denominadas Yops) que confieren diversas propiedades patogénicas, incluída la resistencia a la fagocitosis por parte de los leucocitos polimorfonucleares, la citotoxicidad, la capacidad para iniciar la apoptosis de los monocitos, la supresión del factor de necrosis tumoral α y la interferencia con la agregación plaquetaria y con la activación del complemento[78]. Este plásmido también codifica una cinasa de proteínas agregadas[79] y una proteína de membrana externa con actividad de tirosina fosfatasa[80]. *Y. enterocolitica* no produce un sideróforo para el transporte de hierro y, por tanto, crece mejor en presencia de otras bacterias, en comparación con lo que ocurre con las bacterias que producen sideróforos[81]. No obstante, puede utilizar las reservas de hierro quelado por el huésped y por los agentes de quelación, tal como la deferoxamina. Muchas cepas de *Y. enterocolitica* producen una enterotoxina termoestable similar a la enterotoxina termoestable elaborada por *Escherichia coli*. Esta enterotoxina, que es producida a 22 °C pero no a 37 °C, no ha demostrado ser importante en la patogenia de la diarrea asociada a las yersiniosis. Tanto *Y. enterocolitica* como *Y. pseudotuberculosis* producen una endotoxina lipopolisacárida con propiedades biológicas similares a las de la endotoxina elaborada por otras bacterias gramnegativas.

EPIDEMIOLOGÍA

Y. enterocolitica se distribuye de manera abundante en todo el mundo y puede ser aislada a partir de múltiples fuentes del ambiente, incluída el agua dulce, los alimentos contaminados y una amplia gama de animales salvajes y domésticos. Es una causa infrecuente de diarrea y de dolor abdominal en Estados Unidos, y en un estudio reciente se ha demostrado que causa estos problemas con una frecuencia 15 veces inferior a lo que lo hace *Shigella*[82]. Por el contrario, es relativamente frecuente en el norte de Europa; en Dinamarca, *Y. enterocolitica* causa diarrea con una frecuencia de más del doble respecto a *Shigella*[83]. Se han documentado infecciones en otras partes del mundo, incluída América del

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sur, África y Asia, pero no se considera que *Y. enterocolitica* sea una causa importante de diarrea tropical[84]. La mayor parte de las cepas aisladas en Europa pertenecen a los serotipos O:3 y O:9, mientras que la mayoría de las cepas aisladas en Canadá y Estados Unidos pertenecen a los serotipos O:3 y O:8, respectivamente.

Pueden presentar la infección los niños y los adultos de ambos sexos, aunque los niños lo hacen con una frecuencia mayor. La mayor parte de los casos de síndrome de enterocolitis se observa en niños de 1 a 4 años de edad, mientras que la adenitis mesentérica y la ileítis terminal son más frecuentes en los niños mayores y los adultos jóvenes. La transmisión de la enfermedad tiene lugar a través de la ingestión de alimentos o agua contaminados, y, con menos frecuencia, a través del contacto directo con animales o pacientes infectados (fig. 229-8). Los reservorios zoonóticos de *Y. enterocolitica* son muy diversos, incluidos cerdos, roedores, conejos, ovejas, ganado vacuno, caballos, perros y gatos. Se ha sugerido la transmisión de la infección al ser humano a través del contacto con perros y gatos de compañía, o bien a través del contacto con sus heces. *Y. enterocolitica* se puede aislar con frecuencia en las amígdalas y el tracto digestivo de los cerdos, y la transmisión de la infección puede tener lugar a través del consumo de carne de cerdo insuficientemente cocinada y de la contaminación de otros alimentos por el cerdo[85]. En Finlandia se observó que los carniceros presentaban un aumento en el riesgo de infección[86]. La capacidad de este microorganismo para crecer a 4 °C significa que las carnes refrigeradas pueden ser una fuente de infección. En Estados Unidos ha habido brotes de enfermedad transmitida por los alimentos, incluídos brotes causados por leche y por brotes de judías contaminados, y también por el consumo de intestino crudo de cerdo (gallinejas) durante las festividades[74,87]. En los hogares en los que se preparaban las gallinejas, los lactantes que eran demasiado pequeños para consumirlos pudieron presentar la infección a través de la contaminación cruzada de otros elementos existentes en la cocina[88]. La transmisión fecal-oral puede explicar los casos de infecciones secundarias en los hogares; en los estudios efectuados sobre niños con enterocolitis por *Y. enterocolitica* se ha demostrado que la eliminación del microorganismo con las heces persiste habitualmente durante semanas[89]. No se ha demostrado el estado de portador crónico. El microorganismo ha sido aislado en charcas, arroyos y agua potable, pero sólo en algunos pocos casos ha sido relacionado con el consumo de agua procedente de fuentes naturales.

Las personas con alteración de las defensas inmunitarias muestran un riesgo mayor de septicemia y de infecciones remotas localizadas; entre los factores predisponentes reconocidos están los siguientes: diabetes, tumores malignos, tratamiento inmunosupresor, hepatopatía crónica, alcoholismo, malnutrición, envejecimiento y sobrecarga de hierro asociada a la anemia hemolítica, tal como ocurre con las talasemias y las enfermedades que requieren transfusiones múltiples[90]. El tratamiento con deferoxamina de los pacientes con sobrecarga de hierro se ha asociado especialmente a la sepsis por *Yersinia* debido a que este quelante del hierro potencia el crecimiento del microorganismo y también parece inhibir las defensas de los leucocitos polimorfonucleares frente a la infección[91]. *Y. enterocolitica* se puede multiplicar en la sangre almacenada y la sangre de los bancos ha sido una fuente de sepsis con shock y fallecimiento en el 50% de los casos[92].

La infección causada por *Y. pseudotuberculosis* es la menos frecuente de todas las yersiniosis. El microorganismo está ampliamente diseminado en la naturaleza y ha sido cultivado en diversos roedores, conejos, ciervos, animales de granja y pájaros salvajes y domésticos. A pesar de que esta infección tiene una distribución mundial, la mayor parte de los casos han tenido lugar en Europa, generalmente en niños de 5 a 14 años de edad. Los hombres muestran una afectación tres veces más frecuente que las mujeres y la enfermedad es más habitual durante el invierno. La vía principal de transmisión es la fecal-oral, a través del contacto con animales infectados o con alimentos o agua contaminados. En 1998 tuvo lugar en Canadá un brote de gran envergadura que fue relacionado epidemiológicamente con leche pasteurizada, aunque el mecanismo de la contaminación nunca llegó a ser determinado con precisión[93]. Los productos agrícolas sin procesar han sido el origen de varios brotes recientes en Finlandia, incluído uno en el que sufrieron la enfermedad más de 100 niños en edad escolar tras consumir zanahorias crudas[94,95].

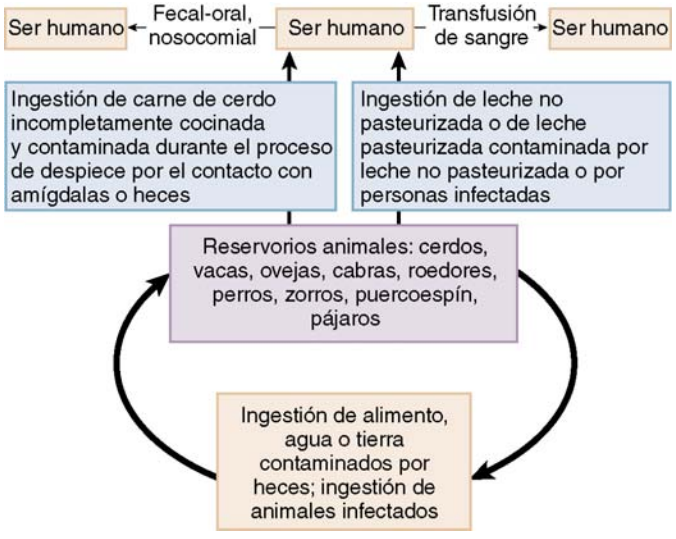


Figura 229-8 Vías de transmisión de *Yersinia enterocolitica*. Las *flechas gruesas* indican las vías de transmisión frecuentes, las *flechas de grosor intermedio*, las vías de transmisión ocasionales, y las *flechas finas*, las vías de transmisión infrecuentes.

PATOGENIA

El tracto digestivo es la puerta de entrada en la mayor parte de los casos. Puede ser necesario un inóculo de 10^9 microorganismos para causar la infección. Tras un período de incubación de 4 a 7 días, la infección puede dar lugar a ulceraciones mucosas en el íleon terminal (raramente en el colon ascendente), lesiones necróticas en las placas de Peyer y adenopatías mesentéricas[96]. En los casos graves pueden aparecer trombosis de los vasos mesentéricos, necrosis intestinal y hemorragia. El apéndice muestra un aspecto histológico normal o bien una inflamación leve. La septicemia puede dar lugar a abscesos focales en diversos órganos (p. ej., pulmón, hígado, meninges). No es infrecuente la poliartritis reactiva[97], que afecta con mayor frecuencia a los pacientes portadores del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 posiblemente debido a la similitud molecular entre dicho antígeno y los antígenos de *Yersinia*[74,98]. Se ha observado actividad superantigénica en cultivos de *Y. enterocolitica* y ello podría contribuir a la artritis reactiva[99]. La patogenia del eritema asociado a la yersiniosis es desconocida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enterocolitis representa las dos terceras partes de los casos notificados de infecciones sintomáticas por *Y. enterocolitica* y se caracteriza por fiebre, diarrea y dolor abdominal, con una duración de 1-3 semanas. Aparecen náuseas y vómitos en el 15-40% de los casos. En las heces pueden aparecer leucocitos, sangre o moco. En los casos graves son posibles la perforación del íleon y la hemorragia rectal. Los pacientes con adenitis mesentérica o con ileítis terminal presentan fiebre, dolor y sensibilidad dolorosa a la palpación en el cuadrante abdominal inferior derecho, y leucocitosis. Este síndrome es más frecuente en los niños mayores y los adolescentes, y puede ser clínicamente indistinguible de la apendicitis aguda[100]. El análisis de varios brotes originados en fuentes comunes en Estados Unidos puso en evidencia que el 10% de un grupo de 444 pacientes con infecciones sintomáticas por *Y. enterocolitica* no diagnosticadas fue sometido a una laparotomía por sospecha de apendicitis.

La poliartritis reactiva aparece como complicación en aproximadamente el 15% de los pacientes[97]. Se inicia al cabo de varios días y hasta 1 mes del comienzo de la diarrea aguda, y puede afectar a rodillas, tobillos, dedos de los pies y las manos, y muñecas. En la mayor parte de los casos hay inflamación en dos a cuatro articulaciones, en secuencia rápida a lo largo de un período de 2 a 14 días. Los síntomas persisten durante más de 1 mes en las dos terceras partes de los pacientes y

durante más de 4 meses en la tercera parte restante. Al cabo de 12 meses, la mayor parte de los pacientes ya no presenta síntomas, pero en algunos casos quedan secuelas persistentes de dolor en la parte baja de la espalda, incluída una sacroilitis, lo que se ha relacionado específicamente con la presencia del antígeno HLA-B27[98]. No es frecuente la espondilitis anquilosante. El estudio del líquido sinovial revela característicamente pleocitosis por polimorfonucleares, generalmente con una cifra inferior a 25.000 leucocitos/mm^3 de líquido. Los cultivos suelen ser negativos. También se han observado casos de síndrome de Reiter con artritis, uretritis y conjuntivitis. Tal como ocurre con la artritis, esta complicación es mucho más frecuente en las personas portadoras del antígeno HLA-B27[101,102].

Se observa eritema nudoso en hasta el 30% de los pacientes escandinavos. Las lesiones cutáneas aparecen típicamente en las piernas y el tronco 2-20 días después del inicio de la fiebre y del dolor abdominal, y desaparecen espontáneamente al cabo de 1 mes en la mayor parte de los casos. La incidencia de este problema es el doble en las mujeres que en los hombres.

La faringitis exudativa forma parte del espectro de la enfermedad causada por *Y. enterocolitica*. En un brote importante de enteritis por *Y. enterocolitica* en Estados Unidos, el 8% de los pacientes presentó faringitis aguda y fiebre, sin diarrea acompañante[103]. Se han publicado casos infrecuentes de neumonía, empiema y absceso pulmonar[104].

La septicemia por *Y. enterocolitica* es infrecuente, aunque grave y a menudo mortal. Se observa con mayor frecuencia en los pacientes que sufren enfermedades inmunosupresoras subyacentes, en ancianos y en pacientes con sobrecarga de hierro. Los pacientes con septicemia pueden desarrollar abscesos hepáticos o esplénicos, peritonitis, artritis séptica, osteomielitis, infecciones de heridas o meningitis. También se han observado casos de endocarditis y de aneurismas micóticos causados por *Y. enterocolitica*.

La manifestación más frecuente de la infección por *Y. pseudotuberculosis* en ser humano es la adenitis mesentérica, que da lugar a un síndrome de tipo apendicitis aguda con fiebre y dolor en el cuadrante abdominal inferior derecho[105]. La exploración quirúrgica revela generalmente un apéndice normal y adenopatías mesentéricas, además de que en ocasiones se observa inflamación del íleon terminal. La infección suele ser autolimitada y la tomografía computarizada abdominal puede tener utilidad para evitar la laparotomía exploradora. También se han descrito cuadros de eritema nudoso y de poliartritis en pacientes con infección por *Y. pseudotuberculosis*. La septicemia por *Y. pseudotuberculosis* es infrecuente; aproximadamente, el 50% de los pacientes con una septicemia de este tipo sufre alguna enfermedad crónica subyacente[77]. Se ha descrito un síndrome de tipo escarlatina asociado a ciertas cepas de *Y. pseudotuberculosis* en Rusia Oriental y Japón. Este cuadro clínico se correlaciona con la capacidad de dichas cepas para producir mitógeno de *Y. pseudotuberculosis*, un superantígeno específico análogo a los superantígenos implicados en los síndromes del shock tóxico estafilocócico y estreptocócico[106]. Por otra parte, se ha especulado durante mucho tiempo con la posibilidad de que *Y. pseudotuberculosis* pueda estar implicada en la enfermedad de Kawasaki, que cursa con manifestaciones clínicas similares[107,108]. En una revisión reciente de 452 pacientes en los que se había establecido el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, aproximadamente el 10% presentaba evidencia de infección por *Y. pseudotuberculosis* que, a su vez, se asoció a una frecuencia mayor de lesiones arteriales[109].

DIAGNÓSTICO

Los resultados de las pruebas de laboratorio convencionales son inespecíficos; los recuentos leucocitarios son generalmente normales o están ligeramente elevados, con una ligera desviación hacia la izquierda. *Yersinia* puede ser aislada a partir de las heces, los ganglios linfáticos mesentéricos, los exudados faríngeos, el líquido peritoneal, la sangre y los abscesos, en función del síndrome clínico. No es difícil el cultivo de los microorganismos a partir de materiales por lo demás estériles, tales como la sangre, el líquido cefalorraquídeo y los ganglios linfáticos mesentéricos, pero el aislamiento a partir de las heces está dificultado por el crecimiento lento del microorganismo y por el sobrecrecimiento de la flora fecal normal. El rendimiento de este tipo de cultivos se puede incrementar mediante el enriquecimiento con frío, el tratamiento con alcalinos o el uso de un agar CIN selectivo, aunque estos métodos incrementan innecesariamente el coste económico del diagnóstico debido a que los métodos de cultivo entérico habituales permiten detectar la mayor parte de las infecciones clínicamente significativas[110].

Las pruebas serológicas tienen utilidad para el diagnóstico de las infecciones por *Yersinia* siempre y cuando se realice una absorción adecuada de las muestras de suero. Se utilizan las pruebas de aglutinación, los métodos de inmunosorción ligada a enzimas y las pruebas de inmunotransferencia; el estudio de serogrupos múltiples es muy costoso en tiempo y en dinero, y generalmente no se lleva a cabo para el diagnóstico clínico rutinario. *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* muestran reactividad cruzada entre sí y también con otros microorganismos como *Brucella*, *Vibrio*, *Bartonella*, *Borrelia* y *E. coli*. Los tipos II y IV de *Y. pseudotuberculosis* presentan reactividad cruzada con los grupos B y D de *Salmonella*. Los anticuerpos aglutinantes aparecen poco tiempo después del inicio de la enfermedad, alcanzan su concentración máxima durante la segunda semana y generalmente desaparecen al cabo de 2-6 meses. A menudo no es posible la documentación de un incremento cuádruple o superior de los anticuerpos debido a que en los especímenes obtenidos en las fases iniciales del proceso agudo dichos anticuerpos ya están elevados. La reacción en cadena de la polimerasa y los procedimientos de tinción inmunohistoquímica están aún en fase experimental.

Los pacientes que sufren síndromes de artritis reactiva muestran un incremento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria, pero generalmente no presentan factor reumatoide ni anticuerpos antinucleares. El líquido sinovial obtenido en las articulaciones afectadas es estéril.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Las medidas de salud pública para el control de la infección por *Yersinia* se deben centrar en el manejo seguro de los alimentos así como en las prácticas de procesamiento y preparación de los mismos, especialmente en lo que se refiere al cerdo y a los productos del cerdo, la limitación de los tiempos de almacenamiento de los alimentos refrigerados pero no congelados antes de su consumo y la prevención de la contaminación cruzada. Hay que prestar una atención especial a la protección de la leche. Se debe evitar el consumo de carnes crudas o poco cocinadas, especialmente del cerdo y de los productos del cerdo, tal como las gallinejas. El lavado de las manos y el control de la contaminación cruzada ambiental son las medidas principales para reducir la diseminación de los patógenos entéricos en el hogar y en los contextos de asistencia de día, asistenciales generales y de cuidado de los animales domésticos. Los métodos de despiece y carnicería de los cerdos pueden ser modificados para reducir la contaminación de la carne y la exposición de los trabajadores. En los bancos de sangre se debe preguntar a los donantes acerca de la posibilidad de que hayan sufrido recientemente cuadros de fiebre, dolor abdominal y diarrea; por otra parte, los donantes también deben notificar al banco de sangre la aparición de este tipo de síntomas después de la donación.

Y. enterocolitica suele ser sensible in vitro a los aminoglucósidos, el cloranfenicol, la tetraciclina, la trimetoprima-sulfametoxazol, la piperacilina, el ciprofloxacino y las cefalosporinas de tercera generación[111]. Dado que producen β-lactamasas, las cepas son a menudo resistentes a la penicilina, la ampicilina y las cefalosporinas de primera generación. El valor del tratamiento antimicrobiano en los casos de enterocolitis y de adenitis mesentérica es poco claro debido a que estas infecciones suelen ser autolimitadas. El tratamiento de la enterocolitis con antibióticos reduce la persistencia de los anticuerpos inmunoglobulina G anti-*Yersinia* hasta aproximadamente 3 meses. Los pacientes con septicemia inducida por *Y. enterocolitica*, que se acompaña de una tasa de mortalidad del 50% a pesar del tratamiento, deben recibir tratamiento antibiótico. Todavía no se ha definido el medicamento de elección, pero se han obtenido buenas respuestas con los aminoglucósidos, la trimetoprima-sulfametoxazol, la doxiciclina y el ciprofloxacino[103], mientras que los resultados terapéuticos han sido malos con la cefuroxima, la ceftazidima y la cefoperazona[112].

Y. pseudotuberculosis suele ser sensible in vitro a la ampicilina, la tetraciclina, el cloranfenicol, las cefalosporinas y los aminoglucósidos. A pesar de que posiblemente no está justificado el tratamiento

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

antibiótico en la mayor parte de los pacientes con adenitis mesentérica, los pacientes con septicemia deben recibir ampicilina (100-200 mg/kg/día por vía i.v.) o tetraciclina, doxiciclina o un aminoglucósido adecuado administrado con dosis convencionales y correspondientes a una infección grave. La tasa de mortalidad en la septicemia por *Y. pseudotuberculosis* es del 75% a pesar del tratamiento antibiótico.

En los pacientes con artritis reactiva puede tener utilidad la administración de antiinflamatorios no esteroideos, la inyección intraarticular de esteroides y la fisioterapia.

Otras especies de *Yersinia*

Las cepas consideradas anteriormente como variantes bioquímicamente atípicas de *Y. enterocolitica* han sido reclasificadas como *Yersinia intermedia*, *Yersinia frederiksenii* y *Yersinia kristensenii*. *Y. intermedia* y *Y. frederiksenii* han sido cultivadas raramente en pacientes con enterocolitis y se han publicado algunos pocos casos asociados a infecciones de los tejidos blandos. El potencial patogénico de estos microorganismos sigue sin estar claro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis*—etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:35-66.
2. Cohn SK. The Black Death: end of a paradigm. *Am Hist Rev*. 2002;107:703-738.
3. Drancourt M, Houhamdi L, Raoult D. *Yersinia pestis* as a telluric, human ectoparasite-borne organism. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:234-241.
4. Wiechmann I, Grupe G. Detection of *Yersinia pestis* DNA in two early medieval skeletal finds from Aschheim (Upper Bavaria, 6th century A.D.). *Am J Phys Anthropol*. 2005;126:48-55.
5. Eisen RJ, Bearden SW, Wilder AP, et al. Early-phase transmission of *Yersinia pestis* by unblocked fleas as a mechanism explaining rapidly spreading plague epizootics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:15380-15385.
6. Butler T. *Plague and Other Yersinia Infections*. New York: Plenum; 1983.
7. Chanteau S, Ratsifasoamanana L, Rasoamanana B, et al. Plague, a reemerging disease in Madagascar. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:101-104.
8. Stenseth NC, Atshabar BB, Begon M, et al. Plague: past, present, and future. *PLoS Med*. 2008;5:e3.
9. Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*. 2000;283:2281-2290.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response. Recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49:1-14.
11. Achtman M, Zurth K, Morelli G, et al. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;24:14043-14048.
12. Zhou D, Han Y, Yang R. Molecular and physiological insights into plague transmission, virulence and etiology. *Microbes Infect*. 2006;8:273-284.
13. Parkhill J, Wren BW, Thompson NR, et al. Genome sequence of *Yersinia pestis*, the causative agent of plague. *Nature*. 2001;413:523-527.
14. Hinnebusch BJ. The evolution of flea-borne transmission in *Yersinia pestis*. *Curr Issues Mol Biol*. 2005;7:197-212.
15. Prentice MB, James KD, Parkhill J, et al. *Yersinia pestis* pFra shows biovar-specific differences and recent common ancestry with a *Salmonella enterica* serovar Typhi plasmid. *J Bacteriol*. 2001;183:2586-2594.
16. Achtman M, Morelli G, Zhu P, et al. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:17837-17842.
17. Drancourt M, Signoli M, Dang LV, et al. *Yersinia pestis* Orientalis in remains of ancient plague patients. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:332-333.
18. World Health Organization. Human plague in 2002 and 2003. *Wkly Epidemiol Rec*. 2004;79:301-306.
19. Boisier P, Rahalison L, Rasolomaharo M, et al. Epidemiological features of four successive annual outbreaks of bubonic plague in Mahajanga, Madagascar. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:311-316.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal human plague—Arizona and Colorado, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:617-620.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Imported plague-New York City, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:725-728.
22. Laudisoit A, Leirs H, Makundi RH, et al. Plague and the human flea, Tanzania. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:687-693.
23. Eisen RJ, Gage KL. Adaptive strategies of *Yersinia pestis* to persist during inter-epizootic and epizootic periods. *Vet Res*. 2009;40:1.
24. Gage KL. Plague surveillance. *Plague Manual: Epidemiology, Distribution, Surveillance, Control*. Geneva: World Health Organization; 1999:135-166.
25. Gage KL, Dennis DT, Orloski KA, et al. Cases of cat-associated plague in the western U.S., 1977-1998. *Clin Infect Dis*. 2000;30:893-900.
26. Kaufmann AF, Boyce JM, Martone WJ. Trends in human plague in the United States. *J Infect Dis*. 1980;141:522-524.
27. Mann JM, Martone WJ, Boyce JM, et al. Endemic human plague in New Mexico: risk factors associated with infection. *J Infect Dis*. 1979;140:397-401.
28. Gould LH, Pape J, Ettestad P, et al. Dog-associated risk factors for human plague. *Zoonoses Public Health*. 2008;55:448-454.
29. Butler T. A clinical study of bubonic plague: observations on the 1970 Vietnam epidemic with emphasis on coagulation studies, skin histology and electrocardiograms. *Am J Med*. 1972;53:268-276.
30. Dennis D, Meier F. Plague. In: Horsburgh CR, Nelson AM, editors. *Pathology of Emerging Infections*. Washington, DC: ASM Press; 1997:21-47.
31. Butler T, Bell WR, Nguyen NL, et al. *Yersinia pestis* infection in Vietnam. I. Clinical and hematological aspects. *J Infect Dis*. 1974;129(Suppl):S78-S84.
32. Hull HF, Montes JM, Mann JM. Septicemic plague in New Mexico. *J Infect Dis*. 1987;155:113-118.
33. Crook LD, Tempest B. Plague: a clinical review of 27 cases. *Arch Intern Med*. 1992;152:1253-1256.
34. Wu L-T. *A Treatise on Pneumonic Plague*. Geneva: League of Nations Health Organization; 1926.
35. Alsofrom DJ, Mettler FA Jr, Mann JM. Radiographic manifestations of plague in New Mexico, 1975-1980: a review of 42 proved cases. *Radiology*. 1981;139:561-565.
36. Garner JS. Guidelines for isolation precautions in hospitals. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17:53-80.
37. Kool JL. Risk of person-to-person transmission of pneumonic plague. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1166-1172.
38. Butler T, Levin J, Nguyen NL, et al. *Yersinia pestis* infection in Vietnam. II. Quantitative blood cultures and detection of endotoxin in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *J Infect Dis*. 1976;133:493-499.
39. Hull HF, Montes JM, Mann JM. Plague masquerading as gastrointestinal illness. *West J Med*. 1986;145:485-487.
40. Centers for Disease Control and Prevention. *Basic protocols for Level A laboratories for the presumptive identification of* Yersinia pestis (full text). 2002. Available at: <http://www.bt.cdc.gov/agent/plague/laboratory-testing.asp>. Accessed December 18, 2008.
41. Miller JM. Agents of bioterrorism: preparing for bioterrorism at the community health care level. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15:1127-1155.
42. American Society of Microbiology, Biological Weapons Resources Center. Detection and treatment-Sentinel (level A) laboratory. 2003. Available at: <http://www.asm.org>. Accessed December 18, 2008.
43. Chu M. Laboratory manual of plague diagnostic tests. *Centers of Disease Control and Prevention and World Health Organization*. 2000.
44. Butler T, Hudson BW. The serological response to *Yersinia pestis* infection. *Bull World Health Organ*. 1977;55:39-42.
45. Loiez C, Herwegh S, Wallet F, et al. Detection of *Yersinia pestis* in sputum by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4873-4875.
46. Radnedge L, Gamez-Chin S, McCready PM, et al. Identification of nucleotide sequences for the specific and rapid detection of *Yersinia pestis*. *Appl Environ Microbiol*. 2001;67:3759-3762.
47. Chanteau S, Rahalison L, Ralafiarisoa L, et al. Development and testing of a rapid diagnostic test for bubonic and pneumonic plague. *Lancet*. 2003;361:211-216.
48. Morse SA, Kellogg RB, Perry S. Detecting biothreat agents: the Laboratory Response Network. *ASM News*. 2003;69:433-437.
49. Galimand M, Carniel E, Courvalin P. Resistance of *Yersinia pestis* to antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3233-3236.
50. Byrne WR, Welkos SL, Pitt ML, et al. Antibiotic treatment of experimental pneumonic plague in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:675-681.
51. Wong JD, Barash JR, Sandfort RF, et al. Susceptibilities of *Yersinia pestis* strains to 12 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:1995-1996.
52. Crook LD, Tempest B. Plague—a clinical review of 27 cases. *Arch Intern Med*. 1992;152:1253-1256.
53. Welty TK, Grabman J, Kompare E, et al. Nineteen cases of plague in Arizona: a spectrum including ecthyma gangrenosum due to plague and plague in pregnancy. *West J Med*. 1985;142:641-646.
54. Boulanger L, Ettestad P, Fogarty J, et al. Gentamicin and tetracyclines for the treatment of human plague: a review of 75 cases in New Mexico from 1985-1999. *Clin Infect Dis*. 2004;38:663-669.
55. Mwengee W, Butler T, Mgema S, et al. Treatment of plague with gentamicin or doxycycline in a randomized clinical trial in Tanzania. *Clin Infect Dis*.. 2006;42:614-621.
56. Cunha BA. Doxycycline for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;37:870.
57. Frean J, Klugman KP, Arntzen L, et al. Susceptibility of *Yersinia pestis* to novel and conventional antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:294-296.
58. Hernandez E, Girardet M, Ramisse F, et al. Antibiotic susceptibilities of 94 isolates of *Yersinia pestis* to 24 antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:1029-1031.
59. Steward J, Lever MS, Russell P, et al. Efficacy of the latest fluoroquinolones against experimental *Yersinia pestis*. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24:609-612.
60. Russell P, Eley SM, Bell DL, et al. Doxycycline or ciprofloxacin prophylaxis and therapy against experimental *Yersinia pestis* infection in mice. *J Antimicrob Chemother*. 1996;37:769-774.
61. Kuberski T, Robinson L, Schurgin A. A case of plague successfully treated with ciprofloxacin and sympathetic blockade for treatment of gangrene. *Clin Infect Dis*. 2003;36:521-523.
62. Wheeler AP, Gordon RB. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med*. 1999;340:207-214.
63. Dellinger PR. Inflammation and coagulation: implications for the septic patient. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1259-1265.
64. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al., and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 *Guideline for Isolation Precautions: preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings*, June 2007. Available at <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/Isolation2007.pdf>; Accessed December 18, 2008.
65. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of plague. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1996;45:1-15.
66. Titball RW, Williamson ED. Second and third generation plague vaccines. *Adv Exp Med Biol*. 2003;529:397-406.
67. Eyles JE, Williamson ED, Spiers ID, et al. Generation of protective immune responses to plague by mucosal administration of microspore coencapsulated recombinant subunits. *J Control Release*. 2000;63:191-200.
68. Morris SR. Development of a recombinant vaccine against aerosolized plague. *Vaccine*. 2007;25:3115-3117.
69. Wang D, Jia N, Li P, et al. Protection against lethal subcutaneous challenge of virulent *Y. pestis* strain 141 using an F1-V subunit vaccine. *Sci China C Life Sci*. 2007;50:600-604.
70. Williamson ED, Stagg AJ, Eley SM, et al. Kinetics of the immune response to the (F1+V) vaccine in models of bubonic and pneumonic plague. *Vaccine*. 2007;25:1142-1148.
71. Hill J, Eyles JE, Elvin SJ, et al. Administration of antibody to the lung protects mice against pneumonic plague. *Infect Immun*. 2006;74:3068-3070.
72. Taylor VL, Titball RW, Oyston PC. Oral immunization with a dam mutant of *Yersinia pseudotuberculosis* protects against plague. *Microbiology*. 2005;151:1919-1926.
73. Balada-Llasat JM, Panilaitis B, Kaplan D, et al. Oral inoculation with type III secretion mutants of *Yersinia pseudotuberculosis* provides protection from oral, intraperitoneal, or intranasal challenge with virulent *Yersinia*. *Vaccine*. 2007;25:1526-1533.
74. Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:257-276.
75. Cornelis G, Laroche Y, Balligand G, et al. *Yersinia enterocolitica*, a primary model for bacterial invasiveness. *Rev Infect Dis*. 1987;9:64-87.
76. Smego RA, Frean J, Koornhof HJ. Yersiniosis I: microbiological and clinicoepidemiological aspects of plague and non-plague *Yersinia* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18:1-15.
77. Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: overview and epidemiologic correlates. *Microbes Infect*. 1999;1:323.
78. Cornelis GR, Boland A, Boyd AP, et al. The virulence plasmid of *Yersinia*, an antihost genome. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62:1315-1352.
79. Gaylov EE, Hakansson S, Forsberg A, et al. A secreted protein kinase of *Yersinia pseudotuberculosis* is an indispensable virulence determinant. *Nature*. 1993;361:730-732.
80. Guan K, Dixon JE. Protein tyrosine phosphatase activity of an essential virulence determinant in *Yersinia*. *Science*. 1990;249:553-556.
81. Cantinieaux B, Boelaert J, Hariga C, et al. Impaired neutrophil defense against *Yersinia enterocolitica* in patients with iron overload who are undergoing dialysis. *J Lab Clin Med*. 1988;111:524-528.
82. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens

transmitted commonly through food—10 states, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:366-370.
83. Helms M, Simonsen J, Molbak K. Foodborne bacterial infection and hospitalization: a registry-based study. *Clin Infect Dis*. 2006;42:498-506.
84. Carniel E, Butler T, Hossain S, et al. Infrequent detection of *Yersinia enterocolitica* in childhood diarrhea in Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg*. 1986;35:370-371.
85. Tauxe RV, Vandepitte J, Wauters G, et al. *Yersinia enterocolitica* infections and pork: the missing link. *Lancet*. 1987;1: 1129-1132.
86. Merilahti-Palo R, Lahesmaa R, Granfors K, et al. Risk of *Yersinia* infection among butchers. *Scand J Infect Dis*. 1991; 23:55-61.
87. Lee LA, Taylor J, Carter GP, et al. *Yersinia enterocolitica* 0:3: an emerging cause of pediatric gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis*. 1991;163:660-663.
88. Jones TF, Buckingham SC, Bopp CA, et al. From pig to pacifier: chitterling-associated yersiniosis outbreak among black infants. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1007-1009.
89. Abdel-Haq NM, Asmar BI, Abuhammour WM, et al. *Yersinia enterocolitica* infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:945-948.
90. Adamkiewicz TV, Berkovitch M, Krishnan C, et al. Infection due to *Yersinia enterocolitica* in a series of patients with beta-thalassemia: incidence and predisposing factors. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1362-1366.
91. Robins-Browne RM, Prpic JK. Desferrioxamine and systemic yersiniosis. *Lancet*. 1983;2:1372.
92. Centers for Disease Control and Prevention. Red blood cell transfusions contaminated with *Yersinia enterocolitica*-United States, 1991-1996, and initiation of a national study to detect bacteria-associated transfusion reactions. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:553-555.
93. Press N, Fyfe M, Bowie W, et al. Clinical and microbiological follow-up of an outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* serotype Ib. *Scand J Infect Dis*. 2001;33: 523-526.
94. Nuorti JP, Niskanen T, Hallanvuo S, et al. A widespread outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* O:3 infection from iceberg lettuce. *J Infect Dis*. 2004;189:766-774.
95. Rimhanen-Finne R, Niskanen T, Hallanvuo S, et al. *Yersinia pseudotuberculosis* causing a large outbreak associated with carrots in Finland. *Epidemiol Infect*. 2006;2008:1-6.
96. Bradford WD, Noce PS, Gutman LT. Pathologic features of enteric infection with *Yersinia enterocolitica*. *Arch Pathol*. 1974;98:17-22.
97. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, et al. Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1689-1696.
98. van der Heijden IM, Res PCM, Wilbrink B, et al. *Yersinia enterocolitica*: a cause of chronic polyarthritis. *Clin Infect Dis*. 1997;25:831-837.
99. Stuart PM, Woodward JG. *Yersinia enterocolitica* produces superantigenic activity. *J Immunol*. 1992;148:225-233.
100. Strom H, Johansson C. Appendicitis followed by reactive arthritis in an HLA B27-positive man after infection with *Yersinia enterocolitica*, diagnosed by serotype specific antibodies and antibodies to *Yersinia* outer membrane proteins. *Infection*. 1997;25:317-319.
101. Borg AA, Gray J, Dawes PT. *Yersinia*-related arthritis in the United Kingdom: a report of 12 cases and review of the literature. *Q J Med*. 1992;304:575-582.
102. Granfors K, Jalkanen S, von Essen R, et al. *Yersinia* antigens in synovial-fluid cells from patients with reactive arthritis. *N Engl J Med*. 1989;320:216-221.
103. Rose FB, Camp CJ, Antes EJ. Family outbreak of fatal *Yersinia enterocolitica* pharyngitis. *Am J Med*. 1987;82:636-637.
104. Greene JN, Herndon P, Nadler JP, et al. Case report: *Yersinia enterocolitica* necrotizing pneumonia in an immunocompromised patient. *Am J Med Sci*. 1993;305:171-173.
105. Weber J, Finlayson NB, Mark JBD. Mesenteric lymphadenitis and terminal ileitis due to *Yersinia pseudotuberculosis*. *N Engl J Med*. 1970;283:172-174.
106. Eppinger M, Rosovitz MJ, Fricke WF, et al. The complete genome sequence of *Yersinia pseudotuberculosis* IP31758, the causative agent of Far East scarlet-like fever. *PLoS Genet*. 2007;3:e142.
107. Uchiyama T, Kato H. The pathogenesis of Kawasaki disease and superantigens. *Jpn J Infect Dis*. 1999;52:141-145.
108. Vincent P, Salo E, Skurnik M, et al. Similarities of Kawasaki disease and *Yersinia pseudotuberculosis* infection epidemiology. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:629-631.
109. Tahara M, Baba K, Waki K, et al. Analysis of Kawasaki disease showing elevated antibody titres of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Acta Paediatr*. 2006;95:1661-1664.
110. Kachoris M, Ruoff KL, Welch K, et al. Routine culture of stool specimens for *Yersinia enterocolitica* is not a cost-effective procedure. *J Clin Microbiol*. 1988;26:582-583.
111. Gayraud M, Scavizzi MR, Mollaret HH, et al. Antibiotic treatment of *Yersinia enterocolitica* septicemia: a retrospective review of 43 cases. *Clin Infect Dis*. 1993;17:405-410.
112. Crowe M, Ashford K, Ispahani P. Clinical features and antibiotic treatment of septic arthritis and osteomyelitis due to *Yersinia enterocolitica*. *J Med Microbiol*. 1996;45:302-309.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

230 Bordetella pertussis

VALERIE WATERS | SCOTT HALPERIN

Historia

La primera epidemia de tos ferina fue descrita en 1578 por DeBaillou de la siguiente forma: «El pulmón está tan irritado que, en su intento por hacer todo lo posible para eliminar la causa del problema, no puede ni siquiera permitir la espiración ni la entrada de aire con facilidad. La persona enferma parece hincharse y, como si estuviera a punto de ser estrangulada, contiene la respiración agarrándose la mandíbula. . .»[1]. Esta vívida descripción clínica de la tos ferina sigue siendo cierta en nuestros días. En 1679, Sydenham dio a esta enfermedad respiratoria el nombre de pertussis, que significa tos violenta de cualquier origen[2]. El microorganismo que causa la tos ferina fue descubierto en 1900 por Bordet y Gengou, quienes describieron un nuevo bacilo gramnegativo (que después recibió el nombre de *Bordetella pertussis*, en honor a Bordet) que habían encontrado en el esputo de un lactante de 6 meses que tenía tos ferina[3]. En 1906, estos autores ya habían desarrollado un medio de cultivo que permitía el crecimiento del microorganismo y describieron con detalle su morfología y sus características de virulencia. En 1943, Joseph Lapin, un pediatra que trabajaba en un consultorio de tos ferina en el Hospital del Bronx en Nueva York, escribió una extensa monografía sobre la tos ferina[1].

Descripción del patógeno

Bordetella pertussis es el patógeno que causa la tos ferina[4]. Se trata de una de las 10 especies conocidas de *Bordetella*: *B. pertussis, B. parapertussis, B. bronchiseptica, B. parapertussis* adaptada a ovinos, *B. avium, B. hinzii, B. holmesii, B. trematum, B. petrii* y *B. ansorpii*. *B. pertussis* y *B. parapertussis* son las especies de *Bordetella* que provocan problemas respiratorios con mayor frecuencia en el ser humano. Aunque *B. pertussis* afecta sólo al ser humano y no tiene un reservorio animal conocido[5], muchas de las demás especies de *Bordetella* se detectan sobre todo por las enfermedades que causan en animales. *B. bronchiseptica* causa la tos de las perreras en perros y gatos e infecciones en el ser humano, principalmente en pacientes inmunodeprimidos, a menudo después de la exposición a animales[6-8]. *B. parapertussis* adaptada a ovinos causa infecciones respiratorias en ovejas[9]. *B. avium* es patógeno en aves de corral[10], pero también se ha aislado en el cultivo procedente del oído de un paciente con otitis media crónica[11]. De igual modo, *B. hinzii* también coloniza la vía respiratoria de aves de corral y se ha aislado en el esputo de pacientes con fibrosis quística[12]. Se ha descrito que provoca bacteriemia en pacientes tanto inmunodeprimidos[13,14] como inmunocompetentes[15] y se ha implicado como causa de colangitis crónica[16]. *B. holmesii,* descrita inicialmente por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) como un grupo 2 no oxidante (NO-2)[17], se asocia a bacteriemia[18], en especial en pacientes asplénicos[19], con endocarditis[20] o con enfermedad respiratoria[21]. *B. trematum* se ha aislado en pacientes con heridas o con otitis media[22,23]. *B. petrii*, identificada originalmente en una fuente ambiental[24], también se ha aislado recientemente en un paciente con mastoiditis supurativa crónica[25] y en otro con osteomielitis mandibular[26]. Por último, en 2005 se describió una nueva especie de *Bordetella*, *Bordetella ansorpii,* después de aislar un bacilo gramnegativo en el exudado purulento de un quiste epidérmico[27]. Según la secuenciación del gen del ARNr 16S, esta bacteria pertenece al género *Bordetella,* pero es distinta de otras especies del mismo. Después, se aisló en un paciente inmunodeprimido en Reino Unido[28].

Las especies de *Bordetella* son cocobacilos gramnegativos pequeños[29], algunas de ellas dotadas de motilidad y, excepto *B. petrii,* estrictamente aerobias. Todas poseen actividad catalasa y oxidan aminoácidos pero no fermentan carbohidratos. Los microorganismos *Bordetella* tienen un crecimiento óptimo a 35-37 °C. Se trata de microorganismos exigentes, ya que su crecimiento se puede inhibir mediante componentes de uso habitual en los medios de laboratorio. Además, su velocidad de crecimiento se relaciona inversamente con su grado de exigencia. *B. pertussis* es la especie más exigente y de crecimiento más lento de todas las especies de *Bordetella*. Su crecimiento se inhibe con ácidos grasos, iones metálicos, sulfuros y peróxidos. El aislamiento de *B. pertussis* requiere un medio que contenga carbón, sangre o almidón. Tradicionalmente, se ha utilizado el medio Bordet-Gengou (BG), que contiene una base de patata-almidón. También puede usarse el medio de carbón (medio de Regan-Lowe [RL]) suplementado con glicerol, peptonas y sangre de caballo u oveja, con mejores resultados en el aislamiento de *B. pertussis* que con el medio BG.

Patogenia

La infección y la enfermedad por *B. pertussis* siguen una secuencia de cuatro pasos relevantes: 1) unión, 2) evasión de las defensas del huésped, 3) lesión local y 4) manifestaciones sistémicas[4].

La hemaglutinina filamentosa (FHA) y las fimbrias (FIM) son las dos adhesinas principales y los determinantes de la virulencia de *B. pertussis.* La FHA es una proteína de 220 kDa asociada a la superficie y secretada, y las FIM son una estructura filamentosa de la superficie celular. Son necesarias para la colonización de la tráquea y son muy inmunógenas, formando parte de algunas vacunas acelulares para la tos ferina[4]. No obstante, existe una probable redundancia en la función de adhesión de las proteínas de *B. pertussis* y se ha sugerido que, en ausencia de FHA, otros factores de virulencia como una pertactina (PRN) pueden mediar en la unión[30]. La toxina de la tos ferina (PT) también actúa como una adhesina[31] y presenta dominios de reconocimiento específicos para los cilios humanos[32].

La evasión de las defensas del huésped se produce sobre todo a través de una toxina adenilato ciclasa (ACT) y de la PT[33]. La ACT es una toxina secretada por *B. pertussis* que cataliza la conversión del adenosintrifosfato (ATP) a adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), que inhibe la migración y activación de los fagocitos. Además, se ha demostrado hace poco que suprime la activación y la quimiotaxis de los linfocitos T[34]. La PT, uno de los principales factores de virulencia de *B. pertussis,* también se dirige contra el sistema inmunitario innato del pulmón, inactivando o suprimiendo las vías de señalización acopladas a proteína G. La PT tiene dos componentes, las subunidades A y B. Esta última (de unión) se une a la superficie celular para permitir que la subunidad A (activa) realice la ADP-ribosilación de las proteínas G, lo que altera la estructura celular[33]. Mediante este mecanismo de acción, la PT retrasa el reclutamiento de neutrófilos al aparato respiratorio y dirige los macrófagos de la vía respiratoria para favorecer la infección por *B. pertussis*[35]. Los factores de virulencia de *B. pertussis,* como la PT, están codificados por el gen *Bvg* (antes *vir*). El operón Bvg está formado por las proteínas BvgA y BvgS, miembros de un sistema de transducción de señales de dos componentes que controla el estado o la fase genética de *B. pertussis*[36]. Hay fases virulentas y avirulentas y su expresión está regulada por factores ambientales[37].

En las publicaciones originales de Lapin, se describía la lesión tisular local causada por la tos ferina en el pulmón[1]. La lesión pulmonar inicial es una hiperplasia linfoide de los ganglios linfáticos peribronquiales y traqueobronquiales, seguida por la necrosis y descamación del epitelio bronquial con infiltrado difuso de macrófagos (fig. 230-1). La mayor parte de la lesión de las células epiteliales ciliadas se debe a una citotoxina traqueal (TCT), que es un tetrapéptido disacárido derivado del peptidoglucano que desencadena la producción de un óxido nítrico (NO) sintasa inducible[38]. Esta sintasa produce NO, que en última instancia destruye las células epiteliales traqueales. La inducción de la NO sintasa parece deberse a la citocina interleucina 1 (IL-1) generada en respuesta a TCT[39]. La toxina dermonecrótica (DNT), una toxina

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

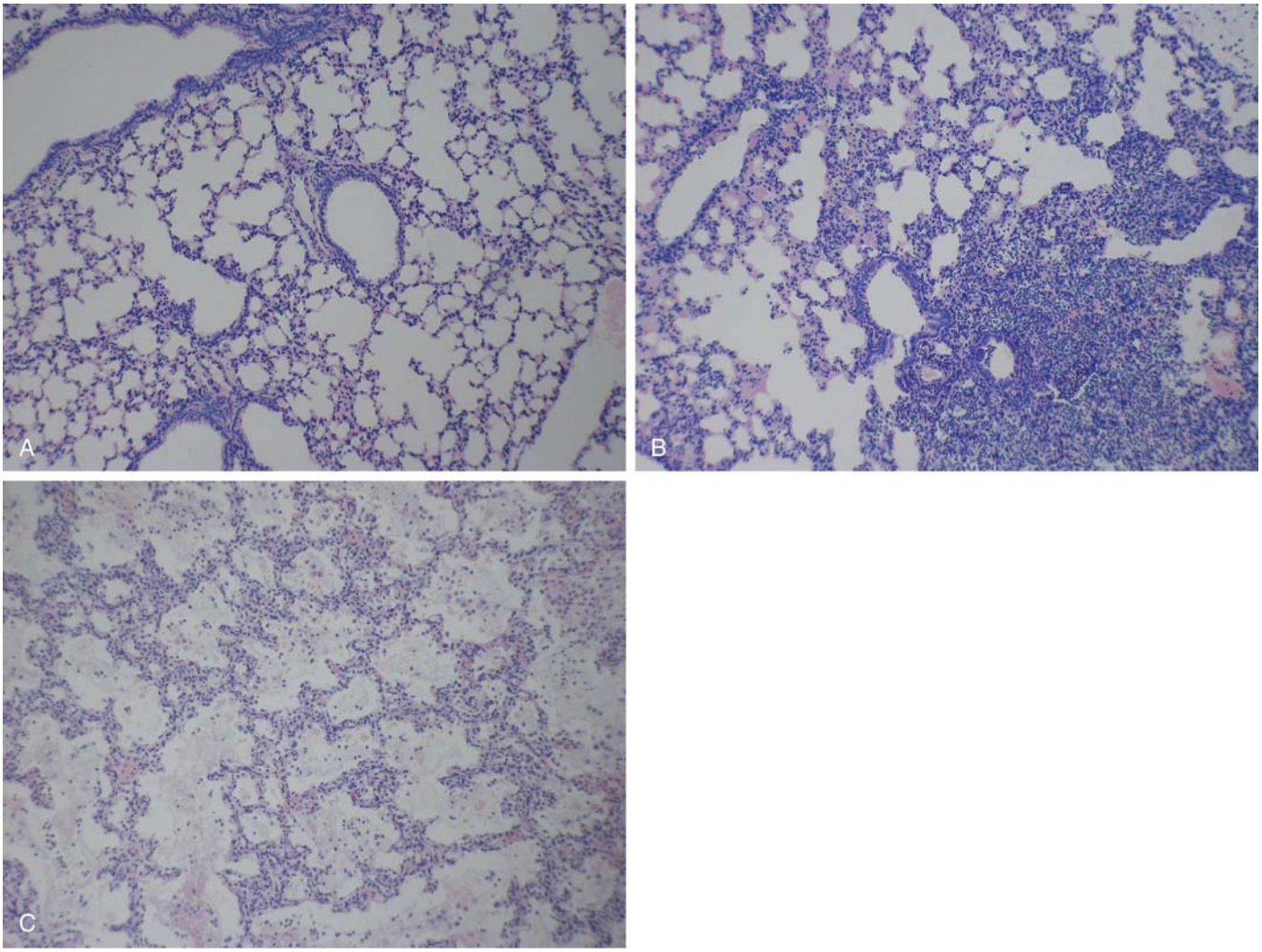


Figura 230-1 Lesión tisular provocada por tos ferina en el pulmón. Tinción de hematoxilina y eosina (HE) de tejido pulmonar de un ratón de 21 días no infectado **(A),** un ratón de 21 días infectado con 5×10^8 unidades formadoras de colonias de *Bordetella pertussis* **(B)** y un lactante de 34 días que falleció por tos ferina **(C),** se muestra el infiltrado difuso alveolar e intersticial mononuclear y neutrofílico (todas las imágenes con objetivo de 10× y zoom digital).

termolábil de 160 kDa secretada que activa las GTPasas Rho intracelulares, puede participar también en la lesión tisular local[40]. La DNT fue descubierta por Bordet y Gengou y debe su nombre a la lesión cutánea característica que se produce cuando se inyecta a animales de experimentación.

A diferencia de otras enfermedades bacterianas, la infección por *B. pertussis* provoca escasas manifestaciones sistémicas, porque no entra en la circulación ni se disemina. *B. pertussis* es relativamente sensible a la destrucción por el suero in vitro. Sin embargo, in vivo, incluso las cepas sensibles al suero son capaces de infectar a los ratones[41,42]. *B. pertussis* posee múltiples mecanismos para evitar la destrucción por complemento mediada por anticuerpos[43], como la expresión de BrkA, una proteína asociada a la superficie que pertenece al sistema de secreción con autotransportador[44]. La PT es el principal determinante de virulencia responsable de las manifestaciones sistémicas, entre las cuales la más prominente es la leucocitosis con linfocitosis[33]. Otras respuestas sistémicas son la sensibilización a la histamina y la serotonina y la sensibilización a las células beta de los islotes del páncreas. Este último efecto provoca hiperinsulinemia, con la hipoglucemia resultante, en especial en lactantes pequeños[1]. La encefalopatía por tos ferina es infrecuente[45]. Se ha propuesto que puede deberse al efecto de la toxina de la tos ferina sobre el sistema nervioso central a través de la sobreexpresión de la proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1)[46]. La hipertensión pulmonar mortal también se ha relacionado con la tos ferina en lactantes[47].

Además de los efectos directos de estos factores de virulencia en el pulmón, algunos autores opinan que modulan, en un sentido más global, el propio sistema inmunitario[48]. Los estudios que investigan la modulación inmunitaria por *B. pertussis* han demostrado que la respuesta inmunitaria del huésped se desvía hacia la expansión de la subpoblación Th17 de los linfocitos T, inducida por la producción de la citocina IL-23[49]. La respuesta inmunitaria Th17 puede ser protectora frente a otros patógenos bacterianos gramnegativos respiratorios[50], pero también se puede asociar a la inflamación crónica autoinmunitaria[51]. Se ha sugerido que la tos crónica de la infección por *B. pertussis* puede explicarse por este fenómeno autoinmunitario, a semejanza del asma[48].

Epidemiología

A pesar de la vacunación, la tos ferina continúa siendo un problema tanto en países en vías de desarrollo como en los desarrollados[52]. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calcula que cada año se producen 50 millones de casos y 300.000 fallecimientos por *B. pertussis*[53] (fig. 230-2). Las tasas de letalidad en los países en vías de desarrollo pueden ascender hasta el 3% en los lactantes[54]. La OMS recomienda alcanzar una incidencia de tos ferina menor de 1 caso/100.000 habitantes en Europa en 2000. Los datos de los países representados en la Iniciativa Global contra la Tos Ferina (*Global Pertussis Initiative*, GPI) indican que este objetivo aún no se ha alcanzado[54].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

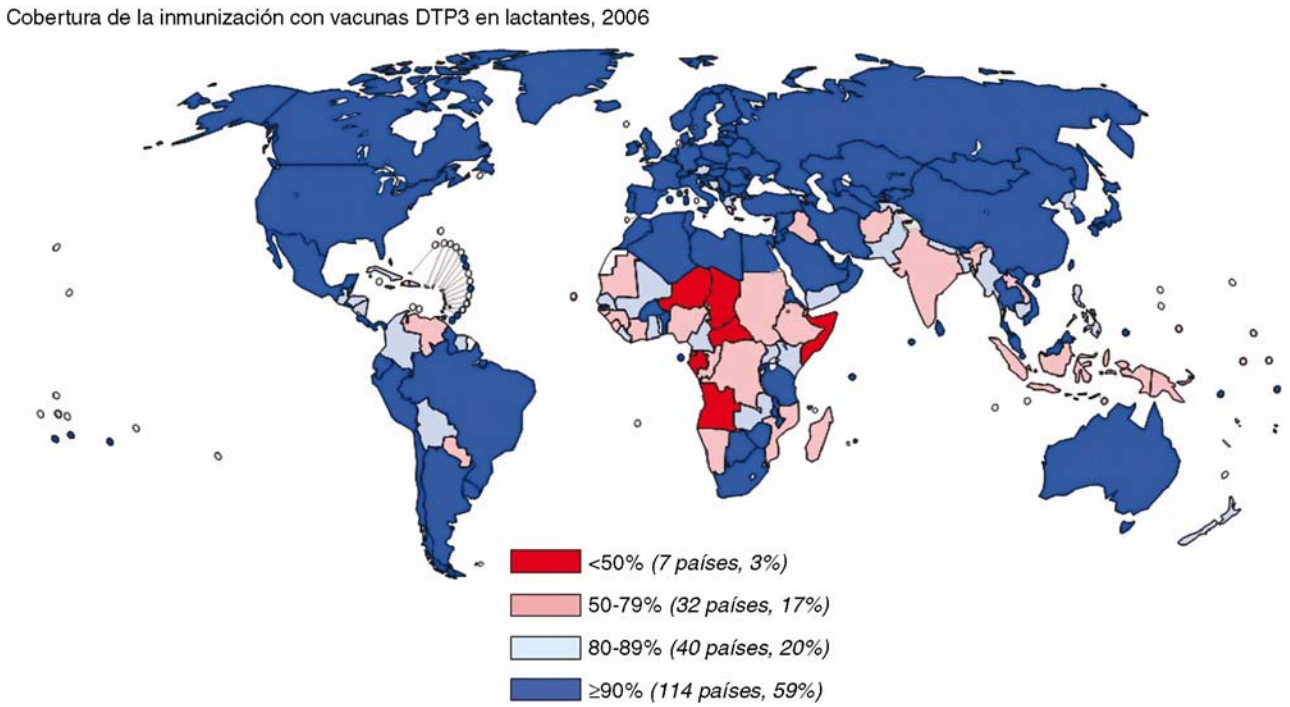


Figura 230-2 Cobertura de la inmunización con vacunas DTP3 en lactantes, 2006. *(De WHO/UNICEF coverage estimates 1980-2006, August 2007. ©WHO, 2007.)*

ERA PREVACUNAL

En la era prevacunal, la tos ferina era una de las principales enfermedades infantiles y una de las primeras causas de mortalidad. La tos ferina clínica siempre ha sido cíclica, con picos que se presentan cada 3-5 años[55]. Entre 1940 y 1948 en Estados Unidos fue responsable de más fallecimientos en el primer año de vida que el sarampión, la escarlatina, la difteria, la poliomielitis y la meningitis juntas[4]. No obstante, a diferencia de la distribución actual por edades, afectaba sobre todo a niños de entre 1 y 10 años de edad. Por ejemplo, en el período 1918-1921 en Massachusetts, más del 80% de los casos de tos ferina se produjeron en niños de 1-9 años de edad, mientras que sólo el 10% correspondió a lactantes menores de 1 año[56].

ERA VACUNAL

Con la introducción de la vacuna de tos ferina de células completas en la década de 1940, las tasas de tos ferina disminuyeron de forma drástica, alcanzando su nadir en Estados Unidos a finales de la década de 1970 o comienzos de la de 1980, con una incidencia notificada de 0,5-1 caso por 100.000 habitantes entre 1976 y 1982[56]. Desde entonces, se ha observado un incremento gradual de las tasas de tos ferina en los últimos 20 años, con picos que aún se presentan cada 3-5 años[57]. La distribución por edades de la tos ferina también ha cambiado, y ahora la mayoría de los casos se producen en lactantes no vacunados menores de 1 año. Los últimos datos del National Notifiable Disease Surveillance System y del Nationwide Inpatient Database de Estados Unidos muestran que, entre 1993 y 2004, el 86% de las hospitalizaciones y todos los fallecimientos causados por tos ferina se produjeron en lactantes de 3 meses de edad o menores[58]. De igual modo, según los datos recogidos en Canadá entre 1991 y 1997 en el Immunization Monitoring Program (IMPACT), casi el 80% de los casos hospitalizados de tos ferina y todos los fallecimientos secundarios a tos ferina se produjeron en niños de 6 meses de edad o menores[59].

ASPECTOS ACTUALES EN ADULTOS Y ADOLESCENTES

En los últimos años, se ha observado un incremento de la tos ferina en adolescentes y adultos jóvenes. En la década de 1990, se experimentó en Canadá un resurgimiento de la tos ferina, sobre todo en adolescentes jóvenes[60], como consecuencia de la baja efectividad de la vacuna con células completas utilizada entre 1985 y 1998 en ese país. El resultado fue un efecto de «avance de la cohorte» o aumento de la edad en el momento de la incidencia máxima cada año en 1 año, lo que revela la existencia de una cohorte susceptible[61] (fig. 230-3). Este problema se abordó con programas universales de vacunación destinados a los adolescentes, con una vacuna acelular de tos ferina más eficaz[60].

A pesar de esa vacuna acelular más eficaz frente a la tos ferina[62], se siguen produciendo brotes en adultos jóvenes, un fenómeno descrito en todo el mundo[63-67]. Como los adultos suelen presentarse con cuadros atípicos y los médicos suelen pensar en la tos ferina como una enfermedad infantil, es frecuente no llegar al diagnóstico en los pacientes de mayor edad[68]. Los adultos representan una fuente significativa de infección para los lactantes. Se ha descrito la transmisión a partir de madres[69], adolescentes[70], abuelos[71] y personal sanitario[72-74]. Este cambio epidemiológico se podría explicar en parte por el desvanecimiento de la inmunidad. Aunque tradicionalmente se pensaba que la inmunidad alcanzada después de la infección natural por tos ferina era de por vida, hay indicios de que no es así en realidad y que es probable que se

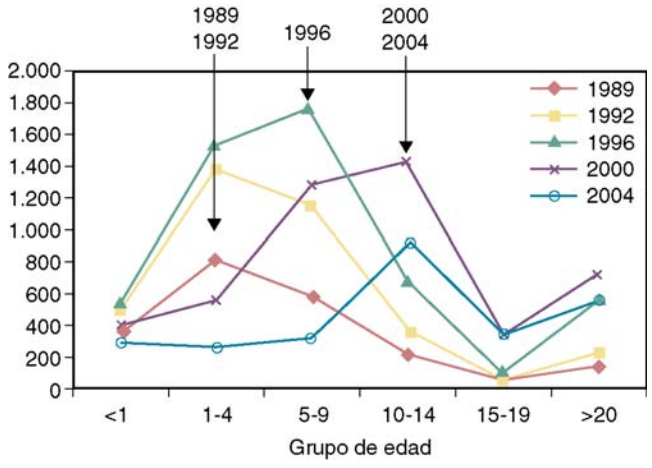


Figura 230-3 Número de casos de tos ferina notificados en función del grupo de edad en Canadá, entre 1989 y 2004. Las flechas indican el grupo de edad en el que la incidencia fue máxima en un año dado, excluidos los lactantes menores de 1 año.

produzcan infecciones repetidas[75] o rebrotes subclínicos[76]. La inmunidad que se produce después de la vacunación frente a la tos ferina también disminuye con el tiempo. Se calcula que la inmunidad que se produce después de la vacunación acelular frente a la tos ferina puede comenzar a declinar después de 4-5 años, momento en que podría ser adecuado administrar una dosis de recuerdo[77].

ESTADO DE PORTADOR

En el pasado, y según los conocimientos aprendidos con los métodos de cultivo tradicionales, no se consideraba que existiera un estado de portador de *B. pertussis* en la nasofaringe. No obstante, parece que no es así según los estudios efectuados con métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) más sensibles. Además de circular entre los adultos, también puede haber un estado de portador transitorio de *B. pertussis* en la nasofaringe en niños vacunados. En una publicación reciente[78] se ha descrito un brote confirmado en el laboratorio (sobre todo por PCR) de tos ferina en niños en edad preescolar. No se trataba de un brote de tos ferina clásica, como se demostró por el bajo número de casos que cumplían la definición de caso clínico, la tasa de hospitalización muy baja en los lactantes no vacunados y la baja tasa de ataque secundaria en el hogar. Las tasas significativas de vacunación pueden haber moderado el brote y, dadas las elevada proporción de infecciones respiratorias concurrentes, el resultado positivo en la PCR puede haber reflejado simplemente un estado transitorio de portador de *B. pertussis* en la nasofaringe sin evidencia de seroconversión.

Presentación clínica

La infección por *B. pertussis* causa una amplia gama de manifestaciones patológicas y su presentación variará en función de la edad del paciente, el grado de inmunidad, el uso de antibióticos y la infección respiratoria concurrente[79].

NIÑOS PEQUEÑOS

Joseph Lapin escribió una descripción detallada de la tos ferina típica o clásica en 1943 que sigue estando vigente en nuestros días[1]. La tos ferina clínica sigue tradicionalmente tres fases: catarral o prodrómica, paroxística y de convalecencia. La fase catarral comienza después de un período de incubación de 7-10 días, con un intervalo de 5-21 días. Los niños presentarán signos y síntomas de una infección común de vías respiratorias altas, con rinorrea, conjuntivitis no purulenta con lagrimeo excesivo, tos ocasional y febrícula. La fase catarral suele durar 1-2 semanas y después se presenta la fase paroxística que, como su nombre indica, se caracteriza por paroxismos o crisis de tos. El niño presentará por lo general espasmos de tos incontrolable, a menudo en tandas de 10-15 toses en una única espiración, la cara puede ponerse eritematosa o cianótica y al final del paroxismo puede haber un jadeo inspiratorio, que se debe a la inspiración contra una glotis parcialmente cerrada. Con la fuerza de la tos se producen tapones de moco y pueden aparecer vómitos después de la crisis. Los paroxismos son más frecuentes por la noche. La fase paroxística dura 1-6 semanas. Durante el final de la primera fase y el comienzo de la segunda, pueden aparecer signos de enfermedad sistémica, como leucocitosis con linfocitosis, que son factores de riesgo de un peor pronóstico clínico[80-82]. También puede aparecer hiperinsulinemia, aunque pocas veces se asocia a hipoglucemia[83]. Por último, a medida que los síntomas comienzan a desvanecerse, el paciente entra en la etapa de convalecencia. La duración de la tos distingue la tos ferina de otras enfermedades respiratorias. En la tos ferina clásica suele durar 1-6 semanas, si bien puede durar más. En China, se denomina la «tos de los 100 días». La mayoría de las definiciones de caso clínico requieren la presencia de la tos al menos durante 14 días más al menos uno de los síntomas siguientes: tos paroxística, jadeo inspiratorio o vómitos después de la crisis[79]. La duración media de la tos en adultos con tos ferina es de 36-48 días[68]. No es infrecuente observar recidivas de la tos paroxística o jadeo inspiratorio con otras enfermedades respiratorias hasta un año después de la infección por tos ferina.

LACTANTES Y ADULTOS

La tos ferina puede tener presentaciones atípicas en adultos y lactantes. Estos últimos pueden no presentar el jadeo inspiratorio característico o una fase catarral significativa y, en cambio, son más propensos a presentar náuseas, jadeos, cianosis o apnea, y su fase de convalecencia es prolongada[82-84]. Los lactantes a menudo tienen signos inespecíficos de problemas de alimentación e incluso crisis comiciales. En los adultos, se aprecia tos paroxística en la mayoría de los casos y en varios estudios se ha descrito una duración mayor de 21 días[68]. Existe una amplia variación del porcentaje de adultos con tos ferina que tienen jadeo (8-82%) y vómitos (17-65%, media del 50%) después de la crisis. A diferencia de los niños, en los adultos el vómito después de la crisis es muy sugerente de tos ferina.

Complicaciones

La tos ferina se asocia a varias complicaciones. Según los datos procedentes de Canadá y Estados Unidos, la neumonía es la complicación más frecuente de la tos ferina en los pacientes hospitalizados, sobre todo en lactantes menores de 1 mes (10-18%)[58,59]. Puede deberse a la propia infección por *B. pertussis* (v. fig. 230-1) o a la coinfección por otros patógenos respiratorios. El virus sincitial respiratorio (VSR) es el patógeno asociado descrito con mayor frecuencia junto a *B. pertussis*, con unas tasas de coinfección por este virus en lactantes hospitalizados con tos ferina que varían entre el 5% y el 33%[58,84]. A la inversa, el 8-16% de los niños con infección por VSR también pueden ser positivos para *B. pertussis*[85,86]. La tasa de letalidad de la tos ferina es mayor en los lactantes. Alrededor del 1% de los niños menores de 6 meses fallecerá por la infección con tos ferina[59]. En un estudio de casos y controles realizado por la red de seguimiento del programa IMPACT, la leucocitosis y la neumonía fueron factores predictivos independientes de mortalidad en los lactantes hospitalizados con tos ferina[80]. La encefalopatía es una complicación poco habitual de la tos ferina[45] que se presenta con mayor frecuencia en niños más pequeños no vacunados (en el 1,4% de los lactantes menores de 2 meses)[87], pero también puede aparecer en adultos[88]. Por lo general, se presenta entre la segunda y la cuarta semana de tos[89]. Las crisis comiciales son la manifestación clínica más frecuente, si bien se han descrito también cuadros de paresia y paraplejía, ataxia, afasia, ceguera, sordera y postura de descerebración. Los antígenos específicos de la tos ferina pueden cruzar la barrera hematoencefálica y afectar directamente al sistema nervioso central, como se sabe por los títulos altos de anticuerpos frente a la toxina de la tos ferina y hemaglutinina filamentosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que aparecen en los casos de encefalopatía por tos ferina[45]. Las complicaciones de la tos ferina, como la neumonía y la incontinencia urinaria, son sorprendentemente elevadas en los pacientes mayores y mucho más frecuentes en adultos que en adolescentes, sobre todo en personas que fuman o que tienen asma[90]. Otras complicaciones de la tos ferina causadas por la naturaleza forzada y persistente de la tos son las hemorragias subconjuntivales, el síncope y las fracturas costales.

Diagnóstico

El primer paso para el diagnóstico de la tos ferina es mantener un índice de sospecha apropiado de esta enfermedad. Para los ensayos clínicos de las vacunas, la OMS define un caso de tos ferina como un paciente con tos paroxística durante 21 días o más y uno o más de los siguientes criterios: cultivo positivo de *B. pertussis*, incremento significativo de anticuerpos IgG e IgA frente a FHA, aglutinógeno (AGG) 2 y 3 o PT, o contacto demostrado con un caso confirmado mediante cultivo[79]. Esta definición favorece la especificidad del diagnóstico más que su sensibilidad. Según los CDC y la OMS, para el seguimiento de la tos ferina se define el caso clínico como un paciente con tos durante 14 días o más y al menos uno de los siguientes datos: tos paroxística, jadeo o vómitos después de la crisis. Esta es una definición más sensible, pero la confirmación requiere un resultado positivo en el laboratorio mediante cultivo o PCR, o una relación epidemiológica confirmada.

CULTIVO

El método tradicional para la confirmación de la tos ferina en el laboratorio ha sido el cultivo[29]. Para mejorar la detección de *B. pertussis* mediante cultivo es necesario utilizar los métodos apropiados para la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

recogida (incluido el momento del cultivo), el transporte y el almacenamiento de las muestras. Las muestras preferidas para el diagnóstico de la tos ferina son los aspirados de la nasofaringe (NF) y las muestras obtenidas mediante frotis en la NF posterior. Esas muestras contienen las células epiteliales ciliadas respiratorias por las que *B. pertussis* presenta afinidad. La ventaja del aspirado de NF respecto al empleo de frotis es la mayor tasa de positividad de los cultivos y la disponibilidad de más muestras para cualquier otra prueba. Si se usan torundas para el frotis en la NF, deben ser de alginato de calcio, dacrón o rayón, porque el algodón inhibirá el crecimiento de *B. pertussis*. Debe usarse un medio de transporte específico para las muestras de NF, como caseína hidrolizada con ácido al 1% o el medio de Amies con carbón. Las muestras se pueden inocular en un medio enriquecido, como el medio de transporte RL, que contiene la mitad de la concentración de agar carbón y sangre de caballo con cefalexina para suprimir el crecimiento de la flora normal de la NF. Para el cultivo, las muestras se deben inocular en medio BG o RL suplementado con glicerol, peptonas y sangre de oveja (o, preferiblemente, de caballo). La cefalexina se añade para reducir el crecimiento de la flora normal, pero puede inhibir el crecimiento de algunas cepas de *B. pertussis*. Las colonias de *B. pertusis* pueden hacerse visibles después de 3-4 días de incubación en aire ambiente a 35-36 °C, si bien las placas suelen dejarse hasta 7 días. Las colonias de *B. pertussis* son redondas, en cúpula, de color plata o mercurio y brillantes, y producen hemólisis en agar BG. Pueden usarse anticuerpos policlonales o monoclonales para confirmar la identidad, o bien pueden usarse pruebas bioquímicas para identificar *B. pertussis* a partir de las características fenotípicas diferenciales.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

El cultivo es el método más específico para diagnosticar la tos ferina. La sensibilidad del cultivo de *B. pertussis* es muy variable, dependiendo de los métodos de transporte y recogida de la muestra, ya comentados, así como de factores del paciente, como la inmunización previa, el intervalo desde el inicio de los síntomas, el uso de antibióticos y la edad[79]. Se han descrito en varios estudios unas tasas de sensibilidad del cultivo para *B. pertussis* que varían entre el 15% y el 80%[91-93]. Muchos laboratorios de microbiología clínica utilizan ahora métodos de detección de ácidos nucleicos (p. ej., PCR) como una prueba diagnóstica más sensible para la tos ferina. Los distintos análisis de PCR se dirigen a diferentes regiones en el cromosoma de *B. pertussis*, incluida la región promotora de la toxina de tos ferina (PT), una región 5′ del gen de la porina, la secuencia de inserción repetitiva IS481, el gen ACT y una región 5′ del gen de la flagelina[29]. Los métodos de PCR para *B. pertussis* son, entre otros, un análisis estándar en gel de PCR y el análisis en tiempo real, que parece ser más sensible. Las principales ventajas del diagnóstico de la tos ferina mediante PCR son su mayor sensibilidad, ya comentada, y la rapidez del estudio comparado con los métodos de cultivo. Además, y a diferencia del cultivo, que a menudo sólo es positivo al comienzo de la enfermedad, la PCR se mantendrá positiva incluso 7 días después del tratamiento antibiótico en más de la mitad de los casos de tos ferina[94]. No obstante, también es necesario ser cauto con el uso de la PCR para la tos ferina, ya que esta prueba detecta el material genómico, por lo que identificará tanto bacterias vivas como muertas. Al igual que sucede con cualquier método de PCR, la contaminación siempre es motivo de preocupación. Aunque *B. pertussis* no es un microorganismo ambiental, se ha descrito la contaminación de un único lugar de obtención, con cultivos positivos debidos a las superficies del entorno y al propio personal[95]. La contaminación también puede producirse en el laboratorio y puede ser responsable de seudobrotes de tos ferina[96]. No hay una prueba de PCR comercializada estandarizada o aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para *B. pertussis,* y los métodos de PCR y sus resultados varían significativamente entre los distintos laboratorios. Dependiendo de la configuración de los umbrales para la positividad de la PCR en tiempo real, la sensibilidad y la especificidad también son muy variables. Parece que la PCR puede ser demasiado sensible para su uso como método único de cribado para el diagnóstico de tos ferina en el contexto de un brote[63] y, en ausencia de confirmación clínica, serológica o con cultivo, los resultados positivos pueden reflejar sencillamente un estado de portador nasofaríngeo transitorio[78].

SEROLOGÍA

La tos ferina también se puede diagnosticar con métodos serológicos[97]. La ventaja de la serología es que, en el momento en que el paciente se presenta con síntomas típicos de tos ferina, ya suele haber respuesta de anticuerpos. Por el contrario, los cultivos nasofaríngeos sólo suelen ser positivos al comienzo de la evolución de la enfermedad. La mayoría de los laboratorios usan un método de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para detectar los anticuerpos frente a *B. pertussis*. Se han desarrollado varios tipos de ELISA con células bacterianas completas, PT, FHA, PRN, FIM, lipooligosacáridos y toxina adenilato ciclasa. El ELISA de células bacterianas completas está limitado por la reactividad cruzada con otras especies de *Bordetella* y otras bacterias. La PT es el antígeno más común utilizado para la serología de *B. pertussis* y, al ser producida exclusivamente por esta especie, resulta un antígeno muy específico. Es un antígeno protector relevante en la respuesta inmunitaria frente a la infección y a la inmunización. Por desgracia, puede que los lactantes pequeños no produzcan una respuesta de anticuerpos ante esta toxina. También se ha usado la FHA como antígeno para el ELISA, pero la respuesta de anticuerpos que provoca no es específica, ya que todas las especies de *Bordetella* tienen FHA y sus anticuerpos presentan reactividad cruzada con los anticuerpos frente a *Haemophilus influenzae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Además, la presencia de anticuerpos frente a FHA no se ha correlacionado con la protección en estudios en el ser humano. También se han utilizado la PRN y la FIM para detectar una respuesta serológica a *B. pertussis*, pero los anticuerpos frente a esos antígenos son menos homogéneos que los anticuerpos frente a PT. Sólo algunos laboratorios de investigación han descrito métodos de ELISA que usan lipooligosacáridos y adenilato ciclasa. Aunque hay métodos ELISA para detectar IgG, IgA e IgM frente a *B. pertussis,* los de IgG son los más utilizados como prueba diagnóstica, son los mejor estandarizados y los más extendidos. La IgG suele aumentar 2-3 semanas después de la infección o de la inmunización primaria, y 1 semana después de la vacunación de refuerzo. No es posible distinguir entre las respuestas de anticuerpos secundarias a la infección y las secundarias a una inmunización reciente. El empleo de sueros pareados es el patrón oro para el diagnóstico serológico, y un aumento del doble se considera una evidencia significativa de seroconversión.

No obstante, la dificultad de la serología de *B. pertussis* radica en que es raro obtener suero en la fase aguda y durante la convalecencia, más bien se obtiene durante la convalecencia y la convalecencia tardía, ya que la tos ferina se reconoce tarde durante el desarrollo de la enfermedad. En los sujetos vacunados, la respuesta de anticuerpos es rápida y no siempre es posible ver el aumento de anticuerpos en la serología obtenida durante la convalecencia. Por tanto, se han usado los títulos aislados de anticuerpos séricos para el diagnóstico de la tos ferina, y normalmente se requieren 3 desviaciones estándar (DE) por encima del valor de los controles sanos de edades comparables, preferiblemente en dos o más antígenos. El estudio sérico aislado es particularmente útil en adolescentes y adultos porque los cultivos son a menudo negativos en este grupo de edad, y las vacunaciones frente a la tos ferina son más lejanas en el tiempo. Con las campañas de vacunación de adultos y adolescentes, el diagnóstico serológico de tos ferina basado en una sola muestra es más difícil.

ANTICUERPOS FLUORESCENTES DIRECTOS

Por último, para el diagnóstico de la infección por tos ferina puede usarse el estudio de anticuerpos fluorescentes directos (AFD). Los anticuerpos monoclonales o policlonales conjugados con fluorocromo que reconocen un epítopo lipooligosacárido detectan directamente *B. pertussis* en las secreciones nasofaríngeas[29]. No obstante, aunque se trata de una prueba diagnóstica rápida y barata, tiene una sensibilidad y especificidad escasas. La sensibilidad de los AFD comparada con el cultivo varía del 30% al 71%[93,98], pero su especificidad también es variable debido a la reactividad cruzada con otros microorganismos como *B. bronchiseptica, H. influenzae* y difteroides[29]. La mayoría de los sistemas nacionales de vigilancia no consideran que los AFD sean una prueba de laboratorio para confirmar un caso de tos ferina, y se ha remplazado en una gran parte de los laboratorios clínicos por las otras pruebas diagnósticas comentadas.

Tratamiento

ANTIBIÓTICOS

Existe cierta controversia sobre la eficacia del tratamiento antibiótico en las diferentes etapas de la tos ferina. Parte de la dificultad radica en que la mayoría de los estudios tienen potencia suficiente para el criterio de valoración principal de erradicación de los microorganismos nasofaríngeos, pero no para un criterio de valoración clínico. Se suele considerar que los antibióticos mejoran los síntomas y resuelven la enfermedad cuando se administran al inicio de la misma, durante la etapa catarral, pero no en la etapa paroxística[99]. En un estudio sin enmascaramiento y aleatorizado de Bergquist y cols.[100], 17 pacientes con cultivo positivo de *B. pertussis* recibieron eritromicina durante 10 días y se compararon con controles no tratados. El tratamiento erradicó las bacterias de la nasofaringe en todos los casos excepto uno, y el grupo tratado tuvo un número de episodios tusígenos significativamente menor que el grupo control. No obstante, aunque los pacientes fueron incluidos en los primeros 14 días de su enfermedad, una proporción significativa ya presentaba tos convulsiva en su visita inicial, lo que indica que los antibióticos pueden tener efecto, aunque no drástico, en la fase paroxística además de en la catarral. El grupo alemán para el estudio de la eritromicina[101] también ha publicado la mejoría de la frecuencia e intensidad de la tos al comienzo de la fase paroxística de tos ferina tratada con eritromicina. No obstante, en una revisión Cochrane de 11 ensayos clínicos controlados y aleatorizados o cuasialeatorizados de antibióticos para el tratamiento de la tos ferina se ha concluido que, aunque los antibióticos son eficaces para eliminar *B. pertussis,* no alteran la evolución clínica posterior de la enfermedad[102].

La eritromicina oral ha sido el antibiótico de elección tradicional para tratar la tos ferina[103]. La eritromicina estolato se considera mejor que la eritromicina etilsuccinato o la eritromicina estearato, debido a las mayores concentraciones del fármaco alcanzadas en el suero y en las secreciones respiratorias. Los CDC recomiendan una dosis de eritromicina de 40-50 mg/kg/día divididos en cuatro tomas en niños hasta un máximo de 2 g/día en los adolescentes y adultos durante 14 días para tratar la tos ferina[99]. Aunque los CDC recomiendan un ciclo de tratamiento de 14 días, se determinó que 7 días de un máximo de 1 g de eritromicina estolato era eficaz para erradicar *B. pertussis* y mejoraba el cumplimiento en un estudio controlado y aleatorizado en Canadá[104]. El principal problema de la eritromicina oral como tratamiento de la tos ferina es la frecuencia de efectos secundarios digestivos. Hasta el 30% de los pacientes presentan síntomas digestivos como náuseas, vómitos o diarrea. Además, se ha relacionado la eritromicina oral con la estenosis hipertrófica de píloro en lactantes menores de 1 mes y, por tanto, en este grupo de edad debe usarse azitromicina[105].

En varios estudios controlados y aleatorizados se ha evaluado el papel de los macrólidos más modernos en el tratamiento de la tos ferina[106,107]. En una revisión Cochrane de estos estudios, se ha determinado que los antibióticos administrados a corto plazo (azitromicina durante 3-5 días o claritromicina durante 7 días) son tan eficaces como los antibióticos a largo plazo (eritromicina durante 10-14 días) para erradicar *B. pertussis* de la nasofaringe (riesgo relativo [RR], 1,02; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,98-1,05), pero con menos efectos secundarios (RR, 0,66; IC del 95%, 0,52-0,83)[102]. La administración de trimetoprima-sulfametoxazol durante 7 días también puede ser eficaz, si bien los datos de eficacia no son convincentes[108,109]. Aunque las fluoroquinolonas manifiestan actividad in vitro frente a *B. pertussis*[110] no se dispone de evidencia de su eficacia clínica. Las cepas de *B. pertussis* no se analizan de forma sistemática con antibiograma al no existir un método estandarizado para ello y debido a que este microorganismo se detecta utilizando métodos moleculares más que cultivos[103]. Aunque se han identificado cepas resistentes a eritromicina (lo que predice la resistencia a otros macrólidos), probablemente por mutaciones del lugar de unión de la eritromicina en el gen de ARNr 23S[111], no hay evidencia de que esta resistencia esté aumentando o diseminándose[110]. Sin embargo, es necesario mantener una vigilancia continua de las cepas de *B. pertussis*.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Además de los antibióticos, las medidas terapéuticas de soporte adquieren una importancia capital para el tratamiento de la tos ferina, sobre todo en los lactantes. En caso de apnea y cianosis, se necesita intubación y ventilación mecánica[84]. El médico debe mantenerse siempre alerta ante la posibilidad de una coinfección respiratoria, que se debe tratar debidamente. Para el tratamiento de la tos en la tos ferina se han utilizado fármacos adyuvantes, como corticosteroides, salbutamol, inmunoglobulina específica de tos ferina y antihistamínicos, que han sido objeto de una revisión Cochrane[112]. Sólo nueve estudios satisficieron los criterios de inclusión, otros cuatro no ofrecían datos suficientes y el resto eran estudios pequeños y de escasa calidad. Ninguna de las intervenciones utilizadas resultó ser beneficiosa desde el punto de vista estadístico. Ni la difenhidramina ni el salbutamol modificaron la frecuencia de las crisis de tos y la dexametasona no disminuyó la duración de la estancia hospitalaria. La inmunoglobulina específica de tos ferina no afectó a la duración de la estancia hospitalaria y, aunque se asoció a una reducción de la duración media del número de episodios de tos convulsiva al día, la diferencia no fue significativa desde el punto de vista estadístico. Un estudio de eficacia de la inmunoglobulina específica de tos ferina para el tratamiento de los lactantes hospitalizados se interrumpió de forma prematura, debido a la caducidad de la inmunoglobulina y a la imposibilidad de obtener más producto para el estudio[113].

Prevención

VACUNACIÓN

La vacunación es el método aislado más eficaz para prevenir la tos ferina clínica. La historia de la vacunación frente a la tos ferina es larga y comenzó con el intento de desarrollar una vacuna elaborada con el microorganismo *B. pertussis* completo. La dificultad reside en encontrar el equilibrio exacto entre elaborar una vacuna con bacterias suficientes como para ser inmunógena y elaborar una vacuna que sea demasiado reactógena debido a la existencia de impurezas adicionales[4]. Antes de la década de 1940, la eficacia de la vacuna sólo podía evaluarse en estudios en seres humanos, hasta que Kendrick y cols. desarrollaron una prueba de potencia en el ratón[114], en la que la eficacia de una vacuna se determinaba inmunizando al ratón por vía intraperitoneal e infectándolo después por vía intracerebral con *B. pertussis* viva. La supervivencia se medía a los 14 días y la unidad de potencia se calculaba según los criterios de la OMS. Utilizando vacunas de potencia estandarizada, el British Medical Research Council realizó varios estudios de campo en las décadas de 1940 y 1950 con diversas vacunas y observó una correlación entre los resultados de la prueba de potencia en ratones y el grado de protección en niños frente a la tos ferina clínica[115]. De forma simultánea, en Estados Unidos comenzó la vacunación sistemática de niños mediante vacunas de tos ferina con células completas en la década de 1940, y se observó un descenso espectacular de las tasas de tos ferina. No obstante, no se llevaron a cabo ensayos clínicos prospectivos formales para evaluar este tipo de vacuna, administrada de forma habitual junto a los toxoides de difteria y tétanos (vacuna DTP). Los mejores datos disponibles sobre su eficacia proceden de seis estudios de vacunas realizados en cuatro países entre los años 1990 y 1995, en los que se compararon las vacunas de tos ferina acelulares y de células completas[4]. Excepto para la vacuna Connaught, cuya menor eficacia se atribuyó a los intentos por hacerla menos reactógena, el porcentaje de eficacia de la DTP frente a la tos ferina típica varía entre el 89% y el 96%. La OMS recomienda la vacunación con DTP y es la que se sigue usando en muchos países de todo el mundo[52].

VACUNAS DE CÉLULAS COMPLETAS

El problema que plantean las vacunas de células completas frente a la tos ferina es su reactogenicidad. Se sabe que la vacuna DTP causa muchas más reacciones locales (enrojecimiento, tumefacción y dolor) y reacciones sistémicas como somnolencia, vómitos y llanto persistente que las vacunas acelulares de tos ferina y DT solas[4]. Los efectos adversos más graves, como crisis comiciales y episodios de hipotonía e hiporrespuesta (EHH) son mucho menos frecuentes, en especial después de la introducción de las vacunas acelulares[116]. Asimismo, ha habido un gran debate sobre el papel de la vacuna de la tos ferina como causa de lesiones neurológicas y muerte[117]. Entre las décadas de 1940 y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

1970 se publicaron muchos casos aislados y series sobre las posibles complicaciones de la vacuna, que iban desde la encefalopatía y el coma hasta la muerte[118,119]. La controversia posterior sobre la vacunación de la tos ferina afectó a gran parte de Europa, Japón, Estados Unidos, Unión Soviética y Australia. En un extenso estudio de casos y controles, el National Childhood Encephalopathy Study (NCES) investigó la relación entre la vacunación con DTP y la lesión neurológica, y se observó que el riesgo era muy bajo (1 de cada 111.000). En 1991, el Institute of Medicine estadounidense revisó toda la bibliografía publicada y llegó a la conclusión de que no había evidencia que apoyara la asociación entre la vacunación de tos ferina y la lesión neurológica permanente[120]. Además, según los datos recogidos en el programa IMPACT entre 1993 y 2002 en Canadá, no se detectaron encefalopatías después de más de 6,5 millones de dosis de la vacuna de la tos ferina[121]. Por otra parte, al principio también hubo una cierta preocupación sobre la posible asociación entre la vacuna de la tos ferina y el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)[122], pero varios estudios controlados a gran escala no han podido determinar una relación causa-efecto entre la vacunación de la tos ferina y el SMSL[123,124] y es probable que cualquier posible asociación entre la vacuna de la tos ferina y las crisis comiciales infantiles o el SMSL se deba realmente a que esas afecciones son una mera coincidencia con la administración de las primeras series de dos o tres dosis de DTP.

VACUNAS ACELULARES DE TOS FERINA

En respuesta a las dudas sobre la reactogenicidad, se desarrollaron vacunas de tos ferina con componentes acelulares de *B. pertussis*. Sato y cols., en Japón, fueron los primeros en diseñar una vacuna acelular de tos ferina que contenía dos hemaglutininas (HA) purificadas: HA filamentosa y HA factor promotor de la leucocitosis[125]. Al eliminar la endotoxina (el lipopolisacárido [LPS]) del preparado, fueron capaces de producir una vacuna que era tan eficaz como la vacuna de células completas y que provocaba menos efectos secundarios. La vacuna se usó para la vacunación masiva en Japón, a partir de una epidemia de tos ferina en 1981. Aunque los datos de eficacia de esta primera vacuna acelular de tos ferina eran muy limitados, su uso dio lugar al desarrollo de otros prototipos y desde entonces se han elaborado varias versiones de vacunas acelulares que contienen entre uno y cinco componentes (combinaciones de PT, FIM 2 y 3, PRN y/o FHA). Todas ellas son menos reactógenas que las vacunas de células completas, ya que no contienen LPS[4] y su eficacia varía en función del tipo de estudio realizado y de la definición de caso aplicada, pero oscila del 59% al 93% en los casos de tos ferina definidos según los criterios de la OMS. Las vacunas que contienen PT, FHA, PRN y FIM parecen ser más eficaces frente a la enfermedad leve que las que contienen PT, FHA y/o PRN solos, lo que indica que las fimbrias podrían intervenir en la protección frente a la infección y/o contra una enfermedad más leve[126].

CALENDARIOS DE VACUNACIÓN

La mayoría de los calendarios de vacunación norteamericanos recomiendan administrar la vacuna de la tos ferina a los 2, 4, 6 y 18 meses, con una dosis de recuerdo a los 4-6 años. Aunque existen muchas variantes del calendario de vacunación en todo el mundo, la mayoría recomienda la aplicación de dos o tres dosis en el primer año de vida, otra dosis en el segundo año de vida y una dosis de recuerdo en la edad preescolar. La vacunación con vacunas combinadas con tos ferina durante la infancia es segura, inmunógena y eficaz para el control de la tos ferina[127], aunque siguen produciéndose brotes de tos ferina en adultos[65,74,128] y adolescentes[67,129]. Dado que tanto los adolescentes como los adultos siguen siendo una fuente de transmisión de tos ferina[70,71], en el estudio sobre tos ferina en adultos APERT se ha investigado la posibilidad de vacunar a estos grupos de edad[130]. Para ello, se asignó de forma aleatoria a 2.781 personas sanas para recibir una vacuna acelular de tres componentes o una vacuna frente a la hepatitis A. La protección de la vacuna frente a la tos ferina clínica fue del 92% durante el período de seguimiento del estudio (mediana, 22 meses). En otros estudios prospectivos aleatorizados y controlados se ha evaluado la reactogenicidad e inmunogenicidad de Tdap (Adacel) en varios miles de adolescentes y adultos[131-133]. La vacuna Tdap provocó respuestas inmunitarias intensas, con un perfil de seguridad similar al de la vacuna Td. Los datos de seguimiento de varios de estos estudios demostraron que los títulos de anticuerpos frente a la tos ferina eran mayores a los niveles encontrados antes de ella 1, 3 y 5 años después de la vacunación[134]. En otros estudios se ha demostrado que las dosis de recuerdo de Tdap pueden administrarse de forma segura a intervalos de tan solo 18 meses después de la vacunación previa frente al tétanos, difteria o tos ferina en los adolescentes[135]. Aunque se detectan respuestas inmunitarias celulares y humorales después de la vacuna acelular de tos ferina en adultos y adolescentes, la respuesta celular parece ser de mayor magnitud y más prolongada, por lo que sería un mejor exponente de la protección a largo plazo[136]. Tanto el National Advisory Committee on Immunization (NACI) como el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los CDC han recomendado la vacunación sistemática con Tdap en los adolescentes, además de remplazar la Td con Tdap como recuerdo en los adultos[137-139]. La experiencia en Canadá ha demostrado que puede implantarse un programa de vacunación de tos ferina en adolescentes a escala nacional[60], que es seguro[140] y que puede reducir aún más la incidencia de esta enfermedad[141].

VACUNACIÓN DEL PERSONAL SANITARIO

El personal sanitario es otra fuente potencial de transmisión de tos ferina, en especial para los pacientes. Se han descrito varios brotes nosocomiales[72-74], con consecuencias graves para la salud de los pacientes y costes elevados para el sistema sanitario[142-144], en forma de costes directos para el tratamiento y la profilaxis en el centro asistencial, costes de tiempo del personal y costes indirectos para el centro en forma de jornadas laborales perdidas. Es más rentable vacunar al personal sanitario que controlar la exposición nosocomial a la tos ferina[145]. El ACIP recomienda que el personal sanitario que trabaja en hospitales o ambulatorios y tiene contacto directo con los pacientes reciba una dosis única de Tdap a intervalos de tan solo 2 años desde la última dosis de Td[139]. Dada la rentabilidad de la medida, los centros sanitarios deberían proporcionar la vacunación Tdap a todo su personal.

PROTECCIÓN DE LOS LACTANTES

Los lactantes son más vulnerables a la tos ferina clínica grave, por lo que se han revisado varias estrategias específicas para su protección frente a la transmisión de esta enfermedad[146]. La estrategia de vacunación de los progenitores (método *cocoon*) como prevención del entorno doméstico puede proteger parcialmente a los lactantes no vacunados, ya que se sabe que los progenitores son una fuente destacada de infección. En un estudio se demostró un descenso del 70% del número de casos de tos ferina en lactantes de 0-3 meses de edad en hogares en los que se implantó la vacunación de los progenitores[147]. También se ha investigado la vacunación de las madres durante el embarazo. Para el ACIP, la gestación no es una contraindicación a la vacunación con Tdap, si bien recomienda que las mujeres reciban Tdap antes de quedarse embarazadas o administrar una dosis en el posparto inmediato[139]. Aunque los anticuerpos anti-tos ferina atraviesan la placenta, los niveles de anticuerpos maternos son bajos y disminuyen con rapidez[148]. La administración de la dosis de recuerdo de tos ferina durante el embarazo puede aumentar los títulos de anticuerpos en el recién nacido, pero no facilitará su respuesta inmunitaria celular a la infección. Por último, la vacunación del recién nacido frente a tos ferina se ha estudiado como método de prevención de la enfermedad. La vacunación de los recién nacidos con la vacuna de tos ferina de células completas ha dado lugar a una «tolerancia inmunitaria» o a una menor respuesta de anticuerpos frente a los antígenos de *B. pertussis* comparada con los lactantes que recibieron su primera vacuna de tos ferina a los 2 meses[149,150]. Sin embargo, la vacunación precoz del recién nacido con la vacuna acelular de tos ferina fue segura y bien tolerada, y aceleró la adquisición de los anticuerpos frente a la tos ferina sin inducir tolerancia inmunitaira[151], aunque es posible que se pierda parcialmente la respuesta de anticuerpos frente a *H. influenzae* y hepatitis B en el futuro. En la actualidad, se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de la vacunación materna y neonatal frente a la tos ferina.

QUIMIOPROFILAXIS

Además de la vacunación, puede aplicarse la quimioprofilaxis para prevenir la transmisión de *B. pertussis*. En Estados Unidos, se recomienda la profilaxis con eritromicina para todos los contactos domésticos y otros contactos cercanos, como las personas implicadas en el cuidado de los niños[99]. En Canadá, la quimioprofilaxis se recomienda sólo para lactantes o mujeres embarazadas (tercer trimestre) y contactos domiciliarios[152]. No obstante, la profilaxis con eritromicina de los contactos no se administra uniformemente en todo el mundo, de hecho, en una revisión Cochrane de 2 estudios controlados y aleatorizados del tratamiento con antibióticos de los contactos[153,154], los autores llegaron a la conclusión de que la quimioprofilaxis de los contactos mayores de 6 meses no mejora significativamente los síntomas clínicos ni el número de casos que desarrollan cultivos positivos de *B. pertussis*[102]. Sin embargo, se debe indicar que estos estudios clínicos aleatorizados no investigaron específicamente el empleo de eritromicina en poblaciones de alto riesgo, como los niños menores de 6 meses, que podrían beneficiarse de una protección añadida. Aunque se han publicado casos de éxito de la quimioprofilaxis frente a la tos ferina, suelen ser estudios no controlados o deficientemente controlados[155,156]. Es probable que, en muchos casos, la transmisión se produzca antes del diagnóstico de tos ferina en el caso índice, lo que limita la utilidad de la quimioprofilaxis. Si se pretende que la quimioprofilaxis sea de utilidad, debe administrarse al inicio de la evolución de la enfermedad en el caso índice y antes de que aparezca el primer caso secundario[157], pero no suele recomendarse si han transcurrido 21 días desde el inicio de la tos en el caso índice[99].

TOS FERINA EN COLEGIOS Y GUARDERÍAS

Los niños y el personal con tos ferina no deben acudir a los centros hasta 5 días después del inicio del tratamiento con macrólidos. Las personas no tratadas deben excluirse durante 21 días después del inicio de la enfermedad. Los niños expuestos, en especial los que no han recibido la vacunación completa, deben mantenerse en observación durante 21 días después del último contacto.

Direcciones futuras

Aunque se ha aprendido mucho sobre la tos ferina desde la época de Lapin, aún quedan varias preguntas por responder. Falta por saber cuál es la incidencia de la tos ferina clínica en adultos, si éstos necesitan dosis repetidas de la vacuna de tos ferina, si se conseguirá con ello menos cuadros de tos, si hay un estado de portador nasofaríngeo de *B. pertussis*, o si la vacunación de la madre es una forma segura y eficaz de prevenir la tos ferina neonatal. Es necesario continuar la investigación en esas y otras áreas para mejorar nuestros conocimientos sobre esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lapin JH. *Whooping Cough.* Springfield, Ill: Charles C Thomas; 1943.
2. Sydenham T. *Opera Universa Medica.* London: Sydenham Society; 1741.
3. Bordet J, Gengou O. Le microbe de la coqueluche. *Ann Inst Pasteur.* 1906;20:731-741.
4. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other Bordetella subspecies. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:326-382.
5. Cotter PA, Miller JF. Bordetella. In: Groisman EA, editor. *Principles of Bacterial Pathogenesis.* London: Academic Press; 2001:620-674.
6. Viejo G, de la Iglesia P, Otero L, et al. *Bordetella bronchiseptica* pleural infection in a patient with AIDS. *Scand J Infect Dis.* 2002;34:628-629.
7. Berkowitz DM, Bechara RI, Wolfenden LL. An unusual cause of cough and dyspnea in an immunocompromised patient. *Chest.* 2007;131:1599-1602.
8. Ner Z, Ross LA, Horn MV, et al. *Bordetella bronchiseptica* infection in pediatric lung transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2003;7:413-417.
9. Porter JF, Connor K, Donachie W. Isolation and characterization of *Bordetella parapertussis*-like bacteria from ovine lungs. *Microbiology.* 1994;140(Pt 2):255-261.
10. Sebaihia M, Preston A, Maskell DJ, et al. Comparison of the genome sequence of the poultry pathogen *Bordetella avium* with those of *B. bronchiseptica, B. pertussis*, and *B. parapertussis* reveals extensive diversity in surface structures associated with host interaction. *J Bacteriol.* 2006;188:6002-6015.
11. Dorittke C, Vandamme P, Hinz KH, et al. Isolation of a *Bordetella avium*-like organism from a human specimen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;14:451-454.
12. Spilker T, Liwienski AA, LiPuma JJ. Identification of Bordetella spp. in respiratory specimens from individuals with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:504-506.
13. Fry NK, Duncan J, Edwards MT, et al. A UK clinical isolate of *Bordetella hinzii* from a patient with myelodysplastic syndrome. *J Med Microbiol.* 2007;56:1700-1703.
14. Cookson BT, Vandamme P, Carlson LC, et al. Bacteremia caused by a novel Bordetella species, "*B. hinzii*". *J Clin Microbiol.* 1994;32:2569-2571.
15. Kattar MM, Chavez JF, Limaye AP, et al. Application of 16S rRNA gene sequencing to identify *Bordetella hinzii* as the causative agent of fatal septicemia. *J Clin Microbiol.* 2000;38:789-794.
16. Arvand M, Feldhues R, Mieth M, et al. Chronic cholangitis caused by *Bordetella hinzii* in a liver transplant recipient. *J Clin Microbiol.* 2004;42:2335-2337.
17. Weyant RS, Hollis DG, Weaver RE, et al. *Bordetella holmesii* sp. nov., a new gram-negative species associated with septicemia. *J Clin Microbiol.* 1995;33:1-7.
18. Greig JR, Gunda SS, Kwan JTC. *Bordetella holmesii* bacteraemia in an individual on haemodialysis. *Scand J Infect Dis.* 2001;33:716-717.
19. Shepard CW, Daneshvar MI, Kaiser RM, et al. *Bordetella holmesii* bacteremia: A newly recognized clinical entity among asplenic patients. *Clin Infect Dis.* 2004;38:799-804.
20. Tang YW, Hopkins MK, Kolbert CP, et al. *Bordetella holmesii*-like organisms associated with septicemia, endocarditis, and respiratory failure. *Clin Infect Dis.* 1998;26:389-392.
21. Dorbecker C, Licht C, Korber F, et al. Community-acquired pneumonia due to *Bordetella holmesii* in a patient with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Infect.* 2007;54:e203-e205.
22. Vandamme P, Heyndrickx M, Vancanneyt M, et al. *Bordetella trematum* sp. nov., isolated from wounds and ear infections in humans, and reassessment of *Alcaligenes denitrificans* Ruger and Tan 1983. *Int J Syst Bacteriol.* 1996;46:849-858.
23. Daxboeck F, Goerzer E, Apfalter P, et al. Isolation of *Bordetella trematum* from a diabetic leg ulcer. *Diabet Med.* 2004;21:1247-1248.
24. von Wintzingerode F, Schattke A, Siddiqui RA, et al. *Bordetella petrii* sp. nov., isolated from an anaerobic bioreactor, and emended description of the genus Bordetella. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001;51:1257-1265.
25. Stark D, Riley LA, Harkness J, et al. *Bordetella petrii* from a clinical sample in Australia: Isolation and molecular identification. *J Med Microbiol.* 2007;56:435-437.
26. Fry NK, Duncan J, Malnick H, et al. *Bordetella petrii* clinical isolate. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1131-1133.
27. Ko KS, Peck KR, Oh WS, et al. New species of *Bordetella, Bordetella ansorpii* sp. nov., isolated from the purulent exudate of an epidermal cyst. *J Clin Microbiol.* 2005;43:2516-2519.
28. Fry NK, Duncan J, Malnick H, et al. The first UK isolate of '*Bordetella ansorpii*' from an immunocompromised patient. *J Med Microbiol.* 2007;56:993-995.
29. Loeffelholz MJ, Sanden GN. Bordetella pertussis. In: Murray PR, Baron E, Jorgensen J, et al, editors. *Manual of Clinical Microbiology,* 9th ed, vol 1. Washington, DC: ASM Press, 2007:803-814.
30. Cherry JD. Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines: An analysis of recent trials. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:S90-S96.
31. Tuomanen E, Weiss A. Characterization of two adhesins of *Bordetella pertussis* for human ciliated respiratory-epithelial cells. *J Infect Dis.* 1985;152:118-125.
32. Saukkonen K, Burnette WN, Mar VL, et al. Pertussis toxin has eukaryotic-like carbohydrate recognition domains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:118-122.
33. Pittman M. The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. *Pediatr Infect Dis.* 1984;3:467-486.
34. Paccani SR, Dal Molin FD, Benagiano M, et al. Suppression of T lymphocyte activation and chemotaxis by the adenylate cyclase toxin of *Bordetella pertussis*. *Infect Immun.* 2008;76:2822-2832.
35. Carbonetti NH, Artamonova GV, Van Rooijen N, et al. Pertussis toxin targets airway macrophages to promote *Bordetella pertussis* infection of the respiratory tract. *Infect Immun.* 2007;75:1713-1720.
36. Stibitz S, Aaronson W, Monack D, et al. Phase variation in *Bordetella pertussis* by frameshift mutation in a gene for a novel two-component system. *Nature.* 1989;338:266-269.
37. Melton AR, Weiss AA. Environmental regulation of expression of virulence determinants in *Bordetella pertussis*. *J Bacteriol.* 1989;171:6206-6212.
38. Luker KE, Tyler AN, Marshall GR, et al. Tracheal cytotoxin structural requirements for respiratory epithelial damage in pertussis. *Mol Microbiol.* 1995;16:733-743.
39. Flak TA, Goldman WE. Autotoxicity of nitric oxide in airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:S202-S206.
40. Walker KE, Weiss AA. Characterization of the dermonecrotic toxin in members of the genus Bordetella. *Infect Immun.* 1994;62:3817-3828.
41. Burns VC, Pishko EJ, Preston A, et al. Role of Bordetella O antigen in respiratory tract infection. *Infect Immun.* 2003;71:86-94.
42. Harvill ET, Cotter PA, Miller JF. Pregenomic comparative analysis between *Bordetella bronchiseptica* RB50 and *Bordetella pertussis* tohama I in murine models of respiratory tract infection. *Infect Immun.* 1999;67:6109-6118.
43. Marr N, Luu RA, Fernandez RC. *Bordetella pertussis* binds human C1 esterase inhibitor during the virulent phase, to evade complement-mediated killing. *J Infect Dis.* 2007;195:585-588.
44. Stefanelli P, Sanguinetti M, Fazio C, et al. Differential in vitro expression of the brkA gene in *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3397-3400.
45. Grant CC, McKay EJ, Simpson A, et al. Pertussis encephalopathy with high cerebrospinal fluid antibody titers to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin. *Pediatrics.* 1998;102:986-990.
46. Huang D, Tani M, Wang J, et al. Pertussis toxin-induced reversible encephalopathy dependent on monocyte chemoattractant protein-1 overexpression in mice. *J Neurosci.* 2002;22:10633-10642.
47. Halasa NB, Barr FE, Johnson JE, et al. Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? *Pediatrics.* 2003;112:1274-1278.
48. Carbonetti NH. Immunomodulation in the pathogenesis of *Bordetella pertussis* infection and disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7:272-278.
49. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: The Th17 lineage. *Curr Opin Immunol.* 2006;18:349-356.
50. Happel KI, Dubin PJ, Zheng M, et al. Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. *J Exp Med.* 2005;202:761-769.
51. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2005;201:233-240.
52. World Health Organization (WHO). *Pertussis Surveillance. A Global Meeting.* Geneva: Department of Vaccines and Biologicals; 2001.
53. Plotkin S. Aims, scope and findings of the global pertussis initiative. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:S5-S6.
54. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:S10-S18.
55. Forsyth K. Pertussis, still a formidable foe. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1487-1491.
56. Cherry JD. The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: A comparative study. *Curr Probl Pediatr.* 1984;14:1-78.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

57. Halperin SA. The control of pertussis—2007 and beyond. *N Engl J Med*. 2007;356:110-113.
58. Cortese MM, Baughman AL, Zhang R, et al. Pertussis hospitalizations among infants in the United States, 1993 to 2004. *Pediatrics*. 2008;121:484-492.
59. Halperin SA, Wang EE, Law B, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: Report of the Immunization Monitoring Program—Active (IMPACT). *Clin Infect Dis*. 1999;28:1238-1243.
60. Halperin SA. Canadian experience with implementation of an acellular pertussis vaccine booster-dose program in adolescents: Implications for the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:S141-S146.
61. Ntezayabo B, De Serres G, Duval B. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:22-27.
62. Bettinger JA, Halperin SA, De Serres G, et al. The effect of changing from whole-cell to acellular pertussis vaccine on the epidemiology of hospitalized children with pertussis in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:31-35.
63. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of respiratory illness mistakenly attributed to pertussis—New Hampshire, Massachusetts, and Tennessee, 2004-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:837-842.
64. Sotir MJ, Cappozzo DL, Warshauer DM, et al. Evaluation of polymerase chain reaction and culture for diagnosis of pertussis in the control of a county-wide outbreak focused among adolescents and adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1216-1219.
65. Mertens PL, Borsboom GJ, Richardus JH. A pertussis outbreak associated with social isolation among elderly nuns in a convent. *Clin Infect Dis*. 2007;44:266-268.
66. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis outbreak in an Amish community—Kent County, Delaware, September 2004-February 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:817-821.
67. Craig AS, Wright SW, Edwards KM, et al. Outbreak of pertussis on a college campus. *Am J Med*. 2007;120:364-368.
68. von Konig CH, Halperin S, Riffelmann M, et al. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:744-750.
69. Izurieta HS, Kenyon TA, Strebel PM, et al. factors for pertussis in young infants during an outbreak in Chicago in 1993. *Clin Infect Dis*. 1996;22:503-507.
70. Deen JL, Mink CA, Cherry JD, et al. Household contact study of *Bordetella pertussis* infections. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1211-1219.
71. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:293-299.
72. Alexander EM, Travis S, Booms C, et al. Pertussis outbreak on a neonatal unit: Identification of a healthcare worker as the likely source. *J Hosp Infect*. 2008;69:131-134.
73. Bonmarin I, Poujol I, Levy-Bruhl D. Nosocomial infections and community clusters of pertussis in France, 2000-2005. *Euro Surveill*. 2007;12:E11-E12.
74. Bassinet L, Matrat M, Njamkepo E, et al. Nosocomial pertussis outbreak among adult patients and healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:995-997.
75. Cherry JD. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. *Clin Infect Dis*. 1999;28(Suppl 2):S112-S117.
76. Long SS, Welkon CJ, Clark JL. Widespread silent transmission of pertussis in families: Antibody correlates of infection and symptomatology. *J Infect Dis*. 1990;161:480-486.
77. Schellekens J, von Konig CH, Gardner P. Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:S19-S24.
78. Waters V, Jamieson F, Richardson SE, et al. Outbreak of atypical pertussis detected by polymerase chain reaction in immunized preschool-aged children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; in press.
79. Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, et al. Defining pertussis epidemiology: Clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:S25-S34.
80. Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr*. 2003;143:576-581.
81. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med*. 2000;26:1512-1514.
82. Surridge J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child*. 2007;92:970-975.
83. Smith C, Vyas H. Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal. *Eur J Pediatr*. 2000;159:898-900.
84. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, et al. Severe and unrecognised: Pertussis in UK infants. *Arch Dis Child*. 2003;88:802-806.
85. Korppi M, Hiltunen J. Pertussis is common in nonvaccinated infants hospitalized for respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:316-318.
86. Cosnes-Lambe C, Raymond J, Chalumeau M, et al. Pertussis and respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr*. 2008;167:1017-1019.
87. Farizo KM, Cochi SL, Zell ER, et al. Epidemiological features of pertussis in the United States, 1980-1989. *Clin Infect Dis*. 1992;14:708-719.
88. Halperin SA, Marrie TJ. Pertussis encephalopathy in an adult: case report and review. *Rev Infect Dis*. 1991;13:1043-1047.
89. Zellweger H. Pertussis encephalopathy. *Arch Pediatr*. 1959;76:381-386.
90. De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*. 2000;182:174-179.
91. Dragsted DM, Dohn B, Madsen J, et al. Comparison of culture and PCR for detection of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* under routine laboratory conditions. *J Med Microbiol*. 2004;53:749-754.
92. Lingappa JR, Lawrence W, West-Keefe S, et al. Diagnosis of community-acquired pertussis infection: Comparison of both culture and fluorescent-antibody assays with PCR detection using electrophoresis or dot blot hybridization. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2908-2912.
93. Loeffelholz MJ, Thompson CJ, Long KS, et al. Comparison of PCR, culture, and direct fluorescent-antibody testing for detection of *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2872-2876.
94. Edelman K, Nikkari S, Ruuskanen O, et al. Detection of *Bordetella pertussis* by polymerase chain reaction and culture in the nasopharynx of erythromycin-treated infants with pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:54-57.
95. Taranger J, Trollfors B, Lind L, et al. Environmental contamination leading to false-positive polymerase chain reaction for pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:936-937.
96. Lievano FA, Reynolds MA, Waring AL, et al. Issues associated with and recommendations for using PCR to detect outbreaks of pertussis. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2801-2805.
97. Halperin S. Serologic and molecular tools for diagnosing *Bordetella pertussis* infection. In: Detrick B, editor. *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology,*. 7th ed. Washington, DC: ASM Press; 2006:540-546.
98. Halperin SA, Bortolussi R, Wort AJ. Evaluation of culture, immunofluorescence, and serology for the diagnosis of pertussis. *J Clin Microbiol*. 1989;27:752-757.
99. Pickering LK, editor. *Red Book*, 27th ed, vol 1. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics. 2006.
100. Bergquist SO, Bernander S, Dahnsjo H, et al. Erythromycin in the treatment of pertussis: A study of bacteriologic and clinical effects. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:458-461.
101. Hoppe JE. Comparison of erythromycin estolate and erythromycin ethylsuccinate for treatment of pertussis. The Erythromycin Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:189-193.
102. Altunaiji S, Kukuruzovic R, Curtis N, et al. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD004404.
103. von Konig CH. Use of antibiotics in the prevention and treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:S66-S68.
104. Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, et al. Seven days of erythromycin estolate is as effective as fourteen days for the treatment of Bordetella pertussis infections. *Pediatrics*. 1997;100:65-71.
105. Maheshwai N. Are young infants treated with erythromycin at risk for developing hypertrophic pyloric stenosis? *Arch Dis Child*. 2007;92:271-273.
106. Langley JM, Halperin SA, Boucher FD, et al. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics*. 2004;114:e96-e101.
107. Lebel MH, Mehra S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: a prospective, randomized, single blind trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1149-1154.
108. Hoppe JE, Halm U, Hagedorn HJ, et al. Comparison of erythromycin ethylsuccinate and co-trimoxazole for treatment of pertussis. *Infection*. 1989;17:227-231.
109. Adcock KJ, Reddy S, Okubadejo OA, et al. Trimethoprim-sulphamethoxazole in pertussis: Comparison with tetracycline. *Arch Dis Child*. 1972;47:311-313.
110. Gordon KA, Fusco J, Biedenbach DJ, et al. Antimicrobial susceptibility testing of clinical isolates of *Bordetella pertussis* from northern California: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3599-3600.
111. Bartkus JM, Juni BA, Ehresmann K, et al. Identification of a mutation associated with erythromycin resistance in *Bordetella pertussis*: Implications for surveillance of antimicrobial resistance. *J Clin Microbiol*. 2003;41:1167-1172.
112. Pillay V, Swingler G. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD003257.
113. Halperin SA, Vaudry W, Boucher FD, et al. Is pertussis immune globulin efficacious for the treatment of hospitalized infants with pertussis? No answer yet. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:79-81.
114. Kendrick PL, Eldering G, Dixon MK, et al. Mouse protection tests in the study of pertussis vaccine: A comparative series using the intracerebral route for challenge. *Am J Publ Health Nations Health*. 1947;37:803-810.
115. VACCINATION against whooping-cough; the final report to the Whooping-Cough Immunization Committee of the Medical Research Council and to the medical officers of health for Battersea and Wandsworth, Bradford, Liverpool, and Newcastle. *BMJ*. 1959;1:994-1000.
116. Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, et al. Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: A report from IMPACT. *Pediatrics*. 2003;112:e348.
117. Baker JP. The pertussis vaccine controversy in Great Britain, 1974-1986. *Vaccine*. 2003;21:4003-4010.
118. Berg JM. Neurological complications of pertussis immunization. *BMJ*. 1958;2:24-27.
119. Kulenkampff M, Schwartzman JS, Wilson J. Neurological complications of pertussis inoculation. *Arch Dis Child*. 1974;49:46-49.
120. Institute of Medicine. *Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines: A Report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines*. Washington, DC: National Academy Press; 1991.
121. Moore DL, Le Saux N, Scheifele D, et al. Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: Active surveillance by IMPACT, Canada, 1993-2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:568-571.
122. Baraff LJ, Ablon WJ, Weiss RC. Possible temporal association between diphtheria-tetanus toxoid-pertussis vaccination and sudden infant death syndrome. *Pediatr Infect Dis*. 1983;2:7-11.
123. Griffin MR, Ray WA, Livengood JR, et al. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N Engl J Med*. 1988;319:618-623.
124. Hoffman HJ, Hunter JC, Damus K, et al. Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death: Results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome risk factors. *Pediatrics*. 1987;79:598-611.
125. Sato Y, Kimura M, Fukumi H. Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet*. 1984;1:122-126.
126. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, et al. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet*. 1997;350:1569-1577.
127. Halperin SA. Prevention of pertussis across the age spectrum through the use of the combination vaccines PENTACEL and ADACEL. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6:807-821.
128. Klement E, Uliel L, Engel I, et al. An outbreak of pertussis among young Israeli soldiers. *Epidemiol Infect*. 2003;131:1049-1054.
129. Mancuso JD, Snyder A, Stigers J, et al. Pertussis outbreak in a US military community: Kaiserslautern, Germany, April-June 2005. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1476-1478.
130. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2005;353:1555-1563.
131. Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, et al. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *JAMA*. 2005;293:3003-3011.
132. Halperin SA, Smith B, Russell M, et al. An adult formulation of a five-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine*. 2000;18:1312-1319.
133. Halperin SA, Smith B, Russell M, et al. Adult formulation of a five component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:276-283.
134. Barreto L, Guasparini R, Meekison W, et al. Humoral immunity 5 years after booster immunization with an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine. *Vaccine*. 2007;25:8172-8179.
135. Halperin SA, Sweet L, Baxendale D, et al. How soon after a prior tetanus-diphtheria vaccination can one give adult formulation tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine? *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:195-200.
136. Meyer CU, Zepp F, Decker M, et al. Cellular immunity in adolescents and adults following acellular pertussis vaccine administration. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:288-292.
137. National Advisory Committee on Immunization. Prevention of pertussis in adolescents and adults. *Can Commun Dis Rep*. 2003;29:1-9.
138. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1-34.
139. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1-37.
140. David ST, Hemsley MC, Pasquali PE, et al. Enhanced surveillance for adverse events following immunization: Two years of dTap catch-up among high school students in Yukon, Canada (2004, 2005). *Can J Public Health*. 2006;97:465-469.
141. Kandola K, Lea A, White W, et al. A comparison of pertussis rates in the Northwest Territories: Pre- and postacellular pertussis vaccine introduction in children and adolescents. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16:271-274.
142. Zivna I, Bergin D, Casavant J, et al. Impact of Bordetella pertussis exposures on a Massachusetts tertiary care medical system. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:708-712.
143. Calugar A, Ortega-Sanchez IR, Tiwari T, et al. Nosocomial pertussis: Costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. *Clin Infect Dis*. 2006;42:981-988.
144. Ward A, Caro J, Bassinet L, et al. Health and economic consequences of an outbreak of pertussis among healthcare workers

in a hospital in France. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:288-292.
145. Daskalaki I, Hennessey P, Hubler R, et al. Resource consumption in the infection control management of pertussis exposure among healthcare workers in pediatrics. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:412-417.
146. Forsyth KD, Wirsing von Konig CH, Tan T, et al. Prevention of pertussis: Recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine*. 2007;25: 2634-2642.
147. Van Rie A, Hethcote HW. Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies. *Vaccine*. 2004;22:3154-3165.
148. Van Rie A, Wendelboe AM, Englund JA. Role of maternal pertussis antibodies in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24: S62-S65.
149. Provenzano RW, Wetterlow LH, Sullivan CL. Immunization and antibody response in the newborn infant. I. Pertussis inoculation within twenty-four hours of birth. *N Engl J Med*. 1965;273:959-965.
150. Barrett CD, Timm EA, Molner JG, et al. Multiple antigen for immunization against poliomyelitis, diphtheria, pertussis, and tetanus. II. Response of infants and young children to primary immunization and eighteen-month booster. *Am J Public Health Nations Health*. 1959;49: 644-655.
151. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr*. 2008;152: 655-660.
152. National consensus conference on pertussis, Toronto, May 25-28, 2002. Can Commun Dis Rep. 2003; 29(Suppl 3):1-33.
153. Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of erythromycin estolate chemoprophylaxis for household contacts of children with culture-positive *Bordetella pertussis* infection. *Pediatrics*. 1999;104:e42.
154. Prophylactic erythromycin for whooping-cough contacts. *Lancet*. 1981;1:772.
155. Sprauer MA, Cochi SL, Zell ER, et al. Prevention of secondary transmission of pertussis in households with early use of erythromycin. *Am J Dis Child*. 1992;146:177-181.
156. Granstrom G, Sterner G, Nord CE, et al. Use of erythromycin to prevent pertussis in newborns of mothers with pertussis. *J Infect Dis*. 1987;155:1210-1214.
157. De Serres G, Boulianne N, Duval B. Field effectiveness of erythromycin prophylaxis to prevent pertussis within families. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:969-975.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

231

Fiebre por mordedura de rata: *Streptobacillus moniliformis* y *Spirillum minus*

RONALD G. WASHBURN

La fiebre por mordedura de rata es una enfermedad febril sistémica poco frecuente que suele transmitirse por la mordedura de una rata o de otro roedor pequeño. La infección tiene una distribución mundial y puede deberse a *Streptobacillus moniliformis* o *Spirillum minus,* bacterias habituales de la flora bucofaríngea de los roedores. Aunque el nombre de *Spirillum minus* se utilizará en este capítulo, el estatus taxonómico de este microorganismo no está claro y puede que finalmente no sea *Spirillum*. La enfermedad estreptobacilar representa la gran mayoría de los casos de fiebre por mordedura de rata en EE.UU.[1], mientras que las infecciones por *S. minus* aparecen sobre todo en Asia. En la tabla 231-1 se establece una comparación entre las dos formas de fiebre por mordedura de rata.

La enfermedad que surge después de la mordedura de una rata se conoce en India desde hace más de 2.000 años[2], mientras que el síndrome característico que produce se registró en EE.UU. ya en 1839[3]. El bacilo gramnegativo etiológico, en un principio denominado *Streptothrix muris ratti,* se recuperó de un individuo infectado en 1916[4]. En 1925, una cepa aislada de un hemocultivo procedente de un trabajador de un laboratorio con fiebre, exantema y artritis se denominó *S. moniliformis* por su semejanza morfológica con un collar de perlas[5]. En 1926 se cultivó un microorganismo similar, *Haverhillia multiformis*, de la sangre de pacientes durante una enfermedad epidémica similar a la fiebre por mordedura de rata en Haverhill, Massachusetts[6]. Posteriormente se demostró que tanto *H. multiformis* como *S. muris ratti* eran idénticos a *S. moniliformis,* el agente causante de la fiebre por mordedura de rata estreptobacilar[2].

Streptobacillus moniliformis

BACTERIOLOGÍA

S. moniliformis es un bacilo gramnegativo pleomorfo, sin motilidad, no esporulante y no encapsulado que mide 0,3-0,7 µm de anchura por 1-5 µm de longitud. Los filamentos y las cadenas semejantes a un collar de perlas de una longitud de hasta 150 µm pueden contener protuberancias fusiformes de una anchura de 1-3 µm[7]. El microorganismo es microaerófilo y requiere una presión parcial de CO_2 del 8-10% para el aislamiento primario. Para su crecimiento óptimo se debe complementar el agar o el caldo de soja tripiticasa con un 10-20% de suero de conejo o caballo, sangre desfibrinada o ascitis. Como alternativa, el medio se puede complementar con un digerido con papaína de hígado de buey[8]. El sulfonato de polianetol sódico, una sustancia que en ocasiones se añade al caldo de soja tripticasa o al caldo de tioglicolato para inhibir la actividad antibacteriana de la sangre humana, impide el crecimiento de *S. moniliformis* a concentraciones de al menos el 0,0125%[8,9].

En placas con agar-sangre aparecen colonias no hemolíticas con un aspecto algodonoso de 1-2,5 mm de diámetro después de alrededor de 3 días de incubación a 37 °C. En medios de cultivo líquido, después de 2-10 días se observan en el fondo del caldo nubes características en forma de flóculos. Se pueden formar variantes de fase L resistentes a penicilina espontáneamente o en presencia de penicilina tanto in vivo como in vitro[10]. Un contenido bajo de ácido murámico en la envoltura de la célula puede contribuir a la propensión de *S. moniliformis* a producir formas L[11], lo que proporciona un aspecto ligeramente turbio al medio de cultivo líquido. La fermentación de azúcar es variable, aunque suele incluir galactosa, glucosa, maltosa y salicina. El análisis de los ácidos grasos mediante cromatografía en gas-líquido resulta útil para una identificación rápida de las cepas de *S. moniliformis*[12-15]. Además, los patrones de las proteínas celulares en electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecil sulfato sódico son útiles para los estudios epidemiológicos de la fiebre de Haverhill[16].

Epidemiología

En EE.UU., entre las personas con riesgo de inoculación percutánea por *S. moniliformis* se encuentran el personal de un laboratorio de animales y los individuos (en especial niños) que habitan en viviendas urbanas hacinadas o en regiones rurales infestadas con ratas salvajes[1,17-23]. Por lo general, la fiebre por mordedura de rata se transmite mediante la mordedura o el arañazo de ratas, ratones, ardillas o animales carnívoros que cazan dichos roedores, como gatos, perros, cerdos, hurones y comadrejas[17,24]. Se ha publicado un caso tras la mordedura de un jerbo[25]. La infección también se puede contraer al manejar ratas, sin que se observe un arañazo en la piel intacta[18,26], o con una puerta de entrada como una lesión de varicela[27]. El 50-100% de las ratas tanto salvajes como de laboratorio hospedan *S. moniliformis* en su flora bucofaríngea[18,28-30], y pueden presentar otitis media[31]. Aunque los ratones de laboratorio sanos en general no están colonizados por estreptobacilos, sí comparten con las ratas la predisposición a las infecciones epizoóticas caracterizadas por poliartritis, septicemia, neumonía, otitis media e índices elevados de abortos[2,29,32-34]. También se ha publicado que *S. moniliformis* causa pleuritis en koalas[35], abscesos cervicales y neumonías en cobayas[36] y artritis en pavos y en un mono, así como endocarditis en un macaco[37].

Desde el punto de vista fisiopatológico, es probable que la enfermedad clínica sea la consecuencia de un fracaso de las defensas cutáneas locales y de la diseminación bacteriana. Las pocas publicaciones disponibles acerca de la anatomía patológica de la enfermedad describen la aparición de vasculitis linfocítica[38,39] y trombos intravasculares[40].

La ingestión oral de microorganismos causó varias epidemias de fiebre de Haverhill (eritema artrítico epidémico), una enfermedad que tiene semejanzas clínicas con la fiebre por mordedura de rata. Entre las posibles fuentes de tales brotes figuran alimentos como el pavo, o la leche o el agua contaminada con excrementos de rata[5,6,8,18,41-43]. Es probable que, una vez que se han ingerido, los microorganismos de *S. moniliformis* accedan a la circulación periférica a través de la mucosa digestiva.

Manifestaciones clínicas

Tras la mordedura de una rata existe un breve período de incubación, por lo general de una duración inferior a 10 días (intervalo, 1-22 días). Un inicio brusco de fiebre, escalofríos, cefalea, vómitos y artromialgias migratorias intensas marca el comienzo de la enfermedad clínica; para entonces, la herida normalmente ya ha cicatrizado. De hecho, el diagnóstico no suele ser evidente al principio, a causa del desconocimiento por parte del paciente de una mordedura que probablemente se produjo mientras dormía. La linfadenopatía regional es mínima o ausente, en contraste con lo que ocurre en la infección por *S. minus*. La cifra de leucocitos periféricos puede llegar hasta 30.000/mm³, con desviación izquierda. Hasta el 25% de los pacientes presenta pruebas serológicas falsamente positivas de sífilis.

En un plazo de 2-4 días tras el inicio de la fiebre, aparece una erupción maculopapular no pruriginosa, mobiliforme, petequial, vesicular[42] o pustulosa[38,44] en las palmas de las manos, las plantas de los pies y las extremidades. Las lesiones cutáneas se pueden tornar purpúricas[40] o confluentes y, en último término, descamarse[17]. Alrededor del 50% de los pacientes presenta una poliartritis asimétrica

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 231-1 Comparación de dos tipos diferentes de fiebre por mordedura de rata

Parámetro	Microorganismo	
	Streptobacillus moniliformis	*Spirillum minus*
Microorganismo	Bacilo gramnegativo	Bacilo espirilado gramnegativo
Distribución geográfica	Norteamérica, Europa	Asia
Modo de transmisión	Mordedura de rata, ingestión	Mordedura de rata
Síndrome clínico		
• Ulceración de la mordedura inicial	No	Sí
• Artritis	Sí	No
• Linfadenopatía regional	No	Sí
• Exantema	Sí	Sí
• Fiebre recidivante	Sí	Sí
Diagnóstico	Cultivo, PCR	Visualización directa, xenodiagnóstico
Tratamiento	Penicilina G	Penicilina G

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

o una auténtica artritis séptica[45,46] que aparece junto con la erupción o algunos días más tarde[19,47-52]. La parte afectada con más frecuencia son las rodillas, seguidas por los tobillos, los codos, las muñecas, los hombros y las caderas[41,50,51]. En general, la fiebre remite de forma espontánea tras 3-5 días sin un tratamiento antibiótico específico y el resto de los síntomas se resuelven de forma gradual durante 2 semanas. Sin embargo, en ocasiones la fiebre puede recidivar siguiendo un patrón irregular durante semanas o meses[10], lo que produce un cuadro clínico de fiebre de origen desconocido, o la artritis puede persistir durante incluso 2 años. La fiebre de Haverhill difiere en el aspecto clínico de la fiebre por mordedura de rata contraída por vía percutánea sobre todo en la mayor intensidad de los vómitos y en la incidencia elevada de faringitis[8,17].

Entre las complicaciones descritas de la infección por *S. moniliformis* figuran endocarditis[18,41,49,53-57], miocarditis[18,28], pericarditis[2,53], sepsis[58], meningitis[56], neumonía[18,56], amnionitis[59] y anemia[2,28]. Se han observado abscesos en casi todos los órganos, como el cerebro[60], hígado, bazo, riñón, piel[7,61] y aparato genital femenino[15]. En lactantes y niños pequeños, la diarrea y la pérdida de peso pueden ser muy marcadas[18,22,56]. La mortalidad en los casos no tratados puede llegar hasta el 13%[56] y la endocarditis en la era preantibiótica siempre era mortal. La mayoría de las infecciones intravasculares afecta a válvulas ya dañadas por valvulitis reumática o calcificación[41]. Recientemente se ha descrito un caso de endocarditis sobre válvula protésica[62].

Diagnóstico

En un paciente con fiebre y una exposición reciente a ratas, el diagnóstico se puede limitar habitualmente a la fiebre por mordedura de rata o la leptospirosis. Sin embargo, el médico que atiende al trabajador de un laboratorio puede caer en la trampa de atribuir una enfermedad febril aparentemente benigna a una infección viral. Además, sin antecedentes positivos de exposición, el diagnóstico adecuado puede ser todavía más esquivo y se plantean diagnósticos como meningococemia, fiebre entérica, reacción a fármacos y exantema viral. Cuando la erupción afecta a las palmas de las manos y las plantas de los pies, la fiebre por mordedura de rata puede ser similar a la producida por la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas[63] o la sífilis secundaria. La presencia de poliartritis oligoarticular o migratoria aumenta las sospechas acerca de una infección gonocócica diseminada, enfermedad de Lyme, brucelosis, artritis séptica, endocarditis infecciosa, artritis reumatoide y fiebre reumática aguda.

La visualización directa de bacilos pleomorfos en extensiones/frotis de sangre, líquido articular y pus con tinción de Giemsa, Wayson o Gram puede proporcionar una pista precoz acerca del diagnóstico. Sin embargo, el diagnóstico de laboratorio reside en último término en el cultivo de *S. moniliformis* en un medio enriquecido[64]. Se ha desarrollado un análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas para la detección de anticuerpos específicos contra *S. moniliformis*[65]. Más recientemente, se han usado técnicas de PCR que amplifican el ARN ribosómico 16S bacteriano para detectar la infección por *S. moniliformis* en roedores[66] y seres humanos[42,67].

Tratamiento y prevención

Ambos agentes etiológicos de la fiebre por mordedura de rata, *S. moniliformis* y *S. minus,* son sensibles a penicilina. Antiguamente, se administraba penicilina G procaína en dosis de 600.000 unidades por vía intramuscular cada 12 horas durante 10-14 días[2,17,47]. En la actualidad, parece más adecuado administrar penicilina G por vía intravenosa. La reacción de Jarisch-Herxheimer puede complicar el tratamiento inicial de las infecciones por *S. minus*. En pacientes alérgicos a penicilina, se prefiere administrar tetraciclina oral, 500 mg cada 6 horas[2,12]. Se puede administrar estreptomicina, 7,5 mg/kg por vía intramuscular cada 12 horas, aunque su potencial de ototoxicidad la hace menos deseable. La poca experiencia disponible indica que la eritromicina[68], el cloranfenicol[8,63], la clindamicina[18,28] o la ceftriaxona[40,44,52] también podrían ser eficaces.

La mayoría de los pacientes responden rápido al tratamiento. En los individuos que parecen encontrarse bien después de 5-7 días de medicación parenteral, el tratamiento se puede completar con una semana más de penicilina V oral o de ampicilina, 500 mg cada 6 horas. Los pacientes con enfermedad leve pueden tratarse por vía oral todo el tiempo.

La endocarditis es tan infrecuente que el tratamiento óptimo es incierto. Es probable que un ciclo de 4 semanas de penicilina intravenosa, con o sin estreptomicina, sea adecuado[57]. Se ha recomendado la administración de una dosis diaria total de 20 millones de unidades en los pacientes con cepas resistentes a 0,1 µg/ml[54].

Después de la mordedura de un roedor, la herida debe limpiarse de un modo exhaustivo y se debe administrar profilaxis del tétanos si está justificada por los antecedentes de vacunación del paciente. Parece razonable administrar un ciclo de 3 días de penicilina oral (2 g/día), aunque se desconoce la eficacia profiláctica de la penicilina en este contexto; se deberá advertir al paciente de que debe comunicar cualquier síntoma posterior que experimente. Las medidas para limitar la incidencia de la fiebre por mordedura de rata comprenden la erradicación de las ratas en zonas urbanas, la evitación de la leche no pasteurizada y de agua potencialmente contaminada y el uso de guantes por parte de los trabajadores de laboratorios a la hora de manipular roedores.

Spirillum minus

Spirillum minus provoca una proporción significativa de los casos de fiebre por mordedura de rata en Asia, pero pocas veces causa infección en EE.UU.[69,70]. En Japón, la infección se denomina *sodoku* (de *so,* rata, y *doku*, veneno).

El microorganismo causal fue descubierto por Carter en el siglo XIX[71]. En los primeros años del siglo XX, se demostró que las muestras de pacientes con *sodoku* contenían espiroquetas capaces de infectar a cobayas. Esas bacterias se denominaron en un principio *Spirocheta morsus muris* o *Sporozoa muris*[72]. El microorganismo se renombró como *Spirillum minus* en 1924[73].

BACTERIOLOGÍA

Spirillum minus es un bacilo muy espirilado gramnegativo, corto y grueso que mide 0,2-0,5 µm por 3-5 µm[74,75]. La bacteria tiene de dos a seis giros espirales regulares[75]. Los flagelos politricos terminales le confieren una motilidad a modo de dardo, que puede demostrarse mediante su observación en campo oscuro. Los flagelos pueden teñirse con métodos de impregnación argéntica (p. ej., Fontana-Tribondeau). A pesar de las publicaciones que indican lo contrario, *Spirillum minus* no se ha cultivado en medios artificiales y su nombre deriva tan sólo de su aspecto. Puede ser un *Campylobacter* que cause enfermedad

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sistémica, como *Campylobacter fetus,* pero, a diferencia de éste, tiene unos requisitos de crecimiento muy exigentes. No se han descrito intentos de realizar un análisis de secuencia del microorganismo en líquidos corporales.

EPIDEMIOLOGÍA, PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La epidemiología de las infecciones por *S. minus* es similar a la de la fiebre por mordedura de rata estreptobacilar, a excepción de que no se ha demostrado que la ingesta oral provoque enfermedad espirilar. Se ha producido un caso en un viajero que volvía de Vietnam a Italia[76]. La principal vía de transmisión es la mordedura de rata. Alrededor del 25% de las ratas analizadas fueron positivas para *S. minus* en las secreciones conjuntivas y nasofaríngeas, las lesiones pulmonares y la sangre[74]. No se ha documentado la transmisión entre seres humanos.

Se ha propuesto la teoría de que las recidivas de la fiebre por mordedura de rata espirilar se deben a la diseminación de la bacteria a la sangre y a focos distantes durante la reactivación periódica de la mordedura primaria. Los registros de autopsias disponibles muestran la presencia de inflamación granulomatosa en el sitio de inoculación inicial, con necrosis epitelial e infiltración mononuclear de la dermis. Los ganglios linfáticos regionales aparecen hiperplásicos. Las muestras de tejidos profundos de áreas distantes de exantema cutáneo contienen vasos sanguíneos dilatados e infiltrados de células redondas. Puede haber lesiones hemorrágicas en el hígado, el bazo, los túbulos renales, el miocardio y las meninges, con áreas de necrosis en el hígado y el riñón.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mordedura inicial cicatriza pronto, pero se vuelve dolorosa, tumefacta y violácea alrededor de 1-4 semanas después; se asocia con linfangitis y linfadenitis regionales. Esta lesión inflamatoria local progresa a una enfermedad sistémica caracterizada por fiebre, escalofríos, cefalea y malestar general. A diferencia de la fiebre por mordedura de rata estreptobacilar, la artritis y las mialgias son infrecuentes en la infección por *Spirillum minus.* A continuación, la mordedura suele progresar a una ulceración similar a un chancro e induración, con formación de escara. Durante la primera semana de fiebre, aparece un exantema macular violáceo o pardo-rojizo parcheado en las extremidades, la cara, el cuero cabelludo y el tronco. Después desaparee durante los intervalos afebriles posteriores. En ocasiones, el exantema puede ser urticarial[75]. Se puede observar una leucocitosis con recuentos de linfocitos en sangre periférica en el rango de 10.000-20.000/mm^3, y hasta el 50% de los pacientes tienen serologías falsas positivas de sífilis.

Si no se aplica un tratamiento antibiótico específico, los episodios febriles de 3-4 días de duración recidivan a intervalos regulares de 3-9 días. La curación espontánea suele producirse en 1-2 meses, pero, en casos determinados, dichos episodios pueden recidivar durante años[75].

La complicación más grave de la fiebre por mordedura de rata espirilar no tratada es la endocarditis. La mayoría de estas infecciones intravasculares infrecuentes se han observado en pacientes con valvulopatía previa, pero se ha publicado un caso que se produjo en una válvula aórtica sana[77]. En el espectro de las complicaciones descritas también se encuentran casos de miocarditis, derrames pleurales, hepatitis, esplenomegalia, meningitis, epididimitis, conjuntivitis y anemia[75,78]. La mortalidad global de las infecciones no tratadas por *S. minus* en la era preantibiótica era del 6-10%.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico depende del antecedente de la mordedura de rata y de la demostración de los microorganismos en el estudio de la sangre, el exudado o el tejido ganglionar linfático con la tinción de Giemsa o de Wright o mediante microscopia de campo oscuro. Se han recuperado bacterias de ratones o cobayas 1-3 semanas después de la inoculación intraperitoneal[75,79], con la precaución de analizar previamente a los animales para descartar la presencia previa de una infección por espiroquetas. No se dispone de pruebas serológicas ni de análisis de PCR específicos para la infección por *S. minus*. El tratamiento es el mismo que el de la infección por *S. moniliformis*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson LC, Leary SL, Manning PJ. Rat-bite fever in animal research laboratory personnel. *Lab Anim Sci* 1983;**33**:292-4.
2. Roughgarden JW. Antimicrobial therapy of rat-bite fever. *Arch Intern Med* 1965;**116**:39-54.
3. Wilcox W. Violent symptoms from bite of rat. *Am J Med Sci* 1839;**26**:245.
4. Blake FC. Etiology of rat-bite fever. *J Exp Med* 1916;**23**:39.
5. Levaditi C, Nicolau S, Poincloux P. Sur le rôle étiologique de *Streptobacillus moniliformis* (nov spec) dans 1'erythème polymorphe aigu septicemique. *C R Acad Sci* 1925;**180**:1188.
6. Parker Jr F, Hudson NP. The etiology of Haverhill fever (erythema arthriticum epidemicum). *Am J Pathol* 1926;**2**:357-79.
7. Torres A, Cuende E, De Pablos M, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema associated with subcutaneous *Streptobacillus moniliformis* abscess. *J Rheumatol* 2001;**28**:1696-8.
8. Shanson DC, Pratt J, Greene P. Comparison of media with and without "panmede" for the isolation of *Streptobacillus moniliformis* from blood cultures and observations on the inhibitory effect of sodium polyanethol sulphonate. *J Med Microbiol* 1985;**19**:181-6.
9. Lambe Jr DW, McPhedran AM, Mertz JA, et al. *Streptobacillus moniliformis* isolated from a case of Haverhill fever: Biochemical characterization and inhibitory effect of sodium polyanethol sulfonate. *Am J Clin Pathol* 1973;**60**:854-60.
10. Dolman CE, Kerr De, Chang H, et al. Two cases of rat-bite fever due to *Streptobacillus moniliformis. Can J Public Health* 1951;**42**: 228-41.
11. Knipp LH, Sokatch JR. The chemical composition of the cell envelope of *Streptobacillus moniliformis. Can J Microbiol* 1969;**15**:665-9.
12. Edwards R, Finch RG. Characterisation and antibiotic susceptibilities of *Streptobacillus moniliformis. J Med Microbiol* 1986;**21**:39-42.
13. Rowbotham TJ. Rapid identification of *Streptobacillus moniliformis. Lancet* 1983;**2**:567.
14. Rygg M, Brunn CF. Rat bite fever *(Streptobacillus moniliformis)* with septicemia in a child. *Scand J Infect Dis* 1992;**24**:535-40.
15. Pins MR, Holden JM, Yang JM, et al. Isolation of presumptive *Streptobacillus moniliformis* from abscesses associated with the female genital tract. *Clin Inf Dis* 1996;**22**:471-6.
16. Costas M, Owen RJ. Numerical analysis of electrophoretic protein patterns of *Streptobacillus moniliformis* strains from human, murine, and avian infections. *J Med Microbiol* 1987;**23**:303-11.
17. Taber LH, Feigin RD. Spirochetal infections. *Pediatr Clin North Am* 1979;**26**:410-1.
18. McHugh TP, Bartlett RL, Raymond JI. Rat bite fever: Report of a fatal case. *Ann Emerg Med* 1985;**14**:1116-8.
19. Anderson D, Marrie TJ. Septic arthritis due to *Streptobacillus moniliformis. Arthritis Rheum* 1987;**30**:229-30.
20. Cole JS, Stoll RW, Bulger RJ. Rat-bite fever: Report of three cases. *Ann Intern Med* 1969;**71**:979-81.
21. Collins CH. *Laboratory-Acquired Infections: History, Incidence, Causes, and Prevention.* London: Butterworths; 1983. p. 7-13.
22. Raffin BJ, Freemark M. Streptobacillary rat-bite fever: A pediatric problem. *Pediatrics* 1979;**64**:214-7.
23. Wullenweber M. *Streptobacillus moniliformis*—a zoonotic pathogen. *Lab Anim* 1995;**29**:1-15.
24. Peel MM. Dog-associated bacterial infections in humans: Isolates submitted to an Australian reference laboratory, 1981-1992. *Pathology* 1993;**25**:379-84.
25. Wilkins EGL, Millar JGB, Cockcroft PM, et al. Rat-bite fever in a gerbil breeder. *J Infect* 1988;**16**:177-80.
26. Fordham JN, McKay-Ferguson E, Davies A, et al. Rat bite fever without the bite. *Ann Rheum Dis* 1992;**51**:411-2.
27. Prager L, Frenck Jr RW. *Streptobacillus moniliformis* infection in a child with chickenpox. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**: 417-8.
28. Taylor AF, Stephenson TG, Giese HA, et al. Rat-bite fever in a college student—California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984;**33**:318-20.
29. Strangeways WI. Rats as carriers of *Streptobacillus moniliformis. J Pathol* 1933;**37**:45-51.
30. Koopman JP, van den Brink ME, Vennix PPCA, et al. Isolation of *Streptobacillus moniliformis* from the middle ear of rats. *Lab Anim* 1991;**25**:35-9.
31. Wullenweber M, Jonas C, Kunstyr I. *Streptobacillus moniliformis* isolated from otitis media of conventionally kept laboratory rats. *J Exp Anim Sci* 1992;**35**:49-57.
32. Wullenweber M, Kaspareit-Rittinghausen J, Faroug M. *Streptobacillus moniliformis* epizootic in barrier-maintained C57BL/6J mice and susceptibility to infection of different strains of mice. *Lab Anim Sci* 1990;**40**:608-12.
33. Glastonbury JR, Morton JG, Matthews LM. *Streptobacillus moniliformis* infection in Swiss white mice. *J Vet Diagn Invest* 1996;**8**:202-9.
34. Taylor JD, Stephens CP, Duncan RG, et al. Polyarthritis in wild mice *(Mus musculus)* caused by *Streptobacillus moniliformis. Aust Vet J* 1994;**71**:143-5.
35. Russell EG, Straube EF. Streptobacillary pleuritis in a koala. *J Wild Dis* 1979;**15**:391-4.
36. Kirchner BK, Lake SG, Wightman SR. Isolation of *Streptobacillus moniliformis* from a guinea pig with granulomatous pneumonia. *Lab Anim Sci* 1992;**42**:519-21.
37. Valverde CR, Lowenstine LJ, Young CE, et al. Spontaneous rat bite fever in non-human primates: a review of two cases. *J Med Primatol* 2002;**31**:345-9.
38. Tandon R, Lee M, Curran E, et al. A 26-year-old woman with a rash on her extremities. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:1585-6.
39. Albedwawi S, LeBlanc C, Show A, et al. A teenager with fever, rash and arthritis. *CMAJ* 2006;**175**:354.
40. Ojukwu IC, Christy C. Rat-bite fever in children: Case report and review. *Scand J Infect Dis* 2002;**34**:474-7.
41. McEvoy MB, Noah ND, Pilsworth R. Outbreak of fever caused by *Streptobacillus moniliformis. Lancet* 1987;**2**:1361-3.
42. Berger C, Altwegg M, Meyer A, et al. Broad-range polymerase chain reaction for diagnosis of rat-bite fever caused by *Streptobacillus moniliformis. Pediatr Infect Dis J* 2001;**20**:1181-2.
43. Place EH, Sutton LE. Infection with *Streptobacillus moniliformis. Arch Intern Med* 1934;**5**:659.
44. Cunningham BB, Paller AS, Katz BZ. Rat bite fever in a pet lover. *J Am Acad Dermatol* 1998;**38**:330-2.
45. Dendle C, Wolley IJ, Korman TM. Rat-bite fever septic arthritis: Illustrative case and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;**25**:791-7.
46. Thong Y-H, Barkham TMS. Suppurative polyarthritis following a rat bite. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:805-6.
47. Mandel DR. Streptobacillary fever: An unusual cause of infectious arthritis. *Clev Clin Q* 1985;**52**:203-5.
48. Rumley RL, Patrone NA, White L. Rat-bite fever as a cause of septic arthritis: A diagnostic dilemma. *Ann Rheum Dis* 1987;**46**:793-5.
49. Rupp ME. *Streptobacillus moniliformis* endocarditis: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:769-72.
50. Azimi P. Pets can be dangerous. *Pediatr Infect Dis J* 1990;**9**:670.
51. Holroyd KJ, Reiner AP, Dick JD. *Streptobacillus moniliformis* polyarthritis mimicking rheumatoid arthritis: An urban case of rat bite fever. *Am J Med* 1988;**85**:711-4.
52. Hockman DE, Pence CD, Whittler RR, et al. Septic arthritis of the hip secondary to rat bite fever. *Clin Orthop* 2000;**380**: 173-6.
53. Carbeck RB, Murphy JF, Britt EM. Streptobacillary rat-bite fever with massive pericardial effusion. *JAMA* 1967;**201**: 703-704.

54. McCormack RC, Kaye D, Hook EW. Endocarditis due to *Streptobacillus moniliformis:* A report of two cases and review of the literature. *JAMA* 1967;**200**:77-9.
55. Simon MW, Wilson D. *Streptobacillus moniliformis* endocarditis: A case report. *Clin Pediatr* 1986;**25**:110-1.
56. Sens MA, Brown EW, Wilson LR, et al. Fatal *Streptobacillus moniliformis* infection in a two month old infant. *Am J Clin Pathol* 1989;**91**:612-6.
57. Kondruweit M, Weyand M, Mahmoud FO, et al. Fulminant endocarditis caused by *Streptobacillus moniliformis* in a young man. *J Thor Cardiovasc Surg* 2007;**134**:1579-80.
58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal rat-bite fever—Florida and Washington, 2003. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2005;**53**:1198-202.
59. Faro S, Walker C, Pierson RL. Amnionitis with intact amniotic membranes involving *Streptobacillus moniliformis*. *Obstet Gynecol* 1980;**55S**:9S-11S.
60. Dijkmans BAC, Thomeer RTWM, Vielvoye GJ, et al. Brain abscess due to *Streptobacillus moniliformis* and *Actinobacterium meyerii*. *Infection* 1984;**12**:34-6.
61. Vasseur E, Joly P, Nouvellon M, et al. Cutaneous abscess: A rare complication of *Streptobacillus moniliformis* infection. *Br J Dermatol* 1993;**129**:95-6.
62. Chen P-L, Lee N-Y, Yan J-J, et al. Prosthetic valve endocarditis caused by *Streptobacillus moniliformis*: A case of rat bite fever. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3125-6.
63. Portnoy BL, Satterwhite TK, Dyckman JD. Rat bite fever misdiagnosed as Rocky Mountain spotted fever. *South Med J* 1979;**72**:607-9.
64. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rat-bite fever—New Mexico, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;**47**:89-91.
65. Boot R, Bakker RH, Thuis H, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for monitoring rodent colonies for *Streptobacillus moniliformis* antibodies. *Lab Anim* 1993;**27**:350-7.
66. Boot R, Oosterhuis A, Thuis HCW. PCR for the detection of *Streptobacillus moniliformis*. *Lab Anim* 2002;**36**:200-8.
67. Wallet F, Savage C, Loiez C, et al. Molecular diagnosis of arthritis due to *Streptobacillus moniliformis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;**47**:623-4.
68. Konstantopoulos K, Skarpas P, Hitjazis F, et al. Rat-bite fever in a Greek child. *Scand J Infect Dis* 1992;**24**:531-3.
69. Anderson LC, Leary SL, Manning PJ. Ratbite fever in animal research laboratory personnel. *Lab Anim Sci* 1983;**33**:292-4.
70. Cole JS, Stoll RW, Bulger RJ. Ratbite fever: Report of three cases. *Ann Intern Med* 1969;**71**:979-81.
71. Hiatt JR, Hiatt N. The forgotten first career of Doctor Henry Van Dyke Carter. *J Am Coll Surg* 1995;**181**:464-86.
72. Roughgarden JW. Antimicrobial therapy of ratbite fever. *Arch Intern Med* 1965;**116**:39-54.
73. Robertson A. Causal organism of ratbite fever in man. *Ann Trop Med* 1924;**18**:157.
74. McHugh TP, Bartlett RL, Raymond JI. Rat bite fever: Report of a fatal case. *Ann Emerg Med* 1985;**14**:1116-8.
75. Taber LH, Feigin RD. Spirochetal infections. *Pediatr Clin North Am* 1979;**26**:410-1.
76. Signorini L, Colombini P, Cristini F, et al. Inappropriate footwear and rat-bite fever in an international traveler. *J Travel Med* 2002;**9**(5), 275.
77. McIntosh CS, Vickers PJ, Isaacs AJ. Spirillum endocarditis. *Postgrad Med J* 1975;**51**:645-8.
78. Raffin BJ, Freemark M. Streptobacillary ratbite fever: A pediatric problem. *Pediatrics* 1979;**64**:214-7.
79. Dow GR, Rankin RJ, Saunders BW. Ratbite fever. *N Z Med J* 1992;**105**:133.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

232 Legionella

PAUL H. EDELSTEIN | NICHOLAS P. CIANCIOTTO

Historia

La legionelosis es una enfermedad neumónica aguda causada por un bacilo gramnegativo del género *Legionella*, el más habitual de los cuales es *Legionella pneumophila*. La fiebre de Pontiac es una enfermedad sistémica no neumónica y febril estrechamente relacionada (o causada) con las especies de *Legionella*. Legionelosis es el término que engloba todas las enfermedades causadas o presuntamente causadas por las bacterias *Legionella,* como la propia legionelosis pulmonar, infecciones focales no pulmonares y la fiebre de Pontiac.

La legionelosis fue descrita por primera vez en 1976, cuando causó una epidemia de neumonía en la convención de la Legión Americana en el estado de Pensilvania, que tuvo lugar en la ciudad de Filadelfia; 221 personas se vieron afectadas y 34 murieron. A pesar de una intensa investigación de laboratorio, la causa de este brote no fue identificada durante muchos meses. Esta incertidumbre provocó un temor considerable y numerosas especulaciones sobre su causa, incluida la afirmación de que la enfermedad era parte de un experimento gubernamental de guerra microbiológica. La investigación epidemiológica exhaustiva determinó que la enfermedad se transmitía predominantemente por vía aérea y se centró principalmente en el hotel del congreso, el cual cerró debido a una publicidad adversa[1,2].

La incapacidad de determinar la causa del brote confundió a los políticos y los científicos, que pensaban que no quedaban nuevas enfermedades infecciosas por descubrir. La preocupación nacional y política fue tal que se pusieron en marcha dos investigaciones del congreso independientes para analizar el brote. Unos 6 meses más tarde, dos investigadores de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades estadounidenses, Joseph McDade y Charles Shepard, anunciaron que habían descubierto el agente etiológico, un bacilo gramnegativo de crecimiento exigente en el laboratorio[3]. Debido a la histórica asociación con el congreso de la Legión Americana, esta enfermedad se llama ahora legionelosis, y los agentes etiológicos pertenecen a la familia Legionellaceae, siendo *L. pneumophila* el agente responsable de la epidemia de Filadelfia de 1976. La utilización de análisis serológicos reveló que varios brotes previos de neumonía no resueltos habían sido legionelosis, incluidas algunas epidemias investigadas en las décadas de 1950 y 1960[4,5]. La disponibilidad de pruebas diagnósticas descubrió una epidemia de legionelosis de 6 años de duración entre turistas británicos que estuvieron en un hotel de España[6]. Una epidemia no resuelta de enfermedad febril no neumónica fue también identificada como causada por la exposición al microorganismo *Legionella*: esta enfermedad se denominó fiebre de Pontiac debido al lugar donde ocurrió (Pontiac, Michigan)[7,8]. Al igual que con la legionelosis, se descubrió que habían ocurrido epidemias previas de fiebre de Pontiac ya en 1949, sin determinarse su etiología[9]. Diversas cepas bacterianas en cultivo, desde la década de 1940 hasta la de 1960, también fueron identificadas como del género *Legionella*, aunque en aquellos tiempos se pensó que eran agentes pertenecientes al género *Rickettsia*[10-15]. Por tanto, el microorganismo y la enfermedad habían sido estudiados durante varias décadas previas, pero se requirieron avances importantes en la tecnología y epidemiología para clasificar adecuadamente la enfermedad y determinar su causa.

Incluso tras la identificación de *L. pneumophila* en 1977 como el agente causal de la legionelosis, el origen de la bacteria, los factores que favorecen su multiplicación y diseminación y las estrategias para controlar las epidemias de legionelosis se mantuvieron desconocidas durante varios años. Varias epidemias de la enfermedad, especialmente de adquisición nosocomial, duraron habitualmente años, a pesar de que ya había sido identificado el agente causal de la enfermedad[16-22]. Posteriormente, se descubrió que tanto *L. pneumophila* como otras especies de *Legionella* eran bacterias de hábitat acuático con propensión a crecer en aguas templadas, especialmente en torres de refrigeración, calentadores de agua y tuberías de agua potable. Estos descubrimientos permitieron finalizar varios brotes de la enfermedad, de años de duración, y disponer de métodos para prevenirla[23]. En la actualidad, gracias a los mejores métodos diagnósticos de detección ambiental y de control, es inusual que los brotes de legionelosis duren más de una o dos semanas.

La legionelosis todavía aparece, tanto de forma esporádica como epidémica, afectando en ocasiones a cientos de personas[24,25]. La enfermedad, aunque es una causa relativamente rara de neumonía extrahospitalaria (1-5%), provoca una morbilidad y mortalidad elevadas si no se trata adecuadamente. Los conocimientos actuales sobre la enfermedad han proporcionado la posibilidad de controlar las epidemias en días, tratar con efectividad a los pacientes afectados y reducir la frecuencia de la enfermedad mediante modificaciones en el diseño y mantenimiento de los edificios.

Agentes etiológicos

Las diferentes especies de *Legionella* son bacilos gramnegativos con necesidades de crecimiento exigentes. Las proteínas se utilizan como fuente de energía más que los hidratos de carbono. Son aerobios obligados y crecen en un intervalo de temperaturas de 20-42 °C. El microorganismo *Legionella* pertenece al orden taxonómico Legionellae, que incluye las familias Coxiellaceae y Legionellaceae[26]. *Coxiella burnetii,* un parásito intracelular obligado y agente causal de la fiebre Q, es uno de los más próximos a los componentes de Legionellaceae. Se han propuesto 3 géneros diferentes de Legionellaceae: *Legionella, Fluoribacter* y *Tatlockia;* sin embargo, los 2 últimos nombres genéricos nunca se han utilizado o aceptado ampliamente y se emplea el género *Legionella* para describir de forma universal todas las especies. Todas las especies con relevancia clínica de *Legionella*, excepto una, precisan L-cisteína para su crecimiento, y este aminoácido es fundamental para obtener el crecimiento inicial de todas las especies de *Legionella* descritas procedentes de fuentes clínicas o ambientales. También precisan hierro soluble para un crecimiento óptimo y el aislamiento inicial de la bacteria de muestras clínicas o ambientales. El medio de cultivo preferido para el aislamiento clínico del microorganismo contiene hierro, L-cisteína, α-cetoglutarato y agar con carbón vegetal y extracto de levaduras tamponado con un amortiguador orgánico (agar BCYEα). Las especies con relevancia clínica de *Legionella* crecen mejor a 35 °C en una atmósfera humidificada en el medio de agar BCYEα, generalmente tras 2-5 días desde la inoculación de las placas. De forma excepcional, se precisan hasta 14 días para lograr el aislamiento de especies infrecuentes de *Legionella.*

Se han descrito más de 50 especies diferentes de *Legionella,* 20 de las cuales pueden producir enfermedad en seres humanos[26,27]. *L. pneumophila* contiene al menos 16 serogrupos distintos; otras 7 especies contienen dos serogrupos diferentes y las restantes especies contienen un único serogrupo cada una[28]. *L. pneumophila* serogrupo 1 produjo la epidemia de Filadelfia en 1976 y es la causante del 70-90% de todos los casos de legionelosis en los que se ha producido aislamiento microbiológico[29,30]. *L. pneumophila* serogrupo 1 puede a su vez subdividirse en múltiples subtipos con diversos métodos serológicos, fenotípicos y genéticos. Un subtipo particular de *L. pneumophila* serogrupo 1 causa entre el 67% y el 90% de los casos de legionelosis producidos por esta bacteria y el 85% de los casos se deben a *L. pneumophila* serogrupo 1. Este subtipo se distingue por su reactividad con un anticuerpo monoclonal concreto y se denomina de diversas formas como subtipo Pontiac, tipo monoclonal de Joly 2 (MAc2) o subtipo monoclonal de Dresden tipo 3/1 (MAc3/1)[31]. La predominancia del subtipo Pontiac tiene implicaciones diagnósticas (v. más adelante).

La mayoría de los laboratorios de microbiología clínica deberían ser capaces de identificar la bacteria *Legionella* hasta el nivel de género mediante la detección de la morfología típica de las colonias y el

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

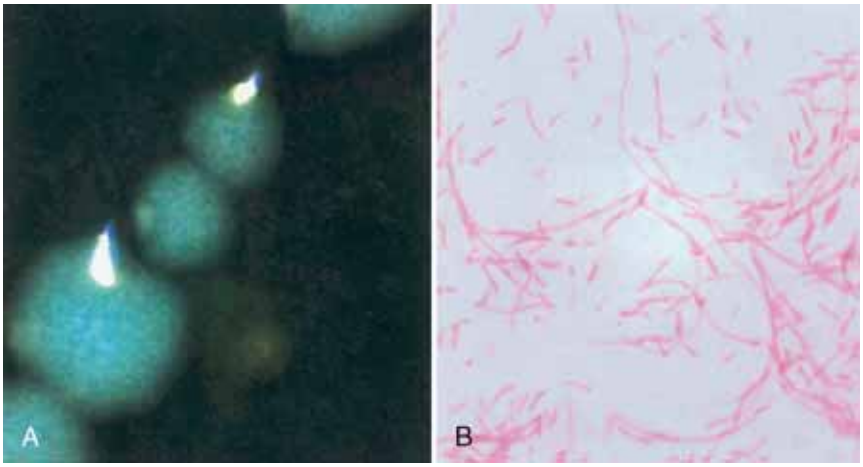


Figura 232-1 Cultivos de *Legionella pneumophila*. **A,** Colonia típica de aspecto opalino de *L. pneumophila* en agar BCYEα. **B,** Tinción de Gram de *L. pneumophila* tomada de una placa de cultivo. Debe utilizarse fucsina básica como contraste, ya que la safranina tiñe muy poco el microorganismo. (**A,** 10×; **B,** 1.000× de aumento.)

aspecto con la tinción de Gram, mediante la determinación de la dependencia de L-cisteína para su crecimiento y tras la exclusión de otras etimologías similares con técnicas microbiológicas estándar (fig. 232-1). La identificación de *L. pneumophila* y *L. pneumophila* serogrupo 1, la cepa clínica más frecuente, puede efectuarse en laboratorios clínicos de microbiología sofisticados utilizando pruebas serológicas relativamente simples. La identificación de otros serogrupos de *L. pneumophila* y otras especies de *Legionella* suele ser mucho más difícil y es mejor que se lleve a cabo en laboratorios especializados de referencia[32]. Ello se debe a que estas bacterias son relativamente inertes en las pruebas bioquímicas habituales y se requieren sofisticadas pruebas fenotípicas, serológicas y moleculares para su identificación correcta. La mayoría de los laboratorios de referencia emplean la secuenciación del ADN bacteriano para la identificación definitiva.

Ecología del microorganismo

Las bacterias *Legionella* se encuentran en el medio acuático en una gran variedad de hábitats diferentes (lagos, aguas corrientes e incluso en las costas oceánicas), a temperaturas que varían entre 5 °C y más de 50 °C[33]. Las aguas templadas (25-40 °C) posibilitan la mayor concentración de este microorganismo y son precisamente las aguas templadas el principal reservorio bacteriano que origina la legionelosis. Las amebas de vida libre (*Naegleria, Acanthamoeba, Hartmannella* y otras) que viven en las mismas aguas permiten el crecimiento intracelular y la supervivencia de *Legionella.*

La interacción entre las amebas y *Legionella* se ha estudiado más profundamente con *L. pneumophila*, que es un patógeno intracelular facultativo de diferentes amebas[34,35]. El microorganismo se multiplica muchos miles de veces en el interior de las amebas (fig. 232-2). Cuando tienen que afrontar factores ambientales adversos, tales como cambios de pH, ausencia de nutrientes o modificaciones térmicas, las amebas que contienen *Legionella* en su interior se enquistan, lo que garantiza la supervivencia de ambos microorganismos hasta que unas condiciones más favorables permitan la reversión de la forma quística. Tanto en aguas naturales como artificiales, las amebas que contienen *Legionella* se encuentran en simbiosis con otros muchos microorganismos que sobreviven en una biopelícula.

Además de ser capaz de sobrevivir en el interior de las amebas, las bacterias *Legionella* de vida libre pueden adoptar un estado de necesidades metabólicas reducidas, denominado *viable pero no cultivable*, que dificulta la recuperación de la bacteria del ambiente y probablemente la hace más resistente a los biocidas[36]. *Legionella*, las amebas y otros microorganismos escapan constantemente de la biopelícula (fase sésil) debido a flujos de agua y de presión y pasan a fases de movimiento libre (fase planctónica) y posteriormente retornan a la fase sésil. Los cambios ambientales que alteran la biopelícula pueden provocar una liberación brusca y masiva de microorganismos del género *Legionella* en las aguas del entorno. Si el agua es entonces aerosolizada o aspirada, se puede producir enfermedad en el huésped susceptible. Casi todos los casos de legionelosis se producen por contaminación de aguas templadas artificiales por el microorganismo *Legionella* y pueden verse afectados calentadores, aparatos de aire acondicionado y otro tipo de torres refrigeradoras, baños templados, cañerías y sistemas de reciclado de agua. Una excepción a esto es que *L. longbeachae* parece transmitirse sobre todo por contacto con el suelo, en especial con el mantillo usado por los jardineros[37]. *Legionella* está presente en concentraciones muy bajas en el agua potable, fría y desinfectada, generalmente a concentraciones menores de un microorganismo por litro; por tanto, se deben procesar hasta 50 litros de dicho tipo de agua para detectar una única bacteria. Sin embargo, dentro de las cañerías de distribución de agua, especialmente las más viejas, con flujos reducidos o nulos de agua, puede verse aumentada su concentración mediante el crecimiento en la biopelícula. El microorganismo puede entonces incrementar su concentración en condiciones de temperaturas templadas, tal como ocurre en muchos edificios o aparatos de expulsión de calor. Las concentraciones de *Legionella* en las torres de aire acondicionado oscilan entre 10^2 y 10^8 unidades formadoras de colonias (ufc)/litro. Hasta el 80% de las torres de aire acondicionado analizadas contienen la bacteria, así como el 5-30% de los calentadores domésticos e industriales y las cañerías de agua caliente[33]. Estas aguas contaminadas, que son posteriormente aerosolizadas, actúan como un diseminador del microorganismo en el ambiente. La concentración de *Legionella* en un determinado entorno ambiental puede fluctuar espontáneamente en un amplio intervalo, debido supuestamente a factores ambientales como la temperatura, la presencia de fuerzas que destruyen la biopelícula, el tipo y concentración de otros microorganismos en la biopelícula y las concentraciones de una amplia variedad de compuestos orgánicos e inorgánicos.

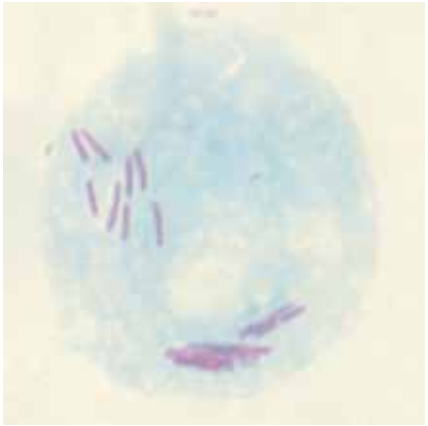


Figura 232-2 Tinción de Giménez de *L. pneumophila* en crecimiento en el interior de una ameba (1.000× de aumento). La bacteria es mucho más pequeña y uniforme en su morfología que cuando se obtiene de una placa de cultivo (v. fig. 232-1B).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Patogenia

La legionelosis se inicia tras la inhalación, y probablemente por microaspiración, de microorganismos del género *Legionella* en los pulmones. Aunque la bacteria es ubicua en el entorno ambiental, raramente causa enfermedad. Deben confluir una serie de factores simultáneamente para que surja la enfermedad. Entre ellos cabe destacar la existencia de cepas virulentas en el ambiente, una forma eficaz de diseminación de la bacteria como la aerosolización y unas condiciones ambientales adecuadas que permitan la supervivencia e inhalación de una dosis infectante del microorganismo por un huésped susceptible. Dentro de las mismas especies existen cepas con diferentes capacidades de virulencia, al menos para los cobayas, y se ha descrito que ciertas especies y serogrupos son más virulentas que otras[38-41]. Las causas que explican estas diferencias, incluso dentro de la misma especie, no se conocen con certeza, pero pueden considerarse la estabilidad del aerosol, la capacidad de crecimiento dentro de las amebas y la hidrofobia de las superficies.

La forma infecciosa de la bacteria no es bien conocida, pero en todos los casos el microorganismo se origina del agua que contiene bacterias. Una excepción a la transmisión por el agua es *L. longbeachae*, que parece transmitirse por el suelo, aunque también puede hacerlo por el agua[37]. Existen varias posibilidades para que la partícula infecciosa cause enfermedad, como los microorganismos contenidos en quistes amebianos, las partículas de biopelícula que contienen *Legionella* y otros microorganismos, así como formas planctónicas extracelulares dispersadas libremente del microorganismo. El estado fisiológico de *Legionella* capaz de causar enfermedad también es desconocido, pero puede incluir fases estacionarias o logarítmicas de crecimiento, o incluso la nueva forma esporulada de la bacteria[42]. El estado fisiológico de *Legionella* puede ser importante para su virulencia, ya que ésta se incrementa cuando el microorganismo se multiplica en el interior de las amebas, en la fase estacionaria tardía in vitro o en su forma esporulada[43-45]. Ya que la aerosolización de los microorganismos dispersados en fase logarítmica destruye la mayoría de ellos en segundos o minutos, parece razonable que la forma infecciosa del microorganismo estaría protegida por la biopelícula, en el interior de los quistes amebianos o en la forma esporulada, ya que estas situaciones protegerían a la bacteria del calor, el frío y los desinfectantes.

El inóculo bacteriano que se precisa para causar legionelosis se desconoce. En los cobayas, que son especialmente susceptibles a la neumonía experimental por *L. pneumophila,* se desarrolla una infección asintomática con inóculos de tan solo 10-100 microorganismos liberados por aerosolización, enfermedad con 1.000 bacterias y la muerte tras la infección por 10.000 bacterias. El contenido de microorganismos en un quiste amebiano o en un fragmento de biopelícula supera fácilmente las 1.000 bacterias, lo cual explicaría que la inhalación de un único quiste amebiano infectado o fragmento de biopelícula pudiera causar enfermedad. La supervivencia de *L. pneumophila* extracelular en un aerosol depende de la humedad relativa, con diferentes puntos óptimos para cada especie; todo esto explicaría que la concentración crítica de bacterias en el entorno para producir enfermedad puede variar incluso dentro de una misma cepa, dependiendo de las condiciones ambientales[46]. La evidencia epidemiológica reciente sugiere que la humedad relativa puede ser un factor clave en la transmisión de la enfermedad[25,47].

El agua contaminada con una concentración suficiente de microorganismos virulentos del género *Legionella* puede ser aerosolizada por aparatos calentadores refrigerados por agua como torres de refrigeración, baños de burbujas, duchas, humidificadores o equipos de respiración asistida. Además, la microaspiración de agua contaminada también puede provocar enfermedad. Una vez que la bacteria entra en los pulmones, los microorganismos son fagocitados por los macrófagos alveolares y quizás también interiorizados por las células epiteliales respiratorias[48]. *Legionella* produce factores de virulencia que incrementan la fagocitosis, lo que posibilita la supervivencia y el crecimiento intracelulares (v. después). Tras un crecimiento intracelular suficiente, la bacteria destruye el macrófago, escapa al espacio extracelular y entonces los microorganismos son refagocitados por otros macrófagos. La concentración bacteriana en los pulmones se incrementa considerablemente como resultado de este mecanismo de amplificación y así, por ejemplo, el número de microorganismos de *L. pneumophila* en los pulmones de los cobayas se multiplica por un millón al cabo de 3 días desde la infección inicial.

Tras esta multiplicación intracelular, los neutrófilos, nuevos macrófagos y eritrocitos infiltran los alvéolos y la consiguiente fuga capilar origina edema[49]. Las quimiocinas y citocinas liberadas por los macrófagos infectados pueden generar una respuesta inflamatoria intensa[50]. En el modelo experimental de legionelosis en el ratón A/J[51], las quimiocinas y citocinas proinflamatorias relevantes son el factor quimiotáctico de neutrófilos inducido por citocinas (KC), la proteína inflamatoria macrofágica (MIP-2), el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), la interleucina 12 (IL-12), la IL-18 y el interferón-γ (IFN-γ)[52-54]. Varios factores bacterianos conocidos y desconocidos evitan la destrucción de la bacteria por los neutrófilos o el complemento del suero. La diseminación sistémica de los microorganismos puede acompañarse de infección de los monocitos circulantes. El mecanismo que explica la toxicidad sistémica de la enfermedad no es bien conocido, pero puede deberse a la liberación de citocinas durante la infección. El control inmunológico de la infección está mediado por el sistema inmunitario celular[55]. El papel clave del TNF-α en el control de la legionelosis se ha subrayado por el mayor riesgo de sufrir enfermedad en las personas que reciben inhibidores de esta molécula[56,57].

Los receptores tipo Toll (TLR) de los macrófagos y otras células constituyen una parte crucial de la respuesta inmunitaria innata frente a la infección por *L. pneumophila*. El receptor TLR2 detecta el lipopolisacárido de *L. pneumophila* (a diferencia del TLR4, que es relevante para la detección de bacterias entéricas), TLR5 la flagelina y TLR9, ligandos desconocidos[58-60]. Los ratones carentes de TLR2, 5 o 9 tienen una enfermedad y mortalidad mayores, y los seres humanos con polimorfismo de interrupción de TLR5 son más susceptibles a la legionelosis; por motivos que no están claros, los polimorfismos TLR4 humanos son protectores[58-61]. Los sensores inmunitarios innatos intracelulares detectan la flagelina bacteriana mediante receptores similares a NOD[62], y la incapacidad de detectar la flagelina citosólica hace que una cepa de ratones tenga susceptibilidad genética a la infección por *L. pneumophila*. Otros receptores de superficie de la célula eucariótica pueden ser relevantes, como se demuestra por la asociación de la deficiencia de la lectina de unión a manosa a la susceptibilidad humana frente a la legionelosis[63].

La respuesta de linfocitos T colaboradores 1 (Th1), y sus citocinas asociadas, es fundamental para la eliminación de *Legionella*[53]. La activación del IFN-γ hace que los macrófagos impidan el crecimiento de *L. pneumophila*[64]. Este cambio de la permisividad del huésped implica, entre otras cosas, una reducción del hierro intracelular, factor que es necesario para la replicación de *L. pneumophila*[65]. Se producen anticuerpos durante la infección por *L. pneumophila*, pero la respuesta inmunitaria humoral no parece decisiva en la defensa del huésped. La capacidad de *L. pneumophila* para crecer dentro del macrófago es determinante en la patogenia[33]. De hecho, la mayoría de las legionelas visualizadas en muestras pulmonares se asocian a los macrófagos alveolares. La sensibilidad de las diferentes especies animales se correlaciona con la capacidad de *L. pneumophila* de infectar sus macrófagos, y los mutantes bacterianos con dificultad para la infección in vitro de los macrófagos tienen una virulencia reducida. Se cree que la adaptación de *L. pneumophila* a los nichos protozoarios en la naturaleza se originó con su capacidad de infectar los fagocitos de diversos mamíferos[66]. *L. pneumophila* penetra en los macrófagos por fagocitosis convencional o por enroscamiento[67-69]; estos procesos utilizan el citoesqueleto de actina de la célula huésped[70]. La opsonización con el componente C3 del complemento puede favorecer la fagocitosis[71], pero la entrada por esta vía atenúa el estallido oxidativo y por tanto puede incrementar la supervivencia bacteriana intracelular. Sin embargo, la fagocitosis independiente de la opsonina también parece ser importante[45]. Incluso en el caso de que el estallido oxidativo se active, las cepas de *L. pneumophila* pueden ser resistentes al peróxido de hidrógeno, el anión superóxido y los radicales hidroxilo. Tras la entrada, las cepas de *Legionella* residen en el interior de los fagosomas iniciales (fig. 232-3) que no se fusionan con los endosomas o lisosomas[72-74], por lo que evitan la acidificación y las enzimas degradativas. Los fagosomas se asocian precozmente a las vesículas lisas, las mitocondrias y el retículo endoplásmico rugoso[75-77]. Posteriormente, en el ciclo intracelular, el fagosoma de *L. pneumophila* se fusiona con los compartimentos ácidos lisosómicos, pero el crecimiento bacteriano

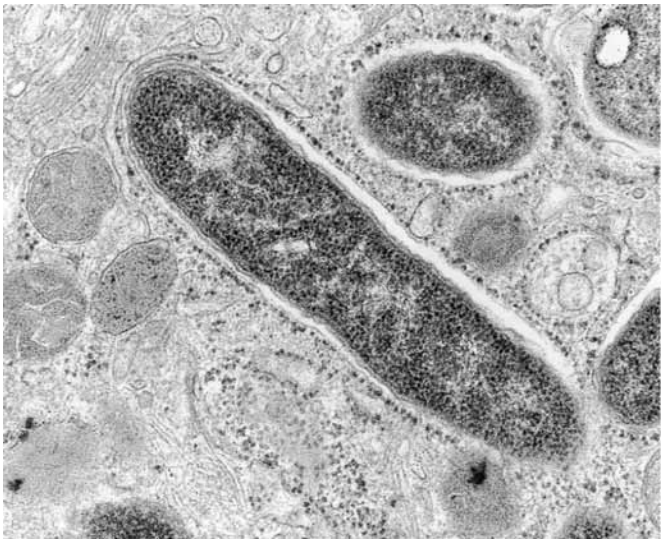


Figura 232-3 Fotografía de microscopia electrónica de *L. pneumophila* en crecimiento en el interior del fagosoma de un macrófago alveolar (10.000× de aumento). Obsérvese el característico tachonamiento ribosómico del fagosoma.

continúa[78]. Finalmente, el fagosoma de *L. pneumophila* rellena la célula huésped. Cuando se produce una depleción de nutrientes (p. ej., de aminoácidos), se cree que *L. pneumophila* es capaz de convertirse en su forma flagelada que potencia su salida y capacidad de infectar nuevas células del huésped[43,79]. La muerte macrofágica implica una inducción precoz de la apoptosis y una necrosis tardía, que parece activarse por la actividad formadora de porinas[80].

Es probable que otros procesos, además de la infección de los macrófagos, contribuyan a la enfermedad por *L. pneumophila*. La bacteria se puede replicar, o al menos puede sobrevivir temporalmente en los espacios extracelulares de los alvéolos[81]. La capacidad de las cepas de *L. pneumophila* para resistir al complemento y los péptidos catiónicos puede ser especialmente relevante para la supervivencia extracelular, sobre todo tras el inicio de la inflamación[82-84]. El examen de tejidos pulmonares infectados indica que *L. pneumophila* también puede crecer en el interior del epitelio alveolar[85]. Basándose en estudios realizados en modelos in vitro, el microorganismo crece dentro de las células alveolares de tipos I y II[86,87]. La relevancia del proceso extramacrofágico destaca también por el hecho de que pueden aislarse células mutantes que no son defectivas para la infección macrofágica, pero está alterada su virulencia en animales[88].

No se conoce con certeza la patogenia ni la etiología de la fiebre de Pontiac. Esta afección se debe a la inhalación de aerosoles ambientales patógenos procedentes de aguas que contienen microorganismos del género *Legionella,* entre otras bacterias. De los pacientes con la enfermedad, el 30-85% tiene anticuerpos séricos frente a *Legionella* en mayores concentraciones que las encontradas en la población general sana[89]. Se supone que la enfermedad se debe a la inhalación de bacterias del género *Legionella*. Sin embargo, debido a que los aerosoles contienen una gran variedad de otros microorganismos y toxinas, como endotoxinas, no está claro si la enfermedad obedece a la inhalación de endotoxinas, a la inhalación de un cierto número de microorganismos, a la inhalación de microorganismos del género *Legionella* solamente o a una combinación de todos estos factores[89]. Las infecciones por bacterias diferentes al género *Legionella* pueden generar anticuerpos frente a *Legionella*, por lo que la presencia de tales anticuerpos no prueba que la fiebre de Pontiac se deba exclusivamente a infecciones o intoxicación por *Legionella*. La «fiebre del agua del baño», un síndrome clínico que se cree debido a la inhalación de toxinas, es muy similar a la fiebre de Pontiac, lo que indica que ésta también se origina en la inhalación de endotoxinas[89]. Se han descrito varios casos de fiebre de Pontiac en personas expuestas a contaminación ambiental y que en otras originó legionelosis; si esto es realmente una fiebre de Pontiac o una legionelosis leve está abierto al debate y no ayuda a responder la cuestión de su etiopatogenia[89]. Quizá, la evidencia más sólida de que implica una infección sistémica por microorganismos del género *Legionella* como causa de la fiebre de Pontiac han sido los casos excepcionales descritos de antígeno en orina positivo o cultivos positivos de *L. pneumophila* en pacientes con fiebre de Pontiac[89]. La escasez de tales casos y la rápida recuperación sin tratamiento antibiótico son puntos en contra de la infección sistémica como la principal causa de fiebre de Pontiac.

FACTORES DE VIRULENCIA DE *LEGIONELLA PNEUMOPHILA*

Se ha descrito una gran variedad de estructuras de superficie en la patogenia de las infecciones por *L. pneumophila*. Los pili de tipo IV potencian ligeramente la adhesión de las bacterias a los macrófagos y células epiteliales[90], y los flagelos favorecen la invasión de forma independiente de la adherencia[91]. La proteína principal de la membrana externa es una porina que también funciona como un lugar de unión para los componentes del complemento y, por tanto, interviene en la opsonofagocitosis[92]. La proteína potenciadora de la infectividad macrofágica (Mip) es una peptidilprolil isomerasa de superficie, necesaria en las etapas iniciales de la infección intracelular y para una completa virulencia en ciertos animales[93-95], mientras que la proteína del choque térmico Hsp60 ha demostrado que incrementa la invasión de las células epiteliales[96]. El gen *rtxA* potencia la adherencia y la virulencia, aunque la estructura y localización de este producto proteico no están claras[97,98]. El lipopolisacárido (LPS) de *Legionella* contiene cierta actividad endotóxica y los cambios en el LPS se han correlacionado con incrementos de la resistencia al suero, crecimiento intracelular y virulencia[99]. Finalmente, el gen *rcp*, que parece codificar una enzima modificadora del lípido A, confiere resistencia a los péptidos catiónicos y favorece la infección de los macrófagos y el pulmón[83].

L. pneumophila secreta varias proteínas, enzimas degradativas y supuestas toxinas. La liberación de estas proteínas por *L. pneumophila* en el entorno extracelular o en las células del huésped depende de al menos dos sistemas de secreción proteica diferentes, denominados sistemas proteicos de secreción tipos II y IV[100-103]. La secuenciación genómica también sugiere la existencia de los sistemas de secreción tipos I y V[104]. Diversas fosfatasas ácidas, aminopeptidasas, una ARNasa, una quitinasa, metaloproteasas de cinc, mono, di y triacilglicerol lipasas, una fosfolipasa A, una lisofosfolipasa A, colesterol aciltransferasa, fosfolipasas C, una peptidilprolil isomerasa y varias proteínas nuevas son todas ellas secretadas por el sistema de secreción tipo II de *Legionella*[105-108]. Ciertas mutaciones en los genes que codifican el sistema de secreción tipo II disminuyen la infectividad de los macrófagos, protozoos y ciertos animales[107,109]. La proteasa de cinc secretada se produce durante la infección y favorece la enfermedad en el modelo de enfermedad en cobayas, así como la infección intracelular en algunas amebas[105,110]. Sorprendentemente, la quitinasa secretada de tipo II favorece la persistencia bacteriana en los pulmones de ratones infectados[106]. El sistema de secreción tipo IV de *Legionella*, denominado Dot/Icm, favorece la infección intracelular por varias vías[103]. Primero, incrementa la entrada de *L. pneumophila* en las células huésped[111,112]. Segundo, es esencial para mantener la capacidad de *Legionella* de inhibir la fusión lisosómica/fagoendolisosómica y establecer su nicho replicativo[73,113,114]. Finalmente, el sistema Dot/Icm es importante para la apoptosis y la salida de la bacteria de la célula huésped agotada[115,116]. Las mutaciones en los loci *dot/icm* provocan una pérdida de virulencia[88,117]. El sistema Dot/Icm secreta muchas proteínas y, en la mayoría de los casos, estas proteínas «efectoras» se translocan desde la vacuola que contiene a *Legionella* hasta el citoplasma de la célula huésped[103,118]. Algunas de ellas, como VipA, VipD, VipF, AnkX, LegC3, LegC7 (YflA) y LegC2 (YlfB), se han implicado en la evasión bacteriana de la fusión con el lisosoma[119-121]. Otras, como RalF, DrrA (SidM), LepB, LidA y SidJ, intervienen en el reclutamiento de vesículas derivadas del RE a la vacuola que contiene a *Legionella*[122-125]. Incluso otras, como SdhA y SidF, bloquean la muerte celular programada, por lo que permiten una replicación bacteriana prolongada[126,127]. Por último, las proteínas efectoras LepA y LepB se han implicado en la salida de las bacterias de las células huésped agotadas[128]. *L. pneumophila* expresa varias glucosiltransferasas capaces de inhibir la síntesis proteica de la célula huésped (factor de elongación 1A) y algunas de ellas también se han considerado sustratos de la secreción de tipo IV[129,130]. Aunque el sistema Dot/Icm suele considerarse esencial para la infección por *L. pneumophila*, un segundo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sistema de secreción de tipo IV, denominado Lvh, es capaz en ciertas circunstancias de proporcionar las funciones necesarias asociadas a la virulencia[131]. Curiosamente, muchas de las proteínas secretadas de tipo II y IV, así como otros mediadores de infección (p. ej., LpnE y Lpg0971), presentan una similitud de secuencia sorprendente con las proteínas eucariotas, lo que sugiere que han evolucionado para comportarse de forma análoga a las proteínas de la célula huésped[104,106,119,132-136].

Se han localizado varios factores de infecciosidad de *L. pneumophila* en el periplasma o citoplasma. Una superóxido dismutasa de cobre-cinc se localiza en el periplasma, proporcionando resistencia frente a aniones superóxido tóxicos, y se precisa una catalasa-peroxidasa KatB para producir una infección intracelular óptima[137,138]. La fosfoenolpiruvato fosfotransferasa de *Legionella* y la proteína HtrA potencian el crecimiento intracelular y la virulencia[139,140]. La adquisición de hierro por *L. pneumophila*, esencial para la replicación intra y extracelular, implica entre otras cosas la secreción de un quelante de hierro férrico (el sideróforo legiobactina), una piomelanina secretada con actividad reductasa férrica y un transportador de ion ferroso de la membrana interna (FeoB)[141-144].

Además de la identificación de proteínas similares a las de las células eucarióticas en el genoma de *L. pneumophila*, otra consecuencia de la secuenciación de los genomas bacterianos es la constatación de que hay grandes segmentos de ADN, incluidos plásmidos e islas cromosómicas, que pueden variar entre las distintas cepas de *L. pneumophila*[104,145-147]. Es posible que estas regiones variables del genoma ayuden a explicar las diferencias de virulencia que pueden existir entre las cepas.

FACTORES DE VIRULENCIA Y PATOGENIA DE OTRAS ESPECIES DE *LEGIONELLA*

Se sabe relativamente poco sobre los mecanismos de virulencia, patogenia molecular y biología celular de las infecciones causadas por especies de *Legionella* distintas a *L. pneumophila*. A excepción de *L. longbeachae*, las infecciones causadas por otras especies de *Legionella* son infrecuentes y se observan de forma casi exclusiva en pacientes con una inmunodepresión profunda. Esto implica que estas otras especies carecen de factores de virulencia esenciales que permiten una multiplicación intracelular con facilidad. Sin embargo, algunas cepas de *L. micdadei*, *L. dumoffii* y de otras especies pueden multiplicarse normalmente en macrófagos de cobayas y de otros animales; parecen multiplicarse bien en la mayoría de los tipos celulares[148-151]. A diferencia de *L. pneumophila*, los ratones de cepa no AJ no son resistentes a la infección por varias especies de *Legionella,* como *L. bozemanae*, *L. dumoffii*, *L. micdadei* y *L. longbeachae*[152]. *L. longbeachae* se encuentra en un fagosoma tachonado de ribosomas, aunque con marcadores de maduración endosómica tardía, a diferencia de *L. pneumophila*, que es capaz de bloquear la maduración endosómica en una etapa precoz[148,153,154]. Por el contrario, *L. micdadei* reside en un fagosoma liso y *L. dumoffii* crece en el citoplasma en lugar de en un fagosoma[151,153,155,156]. Las implicaciones clínicas de estas diferencias en la patogenia no están claras, aunque parece probable que estas bacterias que no se multiplican en un endosoma tardío pueden diferir en sus respuestas a la administración de antibióticos dirigidos contra ese compartimento.

Epidemiología

PERÍODO DE INCUBACIÓN Y CONTAGIOSIDAD

Se ha descrito un período de incubación de 2-10 días en la mayoría de los brotes de legionelosis, con unos valores de mediana de 4-6 días y con algunos casos extremos desde 1 hasta 28 días[1,157]. El período de incubación puede ser ligeramente más largo en algunos brotes. En la epidemia de la feria de flores de las Islas Frisias Occidentales (Holanda) en 1999, el período de incubación varió entre 2 y 19 días, con una mediana de 7 días; el 16% de los pacientes presentó un período de incubación mayor de 10 días. Se describió un período de incubación de 2 meses en un caso nosocomial[158]. El período de incubación de la fiebre de Pontiac varía generalmente entre 4 horas y 3 días, con una mediana de 2 días, aunque se han descrito períodos de incubación de hasta 9 días[7,159,160].

No se produce transmisión interpersonal en la legionelosis ni en la fiebre de Pontiac. Existen casos descritos de legionelosis adquirida tras la manipulación de tejidos pulmonares humanos infectados por *L. pneumophila*. No ocurre transmisión de la enfermedad de animales infectados experimentalmente a otros animales, ni de los animales al ser humano. Por último, no se ha descrito la transmisión de la infección al ser humano en el laboratorio a partir de cultivos bacterianos. La ausencia de contagiosidad y la aparente baja infecciosidad de los cultivos de laboratorio para el ser humano respaldan a ciertos estudios experimentales que muestran que la infecciosidad de la bacteria está incrementada por su crecimiento intraamebiano, y bajo condiciones especiales de crecimiento, y que la forma bacteriana similar a las esporas, creadas sólo en ciertas condiciones especiales, es sumamente virulenta[43-45].

PATRONES Y TASAS DE ENFERMEDAD Y MORTALIDAD

La legionelosis ocurre tanto en forma esporádica como epidémica. Entre el 65% y 75% de los casos descritos no se asocian a epidemias conocidas de la enfermedad[29,161]. Es frecuente el infradiagnóstico, ya que muchos casos esporádicos son tratados empíricamente sin realizar estudios complementarios, por la existencia de falsos negativos de ciertas pruebas diagnósticas, a causa de algunos casos diagnosticados que no se comunican y debido a que solamente ciertos sistemas pasivos de vigilancia están en funcionamiento para detectar la aparición de la enfermedad. Por tanto, sólo se comunicaron alrededor de 2.800 casos de legionelosis en 2006 (9,5/millón de habitantes) a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Esta cifra es menor a la descrita en Francia en 2007 (22,4 casos/millón de habitantes) y parecida a la de Inglaterra y Gales en 2007 (8,2/millón de habitantes, con un 37% adquiridos en el extranjero). Por otro lado, en estudios prospectivos tanto de casos esporádicos de neumonía nosocomial como de neumonía extrahospitalaria de legionelosis se ha descrito un mayor número de casos de los que cabría esperar por los datos comunicados a los CDC. Un estudio comunitario prospectivo, realizado en Ohio en población adulta con neumonía extrahospitalaria que requirió hospitalización, reveló que el 2,4% de tales pacientes tenía legionelosis y que la incidencia de la enfermedad era de alrededor de 80 casos/millón de habitantes al año[162]. Cuando estos datos fueron extrapolados a la población global de Estados Unidos, los autores estimaron que entre 8.000 y 18.000 casos de legionelosis ocurren anualmente en la población adulta que requiere hospitalización debido a neumonía. La incidencia de legionelosis causante de neumonía extrahospitalaria y que no requiere hospitalización no se conoce con certeza. Un pequeño estudio regional estadounidense estimó que la incidencia de legionelosis en pacientes extrahospitalarios tratados de neumonía oscilaba entre 40 y 280 casos/millón de habitantes al año[163]. Por tanto, se calcula que entre 18.000 y 88.000 casos de legionelosis suceden anualmente en Estados Unidos, la mayoría de los cuales no son epidémicos. Un estudio alemán reciente sobre legionelosis extrahospitalaria en el que se usaron pruebas diagnósticas sensibles observó que la tasa anual era de 180-360 casos/millón de habitantes, lo que si se extrapola a Estados Unidos, equivaldría a 56.000-112.000 casos de legionelosis anuales en dicho país[164], y significa que sólo alrededor del 2-5% de los casos de EE.UU. se notifican en la actualidad a los CDC. En algunas regiones geográficas parece que hay un mayor número de casos de legionelosis que en otras, como en la región occidental de Pensilvania y Ohio en Estados Unidos, y en Cataluña en España; el que tales resultados se deban a diferencias auténticas en la incidencia de la enfermedad o a una mejor detección de los casos es incierto. La incidencia de legionelosis en Estados Unidos y en otras zonas parece estar en aumento, según se deduce de los números de casos notificados a los organismos de salud pública; no se sabe si esto se debe al uso más generalizado de la prueba de antígeno urinario, a una mejor notificación y vigilancia o a un auténtico incremento de la enfermedad[165]. Se estima que la legionelosis es la causa de neumonía extrahospitalaria en población adulta que requiere hospitalización en el 0,5-10% de los casos, con una media de alrededor del 2%, incluso en regiones geográficas con excelentes medios diagnósticos[166-170].

Se cree que la legionelosis infantil es inhabitual, representando el 1% o menos de todas las causas de neumonía en este grupo de edad. Generalmente, se produce en forma de enfermedad nosocomial en niños inmunodeprimidos[171]. Los recién nacidos tienen un riesgo relativamente alto de padecer la enfermedad debido a la inmadurez del sistema inmunitario. Se han descrito casos de la enfermedad tanto nosocomial como adquirida en el domicilio en recién nacidos aparentemente normales desde el punto de vista inmunológico, que fueron

expuestos a aguas contaminadas por *Legionella* en incubadoras, bañeras o durante el parto.

Poco después del brote de Filadelfia, se describieron brotes de legionelosis nosocomiales en diversas ciudades, tanto en Estados Unidos como en Europa. Debido al relativo desconocimiento sobre la ecología ambiental de *L. pneumophila* o sobre los métodos diagnósticos óptimos, estos brotes se caracterizaron por una duración prolongada, a menudo de años, y se produjo un número elevado de casos con alta mortalidad. Por ejemplo, el brote de legionelosis ocurrido en el hospital Wadsworth Veterans Administration de Los Ángeles, California, produjo más de 250 casos de la enfermedad tanto en pacientes como en visitantes durante un período de 8 años[16,23,172]. Otro brote de legionelosis nosocomial, no reconocido durante un período de 17 años, se produjo en otro hospital estadounidense y afectó a un menor número de pacientes[173]. Las epidemias nosocomiales de legionelosis continúan surgiendo en todo el mundo, aunque con duraciones medidas más en semanas que en años[174,175]. La neumonía nosocomial suele afectar a un número relativamente pequeño de pacientes hospitalizados, con unas tasas de ataque inferiores al 1%[16,176]. Durante los brotes nosocomiales de legionelosis, se ha descrito que una minoría de los pacientes (5-11%) con neumonía nosocomial de todas las etiologías tiene legionelosis[16,177-179], aunque en algunos brotes explosivos que afectaron a una única sala o ala del hospital las tasas de ataque pueden ser mucho mayores.

Continúan ocurriendo epidemias de legionelosis extrahospitalaria más de 25 años después del primer brote en Filadelfia en 1976, algunas de las cuales son bastante graves en cuanto al número de pacientes afectados. Entre los brotes recientes figuran uno producido en la ciudad de Murcia (España) en 2001, que afectó a casi 700 personas, con 6 muertes; uno en Barrow-in-Furness (Inglaterra) en el año 2002, que afectó a más de 130 personas, con 6 muertes, y otro en 1999 en Bovenkarspel (Holanda), que afectó a 188 personas, con 21 muertes asociadas[180]. Es de destacar que dos de estos brotes recientes afectaron a personas que visitaban el centro de la ciudad, en vez de ser casos originados en el interior de ciertos edificios. Recientemente se ha descrito la propagación a distancia a partir de aerosoles industriales en Francia y Noruega[25,181].

La legionelosis que afecta a viajeros constituye hasta la mitad de los casos descritos en algunos países. En muchas ocasiones, se ha podido encontrar una fuente común para el brote, pero otros casos parecen ser esporádicos. Se han descubierto múltiples brotes de fuente común en viajeros mediante «el sistema de notificación cooperativo Europeo», que recoge y analiza los casos de la enfermedad en viajeros[182]. No existe un sistema de análisis y monitorización similar en viajeros en los Estados Unidos, por lo que es posible que muchas pequeñas epidemias de la enfermedad no sean detectadas en este país[183].

A pesar de la inmensa publicidad generada por las epidemias de legionelosis, los casos esporádicos de la enfermedad son cuatro veces más habituales que los implicados en brotes. Algunos casos esporádicos se deben indudablemente a brotes causados por una fuente común, que afecta solamente a unas pocas personas. Esto es especialmente cierto en viajeros que regresan a sus hogares durante el período de incubación o mientras aún están enfermos, pero todavía están suficientemente bien como para continuar el viaje. Otra evidencia de la relación con una fuente común en casos aparentemente no relacionados procede de una observación realizada en Glasgow (Escocia), que demostró que la proximidad del lugar de residencia a una torre de acondicionamiento de aire fue un factor de riesgo para contraer la legionelosis[184].

En la fiebre de Pontiac a menudo se producen brotes explosivos, con altas tasas de ataque. Se han descrito tasas de ataque de entre el 70% y el 90% en varias epidemias[7,159,185-187].

La mortalidad de la legionelosis es muy variable, con valores menores del 1% y de hasta el 80%, dependiendo de la salud de base del paciente, la prontitud a la hora de administrar tratamiento específico y si la enfermedad es esporádica, nosocomial o forma parte de un brote amplio[29,188-190]. La mortalidad más baja (alrededor del 1%) se ha descrito en los brotes más recientes de la enfermedad, mientras que la más alta se ha comunicado en la enfermedad nosocomial no tratada y en pacientes con enfermedades de base graves[191]. La mortalidad media de la enfermedad esporádica oscila entre el 10% y el 15%. La mortalidad de la enfermedad nosocomial ha descendido en más de un 50% en Estados Unidos en los últimos 20 años; se ha observado un descenso similar pero menos marcado de la mortalidad de los casos de adquisición comunitaria[29]. El descenso de la mortalidad parece deberse a un reconocimiento mejor y más rápido de la enfermedad, especialmente mediante el uso del antígeno urinario y una utilización más amplia del tratamiento empírico para la neumonía, con fármacos activos frente a *L. pneumophila*[29,191]. Se aportan más detalles sobre la mortalidad y la respuesta terapéutica en la sección sobre tratamiento de este capítulo.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo del huésped para la legionelosis son aquellos que reducen la respuesta inmunitaria celular sistémica o local y los que incrementan las posibilidades de exposición a aerosoles infecciosos o de microaspiración de agua contaminada. La virulencia relativa del microorganismo, su estabilidad en los aerosoles y probablemente la fase de crecimiento de la bacteria, así como los factores ambientales que facilitan la diseminación de la bacteria desde aguas contaminadas al huésped, como la dirección del viento, la humedad relativa y la formación de aerosoles, también son importantes a la hora de determinar si ocurre la enfermedad.

El sexo masculino, el tabaquismo, las enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal terminal, el trasplante de órganos, la inmunodepresión, algunas formas clínicas de cáncer y las edades mayores de 50 años son factores de riesgo para contraer legionelosis[176,180,192,193]. La duplicación del riesgo que existe en los varones de padecer la enfermedad puede deberse a la mayor prevalencia de tabaquismo y sus complicaciones en el sexo masculino. El tabaquismo incrementa el riesgo entre 2 y 7 veces, probablemente a causa de los efectos adversos del tabaco sobre los mecanismos defensivos pulmonares locales. La inmunodepresión, que disminuye la respuesta celular inmunitaria sistémica o local, y especialmente la administración de corticoides, incrementa el riesgo entre 2 y 6 veces. En un estudio se ha demostrado que la quimioterapia citotóxica es un factor de riesgo. El tratamiento con anti-TNF-α ha aparecido recientemente como un factor de riesgo significativo de legionelosis[56,57]. El cáncer de pulmón, pero no el del tubo digestivo, es un factor de riesgo para la legionelosis[192]. Se han descrito una gran variedad de neoplasias hematológicas como factores de riesgo significativos, sobre todo la tricoleucemia[177,192]. Varios estudios realizados con un pequeño número de pacientes sobre la predisposición genética a sufrir legionelosis han demostrado que los polimorfismos de los receptores TLR4, TLR5 y de la lectina de unión a manosa producen una leve predisposición a sufrir la enfermedad[58,61,63]; es improbable que estos polimorfismos supongan la mayor parte del riesgo de la legionelosis humana y se necesitan estudios de confirmación para definir mejor los riesgos. Los estudios realizados con animales han implicado a los receptores TLR2 y TLR9 como factores relevantes en la inmunidad del huésped, pero hasta el momento no hay datos en el ser humano sobre la asociación de la legionelosis con polimorfismos de estos TLR[59,60]. La cirugía reciente es un factor de riesgo significativo para la enfermedad nosocomial, probablemente a causa de las alteraciones de los mecanismos locales pulmonares de defensa producidas por la anestesia general, por la introducción de agua contaminada en el árbol respiratorio durante el período peri o postoperatorio o por una combinación de ambos factores[194,195]. El alcoholismo se ha descrito como una condición predisponente en algunos estudios, aunque nunca se ha demostrado que sea un factor de riesgo en los análisis multifactoriales[176,177,193,196]. No parece que existan factores predisponentes del huésped a la fiebre de Pontiac.

Debido a que la legionelosis no puede producirse sin exposición a la bacteria, las diversas actividades que incrementan las posibilidades de exposición al microorganismo aumentan el riesgo de contraer la enfermedad. Los viajes nocturnos recientes, el uso de agua de pozo en el domicilio, las obras recientes en las cañerías del hogar, los problemas en los suministros de agua que provoquen la presencia de agua «marrón» en los grifos y posiblemente el vivir en zonas con sistemas de distribución de agua antiguos o la utilización de calentadores eléctricos son factores que elevan el riesgo de contraer legionelosis extrahospitalaria[193,197]. Otras actividades comunitarias, de ocio o relacionadas con viajes que incrementan las posibilidades de adquirir la enfermedad son vivir cerca de una piscina de burbujas o de balnearios de aguas termales, residir muy

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cerca de torres de refrigeración o en proximidad a fuentes ambientales decorativas[180,184,198-200]. Otros factores de riesgo, descritos ocasionalmente, son el casi ahogamiento[10,200,201] y el parto dentro del agua[202].

La legionelosis se puede originar por una amplia variedad de exposiciones nosocomiales. Casi todos ellas implican la liberación de agua contaminada por *Legionella* dentro del aparato respiratorio después de rellenar o aclarar los siguientes aparatos con agua corriente: nebulizadores, humidificadores de oxígeno, tubos de ventilación y equipos de lavado o alimentación nasogástrica[203-206]. El consumo de hielo contaminado por *Legionella* también puede ser un factor de riesgo para la legionelosis nosocomial[207]. Todos estos factores de riesgo se suman a la exposición ambiental al aire contaminado por *Legionella* desde una torre de refrigeración[208-210]. Se han descrito casos excepcionales de infección nosocomial de heridas por *Legionella* debidos a la irrigación o lavados de las mismas con agua contaminada por *Legionella*[211,212].

MODOS DE TRANSMISIÓN

La legionelosis se transmite desde el entorno ambiental al ser humano por inhalación de aerosoles infecciosos[213]. En un número indeterminado de casos, la microaspiración de agua contaminada en los pulmones es la forma de transmisión, en lugar de la inhalación de aerosoles[206,214]. Finalmente, la aspiración masiva de agua contaminada durante casi ahogamientos es una forma inusual, pero descrita, de transmisión de la enfermedad[200,201].

Existen múltiples ejemplos de transmisión exclusiva de la legionelosis por aerosoles, sobre todo durante epidemias en las que se han visto implicadas torres de refrigeración, piscinas de burbujas, vaporizadores o fuentes ornamentales como origen de la enfermedad[1,198,199,209,210,215-219]. En estos casos, se han descrito como factores de riesgo para contraer la enfermedad la proximidad a la fuente generadora de aerosoles, la duración de la exposición y la ubicación distal a un aparato contaminado. Es de destacar que, cuando se ha estudiado, el consumo de agua corriente en el lugar del brote no se ha visto implicado como generador de enfermedad en la mayoría de los pacientes, o bien los cultivos del agua potable han resultado negativos para *L. pneumophila*.

Los datos científicos que apoyan que la microaspiración de agua es una forma destacada de transmisión son menos convincentes, pero en algunos artículos concretos la evidencia es irrefutable. Existen ejemplos de enfermedad nosocomial en pacientes cuyo principal factor de riesgo era la irrigación de sondas nasogástricas con agua corriente, y se logró la interrupción del brote nosocomial mediante la sustitución del agua corriente por agua estéril para la bebida o la irrigación por sondas nasogástricas[206,214,220,221]. Existen controversias sobre si la microaspiración es la forma principal de transmisión de la enfermedad nosocomial y todavía no se ha demostrado[222]. Los datos procedentes de animales de experimentación no son de ayuda en este contexto, ya que tanto la liberación de aerosoles como la instilación traqueal producen enfermedad[223,224].

La descripción de casos excepcionales de peritonitis o abscesos intestinales por *L. pneumophila* ha llevado a especular sobre la posibilidad de que la ingestión oral pueda ser una forma de transmisión de la enfermedad[225-227]. En todos estos casos, existía a la vez una neumonía o empiema concomitante por esta bacteria, lo que dificulta el poder saber qué órganos fueron los infectados de manera primaria. En contraste con la relativa facilidad para producir una neumonía experimental de evolución mortal en los cobayas mediante instilación de aerosoles o por vía intratraqueal, el depósito de grandes cantidades de *L. pneumophila* por vía oral se elimina con rapidez sin causar neumonía grave[228], aunque otros estudios experimentales ofrecen resultados algo diferentes[229]. Globalmente, se puede considerar muy improbable que la ingestión de agua contaminada por *Legionella* sea un modo destacado de transmisión de la enfermedad.

INVESTIGACIÓN DE BROTES

La notificación precoz a las autoridades sanitarias de cualquier caso con alta sospecha o confirmado de legionelosis es fundamental para detectar las epidemias de la enfermedad y en muchas regiones es una obligación legal. Lo que en un principio puede parecer un simple caso de la enfermedad puede más tarde formar parte de un brote epidémico o ser el caso índice. Médicos especialmente sensibilizados con el problema han detectado en ocasiones brotes de neumonía que condujeron al descubrimiento, tanto de brotes iniciales como de larga duración, de legionelosis[1,198].

Además de notificar a las autoridades sanitarias los casos de legionelosis de adquisición hospitalaria, las instituciones médicas deberían implicarse en investigaciones profundas, incluso con cualquier caso aislado de legionelosis nosocomial[230]. Esto permitirá detectar casos que hayan ocurrido previamente o que aparecerán poco tiempo después. La revisión retrospectiva de la frecuencia y causas de neumonías nosocomiales, durante períodos de entre 3 y 6 meses, puede descubrir más casos, especialmente si se combinan con técnicas de análisis de tejidos pulmonares almacenados procedentes de biopsias o necropsias. Los estudios prospectivos de laboratorio, buscando legionelosis en todos los pacientes con neumonía nosocomial, también pueden ser de utilidad para encontrar más casos, en períodos de entre 3 y 6 meses. Los médicos hospitalarios deben considerar la legionelosis cuando tomen decisiones diagnósticas y terapéuticas en pacientes con una neumonía nosocomial hasta que esté claro que no se han producido más casos intrahospitalarios o hasta que se haya erradicado un brote nosocomial activo.

La investigación de los brotes de legionelosis, tanto de adquisición comunitaria como hospitalaria, requiere una investigación epidemiológica exhaustiva. Esto ayudará a generar hipótesis sobre el origen del brote y a detectar factores de riesgo, mediante la utilización de estudios controlados. La investigación ambiental, sin una investigación epidemiológica simultánea, puede conducir a hallazgos erróneos, incluso con la utilización de estudios moleculares para comparar las cepas clínicas y las ambientales[231,232]. Es fundamental que sólo un laboratorio cualificado realice los estudios ambientales porque no todas las compañías microbiológicas son competentes para realizar de forma adecuada la recogida, procesamiento y cultivo de las muestras de agua para el análisis de *Legionella* spp. En algunos países se requiere una certificación (no en Estados Unidos, aunque puede obtenerse una certificación voluntaria en los CDC)[233]. Si es posible, resulta crucial obtener tantas cepas clínicas de *Legionella* como sea posible procedentes de pacientes afectados, lo que permitirá comparar la identidad de las cepas ambientales y clínicas. Existen en la bibliografía protocolos detallados para la obtención de muestras ambientales[233-235].

Se pueden encontrar algunas claves aproximadas sobre la posible fuente ambiental de una epidemia de legionelosis en el estudio de su secuencia temporal y su distribución geográfica. Los brotes explosivos, que afectan de decenas a cientos de personas en un período de varios días, se originan frecuentemente a partir de un generador de aerosoles contaminado masivamente, como puede ser una torre de refrigeración, y en ocasiones por exposición a una piscina de burbujas o aparatos humidificadores. Los brotes generados por agua potable también pueden producir muchos casos, pero generalmente durante períodos más largos (de muchas semanas o meses). Los brotes relacionados con agua potable contaminada suelen estar circunscritos a un único edificio, o complejo de edificios si las cañerías son comunes entre ellos. Por otro lado, las epidemias generadas por torres de refrigeración afectan frecuentemente tanto a los visitantes al edificio afectado, como a otras personas en un radio de varios cientos de metros o hasta 10 km alrededor[25]. Los aparatos interiores que generan aerosoles, como las piscinas de burbujas o los humidificadores, causan únicamente enfermedad a los visitantes del edificio.

DESCONTAMINACIÓN AMBIENTAL EN LOS BROTES

Todas las fuentes generadoras de aerosoles implicadas en un brote o las muy sospechosas de ser el origen de la legionelosis deben ser desconectadas tan pronto como sea posible; esto suele incluir las torres de refrigeración y los baños de agua caliente. Los sistemas de agua potable que puedan estar implicados, como las cañerías, deben ser desconectados si es posible. Existen recomendaciones para la desinfección de urgencia de las posibles fuentes de origen del brote, las cuales pueden diferir dependiendo de las leyes o directrices locales[230,235-237]. El proceso de desinfección de urgencia generalmente incluye la hipercloración, la aplicación de otros productos oxidantes y el calentamiento. La desinfección a largo plazo puede ser compleja y requerir procesos de ingeniería de alto nivel y recomendaciones sobre salud pública.

Presentación clínica

LEGIONELOSIS

La legionelosis causa una neumonía alveolar aguda que no puede diferenciarse con precisión de la neumonía neumocócica en la presentación inicial. Diversos estudios prospectivos han demostrado que ambas enfermedades tienen manifestaciones clínicas y radiológicas prácticamente idénticas y que las técnicas de laboratorio inespecíficas son incapaces de diferenciar entre las dos enfermedades[238-240]. Sin embargo, los hallazgos clínicos iniciales de la legionelosis epidémica, tanto de adquisición nosocomial como extrahospitalaria, parecen demostrar que existe un síndrome clínico distintivo[241]. Este síndrome se caracteriza por fiebre alta con disociación entre pulso y temperatura, mialgias, tos no productiva, escasos síntomas pulmonares, diarrea, confusión, hiponatremia, hipofosfatemia y elevación de las enzimas hepáticas. Aunque esta concatenación de síntomas ocurre en la legionelosis, no es suficientemente específica ni frecuente para permitir la diferenciación de esta enfermedad de otras causas comunes de neumonía de adquisición comunitaria. Un sistema de puntuación clínica, que fue desarrollado para ayudar a incrementar la fiabilidad diagnóstica, no es suficientemente específico ni sensible[190,242].

Puede observarse un síndrome prodrómico, que dura entre horas y varios días, consistente en cefalea, mialgias, astenia y anorexia. La fiebre acompaña a estos síntomas, excepto en los pacientes gravemente inmunodeprimidos. Pueden existir escalofríos, así como diarrea y dolor abdominal. La tos, con o sin dolor torácico, aparece con frecuencia horas o días después de los pródromos. La tos es productiva con esputo mucopurulento en sólo el 50% de los pacientes con legionelosis. El cuadro clínico inicial puede ser confuso, ya que los síntomas sistémicos pueden ser más llamativos que los referidos al aparato respiratorio inferior, lo que hace que algunos médicos diagnostiquen a los pacientes de gripe, cuadros gastrointestinales y en algunos casos de abdomen agudo. Sin embargo, una exploración más cuidadosa del tórax y una radiografía de tórax casi siempre demuestran datos de neumonía, como estertores focales e infiltrados pulmonares alveolares, que pueden variar desde infiltrados parcheados a múltiples áreas de consolidación[243,244]. La tomografía computarizada (TC) torácica muestra opacidades en vidrio esmerilado y consolidación[245,246]. El dolor torácico pleurítico, en ocasiones con hemoptisis, puede confundir al clínico con un infarto pulmonar. La cefalea casi siempre es un hallazgo destacado y puede ser tan importante como para sugerir una hemorragia subaracnoidea. La confusión mental se describe con frecuencia en algunas series; la obnubilación, las convulsiones y los signos neurológicos focales también pueden ocurrir, pero con menos frecuencia[247-249]. Algunos pacientes presentan radiografías de tórax iniciales negativas, que en el plazo de un día muestran infiltrados pulmonares difusos o focales. La cavitación de la consolidación pulmonar se observa en un 10% de los pacientes inmunodeprimidos. El derrame pleural sin infiltrado pulmonar se describe en raras ocasiones como único hallazgo radiográfico. Los datos broncoscópicos en los pacientes con neumonía consolidante son destacables por una ausencia de inflamación o secreciones purulentas en las vías respiratorias de gran calibre. La exploración abdominal puede mostrar defensa local o generalizada y en pocas ocasiones signos de peritonitis. La esplenomegalia es infrecuente. La existencia de pericarditis, miocarditis y abscesos focales es rara. No se ha descrito exantema en esta enfermedad, excepto cuando concurren otros factores, como la antibioterapia. Síntomas tales como rinorrea, astenia crónica sin fiebre y cuadros febriles sin neumonía que duran semanas no suelen ser típicos de este cuadro clínico, y hace que su presencia ponga en duda el diagnóstico de legionelosis.

En la legionelosis se ha descrito una serie de anomalías inespecíficas de laboratorio[55]. Entre ellas figuran hiponatremia, hipofosfatemia, aumento de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT], fosfatasa alcalina), hiperbilirrubinemia, leucopenia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, leucocitosis, piuria, elevaciones de la creatina cinasa (fracción MM) y lactato deshidrogenasa (LDH). Algunos estudios han demostrado que los pacientes con legionelosis son más propensos a desarrollar hiponatremia que aquéllos con otros tipos de neumonía, pero los intervalos de los valores de sodio son tan amplios que carecen de valor diagnóstico en un paciente concreto[250]. Se detectan alteraciones compatibles con pancreatitis cuando ocurre esta complicación. Las alteraciones renales causadas por la legionelosis pueden generar leucocituria, cilindruria, elevación de la creatinina sérica, así como diversas combinaciones de dichas anomalías. La mioglobinuria es un hallazgo relativamente común y suele detectarse mediante una prueba positiva de sangre en orina con tira reactiva, en ausencia de una hematuria significativa. La hipoxemia es proporcional a la gravedad de la neumonía y la enfermedad cardiopulmonar subyacente.

El diagnóstico clínico puede ser más específico si se tiene en cuenta la evolución clínica del paciente tras el tratamiento y se consideran los factores de riesgo inmunológicos y epidemiológicos. Las posibilidades de que un paciente tenga una legionelosis se incrementan si en un cuadro de neumonía consolidante aguda no existe respuesta terapéutica a los betalactámicos después de varios días, o si la neumonía es suficientemente grave como para requerir una estancia en la unidad de cuidados intensivos. Algunas pistas epidemiológicas clave son la exposición a bañeras de agua caliente o piscinas de burbujas, viajes fuera del lugar de estancia habitual durante uno o más días, cuadros de neumonías en trabajadores de la misma empresa, asistentes a congresos o compañeros de viaje, así como la realización de trabajos recientes en las cañerías del hogar o del entorno laboral (como puede indicar la presencia de aire en las cañerías o la coloración marronácea del agua). Los pacientes con supresión de la inmunidad celular tienen un alto riesgo de contraer la legionelosis (p. ej., pacientes tratados con glucocorticoides o trasplantados que reciben fármacos antirrechazo). La administración de altas dosis de metilprednisolona o muromonab-CD3 para el rechazo agudo de órganos son factores de riesgo para adquirir la legionelosis. Es posible que la administración de antagonistas del TNF-α sea también un factor de riesgo destacado de la enfermedad.

Las características inespecíficas de presentación de la legionelosis pueden hacer que el diagnóstico clínico sea muy difícil y obligan a administrar tratamiento empírico para esta enfermedad en la mayoría de los pacientes con neumonía extrahospitalaria de etiología incierta. El diagnóstico del caso índice o de casos esporádicos de la legionelosis de adquisición nosocomial también puede ser muy difícil, especialmente si se tiene en cuenta que la enfermedad es una causa infrecuente de neumonía nosocomial en la mayoría de los hospitales.

INFECCIONES EXTRAPULMONARES

Las infecciones extrapulmonares son excepcionales y suelen producirse como complicaciones metastásicas de las neumonías en pacientes inmunodeprimidos. Las infecciones metastásicas se han descrito casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos o con legionelosis de evolución mortal, que pueden desarrollar abscesos y otras infecciones localizadas en cerebro, bazo, ganglios linfáticos extratorácicos y músculos esquelético o cardíaco[251-255]. Se han descrito casos de infecciones metastásicas en el intestino e hígado, riñones, peritoneo, pericardio, derivaciones e injertos vasculares, médula ósea, articulaciones, heridas quirúrgicas (incluidas las válvulas protésicas cardíacas y la aorta), área perirrectal y en la piel y los tejidos subcutáneos[225,256-265]. En algunos de estos casos, el inicio de los síntomas de la infección metastásica precedió en varios días al diagnóstico de la neumonía y en otros la infección metastásica se presentó días o semanas después del desarrollo de la neumonía. En otras ocasiones, la infección metastásica fue la única evidencia de recidiva de la infección. Se han descrito tres casos de infección metastásica en pacientes aparentemente sanos con anterioridad[253,266,267], aunque algún factor de inmunodepresión se describió posteriormente en tales pacientes. La infección metastásica que complica una legionelosis de evolución mortal no ha sido generalmente reconocida antes de la muerte. Se ha descrito la extensión directa, y no metastásica, de un empiema torácico a los tejidos blandos del tórax tras la realización de toracocentesis[268].

Se han publicado casos excepcionales de infección primaria no precedida de legionelosis. Tales casos parecen deberse a la inoculación directa de agua contaminada por *Legionella* en diversos tejidos, generalmente en pacientes con alteraciones de la inmunidad local o sistémica. Las localizaciones de tales infecciones, comprobadas por cultivo, han sido heridas quirúrgicas o de otro tipo, válvulas protésicas cardíacas, mediastino y senos paranasales[211,212,269-272]. Se ha descrito

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un caso infrecuente de piartrosis en un paciente aparentemente no inmunodeprimido y sin neumonía[267]. Algunas infecciones se produjeron por inoculación directa a pacientes posquirúrgicos, tras baños con agua corriente contaminada, mediante el uso de baños terapéuticos y con la irrigación inadvertida del mediastino con agua del grifo tras perforaciones esofágicas.

FIEBRE DE PONTIAC

La fiebre de Pontiac es una enfermedad febril aguda, autolimitada y de corta duración, que suele diagnosticarse sólo durante los brotes de la enfermedad[7,89,159,160,186]. La clínica habitual comienza entre 12 y 36 horas tras la exposición a aerosoles contaminados por el microorganismo, tanto en el entorno laboral como en otros lugares concurridos. Las tasas de ataque son muy altas y enferma más del 80-90% de las personas expuestas. Los orígenes de los aerosoles contaminados incluyen diversos procesos industriales que usan agua aerosolizada (tornos, plantas de fibras artificiales, humidificación de edificios), piscinas de burbujas, fuentes ornamentales y torres de refrigeración. Los síntomas predominantes son fiebre, mialgias, cefalea y astenia. También aparecen, aunque con menos frecuencia, tos, disnea, anorexia, artralgias y dolor abdominal. La mayoría de los pacientes no están suficientemente enfermos para buscar atención médica y se suelen recuperar sin tratamiento específico en 3-5 días desde el inicio de la enfermedad. Existe poca información sobre los signos clínicos en la exploración en el primer día de la enfermedad. La exploración 2-5 días después del inicio de los síntomas puede mostrar fiebre y taquipnea, pero poco más. No se produce neumonía. En una minoría de pacientes afectados se ha descrito la persistencia, hasta varios meses después, de astenia y síntomas neurológicos no focales. Debido a que los hallazgos clínicos son inespecíficos, es muy difícil (o imposible) diagnosticar con precisión esta enfermedad en ausencia de un cuadro similar en trabajadores de la misma empresa u otras personas con una fuente común de exposición. La investigación sobre la salud de compañeros de trabajo y allegados, así como posibles antecedentes de exposición a diversos tipos de agua, puede ayudar a confirmar el diagnóstico, pero estos hallazgos pueden ser inespecíficos y carecen de sensibilidad.

Diagnóstico de laboratorio

Existen diversas pruebas específicas, pero poco sensibles, para el diagnóstico de la legionelosis (tabla 232-1). Entre ellas hay que citar el cultivo de las secreciones del aparato respiratorio inferior y de diversos tejidos y secreciones; la detección del antígeno de *L. pneumophila* serogrupo 1 mediante la determinación del mismo en orina por técnica de inmunoanálisis; la detección del microorganismo mediante técnicas de inmunofluorescencia en secreciones pulmonares, tejidos o líquidos; la detección de anticuerpos específicos frente a *L. pneumophila* en suero por inmunoanálisis y la determinación del ADN de *L. pneumophila* mediante técnicas moleculares de amplificación y detección.

El rendimiento de los cultivos depende de la gravedad de la enfermedad, con las tasas más bajas (15-25%) en los cuadros de neumonía leve y las más altas (>90%) en los de neumonía grave que causan insuficiencia respiratoria[32,273]. El tratamiento antibiótico previo afecta al rendimiento del cultivo de forma adversa, aunque algunos pacientes tienen cultivos de esputo positivos días o semanas después del inicio del tratamiento específico. Los esputos, o mejor aún, los aspirados endotraqueales, son buenas muestras para cultivo y no se necesitan muestras de broncoscopia o biopsias pulmonares para obtener un buen rendimiento, siempre y cuando se suponga que las muestras expectoradas son de buena calidad. Los cultivos de esputo pueden ser positivos, a pesar de la existencia de células epiteliales y ausencia de leucocitos, lo que hace que la sospecha de la legionelosis sea una excepción a los criterios habituales de idoneidad de la detección selectiva en esputo. La principal ventaja del diagnóstico por cultivo es que no depende del serotipo de *L. pneumophila*, ni de la especie de *Legionella*, lo que es un defecto de todos los análisis de anticuerpos séricos o determinación de antígeno en orina. El cultivo con frecuencia es la única prueba positiva en casos de legionelosis causados por otras especies de *Legionella*. Una investigación completa de la fuente de origen de un brote requiere un aislamiento clínico, lo cual es otra razón para realizar cultivos. La técnica del cultivo de forma adecuada requiere la inoculación de las muestras en múltiples medios especiales, selectivos y no selectivos, previa descontaminación de las placas, y se precisa de técnicos de laboratorio experimentados en el reconocimiento e identificación de *Legionella*. Por desgracia, muchos laboratorios clínicos no cuentan con la experiencia ni la habilidad para realizar adecuadamente dichos cultivos.

La determinación de antígeno en la orina ha revolucionado el diagnóstico de laboratorio de la legionelosis y en la actualidad es la técnica más solicitada para el diagnóstico de esta enfermedad[29,274]. Esto se debe a que la prueba puede realizarse fácilmente por laboratorios sin habilidades especiales, en especial el inmunoanálisis basado en tarjeta, ya que esta prueba suele ser positiva cuando otras son negativas, además de por su alta especificidad. A diferencia del cultivo, el antígeno urinario persiste durante días después del inicio del tratamiento antibiótico. Sin embargo, la prueba no es perfecta y es más sensible para la detección de los anticuerpos monoclonales Pontiac (MAB 2+) de *L. pneumophila* serogrupo 1 (hasta el 90%), menos sensible para otros tipos de anticuerpos monoclonales de *L. pneumophila* serogrupo 1 (60%) y muy poco sensible (5%) para otros serogrupos de *L. pneumophila* y otras especies[275-277]. Debido a que la mayoría (alrededor del 90%) de los casos de legionelosis de adquisición comunitaria son causados por el subtipo Pontiac de *L. pneumophila* serogrupo 1, la sensibilidad media de esta técnica está en el intervalo del 70-80%. Los pacientes inmunodeprimidos, aquéllos con legionelosis nosocomial y algunos enfermos australianos son más propensos a tener legionelosis por otros serogrupos y especies y, por tanto, a presentar una prueba negativa del antígeno urinario[275]. El rendimiento puede incrementarse mediante la concentración de la orina[278]. Pueden existir falsos positivos por la presencia de factores de tipo reumatoide, los cuales son fáciles de inactivar, aunque la mayoría de los laboratorios no realizan este paso de inactivación. Un error clínico habitual consiste en realizar sólo la determinación del antígeno en orina y suspender el tratamiento específico para la enfermedad si dicha prueba es negativa, pues esta prueba no es 100% sensible y en algunos subgrupos de pacientes puede tener una sensibilidad muy escasa. La antigenuria positiva se asocia a una enfermedad más grave[196]. Los pacientes con legionelosis extensa y bilateral pueden excretar

TABLA 232-1 Pruebas diagnósticas específicas para la legionelosis por *Legionella pneumophila

Prueba	*Tipos de muestra*	*Sensibilidad (%)*	*Especificidad (%)*	*Comentarios*
Cultivo	Esputo, otras secreciones del aparato respiratorio inferior, tejido pulmonar, líquido pleural, sangre, tejidos extrapulmonares, exudados	20-95	100	Puede ser positivo hasta varios días después de iniciar el tratamiento; requiere medios especiales de cultivo y experiencia
Antigenuria	Orina	60-95	>99	Sensibilidad máxima para *L. pneumophila* serogrupo 1, tipo Pontiac
Microscopia inmunofluorescente	Igual que en el cultivo	20-50	99	Especificidad máxima con anticuerpos monoclonales; requiere una alta experiencia técnica
Serología (anticuerpos)	Sueros emparejados	20-70	95-99	Especificidad máxima para *L. pneumophila* serogrupo 1
Amplificación molecular	Esputo, otras secreciones del aparato respiratorio inferior, orina	20-75	90-95	No está bien estandarizada; buen rendimiento en algunos laboratorios de referencia

*Sólo pertenece a las infecciones por *L. pneumophila*. El rendimiento de las pruebas diagnósticas es inferior para la infección causada por otras especies, sobre todo las pruebas basadas en inmunoanálisis.

antígeno por orina durante semanas o meses tras la recuperación, y esto no debe crear confusión sobre si dicho resultado corresponde a un episodio pasado o nuevo, en ausencia de una hospitalización reciente por neumonía grave.

La detección de anticuerpos es poco sensible y de baja especificidad a no ser que se procesen sueros emparejados de la fase aguda y de convalecencia[279]. Para obtener un rendimiento óptimo se deben procesar sueros de la convalecencia a las 4, 6 y 12 semanas después del inicio de la enfermedad. Entre el 80% y 90% de las seroconversiones ocurren a las 4 semanas, mientras que los restantes casos pueden requerir hasta 2-8 semanas más. Sólo alrededor del 75% de los pacientes con legionelosis diagnosticada por cultivo presentará una seroconversión, incluso cuando los sueros sean procesados y analizados de forma óptima. La especificidad de las pruebas se ve afectada por el tipo de antígeno utilizado, por el método de fijación y por otros detalles metodológicos. Sólo unas pocas pruebas serológicas comercializadas tienen una sensibilidad o especificidad óptimas y ello se debe a la utilización de antígenos polivalentes y ciertas transformaciones realizadas sobre los métodos analíticos estándar[280]. Sólo las seroconversiones frente a *L. pneumophila* serogrupo 1 tienen una especificidad elevada para su utilización clínica, ya que la determinación de anticuerpos frente a otros serogrupos y especies está dificultada por la baja especificidad y no puede recomendarse en la práctica clínica habitual. Las pruebas serológicas tienen mayor utilidad en investigaciones epidemiológicas que para su uso clínico en los pacientes concretos.

La detección de *L. pneumophila* en secreciones y tejidos respiratorios mediante microscopia inmunofluorescente (inmunofluorescencia directa con anticuerpos) es específica si se utilizan anticuerpos monoclonales para estas especies, y la determinación analítica la realiza un técnico experto[281]. La utilización de otros reactivos o la realización de la prueba por técnicos no muy experimentados suele generar falsos positivos. La prueba es poco sensible, incluso en manos experimentadas, excepto en casos de neumonías graves cuando la carga bacteriana es muy elevada. Muchos laboratorios ya no realizan esta prueba debido a su bajo rendimiento y complejidad[282].

La amplificación molecular y la detección *L. pneumophila* con estos métodos está disponible sobre todo como técnica de investigación, aunque cada vez puede recurrirse más a ella en laboratorios de referencia y de salud pública. En Estados Unidos, se ha autorizado el uso de un análisis comercial. La mayoría de las evaluaciones realizadas, aunque no todas, han demostrado que los métodos moleculares son tan sensibles como el cultivo, aunque los estudios más recientes han demostrado que los métodos moleculares son más sensibles que el cultivo. La adición de las pruebas moleculares aumenta el rendimiento diagnóstico un 10-100% por encima del análisis del antígeno urinario[164,283], y parece ser más útil para el diagnóstico de los casos más leves de la enfermedad. Se pueden seleccionar cebadores que pueden detectar todas las especies y serotipos conocidos. Algunos estudios han descrito resultados inespecíficos, pero queda la duda de si este resultado se debe a una baja sensibilidad del cultivo o a la ausencia de especificidad de las pruebas moleculares. La utilización de estos métodos moleculares con finalidad clínica sólo debería realizarse en estudios controlados y bien validados[273]. Sin embargo, cuando se dispone de estos análisis, pueden incrementar el rendimiento diagnóstico. La secuenciación genética de los productos moleculares positivos puede usarse en muchos casos para identificar hasta el nivel de la especie y, en algunas ocasiones, para la caracterización molecular[284].

Para obtener resultados óptimos se requiere la realización de más de una de las técnicas comentadas, siendo el cultivo de esputo y la determinación de antígeno urinario las dos pruebas de elección. Si ambas resultan negativas, y existen razones clínicas y epidemiológicas fundadas para hacer un diagnóstico retrospectivo, semanas o meses más tarde deben solicitarse pruebas serológicas. Si se dispone de técnicas moleculares bien validadas, esta opción podría incluirse junto con los análisis anteriormente comentados.

El rendimiento de todas las determinaciones comentadas, pero especialmente la determinación serológica, disminuye con el tratamiento específico y se requiere realizar los análisis antes o pocos días después de iniciar la antibioterapia. Sin embargo, el tratamiento no debe retrasarse por estar pendientes de la recogida y análisis de las muestras, y además no debe suspenderse exclusivamente por un resultado de laboratorio negativo.

Tratamiento y respuesta terapéutica

Los microorganismos del género *Legionella* son parásitos intracelulares de los fagocitos monocíticos y probablemente de otras células humanas. Esto implica que todos los antibióticos eficaces para la legionelosis deben concentrarse y bioactivarse en el interior de dichas células. Además, los fármacos intracelulares deben distribuirse en la misma localización subcelular que las bacterias. Los macrólidos, las quinolonas y las tetraciclinas reúnen estos criterios. Por otro lado, ninguno de los antibióticos betalactámicos, monobactámicos, aminoglucósidos o fenicoles son activos frente a esta enfermedad, debido a su escasa o nula acción intracelular contra las bacterias *Legionella*[189].

No se han realizado ensayos clínicos prospectivos de un tamaño adecuado sobre la mejor antibioterapia para la legionelosis[189,190,285]. Los únicos datos clínicos comparativos disponibles son datos retrospectivos de brotes de la enfermedad, tanto de adquisición extrahospitalaria como nosocomial. Los pacientes que fueron tratados con eritromicina o una tetraciclina presentaron una mortalidad significativamente menor que los que recibieron betalactámicos o aminoglucósidos. En la epidemia de 1976 en Filadelfia, la mortalidad en los que recibieron eritromicina o tetraciclina fue del 10%, frente a un 20-40% en los que fueron tratados con otros antibióticos[1]. De forma similar, en un brote nosocomial de la enfermedad que afectó a pacientes inmunodeprimidos, los tratados con eritromicina tuvieron una mortalidad del 24% en comparación con un 80% en los que recibieron otros antibióticos; en los pacientes no inmunodeprimidos que recibieron eritromicina, la mortalidad fue del 7%, frente al 25% en los tratados con otros fármacos[241]. Existen algunos estudios pequeños y no controlados, o estudios prospectivos controlados pero con escasa potencia estadística, en los que se evaluó el tratamiento de la legionelosis. Debido a que en la mayoría de los estudios la evolución esperada es buena, con una mortalidad inferior al 10% y tasas de curación superiores al 80%, es difícil interpretar estos estudios más allá de lo anecdótico. Dichos estudios han mostrado que en un pequeño número de pacientes la legionelosis responde bien a antibióticos como eritromicina, tetraciclina, azitromicina, diritromicina, claritromicina, telitromicina, pefloxacino, ciprofloxacino, gatifloxacino, grepafloxacino, esparfloxacino, trovafloxacino y levofloxacino. Un estudio retrospectivo sobre legionelosis con neumonía grave ha demostrado que los pacientes tratados con una fluoroquinolona en las primeras 8 horas de ingresar en la UCI presentaban una evolución mucho mejor que los tratados más tarde o con otros fármacos, incluida la eritromicina[286]. Algunos estudios no controlados más recientes han demostrado que la eritromicina y la claritromicina son inferiores al tratamiento con levofloxacino para la legionelosis en términos de ingreso hospitalario, tiempo para que desaparezca la fiebre y complicaciones, pero no en cuanto a la mortalidad[287,288]. Es de destacar que no se han realizado comparaciones con la azitromicina, el macrólido más potente frente a *Legionella*. La adición de rifampicina al levofloxacino empeoró la evolución en comparación con el levofloxacino en monoterapia en otro estudio no controlado[289].

Ante la ausencia de estudios de tamaño adecuado en seres humanos, las decisiones sobre la mejor antibioterapia para la legionelosis deben tomarse en función de los estudios experimentales en animales y cultivos celulares. La capacidad de un fármaco para inhibir o destruir a *L. pneumophila* intracelular suele correlacionarse bien con su efectividad clínica en esta enfermedad. De manera similar, los estudios terapéuticos realizados en modelos animales de legionelosis en cobayas se correlacionan bien con su efectividad para el tratamiento de la enfermedad humana. El modelo animal de cobaya en una prueba exigente para evaluar la efectividad antibiótica y los resultados ofrecidos son similares a los que se esperan obtener en pacientes inmunodeprimidos o muy graves. Estos estudios demuestran que los betalactámicos, los aminoglucósidos y el cloranfenicol no inhiben a *L. pneumophila* a nivel intracelular, ni tampoco producen curaciones en el modelo de cobaya[189,285]. Por otro lado, la eritromicina, la claritromicina y las tetraciclinas son capaces de inhibir el crecimiento intracelular del microorganismo y producen la curación en modelos experimentales de legionelosis en cobayas. Sin embargo, estos fármacos no son capaces de destruir a *L. pneumophila*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

intracelular ni de eliminar adecuadamente la bacteria de los modelos experimentales de cobayas, a pesar de que proporcionan la curación clínica en estos animales. Muchas quinolonas, la azitromicina y algunos cetólidos son mucho más activos frente a *L. pneumophila* a nivel intracelular que la eritromicina, la claritromicina o las tetraciclinas. Además, todos estos fármacos más activos tienen una actividad superior en el modelo animal de cobaya en ciertos parámetros como la eliminación bacteriana, la duración del tratamiento y la dosis requerida para la curación y la cantidad de inflamación pulmonar residual. La actividad superior, a nivel intracelular y en el modelo animal, de las quinolonas, la azitromicina y los cetólidos parece proceder de su mayor capacidad para destruir *L. pneumophila* a nivel intracelular, de su actividad antibacteriana residual tras cesar su administración y, en algunos casos, de su actividad antiinflamatoria directa o indirecta, especialmente en el caso de la azitromicina[189,190,285,290-293].

La decisión sobre qué antibióticos administrar en la legionelosis se debe guiar por la gravedad de la enfermedad, el grado de inmunodepresión, el coste del fármaco, la toxicidad del antibiótico y la disponibilidad de los diversos fármacos (tabla 232-2). Los pacientes ambulatorios no inmunodeprimidos con legionelosis leve podrían ser tratados con cualquiera de los fármacos enumerados en la tabla, siendo el coste del fármaco, la disponibilidad y la toxicidad los principales factores a la hora de decidir. Los pacientes hospitalizados o inmunodeprimidos con legionelosis deberían ser tratados con una quinolona o azitromicina, a no ser que la falta de disponibilidad del fármaco o un coste excesivo impidan su utilización. La antibioterapia intravenosa inicial puede ser necesaria en algunos pacientes gravemente enfermos. Incluso en tales casos, la antibioterapia por vía oral puede utilizarse tan pronto como se produzca una mejoría clínica y la absorción intestinal de los antibióticos sea adecuada. Pocos pacientes pueden tolerar la administración por vía oral de eritromicina a dosis altas, lo cual hace que la máxima dosis oral tolerada suela ser menor que la dosis intravenosa. Los inmunodeprimidos que son tratados con eritromicina o claritromicina, con o sin rifampicina, pueden sufrir una recidiva días o meses después de suspender la antibioterapia, especialmente si el grado de inmunodepresión se incrementa después. La administración concomitante de rifampicina con otros fármacos diferentes a eritromicina o doxiciclina puede ser perjudicial, proporciona un beneficio cuestionable y no debe ser prescrita[289]. No se ha estudiado en modelos experimentales si la combinación de azitromicina con levofloxacino es mejor que cada fármaco por separado, aunque en un caso se cree que la adición de azitromicina fue curativa a las 24 horas de su administración en un paciente en quien se sospechaba un fracaso del tratamiento con levofloxacino[294]. Es posible que la actividad antiinflamatoria de la azitromicina pudiese haber ofrecido un cierto beneficio en situaciones desesperadas, aunque la monoterapia inicial con este fármaco podría aportar el mismo beneficio.

La mayoría de los pacientes con legionelosis tratados con uno de los antibióticos recomendados responden de forma precoz al tratamiento, en ocasiones en horas. Dentro de las primeras 12-24 horas, la mayoría de los pacientes presentan mejoría con desaparición completa de las mialgias, la confusión, la cefalea, el dolor abdominal, la diarrea, las náuseas y vómitos y la anorexia. Para alcanzar la remisión completa del cuadro febril se pueden necesitar entre 4 y 7 días, pero debería haber un descenso progresivo de la temperatura en ese período y con la mejoría más pronunciada en los primeros 1-2 días. La tos, la expectoración, la disnea y el dolor torácico pleurítico responden más despacio a la antibioterapia, aunque las mejorías más marcadas suelen ocurrir en los primeros días. Al igual que en la mayoría de los tipos de neumonía bacteriana, la convalecencia puede prolongarse durante meses y complicarse con enfermedad neuropsiquiátrica, incluido un cuadro de fatiga crónica[295,296]. Además, puede haber anomalías fisiológicas respiratorias persistentes (meses) que pueden ser o no sintomáticas[297]. No está claro que estas complicaciones sean más graves o frecuentes en la legionelosis que en otras causas frecuentes de neumonía, o si el traumatismo emocional de la enfermedad epidémica causa más complicaciones. Los signos de consolidación pulmonar en la exploración física, y sobre todo en la radiografía, pueden tardar mucho más en desaparecer. Es frecuente observar incrementos aparentes del tamaño de los infiltrados pulmonares iniciales, a pesar de una mejoría clínica sustancial durante los primeros días de la antibioterapia, lo cual no debe ser motivo de alarma si se observa que otros parámetros del paciente mejoran[298]. La normalización completa de la radiografía de tórax puede no suceder hasta pasados 4 meses desde el inicio de la antibioterapia específica, aunque la mayoría de los pacientes tienen una radiografía de tórax normal después de 2 meses[243,299,300]. Los pacientes gravemente inmunodeprimidos o aquéllos con neumonía grave que requieren ventilación mecánica pueden tardar más tiempo en mejorar tras el inicio de la antibioterapia específica, o incluso no responder en absoluto a causa del desarrollo de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) irreversible. Incluso en tales casos, muchos de los signos sistémicos como la fiebre pueden mejorar, aunque la insuficiencia respiratoria empeore.

La ausencia de respuesta a la antibioterapia específica de la legionelosis debe cuestionar la validez del diagnóstico, la posibilidad de coinfección o sobreinfección, así como la posibilidad de una complicación extrapulmonar que empeore la enfermedad. Hasta un 10% de los pacientes con legionelosis tienen una coinfección o sobreinfección con otros patógenos del aparato respiratorio o de otro tipo, como neumococo, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos entéricos, *Listeria, Nocardia*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus* spp. y una amplia variedad de virus[190,301,302]. La sobreinfección por patógenos oportunistas suele producirse en pacientes gravemente inmunodeprimidos y en aquéllos con legionelosis nosocomial, mientras que la coinfección con

TABLA 232-2 Tratamiento de elección de la legionelosis

Situación clínica	*Primera elección*	*Posología*,†,‡*	*Segunda elección*	*Posología*,†*
Neumonía leve, pacientes no inmunodeprimidos, pacientes ambulatorios	Eritromicina *o*	500 mg/6 h durante 10-14 días		
	doxiciclina *o*	200 mg de carga, luego 100 mg/12 h durante 10-14 días		
	azitromicina *o*	500 mg/día durante 3-5 días		
	levofloxacino *o*	500 mg/día durante 7-10 días		
	ciprofloxacino *o*	500 mg/12 h durante 7-10 días		
	moxifloxacino *o*	400 mg/día durante 7-10 días		
	claritromicina	500 mg/12 h durante 10-14 días		
Pacientes ingresados con neumonía o inmunodeprimidos	Azitromicina *o*	500 mg/día durante 7-10 días	Ciprofloxacino *o*	400 mg/8 h i.v. o 750 mg/12 h v.o. durante 14 días
			moxifloxacino	400 mg/día durante 14 días
	levofloxacino	500 mg/día durante 10-14 días	Eritromicina *más*	750-1.000 mg/6 h i.v. durante 3-7 días, después 500 mg/6 h durante un total de 21 días
			rifampicina	600 mg/12 h durante 5 días

*Con algunos de estos fármacos se debe realizar un ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal.
†Puede que se deba prolongar bastante más el tratamiento en pacientes con abscesos de pulmón, empiema, endocarditis o infección extratorácica.
‡La posología oral es adecuada para pacientes ambulatorios y para los enfermos hospitalizados o inmunodeprimidos con enfermedad leve y una absorción adecuada. La posología i.v. inicial está indicada en casos de enfermedad grave.

patógenos respiratorios comunes también puede observarse en pacientes con enfermedad de adquisición extrahospitalaria. Algunas complicaciones inusuales de la legionelosis o su tratamiento son la fiebre por fármacos, la pancreatitis, la miocarditis, la hepatitis, la pericarditis, la infección metastásica y el empiema pleural; todas ellas son causa de fiebre prolongada o de una escasa respuesta terapéutica.

No se han realizado estudios sistemáticos sobre los tratamientos complementarios para la legionelosis. Debe evitarse una oxigenoterapia excesiva, tanto para evitar la toxicidad pulmonar provocada por el oxígeno como para prevenir la progresión de la infección. Los modelos experimentales de neumonía por *L. pneumophila* en ratones demuestran que el exceso de oxígeno produce lesión pulmonar y progresión de la infección, un hallazgo que puede ser o no aplicable al ser humano[303]. El tratamiento con corticoides del SDRA causado por la legionelosis ha sido recomendado por algunos investigadores[190], pero este tratamiento no ha demostrado sus beneficios y podría ser perjudicial para el control de la infección[304,305]. Es fundamental que exista una respuesta clínica a la administración de quinolonas bactericidas antes de la administración de tal tratamiento inmunosupresor, así como también es obligatorio la continuación de los antibióticos durante y después del tratamiento corticoideo. El tratamiento con corticoides puede estar indicado para la enfermedad pulmonar posneumónica, como la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, y quizá la fibrosis pulmonar[306-308]. Se han utilizado varios tratamientos no verificados en casos individuales de legionelosis potencialmente mortal, con efectos positivos aparentes, como dotrecogina-α, sivelestat, ventilación pulmonar independiente y oxigenación con membrana extracorpórea[309-312]. También se han producido fracasos no publicados de tratamientos iguales o parecidos.

Prevención

VACUNACIÓN Y QUIMIOPROFILAXIS

No existe una vacuna humana frente a la legionelosis, y la infección previa no evita necesariamente la reinfección[302]. Los experimentos realizados en cobayas han demostrado que una vacuna con diferentes antígenos de *L. pneumophila* puede ser efectiva para la prevención de la mortalidad por una exposición potencialmente mortal a la bacteria[313,314]. Se desconoce hasta el momento si tales vacunas son de utilidad en el ser humano.

La quimioprofilaxis con un antibiótico de la familia de los macrólidos se ha demostrado eficaz para prevenir la legionelosis en pacientes inmunodeprimidos, durante brotes nosocomiales de dicha enfermedad[315,316]. Ésta es una medida razonable que puede adoptarse en poblaciones de alto riesgo antes de lograr el control de la epidemia.

MODIFICACIONES ESTRUCTURALES Y MANTENIMIENTO

Un diseño adecuado de las edificaciones y los sistemas de cañerías puede reducir la frecuencia y la intensidad de contaminación por *L. pneumophila* de los sistemas de agua potable. Entre estas medidas cabe destacar un aislamiento adecuado de las cañerías de agua caliente para evitar el calentamiento de las cañerías de agua fría adyacentes, eliminar las zonas ciegas de cañerías, eliminar el estancamiento, reducir o eliminar los tanques de depósito de agua, eliminar la utilización de materiales en las cañerías que potencien el crecimiento de *L. pneumophila* y mantener la temperatura del agua caliente por encima de 50 °C y la del agua fría por debajo de 20 °C[234,235,317,318]. En los edificios más antiguos, estas modificaciones pueden ser difíciles de realizar y caras. El mantener la temperatura del agua caliente por encima de 50 °C en hospitales, hogares y residencias de ancianos puede originar quemaduras graves por escaldadura, y las inmersiones durante tan sólo unos segundos o minutos en aguas con tales temperaturas podrían originar quemaduras de tercer grado[319]. Por tanto, se requiere la instalación de válvulas termostáticas que controlen la temperatura para prevenir tales lesiones. No se ha estudiado suficientemente si cualquiera de estas modificaciones puede prevenir los brotes de legionelosis. Una parte significativa del control ambiental de la enfermedad es la evaluación del riesgo, que es un elemento de muchas directrices y normativas en países concretos y a nivel internacional[320,321].

El uso de monocloramina, en lugar de cloro, para tratar el agua potable de los sistemas públicos de distribución reduce la colonización del agua con *Legionella* spp. y la adquisición de la legionelosis nosocomial[322-324]. El uso más generalizado de este método de tratamiento del agua es prometedor para reducir la incidencia de la legionelosis.

El riesgo de una contaminación grave por *L. pneumophila* de las torres de refrigeración y la consiguiente transmisión del aerosol biocontaminado a los edificios próximos pueden reducirse mediante la instalación de estas torres alejadas de los sistemas de toma de aire, con la instalación de filtros y mediante un mantenimiento adecuado y regular de las torres de refrigeración[234,317]. Se han descrito brotes asociados a la contaminación de torres de refrigeración, a pesar de un diseño adecuado aparente y de un mantenimiento y manejo correctos, lo que ilustra las dificultades técnicas de mantener las torres de refrigeración completamente libres de la bacteria[210,219]. La evaluación de la efectividad de un mantenimiento adecuado de las torres de refrigeración para prevenir la colonización por *L. pneumophila* es difícil si no se realizan cultivos cuantitativos del microorganismo.

La construcción de piscinas de burbujas debe realizarse adecuadamente, mantenerse de forma regular y monitorizarse de forma estrecha, para prevenir un gran crecimiento bacteriano, que a veces incluye *Legionella.* Las directrices para un mantenimiento adecuado recomiendan monitorizaciones horarias de los niveles de la sustancia biocida durante su uso, limitar el número de usuarios de la piscina, la hiperhalogenación diaria y la limpieza periódica y completa de los filtros y los drenajes de la piscina[325,326]. Una construcción correcta de tales piscinas de burbujas incluye la posibilidad de acceso a las cañerías interiores para su inspección y limpieza. La prevención de la colonización por *Legionella* de los balnearios de aguas termales puede ser difícil, si no imposible, ya que las temperaturas elevadas del agua y los altos niveles de compuestos inorgánicos pueden inactivar los productos biocidas.

CULTIVOS AMBIENTALES PARA *LEGIONELLA*

Existe un escaso consenso en Estados Unidos o a nivel internacional sobre la utilidad de obtener sistemáticamente cultivos ambientales para ayudar a prevenir la legionelosis[321]. El microorganismo *Legionella,* que es ubicuo en el entorno acuático, casi nunca causa enfermedad, por lo que su simple detección en el ambiente no significa que se vaya a producir enfermedad. Esto, combinado con las fluctuaciones naturales y las concentraciones ambientales muy variadas y heterogéneas de *Legionella*, hace muy difícil el uso preciso de las concentraciones bacterianas específicas como un determinante para que se tomen medidas. Por último, los métodos utilizados para medir las concentraciones de *Legionella* son imprecisos, aunque existen estándares en Estados Unidos y a nivel internacional para estas pruebas[327,328]. El bajo valor predictivo de los cultivos positivos para predecir la aparición de la enfermedad es una razón fundamental por la que muchos gobiernos y otras organizaciones, como los CDC, Reino Unido y la American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers (ASHRAE), no recomiendan el uso sistemático de cultivos ambientales en la valoración del riesgo. El coste y lo riesgos ambientales para mejorar el entorno ambiental, sin claros beneficios asociados, también influyen para no realizar cultivos ambientales sistemáticos[230,235,329,330].

Por otra parte, algunas agencias estatales y organizaciones privadas aconsejan la realización de cultivos sistemáticos para *Legionella*, argumentando que el conocimiento de la presencia de la bacteria en el ambiente puede guiar la monitorización de la enfermedad y que su erradicación puede prevenir la enfermedad. Algunas organizaciones recomiendan o exigen la realización de cultivos para *Legionella* en las torres de refrigeración para monitorizar el mantenimiento de las mismas, más que para valorar el riesgo directamente[234].

A diferencia de la realización de cultivos sistemáticos, muchas otras organizaciones recomiendan que en los sistemas de suministro de agua de las plantas de pacientes inmunodeprimidos se realicen cultivos en búsqueda de *L. pneumophila*, y que se adopten las medidas oportunas si dichos cultivos son positivos. Otros organismos aconsejan que todos los suministros de agua hospitalarios sean analizados[234,329,331,332]. La evidencia obtenida a partir de un estudio retrospectivo no controlado realizado en Pittsburgh ha sugerido que los cultivos sistemáticos del sistema de distribución de agua potable de los centros sanitarios, junto con la desinfección cuando los resultados de dichos cultivos alcanzan un punto crítico, han reducido drásticamente la frecuencia de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

legionelosis nosocomial en dicha ciudad[333]. La adopción generalizada de estas directrices está a la espera de estudios prospectivos bien controlados de confirmación.

Una estrategia razonable es la realización sistemática de cultivos del agua potable hospitalaria en las áreas donde ingresan los pacientes muy inmunodeprimidos, quizá con una periodicidad mensual, además de considerar la realización de un estudio anual en centros sanitarios que no tengan pacientes de este tipo. Los cultivos negativos no excluyen la posibilidad de legionelosis de adquisición nosocomial, pero la hacen menos probable. Por otra parte, los cultivos ambientales sistemáticos en entornos no sanitarios parecen innecesarios, salvo cuando son necesarios para monitorizar la eficacia del tratamiento de las torres de refrigeración. Las investigaciones de brotes requieren siempre cultivos ambientales, con independencia del tipo de centro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, et al. Legionnaires' disease: Description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977;**297**:1189-97.
2. Edelstein PH. Legionnaires' disease: History and clinical findings. In: Heuner K, Swanson MS, editors. *Legionella: Molecular Microbiology*. Norfolk, UK: Caister Academic Press; 2008. p. 1-18.
3. McDade JE, Shepard CC, Fraser DW, et al. Legionnaires' disease: Isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N Engl J Med* 1977;**297**:1197-203.
4. Osterholm MT, Chin TD, Osborne DO, et al. A 1957 outbreak of Legionnaires' disease associated with a meat-packing plant. *Am J Epidemiol* 1983;**117**:60-7.
5. Thacker SB, Bennett JV, Tsai TF, et al. An outbreak in 1965 of severe respiratory illness caused by the Legionnaires' disease bacterium. *J Infect Dis* 1978;**138**:512-9.
6. Grist NR, Reid D, Najera R. Legionnaires' disease and the traveller. *Ann Intern Med* 1979;**90**:563-4.
7. Glick TH, Gregg MB, Berman B, et al. Pontiac fever, An epidemic of unknown etiology in a health department: I. Clinical and epidemiologic aspects. *Am J Epidemiol* 1978;**107**:149-60.
8. Kaufmann AF, McDade JE, Patton CM, et al. Pontiac fever: Isolation of the etiologic agent (*Legionella pneumophila*) and demonstration of its mode of transmission. *Am J Epidemiol* 1981;**114**:337-4.
9. Armstrong CW, Miller GB Jr. A 1949 outbreak of Pontiac fever-like illness in steam condenser cleaners. *Arch Environ Health* 1985;**40**:26-9.
10. Bozeman FM, Humphries JW, Campbell JM. A new group of rickettsia-like agents recovered from guinea pigs. *Acta Virol* 1968;**12**:87-93.
11. Hébert GA, Moss CW, McDougal LK, et al. The rickettsia-like organisms TATLOCK (1943) and HEBA (1959): Bacteria phenotypically similar to but genetically distinct from *Legionella pneumophila* and the WIGA bacterium. *Ann Intern Med* 1980;**92**:45-52.
12. Thomason BM, Harris PP, Hicklin MD, et al. A *Legionella*-like bacterium related to WIGA in a fatal case of pneumonia. *Ann Intern Med* 1979;**91**:673-6.
13. Tatlock H. A Rickettsia-like organism recovered from guinea pigs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1944;**57**:95-9.
14. Tatlock H. Studies on a virus from a patient with Fort Bragg fever (pretibial fever). *J Clin Invest* 1947;**26**:287-9.
15. Tatlock H. Clarification of the cause of Fort Bragg fever (pretibial fever)—January. 1982. *Rev Infect Dis* 1982;**4**:157-8.
16. Haley CE, Cohen ML, Halter J, et al. Nosocomial Legionnaires' disease: A continuing common-source epidemic at Wadsworth Medical Center. *Ann Intern Med* 1979;**90**:583-6.
17. Fisher-Hoch SP, Bartlett CL, Tobin JO, et al. Investigation and control of an outbreaks of legionnaires' disease in a district general hospital. *Lancet* 1981;**1**:932-6.
18. Broome CV, Goings SAJ, Thacker SB, et al. The Vermont epidemic of Legionnaires' disease. *Ann Intern Med* 1979;**90**:573-7.
19. Gerber JE, Casey CA, Martin P, et al. Legionnaires' disease in Vermont. 1972-1976. *Am J Clin Pathol* 1981;**76**:816-8.
20. Klaucke DN, Vogt RL, LaRue D, et al. Legionnaires' disease: The epidemiology of two outbreaks in Burlington, Vermont, 1980. *Am J Epidemiol* 1984;**119**:382-91.
21. Brown A, Yu VL, Elder EM, et al. Nosocomial outbreak of Legionnaire's disease at the Pittsburgh Veterans Administration Medical Center. *Trans Assoc Am Physicians* 1980;**93**:52-9.
22. Best M, Yu VL, Stout J, et al. *Legionellaceae* in the hospital water-supply. Epidemiological link with disease and evaluation of a method for control of nosocomial legionnaires' disease and Pittsburgh pneumonia. *Lancet* 1983;**2**:307-10.
23. Shands KN, Ho JL, Meyer RD, et al. Potable water as a source of Legionnaires' disease. *JAMA* 1985;**253**:1412-6.
24. Castilla J, Barricarte A, Aldaz J, et al. A large Legionnaires' disease outbreak in Pamplona, Spain: Early detection, rapid control and no case fatality. *Epidemiol Infect* 2008;**136**:823-32.
25. Nygard K, Werner-Johansen O, Ronsen S, et al. An outbreak of legionnaires disease caused by long-distance spread from an industrial air scrubber in Sarpsborg, Norway. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:61-9.
26. Garrity GM, Bell JA, Lilburn T, Order VI. *Legionellales* ord. nov. In: Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, et al. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 2nd ed. New York: Springer; 2005. p. 210-47.
27. Kuroki H, Miyamoto H, Fukuda K, et al. *Legionella impletisoli* sp. nov. and *Legionella yabuuchiae* sp. nov., isolated from soils contaminated with industrial wastes in Japan. *System Appl Microbiol* 2007;**30**:273-9.
28. Helbig JH, Benson RF, Pelaz C, et al. Identification and serotyping of atypical *Legionella pneumophila* strains isolated from human and environmental sources. *J Appl Microbiol* 2007; **102**:100-5.
29. Benin AL, Benson RF, Besser RE. Trends in legionnaires disease, 1980-1998: Declining mortality and new patterns of diagnosis. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:1039-46.
30. Yu VL, Plouffe JF, Pastoris MC, et al. Distribution of *Legionella* species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: An international collaborative survey. *J Infect Dis* 2002; **186**:127-28.
31. Helbig JH, Bernander S, Castellani PM, et al. Pan-European study on culture-proven Legionnaires' disease: Distribution of *Legionella pneumophila* serogroups and monoclonal subgroups. *Euro J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;**21**:710-6.
32. Edelstein PH. Legionella. In: Murray PR, editor. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC: ASM Press; 2006. p. 835-49.
33. Fields BS, Benson RF, Besser RE. *Legionella* and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:506-2.
34. Rowbotham TJ. Current views on the relationships between amoebae, *Legionellae* and man. *Isr J Med Sci* 1986;**22**:678-89.
35. Harb OS, Gao LY, Abu Kwaik Y. From protozoa to mammalian cells: A new paradigm in the life cycle of intracellular bacterial pathogens. *Environ Microbiol* 2000;**2**:251-65.
36. Steinert M, Emody L, Amann R, et al. Resuscitation of viable but nonculturable *Legionella pneumophila* Philadelphia JR32 by *Acanthamoeba castellanii*. *Appl Environ Microbiol* 1997; **63**:2047-53.
37. O'Connor BA, Carman J, Eckert K, et al. Does using potting mix make you sick? Results from a *Legionella longbeachae* case-control study in South Australia. *Epidemiol Infect* 2007;**135**:34-9.
38. Samrakandi MM, Cirillo SL, Ridenour DA, et al. Genetic and phenotypic differences between *Legionella pneumophila* strains. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:1352-6.
39. Dennis PJ, Lee JV. Differences in aerosol survival between pathogenic and nonpathogenic strains of *Legionella pneumophila* serogroup 1. *J Appl Bacteriol* 1988;**65**:135-41.
40. Bezanson G, Fernandez R, Haldane D, et al. Virulence of patient and water isolates of *Legionella pneumophila* in guinea pigs and mouse L929 cells varies with bacterial genotype. *Can J Microbiol* 1994;**40**:426-31.
41. Bollin GE, Plouffe JF, Para MF, et al. Difference in virulence of environmental isolates of *Legionella pneumophila*. *J Clin Microbiol* 1985;**21**:674-7.
42. Berk SG, Faulkner G, Garduno E, et al. Packaging of live *Legionella pneumophila* into pellets expelled by *Tetrahymena* spp. does not require bacterial replication and depends on a Dot/Icm-mediated survival mechanism. *Appl Environ Microbiol* 2008;**74**:2187-99.
43. Garduño RA, Garduño E, Hiltz M, et al. Intracellular growth of *Legionella pneumophila* gives rise to a differentiated form dissimilar to stationary-phase forms. *Infect Immun* 2002; **70**:6273-83.
44. Byrne B, Swanson MS. Expression of *Legionella pneumophila* virulence traits in response to growth conditions. *Infect Immun* 1998;**66**:3029-34.
45. Cirillo JD, Cirillo SL, Yan L, et al. Intracellular growth in Acanthamoeba castellanii affects monocyte entry mechanisms and enhances virulence of Legionella pneumophila. *Infect Immun* 1999;**67**:4427-34.
46. Hambleton P, Broster MG, Dennis PJ, et al. Survival of virulent *Legionella pneumophila* in aerosols. *J Hyg (Lond)* 1983;**90**: 451-460.
47. Fisman DN, Lim S, Wellenius GA, et al. It's not the heat, it's the humidity: Wet weather increases legionellosis risk in the greater Philadelphia metropolitan area. *J Infect Dis* 2005; **192**:2066-73.
48. Cianciotto NP. Pathogenicity of *Legionella pneumophila*. *Int J Med Microbiol* 2001;**291**:331-43.
49. Winn Jr WC, Myerowitz RL. The pathology of the *Legionella* pneumonias. A review of 74 cases and the literature. *Hum Pathol* 1981;**12**:401-22.
50. Salins S, Newton C, Widen R, et al. Differential induction of gamma interferon in *Legionella pneumophila*–infected macrophages from BALB/c and A/J mice. *Infect Immun* 2001;**69**:3605-10.
51. Brieland J, Freeman P, Kunkel R, et al. Replicative *Legionella pneumophila* lung infection in intratracheally inoculated A/J mice. A murine model of human Legionnaires' disease. *Am J Pathol* 1994;**145**:1537-46.
52. Brieland JK, Jackson C, Hurst S, et al. Immunomodulatory role of endogenous interleukin-18 in gamma interferon-mediated resolution of replicative *Legionella pneumophila* lung infection. *Infect Immun* 2000;**68**:6567-73.
53. Deng JC, Tateda K, Zeng X, et al. Transient transgenic expression of gamma interferon promotes *Legionella pneumophila* clearance in immunocompetent hosts. *Infect Immun* 2001;**69**:6382-90.
54. Tateda K, Moore TA, Newstead MW, et al. Chemokine-dependent neutrophil recruitment in a murine model of *Legionella* pneumonia: potential role of neutrophils as immunoregulatory cells. *Infect Immun* 2001;**69**:2017-24.
55. Edelstein PH, Meyer RD. Legionella. In: Weinstein RS, Graham AR, Anderson RE, et al. *Advances in Pathology and Laboratory Medicine*. St. Louis: Mosby–Year Book; 1995. p. 149-67.
56. Tubach F, Ravaud P, Salmon-Ceron D, et al. Emergence of *Legionella pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:e95-e100.
57. Girard LP, Gregson DB. Community-acquired lung abscess caused by *Legionella micdadei* in a myeloma patient receiving thalidomide treatment. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3135-7.
58. Hawn TR, Verbon A, Lettinga KD, et al. A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to legionnaires' disease. *J Exp Med* 2003;**198**:1563-72.
59. Akamine M, Higa F, Arakaki N, et al. Differential roles of Toll-like receptors 2 and 4 in in vitro responses of macrophages to *Legionella pneumophila*. *Infect Immun* 2005;**73**:352-61.
60. Bhan U, Trujillo G, Lyn-Kew K, et al. Toll-like receptor 9 regulates the lung macrophage phenotype and host immunity in murine pneumonia caused by *Legionella pneumophila*. *Infection & Immunity* 2008;**76**:2895-904.
61. Hawn TR, Verbon A, Janer M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms are associated with resistance to Legionnaires' disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:2487-89.
62. Roy CR, Zamboni DS. Cytosolic detection of flagell: A deadly twist. *Nat Immunol* 2006;**7**:549-51.
63. Eisen DP, Stubbs J, Spilsbury D, et al. Low mannose-binding lectin complement activation function is associated with predisposition to Legionnaires' disease. *Clin Exp Immun* 2007;**149**:97-102.
64. Nash TW, Libby DM, Horwitz MA. IFN-gamma–activated human alveolar macrophages inhibit the intracellular multiplication of *Legionella pneumophila*. *J Immunol* 1988;**140**: 3978-81.
65. Byrd TF, Horwitz MA. Interferon gamma-activated human monocytes downregulate transferrin receptors and inhibit the intracellular multiplication of *Legionella pneumophila* by limiting the availability of iron. *J Clin Invest* 1989;**83**: 1457-65.
66. Swanson MS, Hammer BK. *Legionella pneumophila* pathogenesis: A fateful journey from amoebae to macrophages. *Annu Rev Microbiol* 2000;**54**:567-613.
67. Horwitz MA. Phagocytosis of the Legionnaires' disease bacterium (*Legionella pneumophila*) occurs by a novel mechanism: Engulfment within a pseudopod coil. *Cell* 1984;**36**:27-33.
68. Rechnitzer C, Blom J. Engulfment of the Philadelphia strain of *Legionella pneumophila* within pseudopod coils in human phagocytes. Comparison with other *Legionella* strains and species. *APMIS* 1989;**97**:105-14.
69. Khelef N, Shuman HA, Maxfield FR. Phagocytosis of wild-type *Legionella pneumophila* occurs through a wortmannin-insensitive pathway. *Infect Immun* 2001;**69**:5157-61.
70. Elliott JA, Winn Jr WC. Treatment of alveolar macrophages with cytochalasin D inhibits uptake and subsequent growth of *Legionella pneumophila*. *Infect Immun* 1986;**51**:31-6.
71. Payne NR, Horwitz MA. Phagocytosis of *Legionella pneumophila* is mediated by human monocyte complement receptors. *J Exp Med* 1987;**166**:1377-89.
72. Clemens DL, Lee BY, Horwitz MA. *Mycobacterium tuberculosis* and *Legionella pneumophila* phagosomes exhibit arrested maturation despite acquisition of Rab7. *Infect Immun* 2000;**68**:5154-66.
73. Joshi AD, Sturgill-Koszycki S, Swanson MS. Evidence that Dot-dependent and -independent factors isolate the *Legionella pneumophila* phagosome from the endocytic network in mouse macrophages. *Cell Microbiol* 2001;**3**:99-114.
74. Wiater LA, Dunn K, Maxfield FR, et al. Early events in phagosome establishment are required for intracellular survival of *Legionella pneumophila*. *Infect Immun* 1998;**66**:4450-60.

75. Kagan JC, Roy CR. *Legionella* phagosomes intercept vesicular traffic from endoplasmic reticulum exit sites. *Nat Cell Biol* 2002;**4**:945-54.
76. Swanson MS, Isberg RR. Association of *Legionella pneumophila* with the macrophage endoplasmic reticulum. *Infect Immun* 1995;**63**:3609-20.
77. Tilney LG, Harb OS, Connelly PS, et al. How the parasitic bacterium *Legionella pneumophila* modifies its phagosome and transforms it into rough ER. Implications for conversion of plasma membrane to the ER membrane. *J Cell Sci* 2001;**114**:24-50.
78. Sturgill-Koszycki S, Swanson MS. *Legionella pneumophila* replication vacuoles mature into acidic, endocytic organelles. *J Exp Med* 2000;**192**:1261-72.
79. Hammer BK, Tateda ES, Swanson MS. A two-component regulator induces the transmission phenotype of stationary-phase *Legionella pneumophila*. *Mol Microbiol* 2002;**44**:107-18.
80. Abu-Zant A, Santic M, Molmeret M, et al. Incomplete activation of macrophage apoptosis during intracellular replication of *Legionella pneumophila*. *Infect Immun* 2005;**73**:5339-4.
81. Chandler FW, Blackmon JA, Hicklin MD, et al. Ultrastructure of the agent of Legionnaires' disease in the human lung. *Am J Clin Pathol* 1979;**71**:43-50.
82. Lüneberg E, Zähringer U, Knirel YA, et al. Phase-variable expression of lipopolysaccharide contributes to the virulence of *Legionella pneumophila*. *J Exp Med* 1998;**188**:49-60.
83. Robey M, O'Connell W, Cianciotto NP. Identification of *Legionella pneumophila rcp*, a *pagP*-like gene that confers resistance to cationic antimicrobial peptides and promotes intracellular infection. *Infect Immun* 2001;**69**:4276-86.
84. Edelstein PH, Hu B, Higa F, et al. *lvgA*, a novel *Legionella pneumophila* virulence factor. *Infect Immun* 2003;**71**:2394-403.
85. Rodgers FG. Ultrastructure of *Legionella pneumophila*. *J Clin Pathol* 1979;**32**:1195-202.
86. Cianciotto NP, Stamos JK, Kamp DW. Infectivity of *Legionella pneumophila mip* mutant for alveolar epithelial cells. *Curr Microbiol* 1995;**30**:247-50.
87. Mody CH, Paine R, Shahrabadi MS, et al. *Legionella pneumophila* replicates within rat alveolar epithelial cells. *J Infect Dis* 1993;**167**:1138-45.
88. Edelstein PH, Edelstein MA, Higa F, et al. Discovery of virulence genes of *Legionella pneumophila* by using signature tagged mutagenesis in a guinea pig pneumonia model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;**96**:8190-95.
89. Edelstein PH. Urine antigen tests positive for Pontiac fever: Implications for diagnosis and pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:229-31.
90. Stone BJ, Abu Kwaik Y. Expression of multiple pili by *Legionella pneumophila*: Identification and characterization of a type IV pilin gene and its role in adherence to mammalian and protozoan cells. *Infect Immun* 1998;**66**:1768-75.
91. Dietrich C, Heuner K, Brand BC, et al. Flagellum of *Legionella pneumophila* positively affects the early phase of infection of eukaryotic host cells. *Infect Immun* 2001;**69**:2116-22.
92. Hoffman PS, Ripley M, Weeratna R. Cloning and nucleotide sequence of a gene (*ompS*) encoding the major outer membrane protein of *Legionella pneumophila*. *J Bacteriol* 1992; **174**:914-20.
93. Cianciotto NP, Eisenstein BI, Mody CH, et al. A mutation in the *mip* gene results in an attenuation of *Legionella pneumophila* virulence. *J Infect Dis* 1990;**162**:121-26.
94. Fischer G, Bang H, Ludwig B, et al. Mip protein of *Legionella pneumophila* exhibits peptidyl-prolyl-cis/trans isomerase (PPIase) activity. *Mol Microbiol* 1992;**6**:1375-83.
95. Wagner C, Khan AS, Kamphausen T, et al. Collagen binding protein Mip enables *Legionella pneumophila* to transmigrate through a barrier of NCI-H292 lung epithelial cells and extracellular matrix. *Cell Microbiol* 2007;**9**:450-62.
96. Garduño RA, Garduño E, Hoffman PS. Surface-associated hsp60 chaperonin of *Legionella pneumophila* mediates invasion in a HeLa cell model. *Infect Immun* 1998;**66**:4602-10.
97. Cirillo SL, Lum J, Cirillo JD. Identification of novel loci involved in entry by *Legionella pneumophila*. *Microbiol* 2000;**146**:1345-59.
98. D'Auria G, Jimenez N, Peris-Bondia F, et al. Virulence factor rtx in *Legionella pneumophila*: Evidence suggesting it is a modular multifunctional protein. *BMC Genomics* 2008;**9**:14.
99. Luneberg E, Mayer B, Daryab N, et al. Chromosomal insertion and excision of a 30-kb unstable genetic element is responsible for phase variation of lipopolysaccharide and other virulence determinants in *Legionella pneumophila*. *Mol Microbiol* 2001;**39**:1259-71.
100. Cianciotto NP. Type II secretion: A protein secretion system for all seasons. *Trends Microbiol* 2005;**13**:581-8.
101. Vincent CD, Vogel JP. The *Legionella pneumophila* IcmS-LvgA protein complex is important for Dot/Icm-dependent intracellular growth. *Mol Microbiol* 2006;**61**:596-613.
102. De Buck E, Anné J, Lammertyn E. The role of protein secretion systems in the virulence of the intracellular pathogen *Legionella pneumophila*. *Microbiology* 2007;**153**:3948-53.
103. Shin S, Roy CR. Host cell processes that influence the intracellular survival of *Legionella pneumophila*. *Cell Microbiol* 2008;**10**:1209-20.
104. Cazalet C, Rusniok C, Bruggemann H, et al. Evidence in the *Legionella pneumophila* genome for exploitation of host cell functions and high genome plasticity. *Nat Genet* 2004;**36**: 1165-73.
105. Rossier O, Dao J, Cianciotto NP. The type II secretion system of *Legionella pneumophila* elaborates two aminopeptidases, as well as a metalloprotease that contributes to differential infection among protozoan hosts. *Appl Environ Microbiol* 2008;**74**:753-61.
106. Debroy S, Dao J, Soderberg M, et al. *Legionella pneumophila* type II secretome reveals unique exoproteins and a chitinase that promotes bacterial persistence in the lung. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:19146-51.
107. Soderberg MA, Cianciotto NP. A *Legionella pneumophila* peptidyl-prolyl-cis-trans isomerase present in culture supernatants is necessary for optimal growth at low temperatures. *Appl Environ Microbiol* 2008;**74**:1634-38.
108. Galka F, Wai SN, Kusch H, et al. Proteomic characterization of the whole secretome of *Legionella pneumophila* and functional analysis of outer membrane vesicles. *Infect Immun* 2008;**76**:1825-36.
109. Rossier O, Starkenburg SR, Cianciotto NP. *Legionella pneumophila* type II protein secretion promotes virulence in the A/J mouse model of Legionnaires' disease pneumonia. *Infect Immun* 2004;**72**:310-21.
110. Moffat JF, Edelstein PH, Regula Jr DP, et al. Effects of an isogenic Zn-metalloprotease-deficient mutant of *Legionella pneumophila* in a guinea-pig pneumonia model. *Mol Microbiol* 1994;**12**:693-705.
111. Hilbi H, Segal G, Shuman HA. Icm/dot-dependent upregulation of phagocytosis by *Legionella pneumophila*. *Mol Microbiol* 2001;**42**:603-17.
112. Watarai M, Derre I, Kirby J, et al. *Legionella pneumophila* is internalized by a macropinocytotic uptake pathway controlled by the Dot/Icm system and the mouse Lgn1 locus. *J Exp Med* 2001;**194**:1081-96.
113. Coers J, Kagan JC, Matthews M, et al. Identification of Icm protein complexes that play distinct roles in the biogenesis of an organelle permissive for *Legionella pneumophila* intracellular growth. *Mol Microbiol* 2000;**38**:719-36.
114. Dumenil G, Isberg RR. The *Legionella pneumophila* IcmR protein exhibits chaperone activity for IcmQ by preventing its participation in high-molecular-weight complexes. *Mol Microbiol* 2001;**40**:1113-27.
115. Molmeret M, Alli OA, Zink S, et al. icmT is essential for pore formation-mediated egress of *Legionella pneumophila* from mammalian and protozoan cells. *Infect Immun* 2002;**70**:69-78.
116. Zink SD, Pedersen L, Cianciotto NP, et al. The Dot/Icm type IV secretion system of *Legionella pneumophila* is essential for the induction of apoptosis in human macrophages. *Infect Immun* 2002;**70**:1657-63.
117. Marra A, Blander SJ, Horwitz MA, et al. Identification of a *Legionella pneumophila* locus required for intracellular multiplication in human macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;**89**:9607-11.
118. Ninio S, Roy CR. Effector proteins translocated by *Legionella pneumophila*: Strength in numbers. *Trends Microbiol* 2007; **15**:372-80.
119. de Felipe KS, Glover RT, Charpentier X, et al. *Legionella* eukaryotic-like type IV substrates interfere with organelle trafficking. *PLoS Pathog* 2008;**4**:e1000117.
120. Shohdy N, Efe JA, Emr SD, et al. Pathogen effector protein screening in yeast identifies *Legionella* factors that interfere with membrane trafficking. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:4866-71.
121. Pan X, Luhrmann A, Satoh A, et al. Ankyrin repeat proteins comprise a diverse family of bacterial type IV effectors. *Science* 2008;**320**:1651-4.
122. Nagai H, Kagan JC, Zhu X, et al. A bacterial guanine nucleotide exchange factor activates ARF on *Legionella* phagosomes. *Science* 2002;**295**:679-82.
123. Ingmundson A, Delprato A, Lambright DG, et al. *Legionella pneumophila* proteins that regulate Rab1 membrane cycling. *Nature* 2007;**450**:365-9.
124. Machner MP, Isberg RR. A bifunctional bacterial protein links GDI displacement to Rab1 activation. *Science* 2007;**318**:974-7.
125. Liu Y, Luo ZQ. The *Legionella pneumophila* effector SidJ is required for efficient recruitment of endoplasmic reticulum proteins to the bacterial phagosome. *Infect Immun* 2007; **75**:592-603.
126. Banga S, Gao P, Shen X, et al. *Legionella pneumophila* inhibits macrophage apoptosis by targeting pro-death members of the Bcl2 protein family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;**104**:5121-26.
127. Laguna RK, Creasey EA, Li Z, et al. A *Legionella pneumophila*-translocated substrate that is required for growth within macrophages and protection from host cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:18745-50.
128. Chen J, de Felipe KS, Clarke M, et al. *Legionella* effectors that promote nonlytic release from protozoa. *Science* 2004; **303**:1358-61.
129. Belyi I, Popoff MR, Cianciotto NP. Purification and characterization of a UDP-glucosyltransferase produced by *Legionella pneumophila*. *Infect Immun* 2003;**71**:181-6.
130. Belyi Y, Tabakova I, Stahl M, et al. Lgt: A family of cytotoxic glucosyltransferases produced by *Legionella pneumophila*. *J Bacteriol* 2008;**190**:3026-35.
131. Bandyopadhyay P, Liu S, Gabbai CB, et al. Environmental mimics and the Lvh type IVA secretion system contribute to virulence-related phenotypes of *Legionella pneumophila*. *Infect Immun* 2007;**75**:723-35.
132. Aragon V, Kurtz S, Cianciotto NP. *Legionella pneumophila* major acid phosphatase and its role in intracellular infection. *Infect Immun* 2001;**69**:177-85.
133. Habyarimana F, Al-Khodor S, Kalia A, et al. Role for the Ankyrin eukaryotic-like genes of *Legionella pneumophila* in parasitism of protozoan hosts and human macrophages. *Environ Microbiol* 2008;**10**:1460-74.
134. Bruggemann H, Cazalet C, Buchrieser C. Adaptation of *Legionella pneumophila* to the host environment: Role of protein secretion, effectors and eukaryotic-like proteins. *Curr Opin Microbiol* 2006;**9**:86-94.
135. Sansom FM, Newton HJ, Crikis S, et al. A bacterial ecto-triphosphate diphosphohydrolase similar to human CD39 is essential for intracellular multiplication of *Legionella pneumophila*. *Cell Microbiol* 2007;**9**:1922-35.
136. Newton HJ, Sansom FM, Dao J, et al. Sel1 repeat protein LpnE is a *Legionella pneumophila* virulence determinant that influences vacuolar trafficking. *Infect Immun* 2007;**75**:5575-8.
137. Bandyopadhyay P, Steinman HM. *Legionella pneumophila* catalase-peroxidases: Cloning of the katB gene and studies of KatB function. *J Bacteriol* 1998;**180**:5369-74.
138. St John G, Steinman HM. Periplasmic copper-zinc superoxide dismutase of *Legionella pneumophila*: Role in stationary-phase survival. *J Bacteriol* 1996;**178**:1578-84.
139. Higa F, Edelstein PH. Potential virulence role of the *Legionella pneumophila ptsP* ortholog. *Infect Immun* 2001;**69**:4782-9.
140. Pedersen LL, Radulic M, Doric M, et al. HtrA homologue of *Legionella pneumophila*: An indispensable element for intracellular infection of mammalian but not protozoan cells. *Infect Immun* 2001;**69**:2569-79.
141. Allard KA, Viswanathan VK, Cianciotto NP. lbtA and lbtB are required for production of the *Legionella pneumophila* siderophore legiobactin. *J Bacteriol* 2006;**188**:1351-63.
142. Chatfield CH, Cianciotto NP. The secreted pyomelanin pigment of *Legionella pneumophila* confers ferric reductase activity. *Infect Immun* 2007;**75**:4062-70.
143. Robey M, Cianciotto NP. *Legionella pneumophila* feoAB promotes ferrous iron uptake and intracellular infection. *Infect Immun* 2002;**70**:5659-69.
144. Cianciotto NP. Iron acquisition by *Legionella pneumophila* [review]. *Biometals* 2007;**20**:323-31.
145. Chien M, Morozova I, Shi S, et al. The genomic sequence of the accidental pathogen *Legionella pneumophila*. *Science* 2004;**305**:1966-8.
146. Glockner G, Albert-Weissenberger C, Weinmann E, et al. Identification and characterization of a new conjugation/type IVA secretion system (trb/tra) of *Legionella pneumophila* Corby localized on two mobile genomic islands. *Int J Med Microbiol* 2008;**298**:411-28.
147. Brassinga AK, Hiltz MF, Sisson GR, et al. A 65-kilobase pathogenicity island is unique to Philadelphia-1 strains of *Legionella pneumophila*. *J Bacteriol* 2003;**185**:4630-7.
148. Asare R, Abu KY. Early trafficking and intracellular replication of *Legionella longbeachaea* (sic) within an ER-derived late endosome-like phagosome. *Cell Microbiol* 2007;**9**:1571-87.
149. Alli OA, Zink S, von Lackum NK, et al. Comparative assessment of virulence traits in *Legionella* spp. *Microbiol* 2003;**149**:631-41.
150. Joshi AD, Swanson MS. Comparative analysis of *Legionella pneumophila* and *Legionella micdadei* virulence traits. *Infect Immun* 1999;**67**:4134-42.
151. Weinbaum DL, Benner RR, Dowling JN, et al. Interaction of *Legionella micdadei* with human monocytes. *Infect Immun* 1984;**46**:68-73.
152. Izu K, Yoshida S, Miyamoto H, et al. Grouping of 20 reference strains of *Legionella* species by the growth ability within mouse and guinea pig macrophages. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;**26**:61-8.
153. Gerhardt H, Walz MJ, Faigle M, et al. Localization of *Legionella* bacteria within ribosome-studded phagosomes is not restricted to *Legionella pneumophila*. *FEMS Microbiol Letters* 2000;**192**:145-52.
154. Doyle RM, Cianciotto NP, Banvi S, et al. Comparison of virulence of *Legionella longbeachae* strains in guinea pigs and U937 macrophage-like cells. *Infect Immun* 2001;**69**: 5335-44.
155. Maruta K, Miyamoto H, Hamada T, et al. Entry and intracellular growth of *Legionella dumoffii* in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:1967-74.
156. Ogawa M, Takade A, Miyamoto H, et al. Morphological variety of intracellular microcolonies of *Legionella* species in Vero cells. *Microbiol Immunol* 2001;**45**:557-62.
157. Hindersson P, Høiby N, Bangsborg J. Sequence analysis of the *Legionella micdadei groELS* operon. *FEMS Microbiol Lett* 1990;**61**:31-8.
158. Marrie TJ, Bezanson G, Haldane DJ, et al. Colonisation of the respiratory tract with *Legionella pneumophila* for 63 days before the onset of pneumonia. *J Infect* 1992;**24**:81-6.
159. Goldberg DJ, Wrench JG, Collier PW, et al. Lochgoilhead fever: Outbreak of nonpneumonic legionellosis due to *Legionella micdadei*. *Lancet* 1989;**1**:316-18.
160. Lüttichau HR, Vinther C, Uldum SA, et al. An outbreak of Pontiac fever among children following use of a whirlpool. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:1374-8.
161. Joseph CA, Harrison TG, Ilijic-Car D, et al. Legionnaires' disease in residents of England and Wales: 1998. *Commun Dis Pub Health* 1999;**2**:280-4.
162. Marston BJ, Plouffe JF, File Jr TM, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med* 1997;**157**:1709-18.
163. Foy HM, Broome CV, Hayes PS, et al. Legionnaires' disease in a prepaid medical-care group in Seattle 1963-75. *Lancet* 1979;**1**:767-70.
164. von Baum H, Ewig S, Marre R, et al. Community-acquired *Legionella* pneumonia: New insights from the German

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

competence network for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1356-64.

165. Neil K, Berkelman R. Increasing incidence of legionellosis in the United States, 1990-2005: Changing epidemiologic trends. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:591-9.
166. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:1796-802.
167. Plouffe JF, Herbert MT, File Jr TM, et al. Ofloxacin versus standard therapy in treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;**40**:1175-9.
168. File Jr TM, Segreti J, Dunbar L, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;**41**:1965-72.
169. Trémolières F, de Kock F, Pluck N, et al. Trovafloxacin versus high-dose amoxicillin (1 g three times daily) in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. *Euro J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;**17**:447-53.
170. Breiman RF, Butler JC. Legionnaires' disease: Clinical, epidemiological, and public health perspectives. *Semin Resp Infect* 1998;**13**:84-9.
171. Edelstein PH. Legionnaires' disease, Pontiac fever, and related illnesses. In: Feigen RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, et al. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2009.
172. Edelstein PH, Nakahama C, Tobin JO, et al. Paleoepidemiologic investigation of Legionnaires' disease at Wadsworth Veterans Administration Hospital by using three typing methods for comparison of legionellae from clinical and environmental sources. *J Clin Microbiol* 1986;**23**:1121-6.
173. Kool JL, Fiore AE, Kioski CM, et al. More than 10 years of unrecognized nosocomial transmission of legionnaires' disease among transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;**19**:898-904.
174. Ozerol IH, Bayraktar M, Cizmeci Z, et al. Legionnaire's disease: A nosocomial outbreak in Turkey. *Journal of Hospital Infection* 2006;**62**:50-7.
175. Gudiol C, Verdaguer R, Angeles DM, et al. Outbreak of Legionnaires' disease in immunosuppressed patients at a cancer centre: Usefulness of universal urine antigen testing and early levofloxacin therapy. *Clin Microbiol Infect* 2007;**13**:1125-8.
176. Broome CV, Fraser DW. Epidemiologic aspects of legionellosis. *Epidemiol Rev* 1979;**1**:1-16.
177. Carratala J, Gudiol F, Pallares R, et al. Risk factors for nosocomial *Legionella pneumophila* pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;**149**:625-9.
178. Marrie TJ, MacDonald S, Clarke K, et al. Nosocomial legionnaires' disease: Lessons from a four-year prospective study. *Am J Infect Control* 1991;**19**:79-85.
179. Prodinger WM, Bonatti H, Allerberger F, et al. *Legionella* pneumonia in transplant recipients: a cluster of cases of eight years' duration. *J Hosp Infect* 1994;**26**:191-202.
180. den Boer JW, Yzerman EP, Schellekens J, et al. A large outbreak of Legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:37-43.
181. Nguyen TM, Ilef D, Jarraud S, et al. A community-wide outbreak of legionnaires disease linked to industrial cooling towers—how far can contaminated aerosols spread? *J Infect Dis* 2006;**193**:102-11.
182. Joseph CA, Ricketts KD. From development to success: The European surveillance scheme for travel-associated Legionnaires' disease. *Eur J Public Health* 2007;**17**:652-6.
183. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for travel-associated legionnaires disease—United States, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;**56**:1261-3.
184. Bhopal RS, Fallon RJ, Buist EC, et al. Proximity of the home to a cooling tower and risk of non outbreak Legionnaires' disease. *BMJ* 1991;**302**:378-83.
185. Herwaldt LA, Gorman GW, McGrath T, et al. A new *Legionella* species, *Legionella feeleii* species nova, causes Pontiac fever in an automobile plant. *Ann Intern Med* 1984;**100**:333-83.
186. Mangione EJ, Remis RS, Tait KA, et al. An outbreak of Pontiac fever related to whirlpool use, Michigan 1982. *JAMA* 1985;**253**:535-9.
187. Friedman S, Spitalny K, Barbaree J, et al. Pontiac fever outbreak associated with a cooling tower. *Am J Public Health* 1987;**77**:568-72.
188. Joseph C. New outbreak of legionnaires' disease in the United Kingdom. *BMJ* 2002;**325**:347-8.
189. Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires' disease: A review. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:S265-76.
190. Roig J, Rello J. Legionnaires' disease: A rational approach to therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003;**51**:1119-2.
191. Sopena N, Force L, Pedro-Botet ML, et al. Sporadic and epidemic community legionellosis: Two faces of the same illness. *Eur Resp J* 2007;**29**:138-42.
192. Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994;**154**:2417-22.
193. Straus WL, Plouffe JF, File Jr TM, et al. Risk factors for domestic acquisition of Legionnaires disease. Ohio Legionnaires Disease Group. *Arch Intern Med* 1996;**156**:1685-92.
194. Serota AI, Meyer RD, Wilson SE, et al. Legionnaires' disease in the postoperative patient. *J Surg Res* 1981;**30**:417-2.
195. Korvick JA, Yu VL. Legionnaires' disease: An emerging surgical problem. *Ann Thorac Surg* 1987;**43**:341-7.
196. Lettinga KD, Verbon A, Weverling GJ, et al. Legionnaires' disease at a Dutch flower show: Prognostic factors and impact of therapy. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:1448-54.
197. Alary M, Joly JR. Risk factors for contamination of domestic hot water systems by Legionellae. *Appl Environ Microbiol* 1991;**57**:2360-7.
198. Jernigan DB, Hofmann J, Cetron MS, et al. Outbreak of Legionnaires' disease among cruise ship passengers exposed to a contaminated whirlpool spa. *Lancet* 1996;**347**:494-9.
199. Hlady WG, Mullen RC, Mintz CS, et al. Outbreak of Legionnaire's disease linked to a decorative fountain by molecular epidemiology. *Am J Epidemiol* 1993;**138**:555-62.
200. Miyamoto H, Jitsurong S, Shiota R, et al. Molecular determination of infection source of a sporadic *Legionella* pneumonia case associated with a hot spring bath. *Microbiol Immunol* 1997;**41**:197-202.
201. Lavocat MP, Berthier JC, Rousson A, et al. [Pulmonary legionnaires' disease in a child following drowning in fresh water.]. *Presse Med* 1987;**16**:780.
202. Franzin L, Scolfaro C, Cabodi D, et al. *Legionella pneumophila* pneumonia in a newborn after water birth: A new mode of transmission. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:e103-4.
203. Arnow PM, Chou T, Weil D, et al. Nosocomial Legionnaires' disease caused by aerosolized tap water from respiratory devices. *J Infect Dis* 1982;**146**:460-7.
204. Joly JR, Déry P, Gauvreau L, et al. Legionnaires' disease caused by *Legionella dumoffii* in distilled water. *Can Med Assoc J* 1986;**135**:1274-7.
205. Mastro TD, Fields BS, Breiman RF, et al. Nosocomial Legionnaires' disease and use of medication nebulizers. *J Infect Dis* 1991;**163**:667-71.
206. Marrie TJ, Haldane D, MacDonald S, et al. Control of endemic nosocomial legionnaires' disease by using sterile potable water for high risk patients. *Epidemiol Infect* 1991;**107**:591-605.
207. Bangsborg JM, Uldum S, Jensen JS, et al. Nosocomial legionellosis in three heart-lung transplant patients: Case reports and environmental observations. *Euro J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;**14**:99-104.
208. Brown CM, Nuorti PJ, Breiman RF, et al. A community outbreak of Legionnaires' disease linked to hospital cooling towers: An epidemiological method to calculate dose of exposure. *Int J Epidemiol* 1999;**28**:353-9.
209. Fiore AE, Nuorti JP, Levine OS, et al. Epidemic Legionnaires' disease two decades later: Old sources, new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:426-33.
210. Badenoch J. *First report of the committee of inquiry into the outbreak of Legionnaires' disease in Stafford in April 1985.* London: Her Majesty's Stationery Office; 1986.
211. Lowry PW, Blankenship RJ, Gridley W, et al. A cluster of *Legionella* sternal-wound infections due to postoperative topical exposure to contaminated tap water. *N Engl J Med* 1991;**324**:109-13.
212. Brabender W, Hinthorn DR, Asher M, et al. *Legionella pneumophila* wound infection. *JAMA* 1983;**250**:3091-2.
213. Fraser DW, Legionellosis. Evidence of airborne transmission. *Ann N Y Acad Sci* 1980;**353**:61-6.
214. Johnson JT, Yu VL, Best MG, et al. Nosocomial legionellosis in surgical patients with head-and-neck cancer: Implications for epidemiological reservoir and mode of transmission. *Lancet* 1985;**2**:298-300.
215. Addiss DG, Davis JP, LaVenture M, et al. Community-acquired Legionnaires' disease associated with a cooling tower: Evidence for longer-distance transport of *Legionella pneumophila*. *Am J Epidemiol* 1989;**130**:557-68.
216. Kool JL, Warwick MC, Pruckler JM, et al. Outbreak of Legionnaires' disease at a bar after basement flooding. *Lancet* 1998;**351**:1030.
217. Brown CM, Nuorti PJ, Breiman RF, et al. A community outbreak of Legionnaires' disease linked to hospital cooling towers: An epidemiological method to calculate dose of exposure. *Int J Epidemiol* 1999;**28**:353-9.
218. Mahoney FJ, Hoge CW, Farley TA, et al. Communitywide outbreak of Legionnaires' disease associated with a grocery store mist machine. *J Infect Dis* 1992;**165**:736-9.
219. Gabbay J. *Broadcasting House Legionnaires' disease. Report of the Westminster Action Committee convened to co-ordinate the investigation and control of the outbreak of Legionnaires' disease associated with Portland Place, London W1 in April/May 1988.* London: Department of Public Health, Parkside District Health Authority; 1988.
220. Blatt SP, Parkinson MD, Pace E, et al. Nosocomial Legionnaires' disease: aspiration as a primary mode of disease acquisition. *Am J Med* 1993;**95**:16-22.
221. Dournon E, Bure A, Desplaces N, et al. Legionnaires' disease related to gastric lavage with tap water. *Lancet* 1982;**1**:797-8.
222. Yu VL. Could aspiration be the major mode of transmission for *Legionella*? *Am J Med* 1993;**95**:13-5.
223. Davis GS, Winn Jr CW, Gump DW, et al. Legionnaires' pneumonia in guinea pigs and rats produced by aerosol exposure. *Chest* 1983;**83**:15S–16S.
224. Winn Jr WC, Davis GS, Gump DW, et al. Legionnaires' pneumonia after intratracheal inoculation of guinea pigs and rats. *Lab Invest* 1982;**47**:568-78.
225. Schmidt T, Pfeiffer A, Ehret W, et al. *Legionella* infection of the colon presenting as acute attack of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1989;**97**:751-5.
226. Dournon E, Bure A, Kemeny JL, et al. *Legionella pneumophila* peritonitis. *Lancet* 1982;**1**:1363.
227. Grangeon V, Vincent L, Pacheco Y. [Digestive disorders and Legionnaires' lung disease. Accompanying signs or visceral location?]. *Rev Mal Respir* 2000;**17**:489-92.
228. Plouffe JF, Para MF, Fuller KA, et al. Oral ingestion of *Legionella pneumophila*. *J Clin Lab Immunol* 1986;**20**:113-7.
229. Katz SM, Hammel JM, Matus JP, et al. A self-limited febrile illness produced in guinea pigs associated with oral administration of *Legionella pneumophila*. *Gastroenterology* 1988;**95**:1575-81.
230. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care–associated pneumonia, 2003: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;**53**:1-36.
231. Kool JL, Buchholz U, Peterson C, et al. Strengths and limitations of molecular subtyping in a community outbreak of Legionnaires' disease. *Epidemiol Infect* 2000;**125**:599-608.
232. Lawrence C, Reyrolle M, Dubrou S, et al. Single clonal origin of a high proportion of *Legionella pneumophila* serogroup 1 isolates from patients and the environment in the area of Paris, France, over a 10-year period. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:2652-5.
233. Centers for Disease Control and Prevention. Legionellosis Resource Site (Legionnaires' Disease and Pontiac Fever). Available at <http://www.cdc.gov/legionella>.
234. Freije MR. *Legionellae Control in Health Care Facilities. A Guide for Minimizing Risk.* Indianapolis, Ind: HC Information Resources; 1996.
235. Joseph CA, Lee JV, van Wijngaarten J, et al. European Guidelines for Control and Prevention of Travel-Associated Legionnaires' Disease. 2005. Available at <http://www.ewgli.org/data/european_guidelines/european_guidelines_jan05.pdf>.
236. Sehulster L, Chinn RY, CDC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003;**52**:1-42.
237. Lin YS, Stout JE, Yu VL, et al. Disinfection of water distribution systems for *Legionella*. *Semin Resp Infect* 1998;**13**:147-59.
238. Roig J, Aguilar X, Ruiz J, et al. Comparative study of *Legionella pneumophila* and other nosocomial- acquired pneumonias. *Chest* 1991;**99**:344-50.
239. Granados A, Podzamczer D, Gudiol F, et al. Pneumonia due to *Legionella pneumophila* and pneumococcal pneumonia: Similarities and differences on presentation. *Eur Respir J* 1989;**2**:130-4.
240. Woodhead MA, Macfarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of *Legionella* with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br J Dis Chest* 1987;**81**:133-9.
241. Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD, et al. Legionnaires' disease: Report of sixty-five nosocomially acquired cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980;**59**:188-205.
242. Gupta SK, Imperiale TF, Sarosi GA. Evaluation of the Winthrop-University Hospital criteria to identify *Legionella* pneumonia. *Chest* 2001;**120**:1064-71.
243. Muder RR, Yu VL, Parry MF. The radiologic manifestations of *Legionella* pneumonia. *Semin Resp Infect* 1987;**2**:242-54.
244. Domingo C, Roig J, Planas F, et al. Radiographic appearance of nosocomial legionnaires' disease after erythromycin treatment. *Thorax* 1991;**46**:663-6.
245. Sakai F, Tokuda H, Goto H, et al. Computed tomographic features of *Legionella pneumophila* pneumonia in 38 cases. *J Comput Assist Tomogr* 2007;**31**:125-31.
246. Kim KW, Goo JM, Lee HJ, et al. Chest computed tomographic findings and clinical features of *Legionella* pneumonia. *J Comput Assist Tomogr* 2007;**31**:950-5.
247. Morgan JC, Cavaliere R, Juel VC. Reversible corpus callosum lesion in legionnaires' disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004;**75**:651-4.
248. Shelburne SA, Kielhofner MA, Tiwari PS. Cerebellar involvement in legionellosis. *South Med J* 2004;**97**:61-4.
249. Johnson JD, Raff MJ, Van Arsdall JA. Neurologic manifestations of Legionnaires' disease. *Medicine (Baltimore)* 1984;**63**:303-10.
250. Fernandez JA, Lopez P, Orozco D, et al. Clinical study of an outbreak of Legionnaire's disease in Alcoy, Southeastern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;**21**:729-35.
251. Watts JC, Hicklin MD, Thomason BM, et al. Fatal pneumonia caused by *Legionella pneumophila*, serogroup 3: Demonstration of the bacilli in extrathoracic organs. *Ann Intern Med* 1980;**92**:186-8.
252. White HJ, Felton WW, Sun CN. Extrapulmonary histopathologic manifestations of Legionnaires' disease: Evidence for myocarditis and bacteremia. *Arch Pathol Lab Med* 1980;**104**:287-9.
253. Weisenburger DD, Rappaport H, Ahluwalia MS, et al. Legionnaires' disease. *Am J Med* 1980;**69**:476-82.
254. Evans CP, Winn Jr WC. Extrathoracic localization of *Legionella pneumophila* in Legionnaires' pneumonia. *Am J Clin Pathol* 1981;**76**:813-5.
255. Warner CL, Fayad PB, Heffner Jr RR. *Legionella* myositis. *Neurol* 1991;**41**:750-2.
256. Ferrer A, Lloveras J, Codina G, et al. [Prevention of acute tubular necrosis in immediately after a kidney transplant.]. *Med Clin (Barc)* 1987;**88**:346-7.
257. Kalweit WH, Winn Jr WC, Rocco Jr TA, et al. Hemodialysis fistula infections caused by *Legionella pneumophila*. *Ann Intern Med* 1982;**96**:173-5.
258. Arnow PM, Boyko EJ, Friedman EL. Perirectal abscess caused by *Legionella pneumophila* and mixed anaerobic bacteria. *Ann Intern Med* 1983;**98**:184-5.

259. Ampel NM, Ruben FL, Norden CW. Cutaneous abscess caused by *Legionella micdadei* in an immunosuppressed patient. *Ann Intern Med* 1985;**102**:630-2.
260. Reyes RR, Noble RC. Legionnaires' pericarditis. *J Ky Med Assoc* 1983;**81**:757-8.
261. Mayock R, Skale B, Kohler RB. *Legionella pneumophila* pericarditis proved by culture of pericardial fluid. *Am J Med* 1983;**75**:534-6.
262. Fogliani J, Domenget JF, Hohn B, et al. [Legionnaires' disease with digestive tract lesions. One case.]. *Nouv Presse Med* 1982;**11**:2699-702.
263. Nomura S, Hatta K, Iwata T, et al. *Legionella pneumophila* isolated in pure culture from the ascites of a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1989;**86**:833-4.
264. Guyot S, Goy JJ, Gersbach P, et al. *Legionella pneumophila* aortitis in a heart transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2007;**9**:58-9.
265. Bemer P, Leautez S, Ninin E, et al. *Legionella pneumophila* arthritis: Use of medium specific for mycobacteria for isolation of *L. pneumophila* in culture of articular fluid specimens. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:E6-7.
266. Monforte R, Marco F, Estruch R, et al. Multiple organ involvement by *Legionella pneumophila* in a fatal case of Legionnaires' disease. *J Infect Dis* 1989;**159**:809.
267. Linscott AJ, Poulter MD, Ward K, et al. *Legionella pneumophila* serogroup 4 isolated from joint tissue. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:1365-66.
268. Waldor MK, Wilson B, Swartz M. Cellulitis caused by *Legionella pneumophila*. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:51-3.
269. Tompkins LS, Roessler BJ, Redd SC, et al. *Legionella* prosthetic-valve endocarditis. *N Engl J Med* 1988;**318**:530-5.
270. McCabe RE, Baldwin JC, McGregor CA, et al. Prosthetic valve endocarditis caused by *Legionella pneumophila*. *Ann Intern Med* 1984;**100**:525-7.
271. Schlanger G, Lutwick LI, Kurzman M, et al. Sinusitis caused by *Legionella pneumophila* in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1984;**77**:957-60.
272. Muder RR, Stout JE, Yee YC. Isolation of *Legionella pneumophila* serogroup 5 from empyema following esophageal perforation. Source of the organism and mode of transmission. *Chest* 1992;**102**:1601-3.
273. Murdoch DR. Diagnosis of *Legionella* infection. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:64-9.
274. Formica N, Yates M, Beers M, et al. The impact of diagnosis by *Legionella* urinary antigen test on the epidemiology and outcomes of Legionnaires' disease. *Epidemiol Infect* 2001;**127**:275-80.
275. Helbig JH, Uldum SA, Bernander S, et al. Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial Legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:838-40.
276. Okada C, Kura F, Wada A, et al. Cross-reactivity and sensitivity of two *Legionella* urinary antigen kits, Biotest EIA and Binax NOW, to extracted antigens from various serogroups of *L. pneumophila* and other *Legionella* species. *Microbiol Immunol* 2002;**46**:51-4.
277. Edelstein PH. Urinary antigen detection for Legionella spp. In: Isenberg HD, editor. *Clinical Microbiology Procedures Handbook. 2nd ed. Washington, DC: ASM Press*; 2004 11.4.1-11.4.6.
278. Domínguez J, Gali N, Blanco S, et al. Assessment of a new test to detect *Legionella* urinary antigen for the diagnosis of Legionnaires' Disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;**41**:199-203.
279. Edelstein PH. Detection of antibodies to *Legionella*. In: Detrick B, Hamilton RG, Folds JD, editors. *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology*. 7th ed. Washington, DC: ASM Press; 2006. p. 468-76.
280. Elverdal P, Jorgensen CS, Uldum SA. Comparison and evaluation of four commercial kits relative to an in-house immunofluorescence test for detection of antibodies against *Legionella pneumophila*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;**27**:149-52.
281. Edelstein PH. Detection of *Legionella* antigen by direct immunofluorescence. In: Isenberg HD, editor. *Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2nd ed. Washington, DC: ASM Press*; 2004 11.3.1-11.3.7.
282. She RC, Billetdeaux E, Phansalkar AR, et al. Limited applicability of direct fluorescent-antibody testing for *Bordetella* sp. and *Legionella* sp. specimens for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:2212-4.
283. Diederen BM, Kluytmans JA, Vandenbroucke-Grauls CM et al. Utility of real-time PCR for diagnosis of Legionnaires' disease in routine clinical practice. *J Clin Microbiol* 2008; **46**:671-7.
284. Luck PC, Ecker C, Reischl U, et al. Culture-independent identification of the source of an infection by direct amplification and sequencing of *Legionella pneumophila* DNA from a clinical specimen. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3143-4.
285. Edelstein PH. Chemotherapy of Legionnaires' disease with macrolide or quinolone antimicrobial agents. In: Marre R, Abu Kwaik Y, Bartlett C, et al. *Legionella*. Washington, DC: ASM Press; 2002. p. 183-8.
286. Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, et al. Severe pneumonia due to *Legionella pneumophila*: Prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intens Care Med* 2002;**28**:686-91.
287. Blázquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany Francés L, et al. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:800-6.
288. Sabria M, Pedro-Botet ML, Gomez J, et al. Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease. *Chest* 2005;**128**:1401-5.
289. Grau S, Antonio JM, Ribes E, et al. Impact of rifampicin addition to clarithromycin in *Legionella pneumophila* pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2006;**28**:249-52.
290. Edelstein PH, Shinzato T, Doyle E, et al. In vitro activity of gemifloxacin (SB-265805, LB20304a) against *Legionella pneumophila* and its pharmacokinetics in guinea pigs with *L. pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45**:2204-9.
291. Edelstein PH, Weiss WJ, Edelstein MA. Activities of tigecycline (GAR-936) against *Legionella pneumophila* in vitro and in guinea pigs with *L. pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:533-40.
292. Edelstein PH, Shinzato T, Edelstein MA. BMS-284756 (T-3811ME) a new fluoroquinolone: In vitro activity against *Legionella*, efficacy in a guinea pig model of *L. pneumophila* pneumonia and pharmacokinetics in guinea pigs. *J Antimicrob Chemother* 2001;**48**:667-75.
293. Edelstein PH, Higa F, Edelstein MAC. In vitro activity of ABT-773 against *Legionella pneumophila*, its pharmacokinetics in guinea pigs, and its use to treat guinea pigs with *L. pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:2685-90.
294. Pedro-Botet ML, Garcia-Cruz A, Tural C, et al. Severe Legionnaires' disease successfully treated with levofloxacin and azithromycin. *J Chemother* 2006;**18**:559-61.
295. Lettinga KD, Verbon A, Nieuwkerk PT, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of an outbreak of Legionnaires disease. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:11-7.
296. Metlay JP, Fine MJ, Schulz R, et al. Measuring symptomatic and functional recovery in patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1997;**12**:423-30.
297. Jonkers RE, Lettinga KD, Pels Rijcken TH, et al. Abnormal radiological findings and a decreased carbon monoxide transfer factor can persist long after the acute phase of *Legionella pneumophila* pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:605-11.
298. Tan MJ, Tan JS, Hamor RH, et al. The radiologic manifestations of Legionnaire's (sic) disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Chest* 2000;**117**: 398-403.
299. Fairbank JT, Mamourian AC, Dietrich PA, et al. The chest radiograph in Legionnaires' disease. Further observations. *Radiology* 1983;**147**:33-4.
300. Kirby BD, Peck H, Meyer RD. Radiographic features of Legionnaires' disease. *Chest* 1979;**76**:562-5.
301. Marrie TJ, Haldane D, Bezanson G. Nosocomial Legionnaires' disease: Clinical and radiographic patterns. *Can J Infect Dis* 1992;**3**:253-60.
302. Meyer RD, Edelstein PH, Kirby BD, et al. Legionnaires' disease: Unusual clinical and laboratory features. *Ann Intern Med* 1980;**93**:240-3.
303. Tateda K, Deng JC, Moore TA, et al. Hyperoxia mediates acute lung injury and increased lethality in murine *Legionella* pneumonia: The role of apoptosis. *J Immunol* 2003;**170**:4209-16.
304. Skerrett SJ, Schmidt RA, Martin TR. Impaired clearance of aerosolized *Legionella pneumophila* in corticosteroid-treated rats: A model of Legionnaires' disease in the compromised host. *J Infect Dis* 1989;**160**:261-73.
305. Amundson DE, Murray KM, Brodine S, et al. High-dose corticosteroid therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J* 1989;**82**:711-8.
306. Shankar PS, Anderson CL, Scott JH. Legionnaires' disease with severe hypoxemia and saddleback fever. *Postgrad Med* 1981;**69**:87-92.
307. Sato P, Madtes DK, Thorning D, et al. Bronchiolitis obliterans caused by *Legionella pneumophila*. *Chest* 1985;**87**:840-2.
308. Hürter T, Rumpelt HJ, Ferlinz R. Fibrosing alveolitis responsive to corticosteroids following Legionnaires' disease pneumonia. *Chest* 1992;**101**:281-3.
309. Ichiba S, Jenkins DR, Peek GJ, et al. Severe acute respiratory failure due to *Legionella* pneumonia treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:686-7.
310. Narita Y, Naoki K, Horiuchi N, et al. [A case of *Legionella* pneumonia associated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute renal failure treated with methylprednisolone and sivelestat.]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2007;**45**:413-8.
311. Bodur H, Savran Y, Koca U, et al. *Legionella* pneumonia with acute respiratory distress syndrome, myocarditis and septic shock successfully treated with drotrecogin alpha (activated). *Eur J Anaesthes* 2006;**23**:808-10.
312. Fujita M, Tsuruta R, Oda Y, et al. Severe *Legionella* pneumonia successfully treated by independent lung ventilation with intrapulmonary percussive ventilation. *Respirology* 2008; **13**:475-7.
313. Blander SJ, Horwitz MA. Major cytoplasmic membrane protein of *Legionella pneumophila*, a genus common antigen and member of the hsp 60 family of heat shock proteins, induces protective immunity in a guinea pig model of Legionnaires' disease. *J Clin Invest* 1993;**91**:717-23.
314. Weeratna R, Stamler DA, Edelstein PH, et al. Human and guinea pig immune responses to *Legionella pneumophila* protein antigens OmpS and Hsp60. *Infect Immun* 1994;**62**: 3454-62.
315. Vereerstraeten P, Stolear JC, Schoutens-Serruys E, et al. Erythromycin prophylaxis for Legionnaire's disease in immunosuppressed patients in a contaminated hospital environment. *Transplantation* 1986;**41**:52-4.
316. Oren I, Zuckerman T, Avivi I, et al. Nosocomial outbreak of *Legionella pneumophila* serogroup 3 pneumonia in a new bone marrow transplant unit: Evaluation, treatment and control. *Bone Marrow Transplantation* 2002;**30**:175-9.
317. Chartered Institution of Building Services Engineers. Technical Memoranda TM13. Minimising the Risk of Legionnaires' disease. London: Chartered Institution of Building Services Engineers; 2002.
318. *ASHRAE Guideline 12-2000. ASHRAE Standard: Minimizing the Risk of Legionellosis Associated with Building Water Systems*. Atlanta: American Society of Heating, Refrigeration, and Air-Conditioning Engineers; 2000.
319. Huyer DW, Corkum SH. Reducing the incidence of tap-water scalds: Strategies for physicians. *CMAJ* 1997;**156**:841-4.
320. HSC. Legionnaires' Disease. London: HSE Books; 2000.
321. World Health Organization. Legionella and the Prevention of Legionellosis. Geneva: World Health Organization; 2007.
322. Heffelfinger JD, Kool JL, Fridkin S, et al. Risk of hospital-acquired legionnaires' disease in cities using monochloramine versus other water disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;**24**:569-74.
323. Flannery B, Gelling LB, Vugia DJ, et al. Reducing *Legionella* colonization in water systems with monochloramine. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:588-96.
324. Moore MR, Pryor M, Fields B, et al. Introduction of monochloramine into a municipal water system: Impact on colonization of buildings by *Legionella* spp. *Appl Environ Microbiol* 2006;**72**:378-83.
325. Centers for Disease Control and Prevention. Suggested Health and Safety Guidelines for Public Spas and Hot Tubs, 1985. Available at <http://www.cdc.gov/healthySwimming/pdf/CDC_Public_Spa_and_Hot_Tubs_Historical_Reference.pdf>.
326. Health Protection Agency. Management of Spa Pools: Controlling the Risks of Infection. London: Health Protection Agency; 2006.
327. International Organization for Standardization. Water Quality: Detection and Enumeration of Legionella, Part 1 (ISO 11731:1998). Geneva: International Standards Organization; 1998.
328. International Organization for Standardization. Water Quality: Detection and Eumeration of Legionella, Part 2: Direct Membrane Filtration Method for Waters with Low Bacterial Counts (ISO 11731-2:2004). Geneva: International Standards Organization; 2004.
329. Morris JG Jr, Davis C, Perl TM, et al. Report of the Maryland Scientific Working Group to Study *Legionella* in Water Systems in Healthcare Institutions. 2000. Available at <http://www.dhmh.state.md.us/html/legionella.htm>.
330. Sehulster L, Chinn RYW. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;**52**:1-44.
331. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, et al. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1994;**22**:247-92.
332. Texas Department of State Health Services. Legionnaire's Disease (Legionellosis). 2002. Available at <http://www.dshs.state.tx.us/idcu/disease/legionnaires/taskforce>.
333. Squier CL, Stout JE, Krsytofiak S, et al. A proactive approach to prevention of health care-acquired Legionnaires' disease: The Allegheny County (Pittsburgh) experience. *Am J Infect Control* 2005;**33**:360-67.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

233

Otras especies de *Legionella*

ROBERT R. MUDER

Desde el descubrimiento de *Legionella pneumophila* en 1977, la familia Legionellaceae ha aumentado hasta incluir a más de 40 especies[1]. Al igual que *L. pneumophila,* estas otras especies se encuentran en los ambientes acuáticos y en el suelo. La inmensa mayoría de las infecciones humanas son neumónicas y ocurren tras la exposición a una fuente ambiental de *Legionella*[2]. Se han descrito 20 especies que causan infecciones en seres humanos, basadas en el aislamiento de microorganismos a partir de muestras clínicas o por detección del ADN bacteriano (tabla 233-1). Los aislamientos de otras especies se limitan al agua y el suelo, aunque varias han sido implicadas en infecciones humanas por la demostración de seroconversión en ausencia de aislamiento microbiológico.

Además de las especies descritas, hay otros microorganismos que son con toda probabilidad miembros del género *Legionella*, en función del análisis de las secuencias del ARN ribosómico 16S[3,4]. Estos microorganismos, denominados «patógenos amebianos afines a *Legionella*» (PAAL), infectan las amebas de agua dulce y se encuentran en el medio acuático, donde son capaces de favorecer el crecimiento de *Legionella.* Los PAAL crecen con grandes dificultades o no crecen en los medios capaces de estimular el crecimiento de *Legionella*. Sin embargo, hay pruebas serológicas que implican a los PAAL como causas ocasionales de neumonías adquiridas en la comunidad[5].

En 1977, investigadores de la Universidad de Pittsburgh y de la Universidad de Virginia visualizaron bacilos gramnegativos, débilmente acidorresistentes y procedentes de tejido pulmonar de pacientes inmunodeprimidos con neumonitis aguda[6,7]. Casi todos los pacientes estaban recibiendo esteroides o quimioterapia citotóxica y los receptores de trasplantes renales eran un grupo destacado. Aunque los microorganismos podían visualizarse en muestras pulmonares de biopsias o autopsias por diferentes tinciones, no se logró el crecimiento de los mismos en medios de cultivo bacteriológicos habituales. Un microorganismo afín a *Legionella* fue aislado tras la inoculación de una muestra clínica en cobayas y huevos embrionados. Los sueros de estos pacientes contenían títulos elevados de anticuerpos contra este microorganismo, lo que confirma su papel etiológico en la neumonía.

Este nuevo microorganismo, denominado originalmente agente de la neumonía de Pittsburg, era serológica y genéticamente distinto de *L. pneumophila,* aunque su fenotipo recordaba a *L. pneumophila* en sus necesidades nutricionales y por la presencia de ácidos grasos de cadena ramificada en la pared celular. Se demostró que el microorganismo era idéntico a otro aislado en 1943 («TATLOCK») y en 1959 («HEBA») en cobayas infectadas con la sangre de dos pacientes con enfermedades no neumónicas[8,9]. El primer aislamiento documentado de *L. bozemanii* se produjo en 1959 a partir del tejido pulmonar de un paciente que murió de neumonía tras realizar una inmersión en agua dulce[9,10].

Descripción de los patógenos

Las especies de *Legionella* son bacilos aerobios gramnegativos que comparten una serie de características fenotípicas, como su crecimiento en agar extracto de levadura con carbón tamponado (BCYE), la ausencia de crecimiento en agar sangre, la actividad catalasa y su necesidad de cisteína. Las pruebas de la ureasa, la reducción de nitratos y la actividad fermentadora son sistemáticamente negativas[11]. Aunque algunas especies difieren en varias características fenotípicas, como la licuefacción de la gelatina, la hidrólisis del hipurato y la actividad oxidasa, estas pruebas son de utilidad limitada en la diferenciación de especies. Cuando se cultiva en agar con extracto de levadura, las especies de *Legionella* producen un compuesto hidrosoluble extracelular que fluoresce en color amarillo-verdoso tras la exposición a la luz ultravioleta de onda larga. Varias especies presentan una autofluorescencia blanco-azulada o rojiza bajo la luz ultravioleta. La mayoría de las especies producen betalactamasas, aunque *Legionella micdadei, L. maceachernii* y *L. feeleii,* no. Los perfiles de ácidos grasos de la pared celular y el contenido de ubiquinona son suficientemente diferenciadores para permitir la identificación de las especies basándose en la cromatografía de gas-líquido[12]. La diferenciación de las especies más comunes debe realizarse en el laboratorio mediante tinciones con anticuerpos fluorescentes de las cepas. La aglutinación en porta también puede utilizarse para ciertas cepas[2]. La determinación de homologías del ADN es el método definitivo, especialmente con las especies menos habituales. Otros métodos bioquímicos e inmunológicos para clasificar las especies de *Legionella* se describen en el capítulo 232.

L. micdadei es especial, ya que retiene la tinción acidorresistente modificada[6,7]. *L. micdadei* puede aparecer como un bacilo débil o parcialmente acidorresistente en las muestras clínicas. Esta propiedad de acidorresistencia no se presenta habitualmente en los microorganismos que crecen en medios sólidos, pero puede observarse en medios de cultivo líquidos. La tinción de acidorresistencia modificada sustituye el ácido sulfúrico al 1% (un decolorante menos potente) por el tradicional ácido clorhídrico al 3%. Esta característica ha provocado en ocasiones la identificación errónea de las infecciones por *L. micdadei* como infecciones micobacterianas, con el consiguiente inicio de tratamiento antituberculoso[7,13,14].

Al igual que *L. pneumophila,* otras especies de *Legionella* son patógenos para las amebas de agua dulce[15,16], y varias especies son capaces de crecer con fuerza en el medio intracelular dentro de los macrófagos humanos[17]. Todas las especies de *Legionella* analizadas contienen los loci *dot/icm*, compuestos de 24 genes esenciales para la patogenia, que median la captación de *Legionella* por los macrófagos, la evasión de la función lisosómica, la replicación intracelular y la lisis de la célula huésped. Sin embargo, in vitro, la citopatogenicidad para los macrófagos varía entre las especies, siendo *L. pneumophila, L. micdadei* y *L. dumoffii* las más citopatógenas[17].

Epidemiología

Al igual que *L. pneumophila*, otras especies de *Legionella* también están ampliamente distribuidas en los medios acuáticos y en el suelo[18,19]. Varias especies asociadas a enfermedades humanas se han aislado solamente de muestras clínicas. Además de por *L. pneumophila,* los sistemas de distribución de agua también pueden ser colonizados por otras especies de *Legionella,* como *L. micdadei, L. bozemanii, L. dumoffii, L. anisa* y *L. feeleii*[20-25]. La recuperación de estas especies suele ser menos frecuente y técnicamente más dificultosa que la de *L. pneumophila*. Sin embargo, *L. anisa* es un habitante habitual de los sistemas de agua hospitalarios; pocas veces causa enfermedad en dicho contexto[26]. La microflora comensal y los sedimentos que pueden favorecer la proliferación de *L. pneumophila* en los sistemas de distribución de agua no potencian el crecimiento de *L. micdadei*[27]. Por tanto, la cinética de crecimiento de *L. micdadei* puede explicar su presencia infrecuente en los sistemas de suministro de agua, de modo que sólo los pacientes con hospitalizaciones prolongadas o inmunodeprimidos son susceptibles a ella. Al igual que *L. pneumophila,* otras especies también se multiplican dentro de los protozoos acuáticos[15,16].

El papel de especies distintas de *Legionella pneumophila* en la neumonía extrahospitalaria está incrementado gradualmente. Algunos investigadores de Ohio han descrito 7 casos confirmados por cultivo de neumonía extrahospitalaria por *L. bozemanii,* procedentes de un mismo centro, en un período de cinco años[28]. En un estudio posterior, el 14% de los pacientes con neumonía extrahospitalaria mostró seroconversión a diferentes especies de *Legionella,*

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 233-1 Especies de *Legionella* distintas de *L. pneumophila* capaces de causar enfermedades humanas

L. micdadei[93,94]	*L. jordanis*[102]
L. bozemannii[10,58]	*L. gormanii*[103]
L. dumoffii[10,95]	*L. anisa*[104]
L. longbeachae[96]	*L. tusconensis*[105]
L. wadsworthii[97]	*L. sainthelensi*[106]
L. hackeliae[98]	*L. lansingensis*[107]
L. maceachernii[99]	*L. parisiensis*[108]
L. feeleii[100]	*L. oakridgensis*[109]
L. birminghamensis[61]	*L. waltersii*[110]
L. cincinnatiensis[101]	

como *L. bozemanii* (8%) y *L. anisa* (4%)[29]. Un estudio internacional de 509 casos de infección extrahospitalaria por *Legionella* confirmada por cultivo[30] reveló que el 91% estaban causados por *L. pneumophila.* De los restantes, *L. longbeachae* (3,9%) y *L. bozemanii* (2,4%) fueron las siguientes en frecuencia, seguidas de *L. micdadei, L. feeleii, L. dumoffii, L. wadsworthii* y *L. anisa.* Un estudio europeo de infección por *Legionella* confirmada por cultivo realizado de 1995 a 2005 mostró que el 95% de los casos se debían a *L. pneumophila*; *L. micdadei, L. bozemanii* y *L. longbeachae* constituían la mayor parte de las demás[31]. Otras especies producen muy raramente infecciones en el ser humano, y en muchas de ellas sólo se ha descrito en la bibliografía un caso de aislamiento procedente de pacientes.

La mayoría de los pacientes con infecciones por especies distintas de *Legionella pneumophila* son inmunodeprimidos a causa de tratamiento corticoideo, trasplante de órganos o neoplasias[30]. Los pacientes con neumonía por *L. micdadei* son inmunodeprimidos con más frecuencia que aquéllos con infección por *L. pneumophila*[32]. A menudo, las diversas especies de *Legionella* son patógenos oportunistas en pacientes con trasplantes de órganos[6,14,33-36]. Después de *L. pneumophila, L. micdadei, L. bozemanii* y *L. dumoffii* son las causas más frecuentes de infecciones por *Legionella* en los pacientes trasplantados[35].

Al igual que con la infección por *L. pneumophila,* se han descrito infecciones por *L. longbeachae* y *L. dumoffii* en pacientes con tricoleucemia[37,38]. Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un mayor riesgo de padecer infecciones por *L. pneumophila.* Se han descrito casos de infecciones por *L. bozemanii*[39], *L. feeleii*[40] y *L. micdadei*[41] en el contexto de la infección por el VIH.

La mayoría de los brotes causados por especies distintas de *Legionella pneumophila* han sido nosocomiales e incluyen casos producidos por *L. micdadei*[6,7,20,42-44], *L. bozemani*[21] y *L. dumoffii*[45]. Dos brotes de neumonía por *Legionella sainthelensis* ocurrieron en residencias de ancianos canadienses[46]. Al igual que ocurre típicamente con la infección por *L. pneumophila,* la fuente de estos brotes fueron los sistemas de suministro de agua del centro. En un brote que ocurrió entre receptores de trasplantes de órganos sólidos en un hospital, sufrieron la enfermedad 12 pacientes en un período de 6 meses, con una tasa de ataque del 19%[47]. *L. micdadei* estaba ampliamente extendida en el sistema de distribución de agua del hospital y estudios con electroforesis de campo pulsado del ADN bacteriano demostraron que las cepas ambientales y procedentes de muestras clínicas eran idénticas. La colonización de los sistemas de distribución de agua por dos especies de *Legionella* puede generar brotes en los que la neumonía puede ser causada por una o ambas especies simultáneamente. Un brote de infección por *L. pneumophila* y *L. micdadei* afectó a pacientes en quienes se aislaron ambos patógenos de las secreciones respiratorias[47]. Sendos brotes de endocarditis sobre válvula protésica e infecciones de la herida esternal por *L. pneumophila* y *L. dumoffii,* aisladas o en combinación, fueron descritos en un mismo hospital[25,48]. La infección de la herida esternal fue el resultado de la contaminación de las heridas por el agua corriente durante el baño de los pacientes.

A diferencia de *L. pneumophila,* los brotes extrahospitalarios descritos en la bibliografía y causados por otras especies de *Legionella* son raros. Sin embargo, hay casos que no son diagnosticados debido a que no se obtienen cultivos para *Legionella* en la mayoría de las neumonías comunitarias y a que la prueba del antígeno en orina sólo detecta infecciones por *L. pneumophila* del serogrupo 1. En Australia y Estados Unidos se han descrito múltiples casos de neumonía extrahospitalaria por *L. longbeachae* tras la exposición a terrenos abonados[49-52]. Los investigadores australianos aislaron *L. longbeachae* del suelo y de guanos comerciales en las casas de muchos de los pacientes. Los abonos elaborados en Australia contenían el microorganismo a diferencia de los fabricados en Europa[50]. Los estudios del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción mostraron que los microorganismos aislados de los pacientes y del entorno ambiental estaban estrechamente relacionados[51].

Hay descripciones de brotes de legionelosis no neumónica («fiebre de Pontiac») que se asociaron a exposiciones a aerosoles contaminados. Uno de tales brotes afectó a 317 trabajadores de una planta de fabricación de automóviles, en la que la maquinaria producía aerosoles de refrigerante basado en agua que contenían *L. feeleii*[53]. Una piscina de burbujas contaminada por *L. micdadei* («fiebre de Lochgoilhead»)[54] y una fuente decorativa contaminada por *L. anisa*[55] también se han implicado en brotes de enfermedad no neumónica. Un brote de fiebre de Pontiac con seroconversión a *L. pneumophila* y *L. micdadei* afectó a un grupo de niños y adultos expuestos a un baño de burbujas con un mantenimiento inadecuado[56].

Muchos casos descritos de neumonía por otras especies de *Legionella* son esporádicos. En ellos, generalmente no ha sido posible identificar un origen ambiental del microorganismo. La forma de transmisión de la bacteria desde el entorno ambiental a los seres humanos no está clara, excepto en un limitado número de brotes, como se comentó anteriormente. No se han descrito brotes de neumonía por especies distintas de *Legionella pneumophila* asociados a exposiciones a aparatos generadores de aerosoles como torres de refrigeración. La aparición de infecciones simultáneas por *L. pneumophila* y otras especies[25,47,48,57] sugiere que estas otras especies comparten los mismos modos de transmisión que *L. pneumophila.* Ciertos casos descritos de neumonía tras inmersiones acuáticas[9,58,59] y aspiraciones[60] sugieren que la aspiración es un mecanismo de transmisión a los pacientes, como se ha documentado para *L. pneumophila*[61]. No hay transmisión entre seres humanos.

Manifestaciones clínicas

La inmensa mayoría de las infecciones humanas por *Legionella* se manifiestan como neumonías. Desde los puntos de vista clínico y radiológico, las neumonías causadas por otras especies de *Legionella* se asemejan a las debidas a *L. pneumophila*[2,62]. Los pacientes tienen fiebre en cerca del 90% de las ocasiones, por encima de 39,4 °C en la mitad de ellos. La tos es generalmente no productiva o mínimamente productiva, aunque la mayoría de los pacientes expectoran en cierta medida. Muchos refieren disnea. El 60% tiene algún tipo de alteración del nivel de conciencia, que varía entre el letargo y la obnubilación. En los pacientes inmunodeprimidos, el dolor torácico de características pleuríticas es un síntoma frecuente[6,7] y la presentación clínica puede simular una embolia pulmonar. Los pacientes inmunodeprimidos pueden tener fiebre sin ningún otro síntoma que sugiera neumonía, a pesar de que presenten infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax[33,63,64]. En ocasiones, la infección por *Legionella* en estos pacientes se presenta como un hallazgo radiológico accidental en ausencia de fiebre[32,63,64]. Las infecciones extrapulmonares documentadas son raras. Se han descrito 4 casos de endocarditis sobre válvula protésica por *L. dumoffii* (incluida una con infección concomitante por *L. pneumophila*) que ocurrieron en un mismo hospital[48]. Los pacientes presentaban un síndrome crónico de fiebre persistente, sudación nocturna, malestar general y pérdida de peso sin fenómenos embólicos. Los cuatro respondieron a la antibioterapia prolongada con eritromicina y rifampicina, aunque 3 requirieron recambio valvular. Se ha descrito un único caso de infección de válvula protésica por *L. micdadei*[65]. Las infecciones de la herida esternal tras cirugía cardíaca se presentaron con exudación serosanguinolenta en el período postoperatorio inmediato[25]. La tinción de Gram no demostró microorganismos, pero los cultivos revelaron crecimiento de *L. dumoffii* y *L. pneumophila.* Se han descrito algunos casos aislados de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pericarditis por *L. bozemanii* y *L. dumoffii* en pacientes trasplantados cardíacos[66,67].

Se han descrito infecciones cutáneas por *L. micdadei* tras episodios de neumonía, presumiblemente por diseminación bacteriémica[68], aunque también en ausencia de infección pulmonar[69]. Se ha comunicado un caso de varios abscesos de partes blandas recidivantes por *L. cincinnatiensis* en un paciente con síndrome nefrótico y gammapatía monoclonal[70]. El paciente no presentaba neumonía y no se pudo determinar la vía de infección. Se ha publicado un solo caso de osteomielitis por *L. longbeachae*, en un paciente que recibía corticoides por lupus eritematoso sistémico y que también tenía neumonía por el mismo patógeno[71].

Los datos de laboratorio no son específicos. La mayoría de los pacientes muestran leucocitosis con neutrofilia, a no ser que hayan recibido previamente citotóxicos como tratamiento inmunosupresor. La elevación de las transaminasas hepáticas o de la fosfatasa alcalina es frecuente. La hiponatremia, descrita con más frecuencia en las infecciones por *L. pneumophila* que en otras neumonías, ocurre en un tercio de los casos de infección por *L. micdadei*[72].

Las manifestaciones radiológicas son similares a las producidas por *L. pneumophila*[73]. En pacientes no inmunodeprimidos, los infiltrados segmentarios o lobulares similares a los que ocurren en otras neumonías bacterianas son típicos[74]. Pueden aparecer de forma notable nódulos pulmonares de crecimiento progresivo en algunos pacientes inmunodeprimidos[6,63,75]. La cavitación de dichos nódulos o de los infiltrados pulmonares se ha descrito en pacientes inmunodeprimidos (figs. 233-1 y 233-2)[42,63]. Estas cavidades pueden crecer durante el tratamiento y a pesar de la mejoría clínica, y en pocas ocasiones requieren actitudes intervencionistas. Son frecuentes los pequeños derrames pleurales asociados, que suelen resolverse sin necesidad de drenaje, aunque en ocasiones puede haber empiema.

La enfermedad no neumónica causada por especies distintas de *Legionella pneumophila* se asemeja mucho a la fiebre de Pontiac, el síndrome originado por *L. pneumophila*[53-55]. Tras un breve período de incubación, que oscila entre 36 y 48 horas tras la exposición a los aerosoles contaminados por *Legionella*, los pacientes experimentan bruscamente un síndrome seudogripal consistente en fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias y malestar general. Las tasas de ataque pueden ser superiores al 80% de los pacientes expuestos. No se observan hallazgos clínicos ni radiológicos sugestivos de neumonía y la recuperación espontánea tras 2-7 días es la norma habitual. El diagnóstico se realiza tras reconocer las características clínicas y epidemiológicas, aislar cepas de la especie de *Legionella* desde la fuente generadora de aerosoles y mediante la demostración de seroconversión frente al agente sospechoso en algunos de los pacientes afectados. Las especies de *Legionella* implicadas generalmente no se cultivan en las muestras clínicas procedentes de los pacientes. Existe cierta evidencia de que las manifestaciones clínicas de la fiebre de Pontiac pueden ser el resultado de una reacción inmunológica a niveles altos de endotoxinas en el agua aerosolizada que contiene *Legionella,* en lugar de una consecuencia directa de la infección[76].

Diagnóstico

El aislamiento del agente infeccioso en muestras clínicas (esputo o líquido de lavado broncoalveolar) en medios de cultivo especiales es la mejor forma de alcanzar el diagnóstico. Los medios de cultivo con levadura y carbón vegetal tamponado (BCYE), a los que se les añade antibióticos para suprimir la flora faríngea comensal, están disponibles comercialmente[77], aunque dichos medios pueden tener una menor sensibilidad para el aislamiento de cepas distintas de *L. pneumophila*[78]; el cefamandol es especialmente inhibidor. Las especies de *Legionella* que no tienen betalactamasas, como *L. micdadei* y *L. bozemanii,* no crecerán en estos medios de cultivo BCYE que contienen cefalosporinas. Un medio de cultivo más sensible es el BCYE al que se le ha añadido vancomicina, anisomicina y polimixina B. Las cepas distintas de *L. pneumophila* pueden ser fácilmente pasadas por alto en las muestras clínicas y ambientales si no se usan medios de cultivo que contengan colorantes. Las colonias de *L. micdadei* y *L. maceachernii* son azules en los medios de cultivo que contienen púrpura de

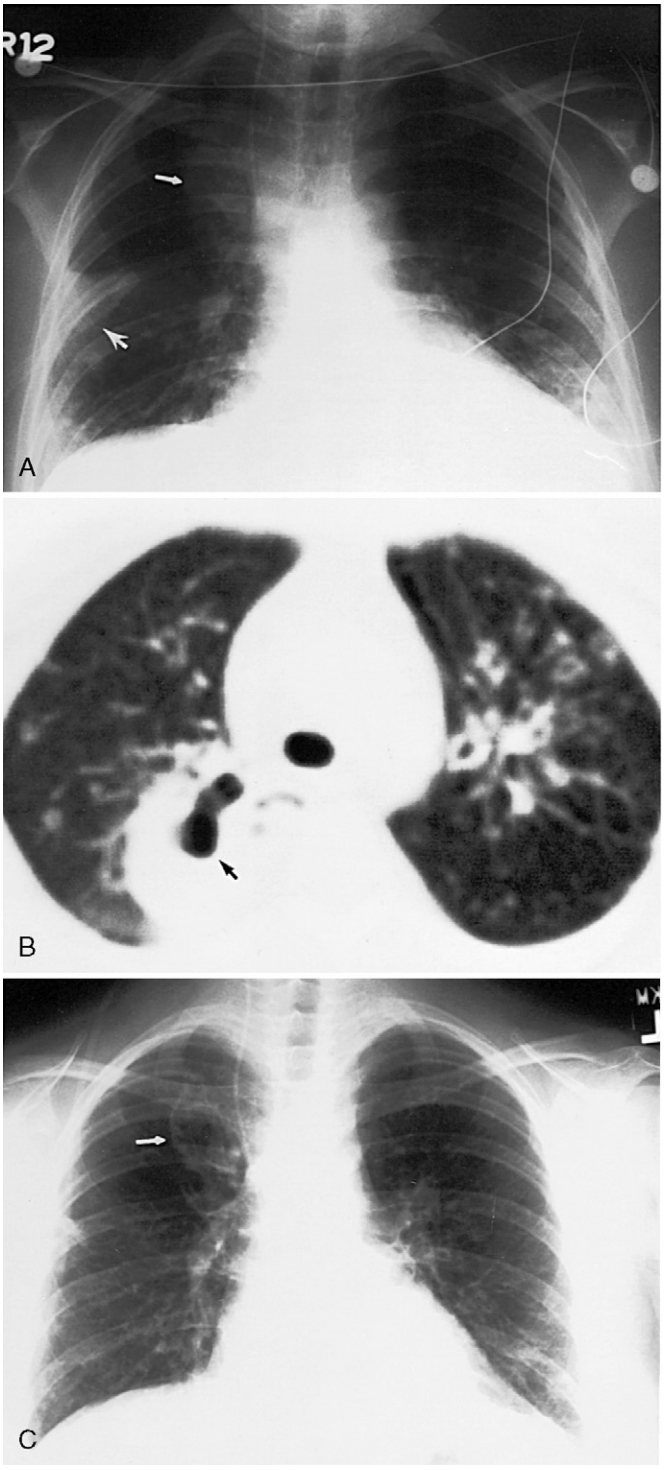


Figura 233-1 Neumonía nosocomial por *L. micdadei* en una mujer joven que recibió dosis altas de corticoides para tratar un lupus eritematoso sistémico. Al tercer día, presentó fiebre, disnea y dolor torácico pleurítico de inicio brusco. **A,** se objetivaron densidades mal delimitadas *(flecha pequeña)* y un infiltrado en forma de cuña *(flecha grande)* que sugerían embolia pulmonar en la radiografía de tórax, aunque la angiografía no fue concluyente. La inmunofluorescencia directa y el cultivo de esputo demostraron *L. micdadei.* Se observó cavitación en el lóbulo superior derecho en los días 7 y 10. **B,** la tomografía computarizada muestra la cavidad *(flecha).* **C,** el día 15, todavía se objetiva una cavidad residual de paredes finas *(flecha).* La paciente se recuperó finalmente de forma completa. *(De Muder RR, Yu VL, Parry M. Radiology of Legionella pneumonia.* Semin Resp Infect *1987; 2: 242-254.)*

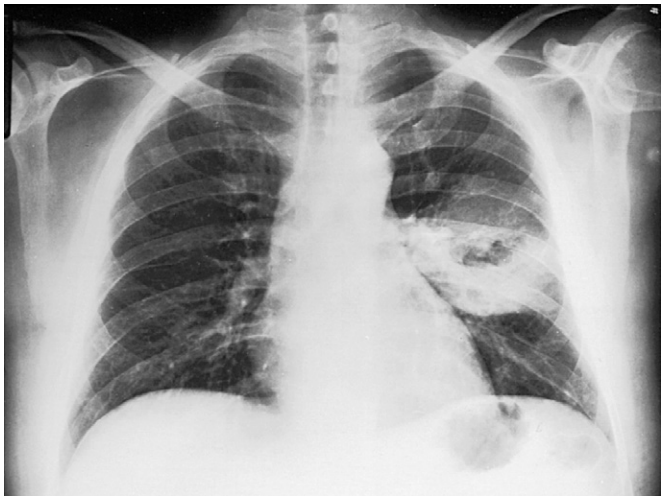


Figura 233-2 Neumonía nosocomial por *L. bozemanii* en un paciente inmunodeprimido. Aunque el paciente respondió a la eritromicina y la rifampicina, se produjo una cavitación en el infiltrado del lóbulo inferior izquierdo. El infiltrado disminuyó al tercer mes y se resolvió de forma completa al sexto mes. *(De Muder RR, Yu VL, Parry M. Radiology of Legionella pneumonia.* Semin Resp Infect *1987; 2: 242-254.)*

bromocresol y azul de bromotimol, mientras que las colonias de otras especies son amarillo-verdosas o de color verde manzana[2,79]. Los colorantes tiñen los microorganismos, lo que facilita su identificación.

La fluorescencia directa con anticuerpos específicos para la visualización de las especies de *Legionella* en las muestras clínicas está disponible comercialmente para un cierto número de especies. En estas circunstancias, la sensibilidad y especificidad de esta tinción para especies distintas a *L. pneumophila* no se conocen con precisión. Una sonda de ADN frente a *Legionella* puede detectar la presencia de múltiples especies de *Legionella,* pero no de diferencias entre ellas. Las técnicas de ADN tienen menos reacciones falsas positivas que la inmunofluorescencia directa[80], pero ya no se comercializan. Las pruebas comercializadas para detectar antígeno urinario de *Legionella* sólo son capaces de detectar el serogrupo 1 de *L. pneumophila* y no resultan útiles para otras especies de *Legionella*. La detección de *Legionella* spp. en muestras clínicas mediante la amplificación del ADN es una técnica prometedora que ya ha sido utilizada en un cierto número de casos[81].

La demostración de seroconversión de anticuerpos en el diagnóstico de la infección por especies distintas de *Legionella pneumophila* tiene una especificidad incierta. Las descripciones de infecciones basadas exclusivamente en seroconversiones deben considerarse con un cierto escepticismo.

Tratamiento

No existen ensayos clínicos aleatorizados sobre el tratamiento de la infección por *Legionella* y la mayor parte de la experiencia clínica descrita en la bibliografía se centra en infecciones por *L. pneumophila*. Los datos de sensibilidad in vitro y la limitada experiencia clínica existente indican que la respuesta a la antibioterapia de las infecciones por otras especies sería similar. Las especies de *Legionella* son sensibles in vitro a eritromicina, macrólidos, tetraciclinas, trimetoprima-sulfametoxazol, rifampicina y ciprofloxacino[82,83].

La eritromicina ha sido históricamente el fármaco de elección basado en observaciones de respuesta clínica en la mayoría de los pacientes[2,38,84]. Sin embargo, hay casos descritos de fracasos con eritromicina en pacientes muy inmunodeprimidos[34,85-87]. El fracaso del tratamiento con eritromicina puede deberse al hecho de que este antibiótico es bacteriostático y no bactericida frente a un microorganismo intracelular como es *Legionella*.

Los nuevos macrólidos son más activos que la eritromicina, tanto in vitro como a nivel intracelular, contra las especies distintas a *L. pneumophila*[88-90]. Ofrecen un cierto número de ventajas clínicas sobre la eritromicina, como la mejor penetración en los tejidos y macrófagos alveolares, así como una mejor farmacocinética que permite su administración una vez al día. Las fluoroquinolonas son mucho más activas que la eritromicina[90]. Basándose en todos estos datos, los nuevos macrólidos o las quinolonas son el tratamiento de elección para la infección causada por otras especies de *Legionella*. Los pacientes inmunodeprimidos, así como los hospitalizados con infecciones potencialmente mortales deben recibir tratamiento intravenoso con azitromicina o una fluoroquinolona[91]. Las quinolonas son de elección cuando se trata a pacientes trasplantados que reciben ciclosporina o tacrolimús, ya que los macrólidos interfieren en el metabolismo de estos fármacos antirrechazo.

La duración óptima del tratamiento con estos fármacos no está bien determinada. La información que proporcionan los ensayos clínicos sobre neumonías extrahospitalarias indica que, en los pacientes inmunocompetentes, 5-10 días de tratamiento con azitromicina, o 10-14 días de tratamiento con una fluoroquinolona, puede ser adecuado[89]. Los pacientes inmunodeprimidos deben recibir tratamientos más largos (14-21 días) para prevenir las recidivas. El tratamiento oral puede emplearse en los pacientes inmunocompetentes desde el principio, siempre y cuando no estén graves. Los pacientes que reciban inicialmente tratamiento intravenoso pueden ser cambiados a una pauta oral una vez que se produzca una respuesta clínica favorable.

Prevención

Muchos casos de infecciones por especies distintas de *Legionella pneumophila* son esporádicos, y la fuente de origen, indeterminada. Cuando se identifica el foco generador de la infección, casi siempre es acuático y sólo en ocasiones se trata de un reservorio terrestre. Al igual que con *L. pneumophila*, diversos casos nosocomiales por *L. micdadei, L. bozemanii* y *L. dumoffii* se han asociado a la colonización por estas especies en los sistemas de agua hospitalarios. Aunque se conoce bien que la presencia de *L. pneumophila* en los sistemas de agua hospitalarios se asocia a un riesgo elevado de legionelosis nosocomial, el riesgo asociado a la presencia de otras especies en los sistemas de distribución de agua está peor definido.

Cada vez más departamentos locales y estatales de salud pública recomiendan a los hospitales que realicen controles periódicos de sus sistemas de agua en busca de *Legionella*. Aunque esta vigilancia se dirige sobre todo a la prevención de la enfermedad causada por *L. pneumophila,* también puede descubrir la presencia de otras especies. Si estas investigaciones demuestran la presencia de *L. micdadei, L. bozemanii* y *L. dumoffii,* una posible estrategia sería investigar todos los casos de neumonía nosocomial que ocurran en pacientes muy inmunodeprimidos, como los trasplantados y tratados con dosis altas de corticoides o fármacos inmunosupresores, para detectar infecciones por *Legionella*. Debido a que la prueba del antígeno urinario sólo detecta las infecciones por *L. pneumophila* del serogrupo 1, el cultivo de esputo o de muestras de broncoscopia en medios selectivos es necesario para lograr el diagnóstico. La identificación de pacientes entre los grupos de alto riesgo obliga a plantear la erradicación de *Legionella* de los sistemas de agua. Las medidas adoptadas frente a *L. pneumophila* son eficaces también frente a otras especies. La desinfección del agua mediante sistemas generadores de iones de cobre-plata presenta una eficacia satisfactoria a largo plazo[92].

BIBLIOGRAFÍA

1. Benson RF, Fields BS. Classification of the genus *Legionella*. *Semin Respir Infect* 1998;13:90-9.
2. Fang GD, Yu VL, Vickers RM. Disease due to Legionellaceae (other than *Legionella pneumophila*): historical, microbiological, clinical and epidemiological review. *Medicine* 1989;68: 116-39.
3. Birtles RJ, Rowbotham TJ, Raoult D, et al. Phylogenetic diversity of intra-amoebal legionellae as revealed by 16s rRnA gene sequence comparison. *Microbiology* 1996;142:3525-30.
4. Adeleke A, Pruckler J, Benson R, et al. *Legionella*-like amebal pathogens—phylogenetic status and possible role in respiratory diseases. *Emerg Infect Dis* 1996;2:225-30.
5. Marrie TJ, Raoult D, La Scola B, et al. *Legionella*-like and other amoebal pathogens as agents of community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2001;7:1026-9.
6. Myerowitz RC, Pasculle AW, Dowling J, et al. Opportunistic lung infection due to "Pittsburgh pneumonia agent". *N Engl J Med* 1979;301:953-8.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

7. Rogers BH, Donowitz GR, Walker GK, et al. A clinicopathological study of five cases caused by an unidentified acid-fast bacterium. *N Engl J Med* 1979;**301**:959-61.
8. Tatlock H. Studies on a virus from a patient with Fort Bragg fever (pretibial fever). *Clin Invest* 1947;**26**:87-93.
9. Bozeman FM, Humphries JW, Campbell JM. A new group of *Rickettsia*-like agents recovered from guinea pigs. *Acta Virol* 1968;**12**:87-93.
10. Brenner DJ, Steigerwalt A, Gorman GW. *Legionella bozemanii*, sp nov and *Legionella dumoffii* sp nov: classification of two additional species of *Legionella* associated with human pneumonia. *Curr Microbiol* 1980;**4**:111-6.
11. Brenner DJ, Steigerwalt AG, Gorman GW, et al. Ten new species of *Legionella*. *Int J Syst Bacteriol* 1985;**35**:50-9.
12. Lambert MA, Moss CW. Cellular fatty acid compositions and isoprenoid quinone contents of 23 *Legionella* species. *J Clin Microbiol* 1989;**27**:465-73.
13. Hilton E, Freedman RA, Cintron F, et al. Acid-fast bacilli in sputum: a case of *Legionella micdadei* pneumonia. *J Clin Microbiol* 1986;**24**:1102-3.
14. Schwebke JR, Hackman R, Bowden R. Pneumonia due to *Legionella micdadei* in bone marrow transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990;**12**:824-8.
15. Wadowsky RM, Wilson TM, Kapp NJ, et al. Multiselection of *Legionella* spp. in tap water containing *Hartmanella oerniformis*. *Appl Environ Microbiol* 1991;**57**:1950-5.
16. Fields BS, Barbaree JM, Sanden GN, et al. Virulence of *Legionella anisa* strain associated with Pontiac fever: an evaluation using protozoan, cell culture, and guinea pig models. *Infect Immun* 1990;**58**:3139-42.
17. Alli OAT, Zink S, von Lackum NK, et al. Comparative virulence traits in *Legionella* spp. *Microbiology* 2003;**149**:631-4.
18. Tison DL, Baross JA, Seidler RJ. *Legionella* in aquatic habitats in the Mount Saint Helens blast zone. *Curr Microbiol* 1983;**9**:345-8.
19. Joly JR, Boissiot M, Duchaine J, et al. Ecological distribution of Legionellaceae in the Quebec City area. *Can J Microbiol* 1984;**30**:63-7.
20. Best M, Yu VL, Stout J, et al. Legionellaceae in the hospital water supply—epidemiological link with disease and evaluation of a method of control of nosocomial Legionnaires' disease and Pittsburgh pneumonia. *Lancet* 1983;**2**:307-10.
21. Parry MF, Stampleman L, Hutchinson J, et al. Waterborne *Legionella bozemanii* and nosocomial pneumonia in immunosuppressed patients. *Ann Intern Med* 1985;**103**:205-10.
22. Barbaree JM. Selecting a subtyping technique for use in investigations of legionellosis epidemics. In: Barbaree JM, Brieman RF, Dufour AP, editors. *Legionella: Current Status and Emerging perspectives*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1993: p. 169-72.
23. Bornstein N, Veilly C, Marmet D, et al. Isolation of *Legionella anisa* from a hospital hot water system. *Eur J Clin Microbiol* 1985;**4**:327-30.
24. Palutke WA, Crane LR, Wentworth BB, et al. *Legionella feeleii*-associated pneumonia in humans. *N Engl J Med* 1986;**86**:348-51.
25. Lowry PW, Blankenship RJ, Gridley W, et al. A cluster of *Legionella* sternal wound infections due to postoperative topical exposure of contaminated tap water. *N Engl J Med* 1991;**324**:109-12.
26. Stout JE, Muder RR, Mietzner S, et al. Role of environmental surveillance in determining risk for hospital-acquired legionellosis: a national surveillance study with clinical correlations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;**28**:818-24.
27. Best MG, Stout J, Yu VL, et al. *Tatlockia micdadei* growth kinetics may explain its infrequent isolation from water and the low prevalence of Pittsburgh pneumonia. *Appl Environ Microbiol* 1985;**49**:1521-2.
28. McNally C, Plouffe J. *Legionella bozemanii*—an important etiological agent in community-acquired pneumonia [abstract 519]. In : Program, Abstracts of the 36th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Denver, CO; 1998.
29. McNally C, Hackman B, Fields BS, et al. Potential importance of *Legionella* species as etiologies in community acquired pneumonia (CAP). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;**38**:79-82.
30. Yu VL, Plouffe JF, Castellani-Pastoris M, et al. Distribution of *Legionella* species and serogroups isolated by culture in consecutive patients with community acquired pneumonia: an international collaborative survey. *J Infect Dis* 2002;**186**:127-8.
31. Diederen BMW. *Legionella* spp. and legionnaires' disease. *J Infect* 2008;**56**:1-12.
32. Muder RR, Yu VL, Zuravleff JJ. Pneumonia due to the Pittsburgh pneumonia agent: new clinical perspective with a review of the literature. *Medicine* 1983;**62**:120-8.
33. Singh N, Muder RR, Yu VL, et al. *Legionella* infection in liver transplant recipients: implications for management. *Transplantation* 1993;**56**:1549-51.
34. Harrington RD, Woolfrey AE, Bowden R, et al. Legionellosis in a bone marrow transplant center. *Clin Infect Dis* 1996;**18**:361-8.
35. Ernst A, Gordon FD, Hayek J, et al. Lung abscess complication: *Legionella micdadei* pneumonia in an adult liver transplant recipient. *Transplantation* 1998;**65**:130-3.
36. Chow J, Yu VL. *Legionella*: a major opportunistic pathogen in transplant recipients. *Semin Respir Infect* 1998;**13**:132-9.
37. Lang R, Miller I, Manon J, et al. *Legionella longbeachae* in a splenectomized hairy-cell leukemia patient. *Infection* 1990;**18**:31-2.
38. Fang GD, Stout JE, Yu VL, et al. Community-acquired pneumonia caused by *Legionella dumoffii* in a patient with hairy cell leukemia. *Infection* 1990;**18**:383-5.
39. Harris A, Lally M, Albrecht M. *Legionella bozemanii* pneumonia in three patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:97-9.
40. Lo Presti F, Riffard S, Neyret C, et al. First isolation in Europe of *Legionella feeleii* from two cases of pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;**17**:64-6.
41. Johnson KM, Huseby JS. Lung abscess caused by *Legionella micdadei*. *Chest* 1997;**111**:252-3.
42. Rudin JE, Wing EJ. A comparative study of *Legionella micdadei* and other nosocomial acquired pneumonia. *Chest* 1984;**86**:875-80.
43. Doebbeling BN, Ishak MA, Wade BH, et al. Nosocomial *Legionella micdade*i pneumonia: 10 years experience and a case-control study. *J Hosp Infect* 1989;**13**:289-98.
44. Knirsch CA, Jakob K, Schoonmaker D, et al. An outbreak of *Legionella micdadei* pneumonia in transplant patients: education, molecular epidemiology, and control. *Am J Med* 2000;**108**:290-5.
45. Brooks RG, Hofflin JM, Jamieson SW, et al. Infectious complications in heart-lung transplant recipients. *Am J Med* 1985;**79**:412-2.
46. Loeb M, Simor AE, Mandell L, et al. Two nursing home outbreaks of respiratory infections with *Legionella sainthelensis*. *J Am Geriatric Soc* 1999;**47**:547-52.
47. Muder RR, Yu VL, Vickers R, et al. Simultaneous infection with *Legionella pneumophila* and Pittsburgh pneumonia agent—clinical features and epidemiological implications. *Am J Med* 1983;**74**:609-14.
48. Tompkins LS, Roessler BJ, Redd SC, et al. *Legionella* prosthetic-valve endocarditis. *N Engl J Med* 1988;**318**:530-5.
49. Camerson S, Walker C, Roden D, et al. Epidemiological characteristics of *Legionella* infection in South Australia: implications for disease control. *Aust N Z Med* 1991;**21**:65-70.
50. Steele TW, Moore CY, Sangster N. Distribution of *Legionella longbeachae* serogroup 1 and other legionellae in potting soil in Australia. *Appl Environ Microbiol* 1990;**56**:2984-8.
51. Lanser JA, Adams M, Doyle R, et al. Genetic relatedness of *Legionella longbeachae* isolates from human and environmental sources in Australia. *Appl Environ Microbiol* 1990;**56**:2784-90.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Legionnaires' disease associated with potting soil—California, Oregon, and Washington, May-June 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;**49**:777-8.
53. Herwaldt LA, Gorman GW, McGrath T, et al. A new *Legionella* species, *Legionella feeleii* species nova, causes Pontiac fever in an automobile plant. *Ann Intern Med* 1984;**100**:333-8.
54. Goldberg DJ, Wrench JG, Collier PW, et al. Lochgoilhead fever: outbreak of non-pneumonic legionellosis due to *Legionella micdadei*. *Lancet* 1989;**1**:316-8.
55. Fenstersheib M, Miller M, Diggins C, et al. Outbreak of Pontiac fever due to *Legionella anisa*. *Lancet* 1990;**336**:35-7.
56. Luttichau HR, Vinther C, Uldum SA, et al. An outbreak of Pontiac fever among children following use of a whirlpool. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:1374-8.
57. Tompkins LS, Trout N, Wood ST, et al. Molecular epidemiology of *Legionella* species by restriction endonuclease and alloenzyme analysis. *J Clin Microbiol* 1987;**25**:1875-80.
58. Cordes LG, Gorman GW, Wilkinson HW, et al. Atypical *Legionella*-like organisms: fastidious water-associated bacteria pathogenic for man. *Lancet* 1979;**2**:927-30.
59. Thompson BM, Harris PP, Hicklin MD, et al. A *Legionella*-like bacterium related to WIGA in a fatal case of pneumonia. *Ann Intern Med* 1979;**91**:673-6.
60. Donegan EA, Deal MM, Melanephy MC, et al. Primary isolation of a new strain of the TATLOCK/Pittsburgh pneumonia agent (*Legionella micdadei*). *West J Med* 1981;**134**:384-9.
61. Yu VL. Could aspiration be the major mode of transmission for *Legionella*? *Am J Med* 1993;**95**:13-5.
62. Muder RR, Yu VL. Infection due to *Legionella* species other than *L. pneumophila*. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:990-8.
63. Ellis AR, Mayers DL, Martone WJ, et al. Rapid expanding pulmonary nodule caused by Pittsburgh pneumonia agent. *JAMA* 1981;**245**:1558-9.
64. Wilkinson HW, Thacker LW, Benson RF, et al. *Legionella birminghamensis* sp. nov. isolated from a cardiac transplant recipient. *J Clin Microbiol* 1987;**25**:2120-2.
65. Patel MC, Levi MH, Mahdevi P, et al. *L. micdadei* PVE successfully treated with levofloxacin/valve replacement: case report and review of the literature. *J Infect Dis* 2005;**51**:e265-8.
66. Swinburn CR, Gould FK, Corris PA, et al. Opportunist pulmonary infection with *Legionella bozemanii*. *Thorax* 1989;**44**:434-5.
67. Valentine HA, Hunt SA, Gibbons R, et al. Increasing pericardial effusion in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989;**79**:603-9.
68. Ampel NM, Ruben FL, Norden CW. Cutaneous abscess caused by *Legionella micdadei* in an immunosuppressed patient. *Ann Intern Med* 1985;**102**:630-2.
69. Kilborn JA, Manz LA, O'Brien M, et al. Necrotizing cellulitis caused by *Legionella micdadei*. *Am J Med* 1992;**92**:104-6.
70. Gubler JGH, Schorr M, Gaia V, et al. Recurrent soft tissue abscess caused by *Legionella cincinnatiensis*. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:4568-70.
71. McClelland MR, Vazar LT, Kagawa FT. Pneumonia and osteomyelitis due to *Legionella longbeachae* in a woman with systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:e102-6.
72. Fang GD, Yu VL, Vickers RM. Infections caused by the Pittsburgh pneumonia agent. *Semin Respir Infect* 1987;**2**:262-6.
73. Muder RR, Yu VL, Parry M. Radiology of *Legionella* pneumonia. *Semin Respir Infect* 1987;**2**:242-54.
74. Muder RR, Reddy S, Yu VL, et al. Pneumonia caused by Pittsburgh pneumonia agent: radiologic manifestations. *Radiology* 1984;**150**:633-7.
75. Pope TL, Armstrong P, Thompson R, et al. Pittsburgh pneumonia agent: chest film manifestations. *AJR Am J Roentgenol* 1982;**138**:237-41.
76. Fields BS, Haupt T, Davis JP, et al. Pontiac fever due to *Legionella micdadei* from a whirlpool spa: possible role of bacterial endotoxin. *J Infect Dis* 2001;**15**:1289-92.
77. Vickers RM, Stout JE, Yu VL, et al. Culture methodology for the isolation of *Legionella pneumophila* and other Legionellaceae from clinical and environmental specimens. *Semin Respir Infect* 1987;**2**:274-9.
78. Lee TC, Vickers RM, Yu VL, et al. Growth of 28 *Legionella* species on selective culture media: a comparative study. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:2761-8.
79. Vickers RM, Brown A, Garrity GM. Dye-containing buffered charcoal yeast extract medium for the differentiation of members of the family Legionellaceae. *J Clin Microbiol* 1981;**13**:380-2.
80. Finkelstein R, Brown P, Palutke WA, et al. Diagnostic efficacy of a DNA probe in pneumonia caused by *Legionella* species. *J Med Microbiol* 1993;**38**:183-6.
81. Jaulhac B, Reinthaler FF, Pschaid A, et al. Detection of *Legionella* species in bronchoalveolar lavage fluids by DNA amplification. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:920-4.
82. Pasculle AW, Dowling JW, Weyent RS, et al. Susceptibility of Pittsburgh pneumonia agent (*Legionella micdadei*) and other newly recognized members of the genus *Legionella* to nineteen antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;**20**:793-9.
83. Saito A, Koga H, Shigeno H, et al. The antimicrobial activity of ciprofloxacin against *Legionella* species and the treatment of experimental *Legionella* pneumonia in guinea pigs. *J Antimicrob Chemother* 1986;**18**:251-60.
84. Wing EJ, Schafer FJ, Pasculle AW. Successful treatment of *Legionella micdadei* (Pittsburgh pneumonia agent) pneumonia with erythromycin. *Am J Med* 1981;**21**:836-9.
85. Taylor TH, Albrecht MA. *Legionella bozemanii* cavitary pneumonia poorly responsive to erythromyc: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:329-34.
86. Koch CA, Robyn JA, Coccia MR. Systemic lupus erythematosus: a risk factor for pneumonia caused by *Legionella micdadei*? *Arch Intern Med* 1997;**157**:2670-1.
87. Rudin JE, Evans TL, Wing EJ. Failure of erythromycin in treatment of *Legionella micdadei* pneumonia. *Am J Med* 1984;**76**:318-20.
88. Stout JE, Arnold B, Yu VL. Comparative activity of azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, dirithromycin, quinupristin/dalfopristin, and erythromycin against *Legionella* species by broth microdilution and intracellular susceptibility testing in HL-60 cells. *J Antimcrob Chemother* 1998;**41**:289-91.
89. Vergis EN, Yu VL. *Legionella* species. In: Yu VL, Merigan TC, Barriere SL, et al. *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 257-72.
90. Stout JE, Arnold B, Yu VL. Comparative activity of ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, and erythromycin against *Legionella* species by broth microdilution and intracellular susceptibility testing in HL-60 cells. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;**30**:37-43.
91. Stout JE, Yu VL. Current concepts: Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;**337**:682-7.
92. Stout JE, Yu VL. Experience of the first 16 hospitals using copper-silver ionization for *Legionella* control: implications for the evaluation of other disinfection modalities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;**24**:563-8.
93. Pasculle A, Myerowitz R, Rinaldo C. New bacterial agent of pneumonia isolated from renal transplant recipients. *Lancet* 1979;**2**:58-61.
94. Hebert GA, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Legionella micdadei* species nova: classification of a third species of *Legionella* associated with human pneumonia. *Curr Microbiol* 1980;**3**:257.
95. Lewallen KS, McKinney RM, Brenner DJ, et al. A newly identified bacterium phenotypically resembling, not genetically distinct from, *Legionella pneumophila*: an isolate in a case of pneumonia. *Ann Intern Med* 1979;**91**:831-4.
96. McKinney RM, Porschen RK, Edelstein PH, et al. *Legionella longbeachae* species nova, another etiologic agent of human pneumonia. *Ann Intern Med* 1981;**94**:739-43.
97. Edelstein PH, Brenner DJ, Moss CW, et al. *Legionella wadsworthii* species nova: a cause of human pneumonia. *Ann Intern Med* 1982;**97**(6), 809-13.
98. Wilkinson HW, Thacker WL, Steigerwalt AG, et al. Second serogroup of *Legionella hackeliae* isolated from a patient with pneumonia. *J Clin Microbiol* 1985;**22**:488-9.
99. Wilkinson HW, Thacker WL, Brenner DJ, et al. Fatal *Legionella maceachernii* pneumonia. *J Clin Microbiol* 1985;**22**:1055.
100. Thacker WL, Wilkinson HW, Plikaytis BB, et al. Second serogroup of *Legionella feeleii* strains isolated from humans. *J Clin Microbiol* 1985;**22**:1-4.

101. Thacker WL, Benson RF, Staneck JL, et al. *Legionella cincinnatiensis* sp. nov. isolated from a patient with pneumonia. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:418-20.
102. Thacker WL, Wilkinson HW, Benson RF, et al. *Legionella jordanis* isolated from a patient with fatal pneumonia. *J Clin Microbiol* 1988;**28**:1400-1.
103. Griffith ME, Lindsay DS, Benson RF, et al. First isolation of *Legionella gormanii* from a patient with fatal pneumonia. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:380-1.
104. Bornstein N, Mercatello A, Marmet D, et al. Pleural infection caused by *Legionella anisa*. *J Clin Microbiol* 1989;**27**:2100-1.
105. Thacker WL, Benson RF, Staneck JL, et al. *Legionella tucsonesis* sp. nov. isolated from a renal transplant recipient. *J Clin Microbiol* 1989;**27**:1831-4.
106. Benson RF, Thacker WL, Fang FC, et al. *Legionella sainthelensis* serogroup 2 isolated from patients with pneumonia. *Res Microbiol* 1990;**141**:453-6.
107. Thacker WL, Dyke JW, Benson RF, et al. *Legionella lansingensis* sp. nov. isolated from a patient with pneumonia and underlying chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2398-401.
108. Lo Presti F, Riffard S, Jarraud S, et al. The first clinical isolate of *Legionella parisiensis*. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:1706-9.
109. Lo Presti F, Reffard S, Jarraud S, et al. Isolation of *Legionella oakridgensis* from two patients with pleural effusion living in the same geographical area. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:3128-30.
110. Konig C, Hebestreit H, Valenza G, et al. *Legionella waltersii*—a novel cause of pneumonia? *Acta Pediatr* 2005;**55**:2030-49.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

234 Capnocytophaga

J. MICHAEL JANDA | MARGOT GRAVES

Taxonomía

El género *Capnocytophaga* está compuesto por bacterias fermentativas cuyo aspecto morfológico corresponde a bacilos gramnegativos delgados y fusiformes. Contiene un total de ocho especies con nombre propio (*C. gingivalis, C. granulosa, C. haemolytica, C. leadbetteri, C. ochracea, C. sputigena, C. canimorsus* y *C. cynodegmi*) y un taxón sin nombre (AHN8471) que puede subdividirse en dos grupos principales asociados con la microflora oral del ser humano y de los animales[1]. A excepción de *C. leadbetteri* y AHN8471, todas las demás especies son patógenos reconocidos del ser humano. Desde el punto de vista filogenético, el género *Capnocytophaga* pertenece a la familia Flavobacteriaceae (superfamilia V de ARNr)[2].

Patogenia y manifestaciones clínicas

Se han publicado pocos datos sobre los factores de virulencia que intervienen en las infecciones por el género *Capnocytophaga*. Las bacterias humanas de este género, como *C. gingivalis* y *C. sputigena*, producen varios factores de unión a células o extracelulares que pueden favorecer la progresión de la periodontitis al potenciar el crecimiento de las bacterias en las placas y en los bolsillos subgingivales, o por la evasión de las respuestas inmunitarias del huésped. Entre estos factores, se encuentran la proteasa de la inmunoglobulina A1, la fosfolipasa A2, las aminopeptidasas y la motilidad guiada por quimiotaxis (deslizamiento)[3,4].

C. canimorsus invade y se multiplica en los macrófagos murinos J774, con destrucción citotóxica de la monocapa, un rasgo que la distingue de *C. cynodegmi*[4,5]. En las investigaciones de Shin y cols. se ha observado que muchas cepas vivas y destruidas por calor de *C. canimorsus* no provocaban respuestas inmunitarias en macrófagos murinos y humanos, incluidas las citocinas, las quimiocinas y el óxido nítrico[6]. Los receptores tipo Toll también son incapaces de responder a *C. canimorsus*, lo que sugiere que en los estadios iniciales de entrada asintomática de la bacteria en el huésped humano, la capacidad de evitar la respuesta inflamatoria puede desempeñar un papel clave.

Las infecciones humanas por bacterias del género *Capnocytophaga* pueden desglosarse en cinco categorías principales: 1) septicemia, 2) enfermedades del sistema nervioso central (SNC), 3) infecciones oculares, 4) enfermedades asociadas con el embarazo y 5) complicaciones diversas, incluidas las infecciones del hueso y los tejidos. Aunque la mayoría de las infecciones por el género *Capnocytophaga* se producen en personas con alteración de la función inmunitaria o con una enfermedad subyacente significativa, se han documentado infecciones en personas sanas, pero suelen ser menos graves[7,8].

ESPECIES ASOCIADAS A LA FLORA ORAL HUMANA

Las especies de *Capnocytophaga* orales son residentes del surco subgingival y de la placa supragingival y se han implicado como patógenos oportunistas en gingivitis, enfermedad periodontal y mucositis orofaríngea[1,9,10]. En un estudio reciente en el que se utilizaron dos estrategias moleculares distintas, se ha observado que *C. ochracea* y *C. granulosa* son las especies más frecuentes asociadas con la placa subgingival[11]. Estos resultados son muy parecidos a los de un estudio multicéntrico en el que *C. ochracea* era la causa predominante de bacteriemia por *Capnocytophaga* en pacientes oncológicos[12].

La infección más frecuente asociada con bacterias orales del género *Capnocytophaga* es la septicemia, cuya incidencia oscila del 0,5% al 3%. La sepsis suele observarse sobre todo en pacientes con neoplasias malignas hematológicas subyacentes, como leucemia mieloide aguda y crónica, linfomas, enfermedad de Hodgkin y mieloma múltiple (tabla 234-1)[12,13]. El inicio de la sepsis suele coincidir con el comienzo de una neutropenia profunda (<500 granulocitos/mm^3) inducida por la quimioterapia o después de un trasplante de células madre hematopoyéticas[8]. Las ulceraciones orales, como mucositis grave, hiperplasia gingival, esofagitis y periodontitis parecen actuar como puertas de entrada para la invasión sistémica. Maury y cols.[13] han descrito que todas las personas de un grupo de 24 que tenían bacteriemia por *Capnocytophaga* presentaban neutropenia; el 88% de estos pacientes eran más propensos a desarrollar formas graves de mucositis oral o periodontitis. Warren y Allen[14] han sugerido que los pacientes pediátricos son más propensos a desarrollar sepsis que los adultos. Campbell y Edwards han revisado la bibliografía sobre este tema[15]. Sin embargo, Joliet-Gougeon y cols.[16] observaron que la frecuencia del estado de portador de *Capnocytophaga* en los niños de un departamento oncológico variaba del 16% al 61% y no se detectaron casos de enfermedad sistémica durante un período de 10 años. Estos resultados sugieren que, mientras que el estado de portador de *Capnocytophaga* en los niños puede ser muy frecuente, el riesgo de desarrollar una enfermedad grave es relativamente bajo.

La enfermedad causada por *Capnocytophaga* y transmitida por la sangre suele ser monobacteriana (85-90%). Cuando se producen enfermedades polibacterianas, en la mayoría de las ocasiones implican a estreptococos viridans, anaerobios o bacilos aerobios o anaerobios facultativos[8]. *C. ochracea* es la especie más frecuente en los casos de sepsis, de los que la mayoría se producen en personas inmunodeprimidas[12,13]. Sin embargo, se han descrito un caso grave de sepsis y púrpura fulminante por *C. ochraeca* en un varón sano de 46 años 2 semanas después de una extracción dental sin complicaciones[17]. Se han publicado menos de 20 casos de bacteriemia por *C. sputigena* o *C. gingivalis* y sólo un caso de septicemia por *C. haemolytica*. No se han publicado casos de septicemia por *C. granulosa*[18]. La mortalidad global atribuible asociada a la bacteriemia por *Capnocytophaga* varía del 16% al 42%; en investigaciones posteriores se han notificado valores menores, cercanos al 0%[8,12-15].

Las especies orales están implicadas con menos frecuencia en las infecciones del SNC que sus contrapartidas zoonóticas. A diferencia de la septicemia, las enfermedades del SNC se manifiestan con más frecuencia en personas inmunocompetentes y el factor de riesgo principal son las manipulaciones dentales (v. la tabla 234-1). Se han descrito casos de empiema subdural y de absceso cerebral frontal por *Capnocytophaga* en personas sanas sometidas a extracción dental[19]. También se han descrito abscesos cerebrales y casos excepcionales de meningitis en pacientes pediátricos con discrasias sanguíneas.

Las infecciones oculares pueden abarcar toda la gama desde la blefaroconjuntivitis a la queratitis, endoftalmitis y ulceración corneal. Las personas propensas a desarrollar enfermedad ocular son mayores de 70 años, inmunodeprimidas o que consumen cocaína i.v. o en forma de crack. En una serie de 10 pacientes con queratitis, los factores de riesgo asociados con la infección fueron los defectos epiteliales corneales, las infecciones oculares previas, el tratamiento con esteroides tópicos y la cirugía intraocular[20].

La corioamnionitis es la presentación clínica más frecuente asociada con el embarazo y la infección por *Capnocytophaga*. Pueden aparecer cuadros leves o graves que causen contracciones prematuras, el parto o la muerte fetal. Se pueden recuperar diversas especies de *Capnocytophaga* a partir de la placenta, el cuello uterino y el endometrio infectados, así como del líquido amniótico. A continuación, pueden producirse enfermedades perinatales por una vía ascendente de infección o por diseminación hematógena[21]. En la mayoría de los casos de corioamnionitis, el principal factor de riesgo es la práctica reciente de relaciones sexuales orales.

Otras infecciones monobacterianas o mixtas infrecuentes en las que intervienen especies de *Capnocytophaga* son peritonitis, artritis

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 234-1 Características principales que permiten distinguir los microorganismos del género *Capnocytophaga* asociados al ser humano de los asociados a los animales

Característica	*Asociada al ser humano*	*Asociada a animales*
Población de pacientes		
Niños	+	–
Adultos	+	+
Enfermedades subyacentes*		
Leucemia, linfoma	+	–
Asplenia	–	+
Consumo de alcohol	–	+
Factores de riesgo		
Neutropenia y quimioterapia	+	–
Manipulaciones dentales	+	–
Mordeduras de animales	–	+
Pruebas de laboratorio		
Catalasa	–	+
Oxidasa	–	+
Arginina dihidrolasa	–	+

*Para enfermedades invasivas como la septicemia.

piógenas, osteomielitis vertebrales, abscesos cervicales y hepáticos, neumonía, derrame pleural y empiema, pionefrosis, así como infecciones de los tejidos blandos. En muchas publicaciones de casos aislados, no se detallan los factores de riesgo predisponentes y las posibles vías de infección.

INFECCIONES ASOCIADAS A ESPECIES ZOONÓTICAS

Las especies zoonóticas *C. canimorsus* y *C. cynodegmi* son habitantes normales de la cavidad oral de perros y gatos[22]. La mayoría de las enfermedades potencialmente mortales asociadas con estas dos zoonosis se atribuyen a *C. canimorsus* (más del 90%), que por razones inexplicadas tiene una mayor predilección por causar enfermedades graves que *C. cynodegmi*. Las manifestaciones extraintestinales provocadas por estas dos especies (septicemia, meningitis) son más limitadas que las observadas por sus contrapartidas humanas asociadas a la cavidad oral. Las infecciones relacionadas con especies zoonóticas se producen por la introducción exógena de bacterias en las heridas por traumatismos penetrantes (mordedura de perro) o por la inoculación inadvertida de bacilos en superficies o tejidos excoriados por un íntimo contacto con mascotas. Las enfermedades invasivas derivadas de estas exposiciones se asocian a una mayor mortalidad.

Los síntomas asociados con la septicemia por *C. canimorsus* son similares a los causados por otros patógenos gramnegativos[7,23]. Una característica diagnóstica destacada que se observa en el 20-40% de los casos de septicemia por esta bacteria es un exantema que puede ser una erupción macular o maculopapular, o bien aparecer de forma más grave y rápidamente mortal como una púrpura fulminante con lesiones petequiales, púrpura retiforme o gangrena simétrica[24-26]. La tasa de letalidad global aproximada de la septicemia por *C. canimorsus* es bastante constante, con cifras del 27-33%[27,28].

Epidemiología

La sepsis por *C. canimorsus* se produce en varones (proporción V/M, 2,8-3,6:1) mayores de 40 años (70-90%) y que presentan una o más enfermedades concurrentes (62-89%)[7,24,27,28]. Los antecedentes médicos suelen ser relevantes y mostrar una exposición reciente a una mordedura de perro (más del 50%) o un contacto accidental con perros (23-28%)[26-29]. Las personas con riesgo de desarrollar una enfermedad transmitida por la sangre son los propietarios de perros, veterinarios, criadores, trabajadores de perreras, carteros y cazadores. En seis o más casos se han implicado las mordeduras o arañazos de gatos como causa de septicemia por *C. canimorsus*, con un caso mortal[30]. Hasta 1996, se habían publicado en la bibliografía más de 100 casos de infección sistémica por *C. canimorsus*[24], cifra que ha aumentado a más del doble en los años posteriores. Un amplio estudio retrospectivo ha descrito 55 casos de enfermedad invasiva en un período de 32 años. Los autores de este último trabajo[23] sugerían que la detección de la enfermedad sistémica causada por *C. canimorsus* puede estar en aumento debido a varios factores, como el mayor número de mascotas, el incremento de oportunidades para contactar con animales y los mejores métodos de laboratorio para la detección de las infecciones.

Hicklin y cols.[27] han observado que los pacientes esplenectomizados son más propensos a desarrollar sepsis con coagulación intravascular diseminada (58%) que aquéllos con el bazo íntegro (16%) y se han publicado muchos casos aislados donde se describe la aparición de infecciones muy graves postesplenectomía acompañando a la sepsis por *C. canimorsus*. En algunas revisiones, la incidencia de pacientes con bacteriemia por *C. canimorsus* y asplenia es de hasta un 33%, pero en otros estudios se ha sugerido un valor más cercano al 20%[24]. Otras afecciones subyacentes asociadas con infecciones agresivas por *C. canimorsus* son el alcoholismo, la inmunosupresión y la corticoterapia[24]. Job y cols.[28] han estimado que las personas con problemas médicos de base tienen el triple de probabilidad de contraer enfermedades por *Capnocytophaga* que las personas sanas, aunque las tasas de mortalidad no presentan diferencias apreciables. Otras complicaciones asociadas a la septicemia por *C. canimorsus* son el síndrome de Waterhouse-Friderichsen, la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico[31-33]. Las enfermedades potencialmente mortales por *C. canimorsus* también pueden producirse en personas sanas, aunque con menos frecuencia y, por lo general, con menor gravedad[34].

La meningitis es la segunda forma de presentación más frecuente y la mortalidad descrita es muy baja (5%) en comparación con los casos de septicemia sin afectación del SNC[35,36]. *C. canimorsus* también se ha relacionado con endocarditis, con una mortalidad cercana al 33%[37]. Otras infecciones diversas que se han descrito son infecciones oculares, artritis, celulitis, glomerulonefritis, insuficiencia renal y neumonía[24,27].

Aunque *C. cynodegmi* es un residente habitual de las bocas caninas, pocas veces es patógeno. Khawari y cols.[38] han descrito un caso mortal de sepsis y meningitis por *C. cynodegmi* en una mujer de 72 años esplenectomizada con anterioridad que sufrió una mordedura en la mano por su perro. Rápidamente desarrolló signos de sepsis, con púrpura facial y un exantema macular progresivo, tras lo que falleció por la infección a las 48 horas del ingreso. Se ha descrito un caso de peritonitis por *C. cynodegmi* en un varón de 67 años con nefropatía terminal en quien el dializado se volvió turbio después de someterse a una diálisis peritoneal automatizada[39]. Fue tratado con cefuroxima, gentamicina y metronidazol, con una respuesta favorable. Aunque no tenía perro, en ocasiones daba de comer al gato de su vecino.

Diagnóstico e identificación de laboratorio

El diagnóstico de sospecha de la sepsis por *Capnocytophaga* puede realizarse por el estudio de la sangre completa periférica o de la capa leucocitaria del paciente utilizando una tinción de Gram o de Wright-Giemsa[31,40]. Se puede alcanzar un alto índice de sospecha de la presencia de *Capnocytophaga* si se observan bacilos gramnegativos delgados, medios o largos y fusiformes (fig. 234-1). Pers y cols.[7] han descrito la visualización de bacterias en los exámenes microscópicos iniciales de líquido cefalorraquídeo (LCR), mientras que en otra publicación se ha descrito la presencia de bacilos fusiformes delgados en raspados conjuntivales[41]. La secuenciación génica del ARNr 16S realizada directamente en una muestra clínica o un hemocultivo positivo pueden reducir el tiempo necesario para que el laboratorio remita los resultados y establecer el diagnóstico[40] y el análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando cebadores específicos de especie puede detectar *Capnocytophaga* en cultivo mixto de muestras de placa dental[42].

Las infecciones causadas por *Capnocytophaga* pueden diagnosticarse mediante el aislamiento y la identificación del microorganismo en las muestras apropiadas. Si un clínico sospecha una septicemia por *Capnocytophaga*, debería solicitar al laboratorio que incube los cultivos durante hasta 10 días para aumentar la recuperación de este microorganismo exigente y de crecimiento lento. La recuperación

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

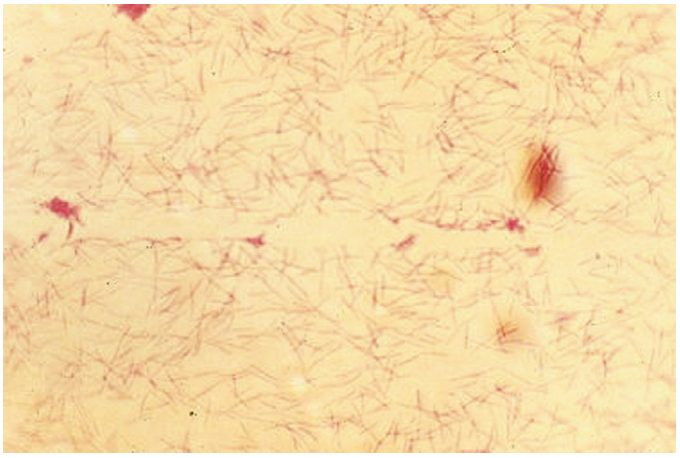


Figura 234-1 Tinción de Gram de *Capnocytophaga* donde se observan bacilos alargados y delgados. *(Por cortesía del Dr. Edward J. Bottone.)*

de *Capnocytophaga* en el LCR o la sangre suele requerir 3-7 días[35]. Algunas especies de *Capnocytophaga* parecen ser sensibles al anticoagulante SPS utilizado en algunos frascos de hemocultivos[43]. La realización de una tinción de Gram en el sedimento de un hemocultivo cuando se tenga la primera indicación del crecimiento puede proporcionar una identificación de sospecha, aunque hay una pequeña probabilidad de lectura errónea de la tinción de Gram[44]. El sedimento de unos hemocultivos negativos al final de su incubación puede teñirse con Gram o subcultivarse durante otros 5 días más en CO_2 al 5%. *Capnocytophaga* spp. también pueden recuperarse de muestras clínicas, como LCR, material de abscesos, secreciones respiratorias, líquido amniótico, aparato urogenital, líquido articular y varios tejidos. Puede que sea necesaria la incubación prolongada de estas muestras para recuperar microorganismos del género *Capnocytophaga*.

Capnocytophaga spp. se consideran bacterias muy exigentes para su cultivo, pues crecen despacio en medios enriquecidos con sangre y suelen requerir una atmósfera con una mayor concentración de CO_2 (5-10%). Crecen en agar sangre y a menudo en agar chocolate, pero no en agar MacConkey o en agar con infusión de corazón. Varios autores han descrito el aislamiento con éxito de cepas utilizando medios selectivos que contienen bacitracina, polimixina B, vancomicina y trimetoprima[45]. Se ha descrito que las cepas de *Capnocytophaga* crecen en agar sangre lacada con kanamicina y vancomicina con una concentración reducida de kanamicina (2 µg/ml)[46] y en los medios de Thayer-Martin y Martin-Lewis[47].

Las colonias pueden visualizarse a las 24 horas, pero a menudo requieren 48-72 horas para alcanzar un diámetro de 2-4 mm. Son convexas y lisas, y pueden tener bordes irregulares, lo que refleja la característica denominada motilidad por deslizamiento. Las colonias de las cepas orales humanas pueden tener un pigmento ligeramente amarillento en el crecimiento inicial, que adopta un tono amarillo más oscuro o naranja con el paso de los días. También se ha descrito que las colonias tienen un tono azulado-violáceo o un brillo metálico en los medios de agar sangre[39]. Otros autores describen que las colonias son amarillento-rosáceas o que tienen un moteado azulado[46]. Las colonias de las cepas zoonóticas no suelen estar pigmentadas.

Se utilizan varios métodos para identificar estas cepas hasta el nivel de especie (técnicas bioquímicas convencionales, perfiles proteicos, electroforesis enzimática multilocus, serotipificación de las proteasas de la inmunoglobulina A1, sondas de ADN, análisis de la longitud de los fragmentos de restricción mediante PCR del ARNr 16S y secuenciación génica del ARNr 16S[11]. Por desgracia, la mayoría de los kits comerciales de identificación actuales no son capaces de determinar el género y especie de este microorganismo. Un prospecto advierte a los técnicos de laboratorio para que tengan en cuenta la fuente de la que se ha tomado la muestra, las preferencias atmosféricas, las características de la tinción de Gram y el crecimiento en agar selectivo cuando se usa su producto[48]. En la tabla 234-1 se enumeran algunas pruebas bioquímicas que pueden ayudar a diferenciar los principales grupos de *Capnocytophaga*. Una combinación de algunas pruebas bioquímicas convencionales con la secuenciación génica del ARNr 16S puede ser útil para la identificación de los microorganismos hasta el nivel de especie[23].

Tratamiento

Las especies de *Capnocytophaga* son muy sensibles a muchos antibióticos. Debido a que algunas cepas producen betalactamasa, el fármaco de primera elección para el tratamiento parenteral es una combinación de penicilina con inhibidor de la betalactamasa o una cefalosporina de tercera generación. La ampicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, ceftriaxona, cefepima o ceftazidima podrían ser útiles. Para el tratamiento oral de las infecciones más leves, la clindamicina, la doxiciclina o una fluoroquinolona serían alternativas indicadas. Los antibióticos carbapenémicos podrían estar indicados en las infecciones mixtas de los tejidos blandos con microorganismos más resistentes que las especies de *Capnocytophaga*. Los aminoglucósidos, las penicilinas antiestafilocócicas, la colistina y las cefalosporinas de primera generación no se consideran útiles.

Debido a que pueden requerirse al menos varios días antes del reconocimiento de sospecha de *Capnocytophaga* spp., los clínicos deberían tener en cuenta estos microorganismos en los casos con antecedentes de mordedura de perro o gato, o bien en pacientes neutropénicos con mucositis oral o periodontitis, sobre todo en caso de asplenia o de antecedentes de alcoholismo.

Jolivet-Gougeon y cols.[49] han publicado una extensa revisión bibliográfica en la que describen las especies de *Capnocytophaga* y sus patrones de sensibilidad. No existe un método estandarizado para realizar el antibiograma de *Capnocytophaga* spp. Los autores especulan con el hecho de que los distintos métodos usados por los investigadores pueden explicar la variabilidad de los resultados del antibiograma descritos en la bibliografía para los mismos antibióticos. En esta revisión se recopila una lista bastante extensa de antibióticos que tienen una actividad variable frente a *Capnocytophaga*, como quinolonas, metronidazol, vancomicina, aminoglucósidos, aztreonam, penicilinas y cefalosporinas. Pers y cols.[39] han descrito una cepa de *C. cynodegmi* resistente a la clindamicina que también era resistente a la gentamicina y la eritromicina. En otra publicación de un caso aislado se describía una cepa resistente al metronidazol que se trató con éxito mediante linezolid[50]. Maury y cols.[13] han descrito una elevada frecuencia de cepas bacteriémicas productoras de betalactamasa en pacientes neutropénicos y von Graevenitz y cols.[47], por su parte, han revelado que las cepas de *Capnocytophaga* son resistentes a los aminoglucósidos y a la colistina. A pesar de las dificultades a la hora de obtener los patrones de sensibilidad para estos microorganismos, varios autores sugieren que se realice el antibiograma en las cepas de los pacientes si es posible.

Prevención

La información y la educación son las formas más eficaces para evitar las infecciones por *Capnocytophaga*. Una mayor concienciación de los clínicos sobre los factores de riesgo del paciente y de los laboratorios que aíslan e identifican los microorganismos de *Capnocytophaga* pueden reducir el tiempo necesario para el diagnóstico y permitir la aplicación de un tratamiento antibiótico más específico. El diagnóstico de sospecha rápido puede posibilitar que el paciente reciba antibióticos más selectivos para estos microorganismos antes de que se confirme el diagnóstico definitivo. Los pacientes con factores de alto riesgo, sobre todos los que carecen de bazo, pueden ser informados de las actividades que aumentan su riesgo de contraer una infección por *Capnocytophaga*[51].

BIBLIOGRAFÍA

1. Frandsen EVG, Poulsen K, Könönen E, et al. Diversity of *Capnocytophaga* species in children and description of *Capnocytophaga leadbetteri* sp. nov. and *Capnocytophaga* genospecies AHN8471. *J Syst Evol Microbiol* 2008;**58**:324-36.
2. Bernardet J-F, Nakagawa Y, Holmes B. Proposed minimal standards for describing new taxa of the family *Flavobacteriaceae* and amended description of the family. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002;**52**:1049-70.
3. Spratt DA, Greenman J, Schaffer AG. *Capnocytophaga gingivalis* aminopeptidase: A potential virulence factor. *Microbiology* 1995;**141**:3087-93.
4. Reinholdt J, Kilian M. Comparative analysis of immunoglobulin A1 protease activity among bacteria representing different genera, species, and strains. *Infect Immun* 1997;**65**:4452-9.
5. Fischer LJ, Weyant RS, White EH, et al. Intracellular multiplication and toxic destruction of cultured macrophages by *Capnocytophaga canimorsus*. *Infect Immun* 1995;**63**:3484-90.
6. Shin H, Mally M, Kuhn M, et al. Escape from immune surveillance by *Capnocytophaga canimorsus*. *J Infect Dis* 2007;**195**:375-86.
7. Pers C, Gahrn-Hansen B, Frederiksen W. *Capnocytophaga canimorsus* septicemia in Denmark, 1982-1995: Review of 39 cases. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:71-5.
8. Bonatti H, Rossboth DW, Nachbaur D, et al. A series of infections due to *Capnocytophaga* spp. in immunosuppressed and immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect* 2003;**9**:380-7.
9. Fredricks DN, Schubert MM, Myerson D. Molecular identification of invasive gingival bacterial community. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:e1-4.
10. Ciantar M, Gilthorpe MS, Hurel SJ, et al. *Capnocytophaga* spp. in periodontitis manifesting diabetes mellitus. *J Peridontol* 2005;**76**:194-203.
11. Ciantar M, Newman HN, Wilson M, et al. Molecular identification of *Capnocytophaga* spp. via 16S rRNA PCR-restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:1894-901.
12. Martino R, Rámila E, Capdevila JA, et al. Bacteremia caused by *Capnocytophaga* species in patients with neutropenia and cancer: Results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:e20-2.
13. Maury S, Leblanc T, Rousselot P, et al. Bacteremia due to *Capnocytophaga* species in patients with neutropenia: high frequency of β-lactamase–producing strains. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:1172-4.
14. Warren JS, Allen SD. Clinical, pathogenic, and laboratory features of *Capnocytophaga* infections. *Am J Clin Pathol* 1986;**86**:513-8.
15. Campbell JR, Edwards MS. *Capnocytophaga* species infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:944-8.
16. Joliet-Gougeon A, Tamani-Shacoori Z, Desbordes L, et al. Prevalence of oropharyngeal beta-lactamase–producing *Capnocytophaga* spp. in pediatric oncology patients over a ten-year period. *BMC Infect Dis* 2005;**5**:32-6.
17. Desai SS, Harrison RA, Murphy MD. *Capnocytophaga ochracea* causing severe sepsis and purpura fulminans in an immunocompetent patient. *J Infect* 2007;**54**:e107-9.
18. Gutierrez-Martin MA, Araji OA, Barquero JM, et al. Aortic valve endocarditis by *Capnocytophaga haemolytica*. *Ann Thorac Surg* 2007;**84**:1008-10.
19. Wang H-K, Chen Y-C, Teng L-J, et al. Brain abscess associated with multidrug-resistant *Capnocytophaga ochracea* infection. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:645-7.
20. Alexandrakis G, Palma LA, Miller D, et al. *Capnocytophaga* keratitis. *Ophthalmology* 2000;**107**:1503-6.
21. Howlett AA, Mailman TL, Ganapathy V. Early cystic lung disease in a premature neonate with perinatally acquired *Capnocytophaga*. *J Perinatol* 2007;**27**:68-70.
22. Blanche P, Bloch E, Sicard D. *Capnocytophaga canimorsus* in the oral flora of dogs and cats. *J Infect* 1998;**36**:134.
23. Janda JM, Graves MH, Lindquist D, et al. Diagnosing *Capnocytophaga canimorsus* infections. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:340-2.
24. Lion C, Escande F, Burdin JC. *Capnocytophaga canimorsus* infections in human: Review of the literature and cases report. *Eur J Epidemiol* 1996;**12**:521-33.
25. Lipsker D, Kara F. Images in clinical medicine. Retiform purpura. *N Engl J Med* 2008;**358**:e1.
26. Deshmukh PM, Camp CJ, Rose FB, et al. *Capnocytophaga canimorsus* sepsis with purpura fulminans and symmetrical gangrene following a dog bite in a shelter employee. *Am J Med Sci* 2004;**327**:369-72.
27. Hicklin H, Verghese A, Alvarez S. Dysgonic fermenter 2 septicemia. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:884-90.
28. Job L, Horman JT, Grigor JK, et al. Dysgonic fermenter-2: A clinico-epidemiologic review. *J Emerg Med* 1989;7:185-92.
29. Azhar SS. What really caused this woman's *Capnocytophaga canimorsus* septicemia? *Infect Med* 2007;**24**:251-3.
30. McLean CR, Hargrove R, Behn E. Case study: The first fatal case of *Capnocytophaga canimorsus* sepsis caused by a cat scratch. *J R Nav Med Serv* 2004;**90**:13-5.
31. Mirza I, Wolk J, Toth L, et al. Waterhouse-Friderichsen syndrome secondary to *Capnocytophaga canimorsus* septicemia and demonstration of bacteremia by peripheral blood smear. *Arch Pathol Lab Med* 2000;**124**:859-63.
32. Mulder AH, Gerlag PGG, Verhoef LHM, et al. Hemolytic uremic syndrome after *Capnocytophaga canimorsus* (DF-2) septicemia. *Clin Nephrol* 2001;**55**:167-70.
33. Kok RHJ, Wolfhagen MJHM, Moot BM, et al. A patient with thrombotic thrombocytopenic purpura caused by *Capnocytophaga canimorsus* septicemia. *Clin Microbiol Infect* 1999;**5**:297-8.
34. Low SC-M, Greenwood JE. *Capnocytophaga canimorsus*: Infection, septicemia, recovery and reconstruction. *J Med Microbiol* 2008;**57**:901-3.
35. Le Moal G, Landron C, Robert R, et al. Meningitis due to *Capnocytophaga canimorsus* after receipt of a dog bite: case report and review of the literature. *Clin Infefct Dis* 2003;**36**:e42-6.
36. de Boer MGJ, Lambregts PCLA, van Dam AP, et al. Meningitis caused by *Capnocytophaga canimorsus*: when to expect the unexpected. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;**109**:393-8.
37. Sandoe JAT. *Capnocytophaga canimorsus* endocarditis. *J Med Microbiol* 2004;**53**:245-8.
38. Khawari AA, Myers JW, Ferguson Jr DA, et al. Sepsis and meningitis due to *Capnocytophaga cynodegmi* after splenectomy. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:1709-10.
39. Pers C, Tvedegaard E, Christensen JJ, et al. *Capnocytophaga cynodegmi* peritonitis in a peritoneal dialysis patient. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3844-6.
40. Wald K, Martinez A, Moll S. *Capnocytophaga canimorsus* infection with fulminant sepsis in an asplenic patient: diagnosis by review of peripheral blood smear. *Am J Hematol* 2008;**83**:879.
41. Wasserman D, Asbell PA, Friedman AJ, et al. *Capnocytophaga ochracea* chronic blepharoconjunctivitis. *Cornea* 1995;**14**:533-5.
42. Hayashi F, Okada M, Zhong X, et al. PCR detection of *Capnocyophaga* species in dental plaque samples from children aged 2 to 12 years. *Microbiol Immunol* 2001;**45**:17-22.
43. Shawar R, Sepulveda J, Clarridge JF. Use of the RapID-ANA system and sodium polyanetholesulfonate disk susceptibility testing in identifying *Haemophilus ducreyi*. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:108-11.
44. Rand KH, Tillan M. Errors in interpretation of Gram stains from positive blood cultures. *Am J Clin Pathol* 2006;**126**:686-90.
45. Ciantar M, Spratt DA, Neumann HN, et al. Assessment of five culture media for the growth and isolation of *Capnocyophaga* spp. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;7:158-60.
46. Jousimies-Somer H, Summanen MS, Citron DM, et al. *Wadsworth-KTL Anaerobic Bacteriology Manual,* 6th ed. Belmont, CA: Star Publishing. 2002;**98**: p. 184.
47. von Graevenitz A, Zbinden R, Mutters R. *Actinobacillus, Capnocytophaga, Eikenella, Kingella, Pasteurella*, and other fastidious or rarely encountered gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. *Manual of Clinical Microbiology,* 9th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007. p. 621-635.
48. Remel. RapID ANA II System, package insert, rev. December 1, 2004.
49. Jolivet-Gougeon A, Sixou J-L, Tamanai-Shacoori Z, et al. Antimicrobial treatment of *Capnocytophaga* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;**29**:367-73.
50. Sabbatani S, Manfredi R, Frank G, et al. *Capnocytophaga* spp. Brain abscess in an immunocompetent host: Problems with antimicrobial chemotherapy and literature review. *J Chemother* 2004;**16**:497-501.
51. Brigden ML. Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. *Am Family Physician* 2001;**63**:499-506.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

235

Bartonella, incluida la enfermedad por arañazo de gato

LEONARD N. SLATER | DAVID F. WELCH

Antecedentes y clasificación

Como miembro de la clase Alphaproteobacteria y de la familia Bartonellaceae, el género *Bartonella* está estrechamente relacionado con los géneros *Brucella* y *Agrobacterium* según los estudios de similitud del ARN ribosómico (ARNr) 16S; los miembros de la familia Rickettsiaceae están más distanciados genéticamente. Según los estudios de similitud genética[1,2], la unificación de los géneros *Bartonella* y *Rochalimaea* como un único género y la eliminación de la familia Bartonellaceae del orden Rickettsiales se propusieron en 1993[2]. La similitud de *Bartonella* con el patógeno clásico *Brucella* se ha clarificado aún más mediante la secuenciación del genoma completo, que ha demostrado que *Bartonella* contiene una versión reducida de los elementos cromosómicos de *Brucella melitensis*[3].

El género *Bartonella,* sinónimo de *Bartonia*, fue descrito en 1913 y hacía referencia a los microorganismos con capacidad de adherencia a los eritrocitos, descritos originariamente por el Dr. A. L. Barton en 1909[4,5]. La especie prototípica es *Bartonella bacilliformis.* Limitada a las regiones montañosas de los Andes en Sudamérica, la infección por *B. bacilliformis* ha recibido poca atención en los últimos años fuera de su zona endémica, hasta que microorganismos relacionados con ella, inicialmente clasificados en el género *Rochalimaea,* fueron descritos como patógenos en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y posteriormente en otras circunstancias.

El género previo *Rochalimaea*, anteriormente agrupado con *Bartonella* en el orden Rickettsiales, ha contenido durante mucho tiempo sólo 2 miembros: *Rochalimaea vinsonii* (el «agente del campañol canadiense») y *Rochalimaea quintana* (también conocida como *Rickettsia quintana, Rickettsia pediculi, Rickettsia wolhynica, Rickettsia weigl, Burnetia [Rocha-limae] wolhynica* y *Wolhynia quintanae*)[6,7], el agente de la fiebre de las trincheras, una enfermedad humana debilitante y autolimitada denominada así por afectar al personal militar en la primera guerra mundial[8]. Excepto por brotes esporádicos, la fiebre de las trincheras ha desaparecido en las últimas décadas de la escena clínica. Sin embargo, *R. quintana* reapareció a principios de la década de 1990 como un patógeno de considerable interés[9-13] coincidiendo con el descubrimiento de 2 especies relacionadas y patógenas para los seres humanos, que fueron denominadas originariamente *Rochalimaea henselae* y *Rochalimaea elizabethae*[14-17].

En 1995, se llevó a cabo una nueva fusión de especies del género *Grahamella,* que son patógenos intraeritrocitarios de roedores, aves, peces y otros animales, dentro del género *Bartonella*[18]. Desde entonces se han identificado varias especies y subespecies nuevas[19-25], y algunas que anteriormente no se habían reconocido como patógenos humanos se han asociado con infecciones en el ser humano recientemente[26,27].

Aunque *Bartonella* spp. se han caracterizado recientemente como patógenos «emergentes», el análisis de ADN de la pulpa dental ofrece datos de que *Bartonella henselae* y *Bartonella quintana* han existido desde la antigüedad[28,29].

Un listado de los miembros validados y descritos recientemente[30-34] del género *Bartonella* se muestra en la tabla 235-1.

Epidemiología de las especies patógenas frecuentes para el ser humano

El género *Bartonella* está compuesto por agentes que infectan sobre todo a animales, pero no al ser humano, que es un huésped accidental en la mayoría de los casos (incluso aunque los huéspedes animales de *B. bacilliformis* y *B. quintana* aún no se han identificado), con la transmisión por vectores artrópodos o por inoculación directa.

Presumiblemente como consecuencia de la distribución limitada de los mosquitos vectores (género *Lutzomyia* [previamente denominado *Phlebotomus*]), la transmisión natural de las infecciones por *B. bacilliformis* sólo ocurre a altitudes de 1-3 km en la cordillera de los Andes. Incluso en la época de la antibioterapia moderna, se siguen produciendo brotes focales. La distribución de *Bartonella quintana* es universal. Diversos brotes de fiebre de las trincheras (también denominada fiebre de Wolhynia, fiebre de Meuse, enfermedad de His-Werner, «fiebre de la espinilla» y quintana o «fiebre de los 5 días») se han descrito de forma focal y muy separados, a menudo asociados a condiciones higiénicas y de aseo personal deficientes, que pueden predisponer a una exposición a *Pediculus humanus,* el piojo corporal humano, que es el único vector identificado de *B. quintana*. Hasta la fecha, no se han identificado otros reservorios en vertebrados no humanos capaces de transmitir *B. bacilliformis* o *B. quintana.*

B. henselae es endémica en todo el mundo y los estudios serológicos han demostrado que infecta universalmente a los gatos domésticos, siendo la prevalencia de anticuerpos más elevada en climas húmedos y cálidos. En California, diversos estudios realizados en felinos que viven en el medio salvaje o en cautividad han demostrado una alta prevalencia de anticuerpos frente a *B. henselae*[25], aunque la infección por otras especies de *Bartonella* podría causar anticuerpos con reactividad cruzada. Las tasas de bacteriemia en gatos pueden variar[36-39], aunque tienden a ser superiores en animales no domésticos dentro de una zona geográfica. La bacteriemia por *B. henselae* se ha descrito en gatos domésticos sanos, en relación con casos de angiomatosis bacilar (AB)[37] o de la forma típica de la enfermedad por arañazo de gato (EAG)[38,40] en contactos humanos.

La transmisión de *B. henselae* al ser humano se ha relacionado con los gatos mediante estudios serológicos y epidemiológicos[41-44], mediante la recuperación del microorganismo a partir de linfadenitis de EAG[38,45] y la demostración de su ADN por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en casos adicionales de linfadenitis de EAG[46-48] y enfermedad conjuntival[49], y mediante la utilización del antígeno cutáneo en otros casos de EAG[50,51].

El principal artrópodo vector de *B. henselae* es la pulga del gato, *Ctenocephalides felis*, como evidencian las asociaciones epidemiológicas[38,42,44], la identificación de *B. henselae* mediante cultivos y las técnicas de amplificación del ADN en dichas pulgas[36,38], y la transmisión de *B. henselae* por estos vectores entre los gatos bajo ciertas condiciones experimentales[52]. Las pulgas de los gatos actúan principalmente como vectores de transmisión entre los gatos y su contribución en la transmisión a los seres humanos no está perfectamente definida. Se han identificado otras especies de *Bartonella* en las pulgas de los gatos[53]. Recientemente, se ha descrito que otros tipos de pulgas, así como garrapatas de los géneros *Ixodes* y *Dermacentor,* también pueden albergar diferentes especies de *Bartonella*[54-58].

Tanto *Bartonella clarridgeiae* como *Bartonella koehlerae* son agentes generalizados de infección asintomática en gatos[19,20,22], que puede transmitirse de forma ocasional al ser humano y causar infecciones de forma infrecuente[21,27]. Debido a que solamente existe una cepa humana de *B. elizabethae,* poco se sabe sobre su epidemiología, salvo que su ADN se ha amplificado a partir de sangre de perros[59].

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 235-1 Especies de *Bartonella* descritas en la actualidad como potenciales patógenos humanos

Frecuentes como patógenos humanos
Bartonella bacilliformis
Bartonella henselae
Bartonella quintana
Infrecuentes o sospechadas como patógenos humanos
Bartonella alsatica
Bartonella koehlerae
Bartonella clarridgeiae
Bartonella elizabethae
Bartonella grahamii
Bartonella rochalimae
Bartonella tamiae
Bartonella vinsonii subsp. *arupensis*
Bartonella vinsonii subsp. *berkhoffii*
No reconocidas como patógenos humanos
Bartonella australis
Bartonella birtlesii
Bartonella bovis
Bartonella capreoli
Bartonella chomelii
Bartonella doshiae
Bartonella peromysci
Bartonella phoceensis
Bartonella rattimassiliensis
Bartonella schoenbuchensis
Bartonella talpae
Bartonella taylorii
Bartonella tribocorum
Bartonella vinsonii subsp. *vinsonii*

Manifestaciones clínicas de las especies patógenas frecuentes para el ser humano

FIEBRE DE OROYA Y VERRUGA PERUANA: *BARTONELLA BACILLIFORMIS*

El vínculo sospechado durante años entre la fiebre de Oroya y la verruga peruana fue trágicamente confirmado en 1885 por Daniel Carrión, un estudiante de medicina que se inoculó sangre de una verruga peruana y falleció de una «fiebre de Oroya»[60]. El epónimo de «enfermedad de Carrión» describe desde entonces todo el espectro de la infección por *B. bacilliformis*.

La fiebre de Oroya es una enfermedad hematológica aguda resultante de una bacteriemia primaria, que aparece entre 3 y 12 semanas tras la inoculación[61]. En su forma más leve, de desarrollo insidioso, el proceso febril puede durar menos de una semana y no reconocerse (con el desarrollo posterior de síntomas cutáneos como primera manifestación clínica)[62-64]. Cuando el inicio es brusco, con aparición de escalofríos, fiebre alta, diaforesis, anorexia, postración, cefalea y alteraciones del nivel de conciencia, se produce con rapidez una anemia grave originada por la invasión bacteriana, lo cual genera un ciclo vital acortado de los eritrocitos y su destrucción[64-67]. En esta fase pueden surgir mialgias y artralgias intensas, dolor abdominal y vómitos, ictericia, linfadenopatías, trombocitopenia y complicaciones como convulsiones, delirio, meningoencefalitis, obnubilación, disnea, alteraciones de la función hepática y gastrointestinal, así como angina de pecho[64,68,69]; se cree que la mayoría son consecuencia de la anemia y la trombosis microvascular, que acaban produciendo isquemia orgánica.

Sin antibioterapia, la mortalidad es elevada en las formas agudas y graves de la enfermedad hematológica[68]. En los tiempos actuales y con el tratamiento correcto, la mortalidad es inferior al 10%[64]. En los supervivientes, la convalecencia se asocia a una reducción progresiva de la fiebre y desaparición de las bacterias en los frotis de sangre, pero con un incremento transitorio del riesgo de padecer infecciones oportunistas, como salmonelosis[64,69,70] o toxoplasmosis[64,71,72]. La bacteriemia persistente asintomática por *B. bacilliformis* puede ocurrir hasta en un 15% de los supervivientes de la infección aguda[73]. Pueden comportarse como reservorios del microorganismo. Mientras que ciertos artículos recientes describen patrones similares de enfermedad *reconocida*[64], otros sugieren que la infección inicial es asintomática o leve con mayor frecuencia de lo que se pensaba inicialmente[63,74].

La fase eruptiva de la infección por *B. bacilliformis* (lesiones de «verruga peruana») se suele producir semanas o meses después de la resolución del proceso febril si no se ha tratado con antibióticos. Esta manifestación tardía se caracteriza por una serie de lesiones cutáneas en diferentes fases de evolución[64,65]: miliares, posteriormente nodulares (fig. 235-1) y finalmente mulares (fig. 235-2). Las lesiones mulares son las manifestaciones eruptivas más superficiales y están rellenas de sangre, a menudo ampollosas, ingurgitadas con sangre y fácilmente ulcerativas y hemorrágicas. Pueden existir lesiones internas y mucosas. La cicatrización en una región concreta de la piel, a menudo asociada a recidivas, suele tardar entre varias semanas y 3-4 meses, y puede surgir fibrosis de las lesiones mulares. Los nódulos pueden desarrollarse en una zona mientras disminuyen en otra. La histología de las lesiones activas demuestra proliferación neovascular con posible visualización de microorganismos en los espacios intersticiales. La invasión o replicación bacteriana dentro de las células endoteliales (que durante mucho tiempo se consideraron la causa de las inclusiones citoplásmicas descritas por Rocha-Lima) es infrecuente en la actualidad[75].

Figura 235-1 Lesiones subcutáneas nodulares múltiples de verruga peruana en un habitante de los Andes peruanos. Es muy frecuente la localización de tales erupciones nodulares en las flexuras de los codos y las rodillas, así como en los muslos y las piernas. *(Por cortesía del Dr. J. M. Crutcher, Oklahoma State Department of Health, Oklahoma City.)*

ENFERMEDAD BACTERIÉMICA Y ENDOCARDITIS: *BARTONELLA QUINTANA*, *BARTONELLA HENSELAE* Y OTRAS ESPECIES

La mortalidad aguda debida a la bacteriemia por especies de *Bartonella* no *bacilliformis*, incluso con cuadros persistentes, es infrecuente.

Figura 235-2 Lesión mular única y grande de verruga peruana en la pierna de un habitante de los Andes peruanos. Tales lesiones tienen tendencia a la ulceración y a sangrar abundantemente como consecuencia de su naturaleza vascular. También hay equimosis alrededor de la lesión. *(Por cortesía del Dr. J. M. Crutcher, Oklahoma State Department of Health, Oklahoma City.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En los últimos años, la infección bacteriémica por *B. quintana* fuera del contexto de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha descrito de forma esporádica y en pequeños brotes, principalmente entre personas sin hogar de Norteamérica y Europa[76,77]. La «fiebre de las trincheras» se caracteriza por una serie de patrones clínicos autolimitados[7,8]. El período de incubación puede oscilar entre 3 y 38 días, antes de que se produzca el habitual comienzo brusco de escalofríos y fiebre. En la forma más aguda, ocurre un único acceso febril que dura entre 4 y 5 días. En la forma periódica más típica existen entre 3 y 5 y en ocasiones hasta 8 accesos, que suelen durar cada uno alrededor de 5 días. La forma continua se caracteriza por períodos de 2-3 semanas y en ocasiones de hasta 6 semanas de fiebre ininterrumpida. La infección afebril es la forma menos habitual. Pueden existir otros síntomas y signos inespecíficos, como cefalea, vértigo, dolor retroorbitrario, inyección conjuntival, nistagmo, mialgias, artralgias, hepatoesplenomegalia, exantema, leucocitosis y albuminuria.

La bacteriemia por *B. quintana* y *B. henselae* en pacientes con infección por VIH suele caracterizarse por un comienzo insidioso de malestar general, dolores generalizados, astenia, pérdida de peso, episodios febriles recurrentes de intensidad y duración cada vez mayores y, en ocasiones, cefalea. Puede detectarse hepatomegalia, pero no suele haber síntomas localizadores o hallazgos físicos relevantes. Por otro lado, la bacteriemia por *B. henselae* en pacientes no infectados por VIH se presenta más a menudo con episodios febriles agudos, que pueden persistir o convertirse en recurrentes. Los síntomas localizadores o signos físicos concretos son poco comunes[14,16,78,79]. Se han documentado casos de meningitis aséptica concomitante con la bacteriemia[79,80]. Tanto las bacteriemias por *B. henselae* como por *B. quintana* pueden evolucionar a la persistencia prolongada si no se tratan de forma adecuada[77,79].

B. elizabethae sólo se ha aislado una vez como causa de bacteriemia y endocarditis[17]. *B. quintana* y *B. henselae* se han descrito de forma creciente como agentes causales de endocarditis, sobre todo en las formas con hemocultivo negativo[10,12,81-88]. Los pacientes con endocarditis por *B. quintana* suelen tener problemas de alcoholismo o son indigentes, mientras que aquéllos con endocarditis por *B. henselae* presentan con más frecuencia antecedentes de exposición a gatos. En un estudio retrospectivo de 101 pacientes con endocarditis por *Bartonella*[88], la presentación clínica fue generalmente subaguda, pero con una proporción significativa (17%) de pacientes sin fiebre en el momento de la presentación. Se describieron fenómenos embólicos en 44 pacientes (43%). En 58 (57%) existía una valvulopatía conocida. Independientemente de la antibioterapia administrada, 76 pacientes precisaron cirugía valvular debido al grave daño producido. Doce fallecieron, 2 se curaron tras una recidiva y el 87% restante se curó con el primer tratamiento. A pesar del predominio en la edad pediátrica de la EAG, la endocarditis pediátrica por *B. henselae* se ha descrito en muy pocas ocasiones[87]. Muchos casos requieren cirugía valvular, independientemente de la antibioterapia utilizada. Los diagnósticos en los casos de endocarditis con hemocultivo negativo se han establecido mediante serología, amplificación del ADN a partir del tejido valvular e inmunohistoquímica, o con una combinación de estas tres técnicas.

B. vinsonii, que no suele considerarse un patógeno humano, se ha aislado en una ocasión como agente causal de bacteriemia y fiebre en un ranchero aparentemente sano del oeste de Estados Unidos. *B. vinsonii* subespecie *berkhoffii* es un agente causal conocido de bacteriemia y endocarditis en perros[23,24]. *Bartonella koehlerae* y *Bartonella alsatica* se han asociado a sendos casos de endocarditis en el ser humano[26,27]. Se ha identificado un caso de enfermedad febril bacteriémica con una cepa parecida a *B. clarridgeiae* en un viajero que regresaba de Perú, donde sufrió numerosas picaduras de artrópodos[30], y tres casos similares causados por *Bartonella tamiae* en personas que vivían en Tailandia y que habían atrapado o matado ratas[32].

ANGIOMATOSIS/PELIOSIS BACILAR: *BARTONELLA QUINTANA* Y *BARTONELLA HENSELAE*

La AB (también denominada angiomatosis epitelioide o angiomatosis epitelioide bacilar) es una enfermedad con proliferación neovascular que fue descrita originariamente con afectación de la piel y los ganglios linfáticos regionales de pacientes infectados por VIH[89-91]. Se ha demostrado que puede afectar a una amplia variedad de órganos internos, como el hígado, el bazo, los huesos, el cerebro, los pulmones, el intestino y el cuello uterino[78,92-100], y que afecta tanto a huéspedes inmunocomprometidos[78,94,101] como inmunocompetentes[102,103]. *B. henselae y B. quintana* se han visto implicados como agentes causales de la AB tanto por cultivo directo de tejidos[9,16,36,78,104] como por técnicas de amplificación por PCR de secuencias específicas del ADN a partir de los tejidos[36,42,101,103,105,106]. Ambas especies pueden causar lesiones cutáneas, pero la afectación subcutánea y ósea se produce con más frecuencia en la infección por *B. quintana* y las lesiones hepatoesplénicas sólo ocurren con *B. henselae*[106].

Con frecuencia, las lesiones cutáneas de la AB surgen agrupadas, pero tanto el patrón temporal de desarrollo como las características morfológicas macroscópicas pueden variar. Las lesiones pueden ser muy similares a las de la verruga peruana, pero el principal diagnóstico diferencial se establece con el sarcoma de Kaposi[107] y el granuloma piógeno. Desde el punto de vista macroscópico, las lesiones cutáneas de la AB[108] son nódulos dérmicos o subcutáneos, o bien pápulas únicas o múltiples, con formas abovedadas, del color de la piel o rojo-vinosas, o una combinación de ambos tipos de lesiones. Cualquiera de ellas puede ulcerarse, drenar material seroso o sanguinolento y formar costras (figs. 235-3 y 235-4). Las lesiones pueden tener un diámetro que va de milímetros a centímetros, su número puede variar de unas pocas a cientos, pueden ser fijas o móviles, asociarse a adenopatías regionales, afectar a las superficies mucosas o los tejidos blandos más profundos, aparecer en una amplia variedad de distribuciones y sangrar abundantemente cuando se inciden. Las lesiones viscerales pueden ser muy aparatosas, tanto por su número como por la apariencia macroscópica heterogénea (fig. 235-5). Cuando no existen lesiones cutáneas, el diagnóstico suele retrasarse, ya que los hallazgos asociados a la afectación visceral (fiebre, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, linfopenia $CD4^+$, anemia y elevación de la fosfatasa alcalina sérica) son inespecíficos[98].

La AB se distingue de otros tumores neovasculares por los hallazgos histológicos[108,109]. Existe una proliferación lobular de pequeños vasos

Figura 235-3 Conjunto de lesiones cutáneas de angiomatosis bacilar en el codo de un paciente con SIDA. La lesión mayor, que se asemejaba a una lesión mular de verruga peruana, mostraba un color púrpura jaspeado y tenía una superficie ulcerada que exudaba un líquido seroso. Se presentó un mes antes como una pequeña lesión angiomatosa de color cereza, muy parecida a las 3 lesiones adyacentes más pequeñas que surgieron en la semana previa a la consulta. Todas las lesiones desaparecieron con doxiciclina.

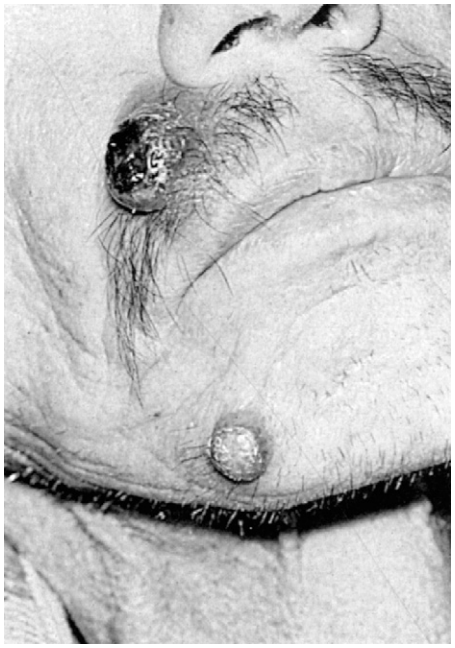


Figura 235-4 Angiomatosis bacilar cutánea: lesión friable, exofítica y nodular con costra serosa y eritema circundante en el labio superior; lesión papular, firme y con collarete descamativo en la barbilla. *(Por cortesía de los Drs. Jordan W. Tappero, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, y Jane E. Koehler, Universidad de California, San Francisco.)*

que están repletos de células cuboideas epiteliales interpuestas, con infiltrados inflamatorios mixtos con un predominio de neutrófilos (fig. 235-6A y B). Pueden existir atipias, mitosis y necrosis en las células endoteliales. Con frecuencia, se detecta un material de aspecto fibrilar o granular anfófilo en las áreas intersticiales, cuando se realizan tinciones con hematoxilina y eosina. La tinción de Warthin-Starry o el microscopio electrónico demuestran que corresponden a acumulaciones de bacilos (fig. 235-6C).

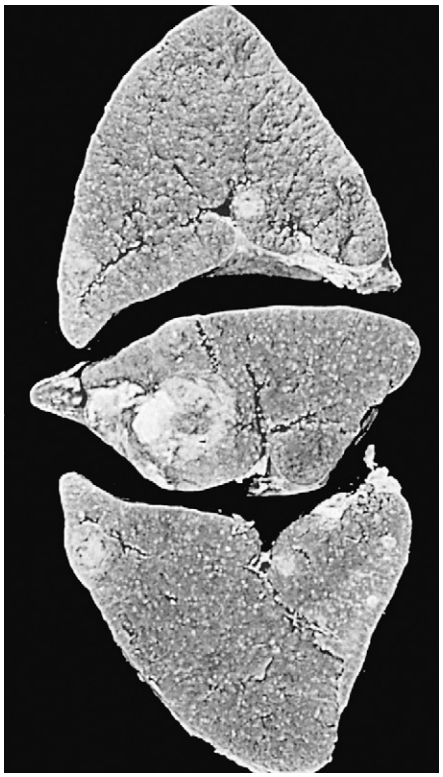


Figura 235-5 Superficies de corte del bazo de un receptor de trasplante renal en tratamiento inmunosupresor. Se observan numerosas lesiones miliares por *B. henselae,* cuyo diámetro varía de unos milímetros a varios centímetros. Alguna de las de mayor tamaño presentaba necrosis o hemorragias en su interior. Los hallazgos histológicos demostraron angiomatosis bacilar, peliosis bacilar y cambios piogranulomatosos. *(De Slater LN, Welch DF, Min K-W. Rochalimaea henselae causes bacillary angiomatosis and peliosis hepatis.* Arch Intern Med. *1992;152:602-606.)*

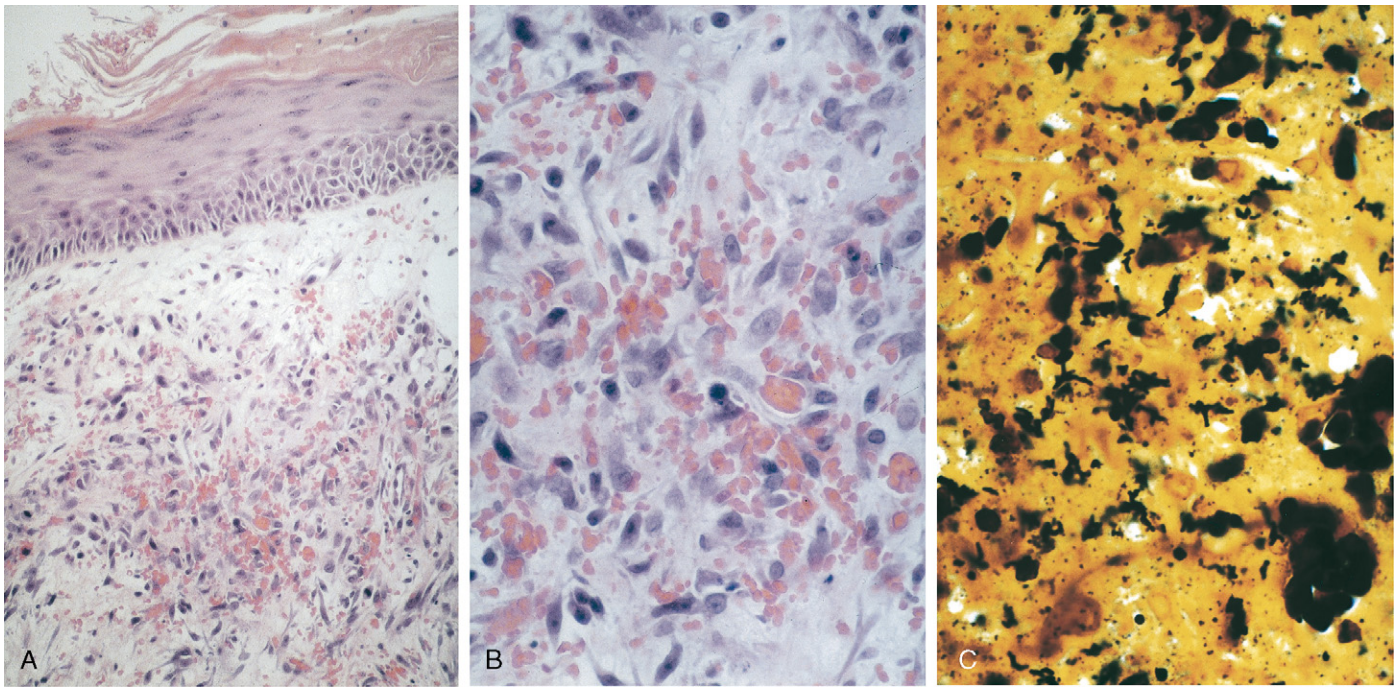


Figura 235-6 Histología de una lesión cutánea de angiomatosis bacilar. A, Incremento de eritrocitos en la dermis como consecuencia de la nueva formación capilar (tinción de hematoxilina y eosina, aumento original ×40). **B,** Células endoteliales cuboideas típicas, localizadas entre los eritrocitos, que aparecen aumentados en número (tinción de hematoxilina y eosina, aumento original ×200). **C,** Bacilos con tinción oscura y localizados entre los eritrocitos teñidos de forma similar (tinción argéntica de Warthin-Starry, aumento original ×1.000).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La peliosis bacilar (PB), que fue descrita originariamente con afectación del hígado y, en ocasiones, del bazo en personas infectadas por VIH[110], también se ha diagnosticado en otros pacientes inmunodeprimidos y provoca afectación de los ganglios linfáticos[78,111]. Los órganos afectados contienen muchas estructuras quísticas rellenas de sangre que pueden variar de un tamaño microscópico a varios milímetros. La tinción de los tejidos con hematoxilina y eosina muestra espacios pelióticos revestidos parcialmente por células endoteliales y a menudo separados de las células parenquimatosas circundantes por estroma fibromixoide, que contiene una mezcla de células inflamatorias, capilares dilatados y acumulaciones de material granular. Tales acumulaciones están repletas de bacilos teñidos con la tinción de Warthin-Starry[110]. La investigación de epidemiología molecular ha revelado que sólo *B. henselae* parece estar implicada en este proceso[106].

En los pacientes inmunocomprometidos, se han descrito reacciones inflamatorias causadas por infecciones por *B. henselae* sin angiomatosis o peliosis que afectan al hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, el corazón, los pulmones y la médula ósea[112,113]. Se caracterizan por acumulaciones nodulares de linfocitos y de histiocitos no epitelioides, que pueden necrosarse centralmente y que contienen agregados de neutrófilos y residuos de cariorrexis, indicativos de la formación microscópica de abscesos[112,113]. Estos hallazgos pueden representar un cierto punto de conexión clínico-histológica con la EAG[114].

ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO: *BARTONELLA HENSELAE* Y *BARTONELLA CLARRIDGEIAE*

Entre las diferentes especies de *Bartonella,* la EAG se ha relacionado casi exclusivamente con *B. henselae.* Entre las pruebas científicas que indican su papel destacado se incluyen las respuestas serológicas en pacientes con EAG[41,43,44,115], la identificación de *B. henselae* en linfadenitis de EAG mediante cultivo[45], técnicas de amplificación del ADN mediante PCR[46-48,116-119] e inmonocitoquímica[120], la detección de *B. henselae* en antígenos cutáneos de EAG mediante PCR[50,51] y cultivos de *B. henselae* a partir de la sangre de gatos aparentemente sanos (que pueden tener bacteriemia persistente)[36,38,121] y de las pulgas de los gatos[38].

Las diferentes manifestaciones clínicas de la EAG se conocen desde hace más de un siglo, pero «*la maladie des griffes de chat*» no fue definida como un síndrome hasta 1950[122]. La EAG se mantuvo como una infección en búsqueda de un agente causal durante más de 40 años después de esa fecha. Por tanto, la mayoría de los casos se han identificado por criterios clínicos o anatomopatológicos, en ocasiones apoyados por reacciones a antígenos cutáneos no estandarizados. Es razonable atribuir la mayoría de los casos de EAG a *B. henselae* basándose en numerosas pruebas descritas en los últimos años. También es posible que otros agentes puedan causar cuadros clínicos de EAG «típicos», como se ha descrito con *Afipia felis*[123,124] y *B. clarridgeiae*[21]. (Se han aislado especies de *Afipia* no *felis* sólo en localizaciones esqueléticas y/o pleuropulmonares en sendos pacientes y no en el contexto de EAG; su implicación como agentes patógenos es meramente especulativa[123].)

La EAG es la manifestación clínica reconocida más a menudo de la infección humana por *Bartonella*. En EE.UU., se estima que se producen unos 25.000 casos anuales de EAG[125]. Es de destacar que los profesionales veterinarios no presentan mayores tasas de infección que la población general[126].

Los casos de «EAG típica» representan el 88-89% del total. Se produce una pápula o pústula cutánea primaria unos 3-10 días después del contacto con los animales (más a menudo con una cría de gato o un gato salvaje) en el lugar de inoculación (generalmente tras un arañazo o una mordedura) (fig. 235-7)[127-129], y puede durar entre una y tres semanas. El hallazgo clínico más destacable y la manifestación clínica más común (>90% de los casos típicos) es una linfadenopatía regional ipsilateral al lugar de inoculación (principalmente la cabeza, el cuello o la extremidad superior) que aparece entre 1 y 7 semanas después (figs. 235-8 a 235-10) y suele precipitar la evaluación médica. Incluso en el momento de tal presentación, el lugar de inoculación (arañazo, mordedura, pápula o pústula primaria) puede detectarse en más de dos tercios de los pacientes cuando se busca activamente. Entre un tercio y un 60% de los pacientes tienen febrícula durante varios días. Un 25% de los pacientes pueden referir malestar general o astenia, y alrededor del 10% refieren cefalea u odinofagia. Puede aparecer un exantema transitorio en un 5% de los casos. Se ha descrito la presencia de leucocitosis leve transitoria, con incremento de la cifra de neutrófilos y, a veces, de eosinófilos, y un aumento de la velocidad de sedimentación.

Figura 235-7 Niño con enfermedad por arañazo de gato típica que muestra las lesiones iniciales del arañazo y la pápula primaria que apareció poco después en la zona proximal del dedo medio. *(Por cortesía del Dr. V. H. San Joaquin, Universidad de Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City.)*

Casi la mitad de los pacientes con EAG típica tienen una única adenopatía, un 20% presentan poliadenopatías en una localización topográfica y el 33% restante tienen adenopatías en múltiples localizaciones. Hasta uno de cada seis pacientes con EAG típica desarrolla supuración en las adenopatías. La ecografía puede ayudar en la valoración del tamaño y la supuración de las adenopatías[38,130], y puede ser de utilidad para obtener aspiraciones directas con aguja del pus (realizadas generalmente para aliviar el malestar). Las adenopatías suelen durar entre 2 y 4 meses, aunque en ocasiones persisten mucho más tiempo; la resolución espontánea es la regla. El estudio histopatológico de los ganglios revela una mezcla de reacciones inflamatorias inespecíficas que incluyen formación de granulomas y necrosis estrellada. Los bacilos se demuestran más fácilmente con las tinciones de Dieterle, Warthin-Starry y Steiner. En algunas ocasiones, la linfadenopatía de la EAG puede complicarse con hipercalcemia como resultado de una sobreproducción endógena de vitamina D activa asociada a la formación de granulomas[131].

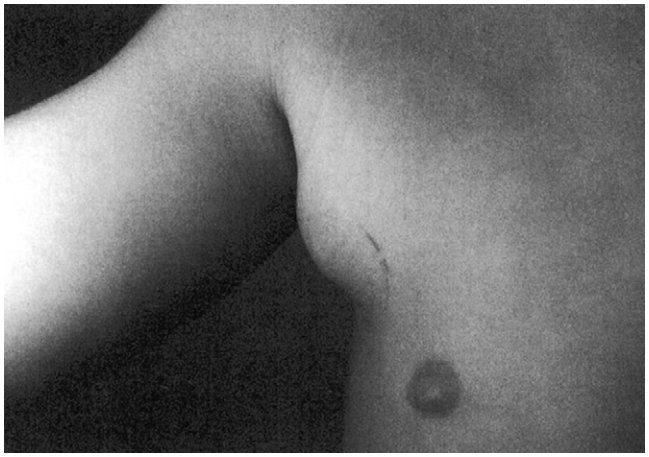


Figura 235-8 Linfadenopatía axilar derecha tras los arañazos y desarrollo de una pápula primaria en este niño con enfermedad por arañazo de gato típica, también mostrado en la figura 235-7. *(Por cortesía del Dr. V. H. San Joaquin, Universidad de Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City.)*

Figura 235-9 Mujer de 45 años con linfadenitis axilar izquierda por EAG que se desarrolló unas 3 semanas después de sufrir un arañazo en el dedo índice izquierdo, en el que todavía es apreciable la pápula primaria. Se ha colocado un penique estadounidense para la comparación del tamaño.

Las manifestaciones musculoesqueléticas se consideraban infrecuentes en la EAG, pero en realidad aparecen en más del 10% de los casos, según se ha observado en un estudio de vigilancia de 11 años que incluyó a 913 pacientes con una presentación clínica compatible y con confirmación mediante PCR y/o pruebas serológicas para *B. henselae*[132]. Las mialgias aparecían en el 5,8% de los casos, con una duración de 4 semanas (mediana), y con frecuencia eran intensas. La artropatía (artralgia, artritis o ambas) se producía en el 5,5% de los casos y afectaba sobre todo a articulaciones de mediano y gran tamaño durante 5,5 semanas (mediana), con una intensidad moderada o grave en más de la mitad de los pacientes. En una pequeña proporción, los síntomas crónicos persistían durante más de 1 año y podían ser debilitantes. Con mucha menos frecuencia, se identificaban tendinitis, neuralgia y osteomielitis, cada una en menos de un 1% de los pacientes. La edad superior a 20 años aumentaba el riesgo de presentar cualquiera de estos síntomas y el sexo femenino también se asociaba a un mayor riesgo de artropatía.

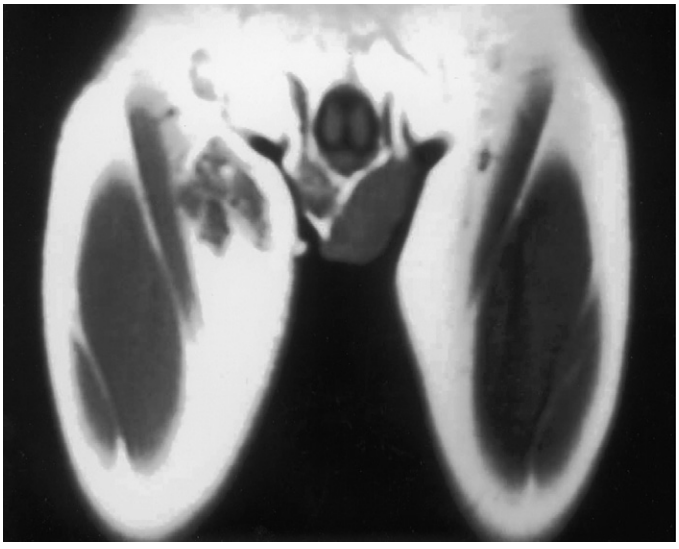


Figura 235-10 Resonancia magnética de un varón de 25 años que presentó una masa inguinal derecha, dolorosa e inflamada (localizada a nivel medial del músculo sartorio derecho), que posteriormente fue diagnosticada de inflamación ganglionar producida por linfadenitis secundaria a EAG. Había comprado recientemente cachorros de gato salvaje, que con frecuencia le arañaban en las piernas cuando jugaba con ellos.

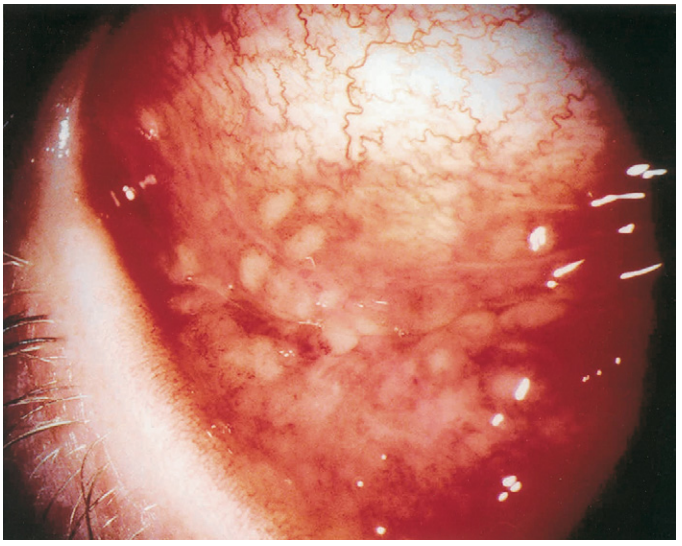


Figura 235-11 La conjuntivitis granulomatosa del síndrome oculoglandular de Parinaud se asocia a linfadenopatía local ipsilateral, generalmente preauricular y, con menor frecuencia, submandibular.

Hasta la mitad del porcentaje global del 11-12% de casos de EAG «atípicos» presentan un síndrome oculoglandular de Parinaud, que consiste en una conjuntivitis granulomatosa y autolimitada con linfadenitis ipsilateral, generalmente preauricular (fig. 235-11)[133,134]. Otras manifestaciones «atípicas»[135] son hepatitis/esplenitis granulomatosa autolimitada, neumonitis atípica[136], osteítis[137] y diversos síndromes neurológicos (principalmente encefalopatía y neurorretinitis). Se ha descrito también un cuadro prolongado de fiebre de origen desconocido en niños[138].

Debido a la naturaleza insidiosa e inespecífica de la fiebre y el dolor abdominal en los cuadros de hepatitis/esplenitis de la EAG, el diagnóstico puede retrasarse hasta que los antecedentes de exposición a gatos hacen solicitar una ecografía o una tomografía computarizada abdominal, que suele mostrar múltiples lesiones hipodensas (fig. 235-12), y la realización de pruebas serológicas[114,139-141]. De forma similar, el carácter inespecífico y la escasa frecuencia de muchas de las otras manifestaciones atípicas, además del síndrome de Parinaud, pueden retrasar el diagnóstico preciso hasta que los antecedentes de exposición a gatos o los hallazgos sugestivos en la histopatología inducen a realizar un estudio centrado en *B. henselae*[127].

Pocos años después de la descripción y denominación de la EAG se describió una complicación grave, aunque infrecuente: la encefalopatía[142-145]. La encefalopatía probablemente se produce en el 2-4% de todos los casos de EAG diagnosticados, aunque las estimaciones hacen oscilar estas cifras entre un 1% y un 7%[146]. Extrapolando los datos de la tasa de EAG estimada en EE.UU.[125], pueden producirse entre 500 y 1.000 casos anuales de encefalopatía por EAG en dicho país. El diagnóstico de esta complicación puede verse incrementado con la disponibilidad de pruebas serológicas y mejores técnicas de hemocultivo. De todas formas, sigue siendo un diagnóstico esencialmente clínico, aunque sujeto a la confirmación en el laboratorio mediante las técnicas descritas más adelante (sobre todo el análisis de anticuerpos). En los adolescentes y adultos puede existir una mayor proporción de casos de encefalopatía asociada a la EAG con respecto al global de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 235-12 En esta tomografía computarizada de un paciente con afectación hepática por enfermedad por arañazo de gato, la ausencia de realce de las múltiples lesiones con el contraste es compatible con la inflamación granulomatosa de la entidad. Fue tratado empíricamente con múltiples antibióticos sin mejoría, hasta que se estableció el diagnóstico. El paciente se recuperó posteriormente sin nuevos ciclos de antibioterapia. *(Por cortesía del Dr. V. H. San Joaquin, Universidad de Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City.)*

casos[147]. Aunque la encefalopatía suele aparecer tras el desarrollo de las linfadenopatías, también se ha descrito precediendo a la afectación ganglionar o en su ausencia. La cefalea generalizada y persistente es habitual, aunque la fiebre es un hallazgo inconstante. Los pacientes pueden estar muy agitados y la agresividad se describe con frecuencia. Casi la mitad tienen convulsiones, que pueden oscilar entre focales y generalizadas y variar entre breves y autolimitadas, hasta un estado epiléptico. Se puede precisar medicación anticomicial durante breves períodos de tiempo, así como tratamiento de soporte en caso de obnubilación o coma. Pueden existir manifestaciones neurológicas agudas concomitantes (p. ej., rigidez de nuca, reflejos patológicos, dilatación pupilar) de forma transitoria. Cuando aparecen, los déficits neurológicos (como afasia, parálisis de pares craneales, paresia, hemiplejía y ataxia) suelen ser autolimitados, aunque su resolución puede requerir semanas o meses y, en ocasiones, hasta un año. Sin embargo, la persistencia de alteraciones intelectuales y de convulsiones se ha descrito de forma ocasional[148-150].

Los estudios de laboratorio, como el análisis y el cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR), no suelen aportar datos específicos al diagnóstico clínico de encefalopatía por EAG, aunque son de utilidad para excluir otros procesos. En alrededor del 33% de los pacientes existe una elevación de la concentración de proteínas en el LCR y de leucocitos (aunque no necesariamente en el mismo paciente), con un predominio de linfocitos. La hipoglucorraquia es infrecuente. Los cultivos del LCR son siempre negativos, incluso desde que se describió la asociación de *B. henselae* con la EAG. Los estudios cerebrales mediante tomografía computarizada y/o resonancia magnética suelen ser normales, aunque en unos pocos casos se han descrito anomalías estructurales persistentes[149,150]. La electroencefalografía durante la fase aguda de la encefalopatía en la EAG muestra con frecuencia una ralentización difusa, así como otros hallazgos inespecíficos que se resuelven a la vez que se produce la recuperación clínica.

La patogenia de la encefalopatía y otras manifestaciones clínicas del sistema nervioso central (SNC) asociadas a la EAG continúa sin esclarecerse. Se desconoce si estas complicaciones inusuales se deben a la invasión directa del SNC por *B. henselae* o a otros mecanismos, como vasculitis o respuestas inmunitarias. *B. henselae* es capaz de infectar las células de la microglía felinas in vitro y sobrevivir a nivel intracelular hasta períodos de 4 semanas; sin embargo, no se han detectado anomalías ultraestructurales mediante estudios de microscopia electrónica en el interior de las células cerebrales infectadas[151]. El estudio de autopsia de un caso de meningoencefalitis por EAG con evolución mortal mostró un marcado edema cerebral sin signos macroscópicos de meningitis aguda. El estudio microscópico mostró lesiones granulomatosas múltiples, así como datos de meningitis y encefalitis. La tinción argéntica de Warthin-Starry aplicada a muestras cerebrales y hepáticas reveló bacilos pleomorfos compatibles con *B. henselae*. El análisis del tejido cerebral con técnicas de PCR confirmó la presencia del ADN de *B. henselae*[152]. En otro de estos casos infrecuentes de un niño de 6 años que falleció por una EAG con encefalitis se puso de manifiesto la presencia de signos histológicos intracerebrales de infiltrados linfocíticos perivasculares y nódulos microgliales[153].

Un fenómeno sin relación aparente con la encefalopatía por EAG es la coinfección del ser humano por *Borrelia burgdorferi* y *B. henselae* transmitida por garrapata, lo que produce manifestaciones concomitantes en el SNC atribuidas a una enfermedad de Lyme crónica[154].

Se ha confirmado que la neurorretinitis asociada a la EAG[80,147,155,156] está relacionada con *B. henselae*[80,157]. Desde que se describió en 1970[155], la neurorretinitis ha sido un diagnóstico clínico[51], aunque las técnicas actuales de cultivo y de otro tipo para la identificación de *B. henselae* han mejorado la precisión diagnóstica. *Bartonella grahamii* se ha identificado una vez mediante amplificación con PCR y análisis de secuencia en el líquido intraocular de un paciente seronegativo para el VIH con neurorretinitis bilateral y alteraciones conductuales; *B. elizabethae* se ha implicado como patógeno en otro paciente que tenía neurorretinitis, exclusivamente mediante estudios de anticuerpos[158,159].

La neurorretinitis se manifiesta con una pérdida bastante brusca de agudeza visual, generalmente unilateral y a veces precedida por un síndrome seudogripal o el desarrollo de linfadenopatías unilaterales. El hallazgo más relevante, si no el más frecuente de la manifestación retiniana, es el papiledema asociado a exudados maculares estrellados (fig. 235-13), que fue descrito por primera vez asociado a *B. henselae* en 1984[156]. Aunque esta manifestación es característica de la neurorretinitis por EAG, no es patognomónica, sino que se han descrito también otros tipos de inflamación. En un estudio retrospectivo de 24 pacientes con EAG con afectación de 35 ojos, los hallazgos más frecuentes fueron los focos aislados de retinitis o coroiditis, descritos en el 83% de los ojos y el 83% de los pacientes. La tumefacción de la papila fue el segundo signo más frecuente (46% de los ojos, 63% de los pacientes), seguido de estrellas maculares (43% de los ojos, 63% de los pacientes) y fenómenos vasculares oclusivos (14% de los ojos, 21% de los pacientes). La agudeza visual final fue de 20/25 o mejor en 26 de los 35 ojos analizados (74%) y no se detectaron diferencias significativas entre los pacientes tratados y los no tratados[160]. La neurorretinitis suele tener una evolución clínica favorable y la utilidad de la antibioterapia o los corticoides sigue debatiéndose. Un seguimiento prospectivo de casos bien

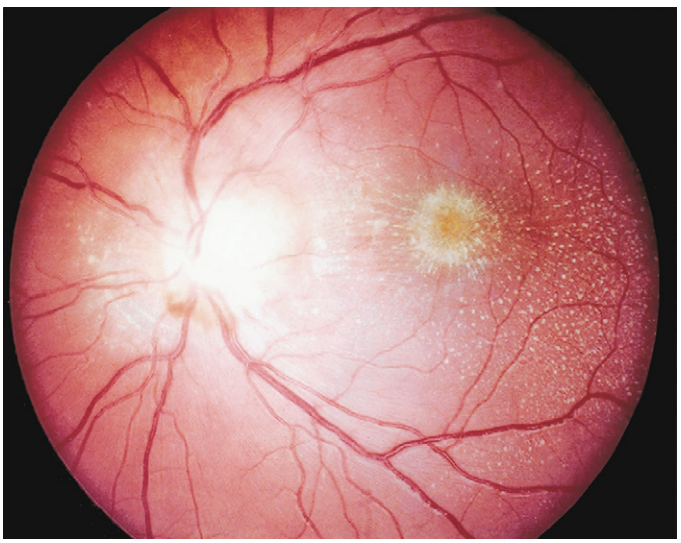


Figura 235-13 El papiledema con exudados maculares estrellados es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la neurorretinitis en la enfermedad por arañazo de gato y ciertamente uno de los hallazgos más llamativos.

documentados demostró recientemente que algunos pacientes tienen déficits visuales residuales leves[80,161].

Antes, el diagnóstico de un caso de EAG típico requería que se cumplieran 3 de los cuatro criterios siguientes, mientras que se precisaban los cuatro criterios en un caso atípico: 1) antecedentes de contacto con un animal (generalmente un gato o un perro) con la presencia de un arañazo o una lesión primaria cutánea u ocular; 2) aspiración de pus «estéril» de una adenopatía o cultivos y otras pruebas de laboratorio que excluyeran otras posibles etiologías; 3) una prueba cutánea positiva para la EAG, y 4) una biopsia ganglionar con hallazgos anatomopatológicos compatibles con EAG. La prueba del antígeno cutáneo, inicialmente descrita por Hanger y Rose, se prepara mediante el calentamiento a 56 °C durante 72 horas de pus «estéril» procedente de una linfadenitis diluido en una solución salina. Nunca se ha estandarizado ni comercializado. Antiguamente, tenía mucho interés debido a su capacidad de confirmar el diagnóstico de EAG. Sin embargo, la posibilidad de transmitir los virus de la hepatitis, el VIH y priones es motivo de preocupación en la actualidad, incluso cuando las fuentes del material han sido bien analizadas. Su utilización en la época actual, con las nuevas técnicas de diagnóstico disponibles, no está justificada.

El diagnóstico diferencial de la EAG típica engloba muchas causas de linfadenopatía (unilateral), entre las cuales figuran la infección micobacteriana típica o atípica, la tularemia, la peste, la brucelosis, la sífilis, la esporotricosis, la histoplasmosis, la toxoplasmosis, los síndromes de mononucleosis infecciosa, el linfoma y otras neoplasias. En la zona inguinal, una adenopatía dolorosa sin lesiones genitales sugiere una infección por *Staphylococcus aureus,* EAG y linfogranuloma venéreo, y en un paciente febril con exposición a garrapatas debe considerarse la tularemia. El diagnóstico de EAG puede no tenerse en cuenta si el médico no realiza una historia clínica adecuada, sobre todo en los síndromes atípicos, e incluso en adultos con el síndrome típico si no se cuenta con suficiente experiencia con la EAG. En los pacientes mayores (>60 años de edad), las manifestaciones tienden a ser menos típicas, lo que confunde aún más el diagnóstico[162]. Debido a que los gatos domésticos constituyen la principal categoría de animales de compañía en EE.UU., nunca se hará suficiente hincapié en la relevancia de realizar una historia clínica precisa respecto a la exposición a animales cuando se evalúe a un paciente con signos compatibles con EAG. Afortunadamente, en la mayoría de los casos, tanto típicos como atípicos, se produce la resolución espontánea.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS ASOCIADOS AL VIH

B. henselae y/o B. quintana se han visto implicadas en una pequeña proporción de casos de lesiones cerebrales, meningoencefalitis, encefalopatía y enfermedad neuropsiquiátrica asociadas al VIH[80,95,163-166], que no pudieron atribuirse a otras causas.

Se ha descrito un caso de AB intracerebral[95] y se han demostrado ciertas infecciones por *Bartonella* asociadas a manifestaciones neurológicas como complicación de la infección por VIH mediante determinación de anticuerpos en el suero y el LCR, así como con amplificación del ADN en el LCR[163], aunque las limitaciones técnicas impidieron una identificación precisa de especie. Un estudio de autopsias cerebrales, utilizando tinciones de inmunofluorescencia o amplificación por PCR, en 3 pacientes con demencia por VIH y elevación del cociente LCR/suero de anticuerpos frente a *B. henselae,* demostró la implicación de *B. henselae* en el cuadro[165]. Un estudio de casos y controles anidados ha confirmado la asociación entre la presencia sérica de IgM frente a *Bartonella* (que indica infección reciente) y el mayor riesgo de desarrollar alteraciones neuropsicológicas o demencia[166]. Al menos el 4% de los nuevos casos de demencia o alteraciones neuropsicológicas asociadas al VIH pueden deberse a infecciones por *Bartonella* y, por tanto, ser potencialmente curables con antibióticos. Otros casos clínicos descritos en la literatura han añadido cierta evidencia a la utilidad de los antibióticos para corregir las alteraciones neuropsiquiátricas asociadas a *Bartonella* en las personas con infección por VIH[164].

Patogenia

En los gatos, *B. henselae* parece ser un parásito adaptado casi a la perfección, por lo que es capaz de causar cuadros de bacteriemia de alto grado de larga evolución y/o cíclicos en ausencia de enfermedad en el huésped habitual[36,40,52,167-169]. Se están empezando a conocer los mecanismos de relación entre el parásito y el huésped. Realmente sólo se conoce una pequeña proporción de los mecanismos patógenos de las diferentes especies de *Bartonella* en seres humanos, centrados sobre todo en las interacciones con los eritrocitos y las células endoteliales, la inducción de neoangiogénesis y los mecanismos de supervivencia. Todo ello se ha revisado en profundidad en otros trabajos[170].

Los mecanismos patógenos de *Bartonella* spp. implican unas interacciones complejas entre el huésped y el patógeno. Utilizando antisueros de pacientes infectados por *B. quintana,* se ha utilizado la inmunotransferencia bidimensional para identificar dos docenas de antígenos inmunorreactivos reconocidos de forma constante de entre un total de 60 proteínas de membrana identificadas. Entre las proteínas de la membrana externa, las proteínas variables de dicha membrana (VompA y VompB), la proteína E de unión a hemina y la peptidilprolil *cis-trans* isomerasa fueron las que se reconocieron con más frecuencia por los sueros, lo que ha llevado a plantear la hipótesis de que existe una expresión de superficie de estos factores de virulencia durante la infección del ser humano[171].

Las células de *B. bacilliformis* tienen flagelos polares que proporcionan motilidad y participan en los mecanismos de adherencia a los eritrocitos[172,173]. Las fimbrias de agregación también pueden intervenir en tales mecanismos de adherencia[174]. En la invasión de los eritrocitos intervienen una proteína deformina extracelular, los flagelos y proteínas codificadas por los locus asociados a invasión *(ialAB)*[173,175-177]. Aunque *B. henselae* no se une a los eritrocitos humanos in vitro de una forma similar a *B. bacilliformis,* el sobrenadante del crecimiento in vitro de *B. henselae* contiene una proteína muy similar a la proteína deformina de *B. bacilliformis.* De manera análoga a *B. bacilliformis,* las proteínas de la membrana externa de *B. henselae* se unen a una serie de proteínas de membrana de los eritrocitos fantasma[178]. La proteína de la membrana externa de 31 kDa de *B. henselae* interviene en la adquisición del hemo y, por tanto, puede ser un factor de virulencia[179].

Tras la entrada en los eritrocitos, *B. bacilliformis* se puede multiplicar en su interior y ocasionalmente escapar de las vacuolas endosómicas[180]. Los estudios sobre la bacteriemia de alto grado por *B. henselae* no han sido capaces de resolver si la multiplicación es intra- o extraeritrocitaria en los gatos[181,182]. En el ser humano, la mayor eficacia para recuperar estos patógenos mediante la utilización de hemocultivos de lisis-centrifugación apunta hacia una localización intracelular. Mediante la utilización de microscopia confocal y tinciones con anticuerpos monoclonales se ha demostrado que *B. quintana* es capaz de invadir los eritrocitos humanos, tanto in vivo como in vitro[183,184]. La microscopia electrónica ha aportado evidencias de que *B. henselae* también infecta a los eritrocitos humanos[185]. Sin embargo, se ha demostrado que la presencia de *B. henselae* en el interior de estas células se debe a la invasión de las células progenitoras $CD34^+$ en lugar de a la de los eritrocitos maduros[186].

Se ha demostrado que *B. bacilliformis* estimula la proliferación de las células endoteliales, tanto in vivo como in vitro, probablemente mediante un factor estimulador desprendible[187-189]. La hibridación in situ de muestras clínicas de verruga peruana indica que *B. bacilliformis* estimula la producción endotelial de angiopoyetina 2 y la producción epidérmica del factor de crecimiento endotelial vascular[190]. También pueden inducirse unos efectos proliferativos similares in vitro por *B. henselae* y *B. quintana*. *B. henselae* es capaz de producir migración de las células endoteliales in vitro. Los efectos proliferativos de *B. henselae* están mediados, al menos en parte, por la adhesina A de *Bartonella* (BadA), cuya expresión es necesaria para la unión bacteriana a las células endoteliales y a la fibronectina. La expresión varía entre las cepas de *B. henselae* debido a unos mecanismos reguladores desconocidos[191]. En *B. quintana,* se requiere la expresión de las proteínas variables de la membrana externa para inducir la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular a partir de los macrófagos y de las líneas celulares epiteliales, pero la expresión de Vomp no aumenta la adherencia bacteriana a las células[192]. La capacidad de *B. henselae* y *B. quintana* de inducir la angiogénesis también parece depender de su expresión de una proteína translocada, bepA, que es necesaria y suficiente para inhibir la apoptosis de las células

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

endoteliales vasculares al aumentar la concentración intracelular de AMPc, lo que potencia la expresión de los genes sensibles al AMPc[193].

En el proceso de invasión de las células endoteliales por *B. bacilliformis,* las células del huésped tienen una participación activa, mediante la inducción por el patógeno de la reorganización del citoesqueleto del huésped[194]. Se ha demostrado que *B. quintana* invade y se multiplica en el interior de las células endoteliales, tanto in vitro como in vivo, y forma vesículas intracelulares en este proceso[195]. La interacción in vitro de *B. henselae* con las células endoteliales origina una agregación bacteriana en la superficie celular y la subsiguiente fagocitosis e interiorización de los agregados bacterianos por una estructura específica, el invasoma[196].

La supervivencia intracelular de las especies de *Bartonella* está facilitada por la producción de superóxido dismutasas[197] y posiblemente por la producción de proteasas en respuesta a situaciones de estrés[198]. De igual forma, *B. henselae* y *B. quintana* producen proteínas del choque térmico de los genes *groEL,* que comparten las secuencias clave con los genes de otras bacterias gramnegativas capaces de invadir las células eucariotas.

La respuesta inflamatoria provocada por *B. henselae* en la EAG parece estar mediada por el efecto del microorganismo sobre las células dendríticas. La introducción de *B. henselae* en las células dendríticas in vitro produce una rápida interiorización de las bacterias por parte de dichas células, seguida de su maduración fenotípica y la modulación de su producción de quimiocinas. Las quimiocinas detectadas son capaces de influir en el granuloma de la EAG[199].

Diagnóstico de laboratorio

Se puede realizar un diagnóstico de presunción mediante el examen directo de muestras clínicas en el contexto de un síndrome asociado a *Bartonella*. El diagnóstico definitivo de las enfermedades por *Bartonella* puede alcanzarse mediante métodos de cultivo bacteriológicos convencionales modificados, cocultivo con células endoteliales, técnicas inmunoserológicas o inmunocitoquímicas y/o amplificación del ADN. Una exposición detallada de todos estos métodos está disponible en otras fuentes bibliográficas[200,201]. En la actualidad, las técnicas que son útiles en la mayoría de los laboratorios clínicos son el examen directo, el cultivo y la serología. Las técnicas serológicas se están convirtiendo en un pilar fundamental del diagnóstico, sobre todo de las entidades clínicas producidas por la EAG y la infección del SNC. Cuando se cumplen dos o más criterios correspondientes a las evidencias epidemiológicas, serológicas, histológicas o moleculares de *Bartonella,* es posible establecer un diagnóstico firme[202].

EXAMEN DIRECTO

En las zonas endémicas suelen emplearse tinciones con Giemsa de sangre periférica para detectar *B. bacilliformis* en pacientes con fiebre de Oroya. En tales tinciones se detecta una amplia variedad de morfologías y los microorganismos aparecen como bacilos de color rojo-violeta o con formas redondeadas, que aparecen aisladamente o en grupos y asociados a los eritrocitos. Los bacilos son los más típicos y miden 0,25-0,5 µm de ancho y 1-3 µm de largo. Con frecuencia, tienen una morfología curvada y pueden mostrar un ensanchamiento uni- o bipolar y granulaciones. Los microorganismos redondeados miden aproximadamente 0,75 µm de diámetro y en ocasiones abunda una variedad «seudoanular»[203]. Cuando se visualizan con el microscopio óptico parecen estar adheridos a los eritrocitos, pero también se localizan en el interior de los mismos cuando se utiliza el microscopio electrónico[204]. Es infrecuente que el frotis sanguíneo muestre especies distintas a *B. bacilliformis* en pacientes con una bacteriemia por *Bartonella*. En los seres humanos, la magnitud de la bacteriemia por *B. henselae/B. quintana* no suele permitir la observación directa de los microorganismos en los frotis de sangre periférica. Sin embargo, en ocasiones la inmunofluorescencia directa puede ser positiva[205].

Las diferentes especies de *Bartonella* son bacilos gramnegativos, no acidorresistentes y que no se tiñen o lo hacen muy escasamente en los tejidos si no se emplean técnicas de impregnación argéntica (p. ej., Warthin-Starry, Steiner, Dieterle). En la AB/PB se puede demostrar *B. henselae* y *B. quintana* mediante la tinción de Warthin-Starry, mientras que *B. henselae* puede teñirse con plata durante las etapas precoces de la linfadenopatía de la EAG, pero no durante las fases tardías de inflamación granulomatosa. Se ha descrito la detección directa de los microorganismos en los tejidos a nivel específico de especie mediante el empleo de técnicas inmunocitoquímicas[87,122,120,206], pero los reactivos para tales tinciones no están disponibles de forma habitual.

RECOGIDA DE MUESTRAS Y PROCESAMIENTO PARA EL CULTIVO

Las muestras a partir de las que se puede intentar el aislamiento de estos microorganismos suelen ser la sangre y los tejidos. Debe minimizarse el tiempo transcurrido entre la recogida de muestras y su procesamiento. Si es necesario almacenar las muestras, deben congelarse. Un estudio controlado sobre los efectos de los métodos de recogida y manipulación de la sangre ha demostrado que las muestras sanguíneas de gatos infectados por *B. henselae* que se recogieron en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o mediante tubos de lisis-centrifugación con técnica de Isolator (Wampole, Cranbury, NJ) lograron buenas tasas de recuperación de microorganismos y que la sangre recogida en tubos con EDTA pudo sembrarse después de 26 días a una temperatura de −65 °C sin pérdida de sensibilidad[207]. Siempre que sea posible, se deben obtener las muestras antes de iniciar la antibioterapia, sobre todo si se utilizan tetraciclinas y macrólidos. El crecimiento de *B. henselae* se inhibe también por ciertas concentraciones de sulfonato de polianetol sódico (SPS), que se utiliza en los medios de hemocultivo[200]. Si la sangre se cultiva mediante sistemas comerciales, se debe tener la precaución de añadir sustancias que neutralicen la toxicidad del SPS o utilizar medios que contengan resinas (especialmente para lisar los eritrocitos). Los sistemas de hemocultivos líticos (p. ej., Isolator) combinan los efectos beneficiosos de neutralizar la toxicidad del SPS mediante la hemoglobina liberada de los eritrocitos con la potencial liberación de los microorganismos intracelulares.

CULTIVO

A diferencia de otros microorganismos del orden Rickettsiales, todas las especies de *Bartonella* pueden cultivarse en medios acelulares. El aislamiento de *Bartonella* se optimiza mediante la utilización de placas de agar que contengan infusión de corazón de conejo recién preparada[208]. Sin embargo, varios medios de cultivo con agar-sangre y agar-chocolate también favorecen su crecimiento, obteniendo los mejores resultados con los medios más frescos. Otras técnicas utilizadas habitualmente para recuperar los agentes patógenos de difícil crecimiento en el laboratorio también suelen ser adecuadas, si no fuera porque la mayoría de las cepas requieren más de 7 días de incubación antes de que puedan ser detectadas. Por tanto, difícilmente se puede detectar el crecimiento de *Bartonella* spp. con los medios de cultivo bacteriano rutinarios. Las técnicas utilizadas para lograr el crecimiento de otros microorganismos de crecimiento lento (p. ej., *Histoplasma capsulatum* o el complejo *Mycobacterium avium* en medios no inhibidores) también pueden permitir el aislamiento de *Bartonella* spp. El cultivo no es una técnica recomendada para diagnosticar la mayoría de los casos de EAG y, de hecho, su sensibilidad es sólo del 20% en el mejor de los casos respecto a las técnicas de PCR[209]. Se debe intentar el aislamiento de *Bartonella* spp. en las siguientes situaciones clínicas: 1) fiebre de origen desconocido o neurorretinitis tras exposición a gatos; 2) fiebre, linfadenitis, neurorretinitis o encefalitis de origen desconocido en un paciente inmunocomprometido; 3) endocarditis con hemocultivos negativos, y 4) angiomatosis/peliosis bacilar.

Una vez inoculados los medios, se deben incubar a 35-37 °C bajo unas condiciones de atmósfera de CO_2 al 5-10% y una humedad relativa superior al 40%. (*B. bacilliformis* y posiblemente algunas cepas de*B. clarridgeiae* tienen una temperatura óptima de crecimiento inferior [25-30 °C].) Los medios de cultivo deben ser lo más recientes posible. Después de 24 horas de incubación de las placas selladas con un sistema plástico o envueltas adecuadamente para preservar la humedad, pueden incubarse hasta 30 días sin que exista un deterioro apreciable.

Aunque *Bartonella* spp. suelen crecer mejor en medios sólidos o semisólidos, existen técnicas alternativas de uso del Isolator con una siembra directa, como la utilización de sistemas de cultivo en caldo, medios líquidos con una composición química definida[210] o sistemas de cultivo celular[211]. La sensibilidad de un cultivo en tubo de tipo *shell*

puede ser ligeramente mejor que la de las técnicas de placa de agar[212]. En los sistemas automatizados de hemocultivos monitorizados de forma continua, *Bartonella* spp. pocas veces producen turbidez o convierten la suficiente cantidad de sustrato oxidable para que estos sistemas basados en la detección del CO_2 indiquen la presencia de crecimiento. Sin embargo, varias cepas se han detectado inicialmente mediante la utilización de BACTEC (Becton Dickinson, Sparks, MD) y de medios de cultivo que contienen resinas combinados con la tinción con naranja de acridina tras un período de incubación de 7 días, con recuperación posterior del microorganismo mediante subcultivos en medios sólidos[10,11,83]. Es de destacar que se detectó el crecimiento de una bacteria similar a *B. clarridgeiae* aislada en la sangre de un turista que volvía a Estados Unidos procedente de Perú mediante un sistema BACTEC después de 15 días de incubación[30]. Otro método de hemocultivos basados en la detección de CO_2, BacT/Alert (bioMérieux, Durham, NC), ha sido capaz de recuperar el microorganismo en varios casos de bacteriemia por *B. henselae*. Aunque las tinciones de Gram del caldo y los subcultivos sistemáticos a las 72 horas fueron negativos, las tinciones con naranja de acridina y Warthin-Starry mostraron bacilos, y el estudio con microscopio de contraste de fase de preparaciones en fresco reveló bacilos con «motilidad en tirones». Las tinciones específicas con inmunofluorescencia de los microorganismos obtenidos directamente del caldo o posteriormente de los subcultivos en medios semisólidos identificaron a *B. henselae*[213]. La incubación prolongada de los frascos de hemocultivos ha permitido la recuperación de *B. quintana* en casos de endocarditis de válvula protésica[214].

Los microorganismos del género *Bartonella* han sido aislados a partir de hígado, bazo, adenopatías y piel tras homogeneización por siembra en placa directa de tejido homogeneizado o aspirado[16,38,45,80,85], o bien mediante cocultivo en diferentes líneas celulares[9,12]. Tanto *B. henselae* como *B. quintana* crecen en cultivos celulares endoteliales en forma de microorganismos pleomorfos alargados visibles mediante la tinción de Gimenez tras 72 horas desde la inoculación en los cultivos celulares. El método de cocultivo no es práctico en la mayoría de los laboratorios de microbiología, aunque puede permitir la recuperación de determinadas cepas que se pasan por alto con los medios acelulares. En ausencia de cocultivo, se suele precisar más de un mes de incubación para recuperar colonias macroscópicas de algunas muestras tisulares[38,45]. Ya que no se han desarrollado técnicas de cultivo selectivas, la recuperación de los microorganismos a partir de muestras clínicas, como la piel, puede ser más difícil si en la muestra está presente flora comensal o contaminante.

IDENTIFICACIÓN

Las colonias de *Bartonella* son de 2 tipos morfológicos: 1) irregulares, elevadas, blanquecinas, rugosas y de aspecto seco (a menudo con forma de «coliflor», «diente molar» o «verrugosas»), o 2) más pequeñas, circulares, tostadas y de apariencia húmeda, con tendencia a perforar y adherirse al agar. Ambos tipos de colonias suelen estar presentes en el mismo medio de cultivo (fig. 235-14). El grado de heterogeneidad de las colonias varía según las especies. *B. henselae* muestra típicamente una mayor proporción de colonias rugosas que *B. quintana,* la cual puede aparecer en los cultivos iniciales como uniformemente lisa. Los subcultivos seriados de *B. henselae* tienden a mostrar una mayor proporción de colonias lisas. Los cultivos de *B. henselae* en agar-sangre producen un olor acaramelado (diacetil) similar al de *Streptococcus milleri*. Las colonias contienen bacilos gramnegativos, ligeramente curvados y pequeños que se asemejan a *Campylobacter, Helicobacter* o *Haemophilus.* Las células, sobre todo de *B. henselae,* son muy autoadherentes, lo que se demuestra cuando se intenta raspar las colonias del agar con un asa. El movimiento espasmódico de los microorganismos puede apreciarse perfectamente en las preparaciones en fresco, interrelacionado probablemente con la adherencia, y ambas características se deben a fimbrias finas (pili), visibles con tinciones negativas en el microscopio electrónico. Las células de *B. bacilliformis, B. clarridgeiae* y *B. rochalimae* poseen flagelos polares.

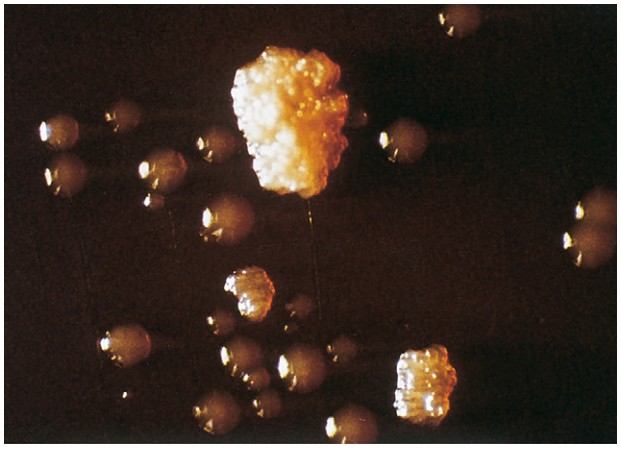


Figura 235-14 **Colonias lisas y verrugosas de *B. henselae* que crecen de forma concomitante en agar-chocolate (aumento aproximado × 40).**

Las características de incubación después de más de 7 días y antes de la aparición de las colonias macroscópicas, la presencia de pequeños bacilos gramnegativos curvados y la negatividad de las reacciones a oxidasa y catalasa son suficientes para hacer una identificación presuntiva de *B. henselae* o *B. quintana*[201,208]. Pueden emplearse otros métodos adicionales que confirmen la identidad de las cepas o enviar estas mismas cepas a laboratorios experimentados en *Bartonella* spp. para confirmar su identificación. Aunque los reactivos no están disponibles de forma generalizada, la diferenciación entre *B. henselae* y *B. quintana* puede realizarse rápidamente mediante inmunofluorescencia con antisueros monoespecíficos para cada una de estas dos especies[208,213,215].

Los kits comerciales de identificación no incluyen a *Bartonella* en sus bases de datos, si bien el panel de anaerobios rápido MicroScan (Dade Behring, Deerfield, IL) es capaz de distinguir *Bartonella* spp. de otras especies que están incluidas en sus bases de datos. Con la utilización de este panel y ajustando cuidadosamente el tamaño del inóculo a un estándar de McFarland n.° 3, es posible distinguir las diferentes especies de *Bartonella* en función de los códigos de biotipo[200,208] (10077640 = *B. henselae*; 10073640 = *B. quintana*; 10077240 = *B. bacilliformis*). Unos inóculos más densos dificultan las distinciones. En otros sistemas, la reactividad bioquímica de *B. quintana* y *B. henselae* puede incrementarse mediante la adición de hemina a los medios de cultivo[216].

La determinación de la composición celular de ácidos grasos mediante una cromatografía en gas-líquido es útil para identificar y distinguir las especies de *Bartonella* frente a otros géneros[14,208]. Las diferentes especies de Bartonellaceae tienen unos perfiles relativamente sencillos en la cromatografía en gas-líquido que constan principalmente de los ácidos $C_{18:1}$, $C_{18:0}$ y $C_{16:0}$. *B. elizabethae* tiene una mayor cantidad de $C_{17:0}$ que otras especies. El hallazgo de un ácido graso ramificado inhabitual (ácido 11-metiloctadec-12-enoico) permite diferenciar las especies de *Afipia* y *Bartonella* de otros microorganismos[123,217].

ANTIBIOGRAMA

Los estudios de correlación clínica de los resultados de los antibiogramas de *Bartonella* no son suficientemente amplios para proporcionar datos significativos. Si se precisan estudios de sensibilidad antibiótica, pueden realizarse mediante la incorporación de los antibióticos al agar-sangre o agar-chocolate, y la determinación de las sensibilidades, mediante la técnica de dilución en agar[14,218]. Se ha utilizado el medio de *Haemophilus* con una técnica de microdilución en caldo, aunque el E-test (AB Biodisk, Solna, Suecia) puede ser el método más útil para la valoración de sensibilidades[219-221]. También se ha descrito la realización de antibiogramas con otros sistemas[222-225]. Debido al crecimiento lento y la naturaleza exigente para el cultivo de estos microorganismos, algunos métodos comerciales no son apropiados. Los antibiogramas con algunas cepas son problemáticos con cualquier sistema que se emplee, sobre todo con aquellas cepas que muestran las características de crecimiento más exigentes.

Por lo general, las cepas de *B. henselae* son sensibles in vitro a la mayoría de los antibióticos, como betalactámicos, tetraciclinas, macrólidos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, vancomicina, rifampicina, cloranfenicol y cotrimoxazol, aunque son resistentes a ácido nalidíxico. Se ha demostrado resistencia in vitro a penicilina y ampicilina, tetraciclina o vancomicina. *B. quintana* tiene un patrón de sensibilidad parecido in vitro. Algunos investigadores argumentan que los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aminoglucósidos, dada su mayor actividad bactericida in vitro, deberían utilizarse en el tratamiento de los cuadros de bacteriemia y endocarditis[77,88,226,227].

MÉTODOS MOLECULARES

Se han desarrollado numerosas pruebas basadas en la PCR (algunas de las cuales emplean tecnología de detección en tiempo real[228,229]) para lograr la detección directa de *Bartonella* spp. en exudados purulentos, lesiones cutáneas o tejidos. El análisis de los sueros de los pacientes con linfadenitis por EAG tiene una sensibilidad relativamente baja[230]. En la mayoría de pacientes con EAG se puede demostrar mediante PCR un fragmento génico específico para la citrato sintasa, la proteína del choque térmico, o el gen *groEL* de *B. henselae*[48,117,119,229]. La amplificación de segmentos del gen de ARNr con cebadores universales, seguida de un análisis directo de la secuencia de los nucleótidos del producto amplificado, es otra estrategia que puede proporcionar unos resultados útiles cuando se encuentran especies distintas a las más frecuentes[101,119,231]. Se ha descrito una mejora de la detección del ADN de *Bartonella* en material histológico o de otro tipo, como sueros de pacientes con endocarditis con cultivo negativo, cuando se usan técnicas de amplificación de PCR anidada[232,233]. La amplificación con PCR también ha permitido la identificación de *B. henselae* en el LCR y el tejido cerebral de pacientes con enfermedades neurológicas asociadas al VIH en ausencia de cultivos positivos[163,165].

Las técnicas de tipificación basadas en la PCR pueden ser útiles con fines epidemiológicos, y algunos estudios sugieren una mayor diversidad de los tipos de polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) en la sangre de personas bacteriémicas infectadas por VIH que en las lesiones de EAG de huéspedes inmunocompetentes[234,235]. La tipificación de las cepas se puede realizar mediante técnicas de RFLP basadas en PCR[13,234,236], electroforesis en gel con campo pulsado (PFGE), tipificación de secuencia multilocus[237], PCR palindrómica extragénica repetitiva (REP-PCR)[19,238] y PCR de consenso intergénica repetitiva para enterobacterias (ERIC-PCR) con electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato sódico[39]. Entre estas y otras técnicas comparadas con la PFGE, esta última tiende a ser menos fiable que las otras en el caso de *Bartonella* spp. que se han estudiado[237,239].

PRUEBAS SEROLÓGICAS

Mediante la utilización de un simple lisado por sonicación de *B. bacilliformis* usado como antígeno, se ha descrito que un análisis de inmunotransferencia de IgG ha logrado una sensibilidad del 70% y del 94% en personas con infección aguda y crónica, respectivamente, aunque con una especificidad subóptima[240]. Otra técnica utilizada ha sido un análisis de inmunofluorescencia capaz de detectar IgG, con la cual se han comunicado sensibilidades del 82% y del 93% en pacientes con infección aguda y crónica, respectivamente, aunque a costa de reacciones cruzadas considerables con otras especies de *Bartonella*[241]. En pacientes con enfermedad aguda precoz también puede detectar IgM. Cuando estas pruebas diagnósticas se emplean en regiones endémicas para valorar a pacientes con síndromes compatibles con enfermedad por *B. bacilliformis,* la baja especificidad de las mismas puede ser relativamente menor que para otras especies de *Bartonella* con una diseminación geográfica mayor. Se ha desarrollado un nuevo análisis serológico para *B. bacilliformis* utilizando el antígeno recombinante Pap 31 que ha ofrecido resultados prometedores para su uso en zonas endémicas[242].

Las pruebas de enzimoinmunoanálisis (EIA) y radioinmunoprecipitación fueron más sensibles que las de hemaglutinación e inmunofluorescencia en estudios antiguos que intentaban detectar anticuerpos humanos frente a *B. quintana*[243]. Con la técnica de EIA, todos los pacientes de una pequeña serie con «fiebre de las trincheras» aguda primaria o recidivante presentaban niveles detectables, aunque con frecuencia bajos, de anticuerpos frente a *B. quintana*[244].

Se ha descrito una técnica de inmunofluorescencia (IFA)[41,44,245-247] y varias técnicas de EIA[43,115,208,248] para *B. henselae* y *B. quintana*. Hasta la fecha, se han usado sobre todo para demostrar anticuerpos frente a *Bartonella* en pacientes con EAG[41,43,44,115,157,245,247,248], endocarditis[12,84-88,246] y en algunos casos de meningitis aséptica, encefalopatía o enfermedad neuropsiquiátrica asociada al VIH[80,163,166]. En el ser humano, la respuesta de anticuerpos frente a *B. quintana* y *B. henselae* presenta reacciones cruzadas con frecuencia[115,245]. Además, con algunas de estas pruebas puede haber reacciones cruzadas serológicas con diferentes especies de *Chlamydia* y *Coxiella burnetii,* que son otros agentes patógenos potencialmente causantes de «endocarditis con cultivo negativo» en el ser humano[12,86,246,249].

Las técnicas de IFA y EIA utilizando antígenos bacterianos completos, sobre todo si se realizan sólo una vez en un paciente concreto, parecen tener una sensibilidad y especificidad variables y, en ocasiones, subóptima[247,248,250]. Es probable que la IFA de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades que utiliza células de *B. henselae* fijadas en portaobjetos sea la más imitada, con una sensibilidad para la detección de IgG anti-*B. henselae* del 85-94%. Sin embargo, este método tiene una tasa elevada de reactividad cruzada con los antígenos de *B. quintana* de cepas aisladas de forma simultánea. Los kits comerciales también han aplicado este análisis para detectar IgM con unos problemas similares de sensibilidad y especificidad.

Los métodos alternativos de EIA que utilizan preparaciones antigénicas parcial[87,208,251] o altamente purificadas[252] o recombinantes[242,253] pueden resultar más sensibles y específicos para una especie concreta. Se ha probado una técnica de EIA que utiliza como antígeno proteínas parcialmente purificadas, originadas supuestamente en la membrana externa, con una población de pacientes con EAG que cumplían unos criterios clínicos muy estrictos asociados con la demostración de infección por *B. henselae* en cultivo, PCR o ambos. La IgG anti-*B. henselae* detectó el antígeno en el 75% de los casos y la IgM, en el 44%, lo que permitió una sensibilidad combinada del 85%, comparable a la de la IFA, y una especificidad superior al 98%, que es mucho mejor que la de la IFA[254].

Tratamiento y prevención

Se han publicado las recomendaciones para el tratamiento de las diversas especies de *Bartonella* basadas en la mejor evidencia disponible[255].

En Sudamérica, el tratamiento estándar para la infección aguda por *B. bacilliformis* (fiebre de Oroya) ha sido cloranfenicol oral en dosis de 2 gramos al día, durante 1-2 semanas, a menudo junto con un segundo fármaco como un antibiótico betalactámico. El cloranfenicol oral ya no está disponible en EE.UU. y probablemente no sería el fármaco más apropiado si lo estuviera debido a sus efectos adversos. Se pueden administrar antibióticos alternativos, con una duración similar del tratamiento, como ciprofloxacino[255], doxiciclina, otras tetraciclinas, ampicilina o cotrimoxazol. Se puede administrar tratamiento parenteral cuando la ingestión por vía oral o la absorción intestinal están alteradas. Actualmente, en Perú, el antibiótico de primera elección en el tratamiento de las lesiones eruptivas es la rifampicina oral (10 mg/kg/día hasta 600 mg) durante 10-14 días, con la posibilidad de usar estreptomicina (15-20 mg/kg/día) durante 10 días como alternativa[64,255].

La sensibilidad in vitro de *B. henselae* y *B. quintana* no predice necesariamente su respuesta in vivo a la antibioterapia. De hecho, pueden producirse casos de AB/PB y se han recuperado microorganismos en el contexto de tratamientos con cotrimoxazol, betalactámicos y fluoroquinolonas[106,256]. Por otro lado, el tratamiento con rifampicina, tetraciclinas o macrólidos reduce drásticamente la posibilidad de cultivar los microorganismos a partir de las lesiones de AB/PB y la administración de macrólidos parece proteger frente a las infecciones por *Bartonella*[106]. El uso sistemático de rifabutina, claritromicina y azitromicina para la prevención de las infecciones por el complejo *M. avium* en personas con SIDA parece que ha logrado reducir la incidencia de infecciones por *Bartonella* en esta población. En los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado, las infecciones por *Bartonella* pueden ser tan importantes como las ocasionadas por el complejo *M. avium* en los pacientes con infección por VIH avanzada. En un área geográfica con una alta prevalencia de infección por VIH, se observó que el 18% de las personas analizadas por cuadros de fiebre aguda o persistente no explicada presentaban pruebas de infección por *B. henselae* o *B. quintana.* El 97% de los pacientes con infección por VIH tenían una mediana de linfocitos CD4 de 35 células/μl y ninguno había recibido terapia antirretroviral[257].

Debido a su facilidad de administración, bajo coste y eficacia clínica, la eritromicina oral (500 mg/6 h v.o.) o la doxiciclina (100 mg/12 h v.o.) durante 3-4 meses son los antibióticos de elección iniciales para tratar

procesos como la AB y la PB[106,255-258]. Este tratamiento, ajustado a una duración adecuada, es eficaz frente a la mayoría de las manifestaciones clínicas. La excepción son los casos de afectación ósea o parenquimatosa y de endocarditis, en los que el tratamiento parenteral puede tener ventajas. En los casos de endocarditis, la adición de gentamicina i.v. durante las primeras 2 semanas parece beneficiosa y se recomienda que se combine en dosis de 3 mg/kg/día con 6 semanas de doxiciclina; en los casos de bacteriemia no complicados se puede usar la misma pauta, pero con 4 semanas de doxiciclina[77,79,88,255]. Las consideraciones hemodinámicas pueden requerir una sustitución valvular, independientemente de los efectos de los antibióticos sobre la proliferación bacteriana. Es conveniente una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes infectados por VIH[255] o si existen cuadros febriles o de bacteriemia persistente o recurrente en los pacientes no infectados por VIH[80]. La enfermedad recidivante se ha descrito tanto en pacientes inmunocomprometidos como en inmunocompetentes, sobre todo, aunque no siempre, cuando el tratamiento se suspende prematuramente. En las recidivas que ocurren tras un tratamiento inicial suficientemente largo, debería considerarse el tratamiento supresor crónico con doxiciclina o eritromicina.

Se han publicado casos clínicos aislados que reflejan la utilidad de diferentes antibióticos (rifampicina, gentamicina, cotrimoxazol, fluoroquinolonas y azitromicina[259-263]) en el tratamiento de la EAG. Sin embargo, sólo la azitromicina ha demostrado una rápida resolución de las linfadenopatías típicas de la EAG en un estudio controlado con placebo y con doble enmascaramiento[130]. Aunque la utilidad del tratamiento antibiótico en la EAG es dudosa, dada la naturaleza benigna de la mayoría de las manifestaciones clínicas[262], la azitromicina oral (500 mg el día 1 y, a continuación, en dosis de 250 mg/día los días 2-5) debería ser el fármaco de elección para tratar la linfadenitis de la EAG típica, si se contempla la posibilidad de administrar antibióticos[255]. No está tan clara la utilidad del tratamiento en las manifestaciones «atípicas» de la EAG.

Aunque no existe una evidencia definitiva de la utilidad del tratamiento antibiótico para modificar la evolución de las manifestaciones neurológicas de la EAG, algunos casos recientes de neurorretinitis asociada a bacteriemia persistente por *B. henselae* y de manifestaciones neuropsiquiátricas en el contexto de la infección por VIH que respondieron a antibioterapia frente a *Bartonella*, probablemente apoyen la utilización de antibióticos en estos contextos. El tratamiento con 2 fármacos para la neurorretinitis incrementa la mejoría clínica en comparación con casos control históricos no tratados. Los fármacos utilizados en tales casos han sido eritromicina o doxiciclina (con o sin rifampicina asociada) y, alternativamente, azitromicina, claritromicina o fluoroquinolonas[80,161,164]. En la actualidad, se recomienda una pauta de 4-6 semanas de tratamiento oral con doxiciclina y rifampicina (100 mg y 300 mg, respectivamente, cada 12 horas)[255]. Los oftalmólogos utilizan con frecuencia corticoterapia sistémica como tratamiento adyuvante o alternativo a los antibióticos, aunque hasta la fecha no se han demostrado ventajas o desventajas de dicha estrategia.

Es probable que la mejor prevención de las infecciones por *B. bacilliformis* y *B. quintana* se logre evitando las circunstancias o zonas topográficas en las que es posible exponerse a los vectores artrópodos. La erradicación de la infestación por el piojo del cuerpo debería reducir el riesgo de infección por *B. quintana*[264]. Por otro lado, la prevención de la infección por *B. henselae* (y probablemente también por *B. clarridgeiae* y *B. koehlerae*) debe centrarse en evitar el contacto con gatos que pudieran generar arañazos, mordeduras o lamidos, así como la exposición a pulgas del gato o a heces de dichas pulgas[264]. Los gatos salvajes, los que pueden salir al exterior, los gatos con pulgas y los cachorros (<12 meses de edad) son los que con más frecuencia están infectados por *B. henselae*[265]. Aunque no está perfectamente definido el papel de las pulgas de los gatos en la transmisión de *B. henselae* al ser humano, parece prudente tratar tal infestación en las mascotas, sobre todo si los propietarios o contactos de los mismos están inmunodeprimidos. El tratamiento antibiótico administrado a los gatos implicados en la transmisión de la EAG, o a aquellos gatos en los que se ha demostrado infección por *B. henselae* o *B. clarridgeiae,* no elimina la bacteriemia de forma mantenida[266-268] y no se recomienda, excepto quizás en aquellos casos de pacientes inmunodeprimidos que tienen contacto con ellos. En general, no es necesario apartar a los gatos del entorno familiar de los pacientes inmunocompetentes o inmunodeprimidos, siempre y cuando se mantengan las precauciones de contacto anteriormente definidas. Aunque, como es evidente, no se recomienda, el contacto directo con las heces u orina de los gatos no parece representar un factor de riesgo para la infección humana por *B. henselae*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Relman DA, Lepp PW, Sadler KN, et al. Phylogenetic relationships among the agent of bacillary angiomatosis, *Bartonella bacilliformis*, and other alpha-proteobacteria. *Mol Microbiol* 1992;**6**:1801-7.
2. Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, et al. Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella vinsonii* comb. nov., *Bartonella henselae* comb. nov., and *Bartonella elizabethae* comb. nov., and to remove the family Bartonellaceae from the order Rickettsiales. *Int J Syst Bacteriol* 1993;**43**:777-86.
3. Alsmark CM, Frank AC, Karlberg EO, et al. The louse-borne human pathogen *Bartonella quintana* is a genomic derivative of the zoonotic agent *Bartonella henselae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:9716-21.
4. Strong RP, Tyzzer EE, Brues CT, et al. Verruga peruviana Oroya fever and uta: preliminary report of the first expedition to South America from the Department of Tropical Medicine of Harvard University. *J Am Med Assoc* 1913;**61**:1713-6.
5. Strong RP, Sellards AW. Oroya fever: second report. *J Am Med Assoc* 1915;**64**:806-8.
6. Mooser H, Wyer F. Experimental infection of *Macacus rhesus* with *Rickettsia quintana* (trench fever). *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;**83**:699-701.
7. Liu W-T. Trench fever: a resumé of literature and a note on some obscure phases of the disease. *Chinese Med J* 1984;**97**:179-90.
8. McNee JW, Renshaw A. Trench fever": a relapsing fever occurring with the British forces in France. *Br Med J* 1916;**1**:225-34.
9. Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, et al. Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N Engl J Med* 1992;**327**:1625-32.
10. Spach DH, Callis KP, Paauw DS, et al. Endocarditis caused by *Rochalimaea quintana* in a patient infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:692-4.
11. Larson AM, Dougherty MJ, Nowowiejski DJ, et al. Detection of *Bartonella* (*Rochalimaea*) *quintana* by routine acridine orange staining of broth blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:1492-6.
12. Drancourt M, Mainardi JL, Brouqui P, et al. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* endocarditis in three homeless men. *N Engl J Med* 1995;**332**:419-23.
13. Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, et al. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism. *N Engl J Med* 1995;**332**:424-8.
14. Slater LN, Welch DF, Hensel D, et al. A newly recognized fastidious gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. *N Engl J Med* 1990;**323**:1587-93.
15. Regnery RL, Anderson BE, Clarridge JE III, et al. Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. henselae* sp. nov., isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:265-74.
16. Welch DF, Pickett DA, Slater LN, et al. *Rochalimaea henselae* sp. nov., a cause of septicemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:275-80.
17. Daly JS, Worthington MG, Brenner DJ, et al. *Rochalimaea elizabethae* sp. nov. isolated from a patient with endocarditis. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:872-81.
18. Birtles RJ, Harrison TG, Saunders NA, et al. Proposals to unify the genera *Grahamella* and *Bartonella*, with descriptions of *Bartonella talpae* comb. nov., *Bartonella peromysci* sp. nov., *Bartonella taylorii* sp. nov., and *Bartonella doshiae* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1995;**45**:1-8.
19. Clarridge JE III, Raich TJ, Pirwani D, et al. Strategy to detect and identify *Bartonella* species in a routine clinical laboratory yields *Bartonella henselae* from human immunodeficiency virus-infected patient and unique *Bartonella* strain from his cat. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2107-13.
20. Heller R, Artois M, Xemar V, et al. Prevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in stray cats. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:1327-31.
21. Kordick DL, Hilyard EJ, Hadfield TL, et al. *Bartonella clarridgeiae*, a newly recognized zoonotic pathogen causing inoculation papules, fever and lymphadenopathy (cat scratch disease). *J Clin Microbiol* 1997;**35**:1813-8.
22. Gurfield AN, Boulouis H-J, Chomel BB, et al. Coinfection with *Bartonella clarridgeiae* and *Bartonella henselae* and with different *Bartonella henselae* strains in domestic cats. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:2120-3.
23. Breitschwerdt EB, Kordick DL, Malarkey DE, et al. Endocarditis in a dog due to infection with a novel *Bartonella* subspecies. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:154-60.
24. Kordick DL, Swaminathan B, Greene CE, et al. *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* subsp. nov., isolated from dogs; *Bartonella vinsonii* subsp. *vinsonii*; and emended description of *Bartonella vinsonii*. *Int J Syst Bacteriol* 1996;**46**:704-9.
25. Welch DF, Carroll KC, Hofmeister EK, et al. Isolation of a new subspecies, *Bartonella vinsonii* subsp. *arupensis*, from a cattle rancher: identity with isolates found in conjunction with *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* among naturally infected mice. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:2598-601.
26. Raoult D, Roblot F, Rolain J-M, et al. First isolation of *Bartonella alsatica* from a valve of a patient with endocarditis. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:278-9.
27. Avidor B, Graidy M, Efrat G, et al. *Bartonella koehlerae*, a new cat-associated agent of culture-negative human endocarditis. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:3462-8.
28. Drancourt M, Tran-Hung L, Courtin J, et al. *Bartonella quintana* in a 4000-year-old human tooth. *J Infect Dis* 2005;**191**:607-11.
29. La VD, Clavel B, Lepetz S, et al. Molecular detection of *Bartonella henselae* DNA in the dental pulp of 800-year-old French cats. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1391-4.
30. Eremeeva ME, Gerns HL, Lydy SL, et al. Bacteremia, fever, and splenomegaly caused by a newly recognized *Bartonella* species. *N Engl J Med* 2007;**356**:2381-7.
31. Fournier PE, Taylor C, Rolain JM, et al. *Bartonella australis* sp. nov. from kangaroos. *Australia. Emerg Infect Dis* 2007;**13**:1961-2.
32. Kosoy M, Morway C, Sheff KW, et al. *Bartonella tamiae* sp. nov., a newly recognized pathogen isolated from three human patients from Thailand. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:772-5.
33. Maillard R, Riegel P, Barrat F, et al. *Bartonella chomeliі* sp. nov., isolated from French domestic cattle (*Bos taurus*). *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;**54**:215-20.
34. Gundi VA, Davoust B, Khamis A, et al. Isolation of *Bartonella rattimassiliensis* sp. nov. and *Bartonella phoceensis* sp. nov.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

from European *Rattus norvegicus*. *J Clin Microbiol* 2004;**42**: 3816-8.

35. Yamamoto K, Chomel B, Lowenstine L, et al. *Bartonella henselae* antibody prevalence in free-ranging and captive wild felids from California. *J Wildlife Dis* 1998;**34**:56-63.
36. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. *Rochalimaea henselae* infection: a new zoonosis with the domestic cat as reservoir. *JAMA* 1994;**271**:531-5.
37. Chomel BB, Abbot RC, Kasten RW, et al. *Bartonella henselae* prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2445-50.
38. Demers DM, Bass JW, Vincent JM, et al. Cat scratch disease in Hawaii: etiology and seroepidemiology. *J Pediatr* 1995;**127**:23-6.
39. Sander A, Büler C, Pelz K, et al. Detection and identification of two *Bartonella henselae* variants in domestic cats in Germany. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:584-7.
40. Kordick DL, Wilson KH, Sexton DJ, et al. Prolonged *Bartonella* bacteremia in cats associated with cat-scratch disease patients. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:3245-51.
41. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, et al. Serologic response to "*Rochalimaea henselae*" antigen in suspected cat-scratch disease. *Lancet* 1992;**339**:1443-5.
42. Tappero JW, Mohle-Boetani J, Koehler J, et al. The epidemiology of bacillary angiomatosis and bacillary peliosis. *JAMA* 1993;**269**:770-5.
43. Barka NR, Hadfield T, Patnaik M, et al. EIA for detection of *Rochalimaea henselae*-reactive IgG, IgM, and IgA antibodies in patients with suspected cat scratch disease [letter]. *J Infect Dis* 1993;**167**:1503-4.
44. Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, et al. Cat scratch disease in Connecticut: epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. *N Engl J Med* 1993;**329**:8-13.
45. Dolan MJ, Wong MT, Regnery RL, et al. Syndrome of *Rochalimaea henselae* adenitis suggesting cat scratch disease. *Ann Intern Med* 1993;**118**:331-6.
46. Waldvogel K, Regnery RL, Anderson BE, et al. Disseminated cat-scratch disease: detection of *Rochalimaea henselae* in affected tissue. *Eur J Pediatr* 1994;**153**:23-7.
47. Anderson B, Sims K, Regnery R, et al. Detection of *Rochalimaea henselae* DNA in specimens from cat-scratch disease patients by PCR. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:942-8.
48. Goral S, Anderson B, Hager C, et al. Detection of *Rochalimaea henselae* DNA by polymerase chain reaction from suppurative nodes of children with cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:994-7.
49. Le HH, Palay DA, Anderson B, et al. Conjunctival swab to diagnose ocular cat scratch disease. *Am J Ophthalmol* 1994;**118**: 249-50.
50. Perkins BA, Swaminathan B, Jackson LA, et al. Case 22-1992 Pathogenesis of cat scratch disease [letter]. *N Engl J Med* 1992;**327**:1599-600.
51. Anderson B, Kelly C, Threlkel R, et al. Detection of *Rochalimaea henselae* in cat-scratch disease skin test antigens. *J Infect Dis* 1993;**168**:1034-6.
52. Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins K, et al. Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:1952-6.
53. Rolain JM, Franc M, Davoust B, et al. Molecular detection of *Bartonella quintana, B. koehlerae, B. henselae, B. clarridgeiae, Rickettsia felis*, and *Wolbachia pipientis* in cat fleas. *France. Emerg Infect Dis* 2003;**9**:338-42.
54. Chang CC, Hayashidani H, Pusterla N, et al. Investigation of *Bartonella* infection in ixodid ticks from California. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2002;**25**:229-36.
55. Sanogo YO, Zeaiter Z, Caruso G, et al. *Bartonella henselae* in *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodida) removed from humans, Belluno province, Italy. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:329-32.
56. Stevenson HL, Bai Y, Kosoy MY, et al. Detection of novel *Bartonella* strains and *Yersinia pestis* in prairie dogs and their fleas (Siphonaptera: Ceratophyllidae and Pulicidae) using multiplex polymerase chain reaction. *J Med Entomol* 2003;**40**:329-37.
57. Adelson ME, Rao RV, Tilton RC, et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi, Bartonella* spp., *Babesia microti*, and *Anaplasma phagocytophila* in *Ixodes scapularis* ticks collected in northern New Jersey. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:2799-801.
58. Billeter SA, Miller MK, Breitschwerdt EB, et al. Detection of two *Bartonella tamiae*-like sequences in *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae) using 16S-23S intergenic spacer region-specific primers. *J Med Entomol* 2008;**45**:176-9.
59. Mexas AM, Hancock SI, Breitschwerdt EB. *Bartonella henselae* and *Bartonella elizabethae* as potential canine pathogens. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:4670-4.
60. Anonymous. *La Verruga Peruana y Daniel A. Carrion, Estudiante de la Facultad de Medicina, Muerto el 5 de Octobre de 1885*. Lima. Imprenta del Estado, . 1886.
61. Ricketts WE. Carrion's disease: a study of the incubation period in thirteen cases. *Am J Trop Med* 1947;**27**:657-9.
62. Amano Y, Rumbea J, Knobloch J, et al. Bartonellosis in Ecuador: serosurvey and current status of cutaneous verrucous disease. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**57**:174-9.
63. Kosek M, Lavarello R, Gilman RH, et al. Natural history of infection with *Bartonella bacilliformis* in a nonendemic population. *J Infect Dis* 2000;**182**:865-72.
64. Maguina C, Garcia PJ, Gotuzzo E, et al. Bartonellosis (Carrión's disease) in the modern era. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:772-9.
65. Strong RP, Tyzzer EE, Brues CT, et al. *Report of the First Expedition to South America, 1913*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1915.
66. Ricketts WE. *Bartonella bacilliformis* anemia (Oroya fever). *Blood* 1948;**3**:1025-49.
67. Reynafarje C, Ramos J. The hemolytic anemia of human bartonellosis. *Blood* 1961;**17**:562-78.
68. Ricketts WE. Clinical manifestations of Carrión's disease. *Arch Intern Med* 1949;**84**:751-81.
69. Maguiña C, Gotuzzo E, Carcelén A, et al. Compromiso gastrointestinal bartonellosis o enfermedad de Carrión. *Rev Gastroenterol Peru* 1997;**17**:31-43.
70. Cuadra M. Salmonellosis complication in human bartonellosis. *Texas Rep Biol Med* 1956;**14**:97-113.
71. Pinkerton H, Weinman D. Toxoplasma infection in man. *Arch Pathol* 1940;**30**:374-92.
72. Garcia-Caceres U, Garcia FU. Bartonellosis. an immunosuppressive disease and the life of Daniel Alcides Carrion. *Am J Clin Pathol* 1991;**95**(Suppl 1): S56-66.
73. Dooley JR. Bartonellosis. In: Binford CH, Connor DH, editors. *Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases. Washington*. DC: Armed Forces: Institute of Pathology; 1976. p. 190-3.
74. Chamberlin J, Laughlin LW, Romero S, et al. Epidemiology of endemic *Bartonella bacilliformis*: a prospective cohort study in a Peruvian mountain valley community. *J Infect Dis* 2002;**186**:983-90.
75. Arias-Stella J, Lieberman PH, Erlandson RA, et al. Histology, immunohistochemistry, and ultrastructure of the verruga in Carrion's disease. *Am J Surg Pathol* 1986;**10**:595-610.
76. Jackson LA, Spach DH. Emergence of *Bartonella quintana* infection among homeless persons. *Emerg Infect Dis* 1996;**2**:141-4.
77. Foucault C, Raoult D, Brouqui P. Randomized open trial of gentamicin and doxycycline for eradication of *Bartonella quintana* from blood in patients with chronic bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**47**:2204-7.
78. Slater LN, Welch DF, Min K-W. *Rochalimaea henselae* causes bacillary angiomatosis and peliosis hepatis. *Arch Intern Med* 1992;**152**:602-6.
79. Lucey D, Dolan MJ, Moss CW, et al. Relapsing illness due to *Rochalimaea henselae* in normal hosts: implication for therapy and new epidemiologic associations. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:683-8.
80. Wong MT, Dolan MJ, Lattuada CP Jr, et al. Neuroretinitis, aseptic meningitis, and lymphadenitis associated with *Bartonella* (*Rochalimaea*) *henselae* infection in immunocompetent patients and patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:352-60.
81. Hadfield TL, Warren R, Kass M, et al. Endocarditis caused by *Rochalimaea henselae*. *Hum Pathol* 1993;**24**:1140-1.
82. Holmes AH, Greeough TC, Balady GJ, et al. *Bartonella henselae* endocarditis in an immunocompetent adult. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:1004-7.
83. Spach DH, Kanter AS, Daniels NA, et al. *Bartonella* (*Rochalimaea*) species as a cause of apparent "culture-negative" endocarditis. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:1044-7.
84. Jalava J, Kotilainen P, Nikkari S, et al. Use of polymerase chain reaction and DNA sequencing for detection of *Bartonella quintana* in the aortic valve of a patient with culture-negative infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:891-6.
85. Drancourt M, Birtles R, Chaumentin G, et al. New serotype of *Bartonella henselae* in endocarditis and cat-scratch disease. *Lancet* 1996;**347**:441-3.
86. Raoult D, Fournier P, Drancourt M, et al. Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. *Ann Intern Med* 1996;**125**: 646-52.
87. Baorto E, Payne RM, Slater LN, et al. Culture-negative endocarditis due to *Bartonella henselae*. *J Pediatr* 1998;**132**:1052-4.
88. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, et al. Outcome and treatment of *Bartonella* endocarditis. *Arch Intern Med* 2003;**163**:226-30.
89. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RT, et al. An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1983;**80**:714-8.
90. Cockerell CJ, Webster GF, Whitlow MA, et al. Epithelioid angiomatosis: a distinct vascular disorder in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. *Lancet* 1987;**2**:6544-6.
91. LeBoit PE, Egbert BM, Stoler MH, et al. Epithelioid haemangioma-like vascular proliferation in AIDS: manifestation of cat scratch disease bacillus infection? *Lancet* 1988;**I**:960-3.
92. Koehler JE, LeBoit PE, Egbert BM, et al. Cutaneous vascular lesions and disseminated cat-scratch disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Ann Intern Med* 1988;**109**:449-55.
93. Milam MW, Balerdi MJ, Toney JF, et al. Epithelioid angiomatosis secondary to disseminated cat scratch disease involving the bone marrow and skin in a patient with acquired immune deficiency syndrome: a case report. *Am J Med* 1990;**88**:180-3.
94. Kemper CA, Lombard CM, Deresinski SC, et al. Visceral bacillary epithelioid angiomatosis: possible manifestations of disseminated cat scratch disease in the immunocompromised host: a report of two cases. *Am J Med* 1990;**89**:216-22.
95. Spach DH, Panther LA, Thorning DR, et al. Intracerebral bacillary angiomatosis in a patient infected with the human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1992;**116**:740-2.
96. Koehler JE, Cederberg L. Intraabdominal mass associated with gastrointestinal hemorrhage: a new manifestation of bacillary angiomatosis. *Gastroenterology* 1995;**109**:2011-4.
97. Coche E, Beigelman C, Lucidarme O, et al. Thoracic bacillary angiomatosis in a patient with AIDS. *AJR Am J Roentgenol* 1995;**165**:56-8.
98. Mohle-Boetani JC, Koehler JE, Berger TG, et al. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with the human immunodeficiency virus: clinical characteristics in a case control study. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:794-800.
99. Huh YB, Rose S, Schoen RE, et al. Colonic bacillary angiomatosis. *Ann Intern Med* 1996;**124**:735-7.
100. Long SR, Whitfield MJ, Eades C, et al. Bacillary angiomatosis of the cervix and vulva in a patient with AIDS. *Obstet Gynecol* 1996;**881**:709-11.
101. Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM, et al. The agent of bacillary angiomatosis: an approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med* 1990;**323**:1573-80.
102. Cockerell CJ, Bergstresser PR, Myrie-Williams C, et al. Bacillary epithelioid angiomatosis occurring in an immunocompetent individual. *Arch Dermatol* 1990;**126**:787-90.
103. Tappero JW, Koehler JE, Berger TG, et al. Bacillary angiomatosis and bacillary splenitis in immunocompetent adults. *Ann Intern Med* 1993;**118**:363-5.
104. Cockerell CJ, Tierno PM, Friedman-Kien AE, et al. Clinical, histologic, microbiologic, and biochemical characterization of the causative agent of bacillary (epithelioid) angiomatosis: a rickettsial illness with features of bartonellosis. *J Invest Dermatol* 1991;**97**:812-7.
105. Relman DA, Falkow S, LeBoit PE, et al. The organism causing bacillary angiomatosis, peliosis hepatis, and fever and bacteremia in immunocompromised patients [letter]. *N Engl J Med* 1991;**324**:1514.
106. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al. Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med* 1997;**337**:1876-83.
107. Tappero JW, Koehler JE. Bacillary angiomatosis or Kaposi's sarcoma? *N Engl J Med* 1997;**337**:1888.
108. Cockerell CJ, LeBoit PE. Bacillary angiomatosis: a newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. *J Am Acad Dermatol* 1990;**22**:501-12.
109. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, et al. Bacillary angiomatosis: the histology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with human immunodeficiency virus disease. *Am J Surg Pathol* 1989;**13**:909-20.
110. Perkocha LA, Geaghan SM, Yen TSB, et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatis in association with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1990;**323**:1581-6.
111. Leong SS, Cazen RA, Yu GSM, et al. Abdominal visceral peliosis associated with bacillary angiomatosis: ultrastructural evidence of endothelial cell destruction by bacilli. *Arch Pathol Lab Med* 1992;**116**:866-71.
112. Slater LN, Pitha JV, Herrera L, et al. *Rochalimaea henselae* infection in AIDS causing inflammatory disease without angiomatosis or peliosis: demonstration by immunocytochemistry and corroboration by DNA amplification. *Arch Pathol Lab Med* 1994;**118**:33-8.
113. Caniza MA, Granger DL, Wilson KH, et al. *Bartonella henselae*: etiology of pulmonary nodules in a patient with depressed cell-mediated immunity. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:1505-11.
114. Liston TE, Koehler JE. Granulomatous hepatitis and necrotizing splenitis due to *Bartonella henselae* in a patient with cancer: case report and review of hepatosplenic manifestations of *Bartonella* infection. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:951-7.
115. Szelc-Kelly CM, Goral S, Perez-Perez GI, et al. Serologic responses to *Bartonella* and *Afipia* antigens in patients with cat scratch disease. *Pediatrics* 1995;**96**:1137-42.
116. Dauga C, Mira I, Grimont PAD. Identification of *Bartonella henselae* and *B. quintana* 16S rDNA sequences by branch-, genus-, and species-specific amplification. *J Med Microbiol* 1996;**45**:192-9.
117. Scott MA, McCurley TL, Vnencak-Jones CL, et al. Cat scratch disease: detection of *Bartonella henselae* DNA in archival biopsies from patients with clinically, serologically and histologically defined disease. *Am J Pathol* 1996;**149**:2161-7.
118. Mouritsen CL, Litwin CM, Maiese RL, et al. Rapid polymerase chain reaction-based detection of the causative agent of cat scratch disease (*Bartonella henselae*) in formalin-fixed, paraffin-embedded samples. *Hum Pathol* 1997;**28**:820-6.
119. Avidor B, Kletter Y, Abulafa S, et al. Molecular diagnosis of cat scratch disease: a two-step approach. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:1924-30.
120. Min K-W, Reed JA, Welch DF, et al. Morphologically variable bacilli of cat scratch disease are identified by immunocytochemical labeling with antibodies to *Rochalimaea henselae*. *Am J Clin Pathol* 1994;**101**:607-10.
121. Regnery R, Martin M, Olson J. Naturally occurring "*Rochalimaea henselae*" infection in domestic cat [letter]. *Lancet* 1992;**340**:557-8.
122. Debré R, Lamy M, Jammet ML, et al. La maladie des griffes de chat. *Semin Hop Paris* 1950;**26**:1895-904.
123. Brenner DJ, Hollis DG, Moss CW, et al. Proposal of *Afipia* gen. nov., with *Afipia felis* sp nov. (formerly the cat scratch disease bacillus), *Afipia clevelandensis* sp. nov. (formerly the Cleveland Clinic Foundation strain), *Afipia broomeae* sp. nov., and three unnamed genospecies. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:2450-60.
124. Alkan S, Morgan MB, Sandin RL, et al. Dual role for *Afipia felis* and *Rochalimaea henselae* in cat-scratch disease [letter]. *Lancet* 1995;**345**:385.
125. Jackson LA, Perkins BA, Wenger JD. Cat scratch disease in the United States: an analysis of three national databases. *Am J Public Health* 1993;**83**:1707-11.
126. Noah DL, Kramer CM, Verbsky MP, et al. Survey of veterinary professionals and other veterinary conference attendees for

antibodies to *Bartonella henselae* and *B. quintana*. *J Am Vet Med Assoc* 1997;**210**:342-4.
127. Carithers HA. Cat-scratch disease: an overview based on a study of 1,200 patients. *Am J Dis Child* 1985;**139**:1124-33.
128. Moriarty R, Margileth A. Cat scratch disease. *Infect Dis Clin North Am* 1987;**1**:575-90.
129. Margileth AM. Cat scratch disease. *Adv Pediatr Infect Dis* 1993;**8**:1-21.
130. Bass JW, Freitas BD, Sisier CL, et al. Prospective randomized double-blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;**17**:447-52.
131. Bosch X. Hypercalcemia due to endogenous overproduction of active vitamin D in identical twins with cat-scratch disease. *JAMA* 1998;**279**:532-4.
132. Maman E, Bickels J, Ephros M, et al. Musculoskeletal manifestations of cat scratch disease. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1535-40.
133. Parinaud H. Conjontivite infectieuse par les animaux. *Ann Ocul* 1889;**101**:252-3.
134. Cassady JV, Culbertson CS. Cat-scratch disease and Parinaud's oculoglandular syndrome. *Arch Ophthalmol* 1953;**50**:68-74.
135. Margileth AM, Wear DJ, English CK. Systemic cat scratch disease: report of 23 patients with prolonged or recurrent severe bacterial infection. *J Infect Dis* 1987;**155**:390-402.
136. Abbasi S, Chesney PJ. Pulmonary manifestations of cat scratch disease: a case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:547-8.
137. Muszynski M, Eppes J, Riley H. Granulomatous osteolytic lesion of the skull associated with cat scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:199-201.
138. Jacobs RF, Schultze GE. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:80-4.
139. Lenoir AA, Storch GA, DeSchryver-Kecskemeti K, et al. Granulomatous hepatitis associated with cat scratch disease. *Lancet* 1988;**1**:1132-6.
140. Delahoussaye PM, Osborne BM. Cat-scratch disease presenting as abdominal visceral granulomas. *J Infect Dis* 1990;**161**:71-8.
141. Dunn MW, Berkowitz FE, Miller JJ, et al. Hepatosplenic cat-scratch disease and abdominal pain. *Pediatr Infect Dis J* 1997;**16**:269-72.
142. Stevens H. Cat-scratch fever encephalitis. *Am J Dis Child* 1952;**84**:218-22.
143. Jambor J, Emura E. Benign inoculation lymphoreticulosis (cat scratch disease). *Arch Dermatol Syph* 1953;**67**:439-42.
144. Thompson TE Jr, Miller KF. Cat scratch encephalitis. *Ann Intern Med* 1953;**39**:146-51.
145. Weinstein L, Meade RH. Neurological manifestations of cat scratch disease. *Am J Med Sci* 1955;**229**:500-5.
146. Centers for Disease Control, Prevention. Encephalitis associated with cat scratch disease—Broward and Palm Beach Counties, Florida 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;**43**:915-6.
147. Carithers H, Margileth A. Cat scratch disease: acute encephalopathy and other neurologic manifestations. *Am J Dis Child* 1991;**145**:98-101.
148. Selby G, Walker GL. Cerebral arteritis in cat-scratch disease. *Neurology* 1979;**29**:1413-8.
149. Revol A, Vighetto A, Jouvet A, et al. Encephalitis in cat scratch disease with persistent dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;**55**:133-5.
150. Hahn J, Sum J, Lee K. Unusual MRI findings after status epilepticus due to cat-scratch disease. *Pediatr Neurol* 1994;**10**:255-8.
151. Munana KR, Vitek SM, Hegarty BC, et al. Infection of fetal feline brain cells in culture with *Bartonella henselae*. *Infect Immun* 2001;**69**:564-9.
152. Gerber JE, Johnson JE, Scott MA, et al. Fatal meningitis and encephalitis due to *Bartonella henselae* bacteria. *J Forensic Sci* 2002;**47**:640-4.
153. Fouch B, Coventry S. A case of fatal disseminated *Bartonella henselae* infection (cat-scratch disease) with encephalitis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;**131**:1591-4.
154. Eskow E, Rao R-VS, Mordechai E. Concurrent infection of the central nervous system by Borrelia burgdorferi and Bartonella henselae. *Arch Neurol* 2001;**58**:1357-63.
155. Sweeney VP, Drance SM. Optic neuritis and compressive neuropathy associated with cat scratch disease. *Can Med Assoc J* 1970;**103**:1380-1.
156. Dreyer RF, Hopen G, Gass DM, et al. Leber's idiopathic stellate neuroretinitis. *Arch Ophthalmol* 1984;**102**:1140-5.
157. Golnik KC, Marotto ME, Fanous MM, et al. Ophthalmic manifestations of *Rochalimaea* species. *Am J Ophthalmol* 1994;**118**:145-51.
158. Kerkhoff FT, Bergmans AM, van Der Zee A, et al. Demonstration of *Bartonella grahamii* DNA in ocular fluids of a patient with neuroretinitis. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:4034-8.
159. O'Halloran HS, Draud K, Minix M, et al. Leber's neuroretinitis in a patient with serologic evidence of *Bartonella elizabethae*. *Retina* 1998;**18**:276-8.
160. Solley WA, Martin DF, Newman NJ, et al. Cat scratch disease: posterior segment manifestations. *Ophthalmology* 1999;**106**:1546-53.
161. Reed JB, Scales JK, Wong MT, et al. *Bartonella henselae* neuroretinitis in cat scratch disease. *Ophthalmology* 1998;**105**:459-66.
162. Ben-Ami R, Ephros M, Avidor B, et al. Cat-scratch disease in elderly patients. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:969-74.
163. Schwartzman WA, Patnaik M, Barka NE, et al. *Rochalimaea* antibodies in HIV-associated neurologic disease. *Neurology* 1994;**44**:1312-6.
164. Baker J, Ruiz-Rodriguez R, Whitfield M, et al. Bacillary angiomatosis: a treatable cause of acute psychiatric symptoms in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Psychiatry* 1995;**56**:161-6.
165. Patnaik M, Schwartzman WA, Peter JB. Bartonella henselae: detection in brain tissue of patients with AIDS-associated neurological disease [abstract]. *J Invest Med* 1995;**43**(Suppl 2): 368A.
166. Schwartzman WA, Patnaik M, Angulo FJ, et al. *Bartonella* (*Rochalimaea*) antibodies, dementia, and cat ownership in human immunodeficiency virus-infected men. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:954-9.
167. Abbot R, Chomel B, Kasten R, et al. Experimental and natural infection with *Bartonella henselae* in domestic cats. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1997;**20**:41-51.
168. Guptill L, Slater L, Wu C-C, et al. Experimental infection of young specific pathogen-free cats with Bartonella henselae. *J Infect Dis* 1997;**176**:206-16.
169. Kordick DL, Breitschwerdt EB. Relapsing bacteremia after blood transmission of *Bartonella henselae* to cats. *Am J Vet Res* 1997;**58**:492-7.
170. Dehio C. Molecular and cellular basis of *Bartonella* pathogenesis. *Annu Rev Microbiol* 2004;**58**:365-90.
171. Boonjakuakul JK, Gerns HL, Chen YT, et al. Proteomic and immunoblot analyses of *Bartonella quintana* total membrane proteins identify antigens recognized by sera from infected patients. *Infect Immun* 2007;**75**:2548-61.
172. Walker TS, Winkler HH. *Bartonella bacilliformis*: colonial types and erythrocyte adherence. *Infect Immun* 1981;**31**:480-6.
173. Scherer DC, DeBuron-Conners I, Minnick MF. Characterization of *Bartonella bacilliformis* flagella and effect of antiflagellin antibodies on invasion of human erythrocytes. *Infect Immun* 1993;**61**:4962-71.
174. Minnick MF. Virulence determinants of *Bartonella bacilliformis*. In: Anderson B, Friedman H, Bendinelli M, editors. *Rickettsial Infection and Immunity*. New York: Plenum Press; 1997. p. 197-211.
175. Mernaugh G, Ihler GM. Deformation factor: an extracellular protein synthesized by *Bartonella bacilliformis* that deforms erythrocyte membranes. *Infect Immun* 1992;**60**:937-43.
176. Xu Y-H, Lu Z-Y, Ihler GM. Purification of deformin, an extracellular protein synthesized by *Bartonella bacilliformis* which causes deformation of erythrocyte membranes. *Biochem Biophys Acta* 1995;**1234**:173-83.
177. Mitchell SJ, Minnick MF. Characterization of a two-gene locus from *Bartonella bacilliformis* associated with the ability to invade human erythrocytes. *Infect Immun* 1995;**63**:1552-62.
178. Iwaki-Egawa S, Ihler GM. Comparison of the abilities of proteins from *Bartonella bacilliformis* and *Bartonella henselae* to deform red cell membranes and to bind to red cell ghost proteins. *FEMS Microbiol Lett* 1997;**157**:207-17.
179. Zimmermann R, Kempf VA, Schiltz E, et al. Hemin binding, functional expression, and complementation analysis of Pap 31 from *Bartonella henselae*. *J Bacteriol* 2003;**185**:1739-44.
180. Benson LA, Kar S, McLaughlin G, et al. Entry of *Bartonella bacilliformis* into erythrocytes. *Infect Immun* 1986;**54**:347-53.
181. Kordick DL, Breitschwerdt E. Intraerythrocytic presence of Bartonella henselae. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:1655-6.
182. Guptill L, Wu C-C, Glickman L, et al. Extracellular *Bartonella henselae* and artifactual intraerythrocytic pseudoinclusions in experimentally infected cats. *Vet Microbiol* 2000;**76**:283-90.
183. Rolain JM, Foucault C, Guieu R, et al. *Bartonella quintana* in human erythrocytes. *Lancet* 2002;**360**:226-8.
184. Rolain JM, Arnoux D, Parzy D, et al. Experimental infection of human erythrocytes from alcoholic patients with *Bartonella quintana*. *Ann N Y Acad Sci* 2003;**990**:605-11.
185. Pitassi LHU, Magalhaes RF, Barjas-Castro ML, et al. *Bartonella henselae* infects human erythrocytes. *Ultrastruct Pathol*, 2007:31369-72.
186. Mandle T, Einsele H, Schaller M, et al. Infection of human $CD34^+$ progenitor cells with *Bartonella henselae* results in intraerythrocytic presence of *B. henselae*. *Blood* 2005;**106**:1215-22.
187. Garcia FU, Wojta J, Broadley KN, et al. *Bartonella bacilliformis* stimulates endothelial cells in vitro and is angiogenic in vivo. *Am J Pathol* 1990;**136**:1125-35.
188. Garcia FU, Wojta J, Hoover RL. Interactions between live *Bartonella bacilliformis* and endothelial cells. *J Infect Dis* 1992;**165**:1138-41.
189. Conley T, Slater L, Hamilton K. *Rochalimaea* spp. stimulate endothelial cell proliferation and migration in vitro. *J Lab Clin Med* 1994;**124**:521-8.
190. Cerimele F, Brown LF, Bravo F, et al. Infectious angiogenesis: *Bartonella bacilliformis* infection results in endothelial production of angiopoietin-2 and epidermal production of vascular endothelial growth factor. *Am J Pathol* 2003;**163**:1321-7.
191. Riess T, Raddatz G, Linke D, et al. Analysis of *Bartonella* adhesin A expression reveals differences between various *B. henselae* strains. *Infect Immun* 2007;**75**:35-43.
192. Schulte B, Linke D, Klumpp S, et al. *Bartonella quintana* variably expressed outer membrane proteins mediate vascular endothelial growth factor secretion but not host cell adherence. *Infect Immun* 2006;**74**:5003-13.
193. Schmid MC, Scheidegger F, Dehio M, et al. A translocated bacterial protein protects vascular endothelial cells from apoptosis. *PLoS Pathog* 2006;**2**:e115.
194. McGinnis-Hill E, Raji A, Valenzuela MS, et al. Adhesion to and invasion of cultured human cells by *Bartonella bacilliformis*. *Infect Immun* 1992;**60**:4051-8.
195. Brouqui P, Raoult D. *Bartonella quintana* invades and multiplies within endothelial cells in vitro and in vivo and forms intracellular blebs. *Res Microbiol* 1996;**147**:719-31.
196. Dehio C, Meyer M, Berger J, et al. Interaction of *Bartonella henselae* with endothelial cells results in bacterial aggregation on the cell surface and the subsequent engulfment and internalisation of the bacterial aggregate by a unique structure, the invasome. *J Cell Sci* 1997;**110**:2141-54.
197. Conley TD, Wack MF, Hamilton KK, et al. Stimulation of angiogenesis and protection from oxidative damage: two potential mechanisms involved in pathogenesis by Bartonella henselae and other Bartonella species. In: Anderson B, Friedman H, Bendinelli M, editors. *Rickettsial Infection and Immunity*. New York: Plenum Press; 1997. p. 213-32.
198. Mitchell SJ, Minnick MF. A carboxy terminal processing gene is located immediately upstream of the invasion-associated locus from *Bartonella bacilliformis*. *Microbiology* 1997;**143**:1221-33.
199. Vermi W, Facchetti F, Riboldi E, et al. Role of dendritic cell-derived CXCL13 in the pathogenesis of *Bartonella henselae* B-rich granuloma. *Blood* 2006;**107**:454-62.
200. Agan BK, Dolan MJ. Laboratory diagnosis of *Bartonella* infections. *Clin Lab Med* 2002;**22**:937-62.
201. Chomel BB, Rolain JM. Bartonella. In: Murray PR, Barron EJ, Jorgensen JH, et al. *Manual of Clinical Microbiology*, 9th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2007. p. 850-61.
202. Hansmann Y, DeMartino S, Piémontet Y, et al. Diagnosis of cat scratch disease with detection of *Bartonella henselae* by PCR: a study of patients with lymph node enlargement. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:3800-6.
203. Peters D, Wigand R. Bartonellaceae. *Bacteriol Rev* 1955;**19**:150-9.
204. Cuadra M, Takano J. The relationship of *Bartonella bacilliformis* to the red blood cell as revealed by electron microscopy. *Blood* 1969;**33**:708-16.
205. Foucault C, Rolain JM, Raoult D, et al. Detection of *Bartonella quintana* by direct immunofluorescence examination of blood smears of a patient with acute trench fever. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:4904-6.
206. Reed J, Brigati DJ, Flynn SD, et al. Immunocytochemical identification of *Rochalimaea henselae* in bacillary (epithelioid) angiomatosis, parenchymal bacillary peliosis, and persistent fever with bacteremia. *Am J Surg Pathol* 1992;**16**:650-7.
207. Brenner SA, Rooney JA, Manzewitsch P, et al. Isolation of *Bartonella* (*Rochalimaea*) *henselae*: effects of methods of blood collection and handling. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:544-7.
208. Welch DF, Hensel DM, Pickett DA, et al. Bacteremia due to *Rochalimaea henselae* in a child: practical identification of isolates in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:2381-6.
209. Fournier PE, Robson J, Zeaiter Z, et al. Improved culture from lymph nodes of patients with cat scratch disease and genotypic characterization of *Bartonella henselae* isolates in Australia. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:3620-4.
210. Maggi RG, Duncan AW, Breitschwerdt EB. Novel chemically modified liquid medium that will support the growth of seven *Bartonella* species. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:2651-5.
211. Gouriet F, Fenolla RF, Patrice J-Y, et al. Use of shell-vial cell culture assay for isolation of bacteria from clinical specimens: 13 years of experience. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:4993-5002.
212. La Scola B, Raoult D. Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples: a 5-year experience (1993 to 1998). *J Clin Microbiol* 1999;**37**:1899-905.
213. Tierno PM Jr, Inglima K, Parisi MT. Detection of *Bartonella* (*Rochalimaea*) *henselae* bacteremia using BacT/Alert blood culture system. *Am J Clin Pathol* 1995;**104**:530-6.
214. Sondermeijer HP, Claas EC, Orendi JM, et al. *Bartonella quintana* prosthetic valve endocarditis detected by blood culture incubation beyond 10 days. *Eur J Intern Med* 2006;**17**:441-3.
215. Slater LN, Coody DW, Woolridge LK, et al. Murine antibody responses distinguish *Rochalimaea henselae* from *Rochalimaea quintana*. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:1722-7.
216. Drancourt M, Raoult D. Proposed tests for the routine identification of *Rochalimaea* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;**12**:710-3.
217. Moss CW, Holzer G, Wallace PL, et al. Cellular fatty acid compositions of an unidentified organism and a bacterium associated with cat scratch disease. *J Clin Microbiol* 1990;**28**: 1071-4.
218. Myers WF, Grossman DM, Wisseman CL Jr. Antibiotic susceptibility patterns in *Rochalimaea quintana*, the agent of trench fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;**25**:690-3.
219. Wolfson C, Branley J, Gottlieb T. The Etest for antimicrobial susceptibility testing of *Bartonella henselae*. *J Antimicrob Chemother* 1996;**38**:963-8.
220. Pendle S, Ginn A, Iredell J. Antimicrobial susceptibility of *Bartonella henselae* using Etest methodology. *J Antimicrob Chemother* 2006;**57**:761-3.
221. Dorbecker C, Sander A, Oberle K, et al. In vitro susceptibility of *Bartonella* species to 17 antimicrobial compounds: comparison of Etest and agar dilution. *J Antimicrob Chemother* 2006;**58**:784-8.
222. Maurin M, Raoult D. Antimicrobial susceptibility of *Rochalimaea quintana, Rochalimaea vinsonii*, and the newly recognised *Rochalimaea henselae*. *J Antimicrob Chemother* 1993;**32**:587-94.
223. Maurin M, Gasquet S, Caroline D, et al. MICs of 28 antibiotic compounds for 14 *Bartonella* (formerly *Rochalimaea*) isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:2387-91.
224. Musso D, Drancourt M, Raoult D. Lack of bactericidal effect of antibiotics except aminoglycosides on *Bartonella* (*Rochalimaea*) *henselae*. *J Antimicrob Chemother* 1995;**36**:101-8.
225. Ives TJ, Manzewitsch P, Regnery RL, et al. In vitro susceptibilities of *Bartonella henselae, B. quintana, B. elizabethae,*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Rickettsia rickettsii, R. conorii, R. akari, and *R. prowazekii* to macrolide antibiotics as determined by immunofluorescent-antibody analysis of infected Vero cell monolayers. *Antimicrob Agent Chemother* 1997;**44**:578-82.
226. Rolain JM, Maurin M, Raoult D. Bactericidal effect of antibiotics on *Bartonella* and *Brucella* sppclinical implications. *J Antimicrob Chemother* 2000;**46**:811-4.
227. Rolain JM, Maurin M, Mallet MN, et al. Culture and antibiotic susceptibility of *Bartonella quintana* in human erythrocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:614-9.
228. Ciervo A, Ciceroni L. Rapid detection and differentiation of *Bartonella* spp. by a single-run real-time PCR. *Mol Cell Probes* 2004;**18**:307-12.
229. Diederen BM, Vermeulen MJ, Verbakel H, et al. Evaluation of an internally controlled real-time polymerase chain reaction assay targeting the groEL gene for the detection of *Bartonella* spp DNA in patients with suspected cat-scratch disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;**26**:629-33.
230. Vermeulen MJ, Diederen BM, Verbakel H, et al. Low sensitivity of *Bartonella henselae* PCR in serum samples of patients with cat-scratch disease lymphadenitis. *J Med Microbiol* 2008;**57**:1049-50.
231. Ritzler M, Altwegg M. Sensitivity and specificity of a commercially available enzyme-linked immunoassay for the detection of polymerase chain reaction amplified DNA. *J Microbiol Methods* 1996;**27**:233-8.
232. Margolis B, Kuzu I, Herrmann M, et al. Rapid polymerase chain reaction-based confirmation of cat scratch disease and *Bartonella henselae* infection. *Arch Pathol Lab Med* 2003;**127**:706-10.
233. Fenollar F, Sire S, Raoult D. *Bartonella vinsonii* subsp. *arupensis* as an agent of blood culture-negative endocarditis in a human. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:945-7.
234. Matar GM, Swaminathan B, Hunter SB, et al. Polymerase chain reaction-based restriction fragment length polymorphism analysis of a fragment of the ribosomal operon from *Rochalimaea* species for subtyping. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:1730-4.
235. Bergmans AM, Schellekens JFP, van Embden JDA, et al. Predominance of two *Bartonella henselae* variants among cat-scratch disease patients in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:254-60.
236. Roux V, Raoult D. Inter- and intraspecies identification of *Bartonella* (*Rochalimaea*) species. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:1573-6.
237. Arvand M, Viezens J. Evaluation of pulsed-field gel electrophoresis and multi-locus sequence typing for the analysis of clonal relatedness among *Bartonella henselae* isolates. *Int J Med Microbiol* 2007;**297**:255-62.
238. Rodriguez-Barradas MC, Hamill RJ, Houston ED, et al. Genomic fingerprints of *Bartonella* species by repetitive element PCR for distinguishing species and isolates. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:1089-93.
239. Foucault C, La Scola B, Lindroos H, et al. Multispacer typing technique for sequence-based typing of *Bartonella quintana*. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:41-8.
240. Mallqui V, Speelmon EC, Verástegui C, et al. Sonicated diagnostic immunoblot for bartonellosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;**7**:1-5.
241. Chamberlin J, Laughlin L, Gordon S, et al. Serodiagnosis of *Bartonella bacilliformis* by indirect immunofluorescence assay: test development and application to a population in an area of bartonellosis endemicity. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:4269-71.
242. Taye A, Chen H, Duncan K, et al. Production of recombinant protein Pap31 and its application for the diagnosis of *Bartonella bacilliformis* infection. *Ann N Y Acad Sci* 2005;**1063**:280-5.
243. Herrmann JE, Hollingdale MR, Collins MF, et al. Enzyme immunoassay and radioimmunoprecipitation tests for the detection of antibodies to *Rochalimaea (Rickettsia) quintana* (39655). *Proc Soc Exp Biol Med* 1977;**154**:285-8.
244. Hollingdale MR, Herrmann JE, Vinson JW. Enzyme immunoassay of antibody to *Rochalimaea quintana*: diagnosis of trench fever and serologic cross-reactions among other rickettsiae. *J Infect Dis* 1978;**137**:578-82.
245. Dalton MJ, Robinson LE, Cooper J, et al. Use of *Bartonella* antigens for the serologic diagnosis of cat-scratch disease at a national referral center. *Arch Intern Med* 1995;**155**:1670-6.
246. La Scola B, Raoult D. Serological cross-reactions between *Bartonella quintana, Bartonella henselae*, and *Coxiella burnetii*. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:2270-4.
247. Dupon M, Savin de Larclause A-M, Brouqui P, et al. Evaluation of serological response to *Bartonella henselae, Bartonella quintana*, and *Afipia felis* antigens in 64 patients with suspected cat-scratch disease. *Scand J Infect Dis* 1996;**28**:361-6.
248. Bergmans AMC, Peeters MF, Schellekens JFP, et al. Pitfalls and fallacies of cat scratch disease serology: evaluation of *Bartonella henselae*-based indirect fluorescence assay and enzyme-linked immunoassay. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:1931-7.
249. Maurin M, Eb F, Etienne J, et al. Serological cross-reactions between *Bartonella* and *Chlamydia*. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:2283-7.
250. Herremans M, Bakker J, Vermeulen MJ, et al. Evaluation of an in-house cat scratch disease IgM ELISA to detect *Bartonella henselae* in a routine laboratory setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;**28**:147-52.
251. Litwin CM, Martins TB, Hill HR. Immunologic response to *Bartonella henselae* as determined by enzyme immunoassay and Western blot analysis. *Am J Clin Pathol* 1997;**108**:202-9.
252. Anderson B, Lu E, Jones D, et al. Characterization of 17-kilodalton antigen of *Bartonella henselae* reactive with sera from patients with cat scratch disease. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2358-65.
253. Loa CC, Mordechai E, Tilton RC, et al. Production of recombinant *Bartonella henselae* 17-kDa protein for antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;**55**:1-7.
254. Giladi M, Kletter Y, Avidor B, et al. Enzyme immunoassay for the diagnosis of cat-scratch disease defined by polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1852-8.
255. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, et al. Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:1921-33.
256. Koehler JE, Tappero JW. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:612-24.
257. Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, et al. Prevalence of *Bartonella* infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:559-66.
258. Regnery RL, Childs JE, Koehler JE. Infections associated with *Bartonella* species in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;**21**(Suppl 1): S94-8.
259. Bogue C, Wise JD, Gray GF, et al. Antibiotic therapy for cat-scratch disease? *JAMA* 1989;**262**:813-6.
260. Holley HP Jr. Successful treatment of cat-scratch disease with ciprofloxacin. *JAMA* 1991;**265**:1563-5.
261. Collipp PJ. Cat-scratch disease: therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Dis Child* 1992;**146**:397-9.
262. Margileth AM. Antibiotic therapy for cat-scratch disease: clinical study of therapeutic outcome in 268 patients and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:474-8.
263. Chia JK, Nakata MM, Lami JL, et al. Azithromycin for the treatment of cat-scratch disease. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:193-4.
264. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 39-40. Available at http://www.edc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5804.pdf. Accessed May 2009.
265. Foley JE, Chomel B, Kikuchi Y, et al. Seroprevalence of *Bartonella henselae* in cattery cats: association with cattery hygiene and flea infestation. *Vet Q* 1998;**20**:1-5.
266. Greene CE, McDermott M, Jameson PH, et al. *Bartonella henselae* infection in cats: evaluation during primary infection, treatment, and rechallenge infection. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:1682-5.
267. Regnery RL, Rooney A, Johnson AM, et al. Experimentally induced *Bartonella henselae* infections followed by challenge exposure and antimicrobial therapy in cats. *Am J Vet Res* 1996;**57**:1714-9.
268. Kordick DL, Papich MG, Breitschwerdt EB. Efficacy of enrofloxacin or doxycycline for treatment of *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;**41**:2448-55.

236

Klebsiella granulomatis (donovanosis, granuloma inguinal)

RONALD C. BALLARD

La donovanosis es una enfermedad ulcerativa crónica y progresiva, que suele afectar a la región genital, causada por una bacteria gramnegativa pleomórfica encapsulada. La infección antes se conocía con otros nombres, como granuloma inguinal tropical, granuloma pudendo, granuloma venéreo y, más recientemente, granuloma inguinal. Dado que estos nombres pueden ser confundidos con facilidad con otra enfermedad tropical de transmisión sexual y distinta por completo, el linfogranuloma venéreo, causado por serovariedades L más invasivas de *Chlamydia trachomatis,* se adoptó el término donovanosis como nombre preferido para esta enfermedad. La primera descripción fue atribuida a McLeod mientras trabajaba en India en 1881[1], y el descubrimiento del agente etiológico a Donovan en 1905[2].

Biología del agente etiológico

Klebsiella granulomatis, antes *Calymmatobacterium granulomatis* y *Donovania granulomatis,* es un bacilo gramnegativo pleomórfico y encapsulado que mide 1-2 µm × 0,5-0,7 µm y que puede hallarse en vacuolas en el citoplasma de grandes células mononucleares[3]. Las bacterias se describen con frecuencia como densidades bipolares que dan a los cuerpos de Donovan el aspecto de un imperdible cerrado. Las bacterias parecen multiplicarse dentro de estas células y después son liberadas para infectar a otras células tras la ruptura de las vacuolas intracitoplasmáticas maduras. A nivel ultraestructural, los microorganismos se han descrito de forma característica como gramnegativos, con una cápsula claramente definida sin flagelos. Sin embargo, se han observado pequeñas proyecciones en la superficie, parecidas a pili o fimbrias, junto con gránulos electrodensos de 35-45 mm de diámetro en la periferia de la célula[4]. Antes se consideraba que estos gránulos aportaban una evidencia de infección por bacteriófagos; sin embargo, este hecho continúa siendo discutible[5].

Si bien el cultivo de los microorganismos en saco vitelino de embrión de pollo fue comunicado ya a principios de la década de 1940[6] y después en medios a base de yema de huevo[7] y en medios líquidos definidos, no se dispuso de cepas puras para el estudio durante unos 50 años. Como resultado de ello, los microorganismos fueron mal caracterizados, aunque con anterioridad se sugirió que existía una relación con *Klebsiella* debido a características morfológicas comunes. Los esfuerzos renovados para aislar *Klebsiella granulomatis* de material clínico han dado resultado mediante el uso de cultivos de monocitos humanos[8] y monocapas de células Hep-2[9], y por tanto se ha progresado en una mayor caracterización de los agentes etiológicos. Se ha publicado una descripción detallada de la filogenia de *C. granulomatis* basada en los resultados de estudios moleculares, y se ha propuesto oficialmente el nombre de *Klebsiella granulomatis* comb. nov.[10,11].

Distribución geográfica y epidemiología

La donovanosis es una enfermedad relativamente infrecuente en Estados Unidos, con menos de 100 casos descritos al año, aunque en el pasado se encontraba con mayor frecuencia en los estados del sur. Es una causa relevante de ulceración genital en partes de India, Papúa-Nueva Guinea, el Caribe y zonas de América del Sur (en particular Brasil), y se han registrado casos en Zambia, Zimbabue, Sudáfrica, el sudeste asiático y entre los aborígenes y habitantes de las islas del estrecho de Torres en Australia[3,12]. Por suerte la incidencia de la enfermedad ha disminuido significativamente en los últimos años, bien como resultado del reconocimiento de la donovanosis como problema de salud pública con la introducción posterior de agresivas medidas de control, como ha sucedido en Australia[13], o como resultado de factores desconocidos. La enfermedad se ha registrado como relativamente infrecuente en Papúa Nueva Guinea[14], mientras que su presencia ha disminuido en Durban, Sudáfrica[15], partes de India[16] y en el Caribe[17]. Esta situación puede reflejar mejoras en la provisión de servicios sanitarios y en las condiciones de vida en áreas con alta endemicidad. En cualquier caso, se pueden encontrar todavía casos de donovanosis en centros alejados de estas regiones como resultado de la inmigración[18] y del aumento de los viajes turísticos y de negocios a estas áreas, sobre todo tropicales. Aunque suele asumirse que la enfermedad es de transmisión sexual, la posibilidad de que pueda transmitirse por vía no sexual sigue siendo un tema discutido. Goldberg[19] propuso que el microorganismo causal es un comensal del tracto digestivo, y que la vagina puede infectarse por autoinoculación. Las lesiones extragenitales y en niños pequeños indican modos alternativos de diseminación; sin embargo, la distribución por edades de la enfermedad en las áreas endémicas, la frecuente coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual y el hallazgo de que el área genital es el sitio anatómico más frecuente de las lesiones por donovanosis indican que se trata sobre todo de una infección de transmisión sexual, aunque con baja infectividad.

Manifestaciones clínicas

La lesión primaria de la donovanosis comienza como una pequeña pápula indolora o un nódulo indurado que aparece tras un período de incubación de entre 8 y 80 días. La lesión pronto se ulcera para formar una úlcera granulomatosa, exuberante, de color rojo intenso, con los bordes enrollados y una característica superficie aterciopelada que sangra fácilmente al contacto (fig. 236-1). Las lesiones múltiples pueden agruparse formando úlceras grandes, y también pueden formarse nuevas lesiones como resultado de una autoinoculación. De forma característica, incluso las grandes lesiones ulceradas son indoloras, a menos que haya una infección secundaria grave. La enfermedad se disemina por vía subcutánea y de forma progresiva puede convertirse en muy destructiva (fig. 236-2). La curación espontánea se acompaña de cicatrices que también pueden producir graves deformidades (fig. 236-3). En los casos graves puede producirse linfedema con la consecuente elefantiasis de los genitales externos, a consecuencia del bloqueo de los vasos linfáticos por las cicatrices queloides. En los varones los sitios más comunes de infección son el prepucio, el surco balanoprepucial y el cuerpo del pene. En las mujeres los labios mayores y la horquilla vulvar son los sitios afectados más a menudo, pero las lesiones de la pared vaginal y el cuello uterino pueden ser una causa no habitual de hemorragia vaginal. La donovanosis se diagnostica con frecuencia durante el embarazo y se ha propuesto que éste causa una exacerbación de la enfermedad[20]. Sin embargo, el aumento de diagnósticos durante el embarazo puede ser el reflejo de la naturaleza asintomática de la infección cervical y de su detección en exámenes rutinarios. La diseminación subcutánea de los granulomas a la región inguinal puede dar lugar a la formación de tumefacciones en la ingle (seudobubones), que no son una verdadera adenitis.

Se ha encontrado que las lesiones rectales se asocian al coito anal en varones homosexuales[21], mientras que se detectan a menudo lesiones peneanas en sus compañeros sexuales. Las lesiones orales también se han asociado con antecedentes de contactos orogenitales[22].

La enfermedad sistémica es infrecuente, pero resulta más común en mujeres con lesiones primarias en el cuello uterino[23]. Se ha documentado la diseminación hematógena de la infección, que provoca la

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Figura 236-1 Lesión inicial de donovanosis.

Figura 236-3 Lesiones tardías de donovanosis que muestran una extensa cicatrización y diseminación subcutánea.

formación de granulomas pélvicos y afecta a huesos y articulaciones, junto con casos poco habituales de linfadenitis, posiblemente asociados a la diseminación linfática[24]. Los síntomas constitucionales están ausentes de forma notable, excepto en aquellos casos en los que se ha demostrado la presencia de coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual, de infección bacteriana secundaria evidente o de diseminación extensa. La donovanosis debe distinguirse de otras causas de enfermedad ulcerosa genital, linfadenopatías regionales y elefantiasis genital. Entre las lesiones con más probabilidades de crear problemas diagnósticos en la clínica se incluyen los casos de chancroide «seudogranulomatoso», las verrugas genitales ulceradas, la sífilis primaria o secundaria y el carcinoma epidermoide. En una sola úlcera genital se han llegado a observar múltiples agentes causales[15,25]. Las publicaciones iniciales sugirieron un vínculo entre la donovanosis y este tipo de carcinoma en los genitales externos[26]; sin embargo, esta hipótesis no ha sido probada, y la posible coexistencia de la donovanosis y la infección por virus del papiloma humano, que ha demostrado potencial oncogénico, no puede descartarse.

Diagnóstico

La mayoría de los casos de donovanosis se diagnostican sobre la base de las manifestaciones clínicas características. Sin embargo, la confirmación de dicho diagnóstico puede basarse en el examen histológico de muestras de biopsia en sacabocados tomadas de los márgenes de lesiones activas, de raspados de dichos márgenes, o de una preparación triturada a partir del tejido de granulación obtenido con un escalpelo de hoja pequeña. En todos los casos, las lesiones activas deben ser seleccionadas y lavadas con suero salino fisiológico antes de tomar muestras.

Aunque las muestras para biopsia son obligatorias para descartar un proceso maligno, las preparaciones por frotis o por compresión suelen ser adecuadas para el diagnóstico de la enfermedad aguda, activa y de corta duración. Lo ideal es que las preparaciones de frotis para microscopia se elaboren de inmediato con el tejido fresco y húmedo y se fijen y tiñan con tinciones de Giemsa, Leishman o Wright[3,27]. Aunque la aplicación de técnicas de Giemsa más novedosas y rápidas puede proporcionar un diagnóstico definitivo e inmediato[28], incluso en contextos con recursos deficientes, se prefieren las coloraciones convencionales de Giemsa y argéntica cuando las preparaciones están fijadas e incluidas para el examen histológico[3]. La demostración de la presencia intracelular de los típicos cuerpos de Donovan en frotis teñidos obtenidos de lesiones (fig. 236-4) sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico de la donovanosis desde que éstos fueron descritos por primera vez por Donovan. Con posterioridad, dichos cuerpos de Donovan también se han detectado en frotis con tinción de Papanicolaou, obtenidos de mujeres con lesiones cervicales[29,30]. Antes, el aislamiento de *K. granulomatis* condujo al desarrollo de una prueba cutánea intradérmica y también de una prueba de fijación del complemento para el diagnóstico serológico de la enfermedad. Sin embargo, estas pruebas ya no se realizan. Se ha diseñado una prueba de inmunofluorescencia indirecta que emplea como antígenos cortes de tejidos de casos confirmados de donovanosis. Esta prueba ha demostrado ser sensible y específica[31], pero es poco probable que se convierta en una técnica

Figura 236-2 Lesiones activas extensas de donovanosis.

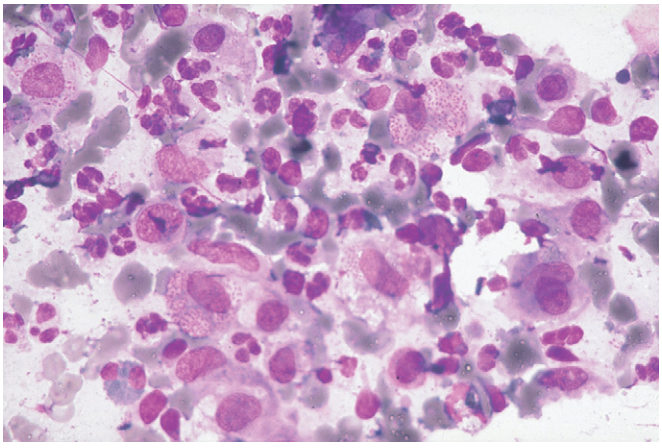


Figura 236-4 Raspado de una lesión activa de donovanosis que muestra los típicos cuerpos de Donovan en grandes células mononucleares (tinción de Giemsa, ×100).

sistemática, debido a la falta de material clínico adecuado para ser utilizado como antígeno. El éxito del cultivo de *K. granulomatis* en monocitos[8,32] y células Hep-2[9] puede representar una fuente apropiada de antígeno para tal prueba serológica y ofrece posibilidades para la comprobación in vitro de la sensibilidad antimicrobiana de las cepas, con el fin de proporcionar una base más racional para el tratamiento de la enfermedad. En particular, el aislamiento de *K. granulomatis* en monocapas de células Hep-2, con el empleo de técnicas similares a las utilizadas con anterioridad para el aislamiento de clamidias, podría, por vez primera, aportar una prueba diagnóstica sistemática para la donovanosis basada en el cultivo[9].

Los mismos investigadores australianos han demostrado también un alto grado de homología molecular entre *C. granulomatis* y otra especie de *Klebsiella* mediante la secuenciación de una región del gen *pho*E (fosfatasa porina) de *C. granulomatis,* a partir del ADN extraído del material de biopsia[33]. Aunque parece haber un alto grado de homología entre los genes *pho*E de *C. granulomatis* y de otras especies de *Klebsiella*[25], fueron capaces de diferenciar a *C. granulomatis* de otras klebsiellas mediante la amplificación de una región de 700 pb del gen que abarca 2 cambios de bases que sólo se producen en *C. granulomatis.* Este producto podía digerirse después mediante la endonucleasa de restricción *Hae*III para obtener un fragmento de 167 pb exclusivo de *C. granulomatis*[34]. Este abordaje molecular se ha perfeccionado incluyendo un sistema de detección colorimétrico[35,36]. Este trabajo representa un avance significativo en el diagnóstico de la enfermedad y puede proporcionar en último término una alternativa viable al cultivo o a la microscopia.

Tratamiento

Parece no existir consenso respecto al tratamiento ideal de la donovanosis, dado que la mayoría de los antibióticos han sido evaluados en ensayos clínicos abiertos con pocos datos disponibles para estudios comparativos, controlados microbiológicamente. Además, la duración óptima del tratamiento para un caso individual no puede establecerse de manera categórica, ya que las lesiones más grandes parecen requerir períodos terapéuticos más prolongados.

Después de un tratamiento satisfactorio, las lesiones comienzan a curar desde los bordes hacia el centro. Según mi experiencia el tratamiento debe continuar hasta que se produzca la epitelización completa, lo que puede tardar varias semanas; de otro modo pueden producirse recidivas. La tetraciclina (500 mg cuatro veces al día por vía oral) o la doxiciclina (100 mg dos veces al día por vía oral) han constituido históricamente el tratamiento de elección para la enfermedad, aunque se han registrado muchos fracasos terapéuticos o recidivas. La trimetoprima-sulfametoxazol (dos comprimidos dos veces al día por vía oral) también ha demostrado eficacia, pero asimismo con algunos fracasos[3,12]. La eritromicina (500 mg cuatro veces al día por vía oral) también ha sido muy utilizada, en especial durante el embarazo, con un éxito considerable[3,14]. Sin embargo, con esta posología son comunes los efectos secundarios digestivos.

El antibiótico que parece ser más prometedor en el tratamiento de la donovanosis es la azitromicina[37]. Los estudios preliminares indicaron que 1 g una vez por semana durante un plazo de 4 a 6 semanas es eficaz[38]. Se piensa que este antibiótico es apropiado sobre todo para el tratamiento de la enfermedad, dado que se concentra en el interior de los macrófagos y se libera con lentitud desde los tejidos, proporcionando una semivida tisular prolongada. Una ventaja adicional de este antibiótico es su actividad frente a otras bacterias de transmisión sexual, en especial *Haemophilus ducreyi, Treponema pallidum* y *C. trachomatis*. Otros antibióticos que han demostrado su eficacia son las quinolonas, el cloranfenicol y el tianfenicol[3], la ceftriaxona[39] y los aminoglucósidos gentamicina (1 mg/kg dos veces al día por vía intramuscular) y estreptomicina (1 g dos veces al día por vía intramuscular), que a menudo se utilizan para complementar el tratamiento con tetraciclina en los casos graves. Por el contrario, la penicilina parece ser ineficaz en el tratamiento de la enfermedad. Los datos de casos aislados sugieren que en pacientes con donovanosis coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana las lesiones pueden ser más extensas y requerir períodos más prolongados de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. McLeod K. Precis of operations performed in the wards of the first surgeon, Medical College O Hospital (Rio), during the year 1881. *Ind Med Gaz* 1882;**17**:113.
2. Donovan C. Ulcerating granuloma of the pudenda. *Ind Med Gaz* 1905;**40**:414.
3. Richens J. The diagnosis and treatment of donovanosis (granuloma inguinale). *Genitourin Med* 1991;**67**:441-52.
4. Kuberski T, Papadimitriou JM, Phillips P. Ultrastructure of *Calymmatobacterium granulomatis* in lesions in granuloma inguinale. *J Infect Dis* 1980;**142**:744-9.
5. Kharsany ABM, Hoosen AA, Naicker T, et al. Ultrastructure of *Calymmatobacterium granulomatis:* Comparison of culture with tissue biopsy specimens. *J Med Microbiol* 1998;**47**:1069-73.
6. Anderson K. The cultivation from granuloma inguinale of a microorganism having the characteristics of Donovan bodies in the yolk sac of chick embryos. *Science* 1943;**97**:560.
7. Dulaney AD, Guo K, Packer H. Donovania granulomatis: Cultivation, antigen preparation, and immunological tests. *J Immunol* 1948;**59**:335.
8. Kharsany ABM, Hoosen AA, Kiepiela P, et al. Culture of *Calymmatobacterium granulomatis* (Letter). *Clin Infect Dis* 1996;**22**:391.
9. Carter J, Hutton S, Sriprakash KS, et al. Culture of the causative organism of donovanosis *(Calymmatobacterium granulomatis)* in Hep-2 cells. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:2915-7.
10. Carter JS, Bowden FJ, Bastian I, et al. Phylogenetic evidence for reclassification of *Calymmatobacterium granulomatis* as *Klebsiella granulomatis* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1999;**49**:1695-700.
11. Kharsany ABM, Hoosen AA, Kiepiela P, et al. Phylogenetic analysis of *Calymmatobacterium granulomatis* based on 16S rRNA gene sequences. *J Med Microbiol* 1999;**48**:841-7.
12. O'Farrell N. Clinico-epidemiological study of donovanosis in Durban, South Africa. *Genitourin Med* 1993;**69**:108-11.
13. Bowden FJ. Donovanosis in Australia: going, going…. *Sex Transm Infect* 2005;**81**:365-6.
14. WHO Regional Office for the Western Pacific and National AIDS Council-National Department of Health, Papua New Guinea. Consensus Report on STI, HIV and AIDS Epidemiology, Papua New Guinea, 2000. Available at <http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/EEC64817-5D9F-4E72-9F7C-6014887E3483/0/Consensus_Report_PNG_2000.pdf>.
15. Moodley P, Sturm PDJ, Vanmali T, et al. Association between HIV-1 infection, the etiology of genital ulcer disease, and response to syndromic management. *Sex Transm Dis* 2003;**30**:241-5.
16. Kumar B, Sahoo B, Gupta S, et al. Rising incidence of genital herpes over two decades in a sexually transmitted disease clinic in North India. *J Dermatol* 2000;**29**:74-8.
17. Brathwaite AR, Figueroa JP, Ward E. A comparison of prevalence rates of genital ulcers among patients attending a sexually transmitted disease clinic in Jamaica. *West Ind Med J* 1997;**46**:67-71.
18. Morrone A, Toma L, Franco G, et al. Donovanosis in developed countries: Neglected or misdiagnosed disease? *Int J STD AIDS* 2003;**14**:288-9.
19. Goldberg J. Studies on granuloma inguinale. VII. Some epidemiological considerations of the disease. *Br J Vener Dis* 1964;**40**:140-5.
20. O'Farrell N. Donovanosis (granuloma inguinale) in pregnancy. *Int J STD AIDS* 1991;**2**:447-8.
21. Marmell M. Donovanosis of the anus in the male. An epidemiologic consideration. *Br J Vener Dis* 1958;**34**:213-8.
22. Veeranna S, Raghu TY. Oral donovanosis. *Int J STD AIDS* 2002;**13**:855-6.
23. Brigden MB, Guard R. Extragenital granuloma inguinale in North Queensland. *Med J Aust* 1980;**2**:565-7.
24. Freinkel AL. Granuloma inguinale of cervical lymph nodes simulating tuberculosis lymphadenitis: Two case reports and review of published reports. *Genitourin Med* 1988;**64**:339-43.
25. Samuel M, Aderogba K, Dutt N, et al. A hat trick of ulcerating pathogens in a single genital lesion. *Int J STD AIDS* 2007;**18**:65-66.
26. Alexander LJ, Shields TL. Squamous cell carcinoma of the vulva secondary to granuloma inguinale. *Arch Dermatol Syphilol* 1953;**67**:395.
27. Van Dyck E, Piot P. Laboratory techniques in the investigation of chancroid, lymphogranuloma venereum and donovanosis. *Genitourin Med* 1992;**68**:130-3.
28. O'Farrell N, Hoosen A, Coetzee K, et al. A rapid stain for the diagnosis of granuloma inguinale. *Genitourin Med* 1990;**66**:200201.
29. De Boer AL, de Boer F, van der Merwe JV. Cytologic identification of Donovan bodies in granuloma inguinale. *Acta Cytol* 1984;**28**:126-8.
30. Leiman G, Markowitz S, Margolius KA. Cytologic detection of cervical granuloma inguinale. *Diagn Cytopathol* 1986;**2**:138-43.
31. Freinkel AL, Dangor Y, Koornhof HJ, et al. A serological test for granuloma inguinale. *Genitourin Med* 1992;**68**:269-72.
32. Kharsany ABM, Hoosen AA, Kiepiela P, et al. Growth and cultural characteristics of *Calymmatobacterium granulomatis*—the aetiological agent of granuloma inguinale (donovanosis). *J Med Microbiol* 1997;**46**:579-85.
33. Bastian I, Bowden FJ. Amplification of *Klebsiella*-like sequences from biopsy samples from patients with donovanosis. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:1328-30.
34. Carter JS, Bowden FJ, Sriprakash KS, et al. Diagnostic polymerase chain reaction for donovanosis. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:1168-1169.
35. Carter JS, Kemp DJ. A colorimetric detection system for *Calymmatobacterium granulomatis. Sex Transm Infect* 2000;**76**:134-6.
36. Mackay IM, Harnett G, Jeoffreys N, et al. Detection and discrimination of herpes simplex viruses, *Haemophilus ducreyi, Treponema pallidum*, and *Calymmatobacterium (Klebsiella) granulomatis* from genital ulcers. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:1431-8.
37. Bowden FJ, Mein J, Plunkett C, et al. Pilot study of azithromycin in the treatment of genital donovanosis. *Genitourin Med* 1996;**72**:17-9.
38. Bowden FJ. Azithromycin for the treatment of donovanosis. *Sex Transm Infect* 1998;**74**:78-9.
39. Merianos A, Gilles M, Chuah J. Ceftriaxone in the treatment of chronic donovanosis in central Australia. *Genitourin Med* 1994;**70**:84-9.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

237 Otros bacilos gramnegativos y gramvariables

JAMES P. STEINBERG | EILEEN M. BURD

Se han descrito numerosos bacilos aerobios gramnegativos que causan infecciones en el ser humano. En este capítulo se estudiarán varios microorganismos gramnegativos seleccionados que no se hayan tratado en otras secciones y que sean relevantes en determinadas situaciones clínicas o epidemiológicas (p. ej., infecciones nosocomiales), que se hayan descrito recientemente o que planteen problemas especiales de diagnóstico o tratamiento. Muchos de ellos son saprofitos y su papel clínico es dudoso. La taxonomía de algunas de las bacterias aquí consideradas no es definitiva, pues las clasificaciones basadas en las características fenotípicas están siendo sustituidas por las determinaciones actuales de la relación genética, como los estudios de secuenciación del ARNr 16S. En la tabla 237-1 se muestran la nomenclatura actual y las designaciones anteriores. *Gardnerella vaginalis* y *Mobiluncus* spp. son bacterias gramvariables que se describen al final del capítulo.

Algunos de estos microorganismos son difíciles de identificar y los sistemas automatizados usados en muchos laboratorios de microbiología no lo consiguen, y con frecuencia confunden algunas de las bacterias. Por consiguiente, los laboratorios clínicos suelen recurrir a descripciones generales (p. ej., *gramnegativo no fermentador)*, en lugar de emplear el nombre del género y la especie. La localización clínica de la infección (como se muestra en la tabla 237-2), la morfología de las colonias y la capacidad del microorganismo para metabolizar los hidratos de carbono por fermentación proporcionan datos que permiten apuntar hacia un microorganismo o grupo de microorganismos concreto. Esta información puede ayudar a seleccionar la forma más eficaz de obtener una identificación definitiva, porque en algunos microorganismos es necesario recurrir a procedimientos especiales para el aislamiento, la caracterización o el antibiograma[1,2]. La decisión de utilizar métodos diagnósticos alternativos suele basarse en la relevancia clínica atribuida al microorganismo aislado, a consideraciones económicas y a los conocimientos disponibles. Las infecciones causadas por algunos de estos patógenos infrecuentes pueden pasar inadvertidas, porque a menudo no se intenta identificar la especie. Además, no se han publicado pautas metodológicas o puntos de corte de interpretación en cuanto al antibiograma de la mayoría de estos microorganismos. Por lo tanto, puede ser difícil interpretar los resultados del antibiograma publicados en la bibliografía, sobre todo si no se especifican los métodos y los criterios interpretativos. En cuanto al antibiograma realizado en los laboratorios de microbiología clínica, las publicaciones suelen limitarse al valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) y no se proporciona una interpretación.

Fermentadores de glucosa

ESPECIES DE *ACTINOBACILLUS* Y *AGGREGATIBACTER*

Actinobacillus actinomycetemcomitans, que antes era el principal patógeno del género *Actinobacillus*, se clasifica en la actualidad en el género *Aggregatibacter*. Otras especies de *Actinobacillus* que pueden causar enfermedad en humanos (*A. lignieresii, A. equuli, A. suis* y *A. ureae*) se comentan al final de esta sección.

Aggregatibacter actinomycetemcomitans provoca endocarditis, formas graves de enfermedad periodontal e infecciones de los tejidos blandos (en estas últimas, a menudo asociado a *Actinomyces israelii*). A partir de estudios de relación genética, este microorganismo, *Haemophilus aphrophilus, Haemophilus paraphrophilus* y *Haemophilus segnis* se han transferido recientemente al nuevo género *Aggregatibacter*, denominación que refleja la propensión a agregarse con otras bacterias. *Haemophilus aphrophilus* y *Haemophilus paraphrophilus* se han combinado en una especie, *Aggregatibacter aphrophilus*[3].

A. actinomycetemcomitans se describió por primera vez como patógeno humano en 1912 y se denominó inicialmente *Bacterium actinomycetem comitans*. Las cepas iniciales se aislaron siempre junto a *israelii* (de ahí la denominación de la especie) lo que hizo pensar que *A. actinomycetemcomitans* no era patógeno por sí solo. *A. actinomycetemcomitans* se encuentra en al menos el 30% de las lesiones actinomicóticas[4]. Tras la introducción de la penicilina, se observó que este microorganismo podía aislarse a veces a partir de lesiones persistentes de actinomicosis, una vez lograda la erradicación de *A. israelii*[5]. Al inicio de la década de 1960 se describieron numerosos casos de aislamiento de este microorganismo en cultivo puro a partir de la sangre y de otros líquidos orgánicos estériles en condiciones normales[6]. También se ha aislado en cultivo puro en pacientes con meningitis, abscesos cerebrales, endoftalmitis (con y sin endocarditis concomitante), infecciones de los tejidos blandos, parotiditis, artritis sépticas, osteomielitis, absceso epidural vertebral, infecciones urinarias, neumonías, empiemas y pericarditis[4,7-10]. Las infecciones de los tejidos blandos afectan con más frecuencia a la región cervicofacial, aunque pueden encontrarse en otras zonas, como el tórax o el abdomen. Se han descrito casos en los que *A. actinomycetemcomitans* simuló una actinomicosis (infección por *A. israelii* o mixta) y produjo una neumonía con invasión de la pared torácica[9].

Aunque el microorganismo forma parte de la flora oral endógena y puede aislarse en alrededor del 20% de los adolescentes y los adultos, es, junto con *Porphyromonas gingivalis,* uno de los principales patógenos en las formas juveniles y del adulto de periodontitis[11]. *A. actinomycetemcomitans* se encuentra en la bolsa periodontal de más del 50% de los adultos con periodontitis refractaria y en el 90% de los pacientes con periodontitis agresiva localizada (antes denominada *periodontitis juvenil localizada*), una forma de periodontitis destructiva caracterizada por una pérdida del hueso alveolar de los molares y los incisivos[12,13]. Se ha demostrado la diseminación clonal de este microorganismo en el seno familiar mediante sistemas de tipificación basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)[14]. *A. actinomycetemcomitans* elabora numerosas sustancias que parecen contribuir a la enfermedad periodontal. Algunos de los supuestos factores de virulencia, como una leucotoxina cuyo receptor celular es una β_2-integrina, modulan la respuesta inflamatoria del huésped[13,15]. Otros posibles factores de virulencia contribuyen a la destrucción tisular y a la reabsorción del hueso alveolar.

A. actinomycetemcomitans es uno de los microorganismos del grupo HACEK, junto con *Haemophilus parainfluenzae, Aggregatibacter (Haemophilus) aphrophilus, Aggregatibacter (Haemophilus) paraphrophilus, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens y Kingella kingae*, que tienen en común un crecimiento lento en cultivo, la necesidad de incubación en una atmósfera enriquecida en CO_2 para su aislamiento en cultivos y una predilección por producir endocarditis[2]. Se han descrito alrededor de 100 casos de endocarditis producida por *A. actinomycetemcomitans*, una cifra superior a la provocada por los demás microorganismos del grupo HACEK[16]. La endocarditis suele comenzar de manera insidiosa, con un intervalo medio hasta el diagnóstico de unos 3 meses. En una revisión exhaustiva de 57 casos de endocarditis producida por *A. actinomycetemcomitans*, se constató que el 46% de los pacientes sufría enfermedad periodontal o se había realizado un procedimiento dental reciente y que el 60% tenía una valvulopatía subyacente, incluido un 25% con prótesis valvulares[4]. Menos del 50% presentaba fiebre, mientras que las manifestaciones periféricas y la esplenomegalia aparecieron, cada una de ellas, en alrededor de una tercera parte de los casos. El tratamiento resultó satisfactorio en casi el 80% de los pacientes, pero los episodios de embolias significativas fueron frecuentes (39%) y el 23% de los enfermos (13 de 57) necesitaron una prótesis valvular. En general, las endocarditis de las prótesis valvulares por *A. actinomycetemcomitans* se diagnosticaron antes que las de las válvulas nativas (42 frente a 106 días), lo que quizá se deba a un índice de sospecha más alto. Este diagnóstico más precoz puede

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

ISBN: 978-84-8086-885-3; PII: B978-84-8086-885-3.00237-4; Autor: Mandell; Documento ID: 00237; Capítulo ID: c1185

TABLA 237-1 Nomenclatura actual y nombres anteriores de las bacterias gramnegativas

Designación actual	*Nombres anteriores*
Fermentadores de glucosa	
Actinobacillus spp.	
A. ureae	*Pasteurella ureae*
Aeromonas spp.	
A. hydrophila	
A. caviae	
A. veronii biotipo *sobria*	*A. sobria*
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	*Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bacterium actinomycetemcomitans*
Cardiobacterium spp.	
C. hominis	
C. valvarum	
Chromobacterium violaceum	
Dysgonomonas capnocytophagoides	CDC DF-3
CDC EF-4	
Plesiomonas shigelloides	*Aeromonas shigelloides, Pseudomonas shigelloides*
No fermentadores de glucosa (o fermentadores débiles)	
Achromobacter spp.	
A. xylosoxidans subesp. *xylosoxidans*	*Alcaligenes xylosoxicans* subesp. *xylosoxidans, Achromobacter xylosoxidans, A. denitrificans*
A. xylosoxidans subesp. *denitrificans*	*A. denitrificans, A. denitrificans* subesp. *denitrificans*
Alcaligenes faecalis	*A. odorans*, CDC VI
*Bergeyella zoohelcum**	*Weeksella zoohelcum*, CDC IIj
Chryseobacterium spp.	
C. indologenes	*Flavobacterium indologenes*
Chryseomonas luteola	*Pseudomonas luteola, Chryseomonas polytrichia,* CDC Ve-1
Comamonas spp.	
C. testosteroni	*Pseudomonas testosteroni*
Cupriavidus spp.†	
C. paucula	*Wautersia paucula, Ralstonia paucula,* CDC grupo IVc-2
C. gilardii	*Wautersia gilardii, Ralstonia gilardii*
Eikenella corrodens	*Bacteroides corrodens*
Elizabethkingia meningoseptica‡	*Chryseobacterium meningosepticum, Flavobacterium meningosepticum*
Methylobacterium mesophilicum y *M. extorquens*§	*Pseudomonas mesophilica, Protomonas extorquens, Vibrio extorquens, Protaminobacter rubra,* «el fantasma rosa»
Myroides spp.	
M. odoratus	*Flavobacterium odoratum*
M. odoratimimus	
Ochrobactrum spp.	
O. anthropi	CDC Vd, *Achromobacter* grupos A y D
O. intermedium	*Achromobacter* grupo C
Oligella spp.	
O. ureolytica	CDC Ive
O. urethralis	*Moraxella urethralis*, CDC M4
Pseudomonas spp.	
P. fluorescens	
P. putida	
P. stutzeri	
P. oryzihabitans	*Flavimonas oryzihabitans, Chromobacterium typhiflavum,* CDC Ve-2
P. luteola	*Chryseomonas luteola*, CDC grupo Ve-1
Ralstonia spp.	
R. pickettii	*Pseudomonas pickettii, Burkholderia pickettii*
R. mannitolilytica	*R. pickettii* biovar 3/«*thomasii*», *Pseudomonas thomasii*
Rhizobium radiobacter	*Agrobacterium radiobacter, A. tumefaciens, A.* biovar 1, CDC Vd-3
Roseomonas spp.	Grupos I a IV cocoides rosa de los CDC
Shewanella putrefaciens	*Pseudomonas putrefaciens*, CDC Ib-1, Ib-2
Sphingobacterium spp.	
S. multivorum	*Flavobacterium multivorum*, CDC IIk-2
S. spiritivorum	*Flavobacterium spiritivorum*, CDC IIk-3
Sphingomonas paucimobilis	*Pseudomonas paucimobilis*, CDC IIk-1
Weeksella virosa	*Flavobacterium genitale*, CDC II-f

*V. *Weeksella* en el texto.
†V. *Ralstonia* en el texto.
‡V. *Chryseobacterium* en el texto.
§V. *Roseomonas* en el texto.
CDC, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; LCR, líquido cefalorraquídeo.

justificar la elevada tasa de curaciones logradas con antibióticos solos y la proporción relativamente baja de embolias.

El aislamiento en cultivo es la forma habitual de identificar a *A. actinomycetemcomitans*, pero su naturaleza exigente y su lento crecimiento lo hacen difícil. El material obtenido a partir de las lesiones de los tejidos blandos debe inocularse en agar-sangre y agar-chocolate, pues crece mal en agar MacConkey. Los cultivos deben incubarse en una atmósfera enriquecida en CO_2 (5-10%). Al cabo de 18-24 horas pueden apreciarse algunas colonias (puntiformes, no hemolíticas), pero el microorganismo crece despacio, por lo que se precisa mantener la incubación durante al menos 48 horas. Una vez desarrolladas las colonias, el microorganismo continúa creciendo despacio, y a veces forma una estructura estrellada como parte del centro de la colonia madura. En los medios de cultivo líquidos o de sangre, el microorganismo suele crecer sólo en «gránulos» pequeños que se adhieren a las paredes, mientras que la zona central permanece transparente. En 13 pacientes con endocarditis, los hemocultivos precisaron un tiempo medio de incubación de 5,6 días (intervalo de 2 a 9 días) antes de poder detectar el crecimiento[17]. Esta observación subraya la necesidad de mantener los frascos de hemocultivo durante períodos prolongados si se sospecha que una endocarditis se debe a un microorganismo exigente. El microorganismo adopta un aspecto cocoide o cocobacilar en la tinción de Gram, similar al de las especies de *Haemophilus*. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* es ureasa negativo, indol negativo, reduce el nitrato y suele ser oxidasa negativo. Es catalasa positivo, lo que ayuda a diferenciarlo de *H. aphrophilus* en pacientes con infección de la prótesis valvular[17,18].

A. actinomycetemcomitans suele ser sensible a cefalosporinas (en especial de tercera generación), mezlocilina, rifampicina, trimetoprima-sulfametoxazol, aminoglucósidos, fluoroquinolonas como ciprofloxacino y moxifloxacino, tetraciclina, azitromicina y cloranfenicol[4,19,20]. Su sensibilidad in vitro a la penicilina y la ampicilina es variable, aunque la correlación entre los resultados del antibiograma y la evolución clínica no siempre es buena[17]. En general, el tratamiento de la actinomicosis con penicilina y drenaje quirúrgico (cuando procede) es suficiente, incluso en las infecciones mixtas. La vancomicina, la eritromicina y la clindamicina apenas son activas frente a *A. actinomycetemcomitans*. La sensibilidad de este microorganismo al metronidazol es variable y se ha descrito una sinergia in vitro entre este fármaco y tanto los antibióticos β-lactámicos como el ciprofloxacino[21]. Debido a la variabilidad entre las cepas, se recomienda hacer antibiogramas de las cepas aisladas en cada caso. Sin embargo, a veces estos análisis presentan dificultades técnicas, debido al lento crecimiento y a la naturaleza exigente del microorganismo. En el pasado, el tratamiento habitual de la endocarditis producida por este microorganismo consistía en penicilina o ampicilina, combinadas con un aminoglucósido.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 237-2 Clasificación de determinados bacilos aerobios gramnegativos según la localización probable de la infección

	Contexto clínico y lugar más probables de la infección							
Microorganismo	*Septicemia*	*Asociado a dispositivos*	*Intestino*	*Tejidos blandos*	*Mordeduras*	*Orina*	*LCR*	*Brotes nosocomiales*
Fermentadores de glucosa								
Aggregatibacter	X			X	X		X	
Aeromonas	X		X	X				
Cardiobacterium	X							
Chromobacterium	X			X				
Dysgonomonas			X					
Grupo EF-4 de los CDC					X			
Elizabethkingia	X							
Plesiomonas			X					
No fermentadores de glucosa (o fermentadores débiles)								
Achromobacter	X	X						X
Bergeyella					X			
Chryseobacterium	X						X	X
Comamonas								
Cupriavidus	X							X
Eikenella	X			X	X			
Methylobacterium	X	X						
Ochrobactrum	X	X						X
Oligella						X		
Pseudomonas	X	X						X
Ralstonia	X							X
Rhizobium	X	X						
Roseomonas	X	X						
Shewanella	X			X				
Sphingobacterium	X							
Sphingomonas	X	X						X
Weeksella						X		

En la actualidad, se considera que los fármacos de elección son las cefalosporinas de tercera generación, debido a la posible producción de β-lactamasa, a las publicaciones de fracasos terapéuticos con penicilina y a las dificultades de los antibiogramas. En las endocarditis causadas por los microorganismos del grupo HACEK, la American Heart Association recomienda 2 g diarios de ceftriaxona durante 4 semanas (6 semanas en las endocarditis sobre prótesis valvulares)[22]. Se ha descrito un caso de éxito terapéutico en una endocarditis sobre una prótesis valvular con ciprofloxacino oral[23]. Se han producido casos de endocarditis por *A. actinomycetemcomitans* tras intervenciones dentales, pese a la administración profiláctica de penicilina, eritromicina o vancomicina. La periodontitis grave asociada a *A. actinomycetemcomitans* suele tratarse mediante el desbridamiento mecánico combinado con tetraciclina oral. Sin embargo, a veces ésta no es eficaz y en una publicación se indicó que la combinación de metronidazol y amoxicilina es muy eficaz para eliminar la infección subgingival[24].

Cinco especies de *Actinobacillus* (*A. lignieresii, equuli, suis, hominis* y *ureae*) son causas infrecuentes de enfermedad humana. Las tres primeras son comensales y patógenos oportunistas en animales[4], mientras que las dos últimas son comensales de las vías respiratorias superiores humanas. *A. ureae* se denominaba previamente *Pasteurella ureae*.

A. lignieresii, A. suis y *A. equuli* pocas veces causan infecciones después de una mordedura por animales de granja[25]. Estas infecciones pueden ser polimicrobianas. Una publicación ha descrito el caso de un cazador de jabalíes que desarrolló una endocarditis causada por una especie de *Actinobacillus* que se asemejaba a *A. suis* y *A. hominis* desde el punto de vista bioquímico[26]. En una publicación reciente se describieron 46 cepas clínicas de *A. hominis* adquiridas durante un período de 22 años, la mayoría de Copenhague, Dinamarca[27]. Antes de esta publicación sólo había algunos casos descritos de infecciones humanas causadas por este organismo. La mayoría de las cepas procedían del tracto respiratorio; 18 de 33 cepas respiratorias eran un cultivo puro de *A. hominis*. El resto de los cultivos respiratorios contenía al menos otro patógeno respiratorio común. Todos los pacientes de esta serie tenían enfermedades de base, como alcoholismo, cardiopatía, adicción a drogas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer. La mayoría de los pacientes tenían fiebre e infiltrados pulmonares, y 9 de 36 pacientes de los que se disponía de información clínica fallecieron, entre ellos uno de los dos pacientes con bacteriemia. La identificación de las cepas de *A. hominis* se confirmó por ribotipificación e hibridación de ADN. En ésta y otras publicaciones, los sistemas automáticos tuvieron dificultades para identificar las especies de *Actinobacillus*. También se ha descrito una bacteriemia mortal por *A. hominis* en dos pacientes con hepatopatía de base grave[28]. *Actinobacillus ureae* es causa infrecuente de bacteriemia y meningitis. Nueve de 14 casos de meningitis por *A. ureae* fueron postraumáticos y otro se produjo después de una intervención de neurocirugía[29,30]. Varios pacientes padecían enfermedades crónicas de base, como alcoholismo e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La identificación de las especies de *Actinobacillus* es problemática. A nivel de género, estos microorganismos tienen similitudes bioquímicas con las especies de *Pasteurella*. La identificación de especies puede ser difícil sin estudios de hibridación de ADN[31].

La meningitis por *A. ureae* se ha tratado de modo satisfactorio con penicilina y cefalosporinas de tercera generación[30].

ESPECIES DE *AEROMONAS*

Estas bacterias son habitantes ubicuos de las aguas dulces y salobres, y también se han aislado en el agua potable clorada, incluida la de suministro hospitalario. A veces producen infecciones de los tejidos blandos y sepsis en huéspedes inmunodeprimidos. Asimismo, cada vez se asocian más a enfermedades diarreicas. Los estudios filogenéticos recientes han desplazado al género *Aeromonas* de la familia Vibrionaceae a una nueva familia, Areomonadaceae[32,33]. La taxonomía de este género se encuentra en una fase de transición. En 1984, se identificaron cuatro especies de *Aeromonas* (*hydrophila,*

sobria, caviae y *salmonicida*)[34]. Estas especies con diferencias bioquímicas (fenoespecies) se han subdividido ahora en grupos gracias a la hibridación del ADN (genoespecies), lo que ha llevado a la descripción de nuevas genoespecies. La complejidad derivada de la abundancia de nuevas especies se complica aún más por los intentos de reconciliar las relaciones genéticas con las fenoespecies establecidas. Por ejemplo, según la hibridación del ADN, las cepas clínicas de *A. sobria* pertenecen al grupo de *A. veronii* y deberían designarse de forma técnica *A. veronii* biovariedad *sobria*. En la actualidad existen 17 especies nombradas, pero sólo 3 (*A. hydrophila, A. caviae* y *A. veronii* biovariedad *sobria*) tienen relevancia clínica[34,35].

Los microorganismos del género *Aeromonas* se aislaron por primera vez hace más de 60 años, pero sólo a partir de los inicios de la década de 1980 comenzaron a acumularse datos sugestivos de que este género produce enfermedades digestivas. Varias publicaciones procedentes de distintas regiones geográficas han asociado al género *Aeromonas* con enfermedades diarreicas en el ser humano y en algunos lugares se aíslan con tanta frecuencia como *Shigella* o *Campylobacter*[36-39]. Muchos laboratorios no realizan cultivos sistemáticos de las heces para *Aeromonas,* por lo que su incidencia como causa de diarrea podría estar infravalorada. La evidencia que respaldan su participación causal en las enfermedades diarreicas son 1) un mayor porcentaje de portadores en las personas sintomáticas que en las asintomáticas, 2) la ausencia de otros patógenos intestinales en la mayoría de los pacientes sintomáticos portadores de especies de *Aeromonas*, 3) la identificación de enterotoxinas de *Aeromonas*[40] (aunque su ausencia en un modelo animal ha frenado los intentos de establecer una relación directa entre la producción de toxinas y la enfermedad), 4) la mejoría de la diarrea con antibióticos activos frente a las especies de *Aeromonas* y su empeoramiento clínico cuando se administran antibióticos ineficaces frente a ellas y 5) la evidencia de una respuesta inmunitaria secretora específica coincidente con la diarrea[41].

La cepa predominante en las heces diarreicas es *A. caviae*, aunque en algunas zonas geográficas también se aíslan con frecuencia *A. hydrophila* y *A. veronii* biovariedad *sobria*[36,38,42,43]. Otras especies de *Aeromonas* parecen producir sólo un estado de portador asintomático[34]. La diarrea asociada a *Aeromonas* suele aparecer en verano, cuando las concentraciones de estos microorganismos en el agua son máximas. Casi todos los casos son esporádicos. En un estudio reciente, no pudo demostrarse que el suministro de agua fuese la fuente de las cepas diarreicas[44]. El género *Aeromonas* cada vez se identifica más como causa de diarrea en los viajeros que vuelven de Asia, África y Latinoamérica[42,45,46]. Se han descrito brotes en guarderías, aunque en un estudio la tipificación molecular no sugirió su propagación clonal[47]. Las manifestaciones clínicas de la diarrea asociada a *Aeromonas* son diversas. La diarrea suele ser acuosa y autolimitada, aunque algunos pacientes desarrollan fiebre, dolor abdominal y heces sanguinolentas. Pueden aparecer leucocitos en las heces y en ocasiones, la diarrea es intensa o prolongada y obliga a hospitalizar al paciente. Se han descrito casos de colitis crónica en adultos tras una diarrea aguda producida por *Aeromonas*[48]. Aunque ningún ensayo clínico controlado ha validado el tratamiento antibiótico de la diarrea asociada a *Aeromonas*, se han observado mejorías clínicas con antibióticos eficaces frente al microorganismo. Se han descrito casos de síndrome hemolítico urémico asociado a enterocolitis por *Aeromonas* en lactantes y adultos[49].

La mayoría de las infecciones por *Aeromonas* de los tejidos blandos se deben a *A. hydrophila*. La infección suele ir precedida por un traumatismo, seguido de la exposición al agua dulce (pero no al agua salada, a pesar de que la densidad de las aeromonas en el agua del mar es similar a la del agua dulce[34]), aunque no es algo invariable. Se desarrolla una celulitis en un plazo de 8-48 horas, con la presencia frecuente de signos generales[50,51]. Suelen aparecer supuración y necrosis alrededor de la herida y a menudo se precisa un desbridamiento quirúrgico. Pueden producirse fascitis, mionecrosis (a veces con formación de gas) y osteomielitis. En los casos de celulitis rápidamente progresiva tras una lesión relacionada con exposición al agua, el diagnóstico diferencial abarca a las infecciones por especies de *Aeromonas* y de *Vibrio*. Pueden aparecer infecciones de los tejidos blandos por *Aeromonas* tras la exposición al suelo, asociadas a lesiones por aplastamiento y como complicación de quemaduras, sobre todo cuando durante el tratamiento inicial de éstas se recurre a la inmersión en agua de procedencia natural[51]. Se ha descrito un brote de infecciones de heridas por *A. hydrophila* en deportistas que participaron en una competición de rugby australiano sobre barro, en la que el campo se «preparó» con agua procedente de un río próximo[52]. Las infecciones de los tejidos blandos por *Aeromonas* son una complicación conocida del uso de las sanguijuelas medicinales en la cirugía de reimplantación o de colgajos[53]. *Aeromonas hydrophila* y otras especies de *Aeromonas* suelen encontrarse en el intestino anterior de las sanguijuelas, que carecen de las enzimas proteolíticas necesarias y dependen de las *Aeromonas* simbióticas para digerir la sangre ingerida[54]. El 7-20% de los pacientes tratados con sanguijuelas desarrolla infecciones por *Aeromonas*. En la actualidad, se recomienda administrar una profilaxis antibiótica en el momento de aplicar las sanguijuelas[53,54]. La infección se manifiesta entre 1 a más de 10 días tras la aplicación de los anélidos[55] y consiste en infecciones leves de la herida, pérdida del colgajo, mionecrosis y sepsis.

La bacteriemia y la sepsis por *Aeromonas* son infrecuentes, pero en la mayor de las series publicadas hasta el momento, procedente de un hospital de Taiwán, se produjeron 143 bacteriemias por este microorganismo en un período de 10 años, 104 de ellas monomicrobianas[56]. De estas bacteriemias, el 60% se debió a *A. hydrophila* y en la mayoría de los demás cultivos en los que se identificaron las especies, éstas correspondieron a *A. veronii* subtipo *sobria* y a *A. caviae*[57]. La mayoría de los pacientes de esta serie estaban inmunodeprimidos, el 54% eran cirróticos y el 21% tenía alguna neoplasia maligna subyacente. Los pacientes cirróticos que presentaban dolor abdominal solían tener una peritonitis bacteriana espontánea. La distribución de las especies de *Aeromonas* fue similar en un estudio de 53 hemocultivos de este microorganismo obtenidos en 27 centros médicos de Estados Unidos a lo largo de un período de 10 años[58]. La mayoría de los pacientes tenían inmunodepresión, aunque en esta serie las enfermedades malignas fueron mucho más frecuentes que las hepatopatías. La mayoría de los enfermos con sepsis por *Aeromonas* no tenían diarrea. Conviene señalar que alrededor de la tercera parte de las bacteriemias por *Aeromonas* son hospitalarias[57,59]. En algunas series, no se halló relación epidemiológica alguna entre los casos nosocomiales, y la fuente más probable fue la flora intestinal endógena[59]. Se han aislado *Aeromonas* en los suministros de agua de los hospitales y se han descrito brotes de bacteriemias nosocomiales por este patógeno[60]. Sin embargo, en un estudio en el que se hizo una tipificación molecular se encontraron muchos genotipos distintos. La mortalidad de la sepsis por *Aeromonas* es del 30-50%[45,57-59]. Otras dos especies, *Aeromonas jandaei* y *Aeromonas schubertii*, se han aislado en contadas ocasiones a partir de la sangre[61,62]. Se han descrito otras infecciones adicionales causadas por especies de *Aeromonas,* entre ellas abscesos intraabdominales, abscesos pancreáticos, infecciones hepatobiliares[63], peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis[57], meningitis[64], endocarditis[65], tromboflebitis purulenta, osteomielitis, infecciones urinarias, prostatitis, neumonía (incluidos casos asociados a casi-ahogamientos)[66], empiema, abscesos pulmonares, amigdalitis, epiglotitis, queratitis y otitis media. Un varón sano sufrió una epididimitis y bacteriemia por *A. hydrophila* 24 horas después de una relación sexual con su mujer en una piscina. En los cultivos del agua de la misma creció *A. hydrophila*[67].

Los microorganismos del género *Aeromonas* son bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos y no forman esporas. Suelen ser β-hemolíticos en agar-sangre y fermentan los hidratos de carbono, con producción de ácido y gas. Crecen bien en agar MacConkey (algunas cepas fermentan la lactosa y otras no), pero su crecimiento en el medio sacarosa-bilis-citrato-tiosulfato es variable. A menudo hay que recurrir a técnicas selectivas par aislar las especies de *Aeromonas* en los cultivos mixtos. Estos microorganismos son más difíciles de identificar en los coprocultivos, porque el medio intestinal puede inhibir a algunas especies. Como medios selectivos pueden utilizarse tanto el agar-sangre con ampicilina (10 o 30 μg/ml) como el agar con cefsulodina-irgasan-novobiocina[68]. Las colonias suelen crecer en las placas en un plazo de 24 horas. Las especies de *Aeromonas* son oxidasa positivas, una prueba que puede usarse para distinguirlas de las Enterobacteriaceae, que son oxidasa negativas. *Aeromonas hydrophila*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

es catalasa positiva y tiene motilidad, convierte el nitrato en nitrito y es ureasa negativa. No es difícil identificar el género *Aeromonas*, pero muchos sistemas automatizados (y por lo tanto muchos laboratorios clínicos) no van más allá, e informan de los cultivos como «*Aeromonas* spp.» o «complejo *Aeromonas hydrophila*».

Las especies de *Aeromonas* con relevancia clínica presentan una resistencia uniforme a la penicilina y a la ampicilina, a menudo son resistentes a la cefazolina y a la ticarcilina, y suelen ser sensibles a las cefalosporinas de tercera generación, al aztreonam y a los carbapenémicos, aunque no de forma invariable[69]. Han aparecido resistencias al tratamiento con cefotaxima[56]. La sensibilidad a la piperacilina y a la ticarcilina-ácido clavulánico es variable. Las especies de *Aeromonas* producen hasta tres β-lactamasas: una penicilinasa del grupo 2d de Bush, una cefalosporinasa del grupo 1 y una metalocarbapenemasa[70]. Algunas cepas muestran una expresión coordinada de estas β-lactamasas tras la inducción y la selección de los mutantes desreprimidos[71]. A pesar de la presencia de la carbapenemasa, las concentraciones mínimas inhibitorias del imipenem permanecen bajas, aunque *A. jandaei* y *A. veronii* subtipo *veronii* pueden mostrar resistencia a este fármaco[72]. A diferencia de la mayoría de las carbapenemasas, el perfil del substrato de las metalocarbapenemasas de *Aeromonas* es estrecho y sólo hidrolizan a los carbapenémicos[73]. Se han descrito casos de una resistencia creciente a la tetraciclina y a la trimetoprima-sulfametoxazol[74]. En un trabajo, la tigeciclina fue activa frente a 200 de 201 cepas[75]. Los aminoglucósidos suelen ser activos, y es más frecuente la resistencia frente a la tobramicina que frente a la gentamicina o a la amikacina[69]. Las fluoroquinolonas son muy activas contra las especies de *Aeromonas*, aunque la existencia de cepas resistentes al ácido nalidíxico, portadoras de mutaciones del gen *gyrA*, suscita preocupación sobre la posible fácil aparición de resistencias a las fluoroquinolonas[69]. Se han identificado especies de *Aeromonas* poseedoras de un plásmido conjugado que les confiere resistencia frente a múltiples antibióticos[76].

ESPECIES DE *CARDIOBACTERIUM*

Cardiobacterium hominis y *Cardiobacterium valvarum* (descrito recientemente) son las dos únicas especies del género *Cardiobacterium*[77]. A diferencia de otros microorganismos del grupo HACEK considerados en este capítulo, estos otros pocas veces causan enfermedades distintas a la endocarditis. Las especies de *Cardiobacterium* se han descrito como microorganismos semejantes a *Pausteurella* y son parte de la flora endógena nasal, oral y faríngea, y a veces aparecen en otras mucosas y en el aparato digestivo[78,79].

Se han publicado más de 75 casos de infección por *C. hominis* y casi todos afectaban a las válvulas cardíacas. La mayoría de los pacientes tenía defectos anatómicos subyacentes (p. ej., cardiopatía reumática, comunicación interventricular, válvula bicúspide congénita). Alrededor del 10% de los casos publicados corresponde a infecciones de prótesis valvulares[80,81]. Muchos pacientes con endocarditis tenían una periodontitis grave o habían sufrido intervenciones dentales previas sin profilaxis antibiótica. También se ha descrito una endocarditis por *Cardiobacterium hominis* tras una endoscopia digestiva alta[82]. Es frecuente una presentación subaguda, con un comienzo insidioso (promedio de 2-5 meses hasta el diagnóstico) y ausencia de fiebre en el momento del diagnóstico[83]. Algunos pacientes presentan esplenomegalia, anemia, glomerulonefritis de patogenia inmunitaria y hematuria, lo que concuerda con el largo intervalo entre la infección y el diagnóstico. Es característica la presencia de grandes vegetaciones valvulares y embolias de los grandes vasos. La mortalidad oscila en torno al 10% y en alrededor del 30% de los casos se precisa una sustitución valvular[16]. Entre las complicaciones descritas de la endocarditis por *C. hominis* se encuentran la artritis séptica[81], la osteomielitis vertebral y los aneurismas micóticos (intracraneales y mesentéricos). Casi todas las cepas clínicas se aíslan en la sangre, aunque se ha descrito una meningitis asociada a endocarditis[84]. En uno de los casos excepcionales de infección sin endocarditis, un paciente con un adenocarcinoma renal que infiltraba el ciego desarrolló un absceso abdominal y bacteriemia. En los cultivos del absceso y en los hemocultivos crecieron *C. hominis* y *Clostridium bifermentans*[85]. También se ha descrito un caso de infección de un electrodo de marcapasos por *C. hominis* sin afectación valvular[86]. Debido a las similitudes fenotípicas, se sospecha que algunas cepas clínicas identificadas como *C. hominis* pueden realmente haber sido *C. valvarum*[79]. Se ha descrito *C. valvarum* como causa de endocarditis insidiosa y afebril en un paciente con un defecto anatómico de base y que previamente fue sometido a un procedimiento dental sin profilaxis antibiótica[77]. Esta especie se describió por vez primera como cepa B de especie de *Cardiobacterium* a partir de la placa dental y se ha descrito también entre los agentes etiológicos en lesiones avanzadas de niños con noma[77,87].

Las especies de *Cardiobacterium* son bacilos gramnegativos pleomorfos; la morfología varía considerablemente dependiendo de las condiciones de cultivo. Suelen presentar tumefacción de uno o de ambos extremos y retienen el colorante cristal violeta en los polos durante el procedimiento de la tinción de Gram[2]. Desde el punto de vista microscópico, a veces forman rosetas, aunque también son frecuentes las cadenas cortas, y la disposición en lágrimas, en parejas o en grupos. La adición al medio de extracto de levadura provoca la pérdida del pleomorfismo, de modo que la mayoría de los microorganismos aparecen como bacilos gramnegativos con forma de bastón y extremos redondeados[78]. La incubación en una atmósfera muy húmeda y con un 3-5% de CO_2 maximiza su recuperación. Ambas especies crecen mejor en agar-sangre de cordero, agar-chocolate, agar de Mueller-Hinton o agar-soja tripticasa sin sangre, pero crecen mal en agar MacConkey y en otros medios selectivos similares. Las colonias de *C. hominis* tienen 1-2 mm de diámetro en agar sangre de cordero, y suelen aparecer tras 48-72 horas de incubación a 37 °C en una atmósfera rica en CO_2. Sin embargo, con algunos sistemas no es infrecuente que deba mantenerse la incubación durante 5-7 días para poder confirmar el crecimiento y, si se sospecha que se trata de *C. hominis*, será necesario mantener el cultivo durante este período o incluso más tiempo[78]. Se considera que *C. valvarum* tiene un crecimiento más difícil que *C. hominis*, con unas colonias diminutas visibles, de 0,2-0,8 mm de diámetro, y aparecen en agar-sangre después de 72 a 96 horas de incubación. Las colonias de *C. valvarum* son anhemolíticas; sin embargo, las de *C. hominis* producen una ligera β-hemólisis después de 3-4 días de incubación y desarrollan un aspecto rugoso, con un patrón de crecimiento serpentino desde el borde a las colonias adyacentes[77,78]. *Cardiobacterium* son microorganismos oxidasa positivos, catalasa negativos y productores de indol (aunque la positividad de muchas cepas de *C. hominis* es débil y ausente en algunas cepas de *C. valvarum*). Las especies de *Cardiobacterium* pueden ser identificadas erróneamente como *Pasteurella multocida* si se utiliza la tira de identificación API 20NE (bioMérieux, Inc. Hazelwood, Missouri)[77]. La amplificación mediante PCR del ARN ribosómico 16S a partir del tejido valvular cardíaco y del tejido embólico arterial ha permitido detectar secuencias de *C. hominis* en los casos de endocarditis con cultivo negativo.

Los antibiogramas son difíciles de realizar debido al lento crecimiento del microorganismo y a sus necesidades nutricionales inusuales, aunque una publicación reciente sugiere que el E-test (antibiograma mediante tira de papel con CMI creciente) parece ser un método útil[77,78]. En el antibiograma, el microorganismo suele mostrarse muy sensible a los antibióticos β-lactámicos, las fluoroquinolonas, el cloranfenicol, la rifampicina y la tetraciclina[78,88]. La sensibilidad a los aminoglucósidos, la eritromicina y la clindamicina es variable. El protocolo terapéutico más utilizado consiste en penicilina G, con o sin adición de un aminoglucósido. La primera cepa clínica productora de β-lactamasa se describió en 1994[89] y también era resistente a cefotaxima y a piperacilina, aunque sensible a las combinaciones con un inhibidor de la β-lactamasa. Por lo tanto, no está claro si la recomendación actual de administrar cefalosporinas de tercera generación para tratar las endocarditis causadas por microorganismos del grupo HACEK amplía la cobertura a *C. hominis*. Se desconoce cuál es el papel de los aminoglucósidos como parte del tratamiento combinado. Aunque suele lograrse la curación microbiológica, es frecuente que aparezcan complicaciones durante el tratamiento. En varios casos de embolias sistémicas, aneurismas micóticos o insuficiencia cardíaca progresiva fue necesario sustituir la válvula lesionada.

ESPECIES DE *CHROMOBACTERIUM*

Chromobacterium violaceum es un patógeno infrecuente en el ser humano, pero puede producir una sepsis potencialmente mortal con

abscesos metastásicos. El microorganismo es un habitante común del suelo y del agua en las zonas tropicales y subtropicales. Se han descrito menos de 200 casos en todo el mundo y los más recientes proceden del sudeste asiático. En Estados Unidos se han descrito más de 35 casos, casi todos en el sudeste y sobre todo en Florida[90]. También se han publicado casos en Australia y Sudamérica[91,92]. *C. violaceum* es la única especie de este género patógena para el ser humano. Aunque no se considera un habitante normal del aparato digestivo humano, *C. violaceum* se encontró en las heces de 3 de 65 niños a quienes se practicó un coprocultivo al ingresar en un hospital de Atlanta[93].

Las infecciones por *C. violaceum* aparecen en lactantes, niños y adultos, casi siempre en los meses estivales y por lo general tras la exposición de la piel no intacta al agua contaminada (a menudo estancada) o al suelo. Dos casos se produjeron tras un casi ahogamiento. Los síntomas consisten en dolor en el lugar de la infección, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Los signos de infección sistémica suelen precederse de celulitis local, pústulas, úlceras de fondo necrótico o adenopatías. El shock séptico se desarrolla con rapidez, al igual que la neumonía o los abscesos viscerales, que afectan al hígado, el bazo y los pulmones. Esta presentación puede confundirse con una melioidosis septicémica, que supera en frecuencia a la infección por *C. violaceum* en el sudeste asiático, donde ambas enfermedades son endémicas[94]. En los casos descritos en Estados Unidos, la mortalidad se aproximó al 60%. Se han publicado casos de infecciones urinarias, conjuntivitis, celulitis orbitaria, infecciones retrofaríngeas con abscesos prevertebrales, sepsis neutropénica, osteomielitis, abscesos cerebrales[95], meningitis y sepsis puerperal. En la bibliografía pediátrica se recogen algunos casos de diarrea asociada al microorganismo[96]. Una publicación reciente de Brasil de un caso confirmado y de dos casos sospechosos en hermanos es el primer agrupamiento de infecciones sospechadas por *C. violaceum* relacionadas con un origen común[97]. La infección por *C. violaceum* es más frecuente en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC)[98], aunque puede aparecer en huéspedes aparentemente sanos. Parece haber una mayor supervivencia en personas con EGC que en los enfermos sin una alteración conocida de la función de los neutrófilos. Esta observación podría deberse a un sesgo de selección, ya que la infección por *C. violaceum* puede ser la manifestación inicial de una EGC y el diagnóstico de esta última sólo se establecería después de que el paciente se haya recuperado de la infección. Un niño de 3 años fallecido por una sepsis debida a *C. violaceum* tenía una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los leucocitos polimorfonucleares y alteraciones funcionales de los neutrófilos[99]. No se conocen los factores de virulencia relacionados. Los datos preliminares procedentes del estudio de una sola cepa clínica y otra ambiental revelaron una mayor actividad de endotoxina y una mayor resistencia a la fagocitosis en la cepa virulenta[100]. El diagnóstico se realiza mediante el cultivo de la sangre, el líquido del absceso o el exudado cutáneo.

C. violaceum es un bacilo gramnegativo alargado, que a veces aparece ligeramente curvado y puede confundirse con vibrios. Es un anaerobio facultativo, que crece con facilidad en 18-24 horas en medios que contengan triptófano, como algunos de los medios de laboratorio habituales, por ejemplo el agar-sangre de cordero, el agar-chocolate, el agar de Mueller-Hinton, el medio líquido tripticasa soja y el agar MacConkey. La incubación a 37 °C suele ser eficaz, pero el crecimiento aumentará si la incubación se hace a 25 °C. La mayoría de las cepas de este microorganismo producen violaceína, un pigmento insoluble en agua (al contrario que la piocianina de las especies de *Pseudomonas,* que es hidrosoluble) y que es la responsable del color negro-violáceo de las colonias en los medios sólidos y de la que deriva el nombre de la especie (fig. 237-1). Se han descrito algunos casos de infección provocada por cepas no pigmentadas[101]. La violaceína puede inducir apoptosis en las líneas de células tumorales, por lo que se la investiga como posible agente quimioterápico[102]. El color puede perderse en los subcultivos o después de comenzar el tratamiento. Los microorganismos producen ácido cianhídrico, por lo que pueden desprender un tenue olor a cianuro. La reacción de oxidasa suele ser positiva, pero es difícil de detectar en las cepas pigmentadas. A veces, la demostración de la oxidasa se facilita mediante la incubación del cultivo en anaerobiosis, lo que inhibe la formación del pigmento[92].

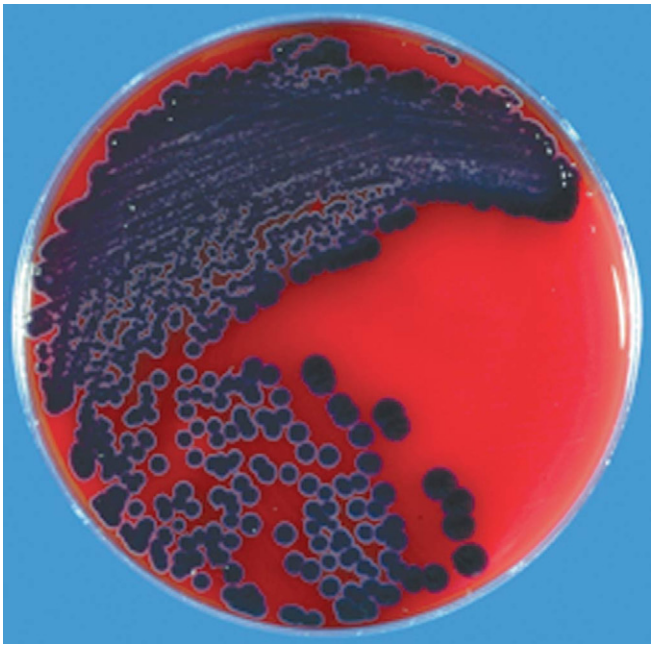


Figura 237-1 **Colonias de color violeta-negro de *Chromobacterium violaceum* por la producción del pigmento violaceína.**

Las cepas de *C. violaceum* suelen ser sensibles a las fluoroquinolonas, el cloranfenicol, las tetraciclinas, la trimetoprima-sulfametoxazol, el imipenem y la gentamicina[103]. Las ureidopenicilinas también son eficaces, pero es habitual la resistencia a las cefalosporinas. Aunque algunas cepas de *C. violaceum* producen aztreonam de forma natural[104], la mayoría de las cepas clínicas son sensibles a este fármaco. Debido a la excepcionalidad de la infección, a su evolución a menudo fulminante y a su elevada mortalidad, no se ha establecido el tratamiento antibiótico óptimo. El fármaco más activo in vitro es el ciprofloxacino y recientemente se publicaron casos aislados de tratamiento satisfactorio con fluoroquinolonas, a menudo combinadas con otros fármacos[95]. La mayoría de los pacientes que sobrevivieron a estas infecciones habían recibido cloranfenicol o una penicilina (carboxi o ureidopenicilina) en combinación con un aminoglucósido. Se han observado recidivas después de más de 2 semanas tras completar el tratamiento y de la curación aparente, quizá debidas a un foco purulento residual[92]. También se han utilizado trimetoprima-sulfametoxazol, doxiciclina o ciprofloxacino por vía oral tras un tratamiento intravenoso con otros antibióticos, manteniendo el tratamiento oral durante varias semanas o algunos meses para evitar las recidivas.

ESPECIES DE *DYSGONOMONAS*

El género *Dysgonomonas* contiene en la actualidad tres especies, *Dysgonomonas capnocytophagoides, Dysgonomonas gadei* y *Dysgonomonas mossii*, todas bacilos gramnegativos con condiciones de crecimiento exigentes aislados de fuentes humanas. *C. capnocytophagoides*, denominada antiguamente DF-3, fue la primera en asociarse con enfermedades humanas en 1988[105,106]. El acrónimo DF corresponde a *fermentador disgónico*, que indica que se trata de un organismo fermentador de crecimiento difícil en los medios de cultivo ordinarios. DF-1 y DF-2 son en la actualidad especies de *Capnocytophaga* (v. cap. 234), pero el análisis comparativo de secuencias de ARN 16S demuestra que DF-3 no tiene una relación estrecha con *Capnocytophaga*[107].

D. capnocytophagoides se ha aislado en las heces diarreicas de los pacientes con inmunodeficiencias tales como la hipogammaglobulinemia común variable, la infección por VIH, la diabetes con insuficiencia renal crónica y las neoplasias malignas linforreticulares y de otros tipos, así como de pacientes tratados con fármacos inmunosupresores[105-108-110]. Mediante el uso de medios selectivos, el microorganismo se aisló en 11 de las 690 (1,6%) muestras remitidas para coprocultivo al National Cancer Institute[108]. En otro estudio prospectivo sobre el papel

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del microorganismo *D. capnocytophagoides* en la enfermedad diarreica, el microorganismo se aisló en 2 de las 178 muestras (1,1%) remitidas para el análisis de la toxina de *Clostridium difficile* y en 3 de las 129 (2,3%) muestras de heces de pacientes con infección por el VIH. Estos datos indican que la escasez de publicaciones sobre el aislamiento de *D. capnocytophagoides* en las muestras de heces podría no ser atribuible a su rareza (como colonizador o como patógeno), sino a la imposibilidad de cultivarlo en los medios convencionales. El tratamiento antibiótico contra *D. capnocytophagoides* indujo respuestas terapéuticas en algunos de estos pacientes, entre ellos 4 de 11 del primer estudio. Algunos de los que respondieron presentaban diarrea de varios meses de evolución que cedieron con rapidez tras iniciar el tratamiento antibiótico. En otros casos, la relevancia clínica del microorganismo fue dudosa y su erradicación de las heces no se acompañó de la resolución de la diarrea, o ésta desapareció sin tratamiento específico. También se aisló *D. capnocytophagoides* de la orina, como causa de sepsis biliar[111], en un absceso polimicrobiano del muslo en un paciente con diabetes dependiente de la insulina[112] y en pacientes con neutropenia[113]. En un enfermo con leucemia mieloide aguda, las cepas de *D. capnocytophagoides* aisladas de la sangre y las heces tenían el mismo ribotipo[114]. En la actualidad, en el género *Dysgonomonas* se incluyen otras cepas clínicas, como *D. gadei* y *D. mossii*, que se han aislado de la vesícula biliar de pacientes con colecistitis[106,115].

D. capnocytophagoides puede distinguirse de DF-2 *(Capnocytophaga canimorsus)* por las pruebas de oxidasa y catalasa negativas, la producción de indol por la mayoría de las cepas y por la fermentación de la sacarosa y la xilosa. Si se cultiva en agar-sangre, forma pequeñas colonias blanco-grisáceas que desprenden un olor dulzón y que aparecen tras 1-3 días de incubación. *D. capnocytophagoides* no crece en agar MacConkey ni en los medios intestinales habituales, pero sí lo hace en los medios selectivos para *Campylobacter* si se incuba a 37 °C, aunque no a 42 °C, que es la temperatura habitual para *Campylobacter*[109]. Los medios selectivos, como agar-sangre con cefoperazona-vancomicina-anfotericina B, inhiben la flora normal y permiten la recuperación de *D. capnocytophagoides* a partir de las muestras de heces.

Pese a la falta de puntos de corte establecidos, se ha utilizado el método de Kirby-Bauer de difusión en agar con disco y el la CMI para estudiar su sensibilidad a los antibióticos[113,115,116]. Parece que las especies de *Dysgonomonas* son resistentes a la mayoría de los fármacos β-lactámicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, metronidazol, vancomicina, eritromicina y gentamicina. Muchas cepas son sensibles al cloranfenicol, la trimetoprima-sulfametoxazol, la clindamicina y la tetraciclina. Estas dos últimas se utilizaron en algunos casos de enfermedad diarreica publicados que respondieron con rapidez a la administración de los antibióticos. Aunque el tamaño de la zona de Kirby-Bauer indicaba sensibilidad, en una publicación el imipenem no pudo eliminar *D. capnocytophagoides* del torrente sanguíneo de un paciente bacteriémico. La bacteriemia cedió cuando se inició la administración de trimetoprima-sulfametoxazol[113].

GRUPO EF-4 DE LOS CENTROS PARA EL CONTROL Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES

La bacteria EF-4 se conoce por la designación literal y numérica de los CDC, que depende de sus características de crecimiento. *EF*, de *fermentador eugónico*, se refiere a un microorganismo que crece bien mediante la fermentación de la glucosa. Las bacterias del grupo EF-4 forman parte de la flora normal de la cavidad oral del perro. Casi todas las infecciones humanas se deben a mordeduras de este animal, aunque también pueden asociarse a mordeduras o arañazos de gatos. El microorganismo puede aislarse en las mordeduras que no muestran signos de inflamación, aunque puede causar celulitis, abscesos y fiebre. Las infecciones sistémicas o que no afecten a la piel o a las estructuras cutáneas son excepcionales. Una niña de 8 años arañada por un gato desarrolló una endoftalmitis por *Pasteurella multocida* y EF-4[117]. También se ha publicado un caso de septicemia en un paciente con un tumor carcinoide hepático que negaba haber sido mordido por un perro o un gato[118]. Un varón, por lo demás sano, al que sus perros lamían a menudo las orejas, desarrolló una otitis media crónica por EF-4 que necesitó una mastoidectomía[119].

Las bacterias EF-4 suelen verse como bacilos cortos en la tinción de Gram, pero también pueden aparecer como pequeñas formas cocoides o en cadenas largas. Crecen bien en placas de agar-sangre, en las que suelen formar colonias en 24 horas, aunque crecen mal, o no lo hacen en absoluto, en agar MacConkey y otros similares. Las colonias son pequeñas, pueden tener un ligero color amarillo-anaranjado y son lisas. Algunas cepas producen un olor similar a las palomitas de maíz[2]. El microorganismo es oxidasa positivo, catalasa positivo y reduce el nitrato. La biovariedad EF-4a sólo fermenta la glucosa y posee actividad arginina hidroxilasa. La biovariedad EF-4b no posee ninguna de estas dos características (y, de hecho, es un no fermentador). Al principio, se creía que EF-4 era similar a la familia Pasteurellaceae, pero estudios recientes de análisis cistrónico de ARN ribosómico lo sitúan en la familia Neisseriaceae[120].

La penicilina G, la ampicilina, la tetraciclina, el ciprofloxacino, el ofloxacino y las nuevas fluoroquinolonas son activos frente a EF-4 en concentraciones que pueden alcanzarse por vía oral[121]. Las cefalosporinas, en especial las de primera generación, son menos activas in vitro. El cloranfenicol y los aminoglucósidos también son activos contra EF-4[117].

ESPECIES DE *PLESIOMONAS*

Plesiomonas shigelloides es un habitante ubicuo de agua dulce, que se ha identificado como causa de diarrea aguda y, en pocas ocasiones, de enfermedades extraintestinales graves[122,123]. El nombre *Plesiomonas,* procedente de la palabra griega que significa «vecino», se eligió porque se pensaba que este microorganismo estaba muy relacionado con *Aeromonas.* Sin embargo, está más emparentado con *Proteus*[124], pese a que ahora se clasifica en la familia Vibrionaceae. *P. shigelloides* es la única especie del género. Se aisló por vez primera en 1947 y se denominó C27. También se le ha denominado *Pseudomonas shigelloides, Aeromonas shigelloides* o *Vibrio shigelloides*.

P. shigelloides es una bacteria que vive en el agua y en el suelo y que se replica a temperaturas superiores a 8 °C. Se encuentra sobre todo en el agua dulce o en estuarios de climas templados o tropicales, pero también puede aparecer en el mar durante los meses cálidos. El estado de portador asintomático de *P. shigelloides* es muy infrecuente en las personas sanas. Los vehículos habituales de transmisión al ser humano son el agua, ciertos alimentos como las ostras, las gambas o el pollo[122,123], así como diversos animales colonizados por el microorganismo. También se han descrito contagios durante viajes al extranjero[122,125,126]. *P. shigelloides* se asocia a gastroenteritis, pero la ausencia de un mecanismo enteropatógeno identificable, de modelos animales y de estudios satisfactorios de inducción de la enfermedad en voluntarios impiden confirmar con firmeza una relación causal[127]. Se han identificado posibles factores de virulencia, como una β-hemolisina, pero se desconoce cuál pueda ser su significado[128].

La presentación clínica de la diarrea asociada a *P. shigelloides* varía desde una enfermedad leve y autolimitada a una diarrea mucoide y hemática, con leucocitos en las heces. Se ha descrito un predominio de la diarrea de tipo secretor[123], pero en otras series se observó un elevado porcentaje de enfermedad clínica compatible con un proceso intestinal invasivo con dolor abdominal, fiebre, diarrea sanguinolenta y leucocitos fecales[126]. La mayoría de los pacientes sintomáticos han viajado al extranjero o han estado expuestos a aguas o alimentos potencialmente contaminados. Se han descrito brotes, sobre todo en Japón. Se ignora el papel desempeñado por los antibióticos en la diarrea asociada a *Plesiomonas* y la administración de estos fármacos no acortó la duración de la fiebre ni de la diarrea en niños tailandeses que presentaban esta enfermedad[129]. Por otro lado, en un pequeño estudio canadiense no aleatorizado efectuado en pacientes que desarrollaron la diarrea asociada a *Plesiomonas* después de un viaje al extranjero, en 8 de 9 pacientes tratados los síntomas desaparecieron en 2 semanas, comparados con 6 de 15 controles ($P < 0{,}05$)[126].

La mayoría de las descripciones de las enfermedades extraintestinales corresponden a casos aislados, que incluyen osteomielitis, artritis séptica, endoftalmitis, peritonitis bacteriana espontánea[130], abscesos pancreáticos, abscesos esplénicos, colecistitis, celulitis, piosalpinx[131], y orquiepididimitis. Además, se han descrito unos 10 casos de sepsis neonatal con meningitis[132]. La bacteriemia es infrecuente y suele afectar a huéspedes inmunodeprimidos. En una reciente serie de Hong Kong

de casos de bacteriemia por *Plesiomonas*, los siete pacientes tenían una edad avanzada, cuatro tenían afección de las vías biliares y tres un tumor maligno de base[133]. Se ha descrito el caso de bacteriemia asociada a gastroenteritis en una niña previamente sana de 15 años[134].

P. shigelloides es un bacilo gramnegativo, con motilidad, anaerobio facultativo y oxidasa positivo. Se cultiva con facilidad en algunos medios intestinales de agar como el de MacConkey, pero no crece bien en el medio de sacarosa bilis citrato tiosulfato. Para aislarlo en cultivos mixtos pueden ser necesarias algunas técnicas selectivas, como los medios líquidos de bilis peptona o de tripticasa soja con ampicilina[135]. Crece bien a 35 °C y produce colonias visibles (no hemolíticas) en 24 horas.

P. shigelloides suele ser sensible al cloranfenicol, la trimetoprima-sulfametoxazol, las quinolonas, las cefalosporinas y el imipenem[129,136,137]. Debido a su producción de β-lactamasa, la mayoría de las cepas actuales son resistentes a las penicilinas, incluidas las ureidopenicilinas, aunque las combinaciones con un inhibidor de la β-lactamasa parecen ser activas. La sensibilidad a los aminoglucósidos y a la tetraciclina es variable.

No fermentadores (o fermentadores débiles) de la glucosa

ESPECIES DE *ACHROMOBACTER* Y *ALCALIGENES*

Las designaciones taxonómicas de las especies de *Achromobacter* y *Alcaligenes* son especialmente confusas. *Achromobacter xylosoxidans* fue rebautizado como *Alcaligenes xylosoxidans* subespecie *xylosoxidans*[138], pero los análisis recientes de la secuencia del ARNr 16S y del contenido en GC apoyan su reubicación en el género *Achromobacter* (se mantiene la denominación de especie y subespecie)[139]. Otras especies de *Alcaligenes*, como *A. ruhlandii, A. piechaudii* y *A. denitrificans*, también se han transferido al género *Achromobacter*. Los microorganismos que antes se consideraban los grupos A, C y D de *Achromobacter* (y con anterioridad, como grupos Vd-1 y Vd-2 de los CDC) se denominan ahora *Ochrobactrum anthropi* y se consideran por separado. Las especies de *Achromobacter* son bacilos gramnegativos no fermentadores que se encuentran en el suelo y el agua. En ocasiones, se aíslan a partir de los aparatos respiratorio y digestivo, sobre todo en personas que tienen contacto con el ámbito sanitario. La infección ocurre cuando se introducen en heridas o colonizan a huéspedes inmunodeprimidos. Las especies con relevancia clínica son las asacarolíticas *A. xylosoxidans* subespecie *denitrificans, A. piechaudii* y *Alcaligenes faecalis* (microorganismo que permanece en el género *Alcaligenes*)[140], las especies sacarolíticas *A. xylosoxidans* subespecie *xylosoxidans* y los grupos innominados de *Achromobacter* B, E y F[141]. Aunque a veces se ha considerado un contaminante, *Achromobacter* grupo B se ha aislado a partir de la sangre de pacientes con sepsis y endocarditis clínicas[142-144].

A. xylosoxidans subespecie *xylosoxidans* es el microorganismo de mayor relevancia clínica de este grupo. Es probable que forme parte de la flora endógena del oído y del aparato digestivo y es un contaminante habitual de los líquidos[145]. Se le ha implicado en brotes de infecciones nosocomiales asociadas a soluciones contaminadas (líquidos intravenosos, de hemodiálisis o de irrigación, colutorios, etc.), transductores de presión, incubadoras y humidificadores, así como a jabones y desinfectantes contaminados[146-148]. La contaminación del agua de un pozo fue la fuente de la infección en un caso de bacteriemia[149].

Las enfermedades clínicas causadas por *A. xylosoxidans* subespecie *xylosoxidans* han permitido aislar cepas en la sangre, los líquidos peritoneal y pleural, la orina, las secreciones respiratorias y los exudados de heridas. La bacteriemia, que a menudo se relaciona con catéteres intravasculares, es la infección descrita con más frecuencia y a menudo es polimicrobiana en pacientes con enfermedades malignas de base[150-152]. Se han descrito casos de abscesos de las vías biliares, meningitis (a veces con predominio de linfocitos en el LCR), neumonía (hospitalaria y extrahospitalaria), peritonitis (incluidas la peritonitis bacteriana espontánea y la de los pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua), infecciones urinarias, conjuntivitis, osteomielitis, infecciones de prótesis de rodilla y endocarditis de prótesis valvulares[145,149-156]. Los pacientes suelen estar inmunodeprimidos, por ejemplo por un cáncer[152,157] o por una infección por VIH[158], pero no siempre es así, sobre todo en los brotes hospitalarios. El microorganismo ha comenzado a aislarse con más frecuencia a partir de las secreciones respiratorias de personas con fibrosis quística[159,160] y la colonización se ha asociado a las exacerbaciones de los síntomas respiratorios[161]. Sin embargo, estudios recientes de casos y controles no han mostrado un deterioro más rápido del estado clínico ni de la función respiratoria en los pacientes con fibrosis quística y colonización crónica por especies de *Achromobacter* o *Alcaligenes*, a excepción de un subgrupo de pacientes con un rápido aumento de anticuerpos precipitantes frente a *A. xilosoxydans*[159,162]. El aislamiento del microorganismo en las infecciones neonatales podría deberse a una transferencia perinatal desde la madre[163].

Desde los puntos de vista filogenético y bioquímico, *Alcaligenes* y *Achromobacter* están íntimamente relacionados con el género *Brucella*. Las cepas de *A. xylosoxidans* subespecie *xylosoxidans* crecen bien en agar-sangre y agar MacConkey, producen colonias planas expansivas y rugosas y poseen flagelos peritricos, unas características que ayudan a distinguirlos de las pseudomonas. Son microorganismos oxidasa positivos, catalasa positivos, producen ácido al oxidar la glucosa y (como indica el nombre de la especie) también oxidan la xilosa con facilidad[2]. Las cepas de *A. xylosoxidans* subespecie *xylosoxidans* pueden confundirse con facilidad con las cepas no aeruginosas de *Pseudomonas* o con alguna cepa del complejo *Burkholderia cepacia*, pero su patrón de sensibilidad poco frecuente indica la identidad correcta.

En general, las cepas de *A. xylosoxidans* subespecie *xylosoxidans* son sensibles a la trimetoprima-sulfametoxazol, las ureidopenicilinas, carbapenémicos, ceftazidima, cefoperazona y combinaciones con inhibidores de la β-lactamasa[150]. Suelen ser resistentes a las penicilinas de espectro reducido, a otras cefalosporinas (como cefotaxima y ceftriaxona), al aztreonam y a los aminoglucósidos[157,164,165]. La sensibilidad a las fluoroquinolonas es variable[157]. Las concentraciones elevadas de colistina inhiben a la mayoría de las cepas[166]. La resistencia se ha atribuido a una hiperproducción de β-lactamasas[167]. Se ha observado una elevada tasa de resistencia a ciprofloxacino y aminoglucósidos en cepas aisladas de pacientes con fibrosis quística[160].

Alcaligenes faecalis puede cultivarse en diversas circunstancias clínicas. La mayoría de las cepas de *A. faecalis* procedentes de la sangre o de las secreciones respiratorias están relacionadas con la contaminación del equipamiento o de los líquidos hospitalarios por el microorganismo, lo que provoca colonización o infección humanas. La orina es otra muestra habitual de aislamiento, aunque pocas veces se producen infecciones urinarias sintomáticas. También se ha aislado en úlceras corneales, secreciones oculares, drenaje de heridas y heces[168,169], aunque es infrecuente aislarlo en un cultivo puro a partir de alguna de estas localizaciones. Por el contrario, *A. xylosoxidans* subespecie *denitrificans* sí se ha aislado como patógeno único en la sangre, el LCR y otros líquidos orgánicos normalmente estériles, así como en cultivos mixtos a partir de sitios que suelen poseer una flora normal. En algunas publicaciones recientes se ha abordado el papel patogénico de estos microorganismos. Se ha implicado a *A. piechaudii* como causa de otitis crónica en un paciente diabético[170], pero también se ha aislado en la sangre de un paciente con una neoplasia maligna hematológica y un catéter de Hickman infectado con bacteriemia recidivante[171].

La identificación de las especies de *Achromobacter* se hace al aislar un microorganismo oxidasa positivo, catalasa positivo, indol negativo y ureasa negativo que forma colonias planas de bordes expansivos en las placas de agar-sangre. La incubación aerobia es crucial para el aislamiento en los cultivos y los microorganismos crecen bien a 35 °C. También crecen en agar MacConkey. La falta de reactividad en muchos análisis bioquímicos o de asimilación dificulta tanto su distinción de otros microorganismos como el confirmar su identificación[172]. *A. faecalis* produce un olor dulce característico, similar al de las manzanas verdes[2].

En los antibiogramas, suele constatarse que las cepas de *A. faecalis* son sensibles a la trimetoprima-sulfametoxazol, las ureidopenicilinas, la ticarcilina-clavulánico, los carbapenémicos y, a diferencia de las especies de *Achromobacter*, a la mayoría de las cefalosporinas[173]. Los resultados con aztreonam, aminoglucósidos y fluoroquinolonas son variables, mientras que las cepas de *A. faecalis* suelen ser resistentes

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a la amoxicilina, la ticarcilina y la gentamicina[169]. También se ha señalado que *A. faecalis* produce una β-lactamasa de amplio espectro[174].

ESPECIES DE *CHRYSEOBACTERIUM* Y *ELIZABETHKINGIA*

Las especies de *Chryseobacterium* se encuentran en el suelo y en el agua y pueden cultivarse a partir de distintos alimentos. Pueden encontrarse en los suministros de agua potable a pesar de una buena cloración y se han aislado en ambientes hospitalarios, a menudo junto a otros grupos de cepas clínicas. Las especies de *Chryseobacterium* son microorganismos de baja virulencia y su presencia en las muestras clínicas suele corresponder a una colonización y no a infección. *C. indologenes* es la especie aislada con mayor frecuencia pero es infrecuente como patógeno humano. Se han descrito casos de bacteriemia relacionada con catéter intravascular y de bacteriemia asociada a cáncer y neutropenia[175]. Sin embargo, *C. meningosepticum* tiene relevancia clínica hasta en la mitad de los adultos y en alrededor del 66% de los recién nacidos en quienes se aísla[176]. Basándose en datos filogenéticos y fenotípicos, recientemente se ha ubicado en el género *Elizabethkingia* y se denomina en la actualidad *E. meningoseptica*[177]. Las especies de *Chryseobacterium* producen proteasas y gelatinasa, que pueden contribuir a su virulencia y que son las responsables del tono verdoso que aparece alrededor de sus colonias en agar-sangre.

E. meningoseptica produce meningitis neonatal, sobre todo en las 2 primeras semanas de vida en prematuros. Se han descrito brotes de meningitis neonatal relacionados con numerosas fuentes, como soluciones salinas contaminadas para el lavado ocular, instrumental respiratorio y desagües de lavabos[176,178]. La mortalidad de la meningitis neonatal supera el 50% y son frecuentes los abscesos cerebrales y otras secuelas graves. En los adultos, la mayoría de las infecciones por *E. meningoseptica* son hospitalarias y afectan a huéspedes inmunodeprimidos. La localización más frecuente es el aparato respiratorio y se han observado brotes relacionados con la contaminación de los circuitos de respiradores y de aerosoles[179,180]. En los brotes, la colonización respiratoria es más frecuente que la infección. La bacteriemia es la segunda forma de presentación más frecuente de las infecciones por *E. meningoseptica*. En un brote de infecciones sanguíneas relacionadas con un anestésico contaminado, la bacteriemia fue transitoria y los signos sistémicos de infección cedieron sin tratamiento antibiótico específico, lo que confirma la baja virulencia de este microorganismo en adultos[181]. *E. meningoseptica* también ha provocado endocarditis (incluso de prótesis valvulares), celulitis, infecciones de heridas, sepsis tras quemaduras extensas, abscesos abdominales, peritonitis asociada a diálisis y endoftalmitis[176,182]. Otras fuentes de contaminación son las jeringas guardadas en neveras, los viales, los desagües y los grifos de lavabos, las sondas de alimentación, las soluciones de lavado para catéteres arteriales, los transductores de presión y las soluciones antisépticas[176,183,184]. Se han descrito infecciones como celulitis, artritis séptica, infecciones respiratorias extrahospitalarias, queratitis y bacteriemias no asociadas a enfermedades subyacentes[185-199]. *C. indologenes* es una causa infrecuente de infección en el ser humano, aunque se han descrito casos de bacteriemia relacionada con catéteres intravasculares o con enfermedades malignas y neutropenia[175]. Las especies de *Chryseobacterium* y *Elizabethkingia* pueden aparecer alargadas, delgadas, ligeramente curvadas y a veces filamentosas con la tinción de Gram. Las colonias de *C. indologenes* suelen presentar un color amarillo oscuro en el cultivo, debido a la producción del pigmento flexirrubina, mientras que las de *E. meningoseptica* son lisas, grandes y de color amarillo pálido (fig. 237-2). Ambos microorganismos crecen bien en agar-sangre o chocolate, donde forman colonias en 24 horas, pero su crecimiento es mucho más lento, o nulo, en agar MacConkey[190]. No tienen motilidad y producen reacciones positivas con la oxidasa y la catalasa.

Las especies de *Chryseobacterium* y *E. meningoseptica* son resistentes a la mayoría de los antibióticos y el uso de un fármaco inactivo como tratamiento empírico puede contribuir a agravar la evolución de muchas infecciones. Además, el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) no ha establecido puntos de corte de la CMI para las criseobacterias. Los resultados de los antibiogramas varían según el método utilizado. En especial, los de difusión en disco son poco fiables y debería optarse, si es posible, por la microdilución en medio líquido[191]. También se ha propuesto el E-test como posible alternativa para estudiar su sensibilidad a determinados antibióticos[192]. Los microorganismos *Chryseobacterium* producen β-lactamasas, por lo que son resistentes a la mayoría de los fármacos β-lactámicos, incluidos los carbapenémicos y el aztreonam[191,193]. La actividad de la cefepima es escasa frente a *E. meningoseptica* y sólo modesta contra *C. indologenes*[194]. Estas bacterias suelen ser resistentes a los aminoglucósidos, el cloranfenicol y la eritromicina. Las fluoroquinolonas suelen ser activas in vitro y el esparfloxacino, el cinafloxacino y el levofloxacino son algo más activos que el ciprofloxacino[195]. En dos trabajos publicados en 1997, el único fármaco activo frente a todas las cepas de *E. meningoseptica* fue la minociclina[176,191]. La sensibilidad frente a la doxiciclina y a la trimetoprima-sulfametoxazol resultó variable. La rifampicina es activa frente a la mayoría de las cepas y se ha utilizado como parte de un tratamiento combinado para erradicar la infección persistente[196]. La vancomicina, sola o en combinación con otros antibióticos, como la rifampicina, resultó eficaz en el tratamiento de la meningitis del lactante[197,198]. En algunos casos publicados de meningitis tratada con éxito mediante vancomicina, las CMI de ésta fueron de 8-12 μg/ml[199]. Sin embargo, dos grupos de investigadores han señalado que la vancomicina resultó inactiva in vitro (CMI de 16 a más de 64 μg/ml) y han puesto en duda la utilidad de este fármaco contra *E. meningoseptica*[176,191]. Así pues, no existe un protocolo óptimo para la meningitis por *E. meningoseptica* y el tratamiento debe basarse en unos antibiogramas bien realizados. Las posibilidades terapéuticas son el uso de rifampicina en combinación con trimetoprima-sulfametoxazol, vancomicina, una fluoroquinolona o minociclina.

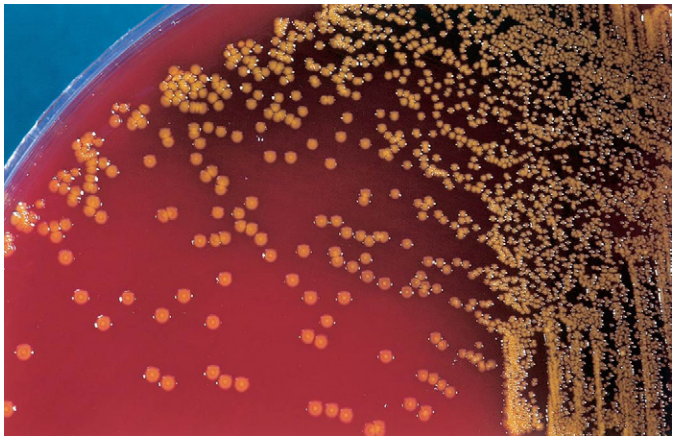


Figura 237-2 Colonias amarillas de *Elizabethkingia meningosepticum* en una placa de agar-sangre.

ESPECIES DE *COMAMONAS*

Las especies de *Comamonas* son bacterias ambientales comunes que en ocasiones producen enfermedad en el ser humano. Aunque estos microorganismos tienen una baja virulencia, parte de su escaso conocimiento se debe a la incapacidad de los laboratorios clínicos para identificarlos a nivel de especie; las cepas pueden informarse como bacilos gramnegativos non fermentadores que no han podido identificarse en mayor detalle. Así pues, su presencia en las muestras clínicas puede ser mayor de la que se considera.

Comamonas testosteroni (antigua *Pseudomonas testosteroni*) es el patógeno más frecuente del género. Este microorganismo se aisló en 10 pacientes que no guardaban entre sí relación epidemiológica alguna durante un período de 3 años en el Parkland Memorial Hospital, en el que los microorganismos no fermentadores no identificados fueron remitidos al departamento de sanidad estatal para determinar la especie[200]. En cinco de estos pacientes el microorganismo fue aislado de la cavidad peritoneal de pacientes que tenían perforado el apéndice; tres casos se produjeron en usuarios de drogas intravenosas, uno de los cuales tenía un aneurisma micótico roto y *C. testosteroni* en el LCR. Otras infecciones descritas son: endocarditis de válvula nativa,

bacteriemia primaria, bacteriemia relacionada con catéter, meningitis, peritonitis en un paciente con cirrosis alcohólica e infección urinaria. Muchas de estas infecciones son polimicrobianas[201,202]. Se ha descrito que *Comamonas acidovorans* produce queratitis y otras infecciones oculares, bacteriemia relacionada con catéter y peritonitis en un paciente sometido a diálisis peritoneal[203].

Comamonas es un género de bacilos gramnegativos con motilidad, no pigmentados y oxidasa positivos que crecen bien en los medios bacteriológicos habituales. Las características bioquímicas son la acumulación de β-hidroxibutirato, hidrólisis de acetamida y reducción de nitratos a nitritos. La mayoría de los sistemas de identificación disponibles en la actualidad identifican *Comamonas* a nivel de género, en el mejor de los casos. Las especies se distinguen por el patrón de empleo de compuestos carbonados.

No hay directrices para la realización de antibiogramas en las especies de *Comamonas*. Los aminoglucósidos, fluoroquinolonas, carbapenémicos, piperacilina-tazobactam y ceftazidima pueden mostrar actividad. *Comamonas acidovorans* es más resistente a los aminoglucósidos que *C. testosteroni*.

ESPECIES DE *EIKENELLA*

Eikenella corrodens es un bacilo gramnegativo, anaerobio facultativo y difícil de cultivar, que forma parte de la flora oral normal del ser humano. En 1948, Henriksen identificó un microorganismo gramnegativo anaerobio que tenía la peculiaridad de crear una depresión en el medio de cultivo, por lo que lo denominó *bacilo corrosivo*. En 1958, Eiken describió y caracterizó un microorganismo gramnegativo anaerobio obligado o facultativo para el que propuso el nombre de *Bacteroides corrodens*. Más tarde, este nombre se aplicó a los microorganismos anaerobios estrictos (que hoy se denominan *Bacteroides ureolyticus*), mientras que los anaerobios facultativos se reclasificaron en el nuevo género *Eikenella*[204].

E. corrodens forma parte de la flora endógena de la boca y las vías respiratorias superiores, así como de otras mucosas del organismo. Aunque suele aislarse sobre todo como un componente de infecciones mixtas[205], por lo general junto con estreptococos[206], también se ha aislado de regiones estériles en cultivo puro[207]. La infección por *Eikenella* se caracteriza por una evolución lenta, con un intervalo que suele ser superior a 1 semana entre el momento de la lesión y la aparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad[208]. Muchos pacientes con infección por *Eikenella* presentan enfermedades subyacentes, sobre todo cánceres de cabeza y cuello[209,210]. En algunas series recientes y en las revisiones de la bibliografía, la localización más frecuente de estas infecciones eran la cabeza y el cuello, tanto en los adultos como en los niños[207,210]. Otras manifestaciones clínicas habituales son las infecciones del aparato respiratorio[205] y las mordeduras humanas[211]. El microorganismo suele encontrarse en las «lesiones por puñetazo», que son las infecciones más graves por mordedura humana[211], en las infecciones de las personas que suelen morderse los dedos o las uñas[212] y se ha descrito como causa de una «ulceración genital» tras una mordedura humana en el pene[213]. Debido a su proximidad con los huesos y las articulaciones, estas infecciones pueden provocar osteomielitis y artritis séptica. También se conocen infecciones por este microorganismo en pacientes diabéticos dependientes de insulina y en los toxicómanos que se inyectan las drogas por vía subcutánea y lamen sus agujas[214]. Las infecciones graves de los tejidos blandos, con o sin osteomielitis subyacente, pueden tardar en curarse[215,216]. La supuración debida a las infecciones por *Eikenella* es fétida y simula un proceso anaerobio. Se pueden desarrollar infecciones pulmonares como empiema, neumonía y embolias sépticas asociadas a trombosis de la vena yugular interna (sepsis postangina), por lo general en los pacientes con enfermedades crónicas o con neoplasias malignas intratorácicas[206]. También se han descrito infecciones ginecológicas, como corioamnionitis que dio lugar a parto prematuro y muerte fetal e infección asociada a dispositivos anticonceptivos intrauterinos[217,218]. *Eikenella* también se ha aislado en cultivo puro a partir del líquido sinovial, el hueso, el LCR, los abscesos cerebrales, subdurales y viscerales, las infecciones pleuropulmonares y la sangre[205,206,219]. *E. corrodens* forma parte de los microorganismos denominados HACEK, que, como ya se ha descrito, comparten la necesidad de incubación en una atmósfera rica en CO_2 para aislarse en cultivo y una predilección por infectar las válvulas cardíacas. La endocarditis por *E. corrodens* suele seguir una evolución lenta, aunque también se han notificado casos de presentación aguda[204]. La endocarditis suele aparecer tras el consumo de drogas intravenosas o en pacientes con valvulopatías o prótesis valvulares cardíacas[16,220], aunque se ha publicado el caso de un paciente sin factores de riesgo predisponentes que desarrolló una infección en una válvula cardíaca de estructura normal[221].

E. corrodens es un pequeño bacilo gramnegativo recto, que a veces puede adoptar un aspecto pleomorfo o cocobacilar. Crece en ambientes tanto aerobios como anaerobios, carece de motilidad, no forma esporas y no tiene cápsula. Los componentes de la superficie celular varían de unas cepas a otras y estas diferencias podrían estar relacionadas con su virulencia[222]. En agar-sangre o chocolate, incluso en atmósferas con concentraciones de CO_2 del 3-10%, crece con lentitud y a menudo es necesario esperar 2 o más días para reconocer las típicas colonias puntiformes. Estas colonias son pequeñas y grisáceas (las más antiguas pueden adoptar un color amarillo pálido), muestran un ligero tono verdoso en agar-sangre y su olor recuerda al de la lejía (hipoclorito). Alrededor de la mitad producen las depresiones («corrosiones») en el agar que se consideran características. El microorganismo crece mal en agar MacConkey. Las cepas no forman ácido a partir de los hidratos de carbono, son oxidasa positivas, catalasa negativas (algunas son débilmente positivas), ureasa negativas e indol negativas y reducen el nitrato a nitrito. Se ha descrito que la ampicilina, las ureidopenicilinas, las cefalosporinas de segunda y tercera generación y las tetraciclinas son eficaces frente a *E. corrodens* tanto in vitro como in vivo y que consiguen la curación clínica[119,223]. El microorganismo es sensible a las fluoroquinolonas y azitromicina in vitro; sin embargo, siempre es resistente a la clindamicina, la eritromicina y el metronidazol y a menudo también a los aminoglucósidos in vitro[119,224]. Por el momento, no es frecuente que produzca β-lactamasa; el clavulánico y el sulbactam inhiben a algunas de estas β-lactamasas producidas por *Eikenella*[225].

ESPECIES DE *FLAVOBACTERIUM* Y *MYROIDES*

El género *Flavobacterium* está formado por un grupo heterogéneo de bacterias con pigmento amarillo que no poseen un parentesco cercano entre sí cuando se analizan sus genotipos[226]. Por lo tanto, muchas especies de *Flavobacterium*, incluidas aquellas con relevancia clínica, se han reclasificado en otros géneros y se estudian en otras secciones. *Flavobacterium meningosepticum,* la principal especie, es en la actualidad miembro del género *Elizabethkingia,* mientras que *Flavobacterium indologenes* pertenece ahora al género *Chryseobacterium*. *Flavobacterium multivorum* y *Flavobacterium spiritivorum* se clasifican ahora en el género *Sphingobacterium* y *Flavobacterium odoratum,* una cepa clínica poco frecuente, se ha incorporado a un nuevo género, *Myroides*, y se ha dividido en dos especies, *M. odoratus* y *M. odoratimimus*[227]. Aunque las especies de *Myroides* son frecuentes en el agua y el suelo, casi nunca se aíslan en los cultivos clínicos y no suelen considerarse patógenas. Sin embargo, estos microorganismos se han aislado a partir de la orina, la sangre, las heridas y las secreciones respiratorias y se han publicado casos de bacteriemia asociada a catéter y de infecciones de los tejidos blandos con bacteriemia secundaria, tanto en huéspedes normales como inmunodeprimidos[228-230]. Un brote de infecciones del torrente circulatorio relacionadas con catéter tuvo su origen en ampollas de agua contaminada con *Myroides odoratus* y *Burkholderia cepacia*[231].

Las especies de *Myroides* crecen en la mayoría de los medios de cultivo, incluso en agar MacConkey. Las colonias son amarillas y producen un olor afrutado similar al de *A. faecalis*. El microorganismo es oxidasa, catalasa, ureasa y gelatinasa positivo, reduce el nitrito y no forma indol. *Myroides* son resistentes a los agentes β-lactámicos, incluidos los carbapenémicos y los aminoglucósidos[229].

ESPECIES DE *OCHROBACTRUM*

Los microorganismos antes denominados grupo Vd de los CDC y grupos A, C y D de *Achromobacter* se han rebautizado como *Ochrobactrum anthropi* (del griego *ochros,* que significa «amarillo pálido»)[138]. En estudios recientes se ha sugerido que el grupo C y algunas cepas del grupo A de *Achromobacter* pertenecen a especies distintas que ahora se

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

denominan *O. intermedium*[232]. Sin embargo, ninguno de los análisis bioquímicos disponibles en la actualidad en los laboratorios clínicos permite diferenciar *O. anthropi* de *O. intermedium*. El primero se relaciona con el género *Brucella* y se ha aislado a partir de fuentes ambientales y clínicas. Los trabajos publicados sugieren que este microorganismo es un patógeno emergente en los pacientes inmunodeprimidos y que la frecuencia de las infecciones causadas por él podría estar en aumento[233-235].

La bacteriemia relacionada con catéteres intravasculares es la infección más frecuente asociada a *O. anthropi*[233,236,237]. Este microorganismo ha contaminado productos biológicos, lo que ha causado pequeños brotes epidémicos, como los cinco casos de infecciones sanguíneas que ocurrieron en receptores de trasplantes de órganos que habían recibido globulina antitimocito de conejo contaminada[238]. En consonancia con la escasa virulencia del microorganismo, la bacteriemia se curó en 4 de los 5 pacientes inmunodeprimidos de esta serie, sin necesidad de antibióticos. En tres casos de meningitis postoperatoria en pacientes neuroquirúrgicos, pudo establecerse que las fuentes habían sido parches de pericardio de cadáver, tal vez contaminados durante el procesamiento[239]. *O. anthropi* se ha cultivado a partir del agua del grifo en una unidad de hematología en la que se produjo un pequeño brote[240] y se han descrito casos de bacteriemia en pacientes sometidos a hemodiálisis o con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)[241,242] y peritonitis en pacientes que recibían diálisis peritoneal ambulatoria continua[243]. Se ha producido endoftalmitis por *Ochrobactrum* por diseminación hematógena y en el postoperatorio, incluido un brote de nueve casos después de extracción de cataratas con implantación de lente intraocular[244]. Otras infecciones publicadas se asociaron a electrodos de marcapasos, endocarditis de prótesis valvular, abscesos pancreáticos, abscesos pélvicos como complicación de apendicitis, fascitis necrosante y osteocondritis tras heridas punzantes[234,245-247]. También se ha aislado de la bilis, la orina, las heridas, las heces, la faringe y la vagina[248].

O. anthropi es un bacilo gramnegativo, oxidasa positivo que no fermenta la lactosa y que crece con facilidad en agar MacConkey. Oxida la glucosa y la xilosa, pero para ello es preciso incubar el cultivo durante 72 horas o más. Es un microorganismo con motilidad, pues dispone de flagelos peritricos, lo que ayuda a diferenciarlo de *Pseudomonas* y *Chryseobacterium*. Posee características bioquímicas similares a las de *A. xylosoxidans* subespecie *xylosoxidans*, pero puede hidrolizar la urea y crece mal en agar-cetrimida[146]. Como ya se ha descrito, *O. anthropi* y *O. intermedium* están íntimamente relacionados con el género *Brucella,* lo que puede causar identificaciones erróneas en algunos sistemas automatizados[249].

O. anthropi suele ser sensible a la trimetoprima-sulfametoxazol y a las fluoroquinolonas. Presenta una sensibilidad variable a la gentamicina, la amikacina, la netilmicina, el imipenem y la tetraciclina y suele ser resistente a los β-lactámicos, incluidas la mayoría de las cefalosporinas y las penicilinas, lo que se debe, al menos en parte, a la presencia de una β-lactamasa AmpC[236,250]. Se han descrito fracasos terapéuticos con imipenem.

ESPECIES DE *OLIGELLA*

El género *Oligella* recibe su nombre por el pequeño tamaño de los bacilos teñidos con Gram y está formado por dos especies, *Oligella urethralis* (antes denominada *Moraxella urethralis* y grupo M-4 de los CDC) y *Oligella ureolytica* (antiguo grupo IVe de los CDC). *O. urethralis* es un comensal del aparato genitourinario y la mayoría de las cepas clínicas proceden de la orina, sobre todo de los varones[31]. Aunque las infecciones sintomáticas son infrecuentes, se han descrito casos de bacteriemia, artritis séptica similar a la de causa gonocócica[251] y peritonitis en dos pacientes tratados con diálisis peritoneal ambulatoria continua[252]. *O. ureolytica* también se encuentra sobre todo en la orina, por lo general en pacientes con sondas urinarias permanentes de larga duración u otros sistemas de drenaje urinario. Estos pacientes son propensos a desarrollar cálculos urinarios que podrían estar relacionados con la capacidad de estos microorganismos para hidrolizar la urea y alcalinizar la orina, lo que provoca la precipitación de los fosfatos. Se ha descrito un caso de bacteriemia en un paciente con uropatía obstructiva[253] y otro en un enfermo con SIDA y úlceras de decúbito infectadas[254].

Las especies de *Oligella,* sobre todo *O. urethralis,* son parecidas a *Moraxella* y adoptan una forma cocobacilar en la tinción de Gram. Casi todas las cepas crecen en agar-sangre o agar MacConkey, pero necesitan una incubación prolongada (2-4 días) antes de que pueda detectarse el crecimiento. *O. urethralis* carece de motilidad, pero la mayoría de las cepas de *O. ureolytica* sí la presentan, pues poseen flagelos peritricos. La rapidez de la reacción de la ureasa (en 5 minutos en una placa de agar-urea de Christensen inclinada) es una característica distintiva de *O. ureolytica*. Estos microorganismos son oxidasa positivos y catalasa positivos y reducen el NO_3 a NO_2. Los datos actuales sobre su sensibilidad a los antibióticos son escasos. Las cepas de *O. urethralis* suelen ser sensibles a los antibióticos β-lactámicos, pero se han descrito cepas productoras de β-lactamasa y otras resistentes al ciprofloxacino[252]. La resistencia a los antibióticos β-lactámicos se debe a la adquisición de β-lactamasas AmpC de codificación cromosómica, ya sean ADC-7 o ABA-1, derivadas de *Acinetobacter baumanii*[255,256].

ESPECIES DE *PSEUDOMONAS*

El género *Pseudomonas* ha sufrido modificaciones considerables y en la actualidad comprende microorganismos antes denominados *Flavimonas oryzihabitans* y *Chryseomonas luteola*[257,258], que ahora pertenecen al grupo no fluorescente de *Pseudomonas*, en el que también se encuentran *P. stutzeri* y otras especies infrecuentes. El grupo fluorescente consta de *P. fluorescens, P. putida* y *P. aeruginosa*. Esta última, estudiada en el capítulo 219, es el único miembro del género que posee factores de virulencia significativos y que es un patógeno destacado para el ser humano. Los miembros del grupo fluorescente producen pioverdina, un pigmento amarillento-verdoso que presenta esta propiedad bajo la luz ultravioleta. Las pseudomonas son microorganismos medioambientales y tienen predilección por los ambientes húmedos. Pueden contaminar soluciones como el agua destilada, los desinfectantes y las soluciones intravenosas. No es sorprendente que muchas de las infecciones causadas por estos microorganismos se asocien al entorno sanitario.

P. fluorescens es una causa poco frecuente de bacteriemia asociada a catéteres[258] y de seudobacteriemia debida a la contaminación de los tubos utilizados para recoger las muestras de sangre[259]. Una solución de infusión de heparina contaminada produjo un gran brote multiestatal de bacteriemia relacionada con catéter por *P. fluorescens* en Estados Unidos; en algunos pacientes expuestos con catéteres implantados, el diagnóstico se retrasó durante muchos meses después de haber estado expuestos a la solución[260]. Este microorganismo puede crecer a 4 °C, lo que le permite proliferar en hemoderivados contaminados y a veces ocasiona sepsis transfusionales[261]. Los sistemas analíticos comerciales pueden identificar de forma errónea a *P. fluorescens*[258]. Como el aislamiento de este microorganismo puede deberse a una seudobacteriemia, se debe realizar una identificación correcta para evitar un tratamiento antibiótico innecesario. *P. putida* es otra posible causa ocasional de bacteriemia hospitalaria, bacteriemia en pacientes con cáncer, neumonías, peritonitis, infecciones urinarias y sepsis neonatales[262-264]. En un brote de bacteriemia por *P. putida* relacionada con catéter y causada por una solución de infusión contaminada, la infección se curó con la retirada del catéter en la mayoría de los pacientes[264a]. El aislamiento de este microorganismo a partir de muestras clínicas puede deberse a contaminación. También se ha descrito como causa de un seudobrote epidémico[265].

P. stutzeri es otra cepa clínica poco habitual, aunque se han descrito casos de bacteriemia, absceso cerebral nosocomial y meningitis en huéspedes inmunodeprimidos[266]. También se han descrito casos infrecuentes de osteomielitis, artritis séptica y neumonía extrahospitalarias[267,268]. Se le han atribuido asimismo seudobacteriemias y endoftalmitis de comienzo tardío tras la cirugía de cataratas. *Pseudomonas oryzihabitans* (el nombre de esta especie significa «habitante del arroz») es la denominación actual del microorganismo que en distintos momentos se denominó *Chromobacterium typhiflavum, Flavimonas oryzihabitans* y grupo Ve-2 de los CDC[269]. Es una causa poco frecuente de infecciones con características similares a las de *P. luteola*. *P. oryzihabitans* suele encontrase en el suelo, el agua y en entornos pantanosos como los arrozales. En el medio hospitalario,

se ha aislado a partir de desagües de lavabos y en los equipos de tratamiento respiratorio[269]. La infección más frecuente es la bacteriemia asociada a catéter venoso central. En un estudio de 8 años de duración efectuado en un gran centro oncológico, 21 de los 22 episodios de bacteriemia por *P. oryzihabitans* se debieron a catéteres[270]. En esta serie, la mayoría de las infecciones fueron extrahospitalarias y polimicrobianas y la mayoría de las bacteriemias pudo tratarse sin retirar el catéter. Por el contrario, en otra serie reciente, todas las bacteriemias por *P. oryzihabitans* fueron hospitalarias y en la mayoría de los casos se retiró el catéter i.v. implicado[271]. El microorganismo también se ha asociado a otros cuerpos extraños, como catéteres de diálisis peritoneal, sondas de ventriculostomía, injertos vasculares, prótesis articulares y lentes intraoculares[272-274]. Se han descrito asimismo infecciones de los tejidos blandos y de heridas postoperatorias, abscesos esplénicos y meningitis[275,276]. Aunque la mayoría de los pacientes con infecciones por *P. oryzihabitans* presentaban inmunodepresión, las infecciones fueron de evolución lenta y la recuperación es la evolución habitual.

Pseudomonas luteola es otro patógeno oportunista infrecuente, que antes se denominaba grupo Ve-1 de los CDC o *Chryseomonas luteola*. Las infecciones que provoca suelen asociarse a cuerpos extraños, como catéteres venosos centrales o de diálisis peritoneal. Las infecciones descritas han sido bacteriemias, peritonitis (asociadas, además de a los catéteres, a apendicitis y a cáncer de colon), osteomielitis, endocarditis, úlceras de las piernas, celulitis, endoftalmitis postoperatoria y meningitis[272,275,276,278].

Las especies de *Pseudomonas* son bacilos gramnegativos, aerobios y no esporulantes. Muestran motilidad debido a la presencia de uno o más flagelos polares. No fermentan la lactosa y crecen bien en agar MacConkey. La mayoría de las cepas clínicas (salvo *P. luteola* y *P. oryzihabitans*) son oxidasa positivas. Además de la reacción negativa a la oxidasa, estas dos especies producen colonias amarillentas en agar MacConkey, lo que permite distinguirlas de las demás pseudomonas. A diferencia de otras pseudomonas fluorescentes, como *P. aeruginosa, P. fluorescens* y *P. putida,* no reducen los nitratos y oxidan la xilosa. Las colonias de *P. stutzeri* son pardas, secas y arrugadas en los medios de aislamiento primario.

Los datos sobre la sensibilidad a los antibióticos de estas pseudomonas son limitados. *P. putida* puede mostrar una amplia resistencia a los antibióticos β-lactámicos y algunas cepas producen una metalo-β-lactamasa que hidroliza con facilidad los carbapenémicos[279]. *P. oryzihabitans* suele ser sensible in vitro a las ureidopenicilinas, cefalosporinas de tercera generación, aztreonam, imipenem, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y trimetoprima-sulfametoxazol, pero es resistente a las cefalosporinas de primera generación[270,280]. Las cepas clínicas de *P. luteola* suelen ser resistentes a las cefalosporinas de primera y segunda generación, a las tetraciclinas, la ampicilina y a la trimetoprima-sulfametoxazol, pero son sensibles a las cefalosporinas de tercera generación, la mezlocilina, el imipenem, los aminoglucósidos y las quinolonas[272].

ESPECIES DE *RALSTONIA* Y *CUPRIAVIDUS*

El género *Ralstonia* se estableció en 1995 y al principio sólo constaba de un patógeno conocido, *Ralstonia pickettii* (primero *Pseudomonas* y después *Burkholderia pickettii*)[281]. Más tarde, se añadieron al género otras especies con relevancia clínica, como *Ralstonia paucula* (antes denominada grupo IVc-2 de los CDC), *Ralstonia gilardii* y, en fechas más recientes, *Ralstonia mannitolilytica* (antes *Pseudomonas thomasii,* luego *R. picketti* biovariedad 3/«thomasii»). En 2004 se produjo una extensa revisión taxonómica del género. *R. pickettii* y los microorganismos similares permanecieron en el género *Ralstonia*, pero las especies del linaje *R. eutropha,* incluidas *R. paucula* y *R. gilardii,* fueron transferidas al nuevo género *Wautersia*. Los perfiles del ARNr 16S revelaron rápidamente que los microorganismos recientemente denominados *Wautersia* eran sinónimos del género existente *Cupriavidus*, lo que, de acuerdo con las reglas de la nomenclatura, tiene prioridad sobre el nombre del género *Wautersia,* y todas las especies que habían sido asignadas al género *Wautersia* fueron transferidas al género *Cupriavidus*. Las especies de *Ralstonia* y *Cupriavidus* son bacilos gramnegativos no fermentadores ambientales de baja virulencia, pero pueden producir infecciones relacionadas con los líquidos de infusión contaminados o en huéspedes inmunodeprimidos, como los receptores de trasplantes y los pacientes con infección por VIH o con leucemia[282-285].

R. pickettii puede crecer en el suero salino y en otros líquidos y ha sido la causa de muchos brotes relacionados con soluciones de infusión contaminadas y de seudobrotes producidos por soluciones contaminadas usadas para el diagnóstico analítico[286,287]. La contaminación de las soluciones puede ocurrir durante el proceso de fabricación o por manipulación extrínseca. Además de la bacteriemia debida a las soluciones intravenosas contaminadas, se han descrito casos de colonización de la vía respiratoria por contaminación de las soluciones terapéuticas utilizadas[287]. En un brote asociado a la contaminación de soluciones salinas, sólo 1 de 19 pacientes con colonización de la vía respiratoria por *R. pickettii* recibió tratamiento antimicrobiano, lo que respalda la escasa virulencia del microorganismo[287]. También se han descrito varios brotes hospitalarios atribuidos a *R. mannitolytica*[288,289]. Las cepas clínicas de otras especies de *Ralstonia* y *Cupriavidus* son menos frecuentes. Se han aislado varias especies de *Ralstonia* y de *Cupriavidus* en cultivos de esputo de pacientes con fibrosis quística[290,291]. La mayoría de las infecciones por *C. paucula* y *C. gilardii* descritas en el ser humano son bacteriemias relacionadas con catéteres intravasculares, tanto hospitalarias como extrahospitalarias[292]. También se han descrito casos de peritonitis relacionada con la diálisis peritoneal[291] y de tenosinovitis tras una mordedura de gato[294]. La mayoría de los pacientes responde bien a los antibióticos.

Las especies de *Ralstonia* y *Cupriavidus* crecen en los medios convencionales, aunque el crecimiento puede ser lento y requerir más de 72 horas de incubación para visualizar las colonias. Las especies de *Ralstonia* tienen uno o más flagelos polares en las especies con motilidad, producen ácido a partir de glucosa y otros carbohidratos y son resistentes a colistina, mientras que las especies de *Cupriavidus* tienen flagelos peritricos, no producen ácido a partir de glucosa y son sensibles a colistina. Se requieren pruebas bioquímicas exhaustivas para la identificación y es común la identificación errónea de estos microorganismos por los sistemas comerciales[289]. También puede confundirse la identificación porque *R. pickettii, R. mannitolilytica* y *R. insidiosa* pueden crecer en medios selectivos ideados para el aislamiento de *Burkholderia cepacia*. El análisis de PCR del ARNr 16S y la espectrometría de masas con analizador de tiempo de vuelo con ionización por desorción láser asistida por matrices (MALDI-TOF-MS)[290,291].

No hay métodos validados para probar la sensibilidad in vitro de las especies de *Ralstonia* o *Cupriavidus*. *R. pickettii,* pero no otras especies de *Ralstonia* o *Cupriavidus,* produce una β-lactamasa de clase D de codificación cromosómica (OXA-22) que confiere resistencia o una menor sensibilidad a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, cefalosporinas de espectro restringido y aztreonam[295]. También está ampliamente extendida una β-lactamasa cromosómica inducible (OXA-60) que hidroliza el imipenem[295]. Se ha descrito que las cepas de *R. pickettii* suelen ser sensibles a las ureidopenicilinas, ciprofloxacino y trimetoprima-sulfametoxazol, con una sensibilidad variable a los aminoglucósidos[296]. *R. mannitolilytica* es con frecuencia resistente a ampicilina, aminoglucósidos y aztreonam. También se ha descrito que *C. paucula* es sensible a muchos β-lactámicos, junto con quinolonas y tetraciclina, pero suele ser resistente a los aminoglucósidos[282,292].

ESPECIES DE *RHIZOBIUM* (ANTIGUO GÉNERO *AGROBACTERIUM*)

Los resultados de los análisis del ARNr 16S han hecho que los microorganismos antes denominados *Agrobacterium* se hayan reclasificado como *Rhizobium*[297]. Estos microorganismos son patógenos bien conocidos para las plantas y la mayoría contiene un gran plásmido inductor de tumores, por lo que sus infecciones producen crecimientos neoplásicos en muchas especies vegetales. Se encuentran en el suelo y en las plantas de todo el mundo. Aunque son pocas las cepas clínicas que parecen patógenas, se han descrito más de 50 casos de enfermedad humana causados por especies de *Rhizobium,* sobre todo por *R. radiobacter*. En la bibliografía existen varios artículos de enfermedades debidas a otra especie, *Agrobacterium tumifaciens,* que, sin embargo, sólo se diferencia de *R. radiobacter* por la presencia o ausencia del plásmido inductor de tumores, por lo que en la actualidad ambas se consideran en conjunto como la nueva especie *Rhizobium radiobacter*[297].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Más de la mitad de los casos publicados de infección por *R. radiobacter* son bacteriemias relacionadas con catéteres intravasculares de huéspedes inmunodeprimidos, sobre todo pacientes oncológicos[298,299]. La mayoría de estas infecciones fueron extrahospitalarias. Sin embargo, hay un trabajo reciente de tres casos de bacteriemias por *A. tumifaciens* ocurridas en un solo centro en pacientes con catéteres intravenosos tunelizados. Dos de los casos tuvieron relación epidemiológica, y las cepas tenían patrones comunes en la electroforesis en gel con campo pulsado, lo que sugiere una transmisión nosocomial[300]. La peritonitis de los pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua es otra presentación frecuente de la infección por *R. radiobacter*[301]. En los portadores de sondas de nefrostomía se han observado infecciones urinarias causadas por este microorganismo. Por lo tanto, en la mayor parte de las infecciones interviene un dispositivo que, en algunos casos, ha debido retirarse para poder curarlas. Otros casos descritos corresponden a celulitis en un paciente con mieloma múltiple, endocarditis sobre válvula protésica, bacteriemias en pacientes con SIDA avanzado, así como neutropenia y neumonía bacteriémica en un paciente con infección por VIH[302,303]. Un enfermo que trabajó en su jardín la tarde siguiente a una intervención de cataratas desarrolló una endoftalmitis por *R. radiobacter* 4 días después[304], en uno de los pocos casos en los que se menciona el contacto con el suelo, puesto que en casi todos ellos se desconoce el origen del microorganismo. En consonancia con el carácter de patógeno oportunista y la escasa virulencia de este bacilo, ningún paciente ha fallecido a causa de la infección. *R. radiobacter* también ha provocado seudobacteriemias debidas a la contaminación de los tubos de citrato usados en los estudios de la coagulación[305].

El microorganismo crece con facilidad en agar-sangre y en el medio de MacConkey cuando se incuba en aerobiosis. El aspecto de las colonias varía según las especies. Las cepas flageladas muestran una distribución peritrica y los microorganismos son oxidasa positivos, catalasa positivos y producen gas a partir de diversos hidratos de carbono, como la lactosa. La rápida hidrólisis de la urea y la más lenta de la esculina son características esenciales que ayudan a distinguir estas bacterias de especies de *Alcaligenes* y especies de *Pseudomonas,* a las que, por lo demás, se parecen mucho.

Las cepas clínicas descritas han mostrado una sensibilidad variable a los distintos antibióticos y también frente a una misma clase de antibióticos, por lo que se debe obtener el antibiograma in vitro de cada una. Por ejemplo, la mayoría de las cepas son sensibles a la gentamicina pero resistentes a la tobramicina[298]. Muchas son sensibles a las cefalosporinas de tercera generación, al ciprofloxacino y a la trimetoprima-sulfametoxazol. *R. radiobacter* puede producir una cefalosporinasa inducible y una aminoglucósido acetiltransferasa. Algunas cepas del suelo fabrican monobactámicos[306] y no resulta sorprendente que las cepas clínicas a menudo sean resistentes al aztreonam.

ESPECIES DE *ROSEOMONAS* Y OTROS BACILOS GRAMNEGATIVOS «CON PIGMENTO ROSA»

El grupo de microorganismos que antes se denominaban «cocoides rosa» de los grupos I a IV de los CDC forma hoy el nuevo género *Roseomonas* (*roseus* + *monas*, una bacteria de color rosado)[31,307]. Aunque se puede aislar especies de *Roseomonas* del ambiente, la mayoría de las especies de *Roseomonas* con nombre propio, como *R. gilardii* subsp. *gilardii, R. gilardii* subsp. *rosea, R. cervicalis, R. fauriae* y *R. mucosa*, se han aislado de muestras clínicas[308]. Parece que *Roseomonas* puede causar más enfermedades clínicas que la bacteria con pigmento rosa relacionada con ella, *Methylobacterium*[2,309]. Las especies de *Methylobacterium,* denominadas así debido a su capacidad para utilizar el metano de manera facultativa, se clasificaron en el pasado con nombres tales como *Pseudomonas mesophilica, Protomonas extorquens, Protaminobacter rubra* (el «fantasma rosa») y *Vibrio extorquens*[310]. Las dos especies clínicas principales, *M. mesophilicum* y *M. zatmanii*, tienen un fenotipo muy similar y en algunos laboratorios de referencia la identificación se limita al género[310].

R. gilardii suele encontrarse en cultivo puro y, en una serie retrospectiva, pareció causar enfermedad clínica con más frecuencia que lo contrario[309]. Las infecciones suelen ser extrahospitalarias. La presentación más común es la bacteriemia, que puede estar relacionada con la presencia de catéteres intravasculares[311,312] o ser secundaria a procesos de otras localizaciones, como abscesos intraabdominales o bien infecciones respiratorias o urinarias. Aunque no siempre es así, estas infecciones suelen afectar a pacientes con otras enfermedades, como neoplasias malignas, SIDA, nefropatías crónicas o diabetes. Para eliminar la bacteriemia relacionada con los catéteres intravasculares puede ser necesaria su retirada[313]. También se han descrito casos de peritonitis asociada a diálisis peritoneal, osteomielitis vertebral, ventriculitis, bursitis séptica, infecciones de los tejidos blandos y epiglotitis[309,314-316]. Se produjeron 36 episodios de bacteriemia por *Roseomonas* en un centro oncológico de referencia durante un período de 12 años, y el 61% de estas infecciones se debió a *R. mucosa*[317]. La mayoría de los pacientes tenían catéteres venosos centrales; se requirió la retirada del catéter en seis pacientes para curar la infección del torrente circulatorio. La mayoría de las cepas se identificaron de modo erróneo inicialmente o no pudieron ser identificados. Se confirmó la infección por *Roseomonas* por pruebas suplementarias, como estudios genotípicos de ARNr 16S. *R. fauriae* es un bacilo que pocas veces se cultiva a partir de muestras clínicas, pero que produjo un caso de peritonitis en un paciente sometido a diálisis peritoneal ambulatoria continua[318]. Se ha descrito un caso de artritis séptica por *R. mucosa* en un paciente con artritis reumatoide sometido a tratamiento con infliximab.

Methylobacterium ha producido asimismo bacteriemias relacionadas con catéteres intravasculares y peritonitis en pacientes tratados con diálisis peritoneal ambulatoria continua, así como infecciones de los tejidos blandos[319]. En un seudobrote de infecciones respiratorias por *Methylobacterium* pudo determinarse que la fuente había sido el suministro de agua corriente de la sala de broncoscopias[320].

Las especies de *Roseomonas* son bacilos o cocobacilos gramnegativos gruesos. Por el contrario, las especies de *Methylobacterium* no se tiñen bien y pueden aparecer como gramvariables y mostrar vacuolas intracelulares. Las colonias son de color rosado y a veces tienen un aspecto mucoide. Ambos microorganismos son catalasa y ureasa positivos y pueden ser débilmente oxidasa positivos. *Roseomonas* se distingue de *Methylobacterium* por su incapacidad para oxidar el metanol y para asimilar la acetamida, así como por la ausencia de absorción de la luz ultravioleta de onda larga[307]. *Methylobacterium* se ha aislado después de una semana de incubación en un medio que suele usarse para el cultivo de micobacterias[314].

Los carbapenémicos, aminoglucósidos y tetraciclina son los antibióticos más activos frente a las especies de *Roseomonas*[316,317,321]. Suelen ser resistentes a las penicilinas y las cefalosporinas, a excepción de las combinaciones con un inhibidor de la β-lactamasa penicilínica, en cuyo caso suelen mostrar actividad, aunque no siempre. A menudo, las especies de *Roseomonas* suelen ser sensibles a las fluoroquinolonas pero resistentes a la trimetoprima-sulfametoxazol. *Methylobacterium* crece despacio y no siempre es posible obtener un antibiograma[310]. Muchas cepas de *Methylobacterium* producen una β-lactamasa que las hace resistentes a las penicilinas y a muchas cefalosporinas. Los aminoglucósidos, el ciprofloxacino y la trimetoprima-sulfametoxazol son activos.

ESPECIES DE *SHEWANELLA*

Shewanella putrefaciens (antes *Pseudomonas putrefaciens, Alteromonas putrefaciens* o grupo Ib de los CDC) presenta una amplia distribución en el medio ambiente, y en pocos casos se la ha implicado como patógena humana. Este microorganismo puede aislarse a partir de varias fuentes de agua, de las reservas de petróleo y gas natural, de los productos lácteos, así como de la carne y el pescado. *S. putrefaciens* tiene un perfil genético heterogéneo y se han descrito tres biovariedades distintas. La biovariedad 1 (grupo Ib-1 de los CDC) es una causa destacada del deterioro de alimentos refrigerados ricos en proteínas. Las cepas clínicas suelen pertenecer a la biovariedad 2 (grupo Ib-2 de los CDC), aunque datos recientes indican que la mayoría de estas cepas deberían clasificarse como una especie distinta desde el punto de vista genético: *Shewanella algae* (antes *S. alga*)[322,323]. Sin embargo, los sistemas de tipificación utilizados en la actualidad por la mayoría de los laboratorios de microbiología clínica identifican ambas especies como *S. putrefaciens*[323]. Por tanto, es casi seguro que este nombre será el que se siga usando.

Shewanella se suele aislar como parte de una infección polimicrobiana, en la que su intervención como patógeno es dudosa. Una de las presentaciones descritas con mayor frecuencia es la celulitis de las extremidades inferiores que se asocia a úlceras crónicas o a quemaduras[324]. La bacteriemia por *Shewanella*, que también suele ser polimicrobiana, puede asociarse a una infección de los tejidos blandos o de las vías biliares, o bien afectar a pacientes inmunodeprimidos, como hepatópatas o enfermos oncológicos[325,326]. Los huéspedes inmunodeprimidos son los más propensos a desarrollar signos de sepsis y su pronóstico es malo. Se pudo rastrear un brote de origen común que motivó la infección o colonización de 31 pacientes por *Shewanella* en una planta quirúrgica. El origen común fue un vaso de medida compartido contaminado[327]. En este brote, los orígenes de aislamiento por cultivo más común fueron la sangre, bilis y líquido ascítico. También se han descrito casos de bacteriemia y dificultad respiratoria en recién nacidos y prematuros[325]. Otras infecciones menos frecuentes son: peritonitis, neumonía, empiema, pericarditis purulenta, meningitis, absceso cerebral, osteomielitis, otitis, infecciones urinarias, endoftalmitis, queratitis e infección de un aneurisma aórtico[324,326,328]. La tinción de Gram muestra a *Shewanella* como un bacilo corto o largo, que puede ser filamentoso. Crece fácilmente y produce colonias de tamaño pequeño o intermedio con un pigmento soluble de color amarillo-naranja o pardo que produce un tono verdoso en el medio. Las colonias pueden ser mucoides y tener un olor parecido al del pescado. Es oxidasa positivo y es el único no fermentador que produce sulfuro de hidrógeno en agar-hierro y triple azúcar, una característica esencial que facilita una identificación sencilla en el laboratorio. *Shewanella algae* puede distinguirse de *S. putrefaciens* por su crecimiento a 42 °C en NaCl al 6,5%, por la producción de hemólisis en agar-sangre de cordero y por su incapacidad para producir ácido a partir de la sacarosa, la maltosa y la L-arabinosa[323]. El microorganismo es resistente a la penicilina y la cefazolina, pero sensible a la mayoría de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y a la piperacilina[324]. Asimismo, suele ser sensible a los aminoglucósidos, el cloranfenicol, la eritromicina y las quinolonas, mientras que su sensibilidad a la tetraciclina y a la trimetoprima-sulfametoxazol es menos predecible[324,325,329]. En un estudio publicado en Sudáfrica se observó que la mayoría de las cepas eran resistentes al imipenem[325]. *Shewanella* puede contener también un gen de codificación cromosómica, *qnr3*, que confiere resistencia a quinolonas al proteger la ADN girasa y probablemente también la topoisomerasa IV[330]. Se ha descrito el desarrollo de resistencia mientras el paciente recibía tratamiento con piperacilina-tazobactam e imipenem[329].

ESPECIES DE *SPHINGOBACTERIUM*

El género *Sphingobacterium* engloba a microorganismos que antes se clasificaban como especies de *Flavobacterium*. Las bacterias transferidas a este nuevo género contienen grandes cantidades de esfingofosfolípidos en sus membranas celulares, además de poseer otras características taxonómicas que las distinguen de las flavobacterias[331]. Casi todas las cepas aisladas en seres humanos son *S. multivorum* (antes *Flavobacterium multivorum* o grupo IIk-2 de los CDC) y *Sphingobacterium spiritivorum* (antes *Flavobacterium spiritivorum* o grupo IIk-3 de los CDC).

Se han publicado casos de peritonitis y septicemia en un paciente sometido a diálisis, de bacteriemia en un enfermo con linfoma y en otro con diabetes, así como de enfermedad respiratoria en un paciente con fibrosis quística, todos ellos debidos a *S. multivorum*[332-335]. La mayoría de las infecciones se deben a contagios intrahospitalarios, aunque el hábitat natural del microorganismo no se conoce con exactitud. En pocos casos se ha aislado a *S. spiritivorum* a partir de muestras clínicas, sobre todo de orina o de sangre[31,336]. Se ha descrito un caso de celulitis, atribuida a la contaminación desde el suelo, que produjo una bacteriemia secundaria y también un caso de neumonitis por hipersensibilidad relacionada con agua contaminado por *S. spiritivorum*[337,338].

S. multivorum y *S. spiritivorum* crecen en agar-sangre, son oxidasa y catalasa positivos e indol negativos y producen colonias de color amarillo claro. Sus características bioquímicas son similares a las de *Sphingomonas paucimobilis* (grupo IIk-1 de los CDC).

Las especies de *Sphingobacterium* presentan resistencia intrínseca a muchos de los antibióticos más utilizados y pueden crecer en algunos antisépticos y desinfectantes[333,339]. *S. multivorum* puede sintetizar una β-lactamasa de amplio espectro y una metalo-β-lactamasa que le proporcionan resistencia frente a las cefalosporinas de tercera generación y a los carbapenémicos, respectivamente[340]. La combinación de trimetoprima-sulfametoxazol y pefloxacino logró la curación en un paciente bacteriémico[333]. Otro paciente en la misma situación y sometido a hemodiálisis mejoró con ampicilina y una dosis de tobramicina, pese a que el antibiograma registraba una resistencia a la primera[332].

ESPECIES DE *SPHINGOMONAS*

El género *Sphingomonas* contiene al menos 12 especies de las que sólo una, *Sphingomonas paucimobilis,* es un patógeno humano ocasional[341]. Este microorganismo, antes denominado *Pseudomonas paucimobilis* y grupo IIk-1 de los CDC, presenta una amplia distribución en los suelos y el agua, incluida la de los suministros hospitalarios. Se le han atribuido brotes nosocomiales asociados a agua contaminada[342,343] y a la contaminación de sondas de temperatura de respiradores[344].

Las infecciones por *S. paucimobilis* suelen afectar a pacientes inmunodeprimidos y pueden ser tanto nosocomiales como extrahospitalarias. Es un microorganismo de poca virulencia y la recuperación de las infecciones es lo habitual, incluso en los pacientes debilitados. Se han descrito varios casos de septicemia relacionados con catéteres intravasculares y causados por *S. paucimobilis,* en algunos de los cuales fue necesario retirar el catéter para lograr la curación[345,346]. También se han publicado casos de bacteriemia en pacientes hemodializados y tras la infusión de médula ósea autóloga contaminada[347]. Aunque se ha descrito una neumonía asociada a un respirador[346], en los brotes observados en las unidades de cuidados intensivos, la colonización de la vía respiratoria fue mucho más frecuente que la infección[342,344]. Asimismo, se han publicado casos de peritonitis asociada a catéteres peritoneales, meningitis, infección de la derivación ventriculoperitoneal, abscesos cerebrales, infecciones de los tejidos blandos, infecciones de las heridas, endoftalmitis postoperatoria, adenitis, infecciones urinarias y diversos abscesos viscerales[346,348,349].

S. paucimobilis es aerobio estricto, débilmente oxidasa positivo y catalasa positivo. Las colonias crecen en agar-sangre pero no en agar MacConkey y generan un pigmento amarillo que puede provocar su confusión con especies de *Flavobacterium*. Aunque posee un único flagelo polar, sólo un pequeño porcentaje de las células muestran una motilidad activa que puede ser difícil de constatar en el laboratorio (de ahí el nombre de *paucimobilis*)[350].

Los patrones de sensibilidad descritos en la bibliografía han variado algo pero sugieren que la mayoría de las cepas son sensibles a la trimetoprima-sulfametoxazol, carbapenémicos, aminoglucósidos, tetraciclinas y cloranfenicol[345,346,350]. Las cefalosporinas de tercera generación suelen ser activas, pero de forma impredecible, y es habitual la resistencia frente a las penicilinas y a las cefalosporinas de primera generación. Aunque en algunos casos se observó que las fluoroquinolonas eran activas, se ha observado resistencia en otros[345,346]. Se ha observado que los pacientes responden bien, aun cuando el tratamiento empírico no se correlacionó con los antibiogramas posteriores.

ESPECIES DE *WEEKSELLA* Y *BERGEYELLA*

El género *Weeksella* se propuso en 1986 para reunir a dos especies, *W. zoohelcum* (grupo IIj de los CDC) y *W. virosa* (grupo IIf de los CDC), que diferían de la mayoría de los bacilos gramnegativos no fermentadores por su sensibilidad a la penicilina. Recientemente, *W. zoohelcum* fue transferido a un nuevo género, *Bergeyella*[226]. *Bergeyella zoohelcum* (del griego «animal» + «herida») forma parte de la flora oral normal de los perros y otros animales, y casi todas las cepas clínicas proceden de mordeduras[351,352]. Las descripciones de casos de infecciones invasivas por *B. zoohelcum,* que incluyen meningitis y bacteriemia, son muy infrecuentes; algunas se han producido después de mordeduras de perro[353,354]. Una mujer de 44 años de edad desarrolló una bacteriemia por *B. zoohelcum* 1 día después de haber ingerido una comida preparada con sangre de cabra[355]. *W. virosa* se ha aislado sobre todo a partir del aparato genital y de la orina de mujeres[356,357] y no suele ser patógeno. Se han publicado casos de peritonitis asociada a diálisis y de peritonitis bacteriana espontánea[358,359]. Ambos microorganismos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

crecen bien en agar-sangre, pero la mayoría de las cepas no crece en agar MacConkey. Son positivos para la oxidasa, la catalasa y el indol, y no están pigmentados. Al contrario que *W. virosa, B. zoohelcum* produce ureasa. *W. virosa* (en latín «viscoso») forma colonias cocoides que se adhieren con fuerza a la superficie de agar[356]. Ambas especies son sensibles a los antibióticos β-lactámicos, incluida la penicilina, el cloranfenicol y las fluoroquinolonas y su sensibilidad a la tetraciclina y a la trimetoprima-sulfametoxazol es variable. *W. virosa* suele ser resistente a uno o vario aminoglucósidos. La combinación de sensibilidad a la penicilina y resistencia a los aminoglucósidos ayuda a identificar este microorganismo.

GRUPOS DE LOS CENTROS PARA EL CONTROL Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES

El Special Bacteriology Reference Laboratory de los CDC recibe cepas infrecuentes procedentes de los laboratorios estatales y de otros laboratorios de referencia. Algunas de ellas no tienen nombre y se agrupan según sus características de crecimiento. Cada uno de estos grupos se compone de una o varias especies. Aunque muchas de las cepas proceden de localizaciones estériles, la información clínica disponible suele ser limitada, y el papel patógeno de estos microorganismos es dudoso. Algunos de los grupos de los CDC de bacilos o cocobacilos gramnegativos descritos de forma reciente son:

1. El grupo NO-1 de los CDC (NO de no oxidante) formado por al menos 22 cepas de bacilos gramnegativos exigentes, aislados a partir de heridas humanas, la mayoría relacionadas con mordeduras de perros o gatos[31,360,361]. Estos microorganismos son parecidos a las cepas asacarolíticas de *Acinetobacter*, pero son negativos en el análisis de transformación de *Acinetobacter*, tienen un perfil de ácidos grasos celulares distinto y, a diferencia de la mayoría de los microorganismos *Acinetobacter*, reducen el nitrato. Son sensibles a muchos antibióticos, entre los cuales se encuentran los β-lactámicos, los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas y la tetraciclina.
2. El grupo WO-1 de los CDC (WO de *weak oxidizer,* ≪ oxidante débil ≫) reúne 96 bacilos gramnegativos, con motilidad y oxidasa positivos, la mayoría de los cuales se aislaron a partir de muestras clínicas[362]. La tercera parte de las cepas clínicas procedía de la sangre y el 10% del LCR[362]. Algunos de estos pacientes habían desarrollado signos de sepsis, pero por el momento no se ha establecido la relevancia clínica de este grupo de microorganismos.
3. El grupo WO-2 de los CDC, que ahora se ha incorporado al género *Pandoraea*, y que está formado por cinco especies con nombre y al menos tres innominadas. Estos microorganismos pueden colonizar la vía respiratoria de los pacientes con fibrosis quística, aunque de forma excepcional provocan una enfermedad clínica, que puede ser incluso una bacteriemia[363-365]. Las especies de *Pandoraea* suelen ser resistentes a la ampicilina, a las cefalosporinas de amplio espectro y a los aminoglucósidos, y su sensibilidad a las fluoroquinolonas es variable[364].
4. Los grupos O-1, O-2 y O-3 de los CDC tienen un fenotipo similar y son bacilos gramnegativos curvos y oxidasa positivos, que no crecen en agar MacConkey pero sí en los medios selectivos para *Campylobacter*. Se ha publicado un caso de neumonía complicada por una fístula broncopulmonar y bacteriemia originada por el grupo O-1[366]. Una cepa del grupo O-3 remitida a los CDC se identificó como una especie de *Campylobacter*, lo que indica que es posible el error al identificar este grupo[367]. La colección de los CDC del grupo O-3 consta de cepas procedentes de varias fuentes clínicas, entre ellas la sangre, los ganglios linfáticos, el líquido sinovial, el hueso y el pulmón. Todas ellas son resistentes a la mayoría de los antibióticos β-lactámicos, salvo al imipenem, y todos son sensibles a los aminoglucósidos y a la trimetoprima-sulfametoxazol, pero no al ciprofloxacino.
5. En la actualidad existen 15 cepas de bacilos gramnegativos oxidasa positivos con semejanzas bioquímicas respecto a *Neisseria weaveri* (grupo M5 de los CDC), denominados bacilos *Gilardi* del grupo 1 por los CDC[368]. Casi todas estas cepas se aislaron en el ser humano a partir de heridas de las extremidades o de hemocultivos.

ESPECIES DE *GARDNERELLA* Y *MOBILUNCUS*

Gardnerella vaginalis es difícil de caracterizar en lo referente a su designación microbiológica y a su relevancia clínica. En los análisis de secuenciación del ARNr 16S, muestra diferencias suficientes para merecer un género propio, pero también está bastante relacionada con las especies de *Bifidobacterium*, que son bacilos grampositivos anaerobios[369]. Es un bacilo anaerobio facultativo, oxidasa y catalasa negativo, no esporulante, no encapsulado, sin motilidad, pleomorfo y gramvariable (v. la excelente revisión de Catlin[370]). Posee una delgada pared celular que no retiene el complejo cristal violeta-yodo tras la descoloración, lo que justifica su variabilidad o negatividad con la tinción de Gram. Sin embargo, la mayoría de los datos disponibles indica que *G. vaginalis* es de estirpe grampositiva.

El hábitat natural de este microorganismo es la vagina humana, donde se encuentra en el 15-69% de las mujeres, sin producir signos ni síntomas de infección vaginal[371], y en el 13,5% de las niñas. *G. vaginalis* coloniza la vagina de la práctica totalidad de las mujeres con vaginosis bacteriana (VB), formando parte de una flora anaerobia mixta (v. cap. 107)[372]. Se ha aislado una citolisina de *G. vaginalis* que puede estar implicada en la patogenia de la VB[373].

Sigue estando sin aclarar el papel de microorganismos distintos a *G. vaginalis* en la patogenia de la VB. Los análisis moleculares de la flora vaginal de mujeres con VB han descubierto nuevas especies de bacterias no cultivables; algunas de ellas son muy específicas de la VB[374].

Las infecciones extravaginales producidas por *G. vaginalis* son infrecuentes. La bacteriemia aparece de manera casi exclusiva en las mujeres y suele asociarse a endometritis puerperal, fiebre puerperal, corioamnionitis, aborto séptico o infección tras la cesárea[375]. Es relativamente infrecuente (<0,5%) en los urocultivos y su relevancia clínica puede ser difícil de establecer. Sin embargo, se ha aislado en aspirados vesicales suprapúbicos de mujeres embarazadas[376] y también del aparato genital masculino, donde se ha asociado a veces a enfermedad que incluye bacteriemia y sepsis urinaria en un varón previamente sano con cálculos renales[370,376a].

El tratamiento recomendado para la VB consiste en metronidazol oral, gel intravaginal de metronidazol, o crema intravaginal de clindamicina[377]. La utilidad de estos fármacos puede reflejar la relevancia de la flora anaerobia mixta en la VB. El tratamiento de la pareja sexual no influye en la respuesta terapéutica de la mujer ni en la tasa de recidivas, por lo que no se recomienda de manera sistemática[377]. Los β-lactámicos se han utilizado para tratar las infecciones extravaginales producidas por *G. vaginalis*. También se ha recomendado la detección selectiva y el tratamiento de la VB en las mujeres embarazadas con alto riesgo de parto prematuro y antes de un aborto quirúrgico o de una histerectomía[377].

Las especies de *Mobiluncus* son bacterias anaerobias, con motilidad, curvas, de crecimiento lento y gramvariables, que se encuentran sobre todo en la vagina humana asociadas a VB. *Mobiluncus* se ha aislado a partir de la vagina en el 97% de las mujeres con VB[378], pero sólo en una minoría de las mujeres sanas de control[379]. No se ha establecido su papel en la patogenia de la VB. Las especies de *Mobiluncus,* en especial *Mobiluncus curtisii*, se asocian a infecciones del aparato genitourinario superior y a complicaciones del embarazo. Las infecciones extragenitourinarias descritas han sido abscesos mamarios no puerperales, infecciones umbilicales y de las heridas de mastectomía[380]. Se han publicado cinco casos de bacteriemia por *Mobiluncus*, entre ellas una de una mujer previamente sana que desarrolló un shock séptico con coagulopatía, síndrome de dificultad respiratoria del adulto e insuficiencia renal[381]. El único varón descrito con bacteriemia por *Mobiluncus* tenía una colitis ulcerosa[382]. Las especies de *Mobiluncus* suelen ser sensibles a penicilinas, ampicilina, cefoxitina, clindamicina, eritromicina, imipenem y vancomicina[383]. Pueden ser resistentes al metronidazol. La eficacia de este último en el tratamiento de la VB, a pesar de la presencia de *Mobiluncus* resistente a antibióticos, subraya la incertidumbre sobre el papel de este microorganismo en la patogenia de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. von Graevenitz A, Zbinden R, Zmutters R. *Actinobacillus, Capnocytophaga, Eikenella, Kingella, Pasteurella,* and other fastidious or rarely encountered Gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al, editors. *Manual of Clinical Microbiology.* 9th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2007:621-635.
2. Winn WC, Koneman EW, Allen SD, et al. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology.* 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 2006.
3. Nørskiv-Lauritsen N, Kilian M. Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Haemophilus aphrophilus, Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov. and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2006;56:2135-2146.
4. Kaplan AH, Weber DJ, Oddone EZ, et al. Infection due to *Actinobacillus actinomycetemcomitans:* 15 cases and review. *Rev Infect Dis.* 1989;1(l):46-63.
5. Holm P. Studies on the aetiology of human actinomycosis. II. Do the "other microbes" of actinomycosis possess virulence? *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1951;28:391-406.
6. Page MI, King EO. Infection due to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Haemophilus aphrophilus. N Engl J Med.* 1966;275:181-188.
7. Horowitz EA, Pugsley MP, Turbes PG, et al. Pericarditis caused by *Actinobacillus actinomycetemcomitans. J Infect Dis.* 1987;155:152-153.
8. Ellner JJ, Rosenthal MS, Lerner PI, et al. Infective endocarditis caused by slow-growing, fastidious, gram-negative bacteria. *Medicine.* 1979;58:145-158.
9. Yuan A, Yang PC, Lee LN, et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* pneumonia with chest wall involvement and rib destruction. *Chest.* 1992;101:1450-1452.
10. Binder MI, Chua J, Kaiser PK, et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endogenous endophthalmitis: report of two cases and review of the literature. *Scand J Infect Dis.* 2003;35:133-136.
11. Asikainen S, Chen C, Alaluusua S, et al. Can one acquire periodontal bacteria and periodontitis from a family member? *J Am Dent Assoc.* 1997;128:1263-1271.
12. Aass AM, Preus HR, Gjermo P. Association between detection of oral *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and radiographic bone loss in teenagers. *J Periodontol.* 1992;63:682-685.
13. Henderson B, Wilson M, Sharp L, et al. Actinobacillus actinomycetemcomitans. *J Med Microbiol.* 2002;51:1013-1020.
14. Asikainen S, Chen C, Slots J. Likelihood of transmitting *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in families with periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 1996;11:387-394.
15. Meyer DH, Fives-Taylor PM. The role of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the pathogenesis of periodontal disease. *Trends Microbiol.* 1997;5:224-228.
16. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:177-207.
17. Grace CJ, Levitz RE, Katz Pollak H, et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* prosthetic valve endocarditis. *Rev Infect Dis.* 1988;10:922-929.
18. Wilson ME. Prosthetic valve endocarditis and paravalvular abscess caused by *Actinobacillus actinomycetemcomitans. Rev Infect Dis.* 1989;11:665-667.
19. Yogev R, Shulman D, Shulman ST, et al. In vitro activity of antibiotics alone and in combination against *Actinobacillus actinomycetemcomitans. Antimicrob Agents Chemother.* 1986;29:179-181.
20. Muller HP, Holderrieth S, Burkhardt U, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to seven antibiotics. *J Clin Periodontol.* 2002;29:736-742.
21. Pavicic MJ, van Winkelhoff AJ, de Graaff J. In vitro susceptibilities of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to a number of antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:2634-2638.
22. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA.* 1995;274:1706-1713.
23. Babinchak TJ. Oral ciprofloxacin therapy for prosthetic valve endocarditis due to *Actinobacillus actinomycetemcomitans. Clin Infect Dis.* 1995;21:1517-1518.
24. Van Winkelhoff AJ, Tijhof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol.* 1992;63:52-57.
25. Peel MM, Hornidge KA, Luppino M, et al. *Actinobacillus* spp and related bacteria in infected wounds of humans bitten by horses and sheep. *J Clin Microbiol.* 1991;29:2535-2538.
26. Arana-Domondon LC, Chen SH, Mann L, et al. Boar hunter's endocarditis. *JAMA.* 1998;279:198.
27. Friis-Moller A, Christensen JJ, Fussing V, et al. Clinical significance and taxonomy of *Actinobacillus hominis. J Clin Microbiol.* 2001;39:930-935.
28. Wust J, Gubler J, Mannheim W, et al. *Actinobacillus hominis* as a causative agent of septicemia in hepatic failure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991;10:693-694.
29. Kingsland RC, Guss DA. *Actinobacillus ureae* meningitis: Case report and review of the literature. *J Emerg Med.* 1995;13:623-627.
30. de Castro N, Pavie J, Lagrange-Xelot M, et al. Severe *Actinobacillus ureae* meningitis in an immunocompromised patient: report of one case and review of the literature. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:1076-1079.
31. Weyant RS, Moss CW, Weaver RE, et al. *Identification of Unusual Pathogenic Gram-Negative Aerobic and Facultatively Anaerobic Bacteria.* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
32. Colwell RR, MacDonell MT, De Ley J. Proposal to recognize the family *Aeromonadaceae* fam nov. *Int J Syst Bacteriol.* 1986;36:473-477.
33. Abbott SL, Cheung WKW, Janda JM. The genus *Aeromonas:* Biochemical characteristics, atypical reactions, and phenotypic identification schemes. *J Clin Microbiol.* 2003;41: 2348-2357.
34. Janda JM, Abbott SL. Evolving concepts regarding the genus *Aeromonas:* An expanding panorama of species, disease presentations and unanswered questions. *Clin Infect Dis.* 1998;27:332-344.
35. Saavedra MJ, Figueras MJ, Martinez-Murcia AJ. Updated phylogeny of the genus *Aeromonas. Int J Syst Evol Microbiol.* 2006;56:2481-2487.
36. Challapalli M, Tess BR, Cunningham DG, et al. Aeromonas-associated diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1988;7:693-698.
37. Gluskin I, Batash D, Shoseyov D, et al. A 15-year study of the role of *Aeromonas* spp in gastroenteritis in hospitalised children. *J Med Microbiol.* 1992;37:315-318.
38. Rautelin H, Sivonen A, Kuikka A, et al. Role of *Aeromonas* isolated from feces of Finnish patients. *Scand J Infect Dis.* 1995;27:207-210.
39. King GE, Werner SB, Kizer KW. Epidemiology of *Aeromonas* infections in California. *Clin Infect Dis.* 1992;15:449-452.
40. Namdari H, Bottone EJ. Microbiologic and clinical evidence supporting the role of *Aeromonas caviae* as a pediatric enteric pathogen. *J Clin Microbiol.* 1990;28:837-840.
41. Jiang ZD, Nelson AC, Mathewson JJ, et al. Intestinal secretory immune response to infection with *Aeromonas* species and *Plesiomonas shigelloides* among students from the United States in Mexico. *J Infect Dis.* 1991;164:979-982.
42. Hanninen ML, Salmi S, Mattila L, et al. Association of *Aeromonas* spp with travellers' diarrhoea in Finland. *J Med Microbiol.* 1995;42:26-31.
43. Holmberg SD, Schell WL, Fanning GR, et al. *Aeromonas* intestinal infections in the United States. *Ann Intern Med.* 1986;105:683-689.
44. Borchardt MA, Semper ME, Standridge JH. *Aeromonas* isolates from human diarrheic stool and groundwater compared by pulsed-field gel electrophoresis. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:224-228.
45. Jones BL, Wilcox MH. *Aeromonas* infections and their treatment. *J Antimicrob Chemother.* 1995;35:453-461.
46. Vila J, Ruiz J, Gallardo F, et al. *Aeromonas* spp. and traveler's diarrhea: Clinical features and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:552-555.
47. De la Morena ML, Van R, Singh K, et al. Diarrhea associated with *Aeromonas* species in children in day care centers. *J Infect Dis.* 1993;168:215-218.
48. Willoughby JM, Rahman AF, Gregory MM. Chronic colitis after *Aeromonas* infection. *Gut.* 1989;30:686-690.
49. Figueras MJ, Aldea MJ, Fernandez N, et al. *Aeromonas* hemolytic uremic syndrome. A case and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;58:231-234.
50. Gold WL, Salit IE. *Aeromonas hydrophila* infections of skin and soft tissue: Report of 11 cases and review. *Clin Infect Dis.* 1993;16:69-74.
51. Kienzle N, Muller M, Pegg S. *Aeromonas* wound infection in burns. *Burns.* 2000;26:478-482.
52. Vally H, Whittle A, Cameron S, et al. Outbreak of *Aeromonas hydrophila* wound infections associated with mud football. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1084-1089.
53. Lineaweaver WC, Hill MK, Buncke GM, et al. *Aeromonas hydrophilia* infections following use of medicinal leeches in replantation and flap surgery. *Ann Plast Surg.* 1992;29: 238-244.
54. Mackay DR, Manders EK, Saggers GC, et al. *Aeromonas* species isolated from medicinal leeches. *Ann Plast Surg.* 1999;42:275-279.
55. Sartor C, Limouzin-Perotti F, Legre R, et al. Nosocomial infections with *Aeromonas hydrophila* from leeches. *Clin Infect Dis.* 2002;35:E1-E5.
56. Ko WC, Lee HC, Chuang YC, et al. Clinical features and therapeutic implications of 104 episodes of monomicrobial *Aeromonas bacteraemia. J Infect.* 2000;40:267-273.
57. Ko WC, Chuang YC. *Aeromonas bacteremia:* Review of 59 episodes. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1298-1304.
58. Janda JM, Guthertz LS, Kokka RP, et al. *Aeromonas* species in septicemia: Laboratory characteristics and clinical observations. *Clin Infect Dis.* 1994;19:77-83.
59. Dryden M, Munro R. *Aeromonas* septicemia: Relationship of species and clinical features. *Pathology.* 1989;21:111-114.
60. Cookson BD, Houang ET, Lee JV. The use of a biotyping system to investigate an unusual clustering of bacteraemias caused by *Aeromonas* species. *J Hosp Infect.* 1984;5:205-209.
61. Hickman-Brenner FW, Fanning GR, Arduino MJ, et al. *Aeromonas schubertii,* a new mannitol-negative species found in human clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 1988;26:1561-1564.
62. Carnahan A, Fanning GR, Joseph SW. *Aeromonas jandaei* (formerly genospecies DNA group 9 *A. sobria*), a new sucrose-negative species isolated from clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 1991;29:560-564.
63. DeFronzo RA, Murray GF, Maddrey WC. *Aeromonas* septicemia from hepatobiliary disease. *Am J Dig Dis.* 1973;18: 323-331.
64. Parras F, Diaz MD, Reina J, et al. Meningitis due to *Aeromonas* species: Case report and review. *Clin Infect Dis.* 1993;17:1058-1060.
65. Ong KR, Sordillo E, Frankel E. Unusual case of *Aeromonas hydrophila* endocarditis. *J Clin Microbiol.* 1991;29:1056-1057.
66. Ender PT, Dolan MJ, Dolan D, et al. Near-drowning-associated *Aeromonas* pneumonia. *J Emerg Med.* 1996;14:737-741.
67. Blair JE, Woo-Ming MA, McGuire PK. *Aeromonas hydrophila* bacteremia acquired from an infected swimming pool. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1336-1337.
68. Janda JM, Abbott SL, Carnahan AM. *Aeromonas* and *Plesiomonas.* In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al, editors. *Manual of Clinical Microbiology.* Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 1995:477-482.
69. Vila J, Marco F, Soler L, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Aeromonas caviae, Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas veronii* biotype sobria. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:701-702.
70. Walsh TR, Stunt RA, Nabi JA, et al. Distribution and expression of beta-lactamase genes among *Aeromonas* spp. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40:171-178.
71. Walsh TR, Payne DJ, MacGowan AP, et al. A clinical isolate of *Aeromonas sobria* with three chromosomally mediated inducible beta-lactamases: A cephalosporinase, a penicillinase and a third enzyme, displaying carbapenemase activity. *J Antimicrob Chemother.* 1995;35:271-279.
72. Overman TL, Janda JM. Antimicrobial susceptibility patterns of *Aeromonas jandaei, A. schubertii, A. trota,* and *A. veronii* biotype *veronii. J Clin Microbiol.* 1999;37:706-708.
73. Rossolini GM, Walsh T, Amicosante G. The *Aeromonas* metallo-beta-lactamases: Genetics, enzymology, and contribution to drug resistance. *Microb Drug Resist.* 1996;2:245-252.
74. Ko WC, Yu KW, Liu CY, et al. Increasing antibiotic resistance in clinical isolates of *Aeromonas* strains in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:1260-1262.
75. Liu CY, Huang YT, Liao CH, et al. In vitro activities of tigecycline against clinical isolates of *Aeromonas, Vibrio,* and *Salmonella* species in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2677-2679.
76. Chang BJ, Bolton SM. Plasmids and resistance to antimicrobial agents in *Aeromonas sobria* and *Aeromonas hydrophila* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31: 1281-1282.
77. Han XY, Meltzer MC, Woods JT, et al. Endocarditis with ruptured cerebral aneurysm caused by *Cardiobacterium valvarum* sp. nov. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1590-1595.
78. Wormser GP, Bottone EJ. *Cardiobacterium hominis:* Review of microbiologic and clinical features. *Rev Infect Dis.* 1983;5:680-691.
79. Han XY, Falsen E. Characterization of oral strains of *Cardiobacterium valvarum* and emended description of the organism. *J Clin Microbiol.* 2005;43:2370-2374.
80. Taveras JM, 3rd, Campo R, Segal N, et al. Apparent culture-negative endocarditis of the prosthetic valve caused by Cardiobacterium hominis. *South Med J.* 1993;86:1439-1440.
81. Apisarnthanarak A, Johnson RM, Braverman AC, et al. *Cardiobacterium hominis* bioprosthetic mitral valve endocarditis presenting as septic arthritis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;42:79-81.
82. Pritchard TM, Foust RT, Cantely JR, et al. Prosthetic valve endocarditis due to *Cardiobacterium hominis* occurring after upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Med.* 1991;90:516-518.
83. Robison WJ, Vitelli AS. Infectious endocarditis caused by Cardiobacterium hominis. *South Med J.* 1985;78:1020-1021.
84. Francioli PB, Roussianos D, Glauser MP. *Cardiobacterium hominis* endocarditis manifesting as bacterial meningitis. *Arch Intern Med.* 1983;143:1483-1484.
85. Rechtman DJ, Nadler JP. Abdominal abscess due to *Cardiobacterium hominis* and *Clostridium bifermentans. Rev Infect Dis.* 1991;13:418-419.
86. Nurnberger M, Treadwell T, Lin B, et al. Pacemaker lead infection and vertebral osteomyelitis presumed due to *Cardiobacterium hominis. Clin Infect Dis.* 1998;27:890-891.
87. Paster BJ, Falkler WA, Enwonwu CO, et al. Prevalent bacterial species and novel phenotypes in advanced noma lesions. *J Clin Microbiol.* 2002;40:2187-2191.
88. Kugler KC, Biedenbach DJ, Jones RN. Determination of the antimicrobial activity of 29 clinically important compounds tested against fastidious HACEK group organisms. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;34:73-76.
89. Le Quellec A, Bessis D, Perez C, et al. Endocarditis due to beta-lactamase-producing *Cardiobacterium hominis. Clin Infect Dis.* 1994;19:994-995.
90. Ponte R, Jenkins SG. Fatal Chromobacterium violaceum infections associated with exposure to stagnant waters. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:583-586.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

91. Huffam SE, Nowotny MJ, Currie BJ. *Chromobacterium violaceum* in tropical northern Australia. *Med J Aust*. 1998;168:335-337.
92. de Siqueira IC, Dias J, Ruf H, et al. *Chromobacterium violaceum* in siblings, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1443-1445.
93. Berkowitz FE, Metchock B. Third generation cephalosporin-resistant gram-negative bacilli in the feces of hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:97-100.
94. Ti TY, Tan WC, Chong AP, et al. Nonfatal and fatal infections caused by *Chromobacterium violaceum*. *Clin Infect Dis*. 1993;17:505-507.
95. Moore CC, Lane JE, Stephens JL. Successful treatment of an infant with *Chromobacterium violaceum* sepsis. *Clin Infect Dis*. 2001;32:E107-E110.
96. Dromigny JA, Fall AL, Diouf S, et al. Chromobacterium violaceum: A case of diarrhea in Senegal. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:573-574.
97. Bosch FJ, Badenhorst L, Le Roux JA, et al. Successful treatment of *Chromobacterium violaceum* sepsis in South Africa. *J Med Microbiol*. 2008;57:1293-1295.
98. Macher AM, Casale TB, Fauci AS. Chronic granulomatous disease of childhood and *Chromobacterium violaceum* infections in the Southeastern United States. *Ann Intern Med*. 1982;97:51-55.
99. Mamlok RJ, Mamlok V, Mills GC, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, neutrophil dysfunction and *Chromobacterium violaceum* sepsis. *J Pediatr*. 1987;111: 852-854.
100. Miller DP, Blevins WT, Steele DB, et al. A comparative study of virulent and avirulent strains of *Chromobacterium violaceum*. *Can J Microbiol*. 1988;34:249-255.
101. Lee J, Kim JS, Nahm CH, et al. Two cases of *Chromobacterium violaceum* infection after injury in a subtropical region. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2068-2070.
102. Melo PS, Justo GZ, de Azevedo MB, et al. Violacein and its beta-cyclodextrin complexes induce apoptosis and differentiation in HL60 cells. *Toxicology*. 2003;186:217-225.
103. Aldridge KE, Valainis GT, Sanders CV. Comparison of the in vitro activity of ciprofloxacin and 24 other antimicrobial agents against clinical strains of *Chromobacterium violaceum*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1988;10:31-39.
104. Duma RJ. Aztreonam, the first monobactam. *Ann Intern Med*. 1987;106:766-767.
105. Wagner DK, Wright JJ, Ansher AF, et al. Dysgonic fermenter 3-associated gastrointestinal disease in a patient with common variable hypogammaglobulinemia. *Am J Med*. 1988;84: 315-318.
106. Hofstad T, Olsen I, Eribe ER, et al. *Dysgonomonas* gen. nov. to accommodate *Dysgonomonas* gadei sp. nov., an organism isolated from a human gall bladder, and *Dysgonomonas capnocytophagoides* (formerly CDC group DF-3). *Int J Syst Evol Microbiol*. 2000;50:2189-2195.
107. Vandamme P, Vancanneyt M, van Belkum A, et al. Polyphasic analysis of strains of the genus *Capnocytophaga* and Centers for Disease Control group DF-3. *Int J Syst Bacteriol*. 1996;46:782-791.
108. Gill VJ, Travis LB, Williams DY. Clinical and microbiological observations on CDC group DF-3, a gram-negative coccobacillus. *J Clin Microbiol*. 1991;29:1589-1592.
109. Heiner AM, DiSario JA, Carroll K, et al. Dysgonic fermenter-3: A bacterium associated with diarrhea in immunocompromised hosts. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:1629-1630.
110. Blum RN, Berry CD, Phillips MG, et al. Clinical illnesses associated with isolation of dysgonic fermenter 3 from stool samples. *J Clin Microbiol*. 1992;30:396-400.
111. Hironaga M, Yamane K, Inaba M, et al. Characterization and antimicrobial susceptibility of *Dysgonomonas capnocytophagoides* isolated from human blood sample. *Jpn J Infect Dis*. 2008;61:212-213.
112. Bangsborg JM, Frederiksen W, Bruun B. Dysgonic fermenter 3-associated abscess in a diabetic patient. *J Infect*. 1990;20: 237-240.
113. Aronson NE, Zbick CJ. Dysgonic fermenter 3 bacteremia in a neutropenic patient with acute lymphocytic leukemia. *J Clin Microbiol*. 1988;26:2213-2215.
114. Grob R, Zbinden R, Ruef C, et al. Septicemia caused by dysgonic fermenter 3 in a severely immunocompromised patient and isolation of the same microorganism from a stool specimen. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1617-1618.
115. Matsumoto T, Kawakami Y, Oana K, et al. First isolation of *Dysgonomonas mossii* from intestinal juice of a patient with pancreatic cancer. *Arch Med Res*. 2006;37:914-916.
116. Hironaga M, Yamane K, Inaba M, et al. Characterization and antimicrobial susceptibility of *Dysgonomonas capnocytophagoides* isolated from human blood sample. *Jpn J Infect Dis*. 2008;61:212-213.
117. Vartian CV, Septimus EJ. Endophthalmitis due to *Pasteurella multocida* and CDC EF-4. *J Infect Dis*. 1989;160:733.
118. Dul MJ, Shlaes DM, Lerner PI. EF-4 bacteremia in a patient with hepatic carcinoid. *J Clin Microbiol*. 1983;18:1260-1261.
119. Roebuck JD, Morris JT. Chronic otitis media due to EF-4 bacteria. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1343-1344.
120. Holmes B, Costas M, Wood AC. Numerical analysis of electrophoretic protein patterns of group EF-4 bacteria, predominantly from dog-bite wounds of humans. *J Appl Bacteriol*. 1990;68:81-91.
121. Goldstein EJ, Citron DM. Comparative activities of cefuroxime, amoxicillin-clavulanic acid, ciprofloxacin, enoxacin, and ofloxacin against aerobic and anaerobic bacteria isolated from bite wounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32:1143-1148.
122. Holmberg SD, Wachsmuth K, Hickman-Brenner FW, et al. *Plesiomonas* enteric infections in the United States. *Ann Intern Med*. 1986;105:690-694.
123. Brenden RA, Miller MA, Janda JM. Clinical disease spectrum and pathogenic factors associated with *Plesiomonas shigelloides* infections in humans. *Rev Infect Dis*. 1988;10:303-316.
124. MacDonnell MT, Colwell RR. Phylogeny of the *Vibrionaceae,* and recommendation for two new genera, *Listonella* and *Shewanella*. *Syst Appl Microbiol*. 1985;6:171-182.
125. Rautelin H, Sivonen A, Kuikka A, et al. Enteric *Plesiomonas shigelloides* infections in Finnish patients. *Scand J Infect Dis*. 1995;27:495-498.
126. Kain KC, Kelly MT. Clinical features, epidemiology, and treatment of *Plesiomonas shigelloides* diarrhea. *J Clin Microbiol*. 1989;27:998-1001.
127. Olsvik O, Wachsmuth K, Kay B, et al. Laboratory observations on *Plesiomonas shigelloides* strains isolated from children with diarrhea in Peru. *J Clin Microbiol*. 1990;28: 886-889.
128. Janda JM, Abbott SL. Expression of hemolytic activity by *Plesiomonas shigelloides*. *J Clin Microbiol*. 1993;31:1206-1208.
129. Visitsunthorn N, Komolpis P. Antimicrobial therapy in *Plesiomonas shigelloides*-associated diarrhea in Thai children. *Southeast Asian J Trop Med Publ Hlth*. 1995;26:86-90.
130. Alcaniz JP, de Cuenca Moron B, Gomez Rubio M, et al. Spontaneous bacterial peritonitis due to *Plesiomonas shigelloides*. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:1529-1530.
131. Roth T, Hentsch C, Erard P, et al. Pyosalpinx: Not always a sexual transmitted disease? Pyosalpinx caused by *Plesiomonas shigelloides* in an immunocompetent host. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:803-805.
132. Fujita K, Shirai M, Ishioka T, et al. Neonatal *Plesiomonas shigelloides* septicemia and meningitis: A case and review. *Acta Paediatr Jpn*. 1994;36:450-452.
133. Woo PC, Lau SK, Yuen KY. Biliary tract disease as a risk factor for *Plesiomonas shigelloides* bacteraemia: a nine-year experience in a Hong Kong hospital and review of the literature. *New Microbiol*. 2005;28:45-55.
134. Paul R, Siitonen A, Karkkainen P. *Plesiomonas shigelloides* bacteremia in a healthy girl with mild gastroenteritis. *J Clin Microbiol*. 1990;28:1445-1446.
135. Rahim Z, Kay BA. Enrichment for *Plesiomonas shigelloides* from stools. *J Clin Microbiol*. 1988;26:789-790.
136. Kain KC, Kelly MT. Antimicrobial susceptibility of *Plesiomonas shigelloides* from patients with diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:1609-1610.
137. Stock I, Wiedemann B. Natural antimicrobial susceptibilities of *Plesiomonas shigelloides* strains. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:803-811.
138. Bruckner DA, Colonna P. Nomenclature for aerobic and facultative bacteria. *Clin Infect Dis*. 1993;16:598-605.
139. Yabuuchi E, Kawamura Y, Kosako Y, et al. Emendation of genus *Achromobacter* and *Achromobacter xylosoxidans* (Yabuuchi and Yano) and proposal of *Achromobacter ruhlandii* (Packer and Vishniac) comb. nov., *Achromobacter piechaudii* (Kiredjian et al.) comb. nov., and *Achromobacter xylosoxidans* subsp. *denitrificans* (Ruger and Tan) comb. nov. *Microbiol Immunol*. 1998;42:429-438.
140. Schreckenberg PC, Daneshvar MI, Weyant RS, et al. *Acinetobacter, Achromobacter, Chryseobacterium, Moraxella*, and other nonfermentative gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2003:749-779.
141. Holmes B, Moss CW, Daneshvar MI. Cellular fatty acid compositions of "*Achromobacter* groups B and E". *J Clin Microbiol*. 1993;31:1007-1008.
142. Jenks PJ, Shaw EJ. Recurrent septicaemia due to "*Achromobacter* group B". *J Infect*. 1997;34:143-145.
143. Holmes B, Lewis R, Trevett A. Septicaemia due to *Achromobacter* group B: A report of two cases. *Med Microbiol Lett*. 1992;1:177-184.
144. McKinley KP, Laundy TJ, Masterton RG. *Achromobacter* group B replacement valve endocarditis. *J Infect*. 1990;20: 262-263.
145. Mandell WF, Garvey GJ, Neu HC. *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia. *Rev Infect Dis*. 1987;9:1001-1005.
146. Cieslak TJ, Robb ML, Drabick CJ, et al. Catheter-associated sepsis caused by *Ochrobactrum anthropi:* Report of a case and review of related nonfermentative bacteria. *Clin Infect Dis*. 1992;14:902-907.
147. Cieslak TJ, Raszka WV. Catheter-associated sepsis due to *Alcaligenes xylosoxidans* in a child with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1993;16:592-593.
148. Schoch PE, Cunha BA. Nosocomial *Achromobacter xylosoxidans* infections. *Infect Contr Hosp Epidemiol*. 1988;9:84-87.
149. Spear JB, Fuhrer J, Kirby BD. *Achromobacter xylosoxidans* (*Alcaligenes xylosoxidans* subsp *xylosoxidans*) bacteremia associated with a well-water source: Case report and review of the literature. *J Clin Microbiol*. 1988;26:598-599.
150. Duggan JM, Goldstein SJ, Chenoweth CE, et al. *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia: Report of four cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1996;23: 569-576.
151. Gomez-Cerezo J, Suarez I, Rios JJ, et al. *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia: A 10-year analysis of 54 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:360-363.
152. Aisenberg G, Rolston KV, Safdar A. Bacteremia caused by Achromobacter and Alcaligenes species in 46 patients with cancer (1989-2003). *Cancer*. 2004;101:2134-2140.
153. Walsh RD, Klein NC, Cunha BA. *Achromobacter xylosoxidans* osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 1993;16:176-178.
154. Taylor P, Fischbein L. Prosthetic knee infection due to *Achromobacter xylosoxidans*. *J Rheumatol*. 1992;19:992-993.
155. Tang S, Cheng CC, Tse KC, et al. CAPD-associated peritonitis caused by *Alcaligenes xylosoxidans* sp. *xylosoxidans*. *Am J Nephrol*. 2001;21:502-506.
156. Castellote J, Tremosa G, Ben SL, Vazguez S. Spontaneous bacterial peritonitis due to *Alcaligenes xylosoxidans*. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1650-1651.
157. Legrand C, Anaissie E. Bacteremia due to *Achromobacter xylosoxidans* in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 1992;14:479-484.
158. Manfredi R, Nanetti A, Ferri M, et al. Bacteremia and respiratory involvement by *Alcaligenes xylosoxidans* in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:933-938.
159. Tan K, Conway SP, Brownlee KG, et al. *Alcaligenes* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:101-104.
160. Magni A, Giordano A, Mancini C, et al. Emerging cystic fibrosis pathogens: incidence and antimicrobial resistance. *New Microbiol*. 2007;30:59-62.
161. Dunne WM Jr, Maisch S. Epidemiological investigation of infections due to *Alcaligenes* species in children and patients with cystic fibrosis: Use of repetitive-element-sequence polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 1995;20:836-841.
162. Ronne-Hansen C, Pressler T, Hoiby N, et al. Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study. *J Cyst Fibros*. 2006;5:245-251.
163. Hearn YR, Gander RM. *Achromobacter xylosoxidans*. An unusual neonatal pathogen. *Am J Clin Pathol*. 1991;96:211-214.
164. Mensah K, Philippon A, Richard C, et al. Susceptibility of *Alcaligenes denitrificans* subspecies *xylosoxydans* to beta-lactam antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990;9:405-409.
165. Cormican MG, Jones RN. Antimicrobial activity of cefotaxime tested against infrequently isolated pathogenic species (unusual pathogens). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1995;22:43-48.
166. Saiman L, Chen Y, Tabibi S, et al. Identification and antimicrobial susceptibility of *Alcaligenes xylosoxidans* isolated from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3942-3945.
167. Decre D, Arlet G, Danglot C, et al. A beta-lactamase-overproducing strain of *Alcaligenes denitrificans* subsp *xylosoxidans* isolated from a case of meningitis. *J Antimicrob Chemother*. 1992;30:769-779.
168. Tayeri T, Kelly LD. *Alcaligenes faecalis* corneal ulcer in a patient with cicatricial pemphigoid. *Am J Ophthalmol*. 1993;115:255-256.
169. Bizet J, Bizet C. Strains of *Alcaligenes faecalis* from clinical material. *J Infect*. 1997;35:167-169.
170. Peel MM, Hibberd AJ, King BM, et al. *Alcaligenes piechaudii* from chronic ear discharge. *J Clin Microbiol*. 1988;26: 1580-1581.
171. Kay SE, Clark RA, White KL, Peel MM. Recurrent *Achromobacter piechaudii* bacteremia in a patient with hematological malignancy. *J Clin Microbiol*. 2001;39:808-810.
172. Pickett MJ, Greenwood JR. Identification of oxidase-positive, glucose-negative motile species of nonfermentative bacilli. *J Clin Microbiol*. 1986;23:920-923.
173. Bizet C, Tekaia F, Philippon A. In-vitro susceptibility of *Alcaligenes faecalis* compared with those of other *Alcaligenes* spp to antimicrobial agents including seven beta-lactams. *J Antimicrob Chemother*. 1993;32:907-910.
174. Pereira M, Perilli M, Mantengoli E, et al. PER-1 extended-spectrum beta-lactamase production in an *Alcaligenes faecalis* clinical isolate resistant to expanded-spectrum cephalosporins and monobactams from a hospital in Northern Italy. *Microb Drug Resist*. 2000;6:85-90.
175. Hsueh PR, Teng U, Ho SW, et al. Clinical and microbiological characteristics of *Flavobacterium indologenes* infections associated with indwelling devices. *J Clin Microbiol*. 1996;34:1908-1913.
176. Bloch KC, Nadarajah R, Jacobs R. *Chryseobacterium meningosepticum:* An emerging pathogen among immunocompromised adults. Report of 6 cases and literature review. *Medicine*. 1997;76:30-41.
177. Kim KK, Kim MK, Lim JH, et al. Transfer of *Chryseobacterium meningosepticum* and *Chryseobacterium miricola* to *Elizabethkingia* gen. nov. as *Elizabethkingia meningoseptica* and *Elizabethkingia miricola* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2005;55:1287-1293.
178. Hoque SN, Graham J, Kaufmann ME, et al. *Chryseobacterium (Flavobacterium)* meningosepticum outbreak associated with colonization of water taps in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2001;47:188-192.
179. Pokrywka M, Viazanko K, Medvick J, et al. A *Flavobacterium meningosepticum* outbreak among intensive care patients. *Am J Infect Control*. 1993;21:139-145.
180. Brown RB, Phillips D, Barker MJ, et al. Outbreak of nosocomial *Flavobacterium meningosepticum* respiratory infections associated with use of aerosolized polymixin B. *Am J Infect Control*. 1989;17:121-125.
181. Olsen H, Frederiksen WC, Siboni KE. Flavobacterium meningosepticum. *Lancet*. 1965;1:1294-1296.
182. Sheridan RL, Ryan CM, Pasternack MS, et al. Flavobacterial sepsis in massively burned pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 1993;17:185-187.

183. Hoque SN, Graham J, Kaufmann ME, et al. *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum* outbreak associated with colonization of water taps in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2001;47:188-192.
184. Coyle-Gilchrist MM, Crewe P, Roberts G. *Flavobacterium meningosepticum* in the hospital environment. *J Clin Pathol*. 1976;29:824-826.
185. Bolivar R, Abramovits W. Cutaneous infection caused by *Flavobacterium meningosepticum*. *J Infect Dis*. 1989;159: 150-151.
186. Sundin D, Gold BD, Berkowitz FE, et al. Community-acquired *Flavobacterium meningosepticum* meningitis, pneumonia, and septicemia in a normal infant. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10:73-76.
187. Ashdown LR, Previtera S. Community acquired *Flavobacterium meningosepticum* pneumonia and septicaemia. *Med J Aust*. 1992;156:69-70.
188. Bloom AH, Perry HD, Donnenfeld ED, et al. *Chryseobacterium meningosepticum* keratitis. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:356-357.
189. Gunnarsson G, Baldursson H, Hilmarsdottir I. Septic arthritis caused by *Chryseobacterium meningosepticum* in an immunocompetent male. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:299-300.
190. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Hollis DG. *Acinetobacter, Achromobacter, Chryseobacterium, Moraxella,* and other nonfermentative gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2007:770-802.
191. Fraser SL, Jorgensen JH. Reappraisal of the antimicrobial susceptibilities of *Chryseobacterium* and *Flavobacterium* species and methods for reliable susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:2738-2741.
192. Hsueh PR, Chang JC, Teng LJ, et al. Comparison of Etest and agar dilution method for antimicrobial susceptibility testing of *Flavobacterium* isolates. *J Clin Microbiol*. 1997;35: 1021-1023.
193. Marchiaro P, Ballerini V, Spalding T, et al. A convenient microbiological assay employing cell-free extracts for the rapid characterization of gram-negative carbapenemase producers. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:336-344.
194. Hsueh PR, Teng LJ, Yang PC, et al. Susceptibilities of *Chryseobacterium indologenes* and *Chryseobacterium meningosepticum* to cefepime and cefpirome. *J Clin Microbiol*. 1997;35:3323-3324.
195. Visalli MA, Bajaksouzian S, Jacobs MR, et al. Comparative activity of trovafloxacin, alone and in combination with other agents, against gram-negative nonfermentative rods. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1475-1481.
196. Hirsh BE, Wong B, Kiehn TE, et al. *Flavobacterium meningosepticum* bacteremia in an adult with acute leukemia. Use of rifampin to clear persistent infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1986;4:65-69.
197. Ratner H. Flavobacterium meningosepticum. *Infect Control*. 1984;5:237-239.
198. Di Pentima MC, Mason EO Jr, Kaplan SL. In vitro antibiotic synergy against *Flavobacterium meningosepticum:* Implications for therapeutic options. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1169-1176.
199. Hawley HB, Gump DW. Vancomycin therapy of bacterial meningitis. *Am J Dis Child*. 1973;126:261-264.
200. Barbaro DJ, Mackowiak PA, Barth SS, et al. *Pseudomonas testosteroni* infections: Eighteen recent cases and a review of the literature. *Rev Infect Dis*. 1987;9:124-129.
201. Smith MD, Gradon JD. Bacteremia due to Comamonas species possibly associated with exposure to tropical fish. *South Med J*. 2003;96:815-817.
202. Cooper GR, Staples ED, Iczkowski KA, et al. *Comamonas* (*Pseudomonas*) testosteroni endocarditis. *Cardiovasc Pathol*. 2005;14:145-149.
203. Stonecipher KG, Jensen HG, Kastl PR, et al. Ocular infections associated with *Comamonas acidovorans*. *Am J Ophthalmol*. 1991;112:46-49.
204. Patrick WD, Brown WD, Bowmer MI, et al. Infective endocarditis due to *Eikenella corrodens:* Case report and review of the literature. *Can J Infect Dis*. 1990;1:139-142.
205. Suwanagool S, Rothkopf MM, Smith SM, et al. Pathogenicity of *Eikenella corrodens* in humans. *Arch Intern Med*. 1983;143:2265-2268.
206. Joshi N, O'Bryan T, Appelbaum PC. Pleuropulmonary infections caused by *Eikenella corrodens*. *Rev Infect Dis*. 1991;13:1207-1212.
207. Paul K, Patel SS. *Eikenella corrodens* infections in children and adolescents: Case reports and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001;33:54-61.
208. Brooks GF, O'Donoghue JM, Rissing JP. *Eikenella corrodens:* A recently recognized pathogen: Infections in medical-surgical patients and in association with methylphenidate abuse. *Medicine*. 1974;53:325-342.
209. Tveteras K, Kristensten S, Bach V, et al. *Eikenella corrodens:* A recently recognized pathogen in head and neck infections. *J Laryngol Otol*. 1987;101:592-594.
210. Sheng WS, Hsueh PR, Hung CC, et al. Clinical features of patients with invasive *Eikenella corrodens* infections and microbiological characteristics of the causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:231-236.
211. Goldstein EJC. Bite wounds and infections. *Clin Infect Dis*. 1992;14:633-640.
212. Sagerman SD, Lourie GM. *Eikenella* osteomyelitis in a chronic nail biter: A case report. *Hand Surg Am*. 1995;20: 71-72.
213. Rosen T, Conrad N. Genital ulcer caused by human bite to the penis. *Sex Transm Dis*. 1999;26:527-530.
214. Swisher LA, Roberts JR, Glynn MJ. Needle licker's osteomyelitis. *Am J Emerg Med*. 1994;12:343-346.
215. Pollner JH, Khan A, Tuazon CU. Severe soft-tissue infection caused by *Eikenella corrodens*. *Clin Infect Dis*. 1992;15: 740-741.
216. Raab MG, Lutz RA, Stauffer ES. *Eikenella corrodens* vertebral osteomyelitis. A case report and literature review. *Clin Orthop*. 1993:144-147.
217. Kostadinov S, Pinar H. Amniotic fluid infection syndrome and neonatal mortality caused by *Eikenella corrodens*. *Pediatr Dev Pathol*. 2005;8:489-492.
218. Drouet E, De Montclos H, Boude M, et al. *Eikenella corrodens* and intrauterine contraceptive device. *Lancet*. 1987;2:1089.
219. Stein A, Teysseire N, Capobianco C, et al. *Eikenella corrodens,* a rare cause of pancreatic abscess: Two case reports and review. *Clin Infect Dis*. 1993;17:273-275.
220. Decker MD, Graham BS, Hunter EB, et al. Endocarditis and infections of intravascular devices due to *Eikenella corrodens*. *Am J Med Sci*. 1986;292:209-212.
221. Watkin RW, Baker N, Lang S, et al. *Eikenella corrodens* infective endocarditis in a previously healthy non-drug user. *Eur J Clin Morcobiol Infect Dis*. 2002;21:890-891.
222. Chen C-K, Wilson ME. Outer membrane protein and lipopolysaccharide heterogeneity among *Eikenella corrodens* isolates. *J Infect Dis*. 1990;162:664-671.
223. Sofianou D, Kolokotronis A. Susceptibility of *Eikenella corrodens* to antimicrobial agents. *J Chemother*. 1990;2: 156-158.
224. Merriam CV, Citron DM, Tyrrell KL, et al. In vitro activity of azithromycin and nine comparator agents against 296 strains of oral anaerobes and 31 strains of *Eikenella corrodens*. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:244-248.
225. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, et al. In vitro activities of a new des-fluoroquinolone, BMS 284756, and seven other antimicrobial agents against 151 isolates of *Eikenella corrodens*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1141-1143.
226. Vandamme P, Bernardet J-F, Segers P, et al. New perspectives in the classification of the flavobacteria: Description of *Chryseobacterium* gen nov, Bergeyella gen nov and Empedobacter nom rev. *Int J Syst Bacteriol*. 1994;44:827-831.
227. Vancanneyt M, Segers P, Torck U, et al. Reclassification of *Flavobacterium odoratum* (Stutzer 1929) strains to a new genus, *Myroides,* as *Myroides odoratus* comb. Nov. and Myroides odoratimimus sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1996;46:926-932.
228. Hsueh PR, Wu JJ, Hsiue TR, et al. Bacteremic necrotizing fasciitis due to *Flavobacterium odoratum*. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1337-1338.
229. Green BT, Green K, Nolan PE. *Myroides odoratus* cellulitis and bacteremia: Case report and review. *Scand J Infect Dis*. 2001;33:932-934.
230. Bachman KH, Sewell DL, Strausbaugh JL. Recurrent cellulitis and bacteremia caused by *Flavobacterium odoratum*. *J Clin Microbiol*. 1996;22:1112-1113.
231. Douce RW, Zurita J, Sanchez O, et al. Investigation of an outbreak of central venous catheter-associated bloodstream infection due to contaminated water. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:364-366.
232. Velasco J, Romero C, Lopez-Goni I, et al. Evolution of the relatedness of *Brucella* spp. and *Ochrobactrum anthropi* and description of *Ochrobactrum intermedium sp.* nov., a new species with a closer relationship to *Brucella* spp. *Int J Syst Bacteriol*. 1998;48:759-768.
233. Kern WV, Oethinger M, Kaufhold A, et al. *Ochrobactrum anthropi* bacteremia: Report of four cases and short review. *Infection*. 1993;21:306-310.
234. Cieslak TJ, Drabick CJ, Robb ML. Pyogenic infections due to *Ochrobactrum anthropi*. *Clin Infect Dis*. 1996;22:845-847.
235. Galanakis E, Bitsori M, Samonis G, et al. *Ochrobactrum anthropi* bacteraemia in immunocompetent children. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:800-803.
236. Gransden WR, Eykyn SJ. Seven cases of bacteremia due to *Ochrobactrum anthropi*. *Clin Infect Dis*. 1992;15:1068-1069.
237. Stiakaki E, Galanakis E, Samonis G, et al. *Ochrobactrum anthropi* bacteremia in pediatric oncology patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:72-74.
238. Ezzedine H, Mourad M, Van Ossel C, et al. An outbreak of *Ochrobactrum anthropi* bacteraemia in five organ transplant patients. *J Hosp Infect*. 1994;27:35-42.
239. Chang HJ, Christenson JC, Pavia AT, et al. *Ochrobactrum anthropi* meningitis in pediatric pericardial allograft transplant recipients. *J Infect Dis*. 1996;173:656-660.
240. Deliere E, Vu-Thien H, Levy V, et al. Epidemiological investigation of *Ochrobactrum anthropi* strains isolated from a haematology unit. *J Hosp Infect*. 2000;44:173-178.
241. Daxboeck F, Zitta S, Assadian O, et al. *Ochrobactrum anthropi* bloodstream infection complicating hemodialysis. *Am J Kid Dis*. 2002;40:E17.
242. Manfredi R, Nanetti A, Ferri M, et al. *Ochrobactrum anthropi* as an agent of nosocomial septicemia in the setting of AIDS. *Clin Infect Dis*. 1999;28:692-694.
243. Esteban J, Ortiz A, Rollan E, et al. Peritonitis due to *Ochrobactrum anthropi* in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Infect*. 2000;40:205-206.
244. Song S, Ahn JK, Lee GH, et al. An epidemic of chronic pseudophakic endophthalmitis due to *Ochrobactrum anthropi*: clinical findings and managements of nine consecutive cases. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007;15:429-434.
245. Barson WJ, Cromer BA, Marcon MJ. Puncture wound osteochondritis of the foot caused by CDC group Vd. *J Clin Microbiol*. 1987;25:2014-2016.
246. Brivet F, Guibert M, Kiredjian M, et al. Necrotizing fasciitis, bacteremia, and multiorgan failure caused by *Ochrobactrum anthropi*. *Clin Infect Dis*. 1993;17:516-518.
247. Vaidya SA, Citron DM, Fine MB, et al. Pelvic abscess due to *Ochrobactrum anthropi* in an immunocompetent host: case report and review of the literature. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1184-1186.
248. Alnor D, Frimodt-Moller N, Espersen F, et al. Infections with the unusual human pathogens *Agrobacterium* species and *Ochrobactrum anthropi*. *Clin Infect Dis*. 1994;18:914-920.
249. Elsaghir AA, James EA. Misidentification of *Brucella melitensis* as *Ochrobactrum anthropi* by API 20NE. *J Med Microbiol*. 2003;52:441-442.
250. Higgins CS, Avison MB, Jamieson L, et al. Characterization, cloning and sequence analysis of the inducible *Ochrobactrum anthropi* AmpC beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:745-754.
251. Mesnard R, Sire JM, Donnio PY, et al. Septic arthritis due to *Oligella urethralis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11: 195-196.
252. Riley UBG, Bignardi G, Goldberg L, et al. Quinolone resistance in *Oligella urethralis*-associated chronic ambulatory peritoneal dialysis. *J Infect*. 1996;32:155-156.
253. Rockhill RC, Lutwick LI. Group IVe-like gram-negative bacillemia in a patient with obstructive uropathy. *J Clin Microbiol*. 1978;8:108-109.
254. Manian FA. Bloodstream infection with *Oligella ureolytica, Candida krusei,* and *Bacteroides* species in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1993;17:290-291.
255. Mammeri H, Poirel L, Mangeney N, et al. Chromosomal integration of a cephalosporinase gene from *Acinetobacter baumannii* into *Oligella urethralis* as a source of acquired resistance to beta-lactams. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1536-1542.
256. Hujer KM, Hamza NS, Hujer AM, et al. Identification of a new allelic variant of *Acinetobacter baumanii* cephalosporinase, ACD-7 β-lactamase: defining a unique family of class C enzymes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2941-2948.
257. Anzai Y, Kudo Y, Oyaizu H. The phylogeny of the genera *Chryseomonas, Flavimonas,* and *Pseudomonas* supports synonymy of these three genera. *Int J Syst Bacteriol*. 1997;47:249-251.
258. Hsueh PR, Teng LJ, Pan HJ, et al. Outbreak of *Pseudomonas fluorescens* bacteremia among oncology patients. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2914-2917.
259. Namnyak S, Hussain S, Davalle J, et al. Contaminated lithium heparin bottles as a source of pseudobacteraemia due to *Pseudomonas fluorescens*. *J Hosp Infect*. 1999;4:23-28.
260. CDC. Update: Delayed onset Pseudomonas fluorescens bloodstream infections after exposure to contaminated heparin flush—Michigan and South Dakota, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:961-963.
261. Scott JF, Boulton E, Govan JRW, et al. A fatal transfusion reaction associated with blood contaminated with *Pseudomonas fluorescens*. *Vox Sang*. 1988;54:201-204.
262. Anaissie E, Fainstein V, Miller P, et al. *Pseudomonas putrida:* newly recognized pathogen in patients with cancer. *Am J Med*. 1987;82:1191-1194.
263. Yang CH, Young T, Peng MY, et al. Clinical spectrum of *Pseudomonas putida* infection. *J Formos Med Assoc*. 1996;95:754-761.
264. Ladhani S, Bhutta ZA. Neonatal *Pseudomonas putida* infection presenting as staphylococcal scalded skin syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:642-644.
264a. Souza Dias MB, Habert AB, Borrasca V, et al. Salvage of long-term central venous catheters during an outbreak of *Pseudomonas putida* and *Stenotrophomonas maltophilia* infections associated with contaminated heparin catheter-lock solution. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:125-130.
265. Romney M, Sherlock C, Stephens G, Clarke A. Pseudo-outbreak of *Pseudomonas putida* in a hospital outpatient clinic originating from a contaminated commercial anti-fog solution—Vancouver, British Columbia. *Can Commun Dis Rep*. 2000;26:183-184.
266. Yee-Guardino S, Danziger-Isakov L, Knouse M, et al. Nosocomially acquired *Pseudomonas stutzeri* brain abscess in a child: case report and review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:630-632.
267. Reisler RB, Blumberg HB. Community-acquired *Pseudomonas stutzeri* vertebral osteomyelitis in a previously health patient: Case report and review. *Clin Infect Dis*. 1999;29: 667-669.
268. Campos-Herrero MI, Bordes A, Rodriguez H, et al. *Pseudomonas stutzeri* community-acquired pneumonia associated with empyema: Case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997;25:325-326.
269. Chaudhry HJ, Schoch PE, Cunha BA. *Flavimonas oryzihabitans* (CD Group Ve-2). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13:485-488.
270. Lucas KG, Kiehn TE, Sobeck KA, et al. Sepsis caused by *Flavimonas oryzihabitans*. *Medicine*. 1994;73:209-214.
271. Lin RD, Hsueh PR, Chang JC, et al. *Flavimonas oryzihabitans* bacteremia: Clinical features and microbiological characteristics of isolates. *Clin Infect Dis*. 1997;24:867-873.
272. Rahav G, Simhon A, Mattan Y, et al. Infections with *Chryseomonas luteola* (CDC group Ve-1) and *Flavimonas oryzihabitans* (CDC group Ve-2). *Medicine*. 1995;74:83-88.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

273. Hawkins RE, Moriarty RA, Lewis DE, et al. Serious infections involving the CDC group Ve bacteria *Chryseomonas luteola* and *Flavimonas oryzihabitans*. *Rev Infect Dis*. 1991;13: 257-260.
274. Yu EN, Foster CS. Chronic postoperative endophthalmitis due to *Pseudomonas oryzihabitans*. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:613-614.
275. Kostman JR, Solomon F, Fekete T. Infections with *Chryseomonas luteola* (CDC group Ve-1) and *flavimonas oryzihabitans* (CDC group Ve-2) in neurosurgical patients. *Rev Infect Dis*. 1991;13:233-236.
276. Lam S, Isenberg HD, Edwards B, et al. Community-acquired soft-tissue infections caused by *Flavimonas oryzihabitans*. *Clin Infect Dis*. 1994;18:808-809.
277. Tsakris A, Hassapopoulou H, Skoura L, et al. Leg ulcer due to *Pseudomonas luteola* in a patient with sickle cell disease. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;42:141-143.
278. Rastogi S, Sperber SJ. Facial cellulitis and *Pseudomonas luteola* bacteremia in an otherwise healthy patient. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998;32:303-305.
279. Docquier JD, Riccio ML, Mugnaioli C, et al. IMP-12, a new plasmid-encoded metallo-beta-lactamase from a *Pseudomonas putida* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1522-1528.
280. Rolston KV, Ho DH, LeBlanc B, et al. In vitro activities of antimicrobial agents against clinical isolates of *Flavimonas oryzihabitans* obtained from patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:2504-2505.
281. Yabuuchi E, Kosako Y, Yano I, et al. Transfer of two *Burkholderia* and an *Alcaligenes* species to *Ralstonia* gen. nov.: Proposal of *Ralstonia pickettii* (Ralston, Palleroni and Doudoroff 1973) comb. nov., *Ralstonia solanacearum* (Smith 1896) comb. nov. and *Ralstonia eutropha* (Davis 1969) comb. nov. *Microbiol Immunol*. 1995;39:897-904.
282. Anderson RR, Warnick P, Schreckenberger PC. Recurrent CDC group IVc-2 bacteremia in a human with AIDS. *J Clin Microbiol*. 1997;35:780-782.
283. Thayu M, Baltimore RS, Sleight BJ, et al. CDC group IV c-2 bacteremia in a child with recurrent acute monoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:397-398.
284. Vandamme P, Goris J, Coenye T, et al. Assignment of Centers for Disease Control group IVc-2 to the genus *Ralstonia* as *Ralstonia paucula* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1999;49: 663-669.
285. Osterhout GJ, Valentine JL, Dick JD. Phenotypic and genotypic characterization of clinical strains of CDC group IVc-2. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2618-2622.
286. Maki DG, Klein BS, McCormick RD, et al. Nosocomial *Pseudomonas pickettii* bacteremias traced to narcotic tampering. A case for selective drug screening of health care personnel. *JAMA*. 1991;265:981-986.
287. Labarca JA, Trick WE, Peterson CL, et al. A multistate nosocomial outbreak of *Ralstonia pickettii* colonization associated with an intrinsically contaminated respiratory care solution. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1281-1286.
288. Gröbner S, Heeg P, Autenrieth IB, et al. Monoclonal outbreak of catheter-related bacteraemia by *Ralstonia mannitolilytica* on two haematoncology wards. *J Infect*. 2007;55: 539-544.
289. Daxboeck F, Stadler M, Assadian O, et al. Characterization of clinically isolated *Ralstonia mannitolilytica* strains using random amplification of polymorphic DNA (RAPD) typing and antimicrobial sensitivity, and comparison of the classification efficacy of phenotypic and genotypic assays. *J Med Microbiol*. 2005;54:55-61.
290. Coenye T, Spilker T, Reik R, et al. Use of PCR analyses to define the distribution of *Ralstonia* species recovered from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2005;43: 3464-3466.
291. Degand N, Carbonelle E, Dauphin B, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of nonfermenting gram-negative bacilli isolated from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*. 2008;46:3361-3367.
292. Moissenet D, Tabone M-D, Girardet J-P, et al. Nosocomial CDC Group IVc-2 bacteremia: Epidemiological investigation by randomly amplified polymorphic DNA analysis. *J Clin Microbiol*. 1996;34:1264-1266.
293. Zapardiel J, Blum G, Caramelo C, et al. Peritonitis with CDC group IVc-2 bacteria in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991;10: 509-511.
294. Musso D, Drancourt M, Bardot J, et al. Human infection due to the CDC Group IVc-2 bacterium: Case report and review. *Clin Infect Dis*. 1994;18:482-484.
295. Girlich D, Naas T, Nordmann P. OXA-60, a chromosomal, inducible, and imipenem-hydrolyzing class D β-lactamase from *Ralstonia pickettii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4217-4225.
296. Stelzmueller I, Biebl M, Wiesmayr S, et al. Ralstonia pickettii: Innocent bystander or a potential threat? *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:99-101.
297. Young JM, Kuykendall LD, Martinez-Romero E, et al. A revision of *Rhizobium* Frank 1889, with an emended description of the genus, and the inclusion of all species of *Agrobacterium* Conn 1942 and *Allorhizobium undicola* de Lajudie et al. 1998 as new combinations: *Rhizobium radiobacter, R. rhizogenes, R. rubi, R. undicola* and *R. vitis*. *Int J Syst Evol Bacteriol*. 2001;51:89-103.
298. Edmond MB, Riddler SA, Baxter CM, et al. *Agrobacterium radiobacter:* A recently recognized opportunistic pathogen. *Clin Infect Dis*. 1993;16:388-391.
299. Amaya RA, Edwards MS. Agrobacterium radiobacter bacteremia in pediatric patients: Case report and review. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:183-186.
300. Giammanco GM, Pignato S, Santangelo C, et al. Molecular typing of *Agrobacterium* species isolates from catheter-related bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:885-887.
301. Hulse M, Johnson S, Ferrieri P. *Agrobacterium* infections in humans: Experience at one hospital and review. *Clin Infect Dis*. 1993;16:112-117.
302. Mastroianni A, Coronado O, Nanetti A, et al. *Agrobacterium radiobacter* pneumonia in a patient with HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15:960-963.
303. Manfredi R, Nanetti A, Ferri M, et al. Emerging gram-negative pathogens in the immunocompromised host: *Agrobacterium radiobacter* septicemia during HIV disease. *New Microbiol*. 1999;22:375-382.
304. Miller JM, Novy C, Hiott M. Case of bacterial endophthalmitis caused by an *Agrobacterium radiobacter*-like organism. *J Clin Microbiol*. 1996;34:3212-3213.
305. Rogues AM, Sarlangue J, de Barbeyrac B, et al. *Agrobacterium radiobacter* as a cause of pseudobacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20:345-347.
306. Sykes RB, Cimarusti CM, Bonner DP, et al. Monocyclic β-lactam antibiotics produced by bacteria. *Nature*. 1981;291:489-491.
307. Rihs JD, Brenner DJ, Weaver RE, et al. *Roseomonas,* a new genus associated with bacteremia and other human infections. *J Clin Microbiol*. 1993;31:3275-3283.
308. Han XY, Pham AS, Tarrand JJ, et al. Bacteriologic characterization of 36 strains of *Roseomonas* species and proposal of *Roseomonas mucosa* sp nov and *Roseomonas gilardii* subsp *rosea* subsp nov. *Am J Clin Pathol*. 2003;120:256-264.
309. Struthers M, Wong J, Janda JM. An initial appraisal of the clinical significance of *Roseomonas* species associated with human infections. *Clin Infect Dis*. 1996;23:729-733.
310. Kaye KM, Macone A, Kazanjian PH. Catheter infection caused by *Methylobacterium* in immunocompromised hosts: Report of three cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1992;14:1010-1014.
311. Marin ME, Marco Del Pont J, Dibar E, et al. Catheter-related bacteremia caused by *Roseomonas gilardii* in an immunocompromised patient. *Int J Infect Dis*. 2001;5:170-171.
312. Lewis L, Stock F, Williams D, et al. Infections with *Roseomonas gilardii* and review of characteristics used for biochemical identification and molecular typing. *Am J Clin Pathol*. 1997;108:210-216.
313. Richardson JD. Failure to clear a *Roseomonas* line infection with antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 1997;25:155.
314. Shokar NK, Shokar GS, Islam J, et al. *Roseomonas gilardii* infection: Case report and review. *J Clin Microbiol*. 2002;40: 4789-4791.
315. Nahass RG, Wisneski R, Herman DJ, et al. Vertebral osteomyelitis due to *Roseomonas* species: Case report and review of the evaluation of vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1474-1476.
316. Nolan JS, Waites KB. Nosocomial ventriculitis due to *Roseomonas gilardii* complicating subarachnoid haemorrhage. *J Infect*. 2005;50:244-251.
317. Do I, Rolston KV, Han XV. Clinical significance of *Roseomonas* species isolated from catheter and blood samples: Analysis of 36 cases in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1579-1584.
318. Bibashi E, Sofianou D, Kontopoulou K, et al. Peritonitis due to *Roseomonas fauriae* in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol*. 2000;38: 456-457.
319. Hornei B, Luneberg E, Schmidt-Rotte H, et al. Systemic infection of an immunocompromised patient with *Methylobacterium zatmanii*. *J Clin Microbiol*. 1999;37: 248-250.
320. Flournoy DJ, Petrone RL, Voth DW. A pseudo-outbreak of *Methylobacterium mesophilica* isolated from patients undergoing bronchoscopy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:240-243.
321. Singal A, Malani PN, Day LJ, et al. *Roseomonas* infection associated with a left ventricular assist device. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:963-965.
322. Nozue H, Hayashi T, Hashimoto Y, et al. Isolation and characterization of *Shewanella alga* from human clinical specimens and emendation of the description of *S. alga*. *Int J Syst Bacteriol*. 1992;42:628-634.
323. Khashe S, Janda JM. Biochemical and pathogenic properties of *Shewanella alga* and *Shewanella putrefaciens*. *J Clin Microbiol*. 1998;36:783-787.
324. Chen YS, Liu YC, Yen MY, et al. Skin and soft-tissue manifestations of *Shewanella putrefaciens* infection. *Clin Infect Dis*. 1997;25:225-229.
325. Brink AJ, van Straten A, van Rensburg AJ. *Shewanella (Pseudomonas) putrefaciens* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 1995;20:1327-1332.
326. Paccalin M, Grollier G, le Moal G, et al. Rupture of a primary aortic aneurysm infected with *Shewanella alga*. *Scand J Infect Dis*. 2001;33:774-775.
327. Oh HS, Kum KA, Kim EC, et al. Outbreak of *Shewanella algae* and *Shewanella putrefaciens* infections caused by a shared measuring cup in a general surgery unit in Korea. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:742-748.
328. Butt AA, Figueroa J, Martin DH. Ocular infection caused by three unusual marine organisms. *Clin Infect Dis*. 1997;24:740.
329. Tan C-K, Lai C-C, Kuar W-K, et al. Purulent pericarditis with greenish pericardial effusion caused by *Shewanella* algae. *J Clin Microbiol*. 2008;46:2817-2819.
330. Lascols C, Podglagen I, Verdet C, et al. A plasmid-borne *Shewanella* algae gene, qnrA3, and its possible transfer in vivo between *Kluyvera ascorbata* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Bacteriol*. 2008;190:5217-5223.
331. Dees SB, Moss CW, Hollis DG, et al. Chemical characterization of *Flavobacterium odoratum, Flavobacterium breve,* and *Flavobacterium*-like groups IIe, IIh, and IIf. *J Clin Microbiol*. 1986;23:267-273.
332. Potvliege C, Dejaegher-Bauduin C, Hansen W, et al. *Flavobacterium multivorum* septicemia in a hemodialysis patient. *J Clin Microbiol*. 1984;19:568-569.
333. Freney J, Hansen W, Ploton C, et al. Septicemia caused by *Sphingobacterium multivorum*. *J Clin Microbiol*. 1987;25: 1126-1128.
334. Reina J, Borrell N, Figuerola J. *Sphingobacterium multivorum* isolated from a patient with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:81-82.
335. Areekul S, Vongsthongsri U, Mookto T, et al. *Sphingobacterium multivorum* septicemia: A case report. *J Med Assoc Thai*. 1996;79:395-398.
336. Holmes B, Owen RJ, Hollis DG. *Flavobacterium spiritivorum,* a new species isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Bacteriol*. 1982;32:157-165.
337. Marinella MA. Cellulitis and sepsis due to Sphingobacterium. *JAMA*. 2002;288:1985.
338. Kampfer P, Engelhart S, Rolke M, et al. Extrinsic allergic alveolitis (hypersensitivity pneumonitis) caused by *Sphingobacterium spiritivorum* from the water reservoir of a steam iron. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4908-4910.
339. Fass RJ, Barnishan J. In vitro susceptibilities of nonfermentative gram-negative bacilli other than *Pseudomonas aeruginosa* to 32 antimicrobial agents. *Rev Infect Dis*. 1980;2: 841-853.
340. Blahova J, Kralikova K, Krcmery V Sr, et al. Hydrolysis of imipenem, meropenem, ceftazidime, and cefepime by multiresistant nosocomial strains of *Sphingobacterium multivorum*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:178-180.
341. Yabuuchi E, Yano I, Oyaizu H, et al. Proposals of *Sphingomonas paucimobilis* gen nov and comb nov, *Sphingomonas parapaucimobilis* sp nov, *Sphingomonas yanoikuyae* sp nov, *Sphingomonas adhaesiva* sp nov, *Sphingomonas capsulata* comb nov, and two genospecies of the genus *Sphingomonas*. *Microbiol Immunol*. 1990;34:99-119.
342. Crane LR, Tagle LC, Palutke WA. Outbreak of Pseudomonas paucimobilis in an intensive care facility. *JAMA*. 1981;246:985-987.
343. Perola O, Nousiainen T, Suomalainen S, et al. Recurrent *Sphingomonas paucimobilis*-bacteraemia associated with a multi-bacterial water-borne epidemic among neutropenic patients. *J Hosp Infect*. 2002;50:196-201.
344. Lemaitre D, Elaichouni A, Hundhausen M, et al. Tracheal colonization with *Sphingomonas paucimobilis* in mechanically ventilated neonates due to contaminated ventilator temperature probes. *J Hosp Infect*. 1996;32:199-206.
345. Cheong HS, Moon SY, Son JS, et al. Clinical features and treatment outcomes of infections caused by *Sphingomonas paucimobilis*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29: 990-992.
346. Hsueh PR, Teng LJ, Yang PC, et al. Nosocomial infections caused by *Sphingomonas paucimobilis:* Clinical features and microbiological characteristics. *Clin Infect Dis*. 1998;26: 676-681.
347. Lazarus HM, Magalhaes-Silverman M, Fox RM, et al. Contamination during *in vitro* procession of bone marrow for transplantation: Clinical significance. *Bone Marrow Transplant*. 1991;7:241-246.
348. Boken DJ, Romero JR, Cavalieri SJ. *Sphingomonas paucimobilis* bacteremia: Four cases and review of the literature. *Infect Dis Clin Pract*. 1988;7:286-291.
349. Reina J, Bassa A, Llompart I, et al. Infections with *Pseudomonas paucimobilis:* Report of four cases and review. *Rev Infect Dis*. 1991;13:1072-1076.
350. Holmes B, Owen RJ, Evans A, et al. *Pseudomonas paucimobilis,* a new species isolated from human clinical specimens, the hospital environment and other sources. *Int J Syst Bacteriol*. 1977;27:133-146.
351. Holmes B, Steigerwalt AG, Weaver RE, et al. *Weeksella zoohelcum* sp nov (formerly group IIj), from human clinical specimens. *Syst Appl Microbiol*. 1986;8:191-196.
352. Reina J, Borrell N. Leg abscess caused by *Weeksella zoohelcum* following a dog bite. *Clin Infect Dis*. 1992;14:1162-1163.
353. Bracis R, Seibers K, Julien RM. Meningitis caused by Group IIJ following a dog bite. *West J Med*. 1979;131:438-440.
354. Montejo M, Aguirrebengoa K, Ugalde J, et al. *Bergeyella zoohelcum* bacteremia after a dog bite. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1608-1609.
355. Beltran A, Bdiiwi S, Jani J, et al. A case of *Bergeyella zoohelcum* bacteremia after ingestion of a dish prepared with goat blood. *Clin Infect Dis*. 2006;42:891-892.
356. Holmes B, Steigerwalt AG, Weaver RE, et al. *Weeksella virosa* gen nov sp nov (formerly group IIf), found in human clinical specimens. *Syst Appl Microbiol*. 1986;8:185-190.

357. Reina J, Gil J, Alomar P. Isolation of *Weeksella virosa* (formerly CDC group IIf) from a vaginal sample. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8:569-570.
358. Faber MD, delBusto R, Cruz C, et al. Response of *Weeksella virosa* peritonitis to imipenem/cilastatin. *Adv Perit Dial*. 1991;7:133-134.
359. Boixeda D, de Luis DA, Meseguer MA, et al. A case of spontaneous peritonitis caused by *Weeksella virosa*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:897-898.
360. Hollis DG, Moss CW, Daneshvar MI, et al. Characterization of Centers for Disease Control Group NO-1, a fastidious, nonoxidative, gram-negative organism associated with dog and cat bites. *J Clin Microbiol*. 1993;31:746-748.
361. Kaiser RM, Garman RL, Bruce MG, et al. Clinical significance and epidemiology of NO-1, an unusual bacterium associated with dog and cat bites. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:171-174.
362. Hollis DG, Weaver RE, Moss CW, et al. Chemical and cultural characterization of CDC group WO-1, a weakly oxidative gram-negative group of organisms isolated from clinical sources. *J Clin Microbiol*. 1992;30:291-295.
363. Coenye T, Liu L, Vandamme P, et al. Identification of *Pandoraea* species by 16S ribosomal DNA-based PCR assays. *J Clin Microbiol*. 2001;39:4452-4455.
364. Daneshvar MI, Hollis DG, Steigerwalt AG, et al. Assignment of CDC weak oxidizer group 2 (WO-2) to the genus *Pandoraea* and characterization of three new *Pandoraea* genomospecies. *J Clin Microbiol*. 2001;39:1819-1826.
365. Johnson LN, Han JY, Moskowitz SM, et al. Pandoraea bacteremia in a cystic fibrosis patient with associated systemic illness. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:881-882.
366. Purcell BK, Dooley DP. Centers for Disease Control and Prevention Group O1 bacterium associated pneumonia complicated by bronchopulmonary fistula and bacteremia. *Clin Infect Dis*. 1999;29:945-946.
367. Daneshvar MI, Hill B, Hollis DG, et al. CDC group O-3: Phenotypic characteristics, fatty acid composition, isoprenoid quinone content, and in vitro antimicrobic susceptibilities of an unusual gram negative bacterium isolated from clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 1998;36:1674-1678.
368. Moss CW, Daneshvar MI, Hollis DG. Biochemical characteristics and fatty acid composition of *Gilardi* rod group 1 bacteria. *J Clin Microbiol*. 1993;31:689-691.
369. Van Esbroeck M, Vandamme P, Falsen E, et al. Polyphasic approach to the classification and identification of *Gardnerella vaginalis* and unidentified *Gardnerella vaginalis*-like coryneforms present in bacterial vaginosis. *Int J Syst Bacteriol*. 1996;46:675-682.
370. Catlin BW. *Gardnerella vaginalis:* Characteristics, clinical considerations, and controversies. *Clin Microbiol Rev*. 1992;5:213-237.
371. Aroutcheva AA, Simoes JA, Behbakht K, et al. *Gardnerella vaginalis* isolated from patients with bacterial vaginosis and from patients with healthy vaginal ecosystems. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1022-1027.
372. Spiegel CA, Amsel R, Eschenbach D, et al. Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis. *N Engl J Med*. 1980;303:601-607.
373. Gelber SE, Aguilar JL, Lewis KL, et al. Functional and phylogenetic characterization of vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis*. *J Bacteriol*. 2008;190:3896-3903.
374. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *New Engl J Med*. 2005;353:1899-1911.
375. Reimer LG, Reller LB. *Gardnerella vaginalis* bacteremia: A review of thirty cases. *Obstet Gynecol*. 1984;64:170-174.
376. McFadyen IR, Eykyn SJ. Suprapubic aspiration of urine in pregnancy. *Lancet*. 1968;1:1112-1114.
376a. Lagace-Wiens PR, Ng B, Reimer A, et al. *Gardnerella vaginalis* bacteremia in a previously healthy man: case report and characterization of the isolate. *J Clin Microbiol*. 2008;46:804-806.
377. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-11).
378. Hoist E. Reservoir of four organisms associated with bacterial vaginosis suggests lack of sexual transmission. *J Clin Microbiol*. 1990;28:2035-2039.
379. Schwebke JR, Lawing LF. Prevalence of *Mobiluncus* spp among women with and without bacterial vaginosis is detected by polymerase chain reaction. *Sex Transm Dis*. 2001;28:195-199.
380. Spiegel CA. The genus *Mobiluncus*. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, et al, editors. *Prokaryotes*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1992.
381. Hill DA, Seaton RA, Cameron ML, et al. Severe sepsis caused by *Mobiluncus curtisii* subsp. *ciirtisii* in a previously healthy female: case report and review. *J Infect*. 1998;37:194-196.
382. Sahuquillo-Arce JM, Ramirez-Galleymore P, Garcia J, et al. *Mobiluncus curtisii* bacteremia. *Anaerobe*. 2008;14:123-124.
383. Spiegel CA. Susceptibility of *Mobiluncus* species to 23 antimicrobial agents and 15 other compounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31:249-252.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

238

Treponema pallidum (sífilis)

EDMUND C. TRAMONT

La sífilis es una enfermedad sistémica compleja con manifestaciones clínicas variadas, producida por la espiroqueta *Treponema pallidum*. Ocupa un lugar especial en la historia de la medicina occidental debido a su prevalencia en el pasado, las personas de notoriedad histórica que (probablemente) estuvieron infectadas y sus manifestaciones clínicas variables, por las que se ganó el epigrama de «el gran imitador» o «el gran impostor»[1-5]. Los primeros especialistas médicos con denominación específica y reconocidos fueron los médicos que trataron esta enfermedad, a los que se denominó sifilólogos. Se establecieron clínicas especiales, y apareció una de las primeras revistas médicas especializadas, *American Journal of Syphilis, Gonorrhea and Venereal Disease*. La sífilis se transmite la mayoría de las veces mediante contacto sexual y, al contrario de la mayoría de las demás enfermedades infecciosas, raras veces, o nunca, se diagnostica mediante aislamiento y caracterización del microorganismo causal. Por el contrario, se utilizan métodos diagnósticos indirectos, como los siguientes: pruebas serológicas (p. ej., la prueba Venereal Disease Research Laboratory [VDRL] y la reagina plasmática rápida [RPR], aglutinación de partículas de *Treponema pallidum* [TPPA], enzimoinmunoanálisis [EIA]), microscopia en campo oscuro, tinción de plata de Warthin-Starry, datos epidemiológicos y hallazgos clínicos. Los anticuerpos inmunofluorescentes directos o la tinción inmunohistoquímica y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aportan datos más directos de *T. pallidum*. Su evolución natural clásicamente se divide en las fases siguientes: 1) un período de incubación que dura aproximadamente 3 semanas; 2) una fase primaria caracterizada por una lesión cutánea no dolorosa conocida como *chancro*, que habitualmente se asocia a linfadenopatía regional no dolorosa a la palpación y siempre a bacteriemia/espiroquetemia temprana; 3) una fase secundaria, bacteriémica o diseminada, florida, acompañada por exantema generalizado, lesiones mucocutáneas, linfadenopatía y/o hallazgos clínicos variables; 4) un período de infección subclínica (sífilis latente temprana o tardía) detectada únicamente mediante pruebas serológicas reactivas y que dura de 6 meses a muchos años, y 5) en un pequeño número de pacientes, una fase tardía o terciaria caracterizada por enfermedad destructiva progresiva que afecta principalmente a la aorta ascendente y/o al sistema nervioso central (SNC) y que incluye alteraciones oftálmicas y auditivas, o aparición de una lesión característica de tipo granulomatoso conocida como goma, que puede afectar a cualquier órgano.

Historia

Los aspectos históricos de la sífilis ofrecen una lectura fascinante[5-8]. Pocos médicos modernos conocen la prevalencia de la sífilis en los países occidentales hasta mediados del siglo XX, las importantes figuras históricas que estuvieron infectadas o el carácter predominante de esta enfermedad en la práctica médica. Por ejemplo, la sífilis era la principal causa de enfermedad neurológica y cardiovascular en personas de mediana edad a comienzos del siglo XX[2,9].

En la actualidad sigue habiendo debate sobre los orígenes de la sífilis, y esencialmente se plantea si la enfermedad fue importada al Viejo Mundo (Europa) desde el Nuevo Mundo (el Caribe y Sudamérica) por los compañeros de viaje de Cristóbal Colón, o si era una enfermedad establecida que se propagó por toda Europa como consecuencia de la urbanización. Todavía no se han reconciliado las dos teorías[7,10,11]. Una pandemia conocida como la gran pústula (para distinguirla de la pequeña pústula, o viruela) asoló Europa y Asia poco después de la vuelta de Colón de América, y también coincidió con movimientos masivos de ejércitos y poblaciones en Europa. No se puede demostrar con certeza que *T. pallidum* fuera la causa de esta plaga. Sin embargo, las primeras descripciones claras de esta enfermedad, incluyendo el mecanismo de transmisión sexual, se registraron en el siglo XVI en el libro *Brevary of Helthe* (Breviario de salud), publicado en 1547:

> En inglés al Morbus Gallicus (sífilis) se le conoce como pústulas francesas, que cuando yo era joven se denominaban pústulas españolas, las cuales pueden ser de muchos tipos, algunas húmedas, otras acuosas, algunas secas y algunas escorbúticas, algunas son parecidas a costras, otras a vermes anillados, algunas tienen fístulas, algunas pueden supurar, algunas son como un zaratán, algunas pueden ser como lupias, otras como diviesos, algunas son como nudos o cadillos, y otras están ulceradas y tienen una pequeña costra seca en el centro, algunas producen dolor articular sin signos de pústulas y aun pueden ser pustulosas... La causa de estos impedimentos o enfermedades procede de muchas vías, puede venir por yacer en las sábanas o en la cama en la que ha yacido la noche anterior una persona con pústulas, puede venir por yacer con una persona con pústulas, puede venir por sentarse en un asiento donde una persona con pústulas se sentó recientemente, puede venir por beber a menudo con una persona con pústulas, pero especialmente se adquiere cuando una persona con pústulas comete pecado de lujuria con otra.
>
> Andrew Boorde

Durante este período la sífilis, o una enfermedad similar a la sífilis, con frecuencia se acompañaba de una morbilidad y una mortalidad elevadas, lo que da testimonio de la naturaleza extraordinariamente virulenta del microorganismo causal de esa pestilencia. Se desconoce si la naturaleza relativamente leve de la sífilis actual refleja un cambio de la virulencia del microorganismo, una adaptación del huésped humano o la desaparición de una enfermedad de aparición simultánea pero desconocida. Los defensores de la teoría del Nuevo Mundo o colombina basaron su argumento en la relación entre la treponematosis endémica en el Caribe en Sudamérica y la supuesta ausencia de lesiones óseas sifilíticas en esqueletos anteriores al siglo XV, a pesar de que la distinción anatomopatológica entre las lesiones óseas antiguas atribuibles a lepra, treponematosis endémica y sífilis no es precisa. Los resultados del estudio de esqueletos medievales con técnicas moleculares modernas son contradictorios en relación con si había enfermedades treponémicas en Europa antes de 1492, aunque no se pudo determinar el treponema patógeno exacto debido a la elevada relación genética que hay entre las subespecies de *T. pallidum*[10,11].

Una de las dificultades cuando se analizan escritos antiguos es que la distinción clínica entre sífilis, gonorrea y otras enfermedades venéreas no surgió hasta finales del siglo XVIII. La desafortunada autoinoculación de John Hunter con pus uretral que contenía *Neisseria gonorrhoeae* y *T. pallidum* sólo sirvió para prolongar los errores conceptuales, porque durante algún tiempo después se consideró que las dos enfermedades eran la misma. Sin embargo, a mediados del siglo XIX se conocía bien la causa, la epidemiología y las manifestaciones clínicas de la sífilis[12]. Ésta se convirtió en un tema literario frecuente, como se manifiesta por el siguiente poema anónimo, que se puede datar en la década de 1920:

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Había un joven en Back Bay
Que pensaba que la sífilis había desaparecido
Pensaba que un chancro
Era sólo una úlcera
Que curaba en una semana y un día.
Pero ahora tiene «acné vulgar»
(O como lo llamen en París);
En la piel, que se ha extendido
De los pies a la cabeza,
Y sus amigos quieren saber dónde tiene el cabello.
Su terrible aflicción aún es peor:
Las pupilas no se cierran ante la luz
El corazón le da brincos,
Su mujer está abortando,
Y bizquea en su visión en cañón de escopeta.
Las artralgias interrumpen el sueño;
Su aorta necesita un fontanero;
Pero ahora tiene tabes,
E hijos con la tibia en sable,
Mientras gomas tiene bastantes.
Se le ha tratado de todas las formas conocidas,
Pero sus espiroquetas proliferan día a día;
Ha presentado paresia,
Tiene largas charlas con Jesús,
Y cree que es la Reina de Mayo.

El nombre común «lúes» procede del latín *lues venereum,* que significa enfermedad, aflicción o pestilencia, y que originalmente se aplicó de forma laxa a cualquier enfermedad venérea. Se convirtió en sinónimo de sífilis a comienzos del siglo XX.

Metchnikoff transfirió con éxito *T. pallidum* a chimpancés en 1903. Dos años después se describió el microorganismo en la lesión primaria y los ganglios linfáticos adyacentes de pacientes sifilíticos, y se le dio el nombre *Spirochaeta pallida.* En 1906 Wassermann había desarrollado la prueba sanguínea de fijación del complemento, utilizando primero un extracto del hígado de un recién nacido muerto sifilítico; sin embargo, poco después se demostró que extractos de hígado y corazón de buey no infectados tenían la misma sensibilidad. Esta prueba fue la precursora de las actuales pruebas no treponémicas (v. más adelante).

Con la introducción del estudio serológico se determinó la prevalencia de infección; entre el 8% y el 14% de los adultos que vivían en ciudades como París, Berlín y Nueva York tenían resultados positivos de las pruebas serológicas[9]. Fue esta elevada prevalencia lo que llevó a la práctica de realizar cribado de las donaciones de sangre y de los ingresos hospitalarios, práctica que ya no se sigue excepto en áreas de prevalencia elevada. Durante este mismo período Ehrlich introdujo un derivado del arsénico, la arsfenamina o salvarsán, como tratamiento. Posteriormente se añadieron preparados de mercurio y bismuto, aunque ninguno de estos diversos tratamientos fue muy eficaz. El tratamiento inductor de fiebre (p. ej., paludismo, cabina térmica, baños calientes) fue más eficaz, y en 1927 el Dr. Julius Wagner von Jauregg recibió el Premio Nobel de Medicina por describir el uso de inyecciones de paludismo, con sus consiguientes fiebres, para tratar la «paralytica dementia» (neurosífilis). Estos tratamientos fundamentalmente paliativos se olvidaron pronto; sin embargo, ninguna otra enfermedad se vio afectada de una manera tan importante por el descubrimiento de la penicilina como la sífilis.

La sífilis sigue teniendo efectos sobre la práctica de la medicina moderna. Desde 1932 hasta 1962 se siguió prospectivamente a 431 varones afroamericanos con sífilis no tratados (estudio «Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male») para establecer mejor la evolución natural de la enfermedad, a pesar del descubrimiento y de la eficacia demostrada de la penicilina a finales de la década de 1940. El abuso de confianza en la profesión médica que se manifiesta en este estudio patrocinado por el gobierno estadounidense llevó a la declaración de Belmont de 1979, al establecimiento del National Human Investigation Board y al requisito del establecimiento de comités de revisión institucionales[13].

Etiología

El microorganismo causal de la sífilis es *T. pallidum* subespecie *pallidum,* que pertenece al orden Spirochaetales, familia Spirochaetaceae y género *Treponema.* Otros miembros del género *Treponema* que pueden infectar a seres humanos son *Treponema pallidum* subespecie *pertenue* (pian), *Treponema pallidum* subespecie *endemicum* (bejel, sífilis no venérea, o endémica) y *Treponema carateum* (pinta). Estos tres últimos cuadros se conocen en conjunto como infecciones treponémicas no venéreas endémicas. Todos ellos están muy relacionados morfológica y antigénicamente, por su capacidad de adherirse a las células de mamíferos y de inducir anticuerpos detectados con las pruebas serológicas habituales utilizadas para diagnosticar la sífilis, y por la homología del ADN, aunque se han demostrado diferencias genéticas o firmas[11,14,15]. Por tanto, surgió una controversia sobre si las distinciones entre estas subespecies representan un espectro continuo biológico o si son microorganismos discretos.

Además de las espiroquetas patógenas ya señaladas, también se han aislado otros diversos treponemas no patógenos en seres humanos, particularmente en la cavidad oral y en el prepucio de varones no circuncidados. Otros microorganismos de la familia Spirochaetaceae patógenos para seres humanos pertenecen a los géneros *Borrelia* y *Leptospira.*

Se trata de microorganismos helicoidales unicelulares, delgados y muy enrollados de 5 a 15 µm de longitud y de 0,09 a 0,18 µm de anchura. El citoplasma está rodeado por una membrana trilaminar, una capa de peptidoglucano, una delicada capa interna de mucopéptido conocida como periplasto, una membrana lipoproteica externa que contiene lipopolisacárido y una membrana externa rica en fosfolípidos que contiene relativamente pocas proteínas expuestas en la superficie[16,17]. Esto ha llevado a la hipótesis de que este microorganismo actúa como microorganismo «furtivo» porque minimiza el número de dianas unidas a la membrana superficial que pueden ser reconocidas por el sistema inmunitario del huésped hasta que haya un número suficiente de espiroquetas. Los extremos de las células están afilados, y en cada extremo se insertan tres fibrillas. El organismo se mueve con movimiento rotatorio errático, en sacacorchos, y habitualmente tiene un movimiento flexuoso u ondulante característico alrededor de su centro, un dato distintivo que utilizan sifilólogos con experiencia para distinguir *T. pallidum* de otros treponemas no patógenos mediante microscopia de campo oscuro.

Al contrario que muchos treponemas no patógenos, los treponemas virulentos, como *T. pallidum,* no se pueden cultivar in vitro[18,19], aunque se puede obtener una multiplicación limitada en cultivos hísticos. Han mantenido su motilidad en medios muy enriquecidos y definidos específicamente durante hasta 7 días a 35 °C y hasta 48 horas a 37 °C en un entorno enriquecido con dióxido de carbono. Se puede mantener su viabilidad en nitrógeno líquido, a −70 °C o menos, y en muchos mamíferos. Los conejos son los animales de laboratorio más utilizados para mantener microorganismos virulentos.

Como no se puede cultivar *T. pallidum* in vitro, es difícil estudiar y determinar sus características metabólicas, físicas y patogénicas. Sin embargo, el secuenciado genómico ha aportado algunos conocimientos al indicar actividades funcionales cuando se comparan sus secuencias con las de otros microorganismos cuya función se conoce[20]. El genoma está formado por un cromosoma circular único de aproximadamente 1.138.006 pares de bases, lo que lo sitúa cerca del extremo inferior del intervalo de las bacterias. Al contrario de la mayoría de las bacterias patógenas, su genoma carece de transposones aparentes, lo que indica que está muy conservado y estable. Ésta es la posible explicación de por qué *T. pallidum* ha mantenido una elevada sensibilidad a la penicilina durante más de 70 años, y de por qué hay pocas diferencias en las secuencias del ADN entre subespecies. Otra característica llamativa es la escasez relativa de genes implicados en la biosíntesis de los nutrientes necesarios o de la producción de energía. Por tanto, la espiroqueta

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aparentemente extrae estos compuestos necesarios del huésped mediante proteínas de transporte y utiliza únicamente la vía glucolítica para obtener energía. Se han identificado posibles proteínas similares a hemolisinas y citotoxinas, aunque no se ha demostrado su función[21].

Epidemiología

La sífilis se puede adquirir mediante contacto sexual, por el paso transplacentario (sífilis congénita), por el beso o por otro contacto íntimo con una lesión activa (principalmente un chancro o un condiloma), mediante transfusión de sangre humana reciente contaminada o mediante inoculación directa accidental[1-3]. La inmensa mayoría de los casos de sífilis se transmite mediante relaciones sexuales. Un paciente es más infeccioso en las primeras fases de la evolución de la enfermedad, especialmente cuando hay un chancro, un parche mucoso o un condiloma plano, y la infectividad disminuye gradualmente a lo largo del tiempo. En la práctica, una persona con inmunidad intacta no puede transmitir la sífilis por contacto sexual cuando hayan transcurrido 4 años desde que adquirió la enfermedad.

La sífilis se puede adquirir de una persona infectada mediante el beso o el contacto con una lesión activa, que está presente la mayoría de las veces en los labios, la cavidad oral, las mamas o los genitales. (Las amas de cría ocasionalmente transmitían la enfermedad a los lactantes, especialmente lactantes de familias europeas de clase alta, para las cuales el empleo de un ama de cría era un símbolo de estatus codiciado socialmente.)

La sífilis congénita se produce con más frecuencia cuando el feto se infecta durante la vida intrauterina, aunque es posible que el recién nacido adquiera la infección mientras pasa por el canal del parto.

Actualmente la adquisición de la sífilis mediante sangre o hemoderivados transfundidos es infrecuente, al menos en el mundo desarrollado, debido a la baja incidencia de la enfermedad, al requisito de que todos los donantes de sangre tengan un análisis de sangre no treponémico no reactivo (v. más adelante) antes de que se pueda transfundir su sangre, y a que *T. pallidum* no puede sobrevivir más de 24 a 48 horas en las condiciones actuales de almacenamiento en bancos de sangre.

Se puede producir inoculación directa accidental por punción con aguja o durante la manipulación de material clínico infectado. La sífilis de los dedos tiene su máxima incidencia en personal sanitario[22].

El número de nuevos casos de sífilis notificados en los Estados Unidos ha fluctuado desde la década de 1940, alcanzando una incidencia máxima durante la segunda guerra mundial y, con la introducción de la penicilina y de un abordaje de salud pública intensivo, un valor mínimo a mediados de la década de 1980 y a finales de la de 1990. La incidencia aumentó de nuevo, de forma llamativa, a finales de la década de 1980 y a comienzos de la de 1990, antes de volver a disminuir hasta los niveles de 1960 en 2000, tan sólo para volver a aumentar en grupos poblacionales específicos a mediados de la década de 2000 (fig. 238-1). La mayor incidencia persiste en el sureste de Estados Unidos, desde Maryland hasta Florida y el este de Texas, y en el suroeste hasta el sur de California. Entre 1986 y 1994 el rápido aumento de nuevos casos se produjo llamativamente en heterosexuales, como lo refleja el incremento de los casos de sífilis en mujeres y recién nacidos (sífilis congénita). Este resurgir estaba asociado al intercambio de sexo por drogas, especialmente cocaína crack[23]. El rebrote de menor cuantía de la década de 2000 se ha producido principalmente en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH). Los motivos de este marcado aumento probablemente sean diversos: desinhibición producida por un tratamiento eficaz del VIH, uso de Internet para conocer parejas, práctica de selección serológica de la pareja sexual por el estado del VIH, y aumento de las relaciones sexuales orales como componente del «sexo seguro»[24]. Sin embargo, la sífilis sigue siendo un problema de salud a nivel mundial, de modo que cada año se producen en todo el mundo más de 12 millones de casos, especialmente en países subdesarrollados y en Europa oriental, y con una endemicidad de nivel bajo en los países desarrollados, con aumento de la prevalencia en subgrupos específicos[24-26]. Teóricamente la sífilis se puede eliminar con medidas diagnósticas, terapéuticas y de seguimiento intensivas[27].

La mayoría de los casos se produce en el grupo de edad más activo desde el punto de vista sexual (de 15 a 30 años en mujeres y de 15 a 54 en varones). Como los contactos pueden estar en la fase de incubación y no tienen datos de enfermedad activa, el seguimiento intensivo de los contactos y el tratamiento de presunción empírico (tratamiento epidemiológico) de todas las personas expuestas recientemente son aspectos importantes del control de la sífilis. Se deben detectar y tratar empíricamente todos los contactos, salvo que se puedan garantizar las evaluaciones de seguimiento.

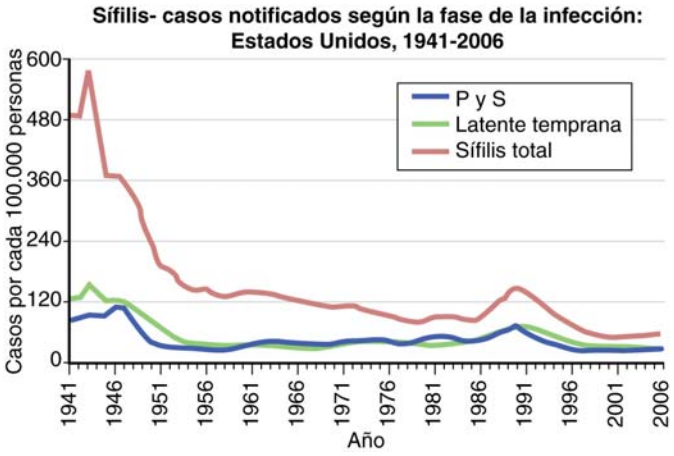


Figura 238-1 Casos notificados de sífilis, Estados Unidos, 1941-2006. *(Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention. STD Surveillance 2006: National Profile. Disponible en http://www.cdc.gov/std/stats06/figures/figure26.htm.)*

Patogenia

En un plazo de horas a días después de la penetración de *T. pallidum* en la membrana mucosa intacta o de su acceso a través de piel con abrasiones, entra en los vasos linfáticos y en el torrente sanguíneo y se disemina por todo el cuerpo. Esto se confirma por el hecho de que se han infectado personas que reciben transfusiones de sangre de donantes sifilíticos en el período de incubación seronegativo. Se puede invadir casi cualquier órgano del cuerpo, especialmente el SNC[1-3,28]. El número de organismos que establecerá una infección varía de un paciente a otro, pero en conejos un inóculo que contiene tan sólo de cuatro a ocho espiroquetas puede producir una infección. El microorganismo habitualmente se divide cada 30-33 horas. Aparecen lesiones clínicas cuando se alcanza una concentración de aproximadamente 10^7 microorganismos/mg de tejido. El período de incubación es directamente proporcional a la magnitud del inóculo[29,30].

En los casos no tratados, la sífilis se ha dividido tradicionalmente en las fases siguientes: incubación, primaria, secundaria, latente temprana, latente tardía y sífilis terciaria tardía. La mediana del período de incubación es de 3 semanas, aunque puede variar desde 3 hasta 90 días, después de lo cual la cantidad de espiroquetas aumenta lo suficiente como para producir un chancro. A esto le siguen, en 2 a 8 semanas, síntomas y signos de sífilis secundaria de mecanismo inmunitario. Más de dos tercios de los pacientes no tratados controlan la infección y no progresan hasta enfermedad tardía. Se conocen al menos en parte los determinantes de las espiroquetas y de huésped que condicionan el resultado final[17,21,31], aunque se ha postulado que, como en otras muchas infecciones crónicas, el cambio de una respuesta predominante de Th1 (celular) a una respuesta mediada por Th2 (humoral) es un fenómeno importante que indica un entorno favorable para que se desarrolle el parásito y se produzca una infección crónica[32]. También se ha propuesto que la escasez de proteínas y lipoproteínas de la membrana externa del microorganismo (microorganismo furtivo) contribuye de forma clave a que escape a una respuesta eficaz el huésped[16,17], y que la variación antigénica puede dar lugar a una subpoblación de espiroquetas resistentes a la fagocitosis por los macrófagos[33].

La fase primaria supone la formación de la lesión primaria, el chancro, que aparece en el punto de inoculación. Esta lesión solitaria, habitualmente indolora, no aparece en todos los casos, o puede ser tan

poco evidente que pase desapercibida. Puede haber múltiples chancros, especialmente en personas inmunodeprimidas (p. ej., coinfectadas por el VIH). Las espiroquetas se detectan fácilmente en las lesiones, especialmente en las lesiones tempranas. Salvo que haya infección secundaria, los chancros son llamativamente indoloros. Habitualmente curan de forma espontánea en 2 a 8 semanas, aunque pueden persistir durante períodos mayores, especialmente en personas inmunodeprimidas (v. más adelante, discusión sobre el VIH).

La fase secundaria o diseminada se hace evidente 2 a 12 semanas (media de 6 semanas) después del contacto. La enfermedad generalizada con manifestaciones parenquimatosas, constitucionales y mucocutáneas se produce cuando está presente en el cuerpo el mayor número de treponemas (carga antigénica elevada), particularmente en el torrente sanguíneo. También se pueden detectar treponemas en otros muchos tejidos, especialmente piel y ganglios linfáticos. Se pueden detectar hallazgos de laboratorio anormales y/o treponemas en el SNC, incluyendo el humor acuoso del ojo, en hasta el 40% de estos pacientes[1-3,28]. La respuesta inmunitaria del huésped en este momento se hace bastante intensa y es responsable de los síntomas y signos clínicos más floridos y de las consecuencias anatomopatológicas, como glomerulonefritis por inmunocomplejos[34].

Cuando ya ha cedido la segunda fase, el paciente no tratado entra en un período latente, durante el cual el diagnóstico se puede establecer únicamente obteniendo una respuesta positiva en una prueba serológica frente a la sífilis. Como se pueden producir recaídas de la sífilis secundaria en personas inmunocompetentes hasta 4 años después de haberla contraído, este período se divide en las fases de latencia temprana (son posibles las recaídas) y latencia tardía (recaídas muy improbables); el 75% de las recaídas se produce durante el primer año y probablemente se deba a la desaparición progresiva de la inmunidad[1-3,21]. El término *sífilis tardía* se refiere a la enfermedad terciaria tanto manifiesta clínicamente como no manifiesta, que se produce en hasta un tercio de los pacientes no tratados. La mayoría de estas lesiones afecta a los vasos vasculares de la aorta, las arterias pequeñas del SNC o ambos; el resto supone la formación de gomas, una lesión de tipo granulomatoso específica con centro coagulado o amorfo y endarteritis de vasos pequeños. La piel, el hígado, los huesos, el SNC y el bazo son las localizaciones más frecuentes en las que se forman los gomas.

Características anatomopatológicas

La endarteritis obliterativa, en la que hay engrosamiento proliferativo endotelial y fibroblástico concéntrico, es muy indicativa de sífilis (fig. 238-2)[2]. Estos cambios anatomopatológicos se encuentran en todas las fases de la sífilis. En el chancro primario con frecuencia se pueden observar leucocitos polimorfonucleares y macrófagos ingiriendo treponemas. En las lesiones cutáneas de la sífilis secundaria a menudo se observa hiperqueratosis, y es especialmente marcada en los condilomas. Se puede detectar depósito de antígenos treponémicos, inmunoglobulinas y complemento en los glomérulos, típico de una glomerulonefritis por inmunocomplejos, en pacientes que presentan síndrome nefrótico[34]. La endarteritis obliterativa de los vasos vasculares y de vasos sanguíneos pequeños es el principal hallazgo histopatológico en la sífilis cardiovascular y en la neurosífilis meningovascular. Se puede utilizar una tinción adecuada (p. ej., anticuerpos inmunofluorescentes directos, inmunohistoquímica o tinción argéntica de Warthin-Starry) o un análisis de PCR para demostrar la presencia de *T. pallidum*. En resumen, la mayor parte de la patogenia de la sífilis es la consecuencia de un deterioro vascular microscópico generalizado producido por endarteritis obliterativa.

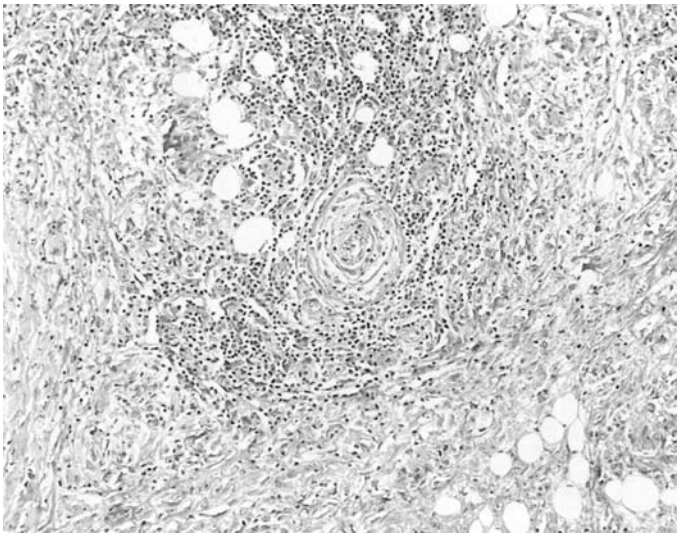


Figura 238-2 **Endarteritis obliterativa característica (hematoxilina y eosina, x150).**

Evolución natural de la sífilis no tratada

La evolución natural de la sífilis no tratada se estudió retrospectivamente en 1.404 pacientes diagnosticados clínicamente de sífilis temprana (estudio de Oslo, 1891-1951)[35]. Es evidente que este estudio observacional tiene muchos inconvenientes, de los cuales los más importantes son la ausencia de confirmación de laboratorio de la sífilis y el método de selección de los pacientes. (En el momento en el que se inició el estudio no estaban disponibles las pruebas de campo oscuro y de Wassermann.) Sin embargo, como nunca se volverá a realizar un estudio similar, está justificada una breve revisión.

Desde 1890 hasta 1910, el profesor Boeck, de la Universidad de Oslo, en Noruega, siguió a pacientes diagnosticados de sífilis primaria o secundaria. Como pensaba que los compuestos que contenían metales pesados que se utilizaban en aquel momento para el tratamiento eran más perjudiciales para los pacientes que la propia enfermedad, todos sus pacientes fueron sometidos únicamente a observación. De estos pacientes no tratados, el 28% presentó lesiones secundarias recurrentes en un plazo de 4 años, lo que llevó a la denominación arbitraria de sífilis latente temprana y latente tardía. El 28% finalmente presentó complicaciones clínicas de sífilis tardía; el 10% presento sífilis cardiovascular, aunque sólo se produjo en los pacientes que habían adquirido la sífilis después de los 15 años de edad; el 6,5% presentó neurosífilis sintomática, y el 16% presento sífilis benigna tardía o gomas. Muchos de estos pacientes tuvieron más de una complicación «tardía». En los casos en los que se realizó una autopsia, el 35% de los varones y el 22% de las mujeres tenían datos de afectación cardiovascular, especialmente aortitis. Se consideró que la sífilis era la causa principal de la muerte en el 15% de los varones y el 8% de las mujeres. Al menos dos tercios de estos pacientes no tratados se curaron espontáneamente.

En 1932 se realizó un estudio prospectivo que incluyó a 431 varones afroamericanos con sífilis latente seropositiva de 3 años o más de duración (el tristemente famoso estudio de Tuskegee de 1932-1972; v. antes). Este estudio indicó que la hipertensión era un 17% más frecuente en varones negros sifilíticos de 25 a 50 años que en personas no sifilíticas negras. Las complicaciones vasculares, incluyendo la hipertensión, fueron más frecuentes que las complicaciones neurológicas, y ambas estuvieron aumentadas en comparación con las poblaciones control. Se encontró que los datos anatómicos de aortitis eran un 25-35% más frecuentes en pacientes sifilíticos en la autopsia, y se encontraron datos de sífilis del SNC en el 4% de los pacientes[36].

Un tercer estudio extenso, el estudio de Rosahn, desde 1917 hasta 1941, que incluyó 382 autopsias de adultos, mostró resultados generales similares[37]. Se encontró sífilis tardía en el 39%, y se pensó que aproximadamente el 20% había muerto por estas complicaciones tardías. De las lesiones anatómicas tardías observadas en la autopsia y que se pudieron atribuir a la sífilis, el 83% eran cardiovasculares, el 8% neurológicas y el 9% eran gomas.

Estos estudios documentaron la naturaleza variable, con fluctuaciones, de la enfermedad, la eliminación espontánea de *T. pallidum* en al menos dos tercios de las personas infectadas, y la progresión impredecible de la sífilis hasta enfermedad tardía. Hubo un aumento de la mortalidad total en poblaciones sifilíticas en comparación con poblaciones no sifilíticas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Se demostró que la aparición de complicaciones tardías se producía con aproximadamente el doble de frecuencia en varones que en mujeres, y se sugirió una diferencia racial; los pacientes negros tenían más probabilidad de presentar sífilis cardiovascular, mientras que los pacientes blancos tenían más probabilidad de presentar neurosífilis.

Manifestaciones clínicas

En otro tiempo había un dicho que indicaba que «quien conoce la sífilis sabe medicina». El tratamiento con penicilina ha hecho que este dicho haya quedado obsoleto, aunque uno de sus legados es la frecuencia de diagnósticos tardíos y erróneos que se producen actualmente debido a la baja incidencia y a la consiguiente falta de familiaridad con la enfermedad. Como ya se ha señalado, las manifestaciones clínicas tradicionalmente se dividen en las fases de incubación, infección temprana primaria y secundaria, que puede durar hasta 4 años y que con frecuencia se caracteriza por períodos de síntomas y signos, y de latencia, que progresa hasta una fase tardía o terciaria de destrucción hística en hasta un tercio de los pacientes no tratados.

FASE DE INCUBACIÓN DE LA SÍFILIS

La mediana del período de incubación antes de las manifestaciones clínicas es de 21 días (intervalo de 3 a 90 días). Durante esta fase se produce inevitablemente espiroquetemia temprana, que prepara el escenario para la invasión secundaria de casi todos los órganos corporales[1,2,9]. Si no se trata, al menos dos tercios de los pacientes eliminan espontáneamente la infección, y el tercio restante progresará hasta sífilis tardía en 5 a 30 o más años.

SÍFILIS PRIMARIA

El chancro primario clásico comienza en el punto de inoculación como una pápula indolora única, y en ocasiones múltiple[38]. Aparece después del período de incubación, se erosiona rápidamente y se indura (figs. 238-3 y 238-4). La base habitualmente es lisa; los bordes están elevados y firmes y tienen una consistencia cartilaginosa característica. Salvo que se infecte secundariamente, la úlcera tiene aspecto limpio y no tiene exudado; es indolora o ligeramente dolorosa al tacto, una característica llamativa de la lesión ulcerada, y hay poco dolor o hemorragia cuando se raspa la úlcera, como cuando se obtiene una muestra para estudio microscópico. Puede haber múltiples chancros, especialmente en personas inmunodeprimidas y en pacientes coinfectados por el VIH[24,39]. Se producen lesiones atípicas en hasta el 57% de los casos, y también es posible que no haya lesión cutánea primaria. La variabilidad de las manifestaciones depende del número de treponemas inoculados, el estado inmunitario del paciente, el tratamiento antibiótico simultáneo y si la lesión se infecta secundariamente. En voluntarios sanos sin datos de infección previa, un inóculo pequeño produce sólo una lesión papular, y un inóculo grande produce una lesión ulcerada (chancro) en la que se pueden identificar fácilmente los treponemas. Las personas con antecedente de infección sifilítica previa pueden no

Figura 238-3 Chancro primario clásico de la sífilis. Chancro sifilítico primario del pene.

presentar ninguna lesión o tan sólo una pápula negativa en el estudio de campo oscuro, dependiendo de durante cuánto tiempo no se haya tratado la infección natural[29]. Por tanto, ante cualquier lesión genital se debe sospechar sífilis, y se deben realizar estudios adecuados para establecer el diagnóstico.

El chancro está localizado en el punto de la inoculación. Los genitales externos son la zona afectada con más frecuencia. Otras localizaciones frecuentes incluyen cuello uterino, boca, área perianal y conducto anal en la mujer, y área perianal, conducto anal y boca en varones homosexuales. Una infección secundaria de la lesión primaria es más frecuente en las lesiones orales y anales. La lesión primaria habitualmente se acompaña de linfadenopatía regional, formada por ganglios linfáticos o bubones satélites moderadamente aumentados de tamaño, firmes, indoloros y no supurados.

El chancro cicatriza espontáneamente en 3 a 6 semanas (intervalo de 1 a 12 semanas), sin dejar señales o con una cicatriz atrófica fina. La linfadenopatía habitualmente persiste durante un período más prolongado. Las manifestaciones de la sífilis secundaria con frecuencia aparecen cuando todavía está presente el chancro[1,2], especialmente en pacientes infectados por el VIH y no tratados[39].

Anatomopatológicamente el chancro se caracteriza por infiltración intensa de células plasmáticas y algunos histiocitos, engrosamiento proliferativo endotelial y fibroblástico concéntrico de vasos sanguíneos pequeños y, finalmente, la endarteritis obliterativa omnipresente y casi diagnóstica[2]. Se pueden identificar espiroquetas mediante métodos de tinción con plata, inmunofluorescencia u otros métodos de tinción de anticuerpos específicos, o mediante un análisis de PCR (v. más adelante).

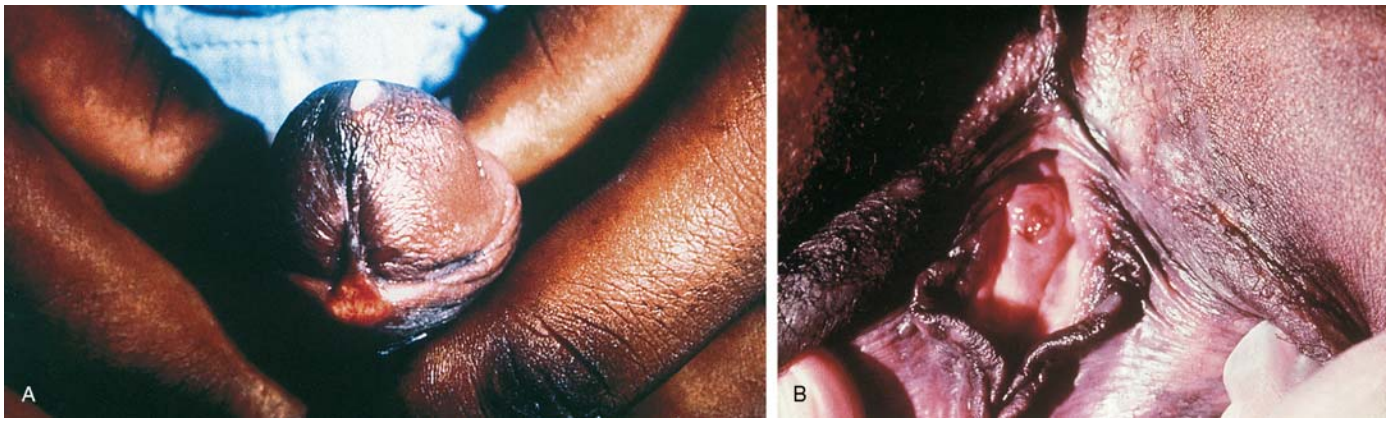


Figura 238-4 Chancros primarios clásicos de la sífilis. A, Chancro sifilítico primario coinfectado con una uretritis pustulosa. **B,** Chancro sifilítico primario del perineo.

La sífilis primaria se debe diferenciar principalmente de las infecciones por los virus del herpes, el chancroide y las lesiones genitales traumáticas sobreinfectadas. El herpes genital primario habitualmente comienza como un exantema eritematoso y doloroso que se transforma en grupos de vesículas acompañadas por linfadenopatía regional y síntomas sistémicos. Tiene una evolución de 10 a 14 días en pacientes inmunocompetentes. El herpes genital recurrente es menos florido y se caracteriza por vesículas con dolor ligero a moderado sin linfadenopatía. El exantema sifilítico nunca es vesicular, excepto en la sífilis congénita[40]. El chancroide se caracteriza por una o más úlceras dolorosas, exudativas e induradas asociadas a linfadenopatía dolorosa que finalmente supuran si no se tratan. La úlcera tiene bordes elevados y sangra fácilmente (p. ej., cuando se obtiene un raspado para el estudio con campo oscuro). Las verrugas venéreas tempranas, el granuloma inguinal, el linfogranuloma venéreo, la tuberculosis, las infecciones micobacterianas atípicas, la tularemia, la esporotricosis, el carbunco, la fiebre por mordedura de rata y cualquier úlcera genital pueden recordar a la sífilis primaria temprana.

SÍFILIS SECUNDARIA

Se utiliza el término *sífilis secundaria (diseminada)* para describir la fase clínicamente más florida de la infección; se debe a la multiplicación y la diseminación generalizada de la espiroqueta y dura hasta que se produce una respuesta suficiente del huésped que ejerce un control inmunitario sobre la espiroqueta. Habitualmente comienza de 2 a 8 semanas después de la aparición del chancro, aunque este período es variable y puede estar presente todavía el chancro primario[1-2,38,39,41]. Cuando el proceso inmunitario local del huésped parece estar controlando las lesiones primarias, la espiroqueta se disemina de forma generalizada y alcanza sus mayores números o carga antigénica. Las pruebas serológicas siempre son positivas en personas inmunocompetentes, y durante esta fase es más probable que se produzca el fenómeno de prozona (v. más adelante).

Las manifestaciones de la sífilis secundaria son generalizadas y variadas (tabla 238-1). Las lesiones clásicas y reconocidas con más frecuencia afectan a la piel. Se producen lesiones maculares, maculopapulares, papulares o pustulosas no pruriginosas, y combinaciones y variaciones de las mismas[1,2,41]. De forma llamativa no hay lesiones vesiculares, excepto en la sífilis congénita. Estas lesiones cutáneas habitualmente comienzan en el tronco y las extremidades proximales en forma de lesiones maculares discretas y bilaterales de color rosa a rojo de 3 a 10 mm de diámetro. Se puede afectar cualquier área superficial del cuerpo. Estas lesiones habitualmente persisten desde varios días hasta 8 semanas y con frecuencia evolucionan desde máculas hasta pápulas rojas (de aquí el término *maculopapular*); en algunos pacientes finalmente progresan hasta lesiones pustulosas denominadas *sifílides pustulosas.* El infiltrado mononuclear perivascular progresa de la misma forma. Todos los diferentes exantemas pueden estar presentes en un mismo momento y pueden tener una distribución generalizada hasta afectar a todo el cuerpo, especialmente las palmas de las manos y las plantas de los pies, localizaciones muy indicativas del diagnóstico (fig. 238-5). Cuando están afectados los folículos pilosos (sifílides foliculares) puede producirse alopecia parcheada transitoria o adelgazamiento y pérdida de las cejas y la barba. En ocasiones se produce descamación superficial (sifílides papuloescamosas). En áreas intertriginosas templadas y húmedas (p. ej., área perianal, vulva, escroto, caras internas de los muslos, debajo de mamas péndulas, pliegues nasolabiales, hendidura mentoniana, pliegues axilares y antecubitales, y espacios interdigitales de manos y pies) las pápulas pueden aumentar de tamaño, confluir y erosionarse para convertirse en placas indoloras, amplias, húmedas y de color gris-blanco a eritematoso, muy infecciosas, denominadas *condilomas planos.* Estas lesiones muy infecciosas, con abundantes espiroquetas, también pueden aparecer en membranas mucosas (p. ej., labios, boca, faringe, amígdalas, vulva, vagina, glande del pene, prepucio interno, cuello uterino y conducto anal). Estas lesiones, denominadas *parches mucosos,* habitualmente se manifiestan como una erosión superficial de color gris plateado con la periferia roja (fig. 238-6). No son dolorosas o hay dolor mínimo, salvo que tengan infección secundaria.

TABLA 238-1 Manifestaciones clínicas de la sífilis secundaria

Manifestación	*Porcentaje de casos*
Piel	90
Exantema*	
Macular	
Maculopapular	
Papular	
Pustuloso	
Condiloma plano	
Linfadenopatía generalizada	
Boca y faringe	35
Parches mucosos	
Erosiones	
Úlceras (aftosas)	
Lesión genital	20
Chancro	
Condiloma plano	
Parche mucoso	
Síntomas constitucionales	70
Fiebre de origen desconocido	
Malestar	
Faringitis, laringitis	
Anorexia, adelgazamiento	
Artralgias	
Sistema nervioso central	8-40
Asintomática	
Sintomática	1-2
Cefalea	
Meningismo	
Meningitis	
Ocular	
Diplopia	
Deterioro visual	
Óticas	
Acúfeno	
Vértigo	
Afectación de pares craneales (II-VIII)	
Renales	Infrecuente
Glomerulonefritis	
Síndrome nefrótico	
Digestivas	Infrecuente
Hepatitis	
Invasión de la pared intestinal	
Artritis, osteítis y periostitis	

*Afecta con frecuencia a palmas de manos y plantas de pies.

Figura 238-5 Lesiones de la sífilis secundaria. Lesiones palmares de la sífilis secundaria.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

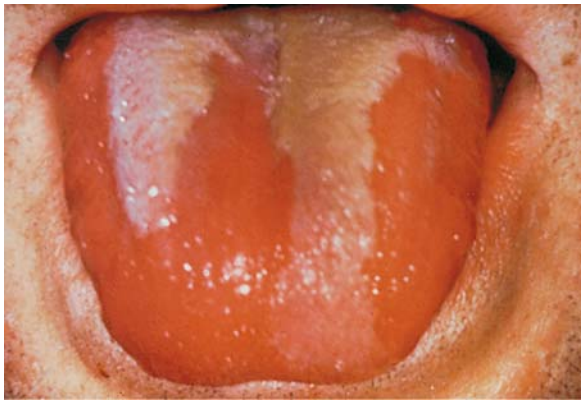


Figura 238-6 Lesión de la sífilis secundaria. Lesión parcheada mucosa de la sífilis secundaria.

En las recaídas de la sífilis secundaria las lesiones cutáneas tienden a ser menos floridas, con distribución asimétrica y mayor infiltración, lo que indica una respuesta inmunitaria del huésped más eficaz. Sin embargo, son frecuentes los condilomas planos.

Los síntomas constitucionales también están presentes con frecuencia en la sífilis secundaria. Estas manifestaciones incluyen febrícula, malestar, faringitis, laringitis, anorexia, adelgazamiento, artralgias y linfadenopatía indolora generalizada. El aumento del tamaño de los ganglios linfáticos epitrocleares es un hallazgo específico que siempre debe indicar el diagnóstico de sífilis[1-3,41].

El SNC se afecta en hasta el 40% de los pacientes[1,2,28,42,43] como consecuencia de la diseminación durante la inevitable espiroquetemia temprana. Es frecuente que haya cefalea y meningismo, hay aumento de la concentración de proteínas y del recuento linfocítico en líquido cefalorraquídeo (LCR) en el 8-40% de los pacientes, y se produce meningitis aséptica sintomática aguda en el 1-2% de los pacientes. Se debe señalar que también se han aislado espiroquetas del LCR de pacientes sin alteraciones en el mismo. Pueden estar afectados pares craneales individuales, especialmente II a VIII[44,45]. Los trastornos visuales, la pérdida auditiva, el acúfeno y la debilidad facial son las manifestaciones más frecuentes. Puede producirse paraplejía sifilítica (parálisis de Erb) y meningomielitis amiotrófica caracterizada por inicio insidioso de paraparesia asimétrica, hiperreflexia, signo de Babinski, trastornos de los esfínteres, vejiga neurógena espástica y dolor lumbar mínimo. Puede haber fluctuaciones de las manifestaciones clínicas, un dato clínico fundamental de la sífilis secundaria y de la sífilis latente temprana. En una porción significativa de pacientes no tratados (8-10%) la afectación de SNC progresará hasta neurosífilis tardía. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) han mejorado nuestra capacidad de diagnosticar y seguir a los pacientes en todas las fases de la neurosífilis[46-48].

Debido a la omnipresente espiroquetemia se puede afectar casi cualquier órgano del cuerpo. La afectación renal puede adoptar la forma de glomerulonefritis por inmunocomplejos (depósitos electrodensos uroepiteliales). Es frecuente la proteinuria, y pueden producirse síndrome nefrótico agudo y, raras veces, glomerulonefritis hemorrágica[34].

La hepatitis sifilítica se caracteriza por una concentración desproporcionadamente elevada de fosfatasa alcalina sérica, una concentración normal o moderadamente elevada de bilirrubina sérica y un cuadro histológico que incluye inflamación moderada con células polimorfonucleares y linfocitos y cierta lesión hepatocelular, pero sin colestasis[49]. Se produce la mayoría de las veces cuando hay proctitis sifilítica, y se ve habitualmente en personas que mantienen relaciones sexuales anales.

El tubo digestivo también puede tener infiltración extensa, úlceras o ambas[50], lo que se puede diagnosticar erróneamente como linfoma u otro cáncer.

Se produce uveítis anterior o panuveítis, habitualmente leve y asintomática, en el 5-10% de los pacientes con sífilis secundaria, especialmente en personas coinfectadas por el VIH. El diagnóstico se debe sospechar siempre que la uveítis empeore con el tratamiento con corticoides[51-54].

La otosífilis se manifiesta por pérdida auditiva neurosensorial súbita o progresiva, acúfeno, vértigo y desequilibrio[55,56].

Puede haber sinovitis, osteítis y periostitis[57,58]. Estos casos con frecuencia se caracterizan por dolor nocturno que aumenta llamativamente por el calor. También puede haber manifestaciones infrecuentes, como reabsorción ósea de las manos y los pies (acroosteólisis).

El diagnóstico diferencial de la sífilis secundaria es extenso. Es correcto el apelativo «el gran imitador» o «el gran impostor».

SÍFILIS LATENTE

Por definición, la sífilis latente es la fase de la enfermedad durante la cual una prueba para la detección de anticuerpos treponémicos específicos (absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes [FTA-ABS]), prueba de TPPA, hemaglutinación de *T. pallidum* [TPHA] o microaglutinación de *T. pallidum* [MHA-TP], enzimoinmunoanálisis de adsorción [ELISA], prueba de inmovilización de *T. pallidum* [TPI], inmunoanálisis en gel de partículas [PaGIA]) es positiva, pero no hay manifestaciones clínicas de sífilis, incluyendo normalidad del recuento de células y las concentraciones de proteínas y glucosa en el LCR y radiografía de tórax normal. Sin embargo, no implica ausencia de progresión de la enfermedad, únicamente que no hay síntomas y signos clínicos. Se debe buscar un antecedente compatible con sífilis primaria o secundaria, o con otra enfermedad de transmisión sexual, la exposición a una persona sifilítica o el parto de un lactante con sífilis congénita. La sífilis latente temprana distingue el período (primeros 4 años) durante el que se puede producir una recaída clínica y, por tanto, el paciente es infeccioso. El 90% de las recaídas se produce en el primer año, y cada episodio de recurrencia es menos florido. Las recaídas mucocutáneas son las más frecuentes.

La sífilis tardía, al menos en personas inmunocompetentes, se asocia a resistencia del huésped a la reinfección y a la recurrencia infecciosa[1,2,29]. Sin embargo, una mujer gestante con sífilis latente tardía puede infectar al feto durante la vida intrauterina, y en ocasiones se puede transmitir la infección por sangre contaminada.

SÍFILIS TARDÍA

La sífilis tardía (sífilis terciaria) es una enfermedad inflamatoria destructiva lentamente progresiva que puede afectar a cualquier órgano del cuerpo y producir enfermedad clínica 5 a 30 años después de la infección inicial. En general se divide en neurosífilis, sífilis cardiovascular, sífilis gomosa y, en ocasiones, osteítis luética (aspecto apolillado del hueso afectado en los estudios radiográficos)[1-3].

Neurosífilis tardía

El diagnóstico de neurosífilis precisa el estudio del LCR (tabla 238-2). Como el SNC con frecuencia se invade durante la fase septicémica temprana, pueden producirse manifestaciones neurológicas durante cualquier fase o estadio de la enfermedad. Por tanto, la neurosífilis se clasifica en neurosífilis aguda y neurosífilis tardía (crónica)[1,2,42,44,45] (v. fig. 238-2). La neurosífilis tardía habitualmente se subdivide en las fases asintomática y sintomática; esta última se subclasifica en sífilis meningovascular y parenquimatosa (tabla 238-3). Aunque esta clasificación reconoce la existencia de formas distintivas de neurosífilis que se correlacionan con los hallazgos anatomopatológicos, casi siempre

TABLA 238-2 Indicaciones del estudio del LCR en un paciente sifilítico

Síntomas y signos neurológicos, otológicos u oftalmológicos
Sífilis tardía o latente tardía
Fracaso terapéutico (recurrencia clínica o persistencia de síntomas y signos, ausencia de respuesta serológica no treponémica: disminución de cuatro veces a los 24-60 meses o aumento de cuatro veces en cualquier momento)
Título sanguíneo de VDRL/RPR ≥32

LCR, líquido cefalorraquídeo; RPR, prueba reagínica plasmática rápida; VDRL, prueba Venereal Disease Research Laboratory.

TABLA 238-3 Clasificación de la neurosífilis

Manifestación	*Porcentaje de casos (n = 676)*
Meningitis sifilítica como complicación de la sífilis secundaria	8-40
Asintomática	7-38
Sintomática	1-2
Neurosífilis tardía asintomática	31
Neurosífilis tardía sintomática	69
Meningovascular	
Cerebromeníngea	6
Difusa	
Focal	
Cerebrovascular	10
Medular	3
Parenquimatosa	
Tabética	30
Parética	12
Taboparética	3
Ocular	3
Miscelánea	2

Adaptada de Merritt HH, Moore M. Acute neurosyphilitic meningitis. *Medicine (Baltimore)*. 1935;14:119.

TABLA 238-4 Manifestaciones clínicas de la neurosífilis

Meningovasculares
Hemiplejía o hemiparesia
Convulsiones
Generalizadas
Focales
Afasia
Parenquimatosas
Paresia general
Cambios de personalidad, afecto, sensorio, intelecto, introspección y juicio
Reflejos hiperactivos
Trastornos del habla (habla arrastrada)
Trastornos pupilares (pupilas de Argyll Robertson)
Temblores por atrofia óptica (cara, lengua, manos, piernas)
Tabes dorsal
Dolor fulgurante en la región lumbar o las piernas
Ataxia
Trastornos pupilares (pupilas de Argyll Robertson)
Impotencia
Trastornos vesicales
Incontinencia fecal
Neuropatía periférica
Signo de Romberg
Afectación de pares craneales (II-VII)

Adaptada de Merritt HH, Moore M. Acute neurosyphilitic meningitis. *Medicine (Baltimore)*. 1935;14:119.

hay superposición clínica, con combinaciones de rasgos meningovasculares y parenquimatosos. Esto no es sorprendente porque la neurosífilis es fundamentalmente una meningitis crónica que afecta a todas las porciones del SNC. El diagnóstico de neurosífilis asintomática se da a pacientes que no tienen manifestaciones clínicas de afectación neurológica pero que tienen una o más alteraciones del LCR: pleocitosis, elevación de la concentración de proteínas, reducción de la concentración de glucosa o resultado positivo de una prueba no treponémica (p. ej., VDRL/RPR), producción local en el SNC de anticuerpos frente a *T. pallidum,* prueba de PCR positiva, RPR sérica ≥1:32 y resultados sospechosos en la TC, datos que son muy indicativos de replicación activa de las espiroquetas (neurosífilis)[46-48,59-67]. La neurosífilis asintomática es la manifestación más frecuente de la neurosífilis.

La incidencia de neurosífilis *aguda* asintomática en pacientes no tratados varía desde el 8% hasta valores tan elevados como el 40%, y el 4-10% de estos pacientes progresará hasta neurosífilis *tardía* sintomática. Con excepción de la manifestación de la pupila de Argyll Robertson, muy indicativa, o de la tabes dorsal, los síntomas y signos de la neurosífilis son inespecíficos (tabla 238-4), y hay datos que indican que puede tener neurosífilis sintomática hasta el 4% de los pacientes con hallazgos normales del LCR. La neurosífilis asintomática es curable, es necesaria una punción lumbar para hacer su diagnóstico y se produce en hasta el 40% de los pacientes. Por tanto, se debe plantear una punción lumbar como parte del seguimiento de cualquier paciente que tenga síntomas y signos neurológicos, otológicos u oftalmológicos que se pueden atribuir a la sífilis, que no haya tenido una respuesta serológica no treponémica (v. más adelante), que haya tenido un aumento de un título no treponémico, que tenga sífilis latente o tardía, o que pueda haber sido tratada inadecuadamente para eliminar los treponemas del SNC (p. ej., con penicilina benzatina; v. tabla 238-2).

La neurosífilis sintomática tardía se divide en dos categorías clínicas principales que se han correlacionado con los hallazgos anatomopatológicos: neurosífilis meningovascular y neurosífilis parenquimatosa (v. tabla 238-4), aunque hay mucha superposición clínica. (Como ya se ha señalado, puede producirse una meningitis sifilítica similar clínicamente a la meningitis aséptica durante la sífilis temprana, y especialmente durante la fase secundaria.) El término *sífilis meningovascular* se refiere a la aparición de endarteritis obliterativa típica, que afecta a los vasos sanguíneos pequeños de las meninges, el encéfalo y la médula espinal, y produce múltiples áreas pequeñas de infarto. El término *neurosífilis parenquimatosa* se refiere a la destrucción real de las células nerviosas, principalmente de la corteza cerebral. La primera situación representa un proceso inflamatorio y la última uno degenerativo, aunque casi siempre hay una mezcla de los dos procesos anatomopatológicos.

La afectación vascular (sífilis meningovascular) puede dar lugar a un amplio espectro de manifestaciones que varían desde isquemia focal y accidente cerebrovascular hasta déficits neurológicos progresivos, como consecuencia de la destrucción gradual del tejido nervioso por la endarteritis de vasos pequeños. Puede producirse hemiparesia, afasia y convulsiones focales o generalizadas[1-3,42,44,45].

La neurosífilis parenquimatosa[1-3,45,45a] incluye la paresia general (afectación cortical) y tabes dorsal (afectación de la médula espinal). Es la consecuencia de la lesión parenquimatosa generalizada y representa una combinación de manifestaciones psiquiátricas y hallazgos neurológicos. Las alteraciones corresponden al término mnemotécnico PARESIS: ***p***ersonalidad (labilidad emocional, paranoia), ***a***fecto (descuido en la apariencia), ***r***eflejos (hiperactivo); ojo (***e***ye; pupilas de Argyll Robertson), ***s***ensorio (ilusiones, ideas delirantes, especialmente megalomanía, alucinaciones), ***i***ntelecto (disminución de la memoria reciente, el juicio y la introspección) y habla (***s***peech; habla arrastrada). La lesión medular supone principalmente desmielinización de la columna posterior, las raíces dorsales y los ganglios de las raíces dorsales, lo que finalmente da lugar a la aparición de una marcha atáxica de base amplia y caída súbita del pie con apoyo en el suelo de toda la planta, parestesias, dolor fulgurante (inicio brusco, irradiación rápida y desaparición), trastornos vesicales, incontinencia fecal, impotencia, pérdida de la sensibilidad posicional y vibratoria, ausencia de los reflejos de sacudida de tobillo y rodilla, y pérdida de la sensibilidad dolorosa profunda y térmica. El signo de Romberg (imposibilidad de estar de pie con los pies juntos y los ojos cerrados sin caerse) está presente clásicamente en pacientes con tabes dorsal debido a la lesión de las columnas posteriores. La artropatía degenerativa trófica, conocida como articulaciones de Charcot, y las úlceras traumáticas o escaras en las extremidades inferiores y los pies debidas a la pérdida de sensibilidad, eran datos a los que se daba mucha importancia en libros de texto de diagnóstico físico publicados en la era preantibiótica.

Los trastornos oculares son frecuentes siempre que hay invasión del SNC. La pupila de Argyll Robertson se refiere a una pupila pequeña e irregular que se acomoda a la visión próxima pero que no reacciona a la luz ni a estímulos dolorosos. Se produce atrofia óptica en un período de meses a años, con comienzo periférico, y avanza hasta el centro del nervio, produciéndose constricción concéntrica progresiva de los campos visuales, pero conservándose una visión normal. Esto se denomina visión en cañón de escopeta.

La afectación sifilítica puede producir cualquier manifestación inflamatoria ocular[51-54,68]. La uveítis anterior o posterior y la panuveítis son

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los hallazgos anormales más frecuentes y parecen estar aumentados en personas coinfectadas por el VIH; otros hallazgos oculares incluyen epiescleritis, vitritis, retinitis, papilitis, queratitis intersticial, necrosis retiniana aguda y desprendimiento de retina. Se pueden producir durante cualquier fase, como manifestación acompañante de la meningitis sifilítica aguda o como una manifestación aislada de la sífilis secundaria. Salvo que se haya producido cicatrización, la mejoría con tratamiento puede ser muy llamativa[69]. El diagnóstico diferencial de otras enfermedades sistémicas incluye tuberculosis, artritis reumatoide, sarcoidosis, toxoplasmosis, histoplasmosis e infección ocular por *Toxocara canis*.

Aunque se puede afectar cualquier par craneal, los que se afectan con más frecuencia son los pares craneales séptimo y octavo (40%). La afectación hace que haya pérdida gradual de la expresión facial, temblor de labios, lengua y músculos faciales, y dificultad para pronunciar palabras polisílabas (p. ej., metodista, episcopal). Los pares craneales segundo, tercero y cuarto son los siguientes que se afectan en orden de frecuencia (25%).

La sífilis meningovascular habitualmente se produce de 5 a 10 años tras el inicio de la sífilis temprana, la paresia general de 15 a 20 años después y la tabes dorsal de 25 a 30 años después.

Otra variante específica de la neurosífilis es la otitis sifilítica u otosífilis[48,55,56]. El oído se puede afectar durante cualquier fase de la enfermedad, incluyendo la sífilis congénita. La otosífilis se diagnostica por una combinación de hallazgos clínicos, datos serológicos no treponémicos o treponémicos positivos de sífilis y exclusión de otras causas de pérdida auditiva neurosensorial. Los síntomas incluyen sordera unilateral o bilateral progresiva y súbita, acúfeno, vértigo y desequilibrio. Éste puede ser el único síntoma clínicamente evidente en la presentación, y habitualmente plantea un dilema diagnóstico, especialmente debido a que los parámetros del LCR con frecuencia son normales. En las fases tempranas la otitis sifilítica es curable[69]; si no se trata produce una lesión irreversible. Una prueba de anticuerpos treponémicos positiva (p. ej., TPPA, TPHA, MHA-TP, EIA, FTA-ABS) se encuentra en aproximadamente el 7% de los pacientes con pérdida auditiva neurosensorial unilateral no explicada por otros motivos y en el 7% de los pacientes con disfunción vestibulococlear (enfermedad de Ménière), lo que hace que la neurosífilis sea una causa significativa de estos trastornos. La sífilis ótica congénita habitualmente es bilateral, y es más grave que la afectación ótica producida por la sífilis adquirida. Pueden ser necesarias técnicas diagnósticas especializadas[67], aunque se debe tratar por posible otitis sifilítica a cualquier paciente con pérdida auditiva o trastornos vestibulares de causa no explicada que tenga una prueba de anticuerpos treponémicos positiva (v. más adelante).

Las enfermedades de las que se debe diferenciar la neurosífilis son muchas. Incluyen cualquier proceso neurológico degenerativo, enfermedades que producen inflamación crónica (p. ej., meningitis tuberculosa, fúngica, parasitaria o sarcoidea, tumores, hematoma subdural, enfermedad de Alzheimer/demencia, esclerosis múltiple, alcoholismo crónico) y cualquier trastorno crónico que afecte a la vasculatura del SNC (p. ej., enfermedad cerebrovascular). El axioma de que la sífilis puede simular a casi cualquier enfermedad es particularmente cierto en relación con la afectación del SNC.

A la vista de los caprichos de la neurosífilis (p. ej., ninguna prueba de que se dispone habitualmente es sensible ni específica, no hay ninguna manifestación clínica diagnóstica), el médico debe utilizar una combinación de datos de laboratorio para hacer el diagnóstico. En la medicina moderna uno se resiste a etiquetar a un paciente de un diagnóstico infeccioso concreto sin la identificación específica del microorganismo infectante mediante cultivo, análisis de PCR o demostración anatomopatológica. Sin embargo, como no se puede cultivar *T. pallidum* in vitro y el aislamiento en animales está restringido a laboratorios de investigación, la mayoría de las veces el diagnóstico y la monitorización de estos pacientes se basan en pruebas serológicas o de anticuerpos de forma aislada. La demostración de la producción de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) e IgM treponémicos específicos en el SNC es útil, y el análisis de PCR establece la presencia del microorganismo causal pero no necesariamente que se trate de microorganismos vivos o en replicación[43,59-67,70].

El objetivo del tratamiento ha sido elaborar un abordaje terapéutico racional y seguro para que el paciente tenga una expectativa razonable de que se curará la enfermedad o de que no progresará hasta una discapacidad neurológica grave u otra manifestación tardía. Cuando se eligen los abordajes terapéuticos se deben tener en mente varias consideraciones. Primero, siempre se produce espiroquetemia y respuesta inmunitaria en pacientes con sífilis no tratada. Por tanto, excepto en pacientes con disfunción inmunitaria (p. ej., infección por VIH), no se puede hacer el diagnóstico de neurosífilis sin una respuesta positiva de anticuerpos no treponémicos séricos (p. ej., TPPA, TPHA, FTA-ABS, MHA-TP, EIA, PaGIA). Segundo, un resultado positivo de la prueba de VDRL o RPR en el LCR siempre indica neurosífilis activa. Tercero, una prueba de PCR positiva en el LCR establece que se ha producido invasión del SNC, aunque no indica necesariamente que la infección esté activa y que las espiroquetas se estén replicando[70]. Cuarto, cualquier alteración del LCR en el contexto clínico adecuado y sin una explicación alternativa es muy indicativa de neurosífilis activa. Quinto, la producción local en el SNC de anticuerpos antitreponémicos es muy indicativa de neurosífilis[63]. Por tanto, en cualquier paciente con positividad de una prueba sérica de anticuerpos treponémicos específicos, de la prueba de VDRL/RPR en el LCR, de la PCR en el líquido cefalorraquídeo o los datos de producción local de anticuerpos en el SNC, con o sin hallazgos neurológicos no explicados por otros motivos, justifica el tratamiento de neurosífilis (v. más adelante).

Sífilis cardiovascular

La lesión anatomopatológica subyacente de la sífilis cardiovascular es la omnipresente endarteritis obliterativa, que en este caso afecta a los vasos vasculares de la aorta. Esto produce necrosis de la media con destrucción de tejido elástico y la consiguiente aortitis, con formación de un aneurisma secular (u ocasionalmente fusiforme). Hay afectación preferente de la aorta ascendente, lo que produce debilidad del anillo de la válvula aórtica y distorsión de las cúspides e insuficiencia aórtica y estenosis arterial coronaria[1-3,71]. El segmento transverso del cayado aórtico es la segunda zona que se afecta en orden de frecuencia; la aorta por debajo de las arterias renales se afecta raras veces. Se produce aortitis sifilítica sintomática en aproximadamente el 10% de los casos no tratados, aunque las lesiones anatomopatológicas se pueden detectar en el estudio autópsico hasta en el 83% de los casos de neurosífilis no tratada. Se debe sospechar aortitis sifilítica asintomática siempre que se observen calcificaciones lineales de la aorta ascendente en la radiografía de tórax, hallazgo que raras veces se ve en la enfermedad aterosclerótica. Debido a la cicatrización inducida por la inflamación, los aneurismas sifilíticos raras veces se disecan. También puede producirse compresión de las estructuras mediastínicas circundantes, como el nervio laringe recurrente y otras arterias grandes (p. ej., arteria temporal). Aunque en otro tiempo era una causa frecuente de enfermedad cardiovascular, la eficacia del tratamiento antibiótico ha hecho que la sífilis cardiovascular sea una curiosidad médica en los países desarrollados.

Sífilis benigna tardía (goma)

El goma es una lesión granulomatosa inespecífica que aparece en la sífilis tardía[1-3] pero que actualmente se ve con poca frecuencia. Estas lesiones indolentes se encuentran con más frecuencia en el sistema esquelético, la piel y los tejidos mucocutáneos, aunque pueden aparecer en cualquier órgano. Pueden ser únicas o múltiples y su tamaño varía desde defectos microscópicos hasta grandes masas con aspecto tumoral. Tienen importancia clínica principalmente como causa de destrucción local. Las manifestaciones cutáneas varían desde nódulos superficiales hasta lesiones granulomatosas profundas, que se pueden romper para formar úlceras en sacabocados. La involución es seguida por la aparición de una cicatriz atrófica y no contráctil dispuesta en patrones arciformes. La hepatitis gomosa puede producir febrícula, dolor y sensibilidad en epigastrio, y finalmente cirrosis (hígado lobulado). Los gomas óseos pueden ocasionar fracturas o destrucción articular, mientras que los del aparato respiratorio superior pueden producir perforación del sistema nasal o del paladar. Los gomas del SNC se manifiestan como cualquier otra lesión ocupante de espacio. El traumatismo puede predisponer a la afectación de una localización específica. Se deben distinguir los gomas de otras lesiones gra-

nulomatosas (p. ej., tuberculosis, sarcoidosis y micosis profundas) y de neoplasias. Es difícil ver las espiroquetas en estas lesiones en el estudio microscópico. Un ensayo terapéutico de penicilina u otro antibiótico eficaz produce una respuesta rápida y llamativa. Los gomas fueron la complicación tardía más frecuente que se vio en el estudio de Oslo que ya se ha descrito (aproximadamente el 15%).

SÍFILIS CONGÉNITA

La infección del feto durante la vida intrauterina se puede producir en cualquier fase de la infección en cualquier madre no tratada o tratada inadecuadamente, aunque tiene mayor probabilidad de producirse durante la espiroquetemia de la sífilis temprana. El riesgo de infección fetal disminuye progresivamente a partir de ese momento. La infección del feto antes del cuarto mes de gestación es infrecuente; por tanto, es poco probable que el aborto temprano se deba a la sífilis. El tratamiento adecuado de la madre habitualmente, aunque no siempre, garantiza que el feto no se infectará. Un título en la prueba sérica de VDRL/RPR mayor de 1:16 y la sífilis primaria, secundaria o latente temprana en la madre durante la gestación o más de 30 días después del tratamiento se asocian a infección congénita del neonato[67,72-76]. Dependiendo de la gravedad de la infección se pueden dar las siguientes posibilidades: aborto tardío, recién nacido muerto, muerte neonatal, enfermedad neonatal o infección latente[1,2]. Parece que estas manifestaciones están producidas en gran medida por la disfunción del eje endocrino maternofetal, de modo que hay disminución de la concentración de dehidroepiandrosterona producida por las glándulas suprarrenales fetales. El 6-7% de los neonatos con sífilis congénita serán recién nacidos muertos, especialmente en madres no tratadas o tratadas de forma inadecuada.

El patrón clínico es variable, aunque con frecuencia no hay hallazgos físicos anormales (tabla 238-5)[1,2]. En el período perinatal (forma del lactante) las lesiones más llamativas afectan a tejidos mucocutáneos, hígado y huesos. El signo más temprano de sífilis congénita es habitualmente una rinitis («resoplido»), a la que pronto sigue un exantema maculopapular difuso con desprendimiento extenso del epitelio, particularmente de palmas de manos y plantas de pies y alrededor de boca y ano. Al contrario de la sífilis adquirida en el adulto, puede aparecer un exantema vesicular y ampollas. Estas lesiones tienen abundantes espiroquetas, y en el estudio microscópico se observan la endarteritis obliterativa característica y la formación de manguitos mononucleares perivasculares que se encuentran en otras lesiones sifilíticas.

TABLA 238-5 Signos clínicos de sífilis congénita

Manifestación	*Porcentaje de casos*
Temprana	55
Osteocondritis	
Rinitis	40
Exantema	40
Anemia	30
Hepatoesplenomegalia	20
Ictericia	20
Signos de urológicos	20
Linfadenopatía	5
Parches mucosos	5
Tardías	
Prominencias frontales	
Maxilares cortos	
Nariz en silla de montar	
Protrusión mandibular	
Queratitis intersticial	
Sordera del octavo par	
Paladar ojival	
Incisivos de Hutchinson	
Molares en mora	
Engrosamiento esternoclavicular (signo de Higoumenaki)	
Articulaciones de Clutton (tumefacción indolora y bilateral de las rodillas)	
Tibias en sable	
Escápulas aladas	

Datos tomados de Kampmeier RH. *Essentials of Syphilogy*. 3.ª ed. Filadelfia: JB Lippincott; 1943; y Stokes JH, Beerman H, Ingraham NR. *Modern Clinical Syphilogy: Diagnosis, Treatment: Case Study*. 3.ª ed. Filadelfia: WB Saunders; 1945.

Con frecuencia el hígado está muy afectado y se asocia a esplenomegalia, anemia, trombocitopenia e ictericia. La espiroquetemia generalizada puede producir cambios inflamatorios difusos de casi cualquier órgano del cuerpo. La muerte neonatal habitualmente se debe a insuficiencia hepática, neumonía grave, hipopituitarismo o hemorragia pulmonar. Puede producirse afectación renal con glomerulonefritis por inmunocomplejos, y habitualmente se produce aproximadamente al cuarto mes de vida[34]. Puede haber osteocondritis, pericondritis o periostitis generalizada que afecta a la arquitectura de todos los huesos del sistema esquelético, aunque son más llamativas en los huesos largos y se pueden ver fácilmente en las radiografías. Como en los adultos, la afectación del SNC es frecuente y se produce en al menos el 22% de los neonatos; la prueba de VDRL/RPR, el recuento celular y la determinación de las concentraciones de proteínas y glucosa en el LCR tienen una sensibilidad baja. Se debe señalar que aunque la afectación del SNC se asocia la mayoría de las veces a alteraciones de la exploración física, las pruebas de laboratorio convencionales y los estudios radiológicos, se puede identificar a algunos lactantes únicamente mediante detección de IgM en el suero o el LCR por medio de inmunotransferencia o PCR[67]. Se debe diferenciar la sífilis congénita neonatal de otras infecciones congénitas generalizadas como rubéola, infección por citomegalovirus y toxoplasmosis.

Con pocas excepciones, el niño no tratado que sobrevive a los primeros 6-12 meses de vida entra en un período latente. La osteocondritis, la pericondritis y la periostitis generalizadas pueden producir deformidades de la nariz (nariz en silla de montar) y de las metáfisis de las extremidades inferiores (arqueamiento anterior, o tibia en sable). La aparición tardía de sífilis cardiovascular es infrecuente, aunque es frecuente la queratitis intersticial. Se puede producir fotofobia, dolor, inflamación pericorneal y vascularización superficial y profunda de la córnea en cualquier momento entre los 5 y los 30 años de edad. En estos pacientes también es frecuente la neurosífilis asintomática o sintomática, que es similar a la enfermedad de los adultos. La sordera por afectación del octavo par craneal es particularmente frecuente. La funiculitis necrosante, un proceso inflamatorio que afecta a la matriz del cordón umbilical y que se caracteriza por inflamación perivascular y endarteritis obliterativa, es en la práctica patognomónica de sífilis congénita[77]. Se debe sospechar clínicamente esta enfermedad siempre que el cordón umbilical esté tumefacto y sea de color rojo, blanco y azul, similar al poste de un barbero, o si tiene un resultado positivo en la prueba de VDRL/RPR o de PCR en el cordón umbilical.

Otros esquemas tardíos característicos incluyen artropatía recurrente y derrames bilaterales en las rodillas (articulaciones de Clutton), incisivos centrales superiores con forma de clavija, muy separados y con una escotadura central (dientes de Hutchinson), prominencias frontales y desarrollo insuficiente de los maxilares[1,2]. Como al menos un tercio de las madres que tienen hijos sifilíticos no ha recibido cuidados prenatales y aproximadamente la mitad tenía una prueba serológica no reactiva durante el primer trimestre de la gestación, siempre está justificado el estudio serológico de la madre en el momento del parto, especialmente en pacientes de riesgo elevado. La evaluación completa del recién nacido debe incluir exploración física, análisis de sangre convencionales habituales, radiografías óseas y VDRL/RPR e inmunoblot de IgM en suero y LCR[67,72-76]. El mejor método es combinar la determinación de anticuerpos IgM (inmunoblot de IgM) con la detección de antígenos mediante PCR (v. más adelante). Como la administración de penicilina al neonato casi carece de riesgos, se debe tratar a todos los recién nacidos de madres sifilíticas, independientemente de que se haya tratado o no a la madre durante la gestación.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Manifestaciones atípicas

Como ya se ha señalado, las manifestaciones clínicas y la evolución de la sífilis son variadas, y el diagnóstico clínico en ocasiones puede engañar al médico, incluso en las mejores condiciones. Como puede que se haya tratado a algunas pacientes con antibióticos subóptimos (p. ej., penicilina oral y en algunos casos penicilina benzatina) o inadecuados (p. ej., macrólidos, clindamicina, azitromicina), y debido al mayor reservorio de pacientes inmunodeprimidas coinfectadas por el VIH y a la falta relativa de experiencia del médico con pacientes sifilíticos, se tiene la sensación de que los patrones poco habituales y las manifestaciones atípicas se han hecho más frecuentes. Sin embargo, las manifestaciones variables son el dato fundamental de la sífilis. Los médicos de mayor edad nunca se sorprendían por los hallazgos poco habituales o atípicos, y tampoco deberían hacerlo los médicos actuales.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la sífilis era y sigue siendo principalmente indirecto. La observación de espiroquetas mediante un estudio en campo oscuro que no discrimina entre *T. pallidum* y otras espiroquetas, y las pruebas de anticuerpos treponémicos no específicos y específicos que dan resultados falsamente positivos de la prueba, son situaciones relativamente frecuentes. Sin embargo, la inmunotinción con anticuerpos antitreponémicos y el análisis de PCR establecen un diagnóstico más definitivo. Los modelos de infectividad en animales son una herramienta de investigación.

ESTUDIO DIRECTO PARA DETECTAR ESPIROQUETAS

En las sífilis primaria, secundaria y congénita temprana, la visualización de las espiroquetas mediante inmunotinción (p. ej., tinción con anticuerpos inmunofluorescentes directos [DFA], tinción inmunohistoquímica), análisis de PCR y estudio en campo oscuro de las lesiones mucocutáneas es el método de laboratorio más rápido y directo para establecer el diagnóstico[1-3,78]. El estudio de un trasudado seroso de lesiones húmedas, como un chancro primario, un condiloma plano o un parche mucoso, es muy productivo porque estas lesiones tienen el mayor número de treponemas. Sin embargo, en ocasiones se puede observar *T. pallidum* en lesiones cutáneas secas y en ganglios linfáticos mediante aspiración con suero salino (el suero salino no debe contener aditivos bactericidas). Para un estudio en campo oscuro se debe limpiar con suero salino la superficie de la lesión sospechosa y realizar una abrasión suave con gasa para no producir mucha hemorragia. Después se puede exprimir el exudado seroso en un portaobjetos de vidrio, taparlo con un cubreobjetos y explorarlo con microscopia de campo oscuro de contraste de fase. Se puede añadir una gota de suero salino no bactericida si la preparación es demasiado espesa. *T. pallidum* tiene aspecto de sacacorchos y se mueve en espiral, con una ondulación característica de 90° alrededor de su punto medio (fig. 238-7). Se debe considerar que una lesión no es sifilítica sólo después de haber hecho tres exploraciones negativas. Las muestras de las lesiones orales no son útiles porque *T. pallidum* no se puede distinguir con certidumbre de los treponemas no patógenos. La presencia de algunos eritrocitos dispersos indica que la muestra es adecuada. La limpieza de la lesión con un antiséptico tópico, jabón o suero salino bactericida oscurece el diagnóstico porque es difícil identificar los microorganismos muertos e inmóviles. Sin embargo, si esto se realiza de forma accidental, se puede utilizar tinción inmunofluorescente directa o indirecta, o inmunohistoquímica, o PCR, para establecer la presencia de *T. pallidum*.

MUESTRA DE BIOPSIA

En ocasiones se puede ver la espiroqueta en muestras de biopsia. La tinción argéntica de Warthin-Starry es la que más se utiliza, aunque puede haber confusión con los tejidos elásticos. Actualmente se prefiere la tinción inmunofluorescente o inmunohistoquímica específica de muestras anatomopatológicas o congeladas, o el análisis mediante PCR, mejor que la tinción argéntica, para establecer un diagnóstico más preciso[79,80,80a].

PRUEBAS SEROLÓGICAS

Como ya se ha señalado, puesto que no se puede aislar y caracterizar de forma sistemática *T. pallidum* y con frecuencia no se puede demostrar su presencia en los tejidos (al contrario de casi todos los demás microorganismos patógenos para el ser humano), las pruebas serológicas se han convertido en el principal método para establecer el diagnóstico. Sin embargo, como con todas las pruebas serológicas, la sensibilidad y la especificidad pueden ser problemáticas, y se deben tener en consideración estos posibles problemas cuando se sospeche el diagnóstico. Además, hay confusión en la interpretación de las pruebas serológicas de la sífilis, principalmente porque se pueden medir dos tipos diferentes de anticuerpos, anticuerpos reagínicos no treponémicos inespecíficos y anticuerpos antitreponémicos específicos. La prueba para detectar los primeros es económica, rápida y cómoda para el cribado de grandes números de muestras de suero (p. ej., sangre donada) y para monitorizar la eficacia del tratamiento antibiótico. Las pruebas de anticuerpos específicos establecen una probabilidad muy elevada de infección treponémica, actual o en algún momento del pasado (tabla 238-6). Tradicionalmente se utilizaban los dos tipos de pruebas serológicas para establecer el diagnóstico de sífilis, aunque los enzimoinmunoanálisis automáticos, las pruebas rápidas con tira reactiva (tira inmunocromográfica [ICS]) y la detección de anticuerpos contra la sífilis mediante inmunoanálisis en gel de partículas [PaGIA]) se están imponiendo como pruebas de cribado en algunos

Figura 238-7 Exploración en campo oscuro. Se pueden ver las características morfológicas de las espiroquetas y el movimiento ondulante característico alrededor de su centro (400×).

TABLA 238-6 Pacientes no tratados con respuestas positivas a las pruebas serológicas de uso habitual (%)

Tipo de prueba	Fase	
	Temprana (primaria y secundaria)	*Tardía (latente tardía y terciaria)*
Pruebas no treponémicas (reagínicas): VDRL, RPR, ART TRUST	70-100	60-98
Pruebas treponémicas específicas: FTA-ABS, TP-PA (TPHA, MHA-TP, EIA, PaGIA, TPI)	50-85	97-100

Las pruebas no treponémicas deben revertir a un título <1:4 o hacerse negativas (no reactivas) cuando se administra un tratamiento eficaz excepto en circunstancias infrecuentes (v. el texto). Las pruebas treponémicas específicas también pueden negativizarse si se administra precozmente un tratamiento eficaz. Véanse los detalles en el texto.

centros debido a su facilidad y su coste[78,81,82,82a,82b]. Se debe insistir en que como la incidencia de la sífilis ha disminuido, el control de calidad de las pruebas serológicas de la sífilis se ha resentido, por lo que es necesario que el médico que sospeche el diagnóstico sea diligente[83].

Pruebas reagínicas no treponémicas

Mucha de la confusión sobre estas pruebas se origina en el término *reagina.* Esto se debe a una desafortunada peculiaridad de la evolución de la terminología médica, porque no tiene nada que ver con la reagina IgE que está implicada en las reacciones alérgicas. Los anticuerpos reagínicos contra la sífilis son anticuerpos IgG e IgM dirigidos contra antígenos lipídicos debidos a la interacción de los tejidos del huésped con *T. pallidum* y/o procedentes del propio *T. pallidum*. Los primeros antígenos cardiolipínicos eran extractos crudos elaborados a partir de hígado o corazón vacuno, y eran frecuentes las reacciones falsamente positivas. El complejo de cardiolipina-colesterol-lecitina utilizado actualmente es un preparado mucho más puro y da menos reacciones falsamente positivas. La relación de estas pruebas con la infección por *T. pallidum* es fortuita.

La prueba no treponémica estándar es la prueba de VDRL realizada en portaobjetos, en la que se estudia la capacidad del suero calentado (56 °C) de flocular o aglutinar una suspensión estandarizada de un antígeno de cardiolipina-colesterol-lecitina. Tiene una utilidad específica porque también se puede utilizar para monitorizar la respuesta del paciente al tratamiento. La mayoría de los laboratorios y bancos de sangre ha adoptado la modificación de la prueba de RPR en tarjeta para el cribado habitual de la sífilis y para seguir la respuesta al tratamiento. Algunos laboratorios utilizan la prueba reagínica automática (ART) o la prueba de la sífilis con suero no calentado y rojo de toluidina (TRUST). Se produce un fenómeno de prozona hasta en el 2% de las personas infectadas, especialmente en la sífilis secundaria y la gestación[84], y se deben realizar diluciones adecuadas siempre que el índice de sospecha sea elevado (p. ej., pacientes con otra enfermedad de transmisión sexual, mujeres gestantes, consumidores de drogas i.v., personas coinfectadas por el VIH). Es necesario un cambio del título de cuatro veces utilizando el mismo método de análisis no treponémico (p. ej., VDRL o RPR) para demostrar una diferencia significativa, y se debe realizar en el mismo laboratorio y, si es posible, se deben realizar juntos el mismo día. La reactividad de los anticuerpos no treponémicos varía durante el transcurso de la enfermedad no tratada. Alcanza su máxima prevalencia y título durante las fases secundaria y latente temprana y disminuye posteriormente, por lo habitual hasta menos de 1:4. Con el tiempo al menos el 25% de las personas se hace negativa para las pruebas de VDRL y RPR, y un porcentaje mucho menor se hace seroestable, casi siempre con un título de menos de 1:4. De hecho, una de las situaciones más difíciles de interpretar es el paciente con positividad persistente del resultado de la prueba de VDRL/RPR después de un tratamiento aparentemente adecuado (persistencia crónica). Esto se puede atribuir a una reacción biológicamente falsa, a infección activa persistente o a reinfección, especialmente cuando el título es mayor que 1:4[85-88]. Un resultado con título elevado en las pruebas de RPR o VDRL de forma persistente es más frecuente en personas infectadas por el VIH porque la disfunción de los linfocitos B produce estimulación por anticuerpos policlonales, especialmente en la enfermedad temprana y no tratada por el VIH.

La prueba de VDRL/RPR se debe negativizar 1 año después del tratamiento eficaz en la sífilis primaria y 2 años después del tratamiento eficaz en la sífilis secundaria; la mayoría de los pacientes con sífilis tardía no serán reactivos el quinto año después del tratamiento eficaz[86-88a]. El tiempo necesario para que la prueba se negativice se correlaciona con el intervalo entre el contacto y el inicio del tratamiento eficaz y la gravedad de la enfermedad, y especialmente con el tipo de lesiones cutáneas que se manifiestan en la fase secundaria; por ejemplo, un paciente con un exantema macular revierte a un título negativo antes que un paciente con un exantema papular. Por tanto, una respuesta positiva en la prueba VRDL o RPR después de 1 año en un paciente tratado de sífilis primaria o después de 2 años en un paciente tratado de sífilis secundaria indica infección persistente, reinfección[89] o reacción falsa positiva biológicamente producida por otra enfermedad (p. ej., infección por el VIH no tratada, consumo de drogas i.v., infección por espiroquetas distinta a la sífilis, cualquier infección crónica como tuberculosis, cualquier estado hiperinmunitario como lupus mal controlado, o vacunación reciente[89a]).

En resumen, las pruebas no treponémicas inespecíficas son económicas, fiables y fáciles de realizar. Son útiles para realizar cribado del suero; en áreas de prevalencia elevada (p. ej., sureste de Estados Unidos) todavía se deben seguir utilizando para realizar el cribado de los ingresos hospitalarios[90]. Además, son muy útiles para determinar el éxito del tratamiento, pero como son pruebas inespecíficas se pueden producir resultados falsamente negativos y positivos[86].

Pruebas treponémicas específicas

Estas pruebas miden anticuerpos frente a antígenos específicos de *T. pallidum*. Las pruebas para detectar anticuerpos antitreponémicos específicos que se realizan con más frecuencia en la actualidad incluyen EIA automático, pruebas de aglutinación frente a *T. pallidum* (TPPA, TPHA, MHA-TP, PaGIA) y FTA-ABS, aunque se sigue intentando mejorar la especificidad[82,82a,91-96]. La prueba de FTA-ABS es una prueba de inmunofluorescencia indirecta estándar que utiliza *T. pallidum* obtenido de testículos de conejo como antígeno. Primero se adsorbe el suero del paciente con un antígeno treponémico no patógeno (denominado sorbente) para eliminar los anticuerpos naturales a título bajo que producen reacción cruzada, y que probablemente estaban elevados, dirigidos contra treponemas saprofitos de la cavidad oral o del aparato genital. La prueba tiene la desventaja de estar estandarizada con una dilución de suero (1:5), precisa técnicos con experiencia y, como en la mayoría de las pruebas inmunofluorescentes, su interpretación puede ser subjetiva, es difícil estandarizarla de unos laboratorios a otros y es difícil de cuantificar. Por tanto, las pruebas de aglutinación de partículas (TPPA, TPHA, MHA-TP) y los métodos de EIA automáticos y sus variaciones (p. ej., inmunoanálisis en gel de partículas, PaGIA) actualmente se han extendido más para medir anticuerpos treponémicos específicos. En la práctica todas estas pruebas son similares, aunque sería recomendable consultar con el laboratorio de referencia.

Su principal utilidad es verificar un resultado positivo de una prueba reagínica no treponémica. Aunque estas pruebas serían relativamente costosas como pruebas de cribado, algunos laboratorios clínicos de volumen elevado han empezado a utilizar pruebas treponémicas específicas automáticas (p. ej., EIA, TPPA, TPHA, PaGIA) para realizar cribado de los pacientes[82a,93,97]. Sin embargo, el médico debe tener en consideración los siguientes inconvenientes en relación con estas pruebas como indicación del tratamiento: 1) la mayoría de los pacientes con sífilis que no es tratada no progresará hasta sífilis tardía; 2) una vez que una prueba treponémica específica es positiva, sigue siendo positiva de por vida en más del 90% de los pacientes tratados con éxito, especialmente aquéllos a los que se trata en fases tardías, y 3) como con todas las pruebas serológicas, se puede producir un resultado falsamente positivo (o falsamente negativo), aunque los trabajos publicados muestran un nivel elevado de sensibilidad y especificidad para todas estas pruebas. Por tanto, una prueba positiva se debe seguir con una prueba treponémica inespecífica (v. tabla 238-6). Cuando ambas pruebas son positivas, la probabilidad de enfermedad activa es elevada, pero cuando sólo es positiva la prueba treponémica específica, el diagnóstico de enfermedad activa es problemático. Las opciones incluyen confirmación con otra prueba treponémica especifica utilizando *T. pallidum* como antígeno (TPPA, MHA-TP, FTA-ABS, PaGIA) o viceversa, u otro EIA utilizando diferentes antígenos recombinantes de *T. pallidum*. Sin embargo, en ambas situaciones el médico debe aplicar el juicio clínico para tratar o no empíricamente por neurosífilis (tabla 238-7); por ejemplo, cuando hay un antecedente fiable de tratamiento adecuado, positividad de la biopsia o sífilis confirmada mediante PCR.

La prueba de TPI tiene principalmente interés histórico y se utiliza pocas veces en la actualidad, aunque es el estándar con el que se compararon en otro tiempo todas las pruebas treponémicas específicas. Determina la capacidad de los anticuerpos más el complemento de inmovilizar a *T. pallidum* vivos, visualizado con microscopio de campo oscuro (es decir, es una prueba bactericida). Como precisa el mantenimiento de *T. pallidum* en replicación en conejos, es costosa, laboriosa y difícil de realizar, y sólo algunos laboratorios de investigación mantienen actualmente la posibilidad de realizar la prueba de TPI.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 238-7 Tratamiento recomendado de la sífilis*

Fase	*Recomendación de los CDC en pacientes no alérgicos a penicilina*	*Recomendación de los CDC en pacientes alérgicos a penicilina*	*Regímenes alternativos**
Sífilis temprana (primaria, secundaria, latente temprana), adultos	Penicilina G benzatina† 2,4 millones de unidades i.m. en una única dosis	Doxiciclina, 100 mg v.o. 2 veces al día durante 15 días†, *o* Hidrocloruro de tetraciclina, 500 mg v.o. 4 veces al día durante 15 días; *o* Desensibilización a la penicilina en mujeres gestantes†	Amoxicilina, 500 mg más probenecid 0,5 g v.o. 2 veces al día durante 0-14 días *o* Penicilina procaína, 2,4 millones de unidades i.m. al día, más probenecid 500 mg v.o. 4 veces al día durante 14 días *o* Ceftriaxona, 250 mg i.m. 1 vez al día o i.v. durante 5 días, o 1 g i.m. 1 vez al día durante 14 días§ *o* Doxiciclina, 100 mg v.o. 2 veces al día durante 14 días *o* Hidrocloruro de tetraciclina, 500 mg v.o. 4 veces al día durante 15 días
Sífilis latente temprana	Penicilina G benzatina† 2,4 millones de unidades i.m. en una única dosis	Doxiciclina, 100 mg v.o. 2 veces al día durante 28 días	Amoxicilina, 500 mg más probenecid 0,5 g v.o. 2 veces al día durante 0-14 días *o* Penicilina procaína, 2,4 millones de unidades i.m. al día, más probenecid, 500 mg v.o. 4 veces al día durante 14 días *o* Ceftriaxona, 250 mg i.m. 1 vez al día o i.v. durante 5 días o 1 g i.m. 1 vez al día durante 14 días§ *o* Doxiciclina, 100 mg v.o. 2 veces al día durante 28 días
Sífilis latente tardía o sífilis de duración desconocida, adultos, o sífilis terciaria	Penicilina G benzatina† 2,4 millones de unidades i.m. a intervalos semanales × 3 (7,2 millones de unidades en total)	Doxiciclina, 100 mg v.o. 2 veces al día durante 28 días	Amoxicilina, 3 g v.o. 2 veces al día con 500 mg de probenecid v.o. 2 veces al día durante 10-14 días *o* Penicilina G cristalina acuosa†, 3,0-4,0 millones de unidades en infusión i.v. cada 4 horas durante 10-14 días *o* Ceftriaxona, 1 g i.m. o i.v. durante 14 días¶ *o* Penicilina G procaína†, 2,4 millones de unidades i.m., más probenecid, 0,5 g v.o. al día durante 10 días
Neurosífilis, adultos	Penicilina G cristalina acuosa†, 3,0-4,0 millones de unidades en infusión i.v. cada 4 horas o en infusión continua durante 10-14 días *o* Penicilina G procaína†, 2,4 millones de unidades i.m., más probenecid, 0,5 g v.o. al día durante 10 días Penicilina G cristalina acuosa†, 3,0-4,0 millones de unidades en infusión i.v. cada 4 horas durante 10-14 días	Doxiciclina, 100 mg v.o. 2 veces al día durante 28 días	Amoxicilina, 3 g v.o. 2 veces al día con 500 mg de probenecid v.o. 2 veces al día durante 10-14 días *o* Ceftriaxona, 2 g i.m. o i.v. durante 14 días¶
Gestación	Mismo régimen que en la paciente no gestante; sólo el tratamiento con penicilina trata de forma fiable al lactante‡	Mismo régimen que en la paciente no gestante; sólo el tratamiento con penicilina trata de forma fiable al lactante‡	Mismo régimen que en la paciente no gestante; sólo el tratamiento con penicilina trata de forma fiable al lactante‡
Sífilis congénita	Penicilina G cristalina acuosa, 100.000-150.000 unidades/kg/día, administradas como 50.000 unidades/kg/día i.v. cada 12 horas durante los primeros 7 días de vida y cada 8 horas durante 3 días *o* Penicilina G procaína, 50.000 U/kg i.m. al día durante un mínimo de 10 días	No procede	
Niños	Penicilina G benzatina†, 50.000 hasta 2,4 millones de unidades/kg/día i.m. en una única dosis		

*Los regímenes terapéuticos distintos a la penicilina no se han estudiado bien, especialmente en pacientes con sífilis de más de 1 año de duración; por tanto, es obligatorio un seguimiento cuidadoso.

†Recomendación de los CDC; sin embargo, se han documentado fracasos terapéuticos con penicilina benzatina. Los pacientes tratados con penicilina benzatina o con otros regímenes, excepto penicilina a dosis elevada durante ≥8 días, deben ser reevaluados a intervalos de 6 meses para detectar neurosífilis (v. el texto); a los pacientes positivos para VIH se les debe evaluar a intervalos de 3 meses.

‡Debido al gran número de fracasos terapéuticos bien documentados en los estudios de laboratorio confirmatorios, ya no se recomienda la eritromicina y la azitromicina para el tratamiento de la sífilis. Aunque *Treponema pallidum* ha sido muy sensible a la penicilina durante más de 70 años, se ha generado resistencia mediante ingeniería genética en el laboratorio, un presagio de lo que probablemente ocurra algún día en la naturaleza (comunicación personal, Stanley Falkow, Stanford University).

§Eficacia desconocida, seguimiento serológico útil. La ceftriaxona se debe diluir en una solución de lidocaína al 1% (1 g/3,6 ml) para su inyección i.m.

¶Se han descrito fracasos terapéuticos. El cloranfenicol es un tratamiento teóricamente beneficioso en la neurosífilis.

¶Algunos autores tratan la sífilis en la infección por VIH de la misma forma que la sífilis sin infección por VIH. Sin embargo, se han descrito fracasos terapéuticos con penicilina benzatina, ceftriaxona, penicilina procaína y azitromicina.

El inmunoblot también se puede utilizar como prueba confirmatoria para la sífilis, y es particularmente importante en la sífilis congénita[67,73,74,94]. En la tabla 238-6 se muestra la reactividad comparada de las pruebas más utilizadas. Cuando existe una sospecha elevada del diagnóstico de sífilis en un paciente individual, se debe realizar una prueba de TPPA, TPHA, MHA-TP, EIA, inmunotransferencia o FTA-ABS. Cuando una o más de estas pruebas sea positiva y se haya establecido el diagnóstico, la utilidad que tienen para monitorizar al paciente es escasa, porque habitualmente siguen siendo positivas durante toda la vida. Por el contrario, una prueba de anticuerpos no treponémicos (VDRL o RPR) es muy útil para monitorizar la eficacia del tratamiento. La ausencia de disminución del título de cuatro veces o de negativización indica infección persistente, reinfección o resultado falsamente positivo de la prueba (v. antes).

En la sífilis congénita la combinación de inmunoblot de IgM (inmunotransferencia para IgM específica frente a *T. pallidum*), DFA para la detección de antígenos de espiroquetas en muestras de nasofaringe y cordón umbilical, y/o análisis de PCR, es el método de laboratorio más eficaz para establecer el diagnóstico[67,73,74,94]. La mejor forma de monitorizar a estos lactantes es con pruebas no treponémicas cuantitativas seriadas realizadas a lo largo de varios meses. Como con todas las determinaciones serológicas seriadas, se obtienen los resultados más creíbles con pruebas realizadas simultáneamente en muestras de suero almacenadas adecuadamente. El suero es la muestra de elección para todas las pruebas serológicas; sin embargo, se puede utilizar plasma tratado con EDTA, citrato sódico y heparina cuando no se puede obtener suero.

Pruebas para detectar neurosífilis

Las pruebas serológicas para detectar neurosífilis han evolucionado a lo largo del tiempo. La prueba de VDRL en el LCR, la prueba más antigua, y la RPR en el LCR, son poco sensibles pero muy específicas. Un resultado positivo de VDRL/RPR en el LCR en un contexto clínico compatible, especialmente en la sífilis temprana, establece el diagnóstico de neurosífilis, aunque es posible la contaminación por anticuerpos séricos. El resultado negativo en el LCR de las pruebas de FTA sin absorción, FTA-ABS, MHA-TP, TPPA, TPHA, o de EIA, prácticamente descarta la neurosífilis activa en pacientes con enfermedad tardía, pero no en los que tienen enfermedad temprana.

En situaciones desesperadas, un diagnóstico serológico en el LCR basado en la producción de anticuerpos antitreponémicos locales como diferenciador de invasión del SNC ha mejorado la sensibilidad y la especificidad[59-63]. Se tiene más experiencia con el índice de anticuerpos intratecales contra *T. pallidum* (ITPA) y con el índice de TPHA.

El índice de ITPA se determina como sigue:

$$\text{Índice ITPA} = (\text{título TPHA LCR IgG/LCR IgG total/TPHA}) - \text{título IgG sérico/IgG sérico total}$$

La medición de IgG se expresa en miligramos. Siempre que el cociente de albúmina en suero-LCR sea mayor de 144, lo que indica una barrera hematoencefálica intacta, un cociente de 3,0 o mayor indica producción local activa de anticuerpos antitreponémicos.

El índice de TPHA se determina como sigue:

$$\text{Índice de TPHA} = (\text{título de MHA-TP en LCR/albúmina en LCR}) \times 10^3/\text{albúmina sérica}$$

Las mediciones de albúmina se expresan en miligramos por decilitro. Un índice de TPHA mayor de 100 es indicativo de producción local de anticuerpos en el SNC.

Si se trata precozmente al paciente es probable que estos índices vuelvan a la normalidad, aunque si se le trata tarde (es decir, después de 2 años) es probable que se mantengan anormales durante un período prolongado.

La prueba de PCR para *T. pallidum* en el LCR y el inmunoblot para detectar IgM son específicos y sensibles[64-67]. La detección de inmunoglobulinas oligoclonales específicas mediante electroforesis con inmunofijación (anticuerpos marcados con enzimas) también se puede utilizar para detectar en el LCR anticuerpos producidos a nivel local[98]. El hallazgo de más de cinco células mononucleares/mm^3 de LCR en el contexto clínico adecuado también es indicativo de neurosífilis activa.

En resumen, el diagnóstico de laboratorio de neurosífilis activa depende de diversas combinaciones de pruebas serológicas reactivas, alteraciones del recuento celular y/o de la concentración de proteínas en el LCR, prueba de VDRL/RPR reactiva en el LCR, producción local en el SNC de anticuerpos antitreponémicos, o prueba de PCR positiva.

Pruebas serológicas falsamente positivas para la sífilis

La probabilidad de una reacción falsamente positiva biológica (FPB) depende de las circunstancias subyacentes. Por ejemplo, puede haber reacciones falsamente positivas, agudas o transitorias, en pruebas reagínicas o treponémicas siempre que haya un estímulo inmunitario intenso (p. ej., infección bacteriana o vírica aguda, vacunación, abuso de drogas i.v., infección por VIH no tratada). Se producen reacciones positivas que persisten durante meses cuando hay abuso de drogas por vía parenteral de forma continua, en enfermedades autoinmunitarias o del tejido conjuntivo (especialmente lupus eritematoso sistémico), con el envejecimiento (en hasta el 10% de las personas mayores de 70 años), en estados hipergammaglobulinémicos y en la coinfección por el VIH no tratada o mal controlada (tabla 238-8). Una prueba reagínica no treponémica falsamente positiva en esta situación tiende a asociarse a otros factores séricos que aparecen con frecuencia en enfermedades autoinmunitarias, como anticuerpos antinucleares, antitiroideos o antimitocondriales, factor reumatoide y crioglobulinas.

Una prueba reagínica no treponémica falsamente positiva habitualmente se puede verificar (y se excluye la sífilis) si se obtiene un resultado negativo de una prueba de anticuerpos treponémicos específicos (FTA-ABS, TPPA, TPHA, MHA-TP, EIA, PaGIA). Sin embargo, en ocasiones las mismas enfermedades que producen un resultado falsamente positivo en una prueba reagínica no treponémica (p. ej., lupus eritematoso sistémico) también producen una reacción positiva o limítrofe en la prueba de FTA-ABS. Además, cualquier prueba tre-

TABLA 238-8 Causas de reacciones de pruebas serológicas falsamente positivas biológicas (FPB) para la sífilis

Enfermedades infecciosas
Enfermedad de Lyme*
Leptospirosis
Fiebre recurrente
Fiebre por mordedura de rata *(Spirillum minus)*
Lepra
Tuberculosis
Neumonía neumocócica
Endocarditis bacteriana subaguda
Chancroide
Escarlatina
Enfermedad por rickettsias
Paludismo
Tripanosomiasis
Neumonía por *Mycoplasma*
Varicela
Linfogranuloma venéreo
Hepatitis (especialmente hepatitis C)
Mononucleosis infecciosa
Enfermedades no infecciosas
Adicción a drogas
Cualquier enfermedad del tejido conjuntivo
Cardiopatía reumática
Transfusiones sanguíneas (múltiples)
Gestación
«Edad avanzada»
Cualquier vacunación
Hepatopatía crónica (no infecciosa)

*Sólo pruebas treponémicas específicas, VDRL (RPR) negativa. Véanse los detalles en el texto.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ponémica específica puede ser positiva cuando la prueba de VDRL/RPR es negativa, y viceversa. Estas reacciones falsas con frecuencia pueden venir indicadas por la observación de un patrón arrosariado de inmunofluorescencia de los treponemas en la prueba de FTA-ABS, aunque la forma más definitiva de establecer la distinción es realizar la prueba funcional, raramente disponible, de TPI, el análisis de PCR o el inmunoblot con antígenos específicos de *T. pallidum*. Otras enfermedades por espiroquetas, como fiebre recurrente (género *Borrelia*), treponematosis no venéreas (pian, bejel, pinta), leptospirosis o fiebre por mordedura de rata *(Spirillum minus),* también dan resultados positivos en las pruebas no treponémicas y treponémicas. La infección por *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) puede producir positividad de la prueba de FTA-ABS, pero raras veces produce una reacción reagínica no treponémica positiva (VDRL o RPR).

Pocas veces un paciente infectado, especialmente cuando tiene una disfunción inmunitaria subyacente (p. ej., coinfección por el VIH), tendrá una prueba inespecífica verdaderamente positiva con una prueba treponémica específica falsamente negativa.

En resumen, las pruebas con anticuerpos reagínicos (RPR, VDRL, ART) se utilizan para el cribado de la sífilis, las pruebas treponémicas específicas (TPPA, TPHA, MHA-TP, EIA, FTA-ABS, TPI) para confirmar el diagnóstico, y las pruebas cuantitativas con anticuerpos no treponémicos (RPR, VDRL) para evaluar la adecuación del tratamiento.

ANÁLISIS DE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

Se han desarrollado pruebas de PCR utilizando diversos pares de bases del ADN del treponema sifilítico. Son bastante específicas y se pueden utilizar en casi todas las muestras clínicas, aunque no distinguen entre microorganismos vivos y muertos[64,67,79,80]. Las pruebas de PCR están disponibles de forma cada vez más general, pero cuando no están disponibles en un laboratorio local, la mayoría de los departamentos de salud estatales locales puede ser útil. La muestra se debe enviar inmediatamente en hielo para que llegue congelada.

AISLAMIENTO DE *TREPONEMA PALLIDUM*

Como no se puede cultivar *T. pallidum* en medios artificiales, la inoculación de animales de laboratorio (primates, testículos de conejo) es el único método del que se dispone en la actualidad para aislar el microorganismo[18,19]. Se tiene más experiencia en el aislamiento en conejos. El número de microorganismos que se puede obtener de una lesión humana para garantizar una transferencia positiva parece ser de 4 a 10 espiroquetas. Se ha tenido poco éxito en el mantenimiento de *T. pallidum* en cultivos hísticos.

SÍFILIS CONGÉNITA

El método más fiable para diagnosticar la sífilis congénita es estudiar a la madre en el momento del parto[67,72-77]. Se puede identificar a la mayoría de los lactantes con sífilis congénita mediante exploración física y estudios radiográficos y ecográficos. La sífilis de inicio tardío (más de 2 días) se diagnostica mejor combinando análisis para detectar anticuerpos IgM específicos (EIA, FTA-ABS o inmunoblot) con detección de antígenos (campo oscuro, inmunofluorescencia, tinción con anticuerpos marcados con inmunoperoxidasa; PCR). La tinción mediante IFA con anticuerpos marcados específicamente es superior a la exploración en campo oscuro. Se inserta un hisopo con alginato cálcico en la nasofaringe posterior y se pasa inmediatamente a los portaobjetos para su estudio. Un resultado positivo en cualquier prueba justifica el diagnóstico y el tratamiento por sífilis congénita.

PRUEBAS RÁPIDAS

Actualmente se dispone de diversas pruebas treponémicas específicas rápidas (10 a 30 minutos)[81,82a]. Aunque algunas usan tarjetas, la mayoría utiliza un formato de flujo lateral con antígenos recombinantes, y son equivalentes a las antiguas pruebas de anticuerpos treponémicos específicos. No precisan instrumentación ni refrigeración, lo que hace que sean particularmente útiles en situaciones de recursos bajos. Las pruebas pueden utilizar sangre, suero o plasma, dependiendo del fabricante, y pueden usar muestras de tan sólo 10 a 50 µl. En conjunto estas pruebas son exactas, aunque no permiten distinguir entre infección activa e inactiva.

Tratamiento

La mayor parte de la controversia que rodea a las recomendaciones terapéuticas de la sífilis se origina en el objetivo principal que intenta conseguir el médico. Desde la perspectiva de salud pública, es fundamental la interrupción de la transmisión. La evolución natural de la sífilis es útil a este respecto porque la infectividad es máxima coincidiendo con la carga de antígenos de espiroquetas en las fases tempranas de la infección, y disminuye hasta un estado no infeccioso en 1-14 años (excepto en la sífilis congénita). Además, en al menos dos tercios de los pacientes con sífilis temprana no tratada la enfermedad no progresa hasta sífilis tardía. Por tanto, de una a tres dosis de un preparado de antibiótico que elimine suficientes treponemas para desplazar el equilibrio a favor del huésped y así interrumpir la transmisión y reducir las consecuencias del incumplimiento del paciente para conseguir ese objetivo es un fin aceptable (p. ej., penicilina benzatina). Por otro lado, el médico que atiende a un paciente individual tiene un objetivo diferente, curar por completo al paciente de los treponemas en replicación, objetivo que se puede conseguir fácilmente. Lamentablemente, los treponemas pueden residir en focos a los que es difícil que lleguen los fármacos, como el SNC, el oído o el ojo, y progresa lentamente hasta un estado de enfermedad clínica destructiva 5 a 35 años o más después de la resolución de la infección primaria (y cuando hace mucho tiempo que se ha olvidado el episodio de sífilis). Evidentemente, lo último garantiza lo primero, pero con un cociente de coste-beneficio práctico.

Aunque la eficacia de la penicilina en el tratamiento de la sífilis está bien establecida[30], un legado de esta antigua enfermedad infecciosa es que nunca se ha realizado ningún estudio prospectivo, planificado cuidadosamente, bien controlado y de una duración suficiente para determinar la dosis y la duración óptimas del tratamiento que garantice la fiabilidad de la curación en un paciente individual. Además, ya no están disponibles los preparados de penicilina que se utilizaron en los primeros estudios. Por tanto, las recomendaciones siguientes se basan en la extrapolación de datos antiguos y en una experiencia escasa de estudios clínicos, y se deben moderar con este conocimiento[78]. Por ello, no debería ser sorprendente que haya pacientes que tengan infección persistente a pesar de haber recibido lo que se puede denominar un «tratamiento adecuado»[43,99-110].

La penicilina G, administrada por vía parenteral, es el tratamiento preferido de la sífilis (v. tabla 238-7). La recomendación actual de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) sobre el uso de penicilina benzatina i.m. se obtuvo por extrapolación de la farmacocinética del tratamiento con penicilina, el efecto del fármaco sobre *T. pallidum* en condiciones experimentales en animales y datos clínicos observacionales, y es adecuado en la gran mayoría de los pacientes (v. tabla 238-7)[78]. Por ejemplo, se ha mostrado en infecciones experimentales que *T. pallidum* se regenera si se permite que la concentración sanguínea de penicilina disminuya hasta concentraciones subinhibidoras después de 18 a 24 horas[30]. Además, diversos datos clínicos experimentales indican que es necesaria una concentración equivalente a más de 0,03 µg/ml de penicilina para garantizar la muerte de *T. pallidum,* que es necesario el mantenimiento de una concentración sanguínea eficaz durante al menos 7 días para curar la sífilis temprana, y que el aumento de la dosis a más de 0,6 mg/kg durante un período de 9 horas no elimina los treponemas de los chancros primarios a una velocidad mayor. Por tanto, se puede inferir que el tratamiento antibiótico más eficaz sería aquel que garantizara una concentración adecuada de penicilina en el foco infeccioso durante un período prolongado, 8 días o más. La forma más cómoda de conseguir este objetivo en la sangre y de evitar la dependencia del cumplimiento del paciente es el tratamiento con penicilina benzatina, a pesar de las posibles inadecuaciones reconocidas y de la posible tasa de fracasos de este tratamiento en la neurosífilis, la sífilis congénita, durante la gestación y en pacientes inmunodeprimidos[101-117]. Se ha aislado *T. pallidum* en el LCR de pacientes con tan sólo un chancro y sin ningún otro dato de neurosífilis congénita, lo que refleja la espiroquetemia temprana que siempre se produce y la consiguiente propensión a invadir el SNC. Por tanto, para curar de forma eficaz esta infección, que se puede

curar de forma sencilla, se deben tratar adecuadamente los treponemas del SNC (neurosífilis), incluso en pacientes con infección primaria o secundaria, que tienen una probabilidad de invasión del SNC de hasta el 40%. Sin embargo, no se consiguen de forma fiable concentraciones treponemicidas de penicilina benzatina en el LCR de recién nacidos, niños y adultos, y se han descrito numerosos fracasos terapéuticos[43].

No obstante, se adoptó la recomendación de considerar que la penicilina benzatina es el tratamiento de elección, a pesar de que se producen fracasos terapéuticos y de que fue necesario el retratamiento en hasta 1 de cada 33 casos del estudio original[99] y, por extrapolación, de que no cura la invasión del SNC en 1 de cada 333 a cada 1.000 pacientes. Por otro lado, dado que en al menos dos tercios de los pacientes no tratados se cura la infección sifilítica y no progresa hasta sífilis tardía, y por la experiencia clínica de más de 50 años con penicilina benzatina, la probabilidad de curación completa con dosis relativamente bajas de penicilina es elevada[30,78]. De esta manera, el tratamiento con penicilina benzatina, que suministra penicilina circulante durante al menos 14 días, aunque a concentraciones bajas, y que no depende del cumplimiento del paciente para que tome un antibiótico a diario, es adecuado en la mayoría de los pacientes. Esto incluye a pacientes con el VIH que están coinfectados y que reciben terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)[24,118], especialmente porque reduce la transmisión, un importante objetivo de salud pública. Sin embargo, cuando se tiene en consideración al paciente individual, y debido a la elevada probabilidad de invasión del SNC, un número cada vez mayor de médicos se siente incómodo con el riesgo de que sus pacientes presenten complicaciones tardías (de 5 a 35 o más años después), especialmente neurosífilis, y todos los pacientes reciben un tratamiento antibiótico adecuado para tratar la neurosífilis.

Es probable que la sífilis en el período de incubación temprano se aborte cuando se traten otras infecciones de transmisión sexual no víricas con los regímenes recomendados actualmente.

Debido al elevado riesgo de infección, se debe administrar un tratamiento antibiótico de presunción o epidemiológico a cualquier persona que haya estado expuesta a un paciente con sífilis infecciosa en los 3 meses previos, aunque sea seronegativa, o durante un período más prolongado si las pruebas serológicas no están disponibles inmediatamente o si hay incertidumbre sobre la posibilidad de seguimiento. Evidentemente, a todas las personas expuestas se les deben realizar estudios serológicos de seguimiento para establecer el diagnóstico y monitorizar la adecuación de la respuesta al tratamiento. Cuando se les trata adecuadamente, los pacientes no infectados por el VIH y la mayoría de los pacientes coinfectados por el VIH que reciben TARGA deben tener una disminución predecible del título de anticuerpos reagínicos no treponémicos[24,86-89,118,119,119a].

Se debe realizar cribado serológico a todas las mujeres en las fases tempranas de la gestación y, en las de riesgo elevado, también en el momento del parto (p. ej., consumidoras de drogas). Las pacientes gestantes infectadas deben recibir penicilina a dosis adecuadas para la fase de la sífilis, según lo recomendado para pacientes no gestantes. Si la paciente tiene una alergia bien documentada a la penicilina, la elección es más difícil porque la eficacia del tratamiento para el feto en estos casos no está bien establecida. Por tanto, se recomienda la desensibilización a la penicilina (v. cap. 21)[78]. Se administran a la paciente dosis gradualmente crecientes de penicilina oral o i.v. durante un período de 3 a 4 horas, hasta que se consiga la tolerancia completa, seguidas por el tratamiento a la dosis completa. La eritromicina y la azitromicina han sido eficaces, aunque se ha desarrollado resistencia y ha habido fracasos clínicos bien documentados[120]. Estudios de características farmacológicas en modelos de conejos y estudios escasos en seres humanos indican que la ceftriaxona es un tratamiento adecuado[121,122]. Sin embargo, se ha descrito una experiencia clínica contradictoria en pacientes coinfectados con el VIH[123]. *No* se recomienda el tratamiento con tetraciclina, doxiciclina o cloranfenicol debido a los posibles efectos adversos para la madre, el feto o ambos. Se debe monitorizar de cerca a la madre durante el parto y después del mismo, y si se obtiene un aumento del título de reaginas no treponémicas o un resultado positivo de la prueba de PCR se debe volver a tratar a la paciente y a su hijo.

El riesgo de infección para el lactante es mínimo si la madre ha recibido un tratamiento adecuado con penicilina durante la gestación[72,78]. Sin embargo, se debe explorar mensualmente al niño después del parto y hasta que la prueba de anticuerpos reagínicos no treponémicos o la PCR se haga negativa. Nunca se debe suspender el tratamiento con penicilina para demostrar el diagnóstico, y se debe tratar rápidamente a todos los neonatos hijos de madres sifilíticas salvo que se pueda documentar la eficacia serológica de un tratamiento con penicilina adecuado más de 1 mes antes del parto. No hay datos de que la eficacia del tratamiento con penicilina de la sífilis haya disminuido en los últimos 70 años[30], probablemente debido a la fidelidad genética de *T. pallidum*. Sin embargo, hay datos de que *T. pallidum* puede aceptar plásmidos que confieren resistencia, y existe la posibilidad de que la resistencia a la penicilina pueda convertirse en un problema en el futuro.

En modelos animales y en estudios clínicos pequeños se ha demostrado que la tetraciclina, la doxiciclina, el cloranfenicol, la ceftriaxona, otras cefalosporinas y la azitromicina son antibióticos alternativos eficaces para el tratamiento de la sífilis temprana, aunque se han descrito fracasos con azitromicina, eritromicina y doxiciclina. Igual que cualquier otro grupo inmunodeprimido, los pacientes coinfectados por el VIH plantean problemas especiales (v. más adelante). Un sistema inmunitario celular intacto es un determinante importante de la gravedad y de la progresión a enfermedad sifilítica tardía. Por tanto, la mayoría de los autores piensa que se debe tratar a estos pacientes como si tuvieran neurosífilis, independientemente de los hallazgos clínicos, especialmente cuando están en fases avanzadas de la infección por el VIH.

SÍFILIS TARDÍA, NEUROSÍFILIS ASINTOMÁTICA Y SINTOMÁTICA

Como el SNC se invade durante la espiroquetemia en hasta el 40% de los pacientes, y como la espiroquetemia se produce poco después de contraerse la infección, todos los pacientes con sífilis tienen riesgo de neurosífilis (fig. 238-8). Por tanto, se debe plantear la realización de un estudio del LCR. Las indicaciones específicas del estudio del LCR incluyen patología neurológica u oftalmológica, sífilis en fase latente, sífilis terciaria, recurrencia clínica, coinfección por VIH y ausencia de respuesta serológica al tratamiento, con ausencia de disminución adecuada de los títulos no treponémicos. El hallazgo de un recuento elevado de células mononucleares en el LCR, una prueba reactiva positiva de anticuerpos no treponémicos (VDRL/RPR), la producción local de anticuerpos antitreponémicos en el SNC y una prueba de PCR positiva en el LCR establecen el diagnóstico de neurosífilis.

Como la penicilina G benzatina no produce de forma fiable concentraciones espiroqueticidas[102] de penicilina en el LCR, no se puede considerar que este fármaco sea un tratamiento eficaz de forma constante en la neurosífilis (tasa de fracaso 1 de cada 333 a 1.000). Para garantizar concentraciones adecuadas de antibiótico en el LCR con más eficacia, se deben administrar de 12 a 24 millones de unidades de penicilina G acuosa por vía i.v. durante 8 a 10 días; las alternativas

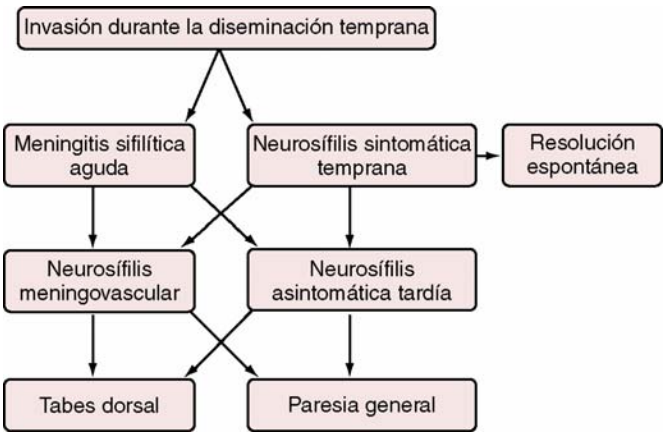


Figura 238-8 Cronología de la neurosífilis.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

son amoxicilina (3,0 g dos veces al día) más probenecid (0,5 a 1,0 g por vía oral) durante 14 días[124], doxiciclina (200 mg por vía oral dos veces al día) durante 21 días[125] o ceftriaxona (2 g por vía intramuscular al día) durante 14 días[122,123]. Se ha utilizado con éxito bencilpenicilina procaína (2,4 millones de unidades por vía intramuscular) más probenecid (500 mg cuatro veces al día)[78]. Aunque se considera que estos regímenes son adecuados, los CDC no recomiendan algunos de ellos. No es necesario el estudio de seguimiento del LCR salvo que la prueba sérica de VDRL/RPR no haya disminuido hasta ausencia de reactividad 24 meses después del tratamiento. En estos casos se debe explorar el LCR cada 3 a 6 meses durante al menos 3 años, salvo que desaparezcan los anticuerpos antitreponémicos locales del LCR, hasta que desaparezcan las bandas oligoclonales del LCR o hasta que un análisis de PCR sea negativo. La tomografía por emisión de positrones (PET), la RM y la tomografía de emisión monofotónica (SPECT) han permitido un estudio más preciso de la invasión del SNC y han demostrado una mejoría radiográfica y clínica llamativa con tratamiento[47,48,119a]. Las neoplasias malignas del SNC se han asociado a resultados falsamente positivos en pruebas treponémicas y no treponémicas, aunque esto casi siempre unido a una prueba negativa de anticuerpos séricos específicos contra la sífilis.

OTRAS CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Otitis sifilítica. La otitis sifilítica se debe tratar como la neurosífilis. El tratamiento habitualmente incluye prednisona para evitar una reacción de Jarisch-Herxheimer local, 30 a 60 mg a diario o a días alternos, al menos los primeros 7-8 días[55,78], aunque no se ha demostrado la utilidad de los corticoides. Otros tratamientos antibióticos de la neurosífilis serían una opción alternativa a la penicilina parenteral.

Sífilis ocular. La uveítis anterior y la panuveítis son complicaciones frecuentes de la neurosífilis aguda y crónica, por lo que se las debe tratar con regímenes antibióticos adecuados para la neurosífilis[78]. Parece ser una manifestación frecuente de la coinfección con el VIH.

Infección por el VIH. Aunque la manifestación de la sífilis es en general similar a la de personas no infectadas VIH, la disfunción inmunitaria asociada subyace a la propensión a presentar enfermedad más grave y a un aparente aumento de los fracasos terapéuticos, especialmente en la infección no controlada por el VIH[111-117,119a,126,127]. Por tanto, muchos autores piensan que se debe tratar a las personas coinfectadas con un ciclo de antibióticos adecuados para tratar la neurosífilis[78].

Pacientes con antecedentes de alergia a penicilinas. Como la penicilina G es el tratamiento más fiable para todas las fases de la sífilis, se debe plantear la desensibilización del paciente[78]. Esto se puede realizar por vía oral o intravenosa (v. cap. 22).

INFECCIÓN PERSISTENTE

El problema de la infección persistente, a pesar de un tratamiento adecuado, ha sido un tema controvertido durante muchos años. Como la sífilis no tratada no progresa hasta sífilis tardía en más de dos tercios de los pacientes, junto al efecto de diversos antibióticos en la interrupción de la transmisión, la obtención de un resultado de base científica sobre la eficacia de un régimen terapéutico para eliminar la aparición de neurosífilis, otosífilis y sífilis ocular llevaría muchos años. Por tanto, no nos queda sino deducir lo que constituye un tratamiento eficaz. Aunque no hay dudas sobre la eficacia del tratamiento de *T. pallidum* con dosis adecuadas de penicilina, en un número pequeño de pacientes las espiroquetas quedan secuestradas en áreas en las que se pueden conseguir de forma fiable concentraciones adecuadas de penicilina con dosis elevadas de ésta o de antibióticos alternativos de forma prolongada (p. ej., cámara anterior del ojo, SNC y laberinto del oído interno; v. tabla 238-7). Estos microorganismos persistentes pueden producir una enfermedad clínicamente manifiesta en alguna fecha posterior, como pone de relieve el número de descripciones de hallazgos neurológicos, ópticos y óticos poco habituales para los cuales hay una explicación escasa o nula, salvo una prueba serológica positiva para sífilis. *T. pallidum* puede persistir después de un tratamiento inadecuado, particularmente en el SNC, y se puede aislar mediante inoculación de materiales humanos adecuados en animales de laboratorio o mediante un análisis de PCR[43,64,67,69,79,80]. El reto al que se enfrentan los médicos es la identificación y el tratamiento de estos pocos pacientes con una infección curable. Se debe plantear el análisis del LCR en todos los pacientes que tengan alteraciones neurológicas, ópticas u óticas o que hayan tenido sífilis, y si hay alguna alteración (v. antes) o síntomas o signos neurológicos no explicados, se debe tratar al paciente como si tuviera neurosífilis (v. tabla 238-7).

SEGUIMIENTO Y RETRATAMIENTO

En todos los pacientes con sífilis temprana o congénita se deben repetir las pruebas no treponémicas cuantitativas a los 3, 6 y 12 meses (v. antes). En todos los pacientes con sífilis secundaria o sífilis de más de 1 año de duración también se debe repetir una prueba serológica no treponémica 24 meses después del tratamiento, y en los que tengan sífilis tardía se debe repetir a los 5 años. Asimismo, está justificado el estudio del LCR en pacientes seleccionados, independientemente de la respuesta serológica (v. tabla 238-2). Se debe monitorizar cuidadosamente a todos los pacientes con neurosífilis documentada utilizando estudios serológicos y estudios del LCR, como RM, PET o SPECT, hasta que se normalicen todos los parámetros anormales, incluyendo la producción local de anticuerpos en el SNC.

Se debe plantear el retratamiento siempre que persistan o recurran los síntomas o signos clínicos de sífilis, cuando haya una concentración mantenida o un aumento de los títulos de las pruebas no treponémicas después de 6 meses, o cuando haya persistencia de la positividad de la redacción de VDRL/RPR después de 12 meses en la sífilis primaria, de 24 meses en la sífilis secundaria latente o de 5 años en la sífilis tardía, o si hay positividad persistente del resultado de la prueba de PCR.

DEFINICIÓN DE LA ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO

Como ya se ha señalado, una reducción cuantitativa de las pruebas reagínicas no treponémicas es fiable como medida de la adecuación del tratamiento. El tiempo necesario para que las pruebas se hagan no reactivas depende de la duración de la infección antes del inicio del tratamiento curativo, aunque todos los pacientes deben tener un título menor de 1:4 el año 5. Las excepciones a esta regla se producen en personas con estimulación antigénica crónica o con disfunción inmunitaria (p. ej., personas infectadas con VIH). Las pruebas con anticuerpos treponémicos específicos también pueden negativizarse, especialmente cuando el tratamiento se inicia precozmente.

En resumen, al contrario de casi todos los demás microorganismos patógenos, *T. pallidum* ha seguido siendo muy sensible a la penicilina. Si se administra suficiente penicilina G para llegar al SNC, al ojo o al oído a concentraciones treponemicidas durante 8 días o más, el paciente se curará.

REACCIÓN DE JARISCH-HERXHEIMER

La reacción de Jarisch-Herxheimer (JH)[128,129] es una reacción sistémica similar a la sepsis bacteriana que habitualmente comienza 1 a 2 horas después del tratamiento inicial de la sífilis con antibióticos eficaces, especialmente penicilina. Supone el inicio súbito de fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea, taquicardia, hiperventilación, vasodilatación con enrojecimiento, grados variables de obnubilación e hipotensión leve. Es particularmente frecuente cuando se trata la sífilis secundaria (70-90%), aunque puede producirse en cualquier fase (10-25%). Dura de 12 a 24 horas y tiene una buena correlación con la liberación de proteínas termoestables desde las espiroquetas. Se debe advertir a los pacientes de la reacción antes del tratamiento. Tiene grados variables de gravedad. La reacción es autolimitada, aunque puede producir efectos perjudiciales agudos. Se puede prevenir o tratar con un antiinflamatorio como ácido acetilsalicílico cada 4 horas durante un período de 24 a 48 horas. La prednisona también puede acortar la reacción, y se debe administrar una dosis de 60 mg v.o. o i.v. como tratamiento complementario en pacientes con reacción de JH con sífilis cardiovascular o neurosífilis sintomática y en pacientes gestantes para evitar unas consecuencias catastróficas.

INMUNIDAD

Magnuson y cols.[29] demostraron en seres humanos que se producía inmunidad frente a la reinfección. Esta inmunidad parecía no ser absoluta, aunque era más sólida cuanto más tiempo se dejara sin tratar la infección. Los anticuerpos humorales confieren una protección tan sólo parcial, porque se puede producir infección experimental en seres humanos y en conejos cuando están presentes. Por otro lado, se produce la infección granulomatosa (goma), un supuesto correlato de la inmunidad celular, cuando se resiste a la reinfección sifilítica. Las personas infectadas por el VIH y no tratadas tienen propensión a presentar una enfermedad más grave. De forma similar, los pacientes malnutridos, que también poseen una deficiencia de la función inmunitaria celular, tienen tendencia a presentar enfermedad sifilítica más grave. *T. pallidum* ha desarrollado mecanismos para escapar a las defensas inmunitarias del anfitrión y establecer una infección crónica[16,17,21,28]. Los motivos propuestos de este fenómeno incluyen los siguientes: 1) una cubierta cérea, no inmunógena, a través de la cual protruyen muy pocos antígenos proteicos; 2) residencia en focos privilegiados no inmunógenos, como el oído interno, el ojo y el SNC; 3) inducción de elevaciones grandes de prostaglandina E_2, y 4) una subpoblación de espiroquetas que son resistentes a la fagocitosis, probablemente debido a inhibición de los macrófagos inducida por los treponemas.

Se estima que la probabilidad de presentar sífilis en una persona susceptible que tiene relaciones sexuales sin protección con un paciente con sífilis infecciosa es de aproximadamente el 50%. Sin embargo, en experimentos controlados en voluntarios, todos aquéllos sin datos serológicos de contacto previo con *T. pallidum* presentaron sífilis. Evidentemente, la importancia relativa de las variaciones de las prácticas sexuales e higiénicas, el estado inmunitario, el tamaño del inóculo y otros factores tienen una participación fundamental en la transmisibilidad de *T. pallidum.*

La sífilis congénita no parece conferir inmunidad frente a la sífilis[130].

Sífilis en pacientes coinfectados por el VIH

La coinfección es frecuente[24,131]. Las dos enfermedades pueden afectarse mutuamente de diversas formas. Como otras enfermedades productoras de úlceras, pueden potenciar la adquisición y la transmisión de la otra, aunque la sífilis también activa la expresión del correceptor CCR5[132] y produce activación inmunitaria local[133,134], lo que aumenta aún más la probabilidad de adquirir el VIH. La evolución natural de la sífilis se puede ver afectada, lo que con frecuencia da lugar a mayor carga antigénica, chancros múltiples y una evolución más maligna[49,58,135-139]. Las pruebas serológicas para la sífilis se pueden modificar, lo que con frecuencia da lugar a títulos muy elevados y ausencia de disminución en respuesta a un tratamiento adecuado, salvo que se aplique un tratamiento eficaz con TARGA[118]. En otros casos puede no llegar a desarrollarse una respuesta serológica[114,140-142]. Finalmente, con la disminución de los efectos adicionales del sistema inmunitario para ayudar a controlar la infección, puede ser necesario un tratamiento a dosis elevadas o prolongado para conseguir la curación en las personas coinfectadas.

Aunque los pacientes con sífilis y con infección por el VIH no tienen ninguna manifestación clínica o anatomopatológica distintiva o exclusiva que les diferencie de los que no presentan coinfección por el VIH, sí tienen aumento del riesgo de padecer una evolución más prolongada y maligna, más síntomas constitucionales, mayor afectación orgánica, exantemas atípicos y floridos, múltiples úlceras genitales, chancro durante la fase secundaria y predisposición significativa a tener neurosífilis sintomática[111-113,137-140], especialmente uveítis. Sin embargo, se ha descrito ausencia de curación con antibióticos de los pacientes coinfectados, aunque la incidencia real de fracaso es pequeña. A la vista de la incidencia conocida de fracasos, que puede ser de hasta el 3% en personas no infectadas por el VIH, y de la importancia fundamental que tiene la integridad de la rama celular del sistema inmunitario para la eliminación de la infección, este fenómeno no debe ser sorprendente. Además, las manifestaciones más frecuentes de estos fracasos terapéuticos son neurológicas y oculares. Por tanto, es prudente un ciclo más vigoroso o prolongado de antibióticos, suficiente para curar la sífilis latente tardía y la neurosífilis (v. tabla 238-7)[78]. También existe la posibilidad teórica de que fármacos bacteriostáticos, como doxiciclina, puedan ser menos eficaces debido al deterioro inmunitario.

Los pacientes coinfectados por el VIH también tienen más probabilidad de presentar respuestas serológicas aberrantes[140-142]. Pueden tener títulos reagínicos falsamente positivos o crecientes a pesar de un tratamiento adecuado, especialmente durante las fases más tempranas de la infección no tratada por el VIH, cuando la estimulación policlonal de los linfocitos B tiene su máxima prevalencia. Además, pueden no llegar a desarrollar una respuesta debido a una carga antigénica muy elevada o por la disfunción inmunitaria grave que se produce en fases tardías de la enfermedad. Finalmente, hasta el 11% de las personas infectadas por el VIH tienen un resultado falsamente positivo de las pruebas serológicas de causa biológica. Por tanto, puede ser necesario un elevado índice de sospecha y métodos extraordinarios para establecer el diagnóstico (p. ej., tinciones especiales de las muestras de biopsia o análisis mediante PCR).

Después del tratamiento se recomienda un seguimiento serológico intensivo (a los 1, 2, 3, 6, 9, 12 y 24 meses). La ausencia de respuesta serológica habitualmente debe llevar a un retratamiento, aunque se debe aplicar el juicio clínico porque la coinfección por el VIH puede producir una respuesta aberrante. La infección por el VIH-2 no parece afectar a la evolución clínica de la sífilis.

En resumen, la infección por VIH, especialmente si no se trata, desvía la relación entre el huésped y el parásito a favor de la espiroqueta y predispone al paciente a una evolución más maligna y a respuestas serológicas aberrantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kampmeier RH. *Essentials of Syphilology.* 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1943.
2. Stokes JH, Beerman H, Ingraham NR. *Modern Clinical Syphilology, Diagnosis, Treatment: Case Study.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1945.
3. Hook EW, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992;**326**:1060-9.
4. Tramont EC. The impact of syphilis on humankind. *Med Clin N Am* 2004;**18**:101-10.
5. Tramont EC. Syphilis in adults: From Christopher Columbus to Sir Alexander Fleming to AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:1361-71.
6. Franzen C. Syphilis in composers and musicians—Mozart, Beethoven, Paginini, Schubert, Schumann, Smetana. *Eur J Cin Microbil Infect Dis* 2008;**27**:1151-7.
7. Waugh MA. Venereal disease in sixteenth century England. *Med Hist* 1973;**17**:152-61.
8. Mays S, Crane-Kramer G, Bayliss A. Two probable cases of treponemal disease of medieval date from England. *Am J Phys Anthropol* 2003;**120**:133-4.
9. Parran T. *Shadow on the Land: Syphilis.* New York: Reynal & Hitchcock; 1937.
10. Harper KB, Ocampo PS, Steiner BM, et al. On the origin of the treponematoses: A phylogenetic approach. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;**2**:e148.
11. Mulligan CJ, Norris SJ, Lukehart SA. Molecular studies in *Treponema pallidum* evolution: Toward clarity. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;**2**:e184.
12. Ricord PH. *A Treatise on Venereal Diseases.* New York: P. Gordon; 1842.
13. Fairchild AL, Bayer R. Uses and abuses of Tuskegee. *Science* 1999;**284**:219-21.
14. Antal MG, Lukehart SA, Meheus AZ. The endemic treponematoses. *Microbes Infect* 2002;**4**:83-94.
15. Centurion-Lara A, Moloini BJ, Godornes C, et al. Molecular differentiation of *Treponema pallidum* subspecies. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:3377-80.
16. Blanco DR, Miller JN, Lovett MA. Surface antigens of the syphilis spirochete and their potential as virulence determinants. *Emerg Infect Dis* 1997;**3**:11-20.
17. Radolf JD. Role of outer membrane architecture in immune evasion by *Treponema pallidum* and *Borellia burgdorferi. Trends Microbiol* 1994;**2**:307-11.
18. Cox DL. Culture of *Treponema pallidum. Methods Enzymol* 1994;**236**:390-405.
19. Lukehart SA, Marra CM. Isolation and laboratory maintenance of Treponema pallidum. *Curr Protoc Microbil.* 2007; Chapter 12:Unit 12A.1.
20. Norris SJ, Cox DL, Weinstock GM. Biology of *Treponema pallidum:* Correlation of functional activities with genome sequences. *J. Mol Microbiol Biotechnol* 2001;**3**:37-62.
21. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microb Rev* 2006;**19**:29-49.
22. Palfi Z, Ponyai K, Varkanyo V, et al. Primary syphilis of the finger. *Dermatology* 2008;**217**:252-3.
23. Jones DL, Irwin K, Inciardi J, et al. The high-risk sexual practices of crack-smoking sex workers recruited from the streets of three American cities. *Sex Transm Dis* 1998;**25**: 187-193.
24. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: An update. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:1222-8.
25. Buchacz K, Klausner JD, Kerndt PR, et al. HIV incidence among men with early syphilis in Atlanta, San Francisco, and Los Angeles, 2004 to 2005. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;**47**:234-40.
26. Fenton KA, Breban R, Vardavas JT, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. *Lancet Infect Dis* 2008;**8**:244-53.
27. Rampalo AM. Can syphilis be eradicated from the world? *Curr Opin Infect Dis* 2001;**14**:41-4.
28. Lukehart S, Hook EW, Baker-Zander SH, et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum:* Implications for diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 1988;**109**:855-62.
29. Magnuson HJ, Thomas EW, Olansky S, et al. Inoculation syphilis in human volunteers. *Medicine (Baltimore)* 1956;**35**: 33-42.
30. Syphilotherapy, 1976. *Sex Transm Dis.* 1976;3:98.
31. Salazar JC, Karsten ROH, Radolf JD. The immune response to infection with *Treponema pallidum,* the stealth pathogen. *Microb Infect*, 2002:1133-40.
32. Fitzgerald TJ. The Th_1/Th_2 switch in syphilitic infection: Is it detrimental? *Infect Immun* 1992;**60**:3475-9.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

33. Lukehart SA, Shaffer JM, Baker Zander SA. A subpopulation of *Treponema pallidum* is resistant to phagocytosis: Possible mechanism of persistence. *J Infect Dis* 1992;**166**:1449-53.
34. O'Regan S, Fong JSC, de Chadarevian JP, et al. Treponemal antigens in congenital and acquired syphilitic nephritis. *Ann Intern Med* 1976;**85**:325-7.
35. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis. *Med Clin North Am* 1964;**48**:613-21.
36. Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB. The Tuskeegee study of untreated syphilis: The 30th year of observation. *Arch Intern Med* 1964;**114**:792.
37. Rosahn PD. Autopsy studies in syphilis. *J Vener Dis* 1947;**649** (Suppl 21).
38. Chapel TA. The variability of syphilitic chancres. *Sex Transm Dis* 1978;**5**:68-72.
39. Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, et al. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis* 2001;**28**:448-54.
40. Vural M, Ilikkan B, Polat E, et al. A premature newborn with vesiculobullous skin lesions. *Eur J Pediatr* 2003;**162**:197-9.
41. Chapel TA. The signs and symptoms of secondary syphilis. *Sex Transm Dis* 1980;**7**:161-7.
42. Merritt HH, Moore M. Acute neurosyphilitic meningitis. *Medicine (Baltimore).* 1935;**14**:119.
43. Tramont EC. Persistence of *Treponema pallidum* following penicillin G therapy. *JAMA* 1976;**236**:2206-9.
44. Merritt HH, Adams RD, Solomon HC. *Neurosyphilis.* New York: Oxford University Press; 1946.
45. Lauria G, Erbetta A, Pareyson D, et al. Parenchymatous neurosyphilis. *Neurol Sci* 2001;**22**:281-2.
45a. Lee CH, Lin WC, Lu CH, et al. Initially unrecognized dementia in a young man with neurosyphilis. *Neurologist* 2009;**15**:95-7.
46. Lauria G, Kikuchi S, Shinpo K, et al. Subacute syphilitic meningomyelitis with characteristic spinal MRI findings. *J Neurol* 2003;**250**:106-7.
47. Berbel-Garcia A, Porta-Esstemann J, Martinex-Salio A, et al. Magnetic resonance image, reversible findings in a patient with general paresis. *Sex Transm Dis* 2004;**31**:350-2.
48. Sonne JE, Ziefer B, Linstrom C. Manifestations of otosyphilis as visualized with computed tomography. *Otol Neurotol* 2002;**23**: 806-807.59.
49. Mullick CJ, Liappis AP, Benator DA, et al. Syphilitic hepatitis in HIV-infected patients: A report of 7 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:100-5.
50. Atten MJ, Attar BM, Teopengo E, et al. Gastric syphilis: A disease with multiple manifestations. *Am J Gastroenterol* 1994;**89**:2227-9.
51. Gurvinder PT, Kaur S, Gupta R, et al. Syphilitic panuveitis and asymptomatic neurosyphilis: A marker of HIV infection. *Int J STD AIDS* 2001;**12**:754-6.
52. Aldave AJ, King JA, Cunningham ET. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;**12**:433-41.
53. Ormerod LD, Pukin JE, Sobel JD. Syphilitic posterior uveitis: Correlative findings and significance. *Clin Infect Dis* 2001;**32**: 1661-73.
54. Parc CE, Chahed S, Patel SV, et al. Manifestations and treatment of ocular syphilis during an epidemic in France. *Sex Transm Dis* 2007;**34**:553-33647.
55. Yimtae K, Srirompotong S, Lertsukprasert K. Otosyphilis: A review of 85 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;**136**: 67-71.
56. Mishra S, Waimsley SL, Loufty MR, et al. Otosyphilis in HIV-co-infected individuals: A case series from Toronto Canada. *AIDS Patient Care Stds* 2008;**22**:213-9.
57. Hansen K, Hvid-Jacobson H, Lindewald PS, et al. Bone lesions in early syphilis detected by bone scintigraphy. *Br J Vener Dis* 1984;**60**:256-8.
58. Kastner RJ, Malone JL, Decker CF. Syphilitic osteitis in a patient with secondary syphilis and concurrent human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1994;**18**: 250-52.
59. VanEijk RVW, Wolters EC, Tutuarima JA, et al. Effect of early and late syphilis on central nervous system: Cerebrospinal fluid changes and neurologic deficit. *Genitourin Med* 1987;**63**: 77-82.
60. Lugar A, Schmidt BL, Steyer K, et al. Diagnosis of neurosyphilis by examination of the cerebrospinal fluid. *Br J Vener Dis* 1981;**57**:232-7.
61. Muller F, Moskophidis M. Estimation of the local production of antibodies to T*reponema pallidum* in the central nervous system of patients with neurosyphilis. *Br J Vener Dis* 1983; **59**:80-4.
62. Prange HW, Moskophidis M, Schipper HI, et al. Relationship between neurological features and intrathecal synthesis of IgG antibodies to T*reponema pallidum* in untreated and treated human neurosyphilis. *J Neurol* 1983;**230**:241-52.
63. Kotnik V, Jordan K, Stopinsek S, et al. Intrathecal antitreponemal antibody synthesis determination using INNO-LIA Syphilis Score. *Acta Dermatoveneral Alp Panonica Adriat* 2007;**16**:135-41.
64. Inagaki H, Kawai T, Miyata M, et al. Polymerase chain reaction detection of treponemal DNA in pseudolymphomatous lesions. *Hum Pathol* 1996;**27**:761-5.
65. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: Association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004;**189**:369-76.
66. Leslie DE, Azzato F, Karapanagiotidis T, et al. Development of a real-time PCR assay to detect Treponema pallidum in clinical specimenss and assessment of assay comparison with serological testing. *J Clin Mirobiol* 2007;**45**:93-6.
67. Michelow IC, Wendel GD, Norgard MV, et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med* 2002;**346**:1792-8.
68. Da Gama RD, Cidade M. Images in clinical medicine. Interstitial keratitis as the initial expression of syphilitic reactivation. *N Engl J Med* 2002;**346**:1799.
69. Balkany TJ, Dans PE. Reversible sudden deafness in early acquired syphilis. *Arch Otolaryngol* 1978;**104**:60.
70. Tramont EC. Neurosyphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994;**332**:1169-70.
71. Pugh PJ, Grech EV. Images in clinical medicine. Syphilitic aortitis. *N Engl J Med* 2002;**346**:676.
72. Sheffield JS, Sanchez PJ, Morris F, et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;**186**:569-73.
73. Sanchez PJ, Wendel GD, Grimprel E, et al. Evaluation of molecular methodologies and rabbit infectivity testing for the diagnosis of congenital syphilis and neonatal central nervous system invasion by *Treponema pallidum*. *J Infect Dis* 1993;**167**:168-77.
74. Dorfman DH, Glaser JH. Congenital syphilis presenting in infants after the newborn period. *N Engl J Med* 1990;**323**: 1299-1301.
75. Beeram MR, Chopde N, Dawood Y, et al. Lumbar puncture in the evaluation of possible congenital syphilis in neonates. *J Pediatr* 1996;**128**:125-9.
76. Gust DA, Levine WC, St Louis ME, et al. Mortality associated with congenital syphilis in the United States, 1992-1998. *Pediatrics* 2002;**109**:E79-88.
77. Fojaco RM, Hensley GT, Moskowitz L. Congenital syphilis and necrotizing funisitis. *JAMA* 1989;**261**:1788-90.
78. Centers for Disease Control and Prevention. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted disease treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2006;**55**(RR-11): 1-94.
79. Buffet M, Grange PA, Gerhardt P, et al. Diagnosis of T*reponema pallidum* in secondary syphilis by PCR and immunochemistry. *J Invest Dermatol* 2007;**127**:2345-50.
80. Bahrlof W, Springer E, Brauminger W, et al. PCR testing for Treponema pallidum in paraffin-embedded skin biopsy specimenns: Test design and impact on diagnosis. *J Clin Pathol* 2008;**61**:390-5.
80a. Martin-Ezquerra G, Fernandez-Casado A, Barco D, et al. *Treponema pallidum* distribution patterns in mucocutaneous lesions of primary and secondary syphilis: An immunochemical and ultrastructural study. *Hum Pathol* 2009;**40**:624-30.
81. Rydzak CE, Goldie SJ. Cost-effectiveness of rapid point-of-care prenatal syphilis screening in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis* 2008;**35**:775-84.
82. Marangoni A, Moroni A, Accardo S, et al. Laboratory diagnosis of syphilis with automated immunoassays. *J Clin Lab Med* 2009;**23**:1-6.
82a. Borelli S, Monn A, Meyer J, et al. Evaluation of a particle gel immunoassay as a screening test for syphilis. *Infection* 2009; **37**:26-8.
82b. Sabido M, Benzaken A, Rodrigues EJA, et al. Rapid point-of-care diagnostic test for syphilis in high-risk populations, Manaus, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2009;**15**:647-9.
83. Muller I, Brade V, Hagedron H, et al. Is serological testing a reliable tool in laboratory diagnosis of syphilis? Meta-analysis of eight external quality control surveys performed by the German Infection Serology Proficiency Testing Program. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:1335-42.
84. Berkowitz K, Baxi L, Fox HE. False-negative syphilis screening: The prozone phenomenon, nonimmune hydrops, and diagnosis of syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;**163**:975-7.
85. Hutchinson CM, Rompalo AM, Reochart CA, et al. Characteristics of syphilis in patients attending Baltimore STD clinics: Multiple-risk subgroups and interactions with HIV infection. *Arch Intern Med* 1991;**151**:511-6.
86. Brown ST, Akbar Z, Larsen SA, et al. Serological response to syphilis treatment. *JAMA* 1985;**253**:1296-9.
87. Fiumara NJ. Treatment of primary and secondary syphilis: Serological response. *JAMA* 1980;**243**:2500-3.
88. Fiumara NJ. Serologic responses to treatment of 128 patients with late latent syphilis. *Sex Transm Dis* 1979;**6**:243-6.
88a. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo LC, et al. Normalization of serum rapid reagin titer predicts normalization of cerebral fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:893-9.
89. Fiumara NJ. Reinfection primary, secondary, and latent syphilis. *Sex Transm Dis* 1980;**7**:111-4.
89a. Monath TP, Frey SE. Possible autoimmune reactions following smallpox vaccination: The biologic false positive test for syphilis. *Vaccine* 2009;**27**:1645-50.
90. Burton AA, Flynn JA, Neumann TM, et al. Routine serologic screening for syphilis in hospitalized patients: High prevalence of unsuspected infection in the elderly. *Sex Transm Dis* 1994;**21**:133-6.
91. Sambri V, Marangoni A, Eyer C, et al. Western blotting with five *Treponema pallidum* recombinant antigens for serologic diagnosis of syphilis. *Clin Diag Lab Immunol* 2001;**8**:534-9.
92. Yoshioka N, Deguchi M, Kagita M, et al. Evaluation of a chemiluminescent micparticle immunoassay for determination of Treponema pallidum antibodies. *Clin Lab* 2007;**563**: 597-603.
93. Martin IE, Lau A, Swatzky P, et al. Serological diagnosis of syphilis: Enzyme-linked immunosorbent assay to measure antibodies to individual recombinant Treponema pallidum antigens. *J Immunochem* 2008;**29**:143-51.
94. Herrmans M, Notermans DW, Mommers M, et al. Comparison of a Treponema pallidum IgM immunoblot with a 19S fluorescent treponemal antibody absorption test for the diagnosis of congenital syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;**59**:61-6.
95. Van Voorhis WC, Barrett LK, Lukehart SA, et al. Serodiagnosis of syphilis: Antibodies to recombinant Tpo453, Tp92 and Gpd proteins are sensitive and specific indicators of infection by *Treponema pallidum*. *J Clin Microbol* 2003;**41**:3668-74.
96. Manavi K, Young H, McMillan A. The sensitivity of syphilis assays in detecting different stages of early syphilis. *Int J STD AIDS* 2006;**17**:768-71.
97. Borelli S, Monn A, Meyer J, et al. Evaluation of a particle gel immunoassay as a screening test for syphilis. *Infection* 2009;**37**:26-8.
98. Shen X, Tan Y. Detection of oligoclonal immunoglobulins in the cerebralspinal fluid by immunofixation electrophoresis. *Clin Chem Lab Med* 2001;**39**:1209-10.
99. Schroeter AL, Lucas JB, Price EV, et al. Treatment for early syphilis and reactivity of serologic tests. *JAMA* 1972;**221**:471-6.
100. Sheffield JS, Sanchez PJ, Morris F, et al. Congential syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;**186**:569-73.
101. Short DH, Knox JM, Glicksman J. Neurosyphilis: The search for adequate treatment. *Arch Dermatol* 1966;**93**:87-91.
102. Mohr JA, Griffiths W, Jackson R, et al. Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. *JAMA* 1976;**236**: 2208-10.
103. Speer ME, Taber LH, Clark DB, et al. Cerebrospinal fluid levels of benzathine penicillin G in the neonate. *J Pediatr* 1977;**91**:996-7.
104. Mascola L, Pelosi R, Alexander CE. Inadequate treatment of syphilis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;**150**:945-7.
105. Moskovitz BL, Klimek JJ, Goldman RL, et al. Meningovascular syphilis after "appropriate" treatment of primary syphilis. *Arch Intern Med* 1982;**142**:139-41.
106. Markovitz PM, Bentner KR, Maggio RP, et al. Failure of recommended treatment for secondary syphilis. *JAMA* 1986;**255**:1767-8.
107. Goorney B, Leahy M. Relapse of early syphilis on first-line treatment. *Int J STD AIDS* 2002;**13**:722-3.
108. Smith JL. *Spirochetes in Late Seronegative Syphilis, Penicillin Notwithstanding. Springfield,* Ill: Charles C Thomas; 1969.
109. Wendel GD, Sheffield JS, Hollier LM, et al. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:S200-9.
110. Giles AJH. Tabes dorsalis progressing to general paresis after 20 years despite routine penicillin therapy. *Br J Vener Dis* 1980;**56**:368.
111. Berger JR. Spinal cord syphilis associated with human immunodeficiency virus infection: A treatable myelopathy. *Am J Med* 1992;**92**:101-3.
112. Flood JM, Weinstock HS, Guroy ME. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco, 1985-1992. *J Infect Dis* 1998;**177**:931-40.
113. Johns DR, Tierney M, Felsenstein D. Alternation in the natural history of neurosyphilis by concurrent infections with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987;**316**: 1569-72.
114. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: A dangerous combination. *Lancet Infect Dis* 2004;**4**:456-66.
115. Chen DJ. Penicillin treatment for early syphilis in the presence of HIV-1 infection: The long and short of it? *Int J STD AIDS* 2008;**19**:648.
116. Fowler VG Jr, Maxwell GL, Myers SA, et al. Failure of benzathine penicillin in a case of seronegative secondary syphilis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: Case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 2001;**137**: 1374-76.
117. Berry CD, Hooton TM, Collier AC, et al. Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. *N Engl J Med* 1987;**316**:1587-9.
118. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Antiretroviral therapy is associated with reduced setologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Inf Dis* 2008;**47**: 256-65.
119. Gordon SM, Eaton ME, George R. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunododeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994;**331**:1469-73.
119a. Karp G, Schaeffer F, Jotkowitz A, et al. Syphilis and HIV co-infection. *Eur J Intern Med* 2009;**20**:9-13.
120. Katz KA, Klausner JD. Azithromycin resistance in. *Curr Opin Infect Dis* 2008;**21**:83-91.
121. Hook EW, Roddy RE, Handsfield HH. Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis. *J Infect Dis* 1988;**158**:881-4.
122. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus–infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:540-4.
123. Dowell ME, Ross PG, Musler DM, et al. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with HIV. *Am J Med* 1992;**93**:481-8.
124. Morrison E, Harrison S, Tramont EC. Oral amoxicillin, an alternative treatment of neurosyphilis. *Genitourin Med* 1985; **61**:359-62.
125. Yim CW, Flynn NM, Fitzgerald FT. Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;**28**:347-8.

126. Kastner RJ, Malone JL, Decker CF. Syphilitic osteitis in a patient with secondary syphilis and concurrent human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1994; **18**:250-2.
127. Manavi K, McMillan A. The outcome of treatment of early latent syphilis and syphilis of undetermined duration in HIV-infected and HIV uninfected patients. *Int J STD AIDS* 2007; **18**:814-8.
128. Silberstein P, Lawrence R, Pryor D, et al. A case of neurosyphilis with florid Jarisch-Herxheimer reaction. *J Clin Neurosci* 2002;**9**:689-90.
129. Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, et al. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;**75**:375-80.
130. Fiumara NJ. Acquired syphilis in three patients with congenital syphilis. *N Engl J Med* 1974;**290**:1119-20.
131. Buchacz K, Klausner JD, Kerndt PR, et al. HIV incidence among men diagnosed with early syphilis in Atlanta, San Francisco, and Los Angeles, 2004 to 2005. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;**47**:234-40.
132. Sellati TJ, Wilkinson DA, Sheffield JS, et al. Virulent *Treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance the susceptibility to infection of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2000;**181**:288-93.
133. Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS* 2004;**18**:2075-9.
134. Theus SA, Harrich DA, Gaynor R, et al. *Treponema pallidum*, lipoproteins, and synthetic lipoprotein analogues induce human immunodeficiency virus type 1 gene expression in monocytes via NFkB activation. *J Infect Dis* 1998;**177**:941-50.
135. Hutchinson CM, Hook EW, Sheperd M, et al. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1994;**121**:94-9.
136. Holtom PD, Larsen RA, Leal MA. Prevalence of neurosyphilis in immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992;**165**:1020-5.
137. Don PC, Rubinstein R, Christie S. Malignant syphilis (lues maligna) and concurrent infection with HIV. *Int J Dermatol* 1995;**34**:403-7.
138. Horowitz HW, Valsamis MP, Wicher V, et al. Brief report: Cerebral syphilitic gumma confirmed by the polymerase chain reaction in man with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994;**331**:1488-91.
139. Berger JR. Spinal cord syphilis associated with human immunodeficiency virus infection: A treatable myelopathy. *Am J Med* 1992;**92**:101-3.
140. Hicks CB, Benson PM, Lupton GP, et al. Seronegative secondary syphilis in a patient infected with the human immunodeficiency virus (HIV) with Kaposi sarcoma. *Ann Intern Med* 1987;**107**:492-5.
141. Tikjob G, Russel M, Petersen CS, et al. Seronegative secondary syphilis in a patient with AIDS: Identification of *Treponema pallidum* in biopsy specimen. *J Am Acad Dermatol* 1991;**24**: 506-8.
142. Erbelding EJ, Vladov D, Nelson KE, et al. Syphilis serology in human immunodeficiency virus infection: Evidence for false-negative fluorescent testing. *J Infect Dis* 1997;**176**: 1397-400.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

239

Treponematosis endémicas

EDWARD W. HOOK III

El conjunto de las treponematosis endémicas incluye la frambesia, la sífilis endémica y la pinta, y son producidas por *Treponema pallidum,* subespecie *pertenue, T. pallidum* subespecie *endemicum* y *T. careteum,* respectivamente. Estas enfermedades relativamente infrecuentes se observan más en países en vías de desarrollo y en naciones desarrolladas como resultado de la inmigración. Las bacterias que causan las treponematosis endémicas son morfológica y serológicamente indistinguibles de *Treponema pallidum* subespecie *pallidum,* el agente causal de la sífilis venérea, y hay importantes paralelismos entre la historia natural de estas enfermedades y la sífilis. De forma similar, las herramientas para el tratamiento se adaptan casi por completo de las utilizadas como parte de los esfuerzos para el control de la sífilis. Sin embargo, las treponematosis endémicas difieren de la sífilis en cuanto a las manifestaciones clínicas, así como a nivel genómico[1,2]. Gracias a los intentos para su erradicación en la mitad del siglo XX, las treponematosis endémicas fueron raras en la década de 1970. Sin embargo, recientemente la frecuencia ha comenzado a aumentar de nuevo y se estima que actualmente más de 2,5 millones de personas están afectadas, de las cuales 460.000 son casos infecciosos[1-4].

Microorganismos

Dentro del género *Treponema* se reconocen actualmente cuatro bacterias como patógenos de los seres humanos: *T. pallidum* subespecie *pallidum*, *T. pallidum* subespecie *pertenue*, *T. pallidum* subespecie *endemicum* y *T. careteum*. Mucho queda por aprender acerca de estos microorganismos. No se pueden cultivar con facilidad in vitro, son indistinguibles morfológica e inmunológicamente unos de otros y el conocimiento actual de su biología se basa en los cuidadosos estudios de los relativamente escasos aislados clínicos, la mayoría de las veces usados en modelos animales[5,6]. Con la secuenciación del genoma de *T. pallidum*[7], sin embargo y a pesar de una homología del ADN del 98%, se han identificado varios locus genéticos que pueden permitir la diferenciación de *T. pallidum* de los treponemas que causan las treponematosis endémicas[1-3]. Además, la aplicación de los desarrollados métodos de biología molecular al estudio de los treponemas del ser humano proporcionarán nuevos conocimientos de la biología de estos microorganismos en el futuro.

T. pallidum y los treponemas que causan las treponematosis endémicas son bacterias largas, delgadas (8-13 × 0,15 µm), móviles, que no se pueden ver con la tinción de Giemsa y que se observan mejor en las muestras clínicas usando el examen microscópico de campo oscuro del exudado de la lesión o con técnicas de inmunofluorescencia. Su morfología, regular y espiral, y su característica movilidad «en sacacorchos» son útiles para su identificación en las muestras clínicas. Según la respuesta clínica y serológica al tratamiento, y por los estudios realizados en animales de experimentación, estos treponemas son todos sensibles a la penicilina y las tetraciclinas. Debido a que los microorganismos no pueden crecer in vitro, no hay datos disponibles sobre las concentraciones mínimas inhibitorias y bactericidas de las múltiples cepas clínicas. La resistencia clínica y de laboratorio a la eritromicina y otros antibióticos macrólidos se ha demostrado en varias cepas de *T. pallidum* subespecie *pallidum* de Norteamérica y de Europa oriental[8], y las sulfamidas o las fluoroquinolonas no son activas frente a las subespecies de *T. pallidum* o *T. careteum*.

Epidemiología

Las treponematosis endémicas se transmiten principalmente a través del contacto directo o, en el caso de la sífilis endémica, posiblemente a través de los fómites (v. más adelante). A diferencia de la sífilis, sin embargo, hay poca evidencia de transmisión por la sangre o productos sanguíneos (aunque es teóricamente posible) o a través de la placenta, en mujeres embarazadas, al feto.

Las treponematosis endémicas son enfermedades de los países en vías de desarrollo con una distribución geográfica variada, aunque son raras por encima o por debajo del paralelo 30[9]. La frambesia parece tener una amplia distribución, mientras que la sífilis endémica es más frecuente en las regiones más áridas del norte de África y de la península arábiga. La pinta se ha informado sólo en las islas del Caribe y en Centroamérica y Sudamérica. Dentro de estas regiones, cada una de las treponematosis endémicas tiene un impacto desproporcionado en las poblaciones marginales. El acceso limitado a los recursos higiénicos se ha asociado al aumento de las tasas de infección.

Manifestaciones clínicas

Las treponematosis endémicas se pueden caracterizar por una serie de aspectos clínicos comunes, así como por las que distinguen a unas de otras[9]. Todas son infecciones bacterianas crónicas adquiridas a través del contacto con material infeccioso. Las lesiones iniciales ocurren en el lugar de la inoculación después de un período de incubación de 9-50 días (media 21). Al inicio de la evolución de la infección, quizá incluso antes de que se desarrollen las lesiones primarias, los treponemas que producen estas infecciones se diseminan por vía hematógena por todo el organismo, y sin tratamiento dan lugar posteriormente a las manifestaciones secundarias y tardías de la infección. Estas enfermedades progresan previsiblemente desde un estadio temprano localizado a un estadio tardío más extenso. Una minoría de pacientes con infecciones no tratadas desarrolla como consecuencia de éstas complicaciones tardías. La infección temprana por las treponematosis endémicas se caracteriza por la aparición de lesiones epiteliales en el lugar de la inoculación. Poco después de que se desarrolle la lesión primaria aparecen adenopatías regionales. Como en el caso de la sífilis venérea, las lesiones primarias de la frambesia y la pinta se resuelven espontáneamente sin tratamiento y posteriormente recurren hasta incluso 5 años después, disminuyendo la frecuencia de estos episodios con el tiempo. Las manifestaciones recurrentes de las treponematosis endémicas tempranas son principalmente dermatológicas; sin embargo, en ocasiones ocurren también lesiones óseas o cartilaginosas.

En una minoría de pacientes no tratados con frambesia y sífilis endémica se produce infección tardía. Las lesiones de la infección tardía se producen por la diseminación hematógena de los microorganismos, tienden a ser más destructivas que las lesiones tempranas y se manifiestan más frecuentemente como lesiones cutáneas ulceradas o hiperqueratósicas o como afectación del hueso y las articulaciones.

Otro elemento común que caracteriza a las treponematosis endémicas es que, a diferencia de la sífilis (*T. pallidum* subespecie *pallidum*), hay poca evidencia, si hay alguna, de afectación cardiovascular en la infección latente, secuelas neurológicas de la infección no tratada o transmisión a los niños nacidos de madres infectadas que no han sido tratadas.

FRAMBESIA

La *frambesia* es una infección crónica producida por *T. pallidum* subespecie *pertenue* y la más común de las treponematosis endémicas. Después de años de niveles relativamente bajos (v. Estrategias de control más adelante) parece que la enfermedad se está volviendo de nuevo más común[4,10,11]. Es más frecuente en los niños, sobre todo entre los 2 y los 15 años. La transmisión más común se produce como consecuencia del contacto directo (no sexual) cuyo resultado es el traspaso del exudado infeccioso de las lesiones a los individuos no infectados. Se cree que la transmisión se facilita por la ruptura de las

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

superficies epiteliales (laceraciones, picaduras de insectos, etc.), así como por las aglomeraciones y la relativa carencia de prácticas higiénicas. Estas circunstancias son, en general, más comunes en niños que en adultos y pueden explicar por qué la mayoría de las infecciones iniciales se producen en jóvenes.

Después de la inoculación de *T. pallidum* subespecie *pertenue*, y después de un período de incubación de 9-90 días (media aproximada de 21 días) se forma una lesión papular primaria en el lugar de la inoculación. Tras un período de varios meses, la pápula primaria de la frambesia puede aumentar de tamaño y después curar espontáneamente. Las lesiones primarias son típicamente pruriginosas, lo que facilita la autoinoculación, y se pueden desarrollar adenopatías regionales dolorosas. La fiebre y los síntomas generales son infrecuentes. Casi a la vez que la pápula primaria se cura pueden aparecer lesiones secundarias cercanas o alejadas de la lesión inicial. Estas lesiones pueden ser también de naturaleza papular y se cree que son una consecuencia de la diseminación tanto local (autoinoculación) como hematógena de la infección (fig. 239-1). Las lesiones secundarias de la frambesia afectan predominantemente a la piel, el hueso y el cartílago, y sin tratamiento curan sin dejar cicatriz (fig. 239-2). Ocasionalmente puede ocurrir la infección secundaria o la ulceración de las lesiones cutáneas de la frambesia, dando como resultado otras más pronunciadas y con cicatrices. Al igual que las lesiones primarias de la frambesia, las secundarias se resolverán espontáneamente sin tratamiento y los pacientes entrarán en estadio latente. El diagnóstico diferencial de la frambesia temprana incluye el impétigo, la sarna, el *molluscum contagiosum*, el liquen plano y la leishmaniasis cutánea.

En una pequeña proporción de pacientes no tratados (estimada en cerca del 10%) pueden aparecer lesiones tardías de la frambesia. Estas lesiones tardías se caracterizan por placas hiperqueratósicas y lesiones destructivas óseas o gomas. *Gangosa* es el término utilizado para describir estas manifestaciones crónicas que desfiguran al destruir el hueso, el cartílago y los tejidos blandos de la boca y la nariz (fig. 239-3). La curvatura de las tibias (tibias en sable) puede ser asimismo una manifestación tardía de la frambesia, produciéndose por la periostitis infecciosa.

Las infecciones de la frambesia se pueden abortar por la administración profiláctica de penicilina en pacientes expuestos. La curación se consigue con la administración terapéutica de penicilina y se puede lograr sin problemas en los pacientes en estadios iniciales. A pesar del tratamiento apropiado, las pruebas serológicas para la sífilis pueden continuar siendo positivas durante años.

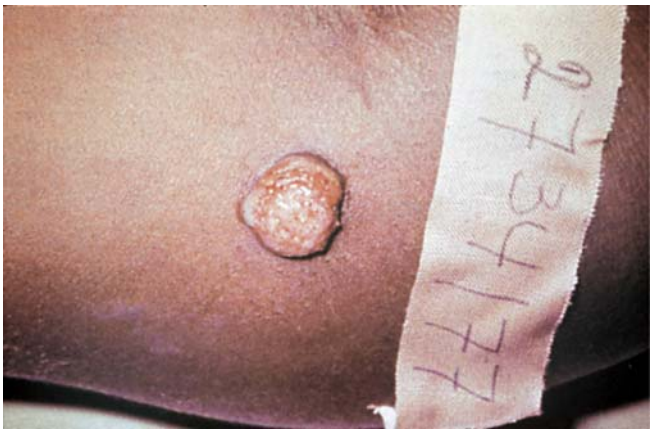


Figura 239-1 **Lesión de la frambesia papilomatosa inicial de la parte superior del muslo (llamada también frambesioma, frambesia madre, *chancre pia nique*). La lesión inicial normalmente comienza como una pápula en las extremidades inferiores y se extiende lentamente hasta formar una lesión similar a la frambuesa.** (*De Perine PL, Hopkins DR, Niemel PLA y cols.* Handbook of Endemic Treponematoses. *Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1984.*)

Figura 239-2 **Frambesia temprana ulceropapilomatosa en la pierna (también llamada *ulcère post-chancreux*).** (*De Perine PL, Hopkins DR, Niemel PLA y cols.* Handbook of Endemic Treponematoses. *Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1984.*)

SÍFILIS ENDÉMICA (BEJEL)

La *sífilis endémica* es la treponematosis endémica producida por *T. pallidum* subespecie *endemicum*[9,11]. Esta infección es algo menos frecuente que la frambesia y sucede principalmente en áreas secas, áridas, entre las poblaciones rurales nómadas y seminómadas. La enfermedad ha sido muy común en el norte de África, el suroeste de Asia y la región oriental del Mediterráneo.

La sífilis endémica, como la frambesia, es una enfermedad de la niñez, presentándose la mayor parte de los casos en individuos de 2 a 15 años. Se cree que la transmisión de la sífilis endémica se produce tanto por el contacto directo, debido a que las lesiones tempranas son

Figura 239-3 **Gangosa.** (*De Perine PL, Hopkins DR, Niemel PLA y cols.* Handbook of Endemic Treponematoses. *Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1984.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

frecuentemente mucosas, como por los fómites de utensilios compartidos de comida y bebida. Las lesiones primarias de la sífilis endémica se presentan como placas mucosas sobre la mucosa faríngea oral o como lesiones en las comisuras de los labios (estomatitis angular). Estas lesiones indoloras se pueden curar sin tratamiento. Posteriormente, como en otras treponematosis endémicas, se pueden manifestar las lesiones secundarias. Las lesiones secundarias de la sífilis endémica pueden presentarse como exantemas, lesiones mucosas o afectación ósea o cartilaginosa. Las manifestaciones secundarias de la sífilis endémica pueden presentarse como un exantema papular diseminado similar al de la sífilis secundaria o como condilomas que se aparecen predominantemente en las áreas húmedas de la piel. Las lesiones secundarias de la sífilis endémica pueden mostrar una amplia variedad de formas comparables a las que se ven en la sífilis secundaria.

Después de un período de latencia, las complicaciones de la sífilis endémica son relativamente comunes. Estas manifestaciones se pueden presentar como lesiones gomosas o lesiones cutáneas ulcerosas crónicas en el 25-50% de los pacientes. A diferencia de las lesiones tempranas de la sífilis endémica, las lesiones tardías tienden a ser destructivas, progresivas, crónicas, algunas de las cuales van a producir, a su vez, lesiones del hueso y del cartílago deformantes calificadas como gangosa. Además de las lesiones ulcerosas de la sífilis endémica, también puede producirse afectación ósea, que se manifiesta como osteoporosis que produce incapacidad y deformidad.

PINTA

La *pinta* es la treponematosis endémica producida por una única especie de treponema, *T. carateum*[9,11]. La pinta, a diferencia de la frambesia y la sífilis endémica que tienen una distribución global, es una enfermedad limitada al Nuevo Mundo. La enfermedad se ha descrito en numerosos países de América del Sur y del Caribe, incluida Cuba[11-13]. En la actualidad es bastante rara, aunque recientemente se ha descrito una importante cantidad de casos que incluyen una serie de más de 200 pacientes localizados en áreas rurales de Brasil. La máxima prevalencia por edad de la pinta es algo mayor que en la frambesia y la sífilis endémica, produciéndose en individuos entre 15 y 30 años. Como otras treponematosis endémicas, se cree que la pinta se disemina a través del contacto directo de las lesiones. Una importante diferencia entre la pinta y las otras treponematosis endémicas es que las lesiones tienden a persistir sin tratamiento. La lesión inicial clásica de la pinta es una pápula o una placa epitelial eritematosa. Estas lesiones tienden a presentarse en las partes del cuerpo que típicamente no están cubiertas por ropa, sobre todo la pierna, el pie, el antebrazo o el dorso de la mano. De forma característica, aumentan después lentamente por extensión local para formar lesiones pigmentadas hiperqueratósicas. Las lesiones de la pinta se acompañan de adenopatías regionales. En el intervalo de 3 a 9 meses después de la infección pueden aparecer lesiones diseminadas distales a la lesión inicial que también se extienden lentamente. Con el tiempo las lesiones de la pinta se vuelven pigmentadas, inicialmente algo hiperpigmentadas tomando un color más oscuro descrito como azul pizarra. La pinta tardía se caracteriza por cambios cutáneos pigmentarios adicionales. Las lesiones pueden incluir lesiones discrómicas que contienen treponemas y lesiones acrómicas libres de treponemas. El proceso de despigmentación de la pinta se presenta a diferentes ritmos en la misma lesión, dándole un aspecto algo moteado. Ninguna otra incapacidad o complicación tardía se ha descrito en la actualidad.

Diagnóstico

El diagnóstico de los casos individuales de las treponematosis endémicas depende en gran medida del reconocimiento de las características clínicas, confirmadas mediante las pruebas serológicas utilizando las pruebas de la sífilis[11,14]. Aunque no está ampliamente disponible, la demostración visual de los treponemas característicos utilizando microscopia de campo oscuro de los exudados de la lesión puede proporcionar el diagnóstico inmediato y altamente específico de las treponematosis endémicas. Las tinciones de anticuerpos fluorescentes frente a los treponemas están también disponibles en algunos lugares y proporcionarán asimismo un diagnóstico específico de la infección. Sin embargo, en las zonas en donde las treponematosis endémicas son comunes, los medios para la microscopia de campo oscuro o de inmunofluorescencia son poco comunes, y por tanto estos métodos se utilizan pocas veces para el diagnóstico. Ninguna prueba serológica se ha desarrollado de manera específica para el diagnóstico de las treponematosis endémicas. Sin embargo, debido a que la respuesta humoral de los anticuerpos frente a estas enfermedades es indistinguible de la respuesta a la sífilis, las pruebas serológicas para la sífilis son útiles para confirmar las infecciones clínicamente sospechosas. Además, también son útiles para estimar la prevalencia de las treponematosis endémicas entre la población para orientar los intentos para su control[9,10].

Las pruebas serológicas para la sífilis (y las treponematosis endémicas) se dividen en pruebas no treponémicas y pruebas treponémicas[14]. Las pruebas no treponémicas se basan en la reacción cruzada de los antígenos cardiolipina-colesterol-lecitina con los anticuerpos frente a *T. pallidum* y tienen como modelo a la reagina plasmática rápida (RPR) y Venereal Disease Research Laboratory (VDRL). Estas pruebas proporcionan resultados cuantificables que son útiles no sólo para la detección selectiva de la infección, sino también para la valoración de la respuesta al tratamiento. Por el contrario, las pruebas treponémicas se basan en la reacción de los anticuerpos frente a antígenos de *T. pallidum* clonados o a antígenos de *T. pallidum* producidos en los animales de laboratorio. Las pruebas treponémicas están disponibles en diversos formatos que incluyen la prueba fluorescente de anticuerpos antitreponema con absorción (FTA-Abs), la hemaglutinación de *T. pallidum* (TPHA) o diferentes análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) ya comercializados. A veces aparecen resultados falsos positivos tanto con las pruebas no treponémicas como con las treponémicas. Sin embargo, debido a que las pruebas no están relacionadas, el uso de una prueba no relacionada para confirmar un resultado inicial (es decir, confirmar los resultados de una prueba positiva de RPR o VDRL utilizando una prueba treponémica) aumenta sobremanera la especificidad de los resultados de las pruebas. La mayoría de los falsos positivos de las pruebas serológicas de la sífilis son positivos a una dilución de 1:4 o menor. Basándose parcialmente en este hecho, en muchos lugares con recursos limitados donde la prevalencia de tales infecciones es relativamente alta y las pruebas treponémicas no están disponibles fácilmente, se considera que unas pruebas no treponémicas con un título mayor de 1:4 representan una infección activa y de esta manera se pueden orientar las decisiones terapéuticas.

Después del tratamiento eficaz, la mayoría de los pacientes con treponematosis endémica activa tienen una disminución de dos veces (cuatro diluciones) o más de los títulos de las pruebas serológicas, aunque en muchos pacientes los títulos de las pruebas serológicas no se vuelven negativos después de un tratamiento satisfactorio. La reinfección o la recaída se pueden demostrar por un aumento del título serológico de dos o más diluciones. La conversión de las pruebas serológicas treponémicas a la negatividad se considera menos frecuente que en las pruebas no treponémicas.

Tratamiento

La penicilina es el fármaco de elección para el tratamiento de las treponematosis endémicas[1,9,11]. Este fármaco es relativamente barato, está disponible en preparados de acción prolongada (penicilina G benzatina) que proporcionan concentraciones séricas treponemicidas durante varias semanas después de su administración y es altamente eficaz. Actualmente la Organización Mundial de la Salud recomienda el tratamiento de todas las treponematosis endémicas con dosis únicas intramusculares de penicilina G benzatina, 600.000 U para los niños menores de 10 años y 1,2 millones de unidades para los pacientes de 10 años o mayores. Se recomienda el tratamiento de todos los miembros de la familia y de los contactos personales íntimos para prevenir el desarrollo de la infección en personas expuestas. Los índices de curación con las dosis recomendadas de penicilina benzatina son de alrededor del 97%, atribuyéndose los fracasos del tratamiento a la administración inadecuada, el uso de medicación caducada o inactiva, o la reinfección como consecuencia del contacto con una persona no tratada. Recientemente se han publicado tasas de curación equivalentes a las notificadas con penicilina benzatina utilizando pautas de

penicilina oral[15]. Sin embargo, debido a los problemas potenciales relacionados con el cumplimiento terapéutico, la penicilina benzatina permanece como el tratamiento de elección. No hay datos que indiquen que ninguna de las subespecies de *T. pallidum* o *T. careteum* tengan una resistencia a la penicilina clínicamente significativa. Tampoco hay estudios publicados de tratamientos alternativos en personas con alergia a la penicilina. Sin embargo, extrapolando la experiencia con la sífilis venérea, la tetraciclina o la doxiciclina administradas durante 14 días son probablemente eficaces.

La respuesta al tratamiento se puede determinar por la resolución de las lesiones tempranas o, en personas con infección tardía, por el cese de la progresión. La respuesta serológica al tratamiento también se puede observar si los títulos de las pruebas no treponémicas de la sífilis (es decir, RPR o VDRL) disminuyen dos o más diluciones. Después del tratamiento, sin embargo, los títulos de las pruebas serológicas pueden no volverse negativos.

Estrategias de control y medidas de salud pública

Las treponematosis endémicas se transmiten principalmente a través del contacto directo entre personas infectadas y no infectadas. Como consecuencia, dado que las enfermedades de los niños no producen síntomas sistémicos ni limitación de la actividad, no resulta sorprendente que estas infecciones aumenten su prevalencia en poblaciones susceptibles. En la década de 1950 la Organización Mundial de la Salud emprendió un ambicioso programa de control global utilizando la detección selectiva serológica y estrategias de tratamiento estratificadas en comunidades enteras[1,7]. En este programa las comunidades se clasificaron en función de la prevalencia serológica: prevalencia alta (>10%), prevalencia media (5-10%) y prevalencia baja (<5%). En las comunidades con una prevalencia alta se administró tratamiento con penicilina de forma masiva a toda la comunidad. En las comunidades con una prevalencia media se trataron a todos los individuos infectados identificados, así como a todos los niños menores de 15 años y a todos los contactos de las personas infectadas, y en las comunidades con una prevalencia baja sólo se trataron a los individuos con infecciones activas y a sus contactos. Con este esfuerzo se realizaron más de 450 millones de exámenes clínicos y se trataron a más de 50 millones de personas en 46 países. El resultado fue ampliamente satisfactorio, reduciendo la prevalencia global de las treponematosis endémicas en un 95%; sin embargo, como la enfermedad declinó también lo hicieron los recursos para continuar la vigilancia[4,10]. En las pasadas dos décadas las tasas de infección han aumentado de nuevo, con una prevalencia global estimada en la actualidad de 460.000 casos[4]. Los esfuerzos para el control basados en la colectividad han demostrado su eficacia en India donde la reimplementación de medidas de control redujo el número de casos de 3.571 en 1996 a 0 en 2004; en 2006 se declaró formalmente erradicada la frambesia en este país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antal GM, Lukehart SA, Meheus AZ. The endemic treponematoses. *Microbes Infect* 2002;**4**:83-94.
2. Gray RR, Mulligan CH, Molini BJ, et al. Molecular evolution ofthe *tpr* C, D, I, K, G and J genes in the pathogenic genus *Treponema*. *Mol Biol Eval* 2006;**23**:2220-33.
3. Harper KN, Liu H, Ocampo PS, et al. The sequence of the acidic repeat protein (*arp*) gene differentiates venereal from nonvenereal *Treponema pallidum* subspecies, and the gene has evolved under strong positive subspecies in the subspecies that causes syphilis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;**53**:322-32.
4. World Health Report. *Life in the 21st Century; a vision for all.* Geneva: World Health Organization; 1998.
5. Wicher K, Wicher V, Abbruscato F, et al. *Treponema pallidum* subsp. *pertenue* displays pathogenic properties different from those of *T. pallidum* subsp. *pallidum*. *Infect Immun* 2000;**68**: 3219-3225.
6. Engelkens HJ, ten Kate FJ, Judanarso J, et al. The localization of treponemes and characterization of the inflammatory infiltrate in skin biopsies from patients with primary or secondary syphilis, or early infectious yaws. *Genitourin Med* 1993;**69**:102-7.
7. Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM. Complete genome sequence of *Treponema pallidum,* the syphilis spirochete. *Science* 1998;**281**:375-87.
8. Lukehart SA, Gordornes C, Molini BJ, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004;**351**:154-8.
9. Perine PL, Hopkins DR, Niemel PLA, et al. *Handbook of Endemic Treponematoses*. Geneva: World Health Organization; 1984.
10. World Health Organization. Elimination of yaws in India. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;**83**:125-32.
11. Farnsworth N, Rosen T. Endemic trepanematoses: Review and update. *Clin Dermatol* 2006;**24**:181-90.
12. Castro LG. Nonvenereal treponematosis [letter]. *J Am Acad Dermatol* 1994;**31**:1075-6.
13. Woltsche-Kahr I, Schmidt B, Aberer W, et al. Pinta in Austria (or Cuba?): Import of an extinct disease? *Arch Dermatol* 1999;**135**:685-8.
14. Larsen SA, Pope V, Johnson RE, et al. *A Manual of Tests for Syphilis, 9th ed. Washington: American Public Health Association*; 1998.
15. Scolnik D, Aronson L, Lovinsky R, et al. Efficacy of a targeted, oral penicillin-based yaws control program among children living in rural South America. *Clin Infect Dis.* 2003;**36**:1232-8.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

240

Género *Leptospira* (leptospirosis)

PAUL N. LEVETT | DAVID A. HAAKE

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial producida por espiroquetas patogénicas del género *Leptospira*. La enfermedad se notifica de forma muy insuficiente, particularmente en regiones tropicales, aunque los intentos de vigilancia indican que puede ser la zoonosis más frecuente[1]. La enfermedad se mantiene en la naturaleza por la infección renal crónica de los animales portadores, que excretan el microorganismo en la orina y contaminan el entorno. La infección humana se produce por contacto directo con orina o tejidos infectados o, con más frecuencia, por exposición indirecta a los microorganismos en el suelo húmedo o en el agua. La mayoría de las infecciones humanas probablemente son asintomáticas; el espectro de la enfermedad es muy amplio y varía desde una enfermedad febril indiferenciada hasta una enfermedad multisistémica grave con tasas de mortalidad elevadas. La gran variación de las manifestaciones clínicas es responsable en parte del grado significativo de diagnóstico insuficiente.

Historia

Weil describió en Heidelberg en 1886 un síndrome de enfermedad multisistémica grave que se manifestaba con ictericia profunda y deterioro de la función renal. Previamente se habían hecho algunas descripciones de una enfermedad que probablemente fuera leptospirosis, aunque no se pudo atribuir definitivamente la causa a una infección leptospirósica[2]. Las leptospiras se vieron por primera vez en piezas de autopsia de un paciente que se pensaba que tenía fiebre amarilla[3], aunque no se aislaron hasta varios años después, casi simultáneamente, en Alemania y Japón[4]. Continuó la confusión diagnóstica entre la leptospirosis ictérica grave y la fiebre amarilla, e importantes investigadores, como Stokes y Noguchi, murieron en su intento de descubrir el microorganismo causal[4]. Se han publicado varias revisiones bien documentadas[2,4-7].

Etiología

«Leptospira» deriva del griego *leptos* (delgado) y del latín *spira* (enroscado). Con este acertado nombre, las leptospiras miden tan sólo 0,1 µm de diámetro y de 6 a 20 µm de longitud. Las células tienen extremos apuntados, y uno o los dos habitualmente están curvados en un gancho característico (fig. 240-1). La motilidad se la confiere la rotación de los flagelos axiales que hay debajo de la vaina de la membrana y que están insertados en extremos opuestos de la célula y se extienden hacia la región central[8]. Debido a su pequeño diámetro, las leptospiras se ven mejor con microscopia de campo oscuro, y aparecen como espiroquetas muy móviles (fig. 240-2). Las leptospiras se cultivan fácilmente en un medio con polisorbato y albúmina antes del inicio del tratamiento antibiótico[9].

Históricamente se ha clasificado el género *Leptospira* en dos especies, *L. interrogans* y *L. biflexa,* formadas por cepas patogénicas y no patogénicas, respectivamente. En cada una de las especies se han identificado grandes números de serovares utilizando anticuerpos aglutinantes. La especificidad de serovar viene conferida por los antígenos O del lipopolisacárido (LPS)[10]. Se han descrito más de 250 serovares de leptospiras patogénicas; debido a los grandes números de serovares, los serovares relacionados antigénicamente se agruparon en serogrupos por comodidad para el estudio serológico.

Actualmente, las leptospiras se clasifican en diversas especies definidas por el grado de proximidad genética, determinado mediante la reasociación del ADN[11,12]. Actualmente hay 14 especies con nombre, que incluyen patógenos (p. ej., *L. interrogans*), saprofitos no patogénicos (p. ej., *L. biflexa*) y especies de patogenicidad indeterminada (p. ej., *L. inadai*) (tabla 240-1). Algunas especies contienen cepas patogénicas y no patogénicas. Esta clasificación está respaldada por el secuenciado del gen del ARN 16S (fig. 240-3)[13], aunque es diferente de la clasificación serológica antigua[5].

El sistema de nomenclatura de los serogrupos no tiene ninguna base taxonómica, aunque se conserva porque la determinación del probable serogrupo mediante el estudio serológico tiene cierta utilidad epidemiológica. Sin embargo, hay dudas sobre si las respuestas serológicas se pueden extrapolar a la identificación del serovar infectante en un paciente individual[14].

Se ha determinado la secuencia del genoma de varias especies y cepas de *Leptospira*[15-18], y se está realizando el secuenciado de otras cepas. La disponibilidad de estas secuencias genómicas ya ha llevado a un mejor conocimiento de la patogenia de las infecciones leptospirósicas.

Epidemiología y transmisión

La leptospirosis es endémica en todo el mundo. Las infecciones humanas son endémicas en la mayoría de las regiones; la incidencia máxima se da en la estación lluviosa en regiones tropicales, y desde finales de verano hasta principios de otoño en las regiones tempranas. Pueden producirse brotes después de períodos de lluvia excesiva[19]. Es probable que haya una gran infraestimación de la incidencia de la leptospirosis debido a la escasa capacidad diagnóstica en las regiones en las que la magnitud de la enfermedad es mayor[1]. En Estados Unidos, la mayor incidencia se encuentra en Hawái; la vigilancia activa en 1992 detectó una incidencia anual de aproximadamente 128 casos/100.000[20]. La leptospirosis ya no es una enfermedad de declaración obligatoria a nivel nacional en Estados Unidos, aunque sigue siendo enfermedad de declaración obligatoria en más de 20 estados.

La leptospirosis se mantiene en la naturaleza por la infección renal crónica de los animales portadores. Los principales reservorios son los roedores y otros mamíferos pequeños, aunque el ganado y los animales de compañía también son fuentes significativas de infección en seres humanos. La infección de los animales portadores habitualmente se produce durante la lactancia, y, una vez infectados, los animales pueden excretar leptospiras en la orina de forma intermitente o continua a lo largo de toda la vida.

La infección se produce por contacto directo o indirecto con la orina o los tejidos de los animales infectados. El contacto directo es importante para la transmisión a veterinarios, trabajadores de establos de vaquerías, trabajadores de mataderos, carniceros, cazadores y manipuladores de animales (se ha descrito que se produce transmisión en niños que manejan cachorros y en cuidadores de perros). El contacto indirecto es más frecuente, y es responsable de la enfermedad después de la exposición a suelo mojado o agua. La inmensa mayoría de los casos se adquiere por esta vía en los trópicos, ya sea por exposición ocupacional al agua, como en el cultivo de arroz o de malanga, por las inundaciones después de lluvias intensas, o por la exposición a terreno húmedo y agua durante actividades de ocio.

La exposición recreativa se ha hecho relativamente más importante, muchas veces asociada a turismo de aventura en áreas endémicas tropicales. Se han producido varios brotes extensos transmitidos por el agua originados en una única fuente después de acontecimientos deportivos[21,22]. Ha habido un aumento de casos de leptospirosis en perros de las regiones orientales de Norteamérica y en el medio oeste[23], asociado a un cambio de los serovares predominantes que producen la enfermedad[24,25]. Los fabricantes de vacunas veterinarias han respondido a este problema autorizando nuevas vacunas caninas que contienen estos nuevos serovares.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

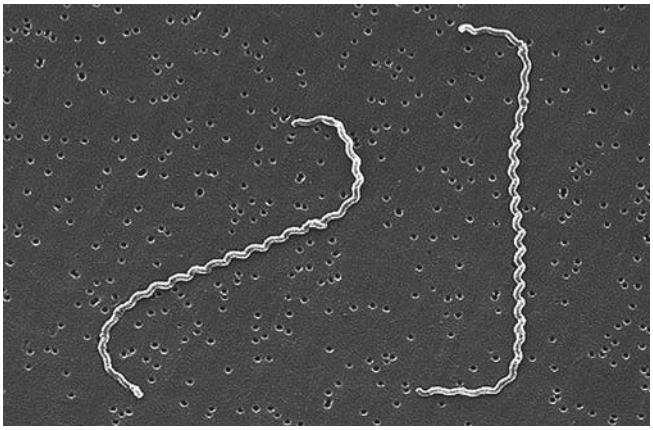


Figura 240-1 Micrografía electrónica de barrido de células de *Leptospira interrogans* que muestra la estructura helicoidal y los extremos curvados (ganchudos) (aumento original ×60.000). *(Por cortesía de Rob Weyant, Centers for Disease Control and Prevention.)*

Patogenia

Las leptospiras entran en el cuerpo a través de cortes y abrasiones, por las membranas mucosas o las conjuntivas, o por inhalación de aerosoles de gotitas microscópicas. La deglución de agua del lago contaminada fue el único factor de riesgo conductual identificado en un estudio de casos-controles de un gran brote de leptospirosis en el triatlón de Springfield de 1998[21]. Sin embargo, después de la ingesta probablemente la mucosa oral sea una vía de entrada más importante que el tracto intestinal. Tras su entrada en el cuerpo, hay diseminación hematógena generalizada con penetración de las barreras hísticas, incluyendo invasión del sistema nervioso central y del humor acuoso del ojo. La migración transendotelial de las espiroquetas es facilitada por una vasculitis sistémica, que explica un amplio espectro de enfermedad clínica. Se puede producir lesión vascular grave, que da lugar a hemorragia pulmonar, isquemia de la corteza renal y necrosis de las células epiteliales tubulares, y destrucción de la arquitectura hepática, que produce ictericia y lesión hepatocelular, con o sin necrosis[26].

No se conoce por completo el mecanismo mediante el cual las leptospiras producen la enfermedad. Entre los posibles factores de virulencia se incluyen mecanismos inmunitarios, producción de toxinas, adhesinas y otras proteínas de superficie. La susceptibilidad de los seres humanos a la leptospirosis se puede relacionar con un reconocimiento inadecuado del LPS de las leptospiras por el sistema inmunitario innato[27,28]. El receptor de tipo toll (TLR) 4 humano, que responde a concentraciones muy bajas de LPS de gramnegativos (endotoxina), parece ser incapaz de unirse al LPS de las leptospiras[28,29], tal vez debido al residuo fosfato metilado específico de su lípido A[30]. La lesión hística directa también puede estar causada por la producción de toxinas hemolíticas, que pueden actuar como esfingomielinasas, fosfolipasas o proteínas formadoras de poros[31].

Se ha propuesto que mecanismos inmunitarios influyen en la gravedad de los síntomas[32]. La investigación del brote ya mencionado que se produjo tras un campeonato de triatlón identificó el antígeno leucocitario humano (HLA) DQ6 como factor de riesgo independiente de leptospirosis[33]. La localización estructural de los polimorfismos de HLA-DQ6 asociados a la enfermedad indicó que las leptospiras producen un superantígeno que puede producir activación inespecífica de los linfocitos T en personas susceptibles. Se han propuesto otros mecanismos inmunitarios, como inmunocomplejos circulantes, anticuerpos anticardiolipínicos y anticuerpos antiplaquetarios, aunque no se ha demostrado su importancia. En caballos se puede producir uveítis recurrente (ceguera nocturna) por infección directa[34] o por producción de anticuerpos contra un epitopo del anfitrión que es compartido por serovares patogénicos equinos frecuentes[35].

TABLA 240-1 Especies de *Leptospira* y algunos serovares patogénicos

Especies	*Serovares patogénicos seleccionados*
L. interrogans	Icterohaemorrhagiae, Copenhageni, Canicola, Pomona, Australis, Autumnalis, Pyrogenes, Bratislava, Lai
L. noguchii	Panama, Pomona
L. borgpetersenii	Ballum, Hardjo, Javanica
L. santarosai	Bataviae
L. kirschneri	Bim, Bulgarica, Grippotyphosa, Cynopteri
L. weilii	Celledoni, Sarmin
L. alexanderi	Manhao 3
Leptospira genomoespecie 1	Sichuan
L. fainei	Hurtsbridge
L. meyeri	Sofia
L. inadai	No determinados
L. wolbachii	No patógenos
L. biflexa	No patógenos
Leptospira genomoespecie 3	No patógenos
Leptospira genomoespecie 4	No patógenos
Leptospira genomoespecie 5	No patógenos
L. broomii	No determinados
L. licerasiae	No determinados

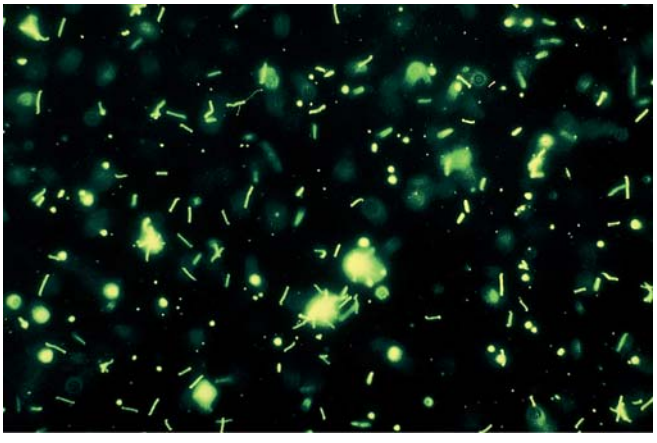


Figura 240-2 Leptospiras observadas en microscopia de campo oscuro (aumento original ×100). *(Por cortesía de Mildred Galton, Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.)*

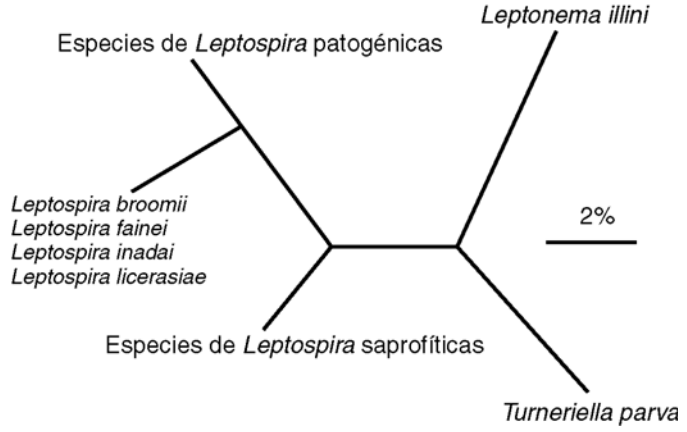


Figura 240-3 Árbol filogénico sin raíz basado en las secuencias de los genes del ARNr 16S de las Leptospiraceae obtenidas de GenBank. Las especies incluidas en los serovares patogénicos (v. tabla 240-1) se agrupan por separado de las especies no patogénicas. *Leptospira inadai*, *L. fainei*, *L. broomii* y *L. licerasiae* son intermedias entre los patógenos y los no patógenos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Varios estudios han analizado la participación de las lipoproteínas de superficie en la patogenia de la leptospirosis[36]. La principal lipoproteína de superficie, LipL32, está muy conservada en los distintos serovares patogénicos[37]. LipL32 es un objetivo importante de la respuesta inmunitaria humana[38] y parece que participa en la patogenia de la nefritis tubulointersticial[39]. Las leptospiras virulentas responden al aumento de la osmolaridad de los tejidos del anfitrión induciendo la expresión de las proteínas de superficie multifuncionales Lig que median las interacciones con la fibronectina, el fibrinógeno y otros factores de la matriz extracelular[40]. Las proteínas Lig son antígenos tempranos; en fases tempranas de la infección se elaboran anticuerpos IgM frente a sus repeticiones similares a inmunoglobulinas, lo que ofrece un abordaje para mejorar la detección de la infección aguda[41]. La proteína LenA similar a la endostatina se une a la proteína reguladora del complemento, factor H, lo que indica una participación importante en la resistencia sérica[42].

Manifestaciones clínicas

La infección leptospirósica se asocia a un espectro muy amplio de gravedad, que varía desde enfermedad subclínica seguida por seroconversión hasta dos síndromes reconocibles clínicamente, una enfermedad sistémica autolimitada que se ve en aproximadamente el 90% de las infecciones y una enfermedad grave y potencialmente mortal que se acompaña por cualquier combinación de insuficiencia renal, insuficiencia hepática y neumonitis con diátesis hemorrágica[2,6,7]. En algunos pacientes, la enfermedad tiene dos fases distintas, una fase septicémica inicial seguida por una disminución transitoria de la fiebre, seguida por una fase inmune en la cual aparecen los síntomas graves. Sin embargo, en muchos casos no es evidente la distinción entre estas dos fases; además, muchos pacientes tienen únicamente el inicio de la segunda fase de la enfermedad.

El período de incubación medio es de 10 días (intervalo, 5 a 14 días); puede ser difícil determinar las exposiciones precisas, lo que da lugar a una imprecisión significativa en los períodos de incubación estimados. La fase septicémica aguda de la enfermedad comienza súbitamente con fiebre intermitente elevada (38 a 40 °C) y cefalea, escalofríos, temblores y mialgias; derrame conjuntival sin secreción purulenta; dolor abdominal; anorexia, náuseas y vómitos; diarrea, y tos y faringitis; raras veces se produce una erupción cutánea maculopapular pretibial (tabla 240-2). El derrame conjuntival (enrojecimiento sin exudado) y el dolor muscular a la palpación, más llamativo en la pantorrilla y en la región lumbar, son los hallazgos físicos más característicos, aunque pueden aparecer en una pequeña proporción de casos (v. tabla 240-2). Otros signos menos frecuentes son linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia. La fase aguda dura de 5 a 7 días. Los análisis de laboratorio habituales son inespecíficos, aunque son indicativos de una infección bacteriana. Se pueden cultivar leptospiras en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) durante la fase aguda de la enfermedad, aunque en esta fase los signos meníngeos no son llamativos. También se pueden cultivar leptospiras en la orina, comenzando aproximadamente 5-7 días después del inicio de los síntomas (fig. 240-4). El análisis de orina muestra proteinuria leve y piuria, con o sin hematuria, y cilindros hialinos o granulosos. La muerte es poco frecuente en la fase aguda de la enfermedad.

La fase inmune de la enfermedad generalmente dura de 4 a 30 días (v. fig. 240-4). La desaparición de las leptospiras de la sangre y el LCR coincide con la aparición de anticuerpos IgM[7,52]. Los microorganismos se pueden detectar en casi todos los tejidos y órganos, y en la orina durante varias semanas, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Además de los síntomas de la fase aguda ya descritos, la fase inmune se puede caracterizar por cualquiera (o todos) de los siguientes síntomas y signos: ictericia, insuficiencia renal, arritmias cardíacas, síntomas pulmonares, meningitis aséptica, derrame conjuntival con o sin hemorragia, fotofobia, dolor ocular, dolor muscular a la palpación, adenopatías y hepatoesplenomegalia (v. tabla 240-2). El dolor abdominal no es infrecuente, y puede ser un indicador de pancreatitis.

La meningitis aséptica, con o sin síntomas, es característica de la fase inmune de la enfermedad y aparece en hasta el 80% de los casos. En áreas endémicas, una proporción significativa de todos los casos de meningitis aséptica puede deberse a infección leptospirósica[53]. Los pacientes sintomáticos consultan con cefalea pulsátil intensa, bitemporal y frontal, con o sin trastorno confusional. Hay pleocitosis linfocítica, con recuentos celulares totales en general menores de 500/mm^3. Las concentraciones de proteínas en el LCR están moderadamente elevadas, entre 50 y 100 mg/ml; la concentración de glucosa en el LCR es normal. Pueden producirse con poca frecuencia complicaciones neurológicas graves como coma, meningoencefalitis, hemiplejía, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré[5].

La forma más distintiva de enfermedad grave que puede aparecer después de la fase aguda de la enfermedad es la enfermedad de Weil, que se caracteriza por deterioro de la función hepática y renal. Los casos más graves pueden progresar directamente desde la fase aguda, sin la breve mejoría característica de los síntomas, hasta una enfermedad fulminante, con fiebre mayor de 40 °C e inicio rápido de insuficiencia hepática, insuficiencia renal aguda, neumonitis hemorrágica, arritmias cardíacas y colapso circulatorio[7]. La tasa de mortalidad en los pacientes que presentan la enfermedad grave ha variado desde un 5% hasta un 40%[2,5,6,47].

En un estudio de 840 pacientes hospitalizados con leptospirosis grave (tasa de letalidad del 14%) se encontró que el riesgo de muerte aumentaba con la edad, especialmente en adultos de 40 años de edad o

TABLA 240-2 Síntomas y signos al ingreso en pacientes con leptospirosis en series de casos extensas

Síntoma o signo (%)	*Puerto Rico, 1963*[4] *(N = 208)*	*China, 1965*[44] *(N = 168)*	*Vietnam, 1973*[45] *(N = 93)*	*Corea, 1987*[46] *(N = 150)*	*Barbados, 1990*[47] *(N = 88)*	*Seychelles, 1998*[48] *(N = 75)*	*Brasil, 1999*[49] *(N = 93)*	*Hawái, 2001*[50] *(N = 353)*	*India, 2002*[51] *(N = 74)*
Ictericia	49	0	1,5	16	95	27	93	39	34
Anorexia	—	46	—	80	85	—	—	82	—
Cefalea	91	90	98	70	76	80	75	89	92
Derrame conjuntival	99	57	42	58	54	—	28,5	28	35
Vómitos	69	18	33	32	50	40	—	73	—
Mialgias	97	64	79	40	49	63	94	91	68
Artralgias	—	36	—	—	—	31	—	59	12
Dolor abdominal	—	26	28	40	43	41	—	51	—
Náuseas	75	29	41	46	37	—	—	77	—
Deshidratación	—	—	—	—	37	—	—	—	—
Tos	24	57	20	45	32	39	—	—	—
Hemoptisis	9	51	—	40	—	13	20	—	35
Hepatomegalia	69	28	15	17	27	—	—	16	—
Linfadenopatía	24	49	21	—	21	—	—	—	15
Diarrea	27	20	29	36	14	11	—	53	—
Exantema	6	—	7	—	2	—	—	8	12

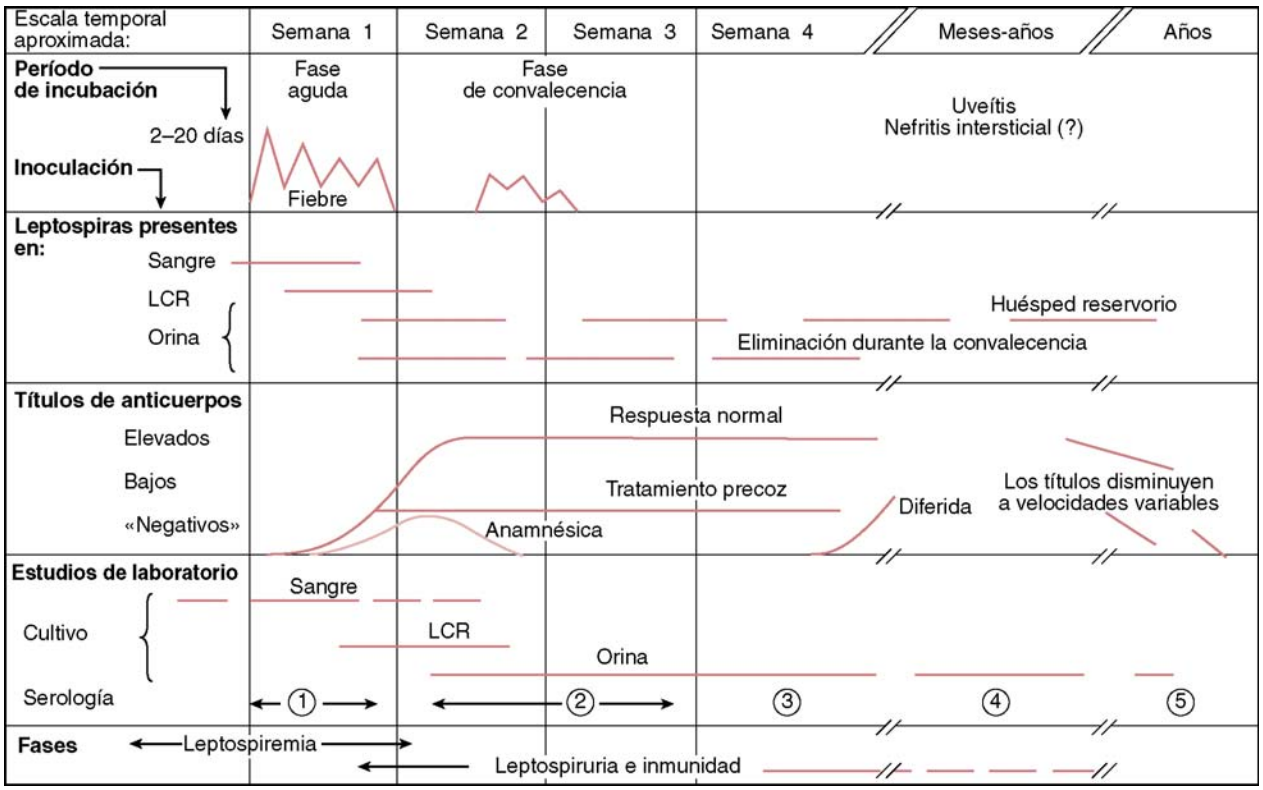


Figura 240-4 Naturaleza bifásica de la leptospirosis y estudios complementarios importantes en diferentes fases de la enfermedad. Las muestras 1 y 2 para serología son muestras de fase aguda; 3 es una muestra en la fase de convalecencia que puede facilitar la detección de una respuesta inmunitaria diferida, y 4 y 5 son muestras de seguimiento que pueden aportar información epidemiológica, como el probable serogrupo infectante. LCR, líquido cefalorraquídeo. *(Adaptada de Levett PN. Leptospirosis.* Clin Microbiol Rev. *2001;14:296-326, con autorización de ASM Press.)*

mayores[49,54]. Se ha encontrado que la alteración del estado mental es el principal factor predictivo de muerte[49,55]. Otros signos de mal pronóstico son insuficiencia renal aguda (oliguria, hiperpotasemia, creatinina sérica >3,0 mg/dl), insuficiencia respiratoria (disnea, crepitantes pulmonares, infiltrados en la radiografía de tórax), hipotensión y arritmias[49]. En pacientes ictéricos, la alteración de la función hepática es desproporcionada en relación con los hallazgos anatomopatológicos bastante leves e inespecíficos. La concentración sérica de bilirrubina conjugada puede aumentar hasta 80 mg/dl, acompañada por elevaciones menores de las transaminasas séricas, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, que raras veces son mayores de 200 U/l[56]. Esto contrasta claramente con la hepatitis vírica. La ictericia se resuelve lentamente, aunque casi nunca se produce muerte por insuficiencia hepática si no hay insuficiencia renal. En la autopsia se ven cambios degenerativos en los hepatocitos, puede haber hipertrofia de las células de Kupffer, la colestasis es evidente, y se observa eritrofagocitosis e infiltrados de células mononucleares[57]. No hay necrosis hepatocelular.

La afectación renal se caracteriza inicialmente por una forma hipopotasémica no oligúrica específica de insuficiencia renal. Los datos fundamentales son alteración de la reabsorción de sodio, aumento de la llegada de sodio a la porción distal y pérdida de potasio. La alteración de la reabsorción de sodio parece estar producida por la pérdida selectiva del canal de sodio ENaC en el epitelio tubular proximal. La concentración de nitrógeno ureico en sangre habitualmente es menor de 100 mg/dl, y la concentración sérica de creatinina habitualmente es menor de 2-8 mg/dl durante la fase aguda de la enfermedad[58]. Se produce trombocitopenia sin coagulación intravascular diseminada, que puede acompañar a la disfunción renal progresiva[59]. La biopsia renal muestra nefritis intersticial aguda; también puede haber glomerulonefritis por inmunocomplejos[60]. Si no se reponen las pérdidas de electrólitos y de líquido, los pacientes pueden tener insuficiencia renal oligúrica. En los casos mortales, los riñones están tumefactos y amarillos, con prominencia de los vasos sanguíneos corticales[26]. Entre los hallazgos histológicos destaca un infiltrado tubulointersticial mixto difuso de células inflamatorias de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y leucocitos polimorfonucleares, acompañado de áreas focales de necrosis tubular[57].

El síndrome de hemorragia pulmonar grave (SHPG) puede ser una manifestación llamativa de la infección y se puede producir sin insuficiencia hepática ni renal[61]. Puede haber hemoptisis franca simultáneamente al inicio de la tos durante la fase aguda de la enfermedad[62]. Sin embargo, la hemorragia con frecuencia no es evidente hasta que se ha intubado al paciente; se debe sospechar SHPG en pacientes con signos de dificultad respiratoria, independientemente de que tengan o no hemoptisis. Cuando hay afectación pulmonar progresiva, las alteraciones radiográficas que se ven con más frecuencia en los lóbulos inferiores evolucionan desde densidades nodulares pequeñas (similares a copos de nieve) hasta infiltrados alveolares parcheados; es infrecuente la consolidación confluente, aunque puede aparecer[63]. La fisiopatología del SHPG es compatible con un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con lesión pulmonar difusa, deterioro del intercambio gaseoso y cambios hemodinámicos indicativos de shock séptico[64]. En la autopsia, los pulmones están muy congestionados y tienen áreas focales de hemorragia[57]. Histológicamente, la lesión del endotelio capilar produce congestión con focos de hemorragia intersticial intraalveolar, lesión alveolar difusa y desorganización grave del espacio aéreo[65]. Habitualmente no hay infiltrados inflamatorios.

Raras veces se produce insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, son frecuentes los cambios electrocardiográficos inespecíficos[66]. En más del 50% de los pacientes a los que se realiza monitorización cardíaca continua se pueden observar arritmias cardíacas, como fibrilación, flúter y taquicardia auricular, e irritabilidad cardíaca, que incluye extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular[66]. La fibrilación auricular se asocia a enfermedad más grave[67]. Puede producirse súbitamente colapso cardiovascular con shock, que puede ser mortal si no se administra un tratamiento de soporte intensivo. En la autopsia se

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

observa miocarditis intersticial con afectación inflamatoria del sistema de conducción[68]; en el estudio autópsico también es frecuente observar arteritis coronaria aguda y aortitis[69].

Diagnóstico de laboratorio

MÉTODOS DE DETECCIÓN DIRECTOS

Se ha utilizado para el diagnóstico la visualización directa de las leptospiras en la sangre o la orina mediante el estudio microscópico de campo oscuro. Sin embargo, con frecuencia se confunden los artefactos con leptospiras, y el método tiene valores bajos de sensibilidad (40,2%) y de especificidad (61,5%)[70]. Se han aplicado distintos métodos tintoriales para la detección directa, como tinción con inmunofluorescencia, tinción con inmunoperoxidasa y tinción con plata. Estos métodos no se utilizan mucho debido a la ausencia de reactivos comerciales y a que su sensibilidad es relativamente baja. Se ha intentado detectar el antígeno de las leptospiras en sangre y orina, aunque sin un éxito significativo. Se han desarrollado varios métodos de análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar leptospiras, pero se han evaluado pocos en estudios clínicos[71-73], y no se han realizado estudios multicéntricos de múltiples métodos de diagnóstico molecular. La principal ventaja de la PCR es la perspectiva de confirmar el diagnóstico durante la fase aguda temprana (leptospirémica) de la enfermedad, antes de la aparición de los anticuerpos inmunoglobulina M (IgM), cuando es probable que el tratamiento tenga su máxima utilidad. En los casos fulminantes, en los que se produce la muerte antes de la seroconversión, la PCR puede tener mucha utilidad para el diagnóstico[71]. Se ha amplificado el ADN de las leptospiras obtenido de suero, orina, humor acuoso y diversos tejidos obtenidos en la autopsia[74]. Para el diagnóstico precoz, el suero es la muestra óptima. La orina de pacientes graves con frecuencia ésta muy concentrada y tiene una actividad inhibitoria significativa. El diagnóstico histológico (fig. 240-5) tradicionalmente se basaba en la tinción mediante impregnación con plata[3], pero la tinción inmunohistoquímica tiene mayor sensibilidad y especificidad[75,76].

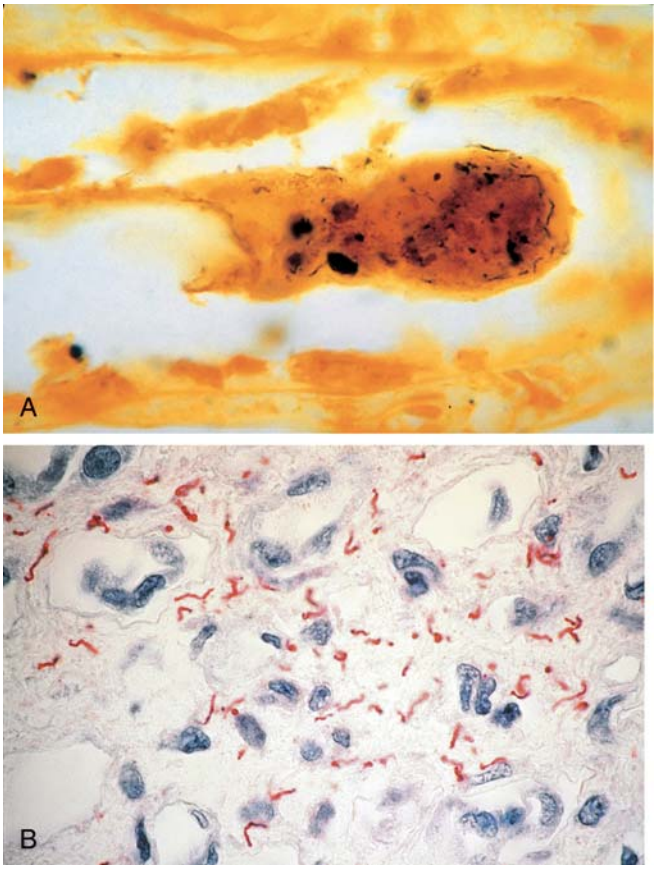


Figura 240-5 Cortes de riñón teñidos con tinción de plata (A) y tinción inmunohistoquímica (B) que muestran la presencia de múltiples leptospiras en los túbulos. *(**A,** Por cortesía del Dr. Martin Hicklin, Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention; **B,** Por cortesía de Juanne Layne, University of the West Indies, Barbados.)*

AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN

Las leptospiras se pueden aislar de la sangre, el LCR y los líquidos de dializado peritoneal durante los primeros 10 días de la enfermedad. Las muestras se deben obtener mientras el paciente está febril y antes del inicio del tratamiento antibiótico. Se deben inocular directamente una o dos gotas de sangre en el medio de cultivo a la cabecera del paciente. Se ha descrito la supervivencia de leptospiras en medios de hemocultivo comerciales durante varios días[77]. La orina se puede cultivar después de la primera semana de enfermedad. Las muestras se deben recoger en condiciones asépticas en recipientes estériles y sin conservantes, y se deben procesar poco tiempo después de la obtención; se obtienen los mejores resultados cuando el retraso es menor de 1 hora, porque las leptospiras no sobreviven bien en entornos ácidos[9].

Los cultivos se realizan en medios con albúmina y polisorbato, como el medio EMJH (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris), que está disponible comercialmente. Los medios antiguos contenían suero[5]. Los cultivos primarios se realizan en un medio semisólido, al que habitualmente se añade 5-fluorouracilo como agente selectivo. Los cultivos se incuban a 30 °C durante varias semanas, porque el crecimiento inicial puede ser muy lento.

Las leptospiras aisladas se identifican hasta el nivel de serovar mediante métodos serológicos tradicionales o con métodos moleculares, como electroforesis en gel con campo pulsado[78]. La disponibilidad de estas técnicas está limitada a algunos laboratorios de referencia. Se han aplicado potentes técnicas moleculares, como la tipificación de la secuencia multilocus (MLST) y el análisis de múltiples locus con número variable de repeticiones en tándem (MLVA), al análisis epidemiológico de la leptospirosis, aunque todavía no se han utilizado mucho[79-82].

Métodos de detección indirectos

La mayoría de los casos de leptospirosis se diagnostican mediante serología. El método de análisis estándar de referencia es la prueba de aglutinación microscópica (MAT), en la que se hacen reaccionar antígenos vivos que representan diferentes serogrupos de leptospiras con muestras de suero, y después se examinan mediante microscopia de campo oscuro para detectar aglutinación[9]. Se trata de una prueba compleja de mantener, realizar e interpretar, y su uso está restringido a algunos laboratorios de referencia.

Se define un caso de leptospirosis con confirmación serológica por un aumento de cuatro veces del título de MAT frente a uno o más serovares entre muestras de suero de fase aguda y de convalecencia realizadas en paralelo. Un título de al menos 1:800 en presencia de síntomas compatibles es un dato sólido a favor de una infección reciente o actual[83]. Sugiere una infección reciente o actual un título único de al menos 1:200 obtenido después del inicio de los síntomas[84]. Son frecuentes las seroconversiones tardías, de modo que hasta el 10% de los pacientes no tienen seroconversión en los 30 días siguientes al inicio del cuadro clínico. Puede haber anticuerpos con reacción cruzada en relación con sífilis, fiebre recurrente, enfermedad de Lyme, hepatitis vírica, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), legionelosis y enfermedades autoinmunitarias[85].

La interpretación de la MAT se complica por la reacción cruzada entre diferentes serogrupos, especialmente en muestras de fase aguda[5]. La reactividad cruzada en muestras agudas se puede atribuir a los anticuerpos IgM, que pueden persistir durante varios años[86]. La MAT es un método de análisis específico de serogrupo, y no se debe utilizar para inferir la identidad del serovar infectante[14]. Sin embargo, el conocimiento del probable serogrupo puede tener utilidad epidemiológica para determinar las posibles exposiciones a reservorios animales.

La aplicación diagnóstica de la MAT está limitada por su sensibilidad relativamente baja cuando se estudian muestras de suero en fase aguda[87]. Otros métodos de análisis mediante aglutinación que detectan inmunoglobulinas totales, como el método de aglutinación indirecta, tienen valores de sensibilidad similarmente bajos en muestras de fase aguda, aunque tienen elevadas sensibilidades de caso cuando se analizan muestras de las fases aguda y de convalecencia[88]. Los anticuerpos IgM se pueden detectar después de aproximadamente el quinto día de la enfermedad, y se dispone de métodos para la detección de IgM en diversos formatos[88-91]. El uso de estos métodos como pruebas de cribado ofrece la posibilidad de mejorar la capacidad diagnóstica de muchos laboratorios, particularmente en países en vías de desarrollo, en los que se producen la mayoría de los casos de leptospirosis.

TABLA 240-3 Antimicrobianos recomendados para el tratamiento y la quimioprofilaxis de la leptospirosis

Indicación	*Compuesto*	*Dosis*
Quimioprofilaxis	Doxiciclina	200 mg v.o. una vez a la semana
Tratamiento de la leptospirosis leve	Doxiciclina	100 mg 2 veces al día v.o.
	Ampicilina	500-750 mg cada 6 horas v.o.
	Amoxicilina	500 mg cada 6 horas v.o.
Tratamiento de la leptospirosis moderada o grave	Penicilina G	1,5 MU i.v. cada 6 horas
	Ceftriaxona	1 g i.v. cada 24 horas
	Ampicilina	0,5-1 g i.v. cada 6 horas

Tratamiento

El tratamiento antibiótico se debe iniciar tan pronto como se plantee la sospecha durante la evolución de la enfermedad. Se han realizado pocos estudios aleatorizados o controlados con un placebo[92-95], y los que se han realizado han dado resultados contradictorios. Puede ser difícil demostrar los efectos beneficiosos terapéuticos de los antibióticos en poblaciones en las que los pacientes consultan para recibir asistencia médica con enfermedad tardía y/o grave. Sin embargo, la enfermedad grave habitualmente se trata con penicilina i.v., y la enfermedad leve, con doxiciclina oral (tabla 240-3). Se ha demostrado que la ceftriaxona una vez al día es tan eficaz como la penicilina[96]. Se han descrito reacciones de Jarisch-Herxheimer en pacientes tratados con penicilina[97]. Se debe monitorizar a los pacientes tratados con penicilina debido al aumento de la morbilidad y la mortalidad de dichas reacciones.

El tratamiento de soporte es fundamental en los pacientes hospitalizados. Los pacientes con nefropatía temprana con disfunción renal de gasto elevado e hipopotasemia deben recibir repleción de volumen intensiva y suplementos de potasio para evitar la deshidratación grave y la necrosis tubular aguda. En los pacientes que progresan hasta insuficiencia renal oligúrica, el inicio rápido de la hemodiálisis reduce la mortalidad, y habitualmente es necesario sólo a corto plazo. La disfunción renal producida por la leptospirosis habitualmente es reversible por completo[98]. Los pacientes que precisan ventilación por SHPG tienen disminución de la distensibilidad pulmonar y se les debe tratar como casos de SDRA. Se ha demostrado que las estrategias de ventilación protectora, como volúmenes circulantes bajos (menores de 6 ml/kg) para evitar la lesión alveolar producida por las personas de ventilación elevadas, mejoran mucho las tasas de supervivencia en el SDRA[99].

Prevención

La prevención de la leptospirosis se puede conseguir evitando las exposiciones de riesgo elevado, adoptando medidas de protección, con inmunización y mediante el uso de quimioprofilaxis, en combinaciones variables dependiendo de las circunstancias ambientales y del grado de actividad humana.

Las exposiciones de riesgo elevado incluyen inmersión en agua fría, como en la natación, y contacto con animales y sus líquidos corporales[2]. La eliminación de las leptospiras del entorno no es práctica, aunque la reducción del contacto directo con animales posiblemente infectados y el contacto directo con el suelo y el agua contaminados por orina sigue siendo la estrategia preventiva más eficaz de que se dispone. La aplicación constante de medidas para el control de los roedores es importante para reducir la magnitud de la contaminación. Las medidas protectoras adecuadas dependen de la actividad, aunque incluyen llevar botas, gafas protectoras, ropa protectora y guantes de goma. En los entornos tropicales, caminar descalzo es un factor de riesgo frecuente[100].

La inmunización de animales con vacunas muertas es una práctica habitual, aunque la inmunidad es breve y los animales precisan refuerzos periódicos (habitualmente anuales)[101]. Además, aunque estas vacunas previenen la enfermedad, no previenen la infección y la colonización renal; por tanto, tienen poco efecto sobre el mantenimiento y la transmisión de la enfermedad de la población animal en la que se aplican. Las vacunas bovinas y porcinas que se utilizan actualmente en Estados Unidos contienen los serovares Icterohaemorrhagiae, Canciola, Grippotyphosa, Pomona y Hardjo, mientras que las vacunas caninas contienen todos los serovares excepto Hardjo. Las nuevas vacunas para uso bovino estimulan una respuesta de mecanismo celular de tipo 1 frente al serovar Hardjo[102,103] y parecen proteger frente a la colonización renal y la eliminación urinaria[104].

La inmunización de seres humanos no se realiza de forma habitual. En Francia se dispone de una vacuna que contiene el serovar Icterohaemorrhagiae para trabajadores de ocupaciones de riesgo elevado, y se ha desarrollado una vacuna para uso humano en Cuba[105]. La inmunización se ha utilizado más en Asia para prevenir las epidemias a gran escala en trabajadores agrícolas.

En las personas que inevitablemente estarán expuestas a leptospiras en entornos endémicos se recomienda la quimioprofilaxis (v. tabla 240-3). Se ha demostrado que la doxiciclina semanal (200 mg) es eficaz en personal militar sin exposición previa al que se sometió a entrenamiento en la selva[106]. Se ha estudiado la profilaxis con doxiciclina después de unas lluvias excesivas en poblaciones locales de áreas endémicas[107,108]. La enfermedad sintomática se redujo significativamente en un estudio, aunque se encontraron datos serológicos de infección por igual en pacientes y controles[107]. Las limitaciones de la doxiciclina son la inducción de fotosensibilidad, la elevada frecuencia de efectos secundarios digestivos, las restricciones de calcio en la dieta y las contraindicaciones en mujeres gestantes y niños. La sensibilidad in vitro de las leptospiras a la azitromicina[109] y su semivida más prolongada indican que este fármaco sería una alternativa razonable a la doxiciclina; sin embargo, se deben realizar estudios clínicos para validar este abordaje.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Leptospirosis worldwide, 1999. *Wkly Epidemiol Rec* 1999;74:237-42.
2. Faine S, Adler B, Bolin C, et al. *Leptospira and Leptospirosis.* 2nd ed. Melbourne: MedSci; 1999.
3. Stimson AM. Note on an organism found in yellow-fever tissue. *Publ Health Rep* 1907;22:541.
4. Everard JD. Leptospirosis. In: Cox FEG, editor. *The Wellcome Trust Illustrated History of Tropical Diseases.* London: The Wellcome Trust; 1996. p. 111-9 416-8.
5. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:296-326.
6. Edwards GA, Domm BM. Human leptospirosis. *Medicine* 1960;39:117-56.
7. Feigin RD, Anderson DC. Human leptospirosis. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1975;5:413-67.
8. Goldstein SF, Charon NW. Motility of the spirochete *Leptospira*. *Cell Motil Cytoskelet* 1988;9:101-10.
9. Levett PN. Leptospira. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. Editors. *Manual of Clinical Microbiology,* 9th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2007:963-70.
10. Bulach DM, Kalambaheti T, de La Peña-Moctezuma A, et al. Lipopolysaccharide biosynthesis in *Leptospira*. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2000;2:375-80.
11. Yasuda PH, Steigerwalt AG, Sulzer KR, et al. Deoxyribonucleic acid relatedness between serogroups and serovars in the family *Leptospiraceae* with proposals for seven new *Leptospira* species. *Int J Syst Bacteriol* 1987;37:407-15.
12. Brenner DJ, Kaufmann AF, Sulzer KR, et al. Further determination of DNA relatedness between serogroups and serovars in the family Leptospiraceae with a proposal for *Leptospira*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

alexanderi sp. nov. and four new *Leptospira* genomospecies. *Int J Syst Bacteriol* 1999;**49**:839-58.
13. Morey RE, Galloway RL, Bragg SL, et al. Species-specific identification of *Leptospiraceae* by 16S rRNA gene sequencing. *Journal of Clinical Microbiology* 2006;**44**:3510-6.
14. Levett PN. Usefulness of serologic analysis as a predictor of the infecting serovar in patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:447-52.
15. Ren SX, Fu G, Jiang XG, et al. Unique physiological and pathogenic features of *Leptospira interrogans* revealed by whole-genome sequencing. *Nature* 2003;**422**:888-93.
16. Nascimento AL, Ko AI, Martins EA, et al. Comparative genomics of two *Leptospira interrogans* serovars reveals novel insights into physiology and pathogenesis. *Journal of Bacteriology* 2004;**186**:2164-72.
17. Bulach DM, Zuerner RL, Wilson P, et al. Genome reduction in *Leptospira borgpetersenii* reflects limited transmission potential. *Proc Nat Acad Sci U S A* 2006;**103**:14560-5.
18. Picardeau M, Bulach DM, Bouchier C, et al. Genome sequence of the saprophyte *Leptospira biflexa* provides insights into the evolution of Leptospira and the pathogenesis of leptospirosis. *PLoS ONE* 2008;**3**:e1607.
19. Trevejo RT, Rigau-Perez JG, Ashford DA, et al. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua, 1995. *J Infect Dis* 1998;**178**:1457-63.
20. Sasaki DM, Pang L, Minette HP, et al. Active surveillance and risk factors for leptospirosis in Hawaii. *Am J Trop Med Hyg* 1993;**48**:35-43.
21. Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, et al. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1593-9.
22. Sejvar J, Bancroft E, Winthrop K, et al. Leptospirosis in "Eco-Challenge" athletes, Malaysian Borneo, 2000. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:702-7.
23. Ward MP, Glickman LT, Guptill LF. Prevalence of and risk factors for leptospirosis among dogs in the United States and Canada: 677 cases (1970-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2002;**220**:53-8.
24. Prescott JF, McEwen B, Taylor J, et al. Resurgence of leptospirosis in dogs in Ontario: Recent findings. *Can Vet J* 2002;**43**:955-61.
25. Brown CA, Roberts AW, Miller MA, et al. *Leptospira interrogans* serovar *grippotyphosa* infection in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1996;**209**:1265-7.
26. Areán VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *Am J Pathol* 1962;**40**:393-423.
27. de Souza L, Koury MC. Isolation and biological activities of endotoxin from *Leptospira interrogans*. *Can J Microbiol* 1992;**38**:284-9.
28. Werts C, Tapping RI, Mathison JC, et al. Leptospiral endotoxin activates cells via a TLR2-dependent mechanism. *Nature Immunology* 2001;**2**:346-52.
29. Nahori MA, Fournie-Amazouz E, Que-Gewirth NS, et al. Differential TLR recognition of leptospiral lipid A and lipopolysaccharide in murine and human cells. *J Immunol* 2005;**175**:6022-31.
30. Que-Gewirth NL, Ribeiro AA, Kalb SR, et al. A methylated phosphate group and four amide-linked acyl chains in *Leptospira interrogans* lipid A. *J Biol Chem* 2004;**279**:25420-9.
31. Lee SH, Kim S, Park SC, Kim MJ. Cytotoxic activities of *Leptospira interrogans* hemolysin SphH as a pore-forming protein on mammalian cells. *Infect Immun* 2002;**70**:315-22.
32. Abdulkader RC, Daher EF, Camargo ED, et al. Leptospirosis severity may be associated with the intensity of humoral immune response. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2002;**44**:79-83.
33. Lingappa J, Kuffner T, Tappero J, et al. HLA-DQ6 and ingestion of contaminated water: possible gene-environment interaction in an outbreak of leptospirosis. *Genes Immun* 2004;**5**:197-202.
34. Faber NA, Crawford M, LeFebvre RB, et al. Detection of *Leptospira* spp. in the aqueous humor of horses with naturally acquired recurrent uveitis. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:2731-3.
35. Lucchesi PM, Parma AE, Arroyo GH. Serovar distribution of a DNA sequence involved in the antigenic relationship between *Leptospira* and equine cornea. *BMC Microbiol* 2002;**2**:3.
36. Haake DA. Spirochaetal lipoproteins and pathogenesis. *Microbiology* 2000;**146**:1491-504.
37. Haake DA, Chao G, Zuerner RL, et al. The leptospiral major outer membrane protein LipL32 is a lipoprotein expressed during mammalian infection. *Infect Immun* 2000;**68**:2276-85.
38. Guerreiro H, Croda J, Flannery B, et al. Leptospiral proteins recognized during the humoral immune response to leptospirosis in humans. *Infect Immun* 2001;**69**:4958-68.
39. Yang CW, Wu MS, Pan MJ, et al. The *Leptospira* outer membrane protein LipL32 induces tubulointerstitial nephritis–mediated gene expression in mouse proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 2002;**13**:2037-45.
40. Choy HA, Kelley MM, Chen TL, et al. Physiological osmotic induction of *Leptospira interrogans* adhesion: LigA and LigB bind extracellular matrix proteins and fibrinogen. *Infect Immun* 2007;**75**:2441-50.
41. Croda J, Ramos JG, Matsunaga J, et al. *Leptospira* immunoglobulin-like proteins as a serodiagnostic marker for acute leptospirosis. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:1528-34.
42. Stevenson B, Choy HA, Pinne M, et al. *Leptospira interrogans* endostatin-like outer membrane proteins bind host fibronectin, laminin and regulators of complement. *PLoS ONE* 2007;**2**:e1188.
43. Alexander AD, Benenson AS, Byrne RJ, et al. Leptospirosis in Puerto Rico. *Zoon Res* 1963;**2**:152-227.
44. Wang C, John L, Chang T, et al. Studies on anicteric leptospirosis. I. Clinical manifestations and antibiotic therapy. *Chin Med J* 1965;**84**:283-91.
45. Berman SJ, Tsai CC, Holmes KK, et al. Sporadic anicteric leptospirosis in South Vietnam. *Ann Intern Med* 1973;**79**:167-73.
46. Park S-K, Lee S-H, Rhee Y-K, et al. Leptospirosis in Chonbuk province of Korea in 1987: A study of 93 patients. *Am J Trop Med Hyg* 1989;**41**:345-51.
47. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, et al. Leptospirosis in Barbados: A clinical study. *W Indian Med J* 1990;**39**:27-34.
48. Yersin C, Bovet P, Mérien F, et al. Human leptospirosis in the Seychelles (Indian Ocean): A population-based study. *Am J Trop Med Hyg* 1998;**59**:933-40.
49. Ko AI, Galvao Reis M, Ribeiro Dourado CM, et al. Salvador Leptospirosis Study Group. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *Lancet* 1999;**354**:820-5.
50. Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, et al. Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974-1998. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1834-41.
51. Bharadwaj R, Bal AM, Joshi SA, et al. An urban outbreak of leptospirosis in Mumbai, India. *Jpn J Infect Dis* 2002;**55**:194-6.
52. Turner LH, Leptospirosis I. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1967;**61**:842-55.
53. Silva HR, Tanajura GM, Tavares-Neto J, et al. Aseptic meningitis syndrome due to enterovirus and *Leptospira* sp in children of Salvador. *Bahia. Rev Soc Brasil Med Trop* 2002;**35**:159-65.
54. Lopes AA, Costa E, Costa YA, et al. Comparative study of the in-hospital case-fatality rate of leptospirosis between pediatric and adult patients of different age groups. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004;**46**:19-24.
55. Esen S, Sunbul M, Leblebicioglu H, et al. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis. *Swiss Med Wkly* 2004;**134**:347-52.
56. Edwards GA, Domm BM. Leptospirosis. II. *Med Times* 1966;**94**:1086-95.
57. Zaki SR, Spiegel RA. Leptospirosis. Nelson AM, Horsburgh CR, editors. *Pathology of Emerging Infections.* **vol 2.** Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 1998:73-92.
58. Abdulkader RCRM, Seguro AC, Malheiro PS, et al. Peculiar electrolytic and hormonal abnormalities in acute renal failure due to leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1996;**54**:1-6.
59. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, et al. Thrombocytopenia in leptospirosis: The absence of evidence for disseminated intravascular coagulation. *Am J Trop Med Hyg* 1986;**35**:352-4.
60. Lai KN, Aarons I, Woodroffe AJ, et al. Renal lesions in leptospirosis. *Aust N Z J Med* 1982;**12**:276-9.
61. Zaki SR, Shieh W-J; Epidemic Working Group. Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary haemorrhage, Nicaragua, 1995. *Lancet.* 1996;347:535.
62. Yersin C, Bovet P, Mérien F, et al. Pulmonary haemorrhage as a predominant cause of death in leptospirosis in Seychelles. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;**94**:71-6.
63. Im J-G, Yeon KM, Han MC, et al. Leptospirosis of the lung: Radiographic findings in 58 patients. *Am J Roentgenol* 1989;**152**:955-9.
64. Marotto PC, Nascimento CM, Eluf-Neto J, et al. Acute lung injury in leptospirosis: clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:1561-3.
65. Nicodemo AC, Duarte MIS, Alves VAF, et al. Lung lesions in human leptospirosis: Microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural features related to thrombocytopenia. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**56**:181-7.
66. Parsons M. Electrocardiographic changes in leptospirosis. *Br Med J* 1965;**2**:201-3.
67. Sacramento E, Lopes AA, Costa E, et al. Electrocardiographic alterations in patients hospitalized with leptospirosis in the Brazilian city of Salvador. *Arquiv Brasil Cardiol* 2002;**78**:267-70.
68. Areán VM. Leptospiral myocarditis. *Lab Invest* 1957;**6**:462-71.
69. de Brito T, Morais CF, Yasuda PH, et al. Cardiovascular involvement in human and experimental leptospirosis: Pathologic findings and immunohistochemical detection of leptospiral antigen. *Ann Trop Med Parasitol* 1987;**81**:207-14.
70. Vijayachari P, Sugunan AP, Umapathi T, et al. Evaluation of darkground microscopy as a rapid diagnostic procedure in leptospirosis. *Indian J Med Res* 2001;**114**:54-8.
71. Brown PD, Gravekamp C, Carrington DG, et al. Evaluation of the polymerase chain reaction for early diagnosis of leptospirosis. *J Med Microbiol* 1995;**43**:110-4.
72. Mérien F, Baranton G, Pérolat P. Comparison of polymerase chain reaction with microagglutination test and culture for diagnosis of leptospirosis. *J Infect Dis* 1995;**172**:281-5.
73. Slack A, Symonds M, Dohnt M, et al. Evaluation of a modified Taqman assay detecting pathogenic *Leptospira* spp. against culture and *Leptospira*-specific IgM enzyme-linked immunosorbent assay in a clinical environment. *Diag Microbiol Infect Dis* 2007;**57**:361-6.
74. Brown PD, Carrington DG, Gravekamp C, et al. Direct detection of leptospiral material in human postmortem samples. *Res Microbiol* 2003;**154**:581-6.
75. Alves VAF, Vianna MR, Yasuda PH, et al. Detection of leptospiral antigen in the human liver and kidney using an immunoperoxidase staining procedure. *J Pathol* 1987;**151**:125-31.
76. Guarner J, Shieh W-J, Morgan J, et al. Leptospirosis mimicking acute cholecystitis among athletes participating in a triathlon. *Hum Pathol* 2001;**32**:750-2.
77. Palmer MF, Zochowski WJ. Survival of leptospires in commercial blood culture systems revisited. *J Clin Pathol* 2000;**53**:713-4.
78. Galloway RL, Levett PN. Evaluation of a modified pulsed-field gel electrophoresis approach for the identification of *Leptospira* serovars. *Am J Trop Med Hyg* 2008;**78**:628-32.
79. Ahmed N, Devi SM, Valverde Mde L, et al. Multilocus sequence typing method for identification and genotypic classification of pathogenic *Leptospira* species. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006;**5**:28.
80. Salaun L, Mérien F, Gurianova S, et al. Application of multilocus variable-number tandem-repeat analysis for molecular typing of the agent of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:3954-62.
81. Slack A, Symonds M, Dohnt M, et al. An improved multiple-locus variable number of tandem repeats analysis for *Leptospira interrogans* serovar Australis: a comparison with fluorescent amplified fragment length polymorphism analysis and its use to redefine the molecular epidemiology of this serovar in Queensland, Australia. *J Med Microbiol* 2006;**55**:1549-57.
82. Thaipadungpanit J, Wuthiekanun V, Chierakul W, et al. A dominant clone of *Leptospira interrogans* associated with an outbreak of human leptospirosis in Thailand. *PLoS Negl Trop Dis* 2007;**1**:e56.
83. Faine S. Guidelines for the control of leptospirosis (offset publication No. 67). Geneva: World Health Organization; 1982.
84. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *Morbid Mortal Wkly Rep MMWR* 1997;**46**(RR-10):49.
85. Bajani MD, Ashford DA, Bragg SL, et al. Evaluation of four commercially available rapid serologic tests for diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:803-9.
86. Cumberland PC, Everard COR, Wheeler JG, et al. Persistence of anti-leptospiral IgM, IgG and agglutinating antibodies in patients presenting with acute febrile illness in Barbados 1979-1989. *Eur J Epidemiol* 2001;**17**:601-8.
87. Cumberland PC, Everard COR, Levett PN. Assessment of the efficacy of the IgM enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and microscopic agglutination test (MAT) in the diagnosis of acute leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1999;**61**:731-4.
88. Levett PN, Branch SL, Whittington CU, et al. Two methods for rapid serological diagnosis of acute leptospirosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;**8**:349-51.
89. Levett PN, Branch SL. Evaluation of two enzyme-linked immunosorbent assay methods for detection of immunoglobulin M antibodies in acute leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 2002;**66**:745-8.
90. Smits HL, Ananyina YV, Chereshsky A, et al. International multicenter evaluation of the clinical utility of a dipstick assay for detection of *Leptospira*-specific immunoglobulin M antibodies in human serum specimens. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:2904-9.
91. Smits HL, van Der Hoorn MA, Goris MG, et al. Simple latex agglutination assay for rapid serodiagnosis of human leptospirosis. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:1272-5.
92. McClain JBL, Ballou WR, Harrison SM, et al. Doxycycline therapy for leptospirosis. *Ann Intern Med* 1984;**100**:696-8.
93. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, et al. Penicillin therapy in icteric leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1988;**39**:388-90.
94. Watt G, Padre LP, Tuazon ML, et al. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet* 1988;**i**:433-5.
95. Costa E, Lopes AA, Sacramento E, et al. Penicillin at the late stage of leptospirosis: A randomized controlled trial. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2003;**45**:141-5.
96. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, et al. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1507-13.
97. Friedland JS, Warrell DA. The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis: Possible pathogenesis and review. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:207-10.
98. Andrade L, de Francesco Daher E, Seguro AC. Leptospiral nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;**28**:383-94.
99. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;**338**:347-54.
100. Douglin CP, Jordan C, Rock R, et al. Risk factors for severe leptospirosis in the parish of St. Andrew, Barbados. *Emerg Infect Dis* 1997;**3**:78-80.
101. Bey RF, Johnson RC. Current status of leptospiral vaccines. *Prog Vet Microbiol Immunol* 1986;**2**:175-97.
102. Naiman BM, Alt D, Bolin CA, et al. Protective killed *Leptospira borgpetersenii* vaccine induces potent Th1 immunity comprising responses by CD4 and gammadelta T lymphocytes. *Infect Immun* 2001;**69**:7550-8.
103. Brown RA, Blumerman S, Gay C, et al. Comparison of three different leptospiral vaccines for induction of a type 1 immune response to *Leptospira borgpetersenii* serovar Hardjo. *Vaccine* 2003;**21**:4448-58.

104. Bolin CA, Alt DP. Use of a monovalent leptospiral vaccine to prevent renal colonization and urinary shedding in cattle exposed to *Leptospira borgpetersenii* serovar *hardjo*. *Am J Vet Res* 2001;**62**:995-1000.
105. Martínez R, Pérez A, Quiñones Mdel C, et al. [Eficacia y seguridad de una vacuna contra la leptospirosis humana en Cuba.]. *Rev Panam Salud Publica* 2004;**15**:249-55.
106. Takafuji ET, Kirkpatrick JW, Miller RN, et al. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *N Engl J Med* 1984;**310**:497-500.
107. Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, et al. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *Int J Antimicrob Agents* 2000;**13**: 249-55.
108. Gonsalez CR, Casseb J, Monteiro FG, et al. Use of doxycycline for leptospirosis after high-risk exposure in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1998;**41**:59-61.
109. Hospenthal DR, Murray CK. In vitro susceptibilities of seven *Leptospira* species to traditional and newer antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:2646-8.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

241

Especies de *Borrelia* (fiebre recurrente)

KYU Y. RHEE | WARREN D. JOHNSON, JR.

La fiebre recurrente es una zoonosis transmitida por artrópodos y causada por espiroquetas del género *Borrelia*. Se caracteriza clínicamente por períodos febriles cíclicos y síntomas inespecíficos, producidos por episodios recurrentes de espiroquetemia, que se alternan con períodos de relativo bienestar. Las especies de *Borrelia* asociadas a esta enfermedad se transmiten por dos principales artrópodos vectores: garrapatas blandas del género *Ornithodoros* y el piojo del cuerpo humano *Pediculus humanus*. La fiebre recurrente transmitida por piojos (FRTP) se asocia a la forma epidémica de la enfermedad y está causada sólo por *Borrelia recurrentis*. En contraste, la fiebre recurrente transmitida por garrapatas (FRTG) se asocia a más de 15 especies de *Borrelia* y causa una forma endémica de enfermedad[1-4].

Etiología

El género *Borrelia* causante de la fiebre recurrente pertenece a la familia Spirochaetaceae, que incluye también el género *Treponema*[5]. Por tanto, las borrelias son helicoidales, de 8-30 µm de largo y 0,2-0,5 µm de ancho, tienen de 3 a 6 espirales laxas, motilidad activa y se dividen por fisión transversal[1,6]. En términos estructurales, estas espiroquetas poseen una capa externa viscosa, una pared celular y dos membranas, una externa y otra interna citoplásmica, entre las que se anclan numerosos filamentos y flagelos protoplásmicos que serpentean alrededor del cuerpo citoplásmico[4]. Aunque se tiñen con facilidad con anilinas o colorantes ácidos, las cepas de borrelias no pueden distinguirse entre sí sólo por criterios morfológicos.

In vitro, las especies de *Borrelia* se han cultivado en medios artificiales con tiempos de generación que oscilan desde 18 horas *(Borrelia hermsii)*[7,8] hasta 8 o 9 horas *(B. recurrentis)*[9]. Las borrelias transmitidas por garrapatas permanecen viables en sus vectores naturales durante 12 años, por lo que el cultivo mediado por garrapatas es el método óptimo para mantener los microorganismos[6]. Aunque las borrelias son destruidas rápidamente con la desecación y los rayos ultravioletas, sobreviven y mantienen su virulencia cuando son congeladas a −73 °C durante muchos meses[1]. Los roedores (ratas, hámsteres, cobayas) a los que se inyecta algunas cepas de borrelias también pueden desarrollar infecciones cerebrales latentes[1].

En los ratones, *B. hermsii* cambia sus proteínas principales de la superficie externa de forma reversible cuando es transmitida de la garrapata al huésped mamífero y regresa a la garrapata[10]. También hay especificidad de la espiroqueta hacia la garrapata, y esto se ha utilizado para identificar las especies de *Borrelia*[11-12].

Epidemiología y transmisión

La fiebre recurrente está presente en todo el mundo, con la excepción de algunas áreas del sudoeste del Pacífico[11,12]. La distribución y la aparición de la FRTG (fiebre recurrente endémica) están determinadas por la presencia de los ciclos enzoóticos de la garrapata transmisora. Por el contrario, la distribución de la FRTP (fiebre recurrente epidémica) está determinada por factores socioeconómicos y ecológicos.

La fiebre recurrente transmitida por piojos está causada sólo por *B. recurrentis* y se transmite de forma interpersonal por el piojo del cuerpo humano (*Pediculus humanus*)[2]. Después de que el piojo ingiere sangre humana infectada, las espiroquetas atraviesan el intestino medio y se multiplican en la hemolinfa. Los tejidos de los piojos no son invadidos por las espiroquetas, por lo que la enfermedad no puede ser transmitida a los seres humanos por la saliva o el excremento del piojo o a la descendencia del piojo a través del ovario. Por tanto, la fiebre recurrente epidémica es el resultado de aplastar los piojos, con la liberación de microorganismos infecciosos capaces de penetrar la piel o las mucosas intactas[12]. Los piojos son infecciosos durante toda su vida (10 a 60 días) y los seres humanos son los únicos huéspedes de este microorganismo.

La fiebre recurrente transmitida por piojos aparece habitualmente en epidemias que se asocian a catástrofes, tales como guerras o hambrunas, que producen hacinamiento y diseminación de estos piojos. La última gran epidemia ocurrió durante la Segunda Guerra Mundial en el norte de África y Europa, y causó unas 50.000 muertes[1,2]. La fiebre recurrente transmitida por piojos es endémica en las tierras altas del centro y este de África (Etiopía, Sudán, Somalia, Chad) y en los Andes de Sudamérica (Bolivia, Perú)[13].

La fiebre recurrente transmitida por garrapatas está producida por al menos 15 especies de *Borrelia*. Cada una de ellas se asocia a un miembro específico de las garrapatas blandas argásidas vectoras del género *Ornithodoros,* de las cuales muchas toman sus respectivos nombres de especie. Los miembros del género *Ornithodoros* poseen huéspedes y hábitats concretos, pero todos ellos se nutren de sangre obligatoriamente en todas las fases del desarrollo y se orientan por la presencia de aire exhalado. Por lo general, estas garrapatas habitan en cuevas, madera en descomposición, madrigueras de roedores y refugios de animales. Su margen de desplazamiento es limitado (menos de 46 m), aunque los roedores pueden transportarlas de forma pasiva al interior de las viviendas de los seres humanos. Su presencia pasa inadvertida con frecuencia debido a que se alimentan por la noche y su picadura es indolora. Al contrario de las garrapatas duras del género *Ixodes,* las garrapatas *Ornithodoros* se alimentan rápidamente (5 a 20 minutos) y las hembras depositan puestas de huevos cada vez que se alimentan de sangre[14]. La perpetuación de las espiroquetas *Borrelia* se sustenta por la capacidad de las garrapatas adultas de ayunar hasta 15 años mientras viven en ambientes protegidos y, en algunos casos, por el paso transovárico del microorganismo a la descendencia del artrópodo. El modo específico de transmisión parece variar tanto con las especies como con la fase del desarrollo de la garrapata. Los reservorios animales de estas borrelias incluyen los roedores y pequeños animales (ardillas listadas, ardillas, conejos, ratas, ratones, lechuzas, lagartijas)[11,12].

En la FRTG, las borrelias presentes en la sangre que nutre a las garrapatas se multiplican rápidamente e invaden en horas todos los tejidos, incluidas las glándulas salivales, los órganos excretores y el aparato genital. Se cree que la infección persistente de las glándulas salivales facilita la rápida transmisión durante un período relativamente corto de alimentación[14,15]. La infección de los seres humanos ocurre cuando la garrapata libera saliva o excrementos mientras se alimenta.

La invasión del medio ambiente de las garrapatas por los seres humanos crea la oportunidad para la transmisión de la enfermedad. El mayor brote de fiebre recurrente transmitida por garrapatas en América se produjo en 62 campistas que residían en cabañas de madera en Arizona en 1973[16]. La magnitud de este brote pudo haber estado relacionada con una peste epizoótica concomitante que mató a muchos de los roedores huéspedes naturales de las garrapatas[12]. La FRTG se ha descrito en regiones en las que no se ha comunicado ningún caso de FRTG.

Fisiopatología

Las manifestaciones clínicas de la fiebre recurrente reflejan íntimamente la fisiopatología de la infección. Durante la enfermedad febril, las borrelias se multiplican en el torrente circulatorio y con frecuencia alcanzan concentraciones de más de 100.000 microorganismos/mm^3 de sangre[2]. Con el reconocimiento inmunitario, estas espiroquetas son eliminadas del torrente circulatorio y secuestradas en órganos internos, lo que da origen a períodos afebriles intercurrentes. Bajo la presión inmunitaria, las borrelias experimentan modificaciones

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

antigénicas de las proteínas de la superficie externa y resurgen en el torrente circulatorio tanto microbiológica como clínicamente[17]. El proceso de esta variación antigénica está mediado tanto por mecanismos de recombinación *intermolecular* no recíproca, similares a la conversión génica, como por fenómenos de recombinación *intramolecular* similares a los que suceden durante la reorganización génica de las inmunoglobulinas. Cada uno de estos mecanismos permite la ubicación de diferentes genes de proteínas de la superficie (proteína mayor variable, *vmp*) dentro de un único lugar de expresión activa[18]. Este proceso cíclico de variación antigénica seguido de la producción de anticuerpos específicos es el responsable de la evolución recurrente de esta enfermedad y puede dar lugar hasta a 30 variantes antigénicas[19]. Con las sucesivas recidivas, las borrelias revierten a las clases antigénicas similares a aquellas presentes en las recidivas más tempranas. La conclusión final de la enfermedad clínica se ha atribuido principalmente al desarrollo de anticuerpos borrelicidas específicos antes que a la actividad de las células fagocíticas[1,20].

En la necropsia, se han descrito hepatitis y necrosis hepática, abscesos esplénicos miliares, lesiones del sistema nervioso central (hemorragias, infiltrados perivasculares, lesiones degenerativas), miocarditis y lesiones hemorrágicas gastrointestinales y renales[2,3,21].

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la fiebre recurrente transmitida por piojos y las de la transmitida por garrapatas son similares y se resumen en la tabla 241-1[1-4]. Sin embargo, las distinciones entre ambas pueden estar relacionadas con diferencias en las cepas de espiroquetas, la dosis inoculada, la inmunidad del huésped y las condiciones generales del paciente.

El período de incubación de ambas formas de fiebre recurrente suele ser difícil de establecer, debido a que la exposición a los piojos es a menudo prolongada y la picadura de la garrapata pasa con frecuencia inadvertida. En general, la enfermedad transmitida por piojos tiene un período de incubación más prolongado, períodos febriles e intervalos afebriles más largos y menor número de recaídas que la enfermedad transmitida por garrapatas. De manera característica, ambos tipos de fiebre recurrente tienen un comienzo agudo de fiebre elevada con escalofríos, cefalea grave, mialgias, artralgias y letargo. Los síntomas prodrómicos son raros. Los datos iniciales de la exploración física son variables pero pueden consistir en alteraciones del nivel de conciencia, sufusión conjuntival, petequias y dolor difuso a la palpación abdominal con hepatomegalia y esplenomegalia. Los hallazgos menos frecuentes son rigidez de nuca, tos, estertores y roncus pulmonares, adenopatías e ictericia.

Durante la evolución, la fiebre remite y se suele acompañar de taquicardia y taquipnea. Curiosamente, el episodio febril inicial termina de forma brusca en 3-6 días. Esta crisis puede asociarse a un cuadro mortal de shock e hipotensión. Además, un exantema en el tronco de 1 a 2 días de duración es común al final del primer episodio febril[3]. El exantema puede ser petequial, macular o papular.

Después de 7 a 10 días, la fiebre y los síntomas suelen reaparecer súbitamente. La duración y la intensidad de los síntomas disminuyen de forma progresiva con cada recaída. La fiebre recurrente transmitida por piojos suele asociarse a una sola recaída, mientras que las múltiples recaídas son la norma en la enfermedad transmitida por garrapatas. La fiebre recurrente durante el embarazo se asocia a una mayor morbimortalidad materna e infantil[22-24].

La hemorragia es frecuente, y más aún en la FRTP, pero pocas veces es grave (petequias, epistaxis, hemoptisis, hematuria, hematemesis). Los hallazgos neurológicos se han descrito hasta en el 30% de los enfermos e incluyen coma, parálisis de los nervios craneales, hemiplejía, meningitis y convulsiones[3,21]. Otras complicaciones menos habituales son neumonía, bronquitis y otitis media, así como iritis e iridociclitis, que pueden causar una disminución permanente de la visión. Aunque son complicaciones infrecuentes, la miocarditis con arritmias asociadas, hemorragia cerebral e insuficiencia hepática son las causas más habituales de mortalidad. Hay que destacar que una publicación reciente de los CDC ha identificado varios casos del síndrome de dificultad respiratoria aguda asociada a cuadros de FRTG en los estados occidentales de EE.UU. desde 2001, aunque el fundamento de esta asociación sigue sin aclararse[25].

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la fiebre recurrente se establece por la demostración de las borrelias en la sangre periférica de los enfermos infectados (v. tabla 241-1). En los pacientes con fiebre, las espiroquetas se encuentran en el 70% de los casos cuando se examinan frotis de sangre fresca mediante microscopia de campo oscuro o frotis gruesos y finos con tinción de Giemsa o Wright[3,26]. Por el contrario, los microorganismos rara vez se encuentran durante los períodos afebriles. El rendimiento diagnóstico puede aumentar con el examen de frotis teñidos con naranja de acridina con microscopia de fluorescencia o frotis de capa leucocitaria[27,28].

En el suero se detectan anticuerpos aglutinantes, fijadores de complemento, borrelicidas e inmovilizadores. Sin embargo, estas pruebas no suelen estar disponibles y, si se realizan, tienen un valor diagnóstico limitado debido a la variación antigénica de las cepas y a la complejidad del fenómeno de recidiva[16,26]. Los títulos de aglutininas anti-*Proteus* OXK están elevados en la fiebre recurrente, encontrándose los títulos más altos en los pacientes con enfermedad transmitida por piojos (1:80 o mayores). Los anticuerpos frente a OX-19 y OX-2 son raros. Las pruebas serológicas de la sífilis son positivas en el 5-10% de los enfermos. Las pruebas serológicas de la enfermedad de Lyme también pueden ser positivas[29]. Datos recientes sugieren que las borrelias asociadas a ambas fiebres recurrentes (transmitidas por piojos y por garrapatas) se pueden diferenciar de los treponemas asociados a la sífilis y a la enfermedad de Lyme basándose en la presencia de títulos detectables contra la proteína de la superficie, la glicerofosfodiéster fosfodiesterasa (GlpQ)[30]. La leucocitosis (hasta 25.000 células/mm^3) y una velocidad de sedimentación globular elevada (hasta 110 mm/hora) son comunes. En los pacientes con afectación del sistema nervioso central, la presión del líquido cefalorraquídeo suele estar elevada y se asocia a pleocitosis (15-2.200 células/mm^3) y a una concentración de proteínas elevada (hasta 160 mg/100ml)[3]. La concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo es normal. Se han detectado espiroquetas en el líquido cefalorraquídeo por frotis o por inoculación animal hasta en un 12% de los pacientes con signos del sistema nervioso central.

El diagnóstico clínico precoz de la fiebre recurrente transmitida por piojos no es difícil durante las epidemias a menos que coexista el tifus epidémico, una enfermedad transmitida también por el piojo del

TABLA 241-1 Resumen de las características clínicas de la fiebre recurrente

Manifestación	Valor o incidencia promedio	
	Enfermedad transmitida por piojos	*Enfermedad transmitida por garrapatas*
Tasa de letalidad (%)	4-40	2-5
Período de incubación (días)	8 (4-18)*	7 (4-18)
Duración de la primera crisis febril (días)	5,5	3
Duración del intervalo afebril (días)	9	7
Duración de las recidivas	2	2-3
Número de recidivas	1-2 (1-5)*	3 (0-13)*
Temperatura máxima (°C)	38,3-38,8	40,5
Esplenomegalia (%)	77	41
Hepatomegalia (%)	66	17
Ictericia (%)	6	7
Exantema (%)	8	28
Síntomas respiratorios (%)	34 (tos)	16
Afectación del sistema nervioso central (%)	30	9

*Rango.

Adaptada de Southern PM, Sanford JP. Relapsing fever: A clinical and microbiological review. *Medicine*. 1969;48:129-149.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cuerpo. Durante el episodio febril inicial de un caso aislado de fiebre recurrente, el diagnóstico diferencial puede incluir el paludismo, fiebre tifoidea, hepatitis, leptospirosis, fiebre por mordedura de rata, fiebre por garrapatas del Colorado y dengue[31]. Las consideraciones epidemiológicas, la aparición de recaídas y la demostración de espiroquetemia ayudan a descartar estos diagnósticos. El diagnóstico de la fiebre recurrente transmitida por garrapatas puede ser complicado en regiones donde la enfermedad de Lyme es endémica debido a la similitud de las manifestaciones neurológicas de estas enfermedades y a las reacciones cruzadas en las pruebas serológicas[29,32].

Tratamiento y prevención

La fiebre recurrente se ha tratado de forma satisfactoria con tetraciclinas, cloranfenicol, penicilina y eritromicina[33-36]. La tetraciclina, en una sola dosis oral (0,5 g), es el tratamiento de elección en la fiebre recurrente transmitida por piojos, con la posible excepción de las embarazadas[36]. La eritromicina, 0,5 g en una sola dosis oral, es un tratamiento alternativo igualmente eficaz[35]. La fiebre recurrente transmitida por garrapatas se suele tratar con tetraciclina o eritromicina, 0,5 g cada 6 horas durante 5-10 días, debido a la mayor tasa de fracasos terapéuticos y recaídas en estos pacientes[3,33,34]. La meningitis o la encefalitis deben tratarse con antibióticos parenterales, como la penicilina G, la cefotaxima o la ceftriaxona, durante 14 días o más[21]. La mortalidad de la fiebre recurrente tratada es menor del 5%[3]. La enfermedad transmitida por piojos epidémica no tratada tiene una mortalidad de hasta un 40%[1,2].

El tratamiento antibiótico suele causar una reacción de Jarisch-Herxheimer con escalofríos intensos, leucopenia, fiebre e hipotensión. El comienzo de la reacción ocurre dentro de las 2 horas del inicio del tratamiento y coincide con la eliminación de la espiroquetemia. La reacción parece una exageración de las crisis observadas en los pacientes no tratados y es más intensa en la enfermedad transmitida por piojos tratada con penicilina. Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes con fiebre recurrente transmitida por garrapatas también desarrolla la reacción. Estudios recientes indican que el componente lipídico de la proteína mayor variable posee actividad inductora del TNF-α potente, aunque variable[37]. Debido a que la reacción puede ser potencialmente mortal, se ha recomendado que los pacientes permanezcan en observación durante 2 horas aproximadamente después del inicio del tratamiento[29]. La liberación del contenido de las células de *Borrelia* con la inducción de citocinas y la activación de cininas y factores fibrinolíticos puede desempeñar un papel destacado tanto en la enfermedad aguda como en el desarrollo de esta reacción[38]. La reacción de Jarisch-Herxheimer se asocia a elevaciones transitorias de las concentraciones plasmáticas de TNF-α, interleucina-6 e interleucina-8[39]. Puede prevenirse con la administración previa de anticuerpos contra el TNF-α[40-42]. La administración previa de hidrocortisona no es eficaz[33,36].

La prevención de la fiebre recurrente requiere evitar o eliminar los artrópodos vectores. Los diversos hábitats y las amplias áreas geográficas en que habitan las garrapatas *Ornithodoros* hacen imposible su erradicación. Sin embargo, pueden usarse insecticidas en las viviendas y en las áreas circundantes, y los repelentes de insectos aplicados a la ropa y a la piel de las personas pueden disminuir aún más las posibilidades de exposición. Un estudio controlado con placebo y con doble enmascaramiento realizado con 47 pacientes ha demostrado más recientemente que después de la exposición a garrapatas *Ornithodoros tholozoni* (portadoras del agente causante de la FRTG en Israel *[B. persica]*), un tratamiento postexposición con doxiciclina oral (200 mg el primer día y 100 mg/día los 4 días siguientes) tenía una eficacia del 100% entre las personas en quienes se habían documentado picaduras de garrapatas o contactos estrechos, y no se produjeron efectos adversos graves[43]. En contraste, la prevención de la enfermedad transmitida por piojos se lleva a cabo con una buena higiene personal y, si es necesario, con la eliminación de los piojos. Después de la Segunda Guerra Mundial, se han desarrollado cepas de piojos resistentes al DDT, por lo que se pueden requerir otros insecticidas como, por ejemplo, el dimetilditiofosfato (malatión)[33].

BIBLIOGRAFÍA

1. Felsenfeld O. *Borrelia: Strains, Vectors, Human and Animal Borreliosis*. St Louis: Warren H Green; 1971. p. 180.
2. Bryceson ADM, Parry EHO, Perine PL, et al. Louse-borne relapsing fever. A clinical and laboratory study of 62 cases in Ethiopia and a reconsideration of the literature. *Q J Med* 1970;**39**:129-70.
3. Southern PM Jr, Sanford JP. Relapsing fever: A clinical and microbiological review. *Medicine* 1969;**48**:129-49.
4. Barbour AG, Hayes SF. Biology of *Borrelia* species. *Microbiol Rev* 1986;**50**:381-400.
5. Garrity GM, editor. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2nd ed. New York: Springer Verlag; 2001.
6. Felsenfeld O, Borreliae. Human relapsing fever, and parasite vector host relationships. *Bacteriol Rev* 1965;**29**:46.
7. Kelly RT. Cultivation and physiology of relapsing fever borreliae. In: Johnson RC, editor. *The Biology of Parasitic Spirochetes*. New York: Academic Press; 1976. p. 87.
8. Kelly R. Cultivation of *Borrelia hermsii*. *Science* 1971;**173**:443-4.
9. Cutler SJ, Fekade D, Hussein K, et al. Successful in-vitro cultivation of *Borrelia recurrentis*. *Lancet* 1994;**343**:242.
10. Schwan TG, Hinnebusch BJ. Bloodstream- versus tick-associated variants of a relapsing fever bacterium. *Science* 1998; **280**:1938.
11. Burgdorfer W. The enlarging spectrum of tick-borne spirochetoses: R R Parker Memorial Address. *Rev Infect Dis* 1986;**8**: 932-40.
12. Burgdorfer W. The epidemiology of relapsing fevers. In: Johnson RC, editor. *The Biology of Parasitic Spirochetes*. New York: Academic Press; 1976. p. 191.
13. Felsenfeld O. The problem of relapsing fever in the Americas. *Indiana Med* 1973;**42**:7.
14. Dworkin MS, Schwan TG, Anderson DE. Tick-borne relapsing fever in North America. *Med Clin NA* 2002;**86**:417-33.
15. Davis GE. The endemic relapsing fevers. In: Hull TG, editor. *Diseases transmitted from Animal to Man*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1955. p. 552-65.
16. Centers for Disease Control and Prevention. *Relapsing fever Morb Mortal Wkly Rep* 1973;**22**:242-6.
17. Barbour AG. Antigenic variation of a relapsing fever *Borrelia* species. *Annu Rev Microbiol* 1990;**44**:155-71.
18. Barbour AG. Relapsing fevers and other *Borrelia* infections. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases*. Philapdelphia: WB Saunders; 1999. p. 535-46.
19. Schwann TG, Piesman J. Vector interactions and molecular adaptations of Lyme disease and relapsing fever spirochetes associated with transmission by ticks. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:115-21.
20. Felsenfeld O. Immunity in relapsing fever. In: Johnson RC, editor. *The Biology of Parasitic Spirochetes*. New York: Academic Press; 1976. p. 351-8.
21. Cadavid D, Barbour AG. Neuroborreliosis during relapsing fever: Review of the clinical manifestations, pathology, and treatment of infections in human and experimental animals. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:151.
22. Jongen VHWM, van Roosmalen J, Tiems J, et al. Tick-borne relapsing fever and pregnancy outcome in rural Tanzania. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;**76**:834.
23. Dupont HT, La Scola B, Williams R, et al. A focus of tick-borne relapsing fever in southern Zaire. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:139.
24. Borgnolo G, Hailu B, Ciancarelli A, et al. Louse-borne relapsing fever: A clinical and an epidemiological study of 389 patients in Asella Hospital. *Ethiopia. Trop Geogr Med* 1993;**45**:66.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Acute respiratory distress syndrome in persons with tick-borne relapsing fever—three states, 2004-2005. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2007;**56**:1073-6.
26. Burgdorfer W. The diagnosis of relapsing fever. In: Johnson RC, editor. *The Biology of Parasitic Spirochetes*. New York: Academic Press; 1976. p. 225.
27. Sciotto CG, Lauer BA, White WL, et al. Detection of *Borrelia* in acridine orange–stained blood smears by fluorescence microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 1983;**107**:384-6.
28. Cobey FC, Goldberg SH, Levian RA, et al. Short report: Detection of *Borrelia* (relapsing fever) in rural Ethiopia by means of the quantitative buffy coat technique. *Am J Trop Med Hyg* 2001;**65**:164-5.
29. Dworkin MS, Anderson DE Jr, Schwan TG, et al. Tick-borne relapsing fever in the northwestern United States and southwestern Canada. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:122.
30. Porcella SF, Raffel SJ, Schrumpf ME, et al. Serodiagnosis of louse-borne relapsing fever with glycerophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) from *Borrelia recurrentis*. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:3561-71.
31. Le CT. Tick-borne relapsing fever in children. *Pediatrics* 1980;**66**:963-6.
32. Rawlings JA. An overview of tick-borne relapsing fever with emphasis on outbreaks in Texas. *Tex Med* 1995;**91**:56.
33. Sanford JP. Relapsing fever—treatment and control. In: Johnson RC, editor. *The Biology of Parasitic Spirochetes*. New York: Academic Press; 1976. p. 389-94.
34. Horton JM, Blaser MJ. The spectrum of relapsing fever in the Rocky Mountains. *Arch Intern Med* 1985;**145**:871-5.
35. Perine PL, Teklu B. Antibiotic treatment of louseborne relapsing fever in Ethiopia: A report of 377 cases. *Am J Trop Med Hyg* 1983;**32**:1096-100.
36. Butler T. Relapsing fever: New lessons about antibiotic action. *Ann Intern Med* 1985;**102**:397.
37. Vidal V, Scragg IG, Cutler SJ, et al. Variable major lipoprotein is a principal TNF-inducing factor of louse-borne relapsing fever. *Nat Med* 1998;**4**:1416-20.
38. Galloway RE, Levin J, Butler T, et al. Activation of protein mediators of inflammation and evidence for endotoxemia in *Borrelia recurrentis* infection. *Am J Med* 1977;**63**:933-8.
39. Negussie Y, Remick DG, DeForge LE, et al. Detection of plasma tumor necrosis factor, interleukins 6 and 8 during the Jarisch-Herxheimer reaction of relapsing fever. *J Exp Med* 1992;**175**: 1207-12.
40. Fekade D, Knox K, Hussein K, et al. Prevention of Jarisch-Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor α. *N Engl J Med* 1996;**335**:311.
41. Beutler B, Munford RS. Tumor necrosis factor and the Jarisch-Herxheimer reaction. *N Engl J Med* 1996;**335**:347.
42. Coxon RE, Fekade D, Knox K, et al. The effect of antibody against TNF α on cytokine response in Jarisch-Herxheimer reactions of louse-borne relapsing fever. *Q J Med* 1997;**90**:213.
43. Hasin T, Davidovitch N, Cohen R, et al. Post-exposure treatment with doxycycline for the prevention of tick-borne relapsing fever. *N Engl J Med* 2006;**355**:148-55.

242

Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme, borreliosis de Lyme)

ALLEN C. STEERE

La enfermedad de Lyme o borreliosis de Lyme, que está causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi (sensu lato)* transmitida por garrapatas, se presenta en las regiones templadas de América del Norte, Europa y Asia[1]. En la actualidad es la enfermedad transmitida por vectores más frecuente de Estados Unidos y Europa[2]. La enfermedad comienza habitualmente en verano (estadio 1) con una lesión cutánea expansiva característica, llamada eritema migratorio (EM), que aparece en el lugar de la picadura de la garrapata[1,3]. En un plazo de varios días a semanas (estadio 2), la espiroqueta puede diseminarse a muchas otras localizaciones, sobre todo la piel, el sistema nervioso, el corazón o las articulaciones. Después de meses o años (estadio 3), a veces después de largos períodos de infección latente, la espiroqueta puede producir enfermedad persistente, más frecuentemente con afectación de las articulaciones, el sistema nervioso o la piel. Las pruebas serológicas son la ayuda de laboratorio más práctica para el diagnóstico. Todos los estadios de la enfermedad son por lo general curables con un tratamiento antibiótico apropiado.

La enfermedad de Lyme fue reconocida como una entidad independiente en 1976 debido a un agrupamiento geográfico estrecho de niños afectados en Lyme, Connecticut, que se creyó que padecían artritis reumatoide juvenil[4]. Sin embargo, la enfermedad se reconoció previamente en Europa y recibió diferentes nombres, como eritema crónico migratorio, síndrome de Bannwarth o acrodermatitis crónica atrófica[3]. Estos síndromes se unieron definitivamente en 1982 y 1983 con el descubrimiento de una espiroqueta no reconocida previamente en la garrapata vector[5] y en pacientes infectados[3]. Los perfiles básicos de la enfermedad son similares en todo el mundo, aunque hay variaciones regionales, sobre todo entre la enfermedad localizada en América y la de Europa y Asia[1].

Microorganismo causal

Los agentes causantes de la borreliosis de Lyme pertenecen al filo eubacteriano de las espiroquetas, que son bacterias con una intensa motilidad y una forma en sacacorchos. La pared celular de la espiroqueta consta de una membrana citoplásmica rodeada por peptidoglucano y flagelos, y después por una membrana externa asociada de forma laxa (fig. 242-1)[6]. De las especies de *Borrelia, B. burgdorferi* es la más larga (20-30 µm) y la más estrecha (0,2-0,3 µm), y la que tiene menos flagelos (7-11). Se ha secuenciado el genoma completo de *B. burgdorferi*. Las cepas de *B. burgdorferi* tienen un cromosoma lineal pequeño (unas 950 kilobases) y 17-21 plásmidos lineales circulares[7,8].

El aspecto destacable del genoma de *B. burgdorferi* es el gran número de secuencias de lipoproteínas predichas y conocidas[7,8], incluidas las proteínas de superficie exterior (Osp) codificadas por plásmidos de la A a la F. Éstas y otras proteínas de la superficie exterior expresadas de forma diferencial ayudan supuestamente a que la espiroqueta se adapte y sobreviva en artrópodos y en el medio ambiente de mamíferos muy distintos. Además, durante la fase diseminada de la infección, otra lipoproteína expuesta de superficie, llamada VlsE, experimenta una considerable variación antigénica[9]. El microorganismo tiene pocas proteínas con actividad biosintética y, aparentemente, depende del huésped para muchos de sus requerimientos nutricionales[7,8]. El genoma no contiene sistemas especializados en la secreción de toxinas u otros factores de virulencia. Los únicos factores de virulencia conocidos de *B. burgdorferi* son las lipoproteínas expuestas de superficie que permiten a la espiroqueta unirse a las células de los mamíferos.

En la actualidad, el género *Borrelia* incluye tres especies patógenas causantes de borreliosis de Lyme[10], así como nueve especies estrechamente relacionadas que pocas veces causan enfermedad en el ser humano[11]. Hasta el momento, todas las cepas norteamericanas han pertenecido al primer grupo, *B. burgdorferi* (*sensu stricto*), que en el resto del capítulo se denominará simplemente *B. burgdorferi*. Los tres grupos se han observado en Europa, pero la mayoría de las cepas aisladas han sido de los grupos 2 (*Borrelia garinii*) y 3 (*Borrelia afzelii*). Sólo los dos últimos grupos se han detectado en Asia. Estas diferencias pueden explicar las variaciones regionales del cuadro clínico de la borreliosis de Lyme. *B. burgdorferi* crece mejor a 33 °C en un medio líquido complejo denominado medio de Barbour-Stoenner-Kelly.

Las cepas de *B. burgdorferi* se han subdividido según varios esquemas de tipificación, uno basado en la variación de secuencia de OspC[12], un segundo basado en las diferencias de la región espaciadora intergénica del ARNr 16S-23S (RST o IGS)[13], y un tercero basado en 8 genes cromosómicos constitutivos (tipificación multilocus)[14]. Entre las cepas del nordeste de EE.UU., los genes que codifican OspC o lGS presentan un intenso desequilibrio de ligamiento, lo que sugiere una estructura clonal de las cepas de esta región geográfica[15]. A partir de estos sistemas de tipificación, se está obteniendo información sobre la patogenicidad diferencial de las cepas de *B. burgdorferi*[12,13]. Las cepas OspC de tipo A (RST 1) parecen ser las más virulentas.

Vector de transmisión y huéspedes animales

Los vectores de la borreliosis de Lyme son varias garrapatas ixódidas estrechamente relacionadas que forman parte del complejo *Ixodes ricinus* (denominado también complejo *Ixodes persulcatus*)[16]. En el noreste y medio oeste de Estados Unidos, el vector es la garrapata del ciervo, *Ixodes scapularis* (también denominada *Ixodes dammini;* fig. 242-2), y en el oeste, el vector es *Ixodes pacificus*. En Europa, el vector principal es *Ixodes ricinus* (garrapata de la oveja) y en Asia es *Ixodes persulcatus* (garrapata de la taiga).

Las garrapatas ixódidas tienen estadios de larva, ninfa y adulto; necesitan alimentarse de sangre en todos los estadios[11]. Los períodos pico para la investigación de *I. scapularis* adultos son la primavera y el otoño; para las ninfas, de mayo a julio; y para las larvas, agosto y septiembre. En los estados norteamericanos del noreste desde Maine a Virginia y en los de la parte septentrional central de Wisconsin y Minnesota, se produce un ciclo horizontal muy eficaz de transmisión de *B. burgdorferi* entre las formas de larva y ninfa de las garrapatas *I. scapularis* y ciertos roedores, en especial el ratón de patas blancas y las ardillas listadas[17]. Este ciclo da lugar a unas tasas elevadas de infección entre los roedores y las ninfas de las garrapatas, y las picaduras de estas últimas son la causa principal de muchos casos humanos de enfermedad de Lyme durante los meses finales de la primavera y el verano. El ciervo de cola blanca, que no está involucrado en el ciclo vital de la espiroqueta, es el huésped preferido de la forma adulta de *I. scapularis*, y parece ser fundamental para la supervivencia de las garrapatas.

La ecología del vector de *B. burgdorferi* es diferente en la costa oeste de Estados Unidos, donde la frecuencia de la enfermedad de Lyme es baja. Allí, dos ciclos cruzados son necesarios para la transmisión de la enfermedad[18], uno que implica a la rata de la madera de patas oscuras y las garrapatas *Ixodes spinipalpis* (también llamadas *Ixodes neotomae*), que no pican a los seres humanos y que mantienen el ciclo en la naturaleza, y el otro que implica a las ratas de la madera y a las garrapatas *I. pacificus*, que se infectan con menos frecuencia, pero pican a los seres humanos.

En el sureste de Estados Unidos, las garrapatas *I. scapularis* inmaduras se alimentan principalmente de lagartijas antes que de roedores, y dichos

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

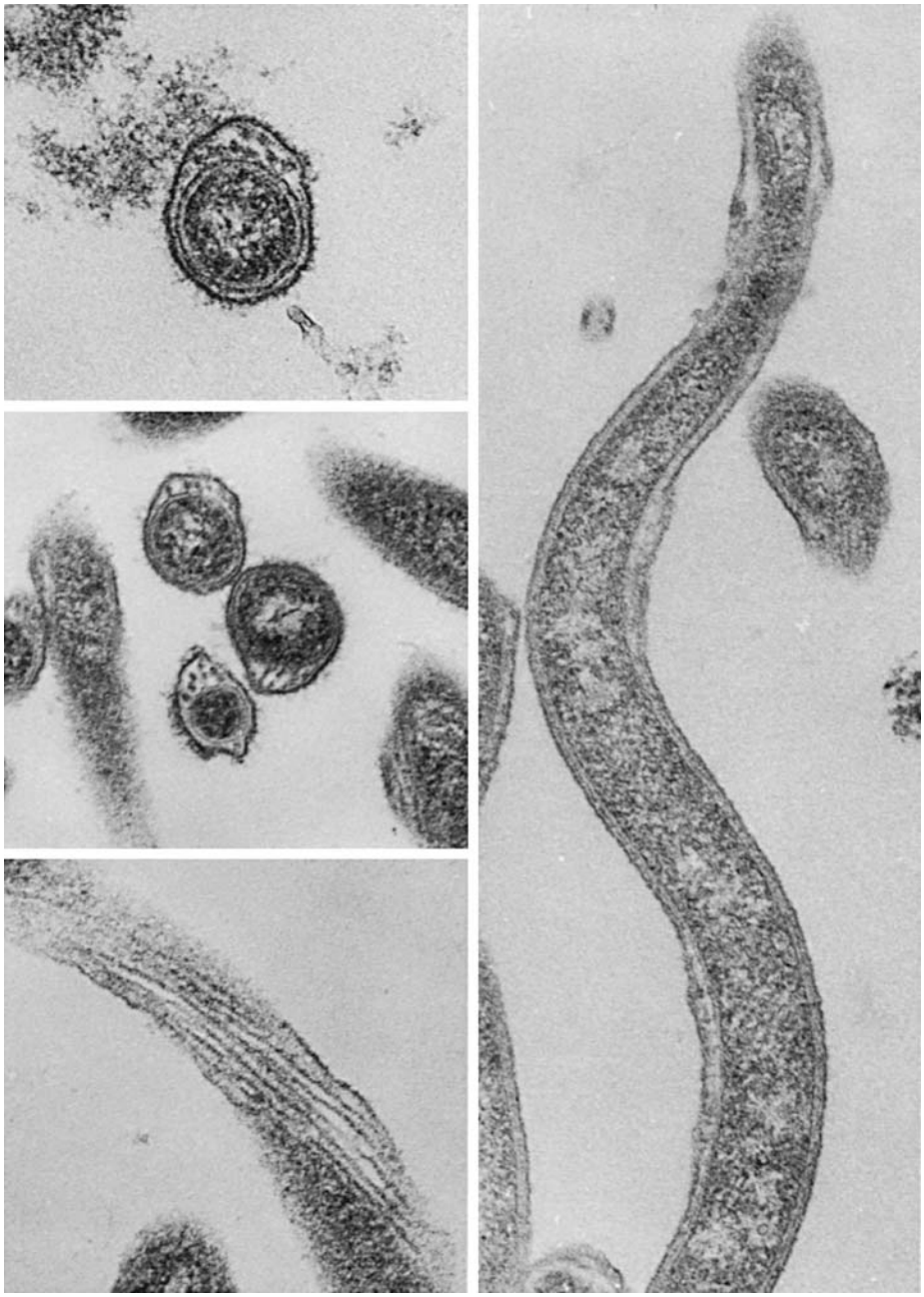


Figura 242-1 Microfotografías electrónicas de *Borrelia burgdorferi*. Las espiroquetas tienen un diámetro transversal de alrededor de 0,2 µm y de 7 a 11 flagelos, que se muestran (panel izquierdo) en sección transversal en los cuadros superior y medio y en sección longitudinal en la imagen inferior. En el corte longitudinal (panel derecho), el microorganismo tiene una evidente capa viscosa, una membrana externa, flagelos, una pared celular y constituyentes citoplásmicos. Su longitud es de 11 a 39 µm. (×40.000, excepto el cuadro superior izquierdo [×60.000]). *(De Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN y cols. The spirochetal etiology of Lyme disease.* N Engl J Med. *1983;308:733, con autorización. Copyright © 1983 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)*

reptiles no son susceptibles a infectarse por *B. burgdorferi*, de modo que la infección por esta bacteria ocurre pocas veces en esta parte del país. En su lugar, en dicha zona y en los estados de la costa mesoatlántica, un exantema que se asemeja al eritema migratorio denominado enfermedad exantemática asociada a garrapatas (STARI por su acrónimo en inglés) se ha asociado a la picadura de la garrapata Lone Star *(Amblyomma americanum)*[19]. La etiología de esta enfermedad se desconoce, pero no está causada por *B. burgdorferi*. La STARI puede acompañarse de síntomas sistémicos inespecíficos, pero no se tiene conocimiento de que haya producido infección crónica.

En Europa, aún existe controversia sobre cuáles son los huéspedes animales preferidos de *I. ricinus*. Estas garrapatas se alimentan de más de 300 especies animales, incluidos pequeños mamíferos, aves y reptiles[20]. Debido a que las especies de *Borrelia* presentan diferentes

Figura 242-2 La garrapata del ciervo, *Ixodes scapularis*, es el vector principal de la enfermedad de Lyme en Estados Unidos. El estadio de ninfa es el más frecuentemente implicado. Para comparar, se muestra la garrapata del perro, *Dermacentor variabilis*, pero esta garrapata no transmite la enfermedad de Lyme. Se muestra el tamaño real. *(Por cortesía del Massachusetts Department of Public Health Division and the Cape Cod Cooperative Extension.)*

resistencias a la destrucción mediada por complemento, los pequeños roedores son reservorios relevantes para *B. afzelii*, mientras que las aves se asocian intensamente con *B. garinii*[21].

Epidemiología

Desde que los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades comenzaron la vigilancia en 1982, el número de casos comunicados ha aumentado espectacularmente en Estados Unidos. Se han notificado casi 20.000 casos anuales, lo que convierte a la enfermedad de Lyme en la infección transmitida por vectores más frecuente en Estados Unidos[2]. Ésta ocurre principalmente en tres focos diferentes: en el noreste, desde Maine a Virginia; en el medio oeste en Wisconsin, Minnesota y Michigan; y en el oeste, sobre todo en el norte de California. La borreliosis de Lyme también ocurre en las regiones templadas del hemisferio norte en Asia y Europa, donde las máximas frecuencias notificadas se han descrito en la zona central, sobre todo Alemania, Austria, Eslovenia y Suecia[22].

Durante los últimos 40 años, la infección ha seguido expandiéndose en Estados Unidos, sobre todo en el nordeste. Ha causado brotes focales en algunas zonas costeras, y en la actualidad afecta a áreas suburbanas próximas a Boston, Nueva York, Filadelfia, Baltimore y Washington (las partes más pobladas del país)[23]. En estas áreas, la enfermedad de Lyme aparece de forma muy focal. En Connecticut, donde se ha notificado la frecuencia más elevada de la enfermedad en EE.UU, se han detectado casos en todas las partes del estado, pero la mayoría de ellos se agrupan en dos condados del sureste del estado, donde se realizó la investigación epidemiológica inicial en la ciudad de Lyme. En un ensayo clínico extenso sobre la vacuna, que duró 2 años, la incidencia anual de la enfermedad en estas áreas tan endémicas fue superior a 1/100 participantes[24].

En cuanto a por qué la enfermedad de Lyme apareció en el noroeste de Estados Unidos en la última parte del siglo XX[11], es probable que la infección estuviese en Norteamérica desde hacía miles de años, pero que las condiciones ecológicas necesarias se alterasen durante la colonización europea del continente. Los bosques fueron talados para la agricultura y los ciervos se cazaron casi hasta su extinción. Sin embargo, durante el siglo XX, las zonas agrícolas volvieron a convertirse en bosques, los ciervos proliferaron, había una gran cantidad de ratones de pies blancos y la garrapata del ciervo se multiplicó exponencialmente. La humedad del suelo y la cobertura de la tierra, como la existente cerca de los ríos y a lo largo de la costa, eran favorables para la supervivencia de la garrapata. Además, estas áreas experimentaron un gran crecimiento de la población tanto humana como de ciervos, a medida que más áreas boscosas se convirtieron en suburbios forestales en los que los ciervos carecían de predadores y su caza estaba prohibida. Por último, la propagación de una cepa especialmente virulenta de espiroqueta, *B. burgdorferi* OspC tipo A, puede haber contribuido al incremento de la incidencia de la infección[25].

Patogenia

Para mantener su complejo ciclo enzoótico, *B. burgdorferi* debe adaptarse a dos ambientes muy diferentes, la garrapata y el huésped mamífero o aviar. La espiroqueta sobrevive en un estado latente en el intestino medio de la ninfa de la garrapata durante el otoño, invierno y primavera, donde expresa sobre todo OspA y otras proteínas[26]. Cuando la garrapata se alimenta durante el final de la primavera o el verano, la expresión de estas proteínas se inhibe, mientras que la de otras se estimula, como OspC[27,28]. Ésta se une al plasminógeno humano y a sus activadores presentes en la sangre de la que se alimenta la garrapata, lo que facilita la diseminación del microorganismo en la garrapata[29]. Además, en las glándulas salivales de la garrapata, OspC se une a una proteína de dichas glándulas (Salp 15), de modo que la cobertura de la espiroqueta con esta proteína de la garrapata es esencial para la evasión inmunitaria inicial en el huésped mamífero[30]. La espiroqueta, que tiene pocas proteínas con actividad biosintética[8], parece satisfacer sus requerimientos nutricionales por la infección de un huésped mamífero o aviar.

Después de la inoculación de *B. burgdorferi* por la garrapata y de un período de incubación de 3 a 32 días, la espiroqueta por lo general se multiplica primero localmente en la piel del lugar de la picadura. En la mayoría de los pacientes, las células inmunitarias tienen un primer encuentro con *B. burgdorferi* en este lugar. Las células dendríticas aisladas de la dermis fagocitan rápidamente *B. burgdorferi* in vitro[31]. Durante la infección inicial, *B. burgdorferi* induce principalmente respuestas proinflamatorias en las células inflamatorias en las lesiones del EM[32,33] y las células mononucleares de la sangre periférica (CMSP) estimuladas por *B. burgdorferi* producen principalmente citocinas proinflamatorias, en especial IFN-γ[34]. De este modo, ambos elementos celulares innatos y adaptativos se movilizan para combatir la infección.

En días o semanas, *B. burgdorferi* se disemina a menudo a muchas localizaciones. Durante este período, la espiroqueta se ha aislado en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo[5,6,35], y se ha visto en pequeñas cantidades en muestras del miocardio, retina, músculo, hueso, bazo, hígado, meninges y cerebro[36]. Para su diseminación, *B. burgdorferi* se une a ciertas proteínas del huésped y se adhiere a las integrinas, proteoglucanos, o glucoproteínas en las células o en las matrices tisulares del huésped. Al igual que en la garrapata, la propagación por la piel y otras matrices tisulares puede verse facilitada por la unión al plasminógeno y a sus activadores a la superficie de la espiroqueta[29]. Durante la diseminación, una proteína de 66 kDa de la espiroqueta se une a la integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ específica de la plaqueta y al receptor de vitronectina ($\alpha_v\beta_5$)[37]. Una proteína fijadora de glucosaminoglucanos de 26 kDa se une al heparansulfato y al dermatansulfato[38], que se expresan en las células endoteliales. Una proteína fijadora de fibronectina (BBK32) de 47 kDa se une a la fibronectina[39], una proteína ubicua de la matriz extracelular. Por último, las proteínas A y B fijadoras de decorina (DbpA y DbpB) de la espiroqueta se unen a la decorina[40], un proteoglucano de la superficie del colágeno, lo que podría explicar la alineación de las espiroquetas con las fibrillas del colágeno de la matriz extracelular del corazón, el sistema nervioso y de las articulaciones[36].

Todos los tejidos afectados muestran un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas[36]. Cierto grado de lesión vascular, incluyendo vasculitis leve u oclusión hipervascular, se puede ver en múltiples localizaciones, lo que sugiere que las espiroquetas pueden estar en los vasos sanguíneos o alrededor de los mismos. Aunque se ha identificado a *B. burgdorferi* en el interior de células cultivadas in vitro, no se ha observado en localizaciones intracelulares en secciones histológicas de tejidos infectados de pacientes con enfermedad de Lyme.

A pesar de la respuesta inmunitaria activa, *B. burgdorferi* puede sobrevivir durante la diseminación mediante la modificación o minimización de la expresión antigénica de proteínas de superficie y por la inhibición de ciertas respuestas inmunitarias cruciales del huésped. Dos plásmidos lineales (lps) parecen ser esenciales, como lp25, que codifica una nicotinaminidasa[41] y lp28-1, que codifica la lipoproteína VlsE[10] (proteína que sufre una gran variación antigénica)[42]. Además, la espiroqueta tiene varias lipoproteínas muy homólogas que se expresan de forma diferencial, como los parálogos OspE/F, que contribuyen aún más a la diversidad antigénica[43]. Por último *B. afzelii*, y, en menor grado, *B. burgdorferi* tienen proteínas de superficie que adquieren el regulador del complemento que se unen al factor H del complemento y a la proteína 1 similar al factor H[44,45]. Estos factores del complemento inactivan a C3b, que protege al microorganismo de la destrucción mediada por el complemento.

El control óptimo de la diseminación de la espiroqueta requiere las respuestas inmunitarias tanto innata como adaptativa. Las lipoproteínas de membrana son mitógenas para los linfocitos B[46]. La respuesta de inmunoglobulina M (IgM) específica suele asociarse a la activación policlonal de los linfocitos B, con una elevación de la concentración sérica total de IgM[47], inmunocomplejos circulantes[48] y crioglobulinas[47]. En la infección murina por *B. burgdorferi*, la presentación por CD1d del monogalactosil diacilglicerol (MgalD, BbGL-II) a los linfocitos T NK puede ser esencial en la respuesta inmunitaria innata precoz, posiblemente como fuente inicial de IFN-γ[49]. Los ratones deficientes en CD1d no tienen un control tan bueno de la infección como sus homólogos de tipo salvaje[50].

En la infección del ser humano, se desarrolla una respuesta de IgG adaptativa gradualmente a lo largo de semanas-meses contra una serie creciente de proteínas de la espiroqueta[51] y dos glucolípidos de las borrelias[52]. Usando matrices proteicas que expresaban alrededor de 1.400 proteínas de *B. burgdorferi*, se detectaron respuestas de anticuerpos frente a un total de 89 proteínas en una población de pacientes con artritis de Lyme, sobre todo frente a lipoproteínas de la superficie

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

externa[53]. La destrucción de la espiroqueta parece realizarse sobre todo por respuestas bactericidas de los linfocitos B[54], que potencian dicha destrucción por fijación del complemento y opsonización[55]. Como se ha demostrado en ratones, el principal objetivo de los linfocitos Th1 $CD4^+$ específicos de *B. burgdorferi* que segregan sobre todo IFN-γ, es estimular las respuestas de los linfocitos B dependientes de linfocitos T[56]. Los linfocitos T $CD8^+$ específicos de *B. burgdorferi* son otra fuente significativa de IFN-γ, pero no parecen tener una función citotóxica[57].

En la infección enzoótica, las espiroquetas *B. burgdorferi* deben sobrevivir a este ataque inmunitario sólo durante los meses de verano, antes de regresar a las larvas de garrapata para volver a comenzar el ciclo el año siguiente. Por el contrario, la infección en el ser humano es un fenómeno terminal para la espiroqueta. En un plazo de varias semanas o meses, los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos, incluso sin tratamiento antibiótico, controlan la infección ampliamente diseminada y los síntomas sistémicos generalizados desaparecen[1]. Sin embargo, sin tratamiento antibiótico, las espiroquetas pueden sobrevivir en nichos localizados durante varios años más. *B. burgdorferi,* que es la única causa de la infección en EE.UU., puede causar artritis persistente o, en pocas ocasiones, una encefalopatía o polineuropatía subclínica acompañada de síntomas sistémicos mínimos o ausentes[1]. Los pacientes con artritis de Lyme tienen unas respuestas muy intensas de anticuerpos frente a muchas proteínas de la espiroqueta que sugieren una hiperinmunización debido a oleadas recurrentes de crecimiento de la bacteria[51]. Incluso sin tratamiento antibiótico, el número de pacientes que continúan sufriendo crisis de artritis se reduce alrededor del 10-20% cada año y pocos de ellos tienen crisis durante más de 5 años[58]. Por tanto, los mecanismos inmunitarios parecen triunfar al final en la erradicación de *B. burgdorferi* de los nichos seleccionados, incluidas las articulaciones o el sistema nervioso.

Características clínicas

Como en otras infecciones por espiroquetas, la borreliosis de Lyme del ser humano suele producirse en estadios, con remisiones y exacerbaciones y diferentes manifestaciones clínicas en cada estadio[3]. La infección temprana consta del estadio 1 (EM localizado), seguido en días o semanas por el estadio 2 (infección diseminada). La infección tardía o estadio 3 (infección persistente) habitualmente empieza meses o años después del comienzo de la enfermedad, a veces después de largos períodos de infección latente. Sin embargo, en cada paciente la infección es muy variable, oscilando entre una afectación breve de un sólo sistema y la afectación multisistémica crónica de la piel, los nervios y las articulaciones.

INFECCIÓN TEMPRANA: ESTADIO 1 (INFECCIÓN LOCALIZADA)

En alrededor del 70-80% de los pacientes, el EM se desarrolla en el lugar de la picadura de la garrapata (fig. 242A y tabla 242-1)[59,60]. Sin embargo, debido al pequeño tamaño de las ninfas de *I. scapularis,* la mayoría de los pacientes no recuerdan la picadura de la garrapata. Durante los primeros días, la lesión suele presentar un aspecto rojo homogéneo[61]. Además, el centro de las lesiones tempranas a veces se vuelve intensamente eritematoso e indurado, vesicular o necrótico. A medida que el área de eritema alrededor del centro se expande, la mayoría de las lesiones continúan teniendo los bordes externos de color rojo brillante (normalmente planos, pero a veces elevados), y aclarándose parcialmente en el centro. A veces las lesiones migratorias permanecen de un rojo intenso uniforme, varios anillos rojizos aparecen dentro del anillo externo o el área central se vuelve azul antes de aclararse. Aunque las lesiones se pueden localizar en cualquier lugar, las zonas más comunes son el muslo, la ingle y la axila. Si el EM se localiza en la cabeza, sólo puede verse una banda lineal que emerge de la línea de implantación del cabello. La lesión es caliente al tacto y los pacientes la describen a menudo con quemazón o, a veces, con prurito o dolor.

En Europa, el EM es a menudo una infección indolora y localizada, mientras que en Estados Unidos la lesión se asocia con inflamación más intensa y signos y síntomas que sugieren diseminación de la espiroqueta[1]. En un estudio realizado en Estados Unidos, las espiroquetas se cultivaron en las muestras plasmáticas de un 50% de los pacientes con EM[62]. En un estudio reciente, las lesiones cutáneas de EM de pacientes estadounidenses infectados por *B. burgdorferi* se expandieron más rápido, se asociaron a más síntomas y tenían una mayor concentración de ARNm de las quimiocinas y citocinas asociadas a macrófagos que las lesiones de EM de los pacientes austríacos infectados por *B. afzelii*[63].

INFECCIÓN TEMPRANA: ESTADIO 2 (INFECCIÓN DISEMINADA)

Varios días o semanas después del comienzo de la lesión inicial del EM, los pacientes de Estados Unidos sobre todo pueden presentar múltiples lesiones secundarias anulares en la piel (v. fig. 242-3B y tabla 242-1)[1,60], un signo de diseminación hematógena. Aunque su aspecto es similar al de las lesiones iniciales, casi siempre son más pequeñas, menos migratorias y no tienen los centros indurados; no se asocian con picaduras previas de garrapatas. Las lesiones individuales a veces aparecen y desaparecen en diferentes momentos, y sus bordes en ocasiones se unen. Durante este período, algunos pacientes desarrollan exantema malar, conjuntivitis o, raramente, urticaria difusa. El EM y las lesiones secundarias suelen desaparecer en 3-4 semanas (intervalo, 1 día a 14 meses).

El EM se acompaña a menudo de malestar general y astenia, cefalea, fiebre y escalofríos, dolores generalizados y adenopatías regionales[1,60]. En casi el 18% de los pacientes[59], estos síntomas son el cuadro de inicio de la infección[64]. Además, los pacientes a veces tienen signos de irritación meníngea con crisis episódicas de cefalea lancinante y dolor de nuca, encefalopatía leve con dificultades cognitivas, dolor

Figura 242-3 **A,** Lesión cutánea temprana de eritema migratorio vista 4 días después de la detección. **B,** Cuatro días después del comienzo de la lesión cutánea inicial han aparecido lesiones secundarias y varios de sus bordes se han unido. *(De Steere AC, Bartenhagen NH, Cratt JE y cols. The early clinical manifestations of Lyme diseases.* Ann Intern Med. *1983;99:76, con autorización.)*

TABLA 242-1 Manifestaciones de la enfermedad de Lyme por estadios*

	Infección temprana		Infección tardía
Sistema†	*Estadio 1 localizado*	*Estadio 2 diseminado*	*Estadio 3 persistente*
Piel	Eritema migratorio (EM)	Lesiones anulares secundarias	Acrodermatitis crónica atrófica
		Exantema malar	Lesiones localizadas semejantes a la esclerodermia
		Eritema o urticaria difusos	
		Lesiones evanescentes	
		Linfocitoma	
Musculoesquelético		Dolor migratorio en articulaciones, tendones, bolsas sinoviales, músculo, hueso	Crisis prolongadas de artritis
		Crisis breves de artritis	Artritis crónica
		Miositis‡	Entesopatía periférica
		Osteomielitis‡	Periostitis o subluxaciones articulares bajo la acrodermatitis
		Paniculitis‡	
Neurológico		Meningitis	Encefalomielitis crónica
		Neuritis de los pares craneales, parálisis facial	Paraparesia espástica
		Radiculoneuritis motora o sensitiva	Marcha atáxica
		Encefalitis subclínica	Alteraciones mentales subclínicas
		Mononeuritis múltiple	Polirradiculopatía axonal crónica
		Seudotumor cerebral	
		Mielitis‡	
		Ataxia cerebelosa‡	
Linfático	Adenopatías regionales	Adenopatías regionales o generalizadas	
		Esplenomegalia	
Corazón		Bloqueo del nódulo auriculoventricular	
		Miopericarditis	
		Pancarditis	
Ojos		Conjuntivitis	Queratitis
		Iritis‡	
		Coroiditis‡	
		Hemorragia o desprendimiento de retina‡	
		Panoftalmitis‡	
Hígado		Hepatitis leve o recurrente	
Respiratorio		Faringitis no exudativa	
		Tos no productiva	
Riñón		Hematuria microscópica o proteinuria	
Genitourinario		Orquitis‡	
Síntomas generales	Menor	Malestar general o astenia graves	Astenia

*El sistema de estadificación proporciona una guía del momento de aparición probable de las diferentes manifestaciones de la enfermedad, pero esto puede variar en cada caso concreto.
†Los sistemas se enumeran de los más a los menos frecuentemente afectados.
‡Debido a que la inclusión de estas manifestaciones se basa en uno o en pocos casos, deberían considerarse manifestaciones posibles pero no comprobadas de la enfermedad de Lyme.
De Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med*. 1989;321:586. Copyright © 1989 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

musculoesquelético migratorio, hepatitis, adenopatías generalizadas o esplenomegalia, dolor faríngeo, tos no productiva o tumefacción testicular[60]. Algunos pacientes tienen hematuria microscópica a veces con ligera proteinuria (tira reactiva). Durante los primeros días de la enfermedad, la cefalea y la rigidez de nuca no se asocian a pleocitosis del líquido cefalorraquídeo o déficit neurológico objetivo. Excepto la astenia y el letargo, que con frecuencia son constantes, los signos y síntomas tempranos suelen ser intermitentes y cambiantes. Por ejemplo, un paciente puede experimentar predominantemente cefalea y rigidez de nuca durante varios días. Después de algunos días de mejoría, puede comenzar el dolor musculoesquelético.

Después de varias semanas o meses, cerca del 15% de los pacientes no tratados en Estados Unidos desarrollan alteraciones neurológicas francas, que incluyen meningitis, encefalitis, neuritis de los pares craneales (incluida parálisis facial bilateral), radiculoneuritis motora y sensitiva, mononeuritis múltiple, ataxia cerebelosa o mielitis, solas o en diferentes combinaciones[65]. El patrón habitual consta de síntomas fluctuantes de meningitis con radiculoneuropatía de los pares craneales (en especial parálisis facial) o periférica sobreañadidas. En la exploración, estos pacientes suelen tener rigidez de nuca sólo con la flexión extrema; los signos de Kernig y Brudzinski están ausentes. La parálisis facial puede suceder de forma aislada[66], y en raras ocasiones puede ser la manifestación del inicio de la enfermedad. En los niños, el nervio óptico se puede afectar por inflamación o por aumento de la presión intracraneal, que puede causar ceguera[1]. En Europa, la manifestación neurológica más frecuente es el síndrome de Bannwarth, que consiste en dolor neurítico, pleocitosis linfocítica sin cefalea y, a veces, neuritis de los pares craneales[1].

En los pacientes con meningitis, el líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar una pleocitosis linfocítica de alrededor de 100 células/mm^3, a menudo con unas proteínas elevadas pero con una concentración de glucosa normal[65]. Hay una producción intratecal de anticuerpos IgG, IgM o IgA específicos frente a las espiroquetas[67], y puede haber bandas oligoclonales específicas para *B. burgdorferi*. Los estudios electrofisiológicos de las extremidades afectadas sugieren un compromiso nervioso principalmente axonal[68]. En el estudio histológico, las lesiones muestran una lesión nerviosa axonal con infiltrado perivascular de linfocitos y plasmocitos alrededor de los vasos sanguíneos epineurales. Las alteraciones neurológicas del estadio 2 suelen durar semanas o meses, pero pueden recurrir o hacerse crónicas.

Varias semanas después del comienzo de la enfermedad, cerca del 5% de los pacientes no tratados desarrollan afectación cardíaca[69]. Las alteraciones más frecuentes son los grados fluctuantes de bloqueo auriculoventricular (de primer grado, de Wenckebach o bloqueo cardíaco completo). Sin embargo, algunos pacientes presentan evidencias de afectación cardíaca más difusa, como cambios electrocardiográficos o una gammagrafía con galio compatible con miopericarditis aguda o signos de disfunción leve del ventrículo izquierdo o, rara vez, cardiomegalia.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ningún paciente ha tenido soplos cardíacos. La duración de la afectación suele ser breve (3 días a 6 semanas), y la implantación de un marcapasos permanente no es necesaria[70]. Se sabe que un paciente murió por la afectación cardíaca de la enfermedad de Lyme[71]. En la autopsia, este paciente tenía un infiltrado linfoplasmocitario en el epicardio, el miocardio y el endocardio, y se vieron pocas espiroquetas en el miocardio. En Europa, *B. burgdorferi* se ha aislado en muestras de biopsias endomiocárdicas de varios pacientes con miocardiopatía dilatada crónica[72]. Sin embargo, esta complicación no se ha observado en Estados Unidos[73].

Durante este estadio, el dolor musculoesquelético migratorio es frecuente en articulaciones, tendones, bolsas sinoviales, músculo y huesos[1]. Además, se han descrito algunos pacientes con osteomielitis, miositis, paniculitis o fascitis. La conjuntivitis es la afectación oftalmológica más frecuente de la enfermedad de Lyme, pero también se pueden afectar los tejidos oculares más profundos[1,74]. Se han descrito casos de iritis seguida de panoftalmitis, coroiditis con desprendimiento exudativo de la retina o queratitis intersticial, similar a la observada en la sífilis.

INFECCIÓN TARDÍA: ESTADIO 3 (INFECCIÓN PERSISTENTE)

Meses después del comienzo de la enfermedad, dentro del contexto de las intensas respuestas inmunitarias celulares y humorales frente a *B. burgdorferi,* alrededor del 60% de los pacientes comienzan a experimentar crisis intermitentes de tumefacción y dolor articular, principalmente en las grandes articulaciones, en especial la rodilla, por lo general una o dos articulaciones a la vez (v. tabla 242-1)[1,58]. Las rodillas afectadas suelen estar más tumefactas que dolorosas y a menudo están calientes pero pocas veces eritematosas. Se pueden formar quistes de Baker y romperse de forma temprana. Sin embargo, se pueden afectar tanto las grandes como las pequeñas articulaciones. Las crisis de artritis generalmente duran desde unas pocas semanas a meses, separadas por períodos de remisión completa. El recuento de leucocitos del líquido sinovial oscila entre 500 y 110.000 células/mm^3, la mayoría de los cuales son polimorfonucleares en los pacientes con recuentos elevados de leucocitos. Aunque el número total de pacientes con crisis recurrentes de artritis disminuye entre un 10% y un 20% cada año, las crisis de inflamación de la rodilla se vuelven a veces más prolongadas durante el segundo o el tercer año de la enfermedad, en ocasiones con una duración de un año o más. Sin embargo, la artritis intermitente o crónica suele resolverse del todo en varios años, incluso en pacientes no tratados.

Aunque la mayoría de los pacientes con artritis intermitente o persistente responden al tratamiento antibiótico i.v., un pequeño porcentaje de los pacientes tienen inflamación articular persistente en una rodilla durante meses o incluso varios años después de 2 meses o más de tratamiento antibiótico oral o de 1 mes o más de antibióticos intravenosos, o ambos. Esta enfermedad se denomina artritis de Lyme refractaria a los antibióticos[75]. Aunque el ADN de *B. burgdorferi* se puede detectar con frecuencia en el líquido sinovial antes del tratamiento antibiótico, los resultados de la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el tejido o el líquido sinoviales suelen ser negativos después del tratamiento antibiótico[75], lo que sugiere que la inflamación articular puede continuar en algunos pacientes después de la eliminación total o casi total de la espiroqueta de la articulación con el tratamiento antibiótico. La lesión sinovial, que es similar a la que se observa en otras formas de artritis inflamatoria crónica, muestra hiperplasia de las células sinoviales, proliferación vascular, un intenso infiltrado de células mononucleares (sobre todo linfocitos T) y aumento de las moléculas de adhesión[76].

La artritis de Lyme refractaria a los antibióticos se asocia a moléculas HLA-DRB1 que se unen a un epítopo de *B. burgdorferi* OspA ($OspA_{161-175}$), sobre todo las moléculas HLA-DRB1*0401 DRB1*0101[77], y con el reconocimiento de este epítopo por los linfocitos T[78]. Sin embargo, tal como se ha determinado usando reactivos tetraméricos, la frecuencia de los linfocitos T específicos de $OspA_{161-175}$ disminuyó a niveles bajos o indetectables durante el tratamiento antibiótico o poco después de él; esto es, meses antes de la resolución de la sinovitis en pacientes con artritis refractaria a los antibióticos, lo que sugiere que la sinovitis persistente en el grupo refractario no se perpetúa por estas células[79]. Además, las respuestas de anticuerpos frente a OspA disminuyeron de forma similar en pacientes con artritis sensible o refractaria a antibióticos[80], de donde puede deducirse que en ambos grupos se produjo la destrucción de la espiroqueta.

Antes y durante el tratamiento antibiótico, el líquido sinovial de los pacientes con artritis refractaria a los antibióticos contenía unas concentraciones excepcionalmente elevadas de sustancias quimiotácticas de linfocitos Th1 y citocinas, sobre todo CXCL9 e IFN-γ, en comparación con los que tenían una artritis sensible a antibióticos[81]. Además, durante el período postantibiótico, cuando los resultados de la PCR eran negativos y las respuestas inmunitarias específicas contra los antígenos de *B. burgdorferi* estaban disminuyendo, los niveles de CXCL9 e IFN-γ se mantenían altos o incluso aumentaban en el líquido y los tejidos sinoviales. Recientemente se ha descrito un modelo murino en ratones HLA-DR4 positivos CD-28 negativos infectados por *B. burgdorferi* que duplica muchas de las características de la artritis de Lyme humana refractaria a antibióticos[82]. Por tanto, el reconocimiento del epítopo $OspA_{161-175}$ (o de otros epítopos no identificados) puede dar lugar a una concentración especialmente elevada de citocinas proinflamatorias, que pueden no inhibirse de forma adecuada cuando progresa la destrucción de las espiroquetas[83]. De forma alternativa, los niveles elevados de citocinas proinflamatorias podrían eliminar la tolerancia a un autoepítopo no identificado hasta el momento[84], lo que perpetúa la inflamación sinovial después de la erradicación de las espiroquetas.

En casos excepcionales, junto con los episodios de artritis de Lyme o después de ellos, los pacientes pueden desarrollar manifestaciones neurológicas crónicas del trastorno[1,85]. Tanto en Estados Unidos como en Europa, puede aparecer una polineuropatía axonal crónica, que se manifiesta sobre todo por dolor radicular espinal o por parestesias distales. Incluso aunque los síntomas sensitivos suelen ser localizados, las pruebas electrofisiológicas suelen mostrar una polineuropatía axonal difusa que afecta a los segmentos nerviosos tanto proximales como distales[68]. En Europa, *B. garinii* puede causar encefalomielitis crónica, que se caracteriza por paraparesia espástica, ataxia, alteraciones cognitivas, disfunción vesical y neuropatía de los nervios craneales (sobre todo de los nervios craneales VII o VIII), acompañadas de la producción intratecal de anticuerpos de tipo IgG contra *B. burgdorferi*[1].

En Estados Unidos, se ha descrito un síndrome neurológico tardío, denominado encefalopatía de Lyme, que se manifiesta sobre todo por trastornos cognitivos sutiles[85]. Aunque no hay cambios inflamatorios en el LCR, a menudo puede demostrarse la producción intratecal de anticuerpos contra la espiroqueta. Ni las pruebas neuropsicológicas de la memoria[86] ni la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) cerebral[87] tienen una especificidad suficiente para ser de utilidad diagnóstica. Los fenómenos postinfecciosos también pueden intervenir en la patogenia de este síndrome. Se ha descrito un caso poco común de meningoencefalitis y vasculitis cerebral inducidas por *B. burgdorferi* que era refractario a los antibióticos[88]. En este caso, un clon de linfocitos T recuperado del LCR respondió tanto a epítopos de espiroquetas como a autoantígenos.

La acrodermatitis crónica atrófica, que en ocasiones se produce años después del EM, se ha observado sobre todo en Europa, en asociación con la infección por *B. afzelii*[89]. Este cuadro comienza con lesiones rojo-violáceas que se vuelven escleróticas o atróficas. Estas lesiones, que pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad, pueden durar muchos años, y se ha cultivado *B. burgdorferi* de estas lesiones hasta 10 años después de su inicio.

Síndrome post-enfermedad de Lyme

A pesar de la resolución de las manifestaciones objetivas de la infección con el tratamiento antibiótico, un pequeño porcentaje de pacientes tienen dolor, síntomas neurocognitivos o fatiga durante meses o años después[90]. Si estos síntomas duran más de 6 meses, en ocasiones se denominan síndrome post-enfermedad de Lyme o enfermedad de Lyme crónica. Este síndrome es similar o indistinguible del síndrome de fatiga crónica o de la fibromialgia. En comparación con la enfermedad de Lyme activa, estos pacientes suelen tener síntomas más generalizados o discapacitantes, con fatiga intensa, cefalea grave, dolor musculoesquelético difuso, múltiples puntos simétricos con hipersensibilidad dolorosa en localizaciones características, dolor y rigidez en muchas articulaciones, parestesias difusas, dificultad para concentrarse o trastornos del sueño. Los pacientes con estas alteraciones no tienen signos de inflamación articular, sus pruebas neurológicas

ofrecen unos resultados normales y suelen tener un mayor grado de ansiedad y depresión. Por el contrario, las manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme, como artritis, encefalopatía o neuropatía, suelen asociarse a mínimos síntomas sistémicos. En la actualidad, no hay datos de que los síntomas subjetivos persistentes después de los ciclos recomendados de antibióticos para la enfermedad de Lyme estén causados por una infección activa[90,91].

Ha aparecido una contracultura que atribuye el dolor y los síndromes de fatiga a la «enfermedad de Lyme crónica», cuando hay pocos o ningún dato de infección por *B. burgdorferi*[90-92]. En estos pacientes, el término *enfermedad de Lyme crónica,* que se equipara con la infección crónica por *B. burgdorferi*, es un nombre incorrecto, y el uso de un tratamiento antibiótico prolongado, potencialmente peligroso y caro para este cuadro no está indicado.

Infección congénita

A mediados de la década de 1980, se notificó la transmisión de *B. burgdorferi* a través de la placenta en dos lactantes cuyas madres tuvieron borreliosis de Lyme durante el primer trimestre del embarazo[1]. Ambos lactantes murieron durante la primera semana de vida. En ambos se encontraron espiroquetas en varios tejidos fetales teñidos con el colorante argéntica de Dieterle, pero no se realizaron cultivos ni pruebas serológicas. Sin embargo, en posteriores estudios prospectivos, ningún caso de infección congénita se ha vinculado a la espiroqueta de la enfermedad de Lyme[93]. Aunque es posible que *B. burgdorferi* pueda producir una evolución fetal adversa en los seres humanos, no se ha documentado de forma concluyente.

Coinfección

Las garrapatas *I. scapularis* no sólo transmiten *B. burgdorferi,* el agente de la enfermedad de Lyme, sino también otros agentes infecciosos, como *Babesia microti* (un parásito de los eritrocitos) y *Anaplasma phagocytophilum* (descrito antiguamente como «el agente de la ehrlichiosis granulocítica humana»). Cada uno de estos patógenos puede producir síntomas sistémicos inespecíficos durante el verano, y la coinfección con *B. burgdorferi* y uno o ambos de estos otros agentes transmitidos por garrapatas puede causar una enfermedad aguda más grave[94,95]. Sin embargo, no se conoce que *A. phagocytophilum* ni *B. microti* produzcan infección crónica, como sucede con la infección no tratada por *B. burgdorferi*.

La frecuencia de la coinfección ha sido muy variable, dependiendo de la zona geográfica y de la metodología del estudio. Un problema es que la anaplasmosis puede producir por sí misma un falso positivo en el Western blot de la IgM para la enfermedad de Lyme. En un estudio de 93 pacientes con EM demostrado por cultivo, 2 pacientes (2%) tenían coinfección con *A. phagocytophilum* y 2 (2%) tenían coinfección por *B. microti,* demostradas por la prueba de la PCR o por la seroconversión de la IgG[94]. En el otro extremo del espectro, en otro estudio, 75 de 192 pacientes (39%) tenían evidencia de coinfección, más frecuentemente con enfermedad de Lyme y babesiosis[95]. En Europa y Asia, las garrapatas *I. ricinus* e *I. persulcatus,* los vectores de *B. burgdorferi (sensu lato),* también transmiten el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas.

Diagnóstico de laboratorio

El cultivo de *B. burgdorferi* a partir de muestras de pacientes en el medio de Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) permite el diagnóstico definitivo. Sin embargo, los cultivos positivos se han obtenido principalmente en fases tempranas de la enfermedad, sobre todo de las biopsias del EM[24], menos a menudo de muestras plasmáticas[63] y sólo ocasionalmente de muestras del LCR en pacientes con meningitis. Más adelante en el proceso infeccioso, la prueba de la PCR es muy superior al cultivo para la detección de *B. burgdorferi* en el líquido sinovial[96]. *B. burgdorferi* no se ha aislado del LCR de pacientes con neuroborreliosis crónica, y se ha detectado el ADN de *B. burgdorferi* en muestras del LCR en sólo un pequeño número de dichos pacientes[97]. La prueba del antígeno urinario de Lyme (LUAT), que ha dado resultados marcadamente poco fiables, no se debe utilizar para confirmar el diagnóstico de la enfermedad de Lyme.

Debido a la utilidad limitada de las técnicas microbiológicas, el diagnóstico suele basarse en la identificación del cuadro clínico característico, la exposición en un área endémica y, excepto en pacientes con EM, en una respuesta positiva de los anticuerpos frente a *B. burgdorferi*[98]. Para las pruebas serológicas en Estados Unidos, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades recomiendan actualmente un método de dos pruebas en el cual las muestras son estudiadas primero por análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), y aquellas con resultados dudosos o positivos son analizadas por Western blot (fig. 242-4)[99]. Estas pruebas suelen realizarse con

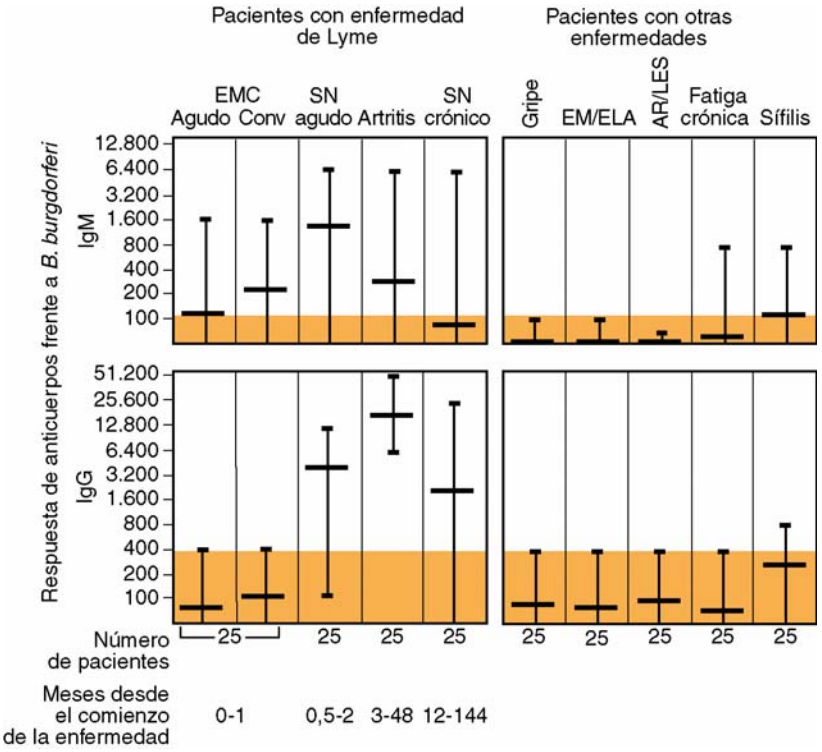


Figura 242-4 Títulos de anticuerpos frente a *Borrelia burgdorferi* por análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) en pacientes con diferentes manifestaciones de la enfermedad de Lyme y en sujetos controles. Barras horizontales = promedio; barras verticales = intervalo; barras sombreadas = intervalo normal. El intervalo normal se obtuvo del suero de 50 sujetos controles sanos. AR, artritis reumatoide; Conv, fase de convalecencia; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; EM, esclerosis múltiple; EMC, eritema migratorio crónico; LES, lupus eritematoso sistémico; SN agudo, meningitis; SN crónico, encefalopatía o polineuropatía. *(De Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN y cols. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease.* J Infect Dis. *1993;167:392, con autorización.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

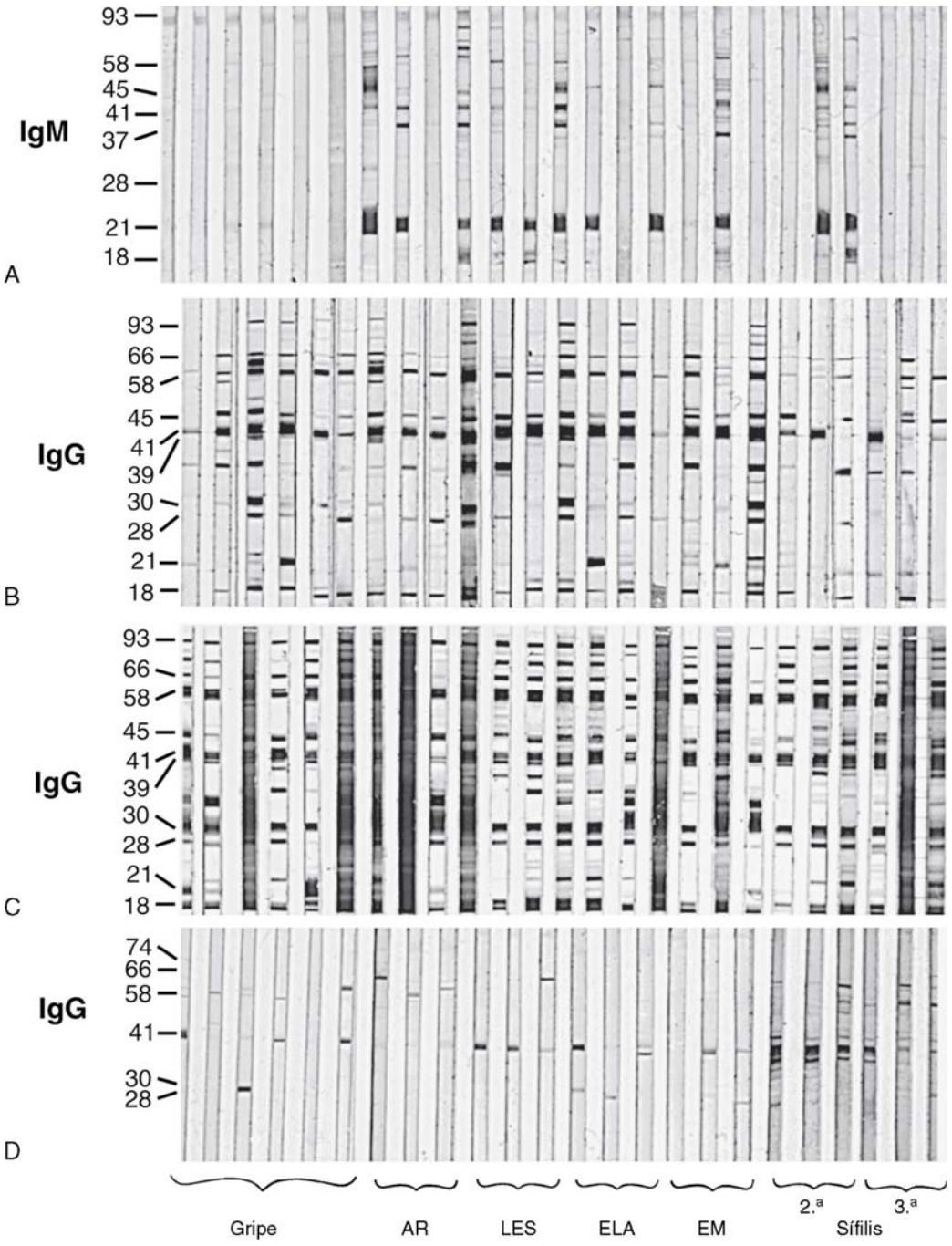


Figura 242-5 **Pruebas de inmunotransferencia de Western. A,** Suero de la fase aguda de 25 pacientes con eritema migratorio; **B,** 25 pacientes con meningitis de Lyme o parálisis facial; **C,** 25 pacientes con artritis de Lyme; y **D,** 24 pacientes representativos (controles) que habían recibido la vacuna contra la gripe, tenían artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM) o sífilis secundaria o terciaria. Las masas moleculares (kDa) están a la izquierda. *(De Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN y cols. Western Blotting in the serodiagnosis of Lyme disease.* J Infect Dis. *1993;167:392, con autorización.)*

muestras sonicadas de *B. burgdorferi*, obtenidas en la mayoría de los casos de la cepa B31, una cepa RST 1.

De acuerdo a los criterios de los CDC[99], una prueba de Western blot de IgM se considera positiva si están presentes dos de las tres siguientes bandas: 23, 39 y 41 kDa; sin embargo, la combinación de las bandas de 23 y 41 kDa pueden dar aún un resultado falso positivo. Un Werstern blot de IgG se considera positivo si están presentes 5 de las siguientes bandas: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 y 93 kDa (fig. 242-5). Aproximadamente la mitad de la población tiene reactividad de IgG con el antígeno flagelar de 41 kDa de la espiroqueta, y esta respuesta, por sí misma, no tiene significación diagnóstica. En Europa, donde la extensión de la respuesta de los anticuerpos es menor, ningún único conjunto de criterios para la interpretación de la prueba de Western blot proporciona altos niveles de sensibilidad y especificidad en todos los países[100].

El diagnóstico serológico no es sensible durante las primeras una o dos semanas de la infección. Durante este período, cerca del 30% de los pacientes con EM en Estados Unidos tiene respuestas positivas en las muestras de la fase aguda, normalmente del isotipo IgM, pero durante la convalecencia, de 2 a 4 semanas más tarde, cerca del 65-75% tienen reactividad serológica, incluso después del tratamiento antibiótico[101,102]. Puesto que estas pruebas suelen realizarse con una cepa RST 1, la sensibilidad del Western blot puede ser un poco menor cuando el paciente está infectado por una cepa RST 2 o 3[103]. Después de 4-8 semanas, los pacientes con infección activa tienen respuestas positivas de los

anticuerpos IgG, con independencia del tipo RST de la cepa que provoca la infección. En personas cuya enfermedad dura más de 4-8 semanas, una prueba positiva de IgM sola es probable que sea un resultado falso positivo y, por eso, una respuesta positiva de la IgM no se debe utilizar para apoyar el diagnóstico después de los primeros 2 meses de la infección. En pacientes con neuroborreliosis aguda, sobre todo aquellos con meningitis, a menudo se puede demostrar la producción intratecal de anticuerpos IgM, IgG o IgA frente a *B. burgdorferi* por inmunoanálisis enzimático con captura de anticuerpos[67], pero esta prueba es positiva menos frecuentemente en aquellos con neuroborreliosis crónica.

Después del tratamiento antibiótico, los títulos de anticuerpos disminuyen lentamente, pero las respuestas de la IgG e incluso de la IgM pueden persistir durante muchos años después del tratamiento[104]. Por eso, incluso una respuesta positiva de IgM no se puede interpretar como una prueba de infección reciente o reinfección a menos que esté presente el cuadro clínico adecuado. En un amplio ensayo clínico sobre la vacuna, realizado en Estados Unidos, *B. burgdorferi* provocó una infección asintomática en alrededor del 10% de los pacientes infectados[105]. En estudios de seroprevalencia realizados en Europa, más de la mitad de los pacientes con pruebas de ELISA positivas no recordaban síntomas de borreliosis de Lyme[106]. Si los pacientes con infección pasada o asintomática tienen síntomas causados por otra enfermedad, existe el peligro de que dichos síntomas se atribuyan incorrectamente a la enfermedad de Lyme.

La prueba serológica de segunda generación más prometedora es una ELISA de IgG que utiliza un péptido de 26 aminoácidos de la sexta región no variante de la lipoproteína VlsE de *B. burgdorferi*, denominado ELISA de péptido C6[101,102]. Se obtuvieron resultados similares con esta prueba y con la estrategia estándar de dos pruebas de ELISA de IgM e IgG sonicadas y Western blot. La principal ventaja de la ELISA del péptido C6 es la respuesta precoz de IgG, por lo que la prueba de IgM no es necesaria. Sin embargo, la ELISA de C6 no es tan específica como el Western blot sonicado. Por tanto, con los métodos actuales, la estrategia de dos pruebas que consta de Western blot sigue siendo útil para lograr especificidad y para evaluar la duración del tratamiento. Al igual que con las pruebas sonicadas, la respuesta al péptido VlsE puede persistir durante meses o años después del tratamiento antibiótico satisfactorio y, por tanto, la persistencia de la respuesta del anticuerpo anti-VlsE no se puede equiparar a la persistencia de la espiroqueta en la enfermedad de Lyme[101].

Diagnóstico diferencial

En su evolución inicial, una lesión pequeña y homogénea de EM se puede parecer a la pápula roja de una picadura por garrapata no infectada. Si un eritema se extiende rápidamente después de una picadura por garrapata, es más probable que sea una reacción alérgica a la saliva de la garrapata que una lesión de EM, que se extiende lentamente (~1 cm/día). Se puede pensar que los pacientes con lesiones de EM anular secundario tengan un eritema multiforme, pero la enfermedad de Lyme no se asocia a vesículas, lesiones mucosas o afectación de palmas y plantas. La parálisis facial producida por *B. burgdorferi* se diferencia de las que se asocian al virus del herpes simple I (parálisis de Bell) o al virus varicela zóster (síndrome de Ramsey-Hunt) por su comienzo estacional (normalmente de junio a septiembre), la frecuente asociación con el EM y las respuestas positivas de los anticuerpos IgM e IgG frente a *B. burgdorferi*. La artritis de Lyme es más parecida a la artritis reactiva en un adulto o a la forma pauciarticular de la artritis reumatoide juvenil en un niño. Los pacientes con artritis de Lyme tienen por lo general títulos muy altos de anticuerpos IgG específicos frente a la borrelia por ELISA, con respuestas frente a muchas proteínas de la espiroqueta por Western blot.

El error más frecuente es confundir la enfermedad de Lyme crónica con el síndrome de fatiga crónica o la fibromialgia. Aunque el dolor subjetivo o los síntomas de fatiga pueden aparecer después de la enfermedad de Lyme, la infección activa suele afectar a un sistema a la vez y el paciente tiene datos objetivos de afectación de dicho sistema.

Tratamiento

La Infectious Diseases Society of America ha publicado unas recomendaciones del tratamiento basado en la evidencia para la enfermedad de Lyme[107]. En resumen, las diferentes manifestaciones de la enfermedad de Lyme se pueden tratar por lo general con tratamiento antibiótico por vía oral, excepto las alteraciones neurológicas objetivas y los pacientes ocasionales con artritis de Lyme, que pueden requerir tratamiento intravenoso (tabla 242-2). Para las infecciones tempranas localizadas o diseminadas, se recomienda la doxiciclina durante 14-21 días en personas a partir de 8 años, excepto en mujeres embarazadas. Una ventaja de la doxiciclina es su eficacia frente *A. phagocytophilum,* un posible agente de coinfección. La amoxicilina, la alternativa de segunda elección, se debe utilizar en niños o mujeres embarazadas. En caso de alergia, la cefuroxima axetilo es una alternativa de tercera elección. La eritromicina u otros macrólidos, que son la alternativa de cuarta elección, se recomiendan únicamente para los pacientes que no pueden tomar doxiciclina, amoxicilina o cefuroxima axetilo. Cerca del 15% de los pacientes con infección diseminada sufren una reacción similar a la de Jarisch-Herxheimer durante las primeras 24 horas de tratamiento. In vitro, *B. burgdorferi* es sensible a la tetraciclina, la penicilina, la eritromicina y los macrólidos, y a las cefalosporinas de tercera generación, pero es resistente a la rifampicina, el ciprofloxacino y los aminoglucósidos[107,108].

En los estudios multicéntricos de pacientes con EM se han obtenido resultados similares con la doxiciclina, la amoxicilina y la cefuroxima

TABLA 242-2 Pautas de tratamiento de la enfermedad de Lyme*

	Infección precoz (local o diseminada)
Adultos	Doxiciclina, 100 mg v.o. dos veces al día durante 14-21 días
	Amoxicilina, 500 mg v.o. tres veces al día durante 14-21 días
	Alternativas en caso de alergia a la doxiciclina o la amoxicilina:
	Cefuroxima axetilo, 500 mg v.o. dos veces al día durante 14-21 días
	Eritromicina, 250 mg v.o. cuatro veces al día durante 14-21 días
Niños (hasta 8 años)	Amoxicilina, 250 mg v.o. tres veces al día o 20 mg/kg/día en dosis divididas durante 14-21 días
	Alternativas en caso de alergia a la penicilina:
	Cefuroxima axetilo, 125 mg v.o. dos veces al día durante 14-21 días
	Eritromicina, 250 mg v.o. tres veces al día o 30 mg/kg/día en dosis divididas durante 14-21 días
Artritis (intermitente o crónica)	Doxiciclina, 100 mg v.o. dos veces al día durante 30-60 días
	Amoxicilina, 500 mg v.o. cuatro veces al día durante 30-60 días
	o
	Ceftriaxona, 2 g i.v. una vez al día durante 14-28 días
	Penicilina G, 20 millones de unidades i.v. diarias divididas en cuatro dosis durante 14-28 días
Alteraciones neurológicas (precoces o tardías)	Ceftriaxona, 2 g i.v. una vez al día durante 14-28 días Penicilina G, 20 millones de unidades i.v. diarias divididas en cuatro dosis durante 14-28 días
	Alternativa en caso de alergia a la ceftriaxona o la penicilina:
	Doxiciclina, 100 mg v.o. tres veces al día durante 14-28 días†
Parálisis facial aislada	Las pautas orales pueden ser adecuadas
Alteraciones cardíacas	
Bloqueo AV de primer grado (intervalo P-R >0,3 s)	Pautas orales, como en la infección temprana
Bloqueo AV de alto grado	Ceftriaxona, 2 g i.v. una vez al día durante 14-21 días‡
	Penicilina G, 20 millones de unidades diarias divididas en cuatro dosis durante 28 días‡

*Se han producido fracasos terapéuticos con cualquiera de las pautas dadas, y puede ser necesario un segundo ciclo terapéutico.
†En nuestra experiencia, esta pauta es ineficaz para el tratamiento de las alteraciones neurológicas tardías de la enfermedad de Lyme.
‡Una vez que el paciente se ha estabilizado, el ciclo se puede completar con tratamiento oral.
AV, auriculoventricular.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

axetilo, y más del 90% de los pacientes tuvieron evoluciones satisfactorias[109,110]. Aunque algunos pacientes tuvieron síntomas subjetivos después del tratamiento, los datos objetivos de infección persistente o recaída fueron raros y el retratamiento no fue en general necesario. En un estudio reciente, un tratamiento con doxiciclina durante 10 días fue igual de eficaz que durante 20 días en la mayoría de los pacientes con EM, y añadir una dosis de 2 g de ceftriaxona parenteral al comienzo de un ciclo de 10 días de doxiciclina no mejoró la eficacia terapéutica[111]. La ceftriaxona intravenosa, aunque es eficaz, no fue superior a los agentes orales en ausencia de afectación neurológica objetiva[112]. A diferencia de las cefalosporinas de segunda y tercera generación, las cefalosporinas de primera generación, como la cefalexina, son ineficaces.

Para los pacientes con alteraciones neurológicas objetivas, lo más habitual es administrar ciclos de 2-4 semanas de ceftriaxona intravenosa[85,113]. El tratamiento parenteral con cefotaxima o penicilina G puede ser una alternativa satisfactoria. En Europa, la doxiciclina oral ofrece resultados similares al tratamiento i.v. para la neuroborreliosis aguda[114]. Además, esta medicación se suele usar en los pacientes de Estados Unidos que tienen sólo parálisis facial, sin una afectación más difusa del sistema nervioso. Con tratamiento antibiótico, los signos y síntomas de la neuroborreliosis aguda suelen resolverse en semanas, pero los de la neuroborreliosis crónica mejoran lentamente en un período de meses. La evidencia objetiva de recidiva es infrecuente después de un ciclo de 4 semanas de tratamiento. En los pacientes con bloqueo del nódulo auriculoventricular de alto grado, se recomiendan el tratamiento intravenoso durante al menos una parte del ciclo y la monitorización cardíaca, pero la implantación de un marcapasos permanente no es necesaria.

Las pautas orales o intravenosas suelen ser eficaces para el tratamiento de la artritis de Lyme[113,115]. El tratamiento oral es más fácil de administrar, se asocia con menos efectos secundarios y es considerablemente más barato. Por tanto, a menos que el paciente tenga una afectación neurológica simultánea, se recomienda un tratamiento con doxiciclina o amoxicilina oral durante 30 días[115]. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes con artritis de Lyme requieren tratamiento antibiótico i.v. para la erradicación de las espiroquetas articulares. Por tanto, en los pacientes que no responden a los antibióticos orales, se recomienda un tratamiento i.v. durante 2-4 semanas. A pesar del tratamiento con terapia antibiótica oral o intravenosa, un pequeño porcentaje de los pacientes en Estados Unidos tienen inflamación articular persistente durante meses o incluso algunos años después de 2 meses o más de antibióticos orales o un mes o más de antibióticos intravenosos, situación que se denomina artritis de Lyme refractaria a los antibióticos[75]. Si los pacientes presentan una artritis persistente a pesar de este tratamiento y si los resultados de las pruebas de la PCR del líquido sinovial son negativos, dichos enfermos pueden ser tratados con agentes antiinflamatorios o sinovectomías artroscópicas[75].

Después de que la enfermedad de Lyme sea tratada de forma apropiada, un pequeño porcentaje de pacientes mantiene los síntomas subjetivos, sobre todo dolor musculoesquelético, dificultades neurocognitivas o cansancio, en algunos casos durante años[107]. Entre estos pacientes, tres ensayos clínicos controlados con placebo y con doble enmascaramiento no han logrado demostrar un beneficio de la administración de ciclos adicionales de tratamiento[116-118]. En el mayor de estos estudios, los pacientes con síndrome post-enfermedad de Lyme recibieron ceftriaxona i.v. durante 30 días, seguida de doxiciclina oral durante 60 días o preparados i.v. y orales de placebo durante el mismo tiempo. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos en el porcentaje de pacientes que sintieron que sus síntomas habían mejorado, empeorado o habían permanecido sin cambios[116]. En dichos pacientes es mejor un tratamiento sintomático que ciclos prolongados de antibióticos. El tratamiento prolongado con ceftriaxona para la enfermedad de Lyme no comprobada ha producido complicaciones biliares[107], y en un caso comunicado, la administración prolongada de cefotaxima tuvo un resultado mortal[107].

Aunque no se ha estudiado sistemáticamente, a los pacientes con infección asintomática se les administra con frecuencia un ciclo de antibióticos orales. Debido a que el riesgo de transmisión maternofetal parece ser muy bajo, el tratamiento estándar para el estadio y la manifestación de la enfermedad puede ser suficiente para las pacientes embarazadas, excepto por que se debe evitar la doxiciclina[107]. La reinfección puede ocurrir en pacientes que son tratados con antibióticos en fases tempranas de la enfermedad, pero nosotros no hemos observado reinfección en ningún paciente con la amplia respuesta inmunitaria asociada con la artritis de Lyme.

Prevención

Cuando sea posible, las personas deben evitar las áreas infestadas por garrapatas[119]. Si no, los insecticidas que contienen DEET (*N,N*-dietilmetatoluamida) o permetrina disuaden de manera efectiva a las garrapatas, pero la permetrina sólo se puede aplicar sobre la ropa, y la DEET puede causar efectos secundarios graves cuando se aplican cantidades excesivas directamente sobre la piel[119]. Por tanto, los insecticidas pueden ser de gran valor en las excursiones ocasionales por el bosque, pero menos útiles para las personas que viven en áreas endémicas que están expuestas diariamente a las garrapatas. Después de la exposición en áreas infestadas por el artrópodo, se debe controlar la presencia de garrapatas. Las formas inmaduras de *I. scapularis* normalmente están a unos centímetros del suelo; a menudo se trasladan a las extremidades inferiores del huésped y se fijan a las partes húmedas del cuerpo, como la ingle o la axila. En los niños pequeños, se pueden encontrar también en la cabeza y el cuello, que no son zonas habituales para que las garrapatas se fijen en los adultos. Debido a que la garrapata necesita fijarse durante 24-72 horas antes de que la transmisión de la espiroqueta se produzca, la eliminación de la garrapata dentro de las primeras 24 horas de su fijación suele bastar para prevenir la enfermedad de Lyme. Sin embargo, si se encuentra una ninfa llena de sangre de la garrapata *I. scapularis,* una única dosis de 200 mg de doxiciclina por lo general previene la enfermedad de Lyme si se administra dentro de las 72 horas después de que ocurra la picadura[107,120].

El control ambiental de las garrapatas en áreas extensas es difícil[119]. Los métodos que pueden ser útiles incluyen la aplicación de acaricidas, el diseño del paisaje para proporcionar barreras desecantes entre las áreas infestadas por garrapatas y el césped y, en algunas ocasiones, la eliminación o la exclusión de los ciervos. Se están desarrollando nuevos métodos para el control de las garrapatas, que incluyen acaricidas dirigidos al huésped, frente a roedores y ciervos, y pueden proporcionar ayuda en el futuro. Una vacuna comercial contra la enfermedad de Lyme, que consiste en OspA recombinante con un adyuvante, se comercializó en 1999[24], pero se retiró en 2002. Aunque la vacuna no está disponible en la actualidad, la experiencia demostró que la vacunación es factible para la prevención de la enfermedad de Lyme.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steere AC, Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;**345**:115.
2. Dennis DT, Hayes EB. Epidemiology of Lyme Borreliosis. In: Kahl O, Gray JS, Lane RS, Stanek G, editors. *Lyme Borreliosis: Biology, Epidemiology, Control.* Oxford, England: CABI; 2002. p. 251.
3. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989;**321**:586.
4. Steere AC, Malawista SE, Snydman DR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977;**20**:7.
5. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al. Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982;**216**:1317.
6. Barbour AG, Hayes SF. Biology of *Borrelia* species. *Microbiol Rev* 1986;**50**:381.
7. Fraser CM, Casjens S, Huang WM, et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi. *Nature* 1997;**390**:580.
8. Casjens S, Palmer N, Van Vugt R, et al. A bacterial genome in flux: the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in an infectious isolate of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Mol Microbiol* 2000;**35**:490.
9. Zhang JR, Hardham JM, Barbour AG, et al. Antigenic variation in Lyme disease borreliae by promiscuous recombination of VMP-like sequence cassettes. *Cell* 1997;**89**:275.
10. Baranton G, Postic D, Saint-Girons I, et al. Delineation of *Borrelia burgdorferi sensu stricto, Borrelia garinii* sp. nov., and group VS461 associated with Lyme borreliosis. *Int J Syst Bacteriol* 1992;**42**:378.
11. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004;**113**:1093.
12. Seinost G, Dykhuizen DE, Dattwyler RJ, et al. Four clones of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto cause invasive infection in humans. *Infect Immun* 1999;**67**:3518.
13. Wormser GP, Brisson D, Liveris D, et al. *Borrelia burgdorferi* genotype predicts the capacity for hematogenous dissemination during early Lyme disease. *J Infect Dis* 2008;**198**:1358.

14. Margos G, Gatewood AG, Aanensen DM, et al. MLST of housekeeping genes captures geographic population structure and suggests a European origin of *Borrelia burgdorferi*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;**105**:8730.
15. Haninicova K, Liveris D, Sandigursky S, et al. *Borrelia burgdorferi* sensu stricto is clonal in patients with early Lyme borreliosis. *Appl Environ Microbiol* 2008;**74**:5008.
16. Xu G, Fang QQ, Keirans JE, et al. Molecular phylogenetic analyses indicate that the *Ixodes ricinus* complex is a paraphyletic group. *J Parasitol* 2003;**89**:452.
17. LoGiudice K, Ostfeld RS, Schmidt KA, et al. The ecology of infectious disease: effects of host diversity and community composition on Lyme disease risk. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;**100**:567.
18. Brown RN, Lane RS. Lyme disease in California: A novel enzootic transmission cycle of *Borrelia burgdorferi*. *Science* 1992;**256**:1439.
19. Campbell GL, Paul WS, Schriefer ME, et al. Epidemiologic and diagnostic studies of patients with suspected early Lyme disease, Missouri, 1990-1993. *J Infect Dis* 1995;**172**:470.
20. Gern L, Pierre-Francois H. Ecology of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Europe. In: Kahl O, Gray JS, Lane RS, Stanek G, editors. *Lyme Borreliosis: Biology, Epidemiology and Control*. Oxford, England: CABI; 2002. p. 149.
21. Kurtenbach K, De Michelis S, Etti S, et al. Host association of *Borrelia burgdorferi* sensu lato–the key role of host complement. *Trends Microbiol* 2002;**10**:74.
22. Stanek G, Satz N, Strle F, et al. Epidemiology of Lyme borreliosis. In: Weber K, Burgdorfer W, editors. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1993. p. 358.
23. Bacon RM, Kugeler KJ, Mead PS. Surveillance for Lyme disease—United States, 1992-2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;**57**:1.
24. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. *N Engl J Med* 1998;**339**:209.
25. Qiu WG, Bruno JF, McCaig WD, et al. Wide distribution of a high-virulence *Borrelia burgdorferi* clone in Europe and North America. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1097.
26. Fikrig E, Narasimhan S. Borrelia burgdorferi–traveling incognito? *Microbes Infect* 2006;**8**:1390.
27. Montgomery RR, Malawista SE, Feen KJM, et al. Direct demonstration of antigenic substitution of *Borrelia burgdorferi* ex vivo: exploration of the paradox of the early immune response to outer surface proteins A and C in Lyme disease. *J Exp Med* 1996;**183**:261.
28. Schwan TG, Piesman J. Temporal changes in outer surface proteins A and C of the Lyme disease- associated spirochete, *Borrelia burgdorferi*, during the chain of infection in ticks and mice. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:382.
29. Lagal V, Portnoi D, Faure G, et al. *Borrelia burgdorferi* sensu stricto invasiveness is correlated with OspC-plasminogen affinity. *Microbes Infect* 2006;**8**:645.
30. Ramamoorthi N, Narasimhan S, Pal U, et al. The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. *Nature* 2005;**436**:573.
31. Filgueira L, Nestle FO, Rittig M, et al. Human dendritic cells phagocytose and process *Borrelia burgdorferi*. *J Immunol* 1996;**157**:2998.
32. Muellegger RR, McHugh G, Ruthazer R, et al. Differential expression of cytokine mRNA in skin specimens from patients with erythema migrans or acrodermatitis chronica atrophicans. *J Invest Dermatol* 2000;**115**:1115.
33. Salazar JC, Pope CD, Sellati TJ, et al. Coevolution of markers of innate and adaptive immunity in skin and peripheral blood of patients with erythema migrans. *J Immunol* 2003;**171**:2660.
34. Glickstein L, Moore B, Bledsoe T, et al. Inflammatory cytokine production predominates in early Lyme disease in patients with erythema migrans. *Infect Immun* 2003;**71**:6051.
35. Karlsson M, Hovind-Hougen K, Svenungsson B, et al. Cultivation and characterization of spirochetes from cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:473.
36. Duray PH, Steere AC. Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. *Ann NY Acad Sci* 1988;**539**:65.
37. Coburn J, Chege W, Magoun L, et al. Characterization of a candidate *Borrelia burgdorferi* β_3-chain integrin ligand identified using a phage display library. *Mol Microbiol* 1999;**34**:926.
38. Parveen N, Leong JM. Identification of a candidate glycosaminoglycan-binding adhesin of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Mol Microbiol* 2000;**35**:1220.
39. Probert WS, Johnson BJB. Identification of a 47 kDa fibronectin-binding protein expressed by *Borrelia burgdorferi* isolate B31. *Mol Microbiol* 1998;**30**:1003.
40. Guo BP, Brown EL, Dorward DW, et al. Decorin-binding adhesions from *Borrelia burgdorferi*. *Mol Microbiol* 1998;**30**:711.
41. Purser JE, Lawrenz MB, Caimano MJ, et al. A plasmid-encoded nicotinamidase (PncA) is essential for infectivity of *Borrelia burgdorferi* in a mammalian host. *Mol Microbiol* 2003;**48**:753.
42. Bankhead T, Chaconas G. The role of VlsE antigenic variation in the Lyme disease spirochete: persistence through a mechanism that differs from other pathogens. *Mol Microbiol* 2007;**65**:1547.
43. Hefty PS, Jolliff SE, Caimano MJ, et al. Changes in temporal and spatial patterns of outer surface lipoprotein expression generate population heterogeneity and antigenic diversity in the Lyme disease spirochete. *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 2002;**70**:3468.
44. Kraiczy P, Hellwage J, Skerka C, et al. Complement resistance of *Borrelia burgdorferi* correlates with the expression of BbCRASP-1, a novel linear plasmid-encoded surface protein that interacts with human factor H and FHL-1 and is unrelated to Erp proteins. *J Biol Chem* 2004;**279**:2421.
45. Hovis KM, Tran E, Sundy CM, et al. Selective binding of *Borrelia burgdorferi* OspE paralogs to factor H and serum proteins from diverse animals: possible expansion of the role of OspE in Lyme disease pathogenesis. *Infect Immun* 2006;**74**:1967.
46. Ma Y, Weis JJ. *Borrelia burgdorferi* outer surface lipoproteins OspA and OspB possess B cell mitogenic and cytokine stimulatory properties. *Infect Immun* 1993;**61**:3843.
47. Steere AC, Hardin JA, Ruddy S, et al. Lyme arthritis: correlation of serum and cryoglobulin IgM with activity, and serum IgG with remission. *Arthritis Rheum* 1979;**22**:471.
48. Hardin JA, Steere AC, Malawista SE. Immune complexes and the evolution of Lyme arthritis: dissemination and localization of abnormal C1q binding activity. *N Engl J Med* 1979;**301**:1358.
49. Leadbetter EA, Brigl M, Illarionov P, et al. NK T cells provide lipid antigen-specific cognate help for B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;**105**:8339.
50. Kumar H, Belperron A, Barthold SW, et al. Cutting edge: CD1d deficiency impairs murine host defense against the spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *J Immunol* 2000;**165**:4797.
51. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, et al. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993;**167**:392.
52. Ben-Menachem G, Kubler-Kielb J, Coxon B, et al. A newly discovered cholesteryl galactoside from *Borrelia burgdorferi*. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003;**100**:7913.
53. Barbour AG, Jasinskas A, Kayala MK, et al. A genome-wide proteome array reveals a limited set of immunogens in natural infections of humans and white-footed mice with *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 2008;**76**:3374.
54. Rousselle JC, Callister SM, Schell RF, et al. Borreliacidal antibody production against outer surface protein C of *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis* 1998;**178**:733.
55. Montgomery RR, Lusitani D, de Boisfleury Chevance A, et al. Human phagocytic cells in the early innate immune response to *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis* 2002;**185**:1773.
56. Keane-Myers A, Nickell SP. T cell subset-dependent modulation of immunity to *Borrelia burgdorferi* in mice. *J Immunol* 1995;**154**:1770.
57. Dong Z, Edelstein M, Glickstein LJ. CD8+ T cells are activated during the early Th1 and Th2 immune responses in the murine Lyme disease model. *Infect Immun* 1997;**65**:5334.
58. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;**107**:725.
59. Steere AC, Sikand VK. The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment (Letter). *N Engl J Med* 2003;**384**:2472.
60. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983;**99**:76.
61. Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann Intern Med* 2002;**136**:421.
62. Jones KL, Muellegger RR, Means TK, et al. Higher mRNA levels of chemokines and cytokines associated with macrophage activation in erythema migrans skin lesions in patients from the United States than in patients from Austria with Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:85.
63. Wormser GP, Bittker S, Cooper D, et al. Comparison of the yields of blood cultures using serum or plasma from patients with early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:1648.
64. Steere AC, Dhar A, Hernandez J, et al. Systemic symptoms without erythema migrans as the presenting picture of early Lyme disease. *Am J Med* 2003;**114**:58.
65. Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: Meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology* 1985;**35**:47.
66. Nigrovic LE, Thompson AD, Fine AM, et al. Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency department in a Lyme disease-endemic area. *Pediatrics* 2008;**122**:1080.
67. Steere AC, Berardi VP, Weeks KE, et al. Evaluation of the intrathecal antibody response to *Borrelia burgdorferi* as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1990;**161**:1203.
68. Logigian EL, Steere AC. Clinical and electrophysiological findings in chronic neuropathy of Lyme disease. *Neurology* 1992;**42**:303.
69. Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, et al. Lyme carditis: Cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1980;**93**:8.
70. McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, et al. Lyme carditis: An important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med* 1989;**110**:339.
71. Marcus LC, Steere AC, Duray PH, et al. Fatal pancarditis in a patient with coexistent Lyme disease and babesiosis: Demonstration of spirochetes in the heart. *Ann Intern Med* 1985;**103**:374.
72. Landieri G, Salvi A, Camerini F, et al. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from myocardium. *Lancet* 1993;**342**:490.
73. Sonnesyn SW, Diehl SC, Johnson RC, et al. A prospective study of the seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection in patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 1995;**76**:97.
74. Karma A, Seppala I, Mikkila H, et al. Diagnosis and clinical characteristics of ocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol* 1994;**119**:127.
75. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis; strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:3079.
76. Akin E, Aversa J, Steere AC. Expression of adhesion molecules in synovia in patients with treatment-resistant Lyme arthritis. *Infect Immun* 2001;**63**:1774.
77. Steere AC, Klitz W, Drouin EE, et al. Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide. *J Exp Med* 2006;**203**:961.
78. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehman M, et al. Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. *Science* 1998;**281**:703.
79. Kannian P, Drouin EE, Glickstein L, et al. Decline in the Frequencies of *Borrelia burgdorferi* $OspA_{161-175}$-specific T cells after antibiotic therapy in HLA-DRB1*0401-positive patients with antibiotic-responsive or antibiotic-refractory Lyme arthritis. *J Immunol* 2007;**179**:6336.
80. Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, et al. Antibody responses to *Borrelia burgdorferi* in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:4216.
81. Shin JJ, Glickstein LJ, Steere AC. High levels of inflammatory chemokines and cytokines in joint fluid and synovial tissue throughout the course of antibiotic-refractory Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:1325.
82. Iliopoulou BP, Alroy J, Huber BT. Persistent arthritis in *Borrelia burgdorferi*-infected HLA-DR4-positive CD28-negative mice post-antibiotic treatment. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:3892.
83. Steere AC, Glickstein L. Elucidation of Lyme arthritis. *Nat Rev Immunol* 2004;**4**:143.
84. Drouin EE, Glickstein L, Kwok WW, et al. Human homologues of a *Borrelia* T cell epitope associated with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *Mol Immunol* 2008;**45**:180.
85. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990;**323**:1438.
86. Kaplan RF, Jones-Woodward L, Workman K, et al. Neuropsychological deficits in Lyme disease with or without other evidence of central nervous system pathology. *Appl Neuropsychol* 1999;**6**:3.
87. Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. *Neurology* 1997;**49**:1661.
88. Hemmer B, Gran B, Zhao Y, et al. Identification of candidate T-cell epitopes and molecular mimics in chronic Lyme disease. *Nat Med* 1999;**5**:1375.
89. Mullegger RR. Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Eur J Dermatol* 2004;**14**:296.
90. Feder HM Jr, Johnson BJ, O'Connell S, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med* 2007;**357**:1422.
91. Sigal LH, Hassett AL. Contributions of societal and geographical environments to "chronic Lyme disease": the psychopathogenesis and aporology of a new "medically unexplained symptoms" syndrome. *Environ Health Perspect* 2002;**110**:607.
92. Baker PJ. Perspectives on "chronic Lyme disease". *Am J Med* 2008;**121**:562.
93. Williams CL, Stobino B, Weinstein A, et al. Maternal Lyme disease and congenital malformations: A cord blood serosurvey in endemic and control areas. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995;**9**:320.
94. Krause PJ, McKay K, Thompson CA, et al. Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: Babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1184.
95. Steere AC, McHugh G, Suarez C, et al. Prospective study of coinfection in patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1078.
96. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid in Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994;**330**:229.
97. Nocton JJ, Bloom BJ, Rutledge BJ, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in patients with Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1996;**174**:623.
98. Centers for Disease Control. Case definitions for public health surveillance. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990;**39**:1.
99. Centers for Disease Control. Recommendations for test performance and interpretation from the Second International Conference on serologic diagnosis of Lyme disease. *Morb Mortal Wkly Rep* 1995;**44**:1.
100. Robertson J, Guy E, Andrews N, et al. A European multicenter study of immunoblotting in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:2097.
101. Steere AC, McHugh G, Damle N, et al. Prospective study of serologic tests for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:188.
102. Bacon RM, Biggerstaff BJ, Schriefer ME, et al. Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates. *J Infect Dis* 2003;**187**:1187.
103. Wormser GP, Brisson D, Liveris D, et al. *Borrelia burgdorferi* genotype predicts the capacity for hematogenous dissemination during early Lyme disease. *J Infect Dis* 2008;**198**:1358.
104. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, et al. Persistence of immunoglobulin M and immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:780.
105. Steere AC, Sikand VJ, Schoen RT, et al. Asymptomatic infection with *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:528.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

106. Gustafson R, Svenungsson B, Forsgren M, et al. Two-year survey of the incidence of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in a high-risk population in Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;**11**:894.
107. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:1089.
108. Dever LL, Jorgensen JH, Barbour AG. In vitro antimicrobial susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi*: A microdilution MIC method and timekill studies. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2692.
109. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990;**336**:1404.
110. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992;**117**:273.
111. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. *Ann Intern Med* 2003;**138**:697.
112. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997;**337**:289.
113. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis—randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988;**1**:1191.
114. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1994;**44**:1203.
115. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;**37**:878.
116. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;**345**:85.
117. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;**60**:1923.
118. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008;**70**:992.
119. Hayes EB, Piesman J. How can we prevent Lyme disease? *N Engl J Med* 2003;**348**:2424.
120. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 2001;**345**:79.

243

Infecciones por anaerobios: conceptos generales

RONIT COHEN-PORADOSU | DENNIS L. KASPER

Las bacterias anaerobias son un componente fundamental de la microflora humana que está presente en las mucosas y predominan en muchos procesos infecciosos, sobre todo en los que tienen su origen en las mucosas. Estos microorganismos suelen causar infecciones como consecuencia de la interrupción de la barrera mucosa y del paso de flora habitual a zonas normalmente estériles. El predominio de anaerobios en algunos síndromes clínicos puede atribuirse a la gran cantidad de estas bacterias presente en las mucosas, la elaboración de varios factores de virulencia, la capacidad de algunas especies de anaerobios para resistir los microambientes oxigenados, el sinergismo con otras bacterias y la resistencia a ciertos antibióticos.

En las últimas décadas, los clínicos han logrado conocer mejor los distintos tipos de infecciones por bacterias anaerobias. Sin embargo, en muchos casos no se confirma la etiología de los anaerobios en un proceso infeccioso debido a la dificultad para manejar las muestras en las que los anaerobios pueden ser relevantes y para cultivar e identificar estas bacterias en los laboratorios de microbiología clínica. La importancia de los anaerobios en algunas infecciones aumenta por el fracaso para administrar una cobertura antibiótica adecuada para los anaerobios en las infecciones mixtas por aerobios y anaerobios y por el aumento de anaerobios resistentes a los antibióticos. Todos estos factores combinados hacen que sea fundamental conocer los tipos de infección en que participan anaerobios, utilizar las herramientas microbiológicas adecuadas para identificarlos en las muestras clínicas y administrar el tratamiento más conveniente, que puede consistir en antibióticos y el drenaje quirúrgico o el desbridamiento de la zona infectada.

Definición de microorganismo anaerobio

Un anaerobio es un microorganismo que para su crecimiento necesita una concentración baja de oxígeno, con incapacidad para crecer en la superficie de los medios sólidos con un 10% de CO_2 en el aire. Por otro lado, los microorganismos facultativos pueden crecer en presencia o ausencia de aire, y las bacterias microaerófilas pueden hacerlo en aire con un 10% de CO_2 o en condiciones de aerobiosis o anaerobiosis. A diferencia de varias especies de anaerobios residentes en la superficie corporal, que sólo pueden sobrevivir en condiciones de anaerobiosis estricta (<0,5% de oxígeno), los anaerobios suelen causar infecciones en el ser humano son por lo general son aerotolerantes (es decir, toleran un 2-8% de oxígeno) y pueden sobrevivir durante períodos prolongados (pero no replicarse) en una atmósfera oxigenada. La mayor parte de los anaerobios no producen catalasa, pero los que originan infecciones en seres humanos a menudo producen superóxido dismutasa. En general, el grado de expresión de esta enzima determina la aerotolerancia de la bacteria[1].

Función de los anaerobios en la flora normal

En la microflora humana se han identificado varios cientos de especies de bacterias anaerobias. Las mucosas como las de la cavidad bucal, el tubo digestivo y el aparato genital femenino albergan una abundante flora comensal compuesta por bacterias aerobias y anaerobias. Los anaerobios predominan en dichas zonas y suponen el 99-99,9% de la flora cultivable. Las especies de microorganismos y las concentraciones varían entre las distintas zonas (tabla 243-1). Hay que mencionar que estos anaerobios también viven en zonas del cuerpo expuestas al aire: piel, nariz, boca y faringe. Existe la hipótesis de que estos anaerobios pueden resistir el oxígeno en estas zonas, en parte gracias a la presencia de bacterias aerobias y facultativas que consumen el oxígeno y reducen el potencial de oxidorreducción. También se cree que se localizan en las zonas más protegidas del oxígeno, como las crestas gingivales.

A pesar del número de especies de anaerobios encontradas en la flora normal, son relativamente pocas las involucradas en infecciones humanas. Las infecciones por anaerobios suelen ser polimicrobianas y habitualmente se deben a la interrupción de la superficie mucosa por cirugía, traumatismos, tumores o isquemia y la posterior infiltración de la flora residente. En la tabla 243-2 se exponen los anaerobios grampositivos y gramnegativos aislados con más frecuencia en muestras clínicas. Sin embargo, algunos bacilos anaerobios gramnegativos de los géneros *Bacteroides, Fusobacterium, Porphyromonas* y *Prevotella* son los que predominan en estas muestras clínicas[2].

Los anaerobios son abundantes normalmente en la flora oral, con concentraciones que oscilan entre 10^9/ml en la saliva y 10^{12}/ml en los raspados gingivales. La proporción de anaerobios/aerobios varía entre 1:1 en los dientes y 1.000:1 en las crestas gingivales. La flora anaerobia habitual de la boca comprende principalmente especies de *Prevotella* y *Porphyromonas* y en menor número *Fusobacterium* y *Bacteroides* (distintos de *Bacteroides fragilis*; v. más adelante).

En el ambiente normalmente ácido del estómago y del intestino superior hay pocas bacterias anaerobias. En personas con disminución de la acidez gástrica, la microflora del estómago es parecida a la de la cavidad bucal. El intestino superior contiene relativamente pocas bacterias hasta el íleon distal, donde la flora empieza a parecerse a la del colon. En el colon, hay hasta 10^{12} bacterias por gramo de heces, con un predominio de anaerobios de 1.000:1 aproximadamente (suponen el 99,9% de la carga bacteriana total). Los anaerobios predominantes son *Bacteroides* (sobre todo miembros del grupo *B. fragilis*, como *B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. ovatus, B. vulgatus, B. uniformis* y *distasonis*), así como especies de *Clostridium, Peptostreptococcus* y *Fusobacterium*[3].

El tracto genital femenino normal está colonizado por 10^7-10^9 bacterias, con una proporción anaerobios/aerobios de 10:1. Las especies anaerobias predominantes son *Prevotella, Bacteroides, Fusobacterium*, *Clostridium* y las especies anaerobias de *Lactobacillus.* Las especies de *Bacteroides* se encuentran en el tracto genital de alrededor del 50% de las mujeres y *B. fragilis* supone menos del 15% de esta población bacteriana. Las cepas aisladas con más frecuencia en muestras clínicas son *Prevotella bivia* y *P. disiens,* aunque también es habitual *B. fragilis*. La flora cutánea también contiene anaerobios y la especie predominante es *Propionibacterium acnes* y, en menor medida, otras especies de *Propionibacterium* y *Peptostreptococcus*.

Las bacterias comensales en general y los anaerobios comensales en especial se han implicado como mediadores cruciales de varias funciones fisiológicas, metabólicas e inmunológicas del huésped mamífero. La ocupación de los diferentes nichos ecológicos en el ambiente intestinal (que de otra manera estarían rellenos de bacterias potencialmente patógenas) es una de las funciones más destacadas de los anaerobios como microflora normal del colon. Este proceso, denominado resistencia a la colonización, interfiere eficazmente la colonización por especies de bacterias potencialmente patógenas mediante la depleción de oxígeno y nutrientes y la producción de enzimas y productos finales tóxicos[2], así como a través de la modulación de la respuesta inmunitaria innata intestinal del huésped. Por ejemplo, *Bacteroides thetaiotaomicron* estimula las células de Paneth para producir RegIIIγ, una lectina bactericida que puede destruir las bacterias grampositivas[4]. El componente anaerobio de la microflora intestinal también se encarga

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 243-1 Comparación de la flora anaerobia humana en las superficies de las mucosas

Localización anatómica	*Zona analizada*	*Número total de bacterias (por gramo/mililitro)*	*Proporción anaerobio/aerobio*
Vías respiratorias altas	Lavados nasales	10^3-10^4	3-5:1
	Saliva	10^8-10^9	1:1
	Superficie dental	10^{10}-10^{11}	1:1
	Crestas gingivales	10^{11}-10^{12}	10^3:1
Tubo digestivo	Estómago	0-10^5	1:1
	Yeyuno/íleon	10^4-10^7	1:1
	Íleon terminal y colon	10^{11}-10^{12}	10^3:1
Tracto genital femenino		10^7-10^9	1-10:1

de la síntesis de sustancias beneficiosas para la salud. La producción de vitamina K por los anaerobios del intestino es útil para el huésped, y la síntesis de bilis por estos microorganismos participa en la absorción de grasa y regulación del colesterol[5]. La fermentación de los hidratos de carbono por *Bacteroides* y otras bacterias intestinales da lugar a la producción de ácidos grasos volátiles que se reabsorben y son utilizados por el huésped como fuente de energía[6]. Además, los niveles respectivos de los dos filos intestinales principales, Bacteroidetes y Firmicutes, se han relacionado con variaciones en la probabilidad de presentar obesidad tanto en el ser humano como en ratones[7,8].

La flora intestinal anaerobia influye en el desarrollo de una mucosa intacta y del tejido linfoide asociado a mucosa. Los animales sin microorganismos presentan una disminución de la vascularización, de la actividad enzimática digestiva y del grosor de la pared muscular, así como un hipodesarrollo del tejido linfoide asociado al intestino. La colonización de estos ratones con una sola especie, *B. thetaiotaomicron*, afecta a la expresión de varios genes del huésped que influyen en la captación de nutrientes, metabolismo, angiogénesis, función de la barrera mucosa y desarrollo del sistema nervioso entérico[9]. Mediante su factor de simbiosis, el polisacárido A (PSA), *B. fragilis* influye en el desarrollo y la función del sistema inmunitario[10] y protege a los ratones contra la colitis en un modelo de enfermedad intestinal inflamatoria[11].

Etiología de las infecciones clínicas por anaerobios

Sin embargo, es llamativo que, a pesar de los cientos de especies de anaerobios identificadas en la flora normal, relativamente pocas especies parezcan desempeñar una función destacada en las infecciones. Las infecciones por anaerobios se deben generalmente a la alteración de la relación comensal con el huésped en quien se han alterado las superficies mucosas. En el caso de las infecciones intraabdominales, el contenido del ciego es el origen de los microorganismos después de una perforación intestinal y contaminación de la cavidad peritoneal[12]. Las infecciones graves de la cabeza y el cuello pueden tener su origen en un diente abscesificado infectado por microflora comensal de la boca.

Después de la contaminación por microflora mucosa de zonas normalmente estériles, las relativamente pocas bacterias anaerobias que sobreviven en la zona infectada son las que han resistido a los cambios del potencial de oxidorreducción y a los mecanismos de defensa del huésped. La característica fundamental de la infección por bacterias gramnegativas anaerobias es la formación de un absceso, aunque se han descrito casos de sepsis. Por lo general, los abscesos se forman en las zonas de contaminación bacteriana directa, aunque los abscesos a distancia por diseminación hematógena no son infrecuentes con los anaerobios más virulentos.

TABLA 243-2 Anaerobios encontrados con frecuencia en infecciones humanas

Gramnegativos	*Grampositivos*
Bacteroides spp.*	*Peptostreptococcus* spp.
Porphyromonas spp.	*Clostridium* spp.
Prevotella spp.	*Actinomyces* spp.
Fusobacterium spp.	

**Bacteroides fragilis* predomina en estas infecciones.

El grupo de *B. fragilis* consta de bacilos gramnegativos anaerobios que están entre las cepas aisladas con más frecuencia en infecciones humanas. En este grupo, *B. fragilis* es la especie aislada más a menudo en casos clínicos, sobre todo en infecciones originadas en el intestino distal[13-15], aunque los otros miembros de esta familia también se han aislado en zonas infectadas[16]. Otras bacterias gramnegativas que provocan infecciones humanas son *Fusobacterium, Prevotella* y *Porphyromonas*. Las fusobacterias *F. nucleatum, F. necrophorum y F. varium,* que suelen residir en la cavidad oral y el tubo digestivo, suelen aislarse en zonas de neumonía necrosante y de abscesos. En la cavidad oral, los anaerobios pigmentados *Prevotella* y *Porphyromonas* se identifican como especies patógenas. *P. bivia* y *P. disiens* colonizan la vagina y son los microorganismos aislados con más frecuencia en las infecciones originadas en esta localización.

Los principales cocos grampositivos patógenos son las especies de *Peptostreptococcus*, mientras que los bacilos grampositivos patógenos más frecuentes son los clostridios. Estos últimos se aíslan con frecuencia en heridas, abscesos y sangre.

Síndromes clínicos causados por anaerobios

Una característica destacable de los anaerobios es su capacidad de provocar varias infecciones en diversas localizaciones anatómicas distintas. En la tabla 243-3 se resumen los tipos de infecciones causadas por estos microorganismos. Debido a que los anaerobios colonizan sitios donde también se encuentran microorganismos aerobios y facultativos, muchas infecciones en las que se aíslan anaerobios también implican a estas otras bacterias. En la figura 243-1 se observa una muestra teñida con Gram de una localización donde existía una infección mixta en un paciente con gangrena de Meleney, una forma de celulitis en la que participan *Staphylococcus aureus* y estreptococos anaerobios.

TABLA 243-3 Infecciones producidas frecuentemente por anaerobios

Boca, cabeza y cuello
Sinusitis crónica
Infecciones y abscesos dentales
Periodontitis, absceso periodontal
Gingivitis
Infecciones perimandibulares

Cavidad torácica
Neumonía por aspiración
Neumonía necrosante
Empiema
Absceso pulmonar

Cavidad abdominal
Peritonitis
Absceso intraabdominal
Apendicitis
Absceso hepático
Infección de herida
Infección de las vías biliares

Aparato genital femenino
Enfermedad pélvica inflamatoria
Absceso pélvico
Aborto séptico
Vaginosis bacteriana

Piel y tejidos blandos
Úlceras del pie diabético
Úlceras por decúbito
Absceso cutáneo
Gangrena gaseosa
Infecciones de heridas por mordedura

Sistema nervioso central
Absceso cerebral
Empiema subdural
Absceso epidural

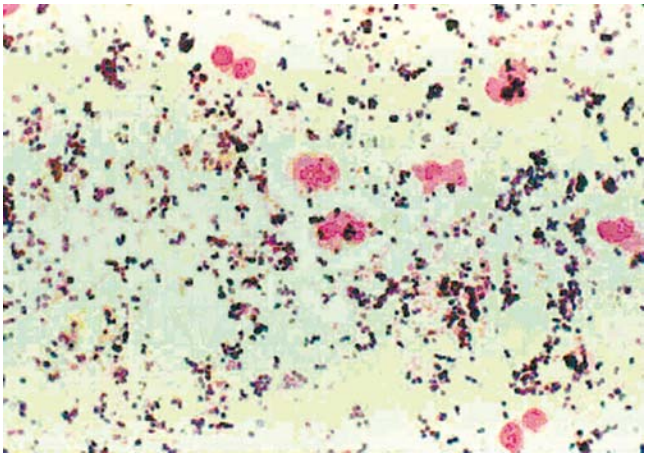


Figura 243-1 Muestra teñida con Gram procedente de un paciente con gangrena de Meleney. Esta infección mixta por *Staphylococcus aureus* y estreptococos anaerobios suele aparecer alrededor de heridas quirúrgicas, estomas y fístulas cutáneas. La infección se disemina lentamente y con frecuencia produce ulceración de la piel, aunque no tiene la toxicidad sistémica grave que se observa en la fascitis necrosante. *(Con autorización del Dr. Andrew Onderdonk.)*

INFECCIONES ANAEROBIAS DE LA BOCA, LA CABEZA Y EL CUELLO

Los anaerobios contribuyen a las infecciones relacionadas con la enfermedad periodontal y a la infección diseminada que se origina en la cavidad bucal, con propagación a las estructuras adyacentes de la cabeza y el cuello (v. cap. 60). Los microorganismos aislados reflejan la flora contigua normal, en la que predominan el grupo de *Bacteroides oralis*, especies pigmentadas de *Prevotella*, *Porphyromonas asaccharolytica*, fusobacterias, peptoestreptococos y estreptococos microaerófilos.

Los anaerobios participan en infecciones dentales, como pulpitis, abscesos periapicales o dentales, e infección del espacio perimandibular. En las crestas gingivales y las encías, los anaerobios intervienen en la gingivitis, periodontitis y abscesos periodontales. La formación de la placa dental, en la que influye la higiene oral y otros factores del huésped, lleva a la adquisición de bacterias patógenas y al desarrollo de estas infecciones. Las infecciones del área periodontal pueden extenderse a la mandíbula y producir osteomielitis de los senos maxilares o infección de los espacios submandibulares.

La gingivitis puede convertirse en un proceso ulcerativo necrosante (boca de trinchera, estomatitis de Vincent). Esta enfermedad suele tener un inicio súbito y se asocia con encías hipersensibles y hemorrágicas, halitosis y mal sabor de boca. Los pacientes pueden presentar un cuadro de enfermedad sistémica con fiebre, linfadenopatías cervicales y leucocitosis. La infección puede diseminarse y destruir el hueso y tejidos blandos, o una infección necrosante aguda de la faringe.

Las infecciones perimandibulares surgen por la diseminación de los microorganismos originados en las vías respiratorias altas a los espacios virtuales formados por los planos fasciales de la cabeza y el cuello. Dos infecciones perimandibulares potencialmente mortales son la angina de Ludwig y el síndrome de Lemierre. La primera es una infección bilateral de los espacios sublingual y submandibular que provoca una tumefacción tisular local intensa, desplazamiento de la lengua y un posible compromiso de la vía respiratoria. El síndrome de Lemierre, que en la actualidad es infrecuente y suele deberse a *F. necrophorum*, es una infección del compartimento posterior del espacio faríngeo lateral, con una tromboflebitis séptica secundaria de la vena yugular interna y metástasis sépticas frecuentes, sobre todo a los pulmones.

Aunque las bacterias anaerobias tienen un escaso papel en la sinusitis aguda, se han implicado en la sinusitis crónica tanto en niños como en adultos y se detectan en el 0-52% de los casos, dependiendo del método de recogida de la muestra. Estas infecciones suelen estar causadas por una mezcla de bacterias aerobias y anaerobias. Entre los anaerobios predominantes se encuentran *Peptostreptococcus, Fusobacterium* y las especies pigmentadas de *Prevotella*, así como *P. acnes*[17]. Las bacterias anaerobias se han aislado en un gran porcentaje de casos de otitis media supurada crónica. Las especies de *Bacteroides* se encuentran hasta en el 50% de los casos. El papel de los anaerobios en la otitis media aguda está menos claro.

Infecciones pleuropulmonares

Estas infecciones suelen ser consecuencia de la aspiración de contenido bucofaríngeo en pacientes con una depresión del reflejo nauseoso, alteraciones de la deglución, o trastornos transitorios del nivel de conciencia; también pueden aparecer como complicación de la enfermedad periodontal (v. caps. 60 y 64). Los anaerobios más frecuentes en estas infecciones son flora habitual de las vías respiratorias superiores, como especies no pigmentadas de *Prevotella, Peptostreptococcus, Bacteroides* y *Fusobacterium*. Pueden desarrollarse cuatro síndromes clínicos principales: neumonía por aspiración, neumonía necrosante, absceso pulmonar y empiema. A diferencia de la evolución abrupta de las neumonías agudas (p. ej., neumonía neumocócica), la neumonía por aspiración tiene una evolución asintomática. Los pacientes suelen presentar síntomas pulmonares crónicos y manifestaciones de enfermedad crónica, como pérdida de peso y anemia. Los lóbulos pulmonares afectados dependen en la mayoría de los casos de la posición del paciente durante la aspiración. El esputo inicialmente no tiene mal olor, si bien en la infección prolongada pasa a tener un olor fétido. La tinción de Gram muestra una flora mixta. Las muestras de esputo no son fiables para cultivo, dado que contienen flora bucal habitual, pero los cultivos de muestras obtenidas por aspiración transtraqueal o transtorácica, en la actualidad casi nunca se usan, pueden ser útiles. Las muestras tomadas con cepillo protegido o con lavado broncoalveolar obtenidas mediante broncoscopia tienen un valor controvertido, debido a la posible contaminación y a la dificultad de asociar los microorganismos específicos con la etiología de la enfermedad.

La neumonía necrosante se caracteriza por la formación de muchos abscesos pequeños en el parénquima pulmonar. Los abscesos pulmonares se forman con más frecuencia de forma secundaria a la enfermedad periodontal y, como sería de esperar, predominan los anaerobios orales. El empiema es el resultado de infecciones pulmonares por anaerobios de larga duración y cursa con esputo maloliente y dolor torácico pleurítico.

INFECCIONES INTRAABDOMINALES

Las infecciones intraabdominales, sobre todo peritonitis (generalizada o localizada) y abscesos, suelen ser polimicrobianas y se deben a una solución de continuidad de la superficie mucosa y el paso de la flora normal a la cavidad peritoneal estéril. La causa de la solución de continuidad puede ser una apendicitis, diverticulitis, neoplasia, enfermedad intestinal inflamatoria, cirugía o traumatismo. En las infecciones procedentes del colon, en las muestras se obtienen, como promedio, 4-6 especies, con un predominio de coliformes, anaerobios y enterococos. Las cepas más frecuentes son *Escherichia coli* y *Bacteroides* spp., entre las que predomina *B. fragilis* (v. caps. 71-76)[18]. Otros anaerobios que suelen aislarse de este tipo de infección son *Peptostreptococcus micros, Prevotella intermedia y Fusobacterium* spp. La presencia de clostridios puede provocar infecciones graves. La enfermedad originada en una perforación del intestino proximal refleja la flora de dicha zona, con un predominio de bacterias aerobias y anaerobias gramnegativas y *Candida*. La figura 243-2 muestra el desarrollo de un absceso pericólico en un paciente con múltiples divertículos. Las bacterias anaerobias se han implicado en la enterocolitis (tiflitis), una infección del ciego o de todo el intestino en un contexto de neutropenia. *Clostridium septicum*, otros clostridios y una flora anaerobia mixta también se han implicado.

B. fragilis se ha asociado a diarrea acuosa en estudios de casos y controles de niños con enfermedad diarreica no diagnosticada[19]. Las cepas productoras de enterotoxinas son más prevalentes en pacientes con diarrea que en los grupos control. Se ha sugerido una relación etiológica entre las cepas de *B. fragilis* productoras de enterotoxina y la diarrea[20].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

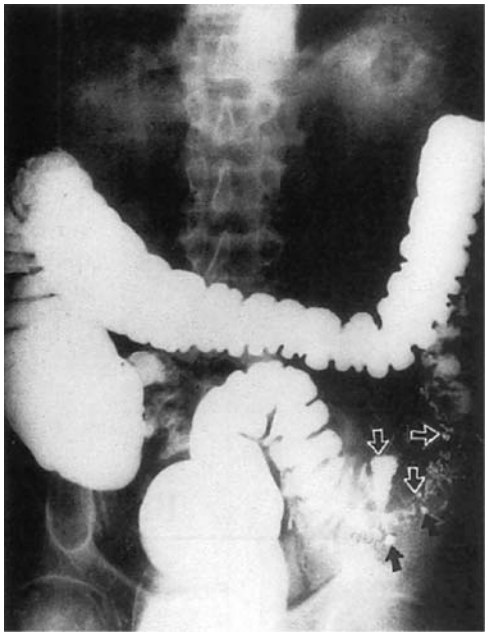


Figura 243-2 Formación de un absceso pericólico después de la perforación de un divertículo. El enema de bario muestra el absceso *(flechas). (De Mandell G, ed.* Atlas of Infectious Diseases. *Filadelfia. Churchill Livingstone; 1995.)*

Figura 243-3 Tomografía computarizada de un absceso cerebral parietal izquierdo. La zona rodeada de blanco delimita el absceso no encapsulado. *(De Mandell G, ed.* Atlas of Infectious Diseases. *Filadelfia. Churchill Livingstone; 1995.)*

INFECCIONES PÉLVICAS

El aparato genital femenino es un reservorio destacado de anaerobios, que superan a los aerobios en una proporción de 10:1. Los anaerobios se encuentran en casi todas las infecciones que no están causadas por agentes de transmisión sexual, como abscesos intrapélvicos, abortos sépticos, endometritis, abscesos tuboováricos, enfermedad pélvica inflamatoria e infecciones postoperatorias (v. cap. 108). Las bacterias que se aíslan con más frecuencia en estas infecciones son *P. bivia, P. disiens, P. melaninogenica, B. fragilis,* peptoestreptococos y clostridios. Como en el caso de las infecciones intraabdominales, la mayor parte de las infecciones del aparato genital femenino son mixtas y contienen tanto aerobios como anaerobios. Sin embargo, las infecciones en las que se aíslan anaerobios en cultivo puro son más frecuentes en la pelvis que en la cavidad abdominal.

La vaginosis bacteriana es un proceso en el que predominan los anaerobios y se caracteriza por flujo maloliente e inflamación. Aunque la etiología de esta enfermedad no está aclarada, se ha sugerido un cambio de la ecología bacteriana, con el consiguiente sobrecrecimiento de algunas especies bacterianas que sustituyen a la flora normal en la que predominan los *Lactobacillus.* Las bacterias anaerobias implicadas son, entre otras, *Gardnerella vaginalis* y especies de *Prevotella, Mobiluncus* y peptoestreptococos. En un estudio basado en la identificación del ARNr 16S se encontraron otros anaerobios que eran más frecuentes en los casos que en los controles: *Atopobium, Leptotrichia, Megasphaera y Eggerthella*[21]

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las infecciones del sistema nervioso central asociadas a bacterias anaerobias consisten en abscesos cerebrales, abscesos epidurales y empiema subdural. La meningitis por anaerobios es infrecuente y suele sugerir la existencia de una colección parameníngea o una infección de una derivación. En los abscesos cerebrales puede encontrarse una especie única de anaerobios o una mezcla de aerobios y anaerobios; entre los anaerobios, los más frecuentes son *Fusobacterium, Bacteroides* y cocos grampositivos anaerobios o microaerófilos. Los abscesos cerebrales por anaerobios pueden deberse a la diseminación hematógena desde una infección distante o a la extensión directa desde un foco de otitis, sinusitis o infección dental. En la figura 243-3 aparece una tomografía computarizada de un absceso cerebral parietal izquierdo.

INFECCIONES DE LA PIEL Y LOS TEJIDOS BLANDOS

Las infecciones por anaerobios en la piel y los tejidos blandos se deben en la mayoría de los casos a contaminación por flora de las superficies mucosas adyacentes. Entre los ejemplos, hay que citar los quistes sebáceos y pilonidales infectados, los abscesos mamarios, heridas quirúrgicas, mordeduras humanas o animales, úlceras del pie diabético y úlceras por decúbito. Las infecciones de piel y tejidos blandos suelen ser mixtas, con una proporción anaerobios/aerobios de 3:2. Se aíslan con más frecuencia especies de *Bacteroides, Peptostrepococcus* y clostridios. También se encuentran anaerobios en las infecciones de los tejidos blandos profundos, como fascitis necrosante, celulitis crepitante y gangrena gaseosa, habitualmente como parte de una infección mixta por anaerobios y aerobios. Esta forma de infección suele aparecer en zonas que pueden contaminarse con secreciones orales o heces; la enfermedad se puede extender con rapidez y puede ser muy destructiva. En los tejidos afectados puede observarse gas. Las bacterias más frecuentes consisten en una combinación de aerobios y anaerobios, sobre todo estreptococos β—hemolíticos del grupo A, clostridios, peptoestreptococos y especies de *Bacteroides*. La gangrena de Fournier es una forma de celulitis que afecta al escroto, periné y pared anterior del abdomen y provoca una pérdida extensa de piel.

INFECCIONES OSTEOARTICULARES

Las infecciones como la osteomielitis y la artritis séptica suelen originarse en tejidos blandos adyacentes infectados. La diseminación hematógena de los huesos con bacterias anaerobias es infrecuente. Las úlceras del pie diabético y las úlceras por decúbito pueden complicarse con osteomielitis mixta por aerobios y anaerobios. En las articulaciones, los anaerobios gramnegativos que se aíslan con más frecuencia son especies de *Fusobacterium*, mientras que en los huesos infectados puede haber una mayor variedad de especies.

BACTERIEMIA

En cerca del 5% (rango, 0,5-12%) de los casos de bacteriemia se aíslan anaerobios. El más frecuente en estas infecciones es *B. fragilis* (60-80% de los casos)[22]. La bacteriemia por anaerobios suele ser secundaria a un proceso de infección originado por un foco intraabdominal del aparato genital femenino, el aparato respiratorio o de tejidos blandos. Aunque la bacteriemia por anaerobios supone sólo un pequeño porcentaje de las bacteriemias con relevancia clínica, las causadas por el grupo de *B. fragilis* contribuyen a la morbimortalidad[23]. La tasa de

bacteriemia por anaerobios disminuyó desde la década de 1970 hasta principios de la de 1990. Las publicaciones recientes comunican datos contradictorios sobre las tasas de esta bacteriemia. En un estudio reciente de la clínica Mayo se compararon tres períodos (1993-1996, 1997-2000, 2001-2004) y se observó un aumento del 74% de la bacteriemia por anaerobios[24]. Por el contrario, en una publicación de Suiza se compararon dos períodos (1997-2001 y 2002-2006) y se observaron disminuciones tanto del número de hemocultivos positivos para anaerobios como de la proporción de todas las cepas de los hemocultivos que eran anaerobios[25].

Patogenia de las infecciones por anaerobios

Las infecciones por anaerobios suelen deberse a la interrupción de la barrera mucosa con el posterior paso de flora polimicrobiana comensal a espacios cerrados o tejidos previamente estériles. La introducción de muchas especies de bacterias en zonas estériles produce una infección polimicrobiana en la que predominan ciertos microorganismos. Los anaerobios gramnegativos predominantes en estas infecciones son *B. fragilis* y especies de *Prevotella, Fusobacterium* y *Porphyromonas*. Aunque algunas de estas bacterias son más abundantes en la flora normal, otras (como *B. fragilis*, con el 0,5%) constituyen una proporción mucho menor, lo que indica que poseen uno o más factores de virulencia que contribuyen a su capacidad para causar enfermedad. Los factores de virulencia de los anaerobios generalmente confieren capacidad para evadir las defensas del huésped, para adherirse a la superficie de la célula, producir toxinas y/o enzimas, o presentar estructuras de superficie que contribuyen a su capacidad patógena. En la tabla 243-4 se enumeran algunos de los factores de virulencia asociados a las bacterias anaerobias que se aíslan con más frecuencia en infecciones clínicas.

La capacidad de las distintas bacterias anaerobias para actuar sinérgicamente en la infección polimicrobiana contribuye a la patogenia de las infecciones por anaerobios. En estas infecciones se ha descrito el fenómeno de sinergia microbiana, pero no está bien caracterizado. Se ha propuesto que los microorganismos facultativos disminuyen el potencial de oxidorreducción en el microambiente y que este cambio permite la propagación de los anaerobios estrictos. Otros estudios indican que los anaerobios pueden producir sustancias como el ácido succínico y ácidos grasos de cadena corta que inhiben la capacidad de los fagocitos para eliminar las bacterias facultativas. También se ha demostrado en modelos experimentales que los anaerobios estrictos y los facultativos potencian sinérgicamente la formación de abscesos[26].

TABLA 243-4 Factores de virulencia de los anaerobios patógenos

Bacteroides fragilis
Polisacáridos capsulares
Neuraminidasa
Proteasas
Enterotoxina
Hemaglutinina
Porphyromonas gingivalis
Proteasas (gingipaínas)
Lipopolisacáridos
Cápsula
Hemolisina
Fusobacterium necrophorum
Leucotoxina
Hemolisina
Lipopolisacáridos
Fosfolipasa
Proteasas
Fusobacterium nucleatum
Lipopolisacáridos
Adhesinas
Proteasas
Leucotoxina
***Prevotella* spp.**
Lipopolisacáridos
Proteasas

La elevada frecuencia de formación de abscesos por *B. fragilis* (el anaerobio más aislado en las infecciones clínicas)[12], llevó a estudiar el potencial patógeno de esta bacteria en modelos animales de enfermedad. En un modelo animal de sepsis intraabdominal se identificó el polisacárido capsular de *B. fragilis* como su factor de virulencia principal, con una función específica en la formación de abscesos[27]. En una serie de estudios biológicos y moleculares minuciosos de este factor de virulencia, se ha demostrado que *B. fragilis* produce al menos ocho polisacáridos capsulares diferentes[28], muchos más que otras bacterias con cápsula. *B. fragilis* puede mostrar una gran variedad de combinaciones de polisacáridos de superficie distintas al regular la expresión de estas cápsulas (en forma de presencia-ausencia) por inversión reversible de segmentos de ADN que contienen los promotores de su expresión. Los análisis estructurales de dos de estos polisacáridos, denominados PSA y PSB, revelaron que cada polímero consta de unidades repetidas con grupos amino libres con carga positiva y grupos con carga negativa. Esta característica estructural no es frecuente entre los polisacáridos bacterianos, y la capacidad de PSA y PSB de producir abscesos en animales depende del motivo de carga zwitteriónica[29].

Los estudios mecanicistas de la patogenia de la formación de abscesos intraabdominales por *B. fragilis* revelan un papel multifuncional de sus polisacáridos capsulares en este proceso. Estos polímeros activan los linfocitos T $CD4^+$ del huésped y estimulan la liberación de interleucina-17 (IL-17) y quimiocinas[30]. Además, la cápsula induce la liberación de las citocinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) e IL-1β de los macrófagos peritoneales. Estas citocinas potencian el aumento de moléculas de adhesión celular, como la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1) en la superficie de las células del mesotelio, lo que aumenta la unión de neutrófilos a estas células e inicia la formación de abscesos[31]. Las cápsulas de *B. fragilis* también facilitan la unión de la bacteria a las células mesoteliales que recubren la superficie de la cavidad peritoneal.

B. fragilis genera otros factores de virulencia que le permiten ser la bacteria predominante en la infección. Aunque el lipopolisacárido (LPS) de *B. fragilis* tiene poca actividad biológica, esta bacteria sintetiza pili, fimbrias y hemaglutininas que facilitan su adherencia a las superficies de las células del huésped. Además, las especies de *Bacteroides* producen muchas enzimas y toxinas que contribuyen a su patogenicidad. *B. fragilis* produce neuraminidasa, proteasa, glucósido hidrolasas y superóxido dismutasas. Esta bacteria sintetiza una enterotoxina con efectos específicos sobre las células del huésped in vitro. Esta toxina, denominada BFT, es una metaloproteasa que es citopática en las células epiteliales intestinales e induce la secreción de líquidos y lesión tisular en las asas intestinales ligadas de animales de experimentación. Las cepas de *B. fragilis* que producen diarrea en niños (*B. fragilis* enterotoxígeno o ETBF) producen una toxina proteica termolábil de 20 kDa. La BFT escinde específicamente el dominio extracelular de la cadherina E, una glucoproteína que se encuentra en la superficie de las células eucarióticas[32]. Se ha sugerido una asociación entre *B. fragilis* BFT-positivo y los episodios clínicos de diarrea en niños y adultos[20].

Un agente etiológico destacado en la periodontitis del adulto es *Porphyromonas gingivalis*, que cuenta con una amplia gama de factores de virulencia para causar enfermedad, como proteasas extracelulares (cisteinproteinasas) que pueden causar la adherencia, degradación o escisión de las proteínas de la célula huésped y receptores de superficie que pueden modular la respuesta inmunitaria del huésped; adhesinas, como las fimbrias y hemaglutininas; así como una supuesta invasina (fosfoserinfosfatasa de la familia de la haloácido deshalogenasa)[33]. El polisacárido capsular de *P. gingivalis* es un potente factor de virulencia que facilita la propagación de la infección en ratones en mayor medida de lo que se observa con las cepas no encapsuladas[34]. El LPS de *P. gingivalis* tiene una actividad proinflamatoria potente y se ha implicado en el inicio y desarrollo de la enfermedad periodontal[35]. Se ha demostrado que *P. gingivalis* invade y se replica en el interior de las células del huésped, mecanismo que puede facilitar su diseminación. También evade la respuesta inmunitaria del huésped mediante la modulación de la función inmunitaria innata[33].

F. necrophorum produce muchos trastornos necróticos (necrobacilosis) e infecciones orales en seres humanos. La leucotoxina, la endotoxina y la hemolisina son toxinas reconocidas como factores de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

virulencia, y las dos primeras tienen una función esencial en la patogenia de la enfermedad. *F. nucleatum* se ha aislado con frecuencia en pacientes con periodontitis y es una causa destacada de inflamación gingival[36]. Esta bacteria se agrega con otras de la boca para facilitar la adherencia a la placa; produce además varias adhesinas que facilitan está acción. Tanto *F. nucleatum* como *F. necrophorum* generan un potente LPS responsable de la liberación de varias citocinas proinflamatorias y otros mediadores inflamatorios[37] que pueden tener un papel patógeno en la enfermedad periodontal y que supuestamente justifican la gravedad de la enfermedad en el síndrome de Lemierre.

Los factores de virulencia asociados a las especies de *Prevotella* están mal definidos. Se ha descrito la capacidad de estas bacterias para interactuar con otros anaerobios[38]. La producción de proteasas y productos metabólicos como ácidos grasos volátiles y aminas son algunos de sus principales factores de virulencia. Este grupo de bacterias se caracteriza por la secreción de proteasas de IgA. La degradación de IgA que provocan las superficies mucosas permite a *Prevotella* evadir la primera línea de defensas del huésped. *P. intermedia* puede invadir las células epiteliales de la boca, y los anticuerpos específicos frente a las fimbrias de esta bacteria inhiben la invasión[39].

Diagnóstico de las infecciones por anaerobios

Muchas infecciones por anaerobios se diagnostican porque se sospecha la presencia de estas bacterias. Los anaerobios pueden ser difíciles de cultivar y su identificación puede ser cara e incluso engañosa debido a la confusión con la flora normal en ocasiones. Algunos factores pueden hacer suponer al clínico la existencia de una infección por anaerobios. La infección en determinados lugares, como los cercanos a las mucosas con flora anaerobia habitual, especialmente en el tubo digestivo, el aparato genital femenino o la cavidad bucal, es indicativa. Los anaerobios suelen asociarse a necrosis tisular y abscesificación. La presencia de olor fétido o de gas también es muy sugestiva, aunque la ausencia de estos factores no excluye la infección por anaerobios. La falta de respuesta a un tratamiento antibiótico inactivo contra anaerobios sugiere una infección por estos microorganismos. Puesto que las infecciones por anaerobios suelen ser polimicrobianas, si la tinción de Gram de los exudados muestra una flora polimicrobiana y microorganismos con características morfológicas de anaerobios, será indicativa de una infección por estos patógenos.

Cuando se cultivan muestras de infecciones en las que se sospeche una etiología anaerobia, son imprescindibles una toma y un transporte correctos. La muestra debe obtenerse evitando la contaminación por flora natural de las mucosas. Las muestras óptimas suelen ser los líquidos estériles (p. ej., sangre, líquidos pleural y peritoneal, así como aspirados) o biopsias de zonas normalmente estériles. Siempre de-berían emplearse medios de transporte comercializados que sean adecuados para anaerobios. Aunque muchos anaerobios son aerotolerantes, la exposición al oxígeno, incluso durante muy poco tiempo, puede interferir en el cultivo de algunas bacterias. También se debe recordar que el tratamiento antibiótico previo reduce la cultivabilidad de estas bacterias. Las muestras deben procesarse lo antes posible y manipularse adecuadamente en laboratorios de microbiología clínica. Se debe hacer una tinción de Gram y compararla con los resultados del cultivo. No es infrecuente que algunas bacterias no crezcan en cultivo, pero se observen en abundancia en la tinción de Gram (tanto grampositivos como gramnegativos), lo que indica que existen anaerobios. El pus estéril puede indicar una infección por anaerobios con métodos de recogida o identificación deficientes. Se deberían utilizar medios selectivos y no selectivos para el cultivo con el fin de identificar los anaerobios con relevancia clínica.

Tratamiento de las infecciones por anaerobios y resistencia al tratamiento

Para que el tratamiento de la infecciones por anaerobios tenga éxito suele requerirse la administración de los antibióticos adecuados y/o un tratamiento quirúrgico. Debido a que las infecciones por anaerobios pueden provocar una lesión tisular grave o pueden dar lugar a la formación de un absceso, es necesario realizar el desbridamiento del tejido necrótico, drenaje, recuperación de espacios aéreos, resección y/o mantenimiento de la irrigación sanguínea. Antiguamente, la cirugía era necesaria siempre para lograr estos objetivos. En la actualidad, con la introducción de la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la ecografía, algunos de estos procedimientos se pueden llevar a cabo por vía percutánea.

TABLA 243-5 Antibióticos eficaces contra los anaerobios relevantes desde el punto de vista médico

Activos casi siempre	*Activos habitualmente*
Carbapenémicos (imipenem, meropenem, doripenem)	Clindamicina[§] Cefamicinas (cefoxitina, cefotetán)
Metronidazol*	Penicilinas antipseudomonas en dosis altas
Combinación de β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa[†]	
Cloranfenicol[‡]	

*Bactericida contra la mayoría de las cepas de anaerobios gramnegativos, inactivo contra *Propionibacterium* spp., *Actinomyces* spp., peptoestreptococos y estreptococos microaerófilos como *S. milleri*.
[†]Como ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam o ticarcilina/ácido clavulánico.
[‡]A pesar de una actividad in vitro excelente contra todos los anaerobios con relevancia clínica, este fármaco es menos deseable que otros fármacos activos, debido a que se han documentado fracasos clínicos.
[§]La resistencia entre el grupo de *Bacteroides fragilis* ha aumentado en los últimos años.

Los antibióticos que se utilizan para tratar las infecciones por anaerobios deben tener actividad frente a anaerobios y aerobios, dado que muchas de estas infecciones son de etiología mixta. La selección de la pauta de antibióticos habitualmente puede hacerse de forma empírica, en función del tipo de infección, las especies de microorganismos que suelen estar presentes en estos casos, los resultados de la tinción de Gram y el conocimiento de los patrones de resistencia a los antibióticos. Otros factores que influyen en la selección de los antibióticos son la necesidad de actividad bactericida y de penetración en órganos compartimentados (como el cerebro), la toxicidad y el impacto sobre la flora normal. Los antibiogramas de las bacterias anaerobias se realizan pocas veces en los laboratorios clínicos, debido a que las técnicas de cultivos de anaerobios son inadecuadas, a la dificultad de obtener los resultados en un período de tiempo útil y al mal control de calidad de los resultados del antibiograma in vitro. Se acepta que este análisis es esencial para los pacientes con infecciones graves o prolongadas o en los casos en los que los antibióticos hayan tenido una eficacia nula. El antibiograma también es útil para monitorizar la actividad de nuevos fármacos y registrar los patrones de resistencia actuales entre los patógenos anaerobios. Nguyen y cols.[40] han demostrado que el antibiograma in vitro de antibióticos con actividad contra el grupo de *B. fragilis* era predictivo de la evolución clínica en los casos de bacteriemia por anaerobios. A pesar de esta publicación, las pautas antibióticas aún suelen seleccionarse de forma empírica con buenos resultados.

Los antibióticos con mayor actividad frente a casi todas las bacterias anaerobias son los carbapenémicos, las asociaciones de β-lactámico/inhibidor de β-lactamasa, metronidazol y cloranfenicol (v. tabla 243-5). La resistencia a los antibióticos cada vez se describe con más frecuencia entre las bacterias anaerobias (tabla 243-6)[41]. Las especies de *Bacteroi-*

TABLA 243-6 Antibióticos a los que los anaerobios relevantes desde el punto de vista médico son resistentes

Resistencia variable	*Resistencia*
Penicilina*	Aminoglucósidos
Cefalosporinas	Trimetoprima-sulfametoxazol
Tetraciclina	Monobactámicos (aztreonam)
Vancomicina	
Macrólidos	
Fluoroquinolonas[†] (moxifloxacino, gatifloxacino)	
Tigeciclina[‡]	

*Inactiva contra anaerobios productores de penicilinasa, incluida la mayor parte del grupo de *Bacteroides fragilis*.
[†]Estos fármacos tienen una actividad in vitro más débil contra muchas especies de *Bacteroides* distintas a *B. fragilis*. La resistencia está aumentando en el grupo de *B. fragilis*.
[‡]Activa contra casi todos los anaerobios, incluidas las especies de *Bacteroides*. Se han descrito casos de resistencia.

des que tienen relevancia médica suelen ser resistentes a la penicilina G (>97%). Las cefamicinas, cefoxitina y cefotetán tienen mayor actividad contra este grupo, pero la prevalencia de la resistencia ha aumentado recientemente, con cifras del 8-14%[42]. Las tasas de resistencia a los fármacos β-lactámicos entre los anaerobios no *Bacteroides* son menores, pero existe una gran variabilidad. La producción de β-lactamasa es un mecanismo de resistencia en el grupo de *B. fragilis*, otras especies de *Bacteroides* y especies de *Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium*. Se han descrito dos clases distintas de β-lactamasas en *B. fragilis*: las enzimas que detectan un residuo serina en el sitio activo codificadas por el gen *cepA* y la metalo-β-lactamasas codificadas por el gen *cfiA*. Cualquier cepa concreta de *B. fragilis* contiene sólo uno de estos genes codificantes de β-lactamasa, y las investigaciones taxonómicas han revelado que las cepas con el gen *cfiA* y las que tienen el gen *cepA* forman dos grupos distintos desde el punto de vista genotípico. Aunque estos grupos no pueden diferenciarse por criterios fenotípicos, las cepas *cfiA* muestran un ribotipo específico y homogéneo.

Las combinaciones antibióticas de β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa como piperacilina/tazobactam y ampicilina/sulbactam suelen ser una buena opción contra los anaerobios productores de β-lactamasa, incluido el grupo *B. fragilis*. El metronidazol suele ser activo contra anaerobios gramnegativos (de nuevo incluido el grupo *B. fragilis*) y grampositivos; la resistencia es infrecuente, pero se ha descrito tanto en Estados Unidos como en Europa. Este antibiótico se tolera bien, alcanza concentraciones significativas en el suero y penetra bien en los abscesos. La resistencia al metronidazol es más frecuente en los anaerobios grampositivos, como *P. acnes*, especies de *Actinomyces*, lactobacilos y estreptococos anaerobios que entre los anaerobios gramnegativos.

A pesar de tener una excelente actividad in vitro contra los anaerobios relevantes desde el punto de vista clínico, el cloranfenicol es una opción menos deseable que otros fármacos activos para el tratamiento de infecciones por anaerobios debido a que se han documentado fracasos clínicos. La clindamicina es activa contra muchos anaerobios. Las tasas de resistencia a la clindamicina en el grupo de *B. fragilis* han aumentado en Estados Unidos del 3% en 1982 al 16% en 1996 y al 26% en 2000, con cifras de hasta el 44% en algunas series. La resistencia a la clindamicina entre los anaerobios no *Bacteroides* es mucho menos frecuente (<10%).

Las fluoroquinolonas más recientes, como el moxifloxacino, pueden tratar las infecciones mixtas por aerobios y anaerobios. Sin embargo, estos fármacos presentan una actividad in vitro más débil contra muchas especies de *Bacteroides* distintas a *B. fragilis*. En un estudio reciente realizado en EE.UU. se observó un aumento de la resistencia al moxifloxacino entre el grupo de *B. fragilis*[42]. La tigeciclina es activa contra las bacterias anaerobias, incluidas la mayoría de las especies de *Bacteroides*, peptoestreptococos y especies de *Propionibacterium, Prevotella y Fusobacterium*. En dos ensayos clínicos de fase 2 sobre el tratamiento de las infecciones intraabdominales, su eficacia fue comparable a la del imipenem; sin embargo, se han descrito casos de resistencia entre *Bacteroides* y especies de no *Bacteroides*.

En las situaciones clínicas, las pautas concretas deben adaptarse a la localización inicial de la infección. El tratamiento antibiótico para las infecciones intraabdominales debe dirigirse contra las especies de *Bacteroides* y la flora aerobia gramnegativa intestinal. Los fármacos individuales adecuados para este fin son los carbapenémicos, cefoxitina, cefotetán y las combinaciones de β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa. Una pauta de dos fármacos constituye una alternativa, de modo que uno de ellos sea activo contra los coliformes y el otro contra los anaerobios (p. ej., una cefalosporina de tercera generación o una quinolona con metronidazol o clindamicina). Además, si el clínico sospecha que están implicados microorganismos facultativos grampositivos, como enterococos, las pautas terapéuticas deben constar de ampicilina o vancomicina.

Un metaanálisis de 40 ensayos clínicos aleatorizados o casi aleatorizados sobre 16 pautas antibióticas para cuadros de peritonitis secundaria mostró un éxito clínico equivalente para todas ellas[43]. Las infecciones mixtas de aerobios/anaerobios de origen oral deben incluir fármacos activos tanto contra la flora oral aerobia grampositiva como contra los anaerobios. Se ha descrito la producción de β-lactamasa por las cepas anaerobias que suelen aislarse en las infecciones de origen infradiafragmático. Las pautas adecuadas para estas infecciones son la clindamicina, combinaciones de β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa o penicilina con metronidazol.

El fracaso del tratamiento antibiótico contra una infección por anaerobios obliga a plantear el drenaje quirúrgico o el desbridamiento de la zona infectada. Además, se debería tener en cuenta la posibilidad de una coinfección con uno o más microorganismos aerobios resistentes a los fármacos. En estas situaciones, debería intentarse el aislamiento de los microorganismos para determinar la sensibilidad a los antibióticos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer la colaboración de Arthur O. Tzianabos, PhD, en este capítulo en ediciones previas de este libro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tally FP, Stewart PR, Sutter VL, et al. Oxygen tolerance of fresh clinical anaerobic bacteria. *J Clin Microbiol* 1975;**1**:161-4.
2. Hentges DJ. The anaerobic microflora of the human body. *Clin Infect Dis* 1993;**16**(Suppl 4): S175-80.
3. Holdeman LV, Good IJ, Moore WE. Human fecal flora: variation in bacterial composition within individuals and a possible effect of emotional stress. *Appl Environ Microbiol* 1976;**31**:359-75.
4. Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, et al. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science* 2006;**313**:1126-30.
5. Shimada K, Bricknell KS, Finegold SM. Deconjugation of bile acids by intestinal bacteria: review of literature and additional studies. *J Infect Dis* 1969;**119**:73-81.
6. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002;**22**:283-307.
7. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;**444**:1022-3.
8. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;**444**:1027-31.
9. Xu J, Gordon JI. Inaugural Article: honor thy symbionts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:10452-9.
10. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;**122**:107-18.
11. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008;**453**:620-5.
12. Onderdonk AB, Bartlett JG, Louie T, et al. Microbial synergy in experimental intra-abdominal abscess. *Infect Immun* 1976;**13**:22-6.
13. Gorbach SL, Bartlett JG. Anaerobic infections. 3. *N Engl J Med* 1974;**290**:1289-94.
14. Gorbach SL, Bartlett JG. Anaerobic infections. 2. *N Engl J Med* 1974;**290**:1237-45.
15. Gorbach SL, Bartlett JG. Anaerobic infections. 1. *N Engl J Med* 1974;**290**:1177-84.
16. Wexler HM. *Bacteroides*: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev* 2007;**20**:593-621.
17. Brook I. Acute and chronic bacterial sinusitis. *Infect Dis Clin North Am* 2007;**21**:427-48 vii.
18. Polk BF, Kasper DL. *Bacteroides fragilis* subspecies in clinical isolates. *Ann Intern Med* 1977;**86**:569-71.
19. Sears CL, Myers LL, Lazenby A, et al. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*. *Clin Infect Dis* 1995;**20**(Suppl 2): S142-8.
20. Sears CL, Islam S, Saha A, et al. Association of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* infection with inflammatory diarrhea. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:797-803.
21. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005;**353**:1899-911.
22. Aldridge KE, Ashcraft D, O'Brien M, et al. Bacteremia due to *Bacteroides fragilis* group: distribution of species, beta-lactamase production, and antimicrobial susceptibility patterns. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:148-53.
23. Redondo MC, Arbo MD, Grindlinger J, et al. Attributable mortality of bacteremia associated with the *Bacteroides fragilis* group. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:1492-6.
24. Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, et al. Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:895-900.
25. Fenner L, Widmer AF, Straub C, et al. Is the incidence of anaerobic bacteremia decreasing? Analysis of 114,000 blood cultures over a ten-year period. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:2432-4.
26. Nichols RL. Intraabdominal infections: An overview. *Rev Infect Dis* 1985;**7**(Suppl 4): S709-15.
27. Onderdonk AB, Kasper DL, Cisneros RL, et al. The capsular polysaccharide of *Bacteroides fragilis* as a virulence factor: comparison of the pathogenic potential of encapsulated and unencapsulated strains. *J Infect Dis* 1977;**136**:82-9.
28. Krinos CM, Coyne MJ, Weinacht KG, et al. Extensive surface diversity of a commensal microorganism by multiple DNA inversions. *Nature* 2001;**414**:555-8.
29. Tzianabos AO, Onderdonk AB, Rosner B, et al. Structural features of polysaccharides that induce intra-abdominal abscesses. *Science* 1993;**262**:416-9.
30. Chung DR, Kasper DL, Panzo RJ, et al. CD4+ T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism. *J Immunol* 2003;**170**:1958-63.
31. Gibson FC 3rd, Onderdonk AB, Kasper DL, et al. Cellular mechanism of intraabdominal abscess formation by *Bacteroides fragilis*. *J Immunol* 1998;**160**:5000-6.
32. Chambers FG, Koshy SS, Saidi RF, et al. *Bacteroides fragilis* toxin exhibits polar activity on monolayers of human intestinal epithelial cells (T84 cells) in vitro. *Infect Immun* 1997;**65**:3561-70.
33. Yilmaz O. The chronicles of *Porphyromonas gingivalis*: the microbium, the human oral epithelium and their interplay. *Microbiology* 2008;**154**:2897-903.
34. Laine ML, van Winkelhoff AJ. Virulence of six capsular serotypes of *Porphyromonas gingivalis* in a mouse model. *Oral Microbiol Immunol* 1998;**13**:322-5.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

35. Ogawa T, Asai Y, Hashimoto M, et al. Cell activation by Porphyromonas gingivalis lipid A molecule through Toll-like receptor 4- and myeloid differentiation factor 88-dependent signaling pathway. *Int Immunol* 2002;**14**:1325-32.
36. Roberts GL. Fusobacterial infections: an underestimated threat. *Br J Biomed Sci* 2000;**57**:156-62.
37. Sugita N, Kimura A, Matsuki Y, et al. Activation of transcription factors and IL-8 expression in neutrophils stimulated with lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis*. *Inflammation* 1998;**22**:253-67.
38. Araki H, Kuriyama T, Nakagawa K, et al. The microbial synergy of *Peptostreptococcus micros* and *Prevotella intermedia* in a murine abscess model. *Oral Microbiol Immunol* 2004;**19**:177-81.
39. Dorn BR, Leung KL, Progulske-Fox A. Invasion of human oral epithelial cells by *Prevotella intermedia*. *Infect Immun* 1998;**66**:6054-7.
40. Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ, et al. Antimicrobial resistance and clinical outcome of *Bacteroides* bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:870-6.
41. Hecht DW. Prevalence of antibiotic resistance in anaerobic bacteria: worrisome developments. *Clin Infect Dis* 2004;**39**: 92-7.
42. Snydman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: report and analysis of trends in the United States from 1997 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:1649-55.
43. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, et al. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005:CD004539.

244 *Clostridium tetani* (tétanos)

PAVANI REDDY | THOMAS P. BLECK

Historia

El tétanos era muy conocido en la antigüedad; las descripciones de médicos griegos y egipcios han llegado hasta nuestros días. Ellos reconocieron la frecuente relación entre las heridas y el posterior desarrollo de espasmos mortales. En 1888, Gowers describió magistralmente el tétanos:

El tétanos es una enfermedad del sistema nervioso central caracterizada por espasmos tónicos persistentes con exacerbaciones breves violentas. El espasmo casi siempre empieza en los músculos del cuello y la mandíbula, lo que provoca cierre mandibular (trismo), y afecta a los músculos del tronco más que a los de las extremidades. Siempre es de comienzo agudo y una proporción elevada de los afectados muere[1].

Nicolaier aisló una toxina similar a la estricnina en bacterias anaerobias del suelo en 1884[2]. Seis años más tarde, Behring y Kitasato describieron la inmunización activa con toxoide tetánico[3]. Este último descubrimiento debería haber reducido el tétanos a una curiosidad histórica, pero esto todavía no se ha conseguido.

Epidemiología

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades estadounidenses reciben notificación de entre 35 y 70 casos al año[4,5]; esto representa una infranotificación de casi el 60%[6]. En la figura 244-1 se resumen los datos hasta el año 2000. La mayor parte de los casos notificados corresponden a pacientes mayores de 60 años[7]; éste es uno de los indicadores de que la disminución de la inmunidad es un factor de riesgo significativo[8] y puede ser un problema especialmente grave en mujeres ancianas[9,10]. Los cambios migratorios pueden aumentar el número de personas sin inmunizar o inmunizadas de forma inadecuada atendidas en países desarrollados[11]. La drogadicción intravenosa es otro factor de riesgo de tétanos[12], así como otros procedimientos no estériles en los que pueden inocularse esporas[13].

El 70% de los casos en EE.UU. son por heridas agudas, divididas en pinchazos y laceraciones en partes iguales[14]. En el 23% se observan otros trastornos y en el 7% de los casos no se identifica el origen. En otros estudios la tasa de tétanos criptógeno llega al 23%.

En los países en vías de desarrollo, la mortalidad secundaria al tétanos es de hasta el 28/100.000. Hasta hace poco, los programas de vacunación primaria contra el tétanos en dichos países han sido ineficaces. Como resultado, durante la década de 1980 se atribuyeron al tétanos 800.000-1.000.000 de fallecimientos anuales[15]. Dos tercios de los casos de todo el mundo se produjeron en África subsahariana, donde más del 40% de los casos se deben a una infección neonatal[15,16]; casi un tercio de estos niños nació de madres que ya habían tenido un hijo con la enfermedad, lo que destaca el fracaso de las campañas de vacunación[17].

En 1989, la World Health Assembly estableció el compromiso mundial para eliminar el tétanos neonatal[18,19], lo que consiguió una reducción de más del 50% en los 10 años posteriores[20]. En 1999 se renovaron los esfuerzos con el Maternal and Neonatal Tetanus Elimination Program[21], que logró un éxito adicional. Las estimaciones actuales sugieren que en todo el mundo el tétanos neonatal causa hoy en día menos de 200.000 fallecimientos anuales[22]. El programa Global Immunization Vision and Strategy, desarrollado por la Organización Mundial de la Salud y UNICEF en 2005 sigue considerando el tétanos una causa evitable de mortalidad neonatal y promueve la administración sistemática del toxoide tetánico en áreas de difícil acceso y previamente desatendidas[23].

Características de *Clostridium tetani*

Clostridium tetani es un bacilo anaerobio estricto, que es grampositivo en cultivos recientes, pero con tinción variable en cultivos envejecidos o muestras de tejidos[24]. Se ha secuenciado el genoma completo de esta bacteria y se han comparado últimamente sus productos con otros clostridios[25]. Durante el crecimiento, los bacilos tienen flagelos abundantes y se mueven con lentitud. En esta fase produce dos toxinas: tetanoespasmina (denominada habitualmente *toxina tetánica*) y tetanolisina. La tetanoespasmina está codificada en un plásmido presente en todas las cepas toxígenas[26]. La tetanolisina tiene una importancia desconocida en la patogenia del tétanos. Las bacterias maduras pierden los flagelos y desarrollan una espora terminal, adquiriendo una forma de raqueta de squash (fig. 244-2)[27]. Las esporas son muy estables en el ambiente, manteniendo la capacidad de germinar y producir enfermedad indefinidamente. Soportan la exposición a etanol, fenol y formol, pero pueden perder la infectividad con yodo, glutaraldehído, peróxido de hidrógeno y autoclave a 121 °C y 103 kPa (15 psi) durante 15 minutos. En condiciones de anaerobiosis estricta, el crecimiento en cultivo es óptimo a 37 °C, pero el resultado del cultivo no tiene valor diagnóstico. La sensibilidad a los antibióticos se comenta más adelante.

Patogenia

Las toxinas clostrídicas, que producen tanto el tétanos como el botulismo, son muy similares en estructura y función, a pesar de los síntomas casi opuestos de estas dos enfermedades. Estas toxinas son metaloproteinasas de matriz dependientes de zinc, una categoría que abarca un grupo de enzimas diversas que varían desde compuestos celulares humanos normales necesarios para remodelar las células[28] y determinantes de la función de células neoplásicas[29] a exotoxinas de otras bacterias como *B. fragilis*[30]. La tetanoespasmina se sintetiza como una cadena única de 151 kDa, que fuera de la célula se escinde por una proteasa bacteriana en una cadena pesada de 100 kDa y una cadena ligera de 50 kDa (fragmento A), que se mantienen conectadas por un puente disulfuro[31]. La pepsina puede dividir posteriormente la cadena pesada en los fragmentos B y C. Parece que la cadena pesada media la unión a los receptores de la superficie celular y a las proteínas transportadoras, mientras que la ligera ocasiona la inhibición presináptica de la liberación del transmisor que produce el tétanos clínico. La naturaleza del receptor al que se une la tetanoespasmina, que se pensó inicialmente que era un gangliósido, sigue siendo objeto de controversia[32]. La toxina entra en el sistema nervioso principalmente por las terminaciones presinápticas de las motoneuronas inferiores, donde puede causar una alteración local de la transmisión neuromuscular. Después aprovecha el sistema de transporte axonal retrógrado y llega a los cuerpos neuronales en el tronco del encéfalo y la médula espinal, donde expresa su acción patógena principal[33].

Una vez en el sistema nervioso central, la toxina se difunde a las terminaciones de las células inhibitorias, como las interneuronas glicinérgicas locales y las neuronas descendentes GABAérgicas (GABA, ácido γ-aminobutírico) del tronco del encéfalo. La toxina degrada la sinaptobrevina, una proteína necesaria para el acoplamiento de las vesículas neurotransmisoras que liberan su contenido en la membrana presináptica[34]. Al impedir la liberación de transmisores desde estas células, la tetanoespasmina deja sin inhibición a las motoneuronas. Esto produce rigidez muscular al aumentar la tasa de disparo en reposo

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

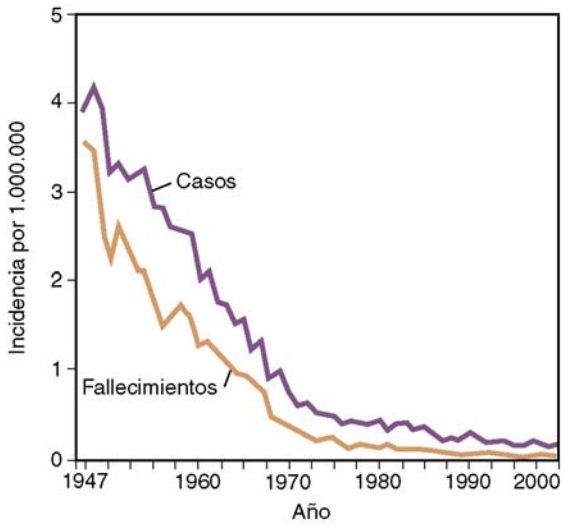


Figura 244-1 Casos y muertes por tétanos declarados en EE.UU., 1947-2000. *(Datos de Pascual FB, McGinley EL, Zanardi LR y cols. Tetanus surveillance-United States, 1998-2000. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries, 20 de junio de 2003.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. *2003;52:1-8.)*

de las motoneuronas, y también causa espasmos al no limitar las respuestas reflejas a los estímulos aferentes. También puede alterarse la liberación de transmisores excitadores en la médula espinal, pero parece que la toxina tiene mayor afinidad por el sistema inhibidor. El sistema nervioso autónomo también se afecta; el síntoma fundamental es una situación de predominio simpático provocada por la incapacidad de inhibir la liberación de catecolaminas suprarrenales.

La unión de la toxina parece que es irreversible. En la unión neuromuscular, la recuperación inicial del botulismo depende del crecimiento de un nuevo terminal axónico; esto sucede probablemente así en otras sinapsis afectadas. Más adelante, las nuevas sinapsis se eliminan cuando las originales recuperan sus conexiones[35].

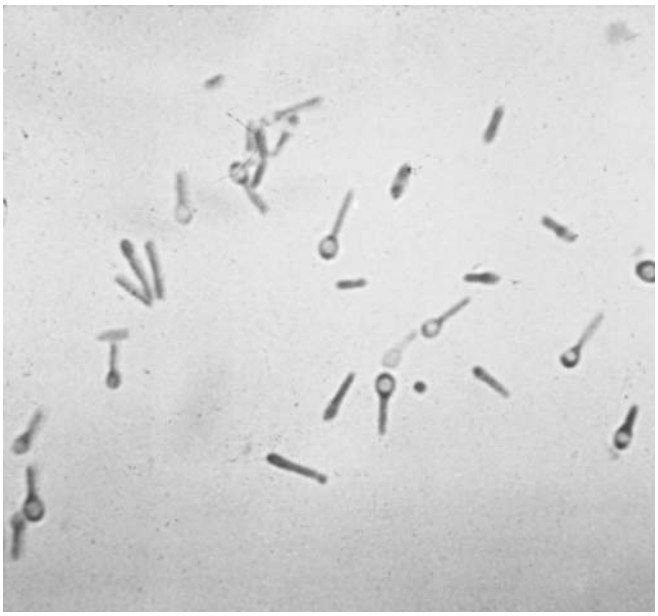


Figura 244-2 Tinción de Gram de un cultivo de *Clostridium tetani*. *(De Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. En: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds.* Infections of the Central Nervous System. *3.ª ed. Nueva York: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:625-648. Por cortesía de Paul C. Schrechenberger, PhD, y Alex Kuritza, PhD.)*

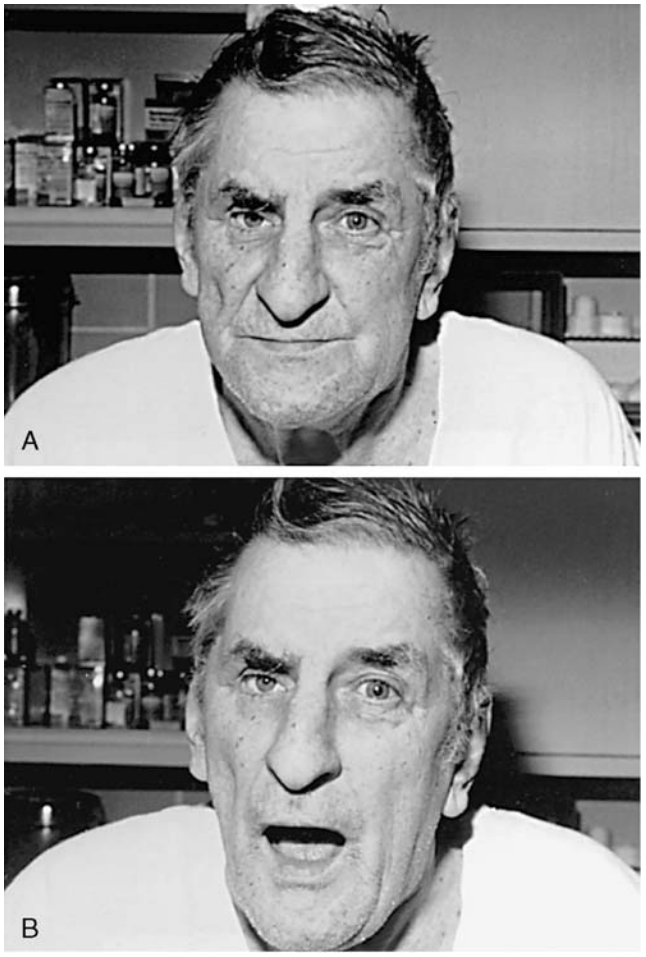


Figura 244-3 Risa sardónica y trismo. A, Risa sardónica. Obsérvese el labio superior rectificado en reposo. **B**, Trismo. El paciente tiene la boca abierta todo lo que puede. *(Tomada de Bleck TP. Tetanus. En: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds.* Infections of the Central Nervous System. *Nueva York: Raven Press; 1991:603-624.)*

Manifestaciones clínicas

El tétanos se divide clásicamente en cuatro formas clínicas: *generalizado, localizado, cefálico* y *neonatal*. Esta clasificación conlleva diferencias diagnósticas y pronósticas significativas, aunque refleja más los factores del huésped y del lugar de inoculación que las diferencias en la acción de la toxina. Los términos que describen las etapas iniciales del tétanos son el *período de incubación* (tiempo desde la inoculación hasta el primer síntoma) y el *período de aparición* (tiempo desde el primer síntoma hasta el primer espasmo generalizado). Cuanto más cortos son estos períodos, peor es el pronóstico[36]. Existen varias escalas de gradación[37]. Algunas puertas de entrada (fracturas abiertas) se relacionan con un peor pronóstico. El tétanos es especialmente grave en los adictos a drogas, por motivos desconocidos[38].

El *tétanos generalizado* es la forma reconocida con más frecuencia y suele empezar con *risa sardónica* (aumento de tono del músculo orbicular de los labios) y *trismo* (cierre mandibular; rigidez de los maseteros) (fig. 244-3). También puede haber rigidez abdominal. El *espasmo generalizado* recuerda a la rigidez de decorticación y es una postura en opistótonos con flexión de los brazos y extensión de las piernas (fig. 244-4). El paciente no pierde la consciencia y sufre un dolor intenso durante cada espasmo. El espasmo a menudo se desencadena por estímulos sensitivos. Durante el espasmo pueden obstruirse las vías respiratorias altas, o el diafragma puede participar en la contracción muscular generalizada. En ambos casos puede haber un compromiso de la respiración, e incluso el primer espasmo puede ser mortal. Actualmente, con los cuidados intensivos, los problemas respiratorios se controlan

Figura 244-4 Opistótonos. *(De Bell C.* Essays on the Anatomy and Physiology of Expression. *2.ª ed. Londres: J. Murray; 1824.)*

fácilmente y la causa principal de muerte es la disfunción autónoma, que habitualmente aparece después de varios días de síntomas[39].

La enfermedad puede evolucionar en dos semanas, tiempo que tarda en completarse el transporte de la toxina, que ya es intraaxonal cuando se administra la antitoxina. La gravedad de la enfermedad es menor en caso de inmunidad parcial[40]. La recuperación dura otro mes y es completa si no aparecen complicaciones. La alteración de la función de la motoneurona inferior puede no ser aparente hasta que ceden los espasmos, y la recuperación de este déficit de transmisión neuromuscular puede tardar varías semanas más[41]. Puede haber una recidiva del tétanos si el paciente no se vacuna, dado que la cantidad de toxina producida no es suficiente para generar inmunidad[42].

En el *tétanos localizado* hay rigidez de los músculos asociados con el lugar de inoculación de la espora. Puede ser leve y mantenido y con frecuencia se soluciona espontáneamente. En la mayor parte de los músculos afectados hay una alteración de la motoneurona inferior (debilidad y disminución del tono muscular). Esta forma crónica de la enfermedad probablemente se deba a una inmunidad parcial a la tetanoespasmina[43]. Sin embargo, el tétanos localizado es con más frecuencia un pródromo del generalizado, que aparece cuando la cantidad suficiente de toxina alcanza el sistema nervioso central.

El *tétanos cefálico* es una forma especial de enfermedad localizada que afecta a la musculatura dependiente de los nervios craneales, casi siempre después de una herida evidente en la cabeza (fig. 244-5). Aunque en las primeras descripciones se relacionaba el tétanos cefálico con un mal pronóstico, últimamente se han observado muchos casos más leves. Con frecuencia hay una lesión clara de la motoneurona inferior, que produce debilidad del nervio facial[44]. En ocasiones hay afectación de los músculos extraoculares.

El *tétanos neonatal* (fig. 244-6) se debe a la infección del cordón umbilical, habitualmente porque no se sigue una técnica aséptica en madres sin inmunización adecuada[45]. También pueden influir las prácticas culturales[46]. El trastorno habitualmente se manifiesta en forma de debilidad generalizada e imposibilidad para alimentarse; los espasmos y la rigidez aparecen más tarde. La mortalidad es superior al 90%, y entre los supervivientes es frecuente el retraso del desarrollo[47]. Son factores de mal pronóstico la edad inferior a 10 días, los síntomas durante menos de 5 días antes de acudir al hospital y la presencia de risa sardónica o fiebre[48]. La principal causa de muerte en los pacientes con tétanos neonatal en la primera semana de vida es la apnea, y en la segunda semana, la sepsis[49]. La infección bacteriana del cordón umbilical produce sepsis en casi la mitad de los lactantes con tétanos neonatal, lo que contribuye a la alta mortalidad a pesar del tratamiento[50].

Diagnóstico

El tétanos se diagnostica por la clínica y tiene un diagnóstico diferencial limitado. Las pruebas de laboratorio no pueden confirmar o excluir la enfermedad y son útiles fundamentalmente para descartar intoxicaciones que pueden simular tétanos. En los casos dudosos, los estudios electromiográficos resultan útiles en ocasiones. Estas pruebas son más relevantes cuando no se observa puerta de entrada. En la mayor parte de los pacientes con tétanos no se detectan anticuerpos antitetánicos,

Figura 244-5 Tétanos cefálico. Además de la mueca, hay una paresia facial derecha. *(De Veronesi R, Focaccia R. The clinical picture. En: Veronesi R, ed. Tetanus:* Important New Concepts. *Amsterdam: Excerpta Medica; 1981:183-206.)*

pero muchas comunicaciones documentan la enfermedad en los pacientes con concentraciones de anticuerpos más altas que las consideradas «protectoras» de 0,01 UI/l[51]. Algunos pacientes desarrollan anticuerpos no protectores[52].

Los intentos de cultivar *C. tetani* a partir de las heridas no son útiles para el diagnóstico, porque 1) incluso los cultivos realizados con más minuciosidad suelen ser negativos, 2) un cultivo positivo no indica si la bacteria contiene el plásmido productor de toxina y 3) puede haber un cultivo positivo sin enfermedad en los pacientes con inmunidad adecuada[53].

La intoxicación por estricnina, en la que se antagoniza la glicina, es el único trastorno que puede confundirse con el tétanos; deben realizarse estudios toxicológicos en suero y orina si se sospecha tétanos, y debe considerarse éste incluso aunque la intoxicación por estricnina parezca

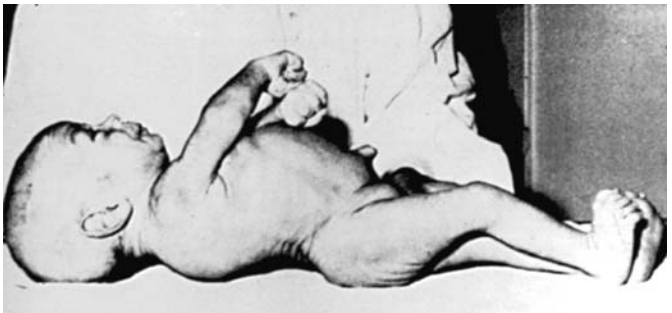


Figura 244-6 Tétanos neonatal. *(De Veronesi R, Focaccia R. The clinical picture. En: Veronesi R, ed.* Tetanus: Important New Concepts. *Amsterdam: Excerpta Medica; 1981:183-206.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

probable. El tratamiento se administra antes de tener el resultado de las pruebas dado que inicialmente es similar en el tétanos y en la intoxicación por estricnina. Las reacciones distónicas a los neurolépticos y a otros antagonistas centrales de la dopamina pueden confundirse con la rigidez cervical del tétanos, pero la postura de los pacientes con reacciones distónicas casi siempre incluye el giro lateral de la cabeza, que no es frecuente en el tétanos. El tratamiento con anticolinérgicos (benztropina o difenhidramina) es rápidamente eficaz en las reacciones distónicas. Las infecciones dentales pueden causar trismo y deben buscarse, pero no producen el resto de los síntomas del tétanos.

Tratamiento

El paciente con tétanos necesita una vigilancia simultánea de varios problemas. En el momento inicial es fundamental el control de la vía respiratoria y la ventilación, pero los otros aspectos del tratamiento, sobre todo la inmunización pasiva, deben llevarse a cabo una vez que el sistema respiratorio esté controlado. En la tabla 244-1 se expone un ejemplo de protocolo de tratamiento.

Los espasmos tetánicos en ocasiones obligan a asegurar la permeabilidad de la vía respiratoria antes de que sea posible efectuar otras maniobras. Puede realizarse una intubación orotraqueal con sedación y bloqueo neuromuscular; al mismo tiempo, hay que colocar una sonda de alimentación. El tubo endotraqueal puede estimular los espasmos, por lo que una traqueotomía lo antes posible puede resultar útil[54].

Actualmente, las benzodiazepinas son el tratamiento sintomático principal del tétanos[55]. Estos medicamentos son agonistas del $GABA_A$ y, por tanto, antagonizan de forma indirecta el efecto de la toxina. No restablecen la inhibición glicinérgica. Hay que mantener al paciente sin espasmos, y también puede beneficiarse del efecto amnésico de estos fármacos. El más estudiado es el diazepam, si bien el lorazepam y el midazolam parece que son igual de eficaces. Los pacientes con tétanos tienen una tolerancia excepcionalmente alta al efecto sedante de estos fármacos y habitualmente están conscientes a dosis que suelen producir anestesia[56].

Las presentaciones intravenosas del diazepam y del lorazepam contienen propilenglicol. A las dosis necesarias para controlar el tétanos generalizado, este excipiente puede producir acidosis láctica[57]. Con frecuencia es posible administrar estos medicamentos por la sonda nasogástrica, pero algunos pacientes con tétanos tienen trastornos de la motilidad gastrointestinal y no absorben bien los fármacos. El midazolam intravenoso (5-15 mg/h o más) es eficaz y no contiene propilenglicol, pero debe administrarse en perfusión continua por su semivida corta[58]. La perfusión de propofol también es eficaz[59], pero en la actualidad es muy cara y la cantidad necesaria para controlar los síntomas puede superar la tolerancia del paciente al excipiente lipídico. Cuando los síntomas del tétanos ceden, estos fármacos deben disminuirse progresivamente a lo largo de dos semanas para evitar los síntomas de abstinencia. El baclofeno intratecal también es eficaz para controlar el tétanos, pero no tiene ventajas claras sobre las benzodiazepinas. Los neurolépticos y barbitúricos, que se utilizaron en su momento, tienen menos eficacia y no deben utilizarse. La perfusión de magnesio puede reducir la necesidad de fármacos adicionales destinados a controlar los espasmos musculares y la inestabilidad cardiovascular, pero no parece reducir la necesidad de ventilación mecánica[60].

Algunos pacientes no se controlan bien sólo con benzodiazepinas. En este caso está indicado el bloqueo de la unión neuromuscular, con la advertencia de que sigue siendo necesaria la sedación por motivos psicológicos. Todos los fármacos disponibles tienen efectos secundarios, entre ellos la prolongación del efecto después de la retirada del medicamento. Están indicados el vecuronio (en infusión continua) y pancuronio (en inyección intermitente). La administración debe interrumpirse al menos una vez al día para valorar el progreso del paciente y observar las posibles complicaciones. El control electroencefalográfico es una técnica útil para este fin[61].

La mayoría de los pacientes con tétanos aún tienen una puerta de entrada evidente cuando consultan. Si la herida necesita tratamiento

TABLA 244-1 Protocolo aconsejado para el tratamiento del tétanos generalizado

I. Diagnóstico y estabilización: primera hora desde la consulta
- A. Comprobar vía respiratoria y ventilación. Si es necesario, llevar a cabo intubación endotraqueal con sedación mediante benzodiazepinas y bloqueo neuromuscular (p. ej., vecuronio 0,1 mg/kg).
- B. Tomar muestras para analizar la concentración de antitoxina, pruebas con antagonistas de estricnina y dopamina, electrólitos, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, creatina-cinasa en sangre y mioglobina urinaria.
- C. Determinar puerta de entrada, período de incubación, período de inicio y antecedentes de vacunación.
- D. Administrar benztropina (1-2 mg, i.v.) o difenilhidramina (50 mg, i.v.) para descartar una reacción distónica a un antagonista de la dopamina.
- E. Administrar benzodiazepinas i.v. (diazepam con aumentos de 5 mg, o lorazepam con aumentos de 2 mg) para controlar los espasmos y disminuir la rigidez. Utilizar inicialmente la dosis adecuada para producir sedación y minimizar los espasmos reflejos. Si esta dosis pone en peligro la vía respiratoria o la ventilación, intubar utilizando un bloqueante neuromuscular de acción corta. Trasladar al paciente a una zona tranquila y oscura de la unidad de cuidados intensivos.

II. Fase de control precoz: primeras 24 horas
- A. Administrar inmunoglobulina antitetánica humana (IGAT), 500 unidades i.m.; como alternativa, considerar la inmunoglobulina i.v. de múltiples donantes.
- B. En otra zona, administrar toxoide tetánico adsorbido (0,5 ml de vacuna de tétanos-difteria o 0,5 ml de vacuna difteria-tos ferina-tétanos) dependiendo de la edad, por vía i.m. Existe toxoide tetánico adsorbido (sin difteria) para pacientes con antecedentes de reacción al toxoide diftérico; si no, debe utilizarse la pauta adecuada para la edad del paciente
- C. Empezar con metronidazol 500 mg i.v. cada 6 horas durante 7-10 días.
- D. Realizar una traqueotomía después de colocar un tubo endotraqueal y con bloqueo neuromuscular si los espasmos ponen en peligro la vía respiratoria.
- E. Desbridar las heridas cuando esté indicado.
- F. Colocar una sonda nasogástrica blanda de pequeño calibre o un catéter venoso central de hiperalimentación para nutrición parenteral y empezar la alimentación. A los pacientes con nutrición parenteral total se les debe administrar también un anti-H2 u otro protector gástrico.
- G. Administrar las benzodiazepinas necesarias para controlar los espasmos y producir sedación. Si no se controlan adecuadamente, añadir bloqueo neuromuscular de larga duración (p. ej., vecuronio 6-8 mg/h); continuar con las benzodiazepinas para sedación con monitorización electroencefalográfica periódica para comprobar la somnolencia. El bloqueo neuromuscular debe interrumpirse a diario para explorar al paciente y disminuir la probabilidad de acumulación excesiva del bloqueante.

III. Fase de control intermedio: 2-3 semanas siguientes
- A. Tratar la hiperactividad simpática con labetalol (0,25-1 mg/min hasta que se controle la presión arterial) o morfina (0,5-1 mg/kg/h en infusión continua. Considerar bloqueo epidural con anestésicos locales. Evitar los diuréticos para controlar la presión arterial, porque la depleción de volumen puede agravar la inestabilidad autónoma.
- B. Si existe hipotensión, iniciar reanimación con suero salino. Colocar un catéter en la arteria pulmonar y una vía arterial y administrar líquidos, dopamina o noradrenalina según la indicación.
- C. La bradicardia mantenida habitualmente necesita un marcapasos. La atropina y el isoproterenol pueden ser útiles durante la colocación del marcapasos.
- D. Empezar profilaxis de heparina.
- E. Utilizar un colchón antiescaras, si es posible, para prevenir las úlceras y la parálisis de los nervios peroneos. De no ser así, realizar cambios posturales frecuentes y utilizar botas antirrotación.
- F. Mantener las benzodiazepinas hasta que se termine el bloqueo neuromuscular (si se ha utilizado) y la intensidad de los espasmos haya disminuido de forma considerable. Después, disminuir las dosis de benzodiazepinas a lo largo de 14-21 días.
- G. Comenzar el plan de rehabilitación.

IV. Fase de convalecencia: 2-6 semanas
- A. Empezar la fisioterapia cuando hayan desaparecido los espasmos. Muchos pacientes necesitan psicoterapia de apoyo.
- B. Antes del alta, administrar la segunda dosis de vacuna de difteria-tétanos o difteria-tétanos-tos ferina.
- C. Citar para la administración de la tercera dosis de toxoide un mes después de la segunda.

Adaptada de Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. En: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. *Infections of the Central Nervous System*. 3.ª ed. Nueva York: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:625-648.

quirúrgico, debe realizarse una vez controlados los espasmos. Sin embargo, la evolución del tétanos no se modifica por el desbridamiento de la herida.

La inmunización pasiva con inmunoglobulina antitetánica humana (IGAT) acorta la duración del tétanos y puede disminuir su gravedad. Parece que la dosis de 500 unidades es igual de eficaz que dosis más altas[62]. Un metaanálisis sobre los beneficios de la administración intratecal de IGAT no ha sido concluyente[63]. Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado reciente, la administración de IGAT intratecal con IGAT intramuscular acortó la duración de los espasmos y de la hospitalización, y redujo las necesidades de asistencia respiratoria en comparación con la IGAT intramuscular aislada[64]. La inmunoglobulina intravenosa de donantes múltiples se ha propuesto como alternativa a la IGAT[65], aunque debería utilizarse con precaución[66]. Debe iniciarse al mismo tiempo la inmunización activa.

La función del tratamiento antibiótico en el tétanos sigue sujeta a controversia. *C. tetani* es sensible in vitro a metronidazol, penicilina, cefalosporinas, imipenem, macrólidos y tetraciclina. En un estudio donde se comparaba metronidazol oral con penicilina intramuscular, el grupo de metronidazol tuvo más supervivencia, una duración menor del ingreso y menos progresión de la enfermedad[67]. Esto puede deberse a una ventaja real del metronidazol sobre la penicilina, pero es más probable que corresponda al efecto negativo de la penicilina, un conocido antagonista del GABA. Parece que la aplicación de antibióticos tópicos en el cordón umbilical disminuye el riesgo de tétanos neonatal[8].

La disfunción autónoma suele deberse a la liberación excesiva de catecolaminas y puede responder al bloqueo adrenérgico combinado α y β con labetalol intravenoso[68]. El bloqueo β exclusivo se emplea pocas veces, porque el efecto resultante α sin encontrar oposición produce hipertensión grave. Si se elige el bloqueo β, debe utilizarse esmolol, un fármaco de acción corta[69]. Otras formas de controlar la hipertensión son la infusión de morfina[70], la infusión de sulfato de magnesio[71] y el bloqueo epidural de los nervios renales[72]. La hipotensión es menos frecuente, pero cuando aparece puede ser necesario administrar una perfusión de noradrenalina. También es frecuente la insuficiencia miocárdica[73], que puede deberse al exceso de catecolaminas[74].

El aporte nutricional debe iniciarse tan pronto como el paciente esté estable. El volumen de alimentación enteral necesario para cubrir los requerimientos proteicocalóricos excepcionalmente elevados de estos pacientes puede superar la capacidad del aparato digestivo.

La mortalidad en el tétanos leve y moderado es actualmente del 6%; en el tétanos grave puede llegar al 60%, incluso en centros especializados[75]. Un protocolo bien diseñado para el tratamiento intensivo de los pacientes con tétanos puede disminuir notablemente la morbilidad y la mortalidad[76]. En los adultos, la edad influye poco en la mortalidad, con los mismos resultados en octogenarios y nonagenarios que en pacientes de mediana edad[77]. Los supervivientes de tétanos con frecuencia tienen problemas psicológicos graves relacionados con la enfermedad y su tratamiento, que persisten después de la curación y pueden necesitar psicoterapia[78].

Profilaxis

El tétanos puede prevenirse en casi todos los pacientes, lo que lleva a su descripción como «enfermedad imperdonable»[79]. El toxoide tetánico (TT) es una toxina inactivada por calor que se desarrolló en 1924[80]. La vacuna se usó inicialmente en el personal militar de la Segunda Guerra Mundial. Como resultado, el tétanos sólo provocó 12 hospitalizaciones del total de 3 millones de ingresos durante la guerra; cinco casos fueron mortales[81,82].

El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) estadounidense recomienda una vacunación primaria del tétanos junto con la de la difteria y la tos ferina (DTaP) en el primer año de vida, seguida por una dosis a los 15-18 meses de edad y de nuevo a los 4-6 años. Se debería administrar una formulación adulta de recuerdo (Td) a los 11-12 años y de nuevo 10 años después[83]. La vacunación con el toxoide sigue siendo la estándar; la vacunación basada en el ADN es menos eficaz[84].

En 2005, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense aprobó el uso de una formulación adulta del tétanos, difteria y tos ferina acelular (Tdap) en lugar del refuerzo de Td[85]. En la actualidad, se debería administrar una única dosis de Tdap a los adultos de 19-64 años si recibieron su última dosis de Td hace 10 años o más y nunca han recibido Tdap. Para los adultos que requieran una vacuna con toxoide tetánico como parte del tratamiento de las heridas, es preferible una única dosis de Tdap, si no la han recibido con anterioridad y si no se les ha administrado Td en los últimos 5 años o más[83]. La Tdap no está aprobada para embarazadas, que sí pueden recibir la Td o diferir la vacunación hasta que se les pueda administrar la Tdap en el posparto inmediato[86].

También se puede administrar una dosis de Tdap transcurridos tan sólo 2 años desde la última dosis de Td si se desea un refuerzo de la vacuna de la tos ferina. Las situaciones en las que está indicado el refuerzo de la tos ferina son: adultos que prevean un contacto estrecho con un niño menor de 12 meses, mujeres que estén pensando en quedarse embarazadas o que estén en el posparto inmediato y todo el personal sanitario[83]. La Tdap no está autorizada para su administración múltiple; después de una dosis inicial de Tdap, los adultos deberían recibir un refuerzo con Td cada 10 años (v. también el cap. 320).

Los análisis serológicos de la población estadounidense sugieren que la inmunidad antitetánica se atenúa con la edad[87,88]. Aunque el 80% de los pacientes de 6-39 años presentaban anticuerpos protectores contra el tétanos, sólo el 28% de los pacientes mayores de 70 años eran seropositivos[87].

Algunos pacientes con inmunodeficiencias humorales pueden no responder adecuadamente a la inyección de toxoide[89]; en ellos se debe realizar la inmunización pasiva en caso de heridas propensas al tétanos con independencia del tiempo transcurrido desde la última dosis de recuerdo. Cerca de la mitad de los pacientes tratados con quimioterapia por leucemia o linfoma pierden la inmunidad al tétanos[90]. Los pacientes trasplantados de médula ósea o células pluripotenciales deben revacunarse después de este procedimiento[91]; es probable que sea suficiente con dos dosis (a los 12 y 24 meses del trasplante)[92]. La producción de anticuerpos por las células trasplantadas desempeña una función mínima en la posterior inmunidad del huésped[93]. Parece que la mayor parte de los pacientes jóvenes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) mantienen la producción de anticuerpos frente al tétanos si la inmunización primaria fue correcta antes de contagiarse por el VIH[94]; sin embargo, sólo unos pocos responden adecuadamente a la inmunización de recuerdo[95]. La avitaminosis A interfiere en la respuesta al toxoide tetánico[96].

Se han dado casos de tétanos neonatal a pesar de una vacunación adecuada de la madre. Aunque una serie completa de vacunas maternas es ideal, incluso una o dos dosis de toxoide tetánico confieren una protección considerable contra el tétanos neonatal[97]. La aplicación de antibióticos tópicos en el cordón umbilical seccionado disminuye notablemente la incidencia de tétanos neonatal cuando la inmunización materna es insuficiente[98].

Son frecuentes las reacciones leves al toxoide tetánico (dolor local, edema, febrícula). Las reacciones más graves son poco habituales; algunas están producidas en realidad por hipersensibilidad al conservante tiomersal[99]. Aunque hay algunos informes que indican la relación entre la vacunación del tétanos y el síndrome de Guillain-Barré, esto no se ha confirmado en un análisis epidemiológico minucioso[100].

La IGAT se une directamente a la toxina, lo que confiere una inmunidad temporal. Las directrices actuales sugieren que los pacientes con sospecha de tétanos o con una herida propensa al tétanos deberían recibir IGAT junto con la vacunación si no han completado una serie primaria de vacunación, o si se desconoce su estado de inmunización[83]. Las heridas propensas al tétanos se caracterizan por la presencia de tejido desvitalizado, como una lesión por aplastamiento o una herida que pueda contaminarse con suciedad u óxido.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gowers WR. *A Manual of Diseases of the Nervous System*. Philadelphia: Blackiston & Son; 1888.
2. Nicolaier A. Ueber infectiösen tetanus. *Dtsch Med Wochenschr* 1884;**10**:842-4.
3. Behring E, Kitasato S. Ueber das zustandekommen der diphtherie-immunität und der tetanus-immunität bei thieren. *Dtsch Med Wochenschr* 1890;**16**:1113-4.
4. Pascual FB, McGinley EL, Zanardi LR, et al. Tetanus surveillance—United States, 1998-2000. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries, June 20, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2003:52.
5. Centers for Disease Control. Summary of notifiable disease, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;**50**:80.
6. Sutter RW, Cochi SL, Brink EW, et al. Assessment of vital statistics and surveillance data for monitoring tetanus mortality, United States, 1979-1984. *Am J Epidemiol* 1990;**131**:132-42.
7. Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, et al. A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. *N Engl J Med* 1995;**332**:761-6.
8. Richardson JP, Knight AL. The prevention of tetanus in the elderly. *Arch Intern Med* 1991;**151**:1712-7.
9. Horton E, Singer C, Kozarsky P, et al. Status of immunity to tetanus, measles, mumps, rubella, and polio among U.S. travelers. *Ann Intern Med* 1991;**115**:32-3.
10. Böttiger M, Gustavsson O, Svensson Å. Immunity to tetanus, diphtheria and poliomyelitis in the adult population of Sweden in 1991. *Int J Epidemiol* 1998;**27**:916-25.
11. Henderson SO, Mody T, Groth DE, et al. The presentation of tetanus in an emergency department. *J Emerg Med* 1998;**16**:705-8.
12. Beeching NJ, Crowcroft NS. Tetanus in injecting drug users. *Br Med J* 2005;**330**:208-9.
13. O'Malley CD, Smith N, Braun R, et al. Tetanus associated with body piercing. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:1343-4.
14. Bleck TP, Tetanus. Dealing with the continuing clinical challenge. *J Crit Illness* 1987;**2**:41-52.
15. Dietz V, Milstien JB, van Loon F, et al. Performance and potency of tetanus toxoid: implications for eliminating neonatal tetanus. *Bull World Health Organ* 1996;**74**:619-28.
16. UNICEF. *Maternal and neonatal tetanus elimination by 2005: strategies for achieving and maintaining elimination*. New York: UNICEF; 2000.
17. Traverso HP, Kamil S, Rahim H, et al. A reassessment of risk factors for neonatal tetanus. *Bull World Health Organ* 1991;**69**:573-9.
18. World Health Organization. Expanded programme on immunization. The global elimination of neonatal tetanus: progress to date. *Wkly Epidemiol Rec* 1993;**68**:277-82.
19. World Health Organization. *WHA 42.32 Expanded Programme on Immunization. World Health Assembly Resolutions and Decisions*. Geneva: World Health Assembly; 1989.
20. Galazka A, Birmingham M, Kurian M, et al. Tetanus. In: Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, editors. *The Global Epidemiology of Infectious Diseases*. Geneva: World Health Organization; 2004: p. 151–99.
21. WHO, UNICEF, & UNFPA. *Maternal and neonatal tetanus elimination by 2005. Strategies for achieving and maintaining elimination. WHO/V&B/02.09*. Geneva: World Health Organization, United Nations Children's Fund, and United Nations Population Fund; 2000.
22. Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet* 2007;**370**:1947-59.
23. WHO & UNICEF. GIVS. *Global Immunization Vision and Strategy, 2006-2015*. Geneva: World Health Organization; 2005.
24. Cato EP, George WL, Finegold SM. Genus *Clostridium praemozski* 1880, 23AL: Smeath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG, editors. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. vol 2. Baltimore: Williams & Wilkins; 1986: p. 1141-200.
25. Bruggemann H, Baumer S, Fricke WF, et al. The genome sequence of *Clostridium tetani*, the causative agent of tetanus disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:1316-21.
26. Eisel U, Jarausch W, Goretzki K, et al. Tetanus toxin: Primary structure, expression in *E. coli* and homology with botulinum toxins. *EMBO J* 1986;**5**:2495-502.
27. Hoeniger JFM, Tauschel HD. Sequence of structural changes in cultures of *Clostridium tetani* grown on a solid medium. *J Med Microbiol* 1974;**7**:425-32.
28. Geisler S, Lichtinghagen R, Boker KH, et al. Differential distribution of five members of the matrix metalloproteinase family and one inhibitor (TIMP-1) in human liver and skin. *Cell Tissue Res* 1997;**289**:173-83.
29. Rooprai HK, Meter TT, Rucklidge GJ, et al. Comparative analysis of matrix metalloproteinases by immunocytochemistry, immunohistochemistry and zymography in human primary brain tumours. *Int J Oncol* 1998;**13**:1153-7.
30. Wu S, Lim KC, Huang J, et al. Bacteroides fragilis enterotoxin cleaves the zonula adherens protein, E-cadherin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**:14979-84.
31. Matsuda M. The structure of tetanus toxin. In: Simpson LL, editor. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego: Academic Press; 1989. p. 69-92.
32. Middlebrook JL. Cell surface receptors for protein toxins. In: Simpson LL, editor. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego: Academic Press; 1989. p. 95-119.
33. Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, editors. *Infections of the Central Nervous System,* 2nd ed. New York: Raven Press; 1997. p. 629-53.
34. Cornille F, Martin L, Lenoir C, et al. Cooperative exosite-dependent cleavage of synaptobrevin by tetanus toxin light chain. *J Biol Chem* 1997;**272**:3459-64.
35. Meunier FA, Schiavo G, Molgo J. Botulinum neurotoxins: From paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. *J Physiol Paris* 2002;**96**:105-13.
36. Veronesi R, Focaccia R. The clinical picture. In: Veronesi R, editor. *Tetanus: Important New Concepts*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1981. p. 183-206.
37. Habermann E. Tetanus. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North-Holland; 1978. p. 491-547.
38. Cherubin CE. Clinical severity of tetanus in narcotic addicts in New York City. *Arch Intern Med* 1968;**121**:156-8.
39. Edmondson RS, Flowers MWW. Intensive care in tetanus: Management, complications, and mortality in 100 patients. *Br Med J*, 1979:1401-4.
40. Luisto M, Iivanainen M. Tetanus of immunized children. *Dev Med Child Neurol* 1993;**35**:351-5.
41. Bleck TP, Calderelli DD. Vocal cord paralysis complicating tetanus. *Neurology* 1983;**33**(Suppl 2): 140.
42. Spenney J, Lamb RN, Cobbs CG. Recurrent tetanus. *South Med J* 1971;**64**:859.
43. Risk WS, Bosch EP, Kimura J, et al. Chronic tetanus: Clinical report and histochemistry of muscle. *Muscle Nerve* 1981;**4**:363-6.
44. Mayo J, Berciano J. Cephalic tetanus presenting with Bell's palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;**48**:290.
45. Schofield FD, Tucker VM, Westbrook GR. Neonatal tetanus in New Guinea: Effect of active immunization in pregnancy. *Br Med J* 1961;**2**:785-9.
46. Traverso HP, Bennett JV, Kahn AJ, et al. Ghee application to the umbilical cord: A risk factor for neonatal tetanus. *Lancet* 1989;**1**:486-8.
47. Anlar B, Yalaz K, Dizmen R. Long-term prognosis after neonatal tetanus. *Dev Med Child Neurol* 1989;**31**:76-80.
48. Gürses N, Aydin M. Factors affecting prognosis of neonatal tetanus. *Scand J Infect Dis* 1993;**25**:353-5.
49. Kurtoglu S, Caksen H, Ozturk A, et al. A review of 207 newborns with tetanus. *J Pak Med Assoc* 1998;**48**:93-8.
50. Egri-Okwaji MT, Iroha EO, Kesah CN, et al. Bacteria causing septicaemia in neonates with tetanus. *West Afr J Med* 1998;**17**:136-9.
51. Goulon M, Girard O, Grosbius S, et al. Les corps antitétaniques. *Nouv Presse Med* 1972;**1**:3049-50.
52. Crone NE, Reder AT. Severe tetanus in immunized patients with high anti-tetanus titers. *Neurology* 1992;**42**:761-4.
53. Bleck TP. Clinical aspects of tetanus. In: Simpson LL, editor. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. New York: Academic Press; 1989. p. 379-98.
54. Mukherjee DK. Tetanus and tracheostomy. *Ann Otol* 1977;**86**:67-72.
55. Vassa T, Yajnik VH, Joshi KR, et al. Comparative clinical trial of diazepam with other conventional drugs in tetanus. *Postgrad Med J* 1874;**50**:755-8.
56. Bleck TP. Tetanus. *Dis Month* 1991;**37**:547-603.
57. Kapoor W, Carey P, Karpf M. Induction of lactic acidosis with intravenous diazepam in a patient with tetanus. *Arch Intern Med* 1981;**141**:944-5.
58. Orko R, Rosenberg PH, Himberg JJ. Intravenous infusion of midazolam, propofol and vecuronium in a patient with sever tetanus. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;**32**:590-2.
59. Borgeat A, Dessibourg C, Rochani M, et al. Sedation by propofol in tetanus—is it a muscular relaxant? *Intensive Care Med* 1991;**17**:427-9.
60. Thwaites CL, Yen LM, Loan HT, et al. Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;**368**:1436-43.
61. Luisto M, Seppäläinen A-M. Electroencephalography in tetanus. *Acta Neurol Scand* 1989;**80**:157-61.
62. Blake PA, Feldman RA, Buchanan TM, et al. Serologic therapy of tetanus in the United States. *JAMA* 1976;**235**:42-4.
63. Abrutyn E, Berlin JA. Intrathecal therapy in tetanus: A meta-analysis. *JAMA* 1991;**266**:2262-7.
64. Miranda-Filho Dde B, Ximenes RA, Barone AA, et al. Randomised controlled trial of tetanus treatment with anti-tetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. *Br Med J* 2004;**328**:615.
65. Lee DC, Lederman HM. Anti-tetanus toxoid antibodies in intravenous gamma globulin: An alternative to tetanus immune globulin. *J Infect Dis* 1992;**166**:642-5.
66. Bleck TP. Anti-tetanus toxoid antibodies in intravenous gamma globulin: An alternative to tetanus immune globulin. *J Infect Dis* 1993;**167**:498-9.
67. Ahmadsyah I, Salim A. Treatment of tetanus: An open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. *Br Med J* 1985;**291**:648-50.
68. Domenghetti GM, Savary S, Striker H. Hyperadrenergic syndrome in severe tetanus responsive to labetalol. *Br Med J* 1984;**288**:1483-4.
69. King WW, Cave DR. Use of esmolol to control autonomic instability of tetanus. *Am J Med* 1991;**91**:425-8.
70. Rocke DA, Wasley AG, Pather M, et al. Morphine in tetanus: The management of sympathetic nervous system overactivity. *S Afr Med J* 1986;**70**:666-8.
71. Lipman J, James MFM, Erskine J, et al. Autonomic dysfunction in severe tetanus: Magnesium sulfate as an adjunct to deep sedation. *Crit Care Med* 1987;**15**:987-8.
72. Southorn PA, Blaise GA. Treatment of tetanus-induced autonomic dysfunction with continuous epidural blockade. *Crit Care Med* 1986;**14**:251-2.
73. Udwadia FE, Sunavala JD, Jain MC, et al. Haemodynamic studies during the management of severe tetanus. *Q J Med* 1992;**83**:449-60.
74. Tseuda K, Oliver PB, Richter RW. Cardiovascular manifestations of tetanus. *Anesthesiology* 1974;**40**:588-92.
75. Nolla-Salas M, Garcés-Brusés J. Severity of tetanus in patients older than 80 years: comparative study with younger patients. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:591-2.
76. Brauner JS, Vieira SR, Bleck TP. Changes in severe accidental tetanus mortality in the ICU during two decades in Brazil. *Intensive Care Med* 2002;**28**:930-5.
77. Jolliet P, Magnenat JL, Kobel T, et al. Aggressive intensive care treatment of very elderly patients with tetanus is justified. *Chest* 1990;**97**:702-5.
78. Edwards RA, James B. Tetanus and psychiatry: Unexpected bedfellows. *Med J Aust* 1979;**1**:483-4.
79. Edsall G. The inexcusable disease. *JAMA* 1876;**235**:62-3.
80. McGrew RE, McGrew MP. *Encyclopedia of Medical History* 1985;**124**:235-6.
81. United States Army. *The Army Immunization Program: Preventative Medicine in World War II*. Washington, DC: Government Printing Office, Medical Department, United States Army; 1955: p. 287.
82. Glenn F. Tetanus. A preventable disease. *Ann Surg*, 1946: 1030-40.
83. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, et al. for the Centers for Disease Control and Prevention; Advisory Committee on Immunization Practices; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep* 2006;**15**(55): 1-37.
84. Saikh KU, Sesno J, Brandler P, et al. Are DNA-based vaccines useful for protection against secreted bacterial toxins? Tetanus toxin test case. *Vaccine* 1998;**16**:1029-38.
85. Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, et al. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *JAMA* 2005;**22**(293): 3003-11.
86. Murphy TV, Slade BA, Broder KR, et al. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;**57**:1-51.
87. McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, et al. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Ann Intern Med* 2002;**136**:660-6.
88. Murphy SM, Hegarty DM, Feighery CS, et al. Tetanus immunity in elderly people. *Age Ageing* 1995;**24**:99-102.
89. Webster ADB, Latif AAA, Brenner MK, et al. Evaluation of test immunization in the assessment of antibody deficiency syndromes. *Br Med J* 1984;**288**:1864-6.
90. Hamarstrom V, Pauksen K, Svensson H, et al. Tetanus immunity in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer* 1998;**6**:469-72.
91. Hammarström V, Pauksen K, Simmonsson B, et al. Tetanus immunity in autologous bone marrow and blood stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1998;**22**: 67-71.
92. Vance E, George S, Guinan EC, et al. Comparison of multiple immunization schedules for *Haemophilus influenzae* type b conjugate and tetanus toxoid vaccines following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;**22**:735-41.
93. Storek J, Viganego F, Dawson MA, et al. Factors affecting antibody levels after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2003;**101**:3319-24.
94. Kurtzhals JAL, Kjeldsen K, Heron I, et al. Immunity against diphtheria and tetanus in human immunodeficiency virus-infected Danish men born 1950-1959. *APMIS* 1992;**100**:803-8.
95. Talesnik E, Vial PA, Labarca J, et al. Time course of antibody response to tetanus toxoid and pneumococcal capsular polysaccharides in patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;**19**:471-7.
96. Semba RD, Muhilal, Scott AL, et al. Depressed immune response to tetanus in children with vitamin A deficiency. *J Nutr* 1992;**122**:101-7.
97. Koenig MA, Roy NC, McElrath T, et al. Duration of protective immunity conferred by maternal tetanus toxoid immunization: Further evidence from Matlab, Bangladesh. *Am J Publ Health* 1998;**88**:903-7.
98. Parashar UD, Bennett JV, Boring JR, et al. Topical antimicrobials applied to the umbilical cord stump: A new intervention against neonatal tetanus. *Int J Epidemiol* 1998;**27**:904-8.
99. Jacobs RL, Lowe RS, Lanier BQ. Adverse reactions to tetanus toxoid. *JAMA* 1982;**247**:40-2.
100. Tuttle J, Chen RT, Rantala H, et al. The risk of Guillain-Barre syndrome after tetanus-toxoid-containing vaccines in adults and children in the United States. *Am J Publ Health* 1997;**87**:2045-8.

245 *Clostridium botulinum* (botulismo)

PAVANI REDDY | THOMAS P. BLECK

El botulismo y el tétanos son el resultado de la intoxicación por las neurotoxinas proteicas elaboradas por dos especies de *Clostridium* relacionadas. Las toxinas tienen estructuras y funciones muy similares, pero sus efectos clínicos son notablemente distintos porque afectan a diferentes células del sistema nervioso. Las neurotoxinas botulínicas afectan sobre todo a las uniones neuromusculares periféricas y las sinapsis autónomas, y se manifiestan sobre todo por debilidad. Por otro lado, aunque la toxina tetánica puede afectar a los mismos sistemas, su efecto refleja el tropismo por las células inhibidoras del sistema nervioso central (SNC) y se manifiesta sobre todo con rigidez y espasmos. Ambos trastornos tienen una mortalidad alta y se pueden prevenir con educación y medidas de salud pública.

Clostridium botulinum produce la mayor parte de los casos de botulismo; el resto de casos se deben a otras pocas cepas de clostridios. Las toxinas botulínicas se denominan de la A a la G de acuerdo con las diferencias antigénicas[1]. Los tipos A, B, E y F producen enfermedades humanas, mientras que los C y D son casi exclusivos de los animales[2]. La toxina de tipo G no se ha relacionado con una enfermedad adquirida de forma natural. Las formas clínicas de botulismo son el *botulismo alimentario,* el *botulismo del lactante,* el *botulismo de las heridas* y el *botulismo de causa indeterminada*. En la última década, la toxina botulínica A ha cobrado importancia como modalidad terapéutica en trastornos caracterizados por actividad muscular excesiva, como tortícolis, y ha originado casos infrecuentes de *botulismo iatrogénico*. También se ha desarrollado la toxina botulínica como arma, que puede utilizarse tanto para contaminar fuentes de agua o alimentos como en aerosol.

Historia del botulismo

El término *botulismo* deriva del latín *botulus*, o salchicha. En el siglo XIX hubo en Europa brotes de intoxicaciones relacionadas con salchichas y otros alimentos preparados. Justinus Kerner, un responsable sanitario en el sur de Alemania, identificó la relación entre los embutidos y las enfermedades paralizantes en 230 pacientes en 1820 y consideró la intoxicación por embutidos una enfermedad de declaración obligatoria[3]. Casi al mismo tiempo, los médicos de Rusia reconocieron una enfermedad con síntomas parecidos, que llamaron *intoxicación por pescado*[4]. En 1897, van Ermengen publicó la primera descripción de *C. botulinum* y demostró que la bacteria fabricaba una toxina que podía producir debilidad en animales[5]. Posteriormente se descubrió que era la toxina de tipo A; el tipo B se descubrió en 1904[6]. El botulismo de las heridas se describió en 1943[7], y el botulismo del lactante en 1976[8]. En 1986 se comunicó por primera vez la aparición de casos esporádicos sin causa aparente, muchos debidos a colonización gastrointestinal[9]. La toxina A se aisló y purificó en 1946[10].

Epidemiología

El botulismo alimentario se reconoce con más frecuencia en brotes, mientras que las otras formas son esporádicas. Aunque a principios de siglo los alimentos enlatados eran el origen más frecuente de toxina, actualmente son las verduras, las frutas y el pescado envasados en casa. En algunas culturas, como entre los nativos de Alaska, la preparación de comida con fermentación del pescado es una causa de botulismo[11]. En China, la causa principal son las judías fermentadas caseras[12]. Los restaurantes y los alimentos industriales todavía causan algún caso[13,14]. El consumo de peyote por motivos religiosos ha provocado botulismo[15]. En Estados Unidos, en el período 1990-2000 se produjeron 263 casos debido a 63 episodios de botulismo alimentario (17-43 casos anuales)[16].

El botulismo del lactante se produce por las toxinas A, B o F. Antiguamente, las infecciones se atribuían a la ingesta de miel[17], pero han aparecido otras causas después de que se desaconseje la administración de miel a los lactantes[18]. Cuando no existe una flora contra la que tenga que competir, *C. botulinum* coloniza el intestino de los lactantes (de los 6 días a los 12 meses de edad). La infección se produce por la absorción de la toxina producida por la bacteria in situ[19]. En el período 1992-2006, se identificaron 2.419 casos de botulismo del lactante en Estados Unidos (promedio de 2,1 casos por 100.000 nacidos vivos)[20]. Se cree que dos lactantes sin otra exposición contrajeron el botulismo por contaminación con el suelo[21]. Algunos casos excepcionales de botulismo del lactante se han asociado a *Clostridium baratii*[22] o *Clostridium butyricum*[23].

El botulismo de las heridas puede deberse a los microorganismos de tipo A o B. En estos casos, las esporas de *C. botulinum* contaminan la herida, con la subsiguiente germinación y producción de toxina. El botulismo de las heridas se ha asociado de forma casi exclusiva con la inyección de heroína y se describió por primera vez en Estados Unidos en la década de 1990. La contaminación de la heroína *black tar* con esporas durante la preparación puede causar la infección, sobre todo en los pacientes que se inyectan la droga en los tejidos en lugar de en la vena[24,25]. Más recientemente, también se han descrito casos relacionados con la heroína *black tar* en Europa, incluidos 12 casos en Alemania en 2005[26-28].

El botulismo del adulto de etiología desconocida suele implicar a la toxina de tipo A, pero también ha habido casos debidos a los tipos B y F. Los adultos afectados se colonizan y después se infectan por clostridios productores de toxina. Entre las personas de riesgo están las que han perdido la flora intestinal debido a anomalías anatómicas, trastornos funcionales o uso de antibióticos[30-33]. El botulismo del adulto de etiología desconocida también se ha atribuido a los tipos B y F[29]; en estos casos, el botulismo de tipo F se debió a *C. baratii*[33].

Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado la toxina botulínica de los tipos A y B con fines estéticos y terapéuticos (p. ej., blefaroespasmo, estrabismo, distonía cervical). Se han descrito casos de botulismo iatrogénico con el uso terapéutico[34] y no autorizado de la toxina botulínica A[35,36].

Los casos excepcionales de botulismo por inhalación se han asociado con el uso intranasal de cocaína contaminada[37]. La inhalación también es una posible vía de un ataque bioterrorista con toxina botulínica. La enfermedad debida a un tipo infrecuente de la toxina (p. ej., C, D, F o G) o los síntomas en pacientes con un factor geográfico común pueden sugerir un acto bioterrorista.

Características de *Clostridium botulinum*

C. botulinum es un bacilo anaerobio estricto, grande, grampositivo, que forma una espora subterminal[38]. La especie se divide en cuatro grupos fisiológicos. Las bacterias del grupo I son proteolíticas en cultivo y pueden producir toxinas de tipo A, B y F. Las del grupo II no son proteolíticas y pueden generar toxinas de tipo B, E y F. Las del grupo III producen toxinas de tipo C y D y el grupo IV produce las de tipo G. Una única cepa casi siempre sintetiza un solo tipo de toxina. Las bacterias del grupo II crecen de manera óptima entre 25 y 30 °C y el resto de los grupos crece mejor entre 30 y 37 °C. Aunque todas las cepas suelen contener varios plásmidos, sólo la toxina del grupo G está codificada en uno (compárese con *C. tetani*, en el que la toxina está codificada en un plásmido)[39].

Las esporas de *C. botulinum* se encuentran en todo el mundo en muestras del suelo y del sedimento marino[40]. Estas esporas toleran 100 °C a 1 atm durante varias horas; la ebullición hace las soluciones más anaerobias, por lo que puede favorecer el crecimiento de

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

C. botulinum[41]. La preparación adecuada de alimentos cocinados en una olla a presión destruye las esporas.

Patogenia

En el botulismo alimentario, la toxina se ingiere con el alimento en el que se ha producido. Se absorbe sobre todo en el duodeno y yeyuno y pasa a la corriente sanguínea, desde donde llega a las sinapsis colinérgicas periféricas (y a la unión neuromuscular). En el botulismo de las heridas, las esporas entran por una herida, donde germinan y producen la toxina. El botulismo del lactante y probablemente el del adulto de etiología desconocida son secundarios a la ingestión de esporas. La aclorhidria y la administración de antibióticos pueden predisponer a la colonización gastrointestinal con *C. botulinum*. Después de la inhalación, la toxina atraviesa el epitelio alveolar pulmonar y llega a la circulación sanguínea[42]. Los síntomas de botulismo dependen del tipo de toxina generado más que del lugar de producción.

La toxina botulínica se sintetiza en forma de una cadena polipeptídica única de baja potencia; el peso molecular varía entre 150 y 165 kDa, dependiendo del tipo. Las toxinas botulínicas son metaloproteinasas dependientes de zinc[43], como la tetanoespasmina. Después, una proteasa bacteriana la escinde en dos cadenas, siendo la ligera aproximadamente un tercio de la masa total. Las cadenas permanecen unidas por un puente disulfuro, como en la tetanoespasmina. La toxina de tipo A escindida es, en función de su peso molecular, la toxina más potente presente en la naturaleza. A diferencia de las esporas, la toxina es termolábil. Los diferentes tipos de toxina sufren distintos cambios postsintéticos[44].

Una vez en la sinapsis, la toxina impide la liberación de acetilcolina (ACh). Esto parece deberse a un proceso en tres pasos[45]. La cadena pesada de la toxina media la unión a los receptores presinápticos. La naturaleza de estos receptores no está bien determinada; los distintos tipos de toxinas se unen a receptores diferentes, con un predominio de 4:1 de receptores de tipo B sobre el tipo A[46]. La toxina se introduce en la célula por endocitosis mediada por receptores[47]. Una vez dentro de la neurona, las diferentes toxinas tienen distintos mecanismos de inhibición de la liberación de ACh[48]. La liberación de vesículas sinápticas por un potencial de acción se inicia por un aumento brusco de la concentración de Ca^+ libre intracelular, mediado por los canales de calcio dependientes de voltaje (fig. 245-1)[49]. El aumento de calcio libre desencadena una interacción entre la sinaptotagmina (en la membrana de la vesícula) y la sintaxina (en la membrana de la célula presináptica), que fija la vesícula a la membrana presináptica. La sinaptobrevina (también denominada *proteína de membrana asociada a la vesícula*[50]) se une también a la sintaxina y parece que acopla la vesícula a la membrana en el lugar adecuado para la fusión. Dentro de las neuronas hay diferentes isoformas de sinaptobrevina; una proteína llamada *celubrevina* realiza una función similar en células secretoras no neuronales[51]. La sinaptofisina, que es el tercer componente principal de este mecanismo, probablemente forma el poro de fusión que permite la liberación del contenido de la vesícula en el espacio sináptico[52].

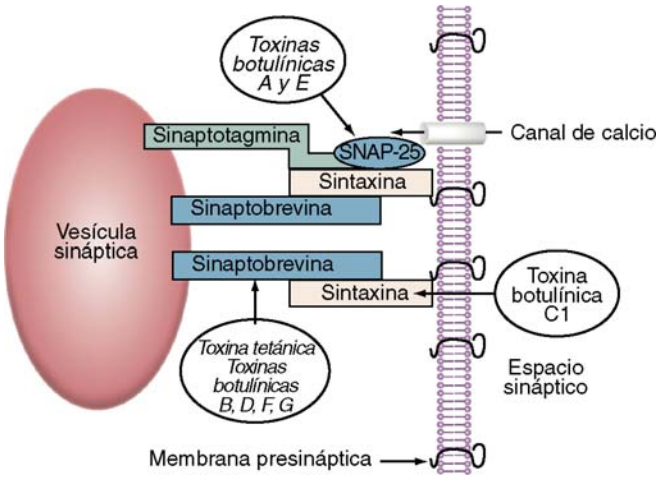


Figura 245-1 Componentes del mecanismo de liberación del transmisor. *(De Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. En: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds.* Infections of the Central Nervous System, *2.ª ed. Nueva York: Raven Press; 1997: 629-653.)*

Las neurotoxinas clostrídicas inhiben la liberación de vesículas escindiendo las uniones peptídicas en esas proteínas[53]. Todas las toxinas tienen un locus de actividad específico. La tetanoespasmina, junto con las neurotoxinas del botulismo B, D, F y G, escinde la sinaptobrevina[54,55]. La tetanoespasmina y la neurotoxina botulínica B parecen tener el mismo punto de escisión en la sinaptobrevina[56]. Por otro lado, las toxinas botulínicas A[57] y E actúan en la proteína sinaptosómica de 25 kDa (SNAP-25)[58], y la toxina botulínica C1 afecta a la sintaxina. Las toxinas sólo afectan a las proteínas libres; cuando forman complejos para producir liberación de transmisores no son objeto de ataque[59]. La escisión de la sinaptobrevina y la sinaptotagmina también se producen en condiciones normales por efecto de una proteasa endógena, y estas proteínas probablemente intervienen en el reciclado de las organelas[60]. Parece que la proteasa endógena no es homóloga a las toxinas clostrídicas. Sin embargo, el resultado es que la estimulación de la célula presináptica (p. ej., la motoneurona alfa) no es capaz de liberar transmisor, lo que origina parálisis en el sistema motor o disfunción autónoma cuando afecta a las terminaciones nerviosas parasimpáticas o a los ganglios autónomos.

Se creía que la sinapsis quedaba inutilizada una vez lesionada. Se están realizando muchos estudios sobre los mecanismos de la recuperación, debido al amplio interés suscitado por la utilización terapéutica de la toxina botulínica. La recuperación inicial de la función en el botulismo tipo A necesita un crecimiento del axón presináptico y la formación posterior de una nueva sinapsis. Más tarde, la sinapsis original se recupera y las nuevas se eliminan[61]. En el botulismo de tipo F, la recuperación es notablemente más rápida, lo que indica que la sinapsis original recupera la función a más velocidad[62].

La toxina botulínica se transporta en los nervios de forma parecida a la tetanoespasmina, por lo que puede llegar al SNC. Sin embargo, la afectación sintomática del SNC no es frecuente[63].

Manifestaciones clínicas

El cuadro clásico del botulismo es el de un paciente que desarrolla una neuropatía craneal bilateral aguda junto con debilidad descendente simétrica. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) aconsejan prestar atención a estos hechos fundamentales: 1) no hay fiebre (a no ser que aparezca una complicación infecciosa), 2) los síntomas neurológicos son simétricos, 3) el paciente responde adecuadamente, 4) la frecuencia cardíaca es normal o lenta en ausencia de hipotensión y 5) no hay déficits sensitivos (excepto visión borrosa)[33]. Las dos primeras características eran importantes para excluir la poliomielitis; ha habido raras excepciones a estas generalizaciones.

El botulismo alimentario suele aparecer entre 12 y 36 horas después de la ingestión de toxinas. El paciente inicialmente refiere náuseas y sequedad de boca, y puede haber diarrea en este estadio. La alteración de los pares craneales suele verse en primer lugar en los ojos, como resultado de la afectación parasimpática (visión borrosa debido a dilatación pupilar) o de los pares craneales III, IV o VI[64]. Las reacciones pupilares pueden mantenerse alteradas meses después de la recuperación motora[65]. En ocasiones se observa nistagmo, habitualmente en la enfermedad de tipo A. La afectación de los pares craneales inferiores produce disfagia, disartria y debilidad del hipogloso. La debilidad se extiende después a las extremidades superiores, el tronco y las extremidades inferiores. Puede haber insuficiencia respiratoria por obstrucción de la vía respiratoria superior (la glotis debilitada tiende a cerrarse en la inspiración) o por debilidad del diafragma. Los pacientes que necesitan ventilación mecánica están una media de 58 días (tipo A) y 26 días (tipo B) antes de respirar espontáneamente[66]. La recuperación puede tardar hasta 100 días[67]. Pueden surgir problemas autónomos, como trastornos gastrointestinales, alteraciones de la frecuencia cardíaca en reposo, pérdida de respuesta a la hipotensión o los cambios posturales, hipotermia y retención urinaria[68].

TABLA 245-1 Síntomas y signos de los tipos de botulismo humano más frecuentes

	Tipo A (%)	*Tipo B (%)*	*Tipo E (%)*
Signos y síntomas neurológicos			
Disfagia	96	97	82
Sequedad de boca	83	100	93
Diplopía	90	92	39
Disartria	100	69	50
Debilidad de las extremidades superiores	86	64	ND
Debilidad de las extremidades inferiores	76	64	ND
Visión borrosa	100	42	91
Disnea	91	34	88
Parestesias	20	12	ND
Signos y síntomas digestivos			
Estreñimiento	73	73	52
Náuseas	73	57	84
Vómitos	70	50	96
Dolor cólico abdominal	33	46	ND
Diarrea	35	8	39
Otros síntomas			
Fatiga	92	69	84
Dolor faríngeo	75	39	38
Mareo	86	30	63
Signos neurológicos			
Ptosis	96	55	46
Disminución del reflejo nauseoso	81	54	ND
Oftalmoparesia	87	46	ND
Paresia facial	84	48	ND
Debilidad de la lengua	91	31	66
Pupilas fijas o dilatadas	33	56	75
Nistagmo	44	4	ND
Debilidad de las extremidades superiores	91	62	ND
Debilidad de las extremidades inferiores	82	59	ND
Ataxia	24	13	ND
ROT disminuidos o ausentes	54	29	ND
ROT exaltados	12	0	ND
Nivel de consciencia inicial			
Alerta	88	93	27
Letárgico	4	4	73
Obnubilado	8	4	0

ND, no disponible; ROT, reflejos osteotendinosos.
Datos de las referencias bibliográficas 41, 69 y 106.

Hughes ha resumido los trabajos publicados para analizar las diferencias clínicas en la intoxicación por toxinas de distintos tipos (tabla 245-1)[69]. El tipo A se asocia con más frecuencia a disartria, visión borrosa, disnea, diarrea, dolor faríngeo, mareo, ptosis, oftalmoplejía, paresia facial y debilidad en extremidades superiores. Parece que los tipos B y E producen más alteraciones autónomas. Sin embargo, ninguna de estas diferencias es diagnóstica del tipo de toxina. Hay que destacar que las pupilas están dilatadas o arreactivas en menos del 50% de los pacientes; aunque es un signo muy útil cuando aparece, su ausencia no disminuye la posibilidad de botulismo.

Los niños con botulismo del lactante presentan estreñimiento, que puede seguirse de dificultad para alimentarse, hipotonía, babeo y llanto débil[70]. La obstrucción de las vías respiratorias altas puede ser el signo inicial[71] y es la principal indicación para intubar[72]. En los casos graves, el trastorno progresa a neuropatías craneales y debilidad respiratoria, con insuficiencia ventilatoria en cerca del 50% de los pacientes diagnosticados. La enfermedad evoluciona en 1 o 2 semanas y después se estabiliza durante otras 2 o 3 semanas antes de empezar la recuperación[73]. El botulismo del recién nacido puede recidivar[74].

El botulismo del recién nacido tiene una patogenia algo distinta, puesto que se adquiere al ingerir las esporas y no la toxina preformada. Parece que la flora intestinal del lactante permite la germinación de las esporas, con la consiguiente producción de toxina. Las esporas proceden de fuentes ambientales en zonas donde hay una concentración elevada de esporas de botulismo en el suelo[72].

En el botulismo de las heridas no hay pródromos gastrointestinales como en la forma alimentaria, pero por lo demás el cuadro es igual. Si hay fiebre se debe a infección de la herida y no al botulismo. En casos infrecuentes, la propia herida parece cicatrizar bien aunque haya síntomas neurológicos. Por otro lado, la infección por *C. botulinum* puede provocar abscesos[75]; se ha descrito botulismo secundario a sinusitis por este microorganismo después de la inhalación de cocaína[76]. El período de incubación varía de 4 a 14 días.

Los signos y síntomas que muestran las víctimas del botulismo inhalatorio son los mismos que en caso de ingestión. La latencia entre la exposición y la clínica después de la inhalación parece durar entre 12 horas y 3 días, con los síntomas máximos en 5 días[77].

La toxina botulínica se ha utilizado para tratar varios síndromes de dolor crónico, acalasia y fisuras anales[78]. También se ha hecho famosa por su uso en procedimientos estéticos. En 2004, cuatro pacientes sufrieron síntomas de botulismo después del uso estético no autorizado de toxina botulínica A[35].

Diagnóstico

La prueba diagnóstica fundamental es una anamnesis dirigida al tipo de botulismo que se sospecha. Si hay otras personas afectadas, la enfermedad es fácil de reconocer. Sin embargo, como la toxina puede tener una distribución desigual en los alimentos, la ausencia de otros pacientes no excluye el diagnóstico.

El botulismo tiene un diagnóstico diferencial limitado. La miastenia grave y el síndrome miasténico de Eaton-Lambert (SMEL) comparten algunas características del botulismo, pero rara vez son fulminantes y carecen de síntomas autónomos. Puede realizarse la prueba de edrofonio, pero un aumento de la fuerza no es patognomónico de la miastenia grave y se ha descrito en el botulismo[79]. La parálisis por garrapatas se excluye mediante una exploración física cuidadosa, porque la garrapata *Dermacentor* está todavía adherida. La polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda clásica (PDIA; síndrome de Guillain-Barré) suele comenzar con síntomas sensitivos, pasa a ser arrefléxica con rapidez, la afectación neurológica no suele empezar en los pares craneales y no se altera la reactividad pupilar. Los pacientes con botulismo no están arrefléxicos hasta que el grupo muscular afectado se paraliza totalmente. La variante de Miller Fisher de PDIA presenta alteraciones oculomotoras y puede haber afectación de otros pares craneales, pero se caracteriza por ataxia intensa, que no se aprecia en el botulismo. Los pacientes con poliomielitis tienen fiebre y la debilidad es asimétrica. La intoxicación por magnesio puede simular un botulismo[80]. En raras ocasiones el botulismo puede confundirse con difteria, intoxicación por organofosforados o infarto del tronco del encéfalo[81].

El diagnóstico convencional del botulismo se basa en la demostración de la toxina en el suero, secreciones gástricas, heces o muestras de alimentos. El método más sensible para la detección de la toxina botulínica es el bioanálisis en ratón[82]. Después de inyectar la muestra, los ratones se monitorizan en busca de la aparición de síntomas. El tipo de toxina puede determinarse inyectando a los ratones infectados la antitoxina botulínica específica de tipo. Los síntomas desaparecen en los ratones infectados que reciben la antitoxina apropiada. La confirmación y la tipificación de la toxina se logran casi en el 75% de los casos[83]. El bioanálisis en ratones es laborioso y precisa muchos recursos, por lo que se realiza en pocos laboratorios de salud pública. Como mínimo, se requiere un centro con nivel de contención 2 para la detección y evaluación de *C. botulinum*, dada su potencia. Además, los análisis deben realizarse bajo la dirección de los departamentos de sanidad locales o estatales, o de los CDC (números de teléfono en EE.UU., 404-639-2206 o 404-639-2888) fuera de horas de consulta.

La evaluación de laboratorio consta de cultivos para anaerobios a partir del suero, heces y el alimento implicado si está disponible. Sin embargo, pocas veces crece *C. botulinum* a partir de las muestras, pues se requieren condiciones anaerobias estrictas para su crecimiento y la competencia de la flora fecal o de cepas no toxígenas de *C. botulinum* puede dificultar el aislamiento. La excreción de la toxina puede seguir hasta 1 mes después del inicio de la enfermedad y los cultivos de heces pueden seguir siendo positivos durante un período similar.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

También se ha utilizado el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas para detectar la toxina botulínica en muestras de alimentos contaminados, como filetes de pescado, salmón enlatado y carne de vacuno en salazón, productos de pasta y verduras enlatadas[84-87]. La reacción en cadena de la polimerasa puede ser un método rápido de diagnóstico, aunque los componentes celulares de las muestras clínicas y alimentarias pueden limitar su sensibilidad[88].

Los estudios electrofisiológicos revelan una velocidad de conducción nerviosa normal; la amplitud de los potenciales de acción musculares compuestos disminuye en el 85% de los casos, aunque no todas las unidades motoras muestran esta anomalía[89]. La estimulación repetida del nervio a mayor frecuencia (20 Hz o superior, comparada con los 4 Hz utilizados en el diagnóstico de la miastenia grave) puede mostrar un discreto aumento de la respuesta motora (fig. 245-2). Esta prueba es muy molesta y no debe solicitarse a menos que se sospeche firmemente botulismo o SMEL. La electrofisiología puede distinguir el SMEL del botulismo[90]. En el botulismo del lactante, los incrementos pueden ser muy llamativos. En casos dudosos, los estudios electromiográficos de fibra única pueden ser útiles. Actualmente se está debatiendo la sensibilidad de las técnicas electrodiagnósticas en casos de botulismo del lactante[91]. La utilización terapéutica de la toxina botulínica A en los trastornos distónicos puede producir datos electrofisiológicos de diseminación de la toxina a distancia[92].

Cuando se utiliza la toxina botulínica como arma biológica, el diagnóstico depende de la vía de exposición. Los alimentos y la bebida contaminados producirían una epidemia similar a los brotes naturales de botulismo alimentario. Debería sospecharse una liberación deliberada de toxina botulínica si hay muchos pacientes con parálisis fláccida aguda y parálisis bulbares marcadas. Un tipo infrecuente de toxina (como C, D, F o G) o la existencia de síntomas en pacientes de una localización geográfica común puede sugerir un acto de bioterrorismo[77]. La cantidad de toxina inhalada que produce enfermedad es probable que no produzca una cantidad detectable de toxina en sangre u otras muestras del paciente, excepto las secreciones nasofaríngeas.

Tratamiento

La disminución progresiva de la mortalidad debido a los avances de los cuidados intensivos, especialmente de la ventilación, subraya la relevancia del tratamiento de soporte en el botulismo. La decisión de intubar debe basarse en 1) la exploración física de la competencia de la vía respiratoria y 2) los cambios de la capacidad vital (en general, si está bien medida, una capacidad vital por debajo de 12 ml/kg suele ser una indicación para intubar). No se debe esperar a que aumente la $Paco_2$ o que disminuya la saturación de O_2 para intubar al paciente. A diferencia del tétanos, la alteración autónoma del botulismo rara vez supone un riesgo vital, y los pacientes con un control adecuado de la vía respiratoria y de la ventilación se recuperan si no hay complicaciones. A los pacientes intubados con tubos endotraqueales de alto volumen y baja presión no se les debe realizar una traqueotomía automáticamente, con independencia de la duración de la intubación, a no ser que esté indicada por motivos mecánicos[93]. Si se duda de la presencia de alimentos contaminados en el tubo digestivo, las soluciones evacuadoras pueden ser útiles si no hay íleo. El tratamiento intensivo de los pacientes con botulismo queda fuera del alcance de este texto; Tacket y Rogawski han presentado una estrategia útil[41].

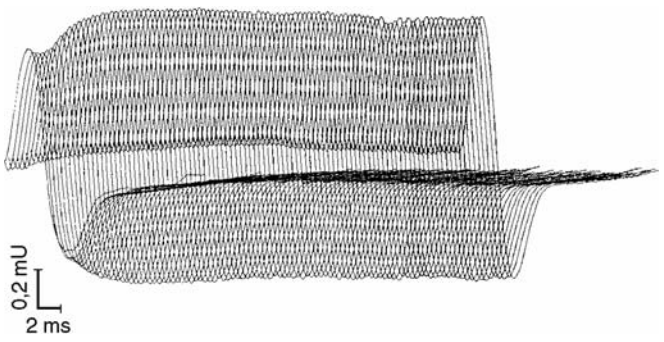


Figura 245-2 Estimulación nerviosa repetida en el botulismo del lactante. Obsérvese el aumento de la amplitud de la respuesta en las estimulaciones iniciales. *(Por cortesía de Vern Juel, M.D., Department of Neurology and Laboratory of Electromyography, Universidad de Virginia, Charlottesville.)*

En el tratamiento con antitoxinas suele utilizarse el suero equino trivalente (tipos A, B y E); en EE.UU. se obtiene en los CDC (510-231-7600), o en los departamentos de salud estatales o locales. Hay estudios deductivos que apoyan su utilización[94]; no se dispone de ensayos clínicos controlados. Se ha descrito una tasa de hipersensibilidad del 9-20%[95]. Antes de administrar la antitoxina se lleva a cabo una prueba cutánea; en el envase se incluye una pauta para la desensibilización. La dosis estándar de antitoxina es un vial intravenoso y otro intramuscular; aunque se recomienda repetir la dosis a las 4 horas en casos graves o progresivos, esto no es necesario[96]. En el Departamento de Defensa de EE.UU. se dispone de una antitoxina pentavalente, pero no para uso público. La FDA aprobó la inmunoglobulina humana antibotulínica en 2003 para el tratamiento del botulismo del lactante (<1 año de edad). Su uso ha producido una reducción de la estancia en las unidades de cuidados intensivos, de la duración de la ventilación mecánica y de la duración global del ingreso hospitalario[97]. Se recomienda una dosis de 50 mg/kg en infusión intravenosa. Para los casos en los que se sospeche botulismo del lactante en cualquier estado, se debería contactar con el Department of Health Services, Infant Botulism Treatment and Prevention Program de California (510-540-2646; http://www.infantbotulism.org). Si se produce una diseminación intencionada de toxina botulínica, el Departamento de Defensa de EE.UU. puede administrar una antitoxina heptavalente (ABCDEFG) en fase de investigación[77].

En los pacientes con botulismo de las heridas también hay que efectuar un desbridamiento, incluso si la herida tiene buen aspecto. Deben tomarse muestras para cultivo de anaerobios en el momento de la intervención. Se desconoce la utilidad de la instilación local de antitoxina. La función del tratamiento antibiótico no se ha evaluado, pero con frecuencia se recomienda penicilina G (10-20 MU al día). El metronidazol es una opción eficaz. Los aminoglucósidos y las tetraciclinas, que pueden alterar la entrada de calcio en la neurona, agravan el botulismo del lactante[98]. La destrucción de *C. botulinum* en el intestino por antibióticos puede aumentar la toxina libre en el botulismo del lactante[96]. Este efecto no se ha descrito en adultos, pero hay que tenerlo en cuenta si se sospecha una infección gastrointestinal.

Se han probado sin éxito los fármacos que mejoran la liberación de ACh en la unión neuromuscular. Se ha prestado especial atención a la guanidina[99]. También se están estudiando otros fármacos.

Aunque la mejoría de la fuerza muscular es máxima en los 3 primeros meses de recuperación del botulismo, los pacientes continúan mejorando la fuerza y la resistencia hasta un año después de empezar la enfermedad[77,100]. Si se prestan con rapidez una atención y cuidados de soporte, la mortalidad por botulismo es menor del 5-8%[100]. La mortalidad del botulismo del lactante es menor del 1%[19].

Las consecuencias a largo plazo del botulismo se detallaron en una evaluación de 211 pacientes de la República de Georgia en el período 1998-2003. Los pacientes que fueron entrevistados al menos 6 meses después de la enfermedad referían mayores tasas de astenia, debilidad y disnea de esfuerzo en comparación con los controles. Los pacientes afectados presentaban limitaciones de la capacidad funcional y deterioro del bienestar psicológico[101].

Prevención

El aspecto fundamental en la prevención del botulismo es la manipulación y preparación adecuadas de los alimentos. No es práctico tratar muchos alimentos para eliminar las esporas de *C. botulinum*; por tanto, los métodos para controlar el botulismo se centran en la inhibición del crecimiento de las bacterias y de la producción de toxinas[96]. La toxina es termolábil, por lo que la ebullición completa o un calentamiento similar de los alimentos contaminados inactiva la toxina. Los envases de comida que tengan un aspecto hinchado pueden contener gas producido por *C. botulinum* y no deben abrirse. Otros alimentos con mal aspecto no deben probarse.

Si se produce un brote, los alimentos sospechosos de estar contaminados deberían refrigerarse hasta que se haga cargo de ellos el personal de salud pública. En Estados Unidos, las pruebas de laboratorio del botulismo sólo están disponibles en los CDC y en varios laboratorios estatales y de servicios de salud pública. Según el Working Group on Civilian Biodefense, las personas con una posible exposición durante un brote de botulismo alimentario deberían monitorizarse estrechamente para detectar la aparición de signos y síntomas; la antitoxina debería administrarse con rapidez ante los primeros signos de la enfermedad[77].

La inmunidad a la toxina botulínica no se desarrolla ni siquiera en la enfermedad grave y se han descrito casos de botulismo repetidos[102]. Los trabajadores de laboratorio de alto riesgo y el personal militar de Estados Unidos utilizan una vacuna con un toxoide pentavalente (ABCDE)[103]. Una vacuna recombinante que expresa el dominio de unión del tipo A[104] o la vacunación con el fragmento carboxiterminal[105] hacen albergar esperanzas de que la vacunación sea más barata y menos dolorosa. En algunos estudios recientes se indica que la inhalación de la cadena pesada de la toxina puede ser inmunógena[42].

BIBLIOGRAFÍA

1. Hatheway CL. Bacterial sources of clostridial neurotoxins. In: Simpson LL, editor. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego, CA: Academic Press; 1989: p. 4-25.
2. Oguma K, Yokota K, Hayashi S, et al. Infant botulism due to *Clostridium botulinum* type C toxin. *Lancet* 1990;**336**: 1449-50.
3. Kerner J. *Neue Beobachtungen über die in Würtemburg so haüfig vorfallen Vergiftung durch den Genuss gerauchter Würst. Tubingen, 1820. Quoted in Damon SR. Food Infections and Food Intoxications*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1924: 67.
4. Young JH. Botulism and the ripe olive scare of 1919-1920. *Bull Hist Med* 1976;**50**:372-91.
5. van Ermengen E. Ueber einen neuen anaëroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Z Hyg Infektionskrankh* 1897;**26**:1-56.
6. Landman G. Ueber die Ursache der Darmstadter Bohnen Vergiftung. *Hyg Rundsch* 1904;**14**:449-52.
7. Davis JB, Mattman LH, Wiley M. *Clostridium botulinum* in a fatal wound infection. *JAMA* 1951;**146**:646-8.
8. Midura TF, Arnon SS. Infant botulism: Identification of *Clostridium botulinum* and its toxin in faeces. *Lancet* 1976;**2**:934-6.
9. Chia JK, Clark JB, Ryan CA, et al. Botulism in an adult associated with food-borne intestinal infection with *Clostridium botulinum*. *N Engl J Med* 1986;**315**:239-41.
10. Lamanna C, McElroy OE, Eklund HW. The purification and crystallization of *Clostridium botulinum* type A toxin. *Science* 1946;**103**:613-4.
11. Shaffer N, Wainwright RB, Middaugh JP, et al. Botulism among Alaska Natives: The role of changing food preparation and consumption practices. *West J Med* 1990;**153**:390-3.
12. Gao QY, Huang YF, Wu JG, et al. A review of botulism in China. *Biomed Environ Sci* 1990;**3**:326-36.
13. Sheth AN, Wiersma P, Atrubin D, et al. International outbreak of severe botulism with prolonged toxemia caused by commercial carrot juice. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1245-51.
14. Centers for Disease Control, Prevention (CDC). Botulism associated with commercially canned chili sauce: Texas and Indiana, July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;**56**: 767-9.
15. Hashimoto H, Clyde VJ, Parko KL. Botulism from peyote. *N Engl J Med* 1998;**339**:203-4.
16. Sobel J, Tucker N, Sulka A, et al. Foodborne botulism in the United States, 1990-2000. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:1606-11.
17. Midura TF, Snowden S, Wood RM, et al. Isolation of *Clostridium botulinum* from honey. *J Clin Microbiol* 1979;**9**: 282-3.
18. Spika JS, Shaffer N, Hargrett-Bean N, et al. Infant botulism in the United States: An epidemiologic study of cases occurring outside of California. *Am J Public Health* 1983;**73**:1385-8.
19. Arnon S. Infant botulism. In: Feigen RD, Cherry JD, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases,* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: p. 1570-7.
20. Koepke R, Sobel J, Arnon SS. Global occurrence of infant botulism, 1976-2006. *Pediatrics* 2008;**122**:e73-82.
21. Hurst DL, Marsh WW. Early severe infantile botulism. *J Pediatr* 1993;**122**:909-11.
22. Gimenez JA, Gimenez MA, DasGupta BR. Characterization of the neurotoxin isolated from a *Clostridium baratii* strain implicated in infant botulism. *Infect Immun* 1992;**60**:518-22.
23. Suen JC, Hatheway CL, Steigerwalt AG, et al. Genetic confirmation of the identities of neurotoxigenic *Clostridium baratii* and *Clostridium butyricum* implicated as agents of human botulism. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:2191-2.
24. Werner SB, Passaro DJ, McGee J, et al. Wound botulism in California, 1951-1998: a recent epidemic in heroin injectors. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:1018-24.
25. Passaro DJ, Werner SB, McGee J, et al. Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users. *JAMA* 1998;**279**:859-63.
26. Kalka-Moll WM, Aurbach U, Schaumann R, et al. Wound botulism in injection drug users. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**: 942-3.
27. Brett MM, Hallas G, Mpamugo O. Wound botulism in the UK and Ireland. *J Med Microbiol* 2004;**53**:555-61.
28. *Update zu einer Haufung von Wundbotulismus bei injizierenden Dregenkonsumenten in Nordrhein-Westfalen Epidemiologisches Bullentin*. Berlin: Robert Koch Institut; 2005.
29. MacDonald KL, Cohen ML, Blake PA. The changing epidemiology of adult botulism in the United States. *Am J Epidemiol* 1986;**124**:794-9.
30. Chia JK, Clark JB, Ryan CA, et al. Botulism in an adult associated with food-borne intestinal infection with *Clostridium botulinum*. *N Engl J Med* 1986;**315**:239-41.
31. Fenicia L, Franciosa G, Pourshaban M, et al. Intestinal toxemia botulism in two young people, caused by *Clostridium butyricum* type E. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:1381-7.
32. Griffin PM, Hatheway CL, Rosenbaum RB, et al. Endogenous antibody production to botulinum toxin in an adult with intestinal colonization botulism and underlying Crohn's disease. *J Infect Dis* 1997;**175**:633-7.
33. McCroskey LM, Hatheway CL, Woodruff BA, et al. Type F botulism due to neurotoxigenic *Clostridium baratii* from an unknown source in an adult. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:2618-20.
34. Crowner BE, Brunstrom JE, Racette BA. Iatrogenic botulism due to therapeutic botulinum toxin A injection in a pediatric patient. *Clin Neuropharmacol* 2007;**30**:310-3.
35. Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, et al. Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. *JAMA* 2006;**296**:2476-9.
36. Souayah N, Karim H, Kamin SS, et al. Severe botulism after focal injection of botulinum toxin. *Neurology* 2006;**67**:1855-6.
37. Roblot F, Popoff M, Carlier JP, et al. Botulism in patients who inhale cocaine: the first cases in France. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:e51-2.
38. Cato EP, George WL, Finegold SM. Genus *Clostridium praemozski* 1880, 23AL. In: Smeath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG, editors. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, vol. 2. Baltimore: Williams & Wilkins; 1986:1141–1200.
39. Eklund MW, Poysky FT, Habig WH. Bacteriophages and plasmids in *Clostridium botulinum* and Clostridium tetani and their relationship to the production of toxin. In: Simpson LL, editor. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego, CA: Academic Press; 1989. p. 25-51.
40. Hauschild AHW. Clostridium botulinum. In: Doyle MP, editor. *Foodborne Bacterial Pathogens*. New York: Marcel Dekker; 1989. p. 112-89.
41. Tacket CO, Rogawski MA. Botulism. In: Simpson LL, editor. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego, CA: Academic Press; 1989. p. 351-78.
42. Park JB, Simpson LL. Inhalational poisoning by botulinum toxin and inhalation vaccination with its heavy-chain component. *Infect Immun* 2003;**71**:1147-54.
43. Fu FN, Lomneth RB, Cai S, et al. Role of zinc in the structure and toxic activity of botulinum neurotoxin. *Biochemistry* 1998;**37**:5267-78.
44. Critchley EMR, Mitchell JD. Human botulism. *Br J Hosp Med* 1992;**43**:290-2.
45. Simpson LL. Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;**212**:16-21.
46. Black JD, Dolly JO. Interaction of 125I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. I. Ultrastructural autoradiographic localization and quantitation of distinct membrane acceptors for types A and B on motor nerves. *J Cell Biol* 1986;**103**:521-34.
47. Black JD, Dolly JO. Interaction of 125I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. II. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerves by receptor-mediated endocytosis. *J Cell Biol* 1986;**103**:535-44.
48. Simpson LL. Peripheral actions of the botulinum toxins. In: Simpson LL, editor. *Botulinum Neurotoxin, Tetanus, Toxin*. San Diego: Academic Press; 1989. p. 153-78.
49. Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, editors. *Infections of the Central Nervous System.* 2nd ed. New York: Raven Press; 1997. p. 629-53.
50. Trimble WS, Cowan D, Scheller RH. VAMP-1: A synaptic vesicle associated integral membrane protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;**85**:4538-42.
51. McMahon HT, Ushkaryov YA, Edelmann L, et al. Cellubrevin is a ubiquitous tetanus-toxin substrate homologous to a putative synaptic vesicle fusion protein. *Nature* 1993;**364**:346-9.
52. Buckley KM, Floor E, Kelly RB. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding p38, a major synaptic vesicle protein. *J Cell Biol* 1987;**105**:2447-56.
53. Blasi J, Binz T, Yamasaki S, et al. Inhibition of neurotransmitter release by clostridial neurotoxins correlates with specific proteolysis of synaptosomal proteins. *J Physiol (Paris)*. 1994;**88**: 235-41.
54. Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, et al. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* 1992;**359**:832-5.
55. Nowakowski JL, Courtney BC, Bing QA, et al. Production of an expression system for a synaptobrevin fragment to monitor cleavage by botulinum neurotoxin B. *J Protein Chem* 1998;**17**: 453-62.
56. Foran P, Shone CC, Dolly JO. Differences in the protease activities of tetanus and botulinum B toxins revealed by the cleavage of vesicle-associated membrane protein and various sized fragments. *Biochemistry* 1994;**33**:15365-74.
57. Lacy DB, Tepp W, Cohen AC, et al. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. *Nat Struct Biol* 1998;**5**:898-902.
58. Sciavo G, Santussi A, Dasgupta BR, et al. Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. *FEBS Lett* 1993;**335**:99-103.
59. Hayashi T, McMahon H, Yamasaki S, et al. Synaptic vesicle membrane fusion complex: Action of clostridial neurotoxins on assembly. *EMBO J* 1994;**13**:5051-61.
60. Hausinger A, Volknandt W, Zimmerman H. Calcium-dependent endogenous proteolysis of the vesicle proteins synaptobrevin and synaptotagmin. *Neuroreport* 1995;**6**:637-41.
61. Meunier FA, Schiavo G, Molgo J. Botulinum neurotoxins: From paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. *J Physiol (Paris)* 2002;**96**:1013-5.
62. Billante CR, Zealear DL, Billante M, et al. Comparison of neuromuscular blockade and recovery with botulinum toxins A and F. *Muscle Nerve* 2002;**26**:395-403.
63. Jones S, Huma Z, Haugh C, et al. Central nervous system involvement in infantile botulism. *Lancet* 1990;**335**:228.
64. Terranova W, Palumbo JN, Berman JG. Ocular findings in botulism type B. *JAMA* 1979;**241**:475-7.
65. Friedman DI, Fortanasce VN, Sadun AA. Tonic pupils as a result of botulism. *Am J Ophthalmol* 1990;**109**:236-7.
66. Hughes JM, Blumenthal JR, Merson MH, et al. Clinical features of types A and B foodborne botulism. *Ann Intern Med* 1981;**95**:442-5.
67. Colerbatch JG, Wolff AH, Gilbert RJ, et al. Slow recovery from severe foodborne botulism. *Lancet* 1989;**2**:1216-7.
68. Vita G, Girlanda P, Puglisi RM, et al. Cardiovascular-reflex testing and single-fiber electromyography in botulism: A longitudinal study. *Arch Neurol* 1987;**44**:202-6.
69. Hughes JM. Botulism. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, editors. *Infections of the Central Nervous System*. New York: Raven Press; 1991. p. 589-602.
70. Cornblath DR, Sladky JT, Sumner AJ. Clinical electrophysiology of infantile botulism. *Muscle Nerve* 1983;**6**:448-52.
71. Oken A, Barnes S, Rock P, et al. Upper airway obstruction and infant botulism. *Anesth Analg* 1992;**75**:136-8.
72. Schreiner MS, Field E, Ruddy R. Infant botulism: A review of 12 years experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Pediatrics* 1991;**87**:159-65.
73. Angulo FJ, Getz J, Taylor JP, et al. A large outbreak of botulism: The hazardous baked potato. *J Infect Dis* 1998;**178**:172-7.
74. Glauser TA, Maquire HC, Sladky JT. Relapse of infant botulism. *Ann Neurol* 1990;**28**:187-9.
75. Elston HR, Wang M, Loo LK. Arm abscesses caused by *Clostridium botulinum*. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:2379-68.
76. Kudrow DB, Henry DA, Haake DA, et al. Botulism associated with *Clostridium botulinum* sinusitis after intranasal cocaine abuse. *Ann Intern Med* 1988;**109**:984-5.
77. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: Medical and public health management. *JAMA* 2001;**285**:1059-70.
78. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: The story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 1997;**40**:317.
79. Edell TA, Sullivan CP, Osborn KM, et al. Wound botulism associated with a positive Tensilon test. *West J Med* 1983;**139**: 218-9.
80. Cherington M. Botulism. *Semin Neurol* 1990;**10**:27-31.
81. Dunbar EM. Botulism. *J Infect* 1990;**20**:1-3.
82. Notermans S, Nagel J. Assays for botulinum and tetanus toxins. In: Simpson LL, editor. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego, CA: Academic Press; 1989. p. 319-31.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

83. Dowell VR, McCroskey LM, Hatheway CL, et al. Coproexamination for botulinal toxin and Clostridium botulinum: A new procedure for laboratory diagnosis of botulism. *JAMA* 1977;**238**:1829-32.
84. Roman MG, Humber JY, Hall PA, et al. Amplified immunoassay ELISA-ELCA for measuring *Clostridium botulinum* type E neurotoxin in fish fillets. *J Food Prot* 1994;**57**: 985-90.
85. Shone CC, Wilton-Smith P, Appleton N, et al. Monoclonal antibody-based immunoassay for type A *Clostridium botulinum* toxin is comparable to the mouse bioassay. *Appl Environ Microbiol* 1985;**50**:63-7.
86. Del Torre M, Stecchini ML, Peck MW. Investigation of the ability of proteolytic *Clostridium botulinum* to multiply and produce toxin in fresh Italian pasta. *J Food Prot* 1998;**61**: 988-93.
87. Rodriguez A, Dezfulian M. Rapid identification of *Clostridium botulinum* and botulinal toxin in food. *Folia Microbiol* 1997;**42**:149-51.
88. Lindstrom M, Korleala H. Laboratory diagnosis of botulism. *Clin Microbiol Rev* 2006;**19**:298-314.
89. Cherington M. Electrophysiologic methods as an aid in diagnosis of botulism: A review. *Muscle Nerve* 1982;**6**:528-9.
90. Gutmann L, Pratt L. Pathophysiologic aspects of human botulism. *Arch Neurol* 1976;**33**:175-9.
91. Graf W, Hays RM, Astley SJ, et al. Electrodiagnosis reliability in the diagnosis of infant botulism. *J Pediatr* 1992;**120**:747-9.
92. Buchman AS, Comella CL, Stebbins GT, et al. Quantitative electromyographic analysis of changes in muscle activity following botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol* 1993;**16**:205-10.
93. Barrett DH. Endemic food-borne botulism: Clinical experience, 1973-1986. *Alaska Med* 1991;**33**:101-8.
94. Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, et al. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. *Am J Med* 1984;**76**:794-8.
95. Black RE, Gunn RA. Hypersensitivity reactions associated with botulinal antitoxin. *Am J Med* 1980;**69**:567-70.
96. Centers for Disease Control, Prevention. *Botulism in the United States 1899-1996: Handbook for Epidemiologists, Clinicians, and Laboratory Workers (draft).* Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1998.
97. Underwood K, Rubin S, Deakers T, et al. Infant botulism: a 30-year experience spanning the introduction of botulism immune globulin intravenous in the intensive care unit at Children's Hospital Los Angeles. *Pediatrics* 2007;**120**: e1380-1385.
98. Wilson R, Morris JG, Snyder JD, et al. Clinical characteristics of infant botulism in the United States: A study of the non-California cases. *Pediatr Infect Dis* 1982;**1**:148-50.
99. Kaplan JE, Davis LE, Narayan V, et al. Botulism, type A, and treatment with guanidine. *Ann Neurol* 1979;**6**:69-71.
100. Wilcox PG, Morrison NJ, Pardy RL. Recovery of the ventilatory and upper airway muscles and exercise performance after type A botulism. *Chest* 1990;**98**:620-6.
101. Gottlieb SL, Kretsinger K, Tarkhashvili N, et al. Long-Term Outcomes of 217 Botulism Cases in the Republic of Georgia. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:174-80.
102. Beller M, Middaugh JP. Repeated type E botulism in an Alaskan Eskimo. *N Engl J Med* 1990;**322**:855.
103. Siegel LS. Human immune response to botulinum pentavalent (ABCDE) toxoid determined by a neutralization test and by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:2351-6.
104. Byrne MP, Smith TJ, Montgomery VA, et al. Purification, potency, and efficacy of the botulinum neurotoxin type A binding domain from Pichia pastoris as a recombinant vaccine candidate. *Infect Immun* 1998;**66**:4817-22.
105. Oshima M, Hayakari M, Middlebrook JL, et al. Immune recognition of botulinum neurotoxin type A: Regions recognized by T cells and antibodies against the protective H(C) fragment (residues 855-1296) of the toxin. *Mol Immunol* 1997;**34**:1031-40.
106. Weber JT, Hibbs RG, Darwish A, et al. A massive outbreak of type E botulism associated with traditional salted fish in Cairo. *J Infect Dis* 1993;**167**:451-4.

246

Gangrena gaseosa y otras enfermedades asociadas con *Clostridium*

ANDREW B. ONDERDONK | WENDY S. GARRETT

Introducción

El género *Clostridium* consta de más de 200 especies descritas. Los miembros de este género participan en varios procesos invasivos y toxigénicos, y pueden causar enfermedades que están estrictamente mediadas por la toxina, como la colitis asociada a antibióticos (CAA) y el botulismo alimentario, o pueden contribuir a infecciones invasivas como bacteriemia, mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa), así como otras infecciones supuradas secundarias a la producción de histotoxinas y enzimas que destruyen los tejidos blandos. Desde el punto de vista histórico, las infecciones por clostridios se conocían como síndromes clínicos específicos mucho antes de que se propusiese la teoría microbiológica de la enfermedad. Las características clínicas del tétanos fueron descritas con detalle por algunos de los primeros escritores médicos como Hipócrates, y la naturaleza tóxica de esta especie se observó ya en la década de 1870[1]. Los clostridios suelen aislarse como parte de una microflora mixta durante infecciones supuradas que son secundarias a la contaminación fecal o del suelo de tejidos que en condiciones normales son estériles. Antes de 1977, las infecciones e intoxicaciones por clostridios notificadas con más frecuencia eran las causadas por *C. perfringens*. Otras especies, sobre todo *C. tetani* en personas no vacunadas (v. cap. 243) y *C. botulinum* (v. cap. 244), también suscitaban un interés considerable debido a la gravedad y al carácter frecuentemente mortal de las intoxicaciones que provocaban. Cuando se descubrió la etiología de la CAA, primero en un modelo animal[2] y después en el ser humano[3], pronto se tuvo claro que en la era antibiótica, *C. difficile* era la especie de clostridio asociada con más frecuencia a la enfermedad humana (EACD). En el contexto hospitalario, la CAA se ha convertido en un problema infeccioso nosocomial a nivel mundial[4] y provoca tanto una enfermedad diarreica mediada por toxina como presentaciones más fulminantes, como la enterocolitis seudomembranosa y el megacolon tóxico. Recientemente se ha descubierto que en entornos sanitarios aparecen cepas más virulentas de *C. difficile*, lo que ha incrementado la concienciación sobre esta infección nocosomial y ha suscitado una demanda de métodos diagnósticos rápidos y de un tratamiento más enérgico de la CAA[5-7]. Aunque los miembros patógenos bien conocidos del género *Clostridium* siguen participando en una amplia gama de procesos infecciosos, también se debe observar los papeles destacados que otras especies previamente no detectadas, como *C. difficile* desempeñan en las enfermedades humanas.

Características de *Clostridium* spp.

Los miembros de este género presentan un fenotipo correspondiente a bacilos anaerobios grampositivos capaces de formar endosporas. Las bacterias del género *Clostridium* son ubicuas en la naturaleza y están presentes en suelos y sedimentos de todo el mundo, además de ser miembros de la microflora del ser humano y de la mayoría de los demás animales. Se ha descrito que más del 70% de los seres humanos están colonizados por clostridios en concentraciones de 10^8-10^9 microorganismos por gramo de heces[8]. También se han aislado clostridios formando parte de la microflora vaginal de mujeres sanas[9], aunque tienden a ser miembros transitorios de la microflora vaginal, donde aparecen en pequeño número como resultado de la contaminación por la microflora intestinal en lugar de ser parte de la flora autóctona. La mayoría de los miembros de este género son anaerobios obligados, mientras que las cepas de algunas especies, como *C. tertium*, *C. histolyticum*, *C. innocuum* y *C. perfringens* son aerotolerantes y pueden confundirse con miembros del género *Bacillus* durante el diagnóstico de laboratorio. Basándose en datos de las secuencias del ADNr 16S, los miembros del género *Clostridium* forman parte del filo *Firmicutes*, que es un grupo diverso de microorganismos grampositivos que engloba a géneros formadores y no formadores de esporas. A partir del análisis de secuencia del ADNr 16S, los clostridios pueden dividirse en 11 grupos de homología, de modo que la mayor parte de las especies con relevancia clínica pertenecen al grupo de homología 1[10]. Los métodos de clasificación tradicional de los clostridios se basan en los perfiles de fermentación de los hidratos de carbono, la detección de los productos de fermentación finales de los ácidos grasos de cadena corta, la morfología en la tinción de Gram, la morfología de las colonias en medios de agar y la detección de toxinas específicas. Aunque se han aislado muchas especies diferentes a partir de muestras clínicas humanas, sólo un pequeño número de especies se asocian con regularidad con enfermedades humanas (tabla 246-1).

Desde el punto de vista microscópico, las células vegetativas de las especies de *Clostridium* son bacilos, a menudo pleomorfos, y aparecen en cadenas cortas, agrupadas o en parejas. Las células de la mayoría de las especies tienen extremos redondeados. Esto puede variar en algunas especies, cuyos extremos son más puntiagudos *(C. ramosum)*. Algunas especies forman cadenas alargadas *(C. spiroforme),* que pueden estar estrechamente empaquetadas formando espirales. Los clostridios suelen teñirse como grampositivos en los cultivos recientes (*C. perfringens*; fig. 246-1A) y algunas especies pierden esta característica tincional en los cultivos más antiguos (*C. novyi;* v. fig. 246-1B). Ciertas especies, como *C. clostridioforme* y *C. ramosum*, pocas veces muestran el aspecto grampositivo típico y aparecen como bacilos gramvariables o gramnegativos (v. fig. 246-1C). Cuando hay esporas, tienden a ser ovoides o esféricas y la espora suele distender la célula vegetativa produciendo un aspecto en forma de palillo de tambor. Las esporas pueden localizarse a nivel central, subterminal o terminal, dependiendo de las especies. La localización de las esporas se utiliza como parte del proceso de identificación. La mayoría de los clostridios tienen motilidad gracias a flagelos peritricos, con la notable excepción de las cepas clínicas frecuentes *C. perfringens* y *C. ramosum*[10].

Las especies de *Clostridium* tienen diversas vías metabólicas y pueden ser sacarolíticas, proteolíticas, o bien tener ambas características o ninguna. No se conoce que el género *Clostridium* reduzca el sulfato. Los productos finales del metabolismo fermentativo son mezclas de ácidos grasos de cadena corta y alcoholes, una característica que puede usarse con fines de identificación en el laboratorio clínico. Las cepas aerotolerantes de clostridios no forman esporas en presencia de oxígeno, son catalasa-negativas y crecen con más abundancia en condiciones anaerobias. Los clostridios no tienen un sistema de citocromo completo, por lo que son oxidasa negativos[10]. La mayoría de las cepas son catalasa y superóxido dismutasa negativas, aunque se han descrito cantidades traza de actividad en algunas especies. Los clostridios producen diversas proteínas con actividad biológica, como hemolisinas, enzimas proteolíticas y otras toxinas. Las toxinas proteicas producidas por estas bacterias explican su relevancia en las enfermedades humanas. Los clostridios sintetizan una mayor diversidad de toxinas que cualquier otro género de bacterias[10]. Entre ellas, se encuentran neurotoxinas, enterotoxinas, colagenasas, proteasas y otras necrotoxinas, lecitinasas, lipasas, ADNasas y neuraminidasas. La potencia de alguna de estas toxinas, como la neurotoxina botulínica (BoNT) y la neurotoxina tetánica (TeNT) las convierte en unas de las sustancias más letales descritas hasta el momento; menos de 0,2 ng de toxina purificada es mortal en ratones (v. caps. 243 y 244).

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 246-1 Especies de clostridios que suelen ser patógenas para el ser humano

Especie	Localización de las esporas	Producción de lecitinasa	Lipasa	Producción de enterotoxinas	Histotoxinas, hemolisinas, proteasas	Producción de neurotoxinas
Infecciones tisulares						
C. perfringens	ST, C	+	—	Sí	Sí	No
C. ramosum	T	—	—	No	Sí	No
C. septicum	ST	—	—	No	Sí	No
C. sordellii	ST	+	—	No	Sí	No
C. bifermentans	ST	+	—	No	Sí	No
C. tertium	T	—	—	No	Sí	No
C. sphenoides	ST	—	—	No	Sí	No
C. baratii	ST	—	—	No	Sí	No
C. novyi	ST	+	+	No	Sí	No
C. histolyticum	ST	—	—	No	Sí	No
Intoxicaciones						
C. difficile	ST	—	—	Sí	Sí	No
C. botulinum	ST, T	—	+	No	Sí	Sí
C. tetani	T	—	—	No	Sí	Sí

C, central; ST, subterminal; T, terminal.

Las infecciones invasivas causadas por clostridios siempre se deben a microorganismos que o bien forman parte de la microflora intestinal y vaginal normal o se adquieren por una herida traumática que causa una solución de continuidad cutánea, que se contamina con tierra, agua sucia o material fecal. Las intoxicaciones pueden producirse en respuesta a la producción endógena de toxina, como sucede en la EACD, o a la ingestión de toxinas que contaminan los alimentos, como en el botulismo distinto al de los lactantes. A excepción de la propagación ambiental de *C. difficile* en una población susceptible, como los pacientes hospitalizados que reciben antibióticos de amplio espectro y los ancianos que viven en residencias, los clostridios pocas veces provocan infección por contacto interpersonal.

Las esporas de los clostridios explican su persistencia en entornos hostiles y también su adquisición exógena por el ser humano. Además de su supervivencia a largo plazo en el suelo o los alimentos, estas esporas pueden diseminarse a través de aerosoles, como parte de nubes de polvo que se producen de forma natural. *C. difficile* suscita una preocupación especial, porque esta especie puede ser parte de la microflora intestinal de una persona o adquirirse mediante el contacto con otras personas o superficies e instrumentos contaminados en el entorno hospitalario que alberguen esporas. Las células vegetativas de los clostridios suelen ser sensibles a los desinfectantes de uso común, pero las esporas pueden sobrevivir en ambientes hostiles, como el calor, la desecación y la exposición a muchos desinfectantes de uso habitual[11-13]. Esto permite a los clostridios patógenos persistir en un entorno, incluso después de los procedimientos de desinfección rutinaria. Algunos de los métodos para eliminar las esporas de los clostridios de ciertos entornos, como *C. difficile* en el contexto hospitalario consisten en encontrar modos de favorecer la germinación de las esporas, de modo que se puedan destruir las células vegetativas[11,14].

Principales infecciones e intoxicaciones

ENFERMEDAD ASOCIADA A *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (EACD) (v. cap. 96)

Perspectiva histórica

Hasta que se identificó como causa fundamental de la colitis asociada a antibióticos en 1977, *C. difficile* no se consideraba un patógeno especialmente significativo; sin embargo, la asociación de esta bacteria con la CAA le ha puesto en un lugar destacado como la principal especie de clostridio asociada con enfermedades humanas. Hall y O'Toole publicaron la primera descripción de *C. difficile* en 1935 y sugirieron que podría estar implicado en casos de enfermedad intestinal infantil[15]. Es de destacar que la descripción clínica de la colitis seudomembranosa se remonta a la década de 1890. El primer modelo animal de la enfermedad intestinal asociada a antibióticos se describió en la década de 1940, y en la de 1950 se realizaron observaciones adicionales sobre la inducción de inflamación intestinal por antibióticos en hámsteres, cobayas y conejos. La aparición de colitis seudomembranosa en pacientes que recibían antibióticos de amplio espectro antes de la década de 1970 no era infrecuente. Según los análisis de laboratorio, a menudo se atribuía a *Staphylococcus aureus*, uno de los principales patógenos hospitalarios de la era antibiótica. En los cultivos de las heces de estos pacientes a menudo se obtenían grandes cantidades de *S. aureus*, pero los microorganismos anaerobios obligados no se evaluaban en estos primeros estudios. Debido al frecuente aislamiento de *S. aureus* en muestras de heces obtenidas en personas sanas, estas primeras observaciones eran una especie de profecía autocumplida. Aunque algunas cepas de *S. aureus* producen enterotoxinas potentes que pueden causar algunos casos de CAA, hay poca evidencia para sugerir que esta especie sea una causa habitual de colitis seudomembranosa.

En 1974, varios investigadores de San Luis observaron que alrededor del 20% de los pacientes que recibían clindamicina (un antibiótico del grupo de las lincosamidas) tenían diarrea y la mitad de estos pacientes presentaban colitis seudomembranosa en la exploración endoscópica[16]. La publicación de estas observaciones preparó el escenario para una evaluación más detallada del papel de los antibióticos en la producción de colitis seudomembranosa y motivó la búsqueda del agente etiológico. El descubrimiento que al final llevó a la identificación de *C. difficile* como el agente causal de la EACD implicó a un modelo de CAA en hámster, en el que se demostró que la vancomicina podía evitar la aparición de CAA inducida por clindamicina, lo que sugería que había un microorganismo grampositivo implicado en la enfermedad del hámster[17]. Armados con esta información y con el dato de que la enfermedad parecía estar mediada por una toxina, esos mismos investigadores aislaron especies de clostridios del ciego de hámsteres con CAA y demostraron que una especie (*C. difficile*) era capaz de provocar la enfermedad en otros hámsteres como cultivos puros o filtrados de cultivos en ausencia de una exposición previa a los antibióticos. La relación con la enfermedad humana se estableció cuando la misma toxina aislada en el hámster se encontró en las heces de pacientes con CAA utilizando una combinación de análisis de citotoxicidad y un anticuerpo anticlostridios capaz de neutralizar la citotoxina[18]. La vancomicina sigue siendo el antibiótico de elección para tratar la EACD en el ser humano, y el mismo análisis de citotoxicidad utilizado para correlacionar la enfermedad en animales y en el ser humano sigue siendo el patrón oro de los análisis diagnósticos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la EACD oscilan desde una enfermedad diarreica autolimitada que desaparece cuando se interrumpen los antibióticos a presentaciones fulminantes con seudomembranas características en el intestino grueso y progresión a megacolon tóxico, a menudo con complicaciones mortales[19]. Sin embargo, las seudomembranas no son patognomónicas de la EACD y pueden producirse en CAA no causadas por *C. difficile*[20,21]. Los síntomas pueden aparecer

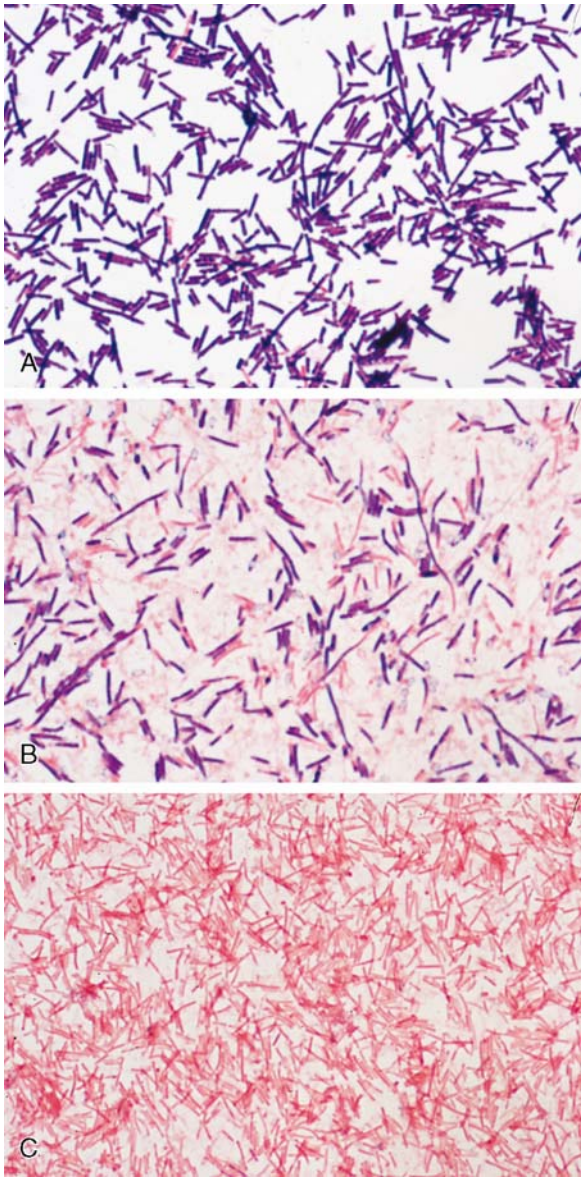


Figura 246-1 **Características de *Clostridium* sp. en la tinción de Gram.** **A**, *C. perfringens.* **B**, *C. novyi.* **C**, *C. ramosum.*

mientras los pacientes están tomando antibióticos, por lo general después de 5-10 días de tratamiento, o pueden presentarse 2-10 semanas después de haber completado dicho tratamiento[22]. Todas las clases de antibióticos se han asociado con la EACD, entre ellas las penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, lincosamidas y aminoglucósidos. La diarrea acompañada de fiebre aparece en la mayoría de los pacientes y se parece a los síntomas causados por otros muchos patógenos intestinales. En los casos graves, puede haber una diarrea sanguinolenta. La diarrea suele acompañarse de meteorismo y de dolor de tipo cólico. La leucocitosis es habitual. La EACD es más frecuente en ancianos y en pacientes hospitalizados que reciben un tratamiento antibiótico de amplio espectro. Cuando se requiere una intervención quirúrgica para los casos graves, la colostomía conlleva un riesgo considerable de mortalidad, con independencia de la edad del paciente[23].

Patogenia molecular

El fenómeno que marca el inicio de la EACD implica la alteración de la microflora intestinal durante el tratamiento con antibióticos. Aunque no es infrecuente que haya una diarrea leve simplemente por la alteración de la microflora cuando se usan antibióticos de amplio espectro, la presencia de *C. difficile* en el intestino puede causar una enfermedad más grave. Debido a que las esporas de *C. difficile* pueden sobrevivir incluso a altas concentraciones de antibióticos, la germinación de las esporas y el rápido crecimiento del microorganismo pueden producirse cuando las concentraciones de antibióticos en la luz intestinal disminuyen por debajo de las concentraciones inhibitorias para *C. difficile* antes de la recuperación de la microflora normal. La virulencia de *C. difficile* se debe a la producción de dos toxinas de peso molecular elevado, TcdA y TcdB, descritas originalmente como una enterotoxina y una citotoxina, respectivamente. Las células epiteliales intestinales captan por endocitosis las toxinas y, una vez interiorizadas, dichas toxinas glucosilan de forma irreversible a miembros de la familia Rho de las proteínas pequeñas de unión al GTP. Como resultado, se producen alteraciones significativas del citoesqueleto de actina. Estos cambios provocan los efectos citotóxicos característicos observados en cultivo celular al comprometer la capacidad de las células de captar nutrientes y llevar a cabo el transporte vesicular, dos fenómenos que pueden causar la muerte celular. Los genes de las toxinas TcdA, TcdB y un factor sigma de la ARN polimerasa (TcdR) se transportan como un locus de patogenicidad. Además, el gen TcdC (que inhibe la producción de toxina al interferir con TcdR), es parte de este locus[5,24-26]. Se han descrito cepas hipervirulentas productoras de toxina, con una deleción del gen TcdC, que motivan los actuales temores sobre una EACD más virulenta. Las deleciones del gen TcdC pueden contribuir a una producción no regulada de la toxina que dé lugar a una concentración mucho mayor de la toxina producida. Un ribotipo especial asociado a brotes (O27/NAP1) se ha implicado en la etiología de muchos casos de enfermedad grave. Las alteraciones del gen TcdC se han observado en muchos ribotipos, de los cuales, en la actualidad, el ribotipo O27 es el que se asocia con más frecuencia a las deleciones TcdC[27]. Además de las dos toxinas principales (TcdA y TcdB), se ha descrito que una toxina binaria ribosiladora de ADP (CDT), que es un motivo común de toxina A-B para muchas especies de clostridios, contribuye a la aparición de formas más graves de EACD[27-30]. No todas las cepas de *C. difficile* producen las tres toxinas a la vez (TcdA, TcdB y CDT). Los estudios de vigilancia indican que las cepas productoras de TcdA y TcdB son las más frecuentes y constituyen alrededor del 65% de las cepas, de modo que la citotoxina (TcdB) la produce el 97% de todas las cepas evaluadas. Es probable que esto explique el uso del análisis de citotoxicidad como método diagnóstico antes de que se conociese toda la gama de toxinas producidas por *C. difficile.*

Tratamiento y diagnóstico

Las formas menos graves de EACD se han tratado con metronidazol desde finales de la década de 1990, reservando la vancomicina para el tratamiento de los casos más graves o progresivos (v. cap. 96)[31]. También se ha propuesto el tratamiento adyuvante con probióticos para reconstituir la microflora intestinal normal o las resinas de intercambio aniónico para quelar la toxina, pero su utilidad parece ser limitada y pueden ser perjudiciales para el paciente[31,32]. También se han descrito resultados satisfactorios en la EACD con la bacterioterapia fecal, aunque se utiliza pocas veces[33].

Una preocupación significativa es la recidiva de la EACD después de interrumpir el tratamiento adecuado. Esto se atribuye a la supervivencia de esporas inertes desde el punto de vista biológico durante el tratamiento y la reconstitución de las células vegetativas una vez interrumpido el tratamiento. Se ha demostrado en ratones gnotobióticos que las concentraciones de *C. difficile* pueden suprimirse con vancomicina, pero que durante el tratamiento sobrevive una pequeña cantidad de esporas. La concentración de la bacteria vuelve al nivel previo al tratamiento una vez que éste se interrumpe, lo que indica que las esporas sobrevivieron a los antibióticos y germinaron cuando su concentración disminuyó[34].

El diagnóstico de laboratorio de la EACD suele realizarse por la detección de la toxina en muestras de heces de pacientes con sospecha de tener la enfermedad. Aunque se puede realizar el cultivo para aislar *C. difficile*, la presencia del microorganismo no significa necesariamente la presencia de EACD, porque hasta el 4% de los adultos totalmente sanos pueden ser portadores de esta bacteria como parte de su microflora intestinal normal. En principio, el análisis de citotoxicidad de TcdB se utilizaba para diagnosticar la EACD. En esta prueba, un cultivo celular monocapa se expone a un filtrado de heces durante

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

24-48 horas y se estudia en busca del efecto citopático característico de la TcdB. Si se detecta, una porción del filtrado se mezcla con un anticuerpo anti-TcdB y se utiliza un segundo cultivo celular para determinar si el efecto citopático puede neutralizarse. Aunque se trata de un análisis muy sensible, suelen requerirse 48-72 horas para realizar un diagnóstico definitivo. En la actualidad, se dispone de varios inmunoanálisis enzimáticos (EIA) para detectar con rapidez tanto TcdA como TcdB. La sensibilidad del análisis oscila de menos del 50% a más del 93%, dependiendo del análisis utilizado, mientras que su especificidad suele ser mayor del 90%[35,36]. La mayoría de los análisis de EIA permiten la detección de TcdA y TcdB, porque se sabe que algunas cepas producen sólo una de las dos toxinas. Aunque la prevalencia de EACD varía dependiendo de la demografía del paciente, un gran hospital docente de Boston realizó más de 7.800 análisis EIA en 2007, con resultados positivos en más del 10% para una o ambas toxinas (ABO, datos no publicados). También se dispone de análisis de PCR para detectar los genes asociados con la producción de la toxina, aunque en la actualidad ninguno está autorizado por la FDA para su uso diagnóstico.

Aunque *C. difficile* es responsable de muchos casos de diarrea asociada a antibióticos, no es la única causa. Otras especies de clostridios, como *C. perfringens* y *C. sordellii*, también son capaces de producir enterotoxinas en circunstancias similares que provocan enfermedad diarreica durante el tratamiento antibiótico[21]. Por tanto, un análisis negativo para las toxinas de *C. difficile* no descarta la participación de otras especies de clostridios en las manifestaciones clínicas.

Cuando se cultiva en medios de agar selectivos, *C. difficile* puede aislarse con facilidad de muestras de heces. Las colonias suelen ser planas, de 4-6 mm de diámetro, de color gris, con márgenes irregulares y un aspecto de vidrio esmerilado. Suele detectarse un olor característico a «corral» en los cultivos que crecen en medios de agar sangre debido a la producción de *p*-cresol. La tinción de Gram de las colonias que han crecido suele mostrar bacilos grampositivos o gramvariables bastante delgados, con esporas subterminales cuando existen (fig. 246-2). La identificación definitiva requiere determinar tanto los perfiles de fermentación como el análisis de los productos terminales de fermentación de los ácidos grasos de cadena corta.

Para lograr el control adecuado de la infección es fundamental aplicar medidas en el entorno hospitalario o de la residencia de ancianos donde estén los pacientes diagnosticados de EACD. Estas medidas consisten en el diagnóstico rápido de la EACD en pacientes que toman antibióticos, precauciones de contacto para los pacientes con EACD, un tratamiento adecuado y una limpieza más rigurosa de las habitaciones entre los ingresos de los pacientes[6].

EACD: una crisis emergente de salud pública

La incidencia de los diagnósticos hospitalarios de EACD ha crecido exponencialmente. Se produjo un aumento del 117% en el registro de EACD al alta hospitalaria recogido en la página de internet del Healthcare Costs and Utilization Project Net en el período 2000-2005[37,38]. La mortalidad relacionada con la EACD también ha experimentado un aumento uniforme en la última década. Un estudio reciente de Redelings y cols. citaba un incremento del 35% de la mortalidad desde 1999 (5,7 por millón de personas en EE.UU.) hasta 2004 (23,7 por millón de personas de EE.UU.)[39]. Se han observado tendencias de mortalidad similares en Gran Bretaña[40]. Muchos estudios recientes subrayan la relevancia del hecho de que la EACD constituye un grave problema de salud pública que requiere una prevención, vigilancia y notificación mayores.

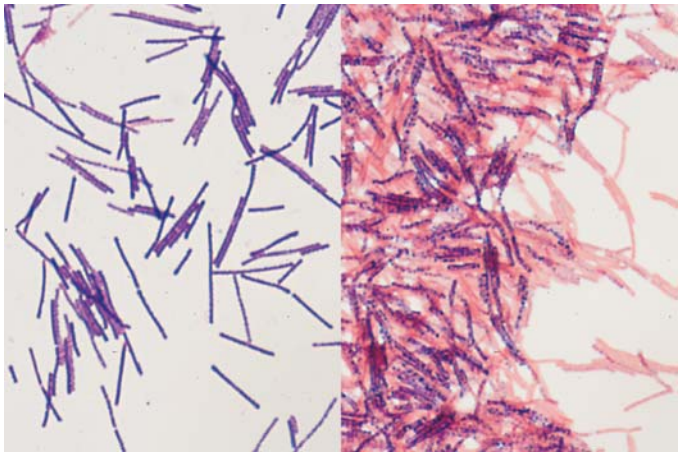


Figura 246-2 Tinciones de Gram de *C. difficile*.

CLOSTRIDIUM PERFRINGENS Y MIONECROSIS POR CLOSTRIDIOS (GANGRENA GASEOSA)

La mionecrosis por clostridios se debe en la mayoría de los casos a una herida traumática que se contamina con esporas de clostridios de especies que causan mionecrosis, sobre todo por *C. perfringens*. A lo largo de la historia, los casos de gangrena gaseosa han aumentado durante las épocas de guerra, debido al número de heridas traumáticas provocadas durante los conflictos violentos. Aunque otras especies de clostridios pueden causar (y lo hacen) gangrena gaseosa, la prevalencia de *C. perfringens* en estas infecciones lo convierte en uno de los principales patógenos de su género. *C. perfringens* puede aislarse a partir de muestras del suelo y de sedimentos de cualquier región geográfica. También es una de las especies de clostridios más frecuentes de las que se aíslan en el tubo digestivo del ser humano y de otros animales. La capacidad de esta bacteria de causar mionecrosis se debe a la producción de diversas toxinas proteicas. Dado que las cepas de *C. perfringens* varían en función de su capacidad de producir alguna de las principales toxinas, esta característica permite diferenciar la especie en distintos tipos de cepas (tabla 246-2). Desde el punto de vista epidemiológico, *C. perfringens* tipo A es más frecuente en las heces humanas[41], mientras que los otros tipos se asocian con más frecuencia a intoxicación por pescado y a otras enfermedades enterotoxígenas (v. después). La gangrena gaseosa se asocia sobre todo a *C. perfringens*, pero puede deberse a otras especies, como *C. septicum, C. sordellii, C. novyi, C. bifermentans y C. histolyticum*. El denominador común de todas estas especies es la producción de exotoxinas, sobre todo lecitinasa, que desvitaliza los tejidos y favorecen la enfermedad invasiva y la mionecrosis.

Patogenia

Todas las cepas de *C. perfringens* producen α-toxina, una lecitinasa que lesiona las membranas celulares. Durante la sepsis grave por *C. perfringens*, puede producirse una anemia hemolítica rápida secundaria a hemólisis provocada por la α-toxina. Ésta se considera la principal toxina letal producida por *C. perfringens* durante la gangrena gaseosa. Además de la α-toxina, la mayoría de las cepas producen otras hemolisinas, proteasas, colagenasa, hialuronidasa, ADNasa y neuraminidasa.

La gangrena gaseosa aparece sobre todo después de lesiones traumáticas que causan una disminución de la presión de oxígeno, como aplastamientos o heridas penetrantes, la presencia de cuerpos extraños, como tierra o fragmentos del objeto causante del traumatismo penetrante, así como infecciones mixtas que contienen otros microorganismos capaces de reducir la concentración de oxígeno en la zona de la infección. Los estudios de las heridas producidas en los campos de batalla indican que la mayoría están contaminadas por esporas de clostridios, aunque sólo un pequeño porcentaje de estas heridas

TABLA 246-2 Toxinas producidas por *C. perfringens*

Toxina	*Tipos de cepas*	*Actividad biológica*
α	Todas las cepas	Lecitinasa
β	B y C	Necrotoxina, necrosis intestinal
ε	B y D	Letal, hemorrágica
ι	E	Ribosiladora de ADP; letal
Enterotoxina cpe	A, C y D	Citopática
Neuraminidasa	Todas las cepas	Hidroliza el ácido *N*-acetilneuramínico
δ	B y C	Hemolisinas
κ	Todas las cepas	Colagenasa
λ	B, D y E	Proteasa
μ	Todas las cepas	Hialuronidasa
ν	Todas las cepas	ADNasa

contaminadas derivan en mionecrosis por clostridios. En la población civil, se ha demostrado que alrededor del 10% de las heridas por aplastamiento que se producen en accidentes de tráfico contienen esporas de clostridios[42]. La mionecrosis por clostridios también puede producirse después de la cirugía, sobre todo del tubo digestivo o las vías biliares, así como tras abortos sépticos. La contaminación de las lesiones donde existe una insuficiencia vascular, como en las úlceras del pie diabético, los tejidos lesionados asociados a las quemaduras y los procesos neoplásicos subyacentes, también puede contribuir a la aparición de gangrena gaseosa[43]. Las infecciones del sistema nervioso central son infrecuentes, pero se han descrito casos[44].

Diagnóstico y tratamiento

Desde el punto de vista clínico, la mionecrosis por clostridios suele comenzar en un plazo de 24-72 horas después de una lesión traumática o quirúrgica. Los síntomas iniciales pueden consistir en dolor intenso sin signos físicos evidentes, lo que sugiere una infección de los tejidos profundos. Cuando las lesiones traumáticas atraviesan la piel, suele observarse eritema en la zona de la herida, seguido de una discoloración parduzca o violácea que se extiende con rapidez por la piel. La progresión de la gangrena gaseosa es rápida y pasadas unas horas de los síntomas iniciales puede detectarse la presencia de edema y gas en los tejidos subyacentes en la exploración física, ecografía o evaluación radiográfica. Pueden aparecer ampollas hemorrágicas, junto con un exudado serosanguinolento y un olor típico, que suele describirse como «a ratones», lo que le diferencia del olor pútrido debido a la producción de aminas volátiles asociada a las infecciones por anaerobios gramnegativos. La tinción de Gram del exudado suele mostrar los típicos bacilos grampositivos en forma de furgón, característicos de *C. perfringens* (v. fig. 246-1A). No suelen observarse neutrófilos en la tinción de Gram debido a que la α-toxina es letal para estas células polimorfonucleares[45]. La gangrena gaseosa provoca una intensa isquemia debido a la obstrucción de la microcirculación por la agregación intravascular de plaquetas y el depósito de fibrina. A diferencia de la mayoría de las infecciones de los tejidos blandos, en las que el proceso inflamatorio aumenta el flujo sanguíneo, las lesiones debidas a la mionecrosis por clostridios no sangran con facilidad[46]. Estas propiedades proisquémicas se atribuyen a la α-toxina de *C. perfringens* y *C. septicum*, que tienen una actividad biológica similar. La toxina *theta* de *C. perfringens* (perfringolisina O) también puede actuar de forma sinérgica con la α-toxina para reducir la perfusión microvascular. Las toxinas también pueden causar alteraciones hematológicas sistémicas, como coagulación intravascular diseminada. La fiebre suele ser mínima durante las etapas iniciales de la enfermedad, pero la progresión a una sepsis completa con el cuadro clásico de hipotensión, insuficiencia renal y acidosis metabólica puede producirse con rapidez.

Es fundamental diagnosticar con rapidez la mionecrosis por clostridios para aplicar el tratamiento adecuado. Los signos clínicos como el dolor intenso en la zona de la lesión traumática, taquicardia sin fiebre y toxicidad sistémica evidente asociados a edema, discoloración cutánea, aparición de ampollas hemorrágicas y detección de gas en los tejidos son hallazgos típicos. La tinción de Gram de los líquidos o exudados donde se aprecian los bacilos grampositivos típicos con aspecto en furgón y pocas células polimorfonucleares suele ser el dato de laboratorio más precoz. Las esporas no se visualizan en las tinciones de Gram de las muestras clínicas. *C. perfringens* crece con rapidez en placas de agar sangre, con detección de las colonias a menudo en un plazo de 12-16 horas tras la inoculación. Las colonias son amarillentas o grises y opacas, de 4-8 mm de diámetro y con bordes irregulares. Presentan una doble zona de hemólisis característica, con una zona interna de β-hemólisis, rodeada por una zona externa de hemólisis parcial. La lecitinasa o α-toxina puede detectarse por crecimiento en medio de agar con yema de huevo, que es rico en triglicéridos. Una precipitación blanquecina evidente rodeando a las colonias es un signo de producción de lecitinasa. La neutralización de esta reacción por los antisueros específicos (reacción de Nagler) es una evidencia de sospecha para identificar *C. perfringens*. La mayoría de los laboratorios de microbiología clínica utilizan una combinación de reacciones de fermentación y detección de productos terminales de ácidos grasos de cadena corta para la identificación definitiva de *Clostridium* spp. Se dispone de métodos rápidos de PCR para esta identificación, aunque en la actualidad los laboratorios de microbiología clínica no los utilizan de forma generalizada[47].

El aspecto fundamental del tratamiento de la mionecrosis por clostridios es el desbridamiento quirúrgico precoz de los tejidos infectados. Cuando está afectada la pared abdominal, se debe realizar un desbridamiento del músculo afectado con unos márgenes de resección generosos del tejido aparentemente sano para evitar la recidiva o la progresión de la infección. En las extremidades, la amputación o el desbridamiento extenso es una medida adecuada. La gangrena gaseosa uterina requiere una histerectomía en la mayoría de los casos. La administración precoz de antibióticos es esencial para la supervivencia y la penicilina sigue siendo el fármaco más utilizado[48]. Aunque existe una cierta preocupación sobre si se mantiene la sensibilidad de *C. perfringens* a la penicilina, la mayoría de las cepas analizadas son sensibles a niveles que se alcanzan con facilidad. Otros antibióticos, como el metronidazol, clindamicina y los carbapenémicos, también pueden usarse para tratar la mionecrosis por clostridios. *C. perfringens* sigue siendo sensible a la mayoría de los antibióticos de primera línea, aunque se han descrito casos de resistencia a fármacos como la clindamicina[49]. El papel de la oxigenoterapia hiperbárica como tratamiento complementario sigue siendo controvertido[48,50] (v. cap. 43), debido a las características del compromiso de la perfusión tisular atribuible a la lesión microvascular provocada por los clostridios. Algunos clínicos alegan que la oxigenoterapia hiperbárica facilita identificar el tejido viable, lo que reduce la necesidad de realizar un desbridamiento quirúrgico más amplio. Otro tratamiento complementario es el uso de G-CSF para estimular la proliferación hematopoyética. Aunque algunos casos de mionecrosis por clostridios se han tratado con éxito mediante desbridamiento quirúrgico y oxígeno hiperbárico sólo, la adición de un tratamiento antibiótico enérgico en una etapa precoz del tratamiento aumenta la tasa de supervivencia, sobre todo cuando se combina con un desbridamiento quirúrgico agresivo, y se considera la mejor intervención terapéutica[48].

INTOXICACIÓN ALIMENTARIA CAUSADA POR *CLOSTRIDIUM* SP.

C. perfringens de tipo A provoca casi todos los casos de intoxicación alimentaria por clostridios en todo el mundo. Los alimentos contaminados que no se cocinan o almacenan bien permiten la proliferación de grandes cantidades de células vegetativas de la bacteria. Una vez que se consumen, las células vegetativas esporulan en el intestino delgado y liberan una enterotoxina que provoca los síntomas típicos. La enterotoxina parece ser una citotoxina, pues causa una lesión demostrable a las células de mamíferos. La enterotoxina es un pequeño polipéptido con un peso molecular de alrededor de 35 kDa. La toxina causa una acumulación de líquido en el modelo de bucle ileal de conejo, provoca vómitos en la exposición orogástrica en animales de experimentación y produce un efecto citopático característico en las células Vero y en otras líneas celulares[21,51]. El gen *cpe* de la enterotoxina puede usarse para detectar las cepas patógenas. Hay ciertos datos de que este gen puede portarse en un plásmido y transmitirse entre las cepas de *C. perfringens*. Más recientemente, se ha descrito la asociación entre algunos casos de supuesta colitis asociada a antibióticos y la enterotoxina de *C. perfringens*[21].

La intoxicación alimentaria por *C. perfringens* requiere la ingestión de al menos 10^8 células viables productoras de enterotoxina y se produce en la mayoría de las ocasiones después de consumir alimentos mal cocinados y almacenados. La carne y los alimentos que contienen carne son las causas implicadas con más frecuencia. La mayoría de los casos se producen en forma de brotes de fuente común, por lo general debido a alimentos preparados de forma comercial y, como promedio, afectan a más de 20 personas. A diferencia de la intoxicación alimentaria por *S. aureus* y la salmonelosis, los brotes domiciliarios parecen ser infrecuentes. Sin embargo, puede que esto sólo refleje el hecho de que es menos probable identificar las enfermedades individuales como intoxicación alimentaria cuando se comparan con otras que aparecen en grupo y que afectan a un gran número de personas.

El período de incubación de la intoxicación alimentaria por *C. perfringens* es corto, por lo general de 7-15 horas, con un rango de 6-24 horas. Los síntomas consisten en diarrea acuosa, dolor abdominal

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de tipo cólico, vómitos y fiebre. Los casos se resuelven de forma espontánea en 24-48 horas. Cuando se sospecha la enfermedad, se recomienda cultivar el alimento sospechoso o las heces de los afectados, y la determinación cuantitativa del número de *C. perfringens* sirve de indicador diagnóstico de sospecha. Si la concentración de los microorganismos aislados supera las 10^6 ufc/g y se detecta el gen de la toxina, puede suponerse que *C. perfringens* es la causa del brote. La detección de la enterotoxina usando un análisis de la toxina citopática con neutralización también puede emplearse como prueba diagnóstica. Algunos laboratorios de salud pública también usan análisis de aglutinación de látex o EIA para detectar la enterotoxina.

Otras infecciones por clostridios

BACTERIEMIA

Aunque los anaerobios estrictos pocas veces se aíslan de pacientes con bacteriemia, los clostridios ocupan el segundo puesto (por detrás sólo de *Bacteroides*) entre los anaerobios aislados de hemocultivos y supone alrededor del 1% de todos los cultivos positivos[52,53]. Los datos de hemocultivo de un gran hospital docente de Boston muestran que, a lo largo de un período de 5 años (de 2003 a 2007), se detectaron unos 29.000 hemocultivos positivos, con más de 200 positivos para anaerobios estrictos. De ellos, 135 fueron positivos para *Bacteroides fragilis* y 58 para *Clostridium* spp. De las especies de clostridios aisladas, 42 de las cepas correspondieron a *C. perfringens*, 12 a *C. septicum* y 4 a *C. difficile*. Los factores de riesgo significativos asociados con el aislamiento de clostridios en la sangre son la hemólisis, neoplasia maligna intestinal y enfermedad intestinal inflamatoria[52]. Los pacientes sometidos a tratamientos que provocan neutropenia también tienen un mayor riesgo de bacteriemia por clostridios. Las especies aisladas con más frecuencia en la sangre son *C. perfringens*, seguida de *C. septicum*. Aunque el aislamiento de clostridios en la sangre puede reflejar una bacteriemia transitoria debido a infección en otro foco o a contaminación, el aislamiento de algunas especies, como *C. septicum*, puede reflejar la presencia de una neoplasia maligna intestinal subyacente (fig. 246-3). Si no se trata de forma precoz, las toxinas producidas por los clostridios durante la septicemia pueden causar una enfermedad grave con una evolución clínica devastadora.

INFECCIONES ABDOMINALES

Las infecciones secundarias a la contaminación de la cavidad peritoneal con contenidos intestinales suelen ser polimicrobianas y se suelen aislar clostridios del material purulento que acompaña a estas infecciones, junto con otros anaerobios estrictos y especies facultativas. Aunque se ha establecido un papel claro en el proceso infeccioso para microorganismos como *B. fragilis* y las Enterobacteriaceae, la relevancia patógena de los clostridios en estas infecciones mixtas no está clara. Las infecciones gangrenosas de la pared abdominal causadas por *C. perfringens* están bien documentadas y suelen asociarse sólo a la presencia de clostridios.

INFECCIONES DE LAS VÍAS BILIARES

Se pueden aislar clostridios en más del 20% de las vesículas biliares patológicas y representan una contaminación de las vías biliares por las bacterias de la flora intestinal normal. Las infecciones de las vías biliares pueden implicar a un único clostridio patógeno o deberse a una micloflora mixta. *C. perfringens* supone el 50% de las especies de clostridios aisladas. En algunos casos, puede haber gas en la luz de la vesícula biliar junto con material purulento[1]. La gangrena gaseosa de la pared abdominal es una complicación infrecuente de la cirugía de la vesícula biliar y provoca la contaminación de la cavidad peritoneal por el tejido patológico de las vías biliares. La demostración de gas en las vías biliares mediante métodos radiográficos es una indicación para realizar una intervención quirúrgica y un tratamiento antibiótico precoz dirigido contra anaerobios estrictos (incluidos los clostridios) y microorganismos entéricos facultativos.

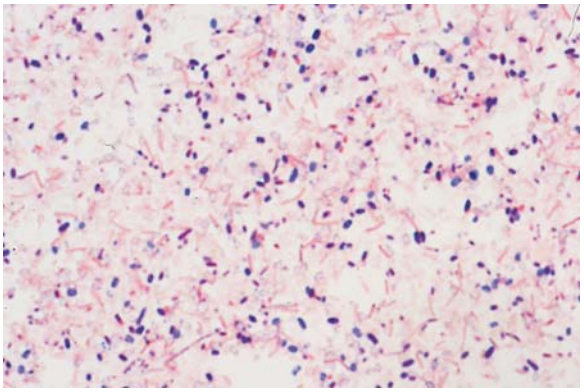


Figura 246-3 **Tinción de Gram de *C. septicum* donde se observa la característica gramvariable y el aspecto pleomorfo de esta especie.**

INFECCIONES DEL APARATO GENITAL FEMENINO

Se pueden aislar clostridios en el aparato genital en alrededor del 10% de las mujeres como parte de la microflora vaginal normal. Los clostridios están presentes en hasta el 20% de las infecciones genitales que no son ETS y pueden aparecer en la vaginosis bacteriana[54]. Aunque no es frecuente, las infecciones puerperales y postaborto causadas por clostridios, sobre todo por *C. perfringens* y *C. sordellii*, pueden ser graves[55,56]. Las infecciones uterinas por clostridios comienzan como una corioamnionitis localizada debido a una infección del feto y de los tejidos placentarios. A menudo existe un exudado vaginal gaseoso. La infección puede diseminarse a la pared uterina y los tejidos endometriales. En los casos más graves, se produce una necrosis uterina acompañada de sepsis[1].

INFECCIONES PLEUROPULMONARES

Se han recuperado clostridios hasta en un 10% de las infecciones pulmonares por anaerobios y *C. perfringens* constituye la mayoría de las cepas[1]. Los clostridios pocas veces se aíslan como cultivos puros en estas muestras, lo que sugiere que su presencia como parte de una microflora mixta no refleja necesariamente un papel causal en el proceso patológico. Las fuentes más habituales de los clostridios en estas infecciones son la microflora oral y los contenidos gástricos aspirados. Las características clínicas de las infecciones en las que pueden aislarse clostridios son similares a las de otros anaerobios estrictos. De forma excepcional, se puede detectar gas en el espacio pleural asociado a la presencia de clostridios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finegold SM. *Anaerobic Bacteria in Human Disease*. New York: Academic Press; 1977. p. 710.
2. Bartlett JG, et al. Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of Clostridium in hamsters. *J Infect Dis* 1977;**136**(5), 701-5.
3. Bartlett JG, et al. Role of Clostridium difficile in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1978;**75**(5), 778-82.
4. Asensio A, et al. Increasing rates in Clostridium difficile infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill* 2008;**13**(31.).
5. Kuijper EJ, et al. Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill* 2008;**13**(31).
6. Vonberg RP, et al. Infection control measures to limit the spread of Clostridium difficile. *Clin Microbiol Infect* 2008;**14**(suppl 5):2-20.
7. Vonberg RP, et al. Costs of nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2008;**70**(1), 15-20.
8. Gorbach SL. Clostridum perfringens and other Clostridia. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Diseases*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1992.
9. Bartlett JG, et al. Quantitative bacteriology of the vaginal flora. *J Infect Dis* 1977;**136**(2), 271-7.
10. Johnson EA, Summanen P, Finegold SM. Clostridium. In: Murray PR, et al. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington D.C: ASM Press; 2007. p. 889-910.
11. Paredes-Sabja D, et al. Combined effects of hydrostatic pressure, temperature, and pH on the inactivation of spores of Clostridium perfringens type A and Clostridium sporogenes in buffer solutions. *J Food Sci* 2007;**72**(6), M202-6.
12. Plomp M, et al. Spore coat architecture of Clostridium novyi NT spores. *J Bacteriol* 2007;**189**(17), 6457-68.
13. Roberts K, et al. Aerial dissemination of Clostridium difficile spores. *BMC Infect Dis* 2008;**8**:7.
14. Paredes-Sabja D, et al. Characterization of Clostridium perfringens spores that lack SpoVA proteins and dipicolinic acid. *J Bacteriol* 2008;**190**(13), 4648-59.
15. Bartlett JG. Introduction. In: Rolfe RD, Finefold SM, editors. *Clostridium difficile: Its Role in Intestinal Disease*. San Diego, CA: Academic Press, Inc; 1988. p. 408.
16. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1974;**81**(4), 429-33.

17. Onderdonk A. Role of the Hamster Model of Antibiotic-Associated Colitis in Defining the Etiology of the Disease. In: Rolfe RD, Finefold SM, editors. *C lostridium difficile: Its Role in Intestinal Disease.* San Diego, CA: Academic Press, Inc; 1988. p. 408.
18. Bartlett JG, et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing Clostridia. *N Engl J Med* 1978;**298**(10), 531-4.
19. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2008;**46**(suppl 1): S12-8.
20. Hogenauer C, et al. Klebsiella oxytoca as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med* 2006;**355**(23), 2418-26.
21. Vaishnavi C, Kaur S. Clostridium perfringens enterotoxin in antibiotic-associated diarrhea. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;**51**(2), 198-9.
22. Tedesco FJ. Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am* 1982;**66**(3), 655-64.
23. Byrn JC, et al. Predictors of mortality after colectomy for fulminant Clostridium difficile colitis. *Arch Surg* 2008;**143**(2), 150-4; discussion 155.
24. Dupuy B, et al. Clostridium difficile toxin synthesis is negatively regulated by TcdC. *J Med Microbiol* 2008;**57**(Pt 6), 685-9.
25. Genth H, et al. Clostridium difficile toxins: more than mere inhibitors of Rho proteins. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;**40**(4), 592-7.
26. Matamouros S, England P, Dupuy B. Clostridium difficile toxin expression is inhibited by the novel regulator TcdC. *Mol Microbiol* 2007;**64**(5), 1274-88.
27. Martin H, et al. Characterization of Clostridium difficile Strains Isolated from Patients in Ontario, Canada, from 2004 to 2006. *J Clin Microbiol* 2008;**46**(9), 2999-3004.
28. Barth H, Stiles BG. Binary actin-ADP-ribosylating toxins and their use as molecular Trojan horses for drug delivery into eukaryotic cells. *Curr Med Chem* 2008;**15**(5), 459-69.
29. Razavi B, Apisarnthanarak A, Mundy LM. Clostridium difficile: emergence of hypervirulence and fluoroquinolone resistance. *Infection* 2007;**35**(5), 300-7.
30. Carter GP, et al. Binary toxin production in Clostridium difficile is regulated by CdtR, a LytTR family response regulator. *J Bacteriol* 2007;**189**(20), 7290-301.
31. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Treatment of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2008;**46**(suppl 1):S32-42.
32. Surawicz CM. Role of probiotics in antibiotic-associated diarrhea, Clostridium difficile-associated diarrhea, and recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2008;**42**(suppl 2):S64-70.
33. You DM, Franzos MA, Holman RP. Successful treatment of fulminant Clostridium difficile infection with fecal bacteriotherapy. *Ann Intern Med* 2008;**148**(8), 632-3.
34. Onderdonk AB, Cisneros RL, Bartlett JG. Clostridium difficile in gnotobiotic mice. *Infect Immun* 1980;**28**(1), 277-82.
35. Alcala L, et al. Comparison of Three Commercial Methods for the Rapid Detection of Clostridium difficile Toxins A and B From Fecal Specimens. *J Clin Microbiol* 2008;**46**(11), 2833-5.
36. Russmann H, et al. Evaluation of three rapid assays for detection of Clostridium difficile toxin A and toxin B in stool specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;**26**(2), 115-9.
37. Zilberberg MD. Clostridium difficile-related hospitalizations among US adults, 2006. *Emerg Infect Dis* 2009;**15**(1), 122-4.
38. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult Clostridium difficile-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**(6), 929-31.
39. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in Clostridium difficile-related mortality rates, United States, 1999-2004. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**(9), 1417-9.
40. Wysowski DK. Increase in deaths related to enterocolitis due to Clostridium difficile in the United States, 1999-2002. *Public Health Rep* 2006;**121**(4), 361-2.
41. Carman RJ, et al. Clostridium perfringens toxin genotypes in the feces of healthy North Americans. *Anaerobe* 2008;**14**(2), 102-8.
42. De A, et al. Bacteriological studies of gas gangrene and related infections. *Indian J Med Microbiol* 2003;**21**(3), 202-4.
43. Brook I. Microbiology and management of soft tissue and muscle infections. *Int J Surg* 2008;**6**(4), 328-38.
44. Finsterer J, Hess B. Neuromuscular and central nervous system manifestations of Clostridium perfringens infections. *Infection* 2007;**35**(6), 396-405.
45. O'Brien DK, et al. The role of neutrophils and monocytic cells in controlling the initiation of Clostridium perfringens gas gangrene. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;**50**(1), 86-93.
46. Hickey MJ, et al. Molecular and cellular basis of microvascular perfusion deficits induced by Clostridium perfringens and Clostridium septicum. *PLoS Pathog* 2008;**4**(4), e1000045.
47. Loh JP, et al. The rapid identification of Clostridium perfringens as the possible aetiology of a diarrhoeal outbreak using PCR. *Epidemiol Infect* 2008;**136**(8), 1142-6.
48. Smith-Slatas CL, Bourque M, Salazar JC. Clostridium septicum infections in children: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 2006;**117**(4), e796-805.
49. Khanna N. Clindamycin-resistant Clostridium perfringens cellulitis. *J Tissue Viability* 2008;**17**(3), 95-7.
50. Kaide CG, Khandelwal S. Hyperbaric oxygen: applications in infectious disease. *Emerg Med Clin North Am* 2008;**26**(2), 571-95, xi.
51. Kobayashi S, et al. Spread of a large plasmid carrying the cpe gene and the tcp locus amongst Clostridium perfringens isolates from nosocomial outbreaks and sporadic cases of gastroenteritis in a geriatric hospital. *Epidemiol Infect*, 2008:1-6.
52. Leal J, et al. Epidemiology of Clostridium species bacteremia in Calgary, Canada, 2000-2006. *J Infect* 2008;**57**(3), 198-203.
53. Robert R, et al. Prognostic factors and impact of antibiotherapy in 117 cases of anaerobic bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;**27**(8), 671-8.
54. Brook I, Frazier EH, Thomas RL. Aerobic and anaerobic microbiologic factors and recovery of beta-lactamase producing bacteria from obstetric and gynecologic infection. *Surg Gynecol Obstet* 1991;**172**(2), 138-44.
55. Snow M. On alert for postpartum C. sordellii infection. *Nursing* 2008;**38**(1), 10.
56. McGregor JA, et al. Maternal deaths associated with Clostridium sordellii infection. *Am J Obstet Gynecol* 1989;**161**(4), 987-95.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

247

Géneros *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium* (y otros bacilos anaerobios gramnegativos destacados desde el punto de vista médico)

WENDY S. GARRETT | ANDREW B. ONDERDONK

Generalidades

Los géneros *Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella,* y *Fusobacterium* son responsables de la mayoría de las infecciones desencadenadas por bacilos anaerobios gramnegativos. *Bilophila* y *Sutterella* también dan lugar a infecciones en los seres humanos, aunque su incidencia en la práctica clínica es mucho menos frecuente. Estas bacterias gramnegativas obligadas colonizan la orofaringe, la porción distal del aparato digestivo y el aparato genitourinario en los seres humanos. Varias especies son comensales útiles, que facilitan el metabolismo del huésped y modulan favorablemente las respuestas inmunitarias. Sin embargo, muchos de estos microorganismos actúan como oportunistas, provocando infecciones cuando consiguen acceder a tejidos, por lo demás estériles. Los bacilos anaerobios gramnegativos muestran predilección por la formación de abscesos, siendo las localizaciones más frecuentes la orofaringe, la cavidad abdominal, los pulmones y el aparato genital femenino. Estas especies bacterianas plantean además retos clínicos, ya que a menudo muestran resistencia a los antibióticos de uso más común.

Historia

Los últimos años del siglo XIX constituyeron una época fértil para el descubrimiento de los bacilos anaerobios gramnegativos (BANGN). La primera descripción de los BANGN como patógenos de importancia en los animales se remonta al año 1884 y se atribuye a Loeffler. A Schmorl se atribuye la identificación de los BANGN como microorganismos oportunistas en 1891. Estos descubrimientos surgieron a raíz de infecciones de heridas cutáneas en seres humanos contraídas por la contaminación cruzada de heridas producidas por punciones en el transcurso de experimentos de infecciones en conejos de laboratorio. La identificación de los BANGN como comensales de los seres humanos se remonta a 1898, cuando Halle publicó el descubrimiento de que *Fusobacterium* colonizaba el aparato genital femenino. Al mismo tiempo, Veillon y Zuber también aislaron BANGN como patógenos en seres humanos en muestras clínicas procedentes de abscesos de la pelvis, el apéndice y el cerebro[1].

El género *Bacteroides* fue descrito por primera vez a finales de la década de 1890 y durante muchos años fue considerado un género dispar, desde el punto de vista fisiológico, de bacilos anaerobios obligados gramnegativos pleomórficos. Hasta principios de la década de 1960, las rivalidades entre sistemas taxonómicos y la confusión en cuanto a la nomenclatura dificultaron la determinación del papel de los miembros de este grupo de microorganismos durante los procesos infecciosos. La elaboración de un sistema de clasificación taxonómica uniforme y la utilización de las clasificaciones taxonómicas derivadas del origen filogenético del ARN ribosómico 16S permitió clasificar de nuevo a varias especies. El género *Bacteroides* se ha subdividido en otros dos géneros, *Porphyromonas* y *Prevotella,* que colonizan fundamentalmente la cavidad oral. La identificación del género *Fusobacterium* data del mismo período.

Microbiología

BACTEROIDES

El género *Bacteroides* consta de una serie de bacterias gramnegativas con forma de bacilo, anaerobias obligadas y no formadoras de esporas. Actualmente existen 30 especies de *Bacteroides*. La definición taxonómica más estricta de este género limita el censo a una docena de especies diferentes. Desde el punto de vista taxonómico, el género *Bacteroides* se encuadra en el tipo Bacteroidetes. Dentro de la familia Bacteroidaceae, *Bacteroides* se distingue por la composición GC de su ADN, y específicamente por su composición 40-48 mol%. Los productos metabólicos principales del metabolismo sacarolítico de este género son acetato, succinato e isovalerato. Los ácidos grasos de cadena larga característicos empleados para la identificación son fundamentalmente los ácidos ramificados saturados isometilo y anteisometilo. *Bacteroides* expresa enzimas de la vía de las pentosas fosfato (derivación del monofosfato de hexosa). Sus membranas, ricas en esfingolípidos, poseen menaquinonas, en particular MK-10 y MK-11. Los peptidoglucanos de *Bacteroides* contienen ácido mesodiaminopimélico[2]. Varias especies de este género expresan numerosos polisacáridos capsulares. Estos glucoantígenos tienen interés desde el punto de vista biológico por su potencial inmunomodulador, particularmente en el caso del polisacárido A de *B. fragilis*.

Los BANGN se distinguen en el laboratorio clínico aplicando técnicas convencionales: morfología de las colonias, tinción de Gram, producción de pigmento visible a la luz natural y en forma de emisión fluorescente tras la exposición a la luz ultravioleta, así como mediante numerosas técnicas bioquímicas. Además, también se puede utilizar el análisis de los ácidos grasos de cadena corta y la cromatografía gas-líquido (CGL) para discriminar especies de *Bacteroides*. El grupo *B. fragilis* tiene una importancia médica especial por diversas razones. A menudo es el BANGN predominante en las infecciones polimicrobianas y los miembros de este grupo poseen la capacidad de expresar betalactamasa. Las bacteriemias secundarias al grupo *B. fragilis* se asocian también a un índice de mortalidad elevado, de hasta un 27%[3]. Consecuentemente, la identificación de este grupo en el laboratorio clínico tiene una importancia crucial para poder instaurar la actuación terapéutica más conveniente. En agar-sangre, *B. fragilis* forma colonias circulares diminutas y lisas de 2-3 mm y un color blanco o grisáceo. En la tinción de Gram puede presentar un aspecto bastante pleomórfico, formando bacilos rectos de longitud variable, así como cocobacilos (fig. 247-1A). Cuando crecen en un medio líquido, las células desarrollan vacuolas bipolares y adoptan un aspecto característico en «imperdible». Una característica útil del grupo *B. fragilis* es su tolerancia a la bilis, en comparación con otros BANGN, y de ahí su crecimiento en agar-bilis-esculina de *Bacteroides*. Asimismo, *B. fragilis* es sumamente resistente a antibióticos como kanamicina, vancomicina y colistina. La utilización de un análisis de difusión en un disco simple para estos antibióticos suele formar parte del proceso de identificación de los BANGN (tabla 247-1).

PREVOTELLA Y PORPHYROMONAS

Tanto *Prevotella* como *Porphyromonas* se consideraban antiguamente como parte del género *Bacteroides*. Estos BANGN pigmentados pueden distinguirse entre sí desde el punto de vista metabólico en especies de *Prevotella* sacarolíticas y especies de *Porphyromonas* no sacarolíticas. Existen aproximadamente 20 especies de *Prevotella* que se han implicado en enfermedades en seres humanos. *Prevotella* forma colonias circulares, convexas y brillantes, de 1-2 mm. En la tinción de Gram

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

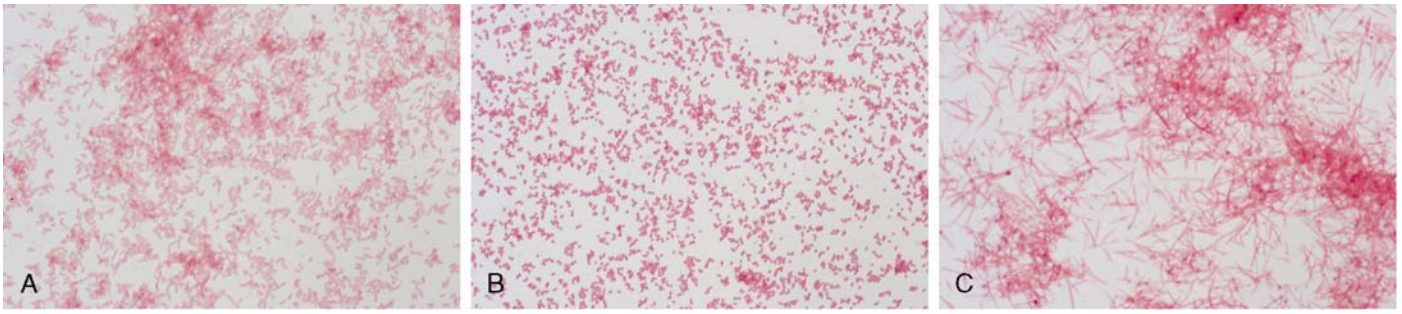


Figura 247-1 Tinciones de Gram de bacilos anaerobios gramnegativos seleccionados. A, *Bacteroides fragilis*. **B,** *Prevotella intermedia*. **C,** *Fusobacterium nucleatum*.

forman bacilos gramnegativos cortos y pueden asumir formas cocobacilares (fig. 247-1B). *Prevotella* crece bien en agar-sangre hemolizada con kanamicina y vancomicina (LKV) y presenta una resistencia variable a colistina. Aunque en la mayoría de los casos se considera que *Prevotella* es un BANGN pigmentado, también puede ser apigmentado. Las formas pigmentadas forman colonias de color marrón o negro al cabo de una semana de crecimiento en LKV. Antes de que se desarrolle este pigmento marrón o negro, *Prevotella* puede mostrar una fluorescencia de color rojo oscuro si se expone a una lámpara de Wood (luz ultravioleta de onda larga). En el análisis de la morfología de las colonias y en la tinción de Gram, *Porphyromonas* tiende a formar colonias más pequeñas y se manifiesta como bacilos más cortos o como cocobacilos en la tinción de Gram, pero puede resultar difícil distinguirlo de *Prevotella*. *Porphyromonas* suele crecer en forma de colonias pigmentadas, formando inicialmente colonias de color gris que se oscurecen hasta colonias de color negro al cabo de una semana de cultivo en agar-sangre hemolizada. No crece en un medio LKV debido a su sensibilidad a vancomicina, pero es resistente a colistina.

FUSOBACTERIUM

Fusobacterium son bacilos anaerobios obligados gramnegativos filamentosos que forman parte del tipo Fusobacter, a diferencia de *Bacteroides, Prevotella* y *Porphyromonas,* que son miembros de Bacteroidetes. En agar-sangre, *Fusobacterium* forma colonias puntiformes que pueden ser circulares o irregulares, y algunas especies, como *F. nucleatum,* forman colonias con forma de «huevo frito» tras un período de incubación de 3-5 días. Pueden ser hemolíticas, dependiendo de la cepa. Las especies de *Fusobacterium* pueden ser variables en su tinción de Gram y mostrar una serie de morfologías celulares desde cocos y esférulas pleiomórficas *(F. necrophorum)* a bacilos. Los bacilos pueden ser cortos con extremos redondeados o largos y delgados con extremos puntiagudos *(F. nucleatum),* dispuestos con los extremos enfrentados (fig. 247-1C). Como género, es sensible tanto a kanamicina como colistina, y es resistente a vancomicina. Las especies de *Fusobacterium* pueden distinguirse por su sensibilidad a la bilis y el metabolismo de la treonina al propionato. La mayoría de las especies son indol positivas y producen ácido butírico durante la fermentación de la glucosa.

COMENSALISMO

En los adultos, las células bacterianas superan en número a las células del huésped en una proporción 10:1. El microbioma humano está dominado por los anaerobios. Los bacilos anaerobios gramnegativos colonizan las superficies mucosas de la orofaringe, el tracto gastrointestinal y el aparato genitourinario femenino, y *Bacteroides* y *Prevotella* están entre los géneros más abundantes. El mutualismo y el oportunismo son rasgos importantes de la relación entre el huésped y las especies colonizantes de los géneros *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium*.

TRACTO GASTROINTESTINAL

El colon de los seres humanos está colonizado por 10-100 billones de bacterias, convirtiéndolo en el centro de depósito para bacterias más grande del cuerpo. El género *Bacteroides* constituye el 30% del total de bacterias del colon. *Bacteroides vulgatus, thetaiotaomicron, distasonis, fragilis* y *ovatus* son las especies de *Bacteroides* más frecuentes en el colon del ser humano[4]. Hay una variabilidad significativa entre los seres humanos en cuanto a la colonización del colon, con grupos diferentes de *B. fragilis* valorados mediante coprocultivos (Comstock y Onderdonk, no publicado). La colonización del aparato digestivo se produce durante el descenso a través del conducto vaginal, o bien en el período posnatal en los nacidos mediante cesárea. Tanto la leche materna como la exposición a factores ambientales son fuerzas que influyen en la colonización. Se han llevado a cabo numerosos estudios en las últimas décadas para examinar detalladamente este proceso, siendo la tecnología genómica la que ha alcanzado el papel principal recientemente[5].

Simbiosis y mutualismo en la inmunidad y el metabolismo

Recientemente se ha producido una explosión en el interés de las correlaciones clínicas entre la colonización intestinal y la salud y la enfermedad en los seres humanos. El trabajo pionero de Bengt Björkstén y otros ha examinado las correlaciones entre las enfermedades infecciosas y las enfermedades atópicas y alérgicas durante muchas décadas[6]. En un estudio reciente se sugiere que la colonización precoz con menos de 3 semanas de vida aumenta el riesgo de asma más adelante en la vida[7]. Los fundamentos científicos que se esconden detrás de estas observaciones clínicas descansan en la hipótesis de que ciertos factores bacterianos pueden alterar el equilibrio entre las respuestas inmununitarias basadas en los linfocitos T. En el elegante trabajo de Mazmanian y Kasper se sugiere que el polisacárido A (PsA) dipolar puede desempeñar un papel esencial en el mantenimiento del equilibrio inmunológico en el intestino. Empleando modelos de ratón gnotobiótico y modelos de ratón de enfermedad intestinal

TABLA 247-1 Técnicas y propiedades para diferenciar bacilos anaerobios gramnegativos destacados desde el punto de vista médico

	Penicilina	*Vancomicina*	*Colistina*	*Kanamicina*	*Crecimiento en bilis al 20%*	*Pigmento*	*Fluorescencia rojo ladrillo*
Grupo *Bacteroides fragilis*	R	R	R	R	Sí	No	No
Prevotella	S	R	V	R	No	Sí	V
Porphyromonas	S	S	R	R	No	Sí	V
Fusobacterium	S	R	S	S	V	No	No

R, resistente; S, sensible; V, variable.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inflamatoria, estos investigadores han demostrado que el PsA es un factor de simbiosis que equilibra los subgrupos de células Th1 y Th2 en el colon, en ausencia de bacterias, y que impulsa la producción de IL-10 inflamatoria en condiciones proinflamatorias[8,9].

Los efectos inmunomoduladores beneficiosos de *Bacteroides* no son exclusivos de *B. fragilis; B. thetaiotaomicron* también posee propiedades inmunomoduladoras, con el potencial de suprimir las respuestas proinflamatorias a las bacterias intestinales comensales. *Bacteroides thetaiotaomicron* se dirige a la subunidad RelA del factor de transcripción, NF-kB, un regulador maestro de las respuestas inmunitarias proinflamatorias. Este proceso depende de un receptor nuclear y de un factor de transcripción denominado PPAR-gamma, y es independiente del receptor de exportación nuclear Crm-1. Sin embargo, todavía no se conoce con detalle el mecanismo por el que *Bacteroides thetaiotaomicron* impulsa este proceso[10]. *Bacteroides* y otros comensales intestinales contribuyen también a la inmunidad del huésped mediante el proceso de resistencia a la colonización, el concepto de que la presencia atrincherada de comensales proporciona protección contra los patógenos invasores[11]. La función primordial y mejor comprendida de *Bacteroides* reside en la función mutualista del metabolismo. La porción central del intestino del ser humano actúa como si fuera un reactor biológico. La propiedad sacarolítica de *Bacteroides* le permite procesar diversos polisacáridos del huésped y de la dieta para satisfacer sus propias necesidades metabólicas, facilitando a la vez la digestión humana y la liberación de nutrientes para sus huéspedes humanos. Durante los últimos años se ha ampliado el conocimiento de los matices relativos a la bioquímica y la genómica de la búsqueda de glucanos por parte de *Bacteroides thetaiotaomicron*[12-15]. Asimismo, el trabajo de Jeffrey Gordon y cols. ha prestado atención hacia el papel potencial de estas bacterias en la epidemia de la obesidad del ser humano[16,17].

APARATO GENITOURINARIO FEMENINO

El aparato genitourinario femenino, y en particular la vagina, está densamente colonizado por anaerobios. Aunque los colonizadores predominantes son *Lactobacilli,* anaerobios grampositivos, también se asocian BANGN. La colonización vaginal es dinámica, con variaciones intrínsecas al ciclo vital reproductor desde la premenarquia hasta los primeros años posteriores a la menopausia y con variaciones notables dentro de cada ciclo menstrual[18-21]. El embarazo y el parto provocan también cambios sustanciales en la microflora[22].

Hay además una gran diversidad de géneros dentro de cada mujer para la colonización por parte de *Bacteroides, Fusobacterium, Prevotella* y *Porphyromonas*. Asimismo, hay diferencias en la comunidad microbiana entre las regiones de los labios, el vestíbulo uretral, a lo largo del trayecto de la vagina y el cuello uterino. Entre las especies que suelen aislarse de la cúpula vaginal están *Bacteroides urealyticus* y miembros del grupo de *B. fragilis; Prevotella bivia*, *disiens*, *buccalis*, *melaninogenica* y *corporis; Porphyromonas asaccharolytica,* y *Fusobacterium nucleatum*. La mayor parte de la investigación realizada sobre la microflora vaginal y los efectos simbióticos se ha centrado en *Lactobacillus,* teniendo presente que los BANGN pueden contribuir a disbiosis vaginal, a consecuencias negativas sobre el feto y a infecciones micóticas y bacterianas en el huésped[23-26].

OROFARINGE

La orofaringe constituye un nicho diferente tanto para aerobios como anaerobios. En el interior de la boca, los dientes, las encías, los surcos gingivales, la saliva y las estructuras faríngeas posteriores proporcionan un medio peculiar con potenciales de oxidorreducción y tensiones de oxígeno diversos. Los raspados gingivales son particularmente densos en bacterias, con concetraciones del orden de 10^{11-12} UFC/ml. Al igual que en la colonización de la porción inferior del aparato digestivo, la colonización de la orofaringe comienza en el momento del nacimiento. Entre los colonizadores más precoces están *Lactobacilli* y *Peptostreptococci*. Las poblaciones de fusobacterias surgen con la erupción de los primeros dientes y aumentan con el establecimiento de la dentición juvenil definitiva. La colonización de *Prevotella* y *Porphyromonas* emerge después de la colonización por *Fusobacterium*. De la población de BANGN que colonizan la placa dental los más frecuentes son *Porphyromonas gingivalis* y *endodontalis; Fusobacterium nucleatum; Prevotella intermedia, melaninogenica, denticola* y *loescheii,* y *Bacteroides forsythus*. Una dentición defectuosa, la gingivitis y otras enfermedades periodontales guardan relación con cifras crecientes de BANGN, al igual que la hospitalización, las estancias en instituciones asistenciales para tratamiento crónico y la presencia de procesos mórbidos múltiples asociados.

OPORTUNISMO

El comensalismo debería contemplarse como una relación entre el microbio y el huésped, que abarca el espectro desde el mutualismo hasta el oportunismo. La mayoría de los BANGN comensales, si no todos, poseen potencial patógeno. *B. fragilis* merece una consideración especial, ya que, aunque no es la especie de BANGN más abundante en los cultivos del aparato digestivo, es la que con mayor frecuencia se identifica en las muestras clínicas procedentes de la sangre y los abscesos[27]. Existen numerosos factores de virulencia que afianzan esta observación, aparte de ser responsables del oportunismo observado por *Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium* y *Bilophila*. Entre los factores de virulencia producidos por estas bacterias están los polisacáridos capsulares, las proteínas de la membrana externa, las «endotoxinas» lipopolisacáridas, los factores de anclaje (fimbrias/pilosidades), las toxinas y numerosas enzimas. El sinergismo es otro concepto importante que explica la presencia de BANGN en numerosas infecciones polimicrobianas. Varios aerobios y anaerobios facultativos pueden proporcionar ambientes favorables que pueden promover el crecimiento de BANGN. Por ejemplo, la producción de superóxido dismutasa por parte de las especies facultativas protege a los anaerobios obligados que no producen dicha enzima constitutivamente contra el anión superóxido sumamente letal. Sin la presencia de estos microbios, la tensión de oxígeno sería favorable para los BANGN. En numerosas infecciones polimicrobianas, los aerobios y los anaerobios facultativos actúan con mutualismo para los BANGN proporcionando un sinergismo potente para su expansión, y en especial para *B. fragilis*. A su vez, el grupo de *B. fragilis,* con su frecuente actividad betalactamasa, puede proporcionar un entorno protector para los aerobios y los anaerobios facultativos que son sensibles normalmente a la betalactamasa.

LIPOPOLISACÁRIDO ENDOTÓXICO

El lipopolisacárido endotóxico (LPS) es un mediador potente del shock séptico. Su potencia endotóxica puede ser variable. Siguiendo la estructura del lípido A de *Bacteroides,* el LPS no desencadena una respuesta inflamatoria fuerte en el huésped. Parece que esto se debe al hecho de que estas especies no contienen ácidos grasos con 2 grupos hidroxilo en el C14 como parte del sustituto del lípido A. Parece que *Porphyromonas* y *Prevotella* también tienen atenuado el LPS por el mismo motivo. Es interesante señalar que el LPS de *Porphyromonas gingivalis* puede ser capaz de antagonizar los efectos proinflamatorios de otros LPS en infecciones mixtas, como lo sugieren experimentos in vitro en monocitos humanos primarios[28]. Por el contrario, el LPS de *Fusobacterium* desencadena una mayor respuesta inflamatoria del huésped porque su lípido A contiene un ácido graso con 2 grupos hidroxilo en el C14[29]. Estas observaciones probablemente tienen su raíz en las observaciones estructurales relativas al LPS de las fusobacterias en las que se ha demostrado que posee una estructura más típica del LPS que *Bacteroides*[1,30].

POLISACÁRIDOS CAPSULARES

Bacteroides fragilis produce ocho polisacáridos diferentes, PS A-H, con una variación de fase compleja en su expresión. Existe además una variabilidad sustancial de estos polisacáridos entre las cepas de *B. fragilis*[31]. Durante los últimos 30 años, el trabajo de Kasper, Onderdonk y Comstock ha permitido conocer los matices del papel de los polisacáridos en la formación de los abscesos y en la inmunomodulación. El complejo polisacárido capsular facilita la unión de *Bacteroides fragilis* a las células mesoteliales que revisten el peritoneo, proporcionando un nicho para la formación del absceso[32]. Para su formación, el absceso necesita también de ICAM-1 y de TNF-α[33]. Numerosas especies de *Prevotella* y *Porphyromonas,* como *Prev. oralis*

y *melaningenica* y *Fusobacterium,* también están encapsuladas y favorecen la formación de abscesos.

PILOSIDADES Y FIMBRIAS

Aparte de los complejos de polisacáridos capsulares que favorecen la adherencia, las especies de *Bacteroides* y *Porphyromonas* pueden adherirse al epitelio a través de las pilosidades. Puede haber variaciones notables en la adherencia celular de las diferentes especies y cepas de *Bacteroides*. Las pilosidades se observan sobre todo en las cepas patógenas, más que en las cepas aisladas a partir de muestras fecales de individuos sanos[34,35]. Se observan específicamente en cepas de *Bacteroides fragilis* y *ovatus,* así como en *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium necrophorum*.

ENZIMAS Y TOXINAS

Numerosas enzimas y toxinas facilitan la invasión de las mucosas del huésped y la evasión del sistema inmunitario por parte de los BANGN. *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium* pueden expresar además numerosas enzimas extracelulares como colagenasa, condroitina sulfatasa, hialuronidasa, neuraminidasa, DNasa, fosforilasa y proteasas que pueden facilitar el quebrantamiento de la barrera epitelial[36]. Hay cepas entorotoxigénicas de *Bacteroides fragilis* que ocasionan diarrea en los niños y en los adultos. La toxina Btf es una metaloproteasa de 20 kDa con zinc de la que existen al menos tres isoformas. Parece que la Btf escinde la e-cadherina en la zónula adherente, lo que compromete la barrera intestinal. Otra enzima que promueve el potencial patógeno de los BANGN es la superóxido dismutasa, la cual no sólo reduce la tensión de oxígeno para los BANGN, sino que proporciona una defensa contra especies de oxígeno reactivo producidas por los leucocitos polimorfonucleares.

PRODUCTOS FINALES DEL METABOLISMO

Numerosas especies de *Bacteroides* y *Prevotella* producen cantidades notables de succinato como producto final del metabolismo. Varios estudios han sugerido que el succinato inhibe la fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares (PMN). Además, un ambiente rico en succinato puede inhibir la migración de los PMN e impulsar quizás su apoptosis.

RESPUESTA INMUNITARIA DEL HUÉSPED

Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas celulares y no celulares desempeñan papeles importantes en la defensa del huésped frente a infecciones por BANGN. Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa importante. La capacidad fagocítica y de generación de radicales de oxígeno no es la única defensa de los neutrófilos contra los BANGN patógenos. Los neutrófilos producen también una serie de péptidos antimicrobianos que son bactericidas para los BANGN[37]. Los abscesos positivos para BANGN a menudo son ricos en neutrófilos y se ha demostrado que esta línea de defensa destruye a *Bacteroides* y a otros microorganismos en condiciones de anaerobiosis. Otro respaldo adicional para el papel de los neutrófilos en la protección del huésped por infecciones secundarias a BANGN procede de estudios de prevalencia de bacteriemia por grammnegativos en pacientes neutropénicos[38]. El sistema del complemento es otro mecanismo inmunitario innato de importancia para la resolución de estas infecciones. Se ha demostrado que tanto la vía clásica como la vía alternativa del complemento opsonizan a varias especies de *Bacteroides* y *Prevotella*. La mayor parte del debate entre las células dendríticas (CD) y *Bacteroides* no ha girado alrededor de la defensa del huésped, sino que se ha centrado en cómo los glucoantígenos interiorizados por las células dendríticas pueden dirigir las respuestas de los linfocitos T[9]. En modelos de ratones se ha demostrado que la inmunización con PS A protege de la formación de abscesos inducidos por *Bacteroides fragilis*. Se demostró que los efectos protectores de la inmunización dependían de los linfocitos T $CD4^+$, a pesar del hecho de que los polisacáridos se consideraban antígenos independientes de los linfocitos T. Asimismo, la IL-2 recombinante, una citocina potente para la proliferación de los linfocitos T, protegía frente a la formación de abscesos por *B. fragilis* en función de la dosis, lo que respalda aún más el papel de los linfocitos T en la inmunidad adaptativa del huésped frente a *Bacteroides*[39]. Se ha comprobado además que el déficit de linfocitos B constituye un factor de riesgo en los ratones para la aparición de infecciones por anaerobios diseminadas y que la inmunidad pasiva es un mecanismo de protección en los modelos de ratones[40]. Sin embargo, no se ha demostrado en estos modelos que la transferencia pasiva sea protectora. Hay pocas pruebas clínicas que relacionen la función de los linfocitos B y T con la inmunidad del huésped frente a los BANGN. En un caso clínico publicado por Fisher y cols. se señalaba que la linfopenia era un factor de riesgo para bacteriemia por BANGN en pacientes pediátricos que iban a someterse a una apendicectomía[41].

INFECCIONES

Son pocos los signos y síntomas iniciales que implican a los BANGN de un modo específico en la evaluación primaria. Los signos y síntomas clínicos de la infección por BANGN dependen de la localización del foco infectado. Una anamnesis detallada, teniendo en consideración los focos potenciales de translocación o el portal de entrada, puede suscitar la sospecha de la implicación de los BANGN, como, por ejemplo, la presencia de bacteriemia en un paciente con un proceso intraabdominal. Las infecciones sistémicas, como la bacteriemia por BANGN, a menudo son polimicrobianas. La mayoría de estas infecciones tiene un origen endógeno a partir de BANGN que ya han colonizado la superficie mucosa. Entre los signos y síntomas clínicos frecuentes que se asocian a infecciones por anaerobios están la proximidad física a la mucosa, una supuración purulenta y maloliente, necrosis tisular y la presencia de gas en los tejidos, palpable o visible con modalidades de imagen.

BACTERIEMIA

La mortalidad de la bacteriemia por BANGN oscila entre un 15% y un 60%, de manera que el límite superior de este intervalo refleja las infecciones no tratadas[42]. En un estudio multicéntrico retrospectivo reciente llevado a cabo en Francia, los anaerobios eran responsables del 0,5-9% de todas las bacteriemias, de las que el 60% se debían a especies de *Bacteroides* y el 22%, a especies de *Clostridium*. Estos datos recientes concuerdan con los datos previos observados en las últimas décadas[43]. La prevalencia calculada de bacteriemia por BANGN en Estados Unidos durante las tres últimas décadas ha fluctuado entre el 0,5 y el 15%. Hasta hace poco, los datos sugerían que había una tendencia hacia una disminución de la incidencia. En una publicación reciente de un estudio llevado a cabo en la Clínica Mayo se afirmaba que, en este centro de gran envergadura, los casos de bacteriemia por anaerobios están aumentando, con 53 casos al año declarados durante el período de 1993-1996, 75 casos al año durante el período de 1997-2000 y 91 casos al año durante el período de 2001-2004[44]. En el año 2008 se realizaron en un hospital de Boston 54.448 hemocultivos, de los que 5.097 fueron positivos para crecimiento; 45 de éstos fueron positivos para BANGN y 29 para *B. fragilis* (Onderdonk AB, observación no publicada). A la vista de la falta de signos y síntomas específicos de bacteriemia por BANGN, los médicos dependen en gran medida de los resultados del laboratorio clínico para su diagnóstico. En la mayoría de los hospitales estadounidenses se recogen de forma rutinaria muestras sanguíneas procedentes de pacientes potencialmente bacteriémicos en sistemas de cultivo, lo que permite la evaluación de los anaerobios. El umbral clínico debería rebajarse para la instauración de una cobertura empírica amplia en los pacientes en estado crítico con un historial compatible con focos bacteriémicos de BANGN.

Del total de BANGN, *Bacteroides fragilis* es el que se aísla con mayor frecuencia en las bacteriemias. Es interesante señalar la existencia de una variación en las tasas de mortalidad entre miembros del grupo *B. fragilis*. Los índices de mortalidad del 24% y el 31% se han asociado a *B. fragilis*; los del 50% a *Bacteroides distasonis* y los del 100% a *Bacteroides thetaiotaomicron*[45,46]. Por supuesto, la prontitud en la realización de los antibiogramas y en la instauración de la terapia antibiótica adecuada resulta esencial para lograr resultados clínicos óptimos, como se ha puesto de manifiesto en un estudio de observación reciente de bacteriemia por *Bacteroides* en el que se demostraba una mortalidad del 16% con una terapia óptima y del 45% sin ella[47]. Las bacteriemias por fusobacterias representan menos del 1% de todas las bacteriemias y menos del 10% de las bacteriemias por anaerobios. De las bacteriemias por fusobacterias, *F. nucleatum* y *mortiferum* son las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

más frecuentes[48]. Se han documentado casos de bacteriemia subclínica y transitoria con especies de *Prevotella* y *Fusobacterium* después de limpiezas dentales[49]. Se han mencionado también bacteriemias clínicamente significativas con especies de *Prevotella* en procedimientos dentales y obstétricos. Las bacteriemias por BANGN no son inusuales como infecciones secundarias en el contexto de otras infecciones por BANGN primarias. Las infecciones intraabdominales son la fuente más frecuente de estas bacteriemias. Entre los procesos intraabdominales que se asocian a menudo a bacteriemia por BANGN están los abscesos, los procedimientos quirúrgicos, la perforación intestinal, el cáncer colorrectal y otras neoplasias malignas. Las vías respiratorias altas y bajas suelen ser focos primarios para bacteriemias por fusobacterias. El aparato genital femenino, la orofaringe, las úlceras cutáneas y los tejidos esqueléticos y las partes blandas deben explorarse minuciosamente como focos posibles de bacteriemia, ya que constituyen una fuente asociada en el 5-25% de los casos.

SISTEMA ESQUELÉTICO

Los microorganismos anaerobios gramnegativos pueden infectar las articulaciones y los huesos, según la revisión en profundidad realizada recientemente por Brook[50]. La artritis séptica secundaria a los BANGN tiene su origen generalmente en una siembra hematógena del espacio articular o en la extensión directa de la bacteria a través de la piel. Las articulaciones grandes de las extremidades inferiores, como cadera y rodilla, son los focos más frecuentes, seguidas de los hombros y los codos. Las intervenciones quirúrgicas, los traumatismos y la presencia de procesos mórbidos asociados constituyen factores de riesgo. La mayoría de los casos se asocia a una sola especie, en lugar de la naturaleza polimicrobiana que suele verse en los abscesos. En una revisión clásica de casos de artritis séptica en niños y adultos, Finegold publicó más de 1.200 casos de infecciones articulares por anaerobios y observó que *Fusobacterium necrophorum* era el microorganismo que se aislaba con más frecuencia[50,51]. Las bacterias del grupo *B. fragilis* también pueden dar lugar a artritis séptica y estas infecciones suelen ser secundarias y estar situadas a distancia del foco primario[52]. La osteomielitis por anaerobios suele ser polimicrobiana. Los microorganismos que se cultivan con más frecuencia son especies de *Bacteroides* y *Fusobacterium*. No resulta sorprendente que se hayan recuperado cepas de *Prevotella* y *Porphyromonas* de casos de osteomielitis por mordeduras. Las infecciones del hueso mastoides suelen implicar también a estos comensales orofaríngeos. Los pacientes con drepanocitosis, que están expuestos a un riesgo mayor de osteomielitis secundaria al infarto óseo asociado a la drepanocitosis, son el centro de varios casos clínicos de osteomielitis por BANGN con afectación del esqueleto axial y periférico[53,54]. Los pacientes diabéticos con vasculopatía periférica constituyen otro grupo de riesgo para osteomielitis por anaerobios; estas infecciones suelen desarrollarse en el contexto de úlceras crónicas del pie[55].

PIEL Y PARTES BLANDAS

Los BANGN son patógenos importantes de las heridas quirúrgicas, las mordeduras, las úlceras y los quistes pilonidales infectados. Las heridas quirúrgicas intraabdominales y ginecológicas pueden infectarse por especies de *Bacteroides* y *Prevotella,* lo que provoca infecciones de la piel y las partes blandas proximales. Las mordeduras de seres humanos, perros y gatos pueden provocar infecciones cutáneas por BANGN. *Prevotella* es un microorganismo anaerobio que infecta con frecuencia las heridas provocadas por mordeduras de perros[56]. Gracias a la disponibilidad de cultivos para anaerobios, cada vez es mayor el número de estos microorganismos que se aíslan de las heridas provocadas por mordeduras de seres humanos y de animales, y en especial de las complicadas con la formación de abscesos[57]. Los quistes pilonidales y las úlceras sacras por decúbito pueden contaminarse fácilmente con las heces e infectarse posteriormente por BANGN. Del mismo modo, las abscesos subcutáneos, los carbuncos y los forúnculos en la región perineal pueden infectarse por BANGN. *Bacteroides fragilis* se cultiva a menudo a partir de muestras de úlceras por decúbito, tanto en los ancianos como en la población pediátrica, así como a partir de muestras procedentes de úlceras de los pies en pacientes con una vasculopatía periférica o diabetes.

INFECCIÓN DEL SNC

La infección más frecuente del SNC es la meningitis. Sin embargo, la meningitis por anaerobios es sumamente inusual. En un análisis histórico de Finegold de infecciones por anaerobios se revisaron 298 casos de meningitis. A pesar de todo, más de la mitad carecía de datos de cultivo que las respaldasen. En una revisión más reciente de Law y Arnoff en poblaciones pediátricas se revisaron 271 casos, de los que la inmensa mayoría (más del 85%) se situaba en el contexto de abscesos cerebrales[58]. Los cultivos del líquido cefalorraquídeo para anaerobios no suelen realizarse de forma rutinaria y, dada la rareza de estas infecciones, debería haber una razón imperiosa para realizarlos. De los BANGN mencionados, *Bacteroides fragilis* y *Fusobacterium necrophorum* son los que se aíslan con más frecuencia. En varios de estos casos, las vías respiratorias altas o el aparato digestivo eran los focos primarios desde los que se diseminaba la infección por vía hematógena en los pacientes con procesos mórbidos asociados en los que estuviera comprometida la integridad de la barrera hematoencefálica. La otitis media aguda y crónica también se ha visto implicada en varios de estos casos inusuales.

Las infecciones por anaerobios del SNC se manifiestan típicamente como abscesos y con frecuencia son polimicrobianas. Cuando se desarrollan abscesos fuera del parénquima cerebral y alrededor de la duramadre se denominan empiemas subdurales o abscesos epidurales, según su localización. La localización del absceso cerebral guarda relación con el foco del microorganismo infectante, que suele situarse en estructuras adyacentes, como, por ejemplo, un absceso en el lóbulo frontal e infecciones de los senos, y un absceso en el lóbulo temporal y mastoiditis. Los abscesos cerebrales que tienen su origen en una bacteriemia, en ausencia de traumatismos focales, pueden surgir de cualquiera de los lóbulos en forma de procesos focales o multifocales. Entre los factores de riesgo para abscesos por BANGN están un procedimiento de neurocirugía reciente, traumatismos o la presencia de derivaciones ventriculares. Queda claro que el foco de la infección primaria no sólo aporta información de la localización del absceso, sino que estrecha el espectro de los microorganismos etiológicos. *Bacteroides, Fusobacterium, Prevotella* y *Porphyromonas* se han aislado a partir de abscesos cerebrales.

Infecciones de los aparatos respiratorio y digestivo

OROFARINGE

Los BANGN son con frecuencia los microorganismos responsables de infecciones de los dientes y el periodonto. La mayoría de las infecciones odontógenas tiene su origen en el contexto de caries dentales. Una vez que los microorganismos oportunistas se han asentado en la placa dental, pueden ocasionar infecciones locales y diseminarse y sembrar otros focos locorregionales por extensión o generar focos a distancia a través de diseminación hematógena. La extensión y la infección consiguiente de los espacios sublingual, submandibular y perimandibular puede dar lugar a una angina de Ludwig, una infección rápidamente progresiva del suelo de la boca que puede provocar la muerte por asfixia si no se actúa con celeridad quirúrgicamente. Aunque *Actinomyces israelii* es el microorganismo que se aísla con más frecuencia, entre los BANGN es *Fusobacterium* el más habitual. Los «piercing» en la lengua, una tendencia de creciente popularidad entre los jóvenes, aumentan también el riesgo de angina de Ludwig[59,60]. La propagación locorregional puede desencadenar una infección del seno maxilar, el seno cavernoso o el parénquima cerebral. Una celulitis facial grave, como la celulitis periorbitaria, es otra complicación de la infección por anaerobios de una caries dental. Otros focos distales de infecciones dentales con propagación hematógena son la endocarditis, los abscesos mediastínicos o pleuropulmonares y las infecciones ortopédicas.

Una higiene dental defectuosa da lugar a gingivitis, que puede progresar a una afección periodontal más grave. La gingivitis ulcerosa necrosante aguda (GUNA) o angina de Vincent es la manifestación más grave de la gingivitis. *Fusobacterium necrophorum, Prevotella melaninogenica* e *intermedia, Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis* se han relacionado con la GUNA y con infecciones odontógenas. *Bacteroides urealtyicus* y *forsythus,* pero no el grupo de *B. fragilis,* se

han identificado también como microorganismos etiológicos de infecciones orales.

Los BANGN pueden dar lugar a la formación de abscesos periamigdalinos. Tanto *Prevotella melaninogenica* como *Fusobacterium necrophorum* son cepas de BANGN frecuentes. Una complicación temida de los abscesos periamigdalinos por *Fusobacterium necrophorum* es el síndrome de Lemierre, una tromboflebitis séptica de la vena yugular. Estas embolias sépticas pueden sembrar los pulmones y dar lugar a la aparición de abscesos sistémicos múltiples.

Los BANGN desempeñan un papel tanto en la sinusitis crónica como en las exacerbaciones agudas de sinusitis crónicas, pero no en la sinusitis aguda, que en ausencia de etiología viral se debe a *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Entre los anaerobios predominantes que se recuperan de infecciones sinusales crónicas estan *Prevotella* y *Porphyromonas*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus*[61]. Los abscesos del SNC son una complicación rara de una sinusitis crónica.

OÍDOS

Los microorganismos etiológicos predominantes en la otitis media bacteriana aguda y crónica en la población pediátrica son aerobios, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Los anaerobios se han detectado en derrames serosos y biopsias transmeatales de pacientes con otitis media crónica y exacerbaciones agudas en el contexto de una otitis media crónica. El cultivo de derrames serosos en un estudio de 114 pacientes con otitis media proporcionó datos de aproximadamente el 40% de las muestras; los microorganismos aerobios predominaban sobre las poblaciones polimicrobianas de microorganismos anaerobios y aerobios, seguidos de microorganismos anaerobios únicos en el 15%. En este estudio de Brook y cols., las especies de *Prevotella* ocupaban el segundo lugar entre los anaerobios cultivados con más frecuencia[62]. Le Monnier y cols. publicaron recientemente un estudio retrospectivo de la experiencia de su institución con 25 casos de otitis media aguda pediátrica secundaria a *Fusobacterium necrophorum*[63]. El 44% de los pacientes padecía una otitis media no complicada, el 40% una mastoiditis aguda y el 16% (4 pacientes) un síndrome de Lemierre. En un estudio clásico de microbiología publicado por Brook, el grupo de *Bacteroides fragilis* y *Prevotella melaninogenica* eran los microorganismos anaerobios predominantes en los cultivos[62].

GLÁNDULAS SALIVALES

La infección de las glándulas salivales, habitualmente las parótidas, puede deberse a patógenos virales o bacterianos. *Staphylococcus aureus* es el microorganismo que se asocia con más frecuencia a una parotiditis exudativa aguda y el virus de la parotiditis puede ser el origen de una parotiditis aguda. Los BANGN son los anaerobios predominantes implicados en la parotiditis secundaria a microorganismos diferentes de *Staphylococcus aureus*. También se han aislado *Prevotella, Porphyromonas* y especies de *Fusobacterium*[64].

TÓRAX

Las infecciones por anaerobios del parénquima pulmonar y del espacio pleural son relativamente frecuentes. Más específicamente, estas infecciones clínicas abarcan las neumonías nosocomiales y adquiridas en la comunidad, los abscesos pulmonares y los empiemas pleurales. Los anaerobios pueden dar lugar a mediastinitis aguda en el contexto de infecciones orofaríngeas graves o de perforaciones de las porciones altas del tracto digestivo. Entre los procesos mórbidos asociados que aumentan el riesgo de infecciones pleuropulmonares por anaerobios están los defectos de la dentición, las gingivitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis quística y las enfermedades neuromusculares. El tabaquismo, el alcoholismo y los procesos asociados a un deterioro de la conciencia, la incapacidad para eliminar las secreciones orales (trastornos epilépticos, demencia, enfermedad cerebrovascular grave), o ambos, aumentan el riesgo de aspiración, que constituye el acontecimiento desencadenante clave en estas neumonías o empiemas. La obtención de muestras de esputo de buena calidad, sin estar contaminadas por saliva, puede ser un reto clínico que confunde la identificación de los microorganismos etiológicos en estas neumonías.

Las infecciones pleuropulmonares asociadas a episodios de aspiración suelen ser polimicrobianas, con cepas de microorganismos aerobios y anaerobios. En estas infecciones suelen aislarse a menudo miembros del grupo de *Streptococcus viridans*. En cuanto a los BANGN, *Prevotella buccae, disiens*, *intermedia* y *melaninogenica; Bacteroides urealyticus* y *forsythus;* y *Fusobacterium nucleatum* se han asociado a estas infecciones[65]. Una revisión reciente de las infecciones pleurales examinó la variedad microbiológica de las infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad y observó que los procesos infecciosos mixtos por anaerobios y estreptocócicos presentaban una tasa de mortalidad menor que las infecciones por aerobios polimicrobianas o por estafilococos o enterobacterias[66]. En un estudio reciente del esputo de pacientes con fibrosis quística se detectaron valores altos de colonización del esputo en ausencia de una infección manifiesta, en particular por especies de *Prevotella,* y se observó además que la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* guardaba relación con un incremento de la colonización por anaerobios[67].

CARDIOVASCULAR

Aunque los BANGN son una causa relativamente infrecuente de endocarditis y pericarditis, son importantes desde el punto de vista clínico por su resistencia antibiótica y por su elevada mortalidad asociada: del 21-43%[68]. Las bacterias del grupo de *Bacteroides fragilis* son el microorganismo etiológico más frecuente de endocarditis. Sin embargo, también se han cultivado en la endocarditis especies de *Fusobacterium,* en especial *Fusobacterium necrophorum,* así como otras especies de *Bacteroides*[69]. Entre los focos primarios de la infección están el aparato digestivo, la cabeza y el cuello y el aparato genitourinario, con diseminación hematógena hacia las válvulas cardíacas. La endocarditis por anaerobios es similar a la endocarditis por aerobios en cuanto al patrón valvular, predominancia por el sexo masculino y factores de riesgo, como, por ejemplo, drogadicción por vía parenteral. Sin embargo, un antecedente clínico de cardiopatía no es tan frecuente en la endocarditis por BANGN y las complicaciones tromboembólicas son más frecuentes que en las endocarditis por aerobios[70]. Específicamente, *Bacteroides fragilis* se asocia a vegetaciones valvulares de gran tamaño con fenómenos tromboembólicos difusos subsiguientes. La expresión de heparinasa y otras enzimas fibrinolíticas por parte de *B. fragilis* puede subyacer en estos hallazgos[71]. Aparte de los fenómenos tromboembólicos clásicos de la endocarditis, también se han comunicado casos de embolias en el lóbulo temporal y renales, así como trombosis de la vena porta[72,73]. El grupo de *B. fragilis* y algunas especies de *Fusobacterium* son los BANGN que se asocian a pericarditis[74]. Entre los factores de riesgo están la cirugía cardíaca, los traumatismos, las fístulas y perforaciones gastrointestinales y las infecciones pleuropulmonares simultáneas.

INTRAABDOMINAL

Los abscesos intraabdominales pueden aparecer después de una perforación franca secundaria a un traumatismo, un procedimiento quirúrgico del intestino o del árbol biliar, o por un cáncer intestinal. Los abscesos se forman también en el contexto de procesos infecciosos e inflamatorios como apendicitis, enfermedad intestinal inflamatoria, diverticulitis, colecistitis o pancreatitis. *Bacteroides fragilis* es el prototipo de microorganismo anaerobio asociado a los abscesos intraabdominales. También se aísla a menudo *Escherichia coli*. El anaerobio facultativo *E. coli* y *Bacteroides fragilis* pueden actuar sinérgicamente y a menudo se aíslan ambos de abscesos intraabdominales. Los estudios en modelos de ratón con inyección intraperitoneal de *B. fragilis* han proporcionado una visión valiosa de la forma en la que los subgrupos de células inmunitarias adaptativas e innatas, así como de células mesoteliales, contribuyen a la formación de abscesos intraabdominales. La biología exclusiva de *B. fragilis* hace que este microorganismo, responsable de menos del 0,5% de la microflora intestinal, sea responsable de la inmensa mayoría de los abscesos intraabdominales.

PERITONITIS

Los pacientes con una nefropatía terminal en diálisis peritoneal crónica están expuestos a un riesgo mayor de peritonitis, una de las causas de morbimortalidad más importantes en estos pacientes. En una revisión

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

reciente de Troidle y Finkestein se sugiere que el 80% de las muestras peritoneales en el contexto de una peritonitis tienen un cultivo positivo, y de ellos solamente el 2,5% se asocia a microorganismo anaerobio[75]. La peritonitis secundaria a traumatismos, como heridas por armas de fuego, o perforación en el contexto de una cirugía intraabdominal o un proceso inflamatorio intraabdominal, tiene más probabilidades de implicar a BANGN, y en especial al grupo de *Bacteroides fragilis*. En un estudio reciente de Shinagawa y cols. se examinó la microflora de la peritonitis secundaria a perforación y se comprobó que, entre los BANGN, *Bacteroides fragilis* era el que se cultivaba con más frecuencia, en el 64% de los casos, seguido de especies de *Fusobacterium* (40%), especies de *Prevotella*/especies de *Porphyromonas* (32%) y *Bilophila wadsworthia* (28%). (*Bilophila wadsworthia* sólo se identifica en infecciones polimicrobianas[76] .) *Bilophila wadsworthia* se aísla a menudo (50% de los casos publicados) en la inflamación peritoneal y en abscesos que se originan en el contexto de una perforación o una gangrena apendicular[77]. En los recién nacidos, la peritonitis y los abscesos aparecen sobre todo en relación con una enterocolitis necrosante[78].

ENTERITIS

Bacteroides fragilis enterotoxigénico (BFET) se ha implicado en casos de enteritis, diarrea aguda en pacientes pediátricos y adultos, y como microorganismo desencadenante en la enfermedad intestinal inflamatoria. La diarrea en estos casos suele ser intensa, no hemorrágica y se acompaña de un dolor abdominal notable. En estudios de observación recientes se ha mencionado una constelación de síntomas y la prevalencia de BFET en poblaciones pediátricas y adultas de Bangladesh, Vietnam y Turquía[79-81]. La prevalencia de BFET se ha investigado también en casos de diarrea adquirida en el hospital. De los 152 casos revisados, BFET se detectó en el 9,2% de los casos, frente al 2,3% de los casos control, lo que suponía una diferencia estadísticamente significativa: $p = 0{,}04$[82]. La prevalencia mencionada en los individuos asintomáticos sanos oscilaba entre un 6,5% y un 12,4%[83,84]. Es interesante señalar que en un estudio reciente se sugería otra asociación intrigante entre BFET y enfermedades en seres humanos. En una cohorte de pacientes turcos, aquellos con cáncer colorrectal esporádico presentaban una prevalencia mayor del gen *bft* mediante PCR que los pacientes del grupo control (un 38% frente a un 12%)[85].

APARATO GENITOURINARIO

Los BANGN desempeñan un papel crucial en numerosas enfermedades del aparato genitourinario que no se transmiten por vía sexual. La gran mayoría de estas infecciones afecta a órganos de la reproducción femeninos y entre ellas están la vaginosis bacteriana, los abscesos por quistes de Bartolino, la enfermedad inflamatoria pélvica, los abscesos tuboováricos, la endometritis, la amnionitis y las infecciones de heridas secundarias a procedimientos obstétricos o ginecológicos. Sin embargo, los BANGN desempeñan también un papel importante en la prostatitis aguda y crónica, los abscesos prostáticos y escrotales y la gangrena escrotal (gangrena de Fournier). De estas infecciones genitourinarias masculinas se han aislado *Bacteroides fragilis, Prevotella* y especies de *Porphyromonas,* y el tratamiento antibiótico dirigido contra estos microorganismos ha formado parte de los regímenes terapéuticos satisfactorios[86]. En cuanto a las infecciones que afectan a pacientes de sexo femenino, la vaginosis bacteriana es una entidad sumamente frecuente en la que se producen cambios en la flora vaginal. La microflora vaginal suele estar compuesta principalmete por *Lactobacillus*. Sin embargo, en la vaginosis bacteriana hay aumentos de *Gardnerella vaginalis,* especies de *Bacteroides*, especies de *Prevotella,* especies de *Mobiluncus* y micoplasmas genitales[26]. Los procesos que desencadenan la vaginosis bacteriana, y en particular la importancia etiológica relativa de los anaerobios frente a *Gardnerella vaginalis,* siguen siendo controvertidos (v. cap. 107)[87]. Como sucede en otros muchos abscesos por el resto del cuerpo, la infección polimicrobiana con varios anaerobios suele ser la causa en los abscesos tuboováricos y de los quistes de Bartolino. La vaginosis bacteriana es un factor de riesgo para el parto pretérmino y, por ello, la colonización de la vagina y de las estructuras de la reproducción por BANGN implica un riesgo de resultados adversos del embarazo[88-90].

Tratamiento

Los antimicrobianos constituyen la piedra angular del tratamiento para las infecciones por BANGN, pero lo regímenes terapéuticos pueden constar también de procedimientos intervencionistas y quirúrgicos, así como de terapias complementarias para facilitar la cicatrización y la recuperación. La selección de la terapia antimicrobiana empírica para las infecciones por BANGN viene guiada por algunos principios generales. Las infecciones intraabdominales deberían tratarse con una cobertura antibiótica para anaerobios y bacterias coliformes; pueden utilizarse regímenes con dos fármacos o de un solo fármaco (más adelante se comentan los antibióticos específicos). Las infecciones del aparato genitourinario suelen ser polimicrobianas, con coliformes, anaerobios y estreptococos, por lo que sería conveniente una monoterapia de amplio espectro o un régimen con dos fármacos. Del mismo modo, las infecciones cutáneas y de partes blandas son polimicrobianas, con aerobios y anaerobios, y requieren una cobertura de amplio espectro. Las infecciones del SNC, y en particular los abscesos cerebrales, deben tratarse con metronidazol, por su excelente capacidad de penetración en el SNC, así como con penicilina o una cefalosporina de tercera generación para cubrir a los estreptococos. Además de combatir la infección, está claro el papel de la antibioterapia profiláctica en la cirugía (v. cap. 316). La antibioterapia profiláctica, y en especial en los casos de cirugía colorrectal, mejora los resultados del paciente disminuyendo las infecciones postoperatorias. La cobertura contra aerobios y anaerobios ha disminuido las infecciones de las heridas quirúrgicas al menos en un 75%[91].

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico es una modalidad esencial y primordial para muchas infecciones por BANGN. La incisión y el drenaje suelen ser necesarios para el tratamiento de los abscesos. Como la necrosis es una característica de las infecciones complicadas por BANGN, es preciso desbridar los tejidos necróticos para que se resuelvan las infecciones. Los radiólogos intervencionistas colocan a menudo drenajes percutáneos con guía radioscópica, ecográfica o de tomografía computarizada que consiguen drenar eficazmente los abscesos. El drenaje quirúrgico es imprescindible si las medidas menos cruentas no logran drenar el absceso. La localización, el tamaño y el riesgo inherente del procedimiento son los factores de riesgo predominantes en el tratamiento de los abscesos clínicos.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

El tratamiento de numerosas infecciones por BANGN es empírico, debido a la naturaleza polimicrobiana de estas infecciones y a la demora que suele asociarse al cultivo y los antibiogramas de estos microorganismos. Los antibióticos que proporcionan cobertura contra el espectro de anaerobios y aerobios deben administrarse cuando se sospeche clínicamente una infección mixta. Muchos BANGN son resistentes a una serie de antimicrobianos debido a la resistencia extendida de la betalactamasa y a la resistencia al metronidazol, por lo que estas infecciones suponen un reto desde el punto de vista clínico (tabla 247-2).

Durante décadas, la penicilina G ha sido el fármaco de elección para numerosas infecciones por BANGN. El grupo *B. fragilis* es resistente a la penicilina y, por dicho motivo, la penicilina G se utiliza en caso de BANGN fuera de la cavidad abdominopélvica. Desafortunadamente, han aparecido casos de fracaso terapéutico con penicilina por la producción de betalactamasa por ciertos BANGN. Se han publicado casos de resistencia a la penicilina para *Prevotella bivia* y *disiens,* especies de *Porphyromonas, Bacteroides splanchnicus* y *Bilophila wadsworthia*. Se han detectado cepas de *Fusobacterium nucleatum* productoras de betalactamasa, tanto intraorales como extraorales, y *Fusobacterium necrophorum* suele ser resistente a la penicilina[92,93]. Aunque la penicilina G no es una alternativa ilógica en el caso de infecciones odontógenas menores, no se recomienda como cobertura empírica en el caso de infecciones orofaríngeas o pleuropulmonares graves por BANGN por las resistencias anteriormente mencionadas.

Los antibióticos betalactámicos, junto con los inhibidores de la betalactamasa, como, por ejemplo ticarcilina-ácido clavulánico o piperacilina-tazobactam, muestran una actividad excelente frente a

TABLA 247-2 Sensibilidades antibióticas de los bacilos anaerobios gramnegativos destacados desde el punto de vista médico[105]

	Penicilina	*β-lactámico*	*Clindamicina*	*Carbapenem*	*Metronidazol*	*Fluoroquinolonas de 2.ª generación*
Grupo de *Bacteroides fragilis*	R	V	V	S	S	S
Prevotella	R	V	S	S	S	S
Porphyromonas	R	V	S	S	S	S
Fusobacterium	S	V	S	S	S	S

R, resistente >30%; S, sensible <5%; V, variable >5%.

miembros del grupo *B. fragilis,* así como a *Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, Bilophila* y especies de *Sutterella.* Las cefalosporinas de primera generación no son eficaces frente al grupo *B. fragilis, Prevotella* y especies de *Porphyromonas,* ya que estos microorganismos producen cefalosporinasa[94]. Entre las cefalosporinas de segunda generación hay casos de resistencia en cepas de *B. fragilis* a cefoxitina, y otros miembros del grupo *B. fragilis* son resistentes a cefotetán y cefmetazol. La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, como ceftizoxima, es variable. *Bacteroides fragilis* y *Bilophila wadsworthia* suelen ser resistentes.

Los fármacos de la clase carbapenem son sumamente eficaces para los BANGN y varios poseen una actividad de amplio espectro contra bacterias aerobias y anaerobias. El imipenem, el meropenem, el ertapenem y el doripenem son fármacos de esta clase aprobados por la FDA estadounidense. Tanto doripenem como ertapenem proporcionan una cobertura empírica excelente para las infecciones intraabdominales complicadas[95]. No obstante, están surgiendo resistencias y se han publicado casos de insensibilidad a fármacos de la clase carbapenem para *B. fragilis,* especies de *Fusobacterium* y especies de *Prevotella*[96]. Aunque el cloranfenicol posee una actividad in vitro excelente contra los BANGN, su toxicidad acompañante ha limitado su utilización.

La clindamicina es un antibiótico de gran eficacia contra especies de *Prevotella, Porphyomonas* y *Fusobacterium*. Hay una resistencia notable en el grupo de *B. fragilis* (5-35%) y *Sutterella wadsworthia* (25-35%)[95]. Así pues, aunque la actividad de la clindamicina frente a cocos aerobios grampositivos la convierte en una alternativa atractiva para el tratamiento de infecciones polimicrobianas, su falta de actividad frente a anaerobios importantes limita su uso como fármaco único para las infecciones por anaerobios.

La tigeciclina, una glicilciclina, es en la actualidad el único miembro de esta clase aprobado por la FDA estadounidense. La tigeciclina posee una gran actividad in vitro, no sólo frente a anaerobios grampositivos y gramnegativos, sino también frente a aerobios grampositivos[97]. Su amplio espectro la convierte en una alternativa atractiva para la terapia empírica de infecciones cutáneas, de partes blandas e intraabdominales complicadas[98].

La resistencia de los BANGN a las quinolonas es variable. Aunque estos microorganismos son sumamente sensibles a moxifloxacino, las tasas de resistencia a levofloxacino y ciprofloxacino pueden alcanzar el 50%[99].

El metronidazol ha sido un fármaco sumamente eficaz para todos los BANGN, salvo para *Sutterella,* durante casi 50 años. Los anaerobios convierten este profármaco en su forma activa, que inhibe la síntesis de sus ácidos nucleicos. Los índices de resistencia a metronidazol entre los BANGN siguen siendo bajos, de menos del 1%. Sin embargo, existe la preocupación de que surjan resistencias. Los genes de resistencia *nim,* de los cuales se han identificado seis, confieren resistencia al metronidazol codificando una reductasa que impide la conversión del metronidazol en su forma activa. En un estudio reciente de más de 1.500 cepas clínicas aisladas de *Bacteroides fragilis* en Europa solamente se detectó expresión génica *nim* en el 2% de las muestras, lo que eleva la preocupación por una resistencia en curso[100]. La utilización de metronidazol está limitada como fármaco único para numerosas infecciones por BANGN, como la infección pleuropulmonar, debido a la resistencia de los estreptococos aerobios y microaerófilos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev* 2007;**20**:622-59.
2. Tribble G. Development of a Model of Transposition for the *Bacteroides* mobilizable transposon TN4555. Volume 1999: East Carolina University, 1999.
3. Brook I. Anaerobic bacterial bacteremia: 12-year experience in two military hospitals. *J Infect Dis* 1989;**160**:1071-5.
4. Sears CL. A dynamic partnership: celebrating our gut flora. *Anaerobe* 2005;**11**:247-51.
5. Palmer C, Bik EM, Digiulio DB, et al. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol* 2007;**5**:e177.
6. Bjorksten B. Impact of gastrointestinal flora on systemic diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;**46**(Suppl 1): E12-3.
7. Vael C, Nelen V, Verhulst SL, et al. Early intestinal *Bacteroides fragilis* colonisation and development of asthma. *BMC Pulm Med* 2008;**8**:19.
8. Mazmanian SK. Capsular polysaccharides of symbiotic bacteria modulate immune responses during experimental colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;**46**(Suppl 1):E11-2.
9. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;**122**:107-18.
10. Kelly D, Campbell JI, King TP, et al. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nat Immunol* 2004;**5**:104-12.
11. Stecher B, Hardt WD. The role of microbiota in infectious disease. *Trends Microbiol* 2008;**16**:107-14.
12. Martens EC, Chiang HC, Gordon JI. Mucosal glycan foraging enhances fitness and transmission of a saccharolytic human gut bacterial symbiont. *Cell Host Microbe* 2008;**4**:447-5.
13. Lozupone CA, Hamady M, Cantarel BL, et al. The convergence of carbohydrate active gene repertoires in human gut microbes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**:15076-81.
14. Koropatkin NM, Martens EC, Gordon JI, et al. Starch catabolism by a prominent human gut symbiont is directed by the recognition of amylose helices. *Structure* 2008;**16**:1105-1.
15. Coyne MJ, Chatzidaki-Livanis M, Paoletti LC, et al. Role of glycan synthesis in colonization of the mammalian gut by the bacterial symbiont *Bacteroides fragilis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**:13099-104.
16. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;**457**:480-4.
17. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;**444**:1027-31.
18. Onderdonk AB, Delaney ML, Zamarchi GR, et al. Normal vaginal microflora during use of various forms of catamenial protection. *Rev Infect Dis* 1989;**11**(Suppl 1):S61-7.
19. Hammerschlag MR, Alpert S, Onderdonk AB, et al. Anaerobic microflora of the vagina in children. *Am J Obstet Gynecol* 1978;**131**:853-6.
20. Bartlett JG, Moon NE, Goldstein PR, et al. Cervical and vaginal bacterial flora: ecologic niches in the female lower genital tract. *Am J Obstet Gynecol* 1978;**130**:658-61.
21. Bartlett JG, Onderdonk AB, Drude E, et al. Quantitative bacteriology of the vaginal flora. *J Infect Dis* 1977;**136**:271-7.
22. Ross RA, Lee ML, Delaney ML, et al. Mixed-effect models for predicting microbial interactions in the vaginal ecosystem. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:871-5.
23. Hillier SL. The complexity of microbial diversity in bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005;**353**:1886-7.
24. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, et al. The vaginal inflammatory milieu and the risk of early premature preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;**192**:213-8.
25. Onderdonk AB, Lee ML, Lieberman E, et al. Quantitative microbiologic models for preterm delivery. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:1073-9.
26. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, et al. The normal vaginal flora, H_2O_2-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 1993;**16**(Suppl 4):S273-81.
27. Wexler HM. *Bacteroides.* the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev* 2007;**20**:593-621.
28. Bostanci N, Allaker RP, Belibasakis GN, et al. *Porphyromonas gingivalis* antagonises *Campylobacter rectus* induced cytokine production by human monocytes. *Cytokine* 2007;**39**:147-56.
29. Hofstad T, Skaug N, Sveen K. Stimulation of B lymphocytes by lipopolysaccharides from anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis* 1993;**16**(Suppl 4):S200-2.
30. Hofstad T. Evaluation of the API ZYM system for identification of *Bacteroides* and *Fusobacterium* species. *Med Microbiol Immunol* 1980;**168**:173-7.
31. Pantosti A, Tzianabos AO, Reinap BG, et al. *Bacteroides fragilis* strains express multiple capsular polysaccharides. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:1850-5.
32. Gibson FC, 3rd, Onderdonk AB, Kasper DL, et al. Cellular mechanism of intraabdominal abscess formation by *Bacteroides fragilis*. *J Immunol* 1998;**160**:5000-6.
33. Tzianabos AO, Gibson 3rd FC, Cisneros RL, et al. Protection against experimental intraabdominal sepsis by two polysaccharide immunomodulators. *J Infect Dis* 1998;**178**:200-6.
34. Guzman CA, Biavasco F, Pruzzo C. News & notes: adhesiveness of *Bacteroides fragilis* strains isolated from feces of healthy donors, abscesses, and blood. *Curr Microbiol* 1997;**34**:332-4.
35. Brook I, Myhal LA, Dorsey CH. Encapsulation and pilus formation of *Bacteroides* spp. in normal flora abscesses and blood. *J Infect* 1992;**25**:251-7.
36. Smith R, Paster BJ. *Prokaryotes. A Handbook on the Biology of Bacteria.* Springer; 2006.
37. Ji S, Hyun J, Park E, et al. Susceptibility of various oral bacteria to antimicrobial peptides and to phagocytosis by neutrophils. *J Periodontal Res* 2007;**42**:410-9.
38. Mathur P, Chaudhry R, Kumar L, et al. A study of bacteremia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. *Med Oncol* 2002;**19**:267-72.
39. Tzianabos AO, Russell PR, Onderdonk AB, et al. IL-2 mediates protection against abscess formation in an experimental model of sepsis. *J Immunol* 1999;**163**:893-7.
40. Hou L, Sasakj H, Stashenko P. B-Cell deficiency predisposes mice to disseminating anaerobic infections: protection by passive antibody transfer. *Infect Immun* 2000;**68**:5645-51.
41. Fisher MC, Baluarte HJ, Long SS. Bacteremia due to *Bacteroides fragilis* after elective appendectomy in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 1981;**143**:635-8.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

42. Goldstein EJ. Anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis* 1996;**23** (Suppl 1):S97-S101.
43. Zahar JR, Farhat H, Chachaty E, et al. Incidence and clinical significance of anaerobic bacteraemia in cancer patients: a 6-year retrospective study. *Clin Microbiol Infect* 2005;**11**: 724-9.
44. Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, et al. Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:895-900.
45. Brook I. The clinical importance of all members of the *Bacteroides fragilis* group. *J Antimicrob Chemother* 1990; **25**:473-4.
46. Chow AW, Guze LB. Bacteroidaceae bacteremia: clinical experience with 112 patients. *Medicine (Baltimore)* 1974;**53**:93-126.
47. Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ, et al. Antimicrobial resistance and clinical outcome of *Bacteroides* bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:870-6.
48. Bourgault AM, Lamothe F, Dolce P, et al. *Fusobacterium* bacteremia: clinical experience with 40 cases. *Clin Infect Dis* 1997;**25**(Suppl 2):S181-3.
49. Bahrani-Mougeot FK, Paster BJ, Coleman S, et al. Diverse and novel oral bacterial species in blood following dental procedures. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:2129-32.
50. Brook I. Microbiology and management of joint and bone infections due to anaerobic bacteria. *J Orthop Sci* 2008; **13**:160-9.
51. Finegold SM. Therapy for infections due to anaerobic bacteria: an overview. *J Infect Dis* 1977;**135**(Suppl):S25-9.
52. Brook I. Joint and bone infections due to anaerobic bacteria in children. *Pediatr Rehabil* 2002;**5**:11-9.
53. Al-Tawfiq JA. *Bacteroides fragilis* bacteremia associated with vertebral osteomyelitis in a sickle cell patient. *Intern Med* 2008;**47**:2183-5.
54. Mansingh A, Ware M. Acute haematogenous anaerobic osteomyelitis in sickle cell disease. A case report and review of the literature. *West Indian Med J* 2003;**52**:53-5.
55. Lavery LA, Sariaya M, Ashry H, et al. Microbiology of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 1995;**34**:61-4.
56. Meyers B, Schoeman JP, Goddard A, et al. The bacteriology and antimicrobial susceptibility of infected and non-infected dog bite wounds: fifty cases. *Vet Microbiol* 2008;**127**: 360-8.
57. Brook I. Microbiology and management of human and animal bite wound infections. *Prim Care* 2003;**30**:25-39 v.
58. Law DA, Aronoff SC. Anaerobic meningitis in children: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:968-71.
59. Zadik Y, Becker T, Levin L. [Intra-oral and peri-oral piercing]. *Refuat Hapeh Vehashinayim* 2007;**24**:29-34 83.
60. Perkins CS, Meisner J, Harrison JM. A complication of tongue piercing. *Br Dent J* 1997;**182**:147-8.
61. Brook I. The role of anaerobic bacteria in sinusitis. *Anaerobe* 2006;**12**:5-12.
62. Brook I, Finegold SM. Bacteriology of chronic otitis media. *JAMA* 1979;**241**:487-8.
63. Le Monnier A, Jamet A, Carbonnelle E, et al. *Fusobacterium necrophorum* middle ear infections in children and related complications: report of 25 cases and literature review. *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**:613-7.
64. Brook I. Current management of upper respiratory tract and head and neck infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, .
65. De A, Varaiya A, Mathur M. Anaerobes in pleuropulmonary infections. *Indian J Med Microbiol* 2002;**20**:150-2.
66. Foster S, Maskell N. Bacteriology of complicated parapneumonic effusions. *Curr Opin Pulm Med* 2007;**13**:319-23.
67. Tunney MM, Field TR, Moriarty TF, et al. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:995-1001.
68. Brook I. Infective endocarditis caused by anaerobic bacteria. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;**101**:665-76.
69. Brook I. Endocarditis due to anaerobic bacteria. *Cardiology* 2002;**98**:1-5.
70. Bisharat N, Goldstein L, Raz R, et al. Gram-negative anaerobic endocarditis: two case reports and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;**20**:651-4.
71. Lorber B. *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas*, and *Fusobacterium* species (and other medically important anaerobic gram-negative bacilli). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 2838-46.
72. Le Goff B, Agard C, Hamidou M, et al. [Endocarditis due to *Bacteroides fragilis* revealed by portal thrombosis: a case report]. *Rev Med Interne* 2004;**25**:473-5.
73. Esteban A, Wilson WR, Ruiz-Santana S, et al. Endocarditis caused by *B. fragilis*. *Chest* 1983;**84**:104-7.
74. Brook I. Pericarditis caused by anaerobic bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2008.
75. Troidle L. Finkelstein F. Treatment and outcome of CPD-associated peritonitis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006;**5**:6.
76. Shinagawa N, Tanaka K, Mikamo H, et al. [Bacteria isolated from perforation peritonitis and their antimicrobial susceptibilities]. *Jpn J Antibiot* 2007;**60**:206-20.
77. Schumacher UK, Eiring P, Hacker FM. Incidence of *Bilophila wadsworthia* in appendiceal, peritoneal and fecal samples from children. *Clin Microbiol Infect* 1997;**3**:134-6.
78. Brook I. Anaerobic infections in children. *Microbes Infect* 2002;**4**:1271-80.
79. Sears CL, Islam S, Saha A, et al. Association of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* infection with inflammatory diarrhea. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:797-803.
80. Vu Nguyen T, Le Van P, Le Huy C, et al. Diarrhea caused by enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in children less than 5 years of age in Hanoi. *Vietnam. Anaerobe* 2005;**11**:109-14.
81. Durmaz B, Dalgalar M, Durmaz R. Prevalence of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in patients with diarrhea: a controlled study. *Anaerobe* 2005;**11**:318-21.
82. Cohen SH, Shetab R, Tang-Feldman YJ, et al. Prevalence of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in hospital-acquired diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;**55**:251-4.
83. Kato N, Liu C, Kato H, et al. Prevalence of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in children with diarrhea in Japan. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:801-3.
84. Zhang G, Svenungsson B, Karnell A, et al. Prevalence of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in adult patients with diarrhea and healthy controls. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:590-4.
85. Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM, et al. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clin Microbiol Infect* 2006;**12**:782-6.
86. Brook I. Urinary tract and genito-urinary suppurative infections due to anaerobic bacteria. *Int J Urol* 2004;**11**:133-41.
87. Josey WE, Schwebke JR. The polymicrobial hypothesis of bacterial vaginosis causation: a reassessment. *Int J STD AIDS* 2008;**19**:152-4.
88. Onderdonk AB, Delaney ML, DuBois AM, et al. Detection of bacteria in placental tissues obtained from extremely low gestational age neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2008;**198**:110 e1-e1107.
89. Goyal R, Sharma P, Kaur I, et al. Bacterial vaginosis and vaginal anaerobes in preterm labour. *J Indian Med Assoc* 2004;**102**:548-50 553.
90. Urban E, Radnai M, Novak T, et al. Distribution of anaerobic bacteria among pregnant periodontitis patients who experience preterm delivery. *Anaerobe* 2006;**12**:52-7.
91. Nelson RL, Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2009: CD001181.
92. Al-Haroni M, Skaug N, Bakken V, et al. Proteomic analysis of ampicillin-resistant oral *Fusobacterium nucleatum*. *Oral Microbiol Immunol* 2008;**23**:36-42.
93. Veldhoen ES, Wolfs TF, van Vught AJ. Two cases of fatal meningitis due to *Fusobacterium necrophorum*. *Pediatr Neurol* 2007;**36**:261-3.
94. Tally FP, O'Keefe JP, Sullivan NM, et al. Inactivation of cephalosporins by *Bacteroides*. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;**16**:565-71.
95. Singer E, Calvet L, Mory F, et al. [Monitoring of antibiotic resistance of gram negative anaerobes]. *Med Mal Infect* 2008;**38**:256-63.
96. Liu CY, Huang YT, Liao CH, et al. Increasing trends in antimicrobial resistance among clinically important anaerobes and *Bacteroides fragilis* isolates causing nosocomial infections: emerging resistance to carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:3161-8.
97. Betriu C, Culebras E, Gomez M, et al. In vitro activity of tigecycline against *Bacteroides* species. *J Antimicrob Chemother* 2005;**56**:349-52.
98. Hasper D, Schefold JC, Baumgart DC. Management of severe abdominal infections. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc* 2009;**4**:57-65.
99. Betriu C, Rodriguez-Avial I, Gomez M, et al. Changing patterns of fluoroquinolone resistance among *Bacteroides fragilis* group organisms over a 6-year period (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;**53**:221-3.
100. Lofmark S, Fang H, Hedberg M, et al. Inducible metronidazole resistance and nim genes in clinical *Bacteroides fragilis* group isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;**49**:1253-6.

248 Cocos anaerobios

SYDNEY M. FINEGOLD | YULI SONG

Microbiología

La mayoría de los bacteriólogos conoce mejor a los cocos anaerobios grampositivos como peptococos o peptostreptococos. *Peptococcus* está lejanamente relacionado con otras especies de cocos anaerobios grampositivos y rara vez se cultiva a partir de muestras clínicas de seres humanos. *Peptococcus niger* es actualmente el único representante que queda de este género. Hasta hace poco, la mayoría de las cepas de cocos anaerobios grampositivos que se aislaban en la clínica se identificaban como especies del género *Peptostreptococcus,* pero este género está revisándose en la actualidad[1-18]. En la tabla 248-1 se muestran las denominaciones antiguas y nuevas para la mayoría de las especies que suelen aislarse a partir de material clínico. *Gemella morbillorum* se clasifica con los estreptococos y no la comentaremos en este capítulo. *Peptostreptococcus saccharolyticus* se ha trasladado al género *Staphylococcus* y tampoco lo comentaremos aquí.

Descripción del grupo

Los microorganismos grampositivos incluidos en este capítulo son cocos anaerobios obligados, no formadores de esporas, en ocasiones alargados, que abarcan a los géneros *Peptostreptococcus, Anaerococcus, Parvimonas, Finegoldia, Peptoniphilus, Peptococcus* y *Ruminococcus.* En las preparaciones de cultivos puros con tinción de Gram, las células están en forma de grupos o cadenas de tamaño variable entre 0,3 y 2 mm que pueden distribuirse en parejas, cadenas cortas, tétradas, racimos pequeños o masas irregulares. Los cocos gramnegativos incluidos aquí son los géneros *Veillonella, Acidaminococcus, Megasphaera* y *Anaeroglobus.* El tamaño de las células es variable, de 0,3-2,5 mm, y se disponen característicamente en parejas, aunque pueden verse células independientes, masas o cadenas.

HÁBITAT NATURAL

Los cocos anaerobios grampositivos forman parte de la flora normal de la boca, las vías respiratorias altas, la porción superior del aparato digestivo, el sistema genitourinario femenino y la piel[11]. Estos cocos constituyen el 1-15% de la flora oral normal. De ellos, *Parvimonas micra* es la especie predominante en la flora oral, aunque también se ha mencionado la presencia de *Peptostreptococcus stomatis* y *Finegoldia magna.* Numerosas especies aparecen en el aparato digestivo, siendo *Ruminococcus productus* uno de los microorganismos más frecuentes. También son habituales *F. magna* y *Anaerococcus prevotii.* Las especies de *Anaerococcus* se detectan en el aparato genitourinario femenino, y abarcan a *A. tetradius, A. lactolyticus, A. hydrogenalis, A. prevotii* y *A. vaginalis*[12,13]. Otras especies detectadas en este foco son *Peptostreptococcus anaerobius, P. asaccharolyticus, F. magna, P. micra, R. productus* y *P. niger*[13]. En la piel predomina *F. magna,* seguida de *P. asaccharolyticus* y *R. productus.* Este último puede encontrarse también en las vías respiratorias superiores.

Entre los cocos anaerobios gramnegativos, *Veillonella* y especies de *Megasphaera* forman parte de la flora normal de la boca, las vías respiratorias altas y el aparato digestivo. *Veillonella* y *Megasphaera* se detectan en la flora vaginal. *Acidaminococcus* y *Megasphaera* forman parte de la flora intestinal y pueden recuperarse de ciertas infecciones.

IMPORTANCIA CLÍNICA

Las cepas bacterianas predominantes, virulentas y resistentes a los antimicrobianos son las que merecen la máxima atención. Las bacterias presentes en los cultivos puros o en gran número probablemente sean las de mayor relevancia, al igual que los microorganismos recuperados en múltiples cultivos y aislados de focos normalmente estériles.

Los cocos anaerobios grampositivos son patógenos oportunistas y representan aproximadamente el 25% de todos los microorganismos que se aíslan a partir de las infecciones por anaerobios[11]. Pueden estar presentes en una amplia gama de infecciones que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo, y su gravedad puede oscilar entre abscesos cutáneos leves e infecciones graves y potencialmente mortales, como abscesos cerebrales, abscesos epidurales, bacteriemia, endocarditis, neumonía necrosante y aborto séptico. En un estudio de 114.000 hemocultivos desde 1997 a 2006, la incidencia global de anaerobios disminuyó del 12,6% al 7%, pero la incidencia de cocos anaerobios grampositivos en la bacteriemia aumentó del 5,4% al 12%[14]. La incidencia de cocos anaerobios en las infecciones pleuropulmonares como abscesos pulmonares, neumonía necrosante, neumonía por aspiración y empiema es aproximadamente del 40%. Los cocos anaerobios se aíslan a menudo junto con otros microorganismos en infecciones de heridas primarias o postoperatorias e infecciones de piel y de partes blandas, como la gangrena sinérgica bacteriana progresiva, la fascitis necrosante y la celulitis crepitante[15,16]. Otras infecciones en las que se ha reconocido la presencia de cocos anaerobios como patógenos de importancia son las infecciones oculares, de oídos, nariz y garganta, infecciones de la cabeza y el cuello (como infecciones graves en el espacio cervical), infecciones orales y dentales, pericarditis, infecciones óseas y articulares (incluidas las prótesis articulares), infecciones del aparato genital femenino, abscesos de mama, infecciones intraabdominales, infecciones del tracto urinario y sepsis anorrectal con o sin fístulas anales[17]. Aunque la mayoría de las infecciones en las que están implicados los cocos anaerobios grampositivos son polimicrobianas[18], hay numerosos casos que se aíslan en cultivos puros[11]; la mayoría se asocian a *F. magna*, pero también hay referencias a *P. anaerobius, P. asaccharolyticus, Peptoniphilus indolicus, P. micra, A. vaginalis, A. prevotii* y *Peptoniphilus harei* en cultivos puros. *F. magna* es el más patógeno y una de las especies de cocos anaerobios grampositivos que se aíslan con más frecuencia en las muestras clínicas de seres humanos. Se ha aislado de una amplia gama de infecciones en diferentes focos corporales en cultivos puros. Entre ellas están la endocarditis, la meningitis y la neumonía, algunas de las cuales han sido mortales.

F. magna se asocia sobre todo a infección cutánea y de partes blandas y a infecciones óseas y articulares, pero también se ha aislado a partir de casos de artritis séptica, infecciones de implantes protésicos, abscesos de mama, infecciones de pie diabético e infecciones de las vías respiratorias altas, como sinusitis y otitis media. Se ha demostrado que la proteína L de *F. magna* es un superantígeno de los linfocitos B[19].

P. anaerobius está implicado en infecciones polimicrobianas como abscesos del cerebro, el oído, la mandíbula, la cavidad pleural, la pelvis, la región urogenital y de los genitales externos, el abdomen y el tabique nasal[25]. También se han publicado casos de *P. anaerobius* en endocarditis. Los peptostreptococos se han asociado a gingivitis y periodontitis y se han aislado de cultivos de abscesos dentales periapicales y periamigdalinos y en sinusitis maxilares. Cada vez son más frecuentes los casos de *P. micra* como patógeno importante de la cavidad oral. Aunque se considera un comensal natural de la cavidad oral, puede asociarse a enfermedad periodontal. También se ha aislado a menudo de otras infecciones orales como la enfermedad endodóncica y las infecciones periamigdalinas, así como de infecciones mixtas, como abscesos cerebrales, otitis media, infección sinusal, heridas por mordeduras humanas, empiema pleural, infección intraabdominal, abscesos anorrectales, septicemia, infecciones ginecológicas, osteomielitis vertebral e infecciones de prótesis articulares. *Peptoniphilus gorbachii, Peptoniphilus olsenii* y *Anaerococcus murdochii* se han visto fundamentalmente en cultivos mixtos de infecciones de partes blandas de extremidades en pacientes con una vasculopatía periférica. *R. productus* se ha asociado a fascitis necrosante, abscesos

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 248-1 Cambios en la clasificación de las especies de cocos anaerobios grampositivos*

Clasificación actual	*Clasificación previa*
Peptococcus niger	*Peptococcus niger*
Peptostreptococcus stomatis	*Peptostreptococcus anaerobius*
Peptostreptococcus anaerobius	*Peptostreptococcus anaerobius*
Parvimonas micra	*Peptostreptococcus micros*
Peptoniphilus asaccharolyticus	*Peptostreptococcus asaccharolyticus*
Peptoniphilus gorbachii	Especies nuevas
Peptoniphilus indolicus	*Peptostreptococcus indolicus*
Peptoniphilus harei	*Peptostreptococcus harei*
Peptoniphilus ivorii	*Peptostreptococcus ivorii*
Peptoniphilus lacrimalis	*Peptostreptococcus lacrimalis*
Peptoniphilus olsenii	Especies nuevas
Anaerococcus murdochii	Especies nuevas
Anaerococcus prevotii	*Peptostreptococcus prevotii*
Anaerococcus tetradius	*Peptostreptococcus tetradius*
Anaerococcus octavius	*Peptostreptococcus octavius*
Anaerococcus hydrogenalis	*Peptostreptococcus hydrogenalis*
Anaerococcus lactolyticus	*Peptostreptococcus lactolyticus*
Anaerococcus vaginalis	*Peptostreptococcus vaginalis*
Finegoldia magna	*Peptostreptococcus magnus*
Gallicola barnesae	*Peptostreptococcus barnesae*
Slackia heliotrinireducens corrig	*Peptostreptococcus heliotrinreducens*
Atopobium parvulum	*Streptococcus parvulus*
Ruminococcus productus	*Peptostreptococcus productus*
Staphylococcus saccharolyticus	*Peptostreptococcus saccharolyticus*

*A partir de muestras clínicas de seres humanos.

hepáticos amebianos y piógenos, endocarditis y abscesos epidurales y orofaciales.

Los cocos anaerobios gramnegativos se aíslan con frecuencia de muestras de seres humanos, siendo la especie *Veillonella* la más frecuente. En contadas ocasiones, la especie de *Veillonella* es el único microorganismo etiológico en infecciones graves como meningitis, osteomielitis, infección de una prótesis articular, infección pleuropulmonar, bacteriemia y endocarditis.

Muestras clínicas

RECOGIDA, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

La mayoría de los cocos anaerobios grampositivos aislados de material clínico humano son extremadamente sensibles al oxígeno. Las muestras sospechosas de albergar cocos anaerobios deberían recogerse, transportarse y almacenarse según los métodos descritos en el capítulo 17 y en otras secciones[20]. Al igual que sucede con otros anaerobios, estos cocos prevalecen en la flora indígena del cuerpo. Por dicho motivo, hay que extremar las precauciones para que las muestras clínicas no se «contaminen» con flora normal.

CULTIVO Y AISLAMIENTO DE LOS COCOS ANAEROBIOS

Los medios de placas anaeróbicas, como la base de agar para Brucella, Columbia o Schaedler complementados con sangre de carnero al 5%, vitamina K_1 y hemina, favorecerán el crecimiento de estos microorganismos. Sin embargo, la base de agar de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) permite una mejor recuperación de los cocos grampositivos que el agar Brucella o de otro tipo. La suplementación del medio con Tween 80 puede mejorar el crecimiento de algunos cocos anaerobios grampositivos. Debe usarse una combinación de medios distintos para maximizar los índices de recuperación.

Identificación

PRUEBAS FENOTÍPICAS[21]

Algunos cocos anaerobios grampositivos, y en concreto algunas cepas de *P. asaccharolyticus,* se decoloran fácilmente con la tinción de Gram y pueden parecer gramnegativos. La morfología celular de los cultivos más antiguos de cocos anaerobios grampositivos puede ser muy irregular, con formas cocobacilares y similares a bastones. También es importante distinguir los cocos anaerobios grampositivos de los microorganismos microaerófilos, como las cepas de especies de *Streptococcus*. Una prueba sencilla y fiable consiste en aplicar un disco con 5 µg de metronidazol al borde del inóculo; los cocos anaerobios grampositivos muestran una zona de inhibición de 15 mm o más, mientras que los estreptococos microaerófilos no muestran estas zonas después de 48 horas de incubación.

MÉTODOS MOLECULARES

Diversos estudios han utilizado técnicas moleculares para identificar y detectar a los cocos anaerobios grampositivos[23,24]. Se han utilizado sondas de ADN dirigidas contra el gen del ARN ribosómico para detectar *P. anaerobius* y *P. micra*. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real se ha aplicado para realizar la detección cuantitativa de *P. micra* en muestras clínicas[22]. Sin embargo, los métodos no están estandarizados y siguen existiendo problemas sustanciales con la identificación molecular.

Tratamiento: sensibilidad a los antimicrobianos

P. anaerobius muestra cierta resistencia a amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico (3 de 30 cepas resistentes), cefoxitina (2 de 30 cepas resistentes), azitromicina y moxifloxacino (1 de 30 cepas resistentes)[26]. No se apreció resistencia en 31 cepas de *P. stomatis*. Ednie y cols.[27] observaron cierta resistencia de *P. anaerobius* a clindamicina y ceftobiprol y de *F. magna* a clindamicina.

Las penicilinas se consideran un tratamiento de primera línea eficaz para los cocos anaerobios grampositivos. La mayor parte de las pruebas sugieren que *P. asaccharolyticus, F. magna* y *Parvimonas micra* suelen ser sensibles a penicilinas, aunque Wren[30] ha publicado una resistencia a la penicilina del 16% y del 8% en cepas de *F. magna* y *P. micra*, respectivamente. Las cefalosporinas suelen ser eficaces y los carbapenemes son extremadamente activos. Varias autoridades han mantenido que casi todos los cocos anaerobios grampositivos son sensibles a metronidazol, si bien se han observado resistencias a menudo. La sensibilidad a clindamicina es sumamente variable (tabla 248-2). En un estudio multicéntrico francés[28] se mencionaba una resistencia a clindamicina del 28% en especies de *Peptostreptococcus*. La resistencia a la clindamicina en *F. magna* ha llegado a ser más del 10% en un estudio, con índices de resistencia del 15,3% y del 9% en otros[29,30]. La eritromicina y los macrólidos más novedosos, claritromicina y azitromicina, presentan eficacias similares y probablemente no sean lo suficientemente activos como para recomendarlos. Las quinolonas, como el ciprofloxacino, solamente tienen una actividad moderada[31]. En un artículo se señalaba que solamente el 72,4% de las cepas de *F. magna* son sensibles a levofloxacino. Dos cepas de *F. magna* son sumamente resistentes (concentración mínima inhibitoria [CMI] >128 µg/ml) a metronidazol, quizás en relación con el gen *nim*. En estudios realizados por Brazier y cols.[32,34], considerando a los cocos anaerobios grampositivos como un grupo, el 7,1% de las cepas era resistente a penicilina y clindamicina; estas cepas eran sobre todo de *F. magna* y *P. micra.* No se observó resistencia entre los cocos anaerobios grampositivos a piperacilina-tazobactam, cefoxitina, imipenem o metronidazol. Otros autores han demostrado que la resistencia a la penicilina se debe a cambios en las proteínas de unión de las penicilinas y resistencia a clindamicina por una metilasa del ARN que modifica el lugar de acción del fármaco. El linezolid y la oritavancina, un fármaco experimental, son sumamente activos frente a los cocos anaerobios grampositivos. Las cepas de *Veillonella* son típicamente resistentes a penicilina.

TABLA 248-2 Sensibilidades antimicrobianas de los cocos anaerobios grampositivos

	Intervalo de CMI (μg/ml)									
Especies (n° de cepas)	*Pen (1)*	*Amp-Sul (8)**	*Amp-Clav (8)**	*Pip-Tazo (64)**	*Cefox (32)*	*Imi (8)*	*Clinda (4)*	*Metro (16)*	*Cipro (2)*	*Trova (4)*
Anaerococcus lactolyticus (2)	≤0,5	≤0,25	0,25		0,5	0,12	≤0,12	1		
Anaerococcus lactolyticus I (5)	≤0,5-2[†]	≤0,25-0,5	0,12-0,25	0,5	0,5-2	0,12-0,5	0,25-64[¶¶]	1	0,5-1	
Anaerococcus lactolyticus II (3)	≤0,5-1	≤0,25			0,5-1	0,12-0,5	≤0,12	4		
Anaerococcus murdochii (6)	≤0,5-2	≤0,25			0,5-2	0,12-1	0,25-64**	1-4		
Anaerococcus prevotii (3)	2-16	1-4	2	2	1-4	0,5-1	32-128	1-2	16	
Anaerococcus tetradius (1)	≤0,5	≤0,25			0,5	≤0,062	0,25	2		
Anaerococcus vaginalis (16)	≤0,5	0,12-0,25	0,12-0,25	0,062-0,12	≤0,12-0,25	≤0,062-0,12	0,062-0,5	0,25-4	4-8	
Finegoldia magna (12)	0,12-1	≤0,25-0,5	0,12-0,25		0,5-2	0,062-0,5	0,062-2	0,25-2	0,12-2	0,062-0,12
Peptoniphilus asaccharolyticus	≤0,5	0,12-0,25	0,12-0,25	0,062	≤0,12	≤0,062	≤0,12	0,5-4		
Peptoniphilus gorbachii	≤0,5-1	≤0,25			≤0,12-0,5	≤0,062	≤0,12-128[††]	0,5-4		
Peptoniphilus harei (2)	≤0,5-1	≤0,25			0,25	≤0,062	0,5	2		
Peptoniphilus olsenii (4)	≤0,5	≤0,25			≤0,12	≤0,062	≤0,12-1	0,25-1		
Peptostreptococcus anaerobius (16)	0,12-32[‡]	≤0,25-16[¶]	0,12-32		0,5-32	≤0,062-2	≤0,062-0,5	0,12-8	1	0,12
Parvimonas micra (15)	0,062-64[§]	0,062-0,5	0,062	0,062	0,5-1	0,062-0,12	0,062-1	0,25-1	1-16	0,062
Ruminococcus (30-60)		0,12-2	0,12-1				0,12-4	0,12-2	8-64	
Veillonella (10-20)	0,05-4	0,5-1	0,25-1			<0,06-2	0,25-0,5	0,5-4		

*Resultados para estas combinaciones de tres fármacos dadas para amoxicilina y piperacilina.
[†]1 de 5 cepas mostró resistencia.
[‡]3 de 16 cepas mostraron resistencia.
[§]2 de 15 cepas mostraron resistencia.
[¶]3 de 16 cepas mostraron resistencia.
[¶¶]1 de 5 cepas mostró resistencia.
**0,25-2, 5 cepas; 64, 1 cepa.
[††] ≤ 0,12-1, 4 cepas; 64, 1 cepa; 128, 1 cepa.

Amp-Clav, amoxicilina-ácido clavulánico; Amp-Sul, amoxicilina-sulbactam; Cefox, cefoxitina; Cipro, ciprofloxacino; Clinda, clindamicina; CMI, concentración mínima inhibitoria; Imi, imipenem; Metro, metronidazol; Pen, penicilina; Pip-Tazo, piperacilina-tazobactam; Trova, trovafloxacino.

Datos obtenidos a partir del Wadsworth Anaerobic Bacteriology Laboratory, VA Medical Center, West Los Angeles. Las cepas fueron probadas por el CLSI (NCCLS) con procedimientos de dilución en agar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murdoch DA, Shah HN, Gharbia SE, et al. Proposal to restrict the genus *Peptostreptococcus* (Kluyver & van Niel 1936) to *Peptostreptococcus anaerobius*. *Anaerobe* 2000;**6**:257-60.
2. Murdoch DA, Shah HN. Reclassification of *Peptostreptococcus magnus* (Prevot 1933, Holdeman and Moore 1972) as *Finegoldia magna* comb. nov. and *Peptostreptococcus micros* (Prevot 1933, Smith 1957) as *Micromonas micros* comb. nov. *Anaerobe* 1999;**5**:555-9.
3. Tindall BJ, Euzéby JP. Proposal of *Parvimonas* gen. nov. and *Quatrionicoccus* gen. nov. as replacements for the illegitimate, prokaryotic, generic names *Micromonas* Murdoch and Shah 2000 and *Quadricoccus* Maszenan et al. 2002, respectively. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006;**56**:2711-3.
4. Ezaki T, Kawamura Y, Li N, et al. Proposal of the genera *Anaerococcus* gen. nov., *Peptoniphilus* gen. nov. and *Gallicola* gen. nov. for members of the genus *Peptostreptococcus*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;**51**:1521-28.
5. Song Y, Liu C, Finegold SM. *Peptoniphilus gorbachii* sp. nov., *Peptoniphilus olsenii* sp. nov., and *Anaerococcus murdochii* sp. nov. isolated from clinical specimens of human origin. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:1746-52.
6. Collins MD, Wallbanks S. Comparative sequence analyses of the 16S rRNA genes of *Lactobacillus minutus, Lactobacillus* rimae and *Streptococcus parvulus*: Proposal for the creation of a new genus *Atopobium*. *FEMS Microbiol Lett* 1992;**95**:235-40.
7. Ezaki T, Li N, Hashimoto Y, et al. 16S ribosomal DNA sequences of anaerobic cocci and proposal of *Ruminococcus hansenii* comb. nov. and *Ruminococcus productus* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1994;**44**:130-6.
8. Carlier J-P, Marchandin H, Jumas-Bilak E, et al. *Anaeroglobus geminatus* gen. nov., sp. nov., a novel member of the family Veillonellaceae. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002;**52**:983-6.
9. Jumas-Bilak E, Carlier JP, Jean-Pierre H, et al. *Veillonella montpellierensis* sp. nov., a novel, anaerobic, gram-negative coccus isolated from human clinical samples. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;**54**:1311-6.
10. Garrity GM, Holt JG. Taxonomic outlines of the Archaea and Bacteria. In: Boone DR, Castenholz RW, editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2nd ed. New York: Springer; 2001. p. 155-66.
11. Murdoch DA. Gram-positive anaerobic cocci. *Clin Microbiol Rev* 1998;**11**:81-120.
12. Ezaki T, Yamamoto N, Ninomiya K, et al. Transfer of *Peptococcus indolicus, Peptococcus asaccharolyticus, Peptococcus prevotii, and Peptococcus magnus* to the genus *Peptostreptococcus* and proposal of *Peptostreptococcus tetradius* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1983;**33**:683-98.
13. Li N, Hashimoto Y, Adnan S, et al. Three new species of the genus *Peptostreptococcus* isolated from humans: *Peptostreptococcus vaginalis* sp. nov., *Peptostreptococcus lacrimalis* sp. nov., and *Peptostreptococcus lactolyticus* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1992;**42**:602-5.
14. Fenner L, Widmer AF, Straub C, et al. Is the incidence of anaerobic bacteremia decreasing? Analysis of 114,000 blood cultures over a ten-year period. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:2432-4.
15. Bourgault A-M, Rosenblatt JE, Fitzgerald RH. *Peptococcus magnus*: A significant human pathogen. *Ann Intern Med* 1980;**93**:244-8.
16. Murdoch DA, Mitchelmore IJ, Tabaqchali S. The clinical importance of gram-positive anaerobic cocci isolated at St. Bartholomew's Hospital, London, in 1987. *J Med Microbiol* 1994;**41**:36-44.
17. Brook I. Intra-abdominal, retroperitoneal, and visceral abscesses in children. *Eur J Pediatr Surg* 2004;**14**:265-73.
18. Finegold SM. Anaerobic infections in humans: an overview. *Anaerobe* 1995;**1**:3-9.
19. Zouali M. Exploitation of host signaling pathways by B cell superantigens—potential strategies for developing targeted therapies in systemic autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2007;**1095**:342-54.
20. Jousimies-Somer HR, Summanen P, Citron D, et al. *Wadsworth-KTL Anaerobic Bacteriology Manual*. 6th ed. Belmont, Calif: Star Publishing; 2002.
21. Song Y, Liu C, Finegold SM. Development of a flow chart for identification of gram-positive anaerobic cocci in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:512-6.
22. Boutaga K, van Winkelhoff AJ, Vandenbroucke-Grauls CM et al. Periodontal pathogens: A quantitative comparison of anaerobic culture and real-time PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005;**45**:191-9.
23. Song Y, Liu C, McTeague M, et al. 16S ribosomal DNA sequence-based analysis of clinically significant gram-positive anaerobic cocci. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:1363-9.
24. Wildeboer-Veloo AC, Harmsen HJ, Welling GW, et al. Development of 16S rRNA-based probes for the identification of gram-positive anaerobic cocci isolated from human clinical specimens. *Clin Microbiol Infect* 2007;**13**:985-92.
25. Downes J, Wade WG. *Peptostreptococcus stomatis* sp. nov., isolated from the human oral cavity. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006;**56**:751-4.
26. Könönen E, Bryk A, Niemi P, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Peptostreptococcus anaerobius* and the newly described *Peptostreptococcus stomatis* isolated from various human sources. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**: 2205-7.
27. Ednie L, Shapiro S, Appelbaum PC. Antianaerobe activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;**58**:133-6.
28. Mory F, Lozniewski A, Bland S, et al. Survey of anaerobic susceptibility patterns: A French multicentre study. *Int J Antimicrob Agents* 1998;**10**:229-36.
29. Sanchez ML, Jones RN, Croco JL. Use of the E test to access macrolide-lincosamide resistance patterns among *Peptostreptococcus* species. *Antimicrob Newsletter* 1992;**8**:45-9.
30. Wren MWD. Anaerobic cocci of clinical importance. *Br J Biomed Sci* 1996;**53**:294-301.
31. Watt B, Brown FV. Is ciprofloxacin active against clinically important anaerobes? *J Antimicrob Chemother* 1986;**17**: 605-13.
32. Brazier JS, Hall V, Morris TE, et al. Antibiotic susceptibilities of gram-positive anaerobic cocci: Results of a sentinel study in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2003;**52**:224-8.
33. Goldstein EJ, Conrads G, Citron DM, et al. In vitro activity of gemifloxacin compared to seven other oral antimicrobial agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from antral sinus puncture specimens from patients with sinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;**42**:113-8.
34. Brazier J, Chmelar D, Dubreuil L, et al. European suveillance study on antimicrobial susceptibility of gram-positive anaerobic cocci. *Int J Antimicrob Agents* 2008;**31**:316-20.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

249 Bacilos anaerobios grampositivos no esporulantes

EIJA KÖNÖNEN

Los bacilos anaerobios grampositivos no esporulantes pertenecen a la microbiota comensal del aparato digestivo y algunos son miembros de la microbiota del aparato genitourinario y la piel. Cuando se modifica el ambiente por traumatismos, inmunodepresión o tratamiento antimicrobiano, pueden ocasionar lesiones en el huésped susceptible y provocar infecciones potencialmente mortales. La mayoría de los bacilos anaerobios grampositivos no esporulantes recuperados de muestras clínicas pertenecen a los géneros *Actinomyces, Propionibacterium, Lactobacillus, Atopobium* y *Eggerthella,* y al grupo taxonómico similar a *Eubacterium*[1].

Taxonomía

El análisis de la secuencia del gen del ARN ribosómico 16S ha dado lugar a una serie de cambios en la taxonomía de los bacilos anaerobios grampositivos no esporulantes, que se distribuyen ampliamente en dos filos de grampositivos, *Actinobacteria* y *Firmicutes*[1].

Dentro del filo Actinobacteria, la familia Actinomycetaceae abarca cinco géneros: *Actinomyces, Actinobaculum, Arcanobacterium, Varibaculum* y *Mobiluncus*. El género *Actinomyces* se comenta en el capítulo de la actinomicosis (v. cap. 255). Las especies de *Mobiluncus, M. curtisii* y *M. mulieris,* son bacilos anaerobios estrictos, curvados y móviles con reacciones de Gram variables. El género *Propionibacterium* consta de microorganismos anaerobios y aerotolerantes de formas variables, de los cuales *P. acnes* y *P. propionicum,* en particular, pueden encontrarse en el material clínico. Los miembros de la familia Bifidobacteriaceae son estrictamente bacilos pleomórficos anaerobios u ocasionalmente microaerófilos. Las especies de *Bifidobacterium* humanas y *Scardovia inopinata* y *Parascardovia denticolens,* dos antecesores de especies de *Bifidobacterium,* residen en el intestino y la boca[1]. Además, se ha aislado una especie novedosa íntimamente relacionada, *Alloscardovia omnicolens,* a partir de diversas muestras clínicas[2]. *Atopobium* y *Olsenella*, con células variables, a menudo cocoides, se han creado a partir de los denominados lactobacilos anaerobios, que en la actualidad pertenecen a la familia Coriobacteriaceae. Las especies de *Atopobium* humanas con relevancia clínica constan de *A. minutum, A. rimae, A. parvulum* y *A. vaginae*. El género *Olsenella* abarca dos especies orales, *O. uli* y *O. profusa*. Aunque la mayoría de las especies de *Eubacterium* pertenecen a Firmicutes, una serie de antecesores de especies de *Eubacterium* con un contenido alto en G + C han cambiado de nombre y han sido trasladadas al filo Actinobacteria. Entre ellas están *Eggerthella lenta, Collinsella aerofaciens* y *Slackia exigua*. *E. lenta* y *C. aerofaciens* son bacterias intestinales, mientras que *S. exigua* es un microorganismo oral[1]. Dos especies nuevas de *Eggerthella, E. hongkongensis* y *E. sinensis,* y un género nuevo con especies móviles productoras de catalasa, *Catabacter hongkongensis,* se han observado en bacteriemias por anaerobios[3,4].

Dentro del filo Firmicutes, el género *Lactobacillus* constituye una rama que se divide en grupos, con las especies siguientes: *L. buchneri, L. casei, L. delbrueckii, L. plantarum, L. reuteri, L. sakei* y *L. salivarius*. Algunas especies anteriores de *Lactobacillus* se han vuelto a clasificar y se han transferido a otros géneros (p. ej., *Atopobium* y *Olsenella*)[1]. *Eubacterium* y las especies similares a *Eubacterium* están ampliamente distribuidas entre el filo Firmicutes. Tienen importancia desde el punto de vista clínico *E. brachy, E. infirmum, E. minutum, E. nodatum, E. saphenum, E. sulci, Filifactor alocis,* especies de *Mogibacterium, Pseudoramibacter alactolyticus, Bulleidia extructa* y *Solobacterium moorei*. Otros microorganismos novedosos con relevancia clínica son *Turicibacter sanguinis, Oribacterium sinus,* una especie de gran movilidad, y *Moryella indoligenes*[1,5].

MIEMBROS DE LA MICROBIOTA COMENSAL

Tanto las bifidobacterias como *Collinsella* son bacterias importantes en el desarrollo de la microbiota intestinal[6]. Durante el envejecimiento se aprecia una disminución en la población de *Bifidobacterium* intestinal en los ancianos[7]. Los lactobacilos forman un componente importante de la microbiota de las mucosas del aparato digestivo, siendo las especies de mayor prevalencia *L. rhamnosus, L. paracasei, L. plantarum* y *L. salivarius*[8]. En el aparato genital femenino y el recto, los lactobacilos predominantes son *L. crispatus, L. gasseri, L. iners, L. jensenii,* y *L. vaginalis*[9-12]. La producción de peróxido de hidrógeno por parte de estas especies, salvo *L. iners,* puede ayudar a controlar el sobrecrecimiento de los microorganismos asociados a vaginosis bacteriana y a proteger de las infecciones obstétricas durante el embarazo, como las ocasionadas por *Mobiluncus*[10,11]. Gracias a sus características beneficiosas, cada vez es mayor el número de *Lactobacillus* que están utilizándose como probióticos, con la finalidad de modificar la composición de la microbiota[13].

CEPAS CLÍNICAS

En las lesiones infecciosas, los microorganismos suelen juntarse con otras bacterias anaerobias o facultativas en consorcios polimicrobianos, o próximas a dicho foco; por tanto, está justificado el conocimiento de la composición de la microbiota comensal predominante para prever y reconocer los microorganismos potenciales en las muestras clínicas próximas a sus focos naturales. La diseminación hematógena de los anaerobios grampositivos desde la microbiota comensal y las infecciones locales a lo largo de las venas locales y a través de la circulación general expone al huésped a infecciones sistémicas, como abscesos cerebrales, aneurismas de aorta y endocarditis[14-16]. La relevancia clínica de la bacteriemia anaerobia varía notablemente en función del patógeno; la tasa de mortalidad puede ser elevada si los pacientes padecen una afección subyacente y no reciben un tratamiento frente a anaerobios[17,18]. Es probable que la incidencia de bacteriemia por bacilos anaerobios grampositivos no esporulantes esté infravalorada, ya que muchos de estos microorganismos tienen un crecimiento lento y exigente y, si se aíslan, son sumamente difíciles de identificar mediante pruebas fenotípicas.

Propionibacterias

Las muestras procedentes de infecciones oportunistas sistémicas o diseminadas, como la endocarditis, los aneurismas aórticos, las infecciones del sistema nervioso central, la osteomielitis, la osteítis, la artritis y las infecciones endodóncicas, así como las heridas por mordeduras de perros y gatos infectadas, pueden albergar propionibacterias[15,19-23]. *P. acnes* es un hallazgo relevante desde el punto de vista clínico en los casos de implantación de cuerpos extraños (p. ej., lentes intraoculares, derivaciones raquídeas y ventriculoperitoneales, prótesis valvulares cardíacas e implantes posteriores para pacientes escolióticos) y en las infecciones postoperatorias tardías[20,21,24-27]. En un estudio reciente realizado en 276 pacientes, los autores sugerían la susceptibilidad del hombro para desarrollar artritis por *P. acnes* en comparación con las extremidades inferiores[21]. La predilección de *P. acnes* por las válvulas cardíacas protésicas y originales puede desencadenar una endocarditis infecciosa, con el riesgo de una destrucción posterior[24,28-31]. Típicamente, *P. acnes* se aísla a partir de folículos sebáceos y lesiones de acné vulgar, pero se ha sugerido su relación con otros procesos, como el síndrome de sarcoidosis y sinovitis, acné, pustulosis,

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

hiperostosis y osteítis (SAPHO)[32]. Las infecciones en las que está implicado *P. propionicum* son las infecciones endodóncicas y las seudoactinomicóticas[33,34].

Lactobacilos

Los lactobacilos no sólo son microorganismos beneficiosos, sino que también están entre los que con mayor frecuencia se aíslan de lesiones de caries dentales avanzadas[35]. Pueden actuar como microorganismos etiológicos en infecciones más graves, en especial en los individuos inmunocomprometidos con hospitalizaciones prolongadas[16-18,36-38]. En este contexto, las especies de *Lactobacillus* más frecuentes son *L. rhamnosus, L. casei, L. fermentum, L. gasseri, L. plantarum, L. acidophilus* y *L. ultunensis*[16,18,35]. La presencia de lactobacilos en las muestras sanguíneas tiene importancia desde el punto de vista médico, ya que la bacteriemia y la endocarditis con implicación de estos microorganismos conllevan una tasa de mortalidad relativamente alta[16,18]; sin embargo, esta situación puede estar mejorando[39]. Se sugirió que los procedimientos o los procesos dentales pueden ser un factor predisponente en el 50% de los casos de endocarditis por *Lactobacillus*[16]. Varias especies de *Lactobacillus* se han aislado de la sangre; *L. rhamnosus,* cuyo rasgo típico es su resistencia a la vancomicina, era la especie más frecuente[16-18,40]. Los lactobacilos resistentes a vancomicina se han relacionado también con la peritonitis asociada a diálisis después del uso prolongado de glucopéptidos[37,38]. A diferencia de otras especies de *Lactobacillus,* se ha observado una relación de *L. iners* con la vaginosis bacteriana por la sustitución de lactobacilos asociados a la salud vaginal como *L. crispatus, L. gasseri* y *L. jensenii*[12].

Bifidobacterias

Salvo por la implicación de las bifidobacterias en la caries dental, por lo general no se consideran patógenas. En ocasiones se han aislado *B. adolescentis* y *B. dentium* a partir de otras infecciones en pacientes inmunocomprometidos[36]. Además, *B. scardovii* se ha aislado a partir de muestras clínicas humanas como sangre, orina y la cadera[41]. Recientemente, la única especie de un género íntimamente relacionado como *Alloscardovia* se ha denominado *A. omnicolens*. Esto hace referencia a su presencia en cualquier región del cuerpo humano, ya que se ha aislado de una serie de muestras clínicas, como sangre, orina, uretra, boca, amígdalas y abscesos del pulmón y la válvula aórtica[2].

Atopobium *y* Olsenella

Ambos géneros abarcan a varias especies relevantes desde el punto de vista clínico. Cada vez son más numerosos los casos de infecciones del aparato genital por *A. vaginae*[12,42], siendo las concentraciones altas de *A. vaginae* especialmente típicas de la vaginosis bacteriana y, por tanto, un marcador valioso desde el punto de vista diagnóstico para este estado[12,43]. *A. minutum* se ha aislado a partir de diversas infecciones de la parte inferior del cuerpo *A. parvulum,* de muestras respiratorias e infecciones endodóncicas, y *A. rimae,* de infecciones odontógenas graves[22,44,45]. Se han detectado especies de *Olsenella,* y en especial *O. uli,* en diversas infecciones orales[22,45]. Además, se ha mencionado el papel de *O. uli* como uno de los microorganismos etiológicos de bacteriemias clínicamente significativas[17].

Mobiluncus

De las dos especies de *Mobiluncus, M. curtisii* parece ser más virulento que *M. mulieris*. *M. curtisii* se ha relacionado con la vaginosis bacteriana, ya que su presencia se aprecia como microorganismos similares a los vibrios en frotis de líquido vaginal; el fracaso del tratamiento se debe a la persistencia del microorganismo[46]. Asimismo, *M. curtisii* se ha aislado ocasionalmente a partir de frotis endometriales y muestras de pus del aparato genital femenino[47]. Se han publicado algunos artículos sobre infecciones extragenitales y bacteriemias por especies de *Mobiluncus*[48].

Eggerthella *y especies relacionadas*

Se ha demostrado que especies del género *Eggerthella* poseen un potencial patógeno particular. *E. lenta* se ha aislado de diversas muestras clínicas, como sangre, abscesos, heridas, infecciones obstétricas y del aparato genitourinario e infecciones intraabdominales[36,49]. Todas las especies de *Eggerthella,* es decir, *E. lenta, E. hongkongensis* y *E. sinensis*, se han asociado a bacteriemias con una mortalidad relativamente alta[3,17]. Además, otra especie relacionada, *Catabacter hongkongensis,* se detectó recientemente en muestras de sangre, con la bacteriemia originándose principalmente en el aparato digestivo[4]. Una especie oral, *Slackia exigua*, se detecta frecuentemente en la enfermedad periodontal y en infecciones odontógenas graves[44,50].

Eubacterium *y otras especies relacionadas taxonómicamente*

Diversas *Eubacterium* (en el sentido estricto) y especies relacionadas (p. ej., *Filifactor alocis, Mogibacterium timidum, Mogibacterium vescum* y *Pseudoramibacter alactolyticus)* se han aislado a partir de lesiones infecciosas periodóncicas, endodóncicas y odontógenas[22,44,50]. En principio, los microorganismos de este grupo se encuentran entre los microorganismos anaerobios que se recuperan de heridas por mordeduras humanas infectadas[51]. Aparte de aislarse de infecciones en la parte superior del cuerpo, *E. nodatum* se ha detectado también en infecciones del aparato genital femenino[52]. *E. tenue* y *Solobacterium moorei* se han detectado en bacteriemias clínicamente significativas[17,53,54]. Los cambios taxonómicos han obstaculizado la valoración del papel de diversas clases taxonómicas, identificadas previamente como *Eubacterium*, como microorganismos infecciosos etiológicos. Entre las clases taxonómicas modernas, *Turicibacter sanguinis* se ha aislado a partir de sangre humana; *Oribacterium sinus,* del pus de una fístula humana, y *Moryella indoligenes,* a partir de abscesos por debajo de la cintura[1,5].

Aspectos microbiológicos

La mayoría de los laboratorios diagnósticos identifican de forma rutinaria este grupo de bacterias gracias a sus características de crecimiento y a su aspecto en la tinción de Gram. Las especies de *Eggerthella* y *Propionibacterium* (salvo *P. propionicum*) son catalasa-positivas, mientras que otros bacilos anaerobios grampositivos no esporulantes son catalasa-negativos. No hay uniformidad en la utilización de pruebas bioquímicas. Cada vez es más frecuente la utilización de la secuencia del ARN ribosómico 16S para la identificación.

Aunque algunas especies de este grupo pueden ser sumamente aerotolerantes, la mayoría no lo son. Uno de los aspectos fundamentales para una recuperación satisfactoria de estas bacterias anaerobias es la idoneidad de las técnicas de recogida y transporte. Un aspecto crucial es evitar la contaminación por comensales de la piel circundante, las mucosas y las secreciones no estériles; por tanto, no es conveniente utilizar hisopos de mucosas o cutáneos para obtener muestras, aunque siguen utilizándose con frecuencia[55]. El medio de transporte debe diseñarse específicamente para la supervivencia de las bacterias anaerobias. En el laboratorio, las muestras deben procesarse sin demora, utilizando los medios de cultivo apropiados y una incubación prolongada. Como se trata de microorganismos de crecimiento lento, muchos bacilos anaerobios grampositivos no esporulantes pueden sobrecrecer fácilmente por microorganismos facultativos, originando cálculos sesgados de sus cifras verdaderas y de su relevancia clínica en los cultivos mixtos. La identificación precisa de las cepas, y en especial de los microorganismos similares a *Eubacterium,* hasta el nivel de las especies, e incluso del género, está limitada si se utilizan únicamente pruebas fenotípicas[44].

Tratamiento

El diagnóstico inicial de la infección y la selección de la terapia antimicrobiana suele basarse en información empírica mientras se esperan los resultados de las pruebas de laboratorio. Desafortunadamente, los laboratorios hospitalarios rara vez realizan pruebas de sensibilidad para anaerobios y, si las llevan a cabo, se prueban muy pocos antimicrobianos[55]. En la tabla 249-1 se resumen las sensibilidades de algunos bacilos anaerobios grampositivos a una serie de antimicrobianos. Los antimicrobianos con actividad más uniforme son las penicilinas y los fármacos de la clase carbapenem. Es importante señalar que la resistencia a los glucopéptidos asociada a las especies y las cepas es frecuente en miembros del género *Lactobacillus*[16,40]. Por tanto, no debería usarse vancomicina para el tratamiento de la bacteriemia o de infecciones con implicación de lactobacilos sin haber realizado previamente un antibiograma. Además, las cefalosporinas no muestran una eficacia constante para el tratamiento de la bacteriemia por *Lactobacillus*. Como el metronidazol es el fármaco de elección en numerosas infecciones anaerobias, merece la pena destacar que las cepas resistentes a metronidazol son

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 249-1 Sensibilidades de algunos géneros de bacilos anaerobios grampositivos a antimicrobianos*

Antimicrobiano	*Propionibacterium*	*Bifidobacterium*	*Lactobacillus*	Similar a *Eubacterium*	*Eggerthella lenta*
Penicilina	≤0,03-0,06	≤0,03-1	≤0,03-16	≤0,03-2	≤0,03-2
Amoxicilina	<0,06-1	≤0,06-1	0,5-2	≤0,06-1	≤0,06-1
Amoxicilina-ácido clavulánico	≤0,06-0,5	≤0,06-0,5	0,5-2	≤0,06-1	≤0,06-2
Ampicilina	≤0,03-0,25	≤0,03-32	≤0,03-8	≤0,03-8	≤0,03-16
Piperacilina-tazobactam	≤0,03-2	≤0,03-1	≤0,03-16	≤0,03-32	≤0,03-32
Cefoxitina	≤0,03-2	0,25-64	0,06->128	≤0,03-8	1-64
Imipenem	≤0,03- 0,06	≤0,03-1	≤0,03-16	≤0,03-0,5	≤0,03-2
Ertapenem	0,06-0,5	0,03-2†	0,06->16	0,06-2	ND
Meropenem	0,03-0,5	0,03->8†	0,03-16	0,06-4	ND
Vancomicina	0,25-2	0,25-2	0,25->256	0,25-16	0,5-4
Ramoplanina	0,06-0,25	≤0,03-2	≤0,03-0,5	≤0,03-16	0,06-256
Teicoplanina	0,12-1	≤0,06-0,5	≤0,06->64	≤0,06-0,25	0,12-1
Telavancina	0,06-0,25	ND	≤0,03->64	0,03-1	0,12-0,25
Daptomicina	0,12-8	0,25-4	0,12->32	0,06->32	1->32
Pristinamicina	≤0,03-0,12	ND	≤0,03-2	≤0,03-2	0,06-0,12
Quinupristina-dalfopristina	≤0,03-1	≤0,12-2	0,12-16	≤0,03-8	0,12-2
Linezolid	0,25-1	0,12-2	0,5-16	0,06-8	0,5-2
Ranbezolid	1-2	<0,03-1	0,03-4	<0,03	ND
Claritromicina	≤0,03-0,12	ND	≤0,03->64	≤0,03->64	≤0,03->64
Telitromicina	≤0,03	<0,03-0,12	≤0,03->32	≤0,03->32	≤0,03-2
Garenoxacino	0,06-1	0,25-2	ND	0,12-0,5	≤0,06-2
Gatifloxacino	0,12-0,25	0,25-2	0,25-8	0,25-0,5	ND
Moxifloxacino	0,12-2	0,25-2	0,125->8	0,25-1	0,03-4
Tigeciclina	≤0,06-0,5	ND	0,06-1	ND	≤0,06-1
Clindamicina	≤0,03-64	<0,03->64	≤0,03->128	≤0,03->32	≤0,03-16
Metronidazol	64->128	0,25->128	0,25->128	≤0,03->128	≤0,06->64

*Intervalo de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI [mg/l]) de las cepas comprobadas con los antimicrobianos indicados[56-65].
†Abarca ocho cepas de *Bifidobacterium* y seis cepas de *Actinomyces* combinadas conjuntamente.
ND, no hay datos disponibles.

frecuentes entre *Propionibacterium, Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y que los géneros estrictamente anaerobios, como *Atopobium, Mobiluncus, Eggerthella* y *Eubacterium,* albergan en ocasiones cepas resistentes[47,56-58]. Algunos fármacos novedosos, como linezolid, quinupristina-dalfopristina, moxifloxacino y tigeciclina, muestran una actividad clínica potencial frente a bacilos anaerobios grampositivos, al igual que algunos fármacos no comercializados en Estados Unidos (ranbezolid, pristinamicina, garenoxacino y gatifloxacino)[56-65].

Cuando los bacilos anaerobios grampositivos no esporulantes están implicados en infecciones de biopelículas, como en el caso típico de los cuerpos extraños, la terapia antimicrobiana aislada no es eficaz, a pesar de la sensibilidad in vitro del microorganismo etiológico potencial a los antibióticos. En parte por la formación de la biopelícula, es preciso llevar a cabo una intervención mecánica o la extracción del cuerpo extraño para tratar estas infecciones[20,25-27].

BIBLIOGRAFÍA

1. Könönen E, Wade WG. *Propionibacterium, Lactobacillus, Actinomyces,* and other non-spore-forming anaerobic gram-positive rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen J, et al. *Manual of Clinical Microbiology*, 9th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007. p. 872-88.
2. Huys G, Vancanneyt M, D'Haene K, et al. *Alloscardovia omnicolens* gen. nov., sp. nov., from human clinical samples. *Int J Syst Evol Microbiol* 2007;**57**(Pt 7): 1442-6.
3. Lau SK, Woo PC, Woo GK, et al. *Eggerthella hongkongensis* sp. nov. and *Eggerthella sinensis* sp. nov., two novel *Eggerthella* species, account for half of the cases of *Eggerthella* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;**49**:2552-63.
4. Lau SK, McNabb A, Woo GK, et al. *Catabacter hongkongensis* gen. nov., sp. nov., isolated from blood cultures of patients from Hong Kong and Canada. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:395-401.
5. Carlier JP, K'ouas G, Han XY. *Moryella indoligenes* gen. nov., sp. nov., an anaerobic bacterium isolated from clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol* 2007;**57**(Pt 4): 725-9.
6. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Grijpstra J, et al. Development of 16S rRNA-based probes for the *Coriobacterium* group and the *Atopobium* cluster and their application for enumeration of *Coriobacteriaceae* in human feces from volunteers of different age groups. *Appl Environ Microbiol* 2000;**66**:4523-7.
7. He F, Ouwehand AC, Isolauri E, et al. Differences in composition and mucosal adhesion of bifidobacteria isolated from healthy adults and healthy seniors. *Curr Microbiol* 2001; **43**:351-4.
8. Ahrné S, Novaek S, Jeppsson B, et al. The normal *Lactobacillus* flora of healthy human rectal and oral mucosa. *J Appl Microbiol* 1998;**85**:88-94.
9. Vasquez A, Jakobsson T, Ahrné S, et al. Vaginal *Lactobacillus* flora of healthy Swedish women. *J Clin Microbiol* 2002;**40**: 2746-9.
10. Wilks M, Wiggins R, Whiley A, et al. Identification and H_2O_2 production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:713-7.
11. Antonio MA, Rabe LK, Hillier SL. Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2005;**192**:394-8.
12. De Backer E, Verhelst R, Verstraelen H, et al. Quantitative determination by real-time PCR of four vaginal *Lactobacillus* species, *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* indicates an inverse relationship between *L. gasseri* and *L. iners*. *BMC Microbiol* 2007;**7**:115.
13. Reid G, Jass J, Sebulsky MT, et al. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003;**16**:658-72.
14. Li X, Tronstad L, Olsen I. Brain abscesses caused by oral infection. *Endod Dent Traumatol* 1999;**15**:95-101.
15. Marques da Silva R, Lingaas PS, Geiran O, et al. Multiple bacteria in aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2003;**38**:1384-9.
16. Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, et al. Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: A retrospective review of over 200 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;**24**:31-40.
17. Lau SK, Woo PC, Fung AM, et al. Anaerobic, non-sporulating, Gram-positive bacilli bacteraemia characterized by 16S rRNA gene sequencing. *J Med Microbiol* 2004;**53**(Pt 12): 1247-53.
18. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:62-9.
19. Estoppey O, Rivier G, Blanc CH, et al. *Propionibacterium avidum* sacroiliitis and osteomyelitis. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;**64**:54-6.
20. Jakab E, Zbinden R, Gubler J, et al. Severe infections caused by *Propionibacterium acnes*: an underestimated pathogen in late postoperative infections. *Yale J Biol Med* 1996;**69**:477-82.
21. Levy PY, Fenollar F, Stein A, et al. *Propionibacterium acnes* postoperative shoulder arthritis: an emerging clinical entity. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1884-6.
22. Munson MA, Pitt-Ford T, Chong B, et al. Molecular and cultural analysis of the microflora associated with endodontic infections. *J Dent Res* 2002;**81**:761-6.
23. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, et al. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. *N Engl J Med* 1999;**340**:85-92.
24. Günthard H, Hany A, Turina M, et al. *Propionibacterium acnes* as a cause of aggressive aortic valve endocarditis and importance of tissue grinding: case report and review. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:3043-5.
25. Hahn F, Zbinden R, Min K. Late implant infections caused by *Propionibacterium acnes* in scoliosis surgery. *Eur Spine J* 2005;**14**:783-8.
26. Lutz MF, Berthelot P, Fresard A, et al. Arthroplastic and osteosynthetic infections due to *Propionibacterium acnes*: a retrospective study of 52 cases, 1995-2002. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;**24**:739-44.
27. Nisbet M, Briggs S, Ellis-Pegler R, et al. *Propionibacterium acnes*: An under-appreciated cause of post-neurosurgical infection. *J Antimicrob Chemother* 2007;**60**:1097-103.
28. Hinestrosa F, Djurkovic S, Bourbeau PP, et al. *Propionibacterium acnes* as a cause of prosthetic valve aortic root abscess. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:259-61.

29. van Leeuwen WJ, Kappetein AP, Bogers AJ. Acute dehiscence of a valve prosthesis 5 years after implantation. *Int J Cardiol* 2007;**117**:e79-e81.
30. Kanjanauthai S, Kanluen T. *Propionibacterium acnes*: A rare cause of late prosthetic valve endocarditis and aortic root abscess. *Int J Cardiol* 2008;**130**:e66-8.
31. Mohsen AH, Price A, Ridgway E, et al. *Propionibacterium acnes* endocarditis in a native valve complicated by intraventricular abscess: A case report and review. *Scand J Infect Dis* 2001;**33**:379-80.
32. Perry AL, Lambert PA. Propionibacterium acnes. *Lett Appl Microbiol* 2006;**42**:185-8.
33. Brazier JS, Hall V. *Propionibacterium propionicum* and infections of the lacrimal apparatus. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:892-3.
34. Siqueira Jr JF, Rocas IN. Polymerase chain reaction detection of *Propionibacterium propionicus* and *Actinomyces radicidentis* in primary and persistent endodontic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;**96**:215-22.
35. Byun R, Nadkarni MA, Chhour K-L, et al. Quantitative analysis of diverse *Lactobacillus* species present in advanced dental caries. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:3128-36.
36. Brook I, Frazier EH. Significant recovery of non-sporulating anaerobic rods from clinical specimens. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:476-80.
37. Klein G, Zill E, Schindler R, et al. Peritonitis associated with vancomycin-resistant *Lactobacillus rhamnosus* in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient: Organism identification, antibiotic therapy, and case report. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:1781-3.
38. Neef PA, Polenakovik H, Clarridge JE, et al. *Lactobacillus paracasei* continuous ambulatory peritoneal dialysis–related peritonitis and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:2783-4.
39. Salvana EM, Frank M. *Lactobacillus* endocarditis: Case report and review of cases reported since 1992. *J Infect* 2006;**53**:e5-e10.
40. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, et al. *Lactobacillus* bacteremia, species identification, and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:e35-e44.
41. Hoyles L, Inganas E, Falsen E, et al. *Bifidobacterium scardovii* sp. nov., from human sources. *Int J Syst Bacteriol* 2002;**52**(Pt 3): 995-9.
42. Geissdörfer W, Böhmer C, Pelz K, et al. Tuboovarian abscess caused by *Atopobium vaginae* following transvaginal oocyte recovery. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:2788-90.
43. Menard JP, Fenollar F, Henry M, et al. Molecular quantification of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* loads to predict bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:33-43.
44. Downes J, Munson MA, Spratt DA, et al. Characterisation of *Eubacterium*-like strains isolated from oral infections. *J Med Microbiol* 2001;**50**:947-51.
45. Olsen I, Johnson JL, Moore LV, et al. *Lactobacillus uli* sp. nov. and *Lactobacillus rimae* sp. nov. from the human gingival crevice and emended descriptions of *Lactobacillus minutus* and *Streptococcus parvulus*. *Int J Syst Bacteriol* 1991;**41**:261-6.
46. Schwebke JR, Lawing LF. Prevalence of *Mobiluncus* spp. among women with and without bacterial vaginosis as detected by polymerase chain reaction. *Sex Transm Dis* 2001;**28**:195-9.
47. Bahar H, Torun MM, Ocer F, et al. *Mobiluncus* species in gynaecological and obstetric infections: Antimicrobial resistance and prevalence in a Turkish population. *Int J Antimicrob Agents* 2005;**25**:268-71.
48. Sahuquillo-Arce JM, Ramirez-Galleymore P, Garcia J, et al. *Mobiluncus curtisii* bacteremia. *Anaerobe* 2008;**14**:123-4.
49. Mosca A, Summanen P, Finegold SM, et al. Cellular fatty acid composition, soluble-protein profile, and antimicrobial resistance pattern of *Eubacterium lentum*. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:752-5.
50. Booth V, Downes J, Van den Berg J, et al. Gram-positive anaerobic bacilli in human periodontal disease. *J Periodont Res* 2004;**39**:213-20.
51. Talan DA, Abrahamian FM, Moran GJ, et al. Emergency Medicine Human Bite Infection Study Group. Clinical presentation and bacteriologic analysis of infected human bites in patients presenting to emergency departments. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:1481-9.
52. Hill GB, Ayers OM, Kohan AP. Characteristics and sites of infection of *Eubacterium nodatum, Eubacterium timidum, Eubacterium brachy*, and other asaccharolytic eubacteria. *J Clin Microbiol* 1987;**25**:1540-5.
53. Detry G, Pierard D, Vandoorslaer K, et al. Septicemia due to *Solobacterium moorei* in a patient with multiple myeloma. *Anaerobe* 2006;**12**:160-2.
54. Lau SK, Teng JL, Leung KW, et al. Bacteremia caused by *Solobacterium moorei* in a patient with acute proctitis and carcinoma of the cervix. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:3031-4.
55. Goldstein EJ, Citron DM, Goldman PJ, et al. National hospital survey of anaerobic culture and susceptibility methods: III. *Anaerobe* 2008;**14**:68-72.
56. Citron DM, Merriam CV, Tyrrell KL, et al. In vitro activities of ramoplanin, teicoplanin, vancomycin, linezolid, bacitracin, and four other antimicrobials against intestinal anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:2334-8.
57. Hoellman DB, Kelly LM, Credito K, et al. In vitro antianaerobic activity of ertapenem (MK-0826) compared to seven other compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:220-4.
58. Liebetrau A, Rodloff AC, Behra-Miellet J, et al. In vitro activities of a new des-fluoro quinolone, garenoxacin, against clinical anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**: 3667-71.
59. Edmiston CE, Krepel CJ, Seabrook GR, et al. In vitro activities of moxifloxacin against 900 aerobic and anaerobic surgical isolates from patients with intra-abdominal and diabetic foot infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:1012-6.
60. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, et al. In vitro activities of the new semisynthetic glycopeptide telavancin (TD-6424), vancomycin, daptomycin, linezolid, and four comparator agents against anaerobic gram-positive species and *Corynebacterium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**: 2149-52.
61. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, et al. Comparative in vitro activities of XRP 2868, pristinamycin, quinupristin-dalfopristin, vancomycin, daptomycin, linezolid, clarithromycin, telithromycin, clindamycin, and ampicillin against anaerobic gram-positive species, actinomycetes, and lactobacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;**49**:408-13.
62. Ednie LM, Rattan A, Jacobs MR, et al. Antianaerobe activity of RBX 7644 (ranbezolid), a new oxazolidinone, compared with those of eight other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:1143-7.
63. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, et al. Comparative in vitro susceptibilities of 396 unusual anaerobic strains to tigecycline and eight other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:3507-13.
64. Bradford PA, Weaver-Sands DT, Petersen PJ. In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2005;**41**(Suppl 5): S315-32.
65. Moubareck C, Gavini F, Vaugien L, et al. Antimicrobial susceptibility of bifidobacteria. *J Antimicrob Chemother* 2005;**55**: 38-44.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

250

Mycobacterium tuberculosis

DANIEL W. FITZGERALD | TIMOTHY R. STERLING | DAVID W. HAAS

El término *tuberculosis* describe un amplio abanico de entidades clínicas causadas por *Mycobacterium tuberculosis* (o, con menos frecuencia, por *Mycobacterium bovis*). Es la segunda causa, por detrás únicamente del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de muerte en el mundo por un solo microorganismo infeccioso. En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la tuberculosis como una emergencia de salud pública global, y sigue suponiendo un problema de salud pública global inmenso. Puede afectar prácticamente a cualquier órgano, pero sobre todo a los pulmones, y de forma típica se asocia a la formación de granulomas.

Historia

Existen indicios de tuberculosis vertebral en el neolítico, la época precolombina y en los primeros vestigios egipcios. Sin embargo, la tuberculosis no se convirtió en un problema importante hasta la revolución industrial, cuando las condiciones de hacinamiento favorecieron su propagación. En los siglos XVII y XVIII, la tuberculosis provocó una cuarta parte de todas las muertes de adultos en Europa. Antes de que se descubriesen los antimicrobianos, la piedra angular del tratamiento era el reposo al aire libre en sanatorios especializados. Los regímenes en estas instituciones probablemente resultaron beneficiosos para los casos diagnosticados antes de la cavitación, pero tuvieron pocas consecuencias sobre la enfermedad cavitada. Cuando quedó claro que la cavitación era el episodio central de la tuberculosis pulmonar progresiva, la mayor parte de los tratamientos se centraron en el cierre de la cavidad.

La era moderna de la tuberculosis comenzó en 1946 con la demostración de la eficacia de la estreptomicina (STM). En 1952 se comercializó otro fármaco, la isoniazida (INH), que convirtió a la tuberculosis en una enfermedad curable en la gran mayoría de los pacientes; y la administración complementaria de la rifampicina (RMP) en 1970 permitió lograr una terapia combinada aún más eficaz. Gracias a la cobertura farmacológica se pudo resecar satisfactoriamente el tejido tuberculoso, si bien con este tratamiento rara vez era necesaria la resección. El reposo en cama y la terapia de colapso pulmonar no añadían nada a la quimioterapia; los pacientes tratados dejaban rápidamente de ser contagiosos y finalmente desaparecieron los sanatorios especializados. La duración de la quimioterapia disminuyó progresivamente desde los casi 2 años antes de la disponibilidad de RMP hasta los 9 meses con la administración conjunta de INH y RMP y los 6 meses cuando se empezaron a utilizar politerapias con INH, RMP y pirazinamida (PZA). Gracias a la INH se comprobó la utilidad de tratar a los pacientes asintomáticos portadores de bacilos tuberculosos basándose en pruebas de tuberculina positivas.

En EE.UU., los casos declarados de tuberculosis han ido disminuyendo casi de forma anual desde que empezaron a realizarse estadísticas precisas. No obstante, en 1985 empezó a aumentar la incidencia debido principalmente a la aparición de infecciones en individuos infectados simultáneamente con VIH. Desafortunadamente, en algunas grandes ciudades los programas de control de la tuberculosis no estaban preparados para controlar este problema emergente. Algunos factores relacionados con la tuberculosis como la drogadicción, la falta de hogar y la infección por VIH predisponen a la reactivación de una tuberculosis antigua, a la adquisición y la propagación de una nueva infección y, como consecuencia del escaso cumplimiento terapéutico, al desarrollo y diseminación de cepas farmacorresistentes. En estos grupos de población aparecieron brotes epidémicos de tuberculosis resistentes al menos a INH y RMP (esto es, resistentes a múltiples fármacos [MDR]) que se propagaron a personas VIH-negativas, como los profesionales sanitarios. Muchos brotes se debieron a la cepa Beijing, mientras que en la ciudad de Nueva York dominaba la «cepa W».

Los programas terapéuticos fracasaron a menudo por la resistencia farmacológica, por la falta de cumplimiento terapéutico y por la transmisión nosocomial de *M. tuberculosis*. No obstante, desde 1992, la incidencia de tuberculosis en EE.UU. ha vuelto a descender y en el año 2007 alcanzó los valores más bajos de la historia[1]. Esto certifica el éxito que puede lograrse con la intensificación de los esfuerzos diagnósticos, terapéuticos y preventivos y con el control de la inmunodepresión inducida por el VIH por los nuevos antirretrovirales[2].

Desafortunadamente, la situación global no ha resultado tan satisfactoria. La pandemia del VIH dio alas al incremento en la incidencia de casos de tuberculosis en los países con recursos limitados, especialmente en el África subsahariana. La escasez de recursos y la fragilidad de las infraestructuras, junto con la mayor prevalencia de VIH/SIDA, han hecho aumentar la carga global de tuberculosis. Al igual que en Estados Unidos, surgió y se diseminó la tuberculosis MDR (TB-MDR). En respuesta a ello, la OMS trabajó diligentemente durante la última década para ampliar los servicios de tratamiento de la tuberculosis, como los programas de ciclos cortos de tratamiento observado directamente (TOD). Paralelamente fue aumentando la disponibilidad en todo el mundo de medicaciones de segunda línea, como las fluoroquinolonas, siendo un programa de TOD funcional el requisito previo para el acceso a descuentos en el precio de los fármacos[3].

Con la generalización de fármacos de segunda línea se hizo inevitable la selección de *M. tuberculosis* resistente a fármacos de primera y segunda línea. El primer caso de tuberculosis extensamente resistente [XDR] (definida como aquella tuberculosis resistente al menos a INH, RMP, una fluoroquinolona y un aminoglucósido) apareció en el año 2001 en Kwazulu-Natal (Sudáfrica)[4,5] y desde entonces se han mencionado casos en numerosos países de varios continentes. Aunque la aplicación de los principios establecidos de salud pública para la tuberculosis, respaldada por una financiación generosa, puede controlar a la larga esta difícil situación[6], la inmensidad de este reto es abrumadora.

Microbiología

El complejo *M. tuberculosis* abarca siete especies del género *Mycobacterium*, familia Mycobacteriaceae y orden Actinomycetales, que son las causas de la tuberculosis en los seres humanos y de la enfermedad zoonótica. Las especies del complejo *M. tuberculosis* comparten el 99,9% de identidad en las secuencias y probablemente evolucionaron a partir de un único ancestro clonal[7]. La especie de *M. tuberculosis* desencadena la inmensa mayoría de los casos de tuberculosis humana. *M. bovis* es responsable de la enfermedad en el ganado vacuno y se disemina a los seres humanos a través del contacto con los animales y por el consumo de leche no pasteurizada. Una investigación reciente en un grupo de seis casos de tuberculosis en Reino Unido demuestra que *M. bovis* puede transmitirse de un ser humano a otro[8]. *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium canetti* son causas inusuales de tuberculosis en África. *Mycobacterium caprae,* otro patógeno del ganado caprino y vacuno, *Mycobacterium microti,* un patógeno de los roedores, y *Mycobacterium pinnipedii,* un patógeno de las focas pueden ser causa de tuberculosis zoonótica en los seres humanos.

Los seres humanos constituyen el único reservorio para *M. tuberculosis,* aunque numerosos animales son sensibles a la infección[9]. Algunos han postulado que un ancestro de *M. tuberculosis* infectó a los homínidos en el África oriental hace 3 millones de años, y desde entonces ha evolucionado conjuntamente con su huésped humano[10]. Se trata de un bacilo aerobio inmóvil, no formador de esporas, con un contenido elevado de lípidos de alto peso molecular en la pared celular. Su crecimiento es lento, con un período de generación de 15-20 horas, comparado con el tiempo inferior a la hora de los patógenos bacterianos más comunes, y el crecimiento visible tarda entre 3 y 8 semanas en un medio sólido. El microorganismo tiende a

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

crecer en grupos paralelos, produciendo colonias características en forma de cuerdas serpenteantes. Entre las secuencias genómicas completas que se han publicado se incluyen la cepa de laboratorio H37Rv de *M. tuberculosis,* una cepa XDR de *M. tuberculosis* y la cepa BCG de *M. bovis*[11-13]. Al contrario que en el resto de las bacterias, una porción génica muy grande de *M. tuberculosis* codifica enzimas implicadas en la lipogénesis y la lipólisis. Los análisis comparativos están identificando productos génicos exclusivos de *M. tuberculosis* que son importantes para la supervivencia y que pueden modular la respuesta inmunitaria del huésped (v. «Inmunología»).

Se ha desarrollado un amplio abanico de técnicas de laboratorio para diagnosticar la tuberculosis activa. Ninguna prueba es perfecta por separado y, desafortunadamente, algunos diagnósticos en los que todavía confían los médicos se desarrollaron hace más de 100 años. En la tabla 250-1 se muestran las ventajas y las limitaciones de algunos métodos.

TINCIÓN ÁCIDO-ALCOHOL RESISTENTE

El término *bacilos ácido-alcohol resistentes* es prácticamente sinónimo de micobacteria, aunque *Nocardia* y algunos otros microorganismos presentan gran variabilidad en esta característica. En la tinción de Ziehl-Neelsen, un frotis fijado recubierto con carbolfucsina se calienta, se aclara y se decolora con ácido-alcohol y posteriormente se contrasta la tinción con azul de metileno. La tinción de Kinyoun es una modificación en la que no es necesario el calentamiento. Los microorganismos adoptan la forma de bacilos arrosariados ligeramente doblados de 2-4 µm de largo por 0,2-5 µm de ancho. En el esputo a menudo se sitúan en paralelo, o bien dos microorganismos se pegan por los extremos para formar una V. Se necesitan aproximadamente 10.000 microorganismos/ml de esputo para que el frotis sea positivo y la detección de al menos 10 microorganismos en un portaobjetos es óptima; la detección de un único microorganismo en un portaobjetos es sumamente sospechosa. La sensibilidad del frotis de esputo de bacilos ácido-alcohol resistentes, cuando se compara con el cultivo, es del 60%[14]. La sensibilidad es notablemente menor en la enfermedad no cavitada y en la infección por VIH. La sensibilidad aumenta aproximadamente un 10% mediante la recogida de una segunda muestra de esputo, y un 2% con una tercera[15]. El procesamiento del esputo con hipoclorito sódico y la concentración antes de la tinción aumenta también la sensibilidad[16]. La mayoría de los laboratorios estadounidenses utilizan actualmente tinción de fluorocromo con auramina fenólica o auramina-rodamina, un paso de decoloración con ácido-alcohol ligeramente modificado, contrastando la tinción con permanganato potásico. Como las micobacterias se observan fácilmente con objetivos de bajo aumento de 20× y 40 × , la microscopia de fluorescencia requiere menos tiempo por parte del técnico y puede aumentar la sensibilidad sobre los frotis de bacilos ácido-alcohol resistentes convencionales[17]. Los adelantos en los microscopios con diodos emisores de luz (LED) ultrabrillantes pueden incrementar la solidez de la tecnología para usarla en entornos con escasos recursos[18].

Cualquier líquido o material biológico puede examinarse directamente (p. ej., líquido pleural, líquido cefalorraquídeo [LCR], orina, líquido de lavado gástrico), si bien los líquidos poco densos se examinan mejor después de sedimentarlos mediante centrifugación. Los frotis positivos procedentes de material de aspiración gástrica concentrado suelen deberse a *M. tuberculosis* y son especialmente importantes en los niños pequeños, ya que de ellos resulta sumamente difícil recoger esputos.

MÉTODOS DE CULTIVO PARA *M. TUBERCULOSIS*

El cultivo es el método de referencia para detectar micobacterias en muestras clínicas. Las muestras de esputo o de tejido deben someterse a una descontaminación inicial para eliminar los microorganismos no micobacterianos de crecimiento rápido y a una licuefacción para que los descontaminantes puedan acceder a los microorganismos no micobacterianos y a los nutrientes del medio y puedan sobrevivir las micobacterias. La descontaminación y la licuefacción se suelen llevar a cabo con *N*-acetil-L-cisteína como mucolítico en una solución de hidróxido sódico al 1%. Las micobacterias están relativamente bien protegidas durante este procedimiento gracias a su pared celular rica en ácidos grasos. Sin embargo, los tejidos y líquidos normalmente estériles como el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el líquido pleural no deben descontaminarse, ya que se produciría una cierta pérdida de la viabilidad micobacteriana. A continuación se neutraliza y se centrifuga la muestra y el sedimento se inocula en el medio de cultivo.

Se pueden utilizar tres tipos de medio para el cultivo de las micobacterias: medio con base de huevo (p. ej., Lowenstein-Jensen), medio con base de agar sólido (p. ej., Middlebrook 7H11) y caldo líquido (p. ej., Middlebrook 7H12). Los medios de cultivo se convierten en selectivos para las micobacterias añadiendo antibióticos. También existen medios no selectivos, en los que el crecimiento es más rápido. El crecimiento es más rápido en presencia de dióxido de carbono al 5-10%. Los cultivos de caldos líquidos requieren un período de incubación de 1-3 semanas para poder detectar microorganismos, mientras que en los medios sólidos se necesitan 3-8 semanas. Sin embargo, los cultivos sólidos permiten examinar la morfología de las colonias, detectar cultivos mixtos y cuantificar el crecimiento. Además, algunas cepas de micobacterias puede que sólo crezcan en medios sólidos. Por dichas razones, los expertos sugieren utilizar conjuntamente medios líquidos y sólidos, inoculando al menos un cultivo de medio sólido[19].

Los sistemas comerciales automatizados de caldos líquidos facilitan notablemente el cultivo de las micobacterias. Monitorizan el crecimiento micobacteriano detectando la producción de CO_2 o el consumo de O_2 a través de indicadores radiométricos, fluorométricos o colorimétricos. El sistema BACTEC con tubo de indicador de crecimiento micobacteriano (MGIT) (Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, MD), que detecta crecimiento en 1-3 semanas mediante un método fluorométrico, es el más utilizado[20,21].

Se ha desarrollado un análisis nuevo aún no comercializado de caldo líquido en el cual se cultivan las micobacterias en un medio líquido sobre una placa de múltiples pocillos y a continuación se examinan microscópicamente en busca de su aspecto característico en cuerdas serpenteantes. Los antimicrobianos añadidos al medio permiten comprobar simultáneamente la sensibilidad. Los resultados preliminares demuestran que este análisis de observación microscópica de la sensibilidad a fármacos (MODS) proporciona resultados en 7-10 días, con una sensibilidad y una especificidad similares a las de los sistemas de caldos líquidos comercializados[22]. Antes de que su uso pueda generalizarse, será necesario estandarizar este método de cultivo y de sensibilidad farmacológica prometedor, barato y rápido.

AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Los estudios de amplificación de ácidos nucleicos son otra técnica para la detección directa de *M. tuberculosis* en muestras clínicas. Existen al menos dos técnicas de amplificación comercializadas y aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense: el Amplified *M. tuberculosis* Direct Test (Gen-Probe, San Diego, CA), cuya diana es el ARN ribosómico, y el test de *M. tuberculosis* AMPLICOR (Roche Diagnostic Systems, Basilea, Suiza), cuya diana es el ADN. Fuera de EE.UU. se comercializan otras pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, pero no están aprobadas por la FDA. La sensibilidad de la amplificación de ácidos nucleicos es intermedia entre la tinción ácido-alcohol resistente y los cultivos. En el caso de muestras con frotis positivo, la sensibilidad y la especificidad de la amplificación de ácidos nucleicos superan el 95%. En los casos con frotis negativo, la sensibilidad ha oscilado entre el 40% y el 77%, mientras que la especificidad permanece por encima del 95%[23].

La amplificación de ácidos nucleicos complementa, pero no reemplaza el juicio clínico, los frotis ácido-alcohol resistentes y el cultivo en el diagnóstico de la tuberculosis[24,25]. En los casos de esputo con frotis ácido-alcohol resistente positivo, una amplificación de ácidos nucleicos positiva indica la presencia del complejo *M. tuberculosis* y confirma una tuberculosis activa. Cuando el grado de sospecha clínica de tuberculosis pulmonar es alto pero el frotis ácido-alcohol resistente es negativo, una prueba de amplificación de ácidos nucleicos positiva tiene un valor predictivo alto de tuberculosis y permite instaurar precozmente el tratamiento. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos funcionan peor cuando el índice de sospecha clínica para tuberculosis es bajo, en cuyo caso la frecuencia de pruebas con falsos positivos puede aproximarse a la de verdaderos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 250-1 Comparación de pruebas utilizadas en el diagnóstico de la tuberculosis activa

Pregunta al laboratorio clínico	*Pruebas diagnósticas*	*Ventajas*	*Limitaciones*
¿Existen micobacterias en una muestra clínica?	Cultivo en medio sólido (de Lowenstein-Jensen con base de huevo o de Middlebrook con base de agar)	Método de referencia para aislar *M. tuberculosis*; detecta entre 10 y 100 microorganismos/ml; muestra la morfología de las colonias, detecta infecciones mixtas, permite cuantificar el crecimiento, proporciona microorganismos para identificación de especies, identificación de cepas y test de sensibilidad	El crecimiento visible tarda entre 3 y 8 semanas
	Cultivo en caldo líquido	Sensibilidad y especificidad similares a los medios sólidos; los sistemas automatizados disminuyen la carga de trabajo; proporciona microorganismos para identificación de especies, identificación de cepas y test de sensibilidad; detecta crecimiento en 7-21 días	No muestra la morfología de las colonias, no detecta cultivos mixtos ni cuantifica el crecimiento
	Tinción ácido-alcohol resistente	Resultados en el día; tecnología simple; barato	Menos sensible que el cultivo, requiere 10.000 microorganismos/ml; no puede distinguir *M. tuberculosis* de otras micobacterias
	Amplificación de ácidos nucleicos (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa [PCR])	Resultados en el día; sensibilidad intermedia entre la tinción ácido-alcohol resistente y el cultivo; identifica microorganismos como miembros del complejo *M. tuberculosis*	Requiere técnicas de laboratorio avanzadas; no puede distinguir los microorganismos muertos de los viables; sigue siendo necesario el cultivo para la identificación de especies, la identificación de cepas y la sensibilidad
¿Pertenece la micobacteria aislada de la muestra clínica al complejo *M. tuberculosis?* (*Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium bovis-BCG, Mycobacterium africanum, M. microti* o *Mycobacterium canetti*)	Amplificación de ácidos nucleicos	(V. arriba)	(V. arriba)
	Sondas de ácidos nucleicos	Resultados disponibles en 2 horas; la sensibilidad y la especificidad se aproximan al 100%; no requiere amplificación	Requiere al menos 10^5 microorganismos; más útil para cultivos puros, no directamente sobre muestras clínicas; no puede distinguir entre miembros del complejo *M. tuberculosis*
	Análisis de *p*-nitroacetil-aminohidroxipropiofenona (NAP) BACTEC	Proporciona la identificación preliminar de *M. tuberculosis*	La necesidad de cultivos dobles incrementa los costes
	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	Resultados en el día; la sensibilidad y la especificidad se aproximan al 100%; puede distinguir *M. bovis-BCG* de otros miembros del complejo *M. tuberculosis*	Requiere tecnología HPLC; sólo es útil para cultivos puros
¿A qué especie del complejo *M. tuberculosis* pertenece la micobacteria aislada?	Morfología de las colonias y pruebas bioquímicas (test de niacina, catalasa termosensible, reducción de nitrato, resistencia a PZA, etc.)	Método clásico para la identificación de especies de *M. tuberculosis*	Supone mucho tiempo y trabajo
	Análisis genómico, reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Puede distinguir rápidamente entre especies del complejo *M. tuberculosis*	Todavía no está comercializado con este propósito
¿Representan la misma cepa los diferentes aislados de *M. tuberculosis?*	Determinación del genotipo mediante análisis del polimorfismo de longitud del fragmento de restricción (RFLP), oligonucleótidos espaciadores (*spoligotyping*) y análisis de unidades micobacterianas repetitivas intercaladas (MIRU)	Los CDC ofrecen la tipificación gratis de cepas a través del National Tuberculosis Genotyping and Surveillance Network	Pruebas sofisticadas que sólo están disponibles en centros especializados
¿Es resistente a fármacos la micobacteria *M. tuberculosis* aislada?	Método de las proporciones en agar	Cuantifica la proporción de microorganismos farmacorresistentes	Requiere 8 semanas
	Método BACTEC líquido	Resultados en 5-14 días	No cuantifica la proporción de resistencia
	Pruebas moleculares para detectar mutaciones cromosómicas asociadas a resistencia farmacológica	Permite detectar en el día la resistencia farmacológica; las más prometedoras son para las mutaciones resistentes a rifampicina	Necesita validarse en varios campos clínicos y todavía no está aprobada por la FDA

positivos[26]. Las series de casos con sospecha de tuberculosis extrapulmonar sugieren que la amplificación de ácidos nucleicos de las muestras no respiratorias (p. ej., líquido pleural, orina, LCR, tejidos, etc.) puede ayudar al diagnóstico[27-29]. No obstante, la sensibilidad es baja y los datos no son actualmente los más adecuados para proporcionar directrices de aplicación claras para las técnicas de amplificación en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar. Hay que señalar que las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos no pueden distinguir los microorganismos muertos de los viables y no se deben usar para monitorizar la respuesta al tratamiento.

La amplificación de ácidos nucleicos requiere un cumplimiento estricto de unas prácticas de laboratorio correctas. En un estudio poco tranquilizador se enviaron 20 muestras de esputo a ciegas a laboratorios de 18 países diferentes. Solamente 5 (16%) de 30 laboratorios identificaron correctamente la presencia o la ausencia de ácidos nucleicos micobacterianos en las 20 muestras, y 17 (57%) comunicaron resultados falsos positivos[30].

IDENTIFICACIÓN DE ESPECIES DE MICOBACTERIAS

Una vez que se ha identificado la presencia de micobacterias en una muestra clínica, es necesaria la identificación de la especie para llegar al diagnóstico clínico y con fines epidemiológicos. Así, por ejemplo, identificar la especie puede ser importante en los pacientes inmunocomprometidos expuestos al riesgo de desarrollar infecciones micobacterianas no tuberculosas, en localidades donde es posible la transmisión de *M. bovis* desde los animales al ser humano, o en los pacientes con cáncer de vejiga que reciben tratamiento estimulador inmunitario con bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Esta identificación suele constar de dos pasos: en primer lugar se identifican las micobacterias como miembros del complejo *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. microti, M. canetti, M. caprae* y *M. pinnipedii*) o como especies de micobacterias no tuberculosas (MNT). Posteriormente, y en caso necesario, pueden identificarse las especies individuales dentro del complejo *M. tuberculosis*. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, el crecimiento en medios antibióticos selectivos, las sondas de ácidos nucleicos y la cromatografía líquida de alta resolución se utilizan para situar a las micobacterias dentro del complejo *M. tuberculosis*[31]. Cada una de ellas tiene sus ventajas y sus limitaciones, que se detallan en la tabla 250-1. La identificación de cada especie dentro del complejo es un reto mayor. *M. tuberculosis* crece lentamente, carece de pigmento, produce niacina, reduce los nitratos, tiene una actividad catalasa débil que se pierde calentando hasta 68 °C a un pH de 7,0, no muestra resistencia monofarmacológica a PZA, es resistente a la hidracida del ácido tiofen-2-carboxílico y prefiere condiciones aerófilas. Otros miembros del complejo muestran patrones diferentes en estas pruebas. El análisis de deleción genómica basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que se aprovecha de la secuencia genómica completa disponible de *M. tuberculosis,* también puede identificar especies del complejo *M. tuberculosis*[32].

DETERMINACIÓN DEL GENOTIPO DE *M. TUBERCULOSIS*

La caracterización de una cepa concreta de *M. tuberculosis* es importante con fines epidemiológicos, como el seguimiento de la transmisión de una persona a otra, la distinción entre una reinfección exógena y una reactivación endógena en los casos de tuberculosis recurrente, y la identificación de contaminación cruzada de los cultivos en el laboratorio. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) ofrecen una tipificación de cepas gratuita mediante el National Tuberculosis Genotyping and Surveillance Network basado en tres métodos de tipificación estandarizados: el análisis del polimorfismo de longitud del fragmento de restricción (RFLP), la tipificación de oligonucleótidos espaciadores *(spoligotyping)* y el análisis de unidades micobacterianas repetitivas intercaladas (MIRU)[33]. En el RFLP, los fragmentos de ADN producidos por la endonucleasa de restricción *pvu II* se separan por electroforesis y se visualizan utilizando una sonda dirigida a una secuencia de ADN repetitiva, la secuencia de inserción (IS) *6110*. Dado que existen numerosas copias de la IS*6110* en el cromosoma de la mayoría de los aislados de *M. tuberculosis,* y en localizaciones sumamente variables, los aislados con patrones de RFLP idénticos representan la misma cepa. La tipificación de oligonucleótidos espaciadores detecta variabilidad en la región directamente repetida (DR) en el genoma de *M. tuberculosis*. Todavía no está claro si el QFT-G o las pruebas sanguíneas Elispot son más sensibles o específicas que la prueba de la tuberculina cutánea (PTC) en la tuberculosis latente o activa; no obstante, hay regiones directamente repetidas de una secuencia de 36 pares de bases conservada, separadas con varias secuencias espaciadoras. Es posible distinguir cepas diferentes de *M. tuberculosis* por la presencia o la ausencia de 43 espaciadores exclusivos. Cada combinación de espaciadores posible se designa por un código numérico exclusivo que identifica a una cepa espoligotipo única. En el análisis MIRU se analizan doce secuencias de ADN diferentes, cada una de las cuales puede estar repetida en tándem en el genoma de *M. tuberculosis*. El número de repeticiones en tándem para cada una de las doce secuencias (o loci) viene determinado por la PCR para crear un código de 12 números. Cada código se corresponde con una cepa MIRU exclusiva.

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD FARMACOLÓGICA

Las pruebas de sensibilidad farmacológica para los aislados de *M. tuberculosis* son de gran importancia para guiar el tratamiento. En EE.UU., el método de proporción de agar es el que se utiliza con más frecuencia. El método de concentración absoluta y el método de proporción de resistencia se utilizan con menos frecuencia. El método de proporción de agar compara el crecimiento de inóculos adecuadamente diluidos en medios con fármaco con el crecimiento en medios sin fármaco y se expresa como proporción resistente. Para la mayoría de los fármacos, la resistencia es importante cuando el crecimiento en los medios que contienen fármaco supera el 1% del control; una resistencia del 6-10% o más indica que el fármaco no añadirá nada a la politerapia. También se pueden usar sistemas de caldo líquido, como BACTEC, que proporcionan resultados en 5-14 días, aunque no aportan datos sobre la proporción de microorganismos resistentes[34,35].

Como ya se ha mencionado, el método MODS parece ser un método barato y rápido para el cultivo y las pruebas de sensibilidad farmacológica[22].

Se están desarrollando pruebas moleculares para detectar mutaciones cromosómicas asociadas a resistencia farmacológica micobacteriana[36-39]. Las pruebas más prometedoras son las de la resistencia a RMP, que predicen resultados terapéuticos pobres y constituyen un marcador secundario para tuberculosis MDR[20]. Las pruebas detectan mutaciones en el gen 81-bp *ropB,* que codifica la subunidad β de la polimerasa de ARN y que guarda relación con una resistencia a RMP mayor del 96%. La resistencia a INH es más compleja y está codificada por múltiples genes, como el gen *katG* de la peroxidasa catalasa, el gen *inhA* implicado en la biosíntesis de los ácidos grasos, el gen *ahpC,* el gen *oxyR* y el gen *kasA*[40]. También se han identificado mutaciones asociadas a la resistencia a PZA, etambutol (EMB), STM y fluoroquinolonas[41]. Se han comercializado dos análisis de sondas lineales: el INNO-LiPA Rif.TB kit (Innogenetics, Zwijndrecht, Bélgica), que detecta resistencia a la RMP en aislados de cultivos, y el Genotype MYBDRplus assay (Hain Lifescience, Nehren, Alemania), que detecta resistencia a INH y RMP en aislados de cultivos y en muestras de esputo[42,43]. La OMS recomendó recientemente la generalización de este tipo de análisis[44]. Habrá que monitorizar de cerca su utilidad a gran escala en numerosos países.

Epidemiología

CONSIDERACIONES GENERALES

M. tuberculosis infecta a un tercio de la población mundial y ocasiona 9 millones de casos nuevos de tuberculosis y aproximadamente 2 millones de muertes cada año[45]. La tuberculosis es la segunda causa de muerte en todo el mundo por un agente infeccioso único, por detrás únicamente del VIH[46]. La inmunodepresión asociada a la infección por VIH es un factor de riesgo para la tuberculosis; se producen 0,2 millones de fallecimientos por tuberculosis en individuos infectados por VIH. La tuberculosis farmacorresistente está emergiendo a nivel global, con cerca de 0,5 millones de casos nuevos de tuberculosis MDR cada año. Los dos factores esenciales para la rapidez de su propagación son las condiciones de hacinamiento y una población con escasa resistencia natural. En el siglo XIX, la tuberculosis era responsable de más de un 25% de todas las muertes de adultos en Europa, eliminando aquellos con la resistencia natural más baja. Antes del cambio de siglo se estableció una tendencia descendente. Los epidemiólogos pensaron que la enfermedad desaparecería finalmente basándose en la suposición de que el 5% de las infecciones acababa en enfermedad pulmonar cavitada activa (esto es, se volvían contagiosas). De este modo, cada caso cavitado infectaría a 20 personas para mantener la incidencia[47]. En Holanda, en los primeros años del siglo XX, un caso contagioso producía solamente 13 infecciones nuevas[47]. El decremento anual en

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la morbimortalidad secundaria a la tuberculosis era aproximadamente del 5% en los países desarrollados gracias a la mayor resistencia residual natural en aquellos que sobrevivían a la infección y a unas condiciones de vida menos favorables para la propagación de los microorganismos por vía aérea. Esta tasa de descenso prácticamente se duplicó después de la generalización de la quimioterapia. La elevada incidencia de tuberculosis en la última década en África, Asia, Europa del Este y Sudamérica, la simultaneidad de las epidemias por VIH y los brotes epidémicos de tuberculosis MDR demuestran que las predicciones sobre la desaparición de la tuberculosis eran prematuras.

TENDENCIAS RECIENTES DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD

El declive mantenido en la morbilidad de la tuberculosis alcanzó en EE. UU. su punto más bajo transitorio en 1984, pero desde 1985 a 1992 se mencionó un «exceso» de 64.000 casos de tuberculosis activa (comparado con el declive previsto), alcanzando un máximo de 10,5 casos declarados por cada 100.000 habitantes[48,49]. Los factores responsables de dicho aumento eran: vivir en la calle, el consumo de drogas por vía intravenosa, la inobservancia creciente de los programas de control de la tuberculosis y, sobre todo, la epidemia de SIDA. A partir de 1992, los casos declarados disminuyeron, llegando a 4,4 casos por cada 100.000 habitantes en el año 2007, el registro más bajo de la historia[1]. La tasa de tuberculosis entre las personas nacidas en el extranjero era 10 veces mayor que en los nacidos en Estados Unidos y en la actualidad representan la mayoría de todos los casos declarados en este país (fig. 250-1)[50,51]. Esto refleja una inmigración creciente desde países con una prevalencia elevada, especialmente México, Filipinas, Vietnam, India y China, que son responsables de más de la mitad de los casos de tuberculosis en individuos nacidos en el extranjero[51]. El genotipo de las cepas sugiere que la tuberculosis entre los nacidos en el extranjero se debe a una reactivación de una infección latente adquirida antes de su llegada a Estados Unidos. Además, el riesgo disminuye según la duración de la residencia, lo que indica que la mayoría de las infecciones se habían adquirido antes de la inmigración[52]. La probabilidad de desarrollar tuberculosis después de la inmigración varía según el país de origen y el tiempo transcurrido desde la llegada (tabla 250-2)[51,53,54].

La tuberculosis también se ha concentrado en ciertas minorías étnicas y raciales y en poblaciones desatendidas médicamente, apareciendo a menudo en forma de microepidemias por contacto. En el año 2007, las tasas en la población de raza negra y los hispanos eran 7-8 veces más altas que en los individuos de raza blanca no hispanos; la tasa en los individuos de origen asiático era 23 veces mayor que en los de raza blanca. Una serie de brotes ha afectado a los pobres de las ciudades, alcohólicos, drogadictos por vía intravenosa, personas sin hogar, inmigrantes que trabajan en granjas y reclusos.

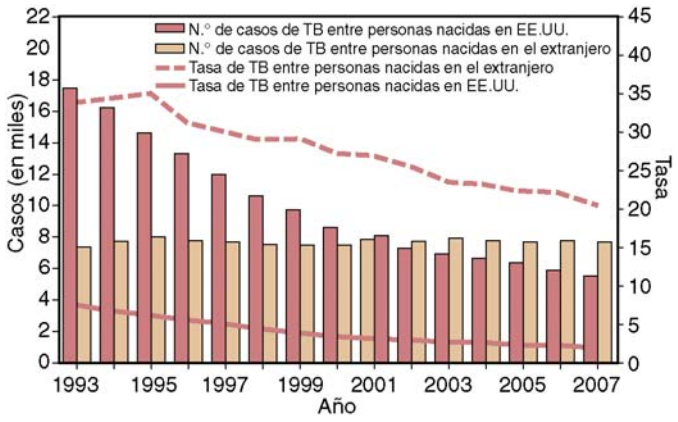


Figura 250-1 Número de casos de tuberculosis declarados en Estados Unidos según el país de origen entre 1993 y 2007. Las tasas son por 100.000 habitantes. Los datos del año 2007 son todavía provisionales. *(Adaptado de los Centers for Disease Control and Prevention. Trends in Tuberculosis—United States, 2007.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. *2008;57:281-285.)*

TABLA 250-2 Tasas de casos de tuberculosis declarados en inmigrantes según el país de origen: estratificado según el momento de su entrada en Estados Unidos

	Tasa bruta (por 100.000 personas-años)*	
País	*Entrada en EE.UU. ≤2 años*	*Entrada en EE.UU. >2 años*
Somalia	889	179
Etiopía y Eritrea	562	82
Vietnam	319	47
Camboya	307	65
Filipinas	283	38
Ecuador	194	31
Haití	189	40
Honduras	177	28
Perú	159	32
Guatemala	111	21
India	106	33
China	74	26
El Salvador	73	11
México	52	14
Corea	40	19
Todos los nacidos en el extranjero	75	16

*Datos proporcionados para los 15 países de nacimiento más frecuentemente publicados.
Adaptado de Cain KP, Benoit SR, Winston CA, MacKenzie WR. Tuberculosis among foreign born persons in the United States. *JAMA* 2008;300;405-412.

La distribución por edades de la tuberculosis refleja el grado de transmisión mantenida en una población concreta. La enfermedad en ancianos suele deberse normalmente a la reactivación de una infección adquirida previamente, mientras que la tuberculosis en niños pequeños indica una transmisión activa mantenida en la comunidad. A este respecto, el 85% de los casos infantiles en Estados Unidos se diagnostica en minorías étnicas y raciales.

La tuberculosis en EE.UU. es más frecuente en regiones geográficas y grupos demográficos donde el SIDA tiene más prevalencia, en particular en individuos de raza negra e hispanos urbanos entre 25 y 45 años[55]. Las personas con tuberculosis activa son VIH-positivas con mayor frecuencia que la población general. Aproximadamente el 11% de todos los casos de tuberculosis en Estados Unidos se producen en pacientes infectados simultáneamente con VIH[1,56]. En una población con una prevalencia alta de positividad para la tuberculina, la inmunidad decreciente provocada por la infección del VIH da lugar a una incidencia enorme de casos de tuberculosis. Así, por ejemplo, el desarrollo de SIDA en los haitianos, en los que la conversión de la tuberculina durante la infancia es prácticamente universal, ha dado lugar a una tuberculosis activa en el 60%[57]. Desde 1993, la definición de caso en la vigilancia del SIDA de los CDC ha incluido cualquier variedad de tuberculosis activa en una persona VIH-positiva[58].

A pesar de la epidemiología predominantemente urbana, se han producido también brotes de tuberculosis amplios en comunidades pequeñas[59,60]. Un brote bien estudiado comenzó en una población costera de Maine en 1988, donde no se había declarado en los 3 años anteriores ningún caso de tuberculosis[60]. Sin embargo, un trabajador de los astilleros con una tuberculosis cavitada fue el origen de 21 casos activos subsiguientes y de 697 infecciones tuberculosas nuevas. En el examen retrospectivo, el paciente que actuó de fuente había solicitado repetidamente atención médica por tos, dolor de garganta y ronquera durante los 8 meses previos a que se le diagnosticase y tratase la tuberculosis. Este informe resalta la necesidad de la vigilancia en cualquier clase social, y no solamente en aquellas con índices de tuberculosis altos conocidos.

La prevalencia de pruebas de la tuberculina cutánea (PTC) positivas en reclutas de la Armada estadounidense aporta una visión general de las tendencias de la infección de tuberculosis latente a lo largo del tiempo y de los factores de riesgo para la infección. Desde 1958 a 1969, más de 1 millón de reclutas de la Armada se sometieron a la PTC, y se encontró una positividad del 5,2%. En los años ochenta y noventa, la tasa de reactividad a la tuberculina descendió hasta

aproximadamente el 1,5% de los reclutas nuevos. La prevalencia era mayor en los de raza negra (5%), en los de origen hispano (5%) y en los de origen asiático y oriundos de islas del Pacífico (26%) que en los de raza blanca (0,8%). La positividad a la tuberculina tenía una prevalencia 10 veces mayor entre los reclutas nacidos en el extranjero[61-63]. En un estudio realizado en personal civil de EE.UU. no institucionalizado, la prevalencia de la reactividad a la tuberculina entre las personas de 25 a 74 años disminuyó de un 14,4% en el año 1972 a un 5,6% en el año 2000[64].

La mayoría de los inmigrantes conservan los índices de positividad a la tuberculina y de tuberculosis de sus países de origen (v. tabla 250-2)[53,54]. Otros grupos, como los drogadictos por vía intravenosa, los pacientes con nefropatías terminales o diabetes, los trabajadores sociales en países endémicos, los residentes en instituciones para personas sin hogar y, en menor medida, los residentes de asilos, muestran índices de morbilidad que superan notablemente a los de la población general (tabla 250-3)[65-73].

A escala global, la tuberculosis tiene un impacto devastador en las naciones en vías de desarrollo; así, sólo 12 países son responsables del 70% de los casos (tabla 250-4)[45]. En 1993, la Organización Mundial de la Salud declaró la tuberculosis una emergencia de salud pública global e intensificó la adopción de iniciativas importantes para abordar el problema. Uno de los ejes centrales de esta estrategia es la puesta en marcha de un ciclo corto de tratamiento observado directamente (TOD)[74]. Sin embargo, los retos son desalentadores. La pobreza intensa, la pandemia del VIH, las guerras civiles y la emigración de los refugiados impiden que tenga éxito. Algunos países han realizado un progreso considerable en los últimos años. En China, el acceso a un tratamiento observado directamente (TOD) se ha ampliado desde un 31% de los casos de tuberculosis en 2001 a un 80% en 2005[75]. También se han hecho progresos espectaculares en India, el país con la cifra más alta de casos de tuberculosis[76]. Desde 2001 a 2006, la cobertura del TOD aumentó de un 12% a un 64%; se salvaron, así, cientos de miles de vidas[45,77]. África, que padece las tasas más elevadas de VIH y tuberculosis en el mundo, no ha visto plasmados estos logros, ya que tanto la detección de casos como la cobertura del TOD y la tasa de curación han sido bajas.

Más de 30 millones de personas en todo el mundo viven actualmente con VIH/SIDA[78]. Por tanto, el potencial de interacción continuada entre SIDA y tuberculosis sigue siendo inmenso. En algunos países en vías de desarrollo, donde la mayoría de las personas son portadoras de bacilos tuberculosos antes de la edad adulta, la prevalencia de infección por VIH se convierte en el único determinante de la coinfección. La situación es actualmente peor en el África subsahariana, donde la incidencia de tuberculosis ha aumentado en paralelo a la del VIH. La incidencia de tuberculosis aumentó más del doble entre 1990 y 2005, de 149 a 343 por cada 100.000 habitantes. En 2006, el 85% de los casos mundiales de tuberculosis con positividad al VIH estaban en África. Se calcula que del 30% al 40% de todos los fallecimientos por SIDA en África se deben a la tuberculosis. Este espectacular incremento en la carga de la enfermedad ha sobrepasado la limitada capacidad de asistencia sanitaria de la región. Otras muchas regiones también se están viendo afectadas profundamente por la simultaneidad de epidemias de SIDA y tuberculosis.

TABLA 250-3 Incidencia de tuberculosis activa en ciertos grupos

Grupo	*Incidencia por 100.000*	*Referencia*
Residentes en hostales de Glasgow	1.946	65
Residentes en hostales de Boston	317	66
Residentes de asilos con tuberculina positiva al ingreso	2.400	67
Residentes de asilos con conversión de la tuberculina	5.900	67
Diabéticos, Corea	1.061	68
Trabajadores sociales, Sudáfrica	1.133	69
Pacientes en diálisis, San Francisco	5.800	70
Pacientes en diálisis del este de India, Londres	25.000	71
Pacientes con SIDA, Nueva York, 1986	7.000	72
Pacientes haitianos con SIDA, 1984	60.000	73

TABLA 250-4 Casos declarados de tuberculosis entre los países que suponen el 70% de los casos declarados en todo el mundo, 2006

País	*Casos*	*Tasa por 100.000 habitantes*
India	1.228.827	107
China	940.889	71
Sudáfrica	303.114	628
Indonesia	277.589	121
Pakistán	176.678	110
Filipinas	147.305	171
Bangladesh	145.186	93
Rusia	124.689	87
Birmania	122.472	253
Etiopía	122.198	151
Kenia	108.342	296
Vietnam	97.363	113

Adaptado de World Health Organization: Global Tuberculosis Database. Disponible en http://www.who.int/research/en/.

TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE

La tuberculosis farmacorresistente plantea un desafío inmenso para el control de la enfermedad. La resistencia a los tuberculostáticos puede ser *primaria,* es decir, que ya está presente antes de instaurar el tratamiento y se debe a la transmisión de cepas de *M. tuberculosis* farmacorresistentes, o *secundaria,* lo que apunta a la aparición de resistencia después de haber recibido tratamiento antituberculoso. En la tabla 250-5 se enumeran los factores de riesgo para la infección de una tuberculosis farmacorresistente. Las cepas resistentes, al menos a INH y RMP, se denominan MDR (resistentes a múltiples fármacos). Las cepas resistentes al menos a INH, RMP, una fluoroquinolona y un aminoglucósido se definen como XDR (extensamente resistentes)[79].

La OMS ha publicado con regularidad desde 1994 las tasas de resistencia farmacológica global[80-82]. La tasa de resistencia primaria en EE.UU. a cualquier tuberculostático se ha mantenido es table en torno al 12%, mientras que la de la tuberculosis MDR es aproximadamente del 1%[82]. Las tasas de tuberculosis MDR primaria son sumamente variables de un país a otro. De las 93 zonas estudiadas en todo el mundo, aproximadamente un 4,8% de todos los casos incidentes en 2006 eran MDR[83], lo que supone un incremento del 1% en 1999[84]. Algunos de los denominados «puntos calientes» se encuentran en Estonia, la provincia de Henan (China), Letonia y las regiones rusas de Ivánovo y Tomsk, donde las tasas superaban el 5%[81,82]. Entre los países o zonas geográficas evaluadas en el estudio más reciente, la mediana de prevalencia de tuberculosis MDR entre los casos nuevos era del 1%, con un intervalo del 0% al 14%.

Las tasas de resistencia farmacológica secundaria suelen ser mayores que las de resistencia farmacológica primaria. La mediana de pre-

TABLA 250-5 Circunstancias epidemiológicas en las que una persona expuesta tiene más riesgo de infectarse con *Mycobacterium tuberculosis* farmacorresistente*

- Exposición a una persona con una tuberculosis farmacorresistente conocida.
- Exposición a una persona con tuberculosis activa que se ha sometido previamente a un tratamiento para la tuberculosis (fracaso del tratamiento o recaída) y cuyos resultados a las pruebas de sensibilidad se desconocen.
- Exposición a personas con tuberculosis activa procedentes de zonas geográficas en las que hay una prevalencia alta de resistencia farmacológica.
- Exposición a personas que siguen teniendo frotis de esputo positivos después de 2 meses de quimioterapia combinada.
- Viaje a un área geográfica de prevalencia alta de resistencia farmacológica.

*Esta información debe usarse para decidir la conveniencia de añadir o no un cuarto fármaco (habitualmente etambutol [EMB]) en niños con tuberculosis activa, no para inferir la necesidad empírica de un régimen terapéutico de segunda línea.

De los Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(RR-11):1-88.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

valencia global de resistencia farmacológica secundaria es del 18,6% (intervalo entre el 0% y el 82%) para cualquier resistencia farmacológica y del 6,9% (intervalo entre el 0% y el 56%) para la TB-MDR[82]. Las tasas correspondientes en Estados Unidos son del 19% y el 5%, respectivamente. El factor de riesgo más importante para la tuberculosis farmacorresistente es el tratamiento tuberculostático previo. Otros indicios adicionales que aumentan la probabilidad de resistencia farmacológica son la infección adquirida en regiones donde la resistencia es prevalente y el contacto conocido con un caso farmacorresistente. En un estudio realizado en el sur de California se registró resistencia en el 71% de los pacientes con tuberculosis que previamente habían sido tratados y padecían enfermedad cavitada[85]. Vivir en la calle, el consumo de drogas y el SIDA en fase avanzada favorecen la adquisición o el desarrollo de infecciones farmacorresistentes[66,86]. La resistencia al menos a un fármaco estaba presente en el 33% de los aislados de *M. tuberculosis* durante 1 mes en 1991 en Nueva York, y a INH y RMP en un notable 19 table 19%[87]. También se detectó resistencia a fluoroquinolona. En 1994, estas cifras habían descendido hasta el 24% y el 13%, respectivamente[88], y han seguido disminuyendo[89].

De sumo interés es la transmisión de la tuberculosis XDR (TB-XDR)[79]. Recientemente se han declarado brotes de TB-XDR en Sudáfrica e Irán[4,90]. En Sudáfrica, todos los casos se producían en individuos infectados simultáneamente con VIH, y el 98% de ellos falleció. Aunque aún se desconocen los cálculos globales exactos de prevalencia de la TB-XDR, porque en muchos estudios no se comprueba la resistencia a fármacos de segunda línea, aproximadamente el 7% de los aislados de tuberculosis MDR en todo el mundo podrían ser TB-XDR [83].

FORMA DE TRANSMISIÓN

Casi todas las infecciones por *M. tuberculosis* se deben a la inhalación de núcleos de microgotas, es decir, partículas infecciosas procedentes de una persona con tuberculosis pulmonar aerosolizadas por la tos, los estornudos o al hablar, que se secan mientras se transmiten por el aire, permanecen suspendidas durante períodos prolongados y alcanzan las vías respiratorias terminales. Un acceso de tos puede producir 3.000 núcleos de microgotas infecciosas, la misma cifra que una conversación durante 5 minutos, mientras que el estornudo genera un número muy superior[91]. Como consecuencia, el aire de una habitación ocupada por una persona con tuberculosis pulmonar puede permanecer contagioso incluso 30 minutos después de que ésta la abandone. Aunque en teoría un núcleo de microgota puede ser suficiente para establecer una infección, normalmente se necesita una exposición prolongada e inóculos aerosolizados múltiples. La capacidad de transmisión de las diferentes cepas de *M. tuberculosis* es sumamente variable[59], pero la infección no suele producirse de puertas afuera, ya que *M. tuberculosis* es destruido por la luz ultravioleta. Las gotas de gran tamaño en las secreciones respiratorias y en los fómites no tienen importancia en la transmisión, por lo que es innecesario adoptar medidas especiales para los utensilios de cocina y la ropa de cama. Otros modos de transmisión son raros. Antiguamente era frecuente la infección por *M. bovis* por el consumo de leche contaminada. Se ha descrito la inoculación cutánea de *M. tuberculosis* por la contaminación de una abrasión en anatomopatólogos y personal de laboratorio (tuberculosis verrugosa), así como la transmisión venérea. Aunque en la mayoría de los casos la fuente es pulmonar, la aerosolización de microorganismos durante la irrigación de lesiones cutáneas o en autopsias ha ocasionado la transmisión a profesionales sanitarios[91,92].

RIESGO DE INFECCIÓN

Los determinantes más importantes de infección de las personas con una prueba de tuberculina negativa son la intimidad del contacto y la capacidad infecciosa de la fuente. Los casos con frotis positivos son sumamente contagiosos; los que solamente son positivos en el cultivo lo son mucho menos. El grado de positividad del esputo y el patrón de la tos son importantes. En comparación con el sarampión, donde un caso infectará al 80% de los contactos casuales sensibles, la capacidad infecciosa de la tuberculosis solamente es moderada en la mayoría de las ocasiones.

La morbilidad de la tuberculosis en una población está determinada tanto por el riesgo de infección como por el riesgo de adquirir la enfermedad activa una vez infectado. En Holanda, en la década de 1970, el 50% de los contactos de un mismo grupo familiar entre 0 y 14 años de edad de casos con frotis positivos se volvía positivo para la tuberculina, pero sólo el 5% lo hizo cuando el caso inicial era positivo para el cultivo pero negativo para el frotis[47]. En EE.UU. se infectaba aproximadamente el 27% de los contactos familiares de los casos con frotis positivo, aunque la incidencia puede aumentar hasta el 80% en ambientes cerrados[93]. Un estudio epidemiológico a gran escala en San Francisco desde 1991 hasta 1996 calculó que el 17% de los casos de tuberculosis activa nuevos se originaba de casos iniciales con frotis negativo y cultivo positivo.

Los pacientes infectados por VIH y con tuberculosis pulmonar no parecen ser más contagiosos que los casos con VIH negativo. En un estudio a gran escala en la República Democrática del Congo, los contactos familiares de pacientes VIH-positivos con tuberculosis pulmonar no tenían más probabilidades de infectarse por *M. tuberculosis* que los contactos familiares de pacientes tuberculosos VIH-negativos[94]. Un metaanálisis de seis estudios en profesionales sanitarios expuestos respalda esta conclusión[95].

INFLUENCIA DE LA QUIMIOTERAPIA SOBRE LA TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN

Los pacientes que reciben la quimioterapia apropiada dejan de ser contagiosos rápidamente a medida que cede la tos y disminuye la concentración de microorganismos en el esputo. El tiempo necesario para dejar de ser contagiosos depende de la carga de microorganismos del paciente, pero hay indicios indirectos de que esto se produce en un intervalo de 2 semanas en los pacientes con tuberculosis farmacosensible[96]. Así pues, el método más eficaz para el control de la tuberculosis es la identificación y el tratamiento del caso. Como consecuencia de los brotes de tuberculosis MDR, los CDC establecieron en 1994 una serie de criterios estrictos para sacar a los pacientes del aislamiento respiratorio, entre los que se incluyen en la actualidad tres frotis de esputo consecutivos negativos en muestras obtenidas con, al menos, 8 horas de diferencia[97].

RIESGO DE PROGRESIÓN DESDE LA INFECCIÓN HASTA LA ENFERMEDAD ACTIVA

En general, aproximadamente el 3-4% de los individuos infectados adquiere una tuberculosis activa durante el primer año tras la conversión de la tuberculina, y posteriormente lo hace un 5%[98]. Estos cálculos están basados en exposiciones intensas durante los períodos vitales sensibles a la enfermedad. Las personas infectadas con inóculos pequeños o durante períodos resistentes a la enfermedad probablemente están expuestas a un riesgo mucho menor[99], mientras que el riesgo de progresión en las personas inmunocomprometidas es mayor. En un estudio de 12.876 adolescentes no vacunados, el 10,4% de los que presentaron una conversión de la tuberculina adquirió una tuberculosis clínica, de los cuales el 54% lo hizo durante el primer año y el 78% durante los 2 primeros años[47]. Los tres períodos de la vida con mayor probabilidad de que la infección se convierta en enfermedad activa son la época de la lactancia, desde los 15 a los 25 años y la vejez. (El efecto de la edad sobre la progresión de la enfermedad se describe en «Influencia de la edad sobre la infección tuberculosa».)

La probabilidad de desarrollar la enfermedad activa varía con la intensidad y la duración de la exposición. Las personas con exposiciones intensas están expuestas a un riesgo más alto de infección, pero también de enfermedad[93]. El grado de positividad de la tuberculina tiene cierto valor pronóstico. La malnutrición, la insuficiencia renal y la inmunodepresión favorecen la progresión de la infección hacia la enfermedad activa, si bien el factor con más peso es el SIDA (v. tabla 250-3). De los drogadictos por vía intravenosa VIH-positivos y con prueba de la tuberculina positiva en una población con tratamiento con metadona, un 8% al año adquiría una tuberculosis activa[100]. Parece probable que la tuberculosis activa pueda desarrollarse finalmente en todas las personas con SIDA con pruebas de la tuberculina positivas a menos que se instaure un tratamiento profiláctico, que aparezca otra complicación mortal del SIDA o que se invierta la inmunodepresión inducida por el SIDA con tratamiento antirretroviral. Durante los brotes en hospitales y en centros de asistencia de cuidados paliativos, hasta un 40% de los pacientes con SIDA expuestos a un caso activo

contrajo una tuberculosis activa, y a menudo dentro de los 2 primeros meses[101].

TRANSMISIÓN INSTITUCIONAL DE LA TUBERCULOSIS

Hospitales

Se sabe desde hace mucho tiempo que la tuberculosis es un riesgo al que están expuestos los profesionales sanitarios. Sin embargo, con el descenso de los índices de enfermedad y la mayor confianza en la quimioterapia, los programas hospitalarios de control de la tuberculosis se atrofiaron. Se comunicaron epidemias de tuberculosis nosocomial a pequeña escala en unidades de cuidados intensivos, pero en general se prestó poca atención a este problema. Sin embargo, a comienzos de la década de 1980 se produjeron numerosos brotes explosivos de tuberculosis en pacientes con SIDA en unidades y centros de asistencia especializados de EE.UU. y Europa[101-105]. En el primer brote comunicado en una unidad de pacientes VIH-positivos, el caso inicial presentó fiebre, tos, una radiografía de tórax normal y frotis ácido-alcohol resistente negativo, pero un cultivo de esputo positivo para *M. tuberculosis*[102]. El 39% de otros pacientes con SIDA de la misma unidad adquirió una tuberculosis activa en los primeros 60 días. Entre los factores principales que contribuyen a estos brotes están: 1) demoras en el diagnóstico, en especial en pacientes con SIDA con neumopatía no cavitada; 2) ventilación con presión negativa inadecuada en las salas de hospitalización; 3) uso de procedimientos generadores de aerosoles como broncoscopias, inducción de esputos y tratamientos con pentamidina aerosolizada; 4) progresión rápida hacia tuberculosis infecciosa activa en un porcentaje elevado de pacientes con SIDA expuestos secundariamente, y 5) en el caso de la tuberculosis MDR, una infectividad prolongada a pesar de un tratamiento antituberculoso[106]. Los profesionales sanitarios también están expuestos a este riesgo. Los pacientes con SIDA y tuberculosis pueden ser sumamente contagiosos en ausencia de cavitación e incluso con una radiografía de tórax normal[102,103].

Los estudios de genotipo han confirmado la transmisión nosocomial de la tuberculosis entre los pacientes con SIDA y a los profesionales sanitarios VIH-negativos[101], lo que demuestra que los pacientes con SIDA tratados para una cepa de *M. tuberculosis* pueden reinfectarse con una cepa diferente[107], aparte de confirmar la contaminación cruzada de los cultivos en el laboratorio.

Albergues para los «sin techo»

La malnutrición, la drogadicción parenteral, el alcoholismo y el hacinamiento aumentan el riesgo de reactivación endógena de una infección antigua y la adquisición de una infección nueva (exógena) en los residentes de los albergues para los «sin techo»[66]. Una revisión de casos entre 1994 y 2003 demostró que el 6% de los casos de tuberculosis en Estados Unidos se producía en personas sin techo, de los que el 87% eran varones y el 34% eran VIH-positivos, y que tenían un patrón prácticamente universal de alcoholismo y drogadicción[108]. La extraordinaria frecuencia de infección por VIH y tuberculosis en los varones sin techo ha promovido la instauración de medidas de salud pública emprendedoras, entre las que se incluye la identificación de los casos activos y la administración de una quimioterapia eficaz supervisada.

Prisiones

La incidencia de tuberculosis es cinco veces mayor en las personas encarceladas que en la población general[109]. Las poblaciones de riesgo alto, como los varones jóvenes de raza negra e hispanos, los drogadictos por vía parenteral y las personas infectadas por VIH, son las más representadas en la población de las prisiones[110]. Aunque la mayoría de los casos de estas instituciones se debe a reactivación de infecciones antiguas, los brotes de tuberculosis MDR han demostrado que también se pueden producir infecciones nuevas (exógenas). Aunque resulta difícil por razones obvias, se ha demostrado la prioridad sanitaria de los servicios preventivos y curativos de las prisiones. Además, los presos viven en alojamientos cerrados que favorecen la transmisión y la adquisición. El hacinamiento podría ser uno de los factores principales para la transmisión en las prisiones, si bien este problema puede contrarrestarse tratando eficazmente los casos de infección tuberculosa latente[110]. La transmisión en las prisiones y las cárceles también puede servir de reservorio para la propagación a la comunidad, especialmente en las poblaciones urbanas.

CONTROL DE LA TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

La transmisión de la tuberculosis en los ambientes sanitarios ha generado una preocupación justificada. En los inicios de la epidemia de SIDA se comunicaron índices de conversión de la tuberculina de hasta un 50% en profesionales sanitarios que trabajaban en salas con pacientes VIH-positivos[103]. Las demoras en el diagnóstico y en la instauración del tratamiento son críticas, tanto para la evolución como para la contagiosidad[106,111]. La situación del VIH de los pacientes puede desconocerse al ingreso, la tuberculosis no merece a menudo una consideración inicial, con frecuencia no se envía un número de muestras de esputo suficiente para su examen (tres) y las tinciones ácido-alcohol resistentes del esputo pueden ser negativas. Además, el cuadro clínico de la tuberculosis extrapulmonar o diseminada puede resultar confuso. Por tanto, la tuberculosis debe tenerse en cuenta en cualquier paciente VIH-positivo con síntomas pulmonares subagudos o crónicos o síntomas compatibles con tuberculosis extrapulmonar. Los métodos de cultivo rápido y los métodos de PCR pueden acelerar el diagnóstico[23,106,112].

Los pacientes VIH-positivos hospitalizados con síntomas respiratorios deben quedar ingresados en habitaciones de aislamiento con presión negativa (de modo que el aire fluya desde el pasillo hacia la habitación y se evacue con garantías al exterior) con seis cambios de aire por hora. Los procedimientos para estimular la tos, como la inducción del esputo o la broncoscopia, deben llevarse a cabo en salas con presión negativa o en cabinas especiales. La utilización de mascarillas de protección, con una formación y una adaptación adecuadas, reducen aún más el riesgo y están recomendadas por los CDC. También se aconseja la radiación ultravioleta del aire, ya sea impulsada por un ventilador a través de una cámara de radiación o dirigiendo el haz de rayos ultravioleta hacia las zonas más altas de la habitación para evitar la radiación directa sobre el personal. Los CDC han publicado una extensa serie de pautas para controlar la transmisión de la tuberculosis en los diferentes ambientes sanitarios[113].

Inmunología

La tuberculosis es el prototipo de las infecciones que requieren una respuesta inmunitaria celular para su control (v. cap. 9)[114]. Durante la infección se produce un gran número de anticuerpos, si bien no desempeñan un papel importante en los mecanismos de defensa del huésped. Durante las primeras semanas posteriores a la exposición, el huésped prácticamente carece de defensas inmunitarias contra la infección por *M. tuberculosis*. Los pequeños inóculos inhalados se multiplican libremente en los espacios alveolares o en el interior de los macrófagos alveolares. Al entrar en los macrófagos se desencadenan interacciones con receptores del complemento, receptores de manosa y receptores Fc[115]. La influencia bacteriostática de los macrófagos alveolares sobre los bacilos intracelulares en esta etapa probablemente es mínima.

M. tuberculosis utiliza diversas estrategias para sobrevivir en el interior de los fagosomas de los macrófagos mientras demora o impide que se pongan en marcha respuestas inmunitarias eficaces. La ureasa micobacteriana ayuda a prevenir la acidificación del fagosoma, limitando de este modo la eficacia de las enzimas bactericidas. Además, al permanecer en el interior del fagosoma, el microorganismo no desencadena respuestas intensas de linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ a través de la vía proteosómica de presentación del antígeno. El microorganismo secreta también una cantidad abundante de superóxido dismutasa, catalasa, tioredoxina y otros antioxidantes que detoxifican a las especies de oxígeno reactivas generadas por los fagocitos. Los antioxidantes microbianos no sólo proporcionan una protección directa contra los oxidantes generados por el huésped, sino que también suprimen las respuestas inmunitarias precoces mediadas por los oxidantes necesarias para una presentación eficiente del antígeno, como la activación y la apoptosis de los macrófagos[116]. Todo ello garantiza la supervivencia continuada del microorganismo en el interior de la célula del huésped e interfiere en el desarrollo de respuestas de adaptación intensas por parte de los linfocitos T. El descubrimiento reciente de estos meca-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nismos patógenos ha impulsado una serie de estrategias racionales para el desarrollo de vacunas (v. «Vacunación»).

Los microorganismos se replican sin restricciones durante semanas, tanto en el foco inicial como en los focos metastáticos linfohematógenos. Una hemaglutinina de unión a la heparina de *M. tuberculosis* puede facilitar la diseminación extrapulmonar al inducir transcitosis epitelial[117]. A la larga sobreviene el desarrollo de inmunidad celular. La hipersensibilidad tisular es florida en comparación con otras infecciones intracelulares, impulsada quizás por la actividad adyuvante de los lípidos micobacterianos.

Todas las personas tienen una población original de linfocitos, y fundamentalmente linfocitos T $CD4^+$ portadores de receptores αβ de linfocitos T, capaces de reconocer antígenos micobacterianos que han sido procesados y presentados por los macrófagos en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II. Cuando el linfocito se encuentra con el antígeno de esta manera, se activa y prolifera, produciendo un clon de linfocitos reactivos similares. Los linfocitos T, a su vez, producen numerosas proteínas secretoras diferentes (linfocinas), que atraen, retienen y activan a los macrófagos al lado del antígeno. Los macrófagos activados acumulan grandes concentraciones de enzimas líticas y metabolitos reactivos que aumentan notablemente su competencia bactericida micobacteriana, pero que pueden ocasionar necrosis tisular si son liberados en los tejidos circundantes. Los macrófagos activados también secretan una serie de moléculas reguladoras (factor de necrosis tumoral-α [TNF-α], factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor transformador del crecimiento-β y factor de crecimiento de fibroblastos), que junto con las proteínas secretoras linfocitarias (interferón γ, factor inhibidor de la migración), determinan el carácter de la respuesta clínica y anatomopatológica. Las células epitelioides, características del granuloma tuberculoso, son macrófagos intensamente estimulados. Las células gigantes de Langhans se componen de macrófagos fusionados orientados alrededor del antígeno tuberculoso con los múltiples núcleos en posición periférica, lo que representa la variedad más satisfactoria de respuesta tisular del huésped. Los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ también se generan durante la infección[118], y son capaces de lisar directamente los fagocitos mononucleares infectados.

Cuando la población de linfocitos activados alcanza un cierto tamaño se manifiesta la reactividad cutánea tardía frente a la tuberculina, generalmente en las 3-9 semanas posteriores a la infección inicial. Al mismo tiempo, se produce una mejoría de la actividad microbicida de los macrófagos. Las características anatomopatológicas de la tuberculosis son el resultado del grado de hipersensibilidad y de la concentración local de antígenos. Cuando la carga de antígenos es pequeña y la hipersensibilidad tisular alta, la organización de los linfocitos, los macrófagos, las células gigantes de Langhans, los fibroblastos y los capilares da lugar a la formación de granulomas. Los focos caracterizados por los tubérculos duros resultantes se denominan *proliferativos* o *productivos* y constituyen una reacción tisular satisfactoria con contención de la infección, curación con fibrosis eventual, encapsulamiento y formación de cicatriz. Cuando tanto la carga del antígeno como el grado de hipersensibilidad son altos, las células epitelioides y las células gigantes son escasas o totalmente ausentes; los linfocitos, los macrófagos y los granulocitos están presentes de forma menos organizada; y la necrosis tisular puede estar presente, lo que constituye una variedad de reacción tisular que se ha denominado *exudativa*. En ausencia de necrosis, las lesiones exudativas pueden cicatrizar por completo, pero puede que persista cierto grado de necrosis tisular. La necrosis en la tuberculosis suele ser incompleta, lo que da lugar a un material acelular sólido o semisólido denominado *caseoso* por su consistencia parecida a la del queso. El ambiente químico y la tensión de oxígeno en el material caseoso sólido tienden a inhibir la multiplicación microbiana. Sin embargo, la necrosis caseosa es inherentemente inestable, especialmente en los pulmones, donde tiende a licuarse y a supurar a través del árbol bronquial, produciendo una cavidad tuberculosa y proporcionando condiciones en las que las poblaciones bacterianas alcanzan títulos sumamente altos. Las cavidades pueden contener de 10^7 a 10^9 microorganismos, frente a los valores de 10^2 a 10^4 en las zonas de necrosis caseosa[119]. El material infeccioso desprendido desde la cavidad da origen a focos exudativos nuevos en otras partes del pulmón (diseminación broncógena). Un corte transversal de una cavidad pulmonar muestra todas estas reacciones anatomopatológicas, desde la menos a la más satisfactoria en términos de contención de la infección. La cavidad central, que contiene una miríada de bacilos, está rodeada de una capa de material caseoso con un número de microorganismos menor, una capa más periférica de macrófagos y linfocitos escasamente organizada e incluso un número menor de microorganismos, una zona que incluso se sitúa más periféricamente con células epitelioides y células gigantes en las que el contenido bacteriano es bastante bajo y, más en la periferia, una capa libre de bacilos de fibrosis encapsulada.

Cuando el grado de hipersensibilidad es sumamente bajo, la reacción tisular puede ser inespecífica y consiste en unos pocos leucocitos polimorfonucleares y células mononucleares con una cifra ingente de bacilos tuberculosos; dicha situación recibe el nombre de *tuberculosis arreactiva*[120]. El espectro inmunológico desde esta hipersensibilidad florida hasta una reacción tisular escasa o inespecífica es similar al que se observa en la lepra y se recapitula en las personas infectadas por VIH por el descenso en el recuento de linfocitos T $CD4^+$.

La inmunidad mantenida posterior a una infección natural se debe probablemente a la persistencia de bacilos tuberculosos viables en los tejidos que constituyen un refuerzo in vivo. En las personas con positividad frente a la tuberculina, los focos endógenos pueden reactivarse repetidamente, por lo que es necesario realizar una vigilancia de los linfocitos T $CD4^+$ activos para mantener la quiescencia[121]. Sin embargo, la reactivación de la enfermedad puede originarse desde estos lugares de refuerzo. En los modelos murinos de inmunidad protectora contra la tuberculosis, los linfocitos T $CD4^+$ y las citocinas interferón γ y TNF-α son esenciales. No obstante, la activación de los monocitos humanos con TNF-α, sin interferón γ, inhibe más eficazmente la replicación intracelular de *M. tuberculosis*. Por el contrario, la producción y bioactivación del factor transformador del crecimiento-β ejerce una influencia contraria, favoreciendo la supervivencia y la multiplicación bacterianas[122,123]. En los seres humanos, una respuesta eficaz contra *M. tuberculosis* tiende a seguir un patrón Th1 con una expresión preferencial de interferón γ, interleucina 2 (IL-2) e IL-12.

Cuando los macrófagos de pacientes con tuberculosis establecida se encuentran con *M. tuberculosis* producen citocinas que modulan la actividad de los linfocitos T $CD4^+$. Estas células son esenciales para que la actividad bactericida de los macrófagos sea óptima. Las citocinas coestimuladoras elaboradas por los macrófagos (IL-1, TNF-α e IL-6) activan los linfocitos T $CD4^+$ e inducen la producción de interferón γ. Sin embargo, los macrófagos también producen citocinas (factor transformador del crecimiento-β e IL-10) que deprimen la producción de interferón γ, inhiben la blastogénesis y bloquean la actividad de la IL-12. Los antígenos micobacterianos pueden favorecer la expresión de citocinas inhibidoras, y se ha planteado que la supresión de las respuestas de los linfocitos T $CD4^+$ puede contribuir a la inmunodepresión, a la desactivación de la función efectora de los macrófagos y a la progresión de la enfermedad en la tuberculosis[121].

Se han identificado diferentes antígenos de *M. tuberculosis* inmunodominantes, como ESAT-6 y el antígeno 30-kD (u 85B)[121]. Sin embargo, se desconoce cuáles son los antígenos de *M. tuberculosis* necesarios para inducir una inmunidad protectora, y actualmente no existen marcadores secundarios en seres humanos validados para dicha inmunidad.

Prueba de la tuberculina cutánea

La PTC se utiliza para saber si un individuo está infectado por *M. tuberculosis*. La tuberculina de Koch (tuberculina antigua) era un extracto de un cultivo de bacilos tuberculosos hervido. En 1934, Siebert elaboró un precipitado proteico simple (derivado proteico purificado [PPD]) de la tuberculina antigua, que se convirtió en el reactivo de elección en muchas zonas. En 1941 se adoptó un lote único grande como estándar biológico (PPD-S) que sirve de referencia para el resto de preparados que se elaboran en la actualidad. Una dosis de unidades de tuberculina 5 (UT) de PPD equivale a 0,0001 mg de proteína PPD-S en 0,1 ml de solución[124].

DOSIS

La sensibilidad y la especificidad de una dosis de 5 UT derivaba de poblaciones en las que se conocía con precisión la incidencia de tuberculosis. Una dosis de 5 UT separa claramente los grupos con 100% de infección, como los pacientes de los sanatorios, de los grupos con una incidencia de tuberculosis muy baja, como los lactantes procedentes de ambientes no contagiosos. En el primero, las reacciones de la tuberculina alcanzaban un máximo de 16-17 mm; en los últimos se desencadenaban reacciones de 0-5 mm.

ASPECTOS TÉCNICOS

La prueba de la tuberculina se realiza inyectando intradérmicamente 5 UT de PPD en 0,1 ml de solución, normalmente en la cara anterior del antebrazo, con una aguja biselada corta del calibre 26-27 G (prueba de Mantoux) dirigiendo el bisel hacia arriba. Es necesario realizar una inyección precisa que provoque un habón blanquecino y elevado de unos 6-10 mm. Las inyecciones más profundas pueden drenarse por el flujo vascular, lo que da lugar a falsos negativos. La pérdida de potencia que se produce cuando se absorbe el PPD en superficies cristalinas se evita añadiendo detergente polisorbato 80 (Tween 80). La tuberculina en solución estabilizada con Tween es fotosensible y debe conservarse refrigerada. La reacción cutánea se suele leer entre 48 y 72 horas después. Una prueba positiva se define por el diámetro de la induración, no por el eritema, en respuesta a la inyección de 5 UT. El diámetro deberá medirse a través del antebrazo, pero también se puede medir comprobando la reacción tangencialmente frente a un fondo luminoso. Otra opción consiste en utilizar un bolígrafo de punta redonda para trazar una línea que vaya desde 1 a 2 cm por fuera de la reacción cutánea hasta el centro de la misma. El bolígrafo se levanta cuando se percibe resistencia, y el procedimiento se repite en la dirección opuesta, midiendo la distancia entre los dos extremos de la línea.

PRUEBA DE LA TUBERCULINA DIRIGIDA

Las normas de la American Thoracic Society y de los CDC sobre la prueba de la tuberculina cutánea recomiendan realizar una prueba de la tuberculina dirigida a personas expuestas a un riesgo alto de desarrollar tuberculosis y a aquéllas en las que se prescribirá tratamiento por una infección latente si el resultado de la prueba es positivo[125]. Entre éstas están las personas expuestas a un riesgo alto de infección reciente (p. ej., inmigrantes recién llegados, trabajadores sanitarios, contactos con tuberculosis) y las personas con procesos clínicos que aumentan el riesgo de tuberculosis, independientemente de la edad (p. ej., VIH/SIDA, trasplantes de órganos). Se desaconseja realizarla en personas expuestas a un riesgo bajo. La prueba inicial también se recomienda en personas cuyas actividades puedan suponerles un mayor riesgo de exposición, como los empleados de centros sanitarios y de correccionales.

INTERPRETACIÓN

Se han recomendado tres valores de corte para definir las reacciones positivas en función de la sensibilidad y la especificidad a las pruebas de la tuberculina; son 5 mm, 10 mm y 15 mm (v. «Tratamiento de la infección tuberculosa latente»)[125]. El valor de corte de 5 mm se emplea en las personas inmunocomprometidas y en los contactos recientes de pacientes con tuberculosis activa. El valor de corte de 10 mm se utiliza para otros grupos de alto riesgo. El valor de 15 mm se utiliza para los grupos de riesgo bajo, si bien las normas para la prueba de la tuberculina dirigida sugieren que no se deberían realizar pruebas en este grupo de riesgo bajo. El 90% de las personas con una induración de 10 mm y prácticamente el 100% de las que desarrollan una induración mayor de 15 mm frente a la inyección de 5 UT están infectadas por *M. tuberculosis*. Las induraciones de menos de 10 mm pueden deberse a reacciones cruzadas provocadas por la infección con otras especies de micobacterias o a una vacunación previa con BCG. Sin embargo, incluso las reacciones de 5 a 10 mm son sospechosas de infección tuberculosa en áreas geográficas sustancialmente libres de otras micobacterias, como la zona noreste de EE.UU., y entre las personas con una probabilidad alta de tuberculosis, como las personas infectadas por VIH y los contactos con casos activos[126,127]. A menos que la inmunización sea muy reciente, las reacciones positivas a la tuberculina no deben atribuirse al BCG[128].

EFECTO DE REACTIVACIÓN

La tuberculina no puede sensibilizar a una persona no infectada, pero puede reestimular una hipersensibilidad remota que se ha deteriorado. Este efecto de reactivación (una prueba de la tuberculina positiva después de una negativa) se desarrolla en los días siguientes a la primera inyección y puede ser persistente. Esto genera problemas de interpretación, ya que el resultado negativo de una prueba que se sigue de un resultado positivo aproximadamente al cabo de 10 semanas puede ser consecuencia de una infección reciente o de un efecto de reactivación. Este problema se soslaya repitiendo la prueba en los pacientes que no han reaccionado entre 1 y 3 semanas después de la prueba inicial. Si el resultado de la segunda prueba es positivo, indica una reactivación más que una conversión reciente de la tuberculina.

REACCIONES FALSAS POSITIVAS Y FALSAS NEGATIVAS

Los resultados falsos positivos representan una infección micobacteriana no tuberculosa. Los falsos negativos aparecen en al menos el 20% de las personas con tuberculosis activa conocida. En un estudio, el 25% de 200 pacientes con tuberculosis activa no era reactivo a 5 UT, y el 10% tampoco lo era a 250 UT[129]. La mayoría de los resultados falsos negativos en pacientes con tuberculosis se atribuye a una enfermedad general y se positivizan al cabo de 2-3 semanas de un tratamiento efectivo. La malnutrición proteica disminuye todas las reacciones de hipersensibilidad tardía cutáneas. La sarcoidosis puede dar lugar a resultados falsos negativos de la prueba de la tuberculina. Las infecciones virales concurrentes (como la infección por VIH-1 con <200 linfocitos T $CD4^+/mm^3$), la vacunación con vacunas de virus vivos (sarampión, viruela), la enfermedad reticuloendotelial y el tratamiento con corticoides pueden dar lugar a reacciones de tuberculina con falsos negativos. Los intentos para relacionar pruebas de la tuberculina negativas con una anergia generalizada (p. ej., respuestas de las pruebas cutáneas negativas a la parotiditis, *Candida* y toxoide tetánico) no han sido clarificadores, y ya no se recomiendan estas pruebas de anergia (v. «Prueba de la tuberculina e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana»)[130]. La fiabilidad de la lectura de la reactividad entre diferentes observadores puede variar hasta en 3 mm, lo que genera cierta incertidumbre en la clasificación de la induración si ésta se encuentra próxima al valor de corte[131]. Los resultados de la prueba de la tuberculina son negativos durante las 3-9 semanas posteriores a la infección inicial.

VARIANTE DE LA REACTIVIDAD A LA TUBERCULINA («TARDÍA»)

Se ha descrito una variante infrecuente de la respuesta a la tuberculina (la denominada reactividad tardía) entre inmigrantes procedentes de Indochina. Consiste en una induración de menos de 10 mm a las 48-72 horas, que aumenta a más de 10 mm cuando la prueba cutánea se lee de nuevo a los 6 días.

PÉRDIDA DE REACTIVIDAD A LA TUBERCULINA

A principios del siglo XX, la positividad a la tuberculina de por vida se mantenía por una reexposición frecuente a bacilos tuberculosos o por una enfermedad activa continuada. Sin embargo, una prueba de la tuberculina positiva se negativizará a menos que sea reestimulada por un inóculo aerosolizado nuevo o por una infección persistente. En un estudio de tuberculina, el 8,1% de los reactivos positivos se convertían en negativos verdaderos cuando se repetía la prueba al cabo de un año (tabla 250-6)[132]. La prueba puede repetirse con seguridad en las personas con antecedentes de una prueba cutánea positiva. Dos pruebas negativas con una diferencia de una semana (para descartar el efecto de reactivación) indican una negatividad verdadera.

PRUEBA DE LA TUBERCULINA E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Durante la infección por VIH, la reactividad de la tuberculina disminuye a medida que lo hace el recuento de linfocitos T $CD4^+$. Un estudio de pacientes con tuberculosis activa demostró una induración de 10 mm o más en respuesta a 5 UT solamente en el 60% de las personas con infección por VIH y en el 35% de las que tenían SIDA[133]. Una induración de 5 mm en personas con infección por VIH es suficiente para justificar el tratamiento de una infección tuberculosa latente

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 250-6 Tasas anuales de conversión de la tuberculina (de positiva a negativa) por grupos de edad en el Condado de Victoria (Canadá), 1959-1962

Grupos de edad	*Reactivos positivos al repetir la prueba al cabo de 1 año*	*Número de reversiones a negativo*	*Tasa de reversión (%)*
0-19	99	22	22,2
20-39	200	16	8,0
40-59	525	25	4,8
60 en adelante	377	34	9,0
Total	1.201	97	8,1

De Grzybowski S, Allen EA. The challenge of tuberculosis in decline: A study based on the epidemiology of tuberculosis in Ontario, Canada. *Am Rev Respir Dis.* 1964;90: 707-720.

(v. «Tratamiento de la infección tuberculosa latente en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana»)[134]. No se recomienda realizar pruebas simultáneas de anergia cutánea con antígenos ubicuos, como el virus de la parotiditis, el toxoide tetánico y *Candida*. Debido a la falta de estandarización y de reproductibilidad, así como a la variabilidad del riesgo de padecer tuberculosis entre las personas anérgicas, la anérgia cutánea no predice una infección, y la reactividad a los antígenos de control, pero no a la PPD, no excluye una infección tuberculosa (v. «Tratamiento de la infección tuberculosa latente»). Dos estudios fueron incapaces de demostrar que 6 meses de tratamiento preventivo con INH administrado a personas anérgicas VIH-positivas disminuyen notablemente los índices de tuberculosis[135,136].

ANÁLISIS NOVEDOSOS PARA LA INFECCIÓN LATENTE POR *M. TUBERCULOSIS*

La prueba de la tuberculina tiene sus limitaciones, como los resultados falsos positivos por la exposición a micobacterias ambientales o por la inmunización con BCG, así como la variabilidad del observador para la colocación y la lectura de la prueba. Por eso, se están elaborando varias pruebas nuevas para detectar la infección latente por *M. tuberculosis* que miden la respuesta inmunitaria celular del huésped a *M. tuberculosis* en muestras de sangre. La prueba Quantiferon-TB (QFT-G) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) cuantifica la liberación de interferón γ desde los linfocitos en sangre incubada durante toda la noche con tres antígenos de *M. tuberculosis,* la diana antigénica excretora temprana o ESAT-6 *(early secretory antigen target-6),* la proteína 10 del filtrado de cultivo o CFP-10 *(culture filtrate protein-10)* y el TB7.7. Estas tres proteínas están ausentes en el BCG y en la mayoría de las otras especies micobacterianas no tuberculosas. La FDA estadounidense ha aprobado la QFT-G, y los CDC han establecido unas normas para su aplicación en la detección de la tuberculosis latente[137]. Según los CDC, la QFT-G puede usarse en todos los casos en los que la prueba de la tuberculina se use y se interprete de la misma manera. La sangre debe analizarse dentro de las 12 horas posteriores a su recogida y se necesitan 5 ml, lo que podría parecer excesivo para los niños pequeños.

El ELISPOT *(enzyme-linked immunospot)* también detecta respuestas de los linfocitos T frente a los antígenos de *M. tuberculosis* ESAT-6, CFP-10 y TB7.7[138]. En una investigación de un brote escolar de tuberculosis a gran escala en Reino Unido, el ELISPOT obtuvo un grado de coincidencia del 89% con la prueba de la tuberculina cutánea y se correlacionaba mejor con la exposición a un caso inicial que la prueba de la tuberculina. Actualmente se comercializa un ELISPOT para detectar la infección por *M. tuberculosis,* el T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido). Todavía no está claro si el QFT-G o el ELISPOT son más sensibles o específicos que las pruebas de la tuberculina cutánea en la tuberculosis latente o activa. A diferencia de la prueba de la tuberculina cutánea, las pruebas sanguíneas no requieren visitas de seguimiento para determinar los resultados.

Patogenia

Los núcleos de microgotas aerotransportadas que contienen bacilos tuberculosos alcanzan los espacios respiratorios terminales donde comienzan a multiplicarse. El foco inicial suele ser subpleural y estar en la zona intermedia del pulmón (porciones inferiores de los lóbulos superiores y porciones superiores de los lóbulos inferior y medio), donde la mayor magnitud del flujo aéreo favorece el depósito de los bacilos. (Muy rara vez se desarrollan focos iniciales extrapulmonares en abrasiones cutáneas, el intestino, la orofaringe o los genitales, y todas ellas se asocian a adenopatías regionales.)

El foco pulmonar inicial es típicamente único, aunque en el 25% de los casos puede haber focos múltiples. Las bacterias son ingeridas por los macrófagos alveolares, que pueden ser capaces de eliminar un número pequeño de bacilos. No obstante, la multiplicación bacteriana tiende a continuar sin impedimentos, destruyendo a los macrófagos. Los linfocitos y monocitos transportados por vía hematógena son atraídos hacia el foco, y los últimos se diferencian hacia macrófagos, que ingieren los bacilos liberados desde las células en degeneración, y lentamente se desarrolla una neumonitis. Los macrófagos infectados son transportados por el sistema linfático hasta los ganglios linfáticos regionales (hiliares, mediastínicos y, a veces, supraclaviculares o retroperitoneales), pero en el huésped sin inmunidad pueden diseminarse por todo el cuerpo por vía hematógena. Durante esta diseminación linfohematógena prealérgica oculta, algunos tejidos favorecen la retención y la multiplicación de los bacilos. Entre ellos están los ganglios linfáticos, los riñones, las epífisis de los huesos largos, los cuerpos vertebrales y las áreas meníngeas yuxtaependimarias próximas al espacio subaracnoideo, pero sobre todo las áreas posteroapicales de los pulmones. Antes del desarrollo de hipersensibilidad (reactividad a la tuberculina), los microbios crecen sin impedimentos, tanto en el foco inicial como en los focos metastásicos, proporcionando el nido para la enfermedad progresiva subsiguiente en los ápices pulmonares y en localizaciones extrapulmonares, de forma precoz o tras un período de latencia variable.

EVOLUCIÓN DE LA PRIMOINFECCIÓN

La positividad a la tuberculina aparece entre 3 y 9 semanas después de la infección y marca el desarrollo de la inmunidad celular y la hipersensibilidad tisular. En la mayoría de los casos, la infección se controla, siendo el resultado positivo de la prueba cutánea el único indicio de infección. En una minoría de casos, la concentración de antígeno en el complejo primario, que consiste en el foco pulmonar inicial (foco de Ghon) y los ganglios linfáticos regionales de drenaje, habrá alcanzado un tamaño suficiente como para que la hipersensibilidad produzca necrosis y una calcificación radiográficamente visible, lo que produce el complejo de Ranke (focos parenquimatosos y mediastínicos calcificados). Con mucha menor frecuencia, los focos metastásicos pulmonares apicales y subapicales contienen un número suficiente de bacilos que suscitan la aparición de necrosis al comenzar la hipersensibilidad, lo que produce depósitos cálcicos diminutos (focos de Simon) en los que pueden persistir bacilos viables.

El comienzo de la hipersensibilidad a la tuberculina puede asociarse a eritema nudoso o queratoconjuntivitis flictenular (una inflamación unilateral grave de un ojo), aunque estas manifestaciones son inusuales en EE.UU. El complejo primario puede progresar. En los niños, las adenopatías hiliares o mediastínicas de gran tamaño pueden ocasionar una obstrucción bronquial con atelectasias distales o pueden erosionar hacia el interior del bronquio y diseminar la infección distalmente. Por otra parte, y de forma típica en los niños pero también en razas diferentes a la blanca con una resistencia constitucional a la tuberculosis menor, en aquellos que se infectan a una edad avanzada[67] y en los pacientes con SIDA[139], el foco primario puede convertirse en una zona de neumonía progresiva, la denominada enfermedad primaria progresiva, que se puede cavitar y diseminar a través de los bronquios. También, de forma típica en los más jóvenes, la diseminación linfohematógena prealérgica puede progresar directamente hacia una tuberculosis miliar hiperaguda debido a que el material caseoso alcanza directamente el torrente sanguíneo, ya sea desde el complejo primario o desde el foco metastásico en caseificación en la pared de una vena pulmonar (foco de Weigart). La diseminación hematógena en los muy pequeños se sigue a menudo, en cuestión de semanas, de una meningitis tuberculosa. En los adolescentes y los adultos jóvenes se puede romper el foco primario subpleural, y se vierten bacilos y antígenos hacia el espacio pleural para dar lugar a una pleuresía serofibrinosa con

derrame. Sorprendentemente, la consecuencia más importante de la diseminación linfohematógena prealérgica es la siembra de las áreas posteroapicales de los pulmones, donde la enfermedad puede progresar sin interrupción o tras un período latente de meses o años, dando lugar a una tuberculosis pulmonar del adulto o a una tuberculosis reactivada (reinfección endógena).

TUBERCULOSIS PRIMARIA (INFANCIA) Y REINFECTADA (ADULTO)

Los términos tradicionales *tuberculosis pulmonar primaria* o *de la infancia* y *tuberculosis pulmonar reinfectada* o *del adulto* surgieron de las observaciones radiológicas de comienzos del siglo XX, cuando se pensaba que la infección inicial (primaria) en la infancia era universal[140]. Las radiografías de los niños demuestran característicamente adenopatías hiliares o mediastínicas de gran tamaño con neumonitis poco notoria en los campos pulmonares inferior o medio, mientras que en los adolescentes y los adultos la norma eran los infiltrados apicales o subapicales, a menudo cavitados y sin adenopatías hiliares. Estas diferencias clínicas y radiográficas se deben a factores inmunológicos relacionados con la edad. Si bien muchas infecciones primarias en los adolescentes y los adultos simulan una infección primaria en la infancia, en otros individuos de este grupo de edad el foco metastático pulmonar posteroapical progresa en cuestión de semanas hacia una neumopatía «del adulto», mientras que el foco inicial en el campo pulmonar inferior y las adenopatías hiliares progresan sin ser detectadas.

Tuberculosis pulmonar crónica

LOCALIZACIÓN APICAL

En los adultos, la localización apical de la tuberculosis pulmonar se ha atribuido en ocasiones al ambiente hiperóxico de los vértices pulmonares y a la naturaleza aerobia del bacilo tuberculoso. Una teoría más plausible la atribuye al defecto del flujo linfático en los vértices pulmonares, especialmente en los vértices posteriores, donde el efecto de bombeo del movimiento respiratorio es mínimo. Este defecto del flujo linfático podría favorecer la retención de antígenos bacilares y, cuando sobreviene la hipersensibilidad, la necrosis tisular. La localización posteropical con tendencia a la cavitación y la progresión son características de la tuberculosis en los adolescentes y los adultos. Por el contrario, la infección contraída a una edad avanzada ocasiona a menudo una neumonía del lóbulo inferior difícil de encuadrar que se asemeja a la infección primaria progresiva de la infancia[67].

REINFECCIÓN ENDÓGENA FRENTE A EXÓGENA

La resistencia a la reinfección exógena en individuos, sin otras enfermedades, infectados previamente suele ser robusta, de manera que los inóculos nuevos se destruyen antes de que puedan multiplicarse de forma significativa. En los países con un grado de contagio bajo, la práctica totalidad de los casos de tuberculosis activa en dichos pacientes refleja la reactivación de focos latentes[140]. Sin embargo, cuando el contagio es alto, la reinfección exógena puede ser más frecuente[47,141]. El flujo de aire en las zonas posteroapicales del pulmón es bajo, pero, cuando los núcleos de las microgotas inhaladas alcanzan estas zonas, lo que es más probable cuando los valores de contagiosidad son altos, se favorecerá la multiplicación de los bacilos por los mismos factores locales que promueven la multiplicación de los microorganismos transmitidos por vía hematógena. Esta teoría está respaldada por un estudio realizado en India en el que se demostraba que la enfermedad entre los familiares que habían tenido contacto con casos activos era más común en los individuos de edad media o avanzada, de los que se tenía la certeza de haber sido infectados previamente[142], y por los datos de epidemiología molecular[66]. Las exposiciones repetidas por vía inhalatoria a los bacilos tuberculosos mantienen grados de hipersensibilidad tisular y de inmunidad celular altos, lo que dificulta aún más la sobreinfección; sin embargo, la sobreinfección se puede producir cuando el inóculo aerotransportado es grande, o en los huéspedes inmunocomprometidos.

INFLUENCIA DE LA EDAD SOBRE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

Muchas de las mejores descripciones clínicas de la tuberculosis proceden de la era previa a los antimicrobianos, cuando la infección se producía en las primeras etapas de la vida y la inmunidad celular se mantenía gracias a una exposición frecuente a los bacilos tuberculosos. Sin embargo, en los países industrializados, la infección aparece con mayor frecuencia a edades más avanzadas, y la inmunidad celular puede disminuir en ausencia de reestimulación. Como consecuencia, los patrones clínicos han variado. En una época, la mayoría de los pacientes eran adolescentes y adultos jóvenes con cavitación en los vértices pulmonares. En los países desarrollados, la incidencia de tuberculosis (casos por 100.000 habitantes) actualmente es mayor en las personas de edad avanzada, en las que la hipersensibilidad es menos manifiesta y en las que las manifestaciones clínicas pueden ser diferentes y más sutiles. La hipersensibilidad y la inmunidad celular probablemente pierden energía con la edad (v. «Epidemiología»).

INFECCIÓN DURANTE LA LACTANCIA Y LA INFANCIA

La infección en los lactantes acaba a menudo en enfermedad, con progresión local y diseminación (enfermedad miliar y meníngea). Cuanto más joven es el paciente, mayor es el riesgo de progresión de la enfermedad hasta los 5 años. A partir de esta edad y hasta la pubertad, es una época de resistencia relativa a la progresión de la enfermedad, aunque no para la infección. Cuando la enfermedad se manifiesta, suele ser una tuberculosis pulmonar de tipo infantil. Se pueden afectar los ganglios linfáticos, los huesos y, con menor frecuencia, otros focos extrapulmonares progresivos, pero en este grupo de edad la tuberculosis confinada a los pulmones suele curar espontáneamente. El pronóstico a corto plazo de estos casos es bueno aunque no se traten, pero la frecuencia de recaídas es alta con la tuberculosis cavitada crónica cuando llega la época de la adolescencia y de la edad adulta, ya que en estos períodos la sensibilidad a la enfermedad es mayor[143].

INFECCIÓN EN LA ADOLESCENCIA Y EN LOS ADULTOS JÓVENES

La enfermedad clínica que se desarrolla después de una infección en la adolescencia o en los adultos jóvenes se puede parecer a la infección de la infancia (neumonitis de los campos pulmonares inferiores, adenitis hiliar), pero la calcificación hiliar y parenquimatosa es menor (fig. 250-2). Esto es lo que suele suceder en razas de piel oscura y en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con SIDA[140]. En raras ocasiones, el cuadro radiológico es mixto; las características de la afección infantil disminuyen mientras va progresando la afección crónica del lóbulo superior (adulto). Sin embargo, la enfermedad en este grupo de edad aparece primero con frecuencia como una

Figura 250-2 Radiografía de tórax en la que se aprecia una linfadenopatía hiliar derecha notable y una opacidad del lóbulo inferior en una mujer de 58 años con tuberculosis primaria.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

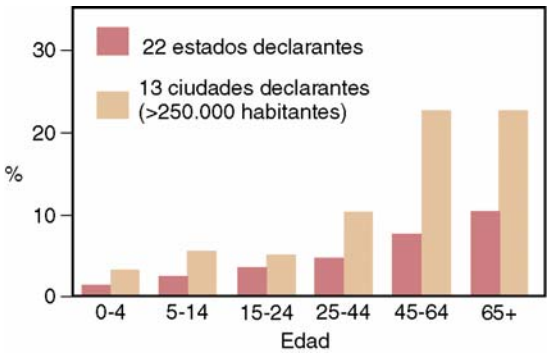


Figura 250-3 Porcentaje de reacciones a tuberculina positivas por edad en áreas seleccionadas de Estados Unidos en 1979. *(De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Tuberculosis Control Division.* Tuberculosis in the United States, *1979. Atlanta, Ga., CDC, 1981, pp 4-31.)*

tuberculosis crónica del lóbulo superior sin las características clínicas de la afección infantil. La tendencia hacia la cavitación apical poco tiempo después de la infección inicial aparece al poco de superar la pubertad y es notable en los adultos jóvenes[125]. Como la mayoría de las personas jóvenes en los países industrializados son negativas a la tuberculina (fig. 250-3), la mayor parte de los casos de tuberculosis pulmonar en los adolescentes y los adultos jóvenes se debe más a infecciones recientes que a una progresión tardía de infecciones durante la infancia.

INFECCIÓN EN LOS ADULTOS DE MEDIANA EDAD

La infección adquirida cuando el adulto es de mediana edad tiene un pronóstico a medio plazo, y probablemente a largo plazo, mucho mejor que la adquirida durante la adolescencia o a partir de los 20 años, debido presumiblemente a la menor tendencia hacia la necrosis tisular[143,144]. Un estudio demostró la progresión desde la infección hasta la tuberculosis cavitada en el 23% de los pacientes infectados entre los 15 y los 19 años, en el 13% de los infectados entre los 20 y los 24 años, en el 4% de los infectados entre los 25 y los 29 años y solamente en el 2% de los infectados a partir de los 30 años. La progresión se produjo en 3 meses en muchos de ellos y en un año en la mayoría[145]. (Los ancianos no se incluyeron en el estudio.)

INFECCIÓN EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

Las infecciones adquiridas en los años previos pueden progresar en los ancianos, ya que la edad compromete la inmunidad, lo que produce la afectación posteroapical típica. Los estudios de tuberculosis en asilos, sin embargo, han demostrado que los pacientes de edad avanzada a menudo muestran una prueba de tuberculina negativa, bien porque no se infectaron nunca o bien porque las infecciones antiguas se resolvieron por completo, con una pérdida de la hipersensibilidad tisular. Estas personas con tuberculina negativa son sensibles a una infección nueva y, si esto sucede, adquieren una enfermedad activa con una frecuencia similar a la de los adolescentes. Normalmente se trata de una neumonitis inclasificable escasamente resuelta en los lóbulos medio e inferior o en los segmentos anteriores de los lóbulos superiores, acompañada a veces de derrame pleural e imitando a una infección primaria en los niños, salvo por la menor intensidad de las linfadenopatías hiliares y mediastínicas[67]. La mortalidad secundaria a la tuberculosis es más frecuente a partir de los 65 años, incluso con un diagnóstico y un tratamiento precoces.

TUBERCULOSIS HEMATÓGENA TARDÍA

La tuberculosis crónica probablemente se asocia siempre a episodios abortivos recurrentes de diseminación hematógena. Sin embargo, cuando el envejecimiento u otros factores comprometen la inmunidad celular, dichos episodios pueden, progresivamente, volverse más frecuentes, y se produce el síndrome, sutil y a menudo mortal, de tuberculosis generalizada hematógena tardía o progresiva.

FACTORES INTERCURRENTES

El estrés general, la salud deteriorada y la malnutrición favorecen la progresión de la infección. El tratamiento con corticoides u otros inmunodepresores compromete las defensas del huésped, al igual que las enfermedades hematopoyéticas y reticuloendoteliales, especialmente las neoplasias. El desarrollo de tuberculosis en los pacientes con trastornos mieloproliferativos puede generar confusión, ya que la tuberculosis diseminada puede dar lugar a anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia y reacciones leucemoides que pueden simular una leucemia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con tuberculosis y con datos hematológicos que sugieren una leucemia padecerán ambas enfermedades. Los inhibidores biológicos del TNF-α (p. ej., infliximab y etanercept) que se utilizan para tratar la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias aumentan la probabilidad de reactivación de la tuberculosis, tanto en forma de enfermedad diseminada como extrapulmonar[146,147].

La gastrectomía, las derivaciones yeyunoileales o las nefropatías terminales son factores de riesgo para la progresión (v. «Tratamiento de la infección tuberculosa latente»). Las enfermedades virales, particularmente en los niños, pueden predisponer a la progresión de la infección. Los procesos pulmonares locales destructivos, como los abscesos pulmonares, los carcinomas, la histoplasmosis cavitada y las resecciones pulmonares, se siguen en ocasiones de activación de focos pulmonares previamente quiescentes. El desarrollo de tuberculosis ósea y articular después de una lesión física y la tuberculosis hematógena generalizada tardía después de traumatismos importantes ilustran que el equilibrio entre el huésped y la infección puede verse alterado por factores generales y trastornos físicos locales.

TUBERCULOSIS EN EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Las primeras descripciones de tuberculosis en el SIDA destacaron el alto riesgo de reactivación de una infección remota como consecuencia del compromiso progresivo de la inmunidad celular. En estudios realizados en haitianos, donde todos probablemente se habían infectado con *M. tuberculosis* en la infancia, el SIDA se asociaba al desarrollo de tuberculosis en el 60%[73]. Estudios posteriores en pacientes VIH-positivos con tuberculina positiva de programas clínicos de metadona en Nueva York demostraron que la tuberculosis activa se desarrollaba anualmente en el 8%[100].

Como se señaló en «Epidemiología», los pacientes infectados por VIH no sólo están predispuestos a la reactivación de una infección remota sino también a la progresión rápida de una infección adquirida recientemente[101,102]. No está claro si el SIDA aumenta la sensibilidad a la adquisición de una infección nueva.

El tratamiento de la tuberculosis en el SIDA puede complicarse por la drogadicción intravenosa concomitante y por la carencia de vivienda. Es interesante señalar que mucho antes de la epidemia de SIDA se demostró que la drogadicción por vía parenteral favorecía una mayor incidencia de afectación extrapulmonar[148].

GENÉTICA HUMANA Y TUBERCULOSIS

Dada la complejidad de la patogenia de *M. tuberculosis* en el interior del huésped humano, es cierto que determinadas variantes genéticas del ser humano influyen sobre diferentes aspectos de la progresión de la infección y la enfermedad. No obstante, los esfuerzos por definir dichas variantes todavía no han arrojado resultados consistentes. Se han realizado tentativas de asociaciones con genes que codifican moléculas del HLA[149-152], IFN-γ y su receptor[153-155], NRAMP1 (redenominado SLC11A1)[156-158], TIRAP[159-161], MCP-1[162], TLR-4[163], lectina de unión a la manosa[164], IL12-β y su receptor[165,166], el receptor de la vitamina D[167,168] y CD14[169]. No está claro cuál de estas asociaciones es válida, ya que muchas de ellas no han podido replicarse en otros estudios de población y se desconocen los efectos funcionales de numerosos polimorfismos.

Tuberculosis pulmonar

TUBERCULOSIS PRIMARIA EN LA INFANCIA

El foco inicial de la tuberculosis en los niños aparece con mayor frecuencia en las zonas intermedias pulmonares, aunque puede desarrollarse en cualquier zona. En el momento de la conversión de la tuberculina pueden aparecer brevemente fiebre y fatiga y, en raras

Figura 250-4 Radiografía de tórax en la que se muestra un infiltrado apical derecho en una paciente con una tuberculosis posprimaria moderadamente avanzada.

ocasiones, eritema nudoso o queratoconjuntivitis flictenular. Las manifestaciones clínicas de la primoinfección dependen de la edad del paciente. Lo más habitual es que en los niños sea asintomática debido a la tendencia a la linfadenitis regional extensa relacionada con la edad. Esta última puede comprimir los bronquios principales ocasionando una tos «perruna» o la atelectasia de un segmento o un lóbulo, o bien puede romperse hacia un bronquio, sembrando la infección a distancia y ocasionando una neumonía. En los muy pequeños existe una tendencia a la diseminación linfohematógena progresiva con afectación miliar y meníngea. Con menos frecuencia, y de nuevo con mayor incidencia en los lactantes, la progresión local de la neumonía inicial da lugar a una enfermedad primaria progresiva que se puede diseminar a través del árbol bronquial o el torrente sanguíneo. Sin embargo, la mayoría de las infecciones durante el período de resistencia relativa de la infancia (entre los 5 y los 12 años) no suelen ser progresivas, sino que curan mediante involución y encapsulación[143]. La progresión, en caso de que acontezca, suele producirse en focos metastásicos extrapulmonares o con el desarrollo de tuberculosis pulmonar posteroapical cuando el paciente llega a la pubertad o es un adulto joven.

TUBERCULOSIS PULMONAR POSPRIMARIA (DEL ADULTO)

La infección primaria en los adolescentes y los adultos 1) puede aparecer sin síntomas ni signos, 2) puede producir un complejo primario típico o 3) puede dar lugar a una tuberculosis pulmonar crónica típica sin un complejo primario demostrable. Cualquier infiltrado neumónico, y en especial si se asocia a una adenopatía hiliar o mediastínica, puede representar una infección primaria. Estas lesiones pueden sufrir caseificación, licuefacción y diseminación broncógena, como la tuberculosis pulmonar crónica clásica.

La tuberculosis pulmonar posprimaria en los adultos suele ser asimétrica y se caracteriza por caseificación, fibrosis y, frecuentemente, formación de cavidades. Comienza como un foco de neumonitis en la cara posterior subapical de un lóbulo superior, habitualmente por debajo de la clavícula o la primera costilla (fig. 250-4). Una localización menos frecuente es el vértice del lóbulo inferior, donde puede quedar oscurecida por el corazón y el hilio en la radiografía de tórax. La respuesta inflamatoria en el huésped sensibilizado produce un exudado alveolar rico en fibrina que contiene una mezcla de células inflamatorias. Las radiografías seriadas pueden poner de manifiesto un aumento o un descenso progresivo de la intensidad y, a veces, una regresión completa. No obstante, si el proceso se acelera, se desarrolla una zona de necrosis caseosa rodeada de células epitelioides, tejido de granulación y, finalmente, fibrosis. Ésta puede detenerse por el espesamiento de la zona caseosa, encapsulación fibrosa y curación. La caseificación, no obstante, tiende a licuarse y a drenar hacia el árbol bronquial, diseminando el contenido de bacilos por la tos. La cavidad no se cierra gracias a la cápsula fibrosa y a la falta de elasticidad del pulmón circundante. Por razones inciertas, la cavidad pulmonar favorece la multiplicación de los bacilos hasta títulos enormes, con valores de 5-6 log superiores a los de las lesiones no cavitadas. La naturaleza progresiva de la tuberculosis pulmonar se debe a: 1) la tendencia de los focos caseosos apicales a licuarse, 2) las concentraciones enormes de microorganismos en las cavidades pulmonares resultantes y 3) la diseminación del material rico en bacilos a través del árbol bronquial. La progresión desde un infiltrado mínimo hasta una enfermedad cavitada bastante avanzada puede producirse en unos pocos meses (fig. 250-5).

La tos convierte en aerosoles las secreciones contagiosas de la cavidad, de modo que éstas se pueden distribuir ampliamente por todo el pulmón (diseminación broncógena). Finalmente se desarrollan focos nuevos que, a su vez, pueden sufrir caseificación, fibrosis y curación o descamación, y dar lugar a cavidades nuevas. El segmento o el lóbulo donde se sitúa la cavidad inicial es normalmente el que primero se afecta con una enfermedad con focos dispersos, mientras que el vértice contralateral es el segundo en verse afectado, a menudo con una enfermedad progresiva. La diseminación broncógena puede establecer focos de infección en el lóbulo inferior y en las porciones anteriores del lóbulo superior, lo que genera un polimorfismo intrincado en la radiografía de tórax, pero cuya naturaleza no es progresiva y cura con fibrosis. Es posible que se produzca una diseminación hematógena desde un foco pulmonar establecido, pero suele limitarse por la trombosis inducida por la hipersensibilidad.

Las secreciones altamente contagiosas procedentes de una cavidad casi siempre ocasionan cierto grado de inflamación y ulceración endobronquial, que puede adquirir proporciones amplias. La laringitis tuberculosa ulcerativa es una extensión de este proceso, al igual que la enfermedad local a lo largo de las vías respiratorias altas, la boca, el oído medio y el aparato digestivo.

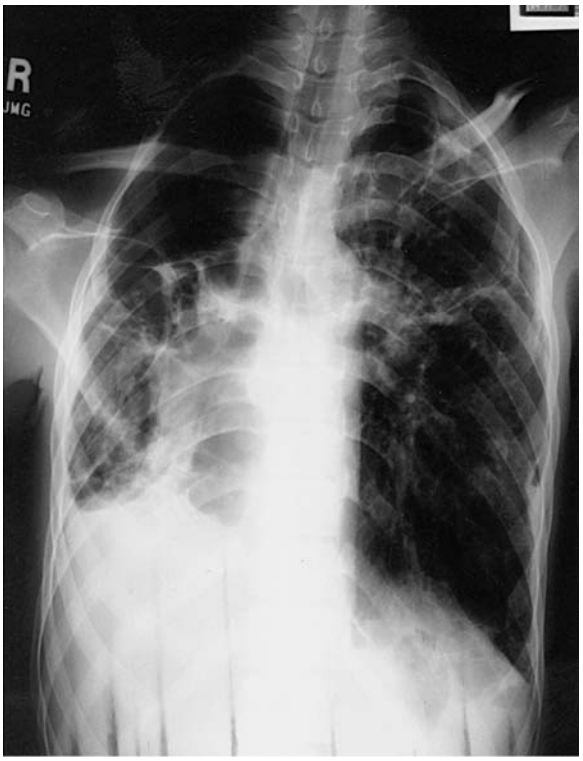


Figura 250-5 Radiografía de tórax que muestra una tuberculosis pulmonar cavitada apical bilateral bastante avanzada en una mujer etíope de 32 años.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los mecanismos de curación son los mismos, ya sea de forma espontánea o bajo la influencia de la quimioterapia. Sin tratamiento farmacológico, los focos caseosos sólidos rodeados de tejido fibroso contráctil se detienen alguna vez. Sin embargo, en estas lesiones siempre persisten bacilos viables y pueden reactivarse más adelante. Antes de la quimioterapia nunca se producía una curación franca de las cavidades persistentes, si bien algunas cavidades grandes de paredes gruesas en lóbulos fibróticos encogidos podían persistir durante años con síntomas mínimos y un grado de contagiosidad alto (tuberculosis fibroide crónica). Gracias a la quimioterapia, las cavidades pueden resolverse o cicatrizar, pero permanecen abiertas, a veces incluso con una reepitelización completa. El riesgo principal de estas cavidades persistentes es la sobreinfección por microorganismos como *Aspergillus* o micobacterias no tuberculosas.

TUBERCULOSIS ENDOBRONQUIAL Y DEL LÓBULO INFERIOR

Estos términos no son apropiados para la variante habitual de la tuberculosis pulmonar crónica que afecta al vértice de los lóbulos inferiores. En los adultos, la *tuberculosis del campo pulmonar inferior* describe tres procesos diferentes pero a menudo asociados: 1) neumonía progresiva del lóbulo inferior en ancianos infectados recientemente, 2) tuberculosis endobronquial, a menudo con colapso y consolidación parenquimatosa, y 3) tuberculosis como complicación del SIDA. Estos procesos difieren radiográficamente de la tuberculosis posprimaria y los dos primeros tienen un contenido bacteriano bajo.

Enfermedad progresiva del lóbulo inferior en personas de edad avanzada

La infección tuberculosa en personas de edad avanzada ocasiona con frecuencia una neumonitis inespecífica no resuelta en los lóbulos inferior y medio o en los segmentos anteriores de los lóbulos superiores, parecida a la infección primaria en la infancia, salvo por la menor afectación de los ganglios hiliares y mediastínicos[93]. El diagnóstico de tuberculosis debe considerarse siempre en cualquier neumonitis que no se resuelve o que lo hace lentamente en un paciente de edad avanzada.

Tuberculosis endobronquial

Antiguamente eran frecuentes las lesiones endobronquiales superficiales procedentes de secreciones infecciosas, que en ocasiones se diseminaban hasta la laringe y más allá provocando atelectasias obstructivas con colapso pulmonar. Estas lesiones superficiales respondían rápidamente a la quimioterapia. Actualmente, la causa más frecuente de la afectación endobronquial es la rotura de una adenopatía adyacente hacia el interior del árbol bronquial o, menos frecuentemente, por la diseminación directa desde una tuberculosis parenquimatosa[170]. La radiografía de tórax muestra típicamente un colapso o una consolidación pulmonar, si bien puede ser normal hasta en un 20% de los casos. Los resultados del frotis de esputo suelen ser negativos, pero el resultado del lavado bronquial es con frecuencia positivo[170].

Los hallazgos broncoscópicos habituales son edema de la mucosa, ulceración y estrechamiento, pero en el 30% de los casos se puede apreciar un tejido de granulación voluminoso que simula un carcinoma broncógeno. La afectación endobronquial suele ser habitual en la tuberculosis del campo pulmonar inferior[171], y las úlceras endobronquiales producen algunas veces frotis de esputo positivos con radiografías de tórax normales. Puede haber cavidades parenquimatosas de gran tamaño, asociadas en ocasiones a niveles hidroaéreos por una obstrucción intermitente y un drenaje deficiente. En pacientes con SIDA se han observado casos de perforación bronquial por adenopatías tuberculosas con formación de una masa endobronquial y consolidación en el lóbulo inferior.

Los ganglios calcificados pueden erosionar hacia el interior del árbol bronquial y dar lugar a hemoptisis, expectoración de material calcificado (litoptisis) o diseminación de bacilos previamente latentes. La neumonitis atelectásica resultante, con o sin afectación activa nueva, se observa con mayor frecuencia en el segmento anterior del lóbulo superior y en el segmento medial del lóbulo medio.

Tuberculosis pulmonar en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

La tuberculosis descrita por primera vez en individuos con SIDA avanzado se caracterizaba por su localización en los campos pulmonares inferior o medio, su ausencia de cavitación, la incidencia notablemente aumentada de afectación extrapulmonar y, normalmente, por resultados negativos de la prueba de la tuberculina[172,173]. Se asemejaba clínicamente a la tuberculosis de la infancia, salvo por el resultado negativo de la prueba de la tuberculina y por la menor afectación de los ganglios hiliares y mediastínicos. En un estudio posterior de tuberculosis en pacientes menos graves en clínicas de tuberculosis que ignoraban estar infectados por VIH se observó un cuadro clínico que no difería de la tuberculosis por reactivación ordinaria en pacientes VIH-negativos, con una afectación apical, a menudo cavitada, y positividad de la prueba de la tuberculina. El cuadro clínico de la tuberculosis durante la infección por VIH está determinado por el grado de inmunodepresión (tabla 250-7)[139].

TABLA 250-7 Manifestaciones clínicas de la tuberculosis activa en las fases inicial y tardía de la infección por VIH*

	Inicial	*Tardía*
Prueba de la tuberculina	Normalmente positiva	Normalmente negativa
Adenopatía	Inusual	Frecuente
Distribución pulmonar	Lóbulo superior	Lóbulo medio e inferior
Cavitación	A menudo presente	Típicamente ausente
Enfermedad extrapulmonar	10-15% de los casos	50% de los casos

*Con fines prácticos, las fases inicial y tardía pueden definirse como recuentos de linfocitos T $CD4^+$ mayores de 300 células/mm^3 y menores de 200 células/mm^3, respectivamente.

Adaptado de Murray JF. Cursed duet: HIV infection and tuberculosis. *Respiration.* 1990;57:210-220.

Las personas con infección por VIH también pueden adquirir una infección nueva procedente de gente de su entorno, un riesgo que se observó por primera vez entre pacientes con SIDA en fase avanzada que convivían en salas y domicilios de pacientes VIH-positivos. El cuadro clínico de dichos pacientes podía consistir en una enfermedad no cavitada, difusa y rápidamente progresiva que a menudo era mortal[101,102]. No está claro si las personas infectadas por VIH son más propensas a infectarse después de la exposición a *M. tuberculosis* que las personas no infectadas por dicho virus, pero, una vez infectadas, tienen más probabilidades de progresar a una enfermedad activa. Las personas infectadas por VIH no parecen tener más probabilidades de transmitir la micobacteria tuberculosa que las personas no infectadas por el virus[95], pero la enfermedad tuberculosa, y por tanto la transmisión de *M. tuberculosis,* puede producirse incluso cuando el caso inicial tiene una radiografía de tórax normal o una tinción de esputo ácido-alcohol resistente negativa[174-176].

Es importante tener en cuenta la tuberculosis en individuos VIH-positivos con insuficiencia respiratoria en la unidad de cuidados intensivos. Los pacientes pueden presentar síndrome de dificultad respiratoria del adulto o un síndrome séptico con fracaso multiorgánico. El diagnóstico se puede establecer rápidamente mediante tinción y cultivo de esputo y/o sangre.

Tuberculomas

Se pueden desarrollar lesiones redondeadas asintomáticas a medida que se encapsulan los residuos parenquimatosos de la infección inicial o una lesión caseosa del lóbulo superior (fig. 250-6). Normalmente son lesiones estáticas, pero las grandes se pueden cavitar para producir una nueva diseminación de la enfermedad. En algunas personas se produce una fibrosis excesiva con residuos caseosos o granulomatosos de pequeño tamaño que se rodean de capas concéntricas de tejido fibroso, a veces con una calcificación central o concéntrica que imita a los histoplasmomas. La mayoría de estas lesiones son estables y su importancia radica solamente en que pueden confundirse con un cáncer.

SÍNTOMAS

La infección por *M. tuberculosis* suele ser asintomática, aunque algunas personas pueden presentar un período de síntomas relativamente breve[177,178]. Las primeras fases de la tuberculosis son asintomáticas, y puede descubrirse accidentalmente en una radiografía de tórax. No obstante, a medida que crece la población de bacilos comienzan a aparecer síntomas constitucionales inespecíficos como anorexia, astenia, pérdida de peso, escalofríos, fiebre y sudores nocturnos. Suele

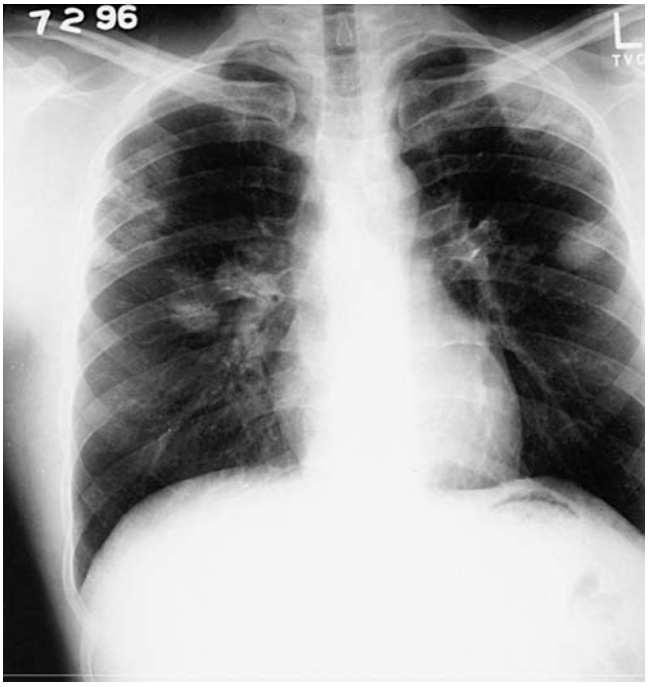


Figura 250-6 **Radiografía de tórax que muestra tuberculomas pulmonares bilaterales múltiples en un varón asintomático polaco de 35 años.**

haber tos productiva. Esta tos para aclarar las secreciones cavitadas suele ser leve y se tolera bien, aunque puede volverse latosa cuando la afectación bronquial es extensa. El esputo mucopurulento es inespecífico y tanto la tos como la expectoración pueden ser ignoradas por los pacientes con bronquitis crónica. La hemoptisis secundaria a la descamación caseosa o a la erosión endobronquial suele ser menor, pero denota una enfermedad avanzada. Una hemoptisis masiva súbita secundaria a la erosión de una arteria pulmonar por una cavidad avanzada (aneurisma de Rasmussen) era un episodio terminal ocasional en la época previa a la quimioterapia, pero rara vez se ve en la actualidad. En la enfermedad inactiva, una hemoptisis activa puede deberse a una sobreinfección por *Aspergillus* de las cavidades residuales (aspergiloma). El dolor torácico suele ser secundario a la extensión de la inflamación hasta la pleura parietal. La afectación pleural próxima a una cavidad establecida tiende a provocar una sínfisis de ambas pleuras, parietal y visceral, sin derrame (pleuresía seca). La pleuresía serofibrinosa con derrame a menudo es un episodio posprimario precoz, pero puede complicar una tuberculosis pulmonar crónica. Raras veces el dolor torácico conduce al descubrimiento de un empiema tuberculoso. Los síntomas se limitan en ocasiones al foco de la enfermedad, como las úlceras faríngeas dolorosas, las úlceras indolentes e incurables de la boca o la lengua, la ronquera y la disfagia secundarias a afectación laríngea, la otitis media tuberculosa, los síntomas digestivos secundarios a ulceración entérica, perforación o formación de masas, o el dolor anal que se debe a la formación de fístulas o de abscesos perirrectales tuberculosos. La tuberculosis del lóbulo inferior secundaria a la perforación de una adenopatía bronquial puede asociarse a litoptisis (expectoración de cálculos) y produce característicamente síntomas de afectación endobronquial grave con tos enérgica y a menudo hemoptisis.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los hallazgos físicos son inespecíficos (generalmente infravaloran la magnitud de la afectación) y pueden estar ausentes a pesar de la extensión de la enfermedad. La matidez con un frémito disminuido puede indicar un engrosamiento pleural o la presencia de líquido. Los crepitantes pueden apreciarse únicamente cuando el paciente respira después de un acceso de tos corto (crepitantes postusígenos) y pueden persistir algún tiempo después de la curación por la distorsión permanente de las vías respiratorias de pequeño calibre. En las lesiones grandes pueden oírse signos de consolidación con bronquios abiertos (pectoriloquia en susurros, murmullo vesicular tubular). El murmullo vesicular hueco a distancia que se escucha sobre las cavidades se denomina *murmullo* o *soplo anfórico,* como el ruido que se produce al soplar por la boca de una jarra (ánfora).

HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS

La radiografía de tórax constituye el eje del diagnóstico, de la determinación de la extensión y del carácter de la enfermedad, y de la evaluación de la respuesta al tratamiento. Ciertos patrones son sumamente sugestivos, aunque no diagnósticos, de tuberculosis. Un infiltrado parcheado o nodular en las áreas apicales o subapicales posteriores de los lóbulos superiores o del segmento superior de un lóbulo inferior es altamente sospechoso de una tuberculosis crónica precoz, y especialmente si es bilateral o si se asocia a la formación de cavidad (v. fig. 250-4). Las cavidades pueden apreciarse mejor en la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM). La cavitación en el segmento apical del lóbulo inferior puede quedar oscurecida por la sombra cardíaca y, en la proyección lateral, por la columna dorsal. Los niveles hidroaéreos son infrecuentes en la tuberculosis del lóbulo superior (menos del 10%), pero aparecen con mayor frecuencia en las cavidades del lóbulo inferior. La diseminación broncógena fresca por el vertido reciente del contenido de una cavidad infecciosa adopta la apariencia de infiltrados múltiples, discretos, blandos y esponjosos, o de un infiltrado confluente próximo a una cavidad o en los campos pulmonares medio o inferior en el mismo lado o en el contrario. Estas últimas variedades de diseminación rara vez progresan, y curan confluyendo en lesiones más discretas con bordes regulares.

La cronicidad y las características histológicas se pueden calcular mediante la radiografía de tórax. Las lesiones granulomatosas suelen ser pequeñas, nodulares y de bordes definidos, lo que indica la presencia de pocos microorganismos y una buena respuesta del huésped. Las lesiones exudativas (neumónicas) suelen ser blandas y de bordes poco claros y son más inestables. Las cicatrices fibróticas tienen márgenes bien definidos y tienden a contraerse. La caseificación ocasiona un aumento de la densidad. Las lesiones exudativas en fase de curación primero disminuyen de tamaño y se vuelven menos densas para, a continuación, a medida que se desarrolla la cicatrización, definirse más claramente. Las características radiográficas de la tuberculosis del lóbulo inferior son inespecíficas. Otros patrones pueden ser una neumonía escasamente resuelta, atelectasias, lesiones en masa y cavidades de gran tamaño con niveles hidroaéreos; los errores diagnósticos iniciales son la norma. La neumonía asociada a adenopatía hiliar siempre debe sugerir una tuberculosis primaria, independientemente de los campos pulmonares afectados y de la edad del paciente. La tuberculosis pulmonar puede aparecer además en personas con una radiografía de tórax normal; hasta el 6% de las personas con tuberculosis pulmonar seronegativas para el VIH y el 22% de las seropositivas para el VIH tiene una radiografía de tórax normal[174,179-181].

OTROS DATOS DE LABORATORIO

La enfermedad avanzada se caracteriza por anemia normocítica normocrómica, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. El recuento de leucocitos suele ser normal, pero puede oscilar entre 10.000 y 15.000 células/mm^3. Muchos pacientes VIH-negativos con tuberculosis activa tienen un recuento de linfocitos T CD4$^+$ mucho menor de 500 células/l, que se normaliza tras el tratamiento[182]. En menos del 10% de los casos se observa monocitosis. La hematuria y la piuria deberían sugerir una tuberculosis renal coexistente. La hiponatremia con características de secreción inadecuada de la hormona antidiurética es característica de la meningitis tuberculosa, pero también aparece en la afectación pulmonar aislada. La hiponatremia también debe sugerir una enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis suprarrenal. La hipercalcemia también se detecta durante la tuberculosis pulmonar, habitualmente durante las primeras semanas del tratamiento.

DIAGNÓSTICO

A menudo se puede establecer un diagnóstico de presunción sólido basándose en el patrón radiográfico. Un frotis de esputo positivo, habitual cuando la afección es extensa, proporciona evidencias

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

adicionales para respaldarlo. Sin embargo, un cáncer o un absceso pulmonar intercurrentes, particularmente en los vértices, pueden erosionar un foco latente y ocasionar un vertido breve de bacilos tuberculosos sin causar enfermedad activa. La mejor muestra de esputo para el diagnóstico es una de primera hora de la mañana. Aunque en la mayoría de los contextos es suficiente con dos muestras de esputo, se recomiendan tres para lograr una mayor sensibilidad. La aspiración del contenido gástrico, obtenida a primera hora de la mañana para conseguir una muestra del esputo tragado durante la noche, es una opción cuando no se genera esputo. La especificidad de la aspiración gástrica disminuye por la presencia de micobacterias no tuberculosas, pero en los niños puede ser mayor que en los adultos. La inducción del esputo mediante aerosoles de suero salino hipertónico también es una alternativa eficaz en los pacientes ambulatorios, con un rendimiento equiparable al de la fibrobroncoscopia[183]. La tuberculosis pulmonar en los pacientes con SIDA a menudo no está cavitada, por lo que la carga de bacilos puede ser menor que en las personas con seronegatividad para el VIH. La elevada prevalencia de tuberculosis con frotis negativo en las personas infectadas por VIH infravalora la importancia de la obtención del cultivo del esputo, incluso en entornos con pocos recursos[176]. Los frotis de esputo positivos indican con mucha mayor probabilidad *M. tuberculosis* que *M. avium,* incluso en zonas donde ambas enfermedades son frecuentes[184]. La prueba de amplificación de ácidos nucleicos, anteriormente descrita, puede proporcionar una distinción rápida entre las dos infecciones en las secreciones respiratorias con frotis positivo.

Una reacción a la tuberculina negativa no descarta una tuberculosis, incluso cuando la dosis es de 250 UT; puede haber anergia en el contexto de una enfermedad activa[129,185]. La prueba de la tuberculina es insensible en las personas inmunocomprometidas, como las infectadas por VIH con un recuento de linfocitos T $CD4^+/mm^3$ <100[186]. La formación de granulomas en el examen histológico, incluso con bacilos ácido-alcohol resistentes, sigue siendo solamente una prueba de presunción sólida, ya que se pueden encontrar hallazgos similares con otras micobacterias distintas a la tuberculosa. Pueden verse granulomas en ausencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en otras enfermedades infecciosas (p. ej., histoplasmosis) y otras causas no infecciosas (p. ej., sarcoidosis, enfermedad autoinmunitaria). El diagnóstico definitivo se establece mediante cultivo e identificación de la especie.

Fibrobroncoscopia

Debería considerarse la fibrobroncoscopia diagnóstica con biopsia transbronquial y lavados bronquioalveolares cuando las pruebas de esputo sean poco concluyentes y siga habiendo una sospecha alta de tuberculosis. En los pacientes con SIDA y tuberculosis pulmonar pero con frotis negativos, la broncoscopia sólo proporciona un diagnóstico rápido (basado en el frotis y en las características histológicas) en un tercio de los casos[187-189]. Así pues, una tinción ácido-alcohol resistente negativa en la broncoscopia no descarta una tuberculosis, aunque dichos casos son ciertamente menos contagiosos.

Tuberculosis diagnosticada en la autopsia

Desde 1985 a 1988, el 5,1% de todos los casos de tuberculosis declarados en EE.UU. se diagnosticó en el momento de la muerte[190]. Habitualmente, el paciente era de edad avanzada y presentaba enfermedades subyacentes. En este grupo se incluyen tanto procesos pulmonares no resueltos como tuberculosis extrapulmonar, y en particular una afectación miliar y meníngea crónica. La razón habitual del fracaso en el diagnóstico de la tuberculosis en este contexto es que no se ha buscado.

TUBERCULOSIS Y CÁNCER

Se ha calculado que el 1-5% de los pacientes tuberculosos también padece cáncer, y la mayoría son varones fumadores. Es posible que el cáncer surja en cicatrices tuberculosas, y está confirmado que puede erosionar focos tuberculosos antiguos latentes, que activan la enfermedad. Sin embargo, en muchos pacientes las enfermedades se sitúan anatómicamente a distancia. No predomina ningún tipo de célula cancerosa.

Cuando la tuberculosis y el cáncer coexisten, a menudo resulta difícil diagnosticar este último, pero debe tenerse en cuenta en los varones fumadores de cierta edad con tuberculosis, por lo que se deben realizar estudios citológicos del esputo. Existen determinadas características radiográficas que sugieren la coexistencia de un cáncer, como la progresión de una zona mientras el resto de la lesión regresa, una lesión en masa de gran tamaño (>3 cm) mezclada con una enfermedad infiltrativa, la presencia de adenopatías hiliares en una tuberculosis pulmonar crónica del adulto y las atelectasias postobstructivas[191].

Tratamiento de la tuberculosis

Antes de que se dispusiese de fármacos eficaces, el 50% de los pacientes con tuberculosis pulmonar activa moría en el transcurso de 2 años y solamente se curaba el 25%[47]. Gracias a la quimioterapia, el tratamiento satisfactorio se convirtió en un objetivo razonable en todos los adultos. En la práctica, los fallos se producen por la existencia de resistencias farmacológicas o por regímenes inapropiados y, lo más importante, por la falta de cumplimiento del tratamiento. Es por esta razón por lo que la responsabilidad de un tratamiento adecuado ha pasado a depender del médico y de los departamentos sanitarios más que del paciente, lo que resalta la importancia del TOD[192].

TUBERCULOSTÁTICOS

En el capítulo 39 se proporciona información adicional sobre la dosis y la farmacología de los tuberculostáticos.

Isoniazida (INH)

Constituye la piedra angular del tratamiento y debe incluirse en todos los regímenes a menos que la cepa de *M. tuberculosis* sea resistente a INH. En ocasiones se incluye INH en el régimen cuando la cepa de *M. tuberculosis* es resistente a una concentración baja de INH pero sensible a concentraciones mayores y existe una resistencia a otros tuberculostáticos (aunque no se considere con una actividad completa). El efecto adverso más importante de la INH es la hepatitis, cuyo riesgo aumenta con la edad y con la presencia de hepatopatías previas. En contadas ocasiones da lugar a una hepatitis mortal[193].

Rifampicina (RMP)

Es el segundo tuberculostático en importancia. Su complicación más importante es la hepatitis, que normalmente es colestásica. Aunque el riesgo de hepatitis es menor con RMP que con INH[194,195], aparece con más frecuencia en los regímenes que contienen tanto INH como RMP que en aquellos que contienen únicamente INH[196].

Un aspecto que debe tenerse en cuenta es que la RMP, al inducir las citocromo-oxidasas hepáticas P-450, provoca numerosas interacciones entre fármacos. Algunos ejemplos de fármacos cuyas concentraciones están disminuidas en presencia de rifampicina son la warfarina, los anticonceptivos hormonales, los antimicóticos de tipo azol, la metadona, los corticoides, la ciclosporina, tacrolimús, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y los inhibidores de la proteasa del VIH-1. Esto puede dar lugar a valores subóptimos de estos fármacos, lo que obliga a aumentar sus dosis o a usar otro tuberculostático diferente a RMP. La interacción entre la RMP y los inhibidores de la proteasa del VIH-1 puede dar lugar a valores subóptimos de dicho inhibidor, con un control inadecuado de la replicación viral y la aparición de virus farmacorresistentes. En este contexto, la RMP puede reemplazarse por rifabutina, que posee una actividad tuberculostática equiparable, aunque una actividad inductora enzimática más débil[197].

Rifapentina (RPT)

La rifapentina es un antibiótico de la familia de la rifamicina con una semivida larga que permite una administración semanal[198]. Puede usarse en personas con seronegatividad para el VIH en la fase de continuación del tratamiento para la tuberculosis no cavitada con un frotis negativo al cabo de 2 meses de tratamiento[192]. No debería usarse en personas infectadas por VIH por el riesgo elevado de resistencia adquirida a la rifamicina[199].

Pirazinamida (PZA)

Es un componente esencial de los regímenes de 6 meses. Los primeros estudios de PZA utilizando dosis altas registraron grados de hepatotoxicidad graves, por lo que se dejó de utilizar. A las dosis recomendadas actualmente, la PZA se asocia a tasas de hepatotoxicidad y exantema más altas que otros fármacos de primera línea[200]. En análisis

recientes de cohortes y casos y controles se comprobó que la combinación de PZA con INH y RMP aumentaba apreciablemente el riesgo de hepatotoxicidad[201]. Además, se han registrado lesiones hepáticas graves y muertes entre adultos VIH-negativos tratados con un ciclo corto de RMP más PZA para una infección tuberculosa latente[202]. Parece que el efecto beneficioso de la PZA se limita a los 2 primeros meses en los regímenes que contienen tanto INH como RMP[203]. Entre sus efectos secundarios están hiperuricemia, poliartralgias no gotosas leves que responden a antiinflamatorios no esteroideos y gota. *M. bovis* muestra una resistencia uniforme a PZA[204].

Etambutol (EMB)

El etambutol forma parte de los regímenes terapéuticos iniciales hasta que se conozcan los resultados del antibiograma y se haya descartado la resistencia a otros fármacos de primera línea, momento en el cual se interrumpe su administración. Se administra a una dosis diaria de 15-25 mg/kg. El riesgo de toxicidad ocular es bajo a una dosis de 15 mg/kg, pero debería valorarse mensualmente la agudeza visual y la discriminación de los colores, comparando estas determinaciones con una basal de referencia.

Estreptomicina (STM)

La estreptomicina, el primer tuberculostático importante, pronto fue sustituida por la INH como piedra angular del tratamiento. Su actividad es similar a la del EMB cuando cualquiera de los fármacos se administra junto con INH, RMP y PZA. Su utilización está limitada por las relativamente elevadas tasas de resistencia (particularmente en los países con una incidencia elevada), la necesidad de administración parenteral, la nefrotoxicidad y la ototoxicidad.

Fluoroquinolonas

Aunque la experiencia con estos fármacos no es amplia, su actividad in vitro y sus resultados clínicos favorables sugieren que algunas fluoroquinolonas, y en particular las de última generación, como ofloxacino y moxifloxacino, son tuberculostáticos eficaces[205]. Sin embargo, no deben utilizarse como tratamiento de primera línea, sino más bien reservarse para los pacientes con intolerancia a fármacos de primera línea o con una tuberculosis farmacorresistente, como parte de un régimen de politerapia bien diseñado. Actualmente se están llevando a cabo estudios clínicos para estudiar el potencial de las fluoroquinolonas como tuberculostáticos de primera línea.

Fármacos de segunda línea

Estos fármacos son menos eficaces y/o más tóxicos que los de primera línea. Entre ellos figuran la etionamida, la cicloserina, la amikacina, la kanamicina, la capreomicina, la tiacetazona, el ácido paraaminosalicílico (PAS) y otros fármacos descritos en el capítulo 39.

Fármacos de tercera línea

Estos fármacos tienen incluso menos actividad contra *M. tuberculosis* que los de segunda línea y suelen administrarse solamente como tratamiento complementario en personas con tuberculosis XDR. Por lo general no se han sometido a un estudio sistemático para el tratamiento de la tuberculosis. Entre ellos están la amoxicilina-ácido clavulánico, la claritromicina, la clofazamina y el linezolid.

Fármacos en desarrollo

Actualmente se están investigando diversos fármacos novedosos. Entre ellos, TMC-207 (Tibotec), OPC-67683 (Otsuka), PA-0824 (Global Alliance for TB Drug Development) y SQ-109 (Sequella)[206].

SELECCIÓN DE UN RÉGIMEN FARMACOLÓGICO

Antes de que existiese la RMP, se obtenían resultados excelentes en infecciones farmacosensibles con INH más PAS o EMB administrados de 18 a 24 meses, «reforzados» en el caso de enfermedad extensa con STM durante las primeras 6-12 semanas. Los índices de recaída eran inaceptablemente altos con los ciclos más cortos. Sin embargo, la demostración de que la eficacia de la RMP era similar a la de la INH alentó la realización de estudios de regímenes terapéuticos más breves. En estudios definidos, las infecciones farmacosensibles respondían con la misma eficacia a 9 meses de INH y RMP que a regímenes de 18-24 meses sin RMP[207,208]. Más tarde se demostró el buen funcionamiento de los regímenes de 6 meses basados en un ciclo intensivo inicial de 2 meses, denominado «fase bactericida», con INH, RMP, PZA y STM o EMB, seguido de una «fase de continuación» con INH y RMP durante 4 meses más[209,210]. También se estableció que los fármacos de la «fase de continuación» podían administrarse de dos a tres veces por semana, lo que facilitaba el TOD[211]. A continuación se demostró que ni la STM ni el EMB mejoraban los resultados de los regímenes basados en tres fármacos (INH, RMP y PZA) durante los 2 primeros meses de tratamiento intensivo cuando la cepa aislada era completamente sensible[209]. El régimen de tres fármacos durante 6 meses es perfectamente aceptable para las infecciones farmacosensibles. Sin embargo, y debido a las inquietudes que suscitan las resistencias, casi siempre se complementan con EMB hasta conocer los resultados del antibiograma. Una fase de continuación de 6 meses con INH y EMB obtiene resultados inferiores a una fase de continuación de 4 meses con INH y RMP[212].

REGÍMENES CONVENCIONALES BASADOS EN ISONIAZIDA Y RIFAMPICINA

La combinación de INH (5 mg/kg; máximo de 300 mg), RMP (10 mg/kg; máximo de 600 mg), PZA (25 mg/kg) y EMB (15 mg/kg) administrados una vez al día por vía oral debería instaurarse en las personas con sospecha de tuberculosis[192,213]. El tratamiento puede administrarse a diario durante todo el ciclo terapéutico o bien cambiarse a una terapia intermitente una vez transcurridos los 14 primeros días de la terapia. La terapia intermitente debería suministrarse bajo supervisión directa. Estos 4 fármacos deberían mantenerse durante 2 meses; el EMB puede suspenderse una vez conocidos los resultados del antibiograma, sabiendo que el microorganismo es sensible a los 3 fármacos restantes.

Al cabo de 2 meses puede interrumpirse la administración de PZA y EMB, manteniendo la INH y la RMP hasta completar 6 meses de tratamiento. Los CDC, la American Thoracic Society (ATS), la Infectious Diseases Society of America (IDSA)[192] y la OMS[214] han avalado varios regímenes terapéuticos. En la tabla 250-8 se presentan varios regímenes terapéuticos bien estudiados[192]. Como alternativa en las personas con enfermedad farmacosensible puede administrarse INH y RMP a diario durante los 2 primeros meses, seguido de 7 meses de terapia diaria o dos veces por semana[192,215]. Cuando se administra dos veces por semana, la dosis de RMP sigue siendo la misma, pero la de INH se incrementa hasta 15 mg/kg (máximo de 900 mg). El riesgo de recaída es alto en las personas con una cavidad en la radiografía de tórax inicial y con cultivos de esputo positivos al cabo de 2 meses de tratamiento[216]; la INH y la RMP deberían mantenerse durante otros 3 meses (ciclo total de 9 meses) para disminuir el riesgo de recaída[192].

En las personas con resistencia o intolerancia a la INH puede usarse un régimen de 6 meses de RMP, PZA y EMB. Los resultados de todos los regímenes de 6 meses en pacientes con resistencia inicial a la RMP son malos y, en dichos casos, probablemente se necesiten ciclos de 18-24 meses, como antes de que la RMP estuviera disponible[217].

Cuando se desarrolla una hepatitis (definida como un aumento de las transaminasas 5 veces mayor que el límite superior independientemente de los síntomas, o 3 veces mayor del límite normal en personas con síntomas de hepatitis) en pacientes que reciben INH y RMP, asociados o no a PZA, es preciso interrumpir la administración de todos los fármacos hasta que se normalicen los valores de las transaminasas y se resuelvan los síntomas. Los fármacos pueden reintroducirse con posterioridad con precaución de forma escalonada monitorizando los valores séricos de las transaminasas. Si las personas son intolerantes a INH, puede administrarse un régimen de RMP, PZA y EMB para completar un ciclo de 6 meses. En caso de que fuesen intolerantes a RMP, podría mantenerse un régimen más prolongado (18-24 meses) basado en INH y al menos un fármaco acompañante (p. ej., EMB y, posiblemente, una fluoroquinolona).

TRATAMIENTO OBSERVADO DIRECTAMENTE

La falta de cumplimiento del tratamiento antituberculoso a lo largo de todo el ciclo pautado, con el desarrollo consiguiente de tuberculosis farmacorresistente y de tasas bajas de curación de la tuberculosis y de finalización del tratamiento, ha suscitado la recomendación del TOD siempre que sea posible[192]. Es interesante señalar que el TOD es rentable, especialmente cuando se consideran los gastos asistenciales de los casos MDR que van a evitarse[218]. Como se observan todas las dosis, se mejora el cumplimiento y se minimiza la probabilidad de que surjan resistencias. La capacidad del TOD obligatorio para controlar la re-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 250-8 Regímenes farmacológicos para la tuberculosis pulmonar con cultivo positivo por microorganismos farmacosensibles

Fase inicial			Fase de continuación			
Régimen	*Fármacos*	*Intervalos y dosis*(duración mínima)*	*Régimen*	*Fármacos*	*Intervalos y dosis*†(duración mínima)*	*Intervalo de dosis total (duración mínima)*
1	INH RMP PZA EMB	7 días/semana en 56 dosis (8 semanas) o 5 días/semana en 40 dosis (8 semanas)‡	1a	INH/RMP	7 días/semana en 126 dosis (18 semanas) o 5 días/semana en 90 dosis (18 semanas)‡	182-130 (26 semanas)
			1b	INH/RMP	Dos veces por semana en 36 dosis (18 semanas)#	92-76 (26 semanas)
			1c§	INH/RPT	Una vez por semana en 18 dosis (18 semanas)	74-58 (26 semanas)
2	INH RMP PZA EMB	7 días/semana en 14 dosis (2 semanas), luego dos veces por semana en 12 dosis (6 semanas) o 5 días/semana en 10 dosis (2 semanas)‡ y, a continuación, dos veces por semana en 12 dosis (6 semanas)	2a	INH/RMP	Dos veces por semana en 36 dosis (18 semanas)#	62-58 (26 semanas)
			2b§	INH/RPT	Una vez por semana en 18 dosis (18 semanas)	44-40 (26 semanas)
3	INH RMP PZA EMB	Tres veces por semana en 24 dosis (8 semanas)	3a	INH/RMP	Tres veces por semana en 54 dosis (18 semanas)	78 (26 semanas)
4	INH RMP EMB	7 días/semana en 56 dosis (8 semanas) o 5 días/semana en 40 dosis (8 semanas)‡	4a	INH/RMP	7 días/semana en 217 dosis (31 semanas) o 5 días/semana en 155 dosis (31 semanas)‡	273-195 (39 semanas)
			4b	INH/RMP	Dos veces por semana en 62 dosis (31 semanas)#	118-102 (39 semanas)

*Cuando se utiliza el TOD pueden administrarse los fármacos 5 días/semana y ajustar el número de dosis necesarias en función de ello. Aunque no hay estudios que hayan comparado dosis durante 5 o 7 días, la experiencia acumulada indica que ésta podría ser una práctica eficaz.

†Los pacientes con cavitación en la radiografía de tórax inicial y cultivos positivos al finalizar los 2 meses de tratamiento deberían recibir una fase de continuación de 7 meses (31 semanas; ya sea 217 dosis [diarias] o 62 dosis [dos veces por semana]).

‡El régimen de 5 días por semana debe administrarse siempre mediante TOD.

§Las opciones 1c y 2b deberían usarse solamente en pacientes VIH-negativos con frotis de esputo negativos en el momento de completar los 2 meses de tratamiento y sin cavitación en la radiografía de tórax inicial. El tratamiento debería ampliarse otros 3 meses en los pacientes que empezaron dicho régimen en los que se detectó un cultivo positivo en la muestra obtenida al segundo mes.

#No recomendado para pacientes infectados por VIH con recuentos de linfocitos T $CD4^+$ <100 células/mm^3.

Adaptado de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(RR-11):1-88.

EMB, etambutol; INH, isoniazida; PZA, pirazinamida; RMP, rifampicina; RPT, rifapentina.

sistencia farmacológica en una comunidad está bien demostrada[219,220]. En algunos casos, los pacientes recalcitrantes deben retenerse para que finalicen el tratamiento.

REGÍMENES DE MENOS DE 6 MESES EN CASOS DE ENFERMEDAD CON AFECTACIÓN MÍNIMA

La magnitud de la enfermedad se puede cuantificar por el contenido micobacteriano del esputo, de modo que los casos con enfermedades más graves serían aquellos con frotis y cultivos de esputo positivos, mientras que los casos con frotis de esputo negativo y cultivo positivo representarían un grado intermedio, y los casos con frotis y cultivo de esputo negativos representarían los casos menos intensos. Se han obtenido buenos resultados en pacientes con una tuberculosis poco extendida con un tratamiento de cuatro meses[221]. Se recomienda un ciclo de tratamiento de 4 meses (2 meses de INH, RMP, PZA y EMB, seguido de 2 meses de INH y RMP) en las personas con seronegatividad para el VIH con una tuberculosis con cultivo negativo[192]. En las personas con seropositividad para el VIH y una tuberculosis con cultivo negativo se recomienda un régimen de 6 meses.

COMPRIMIDOS COMBINADOS DE DOSIS FIJAS

Existen preparados con una dosis fija que contienen 150 mg de INH y 300 mg de RMP, o 50 mg de INH, 120 mg de RMP y 300 mg de PZA. Con ellos se evita que el paciente se olvide de tomar uno de los medicamentos y que tome una monoterapia, con el consiguiente descenso en el riesgo de resistencia. Los preparados combinados de dosis fijas son particularmente útiles cuando no puede llevarse a cabo un TOD.

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A MÚLTIPLES FÁRMACOS

Sorprendentemente, los estudios de quimioterapia durante 6 meses con 4 fármacos demostraban que la resistencia inicial a INH o STM no comprometía el desenlace, pero los resultados eran bastante malos (>50% de falta de conversión o recaída) cuando había resistencia inicial a la RMP[217]. En un metaanálisis reciente, el fracaso del tratamiento y la recaída eran sustancialmente más altos en presencia de una resistencia farmacológica inicial[222].

Al iniciar el tratamiento de una tuberculosis resistente tanto a INH como a RMP se deben realizar pruebas de sensibilidad para los fármacos de segunda línea e instaurar un tratamiento individualizado en función de las pruebas del antibiograma. En ciertas situaciones se emplean regímenes estandarizados con fármacos de segunda línea. Si se prescribe un régimen subóptimo, pueden surgir resistencias a otros fármacos y perder la oportunidad de éxito terapéutico. En un estudio realizado en Denver (Colorado), la conversión negativa del cultivo de esputo solamente se produjo en la mitad de 171 pacientes VIH-negativos con tuberculosis MDR, a pesar de la administración prolongada de regímenes cuidadosamente seleccionados (en los que no se incluían fluoroquinolonas)[223]. En un estudio de seguimiento realizado en la misma institución, la tasa de éxito a largo plazo fue del 75%[224]. En un estudio realizado en Letonia, el 66% de los pacientes con tuberculosis MDR completó el tratamiento o se curó[225]. Por el contrario, en dos informes a menor escala de Nueva York y San Francisco entre pacientes con seronegatividad para el VIH se observó remisión en la práctica totalidad de los pacientes VIH-negativos tratados por una tuberculosis MDR[226,227]. En los casos de tuberculosis resistentes a INH y RMP pero sensibles a fluoroquinolonas, siempre se debe administrar un fármaco de esta última clase junto con otros medicamentos a los cuales sea sensible el microorganismo. El riesgo de fracaso terapéutico aumenta si el bacilo de *M. tuberculosis* aislado también es resistente a las fluoroquinolonas[228,229]. El fármaco de elección puede ser levofloxacino en lugar de ofloxacino, aunque el moxifloxacino es el que posee la actividad in vitro más intensa contra *M. tuberculosis*. Los fármacos acompañantes pueden ser aminoglucósidos (STM, kanamicina o amikacina)

o capreomicina, etionamida y cicloserina[226,230-232]. Los fármacos inyectables son particularmente importantes para que los resultados sean buenos.

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EXTENSAMENTE RESISTENTE

El tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (XDR), la cual se define como aquella resistente a INH, RMP, cualquier fluoroquinolona y al menos a uno de tres fármacos de segunda línea inyectables (amikacina, kanamicina o capreomicina)[79] es complicado y suele asociarse a resultados malos. El riesgo de fracaso terapéutico y de mortalidad ha sido mayor que en los pacientes con tuberculosis MDR en algunas series[233,234], aunque no en todas[235]. Se recomienda el tratamiento con al menos 5 fármacos a los que el microorganismo sea sensible.

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO Y DURACIÓN DE LA OBSERVACIÓN

Antes de instaurar el tratamiento deben enviarse al menos tres muestras de esputo y, si fuese posible, muestras obtenidas mediante broncoscopia. En los pacientes con sospecha de tuberculosis, el tratamiento debe instaurarse inmediatamente; unos pocos días de tratamiento antituberculoso no interferirán en el diagnóstico bacteriológico. Si los cultivos son negativos y no hay diagnósticos alternativos, la respuesta clínica y radiográfica a la terapia a los 2 meses del tratamiento es compatible con un diagnóstico de tuberculosis. Las radiografías de tórax periódicas son de utilidad, aunque no es preciso realizarlas mensualmente. Al mes de instaurar el tratamiento, deben obtenerse tres cultivos de esputo mensualmente para monitorizar la conversión negativa del esputo o, si los cultivos de esputo se mantienen positivos, para detectar el fracaso del tratamiento y la posibilidad de que haya surgido una resistencia farmacológica. Los cultivos de los esputos deberían negativizarse al cabo de 2 meses. En una minoría de pacientes, los frotis siguen siendo positivos una vez que los cultivos se negativizan. Los frotis positivos esporádicos durante períodos prolongados representan presumiblemente bacilos inactivos liberados desde focos caseosos. Cuando los cultivos siguen siendo positivos al cabo de 4 meses, se considera un fracaso del tratamiento. Entre sus causas están la resistencia farmacológica, la falta de cumplimiento terapéutico y los defectos de absorción de los tuberculostáticos. Deben realizarse pruebas de sensibilidad y considerar la administración de al menos dos medicamentos nuevos a los que el microorganismo fuese sensible al comienzo del tratamiento, al menos hasta conocer los resultados del antibiograma. La adición de un solo fármaco aumenta el riesgo de que aparezca una resistencia al medicamento añadido. Debería garantizarse el cumplimiento terapéutico, y han de analizarse los valores séricos del fármaco para valorar la absorción.

Los pacientes que reciben INH, RMP y PZA deben ser preguntados mensualmente acerca de la aparición de síntomas de hepatitis, y se deben monitorizar los valores de las transaminasas en las personas sintomáticas. En los individuos con anomalías previas de las transaminasas hepáticas, los laboratorios deben monitorizarlas con regularidad, sobre todo al comienzo del tratamiento. Los pacientes que reciben EMB deben ser revisados a intervalos regulares para descartar la aparición de síntomas visuales, valorando mensualmente la agudeza visual (escala de Snellen) y la discriminación de colores rojo-verde. En los que reciben STM se debe examinar el equilibrio y la audición de frecuencias altas, monitorizando estrechamente la función renal.

La recaída después del tratamiento adecuado de infecciones farmacosensibles es sumamente infrecuente (2% al 5%). No es necesario realizar un seguimiento prolongado de los pacientes tratados correctamente, salvo en el caso de una enfermedad inusualmente extensa, una respuesta bacteriológica lenta al tratamiento, la sospecha de un cumplimiento terapéutico defectuoso, una enfermedad resistente a múltiples fármacos o en los pacientes de alto riesgo con enfermedades intercurrentes. En contextos de incidencia elevada, 12 meses adicionales de INH una vez completado el régimen de 6 meses con RMP disminuyen la tasa de recurrencia de la tuberculosis entre los pacientes infectados por VIH[236,237]. No obstante, dicha práctica no se realiza a menudo por limitaciones logísticas.

ALGORITMO TERAPÉUTICO

Un comité de los CDC, la American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America ha publicado un algoritmo que contiene los principios anteriores pero que también tiene en cuenta la importancia de la cavitación sobre la duración del tratamiento (fig. 250-7)[192]. Debido al riesgo elevado de recaída entre las personas con cavitación pulmonar en la radiografía de tórax y la positividad del cultivo de esputo después de 2 meses de tratamiento[216], se recomienda que el tratamiento se amplíe hasta un total de 9 meses en dichos pacientes.

RETRATAMIENTO

La tuberculosis recurrente puede deberse a una recaída (misma cepa de *M. tuberculosis* que en el episodio original) o a una reinfección (cepa de *M. tuberculosis* diferente). Pueden usarse técnicas de genotipificación (RFLP, MIRU y tipificación de oligonucleótidos espaciadores) para distinguir las cepas de *M. tuberculosis*. En los casos de retratamiento es fundamental un juicio clínico basado en la experiencia y comprobar la sensibilidad a todos los fármacos de primera y segunda línea[192]. Algunas generalidades relativas al retratamiento son:

1. En un paciente con tuberculosis farmacosensible que recibe un TOD basado en la rifamicina, la recaída se debe probablemente a un microorganismo farmacosensible. Dichos pacientes suelen responder de nuevo al régimen inicial.
2. Si el cumplimiento terapéutico ha sido irregular, sobre todo si el paciente no ha recibido un TOD, probablemente se deba a la presencia de microorganismos resistentes.
3. Cuando se sospecha una resistencia farmacológica, el régimen terapéutico debe consistir en INH, RMP, PZA, EMB, una fluoroquinolona y un fármaco inyectable (p. ej., STM) en espera de los resultados del antibiograma.
4. La capreomicina o la amikacina pueden reemplazar a la STM. La kanamicina es menos eficaz y más tóxica y se emplea como último recurso. No suele haber resistencia cruzada entre capreomicina y STM, amikacina o kanamicina, pero la amikacina y la kanamicina suelen tener resistencia cruzada.
5. La tuberculosis resistente a INH y RMP (esto es, tuberculosis MDR) debería tratarse con EMB, PZA, una fluoroquinolona, un fármaco inyectable y probablemente otro fármaco adicional. El fármaco inyectable se administra durante 4-6 meses, puede ser preciso intervenir quirúrgicamente y la duración total del tratamiento es de 18-24 meses[232,238].
6. La tuberculosis resistente a INH, RMP, un fármaco inyectable y una fluoroquinolona (esto es, tuberculosis XDR) debería tratarse con al menos 5 fármacos a los que el microorganismo sea sensible[235]. Puede necesitarse resección quirúrgica. Se necesita un ciclo de tratamiento prolongado, pero se desconoce la duración óptima.

OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO

El reposo en cama no influye en el resultado cuando se administra una quimioterapia eficaz. La resección todavía tiene importancia en la recuperación de pacientes en los que fracasa el tratamiento y que padecen una enfermedad localizada y resecable y en la resistencia farmacológica extensa.

Corticoides

Los corticoides, junto con los tuberculostáticos, mejoran los resultados neurológicos y la mortalidad en las personas con meningitis tuberculosa, así como los resultados y la mortalidad de las personas con pericarditis tuberculosa. Por dicho motivo, en estas situaciones se recomienda un tratamiento con corticoides. Sin embargo, para el resto de manifestaciones clínicas de la tuberculosis, un tratamiento complementario de corticoides de larga duración no aporta beneficios a largo plazo y, por tanto, carece de importancia terapéutica[239].

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El tratamiento de la tuberculosis asociada al virus de la inmunodeficiencia humana se complica por una serie de interacciones farmacológicas importantes entre los tuberculostáticos y los antirretrovirales. Estas interacciones afectan a la elección del tratamiento (y a la idoneidad de las dosis) para ambas enfermedades. Hay páginas de Internet sumamente valiosas que proporcionan asesoramiento e información extensos con respecto a las opciones terapéuticas para la tuberculosis asociada al

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

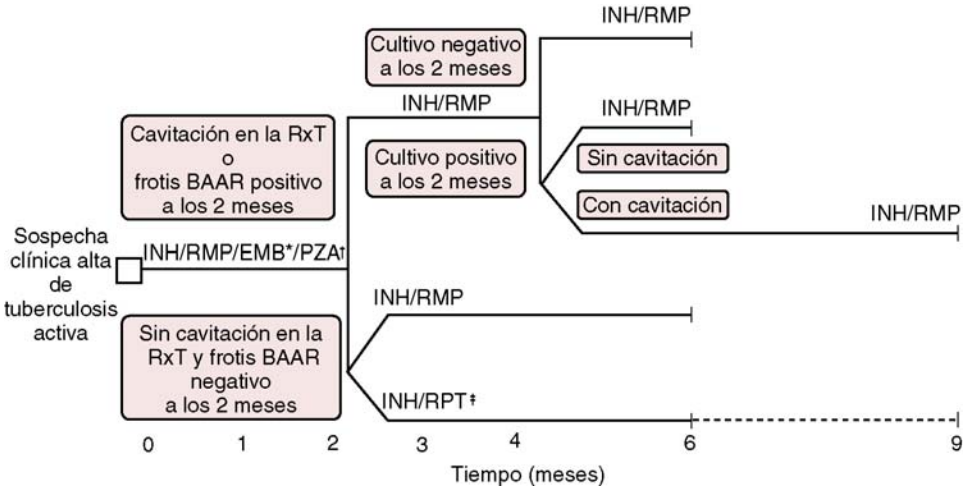


Figura 250-7 Algoritmo de tratamiento para la tuberculosis. En los pacientes con un índice de sospecha alto o con una tuberculosis probada se debe instaurar el tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante los dos primeros meses. Se debe repetir el frotis y el cultivo una vez completados los dos meses de tratamiento. Si en la radiografía inicial se apreciaban cavidades o el frotis ácido-alcohol resistente es positivo al completar los dos meses de tratamiento, la fase de continuación del tratamiento debe consistir en isoniazida y rifampicina diarias o dos veces por semana durante 4 meses para completar un total de 6 meses de tratamiento. Si existía una cavitación en la radiografía de tórax inicial y el cultivo al completar los dos meses de tratamiento es positivo, la fase de continuación debe prolongarse hasta 7 meses (para un total de 9 meses de tratamiento). Si el paciente padece una infección por VIH y el recuento de linfocitos T $CD4^+$ es menor de $100/mm^3$, la fase de continuación debe consistir en isoniazida y rifampicina diarias o tres veces por semana. En los pacientes no infectados por VIH, sin cavitación en la radiografía de tórax y con frotis ácido-alcohol resistentes negativos al completar los dos meses de tratamiento, la fase de continuación puede consistir en isoniazida y rifapentina una vez por semana, o isoniazida y rifampicina a diario o dos veces por semana, hasta completar 6 meses de tratamiento *(parte inferior)*. En los pacientes que reciben isoniazida y rifapentina y cuyos cultivos son positivos al cabo de 2 meses de tratamiento, éste se debe prolongar otros 3 meses más (hasta un total de 9 meses). *El EMB puede interrumpirse cuando los resultados del antibiograma no indiquen resistencia farmacológica. †La PZA puede interrumpirse después de haber completado 2 meses de tratamiento (56 dosis). ‡La RPT no debe utilizarse en pacientes infectados por VIH con tuberculosis ni en pacientes con tuberculosis extrapulmonar. El tratamiento debe prolongarse hasta los 9 meses si el cultivo a los 2 meses es positivo. BAAR, bacilos ácido-alcohol resistentes; EMB, etambutol; INH, isoniazida; PZA, pirazinamida; RMP, rifampicina; RPT, rifapentina; RxT, radiografía de tórax. *(De los Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. *2003;52[RR-11]:1-88.)*

VIH, con medidas para controlar y evitar las interacciones farmacológicas y cuyo mantenimiento corre a cargo del Department of Health and Human Services[240] y de los CDC[241]. Estas páginas se actualizan periódicamente y deberían consultarse de forma rutinaria, ya que continuamente aparecen interacciones y antirretrovirales nuevos. En el capítulo 39 se incluyen tres tablas de las páginas de Internet de los CDC acerca del uso conjunto de los antirretrovirales con rifampicina y rifabutina.

Las rifamicinas interaccionan ampliamente con numerosos inhibidores de la proteasa del VIH y con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (v. cap. 39)[242]. Entre las rifamicinas, la RMP es la que mayor número de interacciones presenta; la rifapentina, una cantidad intermedia y la rifabutina, la que menos. La RMP está contraindicada en la mayoría de los pacientes que reciben un inhibidor de la proteasa (saquinavir, indinavir, nelfinavir, fosamprenavir, atazanavir, darunavir, tipranavir) o algún inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (etravirina). El miraviroc puede usarse junto con RMP si se aumenta la dosis del primero hasta 600 mg dos veces al día. El raltegravir puede administrarse junto con RMP sin variar la dosis. La interacción farmacocinética de RMP con saquinavir-ritonavir y lopinavir-ritonavir puede vencerse aumentando las dosis del inhibidor de la proteasa[243,244]. Sin embargo, varios estudios en voluntarios sanos tuvieron que interrumpirse prematuramente cuando los individuos que recibían RMP desarrollaron rápidamente una hepatotoxicidad marcada al añadir lopinavir reforzado con ritonavir[243], saquinavir[244] o atazanavir[245]. La rifabutina puede usarse junto con inhibidores de la proteasa modificando convenientemente la dosis[240,241]. Desafortunadamente, la rifabutina no está disponible actualmente en muchos países de recursos limitados.

La RMP disminuye modestamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz y nevirapina. No parece afectar a la eficacia antiviral del efavirenz y se puede administrar simultáneamente. La dosis de efavirenz puede mantenerse en los 600 mg/día, aunque en las personas de más de 60 kg algunos expertos recomiendan aumentarla hasta 800 mg. Han surgido dudas importantes acerca de la administración conjunta de RMP y nevirapina. En varios estudios a pequeña escala se han demostrado respuestas clínicas y virológicas favorables, pero la toxicidad es mayor que cuando se administra RMP con efavirenz[246]. En las personas con tuberculosis simultánea en el momento de empezar con el tratamiento antirretroviral, el fracaso para lograr la supresión virológica era más habitual en las personas tratadas con nevirapina que con efavirenz (administrados ambos con RMP)[247]. La RMP disminuye las concentraciones de maraviroc y raltegravir; actualmente no hay datos clínicos disponibles.

A pesar de esta impresionante lista de interacciones, no se recomienda retrasar el tratamiento de la tuberculosis ni evitar un tratamiento antirretroviral potente. Como el resto de tuberculostáticos carece de las interacciones sustanciales que presentan las rifamicinas, se podría considerar un régimen alternativo con INH, STM, PZA y EMB. Sin embargo, en las personas infectadas por VIH, los regímenes que no están basados en la rifamicina pueden ser menos eficaces que los basados en ella.

El Tuberculosis Trials Consortium Study 23 de los CDC prescribía un tratamiento para los pacientes adultos infectados por VIH con tuberculosis activa basado en dos dosis semanales de rifabutina. De los 169 pacientes seleccionados para el estudio, nueve desarrollaron un fracaso del tratamiento o una recaída. De ellos, ocho adquirieron resistencia a la rifamicina[248]. La resistencia adquirida a la rifamicina se observa casi de forma exclusiva en los pacientes con SIDA avanzado que reciben tratamiento antituberculostático intermitente. Como consecuencia de este estudio, los CDC recomiendan que las personas infectadas por VIH con menos de 100 linfocitos T $CD4^+/mm^3$ no deberían tratarse con regímenes administrados una o dos veces por semana. Estos pacientes deberían recibir un tratamiento diario durante la fase intensiva, y dosis diarias o tres dosis semanales durante la fase de continuación[249].

Los pacientes con enteropatía asociada al VIH puede que no respondan a la quimioterapia por una absorción inadecuada de los fármacos por vía oral, y en contadas ocasiones puede ser preciso una monitorización farmacocinética[250].

SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) se debe al restablecimiento rápido de las respuestas inmunitarias frente a patógenos oportunistas, especialmente a *M. tuberculosis*. La mayoría de las veces se ha descrito en pacientes sometidos a tratamiento antirretroviral. Entre los rasgos que lo caracterizan están la instauración de una terapia antirretroviral virológicamente eficaz en los 3 meses previos (el período de recuperación inmunitaria más rápido), el deterioro clínico con inflamación exagerada y ausencia de una explicación alternativa como resistencia farmacológica, la hipersensibilidad farmacológica, otras infecciones o un linfoma. El SIRI asociado a la tuberculosis abarca dos categorías principales: 1) comienzo en pacientes que ya están tratándose para tuberculosis (denominado *SIRI paradójico*) y 2) comienzo en pacientes con una tuberculosis previamente no tratada ni reconocida (denominado *SIRI enmascarado*). Durante el SIRI paradójico, los pacientes han estado respondiendo típicamente al tratamiento tuberculoso pero desarrollan manifestaciones recurrentes, nuevas o agravadas como fiebre, tos, aumento de tamaño de las adenopatías o anomalías radiográficas una vez comenzado el tratamiento con antirretrovirales[251,252]. Estos pacientes muestran respuestas robustas de los linfocitos T en sangre periférica al derivado proteico purificado y un aumento de las citocinas proinflamatorias[253]. El SIRI paradójico es más probable que aparezca en pacientes con SIDA en fases avanzadas, tuberculosis diseminada y extrapulmonar, una respuesta inmunológica y virológica buena a los antirretrovirales y en aquellos que inician el tratamiento con antirretrovirales poco después de comenzar con los tuberculostáticos[254]. Las frecuencias mencionadas oscilan entre un 8% y un 43%[254]. Aunque los síntomas del SIRI paradójico suelen ser autolimitados y duran una media de 2 meses[248,255], la morbilidad puede ser sustancial y se han publicado algunos casos de mortalidad. Las reacciones paradójicas, como la hipertrofia de los ganglios linfáticos o los tuberculomas cerebrales, afectan con poca frecuencia a los individuos VIH-negativos o a los individuos VIH-positivos sin tratamiento antirretroviral. En un estudio, las reacciones paradójicas afectaban al 36% de los pacientes infectados por VIH con tratamiento para la tuberculosis y el VIH, pero solamente al 2% de los pacientes VIH-negativos y al 7% de los infectados por VIH sin tratamiento antirretroviral[251]. Las reacciones paradójicas que aparecen después de instaurar un tratamiento antirretroviral suelen ser más graves y es más probable que afecten a varios órganos.

Nuestros conocimientos sobre el SIRI enmascarado son menores. En contextos de recursos limitados, la tuberculosis se diagnostica con frecuencia durante los meses iniciales del tratamiento antirretroviral, pero los mecanismos subyacentes son variables[256]. Algunos casos representan una tuberculosis nueva o progresiva secundaria a una inmunodeficiencia persistente, otros reflejan una tuberculosis activa que estaba presente pero sin diagnosticar antes de comenzar el tratamiento antirretroviral y otros, una tuberculosis subclínica que estaba realmente enmascarada por el restablecimiento de respuestas inmunitarias robustas frente a *M. tuberculosis*. Recientemente se han publicado definiciones de consenso para facilitar la investigación del SIRI asociado a la tuberculosis en entornos con recursos limitados[254].

No está claro cuál es el momento óptimo para la instauración del tratamiento antirretroviral en las personas con tuberculosis infectadas por VIH. Los factores que necesitan tenerse en cuenta son la elevada mortalidad en los pacientes con tuberculosis y VIH y los efectos beneficiosos del tratamiento antirretroviral sobre la supervivencia, pero también la carga importante de comprimidos para el tratamiento de ambas enfermedades, las interacciones farmacológicas, las tasas de toxicidad altas y el riesgo de SIRI. Hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos para valorar esta cuestión. Sin embargo, en el análisis de decisiones con respecto a los pacientes con menos de 200 linfocitos T $CD4^+/mm^3$, la instauración del tratamiento antirretroviral en los 2 meses posteriores al inicio del tratamiento tuberculostático (frente a los 2-6 meses una vez iniciado dicho tratamiento) contaba con el apoyo suficiente en la mayoría de las situaciones clínicas[257].

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración del tratamiento tuberculostático viene determinada por el riesgo de recaídas. En varios estudios relativamente pequeños se han señalado tasas de recaídas comparables en personas con y sin infección por VIH después de 6 meses de tratamiento tuberculostático. La recomendación actual, basada en estos datos, es mantener el tratamiento durante el mismo tiempo, independientemente del estado de infección por VIH[192]. Sin embargo, en estudios de observación más recientes se han observado tasas de recurrencia mayores en los individuos infectados por VIH que en los no infectados y que reciben un tratamiento de 6 meses de duración[258,259]. No se ha realizado aún un ensayo clínico en el que se haya comparado un tratamiento tuberculostático de 6 meses con uno de 9 meses en personas infectadas por VIH. En entornos con una incidencia de tuberculosis alta como Haití, la ampliación de 12 meses de INH una vez completados los 6 meses de un régimen con RMP lograba una reducción de la tasa de recurrencia de tuberculosis en los adultos infectados por VIH[236].

OTRAS CIRCUNSTANCIAS DE TRATAMIENTO ESPECIALES

Infancia

La tuberculosis en la infancia debe tratarse con INH, RMP y PZA durante 2 meses, seguidos de INH y RMP durante 4 meses. La imposibilidad de monitorizar la agudeza visual limita la utilización de EMB en los niños muy pequeños, si bien puede administrarse cuando la carga de bacilos es alta y/o se sospecha resistencia farmacológica[192].

Embarazo

El tratamiento no debe demorarse durante el embarazo. En la tuberculosis farmacosensible, el régimen de elección es INH, RMP y EMB. La STM no se debe utilizar durante el embarazo por la toxicidad del octavo par craneal en el feto. Aunque las organizaciones internacionales recomiendan la PZA de forma rutinaria, su utilización no se ha recomendado en EE.UU. por la escasez de datos sobre teratogenia[192].

Uremia y nefropatía terminal

No es preciso ajustar las dosis de INH y RMP en la insuficiencia renal, pero deberían administrarse después de la diálisis, además de añadir rutinariamente suplementos de piridoxina. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min y en los sometidos a hemodiálisis, el EMB debe utilizarse a una dosis de 15-25 mg/kg y la PZA a una dosis de 25-35 mg/kg, administrando ambos fármacos tres veces por semana (después de la diálisis en los pacientes con hemodiálisis). La monitorización bioquímica de la hepatotoxicidad durante la insuficiencia renal puede complicarse por valores de transaminasas anormalmente bajos en la uremia.

Hepatopatía

En la mayoría de los pacientes con hepatopatías no es necesario ajustar las dosis ni la elección de los tuberculostáticos, pero es imprescindible monitorizar de cerca los valores de las transaminasas y de la bilirrubina. En las personas con intolerancia a la INH por hepatotoxicidad se puede utilizar un régimen de RMP, PZA y EMB de 6 meses. Si puede tolerarse la PZA únicamente durante 2 meses, la RMP y el EMB deberían administrarse durante un total de 12 meses[192]. En las personas con tuberculosis extensa y una hepatitis grave, que no deberían someterse a una interrupción prolongada del tratamiento, pueden utilizarse regímenes «puente» con EMB, una fluoroquinolona y STM hasta que pueda instaurarse un régimen estándar[192]. Las hepatopatías preexistentes (p. ej., infección por el virus de la hepatitis C) pueden complicar la detección de hepatotoxicidad farmacológica; en consecuencia, la supervisión clínica y bioquímica debe ser asidua.

Pacientes con tratamiento inmunodepresor

La tuberculosis que se desarrolla durante un tratamiento inmunodepresor por otras enfermedades debe tratarse con los mismos regímenes utilizados para tratar a los huéspedes inmunocompetentes. No es necesario interrumpir el tratamiento inmunodepresor. Dada la creciente predisposición a la tuberculosis entre las personas que reciben un inhibidor del TNF-α (p. ej., etanercept, inflixamab), puede resultar útil una puesta en común entre todo el equipo multidisciplinario del paciente (p. ej., reumatólogo, gastroenterólogo, neumólogo y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

especialista en enfermedades infecciosas) para determinar la estrategia terapéutica más racional.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Poco después de la aparición de la INH, su aplicación se extendió rápidamente en EE.UU. para tratar no sólo a las personas con enfermedad activa (como parte de la terapia combinada), sino también a aquellas con infección por *M. tuberculosis,* para prevenir la progresión hacia una tuberculosis activa. Por el contrario, muchos otros países han empleado una estrategia de prevención de la tuberculosis basada fundamentalmente en la vacunación con BCG al nacer, más que en un tratamiento de una infección tuberculosa latente. La estrategia vigente en EE.UU. se basa en realizar la prueba de la tuberculina (o un análisis de liberación del interferón γ) solamente en personas con un riesgo alto de progresión a una tuberculosis activa, tratando posteriormente a todas las personas con una prueba positiva, independientemente de la edad. En la tabla 250-9 se resumen los criterios de positividad a la tuberculina y los grupos para los que está indicado el tratamiento de la infección tuberculosa latente[125,260].

REGÍMENES FARMACOLÓGICOS

El régimen de elección para el tratamiento de la infección tuberculosa latente en los adultos y los niños consiste en 9 meses de INH a una dosis de hasta 300 mg/día, independientemente del estado del VIH[125]. Seis meses de INH pueden aportar un tratamiento más rentable, pero en los análisis retrospectivos de estudios realizados previamente, 9 a 10 meses de INH aportaban una protección mayor que un régimen de 6 meses, por lo que ésta es la duración recomendada[261]. Cuando sea necesario se puede usar un tratamiento intermitente supervisado de la infección tuberculosa latente con INH (15 mg/kg; hasta 900 mg) dos veces por semana. Los suplementos de 10-50 mg/día de piridoxina se recomiendan para prevenir la neuropatía periférica en los mayores de 65 años, las mujeres embarazadas y las madres lactantes, las personas con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o alcoholismo, las personas tratadas con antiepilépticos y en aquellas con malnutrición. Una opción aceptable en las personas con intolerancia a la INH o en las que se presupone una infección resistente a INH consiste en 4 meses de RMP (10 mg/kg, con un máximo de 600 mg)[125]. Este régimen se tolera bien[194,195], aunque no se ha estudiado su eficacia. Las tasas de tuberculosis en un estudio de un régimen de 3 meses de RMP eran comparables a un régimen de 6 meses de INH, pero todavía son relativamente altas en conjunto[262]. En los niños se recomienda un ciclo de 6 meses de RMP[260].

Un régimen de 2 meses de una combinación diaria de RMP/PZA es tan eficaz como un régimen diario durante 12 meses de INH en adultos infectados por VIH[263]. Desafortunadamente, el entusiasmo inicial de este régimen de 2 meses se desvaneció cuando se publicaron varios casos de hepatopatía grave y muerte, sobre todo en individuos VIH-negativos[202]. Este régimen ha dejado de recomendarse[264].

Se desconoce el tratamiento óptimo de la infección tuberculosa latente cuando hay resistencia, tanto a INH como a RMP (esto es, tuberculosis MDR). Se han recomendado regímenes de PZA más EMB o una fluoroquinolona durante 6-12 meses, pero estos regímenes se toleran mal y nunca se ha estudiado su eficacia[125].

TABLA 250-9 Criterios de positividad a la tuberculina por grupos de riesgo

Reacción de induración ≥5 mm	*Reacción de induración ≥10 mm*	*Reacción de induración ≥15 mm*
Personas VIH-positivas	Inmigrantes recientes (en los 5 años previos) procedentes de países con una prevalencia alta	Personas sin factores de riesgo para tuberculosis
Contactos recientes con paciente con tuberculosis	Drogadictos por vía intravenosa	
Cambios fibróticos en la radiografía de tórax compatibles con tuberculosis previa	Residentes y empleados de entornos con alto de riesgo de hacinamiento (prisiones y cárceles, asilos, hospitales y otras instalaciones sanitarias, residencias para pacientes con SIDA y albergues para personas sin techo)	
Pacientes con trasplante de órganos y otros pacientes inmunodeprimidos (que reciben el equivalente de ≥15 mg/día de prednisona durante al menos 1 mes)	Niños de menos de 4 años o lactantes, niños y adolescentes expuestos a adultos de alto riesgo	

Adaptado de los Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000;49(RR-6):1-51.

RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD POR ISONIAZIDA DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Un estudio del Public Health Service de EE.UU. observó que la incidencia de hepatitis probable asociada a INH aumentaba con la edad: por cada 1.000 personas las tasas eran de 0 por 1.000 para los menores de 20 años, de 3 por 1.000 entre 20 y 34 años, de 12 por 1.000 entre 35 y 49 años, de 23 por 1.000 entre 50 y 64 años, y de 8 por 1.000 para los mayores de 64 años[193]. La incidencia en los bebedores habituales de alcohol también era alta (26,5 por 1.000). Esta cifra en los ancianos era falsamente baja debido al escaso número de individuos en la muestra. Una experiencia mucho más amplia registraba hepatitis en el 4,6% de los pacientes mayores de 65 años[265]. Un estudio europeo a gran escala mencionaba una incidencia de hepatitis de 520 por 100.000 habitantes; esta cifra era de 280 por 100.000 para los menores de 35 años y de 770 por 100.000 para los mayores de 54 años. La mayoría de las hepatitis se desarrollan en los tres primeros meses, y el riesgo de muerte, una vez desarrollada la hepatitis clínica, es considerable[193,266]. La monitorización bioquímica probablemente evite algunas muertes, ya que existe una fase subclínica de al menos varias semanas. Byrd y cols. registraron una elevación de las concentraciones séricas de transaminasas en el 18,3% de los pacientes que tomaban INH, pero ninguna muerte en la población monitorizada bioquímicamente. Muchos pacientes con hepatitis bioquímica grave podrían pasar desapercibidos monitorizando exclusivamente los síntomas[267]. Por el contrario, una clínica de salud pública sólo mencionó 11 casos de hepatotoxicidad clínica y ninguna muerte entre más de 11.000 personas que recibieron INH durante un período de 7 años[268]. Según estas y otras consideraciones clínicas, actualmente se recalca la importancia de la monitorización de los signos y síntomas de los efectos adversos, con una evaluación rápida en caso de que aparezcan. Las recomendaciones actuales aconsejan realizar una monitorización analítica de referencia y de seguimiento de rutina solamente en las personas con infección por VIH, en las mujeres embarazadas y en el puerperio, y en las personas con hepatopatía crónica o que beben alcohol de forma regular[125].

Snider y Caras analizaron 177 casos de hepatitis mortal de diferentes fuentes[269] y calcularon una incidencia de 14 por 100.000 de los que comenzaron el tratamiento y de 23 por 100.000 de los que completaron el tratamiento. El 69% eran mujeres con un agrupamiento alrededor del embarazo. Sin embargo, numerosos expertos están de acuerdo en que no se debe demorar el tratamiento de la infección tuberculosa latente durante el embarazo si la infección se adquirió recientemente o si las mujeres eran VIH-positivas[125].

TRATAMIENTO DE LOS CONTACTOS DE LOS CASOS ACTIVOS

El estudio de contacto del Public Health Service de EE.UU. demostró que el tratamiento de la infección tuberculosa latente disminuía la incidencia de tuberculosis subsiguiente entre los contactos de los casos activos de 1.550 a 610 casos por 100.000, lo que supone una reducción del 61% en 10 años[270]. En aquellos que no tenían tuberculosis cuando se comenzó el estudio, los valores fueron de 510 y 150 por 100.000, sin y con quimioprofilaxis, respectivamente, lo que supone una reducción del 59%. Los cálculos del riesgo a los contactos en algunos estudios a menor escala son mucho mayores. La eficacia profiláctica de un año de tratamiento con INH es de aproximadamente el 70%, y la mayoría de los fracasos se debían a la falta del cumplimiento terapéutico[271].

La profilaxis con INH también puede fracasar en las infecciones farmacorresistentes. Parece improbable que la monoterapia profiláctica con INH genere una resistencia subsiguiente al fármaco en los contactos con una posología fiable.

El tratamiento de la infección tuberculosa latente está indicado en la mayoría de las personas con positividad a la prueba de la tuberculina (induración de 5 mm) después de un contacto con un caso activo. El tratamiento con INH debería instaurarse en los niños menores de 5 años que hayan tenido un contacto íntimo con un caso activo pero con resultados negativos a la prueba de la tuberculina, que debe repetirse a los 3 meses. Si se produce la conversión de la segunda prueba cutánea, debería completarse un ciclo de 9 meses; en caso de que fuese negativa se suspendería el tratamiento con INH.

Para valorar el riesgo de los profesionales sanitarios expuestos inadvertidamente a la tuberculosis, Stead revisó 33 brotes en hospitales y asilos investigados previamente[127]. En estas instalaciones, al descubrir que se habían producido exposiciones, debería haberse elaborado una lista de todo el personal expuesto, así como de los resultados de sus pruebas cutáneas, antes de la exposición. En los que no reaccionan se debería repetir la prueba a las 8 semanas de la exposición para dar tiempo a la conversión de la prueba cutánea. Sin embargo, si la exposición es particularmente intensa, o en los profesionales sanitarios VIH-positivos, el tratamiento profiláctico debe instaurarse incluso antes de repetir la prueba. La terapia puede interrumpirse más tarde en las personas VIH-negativas si la prueba de la tuberculina sigue siendo negativa[113].

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR QUIESCENTE SIN TERAPIA PREVIA

Los pacientes con una prueba de la tuberculina positiva y lesiones fibróticas en el lóbulo superior y los pacientes que hayan padecido una tuberculosis activa antes de someterse a tratamiento farmacológico están expuestos a un riesgo alto de desarrollar tuberculosis[271]. Los regímenes de INH de 6 y 12 meses previenen de forma eficaz el desarrollo de enfermedad activa[271], pero, basándose en análisis retrospectivos, se aconseja un ciclo de INH durante 9 meses[192,261]. El riesgo de recaída es menor cuanto más tiempo haya transcurrido con una lesión estable.

TRATAMIENTO DE LOS INDIVIDUOS CON INFECCIÓN RECIENTE

El período de mayor riesgo para el desarrollo de una enfermedad activa son los 2 primeros años después de la conversión de la tuberculina (definida como un incremento en la induración de la prueba de la tuberculina de al menos 10 mm). La mayoría de las autoridades recomiendan tratar la infección tuberculosa latente en cualquier persona en la que se haya producido conversión de la prueba en los 2 primeros años, independientemente de la edad. Las reacciones que exigen un refuerzo para desencadenarse no son conversiones recientes y no necesitan tratamiento.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

En la época previa a la terapia antirretroviral sumamente activa, los drogadictos por vía parenteral con una prueba de la tuberculina negativa y un VIH positivo presentaban un riesgo anual de tuberculosis activa de aproximadamente un 8%[100]. Como se señala en la tabla 250-9, los CDC recomiendan que una reacción a la tuberculina mayor de 5 mm se considere una prueba positiva y una indicación para el tratamiento de una infección tuberculosa latente en personas con infección por VIH conocida o sospechada en las que se haya descartado una tuberculosis activa[125].

Las pruebas de anergia en las personas inmunocomprometidas son poco fiables y el tratamiento de la tuberculosis latente en las personas anérgicas infectadas por VIH no disminuye el riesgo de tuberculosis[135,136]. Por eso, los CDC no recomiendan desde el año 1997 realizar pruebas de anergia de rutina en las personas VIH-positivas con riesgo de desarrollar tuberculosis (v. «Prueba de la tuberculina e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana»)[272].

INFECCIÓN POR *M. TUBERCULOSIS* EN PERSONAS CON FACTORES DE RIESGO ADICIONALES

Se aconseja tratar la infección tuberculosa latente en los individuos con infección por *M. tuberculosis* que proceden de grupos con una incidencia de tuberculosis conocida alta, como los inmigrantes de países en vías de desarrollo, los drogadictos por vía parenteral, las personas sin techo, los presos y los residentes de instituciones sanitarias de larga estancia[125]. También se han propuesto argumentos para tratar la infección tuberculosa latente en pacientes después de una gastrectomía o una intervención de derivación yeyunoileal para la obesidad. Existe una incidencia sumamente creciente de tuberculosis en los pacientes sometidos a diálisis renal crónica[70] y en los pacientes con trasplante renal. Se ha recomendado realizar un tratamiento profiláctico en los pacientes con infección latente y silicosis, si bien se han observado recaídas después de las terapias preventivas. También se ha recomendado el tratamiento de la infección tuberculosa latente en los pacientes con trastornos mieloproliferativos y neoplasias hematológicas, y en especial cuando se administran corticoides. Un tratamiento prolongado con dosis de corticoides altas indudablemente predispone a la activación de una tuberculosis latente. Los individuos con infección latente que están recibiendo anticuerpos monoclonales anti-TNF-α (p. ej., infliximab) deberían recibir tratamiento para una infección tuberculosa latente[146]. Esta terapia inmunodepresora puede iniciarse antes de completar el tratamiento con INH.

Mujeres embarazadas

Como el tratamiento con INH para una infección tuberculosa latente puede asociarse a un ligero incremento en el riesgo de hepatitis materna, deben extremarse las medidas de precaución con respecto a la hepatotoxicidad inducida por la INH.

El problema de los asilos

Uno de los análisis principales de Stead y cols. demostraba que el 3,8% de los varones y el 2,3% de las mujeres cuya prueba de la tuberculina era positiva al ingreso en asilos adquirían una enfermedad activa, y que esta incidencia podía disminuirse hasta 10 veces si se trataba la infección tuberculosa latente[265]. El tratamiento de la infección tuberculosa latente era claramente beneficioso en los pacientes cuya prueba de la tuberculina se convertía después del ingreso, desarrollándose enfermedad activa en el 11,6% de los varones y el 7,6% de las mujeres sin tratamiento de la infección tuberculosa latente, mientras que esta cifra disminuía hasta un 0,2% con tratamiento.

VACUNACIÓN

La BCG, una vacuna viva atenuada obtenida a partir de una cepa de *M. bovis*, se utiliza en los niños pequeños en gran parte del mundo. La mayoría de los indicios indican que la vacunación de los niños con BCG consigue una reducción de la incidencia de tuberculosis de hasta un 60-80%[273]. Su utilización es razonable en situaciones de gran prevalencia, mayores que las que existen actualmente en EE.UU. y en la mayoría de los países industrializados. Únicamente se debe administrar a las personas con prueba de la tuberculina negativa. Esta vacuna no previene la infección, pero suele impedir la progresión a enfermedad clínica y es sumamente eficaz para prevenir la enfermedad diseminada en los niños pequeños. El riesgo de infección diseminada por BCG después de la vacunación en lactantes nacidos de madres VIH-positivas es pequeño. La BCG no se debe administrar a personas con infección conocida por VIH. La vacunación con BCG previa no modifica las normas para la interpretación de la prueba de la tuberculina cutánea, y en particular si han transcurrido al menos 10 años desde la vacunación.

El efecto de la vacunación con BCG sobre la reactividad de la tuberculina depende de la edad a la que se realizó la vacunación y del intervalo transcurrido hasta la prueba cutánea. En un estudio realizado en Montreal, los niños vacunados una vez con BCG antes de cumplir su primer año de vida mostraban una prevalencia del 7,9% de pruebas de la tuberculina positivas al cabo de 10-25 años, comparable a los que nunca recibieron BCG[274]. La prevalencia de positividad de las pruebas de la tuberculina era del 18% en los vacunados de entre 1 y 5 años de edad y del 25,4% en aquellos vacunados a partir de los 5 años. Aunque la reactividad de la tuberculina disminuye después de la vacunación del lactante, una prueba cutánea posterior puede provocar un efecto de reactivación, lo que supone una fuente potencial de confusión. Resulta interesante el hecho de que no existe relación entre la reactividad a la tuberculina después de la vacunación con BCG y la protección frente al desarrollo de tuberculosis activa[128].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La BCG intravesical, utilizada para tratar el cáncer de vejiga, es una causa rara de granuloma miliar en el hígado o el pulmón, abscesos en el psoas u osteomielitis[275-277]. Estas micobacteriosis responden al tratamiento con INH y RMP.

El desarrollo de una vacuna mejor para la tuberculosis es absolutamente prioritario[278]. Algunos candidatos son vacunas de subunidades donde se expresan antígenos inmunodominantes mediante vectores virales o se formulan con adyuvantes. Las vacunas vivas atenuadas tienen la ventaja potencial de inducir respuestas ante un abanico de antígenos más amplio, y la vacuna actual contra la tuberculosis (BCG) se ha modificado para producir cantidades mayores de antígenos inmunodominantes. Los adelantos en los conocimientos de las vías del huésped para presentar los antígenos de los patógenos intracelulares y los mecanismos por los que *M. tuberculosis* suprime la presentación del antígeno han impulsado el desarrollo de nuevos candidatos de vacunas vivas atenuadas. Las estrategias más prometedoras implican a cepas de *M. tuberculosis* recombinantes o de BCG que han sido diseñadas específicamente para favorecer la permeabilidad del fagosoma y/o inducir la apoptosis, bien añadiendo una toxina de escape fagosómica (p. ej., listeriolisina, perfringolisina)[279], bien disminuyendo la actividad y la secreción de enzimas microbianas antiapoptósicas[280,281]. El Stop TB Partnership actualiza regularmente un documento online en el que se describen nuevos candidatos de vacunas[282].

Tuberculosis extrapulmonar

La tuberculosis extrapulmonar puede dividirse en tres grupos según la patogenia. El primero consiste en focos mucosos superficiales secundarios a la propagación de secreciones pulmonares contagiosas a través de los aparatos respiratorio y digestivo. Dichas lesiones eran complicaciones prácticamente inevitables de la afectación pulmonar cavitada extensa, pero actualmente son raras. El segundo grupo consiste en focos establecidos por propagación contigua, como el que procede de un foco subpleural hacia el espacio pleural. Y el tercer grupo consiste en focos establecidos por diseminación linfohematógena, ya sea en el momento de la infección primaria o, con menor frecuencia, desde focos pulmonares o extrapulmonares crónicos establecidos.

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA Y TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Antes de 1985, los casos de tuberculosis pulmonar en EE.UU. disminuían cada año, mientras que el número de casos extrapulmonares permanecía estable en torno a 4.000 casos anuales. El porcentaje de casos secundarios a afectación extrapulmonar aumentó posteriormente, debido principalmente a la coinfección por VIH. A diferencia de los pacientes sin SIDA, la afectación pulmonar y extrapulmonar concomitante es muy frecuente en los pacientes con SIDA y tuberculosis. Desde 1992, los casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar asociados al VIH han disminuido en EE.UU.[48]. Existen ciertas características que distinguen la tuberculosis extrapulmonar asociada al SIDA. La frecuencia de enfermedad diseminada (más de un foco de afectación o enfermedad hematógena progresiva) es alta, de hasta un 38% en algunas series[283], y se han observado variantes con una progresión rápida con infiltrados pulmonares difusos, insuficiencia respiratoria aguda y coagulación intravascular diseminada. La pleuritis tuberculosa, cuando aparece, suele ser bilateral y forma parte del proceso diseminado. Las linfadenopatías viscerales, tanto mediastínicas como abdominales, son frecuentes, y la detección de adenopatías con atenuación central escasa en la TC con contraste sugiere el diagnóstico. También se han descrito abscesos en hígado, páncreas, próstata, bazo, tórax, pared abdominal y otras partes blandas. Parece que la tuberculosis extrapulmonar predice un mayor riesgo de desarrollar un SIRI paradójico cuando se instaura una terapia antirretroviral (v. «Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria»)[254].

COMENTARIOS GENERALES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Los focos extrapulmonares suelen responder al tratamiento con más rapidez que la tuberculosis pulmonar cavitada debido a la menor carga de microorganismos en los primeros. En la mayoría de los casos provocados por microorganismos farmacosensibles se aconseja una terapia con regímenes de cuatro fármacos (INH, PZA, RMP y EMB) durante 2 meses, seguidos de 4 meses con INH y RMP. Entre las excepciones están la afectación ósea y articular (6-9 meses) y la meningitis tuberculosa (9-12 meses, aunque se desconoce la duración óptima)[192]. En las personas con tuberculosis pericárdica o del sistema nervioso central (SNC) se recomienda complementar el tratamiento con corticoides.

TUBERCULOSIS MILIAR

El término *tuberculosis miliar* se utilizó por primera vez para describir el parecido de las lesiones anatomopatológicas con las semillas de mijo, pero actualmente se emplea para describir cualquier tuberculosis hematógena diseminada progresiva. La tuberculosis miliar puede dividirse a grandes rasgos en tres grupos: 1) tuberculosis miliar aguda asociada a una reacción tisular enérgica y de características histológicas típicas; 2) tuberculosis miliar críptica, una enfermedad más prolongada con datos clínicos sutiles y una respuesta histológica atenuada, y 3) tuberculosis no reactiva caracterizada por un formidable número de microorganismos, una respuesta tisular escasamente organizada y a menudo un cuadro clínico séptico o tifoideo[120].

TUBERCULOSIS MILIAR HABITUAL (AGUDA)

En la época previa a la quimioterapia, la tuberculosis miliar aparecía poco tiempo después de una infección primaria en los niños o los adultos jóvenes o bien como un hecho terminal de una tuberculosis orgánica crónica no tratada. En los niños, la afectación es aguda o subaguda, con fiebre alta intermitente, sudoración nocturna y escalofríos esporádicos. Hasta en dos tercios de los afectados aparece derrame pleural, peritonitis o meningitis. La enfermedad en los adultos jóvenes suele ser más crónica e inicialmente menos grave. Sin embargo, actualmente se observa con mayor frecuencia en individuos de edad avanzada, a menudo con enfermedades o procesos subyacentes que pueden confundir el diagnóstico.

Cuatro series de gran tamaño en la era de la quimioterapia[284-287] han recalcado la frecuencia de la tuberculosis miliar en grupos raciales minoritarios, así como la importancia de procesos subyacentes, como alcoholismo, cirrosis, neoplasias, embarazo, afecciones reumatológicas y tratamiento con inmunodepresores (tabla 250-10)[284-287]. No suele haber antecedentes de tuberculosis y el comienzo a menudo es sutil. Los síntomas generalizados de fiebre, anorexia, debilidad y pérdida de peso son inespecíficos. La cefalea, cuando aparece, puede indicar meningitis; el dolor abdominal puede deberse a peritonitis; y el derrame pleural puede ser una consecuencia de una pleuritis. Los datos de la

TABLA 250-10 Tuberculosis miliar

	Estudio			
	Biehl[284]	*Munt*[285]	*Maartens y cols.*[286]	*Kim y cols.*[287]
Número de casos	69	68	109	38%*
Promedio de edad	51	50	—	60%*
Etnia minoritaria	85%	87%	94%	79%*
Factores predisponentes	15%	31%	42%	66%*
Semanas de síntomas	2-16	3-24	1-52	—
Meningitis	17%	19%	22%	—
Tuberculina positiva	61%	84%	43%	28%
Radiografía miliar	93%	97%	—	91%*
Otros focos de tuberculosis	32%	23%	—	—
Frotis de esputo positivo	—	39%	33% (21/64)	36% (12/33)
Médula diagnóstica†	—	20%	41% (9/22)	9% (2/22)
Biopsia transbronquial diagnóstica‡	—	—	76% (39/51)	62% (5/8)

*Este porcentaje incluye patrones alveolares intersticiales y difusos.
†La médula es diagnóstica si se observan granulomas caseosos o bacilos ácido-alcohol resistentes.
‡La biopsia transbronquial es diagnóstica si se observan granulomas o bacilos ácido-alcohol resistentes.

Figura 250-8 **Detalle de una radiografía de tórax (zona intermedia del pulmón izquierdo) que muestra incontables nódulos de 0,5-1 mm típicos de tuberculosis miliar.**

exploración física suelen ser inespecíficos, pero una búsqueda cuidadosa de erupciones cutáneas, fístulas, masas escrotales y adenopatías puede acelerar la realización de una biopsia diagnóstica. Un infiltrado miliar en la radiografía de tórax es el dato de mayor utilidad y la razón habitual por la que se sospecha una tuberculosis miliar (fig. 250-8). Desafortunadamente, muchos pacientes, y en particular los ancianos, sucumben a la tuberculosis miliar antes de que la radiografía de tórax muestre una imagen anormal[288]. El recuento de leucocitos suele ser normal y la anemia es la regla. Es frecuente la hiponatremia con datos analíticos de secreción inadecuada de hormona antidiurética, en particular en la meningitis[285]. Hay que descartar que la enfermedad de Addison sea una causa de hiponatremia. Las elevaciones de la fosfatasa alcalina y las transaminasas son frecuentes, y se puede demostrar la presencia de hipoxia, hipocapnia y deterioro de la capacidad de difusión pulmonar. En la mayoría de los casos puede combinarse la positividad de los cultivos de esputo, el contenido gástrico, la orina y el LCR, pero los frotis del esputo y de las secreciones pulmonares por separado sólo son positivos en menos de un tercio de los casos. El diagnóstico inmediato se consigue a veces examinando diferentes tejidos (adenopatías, masas escrotales cuando están presentes, biopsia hepática o muestras de médula ósea). Los hemocultivos micobacterianos también pueden ser positivos. La biopsia transbronquial es un método excelente para obtener muestras de tejido y debe realizarse sin demora cuando se sospecha el diagnóstico[289]. La demostración de granulomas en fase de caseificación o de bacilos ácido-alcohol resistentes es prácticamente diagnóstica.

Es obligado establecer el diagnóstico con rapidez. No obstante, el tratamiento debe instaurarse inmediatamente cuando el grado de sospecha clínica es alto, ya que la mortalidad secundaria a la tuberculosis miliar suele deberse en gran medida a demoras en el tratamiento. La respuesta puede ser rápida o tardar varias semanas. La tuberculosis miliar fulminante puede asociarse a hipoxia refractaria grave y a coagulación intravascular diseminada.

TUBERCULOSIS MILIAR CRÍPTICA Y TUBERCULOSIS GENERALIZADA TARDÍA (HEMATÓGENA CRÓNICA)

La tuberculosis orgánica crónica probablemente se asocia siempre a una siembra intermitente y no progresiva desde el torrente sanguíneo. En algunos individuos, en especial cuando la edad u otros factores comprometen la inmunidad, este proceso es continuo y produce una tuberculosis hematógena progresiva mucho tiempo después de la primoinfección[290]. El término *tuberculosis miliar críptica* suele describir a pacientes ancianos con tuberculosis miliar en los que el diagnóstico es confuso por la normalidad de la radiografía de tórax, la negatividad de los resultados de la prueba de la tuberculina y, a menudo, por las enfermedades subyacentes confusas a las que se atribuyen erróneamente los síntomas[291]; este término también se ha aplicado a la tuberculosis miliar diagnosticada en la autopsia[288].

Los focos responsables de la tuberculosis generalizada tardía suelen ser clínicamente silentes, como, por ejemplo, renales, genitourinarios, óseos o adenopatías viscerales[290]. En ocasiones aparecen focos pulmonares crónicos, pero rara vez son la única fuente. El cuadro clínico se caracteriza con frecuencia por fiebre de origen desconocido, a menudo con una radiografía de tórax normal y un resultado negativo de la prueba de la tuberculina. La fiebre puede estar ausente, y en una serie el diagnóstico sólo se estableció antes del fallecimiento en el 15% de los casos[290]. La tuberculosis generalizada tardía puede asociarse a anomalías hematológicas importantes.

TUBERCULOSIS NO REACTIVA

El aspecto histológico de esta variedad infrecuente de tuberculosis hematógena diseminada se caracteriza por una necrosis inespecífica con neutrófilos en fase de desintegración y un número enorme de bacilos tuberculosos[120]. En el caso típico no existen granulomas ni células epitelioides, aunque los casos intermedios tienen zonas de tuberculosis más típicas. Los hallazgos anatomopatológicos macroscópicos se caracterizan por abscesos blandos de un tamaño variable, desde diminutos hasta 1 cm, que siempre afectan al hígado y al bazo, normalmente a la médula ósea, con frecuencia a los pulmones y los riñones, y nunca a las meninges. El cuadro clínico puede consistir en una sepsis abrumadora, con esplenomegalia y un moteado difuso discreto en la radiografía de tórax. Son frecuentes las anomalías hematológicas importantes (v. «Tuberculosis miliar y anomalías hematológicas»).

TUBERCULOSIS MILIAR Y ANOMALÍAS HEMATOLÓGICAS

Algunos pacientes con tuberculosis generalizada tardía y la mayoría de los que padecen una tuberculosis no reactiva tienen anomalías hematológicas importantes, como leucopenia, trombocitopenia, anemia, reacciones leucemoides, mielofibrosis y policitemia[292]. Las reacciones leucemoides pueden sugerir una leucemia aguda, aunque la mayoría de los pacientes en los que coexiste una tuberculosis hematógena con un cuadro clínico de leucemia tienen ambas enfermedades. Se debe considerar la tuberculosis diseminada cuando una pancitopenia se asocia a fiebre y pérdida de peso o como etiología de otros trastornos hematológicos confusos.

TUBERCULOSIS HEPÁTICA PRIMARIA

En raras ocasiones, la tuberculosis miliar puede imitar una colangitis con fiebre, trastornos de las pruebas funcionales hepáticas sugestivas de enfermedad obstructiva y datos escasos de enfermedad hepatocelular. El diagnóstico se establece mediante biopsia hepática.

TUBERCULOSIS MILIAR EN EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

En los pacientes con SIDA, el 10% con tuberculosis y el 38% con tuberculosis extrapulmonar padecen una afectación miliar[187,283]. Se caracteriza por síntomas constitucionales y brotes de fiebre hécticos. La radiografía de tórax es anormal en el 80% y puede consistir en un moteado miliar típico. La prueba de la tuberculina sólo es positiva en el 10% de los pacientes[187]. El frotis de esputo únicamente es positivo en el 25% de los casos[283], pero los cultivos de numerosos materiales serán positivos, como la sangre en un 50-60% de los casos. Las biopsias durante la vida muestran un aspecto histológico tuberculoso típico pero con microorganismos que se tiñen más intensamente que en la tuberculosis miliar sin VIH. En los casos mortales, por el contrario, el cuadro histológico corresponde a menudo a una tuberculosis no reactiva[187].

Se han descrito abscesos de diferentes partes blandas y órganos viscerales en pacientes con SIDA y tuberculosis, normalmente con otras pruebas de afectación diseminada. Pueden afectar al hígado, el bazo, el páncreas, el músculo psoas con o sin afectación vertebral, el mediastino, el cuello, la pared torácica, la pared abdominal y la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

próstata[187,283,293]. El diagnóstico suele establecerse mediante TC o ecografía y se confirma mediante aspiración por aguja o catéter. La respuesta clínica a la quimioterapia y el drenaje suele ser buena. Un absceso puede aparecer o reaparecer durante la terapia y responder a una aspiración repetida.

TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC): MENINGITIS TUBERCULOSA

Esta entidad suele deberse a la rotura de un tubérculo subependimario hacia el espacio subaracnoideo más que a una propagación hematógena directa. La meningitis que complica una afección miliar suele desarrollarse varias semanas después de haber debutado la enfermedad. En la infancia, la meningitis es un episodio posprimario precoz, y el 75% de estas personas presentan un complejo primario activo simultáneo, derrame pleural o tuberculosis miliar. Los focos subependimarios pueden permanecer quiescentes indefinidamente antes de romperse. La rotura se puede deber a traumatismos craneoencefálicos o asociarse a una depresión general de la inmunidad del huésped como consecuencia de alcoholismo u otros factores.

Características anatomopatológicas

La afectación meníngea es más evidente en la base del cerebro. En los casos de larga duración, una masa gelatinosa se puede extender desde la protuberancia hasta los nervios ópticos, siendo más sobresaliente en la proximidad del quiasma óptico. En los casos más crónicos, el tejido fibroso puede encajonar los nervios craneales. La vasculitis de las arterias y venas locales puede dar lugar a aneurismas, trombosis e infartos hemorrágicos focales. Los vasos perforantes hasta los ganglios basales y la protuberancia son los que se afectan con más frecuencia, ocasionando trastornos del movimiento o infartos lacunares; la afectación de las ramas de la arteria cerebral media puede desencadenar hemiparesia.

Datos clínicos

La enfermedad habitual comienza con pródromos de malestar, cefalea intermitente y febrícula, que se siguen en el transcurso de 2-3 semanas de cefalea prolongada, vómitos, confusión, meningismo y signos neurológicos focales. El espectro clínico es amplio; oscila desde una cefalea crónica o cambios psíquicos sutiles hasta una meningitis grave y súbita que evoluciona a coma. La fiebre puede estar ausente, y el recuento de leucocitos en sangre periférica suele ser normal. Habitualmente hay una anemia leve y es frecuente que haya hiponatremia como consecuencia de una secreción inadecuada de hormona antidiurética. Casi en el 75% de los casos hay indicios de tuberculosis extrameníngea concomitante[294], siendo el dato más sugestivo la presencia de sombras miliares en la radiografía de tórax. Sin embargo, en muchos casos no hay pistas clínicas ni histológicas que sugieran una tuberculosis.

La piedra angular del diagnóstico es el examen del LCR. El recuento de células oscila entre 0 y 1.500/mm^3; las concentraciones de proteínas suelen estar elevadas, y la concentración de glucosa del LCR es característicamente baja. Suelen predominar los linfocitos, aunque un 25% de los casos muestra pleocitosis de polimorfonucleares, habitualmente al principio de la enfermedad. Para identificar los bacilos es preciso examinar una gran cantidad de líquido de punciones lumbares repetidas. En un estudio, la tinciones del sedimento revelaron bacilos ácido-alcohol resistentes en el 37% de los casos en el examen inicial, pero en el 90% cuando se examinaron líquidos procedentes de cuatro punciones lumbares de gran volumen[294]. Los datos atípicos iniciales, como pleocitosis de polimorfonucleares, glucosa normal o incluso índices completamente normales del LCR, evolucionan con el tiempo a una predominancia de células mononucleares más típica con hipoglucorraquia. Se han comercializado equipos para detectar *M. tuberculosis* en muestras respiratorias mediante técnicas de amplificación (v. cap. 17) que pueden usarse en el LCR, aunque actualmente no están aprobados para dicha finalidad. En conjunto, la sensibilidad de la PCR en el LCR es baja. A menudo se realizan cultivos del LCR para *M. tuberculosis,* pero la PCR del LCR solamente es positiva en el 60-90% de las muestras de LCR que a la larga se positivizan en el cultivo[295,296].

En los pacientes con meningitis, la TC o la RM pueden poner de manifiesto lesiones redondeadas, supuestamente tuberculomas, aracnoiditis basilar, infarto cerebral o hidrocefalia (fig. 250-9).

El pronóstico depende de la edad, de la duración de los síntomas y de los defectos neurológicos. La mortalidad es más alta en los menores de 5 años (20%), en los mayores de 50 años (60%) o en los que la enfermedad lleva presente más de 2 meses (80%)[294]. Los pacientes sin deterioro neurológico y cognitivo, signos neurológicos focales o hidrocefalia al comienzo del tratamiento, tienen probabilidades de recuperarse, pero aproximadamente la mitad de los pacientes estuporosos o con hemiplejía o paraplejía fallecen, o se recuperan con defectos neurológicos focales residuales graves[294]. La infección simultánea con el VIH no parece alterar las manifestaciones clínicas y analíticas ni el pronóstico de la meningitis tuberculosa, salvo por la mayor probabilidad de lesiones en masa en el sistema nervioso central[297].

Figura 250-9 **Múltiples densidades corticales cerebrales en la TC de un paciente con meningitis tuberculosa.**

Tratamiento

En presencia de inflamación de las meninges, tanto las concentraciones de INH como de PZA en el LCR igualan a las de la sangre. La RMP atraviesa la barrera hematoencefálica peor, aunque sigue siendo adecuada. En algunos casos se prolonga el tratamiento con PZA más allá de los 2 primeros meses gracias a su excelente capacidad de penetración en el SNC, aunque su actividad después del segundo mes de tratamiento es incierta. La dosis de RMP se incrementa en ocasiones porque su capacidad de penetración en el SNC es baja, sobre todo con la administración simultánea de corticoides. Por lo demás, las dosis son similares a las de la tuberculosis pulmonar.

La mayor parte de las autoridades recomiendan administrar complementos de corticoides en la meningitis tuberculosa, sobre todo en los estadios 2 (indicios neurológicos objetivos) y 3 (estupor-coma), comenzando por una dosis de prednisona de 60-80 mg/día. Esta dosis puede reducirse gradualmente tras una o dos semanas e interrumpirse al cabo de 4-6 semanas en función de los síntomas. Los síntomas y las anomalías del LCR pueden sufrir un rebote transitorio al ir reduciendo la dosis de corticoides. Si se desarrolla una hidrocefalia sintomática puede resultar beneficiosa una derivación ventricular[271].

TUBERCULOMAS

Los tuberculomas intracraneales son lesiones ocupantes de espacio que pueden manifestarse en forma de crisis convulsivas. Lo habitual es que sean múltiples, y en los estudios de imagen aparecen en forma de masas avasculares con edema circundante. Los corticoides disminuyen el edema y reducen los síntomas, y la quimioterapia impide la propagación de la infección en los casos diagnosticados en la intervención.

MENINGITIS TUBERCULOSA VERTEBRAL

En casos raros, la tuberculosis ocasiona una meningitis vertebral con o sin afectación intracraneal. En los casos avanzados, la médula puede quedar completamente encajonada en un exudado gelatinoso. Un

tuberculoma intramedular o una masa granulomatosa extradural pueden ocasionar síntomas sin afectación meníngea. La compresión medular o radicular provoca dolor, debilidad de los esfínteres vesical o rectal, hipoestesia, anestesia, parestesias en el territorio de la raíz nerviosa o parálisis. El bloqueo subaracnoideo puede dar lugar a un aumento importante de las concentraciones de proteínas en el LCR, con o sin células.

PLEURESÍA TUBERCULOSA (PLEURESÍA SEROFIBRINOSA CON DERRAME): PLEURESÍA POSPRIMARIA PRECOZ CON DERRAME

Cuando la infección se produce en los primeros años de vida aparece una pleuresía o pleuritis tuberculosa con derrame a las pocas semanas o meses de la primoinfección. Se debe a la rotura de un componente subpleural de gran tamaño de la infección primaria y a la propagación de material antigénico contagioso hacia el espacio pleural, con inflamación y siembra de focos sobre la pleura parietal y visceral. Antiguamente afectaba principalmente a los adolescentes y los adultos jóvenes, y rara vez a las personas de edad avanzada. El pronóstico inmediato era excelente; el derrame se resolvía en varios meses hasta en un 90% de los casos. Sin embargo, los estudios realizados en soldados de la segunda guerra mundial (antes de la quimioterapia) demostraban que el 65% recaía con tuberculosis orgánica crónica en los 5 años siguientes[298]. La pleuritis serofibrinosa posprimaria precoz con derrame indica infecciones primarias cuantitativamente grandes con un pronóstico relativamente malo a largo plazo.

TUBERCULOSIS PULMONAR CRÓNICA COMPLICADA POR PLEURESÍA CON DERRAME

A diferencia de los primeros estudios[298], se ha observado una creciente proporción de pleuritis con derrame desde principios de la década de 1980 en personas de edad avanzada con tuberculosis pulmonar crónica, a menudo con otras enfermedades como cirrosis o insuficiencia cardíaca congestiva a las que se atribuía erróneamente el derrame. En un estudio, la mitad de los casos de pleuritis se producía en personas con una tuberculosis pulmonar crónica establecida[299].

TUBERCULOSIS MILIAR COMPLICADA POR PLEURESÍA CON DERRAME

Los derrames pleurales aparecen en el 10-30% de los casos de tuberculosis miliar[284,286]. Pueden asociarse a otros focos extrapulmonares progresivos y a afectación de otras membranas serosas. Los casos con tuberculosis pleural (a veces bilateral), peritoneal y pericárdica coexistentes han recibido el nombre de *poliserositis tuberculosa.*

Características clínicas y diagnóstico de la pleuresía tuberculosa

La presentación clínica puede ser de grado bajo y sutil o abrupta y grave, y se confunde fácilmente con una neumonía bacteriana aguda. Es frecuente la presencia de tos y dolor torácico pleurítico, y la fiebre puede ser alta. El derrame no suele ser masivo y casi siempre es unilateral, salvo cuando se asocia a tuberculosis miliar. El líquido pleural contiene normalmente entre 500 y 2.500 leucocitos/mm^3, con más de un 90% de linfocitos en dos tercios de los casos. Sin embargo, en el 38% de los casos de una serie predominaban los neutrófilos, y el 15% presentaba más de un 90% de neutrófilos en la primera paracentesis[300]. Las paracentesis repetidas muestran un cambio hacia un predominio linfocítico. El número de células mesoteliales, características de los derrames neoplásicos, es escaso o nulo, los eosinófilos rara vez están presentes y menos del 10% de los derrames son serosanguinolentos. La concentración de proteínas del líquido pleural suele superar los 2,5 g/dl, la de glucosa suele ser moderadamente baja comparada con los valores séricos, pero rara vez es menor de 20 mg/dl, y el pH casi siempre es de 7,3 o menor, e incluso puede bajar hasta 7,0. Se ha sugerido que la elevación de los valores de adenosina desaminasa en el líquido pleural puede ser sumamente sensible y específica de pleuritis tuberculosa[301]. La asociación de una elevación de los valores de adenosina desaminasa en el líquido pleural con otros procesos (p. ej., neoplasias) limita su utilidad diagnóstica en los países con una prevalencia de tuberculosis baja[302], aunque los valores en dichos procesos rara vez superan los valores de corte para la tuberculosis[303,304]. Un líquido pleural sanguinolento sugiere una tuberculosis o una neoplasia. En el caso habitual de una pleuritis posprimaria precoz con derrame, la tinción ácido-alcohol resistente del sedimento del líquido rara vez es positiva, mientras que el cultivo es positivo en el 25-30% de los casos, la biopsia pleural con aguja demuestra granulomas en el 75% y el cultivo de una muestra de biopsia con aguja puede ser positivo incluso en el 25% de los casos con pleuritis inespecífica en el examen histológico. Los casos que complican una tuberculosis pulmonar suelen tener con mayor frecuencia frotis pleurales ácido-alcohol resistentes positivos (50%) y cultivos positivos (60%), pero es menos probable (25%) que se demuestre la existencia de granulomas en la biopsia pleural. Puede ser necesario repetir la biopsia pleural para establecer el diagnóstico, mientras que una biopsia pleural pequeña a cielo abierto o una toracoscopia son diagnósticas en la práctica totalidad de los casos. Los frotis de esputo o de líquido gástrico rara vez son positivos en los casos posprimarios precoces, mientras que los cultivos son positivos en el 25-33% de los casos. Por el contrario, el frotis de esputo es positivo en el 50% y el cultivo es positivo en el 60% de los casos de «reactivación»[299]. La tuberculosis a menudo no se considera como causa del derrame pleural en las personas de edad avanzada con otras enfermedades como cirrosis o insuficiencia cardíaca congestiva[300]. Cuando un derrame pleural complica una tuberculosis miliar, los datos asociados a esta última afección son los que dominan el cuadro clínico.

Tratamiento de la pleuresía tuberculosa

Los derrames pleurales posprimarios precoces se resuelven espontáneamente en 2-4 meses. La quimioterapia no acelera la resolución, pero previene la activación de la enfermedad en cualquier parte del cuerpo, lo que sucederá de otro modo en el 65% de los casos[298]. La terapia es la misma que la descrita para la tuberculosis pulmonar. No es necesario realizar múltiples toracocentesis una vez establecido el diagnóstico e instaurado el tratamiento. Una minoría de casos cura con fibrosis pleural. El tratamiento con corticoides acelera la mejoría sintomática y la resorción de líquido, pero no se han demostrado beneficios a largo plazo y por tanto no se recomienda.

EMPIEMA TUBERCULOSO Y FÍSTULA BRONCOPLEURAL

El empiema tuberculoso se produce cuando una cavidad de gran tamaño se rompe hacia el espacio pleural. Esta afectación, a menudo catastrófica, suele asociarse a la formación de fístulas broncopleurales y pus franco. Antes de que se dispusiera de tuberculostáticos, el empiema tuberculoso casi siempre conducía a la muerte con rapidez. Actualmente, esta posibilidad es muy rara en los pacientes tratados con quimioterapia.

PERICARDITIS TUBERCULOSA

La pericarditis tuberculosa suele deberse en la mayoría de los casos a la extensión desde un foco contiguo de infección, habitualmente desde los ganglios mediastínicos o hiliares, aunque también desde la columna, el pulmón o el esternón. Con menos frecuencia aparece durante una tuberculosis miliar. Puede desarrollarse durante el transcurso de una terapia farmacológica, por lo demás eficaz. La pericarditis tuberculosa en pacientes con SIDA es una complicación rara en EE. UU., pero, en dos series del África subsahariana, la inmensa mayoría de los casos de pericarditis exudativa eran tuberculosos y casi todos eran pacientes VIH-positivos[305,306].

Características clínicas y diagnóstico de la pericarditis tuberculosa

El comienzo puede ser abrupto, similar al de la pericarditis idiopática aguda, o bien insidioso, parecido al de la insuficiencia cardíaca congestiva. Puede haber síntomas de infección o de compromiso cardiovascular. Algunos casos pueden debutar como una pericarditis constrictiva crónica y confundirse con cirrosis asociada a ascitis. Hasta un 39% de los casos presenta derrame pleural, proporcionando una muestra adecuada de líquido y tejido diagnósticos[307,308]. La ecocardiografía demuestra la existencia de derrame cuando está presente y puede poner de manifiesto loculaciones múltiples sugestivas de tuberculosis.

La pericarditis con derrame suele diagnosticarse rápidamente con los datos de las exploraciones física y radiográfica, pero a menudo resulta difícil establecer que la etiología es tuberculosa. El resultado de la prueba de la tuberculina puede ser negativo y no existen indicios de tuberculosis extrapericárdica. En las zonas endémicas a menudo se establece correctamente un diagnóstico de presunción[307,308]. En EE.UU., sin embargo, muchos casos se etiquetan

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

erróneamente al principio como pericarditis idiopática, urémica o reumatoide[309].

En los casos de compromiso hemodinámico está indicada una pericardiocentesis (que se realiza idealmente en una sala de cateterismo cardíaco). No obstante, como la pericardiocentesis es una prueba que comporta un cierto riesgo, y dado que el 90% de las pericarditis agudas en EE.UU. son idiopáticas (presumiblemente virales) y ceden espontáneamente en cuestión de 2-3 semanas, algunas autoridades están en contra de una pericardiocentesis precoz. Si no mejora una vez transcurrido ese tiempo, se puede practicar una ventana pericárdica subxifoidea. Esto proporciona líquido y tejido para diagnóstico, aunque en algunos casos la biopsia sólo pone de manifiesto una inflamación inespecífica[307,308]. El líquido de la pericarditis tuberculosa muestra muchas de las características del líquido pleural tuberculoso, siendo raros los frotis ácido-alcohol resistentes positivos, mientras que los cultivos son positivos en aproximadamente el 50% de los casos. Un líquido sanguinolento sugiere tuberculosis o una neoplasia. La utilidad de la determinación de la adenosina desaminasa en el líquido pericárdico es dudosa, pero la PCR para *M. tuberculosis* puede ser diagnóstica, aunque su sensibilidad es baja.

Tratamiento de la pericarditis tuberculosa

El tratamiento antibiótico es el mismo que para la tuberculosis pulmonar. En un estudio a gran escala realizado en Sudáfrica, la administración de corticoides (60 mg/día durante 4 semanas, 30 mg/día durante 4 semanas y 15 mg/día durante 2 semanas) disminuía la mortalidad desde el 11% en los controles hasta el 4% en los casos tratados. La necesidad de pericardiectomías también fue mucho menor en los pacientes a los que se administraron corticoides (30% en los controles frente al 11% en los pacientes tratados con corticoides). Por tanto, se aconseja el tratamiento complementario con corticoides para el tratamiento de la pericarditis tuberculosa. El drenaje quirúrgico a través de una ventana pericárdica subxifoidea al principio no disminuía ni la mortalidad ni la necesidad eventual de pericardiectomía, si bien proporcionaba tejido diagnóstico y obviaba la necesidad de pericardiocentesis recurrentes. Sin embargo, la mortalidad de dicho procedimiento se acercaba al 2%[307,310].

La pericardiectomía suele indicarse cuando el deterioro hemodinámico persiste durante 6-8 semanas, si bien no debería esperarse tanto tiempo. No obstante, aproximadamente dos tercios de los pacientes evolucionan bien sin necesidad de cirugía.

TUBERCULOSIS ESQUELÉTICA: ENFERMEDAD DE POTT (ESPONDILITIS TUBERCULOSA)

Un tercio de los casos de tuberculosis esquelética afecta a la columna como consecuencia de focos hematógenos antiguos, enfermedades contiguas o propagación linfática desde una pleuritis tuberculosa. El foco más precoz se sitúa en el ángulo anterosuperior o inferior del cuerpo vertebral. Suele propagarse hasta el disco intervertebral y a la vértebra adyacente, produciendo el cuadro radiográfico clásico de acuñamiento anterior de dos cuerpos vertebrales adyacentes con destrucción del disco intermedio y desarrollo de una prominencia vertebral dolorosa a la palpación. La ubicación más frecuente de este trastorno es la columna torácica inferior, seguida de la columna lumbar (fig. 250-10).

En los países endémicos, la enfermedad de Pott suele producirse en niños mayores y adultos jóvenes, pero en los países desarrollados se ha convertido en una enfermedad de las personas de edad avanzada[311]. A menudo no hay indicios de la existencia de otros focos de tuberculosis y de síntomas generalizados, y las primeras molestias se limitan a dolor o rigidez de espalda, con una radiografía inicialmente normal, de manera que el diagnóstico se puede retrasar hasta que aparecen signos de la enfermedad avanzada como parálisis, deformidad o formación de fístulas. Los bacilos son escasos, y el frotis y el cultivo del pus o del tejido solamente son positivos en la mitad de los casos. Las pruebas histológicas revelan granulomas con o sin caseificación en el 75% de los casos.

Formación de abscesos y fístulas

En el 50% o más de los casos se forman abscesos fríos paravertebrales, en algunos aparecen después de haber iniciado el tratamiento y en otros puede que sólo sean visibles mediante TC o RM. El pus, limitado por revestimientos ligamentosos tensos, puede disecar los planos tisulares hasta grandes distancias manifestándose en forma de masas o de fístulas de drenaje en el espacio supraclavicular, por encima de la cresta ilíaca posterior en el triángulo de Petit, o en la ingle, las nalgas o incluso la fosa poplítea. El absceso puede propagar la infección a cuerpos vertebrales a distancia, a veces sin afectar a las vértebras intermedias. Los abscesos epidurales o del psoas pueden complicar también una espondilitis tuberculosa.

Figura 250-10 **Resonancia magnética en la que se aprecia una destrucción extensa de los cuerpos vertebrales de L1 y L2 y del disco intermedio con extensión posterior en un varón paquistaní con enfermedad de Pott.**

Paraplejía de Pott

En aproximadamente la mitad de los casos, la debilidad o la parálisis de las extremidades inferiores está presente o se desarrolla una vez que se ha instaurado el tratamiento, debido quizás a aracnoiditis y vasculitis[311]. Con menor frecuencia, se deberá a compresión de la médula por una masa inflamatoria o más raramente por presión en el absceso que produce cambios isquémicos en la médula subyacente. Puede producirse una trombosis inflamatoria de la arteria vertebral anterior, y la inestabilidad vertebral marcada puede dar lugar a una compresión medular brusca.

Tratamiento

Un ciclo de tratamiento de 6-9 meses con INH y RMP es, al menos, tan eficaz como los regímenes de 18 meses con INH más PAS y etambutol[312,313]. El desbridamiento quirúrgico o la resección complementaria del hueso afectado junto con un procedimiento de injerto óseo no mejoraban los resultados si se comparaba con una terapia exclusivamente a base de tuberculostáticos. Por dicho motivo, las recomendaciones actuales son tratar la tuberculosis vertebral con un régimen de 6-9 meses con INH y RMP, con PZA y EMB durante los 2 primeros meses[192]. En los pacientes que no responden al tratamiento, en aquellos con compresión medular asociada a defectos neurológicos o en los que presentan inestabilidad vertebral puede ser necesario practicar una intervención quirúrgica.

TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR PERIFÉRICA

Los informes más antiguos describían la artritis tuberculosa periférica como una monoartritis crónica lentamente progresiva en el 90% de los casos[314], a menudo sin síntomas generales o tuberculosis

extraesquelética, localizándose con más frecuencia en la cadera o la rodilla. Los antecedentes traumáticos eran habituales, los cuales se seguían en semanas o meses de la aparición de una inflamación progresiva indolente. Informes más recientes sugieren un cambio hacia una población más envejecida con un cuadro clínico diferente, con más síntomas generales, afectación poliarticular y formación de abscesos periarticulares[315]. La tuberculosis puede ocasionar tenosinovitis de la mano, artritis de la muñeca y síndrome del túnel del carpo. La confusión clínica se produce cuando la tuberculosis sobreinfecta articulaciones previamente afectadas con otras artritis.

La manifestación más precoz de la artritis tuberculosa es el dolor, que puede preceder a los signos de inflamación y a los cambios radiográficos en semanas o meses. La radiografía puede mostrar inicialmente tumefacción de partes blandas, pero más tarde pone de manifiesto osteopenia, destrucción ósea periarticular, engrosamiento perióstico y finalmente destrucción del cartílago y el hueso. En los casos crónicos a menudo se desarrollan abscesos fríos y fístulas de drenaje.

En ausencia de tuberculosis extraarticular coexistente, el diagnóstico requiere casi siempre una biopsia. Las características histológicas compatibles con tuberculosis justifican la instauración de quimioterapia, aunque otras infecciones crónicas (micóticas, micobacterias no tuberculosas) pueden ocasionar cuadros clínicos e histológicos idénticos. En los casos precoces, la quimioterapia prolongada consigue una resolución completa. La cirugía sólo es necesaria cuando una inestabilidad articular grave requiere un procedimiento de fusión, y únicamente después de que haya fracasado el tratamiento quimioterápico.

La osteomielitis tuberculosa puede afectar a cualquier hueso, como las costillas, el cráneo, las falanges, la pelvis y los huesos largos[316]. Otras causas de osteomielitis de las costillas son raras, y la tuberculosis es la causa infecciosa más frecuente de lesiones osteomielíticas únicas o múltiples en las costillas. La osteomielitis tuberculosa fuera del cuerpo vertebral se presenta como un absceso frío, con tumefacción y eritema y dolor modestos.

TUBERCULOSIS GENITOURINARIA: TUBERCULOSIS RENAL

Los focos corticales renales asintomáticos pueden aparecer durante cualquier variedad de tuberculosis. Un estudio de autopsias de tuberculosis pulmonar revelaba la existencia de focos renales insospechados en el 73% de los casos, habitualmente bilaterales; el 25% de los casos de tuberculosis miliar tiene cultivos de orina positivos[317]. Los focos corticales tienden a ser estables a menos que penetren en la médula, donde una serie de factores locales favorecen la aceleración de la infección. La mayoría de los pacientes tiene indicios de afectación extragenitourinaria concomitante, habitualmente pulmonar y con frecuencia inactiva. En los huéspedes normales, el intervalo entre la infección y la nefropatía activa suele ser de años, y a veces de décadas. Predominan los síntomas locales, mientras que la destrucción tisular avanzada puede aparecer mucho antes de establecerse el diagnóstico.

En la tabla 250-11 se presentan las características clínicas de dos series amplias de casos[318,319]. La piuria estéril es típica de la tuberculosis renal, pero los cultivos positivos para patógenos bacterianos de rutina pueden conducir a un diagnóstico erróneo, a veces durante años. La pielografía intravenosa suele ser anormal. Los primeros hallazgos son inespecíficos, pero los cambios posteriores pueden ser más sugestivos, como necrosis papilar, estenosis ureterales, cambios en «los conductos principales», «giros en espiral», «cuentas de rosario», hidronefrosis, cavitación parenquimatosa macroscópica y autonefrectomía. La calcificación focal es especialmente sugestiva. La afectación clínica suele ser unilateral, aunque los cambios microscópicos probablemente siempre son bilaterales. El cultivo de tres muestras de orina matutinas para micobacterias establece el diagnóstico en el 80-90% de los casos. Cuando existe una anomalía renal pero los urocultivos son negativos, los estudios citológicos y el cultivo del material obtenido mediante aspiración con aguja fina pueden ser diagnósticos. Una quimioterapia, por lo demás eficaz, puede dar lugar a cicatrización y obstrucción ureteral, y es raro que se necesite actuar quirúrgicamente.

La hipertensión no es característica de la tuberculosis renal, y la función renal suele preservarse. Sin embargo, una entidad infrecuente denominada *nefritis intersticial tuberculosa* puede dar lugar a insuficiencia renal[320]. Se caracteriza por granulomas intersticiales y riñones de tamaño normal, habitualmente en presencia de tuberculosis extrarrenal activa. Se han detectado bacilos ácido-alcohol resistentes pero no se han cultivado en muestras de biopsia renal, y la disfunción renal responde a tratamiento corticoideo pero no a la terapia tuberculostática exclusivamente. No se sabe si la nefritis intersticial tuberculosa se debe realmente a una infección tuberculosa.

TABLA 250-11 Características clínicas de la tuberculosis renal en dos series de pacientes

	Estudio	
Características clínicas	*Simon y cols.*[318]	*Christensen*[319]
Número de pacientes	102	78
Predominancia de síntomas genitourinarios	61%	71%
Lumbalgia y dolor en flanco	27%	10%
Disuria, polaquiuria	31%	34%
Síntomas constitucionales	33%	14%
Orina anormal, sin síntomas	5%	20%
Análisis de orina anormal	66%	93%
Pielografía intravenosa anormal	68%	93%
Tuberculina positiva	88%	95%
Radiografía de tórax anormal	75%	66%
Tuberculosis pulmonar activa	38%	7%
Otras afectaciones extrapulmonares antiguas o activas	5%	20%
Cultivo de orina positivo		
Para tuberculosis	80%	90%
Para patógenos de rutina	45%	12%
Epididimitis, orquitis	19%	17%
Prostatitis crónica	6%	6%

TUBERCULOSIS GENITAL MASCULINA

El 8% de las tuberculosis genitales masculinas se asocian a una nefropatía coexistente, y la mayor parte de los casos de tuberculosis renal avanzada se asocia a algún foco genital masculino[321]. La propagación de la infección desde los focos renales afecta a la próstata, las vesículas seminales, el epidídimo y los testículos, por este orden. Clínicamente se caracteriza por una masa escrotal que puede ser dolorosa a la palpación o asociarse a una fístula de drenaje. Pueden formarse cálculos con el tratamiento de la tuberculosis prostática. Los focos genitales que no se asocian a nefropatía pueden desarrollarse por diseminación linfohematógena y suelen aparecer como masas testiculares o escrotales dolorosas. El diagnóstico puede sospecharse por la presencia de calcificación epididimaria o prostática, aunque la última también puede desarrollarse en prostatitis crónica no tuberculosa. El diagnóstico suele establecerse mediante cirugía y la respuesta al tratamiento es excelente.

TUBERCULOSIS GENITOURINARIA EN EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

En un estudio de 79 pacientes VIH-positivos y con tuberculosis, el 77% tenía urocultivos positivos, habitualmente como hallazgos accidentales. Solamente había dos casos con afectación genital masculina, ninguno tenía síntomas de nefropatía y solamente en el 4% la única localización aparente de la tuberculosis era el sistema genitourinario[283].

TUBERCULOSIS GENITAL FEMENINA

La tuberculosis genital femenina comienza como un foco hematógeno en el interior de las trompas, desde las que puede propagarse al endometrio (50%), los ovarios (30%), el cuello uterino (10%) y la vagina (1%)[322]. En el cuello uterino, una masa granulomatosa ulcerada puede simular un carcinoma. Algunas molestias comunes son infertilidad o síntomas locales de trastornos menstruales o dolor abdominal. El cuadro clínico puede sugerir una enfermedad inflamatoria pélvica que no responde al tratamiento. Los síntomas generales son infrecuentes, y no es necesario que existan indicios de una tuberculosis antigua. Los embarazos que se desarrollan en presencia de tuberculosis pelviana a menudo son ectópicos. Aunque los cultivos de la sangre

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

menstrual o de los legrados endometriales pueden ser positivos, el diagnóstico suele establecerse mediante el examen de la muestra extirpada durante la intervención. La respuesta a la quimioterapia es excelente y sólo se necesita la cirugía en el caso de abscesos tuboováricos residuales grandes.

TUBERCULOSIS GASTROINTESTINAL

Antes de que se dispusiera de una quimioterapia eficaz, el 70% de los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada desarrollaban tuberculosis gastrointestinal al tragar secreciones contagiosas, y normalmente presentaban diarrea y dolor abdominal. La mayoría de los casos actuales probablemente se deben a la deglución de secreciones respiratorias, pero la demostración radiográfica de tuberculosis pulmonar es menos frecuente y el diagnóstico se establece inesperadamente por cirugía o endoscopia[323].

Puede afectarse cualquier parte del sistema digestivo, desde la boca hasta el ano. Las úlceras de la boca o la orofaringe que no curan o la falta de curación de los huecos que quedan tras extracciones dentarias pueden deberse a tuberculosis. La afectación esofágica se debe con más frecuencia a una adenopatía caseosa adyacente que da lugar a estenosis con obstrucción o a la formación de fístulas traqueoesofágicas, y raramente a hematemesis mortal por una fístula aortoesofágica. La afectación gástrica puede ser ulcerativa o hiperplásica y puede ocasionar una obstrucción pilórica. La afectación duodenal aislada puede dar lugar a síntomas de úlcera péptica u obstrucción. La afectación del intestino delgado puede dar lugar a perforación, obstrucción, fístulas enteroentéricas o enterocutáneas, hemorragia masiva o malabsorción grave. En esta localización, las lesiones con frecuencia son múltiples. La zona ileocecal es la localización más típica de la tuberculosis entérica y produce dolor, anorexia, diarrea, obstrucción, hemorragia que puede ser grave y, a menudo, una masa palpable. Los datos clínicos, radiográficos, endoscópicos e incluso quirúrgicos pueden sugerir carcinoma. El diagnóstico suele establecerse mediante colonoscopia. En un estudio de 50 casos se observó afectación ileocecal, con o sin afectación de otras áreas en 35 de ellos, una afectación colónica segmentaria aislada en 13, y en 2 casos se diagnosticó una pancolitis que inicialmente se confundió con una colitis ulcerosa. Sólo se demostraron pruebas de tuberculosis pulmonar en 18 casos[324]. La respuesta de la tuberculosis gastrointestinal a la quimioterapia es excelente. Una vez establecido el diagnóstico, la cirugía debe demorarse en la medida de lo posible hasta que se hayan valorado los resultados del tratamiento.

La tuberculosis pancreática se puede manifestar como un absceso o una masa con afectación de los ganglios locales y simular un carcinoma. Las vías biliares pueden obstruirse por adenopatías tuberculosas, y también se ha descrito una colangitis ascendente. La tuberculosis es una causa frecuente de hepatitis granulomatosa. Ésta suele ser asintomática, pero puede asociarse a una elevación desproporcionada de la concentración de fosfatasa alcalina respecto a los valores de la bilirrubina con cifras de transaminasas normales. Muy raramente, la hepatitis granulomatosa tuberculosa da lugar a ictericia sin pruebas de tuberculosis extrahepática. Esto se denomina *tuberculosis primaria del hígado*. La *tuberculosis hepática focal* describe la existencia de abscesos tuberculosos únicos o múltiples. Parece que se desarrollan con más frecuencia en determinados grupos étnicos con una inmunidad natural escasa a la tuberculosis y en los niños[325].

TUBERCULOSIS GASTROINTESTINAL EN EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

La afectación intestinal no es una característica frecuente de la tuberculosis extrapulmonar en los pacientes con SIDA. En una serie se describían fístulas intestinales en menos del 4% de los casos[283], en otra se mencionaban indicios de anomalías digestivas en la TC en 4 de 23 casos[326] y en un tercer estudio se observaban coprocultivos positivos para *M. tuberculosis* en 4 de 10 casos[327]. En los pacientes con SIDA pueden aparecer abscesos viscerales tuberculosos, ya sean hepáticos, esplénicos o pancreáticos. Suelen manifestar dolor y fiebre. El diagnóstico se establece a menudo mediante TC o procedimientos de drenaje guiados por ecografía. La quimioterapia por sí sola no es eficaz en todos los casos[293].

PERITONITIS TUBERCULOSA

La peritonitis tuberculosa se debe a la propagación de procesos tuberculosos adyacentes como adenopatías abdominales, focos intestinales o desde las trompas de Falopio, o bien durante una tuberculosis miliar. En un resumen de 11 series se demostraron indicios de tuberculosis pleuropulmonar en el 25-83% de los casos, mientras que la prueba de la tuberculina era positiva en el 30-100% de los casos[328]. El derrame pleural es el hallazgo asociado más frecuente, pero a menudo existen indicios de tuberculosis en otras localizaciones. Los pacientes con SIDA no tienen aumentada la incidencia de peritonitis[283].

El cuadro clínico se ha dividido en dos variantes, *plástica* y *serosa*. La variante plástica, la menos frecuente, se caracteriza por masas abdominales dolorosas a la palpación y un «abdomen pastoso». Los derrames serosos aparecen como ascitis con o sin signos de peritonitis. Es frecuente la presencia de fiebre, dolor abdominal y pérdida de peso[328]. El comienzo puede ser insidioso y también se dan presentaciones agudas que simulan una peritonitis bacteriana. Antiguamente, se solía establecer el diagnóstico durante la cirugía de una masa o un abdomen agudo. La peritonitis tuberculosa a menudo pasa desapercibida en el diagnóstico en pacientes con cirrosis y ascitis concomitante[329]. De 20 pacientes con ambos procesos, sólo se sospechó el diagnóstico de tuberculosis *ante mortem* en 11 de ellos. Se han descrito casos de peritonitis tuberculosa en pacientes sometidos a diálisis peritoneal con un cuadro clínico de peritonitis bacteriana que no respondía a los antibióticos habituales[330].

El líquido peritoneal es exudativo y normalmente contiene entre 500 y 2.000 células. Típicamente predominan los linfocitos, aunque en algunos casos abundan más los neutrófilos al inicio del proceso. El frotis ácido-alcohol resistente del líquido peritoneal rara vez es positivo, mientras que el cultivo sólo es positivo en el 25% de los casos. Una concentración elevada de la adenosina desaminasa en el líquido ascítico tiene una sensibilidad y una especificidad altas[331], aunque en 140 pacientes de India el valor pronóstico era solamente del 25%[332].

El análisis del líquido peritoneal mediante PCR puede ser diagnóstico, aunque la sensibilidad es baja. Sin embargo, en ausencia de otros focos tuberculosos, lo más habitual es que deba obtenerse una muestra de tejido peritoneal para establecer el diagnóstico. El examen histológico de las muestras de biopsia peritoneal obtenidas mediante aguja de Cope fue positivo en el 64% de los casos, mientras que la positividad de las muestras obtenidas mediante peritoneoscopia fue del 85% en una serie[333]. No obstante, se han descrito casos de hemorragias mortales después de la biopsia con aguja de Cope y de peritoneoscopias[328].

El tratamiento es el mismo que el de la tuberculosis pulmonar. Existen indicios de que el tratamiento complementario con corticoides disminuye la probabilidad de obstrucción intestinal tardía[333], pero, a falta de estudios definitivos, no se puede recomendar su administración adyuvante de forma sistemática[334].

LINFADENITIS TUBERCULOSA (ESCRÓFULA): ADENOPATÍAS PERIFÉRICAS

La linfadenitis es el tipo más frecuente de tuberculosis extrapulmonar. En las personas VIH-negativas suele ser unilateral y de localización cervical[335]. La localización más frecuente es a lo largo del borde superior del músculo esternocleidomastoideo, donde aparece como una masa indolora, roja y firme. Se observa con más frecuencia en mujeres adultas jóvenes de minorías étnicas, aunque puede afectar a cualquier edad o raza. Los niños presentan a menudo una primoinfección en curso, pero en otros grupos de edad no suele haber datos de tuberculosis extraganglionar ni de síntomas generales. Las linfadenopatías que aparecen en zonas diferentes a la cervical y supraclavicular indican una tuberculosis más grave, que se acompaña habitualmente de síntomas generales. El resultado de la prueba de la tuberculina casi siempre es positivo. La aspiración con aguja fina proporciona indicios citológicos de granuloma, pero los frotis y los cultivos suelen ser negativos[336]. El diagnóstico requiere a menudo biopsia con cultivo, ya que los ganglios linfáticos con aspecto histológico inespecífico han sido positivos para *M. tuberculosis* en el cultivo, y el material con rasgos histológicos típicos puede deberse a otras micobacterias u hongos. Se recomienda realizar una resección completa de los ganglios linfáticos afectados sin dejar drenaje para disminuir la posibilidad de que se formen fístulas postoperatorias. Del 25% al 30% de los casos presentan complicaciones adversas, como hipertrofia ganglionar con dolor, supuración, formación de fístulas y

aparición de adenopatías nuevas, tanto durante como después de la quimioterapia, y no es una señal de fracaso del tratamiento farmacológico. Representan probablemente reacciones frente a antígenos tuberculosos retenidos más que una infección descontrolada; suelen ceder espontáneamente, aunque se pueden conseguir buenos resultados con ciclos cortos de corticoides cuando persiste el problema[337].

Por el contrario, en los individuos con SIDA, la linfadenitis tuberculosa periférica casi siempre es multifocal y se asocia a síntomas generales importantes como fiebre, pérdida de peso e indicios de tuberculosis pulmonar (parénquima, ganglios linfáticos o pleura) o de cualquier localización (fig. 250-11)[336]. En una serie de la ciudad de Nueva York, la tuberculosis ocasionaba el 57% de las linfadenopatías generalizadas en los drogadictos por vía parenteral VIH-positivos[338]. En contraste con las personas no infectadas por VIH, el material extraído mediante aspiración con aguja fina es positivo para tinción ácido-alcohol resistente en la gran mayoría de los casos, con la misma frecuencia que mediante cultivo. Sin embargo, tanto los hallazgos citológicos como histológicos son menos específicos que en las personas VIH-negativas[339].

LINFADENOPATÍA TUBERCULOSA MEDIASTÍNICA

Las adenopatías mediastínicas durante la primoinfección a menudo son visibles radiográficamente, en especial en los niños. En determinadas minorías étnicas también pueden apreciarse adenopatías mediastínicas secundarias a tuberculosis en adultos jóvenes, y se han descrito casos en personas de edad muy avanzada[340]. Pueden asociarse o no síntomas generales que crean confusión con otras masas mediastínicas, como histoplasmosis, linfomas y carcinomas. La presencia de zonas de baja densidad en los ganglios linfáticos en la TC sugiere tuberculosis, pero suele ser necesaria una mediastinoscopia para establecer el diagnóstico. Por el contrario, en las personas infectadas por VIH y tuberculosis es frecuente la afectación de los ganglios linfáticos mediastínicos. La afectación ganglionar suele ser múltiple y confluye en masas mediastínicas de mayor tamaño con centros de densidad baja, realce periférico del contraste y sin calcificación[341,342].

MEDIASTINITIS FIBROSANTE

La tuberculosis puede dar lugar a una mediastinitis fibrosante, aunque con menos frecuencia que la histoplasmosis. Los pacientes manifiestan disnea de esfuerzo por compresión de las venas y arterias pulmonares o, menos frecuentemente, un síndrome de vena cava superior. Rara vez se observan adenopatías hiliares o una afectación pulmonar activa. La gammagrafía pulmonar de perfusión ayuda a definir la extensión de la compresión vascular pulmonar, pero es necesario practicar una toracotomía para establecer el diagnóstico. La mediastinoscopia puede estar contraindicada por el síndrome de vena cava superior o ser infructuosa por la fibrosis.

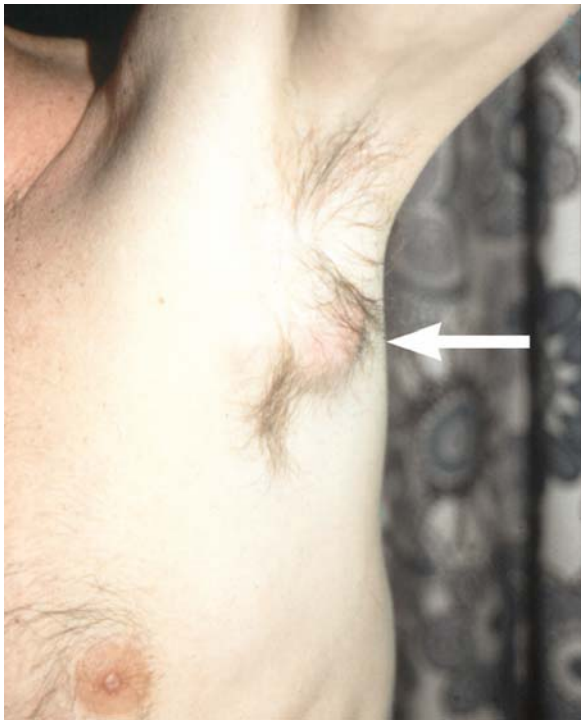


Figura 250-11 **Linfadenitis axilar secundaria a *Mycobacterium tuberculosis* en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.**

LINFADENITIS TUBERCULOSA MESENTÉRICA

En las personas VIH-negativas son raras las linfadenitis mesentéricas sintomáticas aisladas sin afectación intestinal o peritonitis. Suelen causar dolor abdominal, fiebre, una masa palpable o síntomas de obstrucción parcial del intestino delgado. En los pacientes con SIDA y tuberculosis, la linfadenopatía abdominal es frecuente y puede ser masiva[342,343]. La afectación es más frecuente intraabdominal que retroperitoneal, y en ocasiones se observa obstrucción de las vías biliares, los uréteres o el intestino. Al igual que ocurre con la afectación torácica, las adenopatías o sus centros son de baja densidad y con realce periférico. Otras anomalías en la TC pueden ser abscesos en hígado, bazo, páncreas o riñones; engrosamiento ileal local; gas intestinal extraluminal que indica la formación de fístulas, y ascitis.

TUBERCULOSIS CUTÁNEA

Antiguamente se asociaba a la tuberculosis una serie de entidades cutáneas en cualquier parte del cuerpo, si bien no se podía identificar *M. tuberculosis* en las lesiones. Durante años se consideraron reacciones alérgicas a la infección, por lo que recibieron el término de *tubercúlides*. Entre ellas estaban el eritema indurado de Bazin, las tubercúlides papulonecróticas y otras. Esta asociación se ha cuestionado, y algunos han atribuido las tubercúlides a otros procesos, como sarcoidosis[344]. Se ha detectado el ADN de *M. tuberculosis* mediante PCR en lesiones cutáneas del eritema indurado[345]. El eritema nudoso se ha atribuido a tuberculosis primaria, si bien no se pueden cultivar microorganismos de dichas lesiones.

La patogenia de la afectación cutánea en la tuberculosis es variada. La afectación de la piel puede deberse a una inoculación exógena (que en el huésped no sensibilizado previamente se asocia a linfadenitis regional), a la propagación desde un foco adyacente hasta la piel que lo recubre (como en la linfadenitis, la osteomielitis o la epididimitis) o a la diseminación hematógena desde un foco a distancia o como parte de una diseminación hematógena generalizada. Esto último se observa en pacientes con SIDA y bacteriemia tuberculosa[346]. El cuadro clínico de todas las infecciones micobacterianas cutáneas, como la tuberculosis, es sumamente variable, y cualquier lesión cutánea inexplicada, en particular si presenta componentes nodulares o ulcerativos, puede deberse a una tuberculosis, especialmente en los pacientes con SIDA.

LARINGITIS TUBERCULOSA

En la época previa a los tuberculostáticos, la tuberculosis laríngea aparecía en más de un tercio de los pacientes que fallecían de tuberculosis pulmonar, y a menudo se asociaba a úlceras dolorosas de la epiglotis, faringe, amígdalas y boca, así como a afectación del oído medio. La afectación laríngea era sumamente contagiosa y a menudo ocasionaba una diseminación broncógena amplia terminal a través de los pulmones. Actualmente, sin embargo, más de la mitad de los casos de laringitis tuberculosa se deben a una siembra hematógena. Dichos casos siguen siendo sumamente contagiosos. Las lesiones pueden oscilar desde eritema a ulceración y masas exofíticas que simulan un carcinoma[347]. Clínicamente se caracteriza por tos, sibilancias, hemoptisis, disfagia, odinofagia y otalgia.

OTITIS TUBERCULOSA

La otitis media tuberculosa es rara y con frecuencia queda sin diagnosticar. La mitad de los casos no se acompaña de otros indicios de tuberculosis presente o previa. El cuadro clínico clásico se caracteriza por otorrea indolora con perforaciones timpánicas múltiples, tejido de granulación exuberante, pérdida de audición grave precoz y necrosis del hueso mastoides. El diagnóstico se ha errado durante años por parte de otorrinolaringólogos experimentados, incluso con muestras de tejido disponibles. La otitis tuberculosa puede complicarse con parálisis del nervio facial. La respuesta al tratamiento es excelente y rara vez es necesaria la cirugía[348].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

OTRAS ENTIDADES

La tuberculosis de la aorta con o sin formación de aneurismas puede deberse a la propagación desde adenopatías afectadas contiguas, pericarditis, espondilitis, abscesos paravertebrales o empiema. Se puede producir una diseminación hematógena extensa o una rotura aórtica. La tuberculosis produce diversos síndromes oculares, como tubérculos coroideos, uveítis, iritis y epiescleritis. La tuberculosis también puede afectar a la mama, y provoca abscesos, lesiones esclerosantes que simulan carcinomas y nódulos múltiples. Las lesiones nasales destructivas que simulan una granulomatosis de Wegener, tanto clínica como histológicamente, se han descrito en la tuberculosis[349]. La tuberculosis de las glándulas suprarrenales puede causar hipertrofia de las suprarrenales con o sin calcificación, al igual que la histoplasmosis, pero la tuberculosis suprarrenal granulomatosa puede dar lugar a una enfermedad de Addison sin calcificación ni aumento de tamaño de estas glándulas[350].

BIBLIOGRAFÍA

1. Trends in tuberculosis—United States 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;**57**:281-5.
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;**338**: 853-60.
3. Iseman MD. Extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis: Charles Darwin would understand. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1415-6.
4. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;**368**:1575-80.
5. Pillay M, Sturm AW. Evolution of the extensively drug-resistant F15/LAM4/KZN strain of Mycobacterium tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1409-14.
6. Dukes Hamilton C, Sterling TR, Blumberg HM, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis: are we learning from history or repeating it? *Clin Infect Dis* 2007;**45**:338-42.
7. Ernst JD, Trevejo-Nunez G, Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. *J Clin Invest* 2007;**117**:1738-45.
8. Evans JT, Smith EG, Banerjee A, et al. Cluster of human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: evidence for person-to-person transmission in the UK. *Lancet* 2007;**369**: 1270-6.
9. Oh P, Granich R, Scott J, et al. Human exposure following *Mycobacterium tuberculosis* infection of multiple animal species in a metropolitan zoo. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:1290-3.
10. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* 2005;**1**:e5.
11. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998;**393**:537-44.
12. Broad Institute. *Mycobacterium tuberculosis* Database. Broad Institute. Available at http://www.broad.mit.edu/annotation/genome/Mycobacterium_tuberculosis_spp/MultiHome.html. Accessed November 2008.
13. Garnier T, Eiglmeier K, Camus JC, et al. The complete genome sequence of Mycobacterium bovis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:7877-82.
14. Apers L, Mutsvangwa J, Magwenzi J, et al. A comparison of direct microscopy, the concentration method and the Mycobacteria Growth Indicator Tube for the examination of sputum for acid-fast bacilli. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;**7**: 376-81.
15. Mase SR, Ramsay A, Ng V, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;**11**:485-9.
16. Bonnet M, Ramsay A, Githui W, et al. Bleach sedimentation: an opportunity to optimize smear microscopy for tuberculosis diagnosis in settings of high prevalence of HIV. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1710-6.
17. Steingart KR, Henry M, Ng V, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006;**6**:570-81.
18. Perkins MD, Cunningham J. Facing the crisis: improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. *J Infect Dis* 2007;**196** (Suppl 1):S15-27.
19. Hale YM, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:834-46.
20. Hanna BA, Ebrahimzadeh A, Elliott LB, et al. Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:748-52.
21. Leitritz L, Schubert S, Bucherl B, et al. Evaluation of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460TB systems for recovery of mycobacteria from clinical specimens of a university hospital with low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:3764-7.
22. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med* 2006;**355**:1539-50.
23. Barnes PF. Rapid diagnostic tests for tuberculosis—Progress but no gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**:1497-8.
24. Centers for Disease Control, Prevention. Nucleic acid amplification tests for tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;**45**:951.
25. Ling DI, Flores LL, Riley LW, et al. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS ONE* 2008;**3**:e1536.
26. Catanzaro A, Perry S, Clarridge JE, et al. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis: results of a multicenter prospective trial. *JAMA* 2000;**283**:639-45.
27. Pfyffer GE, Kissling P, Jahn EM, et al. Diagnostic performance of amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test with cerebrospinal fluid, other nonrespiratory, and respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:834-41.
28. O'Sullivan CE, Miller DR, Schneider PS, et al. Evaluation of Gen-Probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test by using respiratory and nonrespiratory specimens in a tertiary care center laboratory. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:1723-7.
29. Piersimoni C, Scarparo C, Piccoli P, et al. Performance assessment of two commercial amplification assays for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex from respiratory and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:4138-42.
30. Noordhoek GT, vanEmbden JDA, Kolk AHJ. Reliability of nucleic acid amplification for detection of *Mycobacterium tuberculosis*: an international collaborative quality control study among 30 laboratories. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:2522-5.
31. Diagnostic standards classification of tuberculosis in adults children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:1376-95.
32. Parsons LM, Brosch R, Cole ST, et al. Rapid and simple approach for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates by PCR-based genomic deletion analysis. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:2339-45.
33. National TB Controllers Association/CDC Advisory Group on Tuberculosis Genotyping. Guide to the Application of Genotyping to Tuberculosis Prevention and Control. Atlanta, Ga: US Department of Health and Human Services, CDC; 2004.
34. Tortoli E, Benedetti M, Fontanelli A, et al. Evaluation of automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to four major antituberculous drugs: comparison with the radiometric BACTEC 460TB method and the agar plate method of proportion. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:607-10.
35. Bemer P, Palicova F, Rusch-Gerdes S, et al. Multicenter evaluation of fully automated BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube 960 system for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:150-4.
36. Telenti A, Honore N, Bernasconi C, et al. Genotypic assessment of isoniazid and rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a blind study at reference laboratory level. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:719-23.
37. Williams DL, Spring L, Gillis TP, et al. Evaluation of a polymerase chain reaction–based universal heteroduplex generator assay for direct detection of rifampin susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* from sputum specimens. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:446-50.
38. Kim B-J, Kim S-Y, Park B-H, et al. Mutations in the rpoB gene of *Mycobacterium tuberculosis* that interfere with PCR-single-strand conformation polymorphism analysis for rifampin susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:492-4.
39. Nachamkin I, Kang C. Weinstein MP. Detection of resistance to isoniazid, rifampin, and streptomycin in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis by molecular methods. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:894-900.
40. Mdluli K, Slayden RA, Zhu Y, et al. Inhibition of a *Mycobacterium tuberculosis* β-ketoacyl ACP synthetase by isoniazid. *Science* 1998;**280**:1607-16.
41. Drobniewski FA, Wilson SM. The rapid diagnosis of isoniazid and rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis: a molecular story. *J Med Microbiol* 1998;**47**:189-96.
42. Morgan MS, Kalantri S, Flores L, et al. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2005;**5**:62.
43. Barnard M, Albert H, Coetzee G, et al. Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:787-92.
44. World Health Organization. Molecular Line Probe Assays for Rapid Screening of Patients at Risk of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB). Available at http://www.who.int/tb/features_archive/mdrtb_rapid_tests/en/index.html; Accessed November 2008.
45. World Health Organization. Global Tuberculosis Database. Available at <http://www.who.int/research/en./>; Accessed November 2008.
46. World Health Organization Report on the Tuberculosis Epidemic. Geneva: World Health Organization; 1997.
47. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1980;**20**:1-63.
48. Centers for Disease Control Prevention. Tuberculosis morbidity—United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;**47**:253-7.
49. American Thoracic Society. Control of tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1623-1633.
50. Centers for Disease Control, Prevention. Tuberculosis morbidity among U.S.-born and foreign-born populations—United States. *2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;**51**:101-4.
51. Cain KP, Haley CA, Armstrong LR, et al. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States: achieving tuberculosis elimination. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**:75-9.
52. Binkin NJ, Zuber PLF, Wells CD, et al. Overseas screening for tuberculosis in immigrants and refugees to the United States: current status. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:1226-32.
53. Zuber PLF, McKenna MT, Binkin NJ, et al. Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA* 1997;**278**:304-7.
54. Cain KP, Benoit SR, Winston CA, et al. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA* 2008;**300**:405-12.
55. Jereb JA, Kelly GD, Dooley SW, et al. Tuberculosis morbidity in the United States: final data. *1990. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991;**40**:23-7.
56. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999;**340**: 367-373.
57. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, et al. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;**100**:191-200.
58. Centers for Disease Control. 1993 Revised certification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;**41**:1-19.
59. Valway SE, Sanchez MPC, Shinnick TK, et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1998;**338**:633-9.
60. Mishu Allos B, Gensheimer KF, Bloch AB, et al. Management of an outbreak of tuberculosis in a small community. *Ann Intern Med* 1996;**125**:114-7.
61. Cross ER, Hyams KC. Tuberculin skin testing in US Navy and Marine Corps personnel and recruits. 1980-1986. *Am J Public Health* 1990;**80**:435-8.
62. Trump DH, Hyams KC, Cross ER, et al. Tuberculosis infection among young adults entering the US Navy in 1990. *Arch Intern Med* 1993;**153**:211-6.
63. Smith B, Ryan MA, Gray GC, et al. Tuberculosis infection among young adults enlisting in the United States Navy. *Int J Epidemiol* 2002;**31**:934-9.
64. Khan K, Wang J, Hu W, et al. Tuberculosis infection in the United States: national trends over three decades. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:455-60.
65. Patel KR. Pulmonary tuberculosis in residents of lodging houses, night shelters and common hostels in Glasgow: A 5-year prospective study. *Br J Dis Chest* 1985;**79**:60-6.
66. Nardell E, McInnis B, Thomas B, et al. Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N Engl J Med* 1986;**315**:1570-5.
67. Stead WW, Lofgren JP, Warren E, et al. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. *N Engl J Med* 1985;**312**:1483-7.
68. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, et al. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuber Lung Dis* 1995;**76**:529-33.
69. Naidoo S, Jinabhai CC. TB in health care workers in KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;**10**:676-82.
70. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, et al. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980;**68**: 59-65.
71. Cuss FM, Carmichael DJ, Linington A, et al. Tuberculosis in renal failure: a high incidence in patients born in the third world. *Clin Nephrol* 1986;**25**:129-33.
72. Louie E, Rice LB, Holzm RS. Tuberculosis in non-Haitian patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1986;**90**:542-5.
73. Pitchenik AE, Cole C, Russell BW, et al. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in South Florida. *Ann Intern Med* 1984;**101**:641-5.
74. World Health Organization. A World Free of TB. Available at <http://www.who.int/tb/en/>; Accessed November 2008.

75. Wang L, Liu J, Chin DP. Progress in tuberculosis control and the evolving public-health system in China. *Lancet* 2007;**369**:691-6.
76. Sharma SK, Liu JJ. Progress of DOTS in global tuberculosis control. *Lancet* 2006;**367**:951-2.
77. Khatri GR, Frieden TR. Controlling tuberculosis in India. *N Engl J Med* 2002;**347**:1420-5.
78. UNAIDS. 2008 Report on the Global AIDS Epidemic. United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS, Geneva, Switzerland. Available at http://www.unaids.org/en/; Accessed November 2008.
79. From the Centers for Disease Control Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. Notice to readers: revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis. *JAMA* 2006;**296**:2792.
80. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance 1994-1997. World Health Organization—International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 1998;**338**:1641-9.
81. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization—International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001;**344**:1294-303.
82. Aziz MA, Wright A, Laszlo A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006;**368**:2142-54.
83. World Health Organization. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Report No. 4. Available at http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf.
84. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization—International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001;**344**:1294-303.
85. Ben-Dov I, Mason G. Drug-resistant tuberculosis in a southern California hospital: trends from 1969 to 1984. *Am Rev Respir Dis* 1987;**135**:1307-10.
86. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Battan R, et al. Drug resistant tuberculosis among the homeless in New York City. *NY State J Med* 1990;**90**:351-5.
87. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993;**328**:521-6.
88. Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, et al. Tuberculosis in New York City—turning the tide. *N Engl J Med* 1995;**333**: 229-33.
89. Munsiff SS, Li J, Cook SV, et al. Trends in drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in New York City, 1991-2003. Clin Infect Dis. 2006;**42**:1702-10.
90. Masjedi MR, Farnia P, Sorooch S, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis: 2 years of surveillance in Iran. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:841-7.
91. Frampton MW. An outbreak of tuberculosis among hospital personnel caring for a patient with a skin ulcer. *Ann Intern Med* 1992;**117**:312-3.
92. Templeton GL, Illing LA, Young L, et al. The risk for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* at the bedside and during autopsy. *Ann Intern Med* 1995;**122**:922-5.
93. Stead WW. Tuberculosis among elderly persons: an outbreak in a nursing home. *Ann Intern Med* 1981;**94**:606-10.
94. Klausner JD, Ryder RW, Baende E, et al. *Mycobacterium tuberculosis* in household contacts of human immunodeficiency virus type 1-seropositive patients with active pulmonary tuberculosis in Kinshasa. *Zaire. J Infect Dis* 1993;**168**: 106-11.
95. Cruciani M, Malena M, Bosco O, et al. The impact of human immunodeficiency virus type 1 on infectiousness of tuberculosis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1922-30.
96. Cauthen GM, Dooley SW, Onorato IM, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from tuberculosis patients with HIV infection or AIDS. *Am J Epidemiol* 1996;**144**:69-77.
97. Centers for Disease Control, Prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;**43**:1-132.
98. Horsburgh Jr CR. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;**350**:2060-7.
99. Bates JH, Stead WW. The history of tuberculosis as a global epidemic. *Med Clin North Am* 1993;**77**:1205-17.
100. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;**320**:545-5.
101. Daley CL, Small PM, Schecter GF. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;**36**:231-5.
102. Di Perri G, Danzi MC, DeChecchi G. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 1989;**2**:1502-4.
103. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: a risk to patients and healthcare workers. *Ann Intern Med* 1992;**117**: 191-6.
104. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, et al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992;**11**:177-83.
105. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;**326**:1514-21.
106. Kramer F, Modilevsky T, Waliany AR, et al. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1990;**89**:451-6.
107. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993; **328**:1137-44.
108. Haddad MB, Wilson TW, Ijaz K, et al. Tuberculosis and homelessness in the United States 1994-2003. *JAMA* 2005;**293**: 2762-6.
109. Prevention, control of tuberculosis in correctional, detention facilities: recommendations from CDC. Endorsed by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis, the National Commission on Correctional Health Care, and the American Correctional Association. *MMWR Recomm Rep* 2006;**55**:1-44.
110. Braun MM, Truman BI, Maguire B. Increasing incidence of tuberculosis in a prison inmate population: association with HIV infection. *JAMA* 1989;**261**:393-7.
111. Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, et al. Delays in the suspicion and treatment of tuberculosis among hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1999;**130**:404-11.
112. Workshop ATS. Rapid diagnostic tests for tuberculosis—What is the appropriate use? *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**:1804-1.
113. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, et al. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings 2005. *MMWR Recomm Rep* 2005;**54**: 1-141.
114. Orme IM, Andersen P, Boom WH. T cell response to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1993;**167**:1481-97.
115. Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol* 1999;**17**:593-623.
116. Edwards KM, Cynamon MH, Voladri RK, et al. Iron-cofactored superoxide dismutase inhibits host responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:2213-9.
117. Pethe K, Alonso S, Biet F, et al. The heparin-binding haemagglutinin of *M. tuberculosis* is required for extrapulmonary dissemination. *Nature* 2001;**412**:190-4.
118. van Soolingen D, Hoogenboezem T, de Haas PE, et al. A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. *Int J Syst Bacteriol* 1997;**47**:1236-45.
119. Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965;**92**:687-703.
120. O'Brien JR. Nonreactive tuberculosis. *J Clin Pathol* 1954;**7**: 216-25.
121. Ellner JJ. The immune response in human tuberculosis: implications for tuberculosis control. *J Infect Dis* 1997;**176**:1351-9.
122. Hirsch CS, Hussain R, Toossii Z, et al. Cross-stimulatory role for transforming growth factor β in tuberculosis: suppression of antigen driven interferon γ production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;**93**:3193-8.
123. Aung H, Wu M, Johnson JL, et al. Bioactivation of latent transforming growth factor beta1 by *Mycobacterium tuberculosis* in human mononuclear phagocytes. *Scand J Immunol* 2005;**61**:558-65.
124. Snider Jr DE. The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1982;**125**:108-1.
125. Targeted tuberculin testing treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;**49**(RR-6):1-51.
126. Centers for Disease Control. The use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;**39**:9-12.
127. Stead WW. Management of health care workers after inadvertent exposure to tuberculosis: a guide for the use of preventive therapy. *Ann Intern Med* 1995;**122**:906-12.
128. Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guerin vaccination tell us? *Clin Infect Dis* 2000;**31**: S71-4.
129. Nash DR, Douglass JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis: a comparison between positive and negative reactors and an evaluation of 5 TU and 250 TU skin test doses. *Chest* 1980;**77**:32-7.
130. Slovis BS, Plitman JD, Haas DW. The case against anergy testing as a routine adjunct to tuberculin skin testing. *JAMA* 2000;**283**:2003-7.
131. Pouchot J, Grasland A, Collet C, et al. Reliability of tuberculin skin test measurement. *Ann Intern Med* 1997;**126**:210-4.
132. Grzybowski S, Allen EA. The challenge of tuberculosis in decline: a study based on the epidemiology of tuberculosis in Ontario. *Canada. Am Rev Respir Dis* 1964;**90**:707-20.
133. Johnson MP, Coberly JS, Clermont HC, et al. Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1992;**166**:194-8.
134. Centers for Disease Control. Purified protein derivative (PPD) tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991;**40**:27-33.
135. Gordin FM, Matts J, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. *N Engl J Med* 1997;**337**:315-20.
136. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;**337**:801-8.
137. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold Test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection. United States. *MMWR Recomm Rep* 2005;**54**:49-55.
138. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell–based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;**361**:1168-73.
139. Murray JF. Cursed duet: HIV infection and tuberculosis. *Respiration* 1990;**57**:210-2.
140. Stead WW. Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection? *Am Rev Respir Dis* 1967;**95**:729-45.
141. Romeyn JA. Exogenous reinfection in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1970;**101**:923-7.
142. Kumar RA, Saran M, Verma BL, et al. Pulmonary tuberculosis among contacts of patients with tuberculosis in an urban Indian population. *J Epidemiol Community Health* 1984;**38**:253-8.
143. Dahl RH. First appearance of pulmonary cavity after primary infection with relation to time and age. *Acta Tuberc Scand* 1952;**27**:140-9.
144. Stead WW, Kerby GR, Schlueter DP, et al. The clinical spectrum of primary tuberculosis in adults: confusion with reinfection in the pathogenesis of chronic tuberculosis. *Ann Intern Med* 1968;**68**:731-45.
145. Gedde-Dahl T. Tuberculous infection in the light of tuberculin matriculation. *Am J Hyg* 1952;**56**:139-214.
146. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;**345**:1098-104.
147. Mohan AK, Cote TR, Block JA, et al. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:295-9.
148. Reichman LB, Felton CP, Edsall JR. Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Arch Intern Med* 1979;**139**:337-9.
149. Brahmajothi V, Pitchappan RM, Kakkanaiah VM, et al. Association of pulmonary tuberculosis and HLA in South India. *Tubercle* 1991;**72**:123-32.
150. Mehra NK, Rajalingam R, Mitra DK, et al. Variants of HLA-DR2/DR51 group haplotypes and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis in Asian Indians. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995;**63**:241-8.
151. Delgado JC, Baena A, Thim S, et al. Aspartic acid homozygosity at codon 57 of HLA-DQ beta is associated with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Cambodia. *J Immunol* 2006;**176**:1090-7.
152. Balamurugan A, Sharma SK, Mehra NK. Human leukocyte antigen class I supertypes influence susceptibility and severity of tuberculosis. *J Infect Dis* 2004;**189**:805-11.
153. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet* 1999;**21**:370-8.
154. Rossouw M, Nel HJ, Cooke GS, et al. Association between tuberculosis and a polymorphic NFkappaB binding site in the interferon gamma gene. *Lancet* 2003;**361**:1871-2.
155. Cooke GS, Campbell SJ, Sillah J, et al. Polymorphism within the interferon-gamma/receptor complex is associated with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:339-43.
156. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, et al. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med* 1998;**338**:640-4.
157. Awomoyi AA, Marchant A, Howson JM, et al. Interleukin-10, polymorphism in SLC11A1 (formerly NRAMP1), and susceptibility to tuberculosis. *J Infect Dis* 2002;**186**:1808-14.
158. Zhang W, Shao L, Weng X, et al. Variants of the natural resistance-associated macrophage protein 1 gene (NRAMP1) are associated with severe forms of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:1232-6.
159. Hawn TR, Dunstan SJ, Thwaites GE, et al. A polymorphism in Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein is associated with susceptibility to meningeal tuberculosis. *J Infect Dis* 2006;**194**:1127-34.
160. Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, et al. A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis. *Nat Genet* 2007;**39**:523-8.
161. Nejentsev S, Thye T, Szeszko JS, et al. Analysis of association of the TIRAP (MAL) S180L variant and tuberculosis in three populations. *Nat Genet* 2008;**40**:261-2.
162. Flores-Villanueva PO, Ruiz-Morales JA, Song CH, et al. A functional promoter polymorphism in monocyte chemoattractant protein-1 is associated with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis. *J Exp Med* 2005;**202**:1649-58.
163. Ferwerda B, Kibiki GS, Netea MG, et al. The toll-like receptor 4 Asp299Gly variant and tuberculosis susceptibility in HIV-infected patients in Tanzania. *AIDS* 2007;**21**:1375-7.
164. Soborg C, Madsen HO, Andersen AB, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms in clinical tuberculosis. *J Infect Dis* 2003;**188**:777-82.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

165. Tso HW, Lau YL, Tam CM, et al. Associations between IL12B polymorphisms and tuberculosis in the Hong Kong Chinese population. *J Infect Dis* 2004;**190**:913-9.
166. Remus N, El BJ, Fieschi C, et al. Association of IL12RB1 polymorphisms with pulmonary tuberculosis in adults in Morocco. *J Infect Dis* 2004;**190**:580-7.
167. Roth DE, Soto G, Arenas F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2004;**190**:920-7.
168. Bornman L, Campbell SJ, Fielding K, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa: a case-control and family study. *J Infect Dis* 2004;**190**:1631-4.
169. Rosas-Taraco AG, Revol A, Salinas-Carmona MC, et al. CD14 C(-159)T polymorphism is a risk factor for development of pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2007;**196**:1698-706.
170. Lee JH, Park SS, Lee DH, et al. Endobronchial tuberculosis: clinical and bronchoscopic features in 121 cases. *Chest* 1992;**102**:990-4.
171. Chang S, Lee P, Perug P. Lower lung field tuberculosis. *Chest* 1987;**91**:230-2.
172. Pitchenik AE, Rubinson HA. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1985;**131**:393-6.
173. Chaisson RE, Schecter GF, Theuer CP, et al. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome Clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987;**136**:570-4.
174. Perlman DC, El-Sadr WM, Nelson ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus–related immunosuppression. The Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1997;**25**:242-6.
175. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999;**353**:444-9.
176. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, et al. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet* 2007;**369**:2042-9.
177. Kline SE, Hedemark LL, Davies SF. Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *N Engl J Med* 1995;**333**:222-7.
178. Kent DC Tuberculosis epidemics U.S. Navy. *Bull Int Union Tuberc* 1968;**41**:79-82.
179. Greenberg SD, Frager D, Suster B, et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology* 1994;**193**:115-9.
180. Marciniuk DD, McNab BD, Martin WT, et al. Detection of pulmonary tuberculosis in patients with a normal chest radiograph. *Chest* 1999;**115**:445-52.
181. Pepper T, Joseph P, Mwenya C, et al. Normal chest radiography in pulmonary tuberculosis: implications for obtaining respiratory specimen cultures. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;**12**:397-403.
182. Jones BE, Oo MM, Taikwel EK, et al. CD4 cell counts in human immunodeficiency virus-negative patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:988-91.
183. Conde MB, Soares SL, Mello FC, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:2238-40.
184. Yajko DM, Nassos PS, Sanders CA, et al. High predictive value of the acid-fast smear for *Mycobacterium tuberculosis* despite the high prevalence of *Mycobacterium avium* complex in respiratory specimens. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:334-6.
185. Menzies R, Vissandjee B, Rocher I, et al. The booster effect in two-step tuberculin testing among adults in Montreal. *Ann Intern Med* 1994;**120**:190-8.
186. Fisk TL, Hon HM, Lennox JL, et al. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;**17**:1102-4.
187. Salzman SH, Schindel ML, Aranda CP, et al. The role of bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for HIV infection. *Chest* 1992;**102**:143-6.
188. Miro AM, Gibilara E, Powell S, et al. The role of fiberoptic bronchoscopy for diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for AIDS. *Chest* 1992;**101**:1211-4.
189. Kennedy DJ, Lewis WP, Barnes PF. Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1992;**102**:1040-4.
190. Reider HL, Kelly GD, Bloch AB, et al. Tuberculosis diagnosed at death in the United States. *Chest* 1991;**100**:678-81.
191. Mok CK, Nandi P, Ong GB. Coexistent bronchogenic carcinoma and active pulmonary tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;**76**:469-72.
192. Centers for Disease Control, Prevention. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;**52**(RR-11):1-88.
193. Kopanoff DE, Snider Jr DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U. S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978;**117**:991-1001.
194. Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, et al. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:445-9.
195. Page KR, Sifakis F, de Montes OR, et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1863-70.
196. Steele MA, Burk RF, Des Prez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a metaanalysis. *Chest* 1991;**99**:465-71.
197. Centers for Disease Control, Prevention. Clinical update: impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;**45**:921-5.
198. Jarvis B, Lamb HM. Rifapentine. *Drugs* 1998;**56**:607-16.
199. Vernon A, Burman W, Benator D, et al. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium. *Lancet* 1999;**353**:1843-7.
200. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:1472-7.
201. Chang KC, Leung CC, Yew WW, et al. Hepatotoxicity of pyrazinamide: cohort and case-control analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:1391-6.
202. Ijaz K, Jereb JA, Lambert LA, et al. Severe or fatal liver injury in 50 patients in the United States taking rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:346-55.
203. Zhang Y. Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;**7**:6-21.
204. Dankner WM, Waecker NJ, Essey MA, et al. *Mycobacterium bovis* infections in San Diego: a clinicoepidemiologic study of 73 patients and a historical review of a forgotten pathogen. *Medicine* 1993;**72**:11-37.
205. Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, et al. A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;**12**:128-3.
206. Spigelman MK. New tuberculosis therapeutics: a growing pipeline. *J Infect Dis* 2007;**196**(Suppl 1):S28-34.
207. Perez-Stable EJ, Hopewell PC. Current tuberculosis treatment regimens: choosing the right one for your patient. *Clin Chest Med* 1989;**10**:323-39.
208. Davidson PT, Le HQ. Drug treatment of tuberculosis—1992. *Drugs* 1992;**43**:651-73.
209. Snider Jr DE, Zierski M, Graczyk J, et al. Short-course tuberculosis chemotherapy studies conducted in Poland during the past decade. *Eur J Respir Dis* 1986;**68**:12-8.
210. British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report: results during the 24 months after the end of chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1982;**126**:460-2.
211. Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, et al. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a twice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Ann Intern Med* 1990;**112**:407-15.
212. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;**364**:1244-51.
213. Hopewell PC, Pai M, Maher D, et al. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006;**6**:710-25.
214. World Health Organization Treatment of Tuberculosis, Guidelines for National Programmes. 3rd ed. Geneva, Switzerland: WHO/CDS/TB 2003-313; 2003.
215. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short-course chemotherapy for tuberculosis with mainly twice-weekly isoniazid and rifampin: community physicians' seven-year experience with mainly outpatients. *Am J Med* 1984;**77**:233-42.
216. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002;**360**:528-34.
217. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;**133**:423-30.
218. Moore RD, Chaulk CP, Griffiths R, et al. Cost-effectiveness of directly observed versus self-administered therapy for tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**154**:1013-9.
219. Fujiwara PI, Cook SV, Rutherford CM, et al. A continuing survey of drug-resistant tuberculosis, New York City. *April 1994. Arch Intern Med* 1997;**157**:531-6.
220. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;**330**:1179-84.
221. Hong Kong Chest Service Tuberculosis Research Center. Madras, British Medical Research Council. A controlled trial of 3-month, 4-month, and 6-month regimens of chemotherapy for sputum smear-negative pulmonary tuberculosis: Results at 5 years. *Am Rev Respir Dis* 1989;**139**:871-6.
222. Lew W, Pai M, Oxlade O, et al. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2008;**149**:123-34.
223. Goble M, Iseman MD, Madsen LA. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;**328**:527-32.
224. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:1103-9.
225. Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005;**365**:318-26.
226. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995;**333**:907-11.
227. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:968-75.
228. Yew WW, Chan CK, Chau CH, et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest* 2000;**117**:744-51.
229. Yew WW, Chan CK, Leung CC, et al. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest* 2003;**124**:1476-81.
230. Treatment of tuberculosis, tuberculous infection in adults, children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**149**:1359-74.
231. Centers for Disease Control Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *JAMA* 1993;**270**:694-8.
232. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993;**329**:784-91.
233. Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, et al. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1290-5.
234. Chan ED, Strand MJ, Iseman MD. Treatment outcomes in extensively resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008;**359**:657-9.
235. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008;**359**:563-74.
236. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, et al. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet* 2000;**356**:1470-4.
237. Churchyard GJ, Fielding K, Charalambous S, et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? *AIDS* 2003;**17**:2063-70.
238. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;**363**:474-81.
239. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:872-87.
240. The Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2008. Available at http://hivatis.org. Accessed November 2008.
241. Centers for Disease Control and Prevention. *Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis*. Centers for Disease Control and Prevention; 2008. Available at http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm. Accessed November 2008.
242. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus–related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:419-2.
243. Nijland HM, L'homme RF, Rongen GA, et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS* 2008;**22**:931-5.
244. Grange S, Schutz M, Schmitt C, et al. Unexpected hepatotoxicity observed in a healthy volunteer study on the effects of multiple dose rifampicin on the steady-state pharmacokinetics of ritonavir-boosted saquinavir and vice versa [abstract 35]. In: Program and Abstracts of the 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec City: 2005. Virology Education, Utrecht. The Netherlands.
245. Haas DW, Koletar SL, Laughlin L, et al. Hepatotoxicity and gastrointestinal intolerance when healthy volunteers taking rifampin add twice-daily atazanavir and ritonavir. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2009;**50**:290-3.
246. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, et al. Standard-dose efavirenz vs. standard-dose nevirapine in antiretroviral regimens among HIV-1 and tuberculosis co-infected patients who received rifampicin. *HIV Med* 2008;**9**:294-9.
247. Boulle A, Van CG, Cohen K, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA* 2008;**300**:530-9.
248. Burman W, Weis S, Vernon A, et al. Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;**11**:1282-9.
249. Centers for Disease Control, Prevention. Acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;**51**:214-5.
250. Berning SE, Huitt DA, Iseman MD, Peloquin CA. Malabsorption of antituberculous medications by a patient with AIDS. *N Engl J Med* 1992;**327**:1817-8.
251. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**158**:157-61.
252. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001;**120**:193-7.

253. Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, et al. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS* 2006;**20**:F1-7.
254. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008;**8**:516-23.
255. Olalla J, Pulido F, Rubio R, et al. Paradoxical responses in a cohort of HIV-1-infected patients with mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;**6**:71-5.
256. Lawn SD, Wilkinson RJ, Lipman MC, et al. Immune reconstitution and "unmasking" of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:680-5.
257. Schiffer JT, Sterling TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: a decision analysis. *J AIDS* 2007;**44**:229-34.
258. Nettles RE, Mazo D, Alwood K, et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:731-6.
259. Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**:1199-206.
260. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;**114**: 1175-2101.
261. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;**3**:847-50.
262. British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:36-41.
263. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial Terry Beirn CPCRA, the AACTG, the PAHO, and the CDC Study Group. *JAMA* 2000;**283**:1445-50.
264. Centers for Disease Control, Prevention. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;**52**:735-9.
265. Stead WW, To T, Harrison RW, et al. Benefit-risk considerations in preventive treatment of tuberculosis in elderly persons. *Ann Intern Med* 1987;**107**:843-5.
266. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:935-52.
267. Byrd RB, Horn BR, Griggs GA, et al. Isoniazid chemoprophylaxis: association with detection and incidence of liver toxicity. *Arch Intern Med* 1970;**137**:1130-3.
268. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999;**281**:1014-8.
269. Snider Jr DE, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:494-7.
270. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Bibl Tuberc Med Thorac* 1970;**26**:28-106.
271. International Union Against Tuberculosis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982;**60**:555-64.
272. Centers for Disease Control, Prevention. Anergy skin testing and preventive therapy for HIV-infected persons: revised guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;**46**:1-10.
273. Luelmo F. B.C.G. vaccination. *Am Rev Respir Dis* 1982;**125**: 70-2.
274. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:621-4.
275. Hakim S, Heaney JA, Heinz T, et al. Psoas abscess following intravesical bacillus Calmette-Guérin for bladder cancer: a case report. *J Urol* 1993;**150**:188-9.
276. McParland C, Cotton DJ, Gowda KS, et al. Miliary *Mycobacterium bovis* induced by intravesical bacille Calmette-Guerin immunotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1992;**146**:1330-3.
277. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, et al. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1986;**135**:272-4.
278. Skeiky TA, Sadoff JC. Advances in tuberculosis vaccine strategies. *Nat Rev Microbiol* 2006;**4**:469-76.
279. Grode L, Seiler P, Baumann S, et al. Increased vaccine efficacy against tuberculosis of recombinant *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin mutants that secrete listeriolysin. *J Clin Invest* 2005;**115**:2472-9.
280. von Reyn CF. Vuola JM. New vaccines for the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:465-74.
281. Hinchey J, Lee S, Jeon BY, et al. Enhanced priming of adaptive immunity by a proapoptotic mutant of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Invest* 2007;**117**:2279-88.
282. Stop TB Partnership. Available at http://www.stoptb.org/retooling/. Accessed November 2008.
283. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, et al. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine* 1991;**70**:384-97.
284. Biehl JP. Miliary tuberculosis: a review of sixty-eight adult patients admitted to a municipal general hospital. *Am Rev Tuberc* 1958;**77**:605-22.
285. Munt PW. Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: with a clinical review in 69 American adults. *Medicine* 1972;**51**:139-55.
286. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990;**89**:291-6.
287. Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis* 1990;**12**:583-90.
288. Yu YL, Chow WH, Humphries MJ, et al. Cryptic miliary tuberculosis. *Q J Med* 1986;**59**:421-8.
289. Willcox PA, Potgieter PD, Bateman ED, et al. Rapid diagnosis of sputum negative miliary tuberculosis using the flexible fiberoptic bronchoscope. *Thorax* 1986;**41**:681-4.
290. Slavin RE, Walsh TJ, Pollock AD. Late generalized tuberculosis: a clinical pathologic analysis and comparison of 100 cases in the pre-antibiotic and antibiotic eras. *Medicine* 1980;**59**:351-66.
291. Proudfoot AT, Akhar AJ, Douglas AC, et al. Miliary tuberculosis in adults. *Br Med J* 1969;**2**:273-6.
292. Cameron SJ. Tuberculosis and the blood: a special relationship. *Tubercle* 1974;**55**:55-72.
293. Lupatkin H, Brau N, Flomenberg P, et al. Tuberculous abscesses in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:1040-4.
294. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979;**241**:264-8.
295. Chedore P, Jamieson FB. Rapid molecular diagnosis of tuberculous meningitis using the Gen-Probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test in a large Canadian public health laboratory. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;**6**:913-9.
296. Bonington A, Strang JI, Klapper PE, et al. Use of Roche AMPLICOR Mycobacterium PCR in early diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:1251-4.
297. Dube MP, Holtom PD, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992;**93**:520-4.
298. Roper WH, Waring S JJ. Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. *Am Rev Tuberc* 1955;**71**:616-34.
299. Antoniskis D, Amin K, Barnes S PF. Pleuritis as a manifestation of reactivation tuberculosis. *Am J Med* 1990;**89**:447-50.
300. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, et al. Tuberculous pleural effusions. *Chest* 1987;**91**:106-9.
301. Roth BJ. Searching for tuberculosis in the pleural space. *Chest* 1999;**116**:3-5.
302. Laniado-Laborin R. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion: is it really an ideal test? *A word of caution Chest* 2005;**127**:417-8.
303. Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, et al. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 2001;**120**:356-61.
304. Jimenez CD, Diaz NG, Perez-Rodriguez E, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Eur Respir J* 2003;**21**:220-4.
305. Taelman H, Kagame A, Batungwanayo J, et al. Pericardial effusion and HIV infection. *Lancet* 1990;**335**:924.
306. Maher D, Harries AD. Tuberculous pericardial effusion: a prospective clinical study in a low-resource setting—Blantyre, Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;**1**:358-64.
307. Strang JIG, Gibson DG, Mitchison DA, et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988;**2**:759-63.
308. Strang JIG, Gibson DG, Nunn AJ, et al. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 1987;**23**:1418-22.
309. Agner RC, Gallis HA. Pericarditis differential diagnostic considerations. *Arch Intern Med* 1979;**139**:407-12.
310. Strang JI, Nunn AJ, Johnson DA, et al. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *QJM* 2004;**97**:525-3.
311. Janssens JP, De Haller R. Spinal tuberculosis in a developed country: a review of 26 cases with special emphasis on abscesses and neurologic complications. *Clin Orthop* 1990;**257**:67-75.
312. Five-year assessment of controlled trials of short-course chemotherapy regimens of 6 9 or 18 months' duration for spinal tuberculosis in patients ambulatory from the start or undergoing radical surgery. Fourteenth report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *Int Orthop* 1999;**23**:73-81.
313. Controlled trial of short-course regimens of chemotherapy in the ambulatory treatment of spinal tuberculosis. Results at three years of a study in Korea. Twelfth report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *J Bone Joint Surg Br* 1993;**75**:240-8.
314. Davidson PT, Horowitz I. Skeletal tuberculosis: a review with patient presentations and discussion. *Am J Med* 1970;**48**:77-84.
315. LiZares LF, Valcarcel A, Del Castillo JM, et al. Tuberculous arthritis with multiple joint involvement. *J Rheumatol* 1991;**18**:635-6.
316. Muradali D, Gold WL, Vellend H, et al. Multifocal osteoarticular tuberculosis: report of four cases and review of management. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:204-9.
317. Bentz RR, Dimcheff DG, Nemiroff MJ, et al. The incidence of urine cultures positive for *Mycobacterium tuberculosis* in a general tuberculosis patient population. *Am Rev Respir Dis* 1975;**111**:647-50.
318. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, et al. Genitourinary tuberculosis: clinical features in a general hospital population. *Am J Med* 1977;**63**:410-2.
319. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: Review of 102 cases. *Medicine* 1974;**53**:377-90.
320. Morgan SH, Eastwood JB, Baker LRI. Tuberculous interstitial nephritis: the tip of an iceberg? *Tubercle* 1990;**71**:5-6.
321. Gorse GJ, Belshe RB. Male genital tuberculosis: a review of the literature with instructive case reports. *Rev Infect Dis* 1985;**7**:511-24.
322. Carter JR. Unusual presentations of genital tract tuberculosis. *Int J Gynecol Obstet* 1990;**33**:171-6.
323. Jakubowski A, Elwood RK, Enarson DA. Clinical features of abdominal tuberculosis. *J Infect Dis* 1988;**158**:687-92.
324. Shah S, Thomas V, Mathan M, et al. Colonoscopic study of 50 patients with colonic tuberculosis. *Gut* 1992;**33**:347-51.
325. Kielhofner MA, Hamill RJ. Focal hepatic tuberculosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J* 1991;**84**:401-4.
326. Hulnick DH, Megibow AJ, Naidich DP, et al. Abdominal tuberculosis: CT evaluation. *Radiology* 1985;**157**:199-204.
327. Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1989;**149**:2201-5.
328. Bastani B, Shariatzadeh MR, Dehdashti F. Tuberculous peritonitis: report of 30 cases and review of the literature. *Q J Med* 1985;**56**:549-57.
329. Burack WR, Hollister RM. Tuberculous peritonitis. *Ann Intern Med* 1960;**28**:510-23.
330. Cheng IKP, Chan PCK, Chan MK. Tuberculous peritonitis complicating long-term peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 1989;**9**:155-61.
331. Fernandez-Rodriguez CM, Perez-Arguelles BS, Ledo L, et al. Ascites adenosine deaminase activity is decreased in tuberculous ascites with low protein content. *Am J Gastroenterol* 1991;**86**:1500-3.
332. Kaur A, Basha A, Ranjan M, Oommen A. Poor diagnostic value of adenosine deaminase in pleural, peritoneal & cerebrospinal fluids in tuberculosis. *Indian J Med Res* 1992;**95**:270-7.
333. Singh MM, Bhargava AN, Jain KP. Tuberculous peritonitis: an evaluation of pathogenetic mechanisms, diagnostic procedures and therapeutic measures. *N Engl J Med* 1969;**281**:1091-4.
334. Haas DW. Are adjunctive corticosteroids indicated during tuberculous peritonitis? *Clin Infect Dis* 1998;**27**:57-8.
335. Summers GD. McNicol MW. Tuberculosis of superficial lymph nodes. *Br J Dis Chest* 1980;**74**:369-73.
336. Dandapat MC, Mishra BM, Dash SP, et al. Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. *Br J Surg* 1990;**77**:911-2.
337. Campbell IA. The treatment of superficial tuberculous lymphadenitis. *Tubercle* 1990;**71**:1-3.
338. Hewlett Jr D, Duncanson FP, Jagadha V, et al. Lymphadenopathy in an inner city population consisting principally of intravenous drug abusers with suspected acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;**137**:1275-9.
339. Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:601-5.
340. Van den Brande P, Vijgen J, Demedts M. Isolated intrathoracic tuberculous lymphadenopathy. *Eur Respir J* 1991;**4**: 758-60.
341. Pastores SM, Naidich DP, Arnada CP, et al. Intrathoracic adenopathy associated with pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1993;**103**:1433-7.
342. Perich J, Ayuso MC, Vilana R, et al. Disseminated lymphatic tuberculosis in acquired immunodeficiency syndrome: computed tomography findings. *Can Assoc Radiol J* 1990;**41**:353-7.
343. Radin DR. Intraabdominal *Mycobacterium tuberculosis* vs *Mycobacterium avium-intracellulare* infections in patients with AIDS: distinction based on CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1991;**156**:487-91.
344. Beyt Jr BE, Ortbals DW, Santa Cruz DJ, et al. Cutaneous mycobacteriosis: analysis of 34 cases with a new classification of the disease. *Medicine* 1981;**60**:95-109.
345. Yen A, Rady PL, Cortes-Franco R, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in erythema induratum of Bazin using polymerase chain reaction. *Arch Dermatol* 1997;**133**:532-3.
346. Rohatgi PK, Palazzolo JV, Saini NB. Acute miliary tuberculosis of the skin in acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1992;**26**:356-9.
347. Lindell Jr MM, Jing BS, Wallace S. Laryngeal tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol* 1977;**129**:677-80.
348. Lee PY, Drysdale AJ. Tuberculous otitis media: a difficult diagnosis. *J Laryngol Otol* 1993;**107**:339.
349. Harrison NK. Knight RK. Tuberculosis of the nasopharynx misdiagnosed as Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1986;**41**:219-20.
350. Kelestimur F, Ozbakir O, Saglam A. Acute adrenocortical failure due to tuberculosis. *J Endocrinol Invest* 1993;**16**:281-4.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

251 *Mycobacterium leprae*

CYBÈLE A. RENAULT | JOEL D. ERNST

La lepra tiene una historia prolífica que se remonta hasta tiempos bíblicos[1]. Aunque se ha avanzado notablemente en el tratamiento antibiótico, la lepra sigue suponiendo una carga importante para las personas y la sociedad, y los pacientes continúan siendo estigmatizados con esta etiqueta, por lo que algunos rehúyen el diagnóstico y el tratamiento apropiados. La complicación más frecuente de la lepra es la neuropatía periférica, la cual conduce a las deformidades características de la enfermedad; la rapidez en la detección y el tratamiento pueden evitar una morbilidad y una discapacidad notables.

De las enfermedades infecciosas crónicas cuyas manifestaciones clínicas y anatomopatológicas surgen en un espectro definido y bien establecido, la lepra es de las mejor comprendidas. En uno de los extremos del espectro clínico, la lepra tuberculoide se caracteriza por un número pequeño de lesiones cutáneas, un número de bacilos relativamente escaso en las lesiones y la proliferación y el reclutamiento de linfocitos T que contribuyen a controlar la infección[2,3]. En el otro extremo, la lepra lepromatosa se caracteriza por un número mayor de lesiones cutáneas, infiltración de nervios periféricos clínicamente manifestada y de lesiones cutáneas con un número elevado de bacilos, y la presencia de menos linfocitos T en las lesiones cuyos mecanismos efectores no contribuyen al control de la infección[2,3].

El descubrimiento de *M. leprae* tiene relevancia histórica: Armauer Hansen descubrió el microbio en 1873, antes de que Koch descubriese *M. tuberculosis*, pero la imposibilidad de cultivar *M. leprae* in vitro (un problema que sigue sin resolverse) permitió que se atribuyese a Koch el descubrimiento y la teoría bacteriana de la enfermedad.

Antes del descubrimiento de antibióticos eficaces, el tratamiento consistía en aislar a los pacientes diagnosticados en una leprosería, pero en los últimos 25 años se ha producido un cambio fundamental, tanto en el tratamiento como en los conocimientos de la lepra. En la década de 1920, el United States Public Health Service (USPHS) estableció un programa para pacientes diagnosticados de lepra que ha modificado notablemente la forma en la que se trata la enfermedad. En Estados Unidos se adoptó formalmente en 1981 una política de poliquimioterapia y un programa de asistencia ambulatoria, y bajo la tutela del USPHS la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó un programa similar en 1982. A pesar de estos avances notables, es importante saber que la lepra sigue siendo una enfermedad bacteriana importante que está lejos de ser erradicada.

Epidemiología

La mayoría de los cálculos de incidencia y prevalencia de lepra probablemente son menos precisos que los de otras enfermedades, ya que la detección de la lepra asintomática puede resultar difícil y también por los estigmas que se asocian a su diagnóstico. *M. leprae* no se puede cultivar in vitro y no existen pruebas diagnósticas sensibles y específicas para detectar a los individuos infectados sin manifestaciones clínicas, por lo que su transmisión no se comprende del todo. El modo de transmisión predominante es probablemente a través de gotículas respiratorias o secreciones nasales, ya que en las secreciones respiratorias de personas con lepra multibacilar se pueden expulsar hasta 10^7 bacilos viables al día[4]. Es posible que también existan otros modos de transmisión diferentes, como la transplacentaria[5] o a través de la leche materna[6]. *M. leprae* se ha detectado en la piel[7], en secreciones de glándulas sebáceas y en glándulas sudoríparas ecrinas[8], por lo que no se puede descartar una transmisión de piel a piel. Otros modos de transmisión como el polvo, insectos vectores y la exposición a animales infectados (armadillos, chimpancés, monos) siguen siendo meras especulaciones.

La probabilidad de desarrollar la enfermedad está determinada por diversas variables. La edad es un factor importante, ya que la enfermedad clínica presenta una distribución bimodal: los adolescentes entre 10-19 años son los más sensibles, seguidos por un segundo pico de incidencia a la edad de 30 años[9]. El sexo es relevante en los pacientes adultos: a diferencia de lo que sucede en los niños, en los que no hay diferencias en la prevalencia entre los dos sexos, los varones adultos tienen el doble de probabilidad de desarrollar la enfermedad que las mujeres adultas[10]. El riesgo de la enfermedad va asociado al contacto con individuos infectados; aquellos que entran en contacto con pacientes multibacilares son los que presentan el riesgo más alto de desarrollar la enfermedad[10].

Los casos de lepra muestran una agrupación geográfica (p. ej., pueblos) y familiar. Aunque el agrupamiento de la lepra en las familias puede deberse, al menos en parte, a que se comparten entornos y exposiciones, hay indicios sólidos de la existencia de determinantes genéticos para la susceptibilidad a la lepra[11]. Además, existen claramente variaciones genéticas que influyen en dicha susceptibilidad a la presencia de infección (lepra per se), mientras que otros locus genéticos influyen sobre la forma clínica de la enfermedad (paucibacilar o multibacilar). Los primeros esfuerzos para definir los determinantes genéticos de la susceptibilidad a la lepra fueron estudios de asociación en los que se examinaba la frecuencia de los tipos de antígeno leucocitario humano (HLA) con la lepra per se o con la forma clínica. Aunque estos estudios confirmaban la existencia de asociaciones entre el HLA-DR2 (subdivido actualmente en DRB1*1501 y DRB1*1502) y la lepra tuberculoide, también han puesto de relieve que los genes HLA no eran los únicos responsables de los efectos genéticos sobre la susceptibilidad y se han identificado otros genes cuyas variantes contribuyen a la susceptibilidad a la lepra (tabla 251-1).

Un análisis de asociación pangenómico identificó recientemente una relación sólida entre la susceptibilidad a la lepra per se y una región en el cromosoma 6q25-6q26 en una población vietnamita[12]. Los análisis posteriores de dicha región cromosómica pusieron de manifiesto polimorfismos mononucleótidos (SNP, por sus siglas en inglés) específicos que formaban haplotipos en la región promotora compartida de los genes PARK2 y PACRG; la heterocigosidad y la homocigosidad para el haplotipo susceptible se asociaban a cocientes de probabilidad sumamente altos, de 3,23 y 5,28, respectivamente, comparados con la homocigosidad para el haplotipo resistente; el análisis posterior en una población brasileña confirmó la relación de la variación en el locus PARK2/PACRG con la lepra[13]. El PARK2 es una ligasa de la ubicuitina E3, lo que indica que la degradación de la proteína regulada en los fagocitos mononucleares y en las células de Schwann, o en ambas, es importante para la resistencia a la lepra; se desconoce la función del PACRG, pero parece que está relacionada con la función proteosoma. Además, un análisis de alta resolución de la región cromosómica 6p21, que también estaba asociada a la lepra en familias vietnamitas, puso de manifiesto que una variante hipofuncionante (LTA + 80 AA/AC) del gen que codifica la linfotoxina-α, citosina relacionada con el factor de necrosis tumoral (TNF), se asocia con una lepra de comienzo precoz (es decir, antes de los 15 años), con cocientes de probabilidades mayores de 5; la misma variante LTA + 80 se asociaba a la lepra de comienzo precoz en cohortes de Brasil e India[14].

A diferencia de estos datos, en estudios genéticos se ha puesto de manifiesto una falta de asociación entre la susceptibilidad a la lepra con la región cromosómica (5p) que contiene el grupo de genes de la citocina Th2[15]. Como una respuesta Th2 es característica de la lepra lepromatosa, este hallazgo sugiere que las variaciones genéticas en esta región no son determinantes fundamentales de la polarización de la respuesta inmunitaria a *M. leprae*. Se necesitan más estudios para

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 251-1 Susceptibilidad genética en la lepra

		Forma clínica de la enfermedad	
Gen o región cromosómica	*Lepra per se*	*Multibacilar*	*Paucibacilar*
HLA DRB1*1501[88]		S	
HLA DRB1*1502[89]			S
HLA DRB1*1501+1502[90]	S (tuberculoide)		
HLA DRB1*04[91]	R		
HLA DRB1*10[91]	S		
NRAMP1 (SLC11A1) 3′ UTR[92,93]	S	S	
Nucléotido 352 del receptor de la vitamina D; homocigosidad para C[94]		S	
Nucléotido 352 del receptor de la vitamina D; homocigosidad para T[94]			S
Promotor del TNF-α (-308A)[95]		S	
Promotor del TNF-α (-308A)[96]	R	R	
Promotor de la IL-10 (819TT)[96]			S
Alelo TAP2-B[97]			S
Receptor 1 tipo Toll (TLR1) (I602S)[31]	R		
Segregación de haplotipo HLA/TNF[98]		S	S
6q25[12]	S		
PARK2/PACRG[13]	S		
Linfotoxina-α[14]	S		
10p13[12,99]			S
20p12[100]	S		S

HLA, antígeno leucocitario humano; IL-10, interleucina-10; R, unión o asociación con resistencia; S, unión o asociación con susceptibilidad; TNF, factor de necrosis tumoral.

comprender a fondo la base genética de la susceptibilidad a la lepra y definir con precisión los polimorfismos en las regiones cromosómicas asociadas a tal susceptibilidad.

EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL

En el año 2007, la OMS publicó la detección de 254.525 casos nuevos de lepra[16], pero el descubrimiento de casos activos ha establecido claramente que existe una cifra adicional de casos ocultos. En los últimos años, el número de casos ha disminuido en un promedio de casi un 20% anual; este descenso puede atribuirse probablemente al hallazgo de casos activos y a la distribución generalizada de un tratamiento con múltiples fármacos (MDT) sin coste económico alguno. De los 254.525 casos nuevos detectados en 2007, 171.552 se detectaron en el sur y el este de Asia, seguidos de 41.978 casos en el continente americano y 31.037 casos en África[16]. La inmensa mayoría de los casos detectados en América procedían de Brasil.

En 1982, la OMS se embarcó en una campaña para la erradicación de la lepra. El objetivo actual del programa de la OMS es reducir la prevalencia a menos de 1 caso por cada 10.000 habitantes. Dicho programa ha aumentado satisfactoriamente el porcentaje de pacientes con lepra que recibe MDT y ha disminuido la prevalencia global de la lepra desde los 18 millones a menos de 2 millones. A comienzos de 2008, solamente tres países mencionaron una prevalencia de más de 1 caso por 100.000 habitantes: Brasil, Nepal y Timor-Leste. Estos tres países eran responsables del 75% de los casos registrados a principios de 2008[16].

ESTADOS UNIDOS

La epidemiología de la lepra en Estados Unidos es un reflejo de los patrones de inmigración, ya que en la gran mayoría de los casos se trata de inmigrantes hispanos y asiáticos. El National Hansen's Disease Program tiene registrados actualmente 6.500 casos, con 137 casos nuevos registrados en el año 2006. Nueva York, California, Tejas, Massachusetts, Florida y Luisiana son los que aportaban el mayor número de casos (63%) en el informe de vigilancia del año 2006, si bien se detectaron casos en 30 estados. El mayor número de pacientes (36%) era de origen asiático o del Pacífico, seguidos de cerca (35%) por personas de raza blanca de origen hispano y afroamericanos. Casi el 75% de los pacientes eran varones, y la edad oscilaba entre los 7 y los 83 años. Durante la emigración de refugiados del sudeste asiático en el período de 1978 a 1988 se produjo un incremento notable de los casos importados, pero no se acompañó de un aumento de los casos en personas nacidas en Estados Unidos, lo que indica que la transmisión de la lepra dentro de EE.UU. es rara[17]. Sin embargo, se han identificado casos endémicos en el área metropolitana de la ciudad de Nueva York, Misisipí, Luisiana y Tejas[17-19].

Microbiología y secuencia genómica

A pesar de muchas generaciones de esfuerzos científicos, *M. leprae* sigue sin poderse cultivar in vitro. Consecuentemente, el conocimiento de la biología de *M. leprae* se ha limitado a la caracterización bioquímica y fisiológica de la bacteria aislada a partir de armadillos de nueve bandas infectados experimentalmente. *M. leprae* es un microorganismo con forma de bacilo recto o ligeramente curvado de 1 a 8 µm de largo y 0,3 µm de diámetro. Es grampositivo y ácido-alcohol resistente, aunque la tinción con carbolfucsina puede ser irregular. A tenor de los análisis de las almohadillas de las patas de ratones inmunodeficientes, se ha calculado que el tiempo de duplicación de *M. leprae* es de 11 a 13 días[1]. Al igual que otras micobacterias, *M. leprae* posee una pared celular muy rica en lípidos que contiene diversos lípidos y glucolípidos, incluyendo un glucolípido antigénico abundante denominado glucolípido fenólico 1 (PGL-1).

La disponibilidad de la secuencia genómica de una cepa de *M. leprae* ha aportado una información sustancial sobre la biología de esta micobacteria, de sus relaciones con otras micobacterias, de las explicaciones potenciales para la incapacidad de cultivarla in vitro y de las nuevas dianas potenciales del tratamiento farmacológico. El genoma de *M. leprae* contiene aproximadamente 3,3 millones de pares de bases, con un promedio de G + C del 57,8%, mientras que *M. tuberculosis* contiene aproximadamente 4,4 millones de pares de bases con un promedio de G + C superior al 65%[20]. Además de la reducción del tamaño del genoma de *M. leprae* comparado con el de *M. tuberculosis,* solamente el 49,5% del genoma de *M. leprae* contiene genes codificadores de proteínas, debido a la elevada frecuencia de seudogenes (aproximadamente el 27% del genoma) y de ADN no codificante. Por tanto, parece ser que el genoma funcional de *M. leprae* se reduce a menos del 40% del tamaño del genoma de *M. tuberculosis.* Dada la creencia general de que *M. leprae* y *M. tuberculosis* evolucionaron de un ancestro micobacteriano común, parece ser que la primera ha perdido aproximadamente 2.000 genes desde dicha divergencia, por lo que su supervivencia depende de nichos ecológicos altamente especializados.

El análisis de los genes funcionales residuales de *M. leprae* comparados con los de *M. tuberculosis* y los genomas secuenciados de otras bacterias ha aportado un entendimiento considerable de su biología. Basándose en la presencia de operones intactos, parece que *M. leprae* ha conservado prácticamente todas las vías anabólicas esenciales, como la síntesis de aminoácidos, purinas, pirimidinas, nucleósidos, nucleótidos y numerosas vitaminas y cofactores enzimáticos. Por el contrario, carece de la diversidad del aparato para la síntesis y modificación de lípidos característica de *M. tuberculosis.* En particular, *M. leprae* carece de metoximicolatos, debido probablemente a la ausencia de los genes *mmaA2* y *mmaA3,* cuyos productos son responsables de la modificación metoxi de los ácidos micólicos en *M. tuberculosis*[21]. Asimismo, *M. leprae* posee solamente 6 genes que codifican la sintasa de policétidos, frente a los 18 en *M. tuberculosis.* Dado que determinados policétidos contribuyen a la génesis de *M. tuberculosis*[22] y *Mycobacterium ulcerans*[23], el diferente contenido génico de sintasa de policétidos podría ser el responsable de algunas de las diferencias en la patogenia de *M. leprae* comparada con otras micobacterias virulentas.

Una de las sintasas de policétidos ausentes del genoma de *M. leprae* está codificada por *mbtB,* el cual resulta esencial para la síntesis de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sideróforos de micobactina derivados de salicilatos en *M. tuberculosis*. Un mutante de *M. tuberculosis* que carece de *mbtB* tiene alterada su capacidad para adquirir hierro y para crecer en medios pobres en hierro o en macrófagos[22]. La ausencia de todo el operón *mbt* de *M. leprae* implica que dicha especie tiene alterada su capacidad para adquirir hierro y que debe depender de otros mecanismos para adquirir y retener este elemento, lo que puede contribuir a la estrechez del nicho ecológico ocupado por *M. leprae*. Un glucolípido de importancia para la patogenia de *M. leprae* y que está ausente en *M. tuberculosis* es el PGL-1. Este glucolípido procede de dimicocerosato tiocerol (PDIM) al añadir azúcares *O*-desoximetilados, pero el análisis de la secuencia genómica de *M. leprae* no ha puesto de manifiesto aún los genes que codifican a las glucosiltransferasas que modifican al PDIM para producir PGL-1.

Una aplicación adicional de los datos de la secuencia genómica es el uso de variantes de la secuencia para realizar estudios de la evolución y de la epidemiología molecular de la transmisión de la lepra. En un estudio con polimorfismos de mononucleótidos, raros en el genoma de *M. leprae* (1 por cada 28.000 pares de bases), se puso de manifiesto una filogenia global de *M. leprae* que indicaba que las bacterias se originaron en la zona oriental o nororiental de África y que se diseminaron globalmente por la emigración de los seres humanos a Europa, la zona occidental de África y el continente americano[24]. Por el contrario, los estudios de tipificación con un número variable de repeticiones en tándem (VNTR) han implicado hasta ahora que su ritmo de variación puede ser excesivamente elevado para los estudios de transmisión entre seres humanos, ya que han puesto de relieve resultados variables a partir de muestras de sitios diferentes de pacientes individuales[25,26].

Immunología

ESPECTRO CLÍNICO E INMUNOLÓGICO DE LA LEPRA

En los países endémicos, la OMS ha clasificado desde hace tiempo a lepra clínica en dos subtipos: paucibacilar, cuando había 5 o menos lesiones cutáneas con frotis en hendiduras cutáneas con resultado negativo para BAAR, y multibacilar, refiriéndose a la presencia de más de cinco lesiones cutáneas y frotis en hendiduras cutáneas positivos para BAAR. En las regiones de recursos limitados en las que no se dispone de la posibilidad de realizar frotis en hendiduras cutáneas, la ventaja del sistema de clasificación de la OMS es que los pacientes pueden agruparse en función exclusivamente del número de lesiones cutáneas. El sistema de clasificación de Ridley-Jopling también se emplea para describir el subtipo de la enfermedad. Según este sistema, los pacientes pueden clasificarse en cinco tipos: lepra lepromatosa (LL), lepra lepromatosa limítrofe (BL), limítrofe (BB), tuberculoide limítrofe (BT) y tuberculoide (TT), y se basa en una combinación de manifestaciones clínicas (número y aspecto de las lesiones cutáneas, engrosamiento y deterioro de nervios periféricos y afectación general o de las mucosas), el número de bacterias y la histopatología[2]. Los pacientes con lepra tuberculoide (TT) y lepra lepromatosa (LL) presentan una inmunidad celular *estable* y sus manifestaciones clínicas no varían con el paso del tiempo. Por el contrario, los pacientes con una afección limítrofe (BT, BB, BL) presentan una inmunidad celular *inestable* y sus manifestaciones clínicas pueden cambiar con el tiempo (p. ej., las manifestaciones pueden «agravarse» o «mejorar» hacia las presentaciones tuberculoides o lepromatosas, respectivamente). Algunos pacientes desarrollan una forma intermedia de la enfermedad, diferente de los subtipos incluidos en este espectro. Esta forma de lepra se observa sobre todo en los niños pequeños, se asocia a una duración breve de los síntomas y carece de afectación neurológica, y puede resolverse sin tratamiento.

El sistema de clasificación de Ridley-Jopling está muy extendido, al menos en parte por la correlación clara entre el aspecto histológico de la respuesta inmunitaria local (linfocitosis abundante y granulomas bien formados en la tuberculoide; menor número de linfocitos sin granulomas bien formados en la lepromatosa) y del número de bacterias (pocas en la tuberculoide; numerosas en la lepromatosa). A partir de estas observaciones, la correlación entre la naturaleza de la respuesta inmunitaria, el control del crecimiento bacteriano y el aspecto clínico en la lepra han promovido una serie de estudios sofisticados de la respuesta inmunitaria celular protectora contra *M. leprae*.

MECANISMOS DE LA INMUNIDAD

La primera observación de que la lepra tuberculoide se asociaba a un número elevado de linfocitos y a cifras bajas de bacilos en las lesiones respaldaba la idea de que la inmunidad celular adaptativa contribuye a controlar la infección. Una contribución fundamental al conocimiento de la inmunidad protectora en la lepra fue el hallazgo de que la lepra tuberculoide se asociaba a la expresión de interleucina-2 (IL-2) en los linfocitos, linfotoxina e interferón-γ en las lesiones, mientras que la lepra lepromatosa se asociaba a la expresión en los linfocitos de IL-4, IL-5 e IL-10, sin interferón-γ en las lesiones[3]. Este patrón de polaridad de la producción de citocinas se ajusta al paradigma de la diferenciación polarizada de los linfocitos T cooperadores tipo 1 (Th1) o Th2 de las funciones efectoras de los linfocitos T y se ha utilizado como base de estudios posteriores para comprender los determinantes de una respuesta inmunitaria eficaz contra *M. leprae*.

Como se ha demostrado que una respuesta de los linfocitos T $CD4^+$ polarizada a Th1 contra *M. leprae* se asocia al control de la infección, mientras que la respuesta polarizada a Th2 no lo hace, ha recibido una considerable atención la identificación de factores que determinen la polaridad de la respuesta inmunitaria en la lepra. Los individuos con lepra lepromatosa muestran respuestas inmunitarias polarizadas de Th1 escasas o nulas contra antígenos de *M. leprae;* sus linfocitos T $CD4^+$ son capaces de responder contra antígenos de *M. tuberculosis* con una respuesta polarizada Th1 (es decir, interferón-γ), lo que demuestra que la lepra lepromatosa no es el resultado de una incapacidad global para generar una respuesta de tipo Th1[27]. Este hallazgo ha centrado la atención sobre las interacciones de *M. leprae* y células presentadoras de antígenos como monocitos y células dendríticas, ya que el resultado de estos encuentros puede determinar la polaridad de la diferenciación original de los linfocitos T $CD4^+$ (es decir, Th1 frente a Th2).

Como se describe en el capítulo 9, la estimulación antigénica de los linfocitos T $CD4^+$ está mediada por la presentación de péptidos derivados de patógenos (unidos al complejo principal de histocompatibilidad de clase II) o antígenos glucolípidos (unidos a CD1 a, b, c o d) sobre monocitos o células dendríticas para el reconocimiento de receptores antigénicos específicos de los linfocitos T. Los determinantes de la polaridad de la diferenciación de los linfocitos T originales estimulados por antígenos son los impuestos por las células presentadoras de los antígenos. Uno de los determinantes más importantes de la diferenciación polarizada a Th1 de los linfocitos T originales es la secreción de IL-12, cuya expresión es aproximadamente 10 veces superior en las lesiones tuberculoides que en las lepromatosas[28], aunque los monocitos de la sangre periférica y las células dendríticas derivadas de los monocitos procedentes de pacientes con lepra lepromatosa y lepra tuberculoide producen cantidades similares de IL-12 en respuesta al lipopéptido triacilado derivado de *M. leprae*[27]. La estimulación del lipopéptido de la producción de IL-12 en la célula presentadora de antígenos está mediada por receptores tipo Toll 1 (TLR1) y Toll 2 (TLR2), y la expresión de TLR1 y TLR2 es mucho mayor en las lesiones tuberculoides que en las lesiones de la lepra lepromatosa[29]. La expresión deficiente de TLR2 en las lesiones lepromatosas puede ser secundaria a la presencia de IL-4, la cual disminuye por regulación la expresión in vitro de TLR2 en los monocitos y las células dendríticas derivadas de los monocitos[29].

Además de la producción de IL-12 estimulada por TLR, la estimulación de las células presentadoras de antígenos a través del CD40 por linfocitos T activados que expresan CD40L también contribuye a la producción de IL-12. Asimismo, se ha observado que la expresión de CD40 y CD40L es deficiente en la lepra lepromatosa comparada con las lesiones tuberculoides[30]. La expresión baja de TLR1, TLR2 y CD40 en las lesiones lepromatosas probablemente contribuye a la inducción deficiente de IL-12, y el déficit resultante de dicha IL en las lesiones lepromatosas concuerda con el fracaso para generar linfocitos T $CD4^+$ de tipo Th1 productores de interferón-γ que respondan a los antígenos de *M. leprae*. No obstante, algunos artículos señalan que un polimorfismo en el TLR1 que altera el tráfico de TLR2 hasta la

superficie celular se asocia a protección de la lepra per se[31] y de las reacciones de inversión[32], lo que indica que el papel del TLR2 es más complejo que lo que indican los estudios in vitro.

Los conocimientos de las diferencias de la respuesta inmunitaria en la lepra lepromatosa han avanzado considerablemente con respecto a los de la lepra tuberculoide, pero todavía está por descubrir el determinante inicial esencial de cada respuesta. La polaridad de la respuesta inmunitaria celular (es decir, Th1 frente a Th2) probablemente esté determinada durante el encuentro inicial de un huésped sin contacto previo con *M. leprae,* pero todavía no está claro si el determinante esencial de dicho resultado está influenciado por la vía de infección, por el fenotipo preciso de las células presentadoras de antígenos que presentan los antígenos de *M. leprae* a los linfocitos T sin contacto previo, o por otros cofactores del huésped como la infección por otros patógenos. Es necesario seguir investigando los determinantes de la diferenciación de los linfocitos T; asimismo, los estudios de las contribuciones de otros subtipos de linfocitos T, como el Th17 y las células T reguladoras, probablemente pongan de manifiesto otros aspectos de la inmunopatogenia de la lepra.

Patogenia de la neuropatía

Las lesiones de los nervios periféricos sensitivos constituyen la causa fundamental de la morbilidad funcional en las personas infectadas por *M. leprae* y son características tanto de la afectación multibacilar como de la paucibacilar. La neuropatía periférica en la lepra puede estar mediada directamente por este bacilo, así como por la respuesta inmunitaria contra dicha micobacteria[33,34].

NEUROPATÍA DIRECTA POR *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

M. leprae invade las células de Schwann o células de la glía del sistema nervioso periférico. Como las células de Schwann forman una unidad funcional con los axones de los nervios periféricos y esta unidad funcional está rodeada por una lámina basal, los estudios se han centrado en la interacción de *M. leprae* con proteínas específicas de la lámina basal. Dichos estudios pusieron de manifiesto que el bacilo interacciona específicamente con el dominio G de la subunidad α_2 de la laminina-2, una proteína de la matriz extracelular específica de los nervios[35]. Este dominio de laminina-2 puede unirse simultáneamente a *M. leprae* y al receptor de laminina de la célula de Schwann, α-distroglucano, lo que permite una unidad de gran afinidad entre *M. leprae* y las células de Schwann utilizando la laminina-2 como molécula de puente[36]. La laminina-2 interacciona con dos moléculas distintas sobre la superficie de *M. leprae,* una proteína de 21-kDa y el glucolípido PGL-1 abundante. La proteína 21-kDa, denominada *proteína de unión a la laminina de M. leprae* (ML-LBP21, conocida también como proteína de tipo histona/Hlp[37]), interacciona con el módulo G4 de la subunidad α de la laminina-2, y la ML-LBP21 es suficiente para mediar la invasión de las células de Schwann[38]. PGL-1, que es un componente sumamente abundante de *M. leprae,* también se une a la subunidad α_2 de la laminina-2 a través de los módulos G4 y G5 del dominio G[39], y, al igual que ML-LBP21/Hlp, es suficiente para mediar la invasión de las células de Schwann e interacciona con la laminina-2 a través de un trisacárido exclusivo de PGL-1 (3,6-di-*O*-metilglucosa unida a α1→4 a 2,3-di-*O*-metilramnosa unida a β1→2 a 3-*O*-metilramnosa)[39,40]. Estos estudios proporcionan una perspectiva considerable del mecanismo molecular de la interacción directa entre *M. leprae* y las células de Schwann de los nervios periféricos, e ilustra que *M. leprae* utiliza una diana nerviosa específica para sus moléculas bacterianas aparentemente redundantes (ML-LBP21/Hlp y PGL-1) para conseguir ese neurotropismo exclusivo por los nervios periféricos.

Una vez que *M. leprae,* o su PGL-1, se une y es interiorizado por las células de Schwann, puede causar una desmielinización de los nervios periféricos in vitro e in vivo en ausencia de una respuesta inmunitaria celular[33]. La unión y la activación del receptor de la tirosina cinasa ErbB2 por una o más moléculas no identificadas sobre la superficie de *M. leprae* puede conducir a una desmielinización rápida de los nervios periféricos in vitro[41]. La desmielinización ocasionada por el bacilo puede promover una invasión posterior de las células de Schwann por la micobacteria, ya que *M. leprae* invade preferentemente unidades axónicas amielínicas de las células de Schwann. La desmielinización mediada por *M. leprae* aparece sin que se produzca una muerte o una toxicidad precoz de la célula, aunque las células de Schwann y las neuronas pueden morir por apoptosis cierto tiempo después de la infección[33,42]. Asimismo, *M. leprae* muerto o el PGL-1 vertido desde la micobacteria viva o agonizante pueden mediar la desmielinización de los nervios periféricos[33], lo que puede contribuir a la neuropatía en curso que puede aparecer tras la instauración de una quimioterapia activa.

Además de PGL-1, una lipoproteína de 19-kDa de *M. leprae* puede mediar la apoptosis de la célula de Schwann como un agonista del TLR2. Éste se expresa in vitro e in vivo sobre las células de Schwann y se pueden observar células de Schwann apoptósicas en lesiones leprosas de seres humanos[42]. Los resultados de estos estudios demuestran claramente que *M. leprae* es capaz de ocasionar una neuropatía periférica directa, incluso en ausencia de inflamación o de una respuesta inmunitaria celular. Estos mecanismos es probable que sean responsables específicamente de la neuropatía periférica en la lepra multibacilar.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN LA LEPRA MEDIADA INMUNITARIAMENTE

Aparte de la lesión directa de los nervios periféricos por *M. leprae,* existen numerosos indicios de que la respuesta inmunitaria en la lepra contribuye a las neuropatías. Dicha contribución probablemente sea responsable de gran parte de la afectación nerviosa que aparece en la lepra paucibacilar, en la que la micobacteria o el PGL-1, o ambos, están presentes en cantidades insuficientes para ocasionar una neuropatía extensa, y en las reacciones de inversión, en las que la inflamación es particularmente sobresaliente.

Diversos mecanismos inmunitarios diferentes pueden estar implicados en la neuropatía de la lepra[43]. Las citocinas proinflamatorias, como el TNF, la IL-1β y el interferón-γ son especialmente sobresalientes en las lesiones durante las reacciones de inversión[44], donde puede aparecer una neuropatía notable e irreversible. Como estas moléculas pueden contribuir directa o indirectamente a la afectación tisular inflamatoria e inducir la apoptosis de las células de Schwann in vitro[45], es probable que estos mediadores desempeñen un papel importante en la afectación nerviosa. Las reacciones de inversión también se caracterizan por un aumento en la cifra de linfocitos T $CD4^+$ en las lesiones, y al menos algunos de estos linfocitos $CD4^+$ muestran un fenotipo citotóxico y destruyen a las células de Schwann infectadas por *M. leprae* mediante una secreción de contenido granular citotóxico dependiente de antígenos y de la clase II[34]. No se ha establecido si existen mecanismos neuropáticos similares en la lepra tuberculoide crónica, pero en las lesiones tuberculoides se han detectado citocinas y linfocitos T cualitativamente similares. También está justificado el estudio de los papeles potenciales de las células Th17 proinflamatorias en las reacciones de inversión y en las neuropatías de la lepra tuberculoide crónica.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones cardinales de la lepra son las lesiones cutáneas infiltrantes, hipopigmentadas o eritematosas con o sin signos o síntomas neurológicos (como hipoestesia, debilidad, disfunción autónoma o engrosamiento de nervios periféricos); las manifestaciones clínicas de la lepra varían notablemente según el subtipo de la enfermedad. Los pacientes con lepra tuberculoide estable o tuberculoide limítrofe pueden manifestar lesiones cutáneas sin molestias subjetivas. Por el contrario, los pacientes con lepra tuberculoide avanzada pueden presentar neuropatías periféricas que generalmente son asimétricas. Los pacientes con lepra lepromatosa estable o lepromatosa limítrofe pueden manifestar lesiones cutáneas infiltrantes diseminadas o una neuropatía periférica notable con deformidades secundarias (como mano en garra) o úlceras indoloras que no curan. Las reacciones (que se describen a continuación) abarcan a las reacciones de inversión, que suelen manifestarse como un aumento del eritema de las lesiones cutáneas preexistentes y neuropatía periférica progresiva, y el eritema nudoso leproso (ENL), que aparece con signos generales y nódulos cutáneos eritematosos dolorosos. Al realizar la anamnesis de un paciente con sospecha de lepra se debe averiguar si ha residido en

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una zona de prevalencia alta y si ha sido diagnosticado o tratado previamente de lepra. Ciertos pacientes pueden negar el conocimiento de un diagnóstico previo o pueden referir que tanto las lesiones cutáneas como las nerviosas han aparecido de forma aguda, ya que desean evitar el estigma que supone el diagnóstico de lepra, incluso en emigrantes a países desarrollados.

La exploración física de la piel debe realizarse con luz natural, ya que es menos probable que las lesiones cutáneas se aprecien con luz artificial. Deben comprobarse el grosor y la sensibilidad a la palpación de los nervios periféricos, evaluando detalladamente tanto la función motora como la sensitiva (particularmente para la temperatura y el tacto superficial).

Aunque las lesiones cutáneas pueden afectar a cualquier parte del cuerpo, es poco frecuente que se aprecien en el cuero cabelludo, las axilas o el periné. Existen cuatro tipos de lesiones cutáneas típicas: máculas, placas, lesiones infiltradas difusas o nódulos subcutáneos («lepromas»). Los pacientes con lepra tuberculoide (TT) presentan típicamente 1-3 máculas o placas de bordes marcados y bien definidos. Es habitual que la piel afectada esté seca y descamada y que se acompañe de una pérdida sensitiva importante. La lepra limítrofe abarca tres subtipos: tuberculoide limítrofe (BT), limítrofe (BB) o lepromatosa limítrofe (BL); las lesiones de este grupo suelen ser anulares. Los pacientes con lepra tuberculoide limítrofe (BT) presentan típicamente entre 5-25 lesiones cutáneas con forma de máculas o placas que pueden tener una disminución de la sensibilidad (aunque no son totalmente anestésicas, como en los pacientes con TT). Los pacientes con lepra limítrofe (BB) tienen un número de lesiones cutáneas incluso mayor, superando las 25. Las lesiones suelen ser normalmente pápulas o placas con bordes irregulares y con un tamaño, una forma y una distribución variables. Los pacientes con lepra lepromatosa limítrofe (BL) presentan innumerables máculas, pápulas o placas; estas lesiones se infiltran y adquieren un aspecto nodular. Las manifestaciones clínicas de la lepra lepromatosa (LL), el tipo más grave de la enfermedad, se deben a la presencia de un número elevado de micobacterias en ausencia de una respuesta inmunitaria celular eficaz. Las lesiones cutáneas se caracterizan por un comienzo insidioso de máculas mal definidas, seguido del desarrollo de una dermopatía infiltrativa no descamativa simétrica. Los hallazgos cutáneos son más notables en las regiones corporales más frías (como los lóbulos de las orejas, la parte central de la cara y las superficies extensoras de los muslos y los antebrazos) y la sensibilidad está intacta. La «facies leonina» o engrosamiento de la piel de la cara con acentuación de las arrugas cutáneas es una característica clásica que describe a este tipo de lepra. La pérdida de pelo, que afecta a las pestañas (madarosis ciliar) y al tercio lateral de las cejas (madarosis superciliar) es un hallazgo tardío. Los pacientes con lepra lepromatosa pueden padecer afectación ocular, de la mucosa nasal (que da lugar a perforación del tabique y a deformidad de la nariz en silla de montar), la laringe, el hígado, los riñones y el hueso, y esta última conduce a la resorción ósea característica y al acortamiento de los dedos que incapacitan gravemente a estos pacientes.

Aparte de la inspección cutánea, el grado de hipoestesia ayuda a clasificar la lepra clínicamente. El grado de hipoestesia depende de la localización de la lesión, de su tamaño y del grado de respuesta inmunitaria polarizada a Th1. Las lesiones tuberculoides suelen ser hipoestésicas, aunque hay excepciones, como por ejemplo las lesiones tuberculoides pequeñas que aparecen sobre la zona de la cara, intensamente inervada, que pueden conservar la sensibilidad. Por el contrario, las lesiones cutáneas de la lepra multibacilar (lepromatosa y lepromatosa limítrofe) generalmente conservan la sensibilidad intacta, aunque algunas lesiones lepromatosas limítrofes pueden mostrar hipoestesia. Aparte de la hipoestesia de la lesión, cualquiera de los tipos de lepra puede acompañarse de neuropatías periféricas. Un engrosamiento notable de los nervios periféricos (en especial de los nervios superficiales como el cubital, el mediano o el tibial posterior) es característico tanto de la lepra lepromatosa como de la limítrofe. En la India y Nepal, una proporción (5% o más, según la región geográfica) de individuos con lepra manifiesta una forma neurítica pura, que carece de lesiones cutáneas y que se muestra exclusivamente como una neuropatía asimétrica. El diagnóstico de esta forma de lepra exige la realización de una biopsia nerviosa y la histología puede poner de manifiesto cualquiera de los subtipos de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cada una de las manifestaciones clínicas principales de la lepra tiene un diagnóstico diferencial distinto. Las lesiones o reacciones tuberculoides suelen tener una descamación fina que las recubre, imitando a otras dermatosis inflamatorias comunes como el eczema y la psoriasis. La descamación puede confundirse con una pitiriasis versicolor o con infecciones por dermatofitos. Sin embargo, la respuesta granulomatosa en la lepra suele ser generalmente más infiltrante que en las dermatosis inflamatorias típicas. Asimismo, en las lesiones tuberculoides se produce una pérdida de sensibilidad, lo cual es casi patognomónico de la lepra. Las lesiones hipopigmentadas pueden confundirse con vitíligo, aunque éste se define por la pérdida completa de pigmento, a diferencia de la pérdida parcial de pigmento que se observa en la lepra. En la lepra lepromatosa se aprecia una dermopatía infiltrante, la sensibilidad está intacta y las lesiones carecen de descamación. Una biopsia o la tinción de Fite distinguen a la lepra de otros trastornos infiltrantes como la tuberculosis cutánea, la sarcoidosis, el granuloma de las piscinas *(Mycobacterium marinum),* el granuloma anular, el granuloma multiforme, la granulomatosis asociada a ANCA (antigua granulomatosis de Wegener), la sífilis terciaria, la leishmaniasis cutánea o posterior al kala-azar, la enfermedad de Lyme, las infecciones micóticas profundas, la oncocercosis, el lupus profundo o los linfomas cutáneos.

Otra presentación frecuente de la lepra es una reacción leprosa (reacción de inversión o ENL) que simula un lupus eritematoso, una artritis reumatoide, exantemas virales, urticaria, erupciones farmacológicas y otras reacciones vasculares como el eritema multiforme. Como la lepra se puede asociar por sí sola a fenómenos autoinmunitarios, como anticuerpos antinucleares positivos, factor reumatoide, autoanticuerpos tiroideos y tiroiditis de Hashimoto, es preciso realizar una biopsia y una tinción de Fite para establecer tal distinción.

La tercera forma común de aparición de la lepra es en forma de neuropatía periférica. El diagnóstico diferencial de la neuropatía periférica es amplio, por lo que el diagnóstico de lepra nerviosa necesita un índice de sospecha elevado. La palpación de los nervios puede poner de manifiesto un engrosamiento de los mismos, lo cual es sugestivo de lepra, si bien se requiere una biopsia para confirmar el diagnóstico, ya que otras enfermedades (como amiloidosis o neurofibromatosis) también pueden dar lugar a engrosamiento nervioso. Como la biopsia de los nervios periféricos supone sacrificar la función del nervio en cuestión, es preciso elegir esta opción con prudencia. El nervio safeno externo suele ser el preferido, ya que al biopsiarlo sólo se produce una pérdida de sensibilidad leve en la cara externa del pie que puede mejorar con el tiempo. La tinción de Fite del nervio suele poner de manifiesto un número escaso de bacilos y una histología tuberculoide granulomatosa, pero rara vez la lepra nerviosa pura es multibacilar.

Diagnóstico

La exploración clínica, junto con los frotis en hendiduras cutáneas en hendidura, son los medios más habituales para diagnosticar la lepra en los países endémicos. Los frotis cutáneos desempeñan un papel importante tanto en el diagnóstico como en la clasificación de la enfermedad, ya que permiten calcular la carga de bacilos. La obtención de la muestra para el frotis cutáneo implica la realización de una pequeña incisión a través de la dermis, raspando la superficie dérmica de la piel (incluido el borde de la lesión), extendiendo el material raspado sobre un porta, fijándolo posteriormente con calor y tiñéndolo con tinción de Ziehl-Neelsen (o con tinción de Fite, si está disponible) para detectar al microorganismo. Lo ideal es que se obtengan muestras de al menos seis lugares distintos, como las lesiones cutáneas propiamente dichas, los lóbulos de las orejas, las cejas, los codos, las rodillas y la mucosa nasal. El índice bacilar se basa en una escala logarítmica por campo de gran aumento, con un intervalo de bacilos ácido-alcohol resistentes desde 1+ a 6 + . Por ejemplo, 1+ hace referencia a la presencia de 1-10 bacilos por campo, y 6+ a más de 1.000 bacilos por campo. Aunque los frotis cutáneos son escasamente

sensibles (especialmente en los individuos con lepra paucibacilar), su elevada especificidad los convierte en instrumentos clínicamente útiles para identificar a los pacientes más contagiosos (es decir, pacientes con lepra lepromatosa).

Cuando hay recursos, el examen histológico sigue siendo la prueba de referencia para establecer un diagnóstico definitivo y para una clasificación correcta del subtipo de la enfermedad. Las biopsias cutáneas deben obtenerse enteramente del interior de la lesión activa; el tejido normal no sirve de ayuda para el examen anatomopatológico. El índice de sospecha clínica debe seguirse de la capacidad del anatomopatólogo para realizar correctamente la tinción de Fite de las muestras de biopsia tisulares con controles positivos adecuados para la tinción. El National Hansen's Program ofrece un examen anatomopatológico de las muestras de biopsia sin coste alguno (http://www.hrsa.gov/hansens/clinicalcenter.htm; 1-800-642-2477).

Debería recalcarse que aunque *M. leprae* es ácido-alcohol resistente, es particularmente sensible a la decoloración por alcohol, por lo que la tinción de Fite o de Fite modificada es esencial; la tinción de Ziehl-Neelsen puede dar lugar a resultados falsos negativos. Con una tinción de Fite adecuada, la lepra lepromatosa muestra la presencia de numerosos bacilos (>1.000 por campo) ácido-alcohol resistentes, en grupos denominados globi o globías (fig. 251-1). Con la progresión al extremo tuberculoide, el número de bacilos disminuye a 100-1.000/campo en la lepra lepromatosa limítrofe; son frecuentes en la limítrofe (10-100/campo), de escasos a raros (0,1 a 10/campo) en la tuberculoide limítrofe y raros o totalmente ausentes en la lepra tuberculoide. En la lepra tuberculoide paucibacilar, el diagnóstico de lepra se puede establecer en ausencia de bacilos ácido-alcohol resistentes mediante los granulomas no caseificados bien formados y la afectación nerviosa (fig. 251-2).

Aparte de la tinción de Fite, las tinciones de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímicas son de gran utilidad para establecer el diagnóstico e identificar el tipo de lepra. En la lepra lepromatosa, los macrófagos (o histiocitos) son células (denominadas de Virchow) flácidas, inactivas, espumosas (debido a la acumulación de lípidos del huésped[46]) por la falta de activación de los macrófagos en ausencia de interferón-γ local. También existen muy pocos linfocitos, y los que están presentes producen IL-10 o IL-14, o ambas, pero no interferón-γ[44]. A diferencia de la lepra lepromatosa, en la afectación tuberculoide o tuberculoide limítrofe, la estimulación de los macrófagos por el interferón-γ da lugar a un aspecto hialino de una célula secretora activa con una capa circundante de numerosos linfocitos, tanto CD4 como CD8[47]. La lepra lepromatosa limítrofe, la limítrofe y la tuberculoide limítrofe dan lugar a un cuadro intermedio. En un estudio inmunohistoquímico de piel lepromatosa se demostró que una inyección intradérmica de interferón-γ elevó de grado los infiltrados de la lepra lepromatosa hacia un cuadro tuberculoide limítrofe con una proliferación epidérmica asociada[48].

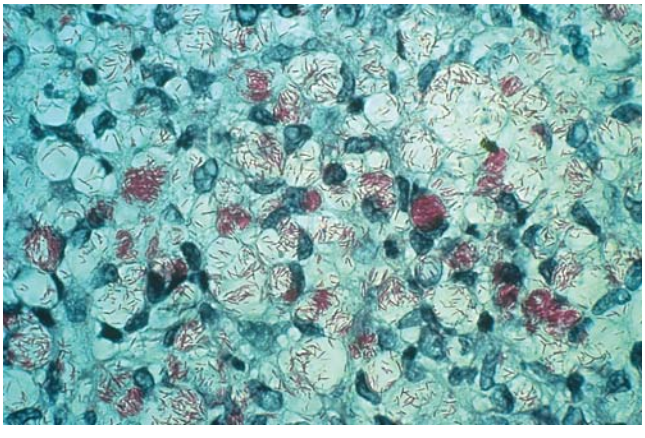


Figura 251-1 **Lepra multibacilar o lepromatosa en la que se aprecian numerosos microorganismos positivos para la tinción de Fite y pocos linfocitos.**

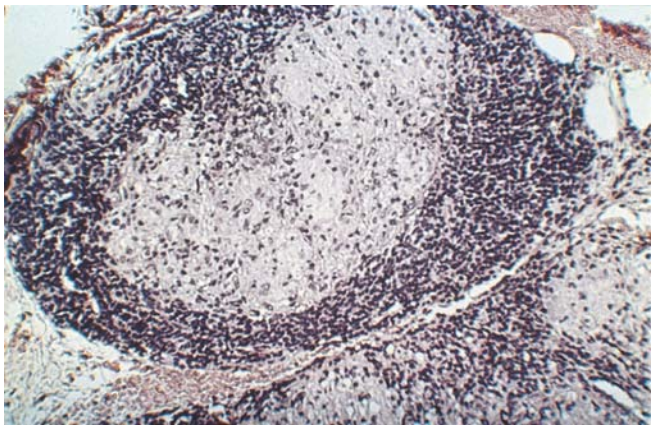


Figura 251-2 **Lepra paucibacilar o tuberculoide en la que se aprecia un granuloma «sarcoideo» con afectación nerviosa.** Los macrófagos tienen un aspecto hialino de una célula secretora activa con numerosos linfocitos. La tinción de Fite puede ser negativa o mostrar solamente unos pocos microorganismos.

Se han desarrollado análisis serológicos que detectan anticuerpos contra el PGL-1 para intentar facilitar el diagnóstico de la lepra. Como estos ensayos reflejan el número de bacilos en los pacientes sin tratamiento, la serología PGL-1 es más sensible en los individuos próximos al polo lepromatoso (con un índice bacilar de 4+ o mayor), pero pierde sensibilidad a medida que los pacientes van aproximándose al polo tuberculoide (con un índice bacilar menor de 4+). Pueden obtenerse resultados falsos positivos en personas no leprosas, con las tasas más altas en pacientes con tuberculosis, enfermedades autoinmunitarias o ambas[49]. Dada su poca capacidad para detectar los casos precoces y paucibacilares, la serología PGL-1 carece de utilidad clínica para el diagnóstico de la lepra. Actualmente se están llevando a cabo estudios para evaluar y desarrollar pruebas serológicas con otros antígenos proteicos de *M. leprae*.

Una vez completada la secuencia genómica de *M. leprae* en el 2001, se han desarrollado técnicas diagnósticas nuevas, y en particular la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional o en tiempo real para detectar el ADN de *M. leprae*. Aunque la PCR es sumamente sensible en los pacientes multibacilares, lo es menos en los pacientes con afectación paucibacilar[50]. Otros ensayos inmunodiagnósticos basados en antígenos exclusivos de *M. leprae*, puestos de manifiesto por la secuencia genómica, parecen instrumentos prometedores para el diagnóstico de la lepra clínica y en los casos asintomáticos[51].

Al igual que la prueba de tuberculina cutánea (PTC) intradérmica para *M. tuberculosis*, existe una reacción de hipersensibilidad tardía para *M. leprae*, la reacción de lepromina (también denominada reacción de Mitsuda). Esta prueba consiste en la inoculación intradérmica de *M. leprae* destruidos por calor, midiendo el diámetro de la induración a las 4 semanas de la inyección. La reacción de la lepromina no se utiliza para el diagnóstico de la lepra, sino para clasificar a los pacientes con el sistema de Ridley-Jopling.

Reacciones

Las reacciones de tipo 1 (reacciones de inversión) y tipo 2 (ENL) pueden aparecer antes, durante o después de completar el tratamiento y, por lo general, requieren una intervención inmediata para intentar evitar la progresión clínica de la neuropatía. En los países occidentales, con frecuencia se solicita la ayuda de los especialistas en enfermedades infecciosas para tratar estas reacciones; por dicho motivo, los médicos deberían considerar las reacciones de la lepra en el diagnóstico diferencial en los pacientes procedentes de regiones endémicas que acuden con síntomas cutáneos generales o neurológicos, o ambos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REACCIONES DE INVERSIÓN (REACCIONES LEPROSAS DE TIPO 1)

Las reacciones de inversión, una de las causas principales de deterioro neurológico en la lepra, pueden aparecer en cualquier variedad de lepra salvo en la tuberculoide. Estas reacciones son consecuencia del desarrollo de un incremento en la respuesta inmunitaria celular polarizada a Th1 y representan, por tanto, una respuesta enérgica del huésped contra el bacilo en la piel y los nervios, con producción local de interferón-γ y TNF-α[44], combinada con los efectos de los linfocitos T $CD4^+$ citolíticos[34].

Las reacciones de inversión se reconocen clínicamente por el aumento del eritema, el calor, el edema y, en ocasiones, por el desarrollo de úlceras en las placas y nódulos cutáneos ya existentes (fig. 251-3), en combinación con un aumento de la tumefacción y el dolor a la palpación de los nervios periféricos (en especial el cubital y el nervio tibial posterior). Puede haber linfocitosis periférica y la biopsia cutánea puede mostrar un aumento acompañante de linfocitos con afectación nerviosa. Los síntomas focales pueden ser graves y en ocasiones pueden desencadenar abscesos y necrosis nerviosa, pero por lo general es inusual que se acompañen de síntomas generales. Las reacciones de tipo 1 suelen verse predominantemente en pacientes con afectación limítrofe (BT, BB, BL), ya que los pacientes muestran una respuesta inmunitaria celular fluctuante (inestable). Este tipo de reacción puede verse también en las mujeres durante el puerperio, como consecuencia de la restauración inmunitaria después del alumbramiento.

ERITEMA NUDOSO LEPROSO (REACCIONES LEPROSAS DE TIPO 2)

El ENL se distingue clínicamente de las reacciones de inversión por la aparición aguda de nódulos subcutáneos eritematosos nuevos, sensibles a la palpación y dolorosos (fig. 251-4). Se cree que el ENL es consecuencia del depósito en la piel de complejos de antígenos y anticuerpos con la activación consiguiente del complemento. Se asocia a valores de TNF altos, los cuales pueden disminuir con el tratamiento[52]. La sangre periférica puede mostrar una leucocitosis polimorfonuclear con desviación a la izquierda y neutrófilos que infiltran los depósitos de inmunocomplejos, conduciendo en ocasiones a vasculitis y ulceración.

Desde el punto de vista clínico, las lesiones cutáneas del ENL aparecen agrupadas y se detectan clásicamente sobre las superficies extensoras de las extremidades inferiores y sobre la cara. Aunque las manifestaciones son más frecuentes en la piel, el ENL puede afectar a numerosos órganos, dando lugar a la aparición de artralgias, artritis franca o dactilitis, neuritis grave, linfadenitis, afectación nasal (rinitis o epistaxis), afectación ocular (iridociclitis que da lugar a glaucoma y ceguera), nefritis, orquitis (causa potencial de hipogonadismo y esterilidad) y edema en la cara o las extremidades. A diferencia de las reacciones de tipo 1, los síntomas generales son habituales en el ENL, y los pacientes suelen presentar malestar y fiebre de hasta 40 °C. En los casos graves el ENL puede ser potencialmente mortal, con características similares al shock séptico.

Figura 251-4 El eritema nudoso leproso se reconoce clínicamente por la presencia de nódulos rojizos subcutáneos discretos (paniculitis).

Las reacciones de tipo 2 se observan típicamente en los pacientes con lepra lepromatosa (LL) y lepromatosa limítrofe (BL), ya que son los dos grupos de pacientes con las cifras más altas de antígenos y anticuerpos contra *M. leprae*. El ENL aparece típicamente durante los 2 años posteriores a la instauración del tratamiento. En un estudio se comprobó que el promedio de tiempo que transcurría hasta la presentación del ENL era de 3,7 meses después del inicio de la politerapia[53], aunque los pacientes pueden acudir con ENL una vez completado su ciclo de politerapia. Los pacientes con ENL pueden presentar episodios agudos aislados, episodios remitentes recidivantes compuestos de numerosos episodios agudos, o con una variedad continua y crónica; en un estudio se ha mencionado que los casos crónicos eran los más frecuentes, constituyendo el 62,5% de los casos en una cohorte de la India.

FENÓMENO DE LUCIO

El fenómeno de Lucio (también denominado eritema necrotizante) es una variedad inusual, pero potencialmente mortal, de reacción en la lepra multibacilar que es diferente de las reacciones de tipo 1 (reacción de inversión) o 2 (ENL)[54]. Consiste en una vasculitis necrotizante provocada por la invasión endotelial de *M. leprae,* y que se manifiesta clínicamente por placas azuladas o violáceas y hemorrágicas que se siguen de ulceraciones necróticas (fig. 251-5). Estos síntomas aparecen típicamente en ausencia de molestias generales o de leucocitosis. Este fenómeno es más habitual en América Central, aunque se han declarado casos en India y Brasil.

Figura 251-3 Las reacciones de inversión se reconocen clínicamente por un eritema que delimita a placas infiltrativas.

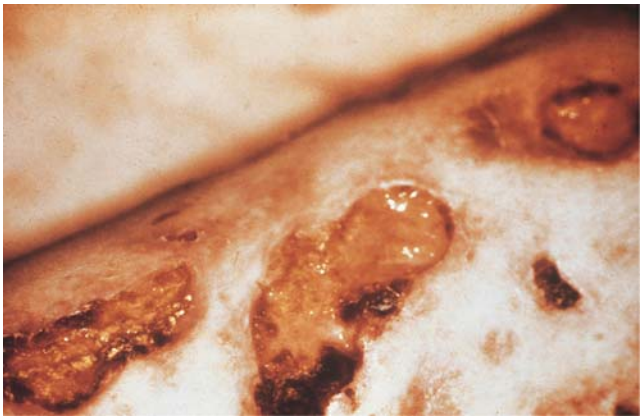


Figura 251-5 El fenómeno de Lucio se reconoce clínicamente por erosiones y ulceraciones secundarias a una vasculitis subyacente.

Complicaciones a largo plazo

Las complicaciones y deformidades crónicas más importantes de la lepra se deben a neuropatías periféricas por afectación de los troncos nerviosos periféricos, nervios dérmicos pequeños, o ambos. Las lesiones nerviosas pueden ser puramente autónomas, dando lugar a anhidrosis con una piel seca y agrietada; esto puede originar defectos sensitivos que desencadenan lesiones y úlceras crónicas que no cicatrizan; también pueden ser motoras puras, produciendo parálisis muscular (en especial de los músculos pequeños de la mano y el pie) relacionada con afectación de los troncos motores. Las lesiones de la piel que recubre la distribución del tronco nervioso afectado predicen la afectación de ese nervio en particular, el cual puede palparse a menudo en la exploración física. El nervio tibial posterior es el que con mayor frecuencia se afecta, seguido de los nervios cubital, mediano, poplíteo externo y faciales[55]. Al igual que sucede en los pacientes con neuropatía diabética, los defectos sensitivos en la lepra pueden dar lugar a traumatismos no detectados, úlceras y osteomielitis, que a la larga desembocan en daños tisulares y resorción ósea. Los pacientes necesitan el asesoramiento de un especialista en rehabilitación, cuando se pueda, para tratar la neuropatía crónica y prevenir las lesiones. Asimismo, la deformidad facial ocasionada por las parálisis de los nervios faciales y el infiltrado cutáneo son susceptibles de cirugía plástica.

El ojo también es una localización que merece una atención especial en la lepra y todos los pacientes deben ser examinados por un oftalmólogo. En un estudio se verificó que el 2,8% de los pacientes con lepra multibacilar eran ciegos y un 11% adicional de estos pacientes tenían una patología ocular potencialmente cegadora en el momento del diagnóstico[56]. La infección por *M. leprae* provoca el deterioro de la visión por una invasión directa de la piel y del propio ojo, o a través de los nervios oculares. Las causas más frecuentes de ceguera en la lepra son los lagoftalmos (incapacidad para cerrar el ojo secundaria a afectación del nervio facial), con la consiguiente queratopatía de exposición o el desarrollo de úlceras corneales; las úlceras corneales secundarias a la afectación del nervio trigémino, con la consiguiente disminución de la sensibilidad corneal, del pestañeo y el aumento del riesgo de traumatismos; la iridociclitis; y las cataratas secundarias[57]. Es importante comprobar la funcionalidad del reflejo corneal y, en caso de que estuviese ausente, adoptar las precauciones convenientes para evitar la sequedad, la lesión y la opacificación corneal. *M. leprae* puede crecer en la úvea y puede desarrollarse una uveítis franca, en especial durante el ENL. Es importante saber que el ENL ocular puede permanecer activo incluso después de que se haya controlado esta reacción en la piel y las articulaciones. El ENL ocular requiere corticoides tópicos. Una dosis baja de talidomida (50-100 mg/día) puede proteger al paciente de una uveítis activa crónica y de una pérdida de visión progresiva.

Los testículos son una de las localizaciones predilectas de la lepra multibacilar, y es importante examinar en todos los pacientes con lepra multibacilar la concentración de hormona estimulante del folículo o de lutropina y la disminución en las concentraciones de testosterona. Los pacientes con lepra multibacilar que han recibido un tratamiento antibiótico adecuado y con negatividad de bacilos siguen expuestos al riesgo de una disfunción testicular progresiva, incluida la infertilidad. Los varones con hipogonadismo también están expuestos a un riesgo más elevado de osteopenia y de osteoporosis franca.

Tratamiento

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Antecedentes

Antes del descubrimiento de los antibióticos no existía ningún tratamiento eficaz para la lepra y la estrategia consistía en aislar a los pacientes en leproserías para controlar y tratar la enfermedad. La dapsona fue el primer antibiótico con eficacia demostrada para el tratamiento de la lepra, según los estudios realizados en el período comprendido entre 1940 y 1950. La monoterapia con dapsona constituyó el tratamiento de referencia en todo el mundo hasta la década de 1970, cuando empezaron a publicarse los resultados sobre la eficacia de rifampicina y clofazimina, y a aparecer artículos sobre la resistencia de *M. leprae* a la monoterapia con dapsona (secundaria a mutaciones sin sentido en el gen *folP1*). En 1981, el USPHS adoptó oficialmente la política MDT, y poco tiempo después la OMS adoptó un protocolo modificado.

Fármacos para el tratamiento de la lepra

Los tres antimicrobianos establecidos son dapsona, rifampicina y clofazimina. La minociclina también es eficaz[58] y ha demostrado su utilidad cuando un paciente presenta intolerancia o es alérgico a cualquiera de los fármacos de primera línea. Las fluoroquinolonas se utilizan en casos concretos (p. ej., cuando no puede usarse la rifampicina por interacciones farmacológicas potenciales o en casos de resistencia a rifampicina o dapsona).

La dapsona es un fármaco débilmente bactericida que bloquea la síntesis de ácido fólico, es barata y se absorbe correctamente tras su administración por vía oral, tiene una semivida sérica larga (28 horas) y se tolera bien en la mayoría de los pacientes. Se puede utilizar con seguridad durante el embarazo, y se usa de rutina a una dosis de 50 a 100 mg/día. Los individuos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) son propensos a desarrollar metahemoglobinemia y hemólisis inducidas por dapsona, por lo que se debe descartar el déficit de esta enzima antes de instaurar el tratamiento con este fármaco. Si el paciente muestra un déficit leve de G6PD (el tipo africano, provocado por mutaciones que dan lugar a una inestabilidad de la enzima), se puede comenzar con una dosis de 25 mg/día, vigilando estrechamente la aparición de anemia. Además de metahemoglobinemia y anemia hemolítica, la dapsona puede dar lugar a una supresión de la médula ósea y neutropenia intensa. Otros efectos adversos menos frecuentes son hepatitis, ictericia colestásica y el «síndrome de dapsona», que aparece típicamente dentro de las 6 semanas de haberse iniciado el tratamiento y que se caracteriza por dermatitis exfoliativa, linfadenopatía generalizada, fiebre y hepatoesplenomegalia[1].

La rifampicina, inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ADN, es el fármaco con mayor poder bactericida contra *M. leprae*, como queda demostrado por la disminución de la viabilidad de las bacterias en estudios de ratones. Se absorbe rápidamente tras su administración por vía oral y su semivida sérica es aproximadamente de 3 horas. Se utiliza de rutina a una dosis de 600 mg/día para el tratamiento de la lepra, pero nunca debe usarse como monoterapia porque pueden aparecer resistencias con mutaciones en un punto único de su diana, la ARN polimerasa II. Dado que la rifampicina tiene actividad bactericida y que la liberación rápida de componentes desde la bacteria muerta puede tener efectos proinflamatorios, la rifampicina está contraindicada durante las reacciones de inversión activas o durante el ENL. Entre los efectos adversos de la rifampicina están un exantema cutáneo maculopapular, hepatotoxicidad, un síndrome seudogripal (sobre todo con tratamiento intermitente) y la coloración anaranjada de las lágrimas, la orina, la saliva y el sudor. En ocasiones aparece trombocitopenia, pero el recuento de plaquetas rara vez desciende por debajo de 10^5/l. Si aparece una trombocitopenia leve, se puede mantener el fármaco si el recuento no disminuye por debajo de la cifra anterior. Este fármaco también induce al citocromo P-450 3A4, 2C8 y 2C9 y reduce las concentraciones séricas de otros fármacos como los corticoides y los anticonceptivos orales. También disminuye las concentraciones de dapsona, pero esto no tiene consecuencias clínicas si la dosis de dapsona es de 100 mg/día.

La clofazimina es un colorante lipofílico que es bacteriostático para *M. leprae*. Su semivida es muy larga (70 días) y parece tener actividad antiinflamatoria, así como actividad bacteriostática directa, si bien se desconoce su diana y su mecanismo de acción. La dosis habitual para la lepra es de 50 mg/día, salvo cuando se utiliza para tratar reacciones de inversión o de ENL, donde se pueden utilizar dosis de hasta 200 a 300 mg/día. Generalmente se tolera bien; su principal efecto adverso es una coloración prácticamente generalizada de la piel y la conjuntiva. Esta coloración puede ir de rojiza a azulada-negruzca, pero revierte a los 6-12 meses de interrumpir el tratamiento. Existen pocas pruebas de que sea tóxica para la médula ósea o el hígado. En los pacientes con reacciones crónicas a los que se les mantiene durante mucho tiempo una dosis alta de clofazimina (200 a 300 mg/día) se les debe monitorizar la aparición de enteropatía, ya que este fármaco puede

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

depositarse en forma de cristales sobre las superficies serosas del aparato digestivo y provocar calambres abdominales, náuseas leves y diarrea, aunque rara vez progresa hacia una obstrucción intestinal.

Además de los tres antimicrobianos establecidos para el tratamiento de la lepra, también se han utilizado con éxito las fluoroquinolonas en ensayos clínicos. Éstas inhiben la replicación de ADN bacteriano al inhibir a la girasa o topoisomerasa del ADN. El ciprofloxacino es ineficaz contra *M. leprae,* pero parece que ofloxacino, pefloxacino, esparfloxacino y moxifloxacino tienen actividad bactericida. Se ha estudiado la eficacia de moxifloxacino para el tratamiento de la tuberculosis y parece que también es sumamente eficaz para el tratamiento de la lepra[59].

Regímenes para el tratamiento de la lepra

En el tratamiento convencional de la lepra se utilizan múltiples fármacos para aumentar el índice de curación y evitar la aparición de resistencias farmacológicas y fracasos terapéuticos.

Regímenes en Estados Unidos.

Lepra paucibacilar: dapsona 100 mg/día más rifampicina 600 mg/día durante 12 meses.

Lepra multibacilar: dapsona 100 mg/día más rifampicina 600 mg/día más clofazimina 50 mg/día durante 24 meses.

Regímenes de la Organización Mundial de la Salud

Lepra paucibacilar con lesión única: régimen de monodosis con rifampicina 600 mg, ofloxacino 400 mg y minociclina 100 mg (ROM). Este régimen fue propuesto por la OMS en 1997, una vez que se dispuso de los resultados de un ensayo en India[60]. Sin embargo, parece que el régimen de monodosis es menos eficaz que el régimen para la lepra paucibacilar (descrito a continuación)[61]; en un estudio se observó que los pacientes de 40 años o más y con PCR positiva para *M. leprae* eran factores de riesgo para que el resultado clínico no fuera bueno (definido como una reacción de inversión, con o sin neuritis) en pacientes tratados con ROM[62]. Se necesitan estudios a largo plazo para evaluar el riesgo de recidiva con un tratamiento de monodosis.

Lepra paucibacilar (intermedia, TT, o BT): dapsona 100 mg/día, sin supervisión, más rifampicina 600 mg una vez al mes, con supervisión, durante 6 meses.

Lepra multibacilar (BB, BL, o LL): dapsona 100 mg/día, más clofazimina 50 mg/día, sin supervisión, con rifampicina 600 mg al mes y clofazimina 300 mg al mes, con supervisión. La duración del tratamiento recomendada originariamente era de 2 años, pero esta recomendación se acortó más tarde hasta dejarla en 12 meses[63]; sin embargo, algunos autoridades recomiendan mantener el tratamiento durante 2 años cuando el índice bacilar es alto (4+ o mayor)[57], preferiblemente hasta que los frotis cutáneos sean negativos. Es importante señalar que las normas estadounidenses para el tratamiento de la lepra difieren notablemente de las recomendaciones de MDT de la OMS, aunque ambas están basadas en el mismo principio: utilizar varios fármacos para evitar la aparición de resistencias. El National Hansen's Disease Program de Baton Rouge, Luisiana (http://www.hrsa.gov/hansens/clinicalcenter.htm; 1-800-642-2477) proporciona información y folletos explicativos. Las recomendaciones norteamericanas incluyen la administración de rifampicina a diario, el antibiótico con mayor poder bactericida contra *M. leprae,* y solamente recomiendan administrar clofazimina a diario en los pacientes con reacciones crónicas o en pacientes con sospecha de resistencia. En los regímenes norteamericanos se recomiendan tratamientos de mayor duración, si bien la duración se puede individualizar y probablemente no sea necesario mantener una monoterapia más allá de 5-10 años cuando la detección de bacilos en el paciente es negativa. Dada la enorme carga inicial de bacilos en la lepra multibacilar, pueden detectarse bolsas de persistencia bacilar mediante biopsia del nervio, incluso después de un tratamiento «adecuado».

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La respuesta al tratamiento se observa clínicamente por un aplanamiento y desaparición de las pápulas, los nódulos y las placas y por una mejoría de la función nerviosa. Todavía es difícil cuantificar la carga bacilar para evaluar la respuesta al tratamiento, y en el mejor de los casos es semicuantitativa. El número de microorganismos intactos con tinción de Fite positiva en los frotis cutáneos o en las biopsias cutáneas se denomina índice morfológico, y en los pacientes tratados correctamente debería ser cero al finalizar el tratamiento. La presencia de microorganismos intactos una vez que el paciente ha recibido el tratamiento durante varios meses puede indicar incumplimiento terapéutico o resistencia farmacológica, aunque la persistencia de micobacterias en la biopsia puede representar *M. leprae* no viables. A este respecto, en un estudio se observó que, después de una MDT durante 24 meses en pacientes con lepra lepromatosa, las micobacterias detectadas en las muestras de biopsia no eran viables, independientemente de cuál fuera la carga bacilar inicial. Por el contrario, en los pacientes con lepra lepromatosa tratados con MDT durante 12 meses, el 3,3% de los pacientes con un índice bacilar alto previo al tratamiento presentaban microorganismos viables en la biopsia[64].

En ocasiones, los pacientes que han sido tratados de forma correcta más tardíamente muestran indicios de reacciones de inversión crónicas y de neuropatías tardías. En tales pacientes, cuando no tienen bacilos se considera que no tienen recidivas sino que tienen reacciones de inversión y deberían tratarse con una dosis baja de clofazimina (50-100 mg, 3 veces a la semana), monitorizando la función nerviosa. Si los nervios permanecen estables o mejoran, debería mantenerse el tratamiento con clofazimina hasta que desaparecieran todos los signos de la reacción. Si los nervios muestran indicios de deterioro está justificado un tratamiento adicional, aumentando la dosis de clofazimina, añadiendo un segundo o un tercer antibiótico o administrando un ciclo de corticoides, según la velocidad y el grado de deterioro nervioso.

Papel de las pruebas de resistencia

Se han citado casos de resistencia de *M. leprae* a los antimicrobianos y se asocian a mutaciones de los genes *folP1* (dapsona), *rpoB* (rifampicina) y *gyrA* (fluoroquinolona). La resistencia a clofazimina es infrecuente. El método de referencia para las pruebas de resistencia es el laborioso ensayo de susceptibilidad en la almohadilla plantar del pie de ratones, si bien se han desarrollado análisis basados en el ADN (p. ej., PCR) cuya aplicación es cada vez mayor. Las pruebas de resistencia solamente se llevan a cabo en la actualidad en los casos de recaídas, aunque algunos expertos recomiendan también pruebas intermitentes de casos nuevos para monitorizar la resistencia emergente.

RECAÍDAS Y TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS

Los índices de recaídas publicados después del ciclo de MDT recomendado son sumamente variables. El riesgo de recaída guarda una relación directa con el número de bacilos; en un estudio se observó que un índice bacilar de 4 o mayor en el momento del diagnóstico o de 3 o mayor tras haber completado la MDT, eran los que presentaban el riesgo de recaída más elevado, de hasta un 20%[65]. Si un paciente con antecedentes de un tratamiento adecuado acude después con lesiones nuevas con bacilos positivos, debería considerarse como un caso nuevo y tratarse según los regímenes recomendados. Sugerimos, siempre que sea posible, los regímenes estadounidenses meticulosos más que la administración mensual de rifampicina.

TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES

Tratamiento de las reacciones de inversión

La decisión de tratar las reacciones debe adoptarse clínicamente, manteniendo la quimioterapia antimicobacteriana con clofazimina o dapsona, o con ambas, durante todo el tratamiento del estado reactivo; la rifampicina se debe mantener en presencia de neuritis activa. En los casos de lepra tuberculoide limítrofe o lepra limítrofe, la aparición de una pérdida sensitiva brusca requiere la instauración precoz de corticoides sin esperar a los resultados analíticos, ya que la demora en el tratamiento puede dar lugar a lesiones nerviosas permanentes y deformidades residuales. En los pacientes con lepra lepromatosa subpolar y lepromatosa limítrofe, y en algunos con lepra limítrofe o tuberculoide limítrofe, las reacciones de inversión pueden ser poco intensas y el tratamiento se basa en el examen clínico y en el grado de incomodidad del paciente.

Si la reacción se limita a la piel, como sucede a menudo en la lepra lepromatosa y en ocasiones en la lepra lepromatosa limítrofe, lo más

razonable es permitir que evolucione lentamente, ya que la reacción es una manifestación de una respuesta inmunitaria celular más eficaz. Si existen indicios de deterioro nervioso periférico, lo cual es frecuente en la lepra lepromatosa limítrofe y prácticamente generalizado en la limítrofe y en la tuberculoide limítrofe con reacciones de inversión, lo importante es instaurar con rapidez un tratamiento a base de prednisona a una dosis de 40 a 80 mg/día. El ritmo de retirada de los corticoides debe individualizarse y, por lo general, debe ser de 10 mg al mes o menos para tratar de evitar lesiones nerviosas permanentes o deformidades residuales. La recuperación previsible de la función nerviosa es variable y depende del nervio concreto implicado; en un estudio se comprobó una mejoría neurológica después de un tratamiento con corticoides durante 3 meses en el 30-84% de los pacientes; aquéllos con una duración de los síntomas más breve antes de la instauración del tratamiento y aquéllos con síntomas menos intensos en el momento de la presentación eran los que tenían el mejor pronóstico[66]. En las neuropatías crónicas con sensibilidad intacta, otra alternativa consiste en añadir clofazimina o en aumentar su dosis. La rifampicina debe mantenerse hasta que el nervio se vuelve quiescente. La talidomida, dada su capacidad para regular las respuestas de Th1 y su neurotoxicidad potencial, está contraindicada en las reacciones de inversión puras. En ocasiones, los pacientes que presentan ENL (v. sección siguiente) sufren una transición hacia reacciones mixtas y de inversión que requieren ajustes en el tratamiento.

Tratamiento del eritema nudoso leproso

El tratamiento de elección para el ENL es la talidomida. Aunque podrían utilizarse también corticoides, se prefiere la talidomida por sus efectos ahorradores de esteroides, tratando de evitar las complicaciones asociadas a una administración prolongada con dosis altas de corticoides para controlar la enfermedad. No obstante, los corticoides (prednisona, 60-80 mg/día) se utilizan para el tratamiento del ENL en algunos casos refractarios a talidomida y en las mujeres en edad fértil, en las que su administración está contraindicada.

Este fármaco lo comercializa Celgene Corporation (www.celgene.com) y es necesario que los pacientes y el médico que lo prescriban estén afiliados al programa System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (STEPS) para evitar el efecto teratogénico conocido de focomelia. No se conoce del todo cuál es el mecanismo de acción de la talidomida, aunque uno de sus dos enantiómeros suprime la liberación de TNF desde las células mononucleares[67] y probablemente tenga múltiples dianas celulares relevantes en el ENL[68]. Para iniciar su tratamiento, el médico debe ajustar la dosis según la intensidad de los signos y síntomas. Si el paciente con lepra multibacilar presenta un ENL importante con placas subcutáneas de gran tamaño, artritis franca y fiebre mayor de 38,8 °C, la dosis indicada es de 100 mg cada 6 horas. Una vez controlada la reacción, la dosis se va reduciendo hasta aproximadamente 50 a 100 mg semanales, con una dosis de mantenimiento de 50 a 100 mg por la noche. En los casos más leves de ENL con febrícula y nódulos subcutáneos escasos y esparcidos, una dosis de 50 a 100 mg por la noche podría ser suficiente. Como el efecto adverso más importante de la talidomida, además de las malformaciones congénitas y la somnolencia, es la neuropatía periférica, es responsabilidad del médico intentar disminuir periódicamente la dosis hasta suspenderla por completo. La neuropatía periférica depende de la dosis, de modo que si ésta es inferior a 50 mg/día no suele aparecer casi nunca[69]. Dado que la talidomida puede potenciar realmente la inmunidad Th1, no se debe usar para las reacciones de inversión puras. En ocasiones, el ENL es refractario a la talidomida o la reacción es más una reacción de inversión que una reacción mixta.

El tratamiento de las reacciones crónicas, que a menudo duran meses o años, es uno de los retos principales a los que se enfrenta el médico que trata la lepra. Como en cualquier indicación de tratamiento crónico con corticoides, hay que vigilar y tratar la hipertensión, la diabetes, las úlceras pépticas, la reactivación de la tuberculosis, el glaucoma y la osteopenia. Es necesario evaluar la densidad ósea y administrar profilácticamente calcio, vitamina D y bifosfonatos, en especial en las mujeres posmenopáusicas y en los varones con hipogonadismo. Durante la fase de reducción de la dosis de corticoides se puede considerar la administración a días alternos, pero en las reacciones agudas son necesarias dosis diarias e incluso dosis diarias fraccionadas de prednisona. Los pacientes con reacciones crónicas y dependientes de corticoides tienen una gran necesidad de fármacos ahorradores de esteroides. En estos pacientes se debe vigilar la aparición de reacciones al disminuir la dosis, las cuales se diagnostican mejor mediante biopsia cutánea, en la que se aprecia un incremento de bacilos ácido-alcohol resistentes. Dichos pacientes pueden precisar una quimioterapia antimicrobiana adicional.

TRATAMIENTO DE APOYO Y REHABILITACIÓN

La rehabilitación es un componente importante del tratamiento de la lepra. La deformidad residual crónica más común es la insensibilidad del pie. El tratamiento se parece al del pie diabético, destacando la prevención de las úlceras neurotróficas. Es importante que el médico examine en cada revisión la superficie plantar de ambos pies del paciente leproso. Cualquier callosidad en la zona distal de los dedos del pie, del dedo gordo, de las cabezas de los metatarsianos o en los talones es una señal de ausencia de propiocepción correcta y de una presión excesiva. En cualquier caso, es obligatorio inspeccionar y examinar cuidadosamente los pies y ambas extremidades inferiores, con una descarga adecuada de los mismos. Muchas úlceras plantares secundarias a la lepra curan espontáneamente si se alivia la carga del paciente; no obstante, están estudiándose técnicas nuevas como la colocación de colgajos superficiales Algunos de los instrumentos más importantes para prevenir las úlceras neurotróficas son un calzado especial con plantillas adaptadas y la educación del paciente acerca de la importancia de la autoevaluación.

Una vez que se han desarrollado úlceras neurotróficas puede aplicarse un algoritmo similar al del pié diabético[70]. Si la velocidad de sedimentación está elevada o si existen indicios radiográficos de erosión ósea, está indicado hacer una gammagrafía ósea o una resonancia magnética del pie, o ambas. El tratamiento antibiótico de la osteomielitis crónica depende de la gravedad de los hallazgos además del juicio clínico y de los recursos disponibles. En cada paciente se debe individualizar la consulta con neurología, terapia física, terapia ocupacional y cirugía de la mano. La cirugía plástica, cuando está disponible, desempeña un papel crucial en el tratamiento de las contracturas de las manos y los pies: pies caídos y lagoftalmos.

Prevención de la lepra

La erradicación global de la lepra es difícil, si no imposible, por multitud de razones: los pacientes lepromatosos son muy contagiosos, los hisopos nasales son positivos para *M. leprae* en más del 5% de los individuos sanos asintomáticos en las regiones endémicas[71] y *M. leprae* puede persistir en el ambiente[72]. Por estos motivos, el énfasis no debe hacerse sobre la erradicación sino en la prevención de la transmisión de *M. leprae*.

En Estados Unidos, las recomendaciones preventivas vigentes consisten en el examen de los contactos más íntimos y de los familiares de primer y segundo grado. La exploración debe consistir en un examen cutáneo completo acompañado por una anamnesis de cualquier síntoma neurológico (es decir, entumecimiento, hormigueo, parestesias) y una exploración del sistema nervioso periférico con palpación de los nervios. En los casos sospechosos se realizan biopsias cutáneas, frotis en hendidura y determinaciones de la velocidad de conducción nerviosa. Un informe ha recomendado mantener durante 3 años el tratamiento monoterápico con dapsona, pero debido al cumplimiento esporádico y a los potenciales efectos adversos, el USPHS National Hansen's Disease Program no recomienda administrar de rutina una profilaxis con este fármaco. En algunos casos puede estar justificado un ensayo terapéutico en los contactos con lesiones cutáneas sospechosas y signos de afectación nerviosa periférica hasta que se confirme el diagnóstico definitivo de lepra. Las estrategias modernas de prevención de la lepra dependen de la mejoría de los conocimientos en la transmisión de *M. leprae,* que se beneficiarán a su vez de métodos de alta resolución de tipificación de las cepas basados en el ADN, como los que se han utilizado en el control de la tuberculosis.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PAPEL DE LA BCG EN LA PREVENCIÓN DE LA LEPRA

Aunque la finalidad principal de la BCG es proteger frente a la tuberculosis, se ha comprobado que esta vacuna protege contra la lepra; en un estudio se verificó una eficacia del 32-86%, aunque los beneficios disminuyen con la edad[73]. En Malaui, una sola dosis de BCG en la infancia lograba una eficacia protectora del 50%, y la administración de una segunda dosis confería protección a otro 50%[74]. La inyección subcutánea de BCG combinada con bacilos muertos de *M. leprae* carecía de efectos protectores adicionales comparada con la vacunación exclusiva con BCG en el estudio de Malaui, aunque se comprobó que esta combinación conseguía una eficacia superior a la BCG sola en un estudio realizado en la India[75].

Lepra en poblaciones especiales

LEPRA Y VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

A pesar de la importancia de los linfocitos T $CD4^+$ y del papel de la respuesta inmunitaria celular en el control de *M. leprae,* los indicios actuales señalan que la inmunodeficiencia asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tiene poca influencia sobre la evolución de la lepra. Aunque el VIH tiene una prevalencia mayor en los pacientes con lepra que en los donantes de sangre sanos en algunos estudios, este hallazgo no ha sido generalizado. A pesar de que está bien documentado el aumento del riesgo de infección con *M. tuberculosis* en los individuos infectados por el VIH, no parece que éste sea un factor de riesgo para adquirir la lepra, ni se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad, una mayor rapidez en el comienzo de la misma o una respuesta tardía al tratamiento. Asimismo, no se ha demostrado que el VIH influya sobre la forma clínica de la lepra (esto es, la lepra lepromatosa no es más frecuente ni la lepra tuberculoide es menos frecuente que en los sujetos de control con negatividad para el VIH)[76-78], y la infección por VIH no parece afectar al aspecto histológico de las lesiones de la lepra[77]. Esto resulta sorprendente, pero a pesar del menor número de linfocitos T $CD4^+$ en la sangre de los individuos infectados por el VIH, en estos pacientes es habitual detectar linfocitos en las biopsias cutáneas[79]. *M. leprae* puede crecer con demasiada lentitud para afectar a la forma clínica de la lepra en las personas con VIH en los países en vías de desarrollo, ya que pueden predominar otras complicaciones del virus. Sin embargo, conforme son más frecuentes los tratamientos antirretrovirales y la profilaxis contra otras infecciones oportunistas en los países en vías de desarrollo, pueden ser más aparentes los cambios en la evolución y en las manifestaciones de la lepra en las personas con VIH. De hecho, las personas con VIH y coinfección por *M. leprae* muestran con frecuencia reacciones de inversión como una manifestación de la reconstitución inmunitaria debida al tratamiento con terapia antirretroviral[80-83].

LEPRA EN OTROS HUÉSPEDES INMUNODEPRIMIDOS

Se han mencionado casos de lepra en receptores de trasplantes renales, cardíacos y de células madre; la mayoría de los casos son trasplantados renales que viven en regiones endémicas para la lepra[84]. Merece la pena señalar que dos casos diagnosticados en receptores estadounidenses de trasplantes cardíacos eran personas originarias del país y que presumiblemente habían tenido un contacto indirecto con armadillos infectados a través de perros[85,86]. Se han publicado seis casos en receptores de células madre alogénicos con HLA idéntico[87]. Uno de los retos del tratamiento de la lepra en receptores de trasplantes son las interacciones farmacológicas adversas potenciales, y en particular entre rifampicina y ciclosporina; por este motivo, el tratamiento de la lepra en estos pacientes exige la aplicación de regímenes antimicrobianos alternativos. Además, se está cuestionando la duración del tratamiento en estos pacientes, ya que no está claro si este grupo debería recibir un ciclo terapéutico prolongado a la vista de su situación de inmunodepresión.

Otra población en la que se han comunicado casos de lepra son los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales que bloquean al TNF (p. ej., infliximab, adalimumab). Estos fármacos, cuya utilización ha ido creciendo en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, se han asociado al desarrollo o a la reactivación de infecciones refrenadas típicamente por la inmunidad celular (p. ej., tuberculosis e infecciones micóticas endémicas). Dos pacientes nacidos en EE.UU. con enfermedades reumatológicas tratadas con infliximab desarrollaron rápidamente lesiones lepromatosas limítrofes en los 2 primeros años del tratamiento con infliximab; probablemente su afección se debiera a la reactivación de una enfermedad subclínica[19]. Ambos pacientes desarrollaron reacciones de inversión después de suspender el tratamiento con infliximab y de instaurar la MDT; presumiblemente, las reacciones se desarrollaron cuando se restablecía la inmunidad del huésped después de suspender el tratamiento con el antagonista del TNF. La fisiopatología puede ser similar al síndrome de reconstitución inmune asociado al VIH, cuando los pacientes desarrollan manifestaciones de lepra después del restablecimiento inmunitario mientras están con tratamiento antirretroviral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hastings R, editor. Leprosy. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994.
2. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1966;**34**:255-73.
3. Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, et al. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* 1991;**254**:277-9.
4. Davey TF, Rees RJ. The nasal discharge in leprosy: clinical and bacteriological aspects. *Lepr Rev* 1974;**45**:121-34.
5. Melsom R, Harboe M, Duncan ME, et al. IgA and IgM antibodies against *Mycobacterium leprae* in cord sera and in patients with leprosy: an indicator of intrauterine infection in leprosy. *Scand J Immunol* 1981;**14**:343-52.
6. Pedley JC. The presence of *M. leprae* in human milk. *Lepr Rev* 1967;**38**:239-42.
7. Job CK, Jayakumar J, Kearney M, et al. Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR. *Am J Trop Med Hyg* 2008;**78**:518-21.
8. Kotteeswaran G, Chacko CJ, Job CK. Skin adnexa in leprosy and their role in the dissemination of *M. leprae. Lepr India* 1980;**52**:475-81.
9. Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, et al. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J Infect Dis* 2006;**193**:346-53.
10. Bakker MI, Hatta M, Kwenang A, et al. Risk factors for developing leprosy–a population-based cohort study in Indonesia. *Lepr Rev* 2006;**77**:48-61.
11. Alter A, Alcais A, Abel L, et al. Leprosy as a genetic model for susceptibility to common infectious diseases. *Hum Genet* 2008;**123**:227-35.
12. Mira MT, Alcais A, Van Thuc N, et al. Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population. *Nat Genet* 2003;**33**:412-5.
13. Mira MT, Alcais A, Nguyen VT, et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature* 2004;**427**:636-40.
14. Alcais A, Alter A, Antoni G, et al. Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy. *Nat Genet* 2007;**39**:517-22.
15. Blackwell JM. Genetics of host resistance and susceptibility to intramacrophage pathogens: a study of multicase families of tuberculosis, leprosy and leishmaniasis in north-eastern Brazil. *Int J Parasitol* 1998;**28**:21-8.
16. WHO Weekly Epidemiological Record (WER). 2008;83:293-300.
17. Mastro TD, Redd SC, Breiman RF. Imported leprosy in the United States 1978 through 1988 an epidemic without secondary transmission. *Am J Public Health* 1992;**82**:1127-30.
18. Levis WR, Vides EA, Cabrera A. Leprosy in the eastern United States. *JAMA* 2000;**283**:1004-5.
19. Scollard DM, Joyce MP, Gillis TP. Development of leprosy and type 1 leprosy reactions after treatment with infliximab: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:e19-22.
20. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 2001;**409**:1007-11.
21. Yuan Y, Barry CE3rd. A common mechanism for the biosynthesis of methoxy and cyclopropyl mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;**93**:12828-33.
22. De Voss JJ, Rutter K, Schroeder BG, et al. The salicylate-derived mycobactin siderophores of *Mycobacterium tuberculosis* are essential for growth in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;**97**:1252-7.
23. George KM, Chatterjee D, Gunawardana G, et al. Mycolactone: a polyketide toxin from *Mycobacterium ulcerans* required for virulence. *Science* 1999;**283**:854-7.
24. Monot M, Honore N, Garnier T, et al. On the origin of leprosy. *Science* 2005;**308**:1040-2.
25. Monot M, Honore N, Baliere C, et al. Are variable-number tandem repeats appropriate for genotyping *Mycobacterium leprae*?. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:2291-7.
26. Young SK, Ponnighaus JM, Jain S, et al. Use of Short Tandem Repeat Sequences to Study Mycobacterium leprae in Leprosy Patients in Malawi and India. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;**2**:e214.
27. Kim J, Uyemura K, Van Dyke MK, et al. A role for IL-12 receptor expression and signal transduction in host defense in leprosy. *J Immunol* 2001;**167**:779-86.
28. Sieling PA, Wang XH, Gately MK, et al. IL-12 regulates T helper type 1 cytokine responses in human infectious disease. *J Immunol* 1994;**153**:3639-47.
29. Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, et al. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nat Med* 2003;**9**:525-32.
30. Yamauchi PS, Bleharski JR, Uyemura K, et al. A role for CD40-CD40 ligand interactions in the generation of type 1 cytokine responses in human leprosy. *J Immunol* 2000;**165**:1506-12.
31. Johnson CM, Lyle EA, Omueti KO, et al. Cutting edge: A common polymorphism impairs cell surface trafficking and functional responses of TLR1 but protects against leprosy. *J Immunol* 2007;**178**:7520-4.
32. Misch EA, Macdonald M, Ranjit C, et al. Human TLR1 Deficiency Is Associated with Impaired Mycobacterial Signaling and Protection from Leprosy Reversal Reaction. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;**2**:e231.
33. Rambukkana A, Zanazzi G, Tapinos N, et al. Contact-dependent demyelination by *Mycobacterium leprae* in the absence of immune cells. *Science* 2002;**296**:927-31.
34. Spierings E, de Boer T, Wieles B, et al. Mycobacterium leprae-specific. HLA class II-restricted killing of human Schwann cells by CD4+ Th1 cells: a novel immunopathogenic mechanism of nerve damage in leprosy. J Immunol 2001;**166**:5883-8.
35. Rambukkana A, Salzer JL, Yurchenco PD, et al. Neural targeting of Mycobacterium leprae mediated by the G domain of the laminin-alpha2 chain. *Cell* 1997;**88**:811-21.
36. Rambukkana A, Yamada H, Zanazzi G, et al. Role of alpha-dystroglycan as a Schwann cell receptor for *Mycobacterium leprae*. *Science* 1998;**282**:2076-9.

37. Soares de Lima C, Zulianello L, Marques MA, et al. Mapping the laminin-binding and adhesive domain of the cell surface-associated Hlp/LBP protein from *Mycobacterium leprae*. *Microbes Infect* 2005;**7**:1097-109.
38. Shimoji Y, Ng V, Matsumura K, et al. A 21-kDa surface protein of *Mycobacterium leprae* binds peripheral nerve laminin-2 and mediates Schwann cell invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;**96**:9857-62.
39. Ng V, Zanazzi G, Timpl R, et al. Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. *Cell* 2000;**103**:511-24.
40. Hunter SW, Fujiwara T, Brennan PJ. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of Mycobacterium leprae. *J Biol Chem* 1982;**257**:15072-8.
41. Tapinos N, Ohnishi M, Rambukkana A. ErbB2 receptor tyrosine kinase signaling mediates early demyelination induced by leprosy bacilli. *Nat Med* 2006;**12**:961-6.
42. Oliveira RB, Ochoa MT, Sieling PA, et al. Expression of Toll-like receptor 2 on human Schwann cells: a mechanism of nerve damage in leprosy. *Infect Immun* 2003;**71**:1427-33.
43. Wisniewski HM, Bloom BR. Primary demyelination as a non-specific consequence of a cell-mediated immune reaction. *JExp Med* 1975;**141**:346-59.
44. Yamamura M, Wang XH, Ohmen JD, et al. Cytokine patterns of immunologically mediated tissue damage. *J Immunol* 1992;**149**:1470-5.
45. Conti G, De Pol A, Scarpini E, et al. Interleukin-1 beta and interferon-gamma induce proliferation and apoptosis in cultured Schwann cells. *J Neuroimmunol* 2002;**124**:29-35.
46. Cruz D, Watson AD, Miller CS, et al. Host-derived oxidized phospholipids and HDL regulate innate immunity in human leprosy. *J Clin Invest* 2008;**118**:2917-28.
47. Van Voorhis WC, Kaplan G, Sarno EN, et al. The cutaneous infiltrates of leprosy: cellular characteristics and the predominant T-cell phenotypes. *N Engl J Med* 1982;**307**:1593-7.
48. Nathan CF, Kaplan G, Levis WR, et al. Local and systemic effects of intradermal recombinant interferon-gamma in patients with lepromatous leprosy. *N Engl J Med* 1986;**315**:6-15.
49. Kumar B, Sinha R, Sehgal S. High incidence of IgG antibodies to phenolic glycolipid in non-leprosy patients in India. *J Dermatol* 1998;**25**:238-41.
50. Martinez AN, Britto CF, Nery JA, et al. Evaluation of real-time and conventional PCR targeting complex 85 genes for detection of *Mycobacterium leprae* DNA in skin biopsy samples from patients diagnosed with leprosy. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:3154-9.
51. Geluk A, van der Ploeg J, Teles RO, et al. Rational combination of peptides derived from different *Mycobacterium leprae* proteins improves sensitivity for immunodiagnosis of M. leprae infection. *Clin Vaccine Immunol* 2008;**15**:522-33.
52. Iyer A, Hatta M, Usman R, et al. Serum levels of interferon-gamma, tumour necrosis factor-alpha, soluble interleukin-6R and soluble cell activation markers for monitoring response to treatment of leprosy reactions. *Clin Exp Immunol* 2007;**150**:210-6.
53. Pocaterra L, Jain S, Reddy R, et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad. *India. Am J Trop Med Hyg* 2006;**74**:868-79.
54. Ang P, Tay YK, Ng SK, et al. Fatal Lucio's phenomenon in 2 patients with previously undiagnosed leprosy. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:958-61.
55. Croft RP, Richardus JH, Nicholls PG, et al. Nerve function impairment in leprosy: design, methodology, and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). *Lepr Rev* 1999;**70**:140-59.
56. Courtright P, Daniel E, Sundarrao C, et al. Eye disease in multibacillary leprosy patients at the time of their leprosy diagnosis: findings from the Longitudinal Study of Ocular Leprosy (LOSOL) in India, the Philippines and Ethiopia. *Lepr Rev* 2002;**73**:225-38.
57. Walker SL, Lockwood DN. Leprosy. *Clin Dermatol* 2007;**25**:165-72.
58. Gelber RH, Murray LP, Siu P, et al. Efficacy of minocycline in single dose and at 100 mg twice daily for lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994;**62**:568-73.
59. Pardillo FE, Burgos J, Fajardo TT, et al. Powerful Bactericidal Activity of Moxifloxacin in Human Leprosy. *Antimicrob Agents Chemother*; 2008.
60. Efficacy of single-dose multidrug therapy for the treatment of single-lesion paucibacillary leprosy. Single-lesion Multicentre Trial Group. *Indian J Lepr* 1997;**69**:121-9.
61. Lockwood DN. Rifampicin/minocycline and ofloxacin (ROM) for single lesions–what is the evidence ? *Lepr Rev* 1997;**68**:299-300.
62. Sousa AL, Stefani MM, Pereira GA, et al. *Mycobacterium leprae* DNA associated with type 1 reactions in single lesion paucibacillary leprosy treated with single dose rifampin, ofloxacin, and minocycline. *Am J Trop Med Hyg* 2007;**77**:829-33.
63. WHO Expert Committee on Leprosy, 7th Report. (1998): 1-43.
64. Ebenezer GJ, Daniel S, Norman G, et al. Are viable Mycobacterium leprae present in lepromatous patients after completion of 12 months' and 24 months' multi-drug therapy? *Indian J Lepr* 2004;**76**:199-206.
65. Jamet P, Ji B. Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen Marchoux Chemotherapy Study Group. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995;**63**:195-201.
66. van Brakel WH, Khawas IB. Nerve function impairment in leprosy: an epidemiological and clinical study—Part 2 Results of steroid treatment. *Lepr Rev* 1996;**67**:104-18.
67. Walker SL, Waters MF, Lockwood DN. The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev* 2007;**78**:197-215.
68. Haslett PA, Corral LG, Albert M, et al. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 1998;**187**:1885-92.
69. Gaspari A. Thalidomide neurotoxicity in dermatological patients: the next "STEP". *J Invest Dermatol* 2002;**119**:987-8.
70. Patout Jr CA, Birke JA, Wilbright WA, et al. A decision pathway for the staged management of foot problems in diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;**82**:1724-8.
71. Beyene D, Aseffa A, Harboe M, et al. Nasal carriage of Mycobacterium leprae DNA in healthy individuals in Lega Robi village. *Ethiopia. Epidemiol Infect* 2003;**131**:841-8.
72. Lavania M, Katoch K, Katoch VM, et al. Detection of viable Mycobacterium leprae in soil samples: Insights into possible sources of transmission of leprosy. *Infect Genet Evol*; 2008.
73. Rodrigues LC, Kerr-Pontes LR, Frietas MV, et al. Long-lasting BCG protection against leprosy. *Vaccine* 2007;**25**:6842-4.
74. Randomised controlled trial of single, B.C.G., repeated, B.C.G., or combined, B.C.G., killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy, tuberculosis in Malawi. Karonga Prevention Trial Group. *Lancet* 1996;**348**:17-24.
75. Gupte MD, Vallishayee RS, Anantharaman DS, et al. Comparative leprosy vaccine trial in south India. *Indian J Lepr* 1998;**70**:369-88.
76. Gebre S, Saunderson P, Messele T, et al. The effect of HIV status on the clinical picture of leprosy: a prospective study in Ethiopia. *Lepr Rev* 2000;**71**:338-43.
77. Sampaio EP, Caneshi JR, Nery JA, et al. Cellular immune response to *Mycobacterium leprae* infection in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Infect Immun* 1995;**63**:1848-54.
78. van den Broek J, Chum HJ, Swai R, et al. Association between leprosy and HIV infection in Tanzania. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1997;**65**:203-10.
79. Ustianowski AP, Lawn SD, Lockwood DN. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect Dis* 2006;**6**:350-6.
80. Batista MD, Porro AM, Maeda SM, et al. Leprosy reversal reaction as immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:e56-60.
81. Lawn SD, Wood C, Lockwood DN. Borderline tuberculoid leprosy: an immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus-infected person. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:e5-6.
82. Martiniuk F, Rao SD, Rea TH, et al. Leprosy as immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-positive persons. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:1438-40.
83. Trindade MA, Valente NY, Manini MI, et al. Two patients coinfected with *Mycobacterium leprae* and human immunodeficiency virus type 1 and naive for antiretroviral therapy who exhibited type 1 leprosy reactions mimicking the immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:4616-8.
84. Shih HC, Hung TW, Lian JD, et al. Leprosy in a renal transplant recipient: a case report and literature review. *J Dermatol* 2005;**32**:661-6.
85. Launius BK, Brown PA, Cush E, et al. A case study in Hansen's disease acquired after heart transplant. *Crit Care Nurs Q* 2004;**27**:87-91.
86. Modi K, Mancini M, Joyce MP. Lepromatous leprosy in a heart transplant recipient. *Am J Transplant* 2003;**3**:1600-3.
87. Pieroni F, Stracieri AB, Moraes DA, et al. Six cases of leprosy associated with allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2007;**40**:859-63.
88. Rani R, Fernandez-Vina MA, Zaheer SA, et al. Study of HLA class II alleles by PCR oligotyping in leprosy patients from north India. *Tissue Antigens* 1993;**42**:133-7.
89. Mehra NK, Rajalingam R, Mitra DK, et al. Variants of HLA-DR2/DR51 group haplotypes and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis in Asian Indians. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995;**63**:241-8.
90. Zerva L, Cizman B, Mehra NK, et al. Arginine at positions 13 or 70-71 in pocket 4 of HLA-DRB1 alleles is associated with susceptibility to tuberculoid leprosy. *J Exp Med* 1996;**183**:829-36.
91. Vanderborght PR, Pacheco AG, Moraes ME, et al. HLA-DRB1*04 and DRB1*10 are associated with resistance and susceptibility, respectively, in Brazilian and Vietnamese leprosy patients. *Genes Immun* 2007;**8**:320-4.
92. Abel L, Sanchez FO, Oberti J, et al. Susceptibility to leprosy is linked to the human NRAMP1 gene. *J Infect Dis* 1998;**177**:133-45.
93. Meisner SJ, Mucklow S, Warner G, et al. Association of NRAMP1 polymorphism with leprosy type but not susceptibility to leprosy per se in west Africans. *Am J Trop Med Hyg* 2001;**65**:733-5.
94. Roy S, Frodsham A, Saha B, et al. Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type. *J Infect Dis* 1999;**179**:187-91.
95. Roy S, McGuire W, Mascie-Taylor CG, et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy. *J Infect Dis* 1997;**176**:530-2.
96. Santos AR, Suffys PN, Vanderborght PR, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis* 2002;**186**:1687-91.
97. Rajalingam R, Singal DP, Mehra NK. Transporter associated with antigen-processing (TAP) genes and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis. *Tissue Antigens* 1997;**49**:168-72.
98. Mira MT, Alcais A, di Pietrantonio T, et al. Segregation of HLA/TNF region is linked to leprosy clinical spectrum in families displaying mixed leprosy subtypes. *Genes Immun* 2003;**4**:67-73.
99. Siddiqui MR, Meisner S, Tosh K, et al. A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. *Nat Genet* 2001;**27**:439-41.
100. Tosh K, Meisner S, Siddiqui MR, et al. A region of chromosome 20 is linked to leprosy susceptibility in a South Indian population. *J Infect Dis* 2002;**186**:1190-3.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

252

Complejo *Mycobacterium avium*

FRED M. GORDIN | C. ROBERT HORSBURGH, JR.

El complejo *Mycobacterium avium* (MAC) abarca a dos microorganismos íntimamente relacionados, *M. avium* y *Mycobacterium intracellulare*. Se han descritro cuatro subespecies de *M. avium*, de las que la subespecie *hominissuis* es patógena para los seres humanos. El MAC produce tres síndromes importantes en los seres humanos: neumopatía, habitualmente en adultos cuya inmunidad sistémica está intacta; enfermedad diseminada, habitualmente en pacientes con infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); y linfadenitis cervical. Además, pero con menor frecuencia, el MAC puede dar lugar a afectaciones en otras localizaciones, como la piel. La frecuencia de afectación pulmonar y ganglionar por el MAC parece estar en aumento, y en particular en los países desarrollados, pero ningún proceso es destacable, y los incrementos pueden deberse a las mejoras en las técnicas de cultivo y radiográficas. La aparición de afectación generalizada por MAC aumentó precipitadamente con la pandemia del VIH, pero ha disminuido posteriormente con la introducción de tratamientos antirretrovirales eficaces.

Epidemiología

RESERVORIOS Y VÍAS DE TRANSMISIÓN

Los microorganismos del MAC son frecuentes en numerosos ambientes y su mecanismo de transmisión parece ser mediante inhalación o ingestión. No se ha observado transmisión de persona a persona. Los ambientes que albergan el MAC son diversos, como agua, suelo o animales[1,2]. Se ha visto que el MAC coloniza fuentes de agua natural, sistemas de aguas cubiertas, piscinas y baños calientes[3-6]. Rara vez se identifica la localización exacta a partir de la cual se ha adquirido esta micobacteria, pero se ha demostrado que la exposición a sistemas de agua caliente recirculantes es una vía de transmisión del MAC en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)[6]. Sin embargo, el origen se puede rastrear en menos del 15% de los casos, lo que sugiere la existencia de otros reservorios ambientales de importancia. El riesgo más alto de afectación diseminada entre pacientes con SIDA también se ha asociado a la exposición en piscinas y otras fuentes acuosas[7], mientras que la infección cutánea por el MAC puede deberse a la utilización de baños de agua caliente[8]. Los aerosoles de agua dulce y salada pueden contener la micobacteria, y se han propuesto estas vías como vehículos para la transmisión de la neumopatía por MAC[9]. La aparición frecuente de esta micobacteria en la leche (incluso después de la pasteurización) y la preponderancia de casos de linfadenitis cervical en niños menores de 3 años han impulsado a algunos investigadores a especular con la posibilidad de que la exposición oral a microorganismos en la leche sea una vía de infección para esta presentación clínica[10].

ENFERMEDAD PULMONAR

La neumopatía por MAC se observa en la mayoría de los países desarrollados. En Estados Unidos[11] y Japón[12] existen aproximadamente 1,3 casos por 100.000 habitantes, mientras que en Francia hay 0,2 casos por 100.000 habitantes[13], y en Suiza la cifra es de 0,9 casos por 100.000 habitantes[14]. Se calcula que anualmente aparecen en Estados Unidos 3.000 casos de neumopatía por MAC[11]. El promedio de edad de los pacientes con neumopatía por MAC en EE.UU. es de 58 años, y la mayoría son varones. No obstante, las personas más jóvenes también parecen estar expuestas al riesgo de neumopatía focal por MAC[15,16]. No se han identificado factores de riesgo específicos para la neumopatía por esta micobacteria, aunque numerosos casos han aparecido en pacientes con antecedentes de tuberculosis o de tabaquismo intenso. Las bronquiectasias crónicas se asocian al MAC, pero probablemente sea el resultado de la enfermedad más que una predisposición. La neumopatía puede aparecer en personas infectadas por el VIH sin diseminación, aunque el riesgo de diseminación subsiguiente es alto[17-19]. En un artículo se señalaba la presencia de aislados procedentes de baños residenciales que se emparejaban con los aislados de pacientes con neumopatía, lo que sugería la adquisición a través de dicha fuente[20]. La neumonitis por hipersensibilidad al MAC se ha asociado a la exposición a palomas y pájaros exóticos, así como a baños de agua caliente[21]. Se ha identificado la presencia de la micobacteria en el esputo de pacientes con fibrosis quística, y se ha propuesto un papel etiológico de este microorganismo en la destrucción del tejido pulmonar que se aprecia en estos casos[22,23]. Estas micobacterias también pueden dar lugar a afectación pulmonar en pacientes con proteinosis alveolar pulmonar[24].

ENFERMEDAD DISEMINADA

La enfermedad diseminada por MAC era sumamente infrecuente antes de la década de 1980[25], pero posteriormente, la mayor sensibilidad de los pacientes con SIDA a esta entidad dio lugar a un incremento notable de casos. En 1994 se calculó una incidencia de 37.000 casos de enfermedad diseminada por MAC en pacientes con SIDA, convirtiéndola en la manifestación clínica más frecuente del complejo y la enfermedad bacteriana más común entre los pacientes con SIDA[26]. Desde entonces, gracias a la introducción de regímenes antibióticos preventivos y de tratamientos antirretrovirales eficaces, el número de pacientes con MAC ha disminuido sustancialmente[27,28]. La afectación diseminada también se ha observado en niños con inmunodeficiencias primarias, como el déficit de IFNγR1 o IL-12βR1, y en pacientes con tricoleucemia[29,30,31].

Los pacientes con SIDA con mayor riesgo para infectarse por estas micobacterias son aquéllos con una depresión intensa del recuento de linfocitos $CD4^+$. La afectación diseminada por MAC rara vez se observa en pacientes con un recuento de $CD4^+$ mayor de 100 linfocitos/mm^3, y el promedio del recuento de estos linfocitos entre los pacientes con afectación diseminada y SIDA es de 10 linfocitos/mm^3[32,33]. El riesgo aumenta a medida que desciende el recuento de linfocitos $CD4^+$[33], y la aparición previa de otras infecciones oportunistas aumentan el riesgo del MAC con cualquier recuento de $CD4^+$[34]. Al principio de la epidemia por el VIH se observaban riesgos similares para desarrollar la infección en pacientes infectados por el VIH con independencia de la edad, la raza, el sexo o el riesgo de transmisión del VIH[35]. Más recientemente, el SIDA y la afectación diseminada coexisten con frecuencia en las mujeres y en minorías étnicas, reflejando la falta de tratamiento preventivo y las tendencias globales en la epidemia por VIH[27]. Los niños con SIDA están expuestos a un riesgo de infección por estas micobacterias similar al de los adultos[36].

Los índices de afectación diseminada por MAC en pacientes con SIDA son más altos en los estados sureños de EE.UU. comparados con los pacientes de los estados del norte o de Canadá; estas diferencias pueden deberse a una menor exposición ambiental a estos microorganismos en el norte durante el invierno[37]. La afectación diseminada por MAC aparece con una frecuencia del 10-25% en los pacientes con SIDA de Europa, Norteamérica y Australia, pero es menos frecuente en los países en vías de desarrollo, y en particular en África, donde está afectado menos del 1% de los pacientes con SIDA[38,39]. Estas diferencias pueden deberse a varios factores, como una proporción menor de pacientes con SIDA con recuentos de $CD4^+$ sumamente bajos, la protección frente al MAC por una exposición previa a *Mycobacterium tuberculosis*[40] o el menor número de exposiciones al microorganismo en los sistemas de agua canalizados.

LINFADENITIS

Se calcula que anualmente aparecen en Estados Unidos 300 casos de linfadenitis con cultivo de MAC confirmado[11]. No obstante, esta cifra probablemente esté infravalorada, ya que muchos casos de linfadenitis no se cultivan o el microorganismo es incapaz de crecer. La adenitis cervical por MAC es sobre todo una enfermedad infantil, y la mayoría

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

de los casos aparece en niños menores de 3 años, según los informes europeos, estadounidenses y australianos. En un informe reciente se calculó que la incidencia de linfadenitis por MAC en los niños de Holanda era de 51 casos por 100.000 habitantes[41]. La enfermedad muestra un modesto predominio femenino, y la práctica totalidad de los casos aparece en personas de raza blanca[42]. Antes de la década de 1980, la mayor parte de las linfadenitis no tuberculosas en Estados Unidos se debía a *Mycobacterium scrofulaceum,* pero en los últimos años, el MAC ha sido la etiología en la mayoría de los casos[43]. La linfadenitis por MAC también se observa en pacientes infectados por el VIH, y en particular como una manifestación de un síndrome de reconstitución inmunitaria[44]. Pueden afectarse los ganglios cervicales, mediastínicos o intraabdominales.

Patógenos

CLASIFICACIÓN Y MICROBIOLOGÍA

Microorganismos

Las micobacterias son bacilos inmóviles, aerobios y no formadores de esporas. Sus paredes celulares contienen ácido micólico, glucolípidos de cadena larga o glucopeptidolípidos, o ambos, que protegen a estos parásitos intracelulares facultativos del ataque lisosómico. Su crecimiento es lento (10 a 21 días en medios sólidos) y producen colonias delgadas traslúcidas o con formas abovedadas y opacas. Las colonias suelen tener una coloración marrón clara, aunque algunas cepas del MAC producen un pigmento amarillo que aumenta con la exposición a la luz. Se pueden cultivar en medios sólidos o líquidos; estos últimos son más sensibles y proporcionan resultados en menos tiempo, pero no permiten determinar cuantitativamente la carga micobacteriana[45]. La tipificación de los glucolípidos ha dividido al MAC en 28 serotipos: 1 a 6, 8 a 11 y 21 son *M. avium* y 7, 12 a 20 y 25 son *M. intracellulare*[46]. La electroforesis en gel de campo pulsado ha podido resolver las diferencias más importantes de estos serotipos, señalando la gran diversidad de cepas del MAC que infectan a los pacientes[47]. Los aislados del MAC pueden identificarse como *M. avium* o como *M. intracellulare* mediante sondas de ADN o por el análisis de restricción de la reacción en cadena de la polimerasa[48]. Las pruebas de sensibilidad in vitro de los aislados del MAC frente a macrólidos y azálidos es clínicamente útil, pero no se ha demostrado que las pruebas de sensibilidad contra otros antimicobacterianos (p. ej., etambutol, rifampicina, fluoroquinolonas y aminoglucósidos) predigan la respuesta clínica y no se recomiendan[45].

Virulencia

El MAC es relativamente avirulento en el huésped normal. Las serovariedades 1, 4 y 8 son infrecuentes en el ambiente, pero son responsables de la mayoría de los casos de afectación diseminada en los pacientes con SIDA[46]. Se cree que estos serotipos se asocian a virulencia y de hecho parecen más virulentos en un modelo de infección en animales[49]. Entre los posibles factores relacionados con la virulencia están la adherencia a las células epiteliales intestinales, la producción de catalasa, la incapacidad para acidificar vesículas y la inhibición de la fusión entre fagosomas y lisosomas[50-52]. Los aislados clínicos de pacientes con afectación diseminada son siempre del tipo de colonia lisa y transparente, más que del tipo en cúpula y opaca. Las colonias que son lisas y transparentes tienen más probabilidades de replicarse in vivo, y tienen una mayor probabilidad de inducir citocinas como el factor α de necrosis tumoral e interleucina-1, y normalmente son menos sensibles in vitro a los antimicobacterianos[53]. Se ha demostrado que una cepa de esta micobacteria aislada de un paciente con afectación por MAC produce un aumento de la lisis celular y una mayor capacidad para estimular la replicación del VIH in vitro, respecto a la capacidad para hacerlo de una cepa del MAC aislada de un animal[54]. El MAC parece que también tiene la capacidad para vivir en simbiosis con amebas hidrotransportadas, aumentando su virulencia en un modelo en animales[55].

Patogenia

La enfermedad por el MAC se debe a la adquisición primaria del microorganismo mediante ingestión o inhalación. No se han descrito casos de reactivación de la enfermedad por estas micobacterias.

Enfermedad pulmonar

La enfermedad pulmonar se desarrolla tras la inhalación de la micobacteria. Se desconoce el período de latencia entre la inhalación y el desarrollo de la enfermedad, pero presumiblemente se produce en cuestión de varios meses o años. De algunos pacientes se puede aislar más de un microorganismo diferente del complejo[56], lo que sugiere que la enfermedad, la sobreinfección o la colonización pueden desarrollarse simultáneamente. Las lesiones tisulares suelen ser localizadas y macroscópicamente aparecen como nódulos bien delimitados. También se han descrito pleuritis granulomatosas, bronquitis, vasculitis y neumonía intersticial[57]. Las características histológicas van desde granulomas bien formados a escasamente formados. Con frecuencia se observan células gigantes y, en raras ocasiones, existe una necrosis caseificante central y cavitación. No es frecuente que estén afectados los ganglios linfáticos torácicos.

Enfermedad diseminada

La infección se adquiere mediante inhalación o ingestión de la micobacteria, seguida por una enfermedad localizada pulmonar o intestinal. La diseminación acontece desde cualquiera de estas localizaciones en varios meses[17]. En los pacientes con SIDA, entre el 80% y el 90% de las infecciones se adquiere por ingestión. La mayoría de los casos de enfermedad diseminada se debe a una sola cepa del MAC, si bien en un 15% de los pacientes se han recuperado varias cepas diferentes[47]. Los microorganismos atraviesan la pared intestinal, posiblemente a través de las placas de Peyer, y a continuación son fagocitados por macrófagos y otras células reticuloendoteliales[58,59]. Histológicamente, las células epiteliales muestran solamente cambios inflamatorios leves, y la ulceración es infrecuente. En la lámina propia se observan capas de macrófagos esponjosos; estas células infectadas masivamente pueden expandir las vellosidades intestinales, dándoles un aspecto parecido al de la enfermedad de Whipple. Con tinción ácido-alcohol resistente, las células están repletas de bacilos.

El engrosamiento de la pared intestinal resultante (fig. 252-1) puede dar lugar a invaginación, hemorragia digestiva u obstrucción, pero estas manifestaciones son raras. A continuación aparecen adenopatías mesentéricas (fig. 252-2); en estos ganglios linfáticos se aprecian granulomas escasamente formados, abscesos y necrosis con inflamación neutrofílica[60,61]; las células están llenas de bacilos ácido-alcohol resistentes. Pueden verse granulomas con células gigantes, macrófagos epitelioides y necrosis caseificante, pero son menos frecuentes. A continuación se produce una diseminación hematógena[62]. Cualquier órgano puede verse sembrado de forma secundaria, pero las localizaciones más frecuentes son hígado, bazo y médula ósea (fig. 252-3)[60,61]. Las características histológicas en estos órganos son similares a las de los ganglios linfáticos. El número de microorganismos en sangre es variable, oscilando desde una

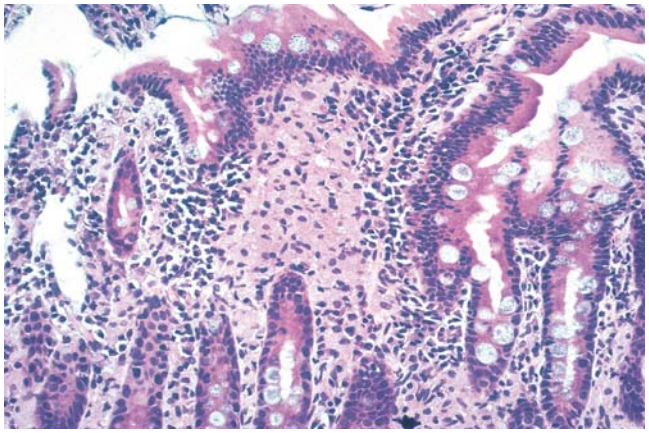


Figura 252-1 Microfotografía de una muestra de biopsia intestinal de un paciente con enfermedad diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* y SIDA. La lámina propia de las vellosidades está infiltrada de histiocitos. Con tinciones especiales, los histiocitos están repletos de bacilos ácido-alcohol resistentes (que no se aprecian en esta tinción con hematoxilina y eosina).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

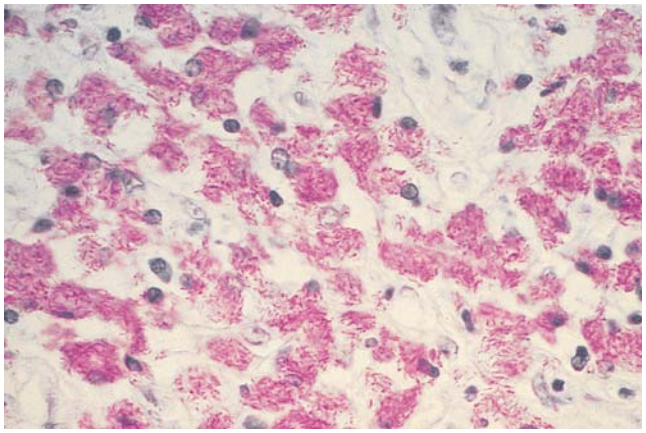


Figura 252-2 Microfotografía de un ganglio linfático mesentérico que muestra histiocitos llenos de bacilos ácido-alcohol resistentes teñidos de rojo.

a más de 10^5 unidades formadoras de colonias/ml[18,63]. Unos niveles mayores de bacteriemia probablemente representan una diseminación más prolongada y son señal de mal pronóstico. La enfermedad diseminada por el MAC no tratada conduce a muerte por inanición. En este proceso parecen estar implicados la disminución de la ingesta calórica y el aumento de las demandas metabólicas.

La entrada del microorganismo en el torrente sanguíneo conduce a una elevación de las concentraciones séricas de factor α de necrosis tumoral y de interleucina-6, las cuales son probablemente responsables de los síntomas predominantes de fiebre, sudores nocturnos y caquexia[64,65]. No se conoce del todo cuál es el mecanismo de la anemia intensa que se aprecia en la enfermedad diseminada por el MAC, ya que la afectación de la médula ósea puede ser mínima. Los valores de eritropoyetina son variables, y la respuesta clínica a la eritropoyetina exógena es impredecible[66].

Una anomalía anatomopatológica y fisiológica exclusiva de la enfermedad diseminada por el MAC es una elevación notable de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, que se observa aproximadamente en el 5% de los pacientes. Las concentraciones séricas enzimáticas pueden alcanzar valores de 20 a 40 veces el normal, con escasa elevación de transaminasas, bilirrubina u otros parámetros de la función hepática; sin embargo, el fraccionamiento muestra que son de origen hepático. Los pacientes tienen pocas molestias sintomáticas, y el cuadro histológico del hígado no muestra una anomalía marcada, lo que sugiere una interferencia con el metabolismo enzimático más que una destrucción tisular hepática.

Figura 252-3 Corte del bazo de un paciente con enfermedad diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) y SIDA. Se aprecian numerosos focos pequeños diseminados de color gris amarillento por la infección del MAC.

Linfadenitis

La linfadenitis abdominal y cervical del MAC probablemente se adquiera a través de la ingestión de dicho complejo, mientras que la linfadenitis torácica aparece presumiblemente después de la inhalación. Las lesiones revelan granulomas, habitualmente sin caseificación. La ulceración y la formación de fístulas son complicaciones frecuentes, y en particular cuando los nódulos se cortan o aspiran. En el paciente sin anomalías inmunitarias pueden verse bacilos ácido-alcohol resistentes en macrófagos y células gigantes, pero a menudo son únicos y no aparece una enfermedad diseminada. En los pacientes infectados por el VIH sin tratamiento antirretroviral existe una respuesta granulomatosa escasa, y la replicación de las micobacterias sin restricciones da lugar a la aparición de macrófagos llenos de bacilos ácido-alcohol resistentes que al final producen una diseminación. Una vez que se instaura el tratamiento antirretroviral, se produce una respuesta granulomatosa enérgica que consigue eliminar a los bacilos de los tejidos.

INMUNIDAD DEL HUÉSPED

Enfermedad pulmonar

El hecho de que muchos casos de afectación pulmonar por estas micobacterias hayan aparecido en personas con antecedentes de tabaquismo o neumopatía crónica, o ambos, sugiere que la alteración de los mecanismos de limpieza pulmonar puede predisponer a los pacientes al MAC. No obstante, no se han identificado defectos específicos de estos mecanismos de limpieza. Los pacientes con neumopatía por MAC desarrollan anticuerpos y una hipersensibilidad retardada contra los antígenos del MAC, mientras que la inmunidad humoral y la celular permanecen intactas[67]. La respuesta inmunitaria del huésped consiste en la formación de granulomas con ingestión y destrucción intracelular del MAC por los macrófagos.

Enfermedad diseminada

Las personas con defectos congénitos en la vía de señalización del interferón-γ (IFN-γ) también muestran una sensibilidad exquisita a la afectación diseminada por el MAC, confirmando la importancia de esta citosina en la defensa del huésped contra estas micobacterias. Entre las localizaciones de los defectos identificadas hasta el momento están la cadena de unión del ligando del receptor del IFN-γ, la cadena transductora de la señal del IFN-γ y un defecto en la modulación mediada por la IL-12 de la producción de IFN-γ[68-71]. El IFN-γ administrado exógenamente supera estos defectos y puede conducir a una mejoría clínica[72].

En los pacientes con SIDA, la fagocitosis del MAC por parte de los macrófagos no está alterada, pero no se produce destrucción intracelular, y los microorganismos se multiplican sin impedimentos en el interior de los macrófagos. Los macrófagos de pacientes con SIDA pueden responder con normalidad a las citocinas[73], aunque en ellos la producción de citocinas por los linfocitos T está notablemente alterada, conduciendo a un fallo en la activación de los macrófagos para eliminar al MAC intracelular[74]. Durante la enfermedad diseminada en pacientes con SIDA se desarrollan linfocitos T específicos del MAC, pero no parece que estas células sean capaces de controlar al patógeno[62]. Los linfocitos $CD4^+$ citotóxicos desempeñan un papel importante en la inhibición de la replicación intracelular del microorganismo, pero su función también está alterada en la infección por el VIH[75].

Los factores humorales también pueden tener importancia en la enfermedad diseminada por el MAC. En los huéspedes normales se producen anticuerpos contra la micobacteria en respuesta a la enfermedad, pero no en los pacientes con SIDA[32]. Aunque se desconoce si estos anticuerpos desempeñan algún papel en la protección contra la enfermedad por el MAC, aumentan su destrucción in vitro[76]. Por el contrario, el crecimiento del MAC se puede estimular con concentraciones séricas de triglicéridos altas y por la sobrecarga de hierro que se observa en los pacientes con SIDA[77].

Linfadenitis

Los pacientes con linfadenitis por MAC también desarrollan anticuerpos e hipersensibilidad retardada contra antígenos del microorganismo, lo que indica que tanto la inmunidad celular como la humoral están intactas. La respuesta histológica suele consistir en la formación de un granuloma no caseificante; en los cortes tisulares se aprecian pocos bacilos ácido-alcohol resistentes.

Presentación clínica

ENFERMEDAD PULMONAR

La presentación clínica de la neumopatía por el MAC es inespecífica y puede confundirse con otras infecciones micobacterianas y con neumopatías crónicas. La presentación clásica es la de una enfermedad subaguda o crónica que aparece en individuos con antecedentes de enfermedad pulmonar subyacente secundaria a tabaquismo, bronquiectasias, cáncer, silicosis, tuberculosis previa u otras enfermedades[16,78,79]. La mayoría de estos individuos son varones de edad mediana o avanzada, predominantemente de raza blanca, y con frecuencia tienen antecedentes de tabaquismo y alcoholismo empedernidos. Las manifestaciones clínicas en esta población son las de una enfermedad crónica, predominando síntomas como tos productiva (que aparece en >80% de los pacientes), pérdida de peso o debilidad (aproximadamente en el 50%) y fiebre o sudores nocturnos (en el 10-20% de los pacientes)[13,78,79]. Esta presentación pulmonar puede conducir a la muerte en los dos años posteriores al diagnóstico en el 15% de los individuos. Los pacientes con infección por el VIH pueden manifestar síntomas pulmonares sin afectación diseminada[19].

La radiografía de tórax en esta variedad pulmonar crónica muestra típicamente un aspecto fibronodular y cavitación en el lóbulo superior, que puede asociarse a engrosamiento pleural (fig. 252-4). Los índices de cavitación suelen ser más altos que en la tuberculosis y se sitúan entre el 60% y el 90%[78,79], comparados con el 50% de la tuberculosis. Las cavidades tienen más probabilidades que en la tuberculosis de tener una pared fina y pueden ser bastante grandes, siendo la mayoría de 2-4 cm[80]. La afectación es bilateral en casi la mitad de los pacientes. El derrame pleural es infrecuente. Otras características que se pueden apreciar en las radiografías de tórax son el *pectus excavatum* y la escoliosis. En un informe, el 27% de los individuos con MAC presentaba tórax en embudo, frente al 2,4% de la población general, y el 52% de los pacientes padecía escoliosis, frente al 19% de la población general[15]. La tomografía computarizada (TC) de tórax puede aportar información clínicamente útil. En una serie en la que se comparaban pacientes con MAC pulmonar y pacientes con tuberculosis pulmonar, el índice de nódulos y consolidación era el mismo en ambos grupos; sin embargo, las bronquiectasias eran más frecuentes en los pacientes con MAC (94% frente a 27%)[81]. La aparición en la TC de bronquiectasias con infiltrados nodulares múltiples (fig. 252-5) es particularmente sugestiva de neumopatía por MAC. A menudo se observan opacidades de «árbol en brotes», pero no son específicas del MAC.

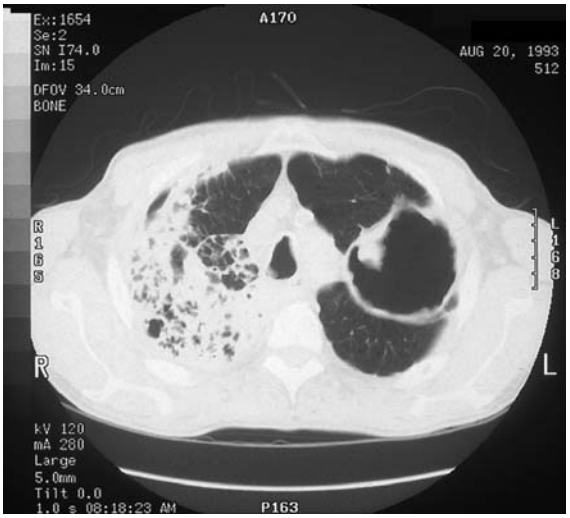


Figura 252-5 Tomografía computarizada del pulmón del paciente de la figura 252-4. Ahora se aprecia la cavidad del lóbulo superior izquierdo con una destrucción pulmonar extensa.

Cada vez es mayor la incidencia de MAC pulmonar en mujeres de edad mediana o avanzada sin neumopatía previa[16,82,83]. Este síndrome, que recibe en ocasiones el apelativo de «síndrome de Lady Windermere», en honor al personaje principal de la comedia de Oscar Wilde, se caracteriza por un cuadro clínico más indolente y menor número de anomalías en la radiografía de tórax. Las pacientes suelen presentar tos crónica, pero otros síntomas constitucionales, como pérdida de peso y fiebre, son infrecuentes. La radiografía de tórax en dichas pacientes muestra una menor afectación pulmonar que en aquéllas con neumopatías predisponentes, y es posible que los cambios únicamente aparezcan al cabo de los años[80,82,83]. Con frecuencia, pueden verse nódulos pulmonares discretos en el lóbulo medio o en las regiones de la língula, aunque pueden afectarse otras regiones pulmonares (fig. 252-6). Las cavidades se detectan solamente en el 25% de estas pacientes. La TC de alta resolución (TCAR) puede ser una técnica útil para detectar micronódulos (<5 mm) y poner de manifiesto las bronquiectasias en esta población (fig. 252-7)[80,81,84].

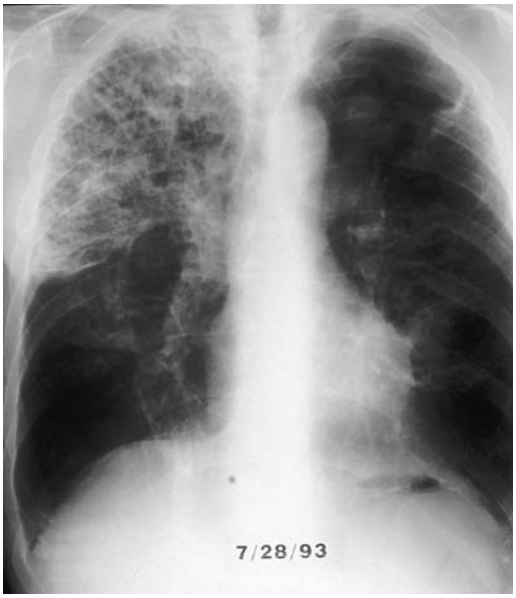


Figura 252-4 Radiografía de tórax de un hombre con enfermedad cavitada por el complejo *Mycobacterium avium* en el lóbulo superior izquierdo y enfermedad infiltrativa en el lóbulo superior derecho. *(Por cortesía de James L. Cook, MD.)*

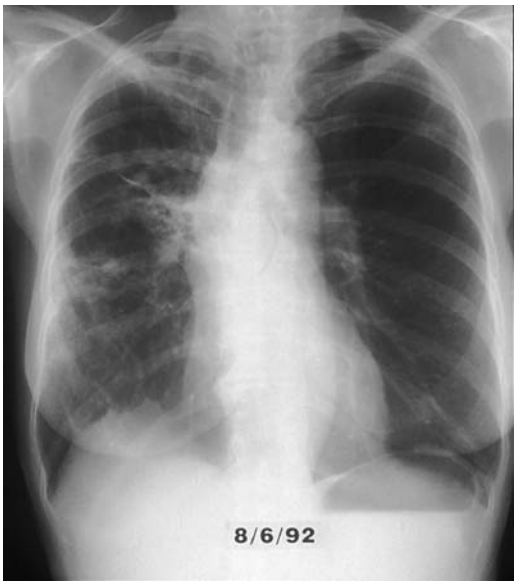


Figura 252-6 Radiografía de tórax de una mujer de 67 años con bronquiectasias del lado derecho y neumopatía por el complejo *Mycobacterium avium*. En el lóbulo medio derecho se aprecian densidades nodulares. *(Por cortesía de James L. Cook, MD.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 252-7 Tomografía computarizada del pulmón de la paciente de la figura 252-6. Ahora se aprecian los nódulos y las bronquiectasias.

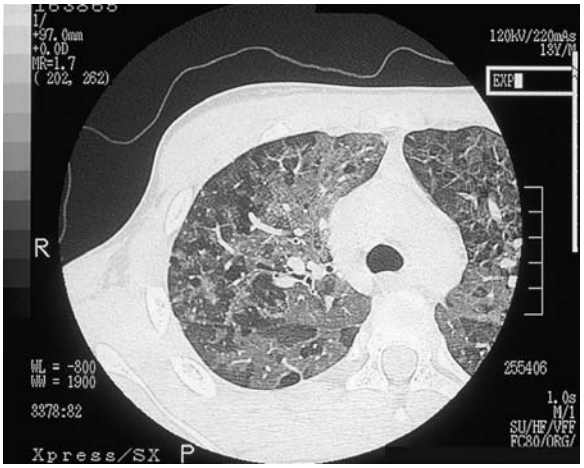


Figura 252-8 Tomografía computarizada de un paciente con neumonitis por hipersensibilidad inducida por el complejo *Mycobacterium avium* en la que se aprecian infiltrados bilaterales que se aclararon rápidamente con antimicobacterianos y prednisona. *(Por cortesía de James L. Cook, MD.)*

Los pacientes con fibrosis quística se colonizan a menudo con micobacterias no tuberculosas, pero no está clara la importancia clínica del MAC en esta población. En un estudio multicéntrico de prevalencia en 986 pacientes con fibrosis quística, el 13% tuvo al menos un esputo positivo de cada tres para micobacterias no tuberculosas, la mayoría de los cuales (72%) con MAC[85]. En conjunto, las pruebas de función pulmonar de los pacientes con fibrosis quística y MAC eran similares a las de los pacientes sin estas micobacterias[86]. Las TCAR seriadas aportaban información de interés, ya que los pacientes con MAC y progresión de las anomalías en la TCAR tenían más posibilidades de deterioro clínico que otros con fibrosis quística y MAC. En los pacientes con fibrosis quística, las anomalías de la TCAR sugerentes de afectación progresiva por el MAC eran la progresión de áreas de afectación quística o cavitada, áreas subsegmentarias o mayores de consolidación, nódulos pulmonares y opacidades de «árbol en brotes»; no obstante, estos cambios son inespecíficos del MAC[86].

Otro patrón de afectación pulmonar por el MAC, conocido como «neumopatía por baños calientes»[87-89] aparece en personas expuestas a piscinas de agua caliente que contienen el MAC. Se supone que los pacientes con esta entidad inhalan la micobacteria en aerosoles, lo que les provoca una neumonitis por hipersensibilidad. Clínicamente se caracteriza por una disnea de leve a moderada y tos seca, con o sin fiebre. Las radiografías de tórax y las TC muestran patrones similares a los que se observan en otras neumonitis por hipersensibilidad, con una amplia gama de patrones radiográficos, como infiltrados alveolares bilaterales, nódulos centrolobulillares y opacidades «en vidrio esmerilado» (fig. 252-8)[87-89].

ENFERMEDAD DISEMINADA

La afectación diseminada por el MAC aparece casi exclusivamente en personas con SIDA avanzado. En un estudio a gran escala de la historia natural de pacientes con infección por el VIH, la bacteriemia por MAC se desarrolló con un promedio de recuento de $CD4^+$ de 13 linfocitos/mm^3, y el promedio de supervivencia después del diagnóstico fue solamente de 134 días[33]. Resulta difícil separar las características clínicas y analíticas atribuibles directamente al MAC de las anomalías atribuibles al SIDA avanzado. En los primeros informes, más del 90% de las personas con MAC diseminado presentaba fiebre alta, pérdida de peso, sudores nocturnos o anemia intensa (hematocrito <25%)[90-92]. Otros rasgos asociados son dolor abdominal, diarrea, adenopatías intraabdominales, hepatoesplenomegalia y elevación de la concentración sérica de fosfatasa alcalina. La presentación clínica ha evolucionado gracias a la aparición de nuevos tratamientos antirretrovirales eficaces y a las mejoras en la generalización de la detección precoz de estas micobacterias[27]. Los pacientes que padecían MAC a finales de la década de 1990 tenían menos posibilidades de manifestar anemia intensa, pérdida de peso significativa o elevación de la concentración sérica de fosfatasa alcalina que los de comienzos o mediados de la misma década. Los rasgos clínicos directamente atribuibles al comienzo de una afectación diseminada por el MAC se han descrito evaluando a los pacientes de riesgo mediante hemocultivos mensuales prospectivos[93]. En el momento en el que los hemocultivos se volvían positivos, los pacientes con MAC tenían más pérdida de peso, fiebre, anemia, dolor abdominal o elevación de la fosfatasa alcalina que los pacientes que no desarrollaron afectación por esta micobacteria. El inicio de estos cambios clínicos se produjo en los dos meses posteriores al primer hemocultivo positivo para MAC[93].

Los pacientes con MAC diseminado pueden presentar otros signos y síntomas orgánicos específicos como una manifestación de afectación de dichos órganos. Una serie de autopsias integrales de 44 pacientes con SIDA y MAC diseminado demostró que los órganos implicados con mayor frecuencia eran el bazo, los ganglios linfáticos, el hígado, el intestino, el colon, la médula ósea y, con menos frecuencia, los pulmones, las glándulas suprarrenales, el estómago y el sistema nervioso central[94]. Los pacientes pueden debutar con manifestaciones clínicas de cualquiera de los órganos afectados. Aquéllos con SIDA y MAC diseminado pueden padecer una neumopatía concurrente, pero no es frecuente. Aunque el aislamiento de la cepa en las muestras respiratorias puede ser un presagio de MAC diseminado[17], la afectación del parénquima pulmonar se produce en menos del 10% de los pacientes con afectación diseminada[19]. Una vez que se produce la afectación parenquimatosa en esta población, la radiografía de tórax puede revelar infiltrados alveolares, nódulos o afectación cavitada.

Las manifestaciones locales del MAC diseminado pueden aparecer en pacientes con SIDA con una inmunodepresión intensa que ha comenzado con el tratamiento antirretroviral; estos pacientes pueden desarrollar síntomas locales como consecuencia de una reacción inflamatoria a los antígenos del MAC cuando se restablece la respuesta inmunitaria celular. Este fenómeno se denomina *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI)* o «reacción paradójica» (figs. 252-9–252-11)[44,95,96]. A menudo, los pacientes exhiben linfadenopatías dolorosas, que aparecen entre 1 y 12 semanas después de iniciar el tratamiento antirretroviral; también se ha descrito la aparición de enfermedad toracopulmonar, dolor abdominal y hepatoesplenomegalia en el 25-30% de los pacientes[96]. Los pacientes con síndrome de reconstitución inmune difieren de otros pacientes con MAC diseminado: pueden tener fiebre, pero suelen estar ausentes otros síntomas constitucionales (p. ej., pérdida de peso y sudores nocturnos) y en los hemocultivos no suele crecer la micobacteria. Suele necesitarse una biopsia para establecer un diagnóstico exacto y para descartar otros procesos.

La infección diseminada por MAC rara vez aparece en pacientes sin SIDA. En una revisión de 37 pacientes con afectación diseminada pero

Figura 252-9 Reacción de reconstitución inmunitaria en un paciente con afectación diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* y SIDA después de la instauración de un tratamiento antimicobacteriano y antirretroviral. Esta adenopatía supraclavicular de gran tamaño no era dolorosa.

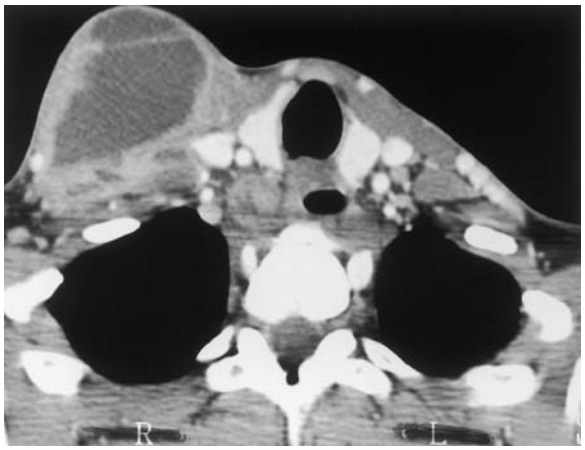


Figura 252-10 Tomografía computarizada del ganglio linfático de la figura 252-9. Se aprecia que la adenopatía es quística. También se apreciaban numerosas adenopatías mediastínicas aumentadas de tamaño no quísticas.

sin SIDA, la mayoría había recibido corticoides o presentaba una neoplasia hematopoyética subyacente[25]. Los rasgos clínicos de la afectación diseminada en esta población son similares a los de las personas con MAC diseminado y SIDA: la fiebre, la pérdida de peso y el dolor

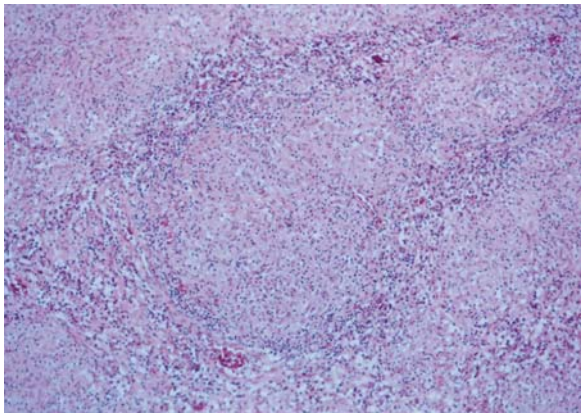


Figura 252-11 Corte histológico del ganglio resecado del paciente con una reacción de reconstitución inmunitaria de las figuras 252-9 y 252-10. Se aprecian granulomas, pero no se identificaban microorganismos ácido-alcohol resistentes. También existían células gigantes multinucleadas (no mostradas).

Figura 252-12 Adenopatía preauricular en un niño de 5 años con una inmunidad normal y linfadenopatía unilateral por el complejo *Mycobacterium avium*.

local aparecían en el 32-54% de los pacientes; los sudores nocturnos aparecían en el 14%; la anemia en el 75%; y las linfadenopatías o la hepatoesplenomegalia, en más del 40%.

LINFADENITIS

La linfadenitis cervicofacial es la manifestación más frecuente del MAC en los niños, y más del 80% de los pacientes con linfadenitis cervical por este microorganismo tienen entre 1 y 5 años de edad[41-43,97-99]. También puede aparecer en adultos, pero la tuberculosis es más frecuente que el MAC como causa de linfadenopatía en los pacientes mayores de 12 años[98,99]. La presentación clínica suele ser un aumento de tamaño ganglionar unilateral indoloro o mínimamente doloroso en la región submandibular o yugular alta (fig. 252-12)[41-43,97]. La fiebre es infrecuente. La afectación es bilateral en menos del 10% de los individuos, y la afectación multinodular se observa en menos del 20% de los niños. Las adenopatías suelen ser firmes pero no fluctuantes. Su tamaño varía de 1 a 7 cm de diámetro, con un promedio en una serie de 2,5 × 3 cm[97,99].

OTRAS LOCALIZACIONES

La afectación cutánea secundaria al MAC es infrecuente y no se diferencia claramente de otras lesiones crónicas de la piel. Las lesiones pueden ser úlceras, nódulos o placas. Se han descrito casos de MAC cutáneo tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunodeprimidos[8,100-102]. Lo más frecuente es que se deban a la inoculación directa de la piel por traumatismos, cirugía o inyección. La tumefacción local, el eritema y el dolor a la palpación pueden persistir durante meses o años. Las lesiones son indolentes, con una reacción ganglionar o síntomas generales escasos o nulos. El MAC también es una causa infrecuente de nefropatías, prostatitis, peritonitis, úlceras corneales, mastoiditis, mastitis, osteomielitis, endocarditis, artritis séptica y sinovitis.

Diagnóstico

ENFERMEDAD PULMONAR

El diagnóstico de la neumopatía por MAC resulta difícil debido a la elevada frecuencia de cultivos de esputo positivos entre personas sin enfermedad[45]. Un solo cultivo de esputo en el que crece MAC tiene un valor pronóstico bajo de enfermedad. La American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America han elaborado la definición de caso clínico en relación con la enfermedad pulmonar por MAC: los pacientes deben presentar síntomas, tener anomalías en la radiografía de tórax o la TC de tórax de alta resolución y tener algunas de las características siguientes: 1) dos cultivos de esputo para MAC positivos, 2) un lavado bronquial con un cultivo positivo para MAC o 3) bacilos ácido-alcohol resistentes o granulomas, o un cultivo positivo para MAC a partir de una muestra histopatológica (si no se cultiva el MAC de la biopsia, la micobacteria debería estar presente en, al menos, una muestra de esputo o de lavado bronquial).

Los frotis no son ni sensibles ni específicos para el diagnóstico de MAC pulmonar, ya que a menudo no son positivos y, cuando lo son,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tienen menos posibilidades de deberse a esta micobacteria que a *M. tuberculosis* o a otras micobacterias no tuberculosas. Los cultivos suelen positivizarse en 21 días cuando se realizan en el medio sólido y en 14 días cuando se realizan en caldo, pero el tiempo de crecimiento en el cultivo depende del tamaño del inóculo. No se puede catalogar un cultivo como negativo hasta que hayan transcurrido 6 semanas sin crecer ningún microorganismo. Los cultivos contaminados con sobrecrecimiento bacteriano o micótico antes de 6 semanas no pueden interpretarse y deberían repetirse. El ADN del MAC puede detectarse directamente en el esputo, pero no existen pruebas estandarizadas disponibles; es de esperar que dichas pruebas también detecten la colonización, de modo que puedan cumplirse los criterios diagnósticos de la American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America para la afectación pulmonar por MAC. Los pacientes que no cumplen estos criterios deben ser vigilados de cerca y reevaluados al cabo de un tiempo, ya que la afectación clínica puede desarrollarse con el tiempo.

Otros procesos con los que se puede confundir la variedad infiltrante del MAC pulmonar son la tuberculosis y otras infecciones por micobacterias no tuberculosas, nocardiosis, histoplasmosis, blastomicosis, la coccidioidomicosis y las neumonías bacterianas necrosantes. Las bronquiectasias también pueden deberse a déficit de IgG, trastornos ciliares pulmonares, fibrosis quística, exposición a toxinas o aspergilosis broncopulmonar alérgica.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD AL COMPLEJO *MYCOBACTERIUM AVIUM*

Los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad secundaria a MAC suelen referir antecedentes de exposición a aerosoles procedentes de piscinas o bañeras calientes. Las radiografías de tórax pueden ser normales; se observan nódulos o infiltrados; en la presentación aguda aparece una opacificación total de los campos pulmonares[4,87-89]. En las fases agudas, la biopsia pulmonar puede mostrar infiltrados neutrofílicos o linfocíticos; más tarde pueden verse granulomas no caseificantes. En los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad suele crecer la micobacteria en el esputo, en el lavado broncoalveolar o en las muestras de biopsia pulmonar. Esta entidad puede ser una combinación de una infección y una hipersensibilidad precoces. Actualmente no existe ninguna prueba para precipitinas séricas contra antígenos de MAC.

ENFERMEDAD DISEMINADA

El MAC diseminado se diagnostica mediante la recuperación del microorganismo de la sangre o de otra localización habitualmente estéril, como la médula ósea, el hígado o el bazo. La recuperación de la micobacteria de una sola de estas localizaciones indicaría una enfermedad localizada en dicho órgano, pero los cultivos positivos son muy sugestivos de que aparezcan cultivos positivos en otras localizaciones. El crecimiento del MAC en ganglios linfáticos puede indicar una enfermedad localizada, mientras que el crecimiento en esputo, lavados bronquiales, muestras de biopsias gastrointestinales o de heces puede indicar una colonización o una enfermedad localizada. En tales casos se necesitan cultivos positivos de más de un órgano para establecer el diagnóstico de enfermedad diseminada. El aislamiento del microorganismo de las heces no indica por sí mismo que la micobacteria sea la causante de la enfermedad, por lo que no se debe instaurar el tratamiento basándose exclusivamente en este hallazgo. No obstante, el riesgo de desarrollar una enfermedad asociada al MAC en los pacientes con una inmunodepresión intensa es mayor si la micobacteria está presente en las heces.

La muestra de elección para el cultivo es la sangre, y más de un 90% de los casos de afectación diseminada se diagnostica por un hemocultivo positivo. Los hemocultivos son sensibles y específicos para el diagnóstico de MAC diseminado en pacientes con SIDA. Una sola muestra proporciona el diagnóstico en el 90-95% de los casos, y dos muestras consiguen el diagnóstico en el 99% de los casos[103,104]. Sólo se deben obtener cultivos adicionales cuando la sospecha clínica sea alta. Sin embargo, en las fases iniciales de la enfermedad, la biopsia de la médula ósea con cultivo puede ser un procedimiento diagnóstico más sensible[62]. Es preferible utilizar medios líquidos que medios sólidos, además de ser más rápido. El crecimiento en los primeros suele detectarse al cabo de 8-14 días, aunque deben conservarse hasta 6 semanas para considerarlos negativos. Cuando se detecta crecimiento en un medio líquido, la hibridación mediante sondas de ADN o ARN puede identificar el MAC definitivamente en cuestión de horas. La carga micobacteriana sanguínea se puede cuantificar mediante sistemas de lisis-centrifugación con inoculación en medios sólidos, pero esta información tiene una utilidad clínica limitada[104]. Cuando la carga micobacteriana en sangre es alta pueden apreciarse micobacterias en frotis de capa leucocítica teñidos con Kinyoun o auramina, pero este método de diagnóstico no es ni sensible ni específico para el MAC. Se ha descrito que la detección directa de la micobacteria en sangre mediante reacción en cadena de la polimerasa es tan sensible y tan específica como los cultivos, pero aún no se ha extendido la aplicación de esta técnica[105,106].

La afectación diseminada por MAC tiene manifestaciones características, pero ninguno de sus rasgos es patognomónico. El diagnóstico diferencial es amplio. La afectación diseminada secundaria a histoplasmosis, tuberculosis u otras micobacterias no tuberculosas es especialmente similar al MAC diseminado. También deben tenerse en cuenta las criptococosis, las blastomicosis, las toxoplasmosis generalizadas, así como los citomegalovirus, la salmonelosis, los linfomas y el síndrome consuntivo del SIDA.

LINFADENITIS

Para confirmar el diagnóstico de linfadenitis por MAC es necesario que la micobacteria crezca en una muestra del ganglio. Es preferible una muestra por resección que una de biopsia con aguja o un aspirado, ya que con estas últimas técnicas pueden formarse fístulas. En el huésped sin infección por el VIH, lo más probable es que no crezca nada en los cultivos cuando éstos se obtienen transcurrido más de un mes desde la aparición de la adenopatía. El examen histológico que muestra granuloma no caseificante, con o sin bacilos ácido-alcohol resistentes, es sugestivo, pero no diagnóstico. En tales casos, o cuando no se puede realizar la resección, las pruebas cutáneas duales con antígenos específicos para el MAC son sensibles y específicas, pero estos reactivos no están aprobados actualmente en Estados Unidos[107]. Las pruebas cutáneas realizadas exclusivamente con antígeno de *M. tuberculosis* (PPD) tienen una sensibilidad limitada[107,108], pero en un artículo reciente de linfadenitis no tuberculosa en niños que vivían en entornos de bajo riesgo para tuberculosis, la positividad de la prueba de la tuberculina cutánea constituía un factor pronóstico útil de infección micobacteriana en el ganglio, y en la mayoría de los casos se debía a MAC[109].

El diagnóstico diferencial de las linfadenopatías es muy amplio. La tuberculosis y los linfomas son de las entidades más frecuentes que presentan similitudes con el MAC. También se deben tener en cuenta otros procesos como mononucleosis, toxoplasmosis, sífilis, enfermedad por arañazo de gato, otras neoplasias, así como ganglios linfáticos reactivos a infecciones bacterianas locales.

OTRAS LOCALIZACIONES

El diagnóstico de MAC en otras localizaciones como piel, partes blandas, huesos y articulaciones lo sugiere el hallazgo de bacilos ácido-alcohol resistentes o de granulomas en el tejido, pero para confirmarlo es necesario el aislamiento del MAC mediante el cultivo de la localización afectada.

Tratamiento

BASES DEL TRATAMIENTO

El éxito del tratamiento supone un gran reto. Al igual que sucede con el tratamiento de otras infecciones micobacterianas, resulta esencial la utilización de al menos dos fármacos activos para evitar la aparición de resistencias y para conseguir una curación a largo plazo. El tratamiento resulta difícil por la escasez de fármacos activos contra el MAC y por la frecuencia de efectos adversos asociados a los fármacos disponibles. Antes del descubrimiento de los macrólidos, los índices de éxito del tratamiento de la afectación pulmonar eran del 50% o menos[78,79,110]. Los regímenes terapéuticos estaban basados en varios fármacos como la isoniazida, el etambutol, la rifampicina, la estreptomicina, la amikacina, el ácido paraaminosalicílico, la clofazimina, la cicloserina y la etionamida. Los índices de fracaso inmediato eran del 25%, mientras que el fracaso final y los índices de recidiva se aproximaban al 50%. Además, estos regímenes previos a la época de los macrólidos tenían una duración

de 36 meses, y era habitual que los pacientes presentasen reacciones farmacológicas adversas, frecuentes y graves, en particular con cicloserina, etionamida y aminoglucósidos. Los pacientes con SIDA y MAC diseminado también respondían mal a los regímenes sin macrólidos[111-113]. Aunque en algunos ensayos se consiguió una reducción sustancial del grado de bacteriemia, los índices de fracaso y de mortalidad seguían siendo elevados, y la toxicidad farmacológica sustancial.

Los macrólidos y los azálidos muestran una excelente actividad in vitro contra el MAC[114]. Utilizando técnicas de dilución en caldo se considera que una concentración mínima inhibitoria de menos de 8 µg/ml es sensible a claritromicina y mayor de 32 µg/ml se considera resistente. Más del 99% de las cepas procedentes de pacientes a los que no se les han administrado previamente macrólidos es sensible a la claritromicina o la azitromicina[115-117], aunque en una serie de pacientes con SIDA diagnosticados como casos nuevos con MAC diseminado, el 17% mostraba una resistencia de base a los macrólidos. Esto se atribuyó a una exposición previa a macrólidos durante el tratamiento o la profilaxis del MAC[118]. Se ha evaluado la monoterapia con macrólidos/azálidos para el tratamiento de los pacientes sin SIDA y MAC pulmonar. En un ensayo de monoterapia con claritromicina, el 94% de los pacientes mostró mejoría clínica, pero el 16% desarrolló resistencia a dicho fármaco[116]. En otro ensayo se administró azitromicina como monoterapia durante 4 meses a pacientes con MAC pulmonar, consiguiéndose mejoría clínica sin desarrollo de resistencias a macrólidos[117]. Se ha demostrado la eficacia clínica de la claritromicina y la azitromicina cuando se administran como monoterapia en los pacientes con SIDA y MAC diseminado[115,119,120]. El tratamiento con estos fármacos daba lugar a un descenso notable de la bacteriemia por MAC y a una reducción significativa de la sintomatología clínica. No obstante, cuando se administraban como monoterapia, los índices de resistencia a los macrólidos eran inaceptables. En el ensayo de monoterapia con claritromicina más amplio, el 46% de los pacientes desarrolló cepas con una concentración mínima inhibitoria igual o superior a 32 µg/ml, y el desarrollo de dichas cepas resistentes se asociaba a la recurrencia de los síntomas clínicos[115].

Otros fármacos también muestran actividad clínica contra el MAC. La rifabutina es activa in vitro[121], y en un ensayo con control de placebo, la combinación de rifabutina con etambutol y clofazimina consiguió mejorar la bacteriemia en 7 de 11 pacientes con SIDA y MAC diseminado, frente a 0 de 13 en los que recibían placebo con los otros dos fármacos[122]. Se ha demostrado que el etambutol posee actividad in vitro[123] y que reduce eficazmente la micobacteriemia cuando se utiliza como monoterapia para los pacientes con SIDA y MAC diseminado[124].

El tratamiento combinado resulta esencial para maximizar la eficacia de los macrólidos y minimizar el desarrollo de resistencias a dichos fármacos. Se han evaluado numerosos regímenes con combinaciones diferentes. En el MAC pulmonar en pacientes que han tolerado 6 o más meses de tratamiento con macrólidos, los índices de conversión del esputo varían entre el 70% y el 90%[125-127]. Aunque no se ha realizado un estudio comparativo directo de azitromicina y claritromicina para el tratamiento de la afectación pulmonar, los índices de conversión del cultivo parecen menores en los estudios de azitromicina[128]. La mayoría de los pacientes de estos estudios recibió etambutol, rifabutina (o rifampicina) y un aminoglucósido, además del macrólido. La importancia del macrólido en los regímenes se evidenció en un estudio de pacientes con MAC pulmonar que fueron tratados con una combinación de etambutol y rifampicina sin un macrólido: el índice de fracasos fue del 69% con una mortalidad del 36%[129].

Se ha demostrado un notable beneficio clínico al añadir macrólidos a los regímenes de tratamiento para los pacientes con SIDA y MAC diseminado. Los pacientes que reciben un régimen de tres fármacos con claritromicina, rifabutina y etambutol muestran una disminución mayor de la bacteriemia y mejor supervivencia que los pacientes que reciben rifabutina, etambutol, clofazimina y ciprofloxacino[130]. Otros ensayos de regímenes que contienen claritromicina para el tratamiento del MAC diseminado han obtenido mejores resultados que los históricos resultados de pacientes tratados con regímenes con fármacos que no contenían macrólidos[131,132]. La azitromicina también es eficaz en el tratamiento del MAC diseminado, aunque el número de ensayos realizados con azitromicina es menor que con claritromicina. En dos ensayos comparativos, los pacientes que recibieron azitromicina tenían menos probabilidades de reducir la bacteriemia que aquéllos que recibieron claritromicina[133,134].

TABLA 252-1 Fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium*

Fármaco	*Dosis diaria habitual**	*Dosis intermitente habitual*	*Efectos adversos frecuentes*
Claritromicina	500 mg/12 horas	1 g 3 veces/semana	Molestias GI, sabor amargo, exantema, pérdida auditiva, interacciones farmacológicas
Azitromicina	250 mg/día	500-600 mg 3 veces/semana	Molestias GI, pérdida auditiva
Etambutol	15 mg/kg al día	25 mg/kg 3 veces/semana	A dosis altas: neuritis óptica, molestias GI
Rifabutina	300 mg/día	300 mg 3 veces/semana	Molestias GI, hepatitis, neutropenia, interacciones farmacológicas; a dosis altas: uveítis, artralgias
Rifampicina	600 mg/día	600 mg 3 veces/semana	Molestias GI, hepatitis, neutropenia, interacciones farmacológicas
Amikacina	No recomendada	15 mg/kg i.v. 3 veces/semana	Anomalías vestibulares y auditivas, toxicidad renal
Estreptomicina	No recomendada	15 mg/kg i.m. (máximo 1 g 3 veces/semana)	Anomalías vestibulares y auditivas, toxicidad renal

*Dosis por vía oral, a menos que se indique lo contrario.
GI, gastrointestinales.

Tolerancia

La dosis máxima de claritromicina es de 500 mg dos veces al día; dosis más altas se han asociado a resultados clínicos peores, y no deben utilizarse[115,135]. Numerosos pacientes, y en particular los de edad avanzada, tienen dificultades para tolerar una dosis de claritromicina de 500 mg/12 horas, debido fundamentalmente a los efectos adversos gastrointestinales (tabla 252-1). Cuando aparecen estos efectos, pueden paliarse reduciendo la dosis a la mitad una vez al día o administrando la dosis completa tres veces por semana. Sin embargo, en un estudio no comparativo del tratamiento del MAC pulmonar con un régimen de claritromicina tres veces por semana se observaron índices de mejora menores de lo esperado, sobre todo en los pacientes con enfermedad cavitada[126]. Otra alternativa consiste en sustituir la claritromicina por azitromicina, ya que la azitromicina muestra una actividad similar y provoca menos intolerancia digestiva[136]. Los pacientes que muestran inicialmente intolerancia a la azitromicina pueden ser capaces de tolerar dosis más bajas o con una menor frecuencia. La mayoría de los pacientes tolera bien el etambutol, aunque a dosis más altas puede aparecer intolerancia digestiva o neuritis óptica[137]. La rifabutina se asocia a molestias digestivas, anomalías de la función hepática y neutropenia. Cuando se administra a dosis más altas o junto a fármacos que inhiben su metabolismo, la rifabutina se ha asociado a uveítis y artralgias graves[138,139]. En los pacientes que no toleran la rifabutina, ésta se puede reemplazar por rifampicina, la cual a menudo se tolera mejor.

Los aminoglucósidos se deben administrar por vía parenteral; la estreptomicina suele administrarse por vía intramuscular, mientras que la amikacina suele administrarse por vía intravenosa. Los pacientes desarrollan con frecuencia intolerancia a las inyecciones intramusculares repetidas asociadas al tratamiento prolongado con estreptomicina, por lo que la disponibilidad de dispositivos intravenosos de larga duración convierte a la amikacina en el fármaco de elección. La administración de aminoglucósidos en un régimen de dos o tres veces por semana es adecuada para el tratamiento del MAC, y esta dosificación disminuye las incomodidades para el paciente. La toxicidad principal de los aminoglucósidos es la pérdida

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

auditiva y el deterioro de la función renal. Cuando se administraban amikacina, kanamicina o estreptomicina en una dosis diaria de 15 mg/kg o tres veces por semana a una dosis de 25 mg/kg para las infecciones micobacterianas, la ototoxicidad aparecía en el 37% de los casos, la toxicidad vestibular en el 9% y la nefrotoxicidad en el 15%[140]. La pérdida auditiva secundaria a los aminoglucósidos suele ser permanente. Antes de instaurar estos fármacos es preciso realizar una audiometría de referencia que se repetirá mensualmente en los pacientes de edad avanzada. Igualmente, hay que realizar un seguimiento semanal de las concentraciones séricas de creatinina ajustando las dosis en función de los resultados.

Interacciones farmacológicas

Ni la azitromicina ni el etambutol tienen interacciones farmacológicas clínicamente relevantes, y ésta es una de las principales ventajas de estos fármacos. La claritromicina inhibe el citocromo P-450 (CYP 3A4) e interfiere en el metabolismo de fármacos que utilizan esta enzima. Se han descrito aumentos de las concentraciones séricas de teofilina, carbamazepina, omeprazol, digoxina y terfenadina cuando estos fármacos se administran junto a claritromicina. Las concentraciones plasmáticas de teofilina, carbamazepina y digoxina deben monitorizarse cuando se simultanean con claritromicina; la administración conjunta de claritromicina y terfendina está contraindicada. Igualmente, puede verse afectado el metabolismo de la warfarina (cumadina), potenciándose su efecto anticoagulante, por lo que deben vigilarse estrechamente los tiempos de protrombina. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina aumentan cuando se administra simultáneamente fluconazol o ranitidina, pero dichos aumentos no parecen asociarse a alteraciones en su eficacia o su toxicidad.

La rifampicina y la rifabutina disminuyen la depuración de otros fármacos al inducir la vía de la enzima microsomal hepática del citrocromo P-450[141,142]. Tanto la rifampicina como la rifabutina pueden alterar a numerosos fármacos como la claritromicina, la metadona, la warfarina, los estrógenos, la teofilina y diversas clases de antirretrovirales. Cuando estos fármacos se administren conjuntamente con la rifampicina o la rifabutina se deberán monitorizar sus concentraciones plasmáticas siempre que sea posible. La rifabutina tiene un efecto menos intenso sobre la inducción enzimática hepática que la rifampicina y ofrece ciertas ventajas en algunos casos. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina y de su metabolito activo, 14-OH claritromicina, disminuyen hasta un 65% cuando se administra simultáneamente con rifampicina; cuando se administra junto a rifabutina el descenso es del 47%[143]. La rifampicina y la rifabutina tienen importantes interacciones farmacológicas con inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no análagos de nucleósidos utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH. La rifampicina no suele recomendarse en dichos pacientes, y es preciso ajustar la dosificación de rifabutina (v. cap. 39)[141]. Dado que las fluoroquinolonas pueden afectar las concentraciones plasmáticas de teofilina, dilantina y warfarina, es preciso monitorizar estos fármacos cuando se administran junto a las fluoroquinolonas. La administración simultánea de fluoroquinolonas y antiácidos que contengan calcio o magnesio o comprimidos de sulfato ferroso puede dar lugar a una disminución de la absorción de las fluoroquinolonas y a una disminución de sus concentraciones plasmáticas.

Dosificación en los pacientes con trastornos de la función renal

La claritromicina, el etambutol, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos se excretan por vía renal, por lo que es necesario reducir la dosis de estos fármacos en los pacientes con insuficiencia renal. La rifampicina, la rifabutina y la azitromicina se excretan principalmente por vía hepática y no es preciso disminuir su dosis cuando se administran a pacientes con insuficiencia renal.

Tratamiento de la enfermedad por el complejo Mycobacterium avium *resistente a macrólidos*

Las micobacterias resistentes in vitro a la claritromicina muestran una resistencia cruzada uniforme a la azitromicina, por lo que no aporta nada sustituirla cuando se encuentran este tipo de cepas[144]. Ningún fármaco debe mantenerse en los pacientes con enfermedad por MAC ocasionada por microorganismos resistentes a macrólidos. La elección del régimen terapéutico óptimo para dichos pacientes supone un reto, ya que los regímenes empleados antes del descubrimiento de los macrólidos sólo obtenían beneficios marginales. La mayoría de los expertos recomienda un régimen de cuatro fármacos que consiste en rifabutina, etambutol, una fluoroquinolona y un aminoglucósido[45,145]. Para comodidad del paciente y por su facilidad de administración se prefiere la amikacina a la estreptomicina. La elección de la fluoroquinolona óptima resulta problemática, ya que muchas cepas del MAC no son sensibles in vitro a las concentraciones plasmáticas alcanzables con moxifloxacino o levofloxacino[146]. El moxifloxacino puede tener un perfil mejor y es eficaz en modelos animales de MAC, pero la experiencia clínica con este fármaco es limitada. La etionamida y la cicloserina pueden ser de utilidad, pero sus efectos tóxicos son importantes; lo más aconsejable es consultar al especialista con experiencia en el uso de estos fármacos. La isoniazida, la pirazinamida y la clofazimina muestran una actividad mínima in vitro y no aportan beneficios desde el punto de vista clínico[129,147].

Tratamiento inmunomodulador de la enfermedad por el complejo Mycobacterium avium

La enfermedad por el MAC en pacientes con defectos inmunitarios congénitos puede responder mejor al tratamiento antimicobacteriano cuando se instaura una terapia para restaurar o soslayar los defectos inmunitarios. Cuando existen defectos congénitos en la vía de señalización del IFN-γ, la administración subcutánea de este interferón vence a dichos defectos y puede dar lugar a una mejoría clínica[72]. El IFN-γ también podría ser beneficioso como complemento al tratamiento antibiótico de pacientes con neumopatía por MAC sin defectos inmunitarios definidos[148].

Planes terapéuticos específicos

COMPLEJO *MYCOBACTERIUM AVIUM* PULMONAR

Tratamiento farmacológico

La decisión de tratar un MAC pulmonar resulta difícil por la larga duración del tratamiento necesario y por la probabilidad de una toxicidad farmacológica sustancial. El tratamiento debe instaurarse únicamente en pacientes con síntomas clínicos activos, estudios de imagen anormales y cultivos positivos, como ya se ha descrito. El tratamiento debe consistir en un mínimo de tres fármacos, y normalmente es a base de claritromicina 500 mg dos veces al día, etambutol 15 mg/kg y rifampicina 600 mg o rifabutina 300 mg/día (tabla 252-2). La mayoría de los expertos utilizan rifampicina para el tratamiento de los pacientes con MAC pulmonar por la menor incidencia de efectos adversos. Un aminoglucósido, habitualmente la amikacina o la estreptomicina, puede ser de suma utilidad en los 2-3 meses iniciales del tratamiento de los pacientes con enfermedad generalizada[45,149]. Las directrices terapéuticas consensuadas recomiendan una dosificación diaria de fármacos

TABLA 252-2 Regímenes para el MAC pulmonar (complejo *Mycobacterium avium*)

Tratamiento inicial para la enfermedad nodular/bronquiectásica	*Tratamiento inicial para la enfermedad cavitaria*	*Enfermedad avanzada (grave) o tratada previamente*
Claritromicina 1 g tres veces/semana o azitromicina 500-600 mg tres veces/semana	Claritromicina 500-1.000 mg/día o azitromicina 250-300 mg/día	Claritromicina 500-1.000 mg/día o azitromicina 250-300 mg/día
más	más	más
Etambutol 25 mg/kg tres veces/semana	Etambutol 15 mg/kg/día	Etambutol 15 mg/kg/día
más	más	más
Rifampicina 600 mg tres veces/semana	Rifampicina 600 mg/día con o sin estreptomicina o amikacina[§]	Rifabutina 300 mg/día o rifampicina 600 mg/día
		más
		Estreptomicina o amikacina[§]

[§]Véase la recomendación de la dosificación en el texto. Modificado a partir de An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:367-416.

por vía oral, administrando el aminoglucósido de dos a tres veces por semana[45]. La mejoría clínica de los pacientes, el cumplimiento terapéutico y la aparición de efectos adversos deben ser evaluados mensualmente. Cada mes se obtendrán esputos para frotis y cultivo de micobacterias. La velocidad de la mejoría clínica puede ser lenta y el cultivo de la mayoría de los pacientes suele mantenerse positivo durante 6-12 meses[45,125-127,150]. No es preciso repetir las radiografías de tórax con frecuencia ya que los cambios son lentos. Se debe comprobar el cumplimiento terapéutico en los pacientes que no muestran mejoría clínica y cuyo esputo no se negativiza al cabo de 6-12 meses. Una alternativa para los pacientes que son incapaces de tolerar el régimen inicial consiste en modificar la dosis diaria de claritromicina por tres dosis semanales de 1 g, 25 mg/kg de etambutol y 300 mg de rifabutina, todos ellos administrados según una pauta de tres dosis semanales, si bien no se recomienda este regimen en los pacientes con una enfermedad extensa[126]. La aparición de efectos farmacológicos adversos puede precisar un ajuste adicional de la dosis. Otra alternativa para los pacientes que no pueden tolerar la claritromicina es cambiar a 250 mg/día de azitromicina, más 15 mg/kg/día de etambutol y 600 mg/día de rifampicina. En los pacientes con la variedad nodular o bronquiectásica del MAC pulmonar puede administrarse un régimen de tres dosis semanales con 1 g de claritromicina o 500-600 mg de azitromicina, más 25 mg/kg de etambutol y 600 mg de rifampicina, todos ellos administrados según una pauta de tres dosis semanales[45,128]. En los pacientes con regímenes de tres dosis semanales es esencial comentar la importancia del cumplimiento terapéutico.

En aquellos pacientes que no responden al tratamiento a pesar de cumplirlo estrictamente es preciso considerar la posibilidad de resistencias farmacológicas, por lo que deben realizarse pruebas de sensibilidad para macrólidos y azálidos. Aunque la mayoría de las cepas del MAC procedentes de pacientes no tratados son sensibles a macrólidos y azálidos, pueden desarrollar resistencia durante el tratamiento, y por tanto malos resultados. Las cepas resistentes a la claritromicina también lo son a la azitromicina[144]. No se recomienda realizar pruebas de sensibilidad para otros fármacos diferentes a los macrólidos[45].

Se desconoce la duración óptima del tratamiento, pero la mayoría de los expertos recomienda una duración de 12 meses a partir de que se hayan negativizado los cultivos de esputo. La mayoría de los pacientes con MAC pulmonar recibe un total de 18 a 24 meses de tratamiento[45]. Tratamientos más breves pueden ser razonables en pacientes con afectación mínima y que muestran una respuesta clínica rápida a la terapia. Una vez finalizado el tratamiento, los pacientes deben ser reevaluados cada pocos meses, ya que pueden producirse recidivas.

Cirugía

La resección quirúrgica pulmonar tiene un papel limitado y es una posibilidad en determinados pacientes que no responden al tratamiento médico. Aunque la mayoría de los procedimientos quirúrgicos se realizaban antes del descubrimiento de los macrólidos[151], la resección quirúrgica de los pulmones infectados por MAC sigue indicándose en ocasiones a pesar de los regímenes con claritromicina[152,153]. La indicación de la cirugía suele ser por un fracaso del tratamiento farmacológico y su finalidad es resecar áreas extensas afectadas, donde la penetración de los antibióticos puede ser limitada. Algunos pacientes necesitan cirugía para controlar complicaciones del MAC como neumotórax, bronquiectasias o hemoptisis. Dado que la mayoría de los pacientes con MAC padecen otras entidades patológicas, la cirugía en dicha población puede tener una elevada incidencia de complicaciones, y sobre todo fugas de aire prolongadas y fístulas broncopulmonares[151,152], aunque en un informe reciente se señalaron pocos resultados negativos en pacientes seleccionados[153].

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

La mayoría de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad por MAC («pulmón de bañera de agua caliente») ha respondido bien a intervenciones a corto plazo[87-89]. Algunos han respondido simplemente a la evitación de la fuente de contagio sin tratamientos adicionales[89]. En aquéllos con síntomas pulmonares progresivos se ha demostrado también la eficacia de ciclos breves (2 meses) de prednisona, con o sin antimicobacterianos durante 3-6 meses[87,89].

ENFERMEDAD DISEMINADA

El tratamiento antimicobacteriano debe instaurarse rápidamente en todos aquellos pacientes con pruebas de MAC diseminado confirmadas mediante cultivo. En los pacientes con síntomas clínicos sugestivos de MAC diseminado se deben realizar hemocultivos, pero no se recomienda un tratamiento de presunción, ya que la sospecha clínica no constituye un factor pronóstico bueno de MAC diseminado[62]. Si se instaura el tratamiento antes del resultado de los cultivos, el médico debe interrumpirlo y valorar la posibilidad de otras enfermedades si los cultivos siguen siendo negativos al cabo de 6-8 semanas. Las cepas de MAC procedentes de pacientes con SIDA deben someterse inicialmente a un antibiograma para descartar la existencia de resistencia a macrólidos, ya que puede darse hasta en un 17% de los casos[118]. Los pacientes infectados por el VIH no deben tratarse si están colonizados por el MAC en el esputo o en el aparato digestivo, pero no muestran indicios de infección activa; no obstante, estos pacientes deben seguirse de cerca, ya que el 60% puede desarrollar bacteriemia por el MAC en el transcurso de un año[17].

Los pacientes con MAC diseminado deben tratarse con claritromicina 500 mg/12 horas y etambutol 15 mg/kg/día (tabla 252-3)[145]. La claritromicina puede reemplazarse por azitromicina en caso de que no se tolere la primera, aunque la mayoría de los expertos siguen prefiriéndola en este contexto. Algunos expertos recomiendan añadir rifabutina 300 mg/día, pero los beneficios de añadir este fármaco son inciertos. En un ensayo, al añadir rifabutina no se influía sobre la respuesta bacteriológica ni sobre la supervivencia[132], pero en otro, se observaba un beneficio clínico modesto al añadir una dosis de rifabutina más alta (450 mg/día)[154]. Los pacientes con infección por VIH y enfermedad por MAC han obtenido mejores resultados clínicos y un menor riesgo de recidiva cuando se administra simultáneamente el tratamiento antirretroviral para la enfermedad por el VIH. Este tratamiento se complica por las interacciones farmacológicas entre la rifabutina utilizada para tratar la enfermedad por el MAC y los inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (o con ambos) utilizados para tratar la infección por el VIH. En esta situación se prefiere el tratamiento del MAC con claritromicina y etambutol (solo). Si se va a utilizar rifabutina puede ser necesario ajustar su dosis, la de los inhibidores de la proteasa o la de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (v. tabla 252-3)[141,142,145].

Cuando se instaura un tratamiento antimicobacteriano eficaz del MAC diseminado, la fiebre y la sudoración nocturna suelen resolverse en cuestión de 2-4 semanas, y las micobacterias desaparecen de la sangre en 4-8 semanas. No obstante, puede que la anemia intensa y la fatiga tarden en resolverse entre 2 y 6 meses. Los pacientes con un

TABLA 252-3 Regímenes para el MAC diseminado (complejo *Mycobacterium avium*)

	De elección	*Alternativo*
Tratamiento	Claritromicina 500 mg/12 horas más Etambutol 15 mg/kg al día con o sin Rifabutina 300 mg al día*	Azitromicina 500-600 mg/día más Etambutol 15 mg/kg al día con o sin Rifabutina 300 mg al día*
Prevención	Azitromicina 1,2 g semanal	Claritromicina 500 mg/12 horas o rifabutina 300 mg/día*

*En los pacientes con VIH-positivo y tratamiento con un inhibidor de la proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos, la rifampicina debe ser reemplazada por rifabutina, aunque la dosis depende de los antirretrovirales. La dosis de rifabutina debería reducirse hasta los 150 mg tres veces por semana o vigilar estrechamente la concentración plasmática de rifabutina en los pacientes tratados con amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, nelfinavir, loprinavir-ritonavir, tipranovir-ritonavir y ritonavir. La rifabutina debería aumentarse hasta los 450-600 mg/día o los 600 mg 2-3 veces por semana en los pacientes tratados con efavirenz, pero no se debería usar en los tratados con saquinavir o delavirdina. No se necesita ajustar la dosis de rifabutina en los pacientes tratados con nevirapine o etravirine. No hay datos adecuados acerca del uso de rifabutina con maraviroc o raltegravir, pero probablemente no sea preciso ajustar las dosis de rifabutina. La claritromicina aumenta el área bajo la curva de rifabutina en un 76%, convirtiendo a la azitromicina en una elección mejor para el tratamiento combinado. Modificado de las recomendaciones del National Institutes of Health, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, y la HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58:1-207.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hematocrito menor del 25% deben recibir transfusiones o eritropoyetina exógena para estimular la producción de eritrocitos y aumentar el hematocrito hasta un 28% o más. Los valores de eritropoyetina endógena no parecen ser un buen factor pronóstico de éxito de la eritropoyetina exógena[66], y la mejoría sintomática tras la transfusión es rápida, por lo que a menudo es preferible realizar la transfusión. El valor del hematocrito debe evaluarse mensualmente para valorar la necesidad de transfusiones posteriores. La respuesta de la anorexia y la pérdida de peso al tratamiento antimicobacteriano es variable, pero no está indicado administrar complementos de nutrición parenteral. No está indicado realizar hemocultivos de seguimiento en los pacientes con mejoría clínica, pero sí en aquéllos que no mejoran al cabo de 4 a 8 semanas. Las cepas de pacientes en los que fracasa el tratamiento deben someterse a antibiograma frente a claritromicina, aunque la mayoría sigue siendo sensible a este fármaco en las pruebas in vitro[131,132].

Algunos pacientes que empiezan el tratamiento antirretroviral experimentan una reacción inflamatoria local o un agravamiento de los síntomas generales como una manifestación del síndrome de reconstitución inmunitaria[44,95,96]. Esta situación es especialmente probable cuando se inician simultáneamente el tratamiento antimicobacteriano y el antirretroviral. Las reacciones locales comunes son linfadenopatías dolorosas, dolor abdominal o hepatoesplenomegalia. La mayoría de los pacientes con síndrome de reconstitución inmunitaria mejora sin cambios en el tratamiento. En los pacientes con síntomas graves, un ciclo breve (4-8 semanas) de corticoides (p. ej., prednisona 0,5 mg/kg/día, reduciendo la dosis según lo permitan los signos y síntomas) puede aliviar las molestias sintomáticas[145].

La duración del tratamiento depende en gran medida del estado inmunitario del paciente. El tratamiento debe mantenerse indefinidamente en los pacientes con un recuento de linfocitos $CD4^+$ menor de 100/mm^3. En varias series de gran tamaño, los pacientes con SIDA y MAC diseminado que han tenido una elevación significativa del recuento de linfocitos $CD4^+$ debido al tratamiento antirretroviral han interrumpido el tratamiento antimicobacteriano sin efectos nocivos aparentes[155,156]. Basándose en estos estudios, los expertos sugieren que es razonable interrumpir el tratamiento en las personas que han recibido terapia para el MAC durante al menos 12 meses y que han mantenido un recuento de linfocitos $CD4^+$ igual o superior a 100/mm^3 durante al menos 6 meses[145]. Los pacientes deben reevaluarse de forma continuada, ya que existen casos que han recaído con MAC local o generalizado al interrumpir el tratamiento.

LINFADENITIS

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para la linfadenitis secundaria al MAC[97-99]. Se recomienda una resección completa del ganglio como medida diagnóstica y terapéutica. En los individuos con un riesgo quirúrgico elevado, una alternativa puede consistir en la instauración de un régimen farmacológico que incluya a la claritromicina[43].

Profilaxis

Los pacientes con SIDA y un recuento de linfocitos $CD4^+$ menor de 50/mm^3 están expuestos a un riesgo elevado de desarrollar una afectación diseminada por el MAC. Esta entidad se desarrolla anualmente en aproximadamente el 20% de dichos pacientes[32,33]. Dada la elevada morbimortalidad asociada al MAC diseminado, la quimioprofilaxis contra esta micobacteria es un componente crucial del tratamiento para todos los pacientes con un recuento de linfocitos $CD4^+$ menor de 50/mm^3[3,145]. Los fármacos con eficacia demostrada en la prevención del MAC diseminado en esta población son la claritromicina[157], la azitromicina[158] y la rifabutina[159]. En estudios de comparación directa, los macrólidos y los azálidos se mostraban más eficaces que la rifabutina[160,161]. No existe ningún beneficio añadido por utilizar una terapia combinada para prevenir el MAC diseminado, ya que raras veces surgen resistencias con una profilaxis monoterápica.

Antes de comenzar con la profilaxis antimicobacteriana se debe realizar un hemocultivo para aislamiento de micobacterias en los pacientes con fiebre, pérdida de peso u otros síntomas de afectación diseminada para descartar que se haya producido la enfermedad diseminada. No está indicado un cribado de rutina del esputo o las heces en busca de MAC. El régimen de elección consiste en azitromicina 1.200 mg una vez por semana, dada su facilidad de administración y su escasa toxicidad (v. tabla 252-3). La claritromicina también es eficaz, pero debe administrarse a una dosis de 500 mg/12 horas. La rifabutina a una dosis de 300 mg/día únicamente debe administrarse cuando el paciente no puede tolerar la azitromicina o la claritromicina. En los pacientes a los que se les administra únicamente rifabutina debe descartarse una tuberculosis activa para evitar la aparición de tuberculosis resistente a rifampicina. Los pacientes que han tenido un recuento mínimo de linfocitos $CD4^+$ inferior a 50/mm^3 y que con tratamiento antirretroviral han conseguido aumentar dicho recuento por encima de 100 linfocitos/mm^3 dejan de estar expuestos a un riesgo elevado de MAC. Los estudios controlados han demostrado la seguridad de la interrupción de la profilaxis antimicobacteriana para el MAC en esta población[162,163]. Actualmente se recomienda interrumpir la profilaxis en las personas que mantienen un recuento de linfocitos $CD4^+$ superior a 100/mm^3 durante al menos 3 meses[145]. Si dicho recuento desciende posteriormente hasta 50 linfocitos/mm^3 o menos, habrá que reinstaurar el tratamiento profiláctico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horsburgh Jr CR. Epidemiology of *Mycobacterium avium* complex. *Lung Biol Health Dis.* 1996;**87**:1-22.
2. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1979;**119**:107-59.
3. du Moulin GC, Stottmeier KD, Pelletier PA, et al. Concentration of *Mycobacterium avium* by hospital hot water systems. *JAMA.* 1988;**260**:1599-601.
4. Marras TK, Wallace Jr RJ, Koth LL, et al. Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. *Chest.* 2005;**127**:664-71.
5. von Reyn CF, Maslow JN, Barber TW, et al. Persistent colonisation of potable water as a source of *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *Lancet.* 1994;**343**:1137-41.
6. Tobin-D'Angelo MJ, Blass MA, del Rio C, et al. Hospital water as a source of *Mycobacterium avium* complex (MAC) isolates in respiratory specimens. *J Infect Dis.* 2004;**189**:98-104.
7. von Reyn CF, Arbeit RD, Tosteson ANA, et al. and the International MAC Study Group. The international epidemiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. AIDS. 1996;**10**:1025-32.
8. Sugita Y, Ishii N, Katsuno M, et al. Familial cluster of cutaneous *Mycobacterium avium* infection resulting from use of a circulating, constantly heated bath water system. *Br J Dermatol.* 2000;**142**:789-93.
9. Parker BC, Ford MA, Gruft H, et al. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria: IV. Preferential aerosolization of *Mycobacterium intracellulare* from natural waters. Am Rev Respir Dis. 1983;**128**:652-6.
10. Chapman JS. The atypical mycobacteria. *Hosp Pract.* 1970;**5**:69-80.
11. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States: Results from a national survey. *Am Rev Respir Dis.* 1987;**135**:1007-14.
12. Tsukamura M, Kita N, Shimoide H, et al. Studies on the epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis in Japan. *Am Rev Respir Dis.* 1988;**137**:1280-4.
13. Maugein J, Dailloux M, Carbonnelle B, et al. Sentinel-site surveillance of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2005;**26**:1092-6.
14. Debrunner M, Salfinger M, Brandli O, et al. Epidemiology and clinical significance of nontuberculous mycobacteria in patients negative for human immunodeficiency virus in Switzerland. *Clin Infect Dis.* 1992;**15**:330-45.
15. Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM. Pectus excavatum and scoliosis: Thoracic abnormalities associated with pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis.* 1991;**144**:914-6.
16. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: Incidence, presentation, and response to therapy in a community setting. *Am Rev Respir Dis.* 1991;**143**:1381-5.
17. Chin DP, Hopewell PC, Yajko DM, et al. *Mycobacterium avium* complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of developing *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with the human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* 1994;**169**:289-95.
18. Horsburgh CR, Metchock B, Gordon SM, et al. Predictors of survival in patients with AIDS and disseminated *Mycobacterium avium* complex disease. *J Infect Dis.* 1994;**170**:573-7.
19. Kalayjian RC, Toossi Z, Tomashefski Jr JF, et al. Pulmonary disease due to infection by *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1995;**20**:1186-94.
20. Nishiuchi Y, Maekura R, Kitada S, et al. The recovery of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) from the residential bathrooms of patients with pulmonary MAC. *Clin Infect Dis.* 2007;**45**:347-51.
21. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clinic Proc.* 2007;**82**:812-6.
22. Kilby JM, Gilligan PH, Yankaskas JR, et al. Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1992;**102**:70-5.
23. Pinto-Powell R, Olivier KN, Marsh BJ, et al. Skin testing with *Mycobacterium avium* sensitin to identify infection with M. avium complex in patients with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis.* 1996;**22**:560-2.
24. Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA. Isolation of mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Medicine.* 1994;**73**:103-9.
25. Horsburgh Jr CR, Mason UG, Farhi DC, et al. Disseminated infection with *Mycobacterium avium-intracellulare*: A report of 13 cases and a review of the literature. *Medicine.* 1985;**64**:36-48.
26. Horsburgh CR. Epidemiology of human disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Can J Infect Dis.* 1994;**5**(suppl B): 5B-9B.
27. Horsburgh CR, Gettings J, Alexander LN, et al. Disseminated *Mycobacterium avium* complex disease among patients

infected with human immunodeficiency virus. 1985-2000. *Clin Infect Dis.* 2001;**33**:1938-43.
28. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus–associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000;**30**(suppl 1): S5-14.
29. Reichenbach J, Rosenzweig S, Doffinger R, et al. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;**1**:503-11.
30. Winter SM, Bernard EM, Gold JW, et al. Humoral response to disseminated infection by *Mycobacterium avium–Mycobacterium intracellulare* in acquired immunodeficiency syndrome and hairy cell leukemia. *J Infect Dis.* 1985;**151**:523-7.
31. Sexton P, Harrison AC. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur Respir Dis.* 2008;**31**:1322-33.
32. Horsburgh CR. *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1991;**324**:1332-8.
33. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus positive patients. *J Infect Dis.* 1992;**165**:1082-5.
34. Finkelstein DM, Williams PL, Molenberghs G, et al. Patterns of opportunistic infections in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Synd.* 1996;**12**:38-45.
35. Horsburgh CR, Selik RM. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis.* 1989;**139**:4-7.
36. Horsburgh CR, Caldwell MB, Simonds RJ. Epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in children with AIDS. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;**12**:219-22.
37. Horsburgh Jr CR, Schoenfelder JR, Gordin FM, et al. Geographic and seasonal variation in *Mycobacterium avium* bacteremia among North American patients with AIDS. *Am J Med Sci.* 1997;**313**:341-5.
38. Gilks CF, Brindle RJ, Mwachari C, et al. Disseminated mycobacterium infection among HIV-infected patients in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1995;**8**:195-8.
39. Okello DO, Sewankambo N, Goodgame R, et al. Absence of bacteremia with *Mycobacterium avium-intracellulare* in Ugandan patients with AIDS. *J Infect Dis.* 1990;**162**:208-10.
40. Horsburgh CR, Hanson DL, Jones JL, et al. Protection from *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected persons with a history of tuberculosis. *J Infect Dis.* 1996;**174**:1212-7.
41. Haverkamp MH, Arend SM, Lindeboom JA, et al. Nontuberculous mycobacterial infection in children: A 2-year prospective surveillance study in the Netherlands. *Clin Infect Dis.* 2004;**39**:450-6.
42. Schaad UB, Votteler TP, McCracken GH, et al. Management of atypical mycobacterial lymphadenitis in childhood: A review based on 380 cases. *J Pediatr.* 1979;**95**:356-60.
43. Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: A prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin Infect Dis.* 1995;**20**:954-63.
44. Phillips P, Kwiatkowski MB, Copland M, et al. Mycobacterial lymphadenitis associated with the initiation of combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999;**20**:122-8.
45. An official, ATS/IDSA., statement. Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;**175**:367-416.
46. Tsang AY, Denner JC, Brennan PJ, et al. Clinical and epidemiological importance of typing of *Mycobacterium avium* complex isolates. *J Clin Microbiol.* 1992;**30**:479-84.
47. Arbeit RD, Slutsky A, Barber TW, et al. Genetic diversity among strains of *Mycobacterium avium* causing monoclonal and polyclonal bacteremia in patients with AIDS. *J Infect Dis.* 1993;**167**:1384-90.
48. Smole SC, McAleese F, Ngampasutadol J, et al. Clinical and epidemiological correlates of genotypes within the *Mycobacterium avium* complex defined by restriction and sequence analysis of hsp65. *J Clin Microbiol.* 2002;**40**:3374-80.
49. Gangadharam PR, Perumal VK, Crawford JT, et al. Association of plasmids and virulence of *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis.* 1988;**137**:212-4.
50. Mapother ME, Songer JC. In vitro interaction of *Mycobacterium avium* with intestinal epithelial cells. *Infect Immun.* 1984;**45**:67-73.
51. Pethel ML, Falkinham III JO. Plasmid-influenced changes in *Mycobacterium avium* catalase activity. *Infect Immun.* 1989;**57**:1714-8.
52. Frehel C, de Chastellier C, Lang T, et al. Evidence for inhibition of fusion of lysosomal and prelysosomal compartments with phagosomes in macrophages infected with pathogenic *Mycobacterium avium*. *Infect Immun.* 1986;**52**:252–62.
53. Shiratsuchi H, Toosi Z, Mettler MA, et al. Colonial morphotype as a determinate of cytokine expression by human monocytes infected with M avium. *J Immunol.* 1993;**150**:2945-54.
54. Birkness KA, Swords WE, Huang PH, et al. Observed differences in virulence-associated phenotypes between a human clinical isolate and a veterinary isolate of *Mycobacterium avium*. *Infect Immun.* 1999;**67**:4895-901.
55. Cirillo JD, Falkow S, Tompkins LS, et al. Interaction of *Mycobacterium avium* with environmental amoebae enhances virulence. *Infect Immun.* 1997;**65**:3759-67.
56. Guthertz LS, Damsker B, Bottone EJ, et al. *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* infections in patients with and without AIDS. *J Infect Dis.* 1989;**160**:1037-41.
57. Marchevsky A, Damsker B, Gribetz A, et al. The spectrum of pathology of non-tuberculous mycobacterial infections in open-lung biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 1982;**78**:695-700.
58. Horsburgh CR. The pathophysiology of disseminated M. avium disease in AIDS. *J Infect Dis.* 1999;**179**(suppl 3): S461-5.
59. Torriani FJ, Behling CA, McCutchan JA, et al. Disseminated *Mycobacterium avium* complex: Correlation between blood and tissue burden. *J Infect Dis.* 1996;**173**:942-9.
60. Klatt EC, Jensen DF, Meyer PR. Pathology of *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol.* 1987;**709**:14.
61. Wallace JM, Hannah JB. *Mycobacterium avium* complex infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest.* 1988;**93**:926-32.
62. MacGregor RR, Hafner R, Wu JW, et al. Clinical, microbiological, and immunological characteristics in HIV-infected subjects at risk for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: an AACTG study. *AIDS Research Hum Retrovir.* 2005;**21**:689-95.
63. Hafner R, Inderlied CB, Peterson DM, et al. Correlation of quantitative bone marrow and blood cultures in AIDS patients with disseminated *Mycobacterium avium* complex infection. *J Infect Dis.* 1999;**180**:438-47.
64. Haug CJ, Aukrust P, Lien E, et al. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS: Immunopathogenic significance of an activated tumor necrosis factor system and depressed serum levels of 1,25 dihydroxyvitamin D. *J Infect Dis* 1996;**173**:259-62.
65. Haas DW, Lederman MM, Clough LA, et al. Proinflammatory cytokine and human immunodeficiency virus RNA levels during early *Mycobacterium avium* complex bacteremia in advanced AIDS. *J Infect Dis.* 1998;**177**:1746-9.
66. Gascon P, Sathe SS, Rameshwar P. Impaired erythropoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome with disseminated *Mycobacterium avium* complex. *Am J Med.* 1993;**94**:41-8.
67. Vankayalapati R, Wizel B, Samten B, et al. Cytokine profiles in immunocompetent persons infected with *Mycobacterium avium* complex. *J Infect Dis.* 2001;**183**:478-84 (Epub December 20, 2000).
68. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med.* 1996;**335**:1941-9.
69. Holland SM, Dorman SE, Kwon A, et al. Abnormal regulation of interferon-gamma, interleukin-12, and tumor necrosis factor-alpha in human interferon-gamma receptor 1 deficiency. *J Infect Dis.* 1998;**178**:1095-104.
70. Dorman SE, Holland SM. Mutation in the signal-transducing chain of the interferon-gamma receptor and susceptibility to mycobacterial infection. *J Clin Invest.* 1998;**101**:2364-9.
71. Frucht DM, Holland SM. Defective monocyte costimulation for IFN-gamma production in familial disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: Abnormal IL-12 regulation. *J Immunol.* 1996;**157**:411-6.
72. Holland SM, Eisenstein EM, Kuhns DB, et al. Treatment of disseminated nontuberculous mycobacterial infection with interferon gamma: A preliminary report. *N Engl J Med.* 1994;**330**:1348-55.
73. Johnson JL, Shiratsuchi H, Toba H, et al. Preservation of monocyte effector functions against *Mycobacterium avium*-M. intracellulare in patients with AIDS. *Infect Immun.* 1991;**59**:3639-45.
74. Havlir DV, Schrier RD, Torriani FJ, et al. Effect of potent antiretroviral therapy on immune responses to *Mycobacterium avium* in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis.* 2000;**182**:1658-63 (Epub October 18, 2000).
75. Ravn P, Pedersen BK. *Mycobacterium avium* and purified protein derivative-specific cytotoxicity mediated by CD4 lymphocytes from healthy HIV-seropositive and -seronegative individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1996;**2**:433-41.
76. Schnittman SH, Lane C, Witebsky FG, et al. Host defense against Mycobacterium-avium complex. *J Clin Immunol.* 1988;**8**:234-43.
77. Douvas GS, May MH, Pearson JR, et al. Hypertriglyceridemic serum, very low density lipoprotein, and iron enhance *Mycobacterium avium* replication in human macrophages. *J Infect Dis.* 1994;**170**:1248-55.
78. Yeager Jr H. Pulmonary disease due to *Mycobacterium intracellulare*. *Am Rev Respir Dis.* 1973;**108**:547-52.
79. Contreras MA, Cheung OT, Sanders DE, et al. Pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis.* 1988;**137**:149-52.
80. Levin DL. Radiology of pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Clin Chest Med.* 2002;**23**:603-12.
81. Primack SL, Logan PM, Hartman TE, et al. Pulmonary tuberculosis and *Mycobacterium avium-intracellulare*: A comparison of CT findings. *Radiology.* 1995;**194**:413-7.
82. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med.* 1989;**321**:863-8.
83. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. *Chest.* 1992;**101**:1605-9.
84. Swenson SJ, Hartman TE, Williams DE. Computer tomographic diagnosis of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex in patients with bronchiectasis. *Chest.* 1994;**105**:49-52.
85. Olivier KN, Weber DJ, Wallace Jr RJ, et al. Nontuberculous mycobacteria: I Multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;**167**:828-34.
86. Olivier KN, Weber DJ, Lee J-H, et al. Nontuberculous mycobacteria: II Nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;**167**:835-40.
87. Khoor A, Leslie KO, Tazelaar HD, et al. Diffuse pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in immunocompetent people (hot tub lung). *Am J Clin Pathol.* 2001;**115**:755-62.
88. Mangione EJ, Huitt G, Lenaway D, et al. Nontuberculous mycobacterial disease following hot tub exposure. *Emerg Infect Dis.* 2001;**7**:1039-42.
89. Hanak V, Kalra S, Aksamit TR, et al. Hot tub lung: Presenting features and clinical course of 21 patients. *Respiratory Medicine.* 2006;**100**:610-5.
90. Wong B, Edwards FF, Kiehn TE, et al. Continuous high-grade *Mycobacterium avium-intracellulare* bacteremia in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med.* 1985;**78**:35-40.
91. Zakowski P, Fligiel S, Berlin GW, et al. Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency. *JAMA.* 1982;**248**: 2980-2.
92. Greene JB, Sidhu GS, Lewin S, et al. *Mycobacterium avium-intracellulare*: A cause of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abusers. *Ann Intern Med.* 1982;**97**:539-46.
93. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, et al. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: A prospective evaluation. *J Infect Dis.* 1997;**176**:126-32.
94. Torriani FJ, McCutchan JA, Bozzette SA, et al. Autopsy findings in AIDS patients with *Mycobacterium avium* complex bacteremia. *J Infect Dis.* 1994;**170**:1601-5.
95. Hassell M, French MA. *Mycobacterium avium* infection and immune restoration disease after highly active antiretroviral therapy in a patient with HIV and normal CD4+counts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;**20**:889-91.
96. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: Spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis.* 2005;**41**:1483-97.
97. Stewart MG, Starke JR, Coker NJ. Nontuberculous mycobacterial infections of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;**120**:873-6.
98. Rahal A, Abela A, Arcand PH, et al. Nontuberculous mycobacterial adenitis of the head and neck in children: Experience from a tertiary care pediatric center. *Laryngoscope.* 2002;**111**:1791-6.
99. Castro DJ, Hoover L, Castro DJ, et al. Cervical mycobacterial lymphadenitis. *Arch Otolaryngol.* 1985;**111**:816-9.
100. Hellinger WC, Smilack JD, Greider Jr JL, et al. Localized soft-tissue infections with *Mycobacterium avium/Mycobacterium intracellulare* complex in immunocompetent patients: Granulomatous tenosynovitis of the hand and wrist. *Clin Infect Dis.* 1995;**21**:65-9.
101. Kayak JD, McCall CO. Sporotrichoid cutaneous *Mycobacterium avium* complex infection. *J Am Acad Dermatol.* 2002;**47**:S249-50.
102. Kullavanijaya P, Sirimachan S, Surarak S. Primary cutaneous infection with *Mycobacterium avium-intracellulare* complex resembling lupus vulgaris. *Br J Dermatol.* 1997;**136**:264-6.
103. Stone BL, Cohn DL, Kane MS, et al. Utility of paired blood cultures and smears in diagnosis of disseminated *Mycobacterium avium* complex infections in AIDS patients. *J Clin Microbiol.* 1994;**32**:841-2.
104. Havlir D, Kemper CA, Deresinski SC. Reproducibility of lysis-centrifugation cultures for quantification of *Mycobacterium avium* complex bacteremia. *J Clin Microbiol.* 1993;**31**:1794-8.
105. Gamboa F, Manterola JM, Lonca J, et al. Detection and identification of mycobacteria by amplification of RNA and DNA in pretreated blood and bone marrow aspirates by a simple lysis method. *J Clin Microbiol.* 1997;**35**:2124-8.
106. De Francesco MA, Colombrita D, Pinsi G, et al. Detection and identification of *Mycobacterium avium* in the blood of AIDS patients by the polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;**15**:551-5.
107. von Reyn CF, Williams D, Horsburgh CR, et al. Dual skin testing with *Mycobacterium avium* sensitin and purified protein derivative to discriminate pulmonary disease due to M. avium complex from pulmonary disease due to Mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis.* 1998;**177**:730-6.
108. Daley AJ, Isaacs D. Differential avian and human tuberculin skin testing in non-tuberculous mycobacterial infection. *Arch Dis Child.* 1999;**80**:377-9.
109. Lindeboom JA, Kuijper EJ, Prins JM, et al. Tuberculin skin testing is useful in the screening for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. *Clin Infect Dis.* 2006;**43**(12): 1547-51.
110. Ahn CH, Ahn SS, Anderson RA, et al. A four-drug regimen for initial treatment of cavitary disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis.* 1986;**134**:438-41.
111. Kemper CA, Meng T-C, Nussbaum J, et al. Treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS with a four-drug oral regimen. *Ann Intern Med.* 1992;**116**:466-72.
112. Hoy J, Mijch A, Sandland M, et al. Quadruple-drug therapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* bacteremia in AIDS patients. *J Infect Dis.* 1990;**161**:801-5.
113. Chiu J, Nussbaum J, Bozzette S, et al. Treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS with amikacin, ethambutol, rifampin, and ciprofloxacin. *Ann Intern Med.* 1990;**113**:358-61.
114. Heifets L. Susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;**40**:1759-967.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

115. Chaisson RE, Benson CA, Dubé MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. *Ann Intern Med.* 1994;**121**:905-11.
116. Wallace Jr RJ, Brown BA, Griffith DE, et al. Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;**149**:1335-41.
117. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al. Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1996;**23**:983-9.
118. Gardner EM, Burman WJ, DeGroote MA, et al. Conventional and molecular epidemiology of macrolide resistance among new *Mycobacterium avium* complex isolates recovered from HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2005;**41**:1041-4.
119. Dautzenberg B, Marc TS, Meyohas MC, et al. Clarithromycin and other antimicrobial agents in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infections in patients with acquired immunodefiency syndrome. *Arch Intern Med.* 1993;**153**:368-72.
120. Young LS, Wiviott L, Wu M, et al. Azithromycin for treatment of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex infection in patients with AIDS. *Lancet.* 1991;**338**:1107-9.
121. Woodley CL, Kilburn JO. In vitro susceptibility of *Mycobacterium avium* complex and Mycobacterium tuberculosis strains to a spiro-piperidyl rifamycin. *Am Rev Respir Dis.* 1982;**126**:586-7.
122. Sullam PM, Gordin FM, Wynne BA. and the Rifabutin Treatment Group Efficacy of rifabutin in the treatment of disseminated infection due to *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis.* 1994;**19**:84-6.
123. Heifets LB, Iseman M, Lindholm-Levy PJ. Combinations of rifampin or rifabutin plus ethambutol against *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis.* 1988;**137**:711-5.
124. Kemper CA, Havlir D, Haghighat D, et al. The individual microbiologic effect of three antimycobacterial agents, clofazimine, ethambutol, and rifampin, on *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with AIDS. *J Infect Dis.* 1994;**170**:157-64.
125. Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, et al. Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;**160**:866-72.
126. Lam PK, Griffith DE, Aksamit TR, et al. Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;**173**:1283-9.
127. Wallace Jr RJ, Brown BA, Griffith DE, et al. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;**153**:1766-72.
128. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis.* 2001;**21**:1547-53.
129. The Research Committee of the British Thoracic Society. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* in HIV-negative patients: Five-year follow-up of patients receiving standardised treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;**6**:628-34.
130. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: Rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *N Engl J Med.* 1996;**335**:377-83.
131. Dubé MP, Sattler FR, Torriani FJ, et al. A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. *J Infect Dis.* 1997;**176**:1225-32.
132. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis.* 1999;**28**:1080-5.
133. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, et al. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 1998;**27**:1278-85.
134. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2000;**31**:1245-52.
135. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: Excess mortality associated with high-dose clarithromycin. *Clin Infect Dis.* 1999;**29**:125-33.
136. Brown BA, Griffith DE, Girard W, et al. Relationship of adverse events to serum drug levels in patients receiving high-dose azithromycin for mycobacterial lung disease. *Clin Infect Dis.* 1997;**24**:958-64.
137. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Shepherd S, et al. Ethambutol ocular toxicity in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;**172**:250-3.
138. Shafran SD, Deschênes J, Miller M, et al. Uveitis and pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin, and ethambutol. *N Engl J Med.* 1994;**330**:438-9.
139. Siegal FP, Eilbott D, Burger H, et al. Dose-limiting toxicity of rifabutin in AIDS-related complex: Syndrome of arthralgias/arthritis. *AIDS.* 1990;**4**:433-41.
140. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity: daily vs thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial disease. *Clin Infect Dis.* 2004;**38**:1538-44.
141. CDC. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/Rifabutin/htm.
142. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.
143. Wallace Jr RJ, Brown BA, Griffith DE, et al. Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for *Mycobacterium avium*-M. intracellulare infection. *J Infect Dis.* 1995;**171**:747-50.
144. Heifets L, Mor N, Vanderkolk J. *Mycobacterium avium* strains resistant to clarithromycin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;**37**:2364-70.
145. Recommendations of the National Institute of Health (NIH), the Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), and *the HIV Medicine* Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA/IDSA). Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. http://AIDSinfo.nih.gov.(June 18, 2008 version).
146. Rodriguez Díaz JC, López M, Ruiz M, et al. In vitro activity of new fluoroquinolones and linezolid against non-tuberculous mycobacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;**21**:585-8.
147. Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, et al. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic: *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection. *AIDS.* 1997;**11**:311-7.
148. Milanes-Virelles MT, Garcia-Garcia I, Santos-Herrera Y, et al. Adjuvant interferon gamma in patients with pulmonary atypical Mycobacteriosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Infect Dis.* 2008;**8**:17.
149. Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med.* 2007;**101**:130-8.
150. Aksamit TR. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients with pre-existing lung disease. *Clin Chest Med.* 2002;**23**:643-5.
151. Pomerantz M, Madsen L, Goble M, et al. Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *Ann Thorac Surg.* 1991;**52**:1108-12.
152. Nelson KG, Griffith DE, Brown BA, et al. Results of operations in *Mycobacterium avium-intracellulare* lung disease. *Ann Thorac Surg.* 1998;**66**:325-30.
153. Watanabe M, Hasegawa N, Ishizaka A, et al. Early pulmonary resection for Mycobacterium Avium complex lung disease treated with macrolides and quinolones. *Ann Thorac Surg.* 2006;**81**:2026-30.
154. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2003;**37**:1234-43.
155. Shafran SD, Mashinter LD, Phillips P, et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after effective antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2002;**137**:734-7.
156. Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated *Mycobacterium avium* complex: AIDS clinical trial group 393 study team. *J Infect Dis.* 2003;**187**:1046-52.
157. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1996;**335**:384-91.
158. Oldfield EC, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Clin Infect Dis.* 1998;**26**:611-9.
159. Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *N Engl J Med.* 1993;**329**:828-33.
160. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 2000;**181**:1289-97.
161. Havlir DV, Dubé MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med.* 1996;**335**:392-8.
162. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2000;**342**:1085-92.
163. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy–induced increases in CD4 cell count. *Ann Intern Med.* 2000;**133**:493-503.

253

Infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas diferentes a *Mycobacterium avium-intracellulare*

BARBARA A. BROWN-ELLIOTT | RICHARD J. WALLACE, JR.

Los avances en las técnicas de cultivo micobacterianas y la creciente utilidad de técnicas moleculares modernas para identificar microorganismos previamente no identificados han reavivado el interés por las enfermedades causadas por micobacterias no tuberculosas (MNT). Por otra parte, ha aumentado la apreciación de los defectos en la estructura pulmonar y la respuesta inmunitaria que predisponen a las MNT[1]. Este grupo de micobacterias consta de especies diferentes a las del complejo *M. tuberculosis* y son *M. tuberculosis, Mycobacterium africanum, Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium leprae*. Este grupo ha recibido varios nombres, como «micobacterias atípicas» o «micobacterias diferentes a *M. tuberculosis* (MDMT)»[2]. Actualmente existen más de 120 especies de MNT, de las que más de la mitad se consideran fuentes potenciales de enfermedad. Aproximadamente 28 de estas cepas se han descrito en los últimos 5 años[3,4]. El complejo *Mycobacterium avium* (MAC) se describe ampliamente en el capítulo 252. Tradicionalmente, las MNT se han clasificado en grupos diferentes según la morfología de las colonias, la velocidad de crecimiento y la pigmentación (sistema de clasificación Runyon). Este sistema ha perdido utilidad con la aparición de sistemas diagnósticos moleculares más rápidos. No obstante, las velocidades de crecimiento y la pigmentación de la colonia siguen siendo medios prácticos para agrupar a las especies de micobacterias en el laboratorio, y por tanto siguen siendo útiles[2].

Micobacterias de crecimiento rápido (MCR)

Este grupo de microorganismos consta de especies pigmentadas y no pigmentadas que producen un crecimiento detectable en placas de agar al cabo de 7 días. Actualmente existen 5 grupos o complejos de MCR en función de la pigmentación y la interrelación genética. Las especies patógenas no pigmentadas abarcan en la actualidad a 12 especies dentro del complejo *Mycobacterium fortuitum* (*M. fortuitum, M. peregrinum, M. senegalense*[5,6], *M. conceptionense*[7], *M. setense*[8] y el tercer complejo biovariante que abarca a *M. septicum*[9,10], *M. mageritense*[11,12], *M. porcinum*[13], *M. houstonense*, *M. bonickei, M. brisbanense* y *M. neworlenasense*[9]) y las cinco especies dentro del grupo *M. chelonae/abscessus* (*M. chelonae, M. abscessus, M. immunogenum*[5], *M. bolletii* y *M. massiliense*)[5,14,15,16]. El grupo de *M. mucogenicum* consta de tres especies: *M. mucogenicum* (antiguamente denominado microorganismo de tipo *M. chelonae*) y dos especies recién descritas, *M. aubagnense* y *M. phocaicum*[15]. Un cuarto grupo de microorganismos patógenos de las MCR es el grupo de *M. smegmatis*[5,17]. Las cepas de este grupo incluyen a especies no pigmentadas o con pigmentación tardía. Este grupo está compuesto actualmente por tres especies: *M. smegmatis, M. wolinskyi* y *M. goodii*[17]. Muchas de estas especies patógenas crecen mejor a 30 °C, pero ninguna tiene unos requisitos nutricionales especiales. Estas 20 especies incluidas las más recientemente descritas (*M. aubagnense, M. phocaicum, M. bolletii* y *M. massiliense)* se han aislado de muestras clínicas en numerosas ocasiones[5,9,15,16].

El quinto grupo, las MCR pigmentadas (precoces) son difíciles de identificar con los métodos de laboratorio (fenotípicos) convencionales. Entre las especies pigmentadas que pueden dar lugar a entidades clínicas están *M. flavescens, M. neoaurum, M. vaccae*, *M. phlei,* la especie termofílica *M. thermoresistible* y varias especies descritas recientemente: *M. canariasense, M. cosmeticum, M. monacense* y *M. psychrotolerans*[2,18-21].

Micobacterias de crecimiento lento

Este grupo abarca a especies de micobacterias que requieren más de 7 días para alcanzar un crecimiento maduro. Algunas especies también pueden necesitar complementos nutricionales a los medios micobacterianos habituales[2]. Las especies de mayor importancia clínica dentro de este grupo son el complejo *M. avium* (*M. avium* y *M. intracellulare* y menos frecuentemente *M. chimaera* y *M. colombiense*), *M. kansasii, M. xenopi,* complejo *M. simiae* (*M. simiae, M. lentiflavum* y *M. triplex*), *M. szulgai, M. malmoense, M. scrofulaceum* y el complejo *M. terrae/M. nonchromogenicum*, y menos frecuentemente *M. asiaticum*[22]. En África y Australia, *M. ulcerans* sigue siendo uno de los patógenos principales. Es difícil cultivar estas especies, ya que se necesitan varios meses para que crezcan, por lo que la detección y la identificación molecular son en la actualidad mejores que las técnicas de cultivo[22,23]. Entre los microorganismos que requieren complementos nutricionales especiales están *M. haemophilum,* que requiere hemina para su crecimiento (de ahí su denominación), y *M. genavense*[22,23], que requiere micobactina J y un período de incubación prolongado en caldo de cultivo. La mayoría de estas micobacterias de crecimiento lento crece mejor a una temperatura de 35-37 °C, con la excepción de *M. haemophilum,* que prefiere temperaturas más bajas (28-30 °C), y *M. xenopi,* que crece bien a 42 °C[22,24]. Algunos de los microorganismos pigmentados de este grupo descritos recientemente son *M. nebraskense*[28], *M. parascrofulaceum*[24,29,30], *M. parmense*[31], *M. saskatchewanense*,[32], *M. pseudoshottsii*[33] y *M. seoulense*[34]. Entre las especies no pigmentadas descritas recientemente están dos especies relacionadas con el complejo *M. avium*, *M. chimaera*[4,34] y *M. colombiense*[35], y otras cinco especies: *M. florentinum*[4,36], *M. arupense*[4,25], *M. kumamotonense*[26], *M. senuense*[27] y *M. montefiorense*[4,37].

Micobacterias de crecimiento intermedio

Este grupo abarca a *M. marinum* y *M. gordonae*. Son microorganismos pigmentados que necesitan 7-10 días para alcanzar su madurez. El crecimiento óptimo de *M. marinum* se produce a una temperatura de 28-30 °C, mientras que *M. gordonae* prefiere hacerlo a 35-37 °C[22.]

MNT y el ambiente

La mayoría de las especies de MNT se aísla con facilidad del ambiente. Se han aislado cepas de muestras de tierra, agua, animales, plantas y pájaros[2,22,38]. Unas pocas especies causantes de la enfermedad, como *M. haemophilum* y *M. ulcerans*, rara vez se han aislado del ambiente[23,38]. Puede existir una asociación con una fuente ambiental determinada, pero no se ha demostrado la existencia de un vínculo directo, salvo en las enfermedades asociadas a los cuidados sanitarios y los seudobrotes, y no se han descrito transmisiones de persona a persona, presumiblemente por la menor virulencia de las especies ambientales[2]. El agua del grifo se considera el reservorio principal de la mayoría de las MNT patógenas para el hombre, con lo que supone de interés para la salud pública. Entre las especies aisladas del agua del grifo están *M. gordonae, M. kansasii, M. xenopi, M. simiae,* complejo *M. avium* y micobacterias de crecimiento rápido, y en especial *M. mucogenicum*[2,5,22,39]. Las biopelículas, que son capas de película en la interfase sólida y líquida, son una fuente reconocida de crecimiento y constituyen probablemente un modo de transmisión para las micobacterias[38,39]. Además, las biopelículas pueden servir para que las micobacterias se vuelvan menos sensibles a los desinfectantes y al tratamiento antimicrobiano[40]. Parece que las biopelículas están presentes en la práctica totalidad de los sistemas de recolección y canalización, por lo que es habitual recuperar estos microorganismos de estas localizaciones. La persistencia de MNT patógenas en el agua y en las biopelículas tiene implicaciones importantes en la epidemiología de las infecciones asociadas al agua.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

MNT y enfermedad clínica

Las MNT dan lugar a seis síndromes clínicos principales (tabla 253-1), que se revisan en las secciones siguientes.

Enfermedad pulmonar

Geografía de las especies frecuentes de MNT

La enfermedad pulmonar crónica en un huésped sin virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la entidad clínica localizada más frecuente secundaria a MNT[22]. En Estados Unidos, el MAC, seguido por *M. kansasii,* es el patógeno más frecuentemente reconocido[22]. En Canadá, algunas zonas de Reino Unido y Europa, *M. xenopi* ocupa el tercer puesto, mientras que *M. malmoense* es el segundo en los países escandinavos y el norte de Europa después del MAC[2,22,24]. En el sureste de Inglaterra, *M. xenopi* y *M. kansasii* (presente en los abastecimientos de agua locales) son más frecuentes que el complejo *M. avium*[2,24,41]. En Estados Unidos, la tercera causa más frecuente de enfermedad pulmonar por MNT es el complejo *M. abscessus,* que es responsable del 80% de las infecciones pulmonares causadas por MCR[22]. (Este estudio precedía el reconocimiento de *M. bolletii* y *M. massiliense.*)

TABLA 253-1 Principales síndromes clínicos asociados a la infección por micobacterias no tuberculosas

Síndrome	*Causas más frecuentes*	*Causas menos frecuente*
Bronconeumopatía crónica (adultos, pacientes con fibrosis quística)	Complejo *M. avium* (*M. intracellulare* y *M. avium*), *M. kansasii*, *M. abscessus*	*M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. szulgai*, *M. smegmatis*, *M. scrofulaceum*, *M. celatum*, *M. simiae*, *M. goodii*, *M. asiaticum*, *M. heckeshornense*, *M. branderi*, *M. lentiflavum*, *M. triplex*, *M. fortuitum*, *M. arupense*, *M. bolletii*, *M. phocaicum*, *M. aubagnense*, *M. florentinum*, *M. massiliense*, *M. nebraskense*, *M. saskatchewanense*, *M. seoulense*, *M. senuense*
Linfadenitis cervical o de otra localización (especialmente en los niños)	Complejo *M. avium*	*M. scrofulaceum*, *M. malmoense* (norte de Europa), *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. lentiflavum*, *M. tusciae*, *M. palustre*, *M. interjectum*, *M. elephantis*, *M. heidelbergense*, *M. parmense*
Afectación cutánea y de partes blandas	Grupo de *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. marinum*, *M. ulcerans* (Australia, solamente países tropicales)	*M. kansasii*, *M. haemophilum*, *M. porcinum*, *M. smegmatis*, *M. genavense*, *M. lacus*, *M. novocastrense*, *M. houstonense*, *M. goodii*, *M. immunogenum*, *M. mageritense*, *M. massiliense*, *M. arupense*, *M. conceptionense*, *M. moracense*, *M. montefiorense* (anguilas), *M. pseudoshottsii* (pescado)
Infección esquelética (huesos, articulaciones, tendones)	*M. marinum*, complejo *M. avium*, *M. kansasii*, grupo de *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*	*M. haemophilum*, *M. scrofulaceum*, *M. smegmatis*, complejo *M. terrae/chromogenicum*, *M. wolinskyi*, *M. goodii*, *M. arupense*
Infección diseminada		
Huésped VIH-seropositivo	*M. avium*, *M. kansasii*, *M. genavense*, *M. haemophilum*, *M. xenopi*,	*M. marinum*, *M. simiae*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. fortuitum*, *M. conspicuum*, *M. celatum*, *M. lentiflavum*, *M. triplex*, *M. colombiense*
Huésped VIH-seronegativo	*M. abscessus*, *M. chelonae*	*M. marinum*, *M. kansasii*, *M. haemophilum*, *M. chimaera*
Infecciones asociadas a catéteres	*M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*	*M. mucogenicum*, *M. immunogenum*, *M. mageritense*, *M. septicum*, *M. neoaurum*

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 253-2 Contextos clínicos para la enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas

Enfermedad radiográfica	*Contexto*	*Patógeno habitual* (patógeno raro)*
Cavitación del lóbulo superior	Varones fumadores, a menudo alcohólicos, de poco más de 50 años	Complejo *M. avium*, *M. kansasii*
Bronquiectasias nodulares en el LMD y la língula	Mujeres no fumadoras, habitualmente mayores de 60 años	Complejo *M. avium*, *M. abscessus* (*M. kansasii*)
Enfermedad cavitada, alveolar localizada	Enfermedad granulomatosa previa (habitualmente tuberculosis) con bronquiectasias	*M. abscessus*, complejo *M. avium*
No establecida	Adolescentes con fibrosis quística	*M. abscessus*, complejo *M. avium*
Afectación reticulonodular o alveolar bilateral de los lóbulos inferiores	Acalasia, vómitos crónicos secundarios a patología GI, neumonía lipoidea exógena (aspiraciones de aceite mineral, etc.)	*M. fortuitum* (*M. abscessus*, complejo *M. avium*, *M. smegmatis*, *M. goodii*)
Afectación reticulonodular	Huésped VIH-positivo, quizás con bronquiectasias previas secundarias a NPC u otra causa	Complejo *M. avium*

*Existe muy poca información para algunos patógenos como *M. xenopi, M. malmoense, M. szulgai, M. celatum* y *M. asiaticum* y las especies más recientemente descritas.

GI, Gastrointestinal; LMD, lóbulo medio derecho; NPC, neumonía por *Pneumocystis*; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Especies de MNT asociadas infrecuentemente a enfermedad pulmonar

Entre las MCR descritas recientemente, la infección pulmonar se ha asociado a *M. bolletii*[15], *M. massiliense*[16,42], *M. phocaicum*[15] y *M. aubagnense*[15]. Otras MNT asociadas con menos frecuencia a neumopatía son *M. fortuitum, M. smegmatis, M. goodii*[5,16], *M. szulgai*[22], *M. simiae*[22], *M. celatum*[22,43], *M. lentiflavum*[44], *M. asiaticum*[22], *M. heckeshornense*[45] y, en raras ocasiones, *M. gordonae*[22]. Las infecciones pulmonares recientes se han atribuido también a especies más modernas como *M. arupense*[26], *M. chimaera*[4,46], *M. florentinum*[4,36], *M. kumamotonense*[26], *M. nebraskense*[4,28], *M. saskatchewanense*[4,32], *M. senuense*[27] y *M. seoulense*[34]. A diferencia de la enfermedad nodular secundaria a *M. abscessus*, la neumopatía por *M. goodii*[5,16] suele consistir en una neumonía lipoidea.

Síndromes pulmonares por MNT diferentes al MAC

La afectación clínica por *M. kansaii* produce una afectación fibrocavitada del lóbulo superior y de los ganglios similar a la del MAC en el mismo contexto. El grupo *M. abscessus* da lugar también a afectación ganglionar en el contexto de bronquiectasias. Las neumopatías por MNT son raras en los niños, salvo en aquéllos que padecen fibrosis quística[22].

En los casos de acalasia está documentada una patología alveolar aguda o subaguda bilateral. Es frecuente observar fiebre alta, una leucocitosis sorprendente superior a 20.000 leucocitos, tos y producción de moco y una enfermedad aguda. La histopatología pone de manifiesto una combinación de enfermedad lipoidea y una infección aguda y granulomatosa. Los patógenos habituales que pueden detectarse son *M. fortuitum*, *M. abscessus, M. smegmatis* y *M. goodii*[22].

Manifestaciones clínicas de las neumopatías por MNT

Los signos y síntomas de la enfermedad pulmonar por MNT a menudo son variables e inespecíficos, por lo que la enfermedad resulta difícil de diagnosticar sin cultivos respiratorios positivos (tabla 253-2)[47]. Los pacientes suelen acudir con tos crónica, «aclarándose la garganta» con o sin producción de esputo y fatiga. Con menos frecuencia se quejan de malestar, disnea, fiebre, hemoptisis y pérdida de peso. Los estudios clínicos deben incluir cultivos microbiológicos para bacilos ácido-alcohol resistentes y radiografías de tórax de rutina. La tomografía computarizada de alta resolución resulta esencial en pacientes con sospecha de bronquiectasias nodulares. El aislamiento de una MNT de una sola muestra de esputo no es una prueba de enfermedad por este tipo de micobacterias, y en especial cuando

el frotis del bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR) es negativo y el número de MNT es escaso. La declaración de la American Thoracic Society sobre el diagnóstico y el tratamiento de las MNT[22] ha revisado recientemente los criterios diagnósticos para establecer la neumopatía secundaria a MNT (tabla 253-3 y v. cap. 252)[22]. En el caso de que la enfermedad se deba a MNT diferentes del MAC, habrá que ajustar estos criterios, ya que los datos disponibles son inadecuados para evaluarla. Debe solicitarse una consulta con expertos en el caso de que las micobacterias recuperadas sean inusuales[22].

Tratamiento de la enfermedad pulmonar por M. kansasii

El tratamiento de la neumopatía secundaria a *M. kansasii* ha sido tradicionalmente menos difícil que el de la provocada por MAC desde la aparición de la rifampicina[48]. Un régimen diario a base de rifampicina (600 mg), isoniazida (300 mg) y etambutol (15 mg/kg) está ampliamente aceptado en Estados Unidos y actualmente es el recomendado por la American Thoracic Society (v. tabla 253-4)[22]. En los pacientes VIH-positivos que necesitan un tratamiento con un inhibidor de la proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, la rifampicina se puede sustituir por rifabutina, aunque la dosis depende de los antirretrovirales. La dosis de rifabutina debería reducirse hasta los 150 mg/día si el paciente está recibiendo amprenavir, atazanavir, nelfinavir y ritonavir. La dosis de rifabutina debería incrementarse hasta los 450 mg/día o los 600 mg tres veces por semana en los que reciben tratamiento con efavirenz, pero no se debería utilizar en los pacientes con saquinavir. En los pacientes con nevirapina o etravirina no es preciso ajustar la dosis de rifabutina. No hay datos adecuados sobre el uso de la rifabutina con el maraviroc o el raltegravir, pero probablemente no haya que ajustar la dosis de la rifabutina. La duración del tratamiento debe prolongarse al menos hasta que se consigan 12 meses de negatividad de los cultivos[22]. La claritromicina es una alternativa razonable en los pacientes con resistencias o con intolerancia a rifampicina[22,49].

La utilidad de la isoniazida en este régimen es controvertida, ya que un macrólido supone una alternativa mucho mejor. En Reino Unido se omite la isoniazida de este régimen. Un régimen intermitente (tres veces por semana) con claritromicina en lugar de isoniazida (los mismos fármacos y la misma concentración que en el MAC) sugiere que el tratamiento intermitente para *M. kansasii* puede ser sumamente eficaz, aunque el número de pacientes en los que se ha efectuado es limitado[49].

Las cepas de *M. kansasii* no tratadas son sensibles a concentraciones bajas de rifampicina, rifabutina, etambutol, etionamida, estreptomicina, sulfonamidas, claritromicina y las modernas quinolonas, aunque la información sobre la utilidad clínica de los fármacos que no son ni rifampicina o etambutol es limitada sobre la utilidad clínica de los tres últimos fármacos[22,49]. Pueden aparecer resistencias de *M. kansasii* a la rifampicina adquirida por mutaciones, pero este microorganismo se trata fácilmente con regímenes de poliquimioterapia[22].

TABLA 253-3 Criterios diagnósticos de la American Thoracic Society para la enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas (MNT)

La evaluación mínima en un paciente con enfermedad pulmonar por MNT debería consistir en:
1. Radiografía de tórax o, cuando no haya cavitación, tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)
2. Al menos tres muestras de esputo o respiratorias para cultivo de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR)
3. Descartar otras enfermedades como tuberculosis

El diagnóstico clínico de la MNT se basa en los síntomas pulmonares, la presencia de nódulos o cavidades en la radiografía de tórax o en la TCAR con bronquiectasias multifocales y numerosos nódulos de pequeño tamaño, descartando otros diagnósticos

Diagnóstico microbiológico de la MNT
1. Al menos dos esputos expectorados (o al menos un lavado bronquial) con cultivos positivos para MNT o biopsia transbronquial o pulmonar que demuestre la presencia de inflamación granulomatosa o BAAR con uno o más esputos o lavados bronquiales cuyo cultivo sea positivo para MNT

Datos de Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA y cols.: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. American Thoracic Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367-416.

TABLA 253-4 Regímenes terapéuticos de uso frecuente para las micobacterias no tuberculosas más frecuentes diferentes al MAC

Especie	*Enfermedad*[2]	*Fármaco*	*Dosis diaria en el adulto*[3]	*Dosis en adultos tres veces por semana*	*Duración*
M. kansasii	Pulmonar				
	(EE.UU.)	Isoniazida *más*	300 mg		Cultivo negativo
		Rifampicina *más*	600 mg	600 mg	Al menos 12 meses
		Etambutol	15 mg/kg[2]	25 mg/kg	
		Claritromicina	500 mg/12 horas	500 mg/12 horas	
	(GB)	Rifampicina *más*	600 mg	600 mg	9-12 meses
		Etambutol	15 mg/kg	15 mg/kg	
	Diseminada	Mismo que en la pulmonar			
	VIH-positivo	Mismo que en la pulmonar (EE.UU.) pero sustituyendo rifampicina por rifabutina o claritromicina[4]	150 mg 500 mg/12 horas		Misma que en la pulmonar (EE.UU.)
M. abscessus	Pulmonar (adultos)	Amikacina i.v. *más*	7-10 mg/kg dosis única[1]	NA	2 semanas (diseñado para mejorar, no para curar)
		Imipenem i.v. o	1 g/12 horas		
		Cefoxitina i.v. *más*	8-12 g/día (2 o 3 dosis)		2 semanas
		Claritromicina	500 mg/12 horas		6 meses
	Cutánea localizada	Claritromicina	500 mg/12 hora		6 meses
	Diseminada o cutánea extensa	Los mismos 3 fármacos que arriba		NA	
M. marinum	Cutánea	Claritromicina *o*	500 mg/12 horas	NA	3 meses mínimo para todos los regímenes
		Minociclina *o*	100 mg/12 horas		
		Rifampicina *más*	600 mg		
		Etambutol	15 mg/kg		

[1]Según peso, edad y estado renal.
[2]Huésped negativo frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a menos que se especifique lo contrario.
[3]Fármacos por vía oral, a menos que se especifique lo contrario.
[4]Pacientes con fármacos para el VIH inactivados por rifampicina.
MAC, complejo *Mycobacterium avium*.
De Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr.: Infections caused by nontuberculous mycobacteria. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6.ª ed. Vol 2. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005:2909-2916.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tratamiento de la neumopatía por el complejo M. abscessus

El tratamiento de la neumopatía por *M. abscessus* con sólo antimicrobianos ha sido generalmente infructuoso[22]. Los ciclos de tratamiento en los adultos con claritromicina y varias semanas de cefoxitina i.v. a dosis altas (8-12 g/día divididos en dos o tres dosis) o imipenem (1 g/dos veces al día) y amikacina a dosis bajas (concentraciones máximas de 20-25 µg/ml en una sola dosis diaria) consiguen mejorías clínicas importantes con poca toxicidad asociada, pero no consiguen una curación microbiológica[22]. Actualmente se están llevando a cabo estudios para valorar la eficacia potencial de un nuevo antibiótico de glicilciclina por vía intravenosa denominado tigeciclina. Los estudios in vitro han demostrado que todas las especies de MCR, incluido el complejo *M. abscessus,* muestran concentraciones mínimas inhibitorias muy bajas (<1 µg/ml) para este fármaco[50]. Este fármaco se ha incluido recientemente en la terapia con múltiples fármacos.

Una de las preocupaciones que suscita la utilidad de los macrólidos para *M. smegmatis, M. fortuitum* y el grupo de *M. abscessus* es que contienen genes *erm* inducibles (*erm* 38, *erm* 39 y *erm* 41, respectivamente), los cuales inducen resistencia a los macrólidos y pueden ser responsables del fracaso terapéutico[51-54]. La respuesta clínica y microbiológica a los macrólidos para la terapia de la enfermedad pulmonar por el grupo de *M. abscessus* ha sido tradicionalmente escasa, lo cual podría explicarse en parte por la presencia del gen *erm*[51-54].

Tratamiento de otras MNT

No se ha establecido el tratamiento recomendado o estandarizado para la neumopatía secundaria a otras micobacterias de crecimiento lento como *M. simiae, M. szulgai, M. xenopi, M. branderi* y *M. malmoense*[22,24]. Una alternativa razonable podría ser una combinación farmacológica similar a la utilizada para el tratamiento del MAC, como la claritromicina, el etambutol, la rifabutina y quizá un aminoglucósido con 12 meses de cultivos negativos[22,24,41].

Se han descrito seudobrotes de neumopatías relacionados habitualmente con la contaminación de broncoscopios o de las máquinas automatizadas para el lavado de los endoscopios[22]. *M. immunogenum* es la especie que con mayor frecuencia se recupera en este contexto, seguida del complejo *M. abscessus*[5,14]. *M. immunogenum* se ha asociado también a neumonitis por hipersensibilidad relacionada con la exposición laboral a líquidos de metalistería[14].

Linfadenitis

La linfadenitis cervical localizada es la entidad patológica más frecuente por MNT en los niños, con una incidencia máxima entre el año y los 5 años de vida[2,43,55,56]. Los ganglios linfáticos afectados por las MNT suelen ser de la cadena cervical anterior, y la afectación suele ser unilateral e indolora. Los ganglios pueden crecer de tamaño rápidamente con formación de fístulas cutáneas, que pueden drenar de forma prolongada. En ocasiones, se afectan ganglios alejados de la cabeza y el cuello, como los ganglios linfáticos mediastínicos[2,55]. El diagnóstico definitivo de la linfadenitis por MNT se establece mediante el aislamiento del microorganismo etiológico de los cultivos de ganglios linfáticos. La prueba de la tuberculina cutánea a menudo tiene una positividad débil (5-10 mm), aunque puede ser mayor de 10 mm[55]. Hay que evitar la biopsia de rutina o la incisión y el drenaje, ya que estos procedimientos conducen a menudo a la formación de fístulas y a exudación crónica. Cada vez se emplea más la aspiración con aguja fina con citología y cultivo, y los problemas asociados a dichos procedimientos parecen ser escasos.

El tratamiento de la linfadenitis cervical por MNT todavía está en estudio. Cada vez se está considerando más el papel potencial de los regímenes terapéuticos a base de macrólidos sin cirugía o como complemento a la cirugía en la enfermedad complicada o recurrente. La combinación de claritromicina con etambutol o rifabutina es el régimen que se sugiere normalmente (v. tabla 253-4). Sin embargo, el tratamiento de rutina establecido para la linfadenitis cervical por MNT (desde la época previa a los macrólidos) sigue siendo la resección quirúrgica sin quimioterapia (fármacos tuberculostáticos)[22].

Desde comienzos de la década de 1980, el 80% de los casos de linfadenitis con cultivos positivos para MNT en niños en Estados Unidos se ha debido a MAC[2,22]. El resto de los casos en Australia y Estados Unidos se debe a *M. scrofulaceum,* y sólo un 10% de los casos se ha atribuido a *M. tuberculosis*[2,22,55]. En algunas regiones del norte de Europa, como los países escandinavos y Reino Unido, *M. malmoense* se ha convertido en el segundo patógeno más frecuente tras el MAC[2,24,57]. *M. lentiflavum* parece ser una etiología cada vez más frecuente de linfadenitis cervical en regiones geográficas concretas[44]. Lo mismo sucede en el caso de *M. haemophilum,* ya que en un artículo reciente de Israel se afirmaba que la tasa de aislamiento de esta micobacteria en la linfadenitis cervical desde 1996 era del 51%[58]. Otras especies que se aíslan con mucha menos frecuencia son las micobacterias de crecimiento rápido[2,5], *M. kansasii, M. interjectum, M. parmense, M. palustre, M. tusciae, M. heidelbergense, M. elephantis, M. triplex* y *M. bohemicum*[2-4].

Recientemente, en un informe de Tailandia realizado en 128 pacientes adultos VIH-negativos, se describía una infección diseminada por MNT con linfadenitis bilateral en el 89% de los casos. La mayoría de las infecciones se debía a MCR, como *M. abscessus, M. fortuitum, M. chelonae* y *M. thermoresistibile.* Los autores señalaban que, a diferencia de la variante más común de linfadenitis por MNT en los niños, los 129 pacientes, salvo uno, eran adultos cuyas infecciones se diseminaban a otros órganos[59].

Infecciones cutáneas y de partes blandas localizadas

La mayoría de las especies patógenas de MNT se han visto incriminadas en la afectación cutánea por estas micobacterias, pero las que con mayor frecuencia dan lugar a infecciones cutáneas localizadas son *M. marinum, M. ulcerans* y las micobacterias de crecimiento rápido[5,20,22,55].

M. marinum

M. marinum da lugar a una infección históricamente conocida como «granuloma de las piscinas» o «de los estanques de peces»[2,22,55,60]. Esta denominación deriva del nicho epidemiológico del microorganismo. La mayoría de las infecciones se produce a las dos o tres semanas del contacto con agua contaminada de uno de estos reservorios. Las lesiones suelen consistir en pápulas violetas de pequeño tamaño en las manos y los brazos que pueden evolucionar a úlceras costrosas y superficiales y a la formación de cicatrices. Las lesiones suelen ser únicas. Sin embargo, en ocasiones aparecen lesiones ascendentes múltiples que simulan una esporotricosis («enfermedad esporotricoidea»)[2,22,60]. Casi todos los pacientes están clínicamente sanos con una lesión localizada en la mano previa que se infecta al limpiar un estanque de peces, o bien presentan arañazos o heridas punzantes por peces de agua salada, gambas o por las aletas que se contaminan por *M. marinum*. Las piscinas únicamente suponen un riesgo cuando no están tratadas con cloro. El diagnóstico se establece mediante cultivos y exámenes histológicos del material de biopsia, junto con un antecedente de exposición compatible. No existe ningún tratamiento de elección conocido para *M. marinum* (v. tabla 253-3). Los tratamientos se han basado tradicionalmente en una combinación de rifampicina y etambutol o en una monoterapia con doxiciclina, minociclina, claritromicina o trimetoprima-sulfametoxazol durante un mínimo de 3 meses. Cada vez se está utilizando más la claritromicina dada su gran eficacia clínica y los efectos adversos mínimos, aunque la experiencia publicada es limitada[2,22].

Micobacterias de crecimiento rápido

Las especies de crecimiento rápido *M. abscessus, M. fortuitum* y *M. chelonae* son las MNT más frecuentemente implicadas en las infecciones cutáneas y de partes blandas adquiridas en la comunidad en Estados Unidos[2,5]. El grupo de *M. fortuitum* es el responsable del 60% de las infecciones cutáneas localizadas en individuos previamente sanos. A diferencia de las infecciones del grupo *M. chelonae/M. abscessus,* el paciente con una infección localizada secundaria a *M. fortuitum* generalmente no presenta una inmunodepresión que lo favorezca[2,5]. En una serie de 42 pacientes de los que se disponía de su historial clínico, en la mayoría de las infecciones estaba implicada una lesión traumática, como heridas penetrantes por metales al pisar un clavo (48%) o accidentes de vehículos a motor (26%), y aproximadamente el 40% de las lesiones afectaba al pie o a la extremidad inferior[2,5]. Las laceraciones o las fracturas abiertas eran frecuentes.

Por el contrario, las infecciones localizadas por *M. chelonae* aparecen principalmente en pacientes inmunodeprimidos, y en especial en aquéllos con una terapia de corticoides de larga duración. Otros

factores que predisponen son las enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide y el lupus sistémico. En un estudio de Wallace y cols., el 35% de los casos de infecciones no pulmonares por *M. chelonae* se observaron en infecciones de heridas localizadas[5].

La afección provocada por *M. abscessus* es en cierto sentido intermedia, ya que da lugar a enfermedad en huéspedes normales y en aquéllos con inmunodepresión. Algunos ejemplos de infección de heridas localizadas por *M. abscessus* son la infección de las partes blandas de la mejilla después de la picadura de un insecto y la osteomielitis vertebral[5].

En ocasiones, las infecciones localizadas de la piel, partes blandas y hueso adquiridas en la comunidad pueden deberse a especies de crecimiento lento, como MAC[22], *M. kansasii*[22], el complejo *M. terrae/M. nonchromogenicum*[22] y algunas especies raras de reciente descubrimiento como *M. novocastrense*[61] y *M. lacus*[62]. Entre las especies recientemente descritas, *M. monacense* se ha aislado de una infección de herida postraumática en un niño sano[20].

Infecciones asociadas a cuidados sanitarios

También se han descrito casos esporádicos de afectaciones cutáneas y de partes blandas asociadas a los cuidados sanitarios. Entre ellas están las infecciones de los catéteres intravenosos y peritoneales de larga duración, los abscesos que aparecen después de las inyecciones, las infecciones de las heridas quirúrgicas, como las que aparecen después de una cirugía de derivación cardíaca, y la mamoplastia de aumento[5,22,63,64].

Recientemente se describió en Brasil un grupo de 12 casos de infecciones de la herida quirúrgica en mamoplastias de aumento por *M. fortuitum* y *M. porcinum*[63]. Se han descrito brotes o seudobrotes de infecciones micobacterianas de la piel, partes blandas y del hueso que suelen deberse a líquidos contaminados como el hielo del agua del grifo, la irrigación o la exposición al agua de grifo, medicamentos inyectables y soluciones o marcadores cutáneos tópicos[22].

La contaminación del cloruro de benzalconio (un compuesto de amonio cuaternario utilizado a menudo como antiséptico) con *M. abscessus* fue la responsable de un brote grave de *M. abscessus* después de inyecciones de corticoides y sirve para ilustrar las limitaciones de los desinfectantes contra las micobacterias[65]. Recientemente, se han publicado artículos de patología ocular por MCR después de una queratoplastia o de una cirugía LASIK (queratoplastia in situ asistida por láser) para la corrección de la miopía[5,66]. Un grupo de queratitis por *M. chelonae* se asociaba al procedimiento LASIK hiperóptico con una máscara de lente de contacto. Otros 31 de 43 casos adicionales de queratitis entre los años 2000 y 2001 formaban parte de este brote, mientras que los otros 12 eran casos esporádicos[67].

En otros brotes recientes se contaminó un equipo de liposucción con la misma cepa de *M. chelonae* encontrada en el agua del grifo utilizada para aclarar los tubos de aspiración[68]. En la mayoría de los brotes cutáneos y de partes blandas se han visto implicadas especies de crecimiento rápido de *M. fortuitum* y *M. abscessus*. No obstante, se ha publicado un brote de cuatro pacientes con especies de micobacterias ácido-alcohol resistentes (dos de *M. chelonae* y dos con *M. nonchromogenicum*) en Hong Kong después de tratamientos de acupuntura desde el año 1999 al 2000[69]. Además, entre los años 2003 y 2004 se produjo un brote de *M. abscessus* en pacientes estadounidenses que visitaron República Dominicana para someterse a una cirugía estética de liposucción («lipoturismo»)[70]. El reservorio de estos brotes ha sido generalmente el abastecimiento de agua municipal u hospitalaria, aunque no se dispuso de muestras de agua o ambientales para comprobar el origen de este brote[22].

Desde el año 2002, se han mencionado varios brotes de foliculitis en las extremidades inferiores por MCR (*M. fortuitum, M. abscessus* y *M. mageritense*) asociados a salones de manicura («enfermedad de hidromasajes para los pies»)[71-75]. La depilación a la cera seguida de la introducción de los pies en aparatos de hidromasajes contaminados por MNT se seguía de una foliculitis indolente.

También se han descrito brotes de especies descritas recientemente como *Mycobacterium cosmeticum*, *M. massiliense* y *M. bolletii* como consecuencia de abscesos desarrollados después de inyecciones antibióticas frente a la gripe o el resfriado, procedimientos estéticos y después de procedimientos de cirugía laparoscópica en Corea, Brasil, Venezuela y Ohio[19,76,77].

Piel y partes blandas

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de todos los tipos de infecciones cutáneas y de partes blandas se establece mediante el cultivo de la especie de MNT procedente del material de drenaje o de la biopsia tisular. El tratamiento puede consistir en amikacina, cefoxitina, ciprofloxacino, moxifloxacino, claritromicina, doxiciclina, linezolida, sulfamidas e imipenem para el grupo *M. fortuitum,* mientras que para *M. abscessus* y *M. chelonae,* respectivamente, sólo tienen actividad la amikacina, la cefoxitina, el imipenen y la claritromicina o sólo la amikacina, el imipenen, la tobramicina, la claritromicina y a veces la linezolida[5,22,78]. La claritromicina suele ser el fármaco de elección para la enfermedad localizada (pero no para la enfermedad diseminada) causada por *M. chelonae* y *M. abscessus*[79]. Sin embargo, la eficacia del tratamiento con macrólidos para *M. abscessus* (y el grupo *M. fortuitum*) probablemente sea menor debido a que recientemente se ha sabido que transportan genes *erm* noveles que confieren una resistencia inducible[51-54]. La duración suele ser de 4-6 meses.

Los tuberculostáticos carecen de eficacia contra cualquiera de las MCR, salvo etambutol para *M. smegmatis,* y no debería utilizarse[80]. No obstante, no se recomienda la monoterapia con quinolonas dado el elevado riesgo de resistencias por mutaciones de las MCR a estos fármacos. El tratamiento de las especies de crecimiento lento es similar al de la neumopatía crónica, salvo que su duración puede ser solamente de 6 a 12 meses, según la gravedad de la enfermedad[22].

Dos especies inusuales que provocan infecciones cutáneas y de partes blandas en situaciones especiales son *M. ulcerans* y *M. haemophilum*. La primera no es endémica en Estados Unidos, pero sí lo es en determinadas regiones del norte de Australia y en algunos países tropicales, donde con frecuencia se la conoce como «úlcera de Buruli»[23]. *M. ulcerans* tiene un crecimiento sumamente lento, con un promedio de incubación de 8 a 12 semanas, mientras que *M. haemophilum* puede tardar de 3 a 4 semanas en crecer en el cultivo primario[22,24,81]. Afortunadamente, las modernas técnicas moleculares para identificar a dichos microorganismos han acelerado el diagnóstico de infección por estos microorganismos[22]. La infección por *M. ulcerans* evoluciona desde un nódulo pruriginoso localizado, sobre todo en las extremidades, hasta una lesión necrótica que puede dar lugar a deformidades graves de las extremidades. El éxito del tratamiento es lo habitual en los primeros estadios de la enfermedad con cirugía de resección, rifampicina, sulfamidas y clofazimina, pero en los estadios avanzados de la afectación ulcerativa, la respuesta terapéutica suele ser bastante escasa[23]. El desbridamiento quirúrgico y los injertos cutáneos se convierten entonces en las medidas terapéuticas de elección[22,23,49]. Estudios recientes sugieren que la claritromicina se muestra sumamente activa in vitro[20].

M. haemophilum da lugar a infecciones cutáneas (fundamentalmente de las extremidades) en pacientes inmunodeprimidos, y en especial en el contexto de un trasplante de órganos, tratamiento con corticoides de larga duración o VIH[22,81]. Una revisión reciente citaba más de 50 casos de *M. haemophilum,* con cerca de un 80% de infecciones cutáneas y de partes blandas[81]. *M. haemophilum* tiene una serie de requisitos especiales de hemina y hierro para su crecimiento, y puede plantear ciertas dificultades diagnósticas si no se utilizan medios de cultivo complementados con hierro o hemina y temperaturas menores (incubación a 28-30 °C)[22,81]. Un número sorprendente de muestras tiene un frotis positivo para BAAR con cultivo negativo, por lo que el diagnóstico de presunción se basa en la presencia del típico granuloma caseificante y un cultivo negativo para *M. tuberculosis* en el contexto clínico habitual. El tratamiento de estas especies suele consistir en claritromicina y rifampicina o rifabutina[2,24,81]. Merece la pena señalar que se han recuperado cepas de *M. montefiorense* y *M. pseudoshottsii* de lesiones granulomatosas de anguilas y peces, respectivamente[4,33,37].

Infección de vainas tendinosas, huesos, bolsas sinoviales y articulaciones

Tanto las especies de MNT de crecimiento rápido como las de crecimiento lento se han visto implicadas en infecciones granulomatosas crónicas de las vainas tendinosas, las bolsas sinoviales, los huesos y las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

articulaciones después de la inoculación directa del microorganismo patógeno a través de traumatismos accidentales, incisiones quirúrgicas, heridas punzantes o inyecciones[2,7,22,55]. La mayoría de los pacientes no presenta una inmunodepresión subyacente, pero en los pacientes inmunodeprimidos se aprecia un riesgo elevado para determinados microorganismos como *M. chelonae* y *M. haemophilum*. MAC y *M. marinum* se han descrito como factores etiológicos de tenosinovitis de la mano[2,22,55], aunque las MCR, *M. kansasii* y el complejo *M. terrae* (en especial *M. nonchromogenicum*) también se han asociado a enfermedades crónicas[2,22,55]. También se ha descrito la osteomielitis del esternón secundaria a *M. fortuitum* y *M. abscessus* en brotes y casos esporádicos después de intervenciones cardíacas[22]. También se han aislado especies recientemente descritas, como *M. conceptionense, M. porcinum* y *M. setense,* de osteítis postraumáticas y de osteomielitis[7,8,13,82]. Asimismo, *M. haemophilum* tiene tendencia a invadir huesos y articulaciones, acompañándose habitualmente de lesiones cutáneas exudativas y bacteriemia[81]. *M. arupense* también se ha recuperado del cultivo de un tendón en un paciente con diabetes mellitus[83]. Recientemente, *M. xenopi* se ha visto implicado en un brote de 58 casos de infecciones óseas y articulares en pacientes inmunocompetentes en un hospital de Francia[41].

El tratamiento de las infecciones reumatológicas micobacterianas requiere a menudo un desbridamiento quirúrgico, tanto diagnóstico como terapéutico, y en especial para los espacios cerrados de la mano y la muñeca y en pacientes con huesos infectados, como fracturas de huesos largos o del esternón después de cirugía cardíaca. También es esencial el tratamiento farmacológico para el microorganismo específico[2,22].

Enfermedad diseminada

Enfermedad por el VIH

En el contexto de una infección por VIH avanzada, la mayor parte de la afectación diseminada por MNT se debe a *M. avium*. No obstante, también se han descrito otras MNT como *M. kansasii, M. genavense, M. intracellulare, M. haemophilum, M. simiae, M. celatum, M. malmoense, M. marinum* y MCR[5,22,24,81,84,85]. También se han dado casos de afectación diseminada con especies de reciente descubrimiento como *M. triplex, M. lentiflavum* y *M. conspicuum*, así como varios aislamientos de especies recientemente descubiertas de *M. colombiense*[2-5].

La afectación diseminada por *M. kansasii* es la segunda causa más frecuente de MNT diseminada en el contexto del SIDA, después de *M. avium*[22]. Se han descrito manifestaciones pulmonares y cutáneas[22] en pacientes con leucemia linfocítica crónica, después de trasplantes de órganos y en aquéllos infectados por el VIH. En un estudio se mencionaban cinco pacientes con infección diseminada por *M. kansasii,* incluidos tres pacientes con afectación pulmonar y extrapulmonar y dos pacientes con afectación extrapulmonar. Todos los pacientes tenían un recuento de linfocitos $CD4^+$ menor de 200 células/μl. La manifestación clínica más frecuente era la neumopatía con lesiones cavitadas de pared fina[2,22]. Antes del descubrimiento de la terapia antirretroviral, *M. genavense* era la segunda especie más frecuentemente aislada, después del MAC, en algunas regiones geográficas.

Enfermedad sin VIH

Se han descrito casos de enfermedad diseminada por otras especies de MNT y sobre todo con *M. chelonae*. La afectación diseminada provocada por esta micobacteria es fundamentalmente cutánea y se manifiesta típicamente como un síndrome crónico con numerosos nódulos dolorosos, exudativos y de color rojizo, afectando normalmente a las extremidades[22]. La mayoría de los pacientes están inmunodeprimidos, habitualmente por un tratamiento con corticoides para una afección como una artritis reumatoide. Otros tipos de inmunodepresión son las enfermedades autoinmunitarias, las leucemias o los receptores de trasplantes. Aunque esta enfermedad suele ser consecuencia de una diseminación hematógena, rara vez se pone de manifiesto una puerta de entrada, y la septicemia es inusual[22].

La mayoría de los casos de afectación cutánea diseminada se deben a *M. chelonae*, pero en cerca del 20% de los casos se deben al complejo de *M. abscessus*. Son raros los casos de afectación extracutánea, salvo en los pacientes gravemente inmunodeprimidos. La afectación diseminada por *M. abscessus* es una enfermedad grave que puede resultar difícil de tratar[22]. Otras MNT, como *M. haemophilum*, dan lugar a síndromes clínicos similares en contextos parecidos y la infección afecta sobre todo a las extremidades inferiores en los pacientes inmunodeprimidos[22,81].

Infecciones asociadas a catéteres

Actualmente, las infecciones asociadas a catéteres son las infecciones por MNT que se asocian con mayor frecuencia a los cuidados sanitarios[2,5,22]. Se observan sobre todo en los catéteres intravenosos centrales de larga duración, aunque también se han descrito en catéteres peritoneales o de derivación. Los patógenos habituales suelen ser MCR, y en especial *M. fortuitum* y *M. mucogenicum* (v. tabla 253-1). Las infecciones pueden manifestarse como fiebre, exudado en la zona de salida del catéter o bacteriemia, y en ocasiones en forma de infiltrados pulmonares o hepatitis granulomatosa. El tratamiento consiste habitualmente en la retirada del catéter junto con un tratamiento antibiótico adecuado durante 6-12 semanas[2,22].

Recientemente se ha descrito un brote de *M. mucogenicum* y de la nueva especie descrita *M. phocaicum* en catéteres venosos centrales en una unidad de oncología de un hospital de Texas[86]. También se han incriminado cepas de MCR como *M. neonarum* (pigmentada) y *M. brumae* en sepsis asociadas a catéteres[87,88].

Infecciones misceláneas

Las MNT se han asociado con menos frecuencia a otros tipos de infecciones, como las del sistema nervioso central (SNC) y las oculares. En la afectación del SNC se han identificado MNT como *M. genavense, M. kansasii, M. malmoense* y MCR como *M. fortuitum*[89]. El primer caso conocido de meningitis por *M. abscessus* se describió en el año 2001 en una mujer de 59 años sin antecedentes médicos de interés, pero que había sufrido una herida en el cuello por un cuchillo meses antes de que hubieran debutado los síntomas[90].

Las infecciones oculares se han asociado normalmente a MCR, y en especial al grupo *M. abscessus/chelonae*. El número de infecciones ha aumentado para abarcar a aquéllas que aparecen después de las queratoplastias y de la cirugía LASIK. Como ya se ha comentado, las infecciones se han asociado a brotes y a casos esporádicos[66,67]. El tratamiento de los pacientes con infecciones corneales secundarias a MCR suele complicarse por la falta de antimicrobianos eficaces disponibles. Las intervenciones quirúrgicas están recomendadas en los pacientes que no responden a los antimicrobianos tópicos[91].

Aspectos de laboratorio

Tinción y cultivo

Los métodos utilizados para teñir y cultivar *M. tuberculosis* generalmente funcionan bien para las MNT, aunque algunas MCR se ven afectadas adversamente por los enérgicos métodos de descontaminación utilizados convencionalmente para *M. tuberculosis*[2,22]. Las MNT más comunes crecen en agar Middlebrook 7H10 o 7H11, caldo BACTEC (Becton Dickinson, Sparks MD) o en los sistemas de caldos rápidos modernos[22]. Los cultivos de piel y partes blandas deben cultivarse en placas a una temperatura de 28-30 °C, así como a 35 °C, ya que algunas especies como *M. marinum, M. chelonae* y *M. haemophilum* sólo crecen a temperaturas bajas en aislamiento primario. *M. genavense* (caldo BACTEC durante 6-8 semanas)[2,22] y *M. haemophilum* (medios con hierro o grupo hemo y temperaturas menores)[2,22,81] tienen requisitos de crecimientos especiales[2,22,81]. Si se sospecha *M. malmoense, M. genavense* o *M. ulcerans,* se necesita un período de 10-12 semanas antes de descartar los cultivos. Se han detectado dificultades para el crecimiento de *M. ulcerans* y *M. genavense* en medios sólidos, por lo que para detectar dichas especies se necesitan técnicas moleculares[2,22-24].

Identificación

La identificación de las MNT se centra cada vez más en la aplicación de sistemas diagnósticos rápidos: cromatografía líquida de alta resolución, que evalúa los patrones de los ácidos grasos de cadena larga (ácidos micólicos); métodos moleculares como la secuenciación génica parcial de genes múltiples, como el gen 16S del ARN ribosómico, *hsp*65 y *rpo*B[15,22,24,92]; el análisis del polimorfismo de la longitud del fragmento

de restricción por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de un fragmento de 441 pares de bases o del gen de la proteína de choque térmico de 65 kDa[2,93-95]; y las sondas moleculares comerciales. Actualmente existen sondas genéticas comerciales para el ARN del complejo *M. tuberculosis, M. avium, M. intracellulare, MAC, M. gordonae* y *M. kansasii*[2,22]. En relación con la mayoría de las especies más nuevas, la secuenciación génica parcial del gen 16S del ARN ribosómico, el gen *rpo*B, o ambas, son importantes o esenciales para identificar a las diferentes especies[2-5,15,22]. Los métodos moleculares, como la sonda INNO-LiPa multiplex, dirigida contra el espaciador de transcripción interna 16S-23S (Innogenetics, Ghent, Bélgica) y el análisis Geno-Type, para el gen del 23S del ARN ribosómico (Hain Lifescience, Nehren, Alemania), están disponibles en Europa y son los métodos principales utilizados para la identificación de varias especies de MNT[96,97].

Las pruebas bioquímicas tradicionales para determinar la utilización de hidratos de carbono y otras pruebas micobacterianas convencionales como la arisulfatasa, la reducción de nitratos y la captación de hierro, son más lentos y prácticamente se han abandonado, en especial para las especies más modernas en las que se necesitan métodos moleculares para lograr la identificación definitiva[22,24,47].

Otros métodos de identificación son la pirosecuenciación, un método de análisis de secuencia corta basado en la detección de pirofosfato durante la síntesis de ADN[98], y la identificación por espectrometría de masas por medio de la deserción/ionización mediante láser asistido por una matriz y analizado por el tiempo de vuelo (MALDITOF MS)[99]. Estos métodos justifican un estudio adicional y hasta la fecha solamente se han utilizado en estudios experimentales y en laboratorios de referencia de gran tamaño.

Pruebas de sensibilidad (antibiogramas): micobacterias de crecimiento rápido

Los tres métodos de antibiogramas para MCR más ampliamente aceptados son la difusión de discos en agar, la microdilución en caldo de cultivo y, más recientemente, la prueba de concentración inhibitoria mínima en gradiente E-test[22,80]. En el año 2003, el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, antiguamente denominado NCCLS [National Committee for Clinical Laboratory Standars]) publicó un documento para normalizar las pruebas de sensibilidad de todas las especies de micobacterias, incluidas las MNT[80]. El método recomendado por el CLSI para realizar la prueba de sensibilidad de las MCR es la técnica de microdilución en caldo[80]. Los antimicrobianos utilizados son bacteriostáticos seleccionados, ya que los tuberculostáticos son ineficaces contra estas especies. Las recomendaciones mínimas actuales para las MCR consisten en claritromicina (utilizada como fármaco representativo de la clase de los macrólidos modernos), amikacina, cefoxitina, imipenem, tobramicina, doxiciclina, linezolida, ciprofloxacino y una sulfamida[22,80]. Aunque probablemente deberían probarse otros antimicrobianos modernos como el moxifloxacino, el CLSI no ha determinado aún los puntos de corte y los valores de interpretación para estos antimicrobianos.

Pruebas de sensibilidad (antibiogramas): MNT de crecimiento lento

El método de las proporciones en agar, de microdilución en caldo, la prueba del E-test y los sistemas de caldos automatizados, como el mgIT (Becton Dickinson, Sparks, MD) y el ESP (Trek Diagnostics, Cleveland, OH), se han utilizado para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias de las MNT de crecimiento lento[22,47]. El CLSI no ha recomendado una única prueba de sensibilidad para todas las especies de crecimiento lento. Para las cepas de MAC, el CLSI ha recomendado un método basado en caldo, con microdilución en caldo o macrodilución en caldo mediante sistemas comerciales aceptables. Para realizar las pruebas de sensibilidad de otras micobacterias de crecimiento lento, hasta que se hayan efectuado estudios de susceptibilidad multicéntricos adicionales, pueden utilizarse tanto métodos en agar como en caldo, siempre y cuando cada laboratorio valide el método para la especie concreta y los antimicrobianos probados y se hayan efectuado pruebas de control de calidad y de competencia[22,80]. Con frecuencia se realiza la prueba para los tuberculostáticos de primera línea convencionales (etambutol, rifampicina, isoniazida) junto con otros fármacos como la claritromicina (utilizado como fármaco representativo de los macrólidos, como la azitromicina), la rifabutina, la minociclina, la estreptomicina, la amikacina, la linezolida, las quinolonas (ciprofloxacino y moxifloxacino) y una sulfamida para la mayoría de las especies de micobacterias no tuberculosas de crecimiento lento[2,22,80]. No se recomiendan las pruebas de sensibilidad a la pirazinamida, ya que carecen de eficacia contra las MNT. Actualmente, se recomiendan pruebas de sensibilidad para cepas de *M. kansasii* (sólo rifampicina), MAC (sólo claritromicina) y otras especies de crecimiento lento menos frecuentes como *M. xenopi* (todos los fármacos mencionados anteriormente)[2,22,80].

Las cepas de *M. kansaii* resistentes a la rifampicina deben probarse frente al panel de fármacos secundarios mencionado anteriormente. Las cepas sensibles a la rifampicina también serán sensibles a la rifabutina y no precisarán pruebas adicionales[22,80].

Las cepas de *M. marinum* tienen un intervalo de CIM estrecho y no necesitan pruebas de sensibilidad a menos que fracase el tratamiento después de varios meses[22,80].

Dado que no se ha demostrado ninguna correlación entre los resultados de los antibiogramas y el resultado clínico para los tuberculostáticos, la American Thoracic Society y el CLSI han recomendado recientemente que las pruebas de sensibilidad para los tuberculostáticos (rifampicina, rifabutina, etambutol y estreptomicina), aparte de la claritromicina, no están indicadas[22,80]. Las pruebas con tuberculostáticos de primera línea no aportan información clínica relevante, por lo que algunos expertos sugieren que podría ser razonable comprobar la eficacia del moxifloxacino y la linezolida en los pacientes en los que fracasa la terapia inicial con macrólidos. Sin embargo, estos fármacos no deberían utilizarse como sustitutos del régimen inicial de tres fármacos (macrólido, rifampicina y etambutol) y su papel en el tratamiento de las cepas del MAC resistente a los macrólidos es incierto[22].

Comparación de cepas

Los métodos moleculares como la hibridación Southern con elementos repetitivos, la reacción en cadena de la polimerasa cebada arbitrariamente (RAPD) y la electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) de las MNT son actualmente las pruebas de referencia para comparar definitivamente la «huella digital del ADN» de los brotes de MNT[22,99]. La PFGE es la técnica más utilizada y sigue siendo la «prueba de referencia» para la comparación definitiva de las cepas de MNT. Gracias a la modificaciones recientes de la técnica para eliminar la degradación del ADN, es posible tipificar el ADN de todas las especies de micobacterias[100].

BIBLIOGRAFÍA

1. Sexton P, Harrison AC. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur Respir Dis* 2008;**31**:1322-33.
2. Brown-Elliott BA, Wallace Jr RJ. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. In: Mandell, Bennett Dolin, editors. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Vol. 2. Elsevier Churchill Livingstone Inc.; 2005;**251**:2909–2916.
3. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. *Clin Microbiol Rev* 2003;**16**:319-54.
4. Tortoli E. The new mycobacteria: an update. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;**48**:159-78.
5. Brown-Elliott BA, Wallace Jr RJ. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:716-46.
6. Wallace Jr RJ, Brown-Elliott BA, Brown JM, et al. Polyphasic characterization reveals that the human pathogen *Mycobacterium peregrinum* type II belongs to the bovine pathogen species *Mycobacterium senegalense*. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:5925-3.
7. Adékambi T, Stein A, Carvajal J, et al. Description of *Mycobacterium conceptionense* sp. nov., a *Mycobacterium fortuitum* group organism isolated from a post-traumatic osteitis inflammation. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:1268-73.
8. Lamy B, Marchandin H, Hamitouche K, et al. *Mycobacterium setense* sp. nov., a *Mycobacterium fortuitum* group organism isolated from a patient with soft tissue infection and osteitis. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008;**58**:486-90.
9. Schinsky MF, Morey RE, Steigerwalt AG, et al. Taxonomic variation in the *Mycobacterium fortuitum* third-biovariant complex: description of *Mycobacterium boenickei* sp. nov., *Mycobacterium houstonense* sp. nov., *Mycobacterium neworleansense* sp. nov. and *Mycobacterium brisbanense* sp. nov. and recognition of *Mycobacterium porcinum* from human clinical isolates. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;**54**: 1653-67.
10. Schinsky MF, McNeil MM, Whitney AM, et al. *Mycobacterium septicum* sp. nov. a new rapidly growing species associated with catheter-related bacteraemia. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000;**50**:575-81.
11. Domenech P, Jimenez MS, Menendez MC, et al. *Mycobacterium mageritense* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1997;**47**:535-40.
12. Wallace Jr RJ, Brown-Elliott BA, Wilson RW, et al. Clinical and laboratory features of *Mycobacterium mageritense*. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:2930-5.
13. Wallace Jr RJ, Brown-Elliott BA, Wilson RW, et al. Clinical and laboratory features of *Mycobacterium porcinum*. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:5689-97.
14. Wilson RW, Steingrube VA, Böttger EC, et al. A new mycobacterial species related to *Mycobacterium abscessus*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

associated with clinical disease, pseudo-outbreaks and contaminated metalworking fluids: *Mycobacterium immunogenum* sp. nov.—an international cooperative study on mycobacterial taxonomy. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;**51**:1751-64.
15. Adékambi T, Berger P, Raoult D, et al. *rpo*β gene sequence-based characterization of emerging nontuberculous mycobacteria with descriptions of *Mycobacterium bolletii* sp. nov., *Mycobacterium phocaicum* sp. nov. and *Mycobacterium aubagnense* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006;**56**:133-4.
16. Adékambi T, Reynaud-Gaubert M, Greub G, et al. Amoebal coculture of "*Mycobacterium massiliense*" sp. nov. from the sputum of a patient with hemoptoic pneumonia. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:5493-501.
17. Brown BA, Springer B, Steingrube VA, et al. Description of *Mycobacterium wolinskyi* and *Mycobacterium goodii*, two new rapidly growing species related to *Mycobacterium smegmatis* and associated with human wound infections: A cooperative study from the International Working Group on Mycobacterial Taxonomy. *Int J Syst Bacteriol* 1999;**49**:1493-511.
18. Jimenez MS, Campos-Herrero MI, Garcia D, et al. *Mycobacterium canariasense* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;**54**:1729-34.
19. Cooksey RC, de Waard JH, Yakrus MA, et al. *Mycobacterium cosmeticum* sp. nov., a novel rapidly growing species isolated from a cosmetic infection and from a nail salon. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;**54**:2385-91.
20. Reischl U, Melzl H, Kroppenstedt RM, et al. *Mycobacterium monacense* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006;**56**:2575-8.
21. Trujillo ME, Velázquez E, Kroppenstedt RM, et al. *Mycobacterium psychrotolerans* sp. nov., isolated from pond water near a uranium mine. *Int J Syst Epidemiol Microbiol* 2004;**54**:1459-63.
22. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. American Thoracic Society Statement. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;**175**:367-416.
23. Portaels F, Traore H, De Ridder K, et al. In vitro susceptibility of *Mycobacterium ulcerans* to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:2070-3.
24. Brown-Elliott BA, Griffith DE, Wallace Jr RJ. Newly described or emerging human species of nontuberculous mycobacteria. *Infect Dis Clin N America* 2002;**16**:187-220.
25. Cloud JL, Meyer JJ, Pounder JL, et al. *Mycobacterium arupense* sp. nov., a novel moderately growing nonchromogenic bacterium isolated from clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006;**56**:1413-8.
26. Masaki T, Ohkusu K, Hata H, et al. *Mycobacterium kumamotonense* sp. nov. recovered from clinical specimen and the first isolation report of *Mycobacterium arupense* in Japan: Novel slowly growing, nonchromogenic clinical isolates related to *Mycobacterium terrae* complex. *Microbiol Immunol* 2006;**50**:889-97.
27. Mun H-S, Park J-H, Kim H, et al. *Mycobacterium senuense* sp. nov., a slowly growing, non-chromogenic species closely related to the *Mycobacterium terrae* complex. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008;**58**:641-6.
28. Mohamed AM, Iwen PC, Tarantolo S, et al. *Mycobacterium nebraskense* sp. nov., a novel slowly growing scotochromogenic species. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;**54**:2057-60.
29. Tortoli E, Chianura L, Fabbro L, et al. Infections due to the newly described species *Mycobacterium parascrofulaceum*. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:4286-7.
30. Turenne CY, Cook VJ, Burdz TV, et al. *Mycobacterium parascrofulaceum* sp. nov., novel slowly growing, scotochromogenic clinical isolates related to *Mycobacterium simiae*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;**54**:1543-51.
31. Fanti F, Tortoli E, Hall L, et al. *Mycobacterium parmense* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;**54**:1123-7.
32. Turenne CY, Thibert L, Williams K, et al. *Mycobacterium saskatchewanense* sp. nov., a novel slowly growing scotochromogenic species from human clinical isolates related to *Mycobacterium interjectum* and Accuprobe-positive for *Mycobacterium avium* complex. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;**54**:659-67.
33. Rhodes MW, Kator H, McNabb A, et al. *Mycobacterium pseudoshottsii* sp. nov., a slowly growing chromogenic species isolated from Chesapeake Bay striped bass (*Morone saxatilis*). *Int J Syst Evol Microbiol* 2005;**55**:1139-47.
34. Mun H-S, Kim H-J, Oh E-J, et al. *Mycobacterium seoulense* sp. nov., a slowly growing scotochromogenic species. *Int J Syst Evol Microbiol* 2007;**57**:594-9.
35. Murcia MI, Tortoli E, Menendez MC, et al. *Mycobacterium colombiense* sp. nov., a new member of the *Mycobacterium avium* complex and description of MAC-X as a new ITS genetic variant. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006;**56**:2049-54.
36. Tortoli E, Rindi L, Goh KS, et al. *Mycobacterium florentinum* sp. nov., isolated from humans. *Int J Syst Evol Microbiol* 2005;**55**:1101-6.
37. Levi MH, Bartell J, Gandolfo L, et al. Characterization of *Mycobacterium montefiorense* sp. nov., a novel pathogenci mycobacterium from moray eels that is related to *Mycobacterium triplex*. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:2147-52.
38. Falkinham III JO, Norton CD, LeChevallier MW. Factors influencing numbers of *Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare*, and other mycobacteria in drinking water distribution systems. *App Environ Microbiol* 2001;**67**:1225-31.
39. Galassi L, Tortoli E, Burrini D, et al. Nontuberculous mycobacteria in hospital water systems: application of HPLC for identification of environmental mycobacteria. *J Water Health* 2003;**1**(3), 133-9.
40. Bardouniotis E, Ceri H, Olson ME. Biofilm formation and biocide susceptibility testing of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium marinum*. *Curr Microbiol* 2003;**46**:28-32.
41. Salliot C, Desplaces N, Boiserenoult P, et al. Arthritis due to *Mycobacterium xenopi*: a retrospective study of 7 cases in France. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:987-93.
42. Simmon KE, Pounder JI, Greene JN, et al. Identification of an emerging pathogen, *Mycobacterium massiliense*, by *rpoB* sequencing of clinical isolates collected in the United States. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:1978-80.
43. Piersimoni C, Zitti PG, Nista D, et al. *Mycobacterium celatum* pulmonary infection in the immunocompetent: Case report and review. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:399-402.
44. Piersimoni C, Goteri G, Nista D, et al. *Mycobacterium lentiflavum* as an emerging causative agent of cervical lymphadenitis. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:3894-7.
45. Roth A, Reischl U, Schönfeld N, et al. *Mycobacterium heckeshornense* sp. nov., a new pathogenic slowly growing *Mycobacterium* sp. causing cavitary lung disease in an immunocompetent patient. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:4102-7.
46. Tortoli E, Rindi L, Garcia MJ, et al. Proposal to elevate the genetic variant MAC-A, included in the *Mycobacterium avium* complex, to species rank as *Mycobacterium chimaera* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;**54**:1277-85.
47. Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory detection and identification of mycobacteria; approved guideline. *CLSI*, M48-A.
48. Pezzia W, Raleigh JW, Bailey MC, et al. Treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: Recent experience with rifampin. *Rev Infect Dis* 1981;**3**:1035-9.
49. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Wallace Jr RJ. Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: Results of a preliminary study. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:1178-82.
50. Wallace Jr RJ, Brown-Elliott BA, Crist CJ, et al. Comparison of the in vitro activity of the glycylcycline tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:3164-7.
51. Nash KA. Intrinsic macrolide resistance in *Mycobacterium smegmatis* is conferred by a novel *erm* gene, *erm*(38). *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:3053-60.
52. Nash KA, Andini N, Zhang Y, et al. Intrinsic macrolide resistance in rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:3476-8.
53. Nash KA, Zhang Y, Brown-Elliott BA, et al. Molecular basis of intrinsic macrolide resistance in clinical isolates of *Mycobacterium fortuitum*. *J Antimicrob Chemother* 2005;**55**:170-7.
54. Nash KA. A novel gene, *erm*(41), confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus*, but is absent from *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;**53**:1367-76.
55. Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: A prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:954-63.
56. Cabria F, Torres M-V, García-Cía J-I, et al. Cervical lymphadenitis caused by *Mycobacterium lentiflavum*. *Ped Infect Dis J* 2002;**21**:574-5.
57. Zaugg M, Salfinger M, Opravil M, et al. Extrapulmonary and disseminated infections due to *Mycobacterium malmoense*: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:540-9.
58. Cohen YH, Amir J, Ashkenazi S, et al. *Mycobacterium haemophilum* and lymphadenitis in immunocompetent children. *Israel Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1437-9.
59. Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S, Mootsikapun P, et al. Disseminated nontuberculous mycobacterial infection in patients who are not infected with HIV in Thailand. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:421-7.
60. Aubry A, Chosidow O, Caumes E, et al. Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* isolates. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1746-52.
61. Shojaei H, Goodfellow M, Magee JG, et al. *Mycobacterium novocastrense* sp. nov., a rapidly growing photochromogenic mycobacterium. *Int J Syst Bacteriol* 1997;**47**:1205-7.
62. Turenne C, Chedore P, Wolfe J, et al. *Mycobacterium lacus* sp. nov., a new slow-growing non-chromogenic clinical isolate. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002;**52**:2135-40.
63. Sampaio JL, Chimara E, Ferrazoli L, et al. Application of four molecular typing methods for analysis of *Mycobacterium fortuitum* group strains causing post-mammaplasty infections. *Clin Microbiol Infect* 2006;**12**:142-9.
64. Wallace Jr RJ, Musser JM, Hull SI, et al. Diversity and sources of rapidly growing mycobacteria associated with infections following cardiac surgery. *J Infect Dis* 1989;**159**:708-16.
65. Tiwari TSP, Ray B, Jost Jr KC, et al. Forty years of disinfectant failure: Outbreak of postinjection *Mycobacterium abscessus* infection caused by contamination of benzalkonium chloride. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:954-62.
66. Sampaio JLM, Junior DN, de Freitas D, et al. An outbreak of keratitis caused by *Mycobacterium immunogenum*. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:3201-7.
67. Winthrop KL, Steinberg EB, Holmes G, et al. Epidemic and sporadic cases of nontuberculous mycobacterial keratitis associated with laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2003;**135**:223-4.
68. Meyers H, Brown-Elliott BA, Moore D, et al. An outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection following liposuction. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1500-7.
69. Woo PCY, Leung K-W, Wong SSY, et al. Relatively alcohol-resistant mycobacteria are emerging pathogens in patients receiving acupuncture treatment. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:1219-24.
70. Furuya EY, Paez A, Srinivasan A, et al. Outbreak of *Mycobacterium abscessus* wound infections among "Lipotourists" from the United States who underwent abdominoplasty in the Dominican Republic. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1181-8.
71. Gira AK, Reisenauer AH, Hammock L, et al. Furunculosis due to *Mycobacterium mageritense* associated with footbaths at a nail salon. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:1813-7.
72. Sniezak PJ, Graham BS, Busch HB, et al. Rapidly growing mycobacterium infections following pedicures. *Arch Dermatol* 2003;**139**:629-34.
73. Winthrop KL, Abrams M, Yakrus M, et al. An outbreak of mycobacterial furunculosis associated with footbaths at a nail salon. *N Engl J Med* 2002;**346**:1366-71.
74. Winthrop KL, Albridge K, South D, et al. The clinical management and outcome of nail salon-acquired *Mycobacterium fortuitum* skin infection. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:38-44.
75. Vugia DJ, Jang Y, Zizek C, et al. Mycobacteria in nail salon whirlpool footbaths. *California Emerg Infect Dis* 2005;**11**: 616-8.
76. Kim H-Y, Yun Y-J, Park CG, et al. Outbreak of *Mycobacterium massiliense* infection associated with intramuscular injections. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3127-30.
77. Viana-Niero C, Lima KVB, Lopes ML, et al. Molecular characterization of *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* in isolates collected from outbreaks of infections after laparoscopic surgeries and cosmetic procedures. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:850-5.
78. Wallace Jr RJ, Brown-Elliott BA, Ward SC, et al. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:764-7.
79. Vemulapalli RK, Cantey JR, Steed LL, et al. Emergence of resistance to clarithromycin during treatment of disseminated cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection: Case report and literature report. *J Infect* 2001;**43**:163-8.
80. Woods GL, Brown-Elliott BA, Desmond EP, et al. *Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; Approved Standard*. NCCLS; 2003. p. M24-A.
81. Saubolle MA, Kiehn TE, White MH, et al. *Mycobacterium haemophilum*: Microbiology and expanding clinical and geographic spectra of disease in humans. *Clin Microbiol Rev* 1996;**9**:435-47.
82. Toro A, Adekambi T, Cheynet F, et al. *Mycobacterium setense* infection in humans. Letter to the Editor. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1330-2.
83. Tsai T-F, Lai C-C, Tsai I-C, et al. Tenosynovitis caused by *Mycobacterium arupense* in a patient with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:861-3.
84. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: Rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *N Engl J Med* 1996;**335**:377-83.
85. Bonomo RA, Briggs JM, Gross W, et al. *Mycobacterium celatum* infection in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:243-5.
86. Cooksey RC, Jhung MA, Yakrus MA, et al. Multiphasic approach reveals genetic diversity of environmental and patient isolates of *Mycobacterium mucogenicum* and *Mycobacterium phocaicum* associated with an outbreak of bacteremias at a Texas Hospital. *App Environ Microbiol* 2008;**74**:2480-7.
87. Lee SA, Raad II, Adachi JA, et al. Catheter-related bloodstream infection caused by *Mycobacterium brumae*. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:5429-31.
88. Simmon KE, Low YY, Brown-Elliott BA, et al. Phylogenetic analysis of *Mycobacterium aurum* and *Mycobacterium neoaurum* with re-description of *M. aurum* culture collection strains. *Int J Syst Evol Microbiol* 2009;**59**:1371-5.
89. Wallace Jr RJ. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, editors. *Infections due to nontuberculous mycobacteria, 3rd ed. 2004; **Vol 26**:Infections of the Central Nervous System. p. 461-78.*
90. Maniu CV, Hellinger WC, Chu S-Y, et al. Failure treatment of chronic *Mycobacterium abscessus* meningitis despite adequate clarithromycin levels in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:745-8.
91. Garg P, Bansal AK, Sharma S, et al. Bilateral infectious keratitis after laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology* 2001;**108**:121-5.
92. Stout JE, Hopkins GW, McDonald JR, et al. Association between 16S-23S internal transcribed spacer sequence groups of *Mycobacterium avium* complex and pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:2790-3.
93. Patel JB, Leonard DGB, Pan X, et al. Sequence-based identification of *Mycobacterium* species using the MicroSeq 500 16S rDNA bacterial identification system. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:246-51.
94. Steingrube VA, Gibson JL, Brown BA, et al. PCR amplification and restriction endonuclease analysis of a 65-kilodalton heat shock protein gene sequence for taxonomic separation of rapidly growing mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:149-53.
95. Telenti A, Marchesi F, Balz M, et al. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:175-8.

96. Russo C, Tortoli E, Menichella D. Evaluation of the new GenoType mycobacterium assay for identification of mycobacterial disease. *J Clin Microbiol* 2006;**44**: 334-9.
97. Wagner D, Young LS. Nontuberculous mycobacterial infections: a clinical review. *Infection* 2004;**32**:257-70.
98. Tuohy MJ, Hall GS, Sholtis M, et al. Pyrosequencing as a tool for the identification of common isolates of *Mycobacterium* sp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;**51**: 245-50.
99. Pignone ML, Greth KM, Cooper J, et al. Identification of mycobacteria by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:1963-70.
100. Zhang Y, Yakrus MA, Graviss EA, et al. Pulsed-field gel electrophoresis study of *Mycobacterium abscessus* isolates previously affected by DNA degradation. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:5582-7.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

254 Especies de *Nocardia*

TANIA C. SORRELL | DAVID H. MITCHELL | JONATHAN R. IREDELL | SHARON C-A. CHEN

Nocardia es un género de actinomicetos aerobios que causa infecciones localizadas o diseminadas en animales y seres humanos. Este género debe su nombre a Edmond Nocard, que en 1888 describió el aislamiento de un actinomiceto aerobio en ejemplares de ganado con muermo bovino. Eppinger describió en 1890 el primer caso de nocardiosis en seres humanos. Los casos de enfermedad humana han aumentado de un modo sustancial durante las últimas dos décadas, al mismo tiempo que se ha incrementado la población de pacientes inmunodeprimidos y han mejorado los métodos de detección e identificación de *Nocardia* en los laboratorios clínicos.

Clasificación

Los actinomicetos aerobios forman un grupo grande y diverso de bacterias grampositivas[1], que al microscopio tienen un aspecto de células filamentosas ramificadas. A menudo, los miembros de este grupo están relacionados a nivel filogenético sólo de un modo muy lejano. Un subgrupo, el de los «actinomicetos nocardiformes aerobios», es la causa más relevante de infecciones en seres humanos y en él se incluyen los géneros *Mycobacteria, Corynebacteria, Nocardia, Rhodococcus, Gordona* y *Tsukamurella*. Todos los miembros de este grupo poseen paredes celulares que contienen ácido mesodiaminopimélico, arabinosa, galactosa (pared celular de tipo IV)[1] y ácidos micólicos con cadenas de longitudes variables. Estos últimos son los responsables de la variabilidad en el comportamiento con la tinción de ácido-alcohol resistencia. Además, las especies de *Nocardia* se caracterizan por su capacidad para formar hifas aéreas y para crecer en medios con lisozima, así como por su incapacidad para crecer a 50 °C[1].

Los métodos de laboratorio tradicionales para la identificación de las especies de *Nocardia*[1,2], que se basan en reacciones bioquímicas sencillas y en pruebas de hidrólisis, así como en el análisis del ácido micólico de la pared celular, tienen una capacidad limitada para diferenciar estos microorganismos entre sí, en especial entre las especies íntimamente relacionadas desde el punto de vista filogenético[1,2]. Para solventar estas dificultades se han desarrollado diversos instrumentos moleculares para facilitar la determinación exacta de las especies.

La aplicación de métodos moleculares, y en particular la secuenciación del gen 16S del ácido ribonucleico ribosómico (ARNr)[3,4] de *Nocardia*, ha ampliado notablemente el espectro de las especies patógenas de *Nocardia* y ha dado lugar a cambios taxonómicos notables y a una reasignación de las especies dentro del género. Esto es particularmente evidente entre las cepas que pertenecen al «complejo *Nocardia asteroides*»[2]. En la actualidad, se han descrito más de 80 especies de *Nocardia* (taxonomía NCBI para *Nocardia*: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/) de las que, al menos 33 producen infecciones en seres humanos[2,3]. Los grupos taxonómicos patógenos más importantes son los miembros del antiguo complejo *N. asteroides* (p. ej., *Nocardia asteroides* «sensu stricto» y los complejos *Nocardia nova* y *Nocardia transvalensis*), *Nocardia otitidiscaviarum*, *Nocardia farcinica,* y *Nocardia brasiliensis*[2], pero también se ha descrito un número creciente de especies nuevas. Entre las que provocan infección en los seres humanos están dos que formaban parte del antiguo complejo *N. asteroides*, *Nocardia abscessus*[5], *Nocardia cyriacigeorgica*[6], *Nocardia paucivorans*[7], *Nocardia africana*[8], *Nocardia veterana*[9] y, más recientemente, *Nocardia wallacei* y *Nocardia blacklockiae*[10]. Se han publicado los genomas de algunas especies de *Nocardia* (como *N. farcinica* y *N. nova*).

Ecología y epidemiología

Nocardia es un saprófito ambiental ubicuo que se encuentra en el suelo, en la materia orgánica y en el agua[1,2]. Por lo general, las infecciones humanas se producen por inoculación directa en la piel o partes blandas o mediante inhalación. El micetoma por *N. brasiliensis* es la infección debida a *Nocardia* más frecuente en las regiones tropicales, como el sur de Estados Unidos, América Central y del Sur y Australia. En todo el mundo, las infecciones respiratorias y diseminadas casi siempre se deben a miembros del complejo *N. asteroides* definido previamente[1,2,11]. En un estudio contemporáneo de nocardiosis en receptores de trasplante, *N. nova* y *N. farcinica* eran más frecuentes que *N. asteroides*[12].

Nocardia es una causa bien conocida de infecciones en animales, y entre ellas la más frecuente es la mastitis bovina[2]. No se han comunicado casos de transmisión de animales a seres humanos. Se han descrito brotes de nocardiosis invasiva en pacientes ingresados en unidades de oncología y de trasplantes, que se cree están asociados con la inhalación de polvo contaminado[2]. En uno de estos brotes se produjo la transmisión simultánea a través de las manos del personal sanitario o de fómites contaminados[2]. Los trabajos de remodelación en hospitales pueden haber sido un factor de riesgo en brotes separados de infecciones de heridas posquirúrgicas causadas por *Nocardia*[2,13]. La electroforesis en gel de campo pulsado[13] y la identificación mediante amplificación al azar de la huella del ácido desoxirribonucleico (ADN) polimórfico (RAPD)[14] son técnicas que se han utilizado con éxito para confirmar los brotes y definir las fuentes de origen.

Anatomía patológica y patogenia

Los cortes de tejido infectados con *Nocardia* suelen mostrar una reacción inflamatoria piógena aguda. Mediante la tinción de Gram se puede demostrar la presencia en el interior de los abscesos de bacterias ramificadas, filamentosas y en forma de collar de perlas, similares a las observadas en los frotis tomados de los cultivos (fig. 254-1). En los micetomas por *Nocardia* se pueden encontrar «gránulos de azufre» (macrocolonias bacterianas) similares a los observados en la actinomicosis. Por lo general, *Nocardia* muestra una tinción ácido-alcohol resistente en las preparaciones histológicas si se usa un método como el de Fite-Faraco, algo que no ocurre con el género *Actinomyces*[1].

La interacción entre el huésped y los microorganismos del género *Nocardia* se ha revisado de forma exhaustiva[15]. Las manifestaciones patológicas de la nocardiosis vienen determinadas principalmente por la puerta de entrada, el tropismo tisular, la velocidad de crecimiento in vivo, la capacidad para sobrevivir a la fagocitosis, la naturaleza de la reacción inmunitaria del huésped y las características de la cepa infectante. Las respuestas inmunitarias protectoras frente a *Nocardia* están mediadas principalmente por linfocitos T, y la nocardiosis es más grave en pacientes con alteraciones en la inmunidad celular, ya que desencadena una escasa respuesta humoral eficaz[15].

En modelos murinos de infección, los microorganismos virulentos del género *Nocardia* son eliminados de la sangre a las pocas horas de la inoculación intravenosa y se localizan en una serie de órganos (pulmones, cerebro, riñones, hígado y bazo). La evolución de la infección está determinada en gran medida por la capacidad de la cepa para resistir la respuesta inicial de los neutrófilos y el posterior ataque de los macrófagos activados[15]. La movilización temprana de los neutrófilos, aunque a menudo no basta para controlar la infección, parece retrasar el proceso hasta que la citotoxicidad mediada por los linfocitos y los macrófagos activados produce una respuesta definitiva[15,16]. La cicatrización se asocia a elevaciones intensas mantenidas del interferón-γ

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

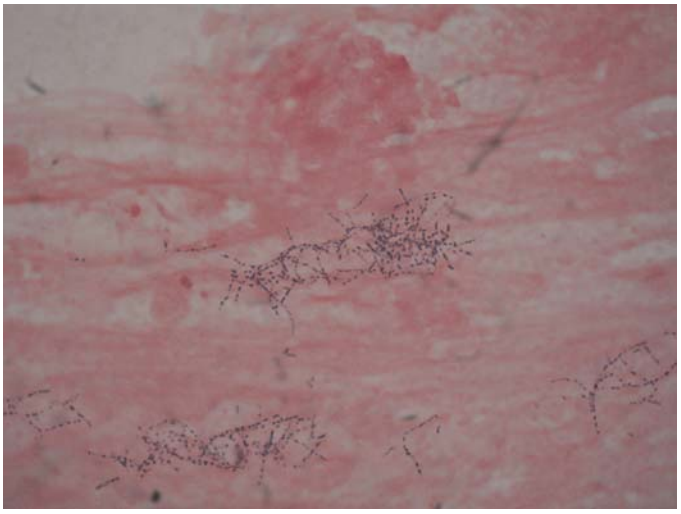


Figura 254-1 Nocardiosis pulmonar. Microfotografía de un frotis con tinción de Gram directa de un paciente con nocardiosis pulmonar en la que se aprecian los bacilos ramificados típicos.

(IFN-γ) en modelos de animales, y el IFN-γ puede desempeñar un papel terapéutico en los seres humanos con afectación granulomatosa crónica[17].

Determinantes específicos de la virulencia

La cubierta de los microorganismos del género *Nocardia* presenta una estructura similar a la de otros actinomicetos. Del 15% al 25% de la pared celular en los microorganismos de crecimiento rápido, y casi el doble en los que están en fase estacionaria, está compuesta por peptidoglucano[18,19]. Durante las fases logarítmica y estacionaria de crecimiento se ponen de manifiesto las diferencias en la ultraestructura y la composición química de la pared celular. Las diferencias en la toxicidad frente a las células del huésped dentro de las mismas cepas, así como en la virulencia en modelos animales[15,19], también pueden deberse a diferencias en la expresión de los factores de virulencia e influir sobre ciertos tropismos celulares específicos. Los polímeros de ácido micólico, como trehalosa-6,6'-dimicolato («factor cuerda»), son miembros de un grupo de glucolípidos de pared celular activos desde el punto de vista biológico, que se encuentran en muchos actinomicetos, incluido el género *Nocardia*[18], y están asociados con la virulencia[20,21]. Son tóxicos en modelos animales e in vitro[20,22], se insertan en las bicapas fosfolipídicas in vitro y contribuyen a la inhibición de la fusión de fagosomas y lisosomas y de la acidificación en los macrófagos[21].

Nocardia no contiene lipopolisacáridos en la pared celular, y carece de cápsula exopolisacárida o fimbrias en su superficie. Sin embargo, existen adhesinas específicas de cada cepa y posee ciertas propiedades de invasión que influyen sobre la evolución de la infección en modelos animales[23,24]. Las cepas virulentas de *N. asteroides* son relativamente resistentes a la muerte mediada por neutrófilos[25], y los microorganismos en la fase logarítmica de crecimiento son más tóxicos para los macrófagos[18]. Inhiben la fusión entre fagosomas y lisosomas de un modo más satisfactorio in vitro[26], lo que da lugar a formas L que se pueden aislar del interior de los macrófagos muchos días después[27,28]. En infecciones graves, tanto en animales como en seres humanos, se han aislado formas deficientes en cuanto a su pared celular (formas L) de *Nocardia*[29,30], lo cual puede explicar las ocasionales recaídas tardías en ciertas nocardiosis. Ciertas interacciones inespecíficas con los neutrófilos pueden contribuir a la indolencia de la nocardiosis en algunos pacientes con alteraciones de la inmunidad celular[11]. Los enfermos con defectos específicos en la función oxidativa de los fagocitos, por ejemplo los que sufren una enfermedad granulomatosa crónica[11,17], parecen ser más vulnerables a esta infección. La capacidad para utilizar la fosfatasa ácida lisosómica de los macrófagos como única fuente de carbono puede ser un hecho significativo in vivo[31], aunque es probable que sea más relevante la inhibición de la acidificación de los fagosomas de los macrófagos y la resistencia a la función oxidativa de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y los macrófagos. Ciertos microorganismos altamente patógenos como *Mycobacterium tuberculosis* y *N. asteroides* secretan superóxido dismutasa (SOD) en el medio de crecimiento, mientras que cepas de *Mycobacterium* y *Nocardia* no patógenas no lo producen[32,33]. Los anticuerpos desarrollados frente a la SOD de superficie reducían a la mitad la supervivencia de una cepa virulenta de *N. asteroides* (pero no la de una cepa menos virulenta) en presencia de neutrófilos activados in vitro, y la adición de catalasa proporcionaba un efecto protector para la cepa menos virulenta[33]. Se han identificado ciertas toxinas específicas, como hemolisinas y proteasas, aunque no se cree que sean factores de virulencia muy extendidos o relevantes[15,34,35].

Los epitelios ciliados parecen ser relativamente resistentes a la invasión por *Nocardia*. Sin embargo, en modelos murinos de infección se ha observado una amplia gama de tipos celulares susceptibles en los pulmones y en las vías respiratorias[24]. Tras la diseminación hematógena desde cualquier foco se puede producir la colonización del sistema nervioso central (SNC), y se ha puesto de manifiesto a nivel experimental un tropismo hacia el tejido cerebral. La invasión del tejido nervioso y la penetración de los macrófagos varía de forma significativa de una cepa a otra. Mediante estudios de microscopia electrónica con macrófagos infectados y líneas celulares derivadas de astrocitomas o relacionadas con ellos se ha sugerido que la capacidad de penetración de *N. asteroides* invasiva se localiza en el vértice bacteriano[34]. Se ha demostrado que ciertas lectinas específicas determinan la especificidad topográfica en el cerebro murino[34], y las diferencias intrínsecas en su expresión pueden contribuir a las variaciones en la susceptibilidad del huésped[36].

Epidemiología clínica

Miembros del complejo *N. asteroides* son la causa de aproximadamente el 80% de las enfermedades invasivas no cutáneas y de la mayoría de las nocardiosis sistémicas y del sistema nervioso central (SNC)[15]. *N. farcinica* es un miembro relevante[37] de este complejo y por lo general más resistente a los antibióticos. En modelos de ratones se ha observado que puede ser más virulenta que otras especies de *Nocardia*[38]. *N. brasiliensis* es el microorganismo etiológico implicado con más frecuencia en la enfermedad cutánea y linfocutánea, en particular en las regiones tropicales. Parece ser que *N. pseudobrasiliensis,* una especie nueva que se ha separado recientemente de *N. brasiliensis,* está asociada a infecciones sistémicas, incluidas las del SNC[39]. La nocardiosis causada por los microorganismos patógenos menos frecuentes *N. transvalensis*[40] y *N. otitidiscaviarum*[15] suele presentarse como una enfermedad no cutánea, aunque ambas especies pueden producir infecciones cutáneas graves[41]. La nocardiosis superficial tras implantaciones no necesariamente se asocia con un compromiso de la inmunidad celular, pero puede progresar a enfermedad diseminada en dicho contexto[41].

El estado de inmunodepresión es un factor de riesgo de nocardiosis bien establecido. Por tanto, *Nocardia* puede considerarse como un patógeno oportunista que causa enfermedades graves y diseminadas en contextos de trasplantes de órganos y neoplasias linforreticulares, donde el riesgo relativo de enfermedad progresiva refleja el nivel de inmunodepresión. Mediante una recopilación de más de mil casos seleccionados al azar mencionados en la literatura se demostró que más del 60% de todas las nocardiosis publicadas están asociadas con un compromiso preexistente del sistema inmunitario, cuya causa puede ser desde alcoholismo y diabetes hasta trasplantes de órganos y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)[20]. En un estudio contemporáneo de nocardiosis en receptores de trasplantes de órganos sólidos, entre los factores de riesgo significativos estaban el tratamiento con dosis altas de corticoides o la infección por citomegalovirus en los 6 meses previos al trasplante, así como valores séricos elevados de inhibidores de la calcineurina en los 30 días previos[12]. Esto también ocurría en más de un tercio de las infecciones producidas por *N. farcinica*[37]. Las personas con trastornos pulmonares crónicos, en especial con proteinosis alveolar pulmonar, o que sufran cualquier afección que requiera el uso a largo plazo de corticoides, también

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 254-2 Lesiones cutáneas. Lesiones cutáneas nocardiales secundarias a la inoculación directa en un jardinero inmunodeprimido.

presentan riesgo. Aunque se han descrito casos de nocardiosis en pacientes con SIDA, la incidencia global es baja y ello no se explica en su totalidad por la profilaxis con sulfamidas para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP)[42].

Manifestaciones clínicas

INFECCIÓN SUPERFICIAL Y MICETOMA

Los microorganismos del género *Nocardia,* ubicuos en el suelo, pueden producir infecciones superficiales por inoculación tras lesiones relativamente triviales (fig. 254-2), que pueden variar desde picaduras o mordeduras de insectos o animales hasta abrasiones contaminadas. *N. brasiliensis* es la causa más frecuente de enfermedad cutánea y linfocutánea progresiva (esporotricoides), mientras que *N. asteroides* suele producir infecciones autolimitadas[11,15]. Dado que la respuesta inicial frente a *Nocardia* es de características piógenas, las lesiones cutáneas autolimitadas pueden en un principio considerarse o tratarse como de origen estafilocócico. Casi con total seguridad las enfermedades sistémicas graves e invasivas están representadas en exceso en la literatura y se desconoce hasta qué punto se ha subestimado el número de micetomas y se producen menos diagnósticos de infecciones por *Nocardia* de los reales. El micetoma es una enfermedad destructiva, crónicamente progresiva, que aparece días o meses después de la inoculación y por lo general se localiza en regiones distales en las extremidades. El eumicetoma (de etiología micótica) y el actinomicetoma (por actinomicetos) se han descrito ampliamente en la literatura, con una epidemiología que varía según la localización geográfica[43] (v. cap. 262). En general, las especies de *Streptomyces* y *Actinomadura* parecen tener igual o más relevancia que *Nocardia* como microorganismos etiológicos de actinomicetomas. Entre las características del micetoma por *Nocardia* se incluyen la presencia de granulomas supurativos, fibrosis progresiva y necrosis, la formación de fístulas con destrucción de las estructuras adyacentes y la aparición de gránulos contagiosos visibles a nivel macroscópico[43]. En ocasiones, las lesiones por inoculación generan infecciones en la córnea.

MANIFESTACIONES PULMONARES

Las manifestaciones pulmonares constituyen la presentación clínica predominante y aparecen en más del 40% de los casos publicados[12,15], y de ellas casi el 90% se debe a miembros del complejo *N. asteroides*. La nocardiosis pulmonar suele ser de naturaleza piógena, aunque se pueden producir respuestas granulomatosas o mixtas. Entre las manifestaciones clínicas se incluyen neumonía, masas inflamatorias endobronquiales, abscesos pulmonares y enfermedad cavitaria con extensión por contigüidad a las estructuras superficiales y profundas con edema y empiema. Entre las manifestaciones radiológicas destacan la presencia de nódulos irregulares (que por lo general se cavitan cuando son grandes), infiltrados neumónicos reticulonodulares o difusos y derrames pleurales (fig. 254-3). También se ha descrito el «signo del halo», considerado como característico de las aspergilosis en pacientes neutropénicos. Puede desarrollarse enfermedad fibrótica progresiva tras tratamientos inadecuados y el diagnóstico puede ser difícil. La nocardiosis pulmonar puede ser una complicación mortal de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en fase avanzada, y a menudo se manifiesta en forma de in-

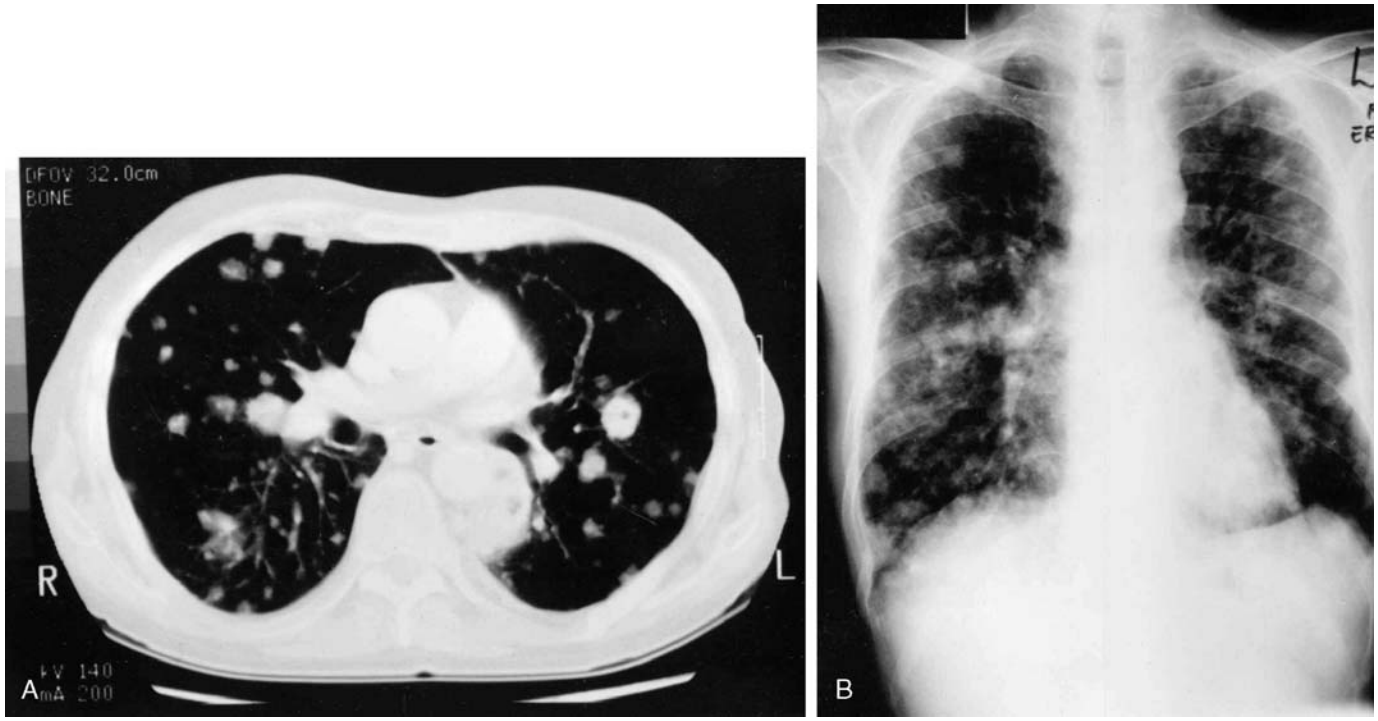


Figura 254-3 Nódulos pulmonares. Demostración mediante tomografía computarizada (**A**) y radiografía de tórax (**B**) de numerosos nódulos pulmonares en un paciente inmunodeprimido con nocardiosis diseminada.

filtrados alveolares que progresan durante el tratamiento, en lugar de hacerlo como enfermedad cavitaria[44-46]. Se produce sobre todo en pacientes con inmunodepresión grave (recuento de linfocitos T $CD4^+$ $<200/mm^3$)[47], en los cuales el aspecto inespecífico de las radiografías obliga a buscar un diagnóstico definitivo. La nocardiosis debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial de una enfermedad pulmonar indolente, en particular dentro de un contexto de inmunodepresión celular, junto con las infecciones por otros actinomicetos (p. ej., micobacterias, especies de *Actinomyces*) y eumicetos (como *Cryptococcus neoformans,* especies de *Aspergillus*). Los datos que apuntan hacia una etiología asociada a *Nocardia* incluyen la diseminación a estructuras contiguas, en especial con tumefacción de partes blandas o fístulas externas, y la extensión al SNC. La localización cerebral secundaria y la infección destructiva clínicamente silente son lo suficientemente frecuentes como para que se deban realizar pruebas de imagen del cerebro, preferiblemente una resonancia magnética (RM), en todos los casos de nocardiosis pulmonar y nocardiosis diseminada. En los pacientes inmunodeprimidos se debe considerar la realización de procedimientos diagnósticos cruentos de forma precoz, ya que la afección puede seguir una evolución rápidamente progresiva en enfermos con inmunodeficiencia grave, y se ha documentado la existencia de enfermedades coincidentes con características clínicas similares (p. ej., aspergilosis, tuberculosis o neoplasias malignas)[48].

ENFERMEDAD DISEMINADA

En un amplio estudio se identificó afectación del SNC en más del 44% de todos los episodios de nocardiosis sistémicas[20]. Hasta en un 25% de las enfermedades por *Nocardia* publicadas, excluyendo los micetomas, se ve afectado el SNC, y en casi el 50% de estos casos se daña el SNC exclusivamente[11,49,50]. A menudo, las presentaciones insidiosas se confunden con una neoplasia maligna, a causa de la escasez de signos clínicos y de datos de laboratorio de inflamación bacteriana, y la invasión silente y la persistencia dificultan el diagnóstico y el tratamiento[11,15]. Por lo general, las manifestaciones clínicas de la nocardiosis del SNC son el resultado de efectos locales de los granulomas o abscesos cerebrales y, con menos frecuencia, en la médula espinal o en las meninges (fig. 254-4). La enfermedad suele progresar en meses o años y produce un amplio abanico de defectos neurológicos, como alteraciones crónicas del comportamiento y psiquiátricas, que reflejan una localización en la corteza cerebral, los ganglios basales y el mesencéfalo. No siempre es necesario el diagnóstico tisular de una masa cerebral en el contexto de una nocardiosis pulmonar demostrada[11]. Sin embargo, sí debe considerarse una biopsia cerebral en etapas precoces en enfermos inmunodeprimidos debido a la elevada incidencia de enfermedades simultáneas graves y a una evolución más agresiva de la tradicionalmente atribuida a la nocardiosis cerebral.

La infección diseminada se caracteriza por la formación de abscesos generalizados. Las localizaciones más frecuentes son el SNC y los ojos (sobre todo en la retina), la piel y los tejidos subcutáneos, los riñones, las articulaciones, los huesos y el corazón (fig. 254-5).

COLONIZACIÓN

Se han comunicado algunos casos de colonización transitoria de las secreciones respiratorias y de la piel por *Nocardia,* lo que parece indicar contaminación por aerosoles o a partir del suelo. La colonización del esputo es típica de pacientes con una enfermedad pulmonar subyacente que no están recibiendo terapia con corticoides y en principio no requiere un tratamiento específico. Los aislados significativos de *Nocardia* deben ser visibles mediante la tinción de Gram, producir un crecimiento en cultivo puro o de forma predominante y aislarse de forma repetida a partir de muestras clínicas[51]. Sin embargo, no está bien definido hasta qué punto se produce la resolución espontánea o una infección pulmonar subclínica en la población general, y al menos una autoridad competente advierte contra la consideración de que los cultivos positivos de esputo sean inocuos[15].

Diagnóstico de laboratorio

Cuando se sospecha la existencia de nocardiosis siempre debe informarse al laboratorio de microbiología, ya que se puede pasar por alto el diagnóstico con los métodos de laboratorio habituales. Las muestras en

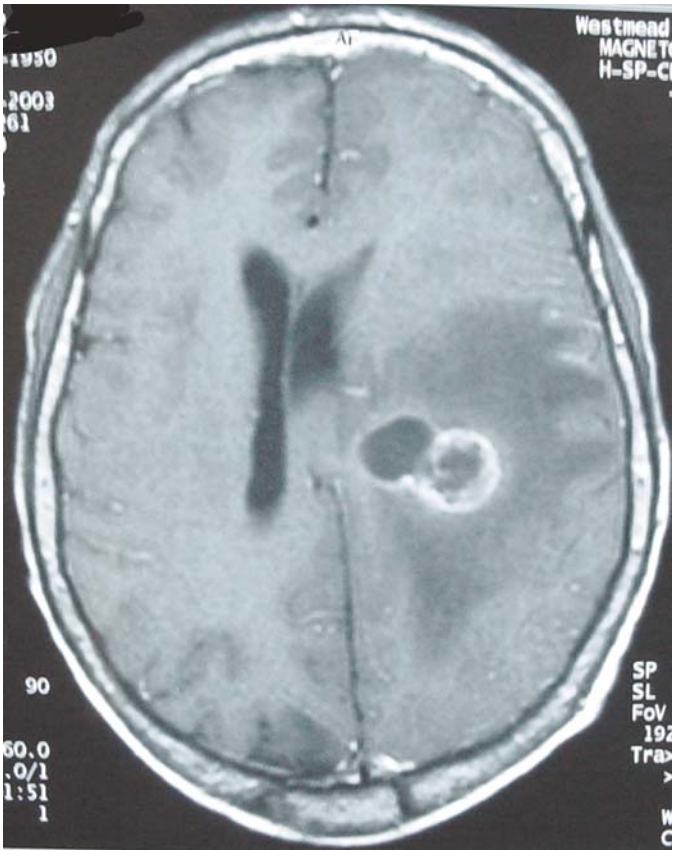


Figura 254-4 Absceso cerebral. Imagen de resonancia magnética que demuestra un absceso cerebral por *Nocardia*.

las que se puede aislar *Nocardia* con más frecuencia son las secreciones respiratorias, las biopsias cutáneas o los aspirados de colecciones profundas. Los frotis de dichas muestras presentan de forma característica filamentos grampositivos, finos, arrosariados y ramificados en ángulo recto (<1 µm de diámetro), que por lo general son ácido-alcohol resistentes; los filamentos pueden fragmentarse para formar bacilos o cocos de tamaños variables. Los hemocultivos estándar promueven el crecimiento de microorganismos del género *Nocardia,* aunque puede ser necesaria una incubación prolongada (de hasta 2 semanas) y subcultivos ciegos para su detección[1]. En pacientes con nocardiosis rara vez se comunica la presencia de bacteriemia, demostrada por hemocultivos positivos[2], aunque se ha descrito en casos de

Figura 254-5 Lesión cutánea. Lesión cutánea secundaria a una infección diseminada por *Nocardia farcinica*.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

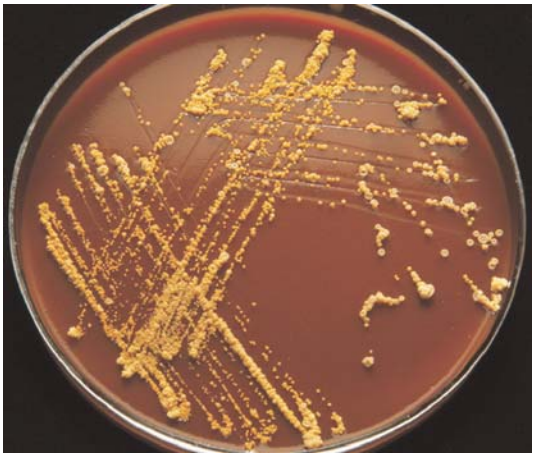


Figura 254-6 Cultivo. Colonias típicas de *Nocardia* creciendo en un medio selectivo.

infección asociada a un catéter venoso central[2]. Las especies de *Nocardia* crecerán en la mayoría de los medios no selectivos de uso habitual para cultivar bacterias, hongos y micobacterias. Sin embargo, en muestras que contienen flora mixta (p. ej., secreciones respiratorias), las colonias de *Nocardia* quedan enmascaradas con facilidad por otras bacterias de crecimiento más rápido, por lo que el rendimiento aumenta mediante el uso de medios selectivos, como agar de Thayer-Martin con antibióticos[52] o agar parafina[53]. El medio con extracto de levadura y carbón activado tamponado (BCYE), de uso habitual para el crecimiento selectivo de las especies de *Legionella,* también se puede usar para el aislamiento de *Nocardia* en muestras respiratorias[54]. Los métodos de descontaminación utilizados para cultivar micobacterias son demasiado agresivos para *Nocardia* y pueden reducir de forma sustancial el número de microorganismos viables presentes en la muestra[55].

El crecimiento de *Nocardia* puede tardar desde 48 horas hasta varias semanas, aunque a los 3-5 días se suelen observar ya las colonias típicas. Los microorganismos del género *Nocardia* aparecen como colonias cerebriformes céreas de coloración parduzca o pigmentadas fig. 254-6 o pueden tener un aspecto seco como de tiza blanca si se producen hifas aéreas[1]. Tienen un olor terroso característico. Mediante la técnica modificada de Kinyoun se observa que la mayoría de los aislados son ácido-alcohol resistentes, aunque esta característica puede variar según la cepa y el medio de cultivo utilizado. Merece la pena señalar que los frotis de los cultivos suelen mostrar una fragmentación de los filamentos mayor que los frotis directos procedentes de muestras clínicas y por lo tanto requieren una diferenciación minuciosa de otros actinomicetos.

Es de suma importancia identificar con precisión las especies, ya que esto permite realizar predicciones de la sensibilidad antimicrobiana en numerosas ocasiones. Los presuntos aislados de *Nocardia* pueden asignarse a los grupos tradicionales basándose en pruebas de hidrólisis, de caseína, tirosina, xantina, hipoxantina y testosterona y en las pruebas de utilización de azúcares[1,2]. Estos métodos permiten caracterizar a un gran número de especies de *Nocardia* relevantes desde el punto de vista clínico, pero son relativamente caros y lentos y su utilidad está limitada por la incapacidad para diferenciar miembros del, por ejemplo, complejo *N. asteroides* o del complejo *N. nova*, o para identificar las nuevas especies recientemente descritas[1,2]. Una serie de sistemas de identificación comercializados, como el API 20C[56] pueden proporcionar métodos más rápidos para identificar y diferenciar las especies de *Nocardia,* pero tienen las mismas limitaciones que las pruebas fenotípicas tradicionales.

IDENTIFICACIÓN MOLECULAR DE LAS ESPECIES DE *NOCARDIA*

La disponibilidad de técnicas moleculares ha permitido no sólo la identificación rápida y precisa de las especies de *Nocardia*, sino también el reconocimiento y la caracterización de numerosas especies nuevas. Entre las estrategias que se han desarrollado están la tipificación del ARN, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el análisis del polimorfismo de la longitud del fragmento de restricción (RFLP) y la secuenciación del ADN[2]. La mayoría de los análisis ha explotado las variaciones genéticas en el interior de la región del gen 16S del ARN ribosómico de *Nocardia* o el gen de la proteína 65 del shock térmico *(hsp65).*

La tipificación del ARN se ha utilizado para identificar a un número limitado de especies de *Nocardia*[57,58] y para diferenciar entre *N. asteroides* sensu stricto[57] y *N. farcinica*. La generalización de su aplicación está limitada por la necesidad de utilizar varias sondas para identificar a las especies diferentes. El análisis PCR-RFLP genera patrones de RFLP específicos de cada especie, que dan lugar a la presencia o ausencia de sitios de reconocimiento para la endonucleasa de restricción en el interior de regiones variables de genes concretos. Para ello se han fijado como objetivos el gen16S del ARN ribosómico y el gen *hsp65* (441 pares de bases)[59-61]. En general, los resultados obtenidos mediante los análisis del RFLP mostraron buena concordancia, aunque variable, en la identificación de las especies, aunque los aislados de *Nocardia* menos usuales no se identificaron por ninguno de los métodos[61]. Otra limitación era la observación de perfiles de RFLP variables o ambiguos dentro de cada especie debido a los cambios de bases en el interior del sitio de reconocimiento de la endonucleasa de restricción o por la presencia de una variación de la secuencia en numerosas copias del gen de interés, como el observado para el gen 16S del ARN ribosómico de *N. nova*[2,62]. Si se utiliza el análisis PCR-RFLP para identificar a los organismos de *Nocardia*, se recomienda realizar análisis de dos loci genéticos diferentes para maximizar la exactitud de la identificación.

La secuenciación del ADN es actualmente el mejor instrumento para identificar las especies de *Nocardia*, ya que es rápida e identifica de forma fiable a la mayoría de los aislados de *Nocardia*. El método recomendado en la actualidad es la secuenciación de los primeros 500 a 606 pares de bases del extremo 5′ del gen 16S del ARN ribosómico[2-4]. Se ha llegado al consenso de que esta región contiene una variabilidad de la secuencia suficiente para identificar a las especies[4,61], aunque el análisis de fragmentos génicos más largos (p. ej., 999 pares de bases) mejora la precisión[4]. Gracias a este método se comprobó que *N. abscessus* representaba el 5,8% y *N. cyriacigeorgica* el 15% de una colección reciente de 86 aislados clínicos en Bélgica[63].

Se pueden identificar especies de *Nocardia* mediante el análisis de la secuencia del 16S del ARN ribosómico, aunque tiene sus limitaciones. La precisión de la identificación depende de la calidad de los archivos génicos utilizados para las comparaciones de las secuencias, además de saber que las bases de datos públicas contienen inexactitudes o entradas de secuencias incorrectas[64]. Es posible que la secuenciación parcial de un solo gen no distinga entre especies íntimamente relacionadas y la identificación de especies a partir de bases de datos con una sola cepa o un número escaso de cepas (que potencialmente no son representativas) debe interpretarse con cautela. Pueden surgir errores porque haya varios genes 16S del ARN ribosómico diferentes en ciertas especies de *Nocardia* como *N. nova*[51,62]. Por ultimo, no se ha llegado a un acuerdo sobre el criterio para identificar a las especies. De hecho, los aislados de especies distintas pueden tener una similitud de la secuencia de hasta un 99,8%[3]. En tales casos es necesario utilizar estudios de hibridación del ADN para determinar si los aislados pertenecen a la misma especie. Se han logrado mejores resultados a partir del análisis de la secuencia parcial de otros genes, como *hsp65* y *secA1*, pero las secuencias no están disponibles en las bases de datos públicas y los hallazgos deben confirmarse[59,64,65].

Tratamiento

La experiencia clínica ha demostrado que un tratamiento satisfactorio requiere el empleo de fármacos antimicrobianos y en algunos casos, combinado con un drenaje o desbridamiento quirúrgico adecuados. Todavía no se han establecido, mediante estudios clínicos controlados, los regímenes antimicrobianos óptimos. Por dicho motivo, la selección inicial de una pauta terapéutica debe considerar el lugar y la gravedad de la infección, el estado inmunitario del huésped, las posibles interacciones o toxicidades del fármaco y las especies de *Nocardia* implicadas.

TABLA 254-1 Sensibilidad antimicrobiana de especies concretas de *Nocardia* (% de cepas sensibles)

*Antimicrobiano**	N. asteroides	N. farcinica	N. nova	N. brasiliensis	N. transvalensis	N. otitidiscaviarum
Sulfametoxazol	96-99	89-100	89-97	99-100	90	V
Trimetoprima-sulfametoxazol	100	100	NP	100	88	V
Ampicilina	40-93	0-5	100	14	10	NP
Amoxicilina-ácido clavulánico	53-67	47-71	3-6	65-97	30	R
Ceftriaxona	94-100	0-73	100	88-100	50	NP
Imipenem	77-98	64-100	100	20-30	90	R
Amikacina	100	100	100	100	82	S
Doxiciclina	48-88	0-14	19-94	NP	NP	NP
Minociclina	78-94	12-96	89-100	75-90	54	S
Ciprofloxacino	38-98	68-100	0	12-30	60	R
Moxifloxacino	50	NP	NP	NP	NP	NP
Eritromicina	23-93	0-3	100	40	50	NP
Claritromicina	42	5	NP	NP	NP	NP
Linezolida	100	100	100	100	100	100

*Basado en un número pequeño de cepas. La resistencia a la amikacina se considera característica del complejo *N. transvalensis*.
NP, no publicado; R, resistente; S, sensible; V, sensibilidad variable.

Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana son una guía útil para el tratamiento en algunos contextos (tabla 254-1), aunque los resultados deben interpretarse con cautela, dada la escasez de estudios que correlacionan los datos de sensibilidad in vitro con la evolución clínica. No obstante, y salvo con la excepción de los abscesos cerebrales[66], el tratamiento basado en la sensibilidad in vitro suele ser eficaz. El Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, antiguo National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]) ha aprobado recientemente un método de microdilución en caldo de cultivo para las pruebas de sensibilidad antimicrobianas de los actinomicetos aerobios[67]. El E-test (AB Biodisk Solna, Suecia) y el método radiométrico BACTEC guardan una buena correlación con la microdilución en caldo[68] y son más fáciles de utilizar de forma rutinaria en el laboratorio clínico. En la actualidad, se recomienda que los aislados se envíen a un laboratorio de referencia especializado para realizar las pruebas o confirmar los resultados. Está especialmente indicado realizar pruebas de sensibilidad cuando los pacientes presentan una infección profundamente asentada o diseminada que no responde al tratamiento inicial o experimentan una recaída después del mismo, o cuando se considera la administración de alternativas a las sulfamidas. También están indicadas cuando se han identificado especies de *Nocardia* relativamente resistentes, como *N. farcinica,* o una de las especies recién descritas, como *N. abscessus*. Los perfiles de sensibilidad del género *Nocardia* se resumen en la tabla 254-1.

Las sulfamidas, que han constituido la base del tratamiento desde su introducción en la década de 1940, han mejorado sustancialmente los resultados. Sin embargo, la mortalidad con las sulfamidas en monoterapia puede alcanzar el 50%[69-71] en pacientes graves, en los que sufren afectación cerebral o nocardiosis diseminada y en enfermos inmunodeprimidos. En estos grupos de pacientes suele instaurarse el tratamiento empírico a la espera de los resultados del antibiograma. La amikacina asociada al imipenem (o meropenem) es un régimen idóneo para el tratamiento empírico. En los pacientes de alto riesgo se ha usado también un régimen de tres fármacos consistente en una sulfamida, amikacina y carbapenem o una cefalosporina de tercera generación[11,12], aunque no hay datos que indiquen una mejoría de la eficacia.

Entre las sulfamidas, la sulfadiazina y el sulfisoxazol fueron los antimicrobianos de elección durante muchos años. La sulfadiazina puede provocar oliguria, uremia y cristaluria en pacientes con un aporte de líquidos escaso y puede prevenirse alcalinizando la orina. El sulfisoxazol tiene menos probabilidades de provocar oliguria. Las combinaciones de trisulfapirimidina deberían ser igual de eficaces y menos tóxicas[11]. En los adultos con una función renal normal, las dosis de 6-12 g/día en cuatro a seis dosis orales, después de una dosis de carga de 4 g, deberían alcanzar concentraciones séricas terapéuticas de 100-150 mg/l al cabo de 2 horas desde la primera dosis[11]. Aunque las dosis de 3-6 g/día son eficaces en la mayoría de los casos de afectación pulmonar y general[50], se han aconsejado dosis más altas en los pacientes inmunodeprimidos con SIDA[46] y después del trasplante cardíaco[72].

La combinación trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) es la coformulación preferida en la actualidad por la mayoría de los médicos, a pesar de la ausencia de datos clínicos concluyentes que respalden una mayor eficacia de la combinación en comparación con la sulfadiazina y el sulfisoxazol y pese a un aumento de la mielotoxicidad de dicha combinación. El TMP-SMX (disponible en una proporción fija de 1:5) posee posibles ventajas adicionales sobre las sulfamidas más antiguas, ya que se ha demostrado la existencia de actividad sinérgica in vitro entre los dos componentes frente a la mayoría de cepas de *Nocardia*[69,70]. Las proporciones óptimas de los fármacos para demostrar la sinergia varían de 1:10 a 1:5 o menos de unos estudios a otros[70,73]. La proporción habitual de estos fármacos en el suero y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es de 1:20[74]. Los niveles relativos en tejidos y exudados purulentos, como por ejemplo en los abscesos cerebrales por *Nocardia,* se aproximan a 1:7 o menos[69,75].

En adultos con una función renal normal y enfermedad localizada, la dosis recomendada de TMP-SMX es de 5 a 10 mg/kg (de TMP) y de 25 a 50 mg/kg (de SMX) divididas en dos o cuatro dosis diarias, dependiendo de la extensión de la enfermedad[69]. En pacientes con infección cutánea primaria, como la nocardiosis esporotricoide, basta con administrar 5 mg/kg/día (del componente TMP) junto con el adecuado desbridamiento quirúrgico[69]. En enfermos con abscesos cerebrales o infección diseminada grave o extensa y en pacientes con SIDA se suelen usar dosis iniciales más elevadas (15 mg/kg de TMP y 75 mg/kg de SMX) por vía intravenosa u oral[47,70]. En general, las dosis se pueden reducir y es posible modificar el tratamiento, pasándolo de intravenoso a oral, después de 3-6 semanas, en función de la respuesta clínica. Se han observado casos de curación de nocardiosis cerebral con dosis menores de TMP-SMX (alrededor de 10 mg/kg/día del componente TMP)[76,77] o menos[78]. Los pacientes inmunodeprimidos no necesariamente requieren dosis más elevadas de TMP-SMX, y así por ejemplo la administración de 5 mg/kg/día (de componente TMP) en dos dosis ha sido un tratamiento satisfactorio para infecciones pulmonares en pacientes con trasplante renal[79]. Sin embargo, en estos pacientes normalmente se prescriben dos o más fármacos, entre los que se pueden incluir las sulfamidas[70,71]. Se ha recomendado la determinación del nivel de sulfamidas en suero 2 horas después de su administración oral en fase de equilibrio estacionario para confirmar que la absorción gastrointestinal es adecuada y que se han alcanzado los niveles terapéuticos recomendados (100-150 mg/l)[80]. En la práctica clínica debe considerarse la medición de las concentraciones séricas del fármaco cuando la absorción desde el tracto gastrointestinal sea incierta, en pacientes que necesitan dosis altas de TMP-SMX o en aquéllos con riesgo de experimentar toxicidad relacionada con la dosis (p. ej., en casos de insuficiencia renal y supresión de la médula ósea) así como cuando existe una mala respuesta terapéutica.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las decisiones clínicas para iniciar el tratamiento con sulfamidas dependen en parte de la especie etiológica de *Nocardia*. Las sulfamidas constituyen el tratamiento de elección para las infecciones secundarias a *N. brasiliensis*[69,81], miembros del antiguo complejo de *N. asteroides*[2] y *N. transvalensis*[11,40]. Estos fármacos son menos activos in vitro contra *N. otitidiscaviarum* (v. tabla 254-1), pero pueden ser curativas en los casos de infección cutánea localizada[82]. Otra especie de *Nocardia* que muestra una sensibilidad inconstante a las sulfamidas es *N. farcinica*. Otros antimicrobianos alternativos deberían considerarse en infecciones causadas por estas especies (v. tabla 254-1) o en aquéllos en los que fracasa el tratamiento con sulfamidas o que presentan intolerancia a regímenes que contengan sulfamidas por hipersensibilidad, toxicidad gastrointestinal o mielotoxicidad. La intolerancia a las sulfamidas se produce en hasta un 55% de los pacientes con SIDA[83]. La desensibilización es una opción para poder continuar el tratamiento con TMP-SMX si se producen reacciones de hipersensibilidad. Aunque dicha desensibilización se ha utilizado de forma satisfactoria en pacientes con SIDA[84], en otros contextos también se han observado reacciones graves[74]. El trasplante renal se asocia a un aumento del riesgo de mielotoxicidad por sulfamidas, sobre todo en aquéllos que reciben azatioprina[85], y de nefrotoxicidad en enfermos en tratamiento con ciclosporina o tacrolimus.

La elección de fármacos alternativos se ha basado necesariamente en datos sobre sensibilidad y eficacia in vitro obtenidos en modelos animales, sobre todo en modelos murinos a corto plazo de nocardiosis cerebral y pulmonar[86,87]. La valoración de estos regímenes en nocardiosis en seres humanos es complicada por la escasez relativa (aunque creciente) de experiencia clínica, porque a menudo se han empleado varios fármacos antimicrobianos combinados o de forma secuencial[12,88] y por la evolución crónica variable de la nocardiosis.

La experiencia clínica más amplia se centra en la amikacina y el imipenem, que parecen ser los fármacos más activos in vitro y en modelos animales[11,88]. La amikacina muestra una actividad excelente in vitro contra todas las especies de *Nocardia*, con la excepción de *N. transvalensis* (v. tabla 254-1). El imipenem también es muy activo in vitro, excepto contra *N. brasiliensis,* aunque más del 10% de los aislados de *N. farcinica, N. transvalensis* y en un estudio *N. asteroides* «sensu stricto» eran resistentes (v. tabla 254-1). Hay que reseñar que las concentraciones inhibitorias mínimas de imipenem pueden ser altas para algunas de las especies descritas recientemente, como por ejemplo *N. abscessus*[2]. Se ha demostrado in vitro una sinergia entre TMP-SMX y la amikacina; con el imipenem, el efecto es sobre todo aditivo[89]. En los modelos murinos a corto plazo de nocardiosis cerebral y pulmonar, el imipenem y la amikacina eran notablemente más eficaces que la combinación TMP-SMX[86,87], pero la eficacia de TMP-SMX aparentemente menor puede depender del modelo[90].

La amikacina se ha usado de forma satisfactoria, por lo general combinada con otros fármacos como las sulfamidas, en pacientes con nocardiosis que afecta a diferentes zonas del cuerpo y en enfermos inmunodeprimidos[88,91]. Aunque la amikacina es potencialmente nefrotóxica y ototóxica, pueden utilizarse regímenes de una dosis diaria para los programas de terapia intravenosa domiciliarios. En un estudio, se logró la curación de siete de ocho pacientes a los que se administró amikacina combinada con otros fármacos que mostraban sinergismo in vitro[92]. En la nocardiosis pulmonar[93] y en los pacientes muy graves[11] se ha recomendado como tratamiento de elección un régimen parenteral inicial con imipenem y amikacina (10-15 mg/kg/día divididos en dos dosis), aunque no hay datos de informes clínicos que respalden este enfoque. El meropenem es una atractiva alternativa terapéutica al imipenem en pacientes con nocardiosis cerebral por su perfil farmacocinético similar, su buena penetración en el LCR y su asociación con una menor incidencia de convulsiones. Posee una actividad in vitro buena frente a la mayoría de especies de *Nocardia*[94,95], aunque en un estudio se observó que el meropenem era menos activo que el imipenem contra *N. farcinica* y *N. nova*[2]. Los escasos artículos publicados sobre el uso de meropenem en la nocardiosis han sido en el contexto de una terapia combinada con otros fármacos activos contra *Nocardia*, con una eficacia variable[96,97]. Hay que señalar que el carbapenem ertapenem parece ser inactivo contra las especies de *Nocardia*[98].

A pesar de su actividad de amplio espectro contra las especies de *Nocardia*, la administración de amikacina resulta problemática en numerosos grupos de riesgo por la función renal deficiente subyacente. Entre las ventajas de las cefalosporinas de tercera generación están su excelente penetración en el LCR y una toxicidad baja. Las que tienen semividas séricas prolongadas son adecuadas para su uso en los programas terapéuticos ambulatorios por vía intravenosa. En varios casos se ha documentado la eficacia de los regímenes que contienen ceftriaxona en el tratamiento de la nocardiosis[88]. La ceftriaxona, la cefotaxima (v. tabla 254-1) y la cefuroxima[11] muestran una actividad significativa in vitro frente a especies de *Nocardia,* con la excepción de *N. farcinica, N. transvalensis* y *N. otitidiscaviarum*. Se ha observado in vitro la sinergia entre la cefotaxima y el imipenem frente a cepas sensibles de *Nocardia,* aunque no en un modelo murino de nocardiosis cerebral[99]. La cefuroxima y la amikacina muestran también actividad sinérgica in vitro[92].

Las alternativas orales a las sulfamidas más frecuentemente utilizadas son la minociclina, a pesar de su índice terapéutico escaso, y la combinación amoxicilina-ácido clavulánico. La minociclina (100-200 mg dos veces al día) ha sido eficaz en monoterapia, combinada con otros fármacos o como tratamiento secuencial, o en pacientes alérgicos a las sulfamidas[47,100-106]. Asimismo, amoxicilina-ácido clavulánico lo ha sido en pacientes concretos al emplearse como tratamiento secuencial o combinado con otros fármacos[47,106,107], y puede resultar especialmente útil para tratar las infecciones cutáneas causadas por *N. brasiliensis,* un productor habitual de β-lactamasas[108]. Sin embargo, la mutación en el gen de la β-lactamasa de *N. brasiliensis* ha generado recaídas durante el tratamiento con la amoxicilina-ácido clavulánico[109]. En la Europa continental se ha recomendado este fármaco o imipenem en combinación con amikacina, en especial para las infecciones producidas por *N. farcinica*[71]. La amoxicilina-ácido clavulánico debe utilizarse según los datos del antibiograma obtenidos in vitro, ya que la sensibilidad es variable y dependiente de la especie (v. tabla 254-1). La demostración de la producción de β-lactamasas no predice siempre la resistencia a los fármacos β-lactámicos, y aunque especies como *N. nova* pueden ser sensibles a la ampicilina, en otras pruebas parecen ser resistentes a la amoxicilina-ácido clavulánico[110].

La linezolida es una alternativa por vía oral con una actividad in vitro buena contra todas las especies de *Nocardia* clínicamente relevantes[2]. Su biodisponibilidad se acerca al 100%, su penetración en el LCR es buena y se ha demostrado su eficacia en algunos pacientes que no pueden tolerar la combinación TMP-SMX[84,111,112]. El tratamiento prolongado comporta un riesgo de toxicidad importante que exige la interrupción de la terapia. Consiste en toxicidad hematológica, acidosis láctica, neuritis óptica retrobulbar y neuropatía periférica[111].

Los resultados de los antibiogramas in vitro deberían usarse también para elegir los fármacos alternativos para los que existen pocos datos clínicos, como los macrólidos, las fluoroquinolonas y posiblemente la tigeciclina. La información relativa a la actividad in vitro de las fluoroquinolonas es limitada. Muchos aislados del antiguo complejo *N. asteroides*, *N. brasiliensis* y *N. otitidiscaviarum* son resistentes a ciprofloxacino[113]. En un estudio más reciente, el gatifloxacino y el mociflo-xacino, dos fluoroquinolonas más modernas, mostraban una actividad mayor que el ciprofloxacino frente a una serie de especies de *Nocardia* con una tendencia a una sensibilidad mayor en *N. farcinica*[114]. Hasta el momento, la experiencia clínica en pacientes tratados con moxifloxacino se ha basado principalmente en infecciones secundarias a *N. farcinica* como tratamiento de salvamento o combinado con otros fármacos o con desbridamiento quirúrgico. Los resultados han sido contradictorios, con éxitos y con fracasos terapéuticos[115,116]. Los datos clínicos e in vitro relativos al uso de macrólidos para tratar la nocardiosis son igualmente escasos. La claritromicina se ha utilizado por vía oral en un número pequeño de pacientes que eran alérgicos o que mostraban intolerancia a las sulfamidas[117,118]. Hay datos in vitro sobre la tigeciclina intravenosa, la cual parece tener actividad contra numerosas especies de *Nocardia*, incluidas las cepas resistentes a imipenem y TMP-SMX[119].

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El lugar que ocupa la cirugía en el tratamiento de la nocardiosis depende del lugar y la extensión de la infección. En la enfermedad extraneural, las indicaciones para la aspiración, el drenaje o la escisión de los abscesos son similares a las de otras infecciones bacterianas

crónicas. En general, la aspiración terapéutica no es adecuada en pacientes con abscesos multiloculados de pared gruesa con poco pus libre, incluidos los enfermos con micetomas[120]. En los casos de abscesos cerebrales, la cirugía debería realizarse cuando fueran accesibles y relativamente grandes, si el estado del enfermo se deteriora o si las lesiones progresan durante las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento, o si no se produce una reducción del tamaño del absceso en un mes[121]. La descompresión de las lesiones se puede conseguir mediante aspiración estereotáctica, aunque en muchos casos la curación sólo se suele lograr después de una craneotomía y la escisión total de los abscesos[121]. Los abscesos pequeños se pueden curar con un tratamiento antimicrobiano prolongado. Dado que las lesiones pueden progresar, incluso con un tratamiento adecuado, se debe monitorizar estrechamente a todos los pacientes mediante la realización de tomografía computarizada craneal u otras técnicas de imagen.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En general, la mejoría clínica se manifiesta entre 3 y 5 días después[90] o, como mucho, entre 7 y 10 días después del inicio del tratamiento adecuado[80]. Por lo general, se puede cambiar de un tratamiento parenteral a otro oral después de 3-6 semanas, según la respuesta clínica obtenida. En este momento también se pueden reducir las elevadas dosis iniciales de TMP-SMX. Los pacientes con una nocardiosis extensa o focos necróticos que no se puedan tratar quirúrgicamente, o aquéllos que respondan lentamente, se pueden beneficiar de prolongar el tratamiento parenteral y pasar después a vía oral[11]. La ausencia de respuesta al tratamiento inicial puede deberse a una resistencia farmacológica primaria, a una penetración inadecuada del mismo en los lugares de la infección (en función de la dosis, la biodisponibilidad de los fármacos orales, la localización y patología del absceso y el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente) o a la presencia de un absceso secuestrado que requiera drenaje quirúrgico. En huéspedes inmunodeprimidos, el fracaso del tratamiento también puede deberse a una infección por *Nocardia* muy virulenta o a una infección oportunista coexistente o secundaria.

En general, los enfermos tratados con fármacos inmunosupresores deben continuar con ellos durante el tratamiento de la nocardiosis, con el fin de contener la enfermedad subyacente o prevenir el rechazo de un trasplante. No obstante, es posible que se necesite reducir o interrumpir la administración de inmunosupresores si la infección por *Nocardia* no está controlada y progresa a pesar de niveles séricos terapéuticos adecuados de los fármacos antimicrobianos.

Las recomendaciones sobre la duración del tratamiento son necesariamente empíricas y se basan sobre todo en descripciones de aparición de recaídas tras tratamientos con sulfamidas de duraciones diversas[46,69,70,76,81,122]. Existen pocos casos de curaciones de abscesos extrapulmonares tras un ciclo corto de tratamiento parenteral (7-8 semanas) con amikacina y drenaje quirúrgico[37,123] o con amikacina más ceftriaxona, como en un caso con una nocardiosis cerebral[124]. Ciclos de 1-3 meses de tratamiento son curativos en pacientes con infecciones cutáneas primarias, como nocardiosis esporotricoide y úlceras superficiales[50,69]. Los enfermos con micetomas requieren un tratamiento prolongado[120]. Los pacientes no inmunodeprimidos con nocardiosis pulmonar o sistémica (sin afectación del SNC) han de recibir tratamiento durante al menos 6 meses, y los que tengan afectación del SNC, durante 12 meses. Se debe monitorizar a estos enfermos al menos durante un año después de la finalización del tratamiento, para detectar recaídas tardías[76,122]. En pacientes inmunodeprimidos VIH-negativos, el tratamiento de la afectación pulmonar aislada debe prolongarse al menos durante 6 meses y el de la afectación diseminada de 6 a 12 meses, según el estado de inmunodepresión subyacente y la respuesta al tratamiento. El tratamiento debería mantenerse 12 meses o más si se producen incrementos intercurrentes de la inmunodepresión, como por ejemplo a causa de episodios de rechazo de injertos. En los pacientes que reciben de forma continua corticoides o fármacos citotóxicos puede requerirse un tratamiento de mantenimiento prolongado a dosis bajas. El régimen de mantenimiento más adecuado todavía no se ha definido, aunque parece apropiada una dosis diaria baja, ya que la combinación TMP-SMX administrada dos o tres veces a la semana no evitaba el desarrollo de nocardiosis tras el trasplante de médula ósea[91,125] o el trasplante de un órgano sólido[12]. En pacientes con SIDA, la instauración precoz de un tratamiento prolongado frente a *Nocardia* es esencial, ya que por lo general en el tratamiento de pacientes con presentaciones tardías o de aquéllos que han experimentado recaídas de la infección por *Nocardia* la terapia no ha sido muy satisfactoria[46]. En este grupo de población puede requerirse el tratamiento de mantenimiento con dosis bajas durante toda la vida del paciente. No hay datos que confirmen la posibilidad de interrumpir esta terapia en los pacientes que responden bien a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA).

PROFILAXIS

La profilaxis primaria contra las infecciones por *Nocardia* no suele ser necesaria para los pacientes con inmunodepresión secundaria a trasplante, debido a la baja incidencia de nocardiosis, en especial desde que se produjo la introducción de la ciclosporina[106]. El uso diario de TMP-SMX como profilaxis frente a infecciones alternativas puede impedir algunos casos de nocardiosis, como se ha observado después de trasplantes renales[126], aunque el impacto global de tal tratamiento depende del régimen de dosificación utilizado como profilaxis[12] y se ve reducido por los casos de nocardiosis de aparición tardía después de trasplantes[106]. La profilaxis con TMP-SMX no ha supuesto beneficio alguno en la prevención de la nocardiosis en pacientes con SIDA, posiblemente porque la incidencia global, según algunas series de autopsias, es baja[127]. Hay que destacar que en este grupo de población los casos de nocardiosis se han diagnosticado generalmente en pacientes que no habían recibido profilaxis con sulfamidas frente a otros patógenos[47].

RESULTADOS CLÍNICOS

El resultado clínico de la terapia para la nocardiosis depende del lugar donde se produce y de la extensión de la enfermedad, así como de factores subyacentes del huésped. En enfermos con afectación cutánea o de partes blandas se han observado tasas de curación próximas al 100%, en comparación con las cifras del 90% descritas en casos de enfermedad pleuropulmonar, del 63% en infecciones diseminadas y del 50% en abscesos cerebrales[70]. La mortalidad en pacientes con abscesos cerebrales diagnosticados antes del fallecimiento se acerca al 31%, aunque es más elevada (41%) en enfermos con abscesos múltiples y en pacientes inmunodeprimidos (55%)[121]. En una serie amplia de pacientes con nocardiosis, la mortalidad se incrementaba de forma significativa en los que sufrían la enfermedad de Cushing, y en aquéllos en tratamiento con corticoides o fármacos antineoplásicos, aunque no se observó una relación con la gravedad de la enfermedad subyacente[128]. Aunque el tratamiento con inmunosupresores aumenta el riesgo de sufrir nocardiosis pulmonar y diseminada en receptores de trasplantes, no está claro hasta qué punto el mantenimiento de la inmunosupresión durante el tratamiento de la nocardiosis interfiere en el resultado. De hecho, la mayoría de los enfermos se pueden curar con fármacos antimicrobianos adecuados, incluso si se prosigue con la administración de inmunosupresores, siempre y cuando el diagnóstico sea precoz y el tratamiento adecuado se mantenga durante el tiempo necesario[72,106,125]. Sin embargo, un retraso en el diagnóstico y la interrupción precoz del tratamiento son factores de mal pronóstico, y en pacientes con SIDA se ha asociado con el fracaso del tratamiento posterior[46].

En resumen, la elección y la dosis de los fármacos antimicrobianos y la duración del tratamiento dependen del lugar o lugares donde se produce la infección y de su extensión, de los factores subyacentes del huésped, de la especie de *Nocardia* implicada y de la respuesta clínica al tratamiento inicial. La terapia con TMP-SMX sigue siendo la piedra angular del tratamiento de pacientes con nocardiosis. El uso de fármacos adicionales o alternativos en enfermos en estado grave, como la amikacina, un carbapenem o la ceftriaxona, puede mejorar el pronóstico, en especial en los pacientes inmunodeprimidos. Se necesita un régimen alternativo en enfermos que no toleran las sulfamidas o en los que ha fracasado dicho tratamiento y, a menudo, también en pacientes con infecciones causadas por especies relativamente resistentes. La linezolida, las nuevas quinolonas y los macrólidos que son eficaces por vía oral resultan fármacos muy prometedores para el tratamiento futuro de esta infección.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Conville PS, Witebsky FG. *Nocardia, Rhodococcus, Gordonia, Actinomadura, Streptomyces*, and other aerobic actinomycetes. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, editors. *Manual of Clinical Microbiology,* 9th ed. Washington: ASM Press; 2007.
2. Brown-Elliott B, Brown JM, Conville P, et al. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. Based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 2006;**19**:259-82.
3. Roth A, Andrees S, Kroppenstedt RM, et al. Phylogeny of the genus nocardia based on reassessed 16SrRNA gene sequences reveals underspeciation and division of strains classified as *Nocardia* asteroids into three established species and two unnamed taxons. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:851-6.
4. Cloud J, Conville P, Croft A, et al. Evaluation of partial 16SS DNA sequencing for identification of nocardia species by using the Micro Seq 500 system with an expanded database. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:578-84.
5. Yassin AF, Raney F, Mendrock U, et al. *Nocardia abscessus* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000;**50**:1487-93.
6. Yassin AF, Rainey FA, Steiner U. *Nocardia cyriacigeorgici* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;**51**:1419-23.
7. Eisenblatter M, Disko U, Stoltenburg-Didinger G, et al. Isolation of *Nocardia paucivorans* from the cerebrospinal fluid of a patient with relapse of cerebral nocardiosis. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:3532-4.
8. Hamid ME, Mohamed MF, Saeed NS, et al. *Nocardia africana* sp. nov., a new pathogen isolated from patients with pulmonary infections. *J Clin Microbiol*, 625-30.
9. Gurtler V, Smith R, Mayall B, et al. *Nocardia veterana* sp. nov., isolated from human bronchial lavage. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;**51**:933-6.
10. Conville PS, Brown JM, Steigerwalt AG, et al. *Nocardia wallacei* sp. nov. and *Nocardia blacklockiae* sp. nov., human pathogens and members of the "*Nocardia transvalensis* Complex". *J Clin Microbiol* 2008;**46**:1178-84.
11. Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:891-905.
12. Peleg AY, Hussain S, Qureshi ZA, et al. Risk factors clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:1307-14.
13. Blumel J, Blumel E, Yassin AF, et al. Typing of *Nocardia farcinica* by pulsed-field electrophoresis reveals an endemic strain as source of hospital infections. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:118-22.
14. Provost F, Laurent F, Camacho Uzcategui LR, et al. Molecular study of persistence of *Nocardia asteroides* and *Nocardia otitidiscaviarum* strains in patients with long-term nocardiosis. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:1157-60.
15. Beaman L, Beaman BL. *Nocardia* species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev* 1994;**7**:213-64.
16. Deem RL, Doughty FA, Beaman BL. Immunologically specific direct T lymphocyte mediated killing of *Nocardia asteroides*. *J Immunol* 1983;**130**:2401-6.
17. Dorman SE, Guide SV, Conville PS, et al. *Nocardia* infection in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:390-4.
18. Beaman BL. Structural and biochemical alterations of *Nocardia asteroides* cell walls during its growth cycle. *J Bacteriol* 1975;**123**:1235-53.
19. Beaman BL, Moring SE. Relationship among cell wall composition, stage of growth, and virulence of *Nocardia asteroides* GUH-2. *Infect Immun* 1988;**56**:557-63.
20. Tamplin ML, McClung NM. Quantitative studies of the relationship between trehalose lipids and virulence of *Nocardia asteroides* isolates. In: Ortiz-Ortiz L, Bojalil LF, Yakeloff V, editors. *Biological, biochemical and biomedical aspects of actinomycetes*. Orlando, Fla: Academic Press, Inc; 1984. p. 251-8.
21. Spargo BJ, Crowe LM, Ioneda T, et al. Cord factor (α,α-trehalose 6,6'-dimycolate) inhibits fusion between phospholipid vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;**88**:737-40.
22. Silva CL, Tinciani I, Brandao-Filho SL, et al. Mouse cachexia induced by trehalose dimycolate from *Nocardia asteroides*. *J Gen Microbiol* 1988;**134**:1629-33.
23. Beaman BL. The cell wall as a determinant of pathogenicity in *Nocardia*: the role of L-forms in pathogenesis. In: Ortiz-Ortiz L, Bojalil LF, Yakeloff V, editors. *Biological, biochemical and biomedical aspects of actinomycetes*. Orlando, Fla: Academic Press, Inc; 1984. p. 89-105.
24. Beaman BL. Differential binding of *Nocardia asteroides* in the murine lung and brain suggest multiple ligands on the nocardial surface. *Infect Immun* 1996;**64**(11)::4859-62.
25. Filice GA, Beaman BL, Krick JA, et al. Effects of human neutrophils and monocytes on *Nocardia asteroides*: failure of killing despite occurrence of the oxidative metabolic burst. *J Infect Dis* 1980;**142**:432-8.
26. Davis-Scibienski C, Beaman BL. Interaction of *Nocardia asteroides* with rabbit alveolar macrophages: association of virulence, viability, ultrastructural damage, and phagosome-lysosome fusion. *Infect Immun* 1980;**28**:610-9.
27. Bourgeois L, Beaman BL. In vitro sphaeroplast and L-form induction within the pathogenic nocardiae. *J Bacteriol* 1976;**127**:584-9.
28. Beaman BL, Smathers M. Interaction of *Nocardia asteroides* with cultured rabbit alveolar macrophages. *Infect Immun* 1976;**13**:1126-31.
29. Beaman BL, Scates SM. Role of L-forms of *Nocardia caviae* in the development of chronic mycetomas in normal and immunodeficient murine models. *Infect Immun* 1981;**33**: 893-907.
30. Buchanan AM, Beaman BL, Pedersen NC, et al. *Nocardia asteroides* recovery from a dog with steroid- and antibiotic-unresponsive idiopathic polyarthritis. *J Clin Microbiol* 1983; **18**:702-8.
31. Black CM, Beaman BL, Donovan RM, et al. Intracellular acid phosphatase content and the ability of different macrophage populations to kill *Nocardia asteroides*. *Infect Immun* 1985;**47**:375-83.
32. Kusunose E, Ichihara K, Noda Y, et al. Superoxide dismutase from *mycobacterium tuberculosis*. *J Biochem* 1976;**80**:1343-52.
33. Beaman L, Beaman BL. Monoclonal antibodies demonstrate that superoxide dismutase contributes to protection of *Nocardia asteroides* within the intact host. *Infect Immun* 1990;**58**:3122-8.
34. Beaman BL, Ogata SA. Ultrastructural analysis of attachment to and penetration of capillaries in the murine pons, midbrain, thalamus, and *hypothalamus by* Nocardia asteroides. *Infect Immun* 1993;**61**:955-6.
35. Licon-Trillo A, Angeles Castro-Corona M, Salinas-Carmona MC. Immunogenicity and biophysical properties of a *Nocardia brasiliensis* protease involved in pathogenesis of mycetoma. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;**37**:37-44.
36. Kuipers S, Aerts PC, van Dijk H. Differential microorganism-induced mannose-binding lectin activation. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;**36**:33-9.
37. Schiff TA, McNeil MM, Brown JM. Cutaneous *Nocardia farcinica* infection in an immunocompromised patient: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:756-60.
38. Desmond EP, Flores M. Mouse pathogenicity studies of *Nocardia asteroides* complex species and clinical correlation with human isolates. *FEMS Microbiol Lett* 1993;**110**:281-4.
39. Ruimy R, Riegel P, Carlotti A, et al. Nocardia pseudobrasiliensis sp. nov., a new species of *Nocardia* which groups bacterial strains previously identified as *Nocardia brasiliensis* and associated with invasive diseases. *Int J Syst Bacteriol* 1996;**46**: 259-64.
40. McNeil MM, Brown JM, Georghiou PR, et al. Infections due to *Nocardia transvalensis*: clinical spectrum and antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:453-6.
41. Forbes GM, Harvey FAH, Philpott-Howard J, et al. Nocardiosis in liver transplantation: variation in presentation, diagnosis and therapy. *J Infect* 1990;**20**:11-9.
42. Kim J, Minamoto GY, Grieco MH. Nocardial infection as a complication of AIDS: report of six cases and review. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:624-9.
43. Mahgoub ES. Agents of mycetoma. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 4th ed. vol. 2. NY: Churchill Livingstone; 1995;**2**:2327–30.
44. Kramer MR, Uttamchandani RB. The radiographic appearance of pulmonary nocardiosis associated with AIDS. *Chest* 1990;**98**:382-5.
45. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, et al. Nocardiosis in HIV-positive patients: an autopsy study in West Africa. *Tuber Lung Dis* 1994;**75**:301-7.
46. Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced Human Immunodeficiency Virus infection: clinical features and outcome. *Clin Infect Dis* 1994;**18**:348-53.
47. Javaly K, Horowitz HW, Wormser GP. Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection: report of two cases and review of the literature. *Medicine* 1992;**71**:128-3.
48. Farina C, Boiron P, Goglio A, et al. Human nocardiosis in northern Italy from 1982 to 1992. Northern Italy Collaborative Group on Nocardiosis. *Scand J Infect Dis* 1995;**27**:23-7.
49. Boiron P, Provost F, Chevrier G, et al. Review of nocardial infections in France 1987 to 1990. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;**11**:709-14.
50. Georghiou PR, Blacklock ZM. Infection with *Nocardia* species in Queensland: a review of 102 clinical isolates. *Med J Aust* 1992;**156**:692-7.
51. Conville PS, Witebsky FG. Analysis of multiple differing copies of the 16S rRNA gene in five clinical isolates and three type strains of *Nocardia* species and implications for species assignment. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:1146-51.
52. Ashdown LR. An improved screening technique for isolation of *Nocardia* species from sputum specimens. *Pathology* 1990;**22**:157-61.
53. Shawar RM, Moore DG, La Rocco MT. Cultivation of *Nocardia* spp. on chemically defined media for selective recovery of isolates from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:508-12.
54. Vickers RM, Rihs JD, Yu VL. Clinical demonstration of isolation of *Nocardia asteroides* on buffered charcoal-yeast-extract media. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:227-8.
55. Murray PR, Heeren RA, Niles AC. Effect of decontamination procedures on recovery of *Nocardia* spp. *J Clin Microbiol* 1987;**25**:2010-1.
56. Kiska DL, Hicks K, Pettit DJ. Identification of medically relevant *Nocardia* species with an abbreviated battery of tests. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:1346-51.
57. McNeil MM, Ray S, Kozarsky PE, et al. *Nocardia farcinica* pneumonia in a previously healthy woman: species characterisation with use of digoxigenin-labelled cDNA probe. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:933-4.
58. Chapman G, Beaman BL, Loeffler A, et al. In situ hybridization for detection of nocardial 16S rRNA: reactivity within intracellular inclusions in experimentally infected cynomolgus monkeys—and in Lewy body-containing human brain specimens. *Exp Neurol* 2003;**184**:715-2.
59. Steingrube VA, Brown BA, Gibson JL, et al. DNA amplification and restriction endonuclease analysis for differentiation of 12 species and taxa of *Nocardia*, including recognition of four new taxa within the *Nocardia asteroides* complex. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:3096-101.
60. Steingrube VA, Wilson RW, Brown BA, et al. Rapid identification of clinically significant species and taxa of aerobic actinomycetes, including *Actinomadura, Gordona, Nocardia, Rhodococcus, Streptomyces*, and *Tsukamurella* isolates, by DNA amplification and restriction endonuclease analysis. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:817-22.
61. Conville PS, Fischer SH, Cartwright CP, et al. Identification of *Nocardia* species by restriction endonuclease analysis of an amplified portion of the 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:158-64.
62. Conville PS, Witebsky FG. Multiple copies of the 16S rRNA gene in *Nocardia nova* isolates and implications for sequence-based identification procedures. *J Clin Microbiol* 2005;**43**: 2881-2885.
63. Wauters G, Avasani V, Charlier J, et al. Distribution of *Nocardia* species in clinical samples and their routine rapid identification in the laboratory. *J Clin Microbiol* 2005;**43**: 2624-2628.
64. Patel JB, Wallace RJ, Brown-Elliot BA, et al. Sequence-based identification of aerobic actinomycetes. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:2530-4.
65. Conville PS, Zelazny AM, Witebsky FG. Analysis of secA1 gene sequences for identification of *Nocardia* species. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:2760-6.
66. Corti ME, Villafane-Fioti MF. Nocardiosis: a review. *Int J Infect Dis* 2003;**7**:243-50.
67. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard*. CLSI/NCCLS Document M24-A. 2003.
68. Ambaye A, Kohner PC, Wollan PC, et al. Comparison of agar dilution, broth microdilution, disk diffusion E-test and BACTEC radiometric methods for antimicrobial susceptibility testing of clinical isolates of the *Nocardia asteroides* complex. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:847-52.
69. Wallace Jr RJ, Septimus EJ, Williams Jr TW, et al. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of infections due to *Nocardia*. *Rev Infect Dis* 1982;**4**:315-2.
70. Smego Jr RA, Moeller MB, Gallis HA. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for *Nocardia* infections. *Arch Intern Med* 1983;**143**:711-8.
71. Beaman BL, Boiron P, Beaman L, et al. *Nocardia* and nocardiosis. *J Med Vet Mycol* 1992;**30**(Suppl 1):317-31.
72. Simpson GL, Stinson EB, Egger MJ, et al. Nocardial infections in the immunocompromised host: a detailed study in a defined population. *Rev Infect Dis* 1981;**3**:492-507.
73. Bennett JE, Jennings AE. Factors influencing susceptibility of *Nocardia* species to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;**13**:624-7.
74. Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of *Nocardia* infection. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:313-8.
75. Maderazo EG, Quintiliani R. Treatment of nocardial infection with trimethoprim and sulfamethoxazole. *Am J Med* 1974;**57**:671-5.
76. Byrne E, Brophy BP, Perrett LV. *Nocardia* cerebral abscess: new concepts in diagnosis management, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1979;**42**:1038-45.
77. Smith PW, Steinkraus GE, Henricks BW, et al. CNS nocardiosis. Response to sulfamethoxazole-trimethoprim. *Arch Neurol* 1980;**37**:729-30.
78. Maderazo EG, Quintiliani R. Treatment of nocardial infection with trimethoprim and sulfamethoxazole. *Am J Med* 1974;**57**:671-5.
79. Wilson JP, Turner HR, Kirchner KA, et al. Nocardial infections in renal transplant recipients. *Medicine (Baltimore)* 1989;**68**:38-57.
80. McNeil MM, Brown JM, Hutwagner LC, et al. Evaluation of therapy for *Nocardia asteroides* complex infections. *Infect Dis Clin Pract* 1995;**4**:287-92.
81. Smego Jr RA, Gallis HA. The clinical spectrum of *Nocardia brasiliensis* infection in the United States. *Rev Infect Dis* 1984;**6**:164-80.
82. Clark NM, Braun DK, Pasternak A, et al. Primary cutaneous *Nocardia otitidiscaviarum* infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:1266-70.
83. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;**100**:495-9.
84. Maclean S, Iwamoto GK, Richerson HB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole desensitization in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987;**106**:335.
85. Bradley PP, Warden GD, Maxwell JG, et al. Neutropenia and thrombocytopenia in renal allograft recipients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med* 1980; **93**:560-2.

86. Gombert ME, Aulicino TM, duBouchet L, et al. Therapy of experimental cerebral nocardiosis with imipenem, amikacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and minocycline. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;**30**:270-3.
87. Gombert M, Berkowitz L, Aulicino T, et al. Therapy of pulmonary nocardiosis in immunocompromised mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;**34**:1766-8.
88. Threlkeld SC, Hooper DC. Update on management of patients with *Nocardia* infection. *Curr Clin Top Infect Dis* 1997;**17**: 1-23.
89. Gombert ME, Aulicino TM. Synergism of imipenem and amikacin in combination with other antibiotics against *Nocardia asteroides*. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;**24**:810-1.
90. Filice GA, Simpson GL. Management of *Nocardia* infections. *Curr Clin Topics Infect Dis* 1984;**5**:49-64.
91. Choucino C, Goodman SA, Greer JP, et al. Nocardial infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:1012-9.
92. Goldstein FW, Hautefort B, Acar JF. Amikacin containing regimens for treatment of nocardiosis in immunocompromised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1987;**6**:198-200.
93. Menendez R, Cordero PJ, Santos M, et al. Pulmonary infection with *Nocardia* species: a report of 10 cases and review. *Eur Resp J* 1997;**10**:1542-6.
94. Yazawa K, Mikami Y, Ohashi S, et al. In-vitro activity of new carbapenem antibiotics: comparative studies with meropenem L-627 and imipenem against pathogenic *Nocardia* spp. *J Antimicrob Chemother* 1992;**29**:169-72.
95. Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, et al. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995;**50**:73-101.
96. Velasco N, Farrington K, Greenwood R, et al. Atypical presentation of systematic nocardiosis and successful treatment with meropenem. *Nephrol Dial Transplant* 1996;**11**:709-10.
97. Hartmann A, Halvorsen CE, Jenssen T, et al. Intracerebral abscess caused by *Nocardia otitidiscaviarum* in a renal transplant patient: Cured by evacuation plus antibiotic therapy. *Nephron* 2000;**86**:79-83.
98. Cercenado E, Marin M, Sanchez-Martinez M, et al. In vitro activities of tigecycline and eight other antimicrobials against different *Nocardia* species identified by molecular methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:1102-4.
99. Gombert ME, duBouchet, Aulicino TM, et al. Antimicrobial synergism in the therapy of experimental cerebral nocardiosis. *J Antimicrob Chemother* 1989;**23**:39-43.
100. Bach MC, Monaco AP, Finland M. Pulmonary nocardiosis Therapy with minocycline and with erythromycin plus ampicillin. *JAMA* 1973;**224**:1378-80.
101. Wren MV, Savage AM, Alford RD. Apparent cure of intracranial *Nocardia asteroides* infection by minocycline. *Arch Intern Med* 1979;**139**:249-50.
102. Curry WA. Human nocardiosis: a clinical review with selected case reports. *Arch Intern Med* 1980;**140**:818-26.
103. Norden CW, Ruben FL, Selker R. Nonsurgical treatment of cerebral nocardiosis. *Arch Neurol* 1983;**40**:594-5.
104. Hall WA, Martinez AJ, Dummer JS, et al. Nocardial brain abscess: diagnostic and therapeutic use of stereotactic aspiration. *Surg Neurol* 1987;**28**:114-8.
105. Bross JE, Gordon G. Nocardial meningitis: case reports and review. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:160-5.
106. Arduino RC, Johnson PC, Miranda AG. Nocardiosis in renal transplant recipients undergoing immunosuppression with cyclosporine. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:505-12.
107. Wortman PD. Treatment of a *Nocardia brasiliensis* mycetoma with sulfamethoxazole and trimethoprim, amikacin and amoxicillin and clavulanate. *Arch Dermatol* 1993;**129**:564-7.
108. Wallace RJ, Nash DR, Johnson WK, et al. β-lactam resistance in *Nocardia brasiliensis* is mediated by β-lactamase and reversed in the presence of clavulanic acid. *J Infect Dis* 1987;**156**:959-66.
109. Steingrube VA, Wallace Jr RJ, Brown BA, et al. Acquired resistance of *Nocardia brasiliensis* to clavulanic acid related to a change in beta-lactamase following therapy with amoxicillin-clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;**35**:254-8.
110. Wallace RJ, Brown BA, Tsukamura M, et al. Clinical and laboratory features of *Nocardia nova*. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:2407-11.
111. Jodlowski TZ, Melnychuk I, Conry J. Linezolid for the treatment of *Nocardia* spp. infections. *Ann Pharmacother* 2007;**41**:1694-9.
112. Rivero A, Garcia-Lazaro M, Perez-Camacho I, et al. Successful long-term treatment with linezolid for disseminated infection with multiresistant *Nocardia farcinica*. *Infection* 2008;**36**:389-91.
113. Khardori N, Shawar R, Gupta R, et al. In vitro antimicrobial susceptibilities of *Nocardia* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;**37**:882-4.
114. Hansen G, Swanzy S, Gupta R, et al. In vitro activity of fluoroquinolones against clinical isolates of *Nocardia* identified by partial 16S rRNA sequencing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;**27**:115-20.
115. Fihman V, Bercot B, Mateo J, et al. First successful treatment of *Nocardia farcinica* brain abscess with moxifloxacin. *J Infect* 2006;**52**:e99-102.
116. Dahan K, El Kabbag D, Venditto M, et al. Intracranial *Nocardia* recurrence during fluorinated quinolones therapy. *Transpl Infect Dis* 2006;**8**:161-5.
117. Naik S, Mateo-Bibeau R, Shinnar M, et al. Successful treatment of *Nocardia nova* bacteremia and multilobar pneumonia with clarithromycin in a heart transplant patient. *Transplant Proc* 2007;**39**:1720-22.
118. Kashima M, Kano R, Mikami Y, et al. A successfully treated case of mycetoma due to *Nocardia veterana*. *Br J Dermatol* 2005;**152**:1349-52.
119. Cercenado E, Marin M, Sanchez-Martinez M, et al. In vitro activities of tigecycline and eight other antimicrobials against different *Nocardia* species identified by molecular methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:1102-4.
120. Lopes CF. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of actinomycotic mycetoma by *Nocardia brasiliensis*. *Folha Medica* 1996;**73**:89-92.
121. Mamelak AN, Obana WG, Flaherty JF, et al. Nocardial brain abscess: treatment and factors influencing outcome. *Neurosurgery* 1994;**35**:622-31.
122. Geiseler PJ, Andersen BR. Results of therapy in systemic nocardiosis. *Am J Med Sci* 1979;**278**:188-94.
123. Meier B, Metzger U, Müller F, et al. Successful treatment of a pancreatic *Nocardia asteroides* abscess with amikacin and surgical drainage. *J Clin Microbiol* 1986;**29**:150-1.
124. Garlando F, Bodmer T, Lee C, et al. Successful treatment of disseminated nocardiosis complicated by cerebral abscess with ceftriaxone and amikacin: case report. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:1039-40.
125. van Burik JA, Hackman RC, Nadeem SQ, et al. Nocardiosis after bone marrow transplantation: a retrospective study. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:1154-60.
126. Peterson PK, Ferguson R, Fryd DS, et al. *Infectious diseases* in hospitalized renal transplant recipients: a prospective study of a complex and evolving problem. *Medicine* 1982;**61**: 360-72.
127. Niedt GW, Schinella RA. Acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Path Lab Med* 1985;**109**:727-34.
128. Presant CA, Wiernik PH, Serpick AA. Factors affecting survival in nocardiosis. *Am Rev Resp Dis* 1973;**108**:1444-8.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

255

Microorganismos causantes de actinomicosis

THOMAS A. RUSSO

La actinomicosis es una infección indolente de evolución lentamente progresiva causada por bacterias anaerobias o microaerófilas, sobre todo del género *Actinomyces,* que normalmente colonizan la boca, el colon y la vagina. La alteración de la mucosa puede originar infecciones en cualquier lugar del organismo. Cuando los microorganismos invaden un tejido, forman acúmulos muy pequeños pero visibles que se denominan granos o «gránulos de azufre» por su color amarillento. En este capítulo se utilizan indistintamente los términos *granos* o *gránulos de azufre*. Las lesiones de actinomicosis son típicamente focos purulentos rodeados de fibrosis densa. Las presentaciones clínicas son una miríada. En la era preantibiótica esta infección resultaba muy frecuente, aunque hoy en día la incidencia de la actinomicosis ha disminuido y, por tanto, también lo ha hecho su identificación precoz[1]. En la época en la que la actinomicosis era mucho más frecuente se la denominaba «la enfermedad con más diagnósticos erróneos» y se afirmaba: «No hay ninguna otra enfermedad que los clínicos experimentados pasen tanto por alto»[2]. No es necesario decir que la actinomicosis sigue siendo un reto desde el punto de vista diagnóstico a pesar de los adelantos tecnológicos[3]. Existen tres presentaciones clínicas que deben hacer sospechar esta infección incomparable: 1) la combinación de cronicidad, progresión a través de las fronteras tisulares y características similares a masas, que hacen que la lesión se parezca a una neoplasia maligna (con la que se suele confundir); 2) el desarrollo de un tracto fistuloso, que se puede resolver de forma espontánea y reaparecer posteriormente, y 3) una infección refractaria o recidivante después de un ciclo breve de tratamiento, ya que la curación de una actinomicosis establecida requiere un tratamiento prolongado. El conocimiento del espectro completo de las manifestaciones que suscitan la sospecha clínica acelerará el diagnóstico y el tratamiento, minimizará las intervenciones quirúrgicas innecesarias y reducirá la morbimortalidad, tan frecuentes en la actinomicosis.

Microorganismos etiológicos

La causa principal de la actinomicosis son las bacterias superiores grampositivas *Actinomyces israelii*[4]. Otras especies que pueden causar actinomicosis con menos frecuencia son el complejo *A. naeslundii*[5], *A. viscosus*[6], *A. odontolyticus*[7], *A. meyeri*[8] y *A. gerencseriae* (antes conocida como *A. israelii* serotipo II). Aunque se ha descrito que *Propionibacterium propionicum* (antes *Arachnia propionica*) produce actinomicosis[4], en comunicaciones más recientes se describe este patógeno como microorganismo etiológico de canaliculitis lagrimal[9,10].

Hasta hace muy poco *Actinomyces* spp. se clasificaban según las diferencias existentes en las pruebas fenotípicas (v. «Diagnóstico»). Sin embargo, los avances realizados en la taxonomía microbiológica, mediante el uso de métodos genotípicos como la secuenciación génica comparativa del 16S del ARN ribosómico (ARNr), han demostrado que ciertas especies «clásicas» de *Actinomyces* se habían clasificado dentro de este género por error[10]. Asimismo, estos métodos han llevado a la identificación de varias especies nuevas de *Actinomyces* procedentes tanto de animales como de seres humanos, y a reclasificar ciertos actinomicetos como especies de *Arcanobacterium, Actinobaculum* o Celulomonas[10–12]. Aunque su papel como microorganismos etiológicos de enfermedades en seres humanos no siempre se ha establecido de forma certera, cada vez existen más datos que respaldan la idea de que *A. europaeus*[10,11,13,14], *A. neuii*[14–18], *A. radingae*[10,11,14,19,20], *A. graevenitzii, A. turicensis*[10,11,14,19–22], *A. georgiae*[23], *Arcanobacterium (Actinomyces) pyogenes*[24], *Arcanobacterium (Actinomyces) bernardiae*[25,26], *A. funkei*[14,27,28], *A. lingnae*[14], *A. houstonensis*[14] y *A. cardiffensis*[29] son capaces de producir una serie de infecciones en el ser humano, entre las que se incluye el síndrome de la actinomicosis[29]. Aunque se ha comunicado que especies *Eubacterium* producen enfermedad pélvica asociada al uso de anticonceptivos del tipo de dispositivos intrauterinos (DIU) y «actinomicosis»[30], se necesitarían más datos para confirmar que las especies de este género son causantes de actinomicosis propiamente dicha.

A pesar de algunos informes contradictorios, la mayor parte de las pruebas respaldan el concepto de que la mayoría, si no todas las infecciones actinomicóticas, son de naturaleza polimicrobiana[1,4]. Aunque no existe ninguna duda acerca de la existencia de infecciones monomicrobianas, la evaluación bacteriológica inadecuada o diagnósticos basados en datos anatomopatológicos o clínicos tendrán como resultado un fracaso en la identificación de especies bacterianas concomitantes. Con frecuencia, los microorganismos *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans, Eikenella corrodens, Fusobacterium, Bacteroides, Capnocytophaga, Staphylococcus, Streptococcus* y Enterobacteriaceae se han aislado en diferentes combinaciones dependiendo del lugar de la infección. La contribución de estos otros microorganismos a la patogenia de la actinomicosis es difícil de cuantificar; sin embargo, parece razonable considerarlos como copatógenos potenciales al valorar los posibles regímenes terapéuticos.

Epidemiología

Está claro que los microorganismos etiológicos de actinomicosis son miembros de la flora endógena de las mucosas. La frecuencia de colonización de la cavidad oral por *Actinomyces* es casi del 100% a los dos años de edad[31]. También se suele cultivar a partir del tracto gastrointestinal, del árbol bronquial y del tracto genital femenino. Nunca se han aislado de la naturaleza y no se ha documentado la transmisión entre personas[32]. Aunque todavía no se ha definido con exactitud el hábitat normal de las especies de *Actinomyces* de identificación más reciente, los datos actualmente disponibles sugieren que estas especies también son miembros de la flora endógena oral, gastrointestinal y genital[14].

La actinomicosis no tiene fronteras geográficas. Las infecciones se pueden producir en individuos de todas las edades. Se ha comunicado que la incidencia máxima de actinomicosis tiene lugar en personas de mediana edad, siendo menos frecuentes los casos en individuos menores de 10 y mayores de 60 años[4,33]. En casi todas las series se ha descrito una frecuencia mayor de infecciones en hombres que en mujeres, con una proporción aproximada de 3:1[1,4,33,34]. Entre las explicaciones plausibles, aunque no comprobadas, de esta discordancia se incluyen una higiene dental deficiente y un aumento de los traumatismos orales en los varones[33].

En estudios de incidencia de actinomicosis se ha calculado una tasa anual de infección de 1:100.000 en Holanda y Alemania en la década de 1960, y de 1:300.000 en la zona de Cleveland durante la década de 1970, lo que convierte a esta enfermedad en poco frecuente, aunque no rara[33]. Sin duda su frecuencia ha disminuido desde la era preantibiótica, cuando esta enfermedad no sólo era frecuente, sino también de naturaleza más maligna. Es muy probable que contribuyan a este hecho factores como la mejora de la higiene dental y el tratamiento antibiótico en las primeras etapas de las infecciones, antes del desarrollo de un síndrome actinomicótico característico. Sin embargo, no hay duda de que los individuos o poblaciones que no tienen acceso a una adecuada asistencia dental y médica, o ambas, las mujeres que utilizan los DIU de forma prolongada (v. «Enfermedad pélvica») y el tratamiento con bifosfonatos (v. «Enfermedad oral-cervicofacial») presentan mayor riesgo. Además, probablemente se produzcan muchos casos no identificados, y en especial enfermedades orales y cervicofaciales, que se tratan de forma satisfactoria de un modo empírico.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Patogenia y anatomía patológica

Una etapa esencial en la patogenia de la actinomicosis es la alteración de la barrera mucosa. La enfermedad oral y cervicofacial se suele asociar con procedimientos dentales, traumatismos, cirugía oral y radioterapia en la región de cabeza y cuello o intervenciones quirúrgicas oncológicas[35]. Asimismo, a menudo se producen infecciones pulmonares en situaciones de aspiración, y las infecciones abdominales suelen estar precedidas de trastornos que causan una pérdida de integridad de la mucosa, como cirugía gastrointestinal, diverticulitis, apendicitis o presencia de cuerpos extraños (p. ej., espinas de pescado)[1,33]. Sin embargo, en ocasiones no se identifican los factores que permiten la entrada de bacterias en los tejidos profundos[34]. La ausencia de tales antecedentes no debe impedir que se considere esta enfermedad cuando las circunstancias clínicas sean las adecuadas.

Otras especies bacterianas concomitantes se han denominado «microbios acompañantes». Pueden actuar como copatógenos al contribuir a la inhibición de los mecanismos defensivos del huésped o mediante la reducción de la tensión de oxígeno. La dificultad para establecer un modelo animal de infección por *Actinomyces* en exclusiva y la intensificación de la infección mediante la inoculación simultánea de *E. corrodens* respaldan la idea de que los microorganismos adicionales tienen importancia en el inicio de dicha infección[36]. Además, se produce una agregación concomitante de especies de *Actinomyces* y *Streptococcus,* que tiene como resultado un aumento de la resistencia a la fagocitosis y a la muerte celular[37].

En ocasiones, en enfermedades orales-cervicofaciales o en infecciones de partes blandas en otra parte del organismo, se observa una fase inflamatoria aguda que se manifiesta con una reacción celulítica dolorosa. La fase crónica de esta enfermedad resulta más frecuente[34]. La afección clásica se caracteriza por una lesión fibrótica densa que se extiende por contigüidad lentamente y sobrepasa los planos tisulares. Sin embargo, en ningún estudio se ha abordado el factor o factores bacterianos responsables de la patogenia inigualable de esta enfermedad. Las lesiones suelen presentarse como una o varias tumefacciones induradas. A medida que la lesión madura, se ablanda, fluctúa y supura en el centro. De forma característica, las paredes fibrosas de la masa se han descrito como «de madera» y, cuando no hay supuración, con frecuencia se han confundido con neoplasias. Esta extensa fibrosis, que es uno de los rasgos característicos de la enfermedad, puede ser en ocasiones mínima, en especial en las lesiones pulmonares y del sistema nervioso central. Con el tiempo, los tractos fistulosos se suelen extender desde el absceso hacia la piel, los órganos adyacentes o el hueso, según la localización de las lesiones. Asimismo, dichos tractos se pueden cerrar de forma espontánea, para volver a formarse después. La piel que los recubre puede adoptar un tono rojo o azulado. Se puede producir diseminación hematógena desde estos focos locales y en ocasiones tener un comportamiento fulminante, aunque en la era antibiótica este síndrome clínico resulta poco habitual.

A nivel microscópico, las lesiones tienen una zona externa de granulación, compuesta por fibras de colágeno y fibroblastos. Existe una loculación central purulenta que contiene neutrófilos rodeando a los gránulos de azufre. Estos gránulos son conglomerados de microorganismos y se pueden considerar, prácticamente, diagnósticos de la enfermedad. Las biopelículas bacterianas pueden contribuir a la formación de los granos[38]. Puede haber de uno a seis por loculación y su tamaño varía de microscópico a macroscópico (v. «Diagnóstico»). En ocasiones existen hasta 50 loculaciones por lesión, separadas por tejido de granulación o macrófagos espumosos, y es posible que se agrupen. Por lo general hay linfocitos y células plasmáticas, y en el 15% de los abscesos se observan eosinófilos. En ocasiones también existen células gigantes multinucleadas, sobre todo en las lesiones pulmonares, aunque también se han descrito en enfermedades de otras localizaciones[34]. La supuración es una característica constante de la enfermedad activa, aunque es posible que no se produzca en todas las zonas de la lesión.

La asociación de la actinomicosis pélvica con los DIU sugiere que al menos este cuerpo extraño contribuye a su patogenia. La asociación entre la actinomicosis y los cuerpos extraños en otras zonas del cuerpo es menos evidente. En varias publicaciones se describen casos de actinomicosis periapical asociada con rellenos del canal radicular, de osteomielitis mandibular asociada con el alambre usado en el tratamiento de una fractura y de infecciones de la lengua en presencia de cuerpos extraños. Las infecciones de prótesis articulares por *Actinomyces*, a través de una supuesta diseminación hematógena, son poco frecuentes pero se han descrito[39]. No está claro si los cuerpos extraños aspirados o ingeridos contribuyen a la patogenia de la enfermedad a través de la alteración de la mucosa, si facilitan el crecimiento y la supervivencia de *Actinomyces* o si pueden producir ambas cosas.

Se han descrito casos de actinomicosis en un contexto de tratamiento con corticoides[40], tratamiento con infliximab[41,42], tratamiento con bifosfonatos[43], en pacientes con leucemia aguda durante la quimioterapia[44], trasplantes pulmonares y renales[45] e infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana[46]. Es muy posible que las lesiones ulceradas en mucosas (causadas por virus del herpes simple, citomegalovirus o quimioterapia) y las anomalías en las defensas del huésped facilitaran el desarrollo de actinomicosis en algunos casos asociados al VIH; sin embargo, no está claro qué tipo de mecanismos defensivos del huésped son esenciales en la prevención o el control de esta infección, así como el grado de incremento de incidencia de la infección en estos contextos.

Manifestaciones clínicas

ENFERMEDAD ORAL-CERVICOFACIAL

La actinomicosis es más frecuente y se identifica con más precisión en esta localización, con un promedio del 55% de los casos[33]. Probablemente, la enfermedad oral-cervicofacial representa una proporción más grande porque está infrarrepresentada en las series de autopsias y en las procedentes de centros de referencia.

La enfermedad oral-cervicofacial se puede manifestar como una tumefacción de partes blandas, un absceso, una lesión en forma de masa[33,47] o en ocasiones como una lesión ulcerosa[48]. No sólo debe considerarse el diagnóstico de actinomicosis en el contexto clásico de una masa indolora en el ángulo de la mandíbula (fig. 255-1), sino que también ha de incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier lesión en las regiones de cabeza y cuello. Cuando las lesiones son sólidas, la consideración diagnóstica habitual es la de una neoplasia. Las infecciones de partes blandas de cabeza y cuello también pueden presentarse como abscesos crónicos, recurrentes. La presentación habitual de mejoría temporal con un ciclo breve de tratamiento antibiótico empírico, seguida de una recaída, siempre debe suscitar la sospecha de actinomicosis, al margen de la localización. A medida que la enfermedad se disemina hacia las estructuras adyacentes, no respeta los planos tisulares anatómicos. La diseminación linfática y las linfadenopatías asociadas son poco frecuentes. Por lo general, técnicas de imagen como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética revelan la existencia de una masa infiltrante mejor o peor definida con cambios inflamatorios[49]. Puede extenderse a cualquier estructura contigua, incluidas las arterias carótidas, la cavidad

Figura 255-1 **Absceso submandibular actinomicótico.**

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

orbitaria, el cráneo, la columna cervical, la tráquea o el tórax[50-52]. La presencia de dolor, fiebre y leucocitosis es variable[33].

Es probable que la infección periapical y endodóncica causada por *Actinomyces* se produzca con mucha más frecuencia de lo que se cree[53]. Una intervención dental adecuada y un tratamiento con antibióticos suelen lograr la curación antes del desarrollo de una enfermedad más extensa.

La localización más habitual de la actinomicosis es la región perimandibular. La infección periapical o un traumatismo suelen ser, aunque no siempre, los hechos desencadenantes. La situación más frecuente de la lesión clásica se localiza en el ángulo de la mandíbula (submandibular), aunque pueden verse afectadas la mejilla, los espacios submentoniano y retromandibular y la articulación temporomandibular[54,55]. Como se ha comentado, un rasgo característico de esta enfermedad es su capacidad de extensión por contigüidad sin restricciones. La diseminación a la piel puede dar lugar a uno o varios trayectos fistulosos, que se pueden cerrar de forma espontánea y abrir en cualquier otro lugar. La piel que lo recubre a menudo presenta un tono rojo-azulado o amoratado. En numerosas ocasiones se ven afectados los músculos de la masticación, lo que produce trismo[1]. También puede existir periostitis u osteomielitis mandibular asociada, aunque es sorprendentemente infrecuente[56]. Puede observarse una lesión lítica, rarefacción con esclerosis o esclerosis aislada, patrón este último que puede confundirse con un tumor[57]. Con menos frecuencia se produce enfermedad maxilar, incluyendo la osteomielitis[58]. Pueden aparecer lesiones asociadas de partes blandas y fístulas hacia el seno maxilar y cutáneas, o ambas. La sinusitis maxilar y etmoidal se pueden presentar como enfermedad aislada o ser concomitante con la infección del maxilar[59,60]. También se puede ver afectado el paladar duro, manifestándose como una lesión tipo masa[1].

Recientemente se han reconocido dos situaciones clínicas que contribuyen a una mayor incidencia de infección actinomicótica de la mandíbula y el maxilar[43]. La primera es la osteorradionecrosis infectada, que es una complicación de la radioterapia utilizada en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. La segunda se ha denominado osteonecrosis asociada a bifosfonatos (fig. 255-2). Los bifosfonatos se utilizan cada vez más para disminuir la osteopatía, y en particular la secundaria a mieloma múltiple, y para la prevención de la osteoporosis. Nuestros conocimientos sobre la patogenia de estos síndromes sigue aumentando, pero parece que la primera agresión es la radioterapia y el tratamiento con bifosfonatos, o ambos, que alteran las defensas locales del huésped, seguido de la afectación de las mucosas, habitualmente por procedimientos dentales, permitiendo de este modo que *Actinomyces* acceda e infecte a las encías y el hueso[61].

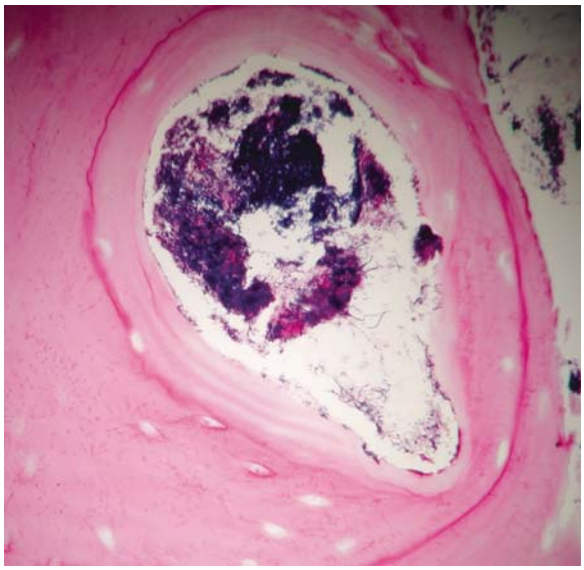


Figura 255-2 Osteomielitis maxilar secundaria a *A. viscosus* en un paciente con mieloma múltiple que fue tratado con bifosfonatos y que se sometió a varios procedimientos dentales. Se observa un gránulo de azufre en el interior del maxilar necrótico.

Es posible que las masas aisladas o las lesiones ulceradas también se produzcan en la lengua[62], la valécula[63], la cavidad nasal[64], la nasofaringe[65], partes blandas de la cabeza y cuello[33,66], las glándulas salivares[67], el conducto tirogloso permeable[68], la glándula tiroides[69], el quiste de la hendidura branquial y la hipofaringe, la laringe o ambas[70]. No está claro si *Actinomyces* causa amigdalitis. Aunque microorganismos de este género se suelen aislar, y en ocasiones se identifican gránulos de azufre en un contexto de amigdalitis recurrente o de hipertrofia de las amígdalas, la ausencia de una reacción tisular patológica característica de la actinomicosis y la falta de correlación entre el aislamiento de *Actinomyces* y la amigdalitis recurrente o de hipertrofia de las amígdalas respaldan la idea de que *Actinomyces* es un colonizador, descartando por lo tanto que desempeñe un papel etiológico en la enfermedad[71,72].

La actinomicosis también es una causa poco frecuente, aunque significativa, de otitis media; si no recibe tratamiento puede tener como resultado la extensión a la mastoides y de ahí al sistema nervioso central, con una evolución mortal. Se caracteriza por la aparición de numerosos episodios de otitis media que responden de forma transitoria a un ciclo breve de tratamiento convencional y por la resistencia a la miringotomía. Se puede diagnosticar mediante estudios histológicos y microbiológicos del material infectado procedente del oído medio afectado, que puede simular un colesteatoma[73]. El hueso temporal y el oído externo pueden afectarse secundariamente a una diseminación de la afección facial.

Actinomyces, y con más frecuencia *P. propionicum,* pueden producir canaliculitis lagrimal[74]. Asimismo, *Actinomyces* ha causado endoftalmitis postoperatoria tras implantes de lentes intraoculares[75] y queratitis después de LASIK[76]. Rara vez se produce la extensión secundaria a la órbita desde los senos maxilar o etmoidal infectados.

ENFERMEDAD TORÁCICA

Existe afectación torácica en cerca del 15% de los casos de actinomicosis[77]. La aspiración de microorganismos desde la orofaringe es la fuente habitual de infección. Se puede producir la extensión directa de la enfermedad desde la cabeza y el cuello o desde la cavidad abdominal; sin embargo, desde la introducción de tratamientos antimicrobianos eficaces, tal diseminación secundaria es cada vez menos frecuente.

La presentación clínica más frecuente es la de un proceso progresivo indolente de evolución lenta que afecta a alguna combinación del parénquima pulmonar y el espacio pleural. El dolor torácico, la fiebre, la pérdida de peso y con menos frecuencia la hemoptisis, son síntomas destacados, y la tos, cuando existe, es variable en su productividad[77]. En las radiografías no existen manifestaciones específicas y cualquier lóbulo puede verse afectado. El aspecto habitual es el de una lesión en forma de masa o el de una neumonía con o sin afectación pleural (fig. 253-3)[78]. En más del 50% de los casos de actinomicosis torácica existe engrosamiento pleural, derrame pleural o empiema (fig. 255-3B). Rara vez la actinomicosis se puede presentar en forma de un derrame aislado. El drenaje espontáneo de un empiema a través de la pared torácica debe hacer sospechar que existe esta enfermedad[79]. Se puede desarrollar enfermedad cavitaria, que se detecta con mayor facilidad mediante TC, ya que la presencia de diversas cavidades pequeñas es más frecuente que la existencia de cavidades grandes[80]. Puede haber adenopatía hiliar. La enfermedad pulmonar que se extiende a través de las cisuras o de la pleura (fig. 255-3C), afecta al mediastino, o que presenta afectación ósea adyacente también sugiere actinomicosis, y asimismo se aprecia más fácilmente mediante TC[78]. La extensión a la pared torácica con el desarrollo de una masa de partes blandas, una fístula que drena o ambas características, es un signo revelador de la enfermedad (fig. 255-3A). Sin embargo, en ausencia de estos rasgos típicos, casi nunca se sospecha la presencia de actinomicosis torácica. Se confunde con una neoplasia y es diagnosticada por el anatomopatólogo tras la resección, o con un empiema o neumonía secundarios a otras causas más frecuentes. Entre las entidades que se pueden confundir con una actinomicosis pulmonar están tuberculosis, nocardiosis, histoplasmosis, blastomicosis, criptococosis, infecciones anaeróbicas mixtas, carcinoma broncógeno, linfoma, mesotelioma e infarto pulmonar.

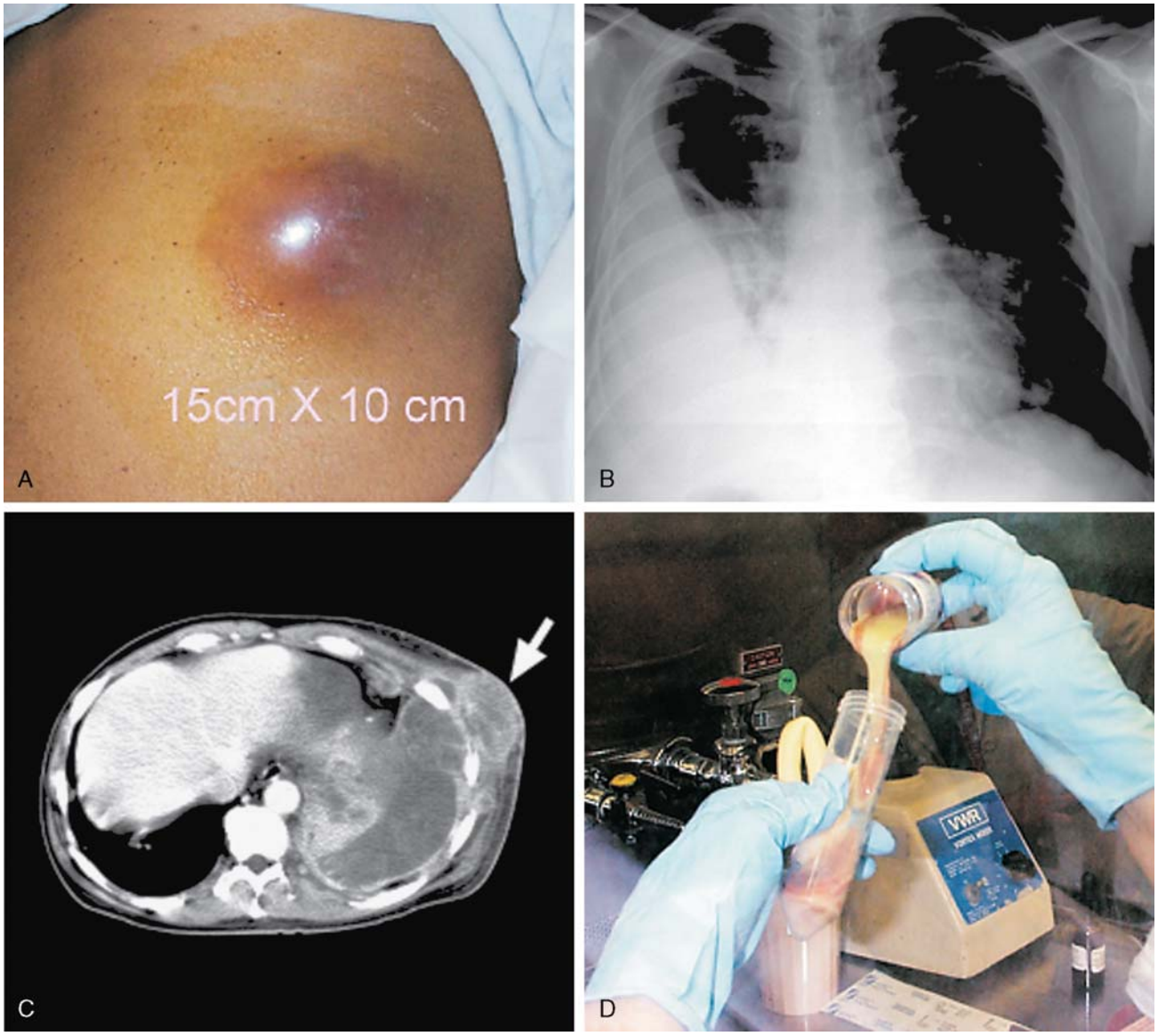


Figura 255-3 **A,** Masa de la pared torácica. **B** y **C,** Radiografía de tórax y tomografía computarizada que demuestran la presencia de infiltrado pulmonar, derrame pleural y extensión a la pleura y la pared torácica *(flecha)*. **D,** Líquido pleural purulento obtenido mediante aspiración. *(Cortesía del Dr. C.-B. Hsiao.)*

Otras manifestaciones menos frecuentes de actinomicosis torácica son nódulos pulmonares múltiples, enfermedad miliar y lesiones endobronquiales, que pueden asociarse a cuerpos extraños aspirados[87,88]. También se ha descrito una patología mamaria primaria que se manifiesta bien en forma de abscesos únicos o múltiples persistentes o recurrentes o simulando una neoplasia[20], bien como la infección de prótesis mamarias[89].

Endocarditis, pericarditis y enfermedad mediastínica

La actinomicosis mediastínica es infrecuente. Las estructuras del mediastino anterior o posterior y el corazón pueden verse afectadas de manera aislada o en combinación, lo cual origina una serie de presentaciones clínicas diversas. Por lo general, la infección se produce a causa de la diseminación por contigüidad desde el tórax, aunque puede surgir por una perforación esofágica, un traumatismo torácico o la extensión de la enfermedad desde la cavidad abdominal o desde la cabeza y el cuello[81]. La afectación de las estructuras cardíacas se ha descrito en la mayoría de las infecciones mediastínicas publicadas. La pericarditis es la alteración cardíaca más frecuente y al principio puede ser asintomática o insignificante desde un punto de vista hemodinámico, pero si se deja progresar producirá taponamiento cardíaco y pericarditis constrictiva o adhesiva[82]. Con menor frecuencia, se producen infecciones miocárdicas o endocárdicas, bien por extensión desde el pericardio[83], bien por siembra hematógena desde el endocardio[18]. La afectación del mediastino anterior se puede presentar en forma de una masa aislada o raras veces como un síndrome de la vena cava superior[84]. La infección concomitante de la pared torácica anterior es frecuente, aunque no así la afectación esternal asociada. La afectación del mediastino posterior puede afectar al músculo paraespinoso y a otras partes blandas y dar lugar a una fístula o encajonamiento del esófago, infección de los cuerpos vertebrales, o ambas. Dada la lenta progresión de la enfermedad, se produce tanto la destrucción del cuerpo vertebral como la formación de hueso nuevo, dando como resultado un aspecto óseo moteado en las radiografías, en forma de dientes de sierra o de panal. Las apófisis transversas se ven afectadas, y con la progresión de la enfermedad también lo hacen los pedículos y las apófisis espinosas, al igual que los cuerpos vertebrales, al contrario de la conservación que suele ser habitual con la tuberculosis. Por lo general se afectan los extremos posteriores correspondientes de las costillas y puede haber una periostitis ondulada típica, aunque a diferencia de lo que ocurre con la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 255-4 **Numerosos senos exudativos en el costado derecho secundarios a una actinomicosis intraabdominal asociada a apendicitis.**

tuberculosis no suele hundirse el cuerpo vertebral ni suele haber estrechamiento del espacio interdiscal. La afectación puede extenderse al espacio epidural con compresión medular[85]. También se han descrito casos de enfermedad esofágica primaria con y sin una infección por el VIH[86].

ENFERMEDAD ABDOMINAL

La proporción de casos publicados en los que el abdomen está afectado es, por término medio, del 20%[33]. Cualquier enfermedad o trastorno que permita a los microorganismos de la actinomicosis alterar la mucosa gastrointestinal tiene el potencial de complicarse con esta infección. La mayoría de las infecciones abdominales se deben a este mecanismo, aunque no siempre son evidentes las condiciones predisponentes. Sin embargo, hay que destacar que la ascensión desde el tracto genital femenino de una actinomicosis asociada a un DIU se ha convertido en una fuente cada vez más reconocida de enfermedad abdominal[90]. La diseminación hematógena, la extensión desde el tórax y el derrame de cálculos biliares durante la colecistectomía laparoscópica[91] son otras puertas de entrada. Como consecuencia del flujo de líquido peritoneal, de la extensión directa desde una enfermedad primaria o de ambas cosas, puede verse implicado casi cualquier órgano, región o espacio abdominal, solo o en combinación, con independencia del punto inicial de la infección. La actinomicosis abdominal es quizá el mayor reto desde el punto de vista diagnóstico; rara vez se considera su existencia antes de que el anatomopatólogo o el laboratorio clínico establezcan el diagnóstico. Por lo general, pasan meses o incluso años desde el inicio hasta la identificación clínica de esta enfermedad indolente[34]. Los síntomas asociados suelen ser inespecíficos, y la fiebre, la pérdida de peso, el cambio en el ritmo intestinal, el dolor abdominal o la sensación de tener una masa son los más frecuentes. La actinomicosis abdominal se suele presentar como un absceso o una masa firme y dura, que a menudo está fijada al tejido subyacente y que se suele confundir con un tumor[92]. Se pueden desarrollar tractos fistulosos con drenaje desde la pared abdominal o la región perianal (fig. 255-4). Por lo general, los hallazgos en la TC demuestran la presencia de una lesión en forma de masa con áreas focales de menor atenuación o de una masa quística de pared gruesa que suelen realzarse con contraste. Las lesiones parecen invasivas, lo que sugiere la presencia de un tumor, aunque la linfadenopatía asociada no es frecuente[93,94]. Cuando existe afectación del colon pueden observarse nódulos mucosos con inflamación asociada[95].

La apendicitis, en especial con perforación, es el cuadro que con más frecuencia predispone a esta afección y está asociada con el 65% de los casos de actinomicosis de origen abdominal. Como resultado, la fosa ilíaca derecha es el foco primario de enfermedad abdominal más frecuente y las infecciones abdominales son más habituales en el lado derecho que en el izquierdo. Asimismo, la apendicitis es uno de los posibles desencadenantes de infección tuboovárica. La diverticulitis o la perforación por cuerpo extraño del colon transverso o sigmoide tienden a asociarse con enfermedad del lado izquierdo y representan el 7,3% de los casos, un porcentaje sorprendentemente bajo si se considera la incidencia de la diverticulitis. La pérdida de integridad de la mucosa gástrica por úlcera péptica o gastrectomía puede dar lugar a infecciones abdominales, y se asocia con un 4,4% de los casos. También se han descrito casos de enfermedad gástrica aislada, incluido un caso de derivación gástrica[96]. Existen otras asociaciones, entre las que destacan los antecedentes de cirugía intestinal, la fiebre tifoidea, la disentería amebiana, la presencia de huesos de pollo o espinas, los traumatismos y la pancreatitis hemorrágica. Es interesante destacar que la actinomicosis rara vez se produce tras una enfermedad de Crohn o de una colitis ulcerosa.

Se puede producir enfermedad perirrectal o perianal por la extensión de una infección pélvica o, con menos frecuencia, de una afección abdominal. La enfermedad primaria se produce con daño de la mucosa local o infección de las criptas anales. La presentación más frecuente consiste en uno o varios abscesos perianales, en la formación de tractos fistulosos o en ambas cosas. Pueden aparecer masas infiltrativas en las nalgas, en la cara posterior de los muslos, en el escroto o en la región inguinal[97]. La enfermedad recurrente en un plazo de meses o años o las heridas que no cicatrizan tras su drenaje o la realización de una fistulotomía son pistas que deben hacer sospechar la presencia de actinomicosis, en particular en ausencia de enfermedad intestinal inflamatoria documentada. También se puede producir una estenosis rectal que provoque alteraciones del ritmo intestinal, imitando a tumores intestinales primarios o metastásicos (prostáticos o pélvicos)[98]. Por lo general, esta presentación se debe a la extensión de la enfermedad pélvica.

Una infección hepática estaba presente en el 5% del global de casos de actinomicosis[34]. La diseminación al hígado se produce por extensión desde un foco abdominal contiguo o por vía hematógena desde otros focos abdominales o extraabdominales más distantes, aunque bien establecidos. También se ha descrito un caso asociado a una endoprótesis pancreática[99]. En la actinomicosis diseminada es frecuente la afectación hepática. Es probable que la enfermedad primaria o aislada sea consecuencia de la diseminación hematógena desde focos crípticos. La presentación habitual consiste en uno o varios abscesos o lesiones que sugieren la presencia de una neoplasia (fig. 255-5)[100]. En general se observa una evolución más indolente en comparación con las causas más habituales de abscesos hepáticos piógenos, aunque los «microorganismos acompañantes» pueden contribuir a una presentación más aguda[101]. Los síntomas y los hallazgos de laboratorio suelen apuntar hacia el cuadrante superior derecho, aunque las pruebas de función hepática pueden ser normales. Las técnicas de imagen disponibles en la actualidad y las técnicas diagnósticas percutáneas han permitido el diagnóstico de un número creciente de casos sin necesidad de cirugía. Entre las presentaciones poco habituales o como secuelas de la actinomicosis hepática se han descrito casos de colangitis, oclusión o trombosis de la vena porta, colestasis y extensión al tórax[102,103]. La infección esplénica es menos frecuente[104].

Los microorganismos de la actinomicosis pueden infectar el tracto urogenital a cualquier nivel. Se puede producir afectación renal como resultado de una diseminación hematógena desde un foco críptico o bien definido, o por extensión directa desde la pelvis, el peritoneo o el tórax. La enfermedad se suele manifestar como pielonefritis, ántrax renal, abscesos perinéfricos o tumores. Normalmente se consideran como factores etiológicos de estos cuadros la tuberculosis, las neoplasias o microorganismos bacterianos más habituales[105,106]. A menudo hay hematuria y piuria, y si se realizan las tinciones y los cultivos anaeróbicos adecuados, puede detectarse *Actinomyces* en la orina. La arteriografía renal suele mostrar un patrón de vascularización normal o disminuido. La extensión desde un foco pélvico o rectal puede dar lugar a obstrucción ureteral, infiltración, compresión o encajonamiento de la vejiga, una masa púbica, o fístulas vesicocólicas, ileovesicales, vesicouterinas o vesicocutáneas e hidronefrosis e insuficiencia renal[107,108]. También puede haber afectación prostática, testicular, vesical primaria, sinus pilonidales del pene y afectación del uraco[109-111].

Se puede producir actinomicosis de la vesícula biliar en forma de colecistitis o simulando una neoplasia, aunque es muy poco frecuente[112], como también lo es la afectación pancreática. Se han comunicado casos de actinomicosis «primaria» del epiplón, la pared abdominal y el retroperitoneo, aunque es muy probable que en su mayoría se deban a la diseminación secundaria desde un foco

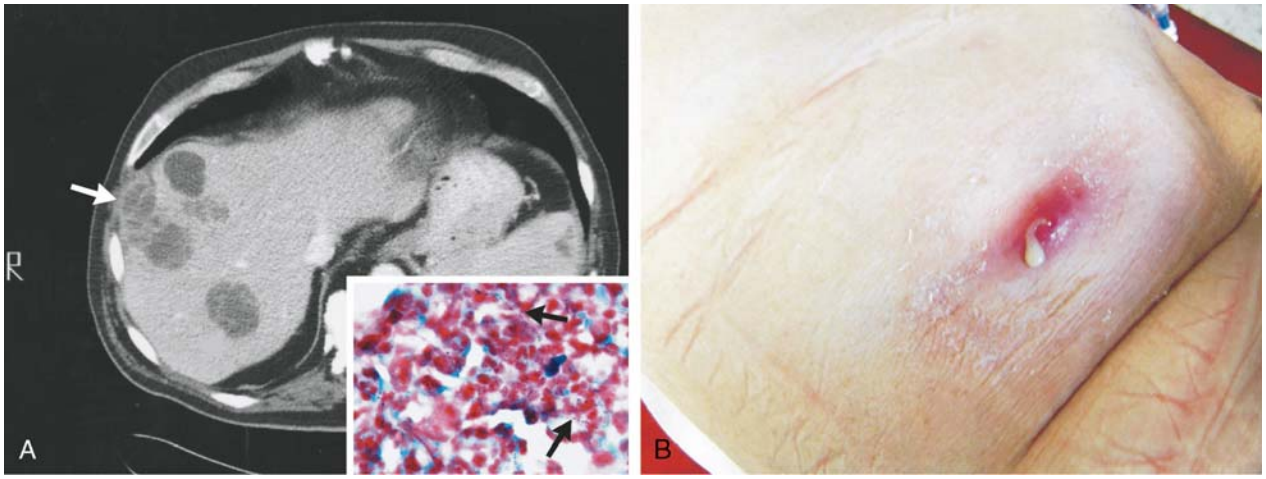


Figura 255-5 Actinomicosis hepática y esplénica. A, Tomografía computarizada que muestra numerosos abscesos hepáticos y una lesión esplénica de pequeño tamaño secundaria a *A. israelii* (fotografía del ángulo inferior derecho: tinción de Gram del líquido del absceso en la que se demuestra la presencia de bacilos grampositivos filamentosos en cuentas de rosario). La flecha señala la extensión por fuera del hígado. **B,** Formación posterior de un trayecto fistuloso. (*Reproducido con la autorización de Saad M: Actinomyces hepatic abscess with cutaneous fistula.* N Engl J Med. *353:e16,2005. Copyright 2005 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.*)

abdominal críptico o desconocido[113]. También se han publicado casos de peritonitis aislada asociada a diálisis peritoneal.

ENFERMEDAD PÉLVICA

La actinomicosis de la pelvis puede deberse a un episodio desencadenante intraabdominal, como una apendicitis o una enfermedad rectal. Sin embargo, la vía de entrada más frecuente de la infección es la ascensión desde el útero asociada a la presencia de cualquier tipo de DIU, el cual se ha convertido en un factor de riesgo ampliamente reconocido para la infección pélvica[10,114]. La infección de la pelvis se ha descrito también con o sin otros cuerpos extraños pélvicos, como pesarios, que son dispositivos anticonceptivos endocervicales, con una horquilla retenida usada para realizar un aborto, una malla utilizada para la eslingoplastia intravaginal y un hueso fetal intrauterino retenido[115,116]. En la actinomicosis pélvica, el DIU ha permanecido colocado como media 8 años. Rara vez se produce la enfermedad con DIU colocados durante menos de 1 año, y probablemente el riesgo de infección aumente con el tiempo[114]. La actinomicosis pélvica ha aparecido meses después de la retirada del DIU; por tanto, cuando se considere este posible diagnóstico se han de valorar los antecedentes de su uso previo. Aunque el riesgo exacto de actinomicosis asociada a DIU todavía no se ha cuantificado, parece que es pequeño.

La infección suele manifestarse típicamente de forma indolente y los síntomas frecuentes son fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y hemorragias o secreciones vaginales anómalas. La forma más precoz de actinomicosis pélvica asociada con los DIU puede ser una endometritis. La siguiente etapa en la progresión de la enfermedad es la presencia de una masa pélvica o de abscesos tuboováricos, uni o bilaterales (fig. 255-6). Desafortunadamente, el diagnóstico suele retrasarse, y en el momento de la identificación suele observarse ya una «pelvis congelada» similar a la causada por una neoplasia maligna o una endometriosis; sin embargo, la TC y la resonancia magnética pueden sugerir la existencia de actinomicosis[117]. Con frecuencia, la enfermedad afecta a los uréteres, a la vejiga urinaria o a ambas estructuras, dando lugar a hidrouréter e hidronefrosis[118]. También es habitual la afectación rectal. Es posible que la extensión a la pared abdominal conduzca a la formación de un trayecto fistuloso, y el atrapamiento del intestino delgado o grueso puede producir fístulas u obstrucción intestinal[119]. Rara vez la infección aparece en forma de peritonitis aguda, lesiones peritoneales diseminadas, afectación de los huesos pelvianos, extensión al tórax o diseminación hematógena[114,120,121].

Uno de los aspectos relacionados con el tratamiento que ha recibido más atención es la presencia de microorganismos similares a *Actinomyces* (MSA) en muestras cervicales teñidas con tinción de Papanicolaou, lo cual sucede, por término medio, en el 7% de las mujeres que usan un DIU[122]. Desafortunadamente, este hallazgo tiene, por sí solo, un valor pronóstico positivo bajo para el diagnóstico de infección pélvica. La detección de MSA en ausencia de síntomas justifica la educación del paciente y un seguimiento de cerca, pero sin retirar el DIU, a menos que pueda llegarse a un acuerdo sobre otro método de anticoncepción igualmente idóneo[122-124]. Considerando la relación global de mujeres-años de uso de un DIU y el número limitado de casos comunicados de actinomicosis pélvica, el riesgo parece ser pequeño, pero las consecuencias de la infección son notables. Por tanto, en ausencia de más datos cuantitativos, parece prudente retirar los DIU si aparece dolor, hemorragias o secreciones anómalas que no se puedan atribuir a otros patógenos, con independencia de si se detecta o no *Actinomyces* o MSA. Para el tratamiento de una posible actinomicosis pélvica precoz se debe administrar un ciclo de 14 días de una penicilina o tetraciclina.

ENFERMEDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La actinomicosis del sistema nervioso central es infrecuente. La fuente puede ser hematógena o por extensión de una enfermedad oral-

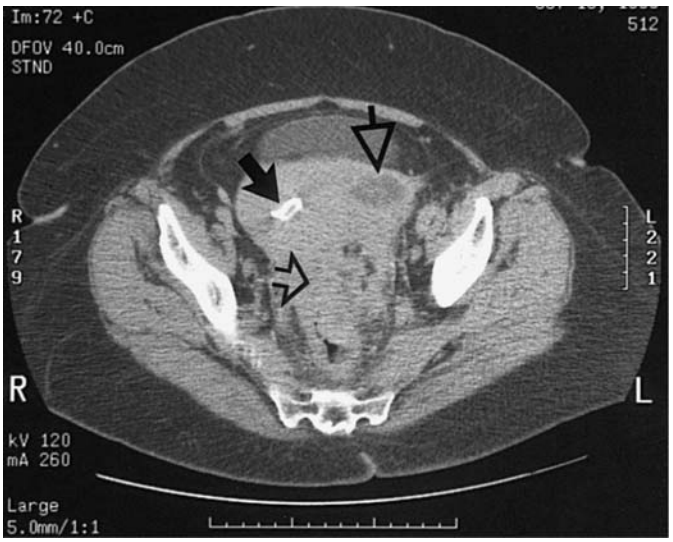


Figura 255-6 Actinomicosis pélvica asociada a un DIU. Puede apreciarse un DIU encajonado por fibrosis endometrial *(cabeza de flecha en negro),* fibrosis paraendometrial *(flecha abierta)* y una zona de supuración *(cabeza de flecha abierta).*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cervicofacial. En una revisión reciente, la duración media de los síntomas antes del diagnóstico fue de 2,1 meses, tiempo superior a la mayoría de las causas de infecciones del sistema nervioso central[125]. La presentación más frecuente es la aparición de abscesos cerebrales. Las características clínicas más habituales son cefalea y hallazgos neurológicos focales. La presencia de fiebre es variable. Puede haber uno o varios abscesos. El aspecto más habitual en la TC y la RM es el de una lesión con un anillo realzado, con una pared gruesa que puede ser irregular o nodular. Puede haber multiloculación, edema y áreas contiguas de atenuación baja. Estos hallazgos también son compatibles con abscesos cerebrales y tumores[126]. Con menos frecuencia aparecen lesiones nodulares sólidas o en forma de masa denominadas *actinomicetomas* o *granulomas actinomicóticos*. También se han descrito los hallazgos de la espectroscopia y la angiorresonancia[127]. Se puede desarrollar una meningitis crónica como consecuencia de la diseminación desde un foco parameníngeo, por lo general en el oído medio o los senos paranasales. La presentación clínica puede ser aguda, si se produce la rotura de un absceso en el espacio subaracnoideo, o crónica, en la que los valores de glucosa en el líquido cefalorraquídeo son normales o bajos y existen valores elevados de proteínas, pleocitosis linfocítica y cultivos negativos. El diagnóstico se puede realizar mediante estudio microscópico o, raras veces, por medio de cultivos del líquido cefalorraquídeo. La extensión desde focos de osteomielitis craneal o desde el oído medio o los senos paranasales puede producir infecciones epidurales o subdurales, o ambas[128]. La afectación epidural vertebral puede deberse a una extensión directa de la afección abdominal, torácica o cervical, normalmente se asocia con una osteomielitis contigua y puede producir compresión medular[129]. También se han comunicado casos de síndrome del seno cavernoso, infecciones intratecales y de la derivación ventriculoperitoneal[17,130-132].

ENFERMEDAD DEL APARATO LOCOMOTOR

Por lo general, la infección actinomicótica del hueso es consecuencia de la extensión desde partes blandas adyacentes, aunque también puede asociarse con traumatismos (p. ej., fractura mandibular), osteorradionecrosis y bifosfonatos (limitada a los huesos mandibular y maxilar[43]; v. «Enfermedad oral-cervicofacial») o diseminación hematógena. En la era preantibiótica, la diseminación no comprobada desde la cavidad torácica y abdominal producía infecciones vertebrales, que era la localización más frecuente de la actinomicosis ósea (v. «Enfermedad torácica»). Con menos frecuencia, la osteomielitis vertebral hematógena se origina a partir de una fuente oculta, y desde el punto de vista clínico puede simular una tuberculosis esquelética. En la actualidad, la enfermedad afecta principalmente a los huesos faciales, en particular a la mandíbula y al maxilar, asociándose o no a osteorradionecrosis y terapia con bifosfonatos[43]. Asimismo, puede producirse actinomicosis en el cráneo, las costillas, la clavícula, el esternón, la escápula o la pelvis, por extensión de la enfermedad orofacial, torácica o abdominal. Las características clínicas y radiológicas de la infección en estas localizaciones ya se han comentado en otros apartados.

Las infecciones de las extremidades, aunque poco frecuentes, suelen tener un diagnóstico difícil. Los traumatismos cerrados o penetrantes del área afectada o las inyecciones son un desencadenante frecuente[133,134]. Algunos casos se producen por la diseminación hematógena desde focos evidentes o crípticos[8,135,136]. La infección puede afectar a la piel y a los tejidos subcutáneos, musculares y óseos, solos o en diversas combinaciones. En la mayoría de los casos se producen fístulas cutáneas o abscesos, al igual que afectación ósea en forma de periostitis u osteomielitis aguda o crónica. La infección se suele presentar de forma indolente. Aunque las infecciones actinomicóticas de las extremidades inferiores se han denominado *micetomas*, este término se reserva para el grupo de infecciones conocido como actinomicetomas.

En varios artículos se han descrito infecciones de prótesis de cadera y rodilla[137]. La aparición temprana sugiere que posiblemente *Actinomyces* se introduzca en el período perioperatorio, mientras que la tardía indica una diseminación hematógena desde un foco críptico a distancia. Se ha desarrollado artritis actinomicótica de la rodilla asociada a traumatismos o inyecciones de hialuronato[138], o como consecuencia de diseminaciones hematógenas. Rara vez se produce actinomicosis secundaria a una lesión con el puño cerrado.

ENFERMEDAD DISEMINADA

Aunque con poca frecuencia, todos los microorganismos que causan actinomicosis son capaces de producir una diseminación hematógena que tiene como resultado la afectación multiorgánica. Parece que *Actinomyces meyeri* posee una mayor capacidad de causar este síndrome. La enfermedad en cualquier localización puede servir de origen para la diseminación. Los órganos afectados con mayor frecuencia son los pulmones y el hígado, y la aparición de nódulos múltiples simula una neoplasia maligna diseminada. Los riñones, el cerebro, el bazo, la piel, las partes blandas de las extremidades y, con menos frecuencia, las válvulas cardíacas, también pueden infectarse en diversas combinaciones. La presentación clínica puede ser sorprendentemente indolente cuando se considera la extensión de la enfermedad[8,135,139].

Diagnóstico

Rara vez se considera el diagnóstico de actinomicosis, sobre todo cuando la infección simula una neoplasia maligna. Con demasiada frecuencia, la primera mención de actinomicosis la realiza un anatomopatólogo tras una intervención quirúrgica extensa. Un número creciente de pruebas indica que el tratamiento médico, por sí solo, suele bastar para producir la curación de la enfermedad, incluso cuando ésta es extensa e invasiva. Por tanto, el reto para el médico es considerar la posibilidad de actinomicosis, de forma que esta infección se pueda diagnosticar del modo menos cruento posible y se puedan evitar cirugías innecesarias[140]. Las presentaciones clínicas o radiológicas sugestivas de actinomicosis ya se han comentado en apartados anteriores. Merece la pena señalar que la actinomicosis demuestra hipermetabolismo en la tomografía de emisión positrónica[141]. En la actualidad se están utilizando con éxito la punción aspiración con aguja fina o la biopsia guiadas por TC o por ecografía, con el fin de obtener material clínico para el diagnóstico[125,142,143]. Sin embargo, no debe descartarse una actinomicosis si no están presentes los hallazgos anatomopatológicos de la enfermedad. Cuando sólo se dispone de cantidades pequeñas de tejido, los gránulos de azufre se pasan por alto con facilidad y solamente puede identificarse fibrosis, con y sin inflamación. La sensibilidad diagnóstica puede aumentar con cortes múltiples. Las biopsias transbronquiales han tenido menos éxito para proporcionar material concluyente en el diagnóstico de la actinomicosis torácica. Es posible que en ocasiones se requiera cirugía con fines diagnósticos. Incluso cuando se considere esta enfermedad, es necesario obtener y manipular adecuadamente las muestras clínicas para su confirmación. Una combinación de estudios microbiológicos, moleculares y anatomopatológicos apropiados aumentará las posibilidades de éxito. El paso más importante para mejorar el rendimiento microbiológico es evitar cualquier tratamiento antimicrobiano antes de la obtención de la muestra. Los microorganismos etiológicos de la actinomicosis son muy sensibles a una amplia variedad de fármacos, e incluso una única dosis puede interferir en su aislamiento.

La identificación bacteriológica de los microorganismos etiológicos de la actinomicosis a partir de un foco estéril confirmará el diagnóstico. Sin embargo, la identificación microbiológica de los microorganismos causantes de actinomicosis sólo se produce en una minoría de casos[34]. Aunque podría predecirse que la amplificación y la secuenciación del gen 16S del ARNr aumentará la sensibilidad del diagnóstico, la utilización de estas técnicas se está comenzando a explorar[144,145]. Dado que estos microorganismos son comensales de la cavidad oral y del tracto genital femenino, su identificación en solitario, en ausencia de gránulos de azufre o de un síndrome clínico adecuado y a partir de muestras de esputo, lavados bronquiales y secreciones cervicovaginales, carece de relevancia.

Aunque la mayoría de las cepas de *Actinomyces* son microaerófilas o facultativas (a excepción de *A. meyeri*), para el aislamiento inicial se debe utilizar un procesamiento anaeróbico estricto e intentar el crecimiento en anaerobiosis. El laboratorio ha de recibir las muestras de forma inmediata o en un medio de transporte especial anaeróbico. Los tejidos, el pus o los gránulos de azufre son muestras ideales para su aislamiento, y se deben evitar los hisopos. Se debe avisar al laboratorio de microbiología antes de que reciba cualquier muestra que pueda hospedar microorganismos causantes de actinomicosis. Por lo general, la tinción de Gram de la muestra es más sensible que el cultivo, en

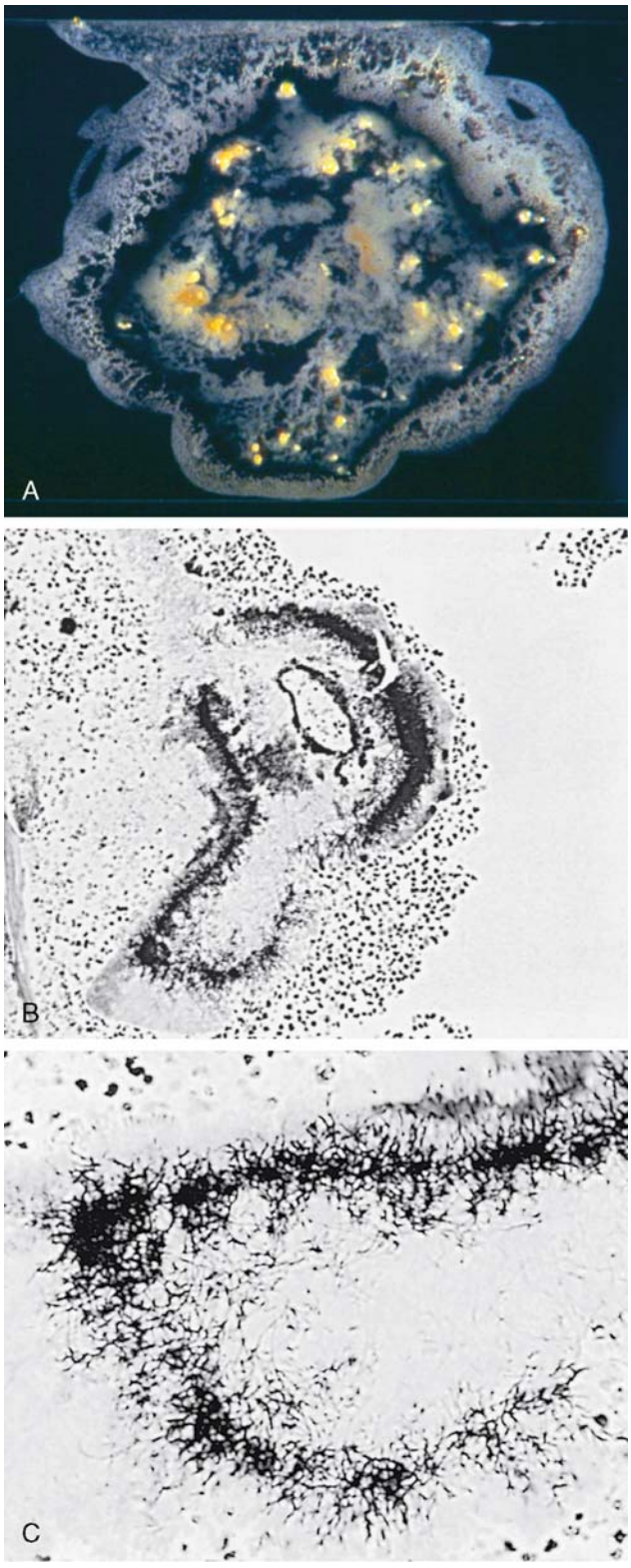


Figura 255-7 **A,** Gránulos de azufre actinomicóticos macroscópicos puestos de manifiesto al colocar pus entre dos portaobjetos. **B,** Gránulo de azufre actinomicótico microscópico rodeado de células inflamatorias (tinción de Brown-Brenn, ×250). **C,** La amplificación (×1.000) demuestra los filamentos ramificados delicados de Actinomyces.

especial si el paciente ha recibido antibióticos previamente. Si se identifican gránulos, deben lavarse y aplastarse entre dos portaobjetos para su estudio (fig. 255-7A). Los microorganismos causantes de la actinomicosis son bacilos no formadores de esporas. A excepción de *A. meyeri*, que es pequeño y no ramificado, su aspecto habitual es el de bacilos ramificados y filamentosos. El crecimiento suele aparecer en 5-7 días, aunque el aislamiento primario puede requerir de 2 a 4 semanas. Aunque no se necesitan medios específicos, el uso de un medio semiselectivo puede incrementar el aislamiento de *Actinomyces*, en particular cuando también existen microorganismos de crecimiento rápido[146]. *A. israelii* forma de un modo característico una colonia con morfología de «diente molar» en el agar y crece en forma de grupos en el caldo. Las colonias de *A. odontolyticus* suelen ser de color parduzco u óxido o rojo. *Actinomyces* son indol negativos. La identificación tradicional se basa en estas características, junto con las pruebas de la ureasa, catalasa, hidrólisis de gelatina y fermentación de celobiosa, trehalosa y arabinosa. Sin embargo, la clasificación de *Actinomyces* según las pruebas fenotípicas puede conducir a identificaciones erróneas[10]. La secuenciación o el análisis con enzimas de restricción del 16S del ADN ribosómico amplificado puede contribuir a la resolución de ambigüedades en la identificación de estos bacilos grampositivos no formadores de esporas[10,53,147], pero su uso en muestras clínicas todavía no se ha generalizado.

La única técnica diagnóstica útil para la detección de actinomicosis consiste en demostrar la presencia de granos (gránulos de azufre) en el pus (fig. 255-7A) o en el corte histológico de una muestra obtenida mediante cirugía (fig. 255-7B y C). Los granos representan un conglomerado de microorganismos que sólo se forma in vivo. La tinción del tejido con hematoxilina-eosina basta para demostrar la existencia de granos, aunque se necesita una tinción especial (p. ej., Gram, tinción de plata) para demostrar que el grano está compuesto por bacterias ramificadas y no por hongos (eumicetoma), cocos o bacilos (botriomicosis). Si en la tinción del grano se observan bacterias ramificadas y la infección no se originó en el tejido subcutáneo (una característica del micetoma) o en las amígdalas (v. «Enfermedad oral-cervicofacial»), se puede establecer el diagnóstico de actinomicosis. Los granos pueden ser micro o macroscópicos y por lo general muestran un color amarillo (de ahí su nombre), aunque pueden ser blancos, de color gris rosado, grises o marrones. Se pueden identificar de forma macroscópica en fístulas supurativas, en otro material purulento o en el esputo, aunque pueden pasar inadvertidos con facilidad a menos que se busquen específicamente. Cuando el pus se vierte por un lado de un tubo de vidrio, los granos quedan adheridos y se identifican más fácilmente. Una lupa puede ayudar a su identificación. En los cortes tisulares, los gránulos de azufre se encuentran con mayor frecuencia en el interior de microabscesos. Aunque pueden ser abundantes, por lo general resultan escasos; en una serie sólo se identificó un gránulo en el 26% de las muestras[34]. Dado que los gránulos están rodeados de neutrófilos, es necesario estudiar varios cortes histológicos que contengan focos purulentos para encontrar un grano. A nivel microscópico tienen forma redonda, ovalada o de herradura. Aunque rara vez es posible ver los bacilos dentro de los granos con la tinción de hematoxilina-eosina, con las tinciones de Gram, de metenamina de plata de Gomori y de Giemsa se pueden observar bacterias grampositivas, ramificadas y filamentosas en su periferia (v. fig. 255-7). Con hematoxilina-eosina los gránulos se muestran eosinofílicos o rodeados de forma variable por un rodete de mazos eosinofílicos. Esta cubierta eosinofílica y proteinácea alrededor de los microorganismos en el tejido se ha denominado fenómeno de Splendore-Hoeppli. Representa una respuesta del huésped mal definida, pero que puede estar justificada, en parte, por la proteína básica principal del gránulo eosinofílico. Esta cubierta no es específica de la actinomicosis y también se puede observar en casos de esquistosomiasis, esporotricosis, cigomicosis subcutánea, botriomicosis, micetoma y otras infecciones indolentes. Se puede utilizar una combinación de datos clínicos y las tinciones del grano para distinguir los gránulos de azufre actinomicóticos de otros.

A nivel clínico, la nocardiosis se puede parecer mucho a la actinomicosis, aunque no forma granos en las lesiones viscerales[148]. Cuando *Nocardia* es el microorganismo causante de un micetoma, se forman gránulos. Con la tinción de Gram los bacilos ramificados grampositivos no se pueden distinguir de *Actinomyces,* pero se pueden teñir con la tinción ácido-alcohol resistente modificada de Fite, mientras que *Actinomyces* no. Los gránulos formados por los microorganismos fúngicos causantes del micetoma muestran hifas ramificadas en las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tinciones con ácido peryódico de Schiff o metenamina de plata de Gomori. La botriomicosis es una infección bacteriana crónica de partes blandas y rara vez visceral que produce grupos sueltos de bacterias que se asemejan a granos. Entre otros posibles microorganismos etiológicos se incluyen *Staphylococcus, Streptococcus, Escherichia, Pseudomonas* y *Proteus,* que se distinguen con facilidad de los agentes causantes de la actinomicosis por la presencia de cocos o bacilos no ramificados[149]. Las muestras obtenidas de lugares donde se produce moco, como el endocérvix, los bronquios o los quistes coloides ventriculares, pueden poseer gránulos radiados seudoactinomicóticos. Si se utiliza la hematoxilina-eosina como única tinción, pueden parecerse a los gránulos actinomicóticos, en forma de una región central rodeada por el fenómeno de Splendore-Hoeppli. Sin embargo, tinciones especiales revelarán la ausencia de microorganismos[150].

Tratamiento

El descubrimiento y el uso de la penicilina en el tratamiento de la actinomicosis han alterado de forma espectacular la evolución de la enfermedad. Se han desarrollado dos principios terapéuticos según la experiencia clínica de los últimos 60 años. Es necesario tratar esta enfermedad con dosis elevadas y durante un período prolongado. Aunque el tratamiento debe ser individualizado, una orientación razonable sería administrar dosis de 18-24 millones de unidades de penicilina por vía intravenosa durante 2-6 semanas, con un tratamiento oral posterior con penicilina o amoxicilina durante 6-12 meses para las infecciones graves y la enfermedad abultada. Si la duración del tratamiento se extiende más allá de la resolución de la enfermedad, la probabilidad de recaídas, que es una de las características de esta infección, se reducirá al mínimo. La TC y la RM suelen ser las modalidades más objetivas para lograrlo. La RM suele ser más sensible que la TC para la detección de una infección residual y debería utilizarse siempre que fuese posible, sobre todo en zonas donde las consecuencias de las recaídas sean particularmente notables (p. ej., en el SNC)[153].

Los casos con afectación menos extensa, en particular en la región oral-cervicofacial, pueden curar con una terapia menos prolongada[151,152]. Más aún, en algunos casos de enfermedad oral-cervicofacial de bajo volumen, puede iniciarse la terapia con un fármaco por vía oral. Para los pacientes alérgicos a la penicilina se ha usado con éxito tetraciclina. Otras alternativas adecuadas son eritromicina, doxiciclina y clindamicina. En pacientes embarazadas con hipersensibilidad a la penicilina, la eritromicina es una alternativa segura. No se dispone de mucha información clínica acerca de los nuevos antimicrobianos, a excepción de algunos éxitos aislados con imipenem[154,155] y ceftriaxona[156] (tabla 255-1). Algunos datos in vitro demuestran que la vancomicina, la quinupristina-dalfopristina, la linezolida y el moxifloxacino son activos frente a especies de *Actinomyces*[157-161]. Los datos in vitro sugieren que deben evitarse la oxacilina, la dicloxacilina, la cefalexina, el metronidazol y los aminoglucósidos. Aunque los datos in vitro son limitados y no hay correlación clínica, existe cierta variabilidad de la sensibilidad in vitro entre las especies[157].

Para la terapia parenteral domiciliaria, la facilidad de la dosificación diaria convierte a la ceftriaxona en una alternativa atractiva en algunas circunstancias; sin embargo, sería deseable que hubiera más pruebas en la bibliografía que respaldasen su eficacia. La disponibilidad de bombas de infusión portátiles para el tratamiento domiciliario permite una dosificación adecuada y una administración práctica para la penicilina IV. Para las infecciones en zonas críticas (p. ej., SNC), esta estrategia sigue siendo la más segura hasta que se disponga de más información sobre otros fármacos. Las propiedades farmacocinéticas, la disponibilidad de formulaciones por vía oral y parenteral y la eficacia potencial de la azitromicina y el ertapenem hacen que estos fármacos sean también atractivos. Desafortunadamente, hay pocos datos in vitro y ninguno clínico sobre su utilización en la actinomicosis.

No está clara la necesidad de tratar a otras bacterias que se aíslan conjuntamente con los microorganismos etiológicos de la actinomicosis, pero muchas de ellas son patógenas por sí mismas. Lo razonable sería diseñar un régimen terapéutico que incluyese una cobertura frente a estos microorganismos durante el tratamiento inicial. En caso de no disponer de un análisis microbiológico, es importante tener en cuenta el foco de la infección durante el diseño de este régimen empírico. Por ejemplo, *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium* y *Capnocytophaga* pueden aislarse junto a los microorganismos de la actinomicosis en la infección de la cabeza y el cuello, mientras que Enterobacteriaceae y Bacteroides se aíslan sobre todo en la infección abdominal.

TABLA 255-1 Terapia antibiótica adecuada e inadecuada para la actinomicosis*

Grupo 1: Experiencia clínica satisfactoria extensa†
‡Penicilina (3-4 millones de unidades/4 h i.v. o amoxicilina 500 mg/6 h v.o.)
Eritromicina (500-1.000 mg/6 h i.v. o 500 mg/6 h v.o.)
Tetraciclina (500 mg/6 h v.o.)
Doxiciclina (100 mg/12 h i.v. o 100 mg /12 h v.o.)
Minociclina (100 mg/12 h i.v. o 100 mg/12 h v.o.)
Clindamicina (900 mg/8 h i.v. o 300-450 mg/6 h v.o.)
Grupo 2: Experiencia clínica satisfactoria anecdótica
‡Ceftriaxona
Ceftizoxima
Imipenem-cilastatina
Piperacilina-tazobactam
Grupo 3: Fármacos que deberían evitarse
Metronidazol
Aminoglucósidos
Oxacilina
Dicloxacilina
Cefalexina
Grupo 4: Fármacos previsiblemente eficaces basándose en su actividad in vitro
Moxifloxacino
Vancomicina
Linezolida
Quinupristina-dalfopristina
‡Ertapenem
‡Azitromicina

*Puede necesitarse una cobertura adicional para las bacterias «acompañantes» concomitantes.
†No se han realizado evaluaciones controladas. Las pautas de dosificación deben individualizarse según el lugar y la extensión de la infección. Como norma general, para la mayoría de las infecciones graves y con extensión abultada se requiere una dosis máxima de antimicrobianos durante 2-6 semanas de tratamiento parenteral, con un posterior tratamiento oral durante un total de 6-12 meses, mientras que en las enfermedades menos extensas se necesita una duración de la terapia más breve, sobre todo en la región oral-cervicofacial. Se recomienda, siempre que sea adecuada, la monitorización del efecto terapéutico mediante tomografía computarizada o resonancia magnética.
‡Fármacos a tener en cuenta para la terapia parenteral domiciliaria (v. detalles en el texto).

En la era preantibiótica, la resección quirúrgica del tejido infectado era el único tratamiento beneficioso. A pesar de la introducción de antimicrobianos eficaces, todavía se aboga en algunos foros por el uso de una combinación de tratamiento médico y quirúrgico. En la actualidad existe cada vez más bibliografía que respalda el enfoque de intentar en un principio una curación sólo con tratamiento médico[125,162-164]. Se han mencionado casos con un tratamiento satisfactorio en infecciones extensas que inicialmente parecían incurables únicamente con tratamiento antibiótico. Deben usarse la TC y la resonancia magnética para controlar la respuesta al tratamiento[94,165]. En la mayoría de los casos puede evitarse la cirugía o bien disminuir la magnitud del procedimiento. Este enfoque es particularmente importante cuando se intenta respetar órganos de importancia crítica, como la vejiga o los órganos de la reproducción en mujeres en edad fértil. La intervención quirúrgica puede ser apropiada en pacientes con enfermedad en una localización crítica (p. ej., en el espacio epidural o con enfermedad del sistema nervioso central) o en los que ha fracasado el tratamiento médico. El drenaje percutáneo combinado con el tratamiento médico es un enfoque razonable en el contexto de la actinomicosis que se presenta en forma de abscesos bien definidos.

No está claro qué componentes de la defensa del huésped son más importantes para proporcionar protección contra la actinomicosis y si ciertos huéspedes son más sensibles a la infección. Se han descrito casos de actinomicosis asociados a infección por el VIH, consumo de corticoides y tumores linfoproliferativos. Sigue sin estar definido si estas infecciones se debían a trastornos de las mucosas asociados a la enfermedad (p. ej., infección por CMV con infección por VIH), a anomalías en las defensas del huésped, a tratamiento inmunodepresor o a algunas combinaciones de estos factores. Desde una perspectiva terapéutica, lo razonable sería instaurar el mismo enfoque que en el

caso de los huéspedes no inmunodeprimidos. También sería deseable, en la medida de lo posible, un tratamiento agresivo contra el VIH (p. ej., TARGA) y minimizar la terapia inmunodepresora. No hay datos sobre el uso de terapia inmunomoduladora (p. ej., interferón-γ o inmunoglobulinas).

La actinomicosis suele responder bien al tratamiento médico. Sin embargo, se han descrito casos de enfermedad refractaria o seudorefractaria en individuos infectados por el VIH, así como en huéspedes aparentemente normales. En este contexto deben aplicarse los principios básicos de las enfermedades contagiosas: descartar la infección en cualquier localización (p. ej., bacteriemia asociada a catéteres intravenosos, colitis por *C. difficile*), las causas no infecciosas, o ambas (p. ej., fiebre medicamentosa, enfermedad no relacionada); confirmar que se están administrando altas dosis parenterales como tratamiento inicial; identificar y drenar las colecciones purulentas significativas asociadas a la infección actinomicótica; y considerar la posibilidad de que haya microorganismos no tratados («microorganismos acompañantes»). Aunque no se ha documentado todavía la existencia de cepas resistentes a la penicilina o una evolución de la resistencia durante el tratamiento in vivo, debería considerarse esta posibilidad cuando se hayan descartado otros escenarios posibles. Finalmente, debería considerarse la cirugía cuando la infección fuese refractaria al tratamiento médico, aunque como ya se ha afirmado anteriormente, este enfoque suele evitarse, al menos inicialmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weese WC, Smith IM. A study of 57 cases of Actinomycosis over a 36-year period. *Arch Intern Med* 1975;**135**:1562-8.
2. Cope Z. Visceral actinomycosis. *Br Med J*, 1311-6.
3. Acevedo F, Baudrand R, Letelier LM, et al. Actinomycosis: a great pretender Case reports of unusual presentations and a review of the literature. *Int J Infect Dis* 2008;**12**(4):358-362. Epub 2008 Mar 4.
4. Pulverer G, Schutt-Gerowitt H, Schaal KP. Human cervicofacial actinomycoses: microbiological data for 1997 cases. *Clin Infect Dis* 2003;**37**(4):490-7 Epub 2003 Jul 30.
5. Bonnez WLG, Mohanraj NA. Actinomycosis naeslundii as an agent of pelvic actinomycosis in the presence of an intrauterine device. *J Clin Microbiol* 1985;**21**:273-5.
6. Eng RH, Corrado ML, Cleri D, et al. Infections caused by Actinomyces viscosus. *Am J Clin Pathol* 1981;**75**:113-6.
7. Cone LA, Leung MM, Hirschberg J. Actinomyces odontolyticus bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**(12):1629-32.
8. Apothéloz C, Regamey C. Disseminated infection due to *Actinomyces meyeri*: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:621-5.
9. Brazier JS, Hall V. *Propionibacterium propionicum* and infections of the lacrimal apparatus. *Clin Infect Dis* 1993;**17**: 892-3.
10. Hall V, Talbot P, Stubbs S, et al. Identification of clinical isolates of *Actinomyces* species by amplified 16S ribosomal DNA restriction analysis. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:3555-62.
11. Sabbe L, Van De Merwe D, Schouls L, et al. Clinical spectrum of infections due to the newly described *Actinomyces* species *A. turicensis, A. radingae*, and *A. europaeus*. *J Clin Microbiol* 1999;**37**(1):8-13.
12. Collins MD, Pascual C. Reclassification of Actinomyces humiferus (Gledhill and Casida) as Cellulomonas humilata nom. corrig., comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000;**50**(Pt 2): 661-3.
13. Funke G, Alvarez N, Pascual C, et al. Actinomyces europaeus sp. nov., isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Bacteriol* 1997;**47**:687-92.
14. Clarridge JE3rd, Zhang Q. Genotypic diversity of clinical *Actinomyces* species: phenotype, source, and disease correlation among genospecies. *J Clin Microbiol* 2002;**40**(9):3442-8.
15. Funke G, von Graevenitz A. Infections due to *Actinomyces neuii* (Former "CDC Coryneform Group 1" bacteria). *Infection* 1995;**23**:73-5.
16. Perez-Santonja JJ, Campos-Mollo E, Fuentes-Campos E, et al. Actinomyces neuii subspecies anitratus chronic endophthalmitis after cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2007;**17**(3): 445-7.
17. Watkins RR, Anthony K, Schroder S, et al. Ventriculoperitoneal shunt infection caused by Actinomyces neuii subsp. neuii. *J Clin Microbiol* 2008;**46**(5):1888-1889. Epub 2008 Mar 26.
18. Cohen E, Bishara J, Medalion B, et al. Infective endocarditis due to Actinomyces neuii. *Scand J Infect Dis* 2007;**39**(2):180-3.
19. Wust J, Stubbs S, Weiss N, et al. Assignment of *Actinomyces pyogenes*-like (CDC coryneform group E) bacteria to the genus *Actinomyces* as *Actinomyces radingae* sp. nov. and *Actinomyces turicensis* sp. nov. *Lett Appl Microbiol* 1995; **20**:76-81.
20. Attar KH, Waghorn D, Lyons M, et al. Rare species of actinomyces as causative pathogens in breast abscess. *Breast J* 2007;**13**(5):501-5.
21. Tietz A, Aldridge KE, Figueroa JE. Disseminated coinfection with Actinomyces graevenitzii and Mycobacterium tuberculosis: case report and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2005;**43**(6):3017-22.
22. Riegert-Johnson DL, Sandhu N, Rajkumar SV, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with a hepatic abscess due to Actinomyces turicensis. *Clin Infect Dis* 2002;**35**(5):636-7.
23. Jitmuang A. Primary actinomycotic endocarditis: a case report and literature review. *J Med Assoc Thai* 2008;**91**(6):931-6.
24. Plamondon M, Martinez G, Raynal L, et al. A fatal case of Arcanobacterium pyogenes endocarditis in a man with no identified animal contact: case report and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;**26**(9):663-6.
25. Funke G, Ramos C, Fernandez-Garayzabal J, et al. Description of human-derived Centers for Disease Control coryneform group 2 bacteria as *Actinomyces bernardiae* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1995;**45**:57-60.
26. Ieven M, Verhoeven J, Gentens P, et al. Severe infection due to *Actinomyces bernardiae*: Case report. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:157-8.
27. Lawson P, Nikolaitchouk N, Falsen E, et al. *Actinomyces funkei* sp. nov., isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;**51**:853-5.
28. Westling K, Lidman C, Thalme A. Tricuspid valve endocarditis caused by a new species of actinomyces: Actinomyces funkei. *Scand J Infect Dis* 2002;**34**(3):206-7.
29. Hall V, Collins MD, Hutson R, et al. *Actinomyces cardiffensis* sp. nov. from human clinical sources. *J Clin Microbiol* 2002;**40** (9):3427-31.
30. Hill GB. *Eubacterium nodatum* mimics *Actinomyces* in intrauterine device-associated infections and other settings within the female genital tract. *Obstet Gynecol* 1992;**79**:534-8.
31. Sarkonen N, Kononen E, Summanen P, et al. Oral colonization with *Actinomyces* species in infants by two years of age. *J Dent Res* 2000;**79**(3):864-7.
32. Smego Jr RA, Foglia G. Actinomycosis. *Clin Infect Dis* 1998;**26** (6):1255-1261; quiz 62-63.
33. Bennhoff D, Actinomycosis. Diagnostic and therapeutic considerations and a review of 32 cases. *Laryngoscope* 1984;**94**:1198-217.
34. Brown J. Human actinomycosis A study of 181 subects. *Hum Pathol* 1973;**4**:319-30.
35. Zitsch RP3rd, Bothwell M. Actinomycosis. a potential complication of head and neck surgery. *Am J Otolaryngol* 1999;**20** (4):260-2.
36. Jordon H, Kelly D, Heeley J. Enhancement of experimental actinomycosis in mice by *Eikenella corrodens*. *Infect Immun* 1984;**46**:367-71.
37. Ochiai K, Kurita-Ochiai T, Kamino Y, et al. Effect of co-aggregation on the pathogenicity of oral bacteria. *J Med Microbiol* 1993;**39**:183-90.
38. Nair PN, Brundin M, Sundqvist G, et al. Building biofilms in vital host tissues: a survival strategy of Actinomyces radicidentis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008; [Epub ahead of print].
39. Cohen O, Keiser J, Pollner J, et al. Prosthetic joint infection with *Actinomyces viscosus*. *Infect Dis Clin Pract* 1993;**2**:349-51.
40. Gaffney R, Walsh M. Cervicofacial actinomycosis: an unusual cause of submandibular swelling. *J Laryngol Otol* 1993;**107**: 1169-70.
41. Cohen RD, Bowie WR, Enns R, et al. Pulmonary actinomycosis complicating infliximab therapy for Crohn's disease. *Thorax* 2007;**62**(11):1013-14.
42. Marie I, Lahaxe L, Levesque H, et al. Pulmonary actinomycosis in a patient with diffuse systemic sclerosis treated with infliximab. *QJM* 2008;**101**(5):419-21. Epub 2008 Mar 10.
43. Hansen T, Kunkel M, Springer E, et al. Actinomycosis of the jaws–histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch* 2007;**451**(6): 1009-17. Epub 2007 Oct 20.
44. Chen CY, Chen YC, Tang JL, et al. Splenic actinomycotic abscess in a patient with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2002;**81**(9):532-4.
45. Leach TD, Sadek SA, Mason JC. An unusual abdominal mass in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2002;**4** (4):218-22.
46. Chaudhry SI, Greenspan JS. Actinomycosis in HIV infection: a review of a rare complication. *Int J STD AIDS* 2000;**11**(6): 349-55.
47. Sa'do B, Yoshiura K, Yuasa K, et al. Multimodality imaging of cervicofacial actinomycosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;**76**:772-8.
48. Alamillos-Granados FJ, Dean-Ferrer A, Garcia-Lopez A, et al. Actinomycotic ulcer of the oral mucosa: an unusual presentation of oral actinomycosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;**38** (2):121-3.
49. Park JK, Lee HK, Ha HK, et al. Cervicofacial actinomycosis: CT and MR imaging findings in seven patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;**24**(3):331-5.
50. Freidman HDEPA, Emko P. Postoperative carotid artery rupture caused by actinomyces infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;**114**:145-7.
51. Smego R. Actinomycosis of the central nervous system. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:855-6.
52. Nithyanandam S, D'Souza O, Rao SS, et al. Rhinoorbitocerebral actinomycosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2001;**17**(2):134-6.
53. Xia T, Baumgartner JC. Occurrence of Actinomyces in infections of endodontic origin. *J Endod* 2003;**29**(9):549-52.
54. Samuels R, Martin M. A clinical and microbiologic study of actinomycetes in oral and cervicofacial lesions. *Brit J Oral Maxillofac Surg* 1988;**26**:458-63.
55. Richtsmeier W, Johns ME. Actinomycosis of the head and neck. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1979;**11**:175-202.
56. Bartkowski SB, Zapala J, Heczko P, et al. Actinomycotic osteomyelitis of the mandible: review of 15 cases. *J Craniomaxillofac Surg* 1998;**26**(1):63-7.
57. Ohlms L, Jones D, Schreibstein J, et al. Sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;**109**:1070-3.
58. Liu C, Chang K, Ou C. Actinomycosis in a patient treated for maxillary osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; **56**:251-3.
59. Damante JH, Sant'Ana E, Soares CT, et al. Chronic sinusitis unresponsive to medical therapy: a case of maxillary sinus actinomycosis focusing on computed tomography findings. *Dentomaxillofac Radiol* 2006;**35**(3):213-6.
60. Woo HJ, Bae CH, Song SY, et al. Actinomycosis of the paranasal sinus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;**139** (3):460-2.
61. Dodson TB, Raje NS, Caruso PA, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital Case 9-2008. A 65-year-old woman with a nonhealing ulcer of the jaw. *N Engl J Med* 2008;**358**(12):1283-91.
62. Habibi A, Salehinejad J, Saghafi S, et al. Actinomycosis of the tongue. *Arch Iran Med* 2008;**11**(5):566-8.
63. Thomas R, Kameswaran M, Ahmed S, et al. Actinomycosis of the vallecula: report of a case and review of the literature. *J Laryngol Otol* 1995;**109**:154-6.
64. Ozcan C, Talas D, Gorur K, et al. Actinomycosis of the middle turbinate: an unusual cause of nasal obstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;**262**(5):412-5 Epub 2004 Nov 12.
65. Chiang CW, Chang YL, Lou PJ. Actinomycosis imitating nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;**109** (6):605-7.
66. Pant R, Marshall TL, Crosher RF. Facial actinomycosis mimicking a desmoid tumour: case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;**46**(5):391-3 Epub 2007 Oct 17.
67. Appiah S, Tickke M. Actinomycosis-an unusual presentation. *Brit J Oral Maxillo Surg* 1995;**33**:248-9.
68. Cobb R, Ross H. Actinomycosis in a persistent thyroglossal duct. *Br J Surg* 1986;**73**:751.
69. Karatoprak N, Atay Z, Erol N, et al. Actinomycotic suppurative thyroiditis in a child. *J Trop Pediatr* 2005;**51**(6):383-5 Epub 2005 Jun 9.
70. Hagan M, Klotz S, Bartholomew W, et al. Actinomycosis of the trachea with acute tracheal obstruction. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:1126-7.
71. Toh ST, Yuen HW, Goh YH. Actinomycetes colonization of tonsils: a comparative study between patients with and without recurrent tonsillitis. *J Laryngol Otol* 2007;**121**(8):775-8 Epub 2006 Oct 11.
72. van Lierop AC, Prescott CA, Sinclair-Smith CC. An investigation of the significance of Actinomycosis in tonsil disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;**71**(12):1883-8 Epub 2007 Oct 4.
73. Mehta D, Statham M, Choo D, et al. Actinomycosis of the temporal bone with labyrinthine and facial nerve involvement. Pediatric salivary gland lesions. *Laryngoscope* 2007;**117**(11):1999-2001.
74. Briscoe D, Edelstein E, Zacharopoulos I, et al. Actinomyces canaliculitis: diagnosis of a masquerading disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;**242**(8):682-6 Epub 2004 Jun 22.
75. Garelick JM, Khodabakhsh AJ, Josephberg RG. Acute postoperative endophthalmitis caused by *Actinomyces neuii*. *Am J Ophthalmol* 2002;**133**(1):145-7.
76. Karimian F, Feizi S, Nazari R, et al. Delayed-onset Actinomyces keratitis after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2008;**27**(7):843-6.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

77. Mabeza GF, Macfarlane J. Pulmonary actinomycosis. *Eur Respir J* 2003;**21**(3):545-51.
78. Cheon JE, Im JG, Kim MY, et al. Thoracic actinomycosis: CT findings. *Radiology* 1998;**209**(1):229-33.
79. Pérez-Castrillon J, Gonzalez-Castaneda C, del Campo-Matias F, et al. Empyema necessitatis due to *Actinomyces odontolyticus*. *Chest*, 1144.
80. Kim TS, Han J, Koh WJ, et al. Thoracic actinomycosis: CT features with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2006;**186**(1):225-31.
81. Esposti D, Lippolis A, Cipolla M, et al. An uncommon cause of pericardial actinomycosis. *Ital Heart J* 2000;**1**(9):632-5.
82. Fife TSM, Grennan FT. Pericardial actinomycosis: Case report and review. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:120-6.
83. Peters GL, Davies RA, Veinot JP, et al. Cardiac actinomycosis: an unusual cause of an intracardiac mass. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;**19**(12):1530 e7-1530. e11.
84. Morgan D, Nath H, Sanders C, et al. Mediastinal actinomycosis. *Amer J Roentgol* 1990;**155**:735-7.
85. Honda H, Bankowski MJ, Kajioka EH, et al. Thoracic vertebral actinomycosis: Actinomyces israelii and Fusobacterium nucleatum. *J Clin Microbiol* 2008;**46**(6):2009-14 Epub 8 Mar 12.
86. Abdalla J, Myers J, Moorman J. Actinomycotic infection of the oesophagus. *J Infect* 2005;**51**(2):E39-43.
87. Kim YS, Suh JH, Kwak SM, et al. Foreign body-induced actinomycosis mimicking bronchogenic carcinoma. *Korean J Intern Med* 2002;**17**(3):207-10.
88. Ho JC, Ooi GC, Lam WK, et al. Endobronchial actinomycosis associated with a foreign body. *Respirology* 2000;**5**(3):293-6.
89. Brunner S, Graf S, Riegel P, et al. Catalase-negative *Actinomyces neuii* subsp. neuii isolated from an infected mammary prosthesis. *Int J Med Microbiol* 2000;**290**(3):285-7.
90. Lee IJ, Ha HK, Park CM, et al. Abdominopelvic actinomycosis involving the gastrointestinal tract: CT features. *Radiology* 2001;**220**(1):76-80.
91. Vyas JM, Kasmar A, Chang HR, et al. Abdominal abscesses due to actinomycosis after laparoscopic cholecystectomy: case reports and review. *Clin Infect Dis* 2007;**44**(2):e1-e4 Epub 2006 Dec 6.
92. Meyer P, Nwariaku O, McClelland RN, et al. Rare presentation of actinomycosis as an abdominal mass: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2000;**43**(6):872-5.
93. Ha H, Lee H, Kim H, et al. Abdominal actinomycosis: CT findings in 10 patients. *Am J Roent* 1993;**161**:791-4.
94. Ko S, Ng S, Lee T, et al. Retroperitoneal actinomycosis with intraperitoneal spread. Stellate pattern on CT. *Clin Imaging* 1996;**20**:133-6.
95. Kim JC, Ahn BY, Kim HC, et al. Efficiency of combined colonoscopy and computed tomography for diagnosis of colonic actinomycosis: a retrospective evaluation of eight consecutive patients. *Int J Colorectal Dis* 2000;**15**(4):236-42.
96. Oksuz M, Sandikci S, Culhaci A, et al. Primary gastric actinomycosis: A case report. *Turk J Gastroenterol* 2007;**18**(1):44-6.
97. Bauer P, Sultan S, Atienza P. Perianal actinomycosis: diagnostic and management considerations: a review of six cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;**30**(1):29-32.
98. Dayan K, Neufeld D, Zissin R, et al. Actinomycosis of the large bowel: unusual presentations and their surgical treatment. *Eur J Surg* 1996;**162**:657-60.
99. Harsch IA, Benninger J, Niedobitek G, et al. Abdominal actinomycosis: complication of endoscopic stenting in chronic pancreatitis? *Endoscopy* 2001;**33**(12):1065-9.
100. Sharma M, Briski LE, Khatib R. Hepatic actinomycosis: an overview of salient features and outcome of therapy. *Scand J Infect Dis* 2002;**34**(5):386-91.
101. Miyamoto M, Fang F. Pyogenic liver abscess involving *Actinomyces*: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:303-9.
102. Islam T, Athar MN, Athar MK, et al. Hepatic actinomycosis with infiltration of the diaphragm and right lung: a case report. *Can Respir J* 2005;**12**(6):336-7.
103. Ubeda B, Vilana R, Bianchi L, et al. Primary hepatic actinomycosis: association with portal vein thrombosis. *Am J Roent* 1995;**164**:231-2.
104. Jabr FI, Skeik N. Splenic abscess caused by actinomycosis. *Intern Med* 2007;**46**(23):1943-4 Epub 2007 Dec 3.
105. Yenarkarn P, Thoeni RF, Hanks D. Case 117 actinomycosis of left kidney with sinus tracts. *Radiology* 2007;**244**(1):309-13.
106. Horino T, Yamamoto M, Morita M, et al. Renal actinomycosis mimicking renal tumor: case report. *South Med J* 2004;**97**(3):316-8.
107. Ord J, Mishra V, Hudd C, et al. Ureteric obstruction caused by pelvic actinomycosis. *Scand J Urol Nephrol* 2002;**36**(1):87-8.
108. de Feiter PW, Soeters PB. Gastrointestinal actinomycosis: an unusual presentation with obstructive uropathy: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2001;**44**(10):1521-5.
109. Lin CY, Jwo SC, Lin CC. Primary testicular actinomycosis mimicking metastatic tumor. *Int J Urol* 2005;**12**(5):519-21.
110. Al-Kadhi S, Venkiteswaran KP, Al-Ansari A, et al. Primary vesical actinomycosis: a case report and literature review. *Int J Urol* 2007;**14**(10):969-71.
111. Yeung Y, Cheung MC, Chan GS, et al. Primary actinomycosis mimicking urachal carcinoma. *Urology* 2001;**58**(3):462.
112. Lee YH, Kim SH, Cho MY, et al. Actinomycosis of the gallbladder mimicking carcinoma: a case report with US and CT findings. *Korean J Radiol* 2007;**8**(2):169-72.
113. Filipovic B, Milinic N, Nikolic G, et al. Primary actinomycosis of the anterior abdominal wall: case report and review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;**20**(4):517-20.
114. Fiorino A. Intrauterine contraceptive device-associated actinomycotic abscess and *Actinomyces* detection on cervical smear. *Obstet Gynecol* 1996;**87**:142-9.
115. Eleuterio Junior J, Giraldo PC, Cavalcante DI, et al. Actinomyces-like organisms from a vaginal granuloma following intravaginal slingplasty with polypropylene mesh. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;**102**(2):172-3 Epub 2008 Apr 18.
116. White T, Felix JC. Pelvic actinomycosis with retained intrauterine fetal bone: a case report. *J Reprod Med* 2007;**52**(3):220-2.
117. Kim SH, Kim SH, Yang DM, et al. Unusual causes of tuboovarian abscess: CT and MR imaging findings. *Radiographics* 2004;**24**(6):1575-89.
118. Zbar AP, Karayiannakis AJ, Chiappa AC. Obstructive uropathy and pelvic actinomycosis. *Dis Colon Rectum* 2002;**45**(12):1708; author reply 9.
119. Valko P, Busolini E, Donati N, et al. Severe large bowel obstruction secondary to infection with Actinomyces israelii. *Scand J Infect Dis* 2006;**38**(3):231-4.
120. Devendra K, Chen CM. Pelvic actinomycosis masquerading as an acute abdomen from a small bowel perforation. *Singapore Med J* 2008;**49**(2):158-9.
121. Lawson E. Systemic actinomycosis mimicking pelvic malignancy with pulmonary metastases. *Can Respir J* 2005;**12**(3):153-4.
122. Westhoff C. IUDs and colonization or infection with Actinomyces. *Contraception* 2007;**75**(6 Suppl):S48-50 Epub 2007 Mar 23.
123. Penney G, Brechin S, de Souza A, et al. FFPRHC Guidance (January 2004). The copper intrauterine device as long-term contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care quiz 2* 2004;**30**(1):29-41.
124. Kalaichelvan V, Maw AA, Singh K. Actinomyces in cervical smears of women using the intrauterine device in Singapore. *Contraception* 2006;**73**(4):352-5 Epub 2005 Nov 2.
125. Pauker S, Kopelman R. A rewarding pursuit of certainty. *New Engl J Med* 1993;**329**:1103-7.
126. Sharma B, Banerjee A, Sobti M, et al. Actinomycotic brain abscess. *Clin Neurol Neurosurg* 1990;**92**:373-6.
127. Wang S, Wolf RL, Woo JH, et al. Actinomycotic brain infection: registered diffusion, perfusion MR imaging and MR spectroscopy. *Neuroradiology* 2006;**48**(5):346-50 Epub 2006 Apr 14.
128. Soto-Hernandez JL, Morales VA, Lara Giron JC, et al. Cranial epidural empyema with osteomyelitis caused by *Actinomyces*, CT, and MRI appearance. *Clin Imaging* 1999;**23**(4):209-14.
129. Oruckaptan HH, Senmevsim O, Soylemezoglu F, et al. Cervical actinomycosis causing spinal cord compression and multisegmental root failure: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1998;**43**(4):937-40.
130. David C, Brasme L, Peruzzi P, et al. Intramedullary abscess of the spinal cord in a patient with a right-to-left shunt: case report. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:89-90.
131. Ohta S, Nishizawa S, Namba H, et al. Bilateral cavernous sinus actinomycosis resulting in painful ophthalmoplegia. *Case report. J Neurosurg* 2002;**96**(3):600-2.
132. Ushikoshi S, Koyanagi I, Hida K, et al. Spinal intrathecal actinomycosis: a case report. *Surg Neurol* 1998;**50**(3):221-5.
133. Vandevelde A, Jenkins S, Hardy P. Sclerosing osteomyelitis and *Actinomyces naeslundii* of surrounding tissues. *Clin infect Dis* 1995;**20**:1037-9.
134. Metgud SC. Primary cutaneous actinomycosis: a rare soft tissue infection. *Indian J Med Microbiol* 2008;**26**(2):184-6.
135. Liaudet L, Erard P, Kaeser P. Cutaneous and muscular abscesses secondary to *Actinomyces meyeri* pneumonia. *Clin infect Dis* 1996;**22**:185-6.
136. Johnston J. Case 29-1993. *New Engl J Med* 1993;**329**:264-9.
137. Zaman R, Abbas M, Burd E. Late prosthetic hip joint infection with Actinomyces israelii in an intravenous drug user: case report and literature review. *J Clin Microbiol* 2002;**40**(11):4391-2.
138. Lequerre T, Nouvellon M, Kraznowska K, et al. Septic arthritis due to *Actinomyces naeslundii*: report of a case. *Joint Bone Spine* 2002;**69**(5):499-501.
139. Colmegna I, Rodriguez-Barradas M, Rauch R, et al. Disseminated *Actinomyces meyeri* infection resembling lung cancer with brain metastases. *Am J Med Sci* 2003;**326**(3):152-5.
140. Lee YC, Min D, Holcomb K, et al. Computed tomography guided core needle biopsy diagnosis of pelvic actinomycosis. *Gynecol Oncol* 2000;**79**(2):318-23.
141. Ho L, Seto J, Jadvar H. Actinomycosis mimicking anastomotic recurrent esophageal cancer on PET-CT. *Clin Nucl Med* 2006;**31**(10):646-7.
142. Bakhtawar I, Schaefer RF, Salian N. Utility of Wang needle aspiration in the diagnosis of actinomycosis. *Chest* 2001;**119**(6):1966-8.
143. Hyldgaard-Jensen J, Sandstrom HR, Pedersen JF. Ultrasound diagnosis and guided biopsy in renal actinomycosis. *Br J Radiol* 1999;**72**(857):510-2.
144. Siqueira JF, Rocas IN, Moraes SR, et al. Direct amplification of rRNA gene sequences for identification of selected oral pathogens in root canal infections. *Int Endod J* 2002;**35**(4):345-51.
145. Lecouvet F, Irenge L, Vandercam B, et al. The etiologic diagnosis of infectious discitis is improved by amplification-based DNA analysis. *Arthritis Rheum* 2004;**50**(9):2985-94.
146. Lewis R, McKenzie D, Bagg J, et al. Experience with a novel selective medium for isolation of *Actinomyces* spp. from medical and dental specimens. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:1613-6.
147. Hall V, O'Neill GL, Magee JT, et al. Development of amplified 16S ribosomal DNA restriction analysis for identification of *Actinomyces* species and comparison with pyrolysis-mass spectrometry and conventional biochemical tests. *J Clin Microbiol* 1999;**37**(7):2255-61.
148. Robboy S, Vickery A. Tinctorial and morphologic properties distinguishing actinomycosis and nocardiosis. *New Engl J Med* 1970;**282**:593-5.
149. Bersoff-Matcha SJ, Roper CC, Liapis H, et al. Primary pulmonary botryomycosis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1998;**26**(3):620-4.
150. Pritt B, Mount SL, Cooper K, et al. Pseudoactinomycotic radiate granules of the gynaecological tract: review of a diagnostic pitfall. *J Clin Pathol* 2006;**59**(1):17-20.
151. Sudhakar SS, Ross JJ. Short-term treatment of actinomycosis: two cases and a review. *Clin Infect Dis* 2004;**38**(3):444-7 Epub 2004 Jan 13.
152. Choi J, Koh WJ, Kim TS, et al. Optimal duration of IV and oral antibiotics in the treatment of thoracic actinomycosis. *Chest* 2005;**128**(4):2211-7.
153. Tambay R, Cote J, Bourgault AM, et al. An unusual case of hepatic abscess. *Can J Gastroenterol* 2001;**15**(9):615-7.
154. Garduno E, Rebollo M, Asencio MA, et al. Splenic abscesses caused by *Actinomyces meyeri* in a patient with autoimmune hepatitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;**37**(3):213-4.
155. Yew WW, Wong PC, Lee J, et al. Report of eight cases of pulmonary actinomycosis and their treatment with imipenem-cilastatin. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;**54**(2):126-9.
156. Skoutelis A, Petrochilos J, Bassaris H. Successful treatment of thoracic actinomycosis with ceftriaxone. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:161-2.
157. Smith AJ, Hall V, Thakker B, et al. Antimicrobial susceptibility testing of Actinomyces species with 12 antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2005;**56**(2):407-9 Epub 2005 Jun 21.
158. LeCorn DW, Vertucci FJ, Rojas MF, et al. In vitro activity of amoxicillin, clindamycin, doxycycline, metronidazole, and moxifloxacin against oral Actinomyces. *J Endod* 2007;**33**(5):557-60 Epub 2007 Mar 26.
159. Citron DM, Merriam CV, Tyrrell KL, et al. In vitro activities of ramoplanin, teicoplanin, vancomycin, linezolid, bacitracin, and four other antimicrobials against intestinal anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**(7):2334-8.
160. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, et al. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, quinupristin- dalfopristin, linezolid, and five other antimicrobials against 307 gram-positive anaerobic and 31 Corynebacterium clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**(1):337-41.
161. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, et al. Activities of telithromycin (HMR 3647 RU 66647) compared to those of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and other antimicrobial agents against unusual anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**(11):2801-5.
162. Khalaff H, Srigley J, Klotz L. Recognition of renal actinomycosis: nephrectomy can be avoided. Report of a case. *Can J Surg* 1995;**38**:77-9.
163. Nozawa H, Yamada Y, Muto Y, et al. Pelvic actinomycosis presenting with a large abscess and bowel stenosis with marked response to conservative treatment: a case report. *J Med Case Reports* 2007;**1**:141.
164. Wang PT, Su SC, Hung FY, et al. Huge pelvic mass, cutaneous and vaginal fistulas, and bilateral hydronephrosis: a rare presentation of actinomycosis with a good response to conservative treatment and with long-term sequelae of renal atrophy and hydronephrosis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008;**47**(2):206-11.
165. Hawnaur JM, Reynolds K, McGettigan C. Magnetic resonance imaging of actinomycosis presenting as pelvic malignancy. *Br J Radiol* 1999;**72**(862):1006-11.

256 Introducción a las micosis

JOHN E. BENNETT*

La aparición de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana y el continuo incremento de la utilización de fármacos inmunosupresores han aumentado de forma espectacular la incidencia de las micosis profundas y ampliado en gran medida la gama de hongos que produce enfermedades potencialmente mortales. Por fortuna, también ha aumentado el número de fármacos antifúngicos eficaces. En conjunto, estos cambios han hecho esencial que los médicos incrementen sus conocimientos y su comprensión sobre los hongos significativos desde el punto de vista clínico. El lector dispone de numerosos textos de utilidad sobre micología médica[1-5].

Taxonomía fúngica

Las micosis suelen denominarse por el microorganismo que las causa. Los cambios de los nombres de dichos microorganismos han confundido a menudo las búsquedas en la literatura médica, equivocado a los clínicos y complicado la docencia de los médicos jóvenes. A pesar de estos inconvenientes, el descubrimiento de nuevas relaciones entre grupos aparentemente divergentes de microorganismos puede mejorar la comprensión de la patogenia o la epidemiología. La taxonomía, que es la ciencia encargada de clasificar los organismos, depende cada vez más de la estructura del genoma. A modo de ejemplo, en *Coccidioides immitis* se ha distinguido una segunda especie *(Coccidioides posadassi)* mediante secuencias de nucleótidos. Ambas especies no pueden diferenciarse por características clínicas ni por ninguno de los medios habituales de laboratorio, como las pruebas bioquímicas o su aspecto, aunque las especies parecen tener una distribución geográfica distinta (v. cap. 266). Basándose al principio en pruebas moleculares, se ha podido distinguir dentro de la especie *Candida albicans* a otra, *Candida dubliniensis,* aunque en la actualidad se han encontrado diferencias fenotípicas. Se están descubriendo diferencias clínicas sutiles entre ambas especies, como la mayor frecuencia de *C. dubliniensis* en cepas obtenidas de las mucosas en lugar de en zonas profundas (v. cap. 257). A pesar de lo desagradable que resultan para los clínicos, los cambios de los nombres de los hongos seguirán en el futuro. Es probable que los nombres de las enfermedades se mantengan cuando describan una entidad clínica causada por más de una especie (v. un ejemplo más adelante).

Un cambio reciente en la taxonomía de alto nivel ha afectado al uso clínico de la palabra cigomicosis. Para comprender el origen de esta palabra y los motivos por los que ha dejado de usarse, hay que repasar brevemente la historia de la descripción de la entidad clínica denominada mucormicosis.

Paltauf describió el primer caso de mucormicosis en 1885 en Alemania, como un cuadro de «micosis mucorina»[6]. A partir del dibujo de su artículo puede deducirse que la cepa podría haber sido una especie de *Rhizopus,* pero los detalles ofrecidos eran insuficientes para identificar el agente. La evolución clínica de la mucormicosis rinocerebral se describió en 1943, en un artículo que empleó esta denominación de la enfermedad[7]. El término de mucormicosis se ha conservado después en varios cientos de publicaciones. Sin embargo, Cherster Emmons, un eminente micólogo, sugirió el término *ficomicosis* para describir las infecciones que tenían en común la presencia de hifas anchas no tabicadas[8]. El término proviene del nombre de la clase, Phycomycete, que en aquel momento incluía los agentes de la mucormicosis y los responsables de la entomoftoramicosis, una infección tropical infrecuente del tejido subcutáneo y de los senos paranasales. El nombre de ficomicosis cayó en desuso cuando se eliminó la clase Phycomycetes y se sustituyó por dos clases distintas, Zygomycetes y Chytridiomycetes. Los agentes de la mucormicosis y de la entomoftoramicosis se ubicaron en la clase Zygomycetes, lo que llevó al uso del término *cigomicosis* para sustituir al de ficomicosis como denominación que englobaba a ambas infecciones. El término *mucormicosis*, que es más específico, se sigue usando, lo que suele causar confusión.

Debido a un cambio reciente en la taxonomía de alto nivel, el nombre de la clase Zygomycetes se ha sustituido por el de Glomeromycetes[9]. Aunque las futuras investigaciones podrían causar incluso más cambios taxonómicos, parece haber pocas dudas de que el nombre de la clase Zygomycetes desaparecerá como tal. En esta nueva clasificación, todos los agentes de mucormicosis se han ubicado en el subfilo Mucormycotina y los de la entomoftoramicosis en el Entomophthoramycotina. Si se desea mantener un nombre para ambas infecciones, debería ser el de glomeromicosis, un término confuso que carece de precedentes. Por fortuna, la mayoría de los agentes englobados bajo el nombre de la enfermedad mucormicosis no sólo están en el subfilo Mucormycotina, lo que conserva la palabra mucor, sino también en el orden Mucorales. La única excepción es el patógeno infrecuente *Mortierella,* que pertenece al orden Mortierellales.

Con la desaparición del término *Zygomycetes,* ha llegado el momento de retirar el de cigomicosis y volver a utilizar la palabra mucormicosis. Este nombre describe una entidad clínica bien conocida y está firmemente asentado en 50 años de literatura médica.

Características comunes de los hongos patógenos

Algunos de los términos especializados que se emplean en este capítulo se recogen en la tabla 256-1. Es esencial que todos los especialistas en enfermedades infecciosas comprendan la distinción entre levaduras y mohos. Incluso la primera vez que un laboratorio de diagnóstico identifica que se ha observado un hongo en un frotis o en un cultivo, dicho laboratorio puede distinguir entre levadura y moho. Los hongos levaduriformes suelen ser redondeados u ovalados, por lo general forman colonias lisas aplanadas y se reproducen por gemación. Las pruebas bioquímicas son esenciales para su identificación. Los mohos se componen de estructuras tubulares denominadas hifas y crecen por ramificación y extensión longitudinal. Las colonias de mohos suelen tener un aspecto difuso. Sin embargo, no todos los hongos patógenos pueden clasificarse claramente por su aspecto en los tejidos como levaduras o mohos. Las especies de *Coccidioides, Rhinosporidium seeberi* y *Pneumocystis jirovecii* son redondeadas en los tejidos pero no presentan gemación, sino que el citoplasma se divide para formar muchas esporas internas que al romperse la célula «madre» se liberan para formar nuevas estructuras esféricas. Algunos hongos pueden crecer según un tipo levaduriforme o como moho. En la candidiasis y la tiña versicolor, el hongo suele observarse en las formas tubulares y redondeadas. Los hongos denominados dimórficos tienen un crecimiento levaduriforme en el huésped, pero a temperatura ambiente crecen in vitro como mohos. Entre estos hongos se incluyen los agentes de la histoplasmosis, blastomicosis, esporotricosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis y cromoblastomicosis.

Casi todos los hongos se reproducen mediante la formación de esporas por mitosis, un proceso en el que el número de cromosomas no varía. Una colonia fúngica que sólo tenga esta formación asexual de esporas o sin formación de esporas se denomina anamorfo, o en estado imperfecto (asexual). Hace varias décadas, la mayoría de los hongos patógenos para el ser humano se encontraban sólo en el estado imperfecto. Muchos de ellos se han inducido con posterioridad para formar esporas sexuales y han recibido una denominación. Los hongos que forman esporas que tienen el aspecto especializado conocido de las esporas sexuales se denominan teleomorfos, o en estado perfecto. El

*Este capítulo ha sido escrito por el Dr. Bennett a título personal. Los puntos de vista aquí expresados no reflejan de forma necesaria la opinión del NIH, del DHHS ni de Estados Unidos.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 256-1 Léxico de términos micológicos de utilidad clínica

Aleurioconidia/aleuriospora: espora que crece en el extremo de una hifa especializada. La espora se libera al romperse la hifa adyacente a la misma.
Anamorfo: hongo que sólo forma esporas asexuales.
Artrospora: espora formada por una hifa que se rompe en un tabique.
Basidiomicetos: una de las cuatro clases principales de hongos; engloba las setas y *Cryptococcus neoformans.*
Basidiospora: espora sexual que surge en una estructura especializada, por lo general en forma de palillo de tambor, en un basidiomiceto (p. ej., *Cryptococcus neoformans* forma basidiosporas en su estado sexual, denominado *Filobasidiella neoformans*).
Blastospora: espora asexual formada por gemación (p. ej., *Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp.).
Conidiófora o conidióforo: hifas especializadas que poseen un conidio (espora) en su extremo.
Conidio: espora sexual que suele producirse en el extremo o el lado de una hifa.
Dimórfico: capaz de producir tanto hifas como levaduras (p. ej., los agentes de la coccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis, esporotricosis y cromoblastomicosis).
Diploide: que tiene dos dotaciones de cromosomas.
Endospora: espora formada en una célula más grande, como una esférula de *Coccidioides*.
Entomoftoramicosis: infecciones causadas por mohos del orden Entomophthorales, como las especies de *Conidiobolus* y *Basidiobolus*.
Esférula: célula redonda de gran tamaño de las especies de *Coccidioides* que forma esporas en su interior.
Esporas asexuales: esporas formadas por mitosis, un tipo de división celular que crea una copia exacta de la célula original.
Esporas sexuales: esporas formadas por meiosis, un tipo de división en la que el número de cromosomas se reduce a la mitad.
Esporangio: estructura sacular con esporas asexuales (esporangiosporas) en su interior. Las esporas se liberan cuando el saco se rompe.
Estado imperfecto: hongo que produce sólo esporas asexuales.
Estado perfecto: hongo capaz de producir esporas sexuales.
Fenotipo: propiedades determinadas genéticamente que ayudan a distinguir un organismo de otros por lo demás similares (p. ej., el requerimiento de uracilo exógeno es un fenotipo útil en algunos mutantes de levaduras).
Feohifomicosis: infección causada por mohos con colonias de color oscuro debido a la pigmentación de las hifas. Las hifas individuales pueden no tener suficiente pigmento para tener color oscuro al microscopio. Una colonia puede tener color oscuro debido a las esporas, como *Sporothrix,* y no ser un agente etiológico de feohifomicosis.
Haploide: que tiene una única dotación de cromosomas.
Heterotálico: hongo que sólo puede emparejarse entre distintas colonias de un tipo de emparejamiento opuesto.
Hialino: incoloro, transparente.
Hialohifomicosis: infección causada por mohos con colonias de color claro. Este término engloba la mayoría de los mohos patógenos y es tan amplio que no ha demostrado ser útil.
Hifa: elemento tubular que forma el cuerpo de un hongo.
Homotálico: hongo en el que el emparejamiento puede realizarse en el seno de la misma colonia (p. ej., *Pseudallescheria boydii*).
Hongos endémicos: hongos que tienen una distribución geográfica limitada (p. ej., blastomicosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis).
Levadura: desde el punto de vista técnico, hongos de la familia Saccharomycetaceae, incluido *Saccharomyces cerevisiae* (levadura de panadero). Los términos *levaduriforme* o *similar a una levadura* suelen usarse para los hongos que se reproducen por gemación.
Meiosis: proceso que permite a una célula en división la reorganización de los cromosomas y reduce el número de éstos a la mitad, de diploide a haploide.
Micelio: masa de hifas que constituye una colonia fúngica.
Mitosis: proceso de una célula en división que produce dos copias idénticas desde el punto de visto genético a la célula original.
Moho: hongo filamentoso. Una colonia en agar suele tener un aspecto difuso, en lugar de liso.
Morfología: aspecto del hongo.
Mucormicosis: infección por mohos del subfilo Mucormycotina.
Seudohifas: hilera de células en gemación (p. ej., las formadas por la mayoría de las especies de *Candida).*
Spp.: abreviatura de especies.
Talo: cuerpo vegetativo de un hongo, como una colonia fúngica.
Teleomorfo: hongo que forma esporas sexuales.
Tubo germinal: hifa que surge de una estructura levaduriforme, característica de las células de *Candida* situadas en medios de cultivo especializados.

nombre que recibe un hongo en el estado perfecto muestra su similitud con otros hongos en dicho estado. Aunque el hongo puede tener dos nombres, los laboratorios diagnósticos utilizan el nombre individual que sea el más antiguo y el mejor establecido.

Las esporas sexuales se producen por un proceso de fusión nuclear seguida de meiosis, lo que reduce el número de cromosomas a la mitad. Si los dos núcleos son de la misma colonia (talo), el hongo se denomina homotálico. Si los núcleos son de distintas colonias que fusionan su citoplasma al crecer adyacentes entre sí, el hongo se denomina heterotálico. Estos hongos sólo se unen con colonias que tienen un tipo de emparejamiento compatible y diferente. Entre los hongos heterotálicos hay que citar los agentes de la histoplasmosis, blastoplasmosis y criptococosis, así como los que causan la tiña y la mucormicosis.

Las esporas de los hongos patógenos para el ser humano no tienen motilidad y se diseminan por el viento, el agua y por contacto. Las células fúngicas tienen paredes rígidas de glucanos y, a menudo, poseen quitina. Todas las paredes celulares fúngicas se tiñen con la metenamina argéntica de Gomori. El reactivo ácido peryódico de Schiff tiñe el polisacárido de la pared celular. Todos los hongos, incluido *P. jirovecii*, se tiñen con calcoflúor, que da un aspecto blanco brillante bajo el microscopio de fluorescencia. Esta tinción ha sustituido a la preparación en fresco o a la tinción con KOH en muchos laboratorios diagnósticos, porque los hongos se visualizan con más facilidad. La tinción de Gram no suele ser útil, porque la mayoría de los hongos, salvo *Candida,* quedan sin teñir. El frotis con tinta china del líquido cefalorraquídeo (LCR) permite visualizar la cápsula de polisacárido que rodea la pared celular y es típica de un único género patógeno del ser humano, *Cryptococcus*. Este frotis de una colonia situada en una placa de cultivo es menos útil, porque la cápsula puede ser demasiado fina para poder verse. En el interior de la pared celular fúngica está la membrana citoplásmica que contiene esterol y que es el sitio que se afecta por los azoles, las alilaminas y los antibióticos macrólidos poliénicos anfotericina B y nistatina. Algunos hongos pueden producir micotoxinas en condiciones especializadas, como las especies de *Stachybotrys* y *Aspergillus,* pero estas toxinas no contribuyen, que se sepa, a la patogenia de las micosis. La gliotoxina de *Aspergillus* puede resultar una excepción.

Diagnóstico de las micosis

El método óptimo para el diagnóstico es el cultivo. Debido a que en el capítulo 17 se ofrecen numerosos detalles sobre la identificación en el laboratorio de los cultivos fúngicos, aquí sólo se indicarán algunas generalidades acerca de estas técnicas. La mayoría de las levaduras se identifican por una serie de pruebas bioquímicas, aunque la morfología (aspecto de la colonia y de las células en el análisis microscópico) también se utiliza. Los mohos se identifican de forma casi exclusiva por su morfología, en concreto por su modo de esporular en agar. Un moho que no esporule puede denominarse mycelia sterila (micelios estériles) por el laboratorio, lo que significa que no se puede identificar. El uso de pruebas de identificación molecular en los laboratorios de referencia puede obviar la necesidad de la identificación basada en la esporulación.

Los hongos se pueden identificar a menudo en el tejido, incluso sin cultivos, teniendo en cuenta los hallazgos clínicos, la localización corporal, la respuesta inflamatoria y el aspecto del hongo (fig. 256-1; tabla 256-2). El diagnóstico mediante cultivo puede ser más preciso que el realizado por las características histológicas, pero muchos laboratorios de menor tamaño tienen dificultades para aislar e identificar los hongos. Las características histológicas de una muestra de biopsia pueden ofrecer el diagnóstico con más rapidez que el cultivo cuando las micosis están causadas por hongos de crecimiento lento. Los portaobjetos con muestras de biopsia se remiten por correo con más facilidad a los consultores que los cultivos, que pueden llegar a su destino sin viabilidad o contaminados. Por último, la biopsia puede proporcionar la prueba de que el hongo está invadiendo el tejido y que no es sólo un contaminante o un saprofito que crece sobre los detritos en una cavidad pulmonar o en una úlcera cutánea. Lo ideal sería combinar el estudio histológico y el cultivo. Hasta el momento, la detección del ADN fúngico mediante la reacción en cadena de la polimerasa no ha resultado ser útil para detectar ni identificar los hongos en los tejidos. Por el contrario, se dispone de sondas de ADN luminiscentes para su hibridación con el ARN fúngico, que están comercializadas y son útiles para identificar las colonias de *Histoplasma capsulatum, Coccidioides* spp., *Blastomyces dermatitidis* y *Cryptococcus neoformans*. La identificación de los hongos en el tejido mediante inmunohistoquímica y con métodos moleculares sigue perteneciendo al ámbito experimental.

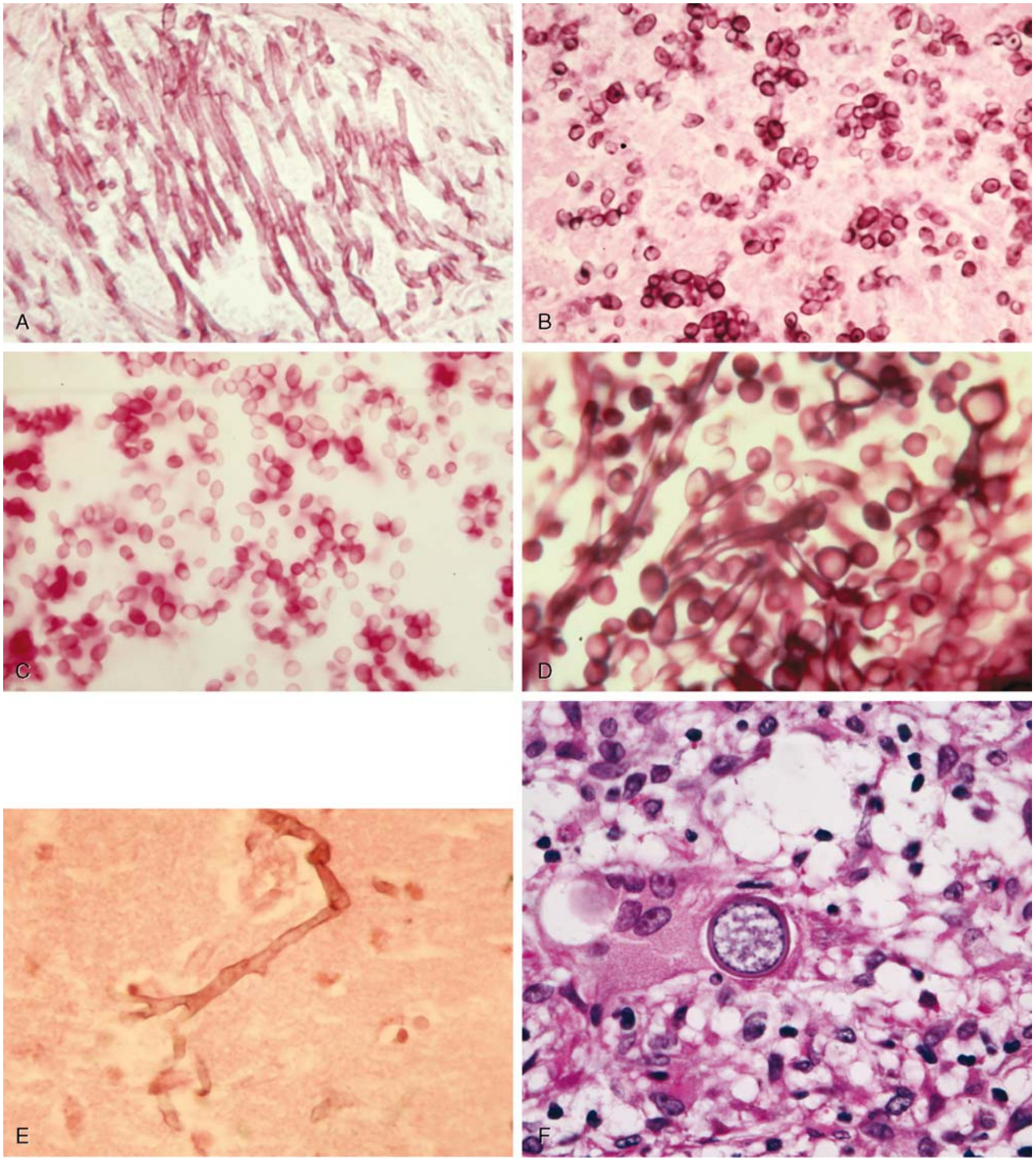


Figura 256-1 **Aspecto de los hongos en los tejidos. A,** *Aspergillus* spp., tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS). **B,** *Histoplasma capsulatum,* tinción con metenamina argéntica de Gomori (MAG). **C,** Células de la levadura *Candida glabrata,* tinción con PAS. **D,** *Candida albicans,* tinción con MAG. **E,** *Rhizomucor* spp., tinción de MAG. **F,** *Coccidioides* spp., tinción con hematoxilina y eosina (HE). Aspecto de los hongos en los tejidos.

(Continúa)

Diagnóstico serológico

A pesar de la profusa historia de los estudios serológicos de las micosis, la única micosis para la que el serodiagnóstico tiene un papel establecido es la coccidioidomicosis (v. cap. 266). Incluso con esta infección, la falta de estandarización de las pruebas entre los distintos laboratorios y los diversos métodos ha dificultado que el clínico interprete los resultados. La situación es incluso peor para la histoplasmosis y la blastomicosis, para las que la prueba más prometedora de las que aparecen en la literatura (la fijación del complemento) se ha considerado demasiado laboriosa y se ha sustituido en los laboratorios comerciales por pruebas de relevancia desconocida. El serodiagnóstico para cualquier micosis debería utilizarse con gran cautela y sabiendo cuál es la técnica usada y el laboratorio que realiza la prueba.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

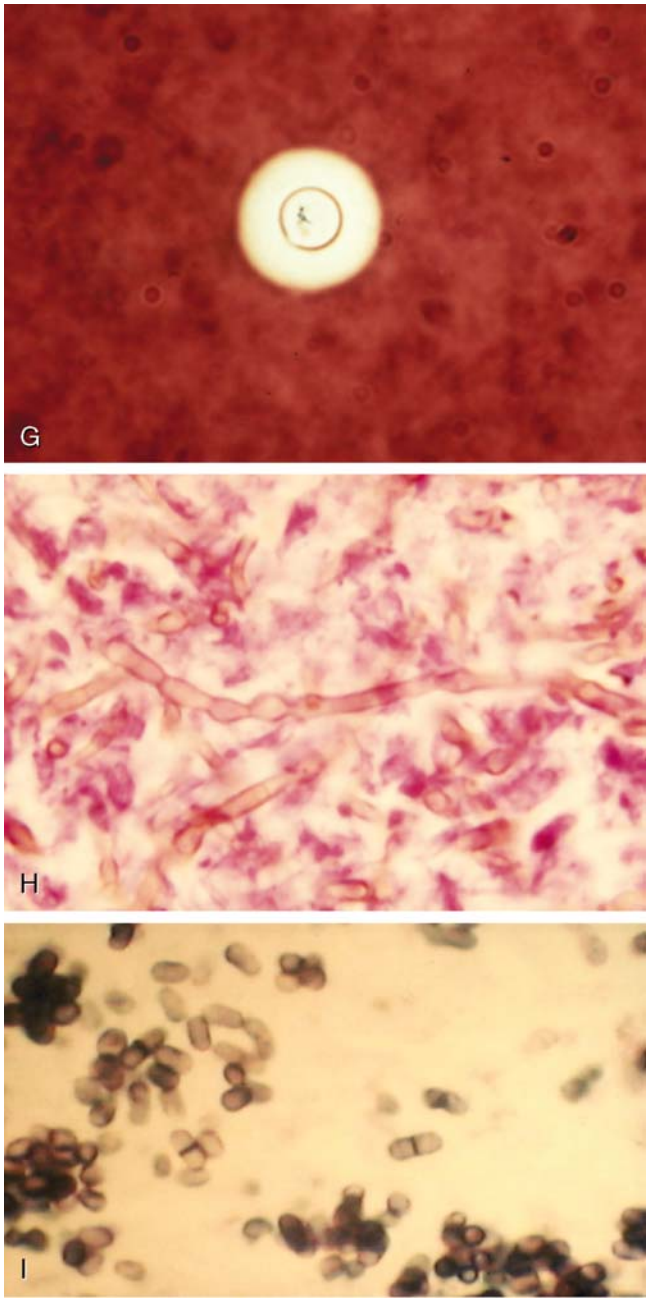


Figura 256-1 *(cont.)* **G,** *Cryptococcus neoformans,* frotis con tinta china de LCR. **H,** *Cladophialophora bantiana,* tinción con HE. **I,** *Penicillium marneffei,* tinción con MAG.

TABLA 256-2 Aspecto típico de los hongos en los tejidos

Hongos	*Descripción*
Hongos levaduriformes	
Histoplasma capsulatum	Células ovaladas, mononucleadas, de 2-3 × 3-4 µm, con gemación; a menudo intracelulares; inflamación granulomatosa. Puede haber necrosis caseosa. Las células de la histoplasmosis africana (var. *duboisii*) tienen 6-15 µm de diámetro
Penicillium marneffei	Levadura oblonga de 2-3 × 2-6 µm, algunas con tabiques centrales cruzados; a menudo intracelular, salvo en áreas de necrosis
Pneumocystis jirovecii	Quistes de 3,5-7 µm semejantes a *H. capsulatum* en la tinción de metenamina argéntica o de calcoflúor, pero sin gemación. En los alvéolos se forman grupos de quistes rodeados de un material amorfo eosinófilo
Candida glabrata	Células ovales de 2,5-3 × 4-5 µm con gemación; necrosis piógena
Candida albicans	Células ovales de 3 × 5 µm, con gemación habitualmente por estructuras tubulares (seudohifas), con constricciones en tabiques y ramificación solo en las tabicaciones
Cryptococcus neoformans	Célula mononucleada redonda de 4-6 µm, con una gran cápsula que la rodea; poro estrecho entre la célula madre y la hija; esta última se desprende cuando aún es pequeña. Se tiñe de rojo con mucicarmín
Sporothrix schenckii	Célula de 1-3 × 3-10 µm en forma de puro, o redondeada de 2-10 µm con gemación; inflamación piógena y granulomatosa
Blastomyces dermatitidis	Célula multinucleada redonda de 8-15 µm con un gran poro entre la célula madre y la hija; ésta permanece unida hasta alcanzar casi el tamaño de la madre; inflamación piógena y granulomatosa
Paracoccidioides brasiliensis	Células redondeadas de 2-30 µm, múltiples, con gemación y con un poro diminuto entre la célula madre y la hija; ésta se desprende cuando es pequeña
Coccidioides spp.	Células redondas de 5-60 µm, sin gemación y con pared gruesa. Pueden contener endosporas
Agentes de cromoblastomicosis	Células redondas u ovales de 4-12 µm, de color marrón y pared gruesa, a menudo en grupos; pueden observarse formas de hifas en las costras superficiales
Mohos	
Aspergillus spp.	Hifas de 2-5 µm de ancho, frecuentemente con tabiques, diámetro uniforme, ramificación en Y; propensión a la invasión vascular; necrosis
Agentes de mucormicosis	Hifas de 4-15 µm de ancho, pocas veces tabicadas, diámetro irregular, a menudo se ramifican en ángulo obtuso; propensión a la invasión vascular; necrosis

El diagnóstico mediante detección de antígeno ha demostrado ser muy útil en la histoplasmosis diseminada y la criptococosis. Los casos graves de aspergilosis, coccidioidomicosis y blastomicosis también pueden diagnosticarse por este método. Se dispone de pruebas comercializadas para detectar el β-glucano (un componente celular) en el suero del paciente. Se remite al lector a los capítulos pertinentes para consultar una descripción más detallada de estas pruebas.

Epidemiología

Salvo raras excepciones, las micosis no se transmiten de paciente a paciente. El aislamiento de los pacientes hospitalizados con micosis mediante el uso de bata, guantes o mascarillas no está indicado. La tiña del cuero cabelludo infantil puede transmitirse a otros niños, por lo que las gorras y los peines no deben compartirse entre los niños infectados y sus compañeros de juego. Aunque se ha propuesto la transmisión aérea de *P. jirovecii,* no se realiza el aislamiento de estos pacientes de forma sistemática. Se debe procurar que en los vendajes y férulas de escayola que se contaminen con el pus drenado de los pacientes con coccidioidomicosis el hongo no persista en los fómites durante varios días, ya que a temperatura ambiente crece en la forma infecciosa de moho portador de esporas.

El laboratorio de diagnóstico debe ser alertado cuando se envíen muestras para cultivo procedentes de pacientes sospechosos de padecer coccidioidomicosis o histoplasmosis. Cuando los cultivos crezcan en forma de moho pueden ser peligrosos para el personal de laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors. *Clinical Mycology*. New York: Churchill Livingstone; 2003.
2. Connor D. Pathology of Infectious Diseases. Stamford: CT: Appleton & Lange; 1997.
3. Dismukes WE, Pappas PG, Sobelk JD. *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press; 2003.
4. Hospenthal DR, Rinaldi MG, editors. *Diagnosis and Treatment of Human Mycoses*. NJ: Humana Press: Totowa; 2008.
5. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Philadelphia: Lee & Febiger; 1992.
6. Paltauf A. Mycosis mucorina: Ein Beitrag zur Kenntnis der menschlichen Fadenpilzerkrankungen. *Virchows Arch Pathol Anat* 1885;**102**:543-64.
7. Gregory JE, Golden A, Haymaker W. Mucormycosis of the central nervous system: Report of three cases. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1943;**73**:409-1.
8. Emmons CW, Binford CH Utz JP, editors. *Medical Mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1963.
9. Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, et al. A higher-level phylogenetic classification of the fungi *Mycol Res*. 2007;**111**:509-47.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

257 Género *Candida*

JOHN E. EDWARDS, JR.

Las descripciones escritas de unas lesiones orales que tal vez fuesen estomatomicosis se remontan a la época de Hipócrates y Galeno. En 1839, Langenbeck encontró hongos en las lesiones orales de un paciente[1]. En 1841, Berg estableció la causa fúngica de las aftas al inocular «material de las membranas» aftosas en bebés sanos. En 1843, Robin asignó el nombre de *Oidium albicans* al microorganismo. *Candida albicans* ha recibido más de 100 denominaciones sinónimas. Las dos que han persistido son *Monilia albicans,* utilizada por Zopf en 1890, y *C. albicans,* usada por Berkhout en 1923[2].

En 1861, Zenker describió el primer caso bien documentado de *Candida* de localización en órganos profundos. En 1940 se describió el primer caso de endocarditis candidiásica[3]. El período de mayor interés en la historia de las infecciones por *Candida* comenzó en la década de 1940, cuando se introdujo el uso generalizado de los antibióticos. Desde entonces se han producido manifestaciones no documentadas con anterioridad de infecciones por *Candida* y ha aumentado de forma abrupta la incidencia de casi todas las candidiasis. En las últimas décadas *Candida* spp. ha sido el cuarto microorganismo aislado con más frecuencia en los hemocultivos de los pacientes hospitalizados en Estados Unidos[4]. Entre los años 2000 y 2005 la incidencia de las hospitalizaciones relacionadas con candidemia por 100.000 habitantes ha aumentado un 52%[5]. La carga que supone esta enfermedad en términos de morbilidad, mortalidad y gastos es considerable[6]. Las estimaciones más recientes calculan en unos mil millones de dólares los gastos hospitalarios adicionales para el control de la candidemia en Estados Unidos[7]. En la actualidad se dispone de unas excelentes revisiones exhaustivas que pormenorizan la aparición de *Candida* como un patógeno frecuente[8-11]. Estas infecciones emergentes, además de la infección sanguínea, son: artritis, osteomielitis, endoftalmitis, miocarditis, pericarditis, endocarditis por marcapasos, infección del dispositivo de asistencia ventricular, meningitis, peritonitis, miositis, pancreatitis, junto con otras que se explican en detalle en las correspondientes secciones de este capítulo. Tanto la creciente incidencia del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1, como el uso de modalidades terapéuticas de soporte vital avanzado y el empleo de determinados procedimientos quirúrgicos, como el trasplante de órganos y el implante de dispositivos protésicos, siguen siendo factores significativos en la creciente incidencia de las infecciones por *Candida.*

El rápido incremento de los trabajos publicados en la literatura sobre las infecciones por *Candida* permite vislumbrar dos tendencias interesantes. En primer lugar, dado que los países en vías de desarrollo han implantado una asistencia médica avanzada, con procedimientos quirúrgicos más complejos y tratamientos oncológicos más exhaustivos, cada vez describen más datos epidemiológicos y factores predisponentes para estas infecciones que recuerdan a lo observado durante las dos últimas décadas en los países con una asistencia médica avanzada. En segundo lugar, se ha producido un incremento continuo y significativo de las publicaciones que informan de la incidencia y manifestaciones de candidiasis causadas por especies no *albicans*[12].

Agente patógeno

El género *Candida* está formado por levaduras, esto es, hongos que existen de forma predominante en la variedad unicelular. Se trata de células pequeñas (4-6 µm), de pared delgada, ovoides (blastosporas), que se reproducen por gemación. Crecen bien en los frascos convencionales de hemocultivo en aerobiosis y en placas de agar. Además, no precisan medios especiales de cultivo para hongos. Existen varios métodos automatizados de hemocultivo que ofrecen una detección más rápida de *Candida*. En el examen microscópico de las muestras clínicas se pueden encontrar formas de levadura, seudohifas e hifas. El hidróxido de potasio al 10% facilita la identificación de estas dos últimas, al aclarar las células epiteliales, y también el examen con microscopio de fluorescencia del frotis teñido con blanco calcoflúor. El microorganismo también aparece como grampositivo.

Los microorganismos del género *Candida* forman colonias lisas, de color blanco cremoso, brillantes, que pueden asemejarse a las de los estafilococos. Se puede realizar una identificación rápida de presunción de *Candida* si se coloca al microorganismo en suero y se observa cómo se forman los tubos germinativos (pequeñas proyecciones de la superficie celular que aparecen en 90 minutos). Sin embargo, este proceso puede presentar tanto falsos negativos como falsos positivos. Los restantes procedimientos de identificación y de especiación se basan sobre todo en parámetros fisiológicos más que en características morfológicas. Las pruebas metabólicas consisten en reacciones de asimilación y fermentación de hidratos de carbono, utilización de nitratos y producción de ureasa. También se emplea la formación de clamidosporas para identificar a *C. albicans*. Debido a las variaciones que existen en la patogenicidad de las especies, es aconsejable realizar su distinción. Existen más de 150 especies de *Candida,* aunque sólo un pequeño porcentaje se consideran patógenas habituales para el ser humano: *C. albicans, C. guilliermondii, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. pseudotropicalis, C. lusitaniae, C. dubliniensis y C. glabrata* (antes clasificada como *Torulopsis glabrata*). *C. dubliniensis* es una especie de reciente descripción que antes se incluía dentro de *C. albicans*[13]. *C. dubliniensis* forma tubos germinativos y clamidosporas, por lo que los métodos más comunes la identifican como *C. albicans*. Sin embargo, no crece a 45 °C, es de color verde más oscuro cuando se aísla al principio en agar cromático para *Candida,* y presenta una escasa hibridación con la sonda Ca3. Dado que aún no están claras las diferencias entre sus características clínicas y las de *C. albicans,* si es que existe alguna, ambas se consideran sinónimas en este capítulo. Cada vez se notifican más infecciones producidas por otras especies, como *Candida inconspicua,* que es resistente a los azoles[14]. Se dispone de un equipo comercial en tiras que permite una identificación precisa de la mayoría de las especies de *Candida* en 2 a 5 días. Se han desarrollado métodos rápidos para la distinción entre especies, como la hibridación in situ fluorescente (FISH), pero no son de uso generalizado en la actualidad (v. cap. 17)[15,16].

Epidemiología y ecología

Se han aislado microorganismos de *C. albicans* en el suelo, animales, entornos hospitalarios, objetos inanimados y en alimentos. Las especies no *albicans* pueden habitar también en animales o en entornos no animales. Las especies de *Candida* son contaminantes de laboratorio sólo de forma ocasional. Este principio no ha recibido una valoración generalizada, por lo que la interpretación de cultivos positivos como contaminación de laboratorio o cutánea ha provocado errores considerables en el tratamiento de los pacientes.

Los microorganismos son comensales habituales del ser humano y suelen aparecer en la piel, en todo el aparato digestivo, en el esputo expectorado, en el tracto genital femenino y en la orina de los pacientes con sondas de Foley permanentes. Existe una incidencia relativamente alta de portadores cutáneos entre el personal sanitario. Aunque la gran mayoría de las infecciones por *Candida* son de procedencia endógena, es posible que exista un mecanismo de transmisión interpersonal. Son ejemplo de ello la estomatomicosis neonatal, que puede adquirirse a partir de la vagina materna, y la balanitis en un varón no circuncidado, que puede aparecer tras un contacto con una pareja que presente una vaginitis candidiásica. También hay que destacar la aparición de pruebas de que la infección por *Candida* puede adquirirse en el entorno hospitalario. Las herramientas de la biología molecular están mejorando de manera considerable la comprensión de la epidemiología de

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Candida[17-20]. Varios estudios significativos realizados en los últimos años hacen pensar que esta especie dispone de muchos de los componentes genéticos que son necesarios para el apareamiento y sugieren que éste podría ciertamente producirse in vivo[21-23]. Si se pudiera forzar a los microorganismos de *Candida* a aparearse in vitro y experimentar meiosis, al aprovechar estos componentes genéticos se produciría un avance considerable en el esclarecimiento de sus factores patogénicos mediante la genética molecular.

Patogenia y signos anatomopatológicos

Los mecanismos normales de defensa frente a *Candida* se han revisado de forma amplia[24-26]. Aquí sólo se describirán los aspectos más relevantes de este tema y se remite al lector a la literatura citada para más detalles de este campo en evolución.

El mecanismo de defensa de la integridad de los tegumentos es relevante para mantener la resistencia frente a la candidiasis cutánea. Cualquier proceso que produzca una maceración cutánea determina que el lugar afectado sea susceptible, incluso en personas sanas, a la invasión por *Candida*. En los últimos años se ha reconocido el destacado papel que tienen las células dendríticas en el mantenimiento de la integridad cutánea y mucosa, además de ser una célula inmunitaria efectora[24,27]. El papel de los receptores tipo Toll y de las catelicidinas se ha revisado recientemente[28,29]. Los mecanismos de defensa de la mucosa también se han revisado en detalle y se ha hecho hincapié en la inmunidad innata, en lugar de en la de tipo adaptativo adoptiva[30,31]. Una vez que el microorganismo invade la dermis o alcanza el torrente circulatorio, los leucocitos polimorfonucleares participan en la defensa, ya que ellos tienen la capacidad de alterar las seudohifas y de fagocitar y destruir las blastosporas. Además de los neutrófilos, tanto los monocitos y los eosinófilos, como también las células dendríticas, ingieren y destruyen al hongo[32,33]. Otras células, como las endoteliales[34] y las epiteliales también pueden ingerir in vivo a estos microorganismos, aunque no tienen un efecto destructor directo. Las plaquetas pueden asimismo presentar una actividad anti-*Candida*[35]. Un factor derivado de las plaquetas estimula la formación de tubos germinativos y las fracciones de la pared celular de *Candida* aglutinan a las plaquetas[36]. El suero y el plasma por sí solos, aunque contienen anticuerpos y componentes del complemento, son incapaces de destruir al hongo.

Los neutrófilos y los monocitos carentes de mieloperoxidasa, o de la capacidad de generar peróxido de hidrógeno y anión superóxido, no son capaces de destruir a *C. albicans* de forma eficaz. Esta observación, junto con otros estudios relacionados adicionales, sugieren que la mieloperoxidasa, el peróxido de hidrógeno, el sistema del anión superóxido, o el conjunto de todos ellos, son un mecanismo fundamental responsable de la destrucción intracelular de *C. albicans*. Además, existen estudios que han identificado un sistema de ion ferroso-peróxido de hidrógeno-yoduro que es operativo en la destrucción intracelular[37]. Otro mecanismo adicional de destrucción intracelular mediante los fagocitos implica a proteínas catiónicas similares a la quimotripsina[38]. Estas proteínas parecen actuar al incrementar la permeabilidad de la membrana de las levaduras. También se ha investigado el papel que desempeñan los macrófagos y las células reticuloendoteliales sésiles[39]. Los macrófagos alveolares y peritoneales del conejo y el ratón y los pulmonares del ser humano tienen capacidad de destruir al hongo.

Hay que destacar un estudio realizado mediante técnicas de inmunofluorescencia por Taschdjian y cols. que muestra a los microorganismos en el interior de los macrófagos tisulares y de las células reticuloendoteliales sésiles de todo el organismo de los pacientes que presentaban una candidiasis diseminada. Esta observación sugiere el papel defensivo de estos macrófagos tisulares. Existen numerosos componentes adicionales que intervienen de forma directa y/o son interactivos en la mediación de la fagocitosis y, en algunos casos, en la regulación de la función de los linfocitos por parte de los fagocitos: receptores de la manosa, receptores del complemento, receptores del Fc, citocinas proinflamatorias, quimiocinas proinflamatorias, INF-γ, TNF-α, IL-4, IL-10, vitronectina, IL-12, IL-17, IL-8, IL-18 y TGF-β, receptores tipo Toll, linfocitos T de varios tipos (reg, γδ y NK), MBL, dectina-1, MyD88, indolamina y 2,3 dioxigenasa, entre otros. Se remite al lector a las revisiones detalladas de estos componentes inflamatorios e inmunitarios adicionales[24,25].

El papel de los linfocitos en la defensa frente a *Candida* y la regulación de la inmunidad celular inducida por esta especie, dentro del contexto del paradigma Th1/Th2, son temas de enorme complejidad y se encuentran en estado de evolución[40]. Aquí sólo pueden describirse de modo superficial. La relevancia del papel defensivo de los linfocitos puede derivarse a partir de las observaciones clínicas. Los pacientes con candidiasis mucocutánea crónica presentan infección por *Candida* debido a una disfunción de su sistema linfocitario[41] y los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) son muy susceptibles de padecer candidiasis mucocutánea. Debe observarse, sin embargo, que existen pruebas experimentales de que los ratones con atimia congénita (desnudos) tienen más resistencia a la exposición a *Candida* que los controles con linfocitos T normales[42].

Los linfocitos T cooperadores son fundamentales para la regulación de la fagocitosis. Cuando las células dendríticas y los leucocitos polimorfonucleares reconocen a *Candida,* ambos tipos de células producen IL-12, que activa a los linfocitos Th1. Los linfocitos Th1 activados segregan entonces INF-γ e IL-2, dos factores que estimulan a las células fagocíticas. La fagocitosis se inhibe mediante la estimulación de los linfocitos Th2 por la IL-4, segregada sobre todo por las células dendríticas locales. Estos linfocitos Th2 segregan IL-4 e IL-10, que inhiben la fagocitosis.

El papel de los linfocitos B y los anticuerpos se ha investigado durante años. Varios grupos de pruebas señalan el destacado papel de los anticuerpos en la defensa frente a la candidiasis. La tasa de ingestión de *C. albicans* por los neutrófilos aumenta por las opsoninas séricas, tanto termolábiles como termoestables. La inmunoglobulina G (IgG) y otros componentes séricos opsonizan de forma eficaz a *C. albicans*.

Hay datos de la presencia de anticuerpos, tanto protectores como no protectores. Las pruebas de la existencia de los primeros se basan en parte en los datos experimentales que indican que el suero de los pacientes que se han recuperado de una candidiasis diseminada protege a los ratones que lo reciben de forma pasiva. Además, los datos de los ensayos preclínicos y clínicos han demostrado un cierto beneficio de un anticuerpo para descomponer los productos de una proteína del golpe de calor de *Candida*[43-45]. En los ratones, los anticuerpos policlonales séricos y la IgM monoclonal frente a una adhesina de *Candida* confieren protección[46].

Es probable que otros factores humorales intervengan en la defensa frente a las infecciones por *Candida*. Se ha demostrado que las proteínas séricas que fijan el hierro inhiben el crecimiento de *Candida,* quizá al fijar dicho metal, que es un factor de crecimiento para el hongo. Por último, existen sustancias humorales que, in vitro, inducen a *C. albicans* a formar seudohifas y a que los microorganismos se aglutinen[47], y otras muchas que tienen un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de *Candida*.

El complemento es necesario para la opsonización óptima in vitro de las blastosporas de *Candida*[48], y los animales deficitarios en la activación de la vía alternativa son más susceptibles a la exposición al hongo[49]. Además, se ha encontrado que la fracción C3b se une a las blastosporas de *Candida*[50]. Asimismo, el hallazgo del depósito de componentes del complemento en la membrana basal de las lesiones cutáneas de los pacientes con candidiasis mucocutánea crónica es una prueba del significativo papel de este sistema. Este hongo activa tanto la vía clásica como la vía alternativa del complemento. La mayor parte de las pruebas sugiere que la vía alternativa es la principal. Las células de *Candida,* sobre todo las seudohifas, presentan moléculas de superficie semejantes a los receptores CR2 y CR3 del complemento humano[51,52].

Se ha demostrado la capacidad que tiene *Candida* de adherirse a las células epiteliales de la vagina, del aparato digestivo y de la boca, a la fibronectina, a los coágulos de fibrina plaquetaria, al acrílico, al endotelio, a los linfocitos y a los plásticos. La genética molecular de la adherencia se ha revisado de forma exhaustiva y excede el alcance de esta descripción[53].

Para que este microorganismo comensal del ser humano se convierta en patógeno es necesario que exista una interrupción de los mecanismos normales de defensa. Los factores responsables de este compromiso inmunitario se dividen en dos categorías: de causa natural y de origen iatrogénico. En la primera categoría está la diabetes mellitus,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que predispone a la aparición de candidiasis cutánea, aunque no a la forma diseminada.

Los principales factores predisponentes de la infección por *Candida,* sobre todo respecto a la candidiasis diseminada, son iatrogénicos. La introducción en la medicina clínica de las modalidades terapéuticas más novedosas para el apoyo vital avanzado ha sido la principal responsable del espectacular cambio en la incidencia de esta enfermedad. De todos estos factores, quizá los más destacados hayan sido la introducción de los antibióticos y el uso generalizado de los catéteres intravenosos permanentes. Los antibióticos destruyen la flora bacteriana normal y permiten la proliferación del hongo, sobre todo en el aparato digestivo. Las sulfamidas reducen la eliminación intracelular de *Candida* en los neutrófilos[54], mientras que se ha demostrado la reducción de la fagocitosis por los neutrófilos debido a la tetraciclina, la doxiciclina y los aminoglucósidos.

Los factores que pueden proporcionar una vía de entrada al hongo desde el ambiente al sistema vascular de los pacientes susceptibles son el consumo de heroína, los líquidos de hiperalimentación, los catéteres de polietileno y los dispositivos para el control de la presión. La implantación de materiales protésicos, sobre todo de válvulas cardíacas, dispositivos de ayuda ventricular y de un corazón artificial también se asocia con una mayor incidencia de la infección por *Candida*. Las situaciones clínicas que se relacionan con una inmunosupresión generalizada pueden complicarse aún más por el uso de antibióticos, de líquidos de hiperalimentación y por las demás modalidades terapéuticas antes mencionadas, que suelen aparecer en el contexto de las intervenciones quirúrgicas abdominales múltiples, en el trasplante renal, en las enfermedades neoplásicas, con el uso de esteroides y en las quemaduras graves.

Existen dos observaciones que sustentan la hipótesis de que el aparato digestivo constituye una probable puerta de entrada de *Candida* en el torrente sanguíneo. Krause y cols. han informado de haber bebido una suspensión que contenía una cantidad masiva de *Candida*[55]. El investigador, a pesar de no mostrar signos de enfermedad gastrointestinal, presentaba candidemia y candiduria. Stone y cols. han demostrado que las levaduras pueden atravesar el aparato digestivo de los animales[56]. Cabría esperar que los pacientes sometidos a cirugía abdominal y a tratamiento con múltiples antibióticos presentaran un riesgo doble de diseminación desde la fuente digestiva, al tener tanto un sobrecrecimiento de *Candida* en el aparato digestivo como una interrupción de la integridad normal de la mucosa de este aparato. En la actualidad, la cirugía digestiva es un factor predisponente bien conocido de la candidiasis diseminada. Es posible que la pérdida de la integridad del aparato digestivo, bien como consecuencia de una enfermedad o de la quimioterapia citotóxica, origine una puerta de entrada por la que penetre el hongo desde la luz del aparato digestivo hacia el torrente sanguíneo. Por otra parte, el creciente número de publicaciones que consideran a *Candida* como una causa de tromboflebitis séptica sugiere que, en muchos casos, la puerta de entrada más probable sea el sitio de introducción cutánea del catéter vascular antes que el aparato digestivo.

Cuando el microorganismo invade el tejido visceral se forman microabscesos, por lo general con un parénquima normal entre ellos. En los tejidos existen tanto formas de levaduras como de hifas. Una de las principales controversias aún pendientes de resolver en este campo es si la formación de formas filamentosas de *Candida* es un factor asociado con la virulencia. La reacción celular inicial es de tipo granulocítico. Los histiocitos, las células gigantes y las células epitelioides aparecen pronto, y la reacción puede adoptar la forma de una respuesta granulomatosa. Aunque los microorganismos pueden observarse mediante la tinción de hematoxilina-eosina, la tinción óptima se logra con el ácido peryódico de Schiff o con metenamina argéntica. En los pacientes con una inmunodepresión grave, la reacción inflamatoria puede ser escasa o casi inexistente, y el absceso queda formado en exclusiva por *Candida* y por tejido necrótico.

En la candidiasis superficial, el cambio histopatológico consiste en una dermatitis crónica con la levadura limitada al estrato córneo. Sin embargo, el granuloma por *Candida* (v. «Manifestaciones clínicas») se caracteriza por la invasión de la epidermis y la dermis, como también por una hiperqueratosis y acantosis marcadas.

Se están investigando de forma exhaustiva los factores responsables de la virulencia asociados más al microorganismo que al huésped. Algunos de ellos son los tubos germinativos, las proteasas, las fosfolipasas, las capacidades de adherencia, la hidrofobicidad, el cambio morfológico, la presencia de integrinas similares a las humanas y la resistencia a los péptidos microbicidas derivados de las plaquetas. Una revisión detallada del interesante tema de los factores de virulencia excede el ámbito de esta descripción, aunque se remite al lector al reciente compendio de comentarios referidos a este tema[53]. En los últimos años, el dato más destacable lo han constituido los continuos estudios sobre el papel de la biopelícula como factor de patogenia de *Candida*[57-60].

Manifestaciones clínicas

A medida que ha aumentado la frecuencia de las enfermedades producidas por *Candida,* se ha documentado un número relativamente grande de manifestaciones que antes no se habían identificado o que eran muy infrecuentes. La descripción de estas manifestaciones clínicas se facilita al subdividirlas en afectaciones mucocutáneas y de órganos profundos.

INFECCIONES DE LAS MUCOSAS

Estomatomicosis

Las infecciones orales por *Candida* son frecuentes y existen varias revisiones recientes[61-63]. El término *estomatomicosis (muguet)* se aplica a una forma específica de candidiasis oral que se caracteriza por la aparición en la lengua y en otras superficies de la mucosa oral de placas blanco cremosas, semejantes a la cuajada (fig. 257-1). Las placas se desprenden mediante raspado y dejan una superficie en carne viva, sangrante y dolorosa. Estas placas son en realidad seudomembranas formadas por *Candida,* células epiteliales descamadas, leucocitos, bacterias, queratina, tejido necrótico y restos alimentarios[64]. El diagnóstico se puede establecer por el aspecto clínico de la lesión y por raspado, mediante un frotis con hidróxido de potasio, blanco calcoflúor o con la tinción de Gram para demostrar las masas de hifas, seudohifas y las formas de levadura. El cultivo simple no afianza el diagnóstico, pues el hongo crece con facilidad a partir de muestras de bocas sanas. Además de las lesiones clásicas, descritas por Lehner[64], otras manifestaciones son: 1) la candidiasis atrófica aguda, consistente en una atrofia inespecífica de la lengua, atribuida a una secuela de la candidiasis

Figura 257-1 Estomatomicosis oral típica con placas blancas sobre la lengua similares a la cuajada. *(Por cortesía del Dr. Arnold Gurevitch.)*

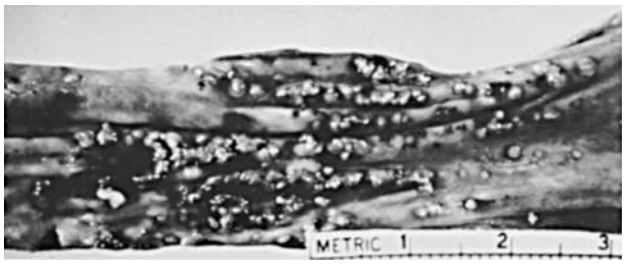


Figura 257-2 **Imagen de autopsia de una esofagitis candidiásica grave.**

seudomembranosa aguda, 2) la candidiasis atrófica crónica o «estomatitis candidiásica de la dentadura postiza» que es una reacción inflamatoria crónica y un adelgazamiento del epitelio situado bajo las prótesis dentales, 3) la queilitis angular, una reacción inflamatoria que aparece en las comisuras de la boca (no sólo producida por *Candida*)[65] y 4) la leucoplasia por *Candida,* que consiste en placas blancas, firmes, que aparecen en la mucosa yugal, los labios y la lengua, con una evolución lenta (y que, en raras ocasiones, podría tratarse de una lesión precancerosa). Desde la introducción de los esteroides por vía inhalatoria para el tratamiento del asma, sobre todo en los niños, se ha informado de numerosos casos de estomatomicosis en pacientes tratados con estos fármacos[66]. La incidencia ha oscilado entre el 0% y el 77%. La afectación que aparece en los pacientes que usan esteroides por vía inhalatoria suele desaparecer de manera espontánea, sin que sea necesario modificar la dosificación del medicamento o bien puede tratarse con éxito mediante solución de nistatina o comprimidos de clotrimazol para disolver en la boca. Otros pacientes que presentan una elevada incidencia de estomatomicosis son los que padecen cáncer o SIDA. En aquellos que tengan una causa evidente de esta afectación se debe investigar la presencia de SIDA. La incidencia de la estomatomicosis en los pacientes con SIDA ha disminuido debido a la introducción de la potente terapia antirretroviral.

Esofagitis candidiásica

Aunque se han publicado unos pocos casos de esofagitis por *Candida* en pacientes que no presentaban enfermedades subyacentes conocidas, se suele asociar con más frecuencia con el tratamiento de los procesos oncológicos hematopoyéticos o linfáticos (fig. 257-2) y con los casos de SIDA[67]. El omeprazol se ha implicado como un factor de riesgo adicional. Recientemente se ha demostrado la expresión de una familia de genes dentro del microorganismo cuando invade el esófago, lo que sugiere la participación de estos genes en la patogenia de la esofagitis[68]. Se consideraba que la enfermedad esofágica se producía por la diseminación directa a partir de la lesión oral (estomatomicosis), aunque las revisiones han demostrado que la esofagitis por *Candida* puede ocurrir con frecuencia sin lesión oral previa. Los síntomas más habituales de la esofagitis candidiásica son la odinofagia, la sensación de obstrucción durante la deglución y el dolor torácico subesternal. También pueden aparecer náuseas y vómitos. El diagnóstico definitivo se establece mediante la realización de biopsia durante la endoscopia (fig. 257-3). Sin embargo, el cuadro clínico adecuado, asociado a la observación endoscópica de placas blancas semejantes a la estomatomicosis y que en el raspado muestran masas de hifas y seudohifas, son pruebas suficientes para iniciar el tratamiento, sin que se precise la demostración histopatológica de la invasión mucosa por el microorganismo.

Se debe reconocer el hecho de que, en pacientes con una inmunodepresión grave, la esofagitis por *Candida* puede aparecer de forma simultánea a las infecciones por virus herpes simple o por citomegalovirus. La exploración radiológica puede ser útil para establecer el diagnóstico clínico. Pueden observarse irregularidades de la mucosa esofágica debidas a las ulceraciones, así como indentaciones, divertículos, fístulas y dilatación esofágica por desnervación. Sin embargo, el procedimiento de elección para el diagnóstico definitivo es la endoscopia. Las seudomembranas que se forman pueden llegar a ser tan grandes como para producir protrusiones intraluminales y una

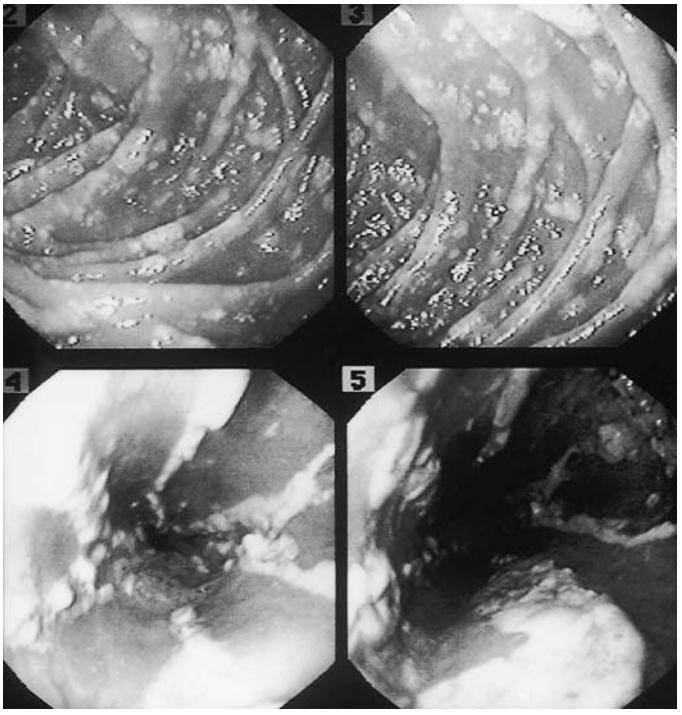


Figura 257-3 **Múltiples placas candidiásicas en el duodeno (imágenes superiores) y en el esófago (imágenes inferiores).**

obstrucción esofágica parcial. La perforación esofágica debida a la candidiasis del esófago es muy infrecuente y, en caso de producirse, por lo general aparece en los sus tercios inferiores. Algunos pacientes presentan una amplia afectación esofágica con un curso casi asintomático, lo que tal vez se deba a la desnervación del esófago derivada de la enfermedad. Otras posibles complicaciones son la hemorragia y, quizá, la diseminación (v. cap. 82).

Candidiasis digestiva no esofágica

El contexto clínico más habitual para la candidiasis del aparato digestivo lo constituyen los pacientes oncológicos. El esófago es el sitio más frecuente, seguido del estómago. Las lesiones más habituales consisten en ulceraciones únicas o múltiples que contienen *Candida* en la profundidad del lecho ulceroso. Además, aunque con menos frecuencia, se observó la presencia simultánea de úlcera gástrica crónica, perforación gástrica y úlcera gástrica maligna junto a la infección por *Candida*. También se producen infecciones en los intestinos delgado y grueso. La ulceración es la lesión más frecuente. Asimismo aparecen seudomembranas y ulceración asociadas a tumores. Al igual que en otras infecciones por *Candida* de las mucosas, la endoscopia permite observar la existencia de placas blancas en el duodeno y pueden existir engrosamientos de los pliegues mucosos en el duodeno y el yeyuno. La afectación del intestino grueso es igual de frecuente que la del intestino delgado y se caracteriza de nuevo por la existencia de ulceraciones, erosiones superficiales, formación de seudomembranas, úlceras penetrantes y perforación. La candidiasis gástrica se manifiesta de dos formas: afectación difusa de la mucosa (infrecuente) e invasión focal de las úlceras gástricas benignas. Existen revisiones exhaustivas de los mecanismos defensivos frente a la candidiasis de las mucosas y digestiva[69,70]. La relevancia de la neutropenia a la hora de facilitar la diseminación hematógena desde el intestino se ha demostrado en un modelo murino experimental[71].

Vaginitis candidiásica

Esta infección habitual se observa con más frecuencia en los casos de diabetes mellitus, tratamiento con antibióticos o en el embarazo (v. cap. 107). Además, el uso de píldoras anticonceptivas puede ser un factor predisponente, aunque esta asociación es controvertida. Sin embargo, se estima que el 75% de las mujeres sufre un episodio de candidiasis vaginal a lo largo de su vida. Muchas de ellas no tienen un

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 257-4 Extensión perineal de una vaginitis candidiásica. *(Por cortesía del Dr. Victor Newcomer.)*

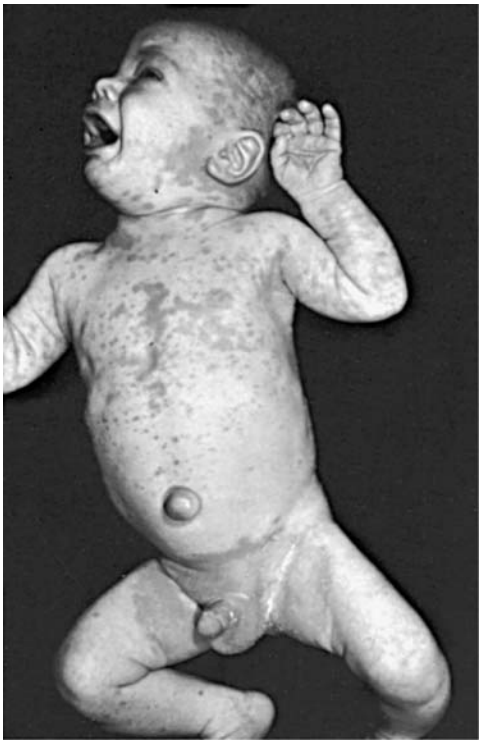


Figura 257-5 Candidiasis generalizada. *(Por cortesía del Dr. Victor Newcomer.)*

factor basal predisponente reconocible. *Candida* ha asumido el papel de ser la causa más común de vaginitis, con tasas de frecuencia superiores a las de la vaginosis por *Trichomonas* o la bacteriana. El uso generalizado de la antibioterapia puede ser el principal factor responsable de la aparición de vaginitis inducida por *Candida*. En la actualidad se dispone de revisiones sobre las tendencias epidemiológicas y patogénicas actuales de la candidiasis vaginal[31,72,73], en las que se destaca la creciente incidencia de las especies de *Candida* no *albicans*.

Aunque la vaginitis inducida por *Candida* puede acompañarse de una secreción espesa, semejante a la cuajada, en su lugar la infección puede caracterizarse por una secreción escasa. El edema y el prurito vulvar intenso están presentes casi siempre. La leucorrea se compone de células epiteliales y acumulaciones de hifas y seudohifas. La respuesta de los leucocitos polimorfonucleares no participa en la reacción inflamatoria. La vagina y los labios mayores suelen aparecer eritematosos y puede producirse una extensión hacia la piel del periné (fig. 257-4). Se han notificado, además, casos de endometritis candidiásica y la uretra se puede infectar de forma secundaria.

No está claro que la candidiasis vaginal sea más frecuente ni más refractaria al tratamiento en las pacientes con SIDA. Las causas de la candidiasis vulvovaginal recidivante pueden relacionarse con deficiencias en la inmunidad celular sistémica y en la inmunidad local de las mucosas[74,75-78].

SÍNDROMES DE CANDIDIASIS CUTÁNEA

Candidiasis cutánea generalizada

Esta enfermedad es una forma infrecuente de candidiasis cutánea que se caracteriza por erupciones generalizadas en el tronco, tórax y extremidades, con mayor gravedad en los pliegues genitocrurales, la región anal, las axilas, las manos y los pies (fig. 257-5). El proceso comienza como lesiones individuales que se extienden para confluir en superficies mayores. Aparece tanto en adultos como en niños[79,80].

Erosión interdigital blastomicética (intertrigo digital candidiásico)

Este término se aplica a la infección por *Candida* que aparece entre los dedos de las manos o de los pies (fig. 257-6). Tiene una base eritematosa, puede extenderse hacia los lados de los dedos, es dolorosa y propensa a macerarse[81,82].

Foliculitis candidiásica

Se puede producir la infección por *Candida* de los folículos pilosos (fig. 257-7)[83]. Es infrecuente que esta enfermedad se generalice. Debe diferenciarse de la foliculitis producida por dermatofitos y de la tiña versicolor. Esta foliculitis se ha descrito recientemente en huéspedes inmunodeprimidos y en drogadictos por vía intravenosa. Como era previsible, su incidencia es mayor en pacientes obesos[84].

Balanitis candidiásica

Este proceso comienza en forma de vesículas localizadas en el pene, que evolucionan a placas semejantes a las de la estomatomicosis y que se acompañan de prurito y ardor intensos. Puede extenderse a los muslos, los pliegues glúteos, las nalgas y el escroto, y se puede adquirir en una relación sexual con una pareja que tenga una candidiasis vaginal[85]. *Candida* es una de las causas más frecuentes de balanitis[86].

Lesiones cutáneas de la candidiasis diseminada

Se han descrito cuatro tipos diferentes de lesiones que se asocian a la candidiasis diseminada. Las lesiones macronodulares (fig. 257-8)

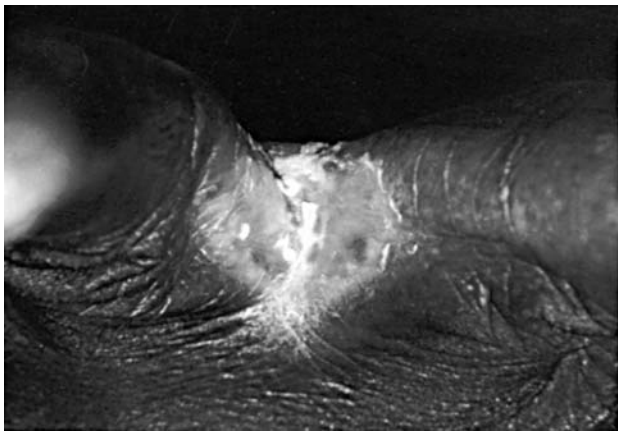


Figura 257-6 Erosión interdigital blastomicética *(Por cortesía del Dr. Arnold Gurevitch.)*

Figura 257-7 Grave foliculitis candidiásica de la barba. *(Por cortesía del Dr. Victor Newcomer.)*

tienen un diámetro de 0,5-1 cm, son de color rosado a rojizo, y pueden ser únicas o distribuirse de forma generalizada por todo el cuerpo[87,88]. El método más preciso para hacer un diagnóstico específico es mediante una biopsia en sacabocados y la demostración del microorganismo en un corte histológico. La mayoría de los pacientes que presentan estas lesiones tienen neutropenia, y todos tienen una candidiasis diseminada en vez de una inoculación local. Además, pueden existir lesiones semejantes al ectima grangrenoso[89,90], la púrpura fulminante[91] y la vasculitis leucocitoclástica[92]. Las lesiones crónicas del pioderma gangrenoso pueden sobreinfectarse con *Candida,* lo que retrasa su diagnóstico definitivo.

Intertrigo

Esta frecuente enfermedad cutánea se produce en cualquier lugar donde las superficies de la piel se encuentren en estrecho contacto y proporcionen un entorno caliente y húmedo. Comienza con la formación de vesiculopústulas, que aumentan de tamaño y luego se rompen, lo que produce maceración y fisuración. La zona afectada tiene un borde festoneado con un margen blanco formado por una epidermis necrótica, que rodea a una base eritematosa y macerada. Con frecuencia se encuentran lesiones satélites que pueden coalescer y ampliar la zona afectada. Una variante de la candidiasis cutánea en la región intertriginosa tiene un aspecto miliar semejante a la miliaria roja, con máculas o vesiculopústulas eritematosas.

Figura 257-8 Lesiones macronodulares de una candidiasis diseminada *(Por cortesía del Dr. Richard Meyer.)*

Figura 257-9 Paroniquia y onicomicosis candidiásicas. *(Por cortesía del Dr. Victor Newcomer.)*

Paroniquia y onicomicosis

Candida es una de las causas más comunes de paroniquia. Su causa puede deberse a especies no *albicans*[93]. En los cultivos de la zona infectada se pueden aislar con frecuencia muchas bacterias cutáneas, además del hongo. El aspecto de la reacción es el de un zona de inflamación relativamente bien localizada que se torna caliente, brillante y tensa y que puede tener una amplia extensión subungueal (fig. 257-9). Si la enfermedad no se detiene se producirá un engrosamiento secundario, con ondulación y discoloración de la uña, y su posible pérdida.

La paroniquia por *Candida* se relaciona con la inmersión frecuente de las manos en agua. Entre las personas que pueden contraer la paroniquia están quienes friegan platos, los trabajadores de lavanderías y los progenitores de niños pequeños. También existe una mayor incidencia de paroniquia entre los pacientes diabéticos respecto a la población no diabética. El diagnóstico específico se establece mediante la tinción de Gram o con la preparación de hidróxido de potasio y el cultivo, que muestra un predominio de microorganismos de *Candida*. Además de la paroniquia, *Candida* puede producir la infección de la propia uña y es una causa de onicomicosis[94].

Dermatitis del pañal

Candida es una causa frecuente de la dermatitis del pañal en lactantes[95]. La enfermedad suele comenzar en la región perianal y se extiende por todo el periné que está en contacto con el pañal (fig. 257-10). El proceso se facilita por la maceración producida por el pañal húmedo. El

Figura 257-10 Grave dermatitis del pañal producida por *Candida*. *(Por cortesía del Dr. Victor Newcomer.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 257-11 Candidiasis perianal. *(Por cortesía del Dr. Victor Newcomer.)*

origen probable es el aparato digestivo. El diagnóstico se establece mediante el raspado de la zona y la demostración del microorganismo en la preparación de hidróxido de potasio.

En el caso de la candidiasis perianal, aunque existen numerosos microorganismos y combinaciones de microorganismos que se han relacionado, bien de forma aislada o en asociación, con el prurito anal, *Candida* es una causa frecuente[96]. La piel perianal desarrolla un eritema considerable que evoluciona hacia la maceración (fig. 257-11). Se origina un intenso prurito. Dentro de las complicaciones están la afectación del conducto anal y la diseminación perineal generalizada.

Candidiasis mucocutánea crónica

El término *candidiasis mucocutánea crónica* (CMC) se emplea para describir un grupo heterogéneo de infecciones candidiásicas de la piel, las mucosas, el pelo y las uñas, cuya evolución es lenta y persistente, a pesar de recibir un tratamiento que suele ser el adecuado. Existen varias revisiones exhaustivas sobre este tema[41]. Puede aparecer una esofagitis por *Candida* que, con el tiempo, produzca una estenosis esofágica. Sin embargo, el problema principal son las lesiones desfigurantes que aparecen en la cara, el cuero cabelludo y las manos. La existencia de alopecia en las zonas de infección es frecuente y puede ser permanente. Estas infecciones se han asociado a anomalías inmunológicas definibles y relativamente específicas, que pueden ser las responsables de su persistencia.

El principal defecto inmunitario asociado a la CMC es la incapacidad de los linfocitos T (derivados del timo) para responder a la estimulación in vitro con antígeno de *Candida,* bien mediante una transformación linfocitaria o con la síntesis de citocinas. Una manifestación in vivo de esta anomalía se refleja en la anergia cutánea que aparece en alrededor de la mitad de estos pacientes. Existen diversas combinaciones de las anomalías de la función de los linfocitos T. Los linfocitos de algunos pacientes experimentan una transformación in vitro cuando se estimulan por el antígeno de *Candida,* pero sus pruebas cutáneas siguen siendo negativas para dicho antígeno. Algunos pacientes con transformación positiva no sintetizan factor inhibidor macrofágico. Casi todos los pacientes con transformación negativa carecen de producción de dicho factor. A pesar de estas anomalías de la función de los linfocitos T (cantidad de linfocitos T, respuestas proliferativas linfocitarias frente a mitógenos inespecíficos como las fitohemaglutininas y las células alogénicas), el número de linfocitos B y las inmunoglobulinas séricas suelen ser normales. Sin embargo, se ha descrito un grupo de pacientes con un déficit selectivo de inmunoglobulina[97]. Algunos pacientes presentan otras anomalías inmunitarias, como la anergia cutánea frente a varios antígenos (estreptocinasa-estreptodornasa, virus de la parotiditis y toxoide tetánico), una transformación linfocitaria defectuosa frente a mitógenos inespecíficos (p. ej., fitohemaglutinina), una quimiotaxis defectuosa de los monocitos, la ausencia de anticuerpos anti-*Candida* en la IgA salival, la existencia de inhibidores plasmáticos de la transformación linfocitaria inducida por *Candida,* la existencia de linfocitos supresores y diversos grados de aplasia tímica. No todos los pacientes presentan estas anomalías inmunitarias identificables.

La mayoría de las formas de la CMC comienzan en la lactancia o dentro de las 2 primeras décadas de vida, y sólo de forma excepcional después de los 30 años de edad. La primera manifestación suele ser la estomatomicosis, seguida de la infección ungueal y luego de la afectación cutánea. Existe una gran variedad en la gama de gravedad de la enfermedad, que oscila desde la afectación crónica de una única uña, hasta una forma de desfiguración grave (granuloma por *Candida*) (fig. 257-12). Una faceta adicional de la CMC es la asociación a trastornos endocrinos graves, que aparece en alrededor de la mitad de los pacientes[98,99]. Esta entidad se denomina síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria de tipo 1 (APS-1, por su acrónimo en inglés), y se asocia con mutaciones del gen *AIRE*[99a]. La endocrinopatía tiende a ser posterior a la CMC, en lugar de precederla, a menudo después de varios años. Las endocrinopatías más habituales son el hipoparatiroidismo y la enfermedad de Addison. También hay casos de hipotiroidismo y de diabetes mellitus. Los autoanticuerpos contra los tejidos suprarrenales, tiroideos y gástricos aparecen en alrededor de la mitad de los casos. Además, también se han descrito anticuerpos contra el interferón[100]. El timoma, la dermatofitosis crónica y la displasia dental también se han asociado con la CMC. Otras enfermedades que se han asociado son el vitíligo, la enfermedad autoinmunitaria poliglandular y la presencia de autoanticuerpos contra las células productoras de melanina.

Aunque la mayoría de los pacientes con CMC sobreviven con su enfermedad durante un período prolongado de tiempo, pueden fallecer si la enfermedad cutánea y las inmunodeficiencias son lo

Figura 257-12 Granuloma candidiásico. *(Por cortesía del Dr. Victor Newcomer.)*

suficientemente graves. La candidiasis diseminada es una complicación infrecuente de esta enfermedad. La causa más común de fallecimiento es la sepsis bacteriana. El tema de la infección cutánea por *Candida* se ha tratado de forma extensa en una revisión[101].

AFECTACIÓN DE ÓRGANOS PROFUNDOS

Candidiasis del sistema nervioso central

Candida infecta tanto el tejido parenquimatoso cerebral como las meninges debido, por lo general, a una diseminación hematógena de la candidiasis. Alrededor del 50% de los pacientes con meningitis por *Candida* ha tenido la enfermedad diseminada en otros órganos. Cuando se infecta el parénquima cerebral suelen formarse microabscesos múltiples y macroabscesos pequeños distribuidos por todo el tejido. En contadas ocasiones aparecen abscesos de mayor tamaño que pueden visualizarse mediante RM.

Casi todos los pacientes con meningitis por *Candida* han tenido pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR). El cincuenta por ciento de los casos ha presentado una pleocitosis linfocitaria con un recuento medio de 600 células/mm^3. En el 60% de los casos había existido hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia. En alrededor del 40% de los casos se había detectado el microorganismo en la preparación en fresco o mediante la tinción de Gram. Se está informando de casos ocasionales producidos por *C. tropicalis*. En una pequeña serie de casos, el manano del LCR ha sido positivo, lo que sugiere su posible utilidad como herramienta diagnóstica[102].

Las manifestaciones clínicas de la afectación del sistema nervioso central con microabscesos difusos pueden ser variables. Cuando el paciente se encuentra en estado de coma o incapacitado para comunicarse, la detección de las anomalías puede ser de extrema dificultad. En los casos de meningitis suelen aparecer signos de irritación meníngea (cefalea, rigidez de nuca, irritabilidad), propios de cualquier infección meníngea. En los recién nacidos, sobre todo en los de muy bajo peso al nacer, el diagnóstico es a menudo difícil y tardío, lo que provoca secuelas neurológicas permanentes. Cuando el hemocultivo de estos lactantes contiene *Candida,* debe contemplarse la realización de una punción lumbar.

La meningitis por *Candida,* además de aparecer como complicación de una candidiasis diseminada, puede surgir como consecuencia de la infección de una derivación ventricular, o de la introducción del hongo en la punción lumbar, por traumatismos o por neurocirugía. Los signos y síntomas son inespecíficos, por lo general con un inicio asintomático. Si no se trata la tasa de mortalidad es muy alta, aunque se reduce de forma sustancial con tratamiento antifúngico. La hidrocefalia es una complicación bastante frecuente de la infección. Se está produciendo un aumento del número de casos notificados de meningitis por *Candida* en recién nacidos. En la actualidad se considera que el SIDA es un factor predisponente de la meningitis por *Candida*.

Candidiasis del tracto respiratorio

Por lo general, la neumonía por *Candida* se produce de 2 formas: bien como una bronconeumonía local o difusa, que se origina a partir de una inoculación pulmonar endobronquial, algo muy infrecuente, o como un infiltrado difuso, discretamente nodular, de diseminación hematógena que, en sus fases iniciales, puede ser difícil de diferenciar de la insuficiencia cardíaca congestiva o de la neumonía por *Pneumocystis*. Otras formas clínicas de neumonía por *Candida* son muy infrecuentes. Aquellas que han sido descritas son la neumonía necrosante, el micetoma pulmonar candidiásico y los infiltrados transitorios causados por *Candida*. Los hallazgos radiográficos y de la tomografía computarizada son inespecíficos y el diagnóstico definitivo depende de la demostración mediante biopsia de la invasión del tejido pulmonar. Dada la prevalencia relativamente elevada de la colonización del aparato respiratorio por las levaduras, en especial en los pacientes enfermos, el diagnóstico de la neumonía por *Candida* no puede establecerse por los hallazgos radiográficos ni por el aislamiento de las levaduras a partir del esputo o del aspirado del tubo endotraqueal[103,104]. *Candida* origina también infección bronquial, laringitis, epiglotitis e infección de las prótesis laríngeas. Recientemente se han descrito casos de «empiema torácico fúngico» como una entidad clínica emergente[105]. En la población de pacientes con esta alteración ha sido frecuente la infección por *Candida,* bien de forma aislada o asociada a bacterias. La tasa bruta de mortalidad ha sido muy alta y se ha recomendado emplear un tratamiento enérgico.

Candidiasis cardíaca

Además de producir endocarditis, *Candida* infecta tanto el pericardio como el miocardio. La miocarditis por *Candida* aparece en forma de microabscesos difusos dispersos por todo el miocardio que coexisten con tejido miocárdico normal entre ellos. Franklin y cols. han destacado la incidencia relativamente alta de la miocarditis. Estos autores han encontrado que el 62% de sus 50 pacientes con candidiasis diseminada presentaba una afectación miocárdica[106]. En otros estudios retrospectivos de autopsias las cifras eran del 8,4-93%. La miocarditis por *Candida* también aparece en los pacientes con SIDA. Las series de autopsias de la candidiasis diseminada muestran una incidencia sorprendentemente alta de miocarditis (sin afectación valvular asociada) y señalan la relevancia que tiene la evaluación cardíaca exhaustiva en los pacientes que puedan padecer una candidiasis diseminada. Resulta de interés la aparición de microorganismos de *Candida* como causa de pericarditis. Una revisión de casos de pericarditis purulenta, que abarcaba de 1960 a 1974, reveló que los microorganismos de *Candida,* bien de forma aislada o asociados a *Aspergillus,* eran responsables del 15% de los 26 casos[107]. Se ha destacado la asociación que existe entre la pericarditis por *Candida* y la cirugía cardíaca o las quemaduras.

Endocarditis candidiásica

Hace tiempo, esta manifestación de *Candida* fue un fenómeno muy infrecuente, pero su auténtica incidencia ha aumentado junto con el incremento generalizado de las infecciones por *Candida*. De todas las formas clínicas de endocarditis fúngica, la candidiásica es la más común con gran diferencia. En las 4 últimas décadas se han notificado bastante más de 214 casos. En una revisión detallada de 319 casos de endocarditis fúngica, *Candida* fue la responsable del 67% de ellos[108]. Existen amplias revisiones de la endocarditis por *Candida*[109,110]. En los últimos años se han notificado casos adicionales aparecidos en niños[111]. La endocarditis por *Candida* aparece en asociación con seis factores clínicos: 1) valvulopatía cardíaca subyacente, 2) adicción a la heroína, 3) quimioterapia antioncológica, 4) implantación de válvulas protésicas, 5) uso prolongado de catéteres intravenosos (se han descrito endocarditis, masas fúngicas en la aurícula derecha e infección de mixomas auriculares) y 6) sobreinfección de una endocarditis bacteriana previa. De todas estas asociaciones las más frecuentes son, con gran diferencia, las que se relacionan con el estado postoperatorio consecutivo a la cirugía cardíaca, que suponen alrededor del 50% de los casos. Debe destacarse la frecuencia de especies distintas de *C. albicans* que han producido endocarditis. Por lo menos el 41% de los casos ha sido producido por microorganismos de otras especies, algunas de las cuales se han aislado de forma muy infrecuente. Se siguen describiendo especies más nuevas[112]. En los heroinómanos el microorganismo causal más común es *C. parapsilosis*[113]. Se debe resaltar que, en los últimos años, el consumo de heroína ha disminuido en porcentaje como proceso predisponente de base, respecto a las causas iatrogénicas.

Los mecanismos patogénicos de la endocarditis fúngica no se comprenden del todo, aunque los pacientes que se someten a cirugía cardíaca presentan un riesgo de candidemia al exponerse a múltiples antibióticos, a la administración prolongada de líquidos por vía intravenosa y al uso de catéteres intravenosos de plástico. Tanto el endocardio lesionado como el material protésico pueden servir de focos para la localización de los microorganismos de *Candida*. También se ha implicado la contaminación del material de sutura en los casos publicados de concentración a lo largo de la línea de sutura. Asimismo se ha documentado la contaminación de homoinjertos y heteroinjertos antes de su implantación. Se están acumulando pruebas experimentales del papel que desempeña la capacidad de adherencia de *Candida* a los complejos de fibrina y/o de fibronectina plaquetarias en la patogenia[114,115]. Las válvulas que se afectan con más frecuencia en la endocarditis candidiásica son la aórtica y la mitral. En la endocarditis postoperatoria por *Candida,* el tipo de cirugía realizada no es tan relevante como la duración del período postoperatorio y las complicaciones surgidas durante el mismo. Ha aparecido infección por *Candida* en las valvulotomías simples y en la colocación de material protésico, de hetero- y de homoinjertos. También se han descrito casos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de endocarditis por marcapasos. Los signos físicos y los síntomas habituales de la endocarditis candidiásica no son muy diferentes de los que aparecen en la endocarditis bacteriana, con la excepción de los émbolos de gran tamaño que aparecen en los grandes vasos. Pueden aparecer tanto nódulos de Osler como lesiones de Janeway, hemorragias en astilla, hepatoesplenomegalia, hematuria, proteinuria, piuria y cilindros. Además, aunque las lesiones de endoftalmitis candidiásica de origen hematógeno se han descrito con mucha mayor frecuencia en el contexto de la candidiasis diseminada sin endocarditis, también pueden aparecer con ésta.

Las complicaciones de la endocarditis por *Candida* son muy similares a las que aparecen en las endocarditis bacterianas y son: perforación valvular, miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, aneurismas micóticos y émbolos de gran tamaño. Aunque la mayoría de los casos de endocarditis postoperatoria por *Candida* se producen en los 2 primeros meses después de la intervención quirúrgica, algunos se han producido más tarde, y varios pacientes que habían recibido tratamiento presentaban una enfermedad activa recidivante al cabo de 2 años[116] y quizá hasta después de 8 años. Por tanto, en los siguientes pacientes que reciban tratamiento por endocarditis postoperatoria se debe realizar un seguimiento cuidadoso durante un período prolongado.

La mayoría de los pacientes con endocarditis candidiásica tienen hemocultivos positivos. Seelig y cols., en el análisis que realizaron en 1974 de 91 casos publicados de endocarditis por *Candida* consecutiva a cirugía cardíaca, advirtieron que solamente 24 pacientes (26%) tenían hemocultivos negativos[117]. Es probable que los modernos métodos de hemocultivo proporcionen una mayor sensibilidad. La ecocardiografía es cada vez más útil y puede detectar las grandes vegetaciones. Es frecuente que aparezcan resultados falsos negativos, sobre todo cuando se trate de casos de endocarditis mural sin afectación valvular. La ecocardiografía transesofágica ha mejorado la sensibilidad, en especial en la afectación de la válvula mitral. Las pruebas serológicas para la detección de anticuerpos frente a *Candida* se asocian a una alta incidencia de falsos negativos y de falsos positivos, por lo que no son de utilidad clínica para el diagnóstico de este tipo de endocarditis.

El tratamiento de la endocarditis por *Candida* se describe en detalle en la sección correspondiente al tratamiento. Antes de la introducción de los procedimientos quirúrgicos empleados en la endocarditis candidiásica, la mortalidad de esta enfermedad era de alrededor del 90%. Con la combinación de estrategias médicas y quirúrgicas, esta alta mortalidad ha descendido a un 45%. Gracias a la introducción de nuevos medicamentos antifúngicos, se ha producido una mayor tendencia hacia la supresión crónica en pacientes seleccionados. Se ha observado que la endocarditis por *Candida* se asocia a endocarditis bacteriana. La primera forma es una sobreinfección que se ha introducido por la cateterización intravenosa prolongada empleada para la antibioterapia.

Candidiasis del tracto urinario

Existen amplias revisiones sobre este tema[118-121]. La candidiasis uretral puede aparecer tanto en varones como en mujeres. En los primeros suele producirse por el contacto sexual con mujeres que presenten una vaginitis por *Candida*. En las segundas suele considerarse que se adquiere por la extensión de una vaginitis candidiásica. También se ha comunicado la infección prostática por *Candida*[122,123]. En la mayoría de los pacientes es frecuente encontrar un antecedente de antibioterapia previa.

Es habitual que aparezca candiduria, que no suele indicar una infección del tracto urinario. Los antibióticos y las sondas de Foley se han asociado a la aparición de candiduria[121]. La visualización (cistoscopia) o la comprobación mediante biopsia de la formación de masas de hongos o de invasión tisular son requisitos necesarios para vincular la candiduria con la infección. Aunque se ha intentado diferenciar la colonización de la infección mediante el uso del recuento del número de colonias en la orina, no ha demostrado ser útil. Sin embargo, el hallazgo de *Candida* en los cilindros urinarios puede ser de utilidad para el diagnóstico de la invasión tisular renal de las vías urinarias superiores. En la mayoría de los pacientes con candiduria iatrogénica se produce una resolución espontánea, aunque la persistencia a largo plazo o la formación de masas fúngicas vesicales pueden ser una complicación, sobre todo en caso de diabetes mellitus, litiasis urinaria u obstrucción. Se puede producir una diseminación hematógena a partir del tracto urinario, por lo general debido a la manipulación instrumental[124].

La cistitis por *Candida* aparece casi siempre como complicación de las sondas de Foley permanentes. En ausencia de manipulación instrumental de la vejiga, la cistitis candidiásica se ha asociado más a menudo a la diabetes mellitus. Puede ser asintomática o presentar síntomas en esencia idénticos a los de la cistitis bacteriana. Su aspecto cistoscópico es el de una cistitis crónica inespecífica. Se ha observado la presencia de una membrana micótica típica, semejante a los depósitos de cuajada y que sangra al extirparse. La enfermedad puede ser tan grave como para producir una perforación.

La infección candidiásica de las vías urinarias superiores se clasifica en dos formas clínicas diferentes: primaria, esto es, tal vez debida a una contaminación por vía ascendente, y secundaria, por diseminación hematógena. La infección ascendente puede producir necrosis papilar, invasión calicial, formación de masas de hongos y abscesos perinéfricos, sobre todo si existe una obstrucción de las vías urinarias, cálculos renales o diabetes mellitus. La nefrostomía percutánea puede introducir los hongos en la pelvis renal. La forma hematógena es la más frecuente con gran diferencia. Los cambios anatomopatológicos corresponden a microabscesos múltiples, que se localizan en especial en las zonas corticales. Puede producirse una pielonefritis enfisematosa[125] y se ha descrito un caso de cistitis enfisematosa[126]. También se ha descrito la aparición de neumaturia[127]. El riñón es uno de los órganos que se afecta con mayor frecuencia en la enfermedad diseminada.

Artritis, osteomielitis, costocondritis y miositis candidiásicas

Antiguamente, estas manifestaciones de la infección por *Candida* eran muy infrecuentes, pero su incidencia real ha aumentado de manera apreciable[128,129]. Los sitios en los que se localiza la osteomielitis hematógena candidiásica son la columna vertebral (vértebras y discos intervertebrales [fig. 257-13]), la muñeca, el fémur, la columna cervical, las articulaciones costocondrales de las costillas, la escápula y la porción proximal del húmero. Las articulaciones protésicas también pueden

Figura 257-13 Osteomielitis candidiásica de la columna vertebral. Obsérvese la afectación del disco intervertebral y de las vértebras adyacentes. *(Reimpresa de Edwards JE Jr, Turkel SB, Elden HA y cols. Hematogenous candida osteomyelitis.* Am J Med. *1975;59:89-94, con autorización de Excerpta Medica Inc.)*

infectarse[130]. Los hemocultivos suelen ser negativos y el diagnóstico se establece por aspiración percutánea con aguja de la zona afectada. En los niños se suelen afectar los huesos largos, mientras que en los adultos predomina la afectación del esqueleto axial. La implicación de la columna vertebral puede acompañarse de la infección del disco intervertebral. Los casos de infección ósea pueden precisar tratamiento quirúrgico. La osteomielitis puede ser una complicación tardía de la candidemia. Los hallazgos de la exploración radiográfica son inespecíficos. También se ha descrito la osteomielitis debida a diseminación por contigüidad a partir de la piel y se ha publicado un caso de extensión de la estomatomicosis al hueso mandibular.

La artritis candidiásica aparece sobre todo como una complicación de la candidiasis diseminada. Puede aparecer también como consecuencia de traumatismos, cirugía, inyección intraarticular de esteroides, y como complicación de la inyección de heroína, de la artritis reumatoide y el SIDA. Existen revisiones generales sobre la artritis fúngica[131]. En las artritis por *Candida* que no se asocian a candidiasis diseminada, la causa más frecuente son las especies no *albicans*. Aunque la mayoría de los casos de artritis candidiásica son de tipo agudo, se han notificado formas crónicas, sobre todo en pacientes leucémicos. Por lo general, la artritis candidiásica comienza como una sinovitis supurativa y, en un alto porcentaje de casos, se extiende para producir osteomielitis. Puede aparecer una costocondritis candidiásica por diseminación hematógena, o como complicación de la infección de la herida de la esternotomía media.

Se han descrito también infecciones musculares por *Candida*. En la mayoría de los casos se trataba de pacientes neutropénicos que tenían una candidiasis diseminada por vía hematógena y presentaban dolor en el músculo afectado, cuya biopsia permite ver los microorganismos. También se han notificado casos en drogadictos. La afectación muscular suele ser difusa, aunque pueden aparecer abscesos musculares aislados.

Infección peritoneal, hepática, esplénica y de la vesícula biliar por Candida

La infección candidiásica del peritoneo es una complicación de la diálisis peritoneal, de la cirugía digestiva y de la perforación de una víscera abdominal[132-134]. La administración previa de antibióticos es un factor predisponente destacado. Por razones que aún no se comprenden, el proceso peritoneal suele permanecer localizado en el abdomen. La incidencia de su diseminación es de alrededor del 25% de los pacientes que adquieren la enfermedad a partir de una perforación en el aparato digestivo. En aquéllos con peritonitis producida por diálisis peritoneal ambulatoria crónica, la diseminación es muy infrecuente. En los recién nacidos de bajo peso al nacer, se disemina con más frecuencia a partir de localizaciones intraabdominales, como la complicación de la corrección quirúrgica de anomalías congénitas intestinales o renales. Otros órganos digestivos en los que se ha descrito la infección por *Candida* son la vesícula biliar[135], el hígado y el bazo, el bazo aislado y el páncreas. La candidiasis hepatoesplénica ha aparecido como un problema clínico significativo en huéspedes inmunodeprimidos y cuyo éxito terapéutico es muy difícil de lograr. La mayoría de estas infecciones aparecen en pacientes con una inmunodepresión intensa, y se ponen en evidencia durante la recuperación de la neutropenia. Cuando se afectan el hígado y el bazo es frecuente que lo hagan también otros órganos, como el riñón. Los abscesos localizados en el hígado, el riñón o el bazo pueden observarse mediante tomografía computarizada, ecografía, o por resonancia magnética (fig. 257-14). Las técnicas laparoscópicas se han empleado con éxito para el diagnóstico. La incidencia de esta entidad ha disminuido en los últimos años, quizá debido al mayor uso de estrategias profilácticas. Pueden formarse masas de hongos en la vesícula biliar y en las vías biliares.

Infección vascular candidiásica

La incidencia de la infección intravascular candidiásica ha aumentado de forma significativa, lo que quizá se deba al mayor número de pacientes susceptibles y al aumento generalizado del empleo de dispositivos intravasculares permanentes para el soporte vital avanzado (v. cap. 79). Se afectan tanto las estructuras vasculares periféricas como las profundas, al igual que los sistemas arterial y venoso de la circulación y los materiales protésicos vasculares implantados. Aunque no se conoce la patogenia exacta, es de suponer que el endotelio lesionado se haga susceptible a la invasión por *Candida*. También puede participar la capacidad de adherencia del hongo a los catéteres. Dentro de las complicaciones están la obstrucción de la vena cava superior, la endocarditis mural de la aurícula derecha, la endocarditis tricúspide y la trombosis venosa pulmonar. Debe destacarse el hecho de que, en los pacientes con tromboflebitis séptica periférica, la sintomatología puede ser mínima y la extensión de la enfermedad quizá sea mucho mayor de lo que se observe en la evaluación clínica inicial. Estos pacientes requieren una exploración quirúrgica exhaustiva para determinar la extensión del proceso patológico. El hemocultivo y el cultivo de las venas afectadas suele ser positivo.

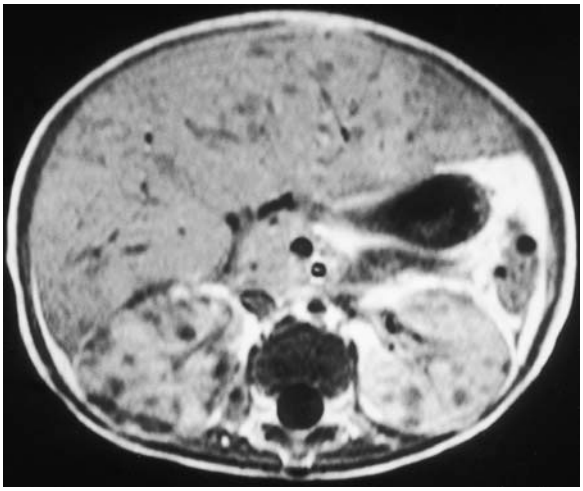


Figura 257-14 **Imagen de resonancia magnética de varios abscesos candidiásicos localizados en el hígado, los riñones y el bazo.**

Candidiasis ocular

Se puede producir una infección candidiásica del globo ocular, bien por diseminación hematógena o por inoculación directa, sobre todo durante la cirugía ocular. El hongo puede infectar casi cualquier estructura ocular, incluida la conjuntiva, la córnea, el cristalino, el cuerpo ciliar, el cuerpo vítreo y la totalidad del tracto uveal. Una vez producida la endoftalmitis el tratamiento es difícil, y la incidencia de lesión intraocular permanente es elevada (v. caps. 112 y 113).

En la década de 1970 aumentaron las notificaciones de los casos de endoftalmitis candidiásica hematógena y la incidencia real de esta complicación de la candidemia[136-141]. Las estimaciones previas de la incidencia de las lesiones que aparecían en los pacientes con candidemia alcanzaban valores de hasta el 28%[142]. Algunos estudios recientes informan de una incidencia menor[137-143]. Este posible descenso de la incidencia podría explicarse por el mayor uso empírico y profiláctico de antifúngicos. En recién nacidos de muy bajo peso al nacer se ha descrito la existencia de un alto grado de asociación entre la retinopatía de la prematuridad y la candidemia[144]. También se han descrito casos aislados de endoftalmitis candidiásica como complicación de un tatuaje, del parto, del aborto, del tratamiento de la infección por VIH y de la administración intravenosa de una solución glucosada para infusión contaminada como tratamiento de un trastorno leve en un contexto rural.

La relevancia de las lesiones deriva de su capacidad para producir ceguera permanente y de que pueden indicar la existencia de una candidiasis diseminada subyacente. Las de la zona coriorretiniana son únicas o múltiples, de color blanquecino, redondeadas y al principio están nítidamente definidas. A medida que una lesión progresa a lo largo de varios días, el cuerpo vítreo situado por encima se vuelve turbio, lo que impide distinguir los bordes de la lesión con claridad. En ocasiones, el hongo y los neutrófilos forman abscesos blanquecinos similares a bolas de algodón en el seno de un cuerpo vítreo muy turbio (fig. 257-15). El empleo de la oftalmoscopia indirecta facilita la visualización de sus características tridimensionales. En el modelo experimental del conejo[145], la neutropenia inhibe la formación de las lesiones

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

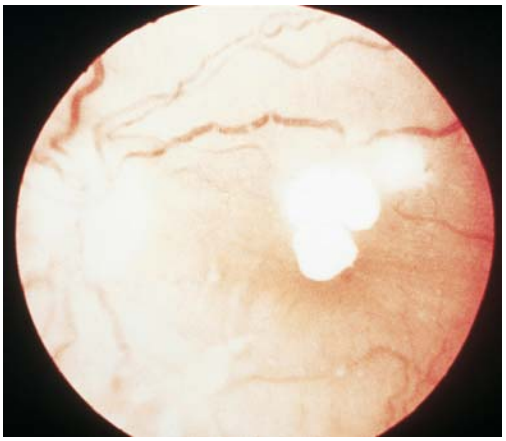


Figura 257-15 Endoftalmitis avanzada por diseminación hematógena de *Candida*. *(De Fishman LS, Griffin JR, Sapico FL y cols. Hematogenous* Candida *endophthalmitis: a complication of candidemia.* N Engl J Med. *1972;286:675. Copyright © 1972 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)*

oculares, y en algunos pacientes puede asociarse a la falta de formación de lesiones fáciles de observar. El diagnóstico puede establecerse por la imagen característica del fondo de ojo, a lo que se añade, en la mitad de los casos, un episodio conocido de candidemia. La aspiración de la cámara anterior casi nunca es diagnóstica. Sin embargo, la vitrectomía selectiva de la pars plana puede resultar útil, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento en pacientes con abscesos vítreos[137]. El sedimento centrifugado del líquido de la vitrectomía ha de estudiarse mediante frotis y cultivo. El diagnóstico puede facilitarse también con el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa específica de *Candida* en el líquido de vitrectomía o en el aspirado del cuerpo vítreo. Los síntomas son visión borrosa, escotomas flotantes y dolor del globo ocular con extensión a la cámara anterior. Se debe resaltar que la gravedad de muchos de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos les impide referir sus síntomas. Aunque *C. albicans* es la especie que produce endoftalmitis con mayor frecuencia, cada vez se notifican más casos provocados por otras especies.

Síndrome de candidiasis diseminada y candidemia

Los problemas del tratamiento de la candidemia y de la detección de la candidiasis diseminada subyacente suponen enigmas considerables para los médicos que tratan a los pacientes predispuestos a padecer la forma diseminada de esta enfermedad. El problema se agrava por la ausencia de hemocultivos positivos en muchos pacientes con la enfermedad diseminada. La interpretación del significado que tiene la recuperación de un número creciente de *Candida* a partir de lugares como el esputo, la orina, las heces o la piel es difícil, debido a que los microorganismos se pueden aislar con frecuencia de estos lugares sin que hayan causado infección.

El contexto clínico asociado a la candidiasis diseminada se ha descrito con anterioridad. Como cabría esperar, las poblaciones que se afectan con más frecuencia son los pacientes oncológicos, aquellos que han tenido una evolución postoperatoria complicada, los quemados, los sometidos a trasplante de órganos y los recién nacidos de bajo peso al nacer. Dentro del grupo oncológico, la asociación más habitual se establece con la población que presenta una leucemia aguda. En el grupo postoperatorio, aquellos pacientes sometidos a trasplantes de órganos, cirugía cardíaca o digestiva son los que tienen un riesgo mayor.

En la diseminación de *Candida* se suelen afectar múltiples órganos, sobre todo el riñón, el cerebro, el miocardio y el ojo. En los pacientes oncológicos sometidos a un tratamiento inmunosupresor intenso, cada vez se identifica más la afectación hepática y esplénica, pero la incidencia de esta complicación está en retroceso. Entre los órganos afectados con menor frecuencia están los pulmones, el tubo digestivo, la piel y las glándulas endocrinas. El rasgo principal de los cambios anatomopatológicos es la aparición de microabscesos difusos, que se acompañan de una combinación de reacción supurativa aguda y granulomatosa, y de pequeños macroabscesos. También se pueden formar macroabscesos de más de 1 cm de diámetro, que aparecen sobre todo en el hígado y el bazo.

La tasa de diagnóstico de la candidiasis diseminada antes del fallecimiento es muy baja. Sólo en alrededor del 15-40% de los casos se establece un diagnóstico lo bastante precoz como para instaurar el tratamiento adecuado. Se ha prestado una atención considerable a la detección de anticuerpos séricos frente a *Candida* y a la del antígeno del hongo como ayuda para un diagnóstico más precoz. A pesar de la aparición de un gran número de publicaciones referidas al diagnóstico serológico de la candidiasis diseminada, que abarca al menos tres décadas, aún persisten controversias sobre el valor de los diferentes procedimientos de diagnóstico serológico[146]. Los problemas que existían con las antiguas pruebas de diagnóstico se han revisado en detalle[147-150]. En la actualidad ninguna de las pruebas validadas de diagnóstico serológico se emplea de forma generalizada. Cada vez se dispone de más datos sobre el análisis sérico del β-glucano, pero el papel de esta prueba en el tratamiento clínico sigue sin estar definido[149].

Por lo tanto, el diagnóstico de la candidiasis diseminada antes del fallecimiento sigue siendo clínico. El diagnóstico definitivo se establece mediante la demostración histopatológica de la invasión tisular por el microorganismo. Para facilitar el diagnóstico son fundamentales el conocimiento y la evaluación continua de las diversas manifestaciones de la candidiasis diseminada, que sirven de indicios diagnósticos. La candidemia se detecta en unas 24 horas con hemocultivos automatizados y, una vez detectada, debería obligar a repetir enseguida los hemocultivos, cambiar el catéter intravenoso y administrar un antifúngico[151-155]. En algunos estudios retrospectivos se ha correlacionado la instauración rápida de un tratamiento antifúngico con una mejor evolución de la candidemia. La consecuencia lógica de esta conclusión sería la aplicación de tratamiento empírico en los pacientes de alto riesgo de candidemia. La selección de los pacientes para recibir tratamiento empírico sigue sin estar definida por completo, como se describe después.

Infecciones candidiásicas diversas

Se han descrito infecciones candidiásicas que exceden el ámbito de esta descripción: infecciones otológicas, úlceras nasales, linfadenitis (en pacientes con leucemia), infecciones laríngeas, diarrea y el síndrome de la «enfermedad del borracho», descrito en Japón (atribuido a la fermentación de los hidratos de carbono por *Candida* en el tubo digestivo). También se han descrito infecciones por *Candida* de muchos tipos con una frecuencia creciente en fetos, neonatos y niños mayores. Además, debe destacarse la aparición de *C. glabrata, C. krusei* y *C. tropicalis*. El aislamiento de especies infrecuentes de Candida cada vez es más habitual. En los siguientes apartados se presenta una lista parcial[156-158].

Tratamiento y profilaxis

GENERALIDADES

Las estrategias terapéuticas para los pacientes neutropénicos y no neutropénicos se han revisado en detalle[104] y se han formulado directrices basadas en dicha revisión publicadas bajo el auspicio de la Infectious Diseases Society of America (IDSA). La presente descripción se centra sobre todo en las revisiones actuales y en otro documento normativo de la IDSA[104]. Los significativos avances realizados en los últimos años en el tratamiento de las infecciones candidiásicas son la introducción de las equinocandinas y el desarrollo de azoles de última generación. Hay que destacar que la preparación intravenosa de itraconazol ya no está disponible[159]. Las alternativas terapéuticas incluidas aquí se limitan a aquellos fármacos que cuentan con una autorización actual de los organismos reguladores.

En la infección por *Candida* se ha recurrido a la transfusión de granulocitos, aunque esta técnica no se ha empleado de forma generalizada y no se ha podido establecer su eficacia con claridad debido a la limitada experiencia que se tiene con ella hasta el momento. Los datos

experimentales obtenidos con ratones con transfusión de la línea celular mieloide han mostrado unos resultados beneficiosos, pero no se han realizado ensayos clínicos con seres humanos[161,162]. El factor estimulante de las colonias de granulocitos humano y otras citocinas o inmunomoduladores se describen en los capítulos 42 y 310, aunque tienen una aplicación limitada en el tratamiento de las candidiasis invasivas profundas[163,164].

Cada vez se utilizan más los análisis de la sensibilidad a los antifúngicos para dirigir el tratamiento de las infecciones por *Candida*, sobre todo en los casos refractarios[165,166]. Por lo general, una vez que se define la especie del hongo, se puede predecir con una precisión relativamente alta la concentración mínima inhibitoria (CMI). La necesidad de un análisis sistemático de la sensibilidad en todas las cepas no ha llegado a este extremo.

La profilaxis de la infección candidiásica ha sido muy controvertida. Sin embargo, en los receptores de trasplante alogénico de médula ósea los ensayos prospectivos controlados han dado buenos resultados[167,168]. Se recomienda el uso de fluconazol, posaconazol o micafungina[104]. Las directrices actuales recomiendan la profilaxis en los receptores de trasplantes de órgano sólido, como los pacientes de alto riesgo que reciben un hígado, páncreas o intestino delgado. La profilaxis con fluconazol se recomienda de forma postoperatoria en las unidades de cuidados intensivos quirúrgicos, donde existe una elevada incidencia de candidiasis diseminada. Las recomendaciones actuales indican que se debe administrar profilaxis a los pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia citotóxica durante el tiempo que dure la neutropenia. Se puede utilizar fluconazol, posaconazol, caspofungina o itraconazol (v. cap. 308). Debería observarse que el fluconazol no protege frente a los mohos.

El tratamiento empírico se recomienda cuando se sospecha una candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos. El fluconazol es la recomendación principal, pero la elección depende en realidad de la epidemiología del hospital respecto a la frecuencia con la que se obtienen especies no *albicans*. Si éstas son frecuentes o si el paciente ya se ha tratado con fluconazol (o en ambos casos), con o sin una enfermedad grave, se recomienda una equinocandina. Las alternativas posibles son la formulación lipídica de anfotericina B o su presentación convencional (ANFBL o ANFB). En los pacientes con alto riesgo de tener una infección por mohos (v. cap. 308) puede recurrirse a la ANFBL, voriconazol o a una equinocandina. El voriconazol no debería emplearse en pacientes que ya han recibido profilaxis con fluconazol.

FÁRMACOS SISTÉMICOS PARA LA CANDIDIASIS

Se remite al lector al capítulo 40 para consultar más información.

Polienos

La anfotericina B suele ser la piedra angular del tratamiento para las candidiasis diseminadas y de órganos profundos, sobre todo en las infecciones que pueden ser rápidamente mortales o refractarias a los azoles o a las equinocandinas. En la experiencia longitudinal global del tratamiento de las infecciones candidiásicas, la mayoría de los datos se ha obtenido con la anfotericina B desoxicolato (ANFB-D). Sin embargo, las agencias reguladoras han aprobado tres formulaciones lipídicas de anfotericina B (ANFBL) y en la actualidad se usan ampliamente. Aunque no hay evidencia de una mayor eficacia de la ANFBL en el tratamiento de estas infecciones, su uso se ha popularizado mucho, debido sobre todo a su baja toxicidad renal.

Triazoles

Los triazoles disponibles en la actualidad para el tratamiento de las infecciones candidiásicas son el fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol. Todos los triazoles tienen una menor actividad contra *C. glabrata* y *C. krusei*. De ellos, el fluconazol sigue siendo la alternativa principal, y la mayoría de la experiencia se ha obtenido con él. Tiene una absorción oral excelente, que no se afecta por la ingesta de alimentos. Se considera el estándar terapéutico para la candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal[104]. También tiene una penetración elevada en el LCR y los líquidos oculares, así como el máximo nivel de excreción renal. La agresividad terapéutica en los pacientes con candidemia varió de forma espectacular cuando se observó que el fluconazol tenía la misma eficacia que la ANFB en los pacientes no neutropénicos[169,170]. La relación riesgo-beneficio de la alternativa terapéutica se inclinó a favor del tratamiento en lugar de a la actitud expectante, debido a que la toxicidad asociada con el fluconazol es considerablemente menor en comparación con la ANFB y a la falta de criterios diagnósticos fiables para establecer la presencia o ausencia de candidiasis diseminada en los pacientes candidémicos. El uso de los otros triazoles en las infecciones candidiásicas se aplica sobre todo en las situaciones en las que pueden ofrecer una ventaja específica respecto a la sensibilidad de una cepa, cuando el fluconazol ha fracasado, o cuando es deseable cubrir las infecciones por mohos además de tratar la candidiasis. El posaconazol no está indicado como alternativa primaria en las infecciones candidiásicas y en la actualidad no está disponible en forma intravenosa.

Equinocandinas

En la actualidad existen tres equinocandinas aprobadas por las agencias reguladoras para tratar las infecciones candidiásicas: caspofungina, micafungina y anidulafungina. Estos fármacos tienen la ventaja de contar con unas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) bajas para un amplio espectro de especies de *Candida,* como *C. glabrata* y *C. krusei*. Sin embargo, *C. parapsilosis* tiene unas CMI mayores. La relevancia clínica de estas CMI más elevadas no está clara en la actualidad, y presentan el inconveniente de no estar disponibles como preparación oral.

Las equinocandinas tienen un perfil de toxicidad muy favorable y su farmacodinámica es muy parecida. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave se recomienda reducir la dosis de caspofungina, pero no de las otras equinocandinas. Por lo general, se considera que las tres equinocandinas tienen una eficacia igual. Muchos clínicos prefieren utilizar estos fármacos como tratamiento de primera línea para los pacientes con candidemia hasta identificar la especie de *Candida,* sobre todo si en sus centros es muy frecuente recuperar *C. glabrata* en los cultivos. El coste de estos fármacos es relativamente elevado.

Flucitosina

Este fármaco casi nunca se utiliza en monoterapia para el tratamiento de infecciones por *Candida*. Se emplea asociado a ANFB o a ANFBL en las endocarditis y meningitis candidiásicas, las candidiasis hepatoesplénicas, así como, en ocasiones, en la endoftalmitis progresiva por este hongo. Sin embargo, no existen estudios controlados que demuestren las ventajas del tratamiento combinado. Tiene una actividad de amplio espectro contra las especies de *Candida,* salvo frente a *C. krusei*.

CANDIDEMIA EN PACIENTES NO NEUTROPÉNICOS

La decisión de tratar a pacientes con candidemia se ha comentado previamente en este capítulo, y se ha descrito el consenso según el cual deberían tratarse todos los pacientes candidémicos con antifúngicos. En los pacientes no neutropénicos se recomienda el fluconazol o una equinocandina. Si un paciente ya ha recibido fluconazol antes de comenzar la candidemia, se prefiere una equinocandina, al igual que en aquéllos con una enfermedad moderadamente grave o grave, o en los que estén hospitalizados en un centro con una alta incidencia de *C. glabrata,* así como en ambas situaciones. El fluconazol se recomienda en los que estén menos graves y que no lo hayan recibido previamente. En los pacientes con *C. parapsilosis* y que tengan una enfermedad leve o moderada se recomienda el fluconazol. Aunque el voriconazol es eficaz para la candidemia, se aconseja sobre todo como tratamiento oral en pauta descendente para la candidemia por *C. krusei* o en los casos de *C. glabrata* sensibles a este fármaco. Aunque resulta controvertido, se recomienda retirar o al menos cambiar las vías intravenosas. En los pacientes con inestabilidad clínica o que estén en trayectoria descendente se aconseja utilizar ANFBL o ANFB.

CANDIDEMIA EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS

En la mayoría de los pacientes neutropénicos se recomienda la ANFBL o la ANFB como tratamiento inicial. En los que estén menos graves y en quienes no se haya utilizado la profilaxis con fluconazol, éste es una alternativa. En las infecciones por *C. glabrata,* se prefiere una equinocandina, pero la ANFBL o la ANFB son alternativas menos deseables. Sin embargo, si el paciente ya ha recibido un azol y tiene una buena

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

evolución clínica, con cultivos de seguimiento negativos, se podría continuar el azol. En los pacientes con *C. parapsilosis* el fluconazol, la ANFBL o la ANFB son alternativas. A semejanza de las recomendaciones referentes al fluconazol para *C. glabrata,* si el paciente ha recibido una equinocandina, tiene una evolución clínica satisfactoria y los cultivos de seguimiento son negativos, podría continuarse la equinocandina. En la infección con *C. krusei* se prefiere una equinocandina, ANFBL, ANFB o voriconazol. Se recomienda continuar el tratamiento durante 2 semanas más después de documentar la eliminación de *Candida* de la sangre y la resolución de los signos y síntomas de la infección atribuible a este hongo. Si es posible, las vías intravenosas deberían quitarse o cambiarse.

INFECCIONES POR *CANDIDA* DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

La mortalidad es mínima cuando se usa un tratamiento combinado médico y quirúrgico, en comparación con cada uno de ellos por separado. Una vez que se establece el diagnóstico de endocarditis candidiásica, el procedimiento de elección consiste en iniciar ANFBL, con o sin flucitosina. Aunque la ANFB es una alternativa, debido a la duración del tratamiento postoperatorio, se prefiere una ANFBL para reducir la nefrotoxicidad. Se debería sustituir la válvula lo antes posible. No se conoce si es mejor esperar para que el tratamiento antifúngico haga efecto antes de la cirugía, y en la actualidad se aconseja intervenir lo antes posible desde el punto de vista logístico. Después de la cirugía, el tratamiento antifúngico debería administrarse durante al menos 6-10 semanas debido a la elevada incidencia de recidiva. En el momento de la eliminación de la válvula y de las vegetaciones circundantes debería lavarse la zona con una solución que contenga anfotericina B (las directrices actuales de la IDSA no abordan la aplicación tópica de antifúngicos durante la cirugía)[171]. Si existe un absceso perivalvular u otro signo de la presencia residual de *Candida,* debería administrarse un tratamiento supresor ampliado más allá de 6-10 semanas. Algunos pacientes con endocarditis candidiásica pueden tener recidivas años después de la cirugía. Los pacientes con endocarditis por *Candida* deberían monitorizarse de forma exhaustiva durante al menos 2 años tras la operación. El fluconazol suele usarse como tratamiento supresor a largo plazo. Se han descrito casos ocasionales de tratamiento satisfactorio sin cirugía, tanto en adultos como en niños[172,173].

En la endocarditis sobre válvula protésica, las recomendaciones son las mismas que en caso de enfermedad sobre válvula nativa. El tratamiento supresor debería ser de por vida si no es posible extirpar la válvula. La mayoría de los pacientes suelen suspender el tratamiento supresor, habitualmente con un resultado mortal. En otras infecciones cardiovasculares, como la pericarditis o la miocarditis, suele recomendarse una administración prolongada de ANFBL, modificando la estrategia terapéutica según la sensibilidad de la cepa al fluconazol, voriconazol o equinocandinas. En la tromboflebitis supurativa debería realizarse una incisión y drenaje de la vena infectada y retirar el catéter, junto con la administración del antifúngico. En las infecciones de marcapasos y desfibriladores se recomienda retirar el dispositivo y administrar antifúngicos durante períodos similares a los de la endocarditis. Si sólo está infectado el generador o el bolsillo, se recomienda un tratamiento de 4 semanas tras la retirada del electrodo, mientras que si está infectado el electrodo se aconseja un tratamiento de al menos 6 semanas tras su extracción. En los dispositivos de asistencia ventricular que no se puedan retirar el tratamiento es igual al de la endocarditis.

INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR *CANDIDA*

A partir de un análisis de la literatura actual, el tratamiento combinado con ANFBL o ANFB y 5-fluorocitosina (5-FC), sin instilación intratecal, es la medida terapéutica más racional tanto para la meningitis como para la infección parenquimatosa difusa. Esta recomendación se basa por completo en estudios observacionales. Existen evidencias experimentales de que la ANFB liposómica puede tener una mayor concentración cerebral[174]. La relevancia clínica de este hallazgo aún está por establecer, pero la mayoría de los expertos usan ANFB liposómica en las infecciones documentadas del sistema nervioso central (observación personal). En los casos muy graves se debe plantear el uso de antifúngicos intratecales. Se recomienda retirar y sustituir los dispositivos ventriculares infectados en dos intervenciones distintas (v. cap. 85). Las indicaciones para los abscesos cerebrales causados por *Candida* siguen sin estar claras.

PERITONITIS, INFECCIÓN DE LA VESÍCULA BILIAR Y ABSCESOS INTRAABDOMINALES POR *CANDIDA*

La peritonitis por *Candida* secundaria a la diálisis peritoneal, si no hay signos de diseminación a otros órganos, puede responder a la instilación local de anfotericina B en una concentración de 2-4 μg/ml en el líquido del dializado[175]. Sin embargo, muchos pacientes tienen dolor con este tratamiento. La inflamación local causada por la anfotericina puede reducir la superficie de diálisis al provocar adhesiones. Se han descrito casos de tratamiento satisfactorio con fluconazol[176,177]. La retirada del catéter es necesaria casi siempre[177,178]. Sin embargo, se han publicado algunos casos de tratamiento con éxito sin retirarlo[179,180]. Recientemente se ha publicado una revisión de la peritoni-tis fúngica que no plantea diferencias con las estrategias terapéuticas básicas indicadas en este capítulo[181].

La obtención de *Candida* a partir de un drenaje abdominal colocado en el momento de la cirugía digestiva no debería obligar a instaurar un tratamiento antifúngico de forma sistemática[152]. El tema de cuándo comenzar el tratamiento en pacientes con un drenaje abdominal en cuyo cultivo se obtiene *Candida* y la controversia sobre el tratamiento se ha descrito y revisado con detalle recientemente[132]. Por lo general, se ha reducido el umbral para tratar a estos pacientes, pero el impacto del tratamiento sobre su evolución clínica sigue sin definirse por completo. El descubrimiento de *Candida* en el líquido ascítico de un abdomen sin drenaje suele significar que se precisa tratamiento. Puede producirse una diseminación hematógena a partir del peritoneo. La profilaxis con fluconazol ha tenido éxito para evitar el desarrollo de una peritonitis candidiásica en una población de pacientes quirúrgicos de alto riesgo con interrupción de la integridad del tubo digestivo[182]. Este hongo ha sido una causa de peritonitis asociada a la diálisis peritoneal, y se cuenta con una experiencia considerable sobre su tratamiento sin retirar el catéter de diálisis[183].

En el pasado, la tasa de fracaso de la curación de la candidiasis hepatoesplénica era elevada tanto con la anfotericina B en monoterapia como en combinación con 5-FC. En la actualidad, se recomienda ANFBL o ANFB para los pacientes con una enfermedad de gravedad moderada o refractaria. Aunque el fluconazol en monoterapia se ha recomendado para los pacientes estables, una alternativa atractiva consiste en iniciar el tratamiento con ANFBL o ANFB durante 2 semanas, seguido de fluconazol oral a largo plazo. Los datos publicados sobre la curación con anfotericina liposómica, caspofungina y ANFBL son prometedores[184-186]. En algunos casos, puede ser necesaria la esplenectomía para los abscesos voluminosos o refractarios. Recientemente, se ha evaluado el uso de la corticoterapia adyuvante en un amplio estudio y se han obtenido resultados favorables en los casos refractarios[187].

La colecistitis causada por *Candida* puede responder a la anfotericina B o al fluconazol[188]. En la candidiasis de la vesícula biliar o de las vías biliares puede requerirse un drenaje[189] además del tratamiento antifúngico. Este hongo puede complicar una pancreatitis necrosante y es una causa cada vez más frecuente de pancreatitis. Esta entidad debería tratarse con ANFBL o ANFB hasta que el paciente esté estable. El papel del tratamiento de continuación o primario con los fármacos más novedosos no está claro en la actualidad (esto es una opinión del autor). Los abscesos pancreáticos por *Candida* se han drenado satisfactoriamente con aspiración percutánea guiada por TC además del tratamiento antifúngico sistémico.

CANDIDIASIS URINARIA

La candiduria asintomática posterior al sondaje suele resolverse sin un tratamiento antifúngico específico. Las recomendaciones actuales consisten en no tratar a menos que el paciente esté asintomático o que pertenezca a un grupo de alto riesgo de diseminación, como los pacientes sintomáticos, neutropénicos, trasplantados renales, lactantes de bajo peso al nacer y pacientes sometidos a manipulaciones del tracto urinario. La anfotericina local (solución de 50 mg de anfotericina B en 1 litro de agua estéril infundida a 40 ml/hora a través de una sonda

de Foley) se usó ampliamente en el pasado, pero ha perdido popularidad debido a la eficacia del fluconazol oral (200-400 mg/día durante 7-14 días). Sin embargo, aún puede ser útil para los pacientes con especies de *Candida* resistentes, sobre todo *C. glabrata*. Para las cepas resistentes al fluconazol, las alternativas son la ANFBL o la ANFB con o sin flucitosina o voriconazol[104]. El tratamiento debería continuarse hasta que los cultivos sean negativos y el paciente esté asintomático. Ciertos pacientes seleccionados pueden requerir irrigación con anfotericina B mediante sondas de nefrostomía colocadas directamente en los sistemas colectores. Si se forman bolas fúngicas en el tracto urinario, se requiere su extirpación quirúrgica. Cuando se afecta el riñón, está indicado usar ANFBL o ANFB. Sin embargo, el fluconazol oral puede ser una alternativa en pacientes con una infección leve o moderada. El fármaco se excreta en alta concentración en la orina. El 5-FC es otra alternativa, pero menos popular, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal y puede desarrollarse resistencia. Cualquier endoprótesis, catéter u otro material protésico situado en el tracto urinario debería retirarse para evitar la recidiva.

La erradicación de la candiduria en pacientes que requieren una sonda de Foley permanente es especialmente problemática. En un ensayo clínico controlado con placebo se observó que el fluconazol en dosis de 200 mg/día durante 14 días lograba la erradicación de la candiduria, pero la tasa de recidiva era elevada, lo que sugiere la inutilidad del tratamiento antifúngico[190]. Un amplio estudio observacional también ha verificado la inutilidad de dicho tratamiento[191]. De forma alternativa, es posible que el tracto urinario pueda ser una fuente para la diseminación hematógena, y la presencia de candiduria puede indicar una propagación al riñón y una candidiasis diseminada generalizada. La selección de los pacientes que requieren una sonda de Foley permanente y la estrategia terapéutica en ellos deben individualizarse según su contexto clínico. Mientras la sonda de Foley se mantenga colocada, el objetivo de erradicar la candiduria puede ser imposible de lograr. Se requieren más datos para determinar el papel de los nuevos azoles que se están desarrollando y el de la caspofungina.

CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEA

La estomatomicosis debería tratarse con fármacos tópicos siempre que sea posible. El más barato es la nistatina. La dosis habitual en adultos es de 4-6 ml de una solución de 100.000 U/ml 4 veces al día. El clotrimazol en comprimidos de 10 mg para disolver en la boca cinco veces al día es una alternativa atractiva y su eficacia es aproximadamente igual a la de la nistatina, pero no es amargo como ésta. En los casos más graves o refractarios se recomienda el fluconazol oral en dosis de 100-200 mg/día. En los cuadros refractarios al fluconazol, las alternativas son la solución de itraconazol o la suspensión de posaconazol. En los pacientes con SIDA puede ser necesario un tratamiento supresor crónico con fluconazol. La supresión intermitente se asocia con tasas más elevadas de éxito y con un menor nivel de desarrollo de resistencia. El tratamiento para la estomatitis candidiásica de la dentadura postiza es el mismo que el de la estomatomicosis, con la adición de una limpieza meticulosa de la dentadura postiza y la corrección de las placas que se adapten mal. La queilitis angular, que suele asociarse con la estomatitis candidiásica de la dentadura postiza, se debería tratar con clotrimazol oral o con crema de miconazol.

Se puede realizar el diagnóstico de presunción de la esofagitis candidiásica basándose en la presencia de estomatomicosis faríngea y de síntomas de esofagitis en pacientes con SIDA o cáncer, y se considera que un tratamiento de prueba con antifúngicos sistémicos es adecuado antes de la confirmación endoscópica del diagnóstico. El tratamiento tópico con comprimidos de clotrimazol para disolver en la boca, suspensión de anfotericina B o suspensión de nistatina suele fracasar. El tratamiento con cápsulas de fluconazol o itraconazol es la alternativa recomendada. El ketoconazol ha perdido popularidad. El fluconazol se considera mejor que las cápsulas de itraconazol, pero se piensa que la solución de itraconazol es comparable al fluconazol.

En la esofagitis refractaria, la solución de itraconazol se considera la estrategia de primera elección. La suspensión de posaconazol y el voriconazol son alternativas. Si es preciso, se puede usar un tratamiento intravenoso con ANFBL, ANFB o equinocandinas. En las infecciones esofágicas refractarias la anfotericina B intravenosa en dosis baja (10-20 mg/día) ha sido satisfactoria[192]. El tratamiento supresor a largo plazo puede ser necesario en los pacientes con SIDA[193].

El tratamiento más eficaz para el intertrigo por *Candida* consiste en reducir la humedad de la zona afectada y aplicar una loción de anfotericina B o crema de nistatina varias veces al día, o bien miconazol o clotrimazol tópico. En el tratamiento de la dermatitis del pañal por *Candida*, la nistatina en polvo o en crema, combinada con un corticoide, ha sido eficaz. También puede usarse crema o loción de anfotericina. Estos mismos fármacos usados para dicha dermatitis suelen ser eficaces para el prurito anal.

La vaginitis candidiásica no complicada responde a un ciclo corto de tratamiento tópico u oral en la inmensa mayoría de los pacientes. Los siguientes regímenes usados 1-7 días se consideran comparables: clotrimazol (sin receta), butoconazol (sin receta), miconazol (sin receta), tioconazol (sin receta), terconazol, azoles orales (ketoconazol, 400 mg/12 h durante 5 días, que no está aprobado en Estados Unidos), itraconazol (200 mg/12 h durante 1 día o 200 mg/24 h durante 3 días, que no está aprobado en Estados Unidos) y fluconazol (dosis única oral de 150 mg)[194]. Otras pautas consisten en nistatina (100.000 U/24 h durante 2 semanas) y ácido bórico (600 mg en una cápsula de gelatina una vez al día por vía vaginal durante 14 días)[195]. La vaginitis candidiásica recidivante requiere la erradicación de los factores causales en la medida de lo posible. A continuación, se debería usar un tratamiento con azoles tópicos u orales durante 2 semanas, seguido de 6 meses de fluconazol (dosis recomendada, 150 mg/semana por vía oral). Existen revisiones exhaustivas sobre este tema[73].

El mejor tratamiento de la paroniquia causada por *Candida* consiste en evitar la inmersión de las manos en agua en la medida de lo posible y aplicar crema de clotrimazol o miconazol dos veces al día. También se debe realizar un drenaje.

CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEA CRÓNICA

El tratamiento tópico de la piel y las mucosas sólo logra una ligera mejoría de la enfermedad. La anfotericina B intravenosa ha sido eficaz, pero casi todos los pacientes recidivan. El 5-FC uracilo oral no ha sido eficaz. El avance fundamental en el tratamiento de esta enfermedad son los azoles de administración sistémica: ketoconazol, fluconazol o itraconazol[41]. El fluconazol se recomienda como tratamiento de primera línea[104]. Muchas publicaciones han documentado el éxito de este tratamiento, que puede ser necesario mantener durante meses o años. El desarrollo de resistencia con un tratamiento a largo plazo es un problema potencial. Estos pacientes deberían tratarse de forma similar al SIDA cuando existan infecciones crónicas por *Candida* refractaria al fluconazol.

CANDIDIASIS OCULAR

La distinción entre el tratamiento de la coriorretinitis y la endoftalmitis candidiásicas es fundamental y se describe en el capítulo 112. Mientras que la coriorretinitis suele responder al tratamiento sistémico sin más, la endoftalmitis puede requerir un tratamiento intravítreo además de la medicación sistémica, sobre todo si hay un absceso vítreo[196,197]. A menudo, la vitrectomía de la porción plana permite obtener líquido vítreo para confirmar el diagnóstico, ofrece un medio para administrar tratamiento intravítreo y elimina las masas fúngicas del cuerpo vítreo.

INFECCIONES DIVERSAS CAUSADAS POR *CANDIDA*

Se han publicado varias revisiones sobre la infección laríngea por *Candida*[198,199]. La mayoría de los pacientes han recibido anfotericina B intravenosa. El fluconazol puede ser apropiado como tratamiento de mantenimiento. El tratamiento médico de la orquiepididimitis candidiásica basta en ocasiones, pero la mayoría de los pacientes han requerido un drenaje o la orquiectomía[200]. La mayoría de los casos de neumonía candidiásica se han tratado con anfotericina B. Existe poca información sobre el tratamiento de este cuadro. La mayoría de los pacientes que tienen cepas de *Candida* del aparato respiratorio no requieren un tratamiento específico[104,201]. Sin embargo, en los que se han sometido a trasplante pulmonar existe la preocupación de que se infecte el pulmón trasplantado, así como los sitios de la manipulación quirúrgica[201].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Langenbeck B. Auffingung von Pilzen aus der Schleimhaut der Speiserohre einer Typhus-Leiche. *Neue Not Geb Natur Heilk (Froriep)*. 1839;**12**:145-7.
2. Rippon JW. Candidiasis and the pathogenic yeasts. *Medical Mycology, The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*. Philadelphia: WB Saunders; 1988: 532-81.
3. Joachim H, Polayes S. Subacute endocarditis and systemic mycosis (monilia). *JAMA*. 1940;**115**:205-8.
4. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;**20**:485-506.
5. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Secular Trends in Candidemia-Related Hospitalization in the United States. *2000-2005. Infect Control Hosp Epidemiol*., 2008.
6. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;**26**:540-7.
7. Miller LG, Hajjeh RA, Edwards Jr JE. Estimating the cost of nosocomial candidemia in the United States. *Clin Infect Dis*. 2001;**32**:1110.
8. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;**39**:309-17.
9. Davis SL, Vazquez JA, McKinnon PS. Epidemiology, risk factors, and outcomes of *Candidaalbicans* versus non-*albicans* candidemia in nonneutropenic patients. *Ann Pharmacother*. 2007;**41**:568-73.
10. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, et al. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;**27**:359-66.
11. Bassetti M, Righi E, Tumbarello M, et al. *Candida* infections in the intensive care unit: epidemiology, risk factors and therapeutic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006;**4**: 875-885.
12. Sobel JD. The Emergence of Non-*albicansCandida* Species as Causes of Invasive Candidiasis and Candidemia. *Curr Infect Dis Rep*. 2006;**8**:427-33.
13. Hannula J, Saarela M, Dogan B, et al. Comparison of virulence factors of oral *Candida* dubliniensis and *Candidaalbicans* isolates in healthy people and patients with chronic candidosis. *Oral Microbiol Immunol*. 2000;**15**:238-44.
14. Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and four licensed systemic antifungal agents against *Candida* species infrequently isolated from blood. *J Clin Microbiol*. 2003;**41**:78-83.
15. Zhou X, Kong F, Sorrell TC, et al. Practical method for detection and identification of *Candida*, *Aspergillus*, and *Scedosporium* spp. by use of rolling-circle amplification. *J Clin Microbiol*. 2008;**46**:2423-7.
16. Alexander BD, Ashley ED, Reller LB, et al. Cost savings with implementation of PNA FISH testing for identification of *Candida albicans* in blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;**54**:277-82.
17. Odds FC, Jacobsen MD. Multilocus sequence typing of pathogenic *Candida* species. *Eukaryot Cell*. 2008;**7**:1075-84.
18. Marol S, Yucesoy M. Molecular epidemiology of *Candida* species isolated from clinical specimens of intensive care unit patients. *Mycoses*. 2008;**51**:40-9.
19. Garland JS, Alex CP, Sevallius JM, et al. Cohort study of the pathogenesis and molecular epidemiology of catheter-related bloodstream infection in neonates with peripherally inserted central venous catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;**29**:243-9.
20. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Haraldsson G, et al. Molecular epidemiology of candidemia: evidence of clusters of smoldering nosocomial infections. *Clin Infect Dis*. 2008;**47**: e17-24.
21. Ibrahim AS, Magee BB, Sheppard DC, et al. Effects of ploidy and mating type on virulence of *Candidaalbicans*. *Infect Immun*. 2005;**73**:7366-74.
22. Magee BB, Magee PT. Induction of mating in *Candidaalbicans* by construction of MTLa and MTLalpha strains. *Science*. 2000;**289**:310-3.
23. Hull CM, Raisner RM, Johnson AD. Evidence for mating of the "asexual" yeast *Candidaalbicans* in a mammalian host. *Science*. 2000;**289**:307-10.
24. Romani L. Innate and Acquired Cellular Immunity to Fungi. In: Heitman J, Filler SG, Edwards JE Jr, Mitchell AP, editors. *Molecular Principles of Fungal Pathogenesis*. Washington, D.C: American Society for Microbiology; 2006. 471-86.
25. Fernandes L, Bocca AL, Ribeiro AM, et al. Pathogenic Fungi: Insights in Molecular Biology. Caister Academic Press;: Horizon Scientific Press; 2008.
26. Blanco JL, Garcia ME. Immune response to fungal infections. *Vet Immunol Immunopathol*. 2008;**125**:47-70.
27. Vonk AG, Netea MG, van der Meer JW, et al. Host defence against disseminated *Candidaalbicans* infection and implications for antifungal immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;**6**:891-903.
28. Kang SS, Kauls LS, Gaspari AA. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease 951-983; quiz. *J Am Acad Dermatol*. 2006;**54**:83-6.
29. Lopez-Garcia B, Lee PH, Yamasaki K, et al. Anti-fungal activity of cathelicidins and their potential role in *Candidaalbicans* skin infection. *J Invest Dermatol*. 2005;**125**:108-15.
30. Vilanova M, Correia A. Host defense mechanisms in invasive candidiasis originating in the GI tract. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;**6**:441-5.
31. Fidel Jr PL. History and update on host defense against vaginal candidiasis. *Am J Reprod Immunol* 2007;**57**:2-12.
32. Romani L, Montagnoli C, Bozza S, et al. The exploitation of distinct recognition receptors in dendritic cells determines the full range of host immune relationships with *Candidaalbicans*. *Int Immunol* 2004;**16**:149-61.
33. Gank KD, Yeaman MR, Kojima S, et al. SSD1 is integral to host defense peptide resistance in *Candidaalbicans*. *Eukaryot Cell* 2008;**7**:1318-27.
34. Barker KS, Park H, Phan QT, et al. Transcriptome profile of the vascular endothelial cell response to *Candidaalbicans*. *J Infect Dis* 2008;**198**:193-202.
35. Yeaman MR, Cheng D, Desai B, et al. Susceptibility to thrombin-induced platelet microbicidal protein is associated with increased fluconazole efficacy against experimental endocarditis due to *Candidaalbicans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;**48**:3051-6.
36. Robert R, Senet JM, Mahaza C, et al. Molecular basis of the interactions between *Candidaalbicans*, fibrinogen, and platelets. *J Mycol Med* 1992;**2**:19-25.
37. Levitz SM, Diamond RD. Killing of aspergillus fumigatus spores and *Candidaalbicans* yeast phase by the iron-hydrogen peroxide-iodide cytotoxic system: Comparison with the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system. *Infection and Immunity*. 1984;**43**:1100-2.
38. Ganz T, Selsted ME, Szklark D, et al. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*. 1985;**76**:1427-35.
39. Roilides E, Lyman CA, Sein T, et al. Antifungal activity of splenic, liver and pulmonary macrophages against *Candida albicans* and effects of macrophage colony-stimulating factor. *Medical Mycology*. 2000;**38**:161-8.
40. Spellberg B, Edwards JE. The Pathophysiology and Treatment of *Candida* Sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2002;**4**:387-99.
41. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;**20**:197-206.
42. Lee KW, Balish E. Systemic candidiasis in germ free, flora-defined and conventional mice. *J Reticuloendothel Soc*. 1981;**29**:71-7.
43. Hodgetts S, Nooney L, Al-Akeel R, et al. Efungumab and caspofungin: pre-clinical data supporting synergy. *J Antimicrob Chemother*. 2008;**61**:1132-9.
44. Pachl J, Svoboda P, Jacobs F, et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2006;**42**:1404-13.
45. Matthews RC, Burnie JP. Human recombinant antibody to HSP90: a natural partner in combination therapy. *Curr Mol Med*. 2005;**5**:403-11.
46. Cutler JE, Granger BL, Han Y. Immunoprotection against candidiasis Chapter 17. In: Calderone RA, editor. *Candida and Candidiasis*. Washington, D.C: American Society for Microbiology; 2002: 243-56.
47. Louria DB, Smith JK, Brayton RG, et al. Anti-*Candida* factors in serum and their inhibitors: I. Clinical and laboratory observations. *Journal of Infectious Diseases*. 1972;**125**:102-14.
48. Ashman RB, Papadimitriou JM, Fulurija A, et al. Role of complement C5 and T lymphocytes in pathogenesis of disseminated and mucosal candidiasis in susceptible DBA/2 mice. *Microb Pathog*. 2003;**34**:103-1.
49. Gelfand JA, Hurley DL, Fauci AS, et al. Role of complement in host defense against experimental disseminated candidiasis. *Journal of Infectious Diseases*. 1978;**139**:9.
50. Kozel TR, Brown RR, Pformmer GS. Activation and binding of C3 by *Candidaalbicans*. *Infection and Immunity*. 1987;**55**: 1890-1894.
51. Hostetter MK. Adhesins and ligands involved in the interaction of *Candida* spp. with epithelial and endothelial surfaces. *Clin Microbiol Rev*. 1994;**7**:29-42.
52. Edwards Jr JE, Gaither TA, O'Shea JJ, et al. Expression of specific binding sites on *Candida* with functional and antigenic characteristics of human complement receptors. *Journal of Immunology*. 1986;**137**:3577-83.
53. Heitman J, Filler SG, Edwards JE Jr, et al. *Molecular Principles of Fungal Pathogenesis*. Washington D. C.: American Society for Microbiology Press;; 2006.
54. Lehrer RI. Inhibition by sulfonamides of the Candidacidal activity of human neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*. 1971;**50**:2498-505.
55. Krause W, Matheis H, Wulf K. Fungemia and funguria after oral administration of *Candidaalbicans*. *Lancet*. 1969;**1**: 598-599.
56. Stone HH, Kolb LD, Currie CA, et al. *Candida* sepsis: Pathogenesis and principles of treatment. *Ann Surg*, 697-711.
57. Nobile CJ, Schneider HA, Nett JE, et al. Complementary adhesin function in *C. albicans* biofilm formation. *Curr Biol*. 2008;**18**:1017-24.
58. Dominic RM, Shenoy S, Baliga S. *Candida* biofilms in medical devices: Evolving trends. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2007;**5**:431-6.
59. Viale P, Stefani S. Vascular catheter-associated infections: a microbiological and therapeutic update. *J Chemother*. 2006;**18**:235-49.
60. Kumar CP, Menon T. Biofilm production by clinical isolates of *Candida* species. *Med Mycol*. 2006;**44**:99-101.
61. Davies AN, Brailsford SR, Beighton D, et al. Oral candidosis in community-based patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2008;**35**:508-14.
62. Villar CC, Kashleva H, Nobile CJ, et al. Mucosal tissue invasion by *Candidaalbicans* is associated with E-cadherin degradation, mediated by transcription factor Rim101p and protease Sap5p. *Infect Immun*. 2007;**75**:2126-35.
63. Shen YZ, Qi TK, Ma JX, et al. Invasive fungal infections among inpatients with acquired immune deficiency syndrome at a Chinese university hospital. *Mycoses*. 2007;**50**:475-80.
64. Lehner T. Classification and clinico-pathological features of Candida infections in the mouth. In: Winner HI, Hurley R, editors. *Symposium on Candida Infections*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1966: 119-37.
65. Terai H, Shimahara M. Cheilitis as a variation of *Candida*-associated lesions. *Oral Dis*. 2006;**12**:349-52.
66. Vigneswaran N, Anderson GB. Oral and maxillofacial pathology case of the month Oral candidiasis associated with inhaled corticosteroid use. *Tex Dent J*. 2006;**123**(618): 22-3.
67. Mimidis K, Papadopoulos V, Margaritis V, et al. Predisposing factors and clinical symptoms in HIV-negative patients with Candida oesophagitis: are they always present? *Int J Clin Pract*. 2005;**59**:210-3.
68. Staib P, Kretschmar M, Nichterlein T, et al. Differential activation of a *Candidaalbicans* virulence gene family during infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;**97**:6102-7.
69. Vazquez JA, Sobel JD. Mucosal candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;**16**:793-820.
70. Naglik JR, Fidel Jr PL, Odds FC. Animal models of mucosal Candida infection. *FEMS Microbiol Lett*. 2008;**283**:129-3.
71. Koh AY, Kohler JR, Coggshall KT, et al. Mucosal damage and neutropenia are required for *Candidaalbicans* dissemination. *PLoS Pathog*. 2008;**4**:e35.
72. Cassone A, De Bernardis F, Santoni G. Anticandidal immunity and vaginitis: novel opportunities for immune intervention. *Infect Immun*. 2007;**75**:4675-86.
73. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007;**369**:1961-7.
74. Fidel Jr PL. The protective immune response against vaginal candidiasis: lessons learned from clinical studies and animal models. *Int Rev Immunol*. 2002;**21**:515-48.
75. Ringdahl EN. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Mo Med*. 2006;**103**:165-8.
76. Meyer H, Goettlicher S, Mendling W. Stress as a cause of chronic recurrent vulvovaginal candidosis and the effectiveness of the conventional antimycotic therapy. *Mycoses*. 2006;**49**:202-9.
77. Ventolini G, Baggish MS. Post-menopausal recurrent vaginal candidiasis: effect of hysterectomy on response to treatment, type of colonization and recurrence rates post-treatment. *Maturitas*. 2005;**51**:294-8.
78. Farage MA, Stadler A. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;**192**:2-3 981-982; author reply.
79. Aldana-Valenzuela C, Morales-Marquec M, Castellanos-Martinez J, et al. Congenital candidiasis: a rare and unpredictable disease. *J Perinatol*. 2005;**25**:680-2.
80. Adler A, Litmanovitz I, Regev R, et al. Breakthrough *Candida* Infection in a preterm infant with congenital cutaneous *Candida albicans* infection. *Am J Perinatol*. 2005;**22**:169-72.
81. Domonkos AN, Arnold Jr HL, Odom RB. Disease due to fungi. In: Domonkos AN, Arnold HL Jr, Odom RB, editors. *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. Philadelphia: WB Saunders; 1982: 341-403.
82. Adams SP. Dermacase. Erosio interdigitalis blastomycetica. *Can Fam Physician*. 2002;**48**(271): 7.
83. Kapdagli H, Ozturk G, Dereli T, et al. *Candida* folliculitis mimicking tinea barbae. *Int J Dermatol*. 1997;**36**:295-7.
84. Scheinfeld NS. Obesity and dermatology. *Clin Dermatol*. 2004;**22**:303-9.
85. Edwards S. Balanitis and balanoposthitis: a review see comments. *Genitourin Med*. 1996;**72**:155-9.
86. Mayser P. Mycotic infections of the penis. *Andrologia*. 1999;**31** (Suppl 1): 13-6.
87. Darcis JM, Etienne M, Demonty J. *Candida albicans* Septicemia in Heroin Addicts. *American Journal of Dermatopathology*. 1986;**8**:501-4.
88. Bodey GP, Luna M. Skin lesions associated with disseminated candidiasis. *JAMA*. 1974;**229**:1466-8.
89. Agarwal S, Sharma M, Mehndirata V. Solitary ecthyma gangrenosum (EG)-like lesion consequent to *Candida albicans* in a neonate. *Indian J Pediatr*. 2007;**74**:582-4.
90. Leslie KS, McCann BG, Levell NJ. Candidal ecthyma gangrenosum in a patient with malnutrition. *Br J Dermatol*. 2005;**153**:847-8.
91. Silverman RA, Rhodes AR, Dennehy PH. Disseminated intravascular coagulation and purpura fulminans in a patient with *Candida* sepsis. *Biopsy of purpura fulminans as an aid to diagnosis of systemic Candida infections. American Journal of Medicine*. 1986;**80**:679-84.
92. Glaich AS, Krathen RA, Smith MJ, et al. Disseminated candidiasis mimicking leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;**53**:544-6.
93. Dorko E, Jautova J, Pilipcinec E, et al. Occurrence of *Candida* strains in cases of paronychia. *Folia Microbiol (Praha)*. 2004;**49**:591-5.

94. Hay RJ. Antifungal therapy of yeast infections. *J Am Acad Dermatol.* 1994;**31**:S6-9.
95. Concannon P, Gisoldi E, Phillips S, et al. Diaper dermatitis: a therapeutic dilemma. *Results of a double-blind placebo controlled trial of miconazole nitrate o. 25%. Pediatr Dermatol.* 2001;**18**:149-55.
96. Kranke B, Trummer M, Brabek E, et al. Etiologic and causative factors in perianal dermatitis: results of a prospective study in 126 patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;**118**:90-4.
97. Kalfa VC, Roberts RL, Stiehm ER. The syndrome of chronic mucocutaneous candidiasis with selective antibody deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;**90**:259-64.
98. Perniola R, Congedo M, Rizzo A, et al. Innate and adaptive immunity in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Mycoses.* 2008;**51**:228-35.
99. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;**91**:2843-50 99a. Michels AW, Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2). *J Intern Med.* 2009;265:530-540..
100. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med.* 2006;3:e289.
101. Chapman SW, Daniel CR. Cutaneous manifestations of fungal infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1994;**8**:879-910.
102. Verduyn Lunel FM, Voss A, Kuijper EJ, et al. Detection of the *Candida* antigen mannan in cerebrospinal fluid specimens from patients suspected of having *Candida* meningitis. *J Clin Microbiol.* 2004;**42**:867-70.
103. Wood GC, Mueller EW, Croce MA, et al. *Candida* sp. isolated from bronchoalveolar lavage: clinical significance in critically ill trauma patients. *Intensive Care Med.* 2006;**32**:599-603.
104. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;**48**:503-35.
105. Ko SC, Chen KY, Hsueh PR, et al. Fungal empyema thoracis: an emerging clinical entity. *Chest.* 2000;**117**:1672-8.
106. Franklin WG, Simon AB, Sodeman TM. *Candida* myocarditis without valvulitis. *Am J Cardiol.* 1976;**38**:924-8.
107. Rubin RH, Moellering RC. Clinical microbiologic and therapeutic aspects of purulent pericarditis. *American Journal of Medicine.* 1975;**59**:68-78.
108. Reyes MP, Lerner AM. Endocarditis caused by Candida species. In: Bodeg GP, Fainstein V, editors. *Candidiasis.* New York: Raven Press; 1985: 203-9.
109. Varghese GM, Sobel JD. Fungal endocarditis. *Curr Infect Dis Rep.* 2008;**10**:275-9.
110. Baddley JW, Benjamin Jr DK, Patel M, et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;**27**:519-2.
111. Hauser M, Hess J, Belohradsky BH. Treatment of *Candidaalbicans* endocarditis: case report and a review. *Infection.* 2003;**31**:125-7.
112. Carr MJ, Clarke S, O'Connell F, et al. First reported case of endocarditis caused by *Candida* dubliniensis. *J Clin Microbiol.* 2005;**43**:3023-6.
113. Odds FC. Candida endocarditis, myocarditis and other cardiovascular Candida infections. *Candida and Candidosis A review and bibliography.* London: Bailliere Tindall; 1988: 175-180.
114. Yeaman MR, Soldan SS, Ghannoum MA, et al. Resistance to platelet microbicidal protein results in increased severity of experimental *Candidaalbicans* endocarditis. *Infection and Immunity.* 1996;**64**:1379-84.
115. Calderone RA, Scheld WM. Role of fibronectin in the pathogenesis of candidal infections. *Reviews of Infectious Diseases.* 1987;**9**:S400-3.
116. Galgiani JN, Stevens DA. Fungal endocarditis: need for guidelines in evaluating therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;**73**:293-6.
117. Seelig MS, Speth CP, Kozinn PJ, et al. Patterns of *Candida* endocarditis following cardiac surgery. *Importance of early diagnosis and therapy (an analysis of 91 cases).* 1974;**27**:125-60.
118. Toya SP, Schraufnagel DE, Tzelepis GE. Candiduria in intensive care units: association with heavy colonization and candidaemia. *J Hosp Infect.* 2007;**66**:201-6.
119. Paul N, Mathai E, Abraham OC, et al. Factors associated with candiduria and related mortality. *J Infect.* 2007;**55**:450-5.
120. Binelli CA, Moretti ML, Assis RS, et al. Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidaemia. *Clin Microbiol Infect.* 2006;**12**:538-43.
121. Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis.* 2005;**41**(Suppl 6): S371-6.
122. Wise GJ, Shteynshlyuger A. How to diagnose and treat fungal infections in chronic prostatitis. *Curr Urol Rep.* 2006;7:320-8.
123. Mahlknecht A, Pecorari V, Richter A. Sepsis due to asymptomatic *Candida* prostatitis. *Arch Ital Urol Androl.* 2005;**77**:155-6.
124. Toshikuni N, Ujike K, Yanagawa T, et al. *Candida albicans* endophthalmitis after extracorporeal shock wave lithotripsy in a patient with liver cirrhosis. *Intern Med.* 2006;**45**:1327-32.
125. Kamaliah MD, Bhajan MA, Dzarr GA. Emphysematous pyelonephritis caused by *Candida* infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2005;**36**:725-7.
126. Singh CR, Lytle WF. Cystitis emphysematosa caused by *Candida* tropicalis. *J Urol.* 1983;**130**:1171-3.
127. Sultana SR, McNeill SA, Phillips G, et al. Candidal urinary tract infection as a cause of pneumaturia. *J R Coll Surg Edinb.* 1998;**43**:198-9.
128. Shaikh Z, Shaikh S, Pujol F, et al. *Candida tropicalis* osteomyelitis: case report and review of literature. *Am J Med.* 2005;**118**:795-8.
129. Arias F, Mata-Essayag S, Landaeta ME, et al. *Candida albicans* osteomyelitis: case report and literature review. *Int J Infect Dis.* 2004;**8**:307-14.
130. Lerch K, Kalteis T, Schubert T, et al. Prosthetic joint infections with osteomyelitis due to *Candida albicans*. *Mycoses.* 2003;**46**:462-6.
131. Hansen BL, Andersen K. Fungal arthritis. *A review.* 1995;**24**:248-50.
132. Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. *Candida* peritonitis. *Curr Opin Crit Care.* 2007;**13**:195-9.
133. Rex JH. Candida in the peritoneum: passenger or pathogen? *Crit Care Med.* 2006;**34**:902-3.
134. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med.* 2006;**34**: 646-52.
135. Domagk D, Fegeler W, Conrad B, et al. Biliary tract candidiasis: diagnostic and therapeutic approaches in a case series. *Am J Gastroenterol.* 2006;**101**:2530-6.
136. Edwards Jr JE. Ocular manifestations of *Candida* septicemia: review of seventy-six cases of hematogenous *Candida* endophthalmitis. *Medicine.* 1974;**53**:47.
137. Shah CP, McKey J, Spirn MJ, et al. Ocular candidiasis: a review. *Br J Ophthalmol.* 2008;**92**:466-8.
138. Ness T, Pelz K, Hansen LL. Endogenous endophthalmitis: microorganisms, disposition and prognosis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;**85**:852-6.
139. Mehta S, Jiandani P, Desai M. Ocular lesions in disseminated candidiasis. *J Assoc Physicians India.* 2007;**55**:483-5.
140. Khan FA, Slain D, Khakoo RA. *Candida* endophthalmitis: focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy.* 2007;**27**:1711-2.
141. Gregori NZ, Flynn Jr HW, Miller D, et al. Clinical features, management strategies, and visual acuity outcomes of *Candida* endophthalmitis following cataract surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2007;**38**:378-85.
142. Brooks RG. Prospective study of *Candida* endophthalmitis in hospitalized patients with candidemia. *Archives of Internal Medicine.* 1989;**149**:2226-8.
143. Fisher RG, Gary Karlowicz M, Lall-Trail J. Very low prevalence of endophthalmitis in very low birth weight infants who survive candidemia. *J Perinatol.* 2005;**25**:408-11.
144. Noyola DE, Bohra L, Paysse EA, et al. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Ophthalmology.* 2002;**109**:80-4.
145. Henderson DK, Hockey LB, Vukalcic LJ, et al. Effect of immunosuppression on the development of experimental hematogenous *Candida* endophthalmitis. *Infection and Immunity.* 1980;**27**:628-31.
146. Ponton J, Moragues MD, Guillermo Q. Non-culture-based diagnosis. Chapter 27. In: Calderone RA, editor. *Candida and Candidiasis.* Washington, D.C: American Society for Microbiology; 2002: 395-425.
147. Edwards Jr JE. Invasive *Candida* Infections. *N Engl J Med.* 1991;**324**:1060-2.
148. Mitsutake K, Miyazaki T, Tashiro T, et al. Enolase antigen, mannan antigen, Cand-Tec antigen, and beta-glucan in patients with candidemia. *Journal of Clinical Microbiology.* 1996;**34**:1918-21.
149. Senn L, Robinson JO, Schmidt S, et al. 13-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis.* 2008;**46**:878-85.
150. Krick JA, Remington JS. Opportunistic invasive fungal infections in patients with leukemia and lymphoma. *Clin Haematol.* 1976;**5**:249-310.
151. Young RC, Bennett JE, Geelhoed GW, et al. Fungemia with compromised host resistance. *A study of 70 cases. Annals of Internal Medicine.* 1974;**80**:605-12.
152. Edwards Jr JE, Bodey GP, Bowden RA, et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections see comments. *Clinical Infectious Diseases* 1997;**25**:43-59.
153. Hockey LJ, Fujita NK, Gibson TR, et al. Detection of fungemia obscured by concomitant bacteremia: in vitro and in vivo studies. *Journal of Clinical Microbiology.* 1982;**16**:1080-5.
154. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al. Hospital-acquired candidemia. *The attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med.* 1988;**148**:2642-5.
155. Rex JH. Editorial response: catheters and candidemia. *Clinical Infectious Diseases.* 1996;**22**:467-70.
156. Yong PV, Chong PP, Lau LY, et al. Molecular identification of *Candida* orthopsilosis isolated from blood culture. *Mycopathologia.* 2008;**165**:81-7.
157. Vervaeke S, Vandamme K, Boone E, et al. A case of Candida lambica fungemia misidentified as Candida krusei in an intravenous drug abuser. *Med Mycol*, 1-4.
158. Samonis G, Kofteridis DP, Saloustros E, et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* bloodstream infection in patients in a tertiary hospital: an analysis of microbiological data. *Scand J Infect Dis.* 2008;**40**:414-9.
159. Zonios DI, Bennett JE. Update on azole antifungals. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;**29**:198-210.
160. Safdar A, Hanna HA, Boktour M, et al. Impact of high-dose granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia: retrospective case-control analysis of 491 episodes of *Candida* species bloodstream infections. *Cancer.* 2004;**101**:2859-65.
161. Spellberg BJ, Collins M, Avanesian V, et al. Optimization of a myeloid cell transfusion strategy for infected neutropenic hosts. *J Leukoc Biol.* 2007;**81**:632-41.
162. Spellberg BJ, Collins M, French SW, et al. A phagocytic cell line markedly improves survival of infected neutropenic mice. *J Leukoc Biol.*, 2005.
163. Kullberg BJ. Trends in immunotherapy of fungal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;**16**:51-5.
164. Grigull L, Beilken A, Schmid H, et al. Secondary prophylaxis of invasive fungal infections with combination antifungal therapy and G-CSF-mobilized granulocyte transfusions in three children with hematological malignancies. *Support Care Cancer.* 2006;**14**:783-6.
165. Pfaller MA, Diekema DJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against caspofungin, anidulafungin, and micafungin: analysis and proposal for interpretive MIC breakpoints. *J Clin Microbiol.* 2008;**46**:2620-9.
166. Pfaller MA, Boyken LB, Hollis RJ, et al. Validation of 24-Hour Fluconazole MIC Readings Versus the CLSI 48-Hour Broth Microdilution Reference Method: Results from a Global *Candida* Antifungal Surveillance Program. *J Clin Microbiol.*, 2008.
167. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis.* 1995;**171**:1545-52.
168. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1992;**326**:845-51.
169. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med.* 1994;**331**:1325-30.
170. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis.* 2003;**36**:1221-8.
171. Turnier E, Kay JH, Bernstein S, et al. Surgical treatment of *Candida* endocarditis. *Chest.* 1975;**67**:262-8.
172. Stripeli F, Tsolia M, Trapali C, et al. Successful medical treatment of Candida endocarditis with liposomal amphotericin B without surgical intervention. *Eur J Pediatr.* 2008;**167**:469-70.
173. Williams J, Lye DC. Cure of *Candida* glabrata native tricuspid valve endocarditis by continuous infusion of conventional amphotericin B in a patient with nephrotic syndrome. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;**30**:192-3.
174. Groll AH, Giri N, Petraitis V, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *Journal of Infectious Diseases.* 2000;**182**:274-82.
175. Bayer AS, Blumenkrantz MJ, Montgomerie JZ, et al. *Candida* peritonitis. *Report of 22 cases and review of the English literature. American Journal of Medicine.* 1976;**61**:832-40.
176. Amici G, Grandesso S, Mottola A, et al. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: critical review of six cases. *Adv Perit Dial.* 1994;**10**:169-73.
177. Montenegro J, Aguirre R, Gonzalez O, et al. Fluconazole treatment of *Candida* peritonitis with delayed removal of the peritoneal dialysis catheter. *Clin Nephrol.* 1995;**44**:60-3.
178. Chan TM, Chan CY, Cheng SW, et al. Treatment of fungal peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis with oral fluconazole: a series of 21 patients see comments. *Nephrol Dial Transplant* 1994;**9**:539-42.
179. Rodriguez-Perez JC. Fungal peritonitis in CAPD—which treatment is best? *Contrib Nephrol.* 1987;**57**:114-21.
180. Struijk DG, Krediet RT, Boeschoten EW, et al. Antifungal treatment of *Candida* peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1987;**9**:66-70.
181. Salvaggio MR, Pappas PG. Current Concepts in the Management of Fungal Peritonitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2003;**5**:120-4.
182. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intraabdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1999;**27**:1066-72.
183. Wong PN, Lo KY, Tong GM, et al. Treatment of fungal peritonitis with a combination of intravenous amphotericin B and oral flucytosine, and delayed catheter replacement in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2008;**28**:155-62.
184. Arda B, Soyer N, Sipahi OR, et al. Possible hepatosplenic candidiasis treated with liposomal amphotericin B and caspofungin combination. *J Infect.* 2006;**52**:387-8.
185. Altintas A, Ayyildiz O, Isikdogan A, et al. Successful initial treatment with caspofungin alone for hepatosplenic candidiasis in a patient with acute myeloblastic leukemia. *Saudi Med J.* 2006;**27**:1423-4.
186. Elouennass M, Doghmi K, Fagot T, et al. Hepatosplenic and kidneys candidasis complicating an acute myeloblastic leukemia. *A case treated with voriconazole and caspofungin. Ann Biol Clin (Paris).* 2005;**63**:423-7.
187. Legrand F, Lecuit M, Dupont B, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2008;**46**:696-702.
188. Bozzette SA, Gordon RL, Yen A, et al. Biliary concentrations of fluconazole in a patient with candidal cholecystitis: case report. *Clinical Infectious Diseases.* 1992;**15**:701-3.
189. Diebel LN, Raafat AM, Dulchavsky SA, et al. Gallbladder and biliary tract candidiasis. *Surgery.* 1996;**120**:760-4.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

190. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clinical Infectious Diseases.* 2000;**30**:19-24.
191. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clinical Infectious Diseases.* 2000;**30**:14-8.
192. Medoff G. Controversial areas in antifungal chemotherapy: Short-course and combination therapy with amphotericin B. *Reviews of Infectious Diseases.* 1987;**9**:403-7.
193. Agresti MG. de Bernardis F, Mondello F, et al. Clinical and mycological evaluation of fluconazole in the secondary prophylaxis of esophageal candidiasis in AIDS patients. *An open, multicenter study. European Journal of Epidemiology.* 1994;**10**:17-22.
194. Reef SE, Levine WC, McNeil MM, et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis 1993. *Clinical Infectious Diseases.* 1995;**20**(Suppl 1): S80-9.
195. Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med.* 1997;**337**:1896-903.
196. Christmas NJ, Smiddy WE. Vitrectomy and systemic fluconazole for treatment of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic SurgLasers.* 1996;**27**:1012-8.
197. Darling K, Singh J, Wilks D. Successful treatment of *Candida* glabrata endophthalmitis with amphotericin B lipid complex (ABLC). *Journal of Infection.* 2000;**40**:92-4.
198. De Pasquale K, Sataloff RT. *Candida* of the larynx. *Ear Nose Throat J.* 2003;**82**:419.
199. Wang JN, Liu CC, Huang TZ, et al. Laryngeal candidiasis in children. *Scand J Infect Dis.* 1997;**29**:427-9.
200. Jenkin GA, Choo M, Hosking P, et al. Candidal epididymoorchitis: case report and review. *Clinical Infectious Diseases.* 1998;**26**:942-5.
201. Sole A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2008;**22**:89-104.

258 Género *Aspergillus*

THOMAS F. PATTERSON

La aspergilosis invasiva es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunodeprimidos. Esta infección está producida por *Aspergillus,* un moho hialino que origina no sólo la aspergilosis invasiva, sino también una diversidad de procesos no invasivos o semiinvasivos. Estos síndromes incluyen la colonización por el microorganismo, como las masas de hongos debidas a *Aspergillus* (también denominadas aspergilomas), las respuestas alérgicas frente al hongo, incluida la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y las infecciones semiinvasivas o invasivas, que abarcan desde la neumonía necrosante crónica hasta la aspergilosis pulmonar invasiva y otros síndromes de invasión tisular.

En los últimos años, el hongo *Aspergillus* y las aspergilosis han recibido una considerable atención de la micología clínica, debido al aumento significativo que se ha producido en el número de pacientes afectados por esta enfermedad y por la dificultad que entrañan el diagnóstico y el tratamiento de la infección invasiva[1]. El mayor número de infecciones por *Aspergillus* se ha debido a la existencia de una cantidad superior de pacientes expuestos a la acción de este microorganismo patógeno oportunista y a la dificultad de evitar las enfermedades que produce. El pronóstico de los pacientes con aspergilosis invasiva establecida es muy desalentador, incluso con los últimos avances terapéuticos[2-5]. La eficacia del tratamiento no sólo depende de la precocidad del diagnóstico (que suele resultar difícil de determinar), sino que, lo que es más relevante, deriva de la modificación de las deficiencias inmunitarias subyacentes del huésped, como la neutropenia o el tratamiento inmunosupresor a dosis altas[1]. Las pruebas no basadas en cultivos y los estudios radiológicos pueden ser útiles para establecer un diagnóstico precoz de la infección y quizá determinen un mejor pronóstico de la misma[6-8]. Incluso aunque el tratamiento se inicie de forma precoz, la eficacia de muchos regímenes terapéuticos, incluida la anfotericina B desoxicolato, es escasa, sobre todo en los pacientes con afectación diseminada o con enfermedad del sistema nervioso central[1-3]. Se han introducido nuevos enfoques diagnósticos y se han desarrollado fármacos antifúngicos novedosos para esta enfermedad, como los azoles más recientes, las formulaciones lipídicas de la anfotericina B y una nueva clase de fármacos: las equinocandinas[1]. En este capítulo se describen la micología clínica, la epidemiología, la patogenia, la presentación clínica, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la aspergilosis.

Micología

El género *Aspergillus* se reconoció por primera vez en 1729 por Micheli, en Florencia, al observar la similitud existente entre la cabeza esporulante de una especie de *Aspergillus* y el hisopo usado para asperjar el agua bendita[9]. En 1856, Virchow publicó las primeras descripciones microscópicas completas del microorganismo[10]. Link otorgó su nombre oficial a *Aspergillus flavus* en 1809[11]. Thom y Church clasificaron el género por primera vez en 1926 y dividieron las 69 especies de *Aspergillus* en 11 grupos. En la actualidad, es más correcto usar el término «sección» que «grupo», pero esta terminología no es habitual en los laboratorios de micología clínica[12]. Debido a que los métodos fenotípicos y de secuenciación del espaciador transcrito interno del ADN sólo identifican las cepas de una sección y no la especie individual, se ha recomendado que para hablar de la especie clínica individual se debería usar el término de miembros de un «complejo de especies»[13]. El uso reciente de las técnicas moleculares para caracterizar los hongos patógenos ha hecho que la cifra de especies de *Aspergillus* haya aumentado de forma espectacular hasta más de 250 especies distribuidas en 7 subgéneros y múltiples secciones[13,14].

La mayoría de las especies de *Aspergillus* se reproducen de forma asexual, aunque en algunas se han identificado teleomorfos (formas sexuales), entre las que se incluyen especies patógenas como *Aspergillus nidulans* (teleomorfo, *Emericella nidulans*) y *Aspergillus amstelodami (Eurotium amstelodami),* así como, recientemente, el patógeno más frecuente, *A. fumigatus (Neosartorya fumigata),* entre otros[15-17]. Aunque la nomenclatura taxonómica correcta renombraría a estos microorganismos en función de su forma sexual, por lo general se ha mantenido el nombre genérico *Aspergillus* en todas las especies para simplificar la nomenclatura, con independencia de sus teleomorfos, en lugar de diferenciar los microorganismos en especies poco familiares basadas en el descubrimiento de un estado sexual[18]. Al igual que sucede con otros hongos patógenos, el uso de los estudios moleculares, como la secuenciación de los genes ribosómicos, la β-tubulina o la calmodulina que permite un subagrupamiento más natural de los hongos ascomicetos, ha provocado una amplia reclasificación de la taxonomía de *Aspergillus*[19].

El género *Aspergillus* es un miembro anamórfico (forma asexual) de la familia Trichocomaceae. Los teleomorfos de las especies de *Aspergillus* se clasifican en siete géneros dentro del orden Eurotiales, en el filo Ascomycota[14]. *Aspergillus* es distinto del género *Penicillium*, aunque está muy relacionado con él[15]. La identificación del género y de las especies patógenas comunes no suele ser difícil, aunque distinguir la especie de los miembros menos frecuentes puede resultar laborioso y la identificación errónea de los miembros atípicos o «crípticos» de las secciones (como las formas que esporulan poco) es habitual[20].

Las especies más habituales que producen infección invasiva son *Aspergillus fumigatus* (el patógeno más frecuente de la sección *Fumigati*), que históricamente ha constituido la gran mayoría de los microorganismos invasivos aislados, *A. flavus*, *Aspergillus terreus* y *Aspergillus niger,* que es menos frecuente en las infecciones invasivas[3]. Algunos estudios más recientes han mostrado la aparición de especies menos comunes, como *A. terreus,* y de otras especies menos patógenas poco habituales en la etiología de la infección invasiva (tabla 258-1)[21]. Cuando la inmunodepresión es más prolongada e intensa, la lista de especies infrecuentes que producen infección invasiva aumenta: *A. alliaceus* (teleomorfo *Petromyces alliaceus*), *A. avenaceus, A. caesiellus, A. candidus, A. carneus, A. chevalieri* (teleomorfo *Eurotium chevalieri*), *A. clavatus, A. calidoustus, A. flavipes, A. fumigataffinis, A. glaucus, A. granulosus, A. lentulus, A. novofumigatus, A. nidulans (Emericella nidulans), A. ochraceus, Aspergillus oryzae, A. puniceus, A. pseudodeflectus, A. restrictus, A. sydowii, E. quadrilineatus, A. tamarii, A. versicolor, A. vitus* (teleomorfo *Eurotium amstelodami*), *A. wentii, Neosartorya pseudofischeri* y muchas otras, aunque se ha cuestionado la autenticidad de alguna de ellas[12,14,22-24].

Las especies patógenas de *Aspergillus* se cultivan con facilidad a partir de las muestras de biopsia y crecen con rapidez (en 24-72 horas) dentro de un amplio margen de temperaturas y en diversos medios. Los hemocultivos siguen siendo positivos en muy pocas ocasiones y suelen reflejar más su contaminación que una infección diseminada[25]. Una característica distintiva de las especies patógenas de *Aspergillus* es su capacidad para crecer a 37 °C. Además, la mayoría de las cepas de *A. fumigatus* puede crecer a temperaturas de 50 °C, lo que también sirve para identificar a estas especies, además de la morfología[23]. La mayoría de las especies presenta un aspecto inicial de colonias pequeñas, blanco algodonosas, en las placas de cultivo en las primeras 48 horas. La identificación de sospecha de una especie de *Aspergillus* se suele realizar con facilidad por el aspecto que presenta el crecimiento de la colonia en el medio al inspeccionarla a simple vista y con el microscopio, lo que muestra la esporulación típica.

Las características microscópicas y la morfología de las cepas clínicas más frecuentes (*A. fumigatus, A. flavus, A. terreus* y *A. niger*) se describen en la tabla 258-1 y aparecen en las figuras 258-1 a 258-4. Se

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 258-1 Características de las especies de *Aspergillus* asociadas a la infección invasiva

Especie de Aspergillus	*Frecuencia de aislamiento en la infección clínica (%)*[3]	*Características de las colonias*[23]	*Características microscópicas*[23]	*Relevancia clínica*
A. fumigatus (fig. 258-1A y B)	66	Verde grisáceo ahumado; puede tener un fondo amarillo pálido o lavanda; crece a temperaturas de 50 °C	Cilíndrico, uniseriado; conidios de lisos a ligeramente rugosos de 2-3,5 µm	Especie invasiva más frecuente y más patógena
A. flavus (fig. 258-2A y B)	14	Verde oliva a verde lima	Radiado a ligeramente cilíndrico; uniseriado o biseriado; conidióforos rugosos; conidios de 3-6 µm	Sinusitis; infección cutánea; produce aflatoxina
A. terreus (fig. 258-3A a C)	5	Color beis a canela o piel de ante	Cilíndrico; biseriado; globoso; conidios pequeños de 2-2,5 µm; conidios accesorios globosos junto con hifas	Detectado de manera creciente; resistente a la anfotericina B; más sensible a los nuevos azoles
A. niger. (fig. 258-4A y B)	5	Color blanco al principio, que se vuelve negro con rapidez y muestra un fondo amarillo	Conidios radiados, biseriados, globosos, de color negro, rugosos, de 4-5 µm	Poco frecuente en las infecciones invasivas; agente infeccioso superficial de otitis; colonización

Datos de Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M y cols. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:250-260; Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MD, eds. *Guide to Clinically Significant Fungi.* 1.ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.

deben identificar las especies de *Aspergillus,* ya que ello permite determinar las diferencias existentes en la sensibilidad frente a los fármacos antifúngicos y en la probable patogenicidad.

Aspergillus fumigatus es la especie más patógena y la que produce infección invasiva con más frecuencia, pues constituye más del 90% de los microorganismos aislados en algunas series, aunque recientemente se ha descrito una prevalencia menor[3]. Las colonias de *A. fumigatus* suelen mostrar un color gris verdoso y una textura que varía entre lanuda y algodonosa (v. fig. 258-1A)[23]. Al igual que otras especies de *Aspergillus,* las hifas son hialinas (ligeramente pigmentadas), están tabicadas y suelen ramificarse en ángulo agudo (por lo general de 45°). La cabeza conidial es cilíndrica, con conidióforos de pared lisa

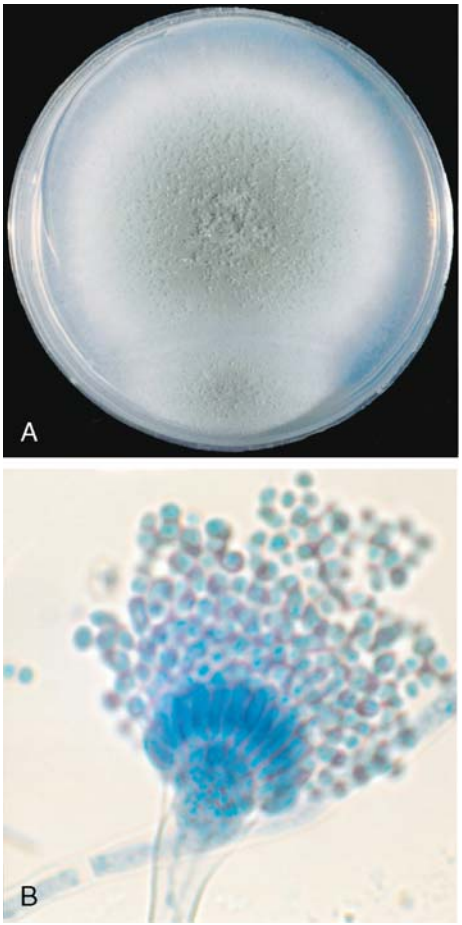


Figura 258-1 ***Aspergillus fumigatus.*** **A,** Morfología de una colonia verde-grisácea en agar de copos de patata. **B,** Conidióforos uniseriados con conidios cilíndricos (todas las microfotografías son ampliaciones ×420). *(Por cortesía de la Dra. Deanna Sutton.)*

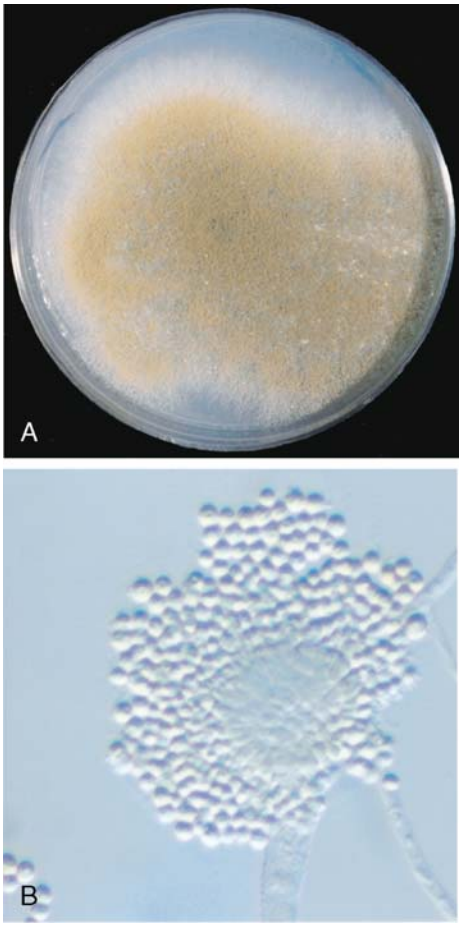


Figura 258-2 ***Aspergillus flavus.*** **A,** Colonia de color verde oliva-lima en agar de copos de patata. **B,** Conidios radiados, biseriados. *(Por cortesía de la Dra. Deanna Sutton.)*

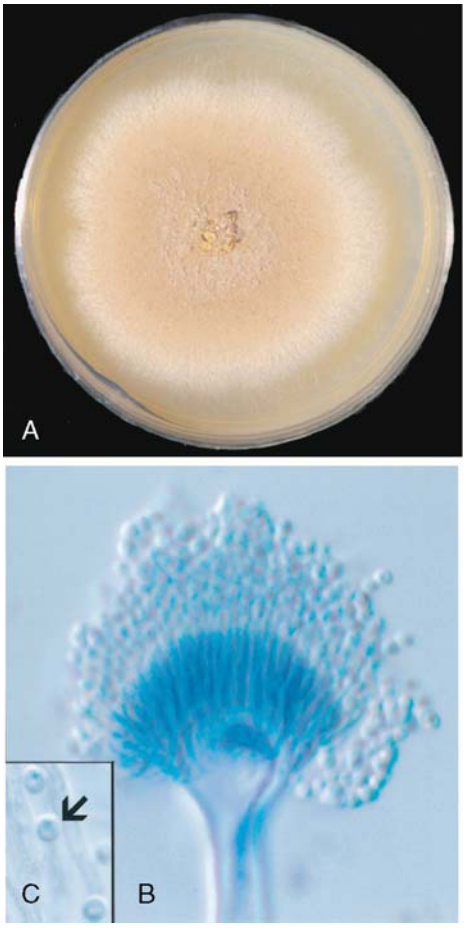


Figura 258-3 ***Aspergillus terreus.*** **A,** Colonia de color ante-canela en agar de copos de patata. **B,** Conidios cilíndricos biseriados y lisos. **C,** Conidios accesorios globosos y sésiles junto a hifas. *(Por cortesía de la Dra. Deanna Sutton.)*

e incolora, u oscurecida en la porción superior próxima a la vesícula. Esta especie es uniseriada (término aplicado a las fiálides que se unen directamente a la vesícula), con fiálides estrechamente agrupadas que surgen solamente en la porción superior de la vesícula (v. fig. 258-1A). Los conidios son lisos o ligeramente rugosos y tienen un diámetro de 2-3,5 µm. El cuerpo fructífero (conidióforo y conidios) no suele encontrarse en las muestras clínicas, aunque sí puede detectarse en los lugares expuestos al aire, como las heridas o las cavidades pulmonares[23]. Al igual que otros *Aspergillus* spp. es muy abundante en la naturaleza: aparece en el suelo, en la vegetación en descomposición, en el aire y, más recientemente, en las conducciones de agua[26,27].

Se han descrito otros miembros «crípticos» de la sección *Fumigati* que son patógenos humanos, como *A. lentulus, A. fumigataffinis* y *A. novofumigatus,* entre otros. Estas especies suelen ser poco esporulantes y no crecen a 50 °C[20,24]. Un dato destacado es que algunas de estas especies, como *A. lentulus,* presentan una menor sensibilidad a los antifúngicos y pueden asociarse con una mala evolución clínica[28]. Cuando estas especies sólo se identifican por el fenotipo deberían denominarse miembros del complejo de especies de *Aspergillus fumigatus*.

Aspergillus flavus se aísla con frecuencia en la sinusitis y en las infecciones cutáneas e invasivas. Esta especie produce una aflatoxina y se encuentra en el suelo y la vegetación en descomposición[29]. Las colonias son de color verde, con un tono de oliva a lima, y crecen a gran velocidad (v. fig. 258-2A). Algunos microorganismos aislados son uniseriados, aunque suelen ser biseriados. En las especies biseriadas las células estériles, conocidas como métulas, están unidas a la vesícula, y éstas, a su vez, sirven de apoyo de las fiálides. Esta especie también tiene unos conidióforos claramente rugosos y conidios lisos que miden de 3 a 6 µm (v. fig. 258-2B)[23]. Si se caracteriza sólo por la morfología, *A. flavus* y otras especies de la sección *Flavi* deberían denominarse miembros del complejo de especies de *Aspergillus flavus.*

Aspergillus terreus es un microorganismo que se aísla con frecuencia en relación con el suelo, y cuya presencia se describe cada vez más en las infecciones invasivas que aparecen en los huéspedes inmunodeprimidos[21]. Los conidios de *A. terreus* son pequeños (2-2,5 µm) y el color y las estructuras fructíferas de la colonia son características de esta especie (v. fig. 258-3A y B). El color de las colonias varía desde un color de ante, pasando por el beige, a un color canela (v. fig. 258-3A)[23]. Los conidióforos son hialinos y de pared lisa. Las cabezas conidiales son biseriadas y cilíndricas (v. fig. 258-3B). Un rasgo distintivo de esta especie es la presencia de conidios accesorios globosos que se producen en las hifas (v. fig. 258-3C). Estos conidios accesorios pueden detectarse incluso en las muestras histopatológicas, que son útiles para establecer una identificación de sospecha de la especie[30]. La identificación de esta especie ha adquirido una relevancia creciente debido a su resistencia frente a numerosos antifúngicos, incluida la anfotericina B, aunque se ha informado de una mayor sensibilidad y unos mejores resultados en relación con los azoles más novedosos[31,32]. La caracterización molecular ha demostrado que *A. terreus* también es un complejo de especies.

A. niger (v. fig. 258-4A y B) se encuentra en el suelo, en las plantas, e incluso en los alimentos y en los condimentos (como la pimienta). Las colonias son blancas al principio, aunque se tornan rápidamente negras con la producción de las estructuras fructíferas pigmentadas (v. fig. 258-4A). Crecen con rapidez con un fondo de color amarillo pálido. Las cabezas conidiales son biseriadas y cubren toda la vesícula. Los conidios son de color marrón a negruzco y muy rugosos (4-5 µm)

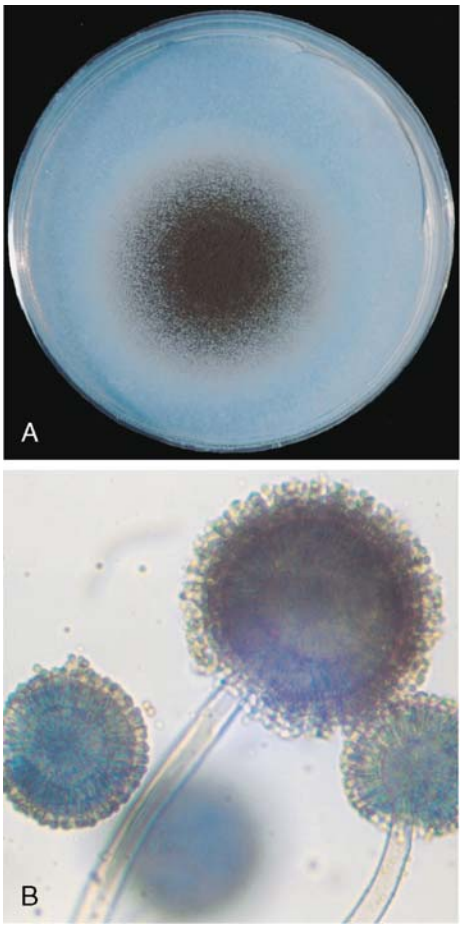


Figura 258-4 ***Aspergillus niger.*** **A,** Colonia de color negro en agar de copos de patata. **B,** Conidios biseriados y uniseriados, radiados, de gran tamaño. *(Por cortesía de la Dra. Deanna Sutton.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(v. fig. 258-4B), aunque las hifas son hialinas[23]. En las muestras clínicas, las especies pueden producir cristales de oxalato[33]. El papel que desempeña *A. niger* en la infección invasiva está menos aclarado, y su menor patogenicidad tal vez se deba al hecho de que sus conidios (más grandes) no alcanzan con facilidad los tejidos pulmonares. Sin embargo, es un microorganismo que suele colonizar los tejidos y puede producir infecciones superficiales, como otitis externa[25,34]. Este complejo de especies también contiene varias especies relacionadas.

Otras especies de *Aspergillus* producen infección diseminada con menos frecuencia, pero cada vez se describen más en las infecciones invasivas, lo que tal vez refleje la mayor consciencia que se tiene de su relevancia[3,25]. Se ha informado de que *Aspergillus nidulans,* por ejemplo, puede provocar infecciones en los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y de que tal vez sea resistente a la anfotericina B[35]. *Aspergillus calidoustus* es una especie de la sección *Ustus,* que crece a 37 °C (antes se denominaba *A. ustus,* una especie que no crece a 37 °C) y presenta unas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) elevadas ante varias clases de antifúngicos[36,37]. Por tanto, incluso estas especies de *Aspergillus,* que antes eran «no patógenas», deben considerarse relevantes en potencia, desde el punto de vista clínico, en el contexto y huésped adecuados[12].

Epidemiología

El género *Aspergillus* es ubicuo en todo el mundo. El microorganismo aparece en el suelo, el agua, los alimentos, el aire, y es especialmente frecuente en la vegetación en descomposición[14]. Se desconoce la magnitud del inóculo necesaria para establecer la infección, aunque es evidente que los huéspedes con defensas pulmonares normales desarrollan la enfermedad de forma excepcional, a pesar de una exposición habitual al microorganismo en la vida diaria normal (a través de los conidios dispersados por el aire, de alimentos como la pimienta, etc.). Por otra parte, los pacientes con trastornos inmunitarios, sobre todo aquellos que tengan disminuidas las defensas pulmonares que inhiben la actividad de los macrófagos pulmonares (p. ej., quienes usan corticoides) o que estén neutropénicos, son más sensibles al microorganismo[38].

Los pacientes que sufren una neutropenia prolongada e intensa (<100 neutrófilos/µl) presentan un riesgo elevado de aspergilosis invasiva, aunque la modificación de los patrones terapéuticos empleados en la quimioterapia y en los trasplantes, junto con el uso de factores de crecimiento, ha limitado el número de pacientes con neutropenia persistente[39]. Se debe reconocer que incluso en los pacientes de alto riesgo con neoplasias malignas hematológicas existe un riesgo muy heterogéneo. En los pacientes con leucemia mieloide aguda, la incidencia de aspergilosis invasiva oscila desde tan sólo el 2% hasta el 25-28% o más, con una incidencia media en las series recientes del 4-7%[40-42]. Otros pacientes expuestos a un alto riesgo de padecer aspergilosis invasiva son aquéllos sometidos a trasplantes de órganos y de médula ósea y los que reciben corticoides o alguno de los nuevos tratamientos inmunosupresores, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral α (TNF-α), el infliximab y otros[43].

Se ha descrito un reciente aumento de la incidencia de aspergilosis invasiva en los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas o de médula ósea, y la epidemiología de la infección ha variado (tabla 258-2)[44]. En los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas los principales períodos de riesgo son bimodales, con la aparición precoz de una incidencia máxima después del trasplante (<40 días), y también tras más de 100 días después de éste[39,45]. Uno de los factores que han incidido en la cambiante epidemiología de esta población de pacientes es el uso de procedimientos de trasplante no mieloablativos, que ha desplazado el principal factor de riesgo en ellos de la neutropenia al uso de dosis elevadas de corticoides para el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped, aguda o crónica[39]. De hecho, en un estudio de Wald y cols., sólo el 31% de los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas y que tenían aspergilosis invasiva presentaba neutropenia. La enfermedad del injerto contra el huésped, aguda o crónica, puede aparecer durante un período de tiempo prolongado después de haberse realizado el trasplante de médula o de células madre, lo que aumenta de manera considerable el riesgo de infección por *Aspergillus* y alarga el intervalo durante el cual los pacientes se encuentran expuestos al riesgo[39,45].

TABLA 258-2 Incidencia y mortalidad de la aspergilosis invasiva en el trasplante

	Incidencia (%)		
Tipo de trasplante	*Rango*	*Media*	*Mortalidad (%)*
Células madre alogénicas	2,3-11	7	76
Células madre autólogas	0,5-4	2	54
Pulmón	2,4-6	6	68
Hígado	1-8	2	87
Corazón	0,3-6	5,2	78
Riñón	0,1-4	0,7	77

Datos de Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:44-69; Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20:545-61; Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood.* 2002;100:4358-66; Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA y cols. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol.* 2005;43:Suppl 1:S49-58.

Aunque los pacientes sometidos a trasplante de médula o de células madre y aquellos que reciben quimioterapia citotóxica siguen constituyendo la mayoría de los que desarrollan una aspergilosis invasiva, otros pacientes que presenten una inmunodepresión intensa también están expuestos a este riesgo, como los sometidos a trasplante de órgano, sobre todo de pulmón (v. tabla 258-2)[46]. El mayor riesgo de este trasplante se debe a que el órgano trasplantado está expuesto de manera constante al medio ambiente, a una reducción del aclaramiento ciliar y a que muchos de estos pacientes están colonizados por *Aspergillus,* bien en el pulmón nativo o en el trasplantado[47]. Otros pacientes inmunodeprimidos también presentan un riesgo de adquirir una infección invasiva, como aquéllos con neumopatías, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad granulomatosa crónica y otros síndromes hereditarios de inmunodeficiencia, los que usan esteroides y otros[3,38], aunque en estos casos la incidencia es menor. Por ejemplo, la aspergilosis invasiva puede producirse en pacientes en estado crítico que se encuentran en unidades de cuidados intensivos, con independencia de otros factores de riesgo, lo que sugiere que existen factores de riesgo adicionales para esta enfermedad[48].

Se han producido brotes de aspergilosis invasiva en pacientes expuestos a aerosoles de conidios de *Aspergillus* relacionados con la construcción y con otros riesgos ambientales[49]. En los pacientes con una inmunodepresión grave, la aspergilosis puede aparecer también como consecuencia de otras exposiciones, como la debida a aerosoles de agua contaminada, que se ha descrito hace poco[27,50]. La aspergilosis puede aparecer también por una reactivación endógena de una infección o colonización previas, de forma que, incluso en el ámbito hospitalario, no sería posible evitar todos los casos mediante la reducción de la exposición ambiental[51]. Además, debe observarse que, debido al prolongado período de riesgo (en algunos pacientes puede superar los 100 días después de realizado el trasplante), estas infecciones resultan muy difíciles de prevenir con entornos protectores, en tanto que gran parte de su atención sanitaria se realizará en un ámbito no hospitalario[51].

Patogenicidad y defensas del huésped

La inhalación pulmonar de conidios de *Aspergillus* constituye la vía habitual de infección de la aspergilosis invasiva. Aunque es menos frecuente, la infección invasiva puede seguir a la invasión tisular local, como sucede en las heridas quirúrgicas o en los catéteres intravenosos y apoyabrazos contaminados, que producen infección cutánea[52].

De no existir una defensa eficaz del huésped tras la exposición pulmonar, los pequeños conidios inhalados, y que estaban en reposo, aumentan de tamaño y germinan, transformándose en hifas que producen una invasión vascular posterior y, al final, una infección diseminada. El período de incubación de la germinación de los conidios en el tejido pulmonar es variable. Oscila desde 2 días hasta meses, e incluso

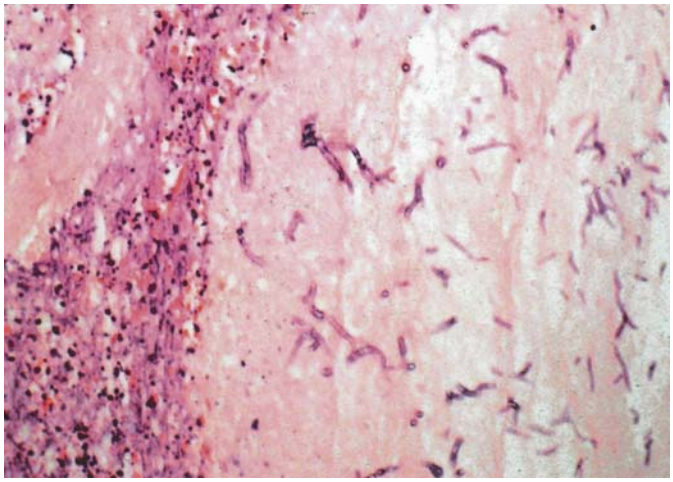


Figura 258-5 Sección de tejido pulmonar que muestra la invasión vascular por hifas estrechas, ramificadas en ángulo agudo y tabicadas en una tinción de hematoxilina-eosina (ampliación original ×420).

Figura 258-6 Tejido pulmonar infartado debido a la invasión vascular por *Aspergillus* en una muestra macroscópica de pulmón.

puede variar según las especies[30]. La velocidad de crecimiento a 37 °C de temperatura puede ser un determinante del ritmo de progresión de la enfermedad y de la posible patogenicidad del microorganismo. La hidrocortisona incrementa la velocidad de crecimiento de *Aspergillus* de manera significativa, y aumenta aún más el papel de los corticoides como factor de riesgo de la enfermedad invasiva[53]. Los procesos de crecimiento de las hifas y de la invasión tisular originan un rasgo patognomónico de la aspergilosis invasiva: la invasión vascular (fig. 258-5) y el infarto pulmonar (fig. 258-6), que son los rasgos clásicos de la aspergilosis pulmonar invasiva debidos a la naturaleza angioinvasiva del microorganismo.

Aunque la infección puede aparecer en huéspedes en apariencia sanos, la aspergilosis invasiva es excepcional en los huéspedes inmunocompetentes[3]. Si los mecanismos normales de defensa pulmonar del huésped están intactos son capaces de contener al microorganismo. La primera línea de defensa frente a *Aspergillus* es el aclaramiento ciliar del microorganismo de las vías respiratorias y el acceso limitado a los alveolos, debido al tamaño de los conidios. Esta característica es una de las razones que explican la mayor patogenicidad de *A. fumigatus* en relación con las demás especies de *Aspergillus*[54]. Una vez que los conidios alcanzan los alveolos, la principal línea de defensa la constituyen los macrófagos pulmonares, que son capaces de fagocitar y destruir los conidios de *Aspergillus*[55]. Cuando las células germinan, los leucocitos polimorfonucleares intervienen en la destrucción extracelular de los conidios e hifas fagocitados[56]. La opsonización de los conidios por el complemento o por otras moléculas, como la proteína fijadora de la manosa y las proteínas surfactantes pueden reforzar las defensas del huésped frente al microorganismo[57]. *A. fumigatus* produce un inhibidor del complemento que puede aumentar su patogenicidad[58]. Los anticuerpos frente a *Aspergillus* son frecuentes, dada la naturaleza ubicua del microorganismo, aunque no tienen carácter protector ni son útiles para el diagnóstico de la infección en los pacientes de alto riesgo, ya que no existe una seroconversión uniforme tras la exposición o la infección[59].

Muchas especies de *Aspergillus* producen toxinas, como las aflatoxinas, la ocratoxina A, la fumagilina y la gliotoxina. Esta última puede disminuir la función de los macrófagos y de los neutrófilos, aunque no se ha establecido qué papel desempeñan estas toxinas como principales factores de virulencia[60]. Las especies de *Aspergillus* poseen otros posibles factores de virulencia, como la producción de proteasas y fosfolipasas, aunque las cepas carentes de estos genes mantienen su capacidad de producir la infección de forma experimental[61].

Las citocinas de los linfocitos T cooperadores (Th) tienen papeles vitales en la defensa innata y adaptativa frente a *Aspergillus*. Los estudios sobre la aspergilosis experimental han demostrado que la respuesta Th1 se asocia con una respuesta favorable[62]. Los factores de reconocimiento del patógeno, incluidos los receptores de tipo Toll (TLR) y la dectina-1, también intervienen en la defensa contra *A. fumigatus*[63,64]. El reconocimiento de los motivos de *Aspergillus* por los TLR y la dectina-1 activa las vías intracelulares que llevan a la producción de citocinas proinflamatorias[65,66]. Estos fenómenos son necesarios para una defensa antifúngica inicial eficaz y salvan la distancia entre la inmunidad innata y adquirida[67]. Los polimorfismos de los genes del huésped que intervienen en las defensas inmunitarias innatas influyen en la susceptibilidad frente a la aspergilosis invasiva. Se ha demostrado que tanto los haplotipos TLR4 como los polimorfismos de los alelos del gen del plasminógeno se asocian a un mayor riesgo de aspergilosis invasiva en los pacientes receptores de trasplantes de células hematopoyéticas[68,69].

A diferencia de la defectuosa respuesta del huésped frente a *Aspergillus* que existe en la aspergilosis invasiva, la patogenia de la ABPA y de la sinusitis alérgica fúngica se relacionan con unas respuestas inflamatorias aberrantes del huésped frente al microorganismo[70]. La respuesta inmunitaria frente a los antígenos de *Aspergillus* en la ABPA es de tipo Th2, al igual que en los pacientes asmáticos o con fibrosis quística[54]. La ABPA comienza con una respuesta inflamatoria alérgica consecutiva a la inhalación de los conidios de *Aspergillus* hacia los bronquios, donde germinan y producen las hifas[70]. Estas células miceliales liberan alergenos que son procesados por aquellas células presentadoras de antígenos dotadas de HLA-DR2 o HLA-DR5 y presentados a los linfocitos T existentes en el tejido linfoide broncoalveolar. La respuesta de los linfocitos T frente a estos alergenos favorece la intervención de los linfocitos Th2, que liberan citocinas IL-4, IL-5 e IL-13[54]. La reacción inflamatoria en la submucosa bronquial produce una secreción excesiva de mucina, la extravasación de eosinófilos hacia la mucina bronquial, una obstrucción bronquial intermitente con atelectasias y, a lo largo del tiempo, bronquiectasias en algunos pacientes. La sinusitis fúngica alérgica se caracteriza también por la presencia de inflamación submucosa y de mucina rica en eosinófilos en las cavidades sinusales.

El aspergiloma, o *masa fúngica pulmonar,* consiste en una masa de hifas que aparece en una cavidad preexistente. *Aspergillus* produce una

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

enérgica respuesta de anticuerpos IgG frente al microorganismo, incluso a pesar de que la invasión de la pared cavitaria sea infrecuente. El mayor riesgo de padecer las formas crónicas de la aspergilosis pulmonar se ha vinculado con la existencia de defectos inmunitarios sutiles, como el polimorfismo de la proteína fijadora de la manosa o las alteraciones del surfactante D[71].

Presentación clínica

La gama de síndromes clínicos que se asocian con la aspergilosis es variada y fluctúa desde las reacciones alérgicas frente al microorganismo, la colonización asintomática o la infección superficial, hasta una enfermedad invasiva aguda o subaguda. Por lo general, la presentación clínica es un reflejo de las deficiencias inmunitarias subyacentes y de los factores de riesgo que se asocian con cada grupo de pacientes, y existe una correlación entre el mayor grado de inmunosupresión y el mayor riesgo de presentar una enfermedad invasiva.

MANIFESTACIONES ALÉRGICAS DE LA ENFERMEDAD

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

La ABPA es una reacción alérgica a largo plazo frente a *Aspergillus,* que se caracteriza por la presencia de infiltrados pulmonares transitorios debidos a atelectasias. En algunos pacientes aparecen bronquiectasias centrales después de varios años de enfermedad[70]. La incidencia estimada de la ABPA es del 1-2% de los pacientes con asma persistente y de alrededor del 7% (con un rango del 2-15%) de los que padecen fibrosis quística[54,70]. Para establecer el diagnóstico de ABPA se emplean criterios específicos, ya que, salvo la presencia de bronquiectasias centrales en los pacientes asmáticos, ningún hallazgo individual es diagnóstico de esta enfermedad. Estos criterios clásicos son: 1) asma, 2) bronquiectasias centrales en la tomografía computarizada del tórax, 3) reactividad cutánea inmediata frente a las especies de *Aspergillus* (o frente a *A. fumigatus*), 4) concentración de IgE sérica total superior a 417 UI/ml (1.000 ng/ml), 5) elevación de la IgE sérica y/o de los anticuerpos IgG contra *A. fumigatus,* 6) infiltrados fugaces en la radiografía de tórax, 7) anticuerpos séricos precipitantes frente a *A. fumigatus* y 8) eosinofilia en la sangre periférica[70]. Los cinco primeros son los criterios mínimos esenciales para el diagnóstico de ABPA en los pacientes con asma, mientras que la presencia de anticuerpos precipitantes sirve de apoyo adicional para éste y los niveles totales de IgE se correlacionan con una exacerbación de la enfermedad[70]. Pueden aparecer otras características clínicas que apoyen el diagnóstico, como: positividad para *Aspergillus* en los cultivos de esputo, frotis con hifas concordantes con *Aspergillus,* presencia en el esputo de tapones mucosos de color parduzco con eosinófilos degenerados (cristales de Charcot-Leyden) y signos radiográficos torácicos sugerentes de inflamación bronquial[72]. Estos últimos son el «signo del anillo», que indica un engrosamiento bronquial sin tapones mucosos, y las «líneas paralelas» o «vías de tranvía», que sugieren la existencia de bronquiectasias, a diferencia del aspecto fusiforme que se observa en los bronquios sanos[73].

El diagnóstico de ABPA en la fibrosis quística puede presentar una especial dificultad, debido a que muchos de sus criterios se superponen a las manifestaciones habituales de esta enfermedad (tabla 258-3)[54]. La eosinofilia que aparece en estos pacientes no sirve como elemento diagnóstico, ya que pueden mostrar este signo en la sangre periférica debido a otras causas.

La ABPA suele presentar una serie de remisiones y exacerbaciones en su evolución, aunque al final puede originar una fibrosis pulmonar, que se asocia a un mal pronóstico a largo plazo[72]. El tratamiento de la ABPA se orienta a reducir los síntomas asmáticos agudos y a evitar la fibrosis en la fase terminal. En las exacerbaciones suele emplearse un tratamiento de corticoides, aunque se han realizado pocos ensayos clínicos aleatorizados para justificar su uso[74]. Las directrices sugieren que el empeoramiento de los parámetros diagnósticos o clínicos puede justificar un tratamiento de prueba con estos fármacos[1]. El papel del tratamiento antifúngico se ha evaluado en un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo, en el que se demostró que 200 mg diarios de itraconazol durante 16 semanas reducían de manera significativa la dosis diaria de corticoides, disminuían los niveles de IgE y mejoraban la tolerancia al ejercicio y la función pulmonar[75].

TABLA 258-3 Criterios para el diagnóstico y tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) en los pacientes con fibrosis quística

Criterios diagnósticos	*Comentarios*
Deterioro clínico (aumento de la tos, las sibilancias, la intolerancia al ejercicio, el asma inducida por el ejercicio y el esputo; reducción de la función pulmonar)	Signos clínicos no atribuibles a otra etiología
Reactividad cutánea inmediata frente a *Aspergillus* o presencia de IgE frente a *A. fumigatus*	Pápula >3mm rodeada de eritema en la prueba cutánea de punción mientras no se reciben antihistamínicos
Concentración de IgE sérica total >500 UI/ml (>1.200 ng/ml)	Si existe sospecha de ABPA y los niveles son de 200-500, repetir la prueba al cabo de 1-3 meses; en caso de recibir corticoides, repetir la prueba tras su interrupción
Uno de los siguientes criterios: 1) precipitinas (o IgG) frente a *A. fumigatus* o 2) anomalías nuevas o recientes en la tomografía computarizada (bronquiectasias) o en la radiografía de tórax (tapones de moco/infiltrados pulmonares)	Fracaso en la eliminación de los infiltrados o de otras anomalías tras el tratamiento antibiótico y la fisioterapia convencional
Recomendaciones para las pruebas de detección selectiva de la ABPA	
Mantener la sospecha clínica para el diagnóstico	Sobre todo en pacientes mayores de 6 años
Determinación anual de la IgE sérica total	Si la IgE total es superior a 500 UI/ml, considerar una prueba cutánea o la medición de IgE frente a *Aspergillus*
Si el nivel de IgE total es de 200-500 UI/ml, repetir la prueba si la sospecha clínica es elevada	Considerar la repetición de la prueba si existe exacerbación de la enfermedad y realizar otras pruebas diagnósticas
Tratamiento de las exacerbaciones de la ABPA	
Corticoides: 0,5-2 mg/kg/día por vía oral en equivalente de prednisona (máximo de 60 mg/día) durante 1-2 semanas, con descenso paulatino a lo largo de 2-3 meses	Recomendado en las exacerbaciones de la enfermedad de todos los pacientes, salvo los que presenten toxicidad esteroidea
Tratamiento antifúngico (itraconazol [o cualquier otro azol con actividad frente a *Aspergillus*] voriconazol, posaconazol)	Respuesta lenta o toxicidad frente a los corticoides; itraconazol, 5mg/kg/día hasta 400 mg/kg/día. Es preciso controlar los niveles (otros azoles pueden ser eficaces, aunque no se han estudiado); monitorizar las pruebas de la función hepática; duración de 3-6 meses
Tratamiento complementario: corticoides por vía inhalatoria, broncodilatadores, manipulación ambiental	No hay pruebas de la eficacia en la ABPA, aunque puede ser útil en el asma; es razonable buscar la fuente de exposición a los mohos

Datos de Stevens DA, Moss RB, Kurup VP y cols. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—State of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003;37(Suppl 3):S225-S264.

Otras manifestaciones alérgicas

Aspergillus produce sinusitis fúngica alérgica de forma ocasional, aunque en Estados Unidos la mayoría de los casos se debe a mohos de pared oscura. Esta entidad aparece en pacientes con antecedentes de rinitis alérgica crónica, que se suele acompañar de una hiperplasia de la mucosa nasal, con formación de pólipos nasales. En las cavidades sinusales se forma una masa de moco espeso, junto con hifas de *Aspergillus* y cristales de Charcot-Leyden. La mucosa sinusal aparece hiperplásica, aunque no invadida[76]. El tratamiento se dirige a airear los senos y a asegurar que no exista invasión tisular. No se ha demostrado

el beneficio terapéutico de los corticoides por vía intranasal ni de los fármacos antifúngicos por vía sistémica[1].

COLONIZACIÓN SAPROFITA Y ASPERGILOSIS SUPERFICIAL

Masas de hongos debidas a Aspergillus

Las masas de hongos pulmonares debidas a *Aspergillus* (o *aspergilomas*) consisten en una masa sólida de hifas que crecen en una cavidad pulmonar preexistente. Estas masas debidas a *Aspergillus* suelen desarrollarse en cavidades previas localizadas en el vértice pulmonar de aquellos pacientes con neumopatías crónicas como el enfisema bulloso, sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, quistes congénitos, abscesos pulmonares bacterianos o, de forma excepcional, en las vesículas pulmonares de la neumonía por *Pneumocystis* que aparecen en los pacientes con SIDA[77]. En la radiografía de tórax, el aspergiloma pulmonar aparece con una imagen de masa sólida y redondeada en el interior de una cavidad. Tanto la detección de *Aspergillus* en los cultivos de esputo como la detección de títulos elevados de anticuerpos frente al hongo son pruebas adicionales de que los signos radiográficos concuerdan con un diagnóstico de masa fúngica por *Aspergillus*, por lo que no suele ser necesario hacer una biopsia, salvo para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar subyacente[78].

Muchos pacientes con una masa fúngica por *Aspergillus* permanecen asintomáticos, aunque un número considerable de ellos presenta hemoptisis, que puede ser mortal[78]. Se considera que la resección quirúrgica es el tratamiento definitivo, aunque la existencia de adherencias pleurales densas adyacentes a la masa de hongos y la escasa reserva pulmonar que tiene la mayoría de estos pacientes determinan que la cirugía sea peligrosa. La contaminación del espacio pleural por *Aspergillus* y la frecuente aparición de fístulas broncopleurales como complicación en el período postoperatorio pueden determinar que se produzca un empiema crónico por *Aspergillus*. Las densas adherencias dificultan el drenaje pleural, y a menudo se requiere una descorticación de la pleura, lo que compromete aún más la función pulmonar[78].

Aspergillus puede asociarse también a la presencia de masas de hongos en los senos sin que exista invasión tisular. El seno maxilar es el lugar más frecuente de estos aspergilomas[79]. La presentación clínica es similar a la de cualquier sinusitis crónica. La tomografía computarizada del seno, junto con los cultivos de *Aspergillus* (por lo general *A. flavus* o *A. fumigatus*), permiten confirmar la presencia de la masa de hongos. El tratamiento suele consistir en la extirpación quirúrgica y la realización de una amplia antrostomía maxilar para el drenaje del seno, junto con la confirmación de que no se ha producido una enfermedad invasiva.

Denning y cols. describieron tres síndromes diferentes de aspergilosis pulmonar crónica para caracterizar mejor a aquellos pacientes que desarrollan una neumopatía crónica relacionada con *Aspergillus*[80]. Estos procesos son: 1) la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica, que se caracteriza por la formación y el crecimiento de múltiples cavidades que pueden contener masas de hongos, 2) la aspergilosis fibrosante crónica, que, como su nombre indica, conlleva una extensa fibrosis y 3) la aspergilosis necrosante crónica, o subaguda, en la que se produce una infección de evolución lenta y progresiva, que suele aparecer en una cavidad única de pared delgada con demostración de invasión tisular por las hifas. Las características radiológicas y clínicas sugieren el diagnóstico en todos estos procesos, y el papel que desempeña el tratamiento sigue siendo especulativo, aunque parece que el tratamiento antifúngico a largo plazo podría ser beneficioso para algunos de los pacientes[1,80].

Otros síndromes de aspergilosis superficial o de colonización

La otomicosis es un proceso de colonización superficial que suele deberse a *A. niger*[1]. Sus características clínicas son unos signos similares a los que aparecen en otras causas de otitis externa, con la posible presencia del moho colonizando el cerumen y los restos epiteliales descamados en el conducto auditivo externo. *A. fumigatus* tiene un aspecto verdoso, mientras que A. niger forma un ramillete de color negro. El tratamiento consiste en centrarse más en la otitis externa crónica subyacente que en el hongo. En los pacientes inmunodeprimidos puede producirse una otitis externa invasiva similar, desde el punto de vista clínico, a la producida por *Pseudomonas aeruginosa*[34].

La onicomicosis producida por *Aspergillus* es otro de los procesos superficiales que, pese a ser infrecuente, puede hacerse crónico y responder mal a los fármacos antifúngicos[81]. Los fármacos antifúngicos en el contexto de la infección ungueal pueden tener un espectro de actividad limitada a las levaduras, de modo que, en los pacientes cuya enfermedad no responda al tratamiento, puede ser útil hacer un cultivo ungueal para establecer la etiología fúngica específica y poder instaurar el tratamiento adecuado.

Aspergillus puede ser una causa ocasional de queratitis, sobre todo después de traumatismos o en la cirugía corneal (v. cap. 111)[82]. El diagnóstico puede establecerse mediante la demostración de hifas en los frotis. Éstas pueden ser indistinguibles de las de otros mohos, como *Fusarium,* que también produce queratitis, aunque los cultivos suelen ser positivos, lo que confirma el diagnóstico. El tratamiento consiste en la administración tópica de antifúngicos, por lo general anfotericina B o natamicina (pimaricina) en colirio, aplicadas cada hora. Sin embargo, existen pocos estudios que demuestren la eficacia de cualquiera de estos dos fármacos (sobre todo del último). Las lesiones profundas o que no respondan al tratamiento médico pueden requerir una intervención quirúrgica[1]. En esta infección se han usado azoles con actividad frente a *Aspergillus,* como el itraconazol, el voriconazol y el posaconazol por vía sistémica (además del tratamiento tópico), aunque su papel no se ha estudiado en detalle. Algunos de estos fármacos, en especial el voriconazol, se han administrado también por vía tópica con éxito[1,83,84]. En algunos casos de perforación corneal se ha administrado anfotericina B por vía intracameral[85].

SÍNDROMES INVASIVOS PRODUCIDOS POR *ASPERGILLUS*

La aspergilosis invasiva suele tener un origen pulmonar, tras la inhalación de los conidios de *Aspergillus*. Es frecuente que exista una invasión de los vasos pulmonares por las hifas, algo que ocurre hasta en el 33% de los pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva. La enfermedad diseminada se produce bien por la diseminación hematógena a lugares distantes, o por la propagación por contigüidad desde el pulmón. Los pacientes con inmunodepresión grave, como los sometidos a trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas o de médula ósea, suelen presentar una diseminación hematógena hacia el sistema nervioso central o a otros órganos, como la glándula tiroides, el hígado, el bazo, el riñón, el hueso y la piel, lo que es un indicio de muy mal pronóstico[3].

Aspergilosis pulmonar invasiva

Ésta es la manifestación más frecuente de la aspergilosis invasiva. Este trastorno casi nunca se manifiesta antes de 10-12 días de una neutropenia profunda, que hasta hace poco se consideraba el principal factor de riesgo para desarrollar la infección[86]. En algunas series recientes, en las que la incidencia de la enfermedad llegaba incluso casi a duplicar las tasas históricas de infección, menos de un 33% de los pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea o de células madre hematopoyéticas tenía neutropenia en el momento del diagnóstico de la aspergilosis pulmonar invasiva (API), lo que resalta el desplazamiento epidemiológico que se ha producido hacia otras formas de inmunosupresión, como las debidas al uso de dosis elevadas de corticoides en el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped[39,45]. Se desconoce el período de incubación necesario para desarrollar una API tras la inhalación de los conidios, aunque un número significativo de pacientes presenta manifestaciones de API en el momento del ingreso o dentro de las 2 primeras semanas posteriores al ingreso hospitalario, lo que sugiere que la exposición adquirida en la comunidad es frecuente[51,87].

Los síntomas de la API son tos seca progresiva, disnea, dolor torácico pleurítico, fiebre a pesar del tratamiento con antibióticos de amplio espectro e infiltrados pulmonares. Estos síntomas pueden estar atenuados en los pacientes incapaces de desarrollar una reacción inflamatoria debido a la intensa neutropenia que padecen. Además, aunque la presencia de fiebre es frecuente, puede faltar en aquellos pacientes que reciban dosis elevadas de corticoides. Otras características clínicas de la API son la hemoptisis, el derrame pleural y el neumotórax. Sin embargo, todos los hallazgos físicos son inespecíficos, y pueden ir muy por detrás del proceso de la enfermedad. Las características clínicas pueden asemejarse a las de una embolia pulmonar, con dolor torácico

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

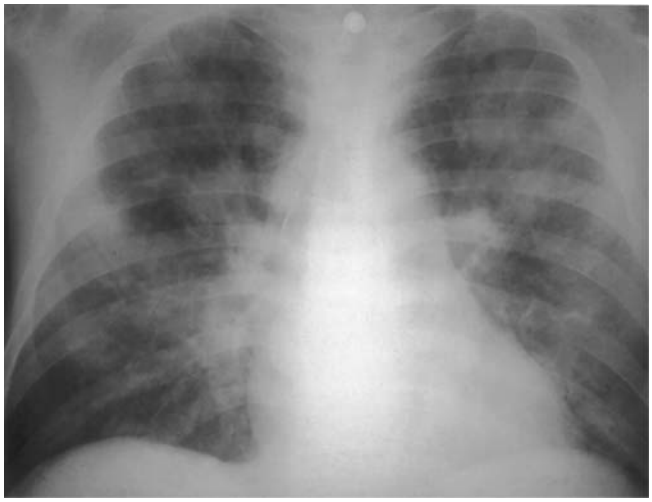


Figura 258-7 **Radiografía de tórax que muestra los infiltrados pulmonares difusos de la aspergilosis pulmonar invasiva.**

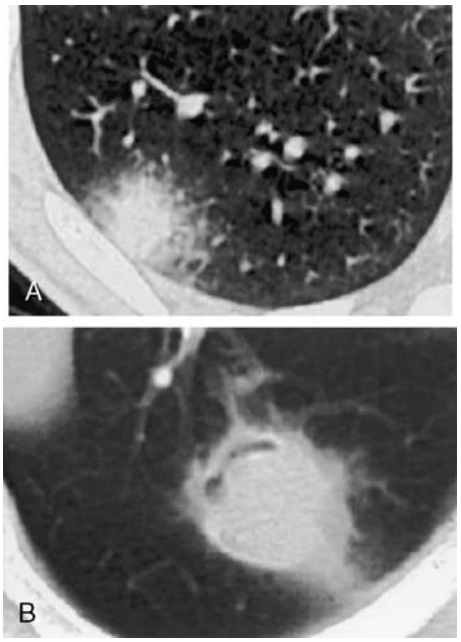


Figura 258-8 **Tomografía computarizada de tórax. A,** Signo del «halo» de radiotransparencia que rodea a una lesión nodular pulmonar detectada en las fases iniciales de la aspergilosis pulmonar. **B,** Signo de la «media luna aérea» presente en una lesión nodular pulmonar que aparece en la fase tardía de la enfermedad. *(Radiografías por cortesía del Dr. Reginald Greene.)*

pleurítico, hemoptisis y disnea, que reflejan la naturaleza angioinvasiva del microorganismo. Las pruebas de laboratorio también son inespecíficas, aunque pueden aparecer aumentos de la bilirrubina y de la lactato deshidrogenasa, anomalías de la coagulación y elevación de la proteína C reactiva. En los pacientes con infección extensa o progresiva puede producirse una hipoxia potencialmente mortal.

En las infecciones extensas se observan con facilidad infiltrados pulmonares nodulares difusos y múltiples en la radiografía de tórax (fig. 258-7), que, aunque no son diagnósticos, sí se asocian a un pronóstico de extrema gravedad[7,88]. Otros signos radiográficos pulmonares de la API son las clásicas condensaciones en forma de cuña, localizadas en la pleura basal, o las lesiones cavitarias, aunque las primeras no suelen detectarse y las segundas aparecen de forma tardía en el curso de la infección[6,7]. Varios estudios recientes sugieren que los derrames pleurales son mucho más frecuentes de lo que antes se consideraba, aunque no se ha establecido que sean en realidad una manifestación específica de la API[7]. La presencia de un «halo» radiotransparente que rodea a una lesión nodular en la TC es un hallazgo precoz de la aspergilosis invasiva (fig. 258-8A)[6,7]. En las fases más avanzadas de la infección estas lesiones nodulares pueden cavitarse (por lo general de forma simultánea a la recuperación de los neutrófilos) y formar el signo de la «media luna aérea» (v. fig. 258-8B). Estos rasgos radiográficos son característicos de la API, aunque también pueden encontrarse signos similares con otros microorganismos angioinvasivos, como *Mucorales, Fusarium* y *Scedosporium,* así como con patógenos bacterianos.

Traqueobronquitis

La relevancia de la presencia de *Aspergillus* en las vías respiratorias puede oscilar desde una colonización, que es frecuente en el trasplante de pulmón, hasta una traqueobronquitis ulcerativa[47]. Aunque puede aparecer en otros pacientes inmunodeprimidos, el síndrome de traqueobronquitis por *Aspergillus* suele presentarse en los pacientes sometidos a trasplante pulmonar y en aquéllos con SIDA. Se caracteriza por la existencia de extensas seudomembranas o lesiones ulcerativas producidas por el hongo[47,89]. En los pacientes sometidos a trasplante de pulmón la infección suele surgir en la línea de sutura y puede provocar la aparición de dehiscencias en el lugar de la anastomosis. Los síntomas de la traqueobronquitis son inespecíficos e incluyen disnea (acompañada de anomalías de la función pulmonar), tos, dolor torácico, fiebre y hemoptisis. La sintomatología puede ser leve y confundirse con otras causas, incluido el rechazo. En las formas más graves de la enfermedad pueden aparecer sibilancias o estridores unilaterales debidos a la obstrucción local. Las radiografías simples pueden ser normales, de modo que se precisa la sospecha clínica para establecer el diagnóstico, que se realiza mediante broncoscopia con biopsia para documentar la invasión tisular. El tratamiento suele requerir una administración prolongada de antifúngicos por vía sistémica, aunque se han usado aerosoles de anfotericina B en formulación liposómica en las formas localizadas de la enfermedad[1].

Sinusitis

En los pacientes inmunodeprimidos, la infección por *Aspergillus* de los senos y las cavidades nasales se manifiesta en forma de rinosinusitis invasiva, que se suele asociar con la aspergilosis pulmonar invasiva[76]. Las manifestaciones clínicas, inespecíficas de *Aspergillus,* son fiebre, tos, epistaxis, secreción sinusal y cefaleas. Los signos clínicos tampoco son diagnósticos, aunque el hallazgo de una lesión ulcerativa nasal, acompañada de una escara o de una zona insensible, puede ser una clave para establecer el diagnóstico de la infección fúngica[90]. La presencia de epistaxis o de fiebre inexplicada en un paciente de alto riesgo puede ser suficiente para justificar la realización de una endoscopia y una biopsia de cualquier lesión de la mucosa nasal. En los pacientes con infección progresiva, la enfermedad se propaga a los senos paranasales contiguos, al paladar, a la órbita o al cerebro. La mortalidad es alta en los casos invasivos, y oscila desde el 20% en los pacientes con leucemia en remisión, hasta el 100% de los pacientes con recidivas leucémicas o que hayan sido sometidos a trasplante de médula ósea[1]. La radiografía simple no es diagnóstica y no distingue la etiología fúngica de otras causas de sinusitis. La tomografía computarizada (TC) de los senos sirve para establecer la extensión de la infección y determinar si existe invasión tisular local (fig. 258-9). Se ha recomendado emplear los cultivos nasales sistemáticos de control, pero carecen de especificidad y de sensibilidad. Los cultivos del aspirado sinusal son útiles para demostrar la presencia de *Aspergillus,* aunque para el diagnóstico es necesario recurrir a una biopsia que demuestre la invasión tisular[91]. El tratamiento de estas infecciones suele ser difícil y requiere la administración a largo plazo de medicación antifúngica[1]. El papel que desempeña la cirugía es motivo de controversia. La eficacia de la profilaxis antifúngica no se ha demostrado, aunque, en pacientes de alto riesgo, los intentos de reducir la exposición ambiental pueden resultar beneficiosos[92].

Infección diseminada

La aspergilosis pulmonar invasiva progresiva suele derivar en una aspergilosis invasiva diseminada, una complicación que se asocia con una mortalidad extremadamente alta[2]. En los pacientes con

Figura 258-9 Tomografía computarizada de los senos paranasales que muestra el engrosamiento de las paredes sinusales.

inmunosupresión grave y mantenida, como aquéllos con granulocitopenia persistente, enfermedad del injerto contra el huésped extensa y procesos malignos subyacentes progresivos, puede producirse una infección diseminada, en la que las tasas de mortalidad se aproximan al 90% y las respuestas favorables al tratamiento antifúngico sólo se observan en menos del 20% de los casos[2,3].

OTROS SÍNDROMES INVASIVOS

Aspergilosis cerebral

La aspergilosis cerebral es el síndrome de aspergilosis invasiva asociado a la mayor mortalidad, que alcanza en la mayoría de las series unas tasas superiores al 90%[3,93]. La incidencia de la aspergilosis cerebral resulta difícil de determinar, ya que el diagnóstico no suele sospecharse y es de difícil confirmación, aunque se ha estimado que aparece en el 10-20% de todos los casos de aspergilosis invasiva, por lo general en los pacientes con inmunosupresión persistente y enfermedad diseminada[3,94]. En una serie reciente de pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre, la incidencia de aspergilosis cerebral, probada o sospechada, era solamente del 3%, aunque todos los casos sospechosos fueron mortales[95]. En una serie de pacientes sometidos a trasplante alogénico, en el 58% de las masas cerebrales biopsiadas se encontró *Aspergillus*[96]. En los trasplantes, el diagnóstico puede realizarse después de haber transcurrido un período prolongado de tiempo tras el mismo (>100 días) y en casi todos los casos se asocia a una intensa inmunosupresión, como en el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped[95]. Suele existir una infección pulmonar simultánea, aunque no siempre aparece[96]. En los pacientes inmunocompetentes o en los adictos a drogas por vía parenteral puede aparecer una aspergilosis cerebral aislada, en cuyo caso se asocia a un pronóstico algo mejor, siempre que se establezca su diagnóstico y se realice el drenaje o la extirpación quirúrgicos[94]. La meningitis por *Aspergillus* es infrecuente. La presentación clínica de la aspergilosis cerebral es inespecífica y se caracteriza por la aparición de signos de focalidad neurológica, alteraciones del estado mental y cefaleas[97]. La imagen de la TC cerebral es inespecífica y similar a la de otras causas infecciosas de absceso cerebral; muestra un refuerzo anular del absceso, junto con edema circundante (fig. 258-10), y puede ser hemorrágico[98]. Las imágenes de resonancia magnética (RM) pueden mostrar lesiones adicionales, aunque los signos siguen siendo inespecíficos. La confirmación del diagnóstico requiere realizar una biopsia, aunque en los casos donde se documente una enfermedad diseminada éste suele ser de presunción. Sin embargo, en los pacientes que no tengan un diagnóstico claro se recomienda realizar una biopsia, ya que el diagnóstico diferencial es muy amplio e incluye a otros hongos y a un extenso conjunto de enfermedades oportunistas. Hasta hace poco tiempo el pronóstico de la infección había sido casi siempre mortal, aunque en los últimos ensayos clínicos realizados el voriconazol se ha asociado con la aparición de respuestas favorables en alrededor del 30% de los pacientes[93,94].

Aspergilosis ósea

La osteomielitis por *Aspergillus* es un hallazgo infrecuente de la aspergilosis invasiva. La osteomielitis vertebral puede producirse por la extensión local de un empiema por *Aspergillus*. La osteomielitis por este hongo puede aparecer también como complicación de una infección diseminada o como una infección primaria en determinados grupos de riesgo, como los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica o que consuman drogas por vía intravenosa. La osteomielitis vertebral es la localización más habitual de la diseminación hematógena al hueso y suele afectar a la región lumbar[99]. Las lesiones pueden observarse en las radiografías simples (fig. 258-11), así como mediante TC o RM, lo cual puede servir para la estadificación de la infección y guiar la biopsia con aguja de la lesión. En una revisión se ha publicado una tasa de respuestas favorables del 60% en el tratamiento de la osteomielitis de la columna vertebral por *Aspergillus*, aunque se advertía de la necesidad de tratamiento a largo plazo y quirúrgico en los pacientes refractarios al tratamiento médico[100]. La infección de los discos intervertebrales es una complicación infrecuente de la diseminación hematógena o de la cirugía discal.

Infección cutánea

La afectación cutánea por *Aspergillus* puede representar una infección hematógena diseminada o una inoculación local, que puede surgir en torno al lugar de inserción del catéter intravenoso o alrededor de las zonas cubiertas con apósitos[52]. Mientras que la mayoría de las lesiones aparecen en pacientes con neutropenia o con otros tipos de compromiso inmunitario, el hongo también puede invadir a los pacientes con quemaduras o heridas quirúrgicas. Desde el punto de vista clínico, la lesión aparece como una zona eritematosa de rápido crecimiento con un centro necrótico y a menudo ulcerado (fig. 258-12). Las lesiones se asemejan al pioderma gangrenoso. Desde el punto de vista anatomopatológico se produce una invasión de los vasos sanguíneos y una ulceración cutánea. La enfermedad cutánea también puede ser una manifestación de un proceso diseminado general, en cuyo caso una biopsia cutánea puede

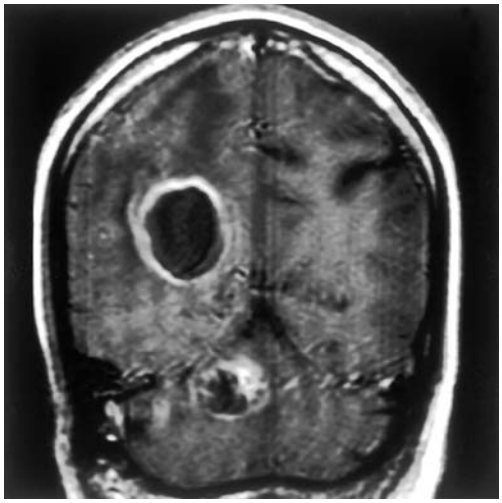


Figura 258-10 Absceso cerebral por aspergilosis invasiva con hipercaptación en anillo y edema extenso.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

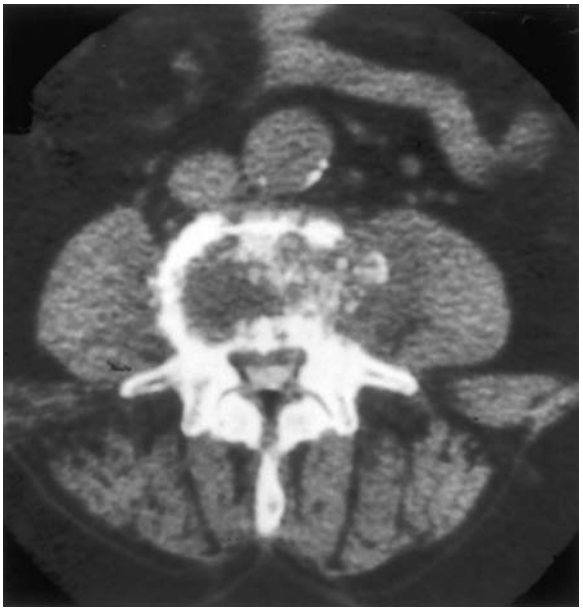


Figura 258-11 Radiografía de la columna vertebral que muestra la destrucción ósea asociada a la aspergilosis de esta localización.

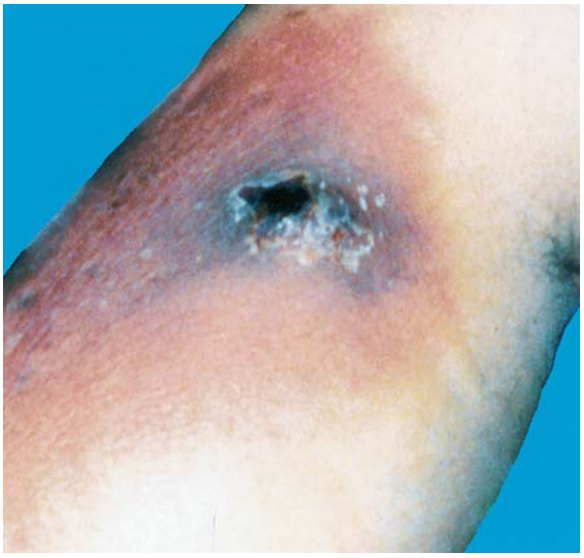


Figura 258-12 Lesión necrótica de la aspergilosis cutánea.

ser un método relativamente fácil de obtener una muestra de tejido para establecer el diagnóstico de aspergilosis invasiva.

Otras localizaciones

Se han publicado casos aislados de aspergilosis invasiva que provocaba infección en casi cualquier lugar del organismo, incluidos el corazón, el riñón, el esófago, el intestino y otros[1]. La endocarditis por *Aspergillus* puede afectar tanto a las válvulas cardíacas originales como a las protésicas[101]. El diagnóstico es difícil, pues los hemocultivos suelen ser negativos, incluso en presencia de una enfermedad extensa[102]. A pesar de realizar un tratamiento quirúrgico, la supervivencia a largo plazo es limitada, aunque se han descrito casos de evolución favorable con los nuevos fármacos, sobre todo el voriconazol[103]. La pericarditis por *Aspergillus* también se asocia a una infección diseminada, aunque puede producirse por la extensión local de una aspergilosis pulmonar invasiva y complicarse con un taponamiento cardíaco. Algunos de estos síndromes poco comunes parecen ser más frecuentes en determinados contextos epidemiológicos. La infección renal aparece en pacientes con SIDA o con antecedentes de consumo de drogas intravenosas[1].

Diagnóstico y antibiograma

El diagnóstico de certeza de la aspergilosis invasiva requiere una biopsia tisular que muestre la invasión por las hifas y un cultivo positivo para *Aspergillus*[91]. El diagnóstico también puede establecerse con cultivos positivos obtenidos a partir de sitios estériles en condiciones normales, como mediante una biopsia con aguja o del líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque los hemocultivos casi nunca son positivos[104]. En algunos pacientes inmunodeprimidos puede que no sea posible realizar biopsias tisulares por los posibles riesgos que conlleva, aunque las hifas de *Aspergillus* se observan con facilidad con las tinciones convencionales para hongos, como la de metenamina argéntica de Gomori y el ácido peryódico de Schiff (PAS). Las hifas de *Aspergillus* son hialinas, tabicadas, ramificadas en ángulo agudo y tienen un grosor de 3-6 µm[23]. Estas características del hongo, que suelen permitir diferenciarle de otros agentes causales de mucormicosis, son indistinguibles de las de varios mohos oportunistas, como *Fusarium, Scedosporium (Pseudallescheria)* y otros, por lo que se necesita un cultivo positivo para confirmar el diagnóstico[23].

En los pacientes de alto riesgo, los cultivos de *Aspergillus* obtenidos a partir de muestras respiratorias, sobre todo si se han obtenido mediante lavado broncoalveolar, pueden apoyar el diagnóstico de una probable aspergilosis invasiva[91]. A efectos de los ensayos clínicos, las definiciones actuales de las micosis invasivas consideran como caso probable de aspergilosis pulmonar invasiva aquel que presenta un cultivo respiratorio positivo con una enfermedad clínica compatible con el diagnóstico y la presencia de infiltrados pulmonares nuevos en un paciente inmunodeprimido[91]. También puede cultivarse *Aspergillus* a partir de pacientes sin enfermedad clínica manifiesta, por lo que, en los pacientes expuestos a un bajo riesgo de adquirir una aspergilosis invasiva, los cultivos positivos deben interpretarse con prudencia[25].

Los hallazgos radiográficos también pueden emplearse para el diagnóstico y el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva. La radiografía simple de tórax tiene una utilidad diagnóstica limitada por su poca sensibilidad y la inespecificidad de sus signos[7]. Sin embargo, como ya se ha indicado, la TC torácica puede ser muy útil para establecer el diagnóstico, ya que la presencia de un «halo» radiotransparente alrededor de una lesión nodular es un signo precoz en la aspergilosis pulmonar invasiva y se ha usado como marcador para la instauración precoz del tratamiento antifúngico[4,7,105]. Hay que destacar que el volumen de las lesiones puede aumentar a lo largo de los 7 primeros días de la infección, incluso aunque el tratamiento sea eficaz, por lo que la evolución radiológica inicial debe interpretarse con precaución[6]. Los signos de la TC en la API se han validado en pacientes de alto riesgo, en los que existe neutropenia y en los receptores de trasplante de médula ósea, aunque en otros casos, como en los receptores de trasplante de órganos sólidos, dichos signos no son tan útiles. Para el diagnóstico rápido de la aspergilosis invasiva se han usado métodos independientes del cultivo[106]. La detección de anticuerpos tiene una utilidad limitada debido a que los huéspedes inmunodeprimidos, incluso con infección invasiva, son incapaces de desarrollar una respuesta de anticuerpos[59]. La detección del galactomanano mediante EIA ha contribuido en gran medida al diagnóstico de la aspergilosis invasiva[107]. Este análisis se ha validado en modelos animales y en estudios clínicos en diversos huéspedes, y se ha sugerido que tiene una sensibilidad de hasta el 89% y una especificidad del 92% en pacientes de alto riesgo con trasplante de células madre hematopoyéticas[108]. Otros estudios han encontrado una menor sensibilidad del análisis (40-50%), lo que refleja el impacto del tratamiento antifúngico previo en la reducción del nivel de galactomanano circulante, un número limitado de muestras por paciente, la extensión de la infección y otras variables[107-109]. Como consecuencia de ello, se ha recomendado reducir el valor de corte para un resultado positivo de la prueba, sobre todo en pacientes de alto riesgo con mayor probabilidad de infección[108,110]. Se han descrito resultados falsos positivos, incluso en algunos recién nacidos, que pueden deberse a la ingesta dietética, o a la presencia de reacciones cruzadas con antígenos de bacterias como *Bifidobacterium,* así como en pacientes sometidos a tratamiento antibiótico con piperacilina/tazobactam y otros antibióticos[107,111,112]. Aunque este método también se ha empleado en otros líquidos orgánicos, como el LCR y en el líquido

del lavado broncoalveolar (BAL), estas muestras no se han evaluado en tanta profundidad como el suero[107,113]. Los resultados del análisis del líquido de BAL muestran una sensibilidad que puede ser mayor a la observada con el análisis del suero[114]. A pesar de su posible valor, persisten varias dudas relacionadas con el EIA respecto a las pruebas de control sistemático, la frecuencia de las mismas, el papel de los resultados falsos positivos, la relevancia del tratamiento antifúngico previo y la correlación existente con los resultados clínicos.

Existen otros posibles marcadores, como el marcador fúngico inespecífico β-glucano, que se emplea para detectar la endotoxina mediante una variación de la prueba del cangrejo herradura *(Limulus).* Este análisis está aprobado para el diagnóstico clínico de la infección fúngica invasiva y forma parte de los últimos criterios diagnósticos del EORTC/MSG, aunque se han incluido pocos casos de aspergilosis invasiva en los estudios que evaluaron su utilidad[115,116].

El diagnóstico molecular, que incluye la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), también se ha desarrollado para *Aspergillus.* Varios artículos demuestran el potencial del empleo de la PCR como marcador de diagnóstico precoz. Esta técnica parece ser más sensible que otros métodos, incluido el galactomanano[117-120]. Estos análisis no están normalizados y siguen en fase de investigación, aunque se trata de un enfoque muy prometedor para mejorar el diagnóstico de la aspergilosis invasiva[121].

Los antibiogramas para mohos, incluido *Aspergillus,* se han estandarizado, aunque todavía no se ha establecido la correlación existente con las respuestas clínicas[122,123]. Se ha descrito la aparición de resistencia antifúngica al itraconazol, lo que se correlaciona con la falta de eficacia registrada en un modelo animal y sugiere la posible utilidad que tendría el antibiograma[124]. Se ha publicado la existencia de especies de *Aspergillus* resistentes a múltiples triazoles, incluida la propagación de un único mecanismo de resistencia[125,126]. En esta publicación, todos los casos se observaron a partir de 1999 y la prevalencia de *A. fumigatus* resistente osciló del 1,7% al 6%. Los autores especularon con la posibilidad de que la resistencia en este hongo se relacionase con el uso generalizado de fungicidas triazólicos agrícolas[126]. Otras especies, como *Aspergillus terreus,* pueden ser resistentes a la anfotericina B y sensibles a los nuevos azoles, por lo que puede estar justificado realizar la prueba en ellas[127], aunque en la actualidad no están claras las indicaciones para realizar el antibiograma en *Aspergillus.*

Tratamiento

La eficacia del tratamiento antifúngico en la aspergilosis invasiva ha sido insignificante, con respuestas favorables en menos del 40% de los pacientes y con una mortalidad global de casi el 60%[2,3]. La respuesta al tratamiento antifúngico depende de diversos factores, incluidos el estado inmunitario del huésped y la extensión de la infección en el momento del diagnóstico. Se ha informado de resultados muy malos en pacientes con inmunodepresión grave, como los sometidos a trasplante alogénico de médula ósea, y en aquéllos con una extensa diseminación de la infección, con una mortalidad superior al 90% en los grupos de mayor riesgo[1,3].

TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO PRIMARIO

Voriconazol

El voriconazol es un potente triazol de amplio espectro, que se ha convertido en el tratamiento primario recomendado para la mayoría de los pacientes con aspergilosis invasiva[1]. El fármaco se puede administrar por vía oral o intravenosa y con la misma posología (v. cap. 40). Tiene una potente actividad fungicida frente a diversas especies de *Aspergillus,* incluida *A. terreus*[123]. La recomendación del voriconazol para el tratamiento primario se basa en un estudio aleatorizado que comparaba el voriconazol con la anfotericina B desoxicolato, y en el que cada fármaco se continuaba con otro tratamiento autorizado en caso de intolerancia o de progresión de la enfermedad[4]. En este ensayo, el voriconazol fue eficaz en el 52% de los pacientes, mientras que la anfotericina B desoxicolato lo fue sólo en el 31% de los casos. El voriconazol mostró ser superior en los pacientes con alto riesgo de mortalidad, como los sometidos a trasplante de médula ósea y los que presentaban enfermedad extrapulmonar, incluida la afectación del sistema nervioso central, como ya se había observado en estudios sin enmascaramiento[94,128]. También se ha demostrado el beneficio que tiene el voriconazol en comparación con la anfotericina B en cuanto a la supervivencia[4]. La eficacia del voriconazol se ha demostrado aún más en los pacientes adultos y pediátricos que recibían este fármaco para tratar una aspergilosis invasiva y que eran refractarios o no toleraban el tratamiento antifúngico convencional[31,129]. Por último, el voriconazol también ha demostrado ser eficaz en procesos clínicos de muy difícil tratamiento, con respuestas de alrededor del 34% en infecciones del sistema nervioso central y del 52% de los pacientes con osteomielitis[94,100].

Aunque el voriconazol suele tener una buena tolerancia y exhibe un perfil farmacocinético favorable, se deben considerar varios aspectos, como la intolerancia al fármaco y algunas interacciones medicamentosas significativas, sobre todo con los fármacos inmunosupresores como la ciclosporina, el tacrolimús y el sirolimús (este último está contraindicado para su uso conjunto con el voriconazol). El efecto adverso más frecuente ha sido una alteración visual transitoria y reversible, cuya aparición se ha notificado en alrededor del 30% de los pacientes que reciben dicho fármaco[4]. Este efecto es dependiente de la dosis y se describe como una alteración o aumento de la percepción de la luz, que es temporal, y que no se asocia a secuelas anatomopatológicas. Existen otros efectos adversos menos comunes, como las anomalías hepáticas (10-15%), el exantema cutáneo (6%), las náuseas y vómitos (2%) y la anorexia (1%).

Anfotericina B desoxicolato

Este fármaco es el otro medicamento autorizado para el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva. La anfotericina B desoxicolato ha sido durante más de cuatro décadas el patrón oro del tratamiento de los pacientes en estado crítico con aspergilosis invasiva[1]. Varios estudios recientes han documentado de manera uniforme la limitada eficacia y la considerable toxicidad que tiene este fármaco en los pacientes de alto riesgo[4,130,131]. Las tasas de respuesta global de la anfotericina B desoxicolato son inferiores al 25%, y se alcanzan respuestas de sólo el 10-15% en los pacientes con una inmunodepresión más profunda[3,4]. Wingard y cols. han documentado recientemente la aparición de una mayor morbilidad y mortalidad en asociación al tratamiento convencional con anfotericina B en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y en aquellos que reciben de forma simultánea fármacos nefrotóxicos[131]. Bates y cols. han documentado hallazgos similares, al observar que alrededor del 30% de los pacientes tratados con anfotericina B desoxicolato presentaba una toxicidad renal que se asociaba a un aumento de seis veces de la mortalidad y a un incremento espectacular de los costes hospitalarios[130]. Estas tasas inaceptables de elevada mortalidad y significativa toxicidad han destacado la necesidad de desarrollar nuevos enfoques terapéuticos para esta enfermedad. Por tanto, ya no se puede seguir recomendando el tratamiento primario con anfotericina B para la mayoría de los pacientes con aspergilosis invasiva[1]. Se han desarrollado nuevos tratamientos antifúngicos que son activos frente a *Aspergillus:* formulaciones lipídicas de la anfotericina B, nuevos azoles (voriconazol, posaconazol, isavuconazol y ravuconazol) y una nueva clase de antifúngicos, las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) (tabla 258-4), las cuales ofrecen nuevas alternativas terapéuticas para esta enfermedad[132,133].

OTROS FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS

Formulaciones lipídicas de anfotericina B

Las formulaciones lipídicas de la anfotericina B ofrecen la ventaja de una menor toxicidad y permiten mayores dosis de tratamiento[134]. Estas formulaciones están aprobadas para su uso como tratamiento de rescate en la aspergilosis invasiva. Su eficacia y papel en el tratamiento de la aspergilosis invasiva aún son cuestionables, debido en parte a los pocos ensayos clínicos aleatorizados que se han realizado en pacientes con esta enfermedad[134,135]. Un ensayo clínico reciente comparó la utilidad de las dosis altas iniciales de anfotericina B liposómica (10 mg/kg/día frente a 3 mg/kg/día durante 2 semanas) seguidas de pautas antifúngicas estándar. En este estudio se observó una eficacia similar, del 50% y del 46% en los dos grupos, respectivamente[134]. Estos resultados sugieren que las dosis estándar de anfotericina B son adecuadas como tratamiento primario en algunos pacientes[1]. En otro estudio se evaluó la dispersión coloidal de anfotericina B en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva y se demostró una eficacia similar, con una menor

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 258-4 Fármacos antifúngicos en la aspergilosis invasiva

Fármaco	*Clase*	*Vía de administración*	*Dosis*	*Comentarios*
Tratamiento primario				
Voriconazol	Azol	i.v./oral	6 mg/kg/12 h (i.v.) × 2 dosis, seguidos de 4 mg/kg/12 h (i.v.) o 200 mg/12 h (oral). Algunos expertos recomiendan dosis orales de 4 mg/kg/12 h	Recomendado para el tratamiento primario de la mayoría de los pacientes en función de los resultados obtenidos en ensayos aleatorizados, que demuestran una mayor supervivencia respecto a la anfotericina B desoxicolato[1,4,128]; debe emplearse con precaución en los pacientes, debido a la posible aparición de toxicidad hepática y de interacciones medicamentosas
Otros fármacos				
Anfotericina B	Poliénico	i.v.	1-1,5 mg/kg/día	Patrón oro previo; toxicidad significativa a dosis altas; eficacia limitada en los pacientes de alto riesgo[130,131]
Anfotericina B liposómica	Poliénico	i.v.	3-5 mg/kg/día	Bien tolerada; reacción mínima en la infusión o nefrotoxicidad; las dosis iniciales de 10 mg/kg/día son más tóxicas sin aumentar la eficacia[134]
Anfotericina B en complejo lipídico	Poliénico	i.v.	5 mg/kg/día	Indicada en pacientes intolerantes o refractarios al tratamiento convencional; algunos estudios con casos de control sugieren que tiene una mayor eficacia que la anfotericina B desoxicolato[172]
Anfotericina B en dispersión coloidal	Poliénico	i.v.	3-6 mg/kg/día	Mayor toxicidad relacionada con la infusión que las demás formulaciones lipídicas; eficacia similar a la de la anfotericina B en el tratamiento primario[136]
Itraconazol	Azol	Oral	200 mg/12 h (oral)	La solución oral presenta mayor biodisponibilidad; ya no se dispone de la formulación intravenosa[3]
Posaconazol	Azol	Oral	En fase de investigación para el tratamiento de *Aspergillus*: 400 mg/12 h (oral); profilaxis 200 mg/8 h (oral)	Formulación oral; eficacia en el tratamiento de rescate y la profilaxis[41,139,140]
Ravuconazol	Poliénico	Oral	En fase de investigación	Estudios in vitro y en modelos animales; primeros usos clínicos; semivida larga; formulación intravenosa en estudio[142]
Caspofungina	Equinocandina	i.v.	50-70 mg/día	Autorizada para el uso en la infección refractaria al tratamiento y en la intolerancia de la medicación convencional; bien tolerada; posible interacción con la ciclosporina[146]. Los datos preclínicos y algunos casos aislados indican que la asociación con los azoles aumenta su eficacia[143,150]
Micafungina	Equinocandina	i.v.	En fase de investigación para el tratamiento de *Aspergillus* (Estados Unidos) (50-100 mg/día)	Eficacia para la prevención y tratamiento de rescate de la aspergilosis[147,173]
Anidulafungina	Equinocandina	i.v.	En fase de investigación para *Aspergillus* (100 mg/día)	En fase de desarrollo clínico para *Aspergillus*[174]

toxicidad renal que la formulación lipídica, pero con una toxicidad pulmonar grave[136]. Un metaanálisis de los estudios en los que se han usado formulaciones de anfotericina B muestra una menor toxicidad y resultados favorables cuando estos fármacos se usan como tratamiento de rescate de la aspergilosis invasiva[137].

Otros triazoles

Otra posible estrategia terapéutica de la aspergilosis ha sido el desarrollo de los antifúngicos azólicos. Dentro de estos compuestos figura el itraconazol, cuyo uso se ha autorizado como tratamiento de rescate de la aspergilosis, pero su utilidad ha sido limitada debido a su perfil farmacocinético y de tolerabilidad desfavorable. Aunque la formulación intravenosa obvió la preocupación sobre su biodisponibilidad, ya no se dispone de ella. Por estos motivos, el itraconazol se usa con más frecuencia en los pacientes con un menor grado de inmunodepresión y que puedan recibir tratamiento oral, así como tratamiento oral secuencial y en los pacientes con trastornos saprofíticos o alérgicos[3].

Además del voriconazol se han desarrollado otros triazoles de segunda generación, como el posaconazol, el isavuconazol y el ravuconazol, con actividad in vivo frente a *Aspergillus*[138]. El posaconazol está disponible sólo como formulación oral y está aprobado para la profilaxis de la infección fúngica invasiva, incluida la aspergilosis, y ha demostrado ser activo también como tratamiento de rescate[41,139,140]. El isavuconazol, que está disponible en las formas oral e intravenosa, tiene actividad in vitro e in vivo frente a *Aspergillus* y en la actualidad está en la fase de desarrollo clínico[141]. El ravuconazol se ha evaluado en las fases precoces de los ensayos clínicos y ha demostrado su actividad frente a la aspergilosis invasiva en modelos animales[142].

Equinocandinas

Las equinocandinas son una nueva clase de antifúngicos con actividad frente a *Aspergillus*[143,144]. Estos fármacos, que se administran por vía intravenosa, se dirigen contra la glucano sintasa, que es necesaria para la producción de β-1,3-glucano de la pared celular fúngica[145]. Estos efectos no son fungicidas, aunque alteran de modo significativo la pared celular fúngica en crecimiento. Fármacos de este tipo son la caspofungina, la micafungina y la anidulafungina. La caspofungina se ha autorizado para el tratamiento de los pacientes refractarios o intolerantes a los tratamientos convencionales empleados en la aspergilosis invasiva, pero no se recomienda en el tratamiento primario[146]. En un estudio de profilaxis, la micafungina redujo el número de infecciones por *Aspergillus,* en comparación con la profilaxis convencional realizada con fluconazol, y tiene actividad en el tratamiento de rescate de la enfermedad[147]. La anidulafungina es otra equinocandina con actividad frente a *Aspergillus* y parece tener un perfil favorable de toxicidad, similar al de las demás equinocandinas.

Tratamiento antifúngico combinado

La disponibilidad de diversos fármacos y clases de fármacos antifúngicos frente a *Aspergillus* ha aumentado el interés por los tratamientos antifúngicos combinados[1,148-150]. Ninguna de estas combinaciones se ha evaluado en ensayos clínicos. En la actualidad, no se dispone de evidencias convincentes para el uso del tratamiento combinado. Los estudios previos mostraron la existencia de un antagonismo, tanto in vivo (en la aspergilosis murina) como in vitro, entre la anfotericina B y el ketoconazol, un imidazol más antiguo con actividad limitada frente a *Aspergillus*[151]. Este antagonismo aparecía en el tratamiento previo de

Aspergillus con el azol, que reduce el ergosterol de la pared celular y elimina el sitio de acción de la anfotericina B. Aunque otros estudios realizados con los azoles más novedosos no han presentado este efecto, algunos estudios experimentales han mostrado un antagonismo con el tratamiento combinado[152,153].

En el pasado se han intentado combinaciones de otras clases farmacológicas, como las de anfotericina B y rifampicina, flucitosina y otras (como la terbinafina)[154]. Por desgracia, tanto los estudios preclínicos como los realizados in vitro han tenido una utilidad limitada como orientación del tratamiento clínico combinado. Uno de los problemas existentes con las combinaciones que incluyen a la rifampicina es el aumento del metabolismo de los azoles, lo que hace que no se suela recomendar esta combinación. De igual forma, la flucitosina tiene una actividad limitada frente a *Aspergillus* y puede producir una pancitopenia que empeore la inmunosupresión. Algunos estudios recientes realizados en modelos animales han demostrado el potencial que tienen las equinocandinas combinadas con los nuevos azoles (sobre todo el voriconazol) o con los fármacos poliénicos para reducir la carga de infección tisular y esterilizar los tejidos[143,155]. Una comparación aleatorizada de anfotericina B liposómica (3 mg/kg) más caspofungina frente a anfotericina liposómica (10 mg/kg) se interrumpió antes de que se lograse un número adecuado de pacientes[156]. En una comparación retrospectiva de voriconazol más caspofungina para el tratamiento de rescate, en 16 pacientes se observaron mejores resultados que con el uso previo de voriconazol solo en 31 pacientes para dicho tratamiento[150]. Esta comparación no evaluó el uso de la combinación farmacológica para el tratamiento inicial y comparó los fármacos usados en distintos períodos de tiempo. En un análisis retrospectivo posterior realizado en el mismo centro, se mostró que el voriconazol más caspofungina como tratamiento inicial carecían de efecto sobre la evolución y se observó que ésta mejoraba a lo largo del tiempo con independencia de la modalidad terapéutica[157]. En la actualidad se está realizando un ensayo clínico en el que se compara el voriconazol con la combinación de voriconazol más anidulafungina[143,150,155]. Las directrices de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) consideran que el tratamiento combinado es experimental, mientras que las de Australia y de Alemania consideran que los datos son inadecuados para recomendar dicho tratamiento[1,158,159].

Tratamiento complementario

Los tratamientos complementarios, como la resección quirúrgica o el uso de factores de crecimiento o de transfusiones de granulocitos en la aspergilosis invasiva, pueden reforzar el tratamiento antifúngico, aunque su utilidad no se ha establecido en ensayos aleatorizados. La resección quirúrgica de los nódulos pulmonares aislados previa a la administración de tratamientos inmunosupresores adicionales ha demostrado mejorar el pronóstico de la infección[88,160], aunque los casos de evolución favorable con voriconazol sugieren que en algunos pacientes esta resección puede ser innecesaria[1]. La resección quirúrgica también puede estar indicada en los pacientes con hemoptisis grave o con lesiones próximas a los vasos hiliares o al pericardio[1].

Otros tratamientos complementarios son el factor estimulante de colonias de granulocitos y de granulocitos y macrófagos, el interferón-γ, y las transfusiones de granulocitos, sobre todo de células movilizadas por el factor estimulante de colonias de granulocitos[161]. Se han publicado casos aislados en los que todas estas estrategias ofrecen mejores resultados, aunque no se suelen recomendar para su uso sistemático[1].

Estrategias terapéuticas

La IDSA ha publicado directrices para el tratamiento de la aspergilosis invasiva[1]. Por desgracia, existen muy pocos ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre este tema para ofrecer estrategias terapéuticas basadas en la evidencia. Un diagnóstico precoz junto con un tratamiento inicial eficaz son fundamentales para mejorar el pronóstico de esta infección[162]. En los pacientes de alto riesgo, cuyo pronóstico es especialmente sombrío, las radiografías y el uso de pruebas de EIA para el galactomanano pueden facilitar una detección precoz de la aspergilosis[8,163]. La mayoría de los pacientes debería recibir un tratamiento primario con voriconazol, que ha demostrado ser más eficaz que la anfotericina B, el otro fármaco autorizado para el tratamiento primario de esta infección[4]. Sin embargo, en los pacientes que no toleren el voriconazol, que tengan una contraindicación para su uso o que presenten una infección progresiva se dispone de fármacos alternativos, como las formulaciones lipídicas de la anfotericina B, las equinocandinas u otros triazoles[134,139,146,147]. En la actualidad no se recomienda el uso primario del tratamiento combinado, debido a la falta de datos procedentes de ensayos clínicos prospectivos, aunque se puede considerar la adición de otro fármaco o cambiar a otra clase de antifúngicos en un contexto de tratamiento de rescate, debido a los malos resultados que se obtienen con un único fármaco en la infección progresiva[1]. El uso del tratamiento secuencial con azoles orales tras el tratamiento intravenoso inicial puede ser una alternativa útil[3]. Aunque se desconoce la duración óptima del tratamiento antifúngico, es fundamental mejorar las defensas del huésped para lograr el éxito terapéutico.

Prevención y profilaxis

La prevención de la aspergilosis invasiva en los pacientes de alto riesgo es difícil. Los brotes nosocomiales de aspergilosis se han relacionado con la construcción, la contaminación de los sistemas de ventilación y, quizá, con la existencia de agua contaminada[50,164,165]. En los pacientes de alto riesgo, como aquéllos sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas, se ha recomendado el uso de filtros de alta eficacia para partículas en suspensión (HEPA), la ventilación frecuente y la respiración con presión positiva, para limitar la exposición en el ámbito hospitalario[49,166]. Las medidas de control de las infecciones, como las barreras arquitectónicas, limitarán la exposición a los aerosoles[87]. Además, la atención prestada al mantenimiento y a la limpieza sistemáticos de las duchas y los sistemas de suministro de agua pueden reducir aún más el riesgo[167]. Sin embargo, algunos pacientes aún desarrollarán la infección a pesar de estas precauciones, y un número creciente de enfermos inmunodeprimidos recibirá gran parte de la asistencia fuera del ámbito hospitalario, por lo que la infección adquirida en la comunidad será frecuente.[51]

Hasta hace poco, la profilaxis antifúngica ha tenido una eficacia limitada, debido a la toxicidad de la anfotericina B y a la actividad limitada que tienen las medicaciones orales frente a *Aspergillus*. Los fármacos evaluados al respecto fueron la anfotericina B a dosis bajas, la formulación lipídica de anfotericina B a dosis bajas y las formas nasal y en aerosol de la anfotericina B, aunque ninguna de ellas ha demostrado de manera concluyente ser beneficiosa en un extenso ensayo clínico aleatorizado. En estudios recientes se ha demostrado la seguridad y la posible eficacia de las formas lipídicas en aerosol de la anfotericina B en los receptores de trasplante pulmonar expuestos a un alto riesgo de padecer aspergilosis invasiva[168]. Se ha sugerido que el itraconazol podría ser beneficioso en la prevención frente a los mohos, aunque su baja tolerancia en los pacientes de alto riesgo también ha limitado su uso[169,170]. En un solo estudio a largo plazo, con doble enmascaramiento, controlado con placebo y aleatorizado sobre la profilaxis antifúngica en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, el itraconazol parecía reducir la incidencia de infecciones fúngicas graves, incluidas las debidas a *Aspergillus*[171].

Dos ensayos clínicos aleatorizados recientes han establecido la seguridad y eficacia del posaconazol en pacientes de alto riesgo. Este fármaco se comparó con el fluconazol en un ensayo clínico aleatorizado y con doble enmascaramiento en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas y que tenían enfermedad del injerto contra el huésped. En dicho estudio, el posaconazol redujo de forma significativa el número de infecciones fúngicas intercurrentes, incluida la aspergilosis invasiva[140]. En el otro ensayo clínico, el posaconazol se comparó con el estándar de asistencia (fluconazol o itraconazol) en pacientes con leucemia mieloide o con síndrome mielodisplásico[134]. En este estudio, la profilaxis con posaconazol redujo las infecciones fúngicas intercurrentes y prolongó de forma significativa la supervivencia. Aunque el posaconazol se toleró bien por lo general, con este fármaco se produjeron reacciones adversas más graves, por lo que debería sopesarse la relación riesgo-beneficio al recomendar la profilaxis con posaconazol[40]. A partir de los resultados de estos ensayos clínicos, las directrices recomiendan el uso de profilaxis con posaconazol en pacientes con leucemia mieloide aguda o con enfermedad del injerto contra el huésped que tengan un riesgo elevado de presentar una aspergilosis invasiva[1].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:327-60.
2. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case—Fatality rate: Systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:358-66.
3. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I^3 *Aspergillus* Study Group. *Medicine (Baltimore)* 2000;**79**:250-6.
4. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;**347**:408-15.
5. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;**48**:265-73.
6. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;**19**:253-9.
7. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:373-9.
8. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:1242-50.
9. Mackenzie DW. Aspergillus in man. In: *Proceedings of the Second International Symposium on Topics in Mycology*. Antwerp: Belgium: University of Antwerp; 1987.
10. Kwon-Chung KJ. Aspergillus. Diagnosis and description of the genus. In: *Proceedings of the Second International Symposium on Topics in Mycology*. Antwerp, Belgium: University of Antwerp; 1987.
11. Link H. Observations in ordines plantarum naturales. *Gesellschaft Naturforschender Freunde zu Berlin, Magazin* 1809;**3**:1.
12. Sutton DA. Rare and emerging agents of hyalohyphomycosis. *Curr Fungal Infect Reports* 2008;**2**:134-42.
13. Balajee SA, Houbraken J, Verweij PE, et al. *Aspergillus* species identification in the clinical setting. *Stud Mycol* 2007;**59**:39-46.
14. Summerbell R. Ascomycetes. *Aspergillus, Fusarium, Sporothrix, Piedraia,* and Their Relatives. In: Howard DH, editor. *Pathogenic fungi in humans and animals,* 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2003: 237-498.
15. Klich M, Pitt J. *A laboratory guide to common Aspergillus species and their teleomorphs.* North Ryde, New South Wales, Australia: Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization; 1988.
16. Iwen PC, Rupp ME, Langnas AN, et al. Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: 12- year experience and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:1092-7.
17. O'Gorman CM, Fuller HT, Dyer PS. Discovery of a sexual cycle in the opportunistic fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Nature,* 2008.
18. Pitt JI, Samson RA. Nomenclatural considerations in naming species of *Aspergillus* and its teleomorphs. *Stud Mycol* 2007;**59**:67-70.
19. Geiser DM, Klich MA, Frisvad JC, et al. The current status of species recognition and identification in *Aspergillus*. *Stud Mycol* 2007;**59**:1-10.
20. Balajee SA, Nickle D, Varga J, et al. Molecular studies reveal frequent misidentification of *Aspergillus fumigatus* by morphotyping. *Eukaryot Cell* 2006;**5**:1705-12.
21. Steinbach WJ, Benjamin Jr DK, Kontoyiannis DP, et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:192-8.
22. Pitt J. The current role of *Aspergillus* and *Penicillium* in human and animal health. *J Med Vet Mycol* 1994;**1**:17-21.
23. Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, editors. *Guide to Clinically Significant Fungi,* 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998: 471.
24. Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, et al. *Aspergillus lentulus* sp. nov., a New Sibling Species of A. fumigatus. *Eukaryot Cell* 2005;**4**:625-32.
25. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: A hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1824-33.
26. Anaissie EJ, Stratton SL, Dignani MC, et al. Pathogenic *Aspergillus* species recovered from a hospital water system: A 3-year prospective study. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:780-9.
27. Warris A, Voss A, Abrahamsen TG, et al. Contamination of hospital water with *Aspergillus fumigatus* and other molds. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1159-60.
28. Balajee SA, Imhof A, Gribskov JL, et al. Determination of antifungal drug susceptibilities of *Aspergillus* species by a fluorescence-based microplate assay. *J Antimicrob Chemother* 2005;**55**:102-5.
29. Denning DW. Aflatoxin human disease. A review. *Adverse Drug React Acute Poison Rev* 1987;**4**:175-209.
30. Walsh TJ, Petraitis V, Petraitiene R, et al. Experimental pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B. *J Infect Dis* 2003;**188**:305-19.
31. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1122-31.
32. Sutton DA, Sanche SE, Revankar SG, et al. In vitro amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus*, with a head-to-head comparison to voriconazole. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:2343-5.
33. Geyer SJ, Surampudi RK. Photo quiz—Birefringent crystals in a pulmonary specimen. *Clin Infect Dis* 2002;**34**(481): 551-2.
34. Bellini C, Antonini P, Ermanni S, et al. Malignant otitis externa due to *Aspergillus niger*. *Scand J Infect Dis* 2003;**35**:284-8.
35. Kontoyiannis DP, Lewis RE, May GS, et al. *Aspergillus nidulans* is frequently resistant to amphotericin B. *Mycoses* 2002;**45**:406-7.
36. Houbraken J, Due M, Varga J, et al. Polyphasic taxonomy of *Aspergillus* section Usti. *Stud Mycol* 2007;**59**:107-28.
37. Varga J, Houbraken J, Van Der Lee HA, et al. *Aspergillus calidoustus* sp. nov., causative agent of human infections previously assigned to *Aspergillus ustus*. *Eukaryot Cell* 2008;**7**:630-8.
38. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis. spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2006;**20**: 545-61.
39. Wald A, Leisenring W, van Burik J-A, et al. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997;**175**: 1459-66.
40. De Pauw BE, Donnelly JP. Prophylaxis and aspergillosis—has the principle been proven? *N Engl J Med* 2007;**356**:409-11.
41. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;**356**:348-59.
42. Pagano L, Fianchi L, Leone G. Fungal pneumonia due to molds in patients with hematological malignancies. *J Chemother* 2006;**18**:339-52.
43. Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001;**344**:1099-100.
44. Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:909-17.
45. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002;**100**:4358-66.
46. Gavalda J, Len O, San Juan R, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:52-9.
47. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005;**18**:44-69.
48. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006;**10**:R31.
49. Haiduven D. Nosocomial aspergillosis and building construction. *Med Mycol*, 1-7.
50. Anaissie EJ, Costa SF. Nosocomial aspergillosis is waterborne. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1546-8.
51. Patterson JE, Zidouh A, Miniter P, et al. Hospital epidemiologic surveillance for invasive aspergillosis: patient demographics and the utility of antigen detection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;**18**:104-8.
52. Walsh TJ. Primary cutaneous aspergillosis—An emerging infection among immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:453-7.
53. Ng T, Robson G. Denning DW. Hydrocortisone-enchanced growth of *Aspergillus* spp: implications for pathogenesis. *Microbiology* 1994;**140**:2475-80.
54. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003;**37**(Suppl 3): S225-64.
55. Schaffner A, Douglas H, Braude A. Selective protection against conidia by mononuclear and against mycelia by polymorphonuclear phagocytes in resistance to *Aspergillus*. Observations on these two lines of defense in vivo and in vitro with human and mouse phagocytes. *J Clin Invest* 1982;**69**:617-31.
56. Levitz SM, Selsted ME, Ganz T, et al. In vitro killing of spores and hyphae of *Aspergillus fumigatus* and *Rhizopus oryzae* by rabbit neutrophil cationic peptides and bronchoalveolar macrophages. *J Infec Dis* 1986;**154**:483-9.
57. Crosdale DJ, Poulton KV, Ollier WE, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms as a susceptibility factor for chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *J Infect Dis* 2001;**184**:653-6.
58. Washburn RG, Hammer CH, Bennett JE. Inhibition of complement by culture supernatants of *Aspergillus fumigatus*. *J Infect Dis* 1986;**154**:944-51.
59. Young RC, Bennett JE. Invasive aspergillosis. Absence of detectable antibody response. *Am Rev Resp Dis* 1971;**104**:710-6.
60. Latge JP. The pathobiology of *Aspergillus fumigatus*. *Trends Microbiol* 2001;**9**:382-9.
61. Cramer Jr RA, Gamcsik MP, Brooking RM, et al. Disruption of a nonribosomal peptide synthetase in *Aspergillus fumigatus* eliminates gliotoxin production. *Eukaryot Cell* 2006;**5**: 972-80.
62. Cenci E, Perito S, Enssle KH, et al. Th1 and Th2 cytokines in mice with invasive aspergillosis. *Infect Immun* 1997;**65**: 564-70.
63. Steele C, Rapaka RR, Metz A, et al. The beta-glucan receptor dectin-1 recognizes specific morphologies of *Aspergillus fumigatus*. *PLoS Pathog* 2005;**1**:e42.
64. Gersuk GM, Underhill DM, Zhu L, et al. Dectin-1 and TLRs permit macrophages to distinguish between different *Aspergillus fumigatus* cellular states. *J Immunol* 2006;**176**:3717-24.
65. Meier A, Kirschning CJ, Nikolaus T, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 are essential for *Aspergillus*-induced activation of murine macrophages. *Cell Microbiol* 2003;**5**:561-70.
66. Marr KA, Balajee SA, Hawn TR, et al. Differential role of MyD88 in macrophage-mediated responses to opportunistic fungal pathogens. *Infect Immun* 2003;**71**:5280-6.
67. Mambula SS, Sau K, Henneke P, et al. Toll-like receptor (TLR) signaling in response to *Aspergillus fumigatus*. *J Biol Chem* 2002;**277**:39320-6.
68. Bochud PY, Chien JW, Marr KA, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2008;**359**:1766-77.
69. Zaas AK, Liao G, Chien JW, et al. Plasminogen alleles influence susceptibility to invasive aspergillosis. *PLoS Genet* 2008;**4**:e1000101.
70. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;**110**:685-92.
71. Vaid M, Kaur S, Sambatakou H, et al. Distinct alleles of mannose-binding lectin (MBL) and surfactant proteins A (SP-A) in patients with chronic cavitary pulmonary aspergillosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Chem Lab Med* 2007;**45**:183-6.
72. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1982;**96**:286-91.
73. Malo JL, Hawkins R, Pepys J. Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. 1. Clinical and physiological findings. *Thorax* 1977;**32**:254-61.
74. Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001108.
75. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000;**342**:756-62.
76. DeShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *N Engl J Med* 1997;**337**:254-9.
77. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, et al. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS—Review of 342 cases. *Chest* 1998;**114**:251-62.
78. Kauffman CA. Quandary about treatment of aspergillomas persists. *Lancet* 1996;**347**:1640.
79. Ferguson BJ. Fungus balls of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin N Amer* 2000;**33**:389-98.
80. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003;**37**(Suppl 3): S265-80.
81. Torres-Rodriguez JM, Madrenys-Brunet N, Siddat M, et al. *Aspergillus versicolor* as cause of onychomycosis: report of 12 cases and susceptibility testing to antifungal drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;**11**:25-31.
82. Kuo IC, Margolis TP, Cevallos V, et al. *Aspergillus fumigatus* keratitis after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001;**20**:342-4.
83. Bunya VY, Hammersmith KM, Rapuano CJ, et al. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. *Am J Ophthalmol* 2007;**143**:151-3.
84. Jurkunas UV, Langston DP, Colby K. Use of voriconazole in the treatment of fungal keratitis. *Int Ophthalmol Clin* 2007;**47**:47-59.
85. Kaushik S, Ram J, Brar GS, et al. Intracameral amphotericin B: initial experience in severe keratomycosis. *Cornea* 2001;**20**:715-9.
86. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984;**100**:345-51.
87. Patterson JE, Peters J, Calhoon JH, et al. Investigation and control of aspergillosis and other filamentous fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2000;**2**:22-8.
88. Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: A review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:859-68.
89. Patterson TF, Graybill JR. Mycoses caused by molds. In: Dolin R, Masur H, Saag MS, editors. *AIDS Therapy,* 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008: 815-28.
90. de Carpentier J, Ramamurthy M, Taylor P, et al. An algorithmic approach to *Aspergillus* sinusitis. *J Laryngol Otol* 1994;**108**:314-8.
91. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1813-21.
92. Malani PN, Kauffman CA. Prevention and prophylaxis of invasive fungal sinusitis in the immunocompromised patient. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;**33**:301-312VIII.
93. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Poor efficacy of amphotericin B-based therapy in CNS aspergillosis. *Mycoses* 2007;**50**:196-200.

94. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005;**106**:2641-5.
95. Jantunen E, Volin L, Salonen O, et al. Central nervous system aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2003;**31**:191-6.
96. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, et al. Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center 1984-1992. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:402-8.
97. Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Aspergillosis of the central nervous system: Clinicopathological analysis of 17 patients. *Ann Neurol* 1985;**18**:574-82.
98. Ashdown B, Tien R, Felsberg G. Aspergillosis of the brain and paranasal sinuses in immunocompromised patients: CT and MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994;**162**: 155-9.
99. Vinas PC, King PK, Diaz FG. Spinal *Aspergillus* osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:1223-9.
100. Mouas H, Lutsar I, Dupont B, et al. Voriconazole for invasive bone aspergillosis: a worldwide experience of 20 cases. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:1141-7.
101. Gumbo T, Taege AJ, Mawhorter S, et al. *Aspergillus* valve endocarditis in patients without prior cardiac surgery. *Medicine* 2000;**79**:261-8.
102. Petrosillo N, Pellicelli AM, Cicalini S, et al. Endocarditis caused by *Aspergillus* species in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:E97-9.
103. Reis LJ, Barton TD, Pochettino A, et al. Successful treatment of *Aspergillus* prosthetic valve endocarditis with oral voriconazole. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:752-3.
104. Kontoyiannis DP, Sumoza D, Tarrand J, et al. Significance of aspergillemia in patients with cancer: A 10-year study. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:188-9.
105. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;**15**:139-47.
106. Mennink-Kersten MA, Verweij PE. Non-culture-based diagnostics for opportunistic fungi. *Infect Dis Clin North Am* 2006;**20**:711-27.
107. Mennink-Kersten MA, Donnelly JPVerweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;**4**: 349-57.
108. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004;**190**:641-9.
109. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, et al. *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;**20**:1898-906.
110. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2004;**126**: 852-860.
111. Sulahian A, Touratier S, Leblanc T, et al. False positive *Aspergillus* antigenemia related to concomitant administration of tazocillin (abstract M-2062a). In: *Abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* Chicago, IL, September, 14-17. Washington, D. C.: American Society for Microbiology; 2003.
112. Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, et al. False-positive galactomannan platelia *Aspergillus* test results for patients receiving piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:913-6.
113. Viscoli C, Machetti M, Gazzola P, et al. *Aspergillus* galactomannan antigen in the cerebrospinal fluid of bone marrow transplant recipients with probable cerebral aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:1496-9.
114. Musher B, Fredricks D, Leisenring W, et al. *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:5517-22.
115. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1–>3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:654-9.
116. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, et al. Reappraisal of the serum (1–>3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections–a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1864-70.
117. Hebart H, Loffler J, Meisner C, et al. Early detection of *Aspergillus* infection after allogeneic stem cell transplantation by polymerase chain reaction screening. *J Infect Dis* 2000;**181**:1713-9.
118. Loeffler J, Hebart H, Cox P, et al. Nucleic acid sequence-based amplification of *Aspergillus* RNA in blood samples. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:1626-9.
119. White PL, Linton CJ, Perry MD, et al. The evolution and evaluation of a whole blood polymerase chain reaction assay for the detection of invasive aspergillosis in hematology patients in a routine clinical setting. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:479-86.
120. Costa C, Costa JM, Desterke C, et al. Real-time PCR coupled with automated DNA extraction and detection of galactomannan antigen in serum by enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:2224-7.
121. Donnelly JP. Polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis: Getting closer but still a ways to go. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:487-9.
122. Espinel-Ingroff A, Fothergill A, Peter J, et al. Testing conditions for determination of minimum fungicidal concentrations of new and established antifungal agents for *Aspergillus* spp NCCLS collaborative study. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:3204-8.
123. Espinel-Ingroff A, Johnson E, Hockey H, et al. Activities of voriconazole, itraconazole and amphotericin B in vitro against 590 moulds from 323 patients in the voriconazole Phase III clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 2008;**61**:616-20.
124. Mosquera J, Denning DW. Azole cross-resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:556-7.
125. Verweij PE, Mellado E, Melchers WJ. Multiple-triazole-resistant aspergillosis. *N Engl J Med* 2007;**356**:1481-3.
126. Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J, et al. Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. *PLoS Med* 2008;**5**:e219.
127. Steinbach WJ, Perfect JR, Schell WA, et al. In vitro analyses, animal models, and 60 clinical cases of invasive *Aspergillus terreus* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:3217-25.
128. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:563-71.
129. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediat Inf Dis J* 2002;**21**:240-8.
130. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:686-93.
131. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:1402-7.
132. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet* 2005;**366**:1013-25.
133. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2003;**37**(Suppl 3): S157-8.
134. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;**44**:1289-97.
135. Rex JH, Walsh TJ, Nettleman M, et al. Need for alternative trial designs and evaluation strategies for therapeutic studies of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:95-106.
136. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:359-66.
137. Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther* 2003;**25**:1295-320.
138. Dodds Ashley ES, Alexander BD. Posaconazole. Drugs Today. *Barc* 2005;**41**:393-400.
139. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:2-12.
140. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;**356**:335-47.
141. Warn PA, Sharp A, Denning DW. In vitro activity of a new triazole BAL4815, the active component of BAL8557 (the water-soluble prodrug), against *Aspergillus* spp. *J Antimicrob Chemother* 2006;**57**:135-8.
142. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, et al. Efficacy of ravuconazole (BMS-207147) in a guinea pig model of disseminated aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2002;**49**:353-7.
143. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, et al. Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a Guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:2564-8.
144. Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, et al. Comparative antifungal activities and plasma pharmacokinetics of micafungin (FK463) against disseminated candidiasis and invasive pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:1857-69.
145. Bowman JC, Hicks PS, Kurtz MB, et al. The antifungal echinocandin caspofungin acetate kills growing cells of *Aspergillus fumigatus* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:3001-12.
146. Maertens J, Raad I, Petrikkos G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1563-71.
147. Denning DW, Marr KA, Lau WM, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect* 2006;**53**:337-49.
148. Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, et al. Refractory *Aspergillus* pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. *Cancer* 2003;**97**:1025-32.
149. Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2003;**98**:292-9.
150. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;**39**: 797-802.
151. Schaffner A, Frick PG. The effect of ketoconazole on amphotericin B in a model of disseminated aspergillosis. *J Infect Dis* 1985;**151**:902-10.
152. Meletiadis J, Petraitis V, Petraitiene R, et al. Triazole-polyene antagonism in experimental invasive pulmonary aspergillosis: in vitro and in vivo correlation. *J Infect Dis* 2006;**194**:1008-1.
153. Meletiadis J, Stergiopoulou T, O'Shaughnessy EM, et al. Concentration-dependent synergy and antagonism within a triple antifungal drug combination against *Aspergillus* species: analysis by a new response surface model. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:2053-64.
154. Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW. Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis: review of published in vitro and in vivo interactions and 6281 clinical cases from 1966 to 2001. *Clin Infect Dis* 2003;**37** (Suppl 3): S188-224.
155. Petraitis V, Petraitiene R, Sarafandi AA, et al. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: synergistic interaction between an antifungal triazole and an echinocandin. *J Infect Dis* 2003;**187**:1834-43.
156. Caillot D, Thiébaut A, Herbrecht R, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofugin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). *Cancer* 2007;**110**: 2740-6.
157. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, et al. Invasive aspergillosis following hemtopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:431-40.
158. Thursky KA, Playford EG, Seymor JF, et al. Recommendations for treatment of established fungal infections. *Intern Med J* 2008;**38**:496-520.
159. Cornely OA, Einsele H, Enzensberger R, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2009;**88**:97-110.
160. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, et al. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:54-61.
161. Schiffer CA. Granulocyte transfusion therapy 2006 The comeback kid? *Med Mycol* 2006;**44**(Suppl): 383-6.
162. Patterson TF, Boucher HW, Herbrecht R, et al. Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:1448-52.
163. Herbrecht R. Improving the outcome of invasive aspergillosis: new diagnostic tools and new therapeutic strategies. *Ann Hematol* 2002;**81**(Suppl 2): S52-3.
164. Sherertz RJ, Belani A, Kramer BS, et al. Impact of air filtration on nosocomial *Aspergillus* infections: unique risk of bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1987;**83**:709-18.
165. Walsh TJ, Dixon DM. Nosocomial aspergillosis: environmental microbiology, hospital epidemiology, diagnosis and treatment. *Eur J Epidemiol* 1989;**5**:131-42.
166. Warris A, Klaassen CH, Meis JF, et al. Molecular epidemiology of *Aspergillus fumigatus* isolates recovered from water, air, and patients shows two clusters of genetically distinct strains. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:4101-6.
167. Anaissie EJ, Owens S, Dignani MC, et al. Cleaning bathrooms: A novel approach to reducing patient exposure to aerosolized *Aspergillus* spp. *Blood* 2001;**98**:207A.
168. Palmer SM, Drew RH, Whitehouse JD, et al. Safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in lung transplant recipients. *Transplantation* 2001;**72**:545-8.
169. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004;**103**:1527-33.
170. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;**138**:705-13.
171. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;**348**:2416-22.
172. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: Analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:1383-96.
173. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1407-16.
174. Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY303366): Reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:2845-5.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

259

Microorganismos causantes de mucormicosis y entomoftoramicosis

DIMITRIOS P. KONTOYIANNIS | RUSSELL E. LEWIS

En el capítulo 256 (Introducción a las micosis) se han expuesto las razones por las que la desaparición de la clase Zygomycetes ha hecho que el término *cigomicosis* sea inapropiado. Dicho término englobaba tanto la mucormicosis como la entomoftoramicosis. Estas dos infecciones son tan diferentes que no se ha propuesto un nombre nuevo ni se necesita para incluirlas a las dos. La mayor parte de este capítulo describe la mucormicosis, una infección causada por un grupo de hongos filamentosos del subfilo Mucormycotina capaces de causar infecciones graves y que con frecuencia son potencialmente mortales en los seres humanos, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. La primera descripción de la mucormicosis humana se atribuye a Platauf, quien, en 1885, describió una infección diseminada en un paciente oncológico causada por hifas angioinvasivas con un aspecto de cintas en los tejidos, a la que denominó *Mycosis mucorina*[1]. Las descripciones posteriores de la infección en las décadas posteriores se basaron en la morfología tisular y, como suele suceder en la actualidad, pocas veces se confirmaron mediante el cultivo. Por tanto, el hallazgo de hifas angioinvasivas poco tabicadas en los tejidos, atribuidas a especies de *Mucor,* se ha hecho sinónimo del término clínico *mucormicosis* o, simplemente, *infección por mucor*. Esta terminología se justifica aún más por el hecho de que todas las especies, menos las más infrecuentes de *Mortierella*, pertenecen al orden Mucorales[2]. Sin embargo, el número de especies que causan mucormicosis en el ser humano se ha expandido considerablemente en las últimas dos décadas gracias a la mejora de la identificación basada en el cultivo y a la aplicación de técnicas más precisas de diagnóstico molecular para la identificación del hongo (tabla 259-1)[2]. De hecho, los miembros del género *Rhizopus*, en lugar de *Mucor*, son la causa predominante de infecciones humanas en la actualidad[3].

Etiología

Los microorganismos causantes de mucormicosis son hongos ubicuos del ambiente que suelen encontrarse en sustratos orgánicos en descomposición, como pan, frutas, materia vegetal, suelo, pilas de compost y deyecciones de animales[2]. Estos hongos suelen producir unas hifas largas en forma de cintas que tienen un diámetro irregular y sólo de forma ocasional presentan tabiques, por lo que estos patógenos se caracterizan como hongos no tabicados[4]. La identificación se puede confirmar mediante la observación de las estructuras fructíferas (esporangios) saculares características, que producen unas esporas (esporangióforos) esféricas amarillas o parduzcas en su interior (fig. 259-1)[2,5]. Las esporas tienen 3-11 µm de diámetro y es fácil que formen aerosoles y se dispersen, tras lo que provocan infecciones en el ser humano al inhalarse o introducirse por una vía cutánea o percutánea[2,6,7].

Aunque se ha descrito el predominio de varias especies del orden Mucorales como causa de la mucormicosis humana, la recuperación de estos hongos en cultivo a partir del tejido infectado es subóptima y puede sesgar los conocimientos actuales sobre el espectro etiológico de la mucormicosis. Es probable que la aplicación creciente de las técnicas de diagnóstico molecular (hibridación in situ) en los casos de cultivo negativo proporcione nuevos datos sobre la prevalencia y etiología de esta infección. En una revisión de más de 900 casos publicados de mucormicosis, las especies de *Rhizopus* (47%) fueron las causas más habituales de mucormicosis confirmada por cultivo, seguidas de las especies de *Mucor* (18%), *Cunninghamella bertholletiae* (7%), *Apophysomyces elegans* (5%), *Absidia* spp. (5%), *Saksenaea* spp. (5%) y *Rhizomucor pusillus* (4%), mientras que las demás especies representaban menos del 3% de los casos confirmados por cultivo[3,8]. Aunque *Actinomucor elegans* se aisló por primera vez en 1898, esta especie pocas veces se ha descrito como causa de mucormicosis[9].

Las variaciones estacionales pueden afectar a la incidencia de la mucormicosis, de modo que la mayoría de las infecciones se producen desde finales de agosto a noviembre[8]. Asimismo, ciertas catástrofes meteorológicas también se han asociado con infecciones debidas a especies aisladas con menos frecuencia, como *Syncephalastrum racemosum*, cultivada en muestras respiratorias después del huracán Katrina[10], o *Apophysomyces elegans*, obtenida a partir de las infecciones de la herida después de un tsunami[11].

Epidemiología

El principal modo de adquisición de la mucormicosis es la inhalación de esporas a partir de fuentes ambientales[2]. La adquisición a través de la vía cutánea o percutánea también se produce cuando se rompen las barreras cutáneas, por quemaduras o bien por inyección directa o el uso de catéteres[6]. La mucormicosis digestiva, aunque es menos frecuente, se ha descrito en pacientes inmunodeprimidos con la ingestión repetida de esporas durante períodos de malnutrición grave, ingesta de sustancias no nutricionales (pica), purés fermentados y bebidas alcohólicas preparadas con maíz, o de productos de herbolario u homeopáticos contaminados con esporas[12,13].

Los microorganismos causantes de mucormicosis son únicos entre los hongos filamentosos por su capacidad de infectar una población más amplia y heterogénea de huéspedes humanos, en comparación con otros mohos oportunistas. Aunque la mayoría de los casos de mucormicosis son extrahospitalarios, la adquisición nosocomial o los brotes seudonosocomiales se han relacionado con la contaminación de vendas y esparadrapo[14–16], agujas[17,18] o depresores linguales usados para elaborar férulas para las zonas de canulación intravenosa y arterial en lactantes prematuros[19,20]. Entre los factores de riesgo subyacentes más comunes para la mucormicosis invasiva hay que citar la diabetes mal controlada (tipos 1 y 2), la acidosis metabólica, la corticoterapia en dosis alta, los traumatismos penetrantes o las quemaduras, la neutropenia persistente y el tratamiento quelante con deferoxamina en pacientes sometidos a diálisis o con dependencia crónica de transfusiones[2,3,6]. En menos ocasiones, la mucormicosis es una causa de infección en el contexto de insuficiencia renal, cuadros diarreicos y malnutrición en lactantes de bajo peso al nacer y en pacientes con VIH[3]. Los pacientes que desarrollan una mucormicosis sin que tengan enfermedades ni inmunodepresión subyacentes en el momento de la infección suelen tener antecedentes de un traumatismo penetrante, quemaduras, cirugía o consumo de drogas intravenosas antes de la misma[3]. Por ejemplo, en una serie reciente de casos de mucormicosis en un hospital terciario no oncológico se observó que las heridas traumáticas o quirúrgicas eran las localizaciones más frecuentes de infección (31%), seguidas por las infecciones rinocerebrales (25%) y diseminadas (12,5%)[21].

Debido a que la mucormicosis no es una infección de declaración obligatoria, su verdadera incidencia se desconoce. En un estudio poblacional realizado en Estados Unidos, se estimó que la incidencia anual es de 1,7 casos por millón de habitantes, lo que corresponde a unos 500 casos anuales[3,22]. Es posible que esta cifra subestime la verdadera incidencia de la mucormicosis, debido a las dificultades asociadas con el diagnóstico de esta infección antes del fallecimiento. En una serie de autopsias, se ha observado una prevalencia de mucormicosis de 1-5 casos por 10.000 autopsias, lo que equivale a una frecuencia de la infección 10-50 veces menor que la causada por especies de *Candida* o *Aspergillus*[23]. Desde un punto de vista histórico, la mayoría de los casos

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 259-1 Organización taxonómica de los microorganismos más frecuentes causantes de mucormicosis y entomoftoramicosis

Mucormicosis	*Entomoftoramicosis*
Rhizopus arrhizus (Rhizopus oryzae)	*Conidiobolus coronatus*
Rhizopus microsporus	*Conidiobolus incongruus*
Rhizomucor pusillus	*Basidiobolus ranarum*
Rhizopus stolonifer	
Cunninghamella bertholletiae	
Apophysomyces elegans	
Saksenaea vasiformis	
Absidia corymbifera	
Mucor circinelloides	
Syncephalastrum racemosum	
Actinomucor elegans	
Cokeromyces recurvatus	
Mortierella wolfii	

publicados de mucormicosis se han descrito en pacientes diabéticos o en otros sin un factor claro de inmunodepresión[3].

Se ha observado un incremento significativo de la incidencia de mucormicosis en grupos de pacientes considerados clásicamente como de riesgo para otras infecciones oportunistas por mohos, como aquéllos con neoplasias malignas hematológicas, receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas y los sometidos a trasplante de órgano sólido (fig. 259-2). En los datos de la Transplant Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), adquiridos a partir de estudios prospectivos de 25 centros estadounidenses de trasplantes en el período 2001-2006, se han observado unas tasas de incidencia acumulada a 1 año para la mucormicosis del 3,8 por 1.000 en trasplantes de células madre y del 0,6 por 1.000 en trasplantes de órgano[24], lo que supone un 7% y un 2%, respectivamente, de infecciones fúngicas diagnosticadas en estas poblaciones. Como dato destacable, la incidencia global de mucormicosis durante el período de vigilancia activa en los centros de trasplante aumentó de 1,7/1.000 en 2001 a más de 6,2/1.000 en 2004, y los patógenos predominantes fueron las especies de *Rhizopus*[24]. Un dato preocupante es que una proporción creciente de los casos de mucormicosis desde 2002 se presentaron como una infección intercurrente durante la profilaxis antifúngica o el tratamiento eficaz contra la aspergilosis, pero no contra la mucormicosis (voriconazol, equinocandinas)[25-29]. Las series de casos en los pacientes de alto riesgo con leucemia y trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH) sugieren que la mucormicosis debería

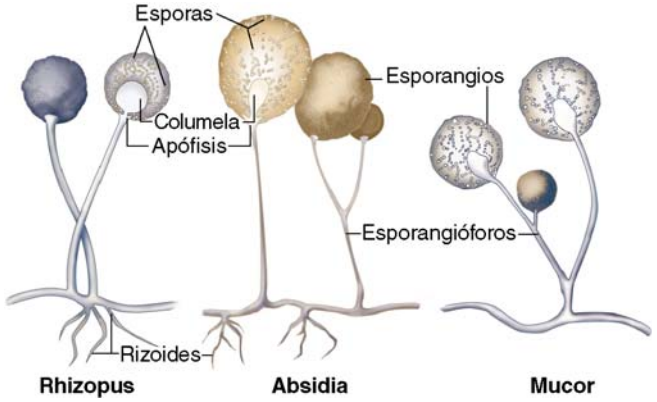


Figura 259-1 Microorganismos causantes de mucormicosis. Ilustración de las principales características morfológicas distintivas de tres de los microorganismos causantes de mucormicosis aislados de los pacientes con más frecuencia. Obsérvense la presencia y localización de los rizoides y la columela, así como la forma de los esporangios. Las esporas infecciosas se encuentran dentro de los esporangios. *(Ilustración de Lori Messenger.)*

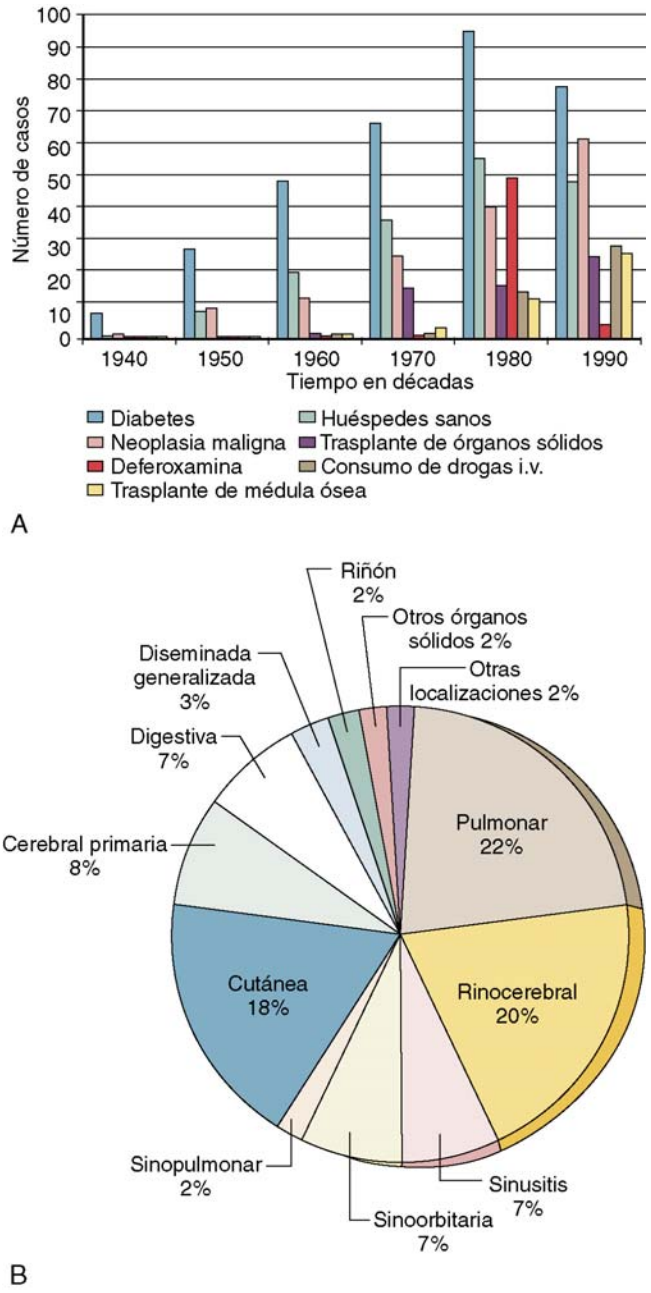


Figura 259-2 Incidencia de la mucormicosis. Incidencia de la mucormicosis en un período de seis décadas en función de la población del huésped (**A**) y de la localización de la infección (**B**). *(Adaptada de Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL y cols. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases.* Clin Infect Dis. *2005;41:634-653.)*

sospecharse en estas poblaciones siempre que aparezca una sinusitis fúngica mientras se administra una profilaxis antifúngica activa contra *Aspergillus* (voriconazol), sobre todo en aquellos con una inmunodepresión prolongada y un cuadro subyacente de diabetes o malnutrición (albúmina <3 g/dl)[25]. La mucormicosis intercurrente en pacientes oncológicos que reciben profilaxis con voriconazol se ha asociado con una mortalidad global del 73%[24,25].

Patogenia e inmunología

Las personas sanas tienen una innata respuesta inmunitaria enérgica contra la mucormicosis. Para que la infección se desarrolle, las esporas deben superar la destrucción por los fagocitos mononucleares y polimorfonucleares con el fin de germinar y dar lugar a las formas hifales

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

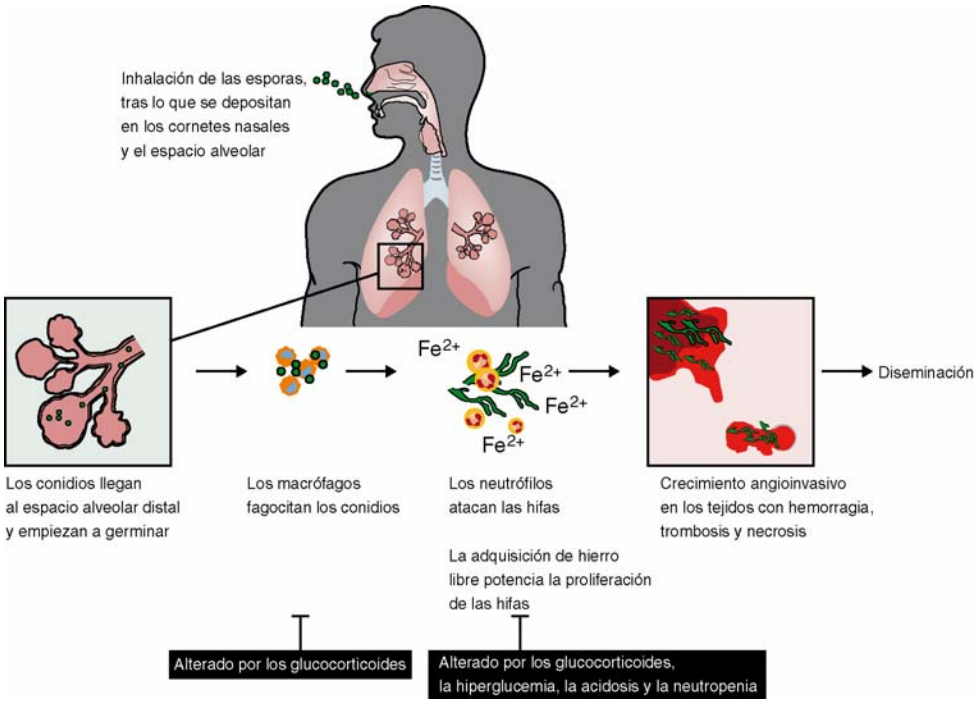


Figura 259-3 **Patogenia de la mucormicosis invasiva.**

(la forma angioinvasiva de la infección) (fig. 259-3)[6]. La mayoría de las esporas son lo bastante pequeñas para evitar las defensas de la vía respiratoria del huésped y alcanzar los espacios alveolares distales. Las de mayor tamaño (>10 µm) pueden asentarse en los cornetes nasales, lo que predispone a los pacientes a sufrir una sinusitis aislada[2]. La inhalación de un gran inóculo de esporas, que puede producirse con la excavación, construcción o trabajos en conductos aéreos contaminados, puede dar lugar a una mucormicosis pulmonar lentamente progresiva incluso en huéspedes inmunocompetentes[30-32]. En la mucormicosis cutánea primaria, la inoculación subcutánea de esporas es el fenómeno más frecuente que da lugar a la infección en los huéspedes sanos. Se han descrito casos de mucormicosis cutánea incluso con traumatismos leves, como picaduras de insectos y tatuajes[33,34].

Los fagocitos, tanto mononucleares como polimorfonucleares, evitan la germinación de las esporas de Mucorales y destruyen las formas hifales del hongo[2,6,35-38]. Los defectos de la actividad fagocítica debidos a la deficiencia del número de células (neutropenia) o de su función (asociada a glucocorticoides, hiperglucemia o acidosis) permiten el crecimiento sin dificultades de las formas hifales[36,38,39]. Se sabe que los glucocorticoides alteran la migración, ingestión y fusión del fagolisosoma de los macrófagos broncoalveolares, todo lo cual es esencial para eliminar las esporas de los alvéolos[40]. Los neutrófilos recogidos de pacientes con una hiperglucemia grave y cetoacidosis diabética, seudodiabetes de estrés en pacientes quemados o enfermedad del injerto contra el huésped tratada con glucocorticoides suelen presentar una alteración de la quimiotaxis y una disminución de los mecanismos oxidativos y no oxidativos contra las esporas e hifas de Mucorales[41].

La neutropenia prolongada es el único factor de riesgo identificable en alrededor del 15% de todos los casos descritos de mucormicosis[3]. Al igual que la aspergilosis, la mucormicosis cada vez se describe con más frecuencia como infección tardía en los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas después de la recuperación de la neutropenia (injerto de células madre)[8]. Los casos de mucormicosis cada vez son más frecuentes en el contexto de múltiples mecanismos acumulados y solapados de inmunodepresión[24]. Un ejemplo típico sería el de los pacientes neutropénicos con enfermedad del injerto contra el huésped después de un trasplante de células madre y que están recibiendo tratamiento con glucocorticoides en dosis altas y ciclosporina, tacrolimús, micofenolato o inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y, además, tienen diabetes asociada a los esteroides y malnutrición crónica[28,42,43]. No resulta sorprendente que el pronóstico de la mucormicosis en estos pacientes sea especialmente malo[42].

Los pacientes con hemocromatosis pueden ser propensos a desarrollar mucormicosis, lo que podría ilustrar el requisito relativamente específico de este hongo de adquirir hierro en los tejidos o de la sangre para crecer de forma invasiva[6]. Los hongos pueden adquirir el hierro del huésped utilizando quelantes de hierro de bajo peso molecular (sideróforos) o permeasas de hierro de alta afinidad, como la ferrirrizoferrina[44]. De los dos mecanismos, se cree que las permeasas del hierro tienen un papel más crítico para la supervivencia adaptativa del hongo en el huésped humano[45]. También se ha descrito que la sobrecarga de hierro en órganos como el hígado también aumenta la virulencia fúngica[46].

Los pacientes con cetoacidosis diabética son especialmente propensos a desarrollar formas rinocerebrales de mucormicosis, quizá debido a la menor capacidad de la transferrina para unirse y secuestrar el hierro a un pH superior a 7,4. El crecimiento de *Rhizopus oryzae* es muy diferente en los sueros obtenidos de pacientes con acidosis diabética en comparación con controles sanos[47,48]. Artis y cols. observaron que el suero humano normal no es capaz de cubrir las necesidades para el crecimiento de *R. oryzae* incluso con la adición de hierro libre. Sin embargo, en condiciones ácidas (pH <7,4), la adición de hierro exógeno potencia en gran medida el crecimiento de las hifas de este patógeno. De forma similar, los sueros recogidos de pacientes con cetoacidosis permiten un crecimiento exuberante de *R. oryzae* sin hierro exógeno, siempre que el pH se mantenga por debajo de 7,4, lo que sugiere que la acidosis altera la capacidad de la transferrina para unirse y secuestrar el hierro libre[47,48].

El tratamiento habitual de los pacientes con hemocromatosis grave o toxicidad por aluminio consistía en deferoxamina, un quelante de los metales. Paradójicamente, el tratamiento con este fármaco se asocia con un mayor riesgo de mucormicosis fulminante[3]. Los modelos experimentales posteriores de mucormicosis mostraron que *R. oryzae* puede usar la deferoxamina como xenodiderófero para formar el complejo ferrioxamina, que permite al hongo utilizar el hierro que antes no estaba disponible para él[49-51]. En concreto, *Rhizopus* puede unirse a los complejos de deferoxamina y extraer el hierro libre mediante un proceso de reducción que permite la captación intracelular del hierro libre mediante la enzima hierro permeasa[52]. Como dato interesante, la captación de hierro radiomarcado en presencia de deferoxamina es

8-40 veces menor en *Candida* y *Aspergillus* en comparación con *R. oryzae*, lo que sugiere que este mecanismo es un rasgo patogénico relativamente específico de este hongo. Esta observación se ha confirmado en modelos de animales invertebrados y vertebrados en los que la administración de deferoxamina empeora la supervivencia de cobayas infectadas con *R. oryzae*[53], pero no por *Candida albicans*[49,51].

A diferencia de la deferoxamina, los nuevos fármacos quelantes, como la deferiprona y el deferasirox, no se han asociado con un mayor riesgo de mucormicosis debido a su capacidad limitada de actuar como xenosideróforos para las especies de *Rhizopus*. De hecho, ambos fármacos han mostrado efectos protectores en modelos de mucormicosis en moscas[53], ratones[53,54] y cobayas[49], y en varias publicaciones de casos aislados se sugiere un posible beneficio del tratamiento adyuvante con deferasirox en la mucormicosis humana[55,56]. Curiosamente, se ha demostrado que los efectos de depleción de hierro de estos nuevos quelantes producen una actividad fungicida directa contra varias especies de Mucorales in vitro[54]. Además, el tratamiento con deferasirox parece restaurar las respuestas proinflamatorias en los tejidos con sobrecarga de hierro que tienen una intensa infección por *R. oryzae*[54]. La utilidad del tratamiento adyuvante con quelantes de hierro combinado con fármacos antifúngicos sistémicos en la mucormicosis refractaria está en fase de investigación.

Los Mucorales tienen una capacidad excepcional para invadir los vasos sanguíneos, lo que causa la necrosis de las paredes vasculares y trombos micóticos[4]. La trombosis de los vasos provoca infartos y diseminación hematógena. Los tejidos muy infectados suelen mostrar una necrosis amplia con infiltración difusa de leucocitos polimorfonucleares. Sin embargo, en las áreas que tienen una necrosis isquémica, en ocasiones existe un grado mínimo de inflamación a pesar de la presencia de muchas hifas[4]. En huéspedes por lo demás sanos, suele observarse una respuesta piógena o piogranulomatosa sin invasión vascular.

Manifestaciones clínicas de la mucormicosis

La presentación clínica de la mucormicosis es muy variable, dependiendo del estado inmunitario subyacente y de las enfermedades concurrentes del huésped (tabla 259-2). La mucormicosis en huéspedes inmunodeprimidos se presenta como una infección angioinvasiva fulminante que suele diseminarse con consecuencias mortales[2,6]. Aunque existe cierto solapamiento, los casos de mucormicosis se agrupan según la presentación clínica y la predilección anatómica en seis síndromes: 1) infecciones rinocerebrales y 2) presentaciones de cigomicosis pulmonar, 3) cutánea, 4) digestiva, 5) diseminada y 6) infrecuentes.

INFECCIONES RINOCEREBRALES

La rinosinusitis y las infecciones rinoorbitarias y rinocerebrales son manifestaciones clásicas de la mucormicosis humana. La infección se localiza en un principio en los cornetes nasales y los senos paranasales después de la inhalación de las esporas, pero puede progresar con rapidez a la órbita (sinoorbitaria) o al cerebro (rinocerebral), sobre todo en pacientes con cetoacidosis diabética o neutropenia intensa[21]. Los patrones de progresión de la infección muestran una cierta especificidad respecto al huésped (v. tabla 259-2). La forma rinoorbitaria se produce con más frecuencia en pacientes con diabetes mal controlada, mientras que los pacientes con leucemia o linfoma subyacente son más propensos a presentar infecciones sinopulmonares (fig. 259-4). De hecho, la mucormicosis rinoorbitaria puede ser la primera manifestación de una diabetes mellitus no diagnosticada[57].

Los síntomas iniciales de la invasión sinusal por la mucormicosis son indistinguibles de los de otras causas frecuentes de sinusitis. El dolor sinusal, congestión, cefalea, dolor bucal o facial, los síntomas otológicos y la hiposmia-anosmia son frecuentes. La presencia simultánea de tos no productiva suele reflejar la afectación pulmonar. Los tejidos infectados se vuelven rojizos, después violáceos y, por último, negros por la trombosis y la necrosis tisular. Las escaras necróticas de la cavidad nasal y los cornetes, las lesiones faciales y las lesiones exofíticas o necróticas del paladar blando son signos de una infección rápidamente progresiva[58]. La ausencia de lesiones o de escaras necróticas no descarta la posibilidad de una infección rinocerebral, porque las lesiones necróticas nasales o del paladar puede que sólo se observen en el 50% de los pacientes en los primeros 3 días desde el inicio de la infección[58].

La enfermedad sinusal se propaga sobre todo a las estructuras contiguas. La infección del seno maxilar se extiende al paladar duro, la cavidad nasal y el seno etmoidal, mientras que la del seno esfenoidal invade el seno cavernoso, el lóbulo temporal contiguo y la arteria carótida interna en el sifón[59]. Pueden liberarse émbolos sépticos de la arteria carótida hacia los lóbulos frontal y parietal. La enfermedad del seno etmoidal puede invadir la cara o el lóbulo frontal, pero atraviesa con facilidad la lámina papirácea hacia la órbita[59]. El seno frontal es una localización primaria infrecuente. La invasión de la órbita suele ser unilateral (v. fig. 259-4). El edema periorbitario, la proptosis, la quemosis y la celulitis preseptal y orbitaria son signos precoces de la extensión orbitaria. La presencia de dolor y de visión borrosa suele indicar la invasión del globo o del nervio óptico. La invasión del nervio infraorbitario dentro de la órbita produce entumecimiento facial en la región infraorbitaria. Los pacientes con una enfermedad rinoorbitaria o rinocerebral extensa pueden presentar parálisis del

TABLA 259-2 Patrones de mucormicosis en función de la población del huésped

Trastorno predisponente	*Localizaciones predominantes de la infección*
Diabetes mellitus	Rinocerebral, sinoorbitaria, cutánea
Neoplasia maligna	Pulmonar, sinusal, cutánea, sinoorbitaria
Trasplante de células madre hematopoyéticas	Pulmonar, diseminada, rinocerebral
Trasplante de órgano sólido	Sinusal, cutánea, pulmonar, rinocerebral, diseminada
Consumo de drogas intravenosas	Cerebral, endocarditis, cutánea, diseminada
Malnutrición	Gastrointestinal, diseminada
Tratamiento con deferoxamina	Diseminada, pulmonar, rinocerebral, cerebral, cutánea, gastrointestinal
Traumatismo	Cutánea, ocular

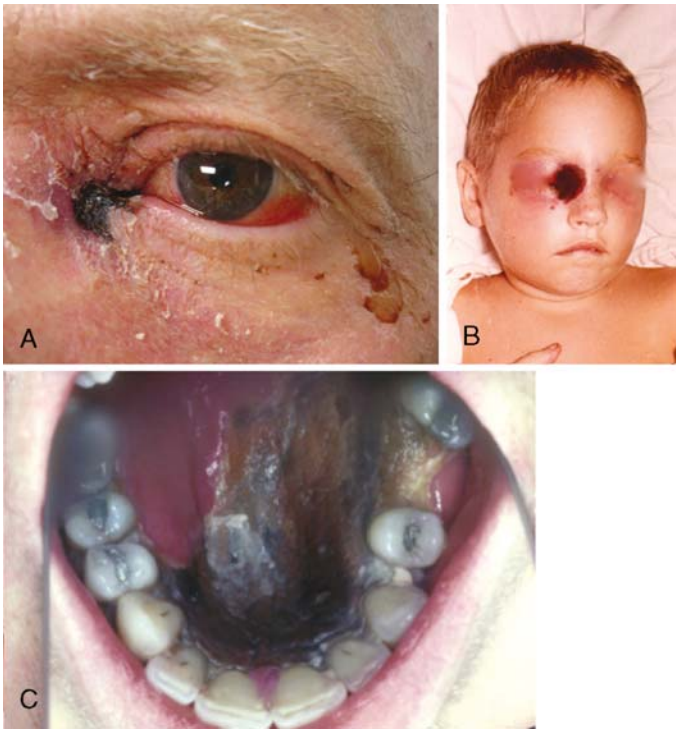


Figura 259-4 Afectación sinoorbitaria de la mucormicosis. **A,** Afectación orbitaria en un paciente oncológico. Obsérvense la equimosis periorbitaria y el exudado ocular sanguinolento. **B,** Afectación orbitaria con equimosis y necrosis del cornete derecho. **C,** Escara necrótica en el paladar duro de un paciente oncológico con mucormicosis rinocerebral. *(Por cortesía de los Dres. Gerald Bodey, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, y George Viola, Baylor College of Medicine, Houston.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nervio trigémino o del nervio facial después de la invasión del seno cavernoso[60]. Puede que el único signo de la invasión de los cornetes nasales hasta el cerebro por la infección sea una rinorrea hemática[61]. Las complicaciones intracraneales consisten en abscesos epidurales y subdurales, trombosis del seno cavernoso y, con menos frecuencia, del seno sagital[62–64]. Una meningitis evidente en pacientes con mucormicosis es menos habitual[8].

Las imágenes radiográficas suelen sugerir la existencia de una sinusitis grave, pero carecen de especificidad para diagnosticar las manifestaciones rinocerebrales de la mucormicosis. Los pacientes con una solución de continuidad fúngica o quirúrgica de la duramadre pueden presentar una meningitis bacteriana superpuesta, o bien una sinusitis bacteriana puede complicar el tratamiento postoperatorio[65]. La tomografía computarizada (TC) de los senos suele mostrar un engrosamiento de la mucosa, niveles hidroaéreos y erosión ósea (fig. 259-5)[66,67]. Los pacientes con una inmunodepresión profunda suelen presentar una pansinusitis que es muy sugestiva de una invasión fúngica agresiva[25]. La TC también puede detectar un engrosamiento orbitario, pero se puede observar antes mediante resonancia magnética (RM)[67]. La TC y la RM de las órbitas pueden no mostrar signos específicos durante las primeras fases de la infección, lo que subraya la relevancia de realizar pruebas de imagen seriadas para monitorizar la progresión de la enfermedad[67]. La frecuencia del estudio radiográfico depende del paciente, pero puede que se requiera repetirlo cada 2-3 días cuando se sospeche la progresión de la enfermedad. Por tanto, la rinoscopia o la endoscopia nasal son fundamentales para confirmar la isquemia tisular y la extensión de la enfermedad[65]. El engrosamiento de los músculos extraorbitarios suele ser el primer signo en la TC o la RM de una afectación orbitaria y debería obligar a administrar un tratamiento antifúngico empírico hasta que se pueda realizar la exploración quirúrgica o una biopsia del seno y las órbitas, algo que debería efectuarse lo antes posible[66]. Hay que realizar todo lo posible para establecer un diagnóstico precoz y definitivo de mucormicosis mediante biopsia y cultivo de las lesiones necróticas y un estudio histológico rápido mediante cortes por congelación[68]. Los frotis por impresión de la biopsia o del margen quirúrgico también pueden mostrar las hifas compatibles con Zygomycetes.

INFECCIONES PULMONARES

La mucormicosis pulmonar se produce sobre todo en pacientes con neutropenia prolongada, receptores de trasplantes de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas y en los que reciben tratamiento con deferoxamina[3,22]. La infección suele asociarse a una infección sinusal[22]. Sin embargo, sus manifestaciones clínicas son indistinguibles de las de mohos más frecuentes como la aspergilosis pulmonar invasiva (API). Por tanto, un diagnóstico en el momento oportuno es un factor esencial para la evolución de la infección, porque los antifúngicos de primera línea usados para la aspergilosis, como el voriconazol, carecen de actividad contra Zygomycetes[25]. En una serie reciente de casos de

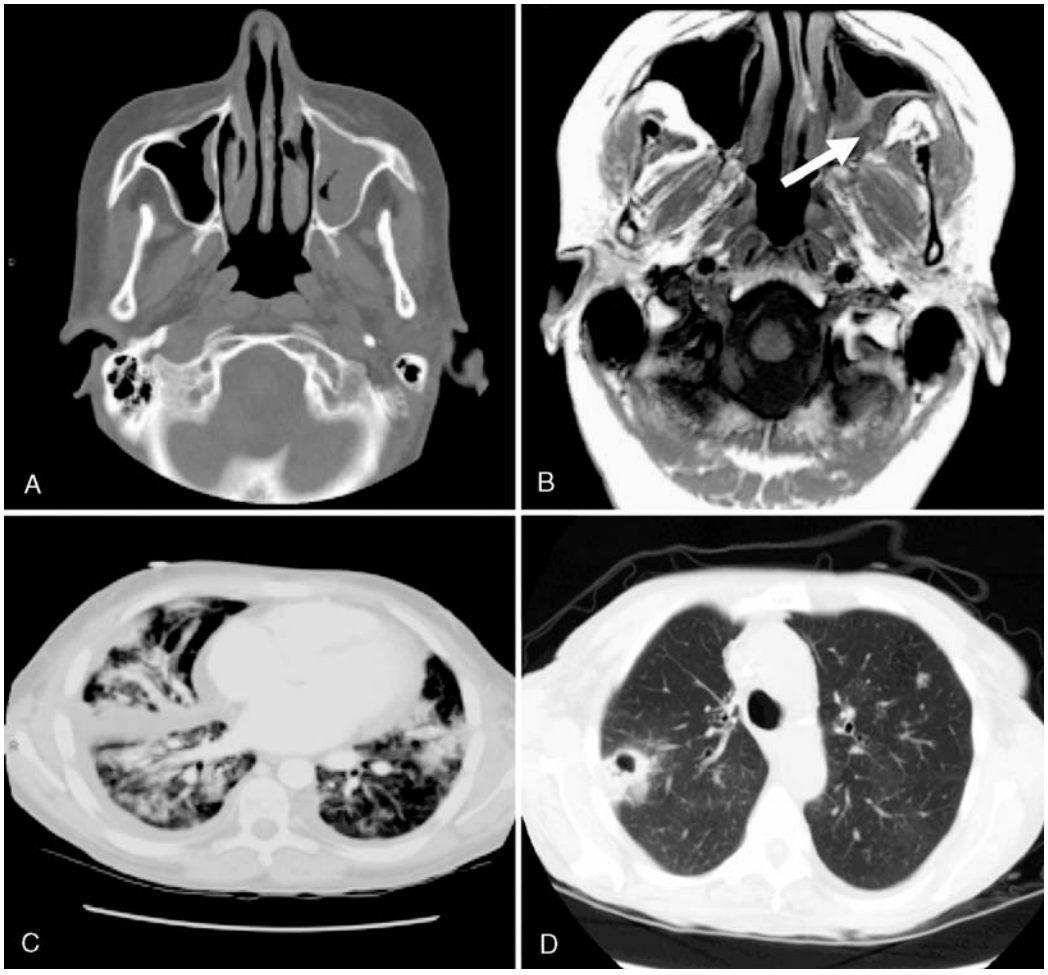


Figura 259-5 **Hallazgos radiográficos en la mucormicosis sinopulmonar. A,** TC que muestra un nivel hidroaéreo en el seno maxilar izquierdo. Este signo es indistinguible de una sinusitis bacteriana. **B,** Resonancia magnética que muestra una hiperintensidad de señal en T2 en la musculatura pterigoidea izquierda *(flecha)* junto con un nivel hidroaéreo en el seno maxilar de ese lado. **C,** Imagen correspondiente a un paciente oncológico con leucemia mieloide aguda y mucormicosis pulmonar que muestra múltiples lesiones nodulares heterogéneas y de consolidación, con un gran infarto vascular pulmonar (cuña) y derrames pleurales escasos. **D,** TC con contraste que muestra el signo del halo inverso en un paciente con leucemia mieloide aguda y mucormicosis pulmonar. Una zona anular sólida rodea a un área central de opacidades en vidrio esmerilado. *(Por cortesía del Dr. Edith Marom, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston.)*

61 pacientes con leucemia y trasplantados que presentaban signos de neumonía fúngica se ha observado que el 84% de los pacientes en quienes al final se documentó que tenían una mucormicosis pulmonar estaban recibiendo un tratamiento antifúngico ineficaz en el momento de su diagnóstico[69]. De forma similar, un análisis de 70 pacientes con neoplasias malignas hematológicas y que tenían mucormicosis pulmonar demostró que un retraso a la hora de administrar el tratamiento antifúngico adecuado (por lo general, una formulación de anfotericina B) de tan solo 6 días se asoció con una duplicación de la tasa bruta de mortalidad a 4 semanas (35,1% frente a 66,6%; $P = 0{,}006$) y a 12 semanas (48,6% frente a 82,9%; $P = 0{,}029$)[70].

Los síntomas clínicos de la mucormicosis pulmonar son sutiles e inespecíficos incluso en los estadios avanzados de la infección, sobre todo en los pacientes que reciben tratamientos que atenúan las respuestas inmunitarias (tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, bloqueantes del TNF-α)[71]. Los pacientes suelen presentar fiebre refractaria a los antibióticos de amplio espectro, tos no productiva, disnea progresiva y dolor torácico pleurítico[22,71]. La mucormicosis pulmonar puede atravesar los planos tisulares del pulmón, incluidos los bronquios, el diafragma, la pared torácica y la pleura[71]. En algunos pacientes se ausculta un roce de fricción pleural. La invasión de los vasos sanguíneos por las hifas provoca la necrosis del parénquima circundante, lo que al final provoca la cavitación o una hemoptisis potencialmente mortal[72–74]. En los pacientes con neoplasias malignas hematológicas, algunas de las pistas para distinguir la mucormicosis de la aspergilosis pulmonar invasiva son la presencia de sinusitis grave, la profilaxis antifúngica con actividad frente a la aspergilosis pero no contra la mucormicosis (voriconazol y equinocandinas) y, posiblemente, la ausencia repetida del antígeno galactomanano de *Aspergillus* detectable en el suero[25,71]. Por desgracia, es frecuente que los pacientes debilitados tengan una neumonía polimicrobiana asociada que puede confundir aún más el diagnóstico precoz de la mucormicosis pulmonar[71,72].

La presentación radiográfica de la mucormicosis pulmonar es muy variable y pueden observarse zonas de consolidación focal con infiltrados inespecíficos, lesiones cavitarias o incluso opacidades difusas (v. fig. 259-5)[71]. La trombosis de los vasos pulmonares con invasión vascular suele provocar infartos en forma de cuña con base amplia[71]. Los primeros estudios de la mucormicosis pulmonar sugirieron que existía una predilección para la localización de la enfermedad en el lóbulo superior en el 55-84% de los casos[75,76]. Sin embargo, puede afectarse cualquier parte del pulmón y son frecuentes los casos bilaterales[71].

A semejanza de la aspergilosis pulmonar invasiva, la TC torácica de alta resolución es el mejor método para determinar la extensión de la mucormicosis pulmonar y suele mostrar signos de la infección antes de que aparezca en las radiografías simples de tórax (v. fig. 259-5). Aunque las opacidades nodulares sin broncograma aéreo indistinguibles de la aspergilosis son el signo más frecuente en la TC, la presencia de múltiples nódulos ($\geq$10) puede apuntar a favor del diagnóstico de la mucormicosis pulmonar[71]. Los signos del halo y de la medialuna son menos frecuentes en los pacientes leucémicos con mucormicosis pulmonar en comparación con la aspergilosis a este nivel[66,70]. Sin embargo, las lesiones centrales que presentan el signo de la medialuna aérea suelen asociarse a un mayor riesgo de erosión de la arteria pulmonar y de hemoptisis masiva[70]. En una serie de casos se sugirió que un signo del halo inverso (un área redondeada focal de atenuación en vidrio esmerilado rodeada por una consolidación anular) puede ser un hallazgo radiológico precoz más frecuente en los pacientes con mucormicosis pulmonar invasiva en comparación con la aspergilosis (v. fig. 259-5)[77].

La mucormicosis pulmonar se disemina con rapidez al pulmón contralateral y a los órganos distales si no se trata con rapidez. Aunque los pacientes con mucormicosis pulmonar suelen fallecer de una enfermedad diseminada antes de desarrollar insuficiencia respiratoria, es infrecuente detectar la diseminación antes del fallecimiento[22]. La mortalidad global de la mucormicosis pulmonar oscila del 50% al 70%, pero aumenta al 95% si hay diseminación extratorácica[3,25].

En los pacientes más inmunodeprimidos, la mucormicosis pulmonar puede aparecer de una forma más atípica y de progresión lenta[2]. Se han descrito aneurismas y seudoaneurismas de la arteria pulmonar, obstrucción bronquial, e incluso nódulos solitarios asintomáticos sin un cuadro subyacente claro de disfunción inmunitaria. Los pacientes con diabetes mellitus son propensos a desarrollar lesiones endobronquiales que presentan una evolución menos fulminante que la mucormicosis pulmonar en aquéllos con neutropenia o trasplantados[75]. En ocasiones, las lesiones endobronquiales pueden causar la obstrucción de las vías respiratorias de gran calibre o la erosión de los grandes vasos principales, con una hemoptisis mortal.

Al igual que las especies de *Aspergillus*, los Mucorales pueden formar micetomas en cavidades pulmonares preexistentes o causar una neumonía lentamente necrosante y síndromes de hipersensibilidad[78]. Las especies de *Rhizopus* también se han implicado en una alveolitis alérgica descrita en granjeros y en operarios de serrería escandinavos (enfermedad de cortadores de madera)[79,80].

INFECCIONES DE LA PIEL Y LOS TEJIDOS BLANDOS

La mucormicosis cutánea suele deberse a la inoculación directa de las esporas o a la exposición de la piel previamente comprometida por quemaduras o traumatismos extensos. Se han descrito infecciones necrosantes de los tejidos blandos con mucormicosis cutánea en víctimas de catástrofes como erupciones volcánicas o el trágico tsunami del sureste de Asia[11,81]. Las vendas y agujas contaminadas por Mucorales también se han implicado en brotes de infecciones de los tejidos blandos en pacientes hospitalizados[14–16].

La mucormicosis cutánea suele comenzar como un eritema e induración de la piel en un sitio de punción y progresa hacia la necrosis con una escara negruzca (fig. 259-6). Las infecciones cutáneas pueden extenderse deprisa hacia la fascia profunda y las capas musculares. Se han descrito casos de fascitis necrosante en pacientes con mucormicosis cutánea progresiva y se asocia con un pronóstico nefasto[82–87]. Los pacientes neutropénicos, en concreto, son propensos a sufrir una invasión de los vasos linfáticos y sanguíneos, infartos y necrosis, lo que culmina en la diseminación de la infección. A diferencia de otros muchos mohos (*Aspergillus, Fusarium,* feohifomicetos *Scedosporium*), la piel parece ser una localización mucho menos frecuente de afectación secundaria en la mucormicosis diseminada[3]. También se han descrito manifestaciones dermatológicas atípicas en pacientes leucémicos y receptores de trasplante de órgano sólido que simulan un eritema nudoso o una paniculitis[88,89].

La biopsia cutánea es fundamental para el diagnóstico, pues las lesiones cutáneas necróticas tienen un diagnóstico diferencial muy amplio en los pacientes con neutropenia. Lo más probable es que las muestras de biopsia tomadas desde el centro de la lesión hasta la grasa subcutánea pongan de manifiesto la invasión de los vasos sanguíneos de la dermis y el tejido subcutáneo por las hifas. La escisión y el desbridamiento amplio de las lesiones cutáneas, junto con un tratamiento antifúngico sistémico y, en ocasiones, la oxigenoterapia hiperbárica, pueden reducir aún más la mortalidad.

MUCORMICOSIS DIGESTIVA

La mucormicosis digestiva primaria es una infección infrecuente, con manifestaciones variables que se producen sobre todo en pacientes malnutridos y en lactantes prematuros, en quienes puede presentarse como una enterocolitis necrosante[2]. La infección suele comenzar con ulceración gástrica, pero puede afectar a cualquier nivel del aparato digestivo[90]. Los pacientes pueden desarrollar una peritonitis después de la invasión del hongo a través de la mucosa gástrica y la pared intestinal[91]. También se han descrito abscesos hepáticos después de la ingestión de productos de herbolario contaminados con *Mucor indicus*[92]. En los pacientes neutropénicos, la diseminación por el aparato digestivo es probablemente más habitual de lo que antes se pensaba, porque sólo un 25% de las infecciones se identifican antes del fallecimiento[8]. Los pacientes pueden presentar signos sutiles consistentes en fiebre, enterocolitis o hematoquecia que pueden progresar a isquemia colónica con necrosis y perforación intestinales. También se han descrito lesiones apendiculares o ileales similares a masas[91]. Por desgracia, la mucormicosis digestiva suele diagnosticarse tarde, debido a su presentación inespecífica, y se requiere un alto grado de sospecha para realizar un diagnóstico precoz mediante biopsia endoscópica[91].

MUCORMICOSIS DISEMINADA

La mucormicosis diseminada pocas veces es evidente antes del fallecimiento[93]. Los síntomas varían dependiendo del foco de diseminación y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

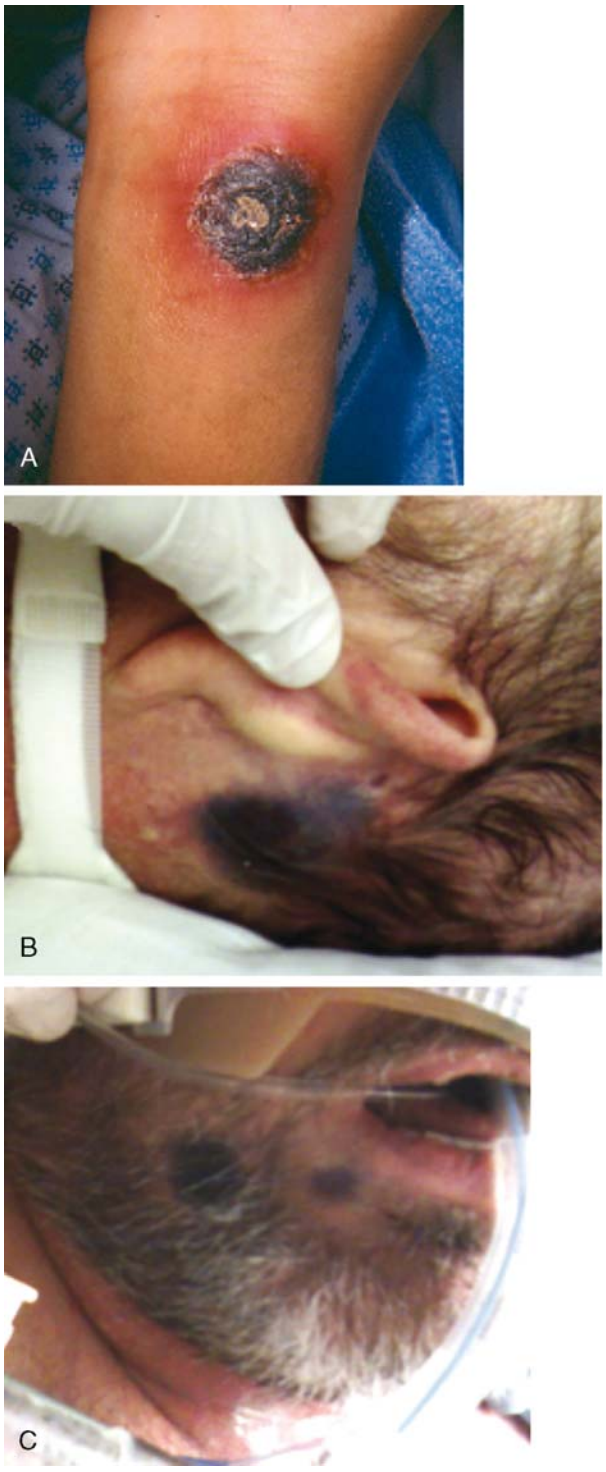


Figura 259-6 **Presentación cutánea de la mucormicosis. A,** Úlcera crónica sin cicatrización, con necrosis, que apareció después de una inoculación traumática. Lesiones de ectima gangrenoso cutáneo en el cuello (**B**) y la cara (**C**) en un paciente neutropénico con mucormicosis diseminada. *(Por cortesía de los Dres. Gerald Bodey y Saud Ahmed, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston.)*

del grado de invasión vascular, así como de los órganos afectados. Los grupos de pacientes que suelen tener un riesgo de padecer esta infección son aquéllos que reciben tratamiento con deferoxamina para la sobrecarga de hierro, los pacientes con neutropenia persistente y leucemia activa, así como los receptores de trasplante alogénico de células madre con enfermedad del injerto contra el huésped y que reciben tratamiento con dosis altas de glucocorticoides o quizá inhibidores del TNF-α[3,42]. La neumonía es frecuente en los pacientes con mucormicosis diseminada y se supone que es el origen primario en la mayoría de los pacientes, incluso cuando no se detecta mediante pruebas de imagen[3,93]. Debido a que los hemocultivos son casi siempre negativos y la recuperación del hongo del aparato respiratorio es subóptima, la biopsia de los sitios sospechosos es fundamental para el diagnóstico de la infección. En pacientes que tienen un compromiso hematológico y aquéllos con diabetes y mucormicosis diseminada se han descrito casos de infarto agudo de miocardio o de isquemia intestinal después de la oclusión arterial por trombos fúngicos[94–97].

PRESENTACIONES MENOS FRECUENTES DE MUCORMICOSIS

Aunque la peritonitis es infrecuente, se han descrito algunos casos en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua[98-100]. La infección tiende a presentar una evolución lentamente progresiva, pero la mortalidad atribuible en los pacientes que reciben un tratamiento tardío o inadecuado puede superar el 60%[98]. En la mucormicosis relacionada con el catéter de diálisis peritoneal, la retirada precoz del mismo y un tratamiento con antifúngicos sistémicos durante varias semanas son fundamentales.

Se han descrito casos aislados de mucormicosis traqueal[101], mediastínica[102,103], ósea[104], cardíaca[105,106] y renal[107], así como otras manifestaciones, como otitis externa[108], infección corneal y síndrome de la vena cava superior[109]. Los consumidores de drogas intravenosas son especialmente vulnerables a las manifestaciones de la mucormicosis del sistema nervioso central, que suelen presentarse en forma de absceso cerebral con afectación de los ganglios basales, junto con un cuadro de endocarditis infecciosa[110,111].

Diagnóstico

Los signos y síntomas de la mucormicosis son inespecíficos, lo que destaca la relevancia de tener un alto índice de sospecha en las poblaciones de pacientes susceptibles. Debido a la ubicuidad del hongo en el ambiente, los cultivos positivos pueden reflejar en ocasiones la contaminación de los mismos en lugar de una verdadera infección. Sin embargo, el descubrimiento de elementos fúngicos en una muestra tomada en un huésped inmunodeprimido es una pista diagnóstica significativa que debería confirmarse siempre que fuese posible mediante la documentación histopatológica de la invasión fúngica[112]. No resulta sorprendente que la localización de la infección tenga un impacto fundamental sobre la probabilidad de lograr la confirmación histológica. La facilidad del acceso de la piel o de los senos permite un diagnóstico más claro de las infecciones en dichos sitios. Los frotis tisulares y los cultivos de esputo, las secreciones sinusales, la mucosa nasal y el líquido de lavado broncoalveolar no suelen ser diagnósticos, pero pueden aportar indicaciones esenciales sobre la enfermedad en los pacientes inmunodeprimidos[7]. En los hemocultivos pocas veces crecen Mucorales a pesar de la naturaleza angioinvasiva de estos patógenos.

En los tejidos, las hifas de Mucorales se suelen poder distinguir de otros mohos oportunistas más frecuentes, como *Aspergillus* y *Fusarium,* porque son anchas (3-25 µm de diámetro), están vacías, tienen una pared delgada y en su mayor parte están sin tabicar. Es frecuente que estas hifas tengan una dilatación bulbosa focal y una ramificación irregular no dicotómica en ángulos rectos ocasionales (fig. 259-7). Las secciones tisulares pueden mostrar varias formas mixtas de las hifas (p. ej., plegadas, rotadas o comprimidas), que pueden confundirse con tabiques o, cuando se seccionan, con grandes esférulas vacías de *Coccidioides immitis*. Las estructuras hifales reproductivas que contienen esporas (esporangios) pocas veces se observan en los tejidos profundos, incluso en sitios bien aireados de infección. La identificación histológica errónea no es infrecuente y puede dar lugar a un tratamiento inadecuado.

Diversas tinciones, como la hematoxilina-eosina, la metenamina argéntica de Grocott-Gomori y el ácido peryódico de Schiff, mostrarán los elementos hifales característicos en los tejidos. La invasión perineural se observa en el 90% de los tejidos que contienen nervios[113]. El proceso inflamatorio puede oscilar de un tipo neutrofílico, granulomatoso o piogranulomatoso a una inflamación mínima con hemorragia dependiendo del grado, cronicidad y tipo de déficit inmunitario

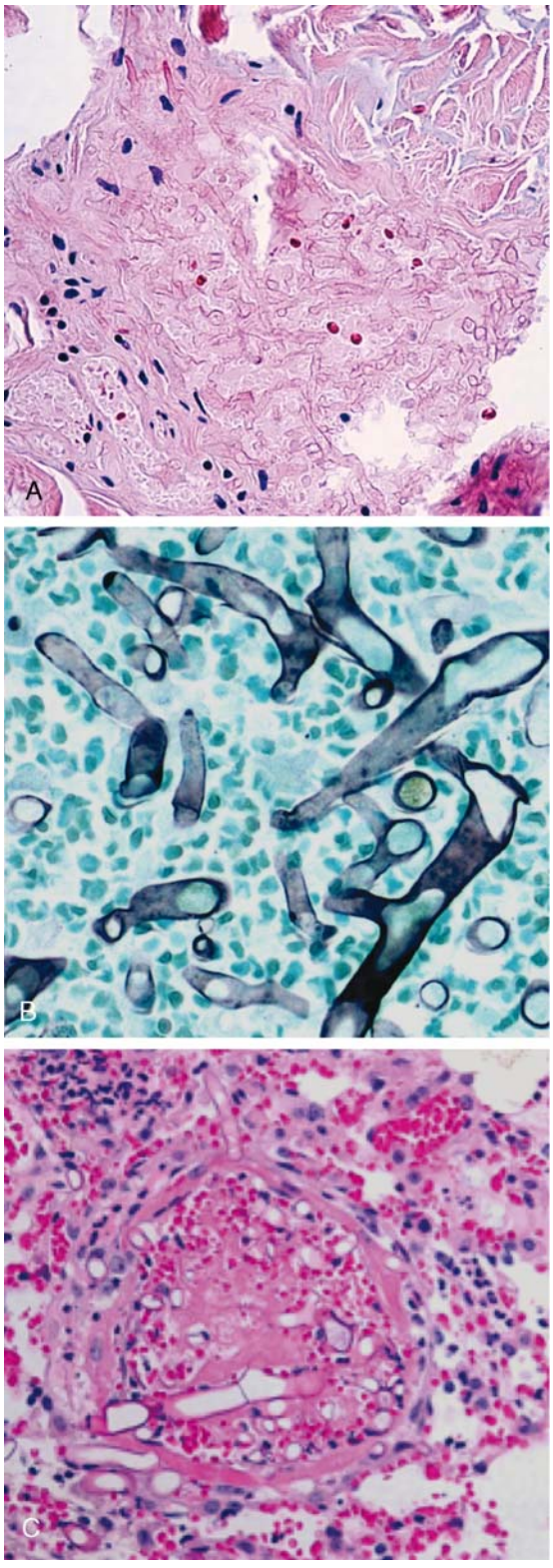


Figura 259-7 Características histopatológicas de la mucormicosis invasiva. A, Tinción con hematoxilina-eosina (H-E) de una muestra tisular tomada del cornete inferior de un paciente con mucormicosis sinusal, en la que se observa necrosis y la presencia de elementos fúngicos. **B,** Tinción con metenamina argéntica de Gomori de hifas fúngicas de gran calibre en el pulmón de un paciente con mucormicosis pulmonar. **C,** Tinción con H-E donde se observan la invasión de la pared vascular por *Rhizopus* y la respuesta piógena en la mucormicosis pulmonar.

subyacente[4]. Las hifas fúngicas también se pueden estudiar directamente mediante una preparación de hidróxido potásico de la muestra o en el líquido del lavado broncoalveolar. El tratamiento con tinciones fluorescentes (blanco calcoflúor) puede aumentar la detección de los elementos hifales durante el estudio microscópico y mejorar la distinción entre los mohos tabicados y no tabicados en las muestras de biopsia[69,114].

La identificación de los microorganismos del orden Mucorales a nivel del género y especie requiere el cultivo del hongo para analizar sus estructuras fructíferas reproductivas[2]. La mayoría de las especies crecen con rapidez en los medios fúngicos, como el agar dextrosa de Sabouraud, incubados a 25-30 °C. El nivel de desarrollo de los rizoides, la forma del esporangio y la localización de las esporangiosporas son las características usadas para identificar los distintos géneros de Mucorales (v. fig. 259-1). La secuenciación de ácidos nucleicos de los productos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se emplea cada vez más para identificar los cultivos que no tienen las características morfológicas típicas. Las aplicaciones recientes de la identificación basada en PCR han sugerido que hasta el 20% de las especies pueden identificarse de forma errónea a nivel de especie si sólo se emplea la morfología[25]. Por desgracia, la recuperación en cultivo de los agentes causales de mucormicosis a partir de los tejidos es intrínsecamente mala debido a la friabilidad de las hifas no tabicadas, lo que las hace más susceptibles a dañarse durante la manipulación tisular[2]. La recuperación a partir de los tejidos puede mejorarse si el tejido se adelgaza (sin homogeneizarlo) y se usan técnicas de cultivo que simulen el crecimiento in vivo, como la incubación a 35-37 °C en condiciones semianaeróbicas[115,116].

La relevancia de la identificación precoz de la mucormicosis frente a otras infecciones por mohos ha suscitado un interés considerable en el desarrollo de pruebas diagnósticas no dependientes del cultivo o de la anatomía patológica, como la detección de antígenos específicos o del ácido nucleico mediante PCR. Por desgracia, se usan pocas técnicas moleculares para el diagnóstico de la mucormicosis y permanecen en el ámbito experimental. Los análisis de antígenos de *Aspergillus* (galactomanano) y de otras especies fúngicas (β-D-glucano) no son útiles para la mucormicosis. En varios estudios se ha intentado mejorar el diagnóstico precoz mediante la detección del ácido nucleico en el suero utilizando análisis de PCR o técnicas de hibridación in situ[117–121]. Hasta el momento, estas técnicas han mostrado su máxima utilidad como métodos diagnósticos complementarios, para la tipificación molecular en estudios epidemiológicos o para confirmar el género de sospecha del patógeno cuando la histopatología es positiva, pero los cultivos son negativos[119]. En un estudio prospectivo realizado con muestras de biopsia pulmonar percutánea guiada con TC procedentes de pacientes con sospecha de neumonía fúngica, Lass-Florl y cols. demostraron que la rapidez del diagnóstico y la diferenciación entre mucormicosis y aspergilosis podía mejorarse utilizando un análisis en tres pasos para las muestras de biopsia: 1) tinción con blanco calcoflúor para distinguir enseguida las hifas tabicadas de las no tabicadas, 2) análisis del galactomanano de *Aspergillus* y con PCR para una identificación rápida y 3) análisis con PCR del ADN en muestras de biopsia seleccionadas en las que se han observado hifas no tabicadas o en las que los marcadores de *Aspergillus* han sido negativos[69]. Estos resultados prometedores requerirán una confirmación adicional en una amplia gama de pacientes antes de que la PCR se convierta en un estándar de asistencia como prueba diagnóstica complementaria para la mucormicosis.

SENSIBILIDAD A LOS ANTIFÚNGICOS

Los datos sobre la sensibilidad antifúngica de los microorganismos causantes de mucormicosis son limitados, y los análisis de la concentración inhibitoria mínima (CIM) pocas veces están disponibles fuera de los laboratorios de referencia o de investigación. Aunque se ha propuesto un método estandarizado para los hongos filamentosos[122], los puntos de corte de CIM obtenidos a partir de métodos de microdilución basados en cultivos en medio líquido de este hongo de crecimiento rápido en ocasiones son poco uniformes y difíciles de interpretar. Los métodos basados en agar, como el E-test, han mostrado tener una reproducibilidad y concordancia relativamente buenas con los métodos de microdilución en cultivo en medio líquido[123]. Sin embargo, los puntos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de corte de CIM para el orden Mucorales no se han definido. Por tanto, los análisis de CIM no desempeñan un papel destacado en la actualidad en el tratamiento rutinario de la mucormicosis.

Los hongos del orden Mucorales presentan una resistencia intrínseca a muchos fármacos antifúngicos utilizados para tratar las micosis sistémicas, como el ketaconazol, el fluconazol, el voriconazol, la flucitosina (5-FC) y las equinocandinas[124-128]. La ausencia de actividad del voriconazol en la mucormicosis se refleja con claridad en muchas publicaciones de casos aislados y en series de casos sobre mucormicosis intercurrente en pacientes tratados con este triazol[25–29]. La sensibilidad del orden Mucorales al itraconazol y a la terbinafina (un inhibidor de la escualeno epoxidasa) es variable[129,130]. La anfotericina B es activa contra la mayoría de los microorganismos causantes de mucormicosis con CIM_{50}-CIM_{90} que oscilan de 0,25 a 1 µg/ml, aunque muchas especies son tolerantes a los efectos fungicidas de la anfotericina B in vitro[124,131]. El posaconazol, un triazol más reciente aprobado para la prevención de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped o en la leucemia de alto riesgo, ha mostrado tener actividad contra varios patógenos causantes de mucormicosis, con CIM_{90} que oscilan de 0,25 µg/ml para *Saksenaea vasiformis* a 8 µg/ml para las especies de *Rhizopus*[124]. Por lo general, las especies de *Rhizopus* y *Cunninghamella* son menos sensibles al itraconazol, el posaconazol, la terbinafina y la anfotericina B en comparación con las de *Absidia* y *Mucor*[7].

En ocasiones, se observa sinergia al analizar las combinaciones de fármacos antifúngicos in vitro contra las especies de *Rhizopus* y *Absidia*[132]. Las combinaciones de anfotericina B más rifampicina, anfotericina B más terbinafina y terbinafina más voriconazol pueden ser sinérgicas, aunque la actividad de estas combinaciones aún está por demostrar in vivo[132]. Aunque las equinocandinas no suelen considerarse activas contra los hongos del orden Mucorales, se ha demostrado que las concentraciones elevadas de caspofungina inhiben la 1,3-β-D-glucano sintasa de *R. oryzae*[127] y aumentan la exposición de los epítopos inmunógenos de la pared celular fúngica que pueden potenciar el reconocimiento por parte del sistema inmunitario y la lesión de las hifas[133]. En algunos experimentos (aunque no en todos), se ha demostrado que las combinaciones de caspofungina o micafungina con una forma liposómica de anfotericina B mejoran la supervivencia del animal más que la anfotericina B lipídica en monoterapia en modelos murinos no neutropénicos de infección sanguínea por *R. oryzae*[127,134]. En una serie de casos se ha sugerido que la combinación de equinocandina con anfotericina B liposómica tiene efectos beneficiosos sobre la mucormicosis rinoorbitaria, cerebral y pulmonar en pacientes diabéticos[135]. Sin embargo, estas pautas no se han investigado en estudios prospectivos y aleatorizados.

Tratamiento

Para que el tratamiento de la mucormicosis tenga éxito, se requiere un diagnóstico oportuno, la reversión de los factores predisponentes, un desbridamiento quirúrgico precoz del tejido infectado y el inicio rápido de una medicación antifúngica sistémica eficaz en dosis altas. El diagnóstico precoz, en concreto, es fundamental para la evolución de la mucormicosis, porque las pequeñas lesiones focales pueden resecarse mediante cirugía antes de que progresen y afecten a estructuras vitales o a órganos distales. Los pacientes suelen tener una presentación clínica asintomática hasta que se produce una invasión extensa o la diseminación de la infección[68,93]. Los retrasos a la hora de administrar el tratamiento antifúngico sistémico aumentan la probabilidad de que el paciente fallezca debido a una infección diseminada[70].

Los pacientes en quienes se sospeche una mucormicosis rinocerebral deberían someterse a una exploración exhaustiva, que englobe una TC de los senos paranasales y la inspección endoscópica de los cornetes nasales, con biopsia de cualquier lesión sospechosa o de las escaras necróticas. La evolución del paciente puede mejorar si las decisiones terapéuticas iniciales se basan en las muestras de tejido congelado procedentes de una biopsia en lugar de esperar a que se fijen los tejidos y se tiñan para su estudio histológico[136]. La corrección rápida de los trastornos subyacentes, como el control de la hiperglucemia y la reversión de la cetoacidosis, así como la reducción rápida del tratamiento con glucocorticoides, es fundamental para lograr una buena evolución[6]. Si aún se usa deferoxamina, sería lógico interrumpir este fármaco, pero no parece que afecte a la pésima evolución en estos casos. De forma excepcional, la corrección de la cetoacidosis diabética ha sido suficiente para permitir la recuperación de una mucormicosis pulmonar cavitaria sin tratamiento antifúngico[3]. En los pacientes neutropénicos, las transfusiones de granulocitos pueden ser beneficiosas como medida temporal hasta que se recupere el recuento de estos leucocitos[137].

TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO

No se han realizado estudios prospectivos sobre el tratamiento primario de la mucormicosis, debido a la escasa frecuencia y a la heterogeneidad de esta micosis. La mayoría de las evidencias sobre la actividad de los antifúngicos procede de pequeñas series de casos, de publicaciones de casos aislados y de modelos animales de infección. Debido a que las intervenciones quirúrgica y médica se realizan de forma simultánea o secuencial, es difícil determinar la eficacia relativa del tratamiento farmacológico por separado. La mayor parte de los datos clínicos sobre el tratamiento de la mucormicosis se han obtenido con el uso de la anfotericina B-desoxicolato convencional, administrada en las dosis máximas toleradas de 1-1,5 mg/kg/día[138]. Por desgracia, las dosis altas de anfotericina B no se suelen tolerar más de unos días antes de que la función renal se deteriore, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal previa (p. ej., pacientes diabéticos, enfermos que toman fármacos nefrotóxicos de forma simultánea o receptores de trasplante)[139]. Por consiguiente, las formulaciones lipídicas de anfotericina B son más seguras que las de anfotericina B-desoxicolato para la administración a largo plazo y, en nuestra opinión, son el tratamiento de primera línea de elección para las mucormicosis graves[70,139]. De las formulaciones lipídicas disponibles en Estados Unidos, la anfotericina B liposómica (ANFB-L) y la anfotericina B en complejo lipídico (ANFBCL) han demostrado ser útiles en la mucormicosis. La información sobre la anfotericina B en dispersión coloidal (ANFBDC) es insuficiente. Aunque no se han realizado estudios comparativos, la evolución con el uso de las dos formulaciones lipídicas de anfotericina B es similar a la descrita previamente para la anfotericina B-desoxicolato, aunque con tasas menores de nefrotoxicidad[138].

En una de las escasas series de datos publicadas, 24 pacientes con mucormicosis y cuyo principal factor de riesgo subyacente era la diabetes recibieron tratamiento con ANFBCL después del fracaso o la intolerancia con la anfotericina B-desoxicolato convencional[139,140]. La tasa de respuesta global (mejoría o curación de la infección) fue del 71% (17 de 24 pacientes) y se comunicaron pocos efectos tóxicos, incluso en pacientes con insuficiencia renal preexistente[139]. En varias publicaciones de casos aislados se ha descrito el tratamiento satisfactorio de la mucormicosis con la formulación liposómica de la anfotericina B, administrada en ocasiones en dosis altas (10 mg/kg/día) durante ciclos terapéuticos prolongados[141–143]. La necesidad de administrar dosis altas de las formulaciones lipídicas de ANFB puede ser cuestionable, debido a las propiedades biofarmacológicas de la anfotericina libre (bioactiva) (elevada unión a proteínas e hidrosolubilidad limitada)[144] y a los resultados del ensayo clínico AmBiLoad, que demostró la ausencia de beneficio y unos efectos nefrotóxicos mayores de una pauta inicial de 2 semanas de 10 mg/kg/día frente a una de 3 mg/kg/día de ANFB-L para la aspergilosis posible o probable[145]. Sin embargo, la curva de dosis-respuesta de la ANFB-L es un poco más ancha para *R. oryzae* que para *A. fumigatus* en modelos animales de mucormicosis pulmonar, lo que sugiere un posible beneficio de las estrategias claras de escalada de dosis[146]. Es evidente que la variable principal que afecta a la eficacia del tratamiento antifúngico es el inicio del mismo en el momento oportuno. Cualquier demora del inicio de los antifúngicos sistémicos se asocia a una mayor mortalidad[70].

La administración de anfotericina B en aerosol, usada junto con un tratamiento sistémico simultáneo, se ha descrito en varios casos de pacientes con mucormicosis pulmonar, aunque la contribución del fármaco en aerosol no fue evaluable. El drenaje de los abscesos y la instilación directa de anfotericina B se han descrito en varios pacientes con mucormicosis pulmonar cavitaria[127]. En la publicación de un caso aislado se ha detallado el éxito del tratamiento de un paciente oncológico que tenía mucormicosis pulmonar utilizando un fármaco sistémico y ANFBCL en aerosol con un nebulizador Respiguard II[147]. El

tratamiento tópico con anfotericina B u otros antifúngicos macrólidos poliénicos (natamicina) también se ha descrito en la mucormicosis cutánea y corneal primaria[68,148].

Asimismo, se ha descrito el tratamiento satisfactorio de la mucormicosis con combinaciones de anfotericina B, terbinafina y rifampicina en publicaciones de casos aislados[149,150]. Una combinación de ANFBCL y casfopungina se asoció a un mayor éxito terapéutico (100% frente a 45%; $P = 0{,}02$) en 41 pacientes con mucormicosis rinoorbitaria y cerebral demostrada por biopsia. Resulta interesante señalar que el mayor beneficio se observó en los pacientes con afectación cerebral (tasa de éxito del 100% frente al 25%; $P = 0{,}01$), a pesar de la penetración limitada de las equinocandinas en el sistema nervioso central. Se requieren más estudios para comparar esta pauta combinada frente a la anfotericina B en monoterapia para la mucormicosis rinoorbitaria y cerebral.

La mayoría de los azoles, incluidos el fluconazol y el voriconazol, no tienen actividad significativa en la mucormicosis. Sin embargo, el posaconazol, un triazol de amplio espectro disponible por vía oral (800 mg/día en dosis divididas) parece tener una actividad clínica útil contra varias especies del orden Mucorales[151]. En un estudio sin enmascaramiento en el que se evaluó el posaconazol como tratamiento de rescate, la tasa de éxito global del posaconazol (800 mg/día) fue del 70% en 24 pacientes, y se toleró bien, tan solo con mínimos efectos secundarios digestivos[152,153]. De forma similar, un estudio retrospectivo sobre el tratamiento de rescate basado en posaconazol empleado en 91 pacientes con mucormicosis refractaria mostró una tasa de éxito global del 61% (65% en pacientes con micormicosis pulmonar)[136]. Entre los pacientes que no se clasificaron como éxito terapéutico, un 21% tenía signos de enfermedad estable después de 12 semanas de tratamiento[136]. En la actualidad, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense no ha aprobado el posaconazol para el tratamiento primario o de rescate de la mucormicosis, lo que indica que es necesario realizar más estudios.

El tratamiento con posaconazol oral tiene algunas limitaciones significativas, porque la absorción de la suspensión oral puede ser subóptima en pacientes con mucositis[154] o diarrea grave[155,156], durante el tratamiento con cimetidina[157,158] o en personas con una ingesta escasa de alimentos[157]. La absorción del fármaco se maximiza cuando el posaconazol se administra con alimentos muy grasos (p. ej., helados) en dosis divididas (4 veces al día)[159–161]. Debido a que la absorción del posaconazol es limitada por encima de 800 mg/día, el aumento de la dosis por encima de esta cifra diaria no mejorará las concentraciones sanguíneas. Las concentraciones plasmáticas en equilibrio estacionario de posaconazol no se alcanzan hasta después de una semana de tratamiento[159,160], por lo que, en nuestra opinión, los pacientes con mucormicosis deberían recibir inicialmente una formulación lipídica de anfotericina B durante varios días cuando vayan a comenzar un tratamiento con posaconazol. Puede ser necesario monitorizar la concentración plasmática del fármaco en algunos pacientes para documentar que la absorción del posaconazol es adecuada, sobre todo cuando la ingesta de alimentos es escasa o si el paciente ha cambiado a un tratamiento oral con posaconazol en monoterapia para una infección documentada.

Debido a que la mucormicosis es una infección relativamente infrecuente, no se suele recomendar la profilaxis primaria. La profilaxis secundaria es deseable en ocasiones en los pacientes que requieren una inmunosupresión adicional después del tratamiento de la mucormicosis. El posaconazol parece ser una alternativa favorable para los pacientes que requieren un tratamiento antifúngico continuo a largo plazo, porque mantienen un riesgo elevado de sufrir una recidiva de la infección[152]. Como alternativa, nosotros hemos usado con éxito infusiones intermitentes (1-2 veces a la semana) de anfotericina B liposómica (5-10 mg/kg/día) o, en pacientes seleccionados, transfusiones intermitentes de granulocitos como tratamiento de soporte en los pacientes con antecedentes de mucormicosis diseminada que van a someterse a quimioterapia de reinducción.

La duración del tratamiento necesario para la mucormicosis se debe individualizar en gran medida a cada paciente. La normalización casi total de las imágenes radiográficas, la negatividad de las muestras de biopsia y de los cultivos del lado afectado, así como la recuperación de la inmunosupresión, son indicadores de que un paciente es candidato para suspender el tratamiento antifúngico.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En la rinosinusitis, el desbridamiento quirúrgico es un componente esencial del tratamiento y debería realizarse de forma urgente para limitar la diseminación agresiva de la infección a las estructuras contiguas. Puede que se precise una resección repetida del tejido necrótico o una extirpación quirúrgica radical (p. ej., exenteración orbitaria) con intervenciones reconstructivas posteriores para controlar la infección y poder salvar la vida del paciente[76]. Sin embargo, la mucormicosis rinosinusal se ha tratado con éxito en algunos pacientes seleccionados sin resección radical, sobre todo cuando se usan opciones terapéuticas de varias modalidades con un seguimiento cuidadoso[162]. La extensión al cerebro suele conllevar una evolución mortal. Las decisiones sobre la amplitud del desbridamiento quirúrgico se individualizan para cada paciente. El estudio intraoperatorio mediante cortes por congelación puede ayudar a determinar la extensión del tejido afectado y los márgenes tisulares. Diversos trastornos, como una trombopenia y otros problemas hemorrágicos, deben corregirse con las transfusiones que sean necesarias antes de la intervención quirúrgica. Por desgracia, los riesgos hemorrágicos pueden limitar las opciones quirúrgicas en algunos pacientes que tengan una trombocitopenia intensa.

En los pacientes con mucormicosis pulmonar, el tratamiento quirúrgico junto con el tratamiento antifúngico sistémico han demostrado mejorar de forma significativa la supervivencia en comparación con el tratamiento antifúngico por separado[76,163]. En una extensa serie de casos se ha descrito una mortalidad del 55% en los pacientes que recibieron tratamiento antifúngico aislado, frente al 27% en quienes se asoció a una intervención quirúrgica[72]. Aunque la evolución que se ha descrito puede reflejar un sesgo de selección porque la cirugía se ofrece a los pacientes menos graves y con enfermedad unifocal, la resección precoz del tejido infectado o desvitalizado cuando la infección está localizada proporciona los máximos beneficios. La lobectomía suele ser adecuada en la mayoría de los pacientes, pero puede ser necesario realizar una neumonectomía en caso de afectación proximal o extensa. En algunos casos, también es necesario realizar intervenciones quirúrgicas repetidas. El beneficio de la resección pulmonar en los pacientes con mucormicosis multifocal o diseminada no se conoce.

TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

Se han evaluado varias medidas complementarias para mejorar la viabilidad tisular, impedir la proliferación fúngica y mejorar la inmunidad del huésped. Se ha descrito que la oxigenoterapia hiperbárica es una medida complementaria beneficiosa del tratamiento quirúrgico y antifúngico estándar para la mucormicosis, sobre todo para los pacientes diabéticos con enfermedad rinocerebral[164–167]. Aunque éste no es uno de los usos aprobados del oxígeno hiperbárico (v. cap 43), la mayor presión de oxígeno que se alcanza con el oxígeno hiperbárico puede mejorar la actividad de los neutrófilos y los supuestos efectos fungicidas oxidativos de los antifúngicos poliénicos[168]. También se ha descrito que las concentraciones elevadas de oxígeno inhiben el crecimiento de los Mucorales in vitro y mejoran la velocidad de cicatrización de las heridas al incrementar la liberación de factores de crecimiento tisulares[169]. Sin embargo, la falta de evidencias clínicas rigurosas que respalden el beneficio de la oxigenoterapia hiperbárica limita su recomendación para el uso clínico sistemático para esta intervención de la mucormicosis, que es cara y cuya logística es difícil.

Se han propuesto múltiples estrategias para potenciar el sistema inmunitario en los pacientes con mucormicosis, como la administración de citocinas que aumentan la actividad fagocítica (p. ej., factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos o interferón-γ solo o combinado con transfusiones de granulocitos). Con varias combinaciones de estas estrategias se ha notificado una cierta evolución favorable en publicaciones de casos aislados[168,170]. Sin embargo, muchas de estas estrategias de potenciación inmunitaria conllevan un cierto riesgo de aumentar la lesión pulmonar inflamatoria[171]; por tanto, los beneficios relativos de estas estrategias complementarias deben sopesarse frente a los riesgos de aumentar los perjuicios al paciente. El papel central de la adquisición del hierro en la patogenia de la mucormicosis sugiere que los quelantes de hierro sin actividad xenosiderófora en Mucorales (deferiprona y deferasirox) podrían ser tratamientos antifúngicos complementarios

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

eficaces. Las publicaciones disponibles de casos aislados sugieren que la administración de deferasirox con antifúngicos puede ser más eficaz en los pacientes con cetoacidosis diabética en comparación con los que tienen neutropenia[55,56]. Además, la biodisponibilidad del deferasirox oral en los pacientes con una alteración de la absorción debida a mucositis, enfermedad del injerto contra el huésped o diarrea grave se desconoce. Se está realizando un ensayo clínico prospectivo multicéntrico piloto para evaluar la factibilidad de esta estrategia terapéutica complementaria.

PRONÓSTICO

La localización de la infección y los factores subyacentes del huésped son determinantes pronósticos clave de la evolución de la mucormicosis. Las neoplasias malignas hematológicas activas, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y la infección diseminada se asocian con una mala evolución. En una serie de 391 pacientes con neoplasias malignas hematológicas e infecciones fúngicas invasivas, Pagano y cols. observaron que la mucormicosis tenía un pronóstico mucho peor que la aspergilosis[172]. En nuestra experiencia, la mayoría de los pacientes que desarrollan mucormicosis fallecen en las 12 semanas posteriores al diagnóstico[3,25,70,93]. La corrección de la alteración inmunitaria subyacente (p. ej., reducción rápida de la dosis de corticoides), combinada con estrategias terapéuticas agresivas con múltiples modalidades, ofrecen las mayores probabilidades de supervivencia del paciente.

Entomoftoramicosis

Las infecciones causadas por los hongos del subfilo Entomophthoramycotina, denominadas entomoftoramicosis, engloban las conidiobolomicosis y las basidiobolomicosis. Se trata de infecciones infrecuentes de los senos paranasales y de los tejidos subcutáneos que se producen sobre todo en los trópicos. A diferencia de la mucormicosis, la entomoftoramicosis suele ser una infección crónica no angioinvasiva que aparece en pacientes relativamente inmunocompetentes. Aunque es infrecuente, se han descrito grupos de casos de enfermedad invasiva tanto en pacientes inmunodeprimidos como inmunocompetentes[173,174]. La conidiobolomicosis afecta sobre todo a la cabeza y la cara, mientras que la basidiobolomicosis suele localizarse en los tejidos subcutáneos del tronco y los brazos. Ambos hongos son habitantes habituales del suelo en todo el mundo. Sin embargo, la mayoría de los casos de conidiobolomicosis aparecen en África tropical, Suramérica, Centroamérica y Asia[175]. De forma similar, los casos descritos de basidiobolomicosis se concentran sobre todo en las áreas tropicales de África y el sureste de Asia, así como en las regiones tropicales y subtropicales de Asia, Australia y Sudamérica[176]. La entomoftoramicosis también presenta una cierta especificidad por edades: la conidiobolomicosis es infrecuente en los niños, pero el 88% de los casos de basidiobolomicosis aparecen en pacientes menores de 20 años[177].

CONIDIOBOLOMICOSIS

La conidiobolomicosis rinofacial subcutánea es la manifestación más frecuente de la infección causada por *Conidiobolus coronatus*. Los síntomas suelen comenzar con rinorrea, epistaxis, obstrucción nasal unilateral, hipersensibilidad dolorosa sinusal y una tumefacción facial extensa y persistente que puede causar desfiguración. La infección progresa despacio con una inflamación granulomatosa en el tejido subcutáneo, sin afectación ósea ni ulceración cutánea[178]. Los síntomas sistémicos son infrecuentes, pero se han observado casos de conidiobolomicosis diseminada[173]. Las infecciones causadas por *Conidiobolus incongruus* son excepcionales, pero suelen ser más agresivas[7].

BASIDIOBOLOMICOSIS

Las infecciones causadas por *Basidiobolus ranarum* suelen comenzar como una lesión nodular subcutánea en el tronco, los brazos o las nalgas. Se supone que el modo de transmisión de *B. ranarum* son los traumatismos leves y las picaduras de insectos. Las esporas fúngicas se encuentran en los pelos de los ácaros y es probable que también las transporten otros insectos[179]. Se ha propuesto la teoría de que *Basidiobolus ranarum* está presente en las toallitas de papel de los lavabos públicos usadas para limpiarse la piel después de defecar, lo que produce la inoculación directa del periné[180,181]. El predominio de las lesiones en las nalgas, muslos y periné parece respaldar esta teoría. Las lesiones subcutáneas provocadas por *B. ranarum* suelen ser firmes pero no dolorosas, y existe edema alrededor de los sitios afectados. Se han descrito casos de invasión más profunda de los músculos situados bajo los tejidos subcutáneos[176]. Se han comunicado varios casos de niños, por lo demás sanos, con basidiobolomicosis del aparato digestivo (sobre todo del colon) que pueden presentarse con obstrucción o simular una enfermedad de Crohn[180,181]. Entre las características clínicas de la basidiobolomicosis digestiva hay que citar dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea o masas abdominales[182]. La mayoría de los casos son lentamente progresivos a nivel local o pueden diseminarse, a menos que se administre el tratamiento adecuado. También se han descrito lesiones crónicas de aspecto fibrótico, como una enfermedad angioinvasiva que recuerda a la mucormicosis que se observa en pacientes diabéticos e inmunodeprimidos[174].

DIAGNÓSTICO

En las áreas donde la entomoftoramicosis es frecuente, el diagnóstico suele sospecharse por el aspecto clínico del paciente y las lesiones características o la tumefacción[171,172]. El diagnóstico definitivo requiere una biopsia del sitio afectado, en la que se observan los signos característicos de hifas anchas y con una tabicación dispersa rodeadas por material granular eosinófilo (fenómeno de Splendore-Hoeppli)[180,183]. La eosinofilia tisular y la inflamación granulomatosa son habituales. También puede haber eosinofilia periférica, pero los cultivos del sitio afectado suelen ser negativos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La pitiosis suele ser una enfermedad de los caballos, el ganado, los perros y los gatos, pero es una causa infrecuente de enfermedad subcutánea en el ser humano que puede parecerse a la entomoftoramicosis o puede provocar una infección digestiva o diseminada similar a la mucormicosis. Aunque el aspecto histológico de las hifas es similar, la aparición de zoosporas con motilidad en un cultivo acuoso del microorganismo causal, *Pythium insidiosum*, permite distinguir entre ambas entidades[184].

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No se han propuesto pautas terapéuticas estándar para la entomoftoramicosis. Las especies de *Conidiobolus* suelen ser más resistentes a los antifúngicos sistémicos que las de *Basidiobolus*[185]. Entre los fármacos que se utilizan para tratar la entomoftoramicosis hay que citar yoduro potásico, trimetoprima-sulfametoxazol, ketoconazol, itraconazol y anfotericina B, con un éxito y evolución clínica variables[175,176,186-189]. Se dispone de pocos datos clínicos sobre los triazoles más recientes como el voriconazol y el posaconazol o las equinocandinas. La resección quirúrgica de los nódulos y la cirugía reconstructiva para los tejidos muy tumefactos o desfigurados, asociada al tratamiento médico, suele ofrecer las máximas probabilidades para lograr una recuperación completa. La enfermedad diseminada debería tratarse de un modo tan agresivo como la mucormicosis[188].

BIBLIOGRAFÍA

1. Platauf AP. Mycosis mucorina *Virchows Arch* 1885;**102**:543-64.
2. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease *Clin Microbiol Rev* 2000;**13**:236-301.
3. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases *Clin Infect Dis* 2005;**41**:634-53.
4. Chandler F, Kaplan W, Awjello L. *A colour atlas and textbook of the histopathology of mycotic diseases* London: Wolfe Medical Publishing, LTD; 1980.
5. Larone DH. *Medically Important Fungi: A Guide to Identification*. 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 1995.
6. Spellberg B, Edwards Jr J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management *Clin Microbiol Rev* 2005;**18**:556-69.
7. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;**25**:215-29.
8. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: update on pathogenesis, clinical manifestations, and management *Infect Dis Clin North Am* 2006;**20**:581-607.
9. Khan ZU, Ahmad S, Mokaddas E, et al. *Actinomucor elegans var. kuwaitiensis* isolated from the wound of a diabetic patient *Antonie van Leeuwenhoek* 2008;**94**:343-52.
10. Kuruckularante C, Garcia-Diaz J, Reed D, et al. Beyond *Rhizopus* and *Mucor*: Hurricane Katrina Stirs Up

Syndephalastrum in New Orleans. In: Focus on Fungal Infections 16. Las Vegas, Nevada; 2006.
11. Andresen D, Donaldson A, Choo L, et al. Multifocal cutaneous mucormycosis complicating polymicrobial wound infections in a tsunami survivor from Sri Lanka *Lancet* 2005;**365**:876-8.
12. Lawson HH, Schmaman A. Gastric phycomycosis *Br J Surg* 1974;**61**:743-6.
13. Neame P, Rayner D. Mucormycosis: a report on twenty-two cases *Arch Pathol* 1960;**70**:143-50.
14. Gartenberg G, Bottone EJ, Keusch GT, et al. Hospital-acquired mucormycosis (*Rhizopus rhizopodiformis*) of skin and subcutaneous tissue: epidemiology, mycology and treatment *N Engl J Med* 1978;**299**:1115-8.
15. Mead JH, Lupton GP, Dillavou CL, et al. Cutaneous *Rhizopus* infection. Occurrence as a postoperative complication associated with an elasticized adhesive dressing *JAMA* 1979;**242**: 272-4.
16. Paparello SF, Parry RL, MacGillivray DC, et al. Hospital-acquired wound mucormycosis *J Infect Dis* 1992;**14**:390-2.
17. Chakrabarti A, Kumar P, Padhye AA, et al. Primary cutaneous zygomycosis due to Saksenaea vasiformis and Apophysomyces elegans *Clin Infect Dis* 1997;**24**:580-3.
18. Jain JK, Markowitz A, Khilanani PV, et al. Localized mucormycosis following intramuscular corticosteroid. Case report and review of the literature. *Am J Med Sci* 1978;**275**:209-16.
19. Verweij PE, Voss A, Donnelly JP, et al. Wooden sticks as the source of a pseudoepidemic of infection with *Rhizopus microsporus* var. rhizopodiformis among immunocompromised patients *J Clin Microbiol* 1997;**35**:2422-3.
20. Paydas S, Yavuz S, Disel U, et al. Mucormycosis of the tongue in a patient with acute lymphoblastic leukemia: a possible relation with use of a tongue depressor *Am J Med* 2003;**114**:618-20.
21. Sims CR, Ostrosky-Zeichner L. Contemporary treatment and outcomes of zygomycosis in a non-oncologic tertiary care center *Arch Med Res* 2007;**38**:90-3.
22. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, et al. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center *Clin Infect Dis* 2000;**30**:851-6.
23. Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, et al. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay Area, 1992-1993: Results of population-based laboratory active surveillance *Clin Infect Dis* 1998;**27**:1138-47.
24. Park BJ, Pappas P, Marr K, et al. Recent epidemiology and zygomycosis among organ transplant and stem cell transplant recipients: Results from the TRANSNET surveillance network. In: Microbiology ASM, editor. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* ed. 47th. Chicago: ASM Press; 2007.
25. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases *J Infect Dis* 2005;**191**:1350-60.
26. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, et al. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole *Clin Infect Dis* 2004;**39**:743-6.
27. Siwek GT, Dodgson KJ, de Magalhaes-Silverman M, et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis *Clin Infect Dis* 2004;**39**:584-7.
28. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants *N Engl J Med* 2004;**350**:950-2.
29. Trifilio S, Singhal S, Williams S, et al. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole *Bone Marrow Transplant* 2007;**40**:451-6.
30. England AC, 3rd, Weinstein M, Ellner JJ, et al. Two cases of rhinocerebral zygomycosis (mucormycosis) with common epidemiologic and environmental features *Am Rev Respir Dis* 1981;**124**:497-8.
31. Lueg EA, Ballagh RH, Forte V. Analysis of the recent cluster of invasive fungal sinusitis at the Toronto Hospital for Sick Children *J Otolaryngol* 1996;**25**:366-70.
32. Munckhof W, Jones R, Tosolini FA, et al. Cure of *Rhizopus* sinusitis in a liver transplant recipient with liposomal amphotericin B *Clin Infect Dis* 1993;**16**:183.
33. Prevoo RL, Starink TM, de Haan P. Primary cutaneous mucormycosis in a healthy young girl. Report of a case caused by Mucor hiemalis Wehmer *J Am Acad Dermatol* 1991;**24**:882-5.
34. Park S, Wong M, Marras SAE, et al. Rapid identification of *Candida dubliniensis* using a species-specific molecular beacon *J Clin Microbiol* 2000;**38**:2829-36.
35. Ibrahim AS, Spellberg B, Avanessian V, et al. Rhizopus oryzae adheres to, is phagocytosed by, and damages endothelial cells in vitro *Infect Immun* 2005;**73**:778-83.
36. Waldorf AR, Diamond RD. Neutrophil chemotactic responses induced by fresh and swollen *Rhizopus oryzae* spores and *Aspergillus fumigatus* conidia *Infect Immun* 1985;**48**:458-63.
37. Waldorf AR, Levitz SM, Diamond RD. In vivo bronchoalveolar macrophage defense against *Rhizopus oryzae* and *Aspergillus fumigatus J Infect Dis* 1984;**150**:752-60.
38. Waldorf AR, Ruderman N, Diamond RD. Specific susceptibility to mucormycosis in murine diabetes and bronchoalveolar macrophage defense against Rhizopus *J Clin Invest* 1984;**74**: 150-6.
39. Waldorf AR, Ruderman N, Diamond RD. Specific susceptibility to mucomycosis in murine diabetes and bronchoalveolar macrophage defense against *Rhizopus J Clin Invest* 1984;**74**: 150-60.
40. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections *Lancet* 2003;**362**:1828-3.
41. Chinn RY, Diamond RD. Generation of chemotactic factors by Rhizopus oryzae in the presence and absence of serum: relationship to hyphal damage mediated by human neutrophils and effects of hyperglycemia and ketoacidosis *Infect Immun* 1982;**38**:1123-9.
42. Marty FM, Lee SJ, Fahey MM, et al. Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-*Candida* invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study *Blood* 2003;**102**:2768-76.
43. Stelzmueller I, Lass-Floerl C, Geltner C, et al. Zygomycosis and other rare filamentous fungal infections in solid organ transplant recipients *Transpl Int* 2008;**21**:534-46.
44. Griffiths E, Williams P. Iron uptake of pathogenic bacteria, fungi and protozoa. In: Bullen JJ, Griffiths E, editors. *Iron and infection: Molecular, physiological, and clinical aspects,* 2nd ed. London: Wiley and Sons; 1999. p. 87-213.
45. Howard DH. Acquisition, transport, and storage of iron by pathogenic fungi *Clin Microbiol Rev* 1999;**12**:394-404 CP2.
46. Alexander J, Limaye AP, Ko CW, et al. Association of hepatic iron overload with invasive fungal infection in liver transplant recipients *Liver Transpl* 2006;**12**:1799-804.
47. Artis WM, Patrusky E, Rastinejad F, et al. Fungistatic mechanism of human transferrin for Rhizopus oryzae and Trichophyton mentagrophytes: alternative to simple iron deprivation *Infect Immun* 1983;**41**:1269-78.
48. Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, et al. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability *Diabetes* 1982;**31**:1109-14.
49. Boelaert JR, Van Cutsem J, de Locht M, et al. Deferoxamine augments growth and pathogenicity of Rhizopus, while hydroxypyridinone chelators have no effect *Kidney Int* 1994;**45**:667-71.
50. Boelaert JR, de Locht M, Schneider YJ. The effect of deferoxamine on different Zygomycetes *J Infect Dis* 1994;**169**:231-2.
51. Boelaert JR, de Locht M, Van Cutsem J, et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies *J Clin Invest* 1993;**91**:1979-86.
52. de Locht M, Boelaert JR, Schneider YJ. Iron uptake from ferrioxamine and from ferrirhizoferrin by germinating spores of Rhizopus microsporus *Biochem Pharmacol* 1994;**47**:1843-50.
53. Chamilos G, Lewis RE, Hu J, et al. Drosophila melanogaster as a model host to dissect the immunopathogenesis of zygomycosis *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**:9367-72.
54. Ibrahim AS, Gebermariam T, Fu Y, et al. The iron chelator deferasirox protects mice from mucormycosis through iron starvation *J Clin Invest* 2007;**117**:2649-57.
55. Soummer A, Mathonnet A, Scatton O, et al. Failure of deferasirox, an iron chelator agent, combined with antifungals in a case of severe zygomycosis *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:1585-6.
56. Reed C, Ibrahim A, Edwards Jr JE, et al. Deferasirox, an iron-chelating agent, as salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:3968-9.
57. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes *Postgrad Med J* 2004;**80**:670-4.
58. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, et al. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis *Surv Ophthalmol* 1994;**39**:3-22.
59. Ochiai H, Iseda T, Miyahara S, et al. Rhinocerebral mucormycosis–case report *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1993;**33**:373-6.
60. Frater JL, Hall GS, Procop GW. Histologic features of zygomycosis: emphasis on perineural invasion and fungal morphology *Arch Pathol Lab Med* 2001;**125**:375-8.
61. Ferguson BJ. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses *Otolaryngol Clin N Am* 2000;**33**:349-65.
62. Tsai TC, Hou CC, Chou MS, et al. Rhinosino-orbital mucormycosis causing cavernous sinus thrombosis and internal carotid artery occlusion: radiological findings in a patient with treatment failure *Kaohsiung J Med Sci* 1999;**15**:556-61.
63. Sehgal A, Raghavendran M, Kumar D, et al. Rhinocerebral mucormycosis causing basilar artery aneurysm with concomitant fungal colonic perforation in renal allograft recipient: a case report *Transplantation* 2004;**78**:949-50.
64. Delbrouck C, Jacobs F, Fernandez Aguilar S, et al. Carotid artery occlusion due to fulminant rhinocerebral mucormycosis *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2004;**58**:135-40.
65. Howells RC, Ramadan HH. Usefulness of computed tomography and magnetic resonance in fulminant invasive fungal rhinosinusitis *Am J Rhinol* 2001;**15**:255-61.
66. Fatterpekar G, Mukherji S, Arbealez A, et al. Fungal diseases of the paranasal sinuses *Semin Ultrasound CT MR* 1999;**20**: 391-401.
67. Greenberg MR, Lippman SM, Grinnell VS, et al. Computed tomographic findings in orbital Mucor *West J Med* 1985;**143**: 102-3.
68. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, et al. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments *Curr Opin Infect Dis* 2004;**17**:517-25.
69. Lass-Florl C, Resch G, Nachbaur D, et al. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients *Clin Infect Dis* 2007;**45**:e101-4.
70. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based front-line therapy significantly increases mortality in hematologic malignancy patients with zygomycosis *Clin Infect Dis* 2008;**47**(4), 503-9.
71. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, et al. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer *Clin Infect Dis* 2005;**41**:60-6.
72. Lee FY, Mossad SB, Adal KA. Pulmonary mucormycosis: the last 30 years *Arch Intern Med* 1999;**159**:1301-9.
73. Gupta KL, Khullar DK, Behera D, et al. Pulmonary mucormycosis presenting as fatal massive haemoptysis in a renal transplant recipient *Nephrol Dial Transplant* 1998;**13**:3258-60.
74. Funada H, Matsuda T. Pulmonary mucormycosis in a hematology ward *Intern Med* 1996;**35**:540-4.
75. McAdams HP, Rosado de Christenson M, Strollo DC, et al. Pulmonary mucormycosis: radiologic findings in 32 cases *AJR Am J Roentgenol* 1997;**168**:1541-8.
76. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy *Ann Thorac Surg* 1994;**57**:1044-50.
77. Wahba H, Truong MT, Lei X, et al. Reversed halo sign in invasive pulmonary fungal infections *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1733-7.
78. Alonso A, Rodriguez SR, Rodriguez SM, et al. Interstitial pneumonitis induced in guinea pigs by the antigens of *Rhizopus nigricans J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;**7**:103-9.
79. O'Connell MA, Pluss JL, Schkade P, et al. *Rhizopus*-induced hypersensitivity pneumonitis in a tractor driver *J Allergy Clin Immunol* 1995;**95**:779-80.
80. Hedenstierna G, Alexandersson R, Belin L, et al. Lung function and *Rhizopus* antibodies in wood trimmers. A cross-sectional and longitudinal study *Int Arch Occup Environ Health* 1986;**58**:167-77.
81. Patino JF, Castro D, Valencia A, et al. Necrotizing soft tissue lesions after a volcanic cataclysm *World J Surg* 1991;**15**:240-7.
82. De Decker K, Van Poucke S, Wojciechowski M, et al. Successful use of posaconazole in a pediatric case of fungal necrotizing fasciitis *Pediatr Crit Care Med* 2006;**7**:482-5.
83. Devi SC, Kanungo R, Barreto E, et al. Favorable outcome of amphotericin B treatment of zygomycotic necrotizing fascitis caused by Apophysomyces elegans *Int J Dermatol* 2008;**47**: 407-9.
84. Jain D, Kumar Y, Vasishta RK, et al. Zygomycotic necrotizing fasciitis in immunocompetent patients: a series of 18 cases *Mod Pathol* 2006;**19**:1221-6.
85. Kordy FN, Al-Mohsen IZ, Hashem F, et al. Successful treatment of a child with posttraumatic necrotizing fasciitis caused by *Apophysomyces elegans*: case report and review of literature *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**:877-9.
86. Lakshmi V, Rani TS, Sharma S, et al. Zygomycotic necrotizing fasciitis caused by *Apophysomyces elegans J Clin Microbiol* 1993;**31**:1368-9.
87. Thami GP, Kaur S, Bawa AS, et al. Post-surgical zygomycotic necrotizing subcutaneous infection caused by *Absidia corymbifera Clin Exp Dermatol* 2003;**28**:251-3.
88. Nouri-Majalan N, Moghimi M. Skin mucormycosis presenting as an erythema-nodosum-like rash in a renal transplant recipient: a case report *J Med Case Reports* 2008;**2**:112.
89. Vernon SE, Dave SP. Cutaneous zygomycosis associated with urate panniculitis *Am J Dermatopathol* 2006;**28**:327-30.
90. Bittencourt AL, Ayala MA, Ramos EA. A new form of abdominal zygomycosis different from mucormycosis: report of two cases and review of the literature *Am J Trop Med Hyg* 1979;**28**:564-9.
91. Park YS, Lee JD, Kim TH, et al. Gastric mucormycosis *Gastrointest Endosc* 2002;**56**:904-5.
92. Oliver MR, Van Voorhis WC, Boeckh M, et al. Hepatic mucormycosis in a bone marrow transplant recipient who ingested naturopathic medicine *Clin Infect Dis* 1996;**22**:521-4.
93. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, et al. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center *Clin Infect Dis* 2000;**30**:851-6.
94. Joshita S, Kitano K, Nagaya T, et al. Zygomycosis presenting as acute myocardial infarction during hematological malignancies *Intern Med* 2008;**47**:839-42.
95. Naumann R, Kerkmann ML, Schuler U, et al. *Cunninghamella bertholletiae* infection mimicking myocardial infarction *Clin Infect Dis* 1999;**29**:1580-1.
96. Benbow EW, McMahon RF. Myocardial infarction caused by cardiac disease in disseminated zygomycosis *J Clin Pathol* 1987;**40**:70-4.
97. Tuder RM. Myocardial infarct in disseminated mucormycosis: case report with special emphasis on the pathogenic mechanisms *Mycopathologia* 1985;**89**:81-8.
98. Polo JR, Luno J, Menarguez C, et al. Peritoneal mucormycosis in a patient receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis *Am J Kidney Dis* 1989;**13**:237-9.
99. Branton MH, Johnson SC, Brooke JD, et al. Peritonitis due to *Rhizopus* in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis *Rev Infect Dis* 1991;**13**:19-21.
100. Nakamura M, Weil Jr WB, Kaufman DB. Fatal fungal peritonitis in an adolescent on continuous ambulatory peritoneal dialysis: association with deferoxamine *Pediatr Nephrol* 1989;**3**:80-2.
101. Schwartz JR, Nagle MG, Elkins RC, et al. Mucormycosis of the trachea: an unusual cause of acute upper airway obstruction *Chest* 1982;**81**:653-4.
102. Connor BA, Anderson RJ, Smith JW. Mucor mediastinitis *Chest* 1979;**75**:525-6.
103. Marwaha RK, Banerjee AK, Thapa BR, et al. Mediastinal zygomycosis *Postgrad Med J* 1985;**61**:733-5.
104. Echols RM, Selinger DS, Hallowell C, et al. *Rhizopus* osteomyelitis. A case report and review *Am J Med* 1979;**66**:141-5.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

105. Mishra B, Mandal A, Kumar N. Mycotic prosthetic-valve endocarditis *J Hosp Infect* 1992;**20**:122-5.
106. Roy TM, Anderson KC, Farrow JR. Cardiac mucormycosis complicating diabetes mellitus *J Diabetes Complications* 1990;**4**:132-5.
107. Lussier N, Laverdiere M, Weiss K, et al. Primary renal mucormycosis *Urology* 1998;**52**:900-3.
108. Tierney MR, Baker AS. Infections of the head and neck in diabetes mellitus *Infect Dis Clin North Am* 1995;**9**:195-216.
109. Bosken CH, Szporn AH, Kleinerman J. Superior vena cava syndrome due to mucormycosis in a patient with lymphoma *Mt Sinai J Med* 1987;**54**:508-11.
110. Sanchez-Recalde A, Merino JL, Dominguez F, et al. Successful treatment of prosthetic aortic valve mucormycosis *Chest* 1999;**116**:1818-20.
111. Zhang R, Zhang JW, Szerlip HM. Endocarditis and hemorrhagic stroke caused by *Cunninghamella bertholletiae* infection after kidney transplantation *Am J Kidney Dis* 2002;**40**:842-6.
112. Glazer M, Nusair S, Breuer R, et al. The role of BAL in the diagnosis of pulmonary mucormycosis *Chest* 2000;**117**:279-82.
113. Frater JL, Hall GS, Procop GW. Histologic features of zygomycosis: Emphasis on perineural invasion and fungal morphology *Arch Pathol Lab Med* 2001;**125**:375-8.
114. Ruchel R, Schaffrinski M, Seshan KR, et al. Vital staining of fungal elements in deep-seated mycotic lesions during experimental murine mycoses using the parenterally applied optical brightener Blankophor *Med Mycol* 2000;**38**:231-7.
115. Kontoyiannis DP, Chamilos G, Hassan SA, et al. Increased culture recovery of Zygomycetes under physiologic temperature conditions *Am J Clin Pathol* 2007;**127**:208-12.
116. Tarrand JJ, Lichterfeld M, Warraich I, et al. Diagnosis of invasive septate mold infections: A correlation of microbiological culture and histologic or cytologic examination *Am J Clin Pathol* 2003;**119**:854-8.
117. Kobayashi M, Togitani K, Machida H, et al. Molecular polymerase chain reaction diagnosis of pulmonary mucormycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae Respirology* 2004;**9**: 397-401.
118. Rickerts V, Loeffler J, Bohme A, et al. Diagnosis of disseminated zygomycosis using a polymerase chain reaction assay *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;**20**:744-5.
119. Rickerts V, Mousset S, Lambrecht E, et al. Comparison of histopathological analysis, culture, and polymerase chain reaction assays to detect invasive mold infections from biopsy specimens *Clin Infect Dis* 2007;**44**:1078-83.
120. Bialek R, Konrad F, Kern J, et al. PCR based identification and discrimination of agents of mucormycosis and aspergillosis in paraffin wax embedded tissue *J Clin Pathol* 2005;**58**:1180-4.
121. Tveteras K, Kristensen S, Dommerby H. Septic cavernous and lateral sinus thrombosis: modern diagnostic and therapeutic principles *J Laryngol Otol* 1988;**102**:877-82.
122. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; Approved standard NCCLS document M38-A Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.
123. Espinel-Ingroff A. Comparison of the E-test with the NCCLS M38-P method for antifungal susceptibility testing of common and emerging pathogenic filamentous fungi *Journal of Clinical Microbiology* 2001;**39**:1360-7.
124. Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI, et al. In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of Zygomycetes *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:1581-2.
125. Dannaoui E, Meis JF, Loebenberg D, et al. Activity of posaconazole in treatment of experimental disseminated zygomycosis *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:3647-50.
126. Dannaoui E, Meletiadis J, Mouton JW, et al. In vitro susceptibilities of Zygomycetes to conventional and new antifungals *J Antimicrob Chemother* 2003;**51**(1):45-52.
127. Ibrahim AS, Bowman JC, Avanessian V, et al. Caspofungin inhibits *Rhizopus oryzae* 1,3-beta-D-glucan synthase, lowers burden in brain measured by quantitative PCR, and improves survival at a low but not a high dose during murine disseminated zygomycosis *Antimicrob Agents Chemother* 2005;**49**: 721-7.
128. Espinel-Ingroff A. In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature *Rev Iberoam Micol* 2003;**20**:121-36.
129. Antachopoulos C, Meletiadis J, Roilides E, et al. Rapid susceptibility testing of medically important Zygomycetes by XTT assay *J Clin Microbiol* 2006;**44**:553-60.
130. Dannaoui E, Meletiadis J, Mouton JW, et al. In vitro susceptibilities of Zygomycetes to conventional and new antifungals *J Antimicrob Chemother* 2003;**51**:45-52.
131. Espinel-Ingroff A. In vitro fungicidal activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against opportunistic moniliaceous and dematiaceous fungi *J Clin Microbiol* 2001;**39**:954-8.
132. Dannaoui E, Afeltra J, Meis JF, et al. In vitro susceptibilities of Zygomycetes to combinations of antimicrobial agents *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:2708-11.
133. Lamaris GA, Lewis RE, Chamilos G, et al. Caspofungin-Mediated β-Glucan Unmasking and Enhancement of Human Polymorphonuclear Neutrophil Activity Against Aspergillus and Non-Aspergillus Molds *J Infect Dis* 2008;**198**:186-92.
134. Ibrahim AS, Gebremariam T, Fu Y, et al. Combination echinocandin-polyene treatment of murine mucormycosis *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:1556-8.
135. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al. Combination Polyene-Caspofungin Treatment of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis *Clin Infect Dis* 2008;**47**:364-71.
136. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases *Clin Infect Dis* 2006;**42**:e61-5.
137. Grigull L, Beilken A, Schmid H, et al. Secondary prophylaxis of invasive fungal infections with combination antifungal therapy and G-CSF-mobilized granulocyte transfusions in three children with hematological malignancies *Support Care Cancer* 2006;**14**:783-6.
138. Gleissner B, Schilling A, Anagnostopolous I, et al. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? *Leuk Lymphoma* 2004;**45**:1351-60.
139. Perfect JR. Treatment of non-*Aspergillus* moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex *Clin Infect Dis* 2005;**40**(Suppl 6):S401-8.
140. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: Analysis of safety and efficacy in 556 cases *Clin Infect Dis* 1998;**26**:1383-96.
141. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: Maximum tolerated dose study *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:3487-96.
142. Garbino J, Adam A. Use of high-dose liposomal amphotericin B: efficacy and tolerance *Acta Biomed* 2006;**77**(Suppl 4):19-22.
143. Revankar SG, Hasan MS, Smith JW. Cure of disseminated zygomycosis with cerebral involvement using high dose liposomal amphotericin B and surgery *Med Mycol* 2007;**45**:183-5.
144. Lewis RE, Wiederhold NP. The solubility ceiling: A rationale for continuous infusion amphotericin B therapy? *Clin Infect Dis* 2003;**37**:871-2.
145. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial) *Clin Infect Dis* 2007;**44**: 1289-97.
146. Dannaoui E, Mouton JW, Meis J, et al. Efficacy of antifungal therapy in a nonneutropenic murine model of zygomycosis *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:1953-9.
147. Safdar A, O'Brien S, Kouri IF. Efficacy and feasibility of aerosolized amphotericin B lipid complex therapy in caspofungin breakthrough pulmonary zygomycosis *Bone Marrow Transplant* 2004;**34**:467-8.
148. Buchta V, Kalous P, Otcenasek M, et al. Primary cutaneous Absidia corymbifera infection in a premature newborn *Infection* 2003;**31**:57-9.
149. Francis P, Walsh TJ. Approaches to management of fungal infections in cancer patients *Oncology* 1992;**6**:133-44.
150. Ng TT, Campbell CK, Rothera M, et al. Successful treatment of sinusitis caused by *Cunninghamella bertholletiae Clin Infect Dis* 1994;**19**:313-6.
151. Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW, et al. In vitro susceptibilities of 217 clinical isolates of Zygomycetes to conventional and new antifungal agents *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:2587-90.
152. Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections *Clin Infect Dis.* 2006;**42**:1726-34.
153. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:126-33.
154. Gubbins PO, Krishna G, Sansone-Parsons A, et al. Pharmacokinetics and safety of oral posaconazole in neutropenic stem cell transplant recipients *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:1993-9.
155. Krishna G, Martinho M, Chandrasekar P, et al. Pharmacokinetics of oral posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease *Pharmacotherapy* 2007;**27**:1627-36.
156. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial *Clin Infect Dis* 2007;**44**:2-12.
157. Schering. NDA 22-003. Noxafil (posaconazole) oral suspension, 2006.
158. Jain R, Pottinger P. The effect of gastric Acid on the absorption of posaconazole *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1627 author reply, 8.
159. Courtney R, Radwanski E, Lim J, et al. Pharmacokinetics of posaconazole coadministered with antacid in fasting or nonfasting healthy men *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**: 804-8.
160. Courtney R, Pai S, Laughlin M, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:2788-95.
161. Ezzet F, Wexler D, Courtney R, et al. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations *Clin Pharmacokinet* 2005;**44**:211-20.
162. Hamilton JF, Bartkowski HB, Rock JP. Management of CNS mucormycosis in the pediatric patient *Pediatr Neurosurg* 2003;**38**:212-5.
163. Raj P, Vella EJ, Bickerton RC. Successful treatment of rhinocerebral mucormycosis by a combination of aggressive surgical debridement and the use of systemic liposomal amphotericin B and local therapy with nebulized amphotericin—a case report *J Laryngol Otol* 1998;**112**:367-70.
164. Bitterman H. Hyperbaric oxygen for invasive fungal infections *Isr Med Assoc J* 2007;**9**:387-8.
165. John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis *Clin Microbiol Infect* 2005;**11**:515-7.
166. Ferguson BJ, Mitchell TG, Moon R, et al. Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis *Rev Infect Dis* 1988;**10**:551-9.
167. Bentur Y, Shupak A, Ramon Y, et al. Hyperbaric oxygen therapy for cutaneous/soft-tissue zygomycosis complicating diabetes mellitus *Plast Reconstr Surg* 1998;**102**:822-4.
168. Gil-Lamaignere C, Simitsopoulou M, Roilides E, et al. Interferon-gamma and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augment the activity of polymorphonuclear leukocytes against medically important Zygomycetes *J Infect Dis* 2005;**191**:1180-7.
169. Barratt DM, Van Meter K, Asmar P, et al. Hyperbaric oxygen as an adjunct in zygomycosis: Randomized controlled trial in a murine model *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**: 3601-2.
170. Abzug MJ, Walsh TJ. Interferon-gamma and colony-stimulating factors as adjuvant therapy for refractory fungal infections in children *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**:769-73.
171. Hubel K, Dale DC, Engert A, et al. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases *J Infect Dis* 2001;**183**:321-8.
172. Pagano L, Girmenia C, Mele L, et al. Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMEMA Infection Program *Haematologica* 2001;**86**:862-70.
173. Walker SD, Clark RV, King CT, et al. Fatal disseminated *Conidiobolus coronatus* infection in a renal transplant patient *Am J Clin Pathol* 1992;**98**:559-64.
174. Bigliazzi C, Poletti V, Dell'Amore D, et al. Disseminated basidiobolomycosis in an immunocompetent woman *J Clin Microbiol* 2004;**42**:1367-9.
175. Gugnani HC. Entomophthoromycosis due to *Conidiobolus Eur J Epidemiol* 1992;**8**:391-6.
176. Gugnani HC. A review of zygomycosis due to Basidiobolus ranarum *Eur J Epidemiol* 1999;**15**:923-9.
177. Mugerwa JW. Subcutaneous phycomycosis in Uganda *Br J Dermatol* 1976;**94**:539-44.
178. Martinson FD, Clinical. epidemiological and therapeutic aspects of entomophthoromycosis *Ann Soc Belg Med Trop* 1972;**52**:329-42.
179. Ibrahim A, Edwards Jr J, Filler SG. Zygomycoses. In: Dismukes WE, Pappas P, Sobekl JD, editors. *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press; 2003. p. 241-5.
180. Khan ZU, Khoursheed M, Makar R, et al. Basidiobolus ranarum as an etiologic agent of gastrointestinal mucormycosis *J Clin Microbiol* 2001;**39**:2360-3.
181. Khan ZU, Prakash B, Kapoor MM, et al. Basidiobolomycosis of the rectum masquerading as Crohn's disease: case report and review *Clin Infect Dis* 1998;**26**:521-3.
182. Lyon GM, Smilack JD, Komatsu KK, et al. Gastrointestinal basidiobolomycosis in Arizona: clinical and epidemiological characteristics and review of the literature *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1448-55.
183. Yousef OM, Smilack JD, Kerr DM, et al. Gastrointestinal basidiobolomycosis. Morphologic findings in a cluster of six cases *Am J Clin Pathol* 1999;**112**:610-6.
184. Bosco DMG, Bagagli E, Araújo JP, et al. Human pythiosis, Brazil *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:715-8.
185. Guarro J, Aguilar C, Pujol I. In-vitro antifungal susceptibilities of *Basidiobolus* and *Conidiobolus* spp. strains *J Antimicrob Chemother* 1999;**44**:557-60.
186. Dworzack DL, Pollock AS, Hodges GR, et al. Mucormycosis of the maxillary sinus and palate caused by *Basidiobolus haptosporus Arch Intern Med* 1978;**138**:1274-6.
187. Pasha TM, Leighton JA, Smilack JD, et al. Basidiobolomycosis: an unusual fungal infection mimicking inflammatory bowel disease *Gastroenterology* 1997;**112**:250-4.
188. Taylor GD, Sekhon AS, Tyrrell DL, et al. Rhinofacial mucormycosis caused by *Conidiobolus coronatus*: a case report including in vitro sensitivity to antimycotic agents *Am J Trop Med Hyg* 1987;**36**:398-401.
189. Foss NT, Rocha MR, Lima VT, et al. Entomophthoramycosis: therapeutic success by using amphotericin B and terbinafine *Dermatology* 1996;**193**:258-60.

260 Sporothrix schenckii

JOHN H. REX | PABLO C. OKHUYSEN

La esporotricosis suele originarse cuando el agente causal, *Sporothrix schenckii,* se inocula en un lugar con una lesión cutánea menor y produce un nódulo ulcerado, verrugoso o eritematoso, que a veces se asocia a una diseminación linfática local. En pocas ocasiones se produce su entrada por vía inhalatoria y se origina una neumonitis granulomatosa que suele cavitarse y causar un patrón clínico muy similar al de la tuberculosis. El hongo también puede diseminarse por vía hematógena, lo que en el huésped sano produce lesiones aisladas osteoarticulares, en el sistema nervioso central, u oculares, o una enfermedad diseminada, multifocal en el huésped inmunodeprimido.

Micología

S. schenckii es un hongo dimórfico que, in vitro, existe en forma de hifas a temperaturas inferiores a los 37 °C. Las colonias son blancas al principio, aunque adquieren un color marrón negruzco de forma gradual, debido a la producción de conidios pigmentados. In vivo o en medios de cultivo a 37 °C enriquecidos, como la infusión de cerebro y corazón, el microorganismo se convierte en una levadura en gemación, de forma oval o con forma de puro. Además de la morfología característica del moho esporulante, la identificación se basa en la demostración de esta conversión a la fase levaduriforme. La variedad *S. schenckii* var. *luriei* se ha aislado en contadas ocasiones en el ser humano y se diferencia por la producción in vivo de una diversidad de formas inusuales[1]. Se ha propuesto una subdivisión adicional de la especie *S. schenckii* en varias especies estrechamente relacionadas[2].

Epidemiología

Se han notificado casos de esporotricosis en diferentes lugares del mundo, aunque la mayoría de ellos proceden de las regiones tropicales y subtropicales de América[3]. Existen regiones hiperendémicas[4]. *S. schenckii* se aísla con más frecuencia del suelo, plantas o productos vegetales como el heno, la madera, el musgo esfagno y las plantas espinosas, aunque el hongo no es un agente patógeno para las plantas. Los rasguños en la piel expuesta de floristas, cultivadores de rosas, horticultores, agricultores, mineros y cazadores de armadillo aumentan el riesgo de infección[3,5,6]. Dado que la mayoría de los casos parecen deberse a una exposición profesional o recreativa a dichos materiales, por lo general debido a jardinería o agricultura, cuando exista un cuadro sugerente de esporotricosis se interrogará a los pacientes sobre dichas actividades. Se han descrito casos de transmisión a partir de animales al ser humano, en el que estaban involucrados caballos, ardillas, perros, gatos, cerdos, mulas, insectos y pájaros[7,8], así como múltiples casos humanos asociados a la esporotricosis felina epidémica[9]. Por último, una madre transmitió aparentemente la esporotricosis a su hijo lactante a través de una mejilla infectada[10].

Síndromes clínicos

Las infecciones causadas por *S. schenckii* pueden dividirse en varios síndromes. Las formas linfocutáneas son las más frecuentes.

ESPOROTRICOSIS LINFOCUTÁNEA

La enfermedad cutánea aparece en sitios que sufren traumatismos menores y la inoculación del hongo en piel. La lesión inicial suele localizarse en la porción distal de una extremidad, si bien puede afectarse cualquier zona, incluidas aquellas localizaciones centrales, como la nariz y los anejos oculares[6,11,12]. Esta predilección por las partes más frías del cuerpo se corresponde con la intolerancia conocida de algunas cepas de *S. schenckii* para crecer a temperaturas de 37 °C[13]. Las lesiones iniciales son papulonodulares, con frecuencia eritematosas, con un tamaño que oscila desde pocos milímetros hasta 2-4 cm. Las lesiones pueden ser lisas o verrugosas y suelen ulcerarse y desarrollar unos bordes eritematosos elevados[11]. Se pueden desarrollar lesiones secundarias en sentido proximal a lo largo de las vías linfáticas (estas lesiones secundarias evolucionan de la misma forma que las primarias) (fig. 260-1). Las lesiones secundarias no suelen afectar a los ganglios linfáticos, aunque sí pueden aparecer linfadenopatías. Las lesiones son por lo general indoloras, incluso tras ulcerarse. La forma fija, o esporotricosis en placas, se diferencia en que no demuestra tendencia alguna hacia la diseminación local. Aunque se ha descrito la resolución espontánea de la esporotricosis fija[11], estas lesiones suelen crecer y menguar a lo largo de meses o años. El paciente no presentará sintomatología sistémica y las pruebas de laboratorio serán normales.

La lenta progresión y las características de la exploración física sugerentes de las formas linfocutánea y fija de la esporotricosis pueden estar producidas también por otros microorganismos (tabla 260-1). Los cultivos obtenidos a partir del exudado de las lesiones cutáneas pueden ser de utilidad en ocasiones, aunque se prefiere el cultivo del material de biopsia que, si es positivo, se considera diagnóstico. En el examen microscópico se observan piogranulomas en la dermis media y superior, aunque para demostrar la presencia del microorganismo puede precisarse examinar cortes múltiples[14].

ESPOROTRICOSIS EXTRACUTÁNEA

La afectación osteoarticular es la forma más frecuente de la esporotricosis extracutánea[15]. Se afectan las principales articulaciones de las extremidades (muñeca [fig. 260-2], codos, tobillos y rodillas [fig. 260-3]), pero no las caderas, los hombros ni la columna vertebral[16]. La mayoría de los pacientes debuta con la afectación de una única articulación, sin que haya existido una esporotricosis previa en otro lugar. La articulación aparece tumefacta, con dolor al movimiento, derrame articular y puede desarrollarse un trayecto fistuloso. La piel suprayacente puede estar o no eritematosa. Los síntomas sistémicos son mínimos y las pruebas de laboratorio son irrelevantes, salvo por el aumento de la velocidad de sedimentación globular. Si no se trata la infección pueden afectarse otras articulaciones. Se han notificado casos de tenosinovitis asociada a un síndrome del túnel del carpo o a atrapamiento nervioso[17]. Los cambios radiológicos de la osteomielitis se desarrollan con lentitud y son: pérdida del cartílago articular, reacción perióstica, así como osteopenia y cambios quísticos periarticulares. Si no se considera esta posibilidad etiológica, se puede demorar el diagnóstico definitivo en una media de 25 meses[18]. Para establecer el diagnóstico suele necesitarse el cultivo repetido del líquido obtenido por aspirado articular, así como el cultivo y examen microscópico del tejido procedente de biopsias sinoviales. El diagnóstico diferencial incluye sinovitis villonodular pigmentada, tuberculosis, gota, artrosis y artritis reumatoide.

La esporotricosis pulmonar ha sido bien descrita[19]. El paciente típico es un varón de 30-60 años de edad. Alrededor de un tercio de los pacientes presenta alcoholismo y otro tercio tiene enfermedades concomitantes, como tuberculosis pulmonar, diabetes mellitus, sarcoidosis, o recibe corticoides, mientras que el tercio restante es, en apariencia, sano. En ocasiones, los pacientes están asintomáticos, aunque suelen presentar una tos productiva, febrícula o pérdida de peso. Las anomalías de las pruebas de laboratorio, salvo la elevación de la velocidad de sedimentación globular, son mínimas. La radiografía de tórax muestra unas lesiones cavitarias uni o bilaterales, que suelen asociarse a infiltrados parenquimatosos (fig. 260-4). En ocasiones se observa un derrame pleural y linfadenopatías hiliares. La tinción de Gram o el examen citológico del esputo o del lavado bronquial mostrarán a veces las levaduras elongadas en gemación[20], mientras que el cultivo del esputo permitirá por lo general detectar el microorganismo. Sin embargo, en algunos pacientes es necesario hacer cultivos repetidos junto con un seguimiento a largo plazo para establecer el diagnóstico[21]. Si la esporotricosis pulmonar no recibe tratamiento se produce un

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Figura 260-1 Esporotricosis del quinto dedo en un jardinero. Se observan tres lesiones nodulares en la mano y el brazo.

Figura 260-2 Esporotricosis de los huesos de la muñeca.

crecimiento gradual de las lesiones cavitarias, que da lugar a una disfunción pulmonar progresiva. Se ha publicado un único caso de resolución espontánea de una infección no cavitada[22]. En el diagnóstico diferencial se incluyen las infecciones por micobacterias (tanto *M. tuberculosis* como las micobacterias atípicas), histoplasmosis y coccidioidomicosis.

En un pequeño número de pacientes se han descrito meningitis de progresión lenta causadas por *S. schenckii*. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) demuestra la presencia de pleocitosis linfocitaria, un elevado contenido de proteínas e hipoglucorraquia. El cultivo del LCR puede ser negativo y, para poder establecer el diagnóstico, tal vez sea necesario realizar cultivos repetidos de grandes volúmenes de LCR o estudios serológicos[23]. El diagnóstico diferencial es amplio e incluye tuberculosis, criptococosis, coccidioidomicosis e histoplasmosis.

Se han notificado casos de infecciones en varias localizaciones adicionales, aunque son infrecuentes. Se ha descrito la afectación de los anejos oculares con extensión ocular ocasional[12]. Puede producirse una endoftalmitis incluso sin que existan antecedentes de traumatismo o de cualquier otro signo de esporotricosis[24]. También se ha informado de casos aislados de afectación de los senos paranasales, renal, testicular y del epidídimo[15,25].

ESPOROTRICOSIS EXTRACUTÁNEA MULTIFOCAL

En los pacientes con esporotricosis extracutánea y por lo demás sanos, las lesiones suelen limitarse a una única localización y sólo progresan de forma local. En ocasiones, los pacientes con esporotricosis osteoarticular pueden presentar una afectación poliarticular, aunque, aparte de esto, la presentación es idéntica a la de aquéllos con afectación monoarticular. Existe, en cambio, un grupo mucho menor de pacientes que presenta pérdida de peso, febrícula variable y, a menudo, varias lesiones cutáneas ampliamente dispersas sin que tengan necesariamente una lesión primaria distal en una extremidad con el patrón de

TABLA 260-1 Diagnóstico diferencial de las lesiones esporotricoides

Lesiones parecidas a la esporotricosis linfocutánea
(lesiones papulonodulares con o sin ulceración central y con uno o más nódulos cutáneos localizados en sentido proximal de las supuestas vías de diseminación linfática)
- Nocardiosis causada por *Nocardia brasiliensis*
- Leishmaniasis cutánea
- Infección por micobacterias causada por
  - *M. tuberculosis* (tuberculosis cutis verrucosa)
  - *M. marinum*
  - *M. chelonae*
  - *M. kansasii*
  - *M. fortuitum*
  - *M. leprae*

Lesiones parecidas a la esporotricosis en placas
(placas de hiperqueratosis, induradas y crónicas)
- Infecciones (en cuanto a enfermedad linfocutánea)
  - Blastomicosis
  - Paracoccidioidomicosis
  - Cromoblastomicosis
  - Lobomicosis
- Neoplasias
  - Carcinoma epidermoide
  - Carcinoma de células basales
  - Micosis fungoides
- Otros
  - Psoriasis
  - Lupus vulgar
  - Pioderma gangrenoso

Adaptada de Kostman JR, DiNubile MJ. Nodular lymphangitis: A distinctive but often unrecognized syndrome. *Ann Intern Med.* 1993;118:883-888; y Smego RA Jr, Castiglia M, Asperilla MO. Lymphocutaneous syndrome—a review of non-sporothrix causes. *Medicine.* 1999;78:38-63.

Figura 260-3 Esporotricosis de la rodilla con formación de un quiste de Baker. *(De Kwon-Chung KJ, Bennett JE,* eds. Medical Mycology. *Filadelfia: Lea & Febiger; 1992:712.)*

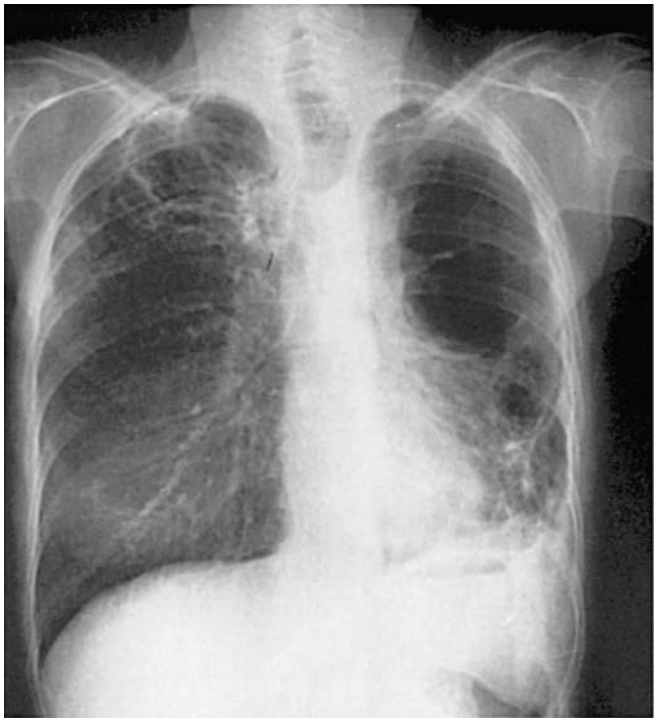


Figura 260-4 Radiografía de tórax que muestra una extensa cavitación bilateral producida por la esporotricosis.

Figura 260-5 Lesiones cutáneas diseminadas por vía hematógena que aparecen dispersas en la piel de un granjero previamente sano, que también tenía lesiones articulares.

diseminación linfangítico (fig. 260-5). Puede existir una anemia discreta, leucocitosis y elevación de la velocidad de sedimentación globular. Las lesiones osteolíticas y la artritis son frecuentes y puede existir una diseminación hacia el paladar, los ojos y el sistema nervioso central[15,26]. También pueden observarse lesiones pulmonares no cavitarias. La infección no tratada acaba por provocar el fallecimiento. Los pacientes con esta forma de esporotricosis casi siempre presentan algún tipo de inmunodepresión, por lo general procesos hematológicos malignos, o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (v. más adelante). Los cultivos de las lesiones cutáneas y de las articulaciones suelen ser positivos, mientras que los hemocultivos y los cultivos de médula ósea lo son en ocasiones. Los pacientes inmunodeprimidos que presenten lo que parezca ser una esporotricosis cutánea simple deberían ser examinados de forma exhaustiva para localizar otros lugares de infección y se debería realizar una gammagrafía ósea con pirofosfato de tecnecio.

Manifestaciones clínicas de la esporotricosis en pacientes infectados con el VIH

La infección con el VIH predispone a unas manifestaciones invasivas, atípicas o diseminadas de esporotricosis. Cuando el recuento de linfocitos CD4 está relativamente bien conservado, la inoculación cutánea directa puede originar una infección localizada que sigue un patrón similar al de los pacientes inmunocompetentes[27]. En cambio, en los pacientes con infección más avanzada por VIH puede existir una esporotricosis linfocutánea generalizada o una enfermedad extracutánea multifocal. En una revisión de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que tenían esporotricosis diseminada[28], casi todos presentaban menos de 100 linfocitos T $CD4^+$/μl. Suelen aparecer lesiones cutáneas ulcerativas múltiples. La esporotricosis puede manifestarse también como tenosinovitis y artritis multifocales, con o sin enfermedad cutánea o diseminación sistémica manifiestas, lo que puede parecerse a la infección gonocócica diseminada o a las espondiloartropatías seronegativas, como la artritis reactiva aguda (síndrome de Reiter) o la artritis psoriásica (fig. 260-6), que aparecen con mayor frecuencia en el contexto del SIDA[29]. También puede presentarse una diseminación visceral generalizada, como lo demuestran las publicaciones de meningitis con lesiones parenquimatosas

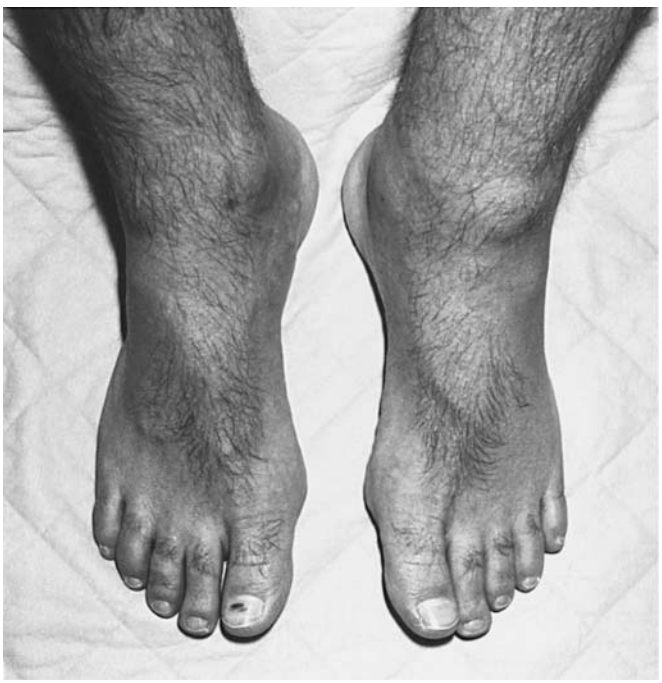


Figura 260-6 **Esporotricosis multifocal extensa con tenosinovitis de los dedos de los pies, artritis de los tobillos y linfedema asociado en un paciente en fase avanzada de SIDA.** Este paciente tenía además tenosinovitis de las muñecas y las manos, junto con artritis de las muñecas y las rodillas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cerebrales[30], absceso pulmonar, afectación hepática y esplénica[31], endoftalmitis[32] y fungemia con diseminación al esófago, colon, testículo, médula ósea y ganglios linfáticos[32]. También se ha descrito la aparición de sinusitis con invasión ósea y de los tejidos blandos contiguos[33], lo que destaca el potencial de las vías respiratorias para ser el foco inicial de la infección en los pacientes infectados con el VIH.

Diagnóstico

La mejor forma de establecer el diagnóstico es mediante el cultivo del lugar afectado, aunque pueden precisarse intentos repetidos del mismo. Un cultivo positivo obtenido de cualquier localización se suele considerar como diagnóstico de infección, aunque se ha descrito un caso de colonización saprofita de las vías respiratorias[34]. Un hemocultivo positivo sugiere con fuerza la forma multifocal de la esporotricosis que aparece en pacientes inmunodeprimidos, mientras que en los pacientes sin compromiso inmunitario el sistema de centrifugación y lisis puede ser más sensible para detectar la fungemia[35]. Se han descrito técnicas serológicas que pueden ser de utilidad en las formas poco evidentes de esporotricosis, como la meningitis, aunque en las personas sin signos de esporotricosis la presencia de anticuerpos provoca falsos resultados[36]. No se dispone de ningún método estandarizado de pruebas serológicas.

El examen de las muestras de biopsia ofrece una respuesta piogranulomatosa y se considera diagnóstico cuando se observan las características formaciones de levaduras en forma de puro de un tamaño de 1-3 × 3-10 µm. Por desgracia, a menos que se examinen cortes múltiples, la detección de las levaduras puede resultar difícil[14], aunque las lesiones de los pacientes inmunodeprimidos pueden contener numerosas levaduras (fig. 260-7). Además, *S. schenckii* suele adoptar una forma más redondeada en los tejidos, por lo que la biopsia será sugerente, aunque no diagnóstica. Los microorganismos pueden estar rodeados por un material eosinófilo, positivo para el ácido peryódico de Schiff (PAS), que adopta una forma estrellada y se denomina cuerpo asteroide. En el cerebro o en el ojo se ha demostrado la presencia ocasional de una cápsula alrededor de las células levaduriformes.

Al igual que sucede con otros pacientes inmunodeprimidos, aquellos que presentan fases avanzadas del SIDA pueden tener una elevada carga de hongos, lo que permite obtener frotis y cultivos positivos[20]. La biopsia cutánea puede mostrar elementos fúngicos con una respuesta inflamatoria limitada, lo que debería incitar al médico a buscar una deficiencia inmunitaria sistémica[37].

Tratamiento

Se han propuesto varias pautas de tratamiento para la esporotricosis[38]. Debido a su comodidad y eficacia uniforme[39], el itraconazol administrado en dosis de 200 mg/día se ha convertido en el tratamiento de elección para las formas cutáneas[38]. El empleo de itraconazol se administra durante un período de 2-4 semanas adicionales tras la resolución completa de los síntomas y, por lo general, se requieren 3-6 meses para producir la curación clínica. Se han observado recidivas ocasionales tras interrumpir el tratamiento. Si se produce una recidiva se puede intentar una dosis más elevada de itraconazol (200 mg/12 h), terbinafina (v. más adelante) o yoduro (v. más adelante). Algunos datos limitados sugieren que la terbinafina (1.000 mg/día) puede tener una eficacia similar a la del itraconazol en la esporotricosis linfocutánea[40], pero no existen datos comparativos directos. Además, la dosis máxima aprobada de terbinafina por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense es de 250 mg/24 h durante 12 semanas; la seguridad del tratamiento ampliado con la dosis de 1.000 mg no se ha validado aún a gran escala. Los yoduros son un tratamiento eficaz y barato en la esporotricosis cutánea, aunque se toleran mal. Se prescribe en forma de solución saturada de yoduro de potasio (SSKI), y el tratamiento comienza con la administración de 5-10 gotas tres veces al día por vía oral. La dosis se aumenta de forma gradual a 25-40 gotas tres veces al día en niños o 40-50 gotas tres veces al día en adultos. La SSKI tiene un sabor amargo y es más agradable si se toma con leche, zumo o bebidas carbonatadas. Los efectos secundarios son: náuseas, anorexia, diarrea, hipertrofia de las glándulas parótida o lagrimal y una erupción acneiforme. Estos efectos secundarios remiten al reducir la dosis de SSKI o al interrumpir de forma temporal el tratamiento. Tanto la terbinafina como el yoduro deberían continuarse hasta 2-4 semanas después de la resolución de las lesiones cutáneas, un proceso que suele tardar 3-6 meses. Algunos pacientes son alérgicos a los yoduros y en otras enfermedades cutáneas puede haber una respuesta lenta o, de forma infrecuente, no responder en absoluto. El ketoconazol no ha demostrado ser muy eficaz y la anfotericina B es demasiado tóxica para usarla en estos casos. El fluconazol, de acuerdo con la actividad limitada que presenta in vitro[41], tiene sólo unos efectos clínicos modestos y debería emplearse únicamente si no se toleran otros tratamientos[38,42]. De los nuevos azoles, el posaconazol parece ser más activo in vitro que el voriconazol, pero no se dispone de datos clínicos[43]. Debido a la termosensibilidad de este microorganismo, el calor es un tratamiento complementario útil y en ocasiones ha sido curativo[44]. Dada la toxicidad que tienen los azoles y los yoduros en la mujer embarazada (deformidades óseas y bocio, respectivamente)[45], el uso de calor durante el embarazo puede constituir una opción de gran utilidad[38,46].

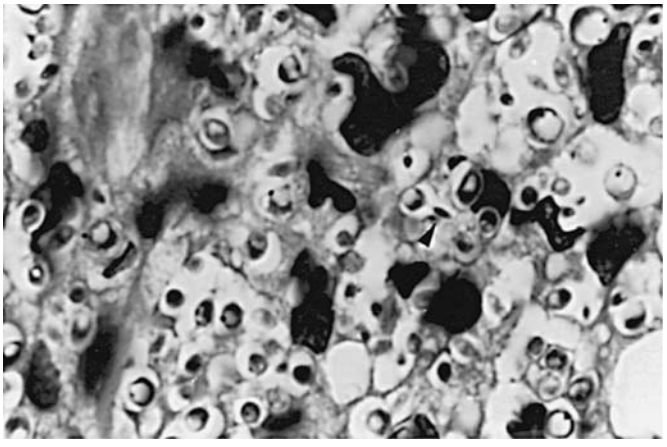


Figura 260-7 Numerosas levaduras de esporotricosis obtenidas de una lesión cutánea en un paciente inmunodeprimido. En el huésped sano suele ser difícil localizar los microorganismos. Aunque aparece una levadura única, en forma de puro *(punta de flecha)*, la mayoría de los microorganismos adopta una forma redondeada que es indicativa, aunque no diagnóstica, de esporotricosis. *(Por cortesía del Dr. Ronald Rapini, Houston.)*

El tratamiento de la esporotricosis extracutánea suele ser difícil. Es probable que el itraconazol (200 mg/12 h por vía oral durante al menos 1 año) sea el fármaco de elección para la esporotricosis osteoarticular, aunque la respuesta es lenta y puede ser incompleta. El tratamiento con anfotericina B i.v. también es eficaz (se recomienda una preparación lipídica, debido al mejor perfil de seguridad de estas formulaciones)[38]. Tanto el ketoconazol (400-800 mg/día) como el fluconazol (200-400 mg/día) parecen ser menos eficaces[42,47]. No se dispone de datos clínicos sobre los nuevos azoles (voriconazol y posaconazol) mientras que las equinocandinas no parecen tener una actividad uniforme[43,48,49]. Algunas veces se administra anfotericina B por vía intraarticular, aunque no se ha definido con claridad su papel. El desbridamiento quirúrgico se emplea a menudo, aunque su utilidad también es incierta. En contadas ocasiones se ha informado de la eficacia de la SSKI, aunque por lo general no la presenta.

Cuando la esporotricosis pulmonar se diagnostica antes del desarrollo de las cavitaciones puede tratarse con SSKI o con anfotericina B[19]. La curación de la enfermedad cavitaria suele requerir la resección pulmonar asociada a un tratamiento perioperatorio con itraconazol o anfotericina B[38]. El fracaso terapéutico se asocia a menudo a una resección incompleta. Los datos sobre el empleo de ketoconazol, fluconazol o itraconazol en estos casos aún son incompletos (se han comunicado tanto éxitos como fracasos con cada uno de ellos[19,39]), por lo que no se suele recomendar su uso[38].

La meningitis producida por *S. schenckii* no responde de manera uniforme a la anfotericina B, por lo que puede estar justificada la adición de 5-fluorocitosina. Se dispone de datos limitados que sugieren la utilidad del itraconazol como tratamiento supresor o en pauta descendente[38]. El número de casos notificados de afectación de otras localizaciones específicas es demasiado limitado como para permitir

su generalización. La esporotricosis extracutánea que aparece en los huéspedes inmunodeprimidos suele responder, al menos de forma parcial, tanto a la anfotericina B como al itraconazol, aunque son frecuentes las recidivas.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SIDA

El tratamiento de la esporotricosis que aparece en el SIDA debe adaptarse al síndrome de presentación. Parece ser que el itraconazol es el fármaco de elección y las personas con enfermedad cutánea limitada pueden recibir dosis de 200 mg dos veces al día. En la enfermedad diseminada debe emplearse anfotericina B como tratamiento inicial y se prefieren las formulaciones lipídicas en lugar de la anfotericina B desoxicolato[38]. Debido a la probabilidad de que se produzcan recidivas y diseminación, tras el control inicial de la infección deberá proseguirse un tratamiento supresor crónico con itraconazol. Aunque no se basa en datos directos, parece razonable interrumpir el tratamiento en pacientes que hayan recibido itraconazol durante al menos 1 año y que mantengan un recuento de linfocitos $CD4^+$ de 200 células/μl durante al menos un año[38].

En la enfermedad extracutánea multifocal que aparece en pacientes infectados por el VIH, tanto la experiencia aislada como la publicada sugieren que la respuesta a los tratamientos actuales es escasa o nula[50,51]. En el tratamiento inicial debería emplearse anfotericina B y continuar con la supresión mediante itraconazol de por vida. La enfermedad puede progresar a pesar de emplear anfotericina. El fluconazol no es un fármaco de primera elección, ya que se ha informado de la aparición de enfermedad diseminada a pesar de estar utilizándolo para otras indicaciones[52]. El empleo de los nuevos tratamientos combinados antirretrovirales potentes puede ayudar también a eliminar la infección, como se ha demostrado con otros patógenos oportunistas[53].

MONITORIZACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN SANGUÍNEA DE ITRACONAZOL

Cuando se usa el itraconazol para la infección extracutánea o en pacientes infectados por el VIH, se recomienda confirmar que la concentración del fármaco es adecuada. Esta concentración también puede alterarse debido a interacciones farmacológicas que interfieren con el metabolismo del itraconazol. En concreto, en el VIH sus niveles pueden reducirse por la aclorhidria, la malabsorción o la diarrea causada por otros patógenos oportunistas. Se debe determinar la concentración plasmática en equilibrio estacionario, por lo general después de 2 semanas de tratamiento. Debido a la prolongada semivida del fármaco, las muestras para el análisis pueden obtenerse sin preocuparse del momento en el que se administró. Aunque no se dispone de datos sólidos que demuestren la correlación entre la concentración del itraconazol y la respuesta a la esporotricosis, los datos de otros cuadros (sobre todo la aspergilosis) sugieren que unos niveles de la molécula original de itraconazol (sin metabolizar) de 500 ng/ml determinados por cromatografía líquida de alto rendimiento serían adecuados probablemente para lograr una respuesta clínica. Esta concentración plasmática recomendada para la molécula original es similar a la de 1.000 ng/ml para la molécula original y su metabolito bioactivo que se ha sugerido en directrices recientes[38]. La mayor biodisponibilidad de la nueva suspensión de itraconazol en ciclodextrina es útil para lograr estos niveles sanguíneos.

Pronóstico

La esporotricosis cutánea responde bien al tratamiento y su pronóstico es excelente. La enfermedad osteoarticular puede requerir un tratamiento prolongado, aunque no supone un riesgo vital. Otras formas extracutáneas de esporotricosis pueden ser de difícil tratamiento y presentar una morbilidad y mortalidad considerables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ajello L, Kaplan W. A new variant of *Sporothrix schenckii*. *Mykosen* 1969;**12**:633-44.
2. Marimon R, Cano J, Gene J, et al. *Sporothrix brasiliensis, S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3198-206.
3. Travassos LR, Lloyd KO. *Sporothrix schenckii* and related species of *Ceratocystis*. *Microbiol Rev* 1980;**44**:683-721.
4. Pappas PG, Tellez I, Deep AE, et al. Sporotrichosis in Peru: Description of an area of hyperendemicity. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:65-70.
5. Feeney KT, Arthur IH, Whittle AJ, et al. Outbreak of sporotrichosis. Western Australia. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**: 1228-31.
6. da Rosa ACM, Scroferneker ML, Vettorato R, et al. Epidemiology of sporotrichosis: A study of 304 cases in Brazil. *J Am Acad Dermatol* 2005;**52**:451-9.
7. Saravanakumar PS, Eslami P, Zar FA. Lymphocutaneous sporotrichosis associated with a squirrel bite: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:647-8.
8. Reed KD, Moore FM, Geiger GE, et al. Zoonotic transmission of sporotrichosis—case report and review. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:384-7.
9. Schubach A, Schubach TMP, Barros MBD, et al. Cat-transmitted sporotrichosis, Rio de Janeiro. Brazil. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:1952-4.
10. Smith LM. Sporotrichosis. report of four clinically atypical cases. *South Med J* 1945;**38**:505-1.
11. Bargman HB. Sporotrichosis of the nose with spontaneous cure. *Can Med Assoc J* 1981;**124**:1027.
12. Gordon D. Ocular sporotrichosis. *Arch Ophthalmol* 1947;**37**: 56-72.
13. Kwon-Chung KJ. Comparison of isolates of *Sporothrix schenckii* obtained from fixed cutaneous lesions with isolates from other types of lesions. *J Infect Dis* 1979;**139**:424-31.
14. Bullpitt P, Weedon D, Sporotrichosis. A review of 39 cases. *Pathology* 1978;**10**:249-56.
15. Wilson DE, Mann JJ, Bennett JE, et al. Clinical features of extracutaneous sporotrichosis. *Medicine* 1967;**46**:265-79.
16. Janes PC, Mann RJ. Extracutaneous sporotrichosis. *J Hand Surg* 1987;**12A**:441-5.
17. Stratton CW, Lichtenstein KA, Lowenstein SR, et al. Granulomatous tenosynovitis and carpal tunnel syndrome caused by *Sporothrix schenckii*. *Am J Med* 1981;**71**:161-4.
18. Crout JE, Brewer NS, Tompkins RB. Sporotrichosis arthritis: Clinical features in seven patients. *Ann Intern Med* 1977;**86**: 294-7.
19. Pluss JL, Opal SM. Pulmonary sporotrichosis: Review of treatment and outcome. *Medicine* 1986;**65**:143-5.
20. Gori S, Lupetti A, Moscato G, et al. Pulmonary sporotrichosis with hyphae in a human immunodeficiency virus-infected patient. A case report. *Acta Cytologica* 1997;**41**:519-21.
21. Khan FA, Guarneri JJ, Sierra MF. Primary pulmonary sporotrichosis complicated by perirectal abscess. *Am Rev Respir Dis* 1975;**112**:119-23.
22. Pueringer RJ, Iber C, Deike MA, et al. Spontaneous remission of extensive pulmonary sporotrichosis. *Ann Intern Med* 1986;**104**:366-7.
23. Scott EN, Kaufman L, Brown AC, et al. Serologic studies in the diagnosis and management of meningitis due to *Sporothrix schenckii*. *N Engl J Med* 1987;**317**:935-40.
24. Font RL, Jakobiec FA. Granulomatous necrotizing retinochoroiditis caused by *Sporotrichum schenckii*. *Arch Ophthalmol* 1976;**94**:1513-9.
25. Friedman SJ, Doyle JA. Extracutaneous sporotrichosis. *Int J Dermatol* 1983;**22**:171-3.
26. Lynch PJ, Voorhees JJ, Harrell ER. Systemic sporotrichosis. *Ann Intern Med* 1970;**73**:23-30.
27. Keiser P, Whittle D. Sporotrichosis in human immunodeficiency virus-infected patients: Report of a case. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:1027-8.
28. Al-Tawfiq JA, Wools KK. Disseminated sporotrichosis and *Sporothrix schenckii* fungemia as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:1403-6.
29. Oscherwitz SL, Rinaldi MG. Disseminated sporotrichosis in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:568-9.
30. Silva-Vergara ML, Maneira FRZ, de Oliveira RM, et al. Multifocal sporotrichosis with meningeal involvement in a patient with AIDS. *Med Mycol* 2005;**43**:187-90.
31. Lipstein-Kresch E, Isenberg HD, Singer C, et al. Disseminated *Sporothrix schenckii* infection with arthritis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Rheumatol* 1985;**12**:805-8.
32. Heller HM, Fuhrer J. Disseminated sporotrichosis in patients with AIDS: Case report and review of the literature. *AIDS* 1991;**5**:1243-6.
33. Morgan M, Reves R. Invasive sinusitis due to *Sporothrix schenckii* in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:1319-20.
34. Lowenstein M, Markowitz SM, Nottebart HC, et al. Existence of *Sporothrix schenckii* as a pulmonary saprophyte. *Chest* 1978;**73**:419-21.
35. Kosinski RM, Axelrod P, Rex JH, et al. *Sporothrix schenckii* fungemia without disseminated sporotrichosis. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:501-3.
36. Scott EN, Muchmore HG. Immunoblot analysis of antibody responses to Sporothrix schenckii. *J Clin Microbiol* 1989;**27**:300-4.
37. Fitzpatrick JE, Eubanks S. Acquired immunodeficiency syndrome presenting as disseminated cutaneous sporotrichosis. *Int J Dermatol* 1988;**27**:406-7.
38. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, et al. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1255-6.
39. Sharkey-Mathis PK, Kauffman CA, Graybill JR, et al. Treatment of sporotrichosis with itraconazole. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med* 1993;**95**:279-85.
40. Chapman SW, Pappas P, Kauffmann C, et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of two doses of terbinafine (500 and 1000 mg day(-1)) in the treatment of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis. *Mycoses* 2004;**47**:62-8.
41. Espinel-Ingroff A, Boyle K, Sheehan DJ. In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: Review of the literature. *Mycopathologia* 2001;**150**:101-15.
42. Kauffman CA, Pappas PG, McKinsey DS, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Treatment of lymphocutaneous and visceral sporotrichosis with fluconazole. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:46-50.
43. Marimon R, Serena C, Gen J, et al. In vitro antifungal susceptibilities of five species of *Sporothrix*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:732-4.
44. Galiana J, Conti-Díaz IA. Healing effects of heat and a rubefacient on nine cases of sporotrichosis. *Sabouraudia* 1963;**3**:64-71.
45. Sobel JD. Use of antifungal drugs in pregnancy: A focus on safety. *Drug Safety* 2000;**1**:77-85.
46. Vanderveen EE, Messenger AL, Voorhees JJ. Sporotrichosis in pregnancy. *Cutis* 1982;**30**:761-3.
47. Calhoun DL, Washkin H, White MP, et al. Treatment of systemic sporotrichosis with ketoconazole. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:47-51.
48. Espinel-Ingroff A. Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:2950-6.
49. Nakai T, Uno J, Ikeda F, et al. In vitro antifungal activity of micafungin (FK463) against dimorphic fungi: Comparison of yeast-like and mycelial forms. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:1376-81.
50. Kauffman CA. Old and new therapies for sporotrichosis. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:981-5.
51. Donabedian H, O'Donnell E, Olszewski C, et al. Disseminated cutaneous and meningeal sporotrichosis in an AIDS patient. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994;**18**:111-5.
52. Goldani LZ, Aquino VR, Dargel AA. Disseminated cutaneous sporotrichosis in an AIDS patient receiving maintenance therapy with fluconazole for previous cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:1337-8.
53. Carr A, Marriott D, Field A, et al. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998;**351**:256-61.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

261

Microorganismos causantes de cromoblastomicosis

DUANE R. HOSPENTHAL*

La cromoblastomicosis (cromomicosis) es una infección fúngica crónica localizada de la piel y el tejido celular subcutáneo, que produce lesiones escamosas elevadas cuya localización habitual aparece en las extremidades inferiores. Las lesiones de la cromoblastomicosis suelen ser verrugosas o de aspecto similar a una coliflor, y presentan unas células muriformes patognomónicas (también llamadas cuerpos en «centavo de cobre» o escleróticos) en el examen histológico. Esta enfermedad, de distribución en regiones tropicales y subtropicales, se produce por la inoculación del hongo infectante asociada a un traumatismo menor. Alexandrino Pedroso, que da nombre al principal agente etiológico, fue quien primero observó dicha enfermedad en 1911, aunque fue Max Rudolph[1], en 1914, el primer autor en publicar una descripción de lo que parecía ser una cromoblastomicosis. Medlar y Lane publicaron 1 año después los primeros artículos que incluían la identificación de la etiología fúngica de este trastorno, al describir el caso de un paciente que había adquirido la enfermedad no en el trópico, sino en Nueva Inglaterra.

Agentes etiológicos

La infección está producida por uno de los diversos hongos de pared oscura (dematiáceos) presentes en la tierra y en asociación con cactos, plantas espinosas y con otra vegetación viva y en descomposición. *Fonsecaea pedrosoi* es la causa más frecuente de cromoblastomicosis, aunque la enfermedad también puede estar producida por *Cladophialophora* (*Cladosporium*) *carrionii*, *Phialophora verrucosa* y *Rhinocladiella aquaspersa*. Las publicaciones más amplias procedentes de Brasil[2], México[3], Sri Lanka[4] y Japón[5] citan a *F. pedrosoi* como el responsable del 86-96% de todas las infecciones. En la actualidad, se cree que *Fonsecaea compacta* es una variante de *F. pedrosoi* y no una especie diferente. La reciente evaluación molecular de *F. pedrosoi* ha dado lugar a la división de las cepas causantes de cromoblastomicosis en *F. pedrosoi* y *Fonsecaea monophora*[6]. Se han publicado casos esporádicos o aislados de enfermedad causada por *Botryomyces caespitosus*, *Chaetomium funicola*, *Cladophialophora arxii*, *Cladophialophora boppii*, *Exophiala (Wangiella) dermatitidis*, *Exophiala jeanselmei*, *Exophiala spinifera*, *Phaeosclera dermatioides* y *Rhytidhysteron* spp.[1,7–9].

Epidemiología

Se han descrito casos de cromoblastomicosis en todo el mundo, aunque la mayoría de ellos se producen en las regiones tropicales y subtropicales, sobre todo en aquéllas con un alto índice pluviométrico anual. Se han publicado un gran número de casos procedentes de Madagascar, Brasil, México, Venezuela y Costa Rica. La enfermedad es más prevalente en varones (proporción 4:1) de 40-69 años de edad[2], asociada a actividades al aire libre, como la agricultura y la tala de árboles, en personas descalzas. En Madagascar se ha descrito una epidemiología especial que parece ser el mayor foco de enfermedad endémica[10]. En dicho país existen 2 focos diferentes de infección: uno en la región de selva perenne, húmeda y lluviosa del norte, donde la enfermedad es secundaria a *F. pedrosoi*, y otro en la región árida y desértica del sur, donde la causa es *C. carrionii*. En un estudio de 1.343 casos de enfermedad realizado a lo largo de 40 años en ese país, se ha descrito una prevalencia de 1 caso por cada 1.920 habitantes en la región desértica del sur, con una prevalencia increíble de 1 caso por cada 910 habitantes en un único distrito de dicha región.

Anatomía patológica y patogenia

La inoculación traumática de los agentes causantes de la cromoblastomicosis origina una respuesta mixta, supurativa y granulomatosa crónicas, del huésped[11]. Por lo general, la epidermis sufre un proceso de engrosamiento denominado hiperplasia seudoepiteliomatosa, una morfología histológica que puede confundirse con una neoplasia maligna por anatomopatólogos menos experimentados. Tanto en la epidermis como en la dermis aparecen focos de leucocitos polimorfonucleares y microabscesos. La dermis presenta granulomas formados por células gigantes multinucleadas y células epitelioides, acompañadas de un grado variable de fibrosis, que es mayor en las lesiones antiguas y puede extenderse hacia el tejido celular subcutáneo, aunque es infrecuente que se extienda en profundidad en éste. La característica patognomónica de la cromoblastomicosis, las células muriformes (también denominadas cuerpos escleróticos, en centavo de cobre o cuerpos de Medlar) pueden aparecer tanto a nivel intracelular en los macrófagos, como extracelular en los abscesos. Se trata de células redondeadas de 4 a 12 µm de diámetro, de pared gruesa y de color oscuro (marrón-dorado), con paredes transversales en uno o dos planos (fig. 261-1). En ocasiones también pueden verse hifas, por lo general en la epidermis. La respuesta del huésped frente a estas estructuras origina un proceso denominado *eliminación transepitelial*, mediante el cual se expulsan los hongos y el tejido dañado a través de la epidermis, de un modo similar al observado en la calcinosis cutánea[12]. La respuesta inmunológica del huésped en esta micosis no se comprende del todo. La enfermedad parece asociarse a una respuesta inmunitaria ineficaz frente al microorganismo, con la producción de inflamación crónica frente a la persistencia tisular de los hongos. La respuesta inmunitaria celular parece desempeñar un papel principal. Se ha observado una concentración elevada de interleucina-10 (IL-10), baja de interferón γ y una proliferación de linfocitos T ineficaces en los pacientes con formas graves de la enfermedad, mientras que en las formas más leves sucede lo contrario[13]. Se han demostrado respuestas de anticuerpos asociadas a la cronicidad y a la extensión de la enfermedad, aunque no parecen proporcionar ningún grado de protección frente a esta infección[14].

Manifestaciones clínicas

En un período de semanas a meses después de la inoculación de los microorganismos causantes a través de un traumatismo menor, los pacientes suelen desarrollar una pequeña pápula escamosa localizada en el lugar de la extremidad inferior donde se produjo el traumatismo (figs. 261-2 a 261-4). Esta lesión evoluciona despacio hacia la formación de un nódulo superficial, que suele presentar una superficie friable e irregular. Con frecuencia, estos nódulos se extienden después para formar unas placas purpúreas elevadas e irregulares. En las descripciones hechas por Carrion[15], las lesiones de la cromoblastomicosis se clasifican en cinco tipos: 1) lesiones nodulares precoces, descritas como blandas, de color rosado-violáceo, con una superficie lisa, verrugosa o escamosa; 2) lesiones protuberantes, que consisten en grandes masas papilomatosas, a menudo lobuladas, con costras, descritas en ocasiones como parecidas a una coliflor; 3) lesiones verrugosas con hiperqueratosis manifiesta; 4) lesiones en placa y 5) lesiones cicatrizales. La mayoría de las lesiones tienen «puntos negros» asociados a su superficie externa, compuestos por hongos y detritos necróticos, correspondientes a los productos de la eliminación transepitelial. Aunque las

*Las opiniones expresadas en el capítulo pertenecen al autor y no reflejan la política ni la posición oficial del Departamento del Ejército, del Departamento de Defensa ni del Gobierno de Estados Unidos.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Figura 261-1 Cuerpos escleróticos de cromoblastomicosis. *(De Beneke ES, Rogers AL.* Medical Mycology and Human Mycoses. *Belmont, California: Star Publishing; 1996.)*

Figura 261-2 Cromoblastomicosis del pie. *(De Beneke ES, Rogers AL.* Medical Mycology and Human Mycoses. *Belmont, California: Star Publishing Company; 1996.)*

lesiones no suelen ser dolorosas, pueden asociarse a prurito y se traumatizan y sangran con facilidad. La ulceración se limita por lo general a aquellas lesiones con sobreinfección bacteriana. En las lesiones extensas puede producirse una hiperqueratosis y la extremidad puede quedar deformada debido al bloqueo del drenaje linfático (llegando incluso a la elefantiasis).

Aunque se ha descrito que las lesiones aparecen sobre todo en las extremidades inferiores (80-85%) en la mayor parte de las regiones del mundo[2,16], se ha informado que en Japón se produce una excepción a este patrón. El estudio realizado en este país sobre 290 lesiones encontró que la cromoblastomicosis era más frecuente en las extremidades superiores de los varones y en la cara y el cuello de las mujeres[5].

Se ha descrito la persistencia de las lesiones de cromoblastomicosis durante 30 años, y no es infrecuente que haya retrasos de 1 a 3 años en el diagnóstico. Aunque la mayoría de las lesiones permanecen localizadas, sin diseminación a estructuras más profundas, también puede producirse la diseminación localizada por autoinoculación o por vía linfática. La diseminación hematógena sólo se ha descrito de forma excepcional, aunque sí existen informes de diseminación hacia el sistema nervioso central[5]. Se ha notificado la aparición de infección bacteriana secundaria hasta en el 63% de los pacientes con cromoblastomicosis[3]. Aunque parece ser infrecuente, se han publicado al menos ocho casos de malignización de las lesiones de la cromoblastomicosis[17,18]. Siete de ellos correspondían a un carcinoma epidermoide y uno a un melanoma; todos aparecieron al cabo de 10 o más años de enfermedad.

En el diagnóstico diferencial se incluyen la psoriasis, otras micosis (blastomicosis, coccidioidomicosis, lobomicosis, micetoma, paracoccidioidomicosis, feohifomicosis cutánea, esporotricosis, dermatofitosis), la tuberculosis cutánea, la lepra, la leishmaniasis, la prototecosis, el queratoacantoma, el carcinoma epidermoide y la sarcoidosis.

Diagnóstico

Se debe sospechar la presencia de cromoblastomicosis en toda persona con lesiones crónicas escamosas o friables de las extremidades, sobre todo en las zonas rurales de climas tropicales. El examen microscópico de raspados cutáneos permite obtener un diagnóstico rápido de la cromoblastomicosis, ya que las células muriformes características pueden observarse en las preparaciones con hidróxido de potasio, en especial aquéllas que contengan puntos negros (fig. 261-1). Estas estructuras típicas pueden observarse también con facilidad en las muestras de biopsia cutánea en sacabocados teñidas con hematoxilina-eosina (fig. 261-5). Aunque no es del todo necesario, debería realizarse un cultivo para identificar la causa específica de la infección. Deben emplearse medios convencionales de cultivo micológico (agar glucosa de Sabouraud), con y sin cicloheximida, e incubarse

Figura 261-3 Cromoblastomicosis con nódulos verrugosos múltiples. *(De McGinnis MR, Chandler FW. Chromoblastomycosis. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1997.)*

Figura 261-4 Cromoblastomicosis de la parte inferior de la pierna con nódulos lobulados confluentes que presentan ulceración focal. *(De McGinnis MR, Chandler FW. Chromoblastomycosis. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1997.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

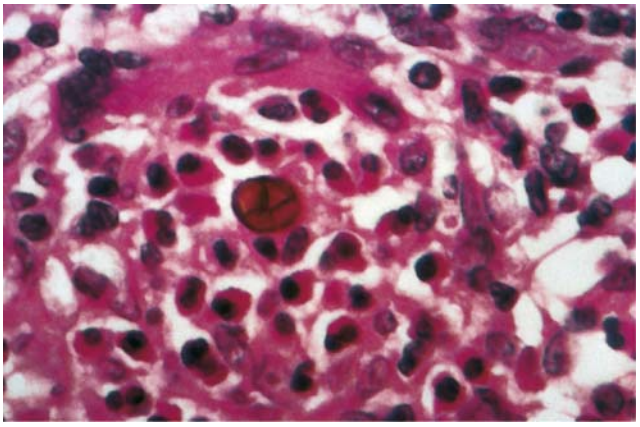


Figura 261-5 Absceso dérmico con acúmulos cuadrados de microorganismos incluidos en una mezcla de neutrófilos, macrófagos, eosinófilos y una célula gigante (tinción de hematoxilina-eosina). *(De McGinnis MR, Chandler FW. Chromoblastomycosis. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1997.)*

durante al menos 4 semanas. Los agentes fúngicos causantes de la cromoblastomicosis aparecen en los cultivos como mohos oscuros. En condiciones de cultivo convencional, estos hongos pueden identificarse por el aspecto microscópico de las hifas y de las estructuras reproductoras. Las estructuras muriformes que aparecen en los tejidos pueden obtenerse in vitro mediante el empleo de un pH bajo y la adición de propranolol, aunque esto no es necesario para el diagnóstico clínico[19]. Se han desarrollado pruebas con exoantígenos como ayuda para el diagnóstico, aunque no se suelen emplear[20]. También se han desarrollado pruebas serológicas y cutáneas, si bien su empleo para el diagnóstico de esta rara enfermedad se limita a los centros especializados de las regiones más endémicas del mundo.

Tratamiento

Aunque se han notificado casos de resolución espontánea[21], esto es sólo algo excepcional. La mayoría de las veces la cromoblastomicosis es una infección crónica de progresión lenta que, cuando está causada por su agente etiológico más frecuente, *F. pedrosoi,* es difícil de erradicar, incluso con un tratamiento prolongado. En los pacientes con cromoblastomicosis se han empleado modalidades terapéuticas múltiples: cirugía, tratamiento local (físico) y fármacos antifúngicos. Por desgracia, no se ha identificado ninguna estrategia terapéutica individual que tenga un éxito reproducible. La extirpación quirúrgica de las lesiones pequeñas parece ser eficaz, al igual que la aplicación local de nitrógeno líquido, calor local y fotocoagulación. Se ha notificado que el legrado local o la electrocauterización han producido en ocasiones una diseminación de la enfermedad, por lo que se desaconseja su empleo. Se ha descrito que la termoterapia (42-46 °C) mediante calentadores de bolsillo o dispositivos similares que proporcionen calor directo prolongado a diario sobre las lesiones es eficaz cuando se mantiene durante 2-12 meses de tratamiento[22]. La crioterapia con pulverizaciones de nitrógeno líquido o su administración con torundas o bolitas de algodón embebidas en éste, ha sido eficaz en la curación de pequeñas lesiones precoces y puede emplearse con eficacia en las lesiones de mayor tamaño si se combina con fármacos antifúngicos. Se ha descrito que el uso de ajoeno tópico (un extracto de ajo) y de 5-fluorouracilo es eficaz contra la enfermedad causada por *C. carrionii*[23].

En la actualidad, parece ser que el mejor tratamiento consiste en la administración de itraconazol o de terbinafina, asociada tal vez a crioterapia complementaria con nitrógeno líquido o a otros tratamientos locales. Los resultados obtenidos con otros fármacos antifúngicos, como la anfotericina B (intravenosa o intralesional), la 5-fluorocitosina, el ketoconazol y el fluconazol han sido malos o desiguales, tanto si se empleaban de forma individual como combinados.

El itraconazol ha demostrado ser eficaz en muchos pacientes en estudios no controlados y no aleatorizados. Aunque existe un estudio previo realizado con dosis más bajas (100-200 mg diarios) de itraconazol que documenta la alta tasa de respuesta obtenida con este fármaco antifúngico azólico, el número de curaciones fue pequeño (3 de 10 pacientes sometidos a tratamiento durante 12-24 meses)[24]. El tratamiento con itraconazol de la cromoblastomicosis causada por *C. carrionii* ha obtenido un éxito mucho mayor que el logrado cuando eran otros los agentes etiológicos. Un estudio publicado recoge la curación de dos de cinco pacientes con enfermedad provocada por *F. pedrosoi* y de ocho de nueve por *C. carrionii*, todos los cuales recibieron dosis de 100-400 mg diarios del fármaco durante 4-8 meses[25]. Queiroz-Telles y cols. han informado de la curación del 42% (8 de 19) de los pacientes tratados con itraconazol, administrado en dosis de 200-400 mg durante una mediana de 7 meses[26]. Otro grupo ha descrito un grupo de 10 pacientes con enfermedad causada por *F. pedrosoi*, en 4 de los cuales había fracasado el tratamiento previo con ketoconazol[27], y que recibieron dosis de 200-400 mg diarios de itraconazol en todos los casos. En ocho de ellos se añadió crioterapia mensual con nitrógeno líquido. Nueve de los pacientes se curaron tras un tratamiento de 3-12 meses, y dos de ellos respondieron al tratamiento con curación sostenida tras sólo 3 meses del fármaco administrado a la dosis menor (200 mg diarios). En los demás pacientes se observó una mejoría considerable, aunque no la curación. Sólo un paciente presentó una recidiva tras curarse después de un tratamiento de 6 meses con itraconazol (400 mg diarios) y crioterapia. En un estudio de cepas clínicas secuenciales de *F. pedrosoi* se ha descrito una menor sensibilidad in vitro al itraconazol, lo que puede explicar los fracasos terapéuticos[28]. Bonifaz y cols. han demostrado haber obtenido buenos resultados en el tratamiento de las lesiones más pequeñas con itraconazol o con criocirugía y en el tratamiento de las lesiones mayores con la administración de itraconazol seguida de criocirugía[29]. En dicho estudio, que incluía a cuatro pacientes en cada grupo y dosis de itraconazol de 100 mg, administrado 3 veces al día durante 5-14 meses, se observó la curación completa en 8 de 12 pacientes (67%) y una mejoría en los 4 restantes. Además del tratamiento diario, también se ha descrito el éxito con la administración de itraconazol en tratamiento pulsado, 400 mg/día durante 7 días al mes a lo largo de 6-12 meses[30].

La terbinafina, un fármaco antifúngico del grupo de las alilaminas, ha dado excelentes resultados en el tratamiento de la cromoblastomicosis. En el mayor estudio realizado hasta la fecha, se administró terbinafina a 35 pacientes, en dosis de 500 mg diarios durante un período de hasta 12 meses[31]. En dicho estudio, el tratamiento previo con tiabendazol en 16 de estos pacientes había fracasado y casi la mitad de ellos tenía lesiones desde hacía más de 10 años. Después de 2-4 meses de tratamiento se observó una mejoría, definida como la ausencia de sobreinfección bacteriana y la resolución del edema, y después de 12 meses, el 86% de las personas logró la curación micológica (72% con curaciones clínicas)[16]. En este estudio se observó que los pacientes con infección producida por *C. carrionii* respondían con más rapidez al tratamiento que aquéllos con infección causada por *F. pedrosoi*. También se describió que, de forma inesperada, el tratamiento con terbinafina producía la reversión parcial de la fibrosis en las lesiones de la cromoblastomicosis. Se ha sugerido que dicha reversión era independiente de la curación micológica de la infección en las personas que recibieron terbinafina[32,33]. También se ha descrito que el empleo de este fármaco en semanas alternas, o combinado con itraconazol, ha permitido tratar con éxito a cuatro pacientes con infecciones resistentes[34].

Los fármacos antifúngicos azólicos de amplio espectro más recientes pueden ser útiles en esta enfermedad. Las pruebas in vitro han demostrado que la concentración inhibitoria mínima del voriconazol para *F. pedrosoi* y *F. compacta* es menor que la observada para el itraconazol[35]. Un pequeño estudio realizado in vitro ha demostrado que *F. pedrosoi* es también sensible a la equinocandina caspofungina[36]. El posaconazol (800 mg/día en dosis divididas durante 6-12 meses) se ha usado con éxito en el tratamiento de un pequeño número de pacientes (5 o 6) con enfermedad refractaria al itraconazol y a la terbinafina[37].

No existen vacunas que prevengan la cromoblastomicosis. Las únicas medidas preventivas disponibles frente a esta enfermedad son las prendas protectoras adecuadas, sobre todo el calzado, y el tratamiento precoz de las lesiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992.
2. Minotto R, Bernardi CD, Mallmann LF, et al. Chromoblastomycosis: A review of 100 cases in the state of Rio Grande do Sul. *Brazil. J Am Acad Dermatol* 2001;**44**: 585-92.
3. Bonifaz A, Carrasco-Gerard E, Saul A. Chromoblastomycosis. Clinical and mycologic experience of 51 cases. *Mycoses* 2001;**44**:1-7.
4. Attapattu MC. Chromoblastomycosis—a clinical and mycological study of 71 cases from Sri Lanka. *Mycopathologia* 1997;**137**:145-51.
5. Fukushiro R. Chromomycosis in Japan. *Int J Dermatol* 1983;**22**:221-9.
6. de Hoog GS, Attili-Angelis D, Vicente VA, et al. Molecular ecology and pathogenic potential of *Fonsecaea* species. *Med Mycol* 2004;**42**:405-16.
7. Barba-Gomez JF, Mayorga J, McGinnis MR, et al. Chromoblastomycosis caused by *Exophiala spinifera*. *J Am Acad Dermatol* 1992;**26**:367-70.
8. Chowdhary A, Guarro J, Randhawa HS, et al. A rare case of chromoblastomycosis in a renal transplant recipient caused by a non-sporulating species of *Rhytidhysteron*. *Med Mycol* 2008;**46**:163-6.
9. Piepenbring MMendez OAC, Espinoza AAE, et al. Chromoblastomycosis casued by *Chaetomium funicola*: A case report from Western Panama. *Br J Dermatol* 2007;**157**: 1025-1029.
10. Esterre P, Andriantsimahavandy A, Ramarcel ER, et al. Forty years of chromoblastomycosis in Madagascar: A review. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;**55**:45-7.
11. Uribe F, Zuluaga AI, Leon W, et al. Histopathology of chromoblastomycosis. *Mycopathologia* 1989;**105**:1-6.
12. Batres E, Wolf Jr JE, Rudolph AH, et al. Transepithelial elimination of cutaneous chromomycosis. *Arch Dermatol* 1978;**114**:1231-2.
13. Gimenes VMF, Sousa MG, et al. Cytokine and lymphocyte proliferation in patients with different clinical forms of chromoblastomycosis. *Microbes Infect* 2005;**7**:708-13.
14. Esterre P, Jahevitra M, Andriantsimahavandy A. Humoral immune response in chromoblastomycosis during and after therapy. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;**7**:497-500.
15. Carrion AL. Chromoblastomycosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1950;**50**:1255-82.
16. Silva JP, de Souza W, Rozental S. Chromoblastomycosis. A retrospective study of 325 cases in Amazonic Region (Brazil). *Mycopathologia* 1999;**143**:171-5.
17. Paul C, Dupont B, Pialoux G, et al. Chromoblastomycosis with malignant transformation and cutaneous-synovial secondary localization: The potential therapeutic role of itraconazole. *J Med Vet Mycol* 1991;**29**:313-6.
18. Gon A, Minelli L. Melanoma in a long-standing lesion of chromoblastomycosis. *Int J Dermatol* 2006;**45**:1331-3.
19. da Silva JP, Alviano DS, Alviano CS, et al. Comparison of *Fonsecaea pedrosoi* sclerotic cells obtained in vivo and in vitro: Ultrastructure and antigenicity. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;**33**:63-9.
20. Espinel-Ingroff A, Shadomy S, Dixon D, et al. Exoantigen test for *Cladosporium bantianum, Fonsecaea pedrosoi*, and *Phialophora verrucosa*. *J Clin Microbiol* 1986;**23**:305-10.
21. Nishimoto K, Yoshimura S, Honma K. Chromomycosis spontaneously healed. *Int J Dermatol* 1984;**23**:408-10.
22. Tagami H, Ginoza M, Imaizumi S, et al. Successful treatment of chromoblastomycosis with topical heat therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984;**10**:615-9.
23. Perez-Blanco M, Valles RH, Zeppenfeldt GF, et al. Ajoene and 5-fluorouracil in the topical treatment of *Cladophialophora carrionii* chromoblastomycosis in humans: A comparative open study. *Med Mycol* 2003;**41**:517-20.
24. Restrepo A, Gonzalez A, Gomez I, et al. Treatment of chromoblastomycosis with itraconazole. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;**544**:504-16.
25. Borelli D. A clinical trial of itraconazole in the treatment of deep mycoses and leishmaniasis. *Rev Infect Dis.* 1987;**9** (Suppl 1): S57-63.
26. Queiroz-Telles F, Purim KS, Fillus JN, et al. Itraconazole in the treatment of chromoblastomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi*. *Int J Dermatol* 1992;**31**:805-12.
27. Kullavanijaya P, Rojanavanich V. Successful treatment of chromoblastomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi* by the combination of itraconazole and cryotherapy. *Int J Dermatol* 1995;**34**:804-7.
28. Andrade TS, Castro LGM, Nunes RS, et al. Susceptibility of sequential *Fonsecaea pedrosoi* isolates from chromoblastomycosis patients to antifungal agents. *Mycoses* 2004;**47**:216-21.
29. Bonifaz A, Martinez-Soto E, Carrasco-Gerard E, et al. Treatment of chromoblastomycosis with itraconazole, cryosurgery, and a combination of both. *Int J Dermatol* 1997;**36**:542-7.
30. Ungpakorn R, Reangchainam S. Pulse itraconazole 400 mg daily in the treatment of chromoblastomycosis. *Clin Exp Dermatol* 2006;**31**:245-7.
31. Esterre P, Inzan CK, Ratsioharana M, et al. A multicentre trial of terbinafine in patients with chromoblastomycosis. Effect on clinical and biologic criteria. *J Dermatol Treat* 1998;**9**(Suppl 1): S29-S34.
32. Esterre P, Risteli L, Ricard-Blum S. Immunohistochemical study of type I collagen turnover and of matrix metalloproteinases in chromoblastomycosis before and after treatment by terbinafine. *Pathol Res Pract* 1998;**194**:847-53.
33. Ricard-Blum S, Hartmann DJ, Esterre P. Monitoring of extracellular matrix metabolism and cross-linking in tissue, serum and urine of patients with chromoblastomycosis, a chronic skin fibrosis. *Eur J Clin Invest* 1998;**28**:748-54.
34. Gupta AK, Taborda PR, Sanzovo AD. Alternate week and combination itraconazole and terbinafine therapy for chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* in Brazil. *Med Mycol* 2002;**40**:529-34.
35. Radford SA, Johnson EM, Warnock DW. *In vitro* studies of activity of voriconazole (UK-109,496), a new triazole antifungal agent, against emerging and less common mold pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;**41**:841-3.
36. Del Poeta M, Schell WA, Perfect JR. *In vitro* antifungal activity of pneumocandin L-743,872 against a variety of clinically important molds. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;**41**:1835-6.
37. Negroni R, Tobon A, Bustamante B, et al. Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2005;**47**:339-46.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

262 Microorganismos causantes de micetoma

DUANE R. HOSPENTHAL*

El micetoma es una infección granulomatosa crónica progresiva de la piel y del tejido celular subcutáneo que suele afectar sobre todo a la extremidad inferior, por lo general a un único pie. Este trastorno se distingue de otras enfermedades cutáneas o del tejido celular subcutáneo por su tríada de tumefacción localizada, existencia de trayectos fistulosos subyacentes y producción de granos o gránulos (formados por agregados del microorganismo etiológico) dentro de los trayectos fistulosos. Estas infecciones pueden estar causadas por hongos, en cuyo caso se denominan *micetomas eumicóticos* o *eumicetomas,* o por bacterias superiores filamentosas, en cuyo caso se denominan *micetomas actinomicóticos* o *actinomicetomas*. El término *micetoma* aparece también en la bibliografía empleado de forma incorrecta en referencia a la masa de hongos que se desarrolla en una cavidad pulmonar preexistente, o dentro de un seno paranasal, producida casi siempre por *Aspergillus* spp. La producción de granos por el microorganismo infectante se limita al micetoma, a la actinomicosis (v. cap. 255) y a la botriomicosis. La actinomicosis es una enfermedad producida por las bacterias superiores anaerobias y microaerófilas que suelen colonizar la boca y los tractos digestivo y urogenital. La puerta de entrada de la actinomicosis deriva de los lugares colonizados, mientras que en el micetoma es la piel o el tejido celular subcutáneo, en los que se ha inoculado el microorganismo debido a un traumatismo menor. La botriomicosis es una infección bacteriana crónica de los tejidos blandos, en la que el microorganismo causal, a menudo *Staphylococcus aureus*, aparece incluido en acúmulos laxos en el pus. Existe una forma infrecuente de dermatofitosis, denominada *micetoma por dermatofitos*, en la que también aparecen acúmulos de hifas poco compactadas en el pus localizado en el tejido celular subcutáneo. En el micetoma, en cambio, los granos son acúmulos densos de microorganismos.

Agentes etiológicos

Los agentes causantes de los micetomas son los hongos y las bacterias aerobias filamentosas que se encuentran en las plantas y en el suelo[1]. El predominio de las causas bacterianas frente a las fúngicas del micetoma varía según la localización geográfica. La enfermedad eumicótica («hongos auténticos») está provocada por una diversidad de microorganismos fúngicos. Éstos pueden dividirse entre los que forman granos oscuros y aquéllos que forman granos pálidos o blancos (tabla 262-1). Las diferencias de color deben observarse en muestras no teñidas. Entre los hongos que producen micetomas con granos oscuros, los más comunes son *Madurella mycetomatis*, *Leptosphaeria senegalensis* y *Madurella grisea*. Otros agentes son *Corynespora cassicola, Curvularia geniculata, Curvularia lunata, Exophiala jeanselmei, Exophiala oligosperma*, *Leptosphaeria tompkinsii, Phialophora verrucosa, Plenodomas avramii, Pseudochaetosphaeronema larense, Rhinocladiella atrovirens, Pyrenochaeta mackinnonii* y *Pyrenochaeta romeroi*. *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum* anamorfo) es la causa más frecuente de granos pálidos. Otros hongos de esta categoría son *Acremonium (Fusarium) falciforme, Acremonium kiliensis, Acremonium recifei, Aspergillus flavus, Aspergillus hollandicus*, *Aspergillus (Emericella) nidulans, Cylindrocarpon cyanescens, Cylindrocarpon destructans, Fusarium solani, Fusarium moniliforme (verticillioides), Neotestudina rosatii, Phaeoacremonium* spp. y *Polycytella hominis*[2-5]. El actinomicetoma está causado por miembros del orden Actinomycetales, sobre todo por *Nocardia brasiliensis, Actinomadura madurae*, *Streptomyces somaliensis* y *Actinomadura pelletieri*. Se han comunicado algunos casos debidos a *Actinomadura latina, Nocardia asteroides, Nocardia caviae*, *Nocardia farcinica*, *Nocardia otitidiscaviarum, Nocardia mexicana*, *Nocardia transvalensis*, *Nocardia veterana*, *Nocardiopsis dassonvillei* y *Streptomyces sudanensis*[2,6-8]. Los granos del actinomicetoma son blancos o amarillo pálido, salvo los de *Actinomadura pelletieri,* que son rojos a rosados.

Epidemiología

La descripción más antigua de esta enfermedad parece remontarse al antiguo texto *Atharva Veda*, escrito en sánscrito hindú, en el que se hace referencia a la *pada valmikam*, que quiere decir «pie de hormiguero»[2]. Las descripciones más modernas procedentes de Madrás, India, hechas en el siglo XIX, hicieron que esta enfermedad se denominara al principio «pie de Madura» o *maduromicosis*, un término que aún se emplea para describir el micetoma eumicótico. La principal ubicación geográfica del micetoma se localiza en los climas tropicales y subtropicales, con la mayor incidencia en las zonas endémicas del subcontinente indio, Oriente Medio, África, Centroamérica y Sudamérica. En informes recientes se describe que el mayor número de casos nuevos se ha producido en Sudán. Los casos descritos originados en Estados Unidos, Europa y Japón son esporádicos. La enfermedad es cinco veces más frecuente en los varones, por lo general entre los 20 y los 40 años de edad. Se suele observar en trabajadores agrícolas y en personas que trabajan al aire libre, aunque no es exclusiva de las zonas rurales. El micetoma aparece de forma esporádica en la mayoría de las regiones del mundo y algunos autores proponen que el mayor número de casos de las regiones tropicales puede obedecer, en parte, al menor uso de vestimenta protectora, sobre todo de calzado, que existe en las regiones endémicas, más cálidas y empobrecidas.

Los agentes etiológicos que producen el micetoma varían de acuerdo con la región y con el clima. A nivel mundial, la causa más frecuente de esta enfermedad es *M. mycetomatis*, mientras que en las zonas más áridas se comunica el predominio de *A. madurae, M. mycetomatis* y *S. somaliensis,* y en las zonas de alta pluviosidad anual son más comunes *P. boydii*, especies de *Nocardia* y *A. pelletieri*. En India son las especies de *Nocardia* y *M. grisea* las causas más habituales de micetoma; en Oriente Medio, *M. mycetomatis* y *S. somaliensis;* en África Occidental, *L. senegalensis;* y en África Oriental, *M. mycetomatis* y *S. somaliensis*. En Centroamérica y Sudamérica, *M. grisea* y las especies de *Nocardia* son las causas más comunes, y en Estados Unidos es *P. boydii (S. apiospermum)* el agente etiológico aislado con más frecuencia[9].

Anatomía patológica y patogenia

La infección se desarrolla tras la inoculación del microorganismo, a menudo a través de pinchazos con espinas, astillas de madera, o abrasiones y traumatismos previos. Tras la inoculación, estos microorganismos, que normalmente no son patógenos, crecen y sobreviven gracias a la producción de granos (también llamados gránulos o *sclerotia*), que son estructuras compuestas por masas de hongos miceliales o por filamentos bacterianos y por un elemento matricial. Se ha demostrado que, en algunos patógenos, el material matricial deriva del huésped. En los eumicetomas, los elementos hifales suelen tener una pared celular engrosada hacia la periferia de los granos, lo que les confiere una protección potencial frente al sistema inmunitario del huésped[10]. En el estudio histopatológico, los granos se encuentran incluidos dentro de abscesos que contienen leucocitos polimorfonucleares. Se ha demostrado que, in vitro, tanto los antígenos fúngicos (*M. mycetomatis* y *P. boydii*) como los actinomicóticos *(S. somaliensis)*

*Las opiniones expresadas en el capítulo pertenecen al autor y no reflejan la política ni la posición oficial del Departamento del Ejército, del Departamento de Defensa ni del Gobierno de Estados Unidos.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 262-1 Características morfológicas típicas de los granos del micetoma

Color del grano	*Agente etiológico*
Eumicetoma (micetoma eumicótico)*	
Granos negros	*Madurella* spp., *Leptosphaeria* spp., *Curvularia* spp., *Exophiala* spp., *Phaeoacremonium* spp., *Phialophora verrucosa*, *Pyrenochaeta mackinnonii*, *P. romeroi*
Granos pálidos (blancos a amarillentos)	*Pseudallescheria boydii (Scedosporium apiospermum)*, *Acremonium* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Neotestudina rosatii*
Actinomicetoma (micetoma actinomicótico)†	
Granos pálidos (blancos a amarillentos)	*Actinomadurae madurae*, *Nocardia* spp.
Granos amarillentos a parduzcos	*Streptomyces* spp.
Granos rojos a rosados	*Actinomadurae pelletieri*

*Se observan hifas de 2-5 µm de diámetro en el interior del grano.
†Se observan filamentos de 0,5-1 µm de diámetro en el interior del grano.

Figura 262-1 Micetoma del pie. *(De Beneke ES, Rogers AL.* Medical Mycology and Human Mycoses. *Belmont, California: Star Publishing; 1996.)*

son capaces de inducir la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares dependiente del complemento[11]. Las células del sistema inmunitario innato intentan fagocitar e inactivar dichos microorganismos, pero en la enfermedad acaban por fracasar en tal propósito. Los abscesos que contienen los granos aparecen asociados a una inflamación granulomatosa y a fibrosis. Se han descrito tres tipos de respuesta inmunitaria frente a los granos de micetoma[12]. En la respuesta de tipo I se observa la desgranulación de los neutrófilos y su adhesión a la superficie de los granos, lo que provoca una desintegración gradual de éstos. La respuesta de tipo II se caracteriza por la desaparición de los neutrófilos y la llegada de macrófagos para eliminar los restos de granos y neutrófilos. La respuesta de tipo III se caracteriza por la formación de granulomas epitelioides. No parece ser que esta respuesta del huésped permita controlar la infección, aunque es probable que sea responsable de la curación espontánea parcial que se observa en la enfermedad.

No está claro si las personas que desarrollan micetomas tienen deficiencias inmunitarias predisponentes. La enfermedad no parece ser más frecuente en huéspedes inmunodeprimidos, y los estudios iniciales de la función inmunitaria en las personas con micetoma no han permitido documentar con claridad la existencia de un déficit común[13,14]. Un trabajo reciente en el que se estudiaron los genes responsables de las funciones inmunitarias innatas ha identificado polimorfismos que parecen predisponer a las personas a esta infección, que pueden estar relacionados con la función de los neutrófilos[15]. Se ha sugerido que la mayor frecuencia de exposición a los materiales del suelo y de las plantas no explica por completo la mayor prevalencia de la enfermedad que aparece en los varones. Se ha demostrado in vitro que la progesterona inhibe el crecimiento de *M. mycetomatis*, *P. romeroi* y *N. brasiliensis*[16,17]. En el estudio realizado con *N. brasiliensis*, el estradiol limitaba el desarrollo de la enfermedad en animales[16].

Manifestaciones clínicas

Más del 75% de las personas con micetoma presentan una lesión en la extremidad inferior, sobre todo en el pie (70%) (figs. 262-1 y 262-2). El siguiente lugar en frecuencia es la enfermedad de la mano (15%), seguida de las extremidades superiores y otras zonas del cuerpo que puedan quedar expuestas al transportar leña y broza espinosa, como son la porción alta de la espalda y la zona adyacente del cuello, la parte alta de la cabeza y, con menos frecuencia, la cara (fig. 262-3). Las lesiones en más de un lugar anatómico son muy infrecuentes. La enfermedad comienza en la mayoría de los casos como un nódulo subcutáneo único, pequeño e indoloro, que crece con lentitud, se fija al tejido subyacente y acaba por desarrollar trayectos fistulosos por debajo de la lesión. Estas fístulas se abren a la superficie y drenan pus con gránulos, que tienen varios milímetros de diámetro y pueden observarse mediante la inspección cercana de los vendajes de gasa que cubran el trayecto fistuloso. El desarrollo de senos y trayectos

Figura 262-2 Micetoma de la pierna (visto por la cara posterior de la rodilla). *(Por cortesía del Dr. Glenn W.Wortmann.)*

Figura 262-3 Micetoma del brazo causado por *Madurella mycetomatis*. *(De Chandler FW, Ajello L. Mycetoma. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1997:1035-1044.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

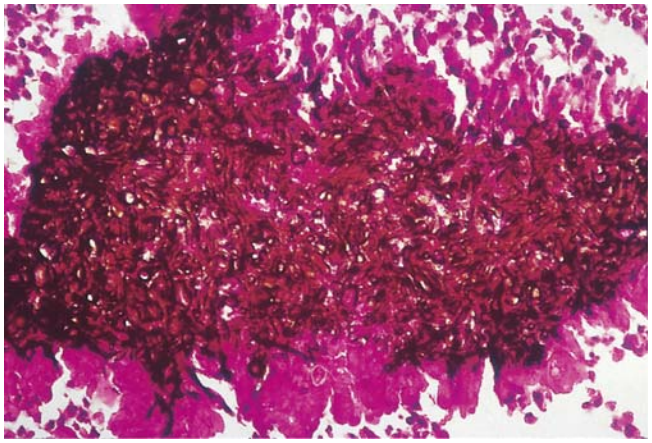


Figura 262-4 Grano de eumicetoma de *Acremonium falciforme.* (Tinción con metenamina argéntica de Gomori y hematoxilina-eosina). *(De Chandler FW, Ajello L. Mycetoma. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1997:1035-1044.)*

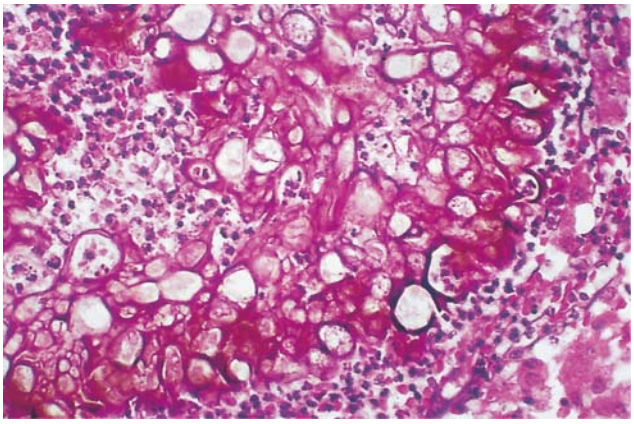


Figura 262-6 Grano de eumicetoma de *Curvularia geniculata.* (Hematoxilina-eosina). *(De Chandler FW, Ajello L. Mycetoma. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk,* Connecticut: *Appleton & Lange; 1997:1035-1044.)*

fistulosos de drenaje puede tardar semanas, meses e incluso años y se produce con más rapidez en los casos de actinomicetomas. En un estudio de pacientes realizado en India se observó que el tiempo medio que tardaba en aparecer la enfermedad tras el probable traumatismo causal era de 3 años para *N. brasiliensis*, 7 años para *A. madurae* y 9 años para *M. grisea*[18].

La enfermedad puede afectar a la piel, al tejido celular subcutáneo y por último al hueso contiguo, al diseminarse por los planos fasciales. La piel suprayacente tiene un aspecto liso y brillante, y suele estar adherida al tejido subyacente. La piel puede estar hipo o hiperpigmentada, con signos tanto de senos antiguos curados como de otros activos, lo que demuestra el ciclo de curación espontánea de los trayectos fistulosos antiguos y la diseminación simultánea de la infección hacia nuevas zonas, que es característico de esta infección. La tumefacción suele ser firme e indolora a la palpación y la piel suprayacente no aparece eritematosa. Por lo general, la infección directa respeta los músculos, tendones y nervios, aunque el daño local extenso puede provocar emaciación muscular, destrucción ósea y deformidades en las extremidades. La diseminación linfática es infrecuente, aunque puede producirse tras la manipulación quirúrgica. La diseminación hematógena no se ha documentado. Esta enfermedad y sus efectos suelen ser localizados, por lo que no se observan signos ni síntomas de enfermedad sistémica en el micetoma, salvo que se produzca una infección bacteriana secundaria. La infección sigue avanzando si no se somete a tratamiento y la sobreinfección bacteriana puede causar una mayor morbilidad por la formación de abscesos locales, celulitis, osteomielitis bacteriana y, con menos frecuencia, muerte séptica.

El diagnóstico diferencial se establece con la botriomicosis, las osteomielitis bacteriana crónica y tuberculosa, la cromoblastomicosis, la feohifomicosis y los tumores de los tejidos blandos u óseos.

Diagnóstico

El diagnóstico del micetoma puede establecerse por la tríada clásica de tumefacción indolora de los tejidos blandos, existencia de senos y trayectos fistulosos de drenaje y extrusión de granos. El diagnóstico del microorganismo etiológico puede hacerse por observación microscópica y por cultivo del grano. No suele ser necesario recurrir a la biopsia profunda con estudio histopatológico y cultivo, aunque la obtención de una biopsia tisular profunda evita la contaminación bacteriana de los cultivos de superficie. Puede que no se observen granos en ningún corte histopatológico, ya que se encuentran dispersos en los trayectos fistulosos. Cuando existe uno de ellos en el corte, su gran tamaño y el cúmulo de neutrófilos que lo rodea hacen que, incluso en ausencia de tinción fúngica o bacteriana, sea imposible pasarlo por alto (figs. 262-4 a 262-9). Los microorganismos no suelen aparecer

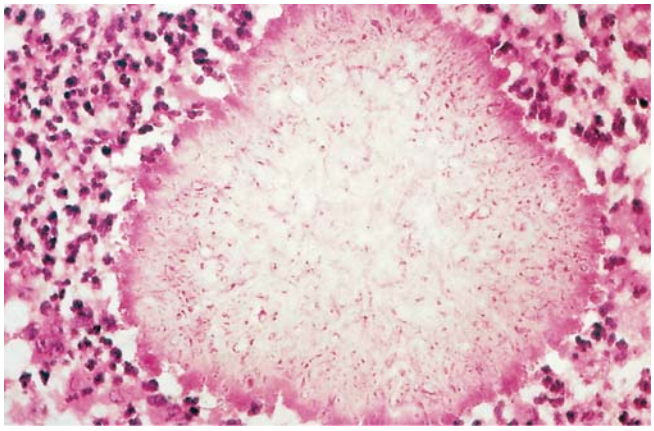


Figura 262-5 Grano de eumicetoma de *Pseudallescheria boydii.* (Hematoxilina-eosina.) *(De Chandler FW, Ajello L. Mycetoma. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1997:1035-1044).*

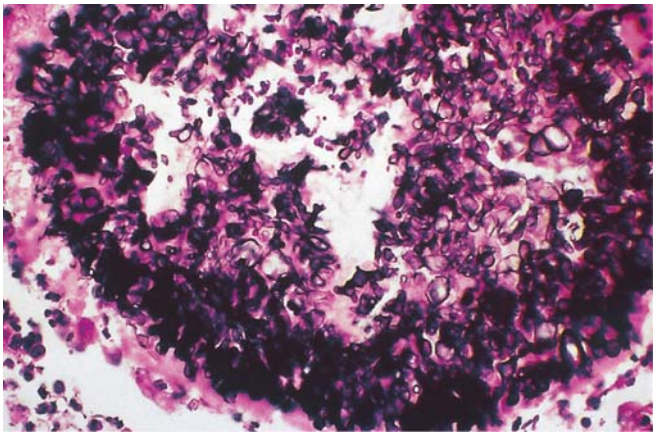


Figura 262-7 Grano de eumicetoma de *Neotestudina rosatii.* (Metenamina argéntica de Gomori y hematoxilina-eosina.) *(De Chandler FW, Ajello L. Mycetoma. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1997:1035-1044.)*

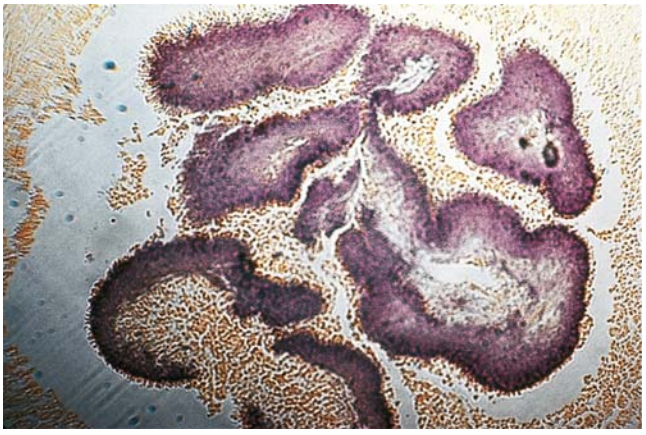


Figura 262-8 Grano de actinomicetoma. (Tinción de Gridley.) *(De Beneke ES, Rogers AL.* Medical Mycology and Human Mycoses. *Belmont, California: Star Publishing; 1996.)*

fuera del grano. Una estrategia alternativa consiste en la aspiración directa de los granos a partir de los trayectos fistulosos no abiertos para su observación microscópica y cultivo. Puede que no sea posible establecer el diagnóstico a partir de la evaluación de los granos expulsados de forma espontánea, ya que éstos pueden estar formados por microorganismos muertos y se asocian a menudo a bacterias contaminantes que crecen más rápido que el agente causal del micetoma.

Los granos (también denominados gránulos o esclerotia) del micetoma suelen tener un diámetro de 0,2-5 mm, por lo que pueden observarse de forma macroscópica sin necesidad de aumentos. La evaluación microscópica de los granos triturados preparados con hidróxido de potasio o teñidos con la tinción de Gram es útil para diferenciar la etiología fúngica de la bacteriana. En la inspección, los actinomicetos se reconocen por la producción de filamentos que tienen un ancho de 0,5-1 µm, y los hongos por la producción de hifas de 2-5 µm de ancho. Existen muchos artículos y revisiones que detallan cómo debe emplearse el color, tamaño y consistencia de los granos para el diagnóstico de la causa específica del micetoma. Sin embargo, y siempre que se disponga de los recursos adecuados, el aislamiento del agente causal en el cultivo es más preciso y tiene una mayor utilidad desde el punto de vista clínico.

El cultivo de los granos obtenidos a partir de material aspirado o de muestras de biopsia puede emplearse para diagnosticar la causa específica del micetoma. Cuando se trata de granos expulsados por las fístulas, la mayoría de los expertos recomiendan lavarlos con alcohol al 70% o, como alternativa, con suero salino fisiológico que contenga antibióticos, para reducir la contaminación bacteriana. Las muestras deben cultivarse en medios de cultivo micológicos y micobacteriológicos durante al menos 4 semanas.

El papel que desempeña la radiología en el tratamiento del micetoma se limita a la evaluación complementaria de la extensión de la enfermedad, de la afectación ósea y, tal vez, al seguimiento a largo plazo de su regresión o progresión. Los estudios radiográficos pueden ayudar a definir el grado de extensión de la enfermedad y a diferenciar el micetoma de otros trastornos. Los estudios radiográficos convencionales pueden mostrar la afectación ósea en forma de erosión perióstica secundaria a la invasión, de osteoporosis y de cambios compatibles con osteomielitis, como lesiones osteolíticas. La ecografía se ha empleado con éxito en la diferenciación del micetoma frente a osteomielitis y tumores. En un estudio realizado con 100 pacientes que presentaban tumefacción del pie y que se sometieron a una exploración ecográfica previa a la escisión quirúrgica, se encontró que estas lesiones presentaban características exclusivas que permitían diferenciarlas de otras enfermedades[19]. Se ha comprobado que en el eumicetoma se producen cavidades únicas o múltiples, de paredes gruesas, sin refuerzo acústico, con los granos representados en forma de imágenes hiperecógenas claramente definidas. Los resultados obtenidos en el actinomicetoma son similares, con la excepción de que los granos originan ecos débiles que aparecen en el fondo de las cavidades. Tanto la resonancia magnética (RM) como la tomografía computarizada (TC) se han evaluado en el tratamiento del micetoma. Ambas modalidades proporcionan una evaluación precisa de la extensión de la enfermedad, sobre todo al compararlas con los hallazgos quirúrgicos, en particular en los tejidos blandos[20]. Cuando se comparan entre sí, la TC parece ser más sensible en la detección de los cambios precoces concordantes con la afectación ósea. Se ha descrito el signo del punto en el interior de un círculo como un hallazgo potencialmente específico en la exploración con RM[21]. Los puntos son focos hipointensos diminutos (atribuidos a los granos) situados en el interior de lesiones esféricas hiperintensas (el círculo), rodeadas de una matriz hipointensa en las imágenes potenciadas en T2, que corresponden a granulomas dispersos en las áreas de fibrosis. Las imágenes potenciadas en T1 con saturación de grasa tras la administración de gadolinio también pueden dar este aspecto.

Algunos expertos han recomendado el empleo de la serología para el diagnóstico y el tratamiento a largo plazo de esta enfermedad. De todas las pruebas descritas, la contrainmunoelectroforesis ha sido la más empleada. El uso de estas pruebas se ve limitado por la falta de su normalización o de una disponibilidad generalizada, con la excepción de los centros que ven a un gran volumen de estos pacientes. En Estados Unidos, el escaso número de pacientes diagnosticados y la diversidad del número de patógenos impiden que la serología tenga utilidad práctica.

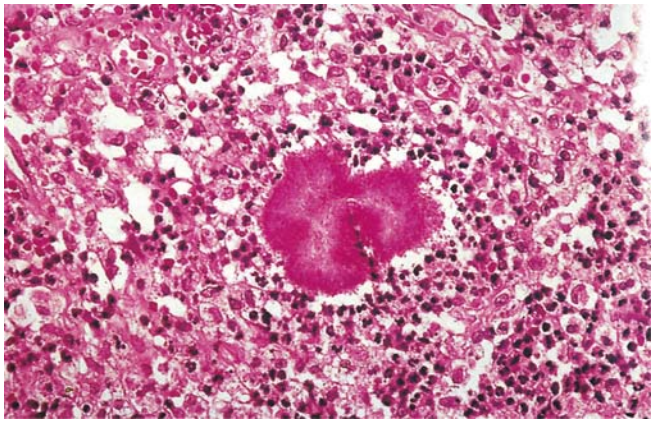


Figura 262-9 Grano de *Nocardia brasiliensis*. (Hematoxilina-eosina.) *(De Chandler FW, Ajello L. Mycetoma. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1997:1035-1044.)*

Tratamiento

El tratamiento de esta enfermedad ha demostrado ser bastante difícil y suele incluir el empleo de fármacos antimicrobianos y de cirugía. A excepción de la amputación, la cirugía aislada no suele tener éxito en el tratamiento del micetoma, aunque la extirpación de las lesiones más pequeñas o la cirugía reductora de las más grandes, sí desempeñan un papel significativo en el tratamiento de la enfermedad fúngica. Dado que los tratamientos empleados para el actinomicetoma y el eumicetoma son distintos, el médico debe diferenciar por lo menos si el micetoma se debe a actinomicetos o a hongos. De forma ideal, el aislamiento del microorganismo etiológico puede permitir la identificación de la especie y quizá incluso realizar un antibiograma, para orientar el tratamiento. Los regímenes terapéuticos se basan en la actualidad en la opinión de los expertos, porque no se han realizado ensayos clínicos controlados aleatorizados. La duración del tratamiento tampoco está definida, y la mayoría de los pacientes reciben medicación durante 3-24 meses para lograr una respuesta adecuada.

Los regímenes terapéuticos del actinomicetoma descritos con más frecuencia son la administración de estreptomicina asociada a

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) o a dapsona. En esta pauta, la estreptomicina (14 mg/kg/día) se administra por vía intramuscular durante el primer mes (y a veces después de ello, tres veces por semana durante varios meses) asociada a un tratamiento prolongado con TMP-SMX, por lo general un comprimido de doble dosis (160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol), 2 veces al día, o con dapsona (1,5 mg/kg/día dos veces al día). Otros regímenes alternativos son TMP-SMX y dapsona[6], y amikacina con TMP-SMX. Antes de usar la dapsona, el paciente debe someterse a un análisis para detectar una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Se ha descrito también la administración de amikacina dosificada en ciclos (15 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias durante 3 semanas) asociada a la administración de TMP-SMX durante 5 semanas[22]. La mayoría de los pacientes mejoraba con sólo uno o dos ciclos de este tratamiento. La gentamicina (80 mg i.v.) más TMP-SMX (dos comprimidos de dosis doble) administrada dos veces al día durante 4 semanas, seguida de una continuación de TMP-SMX más doxiciclina (100 mg 2 veces al día) se ha descrito más recientemente[23]. También se ha informado de la respuesta obtenida con la administración única de TMP-SMX[24]. Otros regímenes que se han empleado son la estreptomicina asociada a sulfadoxina-pirimetamina o a rifampicina, la combinación de penicilina, gentamicina y TMP-SMX, seguida de amoxicilina y TMP-SMX[25], y pautas que incluyen la amoxicilina-ácido clavulánico[26], el ácido fusídico, la clindamicina o el imipenem-cilastatina.

El tratamiento antifúngico del eumicetoma consiste casi siempre en el empleo de los antifúngicos azólicos, porque la anfotericina B no ha demostrado su eficacia para lograr la curación a largo plazo. El itraconazol (400 mg/día) o el ketoconazol (200-400 mg/día) se consideran fármacos azólicos de primera línea en el tratamiento de esta enfermedad. En un estudio inicial que empleaba ketoconazol en dosis de 200 mg dos veces al día durante un período de 9 a 36 meses, se observó una mejoría significativa o una curación en el 72% de los casos de un grupo de 50 pacientes con micetoma secundario a *M. mycetomatis*[6]. El itraconazol, administrado al mismo grupo poblacional en dosis de 100 mg dos veces al día, produjo mejorías marcadas en el 42% de los pacientes, aunque no curaciones[22]. Existen múltiples publicaciones de casos aislados y de series de casos que describen resultados diversos con el empleo de itraconazol a dosis variables[6,27,28]. El fluconazol ha demostrado ser aún menos eficaz en el tratamiento del micetoma. *P. boydii (S. apiospermum)* no es sensible al tratamiento con ketoconazol y suele ser resistente al itraconazol, tanto in vitro como en su uso clínico. In vitro, dos de los azoles más nuevos (posaconazol y voriconazol) presentan una buena actividad frente a muchos de los agentes causales del eumicetoma. Se han publicado casos aislados de tratamiento satisfactorio con voriconazol[29-31], así como una pequeña serie de casos de tratamiento con éxito de una enfermedad previamente refractaria a los azoles que respondió al posaconazol[32]. También se han publicado casos de éxito terapéutico con terbinafina (un antifúngico alilamínico). La mejoría o la curación se observaron en 16 de 20 pacientes que recibieron tratamiento con terbinafina (500 mg/12 h) durante 24-48 semanas[33].

Prevención

No se dispone de vacunas que sirvan de prevención frente a ninguno de los agentes causales del micetoma. La mejor forma de prevenir la enfermedad consiste en reducir la incidencia de la inoculación traumática de los agentes etiológicos. Debe subrayarse la relevancia que tiene el uso de calzado y de vestimenta que protejan frente a pinchazos por astillas y espinas. La enfermedad debilitante puede prevenirse mediante la detección precoz y el tratamiento de las lesiones, por lo general con cirugía menor y el uso de fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed A, Adelmann D, Fahal A, et al. Environmental occurrence of *Madurella mycetomatis,* the major agent of human eumycetoma in Sudan. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:1031-6.
2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Mycetoma. In: *Medical Mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p. 560-93.
3. Smith MD, McGinnis MR. Subcutaneous fungal infections (chromoblastomycosis, mycetoma, and lobomycosis. In: Hospenthal DR, Rinaldi MG, editors. *Diagnosis and Treatment of Human Mycoses.* Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 383-92.
4. Desnos-Ollivier M, Bretagne S, Dromer F, et al. Molecular identification of black-grain mycetoma agents. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:3517-23.
5. Hemashettar BM, Siddaramappa B, Munjunathaswamy BS, et al. *Phaeoacremonium krajdenii*, a cause of white grain eumycetoma. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:4619-22.
6. Welsh O, Salinas MC, Rodriguez MA. Treatment of eumycetoma and actinomycetoma. *Curr Top Med Mycol* 1995;**6**: 47-71.
7. Quintana ET, Wierzbicka K, Mackiewicz P, et al. *Streptomyces sudanensis* sp. nov., a new pathogen isolated from patients with actinomycetoma. *Antonie van Leeuwenhoek* 2008;**93**: 305-13.
8. Rodriquez-Nava V, Couble A, Molinard C, et al. *Nocardia mexicana* sp. nov., a new pathogen isolated from human mycetomas. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:4530-5.
9. Green WO, Adams TE. Mycetoma in the United States: A review and report of seven additional cases. *Am J Clin Pathol* 1964;**42**:75-91.
10. Wethered DB, Markey MA, Hay RJ, et al. Ultrastructural and immunogenic changes in the formation of mycetoma grains. *J Med Vet Mycol* 1986;**25**:39-46.
11. Yousif MA, Hay RJ. Leucocyte chemotaxis to mycetoma agents—the effect of the antifungal drugs griseofulvin and ketoconazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987;**81**:319-21.
12. Fahal AH, el Toum EA, el Hassan AM, et al. The host tissue reaction to Madurella mycetomatis: New classification. *J Med Vet Mycol* 1995;**33**:15-7.
13. Bendl BJ, Mackey D, Al-Saati F, et al. Mycetoma in Saudi Arabia. *J Trop Med Hyg* 1987;**90**:51-9.
14. Mahgoub ES, Gumaa SA, El Hassan AM. Immunological status of mycetoma patients. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1977;**70**:48-54.
15. van de Sande WWJ, Fahal A, Verbrugh H, et al. Polymorphisms in genes involved in innate immunity predispose toward mycetoma susceptibility. *J Immunol* 2007;**179**:3065-74.
16. Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, et al. *Nocardia brasiliensis:* In vitro and in vivo growth in response to steroid sex hormones. *Mycopathologia* 1995;**132**: 79-85.
17. Méndez-Tovar LJ, de Bièvre C, López-Martínez R. Effets des hormones sexuelles humaines sur le dévelopment in vitro des agents d'eumycétomes. *J Mycol Méd* 1991;**1**:141-3.
18. Maiti PK, Ray A, Bandyopadhyay S. Epidemiological aspects of mycetoma from a retrospective study of 264 cases in West Bengal. *Trop Med Int Health* 2002;**7**:788-92.
19. Fahal AH, Sheik HE, Homeida MM, et al. Ultrasonographic imaging of mycetoma. *Br J Surg* 1997;**84**:1120-2.
20. Sharif HS, Clark DC, Aabed MY, et al. Mycetoma: Comparison of MR imaging with CT. *Radiology* 1991;**178**:865-70.
21. Sarris I, Berendt AR, Athanasous N, et al. MRI of mycetoma of the foot: Two cases demonstrating the dot-in-circle sign. *Skeletal Radiol* 2003;**32**:179-83.
22. Hay RJ, Mahgoub ES, Leon G, et al. Mycetoma. *J Med Vet Mycol* 1992;**30**(Suppl 1), 41-9.
23. Raman M, Bhat R, Garg T, et al. A modified two-step treatment for actinomycetoma. *J Dermatol Venereol Leprol* 2007;**73**: 235-9.
24. Khatri ML, Al-Halali HM, Fouad Khalid M, et al. Mycetoma in Yemen: Clinicoepidemiologic and histopathologic study. *Int J Dermatol* 2002;**41**:586-93.
25. Ramam M, Garg T, D'Souza P, et al. A two-step schedule for the treatment of actinomycotic mycetomas. *Acta Derm Venereol* 2000;**80**:378-80.
26. Wortman PD. Treatment of a *Nocardia brasiliensis* mycetoma with sulfamethoxazole and trimethoprim, amikacin, and amoxicillin and clavulanate. *Arch Dermatol* 1993;**129**:564-7.
27. Resnik BI, Burdick AE. Improvement of eumycetoma with itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1995;**33**:917-9.
28. Smith EL, Kutbi S. Improvement of eumycetoma with itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1997;**36**:279-80.
29. Lacroix C, de Kerviler E, Morel P, et al. *Madurella mycetomatis* mycetoma treated successfully with oral voriconazole. *Br J Dermatol* 2005;**152**:1062-94.
30. Loulergue P, Hot A, Dannaoui E, et al. Short report. Successful treatment of black-grain mycetoma with voriconazole. *Am J Trop Med Hyg* 2006;**75**:1106-7.
31. Porte L, Khatibi S, El Hajj L, et al. *Scedosporium apiospermum* mycetoma with bone involvement successfully treated with voriconazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;**100**:891-4.
32. Negroni R, Tobon A, Bustamante B, et al. Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2005;**47**:339-46.
33. N'Diaye B, Dieng MT, Perez A, et al. Clinical efficacy and safety of oral terbinafine in fungal mycetoma. *Int J Dermatol* 2006;**45**:154-7.

263

Cryptococcus neoformans

JOHN R. PERFECT

Cryptococcus neoformans es un hongo heterobasidiomiceto encapsulado, que ha pasado de ser un patógeno infrecuente para el ser humano, con unos 300 casos de criptococosis descritos en la bibliografía previa a 1955, a ser un patógeno oportunista habitual de distribución universal, debido al espectacular incremento de las poblaciones humanas inmunodeficientes en las dos últimas décadas. La criptococosis abarca todo el espectro de poblaciones de pacientes, desde el huésped en apariencia inmunocompetente sin una enfermedad de base, hasta aquéllos con una inmunodeficiencia grave debida a una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por un transplante de órgano o por una neoplasia maligna[1]. Además, su presentación clínica puede ser muy variada, desde una colonización asintomática de las vías respiratorias hasta una diseminación de la infección a cualquier parte del organismo. *C. neoformans* penetra en el huésped sobre todo por vía pulmonar, pero presenta una especial predilección por invadir el sistema nervioso central (SNC) de los huéspedes susceptibles. Las infecciones pulmonares son frecuentes y pueden mostrar manifestaciones clínicas y aspectos múltiples que abordar. Por otro lado, la meningoencefalitis criptocócica representa la principal infección potencialmente mortal de este patógeno micótico y ha recibido la máxima atención clínica.

Historia

La primera identificación de *Cryptococcus* a partir de una fuente ambiental la realizó Sanfelice en Italia en 1894, en el zumo de melocotón[2]. En un plazo de un año, y de manera independiente, Busse y Buschke[3] describieron el primer caso de criptococosis humana en una mujer joven que desarrolló una úlcera crónica cutánea sobre la tibia, identificando levaduras en el tejido y más tarde en la autopsia. También se encontró que esta levadura se había diseminado a numerosos órganos de su cuerpo. En 1914, Versé describió un caso de meningitis criptocócica en un ser humano, y en 1916 Stoddard y Cutler describieron en detalle la anatomía patológica del SNC en esta infección. Su artículo recogía que las formas de levadura se rodeaban de un halo más claro en el tejido[4,5]. Este signo fue la primera descripción de la estructura característica de esta levadura: la cápsula de polisacáridos. Durante los primeros años de la criptococosis clínica, este micoorganismo recibió numerosos nombres, como *Saccharomyces neoformans, Cryptococcus hominis* y *Torula histolytica*. En 1935, Benham intentó clasificar estas levaduras, mal definidas, en función de su morfología, su fermentación y sus estudios serológicos[6]. Esta autora denominó a la levadura *C. hominis, y* a su enfermedad, criptococosis. El nombre se cambió después por el de *C. neoformans* según la prioridad temporal, ya que Sanfelice había usado el nombre de la especie *neoformans* por primera vez. Sin embargo, a pesar de la propuesta de Benham, se necesitaron otros 25 años antes de que el término criptococosis pasara a ser la nomenclatura principal para esta infección, en lugar de torulosis. En 1976, Kwon-Chung descubrió y caracterizó la fase sexual de *Cryptococcus* y los teleomorfos se denominaron *Filobasidiella neoformans* y *Filobasidiella bacillospora*[7]. En el año 2002 se propuso la existencia de dos variedades (*Cryptococcus neoformans* variedad *neoformans* [serotipo D] y *Cryptococcus neoformans* variedad *grubii* [serotipo A] y otras especies, *Cryptococcus gattii* [serotipos B y C])[8]. En el año 2005 se logró la secuencia genómica de *C. neoformans*, y desde entonces se han secuenciado otras cepas con fines comparativos, ya que introducimos la edad genómica para los patógenos micóticos[9].

Micología

CICLO VITAL Y GENÉTICA

El ciclo vital de *C. neoformans* presenta dos formas diferentes: asexual y sexual. La etapa asexual existe en forma de células de levadura encapsuladas que se reproducen por gemación única de base estrecha. La levadura unicelular haploide (en ocasiones diploide) es la principal forma que se aísla de las fuentes ambientales y de las infecciones humanas. Las formas asexuales representan las estructuras principales observadas en los tejidos y aisladas de los cultivos durante el curso clínico de la enfermedad. Sin embargo, este hongo tiene un ciclo de vida más complejo, con un sistema de apareamiento bipolar que se puede observar in vitro en determinadas condiciones e incluso en plantas[10]. Por ejemplo, las levaduras existen en uno de los dos tipos de apareamiento, «alfa» o «a». Cuando dos cepas de tipos opuestos de apareamiento se sitúan próximas en medios específicos pobres en nutrientes, como el agar V-8, las células experimentan conjugación y producen filamentos con verdaderas conexiones de tipo fíbula. En los extremos de estos filamentos se forman basidios, y en su interior tiene lugar la meiosis y se producen cadenas de basidiosporas. Se ha sugerido que las basidiosporas de 1-2 µm, debido a su tamaño y su forma, son los propágulos infecciosos. Se depositan en el pulmón, donde las esporas se convierten con rapidez en la forma de levadura. Sin embargo, hoy en día la etapa sexual sigue siendo una observación de laboratorio, y aún se deben identificar estas estructuras sexuales, como las basidiosporas, en la naturaleza, pero parece que en esta última se produce recombinación. Los estudios recientes han supuesto un progreso significativo en el conocimiento de las redes de transducción molecular que controlan el ciclo sexual, y en algunos casos los genes de estas rutas de apareamiento se han relacionado tanto con la morfogénesis como con la virulencia de la levadura[11].

En la década de 1980 se realizó una observación epidemiológica interesante, confirmada por otros autores, según la cual más del 95% de las cepas ambientales y clínicas de *C. neoformans* parecía contener solamente el locus de apareamiento alfa[12]. La razón de esta predisposición genética permanece sin aclarar, pero dos factores pueden ser importantes. En primer lugar, se ha descubierto que, bajo determinadas condiciones ambientales, *C. neoformans* sufre fructificación haploide[13], un proceso que sucede cuando las cepas de las levaduras haploides, en condiciones específicas, producen hifas y basidiosporas sin apareamiento e intercambian la información genética a través de la meiosis. Es posible que esta fructificación con esporulación permita una diseminación más amplia del hongo en el ambiente y, por tanto, una mayor exposición que provoque la enfermedad clínica. En segundo lugar, se ha demostrado actualmente que la reproducción sexual puede producirse entre compañeros con el mismo tipo de apareamiento[14], lo que permite la recombinación y una mejor adaptación de la progenie. Las cepas con apareamiento alfa son mucho más propensas a producir estructuras de fructificación haploide o de llevar a cabo apareamientos del mismo sexo. Una explicación alternativa a la predisposición por el locus de apareamiento alfa es que este locus, de unas 100 kilobases, o sus áreas genómicas adyacentes, contengan genes de virulencia que mejoren la adaptación ambiental (o al huésped) de las cepas. Los estudios iniciales con cepas congénicas de *C. neoformans* variedad *neoformans*, que diferían sobre todo en el locus del tipo de apareamiento, sugirieron que las cepas de apareamiento alfa eran más virulentas en ratones[15]. Por otro lado, se han identificado los loci de los tipos de apareamiento alfa y «a» en *C. neoformans* variedad *grubii*, y en experimentos recientes con dos cepas congénicas de esta variedad, que sólo diferían en el locus de apareamiento, parecieron tener una virulencia idéntica[16]. Todavía se desconoce el grado de contribución de los loci de apareamiento a la virulencia de estas levaduras, y la predisposición por el tipo de apareamiento alfa aún no se ha explicado con precisión. No obstante, está claro que, como se ha comprobado en el brote de *C. gattii* en la isla de Vancouver (Columbia Británica), la recombinación en la naturaleza

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

entre cepas puede ser una parte importante de la evolución de la adaptación filogenética de las cepas[17].

TAXONOMÍA

El género *Cryptococcus* abarca 19 especies, caracterizadas en términos generales como una variedad de levaduras encapsuladas. Sigue habiendo casos esporádicos de infecciones en los seres humanos con varias de estas especies no *neoformans*, como *Cryptococcus albidus* y *Cryptococcus laurentii*[18,19]. Sin embargo, estos informes clínicos son infrecuentes, y dicha infección se documenta de forma ocasional e incompleta. Por lo tanto, cualquier infección en los seres humanos por una especie de criptococo diferente de *C. neoformans* o *C. gattii* necesita una histopatología y una prueba de la infección mediante cultivo rigurosas.

Durante varias décadas, las cepas de *C. neoformans* se han agrupado en dos variedades que incluyen cinco serotipos, en función de su estructura capsular. *C. neoformans* variedad *neoformans* y *C. neoformans* variedad *grubii* incluían cepas de los serotipos A, D, y AD, mientras que *C. neoformans* variedad *gattii* contiene las cepas de los serotipos B y C. La clasificación de los serotipos (A a D) describe las diferencias antigénicas de la estructura capsular de polisacáridos. Estas diferencias pueden detectarse mediante anticuerpos de suero de conejo[20] o mediante anticuerpos monoclonales específicos[21,22].

La clasificación taxonómica estable de estas variedades y serotipos se ha actualizado mediante los nuevos análisis genómicos, y se han propuesto varios cambios. Con el uso de métodos específicos de tipificación de ADN y de otros factores fisiológicos, se ha propuesto que las cepas del serotipo A se clasifiquen en una variedad diferente, *C. neoformans* variedad *grubii*[23]. Las cepas del serotipo D deben continuar en la variedad *neoformans*. No se ha propuesto una clasificación de variedades de las cepas con el serotipo AD. También se ha aclarado que muchas de las cepas del serotipo AD representan cepas diploides estables, que quizá sea el producto de cruces genéticos incompletos entre las variedades *neoformans* y *grubii*. Sin embargo, el mapeo genético de las cepas A y D sugiere una divergencia biológica entre estas variedades, sucedida hace más de 18 millones de años[24]. Por ello, existen propuestas para abolir el sistema de variedades y reemplazarlo por tres especies diferentes que contengan un agrupamiento de varios genotipos en cada una. Recientemente ha aparecido un argumento de peso para cambiar a *C. neoformans* variedad *gattii* (serotipos B y C) a una especie distinta denominada *Cryptococcus gattii* y en este capítulo seguiremos esta convención. Debido a los rápidos avances en el conocimiento de la diversidad genética de estos hongos en la era del genoma, las relaciones taxonómicas y la nomenclatura continuarán sufriendo algunos cambios. Sin embargo, en la actualidad, la clasificación de los serotipos convencionales usada durante medio siglo y la división en dos variedades, *neoformans* y *gattii*, continúa siendo una nomenclatura médica útil para describir las diferencias clínicas de las cepas en cuanto a epidemiología, patogenia y características clínicas. En este capítulo, el termino «variedad *grubii*» se añadirá a la denominación de serotipo A porque muchas cepas continúan identificándose mediante el serotipo, no por el genotipo.

El anamorfo (levadura o etapa asexual) centra la discusión clínica de esta levadura encapsulada. Por otro lado, el teleomorfo y sus estructuras y secuencias genómicas más complejas sitúan a este hongo en la familia de los basidiomicetos, y el género de su fase sexual se denomina *Filobasidiella*. De este modo, el teleomorfo de las cepas de los serotipos A y D se llama *Filobasidiella neoformans* y el teleomorfo de las cepas de los serotipos B y C se designa *Filobasidiella bacillospora*.

Los estudios clínicos y epidemiológicos han usado por lo general un medio de cultivo coloreado, descrito más adelante, para distinguir las cepas de los serotipos A, D y AD de aquéllas de los serotipos B y C. Al referirse a los resultados de dichos estudios, debería entenderse que el término variedad *neoformans* incluye lo que algunos expertos denominan variedad *grubii*.

IDENTIFICACIÓN

Las colonias de *C. neoformans* aparecen dentro de las 48-72 horas tras la siembra de la muestra en la mayoría de los medios de agar utilizados en los laboratorios convencionales. Algunos medios selectivos que contienen cicloheximida inhiben el crecimiento de esta levadura y no deben ser utilizados. *Cryptococcus* se aísla muy bien en los hemocultivos mediante el sistema de lisis-centrifugación, pero ya no es necesario porque los métodos de hemocultivo automatizados han mejorado, y la criptococemia suele detectarse en los pacientes con inmunodepresión grave[25]. En algunas poblaciones del mundo con tasas de infección por el VIH altas, la criptococemia se ha convertido en un hallazgo habitual durante el estudio del origen de la fiebre con hemocultivos. Sin embargo, casi nunca produce síntomas de hipotensión o shock.

En las placas de agar, las levaduras crecen como una colonia opaca de color blanquecino a cremoso, con varios milímetros de diámetro. Las colonias suelen adoptar de forma típica un aspecto mucoide con la incubación prolongada, lo que refleja la formación de la cápsula de polisacáridos. En ocasiones, las colonias desarrollan sectores de pigmentación diferente o exhiben cambios morfológicos (p. ej., lisas o rugosas). Se ha demostrado que *C. neoformans* posee la capacidad de producir un fenotipo morfológico cambiante, lo que explica la variedad de formas en las colonias de algunas cepas[26,27]. La temperatura ambiental óptima para el crecimiento de la mayoría de las cepas de *C. neoformans* es de 30-35 °C, con una cifra máxima tolerada para la mayoría de las cepas de 40 °C. Las cepas del serotipo A tienden a tolerar temperaturas más altas que las de los serotipos D y B/C[28]. Las cepas de *C. neoformans* y *C. gattii* suelen crecer bien a 37 °C, con tiempos de generación de 3-6 horas, lo que constituye un fenotipo fundamental de virulencia que lo distingue de otras especies de criptococos que generalmente son intolerantes a las temperaturas corporales de los mamíferos y rara vez son patógenos humanos.

En el laboratorio clínico, *C. neoformans* se puede diferenciar con facilidad de otras levaduras en función de su morfología y de sus pruebas bioquímicas. La identificación específica puede confirmarse mediante una batería de pruebas bioquímicas disponibles en equipos comerciales[29,30]. Sin embargo, existen tres pruebas directas que predicen si una levadura puede ser *C. neoformans*. En primer lugar, la introducción de la levadura en una preparación de tinta china puede mostrar las levaduras encapsuladas. La cápsula suele verse mejor en las muestras clínicas directas y puede no observarse en las preparaciones en fresco hechas a partir de cultivos in vitro. Estos hallazgos se deben a que la producción de la cápsula está inducida por factores ambientales, como una elevada concentración de dióxido de carbono o trastornos ferropénicos. El ambiente del huésped es ideal para la producción de la cápsula.

En segundo lugar, la prueba rápida de la ureasa es positiva en la mayoría de las especies de *Cryptococcus*. Las especies de *Cryptococcus*, a diferencia de las de *Candida*, poseen ureasa, una enzima que hidroliza la urea a amoniaco e incrementa el pH ambiental. La positividad de esta prueba se puede detectar en minutos[31]. Varias levaduras no patógenas producen ureasa de manera abundante y las especies de *Trichosporon* pueden ser débilmente ureasa-positivas.

En tercer lugar, *C. neoformans* es una de las pocas especies de levaduras que posee una destacada actividad lacasa[32], una enzima que permite la conversión de los compuestos difenólicos a melanina. La detección de esta característica biológica singular es posible con medios que contengan, por ejemplo, semillas de *Guizotia abyssinica* (alpiste), ácido cafeico o dopamina. Las colonias de levaduras que viran de marrón a negro en estos agares especiales se identifican como melanina-positivas. En una muestra clínica, una colonia de levaduras con estas características podría ser *C. neoformans*. Otras especies de criptococos también producen lacasa. No obstante, estos análisis en agares selectivos son de especial utilidad al intentar identificar las colonias pigmentadas de criptococos a partir de muestras ambientales contaminadas por otros hongos y bacterias.

C. neoformans posee varias características histopatológicas significativas. En la mayoría de los casos exhibe una cápsula destacada en el tejido. El aspecto microscópico de la mayoría de las cepas clínicas es el de células de levaduras encapsuladas, esféricas, de base estrecha y en gemación tanto en tejidos como en cultivos. Pueden existir hifas cortas o estructuras de seudohifas, tanto in vivo como bajo ciertas condiciones de estrés in vitro, pero estas estructuras son infrecuentes, salvo que se cumplan ciertas condiciones de nutrientes in vitro para el apareamiento o la fructificación haploide. El tamaño de las células de levadura

es de 5-10 µm de diámetro, y exhiben una o múltiples yemas. Debido a que éstas se separan con facilidad de sus células paternas, la mayoría de las células de levadura, tanto en tejidos como en cultivos, carecen de yemas. Por último, el tamaño de la cápsula bajo observación directa varía con cada cepa y con su ambiente inmediato.

Existen tres métodos para identificar los cuatro serotipos. En primer lugar, los anticuerpos comercializados pueden distinguir diferencias en las estructuras capsulares, aunque hasta la fecha no hay ninguna fuente comercial. En segundo lugar, se conocen diferencias entre las rutas bioquímicas de los serotipos. La mayoría de las cepas de los serotipos B y C asimilan la glicina como única fuente de carbono, mientras que las de los serotipos A y D no suelen hacerlo. Un agar que contenga L-canavanina, glicina y azul de bromotimol (CBG) utiliza un cambio de color para distinguir los serotipos A y D de los B y C. En tercer lugar, el análisis de la composición de bases del ADN es muy preciso. El examen inicial de los genomas de estos serotipos muestra una diferencia en los nucleótidos de alrededor del 6-8% entre las cepas de los serotipos A y D y una diferencia ligeramente mayor entre estas cepas y las de los serotipos B y C. Una variedad de métodos moleculares, entre los que están la amplificación aleatoria de polimorfismos del ADN (RAPD), los cariotipos, la huella genética mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la tipificación de secuencias de varios locus (MLST) y la secuenciación directa de las cepas, pueden identificar con facilidad si una cepa pertenece a un determinado serotipo. Además, las cepas pueden incluso clasificarse en determinados genotipos mediante los patrones de huella genética de PCR. En la actualidad existen ocho genotipos distintos para *C. neoformans*: VN1 a VN4 para el serotipo A, y VG1 a VG4 para los serotipos B y C, y dentro de estos ocho genotipos hay subgrupos genotípicos relevantes desde el punto de visto epidemiológico identificados mediante MLST[33]. Las cepas del serotipo D presentan dificultades para agruparlas en genotipos diferentes.

Ecología

C. neoformans es un saprofito en la naturaleza[34]. Se describió por primera vez en las frutas, pero después de varios años de investigación está claro que tiene un nicho o hábitat ambiental asociado a ciertos árboles y a la madera en descomposición. Un segundo descubrimiento compatible es el hallazgo frecuente de *C. neoformans* en el suelo contaminado con el guano de las aves[35,36].

SEROTIPOS A, D Y AD DE *C. NEOFORMANS* (VARIEDAD *NEOFORMANS* Y VARIEDAD *GRUBII*)

En la década de 1950, Emmons aisló por primera vez *C. neoformans* del suelo y de los excrementos y los nidos de las palomas[35,36]. Desde las primeras publicaciones, el hongo se ha encontrado en muestras de suelo de todo el mundo. Sin embargo, las tierras con más cantidad de *C. neoformans* son aquéllas frecuentadas por las aves, sobre todo por palomas, pavos y pollos. El guano de otras aves, como el de los canarios y los loros, también ha proporcionado la levadura. A pesar de esta observación ecológica uniforme, aún no está claro el vínculo preciso entre el hábitat natural de la levadura y las aves. En ocasiones, los pájaros desarrollan enfermedades que implican a *C. neoformans*, pero esto es algo infrecuente. La resistencia de las aves a la enfermedad puede deberse a su elevada temperatura corporal, que no es propicia para el crecimiento del microorganismo. Sin embargo, la levadura puede colonizar de manera transitoria el tubo digestivo de las aves. El nicho ambiental más probable para estos serotipos es la vegetación en descomposición o la madera de ciertos árboles. Las aves pueden representar simples vectores, y diseminar el hongo de la vegetación a los suelos y zonas polvorientas transitadas por el ser humano.

C. GATTII SEROTIPOS B Y C (VARIEDAD *GATTII*)

Al contrario que *C. neoformans, C. gattii* nunca se ha cultivado del guano de las aves. Además, parece que hay cierta limitación geográfica para la aparición de infecciones por esta variedad. Partiendo de esta base, algunos investigadores pudieron cultivar *C. gattii* a partir de la vegetación de los alrededores y asociada a las especies de eucalipto *Eucalyptus camaldulensis* (eucalipto rojo) y *E. tereticornis*, en Australia[37]. Debido a que estos árboles se exportaron a otras áreas del mundo donde también se observa esta variedad de infección, los investigadores razonaron que estas especies de árboles pueden ser un vector infeccioso. Se sugirió que las levaduras o las basidiosporas podrían liberarse en relación con la floración de estos árboles, pero esto no se ha demostrado. La asociación de estos árboles con la variedad *gattii* continúa siendo firme, pero un brote reciente de criptococosis en la isla de Vancouver sugiere que otros árboles, como los abetos, los arces y los robles, también pueden representar un nicho ecológico para cepas concretas de *C. gattii*[38].

Otro factor ecológico significativo para la patogenicidad humana de estos hongos es su asociación con otros microorganismos. Por ejemplo, se han encontrado en el suelo asociados con diversas bacterias, amebas, ácaros, gusanos y cochinillas de la humedad. El estrés de esta área biótica, con sus abundantes predadores carroñeros, puede haber seleccionado a una especie de levadura que pueda sobrevivir en unas condiciones tan adversas. De hecho, algunos trabajos recientes han demostrado que *C. neoformans* puede sobrevivir dentro de las amebas, lo que en algunos aspectos puede suponer un ambiente similar al de un macrófago humano[39]. Además, los criptococos no patógenos pueden actuar como alimento para el nematodo *Caenorhabditis elegans*, aunque *C. neoformans* puede, en realidad, matar al gusano, y se han usado varios modelos de invertebrados (gusanos y amebas) en los experimentos de patogenia y tratamiento[40,41].

Epidemiología

C. neoformans no suele considerarse un constituyente habitual de la flora microbiológica humana. Aunque se han publicado artículos clínicos sobre su aislamiento en lugares no estériles de pacientes sin signos ni síntomas de criptococosis[42], y aunque puede detectarse como un comensal en perros, la colonización endobronquial se observa con más frecuencia en los seres humanos que padecen una enfermedad pulmonar crónica subyacente. Cuando *C. neoformans* se aísla de muestras clínicas no estériles, el médico debe buscar signos de enfermedad o factores de riesgo para su desarrollo antes de planear estrategias terapéuticas adicionales. Se han utilizado varios métodos para estudiar la existencia de infección previa por *C. neoformans* sin signos de enfermedad. Las investigaciones han demostrado que los pacientes con criptococosis presentan una hipersensibilidad retardada a los antígenos criptocócicos[43], y se ha notificado que la prevalencia de pruebas cutáneas positivas en los criadores de palomas y en los trabajadores de laboratorio dedicados a las actividades de investigación con esta levadura es elevada[44]. Desafortunadamente, no existen pruebas cutáneas establecidas para su uso clínico sistemático en los pacientes con criptococosis, lo que reduce la capacidad para evaluar la magnitud de la infección. Sin embargo, la mayoría de los adultos posee anticuerpos contra los antígenos de *C. neoformans*. En la ciudad de Nueva York, la mayoría de los niños adquieren los anticuerpos contra los antígenos criptocócicos antes de los 10 años[45,46]. Estas observaciones sugieren la existencia de infecciones asintomáticas frecuentes. En estudios recientes sobre pruebas serológicas de exposición a criptococos en los niños se ha hecho hincapié en que en algunos casos había ciertas regiones del mundo con una exposición alta, mientras que en otras localizaciones geográficas la exposición era mucho menor[47]. Aunque la exposición a esta levadura se limitaba a ciertas áreas del mundo, se han notificado infecciones en todos los continentes.

En la inmensa mayoría de los pacientes con criptococosis diseminada sintomática se ha identificado una inmunodeficiencia subyacente (tabla 263-1). Las enfermedades de base más frecuentes en todo el mundo son: síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), tratamiento prolongado con corticoides, trasplante de órganos, neoplasias malignas avanzadas, diabetes y sarcoidosis. La criptococosis puede identificar una linfocitopenia CD4 idiopática subyacente[48] o puede asociarse al uso de anticuerpos monoclonales modificadores de la respuesta inmunitaria como alemtuzumab, infliximab, etanercept o adalimumab[49,50]. Se ha calculado que alrededor del 20% de los pacientes que presentan criptococosis sin infección por el VIH no tiene una enfermedad subyacente ni un factor de riesgo evidentes[51].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 263-1 Enfermedades conocidas o posiblemente asociadas a la predisposición a presentar infecciones por *Cryptococcus neoformans*

Infección por VIH	Lupus eritematoso sistémico*
Trastornos linfoproliferativos	Linfocitopenia de linfocitos T $CD4^+$ VIH-negativa
Sarcoidosis	Diabetes mellitus†
Tratamiento con corticoides	Trasplante de órganos*
Síndrome hiper-IgM	Diálisis peritoneal
Síndrome hiper-IgE	Cirrosis
Anticuerpos monoclonales (p. ej., infliximab intercept, adalimumab, alemtuzumab)	

*El tratamiento inmunodepresor puede ser el responsable de la predisposición.
†La diabetes mellitus se ha considerado históricamente un factor de riesgo para la infección criptocócica. Sin embargo, la diabetes es una enfermedad frecuente, y no está claro si es en realidad un factor de riesgo específico para la criptococosis.
De Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. Washington DC: ASM Press; 1998:410.

En la época previa al SIDA, las mejores estimaciones de las tasas de criptococosis en Estados Unidos predijeron una incidencia global de 0,8 casos por cada millón de personas al año. En 1992, durante el máximo de la epidemia de SIDA en dicho país, la tasa alcanzó casi cinco casos de criptococosis por cada 100.000 personas al año en varias ciudades de gran tamaño. A mediados de la década de 1990, antes del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) pero con la generalización del fluconazol para la candidiasis oral, la tasa se redujo y se estabilizó en las ciudades en alrededor de un caso por cada 100.000 habitantes al año[52,53]. En los países desarrollados, gracias a la generalización del TARGA a principios del siglo XXI, la incidencia de criptococosis ha descendido y parece haber alcanzado un número estable de infecciones nuevas[54]. En la población con SIDA de los países desarrollados, representa en la actualidad una infección que identifica a un paciente con mal pronóstico o una infección por VIH sin diagnosticar y sin tratar. Por tanto, la criptococosis en los pacientes con SIDA indica que este grupo tiene un menor acceso a la asistencia médica[55].

En los países subdesarrollados con epidemias considerables de VIH, como los del África Subsahariana, la criptococosis parece alcanzar prevalencias muy elevadas. Aunque los datos no son precisos, algunos informes indican que el 15-45% de aquellos enfermos con infección avanzada por el VIH fallece por criptococosis[56,57]. En un estudio de población reciente sobre criptococosis en una población sudafricana que no hubiera recibido tratamiento antirretroviral, la incidencia global en los pacientes infectados por VIH era de 95 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que en aquéllos con SIDA era de 14 casos por cada 1.000 personas[58]. En muchos centros médicos de África, la criptococosis representa la causa más habitual de meningitis comprobada con cultivo, e incluso sobrepasa a las producidas por *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*[59]. De hecho, el riesgo de criptococosis parece mayor para las personas nacidas en África, incluso aunque se trasladen a naciones industrializadas[60]. El incremento de los casos de criptococosis ha seguido de manera uniforme el patrón de las infecciones por el VIH, y en países como Tailandia, los hemocultivos que contienen esta levadura se han convertido en algo frecuente, pero esto puede cambiar gracias a la disponibilidad del TARGA[61].

Las variedades de *C. neoformans* que se han identificado como causantes de enfermedad difieren según la localización geográfica y en función de si el paciente presenta una infección simultánea por el VIH. Antes de la epidemia de SIDA, Kwon-Chung y Bennett encontraron que al menos el 80% de las cepas clínicas de todo el mundo eran de *C. neoformans* serotipo A (variedad *grubii*)[62]. *C. neoformans* serotipo B se encontraba casi en exclusiva en las áreas tropicales y subtropicales como la zona meridional de California, Hawai, Brasil, Australia, sudeste asiático y África Central. El serotipo C era infrecuente en todas las localizaciones, pero parecía seguir la misma distribución geográfica que el serotipo B. *C. neoformans* serotipo D (variedad *neoformans*) se aisló de manera predominante en Europa, sobre todo en Dinamarca, Alemania, Italia, Francia y Suiza, y algunas cepas de esta variedad se encontraron en Estados Unidos[62-64]. En los pacientes con SIDA, la inmensa mayoría de las cepas son del serotipo A (variedad *grubii*), aunque el serotipo D ha constituido un porcentaje significativo de las mismas en varias áreas de Francia. Sólo una pequeña proporción de los casos con SIDA se han informado como variedad *gattii*. El número de infecciones por la variedad *gattii* fue muy pequeño, incluso en las áreas donde se observaba que esta variedad causaba enfermedad con frecuencia en la era previa al SIDA, pero las presentaciones clínicas y los resultados eran similares a las infecciones por *C. neoformans* en este grupo de riesgo[65].

La criptococosis tiene una tasa de infección apreciable en otros dos grupos de riesgo principales: los pacientes oncológicos y los receptores de trasplantes de órganos sólidos. Desde la década de 1950 se sabe que los pacientes con trastornos linfoproliferativos y con ciertas neoplasias malignas hematológicas, como la leucemia linfoide crónica, presentan un riesgo mayor de sufrir criptococosis que la población general[65-69]. En un análisis retrospectivo de los casos notificados en un único centro oncológico de gran tamaño entre 1989 y 1999, se mencionaba que la incidencia de criptococosis era de 18 casos por cada 100.000 ingresos, y que la incidencia puede aumentar con el auge de los inhibidores de la inmunidad celular como alemtuzumab y fludarabina para el tratamiento de ciertas neoplasias malignas[70]. Debido a su prolongada y profunda inmunodepresión, los receptores de un transplante de órgano también se convertían en un objetivo para esta infección. En un estudio, la criptococosis apareció en el 2,8% de todos los pacientes que habían recibido un transplante de órgano sólido[71]. Los receptores de trasplantes hepáticos y renales eran los que estaban expuestos al riesgo más elevado para desarrollar criptococosis[72,73]. Sin embargo, en los receptores de trasplante de médula ósea, que presentan una incidencia muy elevada de infecciones micóticas, la criptococosis no es habitual. En circunstancias infrecuentes se ha demostrado que el órgano transplantado (p. ej., córnea, pulmón, riñón) transmite la infección criptocócica al receptor susceptible[73-75].

La sarcoidosis, con o sin tratamiento corticoideo, predispone a la criptococosis. Las lesiones pulmonares, cutáneas, óseas y del sistema nervioso central de ambas enfermedades se solapan desde los puntos de vista clínico e histopatológico. A pesar de una fisiopatología incierta, la diabetes se menciona con frecuencia como enfermedad subyacente en aquéllos sin VIH o sin factores de riesgo para receptores de trasplante.

Antes de la epidemia del SIDA existía una tasa pequeña, aunque uniformemente más elevada, de criptococosis en los varones que en las mujeres. La criptococosis puede aparecer antes de la pubertad, pero su incidencia es infrecuente, incluso en los niños con varios factores de riesgo conocidos. Es interesante comentar que se han publicado varios casos de criptococosis en niños con síndrome de hiper-IgM[76,77]. En los adultos, la linfopenia idiopática de linfocitos T $CD4^+$ puede identificarse por el desarrollo de una criptococosis diseminada y, paradójicamente, este proceso subyacente con criptococosis puede tener un pronóstico bueno para el resultado del tratamiento[48,78]. Mucho menos demostrada es la suposición de que el tabaquismo y las actividades al aire libre puedan incrementar el riesgo de criptococosis.

Según un acuerdo general, la mayoría de las infecciones criptocócicas se adquiere sobre todo por inhalación o por propágulos infecciosos, y existen casos ocasionales de inoculación traumática directa a través de proyectiles ambientales contaminados o por accidentes de laboratorio o clínicos (p. ej., con pinchazos accidentales con agujas)[80,81]. Sin embargo, en la mayoría de los casos de criptococosis no se han establecido con precisión ni la fuente ambiental de infección ni la forma infecciosa de *C. neoformans*. Se ha sugerido que, tanto las células de levadura mal encapsuladas y deshidratadas, como las basidiosporas (<5 µm) son necesarias como propágulos infecciosos para la deposición alveolar en los pulmones. En los estudios en lugares con suelos contaminados o árboles se ha visto que el aire contiene el propágulo del tamaño correcto para que se infecten las vías respiratorias[82-84]. Los métodos de tipificación molecular han confirmado que las cepas clínicas pueden ser indistinguibles de las ambientales[85-87]. Aunque se han descrito asociaciones entre la infección y la exposición ambiental para muchos de los hongos dimórficos clásicos, esta asociación es infrecuente para *C. neoformans*. Sin embargo, los brotes recientes de infecciones por la variedad *gattii* en la isla de Vancouver y la zona norte

del Pacífico se han relacionado en seres humanos y animales molecularmente con una exposición ambiental frecuente[38]. No se ha observado una asociación estacional uniforme para la aparición de criptococosis, pero en un estudio sí se detectaron más casos en otoño e invierno[88]. Sin embargo, otra investigación no encontró asociación estacional. Estas observaciones contradictorias reflejan probablemente la fisiopatología de la reactivación de esta enfermedad en el huésped en muchos casos.

No se ha descrito la transmisión interpersonal de la criptococosis, excepto en los casos de tejidos trasplantados contaminados[73-75]. Muchas especies de animales, como perros y gatos, pueden desarrollar esta enfermedad[89-91], pero existen pocas pruebas de la transmisión zoonótica entre ellos y los seres humanos. Sin embargo, en un caso, la cepa de *C. neoformans* obtenida de la jaula de una cacatúa mostraba una relación molecular con la cepa que causó la infección al receptor de un trasplante que estuvo en contacto con la jaula[92]. Además, varios casos de criptococosis se han relacionado con una exposición intensa a las aves[93].

Patogenicidad

La levadura encapsulada *C. neoformans* se ha estudiado de forma exhaustiva durante más de 50 años. En la pasada década, la investigación genética y de biología molecular, asociada a modelos animales bien establecidos y sólidos, ha incrementado con rapidez nuestros conocimientos sobre su biopatología. El progreso en la biología molecular de la criptococosis ha llevado a la utilización de cariotipos, elementos repetitivos, transposones y secuenciaciones para identificar las cepas de levaduras mediante diversos análisis, como los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP), la RAPD, la huella genética de PCR y el MLST. Recientemente se han secuenciado los genomas completos de varias cepas de *C. neoformans* y *C. gattii*. Se dispone de varios sistemas de transformación para introducir ADN en estas levaduras, y las interrupciones y reemplazamientos de genes en lugares específicos son ahora algo habitual. Se han realizado docenas de mutaciones *null* (completas) específicas en una serie de vías o de enzimas concretas para examinar su impacto en la virulencia de la levadura en modelos de animales robustos[94]. Además, se han utilizado el despliegue diferencial de PCR, las técnicas de sustracción de ADNc, los análisis seriados de la expresión génica (SAGE) y el análisis de micromatrices para documentar y entender los perfiles de transcripción de *C. neoformans*[39,95,96]. También se han usado estrategias proteómicas y metabolómicas para estudiar la fisiopatología.

Todas estas herramientas moleculares se han empleado para determinar los componentes y los mecanismos que convierten a esta levadura en un patógeno tan eficaz y mortal. En las secciones siguientes se describen los fenotipos virulentos más destacados.

CÁPSULA

El rasgo más distintivo de *C. neoformans* es una cápsula de polisacáridos que contiene una cadena no ramificada de unidades de manosa con enlaces α-1,3 sustituidas con radicales xilosilo y β-glucuronilo. La especificidad de los serotipos parece estar determinada por las diferencias estructurales de los glucuronoxilomananos (GXM) en relación con el número de residuos de xilosa y el grado de *O*-acetilación de los grupos hidroxilo. El polisacárido capsular tiene una carga negativa elevada en la superficie celular y está fijado a la pared celular por residuos de α-1,3-glucano. Sin embargo, se libera con facilidad al medio de cultivo o al tejido adyacente. El espesor de la cápsula, que varía entre las cepas, se regula por varios factores ambientales, incluidos tanto la P_{CO_2} ambiental, como unas concentraciones bajas de hierro sérico, que incrementan el tamaño capsular en muchas cepas. Estas señales ambientales parecen aumentar la patogenicidad de la levadura y pueden ayudar a explicar por qué la cápsula puede ser pequeña en los cultivos in vitro pero mucho mayor cuando se observa en el huésped. Los criptococos mutantes hipocapsulares o sin cápsula son mucho menos virulentos que las cepas parentales en los modelos animales[97]. Es infrecuente observar en un huésped mamífero infecciones producidas por cepas sin cápsula o encapsuladas de forma incompleta.

El polisacárido capsular puede tener un impacto considerable sobre la inmunidad del huésped a muchos niveles fisiopatológicos. Por ejemplo, se ha demostrado que produce los siguientes efectos en el huésped[98]:

1. Actúa como como barrera antifagocítica.
2. Consume complemento.
3. Provoca insensibilidad de los anticuerpos.
4. Altera la regulación de la secreción de citocinas.
5. Interfiere con la presentación del antígeno.
6. Produce edema cerebral.
7. Ocasiona la pérdida de selectina y del receptor del factor de necrosis tumoral.
8. Permite la presencia de una carga negativa elevada alrededor de las células de levadura.
9. Se fuerza a sí mismo hacia el medio intracelular, con la posibilidad de toxicidad local para los orgánulos celulares.
10. Aumenta la replicación del VIH.

La cápsula adherida y su capacidad para liberar el componente estructural de GXM posee múltiples mecanismos para evitar una respuesta inmunitaria adecuada del huésped y le confiere resistencia frente al estrés oxidativo, lo cual puede mejorar su supervivencia intracelular[99]. Cuando el GXM se libera en el medio interno del huésped, afecta a su inmunidad, aunque por fortuna su detección en los líquidos del huésped permite una prueba diagnóstica satisfactoria.

Se conoce poco de la bioquímica de esta asombrosa estructura, si bien siguen produciéndose revelaciones nuevas sobre su estructura[100]. Por otro lado, se han identificado múltiples genes relacionados con la síntesis capsular. La creación de mutantes *null* concretos ha permitido demostrar que cualquier alteración en la síntesis eficaz de la cápsula (p. ej., menos formación, secreción o eliminación de la estructura) atenúa la patogenicidad de la levadura mutada[97]. Además, se han producido revelaciones acerca de las vías moleculares de transducción de señales que controlan la expresión de la cápsula. Por ejemplo, una de las vías fundamentales para la producción eficaz de la cápsula utiliza una proteína G que actúa a través de una vía mediada por el AMP cíclico. La regulación a la baja de esta vía, junto con la reducción simultánea del tamaño capsular, produce un fenotipo virulento atenuado, pero si una mutación de la vía regula al alta la producción de la cápsula, la levadura mutante se convierte en hipervirulenta[101].

MELANINA

Muchos hongos, incluidas algunas especies patógenas, producen melanina[32]. *C. neoformans* posee lacasa, una enzima que cataliza la conversión de compuestos difenólicos, como L-DOPA, norepinefrina, epinefrina y otros compuestos aromáticos relacionados a quinonas, que se autopolimerizan con rapidez para formar melanina, la cual se une a la cara interna de la membrana plasmática de la levadura. La producción de este pigmento puede ayudar a identificar la levadura en el laboratorio, pero también es un factor de virulencia destacado para la misma. Se ha identificado un gen que codifica esta lacasa y se ha creado un mutante dirigido. Este mutante lacasa-negativo o albino muestra una virulencia atenuada en modelos animales[102].

Uno de los mecanismos propuestos por los que la melanina puede proteger a la levadura es su capacidad para actuar como antioxidante, y se ha demostrado que las células micóticas incapaces de sintetizarla son más susceptibles al estrés oxidativo. Otros mecanismos mediante los cuales la melanina protege a la levadura frente al daño del huésped son:

1. Integridad o soporte de la pared celular.
2. Alteración de la carga de la pared celular.
3. Interferencia con la respuesta mediada por linfocitos T.
4. Inhibición de la fagocitosis mediada por anticuerpos.
5. Protección contra los cambios de temperatura y los fármacos antifúngicos.

Sigue sin estar claro si el SNC, con su abundancia de catecolaminas y sus excelentes sustratos para la formación de melanina, proporciona cierto tropismo tisular o un ambiente favorable que incremente esta patogenicidad de la levadura. Sin embargo, se ha demostrado con claridad la formación de melanina en células de levadura intracerebrales[103,104].

CRECIMIENTO A TEMPERATURA ELEVADA

Un rasgo básico de todos los hongos patógenos es su capacidad para crecer bien a la temperatura corporal de los mamíferos. Por

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ejemplo, *C. neoformans* y *C. gattii* son las únicas especie criptocócicas que crecen a 37 °C, y cuando se crean mutantes que no pueden crecer bien a esta temperatura, no son virulentos, incluso aunque tengan la capacidad de formar cápsulas y de producir melanina. Parece que hay una cierta tendencia evolutiva hacia el crecimiento a elevada temperatura, de forma que las cepas de *C. gattii* y del serotipo D (variedad *neoformans*) suelen parecer más sensibles a la inhibición del crecimiento y a la muerte a elevadas temperaturas que el serotipo A (variedad *grubii*), mientras que las cepas menos tolerantes al calor pierden con rapidez la viabilidad a temperaturas iguales o superiores a 40 °C[28].

Se ha progresado en el conocimiento del control genético del crecimiento a elevadas temperaturas de *C. neoformans*. En primer lugar, se han asociado dos vías de transducción (calcineurina y RAS) a la capacidad de la levadura de crecer a las temperaturas corporales de los mamíferos, y éstas se relacionan con su virulencia[105,106]. Está claro también que una actividad ATPasa vacuolar[107] y el azúcar de estrés (trehalosa) son relevantes para el crecimiento a elevada temperatura del microorganismo. *C. neoformans* ha desarrollado una serie de vías moleculares y de mecanismos para resistir las temperaturas del huésped, lo que supone una de las principales razones de su patogenicidad[108].

OTROS FACTORES DE PATOGENICIDAD

Gran parte de la investigación se ha centrado en los tres factores clásicos de virulencia de *C. neoformans* (cápsula, melanina y crecimiento a 37 °C), pero este patógeno complejo posee otras muchas herramientas para producir enfermedad. En primer lugar, la patogenicidad de las cepas individuales, ambientales o clínicas varía en los modelos animales, a pesar de poseer todos los factores de virulencia conocidos. Además, las cepas pueden cambiar con rapidez su virulencia mediante el paso a través de los animales. Aunque numerosas cepas son clones, se han producido recombinaciones en la naturaleza para generar híbridos A/D y una progenie con mejor adaptación o más virulenta que sus cepas progenitoras[17].

En segundo lugar, se han asociado una serie de loci genéticos con la virulencia[1]. La actividad fosfolipasa se ha relacionado con la virulencia mediante un gen desactivado de la fosfolipasa B (PLB1). Los mutantes completos para PLB1 son hipovirulentos[109] y pueden afectar a la respuesta inmunitaria del huésped a la infección[2]. *C. neoformans* produce grandes cantidades de ureasa, y si se altera el gen de esta enzima, la infección con el mutante se atenúa en ratones, pero no en conejos[3,110]. Un gen de ATPasa vacuolar constituye un ejemplo de locus que parece afectar a varios fenotipos de virulencia, y la ausencia del gen codificador atenúa la virulencia de la cepa[6,107]. Hay numerosos ejemplos en *C. neoformans* en los que un gen o una vía controla varios fenotipos de virulencia. Además de la melanina como antioxidante, varios genes adicionales, como los de la superóxido dismutasa, la oxidasa alternativa y la flavohemoglobina, se asocian con el estrés oxidativo o nitrosativo y se han relacionado con la virulencia de esta levadura.

Está claro que los mecanismos de respuesta contra el estrés son relevantes para que la levadura establezca una infección sólida, pero también existe cierta redundancia en estos sistemas porque la levadura puede sobrevivir en el huésped incluso sin estas características protectoras[7]. El locus de apareamiento alfa se ha relacionado con la virulencia de las cepas de *C. neoformans* serotipo D (variedad *neoformans*) al demostrar que la cepa de apareamiento alfa era más virulenta que su pareja congénica de apareamiento «a»[9]. Estos resultados sugieren que el locus de apareamiento, cuyo tamaño es de unas 100 kilobases, puede contener algunos genes de virulencia. Por otro lado, varios estudios recientes han encontrado que las cepas congénicas de *C. neoformans* serotipo A (variedad *grubii*) no tenían diferencias aparentes de virulencia entre las cepas alfa y «a» en varios modelos animales[111]. También se ha demostrado con varios loci genéticos diferentes que los genes de virulencia de una variedad no son utilizados por otra variedad o especie, y viceversa. Así, la tendencia evolutiva puede explicar la variabilidad y la complejidad de toda la virulencia de las cepas y los serotipos de *C. neoformans*.

Respuestas del huésped

Como los estudios serológicos y de hipersensibilidad cutánea identifican con frecuencia infecciones criptocócicas y sin embargo la incidencia de criptococosis es baja, se ha llegado a la conclusión de que la inmunidad del huésped en el ser humano suele ser muy eficaz tras la exposición inicial a esta levadura[112,113]. De hecho, la inmensa mayoría de las infecciones criptocócicas se diagnostican en pacientes con un compromiso de la inmunidad celular. Además, existe un acuerdo general entre los investigadores sobre la necesidad esencial de una respuesta celular inmunitaria intensa que produzca una inflamación granulomatosa para la contención de la enfermedad[113-116]. La formación del granuloma es el resultado de una respuesta polarizada de los linfocitos T colaboradores 1 (Th1), por lo que se requieren citocinas como el factor de necrosis tumoral, el interferón-γ y la interleucina (IL)-2[117,118]. Las citocinas proinflamatorias, como IL-12, IL-18, y las quimiocinas, como la proteína quimiotáctica monocítica (MCP)-1 y la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1α, son fundamentales para el reclutamiento de las células inflamatorias hacia el foco de la infección[119,120].

Se ha demostrado que varias poblaciones de células inmunitarias, como los linfocitos citolíticos naturales y otros tipos de linfocitos, poseen efectos anticriptocócicos directos. Los linfocitos humanos (CD4 y CD8) inhiben el crecimiento de *C. neoformans* por contacto directo[121]. Una célula efectora esencial contra *C. neoformans* es el macrófago, que produce actividad anticriptocócica cuando se activa[122]. Otros fagocitos profesionales, como los macrófagos derivados de monocitos, las células de la microglía y los neutrófilos polimorfonucleares, pueden destruir, o al menos inhibir de forma significativa, a *C. neoformans*. Se ha demostrado que uno de los principales factores de la infectividad de *C. neoformans* es su capacidad para sobrevivir en el interior celular, y también se ha comprobado que esta levadura puede salirse de los fagocitos profesionales para infectar otras células o contener vacuolas con proteínas de virulencia[123-125].

La respuesta inmunitaria eficaz del huésped no sólo depende del estado de activación celular o del tipo de célula huésped, sino también del número de células en el lugar de la infección. Gracias a los estudios de la historia natural en pacientes con SIDA se sabe que el riesgo de infección se incrementa en gran medida cuando el recuento total de linfocitos CD4 disminuye por debajo de 50-100 células/μl de sangre[126]. En estos pacientes es llamativa la escasez de células inflamatorias en el foco de la infección, así como en el espacio subaracnoideo. Los estudios en animales confirmaron aún más la relevancia de la inmunidad celular al demostrar que los ratones con linfopenia T presentaban una susceptibilidad mucho mayor a la infección.

Varios factores innatos, como la actividad anticriptocócica salival y sérica, pueden oponerse a la infección activa o a la enfermedad por *C. neoformans*. Aunque parece que el surfactante A, la dectina-1 y los receptores Toll tienen poca influencia sobre la criptococosis[127-129], hay una serie de factores innatos, como el surfactante D, que parecen tener cierto impacto sobre la infección. La fagocitosis de este hongo se realiza de manera óptima en presencia de complemento o de anticuerpos. El destino intracelular de las levaduras depende de citocinas como el interferón-γ o del factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) para mejorar la inhibición intracelular o la destrucción de las levaduras mediante mecanismos oxidativos y no oxidativos del huésped. En el futuro, los estudios del genoma humano y de inmunogenética revelarán si los pacientes que padecen criptococosis, a pesar de tener un sistema inmunitario aparentemente normal y no presentar factores de riesgo, podrían tener defectos sutiles de la inmunidad innata o adquirida frente a las levaduras. Por ejemplo, ya se ha demostrado que los supervivientes a largo plazo de la meningitis criptocócica padecen defectos apreciables persistentes y específicos de la inmunidad celular frente a *C. neoformans*. Recientemente, se ha demostrado que existe una asociación entre polimorfismos genéticos funcionales frecuentes en receptores gamma Fc de poca afinidad con casos de criptococosis[130,131].

Parece que *C. neoformans* tiene ambos componentes o etapas de infección extracelulares e intracelulares. Los resultados de los exámenes histológicos de los tejidos y líquidos varían desde una auténtica ausencia de reacción inflamatoria a una inflamación granulomatosa intensa con necrosis caseosa. La reacción inmunitaria parece depender sobre todo del estado del huésped, pero la levadura puede participar en la respuesta inflamatoria, puesto que las variantes de una única cepa

pueden producir respuestas histológicas muy diferentes[26]. La respuesta inmunitaria puede estar influida no sólo por la liberación del polisacárido en el tejido, sino también por otros factores de la levadura, como manitol[132], melanina[133] y prostaglandinas[134], que pueden tener efectos directos intensos sobre la inmunomodulación de estas infecciones.

Existen bastantes pruebas de que la inmunidad humoral puede contribuir a una respuesta inmunitaria eficaz[135-139]. Varios grupos han demostrado que las estrategias de anticuerpos monoclonales dirigidas contra la cápsula de polisacáridos pueden reducir el número de levaduras y aumentar la supervivencia en los modelos animales. De hecho, se ha demostrado que una vacuna conjugada de polisacárido y toxoide tetánico desencadenaba títulos de anticuerpos más elevados contra la cápsula, por lo que protegía contra la inoculación intravenosa de criptococos en ratones. Estos anticuerpos proporcionan: 1) una fagocitosis eficaz, 2) una mejor función de los linfocitos citolíticos naturales y 3) un mayor aclaramiento del polisacárido capsular. También se ha observado que los anticuerpos contra otros componentes estructurales, como la melanina[140] y la glucosilceramida de la pared celular[141], pueden mejorar la capacidad del huésped para combatir la infección. Los estudios serológicos sofisticados del huésped han sugerido que existen diferencias cualitativas y cuantitativas en las clases individuales de inmunoglobulinas que pueden predisponer a una enfermedad criptocócica diseminada[142]. Por último, se ha desarrollado un estudio piloto en seres humanos para determinar la seguridad y la dinámica de un anticuerpo monoclonal murino para el tratamiento de la criptococosis[143].

Patogenia

La patogenia de la criptococosis está determinada por tres factores generales: 1) el estado de las defensas del huésped, 2) la virulencia de la cepa de *C. neoformans* y 3) el tamaño del inóculo. El papel relativo de cada factor como determinante de la enfermedad clínica continúa siendo incierto, pero está claro que la complejidad del conjunto de estas interacciones produce la manifestación final.

Una circunstancia razonable para la fisiopatología de la criptococosis es que el huésped susceptible entra en contacto con los criptococos ambientales a través de la inhalación de propágulos infecciosos. En los alvéolos, las levaduras contactan con los macrófagos alveolares, que reclutan otras células inflamatorias mediante citocinas/quimiocinas, y se desencadenan una respuesta Th1 y una inflamación granulomatosa adecuadas. A continuación, la infección puede seguir uno de estos tres caminos:

1. En un huésped inmunodeprimido, la levadura sigue su proliferación y diseminación, lo que provoca una enfermedad clínica.
2. La respuesta inmunitaria eficaz elimina por completo la levadura del huésped.
3. Las levaduras producen un pequeño complejo de nódulo pulmonar y adenopatía y se mantienen latentes en los tejidos, pero no se destruyen.

El tercer supuesto puede ser un fenómeno frecuente. Baker y colaboradores, en elegantes estudios de autopsias de personas asintomáticas, demostraron la existencia de focos pulmonares y de nódulos hiliares que contenían levaduras en individuos sin molestias previas[144,145]. Las levaduras permanecen latentes y el huésped está asintomático desde el punto de vista clínico hasta que se produce la pérdida de la inmunidad local debido, por ejemplo, al uso de corticoides o a la progresión de una infección por el VIH. Entonces, la levadura comienza a replicarse en el complejo de ganglios linfáticos pulmonares y al final se disemina a órganos alejados del pulmón. Esta fisiopatología es similar al escenario propuesto para la reactivación de la tuberculosis y la histoplasmosis. Varios estudios realizados en Francia han apoyado la epidemiología de este concepto de reactivación. En personas africanas expatriadas que vivieron en Europa durante muchos años antes de desarrollar la criptococosis, las cepas infectivas poseían un genotipo concordante con las de origen africano[146].

Manifestaciones clínicas

Una revisión reciente de la criptococosis en los pacientes VIH-negativos ha resaltado las dos localizaciones habituales de infección por esta levadura encapsulada: el pulmón y el SNC[147]. En esta cohorte, 109 pacientes (36%) fueron diagnosticados de afectación pulmonar solitaria y 157 (51%) presentaban signos iniciales de enfermedad del SNC[51]. Otros tres lugares de infección (piel, próstata y ojo) poseen características clínicas dignas de mención. Sin embargo, conviene resaltar que se han encontrado infecciones por *C. neoformans* en cualquier órgano del cuerpo humano (tabla 263-2), y que en los pacientes con inmunodepresión grave la criptococosis puede manifestarse con afectación de múltiples localizaciones del organismo.

La criptococosis muestra unas pocas diferencias en función de si el paciente presenta o no una infección subyacente por el VIH[88,148-151]. Los pacientes infectados por el virus padecen más infecciones del SNC y extrapulmonares, tasas mayores de preparaciones de tinta china positivas, títulos del antígeno polisacárido más altos, hemocultivos positivos con más frecuencia y menos células inflamatorias en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Estas distinciones clínicas dependen sobre todo de la gravedad de la inmundeficiencia y del número resultante de levaduras. Es muy probable que no reflejen una interacción específica entre el VIH y el crecimiento de *C. neoformans*.

PULMÓN

El aparato respiratorio es la puerta de entrada más frecuente para esta levadura, y los síntomas varían desde una colonización asintomática de las vías respiratorias[152] hasta una neumonía potencialmente mortal con signos de un síndrome de dificultad respiratoria agudo[153-155]. La infección es asintomática, al menos en una tercera parte de los huéspedes sanos, y se detecta por alteraciones en la radiografía de tórax. Por otro lado, los pacientes pueden debutar con síntomas agudos como fiebre, dolor torácico, tos, pérdida de peso y expectoración[156]. Las presentaciones pulmonares, tanto las habituales como las poco frecuentes, se enumeran en la tabla 263-2. En ocasiones, la criptococosis puede presentarse con otro patógeno. Se han descrito coinfecciones pulmonares con tuberculosis, nocardiosis y equinococosis[157-159]. Además, *C. neoformans* se puede aislar en el esputo de forma repetida durante meses y años en pacientes con una neumopatía crónica previa, pero sin inmunodepresión, sin signos de enfermedad pulmonar parenquimatosa activa, con negatividad para el antígeno criptocócico sérico y con cultivos fúngicos negativos de orina y de LCR. Se considera que estos pacientes tienen una colonización endobronquial crónica. Un nódulo pulmonar en este tipo de pacientes puede considerarse de origen criptocócico, pero podría representar una neoplasia maligna.

En los huéspedes sanos, las radiografías de tórax suelen mostrar nódulos únicos (fig. 263-1) o múltiples, bien definidos y no calcificados. La presentación inicial puede ser una lesión radiográfica (o más de una) que sugiere una neoplasia maligna pulmonar, pero que después se demuestra, mediante biopsia de pulmón, que es una infección criptocócica. Otras características radiográficas son: infiltrados difusos, adenopatía hiliar, infiltrados lobulares (fig. 263-2), derrame pleural y cavernas pulmonares[160]. Cuando la infección se limita al pulmón, la prueba sérica para el antígeno criptocócico suele ser negativa. En presencia de criptococosis pulmonar con una prueba sérica positiva para el antígeno criptocócico, lo más prudente sería explorar en busca de una fuente infecciosa extrapulmonar, aunque los estudios complementarios aún pueden ser negativos para otro foco de infección (p. ej., sangre, piel, LCR). Cuando se ha aislado *C. neoformans* del pulmón de pacientes con un riesgo elevado de diseminación, debe considerarse la realización de una punción lumbar para descartar la infección del SNC, incluso en ausencia de síntomas. La diseminación inicial y asintomática al SNC puede manifestarse solamente por un cultivo positivo para hongos del LCR, con el resto de parámetros normales y con una prueba negativa del antígeno. El número de criptococos puede ser tan pequeño que sea necesario cultivar varios mililitros de LCR para obtener un cultivo positivo. Debido a que los cultivos positivos de LCR son infrecuentes, algunos médicos recomiendan tratar a los pacientes previamente sanos con patología pulmonar que estén asintomáticos y no tengan una enfermedad subyacente obvia con la administración a largo plazo de fluconazol y omitir la punción lumbar[161,162].

En los huéspedes con una inmunodepresión intensa por SIDA o en los que reciban dosis altas de corticoides, la neumonía criptocócica puede progresar con más rapidez (en días en lugar de en semanas)[153,155].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 263-2 Manifestaciones clínicas de la criptococosis

- Sistema nervioso central
  - Meningitis aguda, subaguda y crónica
  - Criptococomas cerebrales (abscesos)
  - Granuloma medular
  - Demencia crónica (por hidrocefalia)
- Pulmón
  - Nódulos (únicos o múltiples)
  - Infiltrados lobulares
  - Infiltrados intersticiales
  - Cavidades
  - Masas endobronquiales
  - Colonización endobronquial
  - Síndrome de dificultad respiratoria aguda
  - Adenopatía mediastínica
  - Adenopatía hiliar
  - Neumotórax
  - Derrames pleurales/empiema
  - Patrón miliar
- Piel
  - Pápulas y maculopápulas
  - Absceso subcutáneo
  - Vesículas
  - Placas
  - Celulitis
  - Púrpura
  - Acné
  - Fístulas supurantes
  - Úlceras
  - Bullas
  - Patrón herpetiforme
  - Patrón de tipo *molluscum contagiosum*
- Ojo
  - Papiledema
  - Paresia de músculos extraoculares
  - Queratitis
  - Coriorretinitis
  - Endoftalmitis
  - Atrofia del nervio óptico
- Aparato genitourinario
  - Prostatitis
  - Absceso cortical renal
  - Cultivos de orina positivos por fuentes ocultas
  - Lesiones genitales
- Huesos y articulaciones
  - Lesión osteolítica (uno o varios focos)
  - Artritis (aguda/crónica)
- Músculo
  - Miositis
- Corazón, vasos sanguíneos
  - Criptococemia
  - Endocarditis (válvulas originales y protésicas)
  - Aneurisma micótico
  - Miocarditis
  - Pericarditis
  - Infección del injerto vascular
- Aparato digestivo
  - Nódulo esofágico
  - Lesión nodular o ulcerada en el estómago o el intestino (puede simular una enfermedad de Crohn)
  - Hepatitis
  - Peritonitis
  - Masa pancreática
- Mamas
  - Abscesos mamarios
  - Ganglios linfáticos
  - Adenopatías
- Tiroides
  - Tiroiditis
  - Masa tiroidea
- Glándula suprarrenal
  - Insuficiencia suprarrenal
  - Masa suprarrenal
- Cabeza y cuello
  - Gingivitis
  - Sinusitis
  - Hipertrofia glandular salivar

De Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. Washington DC: ASM Press; 1998:409.

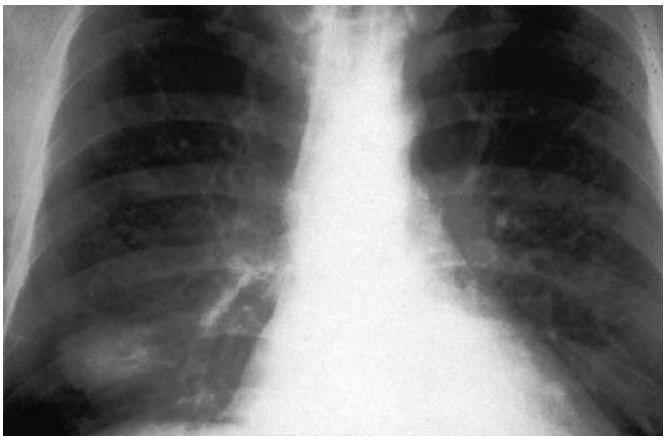


Figura 263-1 Nódulo criptocócico. Se trataba de un paciente asintomático, previamente sano con un nódulo en el pulmón derecho.

A diferencia de los huéspedes inmunocompetentes, la mayoría de las personas inmunodeficientes presenta síntomas constitucionales como fiebre, malestar general, dolor torácico, disnea y pérdida de peso. En estos pacientes, la neumonía puede progresar a una clínica de insuficiencia respiratoria aguda, incluso sin signos de afectación del SNC. Sin embargo, debido a la capacidad de la levadura para diseminarse fuera del foco primario pulmonar hacia el SNC, estos pacientes de muy alto riesgo suelen mostrar un síndrome meníngeo en lugar de pulmonar. En los pacientes con SIDA, la necoumonía criptocócica puede ser asintomática, y más del 90% de los pacientes puede presentar una infección simultánea del SNC en el diagnóstico inicial. Las radiografías torácicas de estos huéspedes inmunocomprometidos son similares en su rango de presentación a las de las personas inmunocompetentes. Sin embargo, los infiltrados alveolares e intersticiales aparecen con especial frecuencia, por lo que podrían confundirse con la infección por *Pneumocystis*. Debido a que el paciente con una inmunodepresión grave, criptococosis pulmonar y SIDA suele tener un recuento de CD4 bastante por debajo de 100 linfocitos/μl, siempre es prudente considerar la posibilidad de una coinfección con otros oportunistas, como micobacterias típicas y atípicas, citomegalovirus, *Nocardia* y *Pneumocystis*.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La mayoría de los pacientes con criptococosis del SNC presenta signos y síntomas de meningitis o meningoencefalitis subagudas, como cefalea, fiebre, parálisis de pares craneales, letargo, coma o pérdida de memoria durante varias semanas (v. tabla 263-2)[147]. Los síntomas pueden no ser los típicos, y los pacientes pueden manifestar sínto-

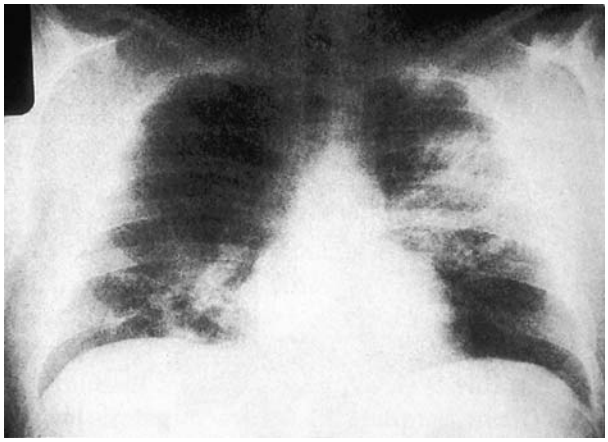


Figura 263-2 Neumonía criptocócica. Se trataba de un paciente previamente sano con fiebre, tos, disnea e infiltrado lobular izquierdo.

mas agudos (durante varios días) de cefaleas intensas, con cefaleas intermitentes, o incluso sin cefaleas, pero con deterioro mental.

Los pacientes infectados por el VIH y con meningitis criptocócica exhiben algunas diferencias en la presentación respecto a aquéllos sin VIH. Sin embargo, algunas manifestaciones clínicas pueden ser más sobresalientes en los enfermos con SIDA[51]. En primer lugar, el número de levaduras suele ser mayor, lo que puede reflejarse en títulos más altos de antígenos polisacáridos, una conversión más lenta del LCR a la esterilización durante el tratamiento y una tendencia hacia una mayor aparición de hipertensión intracraneal. En segundo lugar, es más probable encontrar la levadura en localizaciones extracraneales durante el estudio inicial. En tercer lugar, es más factible que se produzca un episodio secundario en el SNC, como una infección por *Toxoplasma gondii* o el desarrollo de un linfoma.

En cuarto lugar, el uso del TARGA en pacientes con SIDA ha originado un nuevo síndrome de reconstitución inmunitaria en las infecciones criptocócicas[163]. Puede aparecer en forma enmascarada o paradójica. En la forma enmascarada, después de la instauración del TARGA, algunos pacientes desarrollan síntomas agudos de meningitis criptocócica o dolor e inflamación de los ganglios linfáticos periféricos, hiliares o mediastínicos. En la forma paradójica pueden aparecer síntomas nuevos durante un tratamiento, por lo demás satisfactorio, de una meningitis criptocócica en las primeras semanas o meses después de comenzar el TARGA. Parece que se correlaciona con un descenso significativo de la carga de VIH, pero puede que sólo haya un incremento modesto del número de linfocitos $CD4$[164]. Se ha sugerido que conforme la inmunidad mejora con el TARGA, las infecciones criptocócicas latentes o silentes se manifiestan desde el punto de vista clínico, a medida que se moviliza la inflamación para interaccionar con las levaduras o con el antígeno polisacárido. Durante el tratamiento de la meningitis criptocócica, este síndrome de reconstitución inmunitaria puede estar marcado por cefaleas de intensidad creciente, signos neurológicos nuevos, la aparición de más células inflamatorias en el LCR y una posible hipertensión intracraneal[165]. La distinción entre la reconstitución inmunitaria y la infección progresiva puede ser difícil, pero los cultivos del LCR y del aspirado de los ganglios linfáticos suelen ser negativos en el primer caso, incluso aunque puedan aparecer criptococos en el frotis.

Se dispone de pocas pruebas que relacionen la gravedad de la meningitis con cada cepa infectiva concreta, y en la mayoría de los casos las respuestas de las defensas del huésped determinan las manifestaciones clínicas. Sin embargo, algunas presentaciones clínicas pueden depender de la cepa infectiva concreta. Por ejemplo, en las regiones del mundo donde aparecen infecciones tanto con *C. neoformans* de los serotipos A, D y AD (variedad *neoformans/grubii*) como con *C. gattii*, los criptococomas cerebrales (fig. 263-3) y la hidrocefalia, con o sin masas pulmonares grandes en huéspedes inmunocompetentes, fueron más frecuentes en la infecciones por la variedad *gattii*[166-168]. Aunque la supervivencia de los pacientes infectados con esta variedad es mayor, un subgrupo de enfermos con infecciones por la variedad *gattii* presentaron lesiones parenquimatosas cerebrales en la tomografía, complicaciones de hidrocefalia e hipertensión intracraneal, neuropatías craneales y una respuesta terapéutica mala. Estas observaciones sugieren que algunas cepas pueden tener una mayor propensión a invadir el parénquima cerebral que a producir una presentación primaria de meningitis. Otro ejemplo de cepa que influye en la génesis de enfermedad procede del brote de Vancouver, donde se comprobó que en la naturaleza se crea una cepa recombinante que era más virulenta en modelos animales que la cepa progenitora y que se había aislado de la mayoría de las cepas ambientales y clínicas en este brote[17].

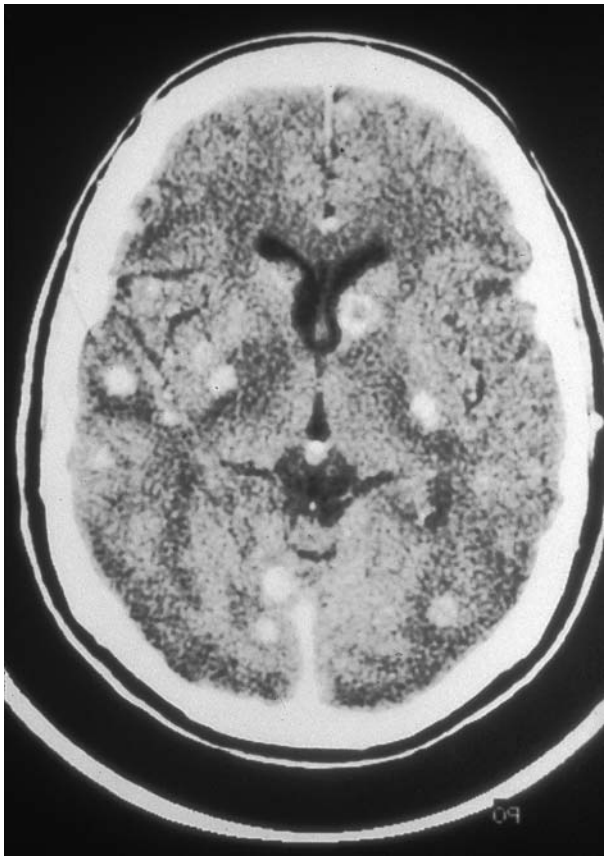


Figura 263-3 Criptococomas múltiples. Esta tomografía computarizada es de un paciente previamente sano.

PIEL

C. neoformans puede producir casi cualquier tipo de lesión cutánea (v. tabla 263-2). Una lesión frecuente es una pápula o maculopápula con un centro blando o ulcerado (fig. 263-4). Suele originarse una fístula supurante en una lesión ósea subyacente y en ocasiones en un absceso subcutáneo. Algunas lesiones se confunden con facilidad con el *molluscum contagiosum,* el acné vulgar, un carcinoma epidermoide o un carcinoma basocelular. La piel es el tercer órgano más habitual donde aparece la infección, después del pulmón y el SNC. Las manifestaciones cutáneas pueden ser muy variadas[169-172]. En los pacientes con un inmunodeficiencia grave, las infecciones cutáneas pueden presentarse como celulitis (fig. 263-5) o como un absceso que simula una infección bacteriana de la piel, tanto en su apariencia como en la rapidez de la aparición[173,174]. Debido a la variedad de las manifestaciones cutáneas, el diagnóstico correcto requiere una biopsia con histopatología y un cultivo adecuados. Esto es fundamental en los huéspedes inmunodeficientes.

En la mayoría de los casos, las lesiones cutáneas representan un hallazgo centinela de una infección criptocócica diseminada. De hecho, los pacientes con inmunodepresión grave pueden presentar ambas formas: criptococosis cutánea y otro hongo patógeno en la piel como

Figura 263-4 Úlcera en la frente. Se trata de un paciente infectado por VIH con *Cryptococcus neoformans* en el examen histopatológico.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 263-5 **Celulitis del brazo por *Cryptococcus neoformans*.** Este paciente presentaba una inmunodeficiencia intensa.

manifestación de una enfermedad micótica diseminada[175]. Sin embargo, existen pruebas sólidas de que algunos casos infrecuentes de criptococosis cutánea representan una criptococosis cutánea primaria por inoculación o exposición directas, más que un marcador de enfermedad diseminada. En una amplia revisión retrospectiva de pacientes con hallazgos cutáneos, una serie de pacientes inmunocompetentes presentaba 1) lesiones cutáneas únicas en zonas descubiertas de la piel, 2) antecedentes de herida cutánea, participación en actividades al aire libre o exposición a excrementos de aves, 3) aislamiento de *C. neoformans* y 4) ninguna prueba de enfermedad diseminada[176]. Se han descrito casos de inoculación cutánea directa de la levadura por accidentes clínicos o de laboratorio y episodios definidos de traumatismo[80,81]. En dichos casos, no ha habido datos de diseminación desde este foco corporal de la infección.

La afectación cutánea puede estar influenciada por varios factores. En primer lugar, algunas cepas de *C. neoformans* se han descrito como dermotrópicas en modelos animales. En segundo lugar, una observación realizada en una cohorte de receptores de trasplantes de órganos sólidos sugiere que los pacientes que reciben tacrolimo parecen desarrollar una mayor proporción de infecciones cutáneas y de partes blandas que del SNC cuando se comparan con los regímenes inmunosupresores previos[72]. Como tacrolimo tiene actividad anticriptocócica a temperaturas de 37-39 °C[177], pero pierde dicha actividad a temperaturas ambientales, la afectación cutánea podría deberse a las bajas temperaturas en esta zona corporal.

PRÓSTATA

Al igual que *Blastomyces* y *Mycobacterium tuberculosis*, *C. neoformans* puede invadir la glándula prostática, aunque en la mayoría de los casos de la infección criptocócica esta afectación es asintomática[178]. De hecho, la infección prostática asintomática o silente puede identificarse por primera vez durante la cirugía urológica y puede diseminarse al torrente sanguíneo durante la misma[179]. Esta glándula se consideraba un lugar destacado como santuario para *C. neoformans* en el tratamiento antifúngico de los pacientes infectados por VIH antes del TARGA[180,181]. Con frecuencia, en el seguimiento de los pacientes con SIDA y meningitis criptocócica después del tratamiento antifúngico inicial, los urocultivos (con o sin masaje prostático) o el líquido seminal eran positivos para la levadura. En muchos pacientes sigue sin conocerse la localización de la recidiva después del tratamiento, pero la próstata es un lugar evidente que requiere tratamiento prolongado para eliminar la infección en los pacientes con inmunodepresión grave. Además de en esta glándula, se han descrito lesiones del pene[182] y de la vulva[183] por *C. neoformans*, pero no hay pruebas de contagio conyugal por esta levadura, mientras que la criptococuria aislada es un marcador de enfermedad diseminada.

OJO

En las primeras revisiones de la meningitis criptocócica se describieron signos y síntomas oculares en el 45% de los casos[184]. Las manifestaciones más frecuentes son las parálisis oculares y el papiledema. Es probable que los pequeños exudados retinianos blancos, sin vitritis suprayacente, sean los siguientes hallazgos en frecuencia. En esta era de pacientes con una inmunodepresión intensa, han aparecido características nuevas de afectación oftálmica. En primer lugar, las infecciones oculares criptocócicas pueden producirse de forma simultánea a las de otros patógenos, como el VIH y el citomegalovirus[185]. En segundo lugar, la presencia de lesiones retinianas extensas, sobre todo con vitritis, suele provocar ceguera y sólo se controla con éxito de forma ocasional[186,187]. En tercer lugar, se han descrito casos de pérdida de visión catastrófica sin signos de endolftalmitis[188,189].

En estos casos de ceguera, que pueden ocurrir mientras se recibe el tratamiento, se han identificado dos procesos patogénicos. En primer lugar, hay una pérdida de visión secundaria a una neuritis óptica producida por la infiltración de levaduras en el nervio óptico y, al igual que en la endolftalmitis, existen pocas opciones para un tratamiento satisfactorio. En segundo lugar, otros pacientes acuden con pérdida visual en un ojo o en ambos durante el tratamiento con antimicóticos. En estos pacientes, los síntomas tal vez se relacionen con el desarrollo de edema cerebral y de una hipertensión intracraneal mantenida. La patogenia probable es la compresión de la arteria oftálmica dentro de la vaina óptica. El tratamiento consiste en disminuir la presión del LCR mediante punciones lumbares repetidas, derivaciones del LCR o quizás la fenestración de la vaina del nervio óptico en la porción posterior de la órbita. Una vez que aparece la ceguera, es infrecuente recuperar la agudeza visual. La única secuela de una criptococosis curada puede ser un escotoma central o una atrofia óptica.

OTRAS LOCALIZACIONES CORPORALES

Cryptococcus neoformans puede infectar la mayoría de los lugares del organismo (v. tabla 263-2), varios de los cuales requieren una descripción adicional. La criptococemia se produce durante la inmunodepresión grave y cuando hay un número elevado de levaduras en el organismo, como sucede en las fases avanzadas del SIDA, aunque es infrecuente que produzca inestabilidad vascular, y sólo se han descrito unos pocos casos de endocarditis.

Antes de la epidemia del SIDA se describían lesiones óseas hasta en el 5% de los casos diseminados[190]. Estas lesiones suelen ser una o más zonas osteolíticas de bordes bien definidos, en casi cualquier hueso, y pueden tener un absceso contiguo de partes blandas («absceso frío»). Las lesiones óseas de la sarcoidosis se parecen a las de origen criptocócico en las radiografías, pero son más frecuentes en las manos o los pies y no presentan abscesos de partes blandas[191]. En los pacientes con SIDA, la levadura se puede encontrar en los cultivos de las biopsias de médula ósea por otras razones.

La peritonitis criptocócica puede presentarse en dos grupos de pacientes diferentes: 1) en aquéllos que reciben diálisis peritoneal ambulatoria crónica y 2) en aquéllos con hepatopatía y cirrosis subyacentes[192,193].

Las localizaciones corporales infrecuentes de la criptococosis (menos de doce casos publicados) son: aparatos genital y urinario (absceso cortical renal, urocultivo positivo de un foco oculto), músculo (miositis), corazón (endocarditis en válvulas naturales y protésicas), aortitis o aneurisma micótico, miocarditis, pericarditis, cuerpo extraño vascular, glándula tiroides (tiroiditis, masa), glándula suprarrenal (insuficiencia suprarrenal), cabeza y cuello (gingivitis, sinusitis, hipertrofia de las glándulas salivares), úlceras o nódulos digestivos, hepatitis, mama (masa inflamatoria) y ganglios linfáticos (adenopatía).

SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTES DE ÓRGANOS

El aumento de los síntomas de la criptococosis secundario a un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) se ha descrito como una de las complicaciones precoces del tratamiento con TARGA de la infección por el VIH. Más recientemente se ha pensado que el SIRI aparece también como una complicación del trasplante de órganos sólidos[194], y quizás incluso en huéspedes normales cuya situación inmunitaria ha mejorado[195,196]. El SIRI en los receptores de órganos sólidos puede manifestarse por signos radiográficos nuevos o síntomas nuevos o agravados, como fiebre y signos de hipertensión intracraneal. El SIRI aparece en pacientes en los que se han reducido

regímenes antirrechazo potentes después de la instauración de un tratamiento antimicótico. Aparece en un intervalo medio de 6 semanas después del tratamiento antimicótico y puede asociarse a pérdidas de los órganos injertados. El SIRI en la criptococosis debe identificarse, pero como no hay pruebas concretas para hacerlo, el diagnóstico se basa en guías clínicas y en el sentido común[197]. Es importante reconocerlo porque su tratamiento es diferente del de la recaída o la persistencia de la criptococosis.

Diagnóstico de laboratorio

EXAMEN MICROSCÓPICO

El simple procedimiento de mezclar juntos la tinta china y los líquidos biológicos para identificar las levaduras encapsuladas de 5-10 µm de diámetro continúa siendo un método rápido y eficaz para el diagnóstico de la meningitis criptocócica (fig. 263-6). Alrededor del 50% de los pacientes sin SIDA con meningitis criptocócica y más del 80% de los afectados por el SIDA presentan un examen de tinta china positivo en el LCR. Se precisa experiencia para distinguir una levadura encapsulada de un linfocito rodeado de restos proteínicos. Los frotis de tinta china de las muestras de orina, del esputo y del lavado broncoalveolar son casi imposibles de interpretar. Cuando el número de levaduras es reducido, pueden detectarse en la muestra mediante el blanco de calcoflúor y un microscopio de fluorescencia. Con las tinciones histopatológicas convencionales, como la hematoxilina y eosina, las levaduras aparecen rodeadas de espacios vacíos, que reflejan la cápsula. La cápsula de polisacáridos puede identificarse mediante tinciones como la de mucicarmín y la de azul alcián (fig. 263-7), y su capacidad para producir melanina le permite captar la tinción de Fontana-Masson. La tinción para hongos con metenamina-plata de Gomori identifica la levadura en gemación de base estrecha en los tejidos (fig. 263-8), y la tinción de Gram suele revelar una levadura grampositiva poco teñida. En el diagnóstico de la criptococosis, tanto las biopsias como las citologías (fig. 263-9) pueden ser de gran utilidad.

CULTIVOS

Cryptococcus neoformans puede crecer en la mayoría de los medios para bacterias y para hongos. Tanto los métodos de lisis-centrifugación como los automatizados son eficaces para detectar la criptococemia, y durante la epidemia de SIDA ha aumentado la frecuencia de hemocultivos positivos. La mayoría de las cepas de *C. neoformans* procedentes de pacientes sin tratamiento puede detectarse en un cultivo a los 3-7 días después de recoger y sembrar la muestra en el medio de cultivo.

Las cepas pueden identificarse mediante reacciones bioquímicas[29,30] o con métodos basados en el ADN[198,199]. Otros sistemas para identificar la levadura de manera presuntiva son realizar una prueba rápida de la ureasa o inocular la levadura en los medios de alpiste de Staib[200], DOPA o ácido cafeico (en los que las colonias producirán melanina y virarán de marrón a negro). Sin embargo, otras levaduras producen ureasa, y las colonias sumamente mucoides de *C. neoformans* pueden no producir suficiente melanina como para mostrar una clara positividad.

La identificación de las variedades de *C. neoformans* y *C. gattii* puede realizarse por varios métodos: 1) una reacción de color en agar concanavalinaglicina-timol, que distingue los serotipos A, D y AD de los B y

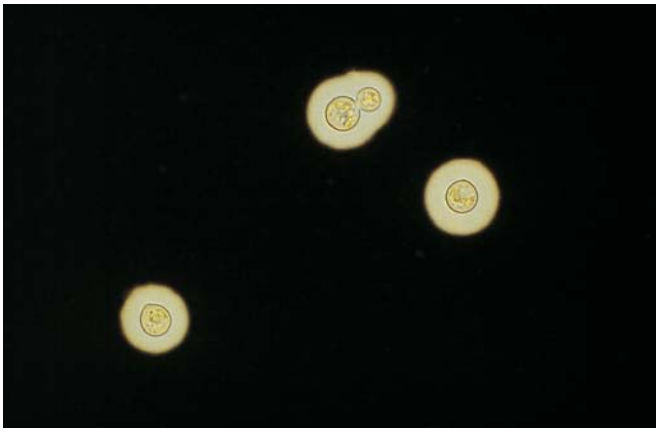


Figura 263-6 Preparaciones de tinta china del líquido cefalorraquídeo de un paciente con meningitis. Obsérvense las levaduras encapsuladas.

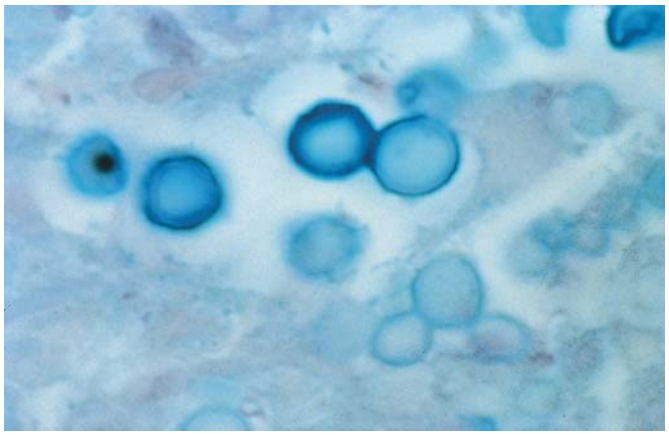


Figura 263-7 Tinción mediante azul alcián del tejido pulmonar de un paciente con neumonía criptocócica. Obsérvese la tinción azul de la cápsula de polisacárido.

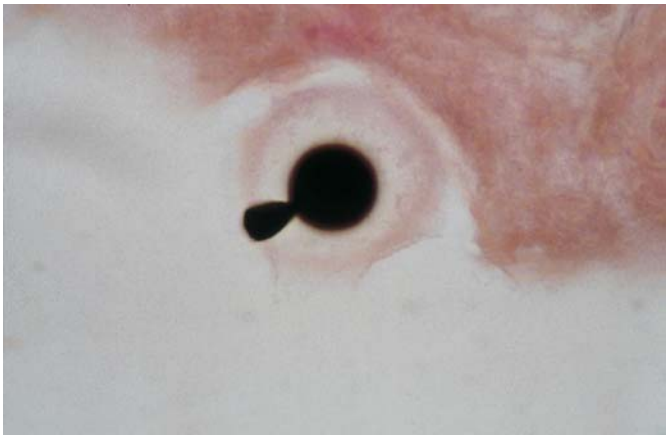


Figura 263-8 Levadura de base estrecha con cápsula tenue. (Tinción de metenamina-plata de Gomori.)

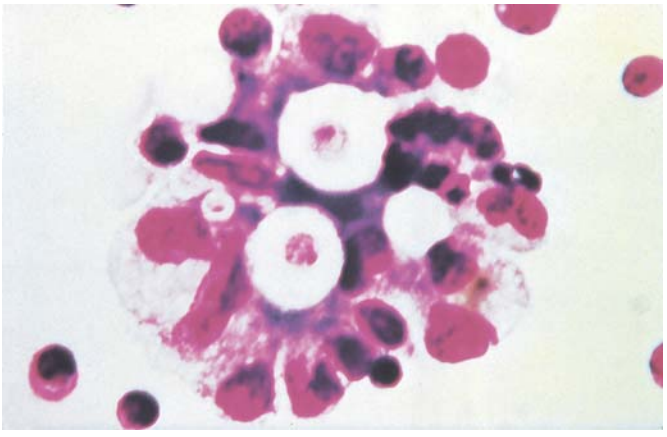


Figura 263-9 Preparación por citocentrifugación de LCR procedente de un huésped con meningitis criptocócica. Se muestran las levaduras encapsuladas rodeadas por una reacción inflamatoria mixta.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

C[201], 2) un equipo de anticuerpos para serotipificación (todavía no disponibles comercialmente)[202] y 3) la huella genética con métodos basados en el ADN, que pueden diferenciar aún más las cepas en ocho genotipos[203-205].

SEROLOGÍA

Las pruebas serológicas para la detección del antígeno polisacárido del criptococo en el suero y el LCR son muy precisas para el diagnóstico de la enfermedad invasiva[206]. Tanto las pruebas de aglutinación en látex como las del inmunoanálisis enzimático (ELISA) tienen una sensibilidad y una especificidad superiores al 90%[207]. Con el tratamiento adecuado de las muestras (ebullición y tratamiento con pronasa/2-mercaptoetanol), los falsos positivos son infrecuentes cuando los títulos en el LCR son 1:4 o mayores[208]. Los falsos positivos con las pruebas de aglutinación en látex suelen ser negativos con el inmunoanálisis enzimático, y viceversa. Se puede observar un resultado falso positivo ocasional cuando existe un antígeno con reactividad cruzada en la muestra, lo que puede ocurrir con microorganismos como *Trichosporon asahii (beigelii)*[209] u otras infecciones[210]. Puede haber falsos negativos en la meningitis precoz asintomática y en las meningitis crónicas indolentes. La experiencia clínica con esta prueba y su precisión se ha estudiado en el suero y el LCR, y no se recomienda para detectar el antígeno polisacárido en la orina ni en el líquido del lavado broncoalveolar, aunque algunas publicaciones afirman lo contrario[211].

Existen varios aspectos clínicos relacionados con el uso del antígeno polisacárido del criptococo. Las pruebas séricas de este antígeno se han utilizado con éxito para la detección selectiva de los pacientes con SIDA, febriles y de riesgo elevado, sobre todo aquéllos con cefalea, en áreas donde la incidencia de meningitis criptocócica sea alta[212], pero estas pruebas pueden ser menos útiles en las zonas de prevalencia baja[213]. En los pacientes con infección criptocócica pulmonar y que tengan una prueba positiva del antígeno polisacárido sérico, existe una mayor preocupación sobre una evolución extrapulmonar de la infección. También es poco probable que esta molécula de elevado peso molecular pueda cruzar la barrera hematoencefálica, por lo que su presencia en el LCR quizá confirme la existencia de la levadura en este compartimento. De hecho, existen casos ocasionales de meningitis en las que el antígeno se detecta en el LCR de forma precoz en la infección, antes de que exista un recuento de colonias lo bastante alto para que el laboratorio convencional detecte un cultivo positivo, sobre todo con volúmenes pequeños de LCR. También existen casos aislados de polisacaridemia criptocócica sérica en pacientes infectados por el VIH con cultivos fúngicos de LCR y orina negativos. El tratamiento de estos casos puede ser confuso, pero en estos pacientes de elevado riesgo tal vez sea adecuado instaurarlo de forma empírica porque muchos de ellos al final desarrollarán una criptococosis[214,215]. En la medida de lo posible, es aconsejable confirmar una aglutinación en látex positiva con un inmunoanálisis enzimático, y viceversa, antes de comenzar el tratamiento prolongado con fluconazol.

Aunque el antígeno polisacárido es una prueba diagnóstica excelente, no tiene la suficiente precisión para usarlo en la toma de decisiones terapéuticas. De hecho, los títulos seriados de antígeno polisacárido son imprecisos y no deberían utilizarse para el desarrollo de pautas terapéuticas[216]. Sin embargo, el título de antígeno polisacárido criptocócico sí proporciona una información pronóstica general. Unos títulos iniciales altos ($\geq$1:1.024) demuestran una carga elevada de levaduras y una inmunidad defectuosa del huésped, así como un mayor riesgo de fallo terapéutico. Asimismo, es alentadora la estabilización o el descenso del título de antígenos cuando se tiene en cuenta el SIRI, y los títulos de antígenos podrían usarse para el seguimiento cuando se suspenden los regímenes antimicóticos en individuos infectados por el VIH. Los anticuerpos contra *C. neoformans* pueden detectarse durante la infección y son de gran utilidad para los estudios epidemiológicos, pero debido a que muchos de estos pacientes con enfermedad están inmunodeprimidos, sus valores son irregulares y no se suelen utilizar para el diagnóstico o la toma de decisiones terapéuticas.

RADIOLOGÍA

La radiografía de tórax en la criptococosis pulmonar puede mostrar una variedad de características, como infiltrados locales o difusos, nódulos, adenopatías hiliares, cavernas y derrame pleural[217-221]. En los pacientes con SIDA, los infiltrados intersticiales difusos pueden confundirse con la coexistencia de una infección por *Pneumocystis*[222,223].

Se suelen utilizar la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) cerebrales en el tratamiento de la meningoencefalitis criptocócica[224-228]. Alrededor de la mitad de las imágenes de TC son normales en la infección del SNC, aunque esta prueba puede revelar hidrocefalia, realce en las circunvoluciones o bien nódulos únicos o múltiples, que pueden o no captar contraste. Los criptococomas pueden ser simples o múltiples, y en algunas poblaciones (como en aquéllas con infección por la variedad *gattii*) pueden aparecer hasta en el 25% de los pacientes sin SIDA y en apariencia inmunocompetentes. En los pacientes con SIDA, las imágenes de TC sólo difieren en que alrededor de un tercio de los pacientes demuestra atrofia cortical debida a la infección subyacente por el VIH. La RM es más sensible que la TC para detectar anomalías en la meningoencefalitis criptocócica y sus hallazgos pueden ser numerosos focos agrupados, que son hiperintensos en las imágenes potenciadas en T2 y no se realzan tras la administración de contraste en las imágenes ponderadas en T1 en los ganglios basales o en el mesencéfalo. En pocas ocasiones también pueden existir múltiples nódulos miliares con realce en las leptomeninges o en el parénquima cerebral.

Hay que destacar varios puntos respecto a la radiología del SNC. En primer lugar, no hay una imagen patognomónica, y los pacientes con meningitis criptocócica pueden presentar tan solo signos de hidrocefalia idiopática[229]. En segundo lugar, en los pacientes con SIDA, las lesiones parenquimatosas del SNC pueden representar un linfoma o una infección secundaria, como toxoplasmosis o nocardiosis. En tercer lugar, las tomografías de seguimiento pueden mostrar en realidad un empeoramiento de las lesiones, con crecimiento, aparición de lesiones nuevas o persistencia de los criptococomas y un realce mayor de las leptomeninges. Este hallazgo no se traduce de forma necesaria en un fracaso terapéutico. Puede que sólo represente un crecimiento por inflamación a medida que se eliminan los focos microscópicos de levaduras. Estas radiografías deben valorarse con mucha prudencia en el contexto de los cultivos y los signos clínicos del paciente antes de decidir que la radiografía traduce un fracaso terapéutico, sobre todo con el uso del TARGA y su potencial para la reconstitución inmunitaria. Es posible que las lesiones en la RM no disminuyan de tamaño en meses o años, a pesar de la resolución de la enfermedad[230].

Tratamiento

El tratamiento de la criptococosis ha sido el tema principal de una serie de estudios basados en la evidencia. Se han establecido pautas terapéuticas que están en revisión[231], y las recomendaciones generales deberían ser de utilidad para los médicos, pero persisten muchas preguntas sin responder. Está claro que la meningitis criptocócica es mortal de manera uniforme sin tratamiento antifúngico. Sin embargo, con anterioridad a la disponibilidad de los antifúngicos se publicaron varios casos de pacientes que sobrevivieron durante años antes de fallecer por la infección. Hoy en día, por el contrario, con la grave inmunodepresión de la infección por el VIH y si no se dispone de los tratamientos adecuados, un porcentaje muy elevado de los pacientes sin tratar fallece dentro de las 2 primeras semanas de hospitalización[232]. Es probable que la rapidez de la progresión dependa de factores del huésped. Por otro lado, se ha demostrado que algunas personas presentan una colonización endobronquial asintomática, lesiones pulmonares indetectables mediante TC, negatividad para el antígeno criptocócico sérico y cultivos fúngicos negativos del LCR y la orina. Estos pacientes sin enfermedad puede que no precisen tratamiento antifúngico. En una revisión reciente de pacientes sin SIDA y con cultivos pulmonares positivos para *C. neoformans*, alrededor del 20% no recibió tratamiento[51]. Los pacientes previamente sanos con criptococosis confinada al pulmón curaban de forma espontánea. Sin embargo, debido a que la criptococosis pulmonar en los pacientes inmunodeficientes o en los que se vuelven inmunodeficientes, en los que progresa o se cronifica la enfermedad en este órgano y en otros enfermos se disemina más tarde al SNC, todos ellos deberían recibir tratamiento.

ANÁLISIS FARMACOLÓGICOS IN VITRO

Los métodos para realizar in vitro los antibiogramas de *Cryptococcus neoformans* se han modificado y normalizado[233]. La mayoría de las cepas iniciales presenta unas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) bajas para la anfotericina B, la flucitosina y los azoles, pero CMI elevadas para la caspofungina. Mediante los antibiogramas in vitro se han detectado cepas resistentes a flucitosina, azoles y polienos. De hecho, parece que existe cierta correlación entre las CMI y la resistencia clínica[234-236], pero mediante los métodos de tipificación molecular, la mayoría de los casos refractarios representan cepas reincidentes en lugar de reinfección[237], y poseen CMI similares a las de las cepas originales[238]. Sin embargo, en un caso las técnicas moleculares sugirieron que la reinfección ocurrió con una cepa nueva[239]. Cuando las CMI de las cepas aumentan durante el tratamiento del paciente, o cuando sus valores son al principio iguales o mayores a 16 µg/ml para fluconazol, o iguales o mayores a 128 µg/ml para flucitosina, es posible que el fracaso terapéutico se relacione de forma directa con la resistencia al fármaco[240]. De hecho, en la meningoencefalitis criptocócica asociada al VIH en África, donde se utiliza fluconazol para tratar la candidiasis mucocutánea y como tratamiento fundamental para la enfermedad criptocócica, las recaídas de las positividades de los cultivos se asociaban a cepas con una sensibilidad reducida al fluconazol (CMI $\geq$64 µg/ml)[241]. Se han aislado cepas de *C. neoformans* que poseen mecanismos conocidos de resistencia farmacológica.

ESTRATEGIAS

Meningitis criptocócica

La anfotericina B se mantiene como el pilar terapéutico contra la meningitis criptocócica, y desde los estudios iniciales en los que se utilizaba en monoterapia[242] hasta su uso en combinación, ha tenido un rendimiento aceptable contra esta infección, con éxitos en la era previa al SIDA del 60-75%[243,244]. En el tratamiento con polienos se deben destacar dos aspectos. En primer lugar, varios estudios recientes han sugerido que dosis diarias superiores de anfotericina B podrían ser más eficaces en la esterilización del LCR[245]. En la actualidad se ha establecido la dosis habitual de inducción para la anfotericina B desoxicolato en 0,7 mg/kg/día. En segundo lugar, la anfotericina B liposómica (AmBisome) y el complejo lipídico de la anfotericina B (ABLC) a una dosis de 3-6 mg/kg/día han tenido un éxito terapéutico similar al de la forma desoxicolato, con menos toxicidad[246-250]. En los pacientes con riesgo de disfunción renal se utiliza a menudo el producto lipídico de la anfotericina B.

La flucitosina se ha utilizado en monoterapia para la meningitis criptocócica[251], pero el desarrollo de resistencias farmacológicas en esta pauta ha condicionado que no pueda recomendarse como fármaco único para el tratamiento de esta infección. Se utiliza normalmente combinado con anfotericina B[243,244,252-255], y las dosis en los pacientes con una función renal normal suelen ser de 100 mg/kg/día, pero habrá que ajustarlas en los pacientes con disfunción renal. Se deben monitorizar las concentraciones del fármaco para mantener sus niveles a las 2 horas de la dosis por debajo de 100 µg/ml[256] o un seguimiento cuidadoso del recuento sanguíneo completo para reducir la aparición de mielosupresión en los pacientes con riesgo de sufrir esta toxicidad, como aquéllos con insuficiencia renal o los que reciben dosis elevadas de polienos. Un trabajo concluyó que la adición de flucitosina a la anfotericina B reducía las tasas de recidiva en comparación con la anfotericina B en monoterapia[257], y en otro artículo retrospectivo se demostraba una disminución de las tasas de fracaso en la meningitis criptocócica grave con los regímenes combinados comparados con otras pautas terapéuticas[258].

Los azoles se han utilizado con eficacia en el tratamiento de la meningitis criptocócica. El fluconazol se ha empleado de manera extensa en esta infección debido a su excelente farmacocinética en el LCR y a su seguridad oral a largo plazo[259-263]. Los ensayos clínicos han demostrado que penetra bien en el LCR y es excelente para usarlo en el tratamiento de la fase supresora de la meningitis criptocócica[264,265]. Sin embargo, tiende a ser fungistático y quizá sea mejor usarlo en la etapa de la infección en la que haya una baja carga de levaduras en el LCR; por dicho motivo, no se recomienda para la fase de inducción primaria de la terapia contra la meningitis.

El itraconazol, a pesar de su baja penetración en el LCR y su irregular biodisponibilidad por vía oral, se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la meningitis criptocócica[266,267]. Sin embargo, se ha demostrado que es inferior al fluconazol en la fase supresora del tratamiento[257]. Su lugar en la terapia contra esta meningitis tal vez sea el de alternativa para el tratamiento de primera línea con fluconazol, y puede ser utilizado en las fases de eliminación y de supresión del tratamiento de la meningitis, si se monitorizan las concentraciones del fármaco, pero no se recomienda para la fase de inducción primaria del tratamiento. Se han estudiado otros azoles como tratamiento de la criptococosis, pero el miconazol y el ketoconazol ya no se utilizan. Otros triazoles nuevos, como el voriconazol y el posaconazol, se han estudiado en un número limitado de casos refractarios de criptococosis con un éxito moderado[268,269], pero no están claras las ventajas frente al fluconazol.

Una nueva clase de antifúngicos, como son los inhibidores de la β-glucanosintasa, como la caspofungina, la micafungina y la anidulafungina, no poseen una actividad anticriptocócica fidedigna y no es probable que se empleen para tratar estas infecciones.

El tratamiento combinado de la meningitis criptocócica se ha estudiado de forma exhaustiva. La combinación de anfotericina B y flucitosina se ha convertido en el tratamiento habitual para la meningitis, y en los pacientes sin SIDA esteriliza de manera fiable el LCR después de dos semanas de tratamiento. De hecho, aclaran el LCR de levaduras más rápidamente que utilizando únicamente anfotericina B, anfotericina B más fluconazol o los tres fármacos combinados[270]. La flucitosina y el fluconazol se han estudiado en animales y en ensayos clínicos abiertos con ciertos beneficios, pero la terapia de combinación debe estudiarse más a fondo[271]. Por último, se han publicado casos esporádicos de regímenes de tres fármacos con un polieno, un azol y flucitosina, pero el beneficio añadido de esta triple pauta no se ha definido.

Un algoritmo habitual para el tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes con VIH es un régimen en 3 etapas[253]. La fase de inducción del tratamiento se inicia con anfotericina B (0,7 mg/kg/día) más flucitosina (100 mg/kg/día) durante, al menos, 2 semanas. Los pacientes que presenten respuesta clínica pueden cambiar a fluconazol (400-800 mg/día) durante 8-10 semanas, como fase de consolidación. Por último, comienza una fase supresora con fluconazol (200 mg) una vez al día. El uso de tratamiento supresor o de mantenimiento para la meningitis criptocócica adquirió forma durante la epidemia de SIDA previa al TARGA, cuando el 50-60% de los pacientes recaía después de suspender la medicación. Con el uso diario del fluconazol, la supresión era mejor que la obtenida con la anfotericina B o el itraconazol intermitentes, y la tasa de recidivas se redujo a menos del 5%[264,265]. Los datos de varios estudios han demostrado que la administración del TARGA, con su capacidad de producir una reconstitución inmunitaria (al elevar el recuento de CD4 y disminuir la carga de VIH), permite interrumpir el tratamiento antifúngico después de 1-2 años en pacientes con un recuento de CD4 superior a 100/µl durante al menos 3 meses, una carga viral indetectable y un antígeno criptocócico sérico negativo[272,273].

Los pacientes sin SIDA pueden recibir tanto un régimen con una fase de inducción de 4 semanas de anfotericina B, con o sin flucitosina inicial, o, con más frecuencia, el régimen anterior para los pacientes con SIDA. Si en la terapia de inducción se incluía un polieno, esta fase debería ampliarse otras 2 semanas. Si se trata de un receptor de un trasplante con problemas de toxicidad renal conocidos, se está a favor de la sustitución del polieno lipídico. Los pacientes reciben a continuación una fase de consolidación de fluconazol (400-800 mg durante 8 semanas), y finalmente se les administra una fase supresora de fluconazol de 200 mg/día. Los criterios para interrumpir la medicación no están bien definidos, pero incluyen la resolución de los síntomas, al menos dos cultivos negativos de varios mililitros de LCR y una glucorraquia normal. No parecen ser necesarios un antígeno criptocócico negativo en el LCR o suero o un LCR normal para interrumpir el tratamiento. Los pacientes con inmunodepresión continua pueden beneficiarse del tratamiento prolongado con fluconazol si cumplen estos criterios porque las tasas de recidivas son considerables. Dado que la tasa de recaídas era del 15-25%, sobre todo en el primer año posterior a la interrupción de la terapia, antes de la epidemia del SIDA,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la mayoría de los pacientes recibirá un tratamiento supresor con fluconazol durante 6-12 meses.

El lugar de la infección puede modificar las recomendaciones terapéuticas[231]. Cualquier presentación de criptococosis diseminada quizá debería seguir las pautas de la meningitis criptocócica. Por otro lado, la criptococosis confinada al pulmón en personas previamente sanas responde muy bien al fluconazol a dosis de 200-400 mg/día durante 3-6 meses[51,260,261]. Los pacientes no inmunodeprimidos con colonización endobronquial pero sin signos radiológicos de enfermedad parenquimatosa pulmonar no requieren tratamiento antifúngico. Sin embargo, si el paciente desarrolla inmunodeficiencia o si está expuesto al riesgo de inmunodepresión, se debería instaurar el tratamiento. Los criptococomas del SNC tienden a ser tratados con fluconazol durante períodos más prolongados, pero casi nunca necesitan la extirpación quirúrgica[274]. Es posible que la RM cerebral no demuestre un descenso del tamaño de la lesión durante muchos meses. El edema perilesional, si existe, decrece con más rapidez[230].

La identificación de una recidiva o de una persistencia puede ser difícil en los pacientes con infecciones criptocócicas. Los dos signos más claros de recidiva después de al menos 4 semanas de régimen antimicótico establecido que sugieren un cambio terapéutico son el desarrollo de signos y síntomas clínicos nuevos y los cultivos positivos repetidos. La persistencia de un examen de tinta china positivo o unos títulos cambiantes frente a fijos del antígeno polisacárido no son indicaciones precisas de recidiva. Se ha descrito un síndrome de reconstitución inmunitaria en la criptococosis[164], que está marcado por una rápida reaparición de la respuesta inflamatoria que puede producir síntomas nuevos, como fiebre, cefaleas con o sin hipertensión intracraneal, y un mayor número de células del huésped en el LCR. Este síndrome puede aparecer desde varios meses hasta un año después de comenzar el TARGA o después de disminuir la dosis inmunosupresora en receptores de trasplantes. Todavía no está claro cuándo es mejor iniciar el TARGA durante el tratamiento de la meningitis criptocócica para evitar este síndrome, pero las recomendaciones van de 2 a 10 semanas después de la instauración del tratamiento antimicótico. Es importante reconocer que este síndrome no constituye una indicación de fracaso antimicótico directo y podría mejorarse con tratamiento corticoideo en los pacientes gravemente enfermos con afectación del SNC.

Un aspecto fundamental en el tratamiento de la meningitis criptocócica es el papel de la hipertensión intracraneal[275,276]. Los pacientes con infecciones graves suelen presentar presiones de apertura del LCR mayores de 250 mmH_2O y signos rápidamente progresivos de edema cerebral. Los síntomas son confusión, somnolencia, cefaleas intensas, vómitos, parálisis de pares craneales y pérdida de visión. La fisiopatología de este aumento de la presión subaracnoidea, incluso cuando se inicia el tratamiento antifúngico, permanece sin aclarar, pero el edema cerebral es obvio en la autopsia, con hernia trastentorial, compresión mesencefálica y herniación de las amígdalas cerebelosas. Puede que se precise controlar el aumento de la presión intracraneal durante la fase temprana de tratamiento mediante drenajes externos, como punciones lumbares repetidas con agujas de gran calibre y drenajes ventriculares o lumbares[277]. La hipertensión persistente y sintomática del LCR puede justificar la colocación de una derivación permanente del LCR. En una revisión retrospectiva no se encontró que el tratamiento con corticoides fuera útil en líneas generales[275], pero es necesario un análisis individual de cada caso. Por desgracia, a pesar de la intervención, puede aparecer ceguera o demencia permanente, o puede producirse el fallecimiento del paciente.

Es vital distinguir el edema cerebral de la hidrocefalia. La última se diagnostica por la presencia de dilatación de los ventrículos cerebrales y demencia, con o sin ataxia de la marcha o incontinencia urinaria. La presión del LCR puede estar o no elevada. La loculación del asta temporal del ventrículo lateral se puede manifestar como una masa ocupante de espacio y provocar una herniación transfalcial. Es preciso identificar los síntomas de hidrocefalia en el período de seguimiento y pueden aparecen meses después del diagnóstico inicial. Se puede colocar con éxito una derivación para la hidrocefalia durante un tratamiento eficaz para la meningitis criptocócica[229,278]. Nada sugiere que una derivación se comporte como un cuerpo extraño que perjudique la curación después de instaurar el tratamiento antifúngico adecuado.

Deben realizarse todos los intentos posibles para mejorar la inmunidad del paciente con criptococosis. Por ejemplo, un objetivo es reducir la dosis diaria de prednisona a 20 mg/día o menos durante el tratamiento. La administración complementaria de citocinas, como el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), el GM-CSF y el interferón-γ, ha demostrado ser eficaz in vitro, y se han comenzado estudios de fase 2 en seres humanos con interferón-γ como tratamiento complementario sin una toxicidad grave[279]. Sin embargo, los ensayos clínicos de inmunomodulación para el tratamiento de la criptococosis esperan más estudios definitivos y debe saberse el potencial de que aparezca un SIRI. En el momento actual, probablemente deban usarse como terapias complementarias para los casos refractarios. Un estudio sobre una dosis única de anticuerpos monoclonales murinos contra el antígeno capsular criptocócico no fue concluyente[143]. Por último, el TARGA tiene una influencia fundamental para mejorar la inmunidad y pueden tener un impacto significativo sobre el pronóstico a largo plazo de la meningitis criptocócica[280]. El TARGA debería iniciarse y monitorizarse en todos los pacientes infectados por el VIH durante el tratamiento de la meningitis criptocócica. Es esencial conseguir el control de la infección por el VIH para asegurar el éxito a largo plazo.

Pronóstico

El principal factor pronóstico para el éxito terapéutico de la criptococosis continúa siendo la capacidad de controlar las enfermedades subyacentes del paciente. De hecho, se ha demostrado que los pacientes oncológicos tienen supervivencias más bajas que aquellos con SIDA, debido a la incapacidad de controlar su neoplasia subyacente[281]. En otro grupo destacado de pacientes con criptococosis, como aquellos que recibieron trasplantes de órganos sólidos, los resultados son contradictorios. Algunos estudios muestran un pronóstico similar al de los pacientes sin enfermedad subyacente[51], pero otro trabajo informó de una tasa de mortalidad del 42%[71].

Varios estudios han examinado las características pronósticas de la meningitis criptocócica[143,252,282,283] y un resumen de las diferentes poblaciones, modalidades terapéuticas y evaluaciones con criterios de valoración sugiere la existencia de dos hallazgos pronósticos principales: 1) la carga de levaduras en el momento de la presentación y 2) el nivel de conciencia del paciente en dicho momento. Un examen con tinta china muy positivo, un título elevado del antígeno polisacárido (1:1.024) y una escasa respuesta inflamatoria en el LCR (<20 células/μl) indican un mal pronóstico. En una cohorte, la criptococosis era más grave en los varones, en los pacientes con seropositividad para el VIH y en aquéllos con infección por el serotipo A[284]. Los pacientes con buen nivel de conciencia presentan un mejor pronóstico que aquéllos con estupor o en coma, y una imagen cerebral anormal de base se asocia a una disminución de la supervivencia. El pronóstico también está influenciado por la capacidad de controlar la enfermedad subyacente y de detectar y tratar la hipertensión intracraneal. Por ejemplo, entre las enfermedades subyacentes de muy mal pronóstico están las hepatopatías graves y la criptococosis o una neoplasia hematológica maligna. La identificación de estos pacientes de alto riesgo, de manera que se puedan predecir el fallo terapéutico y la recidiva, puede permitir al médico designar un régimen antifúngico específico para estos subconjuntos refractarios. En la mayoría de los casos, la tasa de mortalidad inmediata (a 6 meses-1 año) por meningitis criptocócica en los países desarrollados se mantiene en el 10-25%, y en los países en vías de desarrollo con recursos limitados, la tasa de mortalidad a los 6 meses alcanza el 100%[232].

Prevención

Existen cuatro posibles métodos para prevenir la infección en los pacientes de alto riesgo. En primer lugar, en la era previa al TARGA, la profilaxis con fluconazol mostró ser eficaz en la reducción de la incidencia de criptococosis en los pacientes con SIDA y recuentos de CD4 por debajo de 100 células/μl[285-287]. Sin embargo, tanto el uso del TARGA como la preocupación sobre la resistencia farmacológica por su uso generalizado han reducido el entusiasmo de esta estrategia. En segundo lugar, se ha considerado la inmunización activa con una vacuna en los pacientes de alto riesgo. Se desarrolló una vacuna

conjugada con el GXM criptocócico y el toxoide tetánico que protegía a los ratones[288], y se han identificado varios antígenos nuevos con posibilidad de protección. Sin embargo, todavía no se han realizado ensayos clínicos en seres humanos, y el uso de una vacuna en poblaciones no inmunodeprimidas con factores de riesgo potenciales para la enfermedad es difícil de definir. En tercer lugar, podría intentarse el uso de sueroterapia protectora con anticuerpos monoclonales específicos[289,290] en los pacientes de alto riesgo, pero la protección requeriría inyecciones repetidas. Por último, los pacientes de alto riesgo pueden intentar evitar los ambientes peligrosos, como los lugares donde se puedan dispersar aerosoles con un elevado número de levaduras procedentes de los excrementos de las aves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;**16**:837-74.
2. Sanfelice F. [Contributo alla morfologia e biologia dei blastomiceti che si sviluppano nei succhi di alcuni frutti.]. *Ann d'Igiene* 1894;**4**:463-95.
3. Buschke A. [Ueber eine durch coccidien hervorgerufene krankheit des menschen.]. *Dtsch Med Wochenschr* 1895;**21**:14.
4. Versé M. [Über einen Fall von generalisierter Blastomykose beim Menschen.]. *Ver Dtsch Path Ges* 1914;**17**:275-8.
5. Stoddard JL, Cutler EC. Torula infections in man. *Rockefeller Inst Med Res* 1916;**6**:1-98 Monograph.
6. Benham RW. Cryptococcosis and blastomycosis. *Ann N Y Acad Sci* 1950;**50**:1299-314.
7. Kwon-Chung KJ. Morphogenesis of *Filobasidiella neoformans*, the sexual state of *Cryptococcus neoformans*. *Mycologia* 1976;**68**:821-33.
8. Kwon-Chung KJ, Boekhout T, Fell JW, et al. Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. hondurianus* and *C. bacillisporus* (*Basidiomycota, Hymenomycetes Tremellomycetidae*). *Taxon* 2002;**51**:804-6.
9. van Duin D, Casadevall A, Nosanchuk JD. Melanization of *Cryptococcus neoformans* and *Histoplasma capsulatum* reduces their susceptibilities to amphotericin B and caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:3394-400.
10. Xue C, Tada Y, Dong X, et al. The human fungal pathogen *Cryptococcus* can complete its sexual cycle during a pathogenic association with plants. *Cell Host Microbe* 2007;**14**(1), 263-7.
11. Hull C, Heitman J. Genetics of *Cryptococcus neoformans*. *Ann Rev Genet* 2002;**36**:557-615.
12. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Distribution of "alpha" and "a" mating types of *Cryptococcus neoformans* among natural and clinical isolates. *Am J Med* 1978;**108**:337-40.
13. Wickes BL, Mayorga ME, Edman U, et al. Dimorphism and haploid fruiting in *Cryptococcus neoformans:* Association with the alpha-mating type. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;**93**:7327-31.
14. Lin X, Hull CM, Heitman J. Sexual reproduction between partners of the same mating type in *Cryptococcus neoformans*. *Nature* 2005;**434**:1017-21.
15. Kwon-Chung KJ, Edman JC, Wickes BL. Genetic association of mating types and virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1992;**60**:602-5.
16. Nielsen K, Cox GM, Wang P, et al. Sexual cycle of *Cryptococcus neoformans* variety *grubii* and virulence of congenic a and alpha isolates. *Infect Immun* 2003;**71**:4831-4.
17. Fraser JA, Giles SS, Wenink EC, et al. Same-sex mating and the origin of the Vancouver Island Cryptococcus gattii outbreak. *Nature* 2005;**437**:1360-4.
18. Luna T, Lusins J. *Cryptococcus albidus* meningitis. *South Med J* 1973;**66**:1230.
19. Kromery V, Kunova A, Mardiak J. Nosocomial *Cryptococcus laurentii* fungemia in a bone marrow transplant patient after prophylaxis with ketoconazole successfully treated with oral fluconazole. *Infection* 1997;**25**:130.
20. Ikeda R, Shinoda T, Fukuzawa Y, et al. Antigenic characterization of *Cryptococcus neoformans* serotypes and its application to serotyping of clinical isolates. *J Clin Microbiol* 1982;**36**:22-9.
21. Dromer F, Gueho E, Ronin O, et al. Serotyping of *Cryptococcus neoformans* by using a monoclonal antibody specific for capsular polysaccharide. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:359-63.
22. Cleare W, Casadevall A. The different binding patterns of two IgM monoclonal antibodies to *Cryptococcus neoformans* serotype A and D strains correlates with serotype classification and differences in functional assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;**5**:125-9.
23. Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: Separate variety status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:838-40.
24. Xu J, Vilgalys R, Mitchell TG. Multiple gene genealogies reveal recent dispersion and hybridization in the human fungus, Cryptococcus neoformans. *Mol Ecol* 2002;**9**:1471-8.
25. Perfect JR, Durack DT, Gallis HA. Cryptococcemia. *Medicine* 1983;**62**:98-109.
26. Goldman DL, Fries BC, Franzot SP, et al. Phenotypic switching in the human pathogenic fungus, *Cryptococcus neoformans*, is associated with changes in virulence and pulmonary inflammatory response in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;**95**:14967-72.
27. Fries BC, Goldman DL, Casadevall A. Phenotypic switching in *Cryptococcus neoformans*. *Microbiol Infect Dis* 2002;**4**:1345-52.
28. Martinez LR, Garcia-Rivera J, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype D) strains are more susceptible to heat than *C. neoformans* var. *grubii* (serotype A strains). *J Clin Microbiol* 2001;**39**:3365-7.
29. el-Zaatari M, Pasarell L, McGinnis MR, et al. Evaluation of the updated Vitek yeast identification data base. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:1938-41.
30. St. Germain G, Beauchesne D. Evaluation of the microscan rapid yeast identification panel. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:2296-9.
31. Zimmer BL, Roberts GD. Rapid selective urease test for presumptive identification of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol* 1979;**10**:380-1.
32. Langfelder K, Streibel M, John B, et al. Biosynthesis of fungal melanins and their importance for human pathogenic fungi. *Fungal Genet Biol* 2003;**38**:143-58.
33. Meyer W, Castaneda A, Jackson S, et al. Molecular typing of Ibero American *Cryptococcus neoformans* isolates. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:189-95.
34. Levitz SM. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:1163-9.
35. Emmons CW. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from soil. *J Bacteriol* 1951;**62**:685-90.
36. Emmons CW. Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans* associated with the pigeon. *Am J Hyg* 1955;**62**:227-32.
37. Ellis DH, Pfeiffer TJ. Ecology, life cycle, and infectious propagule of *Cryptococcus neoformans*. *Lancet* 1990;**336**:923-5.
38. Stephen C, Lester S, Black W, et al. Multispecies outbreak cryptococcosis on southern Vancouver Island, British Columbia. *Can J Vet Res* 2002;**43**:792-4.
39. Steenbergen JN, Shuman HA, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* interactions with amoebae suggest an explanation for its virulence and intracellular pathogenic strategy in macrophages. *Proc Natl Acad Sci* 2001;**98**:15245-50.
40. Mylonakis E, Casadevall A, Ausubel FM. Exploiting amoeboid and non-vertebrate animal model systems to study the virulence of human pathogenic fungi. *PLoS Pathog* 2007;**3**:e101.
41. Mylonakis E, Ausubel FM, Perfect JR, et al. Killing of *Caenorhabditis elegans* by *Cryptococcus neoformans* as a model of yeast pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:15675-80.
42. Howard DH. The commensalism of *Cryptococcus neoformans*. *Sabouraudia* 1973;**11**:171-4.
43. Schimpff SC, Bennett JE. Abnormalities in cell-mediated immunity in patients with *Cryptococcus neoformans* infection. *J Allergy Clin Immunol* 1975;**55**:430-41.
44. Newberry Jr WM, Walter JE, Chandler Jr JW, et al. Epidemiologic study of *Cryptococcus neoformans*. *Ann Intern Med* 1967;**67**:724-32.
45. Chen L-C, Goldman DL, Doering TL. Antibody response to *Cryptococcus neoformans* proteins in rodents and humans. *Infect Immun* 1999;**67**:2218-24.
46. Goldman DL, Khine H, Abadi J. Serologic evidence for *Cryptococcus* infection in early childhood. *Pediatrics* 2001;**107**:66.
47. Davis J, Zheng WY, Glatman-Freedman A, et al. Serologic evidence for regional differences in pediatric cryptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:549-51.
48. Zonios DI, Falloon J, Huang CY, et al. Cryptococcosis and idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Medicine (Baltimore)* 2007;**86**:78-92.
49. Nath DS, Kandaswamy R, Gruessner R, et al. Fungal infections in transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplant Proc* 2005;**37**:934-6.
50. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, et al. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008;**83**:181-94.
51. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in HIV-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:690-9.
52. Hajjman A, Conn LA, Stephens DS. Cryptococcosis: Population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. Cryptococcal Active Surveillance Group. *J Infect Dis* 1999;**179**:449-54.
53. McNeil JI, Kan VL. Decline in the incidence of cryptococcosis among HIV-related patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;**9**:206-8.
54. van Elden LJ, Walenkamp AM, Lipovsky MM. Declining number of patients with cryptococcosis in the Netherlands in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;**14**:2787-8.
55. Mirza S, Phelan M, Rimland D, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: An update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis* 2002;**36**:789-94.
56. Clumeck N, Sonnet J, Taelman H, et al. Acquired immunodeficiency syndrome in African patients. *N Engl J Med* 1984;**310**:492-7.
57. Van de Perre P, Lepage P, Kestelyn P. Acquired immunodeficiency syndrome in Rwanda. *Lancet* 1984;**2**:62-5.
58. McCarthy KM, Morgan J, Wannemuehler KA, et al. Population-based surveillance for cryptococcosis in an antiretroviral-naive South African province with a high HIV seroprevalence. *AIDS* 2006;**20**:2199-206.
59. Hakim JG, Gangaidzo IT, Heyderman RS. Impact of HIV infection on meningitis in Harare, Zimbabwe: A prospective study of 406 predominantly adult patients. *AIDS* 2000;**14**:1401-7.
60. Dore GJ, Li Y, McDonald A, et al. Spectrum of AIDS-defining illnesses in Australia, 1992 to 1998: Influence of country/region of birth. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;**26**:283-90.
61. Archibald LK, McDonald LC, Rheanpumikankit S. Fever and human immunodeficiency virus infection as sentinels for emerging mycobacterial and fungal bloodstream infections in hospitalized patients >15 years old, Bangkok. *J Infect Dis* 1999;**180**:87-92.
62. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Am J Epidemiol* 1984;**120**:123-40.
63. Bennett JE, Kwon-Chung KJ, Howard DH. Epidemiology differences among serotypes of *Cryptococcus neoformans*. *Am J Epidemiol* 1977;**105**:582-6.
64. Steenbergen JN, Casadevall A. Prevalence of *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* (serotype D) and *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (serotype A) isolates in New York City. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:1974-6.
65. Morgan J, McCarthy KM, Gould S, et al. Cryptococcus gattii infection: Characteristics and epidemiology of cases identified in a South African province with high HIV seroprevalence, 2002-2004. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:1077-80.
66. Collins VP, Gellhorn A, Trimble JR. The coincidence of cryptococcosis and disease of the reticulo-endothelial and lymphatic systems. *Cancer* 1995;**4**:883-9.
67. Zimmerman LE, Rappaport H. Occurrence of cryptococcosis in patients with malignant disease of reticuloendothelial system. *Am J Clin Pathol* 1954;**24**:1050.
68. Kaplan MH, Rosen PP, Armstrong D. Cryptococcus in a cancer hospital: Clinical and pathological correlates in forty-six patients. *Cancer* 1977;**39**:2265-74.
69. Hutter RVP, Collins HS. The occurrence of opportunistic fungus infections in a cancer hospital. *Lab Invest* 1962;**11**:1035-4.
70. Kontoyiannis DP, Peitsch WK, Reddy BT. Cryptococcosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:145-50.
71. Husain A, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: Variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:375-81.
72. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, et al. Clinical spectrum of invasive cryptococcosis in liver transplant recipients receiving tacrolimus. *Clin Transpl* 1997;**11**:66-70.
73. Beyt BE, Waltman SR. Cryptococcal endophthalmitis after corneal transplantation. *N Engl J Med* 1978;**298**:825-6.
74. Kanj SS, Welty-Wolf K, Madden J, et al. Fungal infections in lung and heart-lung transplant recipients, report of 9 cases and review of the literature. *Medicine* 1996;**75**:142-56.
75. Ooi BS, Chen BT, Lim CH, et al. Survival of a patient transplanted with a kidney infected with *Cryptococcus neoformans*. *Transplantation* 1971;**11**:428-9.
76. Iseki M, Anzo M, Yamashita N, et al. Hyper-IgM immunodeficiency with disseminated cryptococcosis. *Acta Paediatr* 1994;**83**:780-2.
77. Tabone MD, Leverger G, Landman J, et al. Disseminated lymphonodular cryptococcosis in a child with x-linked hyper-IgM immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:77-9.
78. Dev D, Basran GS, Slater D. Consider HIV negative immunodeficiency in cryptococcosis. *BMJ* 1994;**308**:1436.
79. Olson PE, Earhart KC, Rossetti RJ. Smoking and risk of cryptococcosis in patients with AIDS. *JAMA* 1997;**277**:629.
80. Casadevall AJ, Mukherjee J, Ruong R, et al. Management of *Cryptococcus neoformans* contaminated needle injuries. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:951-3.
81. Glaser JB, Garden A. Inoculation of cryptococcosis without transmission of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985;**313**:264.
82. Powell KE, Dahl BA, Weeks RJ, et al. Airborne *Cryptococcus neoformans*: Particles from pigeon excreta compatible with alveolar deposition. *J Infect Dis* 1972;**126**:412-5.
83. Wiest PM, Flanigan T, Salata RA, et al. Serious infectious complications of corticosteroid therapy for COPD. *Chest* 1989;**95**:1180-3.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

84. Ruiz A, Bulmer GS. Particle size of airborne *Cryptococcus neoformans* in a tower. *Appl Environ Microbiol* 1980;**41**: 1225-9.
85. Sorrell TC, Chen S, Ruma P, et al. Concordance of clinical and environmental isolates of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* by random amplification of polymorphic DNA analysis and PCR fingerprinting. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:1253-60.
86. Currie BP, Freundlich LF, Casadevall A. Restriction fragment length polymorphism analysis of *Cryptococcus neoformans* isolates from environmental (pigeon excreta) and clinical sources in New York City. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:1188-92.
87. Yamamoto Y, Kohno S, Koga H, et al. Random amplified polymorphic DNA analysis of clinically and environmentally isolated *Cryptococcus neoformans* in Nagasaki. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:3328-32.
88. Sorvillo F, Beall G, Turner PA. Incidence and factors associated with extrapulmonary cryptococcosis among persons with HIV infection in Los Angeles County. *AIDS* 1997;**11**: 673-9.
89. Faggi E, Gargani G, Pizzirani C, et al. Cryptococcosis in domestic mammals. *Mycoses* 1993;**36**:165-70.
90. Malik R, Dill-Mackey E, Martin P, et al. Cryptococcosis in dogs: A retrospective study of 20 consecutive cases. *J Med Vet Mycol* 1995;**33**:291-7.
91. Malik R, Wigney DI, Muir DB, et al. Cryptococcosis in cats: Clinical and mycological assessment of 29 cases and evaluation of treatment using orally administered fluconazole. *J Med Vet Mycol* 1992;**30**:133-44.
92. Nosanchuk JD, Shoham S, Fries BC, et al. Evidence for zoonotic transmission of *Cryptococcus neoformans* from a pet cockatoo to an immunocompromised patient. *Ann Intern Med* 2000;**132**:205-8.
93. Fessel WJ. Cryptococcal meningitis after unusual exposures to birds. *N Engl J Med* 1993;**328**:1354-5.
94. Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*: A sugar-coated killer with designer genes. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005;**45**:395-404.
95. Del Poeta M, Toffaletti DL, Rude TH, et al. *Cryptococcus neoformans* differential gene expression detected *in vitro* and *in vivo* with green fluorescent protein. *Infect Immun* 1999;**67**: 1812-20.
96. Chow ED, Liu OW, O'Brien S, et al. Exploration of whole-genome responses of the human AIDS-associated yeast pathogen Cryptococcus neoformans var grubii: nitric oxide stress and body temperature. *Curr Genet* 2007;**52**:137-48.
97. Chang YC, Kwon-Chung KJ. Complementation of a capsule-deficiency mutation of *Cryptococcus neoformans* restores its virulence. *Mol Cell Biol* 1994;**14**:4912-9.
98. Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. Washington: ASM Press; 1998. p. 409.
99. Zaragoza O, Chrisman CJ, Castelli MV, et al. Capsule enlargement in *Cryptococcus neoformans* confers resistance to oxidative stress suggesting a mechanism for intracellular survival. *Cell Microbiol* 2008;**10**:2043-57.
100. Klutts JS, Doering TL. Cryptococcal xylosyltransferase 1 (Cxt1p) from Cryptococcus neoformans plays a direct role in the synthesis of capsule polysaccharides. *J Biol Chem* 2008 May 23;**283**(21), 14327-34.
101. Alspaugh JA, Perfect JR, Heitman J. *Cryptococcus neoformans* mating and virulence are regulated by the G-protein gamma subunit GPA1 and cAMP. *Genes Dev* 1997;**11**:3206-17.
102. Salas SD, Bennett JE, Kwon-Chung KJ, et al. Effect of the laccase gene, CNLAC1, on virulence of *Cryptococcus neoformans*. *J Exp Med* 1996;**184**:377-86.
103. Nosanchuk JD, Rosas AL, Lee SC. Melanisation of *Cryptococcus neoformans* in human brain tissue. *Lancet* 2000;**355**:2049-50.
104. Rosas AL, Nosanchuk JD, Feldmesser M. Synthesis of polymerized melanin by *Cryptococcus neoformans* in infected rodents. *Infect Immun* 2000;**68**:2845-53.
105. Odom A, Muir S, Lim E, et al. Calcineurin is required for virulence of *Cryptococcus neoformans*. *EMBO J* 1997;**16**: 2576-89.
106. Alspaugh JA, Cavallo LM, Perfect JR, et al. *RAS1* regulates filamentation, mating, and growth at high temperature of *Cryptococcus neoformans*. *Mol Microbiol* 2000;**36**:352-65.
107. Erickson T, Liu L, Gueylkian A, et al. Multiple virulence factors of *Cryptococcus neoformans* are dependent on VPH1. *Mol Microbiol* 2001;**42**:1121-3.
108. Perfect JR. *Crytococcus neoformans:* The yeast that likes it hot. *FEMS Yeast Res* 2006;**6**:463-8.
109. Cox GM, McDade HC, Chen SC, et al. Extracellular phospholipase activity is a virulence factor for *Cryptococcus neoformans*. *Mol Microbiol* 2001;**39**:166-75.
110. Cox GM, Mukherjee J, Cole GT, et al. Urease as a virulence factor in experimental cryptococcosis. *Infect Immun* 2000;**68**:443-8.
111. Del Poeta M, Cruz MC, Cardenas ME, et al. Synergistic antifungal activities of bafilomycin A(1), fluconazole, and the pneumocandin MK-0991/caspofungin acetate (L-743,873) with calcineurin inhibitors FK506 and L-685,818 against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:739-46.
112. Murphy JW. Cryptococcal immunity and immunostimulation. *Adv Exp Med Biol* 1992;**319**:225-30.
113. Levitz SM. Overview of host defenses in fungal infections. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:S37-42.
114. Schwartz DA. Characterization of the biological activity of *Cryptococcus* infections in surgical pathology. *Ann Clin Lab Sci* 1988;**18**:388-97.
115. Lipscomb MF. Lung defenses against opportunistic infections. *Chest* 1989;**96**:1393-9.
116. Lee SC, Dickson DW, Casadevall A. Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: Analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum Pathol* 1996;**27**:839-47.
117. Aguirre K, Havell EA, Gibson GW, et al. Role of tumor necrosis factor and gamma interferon in acquired resistance to *Cryptococcus neoformans* in the central nervous system of mice. *Infect Immun* 1995;**63**:1725-31.
118. Kawakami K, Tohyama M, Teruya K. Contribution of interferon-gamma in protecting mice during pulmonary and disseminated infection with *Cryptococcus neoformans*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996;**13**:133-40.
119. Huffnagle GB, Strieter RM, McNeil LK. Macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-alpha) is required for the efferent phase of pulmonary cell-mediated immunity to a *Cryptococcus neoformans* infection. *J Immunol* 1997;**159**: 318-27.
120. Huffnagle GB, Traynor TR, McDonald RA. Leukocyte recruitment during pulmonary *Cryptococcus neoformans* infection. *Immunopharmacology* 2000;**48**:231-6.
121. Hill JO. CD4 T cells cause multinucleated giant cells to form around *Cryptococcus neoformans* and confine the yeast within the primary site of infection in the respiratory tract. *J Exp Med* 1992;**175**:1685-9.
122. Levitz SM. Macrophage-Cryptococcus interactions. In: Zwilling BS, Eisenstein TK, editors. *Macrophage-Pathogen Interactions*. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 533-4.
123. Alvarez M, Casadevall A. Cell-to-cell spread and massive vacuole formation after Cryptococcus neoformans infection of murine macrophages. *BMC Immunol* 2007;**8**:16.
124. Feldmesser M, Kress Y, Novikoff P, et al. *Cryptococcus neoformans* is a facultative intracellular pathogen in murine pulmonary infection. *Infect Immun* 2000;**68**:4225-37.
125. Feldmesser M, Tucker SC, Casadevall A. Intracellular parasitism of macrophages by *Cryptococcus neoformans*. *Trends Microbiol* 2001;**9**:273-8.
126. Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, et al. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;**4**:770-6.
127. Giles SS, Zaas AK, Reidy MF, et al. Cryptococcus neoformans is resistant to surfactant protein A mediated host defense mechanisms. *PLoS ONE* 2007;**2**:e1370.
128. Nakamura K, Kinjo T, Saijo S, et al. Dectin-1 is not required for the host defense to Cryptococcus neoformans. *Microbiol Immunol* 2007;**51**:1115-9.
129. Nakamura K, Miyagi K, Koguchi Y, et al. Limited contribution of Toll-like receptor 2 and 4 to the host response to a fungal infectious pathogen, Cryptococcus neoformans. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;**47**:148-54.
130. Meletiadis J, Walsh TJ, Choi EH, et al. Study of common functional genetic polymorphisms of FCGR2A, 3A and 3B genes and the risk for cryptococcosis in HIV-uninfected patients. *Med Mycol* 2007;**45**:513-8.
131. Henderson DK, Bennett JE, Huber MA. Long-lasting specific immunologic unresponsiveness associated with cryptococcal meningitis. *J Clin Invest* 1982;**69**:1185-90.
132. Wong B, Perfect JR, Beggs S, et al. Production of the hexitol d-mannitol by *Cryptococcus neoformans* in vitro and in rabbits with experimental meningitis. *Infect Immun* 1990;**58**:1664-70.
133. Williamson PR. Biochemical and molecular characterization of the diphenol oxidase of *Cryptococcus neoformans*: Identification as a laccase. *J Bacteriol* 1994;**176**:656-64.
134. Noverr MC, Phare SM, Toews GB, et al. Pathogenic yeasts *Cryptococcus neoformans* and *Candida albicans* produce immunomodulatory prostaglandins. *Infect Immun* 2001;**69**:2957-63.
135. Vecchiarelli A, Casadevall A. Antibody-mediated effects against *Cryptococcus neoformans*: Evidence for interdependency and collaboration between humoral and cellular immunity. *Res Immunol* 1998;**149**:321-33.
136. Mukherjee J, Sharff MD, Casadevall A. Protective murine monoclonal antibodies to *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1992;**60**:4534-41.
137. Sanford JE, Lupan DM, Schlageter AM, et al. Passive immunization against *Cryptococcus neoformans* with an isotype-switch family of monoclonal antibodies reactive with cryptococcal polysaccharide. *Infect Immun* 1990;**58**:1919-23.
138. Dromer F, Charreire J, Contrepois A, et al. Protection of mice against experimental cryptococcosis by anti-*Cryptococcus neoformans* monoclonal antibody. *Infect Immun* 1987;**55**:749-52.
139. Casadevall A. Antibody immunity and invasive fungal infections. *Infect Immun* 1995;**63**:4211-8.
140. Rosas AL, Nosanchuk JD, Casadevall A. Passive immunization with melanin-binding monoclonal antibodies prolongs survival in mice with lethal *Cryptococcus neoformans* infection. *Infect Immun* 2001;**69**:3410-2.
141. Rodriques ML, Travassos LR, Miranda KR. Human antibodies against a purified glucosylceramide from *Cryptococcus neoformans* inhibit cell budding and fungal growth. *Infect Immun* 2000;**68**:7049-60.
142. Fleuridor R, Lyles RH, Pirofski L. Quantitative and qualitative differences in the serum antibody profiles of human immunodeficiency virus-infected persons with and without *Cryptococcus neoformans* meningitis. *J Infect Dis* 1999;**180**:1526-35.
143. Larsen RA, Pappas PG, Perfect J, et al. Phase I evaluation of the safety and pharmacokinetics of murine-derived anticryptococcal antibody 18B7 in subjects with treated cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**:952-8.
144. Baker RD. The primary pulmonary lymph node complex of cryptococcosis. *Am J Clin Pathol* 1976;**65**:83-92.
145. Salyer WR, Salyer DC, Baker RD. Primary complex of *Cryptococcus* and pulmonary lymph nodes. *J Infect Dis* 1974;**130**:74-7.
146. Garcia-Hermoso D, Janbon G, Dromer F. Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:3204-9.
147. Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 1989;**3**: 77-102.
148. Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M, et al. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985;**103**:533-8.
149. Zuger A, Louie E, Holzman RS, et al. Cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Diagnostic features and outcome of treatment. *Ann Intern Med* 1986;**104**:234-40.
150. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;**321**:794-9.
151. Clark RA, Greer D, Atkinson W, et al. Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with acquired immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1990; **12**:768-77.
152. Duperval R, Hermans PE, Brewer NS, et al. Cryptococcosis, with emphasis on the significance of isolation of *Cryptococcus neoformans* from the respiratory tract. *Chest* 1977;**72**:13-9.
153. Henson DJ, Hill AR. Cryptococcal pneumonia: A fulminant presentation. *Am J Med* 1984;**228**:221.
154. Kent TH, Layton JM. Massive pulmonary cryptococcosis. *Am J Clin Pathol* 1962;**38**:596-604.
155. Murray RJ, Becker P, Furth P, et al. Recovery from cryptococcemia and the adult respiratory distress syndrome in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1988;**93**:1304-7.
156. Warr W, Bates JH, Stone A. The spectrum of pulmonary cryptococcosis. *Ann Intern Med* 1968;**69**:1109-16.
157. Kahn FW, England DM, Jones JM. Solitary pulmonary nodule due to *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Med* 1985;**78**:677-81.
158. Riley E, Cahan WG. Pulmonary cryptococcosis followed by pulmonary tuberculosis: A case report. *Am Rev Respir Dis* 1972;**106**:594-9.
159. Dalgleish AG. Concurrent hydatid disease and cryptococcosis in a 16-year-old girl. *Med J Aust* 1981;**2**:144-5.
160. Feigin DS. Pulmonary cryptococcosis: Radiologic-pathologic correlates of its three forms. *AJR Am J Roentgenol* 1983;**141**:1263-72.
161. Aberg JA, Mundy LM, Powderly WG. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 1999;**115**:734-40.
162. Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, et al. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: Factors associated with disseminated disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;**27**:937-43.
163. Woods ML, MacGinley R, Eisen DP, et al. HIV combination therapy: Partial immune restitution unmasking latent cryptococcal infection. *AIDS* 1998;**12**:1491-4.
164. Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Infect Immun* 2002;**35**:128-33.
165. Cinti SK, Armstrong WS, Kaufman CA. Recurrence of increased intracranial pressure with antiretroviral therapy in an AIDS patient with cryptococcal meningitis. *Mycoses* 2003;**44**:497-501.
166. Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: Influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:611-6.
167. Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:28-34.
168. Chen S, Sorrell T, Nimmo G, et al. Epidemiology and host and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:499-508.
169. Borton LK, Wintroub BU. Disseminated cryptococcosis presenting as herpetiform lesions in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1984;**10**:387-90.
170. Schupbach CW, Wheeler CE, Briggaman RA. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. *Arch Dermatol* 1976;**112**:1734-4.
171. Concus AP, Helfand RF, Imber MJ, et al. Cutaneous cryptococcosis mimicking *Molluscum contagiosum* in a patient with AIDS. *J Infect Dis* 1988;**158**:897-8.
172. Pema K, Diaz J, Guerra LG, et al. Disseminated cutaneous cryptococcosis: Comparison of clinical manifestations in the pre-AIDS and AIDS eras. *Arch Intern Med* 1994;**154**: 1032-4.
173. Gauder JP. Cryptococcal cellulitis. *JAMA* 1977;**237**:672-3.
174. Mayers DL, Martone WJ, Mandell GL. Cutaneous cryptococcosis mimicking gram-positive cellulitis in a renal transplant patient. *South Med J* 1981;**74**:1032-3.
175. Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Estrada JA, et al. Cutaneous mixed infections in AIDS. *Am J Dermatopathol* 1990;**12**:63-6.
176. Neuville S, Dromer F, Morin O, et al. Primary cryptococcosis: A distinct clinical entity. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:347.

177. Odom A, Del Poeta M, Perfect J, et al. The immunosuppressant FK506 and its non-immunosuppressive analog L-685,818 are toxic to *Cryptococcus neoformans* by inhibition of a common target protein. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;**41**:156-61.
178. Braman RT. Cryptococcosis (torulopsis) of prostate. *Urology* 1981;**17**:284-6.
179. Plunkett JM, Turner BI, Tallent MB. Cryptococcal septicemia associated with urologic instrumentation in a renal allograft recipient. *J Urol* 1981;**125**:241-2.
180. Larsen RA, Bozzette S, McCutchan A, et al. Persistent *Cryptococcus neoformans* infection of the prostate after successful treatment of meningitis. *Ann Intern Med* 1989;**111**:125-8.
181. Staib F, Seibold M, L'age M, et al. *Cryptococcus neoformans* in the seminal fluid of an AIDS patient: A contribution to the clinical course of cryptococcosis. *Mycoses* 1989;**32**:171-80.
182. Perfect JR, Seaworth B. Penile cryptococcosis with a review of mycotic infections of the penis. *Urology* 1985;**25**:528-31.
183. Blocher KS, Weeks JA, Noble RC. Cutaneous cryptococcal infection presenting as vulvar lesion. *Genitourin Med* 1987;**63**:341-3.
184. Okun E, Butler WT. Ophthalmologic complications of cryptococcal meningitis. *Arch Ophthalmol* 1964;**71**:52-7.
185. Doft BH, Curtin VT. Combined ocular infection with cytomegalovirus and cryptococcosis. *Arch Ophthalmol* 1982;**100**:1800-3.
186. Crump JR, Elner SG, Elner VM, et al. Cryptococcal endophthalmitis: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:1069-73.
187. Denning DW, Armstrong RW, Fishman M, et al. Endophthalmitis in a patient with disseminated cryptococcosis and AIDS who was treated with itraconazole. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:1126-30.
188. Johnston SR, Corbett EL, Foster O, et al. Raised intracranial pressure and visual complications in AIDs patients with cryptococcal meningitis. *J Infect* 1992;**24**:185-9.
189. Rex JH, Larsen RA, Dismukes WE, et al. Catastrophic visceral loss due to *Cryptococcus neoformans* meningitis. *Medicine* 1993;**72**:207-24.
190. Behrman RE, Masci JR, Nicholas P. Cryptococcal skeletal infections: Case report and review. *Rev Infect Dis* 1990;**12**:181-90.
191. Ross JJ, Katz JD. Cryptococcal meningitis and sarcoidosis. *J Infect Dis* 2002;**34**:937-9.
192. Yinnon AM, Solages A, Treanor JJ. Cryptococcal peritonitis: report of a case developing during continuous ambulatory peritoneal dialysis and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:736-41.
193. Sungkanuparph S, Vibhagool A, Pracharktam R. Spontaneous cryptococcal peritonitis in cirrhotic patients. *J Postgrad Med* 2002;**48**:201-2.
194. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:1756-61.
195. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1192-9.
196. Ecevit IZ, Clancy CJ, Schmalfuss IM, et al. The poor prognosis of central nervous system cryptococcosis among nonimmunosuppressed patients: A call for better disease recognition and evaluation of adjuncts to antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:1443-7.
197. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. *Lancet Infect Dis* 2007;**7**:395-401.
198. Huffnagle KE, Gander RM. Evaluation of Gen-probe's *Histoplasma capsulatum* and *Cryptococcus neoformans* ACCU probes. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:419-21.
199. Mitchell TG, Freedman EZ, White TJ, et al. Unique oligonucleotide primers in PCR for identification of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:253-5.
200. Staib F. *Cryptococcus neoformans* und *Guizotia abyssinica* (syn. G. oleifera) Farbreaktion fur C. neoformans. *Zbl Hyg* 1962;**148**:466-75.
201. Kwon-Chung KJ, Polacheck I, Bennett JE. Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotypes A and D) and *Cryptococcus neoformans* var *gattii* (serotypes B and C). *Ann Intern Med* 1985;**103**:533-8.
202. Ikeda R, Shinoda R, Fukazawa Y, et al. Antigenic characterization of *Cryptococcus neoformans* serotypes and its application of serotyping of clinical isolates. *J Clin Microbiol* 1982;**16**:22-9.
203. Crampin AC, Matthews RC, Hall D, et al. PCR fingerprinting *Cryptococcus neoformans* by random amplification of polymorphic DNA. *J Med Vet Mycol* 1993;**31**:463-5.
204. Spitzer ED, Spitzer SG. Use of a dispersed repetitive DNA element to distinguish clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:1094-7.
205. Varma A, Kwon-Chung KJ. DNA probe for strain typing of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2960-7.
206. Goodman JS, Kaufman L, Loening MG. Diagnosis of cryptococcal meningitis: Detection of cryptococcal antigen. *N Engl J Med* 1971;**285**:434-6.
207. Kauffman CA, Bergman AG, Severance PJ, et al. Detection of cryptococcal antigen. Comparison of two latex agglutination tests. *Am J Clin Pathol* 1981;**75**:106-9.
208. Snow RM, Dismukes WE. Cryptococcal meningitis: Diagnostic value of cryptococcal antigen in cerebrospinal fluid. *Arch Intern Med* 1975;**135**:1155-7.
209. McManus EJ, Jones JM. Detection of a *Trichosporon beigelii* antigen cross-reactive with *Cryptococcus neoformans* capsular polysaccharides in serum from a patient with disseminated trichosporon infection. *J Clin Microbiol* 1985;**21**:681-5.
210. Chanock SJ, Toltzis P, Wilson C. Cross-reactivity between *Stomatococcus mucilaginosus* and latex agglutination for cryptococcal antigen. *Lancet* 1993;**342**:1119-20.
211. Baughman RP, Rhodes JC, Dohn MN, et al. Detection of cryptococcal antigen in bronchoalveolar lavage fluid: A prospective study of diagnostic utility. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:1226-9.
212. Desmet P, Kayembe KD, DeVroey C. The value of cryptococcal serum antigen screening among HIV-positive AIDS patients in Kinshasa, Zaire. *AIDS* 1989;**3**:77-8.
213. Hoffman S, Stenderup J, Mathiesen LR. Low yield of screening for cryptococcal antigen by latex agglutination assay on serum and cerebrospinal fluid from Danish patients with AIDS or ARC. *Scand J Infect Dis* 1991;**23**:697-702.
214. Feldmesser M, Harris C, Reichberg S, et al. Serum cryptococcal antigen in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:827-30.
215. Manfredi R, Moroni A, Mazzoni A, et al. Isolated detection of cryptococcal polysaccharide antigen in cerebrospinal fluid samples from patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:849-50.
216. Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, et al. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: Value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1994;**18**:789-92.
217. Hunt Jr KK, Enquist RW, Bowen TE. Multiple pulmonary nodules with central cavitation. *Chest* 1976;**69**:529-30.
218. Khoury MB, Godwin JD, Ravin CE, et al. Thoracic cryptococcosis: Immunologic competence and radiologic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1984;**141**:893-6.
219. McAllister CK, Davis Jr CE, Ognibene AJ, et al. Cryptococcal pleuro-pulmonary disease: Infection of the pleural fluid in the absence of disseminated cryptococcosis—case report. *Milit Med* 1984;**149**:684-6.
220. Young EJ, Hirsh DD, Fainstein V, et al. Pleural effusions due to *Cryptococcus neoformans*: A review of the literature and report of two cases with cryptococcal antigen determinations. *Am Rev Respir Dis* 1980;**121**:743-6.
221. Zlupko GM, Fochler FJ, Goldschmidt ZH. Pulmonary cryptococcosis presenting with multiple pulmonary nodules. *Chest* 1980;**77**:575.
222. Clark RA, Greer DL, Valainis GT, et al. *Cryptococcus neoformans* pulmonary infection in HIV-1–infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;**3**:480-5.
223. Miller WT, Edelman JM. Cryptococcal pulmonary infection in patients with AIDS: Radiographic appearance. *Radiology* 1990;**175**:725-8.
224. Cornell SH, Jacoby CG. The varied computed tomographic appearance of intracranial cryptococcosis. *Radiology* 1982;**143**:703-7.
225. Tan CT, Kuan BB. *Cryptococcus* meningitis, clinical–CT scan considerations. *Neuroradiology* 1987;**29**:43-6.
226. Long JA, Herdt JR, DiChiro G, et al. Cerebral mass lesions in torulosis demonstrated by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1980;**4**:766-9.
227. Poprich MJ, Arthur RH, Helmer E. CT of intracranial cryptococcosis. *AJR Am J Roentgenol* 1990;**154**:603-6.
228. Wehn SM, Heinz R, Burger PC. Dilated Virchow-Robin spaces in cryptococcal meningitis associated with AIDS: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1989;**13**:756-62.
229. Ingram CW, Haywood HB, Morris VM, et al. Cryptococcal ventricular peritoneal shunt infection: Clinical and epidemiological evaluation of two closely associated cases. *Infect Immun* 1993;**14**:719-22.
230. Hospenthal D, Bennett JE. Persistence of cryptococcomas on neuroimaging. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:1303-6.
231. Saag MS, Graybill JR, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:710-8.
232. Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, et al. Clinical presentation, natural history and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad Med* 2001;**77**:769-73.
233. Ghannoun MA, Ibrahim AS, Fu Y, et al. Susceptibility testing of *Cryptococcus neoformans*: A microdilution technique. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2881-6.
234. Valez JD, Allendoerfer R, Luther M, et al. Correlation of *in vitro* azole susceptibility with in vivo response in a murine model of cryptococcal meningitis. *J Infect Dis* 1993;**168**:508-10.
235. Aller AI, Martin-Manzuelos E, Lozano F, et al. Correlation of fluconazole MICs with clinical outcome in cryptococcal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:1544-8.
236. Witt MD, Lewis RJ, Larsen RA, et al. Identification of patients with acute AIDS-associated cryptococcal meningitis who can be effectively treated with fluconazole: The role of antifungal susceptibility testing. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:322-8.
237. Spitzer ED, Spitzer SG, Freundlich LF, et al. Persistence of initial infection in recurrent *Cryptococcus neoformans* meningitis. *Lancet* 1993;**341**:595-6.
238. Casadevall A, Spitzer ED, Webb D, et al. Susceptibilities of serial *Cryptococcus neoformans* isolates from patients with recurrent cryptococcal meningitis to amphotericin B and fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;**37**:1383-6.
239. Haynes KA, Sullivan DJ, Coleman DC, et al. Involvement of multiple *Cryptococcus neoformans* strains in a single episode of cryptococcosis and reinfection with novel strains in recurrent infection demonstrated by random amplification of polymorphic DNA and DNA fingerprinting. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:99-102.
240. Perfect JR, Cox GM. Drug resistance in *Cryptococcus neoformans*. *Drug Resist Updat* 1999;**2**:259-6.
241. Bicanic T, Harrison T, Niepieklo A, et al. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: The role of fluconazole resistance and immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:1069-73.
242. Sarosi GA, Parker JD, Doto IL, et al. Amphotericin B in cryptococcal meningitis: Long-term results of treatment. *Ann Intern Med* 1969;**71**:1079-87.
243. Bennett JE, Dismukes W, Duma RJ, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979;**301**:126-31.
244. Utz JP, Garrigues IL, Sande MA, et al. Therapy of cryptococcosis with a combination of flucytosine and amphotericin B. *J Infect Dis* 1975;**132**:368-73.
245. deLalla F, Pellizzer G, Vaglia A. Amphotericin B as primary therapy for cryptococcosis in patients with AIDS: Reliability of relatively high doses administered over a relatively short period. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:263-6.
246. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 1997;**11**:1463-71.
247. Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, et al. Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:315-21.
248. Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 2005;**40**(Suppl 6), S409-13.
249. Coker RJ, Viviani M, Gazzard BG, et al. Treatment of cryptococcosis with liposomal amphotericin B (AmBisome) in 23 patients with AIDS. *AIDS* 1993;**7**:829-35.
250. Tansuphaswadikul S, Nantawat W, Phonrat B, et al. Comparison of one-week with two-week regimens of amphotericin B both followed by fluconazole in the treatment of cryptococcal meningitis among AIDS patients. *J Med Assoc Thai* 2006;**89**:1677-85.
251. Utz JP, Shadomy S, McGehee RF. Flucytosine. *N Engl J Med* 1972;**286**:777-8.
252. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 1987;**317**:334-41.
253. van der Horst C, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;**337**:15-21.
254. DeGans J, Portegies P, Tiessens G. Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *AIDS* 1992;**6**:185-90.
255. Larsen RA, Leal MAE, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. *Ann Intern Med* 1990;**113**:183-7.
256. Stamm AM, Diasio RB, Dismukes WE, et al. Toxicity of amphotericin B plus flucytosine in 194 patients with cryptococcal meningitis. *Am J Med* 1987;**83**:236-42.
257. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:291-6.
258. Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, et al. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS ONE* 2008;**3**:e2870.
259. Stern JJ, Hartman BJ, Sharkey P, et al. Oral fluconazole therapy for patients with the acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcosis: Experience with 22 patients. *Am J Med* 1988;**85**:477-80.
260. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, et al. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: Retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 1996;**22**(Suppl 2), S154-60.
261. Yamaguchi H, Ikemoto H, Watanabe K, et al. Fluconazole monotherapy for cryptococcosis in non-AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;**15**:787-92.
262. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1992;**326**:83-9.
263. Berry AJ, Rinaldi MG, Graybill JR. Use of high-dose fluconazole as salvage therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;**36**:690-2.
264. Bozette SA, Larsen RA, Chiu J, et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991;**324**:580-4.
265. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;**326**:793-8.
266. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, et al. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch Intern Med* 1989;**149**:2301-8.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

267. Viviani MA, Tortorano AM, Langer M, et al. Experience with itraconazole in cryptococcosis and aspergillosis. *J Infect* 1989;**18**:151-65.
268. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less common, emerging or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1122-31.
269. Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;**56**:745-5.
270. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated crytpococcal meningitis: Feasibility and power of quantitative CSF cultures to determine fungicidal activity. *Lancet* 2004;**363**:1764-7.
271. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:741-5.
272. Martinez E, Garcia-Viejo MA, Marcos MA. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;**14**:2615-7.
273. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus–infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: A prospective, multicenter randomized study. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1329-31.
274. Fujita NK, Reynard M, Sapico FL, et al. Cryptococcal intracerebral mass lesions. *Ann Intern Med* 1981;**94**:382-8.
275. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:47-54.
276. Denning DW, Armstrong RW, Lewis BH, et al. Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991;**91**:267-72.
277. Van Gemert HM, Vermeulen M. Treatment of impaired consciousness with lumbar punctures in a patient with cryptococcal meningitis and AIDS. *Clin Neurol Neurosurg* 1991;**93**:257-8.
278. Yadav YR, Perfect JR, Friedman A. Successful treatment of cryptococcal ventriculo-atrial shunt infection with systemic therapy alone. *Neurosurgery* 1988;**23**:317-22.
279. Pappas PG, Bustamante B, Ticona E, et al. Recombinant interferon-gamma 1b as adjunctive therapy for AIDS-related acute cryptococcal meningitis. *J Infect Dis* 2004;**189**:2185-91.
280. Jongwutiwes U, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S. Impact of antiretroviral therapy on the relapse of cryptococcosis and survival of HIV-infected patients with cryptococcal infection. *Curr HIV Res* 2007;**5**:355-60.
281. White M, Cirrincione C, Blevins A, et al. Cryptococcal meningitis with AIDS and patients with neoplastic disease. *J Infect Dis* 1992;**165**:960-6.
282. Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis: A study of 111 cases. *Ann Intern Med* 1974;**80**:176-81.
283. Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O, et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med* 2007;**4**:e21.
284. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;**20**:507-44.
285. Nightingale SD, Cal SX, Peterson DM, et al. Primary prophylaxis with fluconazole against systemic fungal infections in HIV-positive patients. *AIDS* 1992;**6**:191-4.
286. Powderly WG, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;**332**:700-5.
287. Chetchotisakd P, Sungkanuparph S, Thinkhamrop B, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of primary cryptococcal meningitis prophylaxis in HIV-infected patients with severe immune deficiency. *HIV Med* 2004;**5**:140-3.
288. Devi SJ, Scheerson R, Egan W, et al. *Cryptococcus neoformans* serotype A glucuronoxylomannan protein conjugate vaccines: Synthesis, characterization, and immunogenicity. *Infect Immun* 1991;**59**:3700-7.
289. Mukherjee J, Pirofski LA, Scharff MD, et al. Antibody-mediated protection in mice with lethal intracerebral *Cryptococcus neoformans* infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;**90**:3636-40.
290. Mukherjee J, Zuckier LS, Scharff MD, et al. Therapeutic efficacy of monoclonal antibodies to *Cryptococcus neoformans* glucuronoxylomannan alone and in combination with amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;**38**:580-7.

264 Histoplasma capsulatum

GEORGE S. DEEPE, JR.

Histoplasma capsulatum es una de las causas más frecuentes de infección en el medio oeste y el sudeste de Estados Unidos. La histoplasmosis, que se adquiere al inhalar fragmentos del micelio y microconidios, suele ser autolimitada, pero puede producir una infección potencialmente mortal en los pacientes con enfermedades preexistentes. Este patógeno sigue siendo una causa frecuente de infección oportunista entre los pacientes cuyo sistema inmunitario esta deteriorado por fármacos o por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Es improbable que esta tendencia creciente disminuya, pues el reservorio de *H. capsulatum* (el suelo) nunca desaparecerá.

Historia

H. capsulatum se descubrió en diciembre de 1905, cuando Samuel Darling, un anatomopatólogo destinado en Panamá, examinó los tejidos viscerales y la médula ósea procedentes de un varón joven de Martinica cuya muerte se atribuyó en un principio a tuberculosis miliar[1]. Al mirar por el microscopio, Darling se sobrecogió por la presencia de numerosos corpúsculos, la mayoría de los cuales eran intracelulares. Influenciado por las descripciones de Leishman y Donovan, pensó, de manera equivocada, que este microorganismo era un protozoo. Debido a la carencia de cinetoplasto, Darling asumió que era una especie diferente de *Leishmania* y la denominó *Histoplasma capsulatum* porque parecía exhibir una cápsula. No fue hasta 1912, después de revisar muestras tisulares, cuando da Rocha-Lima sugirió que el microorganismo se asemejaba más a una levadura que a un protozoo[2]. Poco más de 20 años después, el microorganismo se aisló al fin en un medio artificial y se observó que crecía como un moho a temperatura ambiente y como una levadura a 37 °C[3].

Durante muchos años, los médicos han considerado que la presencia de calcificaciones pulmonares era sinónimo de tuberculosis cicatrizada. Amos Christie, un pediatra de la Universidad de Vanderbilt, descartó esta máxima[4,5]. La existencia de reactividad cutánea a un reactivo elaborado a partir de la fase micelial del microorganismo en un lactante con histoplasmosis diseminada motivó la realización de pruebas a gran escala durante la década de 1930. Este esfuerzo produjo el sorprendente descubrimiento de que la histoplasmosis era muy prevalente en los valles de los ríos Ohio y Mississippi[5]. Además, se determinó que muchos casos de las presuntas tuberculosis, cuyo diagnóstico se basaba en la presencia de nódulos calcificados en las radiografías de tórax, en realidad eran casos de histoplasmosis[6]. Por último, se demostró que muchas personas hospitalizadas en los sanatorios de tuberculosis de las regiones del medio oeste y del sudeste de Estados Unidos fueron ingresadas de forma equivocada, pues sufrían histoplasmosis en lugar de tuberculosis. Algunas de ellas contrajeron la tuberculosis mientras convivían en salas abiertas con pacientes que padecían tuberculosis pulmonar activa.

Ecología y epidemiología

Se han descrito casos de histoplasmosis en todos los continentes, excepto en la Antártida. *H. capsulatum* es un hongo habitante del suelo, que se ha aislado en muchas regiones del mundo y suele asociarse a los valles fluviales; las regiones más endémicas son los valles de los ríos Ohio y Mississippi (fig. 264-1)[6]. Las condiciones que favorecen el crecimiento de este hongo en el suelo son una temperatura media de 22-29 °C, unas precipitaciones anuales de 890-1.270 mm y una humedad relativa del 67-87%. Estas condiciones suelen encontrarse en la zona templada, entre las latitudes de 45° norte a 30° sur[7]. El microorganismo se encuentra por lo general en los 20 cm más superficiales, y prefiere el suelo ácido, con un alto contenido de nitrógeno, y húmedo. En las zonas donde las aves descansan en sus posaderos, el hongo se encuentra con más frecuencia donde el guano está en descomposición y mezclado con la tierra[8]. Es esas zonas, las partículas infecciosas pueden superar las 10^5 por gramo de tierra. Es menos probable que el guano fresco contenga partículas infecciosas. Existe una fuerte asociación entre la presencia de excrementos de aves y de murciélagos y la de *H. capsulatum*. De hecho, el primer aislamiento del microorganismo de una fuente ambiental fue en un área adyacente a un corral de pollos. Las aves no se infectan por el hongo, y no se ha logrado aislar *H. capsulatum* de su cloaca. Los murciélagos, por el contrario, transportan al hongo en su aparato digestivo y lo pueden eliminar en sus deyecciones[9].

La remoción del suelo por excavaciones o edificaciones es uno de los medios más habituales de liberar elementos infecciosos que son inhalados y al final se depositan en los pulmones. Las personas implicadas en actividades recreativas o laborales que les expongan al suelo removido presentan un riesgo máximo de infección. Entre ellas están los espeleólogos que frecuentan las cuevas donde residen murciélagos, los agricultores y los obreros de la construcción al aire libre o que rehabilitan edificios que hayan sido habitados por aves o murciélagos. No se han descrito casos de transmisión interpersonal por vía pulmonar.

Aunque la reactividad a la histoplasmina de la prueba cutánea se distribuye de igual manera entre los varones y las mujeres, la enfermedad es más frecuente en los primeros, con una proporción de 4:1[10]. La incidencia de este trastorno puede estar sesgada debido a la asociación de la histoplasmosis pulmonar crónica con el tabaquismo, que durante muchos años ha sido una actividad dominada por los varones. A diferencia de la coccidioidomicosis, no se conocen diferencias referentes a la susceptibilidad o a la resistencia a la infección entre grupos raciales o étnicos.

H. capsulatum contiene de cuatro a siete cromosomas[11]. Las diferencias del número de éstos son evidentes entre las cepas. Al principio se podían distinguir dos quimiotipos del microorganismo, pero la aparición de la biología molecular ha mejorado los métodos para distinguir las cepas de *H. capsulatum*. Se han identificado ocho clados de este hongo mediante análisis molecular[12]: dos norteamericanas, dos latinoamericanas y una australiana, indonesia, euroasiática y africana. La diseminación de este hongo parece haberse originado en Latinoamérica entre 3 y 13 millones de años antes. Es interesante señalar que la mayoría de las cepas aisladas a partir de pacientes con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en St. Louis pertenecían al clado 1, y que dichas cepas eran mucho menos virulentas en los ratones[13]. Las diferencias genéticas pueden asociarse a manifestaciones clínicas variadas. Las cepas de *H. capsulatum* de ciertas regiones específicas de Sudamérica suelen producir lesiones cutáneas, pero no así las de Norteamérica. Este hallazgo sugiere una gran diversidad genética de *H. capsulatum*, cuya base puede ser que el hongo sufre una recombinación sexual en la naturaleza, lo que permite el intercambio de material genético.

Micología

H. capsulatum se clasifica como un miembro de la familia de los Ascomicetos y tiene una forma heterotálica que se designa *Ajellomyces capsulatum* (v. cap. 256). Se han descrito los tipos de apareamiento (+) y (–), y cuando se combinan en el medio de esporulación, producen cuerpos fructíferos que contienen ascis. Las cepas de los pacientes que portan el apareamiento (–) son de dos a siete veces más frecuentes que el tipo (+), aunque la proporción de los tipos de apareamiento en el suelo es de 1:1[14].

El microorganismo tiene dos formas: la fase de micelio y la de levadura. La primera se presenta a temperatura ambiente, y la segunda a temperaturas iguales o superiores a 37 °C. La fase saprofita o micelial

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

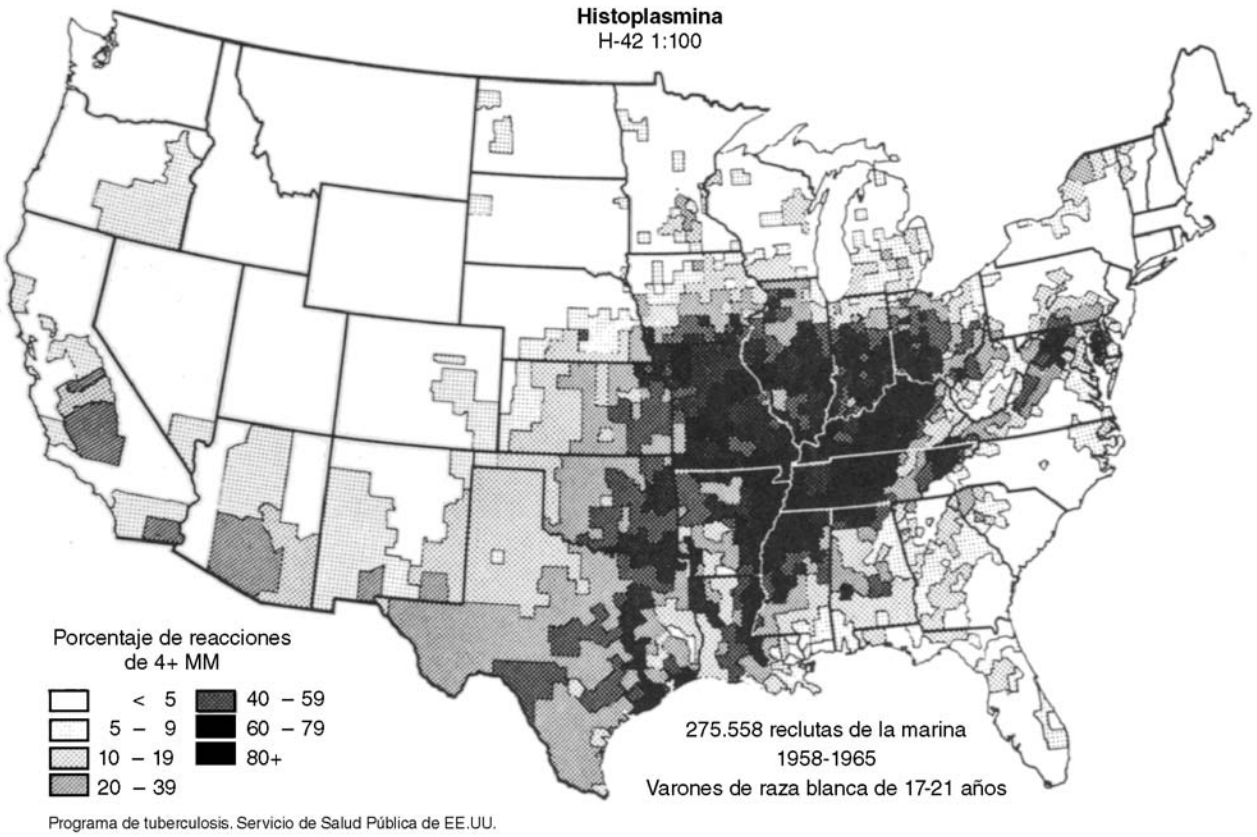


Figura 264-1 **Reactividad a la histoplasmina en la parte continental de Estados Unidos entre reclutas de la marina.** *(De Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT y cols. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States.* Am Rev Respir Dis. *1969;99[Parte 2]:1-111, con autorización.)*

puede dividirse en dos tipos de colonias, marrón (M) y albina (A). El tipo A crece más rápido en cultivo y pierde la capacidad de producir esporas después del subcultivo prolongado. El tipo M genera un pigmento marrón. Las células de levadura del tipo M son más virulentas que las del tipo A.

Debido a la falta de medios normalizados, los elementos básicos de las necesidades nutricionales del microorganismo están mal definidos. El hongo requiere vitaminas, tiamina, hierro y biotina. Se necesitan grupos sulfhidrilo en forma de cisteína o cistina para el crecimiento y el mantenimiento de la fase de levadura. Las fases de micelio y de levadura difieren en sus requerimientos de calcio. La quelación de este elemento en el medio inhibe el crecimiento de la fase de micelio, pero no el de la de levadura. La transición de la fase de micelio a la de levadura se asocia al aumento de la transcripción del ARN mensajero (ARNm) de una proteína de unión al calcio y con la síntesis de la misma. Aunque esta proteína se une al calcio, sigue sin estar clara su influencia en la adquisición del calcio[15].

La evaluación microscópica de la fase de micelio revela dos tipos de conidios. Los macroconidios son unos cuerpos ovoides grandes, de 8-15 µm de diámetro. Su superficie está decorada con salientes delgados que se describen como tuberculadas. Los microconidios son unos pequeños cuerpos ovalados y lisos, cuyo diámetro es de 2-5 µm (fig. 264-2). Se cree que estas formas constituyen la fase infectiva porque su tamaño es lo bastante pequeño como para alojarse en los bronquiolos terminales y en los alvéolos.

La transición de la fase saprofita a la de levadura es un paso fundamental en la infectividad del hongo. La exposición a una temperatura de 37 °C induce alteraciones genéticas, bioquímicas y físicas en el microorganismo que originan la producción de células de levadura mononucleadas. Estas formas son pequeñas, por lo general de 2-5 µm de diámetro, y se reproducen mediante gemación multipolar (fig. 264-3). El estímulo para la transición es el calor, y la variación de temperatura puede detectarse por un cambio de la fluidez de la membrana de la levadura. El análisis de conversión utilizando micromatrices ha puesto de relieve numerosas alteraciones en la expresión génica. El cambio se asociaba a la inducción de genes que contribuyen a la conidiación, la polaridad celular y la melanina[16]. Mediante mutagénesis de inserción se observó un factor de transcripción denominado *Ryp1* que es esencial para el crecimiento de las células de levadura a 37 °C[17]. Así pues, la complejidad del cambio del micelio a la levadura está empezando a delinearse.

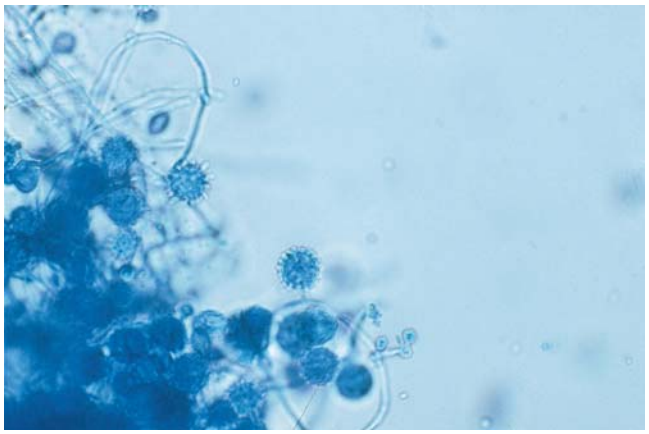


Figura 264-2 **Fase de micelio del *Histoplasma capsulatum*.** Se observan tanto macroconidias como microconidias.

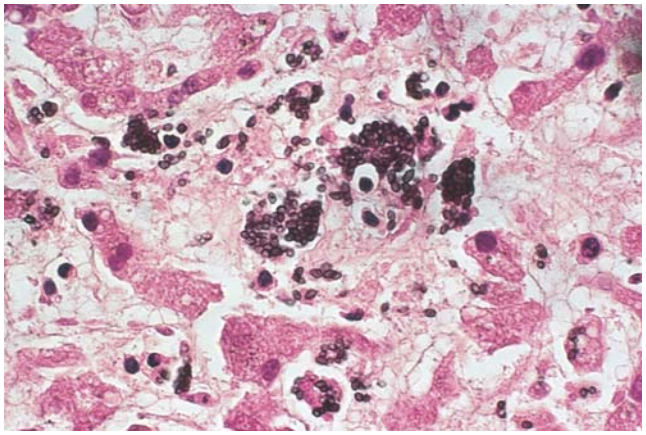


Figura 264-3 Células de levadura de *Histoplasma capsulatum* en un corte del hígado. (Tinción de metenamina-plata de Gomori, ×1000.)

Se han identificado tres etapas bioquímicas durante la conversión que sigue a la exposición a 37 °C. La etapa 1 se caracteriza por un desacoplamiento de la oxidación-fosforilación y una disminución de la síntesis del ácido ribonucleico (ARN) y de proteínas. En la etapa 2 no se detecta respiración, que se reanuda en la etapa 3. La cantidad de quitina y de α- y β-glucano difiere entre las dos fases.

Dentro de los tejidos, las células de levadura pueden poseer una morfología distinta de la forma ovoide habitual. Se han observado levaduras grandes o deformes en los tejidos y en las células epiteliales. Estos alomorfos pueden tener una menor cantidad de α-1,3-glucano y parece que son menos virulentos en los ratones que las levaduras con formas ovoides.

Patogenia

La falta de instrumentos idóneos para modificar la expresión génica en el interior de este hongo ha dificultado el estudio de su patogenia. Los adelantos tecnológicos han permitido desarrollar diversos sistemas, como un sistema de transformación para eliminar genes, para silenciar el ARN y para realizar una mutagénesis de inserción mediante *Agrobacterium tumifaciens*. Estos instrumentos crean la base para examinar la influencia de los genes y los reguladores génicos sobre la patobiología de *H. capsulatum*[18,19].

La transición de la fase de micelio a la de levadura es el determinante fundamental para establecer la infección[20]. Varios hallazgos apoyan este argumento. En primer lugar, es bastante infrecuente encontrar partículas de micelio en los tejidos de seres humanos o de mamíferos con infección establecida. Mejor dicho, se suelen detectar células de levadura. En segundo lugar, la exposición del micelio de *H. capsulatum* al ácido *p*-cloromercurifenilsulfónico (PCMS), un inhibidor sulfhidrílico, bloquea de forma irreversible la conversión a levadura, pero no altera el crecimiento de éstas ni del micelio. Los micelios tratados con PCMS no infectan a los animales.

Además del calcio, el hierro es otro elemento vital para la supervivencia de *H. capsulatum*. El microorganismo puede adquirir hierro del medio intracelular de tres modos: liberación de sideróforos captadores de hierro, producción de una reductasa férrica y modulación del pH para liberar el hierro de la transferrina. Se ha visto que el de α-1,3-glucano es un factor de virulencia clave en la patogenia de *H. capsulatum*[18]. La síntesis de este hidrato de carbono está regulada por una amilasa, y el glucano parece unirse a la dectina-1, y por tanto suprime la génesis de citocinas proinflamatorias importantes.

Una vez depositados los conidios en los alvéolos, se unen a la familia CD11/CD18 de las integrinas y son deglutidos por los neutrófilos y los macrófagos[21]. Es probable que la conversión del micelio a la fase de levadura sea, si no por completo, al menos de forma parcial, intracelular. La duración de la transición de fase varía desde horas a días. Tras la transformación de los conidios a levaduras en los pulmones, éstas migran, quizá de modo intracelular, hacia los ganglios linfáticos locales de drenaje y después a órganos situados a distancia que posean abundantes fagocitos mononucleares, como el hígado y el bazo. Las levaduras crecen con bastante facilidad en los macrófagos inactivos. La activación de la inmunidad celular es necesaria para restringir el crecimiento, y en una infección primaria este brazo de la inmunidad madura en 2 semanas.

En la infección pulmonar experimental, los neutrófilos constituyen una de las principales poblaciones celulares que emigran de forma precoz a los focos pulmonares infectados[22]. Estos granulocitos son capaces de inhibir el crecimiento de las células de levadura. Los constituyentes de los gránulos azurófilos expresan actividad fungistática, y las defensinas también inhiben el crecimiento de las células de levadura[23]. La eliminación de los neutrófilos murinos aumenta de forma considerable la susceptibilidad de los ratones a inóculos subletales con células de levadura[24]. Los neutrófilos desarrollan un estallido respiratorio en respuesta al hongo, pero los metabolitos del oxígeno son atrapados en el interior celular. A pesar del estallido, existen pocas pruebas de que los metabolitos tóxicos del oxígeno contribuyan a la actividad anti-*Histoplasma* de estos fagocitos.

Los macrófagos y las células dendríticas son las principales células efectoras de la resistencia del huésped a este hongo[21,25]. El destino de las levaduras en cada una de estas poblaciones celulares es diferente. Las levaduras proliferan dentro de los fagocitos mononucleares inactivos, pero esta forma es destruida por las células dendríticas. Como ya se ha mencionado, los macrófagos fagocitan a las levaduras a través de los receptores CD11/CD18, mientras que las células dendríticas utilizan el receptor de la fibronectina. La implicación de dos receptores distintos puede explicar en parte los diferentes destinos dentro de estas poblaciones celulares.

En los macrófagos murinos, un porcentaje elevado de las células de levadura se localiza dentro de fagolisosomas. La unión a los receptores CD11/CD18 y la entrada posterior a los macrófagos humanos esta mediada por la proteína de shock térmico 60 que se expresa en la superficie de la levadura[26]. El hongo debe enfrentarse a los contenidos adversos (p. ej., proteinasas ácidas) de este ambiente intensamente hostil. Un mecanismo por el que las levaduras sobreviven es mediante la alcalinización del fagolisosoma[27]. Las células de levadura aumentan el pH del compartimento fagocítico hasta 6-6,5. Una razón para mantener el pH dentro de un rango estrecho es que las células de levadura requieren hierro para crecer, y si el pH excede de 6,5, no pueden adquirir este elemento del huésped[21].

El óxido nítrico producido por los macrófagos murinos activados es un mediador fundamental de la actividad anti-*Histoplasma*. La capacidad de este metabolito del nitrógeno para oxidar el hierro puede explicar su potente actividad fungicida[28]. Sin embargo, su influencia en las infecciones de los seres humanos permanece desconocida porque no se ha descrito que los macrófagos humanos infectados con *H. capsulatum* produzcan óxido nítrico.

La interacción entre los macrófagos humanos y las levaduras difiere de modo substancial de la encontrada en los macrófagos murinos. La primera población celular desarrolla un enérgico estallido respiratorio en respuesta a las levaduras no opsonizadas[21], mientras que en las células murinas esto no ocurre, a no ser que las levaduras sean opsonizadas con anticuerpos y, por lo tanto, fagocitadas a través de los receptores Fc. Otra diferencia es que las células de levadura no residen de manera predominante en los fagolisosomas de los macrófagos humanos en soporte plástico, sino más bien en endosomas. Sin embargo, si los macrófagos humanos que sean adherentes a los geles de colágeno se exponen a las células de levadura, se desarrolla una fusión fagolisosómica masiva. Este proceso se asocia a una inhibición pronunciada del crecimiento de las levaduras de *H. capsulatum*.

Los macrófagos de las personas infectadas con el VIH manifiestan una actividad defectuosa de su interacción con *H. capsulatum*. Estas células se adhieren a un número de levaduras menor que las de los pacientes sin VIH, y existe una correlación directa entre el recuento de linfocitos T $CD4^+$ y la capacidad de los macrófagos de adherirse a las células de levadura. Una vez introducidas en las células, las levaduras crecen más deprisa dentro de los macrófagos de las personas infectadas por el VIH o en los macrófagos que se hayan infectado in vitro con una cepa de VIH con tropismo para macrófagos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La glucoproteína 120 de la cubierta del virus es la responsable de la inhibición de la unión de las levaduras a los macrófagos[21], pero no de la alteración de las características del crecimiento intrafagocitario de la levadura.

Dentro de los elementos de la respuesta inmunitaria adquirida, los linfocitos T son fundamentales para la eliminación del hongo. Los estudios experimentales indican que ni los linfocitos B ni los anticuerpos influyen en la resistencia del huésped, aunque se dispone de pocos datos. Los linfocitos $CD4^+$ son esenciales para controlar la infección primaria en ratones[24]. El papel fundamental de dichos linfocitos $CD4^+$ en esta especie se apoya en el hallazgo de que, en los animales infectados por el VIH, la mayoría de los casos de histoplasmosis se desarrolla cuando el recuento de linfocitos $CD4^+$ es inferior a 200/μl[29]. Los ratones deficientes en linfocitos $CD8^+$ presentan un deterioro de su capacidad para reducir la carga micótica, pero al final pueden eliminarla. Asimismo, los ratones con deficiencia para la β2-microglobulina que carecen de linfocitos T $CD8^+$ y de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I son más susceptibles a la infección que los controles, pero son capaces de esterilizar los tejidos[24]. Por el contrario, en la infección secundaria, la ausencia de linfocitos $CD4^+$ o $CD8^+$ disminuye la eficacia de la eliminación de las levaduras, pero los ratones sobreviven. La pérdida de la inmunidad protectora sólo se desarrolla cuando se eliminan ambos sistemas.

La contribución principal de los linfocitos T a las defensas del huésped es la liberación de citocinas que acaban por activar a los fagocitos mononucleares. El bloqueo del interferón-γ endógeno o la deficiencia congénita de esta linfocina en ratones provoca una susceptibilidad excepcional a la infección[24]. Otras citocinas de los ratones que son necesarias para la eliminación del microorganismo del huésped son la interleucina-12 y el factor de necrosis tumoral α. El bloqueo de la producción endógena de cualquiera de ellas provoca la muerte de los ratones. El efecto de la interleucina-12 está mediado a través de la inducción del interferón-γ[24]. Curiosamente, la interleucina-12 es relevante en la infección primaria, pero no en la histoplasmosis por reexposición[24]. Para controlar la infección primaria se necesitan tanto el factor de necrosis tumoral α como el interferón-γ, mientras que para controlar la infección secundaria se necesita el primero de ellos[24].

In vitro, el interferón-γ recombinante activa a los macrófagos peritoneales murinos para inhibir el crecimiento de las células de levadura. Los macrófagos de otras fuentes tisulares no responden a este estímulo o requieren la coestimulación con lipopolisacárido[21]. La acción anti-*Histoplasma* del interferón-γ está mediada por la limitación de la adquisición de hierro, y este efecto puede revertirse por la exposición a hierro adicional[28]. Por otra parte, los macrófagos humanos no responden al interferón-γ recombinante humano para inhibir el crecimiento de las células de levadura[21]. Las citocinas que activan estas células son el factor estimulante de las colonias de macrófagos, el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos y la interleucina-3[21], pero no se ha establecido el mecanismo mediante el cual estas citocinas inducen la actividad fungistática.

Aunque la infección está limitada por la inmunidad celular, los tejidos no se esterilizan. Las personas infectadas contienen levaduras, algunas de las cuales se mantienen viables durante muchos años. Los microorganismos latentes representan un riesgo pequeño, salvo si la persona sufre una inmunodepresión como resultado, bien de los potentes fármacos inmunodepresores utilizados para combatir los diferentes trastornos clínicos, bien de virus inmunodepresores como el VIH. Se desconoce la situación metabólica tisular de *H. capsulatum*. Es probable que algunas de las levaduras se mantengan viables, ya que las personas que han emigrado hace muchos años de áreas endémicas a otras no endémicas pueden reactivar la infección. Aunque la cascada de los acontecimientos inmunológicos que producen la activación de esta forma de la infección permanece en gran parte desconocida, los casos publicados de pacientes que desarrollaron una histoplasmosis diseminada después del tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral α pueden implicar a esta citocina en la reactivación[30]. Se ha elaborado un modelo murino de reactivación de la histoplasmosis que debería facilitar los estudios del microorganismo y el huésped en esta variedad de infección. En los ratones deben eliminarse los $CD4^+$, $CD8^+$, y una célula Thy-1.2, $CD4^-$, $CD8^-$ para lograr una infección progresiva. Parece que los linfocitos B también tienen importancia en la gravedad de la reactivación de la enfermedad.

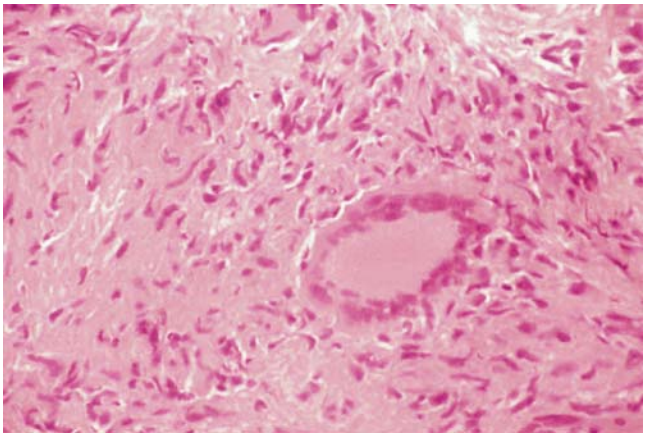


Figura 264-4 **Granuloma en el pulmón de un paciente con histoplasmosis.**

La característica distintiva de la respuesta tisular contra este hongo es el desarrollo de granulomas caseificantes o no caseificantes, en los que se puede depositar calcio (fig. 264-4). El granuloma consta de una mezcla de fagocitos mononucleares y linfocitos, sobre todo de tipo T. Se supone que la función del granuloma es contener el crecimiento micótico. Aunque el interferón-γ y el factor de necrosis tumoral α son relevantes en la aparición de los granulomas generados en respuesta a otros microorganismos, la neutralización de estas dos citocinas no evita su formación en respuesta a *H. capsulatum*. La organización del granuloma del *Histoplasma* se ha caracterizado en hígados y pulmones de ratón. Las células $CD4^+$ y $CD8^+$ están presentes en los granulomas del ratón. La composición de los linfocitos T es policlonal y estas células son la fuente del interferón-γ y de la interleucina-17. Los macrófagos constituyen la fuente principal del factor de necrosis tumoral α[31].

En la enfermedad autolimitada suele observarse una inflamación granulomatosa organizada. Por el contrario, en la histoplasmosis diseminada progresiva, el aspecto histopatológico más frecuente del tejido es una afluencia masiva de macrófagos con linfocitos dispersos. Es infrecuente observar granulomas bien delimitados, y la falta de una respuesta inflamatoria organizada es indicativa de una alteración de la respuesta inmunitaria celular. En ocasiones, la respuesta inflamatoria en los ganglios linfáticos mediastínicos es demasiado intensa, lo que origina una excesiva formación de granulomas, seguida de fibrosis. La cicatrización progresiva puede afectar a la permeabilidad de las vías respiratorias y de los vasos sanguíneos principales[32].

En la infección experimental, las respuestas de hipersensibilidad retardada tanto cutánea como in vitro a los antígenos de *H. capsulatum,* se detectan alrededor de las dos semanas tras la exposición[24]. En el ser humano, las respuestas de hipersensibilidad retardada se manifiestan dentro de las 3-6 semanas tras la exposición[33]. Estos valores son simples aproximaciones porque es muy difícil determinar el momento preciso en el que las personas se exponen en las áreas endémicas. La reexposición a *H. capsulatum* en las personas previamente sensibilizadas se caracteriza por una respuesta tisular más rápida. Este hallazgo no es sorprendente porque *H. capsulatum* induce una respuesta de memoria en la que el sistema inmunitario reacciona en un intervalo temporal mucho más breve.

La infección por *H. capsulatum* produce una amplia gama de manifestaciones clínicas y anatomopatológicas que debe reconocerse para diagnosticar y tratar de forma correcta a los pacientes aquejados por este hongo. Un resumen de las manifestaciones clinicohistológicas se refleja en la tabla 264-1.

TABLA 264-1 Gama de la enfermedad inducida por *Histoplasma capsulatum*

Manifestaciones	*Enfermedad pulmonar aguda*	*Enfermedad pulmonar aguda cavitaria*	*Enfermedad diseminada*
Clínicas	A menudo asintomática	Fiebre, tos productiva, dolor torácico	Fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, trastornos hematológicos*
Inmunológicas			
Prueba cutánea positiva	>90%	70-90%	30-55%
Transformación linfocitaria	+++[†]	+ a +++	±
Anticuerpos contra *Histoplasma capsulatum*[‡]	25-85%[§]	75-95%	70-90%
Antigenuria	20%[§]	40%	60-90%
Anatomopatológicas			
Cultivo positivo de los pulmones	<25%	5-70%	50-70%
Histología	Granulomas caseificantes y no caseificantes, pocas levaduras, células gigantes	Granulomas no caseificantes, fibrosis intersticial, necrosis, levaduras, cavidades, número de levaduras escaso o moderado	Proliferación de macrófagos difusa, abundancia de células gigantes

*Las alteraciones hematológicas son anemia, leucopenia y trombocitopenia.
[†] + , indica una respuesta proliferativa contra el antígeno o mitógeno que es de 3 a 5 veces mayor que el nivel previo: ++, 5 a 10 veces más que el nivel previo; +++ , superior a 10 veces.
[‡]Título de fijación del complemento mayor o igual de 1:8.
[§]Incidencia mayor en aquéllos con infección sintomática.
De Deepe GS Jr, Bullock WE. Histoplasmosis: A granulomatous inflammatory response. En Gallin JI, Goldstein IM, Synderman R, eds. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. 2.ª ed. New York: Raven Press; 1992:943, con autorización.

Histoplasmosis pulmonar

INFECCIONES AGUDAS

Pueden ser una infección primaria o una reinfección.

Infección primaria aguda

La gran mayoría de las infecciones primarias (>90%) pasan desapercibidas desde el punto de vista médico. Lo más frecuente es que sean asintomáticas o que originen un cuadro gripal leve para el que el paciente no solicita atención médica. Sin embargo, una pequeña proporción de personas desarrolla una enfermedad manifiesta. Es probable que el principal determinante para el desarrollo de los síntomas sea el tamaño del inóculo, aunque no se pueden excluir las diferencias entre la virulencia de las cepas[34,35]. Otros factores que contribuyen son la edad y la presencia de enfermedades subyacentes. Por tanto, los ancianos, los niños menores de 2 años y las personas con un compromiso inmunitario tienen más probabilidades de desarrollar síntomas de la enfermedad diseminada progresiva.

En aquellos que enferman, el período de incubación típico es de 7-21 días, y la mayoría de los pacientes manifiesta síntomas hacia el día 14[34-36], de los cuales los más destacados son la fiebre, que puede alcanzar los 42 °C, la cefalea, la tos no productiva, los escalofríos y el dolor torácico. Este último suele describirse como un malestar subesternal, aunque en un brote pediátrico, la mayoría de las veces se localizó en la zona torácica anterior[36]. El dolor torácico pleurítico es infrecuente. Se piensa que el dolor torácico se debe al aumento del volumen de los ganglios linfáticos hiliares, mediastínicos o de ambos. Un porcentaje mucho menor de pacientes presenta malestar general, debilidad, fatiga y mialgias. La mayoría de los síntomas desaparece en 10 días, pero pueden persistir durante varias semanas si hay una exposición a un inóculo considerable. La infección pulmonar aguda puede acompañarse de algunas manifestaciones reumatológicas. Alrededor del 6% de los pacientes, la mayoría de ellos mujeres, presenta artralgias, eritema nudoso y eritema multiforme[37]. En algunos, estas manifestaciones de la histoplasmosis pueden ser el síntoma inicial. La artritis franca es muy infrecuente.

Los signos físicos en la histoplasmosis pulmonar aguda son mínimos. Pueden auscultarse estertores, y en pocas ocasiones se aprecia hepatoesplenomegalia. Las características radiológicas habituales son una neumonitis con patrón parcheado, que al final se calcifica, y adenopatías hiliares (fig. 264-5). Si se ha producido una exposición intensa, pueden desarrollarse numerosos focos de neumonitis que se calcifican y producen la denominada apariencia «en perdigonada» en las radiografías de tórax[34]. Los derrames pleurales son muy infrecuentes. El recuento leucocitario suele encontrarse dentro del rango normal, pero alrededor del 30% de los pacientes presentará una leucocitosis o leucopenia durante el curso de esta infección. Otra alteración de laboratorio es el incremento transitorio de la fosfatasa alcalina sérica. Los estudios de la función pulmonar, realizados sólo en unos pocos pacientes, han demostrado defectos restrictivos reversibles, alteración de la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DL_{CO}), y defectos obstructivos[38].

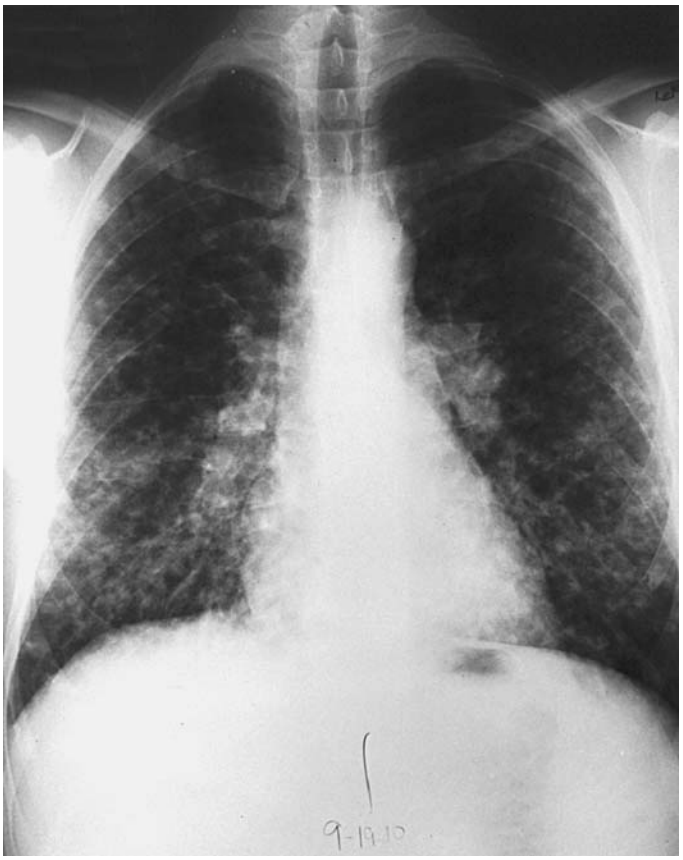


Figura 264-5 Radiografía de tórax de un paciente con histoplasmosis pulmonar aguda.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Al menos el 6% de los pacientes con histoplasmosis presenta una pericarditis aguda[39]. Este porcentaje puede subestimar la incidencia real, ya que sólo las personas con una afectación grave buscarán atención médica. Son frecuentes el dolor torácico precordial y la fiebre. Una proporción elevada de los pacientes refiere una enfermedad respiratoria unas 6 semanas antes del comienzo de la pericarditis. Se ausculta roce pericárdico en más del 75% de los pacientes con pericarditis, y un porcentaje similar presenta pulso paradójico. Las radiografías de tórax suelen mostrar un aumento de la silueta cardíaca. El electrocardiograma muestra con frecuencia alteraciones indicativas de pericarditis, como por ejemplo, elevación del segmento ST. Sólo un pequeño porcentaje de los pacientes desarrolla taponamiento cardíaco. La causa probable de la pericarditis no es la invasión directa del microorganismo porque casi nunca se encuentra en las muestras de tejido ni en el líquido pericárdico, sino que es la respuesta inflamatoria granulomatosa que aparece en los ganglios linfáticos mediastínicos adyacentes al pericardio.

La histoplasmosis pulmonar aguda debe distinguirse de la gripe y de otras formas de neumonía extrahospitalaria[40]. Esta tarea es difícil si no se obtienen antecedentes de exposición exhaustivos. Sin embargo, más preocupante es el caso de los pacientes que presentan adenopatías mediastínicas. Se suele considerar que este hallazgo se debe más a una neoplasia hematológica que a histoplasmosis. En estos casos, los pacientes pueden someterse a procedimientos quirúrgicos innecesarios para intentar establecer el diagnóstico. También debería considerarse la sarcoidosis, cuya distinción de la histoplasmosis puede ser muy difícil. Ambas pueden tener características histopatológicas similares y presentar un aumento de la concentración de la enzima conversora de angiotensina[41]. Por lo tanto, en todos los pacientes que presenten adenopatías hiliares o mediastínicas, es fundamental considerar la histoplasmosis en el diagnóstico diferencial si el paciente reside o ha vivido recientemente en una región endémica.

La histoplasmosis pulmonar cicatrizada muestra con frecuencia un complejo de Ghon y calcificaciones pulmonares. Otro rasgo característico de la infección primaria resuelta es la presencia de calcificaciones esplénicas o hepáticas. De hecho, la presencia de éstas en una radiografía convencional debe considerarse como prueba de histoplasmosis resuelta si el paciente ha residido en un área endémica. Aunque las calcificaciones esplénicas y hepáticas también aparecen en la tuberculosis cicatrizada, la causa más probable de estos signos continúa siendo la histoplasmosis, pues su incidencia en Estados Unidos es mucho mayor que la de la tuberculosis.

Reinfección aguda

No es infrecuente que aquellas personas residentes en áreas endémicas se expongan al hongo más de una vez. Quienes se reexpongan a un inóculo grande en las áreas muy endémicas presentan un cuadro gripal más leve. Los síntomas pueden empezar en tres días, un período más breve que en la infección primaria. La radiografía de tórax característica muestra numerosos nódulos pequeños que se encuentran dispersos de forma difusa por ambos campos pulmonares. Este rasgo se ha denominado granulomatosis miliar. No existen adenopatías hiliares ni mediastínicas. La duración de la enfermedad suele ser más breve que en la infección primaria[34,35,42].

COMPLICACIONES DE LA HISTOPLASMOSIS PRIMARIA

Histoplasmoma

Una complicación muy infrecuente de la histoplasmosis primaria es el desarrollo de una masa semejante a un fibroma[43]. Cuando aparece, casi siempre lo hace en el pulmón. En lugar de desaparecer, el foco de infección aumenta de forma gradual a lo largo de los años para formar una masa concéntrica. Es de suponer que el crecimiento se produzca por el estímulo antigénico persistente de las levaduras. La masa se compone de inflamación activa en la periferia y tejido fibroso en la esfera interna, y al final, la porción central se calcifica. En las radiografías, el histoplasmoma puede presentar un núcleo central o anillos de calcio, hallazgos útiles para distinguirlo de un crecimiento neoplásico.

Granuloma mediastínico y fibrosis

Otra complicación de la infección primaria es el agrandamiento masivo de los ganglios linfáticos mediastínicos que se produce por la inflamación granulomatosa desarrollada en respuesta al hongo[34]. El diámetro de estos ganglios puede alcanzar los 8-10 cm. Son caseosos y contienen un caparazón fibroso de hasta 5 mm de grosor. A menudo este proceso es asintomático. Sin embargo, los ganglios pueden afectar en ocasiones a las vías respiratorias principales y alterar el intercambio gaseoso. Durante el proceso de cicatrización, el tejido fibroso puede producir retracción de las vías respiratorias, lo que origina neumonías postobstructivas, hipoxemia y bronquiectasias. La fibrosis también puede oprimir el esófago o la vena cava superior, lo que provoca disfagia, síndrome de la vena cava superior o ambos[43,44].

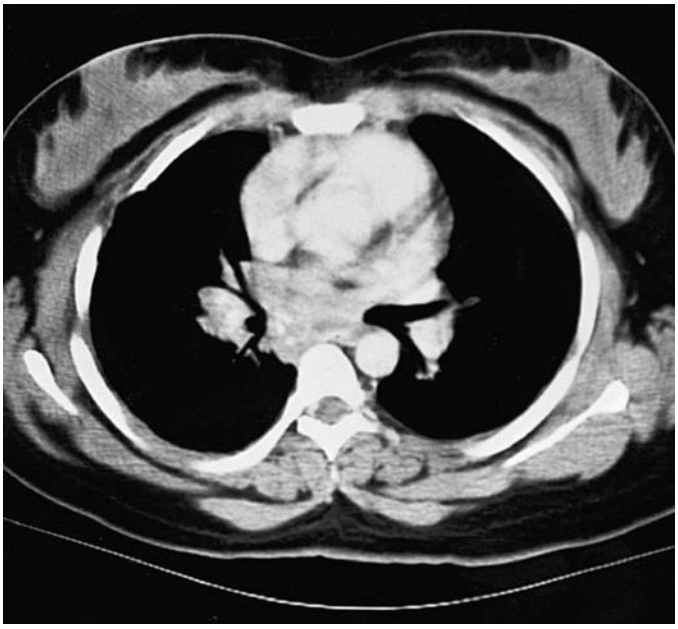


Figura 264-6 TC del mediastino en un paciente con fibrosis mediastínica.

Los depósitos cálcicos que se originan dentro de los pulmones producen en ocasiones litoptisis. Sin embargo, es más frecuente la penetración de los ganglios calcificados e hipertrofiados dentro de las vías respiratorias y la producción de partículas de calcio que pueden expectorarse. La vía respiratoria puede obstruirse si la masa cálcica es grande. Otra consecuencia de la hipertrofia ganglionar es la formación de senos o fístulas entre las vías respiratorias y el pericardio o el esófago[43].

Una secuela infrecuente pero funesta de la afectación del mediastino es la fibrosis mediastínica[45]. Este síndrome es bastante similar al observado en la tuberculosis, donde la infección provoca un depósito masivo de tejido fibroso dentro del mediastino (fig. 264-6). Se desconoce el mecanismo responsable de esta intensa respuesta inmunitaria. Sin embargo, no parece estar desencadenada por un número masivo de levaduras porque es infrecuente observarlas en las lesiones. La reacción contra el antígeno o antígenos de *H. capsulatum* debe ser específica del huésped, en función de su infrecuente aparición. Si existe cualquier locus de susceptibilidad genética para esta entidad, no se ha descubierto. La fibrosis invade todas las estructuras mediastínicas, incluidas las vías respiratorias principales, la vena cava superior y el esófago. Los síntomas originados por el proceso fibroso son atribuibles a la disminución de la permeabilidad de estas estructuras. A medida que progresa la fibrosis puede producirse hipoxemia, disnea, síndrome de la vena cava superior y disfagia.

Histoplasmosis pulmonar crónica

La histoplasmosis pulmonar cavitaria y la histoplasmosis pulmonar crónica se han considerado durante muchos años términos sinónimos. Sin embargo, en una revisión se exige una reconsideración. Aunque su incidencia precisa se desconoce debido a su naturaleza esporádica, alrededor del 8% de las personas desarrolló enfermedad fibrocavitaria

Figura 264-7 **Radiografía de tórax de un paciente con histoplasmosis cavitaria.**

tras dos epidemias a gran escala en Indianapolis[46]. En más del 90% de los casos, las lesiones cavitarias se encontraban en los lóbulos superiores (fig. 264-7). Los varones mayores de 50 años con una neumopatía crónica preexistente (por lo general, enfisema) constituyen la mayor proporción de los pacientes, y es bastante infrecuente en aquellos menores de 40 años (<5% de todos los casos)[46,47]. Sin embargo, en una revisión reciente se puso en duda dicha asociación. Entre un grupo de pacientes con síntomas pulmonares que se extendían al menos durante 6 semanas, casi el 50% eran mujeres y el 20% padecía enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Las cavidades se detectaban en menos del 40%[48]. No se han definido claramente las causas de estas facetas cambiantes, pero el descenso en el tabaquismo contribuye ciertamente a ello. También sugiere que existen al menos dos formas de neumopatía activa crónica: cavitaria y no cavitaria.

En la forma clásica de enfermedad cavitaria, los síntomas más habituales son febrícula, tos productiva, disnea y pérdida de peso de comienzo insidioso. La sudación nocturna, el dolor torácico, la hemoptisis y el malestar general son menos comunes. La hemoptisis es infrecuente. Los intervalos completamente asintomáticos con estabilidad radiológica se intercalan con períodos de síntomas recurrentes y progresión radiológica. Se han descrito tanto una fase temprana como una tardía. La diferencia principal entre ambas formas es la sintomatología. En la fase temprana, la enfermedad, caracterizada por dolor torácico, tos productiva, fiebre y debilidad, comienza de manera abrupta y persiste durante varias semanas antes de solicitar atención médica. En la fase tardía, la proporción de pacientes con tos productiva y hemoptisis es mucho mayor, mientras que el dolor torácico y la fiebre son mucho menos frecuentes. Durante la tos o la aspiración se puede producir la diseminación broncógena de un segmento pulmonar a otro[47].

Las radiografías muestran infiltrados dispersos y se desarrollan áreas de consolidación densas que progresan a la cavitación. A lo largo de meses o de años, aparecen una fibrosis extensa, retracción y áreas de enfisema compensador, a menos que se administre un tratamiento eficaz. La localización más frecuente son los lóbulos superiores. Casi todos los pacientes presentan un antecedente de tabaquismo excesivo o tienen signos de enfisema junto con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y por ello, las cavidades deben ser diferenciadas de las bullas preexistentes. Se pueden formar cavidades de paredes delgadas o gruesas en respuesta al microorganismo. Hay que destacar la ausencia de ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos aumentados de tamaño, y no aparecen las típicas características de laboratorio. Alrededor de un tercio de los pacientes sintomáticos muestra leucocitosis y elevación de las concentraciones de fosfatasa alcalina, y la mitad tiene anemia[46,47].

La primera lesión histopatológica es una neumonitis intersticial. El infiltrado inflamatorio se compone sobre todo de linfocitos y macrófagos, y suele encontrarse adyacente a la bulla. Las paredes alveolares están engrosadas, y los vasos linfáticos peribronquiales contienen un tipo similar de infiltrado inflamatorio. Después se desarrolla una necrosis semejante a la causada por un infarto. Las regiones inflamadas presentan compromiso vascular, como denotan el engrosamiento de la subíntima y la obliteración de los vasos. Se puede hallar un exudado proteináceo en las bullas, y las levaduras aparecen en el revestimiento necrótico de las cavidades o en las pequeñas lesiones necróticas encapsuladas. Las áreas de infarto se reemplazan con lentitud por la cicatrización del parénquima afectado. La fase de curación se caracteriza por fibrosis y retracción, que en algunos casos dejan áreas centrales de necrosis caseosa rodeada de células epitelioides, linfocitos y células gigantes. Las bullas circundantes pueden ampliarse a partir del enfisema compensador. Después de la curación, alrededor del 20% de los pacientes desarrollará una recurrencia de las lesiones cavitarias, pero el pronóstico de este fenómeno no es diferente al de la infección inicial[47].

La resolución espontánea de las cavidades de paredes delgadas y gruesas varía del 10% al 60%, y las cavidades de paredes delgadas tienen una mayor tasa de recuperación. A pesar de la contracción y la fibrosis de las lesiones individuales, continúan apareciendo lesiones nuevas, y se estima que la progresión radiológica aparece en el 79% de los casos. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la histoplasmosis cavitaria puede exacerbar la insuficiencia respiratoria existente, y la naturaleza destructiva de la inflamación compromete de forma irreversible la función pulmonar. Es muy infrecuente que la histoplasmosis cavitaria provoque el fallecimiento del paciente, pero se atribuye a insuficiencia respiratoria, cor pulmonale o neumonía bacteriana secundaria.

La asociación entre la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica e histoplasmosis cavitaria crónica sugiere que el defecto anatómico presente en estos pulmones predispone a los pacientes a esta forma clínica de infección y favorece la formación de cavidades. Se ha propuesto esta curiosa teoría, que tal vez sea correcta, aunque no existen datos experimentales que la apoyen[47]. La dificultad de probar esta hipótesis se debe a que no se ha desarrollado un modelo animal adecuado. Además, la suposición no explica el desarrollo de las cavidades en otros pacientes. En la actualidad no se conoce que *H. capsulatum* elabore ninguna enzima proteolítica o elastinolítica que digiera el colágeno.

Los síntomas más frecuentes en los pacientes con histoplasmosis pulmonar crónica redefinida, que no tienen necesariamente lesiones cavitarias, son tos, pérdida de peso y fiebre con escalofríos. Los cambios radiológicos suelen consistir en nódulos, infiltrados y linfadenopatía. Con menos frecuencia aparece fibrosis, engrosamiento pleural y pérdida de volumen. En menos del 50% de los pacientes se observan artralgias, disnea, fatiga y dolor torácico. La diferencia más sorprendente es que en los pacientes sin cavidades, los cultivos positivos son sumamente inusuales. La mayoría de los pacientes de esta serie eran tratados con tratamiento antimicótico y en el 70% se resolvía la infección. De los restantes que recibieron tratamiento, el 10% manifestaba una enfermedad prolongada, el 15% presentaba recurrencia y en el 5% no se resolvía la infección. Entre el grupo que no recibió tratamiento antimicótico (13 de 46), 2 manifestaban una infección progresiva y en 1 no se eliminaba el infiltrado[48].

Histoplasmosis diseminada progresiva

Aunque todas las infecciones primarias pueden considerarse diseminadas porque las células de la levadura migran desde los pulmones hasta los órganos con abundantes fagocitos mononucleares, el término *histoplasmosis diseminada progresiva* (HDP) se refiere al incesante crecimiento del microorganismo en múltiples órganos. Debido a que *H. capsulatum* no es de declaración obligatoria, sólo existen estimaciones de su incidencia o su prevalencia. La incidencia estimada es de 1 por cada 2.000 casos de histoplasmosis. Después de las dos epidemias de Indianápolis, el 8% de los casos de histoplasmosis reconocidos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

desde el punto de vista clínico fue de HDP[49]. Los principales factores de riesgo asociados a esta manifestación de histoplasmosis en ambas epidemias fueron una edad superior a 54 años y la inmunodepresión. La incidencia puede alcanzar el 25% entre los pacientes con SIDA. El pronóstico de la infección por *H. capsulatum* fue malo entre las personas infectadas por el VIH, incluida la presencia de trastornos médicos crónicos y los antecedentes de infección por el virus herpes simple. Por el contrario, el uso de antirretrovirales y de triazoles se asoció con un menor riesgo. En un análisis de 1.074 receptores de aloinjertos renales, el 0,4% desarrolló una HDP clínica en un período de 25 años[50]. Este valor es un poco diferente del descrito durante la epidemia de Indianápolis, en la que el 2,1% de los receptores de aloinjertos renales presentó HDP[51]. Otro factor de riesgo para adquirir la HDP es el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral α[30].

La exposición que provoca la HDP pasa desapercibida sin un episodio antecedente de histoplasmosis pulmonar aguda. La HDP puede desarrollarse por la reexposición a un inóculo del hongo grande o por la reactivación de focos endógenos latentes. Se considera que la gran mayoría de los casos se origina por una reactivación endógena porque se desarrollan en aquellas personas que residieron en el pasado en un área endémica. La reactivación de la infección latente puede desarrollarse a partir de órganos trasplantados[52]. Uno de estos casos fue el de los riñones de un donante asociados con la infección de los receptores, quienes no residían en un área endémica. Este tipo de casos son difíciles de discernir en las áreas endémicas. En la actualidad, la mayoría de los casos de HDP se observa en personas inmunodeprimidas[49,53]. Sin embargo, todavía se producen en personas previamente sanas, por lo general de edades extremas, sin disfunción inmunológica preexistente conocida. No se han descrito las alteraciones que interrumpen la integridad del sistema inmunitario y que, por lo tanto, conducen a la reactivación de los focos infectados inactivos.

Aunque la infección por *H. capsulatum* produce una gama de enfermedad amplia, la HDP también puede clasificarse por las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas. Existe una forma aguda que se asocia a una evolución fulminante. Las características histopatológicas son una infiltración masiva de macrófagos y la presencia de linfocitos dispersos. Los macrófagos tisulares aparecen dilatados por las células de levadura, y las pruebas de inmunidad celular suelen revelar respuestas escasas o ausentes. En el otro extremo se encuentra la forma crónica, caracterizada por una evolución lenta y la presencia de granulomas bien definidos en los tejidos afectados, en los que se observan pocas levaduras, y las respuestas de hipersensibilidad retardada están intactas en una elevada proporción de las personas.

HISTOPLASMOSIS DISEMINADA PROGRESIVA AGUDA

En la era previa a los tratamientos inmunodepresores intensos o citotóxicos, esta entidad se observaba sobre todo en lactantes, por lo que se ha denominado forma infantil. En cambio, en la actualidad suele presentarse en personas con una inmunodepresión intensa, en especial en aquellas con SIDA y con neoplasias hematológicas como los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Se considera que en los lactantes y los niños pequeños esta forma de histoplasmosis es la progresión de una exposición primaria o de una reinfección, pues los síntomas pulmonares dominan las fases tempranas de la enfermedad. El comienzo suele ser brusco y abarca unos pocos días. Las dos manifestaciones más frecuentes son la fiebre y el malestar general, seguidas por pérdida de peso, tos y diarrea. Los signos físicos consisten en hepatoesplenomegalia en casi todos los pacientes, adenopatías, sobre todo de la cadena cervical en alrededor del 30%, y estertores. Muy pocos pacientes presentan ictericia, y menos del 20% desarrolla úlceras orofaríngeas[53].

Las alteraciones hematológicas son frecuentes. La anemia aparece en más del 90% de los casos, de los cuales la mayoría presenta un hematocrito inferior al 20%. La leucopenia y la trombocitopenia se observan en más del 80% de los niños. Las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina están elevadas en una alta proporción. Las radiografías de tórax revelan casi siempre una neumonitis de patrón parcheado con agrandamiento de los ganglios hiliares y mediastínicos. Estos signos apoyan la teoría de que la HDP infantil representa la extensión de una exposición exógena. La mortalidad sin tratamiento es del 100%, y antes de la introducción de los fármacos antifúngicos eficaces, la mayoría de los niños moría antes de las 5-6 semanas posteriores al inicio de los síntomas. Las causas del fallecimiento son coagulación intravascular diseminada, hemorragia digestiva, quizá secundaria a una trombocitopenia grave, y sepsis bacteriana secundaria asociada a granulocitopenia marcada.

En las personas infectadas por el VIH, los factores de riesgo para el desarrollo de la histoplasmosis son un recuento linfocitario de $CD4^+$ inferior a 200 células/μl, antecedentes de exposición a gallineros y una serología positiva conocida previa a la enfermedad para los anticuerpos fijadores del complemento[54]. La mayoría de los pacientes con SIDA que desarrollan HDP ha sufrido al menos una infección oportunista. Aunque la HDP puede aparecer en alrededor del 25% de los pacientes con SIDA que residan en un área endémica, no existe información comparable en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad, aunque los informes de casos aislados sugieren una disminución de su incidencia. Cuando los pacientes solicitan atención médica, casi todos presentan signos de enfermedad diseminada. La fiebre y la pérdida de peso se observan en más del 90% de aquéllos con SIDA y HDP. Los signos físicos más frecuentes son estertores, hepatoespenomegalia y adenopatías. Las úlceras de las mucosas son muy poco comunes, pero hasta el 10% de los pacientes presentará lesiones cutáneas[55]. Los signos cutáneos habituales son erupción maculopapulosa, petequias o equimosis. El exantema maculopapuloso no muestra un patrón de distribución típico. El hallazgo de lesiones cutáneas es mucho más frecuente en aquellos infectados con cepas de *H. capsulatum* de Sudamérica. En un estudio a pequeña escala, hasta el 66% de los pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada presentaba lesiones cutáneas, de las que la más habitual es una erupción papulosa costrosa. Menos frecuentes son las lesiones nodulares o sólo pustulosas. La histopatología de las lesiones cutáneas revela una necrosis que rodea a los vasos dérmicos superficiales. Hay formación de manguitos perivasculares con linfocitos y neutrófilos, pero el número de células es muy escaso. Las levaduras aparecen tanto a nivel intracelular como extracelular. Además de los signos cutáneos se han descrito otras manifestaciones infrecuentes, como masas colónicas, úlceras perianales, coriorretinitis, meningitis y encefalitis. A partir de los resultados de una serie, se ha estimado que hasta el 20% de los pacientes con HDP tendrá una afectación del sistema nervioso central[56]. En la HDP aguda, las formas más agresivas son encefalitis, meningitis aguda y encefalopatía. El histoplasmoma del sistema nervioso central y la meningitis crónica son manifestaciones de una forma de HDP más indolente.

La anemia, la trombocitopenia y la leucopenia son características de laboratorio frecuentes en la HDP de la población inmunodeprimida. En los pacientes con SIDA, las alteraciones de los hemogramas de la sangre periférica pueden atribuirse, en parte, a la enfermedad o a los fármacos administrados. Suelen detectarse concentraciones elevadas de las enzimas hepáticas. De nuevo, los fármacos concomitantes pueden ocultar las anomalías analíticas causadas en exclusiva por *H. capsulatum*. Las radiografías de tórax suelen mostrar opacidades nodulares muy dispersas o un patrón reticular difuso (fig. 264-8). Sin embargo, la radiografía puede ser normal en un porcentaje considerable (30%)[57].

La tasa de mortalidad de la HDP aguda en los pacientes inmunodeprimidos es del 100% si no se trata. Con tratamiento, las tasas de supervivencia del episodio agudo superan el 80%. Pocas veces los pacientes muestran un síndrome similar a la sepsis, caracterizado por coagulación intravascular diseminada, encefalopatía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock vascular y, al final, insuficiencia multiorgánica. En algunos pacientes, la biopsia de médula ósea ha demostrado la presencia de histiocitos fagocitando eritrocitos. Esta forma de HDP se ha denominado *síndrome hemofagocítico reactivo*, y a pesar de un control y un tratamiento enérgicos, el pronóstico suele ser catastrófico.

HISTOPLASMOSIS DISEMINADA PROGRESIVA SUBAGUDA

La HDP subaguda se distingue de la forma aguda sobre todo por la naturaleza más prolongada de los síntomas antes de solicitar atención médica. La fiebre y la pérdida de peso son frecuentes en algún momento durante el curso de la infección, pero la primera sólo es un síntoma de presentación en un 50% de los casos. Los signos

Figura 264-8 **Infiltrados difusos en un paciente con histoplasmosis diseminada progresiva y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.**

físicos consisten en hepatoesplenomegalia y úlceras orofaríngeas. A diferencia de las úlceras observadas en la HDP aguda, éstas son más profundas y es más probable que se confundan con una neoplasia maligna. Las alteraciones analíticas son mucho menos llamativas que en la HDP aguda. Aunque la anemia y la leucopenia se observan hasta en el 40%, el porcentaje de pacientes con disminución grave del hematocrito o del recuento leucocitario es pequeño. La trombocitopenia es evidente en cerca del 20% de los casos, y suele ser leve. Es infrecuente encontrar un recuento plaquetario inferior a 20.000/μl[53].

Una de las características notables de la HDP subaguda es la presencia de lesiones focales en varios sistemas orgánicos, como el aparato digestivo, las estructuras endovasculares, el sistema nervioso central y las glándulas suprarrenales[53,58]. Aparte del hígado y del bazo, el aparato digestivo es uno de los órganos afectados con más frecuencia en la HDP subaguda. Se pueden encontrar células de levadura en la mucosa intestinal hasta en el 70% de las autopsias. Las ulceraciones macroscópicas de los intestinos delgado y grueso aparecen en alrededor del 40%, y se ha descrito la perforación por úlceras penetrantes. Los lugares afectados con más frecuencia son el íleon terminal y el ciego. Los síntomas intestinales no son frecuentes, pero si se presentan, los más comunes son diarrea y dolor abdominal de tipo cólico. También se ha descrito la obstrucción intestinal del íleon.

La endocarditis y la infección de otras estructuras vasculares pueden ser manifestaciones de la HDP subaguda[59]. La afectación de las válvulas aórtica y mitral es más frecuente que la afectación de las del lado derecho, y la que se altera con más frecuencia es la aórtica. Cerca del 50% de los casos muestran signos previos de valvulopatía, como una válvula aórtica bicúspide. En la ecocardiografía, las lesiones tienden a ser extensas, y el síntoma de presentación puede ser la embolización de los grandes vasos. El rasgo histopatológico característico lo forman los acúmulos de levaduras incluidos en una malla de fibrina. En ocasiones se han observado alomorfos de hasta 20 μm de diámetro. Además, se han detectado formas de hifas de *H. capsulatum* en la endocarditis. El paciente suele fallecer si no se aplica un tratamiento adecuado. Otras manifestaciones endovasculares son la endocarditis de las válvulas protésicas y la infección de aneurismas de la aorta abdominal y de los injertos protésicos. Las publicaciones previas han señalado que la positividad de los hemocultivos es infrecuente. Sin embargo, estos trabajos preceden al perfeccionamiento de los métodos para el aislamiento de *H. capsulatum* de la sangre.

La infección del sistema nervioso central afecta a todos los grupos de edad y produce una serie de manifestaciones, como meningitis crónica, lesiones ocupantes de espacio y cerebritis. De ellas, la meningitis crónica es la más frecuente[56]. Los síntomas de la histoplasmosis del sistema nervioso central pueden preceder a la atención médica en varias semanas, y consisten en cefalea, alteración del nivel de conciencia y déficit de pares craneales. Las crisis epilépticas, la ataxia, el meningismo y otros déficit focales constituyen una gran parte del resto de los síntomas. Debe recalcarse que sólo la mitad de los pacientes refiere síntomas localizados en el sistema nervioso central. Los signos físicos asociados consisten en hepatoesplenomegalia en alrededor del 33%, adenopatías y lesiones mucocutáneas.

Todos los pacientes con meningitis presentan pleocitosis del líquido cefalorraquídeo. Los recuentos celulares suelen variar de 10 a 100 células/μl, con un predominio de linfocitos. En el 80% de los casos se detecta hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia. La histopatología del parénquima cerebral y de las meninges suele mostrar una inflamación granulomatosa, y es frecuente observar una granulomatosis perivenosa en la que se ven macrófagos parasitados por debajo de la íntima de las venas parenquimatosas y meníngeas. Las meninges basales son las áreas del sistema nervioso central con una afectación más intensa. La hidrocefalia puede contribuir a la sintomatología.

El histoplasmoma produce un efecto de masa y puede confundirse al principio con una neoplasia maligna o un absceso en la tomografía computarizada porque muestra captación en anillo al administrar contraste. Un tejido fibrótico denso rodea a un centro caseoso en el que se encuentran levaduras. Los histoplasmomas pueden asociarse con meningitis, pero a menudo son independientes. Es frecuente que haya pleocitosis del líquido cefalorraquídeo, pero no hipoglucorraquia.

Aunque los síntomas que surgen de la afectación de las glándulas suprarrenales no son frecuentes, las series de necropsias indican que las levaduras invaden estos órganos en alrededor del 80% de los casos[60]. Todo el parénquima de la glándula suprarrenal muestra macrófagos dispersos que contienen levaduras. No hay predilección especial por la corteza o por la médula. La gravedad de la infección varía desde áreas focales que contienen macrófagos parasitados hasta una afectación difusa del parénquima suprarrenal. La primera es más frecuente. También se observa necrosis tisular, pero suele afectar sólo a una pequeña proporción de la glándula. El aspecto macroscópico es de hipertrofia glandular. Este hallazgo después del fallecimiento se ha apoyado por los signos de la tomografía computarizada en los que un elevado porcentaje de pacientes con HDP subaguda muestran glándulas suprarrenales agrandadas. Una enfermedad de Addison manifiesta es infrecuente, y ocurre en menos del 10% de los casos. Existe poca información acerca de la incidencia de la afectación del eje hipofisosuprarrenal.

HISTOPLASMOSIS DISEMINADA PROGRESIVA CRÓNICA

La HDP crónica puede distinguirse de la variedad subaguda por la prolongada cronicidad de los síntomas, que suelen ser muy leves. Esta forma se observa casi en exclusiva en adultos previamente sanos. Los síntomas más frecuentes son malestar general y letargo. La fiebre es mucho menos frecuente (<30%) y suele ser febrícula. El signo físico más frecuente (50%) es una úlcera orofaríngea bien delimitada, indurada, por lo general profunda e indolora (fig. 264-9)[53]. La lengua, la mucosa oral, la laringe, las encías y los labios constituyen las estructuras afectadas con más frecuencia. En ocasiones la lesión aparece en los labios mayores o en el glande. Estas lesiones suelen confundirse con un carcinoma epidermoide oral, por lo que es obligatorio que el médico considere el diagnóstico de histoplasmosis, pues si no, el tejido sólo se remitirá para el estudio histológico. Desde el punto de vista histopatológico, el centro de la lesión contiene macrófagos con muchas levaduras, pero la cantidad de dichos macrófagos disminuye en su zona periférica. A diferencia de la reacción histológica de otras vísceras, la respuesta de la mucosa es una mezcla de la inflamación aguda y crónica. Por tanto, se encuentra una infiltración de la úlcera por células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos y granulocitos, y la fibrosis es un rasgo característico. Las áreas de mucosa intacta pueden mostrar hiperplasia, que puede confundirse con un carcinoma epidermoide en la biopsia superficial. Suelen encontrarse granulomas bien delimitados, por lo general en la periferia.

Otro síntoma es la hepatoesplenomegalia, que aparece en alrededor de un tercio de los pacientes. La única manifestación de la infección

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 264-9 **Úlcera de la lengua en un paciente con histoplasmosis diseminada crónica.**

puede ser la meningitis crónica o la hepatitis granulomatosa crónica. A diferencia de la HDP subaguda, hay una ausencia notable de afectación de otros órganos, como el sistema nervioso central, el corazón y las glándulas suprarrenales. Se han descrito casos de infección ósea, enfermedad de Addison y endocarditis, pero estas entidades son poco comunes. Las alteraciones hematológicas son muy infrecuentes y no suelen ser significativas. La enfermedad puede persistir durante años, con períodos de mejoría sintomática espontánea, sin que se detecte. En ocasiones, puede producirse un empeoramiento brusco causado por la afectación de un órgano concreto, como el sistema nervioso central, las glándulas suprarrenales o el corazón[53]. Sin embargo, lo habitual es que la enfermedad permanezca sin diagnosticar hasta que aparezcan síntomas de un único órgano. Sin el tratamiento apropiado, la infección evoluciona al fallecimiento del paciente.

Histoplasmosis ocular

Se han descrito dos síndromes diferentes de afectación ocular. El menos frecuente es una uveítis o panoftalmitis asociada con una histoplasmosis diseminada progresiva activa. Aparecen granulomas en la úvea y se aíslan levaduras en las lesiones. Mucho más frecuente es el síndrome de presunta histoplasmosis ocular (SPHO), que consiste en una uveítis posterior o coroiditis en personas que presentan pruebas cutáneas positivas a la histoplasmina y calcificaciones intratorácicas[61]. Sin embargo, debe destacarse que una prueba cutánea y la presencia de calcificaciones intratorácicas no prueban la relación entre causa y efecto.

Por lo general, hay cicatrices atróficas periféricas y ausencia de inflamación vítrea y del segmento anterior. Las cicatrices o «histospots» se localizan por detrás del ecuador del ojo. Poseen un tamaño de 0,2-0,7 veces el diámetro del disco, y pueden variar desde 1 a 70 en un solo ojo. La afectación binocular es infrecuente (<10%). La mayoría de los pacientes tiene entre 20 y 50 años cuando se diagnostica este síndrome, y la prevalencia puede ser de hasta un 10% en las regiones endémicas. La principal consecuencia destructiva de esta lesión es la hemorragia macular, que se desarrolla entre 10 y 20 años después de la aparición de las cicatrices. La neovascularización y la cicatrización pueden provocar la pérdida de visión hasta en el 60% de los pacientes[59]. Debido a que la neovascularización puede ejercer efectos devastadores, se han realizado esfuerzos para entender su etiología. Se ha demostrado que los pacientes con SPHO expresan la integrina $\alpha_v\beta_3$ en los vasos sanguíneos.

La histopatología del SPHO revela una infiltración linfocítica en las áreas cicatriciales. Es infrecuente observar levaduras en el ojo o en otro lugar. Recientemente se ha desarrollado un modelo de este síndrome en primates para definir la inmunopatología celular. Las lesiones crónicas contienen un predominio de linfocitos B y $CD4^+$. Al igual que en los ojos humanos afectados, no se encuentran levaduras en las lesiones que, en su localización coroidea, muestran un incremento del porcentaje de linfocitos $CD4^+$ y macrófagos. No existe una prueba definitiva de que *H. capsulatum* produzca las cicatrices que se observan en los seres humanos, aunque el modelo primate establece que este hongo puede provocar cicatrices coroideas. La patogenia parece ser una intensa reacción inmunitaria celular contra los antígenos fúngicos inertes, por lo que se asemeja en cierto grado a la respuesta tisular de la fibrosis mediastínica. El tratamiento con corticoides del SPHO no activa la histoplasmosis latente.

Histoplasmosis africana

En África, *H. capsulatum* variedad *capsulatum* clásico coexiste con *H. capsulatum* variedad *duboisii*. La forma de la levadura del segundo suele ser mucho mayor, con un diámetro de hasta 15 µm, y tiene una pared más gruesa. Las formas miceliales de ambos son indistinguibles. Se supone que la patogenia de este hongo se debe a la inhalación desde el suelo, aunque no se ha demostrado una infección pulmonar primaria. Una manera alternativa de adquirir la infección es, sin duda, la inoculación cutánea. Se han descrito casos de enfermedad espontánea en babuinos y monos *Cynocephalus*, la mayoría de ellos procedentes de Uganda, Nigeria, Zaire y Senegal.

El cuadro clínico asociado a la infección por *H. capsulatum* variedad *duboisii* es muy diferente al producido por *H. capsulatum* variedad *capsulatum*[62]. La piel y los huesos son los órganos afectados con más frecuencia por este patógeno. Los hallazgos cutáneos habituales son úlceras, nódulos o lesiones psoriasiformes que pueden resolverse de manera espontánea. Puede afectarse el tejido subcutáneo, con nódulos dolorosos a la palpación (abscesos «fríos») que carecen de las manifestaciones típicas de la inflamación. Las lesiones osteolíticas son bastante habituales y aparecen hasta en el 50% de los casos. Los huesos afectados con más frecuencia son el cráneo y las costillas, seguidos de las vértebras. El microorganismo produce una inflamación granulomatosa intraósea, que puede provocar la formación de cavidades y lesiones óseas quísticas. En una elevada proporción de los pacientes pueden estar infectados múltiples huesos. Incluso en presencia de lesiones cutáneas y óseas manifiestas, las radiografías de tórax suelen aparecer libres de signos de exposición previa a *H. capsulatum*. Es posible que también se inflamen los ganglios linfáticos que drenan las zonas afectadas.

Se ha identificado una forma diseminada progresiva de la enfermedad. Los pacientes se encuentran febriles y presentan alteraciones hematológicas. Hay afectación multiorgánica que incluye hígado, bazo, riñón y pulmón, donde se observan lesiones miliares. La histopatología se parece a la inducida por *Blastomyces dermatitidis* o *Coccidioides immitis*, con una reacción piogranulomatosa en la que hay una combinación de granulomas y supuración. Una probable razón para esta reacción anatomopatológica es que el gran tamaño de *H. capsulatum* variedad *duboisii* impide la intensa fagocitosis por los macrófagos. De este modo, los neutrófilos pueden participar para ayudar a la eliminación del hongo.

Están apareciendo casos de histoplasmosis africana en personas infectadas por el VIH. Se han observado diversas manifestaciones en pacientes individuales y se ha identificado una infección diseminada con fiebre e infección cutánea y ósea[63]. El pronóstico ha sido favorable sólo en una minoría de pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico de la histoplasmosis sólo puede establecerse con certeza mediante el aislamiento de *H. capsulatum* en los líquidos corporales o en los tejidos. El medio típico utilizado para aislar el hongo a partir de líquidos estériles incluye el agar con infusión de cerebro y corazón, más antibióticos y cicloheximida cuando se cultivan líquidos estériles como esputo. Los cultivos se incuban a 30 °C hasta 6 semanas. A menudo, el crecimiento se observa antes de las 3 semanas, y más del 90% de los cultivos muestra hongos antes de 7 días. Con anterioridad, la confirmación de que el hongo era *H. capsulatum* requería pruebas de exoantígeno o la conversión de la forma micelial a la de levadura, pero este paso ya no es necesario. Todas las cepas miceliales se confirman mediante una sonda de ADN que reconoce el ARN ribosómico.

La incidencia de los cultivos positivos varía de forma considerable y suele correlacionarse con la cantidad de muestras recogidas, la fuente de la muestra y la carga de la infección. El aislamiento de *H. capsulatum* del esputo de pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda varía del 10% al 15%, mientras que en la histoplasmosis cavitaria, los cultivos son positivos hasta en el 60% de los pacientes[64]. El rendimiento de los cultivos positivos se incrementa con el número de muestras recogidas. Tres o más muestras aumentan la probabilidad de demostrar el crecimiento del microorganismo. En los pacientes con SIDA y con manifestaciones pulmonares, *H. capsulatum* crecerá hasta en el 90% de los cultivos obtenidos de las muestras broncoscópicas pulmonares. Hasta el 50% de los hemocultivos y de los cultivos de médula ósea son positivos[64]. El rendimiento de los hemocultivos es mucho mayor si se utiliza la técnica de la lisis-centrifugación. El microorganismo puede aislarse con frecuencia de las úlceras orofaríngeas de los pacientes con HDP crónica. En la endocarditis, un porcentaje alto de los cultivos valvulares es positivo, pero los hemocultivos suelen ser negativos. Sin embargo, muchos de los datos acerca de los hemocultivos se obtuvieron con el medio bifásico, que puede no ser tan sensible como la lisis-centrifugación. En la meningitis, el microorganismo se recupera del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el 25-65% de los pacientes[56], y el rendimiento mejora si se extrae un volumen grande (≥20 ml) porque *H. capsulatum* invade las meninges basales. Es poco probable aislar el microorganismo del líquido pericárdico o pleural, pero es más probable aislarlo de sus respectivos tejidos serosos. Asimismo, *H. capsulatum* casi nunca se aísla de los tejidos mediastínicos de los pacientes con fibrosis del mediastino.

DETECCIÓN ANTIGÉNICA Y ANÁLISIS DE LA REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

Este análisis, que detecta el antígeno polisacárido en el suero o la orina mediante un inmunoanálisis ligado a enzimas (ELISA), es la piedra angular del diagnóstico, sobre todo en aquellos pacientes con HDP. En la actualidad, varios laboratorios ofertan esta prueba. El antígeno se detecta hasta en el 90% de los pacientes con HDP aguda, el 40% con enfermedad cavitaria y el 20% con histoplasmosis pulmonar aguda[64]. La prueba también tiene una excelente utilidad para controlar las recaídas de la HDP aguda, en especial en los pacientes inmunodeprimidos. Un aumento del valor arbitrario de 2 unidades se asocia de forma significativa con una recidiva de la infección. La detección del antígeno es mucho más sensible que la serología para identificar las recidivas, y se ha aplicado con éxito en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis. De 14 casos, la prueba fue positiva en 12. Por tanto, tiene un grado de sensibilidad y especificidad elevado. Se ha encontrado reactividad cruzada en la prueba urinaria para los pacientes infectados con *B. dermatitidis, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis* o *Penicillium marneffei*, pero con las mejoras realizadas en la prueba, estas reacciones cruzadas son cada vez menos frecuentes.

Se han publicado varios artículos sobre la utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa y, aunque todavía no se utiliza en la clínica, parece prometedora. Se desconocen las indicaciones futuras de esta prueba.

SEROLOGÍA

Desde finales de la década de 1940, la serología ha sido un instrumento vital en el diagnóstico de la infección por *H. capsulatum*. Las pruebas más utilizadas en el laboratorio clínico han sido los anticuerpos fijadores del complemento (FC) y las bandas de precipitinas. La mayor utilidad ha sido en el diagnóstico retrospectivo de la histoplasmosis aguda, con el empleo de un aumento de 4 veces o más del título de FC entre el suero de las fases aguda y de convalecencia. Esto ha sido particularmente útil en los brotes que se identifican a tiempo para recolectar el suero de la fase aguda, pero el aumento del título de anticuerpos ocurre demasiado tarde para ser útil en el control del paciente. En la histoplasmosis pulmonar crónica o diseminada progresiva no se observan aumentos por cuatro y las pruebas de anticuerpos tienen una sensibilidad y especificidad insuficientes para ser de utilidad clínica. En los anticuerpos FC se considera positivo un título de 1:8 para los antígenos de levadura o del micelio, y uno de 1:32 indica la necesidad de buscar un posible diagnóstico de histoplasmosis. Los títulos que se encuentren entre estos dos valores no descartan ni sugieren el diagnóstico. En ocasiones, el resultado establece que la prueba es anticomplementaria, lo que significa que el suero contiene una o varias sustancias que interfieren con la prueba de FC. Suele obtenerse un resultado si se repite la prueba con una nueva muestra de suero.

En alrededor del 10% de las personas sanas que residen en una región endémica se detectan niveles de anticuerpos FC bajos. Un porcentaje pequeño de pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda desarrollará anticuerpos FC dentro de las 3 primeras semanas de la infección, pero hacia las 6 semanas, al menos el 75% de ellos presenta un título positivo de anticuerpos FC o una elevación por cuatro. A lo largo de los meses, el título de anticuerpos disminuirá, aunque puede permanecer seropositivo durante años, sobre todo en aquéllos con enfermedad pulmonar cavitaria o con HDP crónica. Se calcula que la tasa de falsos positivos es del 15% y es más frecuente observarla en quien padece coccidioidomicosis o blastomicosis[65]. La razón de la reactividad cruzada es la presencia de un antígeno de hidratos de carbono común a los tres hongos.

Otra prueba es la detección de las bandas H y M durante la enfermedad. La aparición de estas bandas en una prueba de precipitinas en gel de agar se identifica mediante líneas de identidad con bandas formadas por sueros control que tienen anticuerpos precipitantes conocidos contra los antígenos H y M. Estas dos bandas de precipitinas se identificaron originariamente mediante el uso de la inmunodifusión específica de los sueros de los pacientes con histoplasmosis. Los antígenos H y M son glucoproteínas que se liberan tanto por los cultivos de la fase micelial como de levadura. El antígeno H se ha clonado y secuenciado, y presenta homología con las β-glucosidasas. Es infrecuente detectarlo en el suero de los pacientes (<10%), pero cuando aparece, señala una infección activa. El antígeno M también se ha clonado y secuenciado, y tiene un grado de homología alto con la catalasa. A diferencia del antígeno H, se detecta hasta en el 80% de las personas tras la exposición al hongo. Sin embargo, está presente en los pacientes que se han recuperado de la infección o que tienen enfermedad activa, por lo que no es útil para discriminar las infecciones pasadas de las actuales. Una de las principales limitaciones de las pruebas serológicas es que, incluso en presencia de una infección activa, son negativas hasta en el 50% de los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo si padecen SIDA. Una explicación para la escasa respuesta de anticuerpos anti-*Histoplasma* es que los fármacos inmunosupresores o el VIH inducen una disfunción de los linfocitos B y/o T $CD4^+$, lo que casi anula la utilidad de los análisis serológicos.

IDENTIFICACIÓN HISTOQUÍMICA

Las tinciones utilizadas para detectar la presencia de *H. capsulatum* pueden ser muy útiles para la identificación rápida del hongo en varios tejidos o líquidos corporales. La levadura se visualiza mal con la tinción de hematoxilina-eosina, pero es más evidente cuando se emplea la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS). Las tinciones más útiles son la de metenamina-plata de Gomori o la de plata de Grocott. El microorganismo puede detectarse en frotis de sangre periférica teñidos con Wright-Giemsa hasta en el 40% de los casos de HDP aguda (fig. 264-10). Este porcentaje es mucho menor si la persona que lee el frotis de sangre observa la preparación sólo para determinar la fórmula leucocitaria. El examen del frotis de sangre periférica puede ser muy útil si el médico sospecha que la HDP es la causa de la enfermedad del paciente. La levadura debe distinguirse de *Pneumocystis jirovecii* en el pulmón. Este microorganismo es mayor, no muestra gemación y suele ser extracelular. Además, es sumamente difícil encontrar *P. jirovecii* extrapulmonar o en un área de necrosis caseosa. Aunque las especies de *Leishmania* y *Toxoplasma gondii* pueden confundirse en ocasiones desde el punto de vista morfológico con *H. capsulatum*, ninguno se tiñe con plata.

PRUEBAS CUTÁNEAS

La prueba cutánea de la histoplasmina se ha utilizado durante varias décadas para determinar quién ha estado expuesto a *H. capsulatum*. El reactivo de la prueba cutánea es el sobrenadante del crecimiento del

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

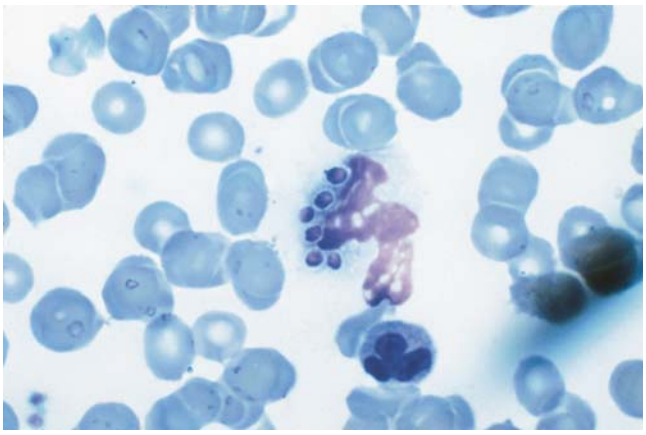


Figura 264-10 Neutrófilos circulantes con células de levadura intracelulares. (Tinción de Wright-Giemsa, ×400.)

micelio y ha sido normalizado por la Organización Mundial de la Salud. Este reactivo ha sido muy útil como herramienta epidemiológica, pero casi no tiene valor como elemento diagnóstico porque sólo indica una exposición pasada. Esta prueba ya no esta disponible comercialmente.

PRUEBAS DE LABORATORIO MISCELÁNEAS

Un estudio retrospectivo ha sugerido que los pacientes con SIDA que ingresan en el hospital con infiltrados pulmonares, fiebre superior a 38 °C y valores séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) superiores a 600 UI/ml presentan una gran probabilidad de sufrir histoplasmosis diseminada[66]. Otros trabajos han indicado que las concentraciones elevadas de ferritina sérica son muy sugerentes de histoplasmosis[67].

Tratamiento

La incidencia creciente de las infecciones fúngicas ha provocado que se desarrollen y prueben numerosos fármacos antifúngicos nuevos, algunos de los cuales han llegado al mercado. La introducción de los azoles ha cambiado el tratamiento de la histoplasmosis del ámbito hospitalario al ambulatorio. Actualmente hay numerosos azoles entre los que elegir para el tratamiento de esta enfermedad micótica. Se han actualizado y publicado directrices prácticas para el tratamiento de varias formas de histoplasmosis[68].

HISTOPLASMOSIS PULMONAR AGUDA

La inmensa mayoría de los casos de histoplasmosis pulmonar aguda no requiere intervención terapéutica. El reposo en cama y los antipiréticos son suficientes para estos pacientes. El tratamiento se debe instaurar en aquellos que no hayan mejorado después de 1 mes de enfermedad o que presenten hipoxemia. En quienes no se haya resuelto de forma espontánea su enfermedad después de 1 mes, el itraconazol v.o. (200 mg tres veces al día durante 3 días, seguido de 200 mg una vez al día durante 6-12 semanas) será suficiente. El fluconazol no es tan activo como el itraconazol y debería evitarse. Cuando el paciente no pueda ingerir una medicación oral o no tolere los azoles, el fármaco de elección es la anfotericina B liposómica. Se puede administrar una dosis diaria intravenosa de 3-5 mg/kg hasta que los síntomas remitan, lo que suele ocurrir en 2 semanas. La dosis de formulaciones de complejos lipídicos de anfotericina B (ABLC) es de 5 mg/kg. La administración diaria es útil en quienes portan catéteres vasculares grandes. La formulación de desoxicolato puede usarse a una dosis diaria de 0,7-1 mg/kg si el riesgo de neurotoxicidad es bajo. No se han realizado ensayos clínicos comparativos entre la anfotericina B y los azoles, pero la experiencia clínica sugiere que la resolución de los síntomas es más rápida con la primera.

Si el paciente está hipoxémico y requiere ventilación mecánica, se recomienda anfotericina B liposómica (3-5 mg/kg/día) hasta que mejore. Cuando los pacientes mejoran hasta el punto de poder ingerir comida y medicamentos, debería usarse itraconazol (200 mg tres veces al día durante 3 días, seguido de una o dos dosis diarias) para completar 12 semanas de tratamiento. Si el paciente presenta un riesgo bajo de insuficiencia renal, la preparación de desoxicolato de anfotericina B puede instaurarse a una dosis de 0,7-1 mg/kg/día. La respuesta inflamatoria puede ser responsable, en parte, del compromiso respiratorio. Se pueden emplear corticoides para mitigar la inflamación, aunque no existen pruebas suficientes. Puede administrarse metilprednisolona i.v. a una dosis de 0,5-1 mg/kg/día hasta completar 14 días.

El itraconazol es un fármaco lipófilo que inhibe el sistema del citocromo P-450 (v. interacciones farmacológicas enumeradas en el cap. 40). La formulación oral líquida del itraconazol con la ciclodextrina incrementa la absorción en un 50% y facilita mucho la administración a los niños pequeños.

GRANULOMA MEDIASTÍNICO, FIBROSIS MEDIASTÍNICA E HISTOPLASMOMA

Las adenopatías hiliares y mediastínicas de la histoplasmosis pulmonar aguda suelen ser asintomáticas, pero pueden producir una tos estridente o comprimir el bronquio del lóbulo medio y causar una atelectasia temporal. Aunque por lo general no es necesario administrar ningún tratamiento, los síntomas persistentes pueden tratarse con itraconazol, 200 mg tres veces al día durante 3 días, seguido de 200 mg una o dos veces al día durante 6-12 semanas. Es infrecuente que unos ganglios mediastínicos caseosos grandes compriman el esófago o erosionen tanto éste como los bronquios, lo que provocaría una fístula broncoesofágica. Puede estar indicada la resección quirúrgica de los ganglios, a pesar de que éstos pueden estar muy adheridos a las venas pulmonares y a otras estructuras adyacentes. Pueden usarse corticoides si las adenopatías aumentadas de tamaño provocan una compresión significativa de las estructuras adyacentes. Puede probarse con prednisona a una dosis inferior a 80 mg, disminuyéndola rápidamente en el transcurso de 1-2 semanas.

La fibrosis mediastínica es un problema clínico de excepcional dificultad para el que no existe consenso sobre el tratamiento óptimo. Se ha recurrido a la cirugía, los corticoides y los fármacos antifúngicos para tratar este trastorno, con un éxito mínimo. La cirugía para extirpar el área fibrosada y la colocación de endoprótesis intravasculares puede aliviar la situación de compromiso vital, pero la fibrosis suele progresar. Además, la cirugía puede comprometer colaterales venosas esenciales, como las venas hemiázigos o ázigos. Se ha propuesto añadir azoles tras la cirugía, pero la utilidad de esta estrategia es discutible[68].

El histoplasmoma pulmonar, que es un nódulo fibrocaseoso producido por curación de la histoplasmosis pulmonar aguda, no requiere tratamiento. Puede que se precise realizar la resección quirúrgica o una biopsia para descartar una neoplasia maligna en un nódulo pulmonar solitario, siempre que no sea evidente la calcificación central. La serología no tiene valor para demostrar si el nódulo es un histoplasmoma.

HISTOPLASMOSIS PULMONAR CAVITARIA

Aunque una proporción de los pacientes con enfermedad fibrocavitaria se estabilizará al final de su enfermedad sin tratamiento, la incapacidad para predecir qué pacientes acabarán por progresar ha llevado a la recomendación actual de que todos los enfermos deben ser tratados, incluso aquellos que sean asintomáticos. El tratamiento no mejora la función pulmonar que ya se haya perdido y, de hecho, la curación puede provocar más pérdida funcional debido a la fibrosis. Dejar de fumar es un factor complementario significativo para evitar una pérdida mayor de capacidad pulmonar. Muchos pacientes que sólo presentan cavidades de paredes delgadas, resuelven la infección de manera espontánea sin intervención terapéutica y, en caso de no tratarlos, deberían seguirse con radiografías de tórax seriadas cada 2-3 meses. Aquellos que tengan cavidades de paredes gruesas, infiltrados pulmonares progresivos o cavidades persistentes asociadas a una función respiratoria en disminución deberían recibir tratamiento con itraconazol a una dosis de 200 mg tres veces al día durante 3 días, seguido de una o dos dosis diarias durante 12-24 meses[68]. Este régimen detendrá la progresión en el 75-85% de los pacientes. La recidiva puede ser difícil de detectar mediante radiología en los pacientes con un daño pulmonar amplio previo. El cultivo de esputo es el mejor método de detectar la

recidiva, aunque pueden proliferar *Aspergillus* y otros hongos de crecimiento rápido en la placa de cultivo. El fluconazol no se recomienda. Las concentraciones de itraconazol deben comprobarse al cabo de 2 semanas de tratamiento para determinar si se han alcanzado los valores adecuados. Se ha propuesto una bandeja de concentración sanguínea de 2 µg/ml mediante bioanálisis o la suma de itraconazol y de su hidroximetabolito mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (v. cap. 40). Si la infección progresa durante el tratamiento con azoles o si el paciente sufre una recidiva después del tratamiento con los mismos, es preferible usar anfotericina B, cuya dosis total es de 30-35 mg/kg, y se puede administrar a dosis de 0,7 mg/kg/día o de alrededor de 50 mg/día[68]. En caso de insuficiencia renal, puede usarse una formulación lipídica a dosis de 3-5 mg/kg/día.

Las tasas de recidiva de la histoplasmosis pulmonar cavitaria pueden alcanzar hasta el 20%, siendo más altas en los pacientes con cavidades de paredes gruesas. Si hay un fallo de la medicación antifúngica, puede indicarse la resección quirúrgica si el paciente tiene una reserva pulmonar suficiente.

HISTOPLASMOSIS DISEMINADA PROGRESIVA AGUDA

El tratamiento de los pacientes con HDP aguda y potencialmente mortal requiere la administración precoz de anfotericina B. Debe empezarse por anfotericina B liposómica a una dosis de 3 mg/kg/día. Si se utiliza complejo lipídico (ABLC), la dosis debería ser de 5 mg/kg/día. La mayoría de pacientes mejora sintomáticamente en 1-2 semanas y las anomalías analíticas regresan a sus valores de referencia. Si se emplea desoxicolato de anfotericina B, la dosis inicial debería ser de 25 mg seguidos de una escalada rápida hasta llegar a 1 mg/kg. Una vez que el paciente se vuelve afebril y se estabiliza su situación clínica, se puede administrar la anfotericina B a una dosis menor (0,4-0,5 mg/kg/día). En los pacientes que muestren una resolución de los síntomas mientras reciben la anfotericina B, ésta puede sustituirse por itraconazol (200 mg tres veces al día durante 3 días, seguido de 200 mg dos veces al día durante un total de 12 meses). En la HDP aguda que no se asocie a inestabilidad hemodinámica o a una enfermedad grave, puede comenzarse con itraconazol. El tratamiento debería empezar con 200 mg tres veces al día durante 3 días, seguido de 200 mg dos veces al día durante al menos 12 meses. El itraconazol interacciona con muchos antirretrovirales, incluida una elevación de las concentraciones séricas de varios inhibidores de la proteasa.

En la mayoría de los pacientes con SIDA se recomienda el tratamiento supresor de por vida con itraconazol (200 mg/día). Aunque no existen datos fidedignos para tomar esta decisión, puede ser razonable suspender el tratamiento de mantenimiento en los pacientes que reciban tratamiento antirretroviral de gran actividad y que tengan un recuento de CD4 superior a 150/µl durante 6 meses, una carga viral indetectable, por lo menos 12 meses de tratamiento antifúngico y una prueba negativa para el antígeno urinario de *Histoplasma*. Si el paciente sufre una recidiva mientras recibe el tratamiento de mantenimiento con azoles, debería administrarse anfotericina B[68]. Tras el tratamiento de la recidiva, el paciente debería recibir anfotericina B como tratamiento de mantenimiento a dosis de 0,7-1 mg/kg, una o dos veces por semana. En ocasiones se ha identificado un síndrome autolimitado de reconstitución inmunitaria en pacientes con VIH que recibían medicación contra la HDP y que tenían una respuesta eficaz al tratamiento antirretroviral de gran actividad. El síndrome se presenta como fiebre, con o sin elevación de la fosfatasa alcalina, y se trata mediante soporte vital.

La recidiva de la HDP es frecuente en otros pacientes con inmunodepresión persistente y puede ser difícil de detectar hasta que esté muy avanzada. Una opción útil puede ser el tratamiento supresor indefinido con itraconazol.

HISTOPLASMOSIS DISEMINADA PROGRESIVA SUBAGUDA Y CRÓNICA

Debido a que muchos de estos casos se desarrollan en pacientes cuyo sistema inmunitario está intacto, el itraconazol a dosis de 200 mg tres veces al día, seguido de 200 mg dos veces al día es muy eficaz. La tasa de éxito en estas personas se aproxima al 90%. Si el paciente requiere ingreso hospitalario, si no mejora con la terapia a base de azoles, si está inmunodeprimido o si muestra intolerancia a los azoles, deben administrarse preparados de anfotericina B basados en lípidos, a una dosis de 3-5 mg/kg/día. Cuando la infección está controlada con este fármaco, es posible cambiarlo a itraconazol hasta completar 12 meses de tratamiento.

MENINGITIS

Los pacientes con meningitis deberían recibir anfotericina B liposómica a una dosis de 3-5 mg/kg/día durante 4-6 semanas, seguido de itraconazol, 200 mg dos o tres veces al día durante al menos 1 año. Deben controlarse las concentraciones sanguíneas de itraconazol. Al final del tratamiento debería normalizarse la glucorraquía del líquido cefalorraquídeo y el antígeno no debería detectarse. Se deberían realizar punciones lumbares repetidas, aproximadamente cada semana, durante las 6 primeras semanas y cada 2 semanas a partir de entonces para evaluar el tratamiento. Aunque al principio un porcentaje elevado de los pacientes puede responder al tratamiento, suelen aparecer recidivas. Las tasas globales de curación no superan el 50%, y los pacientes inmunocompetentes responden mucho mejor al tratamiento que las personas inmunodeprimidas.

ENDOCARDITIS

Como sucede con las causas bacterianas de endocarditis, debería utilizarse un agente microbicida. Por lo tanto, debe administrarse anfotericina B liposómica a una dosis de 3-5 mg/kg/día. Si se utiliza otra formulación lipídica deberían administrarse 5 mg/kg. Como alternativa, si el riesgo de nefrotoxicidad es bajo, puede utilizarse una formulación de desoxicolato a una dosis de 0,7-1 mg/kg. La administración de un solo fármaco antifúngico no es suficiente y debe emplearse en combinación con la extirpación quirúrgica de la(s) válvula(s) afectada(s). Queda por definir la duración del tratamiento después de extirpar la válvula. Cuando existan otros focos de histoplasmosis activa deberían instaurarse las guías terapéuticas para la histoplasmosis diseminada progresiva. Sin embargo, si la válvula era el único lugar afectado, puede ser suficiente con la administración de anfotericina B en formulación lipídica o de desoxicolato durante 2 semanas tras la extracción quirúrgica. Si el paciente no puede ser operado, debería administrarse de forma diaria la anfotericina B convencional a la dosis máxima tolerada[68].

PERICARDITIS

La pericarditis posterior a una histoplasmosis pulmonar aguda no requiere tratamiento antifúngico. La mayoría de los pacientes puede recibir medicación sintomática con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante 2-12 semanas[68]. Si el paciente no responde a estos fármacos o si presenta inestabilidad hemodinámica, está indicado emplear corticoides durante 1-2 semanas, seguidos de antiinflamatorios no esteroideos. Se debe ser cuidadoso porque si existen lesiones activas de histoplasmosis, la infección puede hacerse más agresiva durante el tratamiento corticoideo. La administración de itraconazol a una dosis de 200 mg tres veces al día durante 3 días, seguida de 200 mg una o dos veces al día durante 6-12 semanas debería incluirse en caso de que se necesitasen corticoides. El fundamento para la instauración de antimicóticos es evitar la reactivación, aunque hay poca información con respecto a la frecuencia con la que esto sucede con un tratamiento de corticoides de breve duración. El taponamiento cardíaco asociado a la pericarditis por *H. capsulatum* es poco frecuente, pero cuando aparece debe tratarse como una urgencia médica y realizar una pericardiocentesis. A pesar de la gravedad de la enfermedad, no está indicado el tratamiento antifúngico. A diferencia de lo que sucede en la pericarditis tuberculosa, casi nunca se desarrolla una pericarditis constrictiva, pero los pacientes deben vigilarse durante varios años después del ataque agudo. En el caso excepcional de una infección pericárdica como manifestación de la HDP, está indicado el tratamiento antifúngico con anfotericina B o con azoles, en función de la gravedad de la enfermedad.

ARTROPATÍAS

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos deberían mantenerse hasta la resolución de los síntomas. Si se utilizan corticoides para aliviar los síntomas, debería administrarse itraconazol simultáneamente, como ya se ha señalado.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRESUNTA HISTOPLASMOSIS OCULAR

Este trastorno no requiere medicación antifúngica. El tratamiento con láser se utiliza para prevenir la neovascularización coroidea, pero no se puede emplear en las lesiones adyacentes a la fovea[61]. El tratamiento fotodinámico para esta región ocular parece prometedor, así como la utilización de fármacos antiangiogénicos por vía intravítrea. El papel de la inyección local retrobulbar de corticoides no está claro.

OTRAS CONSIDERACIONES

La histoplasmosis en el embarazo debe tratarse con anfotericina B, y preferiblemente con una formulación lipídica, pero la preparación de desoxicolato puede utilizarse si hay dudas sobre la nefrotoxicidad. La dosis de la preparación liposómica debería ser de 3-5 mg/kg/día durante 4-6 semanas, y la de la formulación de desoxicolato de 0,7-1 mg/kg/día. Si se utiliza otra formulación lipídica de anfotericina B, la dosis de elección es de 5 mg/kg.

No hay normas claras para los pacientes que reciben antagonistas del factor de necrosis tumoral α. Los que proceden de una zona endémica son los que presentan el riesgo de reactivación o de reinfección más alto. Si el paciente desarrolla histoplasmosis mientras está recibiendo el tratamiento, el fármaco biológico debe interrumpirse y completar la terapia de histoplasmosis diseminada. Una vez que ha concluido el tratamiento y si el paciente necesita el antagonista, lo más prudente sería administrar una profilaxis con itraconazol una vez instaurado el antagonista. La profilaxis debería mantenerse mientras se estuviese administrando el factor de necrosis tumoral α.

Prevención

PROFILAXIS EN LAS PERSONAS INMUNOCOMPROMETIDAS

Una dosis de itraconazol de 200 mg/día es útil en los pacientes inmunodeprimidos con un riesgo elevado de adquirir histoplasmosis desde el entorno laboral o por motivos de resistencia. Entre estos pacientes están aquéllos con SIDA y un recuento de CD4 menor de 150/μl o aquellos que necesitan una terapia inmunodepresora potente. En el primer grupo, la profilaxis con itraconazol disminuía la incidencia de infección hasta más de la mitad. Otra indicación para la profilaxis en los pacientes inmunodeficientes la constituyen los individuos que residen en áreas con una incidencia elevada de infección, definida por al menos 10 casos/100 pacientes y año[69].

OTRAS CONSIDERACIONES

Se deben desarrollar esfuerzos educativos para alertar a las personas que trabajen en áreas en las que exista un riesgo significativo de infección. Debe considerarse el control del polvo y el uso de máscaras N95. Por ejemplo, los trabajadores de la construcción que rehabiliten edificios donde hayan habitado estorninos y murciélagos deben ser advertidos de la posibilidad de exposición y deben adoptarse medidas para la extracción segura del guano. La fumigación con formol al 3% en los depósitos de guano destruirá el hongo en varios días, tras los que se puede extraer el material. Sin embargo, la descontaminación con formaldehído casi nunca se emplea porque el vapor es tóxico, puede filtrarse en el agua subterránea y por tanto supone un riesgo ambiental, además de no penetrar en el guano seco de manera uniforme.

Se están realizando nuevos esfuerzos para desarrollar una vacuna preventiva contra el hongo patógeno *H. capsulatum* debido a su creciente incidencia. Este microorganismo se encuentra entre los hongos contra los cuales los estudios en animales han definido una vacuna. Se ha demostrado que las vacunas candidatas que contengan las proteínas de shock térmico 60 y el antígeno H de *H. capsulatum* confieren protección en los ratones expuestos a la inhalación pulmonar. Una región de la proteína de shock térmico 60 que abarca los aminoácidos 174 a 445 parece contener la actividad protectora de toda la proteína. En los ratones se ha demostrado que el anticuerpo monoclonal contra la superficie celular aumentar la eficacia de la terapia antimicótica[70].

BIBLIOGRAFÍA

1. Darling ST. A protozoal general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necrosis in the liver, spleen, and lymph nodes. *JAMA* 1906;**46**:1283-5.
2. da Rocha-Lima H. Histoplasmose und epizootische Lymphangitis. *Arch Schiffs Tropenhyg* 1912;**16**:79.
3. DeMonbreun WA. The cultivation and cultural characteristics of Darling's *Histoplasma capsulatum*. *Am J Trop Med Hyg* 1934;**14**:93-125.
4. Christie A. Histoplasmosis and pulmonary calcification. *Ann N Y Acad Sci* 1950;**50**:1283-98.
5. Furcolow ML, Schubert J, Tosh FE, et al. Serologic evidence of histoplasmosis in sanitariums in the U S. *JAMA* 1962;**180**:109-14.
6. Ajello L. Distribution of *Histoplasma capsulatum* in the United States. Ajello L, Chick W, Furculow MF, editors. *Histoplasmosis* Springfield, Ill: Charles C Thomas; 1971. p. 103-22.
7. Zeidberg LD, Ajello L, Webster RH. Physical and chemical factors in relation to *Histoplasma capsulatum* in soil. *Science* 1955;**122**:33-4.
8. Emmons CW. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. *Public Health Rep* 1949;**64**:892-6.
9. DiSalvo AF, Ajello L, Palmer JW, et al. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from Arizona bats. *Am J Epidemiol* 1969;**89**:606-14.
10. Schwarz J. Immunity. Schwarz J, editor. *Histoplasmosis. New York: Praeger*; 1981. p. 147-76.
11. Steele PE, Carle GF, Kobayashi GS, et al. Electrophoretic analysis of *Histoplasma capsulatum* chromosomal DNA. *Mol Cell Biol* 1989;**9**:983-7.
12. Kasuga T, White TJ, Koenig G, et al. Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Mol Ecol* 2003;**12**:3383-401.
13. Spitzer ED, Keath EJ, Travis SJ, et al. Temperature-sensitive variants of *Histoplasma capsulatum* isolated from patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Infect Dis* 1990;**162**:258-61.
14. Kwon-Chung KJ, Weeks RJ, Larsh HW. Studies on *Emonsiella capsulata (Histoplasma capsulatum)*. II. Distribution of the two mating types in 13 endemic states of the United States. *Am J Epidemiol* 1974;**99**:44-9.
15. Batanghari JW, Deepe Jr GS, Di Cera E, et al. Histoplasma acquisition of calcium and expression of CBP1 during intracellular parasitism. *Mol Microbiol* 1998;**27**:531-9.
16. Hwang L, Hocking-Murray D, Bahrami AK, et al. Identifying phase-specific genes in the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum* using a genomic shotgun microarray. *Mol Biol Cell* 2003;**14**:2314-26.
17. Nguyen V, Sil A. Temperature-induced switch to the pathogenic yeast form of *Histoplasma capsulatum* requires Ryp1, a conserved transcriptional regulator. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**:4880-5.
18. Rappleye CA, Goldman WE. Defining virulence genes in the dimorphic fungi. *Annu Rev Microbiol* 2006;**60**:281-303.
19. Woods JP. *Histoplasma capsulatum* molecular genetics, pathogenesis, and responsiveness to its environment. *Fungal Genet Biol* 2002;**35**:81-97.
20. Medoff G, Sacco M, Maresca B, et al. Irreversible block of the mycelial to yeast phase transition of *Histoplasma capsulatum*. *Science* 1986;**231**:476-9.
21. Newman SL. Macrophages in host defense against *Histoplasma capsulatum*. *Trends Microbiol* 1999;**7**:67-71.
22. Baughman RP, Kim CK, Vinegar A, et al. The pathogenesis of experimental pulmonary histoplasmosis Correlative studies of histopathology, bronchoalveolar lavage, and respiratory function. *Am Rev Respir Dis* 1986;**134**:771-6.
23. Newman SL, Gootee L, Gabay J. Human neutrophil-mediated fungistasis against *Histoplasma capsulatum*. Localization of fungistatic activity to the azurophil granules. *J Clin Invest* 1993;**92**:624-31.
24. Deepe Jr GS, Seder RA. Molecular and cellular determinants of immunity to *Histoplasma capsulatum*. *Res Immunol* 1998;**149**:397-406.
25. Gildea L, Morris RE, Newman SL. *Histoplasma capsulatum* yeasts are phagocytosed via very late antigen-5, killed, and processed for antigen presentation by human dendritic cells. *J Immunol* 2001;**166**:1049-56.
26. Long KH, Gomez FJ, Morris RE, et al. Identification of heat shock protein 60 as the ligand on *Histoplasma capsulatum* that mediates binding to the CD18 receptors on human macrophages. *J Immunol* 2003;**170**:487-94.
27. Eissenberg LG, Goldman WE, Schlesinger PH. *Histoplasma capsulatum* modulates the acidification of phagolysosomes. *J Exp Med* 1993;**177**:1605-11.
28. Lane TE, Wu-Hsieh BA, Howard DH. Iron limitation and the gamma interferon-mediated antihistoplasma state of murine macrophages. *Infect Immun* 1991;**59**:2274-8.
29. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990;**69**:361-74.
30. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor α antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;**46**:2565-70.
31. Heninger E, Hogan LH, Karman J, et al. Characterization of the *Histoplasma capsulatum*-induced granuloma. *J Immunol* 2006;**177**:3303-1.
32. Vanek J, Schwarz J. The gamut of histoplasmosis. *Am J Med* 1971;**50**:89-104.
33. Loosli CG, Grayston JT, Alexander ER, et al. Epidemiological studies of pulmonary histoplasmosis in a farm family. *Am J Hyg* 1952;**55**:392-401.
34. Goodwin RA Jr, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine (Baltimore)* 1981;**60**:231-66.
35. Goodwin RA Jr, Des Prez RM. Histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 1978;**117**:929-56.
36. Storch G, Burford JG, George RB, et al. Acute histoplasmosis: Description of an outbreak in northern Louisiana. *Chest* 1980;**77**:38-42.
37. Rosenthal J, Brandt KD, Wheat LJ, et al. Rheumatologic manifestations of histoplasmosis in the recent Indianapolis epidemic. *Arthritis Rheum* 1983;**26**:1065-70.
38. Ploy-Song-Sang YY, Loudon RG, Beach BC, et al. Pulmonary function studies in acute pulmonary histoplasmosis. *South Med J* 1979;**72**:568-72.
39. Wheat LJ, Stein L, Corya BC, et al. Pericarditis as a manifestation of histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Medicine (Baltimore)* 1983;**62**:110-9.
40. Wheat LJ, Slama TG, Eitzen HE, et al. A large urban outbreak of histoplasmosis: Clinical features. *Ann Intern Med* 1981;**94**:331-7.
41. Davies SF, Rohrbach MS, Thelen V, et al. Elevated serum angiotensin-converting enzyme (SACE) activity in acute pulmonary histoplasmosis. *Chest* 1984;**85**:307-10.
42. Powell KE, Hammerman KJ, Dahl BA, et al. Acute reinfection pulmonary histoplasmosis A report of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1973;**107**:374-8.
43. Goodwin RA, Snell JD. The enlarging histoplasmoma Concept of a tumor-like phenomenon encompassing the tuberculoma and coccidioidoma. *Am Rev Respir Dis* 1969;**100**:1-12.
44. Schwarz J, Schaen MD, Picardi JL. Complications of the arrested primary histoplasmic focus. *JAMA* 1976;**236**:1157-61.
45. Loyd JE, Tillman BF, Atkinson JB, et al. Mediastinal fibrosis complicating histoplasmosis. *Medicine* 1988;**67**:295-310.
46. Wheat LJ, Wass J, Norton J, et al. Cavitary histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks: Analysis of

clinical, epidemiologic, roentgenographic, and laboratory features. *Medicine (Baltimore)* 1984;**63**:201-9.
47. Goodwin RA, Owens FT, Snell JD, et al. Chronic pulmonary histoplasmosis. *Medicine (Baltimore)* 1976;**55**:413-52.
48. Kennedy CC, Limper AH. Redefining the clinical spectrum of chronic pulmonary histoplasmosis. A retrospective case series of 46 patients. *Medicine* 2007;**86**:252-8.
49. Wheat LJ, Slama TG, Norton JA, et al. Risk factors for disseminated or fatal histoplasmosis. *Ann Intern Med* 1982;**96**: 159-63.
50. Peddi VR, Hariharan S, First MR. Disseminated histoplasmosis in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 1996;**10**:160-5.
51. Wheat LJ, Smith EJ, Sathapatayavongs B, et al. Histoplasmosis in renal allograft recipients: Two large urban outbreaks. *Arch Intern Med* 1983;**143**:703-7.
52. Limaye AP, Connolly PA, Sagar M, et al. Transmission of *Histoplasma capsulatum* by organ transplantation. *N Engl J Med* 2000;**343**:11163-6.
53. Goodwin Jr RA, Shapiro JL, Thurman GH, et al. Disseminated histoplasmosis: Clinical and pathological correlations. *Medicine (Baltimore)* 1980;**59**:1-31.
54. McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:1195-203.
55. Eidbo J, Sanchez RL, Tschen JA, et al. Cutaneous manifestations of histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1993;**17**:110-6.
56. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. Histoplasma capsulatum infections of the central nervous system: A clinical review. *Medicine (Baltimore)* 1990;**69**:244-60.
57. Conces DJ, Stockberger SM, Tarver RD, et al. Disseminated histoplasmosis in AIDS: Findings on chest radiographs. *AJR* 1993;**160**:15-9.
58. Sturim HS, Kouchoukos NT, Ahluvin RC. Gastrointestinal manifestations of disseminated histoplasmosis. *Am J Surg* 1965;**110**:435-40.
59. Blair TP, Waugh RA, Pollack M, et al. *Histoplasma capsulatum* endocarditis. *Am Heart J* 1980;**99**:783-8.
60. Wilson DA, Muchmore HG, Tisdal RG, et al. Histoplasmosis of the adrenal glands studied by CT. *Radiology* 1984;**150**:779-83.
61. Ciulla TA, Piper HC, Xiao M, et al. Presumed ocular histoplasmosis syndrome: Update on epidemiology, pathogenesis, and photodynamic, antiangiogenic, and surgical therapies. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;**12**:442-9.
62. Cockshott WP, Lucas AO. Histoplasma dubosii. *Q J Med* 1964;**33**:223-38.
63. Manfredi R, Mazzoni A, Nanetti A, et al. *Histoplasma capsulati* and *duboisii* in Europe: The impact of the HIV pandemic, travel, and immigration. *Eur J Epidemiol* 1994;**10**:675-81.
64. Kauffman CA. Histoplasmosis. A clinical and laboratory update. *Clin Micro Rev* 2007;**20**:115-32.
65. Terry PB, Rosenow EC, Roberts GD. False-positive complement fixation serology in histoplasmosis A retrospective study. *JAMA* 1978;**239**:2453-6.
66. Corcoran GR, Al-Abdely H, Glanders CD. Markedly elevated serum lactate dehydrogenase levels are a clue to the diagnosis of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:942-4.
67. Kirn DH, Fredericks D, McCutchan JA, et al. Serum ferritin levels correlate with disease activity in patients with AIDS and disseminated histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:1048-9.
68. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:807-25.
69. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;**58**(RR-4), 1-207.
70. Nosanchuk JD, Steenbergen JN, Shi L, et al. Antibodies to a cell surface histone-like protein protect against *Histoplasma capsulatum*. *J Clin Invest* 2003;**112**:1164-75.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

265 *Blastomyces dermatitidis*

STANLEY W. CHAPMAN | DONNA C. SULLIVAN

Blastomyces dermatitidis es el hongo dimórfico que causa la enfermedad piogranulomatosa sistémica denominada blastomicosis. La infección inicial se produce a través de los pulmones y suele ser subclínica. Puede existir una diseminación hematógena, que culmina en una enfermedad con manifestaciones proteicas. La enfermedad clínica afecta sobre todo a los pulmones, la piel, los huesos y el sistema genitourinario.

Historia

La blastomicosis fue descrita por primera vez en 1894 por T. C. Gilchrist[1], quien propuso al principio que estaba causada por un protozoo. Este autor, en colaboración con Stokes, aisló con posterioridad el microorganismo, estableció que la enfermedad estaba causada por un hongo y, al final, infectó un perro con el hongo recién aislado[2-4]. Aunque en un comienzo se creyó que la blastomicosis sólo afectaba a la piel, pronto se describieron varios casos de enfermedad sistémica. El análisis de estos primeros casos[5,6] originó el concepto de que existían dos formas de la enfermedad (cutánea y sistémica) y que representaban diferentes puertas de entrada (piel y pulmón, respectivamente). Este concepto no fue rechazado hasta el trabajo de Schwartz y Baum[7]. Mediante cuidadosos estudios clínicos y anatomopatológicos, estos autores establecieron de forma definitiva que el pulmón era la vía primaria de infección y que la enfermedad cutánea o la afectación de otros órganos eran secundarias a la diseminación.

Agente patógeno

B. dermatitidis es el estado imperfecto (asexual) de *Ajellomyces dermatitidis*. El estado imperfecto muestra dimorfismo, con crecimiento en forma de micelio a temperatura ambiente y en forma de levadura a 37 °C[8,9]. La forma micelial crece como un moho blanco que se convierte despacio en marrón claro. En su forma primaria de aislamiento, las colonias aparecen en 1-3 semanas. Las hifas ramificadas suelen tener 2-3 µm de diámetro. Los conidióforos aparecen en perpendicular respecto a las hifas y producen conidios terminales únicos de 2-10 µm de diámetro y son de forma redonda u ovalada. Se cree que los conidios son infectivos para el ser humano cuando se manipulan los micelios. Para una identificación positiva es necesaria la conversión de la forma micelial a la de levadura a 37 °C. Los fenómenos fisiológicos relacionados con este cambio de fase son similares a los asociados a *Histoplasma capsulatum* y comprenden el estrés térmico, seguido de un desacoplamiento en la fosforilación oxidativa[10,11]. Las colonias levaduriformes tienen un aspecto arrugado y un color crema o canela. Las levaduras (fig. 265-1) tienen 5-30 µm de diámetro, pero suelen medir entre 8 y 15 µm, con una pared celular gruesa muy refringente. Las levaduras son multinucleadas, contienen de 8 a 12 núcleos, y se reproducen por gemación simple, con una amplia base entre la célula madre y la yema. La célula hija con frecuencia es casi tan grande como la célula madre antes del desprendimiento. Estas mismas características in vitro de las levaduras se detectan en los tejidos y las secreciones y se utilizan para distinguir *B. dermatitidis* de otros hongos.

Se han identificado dos serotipos de *B. dermatitidis* mediante análisis exoantigénico de las levaduras[12]. Los estudios iniciales indican que los serotipos con déficit de antígeno A están restringidos a África[13]. La forma sexual *(A. dermatitidis)* es heterotálica y requiere su conjugación con tipos opuestos (+ y –) para lograr un cultivo fértil[14,15]. Ambos tipos de conjugación son patógenos y la infección es igual de frecuente con cada uno de ellos[16]. En ocasiones se aíslan ambos tipos en un único paciente.

Los estudios que emplean el análisis de los polimorfismos de los fragmentos de restricción genómica entre las cepas de *B. dermatitidis* obtenidos en diferentes regiones geográficas de Norteamérica y África revelan un alto grado de similitudes genéticas entre ellas[17,18]. Sin embargo, mediante un sistema de tipificación basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) podrían identificarse tres grupos principales. Las cepas pueden diferenciarse aún más mediante un método de análisis de huella genética basado en la PCR que emplee diferentes cebadores. El uso de este sistema de tipificación podría demostrar ser muy valioso como instrumento para estudiar la epidemiología de la blastomicosis endémica, así como las situaciones epidémicas o los brotes aislados.

Epidemiología

La comprensión detallada de la incidencia y la epidemiología de la blastomicosis se ha dificultado por la ausencia de un reactivo sensible y específico para las pruebas cutáneas y por los problemas para establecer el nicho ecológico de *B. dermatitidis* en la naturaleza. Nuestro conocimiento de la blastomicosis se basa en los informes recogidos sobre casos esporádicos en seres humanos y perros[19-25], así como en los estudios de 11 epidemias o brotes de la enfermedad[26-39]. A partir de estos datos, las áreas endémicas de Norteamérica (fig. 265-2) comprenden los estados del sureste y los centromeridionales, sobre todo aquellos que limitan con las cuencas de los ríos Mississippi y Ohio, los estados del medio oeste y las provincias canadienses que limitan con los Grandes Lagos y un área pequeña en Nueva York y Canadá a lo largo del río San Lorenzo. Los modelos de máxima entropía de los lugares de exposición a partir de los casos humanos y caninos de blastomicosis en Wisconsin predicen que las áreas de mayor probabilidad de presentación son las próximas a las vías fluviales especialmente, siendo las circunstancias ecológicas adecuadas para la presencia de *B. dermatitidis* tanto en ambientes urbanos como rurales[40]. Varios estudios en estas regiones endémicas han documentado la existencia de áreas hiperendémicas con prevalencias excepcionalmente altas de blastomicosis[24,36]. Fuera de Norteamérica, se han registrado casos autóctonos bien documentados con mayor frecuencia en África[41]. También se han descrito casos ocasionales en Centroamérica, Sudamérica, India y Oriente Medio[42,43]. Aunque la mayoría de los casos se registran en Mississippi, Arkansas, Tennessee y Wisconsin, se ha registrado blastomicosis en áreas no endémicas incluido un brote de casos humanos y caninos en Carolina del Norte[44], Colorado[45] y Nebraska[46].

El análisis inicial de los casos esporádicos indicó que los varones de edad media con trabajos al aire libre y en contacto con la tierra tenían un mayor riesgo de blastomicosis[21,22,45,46]. Sin embargo, estos hallazgos pueden reflejar solamente la demografía de los estados rurales en los que se registró la mayoría de los casos. Por el contrario, la revisión de los 16 brotes registrados hasta la actualidad[22,26-40] indica que no existe predilección por el sexo, la edad, la raza, el trabajo o la estación del año para la blastomicosis. En ocho de los brotes, las actividades recreativas en regiones boscosas ribereñas fueron el principal riesgo identificado. La exposición a nubes de polvo asociadas a las obras de construcción o a la recogida de cosechas era el único riesgo potencial para la infección identificado en cuatro de los brotes. Por tanto, la exposición a la tierra, bien en el trabajo o en el tiempo libre, parece ser el nexo común entre los informes de casos esporádicos y de los brotes. Sin embargo, un informe concluye que muchos casos de blastomicosis pueden deberse a la exposición doméstica, sobre todo en el desván o el sótano. El mismo artículo describe la repetición de casos en diferentes familias en cuatro viviendas y la mayoría de ellos en un intervalo de 1 año o más. Esto indica que *B. dermatitidis* puede ser relativamente persistente en determinados lugares[47].

Los intentos de aislar el microorganismo en la naturaleza han sido difíciles y los resultados variables. Denton y cols.[48-50] informaron de múltiples aislamientos de *B. dermatitidis* en la tierra y en madera en

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

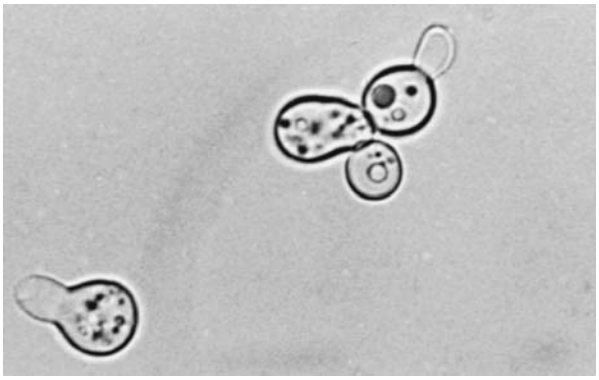


Figura 265-1 **Levaduras de *Blastomyces dermatitidis* en una extensión en fresco (×1000).**

descomposición durante los estudios ambientales de 1958-1963. Supuestamente, se recuperaron microorganismos en fase de levadura a partir de excrementos de paloma tras un caso aislado de blastomicosis, pero este informe carece de detalles esenciales[51]. También se describió el aislamiento a partir de muestras del suelo de zonas térreas tras un caso aislado de la enfermedad en Canadá[52]. Los aislamientos ambientales de *B. dermatitidis* de Klein y cols.[32,33], asociados a dos brotes de la enfermedad, representaron un avance significativo en la definición del nicho ecológico del microorganismo. En ambos casos, el patógeno se aisló en un suelo que contenía restos vegetales o madera en descomposición. La humedad tal vez desempeñó un papel relevante para favorecer el crecimiento del microorganismo debido a la proximidad al agua y a las lluvias recientes en ambos brotes. Estos estudios, junto con otros trabajos in vitro[53,54], indican que *B. dermatitidis* existe en la naturaleza en los suelos cálidos y húmedos de las zonas boscosas que también sean ricas en restos orgánicos, como la vegetación en descomposición. Las condiciones que estimulan el crecimiento de *B. dermatitidis* en estos microfocos tal vez surjan sólo durante períodos cortos de tiempo, por lo que, cuando se reconoce un caso esporádico o un brote de blastomicosis, el aislamiento ambiental suele ser imposible porque las condiciones locales y ambientales apropiadas pueden no existir ya en el lugar de la exposición. De forma alternativa, también puede obtenerse una comprensión más completa sobre la ecología de *B. dermatitidis* mediante una técnica de cultivo más sensible para el microorganismo. El aislamiento documentado hace poco de *B. dermatitidis* a partir de fuentes ambientales por Baumgardner y Paretsky mediante una técnica en dos pasos puede ser útil en dichos estudios[54,55].

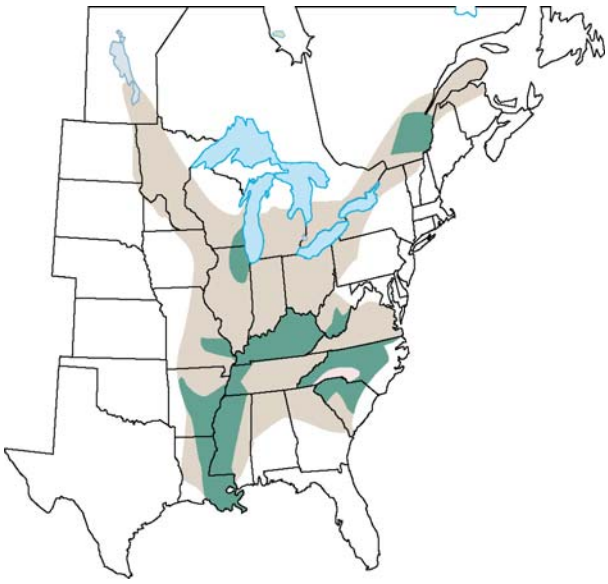


Figura 265-2 **Incidencia y prevalencia de la blastomicosis en Norteamérica.** Las *áreas marrones* indican la región endémica conocida; las *áreas verdes* son las de mayor incidencia. (*De Rippon JW.* Medical Mycology: The Pathogenic Fungi and Pathogenic Actinomycetes. *3.ª ed. Filadelfia: WB Saunders; 1988:474.*)

Patogenia y anatomía patológica

Los estudios de Schwartz y Baum[7] fueron los primeros en establecer que la puerta de entrada habitual de la blastomicosis en el ser humano son los pulmones. Por tanto, la enfermedad en otras localizaciones del cuerpo se debe a la diseminación de una infección pulmonar primaria, incluso si la infección no se detecta desde el punto de vista clínico. Han aparecido casos de blastomicosis cutánea primaria tras la inoculación accidental en el laboratorio, en la autopsia[56] y tras mordeduras de perros[57]. No se conocen casos de transmisión interpersonal de la enfermedad a través de microorganismos en fase de levadura, excepto una infección vaginal adquirida a partir de un varón con blastomicosis genitourinaria[58] y dos ejemplos de transmisión perinatal[59,60].

La infección pulmonar se produce por la inhalación de los conidios, que se convierten en la fase levadura en el pulmón. La respuesta inflamatoria típica consta de acúmulos de neutrófilos y granulomas no caseificantes con células epitelioides y gigantes. Esta respuesta es similar a la encontrada en la coccidioidomicosis y la esporotricosis. Aunque este cuadro histopatológico se repite en grados variables en las zonas extrapulmonares, la respuesta en la enfermedad cutánea es exclusiva, por la presencia de una marcada hiperplasia seudoepiteliomatosa con formación de microabscesos que, desde el punto de vista clínico e histológico, pueden simular varias enfermedades cutáneas, incluidos el queratoacantoma gigante y el carcinoma epidermoide cutáneo[61]. La misma respuesta seudoepiteliomatosa puede verse también cuando se afectan las superficies mucosas de la boca, la orofaringe o la laringe[62,63]. El aspecto macroscópico e histopatológico de la enfermedad laríngea es similar a la del carcinoma epidermoide bien diferenciado y suele diagnosticarse como tal por error.

Inmunidad

Nuestra comprensión sobre las defensas inmunológicas frente a *B. dermatitidis* es incompleta, debido a la falta de antígenos apropiados. Los avances en la caracterización de los antígenos específicos de la levadura han facilitado el estudio de la inmunidad tanto humoral como celular. Los anticuerpos específicos frente a *B. dermatitidis* no parecen conferir resistencia ni acelerar la recuperación de la enfermedad. La principal defensa adquirida frente a *B. dermatitidis* es la inmunidad celular, mediada por los linfocitos T con especificidad antigénica y los macrófagos activados por linfocinas.

INMUNIDAD NATURAL Y VIRULENCIA

Las investigaciones de los brotes originados de forma puntual indican que las tasas de infección son elevadas, pero que la enfermedad sintomática se produce en menos de la mitad de las personas infectadas[32,33]. Los estudios que utilizan la proliferación de los linfocitos con especificidad antigénica como marcador de una infección remota sugieren que también se producen casos subclínicos de blastomicosis esporádica, quizá con mayor frecuencia que los casos sintomáticos[64]. Esta alta frecuencia de infección asintomática apoya el concepto de que las personas sanas son bastante resistentes a la infección por *B. dermatitidis*. La presencia de una resistencia natural puede, en parte, explicar por qué la blastomicosis se describe en muy pocos casos como una infección oportunista en el huésped inmunodeprimido. Cuando se inhalan conidios hasta el pulmón, la resistencia natural tal vez esté mediada por los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos alveolares, que pueden fagocitar y destruir los conidios de *Blastomyces*.

Algunos contrastes sorprendentes en las susceptibilidades de los ratones maduros e inmaduros a la infección por *Blastomyces* se han relacionado con las diferencias en la inmunidad inespecífica, sobre todo la función de las células efectoras[65]. Estos estudios indican una mayor susceptibilidad como consecuencia de una menor capacidad de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los leucocitos polimorfonucleares extraídos de los ratones inmaduros para destruir el microorganismo. Los neutrófilos de la sangre periférica de los animales maduros destruyeron un mayor número de *B. dermatitidis* que los obtenidos de los animales inmaduros (41% frente a 10%). Las células inflamatorias peritoneales, con gran cantidad de neutrófilos, mostraron un patrón similar (70% para las células peritoneales de animales maduros frente a 25% de los inmaduros)[65]. Sugar y Picard[66] también han demostrado que los macrófagos alveolares inhiben la transformación de los conidios en la levadura patógena. Una vez convertidas en los tejidos, las levaduras son relativamente resistentes a la fagocitosis y a la destrucción. Esta conversión de conidio a levadura tiene como consecuencia más probable una ventaja de supervivencia para el microorganismo cuando se inhala hacia los pulmones y contribuye a la patogenicidad de *B. dermatitidis*. La conversión de conidio a levadura es un factor de virulencia frecuente compartido por los hongos dimórficos *B. dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, especies de *Coccidioides*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii* y *Penicillium marneffei*. Nemecek y cols.[67] han identificado un gen regulador del dimorfismo, *DRK1*, que codifica una histidina kinasa, que es responsable de detectar los cambios en el ambiente, incluidos los cambios de temperatura, y de la activación del gen de virulencia de WI-1 (recientemente renombrado BAD-1).

Aunque se ha propuesto que la gruesa pared celular de la levadura sea antifagocítica, los componentes específicos estructurales y químicos de la pared celular se han relacionado con la virulencia. Los estudios iniciales de DiSalvo y Denton[68] describieron una concentración más elevada de lípidos en las levaduras de las cepas virulentas de *B. dermatitidis* que en las menos virulentas. Por el contrario, Cox y Best[69] detectaron más fosfolípidos en una única cepa virulenta que en una menos virulenta. Ambos estudios estaban limitados por la disparidad genética de las cepas utilizadas. El elegante trabajo de Klein y cols.[70-72] ha definido otros factores destacados de virulencia asociados al estado de levadura de *B. dermatitidis*. Estos investigadores identificaron un antígeno glucoproteico nuevo de 120 kDa, BAD-1 (WI-1), en la superficie de la pared celular de la levadura, que sirve como epítopo inmunodominante principal para la inmunidad humoral y celular. El antígeno BAD-1 también actúa como una adhesina que se une a los receptores celulares del huésped, incluidos el CR3 y el CD14 de los macrófagos humanos[73]. Esta actividad adhesina está mediada por una repetición en tándem de 24 aminoácidos que comparte una homología del 90% con la adhesina invasiva de *Yersinia*[74]. La unión a la matriz extracelular también puede estar mediada por un dominio rico en cisteína en el extremo carboxilo terminal de BAD-1 que es similar al factor de crecimiento epidérmico[74]. Mediante tres cepas relacionadas desde el punto de vista genético, Klein y cols.[75] han demostrado que las alteraciones en la cantidad de BAD-1 expresada en la superficie celular, la cantidad de liberación de BAD-1 y la modificación de la BAD-1 liberada son diferentes en dos cepas hipovirulentas comparadas con la cepa original (virulenta). Mediante las mismas cepas, Hogan y Klein[76] también han demostrado que la cantidad y la distribución de α-1,3-glucano de la pared celular son diferentes en las cepas hipovirulentas y virulentas. En conjunto, estos experimentos indican que la adhesina BAD-1 es un factor principal de virulencia de *B. dermatitidis*, pero que otros componentes de la pared celular, como el α-1,3-glucano, pueden modular las interacciones mediadas por BAD-1 entre la levadura y la célula huésped, por lo que también pueden moderar la virulencia[73,77].

Además de su función como antígeno y adhesina, tanto las formas de superficie como soluble de la proteína BAD-1 han demostrado en un modelo murino interferir con las respuestas inmunológicas innatas mediante el bloqueo de la producción de factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) tanto por los macrófagos como por los neutrófilos a través de mecanismos dependientes e independientes del factor transformador de crecimiento-β1 (TGF-β1)[78,79]. Estos mismos investigadores, mediante mutantes con el gen anulado, fueron capaces de demostrar que el aumento de TNF-α mediante terapia genética con adenovirus mejoraba el pronóstico debido a la disminución de la carga tisular en los pulmones. Por tanto, BAD-1 interfiere con la respuesta inmunológica mediante el bloqueo de la inducción más que la unión o la inactivación de TNF-α. Por último, el antígeno BAD-1 inhibe la activación del complemento por las células levaduriformes de *Blastomyces*. Por el contrario, los β-glucanos apoyan la activación del complemento[80]. Estos estudios, análogos a los resultados observados sobre la propiedad de adhesina, indican que los glucanos de superficie y el antígeno BAD-1 tienen diferentes funciones reguladoras en relación a la activación del complemento.

LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES

La respuesta histopatológica observada previamente implica una respuesta neutrofílica y otra de tipo inmunitario celular. La reacción de los leucocitos polimorfonucleares tal vez se inicie por la liberación de factores quimiotácticos por el microorganismo[81]. Los neutrófilos humanos fagocitan y destruyen de forma eficaz los conidios de *B. dermatitidis*. La fagocitosis de los conidios es óptima cuando están presentes el complemento y cationes divalentes, y la destrucción se realiza sobre todo mediante mecanismos oxidativos[82,83]. Por el contrario, la fagocitosis y la destrucción de las levaduras son ineficaces, lo que quizá sea un factor significativo en la progresión de la enfermedad.

Wüthrich y cols.[84] emplearon mutantes con el gen BAD-1 anulado y *B. dermatitidis* salvaje en un modelo murino y encontraron un cambio hacia citocinas del tipo 1 desde las del tipo 2 en el perfil celular de la respuesta inflamatoria tras la infección pulmonar con mutantes δbad-1. Estos hallazgos demostraron que, además de la interferencia en la respuesta fagocitaria innata a través de TNF-α, la infección con levaduras salvajes estaba asociada a menos interelucina-12 (IL-12) e interferón-γ (IFN-γ) y a más IL-10, y a un aporte de células inflamatorias con muchos neutrófilos y pocas células T $CD3^+$, comparado con la infección con la cepa cuyo BAD-1 había sido anulado[85]. La importancia de IL-12 en la resistencia a la blastomicosis se ha demostrado en el contexto de la memoria inducida por vacunas, donde se encontró que era requerida para inducción de las respuestas de memoria protectora pero no para su mantenimiento[86]. De hecho, el tratamiento con IL-12 de los ratones susceptibles indujo resistencia, según se midió en la supervivencia y en el descenso de levaduras en los pulmones, la menor morbilidad, el aumento de la respuesta de los macrófagos a IFN-γ para la lisis, la regulación al alza de IFN-γ y la regulación a la baja de IL-10[87].

A pesar de activar el sistema NADPH oxidasa de los neutrófilos, las levaduras no estimulan de forma eficaz la producción de sustancias microbicidas dependientes de mieloperoxidasa[88]. La actividad fungicida de los neutrófilos puede aumentar por sobrenadantes ricos en linfocinas procedentes de linfocitos T con estimulación inmunológica o bien por IFN-γ, lo cual relaciona la inmunidad celular y la función neutrofílica[89,90].

INMUNIDAD CELULAR

Puede inducirse hipersensibilidad retardada en ratones mediante inyecciones subcutáneas de *B. dermatitidis* vivos o muertos. La disminución de la sensibilidad a la infección es paralela al desarrollo de la respuesta inmunitaria celular[91,92] y se ha transferido la resistencia a la infección en ratones mediante linfocitos T[93]. Los macrófagos obtenidos de ratones con blastomicosis experimental también han demostrado inhibir la replicación de *B. dermatitidis*, y los tratamientos con IFN-γ, tanto in vivo como in vitro, han demostrado potenciar la destrucción del microorganismo por los macrófagos alveolares murinos[94,95]. Es interesante observar que las concentraciones terapéuticas de hidrocortisona y ciclosporina no inhiben la activación de los macrófagos por el IFN-γ[96].

El estudio de la inmunidad celular en el ser humano se ha dificultado por la falta de un antígeno sensible y específico para los estudios in vitro y las pruebas cutáneas. En pacientes con blastomicosis se ha documentado el desarrollo de la inmunidad celular específica, monitorizado por la proliferación de linfocitos inducidos por el antígeno, mediante el empleo de microorganismos completos en fase de levadura, de un extracto de levaduras solubles en agua y en álcalis y de BAD-1[71,97,98]. Chang y cols. investigaron las respuestas de las células mononucleares de la sangre periférica de pacientes con blastomicosis ante los segmentos del antígeno WI-1 reconocidos por los linfocitos T[99]. Estos estudios definieron un segmento de 25 aminoácidos en el extremo amino del péptido reconocido por los clones de linfocitos T y las moléculas del antígeno leucocitario humano que mostraban estos

epítopos a los linfocitos T. La administración de BAD-1 produjo inmunidad por anticuerpos y de tipo celular en un modelo murino de blastomicosis pulmonar[100]. Además, el uso de la IL-12 como coadyuvante del antígeno BAD-1 aumentó de forma significativa la hipersensibilidad de tipo retardado y potenció la resistencia a la infección experimental por *B. dermatitidis*, aunque el nivel de resistencia fue modesto[101].

La cepa atenuada de *B. dermatitidis* con genes *WI-1/BAD-1* mutados ha demostrado ser una vacuna viva eficaz en un modelo murino de infección pulmonar letal[102]. La vacuna atenuada, el extracto de pared-membrana celular y un extracto del citosol de la levadura de la cepa vacunal inducen respuestas inmunológicas polarizadas y protectoras en ratones. Esta hipersensibilidad tipo retardado y estas respuestas polarizadas de citocinas tipo I se asocian a resistencia y son dependientes de la presencia de linfocitos $CD4^+$ o $CD8^+$ derivados del timo, en función de la inmunocompetencia del huésped[84,86,103,104]. En los ratones inmunocompetentes, las células T $CD4^+$ dependen de la producción de IFN-γ, TNF-α y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos[103]. En los huéspedes inmunodeprimidos con déficit de células $CD4^+$, las células $CD8^+$ compensan y median la inmunidad protectora[104]. La inmunización de los ratones con extracto de pared-membrana celular y de citosol de la levadura indica incluso una derivación en el repertorio de receptores de la célula T hacia Vβ1 en los clones de células T protectores y hacia Vβ8.1/8.2 en los clones no protectores y promotores de la enfermedad[105].

También se ha demostrado que los macrófagos de los pacientes que se recuperan de una blastomicosis tienen una mayor inhibición del crecimiento intracelular del microorganismo, comparados con los macrófagos control[106]. Por último, los sobrenadantes de los linfocitos humanos estimulados por antígenos han demostrado potenciar la fagocitosis y la inhibición intracelular del crecimiento de *B. dermatitidis* por los macrófagos, tanto alveolares como derivados de los monocitos[106].

Sin embargo, a pesar de estos avances, no se dispone todavía de un antígeno para las pruebas cutáneas. La blastomicina, un filtrado del cultivo de microorganismos en fase de micelio, carece de especificidad y de sensibilidad. En el Veterans Administration Cooperative Study, sólo el 40% de los pacientes con blastomicosis tuvo una prueba cutánea positiva a la blastomicina[19]. Se espera una mayor clarificación de la inmunidad celular en los casos humanos de blastomicosis gracias a una caracterización más definitiva de los antígenos fúngicos.

INMUNIDAD HUMORAL

Se han utilizado antígenos de levaduras para evaluar la inmunidad humoral en varias pruebas serológicas de diferente sensibilidad y especificidad. La prueba de fijación del complemento no ha demostrado ser útil porque carece de sensibilidad y especificidad. Como mucho, el 50% de los pacientes con blastomicosis tienen una reacción positiva de fijación del complemento a los antígenos de *B. dermatitidis*[13]. La reactividad cruzada con *H. capsulatum* y, en menor grado, con especies de *Coccidioides*, también ha sido problemática.

La prueba de inmunodifusión, que detecta los anticuerpos de tipo precipitinas frente a los antígenos A y B localizados en la pared celular de la levadura, es más específica de blastomicosis. Mediante las modificaciones sugeridas por Kaufman y cols., se ha detectado la presencia de anticuerpos frente al antígeno A hasta en el 70-80% de los pacientes con blastomicosis[107,108]. Sin embargo, es menos probable que las personas con enfermedad localizada y aquellas con síntomas de menos de 50 días de duración tengan una respuesta de anticuerpos positiva[109,110]. Además, los anticuerpos detectables están presentes sólo un corto período tras la curación de la enfermedad. Estos hallazgos enfatizan las limitaciones de la serología de inmunodifusión para los estudios tanto clínicos como epidemiológicos. Mediante el antígeno A en el inmunoanálisis enzimático se obtiene una mejoría en la sensibilidad, pero son más frecuentes los falsos positivos, sobre todo en los pacientes con histoplasmosis y otras infecciones fúngicas[110-112]. Los estudios de Klein y Jones[113] indican que los determinantes de la reactividad cruzada residen en el componente de hidratos de carbono del antígeno A. Se dispone de equipos comerciales para el análisis de inmunodifusión y para el inmunoanálisis enzimático.

Como ya se ha comentado, Klein y Jones[70] identificaron la nueva proteína de superficie de 120 kDa de las levaduras de *B. dermatitidis* denominada BAD-1. Estos investigadores purificaron y caracterizaron esta proteína y realizaron su comparación inmunológica con el antígeno A comercial[113]. Los resultados de este estudio indican que la repetición en tándem de BAD-1 es el principal lugar de reconocimiento del anticuerpo, tanto del antígeno BAD-1 como del A. Cuando el antígeno BAD-1 se utilizó en un radioinmunoanálisis, se detectaron anticuerpos frente a él en el 85% de los pacientes con blastomicosis y sólo en el 3% de los que tenían otras infecciones fúngicas[70]. En un segundo estudio del mismo laboratorio, se encontró una sensibilidad similar (83%) para la detección de anticuerpos anti-BAD-1 mediante radioinmunoanálisis[114]. Todos los pacientes con blastomicosis demostrada, cuyo suero se obtuvo en los 60 días posteriores al inicio de los síntomas o al diagnóstico tuvieron al menos una muestra plasmática positiva para anti-BAD-1. Además, los títulos de anticuerpos anti-BAD-1 disminuían a medida que se resolvía la infección y los títulos de anticuerpos en la mayoría de los pacientes eran indetectables tras 8 meses del inicio de los síntomas. No se obtuvo una mayor sensibilidad diagnóstica como consecuencia de la modificación del radioinmunoanálisis para detectar anticuerpos de tipo inmunoglobulina M. La comparación de la detección de anticuerpos para el antígeno BAD-1 mediante radioinmunoanálisis o del antígeno A mediante difusión en gel de agar en perros demostró una sensibilidad del 92% para BAD-1, comparada con el 41% para el antígeno A; ambas pruebas tuvieron una especificidad del 100% en este estudio[115]. Se precisarán estudios adicionales, incluido el desarrollo de una prueba no radiométrica, para clarificar la función del antígeno BAD-1 en el diagnóstico serológico de la blastomicosis.

Manifestaciones clínicas

Nuestro conocimiento de las manifestaciones clínicas de la blastomicosis procede de los estudios detallados de casos sintomáticos esporádicos y de los pocos brotes registrados[116]. Debe destacarse que la blastomicosis es una enfermedad sistémica con una amplia variedad de manifestaciones pulmonares y extrapulmonares. La enfermedad pulmonar puede ser aguda o crónica y simula una infección por bacterias piógenas, una tuberculosis, una infección por otros hongos y diferentes neoplasias malignas. La enfermedad cutánea (la manifestación extrapulmonar más frecuente) parece similar a la encontrada en la bromodermia, el pioderma gangrenoso, el granuloma de Majocchi, la leishmaniasis, la infección por *Mycobacterium marinum*, la micosis fungoide, el queratoacantoma gigante y el carcinoma epidermoide.

La infección por *B. dermatitidis* puede afectar a casi todos los órganos del cuerpo (tabla 265-1) y producir una gran variedad de manifestaciones clínicas. La piel, el hueso y el aparato genitourinario son los lugares más frecuentes de infección y los de mayor probabilidad de manifestación de forma clínica. La enfermedad extrapulmonar aparece sobre todo durante la forma crónica del trastorno, en la que alrededor de dos tercios de los pacientes presentan afectación multiorgánica, aunque muchas de las descripciones de esta elevada frecuencia de diseminación extrapulmonar se basaban en autopsias o aparecieron antes de que se dispusiera de tratamientos eficaces. A diferencia de estos estudios iniciales, la experiencia clínica posterior en Arkansas[117], Wisconsin[118] y Mississippi[119], tres estados en los que la blastomicosis es endémica, ha indicado una menor frecuencia de enfermedad extrapulmonar (tabla 265-2). Aproximadamente el 75% de los pacientes de estos estudios tuvo enfermedad pulmonar aislada. Crampton y cols. han comunicado resultados similares recientes para los casos de blastomicosis diagnosticados en los hospitales de Manitoba[25]. En concreto, se registró una afectación pulmonar aislada en el 70% de 143 pacientes con la infección. La enfermedad extrapulmonar suele aparecer junto con la infección pulmonar activa. Sin embargo, en algunos pacientes, sobre todo en aquéllos con afectación cutánea, las lesiones extrapulmonares pueden presentarse sin infección pulmonar clínica.

Aunque se pueden utilizar varios esquemas clínicos para analizar la blastomicosis, el propuesto por Sarosi y Davies[120] parece el más completo. En la figura 265-3 se presenta una modificación del mismo. La reactivación de la blastomicosis es un fenómeno controvertido, con

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 265-1 Afectación orgánica en la blastomicosis a partir de los hallazgos clínicos y de autopsias en siete estudios

	Estudio*							
Sistema orgánico afectado	*Cherniss y Waisbren [40]*	*Abernathy [35]*	*VA Cooperative Study [198]*	*Witorsch y Utz [63]*	*Lockwood y cols. [63]*	*Duttera y Osterhout [63]*	*Busey y cols. [84]*	*Total*†
Pulmones	28 (70)‡	27 (77)	118 (60)	28 (70)	59 (80)	33 (52)	76 (90)	369/534 (69)
Piel	30 (75)	28 (80)	118 (60)	29 (73)	33 (45)	36 (57)	32 (38)	306/534 (57)
Hueso	19 (48)	12 (34)	46 (23)	11 (28)	10 (14)	12 (19)	6 (7)	116/534 (22)
Aparato genitourinario	11 (28)	5 (14)	32 (16)	13 (33)	13 (18)	6 (10)	12 (14)	92/534 (17)
Sistema reticuloendotelial (hígado, bazo, ganglios linfáticos)	5 (13)	13 (37)	25 (13)	7 (18)	NE†	3 (5)	3 (4)	56/460 (12)
Sistema nervioso central	4 (10)	1 (3)	9 (5)	1 (3)	5 (7)	4 (6)	4 (5)	29/534 (5)
Membranas mucosas	3 (8)	2 (6)	11 (6)	10 (25)	NE	NE	NE	26/273 (10)
Tejido subcutáneo	25 (63)	NE	NE	15 (38)	NE	NE	NE	40/80 (30)
Otros§	5 (13)	9 (26)	18 (9)	5 (13)	NE	7 (11)	2 (2)	46/460 (10)

*Número de casos entre corchetes.
†Número total basado en los estudios donde se especifica; NE, no especificado.
‡Número de casos seguido por los porcentajes entre paréntesis.
§Otros: glándula tiroides, 10; digestivo, 8; glándulas suprarrenales, 7; pleura, 6; articulaciones, 5; corazón, 2; peritoneo, 1; ojo, 1; psoas, 1; retrofaringe, 1.
Datos de los siguientes estudios: Cherniss EI, Waisbren BA. North American blastomycosis: A clinical study of 40 cases. *Ann Intern Med.* 1956;44:105-123; Abernathy RS. Clinical manifestations of pulmonary blastomycosis. *Ann Intern Med.* 1959;51:707-727; Witorsch P, Utz JP. North American blastomycosis: A study of 40 patients. *Medicine (Baltimore).* 1968;47:169-200; Lockwood WR, Allison F, Batson BE y cols. The treatment of North American blastomycosis: Ten years experience. *Am Rev Respir Dis.* 1969; 100:314-320; Duttera MJ, Osterhout S. North American blastomycosis: A survey of 63 cases. *South Med J.* 1969; 62:295-301; Busey JF. The Veterans Administrative Cooperative Group: Blastomycosis: III. A comparative study of 2-hydroxystilbamidine and amphotericin B therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1972; 105:812-818.

sólo unos pocos casos que la sugieran[121]. Los casos atribuidos a la reactivación extrapulmonar pueden representar las manifestaciones clínicas tardías de una enfermedad subclínica crónica que permanezca activa tras la curación pulmonar. Los factores que determinan la evolución clínica tras la infección aguda no están bien definidos, pero quizá impliquen una compleja interacción de la anatomía pulmonar, las defensas del huésped y los factores del patógeno.

NEUMONÍA AGUDA

La infección pulmonar aguda suele pasar desapercibida a menos que esté relacionada con una exposición en grupo. El análisis de los brotes de fuente puntual indica que sólo alrededor de la mitad de las personas infectadas desarrolla una enfermedad sintomática y que el período de incubación tiene una mediana de 30-45 días[24,30-33]. Los síntomas son inespecíficos y tienden a simular los de la gripe o los de una infección bacteriana, con un inicio brusco de mialgias, artralgias, escalofríos y fiebre. Puede existir un considerable dolor pleurítico, aunque suele ser transitorio. La tos no es productiva al principio, pero en muchos casos se convierte en productiva con un esputo purulento. Los signos radiológicos en la fase aguda de la enfermedad, bien sintomática o asintomática, también son inespecíficos, pero por lo general son los de una consolidación lobular o segmentaria (fig. 265-4)[122,123]. El derrame pleural es infrecuente y, si existe, es escaso. También es poco habitual la existencia de adenopatías hiliares.

Se ha identificado la resolución espontánea de la neumonía aguda sintomática en unos pocos casos esporádicos, en brotes y tras la infección accidental en el laboratorio[124-126]. La frecuencia de esta circunstancia no se ha establecido. En estas situaciones, los síntomas se han resuelto por lo general en menos de 4 semanas, pero las alteraciones radiológicas han tardado más tiempo en desaparecer.

TABLA 265-2 Experiencia clínica con la blastomicosis*

Afectación	*Arkansas [44][117]*	*Wisconsin [73][118]*	*Mississippi [326][119]*	*Total [443]*
Enfermedad de un único órgano	30 (69)†	62 (85)	270 (83)	362 (82)
Pulmón	26 (50)	56 (77)	245 (75)	327 (74)
Piel	2 (5)	3 (4)	16 (5)	21 (5)
Otros	2 (5)	3 (4)	9 (3)	14 (3)
Enfermedad multiorgánica	14 (31)	11 (15)	56 (17)	81 (18)

*Número de casos entre corchetes.
†Número de casos seguidos por el porcentaje entre paréntesis.
Datos procedentes de los siguientes estudios: Arkansas: Bradsher RW, Rice DC, Abernathy RS: Ketoconazole therapy for endemic blastomycosis. *Ann Intern Med.* 1985;103:872-879; Wisconsin: Baumgardner DJ, Buggy BP, Mattson BJ y cols. Epidemiology of blastomycosis in a region of high endemicity in north central Wisconsin. *Clin Infect Dis.* 1992;15:629-635; Mississippi: Chapman SW, Lin AC, Hendricks KA y cols. Endemic blastomycosis in Mississippi: Epidemiological and clinical studies. *Semin Respir Infect.* 1997;12:219-228.

INFECCIÓN CRÓNICA O RECURRENTE

La mayoría de los pacientes en los que se diagnostica una blastomicosis tiene un inicio insidioso y una enfermedad progresiva. Las manifestaciones clínicas son diversas, con enfermedad pulmonar, extrapulmonar o ambas. Para mayor claridad, éstas se describen por separado.

Manifestaciones pulmonares

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pulmonar son las de una neumonía crónica, con tos productiva, hemoptisis, pérdida de peso y dolor torácico pleurítico. En algunos casos puede aparecer febrícula. Los signos radiológicos son variables en estos pacientes. Los infiltrados alveolares lobulares o segmentarios, con o sin cavitación, son los descritos con más frecuencia (fig. 265-5)[122-123]. La distribución específica lobular de los infiltrados no tiene utilidad clínica, aunque los infiltrados del lóbulo superior son más frecuentes. Las imágenes de masa que simulan un carcinoma broncogénico se producen casi con tanta frecuencia como los infiltrados alveolares (fig. 265-6)[127]. Otras características radiológicas son los nódulos de tamaño intermedio, las cavidades solitarias y los infiltrados fibronodulares, con frecuencia cavitados (fig. 265-7). Las adenopatías hiliares aparecen de forma variable. Pocas veces se observa la calcificación postinfecciosa de los ganglios linfáticos o del parénquima pulmonar. Hay casos ocasionales de deterioro agudo asociado a una enfermedad miliar debida a una diseminación hematógena[128] (fig. 265-8) o a una neumonitis difusa por una supuesta diseminación endobronquial[129]. Cuando cualquiera de estos hallazgos radiológicos se acompaña de insuficiencia respiratoria, la mortalidad suele superar el 50%[129]. Aunque pueden producirse engrosamientos y pequeños derrames pleurales, es infrecuente que estos últimos sean cuantiosos[130].

Piel

La enfermedad cutánea es la manifestación extrapulmonar más frecuente de la blastomicosis, y se cita en el 40-80% de los casos (v. tablas 265-1 y 265-2). Aunque la enfermedad extrapulmonar suele

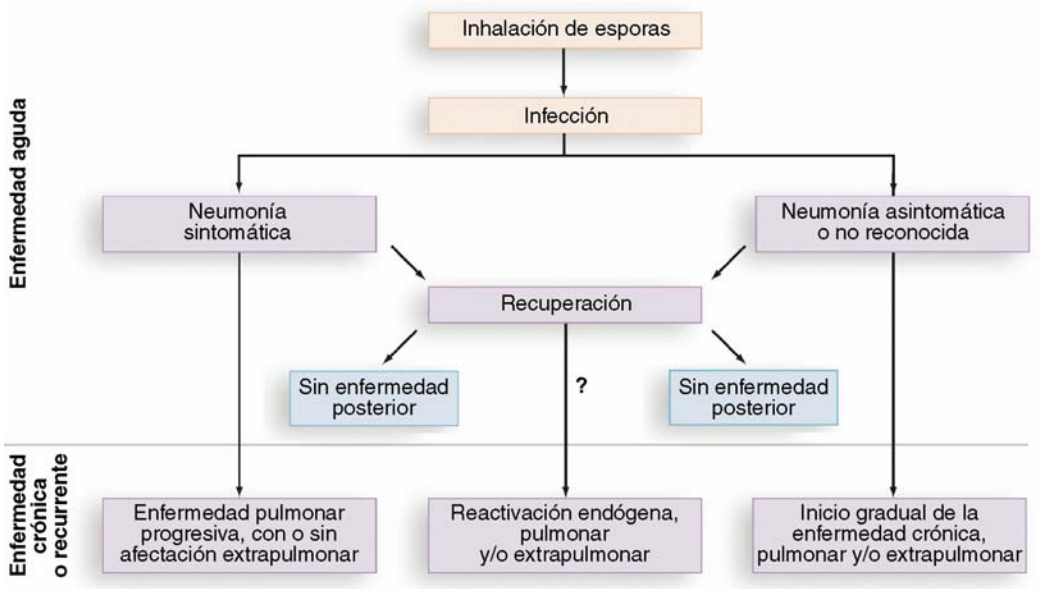


Figura 265-3 **Manifestaciones clínicas de la blastomicosis.** (*Adaptado de Sarosi GA, Davies SF. Blastomycosis.* Am Rev Respir Dis. *1979;120: 911-938.*)

encontrarse junto con la enfermedad pulmonar activa, la afectación cutánea puede presentarse de forma aislada[45,131-133]. En algunos pacientes con afectación cutánea existe una neumopatía asintomática. En mi experiencia, la enfermedad cutánea se produce en alrededor del 33% de los pacientes con blastomicosis, pero es un marcador de infección multiorgánica que está presente en el 75% de los que presentan enfermedad en dos o más órganos[119].

Pueden encontrarse dos tipos de lesiones cutáneas. La primera y más característica es la lesión verrugosa que suele aparecer en las áreas corporales expuestas, y por lo general comienza como lesiones papulopustulosas pequeñas (fig. 265-9) que se extienden despacio para formar lesiones costrosas y apiladas con un color que puede variar de grisáceo a violáceo (fig. 265-10). Estas lesiones suelen confundirse con un carcinoma epidermoide. Las lesiones más antiguas pueden mostrar un aclaramiento central con formación de cicatriz y despigmentación. En la periferia de dichas lesiones tienden a formarse microabscesos, y la retirada de la costra en la parte periférica muestra un material purulento en el que pueden verse levaduras mediante una preparación en fresco.

Figura 265-4 **Infiltrado confluente con distribución segmentaria en un paciente con blastomicosis.**

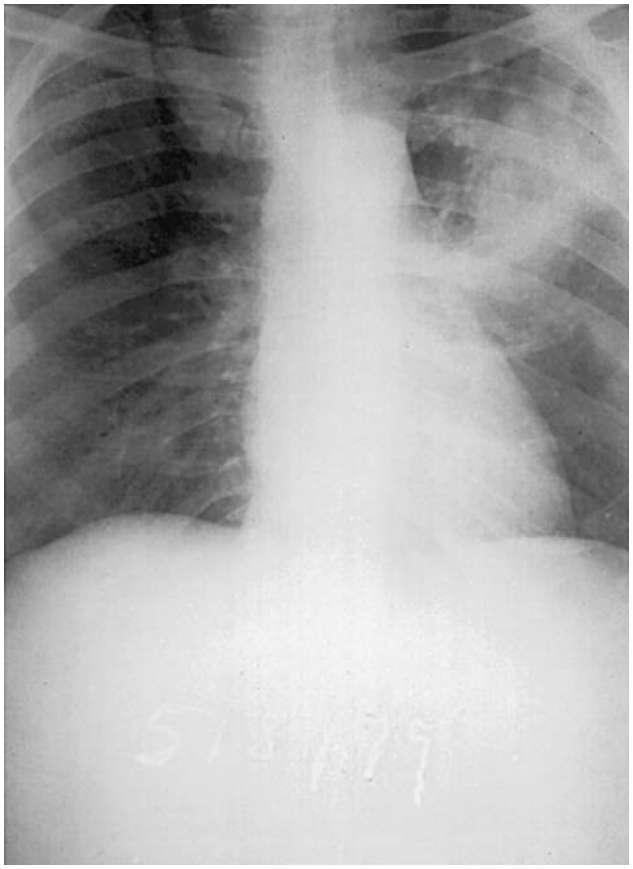


Figura 265-5 **Condensaciones multinodulares con consolidación del lóbulo superior izquierdo en un paciente con blastomicosis.**

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 265-6 Masa perihiliar en un paciente con blastomicosis. Este aspecto radiológico simula al del carcinoma pulmonar. Para descartar una neoplasia coexistente, a los pacientes con esta imagen radiológica se les debería realizar una broncoscopia incluso si las preparaciones en fresco de esputo demuestran la existencia del microorganismo.

El segundo tipo de lesión se describe como ulcerativa (fig. 265-11); la pústula inicial se extiende como una úlcera superficial o una lesión algo elevada, con un lecho de tejido de granulación rojo y friable que sangra con facilidad. También pueden encontrarse ambos tipos de lesiones en el mismo paciente y pueden aparecer en la mucosa nasal, oral y laríngea. En las lesiones cutáneas asociadas a una patogenia pulmonar, existe una escasa o nula afectación de los ganglios linfáticos regionales o linfadenitis, a diferencia de lo que ocurre en la blastomicosis por inoculación[56,57].

Nódulos subcutáneos

Aunque a menudo se discute sobre si esta alteración es una manifestación cutánea, el síndrome clínico que aparece en los pacientes que los presentan es diferente al asociado a otras lesiones cutáneas. Los nódulos subcutáneos son abscesos fríos que suelen observarse junto a la enfermedad pulmonar y a otras manifestaciones extrapulmonares. El paciente con frecuencia presenta una enfermedad aguda, las manifestaciones sistémicas pueden ser considerables y puede producirse un deterioro rápido a menos que se inicie el tratamiento de forma precoz. Las lesiones en ocasiones drenan de forma espontánea. El pus drenado o aspirado tiene abundantes microorganismos que se ven con facilidad mediante la exploración microscópica.

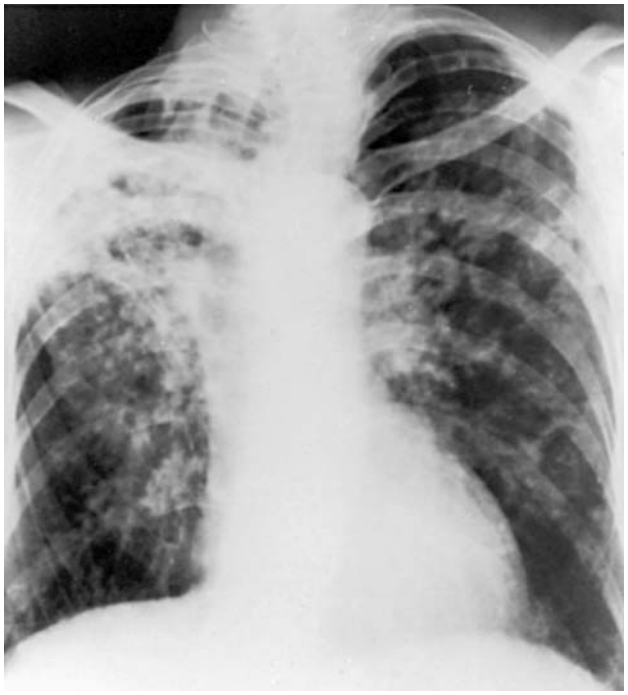


Figura 265-7 Infiltrados fibronodulares bilaterales con cavitación y pérdida de volumen en el lóbulo superior derecho. Este aspecto radiológico no puede diferenciarse del de la tuberculosis ni del de otras enfermedades granulomatosas.

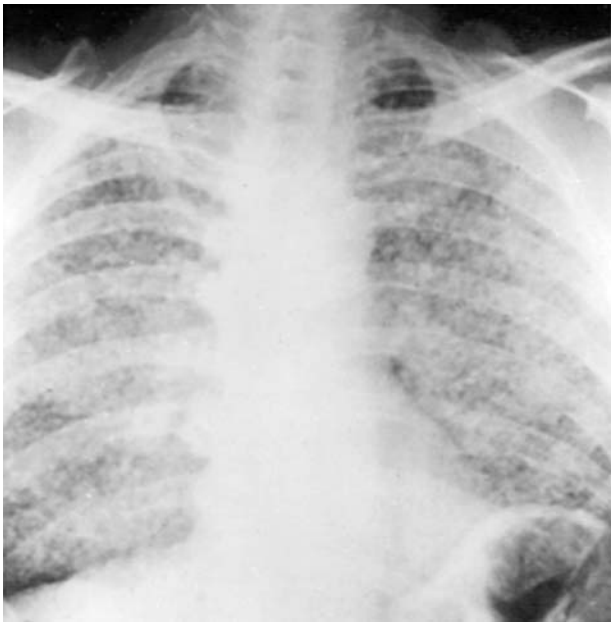


Figura 265-8 Blastomicosis miliar en un paciente con insuficiencia respiratoria. *(Por cortesía del Dr. Guy Campbell, Jackson, MS.)*

Figura 265-9 Lesiones papulopustulosas múltiples en una paciente con blastomicosis.

Figura 265-10 Lesión cutánea verrugosa típica de blastomicosis en la mejilla. Obsérvense los bordes circunscritos.

Huesos y articulaciones

Después de la enfermedad cutánea, la blastomicosis osteoarticular es la siguiente en frecuencia (v. tabla 265-2). Un estudio retrospectivo reciente de 45 pacientes ingresados en el hospital con blastomicosis osteoarticular demostró 41 casos de osteomielitis y 12 casos de artritis séptica, incluidos 8 pacientes en los que estaban infectados tanto los huesos como las articulaciones[134]. En 33 pacientes (73%) existía enfermedad cutánea y en 29 (64%), enfermedad pulmonar. Aunque puede afectarse casi cualquier hueso, predominan los huesos largos, las vértebras y las costillas[135]. La lesión típica es osteolítica y bien circunscrita (fig. 265-12). Los pacientes con lesiones óseas casi nunca presentan dolor óseo, sino abscesos del tejido blando contiguo o fístulas con supuración crónica. La enfermedad vertebral simula una tuberculosis, con afectación anterior del cuerpo vertebral, destrucción del espacio intervertebral y desarrollo de grandes abscesos paraespinosos[136].

Figura 265-12 Lesión osteolítica que afecta a la cara cubital del extremo distal del radio y se extiende a la epífisis. Obsérvese la amplia inflamación de los tejidos blandos. Este niño tenía antecedentes recientes de neumonía crónica. *(Por cortesía del Dr. Blair Batson, Jackson, MS.)*

La artritis asociada a la blastomicosis, aunque ha sido bien descrita, es infrecuente y generalmente se produce por extensión de una osteomielitis contigua[135,137-139]. La artritis normalmente es monoarticular, aunque se han registrado varios casos que afectaban a varias articulaciones[132,138,139]. Los signos y síntomas pueden ser agudos o crónicos. Por lo general, el líquido sinovial es purulento, con microorganismos fácilmente visibles en la preparación en fresco[140]. Los cultivos de hongos y la tinción del líquido sinovial con KOH son útiles en el diagnóstico, con un umbral diagnóstico del 82%[141].

Aparato genitourinario

Se ha descrito que el 10-30% de los casos de blastomicosis en varones afectan al tracto genitourinario, sobre todo la próstata y el epidídimo[142]. La enfermedad epididimaria puede diseminarse a los testículos. La incidencia variable registrada puede reflejar la tenacidad de los respectivos autores para obtener el diagnóstico. La afectación prostática es la más frecuente y suele manifestarse por síntomas de obstrucción, hipertrofia prostática dolorosa y piuria. Los urocultivos, sobre todo tras masaje prostático, son positivos con frecuencia.

Sistema nervioso central

En el huésped sano, la afectación del sistema nervioso central (SNC) por esta enfermedad es infrecuente, y se ha descrito en menos del 5% de los casos. Se han registrado diez casos de blastomicosis recurrente del SNC[143-146]. Sin embargo, en los pacientes con SIDA, las complicaciones de la blastomicosis en esta localización son frecuentes. En una revisión se observó que el 40% de los pacientes con SIDA y blastomicosis tenía enfermedad en el SNC, asociada por lo general a una diseminación multiorgánica[147]. Cuando está presente, se manifiesta en forma de absceso o de meningitis[148-150]. Los abscesos aparecen en forma de masa y pueden tener localización intracraneal (fig. 265-13) o, en ocasiones, medular. Puede ser necesario el tratamiento quirúrgico de estas masas para establecer el diagnóstico y para evitar un deterioro neurológico progresivo[151]. La meningitis suele ser una complicación tardía y fulminante de la blastomicosis con gran diseminación.

Figura 265-11 Lesión cutánea ulcerativa de blastomicosis. Estas lesiones sangran con facilidad.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 265-13 Múltiples lesiones con captación en anillo en los lóbulos frontal y parietal derechos. Existe un amplio edema circundante con borramiento de los surcos y del ventrículo derecho. Este paciente tenía una blastomicosis pulmonar simultánea.

Otras localizaciones

En pocas ocasiones, la blastomicosis puede afectar al hígado, el bazo, el aparato digestivo, la glándula tiroides, el pericardio, las glándulas suprarrenales y otros órganos (v. tablas 265-1 y 265-2). Los informes de dichos casos representan sobre todo hallazgos en las autopsias de los pacientes con enfermedad muy diseminada. Es destacable que la enfermedad digestiva distal al esófago y la insuficiencia suprarrenal manifiesta son excepcionales.

CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Blastomicosis en niños

Aunque algunos autores consideran infrecuente la blastomicosis infantil, la mayoría de los registros recientes han estimado que los niños constituyen del 3% al 10% de todos los afectados por la blastomicosis[152]. Los niños tienen con frecuencia afectación pulmonar que puede estar asociada a gran variedad de síntomas, y las apariencias radiológicas pueden ser diagnosticadas erróneamente como neumonía bacteriana, tuberculosis, sarcoidosis o neoplasias malignas[153]. Los niños pueden debutar con enfermedad aguda o crónica diseminada asociada a lesiones cutáneas[131,154,155], osteomielitis o artritis séptica[132,156] o afectación del SNC[145]. Las lesiones cutáneas pueden ser nodulares, verrucosas o ulcerativas, con frecuencia con mínima inflamación. En un extenso brote de origen habitual de la enfermedad que afectó a 46 niños, la tasa de ataque de la infección fue de un 50%. De los pacientes infectados, alrededor de la mitad presentaba síntomas[32]. Los pacientes pediátricos manifiestan toda la gama clínica de la enfermedad adulta[153,157,158]. Sin embargo, una revisión clínica de Arkansas observó una mayor dificultad para establecer el diagnóstico y una menor respuesta al tratamiento con azoles orales en los niños con blastomicosis[137,156].

Blastomicosis en el embarazo

A pesar de la inmunodepresión celular asociada al embarazo, la blastomicosis sólo se ha descrito de forma excepcional en gestantes[159-162]. La enfermedad diseminada es frecuente y hay que destacar un caso de síndrome de dificultad respiratoria del adulto en una mujer que desarrolló blastomicosis en el tercer trimestre del embarazo[163]. En los 21 casos de blastomicosis durante el embarazo, 15 pacientes fueron tratadas con anfotericina B, 13 se curaron y se perdió el seguimiento de las otras 2[159-161]. Se ha notificado la aparición de blastomicosis perinatal en dos lactantes nacidos de madres con blastomicosis no tratada[59,60]. Ambos niños fallecieron a consecuencia de una gravísima enfermedad pumonar. La infección del lactante puede deberse a la aspiración pulmonar de secreciones vaginales colonizadas por *B. dermatitidis*, a una infección vaginal ascendente asociada a una rotura parcial de las membranas o a una infección intrauterina trasplacentaria[60]. Aunque se ha descrito un caso de una presunta transmisión intrauterina[59], la placenta nunca se analizó, por lo que no es posible afirmar con seguridad que el niño adquiriese la blastomicosis por transmisión intrauterina. Sin embargo, en un caso documentado por MacDonald y Alguire[163], se demostró *B. dermatitidis* tanto en la cara materna como en la fetal de la placenta. Con independencia de la patogenia de la infección, la transmisión perinatal sigue siendo una posibilidad indudable, y todas las mujeres embarazadas con blastomicosis deberían ser tratadas sin demora. La anfotericina B se ha utilizado con éxito en la blastomicosis y otras infecciones fúngicas durante el embarazo, sin que se registren resultados adversos para el embarazo ni el feto[160-162].

Blastomicosis en el huésped inmunocomprometido

Aunque las enfermedades fúngicas invasivas son frecuentes en el huésped inmunodeprimido, sólo unos pocos informes han indicado que *B. dermatitidis* pueda actuar como un patógeno oportunista[147,164-166]. Como ya se ha sugerido, esto puede estar relacionado con unas defensas naturales del huésped que sean activas frente a los conidios inhalados.

Se han descrito casos de blastomicosis como complicación infecciosa tardía en pacientes con SIDA[147]. La mayoría de ellos tenían enfermedades definitorias de SIDA previas y sus recuentos de $CD4^+$ eran por lo general menores de 200 células/mm^3. La enfermedad, bien pulmonar o diseminada, es más agresiva y con más frecuencia rápidamente mortal que la del huésped sano. Es más probable que la neumopatía aparezca con infiltrados intersticiales difusos o con un patrón miliar en la radiografía de tórax. La afectación del sistema nervioso central muestra una especial frecuencia, y se ha descrito en el 40% de los pacientes[147].

La blastomicosis también se ha presentado en otros huéspedes inmunodeprimidos, incluidos los receptores de trasplantes, los pacientes que están tratados con corticoides y los que reciben quimioterapia citotóxica para neoplasias malignas hematológicas o tumores sólidos[164-166]. Una gran serie de pacientes publicada por Pappas y cols.[166] ha ayudado a clarificar el espectro clínico de la blastomicosis en el huésped inmunodeprimido. La enfermedad en estos pacientes fue con mayor frecuencia diseminada, más agresiva y se asoció a una mayor mortalidad que en las personas inmunocompetentes. Los infiltrados pulmonares difusos, los derrames pleurales y la insuficiencia respiratoria fueron habituales. La diseminación multiorgánica y la enfermedad del SNC fueron comunes, pero no tanto como en los pacientes con SIDA.

En los pacientes inmunodeprimidos y con blastomicosis se han registrado unas tasas de mortalidad del 30-40%. Además, la mayoría de los fallecimientos atribuidos a la blastomicosis se producen en las primeras semanas de la enfermedad, por lo que está indicado el tratamiento enérgico y precoz con anfotericina B. Se han detectado recidivas frecuentes en pacientes con SIDA y en aquéllos con medicación inmunosupresora continua. Por ello debería considerarse el tratamiento supresor crónico con un azol oral para las personas que respondan a un primer ciclo con anfotericina B[167].

Blastomicosis en receptores de transplantes de órganos sólidos

La blastomicosis es infrecuente en los receptores de transplantes de órganos sólidos, con una incidencia acumulada del 0,14% (11 de 8.104) registrada en una serie retrospectiva de casos[168]. En un niño inmunodeprimido se documentó un presunto caso de blastomicosis cutánea primaria después de un transplante bilateral de pulmón[131]. No se pudo determinar el mecanismo por el que se desarrolla la infección en los pacientes individuales. Se sugirió que el inicio inmediatamente posterior al transplante se debía a una reactivación de la enfermedad preexistente o a una infección concurrente asintomática o a la transmisión desde el donante asociada a la intensa inmunodepresión. Dado que este estudio se realizó en un área endémica, no pudo descartarse una infección primaria.

Diagnóstico

No existe un síndrome clínico característico de la blastomicosis. El diagnóstico definitivo requiere el crecimiento del microorganismo a partir de muestras clínicas. Puede realizarse un diagnóstico de presunción mediante la visualización de las levaduras características en el pus, el esputo u otras secreciones, o bien en cortes histopatológicos. En el contexto clínico adecuado, la visualización del hongo puede promover el inicio de un tratamiento antimicrobiano.

EXAMEN DIRECTO DE SECRECIONES

El esputo o el pus pueden examinarse con facilidad mediante preparaciones en fresco. Se coloca una gota de la muestra en un portaobjetos, se añade un cubreobjetos y se examina con el objetivo seco de gran aumento. En un estudio retrospectivo de pacientes con un diagnóstico confirmado de blastomicosis, Martynowicz y Prakash[169] describieron que los frotis con KOH estaban infrautilizados y sólo se realizaban en el 30% de todas las muestras microbiológicas recogidas. Las preparaciones en fresco tenían un rendimiento diagnóstico relativamente bajo (p. ej., el 36% para una única muestra y el 46% si eran múltiples). A pesar de estos malos resultados diagnósticos, la sencillez y el bajo coste de la técnica, así como su potencial para el diagnóstico rápido, justifican que se realice una preparación en fresco en todas las muestras recogidas. Aunque se ha recomendado el hidróxido de potasio al 10% para ayudar a encontrar el microorganismo, no suele ser necesario porque las grandes levaduras características se ven con facilidad a pesar de los restos celulares. En ocasiones también es útil digerir el esputo con tripsina y hacer un frotis con el sedimento centrifugado. Los líquidos corporales como la orina, el líquido pleural y el cefalorraquídeo (LCR) deberían centrifugarse y evaluar el sedimento de la misma forma. La tinción con blanco calcoflúor requiere el uso de un microscopio de fluorescencia, pero es fácil, rápida y útil, sobre todo si hay pocos microorganismos.

La citología ha demostrado una valía especial en el diagnóstico, permite identificar el agente etiológico en el 56% de todos los casos y en el 72% de las blastomicosis pulmonares en un estudio retrospectivo del University of Mississippi Medical Center[170]. Al visualizar las levaduras, se diferencian con facilidad de otras en función de su tamaño, su pared celular refringente y los brotes únicos y de base amplia (v. fig. 265-1). En ocasiones, las endosporas de *C. immitis* pueden parecer levaduras simples, pero la presencia de los brotes puede utilizarse para diferenciar a *B. dermatitidis*. *Paracoccidioides brasiliensis*, que es infrecuente en Estados Unidos, se distingue por la presencia de múltiples yemas con base estrecha. *B. dermatitidis* a veces puede ser tan pequeño como *Cryptococcus neoformans*, aunque la cápsula y la yema de base estrecha de este último ayuda a diferenciarlos.

La broncoscopia es útil para el diagnóstico, sobre todo en los pacientes que no produzcan esputo o en los que la radiografía indique la posibilidad de una neoplasia maligna[169]. Se deberían enviar muestras obtenidas mediante lavados bronquiales, del líquido del lavado y de los esputos tras la broncoscopia para citología, frotis y cultivo, porque el microorganismo suele visualizarse en las preparaciones de Papanicolaou[171].

EXAMEN HISTOPATOLÓGICO

La presencia de piogranulomas debería alertar sobre la posibilidad de la blastomicosis. Las levaduras pueden ser difíciles de ver con las tinciones convencionales de hematoxilina y eosina, por lo que deberían utilizarse técnicas especiales para aumentar la visualización. La tinción de metenamina argéntica de Gomori se utiliza sobre todo para realizar una detección selectiva tisular en busca de elementos fúngicos (fig. 265-14). La contratinción de metenamina argéntica de Gomori no permite la evaluación de la respuesta inflamatoria en el tejido. El ácido peryódico de Schiff, que colorea la pared celular de rosa o rojo, tiene una contratinción que sí permite evaluar la morfología celular y la respuesta tisular. La técnica de mucicarmín de Mayer tiñe la pared celular de *B. dermatitidis* de forma tenue o nula, lo cual puede ser útil para diferenciarlo de *C. neoformans* cuando sea necesario. También se han utilizado varias técnicas microscópicas de fluorescencia y diversos reactivos para facilitar la revisión histopatológica de las muestras[172-174]. Aunque éstas son útiles en ocasiones cuando los elementos fúngicos de una muestra son atípicos o escasos, en nuestra experiencia no merece la pena su uso sistemático porque suele poder hacerse un diagnóstico de presunción de *B. dermatitidis* mediante la revisión de las secciones de tejido teñidas con metenamina argéntica de Gomori o ácido peryódico de Schiff.

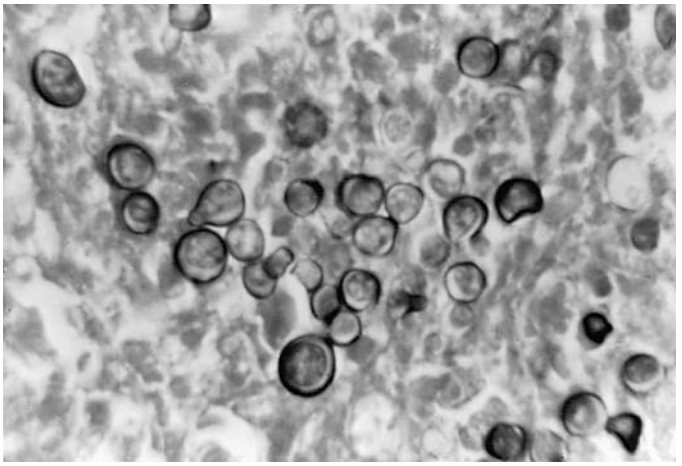


Figura 265-14 Tinción de metenamina argéntica de Gomori de una muestra de biopsia laríngea en un paciente con sospecha de carcinoma de laringe. *(Por cortesía de James Gorman, Jackson, MS.)*

CULTIVO

El cultivo de *B. dermatitidis* a partir de fuentes ambientales sigue siendo difícil, aunque Baumgardner y Paretsky han descrito hace poco un aislamiento satisfactorio mediante una técnica en dos pasos[54,55]. En los pacientes con blastomicosis pulmonar, el cultivo de esputo tiene un rendimiento muy positivo (p. ej., el 75% en una única muestra, el 86% por paciente). Las muestras obtenidas para cultivo mediante broncoscopia proporcionaron un diagnóstico positivo en el 92% de los pacientes. Cualquier material obtenido debería cultivarse en agar de Sabouraud o, preferiblemente, en un agar más enriquecido (p. ej., Sabhi, infusión de cerebro-corazón, medio de Gorman). Debido a que el crecimiento inicial es más seguro a 30 °C, se recomienda esta temperatura. Las muestras contaminadas con bacterias también deberían cultivarse en un medio que contenga un antibiótico antibacteriano como el cloranfenicol. Puede añadirse cicloheximida al medio para inhibir otros contaminantes fúngicos. Sin embargo, este medio selectivo nunca debería utilizarse a 37 °C porque la fase de levadura de *B. dermatitidis* y algunos hongos oportunistas son sensibles a ella y puede inhibirse su crecimiento. La forma micelial de *B. dermatitidis* no es diagnóstica y se requiere su conversión a la forma de levadura para su confirmación. Sin embargo, es posible la identificación precoz de los cultivos miceliales mediante sondas quimioluminiscentes de ADN comercializadas que reconocen secuencias de ARN exclusivas de *Blastomyces*[175].

MÉTODOS SEROLÓGICOS

Debido a los grandes problemas asociados a la reactividad cruzada detectada en las micosis endémicas, la serología no se considera útil para el diagnóstico de la blastomicosis[176]. Los análisis de inmunodifusión que miden los anticuerpos frente al antígeno A de *Blastomyces dermatitidis* son relativamente específicos y su sensibilidad es del 28% al 64%[109,110]. Las pruebas de fijación del complemento rinden aún menos, con sensibilidades del 9% al 43% y menor especificidad[109,110]. Los inmunoanálisis enzimáticos que utilizan antígeno A demostraron una mayor sensibilidad, pero su especificidad es inferior que la de la fijación del complemento o la inmunodifusión[109-112]. Aunque la proteína recombinante BAD-1 ha demostrado en un radioinmunoensayo una elevada sensibilidad y especificidad[114], no ha sido adaptada para su uso clínico. Recientemente, los lisados en fase de levadura de múltiples orígenes de *B. dermatitidis* se han preparado y se han

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

empleado para desarrollar inmunoanálisis enzimáticos para la detección de inmunoglobulina M (IgM) e IgG con el objetivo de mejorar las pruebas inmunodiagnósticas de la blastomicosis[177,178]. Estos análisis no han sido probados de forma amplia con muestras humanas.

En resumen, se dispone de pruebas serológicas de fijación del complemento, de inmunodifusión y de inmunoabsorción ligada a enzimas para ayudar al diagnóstico de blastomicosis. Por desgracia, la sensibilidad y la especificidad varían según la prueba empleada. Debido a que los falsos positivos y falsos negativos son frecuentes, un título negativo de anticuerpos, con independencia de qué prueba se utilice, nunca debería utilizarse para descartar la enfermedad. Tampoco un título positivo aislado debería ser una indicación de tratamiento; en su lugar debería estimular al médico para diagnosticar la enfermedad en detalle.

DETECCIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

La identificación molecular de *B. dermatitidis* en los cultivos se ha logrado gracias a varias técnicas[179], incluidas la hibridación con sondas de ADN quimioluminiscentes[180], el análisis mediante PCR de los genes ribosómicos[181,182], la región ITS[181], las secuencias repetitivas[182] y los genes específicos de especies o de género[183,184]. La sonda de ADN quimioluminiscente comercializada demostró tener una sensibilidad del 87,4% y una especificidad del 100% cuando se analizaron 74 hongos objetivo y 219 que no lo eran[185]. La hibridación in situ mediante un par de nucleótidos complementarios al ADNr 18S y 28S ha registrado una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100% en secciones tisulares[186,187]. Hasta la actualidad, las técnicas moleculares se utilizan principalmente para complementar a los métodos tradicionales de diagnóstico de las micosis endémicas. Sus principales contribuciones pueden ser la identificación de los patógenos específicos en las muestras tisulares sin posibilidad de cultivo debido a su fijación con formaldehído o a partir de muestras ambientales difíciles de cultivar[185]. Las técnicas de PCR, aunque prometedoras, son laboriosas, no suelen estar disponibles y no se han analizado en estudios prospectivos extensos.

DETECCIÓN DE ANTÍGENOS

La detección de antígenos fúngicos en suero y orina ha demostrado ser útil en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con micosis invasiva[176]. Se dispone de un análisis de detección de antígenos de blastomicosis para su uso clínico[186]. La sensibilidad de este inmunoanálisis es del 89% en la blastomicosis diseminada y del 93% de forma global. La sensibilidad es superior en orina que en suero, pero el antígeno también ha sido detectado con una elevada sensibilidad (aproximadamente del 80%) en otros líquidos corporales, incluido el LCR en pacientes con enfermedad del SNC y en el lavado alveolar de pacientes con afectación pulmonar. La especificidad fue modesta, 73,9% de forma global, debido a la reactividad cruzada con antígenos presentes en las muestras obtenidas de los pacientes con histoplasmosis, paracoccidioidomicosis y penicilinosis[187]. La reactividad cruzada fue menor del 5% en los pacientes con aspergilosis o criptococosis y menor del 2% en los adultos sanos[176]. Los niveles de antígeno disminuyen con el tratamiento adecuado y aumentan con la recurrencia de la enfermedad. Se ha demostrado que la detección de antígenos urinarios es útil para el seguimiento durante el tratamiento de la blastomicosis en pacientes pediátricos y en el embarazo[161,188]. Los aclaramientos del antígeno de *Blastomyces* durante el tratamiento son similares a los registrados para el antígeno de la histoplasmosis, con una buena correlación con el tratamiento adecuado y la mejoría clínica[188,189]. La incapacidad para eliminar la antigenuria de *Blastomyces* indica fracaso del tratamiento[161,188]. La utilidad en el diagnóstico está limitada por la facilidad del diagnóstico mediante métodos convencionales y una modesta especificidad una vez que se considera un diagnóstico de blastomicosis.

PRUEBAS DE INMUNIDAD CELULAR

No se dispone de reactivos para pruebas cutáneas en pacientes con sospecha de blastomicosis. En los pacientes con blastomicosis, se han utilizado la transformación linfocitaria frente a los microorganismos en fase de levadura, la proteína de superficie BAD-1 y los antígenos solubles en álcalis e hidrosolubles como indicadores de la inmunidad celular[71,93,98]. En un brote, el 81% de los casos seguros y probables de blastomicosis tuvo resultados positivos en las pruebas de transformación linfocitaria con el antígeno soluble en álcalis y en agua[32]. Esta prueba no parece ser útil al principio de la enfermedad aguda porque no se obtienen pruebas positivas en las primeras 2 semanas de la misma. Además, debido a que esta inmunidad parece durar mucho tiempo, una prueba positiva no indica de forma necesaria una infección reciente[98]. Por último, existen sólo datos limitados sobre la especificidad de esta prueba. Por tanto, los análisis de transformación linfocitaria aún carecen de utilidad clínica y deberían considerarse como pruebas de investigación.

Tratamiento

QUIMIOTERAPIA

Antes de disponer de quimioterapia para el tratamiento de la blastomicosis, la enfermedad se describía con una evolución progresiva, con enfermedad extrapulmonar en última instancia, y una tasa de mortalidad que superaba el 60%. Incluso aunque la enfermedad cutánea aislada tenía un mejor pronóstico, las lesiones cutáneas eran progresivas y casi nunca se producía la recuperación espontánea. Por tanto, tras la introducción del tratamiento antifúngico eficaz, se aceptó que todos los pacientes con blastomicosis deberían recibir medicación. Este concepto fue cuestionado tras la descripción de casos de blastomicosis pulmonar autolimitada[125]. La decisión de no tratar a los pacientes con blastomicosis pulmonar aguda es difícil y sigue siendo un tema controvertido. Aunque es cierto que en algunos pacientes la neumonía blastomicótica puede resolverse sin tratamiento, no existe una forma de determinar qué pacientes presentarán más adelante una enfermedad extrapulmonar, a menudo con graves secuelas[190]. Además, algunos de ellos, mientras estén en observación, pueden presentar una agudización con una enfermedad miliar o una diseminación endobronquial, ambas asociadas a una elevada mortalidad[128,129]. Por estos motivos, en nuestro centro médico la norma es que todos los pacientes con enfermedad aguda sean tratados. Si se realiza un diagnóstico mediante cultivo tras la recuperación espontánea de una neumonía blastomicótica, los pacientes se evalúan de forma exhaustiva en busca de enfermedad extrapulmonar antes de tomar la decisión de no tratar. Si se adopta ésta, los pacientes deben controlarse de modo cuidadoso durante muchos años en busca de una reactivación o de una enfermedad progresiva.

La anfotericina B se consideraba antes el tratamiento de elección para todas las formas clínicas de blastomicosis[191,192]. Sin embargo, en la actualidad se piensa que el ketoconazol, el itraconazol y el fluconazol son alternativas eficaces para los pacientes inmunocompetentes con enfermedad leve o moderada (tabla 265-3)[192]. Los azoles no deberían utilizarse en pacientes con enfermedad potencialmente mortal o con blastomicosis del sistema nervioso central. La hidroxiestilbamidina (el primer fármaco eficaz para el tratamiento de la blastomicosis) ya no está disponible.

Ketoconazol

El ketoconazol apenas se utiliza actualmente debido a sus efectos adversos y a su absorción variable, pero se han realizado varios estudios útiles en la blastomicosis y éstos fueron el primer indicador de que los azoles eran fármacos eficaces. En un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico y aleatorizado de pacientes tratados con ketoconazol durante al menos 6 meses, las tasas de curación fueron del 100% en los pacientes tratados con 800 mg/día y del 79% en aquéllos tratados con 400 mg/día[193]. La toxicidad fue superior con la dosis más elevada. Un segundo estudio registró una tasa de curación del 81% de los 43 pacientes que completaron al menos 1 mes de tratamiento con 400 mg/día[117]. Un estudio retrospectivo describió una tasa de curación del 82% en los pacientes tratados con ketoconazol (dosis diaria de 400 mg o superior)[119]. El tratamiento debería continuarse durante al menos 6 meses[192,194,195]. La recidiva de la blastomicosis es más frecuente tras el tratamiento con ketoconazol que con la anfotericina B (10% a 14% frente a 4% o menos con la anfotericina B). Se han notificado unas tasas de recidiva del 10-14% tras el tratamiento con ketoconazol[117,119,192].

TABLA 265-3 Recomendaciones terapéuticas para la blastomicosis

Tipo de enfermedad	*Tratamiento de elección*	*Tratamiento alternativo*
Pulmonar		
Leve a moderada	Itraconazol, 200-400 mg/kg/día	Fluconazol, 400-800 mg/día o Ketoconazol, 400-800 mg/día
Grave	AmB lipídica, 3-5 mg/kg/día o AmB deoxicolato, 0,7-1 mg/kg/día durante 1-2 sem*	Itraconazol, 200-400 mg/día (tras estabilizar al paciente)
Diseminada		
Leve a moderada		
Sin enfermedad de SNC	Itraconazol, 200-400 mg/kg/día	Ketoconazol, 400-800 mg/día o Fluconazol, 400-800 mg/día
Grave		
SNC	AmB lipídica, 3-5 mg/kg/día o AmB deoxicolato, 0,7-1 mg/kg/día durante 1-2 sem*	Fluconazol, 800 mg/día (si es intolerante a un curso completo de anfotericina B)
Fuera del SNC	AmB lipídica, 3-5 mg/kg/día o AmB deoxicolato, 0,7-1 mg/kg/día durante 1-2 sem*	Itraconazol, 200-400 mg/día (tras estabilizar al paciente)

*Seguido de tratamiento con un azol.

Itraconazol

El itraconazol tiene una excelente actividad in vitro e in vivo frente a *B. dermatitidis* y ha sustituido al ketoconazol como fármaco de primera elección para el tratamiento de la blastomicosis no potencialmente mortal, sin afectación del SNC[196]. En un ensayo clínico prospectivo de fase II, el itraconazol a dosis de 200-400 mg/día fue eficaz en el 90% de los pacientes[197]. En aquéllos con buen cumplimiento y al menos 2 meses de medicación, se encontró un resultado satisfactorio en el 95%. Aunque el diseño del estudio no permitió la comparación de la eficacia relativa de las diferentes dosis, la mayoría de los pacientes recibió 200 mg/día y no se observó una mayor mejoría en el pronóstico de quienes recibieron dosis superiores. El itraconazol se toleró bien, y sólo un paciente tuvo que interrumpir el tratamiento debido a toxicidad farmacológica. Cuando se comparó con el ketoconazol en un estudio de diseño similar[193], el itraconazol pareció tolerarse mejor. Bradsher[198] observó un éxito parecido en 42 pacientes tratados con una dosis diaria de 200 mg de itraconazol. Por tanto, la dosis inicial recomendada de itraconazol es de 200 mg/día, lo cual debería producir la curación de la mayoría de los pacientes con blastomicosis. En aquéllos cuya enfermedad persista o progrese, la dosis debería aumentarse en incrementos de 100 mg diarios hasta un máximo de 400 mg/día. La duración óptima del tratamiento no se ha determinado, pero se recomienda que se mantenga durante 6 meses. El itraconazol es en la actualidad el fármaco de elección para los pacientes con blastomicosis asintomática. La mayor rapidez de la respuesta clínica a la anfotericina B ha hecho que el itraconazol sea menos deseable en los pacientes con enfermedad grave.

Debe prestarse atención a la farmacología del itraconazol, especialmente a sus numerosas interacciones[199-202] (v. cap. 40).

Fluconazol

El fluconazol, un triazol que está disponible en presentaciones oral e intravenosa, se ha utilizado sólo para tratar una pequeña cohorte de pacientes con blastomicosis. En nuestra opinión, comparado con el ketoconazol y el itraconazol, el fluconazol tiene una función limitada en esta enfermedad. Los resultados de un estudio piloto que empleó dosis bajas de fluconazol fueron decepcionantes, con una evolución satisfactoria sólo en el 65% de los 23 pacientes tratados con dosis diarias de 200 y 400 mg[203]. Un estudio que empleó dosis superiores del fármaco (400-800 mg/día) mostró una eficacia mayor[204]. Se observó una evolución satisfactoria en el 87% de los 39 pacientes tratados durante una media de 8,9 meses. Los efectos adversos fueron por lo general leves. Sólo fue necesaria la interrupción del tratamiento debido a un efecto adverso en 1 de los 39 pacientes; un segunda persona requirió una reducción de la dosis. En ambos pacientes, sin embargo, el tratamiento fue satisfactorio. Estos resultados indican que el fluconazol tiene una eficacia similar al ketoconazol a dosis equivalentes, pero una toxicidad menos grave. Sin embargo, el fluconazol no es tan eficaz como el itraconazol en el tratamiento de los pacientes con blastomicosis leve o moderada. Debido a que el fluconazol tiene una excelente penetración en el sistema nervioso central, puede participar en el tratamiento de la meningitis blastomicótica y de los abscesos cerebrales, aunque la experiencia clínica del fármaco en estas enfermedades se limita a sólo unos pocos casos.

Azoles más recientes

El voriconazol, un triazol recientemente comercializado, y el posaconazol han demostrado una excelente actividad in vitro e in vivo frente a las cepas de *B. dermatitidis*. El voriconazol se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la blastomicosis resistente y en el tratamiento de los pacientes inmunodeprimidos[168,205]. Debido a su capacidad para lograr concentraciones adecuadas en el cerebro y el LCR[206], el voriconazol se ha utilizado para tratar a los pacientes con blastomicosis del SNC[145,146,179,207]. El posaconazol no ha sido registrado para el tratamiento de la blastomicosis. En la actualidad, estos fármacos no parecen ofrecer ventajas en la blastomicosis, pero pueden ser una opción en el tratamiento de los pacientes en los que la anfotericina B haya fracasado o sean intolerantes a ella y al itraconazol.

Anfotericina

En Estados Unidos se comercializan tres formulaciones lipídicas de anfotericina B (anfotericina B complejo lipídico, anfotericina B colesterol sulfato y anfotericina B liposomal). Debido a su mejor toxicidad, la anfotericina B complejo lipídico y la liposomal han sustituido ampliamente a la anfotericina B convencional en el tratamiento de la blastomicosis en Estados Unidos a pesar de su mayor coste[196]. Las formulaciones de anfotericina B siguen siendo de elección en los pacientes con inmunodepresión grave; para aquéllos con una enfermedad potencialmente mortal, con afectación del SNC o con progresión de la enfermedad durante el tratamiento con un azol, así como para aquellos que no toleren un azol debido a la toxicidad[165,192,196]. Aunque la dosis exacta y la duración óptima del tratamiento son inciertos, la mayoría de los expertos recomiendan la anfotericina B complejo lipídico o la liposomal, de 3 a 5 mg/kg al día, o anfotericina B deoxicolato, de 0,7 a 1 mg/kg al día durante 1 a 2 semanas o hasta que se observe mejoría. Aunque eficaz, la anfotericina B no se utiliza actualmente como único tratamiento para la blastomicosis[196]. Las directrices actuales recomiendan reducir el tratamiento a un azol tras una respuesta terapéutica inicial a la anfotericina B. Los pacientes que son inmunocompetentes y no tienen afectación del SNC pueden cambiarse a un tratamiento de itraconazol oral, 200 mg 3 veces al día durante 3 días, y después 200 mg dos veces al día durante un total de 6 a 12 meses[196]. Las tasas de recidiva de la mayoría de los pacientes tratados con anfotericina B son menores del 5%. La recidiva es más frecuente en las personas inmunodeprimidas, sobre todo aquéllas con SIDA[196]. Algunos expertos recomiendan un tratamiento supresor durante toda la vida con itraconazol[196]. Estos pacientes todavía requieren un seguimiento estrecho.

Equinocandinas

Las equinocandinas (p. ej., la caspofungina, la anidulafungina y la micafungina) sólo muestran una actividad variable frente a *B. dermatitidis*. En la actualidad, no existen datos clínicos para apoyar el uso de estos fármacos en el tratamiento de la blastomicosis.

CIRUGÍA

Aparte del diagnóstico, la cirugía tiene una escasa función en el tratamiento de la blastomicosis[196]. Junto con la medicación anti-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

fúngica, la cirugía parece indicada en el drenaje de los abscesos de gran tamaño, en el paciente poco habitual que tenga grandes acumulaciones de líquido de empiema o fístulas broncopleurales y para el desbridamiento del tejido óseo desvitalizado en los pacientes con osteomielitis y una mala respuesta terapéutica. A menos que los pacientes tengan recidivas pulmonares repetidas o sigan teniendo cultivos positivos con un tratamiento adecuado, no está indicada la resección quirúrgica de las cavidades pulmonares de gran tamaño o residuales. Además, nosotros hemos visto pacientes que han desarrollado una enfermedad aguda potencialmente mortal tras la resección quirúrgica de tejido pulmonar con objetivos diagnósticos cuando se decidió no tratar la blastomicosis. Por tanto, nuestra política es tratar a cualquier paciente cuyo tejido pulmonar resecado contenga *B. dermatitidis*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gilchrist TC. Protozoan dermatitis. *J Cutan Gen Dis* 1894;**12**: 496-9.
2. Gilchrist TC. A case of blastomycetic dermatitis in man. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1896;**1**:269-83.
3. Gilchrist TC, Stokes WR. The presence of an oidium in the tissues of a case of pseudo-lupus vulgaris. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1896;**7**:129-33.
4. Gilchrist TC, Stokes WR. Case of pseudo-lupus vulgaris caused by *Blastomyces*. *J Exp Med* 1898;**3**:53-78.
5. Martin DS, Smith DT. Blastomycosis I. A review of the literature. *Am Rev Tuberc* 1939;**39**:275-304.
6. Martin DS, Smith DT. Blastomycosis II. A report of thirteen new cases. *Am Rev Tuberc* 1939;**39**:488-515.
7. Schwartz J, Baum GL. Blastomycosis. *Am J Clin Pathol* 1951;**21**:999-1029.
8. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992 248.
9. Bradsher RW. Blastomycosis. In: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD, editors. *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press; 2003. p. 299-310.
10. Medoff G, Painter A, Kobayashi GS. Mycelial-to-yeast phase transitions of the dimorphic fungi Blastomyces dermatitidis and Paracoccidioides brasiliensis. *J Bacteriol* 1987;**169**: 4055-60.
11. Maresca B, Kobayashi GS. Dimorphism in *Histoplasma capsulatum* and *Blastomyces dermatitidis*. *Contrib Microbiol* 2000;**5**:201-16.
12. Kaufman L, Standard PG, Weeks RJ, et al. Detection of two *Blastomyces dermatitidis* serotypes by exoantigen analysis. *J Clin Microbiol* 1983;**18**:110-4.
13. Turner S, Kaufman L. Immunodiagnosis of blastomycosis. *Semin Respir Infect* 1986;**1**:22-8.
14. McDonough ES, Lewis AL. *Blastomyces dermatitidis*: Production of the sexual state. *Science* 1967;**156**:528-9.
15. McDonough ES, Lewis AL. The ascigerous state of *Blastomyces dermatitidis*. *Mycologia* 1968;**60**:76-83.
16. McDonough ES, McNamara WJ, Chan DM, et al. Geographic distribution of "+" and " – " isolates of *Blastomyces* (*Ajellomyces*) *dermatitidis* in North America. *Am J Epidemiol* 1973;**98**:63-7.
17. Yates-Ciilata KE, Sander DM, Keith EJ. Genetic diversity in clinical isolates of the dimorphic fungus *Blastomyces dermatitidis* detected by PCR based random amplified polymorphic DNA assay. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2171-5.
18. McCullough MJ, DiSalvo AF, Clemons KV, et al. Molecular epidemiology of *Blastomyces dermatitidis*. *Clin Infect Dis*, 2003:328-35.
19. Blastomycosis Cooperative Study of the Veterans Administration. Blastomycosis I: A review of 198 collected cases in Veterans Administration hospitals. *Am Rev Respir Dis* 1964;**89**:659-72.
20. Menges RW, Doto IL, Weeks RJ. Epidemiologic studies of blastomycosis in Arkansas. *Arch Environ Health* 1969;**18**: 956-71.
21. Furcolow ML, Chick EW, Busey JF, et al. Prevalence and incidence studies of human and canine blastomycosis I: Cases in the United States, 1885-1968. *Am Rev Respir Dis* 1970;**102**:60-7.
22. Furcolow ML, Busey JF, Menges RW, et al. Prevalence and incidence studies of human and canine blastomycosis II: Yearly incidence studies in three selected states, 1960-1967. *Am J Epidemiol* 1970;**92**:121-3.
23. Sekshon AS, Borgorus MS, Sims HV. Blastomycosis. Report of three cases from Alberta with a review of Canadian cases. *Mycopathologia* 1979;**1**:53-63.
24. Klein BS, Vergeront JM, Davis JP. Epidemiologic aspects of blastomycosis, the enigmatic systemic mycosis. *Semin Respir Infect* 1986;**1**:29-39.
25. Crampton TL, Light RB, Berg GM, et al. Epidemiology and clinical spectrum of blastomycoses diagnosed at Manitoba hospitals. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1310-6.
26. Smith JD Jr, Harris JS, Conant NF, et al. An epidemic of North American blastomycosis. *JAMA* 1955;**158**:641-6.
27. Tosh FE, Hammerman KJ, Weeks RJ, et al. A common source epidemic of North American blastomycosis. *Am Rev Respir Dis* 1974;**109**:525-9.
28. Centers for Disease Control. Blastomycosis: North Carolina. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1976;**25**:205-6.
29. Kitchen MS, Reiber CD, Eastin GB. An urban epidemic of North American blastomycosis. *Am Rev Respir Dis* 1977;**115**:1063-6.
30. Cockerill III FR, Roberts GD, Rosenblatt JE, et al. Epidemic of pulmonary blastomycosis (Nanekagan fever) in Wisconsin canoeists. *Chest* 1984;**86**:688-92.
31. Armstrong CW, Jenkins SR, Kaufman L, et al. Common source outbreak of blastomycosis in hunters and their dogs. *J Infect Dis* 1987;**155**:568-70.
32. Klein BS, Vergeront JM, Weeks RJ, et al. Isolation of *Blastomyces dermatitidis* in soil associated with a large outbreak of blastomycosis in Wisconsin. *N Engl J Med* 1986;**314**:529-34.
33. Klein BS, Vergeront JM, DiSalvo AF, et al. Two outbreaks of blastomycosis along rivers in Wisconsin: Isolation of *Blastomyces dermatitidis* from riverbank soil and evidence of its transmission along waterways. *Am Rev Respir Dis* 1987;**136**:1333-8.
34. Baumgardner DJ, Burdick JS. An outbreak of human and canine blastomycosis. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:898-905.
35. Frye MD, Seifer FD. An outbreak of blastomycosis in eastern Tennessee. *Mycopathologia* 1991;**116**:15-21.
36. Proctor ME, Klein BS, Jones JM, et al. Cluster of pulmonary blastomycosis in a rural community: Evidence for multiple high-risk environmental foci following a sustained period of diminished precipitation. *Mycopathologia* 2002;**153**:113-20.
37. Dworkin MS, Kuckro AN, Proia L, et al. The epidemiology of Blastomycosis in Illinois and factors associated with death. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:e107-111.
38. Moris SK, Brophy J, Richardson SE, et al. Blastomycosis in Ontario 1994-2003. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:274-9.
39. Bumgardner DJ, Knavel EM, Steber D, et al. Geographic distribution of human blastomycosis cases in Milwaukee, Wisconsin USA: Association with urban watersheds. *Mycopathologia* 2006;**161**:275-82.
40. Reed KD, Meece JK, Archer JR, et al. Ecologic niche modeling of *Blastomyces dermatitidis* in Wisconsin. *PLoS ONE* 2008;**3**: e2034.
41. Baily GG, Robertson VJ, Neill P, et al. Blastomycosis in Africa: Clinical features, diagnosis and treatment. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:1005-8.
42. DiSalvo AF. The ecology of Blastomyces dermatitidis. Al-Doory Y, DiSalvo AF, editors. *Blastomycosis*. New York: Plenum. Publishing Corp; 1992. p. 43-69.
43. Chander B, Deb P, Sarkar C, et al. Cerebral blastomycosis: A case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2007;**50**:821-4.
44. MacDonald PD, Langley RL, Gerkin SR, et al. Human and canine pulmonary blastomycosis, North Carolina 2001-2002. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:1242-4.
45. De Groote MA, Bjerke R, Smith H, et al. Expanding epidemiology of blastomycosis: Clinical features and investigation of 2 cases in Colorado 2000;**30**:582-4.
46. Veliganda SR, Hinrichs SH, Rupp ME, et al. Delayed diagnosis of osseous blastomycosis in two patients following environmental exposure in nonendemic areas. *Am J Clin Pathol* 2002;**118**:536-41.
47. Baumgardner DJ, Paretsky DP. Blastomycosis. More evidence for exposure near one's domicile. *WMJ* 2001;**100**:4-5.
48. Denton JF, McDonough ES, Ajello L, et al. Isolation of *Blastomyces dermatitidis* from soil. *Science* 1961;**133**:1126-7.
49. Denton JF, DiSalvo AF. Isolation of *Blastomyces dermatitidis* from natural sites in Augusta. *Georgia. Am J Trop Med Hyg* 1964;**13**:716-22.
50. Denton JF, DiSalvo AF. Additional isolations of *Blastomyces dermatitidis* from natural sites. *Am J Trop Med Hyg* 1979;**28**: 697-700.
51. Sarosi GA, Serstock DA. Isolation of *Blastomyces dermatitidis* from pigeon manure. *Am Rev Respir Dis* 1976;**114**:1179-83.
52. Bakerspigel A, Kane J, Schaus D. Isolation of Blastomyces dermatitidis from an earthen floor in southwestern Ontario. *Canada. J Clin Microbiol* 1986;**24**:890-1.
53. Dixon DM, Shadomy HJ, Shadomy S. In vitro growth and sporulation of *Blastomyces dermatitidis* on woody plant material. *Mycologia* 1977;**69**:1193-5.
54. Baumgardner DJ, Laundre B. Studies on the molecular ecology of *Blastomyces dermatitidis*. *Mycopathologia* 2001;**152**: 51-8.
55. Baumgardner DJ, Paretsky DP. The in vitro isolation of *Blastomyces dermatitidis* from a woodpile in north central Wisconsin. *USA. Med Mycol* 1999;**37**:163-8.
56. Larson DM, Eckman MR, Alber RL, et al. Primary cutaneous (inoculation) blastomycosis: An occupational hazard to pathologists. *Am J Clin Pathol* 1983;**79**:253-5.
57. Gnann Jr JW, Bressler GS, Bodet CA, et al. Human blastomycosis after a dog bite. *Ann Intern Med* 1983;**98**:48-9.
58. Craig MW, Davey WN, Green RA. Conjugal blastomycosis. *Am Rev Respir Dis* 1970;**102**:86-90.
59. Watts EA, Gard PD Jr, Tuthill SW. First reported case of intrauterine transmission of blastomycosis. *Pediatr Infect Dis* 1983;**2**:308-10.
60. Maxson S, Miller SF, Tryka AF, et al. Perinatal blastomycosis: A review. *Pediatr Infect Dis* 1992;**11**:760-3.
61. Daniel WP, Danaar SC, Perry HD. Blastomycosis-like pyoderma. *Arch Dermatol* 1979;**115**:170-3.
62. Reder PA, Neel III HB. Blastomycosis in otolaryngology: Review of a large series. *Laryngoscope* 1993;**103**:53-8.
63. Ebeo CT, Olove K, Byrd RP Jr, et al. Blastomycosis of the vocal folds with life threatening upper airway obstruction: A case report. *Ear Nose Throat J* 2002;**81**:852-5.
64. Vaaler AK, Bradsher RW, Davies SF. Evidence of subclinical blastomycosis in forestry workers in northern Minnesota and northern Wisconsin. *Am J Med* 1990;**89**:470-6.
65. Ganer A, Brummer E, Stevens DA. Correlation of susceptibility of immature mice to fungal infection (blastomycosis) and effector cell function. *Infect Immun* 2000;**68**:6833-9.
66. Sugar AM, Picard M. Macrophage- and oxidant-mediated inhibition of the ability of live *Blastomyces dermatitidis* conidia to transform to the pathogenic yeast phase: Implications for the pathogenesis of dimorphic fungal infections. *J Infect Dis* 1991;**163**:371-5.
67. Nemecek JC, Wüthrich M, Klein BS. Global Control of Dimorphism and Virulence in Fungi. *Science* 2006;**312**:583-8.
68. DiSalvo AF, Denton JF. Lipid content of four strains of *Blastomyces dermatitidis* of different mouse virulence. *J Bacteriol* 1963;**85**:927-31.
69. Cox RA, Best GK. Cell wall composition of two strains of *Blastomyces dermatitidis* exhibiting differences in virulence for mice. *Infect Immun* 1972;**5**:449-53.
70. Klein BS, Jones JM. Isolation, purification, and radiolabeling of a novel 120-kD surface protein on *Blastomyces dermatitidis* yeasts to detect antibody in infected patients. *J Clin Invest* 1990;**85**:152-61.
71. Klein BS, Sondel PM, Jones JM. WI-1, a novel 120-kilodalton surface protein on *Blastomyces dermatitidis* yeast cells, is a target antigen of cell-mediated immunity in human blastomycosis. *Infect Immun* 1992;**60**:4291-300.
72. Klein BS, Hogan LH, Jones JM. Immunologic recognition of a 25-amino acid repeat arrayed in tandem on a major antigen of *Blastomyces dermatitidis*. *J Clin Invest* 1993;**92**:330-7.
73. Klein BS, Newman SL. Role of cell-surface molecules of *Blastomyces dermatitidis* in host-pathogen interactions. *Trends Microbiol* 1996;**4**:246-51.
74. Hogan LH, Josvai S, Klein BS. Genomic cloning, characterization and functional analysis of the major surface adhesin WI-1 on *Blastomyces dermatitidis* yeasts. *J Biol Chem* 1995;**270**:30725-32.
75. Klein BS, Chaturvedi S, Hogan LH, et al. Altered expression of surface protein WI-1 in genetically related strains of *Blastomyces dermatitidis* that differ in virulence regulates recognition of yeasts by human macrophages. *Infect Immun* 1994;**62**:3536-42.
76. Hogan LH, Klein BS. Altered expression of surface α-1,3-glucan in genetically related strains of *Blastomyces dermatitidis* that differ in virulence. *Infect Immun* 1994;**62**:3543-6.
77. Brandhorst T, Klein B. Cell wall biogenesis of *Blastomyces dermatitidis*: Evidence for a novel mechanism of self service localization of a virulence-associated adhesin by an extracellular release and reassociation with cell wall chitin. *J Biol Chem* 2000;**275**:7925-34.
78. Finkel-Jimenez B, Wuthichm M, Brandhorst T, et al. WI-1 adhesin blocks phagocytic TNF-α production, imparting pathogenicity in *Blastomyces dermatitidis*. *J Immun* 2001;**166**: 2665-73.
79. Finkel-Jimenez B, Wuthichm M, Klein BS. BAD1, an essential virulence factor of *Blastomyces dermatitidis*, suppresses host TNF-α production through TGF-β-dependent and independent mechanisms. *J Immun* 2002;**168**:5746-55.
80. Ahang MX, Brandhorst TT, Kozel TR, et al. Role of glucan and surface protein BAD1 in complement activation of *Blastomyces dermatitidis* yeast. *Infect Immun* 2001;**69**: 7559-64.
81. Thurmond LM, Mitchell TG. *Blastomyces dermatitidis* chemotactic factor: Kinetics of production and biological characterization evaluated by a modified chemotaxis assay. *Infect Immun* 1984;**46**:87-93.
82. Drutz DJ, Frey CL. Intracellular and extracellular defenses against *Blastomyces dermatitidis* conidia and yeasts. *J Lab Clin Med* 1985;**105**:737-50.
83. Schaffner A, Davis CE, Schaffner T, et al. In vitro susceptibility of fungi to killing by neutrophil granulocytes discriminates between primary pathogenicity and opportunism. *J Clin Invest* 1986;**78**:511-24.
84. Wüthrich M, Fisette PL, Filutowicz HI, et al. Differential requirements of T cell subsets for CD40 costimulation in

immunity to *Blastomyces dermatitidis*. *J Immun* 2006;**176**:5538-47.
85. Wüthrich M, Finkel-Jimenez B, Brandhorst TT, et al. Analysis of non adhesive pathogenic mechanisms of BAD1 on *Blastomyces dermatitidis*. *Med Mycol* 2006;**44**:41-9.
86. Wüthrich M, Warner T, Klein BS. IL-12 is required for induction but not maintenance of protective, memory responses to *Blastomyces dermatitidis*: Implications for vaccine development in immune deficient hosts. *J Immun* 2005;**175**:5288-97.
87. Brummer E, Vinoda V, Stevens DA. IL-12 induction of resistance to pulmonary blastomycosis. *Cytokine* 2006;**35**:221-8.
88. Brummer E, Kurita N, Yoshida K, et al. A basis for resistance of *Blastomyces dermatitidis* killing by human neutrophils: Inefficient generation of myeloperoxidase system products. *J Med Vet Mycol* 1992;**30**:233-4.
89. Brummer E, Stevens DA. Activation of murine polymorphonuclear neutrophils for fungicidal activity with supernatants from antigen-stimulated immune spleen cell cultures. *Infect Immun* 1984;**45**:447-52.
90. Morrison CJ, Brummer E, Isenberg RA, et al. Activation of murine polymorphonuclear neutrophils for fungicidal activity by recombinant gamma interferon. *J Leukoc Biol* 1987;**41**:434-40.
91. Cozad GC, Chang C. T-cell mediated immunoprotection in blastomycosis. *Infect Immun* 1980;**78**:393-403.
92. Morozumi PA, Brummer E, Stevens DA. Protection against pulmonary blastomycosis. *Infect Immun* 1982;**37**:670-8.
93. Brummer E, Morozumi PA, Vo PT, et al. Protection against pulmonary blastomycosis: Adaptive transfer with T lymphocytes, but not serum, from resistant mice. *Cell Immunol* 1982;**73**:349-5.
94. Brummer E, Morozumi A, Philpott DE, et al. Virulence of fungi: Correlation of virulence of *Blastomyces dermatitidis* in vivo with escape from macrophage inhibition of replication in vitro. *Infect Immun* 1981;**32**:864-71.
95. Brummer E, Hanson LH, Restrepo A, et al. In vivo and in vitro activation of pulmonary macrophages by IFN-γ for enhanced killing of *Paracoccidioides brasiliensis* or *Blastomyces dermatitidis*. *J Immunol* 1988;**140**:2786-9.
96. Brummer E, Hanson LH, Stevens DA. Kinetics and requirements for activation of macrophages for fungicidal activity: Effect of protein synthesis inhibitors and immunosuppressants on activation and fungicidal mechanisms. *Cell Immunol* 1991;**132**:236-45.
97. Bradsher RW. Live *Blastomyces dermatitidis* yeast-induced responses of immune and non-immune human mononuclear cells. *Mycopathologia* 1984;**87**:159-66.
98. Klein PS, Bradsher RW, Vergeront JM, et al. Development of long-term specific cellular immunity after acute *Blastomyces dermatitidis* infection: Assessments following a large point-source outbreak in Wisconsin. *J Infect Dis* 1990;**161**:97-101.
99. Chang WL, Audet RG, Aizenstein BD, et al. T cell epitopes and human leukocyte antigen restriction elements in an immunodominant antigen of *Blastomyces dermatitidis*. *Infect Immun* 2000;**68**:502-10.
100. Wüthrich M, Chang WL, Klein BS. Immunogenicity and protective efficacy of the WI-1 adhesin of *Blastomyces dermatitidis*. *Infect Immun* 1998;**66**:5443-9.
101. Wüthrich M, Finkel-Jimenez BE, Klein BS. Interleukin 12 as an adjuvant to WI-1 adhesin immunization augments delayed-type hypersensitivity, shifts the subclass distribution of immunoglobulin G antibodies, and enhances protective immunity to *Blastomyces dermatitidis*. *Infect Immun* 2000;**68**:7172-4.
102. Wüthrich M, Filutowicz HI, Klein BS. Mutation of the WI-1 gene yields an attenuated *Blastomyces dermatitidis* strain that induces host resistance. *J Clin Invest* 2000;**106**:1381-9.
103. Wüthrich M, Filutowicz HI, Warner T, et al. Requisite elements in vaccine immunity to *Blastomyces dermatitidis*: Plasticity uncovers vaccine potential in immune-deficient hosts. *J Immunol* 2002;**169**:6969-76.
104. Wüthrich M, Filutowicz HI, Warner T, et al. Vaccine immunity to pathogenic fungi overcomes the requirement for CD4 help in exogenous antigen presentation to CD8+ T cells: Implication for vaccine development in immune-deficient hosts. *J Exp Med* 2003;**197**:1405-16.
105. Wüthrich M, Filutowicz HI, Allen HL, et al. Vβ1+ Jβ1. 1/$V\alpha_2$ +Jα49+ CD4+ T cells medicate resistance against infection with Blastomyces dermatitidis. Infect Immun 2007;**75**:193-200.
106. Bradsher RW, Balk RA, Jacobs RF. Growth inhibition of *Blastomyces dermatitidis* in alveolar and peripheral macrophages from patients with blastomycosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;**135**:412-7.
107. Kaufman L, McLaughlin DW, Clark MJ, et al. Specific immunodiffusion test for blastomycosis. *Appl Microbiol* 1973;**26**:244-7.
108. Williams JE, Murphy R, Standard PG, et al. Serologic response in blastomycosis: Diagnostic value of double immunodiffusion assay. *Am Rev Respir Dis* 1981;**123**:209-12.
109. Klein BS, Kuritsky WAC, Kaufman L, et al. Comparison of enzyme immunoassay, immunodiffusion and complement fixation in detecting antibody in human serum to the A antigen in *B. dermatitidis*. *Am Rev Respir Dis* 1986;**133**:144-8.
110. Klein BS, Vergeront JM, Kaufman L, et al. Serological test for blastomycosis: Assessments during a large point-source outbreak in Wisconsin. *J Infect Dis* 1987;**155**:262-8.
111. Bradsher RW, Pappas PG. Detection of specific antibodies in human blastomycosis by enzyme immunoassay. *South Med J* 1995;**88**:1256-9.
112. Sekhorn AS, Kaufman L, Kobayashi AS, et al. The value of the Premier enzyme immunoassay for diagnosing *Blastomyces dermatitidis* infections. *J Med Vet Mycol* 1995;**33**:123-5.
113. Klein BS, Jones JM. Purification and characterization of the major WI-1 from *Blastomyces dermatitidis* yeast and immunological comparison with A antigen. *Infect Immun* 1994;**62**:3890-90.
114. Soufleris AJ, Klein BS, Courtney BT, et al. Utility of anti-WI-1 serological testing in the diagnosis of blastomycosis in Wisconsin residents. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:87-92.
115. Klein BS, Squires RA, Lloyd JK, et al. Canine antibody response to *Blastomyces dermatitidis* WI-1 antigen. *Am J Vet Res* 2000;**61**:554-8.
116. Bradsher RW, Chapman SW, Pappas PG. Blastomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003;**17**:21-40.
117. Bradsher RW, Rice DC, Abernathy RS. Ketoconazole therapy for endemic blastomycosis. *Ann Intern Med* 1985;**103**:872-9.
118. Baumgardner DJ, Buggy BP, Mattson BJ, et al. Epidemiology of blastomycosis in a region of high endemicity in north central Wisconsin. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:629-35.
119. Chapman SW, Lin AC, Hendricks KA, et al. Endemic blastomycosis in Mississippi: Epidemiological and clinical studies. *Semin Respir Infect* 1997;**12**:219-28.
120. Sarosi GA, Davies SF. Blastomycosis. *Am Rev Respir Dis* 1979;**120**:911-38.
121. Ehni W. Endogenous reactivation in blastomycosis. *Am J Med* 1989;**86**:831-2.
122. Sheflin JR, Campbell JA, Thompson GP. Pulmonary blastomycosis: Findings on chest radiographs in 63 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1990;**154**:1177-80.
123. Brown LR, Sweasen SJ, VanScoy RE, et al. Roentgenologic features of pulmonary blastomycosis. *Mayo Clin Proc* 1991;**66**:29-38.
124. Sarosi GA, Davies SF, Phillips JR. Self-limited blastomycosis: A report of 39 cases. *Semin Respir Infect* 1986;**1**:40-4.
125. Sarosi GA, Hammerman KJ, Tosh FE, et al. Clinical features of acute pulmonary blastomycosis. *N Engl J Med* 1974;**290**:540-3.
126. Baum GL, Lerner PI. Primary pulmonary blastomycosis: A laboratory acquired infection. *Ann Intern Med* 1970;**73**:263-5.
127. Poe RH, Vassallo CL, Plessinger VA, et al. Pulmonary blastomycosis versus carcinoma: A challenging differential. *Am J Med Sci* 1972;**263**:145-5.
128. Stelling CB, Woodring JH, Rehm SR, et al. Miliary pulmonary blastomycosis. *Radiology* 1984;**150**:7-13.
129. Meyer KC, McManus EJ, Maki DG. Overwhelming pulmonary blastomycosis associated with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;**329**:1231-6.
130. Kinasewitz GT, Penn RL, George RB. The spectrum and significance of pleural disease in blastomycosis. *Chest* 1984;**86**:580-4.
131. Zampogna JC, Hoy MJ, Ramos-Caro FA. Primary cutaneous North American blastomycosis in an immunosuppressed child. *Pediatr Dermatol* 2003;**20**:128-30.
132. Head AJ, Meyers LK, Thompson JD, et al. Disseminated blastomycosis presenting as oligoarticular septic arthritis in a 12 year old girl. *Arthritis Rheum* 2005;**53**:138-41.
133. Mercurio MG, Elewski BE. Cutaneous blastomycosis. *Cutis* 1992;**50**:422-4.
134. Oppenheimer M, Embil JM, Black B, et al. Blastomycosis of bones and Joints. *South Med J* 2007;**100**:570.
135. MacDonald PB, Black GB, MacKenzie R. Orthopaedic manifestations of blastomycosis. *J Bone Joint Surg Am* 1990;**72**:860-4.
136. Guler N, Palanduz A, Ones U, et al. Progressive vertebral blastomycosis mimicking tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:816-8.
137. Schutze GE, Hickerson SL, Fortin EM, et al. Blastomycosis in children. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:496-502.
138. Abril A, Campbell MD, Cotton VR Jr, et al. Polyarticular blastomycotic arthritis. *J Rheumatol* 1998;**25**:1019-21.
139. Robert ME, Kauffman CA. Blastomycosis presenting as polyarticular septic arthritis. *J Rheumatol* 1988;**15**:1438-42.
140. Bayer AS, Scott VJ, Guze LB. Fungal arthritis IV. Blastomycotic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1979;**9**:145-51.
141. George AL Jr, Hayes JT, Grahm BS. Blastomycosis presenting as monoarticular arthritis: The role of synovial fluid cytology. *Arthritis Rheum* 1985;**28**:516.
142. Eikenberg HA, Amin M, Lich RJ. Blastomycosis of the genitourinary tract. *J Urol* 1975;**113**:650-2.
143. Chowfin A, Tight R, Mitchell S. Recurrent blastomycosis of the central nervous system: Case report and review. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:969-71.
144. Bakleh M, Aksamit AJ, Tleyjeh IM, et al. Successful treatment of cerebral blastomycosis with voriconazole. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:e69-71.
145. Panicker J, Walsh T, Kamani N. Recurrent central nervous system blastomycosis in an immunocompetent child treated successfully with sequential liposomal amphotericin B and voriconazole. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:377-81.
146. Borgia SM, Fuller JD, Sarabia A, et al. Cerebral blastomycosis: A case series incorporating voriconazole in the treatment regimen. *Med Mycol* 2006;**44**:659-64.
147. Pappas PG, Pottage JC, Powderly WG, et al. Blastomycosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1992;**116**:847-53.
148. Gonyea EF. The spectrum of primary blastomycotic meningitis: A review of central nervous system blastomycosis. *Ann Neurol* 1978;**3**:26-39.
149. Kravitz GR, Davies SF, Eckman MR, et al. Chronic blastomycotic meningitis. *Am J Med* 1981;**71**:501-5.
150. Roos KL, Bryan JP, Maggio WW, et al. Intracranial blastomycoma. *Medicine (Baltimore)* 1987;**66**:224-35.
151. Ward BA, Parent AD, Raila F. Indications for the surgical management of central nervous system blastomycosis. *Surg Neurol* 1995;**43**:379-88.
152. Varkey B. Blastomycosis in children. *Semin Respir Infect* 1997;**12**:235.
153. Alkrinawi S, Reed MH, Pasterkamp H. Pulmonary blastomycosis in children: Findings on chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 1995;**165**:651-4.
154. Walsh CM, Morris SK, Brophy JC, et al. Disseminated blastomycosis in an infant. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:656-9.
155. Garvey K, Hinshaw M, Vanness E. Chronic disseminated cutaneous blastomycosis in an 11 year old, with a brief review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2006;**23**:541-5.
156. Bernstein S, Brunner HI, Summerbell R, et al. Blastomycosis acquired by three children in Toronto. *Can J Infect Dis* 2002;**13**:259-63.
157. Laskey WK, Sarosi GA. Blastomycosis in children. *Pediatrics* 1980;**65**:111-4.
158. Steele RW, Abernathy RS. Systemic blastomycosis in children. *Pediatr Infect Dis* 1983;**2**:304-7.
159. Lemos LB, Soofi M, Amir E. Blastomycosis and Pregnancy. *Ann Diagn Pathol* 2002;**6**:211-5.
160. Pipitone MA, Gloster HM. A case of blastomycosis in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2005;**53**:740-1.
161. Tarr M, Marcinak J, Mogkolrattanothai K, et al. *Blastomyces* antigen detection for monitoring progress of blastomycosis in a pregnant adolescent. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2007;**2007**:89059.
162. Ismail MA, Lerner SA. Disseminated blastomycosis in a pregnant woman: Review of amphotericin B usage in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1982;**126**:350-3.
163. MacDonald D, Alguire PC. Adult respiratory distress syndrome due to blastomycosis during pregnancy. *Chest* 1990;**98**:1527-8.
164. Recht AD, Davies SF, Eckman MR. Blastomycosis in immunosuppressed patients. *Am Rev Respir Dis* 1982;**125**:359-62.
165. Serody JS, Mill MR, Detterbeck FC, et al. Blastomycosis in transplant recipients: Report of a case and review. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:54-8.
166. Pappas PG, Threlkeld MG, Bedsole GD, et al. Blastomycosis in immunocompromised patients. *Medicine (Baltimore)* 1993;**72**:311-25.
167. Wheat J. Endemic mycoses in AIDS: A clinical review. *Clin Microbiol Rev* 1995;**8**:146-59.
168. Gauthier GM, Safdar N, Klein BS, et al. Blastomycosis in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Diseases* 2007;**9**:310-7.
169. Martynowicz MA, Prakash UBS. Pulmonary blastomycosis: An appraisal of diagnostic techniques. *Chest* 2002;**121**:768-73.
170. Lemos LB, Guo M, Baliga M, Blastomycosis. Organ involvement and etiologic diagnosis. A review of 123 patients from Mississippi. *Ann Diagn Pathol* 2000;**4**:391-406.
171. Lemos LB, Baliga M, Taylor BD, et al. Bronchoalveolar lavage for diagnosis of fungal disease: Five years experience in a southern United States rural area with many blastomycosis cases. *Acta Cytol* 1995;**39**:1101-1.
172. Graham AR. Fungal autofluorescence with ultraviolet illumination. *Am J Clin Pathol* 1983;**79**:231-4.
173. Monheit JG, Cowman DF, Moore DG. Rapid detection of fungi in tissues using calcofluor white and fluorescence microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 1984;**108**:616-8.
174. Kaplan W, Kaufman L. Specific fluorescent antiglobulins for the detection and identification of *Blastomyces dermatitidis* yeast phase cells. *Mycopathologia* 1963;**19**:173-80.
175. Stockman L, Clark MA, Hunt JM, et al. Evaluation of commercially available acridine ester-labeled chemiluminescent DNA probes for culture identification of *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*. *Cryptococcus neoformans and Histoplasma capsulatum*. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:845-50.
176. Wheat LJ. Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. *Transpl Infect Dis* 2006;**8**:128-39.
177. Abuodeh RO, Chester EM, Scalarone BM. Comparative serological evaluation of 10 *Blastomyces dermatitidis* yeast phase lysate antigens from different sources. *Mycoses* 2004;**47**:143-9.
178. Sestero CM, Scalarone BM. Detection of IgG and IgM in sera from canines with blastomycosis using eight *Blastomyces dermatitidis* yeast phase antigens. *Mycopathologia* 2006;**162**:33-7.
179. Bakleh M, Aksamit AJ, Tleyjeh IM, et al. Successful Treatment of Cerebral Blastomycosis with Voriconazole. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:e69-71.
180. Stockman L, Clark KA, Humt JM, et al. Evaluation of commercially available acridinium ester-labeled chemiluminescent DNA probes for culture identification of *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans*, and *Histoplasma capsulatum*. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:845-50.
181. Sandhu GS, Kline BC, Stockman L, et al. Molecular probes for diagnosis of fungal infections. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2913-9.
182. Bialek R, Cirera AC, Herrmann T, et al. Nested PCR assay for detection of *Blastomyces dermatitidis* DNA in paraffin-embedded canine tissue. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:205-8.
183. Hayden RT, Qian X, Roberts GD, et al. In situ hybridization for the identification of yeastlike organisms in tissue section. *Diagn Mol Pathol* 2001;**10**:15-23.
184. Abbott JJ, Hamacher KL, Ahmed I. In situ hybridization in cutaneous deep fungal infections: A valuable diagnostic adjunct to fungal morphology and tissue cultures. *J Cutan Pathol* 2006;**33**:426.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

185. Burgess JW, Schawan WR, Volk TJ. PCR-based detection of DNA from the human pathogen *Blastomyces dermatitidis* from natural soil samples. *Med Mycol* 2006;**44**:741-8.
186. Durkin M, Witt J, LeMonte A, et al. Antigen assay with the potential to aid in diagnosis of blastomycosis. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:4873-5.
187. Wheat J, Wheat H, Connolly P, et al. Cross-reactivity in *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* antigen assays of urine samples from patients with endemic mycoses. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:1169-71.
188. Mongkolrattanothai K, Peev M, Wheat LJ, et al. Urine antigen detection of blastomycosis in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:1076-8.
189. Wheat LJ. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol* 2003;**11**:488-94.
190. Lagging LM, Breland CM, Kennedy DJ, et al. Delayed treatment of pulmonary blastomycosis causing vertebral osteomyelitis, paraspinal abscess and spinal cord compression. *Scand J Infect Dis* 1994;**26**:111-5.
191. Sarosi GA. Management of fungal disease. *Am Rev Respir Dis* 1983;**127**:250-3.
192. Chapman SW, Bradsher RW Jr, Campbell GD Jr, et al. Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:679-83.
193. National Institute of Allergy, Infectious Diseases Study Group. Treatment of blastomycosis and histoplasmosis with ketoconazole: Results of a prospective randomized trial. *Ann Intern Med* 1985;**103**:861-72.
194. Sagg MS, Dismukes WE. Treatment of histoplasmosis and blastomycosis. *Chest* 1988;**93**:848-51.
195. Johnson P, Sarosi G. Current therapy of major fungal diseases of the lung. *Infect Dis Clin North Am* 1991;**5**: 635-4.
196. Chapman SW, Dismuckes WE, Proia LA, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 Update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1801-12.
197. Dismukes WE, Bradsher RW, Cloud GC, et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. *Am J Med* 1992;**93**:489-97.
198. Bradsher RW. Histoplasmosis and blastomycosis. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:5102-11.
199. Tucker RM, Denning DW, Hanson LH, et al. Interactions of azoles with rifampin, phenytoin, and carbamazepine: In vitro and clinical observations. *Clin Infect Dis* 1992; **14**:165.
200. Daneshmend TK, Warnock DW. Clinical pharmacokinetics of ketoconazole. *Clin Pharmacokinet* 1988;**14**:13-34.
201. Cleary JD, Taylor JW, Chapman SW. Itraconazole in antifungal therapy. *Ann Pharmacother* 1992;**26**:502-9.
202. Wise GJ, Goldberg PE, Kozinin PJ. Do the imidazoles have a role in the management of genitourinary fungal infections? *J Urol* 1985;**133**:61-4.
203. Pappas PG, Bradsher RW, Chapman SW, et al. Treatment of blastomycosis with fluconazole: A pilot study. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:267-71.
204. Pappas PG, Bradsher RW, Kaufman CA, et al. Treatment of blastomycosis with higher dose fluconazole. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:200-5.
205. Freifeld A, Proia LA, Andes D, et al. Voriconazole use for endemic fungal infections (abstract 572). In: *Program and Abstracts of the 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Toronto, Canada).* Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America; 2006:157.
206. Lutsar I, Roffey S, Troke P. Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2003;**37**: 728-32.
207. Lentnek AL, Lentnek IA. Successful management of *Blastomyces dermatitidis* meningitis. *Infect Med* 2006;**23**: 39-41.

266 Género *Coccidioides*

JOHN N. GALGIANI

Aunque la infección fúngica sistémica denominada en la actualidad coccidioidomicosis se conoce desde hace más de un siglo[1], en los últimos años ha aumentado su prevalencia en las regiones endémicas y no endémicas de todo el mundo[2]. Se cree que fue un médico residente quien, en 1892, identificó a un paciente con enfermedad diseminada[3]. Los microorganismos observados al microscopio se confundieron con parásitos, y sólo varios años después se determinó la verdadera etiología micótica y el agente se denominó *Coccidioides immitis*[4]. Durante tres décadas se pensó que la coccidioidomicosis era una infección infrecuente y casi siempre mortal. En 1929, la exposición accidental de un estudiante de medicina en un laboratorio de la Universidad de Stanford provocó sólo una infección respiratoria transitoria. Su inesperada supervivencia estimuló la reevaluación de la evolución natural de las infecciones por coccidioides, lo que culminó pronto en la identificación de que un trastorno respiratorio frecuente en el Valle de San Joaquín, en California (fiebre del valle), era la consecuencia más habitual de esta infección[5]. Smith y cols.[6] confirmaron esta relación al desarrollar una prueba cutánea y análisis serológicos específicos para la coccidioidomicosis. Con estas herramientas se describió el espectro clínico hacia mediados de la década de 1950 (Fiese[7] publicó una excelente monografía que sigue siendo una valiosa referencia contemporánea sobre esta enfermedad).

El resurgimiento de la coccidioidomicosis puede atribuirse a los cambios demográficos y de la medicina contemporánea. En primer lugar, han aumentado mucho las poblaciones con riesgo de exposición. Las regiones endémicas para *Coccidioides* spp., que antes estaban poco pobladas, tienen en la actualidad centros metropolitanos de gran tamaño, como Phoenix (Arizona). Con este crecimiento han aumentado mucho los desplazamientos de personas por turismo o por trabajo. Como consecuencia, ha aumentado el número de personas con infecciones por coccidioides[8]. En segundo lugar, ha aparecido una proporción considerable de personas con deterioro de la inmunidad celular por enfermedades subyacentes o por tratamientos inmunodepresores para otras enfermedades[9-22]. Estos pacientes tienen una mayor susceptibilidad a padecer infecciones graves por coccidioides, lo que ha aumentado la gravedad de las coccidioidomicosis como problema de salud pública. En tercer lugar, los avances logrados en la prevención y el tratamiento de las infecciones fúngicas ofrecen nuevas oportunidades terapéuticas. Estas tendencias han incrementado la relevancia médica de la coccidioidomicosis en todo el mundo[23]. Por último, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) identificaron en 1997 la aparición de *Coccidioides* spp. como posibles agentes de bioterrorismo. Desde entonces, ha aumentado la preocupación por esta posibilidad, debido a la mayor frecuencia de actos terroristas como táctica internacional y a los avances técnicos en la transformación genética, que aumentan la probabilidad de emplear *Coccidioides* spp. como arma biológica[24-26].

Micología

El género *Coccidioides* está formado por hongos dimorfos que existen como micelio o como una estructura peculiar denominada esférula[27]. Ambas formas de crecimiento son asexuales, por lo que no es posible clasificar a *Coccidioides* spp. en relación con otros hongos mediante la taxonomía clásica. Sin embargo, el análisis molecular demuestra que esta especie está más relacionada con otros ascomicetos, sobre todo con los de relevancia médica como *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum*[28]. Aunque no se ha identificado una fase sexual, los estudios genéticos de poblaciones indican que sí existe[29,30]. Se han identificado dos poblaciones con diferencias genéticas entre los agentes etiológicos de la coccidioidomicosis. La presencia de dos poblaciones se correlacionó con la existencia de regiones endémicas diferentes de residencia de los pacientes. Este hallazgo permitió clasificar la única especie conocida previamente, *C. immitis,* en dos especies: *C. immitis* y *Coccidioides posadasii.* La mayoría de las cepas de *C. immitis* se han obtenido en California, mientras que las de *C. posadasii* proceden de pacientes de otros estados y de otros países[31]. El análisis de la secuencia de ADN de las cepas de *C. posadasii* ha permitido a los investigadores deducir el origen geográfico aproximado de la infección[32]. Las dos especies presentan pocas diferencias fenotípicas, las manifestaciones clínicas de la infección con cualquiera de estas especies son similares y la sensibilidad in vitro a los antifúngicos es similar[33,34]. Se han descrito métodos de identificación[34] para diferenciar *C. immitis* de *C. posadasii,* pero aún no se utilizan de modo habitual. Por tanto, las referencias en la literatura a *C. immitis* pueden referirse en realidad a cualquiera de las dos especies. Es mejor que todas las cepas en las que no se ha determinado la especie se denominen simplemente *Coccidioides* spp., que es la norma empleada en este capítulo.

CRECIMIENTO MICELIAL (SAPRÓBICO)

En los medios convencionales de cultivo microbiológico en agar y quizá en el suelo, *Coccidioides* spp. crecen en forma de micelios por extensión apical, y en su desarrollo se forman auténticos tabiques. La maduración en la primera semana de crecimiento produce células miceliales alternantes, que sufren un proceso de autólisis y adelgazamiento de las paredes celulares. Las células restantes (artroconidios), que adoptan forma de barril y tienen una longitud aproximada de 5 µm, desarrollan una capa externa hidrófoba y adquieren la capacidad de mantenerse viables durante períodos prolongados. Las frágiles inserciones de los artroconidios a los restos celulares adyacentes facilitan su separación mediante una alteración física o por leves turbulencias de aire. Como consecuencia, los artroconidios pueden transmitirse por el aire en una forma capaz de depositarse en los pulmones mediante inhalación.

CRECIMIENTO COMO ESFÉRULA (PARASITARIO)

En los pulmones, los artroconidios se remodelan en células esféricas al desprenderse de su pared externa hidrófoba[35,36]. Durante esta fase se produce la división nuclear y la multiplicación celular, y los tabiques se extienden desde la superficie interna de la pared para dividir la esférula en crecimiento en numerosos subcompartimentos, cada uno de ellos con células hijas viables o endosporas. En el tejido, las esférulas pueden alcanzar un diámetro de 75 µm (fig. 266-1). Las esférulas que crecen in vitro presentan división nuclear a lo largo de la maduración, aunque su tamaño es menor y el número de endosporas, más reducido[37]. Cuando la esférula madura, su pared externa se adelgaza y acaba por romperse. En la fase inicial de las infecciones experimentales, esta rotura se produce en 4 días aproximadamente y, debido a la liberación de endosporas, multiplica por 100 aproximadamente el número de unidades fúngicas viables, cada una de las cuales puede continuar la propagación tisular o volver al crecimiento micelial si se extrae del foco de infección.

Epidemiología

ÁMBITO GEOGRÁFICO

Coccidioides spp. son endémicas en los suelos de algunas regiones del hemisferio occidental, casi todas entre latitudes de 40° norte y 40° sur. El transporte bien conocido de artroconidios, ya sea por el suelo o por fómites[38,39], o como consecuencia de tormentas de arena excepcionalmente intensas[40], ha producido infecciones en personas sin exposición endémica, pero, por lo general, no ha establecido nuevas zonas endémicas. En la figura 266-2 se muestran las regiones de Estados Unidos donde existe una endemia de *Coccidioides* spp. También existen focos

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

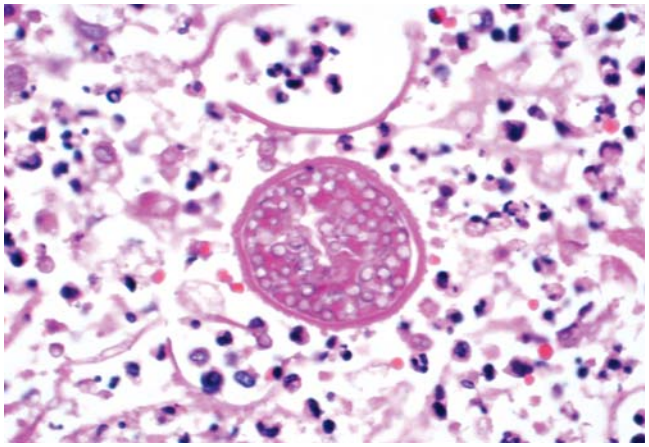


Figura 266-1 Microfotografía de una esférula en un tejido. Tinción con hematoxilina y eosina. *(Por cortesía de Richard Sobonya, MD, University of Arizona.)*

no contiguos de endemicidad como el estudiado en el Dinosaur National Monument, Utah[41]. Por lo general, estas regiones tienen las características del «bioma de Sonora inferior», que consisten en clima árido, pluviosidad anual de 12,5 a 50 cm, veranos cálidos, inviernos con pocas heladas y suelo alcalino. Otras regiones en las que se han identificado *Coccidioides* spp. son México (junto a la frontera con Estados Unidos; en zonas occidentales de Sonora, Nayarit, Jalisco y Michoacán, y también en regiones centrales como Coahulia, Durango y San Luis de Potosí), Centroamérica (Guatemala, Honduras y Nicaragua) y Suramérica (Argentina, Paraguay, Venezuela, Colombia y Brasil)[42]. Una investigación arqueológica ha demostrado que *Coccidioides* spp. infectaron a los bisontes hace 8.500 años en Nebraska, bastante lejos de las regiones endémicas actuales[43]. Esto plantea la posibilidad de que el cambio climático afecta a la distribución geográfica de *Coccidioides* spp.

Dentro de las regiones endémicas, la probabilidad de encontrar *Coccidioides* spp. en muestras de suelo varía mucho entre las distintas localizaciones[30,44] y estaciones del año. El hongo se aísla con más facilidad hacia el final de los inviernos lluviosos[45]. Este hallazgo es opuesto a la relación estacional para la adquisición de nuevas infecciones, que en California y Arizona son más frecuentes en los meses estivales, cuando el terreno está seco. En Arizona se produce un segundo pico de infecciones clínicas nuevas desde octubre hasta las lluvias invernales, correspondiente a un período seco similar tras las lluvias estivales tardías en esta región[46]. Las colonias de *Coccidioides* spp. no se distribuyen de modo uniforme dentro de una región endémica y pueden estar muy dispersas[44].

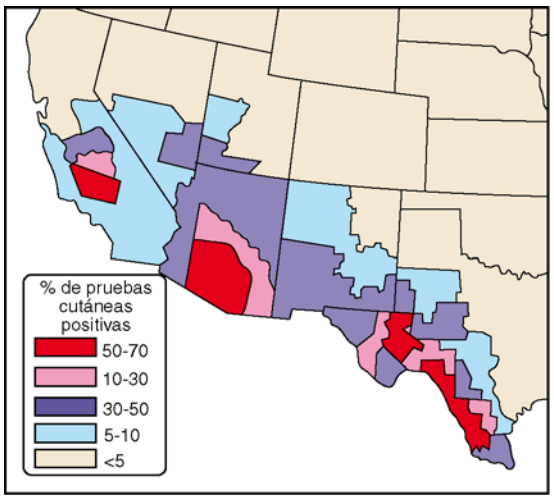


Figura 266-2 Mapa de las regiones endémicas de coccidioidomicosis en Estados Unidos según un estudio de reactividad a la prueba cutánea a la coccidioidina. *(De Edwards PQ, Palmer CD. Prevalence of sensitivity to coccidioidin, with special reference to specific and nonspecific reactions to coccidioidin and to histoplasmin.* Dis Chest. *1957;31:35-60.)*

TASAS DE INFECCIÓN POR COCCIDIOIDES

Los estudios de prevalencia en la década de 1950, mediante reactividad a la prueba cutánea frente a los antígenos de coccidioides en la población escolar del Valle Central de California, indicaban un riesgo anual de infección de aproximadamente un 15%[47]. Smith y cols.[48] demostraron que el 25-50% del personal militar del Valle de San Joaquín presentaba una conversión de la prueba cutánea en un solo año. Las estimaciones más recientes en las mismas regiones de California y en Tucson (Arizona) indican que el riesgo ha descendido hasta alrededor del 3% anual[47,49]. Debido a estas menores tasas y a la llegada masiva de nuevos habitantes a las regiones endémicas desde zonas no endémicas (en 2005, se calculaba en más de 7 millones de personas en la región meridional de Arizona y la región meridional central de California), la proporción de personas dentro de la región endémica con infección previa ronda el 30%. El número previsible de infecciones es del orden de 150.000 al año.

Las cifras de infección notificadas a los departamentos estatales de salud pública muestran unas diferencias interanuales considerables. Parte de esta variación se relaciona con la pluviosidad invernal total, con más casos en los veranos que siguen a inviernos más húmedos[50]. En algunas ocasiones, las epidemias también se han relacionado con alteraciones del terreno infectado, provocadas por el ser humano, como las excavaciones[51]; tras catástrofes naturales, como tormentas de arena intensas o terremotos violentos[52], o durante maniobras militares[53]. No obstante, no se explican algunas fluctuaciones de las tasas de infección, como en el caso de una epidemia de magnitud excepcional en el Valle Central de California, en el período de 1992 a 1995, en el que la incidencia de la infección en momentos puntuales superó en 10 veces a la normal[54]. Desde la segunda mitad de la década de 1990, la incidencia ha aumentado también en Arizona (fig. 266-3)[8,55].

Patogenia y control

Casi todas las infecciones se deben a la inhalación de artroconidios. También se han descrito casos de inoculación cutánea, con propagación linfática a los ganglios linfáticos regionales que desaparece sin tratamiento. No obstante, estos casos son excepcionales[56].

Un solo artroconidio puede ser suficiente para producir una infección respiratoria adquirida de forma natural, como ocurre en las infecciones experimentales en ratones[57], y el muestreo del aire en las

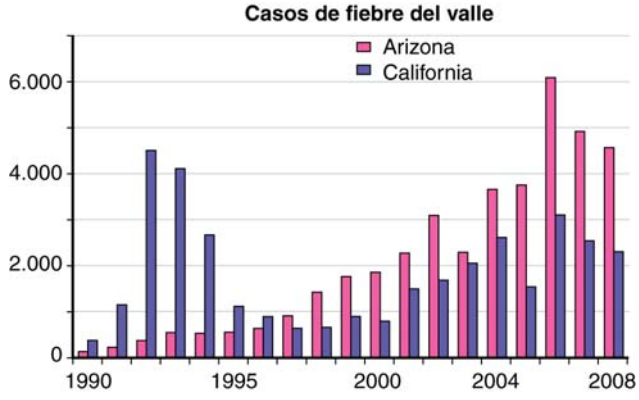


Figura 266-3 Cifras comunicadas anualmente de pacientes con coccidioidomicosis en Arizona y California. *(Recopilado de la estadística publicada por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades y por los departamentos de salud estatales.)*

regiones endémicas indica que la densidad ambiental de artroconidios en el aire es muy baja[58,59]. El tamaño de los artroconidios permite que se depositen en el interior del bronquiolo terminal, pero probablemente sin llegar al espacio alveolar. A medida que el artroconidio se convierte en esférula, la inflamación origina una lesión pulmonar local. Se ha comprobado que los extractos de *Coccidioides* spp. reaccionan con el complemento y liberan mediadores de quimiotaxis para los neutrófilos[60]. En algunas infecciones, *Coccidioides* spp. abandonan los pulmones para producir lesiones diseminadas en otras partes del cuerpo. En esta secuencia de episodios, las formas fúngicas deben desplazarse desde el bronquiolo distal al parénquima pulmonar, acceder al espacio vascular y salir de éste para originar focos de infección extrapulmonar. Es posible que las endosporas del interior de los macrófagos circulen por los vasos linfáticos hasta el torrente sanguíneo, como se ha descrito en la diseminación de la tuberculosis y de la histoplasmosis. Esta posibilidad también es compatible con el hallazgo frecuente de infección de los ganglios linfáticos hiliares, peritraqueales y cervicales en los pacientes con infección extrapulmonar por coccidioides[61].

HISTOPATOLOGÍA

El examen microscópico del tejido infectado por *Coccidioides* spp. revela signos de inflamación aguda y crónica. La inflamación aguda, con neutrófilos y eosinófilos, se asocia a las infecciones activas y a las esférulas en proceso de rotura[61,62]. Las lesiones granulomatosas que contienen linfocitos, histiocitos y células gigantes multinucleadas se asocian a infecciones crónicas o contenidas y a las esférulas maduras íntegras[63]. En los pacientes con infecciones generalizadas, es frecuente hallar ambas respuestas inflamatorias de forma simultánea en diferentes localizaciones anatómicas.

DEFENSAS DEL HUÉSPED

El control de la coccidioidomicosis depende de los linfocitos T. Esta conclusión está avalada por estudios de infecciones experimentales en ratones[64-68] y por la mayor gravedad de las infecciones naturales en los pacientes con deficiencia de linfocitos T[10-12,15-19]. Las células mononucleares de la sangre periférica de los pacientes con coccidioidomicosis diseminada tienen una respuesta casi nula de interferón γ a los antígenos de este hongo[69]. Esto contrasta con la estimulación intensa de las preparaciones leucocitarias similares procedentes de pacientes cuyas infecciones por coccidioides están completamente controladas y que presentan una hipersensibilidad cutánea retardada a los antígenos de coccidioides en las pruebas cutáneas[70-72]. Estos hallazgos concuerdan con la ausencia de respuesta de célula T cooperadora de tipo 1(Th1) descrita en algunos animales de experimentación[73-74] y en enfermedades infecciosas del ser humano en las que participa la inmunidad celular. No obstante, a pesar de la baja concentración de interferón γ, las concentraciones de interleucina 4 e interleucina 10 en el ser humano no presentan una elevación recíproca[70], lo que podría indicar una respuesta de célula T cooperadora de tipo 2 (Th2).

Además del control de la infección por los linfocitos T, puede haber una contribución de las respuestas celulares innatas a la defensa del huésped. Es posible demostrar una inhibición del crecimiento de *Coccidioides* spp. in vitro por los neutrófilos y las células mononucleares humanas de personas con o sin infección previa por coccidioides, como lo demuestra la reactividad a la prueba cutánea frente a los antígenos de coccidioides[75]. Aunque los neutrófilos no parecen ser fungicidas contra *Coccidioides* spp., se ha demostrado que las células mononucleares o los linfocitos citolíticos naturales reducen la viabilidad fúngica[76,77]. Estos efectos inhibidores de la inmunidad celular innata son más evidentes contra los artroconidios o las endosporas y desaparecen cuando las esférulas aumentan de tamaño y maduran[78]. Al extrapolar estas observaciones in vitro, las defensas innatas pueden actuar principalmente para ralentizar la proliferación fúngica tras la infección, y transformar así lo que podría haber sido una infección más fulminante en un proceso más subagudo o crónico.

Las infecciones por coccidioides provocan diversas respuestas humorales a varios antígenos diferentes en los pacientes y, como se explica a continuación, varias de ellas tienen interés diagnóstico. Los ratones con deficiencia de células B infectados con *Coccidioides* no están tan protegidos por la vacunación como los ratones normales[79]. Sin embargo, no se ha definido una función defensiva específica de las inmunoglobulinas.

Manifestaciones clínicas

Al menos entre la mitad y dos tercios de todas las infecciones por *Coccidioides* spp. son asintomáticas o lo bastante leves como para no precisar una evaluación médica[48]. De las que adquieren relevancia clínica, una amplia mayoría producen una enfermedad respiratoria indistinguible de una neumonía extrahospitalaria causada por otros microorganismos si no se realizan pruebas específicas[80]. En un estudio epidemiológico en el sur de Arizona, se halló que la coccidioidomicosis era responsable de aproximadamente un tercio de todos los casos de neumonía extrahospitalaria en dicha región endémica[81]. No obstante, el desconocimiento de las manifestaciones de la coccidioidomicosis o de la relevancia del diagnóstico de las infecciones incipientes ha provocado diferencias ostensibles entre las cifras de infecciones previsibles y registradas por este patógeno[82]. Por ejemplo, el número de infecciones por coccidioides publicado por el Arizona's Department of Health Services (v. fig. 266-3) representa sólo una pequeña fracción de las 30.000 nuevas enfermedades previsibles. Este infradiagnóstico es todavía más probable en los pacientes con coccidioidomicosis evaluados fuera de una región endémica[51,83]. Se detecten o no, la mayoría de estas infecciones tienen una evolución autolimitada, y sólo algunas producen secuelas residuales o infecciones crónicas progresivas. Aunque las complicaciones suelen aparecer semanas o hasta 2 años después de la infección original, la gravedad de la infección respiratoria inicial no suele correlacionarse con la probabilidad de complicaciones. En este contexto, la identificación de incluso las infecciones primarias leves adquiere sentido y relevancia clínica añadidos.

INFECCIÓN RESPIRATORIA INICIAL

Los primeros síntomas de la infección primaria suelen aparecer de 7 a 21 días tras la exposición. Aunque la mayoría de las infecciones parecen estar causadas por la exposición a un número pequeño de artroconidios, cuando la exposición es excepcionalmente intensa es más probable que los síntomas aparezcan antes. En una epidemia de coccidioidomicosis en el Valle de San Joaquín de California entre 1991 y 1994[84], los síntomas en 536 pacientes con infecciones nuevas fueron tos (73%), dolor torácico (44%), disnea (32%), fiebre (76%) y fatiga (39%). Estos hallazgos son típicos de los primeros estudios. Aunque es frecuente que la infección sea subaguda, de forma ocasional los pacientes presentan un comienzo brusco de los síntomas, sobre todo de la pleuritis. También es frecuente la pérdida de peso, y el 21% de los pacientes presentan cefalea en ausencia de infección meníngea[46]. Las manifestaciones cutáneas forman parte de la enfermedad primaria. Lo más frecuente, y a menudo desapercibido, es un tenue exantema papular no pruriginoso, que aparece de forma precoz y transitoria durante la enfermedad. El eritema nudoso y el eritema multiforme son más llamativos, con una elevada predilección femenina. También son frecuentes las artralgias migratorias, y la tríada de fiebre, eritema nudoso y artralgias (sobre todo en las rodillas y los tobillos) se ha denominado *reumatismo del desierto*. Las pruebas convencionales de laboratorio suelen ser normales, excepto por una elevación de la velocidad de eritrosedimentación. Puede haber eosinofilia en la sangre periférica, que en algunos casos supone dos tercios de los leucocitos circulantes. La radiografía de tórax muestra anomalías en más de la mitad de los pacientes. Los hallazgos más frecuentes son: infiltrados unilaterales, adenopatía hiliar y derrames pleurales. Las adenopatías hiliares o peritraqueales persistentes se asocian a la diseminación extratorácica de la infección. Existen cavidades pulmonares iniciales en aproximadamente el 8% de las infecciones detectadas en los adultos, aunque son menos frecuentes en la infancia.

En pocos pacientes, la neumonía por coccidioides produce un proceso difuso con insuficiencia respiratoria, bien por exposición a un inóculo abundante[85,86] o por la presencia de hongos en el torrente sanguíneo que alcanzan múltiples puntos del pulmón (fig. 266-4)[16]. Esta forma de presentación suele ser fulminante, e imita a la del shock séptico o a la de una infección bacteriana, con una elevada mortalidad a

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

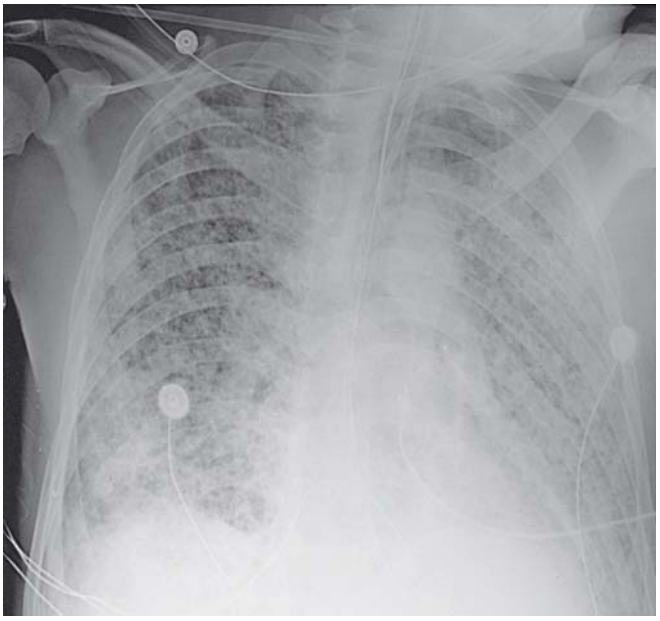


Figura 266-4 **Infiltrados reticulonodulares difusos por *Coccidioides immitis* en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.**

pesar del tratamiento. Alrededor de un tercio de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan esta imagen radiológica. Aunque la fungemia asociada a infiltrados pulmonares difusos puede afectar a pacientes inmunocompetentes[87], casi siempre se debe a un estado de inmunodeficiencia celular. En los pacientes infectados por VIH, la cifra de $CD4^+$ suele ser inferior a 100 células/mm^3, y es probable una carga viral alta.

Aunque algunos de los síntomas iniciales son estadísticamente más probables en las infecciones por coccidioides que en otras enfermedades respiratorias, el solapamiento de los síndromes clínicos es sustancial[80,81]. En la mayoría de los pacientes es necesario realizar pruebas específicas para confirmar el diagnóstico de coccidioidomicosis.

La mayoría de las infecciones respiratorias por coccidioides curan sin complicaciones en el plazo de varias semanas o meses. Cuando la curación de la enfermedad autolimitada se retrasa, la fatiga, desproporcionada respecto a otros signos de infección, suele ser el último síntoma en desaparecer y puede provocar bastante preocupación. Pocos pacientes con infecciones presentan diferentes secuelas pulmonares, y todavía menos pacientes presentan una infección extrapulmonar diseminada. A pesar de su relativa infrecuencia, estas complicaciones plantean serias dificultades para el diagnóstico y el tratamiento (v. más adelante).

NÓDULOS Y CAVIDADES PULMONARES

Alrededor del 4% de las infecciones pulmonares producen un nódulo, que alcanza hasta 5 cm de diámetro. Por lo general, el nódulo es asintomático, pero puede ser indistinguible de una neoplasia si no se realiza un análisis histológico[88]. En algunas ocasiones, los nódulos se licuan y drenan en un bronquio para formar una cavidad (fig. 266-5).

Las cavidades pulmonares pueden aparecer al principio o en las fases tardías de la infección primaria. Suelen ser periféricas y solitarias, y con el tiempo la mayoría presentan una fina pared característica[89]. Es posible que las cavidades sean asintomáticas; la mitad se cierran en 2 años. Otras se acompañan de síntomas locales, como dolor pleurítico, tos o hemoptisis (figs. 266-6 y 266-7). Puede formarse un micetoma en el interior de las cavidades, bien a partir de micelios de *Coccidioides* spp.[90] o bien de otras especies de hongos (fig. 266-8). Otra complicación infrecuente, pero bien conocida, es la rotura de una cavidad periférica hacia el espacio pleural; su manifestación es un neumotórax. Por lo general, la rotura se produce en varones jóvenes deportistas y no se asocia a una inmunodeficiencia subyacente. Dado que las paredes fúngicas de *Coccidioides* spp. son inflamatorias, las cavidades rotas producen a menudo líquido en el espacio pleural, y la presencia de un nivel hidroaéreo dentro del espacio pleural es un signo que descarta un neumotórax espontáneo o una bulla pulmonar rota (fig. 266-9). Si la cavidad se detecta pronto, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica de la cavidad y el cierre de la fuga pulmonar[91].

NEUMONÍA FIBROCAVITARIA CRÓNICA

En contraste con las cavidades de paredes finas por coccidioides, algunos pacientes presentan una neumonía fibrosa crónica caracterizada por la presencia de infiltrados pulmonares y cavitación pulmonar[92]. Esta forma de infección no es frecuente en los pacientes con deficiencia de células T, pero puede estar asociada a diabetes o a fibrosis pulmonar previa relacionada con el tabaquismo o con otras causas. Es más frecuente la afectación de más de un lóbulo, y estas lesiones pueden provocar síntomas sistémicos, como sudoración nocturna y pérdida de peso, así como síntomas locales.

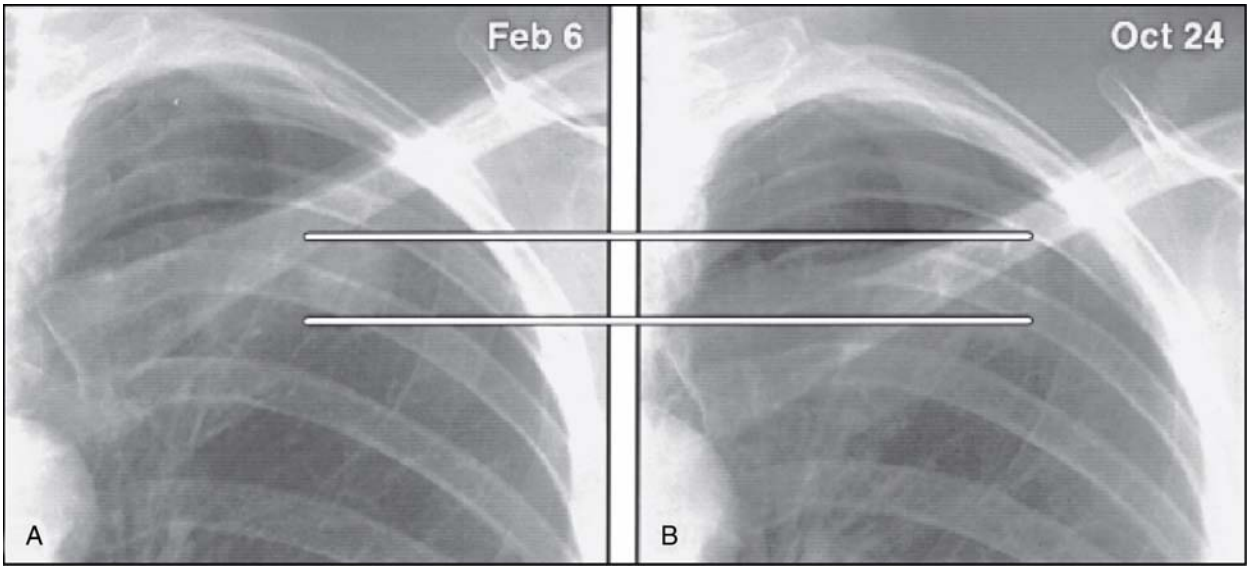


Figura 266-5 **Cavitación de un nódulo por coccidioides. A,** Se observa un nódulo de 1,8 cm. **B,** Ocho meses después, esta lesión se ha convertido en una cavidad de pared fina.

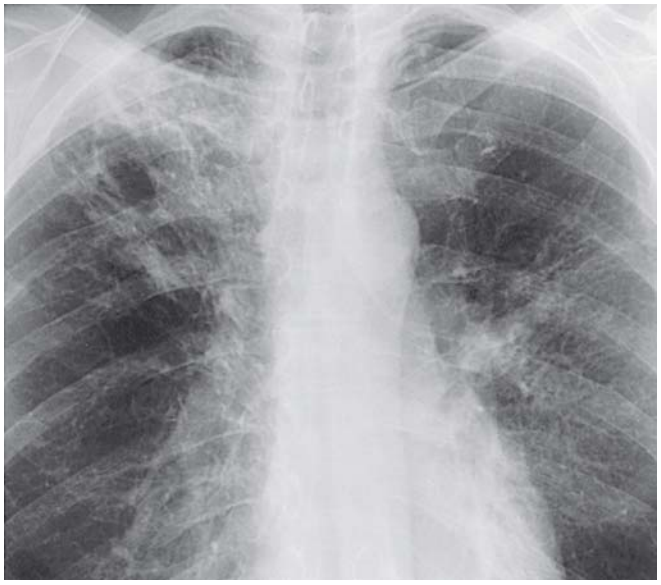


Figura 266-6 **Cavidad pulmonar en el lóbulo superior derecho con fibrosis alrededor.**

DISEMINACIÓN EXTRAPULMONAR

C. immitis se propaga fuera de los pulmones en alrededor del 0,5% de todas las infecciones presentes en la población general. Sin embargo, varios factores aumentan mucho el riesgo de diseminación: la inmunodeficiencia de los pacientes en fases avanzadas de la infección por VIH y del linfoma de Hodgkin, y los tratamientos que deprimen la función inmunitaria como los fármacos contra el rechazo de trasplantes de órgano sólido, los corticoides a dosis altas (equivalente a una dosis de prednisona a largo plazo superior a 20 mg/día) y los inhibidores del factor de necrosis tumoral[9-11,16-20,22,23]. Dos tercios de los receptores de un trasplante renal con una infección por coccidioides presentan una diseminación[11,12]. En los trasplantes, el riesgo aumenta mucho por una enfermedad de adquisición reciente o por la reactivación de una infección previa. Se han identificado casos de transmisión por el órgano trasplantado, aunque es algo excepcional[13,14]. La diseminación es más probable que se dé en los varones[44]. No obstante, la diseminación también es más probable si se diagnostica por primera vez durante el embarazo, sobre todo durante el tercer trimestre o en el período posparto inmediato[94,95]. Asimismo, parece existir más riesgo de diseminación en las personas con antepasados africanos o filipinos, aunque existen controversias sobre la verdadera magnitud de este riesgo[96].

Figura 266-8 **Micetoma en una cavidad del pulmón derecho por coccidioidomicosis.** En el cultivo de las muestras de broncoscopia se identificó *Coccidioides immitis. (De Winn RE, Johnson R, galgiani JN, et al. Cavitary coccidioidomycosis with fungus balla formation.* Chest. *1994;105:412-416.)*

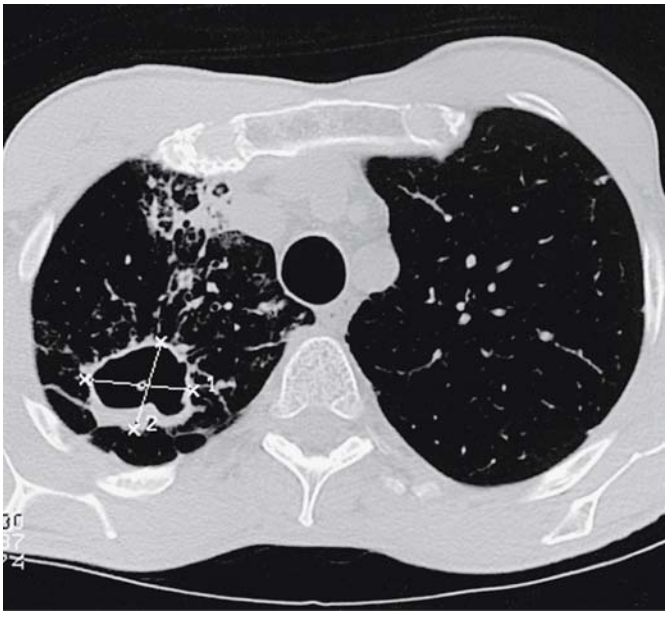


Figura 266-7 **Tomografía computarizada de la cavidad mostrada en la figura 266-6.**

La diseminación extrapulmonar no suele asociarse a complicaciones pulmonares. Muchos pacientes con infección diseminada por coccidioides presentan una radiografía de tórax completamente normal. El lugar de diseminación más frecuente es la piel. La gama de lesiones comprende lesiones maculopapulosas superficiales, úlceras queratósicas y verrugosas, y abscesos subcutáneos fluctuantes. Las lesiones predominan en el pliegue nasolabial (fig. 266-10). Aunque la mayoría de la diseminación extrapulmonar es la consecuencia de una siembra hematógena, también es frecuente que aparezcan linfadenopatías supraclaviculares y cervicales, que probablemente indican un drenaje linfático desde la infección pulmonar primaria.

Otra localización frecuente de diseminación son los huesos y las articulaciones. Las infecciones articulares difieren de las artralgias autolimitadas del reumatismo del desierto en que las infecciones suelen ser asimétricas y se acompañan de una sinovitis y un derrame prominentes. Aunque puede infectarse cualquier articulación, la rodilla lo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 266-9 Pioneumotórax por rotura de una cavidad por coccidioidomicosis. *(De Snyder LS, Galgiani JN. Coccidioidomycosis: the initial pulmonary infection and beyond.* Semin Respir Crit Care Med. *1997;18:235-247.)*

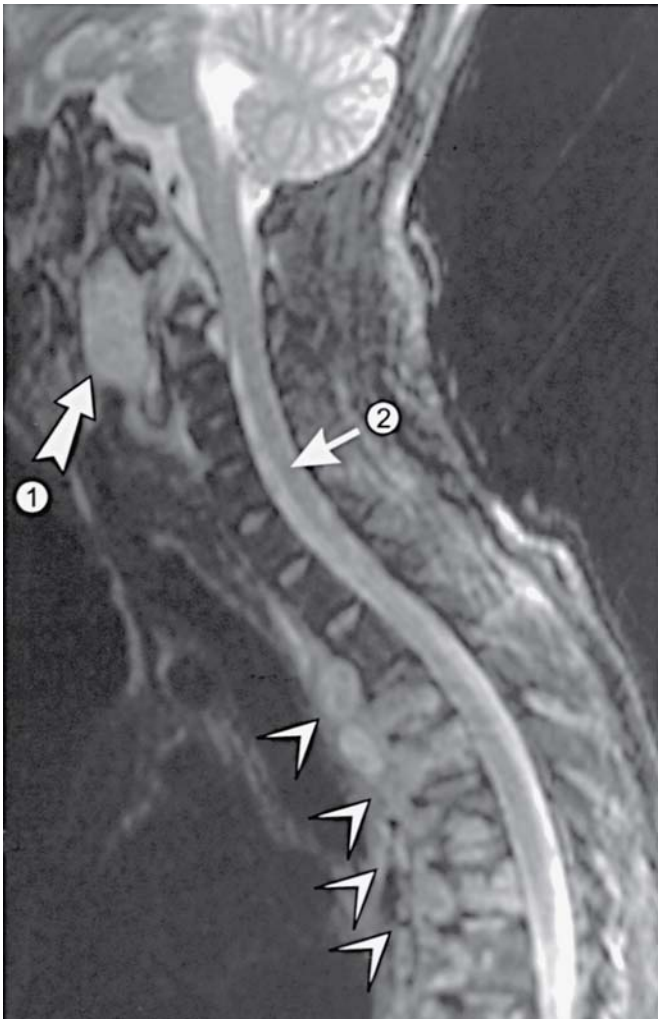


Figura 266-11 La resonancia magnética sagital muestra un absceso paravertebral anterior desde la base del cráneo hasta las vértebras torácicas centrales. La *flecha 1* señala un absceso originado en una vértebra cervical que se ha extendido en dirección anterior. La *flecha 2* identifica la médula espinal normal. Las *puntas de flecha* indican abscesos por delante de las vértebras torácicas. Fueron necesarias varias intervenciones quirúrgicas para controlar esta infección.

hace con más frecuencia. Otras localizaciones frecuentes son las articulaciones de las manos, las muñecas, los pies, los tobillos y la pelvis[97-99]. La infección puede limitarse a la membrana sinovial o puede erosionar el cartílago y afectar al hueso subyacente. Otra posibilidad es que afecte primero al hueso con extensión secundaria a la articulación[100]. Aunque puede afectar a los huesos largos, es mucho más frecuente la infección vertebral. Es característica la afectación de múltiples vértebras. Estas infecciones pueden confluir y formar abscesos paravertebrales de partes blandas anteriores o posteriores o un absceso epidural (fig. 266-11). La resonancia magnética (RM) suele ser útil para determinar la localización exacta de estas lesiones[101].

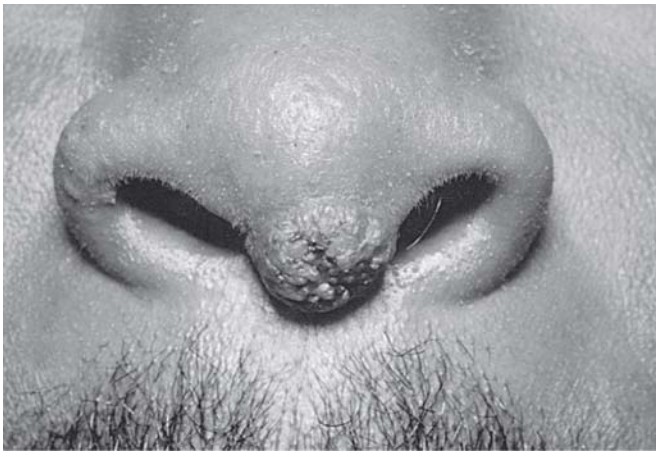


Figura 266-10 Lesión ulcerada por coccidioidomicosis diseminada. *(De Galgiani JN. Coccidioidomycosis.* West J Med. *1993;159:153-171.)*

La meningitis por coccidioides es la forma más grave de infección diseminada. Sin tratamiento, es casi siempre mortal en los 2 años siguientes al diagnóstico[102,103]. De forma similar a la mayoría de las restantes complicaciones de la coccidioidomicosis, la meningitis suele aparecer relativamente pronto tras la infección inicial. En un estudio con 22 pacientes que desarrollaron meningitis tras una violenta tormenta de arena, los síntomas del SNC aparecieron una media de 5,4 semanas desde el comienzo de la enfermedad[104]. De forma parecida, una revisión de casos del Department of Veterans Affairs y de archivos militares mostró que, en 20 de 25 pacientes que presentaron meningitis, ésta apareció en los 6 meses siguientes a los primeros síntomas de infección[103]. Los síntomas habituales de presentación son cefalea, vómitos y alteración del nivel de consciencia. El líquido cefalorraquídeo presenta una eosinofilia intensa, además de leucocitosis, hiperproteinorraquia e hipoglucorraquia[106]. La afectación suele localizarse en las meninges basales. La hidrocefalia es una complicación frecuente, sobre todo en la infancia[95]. La vasculitis y los abscesos intracerebrales localizados son complicaciones menos frecuentes[107-109].

Diagnóstico

Las manifestaciones iniciales de la mayoría de las infecciones por coccidioides se superponen en gran medida a las de otras infecciones respiratorias[80]. Suele ser necesario realizar pruebas analíticas específicas para establecer el diagnóstico de coccidioidomicosis. En las regiones endémicas, estas pruebas son habituales. En la mayor parte del resto de Estados Unidos, la probabilidad de coccidioidomicosis es escasa, a menos que exista una exposición geográfica. Como el período de incubación suele ser de 1-3 semanas, una exposición endémica en este intervalo debe suscitar la posibilidad de que un trastorno respiratorio agudo sea una coccidioidomicosis. La exposición no tiene por qué ser intensa. Se han producido infecciones en pacientes cuya única exposición se produjo al cambiar de avión en el aeropuerto de Phoenix, o durante un solo viaje en coche por el Valle Central de California. Las complicaciones de la infección inicial, como la neumonía crónica o la diseminación extratorácica, pueden tardar más tiempo en manifestarse, pero casi siempre lo hacen en los 2 años siguientes a la exposición. Una excepción a esta regla es la detección de un nódulo pulmonar o de una cavidad pulmonar solitaria, que pueden mantenerse asintomáticos durante muchos años tras la infección original. Otro caso especial es el de la inmunodepresión progresiva, como ocurre tras el desarrollo de un síndrome de inmunodeficiencia adquirida o con el tratamiento inmunodepresor por un trasplante de órgano sólido. En estas circunstancias, la exposición a *Coccidioides* spp. en el pasado remoto puede ser suficiente para justificar la enfermedad actual[110].

Cuando se sospecha una coccidioidomicosis, se puede llegar al diagnóstico por dos vías: 1) identificar esférulas o detectar *C. immitis* en una muestra clínica o 2) detectar anticuerpos anticoccidioides específicos en el suero, el líquido cefalorraquídeo o en otros líquidos corporales.

EXAMEN DIRECTO Y CULTIVO

La identificación de *Coccidioides* spp. en un paciente es la prueba definitiva de una infección por dicho microorganismo, y este método diagnóstico se emplea con más frecuencia en los pacientes con síndromes pulmonares complicados o diseminados. Es posible obtener esputo u otras muestras clínicas sin riesgo para el personal sanitario, porque la infección no se transmite por la muestra primaria. El examen directo al microscopio de las secreciones puede efectuarse de inmediato o tras la adición de hidróxido potásico. La tinción de la pared celular con calcoflúor en una preparación húmeda también puede ayudar a distinguir las esférulas de los leucocitos. No es posible detectar *Coccidioides* spp. mediante la tinción de Gram. Las esférulas también pueden detectarse con tinciones de citología (p. ej., en las muestras de broncoscopia)[111], mediante tinción con hematoxilina-eosina y con otras técnicas especializadas, como las tinciones argénticas o con ácido peryódico de Schiff. La tinción de las esférulas con hematoxilina-eosina produce una autofluorescencia característica que puede contribuir a identificar algunos microorganismos en los tejidos[112]. Con sondas específicas de especie, los investigadores observaron que la hibridación in situ no era tan sensible como la tinción argéntica, pero era más específica[113]. Aunque los resultados del cultivo ofrecen mayor sensibilidad, la identificación de las esférulas mediante el examen directo es más rápida y puede acelerar el diagnóstico. Se ha descrito la detección directa de *Coccidioides* en el esputo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pero todavía no está disponible de modo generalizado[114].

Las especies de *Coccidioides* crecen bien en la mayoría de los medios micológicos o bacteriológicos tras 5-7 días de incubación, que debe hacerse en condiciones aeróbicas. Cuando se produce el crecimiento, suele aparecer un moho blanco (no pigmentado). Sin embargo, existen numerosas excepciones a este aspecto general, por lo que la morfología no es fiable para determinar si el hongo es *Coccidioides* spp.[115]. Cuando se observa un crecimiento evidente en el medio de cultivo, hay que procurar no abrir el contenedor del mismo, excepto en una cabina de biocontención apropiada. Los cultivos en esta fase son muy infecciosos y se han producido infecciones en el personal de laboratorio cuando no se manejan de forma adecuada[116].

La forma de crecimiento micelial no es específica de *Coccidioides* spp., por lo que es necesario realizar pruebas adicionales para identificar la especie. Los dos métodos más empleados por los microbiólogos son la detección de un antígeno específico de coccidioides (exoantígeno) en un extracto del hongo y la detección de una secuencia específica de ARN ribosómico con una sonda de ADN prefabricada (Gen-Probe, San Diego, CA)[117-119]. Por el momento, no existen técnicas moleculares comercializadas (28B) para diferenciar entre *C. immitis* y *C. posadasii*. Cuando la cepa fúngica se identifica como *Coccidioides* spp., está sometida a estrictas normas federales de seguridad, como las que se han elaborado para todos los patógenos seleccionados de bioterrorismo según los CDC. Los laboratorios que no estén registrados en los CDC pueden sufrir duras condenas penales si no transfieren las cepas a un laboratorio registrado o no las destruyen en el plazo de 7 días desde la identificación. En lugar de mantener estas competencias, muchos laboratorios clínicos envían el cultivo a un laboratorio de referencia donde se completa la identificación.

PRUEBAS SEROLÓGICAS

Las pruebas serológicas son el método más frecuente para el diagnóstico de las infecciones primarias por coccidioides, porque puede resultar imposible obtener una muestra de esputo y porque los cultivos de hongos a menudo son poco prácticos en el marco ambulatorio. También pueden ser indispensables para determinar la causa de una meningitis crónica, porque los cultivos de líquido cefalorraquídeo suelen ser negativos en la meningitis por coccidioides. De las diversas pruebas disponibles, la mayoría son muy específicas para la infección activa[120]. Los resultados mínimamente reactivos suelen tener relevancia diagnóstica, por lo que no deben considerarse irrelevantes. En cambio, una prueba serológica negativa nunca descarta la presencia de una infección por coccidioides. La repetición de una o más pruebas serológicas en el transcurso de 2 meses aumenta la sensibilidad del diagnóstico serológico, sobre todo en la infecciones de reciente adquisición.

ANTICUERPOS PRECIPITINA EN TUBO

Los anticuerpos precipitina en tubo de este tipo se detectaron por primera vez por la presencia de un botón de precipitina que se formaba en el fondo de un tubo de ensayo tras la incubación nocturna del suero del paciente mezclado con antígeno de coccidioides[121]. Este análisis suele denominarse *prueba de IgM,* porque esta inmunoglobulina (IgM) es más propensa a formar precipitinas inmunitarias y porque estas reacciones se detectan poco después del comienzo de la infección. El antígeno responsable de esta reacción es un polisacárido de la pared celular del hongo. En algún momento durante las 3 primeras semanas desde el inicio de los síntomas, el 90% de los pacientes presentan anticuerpos precipitina en tubo, una cifra que desciende a menos del 5% pasados 7 meses del comienzo de una enfermedad autolimitada.

ANTICUERPOS FIJADORES DEL COMPLEMENTO

Cuando se mezcla el suero del paciente con el antígeno de coccidioides se forma un inmunocomplejo que consume complemento[6]. Este fenómeno se detecta mediante la adición posterior de hematíes recubiertos con anticuerpo, que normalmente sufren lisis en presencia de complemento, pero que permanecen indemnes si éste se ha agotado. Este análisis se denomina en ocasiones *prueba de la IgG,* porque ésta es la clase de inmunoglobulina que suele formar tales inmunocomplejos. Aunque esta prueba se desarrolló en principio con distintos extractos de *C. immitis,* ahora se sabe que el antígeno implicado en esta reacción es una quitinasa[122-125]. En la fase inicial de la infección por coccidioides, los anticuerpos fijadores del complemento se detectan más tarde y durante más tiempo que las precipitinas en tubo. Es posible detectar anticuerpos fijadores del complemento en otros líquidos corporales y su hallazgo en el líquido cefalorraquídeo es una ayuda especialmente importante para el diagnóstico de la meningitis por coccidioides. La concentración de anticuerpos fijadores del complemento se expresa en forma de título, como 1:4 o 1:64, que indica la mayor dilución de suero en la que aún se detecta consumo del complemento. Clásicamente, un título de 1:16 o superior se ha asociado con frecuencia a la diseminación extratorácica. Sin embargo, los resultados que se usan como criterio de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

valoración para las mismas muestras de suero pueden ser muy distintos entre los diferentes laboratorios, debido a factores técnicos. Son más útiles las determinaciones seriadas de las concentraciones de anticuerpos fijadores del complemento realizadas por el mismo laboratorio. En general, un título más elevado refleja una infección más extensa, el aumento de la concentración de los anticuerpos fijadores del complemento se asocia a un empeoramiento de la enfermedad y la disminución del título es útil para evaluar la respuesta al tratamiento.

PRUEBAS DE INMUNODIFUSIÓN

Los anticuerpos que se detectaban en las pruebas originales de precipitinas en tubo o de fijación del complemento pueden detectarse mediante métodos alternativos, conocidos como prueba de *precipitinas en tubo mediante inmunodifusión* y prueba de *fijación del complemento mediante inmunodifusión*. Aunque ambas pruebas se realizan de forma similar, emplean antígenos diferentes para medir distintos tipos de anticuerpos. Al igual que en las pruebas originales, la prueba de precipitinas en tubo mediante inmunodifusión se denomina prueba de IgM en algunos laboratorios, y la prueba de fijación del complemento mediante inmunodifusión, prueba de IgG. Se ha comprobado que ambas pruebas son al menos tan sensibles como las originales[126,127]. Los análisis de inmunodifusión son más fáciles de fabricar y comercializar en forma de equipos prefabricados, lo que permite efectuarlos en laboratorios que no se dedican por completo a la especialidad de micología.

INMUNOANÁLISIS ENZIMÁTICO

Se dispone de un inmunoanálisis enzimático prefabricado para los anticuerpos de coccidioides (Meridian Diagnostics, Cincinnati, OH). Este análisis permite la detección específica de anticuerpos IgG o IgM. Sin embargo, estos resultados no son equiparables a los de la prueba de fijación del complemento o de inmunodifusión. Los resultados positivos con este equipo prefabricado ofrecen una sensibilidad elevada para la infección por coccidioides. En algunas ocasiones se observan resultados falsos positivos, sobre todo con el inmunoanálisis enzimático para IgM. Por el momento, los resultados del inmunoanálisis enzimático deberían confirmarse habitualmente con las pruebas de precipitinas en tubo mediante inmunodifusión, fijación del complemento mediante inmunodifusión o fijación del complemento. Si estas pruebas más contrastadas no confirman el inmunoanálisis enzimático, el diagnóstico es menos fiable[128-130].

PRUEBAS DEL LÁTEX

También se dispone de pruebas del látex prefabricadas para los anticuerpos de coccidioides. Resultan atractivas para los laboratorios clínicos por su facilidad de uso y porque los resultados son muy rápidos. No obstante, producen un número considerable de resultados falsos positivos, por lo que la prueba del látex no es tan fiable como las otras pruebas comentadas[120].

PRUEBAS CUTÁNEAS

La hipersensibilidad cutánea retardada frente a los antígenos de coccidioides es muy específica de la infección por dicho patógeno[131]. No obstante, es posible que el resultado no esté relacionado con la infección actual, porque en la mayoría de las personas las pruebas cutáneas se mantienen positivas de por vida tras una infección. Además, algunas de las infecciones más graves pueden asociarse a anergia selectiva, por lo que la prueba cutánea puede no mostrar reactividad. Estas pruebas son muy valiosas para los estudios epidemiológicos, pero también tienen limitaciones considerables como método de cribado para una infección reciente. Las pruebas cutáneas pueden tener relevancia pronóstica en los pacientes en los que se haya diagnosticado una coccidioidomicosis por otros métodos[132]. Por el momento, no se dispone de reactivos prefabricados para las pruebas cutáneas de coccidioides.

OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Puede haber antigenemia durante una infección aguda o crónica por coccidioides, que podría ser el fundamento de una prueba diagnóstica[133-136]. Existe una prueba prefabricada para detectar antígenos de coccidioides[137]. Además, la prueba de antígeno de histoplasmosis comercializada puede ser positiva en los casos de coccidioidomicosis grave. Se ha utilizado la reacción en cadena de la polimerasa para detectar secuencias de ácido nucleico específicas de *C. immitis* en muestras de pacientes. Se ha usado la PCR para detectar secuencias específicas de ácidos nucleicos de *C. immitis* en muestras de pacientes[114,138] aunque no está comercializada en la actualidad.

Tratamiento

MEDIDAS GENERALES

Los tres elementos del tratamiento de las infecciones por coccidioides son: 1) evaluación de la necesidad de intervención, 2) selección de los medicamentos antifúngicos para los pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento y 3) elección de técnicas quirúrgicas para el desbridamiento y la reconstrucción de las lesiones destructivas. La Infectious Diseases Society of America ha publicado una guía clínica práctica revisada[23] que está disponible en internet en http://www.IDSociety.org.

En los pacientes recién diagnosticados de infección por coccidioides es esencial valorar la extensión actual de la enfermedad y los factores que aumentan el riesgo de complicaciones futuras. La extensión actual de la enfermedad puede evaluarse habitualmente mediante anamnesis exhaustiva por sistemas, exploración física y radiografías de tórax. Cuando se identifican nuevos síntomas localizados de malestar o inflamación, hay que profundizar la evaluación con las técnicas de imagen apropiadas o, si es necesario, mediante biopsia. El dolor en los huesos debe evaluarse mediante gammagrafía ósea[139,140] o RM. Ante un derrame articular hay que realizar una artrocentesis para recuento celular y cultivo; una cefalea intensa progresiva debe evaluarse mediante RM y punción lumbar para descartar una meningitis, y una lesión cutánea que no cicatriza puede precisar una biopsia.

En la población general son infrecuentes las complicaciones pulmonares o extrapulmonares. Sin embargo, en las enfermedades con una inmunodepresión prominente la inmunidad celular T existe un riesgo especial de infección diseminada. Las más conocidas son la infección por VIH, la inmunodepresión para evitar el rechazo de un trasplante de órgano sólido y el tratamiento con dosis altas de corticoides. Un grupo creciente de pacientes con riesgo es el de los que tienen enfermedades reumatológicas o colitis ulcerosa tratados con fármacos contra el factor de necrosis tumoral[141]. El embarazo, sobre todo durante el tercer trimestre o en el período perinatal inmediato, también parece predisponer a un riesgo elevado de infección diseminada[142]. Los pacientes con cualquiera de estos factores de riesgo deben recibir casi siempre tratamiento con antifúngicos, incluso en ausencia de signos de diseminación extrapulmonar. Las personas que padecen diabetes mellitus no son propensas a la diseminación extrapulmonar. No obstante, es más probable que presenten cavitación pulmonar o neumonía crónica y tienen mayor probabilidad de precisar tratamiento[93].

Los antifúngicos disponibles en la actualidad son la anfotericina B y los antifúngicos azoles. En el capítulo 40 se expone su farmacología con detalle. La elección entre anfotericina B y antifúngicos azoles en la coccidioidomicosis está basada principalmente en el grado de deterioro respiratorio en las infecciones pulmonares o en la velocidad de progresión en las infecciones diseminadas. Se considera que la anfotericina B tiene un inicio de acción más rápido, por lo que, a pesar de su bien conocida toxicidad, es el tratamiento de elección inicial en los pacientes con compromiso respiratorio grave o que presenten un rápido deterioro. No existen pruebas de que una preparación lipídica de anfotericina B mejore la eficacia de la anfotericina B en suspensión con desoxicolato. Los antifúngicos azoles suelen emplearse en los pacientes con procesos crónicos, porque las posibles diferencias de la velocidad de respuesta se compensan por su facilidad de administración y la ausencia de toxicidad. El ketoconazol es el único azol disponible por vía oral aprobado por la Food and Drug Administration estadounidense para el tratamiento de la coccidioidomicosis, aunque ya no es el fármaco preferido para esta enfermedad. Varios ensayos clínicos han demostrado que el fluconazol y el itraconazol también son eficaces[143-150]. Ningún estudio ha demostrado una superioridad general de uno de los azoles sobre otro. En una comparación entre el fluconazol (400 mg/día) y el itraconazol (200 mg/dos veces al día), el análisis principal demostró que ambos medicamentos

presentaban una diferencia en la respuesta inferior al 20%[151]. En un análisis secundario de las lesiones óseas se observó el doble de respuestas en los pacientes tratados con itraconazol en comparación con los que recibieron fluconazol. También se han utilizado los nuevos azoles, voriconazol y posaconazol, para tratar la coccidioidomicosis. En un estudio, 17 de 20 pacientes tratados con 400 mg/día de posaconazol mejoraron[152]. No obstante, 3 de los 9 pacientes en los que se interrumpió el tratamiento sufrieron una recaída. En otro estudio de 15 pacientes con fracaso del tratamiento previo, 11 tratados con 800 mg/día de posaconzaol mejoraron[153]. Hay menos estudios publicados sobre el voriconazol, pero algunos casos clínicos indican que también puede ser efectivo[154,155].

La necesidad de cirugía viene determinada por la naturaleza de las lesiones específicas en cada caso, porque las manifestaciones, las localizaciones y la gravedad de las formas progresivas de coccidioidomicosis varían entre los pacientes. En algunos pacientes, sobre todo en aquellos con afectación ósea extensa, puede ser esencial el desbridamiento y el drenaje de las zonas infectadas para controlar la infección. Incluso si el tratamiento consigue detener la proliferación fúngica, los restos micóticos presentes pueden continuar la destrucción tisular hasta que se eliminen mediante cirugía. Los pacientes con fiebre y malestar persistentes pueden beneficiarse del drenaje de los abscesos grandes. También puede ser necesaria la cirugía para estabilizar los huesos con debilidad estructural o si existe riesgo de compresión de la médula espinal. Los avances en las técnicas de diagnóstico por imagen mediante tomografía computarizada o RM han ayudado mucho a la evaluación de las lesiones específicas[99,101,156,157]. El uso repetido de estas técnicas suele ayudar a identificar las lesiones progresivas a pesar del tratamiento actual y a los pacientes que podrían beneficiarse de una intervención quirúrgica adicional o de otros cambios terapéuticos.

INFECCIONES RECIENTES NO COMPLICADAS

En los pacientes sin factores de riesgo ni signos de diseminación extrapulmonar, el tratamiento no aporta beneficios. Hasta la fecha, no se han realizado ensayos clínicos comparativos con placebo sobre esta forma autolimitada de infección para determinar si el tratamiento acelera la desaparición de los síntomas o evita el riesgo de complicaciones. Los expertos familiarizados con la coccidioidomicosis ofrecen diferentes recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con este tipo de infección. Aunque algunos médicos recomiendan tratar a todos los pacientes, otros aconsejan tratar sólo a los que tienen manifestaciones más graves. Incluso con tratamiento selectivo, su efecto beneficioso es dudoso[157a]. Los signos que suelen considerarse indicativos de una infección más grave son la pérdida de más del 10% del peso corporal, la sudoración nocturna profusa durante más de 3 semanas, los infiltrados que afectan a más de la mitad de un pulmón o a parte de ambos pulmones, las adenopatías hiliares o peritraqueales prominentes o persistentes, un título de anticuerpos fijadores del complemento superior a 1:16, la ausencia de hipersensibilidad cutánea a los antígenos de coccidioides, la incapacidad laboral y la persistencia de los síntomas durante más de 2 meses[140]. Dado que las personas con antecesores africanos o filipinos parecen tener más riesgo de diseminación, este factor a veces también influye en las decisiones terapéuticas. Si se recomienda el tratamiento, los medicamentos más utilizados son antifúngicos azoles por vía oral, como el ketoconazol, el fluconazol o el itraconazol, con ciclos de 3-6 meses.

NEUMONÍA DIFUSA

Los infiltrados difusos bilaterales representan o bien una infección pulmonar hematógena o bien focos múltiples de infección por exposición a un gran inóculo de artroconidios. En cualquier caso, incluso las infecciones recientes se consideran graves y precisan tratamiento. La medicación inicial en estos casos suele ser la anfotericina B, al menos durante las primeras semanas y hasta que la enfermedad empiece a mejorar. En estos casos, el uso concomitante de un breve ciclo de corticoides es controvertido, pero algunos expertos lo recomiendan[149]. Después se suele cambiar a un antifúngico azólico durante al menos un año. La fungemia que causa infiltrados pulmonares difusos suele ser consecuencia de una inmunodeficiencia grave. En estos pacientes puede ser necesario mantener el tratamiento de forma indefinida para evitar una recidiva.

CAVIDAD PULMONAR

La cavitación como secuela de la neumonía por coccidioides suele ser asintomática y puede no precisar tratamiento. Algunas cavidades desaparecen con el paso del tiempo. En ocasiones se extirpan las cavidades que no se cierran de forma espontánea en uno o varios años para evitar complicaciones futuras, sobre todo si la cavidad aumenta de forma progresiva o si está inmediatamente adyacente a la pleura. Hay que sopesar este posible beneficio frente a los riesgos de la intervención quirúrgica, que varían según el estado general del paciente y la habilidad del cirujano.

Las cavidades pulmonares producen síntomas en algunos pacientes, como dolor local, sobreinfección o hemoptisis. En estos casos, suele iniciarse el tratamiento con un antifúngico azol por vía oral. Este tratamiento se acompaña a menudo de una mejoría de los síntomas, pero las recidivas son frecuentes si se suspende la medicación. En estos pacientes, la resección es una opción razonable frente al tratamiento farmacológico supresor a largo plazo. La diseminación extrapulmonar desde una cavidad pulmonar solitaria es muy infrecuente.

NEUMONÍA FIBROCAVITARIA CRÓNICA

La neumonía persistente por coccidioides suele tratarse con antifúngicos azólicos orales. Las respuestas a estos medicamentos rondan el 55-60%, determinadas por la mejoría de los síntomas y de la imagen radiológica. Las opciones terapéuticas para los pacientes que no responden consisten en resección quirúrgica de una infección localizada en un sólo lóbulo, cambiar a otro azol, subir la dosis en el caso del fluconazol o administrar anfotericina B.

DISEMINACIÓN EXTRAPULMONAR

En la mayoría de los pacientes con diseminación no meníngea, el tratamiento inicial es un antifúngico azol por vía oral. Hay casos excepcionales con una infección rápidamente progresiva o una infección en una localización crítica, como las vértebras, que pueden responder con más rapidez al tratamiento inicial con anfotericina B, aunque esto no se ha comprobado. Como ya se ha comentado, el desbridamiento o el drenaje quirúrgico de las lesiones puede ser un elemento importante para controlar la infección. Igual que sucede en los pacientes con neumonía crónica por coccidioides, el tratamiento se mantiene durante 1 año como mínimo, y durante 6 meses desde que no se detecten más signos de mejoría. Incluso así, se producen recidivas en alrededor de un tercio de los pacientes cuando se suspende el tratamiento, y algunos pueden precisar medicación supresora de por vida.

La mayoría de los pacientes con meningitis por coccidioides reciben en la actualidad un tratamiento inicial con fluconazol. Esto supone un gran cambio respecto al empleo de anfotericina B intratecal, que hasta hace pocos años aún era el tratamiento habitual[158]. Aunque no se han realizado ensayos clínicos comparativos entre la anfotericina B intratecal y el fluconazol, la tasa de respuesta de aproximadamente un 70% que alcanza el fluconazol, a dosis de unos 400 mg/día, es probablemente al menos tan buena como la conseguida con anfotericina B intratecal. Además, el uso de fluconazol evita la mayoría de la toxicidad asociada a la anfotericina B. Dosis más altas de fluconazol consiguen respuestas en algunos pacientes que no respondieron a la dosis inicial de 400 mg/día. Se han logrado resultados similares en los pacientes tratados con itraconazol, aunque existe menos experiencia clínica con este fármaco que con el fluconazol.

Los pacientes que no respondan al tratamiento con un azol por vía oral pueden beneficiarse de la anfotericina B intratecal[159]. Las vías de administración son la inyección intracisternal percutánea repetida, la inyección en reservorios Ommaya que drenan en la cisterna o en un ventrículo, la punción lumbar con medicación en una solución hiperbárica de glucosa y la inyección cervical lateral. La técnica, frecuencia y dosificación de la anfotericina B intratecal son muy diferentes según los médicos.

Además del tratamiento antifúngico para controlar la inflamación meníngea, es necesario corregir otras dos manifestaciones. La hidrocefalia es una complicación frecuente de la meningitis por coccidioides. Normalmente, la hidrocefalia no responde al tratamiento antifúngico y es necesaria una derivación. Las derivaciones ven-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

triculoperitoneales permiten el paso de *Coccidioides* spp. desde el espacio cefalorraquídeo al peritoneo, pero esto no suele producir complicaciones abdominales con repercusión clínica. Aunque la infección afecta sobre todo a las meninges basales, en ocasiones se forman abscesos intracerebrales[108]. Estas lesiones pueden precisar drenaje o resección, además de un tratamiento farmacológico antifúngico sistémico. El líquido cefalorraquídeo ventricular no es fiable para evaluar el tratamiento, porque los leucocitos, las proteínas y la glucosa son más normales durante la infección que en el líquido cefalorraquídeo lumbar[160].

NUEVOS TRATAMIENTOS

Dado que la pared fúngica de *Coccidioides* spp. contiene β-1,3-glucano y quitina[359], los antifúngicos que interfieren con la síntesis de estos polisacáridos podrían resultar terapéuticos en la coccidioidomicosis. La caspofungina (Cancidas) ha resultado eficaz en el tratamiento de infecciones experimentales por coccidioides[161,162]. No obstante, la experiencia clínica es limitada[163].

La nikomicina Z, un inhibidor de la quitina sintasa descubierto en la década de 1970, resultó más adelante muy efectivo como tratamiento de la infección murina experimental por coccidioides[164,165]. En la década de 1990 se iniciaron ensayos clínicos que se detuvieron pronto, porque la empresa farmacéutica abandonó el proyecto[166]. En 2005, el proyecto fue transferido a la Universidad de Arizona, que ha reanudado los ensayos clínicos y en la actualidad está realizando estudios de seguridad multidosis[166a].

Prevención

El desarrollo de una vacuna para prevenir la coccidioidomicosis ha sido un objetivo atractivo durante muchos años. Esta estrategia podría ser útil, porque la mayor parte de las personas que presentan infección natural desarrollan inmunidad[167]. Se ha podido comprobar que una vacuna realizada con esférulas de célula completa inactivadas con formol es excepcionalmente protectora frente a las infecciones intranasales mortales en los ratones[55,168-176]. Sin embargo, la vacuna con célula completa también induce una inflamación considerable en la zona de inyección, lo que limita la dosis en el ser humano a 1,84 mg[177]. Para una persona normal, esto supone alrededor de 1/1.000 de la dosis de vacuna (mg/kg) necesaria para proteger al ratón. Cuando se empleó esta dosis de vacuna con esférulas inactivadas con formol en un ensayo clínico en el ser humano, no se consiguió reducir de forma significativa los casos sintomáticos de neumonía por coccidioides en comparación con el placebo[178]. Una explicación razonable de este fracaso es que la reacción inflamatoria ocasionada por la vacuna de células completas podría impedir el uso de la suficiente dosis de los antígenos responsables de la protección. Si esto fuera así, el uso de un antígeno purificado o recombinante podría superar esta limitación.

Se han expresado varios antígenos como proteínas recombinantes que, cuando se usan con potenciadores basados en Th 1, protegen frente a las infecciones experimentales por coccidioides en ratones[179]. En la actualidad, los esfuerzos se centran en obtener una formulación apropiada para pasar de esta fase de descubrimiento a los ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirschmann JV. The early history of coccidioidomycosis: 1892-1945. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:1202-7.
2. Galgiani JN. Coccidioidomycosis: a regional disease of national importance: rethinking approaches for control. *Ann Intern Med* 1999;**130**:293-300.
3. Posada A. Un nuevo case de micosis fungoidea con psorospermias. *Annales del Circulo Medico Argentino* 1892;**15**: 585-97.
4. Ophuls W, Moffitt HC. A new pathogenic mould (formerly described as a protozoon: *Coccidioides immitis*): Preliminary report. *Phila Med J* 1900;**5**:1471-2.
5. Gifford MA. San Joaquin fever. *Kern County Dept Public Health Annu Rep*. 1936:22-3.
6. Smith CE, Saito MT, Simons SA. Pattern of 39,500 serologic tests in coccidioidomycosis. *JAMA* 1956;**160**:546-52.
7. Fiese MJ. Coccidioidomycosis. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1958.
8. Sunenshine RH, Anderson S, Erhart L, et al. Public Health Surveillance for coccidioidomycosis in Arizona. *Ann N Y Acad Sci* 2007;**1111**:96-102.
9. Riley DK, Galgiani JN, O'Donnell MR, et al. Coccidioidomycosis in bone marrow transplant recipients. *Transplantation* 1994;**56**:1531-3.
10. Hall KA, Copeland JG, Zukoski CF, et al. Markers of coccidioidomycosis before cardiac or renal transplantation and the risk of recurrent infection. *Transplantation* 1993;**55**:1422-4.
11. Blair JE, Logan JL. Coccidioidomycosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1536-44.
12. Logan JL, Blair JE, Galgiani JN. Coccidioidomycosis complicating solid organ transplantation. *Semin Respir Infect* 2001;**16**:251-6.
13. Wright P, Pappagianis D, Taylor J, et al. Transmission of *Coccidioides immitis* from donor organs: a description of two fatal cases of disseminated coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1194.
14. Tripathy U, Yung GL, Kriett JM, et al. Donor transfer of pulmonary coccidioidomycosis in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2002;**73**:306-8.
15. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in coccidioidal endemic area. *Am J Med* 1993;**94**:235-40.
16. Rempe S, Sachdev MS, Bhakta R, et al. Coccidioides immitis fungemia: clinical features and survival in 33 adult patients. *Heart Lung* 2007;**36**:64-71.
17. Deresinski SC, Stevens DA. Coccidioidomycosis in compromised hosts: experience at Stanford University Hospital. *Medicine (Baltimore)* 1974;**54**:377-95.
18. Rutala PJ, Smith JW. Coccidioidomycosis in potentially compromised hosts: the effect of immunosuppressive therapy in dissemination. *Am J Med Sci* 1978;**275**:283-95.
19. Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, et al. Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus–infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. *J Infect Dis* 2000;**181**:1428-34.
20. Ampel NM. Coccidioidomycosis among persons with human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Semin Respir Infect* 2001;**16**:257-62.
21. Logan JL, Blair JE, Galgiani JN. Coccidioidomycosis complicating solid organ transplantation. *Semin Respir Infect* 2001;**16**:251-6.
22. Ramzan NN, Shapiro MS, Robinson E, et al. Use of infliximab leading to extensive pulmonary coccidioidomycosis. *Am J Gastroenterol* 2002;**97**:S157.
23. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:1217-23.
24. Dixon DM. *Coccidioides immitis* as a select agent of bioterrorism. *J Appl Microbiol* 2001;**91**:602-5.
25. Warnock DW. *Coccidioides* species as potential agents of bioterrorism. *Future Microbiol* 2007;**2**:277-83.
26. Abuodeh RO, Orbach MJ, Mandel MA, et al. Genetic transformation of *Coccidioides immitis* facilitated by *Agrobacterium tumefaciens*. *J Infect Dis* 2000;**181**:2106-10.
27. Sun SH, Sekhon SS, Huppert M. Electron microscopic studies of saprobic and parasitic forms of *Coccidioides immitis*. *Sabouraudia* 1979;**17**:265-73.
28. Bowman BH, Taylor JW, Brownlee AG, et al. Molecular evolution of the fungi: relationship of the Basidiomycetes, Ascomycetes, and Chytridiomycetes. *Mol Biol Evol* 1992;**9**:285-96.
29. Burt A, Carter DA, Koenig GL, et al. Molecular markers reveal cryptic sex in the human pathogen *Coccidioides immitis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;**93**:770-3.
30. Mandel MA, Barker BM, Kroken S, et al. Genomic and population analyses of the mating type loci in *Coccidioides* species reveal evidence for sexual reproduction and gene acquisition. *Eukaryot Cell* 2007;**6**:1189-99.
31. Fisher MC, Koenig GL, White TJ, et al. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* 2002;**94**:73-84.
32. Fisher MC, Rannala B, Chaturvedi V, et al. Disease surveillance in recombining pathogens: multilocus genotypes identify sources of human *Coccidioides* infections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:9067-71.
33. Ramani R, Chaturvedi V. Antifungal susceptibility profiles of *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* from endemic and non-endemic areas. *Mycopathologia* 2007;**163**: 315-9.
34. Tintelnot K, De Hoog GS, Antweiler E, et al. Taxonomic and diagnostic markers for identification of *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*. *Med Mycol* 2007;**45**:385-93.
35. Hector RF, Pappagianis D. Enzymatic degradation of the walls of spherules of *Coccidioides immitis*. *Exp Mycol* 1982;**6**:136-52.
36. Huppert M, Sun SH, Harrison JL. Morphogenesis throughout saprobic and parasitic cycles of *Coccidioides immitis*. *Mycopathologia* 1982;**78**:107-22.
37. Li L, Schmelz M, Kellner EM, et al. Nuclear labeling of *Coccidioides posadasii* with green fluorescent protein. *Ann N Y Acad Sci* 2007;**1111**:198-207.
38. Ogiso A, Ito M, Koyama M, et al. Pulmonary coccidioidomycosis in Japan: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:1260-1.
39. Stagliano D, Epstein J, Hickey P. Fomite-transmitted coccidioidomycosis in an immunocompromised child. *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:454-6.
40. Pappagianis D, Einstein H. Tempest from Tehachapi takes toll or *Coccidioides* conveyed aloft and afar. *West J Med* 1978;**129**:527-30.
41. Perera P, Stone S. Coccidioidomycosis in workers at an archeologic site—Dinosaur National Monument, Utah, June-July 2001. *Ann Emerg Med* 2002;**39**:566-9.
42. Eulalio KD, de Macedo RL, Cavalcanti MA, et al. *Coccidioides immitis* isolated from armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in the state of Piaui, northeast Brazil. *Mycopathologia* 2001;**149**:57-61.
43. Morrow W. Holocene coccidioidomycosis: valley fever in early Holocene bison (*Bison antiquus*). *Mycologia* 2006;**98**:669-77.
44. Greene DR, Koenig G, Fisher MC, et al. Soil isolation and molecular identification of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* 2000;**92**:406-10.
45. Pappagianis D. Epidemiology of coccidioidomycosis. *Curr Top Med Mycol* 1988;**2**:199-238.
46. Kerrick SSLundergan LL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis at a university health service. *Am Rev Respir Dis* 1985;**131**:100-2.
47. Larwood TR. Coccidioidin skin testing in Kern County, California: decrease in infection rate over 58 years. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:612-3.
48. Smith CE, Beard RR, Whiting EG, et al. Varieties of coccidioidal infection in relation to the epidemiology and control of the disease. *Am J Public Health* 1946;**36**:1394-402.
49. Dodge RR, Lebowitz MD, Barbee RA, et al. Estimates of *C. immitis* infection by skin test reactivity in an endemic community. *Am J Public Health* 1985;**75**:863-5.
50. Comrie AC. Climate factors influencing coccidioidomycosis seasonality and outbreaks. *Environ Health Perspect* 2005;**113**: 688-92.
51. Cairns L, Blythe D, Kao A, et al. Outbreak of coccidioidomycosis in Washington State residents returning from Mexico. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:61-4.
52. Jibson RW. A public health issue related to collateral seismic hazards: the valley fever outbreak triggered by the 1994 Northridge, California, earthquake. *Surveys in Geophysics* 2002;**23**:511-28.
53. Crum N, Lamb C, Utz G, et al. Coccidioidomycosis outbreak among United States Navy SEALs training in a *Coccidioides immitis*–endemic area—Coalinga, California. *J Infect Dis* 2002;**186**:865-8.

54. Centers for Disease Control and Prevention. Coccidioidomycosis—United States, 1991-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;**42**:21-4.
55. Leake JA, Mosley DG, England B, et al. Risk factors for acute symptomatic coccidioidomycosis among elderly persons in Arizona, 1996-1997. *J Infect Dis* 2000;**181**:1435-40.
56. Chang A, Tung RC, McGillis TS, et al. Primary cutaneous coccidioidomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:944-9.
57. Shubitz L, Peng T, Perrill R, et al. Protection of mice against *Coccidioides immitis* intranasal infection by vaccination with recombinant antigen 2/PRA. *Infect Immun* 2002;**70**:3287-9.
58. Hoggan MD, Ransom JP, Pappagianis D, et al. Isolation of *Coccidioides immitis* from the air [Abstract]. *Stanford Med Bull* 1956;**14**:190.
59. Ajello L, Maddy K, Crecelius G, et al. Recovery of *Coccidioides immitis* from the air. *Sabouraudia* 1965;**4**:92-5.
60. Galgiani JN, Isenberg RA. Stevens DA. Chemotaxigenic activity of extracts from the mycelial and spherule phases of *Coccidioides immitis* for human polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1978;**21**:862-5.
61. Huntington RW Jr, Waldmann WJ, Sargent JA, et al. Pathologic and clinical observations on 142 cases of fatal coccidioidomycosis with necropsy. In: Ajello L, editor. *Coccidioidomycosis*. Tucson: University of Arizona Press; 1967:p. 221-5.
62. Echols RM, Palmer DL, Long GW. Tissue eosinophilia in human coccidioidomycosis. *Rev Infect Dis* 1982;**4**:656-64.
63. Li L, Dial SM, Schmelz M, et al. Cellular immune suppressor activity resides in lymphocyte cell clusters adjacent to granulomata in human coccidioidomycosis. *Infect Immun* 2005;**73**:3923-8.
64. Beaman L, Pappagianis D, Benjamini E. Mechanisms of resistance to infection with *Coccidioides immitis* in mice. *Infect Immun* 1979;**23**:681-5.
65. Beaman L, Benjamini E, Pappagianis D. Role of lymphocytes in macrophage-induced killing of *Coccidioides immitis* in vitro. *Infect Immun* 1981;**34**:347-53.
66. Beaman L, Benjamini E, Pappagianis D. Activation of macrophages by lymphokines: enhancement of phagosome-lysosome fusion and killing of *Coccidioides immitis*. *Infect Immun* 1983;**39**:1201-7.
67. Beaman L. Fungicidal activation of murine macrophages by recombinant gamma interferon. *Infect Immun* 1987;**55**:2951-5.
68. Beaman L. Effects of recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor on in vitro interactions of human mononuclear phagocytes with *Coccidioides immitis*. *Infect Immun* 1991;**59**:4227-9.
69. Ampel NM, Christian L. In vitro modulation of proliferation and cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells from subjects with various forms of coccidioidomycosis. *Infect Immun* 1997;**65**:4483-7.
70. Corry DB, Ampel NM, Christian L, et al. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in human coccidioidomycosis. *J Infect Dis* 1996;**174**:440-3.
71. Ampel NM, Nelson DK, Li L, et al. The mannose receptor mediates the cellular immune response in human coccidioidomycosis. *Infect Immun* 2005;**73**:2554-5.
72. Dionne SO, Podany AB, Ruiz YW, et al. Spherules derived from *Coccidioides posadasii* promote human dendritic cell maturation and activation. *Infect Immun* 2006;**74**:2415-22.
73. Appelberg R, Castro AG, Pedrosa J, et al. Role of gamma interferon and tumor necrosis factor alpha during T-cell–independent and –dependent phases of *Mycobacterium avium* infection. *Infect Immun* 1994;**62**:3962-71.
74. Reiner SL, Locksley RM. The regulation of immunity to *Leishmania major*. *Annu Rev Immunol* 1995;**13**:151-77.
75. Galgiani JN, Payne CM, Jones JF. Human polymorphonuclear-leukocyte inhibition of incorporation of chitin precursors into mycelia of *Coccidioides immitis*. *J Infect Dis* 1984;**149**:404-12.
76. Ampel NM, Bejarano GC, Galgiani JN. Killing of *Coccidioides immitis* by human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun* 1992;**60**:4200-4.
77. Petkus AF, Baum LL. Natural killer cell inhibition of young spherules and endospores of *Coccidioides immitis*. *J Immunol* 1987;**139**:3107-11.
78. Frey CL, Drutz DJ. Influence of fungal surface components on the interaction of *Coccidioides immitis* with polymorphonuclear neutrophils. *J Infect Dis* 1986;**153**:933-43.
79. Magee DM, Friedberg RL, Woitaske MD, et al. Role of B cells in vaccine-induced immunity against coccidioidomycosis. *Infect Immun* 2005;**73**:7011-3.
80. Yozwiak ML, Lundergan LL, Kerrick SS, et al. Symptoms and routine laboratory abnormalities associated with coccidioidomycosis. *West J Med* 1988;**149**:419-21.
81. Valdivia L, Nix D, Wright M, et al. Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:958-62.
82. Chang DC, Anderson S, Wannemuehler K, et al. Testing for coccidioidomycosis among patients with community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1053-9.
83. Standaert SM, Schaffner W, Galgiani JN, et al. Coccidioidomycosis among visitors to a *Coccidioides immitis*–endemic area: an outbreak in a military reserve unit. *J Infect Dis* 1995;**171**:1672-5.
84. Johnson RH, Caldwell JW, Welch G, et al. The great coccidioidomycosis epidemic: clinical features. In: Einstein HE, Catanzaro A, eds. *Coccidioidomycosis*. Proceedings of the Fifth International Conference. Washington, DC: National Foundation for Infectious Diseases; 1996:77-87.
85. Lopez AM, Williams PL, Ampel NM. Acute pulmonary coccidioidomycosis mimicking bacterial pneumonia and septic shock: a report of two cases. *Am J Med* 1993;**95**:236-9.
86. Arsura EL, Bellinghausen PL, Kilgore WB, et al. Septic shock in coccidioidomycosis. *Crit Care Med* 1998;**26**:62-5.
87. Arsura EL, Kilgore WB. Miliary coccidioidomycosis in the immunocompetent. *Chest* 2000;**117**:404-9.
88. Chitkara YK. Evaluation of cultures of percutaneous core needle biopsy specimens in the diagnosis of pulmonary nodules. *Am J Clin Pathol* 1997;**107**:224-8.
89. Smith CE, Beard RR, Saito MT. Pathogenesis of coccidioidomycosis with special reference to pulmonary cavitation. *Ann Intern Med* 1948;**29**:623-55.
90. Winn RE, Johnson R, Galgiani JN, et al. Cavitary coccidioidomycosis with fungus ball formation: diagnosis by fiberoptic bronchoscopy with coexistence of hyphae and spherules. *Chest* 1994;**105**:412-6.
91. Cunningham RT, Einstein H. Coccidioidal pulmonary cavities with rupture. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;**84**:172-7.
92. Sarosi GA, Parker JD, Doto IL, et al. Chronic pulmonary coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1970;**283**:325-9.
93. Santelli AC, Blair JE, Roust LR. Coccidioidomycosis in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2006;**119**:964-9.
94. Walker MP, Brody CZ, Resnik R. Reactivation of coccidioidomycosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;**79**:815-7.
95. Peterson CM, Schuppert K, Kelly PC, et al. Coccidioidomycosis and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1993;**48**:149-56.
96. Louie L, Ng S, Hajjeh R, et al. Influence of host genetics on the severity of coccidioidomycosis. *Emerg Infect Dis* 1999;**5**:672-80.
97. Bisla RS, Taber TH Jr. Coccidioidomycosis of bone and joints. *Clin Orthop* 1976;**121**:196-204.
98. Bried JH, Galgiani JN. *Coccidioides immitis* infections in bones and joints. *Clin Orthop* 1986;**211**:235-43.
99. Lund PJ, Chan KM, Unger EC, et al. Magnetic resonance imaging in coccidioidal arthritis. *Skeletal Radiol* 1996;**25**:661-5.
100. Dalinka MK, Dinnenberg S, Greendyke WH, et al. Roentgenographic features of osseous coccidioidomycosis and differential diagnosis. *J Bone Joint Surg Am* 1971;**53**:1157-64.
101. Erly WK, Carmody RF, Seeger JF, et al. Magnetic resonance imaging of coccidioidal spondylitis. *Int J Neuroradiol* 1997;**3**:385-92.
102. Einstein HE, Holeman CW Jr, Sandidge LL, et al. Coccidioidal meningitis: the use of amphotericin B in treatment. *Calif Med* 1961;**94**:339-43.
103. Vincent T, Galgiani JN, Huppert M, et al. The natural history of coccidioidal meningitis: VA–Armed Forces Cooperative Studies, 1955-1958. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:247-54.
104. Pappagianis D. Coccidioidomycosis. In: Balows A, Hausler WJ Jr, Lennette EH, editors. *Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases*. Berlin: Springer-Verlag; 1988. p. 600-23.
105. Ismail Y, Arsura EL. Eosinophilic meningitis associated with coccidioidomycosis. *West J Med* 1993;**158**:300-1.
106. Harrison HR, Galgiani JN, Reynolds AF Jr, et al. Amphotericin B and imidazole therapy for coccidioidal meningitis in children. *Pediatr Infect Dis* 1983;**2**:216-21.
107. Mischel PS, Vinters HV. Coccidioidomycosis of the central nervous system: neuropathological and vasculopathic manifestations and clinical correlates. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:400-5.
108. BaZuelos AF, Williams PL, Johnson RH, et al. Central nervous system abscesses due to *Coccidioides* species. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:240-50.
109. Williams PL. Vasculitic complications associated with coccidioidal meningitis. *Semin Respir Infect* 2001;**16**:270-9.
110. Hernandez JL, Echevarria S, Garcia-Valtuille A, et al. Atypical coccidioidomycosis in an AIDS patient successfully treated with fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;**16**:592-4.
111. Sarosi GA, Lawrence JP, Smith DK, et al. Rapid diagnostic evaluation of bronchial washings in patients with suspected coccidioidomycosis. *Semin Respir Infect* 2001;**16**:238-41.
112. Graham AR. Fungal autofluorescence with ultraviolet illumination. *Am J Clin Pathol* 1983;**79**:231-4.
113. Hayden RT, Qian X, Roberts GD, et al. In situ hybridization for the identification of yeastlike organisms in tissue section. *Diag Mol Pathol* 2001;**10**:15-23.
114. Cordeiro RD, Brilhante RSN, Rocha MFG, et al. Rapid diagnosis of coccidioidomycosis by nested PCR assay of sputum. *Clin Microbiol Infect* 2007;**13**:449-51.
115. Huppert M, Sun SH, Bailey JW. Natural variability in *Coccidioides immitis*. In: Ajello L, editor. *Coccidioidomycosis. The Second Symposium on Coccidioidomycosis*. Tucson: University of Arizona Press; 1965. p. 323-8.
116. Pappagianis D. Coccidioidomycosis (San Joaquin or valley fever). In: DiSalvo A, editor. *Occupational Mycoses*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983. p. 13-28.
117. Huppert M, Sun SH, Rice EH. Specificity of exoantigens for identifying cultures of *Coccidioides immitis*. *J Clin Microbiol* 1978;**8**:346-8.
118. Padhye AA, Smith G, Standard PG, et al. Comparative evaluation of chemiluminescent DNA probe assays and exoantigen tests for rapid identification of *Blastomyces dermatitidis* and *Coccidioides immitis*. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:867-70.
119. Sandhu GS, Kline BC, Stockman L, et al. Molecular probes for diagnosis of fungal infections. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2913-9.
120. Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 1990;**3**:247-68.
121. Smith CE, Whiting EG, Baker EE, et al. The use of coccidioidin. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1948;**57**:330-60.
122. Johnson SM, Pappagianis D. The coccidioidal complement fixation and immunodiffusion-complement fixation antigen is a chitinase. *Infect Immun* 1992;**60**:2588-92.
123. Pishko EJ, Kirkland TN, Cole GT. Isolation and characterization of two chitinase-encoding genes (*cts1, cts2*) from the fungus *Coccidioides immitis*. *Gene* 1995;**167**:173-7.
124. Yang CM, Zhu YF, Magee DM, et al. Molecular cloning and characterization of the *Coccidioides immitis* complement fixation chitinase antigen. *Infect Immun* 1996;**64**:1992-7.
125. Zimmermann CR, Johnson SM, Martens GW, et al. Cloning and expression of the complement fixation antigen-chitinase of *Coccidioides immitis*. *Infect Immun* 1996;**64**:4967-75.
126. Huppert M, Bailey JW. The use of immunodiffusion tests in coccidioidomycosis: II. An immunodiffusion test as a substitute for the tube precipitin test. *Am J Clin Pathol* 1965;**44**:369.
127. Wieden MA, Galgiani JN, Pappagianis D. Comparison of immunodiffusion techniques with standard complement fixation assay for quantitation of coccidioidal antibodies. *J Clin Microbiol* 1983;**18**:529-34.
128. Kaufman L, Sekhon AS, Moledina N, et al. Comparative evaluation of commercial Premier EIA and microimmunodiffusion and complement fixation tests for *Coccidioides immitis* antibodies. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:618-9.
129. Wieden MA, Lundergan LL, Blum J, et al. Detection of coccidioidal antibodies by 33-kDa spherule antigen, *Coccidioides* EIA, and standard serologic tests in sera from patients evaluated for coccidioidomycosis. *J Infect Dis* 1996;**173**:1273-7.
130. Zartarian M, Peterson EM, De la Maza LM. Detection of antibodies to *Coccidioides immitis* by enzyme immunoassay. *Am J Clin Pathol* 1997;**107**:148-53.
131. Drutz DJ, Catanzaro A. Coccidioidomycosis: part I. *Am Rev Respir Dis* 1978;**117**:559-85.
132. Oldfield EC, Bone WD, Martain CR, et al. Prediction of relapse after treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:1205-10.
133. Yoshinoya S, Cox RA, Pope RM. Circulating immune complexes in coccidioidomycosis: detection and characterization. *J Clin Invest* 1980;**66**:655-63.
134. Weiner MH. Antigenemia detected in human coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 1983;**18**:136-42.
135. Galgiani JN, Dugger KO, Ito JI, et al. Antigenemia in primary coccidioidomycosis. *Am J Trop Med Hyg* 1984;**33**:645-9.
136. Galgiani JN, Grace GM, Lundergan LL. New serologic tests for early detection of coccidioidomycosis. *J Infect Dis* 1991;**163**:671-4.
137. Durkin M, Connolly P, Kuberski T, et al. Diagnosis of coccidioidomycosis with use of the Coccidioides antigen enzyme immunoassay. *Clin Inf Dis* 2008;**47**:e69-73.
138. Clark KA, McAllister D. Direct detection of *Coccidioides immitis* in clinical specimens using target amplification. In: Einstein HE, Catanzaro A, eds. *Coccidioidomycosis*. Proceedings of the Fifth International Conference. Washington, DC: National Foundation for Infectious Diseases; 1996:129-136.
139. Stadalnik RC, Goldstein E, Hoeprich PD, et al. Diagnostic value of gallium and bone scans in evaluation of extrapulmonary coccidioidal lesions. *Am Rev Respir Dis* 1980;**121**:673-6.
140. Boddicker JH, Fong D, Walsh TE, et al. Bone and gallium scanning in the evaluation of disseminated coccidioidomycosis. *Am Rev Respir Dis* 1980;**122**:279-87.
141. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:1959-66.
142. Hooper JE, Lu Q, Pepkowitz SH. Disseminated coccidioidomycosis in pregnancy. *Arch Pathol Lab Med* 2007;**131**:652-5.
143. Galgiani JN, Stevens DA, Graybill JR, et al. Ketoconazole therapy of progressive coccidioidomycosis: comparison of 400- and 800-mg doses and observations at higher doses. *Am J Med* 1988;**84**:603-10.
144. Tucker RM, Denning DW, Dupont B, et al. Itraconazole therapy for chronic coccidioidal meningitis. *Ann Intern Med* 1990;**112**:108-12.
145. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Fluconazole therapy for coccidioidal meningitis. *Ann Intern Med* 1993;**119**:28-35.
146. Stevens DA. Itraconazole and fluconazole for treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 1994;**18**:470.
147. Catanzaro A, Galgiani JN, Levine BE, et al. Fluconazole in the treatment of chronic pulmonary and nonmeningeal disseminated coccidioidomycosis. *Am J Med* 1995;**98**:249-56.
148. Holley K, Muldoon M, Tasker S. *Coccidioides immitis* osteomyelitis: a case series review. *Orthopedics* 2002;**25**:827-31.
149. Shibli M, Ghassibi J, Hajal R, et al. Adjunctive corticosteroids therapy in acute respiratory distress syndrome owing to disseminated coccidioidomycosis. *Crit Care Med* 2002;**30**:1896-8.
150. Perez JA Jr, Johnson RH, Caldwell JW, et al. Fluconazole therapy in coccidioidal meningitis maintained with intrathecal amphotericin B. *Arch Intern Med* 1995;**155**:1665-8.
151. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis: a randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. *Ann Intern Med* 2000;**133**:676-86.
152. Catanzaro A, Cloud GA, Stevens DA, et al. Safety, tolerance, and efficacy of posaconazole therapy in patients with nonmeningeal disseminated or chronic pulmonary coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:562-8.
153. Stevens DA, Rendon A, Gaona-Flores V, et al. Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis. *Chest* 2007;**132**:952-8.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

154. Prabhu RM, Bonnell M, Currier BL, et al. Successful treatment of disseminated nonmeningeal coccidioidomycosis with voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:e74-7.
155. Proia LA, Tenorio AR. Successful use of voriconazole for treatment of *Coccidioides* meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:2341.
156. Garvin GJ, Peterfy CG. Soft tissue coccidioidomycosis on MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995;**19**:612-4.
157. Erly WK, Bellon RJ, Seeger JF, et al. MR imaging of acute coccidioidal meningitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;**20**: 509-14.
157a. Ampel NM, Giblin A, Mourani JP, Galgiani JN. Factors and outcomes associated with the decision to treat primary pulmonary coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2009;**48**:172-8.
158. Labadie EL, Hamilton RH. Survival improvement in coccidioidal meningitis by high-dose intrathecal amphotericin B. *Arch Intern Med* 1986;**146**:2013-8.
159. Stevens DA, Shatsky SA. Intrathecal amphotericin in the management of coccidioidal meningitis. *Semin Respir Infect* 2001;**16**:263-9.
160. Goldstein E, Winship MJ, Pappagianis D. Ventricular fluid and the management of coccidioidal meningitis. *Ann Intern Med* 1972;**77**:243-6.
161. Gonzalez GM, Tijerina R, Najvar LK, et al. Correlation between antifungal susceptibilities of *Coccidioides immitis* in vitro and antifungal treatment with caspofungin in a mouse model. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:1854-9.
162. Gonzalez GM, Gonzalez G, Najvar LK, et al. Therapeutic efficacy of caspofungin alone and in combination with amphotericin B deoxycholate for coccidioidomycosis in a mouse model. *J Antimicrob Chemother* 2007;**60**:1341-6.
163. Antony S. Use of the echinocandins (caspofungin) in the treatment of disseminated coccidioidomycosis in a renal transplant recipient. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:879-80.
164. Hector RF, Zimmer BL, Pappagianis D. Evaluation of nikkomycins X and Z in murine models of coccidioidomycosis, histoplasmosis, and blastomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;**34**:587-93.
165. Fiedler HP, Schuz T, Decker H. An overview of nikkomycins: history, biochemistry, and applications. In: Rippon JW, Fromtling RA, editors. *Cutaneous Antifungal Agents: Selected Compounds in Clinical Practice and Development*. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 325-52.
166. Galgiani JN. Coccidioidomycosis: changing perceptions and creating opportunities for its control. *Ann N Y Acad Sci* 2007;**1111**:1-18.
166a. Nix DE, Swezey RR, Hector R, Galgiani JN. Pharmacokinetics of nikkomycin Z after single rising oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;**53**:2517-21.
167. Barnato AE, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of a potential vaccine for *Coccidioides immitis*. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:797-806.
168. Levine HB, Cobb JM, Smith CE. Immunity to coccidioidomycosis induced in mice by purified spherule, arthrospore, and mycelial vaccines. *Trans N Y Acad Sci* 1960;**22**:436-47.
169. Levine HB, Cobb JM, Smith CE. Immunogenicity of spherule-endospore vaccines of *Coccidioides immitis* for mice. *J Immunol* 1961;**87**:218-27.
170. Levine HB, Miller RL, Smith CE. Influence of vaccination on respiratory coccidioidal disease in cynomolgus monkeys. *J Immunol* 1962;**89**:242-51.
171. Kong Y-C, Levine HB, Smith CE. Immunogenic properties of nondisrupted and disrupted spherules of *Coccidioides immitis* in mice. *Sabouraudia* 1963;**2**:131-42.
172. Levine HB, Kong Y-C, Smith CE. Immunization of mice to *Coccidioides immitis*: dose, regimen and spherulation stage of killed spherule vaccines. *J Immunol* 1965;**94**:132-42.
173. Levine HB. Purification of the spherule-endospore phase of *Coccidioides immitis*. *Sabouraudia* 1961;**1**:112-5.
174. Kong Y-C, Savage DC, Levine HB. Enhancement of immune responses in mice by a booster injection of *Coccidioides* spherules. *J Immunol* 1966;**95**:1048-56.
175. Huppert M, Levine HB, Sun SH, et al. Resistance of vaccinated mice to typical and atypical strains of *Coccidioides immitis*. *J Bacteriol* 1967;**94**:924-7.
176. Pappagianis D. Histopathologic response of mice to killed vaccines of *Coccidioides immitis*. *J Invest Dermatol* 1967;**49**:71-7.
177. Williams PL, Sable DL, Sorgen D, et al. Immunologic responsiveness and safety associated with the *Coccidioides immitis* spherule vaccine in volunteers of white, black and Filipino ancestry. *Am J Epidemiol* 1984;**119**:591-602.
178. Pappagianis D. Valley Fever Vaccine Study Group: evaluation of the protective efficacy of the killed *Coccidioides immitis* spherule vaccine in humans. *Am Rev Respir Dis* 1993;**148**:656-60.
179. Galgiani JN. Vaccines to prevent systemic mycoses: holy grails meet translational realities. *J Infect Dis* 2008;**197**: 938-40.

267 Dermatofitosis y otras micosis superficiales

RODERICK J. HAY

Entre las infecciones fúngicas superficiales se incluyen algunas de las enfermedades infecciosas más frecuentes, como la dermatofitosis, la tiña corporal y la pitiriasis versicolor, así como otras enfermedades infrecuentes como la tiña negra. Su prevalencia varía en las diferentes regiones del mundo, pero en muchos países tropicales son la causa más frecuente de enfermedad cutánea. En este capítulo se describen las infecciones por dermatofitos y otras micosis superficiales. La candidiasis superficial se expone en el capítulo 257.

Dermatofitosis

Los dermatofitos son hongos que pueden invadir el estrato córneo de la piel u otros tejidos queratinizados derivados de la epidermis, como el pelo o las uñas. Pueden causar infecciones (dermatofitosis) en la mayoría de las zonas cutáneas, aunque suelen afectar a los pies, las ingles, el cuero cabelludo y las uñas[1]. Los dermatofitos fueron de los primeros microorganismos identificados como causa de infección en el ser humano. *Trichophyton schoenleinii,* la causa de la tiña favosa del cuero cabelludo, fue aislado en un paciente y ya en 1841 se demostró que el cultivo reproducía las lesiones típicas tras inocularse en la piel humana. Las infecciones por dermatofitos se habían descrito mucho tiempo antes, aunque sin identificar la causa. Los médicos griegos de la antigüedad conocían la tiña, y existen descripciones de las manifestaciones de la dermatofitosis en fuentes más insólitas, como los documentos de los primeros exploradores holandeses del siglo XVI que describieron una extraña enfermedad cutánea, conocida más tarde como *tiña imbricada,* causada por *Trichophyton concentricum,* en los isleños del Pacífico Occidental.

DERMATOFITOS

Existen tres géneros de hongos dermatofitos patógenos: *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton*. Este último género contiene una única especie, *Epidermophyton floccosum*. Estos microorganismos queratinófilos surgieron tal vez como hongos saprofitos del suelo, y algunos dermatofitos, que sólo están presentes en el suelo, no producen enfermedades en los animales ni en el ser humano. Sin embargo, la mayoría de las 39 especies de dermatofitos son parásitos y patógenos para el ser humano o los animales, y están adaptados con frecuencia a una sola o a unas pocas especies huésped. Los dermatofitos se denominan *zoófilos, antropófilos* o *geófilos*, según sea su origen principal: animal, humano o edáfico, respectivamente.

La taxonomía de estos hongos se complica por el hecho de que la mayoría de las cepas clínicas son hongos imperfectos (microorganismos que no producen estructuras sexuales en cultivo). No obstante, se conocen formas sexuales de muchas de estas especies, y se han asignado a un género, *Arthroderma,* que corresponde a los géneros imperfectos *Trichophyton* y *Microsporum*. La clasificación de estos hongos resulta difícil y continúa el debate sobre su estado taxonómico exacto, aunque el uso generalizado de técnicas moleculares para determinar las especies ha permitido diseñar una clasificación con fundamento científico[2].

Las relaciones entre los diferentes dermatofitos no son tan sólo un tema de disputa intelectual. Por ejemplo, para comprender la diseminación de las infecciones hay que intentar diferenciar las cepas de la misma especie. Se han logrado avances significativos tanto en la taxonomía molecular de estos microorganismos como en el desarrollo de esquemas para diferenciar las cepas con técnicas moleculares[3]. Estos logros no han alterado la clasificación morfológica convencional, pero han ampliado nuestro conocimiento sobre puntos clave de la patogenia, como la propagación de la infección en la población y la recidiva tras un tratamiento en apariencia satisfactorio. También se han intentado clasificar los dermatofitos según su composición de proteínas[4] y la producción de antibióticos o enzimas como la ureasa. Tanto los antibióticos como las enzimas pueden participar en la determinación de la patogenicidad. Las proteinasas producidas por los dermatofitos son inducibles (p. ej., por aminoácidos)[5]. *Trichophyton rubrum* segrega varias enzimas con diferentes afinidades por las proteínas, como la queratina[5], la mayor de las cuales es la metaloproteasa glucosilada de 200 kDa, y se han identificado los genes que codifican proteinasas subtilisina en *Microsporum canis* (Sub1, Sub2 y así sucesivamente)[6]. Se desconoce la relevancia de la producción de antibióticos por los dermatofitos. Los principales grupos identificados son las penicilinas y los fusidatos, producidos por los dermatofitos no sólo en cultivo de laboratorio, sino también tras el crecimiento en láminas de epidermis in vitro.

EPIDEMIOLOGÍA

Los factores que afectan a la distribución y transmisión de las dermatofitosis dependen en gran medida del origen de la infección[7]: animal, humano o edáfico.

Infecciones por dermatofitos zoófilos

La tabla 267-1 muestra los principales hongos dermatofitos zoófilos. Cada microorganismo es ante todo un patógeno animal que, en ocasiones, infecta al ser humano. En cada caso suele existir un rango de especificidades de huésped, desde microorganismos como *Microsporum nanum,* cuyo huésped natural es el cerdo y que no infecta a otros animales, hasta *Trichophyton mentagrophytes,* que afecta a diversas especies de roedores y, con menos frecuencia, a gatos, perros y caballos.

Las preferencias de huésped de *T. mentagrophytes,* unidas a pequeñas diferencias clínicas y de cultivo, han llevado a muchos micólogos a subdividir este grupo. En esta clasificación se usa *T. mentagrophytes quinckeanum (Trichophyton quinckeanum)* para describir el hongo que causa el patrón clínico de la tiña favosa en ratones, una infección asociada a la formación de costras epiteliales. No obstante, es difícil distinguir genéticamente los microorganismos. En la mayoría de los países de clima templado, *Trichophyton verrucosum,* la causa de la tiña de las vacas, y *Microsporum canis*, un dermatofito que produce infecciones en gatos y perros, son los dermatofitos zoófilos que con más frecuencia producen infecciones en el ser humano.

Del conjunto de los dermatofitos zoófilos, *M. canis* tal vez sea el más prevalente en todo el mundo, tanto en regiones templadas como en algunas regiones tropicales[7]. En algunos casos puede parecer difícil explicar la distribución de los dermatofitos zoófilos, pero suele reflejar la distribución del huésped animal. Por ejemplo, *Trichophyton erinacei* (parte del complejo *T. mentagrophytes*) está confinado sobre todo a Europa y Nueva Zelanda. Se transmite por los erizos, que se introdujeron en Nueva Zelanda en el siglo XIX procedentes de Inglaterra. *Microsporum persicolor* es una causa infrecuente de infección en el ser humano en Europa, donde se ha aislado en ratones de campo, cuya distribución tiene una restricción similar. *Trichophyton simii* se asocia a los monos en India y el Lejano Oriente, y las infecciones en el ser humano están limitadas a estas regiones[8].

Infecciones por dermatofitos geófilos

Los dermatofitos originarios del suelo, como *Microsporum gypseum,* son una causa infrecuente de enfermedad en el ser humano, aunque pueden ser más frecuentes en ciertas zonas tropicales, como el Pacífico Occidental y Centroamérica. En otras regiones suelen producir infecciones esporádicas, aunque en ocasiones pueden ser responsables de brotes de enfermedad en el ser humano en grupos con una exposición laboral adecuada, como jardineros o granjeros[8].

Infecciones por dermatofitos antropófilos

Los dermatofitos que son patógenos naturales en el ser humano son la causa más frecuente de dermatofitosis humana. Comprenden los

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 267-1 Clasificación de los principales microorganismos dermatofíticos (*Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton*)

		Zoófilo	
Antropófilo	**Geófilo**	***Microorganismo***	***Origen***
Trichophyton concentricum	*Trichophyton ajelloi*	*Trichophyton erinacei**	Erizos
Trichophyton gourvilii	*Trichophyton terrestre*	*Trichophyton equinum*	Caballos
*Trichophyton mentagrophytes interdigitale**	*Microsporum fulvum*	*Trichophyton mentagrophytes mentagrophytes**	Roedores
Trichophyton megnini	*Microsporum gypseum*	*Trichophyton quinckeanum**	Ratones
Trichophyton rubrum		*Trichophyton simii*	Monos
Trichophyton schoenleinii		*Trichophyton verrucosum*	Vacas
Trichophyton soudanense		*Microsporum canis*	Perros, gatos
Trichophyton tonsurans		*Microsporum gallinae*	Pollos
Trichophyton violaceum		*Microsporum nanum*	Cerdos
Trichophyton yaoundei		*Microsporum persicolor*	Topos
Microsporum audouinii			
Microsporum ferrugineum			
Epidermophyton floccosum			

*Estos microorganismos forman parte del complejo «mentagrophytes» y pueden clasificarse como una única especie.

microorganismos que producen sobre todo infecciones de la piel lampiña de los pies o las manos, así como un amplio abanico de patógenos cuya invasión puede penetrar el tallo del pelo. El más frecuente de ellos en la mayoría de las regiones del mundo es *T. rubrum,* que causa la tiña del pie o la tiña inguinal en los climas templados y, sobre todo en los trópicos, la tiña corporal. La infección por *T. rubrum* era infrecuente en el hemisferio occidental, pero se ha extendido con rapidez desde la década de 1960. La capacidad de este dermatofito para producir infecciones crónicas no inflamatorias en los pies, entre otras localizaciones, que se transmiten con mucha facilidad, tal vez sea un factor destacado que ha determinado su diseminación en los últimos años[7]. Se cree que las migraciones masivas durante la segunda guerra mundial han contribuido también a la propagación de la enfermedad. A pesar de esto, es posible aislar una variante con características morfológicas diferenciadas en los pacientes con tiña corporal[9], sobre todo en los trópicos, lo que indica que, aunque la enfermedad endémica causada por esta especie ha estado presente durante un período de tiempo considerable, la adaptación clave que ha ocasionado la propagación fue la aparición de cepas capaces de producir infecciones asintomáticas y no inflamatorias en zonas cutáneas periféricas.

Los microorganismos que infectan la piel lampiña se transmiten sobre todo mediante el contacto con descamaciones de piel infectada. Habitualmente esto tiene lugar en instalaciones compartidas de baños o duchas como, por ejemplo, campamentos militares o fábricas[10]. Los trabajadores de industrias como minas y centrales nucleares pueden tener una frecuencia elevada de infección en el pie, principalmente por *T. rubrum,* aunque también puede aislarse *Trichophyton interdigitale* (parte del complejo *T. mentagrophytes*)[11]. Los vestuarios de la policía o de las fuerzas armadas, de colegios y de piscinas públicas también son focos de infección. Por el contrario, la transmisión doméstica como reflejo de casos conyugales o familiares es infrecuente, aunque se ha señalado que algunos pacientes presentan una susceptibilidad genética[12]. *E. floccosum* también puede producir infecciones en los pies, aunque se asocia sobre todo a la tiña inguinal, bien como trastorno esporádico o en instituciones como cárceles o cuarteles militares. Estas infecciones no muestran una delimitación geográfica a pesar de que existen diferencias en los distintos países. En muchas regiones tropicales, sobre todo del Lejano Oriente, *T. mentagrophytes* es menos frecuente como causa de enfermedad interdigital en el pie, y los pacientes están infectados por la variedad zoófila de esta especie en zonas distintas de los pies[13].

La tiña imbricada (una variante de la tiña corporal), causada por el dermatofito antropófilo *T. concentricum,* tiene una distribución inusual confinada a zonas remotas de los trópicos húmedos[14]. Las principales áreas endémicas son las islas del Pacífico Occidental, Malasia, Assam y partes de la cuenca amazónica en Brasil. Los lactantes pueden verse afectados al poco de nacer y es infrecuente la recuperación espontánea. Es posible cultivar un número elevado de microorganismos viables en los hogares de las familias infectadas. Los visitantes no suelen infectarse en las zonas endémicas. También se han identificado casos en Chiapas, en el sur de México, donde la gravedad de la enfermedad parece variar de forma estacional.

La distribución de algunos de los restantes dermatofitos antropófilos que producen tiña del cuero cabelludo en los niños, así como otras formas clínicas de la enfermedad, como tiña corporal u onicomicosis, puede ser más restringida. No están del todo claros los motivos, excepto por el hecho de que la prevalencia de estas infecciones en la infancia, que supone una población relativamente estable con pocas posibilidades de viajar, limite la propagación de la infección a ciertas localidades. Sea cual sea el motivo, estas infecciones del cuero cabelludo son frecuentes en zonas endémicas delimitadas (tabla 267-2). La situación se aprecia mejor por la distribución de *Trichophyton* spp. que producen tiña del cuero cabelludo en África Occidental, donde existen zonas endémicas diferenciadas para *Trichophyton soudanense, Trichophyton yaoundei* y *Trichophyton gourvilii,* aunque existe cierta superposición[15]. *Trichophyton tonsurans* en Reino Unido, Estados Unidos y México y *Trichophyton violaceum* en India, África Oriental y Oriente Medio son las causas predominantes de la infección del cuero cabelludo. La situación no siempre permanece estable, y el lento aumento de la incidencia de *T. tonsurans* en Estados Unidos fue seguido de una propagación a Reino Unido y a ciertas zonas de Europa, Latinoamérica y África[7]. Además, otras infecciones por *Trichophyton* antropófilos como *T. violaceum* y *T. soudanense* afectan a los inmigrantes en Europa y en otros lugares. Las infecciones antropófilas endémicas del cuero cabelludo por *Microsporum* spp. son menos frecuentes. Por ejemplo, en ocasiones se aísla *Microsporum ferrugineum* en el Lejano Oriente o en Europa Central. *Microsporum rivalieri* aparece en África, República Democrática del Congo y Angola. El hongo más extendido de este género es *Microsporum audouinii.* En su día fue habitual en toda Europa; casi desapareció, pero ha sido reintroducido por la inmigración desde regiones que permanecieron endémicas como África Occidental, y sigue siendo una causa destacada de tiña del cuero cabelludo en África. *M. canis* es una causa frecuente pero esporádica de tiña del cuero cabelludo zoófila en muchos países.

El favo o tiña favosa, la infección causada por *T. schoenleinii,* presenta manifestaciones clínicas características. Hace tiempo era frecuente

TABLA 267-2 Distribución de las especies de *Trichophyton* y *Microsporum* causantes de tiña del cuero cabelludo

Dermatofito	***Distribución***
Trichophyton gourvilii	África Central
Trichophyton tonsurans	Norteamérica y Centroamérica (Europa: algunas ciudades del interior)
Trichophyton soudanense	África Central y Occidental
Trichophyton schoenleinii	África del Norte (Estados Unidos, Oriente Medio, Sudáfrica, Sudamérica [esporádico])
Trichophyton verrucosum	Europa
Trichophyton violaceum	Subcontinente indio, Oriente Medio, África del Norte
Trichophyton yaoundei	África Central
Microsporum audouinii	Centroamérica, África Occidental (infrecuente en Europa)
Microsporum canis	Por todo el mundo, pero infrecuente en India y Lejano Oriente
Microsporum ferrugineum	África Central, Lejano Oriente

en Europa, pero ahora casi ha desaparecido de muchas regiones, aunque aún existen bolsas de infección en zonas del África Subsahariana. Una de las manifestaciones de esta enfermedad es la presencia de costras o escútulas en el cuero cabelludo. Invade los cabellos, pero la caída se retrasa porque no produce daño estructural hasta una fase avanzada de la evolución de la enfermedad. Aunque la tiña del cuero cabelludo suele ser una enfermedad infantil, en ocasiones afecta a mujeres adultas.

Los dermatofitos que producen trastornos en el cuero cabelludo pueden estar presentes en la superficie cutánea sin invadir la piel ni el pelo. Una pequeña proporción de portadores desarrolla la infección en 6 meses, otros eliminan el hongo y el resto mantiene ese estado[16]. Es probable, no obstante, que algunos portadores sean simplemente pacientes con infecciones limitadas, pero no detectadas.

Incidencia por edad. La tiña del cuero cabelludo es sobre todo una enfermedad infantil y es excepcional tras la pubertad. En ocasiones, esta infección puede afectar a adultos y se acompaña de alopecia cicatricial. Se piensa que la razón del predominio infantil de la enfermedad es la presencia de ácidos grasos de cadena media (C_8 a C_{12}) en el sebo que inhiben el crecimiento de los dermatofitos después de la pubertad. Por el contrario, la tiña del pie suele afectar a adolescentes o a adultos jóvenes[17]. En ocasiones hay infecciones del pie en niños pequeños, aunque en este grupo de edad las uñas pueden estar invadidas sin infección cutánea concomitante.

PATOGENIA

La transferencia de microorganismos infectivos desde el suelo, otros animales o seres humanos se produce mediante artrosporas, que son células vegetativas con paredes celulares gruesas formadas por hifas de dermatofitos in vitro e in vivo. Es probable que estas estructuras se desprendan del huésped primario mediante la descamación de las escamas cutáneas o del pelo. Se ha demostrado que las artrosporas de los dermatofitos pueden sobrevivir durante un período de tiempo considerable fuera del huésped, en algunos casos más de 15 meses. No es necesario un contacto directo con la persona infectada para que se produzca la dermatofitosis. No se conoce bien el propio proceso de contagio, pero parece que tras la adhesión de las células fúngicas a los queratinocitos se produce la invasión cutánea in vitro, un proceso que es máximo después de unas 2-3 horas. Los queratinocitos de distintas zonas no parecen diferir en su capacidad de unión a las artrosporas. La germinación posterior provoca la invasión[18].

La susceptibilidad a la infección no es universal. Los estudios en ratones con infección experimental por *T. quinckeanum* han demostrado una considerable variación entre las cepas en cuanto a la susceptibilidad a la dermatofitosis[19]. En el ser humano parece que la susceptibilidad a la tiña imbricada está mediada por un gen autosómico recesivo, según los estudios de población realizados en tribus de Papúa Nueva Guinea[20]. No se han realizado investigaciones similares de otras infecciones más frecuentes, aunque los casos familiares de dermatofitosis hacen suponer la existencia de susceptibilidad genética. No se conocen los factores que determinan la susceptibilidad individual a la dermatofitosis, pero las diferencias de composición de los ácidos grasos inhibidores presentes en el sebo podrían ser una explicación (v. antes). Otros factores de la superficie cutánea que se consideran relevantes para determinar el pronóstico de la infección son la presión local de dióxido de carbono y la presencia de humedad superficial, así como de transferrina no saturada. Tras la invasión, los dermatofitos segregan proteinasas como metaloproteinasas con zinc, que facilitan la penetración[21]. En ratones y cobayas con infección experimental, la respuesta inflamatoria a la dermatofitosis es máxima tras 9-16 días, y después de este plazo desaparece la infección. El principal elemento eferente de la resistencia inmunológica es el linfocito T. Los estudios en ratones con infecciones por *T. quinckeanum* han demostrado que es posible transmitir la resistencia a ratones sometidos a irradiación subletal con linfocitos T portadores del fenotipo de linfocitos T inductores de cooperadores (Thy-1)[19]. Se puede detectar actividad linfocítica supresora en las células de los ganglios linfáticos de drenaje en el acmé de la infección. No es posible transmitir inmunidad mediante anticuerpos a animales sin exposición previa al patógeno. Aunque resulta difícil extrapolar estos hallazgos al ser humano infectado, existen indicios de que la cinética de la respuesta inmunitaria en nuestra especie es similar. Por ejemplo, el desarrollo de hipersensibilidad retardada en niños con tiña del cuero cabelludo adquirida de forma natural y causada por *T. tonsurans* se correlaciona con la recuperación. Los seres humanos con infección experimental desarrollan tanto reacciones cutáneas de tipo retardado a la tricofitina como respuestas blastógenas de linfocitos T al recuperarse[22]. Los pacientes con infecciones crónicas por *T. rubrum* o *T. concentricum* parecen tener unas respuestas mediadas por linfocitos T defectuosas, y los pacientes con infecciones por dermatofitos persistentes muestran un perfil de citocinas indicativo de una respuesta de linfocito T cooperador de tipo 2 (Th2)[23]. Estas observaciones sugieren que la activación apropiada de los linfocitos T es fundamental para recuperarse de una dermatofitosis.

La vía aferente de la respuesta inmunitaria depende de las células de Langerhans epidérmicas, que actúan como células presentadoras de antígenos en cultivos mixtos con linfocitos humanos. El mecanismo por el que los linfocitos T afectan a la recuperación se conoce peor. Los fagocitos, sobre todo los neutrófilos y, en menor grado, los macrófagos, pueden destruir los dermatofitos tanto de forma intracelular como extracelular, principalmente por vías oxidativas[19]. Se ha demostrado que los antígenos de los dermatofitos son quimiotácticos para los leucocitos humanos y pueden activar la vía alternativa del complemento. Sin embargo, excepto en la tiña inflamatoria, no es habitual observar neutrófilos como parte del infiltrado inflamatorio en la dermatofitosis, por lo que deben participar otros mecanismos de depuración fúngica. Se ha demostrado que durante la infección aumenta el recambio epidérmico. Aunque esto también sucede en el injerto heterólogo de piel en ratones deficientes en linfocitos T *(nu/nu),* lo que indica la existencia de una respuesta intrínseca, es máximo en el momento de la mayor intensidad de la respuesta inmunitaria[24]. Es posible que la eliminación de los dermatofitos se consiga también mediante un aumento de la descamación del estrato córneo y que el sistema inmunitario amplifique una respuesta epidérmica endógena a la infección.

Las diferentes especies de dermatofitos tienen distintas capacidades para provocar la respuesta inmunitaria, ya que algunos microorganismos, como *T. rubrum,* causan infecciones crónicas o recidivantes, mientras que otros, como *T. verrucosum,* producen resistencia a largo plazo frente a la reinfección. Algunos dermatofitos producen glucopéptidos, que son capaces de inhibir de forma reversible la blastogénesis de linfocitos T in vitro[5]. Esto podría ser responsable de la modulación inmunitaria in vivo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La lesión arquetípica de la dermatofitosis es un parche anular con descamación y un borde elevado con un grado variable de inflamación y con el centro habitualmente menos inflamado que el borde. La palabra *tiña* se emplea para denominar las infecciones por dermatofitos, y suele ir acompañada de la descripción en latín de la localización. Así, *tinea pedis* es una infección de los pies y *tinea capitis,* del cuero cabelludo. El término *tinea incognito* se emplea para describir las infecciones carentes de las características habituales de la dermatofitosis, debido con frecuencia a la aplicación inapropiada de cremas de corticoides. La enfermedad asociada a inmunodepresión, incluyendo la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), afecta a la expresión clínica de la dermatofitosis. La consecuencia suele ser menos descamación con foliculitis más prominente y formación de pústulas.

El aspecto clínico de la infección varía según su localización, la especie de hongo responsable y la respuesta inmunitaria del huésped. Los hongos zoófilos suelen producir lesiones inflamatorias, y en algunos casos pueden formarse grandes lesiones pustulosas (queriones). Por el contrario, las lesiones causadas por los dermatofitos antropófilos suelen mostrar escasa inflamación y pueden cronificarse (v. «Patogenia»).

Tiña del pie

Esta infección suele estar causada por *T. rubrum* o *T. interdigitale* (parte del complejo *T. mentagrophytes*) y, con menos frecuencia, por *E. floccosum*. La infección comienza por lo general en los espacios interdigitales laterales del pie o en la superficie plantar de las caras laterales de los dedos. El síntoma principal es el prurito, aunque su intensidad es variable. La piel suele agrietarse y puede estar muy macerada. En algunos casos, sobre todo cuando el responsable es

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

T. mentagrophytes, se forman ampollas y el prurito es muy intenso. La infección puede propagarse también al dorso de los pies, por lo general en su zona lateral. La afectación de la planta es frecuente en las infecciones por *T. rubrum,* y parte o toda la planta está eritematosa y cubierta de escamas secas. Esto es más llamativo en los bordes laterales de la planta, lo que a veces se denomina infección de *tipo seco* o en *mocasín*. También pueden formarse vesículas plantares en pequeñas agrupaciones. La evolución de la infección es variable. En las formas no inflamatorias, la descamación interdigital suele ser intermitente o crónica, mientras que, cuando se forman vesículas, la infección suele desaparecer, pero puede reaparecer varios meses después. Las complicaciones principales de la tiña del pie son la celulitis bacteriana y la invasión fúngica de las uñas (onicomicosis) o de la piel del dorso del pie y de la pierna.

La tiña del pie suele afectar a adultos jóvenes o a adolescentes. Es especialmente frecuente en instituciones o lugares donde se comparten los cuartos de baño. Las manifestaciones clínicas de la infección son distintas en los pacientes con trastornos de los linfocitos T, en los que suele existir una diseminación extensa de las lesiones hacia la superficie dorsal del pie.

La descamación interdigital suele denominarse *pie de atleta*, aunque diversos microorganismos pueden ocasionar signos clínicos similares. El eritrasma debido a *Corynebacterium minutissimum* puede producir descamación y, sobre todo, maceración interdigital. Bacterias gramnegativas como *Pseudomonas* y *Proteus* spp. pueden contribuir a las lesiones interdigitales en los pacientes con espacios muy estrechos o que trabajan inmersos en agua. Estos microorganismos pueden sustituir a los dermatofitos originales en esta zona, y originar una infección denominada *dermatofitosis compleja*[25]. *Staphylococcus aureus* puede provocar infecciones secundarias del pie, pero éstas comienzan de forma característica en el dorso del pie a la altura de los dos primeros dedos. Los mohos *Scytalidium dimidiatum* (antes *Hendersonula toruloidea*) y *S. hyalinum* pueden producir descamación interdigital, así como una enfermedad ungueal y una afectación plantar indistinguible de las infecciones de tipo seco causadas por los dermatofitos. La aparición de grietas entre los dedos provoca celulitis en pacientes predispuestos como los que sufren linfedema crónico.

Tiña inguinal

Los dermatofitos que producen con más frecuencia infecciones en la región inguinal son *T. rubrum* y *E. floccosum*. Esta infección se denomina también *picor del jockey* (tiña crural). La infección comienza con descamación e irritación inguinal. La erupción suele afectar a la cara anterior de los muslos y, con menos frecuencia, al escroto. El borde de avance que se extiende a los muslos es prominente y puede contener pápulas y pústulas foliculares. La infección también puede propagarse a la hendidura anal. Aunque es una enfermedad propia de varones adultos jóvenes, también puede afectar a las mujeres, sobre todo en los trópicos, donde la infección se extiende en forma de banda alrededor de la cintura.

La tiña inguinal, igual que la del pie, puede producir brotes en grupos de personas que viven en comunidad, como el caso de los campamentos militares. En los pacientes con tiña inguinal también pueden estar infectados los espacios interdigitales de los pies.

El eritrasma inguinal también puede causar una erupción pruriginosa localizada. Sin embargo, el borde de avance es menos prominente que en la tiña inguinal y la erupción está cubierta por finas arrugas. El eritrasma muestra una fluorescencia rosada bajo la luz de Wood. La candidiasis inguinal también puede imitar una tiña inguinal, pero un signo relevante de la presencia de *Candida* es la aparición de pequeñas pústulas satélites más allá del borde libre de la erupción. La psoriasis flexural produce una erupción eritematosa intensa con descamación uniforme en la ingle y suele afectar al menos a otra zona con las placas psoriásicas típicas.

Tiña corporal

La tiña corporal *(tinea corporis)* es una de las enfermedades cutáneas que con más frecuencia recibe un diagnóstico equivocado. Esta infección es infrecuente en los climas templados, aunque es más frecuente en los trópicos. Por lo general, esta dermatofitosis produce distintas manifestaciones clínicas. La mayoría de las lesiones tienen un borde prominente que puede contener pústulas o pápulas foliculares y el centro de la lesión suele estar menos inflamado y descamado (fig. 267-1). Las localizaciones más frecuentes son el tronco y las

Figura 267-1 Tiña corporal inflamatoria por *Trichophyton erinacei* (parte del complejo *T. mentagrophytes*).

piernas. El prurito es variable y las lesiones pueden ser únicas o múltiples. Por lo general, las infecciones causadas por los dermatofitos antropófilos como *T. rubrum* son menos inflamatorias y están peor delimitadas, por lo que en algunos pacientes es necesario buscar con atención el borde para delimitar la erupción. Las lesiones suelen ser hiperpigmentadas en la piel pigmentada. Por el contrario, las infecciones zoófilas, como las causadas por *M. canis* y *T. verrucosum,* son más inflamatorias, y las lesiones pueden estar elevadas y contener pústulas. Las infecciones causadas por *M. gypseum* también suelen ser inflamatorias y pueden tener un aspecto rojo ladrillo.

Estos cuadros clínicos varían según la zona infectada. Las infecciones por *T. rubrum* en las zonas inferiores de las piernas pueden originar nódulos profundos únicos o múltiples que pueden imitar al eritema nudoso[26]. La piel suprayacente aparece seca, eritematosa y descamada, lo que es un signo útil para el diagnóstico correcto. Esta forma de infección, que se denomina *foliculitis nodular,* se produce tras la invasión por el hongo de los folículos pilosos de las zonas inferiores de las piernas. Afecta con más frecuencia a las mujeres. En las personas con defectos funcionales de los linfocitos T, la descamación suele ser mínima y la erupción de la tiña corporal consiste en pápulas o pústulas agrupadas sin un eritema significativo.

La tiña corporal puede aparecer a cualquier edad, aunque en los países templados es más frecuente en la infancia y se asocia a infecciones zoófilas.

En el diagnóstico diferencial de la tiña corporal hay que considerar varios trastornos diferentes, como el eczema y la psoriasis o el eritema anular. Los aspectos destacados que hay que identificar son el borde descamado anular de las lesiones y la prominencia folicular, que son rasgos característicos de las dermatofitosis. No obstante, puede ser necesario tomar muestras mediante raspado para su cultivo en el laboratorio cuando existan dudas.

Tiña imbricada

Ésta es una variante de la tiña corporal causada por *T. concentricum*. En la tabla 267-2 se muestra la distribución geográfica de esta enfermedad. Los pacientes pueden infectarse a cualquier edad, aunque suele afectar a los lactantes y los niños pequeños. La característica principal de la erupción es la formación de placas escamosas anulares concéntricas

Figura 267-2 **Lesiones iniciales de la tiña imbricada en las que se aprecian los primeros signos de los anillos concéntricos.**

(fig. 267-2) en zonas corporales extensas que se unen para formar frentes de descamación[14]. Existen otras variedades clínicas de tiña imbricada, como la variedad descamativa difusa, en la que predominan grandes escamas cutáneas. La enfermedad toma el nombre *imbricada* (en latín, «embaldosada») de su cuadro clínico. Otros pacientes pueden presentar lesiones liquenificadas pruriginosas en los antebrazos. Puede haber afectación facial, así como de las caras laterales de los dedos de la mano, pero suele respetar los pies, el cuero cabelludo, las axilas y las ingles. Es difícil confundir la tiña imbricada con otras enfermedades, y los habitantes de las zonas endémicas reconocen con facilidad el aspecto de la infección y tienen nombres específicos para ella. En Papúa Nueva Guinea se denomina *sipoma* o *grille*.

Tiña de la mano

El término *tiña de la mano (tinea manuum)* se emplea para las infecciones por dermatofitos que afectan a esta localización. En algunos pacientes pueden afectar al dorso de la mano, pero lo más frecuente es que afecten a la superficie palmar. Una de las características de la infección de tipo seco en esta localización es que sólo se afecta una palma, aunque en algunos pacientes se pueden afectar ambas. Las manifestaciones clínicas son idénticas a las de las infecciones de tipo seco de las plantas de los pies. La causa habitual es *T. rubrum,* y a menudo afecta a los pies además de a las manos.

Las dermatofitosis que afectan a la palma pueden confundirse con eczema, pero la distribución unilateral de la infección y los frecuentes hallazgos acompañantes, como onicomicosis y tiña del pie, son pistas útiles. Los pacientes con queratodermia palmoplantar (tilosis) son especialmente susceptibles a la sobreinfección de las palmas y las plantas por dermatofitos[27]. Puede ser difícil identificar esta complicación, pero la piel puede presentar vesículas y la mano suele picar. En estos pacientes pueden estar implicados otros hongos distintos de *T. rubrum*.

Tiña facial

Las infecciones faciales por dermatofitos suelen estar causadas por los mismos microorganismos asociados a la tiña corporal. Las infecciones causadas por *T. rubrum* en esta región a menudo son especialmente difíciles de identificar (tinea incognito). La piel facial se vuelve pruriginosa y eritematosa, pero puede ser difícil identificar el borde de la erupción (fig. 267-3). Algunos pacientes notan que la erupción facial empeora por la exposición al sol. En otros casos, las lesiones son más llamativas y afectan a las orejas. La tiña facial es más frecuente en los pacientes con SIDA.

La tiña de la barba, una infección del cuello y de la zona de la barba, puede producir pústulas e inflamación porque suele estar causada por microorganismos zoófilos, como *T. verrucosum*. Está más localizada que la sicosis de la barba, producida por *S. aureus*. Esta diferencia es útil para distinguir los dos trastornos.

Tiña del cuero cabelludo

La tiña del cuero cabelludo o tiña de la cabeza es una enfermedad infantil. Su prevalencia es muy variable en las diferentes regiones del mundo. La enfermedad está muy extendida en algunas zonas urbanas de Estados Unidos, África y Europa. Esta tiña es frecuente también en algunas zonas de India. En el norte de Europa, la enfermedad es esporádica. Los motivos principales de estas diferencias en la prevalencia de la infección en las distintas localidades son la naturaleza de los microorganismos infectivos y la disponibilidad de medidas de control. Las infecciones endémicas que afectan a un número elevado de niños se asocian a microorganismos antropófilos y la enfermedad esporádica, a hongos zoófilos. La tiña del cuero cabelludo suele clasificarse según el tipo de invasión del tallo del pelo. Las infecciones por dermatofitos en las que se forman artrosporas en el exterior del tallo del pelo se denominan infecciones de tipo *ectotrix,* y aquellas en las que se forman esporas dentro del pelo se denominan infecciones de tipo *endotrix*. En las infecciones por *T. schoenleinii,* los hongos invaden la médula del pelo, pero después desaparecen y dejan túneles que contienen aire dentro del tallo del pelo (patrón «fávico»). Aunque se identifica como una enfermedad infantil, los adultos expuestos a las infecciones por *T. tonsurans* y los pacientes con SIDA pueden presentar tiña del cuero cabelludo.

El rasgo clínico principal de las dermatofitosis del cuero cabelludo es el aspecto escamoso de esta zona, que se asocia a un grado variable de eritema, inflamación y alopecia. En algunos casos, la infección es muy

Figura 267-3 **Tiña facial causada por *Trichophyton rubrum*.**

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

similar a la dermatitis seborreica o a la caspa del cuero cabelludo. La infección suele ser pruriginosa. Un rasgo patognomónico es la alopecia. En las infecciones de tipo ectotrix, los cabellos se rompen unos milímetros o algo más por encima de la superficie cutánea (fig. 267-4). Los pelos rotos o infectados también están algo hinchados y tienen un aspecto desvitalizado. En las infecciones de tipo endotrix, los cabellos parasitados se rompen a nivel de la superficie cutánea. En algunas infecciones de tipo endotrix pueden verse muñones dispersos en las zonas de alopecia (tiña con puntos negros). En estos casos, la inflamación puede ser mínima. Un elemento adicional en la tiña del cuero cabelludo es el grado variable de inflamación, pero en algunos casos toda la zona se llena de pústulas y se cubre por una escama gruesa o una costra exudativa. Con frecuencia predomina uno de estos elementos en el cuadro clínico. Por ejemplo, en algunos niños la alopecia es escasa y la infección parece una dermatitis seborreica. Asimismo, en algunas infecciones de tipo ectotrix aparece una forma pustulosa de dermatofitosis (querión). Esto es menos frecuente en las infecciones de tipo endotrix. En la mayoría de los casos de querión, las pústulas no son un signo de infección bacteriana secundaria[28], aunque esto puede suceder bajo las costras adherentes.

La tiña del cuero cabelludo es infrecuente en los adultos, aunque se han identificado diversos hongos como *T. tonsurans* o *T. violaceum*. En los adultos se ha relacionado con la alopecia cicatricial de etiología desconocida (seudopelada).

En la tiña favosa se produce el mismo proceso, pero una característica clínica destacada es la formación de una costra inflamatoria, o escútula, formada por neutrófilos y un exudado seroso alrededor de cada tallo del pelo. Con el tiempo se fusionan sobre la superficie del cuero cabelludo, de forma que el pelo parece estar unido por una costra gruesa que se describe con olor a humedad. En muchos pacientes, los signos son indistinguibles de los observados en otras formas de tiña del cuero cabelludo. Dos peculiaridades adicionales de la tiña favosa son la pérdida tardía de los cabellos y una tendencia a desarrollar alopecia cicatricial. La infección puede persistir en la vida adulta, sobre todo en las mujeres.

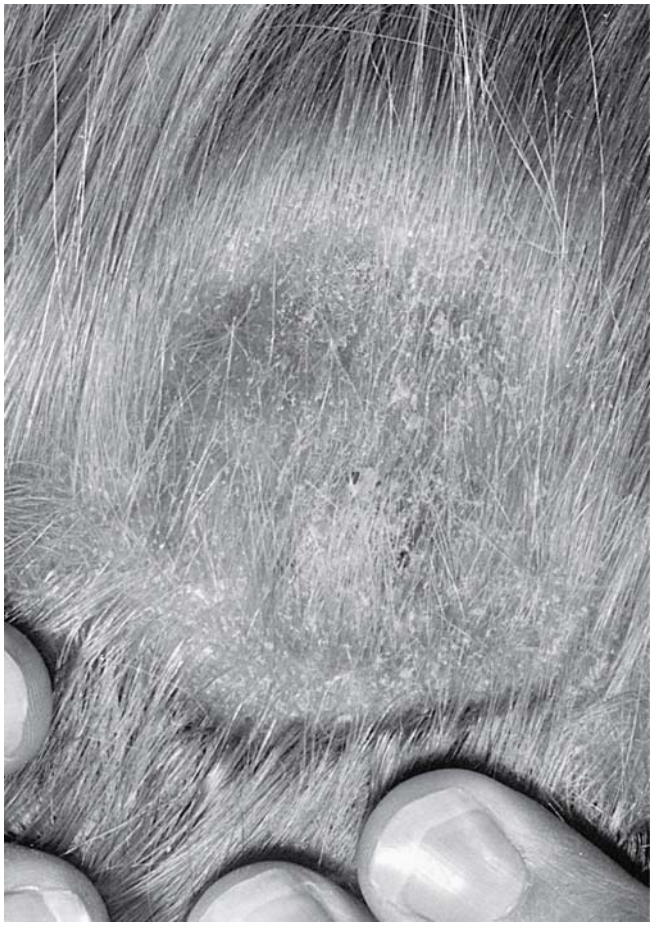


Figura 267-4 Tiña del cuero cabelludo con infección de tipo ectotrix del pelo causada por *Microsporum canis*.

La tiña del cuero cabelludo no tratada suele remitir de forma espontánea tras la pubertad. La alopecia permanente es infrecuente, a menos que haya habido una intensa respuesta inflamatoria o el paciente tenga tiña favosa. Se produce una recuperación sorprendente del pelo, incluso en los niños con querión grave.

Hay que distinguir la tiña del cuero cabelludo de la dermatitis seborreica, que suele afectar a niños mayores y no produce pérdida del pelo. La alopecia areata también origina zonas circunscritas de alopecia, pero no descamación, y produce cabellos en forma de «signo de admiración» (pelos que se afilan desde el extremo roto hacia la superficie cutánea) que son patognomónicos de este trastorno.

Onicomicosis causada por dermatofitos

La onicomicosis, o infección fúngica de las uñas, afecta habitualmente a las personas con infecciones adyacentes de los dedos del pie o de la piel palmar, excepto en los casos infrecuentes de infección ungueal en la infancia, en los que puede producirse una invasión de la placa ungueal sin afectación cutánea. Existen varios patrones distintos de invasión de la placa ungueal[29].

La presentación clínica más frecuente es la onicomicosis distal y subungueal, en la que la placa ungueal es invadida desde los bordes lateral y distal. Suele existir un engrosamiento asociado de la uña, que se vuelve blanca, amarilla o marrón. Este último color es más frecuente en los casos excepcionales de onicopatía por *T. mentagrophytes*. En la onicomicosis producida por hongos de tipo endotrix del cuero cabelludo como *T. soudanense,* el engrosamiento puede ser mínimo y la superficie de la uña está picada con pequeñas fisuras[30]. La causa más frecuente de onicomicosis es *T. rubrum,* que suele acompañar a una enfermedad crónica, y la infección afecta a toda la placa ungueal.

La onicomicosis blanca superficial se produce cuando la placa ungueal es invadida desde la cara superior, que al final se cubre con placas blancas friables. Otros hongos, como *Fusarium* spp., producen con frecuencia este patrón de invasión ungueal, pero puede evolucionar a una penetración más profunda. Sin embargo, en su forma pura, la onicomicosis blanca superficial se debe a *T. mentagrophytes* y también puede acompañar a la onicomicosis distal y subungueal en algunas infecciones por *T. rubrum*. También puede acompañar a una onicomicosis subungueal proximal (descrita más adelante).

De forma excepcional, la invasión parece originarse en la zona proximal de la placa ungueal. Esto suele ser un signo de recidiva en las uñas tratadas, pero también se ha descrito una invasión de la placa ungueal proximal con diseminación rápida en los pacientes con SIDA[31]. Los patrones de infección difieren con estrías o zonas continuas de infección que pueden estar causadas por dermatofitos o por hongos no dermatofitos como *Fusarium* spp.

La onicomicosis puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente con el curso de los años. Afecta por igual a varones y a mujeres.

Hay que distinguir esta infección de la onicomicosis causada por *Candida*, en la que existe un ligero engrosamiento de la placa ungueal, pero es infrecuente la infección de los dedos de los pies. Las infecciones por *Scytalidium* también pueden invadir la placa ungueal y es difícil distinguirlas de las causadas por dermatofitos, aunque la placa ungueal no suele estar muy engrosada y puede estar muy socavada, y la invasión afecta de modo predominante al borde lateral de la placa en las fases iniciales de la enfermedad. La psoriasis ungueal también produce onicólisis, pero es habitual que la placa ungueal presente pequeños agujeros.

Infecciones profundas por dermatofitos

En casos excepcionales, los pacientes inmunocomprometidos o las personas aparentemente sanas sufren infecciones por dermatofitos en las que los hongos invaden los tejidos subcutáneos a través de los vasos linfáticos, y causan habitualmente grupos de granulomas, linfedema (fig. 267-5) y fístulas con secreción[32]. En algunos casos, en los cortes histológicos pueden observarse grupos de hifas fúngicas similares a las presentes en los eumicetomas. Estas hebras de

«seudomicetoma» por dermatofitos pueden estar rodeadas por abscesos con neutrófilos, pero con frecuencia las hifas del hongo están en el interior de células gigantes en los cortes de tejido. Las infecciones profundas por dermatofitos pueden extenderse aún más hasta afectar a los ganglios linfáticos de drenaje u a otros órganos, como el hígado y el encéfalo, y pueden resultar mortales.

Reacciones dermatofítides

Los mecanismos inmunitarios en la dermatofitosis pueden provocar la aparición de erupciones secundarias denominadas *dermatofítides*. La más frecuente es un tipo de eczema vesicular agudo o ponfólice en las manos y en los pies de los pacientes con tiña inflamatoria de los pies, sobre todo causada por *T. mentagrophytes*. Se cree que estos fenómenos están vinculados si la infección original por el dermatofito presenta signos inflamatorios antes de que aparezca la erupción secundaria, si esta última es máxima en el pie afectado y si el paciente presenta una intensa reacción de hipersensibilidad retardada a la tricofitina intradérmica. La histología de esta dermatofítide es igual a la del eczema. En los pacientes con tiña inflamatoria de la cabeza o corporal se observa una segunda forma de dermatofítide, que suele estar causada por microorganismos zoófilos. Consiste en pequeñas pápulas foliculares, algunas de las cuales son necróticas. Se trata de una forma de vasculitis cutánea que suele remitir de forma espontánea. Ambas reacciones pueden estar desencadenadas por el tratamiento antifúngico. Otras formas menos frecuentes de dermatofítides son el eritema anular y el eritema nudoso.

Los pacientes con invasión folicular por dermatofitos pueden desarrollar un granuloma residual en las fases avanzadas de la enfermedad denominado granuloma de Majocchi. Suele ser estéril, aunque en ocasiones pueden verse fragmentos de micelio en los cortes histológicos, y desaparece despacio con el tiempo.

Figura 267-5 **Dermatofitosis profunda en la que una infección por *Trichophyton rubrum* ha provocado linfedema unilateral por invasión de los vasos linfáticos.**

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

En algunos casos es posible realizar un cribado de los pacientes con infecciones del cuero cabelludo mediante una fuente de luz ultravioleta con filtro (luz de Wood). Las infecciones causadas por *Microsporum* spp. producen una fluorescencia verde. Sin embargo, las infecciones por *Trichophyton* no producen fluorescencia, con excepción de la tiña favosa, en la que los cabellos son amarillentos. Los cabellos fluorescentes están infectados y, aparte de su uso como método de cribado, la exploración con luz de Wood puede resultar útil como método para seleccionar los cabellos para microscopia y cultivo.

El diagnóstico de laboratorio de las dermatofitosis depende del análisis y del cultivo de las muestras de raspado o recorte de las lesiones. Es importante obtener muestras del borde de las lesiones cutáneas y de las uñas infectadas. En el caso de los cabellos infectados, es mejor obtener los extremos fragmentados y pueden extraerse con pinzas sin un traumatismo excesivo. Hay que permitir que el material se ablande mediante inmersión en hidróxido potásico al 10-20% antes de examinarlo al microscopio. Las uñas suelen tardar hasta dos horas en reblandecerse, aunque es posible acelerar el proceso mediante un ligero calentamiento. Las hifas de los hongos pueden verse como cadenas de artrosporas en escamas o recortes aclarados. También puede emplearse el blanqueador fluorescente calcoflúor para teñir los hongos, pero en ese caso hay que observar las preparaciones con microscopia de fluorescencia. No obstante, esto puede facilitar la identificación de muestras positivas.

Los dermatofitos que infectan el pelo presentan aspectos característicos que son útiles para su identificación. Algunos forman artrosporas en el exterior del tallo del pelo (infecciones de tipo ectotrix). Las esporas pequeñas pueden verse si se enfoca el microscopio en el borde del tallo del pelo seccionado. La mayoría de las especies patógenas de *Microsporum* que producen tiña del cuero cabelludo presentan pequeñas artrosporas agrupadas alrededor del exterior del pelo. Por el contrario, pocas especies de *Trichophyton* forman esporas de tipo ectotrix, pero las que lo hacen, como *T. verrucosum,* producen artrosporas grandes. La mayoría de las especies de *Trichophyton* que producen tiña del cuero cabelludo forman artrosporas en el interior del tallo del pelo (infección de tipo endotrix). Con cierta práctica es posible realizar una identificación preliminar del género de hongo más probable basada en la microscopia del pelo infectado. *T. schoenleinii* invade el pelo, pero las hifas desaparecen y dejan espacios de aire en el interior del tallo del pelo.

También puede hacerse un cultivo de las muestras de raspado y de los recortes de las uñas. El aislamiento primario se realiza a temperatura ambiente, por lo general en agar de Sabouraud con antibióticos (penicilina-estreptomicina o cloranfenicol) y cicloheximida, un antifúngico que inhibe el crecimiento de los hongos contaminantes ambientales. En el caso de enfermedad ungueal se deben usar medios sin cicloheximida, porque ciertos hongos como *Scytalidium,* que pueden infectar las uñas, son sensibles a ésta. La mayoría de los dermatofitos pueden identificarse en 2 semanas, aunque *T. verrucosum* crece mejor a 37 °C y es posible que sólo haya formado colonias pequeñas y granulares en este período. La identificación depende de la morfología macro- y microscópica de las colonias. En algunos casos es necesario utilizar otras pruebas con requerimientos nutricionales y la penetración del pelo in vitro para confirmar la identificación. El diagnóstico molecular de las dermatofitosis está poco desarrollado, aunque se ha utilizado con este objetivo.

Por lo general, la identificación de los dermatofitos en el material cutáneo es sencilla y merece la pena el esfuerzo necesario para obtener las muestras. Es de especial utilidad en las infecciones del cuero cabelludo, en las que se debe identificar la causa probable de la infección.

TRATAMIENTO

El método habitual para tratar las infecciones por dermatofitos es con fármacos tópicos si es posible, pero la mayoría de las infecciones ungueales y todas las del pelo, así como las dermatofitosis generalizadas, precisan tratamiento por vía oral (tabla 267-3)[33].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los principales fármacos tópicos empleados en estas infecciones son sustancias con actividad antifúngica específica. En ocasiones se utilizan fármacos queratolíticos como la pomada de Whitfield (ácidos salicílico y benzoico). Antes, el tratamiento se basaba en sustancias como colorantes con una débil actividad antifúngica, como el verde brillante y la pintura de Castellani (magenta y resorcinol). Ahora existe un grupo numeroso de antifúngicos específicos que pueden utilizarse en las dermatofitosis, aunque su uso se limita en gran medida a la tiña del pie. Entre ellos destacan fármacos como la clorfenesina, el undecilenato y el tolnaftato, disponibles en crema o, en algunos casos, en polvo. Existen pocos estudios comparativos sobre su eficacia relativa. No obstante, son eficaces en los casos no complicados. Los más utilizados son los antifúngicos azoles, como el miconazol, el clotrimazol, el econazol, el tioconazol, el ketoconazol, el oxiconazol, el bifonazol, el isoconazol y el fenticonazol[34]. Son activos frente a los hongos habituales de la piel y muchos se pueden administrar una vez al día. Otros antifúngicos potentes utilizados en el tratamiento de las dermatofitosis son la ciclopiroxolamina, la terbinafina, la butenafina y la naftifina. Es difícil elegir entre los diferentes grupos farmacológicos basándose en estudios comparativos bien diseñados.

Por lo general, el tratamiento tópico de la tiña del pie debe prolongarse durante un mínimo de 2 y probablemente 4 semanas. La terbinafina tópica puede utilizarse para eliminar las lesiones de la tiña del pie en 1-7 días y también se emplea como una solución formadora de película en dosis única aplicada en las plantas de los pies. La tiña inguinal suele responder en 2-3 semanas desde el comienzo del tratamiento. Es posible utilizar algunos azoles tan sólo una vez al día. El tratamiento tópico suele ser ineficaz en las infecciones ungueales y del cuero cabelludo, aunque se han notificado curaciones de infecciones ungueales con azoles por vía tópica. Existen otros tres preparados de posible utilidad para la onicomicosis. El primero es aplicar una solución tópica ungueal de tioconazol al 28%, que logra una remisión clínica y micológica por sí sola o en combinación con la griseofulvina oral. El segundo es una combinación de urea al 40% y bifonazol. La urea es un potente hidratante y ablanda la uña si se aplica de forma oclusiva. Puede utilizarse una pasta de urea al 40% para erradicar las zonas de infección residual tras el tratamiento de la onicomicosis por vía oral[35]. Esta combinación también puede ser útil como complemento al tratamiento por vía oral de la enfermedad ungueal. Por último, las soluciones con potenciadores de la penetración, como ciclopiroxolamina y amorolfina usados como laca de uñas, son eficaces en algunos casos iniciales de infección ungueal por dermatofitos y *Candida,* y pueden aplicarse una o dos veces a la semana, o como tratamiento combinado con fármacos por vía oral en las infecciones graves[36].

TABLA 267-3 Tratamiento de las dermatofitosis

Dermatofitosis, forma clínica	*Tratamiento*
Tiña del pie	
• Interdigital	*Crema/pomada tópica:* terbinafina, imidazoles (miconazol, econazol, clotrimazol, etc.), ácido undecenoico, tolnaftato
• «Tipo seco»	*Oral:* terbinafina, 250 mg/día durante 2-4 semanas; itraconazol, 400 mg/día una semana al mes (repetir si es necesario); fluconazol, 200 mg a la semana durante 4-8 semanas
Tiña corporal	*Crema/pomada tópica:* terbinafina, imidazoles (p.ej., miconazol, econazol, clotrimazol)
• Lesiones pequeñas bien definidas	*Oral:* terbinafina, 250 mg/día durante 2 semanas; itraconazol, 200 mg/día durante 1 semana; fluconazol, 250 mg a la semana durante 2-4 semanas
• Lesiones más grandes	Griseofulvina, 10-20 mg/kg/día durante 6 semanas
Tiña del cuero cabelludo	Terbinafina • <20 kg: 62,5 mg/día • 20-40 kg: 125 mg/día • >40 kg: 250 mg/día Itraconazol: 4-6 mg/kg dosis pulsada semanal
Onicomicosis	Fluconazol, 3-8 mg/kg dosis pulsada semanal
• Uñas de los dedos de las manos	Terbinafina, 250 mg/día durante 6 semanas Itraconazol, 400 mg/día durante 1 semana al mes; repetir 2-3 meses Fluconazol, 200 mg a la semana durante 8-16 semanas
• Uñas de los dedos de los pies	Terbinafina, 250 mg/día durante 12 semanas Itraconazol, 400 mg/día durante 1 semana al mes; repetir 2-4 meses Fluconazol, 200 mg a la semana durante 12-24 semanas

Los principales fármacos antifúngicos por vía oral utilizados para las dermatofitosis son la terbinafina, el itraconazol y el fluconazol. La griseofulvina es un tratamiento alternativo, pero sigue siendo de elección en la mayoría de los casos de tiña del cuero cabelludo. La terbinafina se administra a dosis de 250 mg/día durante 2 semanas para la tiña inguinal o corporal, durante 6 semanas para la infección ungueal de las manos y durante 12 semanas para las infecciones de las uñas de los pies. Produce remisiones rápidas y duraderas en las dermatofitosis de tipo seco y en otras infecciones cutáneas. El itraconazol puede administrarse de forma continua a dosis de 200 mg/día y es curativo para la tiña inguinal o corporal en 1 semana. También puede utilizarse el fluconazol como tratamiento de las dermatofitosis, pero los protocolos habituales emplean 150-300 mg a la semana para las infecciones cutáneas. Los tres fármacos se toleran bien y presentan un riesgo bajo de lesión hepática (inferior a 1:70.000). De modo excepcional, la terbinafina puede alterar el sentido del gusto. Todos son eficaces, aunque hay más información sobre la terbinafina y el itraconazol[37,38].

La griseofulvina se administra a dosis de 10-20 mg/kg/día en forma de comprimidos o de jarabe y sigue empleándose para la tiña del cuero cabelludo. Los efectos adversos son cefalea, náuseas y molestias abdominales. Otras reacciones menos frecuentes son urticaria, diarrea y fotosensibilidad. La griseofulvina puede precipitar una porfiria aguda intermitente y un lupus eritematoso sistémico en las personas susceptibles. Los nuevo triazoles como posaconazol, voriconazol, pramiconazol y albaconazol están en fase de evaluación para la dermatofitosis. El tratamiento por vía oral se emplea para la tiña del cuero cabelludo y las infecciones ungueales. Las infecciones del cuero cabelludo tardan 6-12 semanas en responder a la griseofulvina. A menudo resulta útil emplear un azol adicional, como crema tópica o champú, y, si hay costras, eliminarlas con lavados de suero fisiológico. Para el tratamiento de un número elevado de niños infectados se ha recomendado la administración intermitente hasta de 1 g de griseofulvina, y quizá repetir el tratamiento después de 6 semanas. Un porcentaje considerable de los infectados puede responder al tratamiento en dosis única. El itraconazol y la terbinafina también son eficaces para la infección del cuero cabelludo, pero los preparados pediátricos están en fase de desarrollo[39]. La terbinafina es muy eficaz en las infecciones del cuero cabelludo por *Trichophyton,* pero es menos activa frente a *Microsporum,* para lo que se recomienda una dosis doble y prolongar el tratamiento hasta 4 semanas. Es importante intentar identificar el microorganismo que produce la infección del cuero cabelludo porque, si es de origen humano, puede contagiarse a otros contactos y puede ser necesario hacer un cribado a los compañeros de clase o a los familiares de los niños con infecciones antropófilas. Las infecciones zoófilas no suelen contagiarse de niño a niño, aunque varios familiares expuestos a la misma fuente de infección pueden desarrollar la enfermedad del cuero cabelludo.

La onicomicosis causada por dermatofitos puede tratarse por vía oral. La terbinafina y el itraconazol han sustituido a la griseofulvina en esta indicación. Por ejemplo, la terbinafina logra tasas de curación del 70-80% en 6 semanas en las uñas de la mano y en 12 semanas en las uñas del pie[40]. El itraconazol también es eficaz en las infecciones ungueales de los pies a una dosis de 200 mg/día durante 3 meses. Sin embargo, en las infecciones ungueales se suele administrar en forma de «pulsos» durante 1 semana al mes a una dosis de 400 mg/día, que se repite una vez más para las infecciones ungueales de la mano (dos pulsos) y dos o tres veces más en las uñas del pie (tres o cuatro pulsos)[41]. Las tasas de remisión descritas superan el 60%. En el tratamiento de la onicomicosis se emplean regímenes intermitentes con fluconazol (300 y 450 mg/semana)[42]. No se han realizado estudios comparativos amplios de fluconazol frente a los otros dos tratamientos

de la onicomicosis. Sin embargo, un amplio estudio comparativo doble ciego en la onicomicosis del pie con 250 mg/día de terbinafina continua durante 12 o 16 semanas frente a pulsos de itraconazol de 200 mg dos veces al día durante 1 semana al mes, repetidos tres o cuatro veces, demostró una respuesta significativamente mejor en los grupos de terbinafina, tanto en la tasa de remisión clínica como micológica[43].

Infecciones por *Scytalidium*

Las infecciones causadas por el hongo pigmentado *S. dimidiatum (Hendersonula toruloidea)* son muy similares a las dermatofitosis de tipo seco causadas por *T. rubrum*. *S. dimidiatum* (propuesto para reclasificación como *Neoscytalidium dimidiatum*) se describió inicialmente como un patógeno vegetal, pero parece una causa genuina de infección en el ser humano. Se ha atribuido un tipo de infección similar a un moho no pigmentado, *S. hyalinum*. En ambos casos, los pacientes afectados procedían de los trópicos.

Se desconoce el mecanismo preciso de la infección en ambos casos. Nunca se ha aislado *S. hyalinum* del medio ambiente y, aunque *S. dimidiatum* es un patógeno de ciertas plantas, como los árboles frutales, los pacientes no suelen recordar un antecedente de exposición específico. Se ha comprobado que las personas sanas de algunas zonas tropicales son portadoras de estos microorganismos en los pies, pero sin enfermedad manifiesta, lo que sugiere que el estado de portador asintomático puede ir seguido de infección bajo las circunstancias apropiadas. Se han descrito infecciones en inmigrantes procedentes de zonas tropicales en Reino Unido, Canadá y Francia. También se han identificado pacientes en el sur de Estados Unidos, en Trinidad, Colombia, Ecuador e India, y es probable que la infección esté más extendida. En algunas ocasiones puede afectar a pacientes que hayan realizado visitas cortas a los trópicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos clínicos de la infección cutánea con ambas especies de *Scytalidium* son idénticos a los de las infecciones de tipo seco por *T. rubrum*[44]. Existe descamación en los espacios interdigitales laterales, en las plantas y en una o ambas palmas. El prurito suele ser mínimo. También puede aparecer onicomicosis. Suele existir una invasión temprana del borde lateral de la uña sin un engrosamiento significativo de la placa ungueal (fig. 267-6), pero al final toda la placa ungueal puede estar socavada y la onicólisis puede producir la pérdida de toda la uña. Es posible que aparezcan vetas ungueales hiperpigmentadas, aunque no son patognomónicas de estas infecciones y pueden verse en otras formas de onicodistrofia inflamatoria. Se han detectado casos excepcionales de infecciones profundas como infecciones por *Scytalidium* esporotricoide y abscesos cerebrales, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos[45].

DIAGNÓSTICO

Las muestras de raspado o los recortes ungueales examinados tras su tratamiento con hidróxido potásico contienen hifas fúngicas sinuosas.

Figura 267-6 Onicomicosis por *Scytalidium dimidiatum*.

En la inspección cercana, la morfología es diferente de la observada normalmente en las hifas de los dermatofitos, pero la discriminación precisa requiere experiencia. Ambos microorganismos crecen en agar de Sabouraud, pero se inhiben si se incorpora cicloheximida al medio.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento satisfactorio para estas infecciones. Puede utilizarse la pomada de Whitfield (ácido benzoico al 6% y ácido salicílico al 3%) para tratar las infecciones plantares o palmares por *Scytalidium*. No obstante, ninguno de los medicamentos antifúngicos específicos disponibles en la actualidad produce resultados uniformes.

Otras formas de onicomicosis

Existen algunos otros hongos que pueden causar onicomicosis. El más frecuente de ellos es *Scopulariopsis brevicaulis*, que suele infectar la uña del dedo gordo del pie. Algunos pacientes con esta forma de infección ya tenían unas uñas anómalas (p. ej., onicogrifosis). Las infecciones ungueales por *Scopulariopsis* tienen un típico color canela provocado por la presencia de esporas micóticas visibles, que se aprecia mediante microscopia directa de la uña. Es fácil aislar el hongo en cultivo. El tratamiento puede ser difícil, pero quizá resulte útil la extracción química de la uña con urea al 40%.

La onicomicosis blanca superficial puede estar causada por especies de *Acremonium* o de *Fusarium*. Estas infecciones son similares a las causadas por *T. mentagrophytes,* por lo que debe confirmarse la etiología mediante cultivo.

En algunos casos se identifican otros hongos en el material ungueal. En muchos casos parecen colonizar la cara profunda de la placa ungueal distrófica. No obstante, en casos excepcionales pueden contribuir a la enfermedad ungueal mediante invasión. Esto se demuestra mejor mediante intentos repetidos de cultivo, y si se identifica el microorganismo en numerosas ocasiones y existen hifas en la uña, resulta probable que esté implicado en la enfermedad ungueal. Se han descrito infecciones por diversos microorganismos, como especies de *Aspergillus, Fusarium* y *Acremonium*. Ahora se sabe que *Fusarium* produce diferentes infecciones ungueales, desde la onicomicosis blanca superficial hasta la paroniquia y la enfermedad subungueal proximal. En los pacientes con neutropenia intensa, la infección ungueal puede ir seguida de una diseminación sistémica del hongo. Existen pocos tratamientos eficaces por vía oral para estas infecciones[46], y quizá la mejor opción terapéutica es la extracción química de la uña con urea al 40%.

Pitiriasis versicolor

La pitiriasis versicolor o tiña versicolor es una infección superficial causada por especies de *Malassezia,* unas levaduras lipófilas que son comensales habituales de la superficie cutánea[47]. La infección se limita al tronco o a la zona proximal de las extremidades. No se produce invasión de la placa ungueal ni del pelo.

MICROORGANISMOS

La piel normal es colonizada por levaduras lipófilas al final de la infancia y durante la vida adulta. Su morfología es oval (más frecuente en el cuero cabelludo) o redondeada (sobre todo en el tronco), por lo que antes se denominaban *Pityrosporum ovale* y *Pityrosporum orbiculare,* respectivamente. Ahora se han reclasificado como miembros del género *Malassezia,* entre los que hay siete especies patógenas: *Malassezia furfur, Malassezia pachydermatis* (no asociada a infecciones cutáneas humanas), *Malassezia sympodialis, Malasezzia globosa, Malassezia restricta, Malassezia obtusa* y *Malassezia slooffiae*[47]. Las levaduras redondeadas, por lo general *M. globosa,* están presentes en las lesiones de la pitiriasis versicolor acompañadas de hifas cortas y gruesas. *M. furfur* también puede producir filamentos, pero es menos frecuente.

PATOGENIA

La infección se asocia a la transformación del microorganismo de la fase de levadura a la forma de hifas, aunque en ocasiones los pacientes con pitiriasis versicolor presentan tan sólo levaduras ovales. El

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estímulo para este cambio de fase es desconocido. Las infecciones son más frecuentes en los trópicos y pueden aparecer tras la exposición al sol, que podría ser por ello un factor desencadenante. Los pacientes con síndrome de Cushing también pueden sufrir esta infección, aunque las enfermedades relacionadas con la supresión de los linfocitos T no se asocian necesariamente a la pitiriasis versicolor[48].

Se cree que un ácido carboxílico denominado *ácido azelaico,* cuya producción se atribuye al microorganismo en el estrato córneo, produce la despigmentación observada en las lesiones[49]. Las levaduras *Malassezia* crecen en presencia de ácidos grasos de cadena media.

Es obvio que en el desarrollo de la enfermedad participan diferentes especies de *Malassezia,* aunque se desconoce por qué, por ejemplo, *M. globosa* en concreto debería asociarse a la pitiriasis versicolor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La pitiriasis versicolor suele localizarse en el tronco o en la zona proximal de las extremidades, aunque en los trópicos aparecen infecciones más generalizadas con afectación facial y de la zona de la cintura. Las lesiones pueden ser máculas hipo- o hiperpigmentadas que se unen para cubrir la zona afectada con placas escamosas. Las lesiones no suelen ser pruriginosas y en algunos pacientes pueden remitir de modo espontáneo. Las variantes clínicas infrecuentes comprenden algunas infecciones que provocan anetoderma o atrofia cutánea.

El diagnóstico puede confirmarse mediante microscopia directa de las lesiones, en las que pueden verse las características levaduras redondeadas y las hifas cortas. Las muestras de raspado se pueden observar después de lavarlas con hidróxido potásico, pero se ven mejor tras su tinción con una mezcla de tinta Parker e hidróxido potásico. Las lesiones producen una fluorescencia amarillo-verdosa con luz de Wood, aunque es posible que no esté presente en todas las zonas afectadas. Es difícil cultivar las levaduras *Malassezia,* a menos que se añada aceite al medio. Una capa de Tween 80 estimula el crecimiento.

TRATAMIENTO

El tratamiento más apropiado de la pitiriasis versicolor es un azol tópico o la crema de terbinafina. Otras opciones más baratas, menos usadas en la actualidad, son la loción de sulfuro de selenio al 2% o el tiosulfato sódico al 20% diariamente durante 10-14 días. Estas opciones pueden ser irritantes. En algunos casos, la aplicación intermitente de propilenglicol al 50% en agua evita la recidiva[50]. En los casos graves se consiguen remisiones con itraconazol. La dosis eficaz de itraconazol es de 200 mg/día durante 5 días. Puede utilizarse ketoconazol en dosis de 200 mg/día durante 5-10 días o en una dosis única de 400 mg.

Suele ser preciso avisar a los pacientes de la posibilidad de que los cambios de pigmentación no se normalicen hasta después de muchos meses, incluso con un tratamiento satisfactorio de la infección.

Otras infecciones por *Malassezia*

Otros dos trastornos cutáneos están relacionados con las levaduras *Malassezia:* la foliculitis y la dermatitis seborreica. Además, este hongo ha producido casos de sepsis adquirida por catéter (v. cap. 269).

FOLICULITIS POR *MALASSEZIA*

Existen tres formas principales de este trastorno. La primera es una foliculitis en el dorso o en la zona superior del tórax que consiste en pápulas o pústulas foliculares dispersas, que son pruriginosas y suelen aparecer tras la exposición al sol. En la segunda forma, que se observa en pacientes con dermatitis seborreica, existen numerosas pápulas foliculares pequeñas en la zona superior e inferior de la espalda y del tórax. Suele existir eritema y escamas perifoliculares grasas. En la tercera forma existen múltiples pústulas en el tronco y en la cara de los pacientes con infección por VIH. Este tipo es similar a la segunda forma y los pacientes suelen presentar una dermatitis seborreica grave.

Las muestras de raspado o de biopsia de las lesiones muestran numerosas levaduras que ocluyen la entrada de los folículos. El tratamiento con un azol antifúngico tópico puede resultar eficaz, pero con frecuencia es necesario administrar itraconazol por vía oral.

DERMATITIS SEBORREICA

En la primera parte del siglo XX se pensaba que la dermatitis seborreica y la caspa del cuero cabelludo estaban causadas por levaduras del género *Malassezia,* porque existían numerosos microorganismos en las escamas cutáneas. Esta idea fue desbancada después por la creencia de que las levaduras eran secundarias a un estado hiperproliferativo. No obstante, existen indicios que sugieren la participación de *Malassezia* en la patogenia de este trastorno[51].

En la mayoría de los casos, la dermatitis seborreica responde al ketoconazol oral o a un azol tópico. La mejoría se asocia a la desaparición de los microorganismos y la recidiva se acompaña de la recolonización. Además, es posible reproducir el cuadro clínico en animales mediante la aplicación cutánea de microorganismos vivos o muertos. Algunos pacientes con dermatitis seborreica tienen títulos elevados de anticuerpos contra las especies de *Malassezia*.

Es improbable que la invasión de la epidermis sea responsable de la presencia de dermatitis seborreica, pero puede existir un mecanismo indirecto, como la sensibilización o una lesión tóxica.

La dermatitis seborreica puede afectar a cualquier persona, aunque es más frecuente en los pacientes con enfermedades neurológicas, como el parkinsonismo. En los pacientes con SIDA, el inicio de la dermatitis seborreica puede ser repentino y la erupción más extensa que en otras personas[52]. Los signos histológicos son similares en todos los grupos. Hay acantosis e hiperqueratosis con elongación de las papilas dérmicas. También suele observarse un infiltrado polimorfonuclear en la epidermis, por encima de las papilas dérmicas. Los pacientes con infección por VIH tienden a presentar más células plasmáticas en el infiltrado. Estos cambios son similares a los observados en algunas formas de psoriasis.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas clásicas de la dermatitis seborreica dan lugar a distintas formas clínicas. Entre éstas destacan el eritema y la descamación de la zona central de la parte anterior del tórax y de la zona superior de la espalda, acompañados de un prurito de intensidad variable. Existe un eritema facial con escamas grasas en las cejas, alrededor de las alas nasales, por detrás de las orejas y en el oído externo. La descamación puede afectar también a la zona preesternal y a la espalda, y la del cuero cabelludo se acompaña de pústulas en algunos pacientes. Las manifestaciones clínicas son típicas y es innecesario obtener muestras fúngicas mediante raspado.

Otras formas de enfermedad cutánea, como la eritrodermia grave en lactantes y la erupción intertriginosa en adultos, también se han denominado «dermatitis seborreica», pero parece que estas lesiones no están relacionadas con la variedad aquí descrita.

Tratamiento

El tratamiento principal es el uso de cremas tópicas de azoles y corticoides tópicos de baja potencia, como la hidrocortisona al 1%. Es frecuente la recidiva, pero el mejor método es repetir el tratamiento cuando sea necesario.

Malassezia se asocia también a una forma de dermatitis atópica que afecta a la cara en los adultos jóvenes. Se cree que la sensibilización podría participar en la reagudización de las respuestas inflamatorias en la piel eczematosa[53].

Tiña negra

La tiña negra es una forma superficial de feohifomicosis causada por *Phaeoanellomyces werneckii* (también denominado *Hortaea werneckii* y *Exophiala werneckii*). La infección está limitada al estrato córneo de las palmas o las plantas y se observa sobre todo en la zona tropical o subtropical en niños o adultos jóvenes.

La lesión típica de la tiña negra es una mácula escamosa superficial de color marrón o negro en las palmas o las plantas. La pigmentación muestra una distribución irregular en las lesiones de mayor tamaño. Es infrecuente la diseminación a otras localizaciones y las lesiones son asintomáticas.

El principal diagnóstico diferencial es una forma superficial de melanoma o un nevo pigmentado. Es posible ver las hifas pigmentadas mediante microscopia directa de las muestras de raspado cutáneo

tratadas con hidróxido potásico. También es posible cultivar el microorganismo en estas muestras de raspado.

El mejor tratamiento es un azol tópico o un queratolítico como la pomada de Whitfield o la pomada de ácido salicílico al 5-10%.

Piedra blanca

La piedra blanca es una infección infrecuente causada por levaduras del género *Trichosporon,* como *Trichosporon ovoides* (cabello), *Trichosporon inkin* (vello púbico) y *Trichosporum asahii* (infrecuente). La infección se localiza en ambos trópicos y en las zonas templadas. Se trata de una infección superficial del tallo del pelo del cuero cabelludo, del cuerpo o del vello púbico. Las especies de *Trichosporon* también pueden causar una infección sistémica en los pacientes neutropénicos (v. cap. 269).

Los microorganismos pueden estar presentes en la piel o alrededor del ano. En algunos pacientes parece tratarse de una infección de transmisión sexual. La piedra blanca es asintomática y produce unas pequeñas concreciones amarillas en el tallo del pelo[54]. No se ha aclarado todavía la patogenia de esta infección, pero probablemente es la consecuencia de una sinergia entre hongos y bacterias corineformes[56]. Las lesiones son circunscritas y forman nódulos pequeños, a diferencia de la cubierta más difusa del vello axilar y púbico observada en la tricomicosis axilar, que se debe a la presencia de bacterias en el pelo.

El diagnóstico puede confirmarse mediante el examen de un pelo cortado y preparado en hidróxido potásico. Cada nódulo contiene hifas de hongo y es posible cultivar sin dificultad los microorganismos a partir de los pelos infectados.

El tratamiento es difícil. Los nódulos pueden eliminarse simplemente mediante el rasurado. En caso contrario, cubrir los pelos con una capa de azol como el econazol o el ketoconazol por vía oral puede curar la infección. Es frecuente la recidiva tras el tratamiento.

Piedra negra

La piedra negra es otra infección del tallo del pelo causada por una levadura negra, *Piedraia hortae*. La enfermedad es infrecuente y se limita sobre todo a los trópicos húmedos. La infección se manifiesta por nódulos negros pequeños en el cabello y, con menos frecuencia, en otras localizaciones. Hay que distinguirla de la pediculosis, aunque en la piedra negra no suele haber prurito. Mediante microscopia directa se ve que estos nódulos contienen hifas y pequeñas ascosporas del agente etiológico inmersas en un estroma aglutinante oscuro. El tratamiento de los pelos con ácido salicílico tópico, formaldehído al 2% o una crema de azol suele ser suficiente, aunque la recidiva es frecuente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Midgley M, Clayton YM, Hay RJ. *Medical Mycology*. London: Gower; 1997.
2. Gräser Y, De Hoog S, Summerbell RC. Dermatophytes: recognizing species of clonal fungi. *Med Mycol* 2006;**44**:199-209.
3. Tsuboi R, Okeke CN, Inoue A, et al. Identification and viability assessment of dermatophytes infecting nail based on quantitative PCR of dermatophyte actin (ACT) mRNA. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2002;**43**:91-3.
4. Giddey K, Favre B, Quadroni M, et al. Closely related dermatophyte species produce different patterns of secreted proteins. *FEMS Microbiol Lett* 2007;**267**:95-101.
5. Baeza LC, Bailão AM, Borges CL, et al. cDNA representational difference analysis used in the identification of genes expressed by *Trichophyton rubrum* during contact with keratin. *Microbes Infect* 2007;**9**:1415-21.
6. Mignon B, Tabart J, Baldo A, et al. Immunization and dermatophytes. *Curr Opin Infect Dis* 2008;**21**:134-40.
7. Ghannoum M, Isham N, Hajjeh R, et al. Tinea capitis in Cleveland: survey of elementary school students. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:189-93.
8. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 1995;**8**:240-59.
9. Seyfarth F, Ziemer M, Gräser Y, et al. Widespread tinea corporis caused by *Trichophyton rubrum* with non-typical cultural characteristics—diagnosis via PCR. *Mycoses* 2007;**50** (Suppl 2), 26-30.
10. Gentles JC, Evans EGV. Foot infections in swimming baths. *BMJ* 1973;**3**:260-2.
11. Hope YM, Clayton YM, Hay RJ, et al. Foot infection in coal miners: a reassessment. *Br J Dermatol* 1985;**112**:405-13.
12. Gazit R, Hershko K, Ingbar A, et al. Immunological assessment of familial tinea corporis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;**22**:871-4.
13. Blank H, Taplin D, Zaias N. Cutaneous *Trichophyton mentagrophytes* infections in Vietnam. *Arch Dermatol* 1969; **99**:135-44.
14. Hay RJ. Tinea imbricata. *Curr Top Med Mycol* 1987;**2**:55-72.
15. Ménan EI, Zongo-Bonou O, Rouet F, et al. Tinea capitis in schoolchildren from Ivory Coast (western Africa). A 1998-1999 cross-sectional study. *Int J Dermatol* 2002;**41**:204-7.
16. Ive FA. The carrier state of tinea capitis in Nigeria. *Br J Dermatol* 1966;**78**:219-21.
17. Blank F, Mann SJ, Peak PA. Distribution of dermatophytosis according to age, ethnic group and sex. *Sabouraudia* 1974;**12**:352-61.
18. Zurita J, Hay RJ. The adherence of dermatophyte microconidia and arthroconidia to human keratinocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 1987;**89**:529-34.
19. Hay RJ. Fungal infections. In: Bos JD, editor. *Skin Immune System (SIS)*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2006. p. 598-607.
20. Serjeantson S, Lawrence G. Autosomal recessive inheritance of susceptibility to tinea imbricata. *Lancet* 1977;**1**:13-5.
21. Brouta F, Descamps F, Monod M, et al. Secreted metalloprotease gene family of *Microsporum canis*. *Infect Immun* 2002;**70**:5676-83.
22. Jones HE, Reinhardt JH, Rinaldi MG. Acquired immunity to dermatophytosis. *Arch Dermatol* 1974;**109**:840-8.
23. Shiraki Y, Ishibashi Y, Hiruma M, et al. Cytokine secretion profiles of human keratinocytes during *Trichophyton tonsurans* and *Arthroderma benhamiae* infections. *J Med Microbiol* 2006;**55**:1175-85.
24. Green F, Lee KW, Balish E. Chronic *T. mentagrophytes* dermatophytosis of guinea pig skin grafts on nude mice. *J Invest Dermatol* 1982;**79**:125-31.
25. Leyden JJ, Kligman AM. Interdigital athletes foot, the interaction of dermatophytes and residual bacteria. *Arch Dermatol* 1978;**114**:1466-72.
26. Das S, Saha R, Bhattacharya SN. Disseminated nodular granulomatous perifolliculitis. *Indian J Med Microbiol* 2007; **25**:288-90.
27. Elmros T, Liden S. Hereditary palmo-plantar keratoderma: incidence of dermatophyte infections and the results of topical treatment with retinoic acid. *Acta Derm Venereol* 1983;**63**:254-7.
28. Martin ES, Elewski BE. Tinea capitis in adult women masquerading as bacterial pyoderma. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**(2 Suppl.), S177-9.
29. Baran R, Hay RJ, Tosti A, et al. A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol* 1998;**139**:567-71.
30. Kalter DC, Hay RJ. Onychomycosis due to *Trichophyton soudanense*. *Clin Exp Dermatol* 1988;**13**:221-7.
31. Weismann K, Knudsen EA, Pedersen C. White nails in AIDS/ARC due to *Trichophyton rubrum* infection. *Clin Exp Dermatol* 1988;**13**:24-7.
32. Allen DE, Snyderman R, Meadows L, et al. Generalized *Microsporum audouinii* infection and depressed cellular immunity associated with a missing plasma factor required for lymphocyte blastogenesis. *Am J Med* 1977;**63**:991-1000.
33. Gupta AK, Ryder JE, Chow M, et al. Dermatophytosis: the management of fungal infections. *Skinmed* 2005;**4**:305-10.
34. Fernandez-Obregon AC, Rohrback J, Reichel MA, et al. Current use of anti-infectives in dermatology. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;**3**:557-91.
35. Hay RJ, Roberts D, Richardson M, et al. The evaluation of bifonazole 1% and 40% urea paste in the management of onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 1988;**13**:164-7.
36. Baran R, Sigurgeirsson B, de Berker D, et al. A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement. *Br J Dermatol* 2007;**157**:149-57.
37. Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. British Association of Dermatologists: guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003;**148**:402-10.
38. Bell-Syer SE, Hart R, Crawford F, et al. Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002:CD003584.
39. Elewski B. Cutaneous mycoses in children. *Br J Dermatol* 1996;**134**(Suppl. 46), 7-11.
40. Drake LA, Shear NH, Arlette JP, et al. Oral terbinafine in the treatment of toe nail onychomycosis: North American multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1997;**37**:740-5.
41. Odom RB, Aly R, Scher RK, et al. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study of intermittent therapy with itraconazole for the treatment of onychomycosis of the finger nail. *J Am Acad Dermatol* 1997;**36**:231-5.
42. Scher RK, Breneman D, Rich P, et al. Once-weekly fluconazole (150, 300 or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998;**38**:S77-86.
43. Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION study group. *BMJ* 1999;**318**:1031-5.
44. Hay RJ, Moore MK. The clinical features of superficial infections caused by *Hendersonula toruloidea* and *Scytalidium hyalinum*. *Br J Dermatol* 1984;**110**:677-84.
45. Mani RS, Chickabasaviah YT, Nagarathna S, et al. Cerebral phaeohyphomycosis caused by *Scytalidium dimidiatum*: a case report from India. *Med Mycol* 2008;**46**:705-11.
46. Gupta AK, Gregurek-Novak T, Konnikov N, et al. Itraconazole and terbinafine treatment of some nondermatophyte molds causing onychomycosis of the toes and a review of the literature. *J Cutan Med Surg* 2001;**5**:206-10.
47. Crespo Erchiga V, Delgado Florencio V. *Malassezia* species in skin diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2002;**15**:133-42.
48. Ashbee HR, Evans EG. Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:21-57.
49. Nazzaro-Porro M, Passi S. Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. *J Invest Dermatol* 1978; **71**:205-8.
50. Faergemann J, Fredriksson T. Propylene glycol in the treatment of pityriasis versicolor. *Acta Derm Venereol* 1980;**60**:92-3.
51. Shuster S. The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents. *Br J Dermatol* 1984;**111**:235-42.
52. Garman ME, Tyring SK. The cutaneous manifestations of HIV infection. *Dermatol Clin* 2002;**20**:193-214.
53. Johansson C, Eshaghi H, Linder MT, et al. Positive atopy patch test reaction to *Malassezia furfur* in atopic dermatitis correlates with a T helper 2–like peripheral blood mononuclear cells response. *J Invest Dermatol* 2002;**118**:1044-51.
54. Kalter DCA, Tschen JA, Cernoch PL, et al. Genital white piedra: epidemiology, microbiology and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1986;**14**:982-93.
55. Youker SR, Andreozzi RJ, Appelbaum PC, et al. White piedra: further evidence of a synergistic infection. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:746-9.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

268 *Paracoccidioides brasiliensis*

ANGELA RESTREPO | ANGELA MARÍA TOBÓN

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad crónica, sistémica y progresiva, que suele afectar a personas que desempeñan tareas agrícolas. Aunque la principal localización de la infección es pulmonar, es frecuente que los pacientes acudan al médico principalmente por lesiones en las mucosas, la piel y las glándulas suprarrenales.

Descripción del patógeno

El agente causal es *Paracoccidioides brasiliensis*, un hongo dimórfico en función de la temperatura, clasificado recientemente dentro del filo Ascomycota, orden Onygenales, familia Onygenaceae (en sentido amplio), a pesar de que no se han identificado las características teleomórficas[1,2]. Análisis recientes del ARNr han dividido la familia Onygenaceae en varios clados, uno de los cuales, Ajellomycetacea, incluye *P. brasiliensis*. Genealogías multilocus han revelado que este hongo está en realidad formado por tres especies filogenéticas distintas (S1, PS2 y PS3) que están confinadas en regiones endémicas específicas[3].

Desde el punto de vista microscópico, en los cultivos a 37 °C, así como en los tejidos y los exudados, el hongo aparece como una levadura ovalada o redondeada de tamaño bastante variable (4-40 µm), rodeada por una pared celular traslúcida de doble contorno. Es característica la aparición de glóbulos lipídicos intracitoplasmáticos prominentes. Se reproduce por gemación múltiple. Por lo general, numerosos blastoconidios, que suelen ser de pequeño tamaño (4-6 µm), rodean a la célula madre, a la que están conectados por unos puentes citoplasmáticos cortos, en lo que se asemeja a la «rueda de un timón». Esta célula es una característica distintiva de *P. brasiliensis* (figs. 268-1 y 268-2). Las colonias desarrolladas a 37 °C crecen en unos 10 días y son suaves, de color crema y arrugadas[4-6]. El hongo se desarrolla como un moho de crecimiento lento (20-30 días) a temperaturas más bajas, por debajo de 26 °C, e incluso a 4 °C si está en sustratos líquidos. En medios sólidos, las colonias son blancas y muestran penachos cortos de micelios aéreos blancos, aunque luego se vuelven algodonosos y se adhieren con fuerza al agar. El área inferior suele ser parduzca debido a la producción de sustancias tipo melanina[7]. Cuando el moho se cultiva en medios micológicos habituales, al microscopio sólo se observan clamidioconidias e hifas finas tabicadas. Los medios con un contenido reducido en hidratos de carbono pueden originar artroconidias y otros tipos de microconidias, propágulos que se consideran las partículas infectivas en la naturaleza. La conidia tiene sólo un núcleo mientras que levaduras y micelios son multinucleadas[8]. Estos propágulos son pequeños (4-5 µm), y cuando se administran a ratones por vía intranasal se transforman en levaduras en alrededor de 72 horas y provocan una enfermedad progresiva, así como fibrosis pulmonar. Por tanto, *P. brasiliensis* experimenta una compleja trasformación in vivo y también in vitro a 36-37 °C. Se produce una trasformación de una forma micelial sapróbica a temperatura ambiente a una forma de levadura virulenta a la temperatura del mamífero huésped[9-11]. La transición morfológica es un rasgo de virulencia importante. Junto con la capacidad fúngica de adherencia, producción de enzimas proteolíticas y melanina, y otros rasgos, esto prepara al hongo para sus interacciones con el huésped humano accidental. Los estudios genómicos están permitiendo una caracterización más precisa de los genes involucrados en la adaptación y la supervivencia en el huésped.

Ecología y epidemiología

La característica ecológica más notable de la paracoccidioidomicosis es, tal vez, su restringida distribución geográfica. Sólo se ha descrito en Latinoamérica, desde México (23 grados N) hasta Argentina (34 grados S), aunque algunos países dentro de estas latitudes no están afectados (p. ej., algunas islas caribeñas y Chile). Además, la enfermedad no afecta a las personas que habitan en cada región de las áreas implicadas. Los centros endémicos están localizados en regiones con unas características ecológicas bien definidas: en los bosques tropicales y subtropicales, donde las temperaturas son templadas y la humedad permanece relativamente elevada y constante a lo largo de todo el año[5,6,12].

Brasil constituye el núcleo del área endémica y le siguen a distancia Colombia, Venezuela, Ecuador, Argentina y otros países latinoamericanos[4,6,13]. La incidencia anual en Brasil varía desde 10 a 30/millón de habitantes. La tasa media de mortalidad es de 1,4/millón[14]. En Colombia la incidencia es mucho menor y fluctúa (entre 0,5 y 2,2/millón) anualmente[12]. En un período de 21 años se han notificado 1.950 casos mortales de esta micosis en el estado de Sao Paulo, Brasil (92 pacientes/año), siendo la micosis la causa directa de la muerte en el 60% de los casos[15]. A pesar de que hasta ahora se han comunicado aproximadamente 60 casos no autóctonos en Norteamérica, Europa y Asia, todos estos pacientes habían residido previamente en un país endémico[16-18].

Las técnicas moleculares han demostrado que los aislados del hongo obtenidos de varios países endémicos presentan una restricción geográfica, lo que indica que ocupan nichos endémicos especializados en la naturaleza[19]. La distribución geográfica restringida indica un hábitat igualmente limitado para *P. brasiliensis,* que ha demostrado ser difícil de localizar. El hongo sólo se ha aislado de forma esporádica a partir de fuentes no humanas: en seis ocasiones del suelo, una vez en un preparado comercial de comida y otra en heces de pingüino[20]. La infección animal adquirida de forma natural se ha demostrado de forma repetida en armadillos *(Dasypus novemcinctus),* un mamífero presente en áreas muy relacionadas con las de la distribución de la micosis[12,21]. También se ha detectado la enfermedad en perros y otros mamíferos. A pesar de la pista que ofrecen estos aislamientos, los intentos para localizar el micronicho preciso del hongo han fracasado. No se han descrito brotes, por lo que no se dispone de información valiosa que apunte hacia el nicho del hongo. Los estudios mediante pruebas cutáneas han revelado una prevalencia significativa de reacciones de hipersensibilidad retardada a la paracoccidioidina (cerca del 70%) entre los granjeros[4,6,13]. Un análisis ecológico centrado en las condiciones de prevalencia en los países endémicos ha revelado que las regiones de cultivo de café y tabaco, así como aquéllas con elevada humedad e intensa pluviosidad anual, se correlacionaban en gran medida con la presencia de la micosis. Esto ha sido confirmado en niños y en la población indígena de la cuenca amazónica brasileña y en ambas ocasiones el número inusual de casos de paracoccidioidomicosis revela que los cambios en el sistema económico y en las prácticas agrícolas tradicionales en las regiones correspondientes han provocado un aumento del contacto con el hongo[22,23]. La paracoccidioidomicosis no presenta un contagio interpersonal. El conocimiento impreciso del hábitat de *P. brasiliensis* ha entorpecido la determinación de la vía de infección. No obstante, las observaciones clínicas y fisiopatológicas y los estudios experimentales en animales han descartado la implantación traumática y apuntan hacia la inhalación como dicha vía[2,24].

La distribución por edad y sexo de los casos clínicos es peculiar. La micosis es infrecuente en niños y adolescentes, y la mayoría de los pacientes tiene 30 años o más[4,23,25-28]. Los varones se afectan con mayor frecuencia que las mujeres, en una proporción media de 15:1. Esto contrasta con la tasa de infección, determinada mediante la prueba cutánea de la paracoccidioidina, que es similar para ambos sexos. También resulta interesante observar que esta diferencia de sexos no existe cuando la enfermedad se produce en pacientes prepúberes[5,6,13]. Se ha sugerido que la marcada diferencia entre los sexos que se observa en los adultos podría explicarse por la acción inhibidora de los estrógenos sobre las conidias o sobre la transición de los micelios a levaduras. Se demostró que los ratones macho infectados con conidias de *P. brasiliensis* desarrollaban una enfermedad progresiva diseminada, mientras que

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

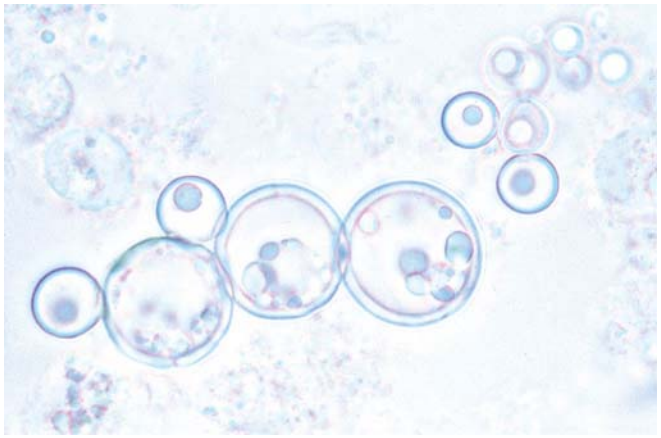


Figura 268-1 ***Paracoccidioides brasiliensis.*** La gemación múltiple y la diversidad de tamaño de la células son manifiestas (preparación de hidróxido potásico a partir de pus, ×1.000).

los ratones hembra fueron capaces de detener la transición de conidias a levaduras y controlaban la infección con rapidez. La distribución laboral revela una predilección por las personas que trabajan (o que habían trabajado) en tareas agrícolas. La enfermedad se caracteriza por períodos de latencia prolongados, como se demuestra por los casos no autóctonos notificados fuera de las zonas endémicas. Algunos de estos pacientes desarrollaron una paracoccidioidomicosis sintomática 30 o más años después de haber abandonado las regiones endémicas[16-18]. Hay indicios sugerentes de que un cierto número de levaduras presentes en el tejido pulmonar se adapta a la menor presión de oxígeno de las lesiones residuales no tabicadas, donde permanecen en estado latente[29].

Patogenia y manifestaciones clínicas

La paracoccidioidomicosis abarca una infección subclínica derivada del contacto inicial con el hongo y una enfermedad sintomática, que aparece después. La infección se evidencia mediante una prueba cutánea reactiva, la presencia de anticuerpos anti-GP43 en donantes de sangre sanos y, de forma excepcional, también mediante la demostración de *P. brasiliensis* en las lesiones residuales[4,5,13,30,31]. La enfermedad sintomática posee dos presentaciones clínicas principales: una forma crónica del adulto clasificada antes como unifocal o multifocal, según el grado de afectación de los órganos, y la forma juvenil, que es una enfermedad aguda o subaguda más grave[26,29]. La última se caracteriza por una marcada afectación del sistema reticuloendotelial y se produce en menos del 15% de los casos. Se piensa que representa la progresión tras una exposición relativamente reciente[24-28]. Las características distintivas de la enfermedad crónica del adulto son una afectación pulmonar significativa y la presencia de lesiones extrapulmonares. Ésta es la forma predominante en alrededor del 90% de los casos y representa una reactivación endógena años después del contacto inicial con el hongo[6,7,32]. Esta clasificación no concuerda con los resultados de las gammagrafías mediante galio 67 que revelan una afectación multiorgánica en casi todos los casos en adultos. Sin embargo, en los pacientes con la forma juvenil la afectación extralinfática es relativamente frecuente[33]. También se reconoce una forma residual representada por fibrosis de las lesiones previamente activas[34,35]. Un análisis por grupos reciente llevado a cabo en pacientes con lesión pulmonar y lesión mucosa y/o lesiones cutáneas concomitantes apoya de forma consistente la existencia de dos grupos diferentes. El primero incluía pacientes con lesión mucosa, odinofagia y/o disfagia junto a infiltrados alveolointersticiales, y el segundo estaba formado por pacientes que presentaban lesiones cutáneas, disnea y fibrosis pulmonar. La primera podría representar los estadios iniciales, mientras que la segunda correspondería a las interacciones crónicas entre el huésped y el hongo[36].

La infección por *P. brasiliensis* puede convertirse en latente y reactivarse después, bajo condiciones que no se han definido con claridad, pero que pueden estar relacionadas con inmunosupresión o enfermedades debilitantes así como con trastornos frecuentes en los pacientes rurales como alcoholismo crónico, desnutrición y tabaquismo[4,6,13,27,28,32].

Las defensas inmunitarias del huésped influyen de forma directa en la presentación clínica y gravedad de la micosis[37-39]. La primera línea defensiva está representada por leucocitos polimorfonucleares, macrófagos alveolares, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales (NK), complemento, péptidos, citocinas proinflamatorias y quimiocinas, y todos ellos evitan la multiplicación fúngica pero son incapaces de destruir al microorganismo invasor[13,40]. Esta cadena de sucesos produce una inmunidad innata eficaz que controla la adaptación y el crecimiento de los hongos, lo que origina una activación preferencial de células $CD4^+$ Th1[41]. Una vez en los pulmones, los propágulos de *P. brasiliensis* interactúan con las células pulmonares, así como con las proteínas de la matriz extracelular (ECMp). Las adhesinas expresadas en la superficie celular de *P. brasiliensis* actúan para mostrar moléculas para el reconocimiento de ECMp, facilitando la adherencia del hongo. La inmunidad humoral está intacta. En los pacientes con la forma juvenil hay un aumento notable de anticuerpos específicos de las subclases IgA, IgG e IgE[42,43]. Los pacientes con la enfermedad multifocal del tipo adulto también tienen títulos elevados de anticuerpos, pero aquéllos con la forma adulta unifocal presentan una producción de anticuerpos mucho menor que otros grupos de pacientes. Además, los pacientes con la forma juvenil muestran eosinofilia y niveles aumentados del factor de crecimiento transformante β (TGF-β), un factor de cambio para la IgA.

La inmunidad celular es crucial para la defensa. Suele aparecer deprimida en el acmé de la infección, aunque se recupera con un tratamiento satisfactorio. La dicotomía entre las respuestas inmunitarias humoral y celular sugiere un patrón mediado por linfocitos T cooperadores 2 (Th2)[13,39]. Por tanto, los pacientes juveniles y aquéllos con la enfermedad multifocal del adulto presentan pruebas cutáneas no reactivas contra la paracoccidioidina, detección de anticuerpos anti-*P. brasiliensis,* menores respuestas linfoproliferativas contra el antígeno específico (gp43) y patrones de citocinas correspondientes al tipo de inmunidad Th2, como una escasa secreción de interferón γ (IFN-γ) niveles elevados de interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-10 y una síntesis defectuosa de IL-12[13,39]. La adición de esta última a los macrófagos del paciente y la neutralización de la IL-10 incrementan los niveles de IFN-γ, lo que sugiere la posibilidad de introducir una modulación inmunitaria para restaurar las defensas del paciente. En las personas con la enfermedad unifocal del adulto se observan respuestas inmunitarias intermedias (p. ej., su respuesta linfoproliferativa específica es mayor que en los pacientes juveniles). Por tanto, los perfiles de los pacientes son compatibles con la presencia de una resistencia baja o alta a la invasión fúngica. En contraste con los pacientes, las personas infectadas (es decir, con reactividad cutánea) residentes en áreas endémicas y que no presenten manifestaciones clínicas de la enfermedad, muestran un perfil inmunitario opuesto, el normal de tipo Th1. La cinética de expresión de citocina y quimiocina parece diferenciar la infección por *P. brasiliensis* de la enfermedad sintomática porque las personas infectadas por

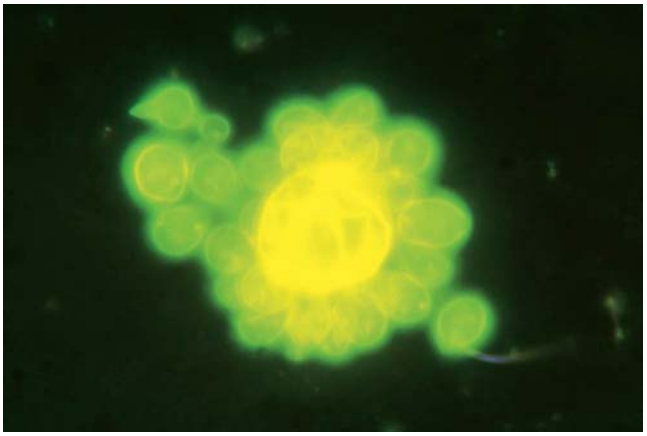


Figura 268-2 **Cultivo de *Paracoccidioides brasiliensis* a 37 °C.** Pueden observarse múltiples yemas que rodean la célula madre (calcoflúor, ×1.000).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

P. brasiliensis muestran expresión de diferentes ARNm para citocinas o quimiocinas específicas, todas las cuales difieren en la cantidad y ritmo de expresión según la forma de enfermedad[42].

Los macrófagos representan la principal defensa celular contra *P. brasiliensis* y, cuando son activados por el IFN-γ, fagocitan y destruyen tanto conidias como levaduras mediante la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (NOSi)[44,45]. No obstante, el óxido nítrico puede desempeñar un papel dual (resistencia y susceptibilidad) según su grado de expresión[46].

Se considera que los granulomas compactos son las armas biológicas defensivas más evolucionadas y eficaces contra *P. brasiliensis*[4,13,39,40]. La formación de granulomas implica la actividad de los linfocitos T (subconjuntos cooperador y citotóxico), de las células efectoras activadas (sobre todo macrófagos, pero también neutrófilos) y de varias citocinas, en especial el IFN-γ y la IL-12. Las citocinas Th2 (IL-4, IL-10, TGF-α o β) se asocian a una susceptibilidad del huésped aumentada, quizá porque interfieren con la función correcta del macrófago.

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad polimórfica progresiva, por lo general grave, aunque en ocasiones se han comunicado casos autolimitados[4,5,13,31]. La base genética que rige la susceptibilidad o resistencia hacia la enfermedad sintomática aún se desconoce, aunque se ha señalado que el alelo clase II DRB1*11 está asociado a una forma de micosis unifocal crónica menos grave, lo que sugiere que ésta puede conferir resistencia frente a la diseminación de *P. brasiliensis*[47].

La infección primaria se localiza en los pulmones, aunque los síntomas del paciente pueden no reflejar este hecho[5,6,13,28,32,33,36]. En los pacientes con la forma juvenil, la enfermedad es subaguda, grave y conlleva un mal pronóstico. Se manifiesta por una marcada afectación del sistema reticuloendotelial, con hipertrofia de varias cadenas ganglionares linfáticas y hepatoesplenomegalia. Los síntomas respiratorios son mínimos[4-7,24,27]. En la enfermedad de tipo adulto, la evolución es crónica, aunque, en función del tratamiento específico, suele producirse la recuperación. Sin embargo, las secuelas fibrosas residuales presentes en el 38% de los pacientes en el momento del diagnóstico y en más del 50% después del tratamiento impiden una recuperación completa de la salud[26,35]. Las lesiones se producen sobre todo (>90%) en los pulmones, aunque con frecuencia se acompañan de lesiones secundarias en las mucosas, el sistema reticuloendotelial, la piel, las glándulas suprarrenales y otros órganos. Suele existir más de una lesión en el momento de la consulta inicial[25,28]. En ambas formas clínicas, la micosis se manifiesta también por síntomas constitucionales, como debilidad, fiebre, malestar general y pérdida de peso.

Características de las lesiones

PULMONES

En la paracoccidioidomicosis la infección pulmonar primaria tiende a permanecer asintomática aunque progresa a lo largo del tiempo, por lo que en el momento del diagnóstico los pacientes presentan con frecuencia tos seca, aunque algunas veces refieren expectoración e incluso hemoptisis. Por lo general, existe cierto grado de disnea. La auscultación revela unas mínimas alteraciones, en comparación con los hallazgos radiológicos, por lo que hay una clara disociación entre las manifestaciones clínicas y las lesiones observadas en todos los estudios de imagen[4,6,13,26,28,32]. Las pruebas de función pulmonar revelan una relación ventilación/perfusión anómala y destrucción alveolointersticial. Sin embargo, los hallazgos son difíciles de interpretar por la alta frecuencia de tabaquismo en los pacientes con la micosis. Esta combinación produce un patrón obstructivo que afecta a las vías respiratorias pequeñas acompañado habitualmente de un aumento del espacio muerto y del gradiente de oxígeno alveolo-arterial.

En el momento del diagnóstico, y en los pacientes con una enfermedad activa, la radiografía simple de tórax revela sobre todo infiltrados intersticiales (64%), seguidos de lesiones mixtas con infiltrados lineales y nodulares, así como patrones alveolares, en ocasiones confluyentes, localizados de forma preferente en los campos centrales e inferiores, con frecuencia bilaterales y simétricos (fig. 268-3)[6,13,29,33]. La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) puede demostrar hallazgos anómalos en un gran número de pacientes con enfermedad pulmonar crónica (>93%). Los hallazgos más frecuentes son

Figura 268-3 Radiografía de tórax en la paracoccidioidomicosis. Se observan infiltrados alveolointersticiales en los campos pulmonares centrales e inferiores, sin afectar a los vértices.

engrosamiento septal (88%), engrosamiento intersticial peribroncovascular (78%), opacidades centrolobulares (63%), líneas intralobulares (59%), opacidades en vidrio esmerilado (34%), cavidades (17%) y consolidación del espacio aéreo (12%)[48] (fig. 268-4). La gammagrafía con galio 67 revela la presencia de lesiones pulmonares en todos los pacientes estudiados, tanto en la forma juvenil como en la crónica del adulto, lo que confirma que los pulmones son el órgano diana de entrada. En el momento del diagnóstico, una tercera parte de los pacientes con una enfermedad de larga duración presenta secuelas pulmonares graves, como fibrosis bilateral (32%), bullas (27%) y áreas enfisematosas. Además, se observan signos indirectos de hipertensión pulmonar e hipertrofia del ventrículo derecho (cor pulmonale en alrededor del 24%)[32,36]. Después del tratamiento estas lesiones residuales tienden a aumentar con el tiempo. Un estudio brasileño analizó 1.059 muertes producidas por la micosis y encontró que la mortalidad podría atribuirse a la fibrosis pulmonar, enfermedad crónica de las vías respiratorias inferiores y procesos neumónicos, lo que subraya la importancia de las lesiones pulmonares en la paracoccidioidomicosis[15].

Figura 268-4 Tomografía computarizada de alta resolución de tórax en la paracoccidioidomicosis. La imagen muestra tabiques interlobulares bilaterales, engrosamiento intersticial peribroncovascular, consolidación en espacio aéreo, áreas de enfisema residual y distorsión de la arquitectura pulmonar.

Figura 268-5 Lesiones extrapulmonares de paracoccidioidomicosis. Obsérvense edema, ulceración y costras.

MUCOSA

Habitualmente se observan lesiones infiltrantes, ulceradas y dolorosas con bordes irregulares localizadas en el segmento cefálico (47,6%), así como en el tronco (14,9%), miembros superiores (14,9%), miembros inferiores (21,7%) y región genital (0,7%). Cuando se localizan en la boca, labios, encía, lengua, paladar, laringe y faringe causan muchas molestias. La disfagia, la odinofagia y la disfonía son frecuentes. La diarrea y la emaciación, aunque no muy habituales, son relevantes en los pacientes con afectación intestinal. Todas estas lesiones tienen aspecto granulomatoso y en forma de mora, y pueden provocar edema en la zona afectada. Durante la curación producen fibrosis e hipoestesia (fig. 268-5)[4,6,7,13,48,49]. La laringe es el órgano afectado en tercer lugar por frecuencia. Los estudios endoscópicos han demostrado que el 80% de los pacientes con lesiones en la laringe tienen afectadas dos o más estructuras laríngeas, con alteración de las cuerdas vocales en todos los pacientes, que provoca disfonía en el 66,7% de ellos.

PIEL

Las lesiones cutáneas se presentan en aproximadamente el 25% de los casos. Su forma y aspecto son variables y tienden a aparecer alrededor de los orificios naturales y en las extremidades inferiores. Lo más frecuente es que afecten a la cabeza y el cuello. Las lesiones son verrugosas, ulceradas y costrosas. En la biopsia se observa infiltración de los tejidos subcutáneos y lesiones granulomatosas. A menudo coexisten lesiones pulmonares, cutáneas y mucosas en el mismo paciente[4,6,7,13,26,49-51].

Ganglios linfáticos

Aunque pueden afectarse todas las cadenas ganglionares, existe una preferencia por los ganglios cervicales, axilares, mediastínicos y mesentéricos, pero también están afectados a menudo otros ganglios. Los pacientes con la forma juvenil, y al menos la mitad de aquéllos con la forma crónica mutifocal, se presentan con una hipertrofia detectable por medios clínicos de los ganglios linfáticos. La hipertrofia linfática puede causar problemas por la compresión de estructuras contiguas, como los bronquios[4,6,7,13,25,26,28,32,36]. Las lesiones reticuloendoteliales se detectan con más facilidad mediante gammagrafía con galio 67[33]. Pueden aparecer fístulas supurantes. En los pacientes adultos con lesiones mucosas o cutáneas son frecuentes las adenopatías locales[48,49].

SUPRARRENALES

La frecuencia de afectación suprarrenal en la paracoccidioidomicosis depende de los criterios utilizados para determinar las anomalías. En los informes de autopsia, la invasión suprarrenal llega al 85%[32]. Las pruebas de estimulación con hormona adrenocorticotropa (ACTH) demuestran una disminución de la reserva suprarrenal en alrededor del 44% de los pacientes. Esta afectación es menor (14%) cuando se determina la concentración de corticol sérico por la mañana temprano. Aproximadamente el 7% de los pacientes presenta una crisis addisoniana sintomática. Los estudios de imagen revelan glándulas suprarrenales hipertrofiadas con lesión de las regiones cortical y medular. Las calcificaciones son infrecuentes (fig. 268-6). Un seguimiento adecuado de los pacientes permite la detección temprana de hipoadrenalismo que permite instaurar una terapia de sustitución adecuada[6,8,13,28,31]. Se ha encontrado una correlación inversa significativa entre las concentraciones plasmáticas de sulfato de dehidroepiandrosterona e IL-6, lo que indica que esta interacción puede ser relevante en esta enfermedad[50].

OTRAS LESIONES

A veces se detectan lesiones en otros órganos y sistemas, como lesiones nodulares en bazo e hígado, masas en el sistema nervioso central (SNC), úlceras en el tubo digestivo y lesiones granulomatosas en el aparato genitourinario masculino, sistema vascular, óseo y médula ósea. Las manifestaciones clínicas dependen del órgano lesionado[4,25,26,50-54]. La TC, la RM y la gammagrafía con galio han revelado lesiones imprevistas pero frecuentes en todos los órganos y sistemas, lo que refleja la naturaleza diseminada de esta micosis[13,34,35].

Diagnóstico diferencial

La paracoccidioidomicosis debe sospecharse en hombres que trabajan o han trabajado en el medio agrícola de áreas endémicas conocidas, que presentan lesiones pulmonares (activas o residuales) y/o lesiones mucocutáneas[13,29,32,33,36]. Uno de los diagnósticos diferenciales más importante es la tuberculosis, una enfermedad que puede coexistir con la micosis en el 15% de los pacientes[55]. Otras enfermedades que deben tenerse en cuenta son el cáncer y los trastornos neoplásicos (incluyendo el linfoma), la histoplasmosis, la leishmaniasis, la lepra y la sífilis[4,48,54,56]. Sólo el laboratorio es capaz de establecer el diagnóstico correcto[6,8]. Debe señalarse que la paracoccidioidomicosis no es un trastorno oportunista frecuente, aunque se comporta como tal en los pacientes con SIDA. Estos pacientes presentan una enfermedad diseminada grave con un curso rápido que afecta principalmente al sistema reticuloendotelial y a la piel. En Brasil su prevalencia es baja (1,7%), aunque comporta un mortalidad elevada. La paracoccidioidomicosis afecta a pacientes con un recuento de células T CD4 inferior a 50 células/ml. Las tasas de mortalidad son elevadas y las recidivas tardías frecuentes[57,58]. Esta micosis se ha detectado ocasionalmente en otros pacientes inmunodeprimidos.

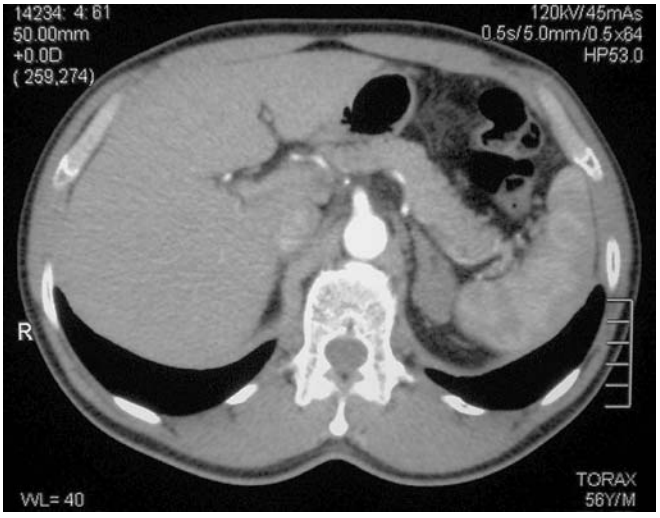


Figura 268-6 Tomografía computarizada de glándulas suprarrenales en la paracoccidioidomicosis. La imagen revela hipertrofia con deformidad de la glándula izquierda y parénquima hipodenso.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tratamiento

La paracoccidioidomicosis es la única micosis endémica susceptible de ser tratada con sulfamidas. También son efectivos la amfotericina B y diversos derivados imidazólicos. Es posible que el tratamiento dirigido solamente a impedir la multiplicación del agente causal sea insuficiente porque los pacientes suelen presentar malnutrición. Las medidas terapéuticas complementarias apropiadas (p. ej., mejora de la dieta, reposo, corrección de la anemia) son esenciales[4,13,59-61].

SULFAMIDAS

Puede utilizarse sulfadiazina o los compuestos de acción prolongada (sulfametoxipiridacina, sulfadimetoxina, sulfametoxazol). La dosis terapéutica máxima de sulfadiazina es 4 g/día en adultos y 60-100 mg/kg/día en niños en dosis divididas. Este tratamiento debe mantenerse de forma continua sin interrupción durante varios meses hasta que se observen respuestas clínica y micológica; después la dosis puede reducirse a la mitad. Los compuestos de acción prolongada precisan una dosis de 1-2 g/día en los adultos y la mitad de esta dosis en los niños durante las 2 a 3 primeras semanas de tratamiento. Después de la mejoría clínica es suficiente con 500 mg/día. El tratamiento con sulfamida debe mantenerse durante 3 a 5 años para evitar las recidivas, que se producen en el 20-25% de los casos[4,13,59,60]. Algunos prefieren la administración diaria de una combinación de sulfametoxazol (400 mg) y trimetoprima (80 mg) en un comprimido 2 o 3 veces al día durante 12-24 meses. Los niños pequeños pueden tratarse con una solución oral, 8-10 mg/kg de trimetoprima combinado con 40-50 mg/kg de sulfametoxazol en dos dosis divididas[28,61].

AMFOTERICINA B

En la paracoccidioidomicosis la amfotericina B se administra según las recomendaciones establecidas para otras micosis sistémicas. La dosis total acumulada varía entre 1.000 y 2.000 mg. La amfotericina B no es un fungicida in vivo y por tanto todos los pacientes tratados deben recibir también tratamiento de mantenimiento con sulfamida o azol. La amfotericina B debe reservarse para casos graves y para aquellos pacientes que no responden a otros tratamientos[4,13,59-61]. Existe poca experiencia con los preparados lipídicos de amfotericina B, debido en gran parte al coste y a su limitada disponibilidad.

El tratamiento con sulfamidas y/o amfotericina B no siempre tiene éxito y la tasa de mortalidad es muy elevada (17-25%). Se consigue una mejoría en el 65-70% de los casos y el resto recidiva o no mejora[4,13,59-61].

COMPUESTOS IMIDAZÓLICOS

El tratamiento con ketoconazol ha logrado una mejoría considerable (> 84%), con una tasa de recidiva del 10% después de 5 años[5,6,13,32,59,61]. El ketoconazol debe administrarse en dosis de 200-400 mg/día durante un mínimo de 6 meses y hasta un máximo de 12-18 meses, dependiendo de la respuesta del paciente y de los resultados de las pruebas micológicas. El tratamiento prolongado con ketoconazol precisa controles regulares de disfunción hepática y alteraciones gonadales. Sin embargo, en la actualidad el tratamiento con itraconazol se considera superior al tratamiento con ketoconazol debido a su período de tratamiento más corto (media de 6 meses), dosis diarias inferiores (100 o 200 mg una vez al día), ausencia de interferencia importante con el metabolismo endocrino, poca o ninguna toxicidad hepática y tasa de recidiva menor (3-5%)[4]. Cuando se controlan adecuadamente, los pacientes con forma juvenil grave, incluyendo los pacientes con SIDA, y aquéllos con enfermedades del SNC responden a itraconazol. Sin embargo, ocasionalmente se observan fracasos. El fluconazol no está recomendado porque es necesario administrar dosis elevadas (hasta 600 mg/día) durante períodos prolongados y porque las recidivas son muy frecuentes. Estudios aún no publicados con posaconazol, un triazol nuevo, han revelado que este compuesto es eficaz y bien tolerado. El voriconazol, administrado por vía oral durante 6 meses ha demostrado una respuesta global parcial o completa en el 88,6% de los pacientes en un estudio piloto brasileño, aunque no se mostró superior a itraconazol[62]. En la actualidad se está investigando la inmunoterapia con una vacuna peptídica como tratamiento complementario al tratamiento antifúngico y los resultados experimentales parecen prometedores[63].

Diagnóstico de laboratorio

Las pruebas diagnósticas están orientadas a la visualización del hongo causante en las muestras clínicas y/o a su aislamiento en cultivo. La detección de anticuerpos contra ciertos antígenos fúngicos o la determinación de dichos antígenos en los fluidos corporales del paciente constituyen un diagnóstico indirecto[4,6,13,64-66]. No es difícil de conseguir la visualización y el aislamiento de *P. brasiliensis*. Sin embargo, el diagnóstico temprano está dificultado por la falta de concienciación de muchos médicos.

EXAMEN DIRECTO

En muestras como esputo, exudados y pus, una simple preparación microscópica en fresco basta para demostrar *P. brasiliensis* en el 93% de los pacientes. Si los resultados son negativos deberían recogerse muestras seriadas y el esputo debería ser tratado mediante digestión y concentración. El tamaño relativamente grande de las células fúngicas, sus paredes traslúcidas y sus múltiples yemas facilitan el diagnóstico[4,6,13]. Sin embargo, en ocasiones, yemas aisladas y levaduras pequeñas pueden confundirse con otros hongos, lo que requiere observaciones más exhaustivas[5]. Se ha comunicado que la detección directa de ADN fúngico en exudados y muestras de tejido mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es útil, aunque las técnicas correspondientes están aún en fase experimental[67,68].

ESTUDIOS HISTOLÓGICOS

La biopsia suele ser diagnóstica con mucha frecuencia. Se recomienda la tinción plata metenamina de Gomori. Si no aparecen abundantes células típicas con yemas germinales múltiples es necesario distinguirlas de otros hongos (p. ej., *Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum* y *Cryptococcus neoformans*). Con frecuencia, los tejidos infectados revelan una reacción inflamatoria mixta caracterizada por la presencia de granulomas centrados en las levaduras, algunas de las cuales han sido fagocitadas. Los granulomas se caracterizan aún más por la presencia de neutrófilos, células mononucleares, células epitelioides y células gigantes multinucleadas, todas en una disposición concéntrica alrededor de las levaduras (fig. 268-7). Este tipo de respuesta también aparece en las lesiones mucocutáneas y en los ganglios linfáticos fistulizados. Las lesiones cutáneas muestran una hiperplasia seudoepiteliomatosa y microabscesos intraepiteliales. En la forma juvenil, la reacciones tisulares son difusas y la fagocitosis escasa. Los ganglios linfáticos poseen centros germinales hiperplásicos y un aumento del número de plasmocitos[4,13,32,40].

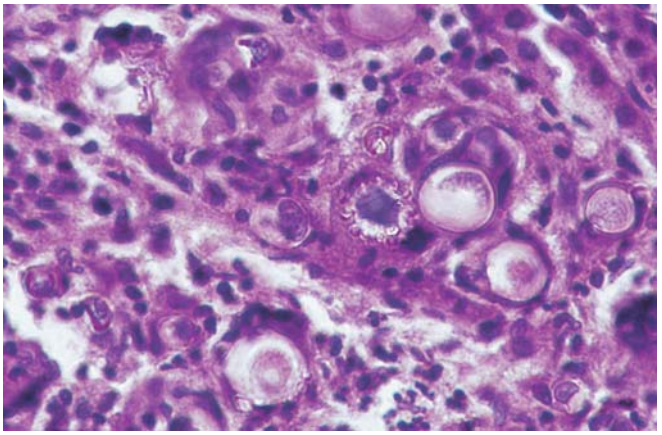


Figura 268-7 Histología de la paracoccidioidomicosis. Las levaduras en los tejidos muestran gemación múltiple e infiltración mononuclear (hematoxilina-eosina, ×400).

CULTIVOS

El aislamiento de *P. brasiliensis* en los cultivos demuestra enfermedad activa, pero la prueba es positiva sólo en el 85% de los casos y precisa de 20 a 30 días para crecer. Pueden utilizarse e incubarse diferentes medios de cultivo como Mycosel agar (BBL) y agar Sabouraud con antibióticos y el inhibidor de mohos cicloheximida, preferiblemente a temperatura ambiente (20-25 °C). Para la confirmación es necesaria la trasformación mediada por temperatura de las colonias obtenidas en la forma de levadura. La incubación a 37 °C conlleva riesgo de contaminación, especialmente en muestras ricas en flora normal, como las secreciones respiratorias. El aislamiento primario suele requerir múltiples muestras (p. ej., esputo) y diferentes medios de cultivo[4,5,13].

PRUEBAS SEROLÓGICAS

La detección de anticuerpos séricos es útil, no sólo para el diagnóstico, sino también para los estudios de seguimiento. Suelen detectarse anticuerpos de las clases IgG, IgM e IgE de las inmunoglobulinas[13,30,66]. El método de detección de anticuerpos más sencillo, la prueba de inmunodifusión en gel de agar, demuestra anticuerpos circulantes en más del 90% de los casos. La prueba también es muy específica, y la presencia de una banda de precipitina es casi diagnóstica[4-6]. Sin embargo, el diagnóstico no puede basarse sólo en esto, porque dichos anticuerpos pueden detectarse años después de un tratamiento en apariencia eficaz. Otra prueba útil, aunque algo incómoda, es la de fijación del complemento. Su naturaleza cuantitativa permite una evaluación más precisa de la respuesta terapéutica del paciente. En esta prueba, en contraste con la de inmunodifusión, son relevantes las reacciones cruzadas con los antígenos de *Histoplasma capsulatum*. También se han empleado otras pruebas, como la inmunofluorescencia, la contrainmunoelectroforesis, la prueba de enzimoinmunoanálisis con membrana (dot blot), el inmunoanálisis ligado a enzimas y la inmunotransferencia. Las mejoras en el serodiagnóstico incluyen la detección de anticuerpos contra antígenos de *P. brasiliensis* caracterizados por medios químicos y/o recombinantes, sobre todo el gp43, el pb27 y la proteína HS de 87 kDa. Una combinación de las dos últimas ha producido un aumento de la sensibilidad (92%) y de la especificidad (88%)[69-71].

En las personas inmunocomprometidas o cuando la detección de anticuerpos parece dudosa es preferible la detección de antígeno para el diagnóstico precoz. Más del 60% de los pacientes con enfermedad activa reaccionan a este tipo de prueba[13,66,71]. La monitorización de antígenos circulantes también es importante como criterio de curación[72]. La determinación paralela de las concentraciones de anticuerpos en los mismos pacientes ha revelado que los títulos son bastante imprevisibles.

PRUEBAS CUTÁNEAS

La prueba cutánea de la paracoccidioidina no es fiable para el diagnóstico, porque bastantes casos activos (35-50%) no son reactivos en el momento del diagnóstico. Pueden esperarse reacciones cruzadas con la histoplasmina, aunque el empleo del antígeno gp43 purificado parece ser más específico[4,5,13].

BIBLIOGRAFÍA

1. San-Blas G, Nino-Vega G, Iturriaga T. Paracoccidioides brasiliensis and paracccidioidomycosis: Molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. *Med Mycol*. 2002;40:225-242.
2. Travassos LR, Goldman G, Taborda CP, et al. Insights in Paracoccidioides brasiliensis Pathogenicity. In: Kavanagh K, editor. *New Insights in Medical Mycology*. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2007:241-266.
3. Matute DR, McEwen JG, Puccia R, et al. Cryptic speciation and recombination in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis* as revealed by gene genealogies. *Molec Biol Evol*. 2006;23:65-73.
4. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, et al. Paracoccidioidomicose. In: Lacaz CS, Porto, Martins JEC, et al, editors. *Tratado de Micologia Médica Lacaz*. 9th ed. Sao Paulo, Brazil: Sarvier; 2002:639-729.
5. Restrepo A. Paracoccidioidomycosis. In: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JK, editors. *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press; 2003:328-345.
6. Restrepo A, Tobón AM, Agudelo CA. Paracoccidioidomycosis. In: Hospenthal DR, Rinaldi MG, editors. *Diagnosis and Treatment of Human Mycoses*. Totowa, NJ: Humana Press; 2008:331-342.
7. Taborda CP, da Silva MB, Nosanchuk JD, et al. Melanin as a virulence factor of *Paracoccidioides brasiliensis* and other dimorphic pathogenic fungi. *Mycopathologia*. 2008;165: 331-340.
8. Almeida AJ, Matute DR, Carmona JA, et al. Genome size and ploidy of *Paracoccidioides brasiliensis* reveal a haploid DNA content: Flow cytometry and GP43 sequence analysis. *Fungal Gen Biol*. 2007;44:25-31.
9. Tavares AH, Silva SS, Dantas A, et al. Virulence insights from *Paracoccidioides brasiliensis* transcriptome. *Genet Mol Res*. 2005;4:372-389.
10. Bastos KP, Bailao AM, Borges CL, et al. The transcriptome analysis of early morphogenesis in *Paracoccidioides brasiliensis* mycelium reveals novel and induced genes potentially associated to the dimorphic process. *BMC Microbiology*. 2007;7:1-14.
11. Silva SS, Paes HC, Soares CMA, et al. Insights into the pathobiology of *Paracoccidioides brasiliensis* from transcriptome analysis—advances and perspectives. *Mycopathologia*. 2008;165:249-258.
12. Restrepo A, McEwen JG, Castañada E. The habitat of Paracoccidioides brasiliensis: How far from solving the riddle? *Med Mycol*. 2001;39:232-241.
13. Restrepo A, Benard G, Castro C, et al. Pulmonary paracoccidioidomycosis. *Semin Resp Crit Care Med*. 2008;29:182-197.
14. Coutinho ZF, Silva D, Lazera M, et al. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cad Saude Publica*. 2002;18: 1441-1454.
15. Santo AH. Tendência da mortalidade relacionada à paracoccidioidomicose, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2005: Estudo usando causas múltiplas de morte. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;23:313-324.
16. Van Damme PA, Bierenbroodspot F, Telgtt DS, et al. A case of imported paracoccidioidomycosis: An awkward infection in the Netherlands. *Med Mycol*. 2006;44:13-18.
17. Poisson M, Heitzmann A, Mille C, et al. *Paracoccidioides brasiliensis* in a brain abscess: First French case. *J Mycol Med*. 2007;17:114-118.
18. Mayayo E, Gómez-Aracil V, Fernández-Torres B, et al. Report of an imported cutaneous disseminated case of paracoccidioidomycosis. *Rev Iberoam Micol*. 2007;24:44-46.
19. Niño-Vega GA, Calgano AM, San Blas G, et al. RFLP analysis reveals marked geographical isolation between strains of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Med Mycol*. 2000;38: 437-441.
20. Franco M, Bagagli E, Scapolio S, et al. A critical analysis of isolations of *Paracoccidioides brasiliensis* from soil. *Med Mycol*. 2000;38:185-191.
21. Bagagli E, Theodoro RC, Bosco SMG, et al. *Paracoccidioides brasiliensis*: Phylogenetic and ecological aspects. *Mycopathologia*. 2008;165:197-207.
22. Coimbra CEA, Wanke B, Santos RV, et al. Paracoccidioidin and histoplasmin sensitivity in the Tupí-Mondé Amerindian populations from the Brazilian Amazonia. *Ann Trop Med Parasitol*. 1994;88:197-207.
23. Rios-Gonçalves AJ, Londero AT, Terra GMF, et al. Paracocidioidomycosis in children in the State of Rio de Janeiro (Brazil). Geographic distribution and the study of a "reservarea". *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1998;40:11-13.
24. Benard G, Kavakama J, Mendes-Giannini MJS, et al. Contribution to the natural history of paracoccidioidomycosis: Identification of the primary pulmonary infection in the acute severe form of the disease. A case report. *Clin Infect Dis*. 2005;40:e1-e14.
25. Campos MVS, Penna GO, De Castro CN, et al. Paracoccidioidomycosis at Brasilia's University hospital. *Rev Soc Brasileira Med Trop*. 2008;41:169-172.
26. Blotta MH, Mamoni RL, Oliveira SJ, et al. Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: A clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:390-394.
27. Pereira RM, Bucaretchi F, Barison EM, et al. Paracoccidioidomycosis in children: Clinical presentation, follow-up and outcome. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2004;46: 127-131.
28. Paniagoa AM, Aguiar JI, Aguiar ES, et al. Paracoccidioidomicose: A clinical and epidemiological study of 422 cases observed in Mato Grosso do Soul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36: 455-459.
29. Restrepo A. Morphological aspects of *Paracoccidioides brasiliensis* in lymph nodes: Implications for the prolonged latency of paracoccidioidomycosis? *Med Mycol*. 2000;38: 317-322.
30. Botteon FA, Camargo ZP, Benard G, et al. *Paracoccidioides brasiliensis*: Reactive antibodies in Brazilian blood donors. *Med Mycol*. 2002;40:387-391.
31. Angulo-Ortega A, Pollak L. Paracoccidioidomycosis. In: Baker RD, editor. *The Pathologic Anatomy of the Mycoses*. New York: Springer-Verlag; 1971:507-576.
32. Tobón AM, Agudelo CA, Osorio ML, et al. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidiomycosis: Prolonged observations after itraconazole therapy. *Clin Infect Dis*. 2003;37:898-904.
33. Yamaga LY, Benard G, Hironaka FH, et al. The role of gallium-67 scan in defining the extent of disease in an endemic deep mycosis, paracoccidioidomycosis: A predominantly multifocal disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30: 888-894.
34. Trad HS, Trad CS, Elias, et al. Radiological review of 173 consecutive cases of paracoccidioidomycosis. *Radiol Brasileira*. 2006;39:175-179.
35. Souza A, Gasparetto EL, Davaus T, et al. High-resolution CT findings of 77 patients with untreated pulmonary paracoccidioidomycosis. *Am J Radiol*. 2006;187:1248-1252.
36. Restrepo A, Tobón AM, Agudelo CA, et al. Co-existence of integumentary lesions and lung X-ray abnormalities in patients with paracoccidioidomycosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79: 159-163.
37. Camargo ZP, Franco MF. Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *Rev Iberoam Micol*. 2000;17:41-48.
38. Calich VL, Costa TA, Felonato M, et al. Innate immunity to *Paracoccidioides brasiliensis* infection. *Mycopathologia*. 2008;165:223-236.
39. Benard G. An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 2008;165:209-221.
40. Mendes-Giannini MJ, Monteiro da Silva JL, de Fátima da Silva J, et al. Interactions of *Paracoccidioides brasiliensis* with host cells: Recent advances. *Mycopathologia*. 2008;165: 237-248.
41. Kashino SS, Fazioli RA, Cafalli-Favati C, et al. Resistance to *Paracoccidioides brasiliensis* infection is linked to a preferential Th1 immune response, whereas susceptibility is associated with absence of IFN-gamma production. *J Interferon Cytokine Res*. 2000;20:89-97.
42. Mamoni RL, Nouer SA, Oliveira SJ, et al. Enhanced production of specific IgG4, IgE, IgA and TGF-beta in sera from patients with the juvenile form of paracoccidioidomycosis. *Med Mycol*. 2002;40:153-159.
43. Mamoni RL, Blotta MH. Kinetics of cytokines and chemokines gene expression distinguishes *Paracoccidioides brasiliensis* infection from disease. *Cytokine*. 2005;32:20-29.
44. Calvi SA, Peracoli MT, Mendes RP, et al. Effect of cytokines on the in vitro fungicidal activity of monocytes from paracoccidioidomycosis patients. *Microbes Infect*. 2003;5:107-113.
45. Gónzalez A, Aristizabal BH, Caro E, et al. Production of nitric oxide and TNF-β and expression of INOS and NF κβ in peritoneal macrophages activated with interferon gamma. *Ann Rev Biomed Sci*. 2002;4:133-139.
46. Nascimento FR, Calich VL, Rodriguez D, et al. Dual role for nitric oxide in paracoccidioidomycosis: Essential for resistance, but overproduction associated with susceptibility. *J Immunol*. 2002;168:4593-4600.
47. Sadahiro A, Roque AC, Shikanai YMA. Generic human leukocyte antigen class II (DRB1 and QB1) alleles in patients with paracoccidioidomycosis. *Med Mycol*. 2007;45:35-40.
48. Marques SA, Cortez DB, Lastória JC, et al. Paracoccidioidomycosis: Frequency, morphology, and pathogenesis of tegumentary lesions. *An bras Dermatol*. 2007;82: 411-417.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

49. Weber SAT, Brasolotto A, Rodrigues J, et al. Dysphonia and laryngeal sequelae in paracoccidioidomycosis: A morphological and phoniatric study. *Med Mycol*. 2006;44: 219-225.
50. Leal AM, Magalhaes PK, Martínez R, et al. Adrenocortical hormones and interleukin patterns in paracoccidioidomycosis. *J Infect Dis*. 2003;187:124-127.
51. de Almeida SM, Queiros-Telles F, Teive HAG, et al. Central nervous system paracoccidioidomycosis: Clinical features and laboratory findings. *J Infect*. 2004;48:193-198.
52. Fagundes-Pereyra WJ, Cardoso Carvalho GT, Góes ADM, et al. Central nervous system paracoccidioidomycosis: Analysis of 13 cases. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2006;64:269-276.
53. Severo LC, Kauer CL, Oliveira FD, et al. Paracoccidioidomycosis of the male genital tract: Report of eleven cases and review of the Brazilian literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000;42: 38-40.
54. Resende LSR, Mendes RP, Bacchi MM, et al. Infiltrative myelophathy by paracoccidioidomycosis: A review and report of nine cases with emphasis on bone marrow morphology. *Histopathology*. 2006;48:377-386.
55. Quagliato R, Grangeia TAG, Carvalho RA, et al. Association between paracoccidioidomycosis and tuberculosis: reality and misdiagnosis. *J Bras Pneumol*. 2007;33:295-300.
56. Shikanai-Yasuda MA, Conceicão YMT, Kono A, et al. Neoplasia and paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 2008;165: 303-311.
57. Paniago AM, de Freitas AC, Aguiar ES, et al. Paracoccidioidomycosis in patients with human immunodeficiency vírus: Review of 12 cases observed in an endemic region in Brazil. *J Infect*. 2005;51:248-252.
58. Castro G, Martinez R. Disseminated paracoccidioidomycosis coinfection with HIV. *N Engl J Med*. 2006;355:2677.
59. Visbal G, San Blas G, Murgich J, et al. *Paracoccidioides brasiliensis*, paracoccidioidomycosis, and antifungal antibiotics. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2005;5:211-226.
60. Shikanai-Yasuda MA. Pharmacological management of paracoccidioidomycosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6: 385-397.
61. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FDQ, Mendes RP, et al. Guidelines in paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Brasileira Med Trop*. 2006;39:297-310.
62. Queiroz-Telles F, Luciano GZ, Haran TS, et al. An open label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of Paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1462-1469.
63. Travassos LR, Taborda CP, Colombo AL. Treatment options for paracoccidioidomycosis and new strategies investigated. *Expert Rev anti-infective Ther*. 2008;6:251-262.
64. Camargo ZP. Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 2008;165:289-302.
65. Ricci G, Guerreiro Da Silva IDC, et al. Detection of *Paracoccidioides brasiliensis* by PCR in biopsies from patients with paracoccidioidomycosis: Correlation with the histopathological pattern. *Pathologica*. 2007;99:41-45.
66. Charbel CE, Levi JE, Martins JE. Evaluation of polymerase chainreaction for the detection of *Paracoccidioides brasiliensis* DNA on serum samples from patients with paracoccidioidomycosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006;101:219-221.
67. Panunto-Castelo A, Freitas da-Silva G, Bragheto IC, et al. *Paracoccidioides brasiliensis* exoantigens: Recognition by IgG from patients with different clinical forms of paracoccidioidomycosis. *Microbes Infect*. 2003;5:1205-1211.
68. Díez S, Gómez BL, Restrepo A, et al. Combined use of *Paracoccidioides brasiliensis* recombinant 27 kDa and purified 87 kDa antigens in an ELISA test for the serodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol*. 2003;341:1536-1552.
69. Reis BS, Bozzi A, Prado FL, et al. Membrane and extracellular antigens of *Paracoccidioides brasiliensis* (Mexo): Identification of a 28-kDa protein suitable for immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *J Immunol Med*. 2005;307:118-126.
70. Gómez BL, Figueroa JI, Hamilton AJ, et al. Antigenemia in patients with paracoccidioidomycosis: Detection of the 87-kilodalton determinant during and after antifungal therapy. *J Clin Microbiol*. 1998;36:3309-3316.
71. Marques da Silva SH, Mattos-Grosso D, Lopes JD, et al. Detection of *Paracoccidioides brasiliensis* gp70 circulating antigen and follow-up of patients undergoing antimycotic therapy. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4480-4486.

269 Hongos poco frecuentes y *Prototheca*

DUANE R. HOSPENTHAL*

Pseudallescheria boydii

En el ser humano, la infección por *Pseudallescheria boydii* (anamorfo [estado asexual]: *Scedosporium apiospermum*) puede provocar dos enfermedades infrecuentes distintas: el micetoma y la pseudallescheriasis (scedosporiosis). El micetoma es una infección crónica subcutánea caracterizada por la producción de granos (v. cap. 262), mientras que la pseudallescheriasis incluye el resto de las infecciones producidas por *P. boydii*. Las localizaciones más frecuentes de la pseudallescheriasis son el pulmón, el hueso, las articulaciones y el sistema nervioso central (SNC)[1]. También se han descrito sinusitis, queratitis, endoftalmitis, infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, prostatitis y endocarditis. El hongo se encuentra distribuido por todo el mundo en el suelo y el agua dulce, sobre todo en aguas estancadas o contaminadas. La enfermedad se contrae tras la inhalación del microorganismo a los pulmones o los senos paranasales, o después de una inoculación traumática a través de la piel. Se han publicado al menos 14 casos de neumonía por *Pseudallescheria* después de situaciones próximas al ahogamiento en aguas contaminadas. Aunque la colonización por este organismo es más frecuente que la infección, se ha observado una neumopatía invasiva similar a la aspergilosis pulmonar invasiva, por lo general en pacientes inmunocomprometidos. Los traumatismos locales son la causa más frecuente de las infecciones oculares, de partes blandas u osteoarticulares, en los pacientes previamente sanos. Las infecciones del SNC aparecen tanto en personas inmunocomprometidas como sanas[2]. Las infecciones en los pacientes inmunocompetentes suelen tener una evolución subaguda o crónica, mientras que en los pacientes inmunocomprometidos suelen ser agudas y graves.

P. boydii puede colonizar los pulmones con bronquiectasias, incluyendo a los pacientes con fibrosis quística, o los senos paranasales con obstrucción intermitente. Se han hallado masas de hifas (bolas de hongos) de *P. boydii* en las cavidades pulmonares[3]. También se ha descrito a *P. boydii* como una causa de enfermedad broncopulmonar alérgica (similar a la aspergilosis broncopulmonar alérgica)[4], de infección del espacio pleural, de abscesos pulmonares, de neumonía (incluida la neumonía aspirativa) y de sinusitis invasiva. Al igual que en la aspergilosis pulmonar invasiva, la pseudallescheriasis pulmonar invasiva se produce con más frecuencia en los pacientes con neutropenia prolongada, en aquellos que reciben dosis elevadas de corticoides de forma prolongada o en aquellos que han sido sometidos a un trasplante alogénico de médula ósea[6]. Los casos de enfermedad pulmonar invasiva con diseminación asociada son aparentemente frecuentes[7], y también se han observado en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y tras un trasplante de órgano sólido[8]. La enfermedad pulmonar en el paciente con un inmunocompromiso grave suele manifiestarse con fiebre, tos, dolor pleurítico y, con frecuencia, hemoptisis. La radiología simple de tórax muestra áreas de nodularidad, infiltrado alveolar o, con más frecuencia, consolidación[9]. Más tarde pueden aparecer cavidades. En este grupo de pacientes también se ha descrito una enfermedad diseminada que sólo se manifiesta con nódulos cutáneos dolorosos o endoftalmitis[10,11]. Se ha descrito una enfermedad pulmonar invasiva con extensión vertebral en un paciente sin compromiso inmunológico aparente[12].

Pueden aparecer casos de enfermedad localizada (infección ocular, ósea, cutánea, subcutánea [fig. 269-1] y osteoarticular) tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos. La infección suele comenzar por una implantación traumática del hongo desde el suelo o el agua. La cirugía, el uso de drogas intravenosas y las inyecciones repetidas de corticoides se han asociado con menos frecuencia a las infecciones localizadas[13]. La infección osteoarticular en pacientes inmunocompetentes suele manifestarse como una inflamación articular dolorosa con eritema cutáneo tras una herida articular penetrante. En algunos pacientes pueden pasar semanas o incluso años entre el antecedente del traumatismo y el desarrollo de una artritis séptica[14,15].

Pueden producirse abscesos cerebrales en los pacientes inmunocomprometidos, incluidos los que padecen SIDA, a partir de una lesión pulmonar conocida o no sospechada[2,16]. La infección del SNC parece mostrar una prevalencia desproporcionada en los pacientes con pseudallescheriasis cuando se compara con muchas otras micosis. Por ejemplo, de 23 receptores de trasplantes de órgano sólido con pseudallescheriasis, 11 (48%) tuvieron afectación del SNC[8]. Los abscesos cerebrales suelen ser múltiples, y en el huésped inmunocompetente con frecuencia se describen asociados a semi-ahogamientos en aguas contaminadas, tales como charcas, abrevaderos para cerdos y cunetas de carreteras[2]. También se han descrito casos de infección del SNC a partir de la diseminación por contigüidad de una sinusitis[17] y tras un traumatismo penetrante[18]. Se han comunicado casos ocasionales de meningitis neutrofílica grave lentamente progresiva, sobre todo en pacientes adictos a drogas intravenosas o infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El cultivo y el frotis del líquido cefalorraquídeo fueron negativos, y el diagnóstico se realizó en la necropsia. El primer caso de pseudallescheriasis descrito en el ser humano fue una meningitis de probable origen iatrogénico tras una punción lumbar para la administración de anestesia[19].

El aislamiento de *P. boydii* a partir de lugares por lo general estériles es diagnóstico. Es excepcional que los hemocultivos sean positivos para *P. boydii*[1]. El crecimiento del microorganismo a partir del esputo, del lavado broncoalveolar, de las heridas supurantes o del aspirado de los senos paranasales es una evidencia de infección menos convincente, a no ser que se acompañe de hifas en el frotis o en la biopsia. Desde el punto de vista histológico, *P. boydii* se asemeja al género *Aspergillus*, con hifas tabicadas ramificadas de forma dicotómica en los tejidos. En los pacientes neutropénicos, son frecuentes la invasión y la trombosis de los vasos sanguíneos. El hongo crece bien en los medios micológicos convencionales. La colonia de moho oscurece su color en unos pocos días y tiene estructuras esporulantes que son bastante diferentes de las de *Aspergillus*. Los cultivos que producen conidios asexuales que no presentan la estructura reproductora sexual (los cleistotecios) después de 2-3 semanas se denominan por el nombre anamorfo *S. apiospermum*. En la actualidad no se dispone de pruebas serológicas útiles u otros análisis de identificación rápida.

El tratamiento antifúngico eficaz de la pseudallescheriasis sigue siendo difícil. Se ha descrito de forma reiterada la resistencia clínica e in vitro a la amfotericina B, así como infecciones intercurrentes. El desbridamiento quirúrgico ha sido un complemento básico del tratamiento de la pseudallescheriasis de los tejidos blandos, los huesos, las articulaciones, la pleura y los senos paranasales, aunque no es curativo por sí mismo. La instilación intraarticular de amfotericina B puede haber contribuido al éxito del tratamiento en unos pocos pacientes. En los abscesos cerebrales, tradicionalmente se ha descrito una tasa de mortalidad mayor del 75%[2]. En el pasado, el miconazol intravenoso y la cirugía se habían asociado con una evolución más favorable de la infección del SNC[18]. Se han comunicado éxitos terapéuticos con el ketoconazol y el itraconazol, la mayoría en pacientes con infecciones localizadas y asociados al desbridamiento[14,20,21]. El tratamiento combinado con amfotericina B liposómica e itraconazol se ha empleado con éxito en al menos un caso de infección diseminada[22]. Los nuevos antifúngicos azólicos de amplio espectro (incluidos el voriconazol, el posaconazol, el ravuconazol y el albaconazol) y la equinocandina cas-

*Los puntos de vista expresados en este capítulo corresponden exclusivamente al autor y no reflejan la postura oficial del gobierno estadounidense, el Department of the Army ni el Department of Defense.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Figura 269-1 Bursitis olecraniana por *Pseudallescheria boydii* en un paciente tratado con corticoides que cayó sobre su codo en el jardín. La fotografía muestra el lugar de incisión sobre el absceso subcutáneo que comenzó en la bolsa.

pofungina han demostrado ser activos contra *P. boydii* in vitro[23-28]. Se han comunicado cada vez más casos de respuesta clínica al tratamiento con voriconazol[29-31], y un solo caso de respuesta al posaconazol en un absceso cerebral[32]. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado el voriconazol para los pacientes con pseudallescheriasis refractaria o con intolerancia a otros antifúngicos aprobados. Esta indicación se obtuvo al basarse en el éxito comunicado en 15 de 24 pacientes tratados con este fármaco (incluidos 6 de 10 con infección del SNC). Debido a la escasa respuesta del único agente aprobado (la amfotericina B), la mayor parte de los expertos sugieren el voriconazol como fármaco de elección en la pseudallescheriasis.

Scedosporium prolificans

Scedosporium prolificans (antes *S. inflatum*), un hongo que se encuentra en el suelo, se describió por primera vez como un agente patógeno humano en 1984[33]. Desde ese momento, se han comunicado numerosos casos en España[34], así como en Australia, Canadá, Francia, Alemania, Holanda y Estados Unidos, tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos[35]. Los pacientes con una inmunidad intacta tienen sobre todo infecciones localizadas (por lo general osteoarticulares), mientras que las personas inmunodeprimidas suelen tener una enfermedad diseminada. En una revisión reciente, 29 de 30 pacientes con infecciones diseminadas por *S. prolificans* estaban inmunodeprimidos[35].

En los pacientes inmunocompetentes, la infección suele ser localizada y se asocia a traumatismos, incluida la cirugía[36,37]. Entre estos casos se han descrito osteomielitis y artritis (fig. 269-2), onicomicosis y endoftalmitis. Los pacientes inmunocomprometidos, por lo general los sometidos a quimioterapia citorreductora o a trasplante de médula ósea, presentan fungemia y fiebre durante la neutropenia[6,7,38,39]. En este contexto se han descrito lesiones cutáneas, mialgias, endoftalmitis e infiltrados pulmonares[11,40]. Las lesiones cutáneas se han descrito como un exantema papuloso que más tarde se vuelve necrótico. Se han notificado casos de enfermedad diseminada sin neutropenia en los trasplantes pulmonar y renal[41], así como un caso de infección mortal localizada en el SNC, en un niño con leucemia aguda que había recibido seis inyecciones de quimioterapia intratecal[42]. También se ha aislado *S. prolificans* del oído externo y del esputo de pacientes sin enfermedad aparente[34,36,37]. Se ha observado la colonización del esputo en pacientes con SIDA y fibrosis quística, así como en los sometidos a un trasplante hepático o pulmonar[37,43,44].

El diagnóstico se realiza casi siempre mediante el aislamiento del organismo a partir del cultivo de los lugares infectados, incluidas las biopsias cutáneas. La enfermedad diseminada en los pacientes inmunocomprometidos suele diagnosticarse mediante hemocultivos[39]. La

Figura 269-2 Artritis séptica de la rodilla por *Scedosporium prolificans* en un chico sano de 12 años, que la desarrolló asociada a una astilla por una caída en el patio de recreo. La imagen mediante resonancia magnética potenciada en T2 muestra una osteomielitis del cóndilo medial.

identificación de *S. prolificans* se basa sobre todo en las características morfológicas de las estructuras asexuadas producidas por el moho en cultivo[45].

En la actualidad no se dispone de un tratamiento antifúngico eficaz para estas infecciones. *S. prolificans* parece ser resistente de forma intrínseca a la mayoría de antifúngicos. Sin embargo, se han comunicado éxitos terapéuticos de las infecciones articulares con la realización de desbridamiento quirúrgico con o sin amfotericina B intraarticular[36]. La infección diseminada suele ser resistente a los agentes antifúngicos y conlleva una mortalidad elevada[38]. Se ha comunicado la supervivencia de un paciente con enfermedad diseminada y neutropenia que recibió factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y amfotericina B seguida de itraconazol[39]. En un modelo animal, la amfotericina B liposómica asociada a G-CSF mejoró la supervivencia[46]. De los agentes antifúngicos disponibles en la actualidad, el voriconazol aparece como el más prometedor in vitro, con mejor actividad que la amfotericina B, el itraconazol o el posaconazol[23,26,27]. Por desgracia, las pautas actuales de voriconazol no se asocian a unas concentraciones séricas a las que el fármaco parezca ser eficaz in vitro. En un estudio se describió una respuesta del 44% (16 de 36) en pacientes tratados con voriconazol[29]. El albaconazol (UR-9825), un azol experimental, parece ser más activo in vitro que el voriconazol y ha mostrado ser eficaz en un modelo animal[23,47]. Debido a la resistencia in vitro e in vivo de este microorganismo a los agentes disponibles en la actualidad, se ha examinado el efecto del tratamiento combinado. En estudios de laboratorio, se ha demostrado sinergia mediante la combinación de amfotericina B más pentamidina[48], y de terbinafina con voriconazol, itraconazol o miconazol[49,50]. Falta la confirmación clínica de esta sinergia in vitro, aunque se han comunicado casos aislados de tratamiento con voriconazol y terbinafina[51,52].

Hongos de pared oscura y microorganismos causantes de feohifomicosis

La *feohifomicosis* es un término difuso utilizado para agrupar las infecciones causadas por mohos (y algunas levaduras) que producen células de paredes oscuras. Estos hongos, también denominados

dematiáceos, son un grupo diverso que se encuentra en el suelo, el aire y en crecimiento sobre plantas y restos orgánicos. El número de los géneros y las especies de hongos que provocan feohifomicosis es bastante amplio[53,54]. Los frecuentes cambios en la denominación de las especies han aumentado la dificultad para la búsqueda de casos similares en la bibliografía. La cromoblastomicosis (v. cap. 261) y el micetoma (v. cap. 262) son infecciones distintas, cuyos agentes etiológicos son hongos de pared oscura que no suelen incluirse en esta laxa clasificación (tabla 269-1). *P. boydii* y *Scedosporium prolificans* producen estructuras oscuras en cultivo y, en la actualidad, algunos expertos incluyen a *S. prolificans* dentro de las feohifomicosis[35]. Los síndromes producidos con mayor frecuencia por los hongos de pared oscura son enfermedades cutáneas y subcutáneas (distintas de la cromomicosis o el micetoma), abscesos cerebrales y sinusitis. La fungemia[55] y la enfermedad diseminada[35] se han descrito sobre todo en personas inmunocomprometidas. También se han documentado casos de meningitis, neumonía, endocarditis de válvula protésica, contaminación de implantes mamarios rellenos de suero salino, infección del catéter de diálisis peritoneal, osteomielitis y artritis séptica. Para la mayoría de los propósitos clínicos, es preferible describir la enfermedad por el tipo de infección y el nombre de la especie, como por ejemplo «absceso cerebral por *Cladophialophora bantiana*», y reservar el término *feohifomicosis* para los casos en los que no hay datos de los cultivos negativos o en los que no han sido identificados los hongos cultivados.

El comienzo típico de la feohifomicosis subcutánea es un nódulo rojo único, por lo general en las extremidades. En el paciente inmunocompetente se produce una expansión lentamente progresiva en la piel y el tejido subcutáneo, a veces con la formación de un quiste (fig. 269-3). En el paciente inmunodeprimido puede producirse una progresión local más rápida y, de forma excepcional, la extensión al cerebro. A menudo se obtiene en la anamnesis un antecedente traumático menor, o se encuentra una astilla en la lesión resecada. Los hongos que provocan la feohifomicosis subcutánea son muy diversos, aunque las especies de *Bipolaris, Exophiala, Exserohilum, Phialophora* y *Wangiella* presentan una frecuencia especial.

El absceso cerebral es uno de los síndromes mejor descritos provocado por los hongos de pared oscura[53,56,57]. La enfermedad se presenta con una cefalea de comienzo insidioso, febrícula o ausencia de fiebre y el desarrollo de signos neurológicos focales. Es infrecuente encontrar un antecedente de exposición al polvo o a un moho, no hay un acceso pulmonar obvio ni signos de diseminación fuera del SNC. Los varones superan a las mujeres en una proporción 3:1, la edad media de diagnóstico es de 38 años y la mayoría de pacientes son inmunocompetentes[57-59]. Los abscesos pueden ser simples o múltiples y están bien localizados dentro de la corteza cerebral en la imagen de tomografía computarizada o de resonancia magnética (fig. 269-4)[60]. También puede observarse una meningitis purulenta, con o sin absceso cerebral (fig. 269-5)[61]. En las tinciones de hematoxilina y eosina (H-E), los abscesos muestran centros purulentos con una reacción granulomatosa circundante y los microorganismos aparecen como hifas tabicadas con paredes celulares de color marrón dorado. Al igual que en otras micosis por hongos de pared oscura, las hifas suelen tener un diámetro irregular y en algunas especies se observan células de tipo levadura. La especie más frecuente que provoca estas infecciones es *C. bantiana* (antes denominada *Xylohypha bantiana, Cladosporium bantianum* y *Cladosporium trichoides*), aunque la enfermedad también está producida por *Ramichloridium mackenziei, Ochroconis gallopavum* (previamente denominada *Dactylaria constricta* var. *gallopava*), *Wangiella dermatitidis, Bipolaris spicifera, Bipolaris hawaiiensis, Chaetomium* spp. e, incluso con menos frecuencia, otros feohifomicetos[57,59,62]. Las infecciones por *R. mackenziei* se han descrito sobre todo en Oriente Medio y en la India[63,64], mientras que *W. dermatitidis* predomina en el Lejano Oriente. *Fonsecaea monophora* (previamente clasificada como *Fonsecaea pedrosoi*) ha sido reconocida como agente etiológico de la feohifomicosis del SNC[65].

Figura 269-3 Feohifomicosis quística. (*De Chandler FW, Watts JC. Phaeohyphomycosis. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1997.*)

La sinusitis alérgica fúngica puede deberse a una amplia variedad de hongos, aunque las etiologías más comunes son los hongos de pared oscura (por lo general especies de *Bipolaris, Exserohilum, Curvularia* o género *Alternaria*) y especies de *Aspergillus*[66]. Por definición, la enfermedad es alérgica y confinada a la luz de los senos paranasales. Los pacientes debutan con dolor sinusal insidioso o una proptosis indolora. Es habitual un antecedente de rinitis alérgica o estacional y puede existir una historia de pólipos nasales. En las imágenes de tomografía computarizada o de resonancia magnética pueden aparecer uno o varios senos paranasales ocupados por líquido, que ejerce presión hacia fuera sobre los delgados tabiques óseos sinusales, como la lámina papirácea, la pared medial del seno maxilar o el tabique esfenoidal sagital. Suelen estar afectados los senos maxilar y etmoidal, aunque también pueden estarlo los senos frontal y esfenoidal (fig. 269-6). El desbridamiento quirúrgico de los senos paranasales extrae un moco oscuro y espeso que, en el examen histopatológico, posee eosinófilos con cristales de

TABLA 269-1 Infecciones cutáneas y subcutáneas producidas por hongos de pared oscura

Enfermedad	*Lesiones*	*Anatomía patológica*	*Microorganismos**
Cromoblastomicosis	Nódulos escamosos, friables, a menudo verrugosos, por lo general pruriginosos	Células muriformes (células de color marrón dorado con paredes cruzadas en más de un plano)	*Fonsecaea pedrosoi* *Cladophialophora carrionii* *Phialophora verrucosa* *Rhinocladiella aquaspersa*
Micetoma (eumicetoma, micetoma eumicótico)	Nodular con fístulas supurantes, áreas de curación	Granos compuestos de hifas tabicadas	*Madurella micetomatis* *Leptosphaeria senegalensis* *Madurella grisea*
Feohifomicosis subcutánea	Nódulos subcutáneos indoloros	Hifas tabicadas (también pueden verse seudohifas o levaduras)	*Bipolaris* spp. *Exophiala* spp. *Exserohilum* spp. *Phaeoacremonium* spp. *Phialophora* spp. *Wangiella* spp.

*Se indican las causas más frecuentes. Véanse los capítulos individuales para un listado más completo (cap. 261, Cromoblastomicosis; cap. 262, Micetoma).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 269-4 Feohifomicosis cerebral producida por *Cladophialophora* spp. (*De Chandler FW, Watts JC. Phaeohyphomycosis. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1997.*)

Charcot-Leyden (eosinófilos degenerados) e hifas tabicadas dispersas[67]. Las paredes de las hifas pueden no parecer tan oscuras como las observadas en los abscesos cerebrales. Su diámetro irregular y la presencia de tumefacciones bulbosas pueden ayudar a diferenciar estas hifas de las de *Aspergillus*, aunque el cultivo es esencial para el diagnóstico. La secuela más grave de la sinusitis alérgica fúngica es la invasión cerebral, por lo general en el huésped inmunocomprometido (fig. 269-7). La extensión desde los senos frontal o etmoidal al interior del lóbulo frontal del cerebro puede ser asintomática. Puede producirse la erosión hacia el clivus, al espacio pterigoideo o a la fosa media, aunque es infrecuente. Asimismo puede aparecer una ceguera súbita por compresión del nervio óptico posterior a la fisura orbitaria. La compresión de la órbita por la protrusión lateral de la lámina papirácea no disminuye la agudeza visual, aunque provoca proptosis.

El diagnóstico de estas infecciones requiere la observación de la invasión tisular por los hongos o la recuperación de éstos en el cultivo

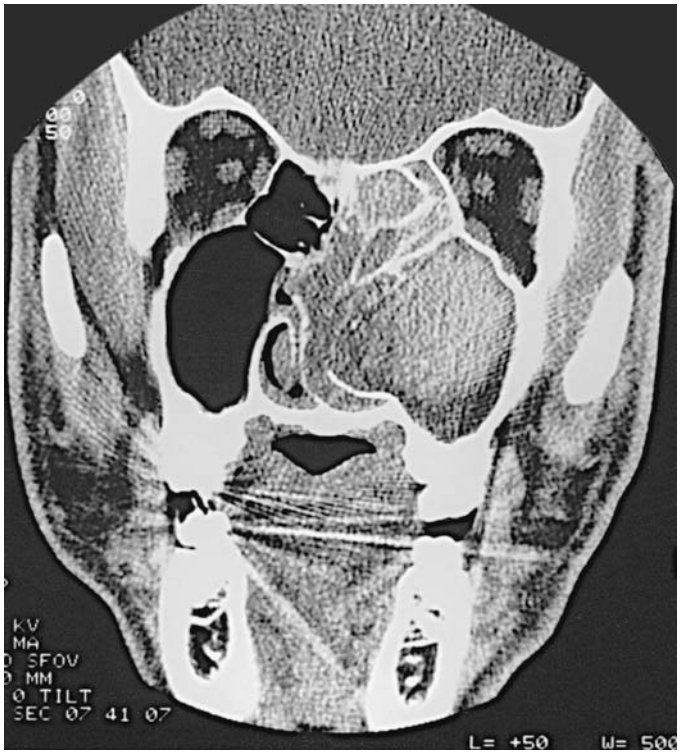


Figura 269-6 Corte de tomografía computarizada que muestra una masa protruyente en los senos maxilar y etmoidal de un paciente con sinusitis fúngica alérgica.

de un lugar que sea estéril en condiciones normales. Por definición, se requiere la ausencia de invasión tisular en el diagnóstico de la sinusitis fúngica alérgica. En la enfermedad externa al SNC, estos microorganismos pueden no siempre aparecer con paredes oscuras en las tinciones histopatológicas convencionales. La melanina de la pared celular

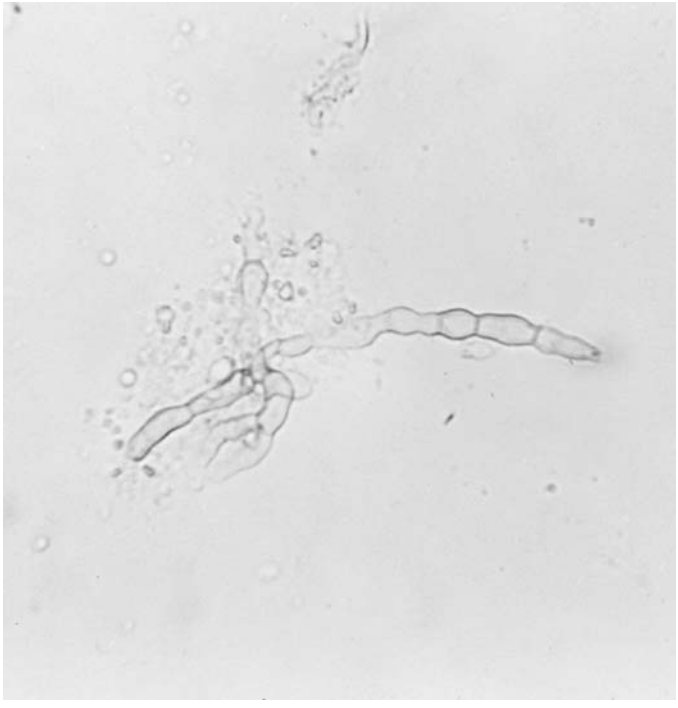


Figura 269-5 Hifas segmentadas y con una densa pigmentación de *Cladophialophora bantiana*, en una preparación en fresco obtenida de material purulento de la base cerebral.

Figura 269-7 Imagen de resonancia magnética potenciada en T2 que muestra una extensión al lóbulo frontal de una sinusitis por *Bipolaris hawaiiensis*.

puede ser visible con un color amarillo-pardusco en la tinción de H-E (fig. 269-8). Si la melanina no es evidente en las preparaciones en fresco con tinciones de H-E, puede teñirse con el método de Fontana-Masson, lo que permite mejorar el diagnóstico, sobre todo si los resultados de los cultivos son negativos o no se obtiene cultivo[68]. Sin embargo, la tinción de Fontana-Masson no es específica al 100% para los hongos de pared oscura, porque se ha observado que las paredes celulares de algunos *Aspergillus* y de otros hongos con hifas hialinas se tiñen de oscuro al utilizar este método[69].

El desbridamiento quirúrgico es esencial para curar la mayoría de las infecciones producidas por los hongos de pared oscura. En la sinusitis alérgica suele ser suficiente un buen legrado quirúrgico si no existe invasión intracraneal. Quizá la amfotericina B sea el fármaco de elección para tratar las infecciones potencialmente mortales, incluidas las del SNC. El itraconazol se ha empleado de forma frecuente con éxito en aquellas infecciones que no presenten riesgo de mortalidad[70,71]. En los pacientes con sinusitis fúngicas alérgicas recurrentes, puede administrarse un tratamiento con itraconazol a largo plazo tras repetir el drenaje quirúrgico para ayudar a evitar otra recidiva. En respuesta a la mayor parte de estos hongos el voriconazol suele producir in vitro unas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) que son similares o inferiores a las que se observan con el itraconazol, lo que hace de este nuevo fármaco un agente terapéutico de posible utilidad[28]. El posaconazol y la caspofungina también han demostrado ser activos in vitro contra muchos de estos hongos[24,25]. Se ha comunicado una buena respuesta clínica con el posaconazol en casos aislados de infección del SNC y diseminada causados por *R. mackenziei* y *Exophiala spinifera*, respectivamente[72,73]. También se ha publicado un caso de respuesta a la terbinafina en una infección de piel y tejidos blandos que no había respondido bien al tratamiento con amfotericina B e itraconazol[74].

Género *Fusarium*

Las especies del género *Fusarium* suelen encontrarse en el suelo y en los restos orgánicos y son una causa habitual de enfermedades vegetales. La enfermedad en el ser humano es infrecuente, por lo general después de la inoculación traumática en el huésped sano. La inhalación o un traumatismo menor pueden originar una fusariosis en los pacientes inmunocomprometidos. *Fusarium*, por lo general *Fusarium solani*, es una de las causas más comunes de queratitis fúngica[75]. Este género también puede provocar onicomicosis[76], endoftalmitis e infecciones cutáneas y musculoesqueléticas (incluido el micetoma)[77,78]. Desde el inicio de la década de 1970, la neumonía, la fungemia y la infección diseminada por *Fusarium* se han convertido en un problema creciente en las personas con neoplasias hematológicas malignas y con otros trastornos que provoquen inmunodepresión (incluido el SIDA).

Se han descrito casos infrecuentes de diseminación en el ámbito clínico de quemaduras graves[79], traumatismos[80] y golpes de calor[81]. Sin embargo, la fusariosis se produce con más frecuencia en pacientes con leucemia aguda (70-80% de los casos)[82,83] y neutropenia prolongada (más del 90% de los casos)[82,84]. En una revisión de 43 pacientes, la duración media de la neutropenia fue mayor de 3 semanas[82]. También se describen cada vez más casos de fusariosis en los pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea[85]. No se conoce la puerta de entrada en la mayoría de estos casos de infección diseminada. Se han sugerido la inhalación, la ingestión o la entrada a través de un traumatismo cutáneo. En unos pocos casos, la diseminación fue precedida por una sinusitis. También se han descrito casos de diseminación hematógena atribuida a catéteres intravasculares permanentes[86,87]. En algunos pacientes se ha propuesto la onicomicosis como el foco de esta infección[82,88]. Recientemente se ha sugerido que el agua es una fuente de estas infecciones; el hongo fue localizado en el sistema de acometida del agua en un hospital y en varios centros de diálisis[89,90].

La infección suele manifestarse con fiebre y mialgias que no responden a los antibióticos antibacterianos de amplio espectro durante períodos de intensa neutropenia. La fusariosis diseminada se ha identificado en pacientes que han recibido tratamiento antifúngico empírico o profiláctico[83,85,91]. Las lesiones cutáneas aparecen en el 60-80% de las infecciones, habitualmente como pápulas múltiples o nódulos dolorosos de localización profunda (fig. 269-9). Al principio pueden ser planas (maculares) con una zona central pálida, pero más tarde se vuelven elevadas, eritematosas y necróticas (fig. 269-10)[77,82,84]. Las lesiones se observan con mayor frecuencia en las extremidades, pero también se han descrito en el tronco y la cara. En los pacientes con neutropenia intensa, esta infección puede progresar con rapidez al fallecimiento, de una manera similar a la observada en la aspergilosis invasiva. Las lesiones cutáneas, que denotan diseminación, pueden aparecer en un día tras el inicio de la fiebre. En los pacientes en los que se observa una recuperación de los neutrófilos, la infección puede progresar con lentitud durante semanas hasta el fallecimiento, o puede controlarse y al final lograrse la curación.

El aislamiento del hongo a partir de la sangre y la biopsia de las lesiones cutáneas sospechosas son las dos formas más frecuentes y eficaces de diagnosticar esta infección. Al contrario que la aspergilosis, en la que los resultados de los hemocultivos son casi siempre negativos, la fusariosis se acompaña de hemocultivos con resultados positivos en alrededor del 50% de las ocasiones (48 de 98 pacientes en una revisión)[82]. El hallazgo de hifas tabicadas en una biopsia cutánea, aunque no es específico de los microorganismos *Fusarium*, debería ayudar a la hora de tomar decisiones terapéuticas rápidas. *Fusarium* suele poder aislarse en los cultivos de biopsias cutáneas y observarse en los estudios histopatológicos. Las hifas se asemejan a los microorganismos

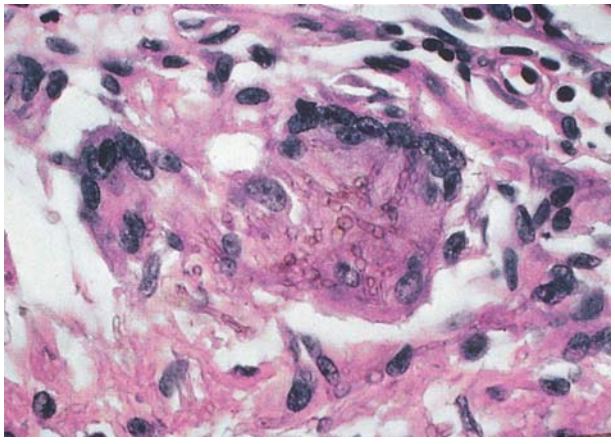


Figura 269-8 Feohifomicosis cutánea producida por *Exophiala jeanselmei*. Obsérvense las hifas marrones. (Hematoxilina y eosina.) (*De Chandler FW, Watts JC. Phaeohyphomycosis. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1997.*)

Figura 269-9 Lesiones cutáneas de una infección diseminada producida por *Fusarium moniliforme*. (*De Beneke ES, Rogers AL.* Medical Mycology and Human Mycoses. *Belmont, CA: Star Publishing Company; 1996.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 269-10 **Lesiones cutáneas necróticas múltiples en un paciente neutropénico con fusariosis diseminada por vía hematógena.**

Aspergillus. Fusarium tiene predilección por los vasos sanguíneos de pequeño calibre, lo que provoca una angioinvasión y trombosis asociada, aunque no tan prominentes como con *Aspergillus.* Las hifas tabicadas del género *Fusarium* son difíciles de visualizar con la tinción convencional de H-E, pero se identifican con facilidad cuando se prepara el tejido con metenamina argéntica de Gomori o con tinciones de ácido peryódico de Schiff. En los cultivos, la característica principal de *Fusarium* es la producción de macroconidios multitabicados falciformes (en forma de plátano)[92]. *F. solani* es la especie que se aísla con más frecuencia (cuando se identifican especies), seguida de *Fusarium oxysporum* y *Fusarium moniliforme* (también denominada *Fusarium verticilloides*)[78,82,84].

No existe un tratamiento óptimo establecido para la fusariosis diseminada. La mortalidad global comunicada de esta infección oscila entre el 50% y el 80%[78,85]. La supervivencia casi siempre se asocia a la recuperación de la neutropenia, aunque el empleo de corticoides también dificulta la respuesta al tratamiento[82,84,93]. En el análisis de los pacientes con buena respuesta frente a aquéllos con mala respuesta en un estudio de 43 pacientes, los investigadores encontraron una asociación con neoplasias malignas en remisión (100% frente al 10%), recuentos de neutrófilos adecuados (100% frente al 0%) y ausencia de enfermedad de injerto contra huésped significativa (grado II o superior), (0% frente al 66%)[82]. La retirada de los catéteres intravenosos permanentes se ha asociado a la mejoría, por lo que debería considerarse en todos los casos de fungemia[87]. La amfotericina B se ha incluido en los regímenes de la mayoría de los pacientes tratados con éxito, y muchos expertos consideran que es el tratamiento de elección actual, a dosis elevadas (0,1-1,5 mg/kg/día). Se han descrito casos de tratamiento con formulaciones de amfotericina B lípidica[82,94], caspofungina[95] y combinaciones de otros agentes antifúngicos aprobados[96], todos con un éxito variable. In vitro, tanto el voriconazol como el posaconazol han demostrado tener una posible utilidad[24,25,27,28,97]. Sin embargo, la sensibilidad varía entre las distintas especies de *Fusarium*; *F. solani* es sistemáticamente menos sensible frente a estos dos fármacos[97]. Se ha demostrado sinergia in vitro entre voriconazol y terbinafina[98], y las concentraciones inhibitorias mínimas disminuyen cuando este medicamento se combina con azitromicina[99]. Los modelos animales han mostrado la posible utilidad de la amfotericina B liposómica[100], el posaconazol[101] y el voriconazol[102] en esta micosis difícil de tratar. El tratamiento con éxito de 9 de 21 (43%) pacientes que recibieron voriconazol apoyó a la FDA para aprobar este agente como fármaco de segunda línea en la fusariosis. Por desgracia, al menos se ha publicado un caso de infección intercurrente en un paciente tratado con voriconazol[103]. Además, se obtuvo un buen resultado terapéutico en 10 de 21 (48%) pacientes tratados con posaconazol[104]. También se ha descrito la adición de factores estimulantes de colonias (G-CSF o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos) o de trasfusiones de granulocitos al tratamiento antifúngico específico[77,82,84,105], aunque todavía no se ha demostrado el beneficio de estas medidas complementarias. Dada la falta de claridad acerca del tratamiento más adecuado de estas infecciones, el autor de este capítulo propone en los pacientes con infecciones potencialmente mortales iniciar el tratamiento con un antibiótico azólico de amplio espectro junto a amfotericina B.

Otros mohos oportunistas

En el huésped inmunocomprometido, casi cualquiera de los hongos no patógenos en condiciones habituales puede producir enfermedades de forma ocasional. Además de las infecciones más habituales producidas por los géneros *Aspergillus* y *Fusarium*, otros mohos infrecuentes de color claro (hialino), como las especies de *Paecilomyces*[106], *Acremonium*[107], *Trichoderma*[108] y *Scopulariopsis*[109], se han descrito como causa más común de enfermedades clínicas que otros hongos poco frecuentes. Algunos expertos han incluido la enfermedad producida por los mohos de paredes celulares de color claro dentro de un grupo denominado *hialohifomicosis.* Al igual que con los hongos de pared oscura, es preferible la descripción de estas infecciones basada en los microorganismos etiológicos para minimizar la confusión. Se han descrito casos de queratitis, endoftalmitis, infecciones cutáneas y subcutáneas, así como fungemia relacionada con el catéter, sinusitis e infección diseminada causados por *Paecilomyces.* Al igual que *Fusarium,* se ha informado de que tanto los microorganismos *Paecilomyces* como los microorganismos *Acremonium* forman estructuras reproductoras in vivo en un proceso denominado *esporulación adventicia*[110]. Se cree que esto justifica el aislamiento mucho más elevado a partir de hemocultivos que se observa en las infecciones donde participan estos tres géneros. También, al igual que *Fusarium,* ambos suelen asociarse a una escasa respuesta a la amfotericina B y a los azoles más antiguos, aunque la resistencia varía entre las especies. *Paecilomyces varioti* es sensible a la amfotericina B y las infecciones se han tratado con éxito mediante este fármaco. *Paecilomyces lilacinus* responde mal a la amfotericina B y es resistente in vitro a este agente, a la caspofungina y a los azoles más antiguos[111]. El antibiograma ha demostrado que múltiples cepas de estos hongos son más sensibles al voriconazol, al ravuconazol y al posaconazol, pero en la actualidad los resultados de los tratamientos clínicos proceden de publicaciones de casos aislados y de series pequeñas[28,106].

Género *Trichosporon*

El género *Trichosporon* se caracteriza por la producción de hifas tabicadas, artroconidios, levaduras y seudohifas, así como por un crecimiento levaduriforme en los medios de cultivo. El resultado de las revisiones de la taxonomía ha clasificado a muchos de estos agentes causantes de infecciones invasivas profundas por *Trichosporon* en el ser humano en las especies *Trichosporon asahii* o, con menos frecuencia, *Trichosporon mucoides*[112-115]. Según este esquema, *Trichosporon asteroides* y *Trichosporon cutaneum* causan infecciones superficiales en el ser humano. La piedra blanca del cuero cabelludo está producida por *Trichosporon ovoides* y una enfermedad similar del vello púbico por *Trichosporon inkin* (v. cap. 267). *Trichosporon* puede encontrarse en el suelo y el agua, sobre las plantas y coloniza las heces humanas, la piel o la orina[116]. Se han descrito más de 100 pacientes con tricosporonosis profundas. Alrededor del 60% había tenido una neutropenia grave, por lo general asociada a una leucemia aguda[115,117,118]. Algunos se habían sometido a un trasplante de órgano, tenían infección por VIH, quemaduras, recibían diálisis peritoneal ambulatoria crónica o presentaban una fungemia adquirida por catéter[119]. Siete pacientes tuvieron infecciones sobre válvulas protésicas[116].

La tricosporonosis es una infección aguda, febril, a menudo mortal, con diseminación a múltiples órganos profundos. Se asocia a una mortalidad que alcanza el 64%. La neumonía no es una característica uniforme o precoz, por lo que la puerta de entrada no suele ser aparente. La afectación renal es común en la enfermedad diseminada y se asocia a hematuria y funguria. Pueden aparecer múltiples lesiones cutáneas papuloeritematosas de forma más precoz y ayudar al diagnóstico[120,121]. En la biopsia *Trichosporon* se observa como una mezcla de hifas verdaderas, seudohifas, levaduras germinales y artroconidios,

por lo que es fácil confundirla con una candidiasis (que no produce artroconidias). *Trichosporon* crece con facilidad en la mayoría de los medios de cultivo, pero los hemocultivos tienden a ser positivos en fases tardías de la evolución. Se ha recomendado en el pasado el tratamiento con amfotericina B, aunque esta medicación ha producido respuestas malas y fracasos. Las CMI de las equinocandinas respecto a estos hongos son muy elevadas y se han observado múltiples casos de infecciones intercurrentes en pacientes tratados con estos antifúngicos[122]. Estos hongos suelen ser sensibles in vitro al fluconazol, al itraconazol y a los nuevos azoles de amplio espectro[123], por lo que el tratamiento debería incluir el empleo de uno de estos antifúngicos azólicos.

Malassezia furfur

Esta levadura lipofílica coloniza con mayor frecuencia la piel humana sana y es la causa de la micosis superficial denominada pitiriasis (tiña) versicolor (v. cap. 267). El hongo también puede provocar sepsis relacionada con catéteres, casi siempre en pacientes que reciben lípidos por vía parenteral a través de una vía venosa central[124]. La mayoría de los pacientes descritos han sido neonatos con estancias prolongadas en unidades de cuidados intensivos, aunque algunos han sido adultos con neoplasias malignas o inmunosupresión[125]. La fiebre ha sido el hallazgo más frecuente, aunque en algunos lactantes se han descrito bradicardia, apnea, trombocitopenia y bloqueo del catéter. En el estudio de autopsia de un caso, la levadura se observó en las áreas del endotelio vascular pulmonar que contenían lípidos. *M. furfur* casi nunca se detecta mediante técnicas convencionales de cultivo, porque la levadura requiere ácidos grasos para crecer. El aislamiento óptimo se ha obtenido a partir de hemocultivos extraídos a través del catéter, mediante la técnica de lisis-centrifugación y agar enriquecido en lípidos[124]. El hongo se adhiere a la luz del catéter y no se ha erradicado tras la suspensión de la infusión de lípidos o mediante la administración de miconazol o amfotericina B a través del catéter[126], cuya retirada y la interrupción de los lípidos parenterales han sido curativas. In vitro, *M. furfur* parece ser sensible tanto a la amfotericina B como a los antifúngicos azólicos, incluidos el itraconazol y el voriconazol[127,128]. En ocasiones, los cultivos o los frotis de sangre periférica son positivos[129]. La levadura se identifica en el frotis por su tamaño, su forma y el collarete distintivo entre las células madre e hija. Los requerimientos lipídicos para el crecimiento también ayudan a la identificación. Es probable que algunos casos atribuidos a *M. furfur* se hayan debido a otras especies dependientes de lípidos y que pueden englobarse dentro del complejo *M. furfur*, como *Malassezia sympodialis, Malassezia globosa, Malassezia obtusa, Malassezia restricta* y *Malassezia slooffiae*[130]. *Malassezia pachydermatis* tiene el mismo aspecto y ha provocado infecciones similares, incluido un brote en una unidad de cuidados intensivos neonatales[131], aunque no requiere lípidos para crecer.

Otras levaduras poco frecuentes

Blastoschizomyces capitatus (antes denominada *Trichosporon capitatum*) ha provocado infecciones graves en más de 75 casos documentados, la mayoría de los cuales también tenían leucemia aguda[132,133]. Los hemocultivos suelen ser positivos y las lesiones cutáneas son similares a las observadas en los pacientes leucémicos con candidiasis diseminada. *B. capitatus* puede colonizar la piel, las vías respiratorias y el aparato digestivo. Los catéteres intravenosos son una posible puerta de entrada[134]. En el tratamiento de estas infecciones se ha recomendado la amfotericina B intravenosa, con o sin flucitosina[134], el voriconazol y el fluconazol a dosis altas con amfotericina B[133]. Fluconazol con dosis elevadas ha demostrado en un modelo animal ser más eficaz que la monoterapia con amfotericina B, flucitosina o voriconazol[135]. La retirada del catéter se asoció a una mejoría del pronóstico en el estudio más amplio y más reciente[133].

Otras levaduras de géneros no *Candida* también pueden causar de forma excepcional infección en el ser humano[136]. Entre ellas están *Pichia* (*Hansenula*) *anomala*[137,138], la levadura negra *Exophiala* (*Wangiella*) *jeanselmei*[55], *Rhodotorula* spp.[139] y *Saccharomyces cerevisiae*[140]. La infección suele aparecer en personas inmunocomprometidas, con mayor frecuencia como fungemia asociada a catéter. Se han descrito brotes localizados secundarios a *E. jeanselmei* y a *P. anomala*[55,138].

Penicillium marneffei

Penicillium marneffei es un hongo dimórfico en función de la temperatura que produce infecciones diseminadas potencialmente mortales (peniciliosis marneffei) en un área del mundo definida desde el punto de vista geográfico. La extensión de la epidemia de SIDA en el sur de Asia ha originado un marcado aumento de la incidencia de la infección diseminada por *P. marneffei*. Antes de los primeros informes de esta infección en los pacientes infectados por VIH en 1988, sólo se habían descrito menos de 30 casos desde la primera infección en el ser humano en 1959[141,142]. Entre 1984 y 2004 se diagnosticaron más de 600 casos de infección por *P. marneffei* en Tailandia[143]. A mediados de la década de 1990, ésta era la tercera infección oportunista más frecuente observada en los pacientes infectados por VIH en el norte de Tailandia[144]. La infección por *P. marneffei* posee una distribución geográfica limitada y afecta a las personas que residen o que han visitado el sudeste asiático o el sur de China. Se han comunicado casos endógenos en Myanmar (Birmania), Hong Kong, Indonesia, Laos, Malasia, Singapur, Taiwán, Tailandia, Vietnam y la provincia china de Guangxi[145-147]. Aunque se ha observado con más frecuencia en adultos jóvenes infectados por VIH, se han descrito casos en niños[148,149] y en adultos, en ambos grupos tanto en inmunodeprimidos como en inmunocompetentes[145,146]. *P. marneffei* se ha aislado de los órganos de ratas del bambú sanas en apariencia (*Rhizomys pruinosis, Rhizomys sinensis, Rhizomys sumatrensis* y *Cannomyus badius*)[150,151] y en el suelo alrededor de sus madrigueras[152]. El papel de estas ratas en la infección del ser humano se desconoce. Un estudio de casos y controles de la enfermedad en 80 personas con SIDA encontró una asociación con un antecedente reciente de exposición laboral o de otro tipo al suelo[153]. En ese estudio, no se encontró asociación alguna entre la infección y la exposición a las ratas del bambú. Según un estudio, la infección es más frecuente durante la época de lluvias en el norte de Tailandia[154]. Es probable que esta infección se adquiera mediante la inhalación de conidios a partir de una fuente ambiental, como el suelo.

Los pacientes suelen presentar una enfermedad crónica de 4 semanas de duración como promedio, asociada a febrícula, pérdida de peso y una o más lesiones cutáneas[144]. Las características clínicas más frecuentes son fiebre, malestar general, anemia, leucocitosis, pérdida de peso y, en el 60-70%, lesiones cutáneas[144,146]. Se han notificado casos de fungemia, linfadenopatías generalizadas y tos en alrededor de la mitad de los pacientes. También se han descrito lesiones subcutáneas y mucosas, diarrea, lesiones en el colon, hepatomegalia con o sin esplenomegalia, hemoptisis, lesiones osteoarticulares y pericarditis[145,155,156]. Las lesiones cutáneas suelen aparecer en la cara, la parte alta del tronco y las extremidades. Pueden presentarse como pápulas, pústulas, nódulos, úlceras o abscesos. En las personas infectadas por VIH, las lesiones por lo general se hacen umbilicadas y se asemejan a las del molusco contagioso. En los pacientes infectados por VIH también son más frecuentes las lesiones faríngeas y palatinas[156]. Las lesiones pulmonares pueden aparecer como infiltrados reticulonodulares, nodulares o alveolares difusos, pero en un caso estaban cavitadas y producían hemoptisis[157]. En los estudios de autopsia se ha descrito la afectación hepática, esplénica, pulmonar, renal, cutánea, ósea, suprarrenal, amigdalar, intestinal, meníngea, de los ganglios linfáticos y de la médula ósea[145,158].

En los pacientes que hayan residido o visitado un área endémica debería considerarse el diagnóstico de infección por *P. marneffei*. En una persona inmunocomprometida, la infección diseminada se ha relacionado con la exposición al microorganismo en el laboratorio[159]. En la actualidad no se conoce la duración del período de incubación y puede producirse la reactivación de la enfermedad. Se ha publicado el caso de un paciente con una grave inmunodepresión que adquirió la enfermedad diseminada más de 10 años después de visitar un área endémica[160]. El diagnóstico se basa en la identificación del microorganismo en el frotis, en estudios histopatológicos o en cultivos. El diagnóstico se ha realizado con más frecuencia mediante frotis de lesiones cutáneas y de biopsias de ganglios linfáticos o de médula

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ósea[144]. Al menos en un caso el hongo también se observó en un frotis de sangre periférica[161]. El aislamiento de *P. marneffei* a partir de cultivos de médula ósea, de sangre, de ganglios linfáticos, de lesiones cutáneas, del lavado broncoalveolar o de esputo puede ser diagnóstico. El examen microscópico de las muestras clínicas revela formas de levaduras (2-3 × 2-6,5 µm) tanto dentro de los fagocitos como extracelulares[145]. Las formas intracelulares son más pequeñas, semejantes a *Histoplasma capsulatum*, mientras que las formas extracelulares son mayores y suelen poseer un tabique transversal (fisión asexual o esquizogonia) (fig. 269-11). Las formas extracelulares también pueden aparecer como «formas en salchicha», consistentes en tres células (8-13 µm de longitud) divididas por dos tabiques transversales o, de forma infrecuente, como hifas cortas. Se han descrito tres tipos de reacciones histopatológicas asociadas a la infección por *P. marneffei*: inflamación granulomatosa, supurativa y necrosante[158]. Los cambios granulomatosos o supurativos aparecen con más frecuencia en los pacientes inmunocompetentes. La reacción necrosante se observa sobre todo en los pacientes inmunocomprometidos y se caracteriza por necrosis focal rodeada de histiocitos y de hongos extracelulares. El cultivo a 30 °C produce un moho con estructuras esporulantes típicas de *Penicillium*. La formación de un pigmento rojo soluble que difunde al interior del agar ayuda a la identificación. Esta forma de moho puede convertirse en una levadura mediante la incubación a 37 °C. Este dimorfismo no se observa en otros miembros conocidos del género *Penicillium*[162]. Puesto que la enfermedad suele aparecer como resultado de la inhalación de conidios, parece razonable emplear precauciones del nivel II de bioseguridad cuando se manipule la forma de moho. El diagnóstico mediante técnicas inmunológicas específicas, incluidos anticuerpos séricos, continúa en fase experimental[165].

Se han descrito casos de tratamiento satisfactorio de la infección diseminada mediante amfotericina B, con o sin la adición de flucitosina[145]. El empleo de itraconazol también ha tenido éxito, así como voriconazol en series de pequeña envergadura[166]. Aunque no se han realizado estudios aleatorizados comparativos, las tasas de fracaso en un estudio de 86 pacientes infectados por VIH fueron las siguientes: amfotericina B, 8 de 35 pacientes (22,8%), itraconazol, 3 de 12 (25%) y fluconazol, 7 de 11 (63,6%)[167]. Se ha obtenido una respuesta excelente (97,3%) con un régimen de amfotericina B intravenosa durante 2 semanas (0,6 mg/kg/día), seguido de itraconazol oral durante 10 semanas (200 mg dos veces al día) en 74 pacientes infectados por VIH[168]. Este régimen permitió acortar las estancias hospitalarias, a la vez que produjo un aclarado más rápido de la fungemia en comparación con el observado al emplear sólo itraconazol. Este último ha demostrado prevenir las recaídas de esta enfermedad en los pacientes con infección por VIH[169]. Se ha sugerido la profilaxis secundaria con itraconazol (200 mg una vez al día) o con ketoconazol en los pacientes infectados por VIH, para prevenir la recidiva[144]. Tal como ocurre con la profilaxis secundaria en otras enfermedades fúngicas, parece seguro interrumpir este tratamiento después de la respuesta al tratamiento antirretroviral (recuento de linfocitos CD4 de 100 células/µl o superior durante al menos 6 meses)[170].

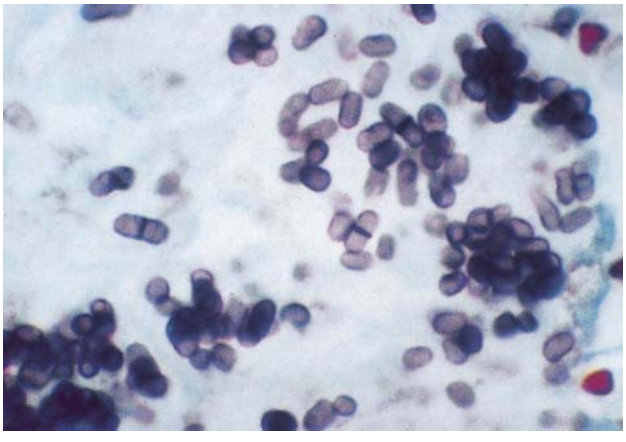


Figura 269-11 ***Penicillium marneffei* en un absceso esplénico.** Obsérvense los tabiques transversales. (Metenamina argéntica de Gomori.) (*De McGinnis MR, Chandler FW. Penicilliosis marneffei. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1997.*)

Lacazia loboi

La lobomicosis (enfermedad de Lobo, blastomicosis queloide) es una infección cutánea crónica que afecta con mayor frecuencia a las poblaciones indígenas de las regiones amazónicas de Colombia y Brasil. El agente etiológico nunca se ha aislado en cultivos, pero se ha demostrado que está muy relacionado con *Paracoccidioides brasiliensis* mediante la secuenciación de ADN ribosómico (ADNr) 18S[171]. Este hongo ha recibido muchos nombres de género. El más reciente, *Lacazia loboi,* se ha propuesto para reemplazar a *Loboa loboi* y a otras denominaciones anteriores[172]. Se han descrito más de 100 casos en países de América Central y del Sur. La enfermedad no se ha adquirido en Estados Unidos, a excepción quizá de la notificada en delfines[53]. El hongo permanece confinado a la piel y progresa con lentitud durante décadas. Posiblemente debido a esta lenta progresión son pocos los casos publicados fuera de la zona endémica, a menudo muchos años después de la exposición potencial[173]. Las lesiones suelen ser nódulos o placas queloides duras, eritematosas y brillantes, asociadas a fibrosis y a una reacción histológica granulomatosa (figs. 269-12 y 269-13). El diagnóstico se realiza mediante el hallazgo de las típicas células globosas o con forma de limón (alrededor de 9 µm de diámetro), ya sean simples o en cadenas cortas (fig. 269-14). La extirpación quirúrgica es el único tratamiento útil.

Rhinosporidium seeberi

La rinosporidiosis es una enfermedad crónica localizada de las mucosas y por lo general es indolora[53]. El agente causal, *Rhinosporidium seeberi*, que antes se consideraba un hongo, nunca se ha cultivado. La reciente secuenciación del ADNr 18S ha demostrado que este organismo es un parásito protista[174,175]. La rinosporidiosis se produce en todo el mundo, y el mayor número de casos se encuentra en el sur de la India y en Sri Lanka[176]. La enfermedad afecta con mayor frecuencia a la nariz y la nasofaringe, a las estructuras oculares con una frecuencia menor y a la piel raramente. La enfermedad diseminada es muy infrecuente. Lasser y Smith[177] revisaron 28 casos de Estados Unidos, de los

Figura 269-12 **Lobomicosis.** (*De Nikolaidis G, Rosen T. Lobomycosis. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1997.*)

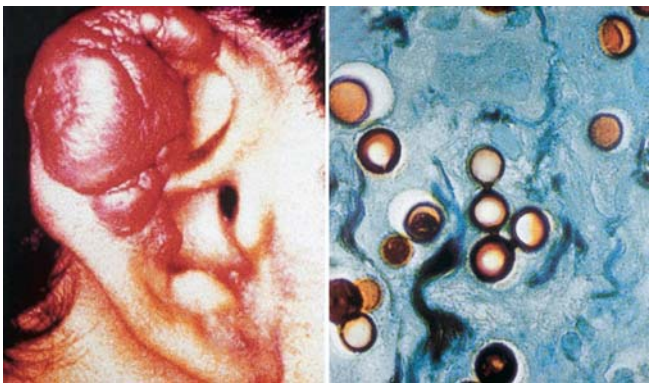


Figura 269-13 Lobomicosis auricular *(izquierda)* con los hallazgos histológicos asociados *(derecha).* (Metenamina argéntica de Gomori.) (*De Herr RA, Herr E, Tarcha PR y cols. Phylogenetic analysis of* Lacazia loboi *places this previously uncharacterized pathogen with the dimorphic Onygenales.* J Clin Microbiol. *2001; 39: 309-314.*)

cuales 19 afectaban a la nariz y 9 a la conjuntiva, 24 se produjeron en varones y 4 en mujeres. Las lesiones aumentan de tamaño durante meses o años para formar masas friables pediculadas, por lo general en la nariz, la vía respiratoria superior o la conjuntiva[178]. Las lesiones de la nariz se presentan como obstrucción nasal o epistaxis[179]. En ocasiones, se han visto una o más lesiones cutáneas pediculadas o verrugosas, con o sin lesiones nasales o conjuntivales[180,181]. De forma infrecuente, se forman pólipos vaginales, uretrales o en el pene. *R. seeberi* forma quistes (esporangio) redondeados y de paredes gruesas en la submucosa, con un diámetro variable de 10-200 µm, a menudo visibles a través de la mucosa como puntos blancos. Los quistes maduros se llenan con numerosas esporas (endosporas), que al liberarse se transforman en nuevos quistes (fig. 269-15). El tratamiento de elección es la cirugía[178].

Género *Prototheca*

Este género se compone de algas unicelulares carentes de clorofila y que se reproducen por endosporulación. Aunque no son hongos, estos microorganismos se incluyen en este capítulo porque suelen identificarse en los tejidos y cultivos como levaduras de forma preliminar. Estas algas se encuentran en una gran variedad de entornos, incluidos el limo de los árboles, las aguas residuales, el agua dulce y del mar, el suelo y los alimentos. Pueden colonizar la piel y los tractos gastrointestinal y respiratorio humanos[182]. Se han descrito algo más de 100 casos de infecciones en el ser humano[53,183], casi todas en adultos y de

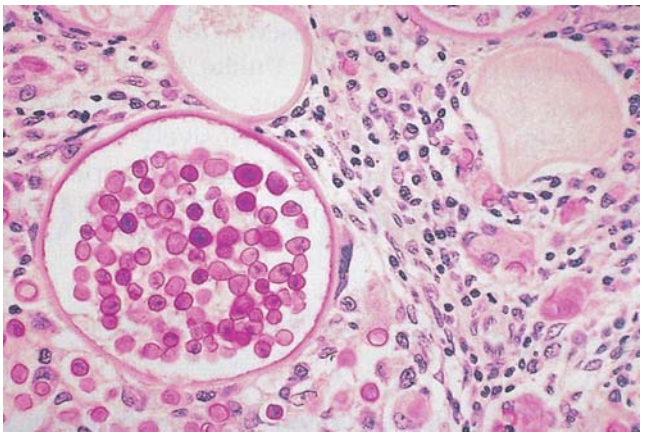


Figura 269-15 Esporangio maduro de *Rhinosporidium seeberi.* (Mucicarmín de Mayer.) (*De Watts JC, Chandler FW. Rhinosporidiosis. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1997.*)

regiones geográficas muy separadas entre sí. El agente etiológico más frecuente de infección en el ser humano es *Prototheca wickerhamii*, aunque también se han comunicado infecciones secundarias a *Prototheca zofii.*

La presentación clínica más frecuente de la prototecosis es una lesión única cutánea o del tejido subcutáneo. La manifestación típica es una placa o una lesión papulonodular indolora, lentamente progresiva y bien circunscrita, que puede hacerse eczematosa o ulcerada. Las lesiones de los tejidos blandos prevalecen sobre la bolsa olecraniana y los lugares de traumatismos menores o de inyección de corticoides[184], así como en las heridas quirúrgicas expuestas al suelo o al agua, tales como una reparación tendinosa en la mano. Típicamente, las lesiones experimentan un crecimiento gradual durante varias semanas o meses. Las lesiones cutáneas en los pacientes infectados por VIH no se diferenciaban de las observadas en otros pacientes[185,186]. También se han comunicado casos infrecuentes de infecciones en localizaciones más profundas, como peritonitis, meningitis y endocarditis[183,187].

La prototecosis se diagnostica mejor mediante biopsia para su estudio histológico y cultivo. La respuesta inflamatoria muestra tanto microabscesos como granulomas con células gigantes multinucleadas. Las células de *Prototheca* suelen variar entre 3 µm y 30 µm de diámetro, se visualizan bien con la metenamina argéntica de Gomori o con el ácido peryódico de Schiff, y a menudo contienen de dos a ocho endosporas densamente empaquetadas en cada célula o esporangio (fig. 269-16).

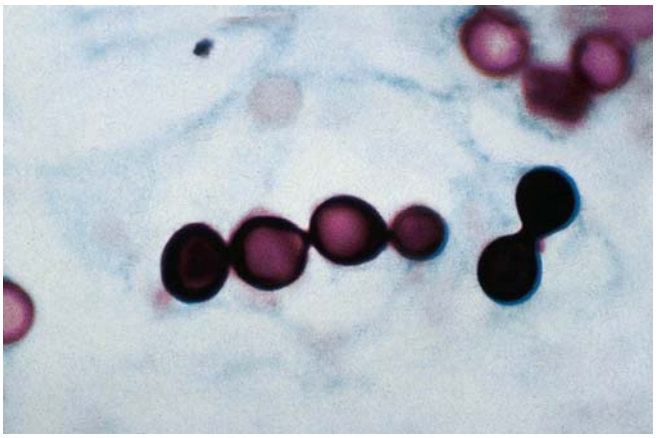


Figura 269-14 Aspecto histológico de *Lacazia loboi*, el agente de la lobomicosis. (Metenamina argéntica de Gomori.) (*De Nikolaidis G, Rosen T. Lobomycosis. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1997.*)

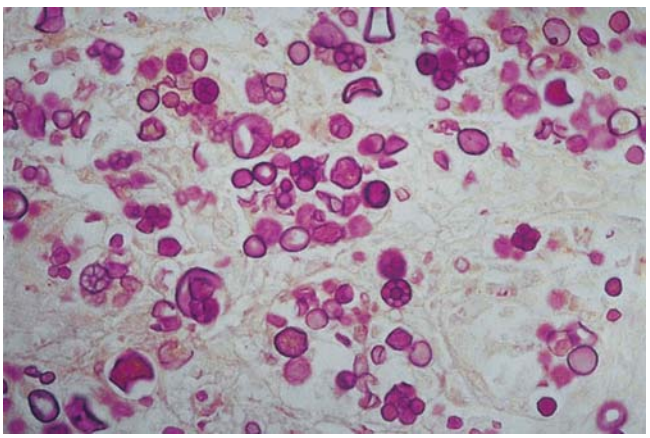


Figura 269-16 *Prototheca wickerhamii* en una biopsia de la bolsa olecraniana. (Tinción de Gridley.) (*De Ramsay E, Chandler FW, Connor DH. Prototheco sis. En: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA y cols., eds.* Pathology of Infectious Diseases. *Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1997.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 269-2 Características principales de los hongos poco frecuentes, *Rhinosporidium* y *Prototheca*

Microorganismo(s)	*Factores de riesgo/ grupos de riesgo*	*Rango epidemiológico geográfico*	*Nicho ecológico*	*Manifestaciones clínicas*	*Formas tisulares*	*Tratamiento*
Pseudallescheria boydii (Scedosporium apiospermum)	Traumatismo, compromiso inmunológico	Mundial	Suelo, agua dulce, colonización de las vías respiratorias	Neumonía, infección osteoarticular, del SNC o diseminada, micetoma	Hifas tabicadas	Voriconazol
Scedosporium prolificans	Compromiso inmunológico grave, traumatismo	Mundial	Suelo, colonización de las vías respiratorias	Infección diseminada, infección osteoarticular	Hifas tabicadas	Desconocido (considerar voriconazol o AMB-L a dosis altas)
Hongos de pared oscura (incluidos: *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladophialophora*, *Curvularia*, *Exophiala*, Exserohilum y *Wangiella* spp.)	Traumatismo, rinitis alérgica, compromiso inmunológico	Mundial	Suelo, materia orgánica en descomposi-ción, aire, plantas	Lesiones subcutáneas localizadas, abscesos cerebrales, sinusitis alérgica, infecciones diseminadas infrecuentes	Hifas tabicadas, levaduras o seudohifas infrecuentes	AMB-D a dosis altas o AMB-L o itraconazol o voriconazol
Fusarium spp.	Compromiso inmunológico grave	Mundial	Suelo, plantas	Infección diseminada, fungemia	Hifas tabicadas	Voriconazol ± AMB-D o AMB-L a dosis altas
Trichosporon spp.	Compromiso inmunológico, catéteres venosos centrales	Mundial	Flora cutánea y digestiva	Fungemia	Levaduras, hifas, artroconidios, seudohifas	Fluconazol ± AMB-D o AMB-L a dosis altas
Penicillium marneffei	SIDA	Sudeste de Asia, sur de China	Desconocido	Infección diseminada	Levaduras o «formas en salchicha»	AMB-D ± 5-FC o itraconazol o voriconazol
Lacazia loboi	Trabajos agrícolas en el exterior, traumatismo menor	América Central y del Sur	Desconocido	Infección localizada cutánea o subcutánea	Cadenas de levaduras alargadas	Cirugía
Rhinosporidium seeberi	Trabajos agrícolas en el exterior	India, Sri Lanka, muy infrecuente en otras partes del mundo	Desconocido	Lesiones polipoideas localizadas de las mucosas	Esporas en quistes grandes (10-200 µm) (esporangios)	Cirugía
Prototheca spp.	Traumatismo	Mundial	Agua, suelo, alimentos	Lesiones subcutáneas localizadas	2-8 endosporas en esporangios	Cirugía o itraconazol

AMB-D a dosis altas, amfotericina B desoxicolato a 1-1,5 mg/kg/día; AMB-L, preparaciones lipídicas de amfotericina B (AmBisome, Abelcet, Amphotec); 5-FC, 5-fluorocitosina (sólo debería usarse cuando el centro disponga de la monitorización de su concentración); SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SNC, sistema nervioso central.

En unos pocos días aparecen colonias blancas opacas en los medios micológicos convencionales. La identificación se realiza mediante el aspecto macroscópico y microscópico, además de con pruebas bioquímicas (las algas son identificadas por la mayoría de los sistemas de identificación de hongos comercializados).

La prototecosis tiene una tendencia mínima o nula a la curación espontánea. Se han publicado unos pocos casos de enfermedad diseminada en el contexto del trasplante de órganos sólidos o de células progenitoras, todos ellos con resultado de muerte[187]. Se han utilizado con éxito tanto la excisión quirúrgica de las lesiones como la amfotericina B intravenosa[185]. Las especies de *Prototheca* son resistentes a la flucitosina, aunque el tratamiento prolongado con ketoconazol, itraconazol o fluconazol ha demostrado ser beneficioso en algunos pacientes con lesiones cutáneas[184,188,189]. Se han empleado con éxito ciclos cortos de itraconazol (200 mg/día durante 2 meses)[190].

Resumen

La tabla 269-2 recoge las principales características de los hongos poco frecuentes descritos en este capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guarro J, Kantarcioglu AS, Horre R, et al. *Scedosporium apiospermum*: changing clinical spectrum of a therapy-refractory opportunist. *Med Mycol*. 2006;44:295-327.
2. Kantarcioglu AS, Guarro J, de Hoog GS. Central nervous system infections by members of the *Pseudallescheria boydii* species complex in healthy and immunocompromised hosts: epidemiology, clinical characteristics and outcome. *Mycoses*. 2008;51:275-290.
3. Arnett JC, Hatch HB. Pulmonary allescheriasis: report of a case and review of the literature. *Arch Intern Med*. 1975;135:1250-1253.
4. Miller MA, Greenberger PA, Amerian R, et al. Allergic bronchopulmonary mycosis caused by *Pseudallescheria boydii*. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:810-812.
5. Bates DD, Mims JW. Invasive fungal sinusitis caused by *Pseudallescheria boydii*: case report and literature review. *Ear Nose Throat J*. 2006;85:729-737.
6. Husain S, Munoz P, Forrest G, et al. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis*. 2005;40:89-99.
7. Lamris GA, Chamilos G, Lewis RE, et al. *Scedosporium* infection in a tertiary care cancer center: a review of 25 cases from 1989-2006. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1580-1584.
8. Castiglioni B, Dutton DA, Rinaldi MG, et al. *Pseudallescheria boydii* (anamorph *Scedosporium apiospermum*): Infection in solid organ transplant recipients in a tertiary medical center and review of the literature. *Medicine*. 2002;81:333-348.
9. Nomdedeu J, Brunet S, Martino R, et al. Successful treatment of pneumonia due to *Scedosporium apiospermum* with itraconazole: case report. *Clin Infect Dis*. 1993;16:731-733.
10. Bernstein EF, Schuster MG, Stieritz DD, et al. Disseminated cutaneous *Pseudallescheria boydii*. *Br J Dermatol*. 1995;132:456-460.
11. Larocco A, Barron JB. Endogenous *Scedosporium apiospermum* endophthalmitis. *Retina*. 2005;25:1090-1093.
12. Hung CC, Chang SC, Yang PC, et al. Invasive pulmonary pseudallescheriasis with direct invasion of the thoracic spine in an immunocompetent patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13:749-751.
13. Halpern AA, Nagel DA, Schurman DJ. *Allescheria boydii* osteomyelitis following multiple steroid injections and surgery. *Clin Orthop*. 1977;126:232-234.
14. Lavy D, Morin O, Venet G, et al. *Pseudallescheria boydii* knee arthritis in a young immunocompetent adult two years after a compound patellar fracture. *Joint Bone Spine*. 2001;68:517-520.
15. Tirado-Miranda R, Solera-Santos J, Brasero JC, et al. Septic arthritis due to *Scedosporium apiospermum*: case report and review. *J Infect*. 2001;43:210-212.
16. Montero A, Cohen JE, Fernandez MA, et al. Cerebral pseudallescheriasis due to *Pseudallescheria boydii* as the first manifestation of AIDS. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1476-1477.
17. Bryan CS, DiSalvo AF, Kaufman L, et al. *Petriellidium boydii* infection of the sphenoid sinus. *Am J Clin Pathol*. 1980;74:846-851.
18. Dworzack DL, Clark RB, Borkowski WJ, et al. *Pseudallescheria boydii* brain abscess: association with near-drowning and efficacy of high-dose, prolonged miconazole therapy in patients with multiple abscesses. *Medicine*. 1989;68:218-224.
19. Benham RW, Georg LK. *Allescheria boydii*, causative agent in a case of meningitis. *J Invest Dermatol*. 1948;10:99-110.
20. Galgiani JN, Stevens DA, Graybill JR, et al. *Pseudallescheria boydii* infections treated with ketoconazole: clinical evaluations of seven patients and in vitro susceptibility results. *Chest*. 1984;82:219-224.

21. Piper JP, Golden J, Brown D, et al. Successful treatment of *Scedosporium apiospermum* suppurative arthritis with itraconazole. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:674-675.
22. Barbaric D, Shaw PJ. *Scedosporium* infection in immunocompromised patients: successful use of liposomal amphotericin B and itraconazole. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37:122-125.
23. Carrillo AJ, Guarro J. In vitro activities of four novel triazoles against *Scedosporium* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2151-2153.
24. Del Poeta M, Schell WA, Perfect JR. In vitro antifungal activity of pneumocandin L-743,872 against a variety of clinically important molds. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41: 1835-1836.
25. Espinel-Ingroff A. Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol*. 1998;36: 2950-2956.
26. Meletiadis J, Meis JF, Mouton JW, et al. In vitro activities of new and conventional antifungal agents against clinical *Scedosporium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46:62-68.
27. Pfaller MA, Marco F, Messer SA, et al. In vitro activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743,792), against clinical isolates of *Aspergillus, Fusarium, Rhizopus,* and other filamentous fungi. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998;30:251-255.
28. Radford SA, Johnson EM, Warnock DW. In vitro studies of activity of voriconazole (UK-109,496), a new triazole antifungal agent, against emerging and less-common mold pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:841-843.
29. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, et al. Treatment of scedosporiosi with voriconazole: clinical experience with 107 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1743-1750.
30. Nesky MA, McDougal EC, Peacock JE Jr. *Pseudallescheria boydii* brain abscess successfully treated with voriconazole and surgical drainage: case report and literature review of central nervous system pseudallescheriasis. *Clin Infect Dis*. 2000;31:673-677.
31. Poza G, Montoya J, Redondo C, et al. Meningitis caused by *Pseudallescheria boydii* treated with voriconazole. *Clin Infect Dis*. 2000;30:981-982.
32. Mellinghoff IK, Winston DJ, Mukwaya G, et al. Treatment of *Scedosporium apiospermum* brain abscesses with posaconazole. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1648-1650.
33. Malloch D, Salkin IF. A new species of *Scedosporium* associated with osteomyelitis in humans. *Mycotaxon*. 1984;21: 247-255.
34. Idigoras P, Perez-Trallero E, Pineiro L, et al. Disseminated infection and colonization by *Scedosporium prolificans*: a review of 18 cases, 1990-1999. *Clin Infect Dis*. 2001;32:e158-e165.
35. Revankar SG, Patterson JE, Sutton DA, et al. Disseminated phaeohyphomycosis: review of an emerging mycosis. *Clin Infect Dis*. 2002;34:467-476.
36. Wilson CM, O'Rourke EJ, McGinnis MR, et al. *Scedosporium inflatum:* clinical spectrum of a newly recognized pathogen. *J Infect Dis*. 1990;161:102-107.
37. Wood GM, McCormack JG, Muir DB, et al. Clinical features of human infection with *Scedosporium inflatum*. *Clin Infect Dis*. 1992;14:1027-1033.
38. Alvarez M, Ponga BL, Rayon C, et al. Nosocomial outbreak caused by *Scedosporium prolificans* (*inflatum*): four fatal cases in leukemia patients. *J Clin Microbiol*. 1995;33:3290-3295.
39. Bouza E, Munoz P, Vega L, et al. Clinical resolution of *Scedosporium prolificans* fungemia associated with reversal of neutropenia following administration of granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis*. 1996;23:192-193.
40. Farag SS, Firkin FC, Andrew JH, et al. Fatal disseminated *Scedosporium inflatum* infection in a neutropenic immunocompromised patient. *J Infect*. 1992;25:201-204.
41. Rabodonirina M, Paulus S, Thevenet F, et al. Disseminated *Scedosporium prolificans* (*S. inflatum*) infection after single-lung transplantation. *Clin Infect Dis*. 1994;19:138-142.
42. Madrigal V, Alonso J, Bureo E, et al. Fatal meningoencephalitis caused by *Scedosporium inflatum* (*Scedosporium prolificans*) in a child with lymphoblastic leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:601-603.
43. del Palacio A, Garau M, Amor E, et al. Case reports. Transient colonization with *Scedosporium prolificans*: report of four cases in Madrid. *Mycoses*. 2001;44:321-325.
44. Hopwood V, Evans EGV, Matthews J, et al. *Scedosporium prolificans,* a multi-resistant fungus, from a UK AIDS patient. *J Infect*. 1995;30:153-155.
45. Salkin IF, McGinnis MR, Dykstra MJ, et al. *Scedosporium inflatum,* an emerging pathogen. *J Clin Microbiol*. 1988;26: 498-503.
46. Ortoneda M, Capilla J, Pujol I, et al. Liposomal amphotericin B and granulocyte colony-stimulating factor therapy in a murine model of invasive infection by *Scedosporium prolificans*. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:525-529.
47. Capilla J, Yustes C, Mayayo E, et al. Efficacy of albaconazole (UR-9825) in treatment of disseminated *Scedosporium prolificans* infection in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1948-1951.
48. Afeltra J, Dannaoui E, Meis JF, et al. In vitro synergistic interaction between amphotericin B and pentamidine against *Scedosporium prolificans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3323-3326.
49. Meletiadis J, Mouton JW, Meis JF, et al. In vitro drug interaction modeling of combinations of azoles with terbinafine against clinical *Scedosporium prolificans* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:106-117.
50. Meletiadis J, Mouton JW, Rodriguez-Tudela JL, et al. In vitro interaction of terbinafine with itraconazole against clinical isolates of *Scedosporium prolificans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:470-472.
51. Tong SYC, Peleg AY, Yoong J, et al. Breakthrough *Scedosporium prolificans* infection while receiving voriconazole prophylaxis in an allogeneic stem cell transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2007;9:241-243.
52. Howden BP, Slavin MA, Schwarer AP, et al. Successful control of disseminated *Scedosporium prolificans* infection with a combination of voriconazole and terbinafine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:111-113.
53. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992.
54. Rinaldi MG. Phaeohyphomycosis. *Dermatol Clin*. 1996;14: 147-153.
55. Nucci M, Akiti T, Barreiros G, et al. Nosocomial fungemia due to *Exophiala jeanselmei* var. *jeanselmei* and a *Rhinocladiella* species: newly described causes of bloodstream infection. *J Clin Microbiol*. 2001;39:514-518.
56. Rossman SNB, Cernoch PL, Davis JR. Dematiaceous fungi are an increasing cause of human disease. *Clin Infect Dis*. 1996;22:73-80.
57. Revankar SG, Sutton DA, Rinaldi MG. Primary central nervous system phaeohyphomycosis: a review of 101 cases. *Clin Infect Dis*. 2004;38:206-216.
58. Aldape KD, Fox HS, Roberts JP, et al. *Cladosporium trichoides* cerebral phaeohyphomycosis in a liver transplant recipient. *Am J Clin Pathol*. 1991;95:499-502.
59. Filizzola MJ, Martinez F, Rauf SJ. Phaeohyphomycosis of the central nervous system in immunocompetent hosts: report of a case and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2003;7:282-286.
60. Buxi TBS, Prakash K, Vohra R, et al. Imaging in phaeohyphomycosis of the brain. Case report. *Neuroradiology*. 1996;38:139-141.
61. Walz R, Bianchin M, Chaves ML, et al. Cerebral phaeohyphomycosis caused by *Cladophialophora bantiana* in a Brazilian drug abuser. *J Med Vet Mycol*. 1997;35:427-431.
62. Barron MA, Sutton DA, Veve R, et al. Invasive mycotic infections caused by *Chaetomium perlucidum,* a new agent of cerebral phaeohyphomycosis. *J Clin Microbiol*. 2003;41:5302-5307.
63. Kanj SS, Amr SS, Roberts GD. *Ramichloridium mackenziei* brain abscess: report of two cases and review of the literature. *Med Mycol*. 2001;39:97-102.
64. Sutton DA, Slifkin M, Yakulis R, et al. U.S. case report of cerebral phaeohyphomycosis caused by *Ramichloridium obovoideum* (*R. mackenziei*): criteria for identification, therapy, and review of other known dematiaceous neurotropic taxa. *J Clin Microbiol*. 1998;36:708-715.
65. Surash S, Tyagi A, de Hoog GS, et al. Cerebral phaeohyphomycosis caused by *Fonsecaea monophora*. *Med Mycol*. 2005;43: 465-472.
66. deShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *N Engl J Med*. 1997;337:254-259.
67. Washburn RG, Kennedy DW, Begley MG, et al. Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts. *Medicine*. 1988;67: 231-247.
68. Oliveira Ramos AM, Oliveira Sales A, Andrade MC, et al. A simple method for detecting subcutaneous phaeohyphomycosis with light colored fungi. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:109-114.
69. Kimura M, McGinnis MR. Fontana-Masson–stained tissue from culture-proven mycoses. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122:1107-1111.
70. Sharkey PK, Graybill JR, Rinaldi MG, et al. Itraconazole treatment of phaeohyphomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23: 577-586.
71. Whittle DI, Kominos S. Use of itraconazole for treating subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala jeanselmei*. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1068.
72. Al-Abdely HM, Alkunaizi AM, Al-Tawfiq JA, et al. Successful therapy of cerebral phaeohyphomycosis due to *Ramichloridium mackenziei* with the new triazol posaconazole. *Med Mycol*. 2005;43:91-95.
73. Negroni R, Helou SH, Petri N, et al. Case study: Posaconazole treatment of disseminated phaeohyphomycosis due to *Exophiala spinifera*. *Clin Infect Dis*. 2004;38:e15-e20.
74. Agger WA, Andes D, Burgess JW. *Exophiala jeanselmei* infection in a heart transplant recipient successfully treated with oral terbinafine. *Clin Infect Dis*. 2004;38:e112-e115.
75. Chang DC, Grant GB, O'Donnell K, et al. Multistate outbreak of *Fusarium* keratitis associated with use of a contact lens solution. *JAMA*. 2006;296:953-963.
76. Guilhermetti E, Takahachi G, Shinobu CS, et al. *Fusarium* spp. as agents of onychomycosis in immunocompetent hosts. *Int J Dermatol*. 2007;46:822-826.
77. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis*. 2002;35:909-920.
78. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:695-704.
79. Wheeler MS, McGinnis MR, Schell WA, et al. *Fusarium* infection in burned patients. *Am J Clin Pathol*. 1981;75:304-311.
80. Testerman GM, Steagald MK, Colquitt LA, et al. Disseminated *Fusarium* infection in a multiple trauma patient. *South Med J*. 2008;101:320-323.
81. Strum AW, Grave W, Kwee WS. Disseminated *Fusarium oxysporum* infection in a patient with heat stroke. *Lancet*. 1989;1:968.
82. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium,* a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood*. 1997;90:999-1008.
83. Krcméry V, Jesenska Z, Spanik S, et al. Fungaemia due to *Fusarium* spp. in cancer patients. *J Hosp Infect*. 1997;36:223-228.
84. Martino P, Gastaldi R, Raccah R, et al. Clinical patterns of *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *J Infect*. 1994;28(suppl. 1):7-15.
85. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1237-1242.
86. Ammari LK, Puck JM, McGowan KL. Catheter-related *Fusarium solani* fungemia and pulmonary infection in a patient with leukemia in remission. *Clin Infect Dis*. 1993; 16:148-150.
87. Raad I, Hachem R. Treatment of central venous catheter–related fungemia due to *Fusarium oxysporum*. *Clin Infect Dis*. 1995;20:709-711.
88. Girmenia C, Arcese W, Micozzi A, et al. Onychomycosis as a possible origin of disseminated *Fusarium solani* infection in a patient with severe aplastic anemia. *Clin Infect Dis*. 1992;14:1167.
89. Anaissie EJ, Kuchar RT, Rex JH, et al. Fusariosis associated with pathogenic *Fusarium* species colonization of a hospital water system: a new paradigm for the epidemiology of opportunistic mold infections. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1871-1878.
90. Pires-Goncalves RH, Sartori FG, Montanari LB, et al. Occurrence of fungi in water used at a haemodialysis centre. *Lett Appl Microbiol*. 2008;46:542-547.
91. Krcméry V, Spanik S, Kunova A, et al. Breakthrough fungemia appearing during empiric therapy with amphotericin B. *Chemotherapy*. 1997;43:367-370.
92. Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7:479-504.
93. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, et al. Outcome predictors of 84 patients with haematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer*. 2003;98:315-319.
94. Wolff MA, Ramphal R. Use of amphotericin B lipid complex for treatment of disseminated cutaneous *Fusarium* infection in a neutropenic patient. *Clin Infect Dis*. 1995;20:1568-1569.
95. Apostolidis J, Bouzani M, Platsouka E, et al. Resolution of fungemia due to *Fusarium* species in a patient with acute leukemia treated with caspofungin. *Clin Infect Dis*. 2003;36: 1349-1350.
96. Neuburger S, Massenkeil G, Seibold M, et al. Successful salvage treatment of disseminated cutaneous fusariosis with liposomal amphotericin B and terbinafine after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2008;10:290-293.
97. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Paetznick VL, et al. In vitro activities of investigational triazoles against *Fusarium* species: effects of inoculum size and incubation time on broth microdilution susceptibility test results. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3298-3300.
98. Cordoba S, Rodero L, Vivot W, et al. In vitro interactions of antifungal agents against clinical isolates of *Fusarium* spp. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31:171-174.
99. Clancy CJ, Nguyen MH. The combination of amphotericin B and azithromycin as a potential new therapeutic approach to fusariosis. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41:127-130.
100. Ortoneda M, Capilla J, Pastor FJ, et al. Efficacy of liposomal amphotericin B in treatment of systemic murine fusariosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2273-2275.
101. Lozano-Chiu M, Arikan S, Paetznick VL, et al. Treatment of murine fusariosis with SCH 56592. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:589-591.
102. Graybill JR, Najvar LK, Gonzalez GM, et al. Improving the mouse model for studying the efficacy of voriconazole. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:1373-1376.
103. Cudillo L, Girmenia C, Santilli S, et al. Breakthrough fusariosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1212-1213.
104. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1398-1403.
105. Spielberger RT, Falleroni MJ, Coene AJ, et al. Concomitant amphotericin B therapy, granulocyte transfusions, and GM-CSF administration for disseminated infection with *Fusarium* in a granulocytopenic patient. *Clin Infect Dis*. 1993;16:528-530.
106. Pastor FJ, Guarro J. Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:948-960.
107. Guarro J, Gams W, Pujol I, et al. *Acremonium* species: new emerging fungal opportunists—in vitro antifungal susceptibilities and review. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1222-1229.
108. Chouaki T, Lavarde V, Lachaud L, et al. Invasive infections due to *Trichoderma* species: report of 2 cases, findings of in vitro susceptibility testing, and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1360-1367.
109. Steinbach WJ, Schell WA, Miller JL, et al. Fatal *Scopulariopsis brevicaulis* infection in a paediatric stem-cell transplant patient treated with voriconazole and caspofungin and a review of *Scopulariopsis* infections in immunocompromised patients. *J Infect*. 2004;48:112-116.
110. Liu K, Howell DN, Perfect JR, et al. Morphologic criteria for the preliminary identification of *Fusarium, Paecilomyces*, and *Acremonium* species by histopathology. *Am J Clin Pathol*. 1998;109:45-54.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

111. Castelli MV, Alastruey-Izquierdo A, Cuesta I, et al. Susceptibility testing and molecular classification of *Paecilomyces* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52: 2926-2928.
112. Gueho E, Improvisi L, de Hoog GS, et al. *Trichosporon* in humans, a practical account. *Mycoses*. 1994;37:3-10.
113. Sugita T, Nishikawa A, Shinoda T. Identification of *Trichosporon asahii* by PCR based on sequences of the internal transcribed spacer regions. *J Clin Microbiol*. 1998;36: 2742-2744.
114. Sugita T, Nishikawa A, Shinoda T, et al. Taxonomic position of deep-seated, mucosa associated, and superficial isolates of *Trichosporon cutaneum* from trichosporonosis patients. *J Clin Microbiol*. 1995;33:1368-1370.
115. Itoh T, Hosokawa H, Kohdera U, et al. Disseminated infection with *Trichosporon asahii*. *Mycoses*. 1996;39:195-199.
116. Haupt HM, Merz WG, Beschorner WE, et al. Colonization and infection with *Trichosporon* species in the immunosuppressed host. *J Infect Dis*. 1983;147:199-203.
117. Hung CC, Chang SC, Chen YC, et al. *Trichosporon beigelii* fungemia in patients with acute leukemia: report of three cases. *J Formos Med Assoc*. 1995;94:127-131.
118. Hajjeh RA, Blumberg HM. Bloodstream infection due to *Trichosporon beigelii* in a burn patient: case report and review of therapy. *Clin Infect Dis*. 1995;20:913-916.
119. Mirza SH. Disseminated *Trichosporon beigelii* infection causing skin lesions in a renal transplant patient. *J Infect*. 1993;27:67-70.
120. Nahass GT, Rosenberg SP, Leonardi CL, et al. Disseminated infection with *Trichosporon beigelii*. *Arch Dermatol*. 1993;129:1020-1023.
121. Walsh TJ, Newman KR, Moody M, et al. Trichosporonosis in patients with neoplastic disease. *Medicine*. 1986;65:268-279.
122. Matsue K, Uryu H, Koseki M, et al. Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. *Clin Infect Dis*. 2006;42:753-757.
123. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Paetznick VL, et al. In vitro antifungal susceptibilities of *Trichosporon* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1144-1146.
124. Dankner WM, Spector SA, Fierer J, et al. *Malassezia* fungemia in neonates and adults: complication of hyperalimentation. *Rev Infect Dis*. 1987;9:743-753.
125. Barber GR, Brown AE, Kiehn TE, et al. Catheter-related *Malassezia furfur* fungemia in immunocompromised patients. *Am J Med*. 1993;95:365-370.
126. Powell DA, Marcon MJ. Failure to eradicate *Malassezia furfur* Broviac catheter infection with antifungal therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:579-588.
127. Gupta AK, Kohli Y, Li A, et al. In vitro susceptibility of the seven *Malassezia* species to ketoconazole, voriconazole, itraconazole and terbinafine. *Br J Dermatol*. 2000;142:758-765.
128. Marcon MJ, Durrell DE, Powell DA, et al. In vitro activity of systemic antifungal agents against *Malassezia furfur*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31:951-953.
129. Brooks R, Brown L. Systemic infections with *Malassezia furfur* in an adult receiving long-term hyperalimentation therapy. *J Infect Dis*. 1987;156:410-411.
130. Boekhout T, Kamp M, Geuho E. Molecular typing of *Malassezia* species with PFGE and *RAPD*. *Mol Mycol*. 1998; 36:365-372.
131. Chang HJ, Miller HL, Watkins N, et al. An epidemic of *Malassezia pachydermatis* in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs. *N Engl J Med*. 1998;338:706-711.
132. Perez-Sanchez I, Anguita J, Martin-Rabadan P, et al. *Blastoschizomyces capitatus* infection in acute leukemia patients. *Leuk Lymphoma*. 2000;39:209-212.
133. Martino R, Salavert M, Parody R, et al. *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: report of 26 cases. *Clin Infect Dis*. 2004;38:335-341.
134. Sanz MA, Lopez FA, Martinez ML, et al. Disseminated *Blastoschizomyces capitatus* infection in acute myeloblastic leukemia. *Support Care Cancer*. 1996;4:291-293.
135. Serena C, Marine M, Marimon R, et al. Effect of antifungal treatment in a murine model of blastoschizomycosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29:79-83.
136. Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:462-478.
137. da Matta VLR, Melhem MC, Colombo AL, et al. Antifungal drug susceptibility profile of *Pichia anomala* isolates from patients presenting with nosocomial fungemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1573-1576.
138. Thuler LC, Faivichenco S, Velasco E, et al. Fungaemia caused by *Hansenula anomala*—an outbreak in a cancer hospital. *Mycoses*. 1997;40:193-196.
139. Zaas AK, Boyce M, Schell W, et al. Risk of fungemia due to *Rhodotorula* and antifungal susceptibility testing of *Rhodotorula* isolates. *J Clin Microbiol*. 2003;41:5233-5235.
140. Munoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1625-1634.
141. DiSalvo AF, Fickling AM, Ajello L. Infection caused by *Penicillium marneffei*: description of first natural infection in man. *Am J Clin Pathol*. 1973;59:259-263.
142. Segretain G. *Penicillium marneffei* n. sp., agent d'une mycose du système réticulo-endothélial. *Mycopathol Mycol Appl*. 1959;11:327-353.
143. Vanittanakom N, Cooper CR, Fisher MC, et al. *Penicillium marneffei* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19: 95-110.
144. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infections in Southeast Asia. *Lancet*. 1994;344:110-113.
145. Drouhet E. Penicilliosis due to *Penicillium marneffei*: a new emerging systemic mycosis in AIDS patients traveling or living in Southeast Asia: review of 44 cases reported in HIV infected patients during the last 5 years compared to 44 cases of non AIDS patients reported over 20 years. *J Mycol Med*. 1993;4:195-224.
146. Duong TA. Infection due to *Penicillium marneffei*, an emerging pathogen: review of 155 reported cases. *Clin Infect Dis*. 1996;23:125-130.
147. Hung C, Hsueh P, Chen M, et al. Invasive infection caused by *Penicillium marneffei:* an emerging pathogen in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 1998;26:202-203.
148. Kwan EYW, Lau YL, Yuen KY, et al. *Penicillium marneffei* infection in a non–HIV infected child. *J Paediatr Child Health*. 1997;33:267-271.
149. Sirisanthana V, Sirisanthana T. *Penicillium marneffei* infection in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:1021-1025.
150. Ajello L, Padhye AA, Sukroongreung S, et al. Occurrence of *Penicillium marneffei* infections among wild bamboo rats in Thailand. *Mycopathologia*. 1995;131:1-8.
151. Cooper CR. From bamboo rats to humans: the odyssey of *Penicillium marneffei*. *ASM News*. 1998;64:390-396.
152. Chariyalertsak S, Vanittanakom P, Nelson KE, et al. *Rhizomys sumatrensis* and *Cannomys badius*, new natural animal hosts of *Penicillium marneffei*. *J Med Vet Mycol*. 1996;34:105-110.
153. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Supparatpinyo K, et al. Case-control study of the risk factors for *Penicillium marneffei* infection in human immunodeficiency virus–infected patients in northern Thailand. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1080-1086.
154. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Supparatpinyo K, et al. Seasonal variation of disseminated *Penicillium marneffei* infections in northern Thailand: a clue to the reservoir? *J Infect Dis*. 1996;173:1490-1493.
155. Ko CI, Hung CC, Chen MY, et al. Endoscopic diagnosis of intestinal penicilliosis marneffei: report of three cases and review of the literature. *Gastrointest Endosc*. 1999;50:111-114.
156. Wortmann PD. Infection with *Penicillium marneffei*. *Int J Dermatol*. 1996;35:393-399.
157. Cheng NC, Won WW, Fung CP, et al. Unusual pulmonary manifestations of disseminated *Penicillium marneffei* infection in three AIDS patients. *Med Mycol*. 1998;36:429-432.
158. Deng Z, Ribas JL, Gibson DW, et al. Infections caused by *Penicillium marneffei* in China and southeast Asia: review of eighteen published cases and report of four more Chinese cases. *Rev Infect Dis*. 1988;10:640-652.
159. Hilmarsdottir I, Coutellier A, Elbaz J, et al. A French case of laboratory-acquired disseminated *Penicillium marneffei* infection in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1994;19:357-358.
160. Jones PD, See J. *Penicillium marneffei* infection in patients infected with human immunodeficiency virus: late presentation in an area of nonendemicity. *Clin Infect Dis*. 1992;15:744.
161. Supparatpinyo K, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffei* infection diagnosed on examination of a peripheral blood smear of a patient with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 1994;18:246-247.
162. Cooper CR, McGinnis MR. Pathology of *Penicillium marneffei:* an emerging acquired immunodeficiency syndrome–related pathogen. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121:798-804.
163. Chaiyaroj SC, Chawengkirttikul R, Sirisinha S, et al. Antigen detection assay for identification of *Penicillium marneffei* infection. *J Clin Microbiol*. 2003;41:432-434.
164. Desakorn V, Simpson AJH, Wuthiekanun V, et al. Development and evaluation of rapid urinary antigen detection tests for diagnosis of *Penicillium marneffei*. *J Clin Microbiol*. 2002;40:3179-3183.
165. Huang Y, Hung C, Liao C, et al. Detection of circulating galactomannan in serum samples for diagnosis of *Penicillium marneffei* infection and cryptococcosis among patients infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2858-2862.
166. Supparatpinyo K, Schlamm HT. Voriconazole as therapy for systemic *Penicillium marneffei* infections in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:350-353.
167. Supparatpinyo K, Nelson KE, Merz WG, et al. Response to antifungal therapy by human immunodeficiency virus–infected patients with disseminated *Penicillium marneffei* infections and in vitro susceptibilities of isolates from clinical specimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37: 2407-2411.
168. Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J, et al. Amphotericin B and itraconazole for treatment of disseminated *Penicillium marneffei* infection in human immunodeficiency virus–infected patients. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1107-1110.
169. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, et al. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1998;339:1739-1743.
170. Chaiwarith R, Charoenyos N, Sirisanthana T, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against penicilliosis marneffei in AIDS patients after HAART. *AIDS*. 2007;21: 365-379.
171. Herr RA, Tarcha EJ, Taborda PR, et al. Phylogenetic analysis of *Lacazia loboi* places this previously uncharacterized pathogen with the dimorphic Onygenales. *J Clin Microbiol*. 2001;39: 309-314.
172. Taborda PR, Taborda VA, McGinnis MR. *Lacazia loboi* gen. nov., comb. nov., the etiologic agent of lobomycosis. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2031-2033.
173. Elsayed S, Kuhn SM, Barber D, et al. Human case of lobomycosis. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:715-718.
174. Fredricks DN, Jolley JA, Lepp PW, et al. *Rhinosporidium seeberi:* a human pathogen from a novel group of aquatic protistan parasites. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:273-282.
175. Herr RA, Ajello L, Taylor JW, et al. Phylogenetic analysis of *Rhinosporidium seeberi's* 18S small-subunit ribosomal DNA groups this pathogen among members of the protoctistan *Mesomycetozoa* clade. *J Clin Microbiol*. 1999;37: 2750-2754.
176. Sudarshan V, Goel NK, Gahine R, et al. Rhinosporidiosis in Raipur, Chhattisgarh: a report of 462 cases. *Indian J Pathol Microbiol*. 2007;50:718-721.
177. Lasser A, Smith HW. Rhinosporidiosis. *Arch Otolaryngol*. 1976;102:308-310.
178. Reidy JJ, Sudesh S, Klafter AB, et al. Infection of the conjunctiva by *Rhinosporidium seeberi*. *Surv Ophthalmol*. 1997;41: 409-413.
179. Snidvongs ML, Supanakorn S, Supiyaphun P. Severe epistaxis from rhinosporidiosis: a case report. *J Med Assoc Thai*. 1998;81:555-558.
180. Thappa DM, Venkatesan S, Sirka CS, et al. Disseminated cutaneous rhinosporidiosis. *J Dermatol*. 1998;25:527-532.
181. Ghorpade A, Ramanan C. Verrucoid cutaneous rhinosporidiosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;10:269-270.
182. Lass-Florl C, Mayr A. Human protothecosis. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:230-242.
183. Krcméry V Jr. Systemic chlorellosis, an emerging infection in humans caused by algae. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;15: 235-237.
184. Kim ST, Suh KS, Chae YS, et al. Successful treatment with fluconazole of protothecosis at the site of an intralesional corticosteroid injection. *Br J Dermatol*. 1996;135:803-806.
185. Carey WP, Kaykova Y, Bandres JC, et al. Cutaneous protothecosis in a patient with AIDS and severe functional defect: successful therapy with amphotericin B. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1265-1266.
186. Polk P, Sanders DY. Cutaneous protothecosis in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J*. 1997;90:831-832.
187. Narita M, Muder RR, Cacciarelli TV, et al. Protothecosis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14:1211-1215.
188. Matsumoto Y, Shibata M, Adachi A, et al. Two cases of protothecosis in Nagoya, Japan. *Australas J Dermatol*. 1996;37 (suppl 1):S42-S43.
189. Tang WY, Lo KK, Lam WY, et al. Cutaneous protothecosis: report of a case in Hong Kong. *Br J Dermatol*. 1995;133: 479-482.
190. Okuyama Y, Hamaguchi T, Teramoto T, et al. A human case of protothecosis successfully treated with itraconazole. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*. 2001;42:143-147.

270 Género *Pneumocystis*

PETER D. WALZER | A. GEORGE SMULIAN*

Pneumocystis fue descubierto en 1909 por Chagas, quien lo identificó de forma errónea como un tripanosoma. Varios años más tarde, el matrimonio Delanöes identificó a *Pneumocystis* como un género y especie diferente y denominó al microorganismo en honor del Dr. Carini, otro investigador pionero. *Pneumocystis* suscitó el interés médico por primera vez cuando se le implicó como causa de una neumonía intersticial por células plasmáticas, un trastorno de lactantes ingresados en centros y emaciados observado en Europa Oriental después de la Segunda Guerra Mundial. En la década de 1960, *Pneumocystis* apareció de forma generalizada como una causa significativa de neumonía en huéspedes inmunodeprimidos, aunque el desarrollo de agentes antimicrobianos seguros y eficaces mitigó el interés por el microorganismo. El aumento espectacular de la incidencia de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC; actualmente denominado *Pneumocystis jirovecii*) asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la década de 1980 reavivó el interés por *Pneumocystis* como un grave problema médico y de salud pública. Durante la década de 1990, los avances en el tratamiento del VIH redujeron la frecuencia de la neumonía por *Pneumocystis* y de otras complicaciones. Sin embargo, este patógeno continúa siendo una causa fundamental de infección oportunista, de morbilidad y de mortalidad en estos pacientes[1,2]. El interés por este microorganismo también ha crecido a partir de la identificación de *Pneumocystis* en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Agente patógeno

Pneumocystis describe un género de hongos unicelulares de baja virulencia y muy relacionados, que se encuentran en los pulmones del ser humano y en diversos mamíferos. La situación taxonómica del género se resolvió al final de la década de 1980, cuando los análisis del gen del ARNr sugirieron que dicho microorganismo está relacionado de forma más cercana con los hongos que con los protozoos[4,5]. Esta conclusión ha sido confirmada en todos los loci moleculares analizados[6,7]. Los estudios filogenéticos sugieren que el organismo está relacionado de forma más estrecha con los ascomicetos como una rama basal profunda entre los arquiascomicetos, aunque *Pneumocystis* es poco común entre los hongos porque carece de ergosterol en su membrana plasmática y es insensible a los fármacos antifúngicos disponibles que actúan sobre la biosíntesis de este lípido.

Las especies incluidas en el género demuestran discrepancias genotípicas y fenotípicas que se manifiestan mediante diferencias antigénicas y morfológicas ultraestructurales, así como por su especificidad hacia el huésped[4,5]. Los estudios genéticos han demostrado diferencias entre las especies de *Pneumocystis* a un nivel cariotípico, en la organización y estructura de las familias de genes dentro de los genomas específicos y en el nivel secuencial dentro de los genes individuales. *Pneumocystis* no sólo presenta diferencias genéticas entre los distintos huéspedes animales, sino que también las hay entre las especies y/o cepas en los microorganismos del mismo huésped. Las variaciones morfológicas ultraestructurales sólo son evidentes en el nivel de la microscopia electrónica, mientras que otras diferencias fenotípicas interespecíficas requieren reactivos especializados para determinar la caracterización antigénica o la realización de electroforesis enzimática multilocus.

Los modelos experimentales han demostrado que una cepa de *Pneumocystis* tomada de un huésped determinado parece incapaz de proliferar en otras especies de huésped. El mejor conocimiento de la especificidad del huésped y de las diferencias genéticas entre los miembros del género *Pneumocystis* ha traído consigo la necesidad de individualizar las especies dentro del género. En reconocimiento a que los organismos descritos por el matrimonio Delanöes se aislaron de ratas infectadas, se realizó una descripción taxonómica oficial de las especies derivadas de las ratas, manteniendo el nombre de *P. carinii*[8,9]. Los microorganismos aislados a partir de seres humanos se describieron de forma oficial como *P. jirovecii* en reconocimiento a Otto Jirovec, cuyo grupo identificó por primera vez a *Pneumocystis* como un patógeno humano y como el agente causal de la neumonía intersticial de células plasmáticas. Después, el vocablo latino fue corregido al término *jirovecii*. Una segunda especie identificada en ratas se ha denominado *P. wakefieldiae*, mientras que *P. murina* y *P. oryctolagi* han sido identificadas en ratones y conejos, respectivamente[9].

A pesar de los arduos esfuerzos de numerosos investigadores, la falta de un sistema de cultivo in vitro fiable permanece como un problema insalvable. Se ha conseguido la replicación limitada (hasta 10 veces) de los microorganismos derivados de la rata en diferentes líneas celulares y en medios axénicos[10]. Se ha descrito un sistema de cultivo continuo para el *Pneumocystis* derivado de la rata y del ser humano, aunque se ha constatado la dificultad para reproducirlo y mantenerlo. El cultivo a corto plazo se ha usado sólo para estudiar el metabolismo de *Pneumocystis* y la sensibilidad a los agentes antimicrobianos, aunque no se ha conseguido su normalización ni su reproducibilidad entre los laboratorios.

Los estudios sobre el ciclo vital de *Pneumocystis* se han basado sobre todo en el análisis mediante microscopia óptica y electrónica de las formas observadas en pulmones infectados o en los cultivos a corto plazo (fig. 270-1)[5]. Se suelen observar tres estadios de desarrollo del microorganismo junto a formas intermedias adicionales. El *trofozoíto* o *forma trófica* es pequeño (1-4 µm), pleomórfico, y por lo general aparece en acúmulos. Este estadio puede identificarse en la tinción de Giemsa por su núcleo rojizo y su citoplasma azul. En la fase asexual del ciclo vital, las formas tróficas se multiplican mediante fisión binaria, aunque la fisión binaria trófica se ha observado o documentado en contadas ocasiones. En la fase sexual, se ha propuesto que las formas tróficas haploides se conjugan para formar un cigoto diploide que se transforma en un *prequiste* o *esporocito* de 4-6 µm. Esta forma es difícil de distinguir de los otros estadios del desarrollo mediante microscopia óptica. El prequiste sufre un proceso de meiosis seguido de mitosis, lo que origina el *quiste* o *caja de esporas,* que contiene ocho *cuerpos intraquísticos* o *esporas* haploides. La expresión de genes específicos de la meiosis, como el de la cinasa para el control meiótico funcionalmente conservado, Ran1, y el del activador meiótico, Mei2, ha sido confirmada en los pulmones de huéspedes mamíferos infectados, lo que sugiere que en los pulmones de los huéspedes mamíferos tiene lugar la replicación sexual[11]. El quiste de 5-8 µm tiene una pared celular gruesa que se tiñe bien con tinciones como la metenamina argéntica o el azul de toluidina O. Los cuerpos intraquísticos están formados por la compartimentación de los núcleos y los orgánulos citoplasmáticos, muestran formas diferentes y parecen liberarse a través de una hendidura de la pared celular. Los estudios que emplean equinocandinas inhibidoras de la β-1,3 glucano sintasa sugieren que la forma quística es una parte integral del ciclo vital[12].

Los estudios bioquímicos y metabólicos sobre *Pneumocystis* se han visto limitados por los problemas para cultivar el microorganismo[13,14]. La superficie de *Pneumocystis* es rica en residuos de glucosa/manosa, *N*-acetilglucosamina y galactosa/*N*-acetilgalactosamina. Las paredes celulares de los quistes y de las formas tróficas contienen varias glucoproteínas inmunógenas que pueden formar parte de un gran complejo[15] (fig. 270-2). Los β-1,3 glucanos son un componente fun-

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

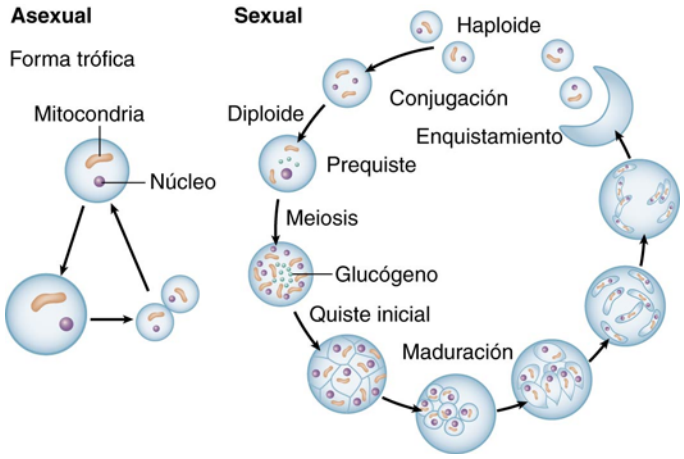


Figura 270-1 Ciclo vital propuesto para *Pneumocystis* que incluye los estadios asexual y sexual. (*Adaptada de Cushion M.* Pneumocystis carinii. *En: Collier A, Sussman M, eds.* Topley and Wilsońs Microbiology and Microbial Infections, *v. 4. Nueva York: Oxford University Press; 1998:645-683, con autorización.*)

damental de la pared celular, mientras que se ha detectado poca o ninguna cantidad de quitina. Los lípidos han recibido una atención considerable debido a su relación con el tratamiento antifúngico. El colesterol es el principal esterol presente en *Pneumocystis*[14]. En lugar del ergosterol, el microorganismo sintetiza esteroles Δ7,C-24 alquilados. La coenzima Q10 (CoQ10) es el principal homólogo de ubiquinona sintetizado por el microorganismo. Los homólogos de CoQ10, como las 8-aminoquinolonas y las hidroxinaftoquinonas han mostrado una buena actividad contra el microorganismo. Diversas enzimas y vías metabólicas se han caracterizado como posibles objetivos terapéuticos.

Se han identificado varios grupos principales de antígenos de *Pneumocystis*. El más estudiado es un fragmento de 95-140 kD, denominado glucoproteína principal de superficie (MSG, del inglés *major surface glycoprotein*) o gpA, que es muy inmunógeno. Presenta determinantes antigénicos específicos de especie y compartidos, además de contener epítopos protectores frente a los linfocitos B y T[16-21]. La inmunización con MSG también desencadena una respuesta protectora en algunos modelos animales, aunque no en todos[22]. La MSG representa en realidad una familia de proteínas codificada por múltiples genes que se disponen en acúmulos en los extremos cromosómicos. La transcripción de los genes MSG se produce en un único lugar de expresión, denominado secuencia conservada 5′ (UCS, del inglés *upstream conserved sequence*), la cual se piensa que produce sólo la expresión de una isoforma de MSG sobre la superficie de *Pneumocystis* cada vez[16,23,24]. La mutación del gen MSG en la UCS mediante recombinación y conversión génica modifica la MSG de superficie, lo que produce una variación antigénica.

La capacidad de la MSG para sufrir una variación antigénica puede ser un mecanismo significativo por el que *Pneumocystis* evita la respuesta inmunitaria del huésped[16]. La otra función relevante de la MSG es facilitar la interacción con las células del huésped mediante la adhesión a las proteínas de la matriz extracelular fibronectina, vitronectina, quizá laminina, proteínas surfactantes A y D y el receptor de manosa[25-30]. La MSG se compone hasta en un 10% de hidratos de carbono con enlaces *N*-glucosídico, sobre todo manosa, la cual participa en la unión de estas proteínas.

Se ha identificado una segunda familia de antígenos de superficie durante los estudios de caracterización de la MSG. En la superficie de *Pneumocystis* derivados de la rata se localizó una serinproteasa similar a la subtilisina, codificada por los genes *PRT1,* también conocidos como familia de multigenes *KEX*[31-33]. En *P. murina* y *P. jirovecii* sólo se ha identificado un único gen *KEX*[34,35]. En otros hongos, estas proteasas están involucradas en el procesamiento de preproteínas mientras se dirigen hacia la superficie celular y pueden participar en la variación antigénica de *Pneumocystis*.

El tercer complejo antigénico principal es una glucoproteína que migra como una banda ancha de 45-55 kDa y de 35-45 kDa en *Pneumocystis* de ratas y de seres humanos, respectivamente. El gen que codifica el antígeno de 45-55 kDa de *Pneumocystis* de la rata (p55) se ha clonado y secuenciado. El extremo 3' de la molécula estimula una respuesta inmunitaria del huésped[36,37]. La inmunización con el antígeno p55 recombinante proporcionó una protección parcial frente a una infección posterior[38]. También se ha demostrado variabilidad antigénica en el gen p55, con identificación de hasta cinco variantes en el genoma de *Pneumocystis*[39]. La secuencia predicha de aminoácidos del antígeno p55 muestra un motivo repetido rico en residuos de ácido glutámico que, en otros microorganismos como *Plasmodia*, se ha sugerido como un mecanismo para desviar la respuesta inmunitaria del huésped[40]. La banda de 35-45 kDa de *Pneumocystis* humano suele encontrarse en las muestras de las vías respiratorias y también se reconoce mediante anticuerpos séricos.

Epidemiología

Cuando se reconoció por primera vez, la neumonía por *Pneumocystis* se identificó sobre todo como una enfermedad que afectaba a lactantes desnutridos y prematuros. Quizá los lactantes sean el huésped natural para la enfermedad y se colonicen en los primeros meses de vida, a medida que disminuyen los anticuerpos maternos. Esto se basa en los estudios que comunican el hallazgo del propio microorganismo o de su ADN en las muestras clínicas o de necropsias obtenidas de lactantes[41]. Se han realizado observaciones similares en modelos animales. Por ejemplo, en conejos, los animales jóvenes servían como el principal

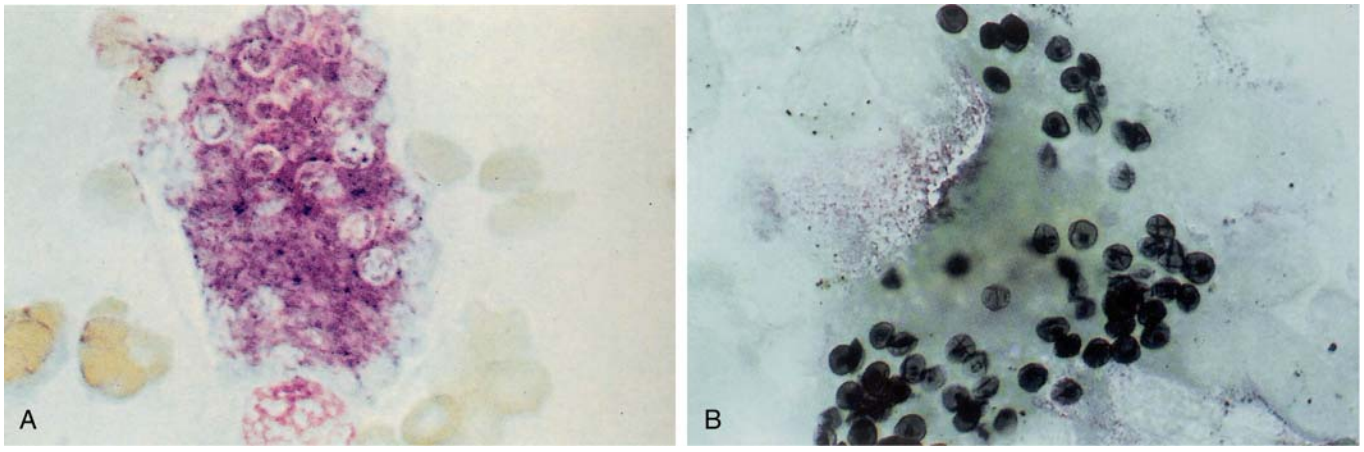


Figura 270-2 Microorganismos *Pneumocystis*. A, Acúmulo de formas tróficas y quistes de *Pneumocystis* (Diff-Quik, ×1.000). **B,** Acúmulo de quistes de *Pneumocystis* (tinción de metenamina argéntica, ×1.250).

huésped dispersor del agente. Los estudios seroepidemiológicos han demostrado que la mayoría de los niños sanos se ha expuesto a *Pneumocystis* a una edad temprana[40,42]. El cuadro clínico de la infección primaria no ha sido bien definido. Durante mucho tiempo se pensó que era asintomática, pero mediante técnicas moleculares sensibles se ha observado la colonización por *Pneumocystis* en las secreciones respiratorias del 16-32% de los niños con enfermedades respiratorias agudas, además de que se han demostrado respuestas serológicas frente a *Pneumocystis* en los lactantes con infecciones del tracto respiratorio superior[42,43]. También han sido identificados otros niños con evidencia de seroconversión en ausencia de antecedentes de sintomatología respiratoria. Los estudios serológicos han demostrado que *Pneumocystis* tiene una distribución mundial, pero varía la prevalencia de anticuerpos frente a antígenos específicos entre las distintas regiones geográficas[44,45]. Se había pensado que la frecuencia de neumonía por *Pneumocystis* entre los pacientes infectados por VIH en los países tropicales y en vías de desarrollo era mucho menor que en las naciones industrializadas, aunque estudios recientes sugieren que esto puede reflejar más bien un fallo en el diagnóstico de la infección, debido al acceso limitado a los cuidados médicos sofisticados en el Tercer Mundo[46-48]. Bajo estas condiciones, la infección por *Pneumocystis* suele aparecer unida a infecciones más virulentas, como la tuberculosis. Las características demográficas de los pacientes con NPC suelen reflejar aquellas de la enfermedad subyacente. La neumonía por *Pneumocystis* también se ha reconocido con mayor frecuencia en lactantes africanos infectados por VIH. Los estudios comunican que pueden detectarse microorganismos de *Pneumocystis* hasta en el 80% de los lactantes con una infección conocida o sospechada por VIH que se presentan con una neumonía grave. Los intentos de comparar la frecuencia de neumonía por *Pneumocystis* entre los distintos grupos étnicos y raciales se han visto complicados por factores sociales y culturales[49]. Se han publicado datos contradictorios acerca de la aparición estacional de la NPC.

Los estudios en modelos animales han mostrado que *Pneumocystis* es transmisible y que el modo principal de transmisión es la dispersión aérea, aunque se desconoce la forma infectiva del microorganismo[4,5]. Existe un debate sobre cuánto tiempo permanece el patógeno en el huésped una vez que se ha adquirido la infección por *Pneumocystis*. Una corriente de opinión sostiene que el organismo se incorpora a la flora microbiana comensal del huésped y permanece inactivo durante períodos de tiempo prolongados. A medida que las defensas inmunitarias se deterioran, el microorganismo produce la enfermedad mediante la reactivación de una infección latente. Esta teoría se apoya por la presencia de la misma cepa genética de *Pneumocystis* en las colonias de animales durante varios años, por la alta especificidad de huésped que tiene *Pneumocystis* (lo cual implica la coevolución del huésped y del microorganismo) y por la capacidad de la proteína MSG para la variación antigénica. La otra hipótesis es que la infección por *Pneumocystis* sea transitoria, aunque la población esté expuesta con frecuencia a fuentes del microorganismo a lo largo de toda su vida. Un punto de apoyo para esta hipótesis proviene de la duración limitada de la situación de portador en recientes estudios de modelos animales. Los ratones adultos sanos inoculados con *Pneumocystis* aclaran la infección pulmonar en poco tiempo. Este proceso tarda un poco más en los neonatos. Los animales inmunodeprimidos aclaran el microorganismo después de que se haya normalizado la función inmunitaria.

Los enfoques epidemiológicos moleculares han arrojado una nueva luz sobre la historia natural y la epidemiología de la infección por *Pneumocystis*[4,5]. Aunque se han examinado varias dianas moleculares, la mayor parte de la información se ha obtenido de las regiones del espaciador transcrito interno (ITS) del gen del ARNr nuclear, del gen del ARNr de la subunidad mayor mitocondrial y de la secuencia génica de la dihidropteroato sintasa (DHPS). Los resultados obtenidos en los distintos estudios indican que los microorganismos aislados de los pacientes con el VIH son similares a aquellos obtenidos de los pacientes no infectados por este virus, y que los pacientes pueden alojar más de una cepa del microorganismo. Tres líneas de evidencia apoyan la hipótesis de que en el ser humano se produce la transmisión activa de *Pneumocystis*. Se ha hallado que los pacientes con SIDA y con episodios recurrentes de NPC poseían genotipos de *Pneumocystis* que diferían de los observados en los episodios previos[50]. Un segundo estudio examinó la variación geográfica de los genotipos de *Pneumocystis* obtenidos de los pacientes con NPC en diferentes ciudades estadounidenses[51] y se encontró que los genotipos en el momento de un episodio de neumonía por *Pneumocystis* reflejaban el lugar del diagnóstico del paciente y no su lugar de nacimiento, lo que sugería infecciones de reciente adquisición más que una infección latente reactivada. Un tercer estudio observó que el 53% de los pacientes con NPC como criterio de SIDA presentaba genotipos mutantes de DHPS[52]. Dado que estos pacientes no habían recibido tratamiento profiláctico con sulfamidas, los genotipos mutantes no podían haber resultado de la selección, sino más bien de la adquisición de una cepa mutante de *Pneumocystis*. Estos datos sugieren con fuerza que *Pneumocystis* se transmite de forma interpersonal directa, y que la mayoría de los episodios de NPC en los adultos es el resultado de la adquisición activa más que de una latencia y reactivación.

La fuente de exposición para los neonatos, así como para los adultos, tal vez la formen otras personas con NPC (neumonía por *Pneumocystis carinii*) activa o con colonización subclínica transitoria. Con la llegada del SIDA, los pacientes infectados por VIH proporcionaron una fuente de exposición adicional. En la era previa al VIH, la prevalencia necrópsica de la infección latente por *Pneumocystis* en los pacientes inmunodeprimidos variaba del 0% al 8%. La frecuencia de NPC en algunos centros se relacionaba con el tipo o intensidad del tratamiento inmunosupresor[38]. Otra prueba que apoya este concepto proviene de la aparición de brotes epidémicos de neumonía por *Pneumocystis* en orfanatos, hospitales y en pacientes inmunodeprimidos que hayan estado en contacto prolongado entre sí. Se ha documentado la agrupación geográfica de NPC en dos ciudades estadounidenses[39,40]. En los estudios de prevalencia con uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha detectado frecuentemente la colonización por *P. jirovecii* en los pacientes con VIH, en otros huéspedes inmunocomprometidos y en pacientes con EPOC y otras enfermedades crónicas, así como ocasionalmente en mujeres embarazadas y de manera infrecuente en personas sanas[3]. Otros factores de riesgo para la colonización son el recuento de linfocitos CD4, el consumo de cigarrillos, la localización geográfica, el cáncer pulmonar, la edad avanzada y el tratamiento con corticoides. La duración de la colonización es variable, pero puede persistir durante varios meses. La colonización en los pacientes con VIH no necesariamente da lugar a NPC[53].

Anatomía patológica y patogenia

Tras la inhalación de *Pneumocystis*, el microorganismo escapa de las defensas de las vías respiratorias superiores y se deposita en los alveolos. La forma trófica se adhiere de modo preferente a la célula alveolar de tipo I y se piensa que inicia la infección mediante este fenómeno[54]. El análisis ultraestructural ha demostrado que la adhesión se caracteriza por una íntima aposición de las superficies celulares sin fusión de las membranas ni cambios en las partículas intramembranosas. Aunque la célula de tipo I no se replica, los estudios in vitro que emplean diferentes células vivas han aumentado nuestro conocimiento sobre la interacción entre el organismo y el huésped. En una publicación, la adhesión de *Pneumocystis* aumentaba a medida que las células alveolares de tipo II cultivadas se diferenciaban al fenotipo similar al de las células de tipo I[55]. Otros estudios han demostrado que la adhesión se produce mediante glucoproteínas de la matriz extracelular, como se mencionó antes, aunque implica distintos ligandos para las glucoproteínas específicas.

La adhesión de *Pneumocystis* a las células epiteliales pulmonares requiere un citoesqueleto intacto y produce cambios tanto en el organismo como en el huésped. Un efecto es el de potenciar la proliferación de *Pneumocystis*[4,56]. *Pneumocystis* mantiene una existencia extracelular en el interior de los alveolos y tal vez obtenga nutrientes esenciales del líquido alveolar o de las células vivas[54]. El conocimiento de cómo el organismo responde a su microambiente alveolar podría llevar a un sistema de cultivo in vitro.

La adhesión de *Pneumocystis* suprime el crecimiento de las células epiteliales pulmonares mediante las vías reguladoras de cinasas dependientes de ciclina[57]. Otros trabajos han demostrado que el microorganismo altera las proteínas reguladoras pulmonares que se unen al guanosina trifosfato (GTP) e induce la expresión de la molécula de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y de fibrinógeno[58]. Estas propiedades pueden influir tanto en la lesión pulmonar como en las respuestas inflamatoria y reparadora del huésped en la neumonía por *Pneumocystis*.

En estudios recientes se han empezado a descubrir las consecuencias de la adhesión de *Pneumocystis* y de la colonización que puede tener lugar a consecuencia de ello. La colonización en ratones, en macacos infectados con el virus de la inmunodeficiencia y en pacientes con VIH induce una respuesta inflamatoria similar a la observada en los pacientes con EPOC[3,59-62]. Hay un aflujo de linfocitos CD8, neutrófilos y macrófagos, además de un incremento en las concentraciones locales y sistémicas de citocinas proinflamatorias. Esas modificaciones son intensificadas por el consumo de cigarrillos, lo que se acompaña de un deterioro de la función pulmonar.

Las defensas del huésped frente a *Pneumocystis* son la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa o adquirida. El sistema de la inmunidad innata, que es el primer nivel de defensa, está constituido por los macrófagos alveolares, la proteína del surfactante (PS)-A, la PS-D y otros factores. Dado que los macrófagos alveolares tienen fases de participación temprana y tardía en la infección, se exponen más adelante en este capítulo. La proteína PS-A es una colectina pulmonar que actúa como un mecanismo de defensa del huésped (es decir, como una opsonina no inmunitaria) y como un modulador inmunitario. Los ratones inmunosuprimidos y con eliminación del gen que codifica la PS-A desarrollan niveles superiores de infección por *Pneumocystis* y una mayor respuesta inflamatoria en el huésped, en comparación con los ratones naturales[63-65]. La función de PS-D en las defensas del huésped es menos clara, pero parece modular la respuesta inflamatoria[66,67].

Hay cada vez más pruebas de que los linfocitos B contribuyen de forma importante a la respuesta inmunitaria frente a *Pneumocystis*. Se han descrito casos de neumonía por *Pneumocystis* en pacientes y ratones con defectos de los linfocitos B[40]. Se ha encontrado un efecto terapéutico positivo en la administración pasiva de suero hiperinmunitario o de anticuerpos monoclonales frente a MSG y a otros antígenos en modelos experimentales de NPC[18,19,68]. La inmunización con *Pneumocystis* vivos o con vacunas de ADN antes o después de la disminución de los linfocitos CD4 protege a los ratones contra la agresión del microorganismo y parece estar mediada por anticuerpos procedentes de respuestas Th1 o Th2[69-71]. Los linfocitos B no sólo actúan como productores de anticuerpos, sino como células presentadoras de antígeno, y también pueden participar en el desarrollo de linfocitos CD4 de memoria[72]. Los anticuerpos contribuyen a las defensas del huésped contra *Pneumocystis* al actuar como opsoninas[40].

El análisis de la función de los anticuerpos en el ser humano se ha complicado por la alta prevalencia de anticuerpos séricos en la población y por la falta de información acerca de qué epítopos antigénicos son protectores. El VIH induce alteraciones en el número y la función de los linfocitos B, con el resultado de la disminución en la producción de anticuerpos frente a las vacunas o los antígenos microbianos[73]. Se ha demostrado que los fragmentos antigénicos MSG recombinantes son agentes serológicos prometedores. Los pacientes con VIH que se recuperan de una NPC muestran concentraciones de anticuerpos frente a MSG superiores a los de los pacientes que nunca han presentado la enfermedad[45]. Las mejores respuestas de los anticuerpos se observaron en los pacientes con VIH y un primer episodio de NPC, o bien con un recuento de linfocitos CD4 de 50 células/mm^3 o superior[74]. Aunque los anticuerpos locales en el líquido de lavado broncoalveolar (LLBA, en inglés BALF) sólo han recibido una atención limitada, existen pruebas sobre una disminución de las respuestas de anticuerpos en los pacientes con el VIH[75,76].

La alteración de la inmunidad celular se ha considerado durante mucho tiempo como un destacado factor predisponente en el desarrollo de la NPC[54]. Se han producido brotes epidémicos espontáneos de neumonía por *Pneumocystis* en animales inmunodeficientes, sobre todo en colonias de ratones con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), así como en ratones y ratas atímicos[77,78]. El papel central de los linfocitos CD4 en las defensas del huésped contra el microorganismo se ha demostrado mediante experimentos de reducción y reconstitución linfocítica, y mediante ratones defectivos[22,79,80].

Otros factores contribuyentes a estas defensas son las moléculas coestimuladoras de los linfocitos T, como CD28 y CD2, la vía CD40 a CD40L, que facilitan la interacción de los linfocitos T con los linfocitos B y los linfocitos CD8, que actúan como células citotóxicas o a través de la secreción de citocinas [81-88]. Puede inducirse una NPC en roedores sanos mediante la administración de corticoides, por lo que estos modelos se han empleado durante más de tres décadas[54]. La desnutrición proteica y un sistema inmunitario inmaduro también merman las defensas del huésped contra *Pneumocystis,* aunque el defecto en los ratones neonatos se relaciona más con los factores del medio ambiente pulmonar que con los linfocitos T[89,90].

La evidencia más clara sobre el papel del defecto de la inmunidad mediada por linfocitos T en el desarrollo de NPC en el ser humano procede de personas infectadas con el VIH. El riesgo de desarrollar una neumonía por *Pneumocystis* en pacientes adultos con el VIH se incrementa en gran medida cuando el recuento de linfocitos CD4 circulantes disminuye de 200/mm^3 [91]. Puesto que los recuentos de CD4 son mucho mayores en los niños pequeños que en los adultos, deben emplearse criterios distintos. La presencia de otras complicaciones clínicas del VIH, por ejemplo fiebre y candidiasis oral, incrementa el riesgo de NPC con independencia de dicho recuento. Se han encontrado casos de NPC asociados a recuentos de CD4 bajos en pacientes oncológicos que recibían agentes citotóxicos, en adultos con linfopenia CD4 idiopática y en personas por lo demás sanas con defectos sutiles de los linfocitos T[92,93]. También ha surgido la cuestión de la evaluación de los recuentos de CD4 como un factor de riesgo para la neumonía por *Pneumocystis* en los pacientes inmunodeprimidos[94,95]. Algunos estudios han hallado correlación entre el número de linfocitos CD4 en la sangre periférica o en el líquido del lavado broncoalveolar con un pronóstico sombrío[96].

La interacción del VIH y de *Pneumocystis* con los linfocitos CD4 y con otros de estirpe T en el ser humano tiene un interés potencial considerable, aunque sólo ha recibido una atención limitada. Una publicación ha sugerido que el VIH consume de forma horizontal los clones de linfocitos T específicos de *Pneumocystis*, esto es, mediante la disminución del número de células memoria en la descendencia sin afectar al número de clones[97]. Por otra parte, la infección por *Pneumocystis* potencia la replicación pulmonar del VIH y quizá pueda acentuar el consumo de los linfocitos CD4[98]. Los pacientes con VIH que se han recuperado de una NPC muestran respuestas proliferativas y de citocinas de tipo Th2 (interleucina 4 [IL-4]) superiores a las respuestas a la MSG nativa, en comparación con los pacientes con VIH que nunca han presentado la enfermedad[99].

La aparición de NPC en otras poblaciones de pacientes con una alteración de la inmunidad celular ha afectado a lactantes prematuros y debilitados, a niños con inmunodeficiencias primarias, sobre todo IDCG (que muestra alteraciones de los linfocitos T y B) y el síndrome de hiper-IgM (que implica la interrupción de la vía CD40-CD40L)[85], así como a los pacientes que reciben fármacos inmunosupresores para el tratamiento de diversas enfermedades[54]. Los principales huéspedes inmunocomprometidos en situación de riesgo para padecer NPC son aquéllos con neoplasias hematológicas malignas y tumores sólidos (p. ej., cerebrales), los receptores de trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea, así como aquéllos con colagenosis vasculares, como la granulomatosis de Wegener[92,100-102]. La cantidad de estos pacientes ha aumentado a lo largo de los años debido a la mejor supervivencia y al empleo más extendido de los tratamientos citotóxicos e inmunosupresores. Los corticoides, ya sea en monoterapia o combinados con otras medicaciones, permanecen como los fármacos inmunosupresores implicados con más frecuencia en el desarrollo de NPC. Se ha destacado la relación de los corticoides con el microorganismo por la existencia de NPC en pacientes con el síndrome de Cushing y en niños que reciben corticoides para enfermedades, como el asma, que se sabe no predisponen a las infecciones oportunistas[103,104]. También se han documentado en detalle varios casos de neumonía por *Pneumocystis* en pacientes que recibían quimioterapia sin corticoides[74]. La desnutrición proteica es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de una neumonía por *Pneumocystis*, tanto por sí misma como debido a la complicación de la enfermedad subyacente a la quimioterapia. Se ha sugerido que la linfopenia y determinados elementos pulmonares, por ejemplo la radioterapia y la fibrosis, son factores predisponentes adicionales en los pacientes no infectados por VIH[54].

Los macrófagos alveolares son la primera línea defensiva contra *Pneumocystis* y la principal célula efectora para aclarar el microorganismo del pulmón[105]. Sin embargo, los macrófagos activados, en ausencia de linfocitos CD4, son incapaces de controlar la infección por *P. jirovecii*[106]. También es necesario para el aclaramiento de *Pneumocystis* el activador del plasminógeno de tipo uroquinasa, que ayuda al reclutamiento de células inflamatorias[107]. Una enolasa producida por *Pneumocystis* puede activar al plasminógeno, por lo que puede interferir con el activador del plasminógeno del huésped[108]. El reconocimiento y la adhesión de *Pneumocystis* a los macrófagos se produce por múltiples vías que implican a la MSG y a los β glucanos por parte del microorganismo, y a las proteínas de la matriz extracelular y de tipo surfactante, así como a la manosa, la Dectina-1 y a los receptores Fc[25,26,28-30,109]. Los receptores tipo Toll (TLR, *Toll-like receptor*) 2 y 4 participan en la regulación de las respuestas de citocinas del huésped[110,111]. Los macrófagos fagocitan, degradan y destruyen a *Pneumocystis* mediante la liberación de citocinas tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), los eicosanoides, el ácido nítrico y los oxidantes reactivos[112-114]. Los macrófagos también sufren apoptosis y el proceso está mediado por poliaminas[115].

La función del macrófago alveolar está alterada en los pacientes con VIH, así como en aquéllos con cáncer y en trasplantados que reciben fármacos inmunosupresores. El VIH disminuye la expresión del receptor de la manosa, lo que provoca una disminución de la unión y captación de *Pneumocystis*[116,117]. El VIH también modifica la respuesta de citocinas del macrófago[118]. El propio *Pneumocystis* afecta a la fagocitosis al estimular la pérdida del receptor de la manosa[119].

La exposición a *Pneumocystis* o a sus antígenos estimula la producción de una multitud de citocinas y quimiocinas. Se ha demostrado que dos citocinas proinflamatorias, el TNF-α y la IL-1, son relevantes en las defensas del huésped contra el microorganismo, sobre todo en las fases iniciales de la infección[120,121]. El TNF participa en el reclutamiento de los linfocitos y los monocitos, que contribuyen a la eliminación de *Pneumocystis*, así como en la producción de quimiocinas (p. ej., IL-8) por parte de las células epiteliales alveolares en el contexto de la respuesta inflamatoria[4]. La IL-6, otra citocina proinflamatoria, se ha producido en respuesta a *Pneumocystis*, aunque sus contribuciones a la resistencia del huésped frente al microorganismo no están definidas[122]. El IFN-γ y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) contribuyen en gran medida a la defensa del huésped mediante la activación de los macrófagos o en cooperación con el TNF-α[123,124]. El papel del IFN-γ presenta una especial complejidad y los resultados obtenidos pueden ser variables, en función del diseño experimental. En estudios recientes se ha demostrado que la IL-12 y la IL-23 también contribuyen a las defensas del huésped frente a *Pneumocystis*[125,126]. Asimismo se ha demostrado que la IL-10 modula la respuesta inflamatoria del huésped, aunque no se ha encontrado una participación de la IL-4 o del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en la defensa del huésped contra *Pneumocystis*[127,128].

Los cambios anatomopatológicos que se producen durante el desarrollo de la NPC en los modelos animales y en el ser humano son muy similares[54]. A medida que se comprometen las defensas del huésped, los microorganismos de *Pneumocystis* comienzan a proliferar y rellenan de forma gradual las luces alveolares. En el modelo de rata tratada con corticoides, el número de microorganismos aumenta de 10^5 o menos por pulmón hasta 10^9-10^{10} por pulmón después de 8-10 semanas de administración de corticoides. El principal signo histológico es la formación de un exudado alveolar espumoso eosinófilo (fig. 270-3). A medida que la NPC aumenta de gravedad, también pueden aparecer membranas hialinas, además de fibrosis intersticial y edema. La respuesta inflamatoria del huésped suele ser poco llamativa y se caracteriza por la proliferación de células de tipo II (una respuesta reparadora típica) y un infiltrado disperso de células mononucleares. Los ratones con IDCG sólo producen citocinas en las fases tardías de la NPC, cuando se observan niveles pulmonares elevados de TNF-α y de IL-1[129]. Varios estudios han demostrado que las ratas con NPC inducida por corticoides, así como los pacientes con esta enfermedad, tanto infectados por VIH como sin infección por este virus, poseen niveles elevados de citocinas proinflamatorias en sus vías respiratorias, aunque no en la sangre periférica[130-132]. Algunos pacientes presentan

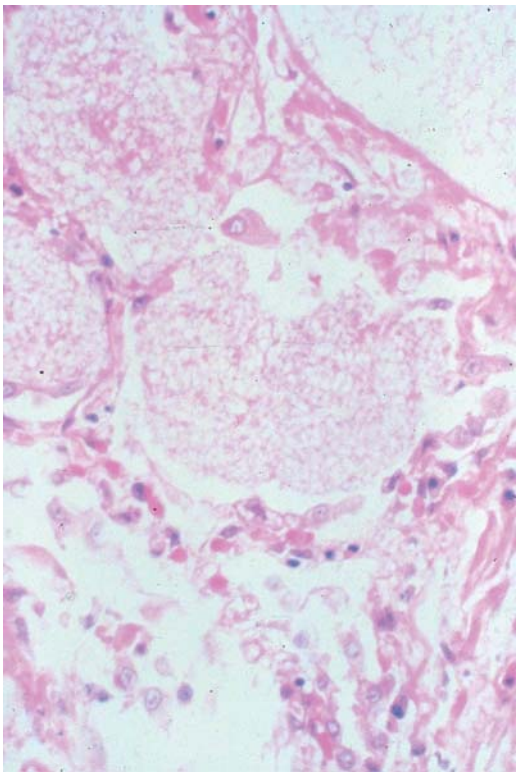


Figura 270-3 Hallazgos histológicos en la neumonía por *Pneumocystis*. Material espumoso eosinófilo en panal que rellena el espacio alveolar (tinción con H-E, ×400).

signos atípicos, como la falta de exudado alveolar o el desarrollo de lesiones cavitadas, granulomas o microcalcificaciones[133]. En la microscopia electrónica existe un aumento de la permeabilidad alveolocapilar seguido de una lesión evidente de las células de tipo I[54,134].

Los cambios fisiológicos consisten en hipoxemia con un aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno (PAo_2-Pao_2) y alcalosis respiratoria, una reducción de la capacidad de difusión (lo que sugiere un bloqueo alveolocapilar) y alteraciones de la distensibilidad pulmonar, de la capacidad pulmonar total y de la capacidad vital[135,136]. El cuadro resultante sugiere una lesión pulmonar difusa similar a la que se observa en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA).

Los cambios fisiopatológicos descritos en los párrafos precedentes se deben no sólo a los efectos de *Pneumocystis* sobre las células de tipo I, sino también a las alteraciones del sistema del surfactante y de la respuesta inflamatoria del huésped. Hay un descenso de los fosfolípidos del surfactante (sobre todo de la fosfatidilcolina) que se debe a la inhibición de la secreción de fosfolípidos mediada por la MSG y otros constituyentes de los microorganismos[137-140]. Los cambios en las proteínas del surfactante consisten en un descenso de SP-B y SP-C y un aumento de SP-A y SP-D[141,142]. El fraccionamiento del surfactante ha demostrado que la mayor parte del aumento de los niveles de SP-A y SP-D se localiza sobre todo en el compartimento de pequeños agregados[143].

En la actualidad existen pruebas sólidas que demuestran que la respuesta inmunitaria/inflamatoria frente a *Pneumocystis* puede ser tan perjudicial como beneficiosa sobre el pulmón del huésped. Estos efectos son complejos y dependen en cierta medida del modelo experimental que se utilice. Los estudios de reconstitución inmunológica y de agotamiento celular en ratones con IDCG producen un aclaramiento de la NPC que se asocia con una respuesta hiperinflamatoria compuesta de un aumento de las citocinas proinflamatorias y de quimiocinas, y con una disminución de la oxigenación y la distensibilidad[79,144-147].

Estos efectos no solamente implican la interacción compleja de los linfocitos CD4 y CD8[148], sino también de distintos subgrupos de los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

linfocitos CD4 ($CD25^+$, $CD25^-$) y de los linfocitos CD8 (TC_1, TC_2), que llevan a cabo funciones efectoras o inmunomoduladoras[82,149-153]. Al contrario de lo que ocurre en el ser humano, los neutrófilos son un marcador de la inflamación y de la lesión pulmonar en estos animales, aunque por sí mismos no causan lesión pulmonar[154]. La administración de un gran número de esplenocitos o de linfocitos CD4 que se hayan sensibilizado frente a MSG a ratas con una NPC inducida por corticoides produce una enfermedad clínica y una cascada de citocinas, junto a una reducción en la carga de microorganismos[155]. La presencia de corticoides no parece tener efecto en estos sucesos. Se ha sugerido una contribución de la respuesta inflamatoria del huésped a la lesión pulmonar en los pacientes con VIH y NPC por los estudios que han correlacionado el incremento del número de neutrófilos y de los niveles de IL-8 en el líquido del lavado broncoalveolar con una neumonía más grave y un pronóstico peor[156,157]. La IL-8 actúa como un potente quimiotáctico; su interacción con *P. jirovecii* está mediada por la MSG y su interacción con los macrófagos alveolares requiere la coexpresión del receptor manosa y de TLR2[158-160]. En estos y en otros estudios también se han apreciado alteraciones en los eicosanoides, el TNF-α, la IL-1 y en otras citocinas y mediadores inflamatorios. Sin embargo, el significado patogénico de estos cambios no está claro. Los pacientes con VIH y con neumonía por *Pneumocystis* también suelen experimentar un empeoramiento de la función respiratoria poco después de recibir fármacos antimicrobianos. Los corticoides, si se administran de forma precoz, pueden mejorar o evitar esta evolución y aumentar la supervivencia[161]. Se piensa que los efectos beneficiosos de los corticoides son atribuibles a sus propiedades antiinflamatorias o a sus efectos sobre los componentes del surfactante[2], aunque los resultados de los estudios que examinan estos asuntos son contradictorios[162-165].

Manifestaciones clínicas

La neumonía intersticial de células plasmáticas, llamada así debido al infiltrado pulmonar característico, ha aparecido de forma clásica en lactantes debilitados de entre 6 semanas y 4 meses, que se alojan en orfanatos o en hospicios bajo condiciones de hacinamiento[54]. La enfermedad comienza de forma insidiosa con síntomas tales como rechazo del alimento y progresa de forma gradual a una dificultad respiratoria evidente y cianosis. En ocasiones se han producido casos en epidemias explosivas, lo que ha originado el término de forma epidémica de neumonía por *Pneumocystis*. La neumonía intersticial por células plasmáticas casi ha desaparecido de los países industrializados, aunque persiste en aquellas partes del mundo (y en sus refugiados) donde abundan unas malas condiciones socioeconómicas. La neumonía por *Pneumocystis* aparece con una frecuencia creciente en los niños infectados por VIH en África[166].

Los principales síntomas de inicio de la NPC en el huésped inmunodeprimido son disnea, fiebre y tos no productiva[54,167]. Existe expectoración ocasional y la hemoptisis es infrecuente. También puede haber dolor torácico. Los pacientes que reciben fármacos inmunosupresores suelen desarrollar estas manifestaciones clínicas después de haber reducido la dosis de corticoides, y de forma característica permanecen enfermos 1 o 2 semanas antes de buscar atención médica. La neumonía por *Pneumocystis* en los pacientes con VIH suele ser una enfermedad más sutil con síntomas que duran de semanas a meses. La carga del microorganismo es mayor, aunque la lesión pulmonar es menos grave[168,169]. Los estudios también han comparado las características clínicas de la NPC en pacientes adultos con VIH en función de la edad y del grupo de riesgo subyacente[170,171]. No obstante, el cuadro clínico es bastante variable tanto en los pacientes con SIDA como sin él. Por ejemplo, los receptores de aloinjertos pulmonares que desarrollan NPC suelen estar asintomáticos en el momento del diagnóstico.

La exploración física muestra taquipnea y taquicardia en la fase aguda de la enfermedad. Los niños pueden presentar cianosis, aleteo nasal y tiraje intercostal en la enfermedad grave. La auscultación pulmonar no suele ser de ayuda, aunque pueden auscultarse estertores en alrededor de una tercera parte de los pacientes adultos.

La radiografía de tórax típica muestra unos infiltrados difusos bilaterales que se extienden desde la región perihiliar (fig. 270-4). Las manifestaciones atípicas varían desde radiografías normales hasta infiltrados unilaterales, nódulos, cavidades, neumatoceles, linfadenopatías y derrames[54,167]. Los pacientes que reciben profilaxis con aerosoles de pentamidina tienen una mayor incidencia de infiltrados apicales y de neumotórax[172]. Las técnicas tales como la ecografía y la tomografía computarizada (TC) son útiles para el estudio de las masas y de la infección extrapulmonar. La TC de alta resolución (TCAR) es importante en la evaluación de los pacientes con radiografías de tórax normales o dudosas[167]. Las técnicas de medicina nuclear han demostrado una hipercaptación pulmonar en las gammagrafías que emplean citrato de galio-67, indio-111, IgG humana y anticuerpos monoclonales frente a la MSG de *Pneumocystis* marcados con tecnecio-99[173,174].

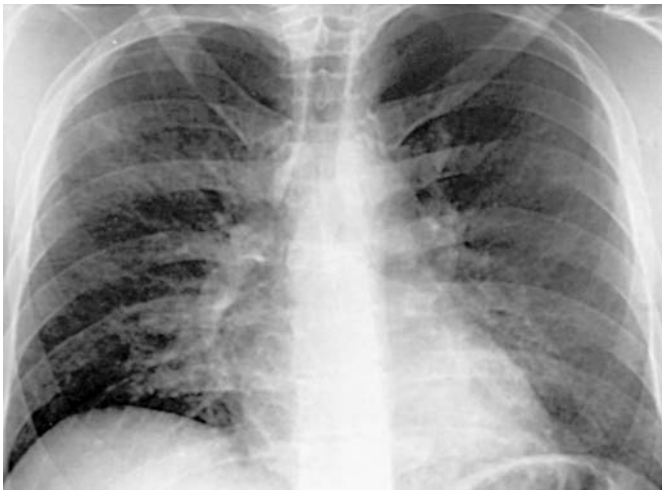


Figura 270-4 Radiografía de tórax. Infiltrados bilaterales de una neumonía por *Pneumocystis*.

La anomalía analítica que se observa con más frecuencia en la NPC es la hipooxigenación. El análisis de la magnitud de la hipoxemia o el gradiente alveolar de oxígeno se han empleado para evaluar la gravedad de la enfermedad y monitorizar su progresión[161]. Los niveles séricos de láctico deshidrogenasa (LDH), que parecen reflejar la lesión pulmonar, suelen aumentar en la neumonía por *Pneumocystis* y disminuyen con el tratamiento eficaz. No obstante, la utilidad de la LDH sérica ha sido limitada porque existe un gran solapamiento entre los diferentes grupos de pacientes y pueden producirse elevaciones en otras enfermedades[175].

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La diseminación de *P. jirovecii* más allá de los pulmones puede aparecer sobre todo en los pacientes con infección avanzada por VIH y que no tomen profilaxis o sólo reciban pentamidina en aerosol. Se desconoce la incidencia real de la neumocistosis extrapulmonar debido a que el diagnóstico se establece mediante el estudio histológico de las localizaciones con manifestaciones clínicas, o bien en la autopsia[176]. Las principales localizaciones afectadas son: ganglios linfáticos, bazo, hígado, médula ósea, aparato digestivo, ojos, glándula tiroides, glándulas suprarrenales y riñones. Las manifestaciones clínicas, que pueden producirse con o sin afectación pulmonar, varían desde hallazgos casuales en la autopsia hasta una enfermedad multisistémica rápidamente progresiva. Las manifestaciones focales de la NPC extrapulmonar son: masa tiroidea de crecimiento rápido, pancitopenia debida a la necrosis de la médula ósea, manchas retinianas de tipo algodonoso y numerosas lesiones hipodensas esplénicas en la TC. La biopsia o la aspiración con aguja fina muestran áreas de necrosis rellenas con material espumoso. La tinción con metenamina argéntica de Gomori o mediante anticuerpos monoclonales fluorescentes revela la presencia de numerosos microorganismos.

Otro problema clínico de interés es el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI). El SIRI es un trastorno en el que el sistema inmunitario del paciente con VIH comienza a recuperarse,

con incremento de los linfocitos CD4 días o meses después del comienzo del tratamiento antirretroviral, y se manifiesta en forma del empeoramiento de un trastorno conocido o de la aparición de un nuevo trastorno[177-179]. El SIRI se observa en hasta el 25% de los pacientes con VIH que reciben tratamiento antirretroviral. El elemento desencadenante puede ser un patógeno subclínico viable o un antígeno residual de dicho patógeno. Esta distinción es importante debido a que los antimicrobianos se administran frente a la infección, mientras que frente a la inflamación son necesarios los antiinflamatorios. En el caso de *P. jirovecii*, las manifestaciones clínicas consisten en disnea, tos e infiltrados pulmonares de intensidad variable[180].

Diagnóstico

Debería considerarse una NPC en cualquier paciente inmunodeprimido que desarrolle sintomatología respiratoria, fiebre y anomalías en la radiografía de tórax. Puesto que estas manifestaciones clínicas pueden deberse a una amplia lista de agentes infecciosos y no infecciosos, el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis* debe realizarse mediante la demostración histopatológica del microorganismo. En la NPC extrapulmonar, el diagnóstico puede sospecharse por la presencia del típico material eosinófilo en panal en el lugar afectado.

Una estrategia terapéutica de los pacientes con sospecha de neumonía por *Pneumocystis* se presenta en la figura 270-5. Los pacientes con un cuadro clínico compatible y una radiografía de tórax que demuestre un infiltrado reticular o granular deberían someterse a algún procedimiento diagnóstico para obtener secreciones y así poder detectar el microorganismo. En los pacientes con una radiografía de tórax normal, deberían realizarse pruebas adicionales para valorar la probabilidad de una infección precoz por *Pneumocystis*. Puede realizarse bien una TCAR torácica o bien pruebas de función respiratoria para identificar a los pacientes con baja probabilidad de padecer una neumonía por *Pneumocystis* y que puedan ser observados sin un tratamiento específico anti-*Pneumocystis*. Un estudio prospectivo halló que una radiografía de tórax normal, sin cambios o dudosa, y una TCAR de tórax sin opacidades en cristal esmerilado descartaban una NPC[181]. De forma similar, varios estudios han demostrado que una radiografía de tórax normal o sin cambios y una capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) mayor del 75% de la predicha en una inspiración única descartaban casi por completo el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis*[182] (fig. 270-6). Sin embargo, una DLCO menor del 75% de la predicha tiene baja especificidad y los pacientes con opacidades en cristal esmerilado en la TCAR o una DLCO menor del 75% de la predicha deberían someterse a un estudio diagnóstico para detectar el microorganismo.

Se han empleado diversas tinciones para identificar *Pneumocystis* en las secreciones respiratorias. En las manos de microscopistas experimentados, todas son de una eficacia elevada para detectar al microorganismo[54,183,184]. Las tinciones como la metenamina argéntica o una de sus variantes más simples (p. ej., azul de toluidina O, violeta de cresilo), que tiñen de forma selectiva la pared de los quistes de *Pneumocystis*, se han generalizado entre los anatomopatólogos, porque pueden usarse sobre frotis por impronta o en cortes de tejidos y son fáciles de interpretar. Los reactivos tales como el de Wright-Giemsa o alguna de sus variantes más rápidas tiñen todas las etapas de desarrollo de *Pneumocystis,* así como las células huéspedes. El blanco calcoflúor es un agente quimiofluorescente que se une a los polímeros de enlaces B de *Pneumocystis* y de otros hongos. La tinción de Papanicolau, que se emplea por los citopatólogos, es un método muy sensible para detectar el material espumoso y eosinófilo que rodea a *Pneumocystis*, aunque los microorganismos individuales no se tiñen bien. Los laboratorios pueden usar una técnica de tinción rápida para la detección selectiva de *Pneumocystis*, que después se completa con un procedimiento más laborioso para la identificación definitiva.

La inmunofluorescencia ha sido la técnica inmunológica más utilizada para el diagnóstico de *Pneumocystis*[183,185]. Los equipos comerciales que emplean anticuerpos monoclonales han demostrado ser algo más sensibles que las tinciones histológicas para la detección del microorganismo, aunque esto tiene que ser sopesado frente a la necesidad de instalaciones especializadas y un mayor coste. La

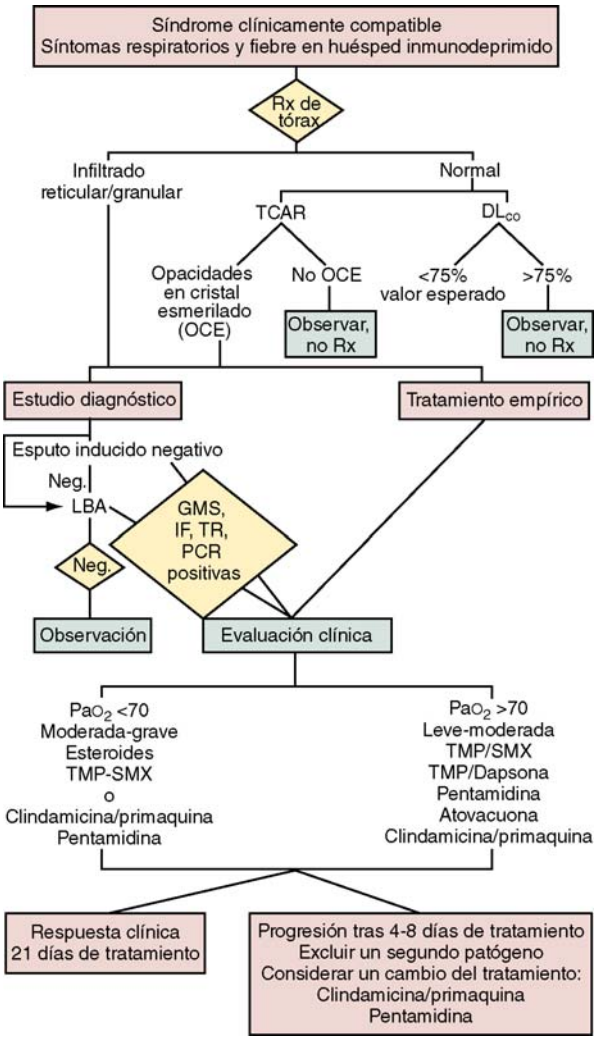


Figura 270-5 Algoritmo para la evaluación diagnóstica y el tratamiento de pacientes con sospecha de neumonía por *Pneumocystis*. DL_{CO}, capacidad de difusión para el monóxido de carbono mediante inspiración única; GMS, metenamina argéntica de Gomori; IF, inmunofluorescencia; LBA, lavado broncoalveolar; OCE, opacidades en cristal esmerilado; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TCAR, tomografía computarizada de alta resolución; TR, tinción rápida.

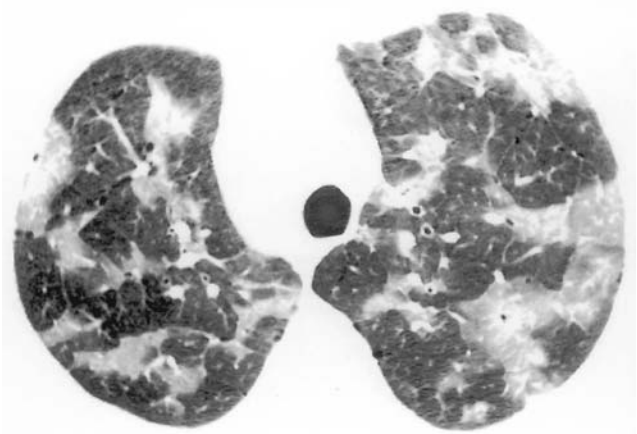


Figura 270-6 TCAR de un paciente con VIH y neumonía por *Pneumocystis*. La placa de tórax era normal. La TCAR demuestra las características opacidades en cristal esmerilado. *(Por cortesía de L. Huang.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inmunohistoquímica se ha utilizado para detectar los patógenos en las preparaciones histológicas. Se han encontrado antígenos solubles de *Pneumocystis* en enfermos con NPC mediante inmunotransferencia[186].

El desarrollo de la amplificación del ADN mediante PCR ha introducido un nuevo grado de sensibilidad en la detección de *Pneumocystis*. En los últimos años, la PCR ha demostrado ser un método muy eficaz para detectar *Pneumocystis* en diversas muestras respiratorias. Cuando se realiza bajo condiciones controladas de forma cuidadosa, la especificidad es razonable[187-189]. La presencia de un resultado positivo mediante la PCR en una muestra que no pueda confirmarse por otros métodos de detección presenta un dilema diagnóstico. Semejante situación podría deberse a la administración reciente de fármacos anti-*Pneumocystis* o puede representar una infección subclínica o la colonización. La PCR mediante transcriptasa inversa (TI) se ha utilizado para diferenciar entre el ARN y el ADN de los organismos viables y puede ser útil para el seguimiento de la respuesta terapéutica. La PCR se ha modificado para poder utilizarse en los laboratorios de microbiología clínica. Si se aprueban los equipos comerciales, la PCR podría ganar aceptación como una de las técnicas convencionales disponibles para el diagnóstico de NPC. La PCR también es prometedora al permitir el empleo de muestras obtenidas de forma no invasiva, como enjuagues orofaríngeos, que pueden emplearse para el diagnóstico. Al contrario que las muestras respiratorias, los resultados de la PCR para detectar *Pneumocystis* en el suero han sido desiguales.

La obtención de muestras que reflejen la enfermedad pulmonar con precisión es un componente esencial de la evaluación diagnóstica de los pacientes con sospecha de NPC. Los procedimientos de recogida de muestras utilizados en los adultos suelen poder realizarse en los niños, aunque los lactantes presentan problemas especiales[190]. En general, cuanto más invasivo sea el procedimiento mejor será el rendimiento diagnóstico. Estas técnicas suelen tener un mayor rendimiento diagnóstico en los pacientes con VIH que en otros huéspedes inmunodeprimidos, debido a la mayor carga de microorganismos.

Aunque es infrecuente encontrar microorganismos de *Pneumocystis* en el esputo expectorado, pueden detectarse con frecuencia en el esputo inducido mediante la inhalación de aerosoles de suero salino. El esputo inducido se ha erigido como una técnica sencilla y no invasiva que puede emplearse para la detección selectiva de la presencia de *Pneumocystis*. Su rendimiento diagnóstico oscila entre menos del 50% y el 90% en distintos centros médicos, según el nivel de interés y de experiencia para realizar el procedimiento[175,184]. El éxito del uso del esputo inducido requiere un serio compromiso institucional en términos de un personal formado y con dedicación especial, así como un procesamiento cuidadoso de las muestras. Varios estudios que comparaban el análisis mediante PCR de las muestras procedentes de enjuagues o lavados orofaríngeos frente a la microscopia convencional del esputo inducido o de muestras de lavado broncoalveolar (LBA) han descrito unos resultados prometedores, aunque la distinción entre la colonización y la infección todavía requiere estudios adicionales antes de recomendarlo como una técnica clínica sistemática[53,191,192].

La fibrobroncoscopia óptica es el procedimiento invasivo realizado con mayor frecuencia y logra el diagnóstico de NPC en más del 90% de los casos[54,184]. Las muestras obtenidas mediante LBA se suelen recoger en lugar del lavado y el cepillado porque poseen una mayor sensibilidad y una menor morbilidad. El rendimiento diagnóstico de las muestras obtenidas mediante LBA puede aumentarse si se toman muestras de múltiples lóbulos o si el procedimiento se dirige hacia los lugares de mayor afectación[193]. Las muestras obtenidas mediante LBA también proporcionan una información, que no puede obtenerse mediante el esputo inducido, sobre la carga de microorganismos de *Pneumocystis*, de la presencia de otros agentes infecciosos y de la respuesta inflamatoria del huésped[194]. La biopsia transbronquial puede aportar una información que no sea asequible mediante LBA, aunque se asocia a una mayor tasa de complicaciones (p. ej., neumotórax y hemorragia).

La biopsia pulmonar abierta, que requiere el empleo de instalaciones quirúrgicas y anestesia general, ha sido durante mucho tiempo el procedimiento normalizado de referencia para el diagnóstico de *Pneumocystis*, porque proporciona la mayor cantidad de tejido[54]. Esta técnica puede ser útil cuando la broncoscopia no sea diagnóstica, en la evaluación de otra infección o enfermedad que complique la NPC y en el diagnóstico de un sarcoma de Kaposi pulmonar. La biopsia pulmonar abierta se realiza con menos frecuencia que en el pasado y es más habitual realizar biopsias mediante minitoracotomía o por toracoscopia.

La mayoría de los estudios serológicos no son específicos para *Pneumocystis*. Las concentraciones de LDH sérica suelen estar elevadas en la neumonía por *Pneumocystis* y disminuyen con un tratamiento satisfactorio. Sin embargo, la utilidad de la LDH sérica ha sido limitada porque existe un gran solapamiento entre los diferentes grupos de pacientes y pueden producirse elevaciones en otras enfermedades[175]. Otras pruebas de laboratorio estudiadas en la NPC son: hemoglobina, recuento leucocitario y linfocitario, y las concentraciones séricas de albúmina, enzima convertidora de angiotensina, tiroxina, triyodotironina y de antígeno carcinoembrionario[167,183]. Por desgracia, la especificidad de todas estas pruebas para *Pneumocystis* es baja. Recientemente, se ha propuesto la medición de las concentraciones plasmáticas de *S*-adenosilmetionina como una prueba sensible para la neumonía por *Pneumocystis*[195,196]. En estudios realizados en animales de laboratorio, se ha demostrado una disminución de dichas concentraciones en los animales infectados por *Pneumocystis*. En un estudio más reciente se demostró una concentración significativamente menor de AdoMet en 28 pacientes con VIH-SIDA y con NPC, en comparación con lo observado en 28 pacientes con VIH-SIDA del grupo control con neumonía bacteriana o micobacteriana. Por otra parte, los niveles seriados de *S*-adenosilmetionina parecen ir en paralelo con la evolución clínica de la enfermedad. Será preciso confirmar estos prometedores resultados en ensayos clínicos controlados más amplios. De la misma forma, el β-D-glucano, un componente de la pared celular de muchos hongos, ha sido detectado en pacientes con NPC, pero la utilidad de este método como indicador indirecto de la infección por *P. jirovecii* debe ser investigada con mayor detalle[197].

Desde el inicio de la pandemia del VIH, la NPC ha supuesto una carga para la gestión de la asistencia sanitaria. A medida que la gestión asistencial, con su peculiar enfoque en el control del gasto, ha pasado a dominar la atención sanitaria, la neumonía por *Pneumocystis* ha servido como un modelo para los estudios que examinan la asignación de recursos dedicados al cuidado de los pacientes con VIH[198,199]. Una forma de reducir el gasto ha sido reemplazar los procedimientos diagnósticos invasivos con algoritmos y técnicas diagnósticas simples que sean predictivas de NPC[167,182,184,191]. El principal problema de este planteamiento es que ninguna de estas pruebas puede distinguir con fiabilidad la infección por *Pneumocystis* de otras múltiples causas de infiltrados pulmonares en los pacientes con VIH. Otra forma de reducir el gasto ha sido el uso de tratamientos empíricos[200]. Esta estrategia puede ser apropiada en los países tropicales o en vías de desarrollo, aunque históricamente en los hospitales de Estados Unidos los pacientes tratados de forma empírica para una NPC tuvieron una mortalidad mayor que aquéllos a los que se les realizó un diagnóstico específico mediante broncoscopia, a pesar de que en estudios más recientes se ha sugerido que ésta puede ser una estrategia con buena relación coste-efectividad[201,202]. Las consideraciones financieras se citaron como un factor contribuyente principal en la decisión de no realizar una broncoscopia. El tratamiento empírico también puede afectar a los intentos posteriores para establecer el diagnóstico etiológico específico[203].

Evolución y pronóstico

La historia natural de la NPC no tratada en los pacientes con VIH y en otros huéspedes inmunodeprimidos se caracteriza por una insuficiencia respiratoria progresiva que provoca el fallecimiento. El pronóstico se relaciona con el grado de hipoxemia en el momento de la consulta. Se ha establecido una presión arterial de oxígeno de 70 mmHg con respiración de aire ambiente como límite para separar las formas más leves de la enfermedad de las más graves[161]. Cuando esto se expresa como gradiente alveoloarterial de oxígeno, la neumonía por *Pneumocystis* se clasifica como leve (menos de 35 mmHg), moderada (35-45 mmHg) y grave (mayor de 45 mmHg). Otros indicadores pronósticos en los pacientes con VIH son la presencia de infiltrados extensos en la radiografía de tórax, de fibrosis y edema intersticiales en la biopsia,

de aumento de los neutrófilos y de los niveles de IL-8 en el LLBA, de concentraciones séricas elevadas de LDH y reducidas de albúmina, una edad superior a 60 años, los recuentos de CD4 en el LLBA y en la sangre y los marcadores generales de gravedad de la enfermedad[136,156,157,167,175,183,204]. La infección pulmonar simultánea con otros microorganismos puede complicar el tratamiento de todos los pacientes, y la presencia de citomegalovirus en el aparato respiratorio de los pacientes con VIH puede ser un factor predictivo independiente de mal pronóstico[205]. Otros factores pronósticos del huésped en los pacientes sin VIH son la gravedad de la enfermedad subyacente y la existencia de una lesión pulmonar previa.

La introducción del tratamiento antirretroviral altamente activo (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) aproximadamente en 1996 incrementó la supervivencia de los pacientes infectados por VIH y redujo la frecuencia de la NPC y de otras infecciones oportunistas. No está tan claro que a lo largo de este período de tiempo haya aumentado también la supervivencia de los pacientes con NPC, ni tampoco si en los casos en los que se ha producido este efecto ello haya sido el resultado del HAART. En un estudio reciente fueron evaluados los factores predictivos de la mortalidad existentes en el momento de la hospitalización en 494 pacientes con 54 episodios de NPC, atendidos en un único centro entre 1985 y 2006[204]. Fueron identificados seis factores de riesgo independientes, desde la oxigenación baja hasta el antecedente de un episodio de NPC (tabla 270-1). Ninguno de los pacientes había recibido HAART. La tasa de mortalidad global fue del 13,5% y no se modificó significativamente con el paso del tiempo.

En un segundo estudio efectuado en el mismo centro fueron evaluados pacientes con VIH y NPC hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI)[206]. La mortalidad se redujo desde el 71% en la época previa al HAART hasta el 34% tras la introducción del HAART. Dado que ninguno de los pacientes había recibido HAART, se consideró que el incremento de la supervivencia se debía a la asistencia de mayor nivel prestada en la UCI. En un tercer estudio también efectuado en el mismo centro se observaron tasas de mortalidad similares en los pacientes con y sin VIH ingresados en la UCI, sin una supervivencia mejor en los pacientes con VIH que recibieron HAART[207].

El tratamiento óptimo de la NPC depende de la precocidad del diagnóstico y del inicio de la medicación. Al comienzo de la epidemia del VIH, la supervivencia de los pacientes con *Pneumocystis* era mejor en los hospitales más familiarizados con la enfermedad. Sin embargo, se han producido mejoras terapéuticas en toda la comunidad médica. A diferencia de lo que ocurre con los pacientes con VIH, la mortalidad asociada a la NPC en varias series amplias de pacientes sin VIH es del 30-50%, una cifra que no ha variado de forma apreciable en dos décadas[100,101,169,208,209]. La falta de una mejora de la supervivencia en los pacientes sin VIH quizá refleje una carencia en la identificación y un retraso del diagnóstico.

Los pacientes que se recuperan de una NPC presentan el riesgo de desarrollar episodios recurrentes de la enfermedad en la medida en que persistan las enfermedades inmunosupresoras[54]. Los pacientes con VIH son mucho más propensos a desarrollar recurrencias que los no infectados por el virus. En varios estudios se ha demostrado que es más frecuente que los episodios recurrentes producidos antes de 6 meses del primer episodio sean recidivas, mientras que aquéllos que aparecen más de 6 meses después representan con más probabilidad un nuevo episodio infeccioso[210]. En los estudios iniciales se observó que el pronóstico de las recurrencias de NPC es similar al de los episodios iniciales, aunque en estudios más recientes se ha demostrado una evolución peor en los episodios subsiguientes[204,211].

Otra complicación que persigue a los pacientes que se recuperan de una neumonía por *Pneumocystis* es el neumotórax[136,167,212]. Los factores de riesgo son un episodio previo de NPC, el uso de pentamidina en aerosol y el tabaquismo. También pueden producirse neumatoceles, neumomediastino y enfisema subcutáneo. El tratamiento es complicado y debería ser individualizado. Las medidas empleadas han sido el uso de tubos de tórax, la pleurodesis quirúrgica o química y la toracotomía con fijación mediante grapas. El empleo previo de corticoides puede aumentar el riesgo de morbilidad[212].

TABLA 270-1 **Factores de riesgo de mortalidad en 494 pacientes con VIH respecto a 547 episodios de neumonía por *Pneumocystis* demostrada**

Factor de riesgo	*Cociente de posibilidades ajustado (IC del 95%)**	*P*
Edad avanzada	1,57 (1,11-2,23)	0,011
Episodio subsiguiente de neumonía por *Pneumocystis*	2,27 (1,14-4,52)	0,019
Concentración de hemoglobina baja	0,70 (0,60-0,83)	0,001
Pa_{O_2} baja en aire ambiente	0,70 (0,60-0,81)	0,001
Otras enfermedades médicas	3,93 (1,77-8,72)	0,001
Sarcoma de Kaposi pulmonar	6,95 (2,26-21,37)	0,001

*IC, intervalo de confianza.

Tratamiento

La combinación de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) es el fármaco de elección para todas las formas de NPC[213]. Este agente, que actúa inhibiendo la síntesis de ácido fólico, se ha empleado durante dos décadas contra *Pneumocystis* con un alto grado de eficacia[214-217]. Entre las propiedades atractivas de la TMP-SMX están su disponibilidad en las formas oral y parenteral, una farmacocinética bien conocida, sus propiedades antibacterianas y su coste. La TMP-SMX se administra por vía oral o intravenosa a una dosis de 15-20 mg/kg/día (TMP) y 75-100 mg/kg/día (SMX) en tres o cuatro dosis. La preparación parenteral debería usarse en los pacientes graves o con trastornos digestivos. Al igual que con todos los fármacos anti-*Pneumocystis*, el tratamiento debería mantenerse durante 21 días en los pacientes con VIH y 14 días en los no infectados por este virus. Se piensa que la razón de un tratamiento más prolongado en los pacientes con VIH es el hecho de que estas personas tengan una carga mayor de microorganismos y respondan más despacio.

La TMP-SMX se tolera bien por los pacientes sin VIH, y los síntomas digestivos y las erupciones cutáneas son los síntomas más frecuentes. Por el contrario, los pacientes con VIH experimentan reacciones adversas con una frecuencia elevada (hasta del 80% o más) que suelen comenzar durante la segunda semana de tratamiento con TMP-SMX y puede provocar su suspensión hasta en el 50% de las personas[213,218]. Los efectos secundarios consisten en erupción cutánea, fiebre, citopenias, náuseas y vómitos, hepatitis, pancreatitis, nefritis, hiperpotasemia, acidosis metabólica, síntomas del sistema nervioso central y una reacción anafilactoide. La mayoría de estas reacciones parece estar causada por el componente de la sulfamida, aunque los mecanismos no están bien dilucidados. Entre los posibles factores contribuyentes están la elevación de la concentración sérica del fármaco, la formación de metabolitos de la hidroxilamina, el déficit de glutatión, la hipersensibilidad y los recuentos elevados de CD4[218-220]. La hiperpotasemia se ha atribuido a la trimetoprima, que actúa como un diurético ahorrador de potasio[221].

Algunos investigadores han recomendado ajustar las dosis de TMP-SMX para conseguir unas concentraciones séricas de 5-8 µg/ml de TMP y de 100-150 µg/ml de SMX para conseguir la máxima eficacia y una toxicidad mínima[216,218]. Sin embargo, otros médicos no han encontrado que este planteamiento sea beneficioso o práctico[222]. La *N*-acetilcisteína y el ácido folínico no han ayudado a evitar los efectos secundarios de la TMP-SMX y el ácido folínico en realidad puede ser perjudicial. Las reacciones cutáneas a la TMP-SMX varían desde leves a potencialmente mortales, por ejemplo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia. En algunos casos, las erupciones cutáneas y las manifestaciones tales como la fiebre pueden resolverse de forma espontánea o responder a medidas conservadoras, mientras que en otras situaciones pueden requerir la interrupción del fármaco. Los corticoides también pueden ser útiles[223]. Las pautas de desensibilización han sido útiles en los pacientes que han sufrido reacciones no potencialmente mortales a la TMP-SMX, pero deberían aplicarse con precaución[224].

Se han desarrollado varios regímenes alternativos para el tratamiento de la NPC leve a moderada[213]. Aunque estos estudios se han realizado sobre todo en pacientes con VIH, los resultados deberían ser aplicables a

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aquéllos sin el virus. La administración de TMP a una dosis de 15-20 mg/kg/día por vía oral, combinada con dapsona (100 mg/día v.o.) ha demostrado ser tan eficaz como la TMP-SMX y menos tóxica[225]. Las principales reacciones adversas a la dapsona son metahemoglobinemia, erupción, fiebre, náuseas y vómitos. Puede producirse hemólisis en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). La dapsona puede administrarse a los pacientes que no toleren las sulfamidas, pero debe emplearse con precaución, porque hay pocas directrices fiables para predecir quién podría experimentar una reacción grave. Las concentraciones séricas de dapsona y de TMP son más altas cuando ambos fármacos se emplean juntos que por separado, lo que sugiere una interferencia bidireccional con el aclaramiento[226].

Se ha demostrado en estudios controlados que la combinación de clindamicina y primaquina muestra una eficacia y toxicidad comparables a la TMP-SMX y a la TMP con dapsona en el tratamiento de la NPC[225,227]. El mecanismo de acción de la clindamicina y la primaquina contra *Pneumocystis* es desconocido. Las dosis habituales son: clindamicina (600 mg cada 6 horas i.v. o 300-450 mg cada 6 horas v.o.) y primaquina (15-30 mg base por día v.o.). El tratamiento también puede iniciarse con clindamicina intravenosa y a continuación cambiar a la administración oral. Los efectos adversos consisten en erupciones cutáneas, fiebre, neutropenia, síntomas digestivos y metahemoglobinemia[213]. La primaquina también causa hemólisis en los pacientes con deficiencia de G6PD.

La atovacuona es una hidroxinaftoquinona que al principio se desarrolló como un antipalúdico. Este fármaco actúa sobre la cadena de transporte electrónico mitocondrial de los plasmodios y, en función de las mutaciones encontradas en las cepas de *Pneumocystis* de los pacientes en los que fracasó la profilaxis con atovacuona, los objetivos farmacológicos de *Pneumocystis* son similares. Un estudio comparó la atovacuona con la TMP-SMX y otro con el isetionato de pentamidina en el tratamiento de la NPC leve a moderada en pacientes con VIH[228,229]. La atovacuona fue menos eficaz que la TMP-SMX y casi igual que la pentamidina, aunque la primera se toleró mejor en ambos estudios. Las reacciones adversas a la atovacuona consisten en erupciones cutáneas, fiebre, síntomas digestivos y alteraciones de las pruebas de función hepática. Una suspensión oral administrada a una dosis de 750 mg/5 ml dos veces al día con las comidas obtiene una absorción mejor que las preparaciones originarias[230].

Parece haber un consenso cada vez mayor en el sentido de que la combinación de clindamicina y primaquina es el régimen alternativo mejor a TMP-SMX frente a la NPC de grado moderado a intenso. En una revisión sistemática, en la que también fueron incluidos datos nuevos correspondientes a las poblaciones de pacientes estudiadas por los autores, se refrendaron los resultados obtenidos en un análisis previo en el sentido de que clindamicina y primaquina son superiores a pentamidina como tratamiento «de rescate» en la NPC (es decir, en los pacientes que no han respondido a TMP-SMX)[231,232]. Generalmente se ha utilizado una dosis elevada (600 a 900 mg cada 6-8 horas) de clindamicina[233,234].

Otros medicamentos que se han utilizado son pentamidina isoetionato y trimetrexato[213]. La pentamidina es un fármaco antiguo que primero se usó para tratar la tripanosomiasis africana. Esta sustancia parece ejercer su actividad antimicrobiana mediante la unión al ADN, aunque se desconoce su mecanismo de acción preciso contra *Pneumocystis*. Varias publicaciones han demostrado que la pentamidina es casi igual de eficaz que la TMP-SMX en el tratamiento de la NPC en los pacientes con y sin VIH[214-217]. El fármaco se suele administrar como dosis única diaria de 4 mg/kg, aunque en algunos estudios se ha usado una dosis de 3 mg/kg. La vía i.v. es preferible a la administración i.m. Se realiza una dilución en 50-250 ml de solución glucosada al 5% y se infunde durante un período de al menos 1 hora. También se ha empleado la pentamidina en aerosol en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis*, aunque ya no se recomienda esta forma de administración, porque es menos eficaz que los fármacos orales.

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la pentamidina sigue un modelo tricompartimental con un paso rápido a los tejidos, una distribución secundaria y una semivida de eliminación prolongada (alrededor de 12 días). Sólo una pequeña cantidad del fármaco se aclara por el riñón[218,235]. La pentamidina es un fármaco tóxico: se producen reacciones adversas en el 80% o más de los pacientes con VIH y sin el virus, y son de la suficiente gravedad como para necesitar interrumpir el fármaco en cerca de la mitad de los casos. Los efectos adversos consisten en hipotensión, arritmias cardíacas (p. ej., torsades de pointes), azoemia, pancreatitis, disglucemias, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, neutropenia, alteraciones hepáticas, broncoespasmo y problemas locales en el lugar de inyección intramuscular. La hipoglucemia, que se debe a la lesión de las células β pancreáticas, con liberación de insulina, se produce al inicio del tratamiento y puede seguirse más tarde de diabetes mellitus. La frecuencia de hipoglucemia y de azoemia se ha correlacionado con la elevación de las concentraciones séricas de la pentamidina, la dosis total del fármaco y la duración del tratamiento[236,237]. El mecanismo de la hiperpotasemia causada por la pentamidina es similar al producido por la TMP[238].

El trimetrexato, un derivado liposoluble del metotrexato, es un inhibidor muy potente de la dihidrofolato reductasa (DHFR) de *Pneumocystis*. El trimetrexato ya no se comercializa. Un estudio controlado demostró que este fármaco era menos eficaz, aunque mejor tolerado, que la TMP-SMX en el tratamiento de la NPC en pacientes hospitalizados[239]. Otros estudios han mostrado que el trimetrexato puede ser valioso como tratamiento de rescate en aquellos pacientes con fracaso terapéutico o que no puedan tolerar la TMP-SMX[213].

La respuesta a los fármacos anti-*Pneumocystis* suele reflejar otras características clínicas de la infección. Los pacientes sin VIH, que enferman con bastante rapidez, muestran por lo general una respuesta clínica a los 4 días de tratamiento. Si no responden en 4-8 días, es aconsejable considerar el cambio a otro fármaco. Los pacientes con VIH suelen responder más despacio y tardan más tiempo en eliminar el patógeno de sus pulmones. Es prudente esperar al menos 8 días antes de asumir un fracaso terapéutico. Tal como se ha señalado previamente, clindamicina y primaquina son los fármacos mejores en los pacientes que no responden a TMP-SMX; por el contrario, TMP-SMX es el régimen preferido en los pacientes que no responden a otros regímenes[231]. El añadir fármacos anti-*Pneumocystis* al régimen no es más eficaz que la sustitución de un agente por otro, y puede incrementar el riesgo de reacciones adversas.

Los pacientes con VIH suelen empeorar su oxigenación sanguínea durante los primeros días de tratamiento. Este deterioro clínico puede ser especialmente peligroso si la hipoxemia inicial es marcada. Varios estudios han demostrado que la administración de corticoides durante las primeras 72 horas del tratamiento puede disminuir el descenso de la oxigenación y mejorar la supervivencia. Estos estudios suscitaron que un grupo de expertos recomendara la necesidad de añadir corticoides al tratamiento de todos los pacientes con NPC moderada a grave, es decir, con una presión arterial de oxígeno menor de 70 mmHg o con un gradiente alveoloarterial de oxígeno mayor de 35 mmHg, con la siguiente dosificación para los adultos: prednisona, 40 mg por vía oral dos veces al día los días 1 a 5, 40 mg una vez al día los días 6 a 10 y 20 mg una vez al día los días 11 a 20[161]. El empleo de corticoides se ha adoptado de forma generalizada por la comunidad médica. Un informe posterior demostró que los esteroides no mejoraban el pronóstico de la NPC, salvo en la reducción de la frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad a la TMP-SMX[240]. Sin embargo, un metaanálisis y una revisión sistemática de la bibliografía más reciente han apoyado el uso de corticoides tanto para reducir la mortalidad como para la necesidad de ventilación mecánica[232,241,242].

El empleo de los corticoides del modo antes descrito suele tolerarse bien[161]. Los principales efectos secundarios son: candidiasis oral, herpes simple mucocutáneo y cambios metabólicos tales como hiperglucemia. Han surgido preocupaciones sobre la mayor frecuencia de infecciones por citomegalovirus, por otros hongos y por micobacterias, aunque hasta ahora no se han producido. Sin embargo, la falta de eficacia de los esteroides en algunos estudios[240,242], junto al riesgo de otras infecciones oportunistas y de otras posibles complicaciones, por ejemplo, mayor morbilidad por neumotórax asociada al uso de corticoides, subrayan la necesidad de una selección y seguimiento cuidadosos de los pacientes.

Es difícil formular recomendaciones sobre el empleo de corticoides complementarios en otras poblaciones de pacientes con *Pneumocystis,* debido a lo reducido de la información disponible. Los estudios que se

han realizado hasta ahora han sugerido que los corticoides pueden acelerar la mejoría clínica, aunque se han obtenido resultados contradictorios sobre el aumento de la supervivencia. El problema con los pacientes sin VIH es que la mayoría de ellos ha recibido corticoides poco tiempo antes o en el momento en el que desarrollaron la NPC. La interrupción rápida de los esteroides puede tener consecuencias adversas graves, por lo que parece prudente mantener la dosis actual o volver a la dosis previa de esteroides cuando se inicie el tratamiento anti-*Pneumocystis*. A continuación se puede disminuir de forma paulatina la dosis de esteroides. Se desconoce la función de los corticoides en los pacientes sin VIH que hayan recibido fármacos inmunosupresores no esteroideos.

Los futuros avances clínicos en el tratamiento de la NPC deberían proceder de las diversas líneas de investigación en curso. Aunque todavía es difícil desarrollar un sistema continuo de cultivo, sería posible emplear técnicas moleculares para identificar los marcadores de virulencia o de resistencia antimicrobiana. Se ha descubierto una variación en la secuencia de la dihidropteroato sintetasa, la enzima destinataria de las sulfamidas en el *Pneumocystis* humano[243]. Estas mutaciones en las posiciones asociadas a la resistencia a sulfamidas en otros microorganismos se han asociado a fracasos en la profilaxis, aunque no se ha demostrado una asociación clara con el fracaso terapéutico o con una modificación del pronóstico. En una revisión sistemática efectuada en 2004 se demostró que los pacientes tratados con sulfamidas como profilaxis de la NPC presentaron un riesgo significativamente mayor de desarrollar estas mutaciones, aunque la conclusión fue la de que no había evidencia suficiente que demostrara que las mutaciones influyen de manera adversa en el pronóstico de la enfermedad[244]. Desde entonces, en dos de tres estudios se ha observado una tendencia hacia la mayor gravedad de la enfermedad y hacia un pronóstico peor asociados a estas mutaciones[245-247]. También se han descrito mutaciones en el gen que codifica el citocromo B y se han asociado a fracasos de la profilaxis con atovacuona[248]. Se precisan nuevos fármacos con una eficacia mejorada, menor toxicidad y mecanismos de acción diferentes. Los modelos animales, que son el principal sistema de pruebas, han identificado varios tipos nuevos de fármacos (p. ej., las equinocandinas, las 8-aminoquinolinas y las diamidinas), aunque los ensayos clínicos se han suspendido debido a consideraciones comerciales. Una estrategia más prometedora ha sido la investigación de fármacos que ya han sido aprobados frente a otros microorganismos, respecto a su actividad frente a *Pneumocystis*. Las equinocandinas, que inhiben la síntesis de los β-1-3 glucanos, se utilizan frecuentemente en la actualidad en el tratamiento de las infecciones por *Aspergillus* y *Candida*. Caspofungina, el prototipo de estos medicamentos, ha demostrado ser activa frente a *Pneumocystis* en modelos animales. También se han publicado casos aislados de buenos resultados y de fracaso terapéutico tras la administración de caspofungina como tratamiento de la NPC en el contexto clínico[249-252], aunque todavía no se han efectuado ensayos clínicos a este respecto. La manipulación de la respuesta inmunitaria o inflamatoria del huésped podría mejorar las defensas contra *Pneumocystis,* a la vez que se disminuyen sus efectos nocivos sobre aquél. Estos estudios podrían llevar al desarrollo de fármacos mucho más específicos que los corticoides. Por último, cada vez hay más pruebas de que los cambios fisiológicos, que acompañan al desarrollo de una neumonía por *Pneumocystis* y provocan lesión pulmonar, no se pueden revertir sólo con el tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, pueden mejorarse mediante la administración de surfactante[253,254]. Se necesitan ensayos clínicos con surfactante u otros agentes que mejoren la fisiología pulmonar.

Prevención

Los estudios controlados que demostraban la seguridad y la eficacia de la toma diaria o intermitente de TMP-SMX para prevenir la NPC en los pacientes oncológicos pediátricos estimularon un interés considerable para desarrollar regímenes profilácticos en los pacientes con VIH y en otros huéspedes inmunodeprimidos[1]. La profilaxis puede considerarse primaria (dirigida al primer brote de neumonía por *Pneumocystis*) o secundaria (dirigida a las recurrencias). La decisión de si instituir la quimioprofilaxis depende de factores tales como la incidencia de NPC en la población destinataria, así como de la eficacia, la seguridad, la facilidad de administración y el coste de los fármacos. Puesto que ninguna de las medicaciones anti-*Pneumocystis* disponibles empleadas en el ser humano ha demostrado ser microbicida contra *Pneumocystis*, deberían mantenerse en tanto que persistan las enfermedades inmunosupresoras.

Las directrices para la prevención y el tratamiento de las infecciones oportunistas en los adultos y los adolescentes infectados por VIH han sido actualizadas recientemente por un panel de expertos del National Institutes of Health, de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y de la HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (IDSA)[255]. La quimioprofilaxis está indicada en todos los adultos con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200/mm^3 o con antecedentes de candidiasis orofaríngea. Las personas con un porcentaje de linfocitos CD4 inferior al 14% o con antecedentes de una enfermedad definitoria de SIDA, pero sin otros criterios, también deben ser consideradas para la profilaxis. La quimioprofilaxis también está indicada en los niños nacidos de madres infectadas por VIH, en los que se inicia a las 4-6 semanas de edad. La medicación debería mantenerse hasta que se determine el estado VIH del niño. Si está infectado por VIH, debería continuarse la profilaxis durante el primer año de vida, y su necesidad posterior está determinada por los recuentos seriados de CD4 específicos por edad.

En la actualidad se recomiendan tres pautas farmacológicas para la profilaxis de *Pneumocystis*. Las dosis empleadas aquí son para adultos y adolescentes. Deberían consultarse las directrices del U.S. Public Health Service (USPHS)/IDSA para las dosis pediátricas. La TMP-SMX (el fármaco de elección) se administra en un comprimido de doble dosis (160 mg de TMP y 800 mg de SMX) al día. Un comprimido de dosis simple (80 mg de TMP y 400 mg de SMX) al día es muy eficaz y también es aceptable un comprimido de doble dosis tres veces a la semana. La TMP-SMX no sólo protege contra *Pneumocystis*, sino también contra *Toxoplasma gondii* y frente a infecciones bacterianas. Hasta en el 50% o más de los pacientes aparecen reacciones adversas a la TMP-SMX, que requieren interrumpir el fármaco hasta en el 30-40% de los casos. La frecuencia de efectos secundarios es algo menor si se emplean comprimidos de dosis simple o con la administración tres veces por semana. Las pautas para la desensibilización o el reintento de emplear la profilaxis con TMP-SMX son similares a las usadas para el tratamiento con TMP-SMX.

Las pautas farmacológicas recomendadas para los pacientes con VIH que no puedan tolerar la TMP-SMX incluyen la dapsona, la pentamidina en aerosol y la atovacuona. La dapsona puede administrarse a una dosis de 100 mg/día sola o a dosis de 50 mg/día combinada con 50 mg/semana de pirimetamina (un inhibidor de la DHFR) y 25 mg/semana de ácido folínico. También se han usado otras pautas de dosificación. En conjunto, los regímenes de dapsona han mostrado una eficacia y toxicidad similares a los de TMP-SMX. La dapsona y la pirimetamina protegen contra *T. gondii*, aunque no contra las infecciones bacterianas. La suspensión de atovacuona a dosis de 1.500 mg/día ha demostrado poseer una eficacia similar a la dapsona en los pacientes con intolerancia a la TMP-SMX. La pentamidina se administra a una dosis de 300 mg en nebulizador una vez al mes y esta pauta es menos eficaz, mejor tolerada y mucho más cara que la TMP-SMX o la dapsona. Los principales efectos adversos son la tos y el broncoespasmo, que pueden controlarse con un agonista β. La pentamidina en aerosol requiere una habitación con presión negativa y no debería administrarse a pacientes con tuberculosis.

Se han considerado varias pautas farmacológicas adicionales como posibles agentes profilácticos frente a *Pneumocystis*, aunque se dispone de una información insuficiente para recomendar su empleo. Entre los ejemplos está la pirimetamina combinada con sulfamidas (p. ej., sulfadoxina-pirimetamina) o con clindamicina, la pentamidina administrada en aerosol mediante nebulizador o por vía intravenosa y la clindamicina más primaquina. Los regímenes profilácticos contra el complejo *Mycobacterium avium,* que contienen azitromicina o claritromicina, disminuyen la frecuencia de NPC. El mofetilo micofenolato (un agente inmunosupresor) ha demostrado actividad anti-*Pneumocystis* en modelos experimentales.

Varios estudios han documentado la seguridad de interrumpir las profilaxis primaria y secundaria para la neumonía por *Pneumocystis*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en los pacientes que respondan al tratamiento antirretroviral activo. Es seguro interrumpir ambas profilaxis en los pacientes que hayan respondido al tratamiento antirretroviral con un aumento de linfocitos CD4 a más de 200 células/mm^3 sostenido durante más de 3 meses. No obstante, aquellos pacientes que desarrollaron un episodio previo de neumonía por *Pneumocystis* con niveles de linfocitos CD4 mayores de 200 células/mm^3 deberían mantener la profilaxis secundaria de por vida.

El empleo generalizado de la quimioprofilaxis para *Pneumocystis* ha tenido un impacto fundamental sobre el cuidado de los pacientes con VIH[256]. Esta práctica no sólo ha reducido la incidencia de NPC, sino que también ha mejorado la supervivencia y la calidad de vida a la vez que disminuye la utilización de recursos y el gasto. A pesar de este éxito, los estudios realizados antes de la introducción de los inhibidores de la proteasa mostraron que alrededor del 20% de los pacientes presentaba casos avanzados de neumonía por *Pneumocystis*[257]. El principal factor predictivo del fracaso fue un recuento muy bajo de CD4 (menos de 50-100/mm^3)[257,258]. Estas infecciones avanzadas pueden tener también manifestaciones atípicas, sobre todo en los pacientes que tomen pentamidina en aerosol[259]. Algunos ejemplos son la enfermedad del lóbulo superior, el neumotórax, la NPC extrapulmonar y la fiebre de origen desconocido.

En revisiones recientes se ha evaluado la eficacia de la profilaxis de la NPC en pacientes inmunocomprometidos sin VIH. En los estudios efectuados con asignación aleatoria completa o parcial la incidencia de la neumonía por *Pneumocystis* fue del 75%. Los pacientes tratados con TMP-SMX experimentaron una reducción del 91% en la incidencia de NPC, en comparación con los controles, respecto a la necesidad de tratar a 15 pacientes para prevenir un episodio[260,261]. En función de los ensayos clínicos analizados, la quimioprofilaxis debe ser considerada en los pacientes con trasplante autólogo de médula ósea y con trasplante de órganos sólidos, o bien con tumores malignos hematológicos. La profilaxis también puede ser considerada en los casos siguientes: 1) inmunodeficiencias primarias, 2) desnutrición proteica grave, 3) persistencia de recuentos de CD4 menores de 200/mm^3 y 4) tratamiento citotóxico o inmunosupresor para todo tipo de neoplasias malignas, colagenosis vasculares y otros trastornos. Si el único fármaco es un corticoide, una pauta razonable para la necesidad de profilaxis frente a *Pneumocystis* es el equivalente a 20 mg de prednisona durante más de 1 mes. Algunos autores excluyen ciertas enfermedades (p. ej., el asma), que no suelen asociarse a *Pneumocystis*, de esta recomendación; sin embargo, a la luz de las publicaciones de casos de NPC en niños con asma, estas indicaciones pueden modificarse.

La TMP-SMX es el fármaco quimioprofiláctico de elección y debería emplearse a las mismas dosis que las usadas en los pacientes con VIH. Aunque existe poca experiencia clínica con la combinación dapsona más pirimetamina y con la pentamidina en aerosol, no hay razón para dudar de la eficacia de estos fármacos en los pacientes sin VIH.

Otro método para prevenir la NPC es estimular la respuesta inmunitaria del huésped. Esto podría realizarse bien mediante una mejora general de la función inmunitaria o bien centrándose en la inmunidad específica sobre el microorganismo. En el último caso, la MSG es un posible candidato, aunque también podrían explorarse otros antígenos. La inmunización de los pacientes inmunodeprimidos en una etapa precoz de su enfermedad, por ejemplo, los pacientes infectados por VIH con un recuento de linfocitos CD4 superior a 500 células/mm^3 o los recién diagnosticados de cáncer, podría prevenir, retrasar o atenuar la gravedad de una NPC. La potenciación de la respuesta inmunitaria del huésped también podría disminuir la necesidad de fármacos antimicrobianos o reducir su dosis. Una aproximación alternativa consiste en la administración de anticuerpos específicos o inmunomoduladores.

Un tercer método para prevenir la NPC es evitar la exposición. La transmisibilidad de *Pneumocystis* se ha demostrado en animales experimentales[5]. Sin embargo, las directrices para controlar las infecciones en las instalaciones sanitarias no han recomendado el aislamiento de los pacientes con *Pneumocystis*, porque la transmisión interpersonal se ha demostrado de forma convincente en casos excepcionales y se piensa que la enfermedad ocurre por la reactivación de una infección latente. Esta actitud parece estar cambiando debido a la continua aparición de brotes o acúmulos de casos de NPC, al desarrollo de técnicas sensibles para detectar el ADN de *Pneumocystis* en personas asintomáticas y en el aire, así como a la capacidad para distinguir entre las cepas del microorganismo, sobre todo en los pacientes con episodios recurrentes de NPC. La práctica de aislar a los pacientes con *Pneumocystis* del contacto directo con otros huéspedes inmunodeprimidos se recomienda por el Hospital Infection Control Practice Advisory Committee de los CDC[262]. Además, poco se conoce sobre el comportamiento del microorganismo en el medio ambiente, aunque un estudio reciente sugiere que *Pneumocystis* es sensible a los agentes antisépticos habituales[263]. A pesar de estas limitaciones, los últimos avances de nuestra tecnología ofrecen perspectivas prometedoras de aportar nuevos conocimientos de utilidad sobre las características epidemiológicas de este interesante y enigmático microorganismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barry SM, Johnson MA. *Pneumocystis carinii* pneumonia: A review of current issues in diagnosis and management. *HIV Med*. 2001;2:123-132.
2. Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia. *N Engl J Med*. 2004;350:2487-2498.
3. Morris A, Wei K, Afshar K, et al. Epidemiology and clinical significance of Pneumocystis colonization. *J Infect Dis*. 2008;197:10-17.
4. Thomas CF Jr, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis* pneumonia. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5:298-308.
5. Cushion M. Pneumocystis pneumonia. In: Merz WG, Hay RJ, editors. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 10th ed. London: Hodder and Arnold; 2005:763-806.
6. Cushion MT, Smulian AG, Slaven BE, et al. Transcriptome of *Pneumocystis carinii* during fulminate infection: Carbohydrate metabolism and the concept of a compatible parasite. *PLoS ONE*. 2007;2:e423.
7. Keely SP, Fischer JM, Stringer JR. Evolution and speciation of *Pneumocystis*. *J Eukaryot Microbiol*. 2003;50(Suppl): 624-626.
8. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, et al. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:891-896.
9. Redhead SA, Cushion MT, Frenkel JK, et al. *Pneumocystis* and *Trypanosoma cruzi*: Nomenclature and typifications. *J Eukaryot Microbiol*. 2006;53:2-11.
10. Sloand E, Laughon B, Armstrong M, et al. The challenge of *Pneumocystis carinii* culture. *J Eukaryot Microbiol*. 1993; 40:188-195.
11. Burgess JW, Kottom TJ, Limper AH. *Pneumocystis carinii* exhibits a conserved meiotic control pathway. *Infect Immun*. 2008;76:417-425.
12. Schmatz DM, Powles M, McFadden DC, et al. Treatment and prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia and further elucidation of the *P. carinii* life cycle with 1,3-beta-glucan synthesis inhibitor L-671,3. *J Protozool*. 1991;38:151S-153S.
13. Kaneshiro ES. *Pneumocystis carinii* pneumonia: The status of *Pneumocystis* biochemistry. *Int J Parasitol*. 1998;28: 65-84.
14. Kaneshiro ES. Sterol metabolism in the opportunistic pathogen *Pneumocystis*: Advances and new insights. *Lipids*. 2004;39:753-761.
15. De Stefano JA, Myers JD, Du Pont D, et al. Cell wall antigens of *Pneumocystis carinii* trophozoites and cysts: Purification and carbohydrate analysis of these glycoproteins. *J Eukaryot Microbiol*. 1998;45:334-343.
16. Stringer JR. Antigenic variation in pneumocystis. *J Eukaryot Microbiol*. 2007;54:8-13.
17. Linke MJ, Sunkin SM, Andrews RP, et al. Expression, structure, and location of epitopes of the major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii* f. sp. carinii. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998;5:50-57.
18. Gigliotti F, Hughes WT. Passive immunoprophylaxis with specific monoclonal antibody confers partial protection against *Pneumocystis carinii* pneumonitis in animal models. *J Clin Invest*. 1988;81:1666-1668.
19. Gigliotti F, Haidaris CG, Wright TW, et al. Passive intranasal monoclonal antibody prophylaxis against murine *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Infect Immun*. 2002;70:1069-1074.
20. Theus SA, Smulian AG, Sullivan DW, et al. Cytokine responses to the native and recombinant forms of the major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii*. *Clin Exp Immunol*. 1997;109:255-260.
21. Theus SA, Walzer PD. Adoptive transfer of specific lymphocyte populations sensitized to the major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii* decreases organism burden while increasing survival rate in the rat. *J Eukaryot Microbiol*. 1997;44:23S-24S.
22. Theus SA, Smulian AG, Steele P, et al. Immunization with the major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii* elicits a protective response. *Vaccine*. 1998;16:1149-1157.
23. Keely SP, Linke MJ, Cushion MT, et al. *Pneumocystis murina* MSG gene family and the structure of the locus associated with its transcription. *Fungal Genet Biol*. 2007;44:905-919.
24. Kutty G, Ma L, Kovacs JA. Characterization of the expression site of the major surface glycoprotein of human-derived *Pneumocystis carinii*. *Mol Microbiol*. 2001;42:183-193.
25. Pottratz ST, Paulsrud J, Smith JS, et al. *Pneumocystis carinii* attachment to cultured lung cells by pneumocystis gp 120, a fibronectin binding protein. *J Clin Invest*. 1991;88: 403-407.
26. Ezekowitz RA, Williams DJ, Koziel H, et al. Uptake of *Pneumocystis carinii* mediated by the macrophage mannose receptor. *Nature*. 1991;351:155-158.
27. Kottom TJ, Kennedy CC, Limper AH. *Pneumocystis* PCINT1, a molecule with integrin-like features that mediates organism adhesion to fibronectin. *Mol Microbiol*. 2008;67: 747-761.
28. Limper AH, Standing JE, Hoffman OA, et al. Vitronectin binds to *Pneumocystis carinii* and mediates organism attachment to cultured lung epithelial cells. *Infect Immun*. 1993;61: 4302-4309.
29. McCormack FX, Festa AL, Andrews RP, et al. The carbohydrate recognition domain of surfactant protein A mediates binding to the major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii*. *Biochemistry*. 1997;36:8092-8099.
30. O'Riordan DM, Standing JE, Kwon KY, et al. Surfactant protein D interacts with *Pneumocystis carinii* and mediates organism adherence to alveolar macrophages. *J Clin Invest*. 1995;95:2699-2710.

31. Lugli EB, Bampton ET, Ferguson DJ, et al. Cell surface protease PRT1 identified in the fungal pathogen *Pneumocystis carinii*. *Mol Microbiol*. 1999;31:1723-1733.
32. Ambrose HE, Keely SP, Aliouat EM, et al. Expression and complexity of the PRT1 multigene family of *Pneumocystis carinii*. *Microbiology*. 2004;150:293-300.
33. Schaffzin JK, Sunkin SM, Stringer JR. A new family of *Pneumocystis carinii* genes related to those encoding the major surface glycoprotein. *Curr Genet*. 1999;35:134-143.
34. Kutty G, Kovacs JA. A single-copy gene encodes Kex1, a serine endoprotease of *Pneumocystis jiroveci*. *Infect Immun*. 2003;71:571-574.
35. Lee LH, Gigliotti F, Wright TW, et al. Molecular characterization of KEX1, a kexin-like protease in mouse *Pneumocystis carinii*. *Gene*. 2000;242:141-150.
36. Smulian AG, Stringer JR, Linke MJ, et al. Isolation and characterization of a recombinant antigen of *Pneumocystis carinii*. *Infect Immun*. 1992;60:907-915.
37. Theus SA, Sullivan DW, Walzer PD, et al. Cellular responses to a 55-kilodalton recombinant *Pneumocystis carinii* antigen. *Infect Immun*. 1994;62:3479-3484.
38. Smulian AG, Sullivan DW, Theus SA. Immunization with recombinant *Pneumocystis carinii* p55 antigen provides partial protection against infection: Characterization of epitope recognition associated with immunization. *Microbes Infect*. 2000;2:127-136.
39. Ma L, Kutty G, Jia Q, Kovacs JA. Characterization of variants of the gene encoding the p55 antigen in *Pneumocystis* from rats and mice. *J Med Microbiol*. 2003;52:955-960.
40. Walzer PD. Immunologic features of *Pneumocystis carinii* infection in humans. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999;6:149-155.
41. Morgan DJ, Vargas SL, Reyes-Mugica M, et al. Identification of *Pneumocystis carinii* in the lungs of infants dying of sudden infant death syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:306-309.
42. Vargas SL, Hughes WT, Santolaya ME, et al. Search for primary infection by *Pneumocystis carinii* in a cohort of normal, healthy infants. *Clin Infect Dis*. 2001;32:855-861.
43. Larsen HH, von Linstow ML, Lundgren B, et al. Primary *Pneumocystis* infection in infants hospitalized with acute respiratory tract infection. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:66-72.
44. Smulian AG, Keely SP, Sunkin SM, et al. Genetic and antigenic variation in *Pneumocystis carinii* organisms: Tools for examining the epidemiology and pathogenesis of infection. *J Lab Clin Med*. 1997;130:461-468.
45. Daly KR, Koch J, Levin L, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay and serologic responses to *Pneumocystis jiroveci*. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:848-854.
46. Russian DA, Kovacs JA. *Pneumocystis carinii* in Africa: An emerging pathogen? *Lancet*. 1995;346:1242-1243.
47. van Oosterhout JJ, Laufer MK, Perez MA, et al. Pneumocystis pneumonia in HIV-positive adults. *Malawi. Emerg Infect Dis*. 2007;13:325-328.
48. Fisk DT, Meshnick S, Kazanjian PH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients in the developing world who have acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;36:70-78.
49. Hu DJ, Fleming PL, Castro KG, et al. How important is race/ethnicity as an indicator of risk for specific AIDS-defining conditions? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;10:374-380.
50. Keely SP, Baughman RP, Smulian AG, et al. Source of *Pneumocystis carinii* in recurrent episodes of pneumonia in AIDS patients. *AIDS*. 1996;10:881-888.
51. Beard CB, Carter JL, Keely SP, et al. Genetic variation in *Pneumocystis carinii* isolates from different geographic regions: Implications for transmission. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:265-272.
52. Huang L, Beard CB, Creasman J, et al. Sulfa or sulfone prophylaxis and geographic region predict mutations in the *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene. *J Infect Dis*. 2000;182:1192-1198.
53. Davis JL, Welsh DA, Beard CB, et al. *Pneumocystis* colonisation is common among hospitalised HIV infected patients with non-*Pneumocystis* pneumonia. *Thorax*. 2008;63:329-334.
54. Walzer PD, Kim CK, Cushion MT. Pneumocystis carinii. In: Walzer PD, Genta RM, editors. *Parasitic Infection in the Compromised Host*. New York: Marcel Dekker; 1989:83-178.
55. Pottratz ST, Weir AL. Attachment of *Pneumocystis carinii* to primary cultures of rat alveolar epithelial cells. *Exp Cell Res*. 1995;221:357-362.
56. Kottom TJ, Kohler JR, Thomas CF Jr, et al. Lung epithelial cells and extracellular matrix components induce expression of *Pneumocystis carinii* STE20, a gene complementing the mating and pseudohyphal growth defects of STE20 mutant yeast. *Infect Immun*. 2003;71:6463-6471.
57. Limper AH, Edens M, Anders RA, et al. *Pneumocystis carinii* inhibits cyclin-dependent kinase activity in lung epithelial cells. *J Clin Invest*. 1998;101:1148-1155.
58. Yu ML, Limper AH. *Pneumocystis carinii* induces ICAM-1 expression in lung epithelial cells through a TNF-alpha-mediated mechanism. *Am J Physiol*. 1997;273:L1103-L1111.
59. Christensen PJ, Preston AM, Ling T, et al. *Pneumocystis murina* infection and cigarette smoke exposure interact to cause increased organism burden, development of airspace enlargement, and pulmonary inflammation in mice. *Infect Immun*. 2008;76:3481-3490.
60. Norris KA, Morris A, Patil S, et al. *Pneumocystis* colonization, airway inflammation, and pulmonary function decline in acquired immunodeficiency syndrome. *Immunol Res*. 2006;36:175-187.
61. Morris A, Sciurba FC, Lebedeva IP, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease severity and *Pneumocystis* colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:408-413.
62. Calderon EJ, Rivero L, Respaldiza N, et al. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease who are colonized with *Pneumocystis jiroveci*. *Clin Infect Dis*. 2007;45:e17-e19.
63. Linke MJ, Harris CE, Korfhagen TR, et al. Immunosuppressed surfactant protein A-deficient mice have increased susceptibility to *Pneumocystis carinii* infection. *J Infect Dis*. 2001;183:943-952.
64. Linke M, Ashbaugh A, Koch J, et al. Surfactant protein A limits *Pneumocystis murina* infection in immunosuppressed C3H/HeN mice and modulates host response during infection. *Microbes Infect*. 2005;7:748-759.
65. Atochina EN, Beck JM, Preston AM, et al. Enhanced lung injury and delayed clearance of *Pneumocystis carinii* in surfactant protein A-deficient mice: Attenuation of cytokine responses and reactive oxygen-nitrogen species. *Infect Immun*. 2004;72:6002-6011.
66. Vuk-Pavlovic Z, Mo EK, Icenhour CR, et al. Surfactant protein D enhances *Pneumocystis* infection in immune-suppressed mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;290:L442-L449.
67. Atochina EN, Gow AJ, Beck JM, et al. Delayed clearance of *Pneumocystis carinii* infection, increased inflammation, and altered nitric oxide metabolism in lungs of surfactant protein-D knockout mice. *J Infect Dis*. 2004;189:1528-1539.
68. Bartlett MS, Angus WC, Shaw MM, et al. Antibody to *Pneumocystis carinii* protects rats and mice from developing pneumonia. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998;5:74-77.
69. Harmsen AG, Chen W, Gigliotti F. Active immunity to *Pneumocystis carinii* reinfection in T-cell–depleted mice. *Infect Immun*. 1995;63:2391-2395.
70. Garvy BA, Wiley JA, Gigliotti F, et al. Protection against *Pneumocystis carinii* pneumonia by antibodies generated from either T helper 1 or T helper 2 responses. *Infect Immun*. 1997;65:5052-5056.
71. Zheng M, Ramsay AJ, Robichaux MB, et al. CD4+ T cell-independent DNA vaccination against opportunistic infections. *J Clin Invest*. 2005;115:3536-3544.
72. Lund FE, Hollifield M, Schuer K, et al. B cells are required for generation of protective effector and memory CD4 cells in response to *Pneumocystis* lung infection. *J Immunol*. 2006;176:6147-6154.
73. Moir S, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of B-lymphocyte dysfunction in HIV disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:12-19.
74. Daly KR, Huang L, Morris A, et al. Antibody response to *Pneumocystis jirovecii* major surface glycoprotein. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1231-1237.
75. Laursen AL, Jensen BN, Andersen PL. Local antibodies against *Pneumocystis carinii* in bronchoalveolar lavage fluid. *Eur Respir J*. 1994;7:679-685.
76. Jalil A, Moja P, Lambert C, et al. Decreased production of local immunoglobulin A to *Pneumocystis carinii* in bronchoalveolar lavage fluid from human immunodeficiency virus-positive patients. *Infect Immun*. 2000;68:1054-1060.
77. Walzer PD, Kim CK, Linke MJ, et al. Outbreaks of *Pneumocystis carinii* pneumonia in colonies of immunodeficient mice. *Infect Immun*. 1989;57:62-70.
78. Furuta T, Fujita M, Machii K, et al. Fatal spontaneous pneumocystosis in nude rats. *Lab Anim Sci*. 1993;43:551-556.
79. Harmsen AG, Stankiewicz M. Requirement for CD4+ cells in resistance to *Pneumocystis carinii* pneumonia in mice. *J Exp Med*. 1990;172:937-945.
80. Shellito J, Suzara VV, Blumenfeld W, et al. A new model of *Pneumocystis carinii* infection in mice selectively depleted of helper T lymphocytes. *J Clin Invest*. 1990;85:1686-1693.
81. Beck JM, Blackmon MB, Rose CM, et al. T cell costimulatory molecule function determines susceptibility to infection with *Pneumocystis carinii* in mice. *J Immunol*. 2003;171:1969-1977.
82. McAllister F, Steele C, Zheng M, et al. In vitro effector activity of *Pneumocystis murina*–specific T-cytotoxic-1 CD8+ T cells: Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Infect Immun*. 2005;73:7450-7457.
83. Theus SA, Andrews RP, Steele P, et al. Adoptive transfer of lymphocytes sensitized to the major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii* confers protection in the rat. *J Clin Invest*. 1995;95:2587-2593.
84. Wiley JA, Harmsen AG. CD40 ligand is required for resolution of *Pneumocystis carinii* pneumonia in mice. *J Immunol*. 1995;155:3525-3529.
85. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr*. 1997;131:47-54.
86. Beck JM, Newbury RL, Palmer BE, et al. Role of CD8+ lymphocytes in host defense against *Pneumocystis carinii* in mice. *J Lab Clin Med*. 1996;128:477-487.
87. Kolls JK, Habetz S, Shean MK, et al. IFN-gamma and CD8+ T cells restore host defenses against *Pneumocystis carinii* in mice depleted of CD4+ T cells. *J Immunol*. 1999;162:2890-2894.
88. Steele C, Zheng M, Young E, et al. Increased host resistance against *Pneumocystis carinii* pneumonia in gamma delta T-cell-deficient mice: Protective role of gamma interferon and CD8(+) T cells. *Infect Immun*. 2002;70:5208-5215.
89. Qureshi MH, Garvy BA. Neonatal T cells in an adult lung environment are competent to resolve *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Immunol*. 2001;166:5704-5711.
90. Garvy BA, Qureshi MH. Delayed inflammatory response to *Pneumocystis carinii* infection in neonatal mice is due to an inadequate lung environment. *J Immunol*. 2000;165:6480-6486.
91. Phair J, Munoz A, Detels R, et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med*. 1990;322:161-165.
92. Kulke MH, Vance EA. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients receiving chemotherapy for breast cancer. *Clin Infect Dis*. 1997;25:215-218.
93. Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection and An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. *N Engl J Med*. 1993;328:373-379.
94. Festic E, Gajic O, Limper AH, Aksamit TR. Acute respiratory failure due to *Pneumocystis* pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection: outcome and associated features. *Chest*. 2005;128:573-579.
95. Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, et al. Peripheral blood CD4 + T-lymphocyte counts during *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. *Chest*. 2000;118:712-720.
96. Agostini C, Adami F, Poulter LW, et al. Role of bronchoalveolar lavage in predicting survival of patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1501-1507.
97. Li Pira G, Fenoglio D, Bottone L, et al. Preservation of clonal heterogeneity of the *Pneumocystis carinii*–specific CD4 T cell repertoire in HIV infected, asymptomatic individuals. *Clin Exp Immunol*. 2002;128:155-162.
98. Koziel H, Kim S, Reardon C, et al. Enhanced in vivo human immunodeficiency virus-1 replication in the lungs of human immunodeficiency virus-infected persons with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:2048-2055.
99. Theus SA, Sawhney N, Smulian AG, et al. Proliferative and cytokine responses of human T lymphocytes isolated from human immunodeficiency virus-infected patients to the major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii*. *J Infect Dis*. 1998;177:238-241.
100. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1098-1107.
101. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: Associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:5-13.
102. Godeau B, Coutant-Perronne V, Le Thi Huong D, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *J Rheumatol*. 1994;21:246-251.
103. Graham BS, Tucker WS Jr. Opportunistic infections in endogenous Cushing's syndrome. *Ann Intern Med*. 1984;101:334-338.
104. Abernathy-Carver KJ, Fan LL, Boguniewicz M, et al. *Legionella* and *Pneumocystis* pneumonias in asthmatic children on high doses of systemic steroids. *Pediatr Pulmonol*. 1994;18:135-138.
105. Limper AH, Hoyte JS, Standing JE. The role of alveolar macrophages in *Pneumocystis carinii* degradation and clearance from the lung. *J Clin Invest*. 1997;99:2110-2117.
106. Hanano R, Reifenberg K, Kaufmann SH. Activated pulmonary macrophages are insufficient for resistance against *Pneumocystis carinii*. *Infect Immun*. 1998;66:305-314.
107. Beck JM, Preston AM, Gyetko MR. Urokinase-type plasminogen activator in inflammatory cell recruitment and host defense against *Pneumocystis carinii* in mice. *Infect Immun*. 1999;67:879-884.
108. Fox D, Smulian AG. Plasminogen-binding activity of enolase in the opportunistic pathogen *Pneumocystis carinii*. *Med Mycol*. 2001;39:495-507.
109. Steele C, Marrero L, Swain S, et al. Alveolar macrophage-mediated killing of *Pneumocystis carinii* f. sp. muris involves molecular recognition by the Dectin-1 beta-glucan receptor. *J Exp Med*. 2003;198:1677-1688.
110. Zhang C, Wang SH, Liao CP, et al. Toll-like receptor 2 knockout reduces lung inflammation during *Pneumocystis* pneumonia but has no effect on phagocytosis of *Pneumocystis* organisms by alveolar macrophages. *J Eukaryot Microbiol*. 2006;53(Suppl 1):S132-S133.
111. Ding K, Shibui A, Wang Y, et al. Impaired recognition by Toll-like receptor 4 is responsible for exacerbated murine *Pneumocystis* pneumonia. *Microbes Infect*. 2005;7:195-203.
112. Laursen AL, Moller B, Rungby J, et al. *Pneumocystis carinii*-induced activation of the respiratory burst in human monocytes and macrophages. *Clin Exp Immunol*. 1994;98:196-202.
113. Vassallo R, Kottom TJ, Standing JE, et al. Vitronectin and fibronectin function as glucan-binding proteins augmenting macrophage responses to *Pneumocystis carinii*. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;25:203-211.
114. Vassallo R, Standing JE, Limper AH. Isolated *Pneumocystis carinii* cell wall glucan provokes lower respiratory tract inflammatory responses. *J Immunol*. 2000;164:3755-3763.
115. Lasbury ME, Merali S, Durant PJ, et al. Polyamine-mediated apoptosis of alveolar macrophages during *Pneumocystis* pneumonia. *J Biol Chem*. 2007;282:11009-11020.
116. Kandil O, Fishman JA, Koziel H, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection of human macrophages modulates the cytokine response to *Pneumocystis carinii*. *Infect Immun*. 1994;62:644-6450.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

117. Koziel H, Eichbaum Q, Kruskal BA, et al. Reduced binding and phagocytosis of *Pneumocystis carinii* by alveolar macrophages from persons infected with HIV-1 correlates with mannose receptor downregulation. *J Clin Invest*. 1998;102:1332-1344.
118. Fraser IP, Takahashi K, Koziel H, et al. *Pneumocystis carinii* enhances soluble mannose receptor production by macrophages. *Microbes Infect*. 2000;2:1305-1310.
119. Stehle SE, Rogers RA, Harmsen AG, et al. A soluble mannose receptor immunoadhesin enhances phagocytosis of *Pneumocystis carinii* by human polymorphonuclear leukocytes in vitro. *Scand J Immunol*. 2000;52:131-137.
120. Limper AH. Tumor necrosis factor alpha-mediated host defense against *Pneumocystis carinii*. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;16:110-111.
121. Chen W, Havell EA, Moldawer LL, et al. Interleukin 1: An important mediator of host resistance against *Pneumocystis carinii*. *J Exp Med*. 1992;176:713-718.
122. Chen W, Havell EA, Gigliotti F, et al. Interleukin-6 production in a murine model of *Pneumocystis carinii* pneumonia: Relation to resistance and inflammatory response. *Infect Immun*. 1993;61:97-102.
123. Beck JM, Liggitt HD, Brunette EN, et al. Reduction in intensity of *Pneumocystis carinii* pneumonia in mice by aerosol administration of gamma interferon. *Infect Immun*. 1991;59: 3859-3862.
124. Paine R 3rd, Preston AM, Wilcoxen S, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the innate immune response to *Pneumocystis carinii* pneumonia in mice. *J Immunol*. 2000;164:2602-2609.
125. Ruan S, McKinley L, Zheng M, et al. Interleukin-12 and host defense against murine *Pneumocystis* pneumonia. *Infect Immun*. 2008;76:2130-2137.
126. Rudner XL, Happel KI, Young EA, et al. Interleukin-23 (IL-23)–IL-17 cytokine axis in murine *Pneumocystis carinii* infection. *Infect Immun*. 2007;75:3055-3061.
127. Qureshi MH, Harmsen AG, Garvy BA. IL-10 modulates host responses and lung damage induced by *Pneumocystis carinii* infection. *J Immunol*. 2003;170:1002-1009.
128. Ieki R, Furuta T, Asano S, et al. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on *Pneumocystis carinii* infection in nude mice. *Jpn J Exp Med*. 1989;59:51-58.
129. Wright TW, Johnston CJ, Harmsen AG, et al. Analysis of cytokine mRNA profiles in the lungs of *Pneumocystis carinii*–infected mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;17: 491-500.
130. Perenboom RM, Sauerwein RW, Beckers P, et al. Cytokine profiles in bronchoalveolar lavage fluid and blood in HIV-seropositive patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Eur J Clin Invest*. 1997;27:333-339.
131. Perenboom RM, Beckers P, Van Der Meer JW, et al. Pro-inflammatory cytokines in lung and blood during steroid-induced *Pneumocystis carinii* pneumonia in rats. *J Leukoc Biol*. 1996;60:710-715.
132. Perenboom RM, van Schijndel AC, Beckers P, et al. Cytokine profiles in bronchoalveolar lavage fluid and blood in HIV-seronegative patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Eur J Clin Invest*. 1996;26:159-166.
133. Travis WD, Pittaluga S, Lipschik GY, et al. Atypical pathologic manifestations of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immune deficiency syndrome .Review of 123 lung biopsies from 76 patients with emphasis on cysts, vascular invasion, vasculitis, and granulomas. *Am J Surg Pathol*. 1990;14:615-625.
134. Benfield TL, Prento P, Junge J, et al. Alveolar damage in AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 1997;111: 1193-1199.
135. D'Angelo E, Calderini E, Robatto FM, et al. Lung and chest wall mechanics in patients with acquired immunodeficiency syndrome and severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Eur Respir J*. 1997;10:2343-2350.
136. Stansell JD, Hopewell PC. *Pneumocystis carinii* pneumonia: Risk factors, clinical presentation and natural history. In: Sattler FR, Walzer PD, editors. *Pneumocystis carinii*. London: Bailliere Tindall; 1995:449-459.
137. Wang Z, Foye A, Chang Y, et al. Inhibition of surfactant activity by *Pneumocystis carinii* organisms and components in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288: L1124-L1131.
138. Su TH, Natarajan V, Kachel DL, et al. Functional impairment of bronchoalveolar lavage phospholipids in early *Pneumocystis carinii* pneumonia in rats. *J Lab Clin Med*. 1996;127: 263-271.
139. Hoffman AG, Lawrence MG, Ognibene FP, et al. Reduction of pulmonary surfactant in patients with human immunodeficiency virus infection and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 1992;102:1730-1736.
140. Lipschik GY, Treml JF, Moore SD, et al. *Pneumocystis carinii* glycoprotein A inhibits surfactant phospholipid secretion by rat alveolar type II cells. *J Infect Dis*. 1998;177:182-187.
141. Sternberg RI, Whitsett JA, Hull WM, et al. *Pneumocystis carinii* alters surfactant protein A concentrations in bronchoalveolar lavage fluid. *J Lab Clin Med*. 1995;125:462-469.
142. Beers MF, Atochina EN, Preston AM, et al. Inhibition of lung surfactant protein B expression during *Pneumocystis carinii* pneumonia in mice. *J Lab Clin Med*. 1999;133:423-433.
143. Atochina EN, Beck JM, Scanlon ST, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia alters expression and distribution of lung collectins SP-A and SP-D. *J Lab Clin Med*. 2001;137:429-439.
144. Roths JB, Sidman CL. Both immunity and hyperresponsiveness to *Pneumocystis carinii* result from transfer of CD4+ but not CD89+ T cells into severe combined immunodeficiency mice. *J Clin Invest*. 1992;90:673-678.
145. Wright TW, Gigliotti F, Finkelstein JN, et al. Immune-mediated inflammation directly impairs pulmonary function, contributing to the pathogenesis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Clin Invest*. 1999;104:1307-1317.
146. Wright TW, Johnston CJ, Harmsen AG, et al. Chemokine gene expression during *Pneumocystis carinii*–driven pulmonary inflammation. *Infect Immun*. 1999;67:3452-3460.
147. Wright TW, Notter RH, Wang Z, et al. Pulmonary inflammation disrupts surfactant function during *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Infect Immun*. 2001;69:758-764.
148. Bhagwat SP, Gigliotti F, Xu H, et al. Contribution of T cell subsets to the pathophysiology of *Pneumocystis*-related immunorestitution disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291:L1256-L1266.
149. Hori S, Carvalho TL, Demengeot J. CD25+ CD4+ regulatory T cells suppress CD4+ T cell-mediated pulmonary hyperinflammation driven by *Pneumocystis carinii* in immunodeficient mice. *Eur J Immunol*. 2002;32:1282-1291.
150. Gigliotti F, Crow EL, Bhagwat SP, et al. Sensitized CD8+ T cells fail to control organism burden but accelerate the onset of lung injury during *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Infect Immun*. 2006;74:6310-6316.
151. Meissner NN, Lund FE, Han S, et al. CD8 T cell–mediated lung damage in response to the extracellular pathogen *Pneumocystis* is dependent on MHC class I expression by radiation-resistant lung cells. *J Immunol*. 2005;175:8271-8279.
152. McKinley L, Logar AJ, McAllister F, et al. Regulatory T cells dampen pulmonary inflammation and lung injury in an animal model of *Pneumocystis* pneumonia. *J Immunol*. 2006;177:6215-6226.
153. Swain SD, Meissner NN, Harmsen AG. CD8 T cells modulate CD4 T-cell and eosinophil-mediated pulmonary pathology in *Pneumocystis* pneumonia in B-cell–deficient mice. *Am J Pathol*. 2006;168:466-475.
154. Swain SD, Wright TW, Degel PM, et al. Neither neutrophils nor reactive oxygen species contribute to tissue damage during *Pneumocystis* pneumonia in mice. *Infect Immun*. 2004;72:5722-5732.
155. Thullen TD, Ashbaugh AD, Daly KR, et al. Sensitized splenocytes result in deleterious cytokine cascade and hyperinflammatory response in rats with *Pneumocystis* pneumonia despite the presence of corticosteroids. *Infect Immun*. 2004;72:757-765.
156. Mason GR, Hashimoto CH, Dickman PS, et al. Prognostic implications of bronchoalveolar lavage neutrophilia in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and AIDS. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:1336-1342.
157. Benfield TL, Vestbo J, Junge J, et al. Prognostic value of interleukin-8 in AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1058-1062.
158. Tachado SD, Zhang J, Zhu J, et al. *Pneumocystis*-mediated IL-8 release by macrophages requires coexpression of mannose receptors and TLR2. *J Leukoc Biol*. 2007;81:205-211.
159. Benfield TL, Kharazmi A, Larsen CG, et al. Neutrophil chemotactic activity in bronchoalveolar lavage fluid of patients with AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 1997;29:367-371.
160. Benfield TL, Lundgren B, Levine SJ, et al. The major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii* induces release and gene expression of interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha in monocytes. *Infect Immun*. 1997;65:4790-4794.
161. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis* Pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for *pneumocystis* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1990;323:1500-1504.
162. Benfield TL, van Steenwijk R, Nielsen TL, et al. Interleukin-8 and eicosanoid production in the lung during moderate to severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: A role of interleukin-8 in the pathogenesis of P. carinii pneumonia. *Respir Med*. 1995;89:285-290.
163. Huang ZB, Eden E. Effect of corticosteroids on IL1 beta and TNF alpha release by alveolar macrophages from patients with AIDS and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 1993;104:751-755.
164. Benfield TL, Schattenkerk JK, Hofmann B, et al. Differential effect on serum neopterin and serum beta 2-microglobulin is induced by treatment in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Infect Dis*. 1994;169:1170-1173.
165. Dichter JR, Lundgren JD, Nielsen TL, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients: Effect of steroid therapy on surfactant level. *Respir Med*. 1999;93:373-378.
166. Zar HJ. Pneumonia in HIV-infected and HIV-uninfected children in developing countries: epidemiology, clinical features, and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10: 176-182.
167. Huang L. Clinical Pesentation and Diagnosis of Pneumocystis pneumonia in HIV-infected Patients. In: Walzer PD, Cushion MT, editors. *Pneumocystis pneumonia*. New York: Marcell Dekker; 2005:349-406.
168. Haverkos HW. Assessment of therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. PCP Therapy Project Group. *Am J Med*. 1984;76:501-508.
169. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: A comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med*. 1984;100:663-671.
170. Chen HX, Ryan PA, Ferguson RP, et al. Characteristics of acquired immunodeficiency syndrome in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46:153-156.
171. Laing R, Brettle R, Leen C, Hulks G. Features and outcome of *Pneumocystis carinii* pneumonia according to risk category for HIV infection. *Scand J Infect Dis*. 1997;29:57-61.
172. Fahy JV, Chin DP, Schnapp LM, et al. Effect of aerosolized pentamidine prophylaxis on the clinical severity and diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:844-848.
173. Tumeh SS, Belville JS, Pugatch R, et al. Ga-67 scintigraphy and computed tomography in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A prospective comparison. *Clin Nucl Med*. 1992;17:387-394.
174. Goldenberg DM, Sharkey RM, Udem S, et al. Immunoscintigraphy of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *J Nucl Med*. 1994;35:1028-1034.
175. Benson CA, Spear J, Hines D, et al. Combined APACHE II score and serum lactate dehydrogenase as predictors of in-hospital mortality caused by first episode *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:319-323.
176. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:401-418.
177. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): Review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. 2007;4:9.
178. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis*. 2006;42:418-427.
179. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, et al. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2004;38: 1159-1166.
180. Takahashi T, Nakamura T, Iwamoto A. Reconstitution of immune responses to *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who receive highly active antiretroviral therapy. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 2002;112:59-67.
181. Gruden JF, Huang L, Turner J, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169: 967-975.
182. Huang L, Stansell J, Osmond D, et al. Performance of an algorithm to detect *Pneumocystis carinii* pneumonia in symptomatic HIV-infected persons .Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Chest*. 1999;115:1025-1032.
183. Montaner JS, Zala C. The role of the laboratory in the diagnosis and management of AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. In: Sattler FR, Walzer PD, editors. *Pneumocystis carinii*. London: Bailliere Tindall; 1995:471-485.
184. Kroe DM, Kirsch CM, Jensen WA. Diagnostic strategies for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Semin Respir Infect*. 1997;12:70-78.
185. Aslanzadeh J, Stelmach PS. Detection of *Pneumocystis carinii* with direct fluorescence antibody and calcofluor white stain. *Infection*. 1996;24:248-250.
186. Smulian AG, Linke MJ, Cushion MT, et al. Analysis of *Pneumocystis carinii* organism burden, viability and antigens in bronchoalveolar lavage fluid in AIDS patients with pneumocystosis: Correlation with disease severity. *AIDS*. 1994;8: 1555-1562.
187. Huggett JF, Taylor MS, Kocjan G, et al. Development and evaluation of a real-time PCR assay for detection of *Pneumocystis jirovecii* DNA in bronchoalveolar lavage fluid of HIV-infected patients. *Thorax*. 2008;63:154-159.
188. Robberts FJ, Liebowitz LD, Chalkley LJ. Polymerase chain reaction detection of *Pneumocystis jiroveci*: Evaluation of 9 assays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58:385-392.
189. Alvarez-Martinez MJ, Miro JM, Valls ME, et al. Sensitivity and specificity of nested and real-time PCR for the detection of *Pneumocystis jiroveci* in clinical specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;56:153-160.
190. Birriel JA Jr, Adams JA, Saldana MA, et al. Role of flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pediatric acquired immunodeficiency syndrome–related pulmonary disease. *Pediatrics*. 1991;87:897-899.
191. Helweg-Larsen J. *Pneumocystis jiroveci*. Applied molecular microbiology, epidemiology and diagnosis. *Dan Med Bull*. 2004;51:251-273.
192. Miller RF, Huang L. A need for standardized definitions for clinical studies of *Pneumocystis*. *J Eukaryot Microbiol*. 2006;53 (Suppl 1):S87-S88.
193. Cadranel J, Gillet-Juvin K, Antoine M, et al. Site-directed bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in HIV-infected patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1103-1106.
194. Huang L, Hecht FM, Stansell JD, et al. Suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia with a negative induced sputum examination. Is early bronchoscopy useful? *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1866-1871.
195. Skelly M, Hoffman J, Fabbri M, et al. *S*-Adenosylmethionine concentrations in diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet*. 2003;361:1267-1268.
196. Skelly MJ, Holzman RS, Merali S. *S*-Adenosylmethionine levels in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46: 467-471.

197. Kawagishi N, Miyagi S, Satoh K, et al. Usefulness of beta-D-glucan in diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia and monitoring its treatment in a living-donor liver-transplant recipient. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14:308-311.
198. Bennett CL, Curtis JR, Achenbach C, et al. U.S. hospital care for HIV-infected persons and the role of public, private, and Veterans Administration hospitals. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13:416-421.
199. Curtis JR, Ullman M, Collier AC, et al. Variations in medical care for HIV-related *Pneumocystis carinii* pneumonia: A comparison of process and outcome at two hospitals. *Chest*. 1997;112:398-405.
200. Masur H, Shelhamer J. Empiric outpatient management of HIV-related pneumonia: Economical or unwise? *Ann Intern Med*. 1996;124:451-453.
201. Glassroth J. Empiric diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Questions of accuracy and equity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1433-1434.
202. Parada JP, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. Relationship between health insurance and medical care for patients hospitalized with human immunodeficiency virus–related *Pneumocystis carinii* pneumonia, 1995-1997: Medicaid, bronchoscopy, and survival. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1549-1555.
203. Gracia JD, Miravitlles M, Mayordomo C, et al. Empiric treatments impair the diagnostic yield of BAL in HIV-positive patients. *Chest*. 1997;111:1180-1186.
204. Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, et al. Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: 1985-2006. *Clin Infect Dis*. 2008;46:625-633.
205. Benfield TL, Helweg-Larsen J, Bang D, et al. Prognostic markers of short-term mortality in AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 2001;119:844-851.
206. Miller RF, Allen E, Copas A, et al. Improved survival for HIV infected patients with severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is independent of highly active antiretroviral therapy. *Thorax*. 2006;61:716-721.
207. Dickson SJ, Batson S, Copas AJ, et al. Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax*. 2007;62:964-968.
208. Haverkos HW, Drotman DP. The epidemiology of the acquired immunodeficiency syndrome. *Diagn Immunol*. 1984;2:67-72.
209. Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, et al. Management and outcome patterns for adult Pneumocystis carinii pneumonia, 1985 to 1995: Comparison of HIV-associated cases to other immunocompromised states. *Chest*. 2000;118:704-711.
210. Keely SP, Stringer JR, Baughman RP, et al. Genetic variation among *Pneumocystis carinii* hominis isolates in recurrent pneumocystosis. *J Infect Dis*. 1995;172:595-598.
211. Dohn MN, Baughman RP, Vigdorth EM, et al. Equal survival rates for first, second, and third episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 1992;152:2465-2470.
212. Metersky ML, Colt HG, Olson LK, et al. AIDS-related spontaneous pneumothorax. Risk factors and treatment. *Chest*. 1995;108:946-951.
213. Larsen HH, Masur H, Kovacs JA. Current regimens for treatment and prophylaxis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. In: Walzer PD, Cushion MT, editors. *Pneumocystis pneumonia*. New York: Marcel Dekker; 2005:505-538.
214. Hughes WT, Feldman S, Chaudhary SC, et al. Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Pediatr*. 1978;92:285-291.
215. Wharton JM, Coleman DL, Wofsy CB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective randomized trial. *Ann Intern Med*. 1986;105:37-44.
216. Sattler FR, Cowan R, Nielsen DM, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective, noncrossover study. *Ann Intern Med*. 1988;109:280-287.
217. Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients: Results of a large prospective randomized treatment trial. *AIDS*. 1992;6:301-305.
218. Stein DS, Stevens RC. Treatment-associated toxicities: Incidence and mechanisms. In: Sattler FR, Walzer PD, editors. *Pneumocystis carinii*. London: Bailliere Tindall; 1995:505-530.
219. Carr A, Swanson C, Penny R, et al. Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and AIDS. *J Infect Dis*. 1993;167:180-185.
220. Veenstra J, Veugelers PJ, Keet IP, et al. Rapid disease progression in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals with adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 1997;24:936-941.
221. Velazquez H, Perazella MA, Wright FS, et al. Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Ann Intern Med*. 1993;119:296-301.
222. Joos B, Blaser J, Opravil M, et al. Monitoring of co-trimoxazole concentrations in serum during treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:2661-2666.
223. Caumes E, Roudier C, Rogeaux O, et al. Effect of corticosteroids on the incidence of adverse cutaneous reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole during treatment of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1994;18:319-323.
224. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus–infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis*. 2001;184:992-997.
225. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. *Ann Intern Med*. 1996;124:792-802.
226. Lee BL, Medina I, Benowitz NL, et al. Dapsone, trimethoprim, and sulfamethoxazole plasma levels during treatment of *Pneumocystis* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) .Evidence of drug interactions. *Ann Intern Med*. 1989;110:606-611.
227. Toma E, Fournier S, Dumont M, et al. Clindamycin/primaquine versus trimethoprim-sulfamethoxazole as primary therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS:a randomized, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis*. 1993;17:178-184.
228. Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med*. 1993;328:1521-1527.
229. Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. Atovaquone Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121:174-180.
230. Rosenberg DM, McCarthy W, Slavinsky J, et al. Atovaquone suspension for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *AIDS*. 2001;15:211-214.
231. Benfield T, Atzori C, Miller RF, et al. Second-line salvage treatment of AIDS-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a case series and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:63-67.
232. Smego RA Jr, Nagar S, Maloba B, et al. A meta-analysis of salvage therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001;161:1529-1533.
233. Black JR, Feinberg J, Murphy RL, et al. Clindamycin and primaquine therapy for mild-to-moderate episodes of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS: AIDS Clinical Trials Group 044. *Clin Infect Dis*. 1994;18:905-913.
234. Noskin GA, Murphy RL, Black JR, et al. Salvage therapy with clindamycin/primaquine for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1992;14:183-188.
235. Sattler FR, Jelliffe RW. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drug dosing in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. In: Walzer PD, editor. *Pneumocystis carinii* Pneumonia. New York: Marcel Dekker; 1994:467-486.
236. Comtois R, Pouliot J, Vinet B, et al. Higher pentamidine levels in AIDS patients with hypoglycemia and azotemia during treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:740-744.
237. Lidman C, Bronner U, Gustafsson LL, et al. Plasma pentamidine concentrations vary between individuals with *Pneumocystis carinii* pneumonia and the drug is actively secreted by the kidney. *J Antimicrob Chemother*. 1994;33:803-810.
238. Kleyman TR, Roberts C, Ling BN. A mechanism for pentamidine-induced hyperkalemia: Inhibition of distal nephron sodium transport. *Ann Intern Med*. 1995;122:103-106.
239. Sattler FR, Frame P, Davis R, et al. Trimetrexate with leucovorin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for moderate to severe episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: A prospective, controlled multicenter investigation of the AIDS Clinical Trials Group Protocol 029/031. *J Infect Dis*. 1994;170:165-172.
240. Walmsley S, Levinton C, Brunton J, et al. A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial of adjunctive corticosteroids in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia complicating the acquired immune deficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;8:348-357.
241. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD006150.
242. Bozzette SA, Morton SC. Reconsidering the use of adjunctive corticosteroids in Pneumocystis pneumonia? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;8:345-347.
243. Kazanjian P, Armstrong W, Hossler PA, et al. *Pneumocystis carinii* mutations are associated with duration of sulfa or sulfone prophylaxis exposure in AIDS patients. *J Infect Dis*. 2000;182:551-557.
244. Stein CR, Poole C, Kazanjian P, et al. Sulfa use, dihydropteroate synthase mutations, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1760-1765.
245. Crothers K, Beard CB, Turner J, et al. Severity and outcome of HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia containing *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase gene mutations. *AIDS*. 2005;19:801-805.
246. Valerio A, Tronconi E, Mazza F, et al. Genotyping of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in Italian AIDS patients . Clinical outcome is influenced by dihydropteroate synthase and not by internal transcribed spacer genotype. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:521-528.
247. Alvarez-Martinez MJ, Moreno A, Miró JM, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Spanish HIV-infected patients in the combined antiretroviral therapy era: Prevalence of dihydropteroate synthase mutations and prognostic factors of mortality. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:34-43.
248. Kazanjian P, Armstrong W, Hossler PA, et al. *Pneumocystis carinii* cytochrome b mutations are associated with atovaquone exposure in patients with AIDS. *J Infect Dis*. 2001;183:819-822.
249. Utili R, Durante-Mangoni E, Basilico C, et al. Efficacy of caspofungin addition to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for severe pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2007;84:685-688.
250. Kamboj M, Weinstock D, Sepkowitz KA. Progression of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients receiving echinocandin therapy. *Clin Infect Dis*. 2006;43:e92-e94.
251. Waters L, Nelson M. The use of caspofungin in HIV-infected individuals. *Expert Opin Invest Drugs*. 2007;16:899-908.
252. Hof H, Schnulle P. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in a patient with Wegener's granulomatosis treated efficiently with caspofungin. *Mycoses*. 2008;51(Suppl 1):65-67.
253. Hughes WT, Sillos EM, LaFon S, et al. Effects of aerosolized synthetic surfactant, atovaquone, and the combination of these on murine *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Infect Dis*. 1998;177:1046-1056.
254. Creery WD, Hashmi A, Hutchison JS, et al. Surfactant therapy improves pulmonary function in infants with *Pneumocystis carinii* pneumonia and acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24:370-373.
255. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(RR04):1-198.
256. Freedberg KA, Scharfstein JA, Seage GR 3rd, et al. The cost-effectiveness of preventing AIDS-related opportunistic infections. *JAMA*. 1998;279:130-136.
257. Saah AJ, Hoover DR, Peng Y, et al. Predictors for failure of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. *JAMA*. 1995;273:1197-11202.
258. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1995;332:693-699.
259. Sepkowitz KA. Effect of prophylaxis on the clinical manifestations of AIDS-related opportunistic infections. *Clin Infect Dis*. 1998;26:806-810.
260. Green H, Paul M, Vidal L, et al. Prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:1052-1059.
261. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD005590.
262. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions: Preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. *Am J Infect Control*. 2007;35(Suppl 2):S65-S164.
263. Kuramochi T, Hioki K, Ito M. *Pneumocystis carinii* cysts are susceptible to inactivation by chemical disinfectants. *Exp Anim*. 1997;46:241-245.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

271 Microsporidiosis

LOUIS M. WEISS

Los microsporidios son un grupo de parásitos eucariotas intracelulares obligados que se reconocieron por primera vez hace casi 150 años a raíz de la descripción de *Nosema bombycis,* un parásito de los gusanos de seda que provoca en estos insectos tan importantes desde el punto de vista económico la enfermedad denominada pebrina. Sprague elevó la clase u orden Microsporidia a la categoría de filo Microspora en 1977[1]. En 1998, Sprague y Becnel sugirieron que el nombre del filo debería ser Microsporidia, un término más adecuado[2].

Históricamente los microsporidios se han considerado protozoos «primitivos», pero los análisis filogenéticos moleculares han dem ostrado que no son organismos primitivos sino degenerados, relacionados con los hongos y no con otros protozoos. Esta filogenia molecular también ha conducido al reconocimiento de que la filogenia tradicional basada en observaciones estructurales puede no reflejar la verdadera relación que existe entre las distintas especies y géneros de microsporidios.

Los microsporidios pueden infectar prácticamente a cualquier tipo de animal, incluso a otros protistas. Son parásitos importantes en la agricultura, ya que afectan a insectos, peces, roedores de laboratorio, conejos, animales con pelo y primates y también se han descrito en perros y pájaros utilizados como mascotas domésticas[3,4]. Algunas especies de microsporidios han servido como pesticidas para el control biológico de especies destructivas, como saltamontes y langostas[5]. Dentro del huésped, la mayoría de estos microorganismos infecta el tracto digestivo, aunque también pueden afectar a los sistemas reproductor, respiratorio, muscular, excretor y nervioso[6]. Se reconocieron en muestras tisulares de mamífero por primera vez hace más de 75 años[7], pero hasta 1959 no se sospechó que podían provocar enfermedad en el ser humano[8], cuando se encontraron en un niño afectado de encefalitis. Estos microorganismos producen principalmente infecciones zoonóticas, de transmisión hídrica o ambas. En el huésped inmunodeprimido (p. ej., pacientes tratados con fármacos inmunosupresores o infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], especialmente en fases avanzadas de la enfermedad), los microsporidios pueden dar lugar a cuadros clínicos diferentes. En 1985 se comunicaron los primeros casos de síndromes diarreicos asociados con microsporidiosis e infección por VIH[9], y a partir de 1990 aumentó rápidamente el número de artículos que describían enfermedades en el ser humano por este parásito. Además del tracto gastrointestinal, se sabe que el microsporidio puede infectar prácticamente cualquier órgano o sistema; de hecho, existen numerosos ejemplos en la literatura de casos con encefalitis, infección ocular, sinusitis, miositis o infecciones diseminadas. Estos microorganismos también se han encontrado en individuos inmunocompetentes.

El filo Microsporidia (Microspora) comprende más de 1.000 especies distribuidas en más de 150 géneros, algunos de los cuales se han implicado en distintas enfermedades humanas (tabla 271-1)[3,10]: *Nosema* (*N. corneum,* ahora denominada *Vittaforma corneae*[11]; *N. algerae,* reclasificada inicialmente como *Brachiola algerae*[12] y ahora como *Anncaliia algerae*[13]) *Pleistophora, Encephalitozoon, Enterocytozoon*[9], *Septata*[14] (reclasificada como *Encephalitozoon*[15]), *Trachipleistophora*[16,17], *Brachiola*[12] y *Microsporidium*[3]. *Encefalitozoon hellem (E. hellem)* se ha asociado a queratoconjuntivitis superficial, sinusitis, enfermedad respiratoria, abscesos prostáticos e infección diseminada[3,6,18]. *Encephlitozoon cuniculi (E. cuniculi)* con hepatitis, encefalitis y enfermedad diseminida[19-21]. *Encephalitozoon (Septata) intestinalis* con diarrea, infección diseminada y queratoconjuntivitis superficial[14,22,23]. *Nosema, Vittaforma* y *Microsporidium* se han relacionado con queratitis estromales postraumáticas en el huésped inmunocompetente[18,24]. *Pleistophora, Anncaliia* y *Trachipleistophora* con miositis[16,25-27]. Esta última se ha asociado también con encefalitis, queratitis y enfermedad diseminada[17,28]. *Enterocytozoon bieneusi (E. bieneusi)* se describió por primera vez en el ser humano[9] y se asocia a malabsorción, diarrea y colangitis[29,30].

Características generales

Los microsporidios son microorganismos eucariotas que poseen un núcleo con una envoltura nuclear, un sistema de membranas intracitoplásmico, separación de cromosomas por husos mitóticos y un aparato de Golgi[31]. Además, el microsporidio *Trachipleistophora hominis* posee una organela mitocondrial vestigial[32]. Presentan una distribución universal en el medio y pueden infectar a casi todos los tipos de animales (vertebrados e invertebrados)[3,6,10]. Forman unas esporas unicelulares características resistentes al medio ambiente (fig. 271-1), de forma y tamaño diferentes según la especie, que pueden llegar a medir 12 µm, pero las de las especies que infectan a los seres humanos son de unos 1,0-1,3 × 1,5-4,0 µm de tamaño y tienen forma ovoidea. La estructura de la espora depende del tipo de microsporidio[33] y posee una envoltura formada por una exospora electrodensa proteinácea, una endospora electroluminiscente que contiene quitina y proteínas y una membrana interna o plasmalema[34]. Las proteínas que constituyen el revestimiento de la espora poseen dominios de adhesión que facilitan la unión de las esporas de los microsporidios a la superficie celular o al moco del tracto digestivo antes de su germinación[35]. Una característica definitoria de todos los microsporidios es la presencia de un aparato de extrusión que consiste en un tubo polar adherido al interior del extremo anterior de la espora mediante un disco de anclaje y que, según las especies, forma desde 4 hasta aproximadamente 30 vueltas en espiral alrededor del esporoplasma en la espora. Los estudios proteómicos y genéticos han definido algunas de las proteínas del tubo polar y de la pared de la espora[36], así como la presencia de *O*-manosilación en dichas proteínas[37,38]. Durante la germinación, el tubo polar se da la vuelta rápidamente formando un tubo hueco que pone en contacto al esporoplasma con la célula huésped (fig. 271-2), de manera que sirve de puente para que el esporoplasma pueda penetrar en la célula huésped. No se conoce el mecanismo por el que interaccionan el tubo polar y la membrana de la célula huésped, pero posiblemente requiere la participación de proteínas celulares como la actina[39]. Es posible que el esporoplasma interactúe con la membrana celular a medida que emerge desde el tubo polar. Si una célula huésped fagocita una espora, la germinación ocurre dentro de la vacuola fagocítica de forma que el tubo polar perfora su membrana y distribuye el esporoplasma por el citoplasma de la célula huésped. Todo el proceso de germinación y formación del tubo polar inocula el esporoplasma dentro de la célula huésped, igual que lo haría una aguja hipodérmica[40,41].

Las condiciones que estimulan la germinación varían ampliamente según la especie, lo que posiblemente refleja una adaptación de los microorganismos al huésped y a la influencia de las condiciones ambientales[42,43] (revisado por Keohane y Weiss[44]). Estas condiciones que favorecen la germinación de esporas son los cambios de pH, una deshidratación seguida de rehidratación, la presencia de diferentes aniones o cationes, mucinas o polianiones, agua oxigenada, radiación ultravioleta y el ionóforo del calcio A23187. Los factores que pueden inhibir esta germinación de la espora son el cloruro de magnesio, el cloruro de amonio, concentraciones de sal bajas, el fluoruro de sodio, la luz ultravioleta, unas temperaturas por encima de los 40 °C, los antagonistas de los canales del calcio, los inhibidores de la calmodulina, la citocalasina D, la demeclociclina y el itraconazol. Independientemente del estímulo necesario para su activación, la mayoría de los microsporidios parecen responder de la misma manera al estímulo, aumentando la presión osmótica en el interior de la espora, lo que provoca la entrada de agua dentro de ésta, acompañada de hinchazón de los esporoplastos y las vacuolas posteriores antes de que se exteriorice el contenido de la espora. En el caso de *A. (N.) algerae,* se cree que la activación pone en contacto la trehalosa con la enzima trehalasa, lo cual provoca el aumento de la presión osmótica[45,46]. Las descargas que se producen

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 271-1 Microsporidios identificados como patógenos en los seres humanos

Género y especies	*Infecciones comunicadas*	*Huéspedes animales*‡
Encephalitozoon		
*E. cuniculi**	Hepatitis, peritonitis, encefalitis†, uretritis, prostatitis, nefritis, sinusitis, queratoconjuntivitis, cistitis, diarrea†, celulitis, infección diseminada	Mamíferos (conejos, roedores, carnívoros, primates)
*E. hellem**	Queratoconjuntivitis, sinusitis, neumonitis, nefritis, prostatitis, uretritis, cistitis, diarrea, infección diseminada	Pájaros psitácidos (loros, cotorras, periquitos) y de otros tipos (avestruz, colibrí, pinzones)
*E. intestinalis**	Diarrea†, perforación intestinal, colangitis, nefritis, queratoconjuntivitis	Mamíferos (burros, perros, cerdos, vacas, cabras, primates)
Enterocytozoon bieneusi	Diarrea†, síndrome caquéctico, colangitis, rinitis, bronquitis	Mamíferos (cerdos, primates, vacas, perros, gatos), pájaros (gallinas)
Trachipleistophora		
*T. hominis**	Miositis, queratoconjuntivitis, sinusitis	Ninguno
T. anthropopthera	Encefalitis, infección diseminada, queratitis	Ninguno
Pleistophora		
P. ronneafiei	Miositis	Ninguno
Pleistophora sp.	Miositis†	Peces
Annicaliia		
A. vesicularum	Miositis	Ninguno
A. algerae§	Queratoconjuntivitis, miositis, infección cutánea	Mosquitos
A. connori	Infección diseminada	Ninguno
Nosema		
N. ocularum	Queratoconjuntivitis†	Ninguno
Vittaforma corneae§	Queratoconjuntivitis†, infección del tracto urinario	Ninguno
Microsporidium		
M. africanus	Úlcera corneal†	Ninguno
M. ceylonesis	Úlcera corneal†	Ninguno

*El microorganismo puede crecer en cultivo tisular.
†Casos publicados en huéspedes inmunocompetentes.
‡Animales en los que se ha detectado el microorganismo, aparte de los seres humanos.
§Denominado antiguamente *Brachiola* y *Nosema*[12,13].

a través del tubo polar por el polo anterior de la espora son unas reacciones explosivas que ocurren en menos de dos segundos y se cree que esto forma un tubo hueco por un proceso de eversión similar al que ocurre al dar la vuelta al dedo de un guante[40].

Los microsporidios presentan una serie de características inusuales para un organismo eucariota. Poseen ribosomas con un tamaño más próximo al de los procariotas[47], sin subunidad 5,8S pero con secuencias en la subunidad 23S homólogas a las de la región 5,8S[48]. Se ha podido secuenciar el ARNr de la subunidad pequeña del ribosoma en algunos microsporidios y se ha visto que es significativamente más corto que el de esta misma subunidad en procariotas y eucariotas[49,50]. Los genes de este ARNr están situados en una zona subtelomérica de cada cromosoma de *E. cuniculi*[51,52] y no poseen la zona de unión a la paramomicina que presentan los protozoos y animales[53]. Se ha determinado el cariotipo de algunos miembros del filo Microsporidia mediante electroforesis de campo de pulsos y se ha visto que el tamaño genómico varía entre 2,3 y 19,5 Mb[54]. El tamaño genómico en Encephalitozoonidae es menor de 3,0 Mb, convirtiéndolo en uno de los genomas nucleares eucariotas más pequeños conocidos hasta la fecha. Prácticamente no hay intrones en el genoma compacto de *E. cuniculi*, la densidad génica es alta y las proteínas son más cortas que los genes correspondientes en *Saccharomyces cerevisiae*. Parece haber un grado alto de conservación génica entre los microsporidios[55]. Los datos genómicos de los microsporidios están disponibles en el BioHealthBase Bioinformatics Resource Center (http://www.biohealthbase.org). El análisis cromosómico de *E. cuniculi* sugiere que es diploide[56]. Se han determinado los cariotipos de unos pocos microsporidios mediante electroforesis de campo pulsado. En los microsporidios, el ARNr de la subunidad pequeña del ribosoma (ARNr 16S) es muy diferente al de las mismas subunidades de otros eucariotas y los genes del ARNr de estos microorganismos son significativamente más cortos que los de eucariotas y procariotas[57]. Se han utilizado datos de las secuencias de ARNr de los microsporidios para desarrollar cebadores para el diagnóstico mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y para estudiar las relaciones filogenéticas[58,59] (revisado por Weiss y Vossbrinck[50]).

La clonación de genes de ARNr se ha utilizado para desarrollar una filogenia molecular de los microsporidios. Esto ha aportado nuevos datos para asignar cada microsporidio a un género determinado y permite diferenciar distintas especies que pueden ser morfológicamente similares. El análisis de los genes de ARNr de algunos microsporidios resalta la naturaleza polifilética de estos microorganismos y pone en duda la utilidad de usar una única característica a la hora de desarrollar grupos taxonómicamente superiores. Por ejemplo, *E. hellem* y *E. cuniculi* son indistinguibles desde el punto de vista ultraestructural y *E. intestinalis* posee una característica matriz extracelular que rodea los esporoblastos y las esporas; sin embargo, partiendo del

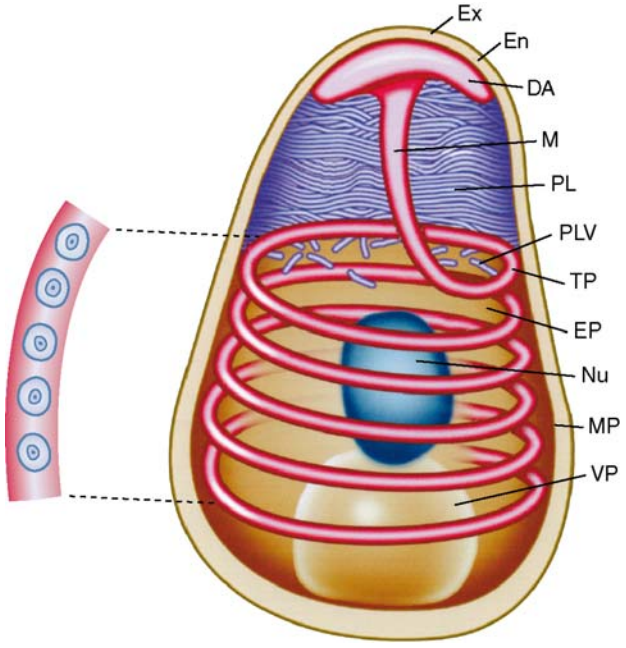


Figura 271-1 Estructura de una espora de microsporidio. Según la especie, el tamaño de la espora puede variar entre 1 y 10 µm y el número de vueltas espirales del tubo polar, entre unas pocas y más de 30. El aparato de extrusión consiste en un tubo polar (TP), un polaroplasto vesiculotubular (PLV), un polaroplasto lamelar (PL), un disco de anclaje (DA) y un manubrio (M). Esta organela es característica de los microsporidios. Se muestra una sección transversal de la espiral del tubo polar (cinco espirales en esta espora) en la que se observan las diversas capas concéntricas de densidades electrónicas diferentes y un núcleo electrodenso presente en dichos cortes transversales. El núcleo (Nu) puede ser único (como es el caso de *Encephalitozoon* spp.) o formar una pareja de núcleos abultados denominada diplokarion (como ocurre en *Nosema* spp.). La endospora (En) es una región interna electroluminiscente más gruesa, mientras que la exospora (Ex) es más externa y electrodensa. La membrana plasmática (MP) separa la envoltura de la espora del esporoplasma (EP), que contiene ribosomas dispuestos a lo largo de un eje espiral. La vacuola posterior (VP) es una estructura limitada por una membrana. (*Reproducida con autorización de Wittner M, Weiss LM, eds.* The Microsporidia and Microsporidiosis. *Washington, DC: ASM Press; 1999:199.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

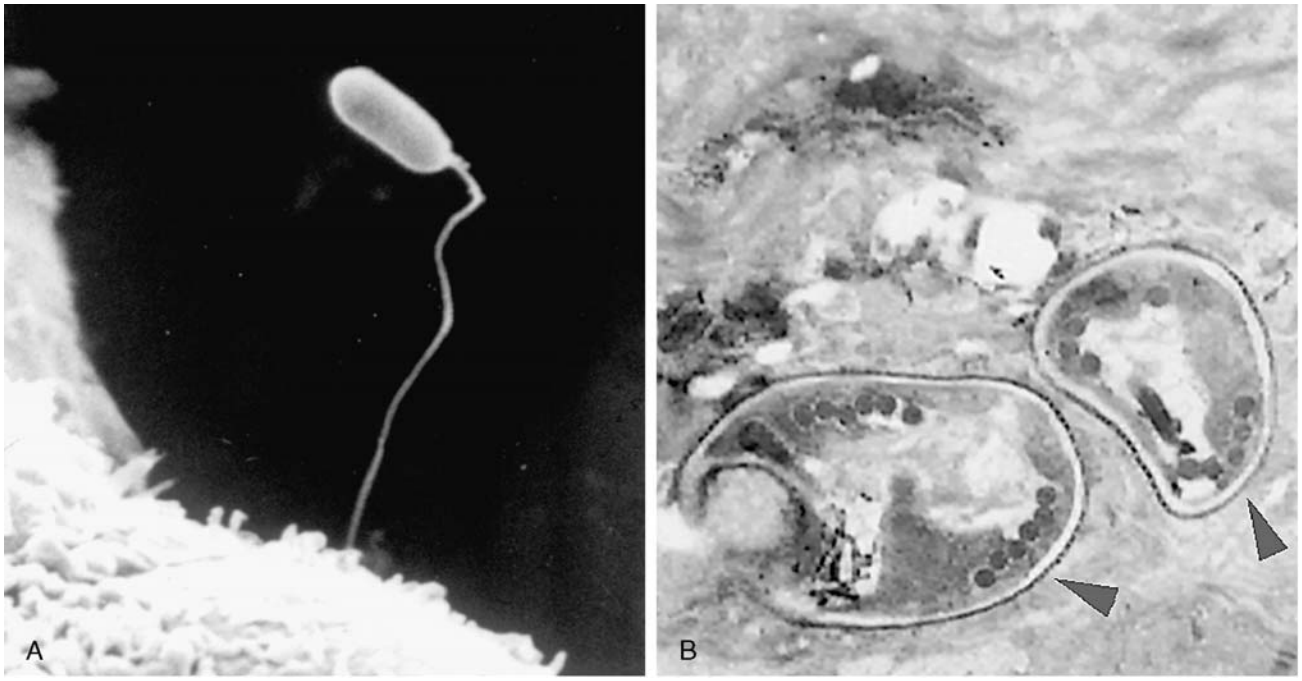


Figura 271-2 Tubo polar de un microsporidio. A, Microfotografía electrónica de un cultivo tisular que muestra *Encephalitozoon intestinalis* invadiendo células Vero in vitro. **B,** Microfotografía de transmisión electrónica de un raspado conjuntival que muestra microsporidios *(Encephalitozoon hellem).* Las flechas señalan esporas de pared gruesa con un núcleo único y cinco o seis vueltas helicoidales de los tubos polares. (***A** reproducida con autorización de Kock NP.* Diagnosis of Human Pathogenic Microsporidia. *Dissertation, Berhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburgo, Alemania. Con autorización de N.P. Koch, C. Schmertz y J. Schottelius.*)

análisis de ARNr, las dos últimas especies son mucho más parecidas entre sí que la primera[60].

Las relaciones moleculares también pueden ayudar a identificar el reservorio en el medio ambiente de los microsporidios que infectan al hombre. Se ha aislado *E. cuniculi* en varias especies animales y se han diferenciado en función del número de repeticiones de tetranucleótidos (ʒ-GTTTʒ) en la región intergenética espaciadora de sus genes ARNr[61]. También se han encontrado diferencias en esta zona del gen ARNr en el caso de *E. bieneusi* y se han usado para identificar cepas asociadas a determinados animales y ambientes[62]. En la actualidad, todas las cepas diferentes que se han identificado en el interior de una especie de animales consideran la misma especie de microsporidio; sin embargo, es posible que haya más de una especie de *Enterocytozoon* en sus huéspedes mamíferos y aviares.

Filogenia de los microsporidios

Actualmente los microsporidios se clasifican por sus características ultraestructurales, como el tamaño y la morfología de las esporas, el número de vueltas helicoidales del tubo polar, el ciclo vital de desarrollo y la relación entre huésped y parásito (v. fig. 271-2). Tuzet y cols.[63], Sprague[1], Larsson[64], Issi[65], Weiser[66] y Sprague y cols.[10] han desarrollado visiones generales de la historia y han descrito las características estructurales, ultraestructurales y las diferencias entre los ciclos vitales de los distintos integrantes del filo Microsporidia. Este tipo se puede dividir en tres grandes grupos:

1. Los «primitivos» (Metchnikovellidae) hiperparásitos de los gregarinas en anélidos, que pueden diferenciarse porque poseen un rudimentario filamento polar y su espora no tiene polaroplasto.
2. Los Chytridopsidae, Hesseidsae y Burkeidae, que serían los «intermedios» y poseen un filamento polar corto y un mínimo desarrollo del polaroplasto y la endospora.
3. Los microsporidios «mayores», que poseen un filamento polar bien desarrollado, un polaroplasto y una vacuola posterior.

Las diferencias existentes entre las clasificaciones modernas de los microsporidios se basan en las características utilizadas para dividir el tercer grupo en varios subgrupos. Sin embargo, el análisis molecular de los genes de ARNr ha comenzado a alterar este sistema de clasificación[50,67]. Para determinar las relaciones filogenéticas entre los microsporidios que infectan al ser humano se han empleado, entre otras, las diferencias antigénicas demostrables por electroforesis en gel de dodecilsulfato poliacrilamida de sodio o técnicas de inmunotransferencia[15,68].

Las características generales del ciclo vital son las siguientes:

1. Las esporas se ingieren o inhalan y luego germinan, extendiendo el tubo polar que inyecta el esporoplasma en el interior de la célula huésped.
2. A continuación comienza la merogonia, durante la cual el esporoplasma inyectado evoluciona hacia meronte (la etapa proliferativa), que se multiplica, según las especies, por fisión binaria o múltiple, formando así plasmodios multinucleados.
3. La siguiente etapa es la de esporogonia, durante la cual las membranas celulares de los merontes van engrosando para formar los esporontes.

Después de varias divisiones los esporontes se convierten en esporoblastos, que siguen su evolución hasta formar esporas maduras sin nuevas divisiones. Cuando la célula huésped está llena de esporas maduras se va distendiendo hasta que se rompe, liberándolas al medio y completando así el ciclo vital. La combinación de divisiones durante la merogonía y esporogonia produce un gran número de esporas a partir de una única infección, lo que refleja el enorme potencial reproductivo de estos microorganismos.

Los resultados del análisis filogenético molecular indican que los microsporidios están relacionados con los hongos y no son eucariotas primitivos[69-71]. Esta idea de la relación con los hongos y que no fueran eucariotas primitivos ya se sugirió en 1994, cuando se analizó la secuencia de la β-tubulina[72]. Keeling y Doolittle obtuvieron resultados similares analizando la α-tubulina de tres especies de microsporidios *(Encephalitozoon hellem, Nosema locustae, Spraguea lophii)* y la β-tubulina del *Encephalitozoon hellem*[73]. El análisis del gen de la proteína de choque térmico *(hsp70)* en *Nosema locustae, Vairimorpha necatrix, E. cuniculi, Nosema locustae* y *E. hellem* ha confirmado esta relación[74-77]. El análisis comparativo del gen de la subunidad mayor de la ARN polimerasa II *(RPB1)* apuntó a una filogenia similar a la determinada por el análisis de los genes de la *hsp70* y de la β-tubulina.

Otras pruebas de la relación entre los microsporidios y los hongos son:

1. Los genes de *E. cuniculi* que codifican la timidilato sintasa y la dihidrofolato reductasa están separados[78].
2. El gen de los microsporidios que codifica el ARNr de la subunidad menor no posee una zona de unión a la paramomicina, al igual que ocurre en los hongos[79].
3. La secuencia EF-1α del microsporidio *Glugea plecoglossi* posee una inserción que sólo aparece en hongos y animales, no en los protozoos[79,80].
4. Existen similitudes entre las mitosis (p. ej., mitosis cerrada y cuerpos fusiformes polares[81]) y meiosis[82] de los microsporidios y los hongos.
5. Los microsporidios contienen quitina en la pared de sus esporas y almacenan trehalosa, al igual que los hongos.
6. El análisis de las secuencias de la ARNt glutamil sintetasa, ARNt seril sintetasa, ATP-asa vacuolar, proteína de unión a la caja TATA, factor de iniciación de la transcripción IIB, subunidad A de la ATP-asa vacuolar, la proteína de unión al trifosfato de guanosina (GPT) y el factor de transcripción IIB[83,84] respalda la relación entre los microsporidios y los hongos.
7. El análisis del genoma de *E. cuniculi* demuestra que muchas de sus proteínas son muy parecidas a sus homólogas fúngicas[84].
8. El hecho de que *E. cuniculi* posea las principales enzimas necesarias para la síntesis y degradación de la trehalosa confirma que este disacárido puede ser la reserva de hidratos de carbono principal para los microsporidios, al igual que ocurre con muchos tipos de hongos.

Los análisis de las rutas de glucosilación sugieren que la *O*-manosilación (glucosilación con manosa asociada al *O*) que puede observarse en los hongos, también ocurre en los microsporidios. Los datos sugieren que esta reacción ocurre en la proteína mayor del tubo polar PTP1[37]. Keeling[85], en un análisis de los datos sobre la β-tubulina que incluía a más especies de microsporidios y más tipos de hongos, sugería que los microsporidios pueden ser un grupo hermano de los Zygomycota.

Epidemiología

En la superficie del agua pueden encontrarse habitualmente esporas de microsporidios y se han descubierto microsporidios patógenos para el hombre en las reservas municipales de agua, en los efluentes terciarios de aguas residuales y en el agua de pozos[86-89]. Es posible que muchos de los microsporidios sean patógenos con transmisión hídrica; el contacto con el agua ha resultado ser un factor de riesgo independiente para sufrir microsporidiosis en algunos estudios[90,91] pero no en otros[92,93]. Las esporas de *E. cuniculi* son viables durante 6 días cuando están en agua y durante 4 semanas en medio seco a 22 °C, mientras que las de *Nosema bombycis* pueden permanecer viables durante 10 años en agua destilada[94]. La mayoría de las infecciones se transmiten por la ingesta oral de las esporas, de manera que la infección primaria afecta al tracto gastrointestinal. En muchos líquidos orgánicos pueden encontrarse esporas con capacidad infectiva (p. ej., en heces, orina y secreciones respiratorias) durante el tiempo de la infección, lo que sugiere que es posible una transmisión de persona a persona y que la infección ocular puede aparecer por autoinoculación externa a través de los dedos contaminados[96]. En los conejos la infección por *E. cuniculi* se puede transmitir por vía rectal, lo que sugiere la posibilidad de que también exista una transmisión sexual[97]. Se ha detectado *E. hellem* en la mucosa respiratoria, la próstata y el tracto urogenital de algunos pacientes, lo cual favorece la posible existencia de una transmisión respiratoria y sexual en el hombre[98,99]. La hipótesis de la transmisión persona a persona se ve apoyada por el hecho de que aparezcan infecciones concurrentes en varones homosexuales que conviven juntos[100]. Se ha demostrado la transmisión congénita de *E. cuniculi* en conejos, ratones, perros, caballos, alpacas, zorros y monos-ardilla, pero no se han detectado casos en humanos[101].

Es posible que muchas de las microsporidiosis sean infecciones zoonóticas que afectan al hombre (v. tabla 271-1)[102]. Los microsporidios del género *Encephalitozoon* son parásitos de mamíferos y pájaros con una gran distribución y la aparición de casos de infección en personas se ha asociado con la exposición a ganado, aves de corral y mascotas[103]. Se han descrito infecciones por *E. hellem* en periquitos y cotorras[4], y se ha comunicado un caso de infección por esta especie en un paciente que tenía dos cotorras[104]. Hasta el 30% de los perros acogidos en refugios de animales pueden excretar microsporidios en las heces. En una encuesta epidemiológica realizada en México se encontraron microsporidios del género *Encephalitozoon* en las heces de muchos animales[90]. *Enterocytozoon bieneusi* también presenta una distribución amplia y se ha detectado en numerosos mamíferos como cerdos[105], perros[106], gallinas[107], palomas[108], alcones y macacos de India infectados con el virus de la inmunodeficiencia de simios (VIS)[109]. Hay un caso documentado de transmisión de *E. bieneusi* entre un niño y un cobaya[110]. Los Enterocytozoonidae como *Nucleospora* (antes *Enterocytozoon*) *salmonis* son patógenos que aparecen en el pescado. Se cree que la infección por *Nosema* y *Vittaforma* es secundaria a la inoculación traumática en la córnea de esporas ambientales por insectos patógenos[11,24,111].

A pesar de que antes se creía que no eran frecuentes, actualmente se sabe que los microsporidios son patógenos entéricos habituales que provocan infecciones asintomáticas o que se resuelven por sí solas en el huésped sano[103,112]. Se han detectado casos de microsporidiosis en todos los continentes, excepto en la Antártida[100,113-119]. Los estudios en busca de patógenos llevados a cabo en muestras de heces en África, Asia, Sudamérica y Centroamérica han demostrado que muchas veces se pueden encontrar microsporidios si se realiza un examen cuidadoso de las heces. En el huésped inmunocompetente, la mayoría de los casos comunicados se manifiesta como una diarrea autolimitada. Se trata de casos de infección por *E. bieneusi*[87,115,120-127] y por *E. intestinalis*[128] en residentes y viajeros de países tropicales. Por el contrario, en el huésped inmunodeprimido (p. ej., los que sufren el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA] o los sometidos a trasplante), la mayoría de los casos cursa con una diarrea que determina un síndrome caquéctico y una infección diseminada. Se han comunicado casos de infección por *E. bieneusi* en pacientes sometidos a trasplante hepático o cardiopulmonar, y por *Encephalitozoon* spp. en trasplantados renales, pancreáticos, hepáticos o de médula ósea[129-136]. Se conoce al menos un caso de queratoconjuntivitis crónica bilateral por *Encephalitozoon* sp. en un paciente en tratamiento con prednisona (20 mg/día)[137].

Los índices de prevalencia en los 25 estudios realizados a pacientes con infección por el VIH antes de la generalización del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA;1989-1998) variaban entre un 2% y un 70%, según los síntomas de la población estudiada y el método diagnóstico empleado[6,100,103,113,119,138-143]. Estos trabajos sugieren que los pacientes inmunodeprimidos pueden ser portadores asintomáticos y que pueden aparecer coinfecciones con otros microsporidios u otros patógenos entéricos. En estos estudios de prevalencia no se encontró ninguna tendencia en cuanto al país de origen ni otras características demográficas de los pacientes. Una vez combinados los datos, se identificaron 375 infecciones por *E. bieneusi* entre 2.400 pacientes con diarrea crónica, lo que supone una prevalencia del 15% en esta población. Es evidente que desde la instauración del TARGA, y gracias a la recuperación inmunológica que aporta, ha descendido mucho el número de diarreas entre los pacientes con SIDA y también la incidencia de microsporidiosis. Basándonos en estos estudios se puede afirmar que la hipótesis de los microsporidios como factores etiológicos del síndrome diarreico cumple las condiciones de fuerza de la asociación, coherencia y reproducibilidad. Otra prueba de la relación entre estos parásitos y la diarrea es la eficacia del albendazol en el tratamiento de la infección, que cura la diarrea al mismo tiempo que elimina los *E. intestinalis* por las heces de los pacientes infectados[144]. El tratamiento con fumagilina tiene el mismo efecto en los infectados por *E. bieneusi*[145,146].

Diversas encuestas serológicas realizadas en seres humanos han demostrado una alta prevalencia de anticuerpos frente a *E. cuniculi* y *E. hellem,* lo que sugiere que la infección asintomática puede ser frecuente[116,147]. Se ha demostrado que existen reacciones cruzadas serológicas entre distintas especies de microsporidios, tanto mediante técnicas de inmunofluorescencia[148] como de inmunotransferencia[149]. Singh y cols. detectaron títulos positivos en 6 de 69 adultos sanos en Inglaterra, 38 de 89 pacientes nigerianos con tuberculosis, 13 de 70 pacientes malayos con filariasis y 33 de 92 pacientes de Ghana con malaria[150]. En otro estudio resultaron seropositivos 14 de 115 viajeros

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

procedentes de los trópicos, pero ninguno de 48 individuos sin este antecedente[151]. En una investigación llevada a cabo en varones VIH-positivos, 10 de 30 fueron positivos para microsporidios, todos ellos con antecedentes de viajes a los trópicos[152]. Se detectaron anticuerpos frente a *E. intestinales* en el 5% de las embarazadas estudiadas en Francia y el 8% de los donantes de sangre de Holanda[153]. El 5,3% de los pacientes checos VIH-positivos fueron positivos para *E. cuniculi* y el 1,3% para *E. hellem*[154]. En Eslovaquia, el 5,1% de los trabajadores de mataderos resultaron positivos para el género *Encephalitozoon*[155]. En un estudio realizado entre donantes de sangre de EE.UU., el 5% presentaba anticuerpos frente al antígeno PTP1 del *E. hellem* (observaciones de L.M. Weiss no publicadas). Así pues, estas investigaciones sugieren en conjunto que la exposición a los microsporidios es habitual y que la infección asintomática podría ser más frecuente de lo que se pensaba en un principio.

Inmunología

En muchos mamíferos la infección por *E. cuniculi* se convierte en crónica, con títulos de anticuerpos altos e inflamación persistente (p. ej., encefalitis persistente en conejos o nefropatía crónica y transmisión congénita en zorros). En modelos murinos inmunocompetentes la infección por *E. cuniculi* produce ascitis transitoria, pero si se administran corticoides la ascitis reaparece, lo cual sugiere que el microporidio permanece latente en estos animales[156]. En el caso de ratones atímicos o inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), la infección por *E. cuniculi* resulta mortal, apareciendo ascitis persistente y una diseminación visceral del microorganismo[157]. La transferencia de células T enriquecidas y sensibilizadas procedentes de bazo singenético protege a los ratones atímicos o con IDCG de manera que la infección ya no resulta mortal[158,159]; sin embargo, la transferencia de linfocitos vírgenes o suero hiperinmune no los protege ni prolonga su supervivencia. In vitro, macrófagos murinos peritoneales activados por citocinas pueden inhibir la replicación de *E. cuniculi*[160]. Esta inhibición está probablemente mediada por óxido nítrico, ya que algunos estudios demuestran que la inhibición de su síntesis evita la destrucción del microsporidio[161]. Sin embargo, los ratones deficientes en óxido nítrico sintasa inducible no ven cambiar su susceptibilidad a la infección por *E. cuniculi*[162], por lo que el óxido nítrico no debe de ser un mecanismo esencial para el control del microsporidio.

Dado que ni la transferencia de linfocitos B inmunes a ratones atímicos BALB/c (nu/nu) o IDCG ni la de suero hiperinmune a ratones atímicos evita su muerte por la infección, parece que la inmunidad humoral no es suficiente para proteger frente al *E. cuniculi*. Aun así, durante la infección por este microsporidio hay una importante producción de anticuerpos frente a numerosos componentes del microorganismo, muchos de ellos con reacción cruzada frente a otros microsporidios. Los anticuerpos maternos protegen a las crías de conejo de la infección por *E. cuniculi* durante sus dos primeras semanas de vida[163]. La capacidad infectiva que muestran los microsporidios in vitro se ve reducida al administrar suero inmune y complemento[158], anticuerpos monoclonales (mAb 3B6) frente a la envoltura de la espora[164] o anticuerpos policlonales frente a la proteína del tubo polar-1 (PTP1) (datos no publicados de LM Weiss). Los anticuerpos IgM frente a la PTP1 en el suero de seres humanos normales pueden desempeñar cierto papel en la prevención de la infección por *E. cuniculi*[165]. Por tanto, parece probable que los anticuerpos sean importantes a la hora de limitar la infección en el huésped, aunque claramente no sean suficientes para evitar la mortalidad o curar la enfermedad.

El interferón gamma (IFN-γ) y la interleucina 12 (IL-12) intervienen en la inmunidad protectora frente a diferentes infecciones intracelulares de virus, bacterias y parásitos[166]. Las observaciones in vitro han sugerido que el IFN-γ desempeña un papel importante en la protección frente a *E. cuniculi*. Las principales fuentes de producción de este mediador son las células citolíticas (NK) y los linfocitos Tγδ, que aumentan en las primeras fases de la infección. Los estudios sobre *E. intestinalis* y *E. cuniculi* han demostrado que los ratones incapaces de producir IFN-γ no pueden superar la infección[167]. El tratamiento de los ratones infectados por *E. cuniculi* con anticuerpos neutralizadores del IFN-γ o IL-12 aumenta la mortalidad[162]. El hecho de que la infección por *E. cuniculi* resulte también mortal en los ratones sin p40 (que son incapaces de producir IL-12) ilustra la importancia de este otro mediador[168]. Se ha demostrado que la producción de IFN-γ desde las células dendríticas es un paso importante para el cebado de la respuesta linfocitaria intraepitelial intestinal tras la infección oral con *E. cuniculi*[169].

En modelos murinos se ha evaluado el papel de los diferentes subtipos de linfocitos T durante la infección por *E. cuniculi*[168]. El análisis fenotípico de células esplénicas procedentes de animales infectados muestra un aumento en la población de linfocitos T $CD8^+$ que se forma unos 10 días después del comienzo de la infección, sin que exista un aumento significativo en los linfocitos T $CD4^+$. Los ratones con déficit de linfocitos $CD8^+$ mueren tras la inoculación del parásito; por el contrario, la mortalidad no varía en los ratones con déficit de $CD4^+$. El efecto protector de los $CD8^+$ se debe a su capacidad para producir citocinas y reducir la cantidad de parásitos destruyendo las dianas infectadas en los tejidos del huésped[170]. El principal mecanismo de destrucción de los linfocitos $CD8^+$ es el de la vía de las perforinas, de manera que la infección por *E. cuniculi* resulta mortal en los ratones que no poseen el gen de la perforina. Estas observaciones sugieren que la respuesta de los linfocitos T citotóxicos es un factor clave de la inmunidad frente a la infección por *E. cuniculi* en ratones. En la mayoría de los casos, los linfocitos T $CD8^+$ se sensibilizan gracias a la acción de linfocitos T $CD4^+$ productores de IL-2, aunque in vivo se han demostrado respuestas normales de linfocitos T $CD8^+$ en ausencia de linfocitos T $CD4^+$ en muchas infecciones virales. Este hecho también parece ser cierto en las infecciones por *E. cuniculi,* ya que se han detectado respuestas normales de $CD8^+$ antígeno específicas frente al microsporidio en ratones sin $CD4^+$.

Existen pocos datos que confirmen la respuesta inmunitaria que se produce en el ser humano ante las microsporidiosis. Parece claro que se produce una importante respuesta humoral durante la infección, que implica a anticuerpos frente a la pared de la espora y el tubo polar. Sin embargo, en estados de inmunodepresión relacionados con el desarrollo de microsporidiosis (p. ej., SIDA y trasplantes) sí se presenta un déficit de la inmunidad celular. Estas enfermedades aparecen en los pacientes VIH-positivos cuando el déficit de la inmunidad celular es muy importante (p. ej., un recuento de $CD4^+$ inferior a 100/mm^3), pero la restitución de la capacidad inmunológica gracias al TARGA puede, por sí misma, curar la infección[171-173]. En general, los datos disponibles coinciden con las observaciones sobre la inmunología en el modelo murino con microporidiosis y sugieren que la recuperación de la inmunidad celular y, posiblemente, la administración de IFN-γ o IL-12 son complementos útiles para el tratamiento de la infección.

Anatomía patológica y patogenia

INFECCIONES DEL APARATO DIGESTIVO

La forma de presentación más frecuente de las microsporidiosis es la infección de epitelios del aparato digestivo (intestino delgado y epitelio biliar) (fig. 271-3). Más del 90% de estas infecciones se deben a *E. bieneusi* y el resto principalmente a *E. intestinalis*[30,33,100,103]. Dado que la mayoría se adquiere por ingesta oral de esporas, es probable que otras especies de microsporidios provoquen en el ser humano infecciones intestinales asintomáticas. La aparición de hepatitis granulomatosa por *E. cuniculi* es frecuente en mamíferos y se han comunicado casos similares en pacientes con infección por el VIH causados por *Encephalitozoon*[174]. En macacos de India infectados con el VIS se han descrito hepatitis e infecciones del árbol biliar que afectan al eje portal y el epitelio de la vesícula biliar producidas por *E. bieneusi*[175]. En cerdos se han detectado infecciones crónicas de la vesícula biliar también causadas por esta misma especie. En pacientes con SIDA, la infección del árbol biliar por *E. bieneusi* y *E. intestinalis* puede provocar una colangitis esclerosante[176,177]. Estas observaciones sugieren que el epitelio biliar podría actuar como reservorio para la recaída por *E. bieneusi* y, quizá también, por otros microsporidios.

La infección por *Enterocytozoon bieneusi* no produce enteritis activa ni ulceración, pero sí diferentes grados de colapso de microvellosidades e hiperplasia de criptas. A lo largo del intestino delgado existe un gradiente en la cantidad de microporidios presentes, de manera que hay una mayor concentración en el duodeno distal y yeyuno proximal

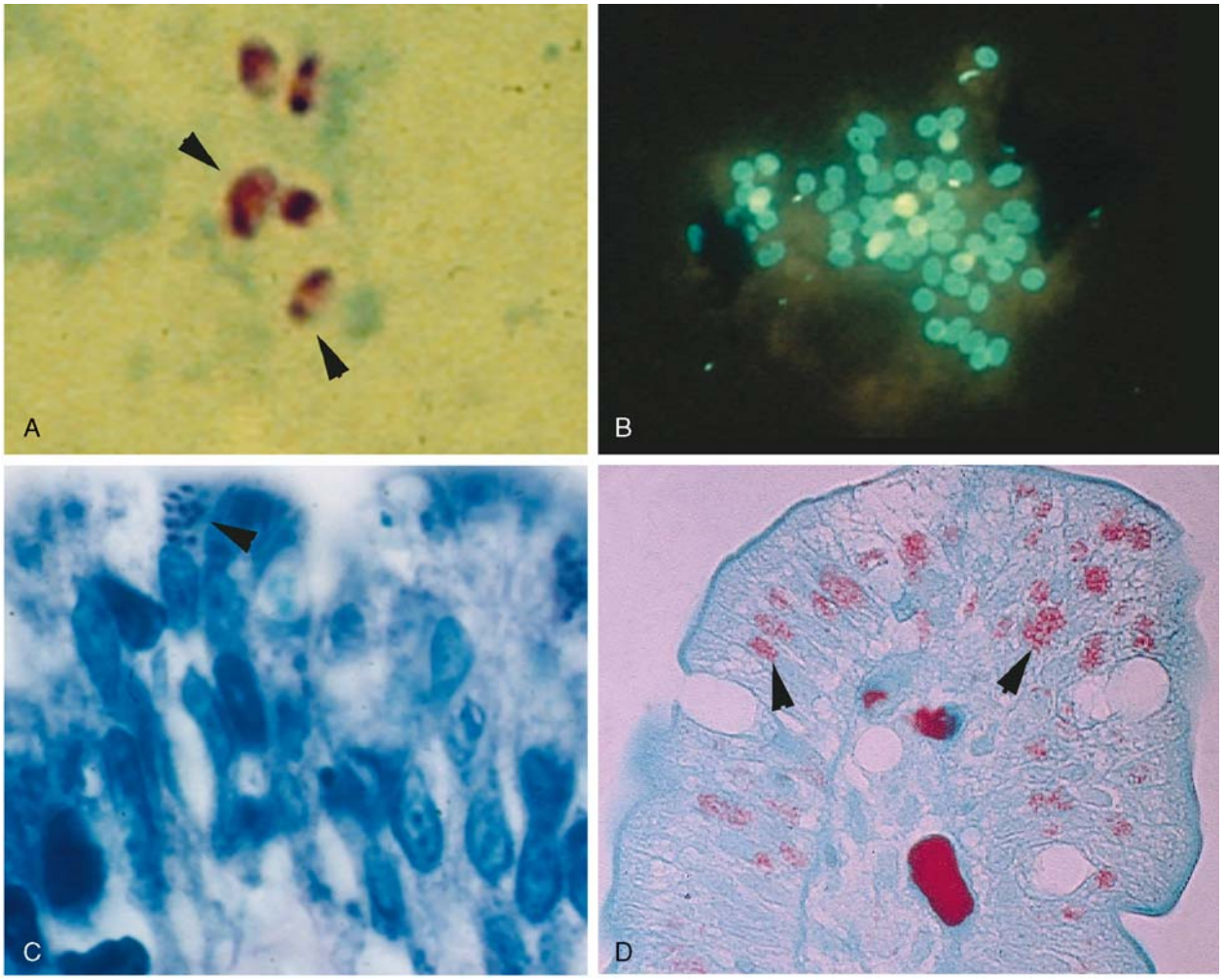


Figura 271-3 **Confirmación de microsporidios en heces, orina y muestras tisulares. A,** Tinción cromotropa 2R (tinción tricroma modificada) de una muestra de heces procedente de un paciente con enteritis por *Enterocytozoon bieneusi*. Las flechas señalan esporas de los microsporidios que con esta tinción aparecen como estructuras ovoideas de entre 1 y 3 µm con color rosa pálido que muestran unas bandas similares a un cinturón que las ciñen diagonal y ecuatorialmente. **B,** Tinción con calcoflúor blanco (un quimiofluorescente que tiñe la quitina) que demuestra la presencia de esporas fluorescentes de *Encephalitozooon hellem* en la orina de un paciente con infección diseminada. **C,** Tinción de Giemsa de una biopsia de intestino delgado procedente de un paciente con enteritis por *Enterocytozoon bieneusi* confirmada por microscopia electrónica. La flecha señala una colección de esporas en la zona apical de un enterocito. Con este microorganismo no se encuentran esporas en el lado basal o en la lámina propia. **D,** Tinción tisular cromotropa 2R de una biopsia de intestino delgado procedente de un paciente con una infección por *Encephalitozoon intestinalis* confirmada mediante microscopia electrónica. Las flechas señalan esporas del microorganismo. Hay que destacar que éstas se sitúan tanto en la zona apical como basal del enterocito y también en la lámina propia, lo cual concuerda con la capacidad que tiene esta especie de diseminarse. (***B,*** *por cortesía de E. Didier, Tulane Regional Primate Research Center, Covington, LA;* ***D,*** *por cortesía de D. Kotler, St. Lukes-Roosevelt Hospital Center y J. M. Orenstein, George Washington University School of Medicine, Washington DC.)*

que en el duodeno proximal[176]. Se pueden encontrar microorganismos en el íleon, pero es muy raro detectarlos en el colon. En la endoscopia se pueden apreciar válvulas conniventes festoneadas y fusión de microvellosidades[178]. El microorganismo se localiza en la superficie apical de los enterocitos del intestino delgado y las células epiteliales del árbol biliar y el páncreas, pero es raro encontrar esporas en la zona basal o la lámina propia[179,180]. Esta especie no suele diseminarse más allá, al contrario de los Encephalitozoonidae, que suelen detectarse en la lámina propia y se diseminan hacia órganos viscerales. La infección puede acompañarse de un aumento de linfocitos intraepiteliales y desestructuración del epitelio. En el borde de las microvellosidades pueden observarse células con forma de lágrima durante el proceso de descamación, característico de la infección por *E. bieneusi*. Sus esporas son más pequeñas (1,0 × 1,5 µm) que las del género *Encephalitozoon* (1,2 × 2,2 µm) y más difíciles de localizar en cortes histológicos (v. fig. 271-3). La infección lleva asociada una malabsorción debido a la pérdida de superficie mucosa y la inmadurez funcional de las células epiteliales de las microvellosidades.

Este parásito tiene un ciclo celular de desarrollo intracelular particular. Es característica la presencia de inclusiones electroluminiscentes con una estructura lamelar, que están íntimamente asociadas con la envoltura nuclear, el retículo endoplásmico o ambos. Las etapas de desarrollo inicial del parásito dentro de la célula se caracterizan por la presencia de células proliferativas redondeadas delimitadas por una típica membrana unitaria en contacto directo con el citoplasma del huésped. En estas células la división nuclear no se sigue inmediatamente de una citocinesis, con lo que aparecen los estados plasmodiales proliferativos multinucleados. Después de la producción de varios núcleos, los parásitos forman unas estructuras electrodensas en forma de disco que se agrupan en pilas de tres a seis unidades y que, posteriormente, darán lugar a la porción helicoidal del tubo polar. Cuando estas esporogonias multinucleadas se dividen por invaginación del plasmalema se forman múltiples esporas. En las esporas maduras el tubo polar posee de cinco a siete espiras helicoidales que se encuentran dispuestas en dos filas cuando se observa un corte transversal por microscopia electrónica.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E. intestinalis es un microorganismo invasivo y pueden encontrarse esporas tanto en las zonas basal y apical de los enterocitos infectados como en las células de la lámina propia, incluidos los fibroblastos, las células endoteliales y los macrófagos[181] (v. fig. 271-3). Se trata del mismo patrón de infección que puede observarse con otros microorganismos del género *Encephalitozoon* y probablemente refleja su capacidad de diseminación a los órganos y vísceras internas después de su ingestión. Esta diseminación puede provocar necrosis en diferentes zonas del intestino, que pueden simular clínicamente un abdomen agudo[19,182]. La histopatología puede mostrar áreas de necrosis y erosión mucosa y, en los cortes histológicos, aparecer vacuolas parasitóforas segmentadas rodeadas de esporas en desarrollo. Las esporas de *E. intestinalis* son más fáciles de reconocer que las de *E. bieneusi* por su mayor tamaño, fuerte birrefringencia y color azulado en la tinción con hematoxilina-eosina, además de ser más numerosas en el tejido. La esporogonia es de tipo tetraespora y en la superficie del esporonte se originan unos apéndices tubulares que terminan en una gran estructura con forma de bulbo. Al contrario de lo que ocurre en otras infecciones por Encephalitozoonidae, las células afectadas por *E. intestinalis* poseen un característico entramado fibrilar que rodea al microorganismo en desarrollo, de manera que la vacuola parasitófora parece tabicada. En un corte transversal, las esporas maduras poseen una única fila de cuatro a siete espirales de tubos polares.

E. cuniculi se ha detectado en un caso de peritonitis[183]. En la autopsia apareció una masa de epiplón con necrosis focal, inflamación no granulomatosa y esporas de microsporidios. Los ciclos vitales de desarrollo de *E. hellem* y *E. cuniculi* son similares[31]. Este género se caracteriza por presentar una vacuola parasitófora similar a un fagosoma; además, ninguna etapa evolutiva posee núcleos pareados. Los merontes se dividen repetidamente por fisión binaria y los esporontes lo hacen en dos esporoblastos que maduran hasta convertirse en esporas. En esta especie no aparecen apéndices tubulares ni entramados fibrilares, como sucede con *E. intestinalis*. Las esporas maduras presentan, en cortes transversales, de cinco a siete espirales del tubo polar en una única fila.

INFECCIÓN DEL APARATO GENITOURINARIO

El género *Encephalitozoon* es capaz de infectar el aparato genitourinario de la mayoría de mamíferos. Se cree que el mecanismo de transmisión entre los sucesivos huéspedes consiste en la contaminación ambiental por esporas eliminadas a través de la orina. Éste también parece ser el procedimiento en el caso del ser humano[112,144,179,184], en el que la infección de cualquier órgano (p. ej., ojo, tracto gastrointestinal, hígado o sistema nervioso central) a menudo se asocia con la eliminación de esporas por la orina. Los pacientes con VIH afectados de queratitis generalmente sufren también una infección asintomática del tracto urinario y árbol bronquial. El hallazgo anatomopatológico más frecuente es una nefritis intersticial granulomatosa con células plasmáticas y linfocitos, que suele acompañarse de necrosis tubular en la que la luz de los túbulos aparece ocupada por un material granular amorfo. A veces se forman microabscesos y granulomas alrededor de los túbulos necróticos. Las esporas pueden encontrarse en los túbulos necróticos y las células epiteliales descamadas, así como en el intersticio, y es poco frecuente encontrar afectación glomerular. Este patrón histológico se ha descrito tanto en pacientes con SIDA como en trasplantados renales complicados con microsporidiosis[131,135,185,186] y es el mismo que el descrito en conejos con infección por *E. cuniculi*.

A medida que las esporas y las células tubulares infectadas descienden hacia la vejiga urinaria pueden afectar a otras células epiteliales del tracto urogenital; de hecho, se han descrito casos de uretritis y cistitis necrosantes por microsporidios[179] y de cistitis inflamatorias por cistoscopia. El microorganismo puede diseminarse desde el tracto urogenital y detectarse en macrófagos, músculo y fibroblastos de la mucosa asociada. Se han comunicado infecciones del aparato genital por *Encephalitozoon* que producen prostatitis con formación de abscesos, relacionadas con una siembra de esporas por la orina[98]. No se conoce la incidencia de prostatitis por microsporidios ni tampoco si puede existir una transmisión sexual de la infección. En un paciente con SIDA se ha comunicado una infección urinaria y prostatitis crónica por *Vittaforma corneae*[111].

INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En muchos mamíferos, como los conejos, la infección por *Encephalitozoon cuniculi* se presenta generalmente como una encefalitis granulomatosa. Este tipo de infección se ha detectado también en algunos pacientes infectados por el VIH, en los que puede simular una encefalitis por toxoplasma[21]. En un caso de infección diseminada por *E. cuniculi* (tipo II o cepa canina) que afectaba prácticamente a todos los órganos, también se documentó en la autopsia una afectación del sistema nervioso central (SNC)[187]. Se encontraron esporas en el parénquima cerebral, espacios perivasculares y macrófagos, pero no en oligodendrocitos, neuronas, astrocitos o células meníngeas. Se conoce un segundo caso de encefalitis por *E. cuniculi* tipo II o cepa de conejos y otros dos debidos a *Trachipleistophora anthropopthera*[17,28]. Estos dos últimos pacientes presentaban múltiples lesiones con captación en anillo en la tomografía computarizada (TC) que sugerían toxoplasmosis en el SNC. Cuando se realizó el estudio anatomopatológico se detectaron esporas birrefringentes de un tamaño de 2,0 × 2,8 µm en la sustancia gris junto a una extensa necrosis. La infección también afectaba al tejido cardíaco, riñón, páncreas, tiroides, paratiroides, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos y bazo, aparte del cerebro, y las células que presentaban una mayor invasión eran las epiteliales, los miocitos cardíacos y los astrocitos.

INFECCIÓN OCULAR

La infección por *E. cuniculi, E. hellem* o *E. intestinalis* puede provocar una queratitis punctata y una conjuntivitis caracterizadas por la presencia de múltiples úlceras corneales puntiformes (es decir, una queratitis epitelial superficial; fig. 271-4). Se pueden detectar esporas en el epitelio conjuntival y corneal, el cual puede obtenerse mediante raspado o biopsia de las lesiones. Los microorganismos no invaden el estroma corneal y quedan confinados al epitelio, siendo rara la presencia de células inflamatorias. *Trachipleistophora anthropopthera* también puede provocar queratitis[188]. La afectación ocular puede ser la primera manifestación de una infección diseminada por cualquiera de los microorganismos del género *Encephalitozoon*[68,96,104,174,189]. Estas infecciones suelen aparecer en el seno de una infección por el VIH u otras situaciones de alteración inmunológica, aunque se han descrito casos de queratitis epitelial superficial por microorganismos del género *Encephalitozoon* en pacientes inmunocompetentes, la mayoría usuarios habituales de lentes de contacto. Otras especies que se sabe han provocado queratitis en pacientes inmunocompetentes son *V. corneae, Microsporidium africanum, Microsporidium*

Figura 271-4 Examen ocular de un paciente con queratoconjuntivitis por *Encephalitozoon hellem*. Se muestran los hallazgos del examen con lámpara de hendidura de un paciente con queratoconjuntivitis punctata. Un raspado conjuntival de este caso demostró esporas compatibles con *E. hellem* (v. fig. 271-2B). La secuenciación del gen del ARNr de la subunidad menor del ribosoma mediante reacción en cadena de la polimerasa en una biopsia de esta conjuntiva confirmó que la infección se debía a esta especie.

ceylonensis y *Nosema ocularum*[190], si bien éstas suelen afectar a capas más profundas del estroma corneal y, a menudo, asociadas a un traumatismo. En las biopsias pueden apreciarse zonas de necrosis, células de inflamación aguda y, en ciertos casos, células gigantes. El cuadro clínico de estos pacientes corresponde a queratitis estromales y, en ocasiones, una uveítis.

INFECCIÓN OSTEOMUSCULAR

En el ser humano se han descrito casos de miositis con inflamación provocada por diferentes microsporidios como *Pleistophora ronneafiei, Pleistophora* sp., *Trachipleistophora hominis, Anncaliia vesicularum* y *A. algerae*[12,16,26,27,191].

Se desconoce la verdadera prevalencia e incidencia de esta miositis en los seres humanos. Las biopsias de los casos con infección por microorganismos del género *Pleistophora* muestran unas fibras musculares atróficas y degeneradas, infiltradas focalmente por nidos de esporas de hasta 3,4 µm de largo. Se encontró una respuesta inflamatoria mixta con células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos e histiocitos de carácter leve en los dos pacientes con SIDA, pero intensa en los individuos VIH-negativos[26,192,193]. La infección en un paciente con SIDA por *T. hominis* produjo degeneración, atrofia, cicatrización y una intensa inflamación[16], mientras que la producida en un paciente similar por *A. vesicularum* presentó citólisis de las fibras musculares alrededor de las esporas, pero no una respuesta aparentemente inmune[12]. En la infección por *A. algerae* de un paciente con artritis reumatoide en tratamiento con corticoides y anticuerpos monoclonales frente al factor de necrosis tumoral α (TNF-α) sí se produjo una mínima respuesta celular a las numerosas esporas presentes en las fibras musculares[191].

INFECCIÓN RESPIRATORIA Y DE SENOS PARANASALES

En las infecciones diseminadas por Encephalitozoonidae es bastante frecuente la afectación del tracto respiratorio[194]. Las características anatomopatológicas son inespecíficas y pueden consistir en rinitis, sinusitis y pólipos nasales en cualquier combinación[195-201]. Se ha comunicado el caso de una úlcera lingual que contenía esporas de *E. cuniculi* en un paciente con infección diseminada[202]. Un estudio sobre pacientes con queratitis por *E. hellem* detectó esporas del microorganismo en varias muestras de esputo, pese a la ausencia de síntomas respiratorios[203]. Asimismo, se ha dado a conocer otro caso en el que se encontró una infección por *E. hellem* que afectaba a todo el tracto respiratorio, incluidos los bronquiolos terminales, con traqueítis erosiva, bronquitis y bronquiolitis en la autopsia. En este paciente se detectaron esporas en células epiteliales, neutrófilos de la pared del bronquiolo, células que recubren los alveolos y también esporas libres en el espacio alveolar. Existen casos clínicos con bronquiolitis confirmada por *E. cuniculi, E. hellem* y *E. intestinalis,* asociada o no a neumonía. También se ha demostrado la presencia de esporas en el epitelio y estructuras de soporte en biopsias sinusales de pacientes con SIDA y sinusitis crónica en el seno de una microsporidiosis[204] con una respuesta inflamatoria variable a base de linfocitos, neutrófilos, macrófagos y formación ocasional de granulomas. Se han comunicado dos casos de infección respiratoria por *E. bieneusi* en los que se detectaron esporas en heces, líquido del lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial[205,206] y un caso de rinusinusitis por este mismo microorganismo[207]. Se ha sugerido que estos casos reflejan una contaminación y colonización del tracto respiratorio producidas a consecuencia de episodios de vómitos en lugar de diseminarse desde el tracto gastrointestinal.

PIEL

Se han descrito casos de infección cutánea por microsporidios. En un niño con leucemia se detectaron esporas de *A. algerae* que afectaban a elementos celulares de la dermis[208] y en un segundo caso se encontró que la infección por microorganismos del género *Encephalitozoon* era la causa de unas lesiones nodulares cutáneas[209,210].

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la microsporidiosis se muestran en la tabla 271-1.

INFECCIÓN POR MICROSPORIDIOS EN PACIENTES SIN SIDA

Levaditi y cols. ya sugirieron en 1923 la relación entre microsporidios y enfermedad en el ser humano[211], pero la primera prueba definitiva de infección no existió hasta 50 años después. En 1973, un varón lactante atímico de 4 meses de edad falleció por diarrea grave y malabsorción. En la autopsia se detectó *Anncaliia (Nosema) connori* en pulmones, estómago, intestino grueso y delgado, riñones, glándulas suprarrenales, miocardio, hígado y diafragma[212].

En cualquier tipo de paciente (tanto VIH-positivo como negativo) probablemente la sintomatología más frecuente de la infección por microsporidios sea la diarrea[90,100,114,115,120,123,128-130,213]. *E. bieneusi* se ha identificado como causante de cuadros de diarrea autolimitada en huéspedes inmunocompetentes, como los viajeros[112,125-128,214,215], y los estudios epidemiológicos lo han detectado en el 1-10% de los niños africanos con diarrea[113,216,217], así como en pacientes sometidos a trasplante hepático y de médula ósea[129-136,185,186,218,219]. Sus manifestaciones clínicas son diarrea acuosa no sanguinolenta, náuseas, dolor abdominal difuso y fiebre. La diarrea suele ser autolimitada en los pacientes inmunocompetentes, pero persistente en los inmunodeprimidos como consecuencia del trasplante. En el 7,8% de las heces de los pacientes estudiados en una encuesta etiológica de diarrea en México[90] se detectó *E. intestinales,* y también se ha descrito en casos de diarrea crónica del viajero.

Asimismo, se han descrito cuadros de infección ocular con úlceras o infección profunda del estroma corneal acompañados de dolor local en pacientes inmunocompetentes. En 1973 y 1981 se dieron a conocer dos casos de microsporidiosis corneal, por *Microsporidium africanus* en Bostwana[220] y por *Microsporidium ceylonensis* en Sri Lanka (*Microsporidium* se utiliza a nivel genérico para los microsporidios de ubicación filogenética desconocida)[221]. Además se han detectado otros casos de queratitis por microsporidios en pacientes inmunocompetentes[3,190]. Uno de los microorganismos implicados se ha clasificado como *N. ocularum*[222], y el otro, que se consiguió propagar in vitro, como *N. corneum*[24] (actualmente *V. corneae*[11]). También se han comunicado casos de infección corneal por *A. algerae*[208]. De entre estos pacientes con infecciones corneales sin alteraciones inmunológicas, un caso precisó la enucleación, otro fue sometido sin éxito a una queratoplastia penetrante y otro a un trasplante de córnea satisfactorio[189] y tratamiento con fármacos por vía tópica hasta una queratoplastia[223].

Las infecciones cerebrales por *E. cuniculi* son frecuentes en muchos animales, pero raramente aparecen en el hombre sin inmunodeficiencia. En un niño de 3 años con crisis comiciales y hepatomegalia se demostró la infección por *Encephalitozoon* mediante pruebas de inmunofluorescencia indirecta positivas para inmunoglobulina G (IgG) e IgM (utilizando *E. cuniculi* como antígeno)[147]. También se encontró una infección por microorganismos del género *Encephalitozoon* en un niño japonés de 9 años con fiebre recurrente, cefalea, vómitos y crisis epilépticas espásticas[8].

En un paciente VIH-negativo y otros varios con VIH-positivos que presentaban miositis asociada a niveles normales de creatinfosfocinasa (CPK), se detectaron microorganismos de tipo *Pleistophora* en el músculo esquelético[26,27,192,193]. Se encontró una infección por *A. algerae* en la piel de un paciente con leucemia[208] y en otro con miositis que presentaba elevaciones notables de la CPK y mialgias; este último paciente tenía artritis reumatoide tratada con esteroides y anticuerpos monoclonales frente a TNF-α[191].

INFECCIÓN POR MICROSPORIDIOS EN PACIENTES CON SIDA

Los microsporidios se reconocieron como patógenos oportunistas causantes de cuadros de diarrea y caquexia en pacientes con SIDA en 1985[9]. Desde entonces, aunque la mayoría de los casos declarados siguen correspondiendo a diarreas, el espectro de enfermedades producidas por estos microorganismos se ha ampliado para incluir queratoconjuntivitis, infección diseminada, hepatitis, miositis sinusitis, infecciones renales y urogenitales, ascitis y colangitis, así como infecciones asintomáticas[3,6,30].

Enterocytozoonidae

La infección gastrointestinal generalmente viene causada por *E. bieneusi* y su cuadro clínico suele cursar con diarrea crónica (que puede

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

prolongarse durante años[224]), anorexia, pérdida de peso y timpanismo sin fiebre asociada. Con frecuencia aparece en pacientes con SIDA con recuentos de $CD4^+$ inferiores a 50 células/ml, que presentan deposiciones diarias frecuentes (3 a 10) con heces blandas o acuosas que no contienen sangre ni leucocitos[6,33,225,226]. Cuando la infección se limita a la mucosa intestinal no es habitual la presencia de fiebre. La diarrea suele empeorar con la ingesta y se acompaña de malabsorción, la cual determina una pérdida de peso y puede derivar en un síndrome caquéctico. La mortalidad de los pacientes con esta complicación y enfermedad avanzada por el VIH supera, según los datos publicados, el 50%[177]. Pueden aparecer otros patógenos intestinales de manera simultánea o secuencial con este u otros microsporidios[227].

Aunque tradicionalmente se creía que el *E. bieneusi* sólo invadía los enterocitos, se ha demostrado que también puede afectar al epitelio del árbol biliar[177]. En esta localización se ha relacionado con colangitis esclerosante, colangiopatía por SIDA y colecistitis[228]. Puede manifestarse por dolor abdominal, náuseas, vómitos y fiebre y rara vez aparece ictericia. La fiebre suele aparecer cuando existe una sobreinfección bacteriana biliar asociada, que produce el típico cuadro de colangitis. Las pruebas diagnósticas de imagen como la ecografía de abdomen, la TC, la ecografía endoscópica y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) habitualmente muestran una dilatación del árbol biliar, irregularidades de la pared de las vías biliares y alteraciones de la vesícula biliar como engrosamiento, distensión o la presencia de barro biliar. A veces también aparece una estenosis de la papila. La cifra de bilirrubina suele ser normal, pero la mayoría de los pacientes presenta una elevación de las pruebas funcionales hepáticas (p. ej., fosfatasa alcalina, γ-glutamil transferasa, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa). Resulta interesante el hecho de que un microorganismo similar a *E. bieneusi* se ha identificado como factor etiológico de colangitis y hepatitis en macacos de India infectados con el VIS[109].

La diseminación sistémica de *E. bieneusi* es rara. Existe un caso en el que se detectó el microorganismo en la mucosa nasal, probablemente como resultado de inoculación directa de esporas desde secreciones gastrointestinales[229]. Se han publicado dos casos con el mismo microorganismo y afectación del tracto respiratorio asociada a diarrea crónica, tos persistente, disnea, sibilancias e infiltrados intersticiales pulmonares en la radiografía de tórax[205,224]. En ellos se detectaron esporas de *E. bieneusi* en las muestras procedentes de heces, lavado broncoalveolar y biopsias transbronquiales. Por otra parte, *E. bieneusi* puede producir serositis proliferativas (peritonitis) en macacos de India *(Macaca mulatta)*.

Encephalitozoonidae

Los Encephalitozoonidae muestran una amplia distribución entre los animales[230]. Tres de los miembros de esta familia han provocado enfermedad en el ser humano: *E. cuniculi, E. hellem* y *E. intestinalis* (antes denominado *Septata intestinalis*). Parece que estos microsporidios tienen una gran capacidad de diseminación en sus huéspedes y se ha documentado la afectación de muchos órganos diferentes[3,19,30,33]. Esta capacidad de diseminación se relaciona con su capacidad para crecer en muchos tipos celulares, tanto in vivo como in vitro, de tal forma que producen gastroenteritis, queratitis, sinusitis, bronquiolitis, nefritis, cistitis-ureteritis, uretritis, prostatitis, hepatitis, insuficiencia hepática fulminante, peritonitis, encefalitis e infección diseminada[19-21,179,183,187,231]. También se ha comunicado la presencia de un miembro de *Encephalitozoon* en un caso de lesiones cutáneas nodulares[209,210].

El síndrome más frecuentemente asociado a las microsporidiosis es la diarrea y caquexia, que suele ser consecuencia de la infección por *E. bieneusi* (más del 90% de los casos en EE.UU.) y, en ocasiones, por *E. intestinalis* (aunque en Europa esta especie es una causa más frecuente de diarrea[232]). En pacientes con SIDA, *E. intestinalis* también puede producir colangitis[14,233], queratoconjuntivitis, osteomielitis de la mandíbula[234], infecciones respiratorias de vías altas, insuficiencia renal, queratoconjuntivitis e infección diseminada[144,176,235]. La eliminación de este parásito con albendazol se correlaciona con la resolución de los síntomas[236].

E. cuniculi se ha asociado a hepatitis[174], peritonitis[183], insuficiencia hepática[20], enfermedad diseminada con fiebre[187], insuficiencia renal y tos rebelde al tratamiento[237]. En 1922 se describió por primera vez la encefalitis granulomatosa por *E. cuniculi* en conejos y posteriormente se han dado a conocer casos de encefalitis y crisis comiciales por este parásito en pacientes con SIDA[21,187]. Estas infecciones parecen responder al tratamiento con albendazol[19,237].

E. hellem puede producir una enfermedad diseminada que provoca insuficiencia renal, nefritis, neumonía, bronquitis y queratoconjuntivitis[203,238,239]. La manifestación clínica más frecuente de la infección por este microorganismo es la queratoconjuntivitis punctata. La mayoría de los casos publicados de infección ocular por Encephalitozoonidae se han atribuido a *E. hellem,* incluidos tres originalmente atribuidos a *E. cuniculi*[18,240]. Los demás se han asociado con *Encephalitozoon* sp. o *E. intestinalis*[187]. Los pacientes presentan una queratopatía epitelial puntiforme áspera y una inflamación conjuntival que determina un ojo rojo, con sensación de cuerpo extraño, fotofobia, lagrimeo excesivo, visión borrosa y alteraciones de la agudeza visual. La infección ocular en pacientes con VIH-1 suele limitarse al epitelio superficial de la córnea y la conjuntiva (es decir, una queratitis superficial), y raramente progresa a una ulceración corneal (v. fig. 271-4). En la exploración, la conjuntiva aparece hiperémica con queratopatía superficial punteada, sin úlceras profundas ni afectación de la retina. El examen con lámpara de hendidura suele mostrar opacidades epiteliales puntiformes, células epiteliales granulares con captación irregular de fluoresceína, inyección conjuntival, infiltrados corneales superficiales y una cámara anterior sin inflamación. La infección puede ser uni o bilateral y a menudo está relacionada con enfermedad diseminada[202,241,242]. Es frecuente encontrar esporas de microsporidio en la orina de pacientes con queratoconjuntivitis[99]. Este microorganismo también es una importante causa de infección del epitelio nasal, que puede evolucionar hacia sinusitis en los pacientes con SIDA[204].

Otros microsporidios

Trachipleistophora hominis es un microsporidio panesporoblástico que se ha detectado en varios pacientes con enfermedad diseminada en el contexto del SIDA[16]. Puede provocar miositis, sinusitis y queratoconjuntivitis. La infección por *Trachipleistophora anthropophthera* puede presentarse en forma de encefalitis, miositis o queratoconjuntivitis[17,28,188]. Algunos de estos pacientes respondieron al tratamiento con albendazol. En un paciente infectado por el VIH-1 *Anncaliia (Brachiola) vesicularum* provocó miositis y el cuadro respondió al tratamiento con albendazol e itraconazol[12]. En pacientes con SIDA también se han comunicado casos de miositis por *Pleistophora* spp. y *Pleistophora ronneafiei*[26,27,192,243]. El cuadro clínico de la miositis se manifestaba con mialgias, debilidad muscular, elevación de los niveles séricos de CPK y aldolasa y una electromiografía alterada, compatible con una miopatía inflamatoria. Por otra parte, se ha dado a conocer el caso de un paciente con SIDA e infección por *V. corneae* que cursaba con afectación urinaria y prostatitis[111].

Diagnóstico

El método de referencia para el diagnóstico de la microsporidiosis gastrointestinal es el examen de heces con microscopio óptico (v. fig. 271-3). También deben obtenerse muestras de orina siempre que se sospeche una microsporidiosis, dada la habitual afectación renal con eliminación de esporas a través de la orina por parte de todas las especies de microsporidios capaces de diseminación. Este hecho tiene implicaciones terapéuticas, ya que los microsporidios que poseen esta capacidad (p. ej., *Encephalitozoon*) suelen ser sensibles a albendazol, mientras que los que no se diseminan (p. ej., *E. bieneusi*) son resistentes. La identificación definitiva de los microsporidios que provocan infección puede realizarse mediante un examen ultraestructural (p. ej., con microscopia electrónica) o bien con técnicas moleculares (p. ej., PCR específica de la especie). Si en el contexto de una diarrea crónica (más de 2 meses de duración) el examen de heces resulta negativo, se debe realizar una endoscopia. En la tabla 271-2 están descritos los distintos métodos diagnósticos disponibles y su utilidad en los pacientes con sospecha de microsporidiosis.

La detección de los microsporidios con el microscopio óptico se realiza gracias a una serie de tinciones que determinan un contraste diferente entre las esporas y las células y detritus de las muestras clínicas en las que se encuentran los microsporidios. Para su visualización

es preciso utilizar objetivos con aumentos de 60 a 100× , ya que las esporas tienen un tamaño de entre 1 y 3 µm. En las heces y otros líquidos orgánicos resultan eficaces las tinciones con cromotropo 2R[244], calcoflúor blanco (iluminador fluorescente 28)[245] y Uvitex 2B[246]. El método de Weber y cols.[244], basado en el cromotropo 2R, es una modificación de la tinción tricroma estándar que utiliza una concentración de cromotropo 2R 10 veces mayor y un tiempo de tinción más prolongado. Algunos laboratorios prefieren usar el método de Weber modificado por Ryan y cols.[247] (que utiliza azul de anilina en lugar de verde rápido) y por Kokoskin y cols.[248] (que emplea una temperatura más alta). Con una tinción basada en el cromotropo 2R, las esporas aparecen en forma de estructuras ovoides de 1 a 3 µm, de un color rosa pálido y con una banda similar a un cinturón que las rodea diagonal y ecuatorialmente contra un fondo verde (tinción cromotropa de Weber) o azul (modificación de Ryan) (v. fig. 271-3A). Una nueva tinción rápida (11 minutos) es la denominada Gram-cromotropa, que combina las tinciones de Gram y el cromotropo 2 y tiñe las esporas de color violeta[249]. Las esporas de microsporidios también se pueden visualizar mediante microscopia ultravioleta (UV), empleando agentes con quimiofluorescencia óptica como el calcoflúor blanco M2R (iluminador fluorescente 28; Fungi-Fluor) o Uvitex 2B (Fungiqual A; Medical Diagnostics, Kandern, Alemania) que tiñen la quitina de la pared de la espora (endospora) (v. fig. 271-3B). Estos métodos también tiñen hongos y otros elementos fecales, pero las esporas de microsporidio pueden diferenciarse de las levaduras porque tienen una forma ovalada uniforme y no presentan brotes.

En un estudio en el que se examinaban 50 muestras de heces en las que se había confirmado la presencia de microsporidios por microscopia electrónica, tanto la tinción de cromotropo 2R como la de quimiofluorescencia identificaron las esporas en el 100% de las muestras si se examinaban al menos 50 campos con un objetivo de 100×[250]. La totalidad de las 186 muestras fecales procedentes de 19 pacientes que sufrían una infección por *E. bieneusi* demostrada mediante biopsia y ninguna de las 55 muestras de heces procedentes de 16 pacientes con biopsia negativa resultaron positivas utilizando Uvitex 2B[246]. En otro trabajo que evaluaba la tinción de Uvitex 2B se identificaron microporidios en todas las muestras que habían resultado positivas con el cromotropo 2R, además de en otras siete que fueron negativas en el examen inicial[251]. Sin embargo, en un nuevo examen, estas siete muestras resultaron finalmente positivas con la tinción del cromotropo 2R. Todos los pacientes con biopsias duodenales positivas presentaban también un resultado positivo en el examen de heces con cualquiera de las dos tinciones. El límite de sensibilidad para detectar microsporidios por estos métodos parece que es de 50.000 microorganismos/ml. En general, la sensibilidad de las tinciones basadas en quimiofluorescentes es ligeramente superior a la de las basadas en el cromotropo (especialmente cuando la muestra tiene poca cantidad de esporas), pero la especificidad de las primeras es menor (90% frente al 100% en un estudio). Ninguno de estos métodos de tinción proporciona información sobre la especie implicada. Se sabe que las esporas de microsporidios pueden dar falsos positivos en la comida, pero esto y el hecho de que los microsporidios estén habitualmente presentes en el medio ambiente, no parece constituir un problema frecuente cuando se analizan muestras de heces para el diagnóstico de estas infecciones.

Para detectar microsporidios en otras muestras orgánicas a parte de las heces (p. ej., orina, líquido cefalorraquídeo [LCR], bilis, aspirado duodenal, lavado broncoalveolar, esputo) se han utilizado diferentes tinciones como cromotropo 2R, agentes con quimiofluorescencia óptica, Giemsa, tinción de Gram Brown-Hopps, de ácido-alcohol resistentes o de plata de Warthin-Starry[33,252,253]. Habitualmente es más fácil encontrar las esporas en otros productos orgánicos que no sean las heces por la ausencia de bacterias y detritus que puedan confundirse con las esporas. Como la infección suele afectar a las mucosas y epitelios, las citologías son especialmente útiles para el diagnóstico[33]. En este sentido pueden emplearse muestras procedentes de epitelios intestinales y biliares, de la córnea y conjuntiva, de senos nasales y región traqueobronquial, del túbulo renal y el urotelio. También se puede realizar el diagnóstico en muestras procedentes de biopsias. El examen al microscopio de tejido corneal procedente de pacientes con queratitis por microsporidios, obtenido por raspado de córnea y conjuntiva con torunda, suele revelar múltiples microorganismos ovalados grampositivos en las células epiteliales.

En el estudio histológico las esporas de microsporidio se distinguen fácilmente con tinciones tisulares modificadas de cromotropo 2R o de Gram (Brown-Hopp o Brown-Benn) en cortes preparados de tejido fijado por los métodos habituales. En estos casos las esporas aparecen en forma de estructuras grampositivas. Con el tiempo y la experiencia, también pueden detectarse en cortes de tejido mediante tinción con hematoxilina-eosina. Otras tinciones que pueden resultar útiles son la tinción ácida de Schiff, Giemsa y la tinción de plata de Steiner. Algunos microsporidios son también ácido-alcohol resistentes. Las muestras de tejido en fresco también se pueden examinar mediante microscopia de contraste de fase: las esporas no teñidas son refráctiles debido a su gruesa pared y aparecen de color verde; estas esporas también pueden ser birrefringentes. Si es posible, las muestras procedentes de biopsias o autopsias también deben analizarse con microscopio electrónico

TABLA 271-2 Pruebas diagnósticas para microsporidiosis

Prueba	*Muestras*	*Utilidad*
Tinciones cromotropas o quimiofluorescentes	Orina	Suele ser positiva en casos de microsporidiosis diseminada (p. ej., *Encephalitozoon* spp.). Debe realizarse en todos los casos con sospecha de microsporidiosis.
	Heces	Deben examinarse al menos tres muestras de heces. La combinación de las tinciones cromotropas y quimiofluorescentes proporciona la máxima sensibilidad y especificidad. También son útiles los anticuerpos monoclonales para detectar el antígeno inmunofluorescente (IFA).
	Raspados conjuntivales	Útil para el diagnóstico de queratoconjuntivitis. También debe examinarse la orina en los casos sospechosos para descartar microsporidiosis diseminada.
	Raspados nasales	Puede ser útil para el diagnóstico de sinusitis por microsporidios. Como la mayoría de las infecciones asociadas a sinusitis están presentes en los riñones, debe examinarse de rutina la orina en los casos de sospecha de sinusitis. Si estas pruebas son negativas, la biopsia de la mucosa nasal podría ser útil para el diagnóstico.
Endoscopia	Preparados de biopsia	Los preparados de biopsia son útiles para un diagnóstico rápido (en 24 horas).
	Líquido biliar	Su examen es útil para el diagnóstico de colangitis por microsporidiosis.
	Biopsia (intestino delgado)	Se debe considerar la biopsia en todo paciente con diarrea crónica de más de 2 meses de evolución y análisis de heces y orina negativos. En esta situación, la endoscopia permite el diagnóstico hasta en el 30% de los casos. El tejido se puede examinar con cromotropo 2R, tinción de Gram o de plata. Si se encuentran microsporidios invadiendo la lámina propia se debe repetir el examen de orina, pues el agente más probable será *Encephalitozoon* spp. En estos casos, el tratamiento con albendazol resulta muy eficaz.
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Orina, heces o tejido	Disponibles en laboratorios de referencia (p. ej., CDC). La PCR permite su identificación.
Microscopio electrónico	Tejido	Identifica las especies; es crucial para identificar especies nuevas o para caracterizar a los microsporidios en localizaciones nuevas o inusuales.
Serología	Suero	No es útil para el diagnóstico, pero puede ser útil para los estudios epidemiológicos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cuando se sospeche una microsporidiosis, ya que la identificación de la especie implicada precisa información ultraestructural. No obstante, se pueden utilizar para el análisis ultraestructural tejidos fijados en formalina. Se pueden emplear métodos moleculares en muestras de tejido fijadas con formalina, pero los mejores resultados de las técnicas de PCR se obtienen con tejido sin fijar o fijado en etanol.

Se han publicado casos en los que los sueros policlonales preparados para otros microsporidios *(E. cuniculi)* reaccionan frente a *E. bieneusi*[149,254]. Se han descrito anticuerpos monoclonales frente a *E. hellem*[255], *E. intestinalis*[256] y *E. bieneusi*[257-260]. Estos métodos pueden detectar microsporidios en cortes de tejido mediante técnicas de inmunofluorescencia. Varios de estos anticuerpos han demostrado su utilidad para el examen de muestras de heces y han confirmado una sensibilidad y una especificidad buenas. En la actualidad existen en el mercado sistemas de detección para microsporidios en muestras de heces y ambientales con anticuerpos frente a Encephalitozoonidae y *E. bieneusi*.

V. corneae[24], *E. cuniculi, E. hellem*[68], *T. hominis*[16], *T. anthropopthera*[188] y *E. intestinalis*[23] se han podido cultivar en sistemas de cultivo tisular in vitro (para una revisión del tema, consultar Vivesvara[261]), mientras que *E. bieneusi* no se ha podido cultivar in vitro más que de forma limitada (Dr. S. Tzipori, comunicación personal, 2006)[262]. Los adenovirus producen un efecto citopático que puede confundirse con el de los microsporidios[263]. Se ha demostrado la posibilidad de infección experimental de macacos de India afectados por el VIS con *E. bieneusi* procedente de tejido humano[264] y también la propagación seriada en roedores inmunocompetentes[265]. El aislamiento de microsporidios en muestras clínicas no es un procedimiento rutinario y sólo se realiza en determinados laboratorios de investigación especializados.

También se han desarrollado métodos de diagnóstico serológico de las microsporidiosis que han utilizado principalmente en estudios epidemiológicos, pero la mayoría de ellos no sirven para el diagnóstico clínico. En un estudio realizado sobre doce pacientes con SIDA infectados por *E. bieneusi,* dos por *E. intestinalis* y otros dos pacientes inmunocompetentes infectados por *V. corneae,* los títulos obtenidos mediante el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para *E. hellem, E. bieneusi* o *V. corneae* no fueron diagnósticos[266]. En siete de los enfermos con microsporidiosis se detectaron títulos falsos negativos y la mitad de los pacientes control (sin microsporidiosis clínica) presentaron una serología positiva para microsporidios. Este hecho se suma a otros casos de infecciones asociadas al SIDA en las que la serología no resulta de utilidad.

Se han desarrollado diversos métodos de diagnóstico molecular para microsporidios patógenos. Weiss y Vossbrinck[54] han revisado los análisis por PCR en las microsporidiosis. Mediante estas técnicas se ha procedido al clonado homólogo de genes ARNr de muchos de los microsporidios patógenos para el hombre y actualmente se encuentran en la base de datos de GenBank más de 100 especies. De este modo se han podido diseñar cebadores de PCR para los genes del ARNr de la subunidad menor del ribosoma, capaces de identificar las especies de microsporidios en las muestras clínicas sin necesidad de un análisis ultraestructural. Para obtener estos cebadores se han empleado dos métodos principales: utilizar activadores universales para microsporidios y utilizar parejas de cebadores específicas de especie. Estas técnicas de PCR se han aplicado sobre muestras procedentes de biopsias, orina, cultivos y, más recientemente, heces, y pueden facilitar mucho el diagnóstico clínico y los estudios epidemiológicos[59,190,267-269]. Actualmente sólo están disponibles en laboratorios de referencia como los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.

Tratamiento

El tratamiento para la microsporidiosis se resume en la tabla 271-3.

ENFERMEDAD SISTÉMICA Y GASTROINTESTINAL

La infección por microsporidios a menudo ocurre en huéspedes inmunodeprimidos, especialmente en aquéllos con infección por el VIH y recuentos de $CD4^+$ menores de 50 células/ml. Se han realizado diversos estudios que han demostrado que la mejoría de la capacidad

TABLA 271-3 Opciones terapéuticas actuales para la microsporidiosis

Microorganismo	*Fármaco*	*Dosis y duración*[†]
Todas las infecciones por microsporidios	TARGA con restauración del sistema inmune (incremento en el recuento de $CD4^+$ hasta >100 células/µl) se asocia a la resolución de los síntomas de microsporidiosis entérica. A todos los pacientes se les debería ofertar el TARGA como parte del tratamiento inicial de la infección por microsporidios La deshidratación grave, la malnutrición y la caquexia deben tratarse con soporte hídrico y suplementos nutricionales. Pueden utilizarse antiespasmódicos para controlar la diarrea si fuera necesario	
Enterocytozoon bieneusi	No hay ningún tratamiento eficaz comercializado. La fumagilina (oral) ha sido eficaz en un ensayo clínico *Alternativas:* Albendazol* lograba una mejoría clínica hasta en el 50% de los pacientes en algunos estudios, pero no demostraba eficacia en otros. La nitazoxanida, 1.000 mg cada 12 horas con la comida durante 60 días, se ha usado, aunque con menor eficacia en los pacientes con recuentos bajos de CD4	20 mg cada 8 horas (p. ej., 60 mg/día)
Infección por Encephalitozoonidae (p. ej., sistémica, sinusitis, encefalitis, hepatitis)		
E. cuniculi	Albendazol	400 mg cada 12 horas[†]
E. hellem	Albendazol	400 mg cada 12 horas
E. intestinalis	Albendazol	400 mg cada 12 horas
Queratoconjuntivitis por Encephalitozoonidae	Solución de fumagilina[‡] (70 µg/ml) Los pacientes también pueden necesitar albendazol* en caso de infección sistémica	2 gotas cada 2 horas durante 4 días y luego 2 gotas 4 veces al día[§]
Trachipleistophora hominis	Albendazol	400 mg cada 12 horas
Annicaliia (anteriormente *Brachiola*) *vesicularum*	Albendazol	400 mg cada 12 horas
	±Itraconazol	400 mg al día

TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad.
*Albendazol, 400 mg cada 12 horas.
[†]La duración del tratamiento para la microsporidiosis no se ha establecido. Se han producido recaídas al interrumpir el tratamiento. Éste debe mantenerse durante al menos 4 semanas, y en la mayoría de los pacientes se mantiene hasta que el recuento de CD4 supera las 200 células/µl durante al menos los 6 meses posteriores a la instauración del TARGA.
[‡]Fumidil B (fumagilina bicilohexilamonio; Mid-Continent Agrimarketing, Overland Park, KS, USA) se usa a una dosis de 3 mg/ml en suero salino (concentración final de fumagilina, 70 µg/ml).
[§]Las gotas oculares deben mantenerse indefinidamente; es frecuente la recaída al interrumpir el tratamiento.
Adaptada de Costa S, Weiss LM. Drug treatment of microsporidiosis. *Drug Resistance Updates* 2000;3:1-16.

inmunológica puede producir una respuesta clínica en los pacientes afectados por una microsporidiosis intestinal, con eliminación del microorganismo y normalización de la arquitectura intestinal[172,173,270-272]. En los pacientes que desarrollan resistencias al tratamiento antirretroviral con deterioro de su función inmune y caída de las cifras de $CD4^+$ se han descrito recaídas en la enfermedad. En conjunto estas observaciones sugieren que parte del tratamiento principal de las microsporidiosis en el contexto del SIDA es la instauración de TARGA. No se han comunicado casos de síndromes de reconstitución inmune con TARGA y microsporidiosis.

Algunas especies de microsporidios que afectan al hombre crecen en cultivos in vitro (aunque con una monocapa de células del huésped), pero la especie patógena más frecuente, *E. bieneusi,* aún no se ha podido cultivar satisfactoriamente in vitro. Este hecho ha limitado las pruebas in vitro de los fármacos para luchar contra estos microorganismos a los activos frente a *Encephalitozoon* y *V. corneae*[11,273,274]. Algunos se han evaluado en modelos animales de microsporidiosis, pero desafortunadamente hasta hace poco no se ha podido desarrollar ningún modelo eficaz para estudios in vivo de *E. bieneusi*[265]. Costa y Weiss[275] han revisado los fármacos empleados en la microsporidiosis en animales y en seres humanos.

Entre los distintos compuestos probados in vitro e in vivo para el tratamiento de la microsporidiosis, los que han demostrado una actividad más uniforme y una mayor eficacia clínica en infecciones humanas por distintos microsporidios son el albendazol y la fumagilina[145,146,196,198,235,276-283]. El albendazol se une a la tubulina β y es activo in vitro frente a todos los Encephalitozoonidae *(E. hellem, E. cuniculi, E. intestinalis)* en concentraciones menores de 0,1 mg/ml; también es activo en modelos animales de microsporidiosis[276]. Los datos disponibles sobre los genes de la tubulina β de los Encephalitozoonidae han detectado una secuencia de aminoácidos asociada con la sensibilidad a los benzimidazoles[284], mientras que las secuencias para *Enterocytozoon*[285] y *Vittaforma*[286] muestran aminoácidos asociados a resistencia a albendazol. Esto concuerda con las respuestas clínicas observadas al albendazol en estos microorganismos.

El 70% del albendazol se encuentra unido a proteínas. Se distribuye por la sangre, la bilis y el LCR, y se elimina por vía renal. El pico de concentración sérica a las 2 horas tras la dosis oral se sitúa entre los 0,20 y los 0,94 μg/ml. La absorción aumenta si se toma con alimentos que tengan concentraciones relativamente altas de grasas. Después de la administración oral, el metabolismo hepático convierte el albendazol en albendazol sulfóxido, detectable en la circulación sistémica. Este fármaco no es carcinógeno ni mutágeno, pero en ratas y conejos y en dosis mayores de 30 mg/kg resulta embriotóxico y teratógeno, por lo que no se recomienda su administración a las mujeres embarazadas. Los efectos adversos no son frecuentes, aunque se han descrito hipersensibilidades (erupciones, prurito, fiebre), neutropenias (reversibles), alteraciones del SNC (mareo, cefalea) y gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos), caída del cabello (reversible) y elevación de enzimas hepáticas (reversible). Se ha comunicado un caso de colitis seudomembranosa tras el tratamiento con albendazol.

Existen pocos ensayos controlados con placebo sobre el tratamiento de microsporidiosis por el género *Encephalitozoon* con albendazol, pero se han publicado numerosos casos que muestran su eficacia tras 2-4 semanas de tratamiento con 400 mg dos veces al día. En un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado sobre ocho pacientes con SIDA y diarrea por *E. intestinalis,* el tratamiento con albendazol (400 mg cada 12 horas durante 3 semanas) permitió la resolución de la diarrea y la eliminación del microorganismo en todos los casos, confirmando lo descrito en varios casos clínicos publicados previamente[144,184,198,235,236,287,288]. En otros casos publicados con sinusitis crónica e infección respiratoria y diseminada por *E. hellem,* el tratamiento con 400 mg de albendazol dos veces al día también solucionó la sintomatología y eliminó el parásito[289,290]. En un paciente con infección diseminada por *E. cuniculi* que afectaba al SNC, conjuntiva, senos paranasales, riñones y pulmón, también se alcanzó una mejoría clínica con este fármaco[21]. Asimismo ha resultado eficaz en casos de uretritis[282], insuficiencia renal[281] e infección diseminada[237]. Además de su actividad frente al género *Encephalitozoon* también resulta eficaz en infecciones diseminadas por otros microsporidios, como en el caso de pacientes con *T. hominis* que presentaban miositis e infección diseminada y en un caso de miositis por *A. vesicularum* con 400 mg dos veces al día[12,16].

A pesar de la eficacia del albendazol a la hora de tratar las especies de microsporidios capaces de diseminar, sólo tiene una utilidad limitada frente a la infección por *E. bieneusi*. En dos estudios en los que se examinó a 66 pacientes con diarrea por esta especie durante la era previa al TARGA, sólo el 50% de los casos presentó una mejoría de los síntomas con la administración de albendazol y el parásito permaneció detectable en todos los pacientes durante el tratamiento, sin que se objetivase ninguna mejoría en la prueba de la absorción de la D-xilosa[280,283,291]. Los síntomas reaparecían rápidamente al suspender el tratamiento en aquellos que habían mejorado. Muchos otros estudios han demostrado la falta de eficacia del albendazol en la infección por *E. bieneusi*[292].

Algunos casos clínicos publicados apuntan a la eficacia del metronidazol para tratar la infección intestinal por *E. bieneusi,* pero la mayoría de las investigaciones han demostrado que no resulta eficaz[184,279,293]. Los estudios in vitro también han confirmado que este fármaco no es activo contra los microsporidios (p. ej., *E. cuniculi*)[273]. Otros tratamientos que han resultado ineficaces en la microsporidiosis intestinal son la azitromicina, la paramomicina (los microsporidios no tienen la zona de unión a este fármaco en el ARNr) y la quinacrina. Existen datos aislados sobre la relativa eficacia del tratamiento con atovacuona en pacientes con microsporidiosis[279,294], a pesar de que no muestra actividad in vitro[273]. Se ha comunicado el caso de un paciente tratado con furazolidona o nitazoxanida (1.000 mg dos veces al día) que experimentó una mejoría clínica transitoria[180,295]. Tanto el esparfloxacino como la cloroquina han demostrado tener actividad in vitro contra los microsporidios, pero no se han utilizado en la clínica. La profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol no ayuda a prevenir la microsporidiosis, ya que este fármaco no ha demostrado actividad ni in vitro ni in vivo frente a estos microorganismos[296]. La talidomida y la octreotida son capaces de reducir la diarrea aproximadamente en el 50% de los pacientes infectados, posiblemente por su efecto sobre la fisiología de los enterocitos[297]. El examen de biopsias procedentes de pacientes tratados con talidomida (100 mg diarios durante 1 mes) muestra la persistencia del parásito sin que se produzca un descenso cuantitativo en la carga de parásitos.

En 1949 se aisló la fumagilina del hongo *Aspergillus fumigatus* y, dada su eficacia in vitro frente a *Entamoeba histolytica,* se utilizó en la década de 1950 para tratar las amebiasis. Este fármaco se emplea comercialmente para el tratamiento de las abejas productoras de miel infectadas con el microsporidio *Nosema apis* y se ha utilizado para tratar infecciones tanto por microsporidios como por Myxosporea en diferentes tipos de peces[298,299]. Tanto la fumagilina como su análogo sintético TNP-470 han demostrado actividad in vitro e in vivo contra microsporidios patógenos para el hombre, como *E. cuniculi, E. hellem, E. intestinalis, V. corneae* y *E. bieneusi*[145,146,276,277,279,300,301]. En un ensayo de escalada de dosis en pacientes con SIDA infectados por *E. bieneusi* se administraron dosis de 10 mg/día durante 14 días, 20 mg/día durante 14 días, 40 mg/día durante 14 días y 60 mg/día durante otros 14 días. De los 29 pacientes estudiados, 21 experimentaron una desaparición transitoria del parásito en las heces, todos ellos en los tres primeros escalones de dosis. En el grupo de 60 mg/día, ocho de los once pacientes dejaron de presentar esporas en las heces en la sexta semana y permanecieron libres de ellas durante una media de 11 meses. En las biopsias duodenales de estos ocho pacientes no se encontraron microsporidios mediante microscopia óptica ni electrónica. Un ensayo aleatorizado desarrollado posteriormente en doce pacientes (con SIDA o sometidos a trasplante) confirmó que la dosis de 60 mg/día (administrado en forma de 20 mg cada 8 horas) es eficaz para la infección intestinal por *E. bieneusi*[145]. Este tratamiento se asoció con la resolución de la diarrea, desaparición de las esporas, mejoría en la escala de Karnofsky y en las pruebas de absorción de la D-xilosa. La principal toxicidad limitante de este tratamiento fue la trombocitopenia, reversible al suspender la fumagilina.

La fumagilina, la ovalicina y sus análogos (p. ej., TNP-470) se unen de una forma selectiva y covalente a la metaloproteasa metionina

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aminopeptidasa tipo 2 (MetAP2). La actividad de esta enzima es esencial para la supervivencia de las células eucariotas, ya que la eliminación de la metionina terminal de una proteína suele ser imprescindible para que pueda realizar su función y su modificación postranslacional. Se han empleado técnicas de homología por PCR para demostrar la presencia de los genes de MetAP2 en distintos microsporidios[302]. Recientemente se ha determinado la estructura cristalina de la MetAP2 de *E. cuniculi* (MMDB ID: 63862; PDB ID: 3CMK). Los datos procedentes del proyecto genoma de *E. cuniculi*[84] indican que este microorganismo no posee el gen de la metionina aminopeptidasa tipo 1 (MetAP1), al contrario que las células de mamíferos, que poseen tanto los de tipo MetAP1 como los de tipo MetAP2; por eso la MetAP2 es una enzima esencial para los microsporidios.

ENFERMEDAD OCULAR

Las soluciones con la sal soluble fumagilina bicilohexilamonio (Fumidil B; Mid-Continent Agrimarketing, Overland Park, KS) aplicadas de forma tópica sobre la córnea no parecen tóxicas. La microsporidiosis ocular se puede tratar con 3 mg/ml de esta solución en suero salino (70 µg/ml de fumagilina)[277,278,303-305]. El tratamiento debe mantenerse de manera indefinida, ya que se han declarado casos de recurrencia al suspender las gotas. Con esto puede desaparecer el microorganismo del ojo, pero generalmente permanece a nivel sistémico y puede detectarse en la orina o en exudados nasales, en cuyo caso es razonable utilizar un fármaco sistémico como el albendazol. En un paciente con queratitis por *E. hellem* el tratamiento tópico con tiabendazol (suspensión al 0,4%), un benzimidazol relacionado con el anterior, resultó ineficaz. Se ha dado a conocer el caso de dos pacientes con microorganismos similares a *Encephalitozoon* que respondieron al tratamiento con imidazoles (fluconazol e itraconazol)[306]. Yee y cols. describieron una recuperación completa con la administración de itraconazol oral (200 mg dos veces al día) en un paciente con infección por *E. hellem* durante un período de 6 semanas después de una resección parcial de la córnea[104]. Sin embargo, Diesenhouse y cols. no observaron ninguna mejoría en un paciente con *E. hellem* tratado con 100 mg cada 8 horas de itraconazol[277]. Los datos de los estudios in vitro no han confirmado la actividad de los imidazoles frente a los microsporidios. Se han obtenido diferentes resultados con las sulfamidas, tanto in vivo como in vitro, y no se pueden recomendar para el tratamiento. La polimixina B, el isotionato de propamidina al 0,1% (Brolene), la gramicidina, el sulfato de neomicina y la tetraciclina parece que tienen cierta eficacia en el tratamiento de las microsporidiosis, pero no se deben emplear salvo para el tratamiento de infecciones bacterianas secundarias. En algunos casos la queratoplastia proporciona un alivio temporal y cuando no haya respuesta al tratamiento médico, también puede funcionar el raspado corneal para disminuir la cantidad de microorganismos en los casos que no responden a dicho tratamiento. Los corticoides pueden ayudar a disminuir la respuesta inflamatoria asociada, pero no ejercen una acción directa frente al microsporidio.

Prevención

Existe poca información sobre la eficacia de las distintas estrategias para prevenir las microsporidiosis y actualmente no existe ningún fármaco que resulte adecuado para la profilaxis de estos microorganismos. Las microsporidiosis se han desarrollado en pacientes que estaban en tratamiento profiláctico con trimetoprima-sulfametoxazol[296], y en aquellos que recibían dapsona, pirimetamina, itraconazol, azitromicina y atovacuona[171]. Ningún estudio ha evaluado la utilidad del albendazol como profiláctico, pero, dada su relativa falta de eficacia en las infecciones por *E. bieneusi,* es poco probable que resulte útil para prevenir la mayoría de los casos de microsporidiosis intestinal. La mejor profilaxis es la restauración de la inmunidad en el huésped inmunocomprometido. Diversos estudios realizados en pacientes con SIDA han demostrado que el TARGA puede inducir remisiones de la microsporidiosis intestinal[172,173,270-272]. Es más, el descenso en la incidencia de ésta y otras infecciones oportunistas durante la era del TARGA sugiere que también sirve para prevenir la infección sintomática.

Las esporas de microsporidio pueden sobrevivir y conservar su capacidad infectiva en el medio ambiente durante largos períodos de tiempo. Los experimentos realizados con *E. cuniculi* demuestran que puede sobrevivir durante años en el medio si existe una temperatura y una humedad adecuadas[94]. En el ambiente hospitalario las esporas de *E. cuniculi* pueden sobrevivir y siguen siendo infecciosas durante al menos 1 mes, aunque pierden su capacidad infectiva tras una exposición de 30 minutos a la mayoría de desinfectantes comunes, de manera que los métodos habituales de limpieza de las habitaciones del hospital deberían ser suficientes para limitar la infección. Los métodos habituales de esterilización son capaces de destruir las esporas.

A pesar de que aún no se conoce bien la epidemiología de los microsporidios que afectan al ser humano, podrían ser transmitidos por los alimentos o el agua. Los métodos sanitarios habituales para prevenir la contaminación de alimentos y agua con orina animal y heces deberían disminuir las posibilidades de infección. El lavado de manos y los hábitos generales de higiene probablemente reducen las posibilidades de contaminación con esporas de la conjuntiva y de la córnea. No se sabe si existe una transmisión respiratoria de persona a persona, pero dada la presencia de esporas en las secreciones nasales en algunos casos de microsporidiosis diseminada, puede ser recomendable evitar el contacto de estos pacientes con otros individuos inmunodeprimidos hasta que la infección haya sido tratada correctamente. Las guías clínicas que existen para la prevención de infecciones oportunistas que hacen referencia a la comida, agua y contacto con animales pueden servir para prevenir la microsporidiosis. La presencia de estos microorganismos en las secreciones genitourinarias apunta a la posibilidad de transmisión sexual. Parece razonable descartar la presencia de estos parásitos en los contactos estrechos de los casos iniciales de microsporidiosis. Su importancia e incidencia en las reservas de agua potable es objeto de debate, pero los pacientes con inmunodepresión grave deben considerar el uso de agua embotellada o filtrada en determinadas circunstancias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sprague V. Systematics of the microsporidia. In: Bulla LA, Cheng TC, editors. *Comparative Pathobiology*. vol 2. New York: Plenum Press, 1977:1-510.
2. Sprague VV, Becnel JJ. Note on the name-author-date combination for the taxon Microsporidies Balbiani, 1882, when ranked as a phylum. *J Invertebr Pathol*. 1998;71:91-94.
3. Wittner M, Weiss LM. *The Microsporidia and Microsporidiosis*. Washington DC: ASM Press; 1999.
4. Black SS, Steinohrt LA, Bertucci DC, et al. Encephalitozoon hellem in budgerigars (Melopsittacus undulatus). *Vet Pathol*. 1997;34:189-198.
5. American Mosquito Control Association. *Biological Control of Mosquitoes. AMCA Bulletin No. 6*. Fresno, Calif: American Mosquito Control Association; 1985:218.
6. Weber R, Bryan RT, Schwartz DA, et al. Human microsporidial infections. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7:426-461.
7. Levaditi C, Nicolau S, Schoen R. L'agent etiologique de l'enchalite epizootique du lapin (Encephalitozoon cuniculi). *C R Soc Biol*. 1923;89:984-986.
8. Matsubayashi H, Koide T, Mikata T, et al. A case of Encephalitozoon-like body infection in man. *Arch Pathol Lab Med*. 1959;67:181-185.
9. Desportes I, Le Charpentier Y, Galian A, et al. Occurrence of a new microsporidian: Enterocytozoon bieneusi n. g., n. sp., in the enterocytes of a human patient with AIDS. *J Protozool*. 1985;32:250-254.
10. Sprague V, Becnel JJ, Hazard EI. Taxonomy of phylum microspora. *Crit Rev Microbiol*. 1992;18:285-395.
11. Silveira H, Canning EU. Vittaforma corneae n. comb. for the human microsporidium Nosema corneum Shadduck, Meccoli, Davis & Font, 1990, based on its ultrastructure in the liver of experimentally infected athymic mice. *J Eukaryot Microbiol*. 1995;42:158-165.
12. Cali A, Takvorian PM, Lewin S, et al. Brachiola vesicularum, n. g., n. sp., a new microsporidium associated with AIDS and myositis. *J Eukaryot Microbiol*. 1998;45:240-251.
13. Franzen C, Nassonova ES, Scholmerich J, et al. Transfer of the genus Brachiola (microsporidia) to the genus Anncaliia based on ultrastructural and molecular data. *J Eukaryot Microbiol*. 2006;53:26-35.
14. Cali A, Kotler DP, Orenstein JM. Septata intestinalis N. G., N. Sp., an intestinal microsporidian associated with chronic diarrhea and dissemination in AIDS patients. *J Eukaryot Microbiol*. 1993;40:101-112.
15. Hartskeerl RA, Van Gool T, Schuitema AR, et al. Genetic and immunological characterization of the microsporidian Septata intestinalis Cali, Kotler and Orenstein, 1993: reclassification to Encephalitozoon intestinalis. *Parasitology*. 1995;110 (Pt 3):277-285.
16. Field AS, Marriott DJ, Milliken ST, et al. Myositis associated with a newly described microsporidian, Trachipleistophora hominis, in a patient with AIDS. *J Clin Microbiol*. 1996;34: 2803-2811.
17. Yachnis AT, Berg J, Martinez-Salazar A, et al. Disseminated microsporidiosis especially infecting the brain, heart, and kidneys: Report of a newly recognized pansporoblastic species in two symptomatic AIDS patients. *Am J Clin Pathol*. 1996;106:535-543.
18. Rastrelli P, Didier E, Yee R. Microsporidial keratitis. *Ophthalmol Clin North Am*. 1994;7:614-635.
19. Orenstein JM, Gaetz HP, Yachnis AT, et al. Disseminated microsporidiosis in AIDS: Are any organs spared? *AIDS*. 1997;11:385-386.
20. Sheth SG, Bates C, Federman M, et al. Fulminant hepatic failure caused by microsporidial infection in a patient with AIDS. *AIDS*. 1997;11:553-554.

21. Weber R, Deplazes P, Flepp M, et al. Cerebral microsporidiosis due to Encephalitozoon cuniculi in a patient with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1997;336: 474-478.
22. Sheikh RA, Prindiville TP, Yenamandra S, et al. Microsporidial AIDS cholangiopathy due to Encephalitozoon intestinalis: Case report and review. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2364-2371.
23. Visvesvara GS, da Silva AJ, Croppo GP, et al. In vitro culture and serologic and molecular identification of Septata intestinalis isolated from urine of a patient with AIDS. *J Clin Microbiol*. 1995;33:930-936.
24. Shadduck JA, Meccoli RA, Davis R, et al. Isolation of a microsporidian from a human patient. *J Infect Dis*. 1990;162:773-776.
25. Cali A, Takvorian PM, Lewin S, et al. Identification of a new Nosema-like microsporidian associated with myositis in an AIDS patient. *J Eukaryot Microbiol*. 1996;43:108S.
26. Chupp GL, Alroy J, Adelman LS, et al. Myositis due to Pleistophora (Microsporidia) in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1993;16:15-21.
27. Cali A, Takvorian PM. Ultrastructure and development of Pleistophora ronneafiei n. sp., a microsporidium (Protista) in the skeletal muscle of an immune-compromised individual. *J Eukaryot Microbiol*. 2003;50:77-85.
28. Vavra J, Yachnis AT, Shadduck JA, et al. Microsporidia of the genus Trachipleistophora—causative agents of human microsporidiosis: Description of Trachipleistophora anthropophthera n. sp. (Protozoa: Microsporidia). *J Eukaryot Microbiol*. 1998;45:273-283.
29. Pol S, Romana CA, Richard S, et al. Microsporidia infection in patients with the human immunodeficiency virus and unexplained cholangitis. *N Engl J Med*. 1993;328:95-99.
30. Franzen C, Muller A. Microsporidiosis: Human diseases and diagnosis. *Microbes Infect*. 2001;3:389-400.
31. Desportes-Livage I. Biology of microsporidia. *Contrib Microbiol*. 2000;6:140-165.
32. Williams BA, Hirt RP, Lucocq JM, et al. A mitochondrial remnant in the microsporidian Trachipleistophora hominis. *Nature*. 2002;418:865-869.
33. Weber R, Deplazes P, Schwartz D. Diagnosis and clinical aspects of human microsporidiosis. *Contrib Microbiol*. 2000;6:166-192.
34. Vavra J. Structure of the microsporidia. In: Bulla LA Jr, Cheng TC, editors. *Comparative Pathobiology*. vol 1. New York: Plenum Press, 1976:1-85.
35. Southern TR, Jolly CE, Lester ME, et al. EnP1, a microsporidian spore wall protein that enables spores to adhere to and infect host cells in vitro. *Eukaryot Cell*. 2007;6:1354-1362.
36. Xu Y, Weiss LM. The microsporidian polar tube: A highly specialised invasion organelle. *Int J Parasitol*. 2005;35:941-953.
37. Xu Y, Takvorian PM, Cali A, et al. Glycosylation of the major polar tube protein of Encephalitozoon hellem, a microsporidian parasite that infects humans. *Infect Immun*. 2004;72:6341-6350.
38. Xu Y, Takvorian P, Cali A, et al. Identification of a new spore wall protein from Encephalitozoon cuniculi. *Infect Immun*. 2006;74:239-247.
39. Foucault C, Drancourt M. Actin mediates Encephalitozoon intestinalis entry into the human enterocyte-like cell line, Caco-2. *Microb Pathog*. 2000;28:51-58.
40. Lom J. On the structure of the extruded microsporidian polar filament. *Z Parasitenkd*. 1972;38:200-213.
41. Weidner E. Ultrastructural study of microsporidian invasion into cells. *Z Parasitenkd*. 1972;40:227-242.
42. Undeen AH, Frixione E. The role of osmotic pressure in the germination of Nosema algerae spores. *J Protozool*. 1990;37: 561-567.
43. Lom J, Vavra J. The mode of sporoplasm extrusion in microsporidian spores. *Acta Protozool*. 1963;1:81-89.
44. Keohane E, Weiss LM. The structure, function, and composition of the microsporidian polar tube. In: Wittner M, Weiss LM, editors. *The Microsporidia and Microsporidiosis*. Washington DC: ASM Press; 1999:196-224.
45. Undeen AH, Solter LF. Sugar acquisition during the development of microsporidian (Microspora: Sosematidae) spores. *J Invertebr Pathol*. 1997;70:106-112.
46. Undeen AH, Vander Meer RK. Microsporidian intrasporal sugars and their role in germination. *J Invertebr Pathol*. 1999;73:294-302.
47. Curgy JJ, Vavra J, Vivares C. Presence of ribosomal RNAs with prokaryotic properties in Microsporidia, eukaryotic organisms. *Biol Cell*. 1980;38:49-52.
48. Vossbrinck CR, Woese CR. Eukaryotic ribosomes that lack a 5.8S RNA. *Nature*. 1986;320:287-288.
49. Vossbrinck CR, Maddox JV, Friedman S, et al. Ribosomal RNA sequence suggests microsporidia are extremely ancient eukaryotes. *Nature*. 1987;326:411-414.
50. Weiss LM, Vossbrinck CR. Microsporidiosis: Molecular and diagnostic aspects. *Adv Parasitol*. 1998;40:351-395.
51. Vivares CP, Metenier G. Towards the minimal eukaryotic parasitic genome. *Curr Opin Microbiol*. 2000;3:463-467.
52. Brugere JF, Cornillot E, Metenier G, et al. Encephalitozoon cuniculi (Microspora) genome: Physical map and evidence for telomere-associated rDNA units on all chromosomes. *Nucleic Acids Res*. 2000;28:2026-2033.
53. Katiyar SK, Visvesvara GS, Edlind TD. Comparisons of ribosomal RNA sequences from amitochondrial protozoa: Implications for processing, mRNA binding and paromomycin susceptibility. *Gene*. 1995;152:27-33.
54. Weiss LM, Vossbrinck CR. Molecular biology, molecular phylogeny, and molecular diagnostic approaches to the microsporidia. In: Wittner M, Weiss LM, editors. *The Microsporidia and Microsporidiosis*. Washington, DC: ASM Press; 1999:129-171.
55. Corradi N, Akiyoshi DE, Morrison HG, et al. Patterns of genome evolution among the microsporidian parasites Encephalitozoon cuniculi, Antonospora locustae and Enterocytozoon bieneusi. *PLoS ONE*. 2007;2:e1277.
56. Brugere JF, Cornillot E, Metenier G, et al. Occurrence of subtelomeric rearrangements in the genome of the microsporidian parasite Encephalitozoon cuniculi, as revealed by a new fingerprinting procedure based on two-dimensional pulsed field gel electrophoresis. *Electrophoresis*. 2000;21:2576-2581.
57. Vossbrinck CF, Maddox JV, Friedman S, et al. Ribosomal RNA sequence suggests microsporidia are extremely ancient eukaryotes. *Nature*. 1987;326:411-414.
58. Baker MD, Vossbrinck CR, Maddox JV, et al. Phylogenetic relationships among Vairimorpha and Nosema species (Microspora) based on ribosomal RNA sequence data. *J Invertebr Pathol*. 1994;64:100-106.
59. Franzen C, Muller A. Molecular techniques for detection, species differentiation, and phylogenetic analysis of microsporidia. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12:243-285.
60. Baker MD, Vossbrinck CR, Didier ES, et al. Small subunit ribosomal DNA phylogeny of various microsporidia with emphasis on AIDS related forms. *J Eukaryot Microbiol*. 1995;42:564-570.
61. Didier ES, Vossbrinck CR, Baker MD, et al. Identification and characterization of three Encephalitozoon cuniculi strains. *Parasitology*. 1995;111(Pt 4):411-421.
62. Rinder H, Thomschke A, Dengjel B, et al. Close genotypic relationship between Enterocytozoon bieneusi from humans and pigs and first detection in cattle. *J Parasitol*. 2000;86: 185-188.
63. Tuzet O, Maurand J, Fize JA, et al. Proposition d'un nouveau cadre systematique pour les genres de Microsporidies. *C R Acad Sci (Paris)*. 1971;272:1268-1271.
64. Larsson JIR. Identification of microsporidian genera: A guide with comments on the taxonomy. *Arch Protistenkd*. 1988;136:1-37.
65. Issi IV. Microsporidia as a phylum of parasitic protozoa [in Russian]. *Protozoology*. 1986;10:6-135.
66. Weiser J. A proposal of the basis for microsporidian taxonomy. *Proc Int Congr Protozool*. 1977;5:267.
67. Baker MD. *Phylogenetic Relationships of Five Microsporidian Genera Based on Ribosomal RNA Sequence Data*. Urbana-Champaign: University of Illinois; 1987.
68. Didier ES, Didier PJ, Friedberg DN, et al. Isolation and characterization of a new human microsporidian, Encephalitozoon hellem (n. sp.) from three AIDS patients with keratoconjunctivitis. *J Infect Dis*. 1991;163:617-621.
69. Keeling PJ, McFadden GI. Origins of microsporidia. *Trends Microbiol*. 1998;6:19-23.
70. Weiss LM, Edlind TD, Vossbrinck CR, et al. Microsporidian molecular phylogeny: The fungal connection. *J Eukaryot Microbiol*. 1999;46:17S-18S.
71. Hirt RP, Logsdon JM Jr, Healy B, et al. Microsporidia are related to fungi: Evidence from the largest subunit of RNA polymerase II and other proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:580-585.
72. Edlind T, Katiyar S, Visvesvara G, et al. Evolutionary origins of microsporidia and basis for benzimidazole sensitivity: An update. *J Eukaryot Microbiol*. 1996;43:109S.
73. Keeling PJ, Doolittle WF. Alpha-tubulin from early-diverging eukaryotic lineages and the evolution of the tubulin family. *Mol Biol Evol*. 1996;13:1297-1305.
74. Arisue N, Sanchez LB, Weiss LM, et al. Mitochondrial-type hsp70 genes of the amitochondriate protists, Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica and two microsporidians. *Parasitol Int*. 2002;51:9-16.
75. Germot A, Philippe H, Le GH. Evidence for loss of mitochondria in microsporidia from a mitochondrial-type hsp70 in Nosema locustae. *Mol Biochem Parasitol*. 1997;87:159-168.
76. Hirt RP, Healy B, Vossbrinck CR, et al. A mitochondrial Hsp70 orthologue in Vairimorpha necatrix: Molecular evidence that microsporidia once contained mitochondria. *Curr Biol*. 1997;7:995-998.
77. Peyretaillade E, Broussolle V, Peyret P, et al. Microsporidia, amitochondrial protists, possess a 70-kDa heat shock protein gene of mitochondrial evolutionary origin. *Mol Biol Evol*. 1998;15:683-689.
78. Vivares C, Biderre C, Duffieux F, et al. Chromosomal localization of five genes in Encephalitozoon cuniculi (Microsporidia). *J Eukaryot Microbiol*. 1996;43:97S.
79. Edlind T. Phylogenetics of protozoan tubulin with reference to the amitochondriate eukaryotes. In: Coombs GH, Vickerman K, Sleigh MA, Warren A, editors. *Evolutionary Relationships Among Protozoa*. London: Chapman & Hall; 1998:91-108.
80. Kamaishi T, Hashimoto T, Nakamura Y, et al. Protein phylogeny of translation elongation factor EF-1 alpha suggests microsporidians are extremely ancient eukaryotes. *J Mol Evol*. 1996;42:257-263.
81. Desportes I. Ultratrastructure de Stempellia mutabilis leger et Hess, microsporidie parasite de l'ephemere Ephemera vulgatta. *L Protistologica*. 1976;12:121-150.
82. Flegel TW, Pasharawipas T. A proposal for typical eukaryotic meiosis in microsporidians. *Can J Microbiol*. 1995;41:1-11.
83. Fast NM, Logsdon JM Jr, Doolittle WF. Phylogenetic analysis of the TATA box binding protein (TBP) gene from Nosema locustae: Evidence for a microsporidia-fungi relationship and spliceosomal intron loss. *Mol Biol Evol*. 1999;16:1415-1419.
84. Katinka MD, Duprat S, Cornillot E, et al. Genome sequence and gene compaction of the eukaryote parasite Encephalitozoon cuniculi. *Nature*. 2001;414:450-453.
85. Keeling PJ. Congruent evidence from alpha-tubulin and beta-tubulin gene phylogenies for a zygomycete origin of microsporidia. *Fungal Genet Biol*. 2003;38:298-309.
86. Avery SW, Undeen AH. The isolation of microsporidia and other pathogens from concentrated ditch water. *J Am Mosq Control Assoc*. 1987;3:54-58.
87. Cotte L, Rabodonirina M, Chapuis F, et al. Waterborne outbreak of intestinal microsporidiosis in persons with and without human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1999;180:2003-2008.
88. Sparfel JM, Sarfati C, Liguory O, et al. Detection of microsporidia and identification of Enterocytozoon bieneusi in surface water by filtration followed by specific PCR. *J Eukaryot Microbiol*. 1997;44:78S.
89. Dowd SE, Gerba CP, Pepper IL. Confirmation of the human-pathogenic microsporidia Enterocytozoon bieneusi, Encephalitozoon intestinalis, and Vittaforma corneae in water. *Appl Environ Microbiol*. 1998;64:3332-3335.
90. Enriquez FJ, Taren D, Cruz-Lopez A, et al. Prevalence of intestinal encephalitozoonosis in Mexico. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1227-1229.
91. Hutin YJ, Sombardier MN, Liguory O, et al. Risk factors for intestinal microsporidiosis in patients with human immunodeficiency virus infection: A case-control study. *J Infect Dis*. 1998;178:904-907.
92. Conteas CN, Berlin OG, Lariviere MJ, et al. Examination of the prevalence and seasonal variation of intestinal microsporidiosis in the stools of persons with chronic diarrhea and human immunodeficiency virus infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;58:559-561.
93. Wuhib T, Silva TMJ, Newman RD, et al. Cryptosporidial and microsporidial infections in human immunodeficiency virus-infected patients in northeastern Brazil. *J Infect Dis*. 1994;170:494-497.
94. Waller T. Sensitivity of Encephalitozoon cuniculi to various temperatures, disinfectants and drugs. *Lab Anim*. 1979;13: 227-230.
95. Li X, Fayer R. Infectiviety of microsporidian spores exposed to temperature extremes and chemical disinfectants. *J Eukayot Microbiol*. 2006;53(suppl 1):S77-S79.
96. Schwartz DA, Visvesvara GS, Diesenhouse MC, et al. Pathologic features and immunofluorescent antibody demonstration of ocular microsporidiosis (Encephalitozoon hellem) in seven patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1993;115:285-292.
97. Fuentealba IC, Mahoney NT, Shadduck JA, et al. Hepatic lesions in rabbits infected with Encephalitozoon cuniculi administered per rectum. *Vet Pathol*. 1992;29:536-540.
98. Schwartz DA, Visvesvara G, Weber R, et al. Male genital tract microsporidiosis and AIDS: Prostatic abscess due to Encephalitozoon hellem. *J Eukaryot Microbiol*. 1994;41:61S.
99. Schwartz DA, Bryan RT, Hewanlowe KO, et al. Disseminated microsporidiosis and AIDS; pathologic evidence for respiratory transmission of Encephalitozoon infection. In: Proceedings of the International Conference on AIDS, July 19-24, 1992, v. 8.
100. Bryan RT, Schwartz DA. Epidemiology of microsporidiosis. In: Wittner M, Weisss LM, editors. *The Microsporidia and Microsporidiosis*. Washington DC: ASM Press; 1999:502-516.
101. Hunt RD, King NW, Foster HL. Encephalitozoonosis: evidence for vertical transmission. *J Infect Dis*. 1972;126:212-214.
102. Matthis A, Weber R, Deplazes P. Zoonotic potential of the microsporidia. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:423-445.
103. Deplazes P, Mathis A, Weber R. Epidemiology and zoonotic aspects of microsporidia of mammals and birds. *Contrib Microbiol*. 2000;6:236-260.
104. Yee RW, Tio FO, Martinez JA, et al. Resolution of microsporidial epithelial keratopathy in a patient with AIDS. *Ophthalmology*. 1991;98:196-201.
105. Deplazes P, Mathis A, Muller C, et al. Molecular epidemiology of Encephalitozoon cuniculi and first detection of Enterocytozoon bieneusi in faecal samples of pigs. *J Eukaryot Microbiol*. 1996;43:93S.
106. Del Aguila C, Izquierdo F, Navajas R, et al. Enterocytozoon bieneusi in animals: Rabbits and dogs as new hosts. *J Eukaryot Microbiol*. 1999;46:8S-9S.
107. Reetz J, Rinder H, Thomschke A, et al. First detection of the microsporidium Enterocytozoon bieneusi in non-mammalian hosts (chickens). *Int J Parasitol*. 2002;32:785-787.
108. Graczyk TK, Sunderland D, Rule AM, et al. Urban feral pigeons (Columba livia) as a source for air- and waterborne contamination with Enterocytozoon bieneusi spores. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73:4357-4358.
109. Mansfield KG, Carville A, Shvetz D, et al. Identification of an Enterocytozoon bieneusi-like microsporidian parasite in simian-immunodeficiency-virus-inoculated macaques with hepatobiliary disease. *Am J Pathol*. 1997;150:1395-1405.
110. Deplazes P, Mathis A, van Saanen M, et al. Dual microsporidial infection due to Vittaforma corneae and Encephalitozoon hellem in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1998;27: 1521-1524.
111. Weber R, Bryan RT. Microsporidial infections in immunodeficient and immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*. 1994;19:517-521.
112. Cama VA, Pearson J, Cabrera L, et al. Transmission of *Enterocytozoon bieneusi* betweeen a child and guinea pigs. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2708-2710.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

113. Drobniewski F, Kelly P, Carew A, et al. Human microsporidiosis in African AIDS patients with chronic diarrhea. *J Infect Dis*. 1995;171:515-516.
114. Aoun K, Bouratbine A, Datry A, et al. Presence of intestinal microsporidia in Tunisia: a case report. *Bull Soc Pathol Exot*. 1997;90:176.
115. Hautvast JL, Tolboom JJ, Derks TJ, et al. Asymptomatic intestinal microsporidiosis in a human immunodeficiency virus-seronegative, immunocompetent Zambian child. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:415-416.
116. Van Gool T, Luderhoff E, Nathoo KJ, et al. High prevalence of Enterocytozoon bieneusi infections among HIV-positive individuals with persistent diarrhoea in Harare, Zimbabwe. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89:478-480.
117. Morakote N, Siriprasert P, Piangjai S, et al. Microsporidium and Cyclospora in human stools in Chiang Mai, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1995;26:799-800.
118. Brazil P, Sodre FC, Cuzzi-Maya T, et al. Intestinal microsporidiosis in HIV-positive patients with chronic unexplained diarrhea in Rio de Janeiro, Brazil: Diagnosis, clinical presentation and follow-up. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1996;38:97-102.
119. Weitz JC, Botehlo R, Bryan R. Microsporidiosis in patients with chronic diarrhea and AIDS, in HIV asymptomatic patients and in patients with acute diarrhea. *Rev Med Chil*. 1995;123:849-856.
120. Cegielski JP, Ortega YR, McKee S, et al. Cryptosporidium, Enterocytozoon, and Cyclospora infections in pediatric and adult patients with diarrhea in Tanzania. *Clin Infect Dis*. 1999;28:314-321.
121. Maiga I, Doumbo O, Dembele M, et al. Human intestinal microsporidiosis in Bamako (Mali): the presence of Enterocytozoon bieneusi in HIV seropositive patients. *Sante*. 1997;7:257-262.
122. Wanke CA, DeGirolami P, Federman M. Enterocytozoon bieneusi infection and diarrheal disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus: Case report and review. *Clin Infect Dis*. 1996;23:816-818.
123. Gainzarain JC, Canut A, Lozano M, et al. Detection of Enterocytozoon bieneusi in two human immunodeficiency virus-negative patients with chronic diarrhea by polymerase chain reaction in duodenal biopsy specimens and review. *Clin Infect Dis*. 1998;27:394-398.
124. Albrecht H, Sobottka I. Enterocytozoon bieneusi infection in patients who are not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1997;25:344.
125. Sandfort J, Hannemann A, Gelderblom H, et al. Enterocytozoon bieneusi infection in an immunocompetent patient who had acute diarrhea and who was not infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1994;19:514-516.
126. Sobottka I, Albrecht H, Schottelius J, et al. Self-limited traveller's diarrhea due to a dual infection with Enterocytozoon bieneusi and Cryptosporidium parvum in an immunocompetent HIV-negative child. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:919-920.
127. Wichro E, Hoetzl D, Krause R, et al. Microsporidosis in travel-associated chronic diarrhea in immune-competent patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:285-287.
128. Raynaud L, Delbac F, Broussolle V, et al. Identification of Encephalitozoon intestinalis in travelers with chronic diarrhea by specific PCR amplification. *J Clin Microbiol*. 1998;36:37-40.
129. Rabodonirina M, Bertocchi M, Desportes-Livage I, et al. Enterocytozoon bieneusi as a cause of chronic diarrhea in a heart-lung transplant recipient who was seronegative for human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1996;23:114-117.
130. Sax PE, Rich JD, Pieciak WS, et al. Intestinal microsporidiosis occurring in a liver transplant recipient. *Transplantation*. 1995;60:617-618.
131. Gumbo T, Hobbs RE, Carlyn C, et al. Microsporidia infection in transplant patients. *Transplantation*. 1999;67:482-484.
132. Kelkar R, Sastry PS, Kulkarni SS, et al. Pulmonary microsporidial infection in a patient with CML undergoing allogeneic marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19:179-182.
133. Mahmood MN, Keohane ME, Burd EM. Pathologic quiz case: A 45-year-old renal transplant recipient with persistent fever. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:224-226.
134. Metge S, Van Nhieu JT, Dahmane D, et al. A case of Enterocytozoon bieneusi infection in an HIV-negative renal transplant recipient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:221-223.
135. Mohindra AR, Lee MW, Visvesvara G, et al. Disseminated microsporidiosis in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2002;4:102-107.
136. Sing A, Tybus K, Heesemann J, et al. Molecular diagnosis of an Enterocytozoon bieneusi human genotype C infection in a moderately immunosuppressed human immunodeficiency virus seronegative liver-transplant recipient with severe chronic diarrhea. *J Clin Microbiol*. 2001;39:2371-2372.
137. Silverstein BE, Cunningham ETJ, Margolis TP, et al. Microsporidial keratoconjunctivitis in a patient without human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:395-396.
138. Weiss LM. And now microsporidiosis. *Ann Intern Med*. 1995;123:954-956.
139. Van Gool T, Dankert J. Human microsporidiosis: Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of an increasing infection. *Clin Microbiol Infect*. 1995;1:75-85.
140. Bryan RT, Cali A, Owen RL, et al. Microsporidia: Opportunistic pathogens in patients with AIDS. In: Sun T, editor. *Progress in Clinical Parasitology*. vol 2. New York: Field & Wood, 1991:1-26.
141. Coyle CM, Wittner M, Kotler DP, et al. Prevalence of microsporidiosis due to Enterocytozoon bieneusi and Encephalitozoon (Septata) intestinalis among patients with AIDS-related diarrhea: Determination by polymerase chain reaction to the microsporidian small-subunit rRNA gene. *Clin Infect Dis*. 1996;23:1002-1006.
142. Voglino MC, Donelli G, Rossi P, et al. Intestinal microsporidiosis in Italian individuals with AIDS. *Ital J Gastroenterol*. 1996;28:381-386.
143. Kyaw T, Curry A, Edwards-Jones V, et al. The prevalence of Enterocytozoon bieneusi in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients from the northwest of England: 1992-1995. *Br J Biomed Sci*. 1997;54:186-191.
144. Molina JM, Oksenhendler E, Beauvais B, et al. Disseminated microsporidiosis due to Septata intestinalis in patients with AIDS: Clinical features and response to albendazole therapy. *J Infect Dis*. 1995;171:245-249.
145. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med*. 2002;346:1963-1969.
146. Molina JM, Goguel J, Sarfati C, et al. Trial of oral fumagillin for the treatment of intestinal microsporidiosis in patients with HIV infection; ANRS 054 Study Group: Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. *AIDS*. 2000;14:1341-1348.
147. Bergquist NR, Stintzing G, Smedman L, et al. Diagnosis of encephalitozoonosis in man by serological tests. *BMJ*. 1984;288:902.
148. Aldras AM, Orenstein JM, Kotler DP, et al. Detection of microsporidia by indirect immunofluorescence antibody test using polyclonal and monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol*. 1994;32:608-612.
149. Weiss LM, Cali A, Levee E, et al. Diagnosis of Encephalitozoon cuniculi infection by Western blot and the use of cross-reactive antigens for the possible detection of microsporidiosis in humans. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47:456-462.
150. Singh M, Kane GJ, Mackinlay L, et al. Detection of antibodies to Nosema cuniculi (Protozoa: Microscoporidia) in human and animal sera by the indirect fluorescent antibody technique. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1982;13:110-113.
151. WHO parasitic diseases surveillance: Antibody to Encephalitozoon cuniculi in man. *Wkly Epidemiol Rec* 1983;58:30.
152. Bergquist R, Morfeldt-Mansson L, Pehrson PO, et al. Antibody against Encephalitozoon cuniculi in Swedish homosexual men. *Scand J Infect Dis*. 1984;16:389-391.
153. Van Gool T, Vetter JC, Weinmayr B, et al. High seroprevalence of Encephalitozoon species in immunocompetent subjects. *J Infect Dis*. 1997;175:1020-1024.
154. Pospisilova Z, Ditrich O, Stankova M, et al. Parasitic opportunistic infections in Czech HIV-infected patients: A prospective study. *Cent Eur J Public Health*. 1997;5:208-213.
155. Cislakova L, Prokopcakova H, Stef˘kovic M, et al. Encephalitozoon cuniculi—clinical and epidemiologic significance: results of a preliminary serologic study in humans. *Epidemiol Mikrobiol Immunol*. 1997;46:30-33.
156. Didier ES, Varner PW, Didier PJ, et al. Experimental microsporidiosis in immunocompetent and immunodeficient mice and monkeys. *Folia Parasitol*. 1994;41:1-11.
157. Koudela B, Vitovec J, Kucerova Z, et al. The severe combined immunodeficient mouse as a model for Encephalitozoon cuniculi microsporidiosis. *Folia Parasitol (Praha)*. 1993;40:279-286.
158. Schmidt EC, Shadduck JA. Mechanisms of resistance to the intracellular protozoan Encephalitozoon cuniculi in mice. *J Immunol*. 1984;133:2712-2719.
159. Hermanek J, Koudela B, Kucerova Z, et al. Prophylactic and therapeutic immune reconstitution of SCID mice infected with Encephalitozoon cuniculi. *Folia Parasitol (Praha)*. 1993;40:287-291.
160. Didier ES, Shadduck JA. IFN-gamma and LPS induce murine macrophages to kill Encephalitozoon cuniculi in vitro. *J Eukaryot Microbiol*. 1994;41:34S.
161. Didier ES. Reactive nitrogen intermediates implicated in the inhibition of Encephalitozoon cuniculi (phylum Microspora) replication in murine peritoneal macrophages. *Parasite Immunol*. 1995;17:405-412.
162. Khan IA, Moretto M. Role of gamma interferon in cellular immune response against murine Encephalitozoon cuniculi infection. *Infect Immun*. 1999;67:1887-1893.
163. Bywater JE, Kellett BS. Humoral immune response to natural infection with Encephalitozoon cuniculi in rabbits. *Lab Anim*. 1979;13:293-297.
164. Enriquez FJ, Ditrich O, Palting JD, et al. Simple diagnosis of Encephalitozoon sp. microsporidial infections by using a panspecific antiexospore monoclonal antibody. *J Clin Microbiol*. 1997;35:724-729.
165. Furuya K, Omura M, Kudo S, et al. Recognition profiles of microsporidian Encephalitozoon cuniculi polar tube protein 1 with human immunoglobulin M antibodies. *Parasite Immunol*. 2008;30:13-21.
166. Shtrichman R, Samuel CE. The role of gamma interferon in antimicrobial immunity. *Curr Opin Microbiol*. 2001;4:251-259.
167. Achbarou A, Ombrouck C, Gneragbe T, et al. Experimental model for human intestinal microsporidiosis in interferon gamma receptor knockout mice infected by Encephalitozoon intestinalis. *Parasite Immunol*. 1996;18:387-392.
168. Khan IA, Schwartzman JD, Kasper LH, et al. CD8+ CTLs are essential for protective immunity against Encephalitozoon cuniculi infection. *J Immunol*. 1999;162:6086-6091.
169. Moretto MM, Weiss LM, Combe CL, et al. INF gamma-producing dendritic cells are important for priming of the gut intraepithelial lymphocyte response against intracellular parasitic infection. *J Immunol*. 2007;179:2485-2492.
170. Wong P, Pamer EG. CD8 T cell responses to infectious pathogens. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:29-70.
171. Conteas CN, Berlin OG, Speck CE, et al. Modification of the clinical course of intestinal microsporidiosis in acquired immunodeficiency syndrome patients by immune status and anti-human immunodeficiency virus therapy. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;58:555-558.
172. Goguel J, Katlama C, Sarfati C, et al. Remission of AIDS-associated intestinal microsporidiosis with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1997;11:1658-1659.
173. Foudraine NA, Weverling GJ, van Gool T, et al. Improvement of chronic diarrhoea in patients with advanced HIV-1 infection during potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 1998;12:35-41.
174. Terada S, Reddy KR, Jeffers LJ, et al. Microsporidan hepatitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1987;107:61-62.
175. Schwartz DA, Anderson DC, Klumpp SA, et al. Ultrastructure of atypical (teratoid) sporogonial stages of Enterocytozoon bieneusi (Microsporidia) in naturally infected rhesus monkeys (Macaca mulatta). *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122:423-429.
176. Orenstein JM, Tenner M, Kotler DP. Localization of infection by the microsporidian Enterocytozoon bieneusi in the gastrointestinal tract of AIDS patients with diarrhea. *AIDS*. 1992;6:195-197.
177. Pol S, Romana CA, Richard S, et al. Microsporidia infection in patients with the human immunodeficiency virus and unexplained cholangitis. *N Engl J Med*. 1993;328:95-99.
178. Orenstein JM. Diagnostic pathology of microsporidiosis. *Ultrastruct Pathol*. 2003;27:141-149.
179. Schwartz DA, Sobottka I, Leitch GJ, et al. Pathology of microsporidiosis: Emerging parasitic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120:173-188.
180. Schwartz DA, Abou-Elella A, Wilcox CM, et al. The presence of Enterocytozoon bieneusi spores in the lamina propria of small bowel biopsies with no evidence of disseminated microsporidiosis. Enteric Opportunistic Infections Working Group. *Arch Pathol Lab Med*. 1995;119:424-428.
181. Orenstein JM, Dieterich DT, Kotler DP. Systemic dissemination by a newly recognized intestinal microsporidia species in AIDS. *AIDS*. 1992;6:1143-1150.
182. Soule JB, Halverson AL, Becker RB, et al. A patient with acquired immunodeficiency syndrome and untreated Encephalitozoon (Septata) intestinalis microsporidiosis leading to small bowel perforation: response to albendazole. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121:880-887.
183. Zender HO, Arrigoni E, Eckert J, et al. A case of Encephalitozoon cuniculi peritonitis in a patient with AIDS. *Am J Clin Pathol*. 1989;92:352-356.
184. Gunnarsson G, Hurlbut D, DeGirolami PC, et al. Multiorgan microsporidiosis: Report of five cases and review. *Clin Infect Dis*. 1995;21:37-44.
185. Guerard A, Rabodonirina M, Cotte L, et al. Intestinal microsporidiosis occurring in two renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 1999;68:699-707.
186. Latib MA, Pascoe MD, Duffield MS, et al. Microsporidiosis in the graft of a renal transplant recipient. *Transpl Int*. 2001;14:274-277.
187. Mertens RB, Didier ES, Fishbein MC, et al. Encephalitozoon cuniculi microsporidiosis: Infection of the brain, heart, kidneys, trachea, adrenal glands, and urinary bladder in a patient with AIDS. *Mod Pathol*. 1997;10:68-77.
188. Pariyakanok L, Jongwutiwes S. Keratitis caused by Trachipleistophora anthropopthera. *J Infect*. 2005;51:325-328.
189. Cali A, Meisler DM, Rutherford I, et al. Corneal microsporidiosis in a patient with AIDS. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;44:463-468.
190. Joseph J, Sharma S, Murthy SI, et al. Microsporidial keratitis in India: 16S rRAN gene-based PCR assay for diagnsois and species identification of microsporidia in clnical samples. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4468-4473.
191. Coyle CM, Weiss LM, Rhodes LV III, et al. Fatal myositis due to the microsporidian *Brachiola algerae,* a mosquito pathogen. *N Engl J Med*. 2004;351:42-47.
192. Grau A, Valls ME, Williams JE, et al. Myositis caused by Pleistophora in a patient with AIDS. *Med Clin (Barc)*. 1996;107:779-781.
193. Ledford DK, Overman MD, Gonzalvo A, et al. Microsporidiosis myositis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1985;102:628-630.
194. Schwartz DA, Visvesvara GS, Leitch GJ, et al. Pathology of symptomatic microsporidial (Encephalitozoon hellem) bronchiolitis in the acquired immunodeficiency syndrome: A new respiratory pathogen diagnosed from lung biopsy, bronchoalveolar lavage, sputum, and tissue culture. *Hum Pathol*. 1993;24:937-943.
195. Didier ES, Rogers LB, Orenstein JM, et al. Characterization of Encephalitozoon (Septata) intestinalis isolates cultured from

nasal mucosa and bronchoalveolar lavage fluids of two AIDS patients. *J Eukaryot Microbiol*. 1996;43:34-43.
196. Dunand VA, Hammer SM, Rossi R, et al. Parasitic sinusitis and otitis in patients infected with human immunodeficiency virus: report of five cases and review. *Clin Infect Dis*. 1997;25:267-272.
197. Franzen C, Muller A, Salzberger B, et al. Chronic rhinosinusitis in patients with AIDS: Potential role of microsporidia. *AIDS*. 1996;10:687-688.
198. Gritz DC, Holsclaw DS, Neger RE, et al. Ocular and sinus microsporidial infection cured with systemic albendazole. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:241-243.
199. Josephson GD, Sarlin J, Reidy J, et al. Microsporidial rhinosinusitis: Is this the next pathogen to infect the sinuses of the immunocompromised host? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114:137-139.
200. Moss RB, Beaudet LM, Wenig BM, et al. Microsporidium-associated sinusitis. *Ear Nose Throat J*. 1997;76:95-101.
201. Pedro-de-Lelis FJ, Sabater-Marco V, Herrera-Ballester A. Necrotizing maxillary sinus mucormycosis related to candidiasis and microsporidiosis in an AIDS patient. *AIDS*. 1995;9:1386-1388.
202. Degroote MA, Visvesvara G, Wilson ML, et al. Polymerase chain reaction and culture confirmation of disseminated Encephalitozoon cuniculi in a patient with AIDS: Successful therapy with albendazole. *J Infect Dis*. 1995;171:1375-1378.
203. Schwartz DA, Bryan RT, Hewanlowe KO, et al. Disseminated microsporidiosis (Encephalitozoon hellem) and acquired immunodeficiency syndrome: Autopsy evidence for respiratory acquisition. *Arch Pathol Lab Med*. 1992;116:660-668.
204. Franzen C, Mueller A, Salzberger B, et al. Chronic rhinosinusitis in patients with AIDS: potential role of microsporidia. *AIDS*. 1996;10:687-688.
205. Del Aguila C, Lopez-Velez R, Fenoy S, et al. Identification of Enterocytozoon bieneusi spores in respiratory samples from an AIDS patient with a 2-year history of intestinal microsporidiosis. *J Clin Microbiol*. 1997;35:1862-1866.
206. Weber R, Kuster H, Keller R, et al. Pulmonary and intestinal microsporidiosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:1603-1605.
207. Hartskeerl RA, Schuitema AR, van Gool T, et al. Genetic evidence for the occurrence of extra-intestinal Enterocytozoon bieneusi infections. *Nucleic Acids Res*. 1993;21:4150.
208. Visvesvara GS, Belloso M, Moura H, et al. Isolation of Nosema algerae from the cornea of an immunocompetent patient. *J Eukaryot Microbiol*. 1999;46:10S.
209. Kester KE, Visvesara GS, McEvoy P. Organism responsible for nodular cutaneous microsporidiosis in a patient with AIDS. *Ann Intern Med*. 2000;133:925.
210. Kester KE, Turiansky GW, McEvoy PL. Nodular cutaneous microsporidiosis in a patient with AIDS and successful treatment with long-term oral clindamycin therapy. *Ann Intern Med*. 1998;128:911-914.
211. Levaditi C, Nicolau S, Schoen R. Nouvelles donnees sur L'Encephalitozoon cuniculi. *C R Soc Biol*. 1923;89:1157-1162.
212. Margileth AM, Strano AJ, Chandra R, et al. Disseminated nosematosis in an immunologically compromised infant. *Arch Pathol*. 1973;95:145-150.
213. Desportes-Livage I, Doumbo O, Pichard E, et al. Microsporidiosis in HIV-seronegative patients in Mali. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998;92:423-424.
214. Lopez-Velez R, Turrientes MC, Garron C, et al. Microsporidiosis in travelers with diarrhea from the tropics. *J Travel Med*. 1999;6:223-227.
215. Muller A, Bialek R, Kamper A, et al. Detection of microsporidia in travelers with diarrhea. *J Clin Microbiol*. 2001;39:1630-1632.
216. Orenstein JM, Chiang J, Steinberg W, et al. Intestinal microsporidiosis as a cause of diarrhea in human immunodeficiency virus-infected patients: A report of 20 cases. *Hum Pathol*. 1990;21:475-481.
217. Tumwine JK, Kekitiinwa A, Nabukeera N, et al. Enterocytozoon bieneusi among children with diarrhea attending Mulago Hospital in Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;67:299-303.
218. Goetz M, Eichenlaub S, Pape GR, et al. Chronic diarrhea as a result of intestinal microsporidiosis in a liver transplant recipient. *Transplantation*. 2001;71:334-337.
219. Kelkar R, Sastry PS, Kulkarni SS, et al. Pulmonary microsporidial infection in a patient with CML undergoing allogeneic marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19:179-182.
220. Pinnolis M, Egbert PR, Font RL, et al. Nosematosis of the cornea: Case report, including electron microscopic studies. *Arch Ophthalmol*. 1981;99:1044-1047.
221. Ashton N, Wirasinha PA. Encephalitozoonosis (nosematosis) of the cornea. *Br J Ophthalmol*. 1973;57:669-674.
222. Cali A, Meisler DM, Lowder CY, et al. Corneal microsporidioses: Characterization and identification. *J Protozool*. 1991;38:215S-217S.
223. Davis RM, Font RL, Keisler MS, et al. Corneal microsporidiosis: A case report including ultrastructural observations. *Ophthalmology*. 1990;97:953-957.
224. Weber R, Muller A, Spycher MA, et al. Intestinal Enterocytozoon bieneusi microsporidiosis in an HIV-infected patient: Diagnosis by ileo-colonoscopic biopsies and long-term follow up. *Clin Invest*. 1992;70:1019-1023.
225. Rijpstra AC, Canning EU, Van Ketel RJ, et al. Use of light microscopy to diagnose small-intestinal microsporidiosis in patients with AIDS. *J Infect Dis*. 1988;157:827-831.
226. Molina JM, Sarfati C, Beauvais B, et al. Intestinal microsporidiosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic unexplained diarrhea: Prevalence and clinical and biologic features. *J Infect Dis*. 1993;167:217-221.
227. Hewan-Lowe K, Furlong B, Sims M, et al. Coinfection with Giardia lamblia and Enterocytozoon bieneusi in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and chronic diarrhea. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121:417-422.
228. Beaugerie L, Teilhac MF, Deluol AM, et al. Cholangiopathy associated with microsporidia infection of the common bile duct mucosa in a patient with HIV infection. *Ann Intern Med*. 1992;117:401-402.
229. Hartskeerl RA, van Gool T, Schuitema ARJ, et al. Genetic and immunological characterization of the microsporidian Septata intestinalis Cali, Kotler and Orenstein, 1993: Reclassification to Encephalitozoon intestinalis. *Parasitology*. 1995;110:277-285.
230. Didier ES, Didier PJ, Snowden KF, et al. Microsporidiosis in mammals. *Microbes Infect*. 2000;2:709-720.
231. Schwartz DA, Visvesvara GS, Leitch GJ, et al. Pathology of symptomatic microsporidial (Encephalitozoon hellem) bronchiolitis in the acquired immunodeficiency syndrome: A new respiratory pathogen diagnosed from lung biopsy, bronchoalveolar lavage, sputum, and tissue culture. *Hum Pathol*. 1993;24:937-943.
232. Van Gool T, Canning EU, Gilis H, et al. Septata intestinalis frequently isolated from stool of AIDS patients with a new cultivation method. *Parasitology*. 1994;109:281-289.
233. Willson R, Harrington R, Stewart B, et al. Human immunodeficiency virus 1-associated necrotizing cholangitis caused by infection with Septata intestinalis. *Gastroenterology*. 1995;108:247-251.
234. Belcher JW Jr, Guttenberg SA, Schmookler BM. Microsporidiosis of the mandible in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55:424-426.
235. Dore GJ, Marriott DJ, Hing MC, et al. Disseminated microsporidiosis due to Septata intestinalis in nine patients infected with the human immunodeficiency virus: Response to therapy with albendazole. *Clin Infect Dis*. 1995;21:70-76.
236. Weber R, Sauer B, Spycher MA, et al. Detection of Septata intestinalis in stool specimens and coprodiagnostic monitoring of successful treatment with albendazole. *Clin Infect Dis*. 1994;19:342-345.
237. De Groote MA, Visvesvara G, Wilson ML, et al. Polymerase chain reaction and culture confirmation of disseminated Encephalitozoon cuniculi in a patient with AIDS: Successful therapy with albendazole. *J Infect Dis*. 1995;171:1375-1378.
238. Weber R, Kuster H, Visvesvara GS, et al. Disseminated microsporidiosis due to Encephalitozoon hellem: Pulmonary colonization, microhematuria, and mild conjunctivitis in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1993;17:415-419.
239. Visvesvara GS, Leitch GJ, da Silva AJ, et al. Polyclonal and monoclonal antibody and PCR-amplified small-subunit rRNA identification of a microsporidian, Encephalitozoon hellem, isolated from an AIDS patient with disseminated infection. *J Clin Microbiol*. 1994;32:2760-2768.
240. Lowder CY, Meisler DM, McMahon JT, et al. Microsporidia infection of the cornea in a man seropositive for human immunodeficiency virus. *Am J Ophthalmol*. 1990;109:242-244.
241. Lacey CJN, Clarke AMT, Fraser P, et al. Chronic microsporidian infection of the nasal mucosae, sinuses and conjunctivae in HIV disease. *Genitourin Med*. 1992;68:179-181.
242. Franzen C, Schwartz DA, Visvesvara GS, et al. Immunologically confirmed disseminated, asymptomatic Encephalitozoon cuniculi infection of the gastrointestinal tract in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1480-1484.
243. Macher AR, Neafie R, Angritt P, et al. Microsporidia myositis and the acquired immunodeficency syndrome (AIDS): A four-year followup. *Ann Intern Med*. 1988;109:343-344.
244. Weber R, Bryan RT, Owen RL, et al. Improved light-microscopal detection of microsporidia spores in stool and duodenal aspirates. *N Engl J Med*. 1992;326:161-166.
245. Vavra J, Dahbiova R, Hollister WS, et al. Staining of microsporidian spores by optical brighteners with remarks on the use of brighteners for the diagnosis of AIDS-associated human microsporidiosis. *Folia Parasitol (Praha)*. 1993;40:267-272.
246. Van Gool T, Snijders F, Reiss P, et al. Diagnosis of intestinal and disseminated microsporidial infections in patients with HIV by a new rapid fluorescence technique. *J Clin Pathol*. 1993;46:694-699.
247. Ryan NJ, Sutherland G, Coughlan K, et al. A new trichrome-blue stain for detection of microsporidial species in urine, stool, and nasopharyngeal specimens. *J Clin Microbiol*. 1993;31:3264-3269.
248. Kokoskin E, Gyorkos TW, Camus A, et al. Modified technique for efficient detection of microsporidia. *J Clin Microbiol*. 1994;32:1074-1075.
249. Moura H, Schwartz DA, Bornay-Llinares F, et al. A new and improved "quick-hot Gram-chromotrope" technique that differentially stains microsporidian spores in clinical samples, including paraffin-embedded tissue sections. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121:888-893.
250. Didier ES, Orenstein JM, Aldras A, et al. Comparison of three staining methods for detecting microsporidia in fluids. *J Clin Microbiol*. 1995;33:3138-3145.
251. DeGirolami PC, Ezratty CR, Desai G, et al. Diagnosis of intestinal microsporidiosis by examination of stool and duodenal aspirate with Weber's modified trichrome and Uvitex 2B strains. *J Clin Microbiol*. 1995;33:805-810.
252. Field AS, Marriott DJ, Hing MC. The Warthin-Starry stain in the diagnosis of small intestinal microsporidiosis in HIV-infected patients. *Folia Parasitol (Praha)*. 1993;40:261-266.
253. Field AS. Light microscopic and electron microscopic diagnosis of gastrointestinal opportunistic infections in HIV-positive patients. *Pathology*. 2002;34:21-35.
254. Zierdt CH, Gill VJ, Zierdt WS. Detection of microsporidian spores in clinical samples by indirect fluorescent-antibody assay using whole-cell antisera to Encephalitozoon cuniculi and Encephalitozoon hellem. *J Clin Microbiol*. 1993;31:3071-3074.
255. Croppo GP, Visvesvara GS, Leitch GJ, et al. Identification of the microsporidian Encephalitozoon hellem using immunoglobulin G monoclonal antibodies. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122:182-186.
256. Beckers PJ, Derks GJ, Gool T, et al. Encephalitozoon intestinalis-specific monoclonal antibodies for laboratory diagnosis of microsporidiosis. *J Clin Microbiol*. 1996;34:282-285.
257. Accoceberry I, Thellier M, Desportes-Livage I, et al. Production of monoclonal antibodies directed against the microsporidium Enterocytozoon bieneusi. *J Clin Microbiol*. 1999;37:4107-4112.
258. Zhang Q, Singh I, Sheroan A, et al. Producution and characterization of monoclonal antibodies against Enterocytozoon bieneusi purified from rhesus macaques. *Infect Immun*. 1994;73:5166-5172.
259. Sheoran AS, Feng X, Singh I, et al. Monoclonal antibodies against Enterocytozoon bieneusi of human origin. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12:1109-1113.
260. Signh I, Sheroran AS, Zhang Q, et al. Sensitivity and specificity of a monoclonal antibody-based fluorescence assay for detecting Enterocytozoon bieneusi spores in feces of simian immunodefiency virus-infected macaques. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12:1141-1144.
261. Visvesvara GS. In vitro cultivation of microsporidia of clinical importance. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:401-413.
262. Visvesvara GS, Leitch GJ, Pieniazek NJ, et al. Short-term in vitro culture and molecular analysis of the microsporidian, Enterocytozoon bieneusi. *J Eukaryot Microbiol*. 1995;42:506-510.
263. Visvesvara GS, Leitch GJ, Wallace S, et al. Adenovirus masquerading as microsporidia. *J Parasitol*. 1996;82:316-319.
264. Tzipori S, Carville A, Widmer G, et al. Transmission and establishment of a persistent infection of Enterocytozoon bieneusi, derived from a human with AIDS, in simian immunodeficiency virus-infected rhesus monkeys. *J Infect Dis*. 1997;175:1016-1020.
265. Feng X, Akiyoshi DE, Sheroran A, et al. Serial propagation of the microsporidian Enterocytozoon bieneusi of human origin in immunocompromised rodents. *Infect Immun*. 2006;74:4424-4429.
266. Didier ES. Immunology of microsporidiosis. *Contrib Microbiol*. 2000;6:193-208.
267. Katzwinkel-Wladarsch S, Deplazes P, Weber R, et al. Comparison of polymerase chain reaction with light microscopy for detection of microsporida in clinical specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:7-10.
268. Fedorko DP, Nelson NA, Cartwright CP. Identification of microsporidia in stool specimens by using PCR and restriction endonucleases. *J Clin Microbiol*. 1995;33:1739-1741.
269. Ombrouck C, Ciceron L, Biligui S, et al. Specific PCR assay for direct detection of intestinal microsporidia Enterocytozoon bieneusi and Encephalitozoon intestinalis in fecal specimens from human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol*. 1997;35:652-655.
270. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:213-217.
271. Martins SA, Muccioli C, Belfort R Jr, et al. Resolution of microsporidial keratoconjunctivitis in an AIDS patient treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:378-379.
272. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25:124-129.
273. Beauvais B, Sarfati C, Challier S, et al. In vitro model to assess effect of antimicrobial agents on Encephalitozoon cuniculi. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:2440-2448.
274. Franssen FF, Lumeij JT, van Knapen F. Susceptibility of Encephalitozoon cuniculi to several drugs in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:1265-1268.
275. Costa SF, Weiss LM. Drug treatment of microsporidiosis. *Drug Resist Update*. 2000;3:384-399.
276. Didier ES. Effects of albendazole, fumagillin, and TNP-470 on microsporidial replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1541-1546.
277. Diesenhouse MC, Wilson LA, Corrent GF, et al. Treatment of microsporidial keratoconjunctivitis with topical fumagillin. *Am J Ophthalmol*. 1993;115:293-298.
278. Garvey MJ, Ambrose PG, Ulmer JL. Topical fumagillin in the treatment of microsporidial keratoconjunctivitis in AIDS. *Ann Pharmacother*. 1995;29:872-874.
279. Molina JM, Goguel J, Sarfati C, et al. Potential efficacy of fumagillin in intestinal microsporidiosis due to Enterocytozoon bieneusi in patients with HIV infection: Results of a drug screening study. The French Microsporidiosis Study Group. *AIDS*. 1997;11:1603-1610.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

280. Blanshard C, Peacock C, Ellis D, et al. Treatment of intestinal microsporidiosis with albendazole. In: *Proceedings of the VII International Conference on AIDS: Science Challenging AIDS*, vol 1. *Clinical Science and Trials*. Florence, Italy, July 16-21, 1991.
281. Aarons EJ, Woodrow D, Hollister WS, et al. Reversible renal failure caused by a microsporidian infection. *AIDS*. 1994;8:1119-1121.
282. Corcoran GD, Isaacson JR, Daniels C, et al. Urethritis associated with disseminated microsporidiosis: Clinical response to albendazole. *Clin Infect Dis*. 1996;22:592-593.
283. Dieterich DT, Lew EA, Kotler DP, et al. Treatment with albendazole for intestinal disease due to Enterocytozoon bieneusi in patients with AIDS. *J Infect Dis*. 1994;169:178-183.
284. Li J, Katiyar SK, Hamelin A, et al. Tubulin genes from AIDS-associated microsporidia and implications for phylogeny and benzimidazole sensitivity. *Mol Biochem Parasitol*. 1996;78:289-295.
285. Akiyoshi DE, Weiss LM, Feng X, et al. Analysis of the beta-tubulin genes from Enterocytozoon bieneusi isolates form a human and rhesus macaque. *J Eukaryot Microbiol*. 2007;54:38-41.
286. Franzen C, Salzberger B. Analysis of the beta-tubulin gene from Vittaforma corneae suggests bensimidazole resistance. *Antimicrobial Agents Chemother*. 2008;52:790-793.
287. Molina JM, Chastang C, Goguel J, et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to Encephalitozoon intestinalis in patients with AIDS: A randomized double-blind controlled trial. *J Infect Dis*. 1998;177:1373-1377.
288. Sobottka I, Albrecht H, Schafer H, et al. Disseminated Encephalitozoon (Septata) intestinalis infection in a patient with AIDS: Novel diagnostic approaches and autopsy-confirmed parasitological cure following treatment with albendazole. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2948-2952.
289. Lecuit M, Oksenhendler E, Sarfati C. Use of albendazole for disseminated microsporidian infection in a patient with AIDS. *J Infect Dis*. 1994;19:332-333.
290. Visvesvara GS, Leitch GJ, Dasilva AJ, et al. Polyclonal and monoclonal antibody and PCR-amplified small-subunit rRNA identification of a microsporidian, Encephalitozoon hellem, isolated from an AIDS patient with disseminated infection. *J Clin Microbiol*. 1994;32:2760-2768.
291. Blanshard C, Ellis DS, Tovey DG, et al. Treatment of intestinal microsporidiosis with albendazole in patients with AIDS. *AIDS*. 1992;6:311-313.
292. Leder K, Ryan N, Spelman D, et al. Microsporidial disease in HIV-infected patients: a report of 42 patients and review of the literature. *Scand J Infect Dis*. 1998;30:331-338.
293. Eeftinck Schattenkerk JK, van Gool T, van Ketel RJ, et al. Clinical significance of small-intestinal microsporidiosis in HIV-1-infected individuals. *Lancet*. 1991;337:895-898.
294. Anwar-Bruni DM, Hogan SE, Schwartz DA, et al. Atovaquone is effective treatment for the symptoms of gastrointestinal microsporidiosis in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 1996;10:619-623.
295. Bicart-Sée A, Massip P, Linas MD, et al. Successful treatment with nitazoxanide of Enterocytozoon bieneusi microsporidiosis in a patient with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:167-168.
296. Albrecht H, Sobottka I, Stellbrink HJ, et al. Does the choice of Pneumocystis carinii prophylaxis influence the prevalence of Enterocytozoon bieneusi microsporidiosis in AIDS patients? *AIDS*. 1995;9:302-303.
297. Sharpstone D, Rowbottom A, Francis N, et al. Thalidomide: A novel therapy for microsporidiosis. *Gastroenterology*. 1997;112:1823-1829.
298. Kano T, Fukui H. Studies on Pleistophora infection in eel, Anguilla japonica. I. Experimental induction of microsporidiosis and fumagillin efficacy. *Fish Pathol*. 1982;16:193-200.
299. Higgins MJ, Kent ML, Moran JD, et al. Efficacy of the fumagillin analog TNP-470 for Nucleospora salmonis and Loma salmonae infections in chinook salmon Oncorhynchus tshawytscha. *Dis Aquat Organ*. 1998;34:45-49.
300. Coyle C, Kent M, Tanowitz HB, et al. TNP-470 is an effective antimicrosporidial agent. *J Infect Dis*. 1998;177:515-518.
301. Didier PJ, Phillips JN, Kuebler DJ, et al. Antimicrosporidial activities of fumagillin, TNP-470, ovalicin, and ovalicin derivatives in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2146-2155.
302. Weiss LM, Costa SF, Zhang H. Microsporidian methionine aminopeptidase type 2. *J Eukaryot Microbiol*. 2001;48 (suppl):88S-90S.
303. Rosberger DF, Serdarevic ON, Erlandson RA, et al. Successful treatment of microsporidial keratoconjunctivitis with topical fumagillin in a patient with AIDS. *Cornea*. 1993;12:261-265.
304. Wilkins JH, Joshi N, Margolis TP, et al. Microsporidial keratoconjunctivitis treated successfully with a short course of fumagillin. *Eye*. 1994;8(Pt 6):703-704.
305. Lowder CY, McMahon JT, Meisler DM, et al. Microsporidial keratoconjunctivitis caused by Septata intestinalis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:715-717.
306. Orenstein JM, Seedor J, Friedberg DN, et al. Microsporidian keratoconjunctivitis in patients with AIDS. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1990;39:188-189.

272

Introducción a las enfermedades causadas por protozoos

JONATHAN I. RAVDIN | WILLIAM A. PETRI, JR.

Los protozoos que infectan al ser humano constituyen un grupo muy diverso, como se puede observar por su filogenia (tabla 272-1), su epidemiología (tabla 272-2), sus manifestaciones clínicas (tabla 272-3), las pruebas diagnósticas utilizadas para demostrarlos (tabla 272-4) y los agentes medicamentosos usados para la erradicación o la contención de la infección (v. cap. 44)[1,2]. El filo Protozoa está constituido por microorganismos morfológicamente eucariotes simples. Por convención, los protozoos se pueden dividir en cuatro grupos diferentes según su forma de locomoción: mastigophora (flagelos), sarcodina (seudópodos), apicomplexa (complejo de microtúbulos, denominados a menudo esporozoos) y ciliophora (ciliados) (v. tabla 272-1). Los protozoos pertenecientes a *Plasmodium* spp., *Entamoeba histolytica, Trypanosoma* spp. y *Leishmania* spp. son patógenos importantes distribuidos por todo el mundo y representan una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en diversas áreas de África, Asia, América Central y América del Sur. *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium* son causas frecuentes de cuadros de diarrea en los países en vías de desarrollo y también en los industrializados. *Toxoplasma gondii,* el género *Cryptosporidium, Cyclospora, Trypanosoma cruzi* y el género *Leishmania* causan enfermedades graves en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Los espectaculares avances que han tenido lugar a lo largo de los últimos años incluyen la primera vacuna frente a un parásito que ha demostrado ser eficaz en el ser humano, la RTS,S, una vacuna frente al paludismo basada en circumsporozoítos; los cambios radicales en las técnicas diagnósticas de los parásitos, con sustitución progresiva de la microscopia por técnicas más precisas y sensibles (p. ej., la detección

TABLA 272-1 Clasificación de los protozoos que infectan al ser humano

Filo 1. Sarcomastigophora (flagelos, seudópodos)
- Subfilo I. Mastigophora (flagelos)
  - Clase 2. Zoomastigophorea
    - Orden 2. Kinetoplastida
      - Suborden 2. Trypanosomatina
        - *Leishmania, Trypanosoma*
    - Orden 5. Diplomonadida
      - Suborden 2. Diplomonadina
        - *Giardia*
    - Orden 7. Trichomonadida
      - *Dientamoeba, Trichomonas*
- Subfilo III. Sarcodina (seudópodos)
  - Superclase 1. Rhizopoda
    - Clase 1. Lobosea
      - Subclase 1. Gymnamoebia
        - Orden 1. Amoebida
          - Suborden 1. Tubulina
            - *Entamoeba*
          - Suborden 5. Acanthopodina
            - *Acanthamoeba*
        - Orden 2. Schizopyrenida
          - *Naegleria*

Filo III. Apicomplexa (complejo microtubular apical)
- Clase 2. Sporozoea
  - Subclase 2. Coccidia
    - Orden 1. Piroplasmida
      - *Babesia*
    - Orden 3. Eucoccidia
      - Suborden 2. Eimeriina
        - *Cryptosporidium, Isospora, Sarcocystis, Toxoplasma*
      - Suborden 3. Haemosporina
        - *Plasmodium*
      - Suborden 3. Piroplasmia

Filo VII. Ciliophora (ciliados)
- Clase I. Kinetofragminophorea
  - Subclase 2. Vestibuliferia
    - Orden 1. Trichostomatida
      - Suborden 1. Trichostomatina
        - *Balantidium*

Datos del Committee on Systematics and Evolution of the Society of Protozoologists. A newly revised classification of the protozoa. *J Protozool.* 1980;27:37-58.

TABLA 272-2 Distribución geográfica y mecanismos de transmisión de las infecciones causadas por protozoos

Microorganismo	*Distribución geográfica*	*Formas de transmisión*
Género *Acanthamoeba*	No definida	Agua
Género *Babesia*	América del Norte, Europa	Garrapatas, transfusiones de sangre
Balantidium coli	Mundial	Zoonosis (cerdos), agua*, fecal-oral
Blastocystis hominis	Desconocida	Fecal-oral, agua
Género *Cryptosporidium*	Mundial	Agua, fecal-oral, zoonosis
Entamoeba histolytica	Mundial	Agua, fecal-oral, alimentos
Giardia lamblia	Mundial	Agua, fecal-oral, alimentos
Género *Isospora*	Mundial	Fecal-oral, posible zoonosis
Género *Leishmania*†		Flebotomo
L. donovani	India, Pakistán, África Oriental, China	
L. tropica	Oriente Medio, Asia Central	
L. major	Oriente Medio, India, Pakistán	
L. aethiopica	Etiopía, Kenia	
L. mexicana	América Central, Texas	
L. amazonensis	América del Sur	
L. chagasi	América Latina	
L. viannia braziliensis	América Latina	
Género *Naegleria*	Mundial	Agua dulce, exposición intranasal
Género *Plasmodium*	África, Asia, América del Sur, América Central, Oceanía	Mosquitos anófeles hembra, inoculación de sangre infectada
Género *Sarcocystis*	Desconocida	Alimentos (carne)
Toxoplasma gondii	Mundial	Zoonosis (gatos), alimentos (carne), sangre o trasplante de órganos, congénita
Trichomonas vaginalis	Mundial	Infecciones venéreas, durante el parto (?), transmisión no venérea, transmisión sexual
Género *Trypanosoma*		
T. cruzi	América del Sur y América Central	Chinches redúvidos
T. brucei gambiense	África Occidental	Mosca glosina
T. brucei rhodesiense	África Oriental	Mosca glosina

*Ingestión de agua contaminada por material fecal.
†Hay otros protozoos del género *Leishmania* que también infectan al ser humano, pero son menos frecuentes.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 272-3 Síndromes clínicos debidos a la infección por protozoos

Microorganismo (enfermedad)	*Síndrome clínico principal*
Género *Acanthamoeba*	Queratitis, encefalitis granulomatosa amebiana
Género *Babesia* (babesiosis)	Fiebre, malestar, hepatoesplenomegalia y anemia hemolítica, especialmente en las personas con asplenia
Balantidium coli (balantidiosis)	Colitis
Blastocystis hominis (blastocistis)	Diarrea
Género *Cryptosporidium* (criptosporidiosis)	Diarrea no inflamatoria autolimitada; diarrea crónica grave y colangitis en los pacientes con SIDA
Dientamoeba fragilis	Diarrea
Entamoeba histolytica (amebiasis)	Diarrea, colitis, absceso hepático
Giardia lamblia (giardiasis)	Diarrea no inflamatoria con malabsorción
Género *Isospora* (isosporiasis)	Diarrea
Género *Leishmania* (leishmaniasis cutánea y visceral)	Úlceras cutáneas o mucosas; enfermedad visceral con fiebre, hepatoesplenomegalia
Leptomyxida	Encefalitis amebiana granulomatosa
Género *Naegleria*	Meningoencefalitis
Género *Plasmodium* (paludismo)	Fiebre paroxística, escalofríos, cefalea, hepatoesplenomegalia
Género *Sarcocystis*	Miositis, fiebre
Toxoplasma gondii (toxoplasmosis)	Fiebre, malestar, linfadenopatía; coriorretinitis; malformaciones congénitas; en los pacientes con inmunosupresión, encefalitis, miocarditis, neumonitis
Trichomonas vaginalis (tricomoniasis)	Vaginitis, uretritis
Género *Trypanosoma* (enfermedad del sueño africana y enfermedad de Chagas)	Fiebre, linfadenopatía, meningoencefalitis; miocarditis; megaesófago y megacolon, cardiopatía congestiva

SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

TABLA 272-4 Pruebas diagnósticas en las enfermedades causadas por protozoos

Enfermedad	*Pruebas diagnósticas más utilizadas*
Amebiasis	
Intestinal	Antígenos o PCR en heces, pruebas serológicas, colonoscopia
Hepática	Ecografía, pruebas serológicas, PCR en el aspirado del absceso hepático
Queratitis amebiana	Raspado corneal para estudio microscópico y cultivo
Babesiosis	Frotis de sangre fino y grueso, PCR
Criptosporidiosis	Antígenos o PCR en heces, tinciones para demostración de bacilos ácido-alcohol resistentes y de auramina-rodamina en muestras de heces
Giardiasis	Antígenos o PCR en heces
Encefalitis granulomatosa amebiana	Biopsia cerebral
Leishmaniasis	
Cutánea y mucocutánea	PCR, detección del antígeno, biopsia, preparación citológica por contacto, cultivo, pruebas serológicas
Visceral	PCR, detección del antígeno, punción-aspiración de médula ósea o bazo, preparación citológica por contacto, cultivo, pruebas serológicas, biopsia de ganglio linfático
Paludismo	Tinción de Wright o Giemsa en frotis de sangre finos y gruesos, PCR, detección del antígeno
Meningitis amebiana primaria	Estudio del líquido cefalorraquídeo, cultivo para demostración de amebas
Toxoplasmosis	Pruebas serológicas, PCR, tinción de Wright-Giemsa en muestras de tejido, detección del antígeno
Tricomoniasis	Estudio microscópico, PCR o detección del antígeno en las secreciones genitales
Tripanosomiasis	
Enfermedad de Chagas	Frotis de sangre teñido o sin teñir, PCR, xenodiagnóstico; pruebas serológicas en la enfermedad crónica
Enfermedad del sueño africana	Frotis de sangre, PCR, pruebas serológicas

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

de antígenos y la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), y el incremento en los conocimientos relativos a la patogenia a través de la definición de los factores del huésped, los parásitos y el ambiente que influyen en la enfermedad.

Incluso los avances en la taxonomía de los protozoos han sido profundos. Sabemos en la actualidad que hay una quinta especie de paludismo, *Plasmodium knowlesi,* que infecta al ser humano, así como un tercer miembro del complejo *Entamoeba histolytica-dispar, E. moshkovskii*[3,4]. Los criptosporidios que infectan al ser humano no son solamente *Cryptosporidium parvum,* sino también *C. hominis* y diversas especies zoonósicas adicionales[5]. Dentro de cada especie, la diferenciación de los genotipos está teniendo una gran importancia respecto a microorganismos como *Giardia, Blastocystis* y *Toxoplasma,* en los que está siendo cada vez más evidente que los genotipos difieren en su patogenicidad respecto al ser humano[5-7].

El elemento clave para el diagnóstico de la infección por protozoos es el conocimiento de los factores de riesgo epidemiológicos, como la distribución geográfica de los parásitos (v. tabla 272-2), y los cuadros clínicos más habituales (v. tabla 272-3). El diagnóstico clínico de la infección protozoaria que aparece fuera de las áreas geográficas de prevalencia elevada depende generalmente del juicio clínico de los médicos que consideran dicha posibilidad en su diagnóstico diferencial. Dados los elevados niveles actuales de viajes, los patrones de inmigración cambiantes y los efectos inmunosupresores de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, todos los clínicos deben mantenerse alerta respecto a las enfermedades causadas por protozoos. A menudo, el diagnóstico y el tratamiento requieren abundante experiencia con el uso de las pruebas diagnósticas (v. tabla 272-4) y con medicamentos respecto a los cuales la mayor parte de los clínicos carece de experiencia. Los especialistas en enfermedades infecciosas tendrán que atender con frecuencia consultas relativas al diagnóstico y tratamiento de las infecciones por protozoos; para ello va a ser necesario el mantenimiento de una base de datos actualizada y detallada, como la que se recoge en los capítulos de esta sección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dacks JB, Walker G, Field MC. Implications of the new eukaryotic systematics for parasitologists. *Parasitol Int.* 2008;57:97-104.
2. Morrison DA. Phylogenetic analyses of parasites in the new millennium. *Adv Parasitol.* 2006;63:1-124.
3. Pain A, Böhme U, Berry AE, et al. The genome of the simian and human malaria parasite Plasmodium knowlesi. *Nature.* 2008;455:799-803.
4. Ali IKM, Hossain MB, Roy S, et al. Entamoeba moshkovskii infections in children Bangladesh. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:580-584.
5. Haque R, Mondal D, Karim MA, et al. Prospective case-control study of the association between common enteric protozoan parasites and diarrhea in Bangladesh. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1191-1197.
6. Tan KS. New insights on classification, identification, and clinical relevance of Blastocystis spp. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:639-665.
7. Dardé ML. Toxoplasma gondii "new" genotypes and virulence. *Parasite.* 2008;15:366-371.

273

Género *Entamoeba*, incluida la amebiasis

WILLIAM A. PETRI, JR. | RASHIDUL HAQUE

Entamoeba histolytica es un parásito protozoario que invade el intestino y es responsable de la amebiasis[1]. *Entamoeba dispar* y *Entamoeba moshkovskii* son parásitos no patógenos idénticos a *E. histolytica* desde el punto de vista morfológico[2–6]. *E. histolytica, E. dispar* y *E. moshkovskii* no pueden distinguirse por la prueba de huevos y parásitos en las heces, que ha sido el método diagnóstico tradicional. Dado que *E. dispar* y *E. moshkovskii* pueden tener la misma prevalencia que *E. histolytica,* es importante utilizar pruebas diagnósticas específicas para *E. histolytica* (detección de antígeno en las heces o reacción en cadena de la polimerasa [PCR])[7–10].

El género *Entamoeba* se encuadra dentro del suborden Sarcodina, clase Lobosea y familia Entamoebidae[11]. Existen al menos otras siete especies de amebas que infectan al intestino del ser humano (*Entamoeba coli, Entamoeba hartmanni, Entamoeba polecki, Entamoeba chattoni, Dientamoeba fragilis, Iodamoeba butschlii* y *Endolimax nana*)[11–19]. Sin embargo, por lo general se consideran microorganismos comensales, aunque *E. polecki, Dientamoeba fragilis* e *I. butschlii* se han implicado en ocasiones como posibles etiologías de diarrea[14–16].

Hipócrates (460-377 d.C.) escribió que «la disentería, si comienza por bilis negra, es mortal», y en el Antiguo Testamento y en el «Clásico de Medicina Interna» de Huang Ti (140-87 d.C.) también se hace mención a la disentería. La primera asociación entre disentería y absceso hepático la mencionó James Annesley en 1828 cuando escribió en su libro «Enfermedades prevalentes de India» que «. . . la afectación hepática parecía estar determinada por un trastorno intestinal, y en particular cuando esta afección era de naturaleza subaguda o crónica». Aproximadamente tres décadas más tarde, Vilém Lambl describió en 1855 la presencia de amebas en las heces de un niño que había padecido diarrea[20]. En 1875, Fedor Lösch describió la presencia de amebas en las heces de un granjero joven con disentería crónica que le provocó la muerte. Describió a estos parásitos como «redondos, con forma de pera o irregulares y en un estado de movimiento casi continuo». Los estudios de autopsias revelaron úlceras en el colon y se cumplían los postulados de Robert Koch cuando se inoculaban las heces del paciente por vía rectal u oral a un perro, provocándole disentería con úlceras amebianas[21]. Stephen Kartulis es considerado el primero en demostrar la presencia de amebas en abscesos hepáticos y cerebrales en la década de 1880[22,23].

El primer caso de amebiasis estadounidense fue descrito en 1890 por sir William Osler: «el Dr. B., de 29 años y residente en Panamá durante casi seis años, donde había padecido varias crisis de disentería, o hablando más correctamente, de disentería crónica, viajó al norte en mayo de 1889. . .». En 1890 comenzó a manifestar dolor a la palpación y hepatoesplenomegalia, observándose amebas en las heces y en el líquido del absceso: «las características generales de la ameba [encontrada en las heces] se correspondían en todo con las encontradas en el hígado»[22]. Un año más tarde, los colegas de Osler, William Councilman y Henri Lafleur llevaron a cabo su investigación clásica de 14 casos de disentería amebiana para distinguir la amebiasis de la disentería bacteriana, y acuñaron el término *disentería amebiana* o *absceso hepático amebiano*[23].

La corteza del ipecacuana se utilizó durante siglos para el tratamiento de la disentería en Perú, Piso la introdujo en Europa en 1658 y Helvetius la utilizó para tratar con éxito al rey Luis XIV, vendiéndola posteriormente como un remedio secreto al gobierno francés. No fue hasta 1858 cuando E. S. Docker propuso la administración de dosis altas de ipecacuana para el tratamiento de la disentería en Isla Mauricio, al demostrar que la administración de 60 granos, dos o tres veces al día, mermaban la mortalidad desde el 18% hasta solamente un 2%. Sin embargo, la administración por boca de estas grandes cantidades iban acompañadas de náuseas y vómitos, por lo que se necesitaba administrar simultáneamente opio, hidrato de cloral o ácido tánico. Leonard Rogers descubrió en India una terapia alternativa al observar que la emetina, el alcaloide principal del ipecacuana, destruía a las amebas en el moco de heces procedentes de pacientes con disentería en diluciones de hasta 1/100.000. En el año 1912 publicó el tratamiento satisfactorio con una inyección de emetina de tres pacientes en Calcuta que no habían podido tolerar el ipecacuana por vía oral[24].

Dobell describió el ciclo vital de *E. histolytica*[25]. La forma quística de *E. histolytica* era la forma infecciosa del parásito para Walker y Sellards[26] en Filipinas en 1913 y Dobell trazó su ciclo vital en 1925. Brumpt[27] propuso que *E. histolytica* y *E. dispar* eran idénticas, desde el punto de vista morfológico, pero sólo la primera era patógena para los seres humanos. Los cultivos axénicos de *E. histolytica* (libre de microorganismos asociados) fueron llevados a cabo por Diamond[28] en el Instituto de Salud Nacional en 1961. En 1978, Sargeaunt y cols.[2] mencionaron que las especies *Entamoeba histolytica* y *E. dispar* podían diferenciarse mediante un análisis de zimodemos, y en 1989 Tannich y cols.[3] demostraron que sus genomas de ADN eran diferentes.

Microorganismo

GÉNERO *ENTAMOEBA*

Numerosas especies de *Entamoeba* infectan a los seres humanos, pero sólo *E. histolytica* provoca amebiasis[1,4–6]. También son de sumo interés otras tres amebas prevalentes e idénticas desde el punto de vista morfológico, como son *E. histolytica, E. dispar* y *E. moshkovskii.* Las tres especies están en el clado de *Entamoeba* de quiste tetranucleado. Los genomas de *E. histolytica* y *E. dispar* comparten el 90% de identidad en las regiones génicas y *E. moshkovskii* también está íntimamente relacionada desde el punto de vista genetico[29]. En la mayoría de los países industrializados *E. dispar* es 10 veces más frecuente que *E. histolytica*[1,30–34], y tanto ella como *E. dispar* tienen la misma prevalencia en los países en vías de desarrollo[18]. La presencia de eritrocitos ingeridos era la única característica morfológica de cierta utilidad para la identificación de *E. histolytica,* pero en un estudio, esta característica solamente estaba presente en el 68% de los casos de *E. histolytica* y en el 16% de los casos de *E. dispar*[18]. *E. moshkovskii* también es prevalente y su distribución geográfica es amplia[5,6,29,35–37]. En niños en edad escolar de un barrio marginal, *E. moshkovskii* estaba presente en el 21% de los casos, *E. histolytica* en el 16% y *E. dispar* en el 36%[6,30]. En otro estudio realizado en Tanzania, de los aproximadamente 100 individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con diarrea, *E. histolytica* estaba presente en el 4%, *E. moshkovskii* en el 13% y *E. dispar* en el 5%[36]. En Sydney, Australia, el 50% de los casos de *Entamoeba* identificados por el examen de huevos y parásitos era *E. moshkovskii*[37].

E. hartmanii es también un clado quístico tetranucleado, pero de menor tamaño que *E. histolytica,* ya que los trofozoítos miden 3-12 mm de diámetro y los quistes 10 mm de diámetro, mientras que los trofozoítos de *E. histolytica* miden 12-60 mm de diámetro y los quistes entre 10-20 mm de diámetro. Los quistes de *E. coli* pueden tener hasta 8 núcleos y sus trofozoítos tienen el mismo tamaño que los de *E. histolytica. Entamoeba gingivalis* no forma un quiste y no coloniza el intestino, sino que se observa en la boca en raspados gingivales. La infección en los seres humanos por la ameba de quiste mononucleado *E. polecki, E. chattoni* y *Entamoeba suis* suele ser infrecuente. Las infecciones por *E. polecki* y *E. suis* se asocian al contacto con cerdos y las de *E. chattoni* con monos[38–40]. Otras amebas no patógenas son *I. butschlii,* que posee vacuolas de glucógeno características en los quistes; *E. nana,* con una estructura nuclear característica que carece

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

de cromatina periférica, y *D. fragilis*, que guarda una relación más íntima con los flagelados que con las amebas binucleados[12,13].

GENOTIPOS DE *ENTAMOEBA HISTOLYTICA*

Aparte de las diferencias genéticas entre las amebas morfológicamente idénticas como *E. histolytica, E. dispar* y *E. moshkovskii*[4,5,11], también existen cepas o genotipos diferentes dentro de *E. histolytica*. Los genotipos se han distinguido mediante isoenzimas, polimorfismos en el ADN que codifica proteínas y sobre todo por polimorfismos en tándem cortos de locus repetidos ligados a genes de transferencia del ARN (revisado por Ali y cols[30]). Entre los hallazgos de importancia encontrados con el genotipado están: *E. histolytica* contiene numerosos genotipos[41–47], los pacientes pueden infectarse con más de un genotipo a la vez[47], y ciertos genotipos están asociados a diarrea, otros a colonización y otros a formación de abscesos hepáticos amebianos[46,47]. A diferencia de este gran nivel de diversidad en el ADN no codificador repetitivo, entre los genotipos se conservan genes que codifican proteínas concretas como la lectina de galactosa y *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc)[45]. Un matiz adicional de los genotipos es que, en un estudio de pacientes con abscesos hepáticos amebianos, la comparación entre las amebas del hígado y el intestino demostraba en cada caso que cada paciente tenía genotipos diferentes en las dos localizaciones. Este resultado aparentemente sorprendente sugería que hay un cuello de botella genético entre el intestino y el hígado, y sólo un subgrupo de cepas intestinales es capaz de causar afectación extraintrestinal[47].

CICLO VITAL

El ciclo vital de *E. histolytica* comienza con un quiste tetranucleado infeccioso y continúa con un trofozoíto mononucleado invasivo. El quiste se ingiere a partir de agua o alimentos contaminados por vía fecal o bien a través de prácticas sexuales orales o anales y, en el intestino, salen del quiste hasta ocho trofozoítos (fig. 273-1). La estabilidad ambiental del quiste y la resistencia relativa al cloro ha provocado brotes transportados por el agua por la contaminación de los abastecimientos de agua municipales[48]. En la mayoría de los estudios de laboratorio de los quistes se ha usado el parásito de reptiles *E. invadens*, ya que *E. histolytica* no se enquista en los cultivos. Los estudios del proceso de enquistación en *E. invadens* han demostrado el papel sensibilizador de una lectina de superficie Gal/GalNAc para iniciar la enquistación[49] después de una señal ambiental inicial como un choque osmótico, una glucemia baja o la interacción con mucinas colónicas. Los últimos pasos en la formación del quiste requieren una señalización a través de receptores β-adrenérgicos y de autofagia[50,51]. La pared del quiste de *E. invadens* contiene una lectina que se une a chitina[52]. Los entramados de transcripción asociados a la enquistación se identificaron en cultivos de cepas clínicas de *E. histolytica* que contenían microorganismos enquistados[53]. Se identificaron un total de 672 transcripciones específicas de los quistes como la sintetasa de chitina, algunas de las cinasas transmembrana y proteinasa de cisteína, así como genes implicados en la transcripción, como las proteínas del cromodominio y una proteína seudo *myb*, la EhMyb[53].

METABOLISMO

E. histolytica carece del ciclo del ácido tricarboxílico o de fosforilación oxidativa[54]. Numerosas enzimas metabólicas pueden adquirirse a través de transferencia de genes desde la bacteria[55]. Carecen de mitocondrias funcionales o de cualquier otro sistema compartimentado generador de energía, si bien hay vestigios de mitocondrias denominados *mitosomas*[56]. La glucólisis es la principal vía para la génesis de trifosfato de adenosina (ATP) y se produce en el citosol[57], mientras que el catabolismo de los aminoácidos es una fuente de energía secundaria[58]. La oxidorreductasa del piruvato de ferredoxina es esencial en la glucólisis y el catabolismo de los aminoácidos y también sirve para activar al metronidazol a través de la reducción de ferredoxina, lo que sugiere que probablemente no se desarrolle resistencia al metronidazol[54]. La energía se almacena principalmente en forma de glucógeno en gránulos citoplásmicos[54].

Carecen de las vías para la biosíntesis de los aminoácidos, con la excepción de la serina y la cisteína[59,60]. Esta última es sumamente importante, ya que es el tiol principal. Se han identificado enzimas para la síntesis del colesterol y de los fosfolípidos. Por el contrario, carece de la síntesis de novo de la purina[61]. Se han identificado en el genoma más de 100 transportadores, pero hasta el momento no se ha logrado su caracterización completa[54].

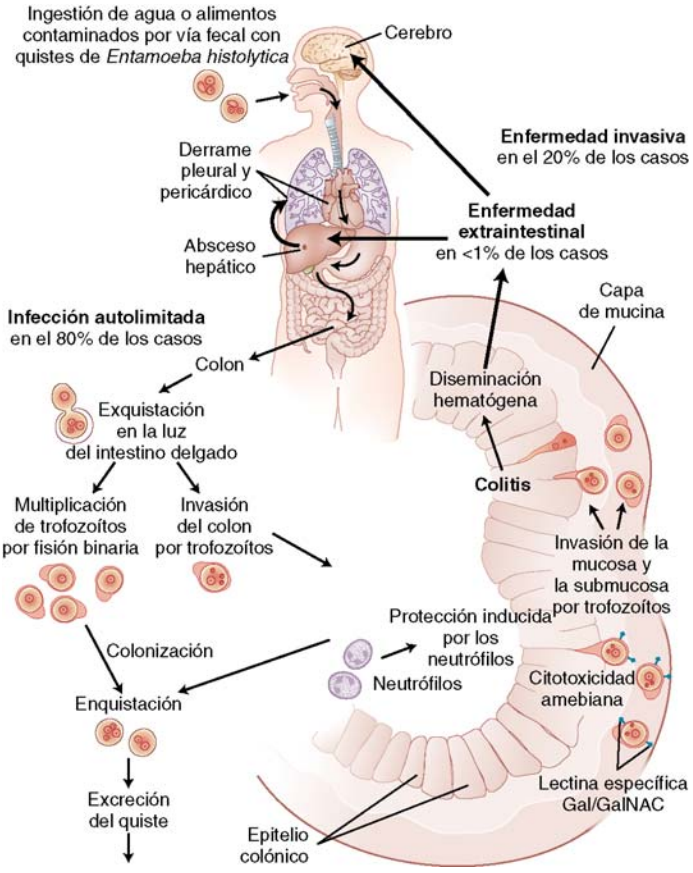


Figura 273-1 **Ciclo vital de *Entamoeba histolytica*.** La infección se inicia normalmente por la ingestión de agua o alimentos contaminados por heces que contienen quistes de *E. histolytica*. El quiste infeccioso del parásito sobrevive al paso desde el estómago al intestino delgado. En la luz intestinal se produce la exquistación, donde se forman trofozoítos móviles y con potencial invasivo. En la mayoría de las infecciones los trofozoítos se agregan en la capa de mucina intestinal y forman quistes nuevos, con lo que se produce una infección asintomática y autolimitada. No obstante, en algunos casos la adhesión al epitelio colónico y su posterior lisis, gracias a la intermediación de una lectina específica de galactosa y *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc) determina el inicio de la invasión del colon por los trofozoítos. Los neutrófilos que responden a la invasión contribuyen a proteger a las células en el foco de la misma. Una vez que se ha invadido el epitelio intestinal se produce una diseminación extraintestinal hasta el peritoneo, el hígado u otros focos. Los factores que controlan la invasión, que se oponen a la enquistación, probablemente son la señal de «autoinducción» del parásito por la lectina específica de Gal/GalNAc, interacciones de las amebas con la flora bacteriana del intestino y las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas del huésped. (*De Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E y cols. Current concepts: amebiasis.* N Engl J Med. *2003;348:1565-1573.*)

BIOLOGÍA CELULAR

El tráfico de vesículas es de vital importancia para el parásito, puesto que la endocitosis y la fagocitosis son mecanismos para la captación de nutrientes. La exocitosis de las proteinasas de cisteína y los poros de las amebas implicados en la virulencia y como componentes de la pared del quiste, también son funciones importantes del tráfico vesicular, aparte de los papeles típicos en el transporte hacia y desde el retículo endoplásmico hasta el complejo de Golgi y las superficies celulares.

Esta complejidad funcional viene reflejada por la presencia de 91 genes *Rab* (comparado con los 11 en *Saccharomyces cerevisiae*) implicados en la fusión de las vesículas[62–64]. La N-glucosilación de las proteínas es inusual, ya que $Man_5GlcNAc_2$ es el N-glucano más abundante, mientras que en otras células eucariotas se procesa normalmente al ir añadiendo azúcares ramificados[65].

Hay una gran diversidad de cinasas transmembrana (fig. 273-2)[66–69] en un número superior a 100 y que forman parte de la familia de las proteínas relacionadas con la lectina Gal/GalNAc, que comparten los sintetizadores extracelulares CXXC y CXC de la subunidad intermedia de la lectina (igl). Todavía no se ha establecido por completo la actividad cinasa (ser/thr frente a tyr) de las cinasas transmembrana, sus sustratos, ligandos y funciones biológicas, así como sus efectores inmediatos anterógrados, aunque se conoce la existencia de más de 100 fosfatasas proteicas en el genoma[69]. Una característica inusual de estas fosfatasas es la presencia de dominios repetidos ricos en leucina implicados en interacciones entre proteínas. Hay numerosos receptores acoplados a la proteína G o de siete dominios transmembrana y proteínas G triméricas. También se ha identificado bioquímicamente una adenililciclasa regulada por la proteína G que actúa vía anterógrada como ligando del receptor adrenérgico. Las proteínas citoplásmicas implicadas en la transducción de la señal son Ras, rac, rab, rho y arf y sus factores de intercambio: las proteínas de unión al calcio de la familia EF-hand, la fosfatidilinositol-3-OH cinasa y la proteína cinasa C (PKC) y las cinasas de las proteínas activadas por mitógenos (MAP)[69]. Parece probable que este complejo sistema de señalización sea imprescindible para la adaptación del parásito a su huésped.

Algunos aspectos exclusivos del citoesqueleto son la falta de dependencia de microtúbulos para la movilidad, la cual es mediada por motores de actina y miosina, y la falta de proteínas filamentosas intermedias como queratinas, desmina y vimentina. La polimerización de la actina en polímeros de F-actina determina el acoplamiento de los microfilamentos, los cuales, a través de la familia de la miosina de los motores moleculares, proporcionan transporte vesicular y movilidad por medio de seudópodos[69,70].

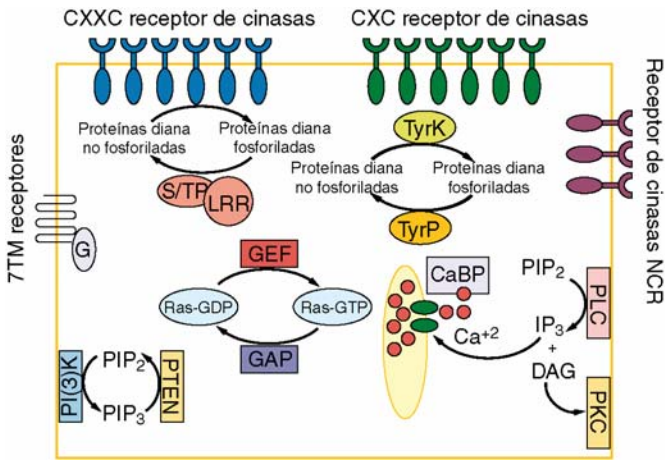


Figura 273-2 Mecanismos previsibles de la transducción de la señal de *Entamoeba histolytica* basados en el análisis de los datos de la secuencia genómica. *E. histolytica* posee tres tipos de cinasas para el receptor de la serina/treonina: un grupo tiene repeticiones CXXC en el dominio extracelular; un segundo tiene repeticiones CXC, y un tercero repeticiones ricas en aminoácidos diferentes a la cisteína (NCR). *E. histolytica* posee cinasas de tirosina citosólica (TyrK), pero carece de cinasas para el receptor de la tirosina. Algunas fosfatasas de serina/treonina (S/TP) tienen acoplado un dominio de repetición rico en leucina (LRR). CaBP, proteína de unión al calcio; DAG, diacilglicerol; G, proteína G; GAP, proteína activadora del trifosfato de guanosina (GTPasa); GEF, factor de intercambio del nucleótido de guanina; IP_3, inositol-1,4,5-trisfosfato; PI(3)K, fosfatidilinositol-3-OH cinasa; PIP_2, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato; PIP_3, fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato; PKC, proteína cinasa C; PLC, fosfolipasa C; PTEN, homólogo de fosfato y tensina; Ras-GDP, proteína Ras y difosfato de guanosina; Ras-GTP, proteína Ras y trifosfato de guanosina; TyrP, tirosina fosfatasa; 7TM receptores de siete dominios transmembrana. (*De Loftus B, Anderson I, Davies R y cols. The genome of the protist parasite* Entamoeba histolytica. Nature. *2005;433:865-868.*)

ESTRUCTURA DEL GENOMA

La secuencia genómica procede de la cepa HM-1:IMSS aislada originariamente de una muestra de biopsia rectal de un varón mexicano con disentería amebiana[69]. El genoma no se ha acoplado del todo, dado el alto contenido en ADN repetitivo, pero en su lugar existe en aproximadamente 1.800 fragmentos, con un promedio de 12 lecturas de secuenciación por cada fragmento. La naturaleza incompleta del genoma garantiza que algunos genes se perderán y que se producirán algunos acoplamientos erróneos. Se calcula que el genoma de *E. histolytica* está compuesto de 14 cromosomas, 8.000 genes y 24 millones de pares de bases de ADN, un tamaño comparable al de los géneros *Plasmodium* y *Trypanosoma*. El promedio de la longitud génica de 389 aminoácidos es, sin embargo, aproximadamente la mitad que el del *Plasmodium*[54,69]. Aproximadamente el 50% del genoma es ADN no codificador, mientras que el 20% del genoma se dedica a genes de ARN ribosómico que están codificados en círculos extracromosómicos, y otro 10% que codifica genes de ARN de transferencia organizados en disposiciones lineales repetitivas (probablemente en los extremos cromosómicos). Un ADN repetitivo adicional en el genoma incluye una secuencia repetida entremezclada larga (LINE) y elementos reversibles de secuencia repetida entremezclada corta (SINE)[69].

El contenido de ADN de *Entamoeba* varía según las condiciones de crecimiento. El contenido de ADN nuclear de *E. histolytica* era 10 veces mayor en el cultivo axénico (libre de bacterias) que en los xénicos. Además, también se observaba un contenido de ADN 40 veces mayor cuando los trofozoítos salían de los quistes de *E. invadens*. La explicación más plausible para estas observaciones es que la ploidía de *E. histolytica* varía a través de un proceso de replicación del ADN dependiente del crecimiento sin división nuclear[71].

El control de la expresión del ARN mensajero (ARNm) en *E. histolytica* comparte similitudes con las eucariotas de ramificación tardía: el parásito transcribe el ARNm monocistrónico mediante la polimerasa II del ARN bajo el control de elementos reguladores retrógrados[72]. El 30% de los genes contiene intrones, y la maquinaria de corte y empalme del pre-ARNm incluye a ARN U2, U4 y U5 nuclear pequeños conservados[73]. La mayoría de las subunidades proteicas de la polimerasa II del ARN también está conservada, si bien no se han identificado todos los factores de transcripción generales. Otras diferencias de las levaduras y los metazoos son la presencia de un tercer elemento regulador del promotor central para la polimerasa II del ARN[74], un código de histona alterado[75,76] y aspectos exclusivos de la silenciación del ARNm a través de ARN pequeños[53,77].

Patogenia

La patogenia de la amebiasis se centra en sus propiedades de destrucción tisular exclusivas, razón por la que el microorganismo recibe la denominación *histolytica*. El proceso de destrucción de células del huésped se ha separado experimentalmente en tres etapas: adherencia, citólisis dependiente del contacto y fagocitosis del resto de la célula huésped (fig. 273-3)[78–80].

ADHERENCIA

El contacto inicial del parásito con el huésped está mediado por la lectina Gal/GalNAc que se une a los determinantes de los hidratos de carbono del huésped[79–83]. Hasta el 90% de la adherencia a las glucoproteínas de mucina del colon de los seres humanos[84], los neutrófilos y los eritrocitos de los seres humanos[85], ciertas bacterias[86] y una variedad de líneas de cultivos celulares[87,88] está inhibida por la Gal o la GalNAc[84]. El bloqueo de la actividad de la lectina con Gal o GalNAc impide la citólisis dependiente del contacto[79] y las líneas celulares mutantes con deficiencia de glucosilación que carecen de residuos terminales Gal/GalNAc en los azúcares con enlaces N- y O- son prácticamente resistentes a la adherencia amebiana y a la actividad citolítica[88].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

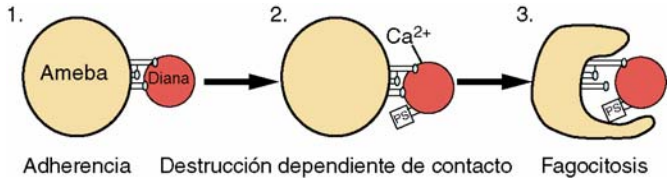


Figura 273-3 Patogenia de la amebiasis. La adherencia a las células huésped está mediada por la lectina de *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc) del parásito. La citólisis dependiente del contacto requiere de la presencia de lectina, acidificación de la vacuola amebiana, un citoesqueleto intacto y el poro amebiano. La muerte de la célula huésped supone un aumento rápido en la concentración citoplásmica de Ca^{2+}, la activación de la calpaina y la apoptosis inducida por la caspasa 3. La muerte de la célula da lugar a la exposición de fosfatidilserina (PS) en la capa externa de la membrana plasmática. La célula destruida es fagocitada a continuación gracias a la mediación de la lectina Gal/GalNAc y al receptor amebiano para la PS. La cinasa de transmembrana 96 (TMK96) forma parte del fagosoma amebiano inicial y parece que regula un paso en el proceso de adherencia, destrucción e ingestión secuencial de las células huésped.

La capa de mucina colónica del intestino grueso es el primer receptor con el que se encuentra la lectina del trofozoíto. La unión de la lectina a las mucinas colónicas inhibe a la Gal/GalNAc con gran afinidad (constante de disociación de $8{,}2 \times 10^{-11}$ M^{-1})[84]. La capa de mucina puede proteger al huésped de la citólisis dependiente del contacto al unirse a la lectina y neutralizarla, mientras que al mismo tiempo sirve de lugar de acoplamiento para que el parásito colonice el intestino grueso. La interacción de los trofozoítos con las mucinas colónicas parece ser un proceso dinámico en el que los trofozoítos pueden inducir la secreción de mucinas del colon y degradarlas[89].

La lectina Gal/GalNAc está compuesta de un heterodímero de 260 kDa de subunidades de disulfuro pesadas (170 kDa) y ligeras (35 a 31 kDa) que no se asocian covalentemente con una subunidad intermedia de 150 kDa[80–83]. La subunidad de 170 kDa contiene un grupo carboxilo terminal citoplásmico y un dominio transmembrana pegado al dominio extracelular rico en cisteína[90,91]. Se han identificado y secuenciado cinco genes diferentes (denominados *hgl1* a *hgl5*) que codifican la subunidad pesada de la lectina y se han podido demostrar en los trofozoítos[92]. La secuencia de los genes *hgl* está prácticamente conservada en las cepas de *E. histolytica* procedentes de continentes diferentes, algo de suma importancia para el diseño de las vacunas[45]. El dominio del reconocimiento de los hidratos de carbono se localiza en el dominio rico en cisteína de la subunidad pesada[93]. La lectina localiza balsas de lípidos en la membrana plasmática[94] y puede liberarse específicamente desde la superficie celular gracias a la acción de la proteasa romboide amebiana, lo que probablemente explica las primeras observaciones de las formas de lectina solubles y unidas a la membrana[80,81,95].

La lectina Gal/GalNAc parece que ejerce otras funciones biológicas, además de la adherencia. La interferencia con la actividad de la lectina bloquea la quimiotaxis en respuesta al factor de necrosis tumoral α (TNF-α)[96]. Entre las funciones de las subunidades ligeras están la movilidad lateral de la lectina Gal/GalNAc, puesta de manifiesto por los defectos en el encapsulamiento de la lectina en la ameba silenciada por uno de los genes que codifica a las subunidades ligeras (genes *lgl*)[97]. En un modelo animal, la afectación de la función de la lectina por la expresión de un mutante negativo dominante bloqueaba la capacidad del parásito para dar lugar a abscesos hepáticos[98,99]. La lectina puede servir de lugar donde se organizan las proteínas citoplásmicas, de modo que las proteínas citoplásmicas de las amebas se unen directa o indirectamente a la lectina, como el antioxidante específico del tiol, la espectrina, la actina, la miosina, la talina, la calreticulina y la proteinasa 2 de la cisteína[100–102]. También desempeña un papel en la evasión de la actividad lítica sérica al inhibir la formación del complejo de ataque de la membrana del complemento mediante el bloqueo del acoplamiento de la C5b-9[103]. Como ya se ha mencionado, parece que la lectina actúa como iniciador en la producción del quiste[49].

CITÓLISIS

La lectina participa en la citólisis después de hacerlo en la adhesión. La adhesión de las membranas plasmáticas de la ameba y de la célula diana lograda mediante la centrifugación de las células diana y las amebas en un sedimento celular no da lugar a citólisis si se inhibe la lectina de la ameba con Gal/GalNAc[78] o si las células diana carecen de Gal y GalNAc en su superficie[86–88]. Esto concuerda con el hecho de que la lectina no actúa sólo como mediadora en la adherencia, sino que también participa en el episodio citolítico. En un estudio, un anticuerpo monoclonal antilectina dirigido contra el epítopo 1 de la subunidad pesada de la lectina bloqueaba la citotoxicidad, pero no la adherencia, lo que implica directamente a la lectina en los acontecimientos citotóxicos[104]. La destrucción se produce una vez que la lectina se engancha a la GalNAc sobre los oligosacáridos de la superficie celular con enlaces O: podría deducirse que el encapsulamiento de las estructuras unidas por enlaces O (ácido siálico-Gal-[ácido siálico]-Gal-NAc) mediado por la lectina actúa como mediador de la citólisis.

La destrucción de las células del huésped no se debe a una toxina aislada, puesto que los extractos del parásito carecen de actividad citotóxica. Para que se produzca la citólisis se necesita la integridad del citoesqueleto del parásito, como se demuestra por la inhibición de Rho[105], por la alteración de la citocalasina del citoesqueleto[9] y por la expresión de la miosina II dominante negativa[106]. El primer acontecimiento que se observa en una célula agonizante es una elevación de las concentraciones intracelulares de calcio a los pocos segundos de producirse el contacto directo con un trofozoíto amebiano; este acontecimiento se asocia a la formación de ampollas en la membrana[107]. El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y el tratamiento de las células diana con antagonistas de los canales del calcio como verapamilo y bepridil[108] merman notablemente la capacidad citolítica de las amebas en suspensión. Algunos investigadores han mencionado el aislamiento de proteínas formadoras de poros amebianos con una función similar a las proteínas formadoras de poros del sistema inmunitario. Un amebaporo de 5 kDa purificado y un péptido sintético basado en la secuencia de su tercera hélice α anfipática posee actividad citolítica para células nucleadas a concentraciones altas (10 a 100 μM)[109,110]. La silenciación del amebaporo A bloqueaba la capacidad de las amebas para liberar células del cultivo celular con monocapa a partir de un pozo plástico, aunque la apoptosis no se media específicamente[111]. El pH óptimo del amebaporo es 5,3 y se inactiva a pH 7, lo que podría ser de relevancia a la vista de la inhibición de la citotoxicidad con un tratamiento con una base débil[112]. Es interesante señalar que no se apreciaba degradación del ADN en las células lisadas in vitro por el amebaporo purificado, lo que sugiere un mecanismo de citólisis diferente por el amebaporo purificado que por el parásito intacto[113].

Las células destruidas por los parásitos sufren una condensación de la cromatina nuclear, se forman ampollas en la membrana y se fragmenta el ADN entre los nucleosomas[113]. Hay indicios de un mecanismo atípico de apoptosis por parte de *E. histolytica*. La sobreexpresión de la proteína Bcl-2 que inhibe la apoptosis secundaria a una variedad de factores de estrés celulares (p. ej., supresión sérica y radiación ultravioleta) no impedía la fragmentación del ADN de la célula murina tras la exposición a *E. histolytica*[113]. Además, *E. histolytica* producía apoptosis de los hepatocitos en ratones con déficit del ligando Fas/Fas y de las vías de señalización del receptor 1 del TNF[114]. Las células con déficit de caspasa 8, resistentes a la destrucción por el ligando Fas, eran destruidas fácilmente por *E. histolytica*. Las células con déficit de caspasa 8 tratadas con un inhibidor de la caspasa 9 (Ac-LEHD-fmk) (a un nivel suficiente como para inhibir la apoptosis a través del etopósido) también se destruían con facilidad. Todos estos datos, en conjunto, sugieren que *E. histolytica* inicia la apoptosis de la célula huésped al activar la maquinaria apoptótica distal a la célula huésped. La caspasa 3 se activaba en cuestión de minutos tras la adherencia de la *E. histolytica* y el inhibidor de esta caspasa, Ac-DEVD-CHO, a 100 mmol (suficiente para bloquear la citólisis a través de la actinomicina D) bloqueaba la citólisis de la *E. histolytica*, según la medición de la fragmentación del ADN y por la liberación de Cr51; este resultado indica la necesidad tanto del fenotipo mortal apoptótico como la necrosis[115]. En conclusión, la citólisis de las células huésped por las

amebas es un resultado de la activación de la apoptosis en las células huésped por parte del parásito al nivel de la activación de la caspasa 3.

FAGOCITOSIS

En los microorganismos pluricelulares, la fagocitosis es el paso final de la vía apoptótica y sirve para limitar la inflamación al evitar que se viertan contenidos intracelulares tóxicos de las células muertas. La ingestión amebiana de las células muertas podría limitar también la respuesta inflamatoria del huésped y permitir que *E. histolytica* establezca una infección persistente. La ingestión de los eritrocitos y de las células nucleadas del huésped sólo ocurre una vez que son destruidos por las amebas[68,116,117]. Esto apunta a la existencia de cambios en la superficie de la célula huésped que se producen una vez que la apoptosis ha condicionado su captura. La fosfatidilserina queda expuesta en la superficie de los eritrocitos destruidos por *E. histolytica,* y la fosfo-L-serina y la fosfo-D-serina inhiben la ingestión de los eritrocitos por *E. histolytica*. La inhibición de la endocitosis por la galactosa y la fosfatidilserina son aditivas, lo que concuerda con la lectina Gal/GalNAc y un receptor de la fosfatidilserina aún no identificado que actúa como correceptor para la ingestión. El reconocimiento y la ingestión del cadáver apoptótico implica a numerosos ligandos y receptores, aparte de la lectina Gal/GalNAc y el receptor de la fosfatidilserina no identificado; se han demostrado los papeles de la proteína rica en serina y de las colectinas de la *E. histolytica*[118,119]. El conocimiento de los mecanismos moleculares de la captura del cadáver del huésped promete sacar a la luz conceptos acerca de la patogenia, a pesar de que las amebas que son defectuosas en la fagocitosis también lo son en la virulencia[68,120].

PAPEL DE LAS BACTERIAS

El efecto de las bacterias intestinales sobre las propiedades biológicas de *E. histolytica* puede ser intenso. Como ya se mencionó anteriormente, el contenido genómico de *Entamoeba* es menor cuando el parásito crece en presencia de bacterias[54]. Además, las amebas cultivadas con bacterias tienen más capacidad para destruir monocapas de células de cultivo tisular y resistir el estrés oxidativo[121–125].

PROTEINASAS DE CISTEÍNA

E. histolytica codifica al menos 44 genes que son proteinasas de cisteína, algunas de las cuales están unidas a la membrana y otras son solubles[54]. Estas funciones están implicadas en una serie de actividades potencialmente importantes, como la degradación de las glucoproteínas de la mucina colónica[126], la digestión de la hemoglobina y la villina[127,128], la inactivación de la interleucina 18[129] y la digestión de la matriz extracelular[130].

RECEPTORES ORIGINALES

La reducción de la expresión de la hebra no codificante de ARN de una proteína rica en lisina y glutamato denominada KERP mermaba la virulencia en un modelo animal de absceso hepático amebiano[131]. También se ha identificado una proteína rica en serina, treonina e isoleucina que participa en la adhesión y la citotoxicidad[132].

Respuesta inmunitaria e inmunidad

INMUNIDAD INNATA

Neutrófilos

Los neutrófilos constituyen la respuesta inmunitaria celular más precoz (aparece en 1-2 días) tanto para amebiasis intestinal como en la hepática. Aparecen como un infiltrado dominante de leucocitos polimorfonucleares que rodean a los trofozoítos. Los linfocitos, los macrófagos y las células epitelioides son reclutados a estos sitios el tercer día, junto con la formación de granulomas, lo que contribuye al confinamiento de los trofozoítos invasores[133–137]. Los neutrófilos pueden ser reclutados por la actividad quimiotáctica de un péptido unido a la membrana y por quimiocinas secretadas por las células epiteliales expuestas a *E. histolytica*[138–141]. Como consecuencia de la interacción con los trofozoítos, los neutrófilos se activan y liberan especies de oxígeno reactivas y péptidos antimicrobianos. Gran parte de los estudios in vitro han mencionado una actividad amebicida de los neutrófilos tras la estimulación por el interferón γ (IFN-γ), el TNF-α, un lipopolisacárido y antígenos amebianos[142,143]. Conforme al papel protector de los neutrófilos, el desgaste de estas células con anticuerpos neutralizadores anti-Gr-1 daba lugar a una exacerbación de la afectación amebiana intestinal y hepática[144–146]. Merece la pena señalar que los anticuerpos anti-Gr-1 también agotan las reservas de otros granulocitos como los eosinófilos, lo cual se observa igualmente como parte de la respuesta inmunitaria innata[147]. No obstante, los neutrófilos también pueden lisarse por amebas virulentas[147–148] a través de la alteración de las actividades de oxidasa de la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (NADPH)[149,150]; por la protección de las amebas del daño oxidativo secundario a la peroxirredoxina amebiana, una proteína de superficie de 29 kDa que confiere resistencia a las defensas de oxígeno reactivas del huésped[100,151,152], o por la inducción de apoptosis de los neutrófilos[150]. A su vez, la destrucción de los neutrófilos podría dar lugar a daños tisulares a través de la liberación de oxidasa citotóxica y peptidasas líticas[147].

Macrófagos

Los macrófagos adquieren actividad amebicida tras la estimulación in vitro con IFN-γ, TNF-α o factor 1 estimulante de las colonias (fig. 273-4)[153–155]. La lectina Gal/GalNAc de *E. histolytica* regula al alza la expresión del receptor de tipo Toll (TLR)-2 en los macrófagos,

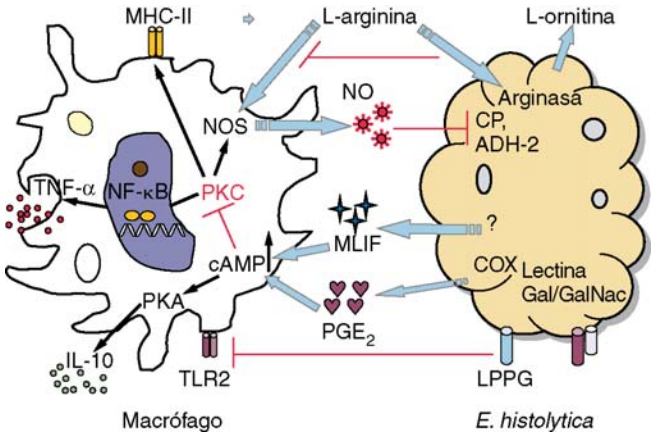


Figura 273-4 Modulación de las funciones de los macrófagos por *Entamoeba histolytica*. La destrucción de los trofozoítos de *E. histolytica* por los macrófagos está mediada principalmente por el óxido nítrico, derivado de la L-arginina por la sintasa de óxido nítrico (NOS). El óxido nitroso (NO) podría inhibir las proteinasas de cisteína (CP) amebianas y la alcohol deshidrogenasa 2 (ADH-2), enzimas cruciales que confieren virulencia a *E. histolytica*. La actividad arginasa se detectó en *E. histolytica,* la cual convierte a la L-arginina en L-ornitina, limitando a su vez la producción de NO por la NOS de los macrófagos. La prostaglandina E_2 (PGE_2) es una molécula inmunorreguladora producida por la ciclooxigenasa (COX) en las amebas o en los macrófagos expuestos a amebas. Al activar la vía de la proteína cinasa A (PKA) del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), la PGE_2 suprime las funciones efectoras de los macrófagos al inhibir la expresión del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC-II) mediada por la proteína cinasa y la producción de factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), a la vez que favorece la producción de interleucina 10 (IL-10). El factor inhibidor de la locomoción de los monocitos (MLIF) producido por las amebas puede suprimir las funciones de los macrófagos de un modo similar al de la PGE_2. El lipopeptidofosfoglucano (LPPG) amebiano podría regular a la baja la expresión del receptor 2 de tipo Toll 2 (TLR-2) sobre los macrófagos y controlar de este modo los mecanismos efectores desencadenados a través de la señalización del TLR-2. Gal/GalNAc, *N*-acetil-D-galactosamina; LPPG, lipopeptidofosfoglucano. *(De Guo X, Houpt E, Petri WA Jr. Crosstalk at the initial encounter: interplay between host defense and ameba survival strategies.* Curr Opin Immunol. *2007;19:376-384.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

activando al factor kappa nuclear B (NF-κB) y la producción de citocina proinflamatoria[156]. Los macrófagos que carecen de TLR-2 y TLR-4 mostraban una alteración en la respuesta al lipopeptidoglucano (LPPG) de *E. histolytica,* lo que sugiere la importancia del reconocimiento del patrón en la respuesta de los macrófagos[157]. Los ratones con déficit de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) eran más propensos a los abscesos amebianos hepáticos y a la apoptosis hepatocítica inducida por *E. histolytica*[29], lo que sugiere que el óxido nítrico desempeña un papel crucial en la defensa del huésped contra la amebiasis.

A pesar de la sensibilidad de *E. histolytica* a la citotoxicidad mediada por el óxido nítrico[157,158], se ha observado un deterioro en la función de los macrófagos en amebiasis experimental y en seres humanos, lo que sugiere que las amebas han desarrollado estrategias para modular las respuestas de los macrófagos (v. fig. 273-4). La exposición de los macrófagos a los trofozoítos de *E. histolytica* o a componentes amebianos suprime el estallido respiratorio y la producción de óxido nítrico[159,160]. También se ha observado un descenso en la secreción de TNF-α y en la expresión inducida por el IFN-γ del complejo principal de histocompatibilidad II (MHC-II)[161,162]. La supresión de los macrófagos puede depender, al menos en parte, de la prostaglandina E_2 (PGE_2), un inmunorregulador producido por *E. histolytica* o en los macrófagos expuestos a proteínas amebianas[163,164]. La PGE_2 eleva los valores de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) en los macrófagos, poniendo en marcha la vía de la proteína cinasa A (PKA), lo cual inhibe a su vez la expresión de moléculas del MHC-Ia, la liberación de citocinas de los linfocitos T colaboradores (Th1), el estallido oxidativo mediado por la NADPH y la síntesis de óxido nítrico a través de la vía de la PKC (v. fig. 273-4). Asimismo, un inmunosupresor sintetizado por las amebas, el factor inhibidor de la locomoción de los monocitos (MLIF), también contribuye a la modulación de las respuestas inmunitarias del huésped. Este factor es un pentapéptido soluble con propiedades antiinflamatorias[164,165].

Células citolíticas naturales y linfocitos T citolíticos naturales

Las células citolíticas naturales y las células diana citolíticas naturales tienen un papel innato en la defensa del huésped mediante la producción de IFN-γ y péptidos citolíticos. Los ratones infectados con amebas patógenas mostraban una actividad citotóxica elevada de las células citolíticas naturales y esto podría explicar las diferencias dependientes del sexo en el control de los abscesos hepáticos amebianos en los ratones C57BL/6[166,167].

Mastocitos activados

Los mastocitos activados producen interleucina 6 y TNF-α, pueden reclutar fagocitos e influir en el desarrollo y las funciones de los linfocitos. Los ratones ceca infectados muestran un aumento del infiltrado de mastocitos y una regulación al alza de la expresión de la proteasa de los mastocitos, pero todavía no se sabe si estas células contribuyen a la eliminación de los parásitos o si desempeñan un papel patológico en las lesiones tisulares[168].

Lisis de Entamoeba histolytica *mediada por el complemento*

Una vez que los trofozoítos atraviesan la capa epitelial, se activa la vía alternativa del complemento, en parte al menos por la división de C3 y C5 por la proteinasa de cisteína amebiana[169,170]. C3a y C5a ejercen quimioatracción sobre los neutrófilos hasta el foco de la infección. La subunidad pesada de la lectina Gal/GalNAc de *E. histolytica* inhibe el acoplamiento de C8 y C9 en el complejo de ataque de membrana C5b-9, evitando de este modo la lisis del parásito mediada por el complemento[103].

Células epiteliales intestinales

Las células epiteliales intestinales sirven como efectores del sistema inmunitario de la mucosa. Los cultivos simultáneos de líneas celulares con trofozoítos de *E. histolytica* aumentaban la producción de TNF-α, interleucina 1α, interleucina 6, interleucina 8, péptido regulador del crecimiento y factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos por las células epiteliales[171–173]. En el modelo murino de amebiasis intestinal, la resistencia innata la confieren las células no hematopoyéticas, lo que sugiere que la respuesta epitelial es crucial[174]. Merece la pena señalar la necesidad de la interleucina 10 para la resistencia intestinal a la amebiasis[174].

INMUNIDAD ADQUIRIDA

Respuesta de la inmunoglobulina A de la mucosa

Una respuesta de la inmunoglobulina A (IgA) de la mucosa dirigida contra el dominio de reconocimiento de los hidratos de carbono de la lectina Gal/GalNAc del parásito protege contra la infección y la enfermedad (fig. 273-5)[33,175]. A diferencia de la IgA de la mucosa, los valores de inmunoglobulina G (IgG) sérica no se han asociado a protección. La concentración de IgG específica de la lectina era mayor en los abscesos hepáticos amebianos y en los pacientes con amebiasis intestinal que en los controles asintomáticos[176], y en otro estudio, la frecuencia de infecciones nuevas por *E. histolytica* estaba incrementada en los niños con anticuerpos IgG séricos contra la lectina[177]. Estos hallazgos sugieren que la respuesta sistémica de anticuerpos contra la lectina podría no aportar una protección directa contra la amebiasis.

Respuesta celular

La producción de IFN-γ mediada por células debería proporcionar protección contra la amebiasis gracias a su capacidad para activar a los neutrófilos y los macrófagos para destruir a los parásitos. En un estudio prospectivo de una cohorte de niños en edad preescolar en Dhaka, Bangladesh, la producción de IFN-γ estimulada por el antígeno amebiano por parte de las células mononucleares periféricas se asociaba a protección de diarreas futuras por *E. histolytica* (fig. 273-6)[178]. En un modelo de colitis amebiana experimental se sugería que los linfocitos T $CD4^+$ producidos por los linfocitos T colaboradores de tipo 2 (Th2) generaban citocinas que actuaban de intermediarias en la patogenia[168]; por tanto, el patrón de la respuesta de los linfocitos T $CD4^+$ puede ser crucial. Durante la infección amebiana, parece que los linfocitos T muestran una respuesta exagerada a la proliferación estimulada por los mitógenos o los antígenos[179]. Todavía está por determinar las moléculas amebianas que confieren esta supresión, pero

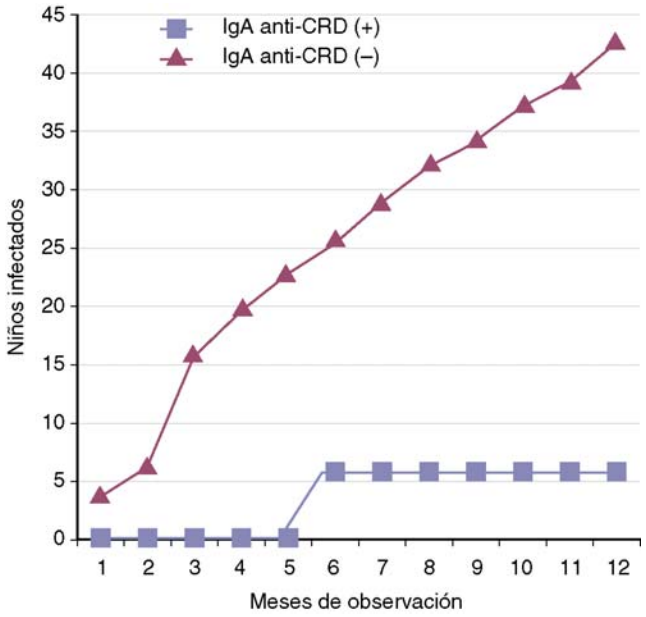


Figura 273-5 El dominio de reconocimiento de la inmunoglobulina A (IgA) contra los hidratos de carbono (CRD) se asocia a inmunidad frente a la infección por *Entamoeba histolytica*. Los niños con anticuerpos IgA contra el CRD de la lectina *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc) (IgA anti-CRD^+; $n = 81$) tenían una incidencia menor de infección intestinal nueva por *E. histolytica* que los niños que carecían de dicha respuesta (IgA anti-CRD^-; $n = 149$). Los dos grupos eran significativamente diferentes desde el punto de vista estadístico ($P \leq 0{,}04$) en cualquier punto a lo largo del tiempo. El promedio de la duración de la protección era de 437 días (intervalo de confianza del 95%, 346 a 528 días). (*De Haque R, Mondal D, Duggal P y cols.* Entamoeba histolytica *infection in children and protection from subsequent amebiasis.* Infect Immun. *2006;74:904-909.*)

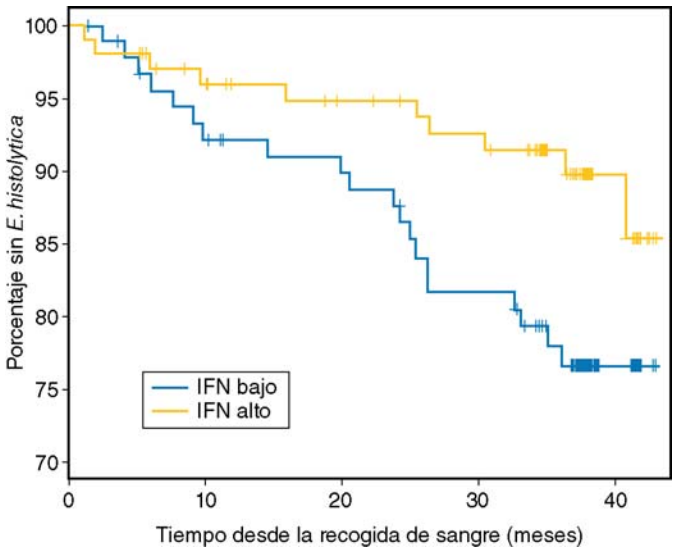


Figura 273-6 Las concentraciones altas de interferón (IFN)-γ pronostican un aumento de la supervivencia libre de diarrea por *Entamoeba histolytica* . Las células mononucleares de la sangre periférica eran estimuladas con extracto amebiano soluble, y los niños se agrupan en función de la producción de IFN-γ en respuesta a la estimulación con antígeno amebiano soluble. Los niños eran monitorizados durante 44 meses y se medía la incidencia de diarrea por *E. histolytica*. La *línea superior* y la *línea inferior* indican los tantos por ciento de niños con y sin respuesta de IFN-γ, respectivamente, por encima de la media del global de niños (580 pg/ml). Las dos líneas son notablemente diferentes: test de Logrank $P = 0,03$; $n = 92$ para un IFN-γ bajo, y $n = 103$ para un IFN-γ alto. (*De Haque R, Mondal D, Shu J y cols. Correlation of interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells with childhood malnutrition and susceptibility to amebiasis.* Am J Trop Med Hyg. *2007;76:340-344.*)

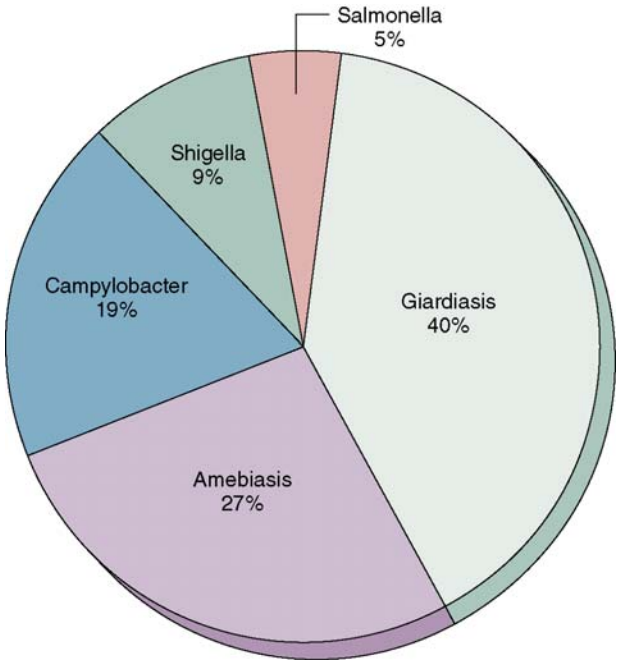


Figura 273-7 La amebiasis es la segunda causa más frecuente de diarrea en los viajeros que regresan de zonas endémicas, según el GeoSentinel Surveillance Network de 30 clínicas de viajes o medicina tropical en seis continentes. (*Datos de Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE y cols. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers.* N Engl J Med. *2006;354:119-130.*)

quizás esté implicada la actividad del MLIF[164,165]. El desplazamiento desde los Th1 a los Th2 durante la infección amebiana podría dar lugar a una respuesta de linfocitos T retardada dirigida contra el antígeno amebiano. Como las amebas tienen efectos mitógenos sobre los linfocitos, la activación policlonal inespecífica podría alterar la inmunidad antiamebiana mediada por los linfocitos Th1.

Epidemiología

Sigue sin conocerse con exactitud la prevalencia de la infección por *E. histolytica,* ya que la mayoría de los datos existentes se recopilaron con métodos en los que los investigadores no podían distinguir la *E. histolytica* patógena de *E. dispar* y *E. moshkovskii* no patógenas[1,180]. Afortunadamente, la mayoría de los 500 millones de personas en todo el mundo que creían antiguamente que estaban infectadas por *E. histolytica* en realidad son portadoras de *E. dispar* o *E. moshkovskii,* las cuales son en conjunto unas 10 veces más frecuentes[180]. La mayoría de los individuos infectados por *E. histolytica* también permanecen asintomáticos[33]. El mejor cálculo actual es que la infección por *E. histolytica* da lugar a 34-50 millones de casos sintomáticos al año en todo el mundo y unas 100.000 muertes. La mayor parte de la morbimortalidad por amebiasis se produce en Centroamérica y Sudamérica, África y el subcontinente de India[180]. Las tasas de prevalencia locales en dichas regiones pueden ser asombrosas. Un estudio serológico a nivel nacional realizado detalladamente en México demostró anticuerpos contra *E. histolytica* en el 8,4% de la población[181]. En los barrios marginales urbanos de Fortaleza, Brasil, el 25% de la población era portadora de anticuerpos contra *E. histolytica,* y la prevalencia en los niños de 6 a 14 años era del 40%[182]. En Dhaka, Bangladesh, donde las enfermedades diarreicas son la causa principal de mortalidad infantil, la incidencia anual de infección en una cohorte de niños en edad preescolar era del 40%[33]. La incidencia anual de abscesos hepáticos amebianos era de 21 casos por 100.000 habitantes en Hue City, Vietnam[183]. Se han revisado los datos de prevalencia específicos de cada país para la amebiasis[30].

En Estados Unidos, la amebiasis es la tercera infección parasitaria en frecuencia, tras la giardiasis y la criptosporidiosis (1,2 casos por cada 100.000 estadounidenses). Los viajeros y los inmigrantes procedentes de regiones endémicas y las personas ingresadas son las que presentan más riesgo para adquirir la amebiasis[184]. En los viajeros que vuelven de dichas regiones, la diarrea es la razón principal de consulta médica y la amebiasis es la segunda causa más frecuente de diarrea en los viajeros que vuelven de regiones endémicas (fig. 273-7)[184]. Las elevadas tasas de infección por *E. histolytica* en varones homosexuales estadounidenses publicadas previamente reflejan en realidad una prevalencia elevada de infección por *E. dispar* en esta población[1]. Por el contrario, en Asia, la amebiasis suele ser un síntoma de presentación de la infección por el VIH y del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); las prácticas sexuales de los varones que mantienen relaciones sexuales con hombres condicionan que el riesgo de adquirir el VIH y la amebiasis sea similar[185,186]. El prototipo de paciente con absceso amebiano hepático en Estados Unidos es un varón inmigrante de origen hispano de 20-40 años. Varios grupos presentan un mayor riesgo de amebiasis grave, como los muy jóvenes o los de edad avanzada, los malnutridos, las mujeres embarazadas y los pacientes con tratamiento de corticoides. El National Institute of Allergy and Infectious Diseases considera también a *Entamoeba histolytica* un patógeno de la categoría B de Biodefensa por su dosis infecciosa relativamente baja (<100 microorganismos), su resistencia al cloro y su estabilidad medioambiental. Todas estas propiedades la convierten en una amenaza para las reservas de agua y alimentos, lo que queda demostrado por los brotes de abscesos hepáticos amebianos en Tiflis, República de Georgia (fig. 273-8)[187].

Manifestaciones clínicas

AMEBIASIS INTRALUMINAL ASINTOMÁTICA

El tipo más frecuente de infección amebiana es el estado de portador de quiste asintomático. Todas las infecciones por *E. moshkovskii* y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

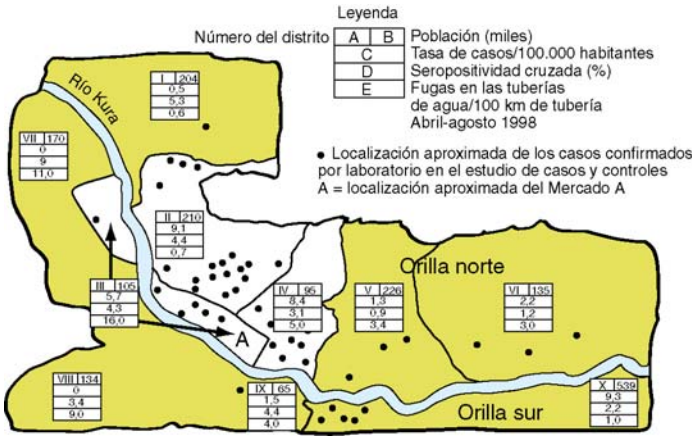


Figura 273-8 Localización de casos de abscesos hepáticos amebianos en Tiflis, República de Georgia. Los casos fueron representados en un mapa según la zona de residencia durante el brote de 1998. Los cortes en los suministros de agua, el descenso en la presión del agua y el aumento del consumo de agua guardan una relación estrecha con la infección. (*De Barwick R, Uzicanin A, Lareau S y cols. Outbreak of amebiasis in Tbilisi, Republic of Georgia, 1998.* Am J Trop Med Hyg. *2002;67:623-631.*)

E. dispar, y cerca del 80% de las infecciones por *E. histolytica* son asintomáticas. Los individuos infectados asintomáticos suponen un riesgo para la comunidad, ya que son fuentes de infecciones nuevas. La infección asintomática con *E. histolytica* comporta también un riesgo definido, aunque pequeño, para que el portador desarrolle posteriormente una amebiasis invasiva. En un estudio realizado en Bangladesh en niños de 2-5 años que fueron colonizados con *E. histolytica,* hubo un riesgo pequeño de desarrollar amebiasis invasiva con colonización por *E. histolytica:* 2 de los 17 niños colonizados desarrollaron disentería durante el período de seguimiento de 1 año[188]. En un estudio posterior en Bangladesh se reveló que el 4% (25) de 651 niños asintomáticos infectados desarrolló diarrea amebiana o disentería[189]. En otro estudio realizado en Sudáfrica se puso de manifiesto que de los individuos colonizados con *E. histolytica,* el 10% desarrolló enfermedad invasiva al cabo de 1 año[190].

El promedio de la duración de la colonización asintomática en los niños en Bangladesh fue de 2 meses[33]; en adultos en Vietnam se observó colonización durante más de 1 año[32]. En ambos estudios se efectuó la misma estrategia de huella dactilar para el ADN de *E. histolytica* para distinguir la infección mantenida con la misma cepa de una segunda infección nueva; de este modo, las diferencias en la duración de la colonización parecen reales, aunque siguen sin estar explicadas.

El huésped tiene un vínculo si la infección es asintomática: los niños heterocigotos para el haplotipo del antígeno leucocitario humano de la clase II DQB1*0601/DRB1*1501 estaban protegidos de la infección sintomática de la amebiasis[191]. El genotipo de *E. histolytica* también puede determinar si la infección es asintomática; ciertos genotipos parecen asociarse a la propensión a la colonización, en oposición a la invasión[47,48].

DIARREA AMEBIANA

La diarrea amebiana sin disentería es la manifestación más frecuente de la infección por *E. histolytica* y se define como una diarrea en un individuo infectado por este parásito (para diagnosticar la diarrea amebiana es preciso no visualizar moco y tampoco debe haber sangre microscópica en las heces). En un estudio comunitario de una cohorte de niños en edad preescolar en Bangladesh, las incidencias anuales de infección amebiana, diarrea y disentería eran del 45%, el 9% y el 3%, respectivamente[33]. En un estudio de casos y controles de diarrea lo suficientemente grave como para trasladar al paciente al hospital, aproximadamente el 2% de todos los casos se debía a *E. histolytica* en todos los grupos de edad. El promedio de duración de la diarrea amebiana fue de 3 días[33].

DISENTERÍA O COLITIS AMEBIANA

La disentería amebiana, o colitis amebiana, se define como una diarrea con moco o sangre macroscópica o microscópica en un paciente con infección por *E. histolytica* (fig. 273-9). Aproximadamente el 15-33% de los casos de diarrea por *E. histolytica* se acompaña de disentería amebiana[33,192]. De los pacientes con cualquier afección, el 70% presentaba un comienzo gradual de los síntomas a lo largo de 3-4 semanas después de la infección; la queja principal es una diarrea de intensidad creciente acompañada de molestias abdominales generalizadas. En ocasiones, el comienzo puede ser agudo o demorarse varios meses después de la infestación. Este patrón difiere del observado cuando la disentería tiene una causa bacteriana, en la que los pacientes suelen tener síntomas solamente durante 1-2 días. La diarrea se asocia a molestias abdominales de tal intensidad que pueden simular un abdomen agudo[193,194]. Sorprendentemente, sólo hay fiebre en una minoría de pacientes con colitis amebiana[193]. La distensión abdominal y la deshidratación son infrecuentes y en los niños pequeños pueden desarrollarse rápidamente invaginación, perforación y peritonitis o colitis necrotizante[193–195]. Una manifestación inusual de la colitis amebiana es el megacolon tóxico (0,5% de los casos, que en ocasiones requieren un tratamiento quirúrgico) y el ameboma (tejido de granulación en la luz del colon cuyo aspecto simula un cáncer de colon).

ABSCESOS HEPÁTICOS AMEBIANOS

Los abscesos hepáticos amebianos son 10 veces más frecuentes en los varones que en las mujeres y son inusuales en los niños (fig. 273-10). Aproximadamente el 80% de los pacientes con abscesos amebianos hepáticos presenta síntomas que se desarrollan relativamente rápido (típicamente en 2-4 semanas) como fiebre, tos y un dolor abdominal sordo y constante en el cuadrante superior derecho o en el epigastrio. La afectación de la superficie del hígado puede dar lugar a dolor pleurítico del lado derecho o a dolor referido en el hombro. Pueden aparecer síntomas gastrointestinales asociados en el 10-35% de los pacientes como náuseas, vómitos, calambres abdominales, distensión abdominal, diarrea y estreñimiento. La hepatomegalia con un dolor a punta de dedo sobre el hígado por debajo de las costillas o en los espacios intercostales es un hallazgo típico[196,197].

El paciente típico con un absceso hepático amebiano en Estados Unidos es un varón inmigrante de origen hispano de 24-40 años que presenta fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho, leucocitosis, concentraciones séricas anormales de transaminasas y fosfatasa alcalina, y un defecto en las pruebas de imagen del hígado. Aproximadamente el 90% de los pacientes con abscesos hepáticos son varones. El absceso suele ser único y se sitúa en el lóbulo derecho en el 80% de los casos[195–200]. Lo más frecuente es que los pacientes tengan un absceso hepático pero sin colitis, aunque en ocasiones tienen un antecedente de disentería en el año previo. Es poco frecuente que se observen amebas en las heces en el momento del diagnóstico del absceso hepático. Éste puede manifestarse de forma aguda (con fiebre y dolor a la palpación abdominal en el cuadrante superior derecho) o subaguda (con una pérdida de peso intensa, y con menos frecuencia fiebre y dolor abdominal). El recuento de los leucocitos en sangre periférica está elevado, al igual que la concentración de fosfatasa alcalina en muchos pacientes. La evaluación del sistema hepatobiliar con ecografía o tomografía computarizada es esencial para demostrar el absceso en el hígado.

El diagnóstico diferencial de la lesión en el hígado abarca al absceso piógeno (menos probable si la vesícula biliar y las vías biliares son normales), el hepatoma y el quiste equinocócico. En ocasiones es necesario aspirar el absceso para poder diagnosticar la amebiasis (aunque las amebas se visualizan en el pus en una minoría de casos; si el absceso es piógeno, la bacteria responsable puede observarse o cultivarse, o ambas cosas). Si se observa una imagen lacunar, el diagnóstico diferencial abarca 1) amebiasis (más frecuente en los varones con un antecedente de un viaje o una residencia en un país en vías de desarrollo); 2) absceso piógeno o bacteriano (sospechado en mujeres, pacientes con colecistitis, pacientes ancianos, diabéticos y pacientes con ictericia); 3) absceso equinocócico (un hallazgo accidental, ya que el absceso equinocócico no debería provocar dolor o fiebre), y 4) cáncer. La mayoría de los pacientes con absceso hepático amebiano

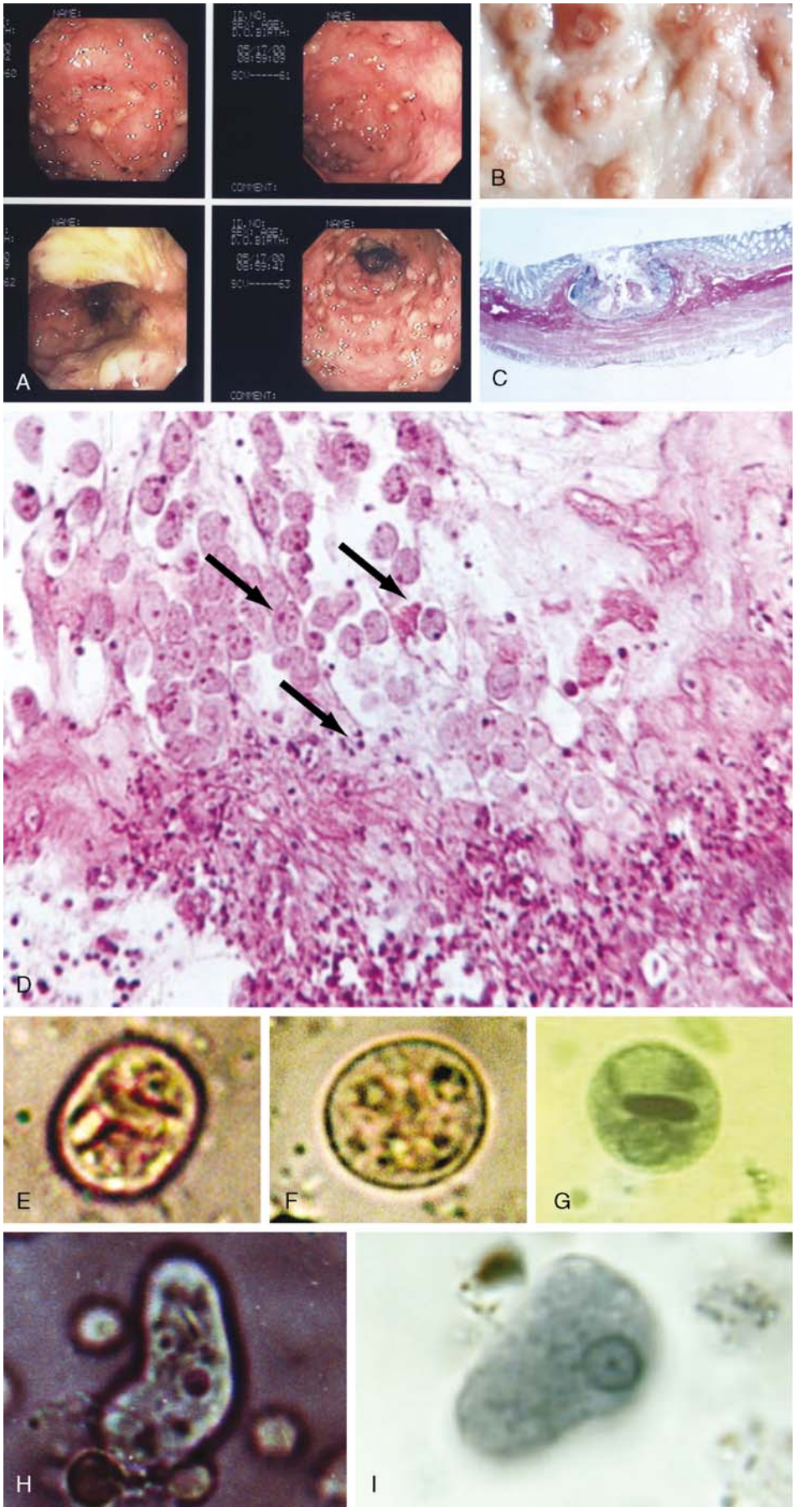


Figura 273-9 Características endoscópicas y anatomopatológicas de la amebiasis intestinal. **A,** Aspecto colonoscópico de la amebiasis intestinal. **B,** Las úlceras del colon miden por término medio 1-2 mm de diámetro en el examen anatomopatológico macroscópico. **C,** Corte transversal de una úlcera colónica con forma de matraz (tinción de hematoxilina-eosina; amplificación ×20). **D,** Respuesta inflamatoria a la invasión intestinal por *E. histolytica* (tinción de hematoxilina-eosina; amplificación ×100). Las *flechas* indican los trofozoítos de *E. histolytica*. **E** y **F,** Quistes de *E. histolytica* en una preparación de salino (amplificación ×1.000). **G,** Quiste procedente de las heces teñido con yodo (amplificación ×1.000). **H,** Trofozoíto de *E. histolytica* con un eritrocito ingerido en una preparación de salino procedente de las heces (amplificación ×1.000). **I,** Trofozoíto procedente de las heces teñido con tricromo (amplificación ×1.000). (Paneles B, C y D de la colección de diapositivas del Dr. Harrison Juniper.) (*De Haque R, Huston CD, Hughes M y cols. Current concepts: amebiasis.* N Engl J Med. *2003;348:1565-1573.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

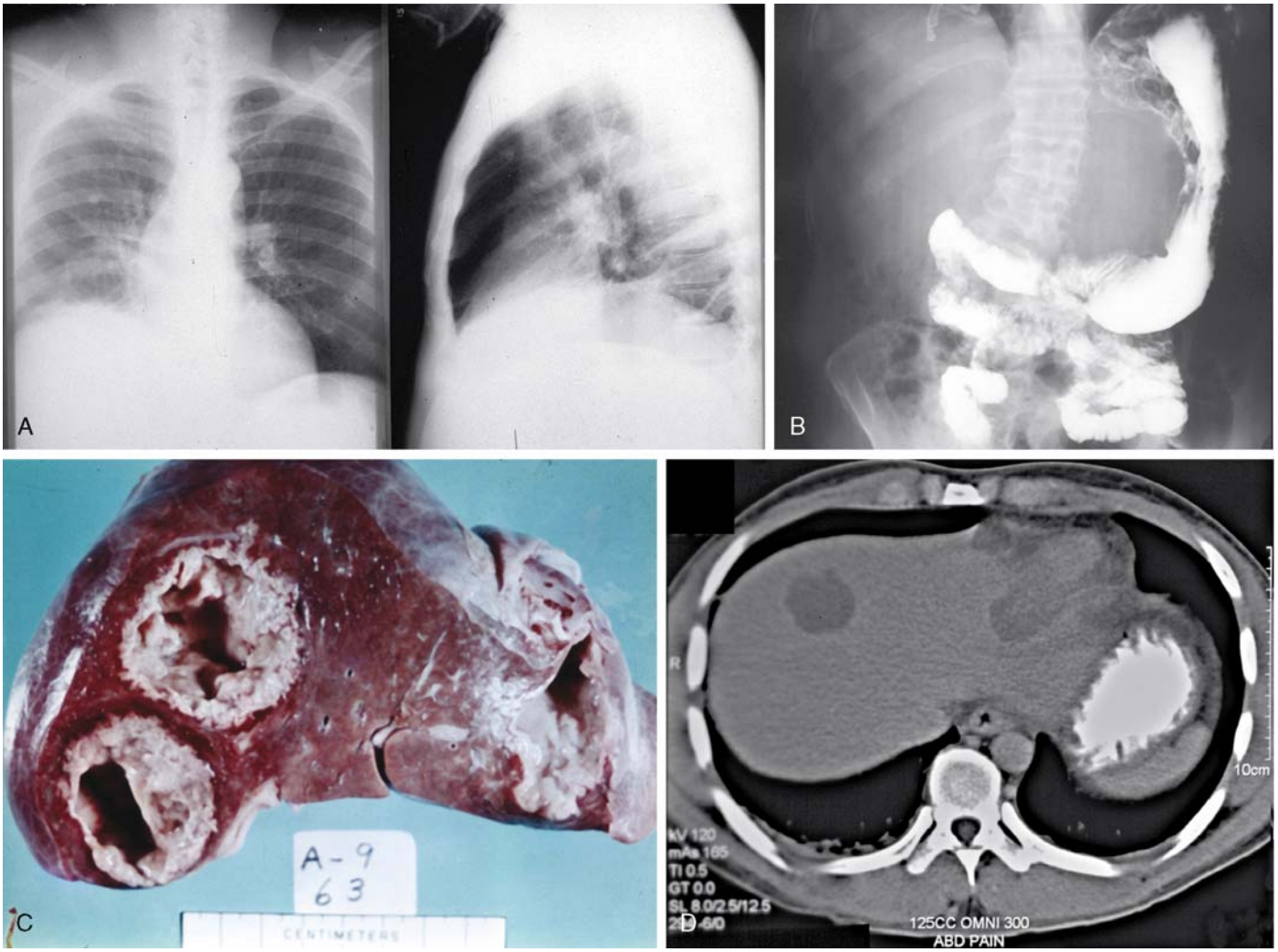


Figura 273-10 **Características radiográficas y anatomopatológicas de la amebiasis extraintestinal. A,** Radiografía de tórax anteroposterior izquierda y lateral derecha de un paciente con un absceso hepático amebiano. Estos hallazgos incluyen una elevación del hemidiafragma derecho y signos de atelectasias. **B,** Estrechamiento de la luz *(flecha)* puesta de manifiesto mediante un enema de bario en un paciente con ameboma. **C,** Dos abscesos en el lóbulo derecho y un absceso en el lóbulo izquierdo de un paciente con un absceso hepático amebiano. **D,** Un absceso en el lóbulo derecho y otro en el lóbulo izquierdo en un paciente con absceso hepático amebiano en una tomografía computarizada abdominal. (*De Haque R, Huston CD, Hughes M y cols. Current concepts: amebiasis.* N Engl J Med. *2003;348:1565-1573.*)

tiene antígenos circulantes en el suero, así como anticuerpos antiamebianos séricos.

Es raro que los niños manifiesten dolor abdominal con los abscesos hepáticos amebianos[195,198,199], mientras que la fiebre alta, la distensión abdominal, la irritabilidad y la taquipnea son más frecuentes. Algunos de estos niños ingresan en el hospital con fiebre de origen desconocido. La hepatomegalia es frecuente, pero no está bien documentado el dolor a la palpación del hígado. En un artículo, cuatro de cinco niños menores de 5 años fallecieron con abscesos hepáticos amebianos porque no se sospechó el diagnóstico. Entre las manifestaciones extraintestinales inusuales de la amebiasis están la extensión directa del absceso hepático a la pleura o el pericardio y los abscesos cerebrales. La muerte suele deberse a la ruptura del absceso hepático hacia el peritoneo, el tórax o el pericardio, pero puede sobrevenir como consecuencia de una afectación hepática extensa o de insuficiencia hepática[195,198–200].

AMEBIASIS METASTÁSICA

La amebiasis extraabdominal aparece tras la extensión directa de los abscesos hepáticos en lugar de hacerlo por diseminación directa desde el intestino[1,197,201]. La amebiasis torácica es el tipo de amebiasis extraintestinal más común y aparece en cerca del 10% de los pacientes con abscesos hepáticos amebianos[195,197]. Los síntomas dependen del tipo de afectación. Puede aparecer empiema, fístulas broncohepáticas o extensión del absceso pleuropulmonar al pericardio. La afectación pericárdica es la segunda afectación en orden de frecuencia de la amebiasis extraintestinal y puede deberse a la rotura de un absceso hepático en el lóbulo izquierdo del hígado hacia el pericardio o a la extensión de una amebiasis pleural del lado derecho[195,201–203], con una incidencia del 3%. Se manifiesta como una pericarditis aguda con taponamiento, y en ocasiones como neumopericardio[202,203]. El absceso hepático amebiano en el lóbulo izquierdo también puede romperse directamente hacia el lado izquierdo del tórax. Los abscesos cerebrales amebianos aparecen en el 0,66-4,7% de los pacientes con abscesos hepáticos[204]. En 18 pacientes con amebiasis cerebral demostrada, el examen neurológico inicial era normal en 13, y solamente uno de ellos desarrolló convulsiones tardías. Otros focos de infección son inusuales, pero se han mencionado casos de afectación de la faringe, el corazón, la aorta y la escápula. La extensión cutánea tras una adherencia o una perforación del intestino inflamado hasta la piel es una complicación sumamente dolorosa pero rara[205,206]. Esta situación puede aparecer también tras la invasión de la piel por trofozoítos procedentes del recto.

Diagnóstico

La mejor manera de llegar al diagnóstico de amebiasis es mediante la combinación de la serología y la identificación del parásito en las heces y en los focos de invasión extraintestinales (como el pus del absceso hepático). En esta sección se revisa el uso del examen de huevos y parásitos, la detección de antígenos, el estudio serológico, los cultivos, la colonoscopia y la PCR para el diagnóstico de la amebiasis (tabla 273-1).

EXAMEN DE HUEVOS Y PARÁSITOS EN LAS HECES

La falta de idoneidad del examen de huevos y parásitos en las heces data al menos de 1978, cuando Krogstad y cols. demostraron que su falta de sensibilidad y de especificidad condujo a un gran número de diagnósticos erróneos de amebiasis, a veces con resultados mortales[207]. Sorprendentemente, 30 años más tarde, este examen siguió siendo la prueba que con más frecuencia se solicitaba en Estados Unidos ante la sospecha de amebiasis intestinal[208]. En una encuesta realizada a 2.800 médicos de cinco estados de EE.UU., el 97% de los que respondieron creía en la solicitud de rutina de este tipo de pruebas para *Entamoeba histolytica*[208]. Los problemas deslumbrantes con el examen de huevos y parásitos en las heces fueron destacados en un estudio prospectivo de 112 pacientes que acudieron a tres centros asistenciales canadienses con síntomas de amebiasis (al menos tres deposiciones diarreicas al día, dolor abdominal, heces sanguinolentas o pérdida de peso) o con factores de riesgo (viajes o inmigración desde el trópico en los 2 años precedentes; varones homosexuales) o ambos. La especificidad del examen de huevos y parásitos en heces en los laboratorios comunitarios fue sorprendentemente baja, del 10%. Los problemas con esta prueba fueron magnificados por el hecho de que sólo el 5% (3) de los 65 resultados positivos para el complejo *E. Histolytica-E. dispar* eran de hecho *E. histolytica*[209]. Esto indica que no es posible distinguir con esta prueba amebas comunes e íntimamente relacionadas desde el punto de vista morfológico: *E. histolytica* patógena y *E. dispar* y *E. moshkovskii* comensales.

En la mayoría de los países industrializados *E. dispar* es 10 veces más frecuente que *E. histolytica*[1,30,209], e incluso en un país en vías de desarrollo *E. histolytica* y *E. dispar* pueden tener la misma prevalencia[18]. La presencia de eritrocitos ingeridos era la única característica morfológica de cierta utilidad para distinguir a *E. histolytica;* en un estudio, sin embargo, sólo estaba presente en el 68% de los casos de *E. histolytica* y en el 16% de los casos de *E. dispar*[18]. Una tercera especie de *Entamoeba,* idéntica desde el punto de vista morfológico a *E. Histolytica,* es *E. moshkovskii*[5,6,35–37]. En un estudio de niños en edad preescolar procedentes de un barrio marginal, *E. moshkovskii* estaba presente en el 21%, *E. histolytica* en el 16% y *E. dispar* en el 36%[6]; en otro estudio realizado en Tanzania en cerca de 100 individuos con diarrea infectados por el VIH, *E. moshkovskii* estaba presente en el 13%, *E. histolytica* en el 4% y *E. dispar* en el 5%[36]. En Sydney, Australia, el 50% de las *Entamoeba* identificadas por el examen de huevos y parásitos en heces era *E. moshkovskii*[37].

TABLA 273-1 Sensibilidad de las pruebas para el diagnóstico de la amebiasis

*Prueba**	*Colitis*	*Absceso hepático*
Microscopio: heces	25-60%	10-40%
Detección de antígeno en heces	80%	≈40%
Detección de antígeno sérico	65%	>95%
Microscopio: líquido del absceso	N/A	≤20%
PCR en tiempo real	>95%	>95%
Pruebas serológicas (hemaglutinación indirecta)		
• Fase aguda	70%	70-80%
• Fase de convalecencia	>90%	>90%

N/A, no aplicable; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.
*Sensibilidad de la prueba diagnóstica comunicada antes de la instauración del tratamiento.
Adaptada de Haque R, Huston CD, Hughes M y cols. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.

La experiencia anecdótica confirma que sigue habiendo dificultades en los diagnósticos erróneos en Estados Unidos[195,210]. Concluimos, por tanto, que el examen de huevos y parásitos en las heces carece de la suficiente sensibilidad y especificidad para distinguir *E. histolytica* de *E. dispar* y *E. moshkovskii.*

CULTIVO

El cultivo de *E. histolytica* a partir de muestras de heces sólo está disponible en unos pocos laboratorios en todo el mundo[211]. En general, el cultivo es más sensible que el examen de huevos y parásitos en heces, pero es menos sensible que la detección antigénica mediante PCR[7]. Tampoco es específico para *E. histolytica,* de modo que debe realizarse la detección del antígeno específico para *E. histolytica* o la PCR en el material cultivado.

COLONOSCOPIA Y BIOPSIA

La colonoscopia y la biopsia son útiles en el diagnóstico de la amebiasis intestinal[212–214], si bien resulta difícil visualizar las amebas en las muestras de biopsia, pero las tinciones de ácido peryódico de Schiff y sobre todo la inmunoperoxidasa con anticuerpos anti-*E. histolytica* pueden ayudar a identificar los parásitos (v. fig. 273-9)[215]. Una limitación de la colonoscopia es que se trata de un procedimiento cruento cuya disponibilidad no está generalizada en todos los países en vías de desarrollo.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA PARA LA AMEBIASIS

La PCR en tiempo real tiene una sensibilidad superior a la detección de antígenos en las heces (v. sección siguiente)[216], pero desafortunadamente sigue siendo un medio técnicamente complejo para el diagnóstico de la amebiasis. Existen varios formatos de análisis de PCR en tiempo real para *E. histolytica*[9,216–218] (revisados por Qvarnstrom y cols.[219] y Fotedar y cols.[220]). Estas pruebas son más sensibles que la PCR convencional. La PCR en tiempo real también es una prueba sensible para detectar *E. histolytica* en el pus de los abscesos hepáticos[221]. En un estudio, la PCR en tiempo real arrojó resultados positivos en 20 de 23 muestras de pus de abscesos hepáticos; las 3 muestras con resultados negativos habían sido recogidas en pacientes que ya habían recibido tratamiento antiamebiano (8 días para un paciente y 30 días para dos pacientes)[216].

DETECCIÓN DE ANTÍGENOS PARA LA AMEBIASIS

La única prueba antigénica fecal que distingue *E. histolytica* de *E. dispar* y *E. moshkovskii* es la inmunoabsorción enzimática ligada a enzimas (ELISA) II de *E. histolytica* TechLab. Este pocillo de microvaloración de ELISA, que detecta la adherencia de la lectina Gal/GalNAc de *E. histolytica,* es más sensible que el examen de huevos y parásitos o que los cultivos y es rápida (<2 horas)[7]. Una limitación es la necesidad de muestras de heces frescas o congeladas para detectar el antígeno. Otras pruebas de detección antigénicas son el RIDASCREEN *Entamoeba* (R-Biopharm, Alemania) y el Triage Micro Parasite Panel (Biosite Diagnostics Inc., San Diego, California)[222]. Ninguna de ellas puede distinguir entre *E. histolytica* y *E. dispar,* de modo que en el mejor de los casos sirven como pruebas de cribado, precisándose pruebas concretas adicionales para *E. histolytica* en todos los resultados positivos. La TechLab *E. histolytica* II, una prueba de ELISA, también era más sensible que el análisis RIDASCREEN[223]. El Triage Panel tiene la ventaja de combinar pruebas para *E. Histolytica-E. dispar* con las de *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium parvum,* cubriendo a los tres parásitos más frecuentes que provocan diarrea en Estados Unidos; su desventaja es que requiere un proceso tedioso en varios pasos para procesar y filtrar la muestra fecal. La prueba de detección antigénica en heces TechLab para *E. histolytica* ha sido sensible y específica en estudios realizados en Bangladesh[7], Canadá[34], Holanda[224], Reino Unido[225] e India[226]. En un estudio único los investigadores observaron discrepancias entre los resultados de la PCR y la detección antigénica[227], y no está claro si dicha discrepancia era achacable a resultados de la PCR falsos positivos, lo cual es de sobra conocido para ciertos formatos de la PCR de *E. histolytica*[219].

La detección de antígenos también es útil en el diagnóstico de los abscesos hepáticos amebianos. En un estudio, el análisis TechLab *E. histolytica* II detectó la lectina Gal/GalNAc en el suero del 96%

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(22) de 23 pacientes con abscesos amebianos hepáticos antes de someterse a tratamiento con metronidazol[7]. En el caso de pus del absceso hepático, la sensibilidad fue del 41-74% para la detección del parásito[7,216]. Además, en el caso de las muestras de heces recogidas en el momento del diagnóstico del absceso hepático amebiano (y antes del tratamiento con metronidazol) detectaba el parásito en el 43% de los casos (3 de 7)[7].

Concluimos, por tanto, que la detección de antígenos mediante la prueba de ELISA TechLab *E. histolytica* II muestra una sensibilidad y una especificidad superiores a la del examen de huevos y parásitos, y que su sensibilidad es inferior, pero con una especificidad comparable a la de la PCR, aunque desde el punto de vista técnico es más sencilla de realizar.

PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA LA AMEBIASIS

Las pruebas serológicas constituyen la piedra angular del diagnóstico del absceso hepático amebiano y son un complemento importante en el diagnóstico diferencial de la amebiasis intestinal. Sin embargo, es importante saber que pueden obtenerse resultados falsos negativos en las primeras fases de la amebiasis intestinal y del absceso hepático amebiano[7,193,196,228]. Por tanto, las pruebas serológicas se usan junto a la detección de antígenos o la PCR para *E. histolytica*.

En general, las diferentes pruebas para la detección de anticuerpos amebianos comparten ciertas similitudes[229,230]. En un estudio se mencionaba que el equipo RIDASCREEN (R-Biopharm AG, Darmstadt, Alemania) de inmunoanálisis enzimático para anticuerpos séricos tenía una sensibilidad del 97%[231]. El Microtiter ELISA (LMD Laboratories Inc., Carlsbad, California), el ImmunoTab (Institut Virion, Wurzburg, Alemania) y el análisis de hemaglutinina indirecta (Behring Diagnostics, Marburg, Alemania) se compararon en un estudio de pacientes con absceso hepático amebiano procedentes de Kuwait[230] y las tres pruebas presentaban las mismas sensibilidades, en torno al 98-99%. La especificidad del ImmunoTab y el Microtiter ELISA fue del 95%, menos del 99,8% calculado para el análisis de hemaglutinina indirecta. La menor sensibilidad se atribuía al título de base alto (5%) de infección por *E. histolytica* en los individuos procedentes de países endémicos. La especificidad de las pruebas de anticuerpos para la amebiasis está limitada por una seropositividad de base del 5-10% de la población procedente de los países endémicos.

Las pruebas serológicas para la infección intestinal por *E. histolytica* suelen ser menos sensibles que en el caso de los abscesos hepáticos amebianos[7,31,232]. En un estudio realizado en Egipto se detectó IgG para la lectina Gal/GalNAc en el suero del 89% de los pacientes con colitis amebiana[233], y en un estudio a pequeña escala en Holanda, el 86% (6) de 7 pacientes con amebiasis intestinal era seropositivo. Los estudios serológicos pueden ser particularmente útiles cuando no se dispone de técnicas de diagnóstico específicas para *E. histolytica* (detección de antígeno o PCR), ya que la infección por *E. histolytica* da lugar a seroconversión, pero no por *E. dispar* o *E. moshkvskii*[1,228]. En conclusión, el estudio serológico es una parte importante del diagnóstico de amebiasis intestinal y extraintestinal, aunque las pruebas se ven limitadas por la falta de una prueba de diagnóstico inmediato a la cabecera del paciente.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones invasivas difiere de la terapia para las infecciones no invasivas (tabla 273-2), ya que estas últimas pueden tratarse con paromomicina, y en las primeras son los nitroimidazoles, como el metronidazol, el pilar del tratamiento[234] (v. tabla 273-2). Los nitroimidazoles con semividas más largas (como tinidazol, secnidazol y ornidazol) se toleran mejor y permiten períodos de tratamiento más breves, aunque ninguno de ellos, salvo el tinidazol, está disponible en Estados Unidos. Aproximadamente el 90% de los pacientes con disentería amebiana leve a moderada responde al tratamiento con nitroimidazol. En los raros casos de colitis amebiana fulminante, lo prudente es administrar antibióticos de amplio espectro para tratar las bacterias intestinales que pueden verter al peritoneo; en ocasiones es preciso actuar por vía quirúrgica en casos de abdomen agudo, hemorragia digestiva o megacolon tóxico. Los parásitos persisten en el intestino hasta en un 40-60% de los pacientes que reciben nitroimidazol. Por tanto, este tratamiento debería seguirse de la administración de paromomicina o de furoato de

TABLA 273-2 Tratamiento farmacológico para la amebiasis

Fármaco	*Dosis del adulto*	*Efectos adversos*
Absceso hepático amebiano*		
Metronidazol†	750 mg v.o. cada 8 horas × 10 días	Fundamentalmente efectos adversos GI: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, molestias abdominales o sabor metálico desagradable Reacción de intolerancia similar al disulfiram con la ingesta de bebidas alcohólicas Neurotoxicidad, con convulsiones, neuropatía periférica, mareos, confusión, irritabilidad
o		
Tinidazol‡	2 g v.o. una vez al día × 5 días	Fundamentalmente efectos adversos GI y reacción de intolerancia similar al disulfiram con la ingesta de bebidas alcohólicas
Seguido de un fármaco luminal		
Paromomicina	30 mg/kg/día v.o. en tres dosis fraccionadas al día × 5-10 días	Fundamentalmente efectos adversos GI: diarrea, molestias digestivas
o		
Furoato de diloxanida	500 mg v.o. cada 8 horas × 10 días	Fundamentalmente efectos adversos GI: flatulencia, náuseas, vómitos Prurito, urticaria
Colitis amebiana§		
Metronidazol	750 mg v.o. cada 8 horas × 5-10 días	Los mismos que en el absceso hepático amebiano
Más un fármaco luminal (el mismo que en el absceso hepático amebiano)		
Colonización intestinal asintomática		
Tratamiento con fármaco luminal igual que en el absceso hepático amebiano		

GI, gastrointestinal.
*El absceso hepático amebiano puede precisar un tratamiento antiparasitario más drenaje percutáneo o quirúrgico. La nitazoxanida puede ser también un tratamiento eficaz, pero la experiencia clínica es limitada.
†Fármaco de elección para el tratamiento del absceso hepático amebiano.
‡No disponible en Estados Unidos.
§La colitis amebiana puede precisar un tratamiento antiparasitario más tratamiento quirúrgico.
Adaptada de Haque R, Huston CD, Hughes M y cols. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.

diloxanida para curar la infección luminal. El metronidazol y la paromomicina no deben administrarse simultáneamente porque uno de los efectos adversos de la paromomicina, la diarrea, puede dificultar la valoración de la respuesta del paciente al tratamiento[235–237].

En ocasiones es preciso realizar una aspiración terapéutica de un absceso hepático amebiano como complemento al tratamiento antiparasitario. El drenaje del absceso debería considerarse en los pacientes que no responden clínicamente al tratamiento farmacológico en 5-7 días o en aquéllos con un riesgo alto de rotura del absceso, definido por una cavidad de más de 5 cm o por la presencia de lesiones en el lóbulo izquierdo[238]. En ocasiones se observa una infección bacteriana simultánea del absceso hepático amebiano (tanto antes del drenaje del absceso como por una complicación de éste) y es razonable añadir antibióticos, drenaje o ambos al régimen terapéutico en ausencia de una respuesta rápida al tratamiento con nitroimidazol. El drenaje percutáneo con guía de imagen (aspiración con aguja o drenaje con catéter) ha reemplazado a la intervención quirúrgica como el procedimiento de elección para reducir el tamaño del absceso[238].

Prevención

La prevención de la contaminación fecal de los abastecimientos de agua y alimentos ha disminuido de un modo espectacular la transmisión de la amebiasis en las naciones industrializadas y aún puede disminuirse más mediante el uso de prácticas sexuales seguras en los varones homosexuales y con el correcto mantenimiento de los abastecimientos de agua municipales para evitar el acceso de quistes amebianos resistentes al cloro a los suministros de agua tratada. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, más de mil millones de personas carecen de acceso con garantías al agua o los alimentos[239].

La meta deseable y factible es una vacuna eficaz. La elevada incidencia de amebiasis en estudios comunitarios sugiere que una vacuna eficaz podría mejorar la salud infantil en los países en vías de desarrollo. Como los seres humanos adquieren de forma natural una inmunidad parcial contra la infección intestinal, debería lograrse una respuesta inmunitaria adquirida eficaz. El diseño de la vacuna es una demostración de que varios antígenos recombinantes, como la lectina específica de Gal/GalNAc, proporcionan protección en los modelos animales de amebiasis y que la inmunidad en los seres humanos está ligada a la IgA intestinal activa contra la lectina[240–245]. La estructura de la población clonal de *E. histolytica,* y concretamente el elevado grado de conservación de secuencia de la lectina específica de Gal/GalNAc, sugieren que una vacuna podría proporcionar una protección amplia. Por último, la ausencia de reservorios animales epidemiológicamente significativos sugiere que la inmunidad del rebaño podría interrumpir la transmisión fecal-oral a los seres humanos. El reto será diseñar vacunas capaces de desencadenar una inmunidad mucosa duradera, comprender la asociación con la inmunidad adquirida y, lo que es más importante, reclutar el apoyo continuo de los países industrializados para combatir las enfermedades diarreicas en los niños de los países en vías de desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *New Engl J Med*. 2003;348:1565-1573.
2. Sargeaunt PG, Williams JE, Grene JD. The differentiation of invasive and non-invasive *Entamoeba histolytica* by isoenzyme electrophoresis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1978;72:519-521.
3. Tannich E, Horstmann RD, Knobloch J, et al. Genomic DNA differences between pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:5118-5122.
4. Diamond LS, Clark CG. A redescription of *Entamoeba histolytica* Schaudinn, 1903 (Emended Walker, 1911) separating it from *Entamoeba* dispar Brumpt, 1925. *J Eukaryot Microbiol*. 1993;40:340-344.
5. Haque R, Ali IKM, Clark CG, et al. A case report of *Entamoeba moshkovskii* infection in a Bangladeshi child. *Parasitol Int*. 1998;47:201-202.
6. Ali IKM, Hossain MB, Roy S, et al. *Entamoeba moshkovskii* infections in children Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:580-584.
7. Haque H, Mollah NU, Ali IKM, et al. Diagnosis of amebic liver abscess and intestinal infection with the TechLab *Entamoeba histolytica* II antigen detection and antibody tests. *J Clin Microbiol*. 2000;38:3235-3239.
8. Blessmann J, Buss H, Nu PA, et al. Real-time PCR for detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in fecal samples. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4413-4417.
9. Haque R, Roy S, Siddique A, et al. Multiplex real-time PCR assay for detection of *Entamoeba histolytica Giardia lamblia* and *Cryptosporidium* spp. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:713-717.
10. Tanyuksel M, Petri WA Jr. Laboratory diagnosis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:713-729.
11. Silberman JD, Clark CG, Diamond LS, et al. Phylogeny of the genera *Entamoeba* and *Endolimax* as deduced from small-subunit ribosomal RNA sequences. *Mol Biol Evol*. 1999;16:1740-1751.
12. Markell EK, John DT, Krotoski WA. *Lumen-Dwelling Protozoa.* 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999.
13. John DT, Petri WA Jr. *Markell and Voge's Medical Parasitology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.
14. Chacin-Bonilla L. *Entamoeba polecki:* human infections in Venezuela. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86:634.
15. Graczyk TK, Shiff CK, Tamang L, et al. The association of *Blastocystis hominis* and *Endolimax nana* with diarrheal stools in Zambian school-age children. *Parasitol Res*. 2005;98:38-43.
16. Wahlgren M. *Entamoeba coli* as cause of diarrhoea? *Lancet*. 1991;337:675.
17. González-Ruiz A, Haque R, Aguirre A, et al. Value of microscopy in the diagnosis of dysentery associated with invasive *Entamoeba histolytica*. *J Clin Pathol*. 1994;47:236-239.
18. Haque R, Neville LM, Hahn P, et al. Rapid diagnosis of *Entamoeba* infection using the *Entamoeba* and *Entamoeba histolytica* stool antigen detection kits. *J Clin Microbiology*. 1995;33:2558-2561.
19. Verweij JJ, Polderman AM, Clark CG. Genetic variation among human isolates of uninucleated cyst-producing *Entamoeba* species. *J Clin Microbiol*. 2001;39:1644-1646.
20. Stilwell GG. Amebiasis: its early history. *Gastroenterology*. 1955;28:606.
21. Lösch F. Massenhafte Entwicklung von Amoben in Dickdarm. *Virchows Arch A*. 1975;65:196-211.
22. Kartulis S. Zur aetiologie der leberabscesse. *Centralbl Bakt*. 1887;2:745-748.
23. Councilman WT, Lafleur HA. Amoebic dysentery. *Johns Hopkins Hosp Rep*. 1891;2:395-548.
24. Rogers L. The rapid cure of amoebic dysentery and hepatitis by hypodermic injection of solle salts of emetine. *BMJ*. 1912;1:1424.
25. Dobell C. *The Amoebae Living in Man.* London: John Bale, Sons & Danielson; 1919.
26. Walker EL, Sellards AW. Experimental entamoebic dysentery. *Philippine J Sci B Trop Med*. 1913;8:253.
27. Brumpt E. Étude sommaire de l' *"Entamoeba dispar"* n. sp. Amibe à kystes quadrinuclees, parasite de l'homme. *Bull Acad Med Paris*. 1925;94:943-952.
28. Diamond LS. Axenic cultivation of *Entamoeba histolytica*. *Science*. 1961;134:336.
29. Tawari B, Ali IKM, Scott C, et al. Patterns of evolution in the unique tRNA gene arrays of the genus *Entamoeba*. *Mol Biol Evol*. 2008;25:187-198.
30. Ali IK, Clark CG, Petri WA Jr. Molecular epidemiology of amebiasis. *Infect Genet Evol*. 2008;8:698-707.
31. Gathiram V, Jackson TF. A longitudinal study of asymptomatic carriers of pathogenic zymodemes of *Entamoeba histolytica*. *S Afr Med J*. 1987;72:669-672.
32. Blessmann J, Ali IKM, Nu PA, et al. Longitudinal study of intestinal *Entamoeba histolytica* infections in asymptomatic adult carriers. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4745-4750.
33. Haque R, Mondal D, Duggal P, et al. *Entamoeba histolytica* infection in children and protection from subsequent amebiasis. *Infect Immun*. 2006;74:904-909.
34. Pillai DR, Keystone JS, Sheppard DC, et al. *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar:* epidemiology and comparison of diagnostic methods in a setting of nonendemicity. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1315-1318.
35. Parija SC, Khairnar K. *Entamoeba moshkovskii* and *Entamoeba dispar* associated infections in Pondicherry India. *J Health Popul Nutr*. 2005;23:292-295.
36. Beck DL, Dogan N, Maro V, et al. High prevalence of *Entamoeba moshkovskii* in a Tanzanian HIV population. *Acta Tropica*. 2008;107(1):48-49.
37. Fotedar R, Stark D, Marriott D, et al. *Entamoeba moshkovskii* infections in Sydney Australia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:133-137.
38. Desowitz RS, Barnish G. *Entamoeba polecki* and other intestinal protozoa in Papua New Guinea Highland children. *Ann Trop Med Parasitol*. 1986;80:399-402.
39. Sargeaunt PG, Patrick S, O'Keeffe D. Human infections of *Entamoeba chattoni* masquerade as *Entamoeba histolytica*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86:633-634.
40. Verweij JJ, Polderman AM, Clark CG. Genetic variation among human isolates of uninucleated cyst-producing *Entamoeba* species. *J Clin Microbiol*. 2001;39:1644-1646.
41. Clark CG, Diamond LS. *Entamoeba histolytica:* a method for isolate identification. *Exp Parasitol*. 1993;77:450-455.
42. Ayeh-Kumi PF, Ali IKM, Lockhart LA, et al. *Entamoeba histolytica:* genetic diversity of clinical isolates from Bangladesh as demonstrated by polymorphisms in the serine-rich gene. *Exp Parasitol*. 2001;99:80-88.
43. Simonishvili S, Tsanava S, Sanadze K, et al. *Entamoeba histolytica:* the serine-rich gene polymorphism-based genetic variability of clinical isolates from Georgia. *Exp Parasitol*. 2005;110:313-317.
44. Samie A, Obi CL, Bessong PO, et al. *Entamoeba histolytica:* genetic diversity of African strains based on the polymorphism of the serine-rich protein gene. *Exp Parasitol*. 2008;118:354-361.
45. Beck DL, Tanyuksel M, Mackey A, et al. Sequence conservation of the Gal/GalNAc lectin from clinical isolates. *Exp Parasitol*. 2002;101:157-163.
46. Ali IKM, Mondal U, Roy S, et al. Evidence for a link between parasite genotype and outcome of infection with *Entamoeba histolytica*. *J Clin Microbiol*. 2007;45:285-289.
47. Ali IKM, Solaymani-Mohammadi S, Akhter J, et al. Tissue invasion by *Entamoeba histolytica*: evidence of genetic selection and/or DNA reorganization events in organ tropism. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2:e2192008 [Erratum published 2008 2(6)].
48. Barwick R, Uzicanin A, Lareau S, et al. Outbreak of amebiasis in Tbilisi, Republic of Georgia 1998. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;67:623-631.
49. Turner NA, Eichinger D. *Entamoeba* invadens: the requirement for galactose ligands during encystment. *Exp Parasitol*. 2007;116:467-474.
50. Coppi A, Merali S, Eichinger D. The enteric parasite *Entamoeba* uses an autocrine catecholamine system during differentiation into the infectious cyst stage. *J Biol Chem*. 2002;277:8083-8090.
51. Picazarri K, Nakada-Tsukui K, Nozaki T. Autophagy during proliferation and encystation in the protozoan parasite *Entamoeba* invadens. *Infect Immun*. 2008;76(1):278-288.
52. Frisardi M, Ghosh SK, Field J, et al. The most abundant glycoprotein of amebic cyst walls (Jacob) is a lectin with five Cys-rich, chitin-binding domains. *Infect Immun*. 2000;68:4217-4224.
53. Ehrenkaufer GM, Haque R, Hackney JA, et al. Identification of developmentally regulated genes in *Entamoeba histolytica*: insights into mechanisms of stage conversion in a protozoan parasite. *Cell Microbiol*. 2007;9:1426-1444.
54. Clark CG, Alsmark UC, Tazreiter M, et al. Structure and content of the *Entamoeba histolytica* genome. *Adv Parasitol*. 2007;65:51-190.
55. Nixon JE, Wang A, Field J, et al. Evidence for lateral transfer of genes encoding ferredoxins, nitroreductases, NADH oxidase, and alcohol dehydrogenase 3 from anaerobic prokaryotes to *Giardia lamblia* and *Entamoeba histolytica*. *Eukaryot Cell*. 2002;1:181-190.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

56. Leon-Avila G, Tovar J. Mitosomes of *Entamoeba histolytica* are abundant mitochondrion-related remnant organelles that lack a detectable organellar genome. *Microbiology*. 2004;150: 1245-1250.
57. Saavedra E, Encalada R, Pineda E, et al. Glycolysis in *Entamoeba histolytica*. Biochemical characterization of recombinant glycolytic enzymes and flux control analysis. *FEBS J*. 2005;272:1767-1783.
58. Anderson IJ, Loftus BJ. *Entamoeba histolytica:* observations on metabolism based on the genome sequence. *Exp Parasitol*. 2005;110:173-177.
59. Ali V, Hashimoto T, Shigeta Y, et al. Molecular and biochemical characterization of D-phosphoglycerate dehydrogenase from *Entamoeba histolytica.* A unique enteric protozoan parasite that possesses both phosphorylated and nonphosphorylated serine metabolic pathways. *Eur J Biochem*. 2004;271: 2670-2681.
60. Nozaki T, Asai T, Sanchez LB, et al. Characterization of the gene encoding serine acetyltransferase, a regulated enzyme of cysteine biosynthesis from the protist parasites *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar.* Regulation and possible function of the cysteine biosynthetic pathway in *Entamoeba*. *J Biol Chem*. 1999;274:32445-32452.
61. Reeves RE. Metabolism of *Entamoeba histolytica* Schaudinn, 1903. *Adv Parasitol*. 1984;23:105-142.
62. Temesvari LA, Harris EN, Stanley SL Jr, et al. Early and late endosomal compartments of *Entamoeba histolytica* are enriched in cysteine proteases, acid phosphatase and several *Ras*-related Rab GTPases. *Mol Biochem Parasitol*. 1999;103: 225-241.
63. Saito-Nakano Y, Yasuda T, Nakada-Tsukui K, et al. Rab5-associated vacuoles play a unique role in phagocytosis of the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *J Biol Chem*. 2004;279:49497-49507.
64. Saito-Nakano Y, Loftus BJ, Hall N, et al. The diversity of Rab GTPases in *Entamoeba histolytica*. *Exp Parasitol*. 2005;110: 244-252.
65. Samuelson J, Banerjee S, Magnelli P, et al. The diversity of dolichol-linked precursors to Asn-linked glycans likely results from secondary loss of sets of glycosyltransferases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:1548-1553.
66. Beck DL, Boettner DR, Dragulev B, et al. Identification and gene expression analysis of a large family of transmembrane kinases related to the Gal/GalNAc lectin in *Entamoeba histolytica*. *Eukaryot Cell*. 2005;4:722-732.
67. Mehra A, Frederick J, Petri WA Jr, et al. Expression and function of a family of transmembrane kinases from the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *Infect Immun*. 2006;74:5341-5351.
68. Boettner DR, Huston CD, Linford AS, et al. *Entamoeba histolytica* phagocytosis of human erythrocytes involves PATMK, a novel protein found in the amebic phagosome. *PloS Pathog*. 2008;4(1):e8.
69. Loftus B, Anderson I, Davies R, et al. The genome of the protist parasite *Entamoeba histolytica*. *Nature*. 2005;433:865-868.
70. Voigt H, Olivo JC, Sansonetti P, et al. Myosin IB from *Entamoeba histolytica* is involved in phagocytosis of human erythrocytes. *J Cell Sci*. 1999;112(Pt 8):1191-1201.
71. Mukherjee C, Clark CG, Lohia A. *Entamoeba* shows reversible variation in ploidy under different growth conditions and between life cycle phases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(8):e281.
72. Purdy JE, Pho LT, Mann BJ, et al. Upstream regulatory elements controlling expression of the *Entamoeba histolytica* lectin. *Mol Biochem Parasitol*. 1996;78:91-103.
73. Davis CA, Brown MP, Singh U. Functional characterization of spliceosomal introns and identification of U2, U4, and U5 snRNAs in the deep-branching eukaryote *Entamoeba histolytica*. *Eukaryot Cell*. 2007;6:940-948.
74. Singh U, Rogers JB, Mann BJ, et al. Transcription initiation is controlled by three core promoter elements in the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:8812-8817.
75. Abhyankar MM, Hochreiter AE, Hershey J, et al. Characterization of an *Entamoeba histolytica* high-mobility-group box protein induced during intestinal infection. *Eukaryot Cell*. 2008;7:1565-1572.
76. Ramakrishnan G, Gilchrist CA, Musa H, et al. Histone acetyltransferases and deacetylase in *Entamoeba histolytica*. *Mol Biochem Parasitol*. 2004;138:205-216.
77. Linford AS, Moreno H, Good KR, et al. Short hairpin RNA-mediated knockdown of protein expression in *Entamoeba histolytica*. *BMC Microbiol*. 2009;9:38.
78. Ravdin JI, Croft BY, Guerrant RL. Cytopathogenic mechanisms of *Entamoeba histolytica*. *J Exp Med*. 1980;152: 377-390.
79. Ravdin JI, Guerrant RL. Role of adherence in cytopathogenic mechanisms of *Entamoeba histolytica.* Study with mammalian tissue culture cells and human erythrocytes. *J Clin Invest*. 1981;68:1305-1313.
80. Petri WA Jr, Mann BJ, Haque R. The bittersweet interface of parasite and host: lectin-carbohydrate interactions during human invasion by the parasite *Entamoeba histolytica*. *Annu Rev Microbiol*. 2002;56:39-64.
81. Petri WA Jr, Smith RD, Schlesinger PH, et al. Isolation of the galactose binding adherence lectin of *Entamoeba histolytica*. *J Clin Invest*. 1987;80:1238-1244.
82. Petri WA Jr, Chapman MD, Snodgrass T, et al. Subunit structure of the galactose and *N*-acetyl-D-galactosamine-inhibitable adherence lectin of *Entamoeba histolytica*. *J Biol Chem*. 1989;264:3007-3012.
83. Cheng X-J, Hughes MA, Huston CD, et al. The 150 kDa Gal/GalNAc lectin co-receptor of *Entamoeba histolytica* is a member of a gene family containing multiple CXXC sequence motifs. *Infect Immun*. 2001;69:5892-5898.
84. Chadee K, Petri WA Jr, Innes DJ, et al. Rat and human colonic mucins bind to and inhibit the adherence lectin of *Entamoeba histolytica*. *J Clin Invest*. 1987;80:1245-1254.
85. Guerrant RL, Brush J, Ravdin JI, et al. Interaction between *Entamoeba histolytica* and human polymorphonuclear neutrophils. *J Infect Dis*. 1981;143:83-93.
86. Bracha R, Mirelman D. Adherence and ingestion of *Escherichia coli* serotype 055 by trophozoites of *Entamoeba histolytica*. *Infect Immun*. 1983;40:882-887.
87. Li E, Becker A, Stanley SL. Chinese hamster ovary cells deficient in *N*-acetyl-glucosaminyltransferase I activity are resistant to *Entamoeba histolytica*–mediated cytotoxicity. *Infect Immun*. 1989;57:8-12.
88. Ravdin JI, Stanley P, Murphy CF, et al. Characterization of cell surface carbohydrate receptors for *Entamoeba histolytica* adherence lectin. *Infect Immun*. 1989;57:2179-2186.
89. Lidell ME, Moncada DM, Chadee K, et al. *Entamoeba histolytica* cysteine proteases cleave the MUC2 mucin in its C-terminal domain and dissolve the protective colonic mucus gel. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:9298-9303.
90. Tannich E, Ebert F, Horstmann RD. Primary structure of the 170-kDa surface lectin of pathogenic *Entamoeba histolytica*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:1849-1853.
91. Mann BJ, Torian BE, Vedvick TS, et al. Sequence of the cysteine-rich heavy subunit of the galactose lectin of *Entamoeba histolytica*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:3248-3252.
92. Ramakrishnan G, Ragland BD, Purdy JE, et al. Physical mapping and expression of gene families encoding the *N*-acetyl D-galactosamine adherence lectin of *Entamoeba histolytica*. *Mol Microbiol*. 1996;19(1):91-100.
93. Dodson JM, Lenkowski PW Jr, Eubanks AC, et al. Role of the *Entamoeba histolytica* adhesin carbohydrate recognition domain in infection and immunity. *J Infect Dis*. 1999;179:460-466.
94. Mittal K, Welter BH, Temesvari LA. *Entamoeba histolytica:* lipid rafts are involved in adhesion of trophozoites to host extracellular matrix components. *Exp Parasitol*. 2008;120: 127-134.
95. Baxt LA, Baker RP, Singh U, et al. An *Entamoeba histolytica* rhomboid protease with atypical specificity cleaves a surface lectin involved in phagocytosis and immune evasion. *Genes Dev*. 2008;22:1636-1646.
96. Blazquez S, Guigon G, Weber C, et al. Chemotaxis of *Entamoeba histolytica* towards the pro-inflammatory cytokine TNF is based on PI3K signalling, cytoskeleton reorganization and the galactose/*N*-acetylgalactosamine lectin activity. *Cell Microbiol*. 2008;10:1676-1686.
97. Bracha R, Nuchamowitz Y, Wender N, et al. Transcriptional gene silencing reveals two distinct groups of *Entamoeba histolytica* Gal/GalNAc-lectin light subunits. *Eukaryot Cell*. 2007;6:1758-1765.
98. Vines RR, Ramakrishnan G, Rogers J, et al. Regulation of adherence and virulence by the *Entamoeba histolytica* lectin cytoplasmic domain, which contains a β2 integrin motif. *Mol Biol Cell*. 1998;9:2069-2079.
99. Blazquez S, Rigothier MC, Huerre M, et al. Initiation of inflammation and cell death during liver abscess formation by *Entamoeba histolytica* depends on activity of the galactose/*N*-acetyl-D-galactosamine lectin. *Int J Parasitol*. 2007;37:425-433.
100. Hughes MA, Lee CW, Holm CF, et al. Identification of *Entamoeba histolytica* thiol-specific antioxidant as a GalNAc lectin–associated protein. *Mol Biochem Parasitol*. 2003;127:113-120.
101. Okada M, Huston CD, Mann BJ, et al. Proteomic analysis of phagocytosis in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *Eukaryot Cell*. 2005;4:827-831.
102. McCoy JJ, Mann BJ. Proteomic analysis of Gal/GalNAc lectin–associated proteins in *Entamoeba histolytica*. *Exp Parasitol*. 2005;110:220-225.
103. Braga LL, Ninomiya H, McCoy JJ, et al. Inhibition of the complement membrane attack complex by the galactose-specific adhesin of *Entamoeba histolytica*. *J Clin Invest*. 1992;90:1131-1137.
104. Saffer LD, Petri WA Jr. Role of the galactose lectin of *Entamoeba histolytica* in adherence-dependent killing of mammalian cells. *Infect Immun*. 1991;59:4681-4683.
105. Godbold GD, Mann BJ. Cell killing by the human parasite *Entamoeba histolytica* is inhibited by the Rho-inactivating C3 exoenzyme. *Mol Biochem Parasitol*. 2000;108:147-151.
106. Arhets P, Olivo JC, Gounon P, et al. Virulence and functions of myosin II are inhibited by overexpression of light meromyosin in *Entamoeba histolytica*. *Mol Biol Cell*. 1998;6: 1537-1547.
107. Ravdin JI, Moreau F, Sullivan JA, et al. Relationship of free intracellular calcium to the cytolytic activity of *Entamoeba histolytica*. *Infect Immmun*. 1988;56:1505-1512.
108. Ravdin JI, Sperelakis N, Guerrant RL. Effect of ion channel inhibitors on the cytopthogenicity of *Entamoeba histolytica*. *J Infect Dis*. 1982;146:335-340.
109. Leippe M, Ebel S, Schoenberger OL, et al. Pore-forming protein of pathogenic *Entamoeba histolytica*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:7659-7663.
110. Leippe M, Tannich E, Nickel R, et al. Primary and secondary structure of the pore-forming peptide of pathogenic *Entamoeba histolytica*. *EMBO J*. 1992;11:3501-3506.
111. Bracha R, Nuchamowitz Y, Mirelman D. Transcriptional silencing of an amoebapore gene in *Entamoeba histolytica:* molecular analysis and effect on pathogenicity. *Eukaryot Cell*. 2003;2:295-305.
112. Ravdin JI, Schlesinger PH, Murphy CF, et al. Acid intracellular vesicles and the cytolysis of mammalian target cells by *Entamoeba histolytica* trophozoites. *J Protozool*. 1986;33: 478-486.
113. Ragland BD, Ashley LS, Vaux DL, et al. *Entamoeba histolytica:* target cells killed by trophozoites undergo apoptosis which is not blocked by *bcl*-2. *Exp Parasitol*. 1994;79: 460-467.
114. Seydel KB, Stanley SL Jr. *Entamoeba histolytica* induces host cell death in amebic liver abscess by a non-*Fas*-dependent, non–tumor necrosis factor α–dependent pathway of apoptosis. *Infect Immun*. 1998;66:2980-2983.
115. Huston CD, Houpt ER, Mann BJ, et al. Caspase 3 dependent killing of human cells by the parasite *Entamoeba histolytica*. *Cell Microbiol*. 2000;2:617-625.
116. Boettner DR, Huston CD, Sullivan JA, et al. *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* utilize externalized phosphatidylserine for recognition and phagocytosis of erythrocytes. *Infect Immun*. 2005;73:3422-3430.
117. Huston CD, Boettner DR, Miller-Sims V, et al. Apoptotic killing and phagocytosis of host cells by the parasite *Entamoeba histolytica*. *Infect Immun*. 2003;71:964-972.
118. Teixeira JE, Heron BT, Huston CD. C1q- and collectin-dependent phagocytosis of apoptotic host cells by the intestinal protozoan *Entamoeba histolytica*. *J Infect Dis*. 2008;198: 1062-1070.
119. Teixeira JE, Huston CD. Participation of the serine-rich *Entamoeba histolytica* protein in amebic phagocytosis of apoptotic host cells. *Infect Immun*. 2008;76:959-966.
120. Orozco E, Rodriquez MA, Murphy CF, et al. *Entamoeba histolytica:* Cytopathogenicity and lectin activity of avirulent mutants. *Exp Parasitol*. 1987;63:157-165.
121. Bracha R, Mirelman D. Virulence of *Entamoeba histolytica* trophozoites. Effects of bacteria, microaerobic conditions, and metronidazole. *J Exp Med*. 1984;160:353-368.
122. Bos HJ, Hage AJ. Virulence of bacteria-associated, *Crithidia*-associated, and axenic *Entamoeba histolytica:* experimental hamster liver infections with strains from patients and carriers. *Z Parasitenkd*. 1975;47(2):79-89.
123. Wittner M, Rosenbaum RM. Role of bacteria in modifying virulence of *Entamoeba* Histolytica. Studies of amebae from axenic cultures. *Am J Trop Med Hyg*. 1970;19:755-761.
124. Anaya-Velázquez F, Padilla-Vaca F. Effect of intestinal bacteria on the virulence of *Entamoeba histolytica*. *Arch Med Res*. 1992;23:183-185.
125. Galván-Moroyoqui JM, Domínguez-Robles MDC, Franco E, et al. The interplay between *Entamoeba* and enteropathogenic bacteria modulates epithelial cell damage. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(7):e266.
126. Moncada D, Keller K, Ankri S, et al. Antisense inhibition of *Entamoeba histolytica* cysteine proteases inhibits colonic mucus degradation. *Gastroenterology*. 2006;130:721-730.
127. Mora-Galindo J, Anaya-Velazquez F, Ramirez-Romo S, et al. *Entamoeba histolytica:* correlation of assessment methods to measure erythrocyte digestion, and effect of cysteine proteinases inhibitors in HM-1:IMSS and HK-9:NIH strains. *Exp Parasitol*. 2004;108:89-100.
128. Lauwaet T, Oliveira MJ, Callewaert B, et al. Proteolysis of enteric cell villin by *Entamoeba histolytica* cysteine proteinases. *J Biol Chem*. 2003;278:22650-22656.
129. Que X, Kim SH, Sajid M, et al. A surface amebic cysteine proteinase inactivates interleukin-18. *Infect Immun*. 2003;71: 1274-1280.
130. Que X, Reed SL. Cysteine proteinases and the pathogenesis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:196-206.
131. Santi-Rocca J, Weber C, Guigon G, et al. The lysine- and glutamic acid–rich protein KERP1 plays a role in *Entamoeba histolytica* liver abscess pathogenesis. *Cell Microbiol*. 2008;10:202-217.
132. MacFarlane RC, Singh U. Identification of an *Entamoeba histolytica* serine-, threonine-, and isoleucine-rich protein with roles in adhesion and cytotoxicity. *Eukaryot Cell*. 2007;6: 2139-2146.
133. Guo X, Houpt E, Petri WA Jr. Crosstalk at the initial encounter: interplay between host defense and ameba survival strategies. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:376-384.
134. Chadee K, Meerovitch E. The pathogenesis of experimentally induced amebic liver abscess in the gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Am J Pathol*. 1984;117:71-80.
135. Tsutsumi V, Mena-Lopez R, Anaya-Velazquez F, et al. Cellular bases of experimental amebic liver abscess formation. *Am J Pathol*. 1984;117:81-91.
136. Martinez-Palomo A, Tsutsumi V, Anaya-Velazquez F, et al. Ultrastructure of experimental intestinal invasive amebiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1989;41:273-279.
137. Jarillo-Luna RA, Campos-Rodriguez R, Tsutsumi V. *Entamoeba histolytica:* immunohistochemical study of hepatic amoebiasis in mouse. Neutrophils and nitric oxide as possible factors of resistance. *Exp Parasitol*. 2002;101: 40-56.
138. Chadee K, Moreau F, Meerovitch E. *Entamoeba histolytica:* chemoattractant activity for gerbil neutrophils in vivo and in vitro. *Exp Parasitol*. 1987;64:12-23.
139. Salata RA, Ahmed P, Ravdin JI. Chemoattractant activity of *Entamoeba histolytica* for human polymorphonuclear neutrophils. *J Parasitol*. 1989;75:644-646.

140. Yu Y, Chadee K. *Entamoeba histolytica* stimulates interleukin 8 from human colonic epithelial cells without parasite-enterocyte contact. *Gastroenterology*. 1997;112:1536-1547.
141. Sengelov H. Complement receptors in neutrophils. *Annu Rev Immunol*. 1995;15:107-131.
142. Denis M, Chadee K. Human neutrophils activated by interferon-γ and tumor necrosis factor-α kill *Entamoeba histolytica* trophozoites in vitro. *J Leukoc Biol*. 1989;46:270-274.
143. Guerrant RL, Brush J, Ravdin JI, et al. Interaction between *Entamoeba histolytica* and human polymorphonuclear neutrophils. *J Infect Dis*. 1981;143:83-93.
144. Seydel KB, Zhang T, Stanley SL Jr. Neutrophils play a critical role in early resistance to amebic liver abscesses in SCID mice. *Infect Immun*. 1997;65:3951-3953.
145. Velazquez C, Shibayama-Salas M, Aguirre-Garcia J, et al. Role of neutrophils in innate resistance to *Entamoeba histolytica* liver infection in mice. *Parasite Immunol*. 1998;20:255-262.
146. Asgharpour A, Gilchrist C, Baba D, et al. Resistance to intestinal *Entamoeba histolytica* infection is conferred by innate immunity and Gr-1$^+$ cells. *Infect Immun*. 2005;73:4522-4529.
147. Salata RA, Ravdin JI. The interaction of human neutrophils and *Entamoeba histolytica* increases cytopathogenicity for liver cell monolayers. *J Infect Dis*. 1986;154:19-26.
148. Arbo A, Hoefsloot M, Ramirez A, et al. *Entamoeba histolytica* inhibits the respiratory burst of polymorphonuclear leukocytes. *Arch Invest Med (Mex)*. 1990;21:57-61.
149. Bruchhaus I, Richter S, Tannich E. Recombinant expression and biochemical characterization of an NADPH:flavin oxidoreductase from *Entamoeba histolytica*. *Biochem J*. 1998;330:1217-1221.
150. Sim S, Yong TS, Park SJ, et al. NADPH oxidase–derived reactive oxygen species–mediated activation of ERK1/2 is required for apoptosis of human neutrophils induced by *Entamoeba histolytica*. *J Immunol*. 2005;174:4279-4288.
151. Bruchhaus I, Richter S, Tannich E. Removal of hydrogen peroxide by the 29 kDa protein of *Entamoeba histolytica*. *Biochem J*. 1997;326:785-789.
152. Choi MH, Sajed D, Poole L, et al. An unusual surface peroxiredoxin protects invasive *Entamoeba histolytica* from oxidant attack. *Mol Biochem Parasitol*. 2005;143:80-89.
153. Salata RA, Martinez-Palomo A, Murray HW, et al. Patients treated for amebic liver abscess develop cell mediated immune responses effective in vitro against *Entamoeba histolytica*. *J Immunol*. 1986;136:2633-2639.
154. Lin JY, Seguin R, Keller K, et al. Tumor necrosis factor α augments nitric oxide–dependent macrophage cytotoxicity against *Entamoeba histolytica* by enhanced expression of the nitric oxide synthase gene. *Infect Immun*. 1994;62:1534-1541.
155. Ghadirian E, Denis M. *Entamoeba histolytica* extract and interferon-γ activation of macrophage-mediated amoebicidal function. *Immunobiology*. 1992;185:1-10.
156. Maldonado-Bernal C, Kirschning CJ, Rosenstein Y, et al. The innate immune response to *Entamoeba histolytica* lipopeptidophosphoglycan is mediated by Toll-like receptors 2 and 4. *Parasite Immunol*. 2005;27:127-137.
157. Seydel KB, Smith SJ, Stanley SL Jr. Innate immunity to amebic liver abscess is dependent on gamma interferon and nitric oxide in a murine model of disease. *Infect Immun*. 2000;68:400-402.
158. Wang W, Keller K, Chadee K. *Entamoeba histolytica* modulates the nitric oxide synthase gene and nitric oxide production by macrophages for cytotoxicity against amoebae and tumour cells. *Immunology*. 1994;83:601-610.
159. Lin JY, Keller K, Chadee K. *E. histolytica* proteins modulate the respiratory burst potential by murine macrophages. *Immunology*. 1993;78:291-297.
160. Elnekave K, Siman-Tov R, Ankri S. Consumption of L-arginine mediated by *Entamoeba histolytica*L-arginase (EhArg) inhibits amoebicidal activity and nitric oxide production by activated macrophages. *Parasite Immunol*. 2003;25:597-608.
161. Séguin R, Keller K, Chadee K. *Entamoeba histolytica* stimulates the unstable transcription of *c-fos* and tumor necrosis factor-α messenger RNA by protein kinase C signal transduction in macrophages. *Immunology*. 1995;86:49-57.
162. Wang W, Chadee K. *Entamoeba histolytica* suppresses gamma interferon–induced macrophage class II major histocompatibility complex Ia molecule and I-A beta mRNA expression by a prostaglandin E_2-dependent mechanism. *Infect Immun*. 1995;63:1089-1094.
163. Dey I, Keller K, Belley A, et al. Identification and characterization of a cyclooxygenase-like enzyme from *Entamoeba histolytica*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:13561-13566.
164. Rico G, Leandro E, Rojas S, et al. The monocyte locomotion inhibitory factor produced by *Entamoeba histolytica* inhibits induced nitric oxide production in human leukocytes. *Parasitol Res*. 2003;90:264-267.
165. Rojas-Dotor S, Rico G, Perez J, et al. Cytokine expression in CD4(+) cells exposed to the monocyte locomotion inhibitory factor produced by *Entamoeba histolytica*. *Parasitol Res*. 2006;98:493-495.
166. Lotter H, Jacobs T, Gaworski I, et al. Sexual dimorphism in the control of amebic liver abscess in a mouse model of disease. *Infect Immun*. 2006;74:118-124.
167. Kim KH, Shin CO, Im K. Natural killer cell activity in mice infected with free-living amoeba with reference to their pathogenicity. *Korean J Parasitol*. 1993;31:239-248.
168. Houpt ER, Glembocki DG, Obrig TG, et al. The mouse model of amebic colitis reveals mouse strain susceptibility to infection and exacerbation of disease by $CD4^+$ T cells. *J Immunol*. 2002;169:4496-4503.
169. Reed SL, Gigli I. Lysis of complement-sensitive *Entamoeba histolytica* by activated terminal complement components. *J Clin Invest*. 1990;86:1815-1822.
170. Reed SL, Ember JA, Herdman DS, et al. The extracellular neutral cysteine proteinase of *Entamoeba histolytica* degrades anaphylatoxins C3a and C5a. *J Immunol*. 1995;155:266-274.
171. Seydel KB, Li E, Zhang Z, et al. Epithelial cell–initiated inflammation plays a crucial role in early tissue damage in amebic infection of human intestine. *Gastroenterology*. 1998;115:1446-1453.
172. Eckmann L, Reed SL, Smith JR, et al. *Entamoeba histolytica* trophozoites induce an inflammatory cytokine response by cultured human cells through the paracrine action of cytolytically released interleukin-1 alpha. *J Clin Invest*. 1995;96:1269-1279.
173. Kammanadiminti SJ, Chadee K. Suppression of NF-κB Activation by *Entamoeba histolytica* in intestinal epithelial cells is mediated by heat shock protein 27. *J Biol Chem*. 2006;281:26112-26120.
174. Hamano S, Asgharpour A, Stroup SE, et al. Resistance of C57BL/6 mice to amoebiasis is mediated by nonhemopoietic cells but requires hemopoietic IL-10 production. *J Immunol*. 2006;177:1208-1213.
175. Haque R, Ali IKM, Sack RB, et al. Amebiasis and mucosal IgA antibody against the *Entamoeba histolytica* adherence lectin in Bangladeshi children. *J Infect Dis*. 2001;183:1787-1793.
176. Kaur U, Sharma AK, Sharma M, et al. Distribution of *Entamoeba histolytica* Gal/GalNAc lectin–specific antibody response in an endemic area. *Scand J Immunol*. 2004;60:524-528.
177. Haque R, Duggal P, Ali IKM, et al. Innate and acquired resistance to amebiasis in Bangladeshi children. *J Infect Dis*. 2002;186:547-552.
178. Haque R, Mondal D, Shu J, et al. Correlation of interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells with childhood malnutrition and susceptibility to amebiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:340-344.
179. Talamás-Rohana P, Schlie-Guzmán MA, Hernández-Ramírez VI, et al. T-cell suppression and selective in vivo activation of Th2 subpopulation by *Entamoeba histolytica* 220-kilodalton lectin. *Infect Immun*. 1995;63:3953-3958.
180. World Health Organization. Amebiasis. *Wkly Epidemiol Rec*. 1997;72:97-100.
181. Caballero-Salcedo A, Viveros-Rogel M, Salvatierra B, et al. Seroepidemiology of amebiasis in Mexico. *Am J Trop Med Hyg*. 1994;50:412-419.
182. Braga LL, Mendonca Y, Paiva CA, et al. Seropositivity for and intestinal colonization with *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in individuals in northeastern Brazil. *J Clin Microbiol*. 1998;36:3044-3045.
183. Blessmann J, Van Linh P, Nu PA, et al. Epidemiology of amebiasis in a region of high incidence of amebic liver abscess in central Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66:578-583.
184. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med*. 2006;354:119-130.
185. Hsu MS, Hsieh SM, Chen MY, et al. Association between amebic liver abscess and human immunodeficiency virus infection in Taiwanese subjects. *BMC Infect Dis*. 2008;8:48.
186. Hung CC, Deng HY, Hsiao WH, et al. Invasive amebiasis as an emerging parasitic disease in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection in Taiwan. *Arch Intern Med*. 2005;165:409-415.
187. Barwick R, Uzicanin A, Lareau S, et al. Outbreak of amebiasis in Tbilisi, Republic of Georgia, 1998. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;67:623-631.
188. Haque R, Ali IKM, Petri WA Jr. Prevalence and immune response to *Entamoeba histolytica* in preschool children in an urban slum of Dhaka, Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60:1031-1034.
189. Haque R, Mondal D, Kirkpatrick BD, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of acute diarrhea with emphasis on *E. histolytica* infections in preschool children in urban slum of Dhaka, Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:398-405.
190. Gathiram V, Jackson TF. A longitudinal study of asymptomatic carriers of pathogenic zymodemes of *Entamoeba histolytica*. *South Afr Med J*. 1987;72:669-672.
191. Duggal P, Haque R, Roy S, et al. Influence of human leukocyte antigen class II alleles on susceptibility to *Entamoeba histolytica* infection in Bangladeshi children. *J Infect Dis*. 2004;189:520-526.
192. Haque R, Mondal D, Karim A, et al. Association of common enteric protozoan parasites with severe diarrhea in Bangladesh: a prospective case-control study. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1191-1197.
193. Adams EB, MacLeod IN. Invasive amebiasis. I. Amebic dysentery and its complications. *Medicine*. 1977;56:315-323.
194. Balikian JP, Bitar JG, Rishani KK, et al. Fulminant necrotizing amebic colitis in children. *Am J Proctol*. 1977;28:69-73.
195. Rao S, Solaymani-Mohammadi S, Petri WA Jr, et al. Hepatic amebiasis: a reminder of the complications. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(1):145-149.
196. Katzenstein D, Rickerson V, Braude A, et al. New concepts of amebic liver abscess derived from hepatic imaging, serodiagnosis, and hepatic enzymes in 67 consecutive cases in San Diego. *Medicine (Baltimore)*. 1982;61:237-246.
197. Adams EB, MacLeod IN. Invasive amebiasis. II. Amebic liver abscess and its complications. *Medicine*. 1977;56:325-334.
198. Haffar A, Boland J, Edwards MS. Amebic liver abscess in children. *Pediatr Infect Dis*. 1982;1:322-327.
199. Merritt RJ, Coughlin E, Thomas DW, et al. Spectrum of amebiasis in children. *Am J Dis Child*. 1982;136:785-789.
200. Ramachandran S, Goonatillake HD, Induruwa PAC. Syndromes in amoebic liver abscess. *Br J Surg*. 1976;63:220-225.
201. Brandt H, Tamayo RP. Pathology of human amebiasis. *Hum Pathol*. 1970;1:351-385.
202. Freeman AL, Bhoola KD. Pneumopericardium complicating amoebic liver abscess: a case report. *S Afr Med J*. 1976;50:551-553.
203. Ganesan TK, Kandaswamy S. Amebic pericarditis. *Chest*. 1975;67:112-113.
204. Solaymani-Mohammadi S, Lam M, Zunt JR, et al. *Entamoeba histolytica* encephalitis diagnosed by polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101:311-313.
205. Magana ML, Fernandez-Diez J, Magana M. Cutaneous amebiasis in pediatrics. *Arch Dermatol*. 2008;144:1369-1372.
206. Al-Daraji WI, Ilyas M, Robson A. Primary cutaneous amebiasis with a fatal outcome. *Am J Dermatopathol*. 2008;30:398-400.
207. Krogstad DJ, Spencer HC Jr, Healy GR, et al. Amebiasis: epidemiologic studies in the United States, 1971-1974. *Ann Intern Med*. 1978;88:89-97.
208. Hennessy TW, Marcus R, Deneen V, et al. Emerging Infections Program FoodNet Working Group. Survey of physician diagnostic practices for patients with acute diarrhea: clinical and public health implications. *Clin Infect Dis*. 2004;38(Suppl. 3):S203-S211.
209. Pillai DR, Keystone JS, Sheppard DC, et al. *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar:* epidemiology and comparison of diagnostic methods in a setting of nonendemicity. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1315-1318.
210. Solaymani-Mohammadi S, Coyle CM, Factor SM, et al. Amebic colitis in an antigenically and serologically negative patient: usefulness of a small-subunit ribosomal RNA (SSU-rRNA) gene-based PCR in diagnosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:333-335.
211. Clark CG, Diamond LS. Methods for cultivation of luminal parasitic protists of clinical importance. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:329-341.
212. Simsek H, Elsurer R, Sokmensuer C, et al. Ameboma mimicking carcinoma of the cecum: case report. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:453-454.
213. Okamoto M, Kawabe T, Ohata K, et al. Amebic colitis in asymptomatic subjects with positive fecal occult blood test results: clinical features different from symptomatic cases. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:934-935.
214. Hardin RE, Ferzli GS, Zenilman ME, et al. Invasive amebiasis and ameboma formation presenting as a rectal mass: an uncommon case of malignant masquerade at a western medical center. *World J Gastroenterol*. 2007;13:5659-5661.
215. McCarthy JS, Peacock D, Trown KP, et al. Endemic invasive amoebiasis in northern Australia. *Med J Australia*. 2002;177:570.
216. Roy S, Kabir M, Mondal D, et al. Real-time PCR assay for the diagnosis of *Entamoeba histolytica* infection. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2168-2172.
217. Blessmann J, Buss H, Nu PA, et al. Real-time PCR for detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in fecal samples. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4413-4417.
218. Verweij JJ, Blange RA, Templeton K, et al. Simultaneous detection of *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia,* and *Cryptosporidium parvum* in fecal samples by using multiplex real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1220-1223.
219. Qvarnstrom Y, James C, Xayavong M, et al. Comparison of real-time PCR protocols for differential laboratory diagnosis of amebiasis. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5491-5497.
220. Fotedar R, Stark D, Beebe N, et al. Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:511-532.
221. Calderaro AC, Gorrini S, Bommezzadri G, et al. *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar:* comparison of two PCR assays for diagnosis in a non-endemic setting. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100:450-457.
222. Sharp SE, Suarez CA, Duran Y, et al. Evaluation of the Triage Micro Parasite Panel for detection of *Giardia lamblia, Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar,* and *Cryptosporidium parvum* in patient stool specimens. *J Clin Microbiol*. 2001;39:332-334.
223. Buss SN, Kabir M, Petri WA Jr, et al. Comparison of two immunoassays for detection of *Entamoeba histolytica*. *J Clin Microbiol*. 2008;46:2778-2779.
224. Visser LG, Verweij JJ, Van Esbroeck M, et al. Diagnostic methods for differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in carriers: performance and clinical implications in a non-endemic setting. *J Med Microbiol*. 2006;296:397-403.
225. Furrows SJ, Moody AH, Chiodini PL. Comparison of PCR and antigen detection methods for diagnosis of *Entamoeba histolytica* infection. *J Clin Pathol*. 2004;57:1264-1266.
226. Sharma AK, Chibbar S, Bansal G, et al. Evaluation of newer diagnostic methods for the detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* in an endemic area. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003;97:396-397.
227. Stark D, van Hal S, Fotedar R, et al. Comparison of stool antigen detection kits to PCR for diagnosis of amebiasis. *J Clin Microbiol*. 2008;46:1678-1681.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

228. Stanley SL Jr, Jackson TF, Foster L, et al. Longitudinal study of the antibody response to recombinant *Entamoeba histolytica* antigens in patients with amebic liver abscess. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;58:414-416.
229. Krupp IM. Comparison of counterimmunoelectrophoresis with other serologic tests in the diagnosis of amebiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1974;23:27-30.
230. Hira PR, Iqbal J, Al-Ali F, et al. Invasive amebiasis: challenges in diagnosis in a non-endemic country (Kuwait). *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65:341-345.
231. Knappik M, Borner U, Jelinek T. Sensitivity and specificity of a new commercial enzyme-linked immunoassay kit for detecting *Entamoeba histolytica* IgG antibodies in serum samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:701-703.
232. Ravdin JI, Jackson TF, Petri WA Jr. Association of serum anti-adherence lectin antibodies with invasive amebiasis and asymptomatic *Entamoeba histolytica* infection. *J Infect Dis*. 1990;162:768-772.
233. Abd-Alla MD, El-Hawey AM, Ravdin JI. Use of an enzyme-linked immunosorbent assay to detect anti-adherence protein antibodies in sera of patients with invasive amebiasis in Cairo, Egypt. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47:800-804.
234. Powell SJ, MacLeod I, Wilmot AL, et al. Metronidazole in amoebic dysentery and amoebic liver abscess. *Lancet*. 1966;2:1329-1331.
235. Blessmann J, Tannich E. Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. *N Engl J Med*. 2002;347:1384.
236. McAuley JB, Herwaldt BL, Stokes SL, et al. Diloxanide furoate for treating asymptomatic *Entamoeba histolytica* cyst passers: 14 years' experience in the United States. *Clin Infect Dis*. 1992;15:464-468.
237. McAuley JB, Juranek DD. Paromomycin in the treatment of mild-to-moderate intestinal amebiasis. *Clin Infect Dis*. 1992;15:551-552.
238. van Sonnenberg E, Mueller PR, Schiffman HR, et al. Intrahepatic amebic abscesses: indications for and results of percutaneous catheter drainage. *Radiology*. 1985;156:631-635.
239. Water and sanitation: the neglected health MDG. *Lancet*. 2006;368:1212.
240. Houpt E, Barroso L, Lockhart L, et al. Prevention of intestinal amebiasis by vaccination with the *Entamoeba histolytica* Gal/GalNAc lectin. *Vaccine*. 2004;22:612-617.
241. Ivory CP, Chadee K. Intranasal immunization with Gal-inhibitable lectin plus an adjuvant of CpG oligodeoxynucleotides protects against *Entamoeba histolytica* challenge. *Infect Immun*. 2007;75:4917-4922.
242. Gaucher D, Chadee K. Prospect for an *Entamoeba histolytica* Gal-lectin–based vaccine. *Parasite Immunol*. 2003;25(2):55-58.
243. Abd Alla MD, White GL, Rogers TB, et al. Adherence-inhibitory intestinal immunoglobulin α antibody response in baboons elicited by use of a synthetic intranasal lectin-based amebiasis subunit vaccine. *Infect Immun*. 2007;75:3812-3822.
244. Stanley SL Jr. Vaccines for amoebiasis: barriers and opportunities. *Parasitology*. 2006;133(Suppl):S81-S86.
245. Lotter H, Russmann H, Heesemann J, et al. Attenuated recombinant *Yersinia* as live oral vaccine carrier to protect against amoebiasis. *Int J Med Microbiol*. 2008;298(1–2):79-86.

274

Amebas de vida libre

ANITA A. KOSHY | BRIAN G. BLACKBURN | UPINDER SINGH

Generalidades

Las amebas de vida libre son protistas eucariotas aerobios que constan de varios géneros. La infección en seres humanos con amebas de vida libre es poco frecuente, pero a menudo con un resultado mortal, tanto en huéspedes sanos como en inmunodeprimidos. Se ha publicado la invasión del sistema nervioso central (SNC) por *Naegleria fowleri,* el género *Acanthamoeba* y *Balamuthia mandrillaris* en cientos de pacientes en todo el mundo, con miles de casos descritos de queratitis por *Acanthamoeba*[1-4]. Un único artículo de infección en seres humanos por *Sappinia* aumenta a cuatro el número de géneros de amebas de vida libre patógenas para los seres humanos y eleva la posibilidad de que se identifiquen otros microorganismos patógenos para el hombre en el futuro[5]. A diferencia de otros protozoos patógenos por la naturaleza de su existencia de vida libre, estos microorganismos carecen de vectores en forma de insectos, no hay estados de portadores humanos con relevancia epidemiológica y hay poca relación entre las condiciones de insalubridad y la transmisión. Hay cuatro síndromes clínicos diferentes en el ser humano que se deben a amebas de vida libre: 1) meningoencefalitis amebiana primaria (MAP); 2) encefalitis amebiana granulomatosa (EAG); 3) amebiasis granulomatosa diseminada (p. ej., infección cutánea, pulmonar y de senos paranasales), y 4) queratitis amebiana (QA)

La MAP se debe a *Naegleria fowleri* y aparece con más frecuencia en niños y adultos jóvenes sanos con una exposición reciente al contacto con agua corriente por ocio. *Naegleria* penetra en el SNC mediante invasión directa a través de la mucosa nasal y la lámina cribiforme, provocando una meningoencefalitis mortal. La EAG, secundaria al género *Acanthamoeba, B. mandrillaris* y *Sappinia,* es una infección subaguda que se disemina por vía hematógena desde lesiones cutáneas o pulmonares hasta el SNC. Los defectos neurológicos resultantes progresan a lo largo de días a meses hasta una meningoencefalitis difusa y la muerte. También se han mencionado casos de amebiasis granulomatosa diseminada que afecta a la piel, los pulmones o los senos paranasales, pero sin infección del SNC[6,7]. El género *Acanthamoeba* provoca también una queratitis subaguda o crónica que suele asociarse al uso de lentillas o por traumatismos corneales, y se han mencionado algunos casos tras una queratotomía radial[4].

Microorganismos

NAEGLERIA

La denominación *N. fowleri* se debe a Malcolm Fowler del Adelaide Children's Hospital de Australia, que (junto a R.F. Carter) describió los primeros casos de *N. fowleri*[8]. De las aproximadamente 30 especies que hay en el género, *N. fowleri* es el único patógeno conocido para el ser humano, aunque otras especies provocan enfermedad en ratones (p. ej., *Naegleria australiensis* y *N. italica*)[9]. El ciclo vital del género *Naegleria* tiene tres etapas: trofozoítos, flagelos y quistes (fig. 274-1). Los trofozoítos son la etapa reproductiva del parásito y los responsables de la enfermedad invasiva en el ser humano. Se alimentan predominantemente de bacterias, tienen 10-25 µm de diámetro, tienen seudópodos y un núcleo claro con un nucléolo central denso sobresaliente (fig. 274-2). El citoplasma granular puede contener eritrocitos y leucocitos ingeridos, junto con organelas citoplásmicas. Cuando se colocan en agua destilada o en otro medio no nutriente, pueden transformarse rápidamente en una forma flagelada transitoria que ni se divide ni se alimenta; la forma flagelada puede revertir espontáneamente a trofozoítos. Cuando los trofozoítos se enquistan dan lugar a un quiste (~9 µm de diámetro con un núcleo central y una pared con monocapa que contiene un promedio de dos poros), resistente al estrés ambiental. *N. fowleri* es termófilo y sus trofozoítos crecen bien a temperaturas altas de hasta 45 °C[9]. Los microorganismos pueden cultivarse a partir de muestras clínicas y crecen bien in vitro. Como *Acanthamoeba* y *Balamuthia, N. fowleri* puede crecer en un medio axénico libre de células y en un medio definido químicamente.

ACANTHAMOEBA

Las especies de *Acanthamoeba* identificadas como patógenas para los seres humanos son *A. castellanii, A. polyphaga, A. culbertsoni, A. palestinensis, A. astronyxis, A. hatchetti, A. healyi, A. rhysodes, A. divionesis* y *A. griffini*[1]. Antiguamente, el género *Acanthamoeba* se agrupaba en función de su morfología y el tamaño del quiste en tres grupos (I, II y III). Con la aparición de los mecanismos de determinación de la secuencia genómica más modernos está generándose un movimiento para genotipar el género *Acanthamoeba* y para agruparlo según la similitud genética[1,10]. Por lo general, el genotipado concuerda con el agrupamiento morfológico. De este modo, se han descrito 15 genotipos (T1-15), siendo el genotipo T4 (que se correlaciona con el complejo *A. castellanii*) el que con más frecuencia se identifica en el ambiente y en la enfermedad del ser humano[1,10]. El ciclo vital de *Acanthamoeba* consta de dos etapas, trofozoíto y quiste (v. fig. 274-1). Los trofozoítos tienen 15-50 µm de diámetro, contienen un solo núcleo con un nucléolo central sobresaliente y proyecciones espiculares finas características de la membrana plasmática (fig. 274-3). Los quistes tienen una pared con doble capa, miden menos de 18-30 µm de diámetro y, al igual que *Naegleria,* pueden contener poros en la pared del quiste (fig. 274-4). Los trofozoítos son la forma activa de *Acanthamoeba,* se alimentan de bacterias y restos ambientales, mientras que el quiste es la etapa inactiva, pero resistente desde el punto de vista ambiental. El género *Acanthamoeba* puede cultivarse fácilmente en el laboratorio, sobre todo con agar de soja tríptico con sangre de conejo o caballo, tamponada con agar de extracto de levadura de carbón vegetal, y una capa superficial de agar no nutriente con microorganismos vivos como *E. coli* o *Enterobacter aerogenes*[1,11]. Al igual que *N. fowleri,* la mayoría de las especies de *Acanthamoeba* puede crecer en un medio axénico libre de células, así como en un medio químico definido[1].

BALAMUTHIA

B. mandrillaris, antiguamente denominada ameba leptomixida, es la única especie conocida de este género y fue aislada originariamente a partir del cerebro de un mono babuino en 1986[2,12]. El ciclo vital consta de dos etapas, trofozoíto y quiste (v. fig. 274-1). Los trofozoítos de *B. mandrillaris* tienen un diámetro medio de 30 µm (intervalo 12-60 µm) y son mononucleados (fig. 274-5). Los quistes tienen un diámetro medio de 15 µm (intervalo 12-30 µm) con una pared externa irregular y ondulada compuesta de tres capas (fig. 274-6)[1]. En las muestras teñidas con hematoxilina-eosina no es posible diferenciarla con fiabilidad de *Acanthamoeba*. El crecimiento de *Balamuthia* en el laboratorio es más difícil que para *Acanthamoeba* o *Naegleria,* ya que no crece en placas de agar revestidas de bacterias y su tiempo de duplicación es largo. Hasta hace poco, estos factores y la falta de conocimientos acerca de su fuente alimenticia en la naturaleza han dificultado el aislamiento de muestras ambientales. Sin embargo, el descubrimiento reciente de un medio de crecimiento libre de células y de la axenización debería facilitar mucho más el aislamiento ambiental de este microorganismo. Por otra parte, *Balamuthia* puede crecer en el laboratorio con cultivos de células de mamíferos, e in vitro puede alimentarse de amebas pequeñas[2].

SAPPINIA

Sappinia, otra ameba de vida libre, es otro patógeno para los seres humanos identificado recientemente[5]. Los trofozoítos miden 40-80 µm,

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

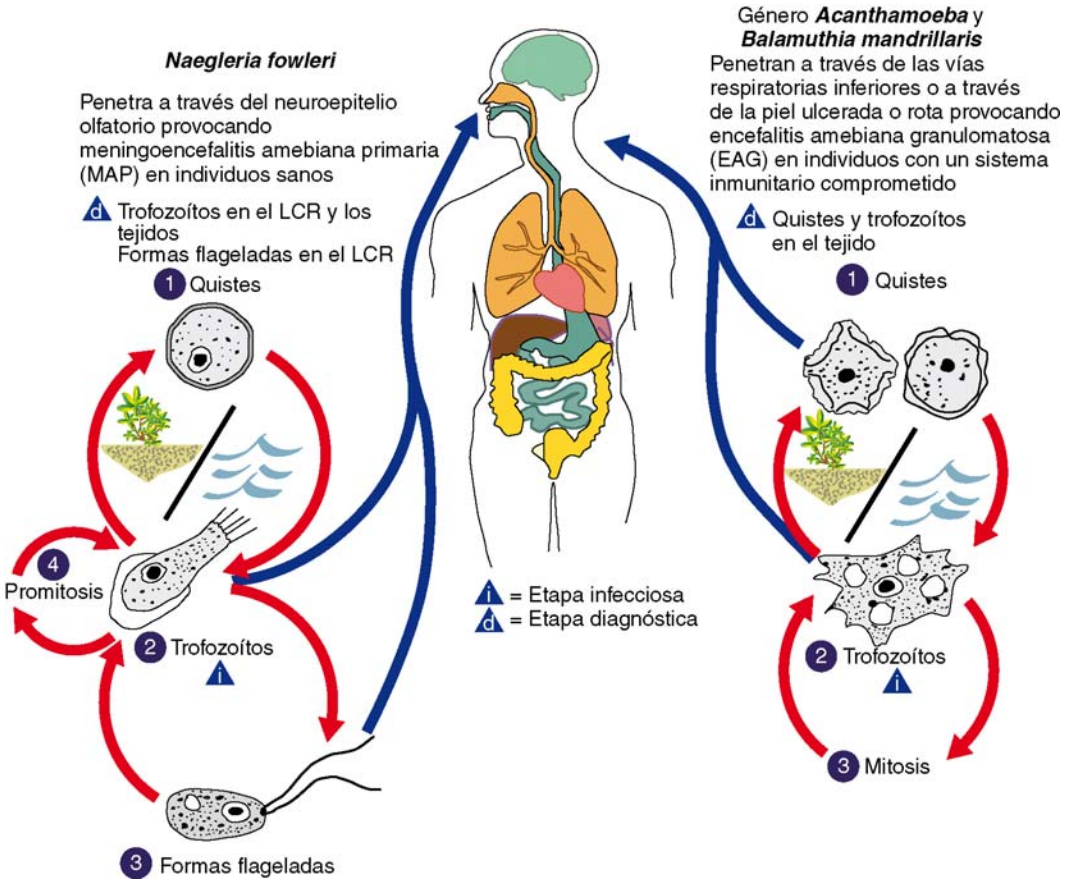


Figura 274-1 **Ciclos vitales de *Naegleria fowleri*, género *Acanthamoeba* y *Balamuthia*, que muestran sus etapas y las puertas de entrada propuestas.** *(Por cortesía de Division of Parasitic Diseases/Centers for Disease Control and Prevention, con autorización.)*

con una vacuola citoplásmica grande única y dos núcleos (fig. 274-7). El doble núcleo con un achatamiento central es una característica específica de estas especies e indicativa de la reproducción sexual de estos parásitos, otro rasgo inusual en las amebas de vida libre[13]. En la tabla 274-1 se enumeran las características microbiológicas y clínicas de las amebas de vida libre que provocan enfermedad en el ser humano.

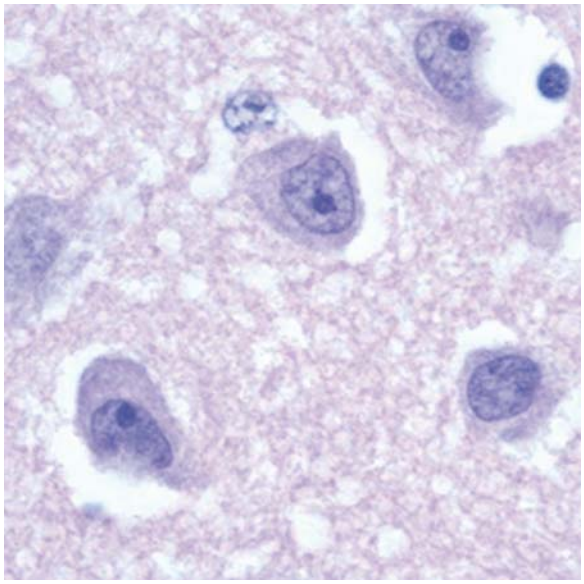


Figura 274-2 **Trofozoítos de *Naegleria fowleri* en tejido cerebral teñido con hematoxilina-eosina.** Obsérvese el núcleo claro con un nucléolo central denso sobresaliente. *(Por cortesía de Division of Parasitic Diseases/Centers for Disease Control and Prevention, con autorización.)*

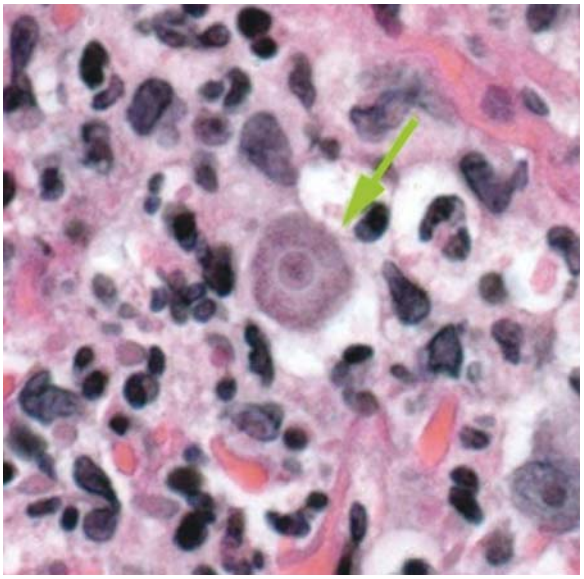


Figura 274-3 **Trofozoíto de *Acanthamoeba (flecha verde)* en tejido teñido con hematoxilina-eosina.** Obsérvese el núcleo simple con el nucléolo central sobresaliente. *(Por cortesía de Division of Parasitic Diseases/Centers for Disease Control and Prevention, con autorización.)*

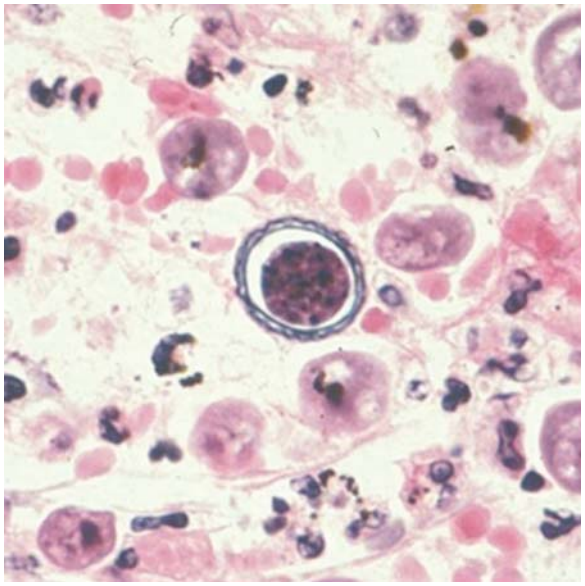


Figura 274-4 Quiste de *Acanthamoeba* en tejido cerebral teñido con hematoxilina-eosina. Obsérvese la doble pared del quiste. *(Por cortesía de Division of Parasitic Diseases/Centers for Disease Control and Prevention, con autorización.)*

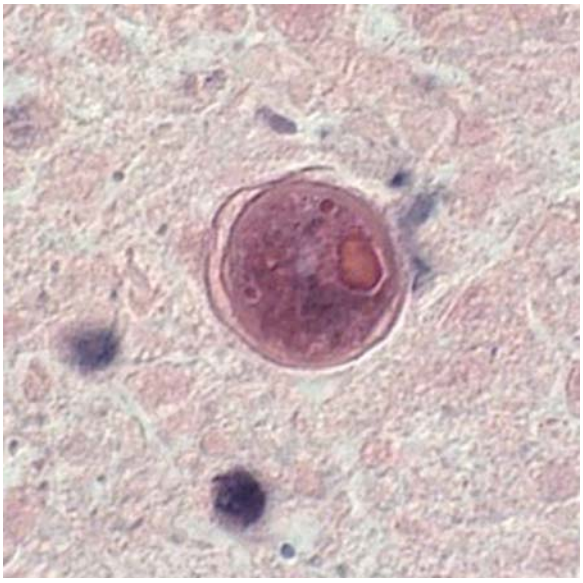


Figura 274-6 Quiste de *Balamuthia* en el tejido cerebral teñido con hematoxilina-eosina. Con el microscopio de luz sólo pueden distinguirse dos paredes. Las técnicas de inmunotinción específicas facilitan la distinción de los quistes de *Balamuthia* de los del género *Acanthamoeba*. *(De Division of Parasitic Diseases/Centers for Disease Control and Prevention y el University of Kentucky Hospital, Lexington, Kentucky, con autorización.)*

Epidemiología

NAEGLERIA

N. fowleri se ha aislado en todo el mundo a partir del suelo, los ríos y muestras de agua lacustres[14], pero no del agua del mar. Las cepas patógenas son termófilas y proliferan a temperaturas de hasta 45 °C[9]. La presencia de *N. fowleri* en el agua corriente guarda relación directa con la temperatura del agua[15] y se ha aislado a menudo de aguas contaminadas por polución térmica en climas templados, incluso tan al norte como Connecticut en Estados Unidos[16]. En localizaciones semitropicales como Florida, no es inusual aislar al menos un microorganismo de *N. fowleri* por cada 25 ml de agua[15]. Cuando la temperatura del agua desciende en invierno, *Naegleria* se aísla típicamente de sedimentos del fondo de lagos; los quistes de *Naegleria* mantienen su estabilidad hasta 8 meses a 4 °C[17]. Aunque probablemente hay miles de millones de personas expuestas a agua corriente contaminada por este microorganismo, muy pocas desarrollan MAP[15]. No se conocen del todo los factores que protegen a la mayoría de los individuos de la infección invasiva. En la zona sur de

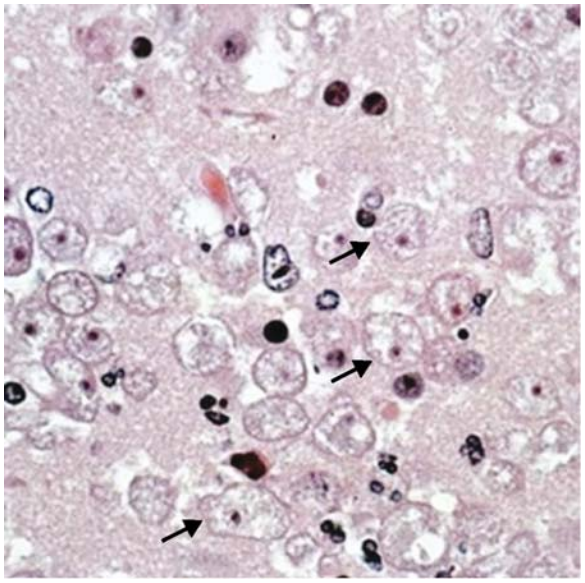


Figura 274-5 Trofozoítos de *Balamuthia (flechas negras)* en tejido cerebral teñido con hematoxilina-eosina. Los trofozoítos son mononucleados y no pueden distinguirse fácilmente de los trofozoítos del género *Acanthamoeba* sin métodos de inmunotinción específicos. *(Por cortesía de Division of Parasitic Diseases/Centers for Disease Control and Prevention, con autorización.)*

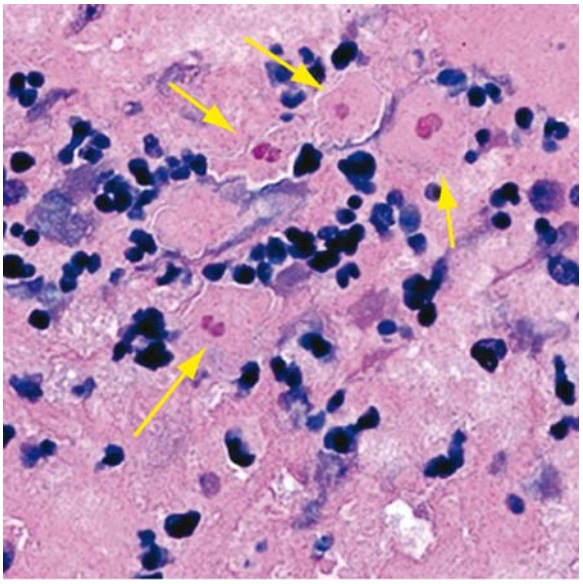


Figura 274-7 Trofozoítos de *Sappinia (flechas amarillas)* en tejido cerebral teñido con hematoxilina-eosina. Obsérvese el doble núcleo característico que define a estas especies. *(Por cortesía de Division of Parasitic Diseases/Centers for Disease Control and Prevention, con autorización.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 274-1 Características microbiológicas y clínicas de las amebas de vida libre que provocan enfermedad en el ser humano

	Naegleria fowleri	Género *Acanthamoeba* (enfermedad sin queratitis)	Género *Acanthamoeba* (queratitis)	*Balamuthia mandrillaris*	*Sappinia**
Enfermedad	Meningoencefalitis amebiana primaria (MAP)	Encefalitis amebiana granulomatosa (EAG); lesiones cutáneas; infecciones de los senos paranasales	Queratitis amebiana	EAG; lesiones cutáneas, infecciones de los senos paranasales	Encefalitis amebiana (no se aprecia granuloma)
Epidemiología	La mayoría son casos en seres humanos asociados a exposición de agua corriente caliente por ocio	Puede adquirirse del suelo, el agua o el aire	Traumatismo corneal; higiene defectuosa de las lentillas; asociación a ciertas soluciones de limpieza de lentillas comercializadas	Puede adquirirse del suelo, el agua o el aire	Puede adquirirse del suelo, el agua o el aire
Grupos de riesgo	Niños y adultos jóvenes sanos, habitualmente varones	Individuos inmunodeprimidos	Portadores de lentillas (>80% de los casos)	Individuos inmunodeprimidos; niños y ancianos sanos; estadounidenses de origen hispano	Un solo paciente era inmunocompetente
Signos y síntomas de presentación	Cefalea, rigidez de cuello, convulsiones, coma	Cefalea, rigidez de cuello, cambios de comportamiento, coma; enfermedad de los senos paranasales; úlceras cutáneas	Dolor intenso, fotofobia, lagrimeo; epiteliopatía dendriforme (precoz); anillo estromal	Cefalea, rigidez de cuello, convulsiones, hidrocefalia; infección de senos paranasales; nódulos cutáneos	Cefaleas, vómitos, fotofobia; infección previa de los senos paranasales
Evolución clínica	Prodromos durante pocos días; enfermedad fulminante; sin tratamiento se produce la muerte en 1-2 semanas	Prodromos de semanas a meses; evolución subaguda; etapa aguda mortal en semanas	Pródromos de días; queratitis subaguda o crónica	Prodromos de semanas a meses; etapa aguda mortal en semanas	Recuperación del paciente tras el tratamiento
Diagnóstico de laboratorio	Preparado en fresco de LCR positivo para amebas; LCR con pleocitosis polimorfonuclear; no se visualizan quistes en el tejido cerebral; PCR del LCR	Las amebas rara vez se observan en el preparado en fresco de LCR; los quistes se ven en el tejido cerebral: test mediante IFA, IIF o PCR para su diagnóstico definitivo	Raspado o biopsia corneal para encontrar los trofozoítos o los quistes; microscopio confocal	Las amebas rara vez se aíslan del LCR, pero el LCR puede tener un contenido alto de proteínas; se ven quistes en el tejido cerebral: test mediante IFA, IIF y PCR	Amebas binucleadas en el tejido cerebral: test mediante PCR
Rasgos morfológicos característicos	Núcleo vesicular; movimiento de las amebas como las babosas; etapa flagelada; quistes con poros a ras de superficie	Núcleo vesicular; seudópodos digitiformes que se proyectan desde la superficie; pared del quiste con dos capas y con poros		Núcleo vesicular con uno o varios nucléolos; movimientos ameboides o de tipo araña en el cultivo; pared del quiste con tres capas	Dos núcleos contiguos en la ameba y la etapa de quiste
Cultivo in vitro	Medio axénico, bacterizado y definido; células de cultivos tisulares; crecimiento óptimo a ≥37 °C	Medio axénico, bacterizado y definido; células de cultivos tisulares; crecimiento óptimo a 37 °C (cepas del SNC) o a 30 °C (cepas corneales)		Medio axénico; células de cultivo tisular; crecimiento óptimo a 37 °C (medio bacterizado inútil)	Cultivos bacterizados
TC/RM de la cabeza	Inespecífica	Lesiones ocupantes de espacio o con refuerzo en anillo	No aplicable	Lesiones ocupantes de espacio o con refuerzo en anillo	Lesiones ocupantes de espacio o con refuerzo en anillo
Tratamiento antimicrobiano	Amfotericina B intratecal e intravenosa, miconazol, rifampicina	Pentamidina, compuestos azólicos, sulfadiazina, miltefosina, amikacina, vía intravenosa o intratecal.	PHMB, clorhexidina, propamidina, hexamidina	Pentamidina, azitromicina, fluconazol, sulfadiazina, flucitosina	Azitromicina, pentamidina, itraconazol, flucitosina

*Basado en datos de un caso clínico.
IFA, tinción de anticuerpos inmunofluorescentes; IIF, tinción de inmunofluorescencia indirecta; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PHMB, polihexametileno biguanida.
Adaptada de Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri,* and *Sappinia diploidea*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;50:1-26.

Estados Unidos, la presencia de actividad seroaglutinante para *N. fowleri* en muchos adultos jóvenes, pero no en los recién nacidos, indica que la infección subclínica o la exposición a *Naegleria* es frecuente[18]. La MAP se ha detectado también en zonas del centro y sur de Estados Unidos, sur de Australia, Nueva Zelanda, Europa, África, Asia y Latinoamérica[19]. Aunque se desconoce la verdadera incidencia de esta entidad, se han mencionado cientos de casos de MAP en todo el mundo. La mayoría de los pacientes tiene antecedentes de exposición a agua corriente por ocio, aunque un caso en una región árida de Nigeria podía deberse a la inhalación de quistes de *Naegleria*[20]. En Estados Unidos se publicaron 121 casos de MAP desde 1937 al 2007, con una cifra de casos anual de 0-8. La edad media de los pacientes era de 12 años, con un 78% en varones y solamente sobrevivió un caso. El 85% de los casos se produjo en los meses de verano, y todos ellos en estados del sur[21]. Siguen apareciendo casos nuevos de MAP en la literatura y la incidencia actual es indudablemente más alta[22]. Se han producido brotes de casos de MAP con exposiciones ambientales frecuentes, como los 16 casos mortales que se produjeron en un período de 3 años cuyo rastro llevó hasta una piscina de Checoslovaquia con una concentración de cloro baja[23]. Un brote reciente en Arizona destaca un medio de diseminación potencial para *Naegleria*[24]. Dos niños previamente sanos procedentes del mismo vecindario fallecieron de MAP secundaria a *N. fowleri* con una separación de un día. Ninguno de los niños había tenido contacto con agua por motivos de ocio durante el período

de incubación, salvo en sus respectivos domicilios, y las familias no guardaban ninguna relación entre sí. El agua potable para las respectivas familias procedía del mismo abastecimiento de agua comunitaria indebidamente tratada, y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puso de relieve la presencia de *N. fowleri* en el sistema de conducción[25]. Estos niños se infectaron presumiblemente durante el baño; estos casos fueron la primera asociación del sistema de agua potable con la infección por *N. fowleri* en Estados Unidos[24]. Un estudio posterior demostró *N. fowleri* mediante PCR en el 16% de 185 muestras en Arizona, indicando que este tipo de transmisión constituye un riesgo potencial[26].

ACANTHAMOEBA

El género *Acanthamoeba* se ha aislado del suelo, el agua y el aire en diversas localizaciones geográficas[19,27]. A diferencia de *Naegleria,* el crecimiento de *Acanthamoeba* se inhibe a temperaturas por encima de 35-39 °C. Numerosas personas pueden verse expuestas a este género, como lo evidencia que el microorganismo se haya cultivado a partir de torundas faríngeas de individuos sanos[1]. Además, en estudios serológicos se han detectado anticuerpos séricos dirigidos contra *Acanthamoeba* en el 50-100% de algunas cohortes de personas sanas. Los individuos de origen hispano tienen menos probabilidades de desarrollar anticuerpos contra *Acanthamoeba,* y en especial contra *A. polyphaga,* que las personas de raza blanca; actualmente no se sabe con certeza la relevancia clínica de este hallazgo[28,29]. Aunque la exposición de la población general a *Acanthamoeba* parece que es frecuente, la EAG secundaria al género *Acanthamoeba* ocurre predominantemente en personas debilitadas o inmunodeprimidas[1,30]. Entre las enfermedades subyacentes que se asocian a los pacientes con EAG están el SIDA[30], las hepatopatías, la diabetes mellitus, el trasplante de órganos, el tratamiento con corticoides, la quimioterapia y la exposición a rituximab[1,31,32]. Recientemente se han descrito una serie de casos de EAG con *Acanthamoeba* en niños sin una inmunodepresión clara, aparte de malnutrición[33]. La infección diseminada por *Acanthamoeba* sin manifestaciones claras del SNC se ha incrementado recientemente, sobre todo en pacientes con SIDA, pero también en trasplantados y en pacientes con tratamiento crónico con corticoides[27,31,34,35]. Lo más frecuente es que estos pacientes presenten manifestaciones cutáneas, aunque también se ha mencionado afectación hepática, pulmonar y ósea[7,34].

La QA aparece predominantemente en personas sanas que llevan lentillas o que han padecido traumatismos corneales. Se calcula que en Estados Unidos se han publicado 5.000 casos, aunque algunos calculan que la incidencia puede llegar a ser de 1/10.000 usuarios de lentillas al año[1,3]. De los casos publicados, más del 80% probablemente estaban relacionados con el uso de lentillas[1,36,37]. Antes de 2005 lo más habitual era que la enfermedad se asociase a una higiene defectuosa de las lentillas, como una limpieza inadecuada de las mismas, nadar o ducharse con ellas puestas, o aclarar el estuche de las lentillas con agua corriente, si bien también se han dado casos en personas sin ninguno de dichos comportamientos[3,4]. En Estados Unidos, desde el año 2005 al 2007 un brote de al menos 138 pacientes se asoció a una solución de uso múltiple concreta para las lentillas[37]. Aunque no se detectó una contaminación específica en dicha solución en particular, y muchos de los afectados mostraban una higiene defectuosa de las lentillas, este brote resaltó el hecho de que las soluciones desinfectantes disponibles en el mercado no necesitan ser eficaces contra el género *Acanthamoeba* para lograr la aprobación de la FDA[37,38].

BALAMUTHIA

B. mandrillaris infecta a animales y seres humanos en todo el mundo, pero sólo en raras ocasiones se ha aislado del suelo y el agua, presumiblemente porque no crece en placas de agar bacterizadas[2,39]. Los primeros casos de infección en seres humanos se comunicaron en 1990[12]. El aislamiento de *Balamuthia* a partir de tierra de abono en el domicilio de un niño de 3 años infectado mortalmente que concordaba con la cepa clínica obtenida del paciente confirmó la presencia de la ameba patógena de vida libre *B. mandrillaris*[40]. Hasta la fecha se han documentado más de 150 casos en todo el mundo de enfermedad en seres humanos, con una mortalidad extremadamente alta[2,41]. Aproximadamente 55 de ellos se han producido en Estados Unidos, con sólo 4 supervivientes[41]. Las infecciones aparecen tanto en personas inmunocompetentes como inmunodeprimidas. En una revisión reciente del suero de 500 pacientes con encefalitis en California, 10 (2%) tenían indicios serológicos de infección por *Balamuthia;* en todos ellos se confirmó más tarde (fundamentalmente por inmunofluorescencia o PCR del tejido cerebral) la infección del SNC por *Balamuthia*[41]. En esta cohorte de 10 pacientes la media de edad era de 16 años, con 9 varones y 9 fallecimientos. Cinco pacientes padecían enfermedades previas (como diabetes, esplenectomía, síndrome nefrótico y un posible linfoma), 5 tenían una exposición reciente al suelo y 8 eran de origen hispano. En Estados Unidos los individuos de origen hispano parecen estar representados en exceso en los casos de *Balamuthia*[41,42]. Todavía no se sabe si esto es el resultado de exposiciones ambientales comunes o como consecuencia de una predisposición genética.

SAPPINIA

El único caso en el ser humano de *Sappinia* se publicó en el año 2001 y afectaba a un varón de 38 años previamente sano que desarrolló una meningoencefalitis crónica[5]. Aislada por primera vez en 1908 y desconocida hasta ese momento como patógeno para el ser humano[43], esta ameba se detectó en el suelo y en heces de animales en todo el mundo[1]. Recientemente se ha utilizado la PCR para reclasificar a este microorganismo desde el paciente, que originariamente se identificó como *S. diploidea,* pero que según el análisis de PCR se parece más a *S. pedata* que a *S. diploidea*[43b].

Patogenia y hallazgos anatomopatológicos

NAEGLERIA

La MAP da lugar a una meningoencefalitis difusa que afecta más intensamente a la sustancia gris cortical. Los modelos de animales[44,45] y los estudios de autopsia[14,19] indican que la invasión del SNC por *N. fowleri* se produce tras la inoculación nasal con amebas al desestructurarse la mucosa olfatoria. Las amebas atraviesan el epitelio respiratorio[16] y el plexo nervioso submucoso y la lámina cribiforme para acceder al SNC, donde se aprecia hemorragia y edema cortical, y los bulbos olfatorios tienen un aspecto hemorrágico y necrótico. Los trofozoítos de *Naegleria* se detectan en los nervios olfatorios y en la adventicia y en los espacios perivasculares de las arterias y arteriolas de mediano tamaño[1], y pueden identificarse en preparados en fresco de líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con meningoencefalitis aguda[19,46]. No se observan quistes en el cerebro[1]. Además, en una serie de 16 autopsias de pacientes con MAP la miocarditis estaba presente en 7, si bien no se apreció insuficiencia cardíaca congestiva ni arritmias. El infiltrado inflamatorio era predominantemente neutrófilo y no se apreciaban amebas en el miocardio[47]. La necrosis tisular desencadenada por *Naegleria* probablemente esté mediada en parte por proteasas de cisteína secretadas y por la fagocitosis directa por copas alimenticias detectadas en los trofozoítos[48]. La proteína Nfa1 actúa de intermediaria en el contacto entre los seudópodos de *N. fowleri* y las células diana, y parece ser un factor de virulencia importante para este microorganismo[49,50]. Otros determinantes de la virulencia potencial son la producción de óxido nítrico, las proteínas formadoras de poros, los compuestos de tiol de masa molecular baja y la resistencia al complemento mediada por el calcio.

ACANTHAMOEBA

El aspecto histológico de la EAG por el género *Acanthamoeba* es el de necrosis y granulomas parenquimatosos, si bien la reacción tisular granulomatosa puede estar ausente en los pacientes inmunodeprimidos[1]. Cuando se afectan las leptomeninges se aprecian dos patrones: infiltrados que contienen el mismo número de polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos, o infiltrados que constan principalmente de linfocitos y macrófagos[51]. Es frecuente que haya un edema cerebral moderado a grave y también puede aparecer una hernia amigdalina cerebelosa o tentorial. Las lesiones granulomatosas necrosantes contienen trofozoítos perivasculares y quistes que se localizan sobre todo en el cerebelo, el mesencéfalo y el tronco del encéfalo. En ocasiones hay células gigantes multinucleadas en el interior de los granulomas[19]. La

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

localización perivascular de los trofozoítos y los quistes amebianos sugiere una diseminación hematógena de *Acanthamoeba* hasta el SNC; esta hipótesis viene respaldada por la identificación del microorganismo en la piel, los pulmones, las glándulas suprarrenales y los ganglios linfáticos. Las lesiones cutáneas amebianas[1], la sinusitis[6] y la neumonitis[52] pueden ser focos de infección primaria en los seres humanos que dan lugar a diseminación hematógena[19].

El aspecto histológico de la QA es similar al de las infecciones de *Acanthamoeba* en otros órganos. En el interior de la córnea se observan quistes y trofozoítos amebianos. Hay un infiltrado inflamatorio agudo o mixto que puede contener células epiteliales y gigantes. Sin embargo, también se han encontrado amebas en el tejido en ausencia de un infiltrado inflamatorio. La neovascularización corneal tiene una magnitud variable[53,54]. La afectación de la cámara posterior del ojo es una complicación rara de la QA. La inflamación estéril del segmento posterior puede aparecer sin que se aíslen o se visualicen trofozoítos o quistes amebianos[53]. El infiltrado en anillo corneal por *Acanthamoeba* parece deberse al efecto de quimioatracción de los neutrófilos de los complejos de antígeno-anticuerpo en la córnea[53,54].

Se han logrado avances notables en el conocimiento de la base molecular de la patogenia en las infecciones por *Acanthamoeba* y en especial de la queratitis, la cual comienza con la unión de los trofozoítos mediante enlaces de manosa para adherirse a las glucoproteínas de manosa en el epitelio corneal. Estas glucoproteínas de manosa suelen estar reguladas al alza tras un traumatismo corneal y con el uso de lentillas. Tras adherirse, *Acanthamoeba* actúa de intermediaria en la muerte de la célula corneal por una serie de mecanismos, como fagocitosis, inducción de la apoptosis y citólisis directa[55,56]. Aparte de actuar de intermediario en la adherencia, las glucoproteínas de manosa estimulan la liberación de factores citopáticos a partir de los parásitos. *Acanthamoeba* evade también la respuesta inmunitaria al degradar a la IgA del ser humano con las proteasas secretadas, cambiando los trofozoítos por quistes e infectando la córnea, un lugar que carece de células de presentación de los antígenos, evitando de este modo la respuesta de hipersensibilidad tardía o la respuesta de la IgG sérica[55,56]. Un avance importante en el conocimiento celular de la patogenia de *Acanthamoeba* es que varias bacterias como el género *Legionella,* el género *Chlamydia, Pseudomonas aeruginosa* y el género *Burkholderia* pueden sobrevivir intracelularmente en el interior de las amebas[57]. Esta endosimbiosis tiene dos secuelas potenciales: en primer lugar puede hacer que las bacterias se vuelvan más patógenas para el huésped humano y, en segundo lugar, la *Acanthamoeba* puede proteger a la bacteria intracelular de la respuesta inmunitaria, así como de los antibióticos, dando lugar a infecciones más fulminantes con estas especies bacterianas[57,58].

BALAMUTHIA Y *SAPPINIA*

B. mandrillaris da lugar a una meningoencefalitis subaguda o crónica clínicamente similar a la provocada por el género *Acanthamoeba*. Sin embargo, los cambios histopatológicos en la EAG por *Balamuthia* son más amplios que los observados en la EAG por *Acanthamoeba*. En la balamutiasis, la histopatología de las lesiones en el parénquima cerebral o las meninges puede ir desde una respuesta inmunitaria aguda o neutrofílica a una respuesta fundamentalmente granulomatosa o crónica[51]. Los quistes y los trofozoítos de *B. mandrillaris* se aprecian según un patrón perivascular y se asocian a necrosis hemorrágica de las meninges y el tejido cerebral subyacentes. La localización angiotrópica y el hecho de que se han aislado microorganismos de otros tejidos (piel[31], glándulas suprarrenales[2] y riñones[2]) sugiere que puede diseminarse por vía hematógena. Se ha desarrollado un modelo animal de encefalitis por *B. mandrillaris*[59] que puede ser de utilidad para estudiar la patogenia de la enfermedad. Tanto los ratones inmunocompetentes como los inmunodeprimidos son propensos a padecer lesiones intranasales y orales por *B. mandrillaris,* si bien está aún por determinar cuál es la puerta de entrada más probable para que se produzca enfermedad en el ser humano[59,60].

Se desconoce el potencial patógeno de *Sappinia* para provocar enfermedad en el ser humano y está aún por determinarse si el caso publicado hasta la fecha es el primero de muchos o si se trata de un caso aislado.

Manifestaciones clínicas

En la tabla 274-1 se comparan las manifestaciones clínicas de la enfermedad por *Naegleria, Acanthamoeba, Balamuthia* y *Sappinia.*

NAEGLERIA

La MAP suele aparecer en niños y adultos jóvenes, por lo demás sanos, que sufren una exposición a agua corriente por motivos de ocio[21]. El comienzo de la sintomatología tiene lugar a los 2-5 días de la exposición, si bien se han publicado períodos de incubación de hasta 2 semanas. El paciente puede apreciar cambios del sentido del gusto o del olfato en las fases iniciales de la enfermedad por la afectación de los nervios olfatorios, seguidos de fiebre de origen súbito, anorexia, náuseas y vómitos. En el 86-100% de los casos también se acompaña al inicio de cefalea y meningismo, con cambios en el estado mental en el 66%. Las manifestaciones progresan rápidamente a coma y muerte al cabo de una semana del inicio de la enfermedad, habitualmente sin signos neurológicos focales[19]. Puede afectarse la médula espinal y en un paciente con SIDA se ha observado infección del SNC por *Naegleria*[61,62].

ACANTHAMOEBA

A diferencia de la MAP, la EAG por *Acanthamoeba* es una enfermedad de individuos inmunodeprimidos y debilitados, de comienzo insidioso y que se manifiesta con defectos neurológicos focales[1,30]. Los signos y los síntomas en una serie de 15 pacientes con EAG consistían en anomalías del estado mental (86%), convulsiones (66%), fiebre, cefalea y hemiparesia (53%), meningismo (40%), trastornos visuales (26%) y ataxia (20%)[63]. La duración de la enfermedad, desde la presentación hasta la muerte, era de 7-120 días (media de 39 días). El período de incubación de la EAG es difícil de determinar, dada la ubicuidad ambiental de estos microorganismos, pero las úlceras y las lesiones cutáneas por *Acanthamoeba* se presentan a menudo meses antes de que comience la enfermedad del SNC[19,31,64]. Las lesiones cutáneas pueden ser úlceras, nódulos o abscesos subcutáneos y en la biopsia se demuestra la presencia de granulomas amebianos[31,64]. Otros síndromes clínicos que se han descrito con la infección por *Acanthamoeba* son neumonitis[52], inflamación de las glándulas suprarrenales[52], vasculitis leucocitoclástica[65], osteomielitis[34], sinusitis[6,64] e infección de una úlcera péptica[66].

La QA es, por lo general, una infección unilateral que pone en peligro la visión y que da lugar a úlceras corneales, ceguera y enucleación si no se trata a tiempo. Con frecuencia se confunde con una queratitis herpética, bacteriana o micótica, lo cual provoca retrasos en el tratamiento definitivo. Los síntomas comienzan con una sensación de cuerpo extraño en el ojo afectado, seguida de dolor intenso desproporcionado para la magnitud de la afectación tisular, fotofobia, lagrimeo, blefaroespasmo, conjuntivitis y visión borrosa. Es frecuente que haya períodos de remisión transitorios, lo cual conduce también a retrasos

Figura 274-8 Queratitis por *Acanthamoeba* con el infiltrado en anillo característico. (*Reproducida con autorización de* J Comm Eye Health. *1999; 12(30): 21, figura 1.*)

adicionales en el diagnóstico porque se interpretan como respuestas al tratamiento antibacteriano o antiviral. Los signos de QA consisten en epiteliopatía dendritiforme, un infiltrado corneal en anillo característico (fig. 274-8), perineuritis radial, hipopión y escleritis anterior[4]. El patrón epitelial dendritiforme es uno de los signos precoces en la QA, antes de que se afecte el estroma y es importante reconocerlo, junto con un grado alto de sospecha clínica y un tratamiento precoz para que pueda curarse cuanto antes[4].

BALAMUTHIA Y SAPPINIA

Balamuthia puede provocar enfermedad tanto en el huésped inmunodeprimido como en el inmunocompetente[2]. La presentación clínica más frecuente es la meningoencefalitis granulomatosa subaguda o crónica, que desemboca en la muerte del paciente en una semana o varios meses desde el comienzo de los síntomas neurológicos. Los signos y síntomas importantes consisten en fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, convulsiones y signos neurológicos focales. Los pacientes con balamutiasis padecen a menudo otras enfermedades simultáneas como diabetes, insuficiencia renal, alcoholismo y drogadicción por vía intravenosa[2].

La balamutiasis se manifiesta en ocasiones en forma de lesiones cutáneas; en un artículo se sugiere que son particularmente frecuentes en los pacientes de Perú[67]. Suelen ser lesiones solitarias, nodulares y a menudo aparecen en la zona central de la cara, aunque pueden aparecer en la parte inferior del rostro, el abdomen y en las extremidades[67]. Como norma, las lesiones cutáneas de *Balamuthia* preceden a la afectación del SNC, aunque en un paciente de Perú, una biopsia cutánea demostraba la presencia de quistes de *B. mandrillaris,* pero el paciente se recuperó espontáneamente sin tratamiento ni afectación del SNC[1,67].

Sólo se ha publicado un caso de infección por *Sappinia,* de modo que no está claro si las manifestaciones clínicas observadas en dicho paciente podrán reproducirse en infecciones futuras. Se trataba de un varón previamente sano que tenía un antecedente de sinusitis y que posteriormente desarrolló una masa solitaria en el lóbulo temporal que contenía *Sappinia.* El paciente fue tratado con terapia polifarmacológica y sobrevivió. Aún están por determinar las implicaciones relativas a la virulencia de *Sappinia* comparada con otras amebas de vida libre[5].

Diagnóstico de laboratorio

NAEGLERIA

La MAP debería incluirse en el diagnóstico diferencial de la meningoencefalitis o de la sospecha de meningitis bacteriana en niños y adultos jóvenes con una exposición reciente a agua corriente. El recuento de leucocitos en sangre periférica suele estar elevado, con un predominio de neutrófilos. Los estudios de imagen neurorradiológicos pueden ser inespecíficos o mostrar un refuerzo de contraste difuso de la sustancia gris, exudados en las cisternas y obliteración e infarto[19,68,69]. La presión del LCR puede estar elevada y su aspecto es hemorrágico, especialmente en las fases finales de la enfermedad. El recuento celular del LCR puede ser bajo en las primeras fases de la enfermedad, pero más tarde oscila entre 400-26.000 leucocitos/µl, con un predominio de neutrófilos. La concentración de glucosa del LCR es normal o baja, y la de proteínas está elevada. En los pacientes con LCR purulento, pero una tinción de Gram negativa, es importante examinar un preparado en fresco del LCR en busca de trofozoítos amebianos. Los trofozoítos de *Naegleria* suelen destruirse por el procedimiento de fijación para la tinción de Gram y pueden pasarse por alto si no se ven en el preparado en fresco. Se han observado trofozoítos móviles en 14 de 16 pacientes con MAP en los que se realizó un preparado en fresco del LCR[1].

El diagnóstico serológico de la MAP tiene una utilidad limitada en el ámbito clínico, ya que la mayoría de los pacientes con esta afección fallece poco después de la infección, con lo que queda muy poco tiempo para que se monte una respuesta inmunitaria detectable. No obstante, se detectó una respuesta de anticuerpos específica frente a *N. fowleri* en un paciente californiano que se recuperó de dicha enfermedad. Además, el suero recolectado a partir de varios individuos con antecedentes de natación amplios en lagos de agua dulce, tanto en el sur de Estados Unidos como en California, presentaba anticuerpos detectables frente a *N. fowleri.* No está claro si estos anticuerpos tienen actividad protectora. Otros instrumentos diagnósticos más recientes para las infecciones por *Naegleria* son los métodos moleculares como los anticuerpos monoclonales y la PCR para la detección de microorganismos en el LCR, el análisis del perfil de isoenzimas a partir de cepas aisladas en la clínica, microorganismos cultivados y sondas de ADN[1]. Recientemente se ha desarrollado una PCR anidada que parece ser sumamente sensible y que puede lograr un diagnóstico clínico con más rapidez[70].

ACANTHAMOEBA

Antiguamente, la EAG secundaria a *Acanthamoeba* a menudo sólo se diagnosticaba en la autopsia. La biopsia cerebral es la estrategia diagnóstica más fiable, ya que el género *Acanthamoeba* rara vez se ha aislado del LCR o se ha visto en una preparación en fresco[33,71]. La exposición a *Acanthamoeba* da lugar a anticuerpos séricos detectables, pero se desconoce si se logra una inmunidad protectora. Los estudios serológicos no suelen ser eficaces para el diagnóstico, pero en estudios previos se ha demostrado que existen anticuerpos contra *Acanthamoeba* en el suero de personas sin síntomas de la enfermedad y en los pacientes que han desarrollado EAG, infecciones cutáneas o ambas[28,29].

Las técnicas de neuroimagen muestran por lo general varias lesiones ocupantes de espacio en el cerebro, con o sin refuerzo[1,19,72]. El diagnóstico diferencial en estos pacientes es amplio y abarca a toxoplasmosis, linfoma primario del SNC, tuberculosis, neurocisticercosis, nocardiosis, aspergilosis, abscesos cerebrales bacterianos y EAG secundaria a *Balamuthia.* Desde el punto de vista radiológico, estas entidades no pueden distinguirse con fiabilidad y es preciso teñir el tejido con anticuerpos específicos de *Acanthamoeba* para lograr un diagnóstico definitivo. Al haber lesiones en masas, la punción lumbar está contraindicada por el riesgo de herniación. En los casos en los que se ha hecho, los resultados del LCR no han sido diagnósticos y se han observado elevaciones intermedias del recuento de leucocitos, elevación de las proteínas y disminución de los valores de glucosa[1,19]. Se han mencionado algunos casos de EAG con preparados en fresco positivos para *Acanthamoeba,* por lo que se recomienda hacer un preparado en fresco del LCR en caso de realizar una punción lumbar.

Las infecciones cutáneas por *Acanthamoeba* suelen estar presentes en los pacientes con EAG. Así pues, deberían biopsiarse los nódulos o las úlceras cutáneas en busca de *Acanthamoeba* en los pacientes con riesgo de EAG. La *Acanthamoeba* se ha cultivado con éxito a partir de muestras de biopsia cerebral y cutánea. Se han demostrado cepas de *Acanthamoeba* mediante PCR del tejido cerebral, incluido el tejido fijado en formaldehído o embebido en parafina[32,72].

El tratamiento satisfactorio de la QA depende de un diagnóstico y un tratamiento precoces. El diagnóstico se basa en una sospecha clínica alta y en la demostración de *Acanthamoeba* en los raspados corneales o en las muestras de biopsia mediante examen histopatológico, cultivo o mecanismos moleculares como la PCR o las sondas de ADN[3,4,73]. Los raspados corneales iniciales, las tinciones de Gram y los cultivos pueden conducir a error, ya que muchos casos de QA se asocian a una infección simultánea con *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus,* estreptococo β-hemolítico o *Propionibacterium.* El cultivo de las lentillas y de la solución salina de limpieza de las mismas ha proporcionado resultados de *Acanthamoeba*[3,4]. Los raspados corneales deben examinarse en un preparado en fresco para la búsqueda de trofozoítos móviles. Los fijadores de pulverización pueden preservar la morfología de los trofozoítos antes de que se reseque por la acción del aire[74]. Los quistes y los trofozoítos pueden visualizarse con diferentes tinciones, como hematoxilina-eosina, Wright, Giemsa, ácido peryódico de Schiff, calcoflúor blanco y acridina naranja[3,4]. Recientemente se ha utilizado in vivo el microscopio confocal para visualizar los quistes y diagnosticar la QA[3].

BALAMUTHIA Y SAPPINIA

Al igual que *Acanthamoeba,* la EAG por *Balamuthia* suele diagnosticarse en la autopsia y varios casos publicados de *B. mandrillaris* habían sido inicialmente adscritos a *Acanthamoeba* por la dificultad para

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

distinguir estos microorganismos desde el punto de vista morfológico. Dada la falta de hallazgos clínicos o de laboratorio específicos de la EAG por *Balamuthia,* es preciso teñir el tejido con anticuerpos específicos para *Balamuthia* para establecer un diagnóstico definitivo[2]. En las muestras de biopsia cerebral de los pacientes con infección por *B. mandrillaris* se han identificado tanto quistes como trofozoítos del microorganismo. El aislamiento de *B. mandrillaris* del LCR sólo se ha mencionado una vez; no obstante, en los pacientes en los que se sospecha EAG debe realizarse un preparado en fresco del LCR en caso de que se practique una punción lumbar[75]. Los hallazgos del LCR se parecen a los de las infecciones por *Acanthamoeba* y consisten en pleocitosis mononuclear (10-500 células), hipoglucorraquia moderada y elevación del valor de las proteínas, aunque estos valores pueden superar los 1.000 mg/dl[2]. En las pruebas de neuroimagen se observan los mismos hallazgos que en la EAG por *Acanthamoeba*[2]. En un artículo reciente se sugiere la posibilidad de llegar a un diagnóstico serológico, pero este método no se ha confirmado con estudios prospectivos[41,76]. La PCR para *Balamuthia* es un medio diagnóstico en fase de desarrollo[41,77].

La PCR en tiempo real, basada en el ARN 18s, se desarrolló recientemente como medio para identificar la infección por *Sappinia*[43b]. El diagnóstico de la infección por *Sappinia* combina la PCR con la identificación de los trofozoítos con sus rasgos característicos (v. fig. 274-7); pruebas negativas para *Naegleria, Acanthamoeba* y *Balamuthia*, y una evolución clínica compatible con una encefalitis aguda[5].

Recientemente se ha desarrollado un análisis de PCR múltiple en tiempo real que detecta simultáneamente *N. fowleri,* el género *Acanthamoeba* y *Balamuthia*. Este análisis va dirigido al gen del ARN 18s y parece tener especificidad y sensibilidad[78]. La PCR en tiempo real para *Sappinia* se ha añadido a este análisis triple[43]. Así pues, este estudio basado en la PCR identificaría a cualquiera de estos microorganismos en los pacientes con sospecha de padecer una afectación del SNC por una ameba de vida libre[43b,78].

Tratamiento

NAEGLERIA

Todavía no se ha definido por completo el tratamiento para la MAP y pocos pacientes han sobrevivido a este proceso patológico[1,79]. En el texto siguiente se revisan las opciones terapéuticas.

Pruebas clínicas

Los productos relacionados con la amfotericina B parecen ser la piedra angular del tratamiento de la MAP por *Naegleria*. Muchos de los pacientes que han sobrevivido a una MAP recibieron dosis altas de amfotericina B por vía sistémica e intratecal[1,79]. Otros fármacos utilizados en pacientes que se han recuperado de una MAP son miconazol, fluconazol, rifampicina y sulfisoxazol por vía sistémica e intratecal[1,79].

Modelos animales y análisis in vitro

En un artículo reciente se demostraba que la azitromicina poseía actividad frente a *N. fowleri* en un modelo de ratón con encefalitis amebiana primaria[80]. Los autores refieren que la azitromicina tenía menos actividad contra *N. fowleri* in vitro, pero sin embargo protegía al 100% de los ratones del modelo de MAP; otros macrólidos parecen menos eficaces. En otro artículo se describe la actividad sinérgica de azitromicina más amfotericina, tanto in vitro como en un modelo de ratón[81]. Los derivados de artemesinina fueron investigados en un modelo animal, pero todos ellos eran inferiores a la amfotericina B[82]. Se ha intentado en animales la inmunoterapia pasiva, y la administración intratecal de suero immune o anticuerpos monoclonales anti-*Naegleria* prolongaba la supervivencia de los ratones a los que se inoculaba *N. fowleri*[83] dentro de las cisternas. Los estudios in vitro sugieren que tanto miltefosina como voriconazol pueden tener buena actividad contra *N. fowleri*[84]. Las fenotiazinas (clorpromazina y trifluoperazina) también han demostrado efectos inhibidores sobre *N. fowleri* in vitro[79].

Recomendaciones

Los pacientes con sospecha de MAP deberían recibir una dosis alta de amfotericina intravenosa como parte del régimen antimicrobiano empírico; la amfotericina intratecal puede desempeñar un papel adicional en los casos con sospecha o confirmación de la infección. En ausencia de estudios clínicos que guíen las decisiones terapéuticas para esta infección rápidamente mortal, parece justificada la administración de un tratamiento antimicrobiano combinado, dado que la mayoría de los supervivientes recibieron un tratamiento multifarmacológico. También debería considerarse la posibilidad de añadir azoles, rifampicina u otros antimicrobianos. Todavía está por determinar el papel de fármacos más novedosos (p. ej., azitromicina, miltefosina, voriconazol) como parte de los regímenes de combinación en el tratamiento de la MAP.

EAG Y ENFERMEDAD DISEMINADA POR *ACANTHAMOEBA*

Los datos relativos al tratamiento de la EAG por *Acanthamoeba* son limitados. La mayoría de los casos se diagnosticaron post mórtem y dicho diagnóstico ha precedido generalmente a la muerte en cuestión de pocos días, dificultando la evaluación del tratamiento.

Pruebas clínicas

Entre los casos de pacientes con EAG y enfermedad diseminada por *Acanthamoeba* tratados satisfactoriamente, todos, salvo dos, recibieron una combinación de antimicrobianos. Estos regímenes constaban de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX), flucitosina, y sulfadiazina[79]; penicilina G y cloramfenicol[79]; sulfadiazina, pirimetamina y fluconazol[79]; pentamidina, levofloxacino, amfotericina B, flucitosina, rifampicina e itraconazol[79]; pentamidina, flucitosina, itraconazol, clorhexidina tópica y ketoconazol[79]; pentamidina intravenosa e itraconazol oral[31]; fluconazol, sulfadiazina y exéresis quirúrgica[31]; ketoconazol, rifampicina y TMP/SMX[33]; TMP/SMX, rifampicina y exéresis quirúrgica[85]; y miltefosina oral y tópica con amikacina intratecal y sistémica[86]. Los dos casos tratados satisfactoriamente en los que se usó un solo antimicrobiano recibieron sulfametazina o TMP/SMX[79,87]. En un paciente con *Acanthamoeba* diseminada y SIDA, la instauración del tratamiento antirretroviral de gran actividad pareció ser un componente crítico de la supervivencia del paciente, aparte del tratamiento con itraconazol, flucitosina, rifampicina y clorhexidina tópica[64].

Modelos animales y análisis in vitro

En los ratones, las infecciones por *Acanthamoeba* pueden tratarse con sulfadiazina, rifampicina y flucitosina; sin embargo, para ello es necesario instaurar el tratamiento antes o en las primeras 24 horas de la infección, lo cual es un escenario clínico poco probable[27]. En general, los derivados de diamidina (como pentamidina) son los que tienen la máxima actividad contra *Acanthamoeba.* Otros fármacos con actividad in vitro son ketoconazol, miconazol, paromomicina, polimixina, sulfadiazina, TMP/SMX, azitromicina, neomicina, flucitosina y, en menor medida, amfotericina B[27,53]. Datos in vitro recientes sugieren que tanto miltefosina como voriconazol pueden tener buena actividad contra el género *Acanthamoeba*[84].

Recomendaciones

La piedra angular del tratamiento satisfactorio parece ser el diagnóstico precoz y el tratamiento multifarmacológico. Basándose en la experiencia obtenida con los pacientes tratados satisfactoriamente, los regímenes combinados deberían constar de pentamidina, un azol, una sulfamida y posiblemente flucitosina. Sin embargo, dada la amplia gama de regímenes satisfactorios previamente descritos, es difícil determinar el régimen definitivo o empírico más eficaz. Como en la actualidad es posible comprobar la sensibilidad farmacológica in vitro de las cepas aisladas en clínica, esta prueba sirve de guía para el tratamiento definitivo[86,88].

QUERATITIS POR *ACANTHAMOEBA*

El tratamiento de la QA ha sido notablemente más satisfactorio que el de la EAG o la MAP, con tasas de éxito en torno al 75-84%[4,37]. Para que el tratamiento sea satisfactorio se necesita un diagnóstico precoz y una estrategia médica intensiva, aunque en ocasiones se necesita desbridamiento quirúrgico y trasplante de córnea. La identificación del patrón dendriforme del epitelio corneal, el primer signo de QA en ser reconocido, debe seguirse inmediatamente de la instauración de una terapia médica antiamebiana[3,4]. Se dispone de pruebas de sensibilidad in vitro para el género *Acanthamoeba* que pueden ser de gran ayuda para guiar el tratamiento; sin embargo, hay informes de una correlación

escasa entre las sensibilidades farmacológicas in vitro y la respuesta in vivo de los pacientes con QA[89].

Los antisépticos catiónicos tópicos como clorhexidina (0,02%) y polihexametilenbiguanida (PHMB, 0,02%) son eficaces contra los trofozoítos y los quistes y se han convertido en la piedra angular del tratamiento para la QA[3,4]. Es frecuente usar la clorhexidina o el PHMB con diamidina-propamidina o hexamidina, pero ninguna de estas dos últimas medicaciones está disponible en Estados Unidos. En Francia se ha utilizado una monoterapia con hexamidina[4]. Otros fármacos que se han usado conjuntamente con clorhexidina o PHMB son ketoconazol, itraconazol o voriconazol oral e imidazoles tópicos (1%)[4]. La miltefosina posee una actividad excelente contra los trofozoítos y es parcialmente activa contra los quistes[84], pero su aplicación junto a antisépticos catiónicos sigue investigándose[4]. El isetionato de propamidina ha dado lugar a una queratopatía epitelial reversible tras un tratamiento prolongado que puede confundirse con una QA recurrente[90].

El uso de corticoides en la QA es controvertido. Se sabe de la aparición de una queratopatía cristalina secundaria a estreptococo viridans tras un tratamiento tópico con corticoides en dos pacientes con QA[91]. En modelos animales y en estudios in vitro se ha comprobado que la enfermedad empeora cuando se aplican corticoides. Sin embargo, en estudios recientes no se evidenció riesgo de fracaso terapéutico en los pacientes tratados con corticoides como complemento al tratamiento y mejoraba la supervivencia del injerto en los pacientes sin inflamación en el momento de colocarlo[4,92].

Recomendaciones

La clorhexidina o el PHMB por vía tópica, con o sin la administración simultánea de diamidina u otro fármaco, debería aplicarse cada hora durante los primeros días. A continuación se va ajustando el tratamiento en función de la respuesta clínica. El tratamiento médico puede fracasar o precisar de terapia quirúrgica complementaria[3,4]. No se debería usar neomicina, ya que es ineficaz contra los quistes, los datos relativos a su eficacia son limitados y puede ocasionar hipersensibilidad[4,89].

BALAMUTHIA

El tratamiento para las infecciones por *B. mandrillaris* no está bien definido. Las infecciones sistémicas se asocian a una tasa de mortalidad elevada.

Pruebas clínicas

En Estados Unidos se han publicado los casos de cuatro supervivientes. Tres de ellos fueron tratados con flucitosina, pentamidina, fluconazol, sulfadiazina y un macrólido (azitromicina o claritromicina); se desconoce el régimen terapéutico del cuarto paciente[41]. En ellos se estableció el diagnóstico en el momento oportuno, lo que resalta la importancia del elevado índice de sospecha y de la aplicación de medidas diagnósticas adecuadas para tratar la infección. En Perú han sobrevivido tres pacientes con balamutiasis, de los que uno (sin afectación del SNC) no recibió tratamiento, pero los otros dos se sometieron a un tratamiento prolongado con albendazol e itraconazol, y en uno de ellos se practicó un desbridamiento quirúrgico de la afectación cutánea[1,41].

Análisis in vitro

Pentamidina, azitromicina y claritromicina parecen tener cierta actividad, aunque claritromicina[93,94] parece amebastático. En el mismo estudio, fluconazol y ketoconazol eran inhibidores poco intensos del crecimiento de *Balamuthia,* amfotericina B era marginal y TMP/SMX tenía un efecto mínimo[93]. Datos in vitro recientes sugieren que miltefosina puede inhibir a *Balamuthia,* pero voriconazol prácticamente carecía de efecto sobre este microorganismo[84].

Recomendaciones

La piedra angular de los regímenes satisfactorios es la terapia multifarmacológica, como se evidencia por lo anterior, pero dado el gran número de combinaciones existentes, resulta difícil determinar cuál es el régimen más eficaz. El diagnóstico y el tratamiento precoz parecen ser esenciales, ya que la diseminación por *Balamuthia* hasta el SNC comporta un pronóstico sumamente infausto.

SAPPINIA

El único paciente con infección por *Sappinia* fue tratado con azitromicina, pentamidina, itraconazol y flucitosina y sobrevivió[5].

Prevención

Dada la naturaleza ubicua de *Acanthamoeba* y *B. mandrillaris,* los esfuerzos en la prevención primaria probablemente resultarán difíciles. La MAP es tan infrecuente que la vigilancia activa de *N. fowleri* en piscinas públicas probablemente no esté justificada como medida de salud pública. Sin embargo, una única fuente de infección, como podría ser el caso de una piscina pública, puede desencadenar un brote de MAP. De este modo, como los casos de MAP aparecen agrupados y asociados a exposiciones ambientales[8,23], los organismos sanitarios deberían considerar el cierre de los lagos, ríos o arroyos para el baño. Recientemente se ha implicado a un abastecimiento de agua doméstica como fuente de *N. fowleri* en Arizona[24] y se están adoptando medidas nuevas para el tratamiento del agua para eliminar a las amebas de vida libre[95]. *N. fowleri* es sensible al cloro y puede controlarse en las piscinas mediante una cloración adecuada.

La QA asociada a las lentillas suele ser evitable. No deberían llevarse las lentillas al bañarse o ducharse, debería emplearse una solución de limpieza nueva cada noche, deberían evitarse las soluciones salinas de fabricación casera, los estuches de las lentillas deberían secarse al aire todos los días y debería evitarse una ortoqueratología. Algunos autores aconsejan utilizar lentillas diarias desechables, así como desechar los estuches de las lentillas al cabo de tres meses, o colocarlos en hornos microondas a alta potencia durante 3 minutos. Finalmente, se necesitan soluciones desinfectantes comercializadas que sean específicamente eficaces contra *Acanthamoeba*[3,4,37,38].

Recursos

En Estados Unidos dos laboratorios de referencia realizan en la actualidad pruebas diagnósticas para amebas de vida libre: uno en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (que comprueba la presencia de todas las amebas de vida libre) y el otro en el California Department of Public Health (que únicamente comprueba la presencia de *Balamuthia*). Los contactos para las pruebas, así como para asesoramiento acerca de los casos son Govinda S. Visvesvara, Ph.D (Division of Parasitic Diseases [DPD], CDC, Atlanta, GA) en el teléfono: 770-488-4417 y e-mail: *gsv1@cdc.gov*. Contacto alternativo en DPD/CDC: teléfono: 770-488-7775 (horas de oficina); 770-488-7100 (emergencias fuera del horario habitual); e-mail: *parasites@cdc.gov*. California Department of Public Health contact: Carol Glaser, Chief, Viral & Rickettsial Disease Laboratory, California Department of Public Health, teléfono: 510-307-8613.

BIBLIOGRAFÍA

1. Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba* spp, *Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri*, and *Sappinia diploidea*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;50:1-26.
2. Matin A, Siddiqui R, Jayasekera S, et al. Increasing importance of *Balamuthia mandrillaris*. *Clin Micro Rev*. 2008;21:435-448.
3. Hammersmith KM. Diagnosis and management of *Acanthamoeba* keratitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17:327-331.
4. Chong EM, Dana MR. *Acanthamoeba* keratitis. *Int Ophthal Clin*. 2007;47:33-46.
5. Gelman BB, Rauf SJ, Nader R, et al. Amoebic encephalitis due to Sappinia diploidea. *JAMA*. 2001;285:2450-2451.
6. Dunand VA, Hammer SM, Rossi R, et al. Parasitic sinusitis and otitis in patients infected with human immunodeficiency virus: Report of five cases and review. *Clin Infect Dis*. 1997;25:267-272.
7. Selby DM, Chandra RS, Rakusan TA, et al. Amebic osteomyelitis in a child with acquired immunodeficiency syndrome: A case report. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1998;18:89-95.
8. Fowler M, Carter RF. Acute pyogenic meningitis probably due to Acanthamoeba sp: A preliminary report. *Br Med J*. 1965;5464:740-742.
9. Schuster FL. Cultivation of pathogenic and opportunistic free-living amebas. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:342-354.
10. Booton GC, Visvesvara GS, Byers TJ, et al. Identification and distribution of *Acanthamoeba* species genotypes associated with nonkeratitis infections. *J Clin Micro* 43:1689-1693.
11. Gordon SM, Steinberg JP, DuPuis MH, et al. Culture and isolation of *Acanthamoeba* species and leptomyxid amebas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

from patients with amebic meningoencephalitis, including two patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1992;15:1024-1030.
12. Visvesvara GS, Martinez AJ, Schuster FL, et al. Leptomyxid ameba, a new agent of amebic meningoencephalitis in humans and animals. *J Clin Microbiol.* 1990;28:2750-2756.
13. Goodfellow L, Belcher J, Page F. A light and electron microscopical study of *Sappinia diploidea,* a sexual amoeba. *Protistologica.* 1974:207-21619 74. Xfas.
14. John DT. Primary amebic meningoencephalitis and the biology of *Naegleria fowleri*. *Annu Rev Microbiol*. 1982;36: 101-123.
15. Wellings FM, Amuso PT, Chang SL, et al. Isolation and identification of pathogenic *Naegleria* from Florida lakes. *Appl Environ Microbiol*. 1977;34:661-667.
16. Rojas-Hernández S, Jarillo-Luna A, Rodríguez-Monroy M, et al. Immunohistochemical Characterization of the Initial Stages of Naegleria Fowleri Meningoencephalitis in Mice. *Parasitol Res*. 2004;94:31-36.
17. Warhurst DC, Carman JA, Mann PG. Survival of *Naegleria fowleri* cysts at 4 degrees C for eight months with retention of virulence. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1980;74:832.
18. Marciano-Cabral F, Cline ML, Bradley SG. Specificity of antibodies from human sera for *Naegleria* species. *J Clin Microbiol*. 1987;25:692-697.
19. Martinez AJ. *Free-Living Amebas: Natural History, Prevention, Diagnosis, Pathology and Treatment of Disease.* Boca Raton, FL: CRC Press; 1985.
20. Lawande RV, John I, Dobbs RH, et al. A case of primary amebic meningoencephalitis in Zaria. *Nigeria. Am J Clin Pathol*. 1979;71:591-594.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Primary Amebic Meningoencephalitis—Arizona, Florida, and Texas, 2007. *MMWR*. 2008;57:573-577.
22. Okuda DT, Coons S. *Naegleria fowleri* meningoencephalitis. *Neurology*. 2003;61:E1.
23. Schuster FL, Visvesvara GS. Free-living amoebae as opportunistic and non-opportunistic pathogens of humans and animals. *Int J Parasitol*. 2004;34:1001-1027.
24. Blackburn BG, Craun GF, Yoder JS, et al. Surveillance For Waterborne-Disease Outbreaks Associated With Drinking Water-United States, 2001-2002. *MMWR*. 2004;53(SS-8):23-46.
25. Marciano-Cabral F, MacLean R, Mensah A, et al. Identification of Naegleria fowleri in domestic water sources by nested PCR. *Appl Environ Microbiol*. 2003;69:5864-5869.
26. Blair B, Sarkar P, Bright KR, et al. *Naegleria fowleri* in well water. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1499-1501.
27. Marciano-Cabral F, Cabral G. *Acanthamoeba* sp as agents of disease in humans. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:273-307.
28. Cerva L. *Acanthamoeba culbertsoni* and *Naegleria fowleri:* Occurrence of antibodies in man. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* 1989;33:99-103.
29. Chappell CJ, Wright JA, Coletta M, et al. Standardized method of measuring *Acanthamoeba* antibodies in sera from healthy human subjects. *Clin Diag Lab Immunol*. 2001;8(4):724-730.
30. Sison JP, Kemper CA, Loveless M, et al. Disseminated *Acanthamoeba* infection in patients with AIDS: Case reports and review. *Clin Infect Dis*. 1995;20:1207-1216.
31. Walia R, Montoya JG, Visvesvera GS, et al. A case of successful treatment of cutaneous *Acanthamoeba* infection in a lung transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2006;9:51-54.
32. Meersseman W, Lagrou K, Sciot R, et al. Rapidly fatal *Acanthamoeba* encephalitis and treatment of cryoglobulinemia. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:469-471.
33. Singhal T, Bajpai A, Kalra V, et al. Successful treatment of *Acanthamoeba* meningitis with combinations oral antibiotics. *Pediatric Infect Dis.* 2001;20:623-627.
34. Steinberg JP, Galindo RL, Kraus ES, et al. Disseminated acanthamebiasis in a renal transplant recipient with osteomyelitis and cutaneous lesions: Case report and literature review. *Clin Infect Dis*. 2002;35:e43-49.
35. Slater CA, Sickel JZ, Visvesvara GS, et al. Brief report: Successful treatment of disseminated *Acanthamoeba* infection in an immunocompromised patient. *N Engl J Med.* 1994;331:85-87.
36. Stehr-Green JK, Bailey TM, Brandt FH, et al. *Acanthamoeba* keratitis in soft contact lens wearers. A case-control study. *JAMA*. 1987;258:57-60.
37. Centers for Disease Control and Prevention. *Acanthamoeba* keratitis—multiple states, 2005-2007. *MMWR*. 2007;56: 532-534.
38. Patel A, Hammersmith K. Contact lens-related microbial keratitis: recent outbreaks. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19: 302-306.
39. John DT, Howard MJ. Seasonal distribution of pathogenic free-living amebae in Oklahoma waters. *Parasitol Res*. 1995;81:193-201.
40. Schuster FL, Dunnebacke TH, Booton GC, et al. Environmental isolation of *Balamuthia mandrillaris* associated with a case of amebic encephalitis. *J Clin Microbiol.* 2003;41: 3175-3180.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Balamuthia amebic encephalitis—California, 1999-2007. *MMWR*. 2008;57: 768-771.
42. Schuster FL, Glaser C, Honarmand S, et al. *Balamuthia* amebic encephalitis risk, Hispanic Americans. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1510-1512.
43. Hartmann M, Nagler K. Copulation bei Ameoba diploidea mit Selbstsamdigbleiben der Gametenkerne wahrend des ganzen lebenscyclus. *Sitz-Ber der Ges naturf Freunde Berlin*. 1908;5:112-125.
43b. Qvarnstrom Y, da Silva AJ, Schuster FL, et al. Molecular confirmation of *Sappinia pedata* as a causative agent of amoebic encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2009;199:1139-1142.
44. Martinez J, Duma RJ, Nelson EC, et al. Experimental *Naegleria* meningoencephalitis in mice. Penetration of the olfactory mucosal epithelium by *Naegleria* and pathologic changes produced: A light and electron microscope study. *Lab Invest*. 1973;29:121-133.
45. Jaroli KL, McCosh JK, Howard MJ. The role of blood vessels and lungs in the dissemination of *Naegleria fowleri* following intranasal inoculation in mice. *Folia Parasitol (Praha).* 2002;49:183-188.
46. Loschiavo F, Ventura-Spagnolo T, Sessa E, et al. Acute primary meningoencephalitis from entamoeba *Naegleria fowleri*. Report of a clinical case with a favourable outcome. *Acta Neurol (Napoli).* 1993;15:333-340.
47. Markowitz SM, Martinez AJ, Duma RJ, et al. Myocarditis associated with primary amebic (*Naegleria*) meningoencephalitis. *Am J Clin Pathol*. 1974;62:619-628.
48. Aldape K, Huizinga H, Bouvier J, et al. *Naegleria fowleri:* Characterization of a secreted histolytic cysteine protease. *Exp Parasitol*. 1994;78:230-241.
49. Jeong SR, Lee SC, Song KJ, et al. Expression of the nfa1 gene cloned from pathogenic *Naegleria fowleri* in nonpathogenic *N. gruberi* enhances cytotoxicity against CHO target cells in vitro. *Infect Immun*. 2005;73:4098-41052005. Jul(7).
50. Lee YJ, Kim JH, Jeong SR, et al. Production of Nfa1-specific monoclonal antibodies that influences the in vitro cytotoxicity of *Naegleria fowleri* trophozoites on microglial cells. *Parasitol Res*. 2007;101:1191-1196.
51. Guarner J, Bartlett J, Shieh W-J, et al. Histopathologic spectrum and immunohistochemical diagnosis of amebic meningoencephalitis. *Modern Path*. 2007;20:1230-1237.
52. Anderlini P, Przepiorka D, Luna M, et al. *Acanthamoeba* meningoencephalitis after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1994;14:459-461.
53. Auran JD, Starr MB, Jakobiec FA. *Acanthamoeba* keratitis. A review of the literature. *Cornea*. 1987;6:2-26.
54. Baum J. In: Case records of the Massachusetts General Hospital Case 10-1985. *N Engl J Med* 1985;312:634-641.
55. Clarke DW, Niederkorn JY. The pathophysiology of *Acanthamoeba* keratitis. *Trends Parasitol.* 2006;22(4):175-180.
56. Clarke DW, Niederkorn JY. The immunobiology of *Acanthamoeba* keratitis. *Microbes and Infection*. 2006;8 (5):1400-1405.
57. Horn M, Wagner M. Bacterial endosymbionts of free-living amoebae. *J Eukaryot Microbiol.* 2004;51:509-514.
58. Hammer BK, Swanson MS. *Legionella pneumophila* pathogenesis: a fateful journey from amoebae to macrophages. *Ann Rev Micro*. 2000;54:567-613.
59. Janitschke K, Martinez AJ, Visvesvara GS, et al. Animal model *Balamuthia mandrillaris* CNS infection: contrast and comparison in immunodeficient and immunocompetent mice: A murine model of "granulomatous" amebic encephalitis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55:815-821.
60. Kiderlen AF, Laube U, Radam E, et al. Oral infection of immunocompetent and immunodeficient mice with *Balamuthia mandrillaris* amebae. *Parasitol Res*. 2007;100:775-782.
61. Viriyavejakul P, Rochanawutanon M, Sirinavin S. *Naegleria* meningomyeloencephalitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Hlth*. 1997;28:237-240.
62. De Jonckheere JF, Brown S. Primary amebic meningoencephalitis in a patient with AIDS—Unusual protozoological findings. *Clin Infect Dis*. 1997;25:943-944.
63. Martinez AJ. Is Acanthamoeba encephalitis an opportunistic infection? *Neurology*. 1980;30:567-574.
64. Carter W, Gompf S, Toney J, et al. Disseminated *Acanthamoeba* sinusitis in a patient with AIDS: a possible role for early antiretroviral therapy. *AIDS Reader*. 2004;14:41-49.
65. Helton J, Loveless M, White CR Jr. Cutaneous *Acanthamoeba* infection associated with leukocytoclastic vasculitis in an AIDS patient. *Am J Dermatopathol*. 1993;15:146-149.
66. Thamprasert K, Khunamornpong S, Morakote N. *Acanthamoeba* infection of peptic ulcer. *Ann Trop Med Parasitol*. 1993;87:403-405.
67. Bravo F, Sanchez MR. New and re-emerging cutaneous infectious diseases in Latin America an other geographic areas. *Derm Clin*. 2003;21:655-668.
68. Kidney DD, Kim SH. CNS infections with free-living amebas: neuroimaging findings. *Am J Roentgenol*. 1998;17:809-812.
69. Singh P, Kochhar R, Vashita RK, et al. Amebic meningoencephalitis: spectrum of imaging findings. *Am J Neuroradiol*. 2006;27:1217-1221.
70. Reveiller FL, Cabanes PA, Marciano-Cabral F. Development of a nested PCR assay to detect the pathogenic free-living amoeba *Naegleria fowleri. Parasitol Res*. 2002;88:443-450.
71. Petry F, Torzewski M, Bohl J, et al. Early diagnosis of *Acanthamoeba* infection during routine cytological examination of cerebrospinal fluid. *J Clin Micro*. 2006;44:1903-1904.
72. Shirwadkar CG, Samant R, Sankhe M, et al. *Acanthamoeba* encephalitis in patient with systemic lupus. *India. Emerg Infect Dis*. 2006;12:984-986.
73. Lai S, Asgari M, Henney HR Jr. Non-radioactive DNA probe and polymerase chain reaction procedures for the specific detection of *Acanthamoeba*. *Mol Cell Probes*. 1994;8:81-89.
74. Wright P, Warhurst D, Jones BR. *Acanthamoeba* keratitis successfully treated medically. *Br J Ophthalmol*. 1985;69: 778-782.
75. Jayasekera S, Sissons J, Tucker J, et al. Postmortem culture of *Balamuthia mandrillaris* from the brain and cerebrospinal fluid of a case of granulomatous amoebic meningoencephalitis, using human brain microvascular epithelial cells. *J Med Microbiol*. 2004;53:1007-1012.
76. Schuster FL, Yagi S, Wilkins PP, et al. *Balamuthia mandrillaris*, agent of amebic encephalitis: detection of serum antibodies and antigenic similarity of isolates by enzyme immunoassay. *J Eukaryot Micro*. 2008;55:313-320.
77. Yagi S, Booton GC, Visvesvara GS, et al. Detection of *Balamuthia* mitochondrial 16S rRNA gene DNA in clinical specimen by PCR. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3192-3197.
78. Qvarnstrom Y, Visvesvara GS, Sriram R, et al. Multiplex Real-time PCR assay for simultaneous detection of *Acanthamoeba* spp, *Balamuthia mandrillaris,* and *Naegleria fowleri. J Clin Microbiol*. 2006;44(10):3589-3595.
79. Schuster FL, Visvesvara GS. Opportunistic amoebae: challenges in prophylaxis and treatment. *Drug Resist Updates*. 2004;7:41-51.
80. Goswick SM, Brenner GM. Activities of azithromycin and amphotericin B against *Naegleria fowleri* in vitro and in a mouse model of primary amebic meningoencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:524-528.
81. Soltow SM, Brenner GM. Synergistic activities of azithromycin and amphotericin B against Naegleria fowleri in vitro and in a mouse model of primary amebic meningoencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:23-27.
82. Gupta S, Ghosh PK, Dutta GP, et al. In vivo study of artemisinin and its derivatives against primary amebic meningoencephalitis caused by *Naegleria fowleri. J Parasitol*. 1995;81: 1012-1013.
83. Lallinger GJ, Reiner SL, Cooke DW, et al. Efficacy of immune therapy in early experimental *Naegleria fowleri* meningitis. *Infect Immun*. 1987;55:1289-1293.
84. Schuster FL, Guglielmo BJ, Visvesvara GS. In-vitro activity of miltefosine and voriconazole on clinical isolates of free living amebas: *Balamuthia, Acanthamoeba* spp., and *Naegleria fowleri. J Eukaryot Microbiol*. 2006;53:121-126.
85. Fung KT, Dhillon AP, McLaughlin JE, et al. Cure of *Acanthamoeba* cerebral abscess in a liver transplant patient. *Liver Transplantation*. 2008;14:308-312.
86. Walochnik J, Aichelburg A, Assadian O, et al. Granulomatous amebic encephalitis caused by *Acanthamoeba* of genotype T2 in human immunodeficiency virus-negative patient. *J Clin Microbiol*. 2008;46:338-340.
87. Sharma PP, Gupta P, Murali MV, et al. Primary amebic meningoencephalitis caused by *Acanthamoeba* successfully treated with cotrimoxazole. *Indian Pediatr*. 1993;30:1219-1222.
88. McBride J, Ingram PR, Henriquez FL, et al. Development of colorimetric microtiter plate assay for assessment of antimicrobials against *Acanthamoeba. J Clin Microbiol*. 2005;43:629-634.
89. Perez-Santonja JJ, Kilvington S, Hughes R, et al. Persistently culture positive *Acanthamoeba* keratitis: In vivo resistance and in vitro sensitivity. *Ophthalmology*. 2003;110:1593-1600.
90. Johns KJ, Head WS, O'Day DM. Corneal toxicity of propamidine. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:68-69.
91. Davis RM, Schroeder RP, Rowsey JJ, et al. *Acanthamoeba* keratitis and infectious crystalline keratopathy. *Arch Ophthalmol*. 1987;105:1524-1527.
92. Park DH, Palay DA, Daya SM, et al. The role of topical corticosteroids in the management of *Acanthamoeba* keratitis. *Cornea*. 1997;16:277-283.
93. Schuster FL, Visvesvara GS. Axenic growth and drug sensitivity studies of *Balamuthia mandrillaris,* an agent of amebic meningoencephalitis in humans and other animals. *J Clin Microbiol*. 1996;34:385-388.
94. Schuster FL, Visvesvara GS. Efficacy of novel antimicrobials against clinical isolates of opportunistic amebas. *J Eukaryot Microbiol*. 1998;45:612-618.
95. Vernhes MC, Benichou A, Pernin P, et al. Elimination of free-living amoebae in fresh water with pulsed electric fields. *Water Res*. 2002;36:3429-3438.

275

Género *Plasmodium* (malaria)

RICK M. FAIRHURST* | THOMAS E. WELLEMS

El problema de la malaria

La malaria o paludismo constituye un problema de carácter abrumador en los países tropicales en vías de desarrollo debido a que anualmente causa alrededor de 250 millones de enfermedades febriles y varios millones de fallecimientos[1-4]. Se ha estimado que hasta el 40% de la población mundial muestra riesgo de sufrir malaria. En África Subsahariana, la mayor parte de los casos graves y de fallecimientos por malaria tiene lugar en niños menores de 5 años de edad y en mujeres embarazadas.

La introducción de cloroquina y de diclorodifenil-tricloroetano (DDT) a finales de la Segunda Guerra Mundial dio lugar a un cambio drástico en la lucha frente a la malaria. Tras la recuperación de la economía después de la guerra y la aparición de un espíritu renovado de cooperación internacional, hubo un gran optimismo respecto a la posibilidad de que estos nuevos productos permitieran eliminar la malaria; así, en 1955 la OMS inició su campaña para erradicar la enfermedad. Después se comprobó que este objetivo era demasiado optimista y en 1967 se interrumpieron los programas de fumigación con DDT que constituían uno de los aspectos clave de la campaña de erradicación. No obstante, la campaña dio lugar a muy buenos resultados en algunas localizaciones geográficas al coincidir con otros factores que también redujeron la incidencia de malaria en muchas áreas del mundo (p. ej., en Asia)[5] (fig. 275-1A).

Una excepción importante la constituyen los países de África Subsahariana, en los que la malaria sigue fuertemente arraigada. Incluso los programas más intensos de fumigación y erradicación en las áreas endémicas de esta región no permitieron eliminar la eficaz transmisión de la malaria por el mosquito *Anopheles gambiae*[6]. No obstante, la gran disponibilidad y uso de cloroquina representó una medida de refuerzo importante para la salud de los niños pequeños africanos que sufren la infección por *P. falciparum,* la especie responsable de la forma más grave de malaria. A medida que la cloroquina se distribuyó cada vez con mayor frecuencia entre los decenios de 1950 y 1970, comenzaron a disminuir las tasas de mortalidad por malaria en África, alcanzando aproximadamente la mitad de la cifra existente en las épocas anteriores a cloroquina[7]. Por desgracia, el uso masivo de cloroquina (cientos de toneladas necesarias para cientos de millones de tratamientos anuales) durante el decenio de 1980[8] dio lugar a la aparición de cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina que se propagaron por toda África. Durante los decenios de 1980 y 1990, hubo un resurgimiento de la malaria y aumentó de nuevo la tasa de mortalidad por esta enfermedad. El efecto de la resistencia frente a cloroquina fue especialmente evidente en los niños pequeños, que no poseen la inmunidad antimalaria parcialmente protectora, debido a que esta forma de inmunidad suele aparecer tras episodios repetidos de la enfermedad[9,10] (fig. 275-1B). Sin embargo, a pesar de la seguridad y el bajo coste de cloroquina, se han introducido otros fármacos de elevado precio que no son asequibles para su uso en los países en vías de desarrollo[11]. En ausencia de una vacuna efectiva, el buen resultado del tratamiento de la malaria en África depende del hecho de que los nuevos fármacos sean económicamente asequibles y de fácil distribución.

Plasmodium y su ciclo vital

Los parásitos *Plasmodium* pertenecen al grupo *Apicomplexa* de protozoos, en el que se incluyen otros patógenos como los géneros *Babesia, Toxoplasma* y *Cryptosporidium*. El grupo *Apicomplexa* se caracteriza morfológicamente por la presencia de un complejo especializado de orgánulos apicales (micronemas, roptrias y gránulos densos) implicados en la invasión de la célula huésped (v. fig. 275-4A)[12]. Hay cuatro especies de *Plasmodium* que son clasificadas como parásitos de la malaria humana: *P. falciparum, P. vivax, P. ovale* y *P. malariae.* Además, algunos parásitos de la malaria correspondientes a otros primates (p. ej., *P. knowlesi, P. cynomolgi* y *P. simium*) también pueden infectar de manera infrecuente al ser humano en condiciones naturales[13]. Así, tras el reconocimiento reciente de la elevada frecuencia de las infecciones humanas causadas por *P. knowlesi* (un patógeno natural de los macacos), se ha propuesto que este parásito es un «quinto parásito de la malaria humana», responsable de una morbilidad y una mortalidad significativas en Malasia[14,15].

En 1880, Alphonse Laveran observó por primera vez la presencia de parásitos de la malaria en una muestra de sangre humana, incluyendo la exflagelación de los microgametos que generalmente se originan en el mosquito[16]. Finalmente, se estableció que los parásitos del torrente sanguíneo se reproducen por mecanismos asexuales en el estado haploide (fig. 275-2). Durante el desarrollo eritrocitario, algunos parásitos muestran un cambio hacia formas sexuales a través de mecanismos poco conocidos: los gametocitos masculino y femenino. Éstas son las formas que ingieren los mosquitos *Anopheles* y que infectan a los mismos, tal como demostraron Ronald Ross y Battista Grassi en el decenio de 1890[17,18]. Los gametocitos se originan en los eritrocitos del intestino intermedio del mosquito en forma de gametos masculinos y femeninos que se fertilizan entre sí formando cigotos diploides que, a su vez, se diferencian hacia ovocinetos y se localizan en el interior de la pared del intestino medio del mosquito. Cada ovocineto da lugar a un ovoquiste que contiene hasta 1.000 esporozoítos que salen hacia el exterior y son transportados por la hemolinfa del insecto hasta sus glándulas salivales. Estos procesos en el mosquito requieren un período de incubación extrínseco de aproximadamente 1-2 semanas.

Los mosquitos inyectan los esporozoítos al ser humano cuando le pican. Shortt y Garnham demostraron en 1948 que los esporozoítos deben invadir en primer lugar los hepatocitos para replicarse en los mismos antes de que se puedan diferenciar hacia merozoítos capaces de iniciar el ciclo intraeritrocitario[19]. Los esporozoítos inyectados tardan típicamente varias horas en atravesar los tejidos dérmicos y en migrar a través de las barreras celulares del huésped antes de alcanzar los sistemas sanguíneo y linfático, y de ser transportados hasta el hígado[20]. Un motor molecular localizado entre la membrana plasmática del esporozoíto y un complejo doble de la membrana interna facilitan la motilidad para este trayecto, al tiempo que las proteínas de la superficie del esporozoíto relacionadas con este motor molecular proporcionan la tracción necesaria para que el parásito pueda atravesar las barreras tisulares en sus procesos de tránsito e invasión[21,22].

La invasión de los hepatocitos por parte de los esporozoítos tiene lugar a través de una serie coordinada de pasos que incluyen el contacto con la célula huésped, los acontecimientos de señal con descarga de calcio, la liberación de los ligandos y de las moléculas de procesamiento a partir de los micronemas y otros orgánulos del complejo apical del esporozoíto, y la entrada activa del esporozoíto en una vacuola parasitófora inducida en el citoplasma del hepatocito. La molécula tetraspanina CD81 del huésped es importante para la entrada de los esporozoítos en los hepatocitos[23,24]. En dos estudios recientes se ha demostrado que el receptor de la fagocitosis tipo I clase B SR-B1, un correceptor conocido con el antígeno CD81 para la invasión de los hepatocitos por parte del virus de la hepatitis C (VHC), también facilita la infección de los hepatocitos por *Plasmodium*[25,26]. Una posible función de SR-B1 es la organización de CD81 en microdominios enriquecidos con tetraspanina, que son áreas de membrana preferentes para la entrada de los esporozoítos[25]. Dado que SR-B1 es vital para la provisión de colesterol al hepatocito a través de la captación de los ésteres HDL-

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

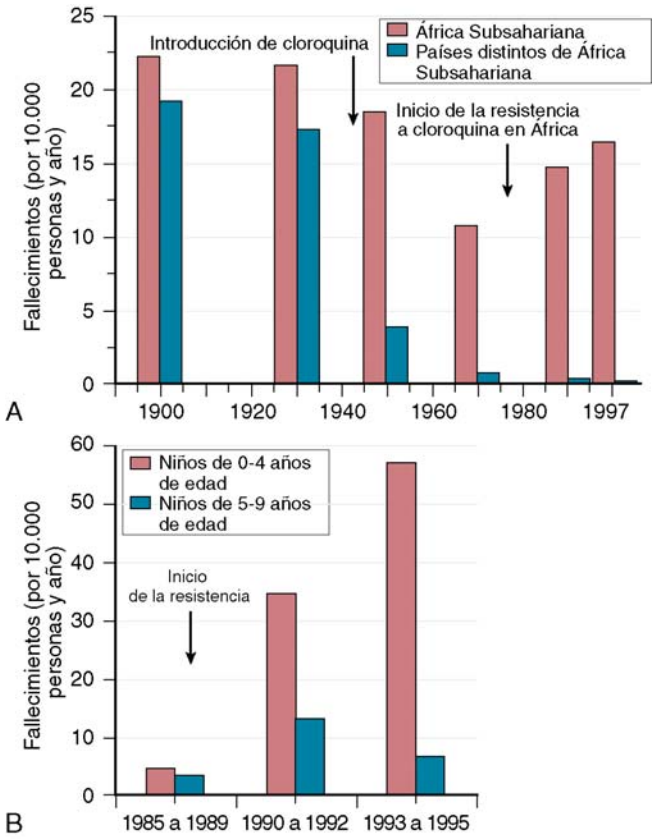


Figura 275-1 Tasas de mortalidad por malaria tras la introducción de cloroquina y evolución subsiguiente de *P. falciparum* resistente a cloroquina. A, Tasas de mortalidad por malaria en el siglo xx. Se han conseguido disminuciones espectaculares de la mortalidad en países distintos de los del África Subsahariana. Las tasas de mortalidad disminuyeron tras la introducción de cloroquina, pero volvieron a aumentar después de la aparición de resistencia frente a cloroquina en todo el continente. **B,** Aumento de la mortalidad entre los niños del poblado de Mlomp, Senegal. Se observó un aumento de la mortalidad después de que apareciera resistencia frente a cloroquina en el poblado, principalmente en los niños menores de 5 años de edad, que constituyen el grupo de edad más susceptible en las áreas endémicas. (***A,*** *Adaptada de Carter R, Mendis KN. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria.* Clin Microbiol Rev. *2002; 15:564-594.* ***B,*** *Adaptada de Trape JF, Pison G, Preziosi MP y cols. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality.* C R Acad Sci III. *1998;321:689-697.*)

colesterol, su utilización por parte de *Plasmodium* y del VHC representa una selección evolutiva segura del mecanismo de invasión por parte de estos patógenos. La función de SR-B1 en la captación de los ésteres de HDL colesterol y la activación del transportador de los ácidos grasos hepáticos L-FABP también facilitan los requerimientos de transformación y crecimiento del parásito en el interior del hepatocito.

Los hepatocitos individuales infectados permiten el desarrollo de 10.000-30.000 merozoítos, un proceso que no se acompaña de síntomas. Todos los parásitos *P. falciparum* y *P. malariae* completan su ciclo vital en aproximadamente 1-2 semanas[27]. La fase hepática de *P. vivax* y *P. ovale* también puede aparecer rápidamente, o bien en estos parásitos puede permanecer en una fase latente en forma de hipnozoítos en el hígado durante meses o años antes de dar lugar a recidivas de la malaria (v. fig. 275-2).

Una vez que un merozoíto queda afectado por la actividad de proteasa de su hepatocito del huésped (o del eritrocito del huésped en el ciclo del torrente sanguíneo)[28], se une de forma laxa a un eritrocito no infectado y después se reorienta de manera que su extremo apical queda enfrentado a la superficie[29]. Después, el merozoíto se dirige hacia el eritrocito a través de una unión densamente electrónica y con forma de anillo se desplaza desde el extremo anterior al posterior del merozoíto por efecto de un motor de actina-miosina[29]. Una cubierta de membrana invaginada rodea al merozoíto cuando entra en el eritrocito, formando la vacuola parasitófora una vez que finaliza la invasión[30]. Estos pasos de la invasión están facilitados por una serie de acontecimientos de señal celulares, por la migración dependiente de la energía y por la descarga del contenido de las roptrias, los micronemas, los gránulos densos y quizá otros elementos del complejo apical[31]. En la infección por *P. falciparum* este proceso de invasión puede estar facilitado por múltiples interacciones diferentes entre las moléculas del parásito y las moléculas de la superficie del eritrocito, tales como las glucoforinas[32,33]. Por el contrario, la invasión de *P. vivax* depende de la interacción del parásito con el antígeno Duffy del eritrocito. En el interior del eritrocito aparecen merozoítos a partir de formas en anillo, con formación de trofozoítos y, más adelante, de esquizontes a las 48 horas *(P. falciparum, P. vivax, P. ovale)* o a las 72 horas *(P. malariae)*. Tras la rotura de la membrana celular del huésped por digestión enzimática, se liberan de 24 a 32 merozoítos hacia el torrente sanguíneo, cada uno de los cuales puede infectar a un nuevo eritrocito. Los ciclos de invasión y crecimiento en el interior de los eritrocitos dan lugar a una biomasa de parásitos que aumenta de manera exponencial, causando fiebre y dando lugar a procesos patológicos como pérdida de eritrocitos (anemia) y secuestro de los eritrocitos infectados en los lechos microvasculares (malaria cerebral).

Fisiopatología

EPISODIOS PAROXÍSTICOS DE LA MALARIA Y CONSIDERACIONES GENERALES

La malaria es una enfermedad febril aguda que a menudo, aunque no siempre, cursa con la aparición de los episodios paroxísticos clásicos: escalofríos seguidos de picos febriles de hasta 40 °C; después, sudación profusa que en última instancia induce fatiga extrema y sueño. Los episodios paroxísticos duran varias horas, pueden aparecer con una periodicidad irregular que coincide con la rotura sincrónica de los esquizontes sanguíneos, pueden alternar con períodos relativamente asintomáticos y se asocian a concentraciones elevadas de factor de necrosis α (TNF-α)[34]. Los paroxismos pueden aparecer en ciclos de tercianas de 48 horas o en ciclos de cuartanas de 72 horas, aunque también pueden adoptar patrones más complicados[35]. El TNF-α se puede originar en los macrófagos estimulados por residuos glucosil fosfatidilinositol o por otras sustancias liberadas tras la ruptura del esquizonte[36,37].

La malaria puede ser un proceso agudo, grave y doloroso, aunque en ocasiones es un cuadro de evolución lenta y asintomático. Incrementa la morbilidad y la mortalidad asociadas a otras enfermedades debido a que constituye una sobrecarga importante para los órganos y sistemas del paciente y a que se acompaña de deshidratación, anemia y un cierto grado de inmunosupresión. La malaria es una enfermedad terriblemente debilitante e impide el desarrollo económico debido a sus efectos adversos sobre la fecundidad, el crecimiento poblacional, el ahorro y la inversión, la productividad laboral, el absentismo, la mortalidad prematura y los costes asistenciales[38,39]. Se ha estimado que un único episodio de malaria da lugar a la pérdida de 5 a 20 días de trabajo, de manera que una familia de agricultores en la que aparece la malaria puede tener una productividad hasta un 60% menor que una familia sin malaria[40].

PLASMODIUM FALCIPARUM

La malaria por *P. falciparum* es un cuadro que puede ser mucho más agudo y grave que la malaria causada por otras especies de *Plasmodium* (fig. 275-3). A pesar de que *P. vivax* puede causar una enfermedad grave y mortal[41,42], la mayor parte de los fallecimientos —con mucha diferencia— atribuibles directamente a la malaria se deben a las complicaciones graves de la infección por *P. falciparum,* como malaria cerebral, anemia grave, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal y malaria grave del embarazo[43,44]. Son factores contribuyentes importantes la acidosis metabólica, la hipoglucemia y las infecciones bacterianas superpuestas. Las infecciones mortales por *P. falciparum* se asocian a menudo a la insuficiencia de múltiples órganos o sistemas.

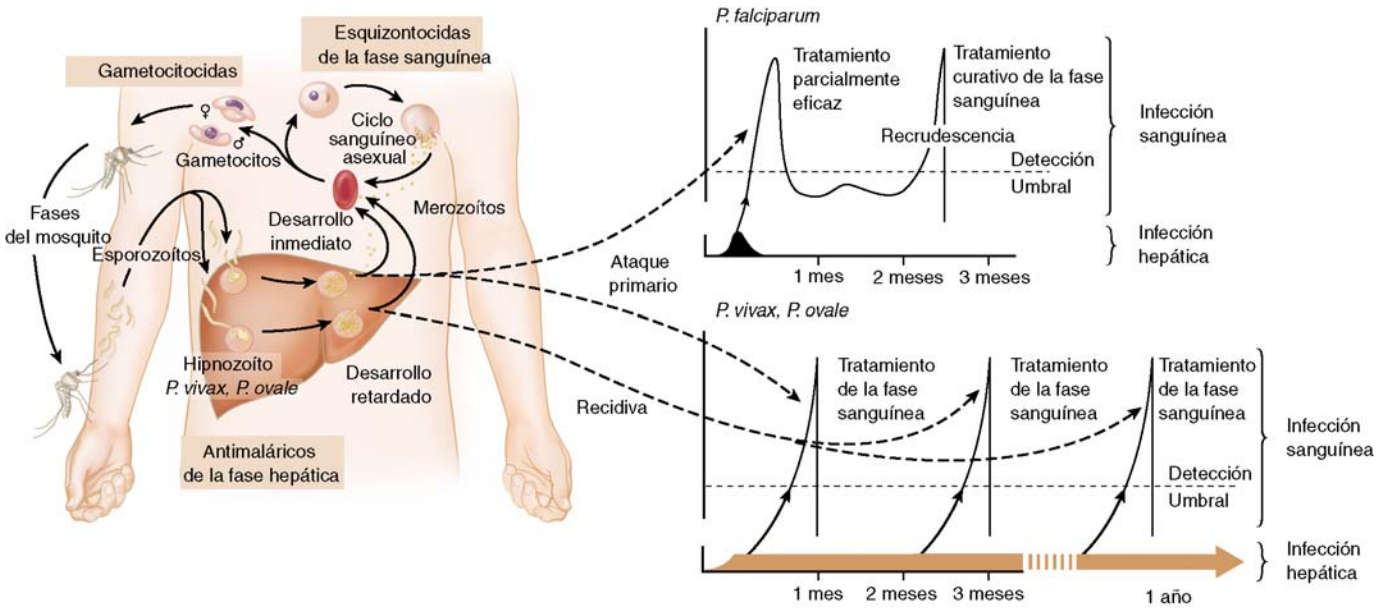


Figura 275-2 **Ciclo vital de *Plasmodium* y patrones de recidiva y recrudescencia de la enfermedad.** Los mosquitos *Anopheles* transmiten malaria al inyectar esporozoítos en el huésped humano. Después, los esporozoítos invaden los hepatocitos, en los que se desarrollan hacia esquizontes. Cada hepatocito infectado que se rompe libera entre 10.000 y 30.000 merozoítos que invaden los eritrocitos circulantes. El crecimiento y desarrollo de los parásitos en los eritrocitos dan lugar a oleadas sucesivas de invasión por merozoítos. Este ciclo sanguíneo asexual se repite cada 48 *(P. falciparum, P. vivax, P. ovale)* o 72 *(P. malariae)* horas, dando lugar a la amplificación de la concentración de parásitos, a episodios paroxísticos de escalofríos, fiebre y sudación profusa, y a otras manifestaciones de la enfermedad. Los síntomas de la malaria aparecen característicamente durante 2 a 4 semanas después de la picadura del mosquito. Si los parásitos no son eliminados (p. ej., si el paciente recibe un tratamiento efectivo parcial) pueden inducir una recrudescencia de la parasitemia y de la sintomatología de la malaria. La erradicación de los parásitos mediante un régimen medicamentoso efectivo cura la malaria. Algunos parásitos de *P. vivax* y *P. ovale* pueden posponer su desarrollo en el hígado persistiendo como formas latentes denominadas hipnozoítos. Los hipnozoítos no son erradicados por el tratamiento convencional (p. ej., cloroquina) dirigido frente a las fases sanguíneas del parásito. La reaparición del desarrollo de los hipnozoítos meses o años después de la infección inicial puede dar lugar a una recidiva de la malaria que requiere un nuevo ciclo de tratamiento medicamentoso para controlar los síntomas recurrentes y erradicar las fases sanguíneas del parásito. El tratamiento de los hipnozoítos mediante primaquina puede prevenir las recidivas de la malaria.

Una característica importante en la patogenia de *P. falciparum* es la capacidad de sus formas trofozoíto maduro y esquizonte para el secuestro de eritrocitos en la microvasculatura venosa profunda. Este secuestro parece estar facilitado por diversos procesos: adherencia (unión de los eritrocitos infectados a las células endoteliales[45,46]) (fig. 275-4F y G), formación de rosetas (unión de los eritrocitos infectados a eritrocitos no infectados[47,48]) (v. fig. 275-4H), disminución en la capacidad de deformación de los eritrocitos[49,50] (v. fig. 275-4C y D) y acumulación mediada por plaquetas de eritrocitos infectados[51,52] en el interior de la matriz de proteoglucanos de los espacios placentarios. Los eritrocitos

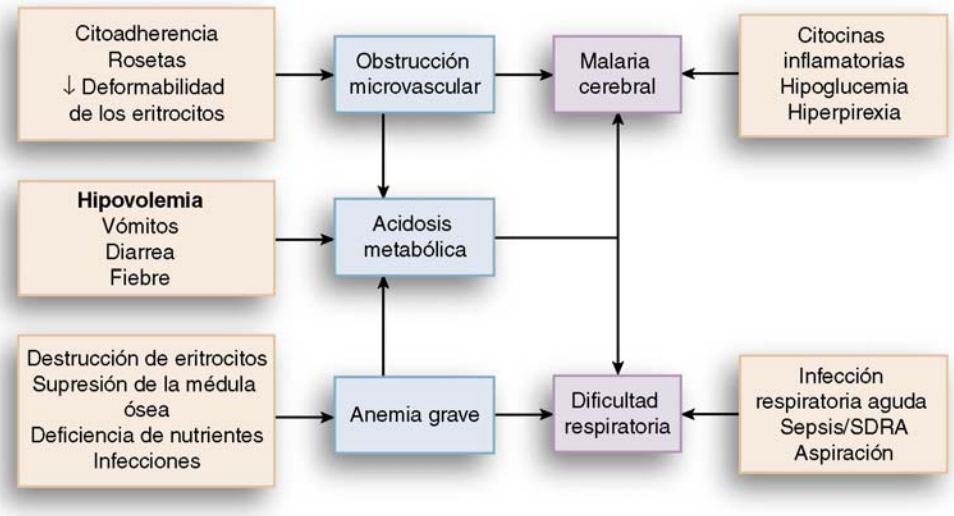


Figura 275-3 **Patogenia de la malaria grave por *P. falciparum*.** Los fallecimientos debidos a malaria grave por *P. falciparum* se pueden atribuir generalmente a los efectos de la anemia grave, la malaria cerebral y la dificultad respiratoria en los niños pequeños. En este esquema se ilustran los múltiples acontecimientos patogénicos, la citoadherencia, la destrucción de los eritrocitos no infectados y la producción de citocinas inflamatorias, que se combinan para dar lugar al secuestro microvascular y a la acidosis metabólica que son clave en el desarrollo de la enfermedad grave.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

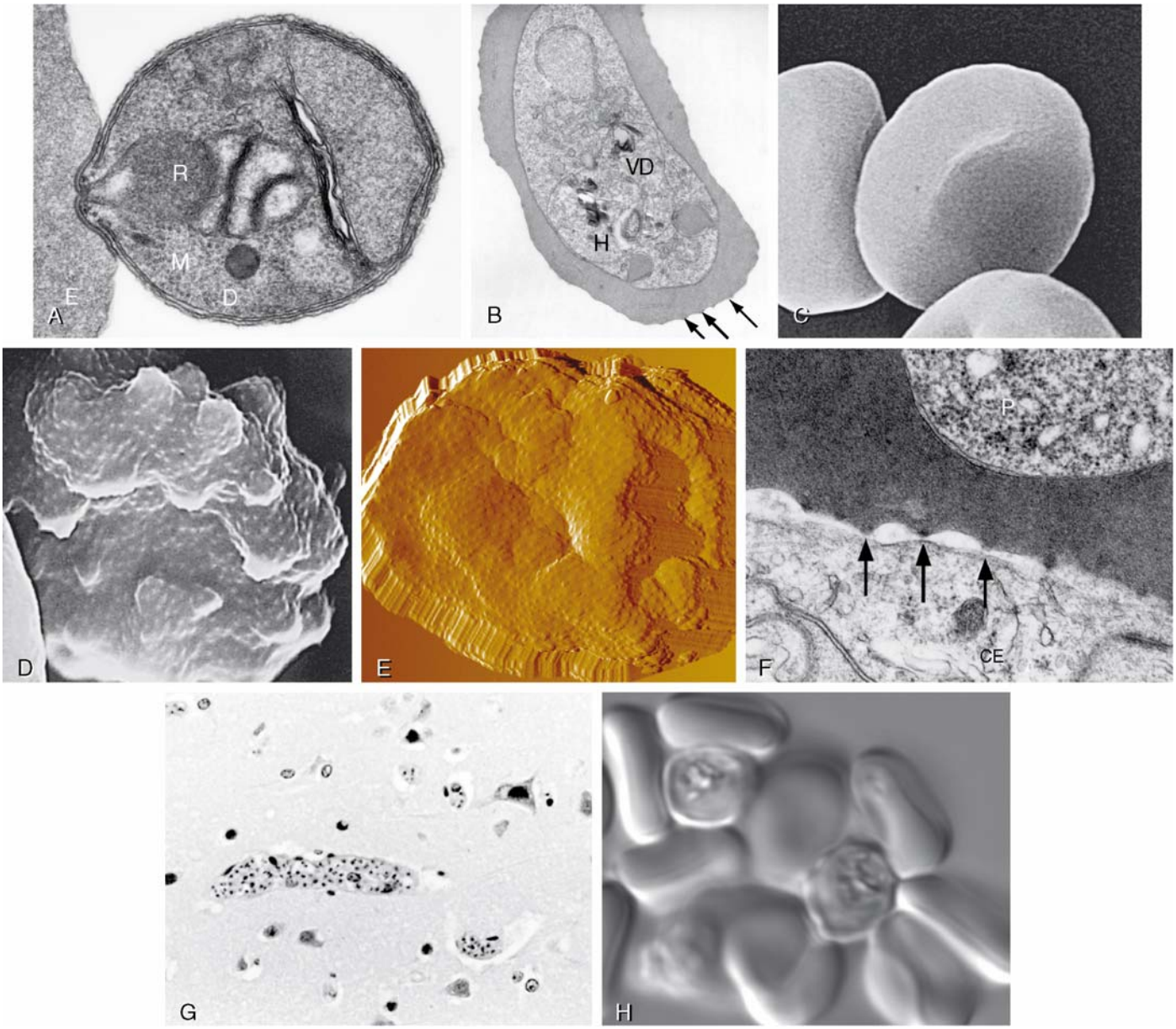


Figura 275-4 **Características morfológicas de *P. falciparum*. A,** Microfotografía de microscopia electrónica de transmisión correspondiente a un merozoíto de *P. knowlesi* invadiendo un eritrocito (E) a través de su extremo apical que contiene roptrias (R), micronemas (M) y gránulos densos (D). **B,** Microfotografía de microscopia electrónica de transmisión correspondiente a un trofozoíto intraeritrocitario de *P. falciparum* con citosomas (C), vacuola digestiva (VD) y hemazoína cristalina (H). Las *flechas* identifican numerosas protrusiones pequeñas y de elevada densidad electrónica denominadas botones y localizadas en la superficie de los eritrocitos del huésped. Microfotografías de microscopia electrónica de barrido (**C** y **D**) en las que se demuestran los efectos del parásito de la malaria sobre el eritrocito del huésped. La distensión causada por el crecimiento del parásito *P. falciparum* hace que el eritrocito pase de ser un disco bicóncavo deformable (C) a ser una célula sin capacidad de deformación (D) que muestra botones en su superficie. **E,** Imagen microscópica de fuerza atómica correspondiente a la superficie de un eritrocito infectado por *P. falciparum* en la que se observan numerosas estructuras de botones. **F,** Microfotografía de microscopia electrónica de transmisión en la que se demuestra la adherencia a través de los botones *(flechas)* entre un eritrocito infectado por *P. falciparum* y una célula endotelial (CE) del huésped perteneciente a un microvaso cerebral. **G,** Corte histológico del tejido cerebral en el que se observa la presencia de parásitos *P. falciparum* maduros y pigmentados secuestrados en los microvasos. **H,** Imagen de microscopia óptica correspondiente a las rosetas, es decir, a la unión de un eritrocito infectado por *P. falciparum* con múltiples eritrocitos no infectados. (***A,*** *De Fujioka H, Aikawa M. The malaria parasite and its life cycle. En: Wahlgren M, Perlmann P, eds.* Malaria: Molecular and Clinical Aspects. *Harwood Academic; 1999:19-55.* ***B,*** *Por cortesía de Hisashi Fujioka, Cleveland, Ohio.* ***C*** *y* ***D,*** *De Aikawa M, Rabbege JR, Udeinya IJ y cols. Electron microscopy of knobs in* Plasmodium falciparum *infected erythrocytes.* J Parasitol. *1983;69:435-437.* ***E,*** *Por cortesía de James Dvorak y Takayuki Arie, Bethesda, Maryland.* ***F,*** *De Atkinson CT, Aikawa M. Ultrastructure of malaria-infected erythrocytes.* Blood Cells. *1990; 16:351-368.* ***G,*** *Por cortesía de Hisashi Fujioka, Cleveland, Ohio.* ***H,*** *Por cortesía de James Dvorak, Bethesda, Maryland [reproducida con autorización].*)

infectados por *P. falciparum* quedan secuestrados en todo el organismo, incluyendo el corazón[53], los pulmones, el hígado[54], el cerebro[55-57], los riñones[58], la dermis, la médula ósea[59] y la placenta[60]. En asociación con estos eritrocitos infectados se suelen observar eritrocitos no infectados, monocitos y macrófagos, plaquetas y depósitos de trombina[55,57,58,61].

Debido a este secuestro, *P. falciparum* puede evitar su paso por el bazo (con su destrucción consiguiente) y se puede multiplicar alcanzando grandes concentraciones[62]. La supervivencia y la propagación de los parásitos son aún mayores cuando quedan secuestrados en el entorno con contenido bajo en oxígeno de las vénulas poscapilares. La

microscopia electrónica ha demostrado que los puntos de unión al endotelio son protrusiones densas denominadas botones, localizadas en la superficie de los eritrocitos infectados (fig. 275-4D y E), en donde están ancladas diversas proteínas de citoadherencia (PfEMP-1; v. más adelante) antigénicamente variables. La unión en los botones (fig. 275-4F) apoya la existencia de mecanismos de citoadherencia in vitro, así como el secuestro de los eritrocitos in vivo (fig. 275-4G)[63,64]. En condiciones de flujo, los mecanismos de la citoadherencia son similares a los de la adhesión leucocitaria, con las fases características de fijación, rodamiento y adhesión estable[65].

La proteína de membrana eritrocitaria de *P. falciparum* 1 (PfEMP-1) es clave en la patogenia de la malaria[66]. PfEMP-1 es una familia de proteínas variante antigénicas principales codificada por una familia de genes multicopia denominada *var*[67]. En el genoma haploide de cada parásito hay aproximadamente 60 genes *var* diferentes que codifican variantes de la proteína PfEMP-1 con propiedades específicas tanto antigénicas como de citoadherencia[68,69]. Se considera que en la superficie de un eritrocito infectado individual se expresa predominantemente una única variante de PfEMP-1[70], mientras que las demás variantes quedan silenciadas[71]. Los cambios en la expresión entre los miembros individuales de la familia del gen *var* tienen lugar con una tasa estimada del 2-18% por cada célula y por cada generación celular[72,73], y dan lugar a la variación antigénica en las poblaciones de *P. falciparum* en el curso de una infección. Las proteínas PfEMP-1 expuestas en los botones muestran regiones de unión que se adhieren a moléculas del huésped como CD36, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), trombospondina, molécula de adhesión celular plaquetaria-endotelial (PECAM/ CD31)[65,74-76] y condroitín sulfato A (CSA)[77,78]. Los parásitos que infectan a un huésped humano pueden expresar diversas variantes en sus subpoblaciones.

Hay algunas pruebas que indican que las cepas de *P. falciparum* se pueden asociar a cuadros patológicos de gravedad distinta debido a las variantes concretas de PfEMP-1 expresadas, así como a la distribución de los receptores del huésped[45,79-82]. CD36 es un receptor de citoadherencia importante expresado en el endotelio microvascular, los monocitos y las plaquetas, y se considera que intermedia el secuestro de los parásitos y también la respuesta inmunitaria frente a la infección[83]. No obstante, CD36 puede desempeñar un papel más limitado en el cerebro, en donde se considera que ICAM-1 es el principal receptor de citoadherencia. Este concepto está apoyado por la demostración de un incremento de la estimulación de ICAM-1 en muestras de tejido cerebral obtenidas en autopsia, así como por los estudios en los que se ha correlacionado la malaria cerebral con la capacidad de las distintas cepas del parásito para unirse a ICAM-1[84-87]. Recientemente también se ha observado que los eritrocitos parasitados se unen a la cabeza globular del receptor C1q en las células endoteliales microvasculares cerebrales[88]. Los eritrocitos parasitados que se unen a CSA expresada por el sincitiotrofoblasto generalmente no se unen a CD36[89], lo que explica su secuestro selectivo en el tejido placentario y su función en la malaria del embarazo.

Las proteínas PfEMP-1 también constituyen un importante ligando del parásito en lo relativo a la formación de rosetas[90], debido a que se pueden adherir al receptor del complemento 1 (CR1)[91] y al antígeno del grupo sanguíneo A[92] en los eritrocitos del huésped. En un estudio se ha demostrado que un polimorfismo CR1 humano que reduce la formación de rosetas por parte de *P. falciparum* induce un efecto de protección frente a la malaria grave[93]; los datos obtenidos en otros estudios sobre la relación entre la formación de rosetas y la gravedad de la enfermedad han demostrado esta asociación[94-98], mientras que en otros estudios no se ha podido demostrar[99,100]. Las formas de PfEMP-1 que se unen a la glucoproteína de superficie CD36 en las plaquetas también parecen desempeñar una función importante en la acumulación de los eritrocitos infectados mediada por plaquetas[51].

La densidad elevada de parásitos[101], las tasas elevadas de multiplicación del parásito[102] y la evidencia de una biomasa elevada del parásito (p. ej., pigmento intraleucocitario, trofozoítos maduros y esquizontes) en el frotis de sangre periférica se asocian a un incremento en la gravedad de la malaria y de la tasa de mortalidad por la misma[103,104]. *P. falciparum* puede infectar a los eritrocitos de cualquier edad[105], lo que facilita la aparición de una gran cantidad de parásitos; *P. vivax* infecta selectivamente a los reticulocitos[106,107] y, así, no llega a alcanzar una gran densidad.

MALARIA CEREBRAL

La alteración histopatológica clásica de la malaria cerebral mortal es el intenso secuestro de los eritrocitos parasitados en la microvasculatura cerebral (v. fig. 275-4G), acompañado a menudo de hemorragias en anillo, infiltrados leucocitarios perivasculares, depósito de trombina, plaquetas activadas[56,108-112] y evidencia inmunohistoquímica de activación de las células endoteliales[55,86,113]. En un estudio realizado mediante la autopsia de pacientes que fallecieron debido a malaria cerebral, el 94% de los microvasos cerebrales contenía eritrocitos parasitados adherentes, en comparación con el 13% de los controles que fallecieron debido a malaria sin afectación cerebral[114]. En otro estudio, 7 de 31 (24%) niños africanos en los que se había establecido un diagnóstico clínico de malaria cerebral presentaron en la autopsia causas de coma distintas de la malaria, lo que subraya la posibilidad de que haya otras enfermedades que puedan imitar las manifestaciones clínicas de la malaria cerebral en áreas geográficas en las que la parasitemia incidental es frecuente[110].

Se considera que el secuestro de los eritrocitos parasitados estimula la producción local de citocinas y mediadores de la inflamación como TNF-α, de manera que la elevación de sus concentraciones se puede correlacionar con la gravedad de la enfermedad[115-117]. Se supone que estas citocinas inducen diversas moléculas de adhesión como ICAM-1 en la microvasculatura cerebral[118,119], lo que puede dar lugar a un secuestro todavía mayor de eritrocitos infectados y no infectados, leucocitos y plaquetas activadas[108]. La alteración de la biodisponibilidad del óxido nítrico también puede contribuir a la disfunción endotelial[120] al incrementar el tono microvascular, la expresión de moléculas de adhesión a las células endoteliales, la expresión de citocinas y el secuestro de eritrocitos parasitados[121]. Estos procesos pueden causar grados variables de obstrucción funcional y, en consecuencia, disminuyen el aporte local de oxígeno y glucosa. No obstante, la obstrucción provocada por los eritrocitos infectados generalmente no causa secuelas neurológicas similares a las que tienen lugar tras una oclusión de carácter físico en el accidente cerebrovascular trombótico, dado que la mayor parte de los pacientes con malaria cerebral se recupera rápidamente durante las primeras 48 horas y no muestra secuelas. El secuestro sistémico de los parásitos metabólicamente activos, de los eritrocitos y de las plaquetas contribuye posiblemente a la acidosis metabólica y a la trombocitopenia que se observan a menudo en la malaria grave. La acidosis metabólica grave, la hipoglucemia, la fiebre elevada y el estado epiléptico no convulsivo pueden contribuir significativamente al cuadro clínico de la malaria cerebral, tal como indica la rápida mejoría clínica de algunos pacientes tratados mediante fluidoterapia de reanimación, transfusiones sanguíneas, infusión de dextrosa, antipiréticos y antiepilépticos[122-125].

HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia que tiene lugar en la malaria puede causar coma y convulsiones, y contribuye de manera sustancial a la morbilidad y la mortalidad asociadas a la malaria cerebral[43]. Sus mecanismos fisiopatológicos parecen ser diferentes en niños y adultos. En los primeros, las concentraciones de insulina son normales y la hipoglucemia se asocia a reducción de la gluconeogénesis hepática y a aumento en el consumo de glucosa por parte de los tejidos periféricos hipermetabólicos[124,126-129]. Los parásitos intraeritrocitarios consumen grandes cantidades de glucosa[130]. En los adultos, la hipoglucemia se suele asociar a hiperinsulinemia[131], que puede ser debida a la estimulación de los islotes pancreáticos por factores derivados del parásito, por la administración parenteral de quinina o quinidina, o por ambos[132]. El agotamiento del glucógeno hepático debido a la disminución de la nutrición oral durante el período prodrómico también puede contribuir a la hipoglucemia.

ANEMIA

La fisiopatología de la anemia asociada a la malaria es multifactorial y compleja[133,134]. La lisis intravascular y la eliminación fagocitaria de los eritrocitos infectados[135] contribuyen a la anemia, aunque no siempre explican las drásticas reducciones de la masa eritrocitaria que pueden

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aparecer en los episodios agudos de malaria por *P. falciparum*. Por tanto, en la anemia inducida por la malaria hay procesos adicionales implicados. La eliminación excesiva de eritrocitos no infectados puede explicar hasta el 90% de la pérdida eritrocitaria[136] y puede estar mediada por procesos (p. ej., sobrecarga oxidativa) que incrementan la senescencia de los eritrocitos y disminuyen su capacidad de deformación. La contribución de las respuestas alteradas de la médula ósea a la anemia de la malaria es significativa y posiblemente implica los mismos procesos generales que también se observan en otras enfermedades. La liberación de citocinas inflamatorias (p. ej., TNF-α) se asocia a la disminución en la producción de eritropoyetina[137,138], a la reducción de la respuesta de las células progenitoras eritroides frente a las concentraciones adecuadas de eritropoyetina[139,140] y al incremento en la actividad eritrocitofagocítica[141]. Estos procesos patogénicos explican la anemia normocrómica/normocítica que se observa en la malaria y son la causa de la destacada ausencia de una respuesta importante de reticulocitos. Aunque en la malaria se observan microcitosis e hipocromía, estos problemas se suelen atribuir a los cuadros de talasemia y de deficiencia de hierro existentes en las áreas endémicas. La bacteriemia, las deficiencias nutricionales (vitaminas A y B_{12}), las infecciones concomitantes (p. ej., anquilostomosis y *Schistosoma*) y los polimorfismos genéticos (deficiencia de G6PD) también se han asociado a la anemia que aparece en el contexto de los episodios agudos de malaria[142], presumiblemente al reducir todavía más las concentraciones de hemoglobina. En las áreas endémicas en las que es prevalente la resistencia a cloroquina, la incapacidad de los niños pequeños para eliminar la parasitemia mediante cloroquina contribuye a su mayor prevalencia de anemia, en comparación con los niños tratados con fármacos más efectivos[143].

EDEMA PULMONAR Y DIFICULTAD RESPIRATORIA

La alteración pulmonar más importante atribuible directamente a *P. falciparum* es el edema pulmonar no cardiogénico[144,145]. El secuestro pulmonar de los eritrocitos infectados parece iniciar la producción local de citocinas inflamatorias que incrementan la permeabilidad capilar, dando lugar de manera secuencial a edema pulmonar, disnea, hipoxia, lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)[146]. El edema pulmonar es frecuente en la malaria grave del adulto, pero infrecuente en los niños; además, no se asocia a derrame pleural. La sobrecarga iatrógena de líquidos y la insuficiencia renal crónica pueden contribuir a la aparición del edema pulmonar o a su empeoramiento. El edema pulmonar puede aparecer en cualquier momento de la evolución clínica incluso en pacientes que parecen estar recuperándose mediante el tratamiento antimalárico. Son signos de edema pulmonar inminente la disnea y el incremento de la frecuencia respiratoria, que a menudo anteceden a otros signos clínicos y radiológicos (uso de los músculos accesorios de la respiración, incremento generalizado de las imágenes radiológicas intersticiales).

Las manifestaciones pulmonares de respiración profunda y dificultad respiratoria asociadas a la malaria grave también pueden ser debidas a acidosis metabólica[44], infecciones respiratorias agudas y graves[128], SDRA asociado a sepsis, aspiración (especialmente en los pacientes con disminución del nivel de conciencia o con convulsiones) y neumonía nosocomial. Los procesos patológicos cerebrales pueden dar lugar a patrones respiratorios anómalos como la respiración de Cheyne-Stokes y la insuficiencia respiratoria[147].

ACIDOSIS METABÓLICA (LÁCTICA)

La acidosis metabólica es una característica frecuente de la malaria grave y se asocia a una acidemia láctica significativa en hasta el 85% de los casos. La acidosis metabólica se debe principalmente a la disminución del aporte de oxígeno a los tejidos por los efectos combinados de la anemia (reducción de la capacidad de transporte de oxígeno), del secuestro (obstrucción microvascular) y de la hipovolemia (disminución de la perfusión) a consecuencia de las pérdidas de líquido secundarias a la fiebre, la disminución en el consumo de líquidos, los vómitos y la diarrea[148]. Estos efectos cambian el metabolismo aerobio por el metabolismo anaerobio, con incremento en las concentraciones de lactato[149]. Los factores que se citan a continuación también pueden contribuir a la acidosis metabólica: producción de lactato por los parásitos secuestrados a través de la glucólisis anaerobia[150], reducción del flujo sanguíneo hepático con disminución en la eliminación de lactato[151,152], estimulación de la producción de lactato por efecto del TNF-α y de otras citocinas proinflamatorias[153], insuficiencia renal[151] e ingestión de ácidos exógenos (p. ej., salicilato) o de constituyentes desconocidos en los remedios herbáceos tradicionales frente a la fiebre[154].

MALARIA DEL EMBARAZO

La malaria placentaria causa morbilidad y mortalidad maternas, retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro, peso corporal bajo en el nacimiento y aumento en la mortalidad del recién nacido[2,155,156]. La acumulación selectiva de parásitos maduros en la placenta está en relación con su interacción con el condroitín sulfato A (CSA) de origen sincitiotrofoblástico, con el ácido hialurónico y con las inmunoglobulinas[157-159]. A diferencia de ello, el secuestro de los eritrocitos infectados en la microcirculación sistémica tiene como receptor endotelial principal la molécula CD36. Los parásitos que se acumulan en la placenta expresan variantes PfEMP-1 que se unen a CSA[160,161], pero no a CD36[89]. Hay datos que indican que las mujeres que sufren un episodio de malaria debido a parásitos que se unen a CSA durante su primer embarazo carecen de inmunidad frente a las variantes antigénicas PfEMP-1 presentadas por estas cepas y que, a pesar de mostrar inmunidad frente a las variantes que se unen a CD36 debido a infecciones previas, muestran una sensibilidad elevada frente a las nuevas infecciones. La malaria en los embarazos subsiguientes es característicamente menos grave que la que tiene lugar en el embarazo inicial[162], posiblemente debido a la experiencia previa de la paciente con parásitos que se unen a CSA.

La susceptibilidad a la malaria placentaria de los fetos de las madres primerizas también puede estar influida por polimorfismos en el gen de la tirosina cinasa 1 de tipo fms (FLT1), del que recientemente se ha observado que está bajo una presión de selección natural en la malaria del embarazo[163]. Los genotipos maternos de incremento de la expresión de FLT1 (genotipos SS de una secuencia dinucleótido 3′UTR) se han asociado a antecedentes de aborto en madres primerizas con malaria placentaria, mientras que los genotipos SS en los recién nacidos de madres primerizas se han asociado a una incidencia elevada de peso corporal bajo en el momento del nacimiento. Las placentas de los recién nacidos SS también muestran una inflamación mayor determinada tanto en la evaluación histológica como a través de los niveles de transcripción de los genes del IFN-γ y de la cadena pesada de las inmunoglobulinas[163].

PLASMODIUM VIVAX Y *P. OVALE*

Las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* se pueden considerar clínicamente similares. Las infecciones por *P. vivax* dan lugar a cuadros intensamente debilitantes y en ocasiones se asocian a complicaciones graves como lesión pulmonar aguda[164,165] y rotura esplénica con problemas asociados[166,167]. La rotura esplénica se ha asociado a infecciones agudas y crónicas, y puede tener lugar de manera espontánea o tras un traumatismo de grado menor como la exploración manual del bazo. A pesar de que acompaña con mayor frecuencia a la malaria por *P. vivax*, la rotura esplénica se observa en relación con los cuatro parásitos de la malaria humana. La anemia es a menudo consecuencia de las infecciones agudas o crónicas, y también se puede observar como resultado de infecciones agudas repetidas[135]. En la patogenia de la anemia asociada a malaria por *P. vivax* se han propuesto la disminución en la producción de eritrocitos y la hemólisis de eritrocitos tanto infectados como no infectados. Aunque no suelen ser mortales, las infecciones por *P. vivax* se han asociado recientemente en Papúa Nueva Guinea y Papúa Indonesia a manifestaciones graves de la enfermedad, incluyendo malaria cerebral, anemia grave por malaria y dificultad respiratoria[41,42].

En la malaria por *P. vivax*, los merozoítos se limitan básicamente a la invasión de los reticulocitos[107]. Dado que sólo está afectado el recuento de reticulocitos, que representa una proporción pequeña de la masa total de los eritrocitos, las parasitemias secundarias a infecciones por *P. vivax* suelen ser menos del 1%. *P. vivax* y *P. ovale* no dan lugar a secuestro tal como se observa con *P. falciparum* y, por tanto,

generalmente no se asocian a obstrucción microvascular importante y no inducen los efectos inflamatorios regionales y sistémicos característicos de la malaria por *P. falciparum*. Sin embargo, hay evidencia reciente que sugiere que *P. vivax* puede causar lesión pulmonar al inducir el secuestro de eritrocitos parasitados en la microvasculatura pulmonar[168]. Los parásitos *P. vivax* pueden evitar el atrapamiento esplénico al incrementar la capacidad de deformación de los eritrocitos, más que al disminuirla[169].

PLASMODIUM MALARIAE

La malaria cuartana causada por *P. malariae* cursa generalmente con fiebre y episodios paroxísticos similares a los causados por *P. vivax*, pero con una periodicidad de 3 días más que de 2 días, como en el segundo caso. *P. malariae* suele dar lugar a cuadros de parasitemia que quedan por debajo de los niveles de detección mediante microscopia. Los pacientes pueden sufrir una infección asintomática durante muchos años antes de desarrollar cuadros de fiebre, malestar y esplenomegalia, lo que puede ocurrir incluso decenios después de que hayan abandonado la zona endémica[170]. La infección crónica por *P. malariae* puede causar síndrome nefrótico en niños pequeños que viven en las zonas endémicas[171,172]. Esta complicación muestra las características de una glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos[173,174].

PLASMODIUM KNOWLESI

Recientemente, se ha identificado en Malasia un foco importante de malaria humana causada por *P. knowlesi*[14]. *P. knowlesi* es indistinguible de *P. malariae* en los frotis de sangre y en la circulación aparece con formas inmaduras y maduras. Sin embargo, a diferencia de *P. malariae, P. knowlesi* da lugar a una enfermedad aguda y a una parasitemia relativamente intensa. La capacidad de *P. knowlesi* para replicarse cada 24 horas puede dar lugar a picos febriles diarios e induce rápidamente una hiperparasitemia que es potencialmente mortal. Además de la hiperparasitemia, se han publicado cuatro casos mortales de malaria por *P. knowlesi* asociada a dolor abdominal, disfunción hepatorrenal intensa e hipotensión refractaria[15].

Resistencia genética

La malaria por *P. falciparum* potencialmente mortal ha dado lugar a un efecto evolutivo potente en la configuración del genoma humano. Hay pruebas de la selección natural de polimorfismos genéticos en las distribuciones raciales y geográficas de hemoglobinas mutantes, talasemias, cuadros de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), proteínas de la membrana de los eritrocitos, citocinas y otros mediadores de la inflamación y la inmunidad[175-179].

HEMOGLOBINAS S, E Y C

Las distribuciones geográficas de las hemoglobinas mutantes muestran un solapamiento considerable con la propia distribución geográfica de la malaria por *P. falciparum*[180]. En estudios con diseño caso-control y de cohortes con diseño longitudinal se ha asociado la protección frente a la malaria con la heterocigosidad (rasgo drepanocítico) respecto a la hemoglobina S (HbS) en la que el sexto aminoácido de la cadena β de la globina pasa de ser glutamato a valina[181-184]. La prevalencia genética de la homocigosidad SS (enfermedad drepanocítica) es básicamente nula en África Subsahariana, mientras que la prevalencia de los heterocigotos AS puede ser de ≥25% en algunas áreas[185]. Por tanto, la mutación HbS existe en forma de polimorfismo equilibrado: el efecto protector frente a la malaria que presentan los heterocigotos AS compensa el fallecimiento durante la niñez de los homocigotos SS. La mutación de la HbC se localiza en la misma posición sexta que la mutación HbS, pero difiere en el hecho de que consiste en una sustitución de glutamato por lisina. En África Occidental se han realizado varios estudios con diseño caso-control en los que se ha asociado la HbC a la protección frente a la malaria[186-190].

En varios estudios epidemiológicos se han observado densidades de parásitos similares en los niños AA y AS, densidades muy elevadas del parásito en algunos niños AS[191] y casos ocasionales de malaria grave en niños AS[186,192]. Estas observaciones no han quedado explicadas de manera completa por las propuestas de que los eritrocitos AS parasitados tienen más posibilidades de presentar deformación falciforme, ni tampoco explican la disminución de las tasas de crecimiento del parásito en condiciones de tensión baja de oxígeno[193-196] o los hallazgos de un aumento de la fagocitosis de los eritrocitos AS parasitados por parte de los macrófagos[197]. Es posible que en los niños AS sean operativos otros mecanismos de protección que incluyen factores genéticos o ambientales adicionales. La protección frente a la malaria asociada a la HbC tampoco se asocia a una disminución de las densidades del parásito in vivo ni a una reducción significativa de la multiplicación del parásito in vitro[186,187,190,198], lo que sugiere que los eritrocitos HbC facilitan la invasión y el desarrollo normales de *P. falciparum*.

En los estudios más recientes efectuados para evaluar los mecanismos posibles de protección, los eritrocitos AS parasitados han presentado alteraciones en su adherencia a las células endoteliales microvasculares y a los monocitos[198,199], dos interacciones que son clave para el desarrollo de la malaria grave. Una posible explicación de estos hallazgos es la alteración en la presentación del factor de virulencia principal del parásito y del ligando de citoadherencia, PfEMP-1, en la superficie de los eritrocitos parasitados. La disminución de la citoadherencia de los eritrocitos AS y AC parasitados permitiría su secuestro en los microvasos y daría lugar a densidades apreciables del parásito, pero con una reducción de las consecuencias inflamatorias de la citoadherencia y, por tanto, con disminución de las posibilidades de evolución hacia una enfermedad grave. También se ha sugerido que los anticuerpos anti-PfEMP-1 adquiridos rápidamente en las áreas endémicas podrían presentar sinergia con HbS y HbC para debilitar adicionalmente las interacciones de citoadherencia y reducir la gravedad de la enfermedad[199].

La HbE es otra hemoglobina caracterizada por una mutación puntual única en la cadena β de la globina: la sustitución de glutamato por lisina en el aminoácido 26. Esta mutación también introduce un punto alternativo de empalme que reduce la cantidad de globina β producida[200], lo que confiere un fenotipo de talasemia a los eritrocitos HbE. A diferencia de HbS y HbC, HbE se observa predominantemente en Asia. En algunos estudios epidemiológicos se ha determinado que la HbE protege frente a la malaria[201,202], mientras que en otros estudios no se ha llegado a este resultado[203,204]. A pesar de que se ha sugerido que la HbE disminuye la tasa de multiplicación de *P. falciparum*[205], las densidades del parásito no parecen ser diferentes en las personas AA y HbE que sufren malaria[202,204].

TALASEMIAS

La talasemia se debe a la deleción de uno o más de los cuatro genes que codifican la cadena α de la globina o bien a la aparición de mutaciones o deleciones en uno de los dos genes que codifican la cadena β de la globina de la hemoglobina. Estos trastornos se inician generalmente en el estado heterocigoto y se asocian a grados variables de anemia microcítica e hipocrómica. La pérdida de la expresión en el estado homocigoto da lugar a un cuadro grave y puede ser incompatible con la vida. Las mutaciones asociadas a las talasemias ejercen un efecto protector frente a la malaria y aparecen en los grupos de población en forma de polimorfismos equilibrados[206-208]. Aunque el desarrollo de *P. falciparum* puede tener lugar en eritrocitos talasémicos, en algunos estudios se ha demostrado la alteración de su crecimiento, especialmente en condiciones de sobrecarga oxidativa[209-211]. En otros estudios se ha determinado que los eritrocitos talasémicos parasitados se unen a cantidades importantes de anticuerpos del suero no inmune e inmune, lo que indica la posibilidad de una opsonización más intensa in vivo[212,213].

Es difícil reconciliar estos mecanismos con los resultados obtenidos en varios estudios recientes efectuados en África, en los que se demuestra que tanto los heterocigotos como los homocigotos respecto a la talasemia α muestran protección frente a la malaria grave sin que ello se acompañe de una disminución en la densidad de los parásitos in vivo[188,214-216]. No se ha determinado la forma con la que la talasemia α heterocigota protege frente a la malaria grave en África. Se ha propuesto que el incremento de los recuentos de microeritrocitos en los homocigotos para la talasemia α contribuye a la protección frente a la anemia grave por malaria en Papúa Nueva Guinea a través de un mecanismo que reduce la pérdida de eritrocitos y de hemoglobina durante la infección[217].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

HEMOGLOBINA F

La hemoglobina F (α_2/γ_2) es una hemoglobina normal expresada por el feto durante la vida intrauterina y en los primeros meses de vida. La expresión de HbF disminuye de manera drástica tras el tercer mes de vida, a medida que es sustituida por HbA. Los casos infrecuentes de malaria en los recién nacidos menores de 6 meses de edad dieron lugar a la hipótesis de que la HbF contribuye a la protección frente a la malaria, junto con los anticuerpos maternos. Las proteasas responsables de la digestión de la hemoglobina de la célula huésped en la vacuola alimenticia del parásito pueden tener una efectividad menor sobre la HbF que sobre la HbA[218]. También se ha propuesto que la alteración de la capacidad antioxidante de los eritrocitos que contienen HbF puede contribuir a la protección frente a la malaria[219].

DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es una enzima citoplásmica esencial para que el eritrocito pueda resistir la sobrecarga oxidativa, como la que induce el parásito de la malaria en desarrollo. El gen que codifica la G6PD se localiza en el cromosoma X y, por tanto, sólo muestra una copia en los individuos de sexo masculino. En mujeres heterocigotas portadoras de un gen mutante de deficiencia de G6PD se producen poblaciones mosaico de eritrocitos normales y deficitarios respecto a la enzima procedentes de células hematopoyéticas con uno u otro cromosoma X inactivado. La deficiencia de G6PD es la enzimopatía más frecuente en el ser humano, y hasta el momento se han identificado más de 300 polimorfismos alélicos. El polimorfismo más frecuente en África (el alelo *A*, con un 10-50% de actividad enzimática) se ha asociado a la protección frente a la malaria en los niños y las mujeres embarazadas[184,220,221].

En un estudio de casos-controles de gran envergadura realizado sobre grupos de población de África Occidental y Oriental, los hemicigotos masculinos y los heterocigotos femeninos portadores del alelo *A* mostraron una protección del 58% y el 46% frente a la malaria grave, respectivamente[184].

Sin embargo, en un estudio más reciente y de tamaño mayor[221], en el que se efectuó un nuevo análisis de los datos obtenidos en el estudio previo[184], se observó que los hemicigotos masculinos—pero no los heterocigotos femeninos—portadores del alelo *A* mostraban protección frente a la malaria grave. Estos hallazgos son congruentes con el hecho de que los hemicigotos masculinos poseen eritrocitos uniformemente deficientes en G6PD, mientras que los heterocigotos femeninos son portadores de poblaciones de eritrocitos con normalidad de la G6PD y con deficiencia de G6PD. También se ha propuesto que el incremento de la fagocitosis de los eritrocitos con deficiencia de G6PD infectados desempeña una función en la protección frente a la malaria[222]. A pesar de que esta fagocitosis es congruente con una protección mayor de los hombres que de las mujeres en relación con la deficiencia de G6PD, no explica la presencia de densidades similares del parásito en los hombres y mujeres con deficiencia de G6PD[184,221]. Por tanto, es posible que in vivo haya mecanismos alternativos de protección.

OVALOCITOSIS DEL SUDESTE ASIÁTICO

Una deleción de 27 pares de bases (pb) en la banda 3 (el transportador aniónico principal en los eritrocitos) causa la ovalocitosis del Sudeste Asiático (OSA) y reduce la capacidad de deformación de la membrana[223-225]. Estas propiedades se pueden asociar in vitro a una disminución en las tasas de invasión de los ovalocitos por parte del parásito, con reducción de la parasitemia en los individuos heterocigotos[226-229]. No se ha determinado el mecanismo de relación entre estos hallazgos y la disminución drástica de los episodios de malaria cerebral en los heterocigotos OSA[230].

GRUPOS SANGUÍNEOS ABO

El grupo sanguíneo O se ha asociado recientemente a la protección frente a la malaria grave[231,232], un fenotipo de eritrocitos parasitados que se correlaciona con la enfermedad grave en África[94-98]. Un mecanismo de disminución de la formación de rosetas en los eritrocitos de tipo O, en comparación con los de los tipos A, B y AB, se ha asociado a este efecto protector[231].

NEGATIVIDAD PARA EL ANTÍGENO DUFFY

El antígeno Duffy es un receptor eritrocitario para la invasión por parte de los merozoítos de *P. vivax*[106,107]. Los eritrocitos sin el antígeno Duffy son resistentes a la invasión por *P. vivax*, lo que explica la incidencia extremadamente baja de malaria por *P. vivax* en África Occidental, una zona en la que la negatividad para el antígeno Duffy tiene una gran prevalencia[233,234]. La disminución en la expresión del antígeno Duffy por parte de los eritrocitos también es un polimorfismo protector frente a la malaria por *P. vivax* en Papúa Nueva Guinea[235]. La negatividad para el antígeno Duffy no protege frente a la malaria causada por *P. falciparum, P. ovale* o *P. malariae*.

Inmunidad adquirida y variación antigénica

La inmunidad adquirida frente a la malaria no es una inmunidad de carácter esterilizante frente a la parasitemia. Más que ello, es una inmunidad que impide la aparición de una enfermedad grave y sintomática a pesar de la presencia de los parásitos de la malaria en el torrente sanguíneo. Es una inmunidad que se incrementa con la edad, con el número acumulado de episodios de malaria y con el tiempo que pasa el paciente en una zona endémica[236]. A medida que los individuos sufren la experiencia de numerosas infecciones durante su vida, pueden presentar una infección crónica o pueden desarrollar pocos o ningún síntoma, es decir, pueden desarrollar inmunidad con control de la enfermedad. En las áreas fuertemente endémicas, los niños sufren múltiples episodios de malaria cada año y, según el nivel de transmisión, muestran niveles elevados de morbilidad y mortalidad cuando son pequeños, generalmente menores de 5 a 10 años de edad. Las mujeres embarazadas, especialmente las primerizas, constituyen una excepción importante a esta regla general debido al secuestro en la placenta de parásitos que se unen a CSA y que son nuevos desde el punto de vista antigénico (v. antes). Los individuos no inmunes pueden desarrollar parasitemias intensas (hasta el 80%) tras un período de tiempo relativamente breve[237]. La inmunidad adquirida frente a la malaria parece tener una duración corta en los casos en los que no hay una reexposición continua a la infección por las diversas variantes de *P. falciparum*. A pesar de que los individuos que residen fuera de zonas endémicas durante más de 1 o 2 años pueden desarrollar una malaria sintomática o grave tras su retorno[238], en un estudio se obtuvo evidencia de que la inmunidad adquirida frente a *P. falciparum* persiste tras varios años de ausencia de exposición en los inmigrantes africanos que residen en Francia[239].

Los recién nacidos parecen ser bastante resistentes a la malaria durante los primeros meses de vida. Esta inmunidad aparente puede ser debida a la transferencia transplacentaria de IgG materna, aunque la presencia de hemoglobina fetal en el interior de los eritrocitos posiblemente también desempeña una función en este sentido (v. antes).

La esplenomegalia acompaña a menudo a la malaria y parece indicar que el bazo desempeña una función importante en la eliminación del parásito. Sin embargo, la eliminación de los eritrocitos no infectados por parte del bazo estimulado puede contribuir a la anemia. En las personas que carecen de bazo, la malaria por *P. falciparum* puede evolucionar de forma extremadamente rápida con una parasitemia elevada en la que se incluyen formas inmaduras que generalmente no se encuentran en la sangre circulante[62,240,241].

No se ha definido el mecanismo por el que los grupos de población endémicos adquieren inmunidad frente a la enfermedad sintomática y grave[242]. Aunque durante la infección natural aparecen anticuerpos y respuestas de linfocitos T frente a diversos antígenos del parásito, ninguno de ellos ha sido superior a la edad o a la exposición al parásito como indicador de la inmunidad protectora[243]. En estudios en los que se llevó a cabo la infección de personas mediante un inóculo único de *P. falciparum* con administración del tratamiento frente a la malaria en casos de sífilis terciaria se ha demostrado que los niveles de infección eritrocitaria disminuyen con las oleadas sucesivas de parasitemia[244] (fig. 275-5). Los individuos que finalmente eliminan la infección muestran protección frente a las infecciones subsiguientes por la misma cepa, pero no por cepas distintas de *P. falciparum*[245,246].

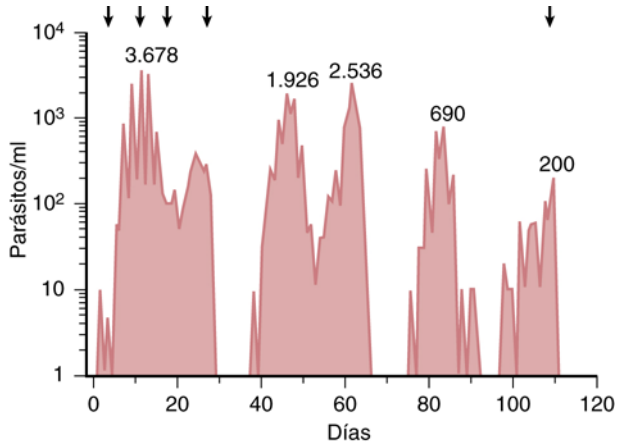


Figura 275-5 **Premunición y variación antigénica.** Oleadas de parasitemia durante la fase de recrudescencia en un paciente infectado por *P. falciparum* en relación con el tratamiento antimalárico en la sífilis terciaria. Aunque el paciente había sido infectado previamente por *P. falciparum*, fueron necesarios los tratamientos farmacológicos *(flechas)* para modificar el episodio inicial y, posteriormente, para la curación radical. Tras la administración de tratamientos farmacológicos insuficientes para la curación, se produjeron cuatro fases de recrudescencia y las concentraciones de los parásitos disminuyeron en última instancia hasta 10 veces. *(Adaptada de Collins WE, Jeffery GM. A retrospective examination of sporozoite- and trophozoite-induced infections with* Plasmodium falciparum*: Development of parasitologic and clinical immunity during primary infection.* Am J Trop Med Hyg. *1999;611 [Suppl]:4-19.)*

El cambio de antígenos da lugar a nuevas oleadas de parasitemia que escapan a la respuesta de anticuerpos elaborados frente a las oleadas previas. Las oleadas de *P. falciparum* se manifiestan clínicamente en forma de cuadros febriles recurrentes o recidivantes similares a los de la fiebre recidivante causada por *Borrelia recurrentis* o a los de enfermedad del sueño africana causada por *Trypanosoma brucei rhodesiensis*, y pueden ser necesarios de meses a años para su eliminación[247,248]. Un componente importante de la adquisición final de la inmunidad para el control de la enfermedad (premunición) tras los episodios repetidos de malaria es el desarrollo de un repertorio de anticuerpos que pueden reconocer un espectro completo de antígenos correspondientes a PfEMP-1 variantes. Los estudios realizados en áreas endémicas han demostrado que la capacidad del suero para reconocer diversas cepas heterólogas de parásitos aumenta con la edad y que los niños suelen sufrir infección por parásitos frente a los cuales no muestran anticuerpos preexistentes[249-252]. Los mecanismos a través de los cuales actúan en la inmunidad adquirida los anticuerpos frente a variantes específicas pueden ser la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la opsonización para la captación y destrucción de los parásitos por parte de los macrófagos esplénicos, así como la interferencia con las interacciones de citoadherencia mediadas por PfEMP-1.

Epidemiología de la malaria

La malaria afecta típicamente a las regiones tropicales de África Subsahariana, Asia, Oceanía y América Latina (fig. 275-6 y fig. 321-2 en cap. 321), pero su distribución cambia de manera continua. Los CDC ofrecen información actualizada sobre la distribución geográfica de la malaria, incluyendo la malaria resistente a fármacos, tanto en el sitio web *http://www.cdc.gov/malaria/travel* como en su publicación CDC Health Information for International Travel 2010, que se puede revisar a través de internet en el sitio web *http://wwwn.cdc.gov/travel/contentYellowBook.aspx*.

En términos generales, *P. falciparum* y *P. malariae* se encuentran en todo el mundo. *P. vivax* es infrecuente en la mayor parte de los países de África Subsahariana, pero frecuente en otras zonas; *P. ovale* se observa en África y en algunas regiones de Asia y Oceanía, y aparece a menudo en forma de infecciones mixtas con otras especies de *Plasmodium*[253,254]. A pesar de que la mayor parte de las infecciones humanas por *P. knowlesi* se han observado en Borneo y en Malasia peninsular[14,15], también se han detectado casos en otras áreas del Sudeste Asiático, incluyendo Filipinas, Singapur, Tailandia y Myanmar[255].

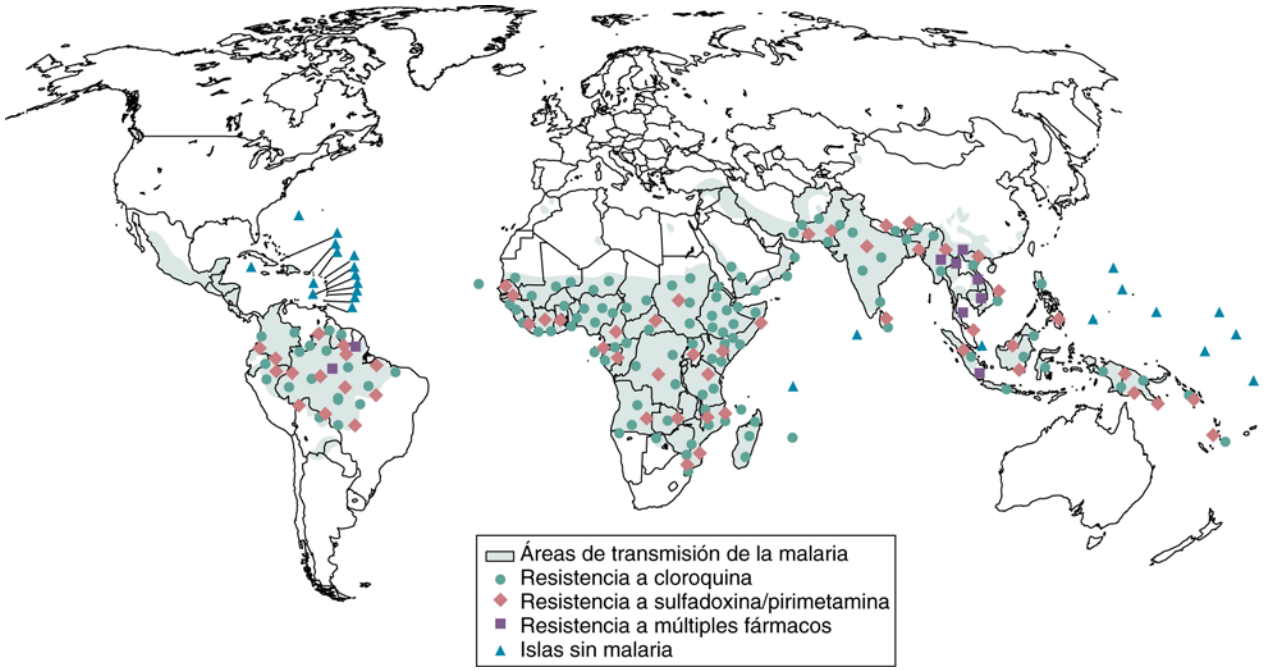


Figura 275-6 **Distribución de la malaria resistente a fármacos.** *(De Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, Meshnick SR. Epidemiology of drugresistant malaria.* Lancet Infect Dis. *2002,2:209-218. Reproducida con autorización de Elsevier. Los CDC ofrecen información actualizada sobre la distribución de la malaria y sobre su resistencia a fármacos en* www.cdc.gov/travel.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La malaria se transmite de persona a persona por los mosquitos *Anopheles*. Por tanto, su transmisión requiere la existencia de vectores mosquito competentes, de un reservorio de personas infectadas y de las condiciones que hacen que estos factores estén en proximidad. El complejo de especies *Anopheles gambiae* y *A. funestus* transmiten la malaria con una eficacia notoria y constituyen los factores predominantes en África Subsahariana, en donde las condiciones ambientales favorecen su intensa reproducción y la transmisión de los parásitos a un elevado número de personas. En las zonas endémicas, la malaria se transmite predominantemente durante la estación de lluvias.

Las epidemias de malaria pueden ser debidas al desplazamiento de personas sin inmunidad hacia zonas endémicas (p. ej., comerciantes nómadas, trabajadores estacionales de la selva y personal militar), a la violación de las medidas para el control de la malaria en áreas en las que previamente había implantados programas de control adecuados, o a la aparición de lluvias excepcionalmente intensas que hacen que las poblaciones indígenas muestren un riesgo de transmisión superior al normal[256-258]. Las alteraciones del medio ambiente realizadas por la mano del hombre (p. ej., los embalses en los ríos, la desforestación) pueden dar lugar a un incremento en la transmisión de la malaria al crear nuevos hábitats para los mosquitos. La malaria también puede aparecer en áreas previamente libres de la enfermedad a consecuencia de la inmigración de poblaciones procedentes de zonas endémicas para malaria (p. ej., trabajadores inmigrantes, personas desplazadas por desastres naturales o guerras civiles, reasentamiento de refugiados)[259-262].

En EE.UU., diversas modificaciones en el entorno realizadas a partir de mediados del siglo XIX dieron lugar a una disminución progresiva de la malaria, como las nuevas prácticas agrícolas y de cría de animales, la protección de las ventanas de las viviendas con pantallas, el control de las aguas mediante el drenaje de pantanos y la modificación radical del paisaje con los desarrollos urbanos[263]. Las últimas zonas de transmisión fueron eliminadas a mediados del siglo XX mediante las medidas de control del agua y la fumigación con insecticidas. Hoy en día, los casos de malaria que se diagnostican en EE.UU. son casi siempre pacientes que han adquirido la malaria en algún país endémico y que retornan a casa, o bien pacientes inmigrantes. Por diversos factores del parásito o del huésped, los inmigrantes pueden ser portadores de los parásitos durante meses o años antes de ser reconocidos como una fuente posible de transmisión de la infección. Aunque infrecuente, la transmisión autóctona tiene lugar característicamente cuando las personas parasitadas infectan a vectores competentes *(A. albimanus, A. quadrimaculatus, A. freeborni)* que son frecuentes en EE.UU.[264,265]. La «malaria de los aeropuertos» tiene lugar cuando en el interior de los aviones llegan a una zona libre de malaria mosquitos infectados procedentes de un país endémico, que causan picaduras a los residentes locales[266]. Debido a que los mosquitos sólo se desplazan a distancias cortas, las infecciones de los residentes locales tienen lugar generalmente en las proximidades de los aeropuertos[267]. La fumigación con insecticidas de los aviones que parten de áreas endémicas reduce la incidencia de los cuadros de «malaria de los aeropuertos»[268]. La malaria también se puede adquirir a través de las agujas compartidas por los drogadictos, por las transfusiones de sangre[269,270] y por el trasplante de órganos sólidos como riñón, corazón o hígado[271]. Estos donantes de sangre y de órganos suelen ser personas asintomáticas que proceden de áreas endémicas y que muestran una parasitemia de bajo nivel. La incidencia de malaria adquirida mediante transfusión disminuye cuando a las personas que vuelven de países endémicos y a los inmigrantes de estos países se les requiere un período de espera de 3 años antes de que puedan donar sangre *(http://www.fda.gov/cber/bldmem/072694.pdf)*[269].

Distribución de la resistencia farmacológica

La malaria por *P. falciparum* resistente a cloroquina está muy diseminada en África Subsahariana, Asia y América Latina (v. fig. 275-6 y fig. 328-2). Se ha observado en países como Irán, Yemen, Omán y Arabia Saudí[272-276], pero no en México ni otras regiones de América Central occidentales respecto al Canal de Panamá, Haití o República Dominicana. Se ha detectado una resistencia intensa de la malaria por *P. vivax* frente a cloroquina en Oceanía y en algunos países del Sudeste Asiático[277-279]. También se han observado pacientes con malaria por *P. vivax* sin respuesta a cloroquina en Brasil, Guayana, Colombia, Perú, India y Myanmar[280-285]. Y se ha detectado malaria por *P. malariae* resistente a cloroquina en Sumatra e Indonesia[286]. En regiones de África y China en las que ya no hay disponibilidad de cloroquina han reaparecido cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina[287,288].

En varias regiones de África[289-293] y Asia[294,295] se ha observado *P. falciparum* resistente a amodiaquina. Actualmente, existe malaria por *P. falciparum* resistente a mefloquina en Tailandia, Camboya, Myanmar y Vietnam[296-298], con casos esporádicos en la Amazonia[299] y en África[300].

La resistencia frente a sulfadoxina-pirimetamina (SP) es frecuente en la mayor parte del Sudeste Asiático[301-303], la Amazonia[304,305] y los países de África Subsahariana[306-308]. La prevalencia de resistencia frente a SP es muy variable en África, de manera que en algunas zonas de África Occidental las tasas de resistencia son relativamente bajas[309]. Las cepas de malaria resistentes a cicloguanil (el metabolito activo de proguanil) se han observado desde finales de la década de 1940[310-312] y pueden presentar grados diversos de resistencia cruzada con pirimetamina[313,314]. Las variaciones interindividuales de la conversión a cicloguanil también pueden contribuir al resultado clínico bueno o malo del tratamiento con proguanil[315-317].

La resistencia frente a atovacuona-proguanil sólo se había observado previamente con su uso en la profilaxis, pero tras el incremento de su utilización en el tratamiento de la malaria no complicada se han observado casos de fracaso terapéutico manifiesto en varios países[318-322]. La disminución en la sensibilidad a quinina se ha observado principalmente en el Sudeste Asiático[323], aunque también en distintos países de África Subsahariana y de América del Sur[324,325].

La preocupación por la aparición de resistencia a los derivados de la artemisinina ha aumentado recientemente tras la publicación de casos de fracaso terapéutico con artesunato-mefloquina y arteméter-lumefantrina en el contexto de los programas de control de la malaria en Tailandia y Camboya[326]. Estos fracasos terapéuticos pueden estar asociados a la eliminación relativamente más lenta de los parásitos en respuesta a los derivados de la artemisinina (tiempo de eliminación prolongado), lo que hace suponer que el espectro de los regímenes actuales de tratamiento de combinación con artemisinina (TCA) es menos eficaz. También plantea la posibilidad de que la eliminación rápida del parásito, un efecto beneficioso clave de las artemisininas en el tratamiento de la malaria grave, pueda ser menos fiable con el uso de la artemisinina en el Sudeste Asiático[327].

Fármacos antimaláricos: mecanismos de acción y resistencia

CLOROQUINA

Los parásitos intraeritrocitarios consumen la hemoglobina de sus células huésped y la digieren en el interior de una gran vacuola alimenticia digestiva (v. fig. 275-4B), con liberación de las moléculas hemo que son tóxicas para el parásito en caso de no ser modificadas. Normalmente, los parásitos de la malaria hacen que estas moléculas hemo se polimericen en cristales inertes denominados hemozoína que se pueden visualizar mediante microscopia óptica en forma de un pigmento intraeritrocitario en los frotis de sangre periférica de gota fina (fig. 275-7E y H). La cloroquina actúa formando complejos tóxicos con las moléculas hemo e interfiriendo con su cristalización[328]. Este mecanismo de acción es la razón de que cloroquina sea tan eficaz frente a los trofozoítos intraeritrocitarios en desarrollo, pero ineficaz frente a otras fases del parásito (p. ej., gametocitos maduros, esquizontes hepáticos) que no consumen activamente hemoglobina.

P. falciparum resistente a cloroquina reduce la cantidad del fármaco que acumula en sus vacuolas digestivas[329]. El mecanismo conlleva la aparición de mutaciones en una molécula de transporte conservada de la membrana de la vacuola digestiva denominada PfCRT (transportador y resistencia a cloroquina de *P. falciparum*)[330-332]. Las mutaciones constituyen un cambio de lisina por treonina en el aminoácido 76 (K76T), además de mutaciones adicionales que dependen de su origen geográfico[330,333-335]. La selección farmacológica de los mutantes PfCRT es evidente en la asociación del marcador K76T con el

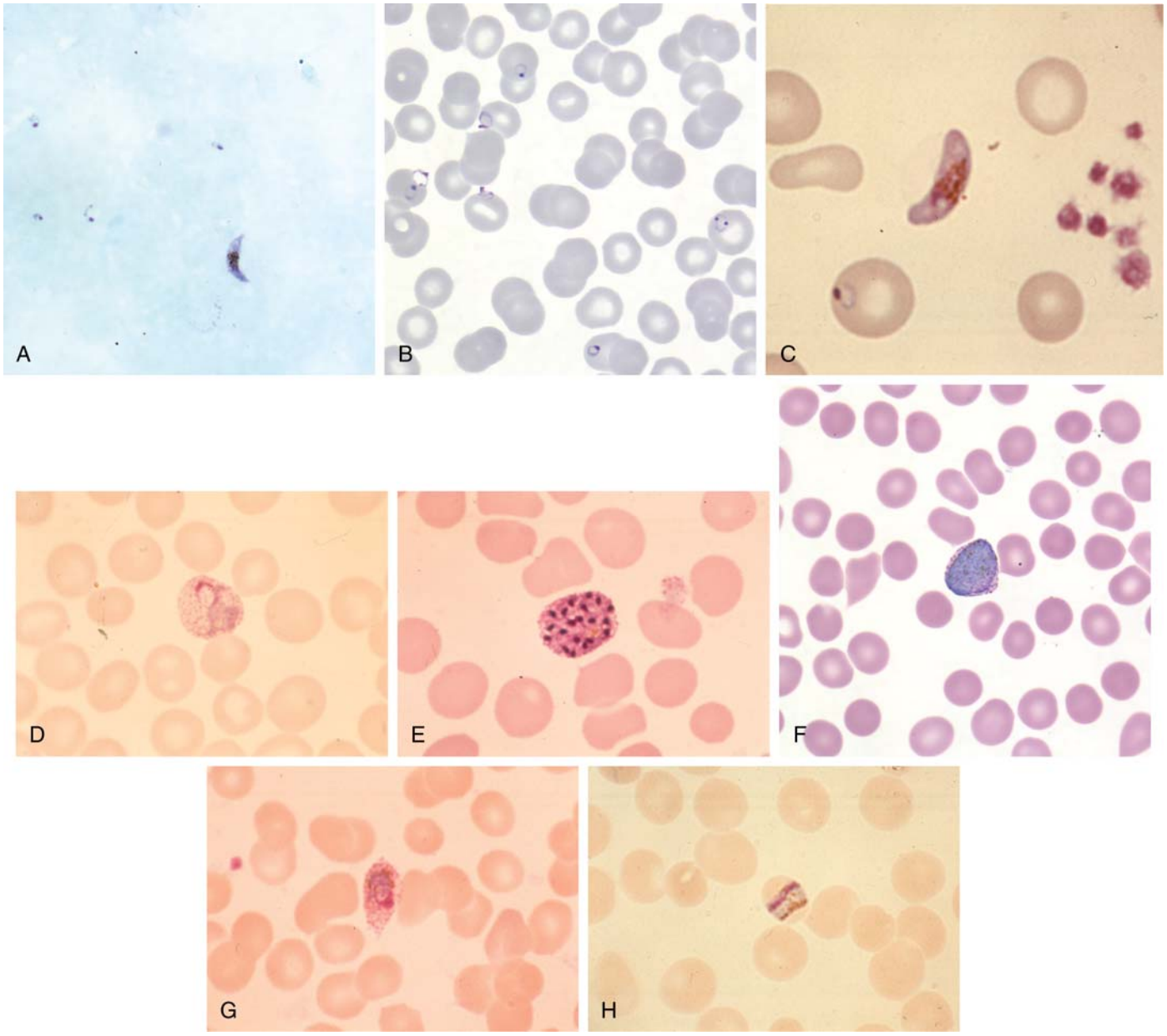


Figura 275-7 Frotis de sangre periférica de gota gruesa (A) y de gota fina (B-H) teñidos con Giemsa y utilizados para el diagnóstico de la malaria y para la determinación de la especie de los parásitos *Plasmodium*. A, Múltiples trofozoítos de *P. falciparum* en anillo de sello, visualizados en el exterior de los eritrocitos. **B,** Un eritrocito con infección múltiple que contiene trofozoítos de *P. falciparum* en anillo de sello, incluyendo una forma acolada situada sobre la superficie interna de la membrana eritrocitaria. **C,** Gametocito con forma de plátano, específico de *P. falciparum*. **D,** Trofozoíto ameboide característico de *P. vivax*. Los eritrocitos infectados por *P. vivax* y *P. ovale* muestran puntos de Schuffner y tienden a presentar un tamaño mayor que el de los eritrocitos no infectados. **E,** Esquizonte de *P. vivax*. Por el contrario, los parásitos maduros de *P. falciparum* no se suelen observar en los frotis sanguíneos debido a que quedan secuestrados en la microvasculatura sistémica. **F,** Gametocito esférico de *P. vivax*. **G,** Trofozoíto de *P. ovale*. Se pueden observar los puntos de Schuffner y la configuración ovoide del eritrocito infectado. **H,** Forma en banda característica del trofozoíto de *P. malariae*, con el pigmento intracelular hemazoína. *(Las imágenes **A, B** y **F** han sido ofrecidas amablemente por DPDx [sitio web de los CDC para la identificación parasitológica] en* www.dpd.cdc.gov/dpdx/. *Las imágenes **C, D, E, G** y **H** han sido aportadas por David Wyler, Newton Centre, Massachusetts.)*

incremento en las concentraciones plasmáticas de cloroquina[336], así como con los fracasos terapéuticos en los niños tratados con este fármaco[337]. En la actualidad hay varias líneas de evidencia que indican que la resistencia a cloroquina implica una interacción específica entre cloroquina y la forma modificada de PfCRT[331] que potencia la salida del medicamento a partir de la vacuola digestiva[338-340].

Mientras que PfCRT es el determinante clave en la resistencia frente a cloroquina, hay otros factores del huésped y del parásito que también influyen en el tratamiento. Por ejemplo, tras el tratamiento con cloroquina puede tener lugar la eliminación de los parásitos con fenotipo de resistencia a cloroquina, una posibilidad cada vez más frecuente a medida que el niño tiene más edad, presumiblemente debido a la inmunidad que aparece a consecuencia de los episodios repetidos de malaria[337,341]. Además de PfCRT, se ha propuesto que el parásito contiene otras moléculas de transporte que modulan la capacidad de los parásitos con resistencia a cloroquina para eliminar la acción de este fármaco, o bien que contribuyen a la misma[342,343].

SULFADOXINA-PIRIMETAMINA

En la vía del folato de la síntesis de ácidos nucleicos están implicadas secuencialmente la dihidropteroato sintetasa (DHPS) y la dihidrofolato reductasa (DHFR). La pirimetamina inhibe la DHFR del parásito y la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

producción de tetrahidrofolato por parte del mismo; éste es un cofactor esencial para el metabolismo monocarbonado necesario para la síntesis de los ácidos nucleicos y de ciertos aminoácidos. Las mutaciones puntuales en la DHFR reducen su afinidad por pirimetamina. La sustitución de serina por asparagina en la posición 108 de la DHFR es clave para el desarrollo inicial de la resistencia frente a pirimetamina, mientras que diversas mutaciones adicionales (Ile51, Arg59, Leu164) incrementan progresivamente el grado de resistencia frente a pirimetamina[344,345]. Se considera que parte de la acción de sulfadoxina se debe a la inhibición de la DHPS por parte del parásito, y hay mutaciones puntuales en la DHPS que reducen su afinidad por sulfadoxina[346,347]. El análisis de los alelos mutantes *dhfr* y *dhps* en estudios de campo apoya la posibilidad de que la resistencia clínicamente significativa frente a pirimetamina sea debida a mutaciones múltiples en *dhfr* y *dhps,* y que las mutaciones *dhps* son seleccionadas a partir de las mutaciones *dhfr* ya existentes[348].

ATOVACUONA-PROGUANIL

La atovacuona se une al citocromo *b* e inhibe el transporte electrónico mitocondrial del parásito dando lugar a la desaparición del potencial de membrana en la mitocondria[349,350], potenciada por proguanil[351]. La sustitución de tirosina por serina en el codón 268 del gen del citocromo *b* se asocia a resistencia frente a atovacuona y frente a la combinación AP[319,320,352,353]. El cicloguanil, el metabolito activo de proguanil, inhibe DHFR[354]. Las mutaciones puntuales en *dhfr* dan resistencia frente a cicloguanil[315,316,355,356].

DOXICICLINA

La doxiciclina inhibe a la síntesis proteica por alargamiento al impedir la unión del aminoacil-ARNt a la subunidad 30S del ribosoma. No se han descrito casos de resistencia de parásitos de la malaria humana frente a este fármaco.

MEFLOQUINA, QUINIDINA Y QUININA

Se considera que mefloquina, quinidina y quinina forman complejos tóxicos para el parásito al unirse al grupo hemo. La resistencia frente a mefloquina se puede asociar en parte a incrementos en la expresión del gen homólogo de la glucosa proteína P-1 *pfmdr1,* o bien a mutaciones en el mismo[342,357]. La disminución de la sensibilidad frente a quinina se asocia a la resistencia frente a otros fármacos estructuralmente relacionados con la misma, como mefloquina y halofantrina, lo que sugiere que los mecanismos de resistencia medicamentosa pueden compartir varios determinantes genéticos[358-360]. En algunos estudios se han implicado las mutaciones en *pfmdr1* en casos de resistencia a mefloquina, quinina y halofantrina, así como las mutaciones en *pfcrt* en casos de resistencia a quinina y quinidina[342,361,331,332,362]. Los diferentes niveles de sensibilidad a quinina en los parásitos y la tasa relativamente lenta con la que se disemina a través de los distintos países del mundo la resistencia frente a quinina indican que esta resistencia es un fenotipo complejo y que probablemente está influida por otros genes además de *pfmdr1* y *pfcrt*. Los resultados obtenidos en un análisis de relación genética sobre parásitos procedentes del Sudeste Asiático, África y América del Sur apoyan un modelo en el que hay múltiples genes que se pueden combinar de formas distintas para dar lugar a fenotipos similares de reducción de la respuesta frente a quinina[343,362].

DERIVADOS DE LA ARTEMISININA

A pesar de que en los estudios clínicos no se han observado niveles elevados de resistencia frente a los derivados de la artemisinina, el cultivo de cepas murinas de los parásitos de la malaria con disminución de la sensibilidad[363,364] y las observaciones in vivo de cepas de *P. falciparum* con períodos prolongados de eliminación[327] han suscitado la preocupación por la posibilidad de que puedan aparecer y diseminarse cepas de parásitos de malaria humana con resistencia clínica. No se ha definido ningún mecanismo molecular que explique la resistencia frente a la artemisinina. Una mutación S769N en el gen de la enzima que codifica la ATPasa (PfATPase 6) fue propuesta como un posible determinante de la resistencia a la artemisinina[365], y en estudio se observaron niveles elevados de IC50 asociados a esta mutación en cepas de *P. falciparum* cultivadas en Guyana Francesa[366], aunque la resistencia no se ha asociado a esta mutación en cepas aisladas en otras localizaciones[327] ni tampoco se ha demostrado la mutación en parásitos de la malaria murina seleccionados respecto a su resistencia[363].

Manifestaciones clínicas y diagnóstico de la malaria

La incubación de la malaria tras la picadura por el mosquito infectado corresponde al período de tiempo que necesitan los parásitos para evolucionar a través de la esquizogonia hepática y dar lugar a síntomas debido a su propagación en el torrente sanguíneo. En los episodios primarios, este período de incubación es de 8-25 días, pero puede ser mucho mayor según el estado inmunitario de la persona infectada, la cepa y la especie de *Plasmodium,* la cantidad de esporozoítos y los posibles efectos de una quimioprofilaxis cuya eficacia sólo haya sido parcial. Las recidivas a partir de los hipnozoítos latentes pueden aparecer meses o años después de las picaduras de los mosquitos. La malaria por *P. falciparum* tardía o recidivante también puede afectar a personas en las que la quimioprofilaxis medicamentosa ha eliminado la parasitemia por parásitos resistentes a medicamentos[367] (fig. 275-2). Los pacientes que muestran fiebre durante los 7 primeros días desde que entran en una zona endémica no suelen padecer malaria a menos que hayan presentado alguna exposición previa a las picaduras de los mosquitos infectados. Como norma general, y teniendo en cuenta el peligro de la infección aguda por *P. falciparum,* todos los viajeros que han visitado una zona endémica para la malaria durante los 3 meses anteriores al inicio de un cuadro febril o de otros síntomas sugestivos deben ser considerados enfermos de malaria mientras no se demuestre lo contrario. Incluso en los pacientes que están fuera de este período, vale la pena considerar la malaria por *P. falciparum*, tal como queda ilustrado, por ejemplo, en la reciente publicación de un caso de malaria sintomática en un paciente de 18 años de edad con anemia drepanocítica 4 años después de visitar una zona endémica[248]. Los episodios latentes originados por la reactivación de los hipnozoítos suelen aparecer durante los primeros 3 años y no son frecuentes más allá de los 5 años desde la exposición. Se han observado casos de recidiva de los síntomas causados por *P. vivax* o *P. ovale* en personas que habían presentado la infección inicial varios decenios antes[170,368,369].

HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La malaria no complicada evoluciona característicamente como una enfermedad febril no diferenciada[370]. Un grupo de 160 pacientes alemanes o residentes en Alemania con malaria importada y atendidos en una consulta de enfermedades infecciosas presentaron los síntomas siguientes: fiebre, 100%; cefalea, 100%; debilidad, 94%; sudoración nocturna profusa, 91%; insomnio, 69%; artralgias, 59%; mialgias, 56%; diarrea, 13%; y calambres abdominales, 8%[371]. Los parásitos *P. falciparum* que permanecen en el torrente sanguíneo durante la infección son a menudo asíncronos y ello puede dar lugar a una fiebre continua. En otras infecciones la fiebre puede ser cíclica y con recidiva cada 48 o 72 horas, según la especie del parásito y el sincronismo de la replicación de los parásitos. Las distintas subpoblaciones de parásitos que permanecen en ciclos distintos en el torrente sanguíneo pueden dar lugar a patrones febriles complicados. Los pacientes con cuadros febriles cíclicos pueden ser relativamente asintomáticos durante los períodos afebriles.

Cuando se consideran en conjunto, diversos elementos específicos de la historia clínica y de la exploración física pueden ser sugestivos del diagnóstico de malaria[372-374]. Los episodios paroxísticos cíclicos de escalofríos, fiebre y sudoración profusa son característicos (aunque no necesariamente específicos) de la malaria. El antecedente de meses o años de un viaje con posibilidad de riesgo de exposición en una región endémica representa una señal de alerta para el diagnóstico de malaria y se debe tener en cuenta en todos los cuadros febriles. Los hallazgos en la exploración física pueden ser palidez y hepatoesplenomegalia. Raramente, las infecciones agudas por *Plasmodium* causan como problema inicial una rotura esplénica con necesidad de tratamiento quirúrgico o conservador[375,376]. La ictericia, la disminución del nivel de consciencia y las convulsiones indican una malaria grave (v. más adelante). La erupción cutánea, la linfadenopatía y los signos de consolidación pulmonar son muy infrecuentes.

FROTIS SANGUÍNEO Y GOTA GRUESA

El método aceptado para el diagnóstico de la malaria es el estudio con microscopia óptica de frotis de sangre teñidos con la técnica de Giemsa. Los frotis de sangre y gota gruesa con un objetivo diagnóstico deben ser *preparados y evaluados inmediatamente por parte de personas con experiencia,* en los casos en los que las manifestaciones clínicas y los antecedentes de viajes son compatibles con la presencia de malaria[377]. En *http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Malaria.htm,* el sitio web de los CDC para el diagnóstico parasitológico (DPDx), se recogen las instrucciones para la preparación de los frotis, así como imágenes microscópicas representativas de los frotis de gota gruesa.

La gota gruesa permite concentrar unas 40 capas de eritrocitos y se utiliza para el estudio de una cantidad relativamente grande de sangre para descartar la presencia de parásitos. Ya que los eritrocitos sufren lisis en el proceso de tinción en la técnica de la gota gruesa, los parásitos se visualizan *en el exterior* de los eritrocitos (fig. 275-7A). Asumiendo un recuento leucocitario de 8.000 células por µl, la parasitemia se puede estimar en los frotis de gota gruesa mediante el recuento del número de parásitos hasta que también se han contado 200 leucocitos. La multiplicación de este recuento por 40 ofrece una indicación del número de parásitos por µl de sangre. Después, se puede calcular el porcentaje de parasitemia dividiendo la densidad del parásito por 4 millones (el número medio de eritrocitos/µl en la sangre) y multiplicando esta cifra por 100.

La densidad o concentración del parásito puede estar relacionada con la gravedad de la enfermedad, y se debe monitorizar durante y después del tratamiento para comprobar que ha tenido lugar una resolución adecuada de la infección. La parasitemia detectable puede ir por detrás de los cuadros de malestar, fiebre y escalofríos, en ocasiones durante muchos días; por el contrario, las personas sin inmunidad antimalaria pueden presentar manifestaciones graves de malaria. La infección por *P. falciparum* puede no ser aparente en un frotis de sangre inicial si los parásitos son predominantemente formas eritrocitarias maduras (es decir, trofozoítos y esquizontes) y están secuestrados en la microvasculatura. Por tanto, si el frotis de sangre inicial es negativo y todavía es posible el diagnóstico de malaria, hay que repetir el frotis cada 12 horas hasta que se establece o descarta este diagnóstico. Antes de considerar como negativo un frotis de sangre o gota gruesa, hay que estudiar al menos 200-500 campos con una magnificación de ×1.000, utilizando un objetivo de inmersión en aceite; algunos expertos recomiendan el estudio del frotis grueso durante 20 minutos. Los frotis de sangre positivos para malaria estudiados en EE.UU. deben ser notificados a los CDC a través del Malaria Case Surveillance Form, que se puede obtener en: *http://www.cdc.gov/malaria/clinicians.htm#case*.

Los frotis de sangre teñidos con Giemsa requieren una cantidad mucho menor de sangre que los de gota gruesa y se utilizan para determinar la especie de *Plasmodium* (figs. 275-7B a H). La determinación de la especie de los parásitos que causan la malaria tiene implicaciones terapéuticas importantes. Las infecciones causadas por *P. falciparum* se caracterizan por la presencia de finos anillos delicados que aparecen colocados sobre la superficie interna de la membrana de los eritrocitos (las denominadas formas acoladas) (fig. 275-7B); además, estos parásitos se multiplican en células infectadas que contienen formas en anillo de sello (fig. 275-7B) y *carecen* de trofozoítos y esquizontes debido a que están secuestrados en la microvasculatura, así como de gametocitos con forma de plátano (fig. 275-7C). *P. vivax* y *P. ovale* se caracterizan por anillos relativamente más gruesos, trofozoítos ameboides (fig. 275-7D) y esquizontes (fig. 275-7E) en la sangre periférica, con gametocitos con configuración esférica (fig. 275-7F). El aumento de tamaño de los hematíes y los puntos de Schuffner (fig. 275-7D y G) son frecuentes en *P. vivax* y *P. ovale,* pero no en *P. falciparum* o *P. malariae*. *P. malariae* se puede diferenciar por sus formas en banda, cuando están presentes (fig. 275-7H). En el estudio del frotis las formas en anillo de *P. knowlesi* son indistinguibles de las de *P. falciparum,* y las formas maduras y los gametocitos son indistinguibles de los de *P. malariae*[14,255,378]. El estudio del frotis de sangre periférica puede aportar información adicional útil como la presencia de pigmento intraleucocitario (un signo de mal pronóstico)[379] u otros patógenos sanguíneos (p. ej., filarias, *B. recurrentis*). Las especies de *Babesia* dan lugar a formas intraeritrocitarias que se pueden confundir con *Plasmodium* spp.[380] pero el personal con experiencia puede diferenciarlas.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS RÁPIDAS

Aunque el estándar aceptado en la actualidad para el diagnóstico de la malaria sigue siendo el frotis de sangre periférica y gota gruesa teñido con Giemsa, hay varias pruebas diagnósticas rápidas que se han introducido recientemente y que están teniendo una utilidad cada vez mayor para complementar el diagnóstico microscópico[381-385]. En las situaciones en las que no es posible la participación de un experto en microscopia, estas pruebas rápidas pueden facilitar la toma de decisiones médicas y el tratamiento de la malaria. Se han comercializado dos tipos de pruebas rápidas, basadas en esquemas de detección distintos, que se utilizan cada vez más.

El primer tipo está fundamentado en la detección de la proteína de *Plasmodium* rica en histidina 2 (HRP-2)[386]. En un grupo de 556 viajeros que volvieron a Francia con sospecha de malaria, una prueba comercial aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) fundamentada en la proteína HRP-2 presentó niveles de sensibilidad y especificidad del 96% y el 99%, respectivamente, para la infección por *Plasmodium*, en comparación con la microscopia[387]. En 32 marines estadounidenses que retornaron de Liberia con una enfermedad febril, esta prueba presentó unos niveles de sensibilidad y especificidad del 100% y del 100%, respectivamente, para la infección por *P. falciparum,* en comparación con la microscopia[388]. Aunque las pruebas para la detección de HRP-2 tienen niveles elevados de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la malaria, también muestran ciertas limitaciones. En primer lugar, tienen una utilidad limitada para el seguimiento de la respuesta terapéutica debido a que estas pruebas siguen siendo positivas hasta 28 días después del tratamiento. En segundo lugar, la detección fundamentada en la proteína HRP-2 se limita a *P. falciparum,* de manera que son necesarios otros esquemas de detección antigénica para *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Generalmente, estos esquemas tienen una sensibilidad menor que la detección de *P. falciparum* fundamentada en la proteína HRP-2[387,389], lo que hace que tengan una utilidad menor para el diagnóstico de la malaria en los viajeros que retornan y que muestran característicamente infección por *P. vivax* con una frecuencia al menos similar que por *P. falciparum*. En tercer lugar, la sensibilidad de las pruebas de detección rápida para las infecciones por *P. falciparum* y *P. vivax* se reduce de manera importante cuando las densidades de los parásitos son inferiores a 100-1.000/µl[389], lo que hace que tengan menos utilidad para el diagnóstico de la malaria en los viajeros que retornan y que no habían sido vacunados, que pueden experimentar síntomas de malaria con densidades bajas de los parásitos. La Organización Mundial de la Salud ofrece una lista de fabricantes de pruebas diagnósticas rápidas de la malaria, así como de sus distribuidores, junto con las especificaciones de los distintos productos y la información ofrecida por las compañías fabricantes *(http://www.wpro.who.int/sites/rdt/documents)*.

El segundo tipo de prueba diagnóstica rápida está fundamentado en la detección de la lactato deshidrogenasa (LDH) específica de *P. falciparum* y en la LDH correspondiente a todas las formas de *Plasmodium*[390]. Estas pruebas permiten detectar las infecciones por *Plasmodium* con una sensibilidad y una especificidad comparables a las de las pruebas fundamentadas en la proteína HRP-2. En un grupo de 556 viajeros que retornaron a Francia con sospecha de malaria, la prueba con la LDH del parásito presentó unos niveles de sensibilidad y especificidad del 80% y el 98%, respectivamente, para la infección por *Plasmodium,* en comparación con la microscopia[387]. En el momento presente, la prueba de la LDH del parásito detecta a menudo *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae* con una sensibilidad inferior a *P. falciparum,* en comparación con la microscopia experta[387,391,392]. Por ejemplo, solamente 3 de 12 (25%) infecciones por *P. ovale* fueron positivas en Francia en trabajadores de organizaciones humanitarias que retornaron de Costa de Marfil con malaria[393]. La prueba diagnóstica rápida de la LDH del parásito detecta las infecciones por *P. falciparum* y *P. vivax* con una sensibilidad menor cuando las densidades del parásito son inferiores a 100-1.000/µl[324]. Una ventaja de la detección mediante la LDH del parásito es el hecho de que la señal es proporcional a la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

parasitemia por *P. falciparum*[395], lo que permite la monitorización de las respuestas terapéuticas.

OTRAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Los resultados de las pruebas analíticas sistemáticas no son específicos para la malaria, pero pueden apoyar el diagnóstico. La malaria causada por cualquiera de las especies de *Plasmodium* induce un cierto grado de anemia. En los casos de infección por *P. falciparum* con una gran concentración se pueden observar disminuciones importantes en las concentraciones de hemoglobina y haptoglobina, así como en el hematocrito, junto con un aumento en la concentración de lactato deshidrogenasa. En los pacientes de áreas endémicas para malaria se puede observar microcitosis, aunque se debe a menudo a deficiencia de hierro o talasemia. Los recuentos leucocitarios pueden ser elevados, normales o bajos[396]. El recuento plaquetario puede ser normal o ligeramente bajo[397], aunque en algunos casos de infección por *P. falciparum*[398] y en algunos pocos casos de infección por *P. vivax*[399] ha llegado a ser <70.000/μl. La concentración de sodio puede ser algo baja, quizá por un síndrome de secreción insuficiente de hormona antidiurética, los vómitos excesivos o las pérdidas a través de la orina[400]. La acidemia (pH <7,35), la acidosis (bicarbonato <15 mmol/l) y las concentraciones de lactato >5 mmol/l se pueden observar en la malaria grave por *P. falciparum* (v. más adelante). En la malaria por *P. falciparum* es frecuente un cierto grado de insuficiencia renal que se puede acompañar de incremento en la concentración de creatinina, proteinuria y hemoglobinuria[401]. La concentración sérica de glucosa suele ser baja en los niños con malaria por *P. falciparum,* pero en los adultos suele ser normal. En los niños con malaria grave por *P. falciparum* puede haber bacteriemia/sepsis en el momento de la evaluación clínica inicial, y los hemocultivos pueden ser positivos[402,403].

MALARIA GRAVE POR *P. FALCIPARUM*

La OMS ha establecido una serie de criterios clínicos y analíticos para la malaria grave por *P. falciparum,* que debe ser tratada como un cuadro de urgencia en la unidad de cuidados intensivos[404]. El diagnóstico de malaria grave se establece por cualquiera de los criterios que aparecen en la tabla 275-1 en presencia de parasitemia por *P. falciparum* y tras una exclusión razonable de diagnósticos alternativos. Aunque estos criterios de la OMS están fundamentados principalmente en las manifestaciones clínicas de la malaria grave en niños africanos pequeños que viven en áreas endémicas, son congruentes con el espectro clínico de la malaria grave que sufren las personas que viajan y que son atendidas en países desarrollados no endémicos[405]. Las personas sin inmunidad que no cumplen estos criterios deben ser tratadas inicialmente con fármacos antimaláricos, como si padecieran la enfermedad. En la práctica, debido a la capacidad que tiene la infección por *P. falciparum* de evolucionar en sólo unas pocas horas hasta inducir complicaciones graves y potencialmente mortales, es aconsejable la hospitalización de todos los individuos carentes de inmunidad durante su período inicial del tratamiento. Si los frotis de sangre o las pruebas diagnósticas rápidas son negativos pero, aun así, se sospecha fuertemente una malaria grave, los pacientes deben recibir el tratamiento de la malaria grave al tiempo que se repiten los frotis de gota gruesa y se realizan las pruebas necesarias para descartar otras posibles enfermedades, hasta establecer el diagnóstico definitivo.

TABLA 275-1 Características diagnósticas de la malaria grave

Malaria cerebral (disminución del nivel de consciencia, convulsiones)
Dificultad respiratoria
Postración
Hiperparasitemia
Anemia grave
Hipoglucemia
Ictericia
Insuficiencia renal
Hemoglobinuria
Shock
Ausencia de hambre y de sed
Vómitos repetidos
Hiperpirexia

La *malaria cerebral* se caracteriza por descenso del nivel de consciencia, convulsiones o ambos. En las áreas endémicas se observa en niños pequeños y se puede manifestar clínicamente en forma de grados variables de descenso del nivel de consciencia, obnubilación o coma, o convulsiones. La escala del coma de Blantyre se utiliza con frecuencia para determinar el nivel de consciencia en los niños[406]. Las convulsiones pueden ser clínicamente inaparentes, crisis motoras poco llamativas o parciales, convulsiones tónico-clónicas generalizadas o crisis motoras parciales con generalización secundaria[407]. Múltiples factores pueden contribuir a la malaria cerebral: hipoglucemia, acidosis, hiperpirexia, antecedente de accidente cerebrovascular y efectos de la medicación antiepiléptica. En áreas endémicas también puede haber un solapamiento entre las manifestaciones clínicas de la malaria cerebral y otros síndromes como la meningitis bacteriana o viral, el hematoma subdural o la sepsis[110]. Aunque la malaria cerebral se suele resolver sin secuelas neurológicas[408], algunos niños (especialmente los que presentan estado epiléptico) pueden sufrir psicosis, ataxia cerebelosa, rigidez extrapiramidal, hemiplejía o secuelas crónicas en las áreas cognoscitiva y del lenguaje[409-413].

La *dificultad respiratoria* se caracteriza por disnea o respiración profunda (respiración de Kussmaul), que se pueden acompañar de aleteo nasal o de retracción intercostal. En un estudio, la respiración profunda tuvo una sensibilidad del 91% y una especificidad del 83% respecto a la presencia de acidosis metabólica grave (exceso de base inferior o igual a -12), que es la causa subyacente de la dificultad respiratoria[44]. La *postración* debida al agotamiento de líquidos y electrólitos se determina mediante el juicio clínico. Si el niño tiene 7 meses de edad o más, la postración se puede definir como la incapacidad para permanecer sentado sin ayuda. La *hiperparasitemia* la define la OMS en las áreas endémicas como una concentración de parásitos ≥500.000/mm^3 (aproximadamente, parasitemia del 10%) y se asocia a anemia grave, hipoglucemia, malaria cerebral e insuficiencia renal. Aunque se considera que la gravedad de la enfermedad se relaciona con la concentración de los parásitos, las personas sin inmunidad pueden sufrir malaria grave con cualquier nivel de parasitemia, incluso con niveles indetectables mediante el estudio microscópico. La *anemia grave* se define en las áreas endémicas como una hemoglobina ≤5 g/dl. Las personas sin inmunidad pueden presentar signos y síntomas de anemia grave con concentraciones de hemoglobina significativamente superiores a 5 g/dl debido a la deshidratación; en estos casos, tras la reposición de los líquidos, las reducciones rápidas respecto a la concentración inicial de hemoglobina pueden agravar los síntomas de la anemia grave. La *hipoglucemia* se define como una glucemia ≤40 mg/dl y puede contribuir a la disminución del nivel de consciencia y a las convulsiones. La *hiperbilirrubinemia* (manifestada como ictericia) también es un indicador de la malaria grave y puede reflejar una afectación hepática subyacente. La *insuficiencia renal* que acompaña a la malaria grave se define en las áreas endémicas como la presencia de anuria durante al menos 24 horas. Sin embargo, en un paciente sin inmunidad, infectado y con signos de insuficiencia renal (incluso los relacionados con la hipovolemia que mejoran con la fluidoterapia), se debe considerar la posibilidad de malaria grave. La *hemoglobinuria* se manifiesta a través de una orina de coloración oscura (cola; «fiebre de las aguas negras»), distinta de la coloración roja de la hematuria. El *shock* de la malaria es clínicamente indistinguible del de la sepsis debida a bacterias gramnegativas. Hay que tener una precaución especial en la evaluación del shock, dado que la parasitemia de la malaria grave se acompaña a menudo de sepsis. Además de la potenciación de la hipoglucemia, la *interrupción del consumo de alimentos y de bebida* contribuye a la hipovolemia y, por tanto, a la acidosis grave y a la dificultad respiratoria. Los *vómitos repetidos* también contribuyen a la hipovolemia y pueden complicar el tratamiento por v.o. de la malaria grave en zonas con pocos recursos en las que no es fácil la instauración del tratamiento por vía i.v. Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la malaria (p. ej., cloroquina) pueden causar vómitos, lo que justifica una observación directa. La *hiperpirexia* se define como una temperatura axilar ≥40 °C, y posiblemente contribuye a la gravedad de la malaria a través de su asociación con las convulsiones febriles.

TABLA 275-2 Diagnóstico diferencial clínico de la malaria: ejemplos seleccionados

Gripe
Fiebre tifoidea
Bacteriemia/sepsis
Dengue clásico
Esquistosomiasis aguda (fiebre Katayama)
Leptospirosis
Fiebre de la garrapata africana
Tripanosomiasis africana oriental (enfermedad del sueño)
Fiebre amarilla

Diferenciación entre la malaria y otras enfermedades con manifestaciones similares

El diagnóstico diferencial clínico de la malaria es amplio e incluye muchas enfermedades febriles y de tipo gripal (tabla 275-2). Sin embargo, debe estar siempre en primer lugar en el diagnóstico diferencial de los cuadros febriles de las personas que han viajado a una zona endémica durante los 3 meses previos o que han emigrado de estas zonas, quienes suelen mostrar alteraciones clínicas similares; dicho diagnóstico diferencial se debe mantener durante años después de que el paciente haya viajado a una zona endémica; el médico debe estar alerta para reconocer y tratar la malaria con objeto de evitar su morbilidad y mortalidad[414-417], especialmente cuando ejerce en zonas de clima templado y no suele atender este tipo de casos. Se estima que viajan más de 30 millones de personas/año a regiones endémicas para la malaria. Los casos de malaria adquiridos por los viajeros internacionales posiblemente alcancen la cifra de 25.000 al año, 10.000 de los cuales son notificados y 150 de los cuales son mortales[418].

Los criterios clínicos para diferenciar la malaria de otras enfermedades son clave, debido a que las pruebas diagnósticas rápidas suelen ser limitadas o inexistentes y a que el diagnóstico definitivo suele requerir la aplicación de métodos no sistemáticos para el aislamiento del patógeno o de pruebas serológicas fundamentadas en las comparaciones de los títulos de anticuerpos en las fases aguda y de convalecencia, 2 a 4 semanas más tarde. Las probabilidades de las distintas enfermedades específicas están influidas por la zona geográfica visitada (p. ej., la fiebre amarilla tiene poca prevalencia en Asia o India); por el tipo de viaje (p. ej., viajeros por motivos de ocio al Lago Malawi tienen más posibilidades de adquirir la esquistosomiasis o la leptospirosis por el contacto con agua dulce, en comparación con las personas que visitan Nairobi); la época del año en la que se realiza el viaje (p. ej., el dengue es mucho menos probable durante la estación seca, cuando es menor la transmisión por el mosquito); el tipo de alimentos y agua ingeridos (p. ej., la fiebre tifoidea es relativamente infrecuente en las personas que sólo toman alimentos cocinados y agua embotellada); y los antecedentes de vacunación (p. ej., la eficacia de las vacunas frente a la fiebre amarilla, la hepatitis A y la hepatitis B hace poco probable estas enfermedades si el paciente está vacunado). La información ofrecida por el paciente respecto a su grado de cumplimiento de las medidas de repelentes de mosquitos y de la quimioprofilaxis de la malaria, especialmente durante el período posterior al viaje, *no* se debe utilizar para descartar la malaria, dado que esta información suele ser imprecisa y además ningún régimen preventivo tiene una eficacia del 100%. A continuación se resumen las características de algunas enfermedades infecciosas seleccionadas que pueden cursar con manifestaciones clínicas similares a las de la malaria.

GRIPE

Al igual que la malaria, la gripe puede dar lugar a fiebre, cefalea, mialgias y malestar. Los síntomas prominentes del tracto respiratorio superior (rinorrea, faringitis o tos seca) pueden ser útiles para diferenciar la gripe de la malaria. Los síntomas de muchos pacientes con malaria que finalmente fue mortal en norteamericanos que habían viajado a países endémicos fueron considerados inicialmente de manera errónea como cuadros gripales.

FIEBRE TIFOIDEA

Salmonella typhi y *S. paratyphi* se pueden adquirir en los países en vías de desarrollo. Al igual que la malaria, la fiebre tifoidea puede cursar con fiebre, cefalea, náuseas, malestar, anorexia y mialgias. Los síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, estreñimiento o diarrea), la observación de máculas cutáneas rosadas o de bradicardia relativa, junto a los antecedentes de consumo de agua o alimentos en condiciones de poca higiene, pueden ser útiles para considerar el diagnóstico de fiebre tifoidea. El antecedente de vacunación frente a *S. typhi* no se debe utilizar para descartar una fiebre tifoidea debido a que esta vacuna sólo tiene una efectividad del 50-80% y a que no protege frente a la enfermedad paratifoidea.

BACTERIEMIA/SEPSIS

Los problemas de fiebre, hipotensión, evidencia de disminución de la perfusión periférica, alteración del estado mental y disfunción de órganos múltiples que caracterizan a la bacteriemia y la sepsis pueden parecer una malaria grave. Un estudio observó que la bacteriemia acompañaba a la infección por *P. falciparum* en el 12% de los niños pequeños que ingresaban en el hospital con diagnóstico primario de malaria grave[312].

DENGUE

Los pacientes con dengue no hemorrágico clásico pueden presentar fiebre, cefalea, náuseas, malestar o anorexia. Las mialgias son mucho más graves que las experimentadas en la malaria. El dengue se puede distinguir de la malaria por la presencia de erupción cutánea centrífuga, petequias, linfadenopatía, inyección conjuntival, eritema faríngeo y bradicardia relativa. Aunque el virus del dengue también lo transmiten los mosquitos durante la estación de lluvias en las regiones tropicales de todo el mundo, su período de incubación de 4 a 7 días no es en absoluto característico de la malaria.

ESQUISTOSOMIASIS AGUDA (FIEBRE KATAYAMA)

Los trematodos *Schistosoma* se adquieren a través de la exposición a agua dulce (caminar por el agua, nadar) en las regiones tropicales de todo el mundo. Los pacientes con esquistosomiasis aguda pueden presentar fiebre, cefalea, mialgias, malestar y anorexia 4-8 semanas después de la exposición. La esquistosomiasis aguda se puede diferenciar de la malaria debido a la presencia de urticaria generalizada y a la observación de una erupción cutánea pruriginosa en la zona de la penetración de las cercarias (generalmente en las piernas), linfadenopatía y eosinofilia sanguínea. Los pacientes pueden presentar inicialmente signos neurológicos locales a consecuencia de la diseminación de los huevos hacia el sistema nervioso central.

LEPTOSPIROSIS

Las espiroquetas de *Leptospira interrogans* se adquieren por la exposición al agua dulce o a la tierra en las regiones tropicales y de clima templado. Los pacientes con leptospirosis muestran fiebre, cefalea, náuseas y mialgias a los 7-12 días. La leptospirosis se puede diferenciar de la malaria por la observación de inyección conjuntival o de erupción cutánea, pero también puede evolucionar hacia cuadros de insuficiencia hepática y renal caracterizados por manifestaciones hemorrágicas intensas e hiperbilirrubinemia pronunciada (enfermedad de Weil). Esta complicación es similar a la forma de presentación de la malaria grave, pero las concentraciones muy elevadas de bilirrubina son más características de la enfermedad de Weil.

FIEBRE DE LA GARRAPATA AFRICANA

Rickettsia africae se transmite por la picadura de garrapatas, generalmente en viajes de safari o de caza en zonas del sur de África, entre abril y noviembre. La fiebre de la garrapata africana puede dar lugar a fiebre, cefalea y mialgias, y se puede diferenciar de la malaria por la aparición de linfadenitis y de múltiples lesiones de inoculación.

TRIPANOSOMIASIS AFRICANA ORIENTAL (ENFERMEDAD DEL SUEÑO)

Trypanosoma brucei rhodesiense causa la forma aguda de la enfermedad del sueño africana y se adquiere por la picadura de las moscas glosinas, característicamente en el este y el sur de África. La tripanosomiasis puede dar lugar a fiebre, cefalea, mialgias, malestar y anorexia, aunque

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se puede diferenciar de la malaria por la presencia de un chancro rojo en la zona de la picadura, linfadenopatía cervical posterior o erupción cutánea. Al igual que la malaria, puede evolucionar hasta afectar a múltiples órganos, incluyendo el sistema nervioso central.

FIEBRE AMARILLA

El virus de la fiebre amarilla se adquiere por picaduras de mosquitos en regiones tropicales. Se caracteriza por fiebre, cefalea, mialgias, náuseas, anorexia e ictericia. Se puede diferenciar de la malaria por el derrame conjuntival o por la bradicardia relativa, y también por su breve período de incubación (3-6 días). La fiebre amarilla es muy improbable en quienes han sido vacunados frente a la misma durante los 10 años previos. Al igual que ocurre en la malaria grave, los pacientes pueden mostrar un cuadro agudo y grave con evolución a insuficiencia hepática y manifestaciones hemorrágicas, insuficiencia de múltiples órganos y sistemas, y fallecimiento.

Tratamiento (v. también cap. 44)

PRINCIPIOS GENERALES

La malaria por *P. falciparum* puede ser mortal si no se diagnostica y trata a tiempo y de forma adecuada. Esta afirmación se refiere sobre todo a las personas sin inmunidad que visitan zonas endémicas. La malaria es una enfermedad con abundantes manifestaciones clínicas[419]. Su diagnóstico se puede retrasar por la falta de especificidad de las manifestaciones clínicas y de los resultados en las pruebas analíticas sistemáticas, especialmente si no se realiza el estudio microscópico de un frotis de sangre (o se efectúa una prueba de detección rápida, si fuera posible). Las manifestaciones potencialmente mortales de la malaria, como las convulsiones, la hipoglucemia y el edema pulmonar, pueden aparecer rápidamente en pacientes que muestran un estado general relativamente bueno al inicio del cuadro o bien parece que responden inicialmente a los fármacos antimaláricos.

Aunque algunos pacientes con malaria por *P. falciparum* no complicada se pueden tratar con buenos resultados en el contexto ambulatorio, los pacientes sin inmunidad muestran un aumento en el riesgo de aparición súbita de complicaciones y, con independencia de su situación clínica inicial, deben ser hospitalizados durante al menos 48 horas para comprobar la respuesta adecuada frente al tratamiento. También se recomienda la hospitalización de los viajeros que retornan de países endémicos para la malaria y en los que no es posible determinar con certeza su estado inmunitario[420]. La malaria aguda por *P. falciparum* en una persona no inmune siempre es muy peligrosa y tiene una evolución impredecible; incluso cuando no se muestran signos de gravedad al inicio del cuadro, su estado se puede deteriorar de manera drástica tras su hospitalización y tras la administración de un tratamiento aparentemente adecuado[420]. Los factores contribuyentes en estos casos pueden ser: 1) la replicación de los parásitos y su desarrollo sincrónico hacia formas inmaduras que quedan secuestradas en el cerebro, con malaria cerebral; y 2) las complicaciones de la infección que dan lugar a insuficiencia renal aguda, lesión pulmonar o insuficiencia hepática, aun en situaciones en las que la parasitemia disminuye o si el paciente presenta otros signos de mejoría. Las mujeres embarazadas, los niños pequeños y los ancianos muestran un aumento en el riesgo de morbilidad y mortalidad, y deben ser hospitalizados con independencia de su estado clínico[421-424].

Los pacientes con malaria por *P. vivax, P. ovale* o *P. malariae* no suelen requerir hospitalización, aunque esta medida es necesaria en los casos con manifestaciones clínicas graves[41,42,425]. Los pacientes con malaria por *P. knowlesi* pueden requerir la hospitalización debido a que pueden desarrollar rápidamente manifestaciones potencialmente mortales de la enfermedad[15]. A los clínicos se les recomienda que compartan su experiencia clínica relativa a los pacientes con malaria a través del contacto con los CDC en la dirección de correo electrónico *nciddpdmalaria@cdc.gov*.

MALARIA NO COMPLICADA

El tratamiento de la malaria por *P. falciparum* se debe iniciar siempre de forma urgente debido a que el riesgo de morbilidad y mortalidad aumenta aun cuando se retrase poco la asistencia médica[426]. La malaria no complicada se puede tratar con medicación oral siempre y cuando el paciente sea capaz de retener el fármaco; puede ser apropiada la observación directa del tratamiento en algunos casos, con objeto de comprobar que el paciente recibe adecuadamente la medicación. Los fármacos recomendados actualmente para el tratamiento de la malaria no complicada se recogen en la tabla 275-3. Son medidas complementarias importantes en el tratamiento de la malaria los antiepilépticos, los antieméticos y los anticonvulsivos.

Dados los importantes patrones de resistencia farmacológica que existen hoy en día en todo el mundo, no se pueden realizar recomendaciones genéricas a la hora de seleccionar un fármaco antimalárico, y se deben considerar otras alternativas. La cloroquina se puede utilizar en el tratamiento de la malaria en las áreas geográficas en las que no se ha observado resistencia frente a la misma (América Central al oeste del canal de Panamá, República Dominicana y la mayor parte de las regiones de Oriente Medio). Cloroquina también se puede utilizar en el tratamiento de la malaria por *P. knowlesi*. La combinación de quinina y doxiciclina por vía oral se puede usar frente a la enfermedad adquirida en cualquier área geográfica y es especialmente útil en las zonas en las que existen cepas de *P. falciparum* o *P. vivax* resistentes a cloroquina o a mefloquina (Tailandia, Myanmar, Camboya y Vietnam). La combinación atovacuona-proguanil (AP) se está utilizando cada vez más en el tratamiento de la malaria no complicada, incluso en las personas sin inmunidad[427,428], aunque se han observado casos de recidiva de la parasitemia y de fracaso del tratamiento inicial con la combinación AP[319-321,352,353,429].

Si el paciente no puede tolerar el tratamiento oral, se deben administrar las formulaciones parenterales de los antimaláricos (v. más adelante). Los CDC ofrecen información actualizada respecto al tratamiento de la malaria. Las directrices actuales del tratamiento de la malaria en Estados Unidos también se recogen en el sitio web *http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/tx_clinicians.htm*.

FOSFATO DE CLOROQUINA

La cloroquina se considera segura en las mujeres embarazadas (a lo largo de todo el embarazo) y en los niños de todas las edades, incluyendo los recién nacidos[430]. Tiene un sabor amargo y puede causar náuseas o vómitos (se puede tomar con comida para aliviar la sintomatología gastrointestinal), cefalea, mareo, visión borrosa o disforia. La cloroquina causa a menudo un prurito no alérgico en las personas de piel oscura y también puede exacerbar la psoriasis. A dosis elevadas y en tratamientos crónicos se asocia a toxicidad retiniana, lo que no ocurre con las dosis utilizadas en el tratamiento de la malaria. La intoxicación aguda puede provocar convulsiones, hipotensión y shock, y parada cardiorrespiratoria[431], y también se ha informado de un caso de psicosis parecida a la psicosis de la fenciclidina[432].

QUININA *MÁS* DOXICICLINA

La combinación de quinina *más* doxiciclina es eficaz frente a los parásitos con resistencia a múltiples medicamentos. La quinina tiene un sabor amargo y puede causar molestias gástricas y cinchonismo (náuseas, vómitos, disforia, acúfenos y sordera para los tonos altos). La hipoglucemia secundaria a la secreción de insulina inducida por quinina puede ser un efecto adverso, especialmente durante el embarazo[431,433], y también se han observado casos de edema pulmonar agudo en relación con su uso[434]. La doxiciclina también causa molestias gástricas y se suele acompañar de candidiasis vaginal, lo que obliga al uso simultáneo de supositorios antifúngicos. La necesidad de administrar dosis múltiples a lo largo de 7 días y las molestias gastrointestinales causadas por ambos medicamentos pueden reducir el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes y, por tanto, la eficacia de este régimen[435]. Está contraindicado el uso de cualquier tetraciclina en los niños menores de 8 años de edad y en las mujeres embarazadas, debido a sus efectos adversos sobre el desarrollo de los dientes y los huesos. En estos casos, una alternativa segura y eficaz a doxiciclina es clindamicina[436-438].

MEFLOQUINA

Se puede utilizar en el tratamiento de la mayoría de los parásitos resistentes a cloroquina, excepto en las cepas existentes en áreas como

TABLA 275-3 Tratamiento de la malaria

Fármaco	*Dosis del adulto*	*Dosis pediátrica******	*Precauciones*
Malaria no complicada: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi* o *P. falciparum* sensible a cloroquina			
Fosfato de cloroquina			
En comprimidos de 300 mg de base (500 mg de sal)	600 mg de base (1.000 mg de sal), después 300 mg de base (500 mg de sal) a las 6, 24 y 48 horas	10 mg de base/kg (máx. 600 mg de base), después 5 mg de base/kg a las 6, 24 y 48 horas	Ninguna
Malaria no complicada: *P. falciparum* resistente a cloroquina o *P. vivax* resistente a cloroquina			
Mefloquina[%]			
En comprimidos de 250 mg de sal (228 mg de base)	750 mg de sal seguidos de 500 mg 6-12 horas más tarde	<45 kg: 15 mg de sal/kg seguidos de 10 mg de sal/kg 6-12 horas más tarde	No administrar a pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca, antecedentes de convulsiones o enfermedades psiquiátricas graves (p. ej., psicosis, depresión mayor). No utilizar simultáneamente con quinidina, quinina o halofantrina
Sulfato de quinina *más* doxiciclina			
Sulfato de quinina en comprimidos de 325 mg de sal. Doxiciclina en comprimidos de 100 mg	Quinina 650 mg de sal cada 8 horas durante 3 días*, más doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 7 días	Niños de 8 a 12 años: quinina 10 mg de sal/kg cada 8 horas durante 3 días*, más doxiciclina 2 mg/kg al día durante 7 días. Niños <8 años: quinina 10 mg de sal/kg cada 8 horas durante 7 días	No administrar doxiciclina a niños menores de 8 años de edad ni a mujeres embarazadas[†]
Atovacuona-proguanil			
En comprimidos de combinación fija con 250 mg de atovacuona y 100 mg de proguanil (comprimidos para el adulto), o 62,5 mg de atovacuona y 25 mg de proguanil (comprimidos pediátricos)	Cuatro comprimidos de adulto al día durante 3 días (se pueden administrar dos comprimidos dos veces al día)[‡]	El número de comprimidos *pediátricos* o de *adulto* al día durante 3 días depende del peso corporal del paciente: 5-8 kg (2 comprimidos pediátricos), 9-10 kg (3 comprimidos pediátricos), 11-20 kg (1 comprimido de adulto), 21-30 kg (2 comprimidos de adulto), 31-40 kg (3 comprimidos de adulto), >40 kg (4 comprimidos de adulto)[‡]	No recomendado frente a *P. vivax* resistente a cloroquina debido a datos de eficacia insuficientes No se ha establecido su seguridad en las mujeres embarazadas o en fase de lactancia
Arteméter *más* lumefantrina**			
En comprimidos de combinación fija con 20 mg de arteméter y 120 mg de lumefantrina	Seis regímenes de dosis: primer día: cuatro comprimidos inicialmente, después cuatro comprimidos 8 horas más tarde; segundo día: cuatro comprimidos dos veces al día; tercer día: cuatro comprimidos dos veces al día	El número de comprimidos por dosis según el régimen de dosis del adulto depende del peso corporal del paciente: 5-14 kg (1 comprimido), 15-24 kg (2 comprimidos), 25-34 (3 comprimidos), ≥35 kg o ≥12 años de edad (4 comprimidos)	No se ha establecido su seguridad en las mujeres embarazadas o en fase de lactancia
Malaria grave por *P. falciparum* (o malaria grave por *P. knowlesi*)			
Gluconato de quinidina	Vía intravenosa: 10 mg de sal/kg en dosis inicial (máximo, 600 mg) en suero salino normal en infusión lenta y constante a lo largo de 1-2 horas, seguido de infusión continua de 0,02 mg de sal/kg/minuto durante al menos 24 horas y después hasta que la parasitemia <1% y pueda iniciarse el tratamiento por vía oral[§]	Vía intravenosa: la misma dosis que en el adulto	No administrar en forma de bolo. Comprobar la glucemia cada 4-6 horas durante las 24 primeras horas de tratamiento. Administrar dextrosa al 5-10% junto con quinidina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Vigilar las concentraciones para que permanezcan en 3-8 µg/ml
Artesunato			
Disponible en Estados Unidos a través de los CDC mediante un protocolo IND	Vía intravenosa: artesunato 2,4 mg/kg; después, 2,4 mg/kg a las 12, 24 y 48 horas[¶]	Vía intravenosa: artesunato 2,4 mg/kg; después, 2,4 mg/kg a las 12, 24 y 48 horas[¶]	Ninguna
Dihidrocloruro de quinina			
No disponible en Estados Unidos	Vía intravenosa: dosis inicial de 20 mg/kg en dextrosa al 5% en infusión lenta a una velocidad constante a lo largo de 4 horas, seguido de una dosis de mantenimiento con 10 mg/kg a lo largo de 3-4 horas a intervalos de 8 horas (máximo, 1.800 mg/día) hasta que se pueda iniciar el tratamiento por vía oral	Vía intravenosa: dosis inicial de 20 mg/kg en dextrosa al 5% en infusión lenta a una velocidad constante a lo largo de 4 horas, seguido de una dosis de mantenimiento con 10 mg/kg a lo largo de 3-4 horas a intervalos de 8 horas (máximo, 1.800 mg/día) hasta que se pueda iniciar el tratamiento por vía oral	No administrar en forma de bolo. Comprobar la glucemia cada 4-6 horas durante las 24 primeras horas de tratamiento. Administrar dextrosa al 5-10% junto con quinidina para reducir el riesgo de hipoglucemia

(*Continúa*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 275-3 Tratamiento de la malaria *(cont.)*

Fármaco	*Dosis del adulto*	*Dosis pediátrica******	*Precauciones*
Arteméter			
No disponible en Estados Unidos	Vía intramuscular: arteméter 3,2 mg/kg el primer día; después, 1,6 mg/kg al día durante 4 días¶	Vía intramuscular: arteméter 3,2 mg/kg el primer día; después, 1,6 mg/kg al día durante 4 días¶	Ninguna
Prevención (profilaxis terminal) de la malaria recidivante: *P. vivax* o *P. ovale*			
Fosfato de primaquina			
En comprimidos de 15 mg de base (26,3 mg de sal)	30 mg de base una vez al día durante 14 días después de que el paciente abandona la zona endémica para la malaria	0,5 mg de base/kg al día durante 14 días (máximo 30 mg de base al día) después de que el paciente abandona la zona endémica para la malaria	Descartar la deficiencia de G6PD en el paciente y administrarlo sólo si la actividad enzimática es normal^^. No administrar a mujeres embarazadas***

[%]Sólo se recomienda mefloquina si no es posible utilizar quinina *más* doxiciclina ni atovacuona-proguanil, dada la elevada incidencia de reacciones psiquiátricas con las dosis terapéuticas.

*En las infecciones adquiridas en el Sudeste Asiático, una zona en la que se ha observado disminución en la sensibilidad frente a quinina, administrar quinina durante 7 días.

[†]La doxiciclina se puede sustituir por clindamicina 5 mg/kg (por vía oral) cada 8 horas durante 7 días.

[‡]Este régimen también se puede utilizar como tratamiento preventivo en personas que viajan a áreas endémicas y que muestran un cuadro febril sin posibilidad de acceso a asistencia médica. No se recomienda como autotratamiento en personas que reciben profilaxis con atovacuona-proguanil.

[§]Completar el tratamiento con un régimen de quinina *más* doxiciclina hasta un ciclo total de 7 días de tratamiento. En los pacientes menores de 8 años de edad, sustituir doxiciclina por clindamicina.

[¶]Para prevenir la recrudescencia del parásito tras el tratamiento con arteméter, completar el tratamiento con una dosis estándar de atovacuona-proguanil, mefloquina, doxiciclina o clindamicina, por vía oral.

**La Food and Drug Administration estadounidense aprobó en 2009 una formulación de arteméter-lumefantrina.

***En las mujeres embarazadas en las que es necesaria una profilaxis terminal, administrar cloroquina, 300 mg de base (500 mg de sal) semanales hasta el parto; después, primaquina tras el parto si la actividad G6PD es normal.

****Las dosis pediátricas no deben superar *nunca* la dosis recomendada en el adulto.

[^^]Si la actividad de la G6PD es límite, o como alternativa, administrar primaquina 45 mg de base semanalmente durante 8 semanas consecutivas. Si la actividad de la enzima es deficiente, contactar con los CDC o con un especialista en enfermedades infecciosas/medicina tropical para establecer la pauta a seguir.

Regímenes farmacológicos adaptados de: Advice for Travelers. *The Medical Letter*. 15 de abril de 2002;1128;38-39; y Guidelines for Treatment of Malaria in the United States, en el sitio web *http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/tx_clinicians.htm.*

Tailandia, Myanmar, Camboya y Vietnam[439,440]. Puede causar molestias gastrointestinales, vómitos, disforia, sueños y alteraciones del estado de ánimo, así como alteraciones neuropsiquiátricas en una proporción significativa de pacientes[441-443], aunque no hay evidencia de aumento en la incidencia de diagnósticos iniciales de depresión tras el uso de mefloquina, en comparación con otros antimaláricos[444]. La mefloquina se elimina lentamente y su semivida de eliminación es de 2-3 semanas. Puede prolongar el intervalo QT corregido, de manera que no se debe administrar simultáneamente con fármacos de tipo quinina (p. ej., quinidina, quinina, halofantrina). La mefloquina se debe utilizar con gran prudencia, o no se debe utilizar, en los pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca, debido a que puede agravarlas.

ATOVACUONA-PROGUANIL (AP)

La combinación AP se utiliza en el tratamiento de los parásitos con resistencia a múltiples fármacos[297,322,445], es bien tolerada[439,446] y sólo se asocia de manera infrecuente a efectos adversos graves[447,448]. La resistencia frente a la combinación AP es poco frecuente y se ha limitado a unas pocas publicaciones de casos aislados en personas no inmunizadas con recidiva del proceso y fracaso del tratamiento inicial[319,321,429,449].

TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN CON ARTEMISININA

La artemisinina y sus derivados (artesunato, arteméter, dihidroartemisinina) se utilizan con frecuencia actualmente en África y el Sudeste Asiático en el tratamiento de la malaria no complicada, incluyendo los casos por *P. falciparum* resistentes a múltiples fármacos[450]. Se puede producir una recidiva del parásito al cabo de varias semanas de tratamiento con artemisinina, a menudo secundaria a la interrupción de la medicación y la recuperación de la parasitemia sin que haya una selección de parásitos mutantes que muestren realmente resistencia al fármaco[451]. En un metaanálisis se demuestra que la adición de otro fármaco (p. ej., cloroquina, sulfadoxina-pirimetamina o mefloquina) a un ciclo de 3 días de un derivado de artemisinina reduce sustancialmente los fracasos terapéuticos y la recidiva del parásito[452]. Por esta razón, y para reducir el riesgo de aparición de resistencia clínicamente significativa frente a los derivados de la artemisinina, la Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de derivados de la artemisinina únicamente en combinación con medicamentos de tipo similar (es decir, tratamiento de combinación basado en artemisinina [TCA]).

Los patrones de resistencia frente a los medicamentos del tipo de la artemisinina determinan el TCA que se debe utilizar en cada zona geográfica. Dada la elevada incidencia de resistencia a cloroquina, en África se utilizan regímenes de TCA que contienen sulfadoxina-pirimetamina, lumefantrina o amodiaquina. Debido a la disminución de la eficacia de mefloquina en la frontera entre Tailandia y Camboya[429], cada vez se recomienda con mayor frecuencia la combinación de artemisinina *más* piperaquina para su uso en el Sudeste Asiático[453-455]. Actualmente, la combinación de arteméter *más* lumefantrina ha sido aprobada para su uso con una dosis fija en Estados Unidos.

AUTOTRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA EN LOS VIAJEROS

Debido a que el retraso del tratamiento incrementa la morbilidad y la mortalidad asociadas a la malaria, en las personas que viajan a áreas aisladas puede ser útil un tratamiento de tipo preventivo mientras buscan activamente asistencia médica[456]. En algunos casos, este tipo de tratamiento también puede ser aconsejable en las personas que viajan a zonas aisladas, en forma de autotratamiento de urgencia de los cuadros sintomáticos de fiebre o de tipo catarral que aparecen al menos 1 semana después de que entran en una zona endémica para la malaria. Los fármacos utilizados con este objetivo son cloroquina, quinina *más* doxiciclina, atovacuona-proguanil o mefloquina, y se deben seleccionar según el patrón de resistencia existente en la zona visitada. Aunque el autotratamiento por parte del propio viajero puede ser seguro y eficaz, y puede salvarle la vida, en el momento actual no se ha registrado ningún régimen concreto para su uso en los distintos países. No se han efectuado ensayos clínicos con diseño aleatorio y control, y tampoco es probable que se realicen debido a la elevada morbilidad y mortalidad de la malaria no tratada o tratada inadecuadamente en las personas sin inmunidad. A los viajeros se les debe recomendar que no se automediquen con productos adquiridos localmente debido a que pueden ser de baja calidad o falsificaciones[457-460].

TRATAMIENTO PRESUNTIVO INTERMITENTE EN LACTANTES Y MUJERES EMBARAZADAS

En las áreas con una transmisión intensa, los lactantes de 6 a 12 meses de edad sufren múltiples episodios de malaria y, por tanto, muestran riesgo de anemia grave y potencialmente mortal[461-463]. La quimioprofilaxis semanal en los lactantes los protege frente a los cuadros de malaria febril y frente a la anemia, pero puede comprometer el desarrollo de la inmunidad natural[464,465]. El tratamiento presuntivo intermitente (p. ej., amodiaquina cada 2 meses durante un total de 6 meses; también denominado tratamiento preventivo intermitente) en los lactantes puede reducir la morbilidad por malaria un 50-65% durante el

primer año de vida, al tiempo que se mantiene una exposición suficiente frente a los parásitos como para que se desarrolle la inmunidad[466,467]. En las áreas de transmisión endémica, la malaria del embarazo se asocia a anemia materna grave y a bajo peso del neonato. El tratamiento presuntivo intermitente ha demostrado reducir el riesgo de anemia grave en las mujeres tratadas con una a tres dosis de SP a largo de su primer embarazo[468].

MALARIA GRAVE

El tratamiento adecuado de los pacientes con malaria grave requiere una vigilancia clínica frecuente con asistencia intensiva de enfermería y puede obligar a intervenciones de carácter sofisticado como el ECG continuo o la monitorización hemodinámica, la ventilación mecánica o la hemodiálisis. La sustitución de la sangre y los líquidos puede dar lugar a disminuciones rápidas en las concentraciones de lactato, a la resolución de la acidosis metabólica, a la mejoría de la función renal y a la mejoría clínica en los pacientes en situación crítica[469].

El gluconato de quinidina es el único tratamiento parenteral aprobado para la malaria grave en EE.UU., según la recomendación de los CDC a la vista de la imposibilidad práctica de almacenar quinina en todo el país[470,471]. Sin embargo, las farmacias hospitalarias pueden no tener quinidina en su lista de medicamentos y pueden no saber cómo obtenerlo fácilmente a través de los distribuidores regionales. En los casos en los que la necesidad de quinidina es urgente y el medicamento no se puede conseguir fácilmente a través de los distribuidores locales o regionales, Eli Lilly Company puede proporcionar rápidamente el fármaco. En la línea de asistencia durante 24 horas de los CDC se ofrece información respecto al tratamiento de los pacientes con malaria grave, incluyendo la disponibilidad y uso de quinidina.

Fuera de EE.UU., los derivados de artemisinina y quinina se utilizan con frecuencia en el tratamiento de la malaria grave. En este país es posible conseguir formulaciones intravenosas de un derivado de la artemisina a través de un protocolo de investigación de un nuevo fármaco (IND, *investigational new drug*) (v. más adelante). En Canadá se comercializan formulaciones intravenosas de quinina a través de Canadian Malaria Network, *http://www.hc-sc.gc.ca/pphbdgspsp/tmp-pmv/quinine/pdf/quinine-cmn_e.pdf*. Estos regímenes medicamentosos se recogen en la tabla 275-3.

GLUCONATO DE QUINIDINA

Muchos clínicos ya no están familiarizados con quinidina debido a que este medicamento ha sido sustituido en gran medida por los nuevos agentes antiarrítmicos. La quinidina muestra un espectro terapéutico estrecho y se debe utilizar con una gran prudencia en pacientes atendidos en la unidad de cuidados intensivos[470]. Se recomienda su uso en consulta con un cardiólogo o con un médico especializado en malaria. Se administra por vía intravenosa en forma de infusión hasta que el paciente mejora clínicamente y puede completar el tratamiento antimalárico con medicamentos por vía oral. Es necesario monitorizar las concentraciones de quinidina durante todo el período de su administración (v. tabla 275-3). La quinidina no se administra *nunca* en forma de bolo debido a que puede dar lugar a una hipotensión mortal. Pueden aparecer efectos adversos potencialmente mortales incluso con las dosis terapéuticas. La quinidina puede causar hipotensión postural, de manera que en los pacientes que la reciben son necesarias determinaciones frecuentes de la presión arterial. También puede dar lugar a una prolongación del intervalo QT corregido, de manera que el paciente puede presentar riesgo de taquicardia ventricular (p. ej., taquicardia en entorchado) y por ello es necesaria la monitorización continua del ECG durante su administración[472]. Hay que disminuir la tasa de infusión (o bien interrumpir la infusión) cuando la prolongación del intervalo QT corregido es superior al 25% del valor inicial o bien el paciente presenta hipotensión que no responde a la infusión de líquidos. Debido a que quinidina puede causar hipoglucemia e hiperinsulinemia, hay que controlar cada 4-6 horas la concentración sérica de glucosa y también vigilar si se produce alguna alteración neurológica aguda (p. ej., disminución del nivel de consciencia, convulsiones) que pudiera ser debida a hipoglucemia grave. La administración de dextrosa al 5-10% al tiempo de la infusión de quinidina puede reducir la incidencia de hipoglucemia.

La administración de la quinidina puede ser problemática en los pacientes que toman medicamentos que también prolongan el intervalo QT, especialmente cuando se administran junto con fármacos que reducen el metabolismo hepático. Aunque no es necesario reducir la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal, los pacientes con malaria e insuficiencia renal aguda pueden no eliminar de manera efectiva quinidina. Los casos publicados han subrayado los contextos clínicos más habituales, como el ajuste de las tasas de infusión con elevación de las concentraciones sanguíneas de quinidina, la prolongación del intervalo QT corregido y las arritmias, así como los cuadros de hipoglucemia, hipotensión y vómitos[472]. Las concentraciones de quinidina se deben mantener en <8 µg/ml, lo que obliga a reducir la dosis en un 30-50% con objeto de impedir la acumulación del fármaco en los pacientes aún graves al cabo de 3 días de tratamiento. La respuesta frente a quinidina se puede evaluar mediante la realización frecuente de frotis sanguíneos cada 6 a 8 horas con objeto de comprobar la rápida disminución de la parasitemia. Una vez que el paciente mejora y puede tomar medicación oral sin sufrir vómitos, es posible interrumpir la administración de quinidina completando un ciclo de tratamiento total de 7 días con una combinación de comprimidos de quinina y doxiciclina.

DERIVADOS DE LA ARTEMISININA

Los derivados de la artemisinina (artesunato, arteméter, dihidroartemisinina) proceden de la planta *Artemisia annua* (qing hao), que ha sido utilizada en China durante milenios como tratamiento de los cuadros febriles[473]. Los derivados de la artemisinina son eficaces de manera constante frente a los parásitos resistentes a medicamentos múltiples y dan lugar a una eliminación rápida de los parásitos con mejoría clínica generalmente a las 24-36 horas. Son bien tolerados por los adultos, los niños y las mujeres embarazadas[474-476]. Hay varios millones de personas que han tomado artemisininas hasta el momento sin que se hayan observado efectos adversos o limitadores del tratamiento significativos[477]. A pesar de que las dosis suprafisiológicas pueden causar neurotoxicidad en los animales de experimentación, este efecto no se ha observado en el ser humano[478]. En una revisión Cochrane de los 23 ensayos clínicos publicados hasta el momento se observó que las artemisininas tenían una eficacia al menos similar a la de quinina en el tratamiento de la malaria grave[479].

En junio de 2007, el Walter Reed Army Institute for Research (WRAIR) y los CDC recibieron la aprobación de la FDA para la puesta en marcha de un protocolo IND de cooperación: «Artesunato por vía i.v. en el tratamiento de la malaria grave en Estados Unidos». Los CDC ofrecen artesunato a los hospitales, tanto por solicitud como en situaciones de emergencia, para el tratamiento de la malaria en los pacientes que sufren una malaria tan grave que requiere tratamiento por vía intravenosa, en los que presentan parasitemias elevadas, en los que no pueden tomar medicamentos por vía oral, en los que no toleran quinidina, en los que presentan efectos adversos frente a quinidina y en los que el tratamiento con quinidina ha sido ineficaz. Para la participación de un paciente con malaria grave en este protocolo IND es necesario establecer contacto con los CDC a través de su línea telefónica de asistencia durante 24 horas (Malaria Hotline).

QUININA DIHIDROCLORURO

La quinina es el único medicamento existente en algunas áreas endémicas para el tratamiento por vía parenteral de los pacientes con malaria grave resistente a cloroquina o de los pacientes con malaria no complicada resistente a cloroquina que no pueden tomar fármacos por vía oral debido a que presentan vómitos. Generalmente, quinina causa hipoglucemia y los efectos adversos desagradables del cinchonismo. La administración de quinina en una infusión de glucosa y la realización de comprobaciones frecuentes (cada 4-6 horas) de la glucemia evitan la hipoglucemia, que en algunos casos puede ser potencialmente mortal. La quinina es mucho menos cardiotóxica que la quinidina y no obliga a una monitorización ECG continua durante su administración. En Estados Unidos no se comercializan formulaciones i.v. de quinina y este medicamento tampoco puede ser obtenido a través de los CDC en situaciones de emergencia.

SEPSIS EN LA MALARIA GRAVE

Se pueden administrar antibióticos de amplio espectro mientras se esperan los resultados del hemocultivo en los pacientes que muestran

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un cuadro clínico congruente con síndrome de sepsis. La bacteriemia como complicación de la malaria grave no es infrecuente en los lactantes y los niños, y puede hacer que el estado clínico del paciente sufra un deterioro súbito[402].

EXANGUINOTRANSFUSIÓN EN LA MALARIA GRAVE

Las parasitemias intensas se han correlacionado con la mortalidad en la malaria por *P. falciparum,* lo que ha dado lugar al uso de la exanguinotransfusión (ET) como medida terapéutica complementaria. La ET puede reducir la cantidad de parásitos, eliminar las sustancias tóxicas, disminuir el estancamiento microcirculatorio y corregir rápidamente la anemia. Aunque en estudios de pequeña envergadura se han señalado los efectos beneficiosos de la ET (incluyendo la ET parcial en niños pequeños) [480-484], la conclusión de un metaanálisis reciente indica la necesidad de efectuar un ensayo clínico con asignación aleatoria y control para determinar si la ET es útil[485]. La ET puede ser peligrosa y se ha asociado a sobrecarga hídrica, a riesgo de reacciones transfusionales e infecciones relacionadas con las transfusiones, y a sepsis relacionada con la propia vía de realización de la ET. Además, la ET no elimina los eritrocitos infectados que permanecen secuestrados en los lechos capilares tisulares profundos, incluyendo los del cerebro, y sólo da lugar a una reducción ligera de la parasitemia.

MALARIA CAUSADA POR *PLASMODIUM* DISTINTOS DE *P. FALCIPARUM*

Todos los casos de malaria deben ser tratados como si fueran debidos a *P. falciparum* mientras no se demuestre lo contrario, dado que las infecciones por *P. falciparum* se pueden convertir rápidamente en cuadros potencialmente mortales. Las infecciones por *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae* se tratan con cloroquina, a menos que: 1) hayan sido adquiridas en regiones geográficas en las que se sabe o se sospecha que estas especies son resistentes a cloroquina (Oceanía y diversas zonas del Sudeste Asiático); o bien 2) haya alguna duda respecto a la especie del parásito o sobre la posibilidad de que sea una infección mixta. Las infecciones mixtas causadas por dos o más especies de *Plasmodium* pueden en ocasiones enmascarar una subpoblación de *P. falciparum* que puede aparecer durante el tratamiento o después del mismo. Las infecciones causadas por *Plasmodium* distintos de *P. falciparum* que posiblemente son resistentes a cloroquina se deben tratar mediante mefloquina o quinina *más* doxiciclina, a las dosis que aparecen en la tabla 275-3.

Los CDC no recomiendan atovacuona-proguanil frente a la malaria causada por *Plasmodium* distintos de *P. falciparum* debido a la evidencia insuficiente de su eficacia en el tratamiento de la malaria por *P. vivax*. Las infecciones causadas por *P. knowlesi* pueden ser tratadas con cloroquina a menos que haya manifestaciones clínicas graves, en cuyo caso podría estar indicado el tratamiento parenteral con quinina o con algún derivado de la artemisinina.

Las fases hepáticas persistentes (hipnozoítos) de *P. vivax* y *P. ovale* se pueden tratar mediante primaquina (v. tabla 275-3)[486-489] cuando no hay ninguna contraindicación, aunque este tratamiento falla con frecuencia debido a la falta de cumplimiento del régimen recomendado de 14 días. Tras la fase sanguínea, las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* se tratan mediante cloroquina (un fármaco que no es eficaz frente a los hipnozoítos); la primaquina se administra para prevenir la recidiva. La administración de primaquina junto con alimento alivia los efectos adversos gastrointestinales y mejora el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. A los pacientes se les debe advertir que deben interrumpir el fármaco y acudir al médico si su orina aparece oscura, debido a que primaquina puede dar lugar a un cierto grado de hemólisis en personas con actividad ligeramente deficiente de G6PD o incluso con actividad normal de esta enzima. La primaquina da lugar a un cierto grado de metahemoglobinemia en casi todos los tratados, pero no suele tener significación clínica (se puede observar una coloración azulada en las mucosas).

La primaquina está contraindicada en los pacientes con las formas graves de deficiencia de G6PD (p. ej., el tipo mediterráneo) o la deficiencia de metahemoglobina reductasa debido al peligro de una hemólisis masiva y potencialmente mortal. En las personas con las formas menos graves de deficiencia de G6PD se han administrado las dosis convencionales de primaquina, pero en algunos casos se han detectado disminuciones significativas en el hematocrito[488]. En estas personas se han recomendado las dosis semanales de primaquina durante períodos de tiempo mayores[490,491]. La primaquina no se debe administrar a las mujeres embarazadas debido al riesgo de enfermedad hemolítica en el feto. En las personas que no reciben primaquina (incluyendo las mujeres embarazadas) es necesaria la vigilancia de las recidivas; en caso de que aparezcan, se deben administrar antimaláricos de fase sanguínea. La primaquina no se debe administrar a quienes residen en áreas endémicas para *P. vivax* o *P. ovale* debido a la probable reinfección. Este fármaco tampoco se debería administrar a las personas que adquieren la infección mediante transfusión o trasplante debido a que los hipnozoítos sólo se desarrollan a partir de los esporozoítos inoculados por el mosquito. La primaquina está siendo evaluada como profilaxis primaria de la malaria por *P. falciparum* y *P. vivax* en personas que viajan a zonas endémicas, siempre y cuando no sean mujeres embarazadas y sus niveles de actividad de G6PD sean normales[492,493].

Prevención

EVALUACIÓN DEL RIESGO

El riesgo de sufrir malaria varía según la región geográfica visitada, el destino del viaje dentro de cada área geográfica (p. ej., contextos urbanos o rurales), el tipo de alojamiento (p. ej., una tienda de campaña o un hotel con aire acondicionado), la duración de la estancia (p. ej., un viaje de negocios de menos de 1 semana o un viaje de aventura de 3 meses), el momento en el que se realiza el viaje (la estación de transmisión alta o transmisión baja), la altitud del destino del viaje (más o menos de 2.000 m) y la eficacia de la profilaxis frente a la malaria y el grado de cumplimiento de la misma[494]. Los inmigrantes que vuelven a casa a visitar a sus familiares o amigos (los denominados «viajeros VFR») muestran un riesgo elevado de sufrir malaria debido a que a menudo no toman la profilaxis porque no consideran la malaria como una amenaza importante a causa de su experiencia previa con esta enfermedad, de manera que no son conscientes de que ya han perdido la inmunidad frente a la malaria y que actualmente muestran riesgo de sufrir una malaria grave; además, no tienen en cuenta los riesgos de viajar en el caso de las mujeres embarazadas o cuando van acompañados de niños pequeños no inmunes a regiones de malaria, y en general tienen una asistencia médica escasa, por lo que es poco probable que soliciten consejo antes de realizar el viaje.

QUIMIOPROFILAXIS

La inexistencia de una quimioprofilaxis adecuada se acompaña de complicaciones graves por la malaria, incluido el fallecimiento del paciente[426,495-497]. La malaria se puede prevenir eficazmente en las personas que viajan a las zonas endémicas y también en las mujeres embarazadas de estas zonas mediante el uso de fármacos antimaláricos cuando se prescriben y toman apropiadamente[498] (tabla 275-4). En un estudio efectuado en 2006, 405 de 602 (67,3%) civiles estadounidenses y 16 de 17 (94%) viajeras embarazadas que adquirieron la malaria en una zona endémica no siguieron adecuadamente un régimen de quimioprofilaxis recomendado por los CDC para la región concreta en la que habían permanecido[497].

La selección de un régimen profiláctico eficaz depende de los patrones geográficos de resistencia farmacológica, de las enfermedades concomitantes y de otros factores que pueden influir en el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente: número de comprimidos, intervalos de dosificación (p. ej., diariamente o semanalmente), duración del viaje, duración de la medicación antes y después del viaje, coste económico del tratamiento y tolerabilidad de los efectos adversos[499]. Las recomendaciones de quimioprofilaxis cambian con frecuencia debido a la variabilidad regional y temporal en el riesgo de malaria incluso dentro de cada país, la diseminación continua de parásitos resistentes a los medicamentos y la reaparición de la malaria en áreas que previamente estaban libres de la enfermedad. Los CDC actualizan la información relativa a los brotes en el sitio web *http://www.cdc.gov/malaria*. Por ejemplo, en abril de 2008 recomendaron que las personas que viajaran a la zona de Great Exuma, en Bahamas, tomaran profilaxis con cloroquina frente a *P. falciparum*. Esta recomendación estuvo fundamentada en un caso confirmado de

TABLA 275-4 Quimioprofilaxis de la malaria

Fármaco	*Dosis del adulto*	*Dosis pediátrica*	*Precauciones*
P. vivax, P. ovale, P. malariae y *P. falciparum* sensible a cloroquina			
Fosfato de cloroquina			
En comprimidos de 500 mg de sal (300 mg de base)	500 mg de sal (300 mg de base) una vez a la semana*	8,3 mg de sal/kg (5 mg de base/kg) una vez a la semana, hasta la dosis del adulto de 300 mg de base*	La acumulación del fármaco debido a su administración prolongada o a su administración diaria inadvertida puede causar retinopatía
P. falciparum resistente a cloroquina			
Mefloquina**			
En comprimidos de 250 mg de sal (228 mg de base)	250 mg de sal una vez a la semana†	Dosificación según el peso corporal*: ≤9 kg: 5 mg de sal/kg una vez a la semana 10-19 kg: 1/4 comprimido una vez a la semana 20-30 kg: 1/2 comprimido una vez a la semana 31-45 kg: 3/4 comprimido una vez a la semana >45 kg: 1 comprimido una vez a la semana	No utilizar en pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca, antecedentes de convulsiones o enfermedades psiquiátricas graves (p. ej., psicosis, depresión mayor). No utilizar simultáneamente con quinidina, quinina o halofantrina. No utilizar en el primer trimestre del embarazo
P. falciparum resistente a cloroquina o mefloquina			
Doxiciclina			
En comprimidos de 100 mg	100 mg una vez al día‡	En los niños de 8-12 años: 2 mg/kg una vez al día, hasta la dosis del adulto de 100 mg. En los niños >13 años de edad: 100 mg una vez al día‡	No administrar doxiciclina a niños <8 años de edad ni a mujeres embarazadas
Atovacuona- proguanil			
En comprimidos de combinación fija con 250 mg de atovacuona y 100 mg de proguanil (comprimidos del adulto), o bien 62,5mg/25 mg (comprimidos pediátricos)	250 mg/100 mg (un comprimido) una vez al día§	Dosis según el peso corporal§: 5-8 kg: 1/2 comprimido pediátrico una vez al día 9-10 kg: 3/4 comprimido pediátrico una vez al día 11-20 kg: 1 comprimido pediátrico una vez al día 21-30 kg: 2 comprimidos pediátricos una vez al día 31-40 kg: 3 comprimidos pediátricos una vez al día >40 kg: 1 comprimido de adulto una vez al día§	No recomendado en niños <5 kg, mujeres embarazadas ni mujeres que están dando de mamar a niños con un peso corporal <5 kg

*Comenzar 1-2 semanas antes del inicio del viaje y continuar la administración semanal durante 4 semanas después de abandonar la zona con malaria endémica.
†En los viajeros que pueden presentar un riesgo inmediato y elevado de malaria, la dosis inicial de mefloquina se suele tolerar bien: 250 mg al día durante 3 días consecutivos, seguido de las dosis semanales que se indican.
‡Comenzar 1-2 días antes del inicio del viaje y continuar la administración diaria durante 4 semanas después de abandonar la zona con malaria endémica.
§Comenzar 1-2 días antes del inicio del viaje y continuar la administración diaria durante 7 días después de abandonar la zona con malaria endémica.
**Los viajeros que reciben mefloquina con receta deben recibir también una copia de la FDA Medication Guide, en el sitio web *http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/19591s19lbl_Lariam.pdf*.

malaria en una persona que había viajado a dicha región en marzo de 2008, así como en los antecedentes de dos brotes previos de malaria en 2006 y 2007. Se puede encontrar información acerca del riesgo geográfico de contraer malaria mediante la aplicación Malaria Risk Map de los CDC, en el sitio web *http://www.cdc.gov/malaria/risk_map*.

P. VIVAX, P. OVALE, P. MALARIAE Y *P. FALCIPARUM* SENSIBLE A CLOROQUINA

Actualmente, la cloroquina se puede administrar a las personas que viajan a las áreas limitadas en las que no se ha detectado *P. falciparum* resistente a cloroquina, tal como ocurre con algunos países de América Central y de la zona del Caribe. Aunque la cloroquina se ha asociado a la prolongación del intervalo QT y a insuficiencia hepática, estos efectos adversos posiblemente no aparecen con las dosis que se utilizan en la profilaxis. La cloroquina puede causar retinopatía y arritmias cuando se acumula a consecuencia de un tratamiento excesivo o prolongado. Por tanto, en los casos de tratamientos largos se recomienda la evaluación periódica del fondo de ojo. La profilaxis con cloroquina se ha utilizado de manera intensa y segura en las mujeres embarazadas y en fase de lactancia, así como en los niños de todas las edades, incluyendo los recién nacidos[500]. Las combinaciones que contienen cloroquina (p. ej., cloroquina *más* proguanil) ya no se recomiendan para la profilaxis de la malaria en las áreas con resistencia a la cloroquina (este régimen fue implicado en la falta de protección de un viajero norteamericano que falleció finalmente)[495]. Los viajeros expuestos a *P. vivax* o *P. ovale* y que muestran una actividad normal de la G6PD pueden recibir profilaxis terminal con primaquina a su vuelta, tal como ya se ha señalado.

P. FALCIPARUM RESISTENTE A CLOROQUINA

La mefloquina se puede utilizar en las personas que viajan a zonas en las que se ha detectado *P. falciparum* resistente a cloroquina, *excepto* en las áreas en las que también se ha observado resistencia a mefloquina, como Tailandia, Myanmar, Camboya y Vietnam[501]. La mefloquina puede prolongar el intervalo QT corregido y, por tanto, no se puede administrar a personas con alteraciones de la conducción cardíaca; además, no se debe administrar simultáneamente con otros fármacos de tipo quinina (quinidina, halofantrina) debido a que puede producir cuadros de muerte súbita por causas cardíacas. La mefloquina también está contraindicada en los pacientes con trastornos neuropsiquiátricos graves (p. ej., psicosis, depresión mayor, antecedentes de convulsiones). En aproximadamente el 5% de los pacientes aparecen complicaciones neuropsicológicas, trastornos del sueño, insomnio, pesadillas nocturnas, alteraciones cognoscitivas, ansiedad o depresión, que obligan a la interrupción del fármaco[502,503]. No obstante, en una revisión sistemática Cochrane de los ensayos clínicos sobre la profilaxis con mefloquina se evaluaron los estudios de comparación realizados con asignación aleatoria en los que no se pudieron demostrar diferencias significativas entre los efectos adversos globales o la tasa de interrupción del tratamiento con mefloquina y con otros regímenes de quimioprofilaxis[504]. Aunque no se ha aprobado para su uso durante el embarazo, la profilaxis con mefloquina ha sido segura y eficaz durante el segundo y tercer trimestre[505-507], así como posiblemente durante el primer trimestre[508]. Debido a que la mayor parte de los efectos adversos se observan con las tres primeras dosis, el inicio de la profilaxis 3 semanas antes del inicio del viaje permite establecer el grado de tolerancia del fármaco antes de que comience el viaje.

P. FALCIPARUM RESISTENTE A CLOROQUINA O MEFLOQUINA

En los viajeros que acuden a zonas en las que se ha observado la presencia de *P. falciparum* resistente a mefloquina se pueden utilizar doxiciclina o la combinación atovacuona-proguanil (AP); estas alternativas también están indicadas en los viajeros con riesgo de sufrir malaria resistente a cloroquina pero que no pueden tomar mefloquina[501,509-511]. Es poco probable el fracaso de la profilaxis mediante doxiciclina cuando se toma adecuadamente, dado que no se ha observado resistencia de *Plasmodium* frente a este fármaco. El fracaso del

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tratamiento (no de la profilaxis) con AP ha sido documentado en pacientes con *P. falciparum* resistente, y es cada vez más frecuente la publicación de casos de este tipo[319,321,429,449].

La doxiciclina causa frecuentemente molestias gastrointestinales (se debe tomar con alimento) y también puede dar lugar a irritación y ulceración esofágica (se debe tomar con agua y, después, el paciente debe permanecer sentado durante 30 minutos), fotosensibilidad (utilizar un filtro solar), candidiasis vaginal (utilizar supositorios antifúngicos sin necesidad de receta) y disminución en la eficacia de los anticonceptivos hormonales (utilizar algún método anticonceptivo complementario). La doxiciclina no se debe administrar a mujeres embarazadas o en fase de lactancia ni tampoco a niños menores de 8 años de edad, debido a sus efectos perjudiciales sobre el desarrollo óseo y dentario. Además, este fármaco tampoco se debe tomar junto con antiácidos que contengan metales debido a que pueden disminuir su absorción. La eficacia real de la doxiciclina puede ser ligeramente menor de la que se ha observado en algunos estudios debido a la elevada frecuencia de falta de cumplimiento del tratamiento a consecuencia de la necesidad de tomar diariamente el medicamento.

La combinación AP es segura, efectiva y bien tolerada en los viajes cortos y largos efectuados por personas sin inmunidad, y no existen contraindicaciones a su uso[512-520]. Actualmente, su perfil de seguridad durante el embarazo es desconocido (categoría C).

La mayor parte de los fármacos antimaláricos (cloroquina, mefloquina y doxiciclina) se deben tomar durante 4 semanas después de que el viajero abandone la zona de malaria endémica. La razón es conseguir que todos los parásitos *P. falciparum* en fase hepática (frente a los cuales estos fármacos tienen una actividad dudosa o nula) hayan completado su desarrollo hacia merozoítos y hayan alcanzado el torrente sanguíneo, en donde pueden ser destruidos por los medicamentos antimaláricos. La combinación AP da lugar a la erradicación de las fases hepáticas de *P. falciparum,* aunque no de *P. vivax,* de manera que la recomendación actual es la de tomar este fármaco sólo durante 7 días después de abandonar una zona de malaria endémica.

En algunas áreas los mosquitos transmiten a los viajeros múltiples especies de *Plasmodium*, como *P. falciparum*, *P. vivax, P. ovale, P. malariae* e incluso *P. knowlesi*[378], con diversas combinaciones de riesgo. A pesar de que la presencia de *P. falciparum* con resistencia a cloroquina o a mefloquina se puede utilizar como la razón principal para seleccionar la profilaxis con mefloquina, doxiciclina o AP frente a la malaria, estos medicamentos también son eficaces para prevenir la malaria primaria por *P. vivax*[520,521]. En cualquier caso, dichos fármacos no destruyen los hipnozoítos en el hígado, de manera que es necesaria la profilaxis terminal con primaquina.

REPELENTES DE MOSQUITOS Y MEDIDAS DE EVITACIÓN

Ningún régimen de quimioprofilaxis tiene una efectividad del 100%. A pesar de las concentraciones séricas adecuadas de mefloquina y de otros datos analíticos que indican el cumplimiento adecuado del tratamiento por parte del paciente, se han observado casos de fracaso de la profilaxis con mefloquina en zonas en las que no se considera que haya una elevada prevalencia de resistencia a este fármaco[522]. Este ejemplo (así como otros) subraya la recomendación de que la quimioprofilaxis se debe acompañar siempre de las medidas para reducir las picaduras de los mosquitos[523,524]. Las personas que viajan pueden reducir las picaduras de los mosquitos utilizando repelentes de insectos con *N, N*-dietil-3-metilbenzamida (DEET) en la piel expuesta[525-527], usando ropa tratada con permetrina, cubriendo con ropa la mayor parte posible de la piel[522], durmiendo bajo redes de cama tratadas con insecticida[522,528,529], permaneciendo en viviendas con aire acondicionado y en zonas en las que no haya mosquitos, y evitando la actividad en el exterior durante las horas de máxima actividad de picaduras por mosquitos *Anopheles,* es decir, desde el crepúsculo hasta el amanecer[530]. Hay información para conseguir redes de cama tratadas con insecticida en el sitio web *http://www.travmed.com*.

VACUNA

Actualmente no existe ninguna vacuna frente a la malaria. Se han efectuado progresos en la investigación sobre vacunas candidato, como la proteína de unión al antígeno Duffy de *P. vivax*[531,532] y la molécula PfEMP-1 implicada en la malaria por *P. falciparum* durante el embarazo[533,534]. En varios ensayos clínicos se ha demostrado que una vacuna basada en un componente proteico (proteína circumsporozoíto) de la superficie de los esporozoítos de *P. falciparum*, RTSS/AS02, es segura, bien tolerada e inmunógena[535], y en la actualidad los estudios relativos a su eficacia están muy avanzados. En algunas publicaciones recientes se revisan los conceptos más importantes en el campo de las vacunas contra la malaria y se expone la situación actual en el mismo[536,537].

BIBLIOGRAFÍA

1. Greenwood B. Malaria mortality and morbidity in Africa. *Bull World Health Organ.* 1999;77:617-618.
2. Guyatt HL, Snow RW. Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001;95:569-576.
3. Snow RW, Guerra CA, Noor AM, et al. The global distribution of clinical episodes of Plasmodium falciparum malaria. *Nature.* 2005;434:214-217.
4. World Health Organization. *World Malaria Report.* Geneva: World Health Organization; 2008.
5. Carter R, Mendis KN. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:564-594.
6. Molineaux L, Gramiccia G. *The Garki Project: Research of the epidemiology and control of malaria in the Sudan savanna of West Africa.* World Health Organization Press; 1980.
7. Trape JF, Pison G, Preziosi MP, et al. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *C R Acad Sci III.* 1998;321: 689-697.
8. World Health Organization. *World Health Organization Tech Rep Ser.* 1990;805:1-141.
9. Zucker JR, Lackritz EM, Ruebush TK, 2nd, et al. Childhood mortality during and after hospitalization in western Kenya: effect of malaria treatment regimens. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55:655-660.
10. Zucker JR, Ruebush TK 2nd, Obonyo C, et al. The mortality consequences of the continued use of chloroquine in Africa: experience in Siaya, western Kenya. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68:386-390.
11. Wellems TE. Plasmodium chloroquine resistance and the search for a replacement antimalarial drug. *Science.* 2002;298:124-126.
12. Blackman MJ, Bannister LH. Apical organelles of Apicomplexa: biology and isolation by subcellular fractionation. *Mol Biochem Parasitol.* 2001;117:11-25.
13. Bruce-Chwatt LJ. Malaria as a zoonosis. *WHO/Zoon/66.90.* 1966;66:578.
14. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, et al. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. *Lancet.* 2004;363:1017-1024.
15. Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, et al. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis.* 2008;46:165-171.
16. Laveran A. Deuxieme note relative a un nouveau parasite trouve dan le sang des maladies atteints de la fievre palustre. *Bull Acad Med.* 1880;44:1346-1347.
17. Ross R. On some peculiar pigmented cells found in two mosquitoes fed on malarial blood. *Br Med J.* 1897:1786-1788.
18. Grassi B. Rapporti tra la malaria e peculiari insetti. *Atti R Accad Lincei.* 1898;7:163-172.
19. Shortt HE, Garnham PCC. The pre-erythrocytic development of *Plasmodium cynomolgi* and *Plasmodium vivax*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1948;41:785-795.
20. Sinnis P, Coppi A. A long and winding road: the Plasmodium sporozoite's journey in the mammalian host. *Parasitol Int.* 2007;56:171-178.
21. Sultan AA, Thathy V, Frevert U, et al. TRAP is necessary for gliding motility and infectivity of plasmodium sporozoites. *Cell.* 1997;90:511-522.
22. Lacroix C, Menard R. TRAP-like protein of Plasmodium sporozoites: linking gliding motility to host-cell traversal. *Trends Parasitol.* 2008;24:431-434.
23. Silvie O, Rubinstein E, Franetich JF, et al. Hepatocyte CD81 is required for Plasmodium falciparum and Plasmodium yoelii sporozoite infectivity. *Nat Med.* 2003;9:93-96.
24. Silvie O, Greco C, Franetich JF, et al. Expression of human CD81 differently affects host cell susceptibility to malaria sporozoites depending on the Plasmodium species. *Cell Microbiol.* 2006;8:1134-1146.
25. Yalaoui S, Huby T, Franetich JF, et al. Scavenger receptor BI boosts hepatocyte permissiveness to Plasmodium infection. *Cell Host Microbe.* 2008;4:283-292.
26. Rodrigues CD, Hannus M, Prudencio M, et al. Host scavenger receptor SR-BI plays a dual role in the establishment of malaria parasite liver infection. *Cell Host Microbe.* 2008;4: 271-282.
27. Gilles HM, Warrell DA. *Bruce-Chwatt's Essential Malariaology.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1993.
28. Blackman MJ. Malarial proteases and host cell egress: an 'emerging' cascade. *Cell Microbiol.* 2008;10:1925-1934.
29. Aikawa M, Miller LH, Johnson J, et al. Erythrocyte entry by malarial parasites. A moving junction between erythrocyte and parasite. *J Cell Biol.* 1978;77:72-82.
30. Aikawa M. *Fine structure of malaria parasites in the various stages of development.* Edinburgh, United Kingdom: Churchill Livingstone; 1988.
31. Sibley LD. Intracellular parasite invasion strategies. *Science.* 2004;304:248-253.
32. Cowman AF, Crabb BS. Invasion of red blood cells by malaria parasites. *Cell.* 2006;124:755-766.
33. Oh SS, Chishti AH. Host receptors in malaria merozoite invasion. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005;295:203-232.
34. Karunaweera ND, Grau GE, Gamage P, et al. Dynamics of fever and serum levels of tumor necrosis factor are closely associated during clinical paroxysms in Plasmodium vivax malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:3200-3203.
35. Boyd MF. Historical review. In: Boyd MF, editor. *Malariology.* Philadelphia: Saunders; 1949:3-25.
36. Vijaykumar M, Naik RS, Gowda DC. Plasmodium falciparum glycosylphosphatidylinositol-induced TNF-alpha secretion by macrophages is mediated without membrane insertion or endocytosis. *J Biol Chem.* 2001;276:6909-6912.
37. Wijesekera SK, Carter R, Rathnayaka L, et al. A malaria parasite toxin associated with Plasmodium vivax paroxysms. *Clin Exp Immunol.* 1996;104:221-227.
38. Sachs J, Malaney P. The economic and social burden of malaria. *Nature.* 2002;415:680-685.
39. Breman JG. The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64:1-11.
40. *Malaria: Obstacles and Opportunities.* Washington, DC: National Academy Press, 1991.
41. Genton B, D'Acremont V, Rare L, et al. Plasmodium vivax and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Med.* 2008;5:e127.

42. Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto P, et al. Multidrug-resistant Plasmodium vivax associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua. *Indonesia. PLoS Med*. 2008;5: e128.
43. Marsh K, Forster D, Waruiru C, et al. Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med*. 1995;332: 1399-1404.
44. English M, Waruiru C, Amukoye E, et al. Deep breathing in children with severe malaria: indicator of metabolic acidosis and poor outcome. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;55:521-524.
45. Newbold C, Craig A, Kyes S, et al. Cytoadherence, pathogenesis and the infected red cell surface in Plasmodium falciparum. *Int J Parasitol*. 1999;29:927-937.
46. Sherman IW, Eda S, Winograd E. Cytoadherence and sequestration in Plasmodium falciparum: defining the ties that bind. *Microbes Infect*. 2003;5:897-909.
47. Chotivanich KT, Dondorp AM, White NJ, et al. The resistance to physiological shear stresses of the erythrocytic rosettes formed by cells infected with Plasmodium falciparum. *Ann Trop Med Parasitol*. 2000;94:219-226.
48. Kaul DK, Roth EF Jr, Nagel RL, et al. Rosetting of Plasmodium falciparum-infected red blood cells with uninfected red blood cells enhances microvascular obstruction under flow conditions. *Blood*. 1991;78:812-819.
49. Dondorp AM, Kager PA, Vreeken J, et al. Abnormal blood flow and red blood cell deformability in severe malaria. *Parasitol Today*. 2000;16:228-232.
50. Miller LH, Usami S, Chien S. Alteration in the rheologic properties of Plasmodium knowlesi–infected red cells. A possible mechanism for capillary obstruction. *J Clin Invest*. 1971;50: 1451-1455.
51. Pain A, Ferguson DJ, Kai O, et al. Platelet-mediated clumping of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes is a common adhesive phenotype and is associated with severe malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:1805-1810.
52. Chotivanich K, Sritabal J, Udomsangpetch R, et al. Platelet-induced autoagglutination of Plasmodium falciparum-infected red blood cells and disease severity in Thailand. *J Infect Dis*. 2004;189:1052-1055.
53. Luse SA, Miller LH. Plasmodium falciparum malaria. Ultrastructure of parasitized erythrocytes in cardiac vessels. *Am J Trop Med Hyg*. 1971;20:655-660.
54. Prommano O, Chaisri U, Turner GD, et al. A quantitative ultrastructural study of the liver and the spleen in fatal falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36:1359-1370.
55. MacPherson GG, Warrell MJ, White NJ, et al. Human cerebral malaria. A quantitative ultrastructural analysis of parasitized erythrocyte sequestration. *Am J Pathol*. 1985;119:385-401.
56. Oo MM, Aikawa M, Than T, et al. Human cerebral malaria: a pathological study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1987;46:223-231.
57. Pongponratn E, Riganti M, Punpoowong B, et al. Microvascular sequestration of parasitized erythrocytes in human falciparum malaria: a pathological study. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;44:168-175.
58. Nguansangiam S, Day NP, Hien TT, et al. A quantitative ultrastructural study of renal pathology in fatal Plasmodium falciparum malaria. *Trop Med Int Health*. 2007;12:1037-1050.
59. Wickramasinghe SN, Phillips RE, Looareesuwan S, et al. The bone marrow in human cerebral malaria: parasite sequestration within sinusoids. *Br J Haematol*. 1987;66:295-306.
60. Walter PR, Garin Y, Blot P. Placental pathologic changes in malaria. A histologic and ultrastructural study. *Am J Pathol*. 1982;109:330-342.
61. Pongponratn E, Turner GD, Day NP, et al. An ultrastructural study of the brain in fatal Plasmodium falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:345-359.
62. Pongponratn E, Viriyavejakul P, Wilairatana P, et al. Absence of knobs on parasitized red blood cells in a splenectomized patient in fatal falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000;31:829-835.
63. Langreth SG, Peterson E. Pathogenicity, stability, and immunogenicity of a knobless clone of Plasmodium falciparum in Colombian owl monkeys. *Infect Immun*. 1985;47:760-766.
64. Crabb BS, Cooke BM, Reeder JC, et al. Targeted gene disruption shows that knobs enable malaria-infected red cells to cytoadhere under physiological shear stress. *Cell*. 1997;89:287-296.
65. Yipp BG, Anand S, Schollaardt T, et al. Synergism of multiple adhesion molecules in mediating cytoadherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to microvascular endothelial cells under flow. *Blood*. 2000;96:2292-2298.
66. Craig A, Scherf A. Molecules on the surface of the Plasmodium falciparum infected erythrocyte and their role in malaria pathogenesis and immune evasion. *Mol Biochem Parasitol*. 2001;115:129-143.
67. Su XZ, Heatwole VM, Wertheimer SP, et al. The large diverse gene family var encodes proteins involved in cytoadherence and antigenic variation of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *Cell*. 1995;82:89-100.
68. Smith JD, Chitnis CE, Craig AG, et al. Switches in expression of Plasmodium falciparum var genes correlate with changes in antigenic and cytoadherent phenotypes of infected erythrocytes. *Cell*. 1995;82:101-110.
69. Baruch DI, Pasloske BL, Singh HB, et al. Cloning the P. falciparum gene encoding PfEMP1, a malarial variant antigen and adherence receptor on the surface of parasitized human erythrocytes. *Cell*. 1995;82:77-87.
70. Chen Q, Fernandez V, Sundstrom A, et al. Developmental selection of var gene expression in Plasmodium falciparum. *Nature*. 1998;394:392-395.
71. Deitsch KW, Calderwood MS, Wellems TE. Malaria. Cooperative silencing elements in var genes. *Nature*. 2001;412: 875-876.
72. Gatton ML, Peters JM, Fowler EV, et al. Switching rates of Plasmodium falciparum var genes: faster than we thought? *Trends Parasitol*. 2003;19:202-208.
73. Roberts DJ, Craig AG, Berendt AR, et al. Rapid switching to multiple antigenic and adhesive phenotypes in malaria. *Nature*. 1992;357:689-692.
74. Roberts DD, Sherwood JA, Spitalnik SL, et al. Thrombospondin binds falciparum malaria parasitized erythrocytes and may mediate cytoadherence. *Nature*. 1985;318:64-66.
75. Cooke BM, Berendt AR, Craig AG, et al. Rolling and stationary cytoadhesion of red blood cells parasitized by Plasmodium falciparum: separate roles for ICAM-1, CD36 and thrombospondin. *Br J Haematol*. 1994;87:162-170.
76. Treutiger CJ, Heddini A, Fernandez V, et al. PECAM-1/CD31, an endothelial receptor for binding Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *Nat Med*. 1997;3:1405-1408.
77. Reeder JC, Cowman AF, Davern KM, et al. The adhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to chondroitin sulfate A is mediated by P. falciparum erythrocyte membrane protein 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:5198-5202.
78. Fried M, Duffy PE. Adherence of Plasmodium falciparum to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science*. 1996;272:1502-1504.
79. Montgomery J, Mphande FA, Berriman M, et al. Differential var gene expression in the organs of patients dying of falciparum malaria. *Mol Microbiol*. 2007;65:959-967.
80. Rottmann M, Lavstsen T, Mugasa JP, et al. Differential expression of var gene groups is associated with morbidity caused by Plasmodium falciparum infection in Tanzanian children. *Infect Immun*. 2006;74:3904-3911.
81. Kaestli M, Cockburn IA, Cortes A, et al. Virulence of malaria is associated with differential expression of Plasmodium falciparum var gene subgroups in a case-control study. *J Infect Dis*. 2006;193:1567-1574.
82. Jensen AT, Magistrado P, Sharp S, et al. Plasmodium falciparum associated with severe childhood malaria preferentially expresses PfEMP1 encoded by group A var genes. *J Exp Med*. 2004;199:1179-1190.
83. Serghides L, Smith TG, Patel SN, et al. CD36 and malaria: friends or foes? *Trends Parasitol*. 2003;19:461-469.
84. Lindenthal C, Kremsner PG, Klinkert MQ. Commonly recognised Plasmodium falciparum parasites cause cerebral malaria. *Parasitol Res*. 2003;91:363-368.
85. Ockenhouse CF, Ho M, Tandon NN, et al. Molecular basis of sequestration in severe and uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: differential adhesion of infected erythrocytes to CD36 and ICAM-1. *J Infect Dis*. 1991;164:163-169.
86. Turner GD, Morrison H, Jones M, et al. An immunohistochemical study of the pathology of fatal malaria. Evidence for widespread endothelial activation and a potential role for intercellular adhesion molecule-1 in cerebral sequestration. *Am J Pathol*. 1994;145:1057-1069.
87. Newbold C, Warn P, Black G, et al. Receptor-specific adhesion and clinical disease in Plasmodium falciparum. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;57:389-398.
88. Biswas AK, Hafiz A, Banerjee B, et al. Plasmodium falciparum uses gC1qR/HABP1/p32 as a receptor to bind to vascular endothelium and for platelet-mediated clumping. *PLoS Pathog*. 2007;3:1271-1280.
89. Gamain B, Smith JD, Miller LH, et al. Modifications in the CD36 binding domain of the Plasmodium falciparum variant antigen are responsible for the inability of chondroitin sulfate A adherent parasites to bind CD36. *Blood*. 2001;97:3268-3274.
90. Chen Q, Barragan A, Fernandez V, et al. Identification of Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1) as the rosetting ligand of the malaria parasite P. falciparum. *J Exp Med*. 1998;187:15-23.
91. Rowe JA, Moulds JM, Newbold CI, et al. *P. falciparum* rosetting mediated by a parasite-variant erythrocyte membrane protein and complement-receptor 1. *Nature*. 1997;388:292-295.
92. Barragan A, Kremsner PG, Wahlgren M, et al. Blood group A antigen is a coreceptor in Plasmodium falciparum rosetting. *Infect Immun*. 2000;68:2971-2975.
93. Cockburn IA, Mackinnon MJ, O'Donnell A, et al. A human complement receptor 1 polymorphism that reduces Plasmodium falciparum rosetting confers protection against severe malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:272-277.
94. Heddini A, Pettersson F, Kai O, et al. Fresh isolates from children with severe Plasmodium falciparum malaria bind to multiple receptors. *Infect Immun*. 2001;69:5849-5856.
95. Treutiger CJ, Hedlund I, Helmby H, et al. Rosette formation in Plasmodium falciparum isolates and anti-rosette activity of sera from Gambians with cerebral or uncomplicated malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;46:503-510.
96. Carlson J, Helmby H, Hill AV, et al. Human cerebral malaria: association with erythrocyte rosetting and lack of anti-rosetting antibodies. *Lancet*. 1990;336:1457-1460.
97. Rowe A, Obeiro J, Newbold CI, et al. Plasmodium falciparum rosetting is associated with malaria severity in Kenya. *Infect Immun*. 1995;63:2323-2326.
98. Kun JF, Schmidt-Ott RJ, Lehman LG, et al. Merozoite surface antigen 1 and 2 genotypes and rosetting of Plasmodium falciparum in severe and mild malaria in Lambarene, Gabon. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998;92:110-114.
99. Ho M, Davis TM, Silamut K, et al. Rosette formation of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes from patients with acute malaria. *Infect Immun*. 1991;59:2135-2139.
100. al-Yaman F, Genton B, Mokela D, et al. Human cerebral malaria: lack of significant association between erythrocyte rosetting and disease severity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89:55-58.
101. Field JW. Blood examination and prognosis in acute falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1949;43:33-48.
102. Chotivanich K, Udomsangpetch R, Simpson JA, et al. Parasite multiplication potential and the severity of Falciparum malaria. *J Infect Dis*. 2000;181:1206-1209.
103. Silamut K, White NJ. Relation of the stage of parasite development in the peripheral blood to prognosis in severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993;87:436-443.
104. Amodu OK, Adeyemo AA, Olumese PE, et al. Intraleucocytic malaria pigment and clinical severity of malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998;92:54-56.
105. Simpson JA, Silamut K, Chotivanich K, et al. Red cell selectivity in malaria: a study of multiple-infected erythrocytes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93:165-168.
106. Miller LH, Mason SJ, Dvorak JA, et al. Erythrocyte receptors for (*Plasmodium knowlesi*) malaria: Duffy blood group determinants. *Science*. 1975;189:561-563.
107. Horuk R, Chitnis CE, Darbonne WC, et al. A receptor for the malarial parasite Plasmodium vivax: the erythrocyte chemokine receptor. *Science*. 1993;261:1182-1184.
108. Grau GE, Mackenzie CD, Carr RA, et al. Platelet accumulation in brain microvessels in fatal pediatric cerebral malaria. *J Infect Dis*. 2003;187:461-466.
109. Patnaik JK, Das BS, Mishra SK, et al. Vascular clogging, mononuclear cell margination, and enhanced vascular permeability in the pathogenesis of human cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 1994;51:642-647.
110. Taylor TE, Fu WJ, Carr RA, et al. Differentiating the pathologies of cerebral malaria by postmortem parasite counts. *Nat Med*. 2004;10:143-145.
111. White VA, Lewallen S, Beare N, et al. Correlation of retinal haemorrhages with brain haemorrhages in children dying of cerebral malaria in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001;95:618-621.
112. SenGupta SK, Naraqi S. The brain in cerebral malaria: a pathological study of 24 fatal cases in Papua New Guinea. *P N G Med J*. 1992;35:270-274.
113. Nagatake T, Hoang VT, Tegoshi T, et al. Pathology of falciparum malaria in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47:259-264.
114. Riganti M, Pongponratn E, Tegoshi T, et al. Human cerebral malaria in Thailand: a clinico-pathological correlation. *Immunol Lett*. 1990;25:199-205.
115. Grau GE, Taylor TE, Molyneux ME, et al. Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. *N Engl J Med*. 1989;320:1586-1591.
116. Kern P, Hemmer CJ, Van Damme J, et al. Elevated tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 serum levels as markers for complicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Med*. 1989;87:139-143.
117. Kwiatkowski D. Tumour necrosis factor, fever and fatality in falciparum malaria. *Immunol Lett*. 1990;25:213-216.
118. Dobbie MS, Hurst RD, Klein NJ, et al. Upregulation of intercellular adhesion molecule-1 expression on human endothelial cells by tumour necrosis factor-alpha in an in vitro model of the blood-brain barrier. *Brain Res*. 1999;830:330-336.
119. Wong D, Dorovini-Zis K. Upregulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in primary cultures of human brain microvessel endothelial cells by cytokines and lipopolysaccharide. *J Neuroimmunol*. 1992;39:11-21.
120. Yeo TW, Lampah DA, Gitawati R, et al. Impaired nitric oxide bioavailability and L-arginine reversible endothelial dysfunction in adults with falciparum malaria. *J Exp Med*. 2007;204: 2693-2704.
121. Weinberg JB, Lopansri BK, Mwaikambo E, et al. Arginine, nitric oxide, carbon monoxide, and endothelial function in severe malaria. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:468-475.
122. Maitland K, Pamba A, Newton CR, et al. Response to volume resuscitation in children with severe malaria. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4:426-431.
123. Maitland K, Pamba A, English M, et al. Randomized trial of volume expansion with albumin or saline in children with severe malaria: preliminary evidence of albumin benefit. *Clin Infect Dis*. 2005;40:538-545.
124. White NJ, Miller KD, Marsh K, et al. Hypoglycaemia in African children with severe malaria. *Lancet*. 1987;1:708-711.
125. Ogutu BR, Newton CR. Management of seizures in children with falciparum malaria. *Trop Doct*. 2004;34:71-75.
126. Molyneux ME, Taylor TE, Wirima JJ, et al. Effect of rate of infusion of quinine on insulin and glucose responses in Malawian children with falciparum malaria. *BMJ*. 1989;299:602-603.
127. Krishna S, Waller DW, ter Kuile F, et al. Lactic acidosis and hypoglycaemia in children with severe malaria: pathophysiological and prognostic significance. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88:67-73.
128. English M, Punt J, Mwangi I, et al. Clinical overlap between malaria and severe pneumonia in Africa children in hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996;90:658-662.
129. Dekker E, Hellerstein MK, Romijn JA, et al. Glucose homeostasis in children with falciparum malaria: precursor supply limits gluconeogenesis and glucose production. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2514-2521.
130. Homewood CA. Carbohydrate metabolism of malarial parasites. *Bull World Health Organ*. 1977;55:229-235.
131. White NJ, Warrell DA, Chanthavanich P, et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N Engl J Med*. 1983;309:61-66.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

132. Phillips RE, Looareesuwan S, White NJ, et al. Hypoglycaemia and antimalarial drugs: quinidine and release of insulin. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292:1319-1321.
133. Ekvall H. Malaria and anemia. *Curr Opin Hematol*. 2003;10: 108-114.
134. Kai OK, Roberts DJ. The pathophysiology of malarial anaemia: where have all the red cells gone? *BMC Med*. 2008;6:24.
135. Selvam R, Baskaran G. Hematological impairments in recurrent Plasmodium vivax infected patients. *Jpn J Med Sci Biol*. 1996;49:151-165.
136. Jakeman GN, Saul A, Hogarth WL, et al. Anaemia of acute malaria infections in non-immune patients primarily results from destruction of uninfected erythrocytes. *Parasitology*. 1999;119(Pt 2):127-133.
137. Vedovato M, De Paoli Vitali E, Dapporto M, et al. Defective erythropoietin production in the anaemia of malaria. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1043-1044.
138. Burgmann H, Looareesuwan S, Kapiotis S, et al. Serum levels of erythropoietin in acute Plasmodium falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;54:280-283.
139. Verhoef H, West CE, Kraaijenhagen R, et al. Malarial anemia leads to adequately increased erythropoiesis in asymptomatic Kenyan children. *Blood*. 2002;100:3489-3494.
140. Burchard GD, Radloff P, Philipps J, et al. Increased erythropoietin production in children with severe malarial anemia. *Am J Trop Med Hyg*. 1995;53:547-551.
141. Abdalla SH. Hematopoiesis in human malaria. *Blood Cells*. 1990;16:401-4161990. discussion 17-9.
142. Calis JC, Phiri KS, Faragher EB, et al. Severe anemia in Malawian children. *N Engl J Med*. 2008;358:888-899.
143. Bloland PB, Lackritz EM, Kazembe PN, et al. Beyond chloroquine: implications of drug resistance for evaluating malaria therapy efficacy and treatment policy in Africa. *J Infect Dis*. 1993;167:932-937.
144. Charoenpan P, Indraprasit S, Kiatboonsri S, et al. Pulmonary edema in severe falciparum malaria. Hemodynamic study and clinicophysiologic correlation. *Chest*. 1990;97:1190-1197.
145. Feldman RM, Singer C. Noncardiogenic pulmonary edema and pulmonary fibrosis in falciparum malaria. *Rev Infect Dis*. 1987;9:134-139.
146. Taylor WR, White NJ. Malaria and the lung. *Clin Chest Med*. 2002;23:457-468.
147. Crawley J, English M, Waruiru C, et al. Abnormal respiratory patterns in childhood cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998;92:305-308.
148. Maitland K, Levin M, English M, et al. Severe P. falciparum malaria in Kenyan children: evidence for hypovolaemia. *QJM*. 2003;96:427-434.
149. Agbenyega T, Angus BJ, Bedu-Addo G, et al. Glucose and lactate kinetics in children with severe malaria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1569-1576.
150. Vander Jagt DL, Hunsaker LA, Campos NM, et al. D-lactate production in erythrocytes infected with Plasmodium falciparum. *Mol Biochem Parasitol*. 1990;42:277-284.
151. Day NP, Phu NH, Mai NT, et al. The pathophysiologic and prognostic significance of acidosis in severe adult malaria. *Crit Care Med*. 2000;28:1833-1840.
152. Pukrittayakamee S, White NJ, Davis TM, et al. Hepatic blood flow and metabolism in severe falciparum malaria: clearance of intravenously administered galactose. *Clin Sci (Lond)*. 1992;82:63-70.
153. Tureen J. Effect of recombinant human tumor necrosis factor-alpha on cerebral oxygen uptake, cerebrospinal fluid lactate, and cerebral blood flow in the rabbit: role of nitric oxide. *J Clin Invest*. 1995;95:1086-1091.
154. English M, Marsh V, Amukoye E, et al. Chronic salicylate poisoning and severe malaria. *Lancet*. 1996;347:1736-1737.
155. Steketee RW, Wirima JJ, Hightower AW, et al. The effect of malaria and malaria prevention in pregnancy on offspring birthweight, prematurity, and intrauterine growth retardation in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;55:33-41.
156. Duffy PE, Fried M. Malaria in the pregnant woman. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;295:169-200.
157. Beeson JG, Rogerson SJ, Cooke BM, et al. Adhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to hyaluronic acid in placental malaria. *Nat Med*. 2000;6:86-90.
158. Flick K, Scholander C, Chen Q, et al. Role of nonimmune IgG bound to PfEMP1 in placental malaria. *Science*. 2001;293: 2098-2100.
159. Beeson JG, Amin N, Kanjala M, et al. Selective accumulation of mature asexual stages of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in the placenta. *Infect Immun*. 2002;70:5412-5415.
160. Khattab A, Kun J, Deloron P, et al. Variants of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 expressed by different placental parasites are closely related and adhere to chondroitin sulfate A. *J Infect Dis*. 2001;183:1165-1169.
161. Khattab A, Kremsner PG, Klinkert MQ. Common surface-antigen var genes of limited diversity expressed by Plasmodium falciparum placental isolates separated by time and space. *J Infect Dis*. 2003;187:477-483.
162. van Eijk AM, Ayisi JG, ter Kuile FO, et al. Risk factors for malaria in pregnancy in an urban and peri-urban population in western Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96: 586-592.
163. Muehlenbachs A, Fried M, Lachowitzer J, et al. Natural selection of FLT1 alleles and their association with malaria resistance in utero. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:14488-14491.
164. Carlini ME, White AC Jr, Atmar RL. Vivax malaria complicated by adult respiratory distress syndrome. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1182-1183.
165. Torres JR, Perez H, Postigo MM, et al. Acute non-cardiogenic lung injury in benign tertian malaria. *Lancet*. 1997;350:31-32.
166. Oscherwitz SL. Chronic malaria with splenic rupture. *J Travel Med*. 2003;10:64-65.
167. Zingman BS, Viner BL. Splenic complications in malaria: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993;16:223-232.
168. Anstey NM, Handojo T, Pain MC, et al. Lung injury in vivax malaria: pathophysiological evidence for pulmonary vascular sequestration and posttreatment alveolar-capillary inflammation. *J Infect Dis*. 2007;195:589-596.
169. Suwanarusk R, Cooke BM, Dondorp AM, et al. The deformability of red blood cells parasitized by Plasmodium falciparum and P. vivax. *J Infect Dis*. 2004;189:190-194.
170. Vinetz JM, Li J, McCutchan TF, et al. *Plasmodium malariae* infection in an asymptomatic 74-year-old Greek woman with splenomegaly. *N Engl J Med*. 1998;338:367-371.
171. Okoro BA, Okafor HU, Nnoli LU. Childhood nephrotic syndrome in Enugu, Nigeria. *West Afr J Med*. 2000;19:137-141.
172. Abdurrahman MB. The role of infectious agents in the aetiology and pathogenesis of childhood nephrotic syndrome in Africa. *J Infect*. 1984;8:100-109.
173. Abdurrahman MB, Aikhionbare HA, Babaoye FA, et al. Clinicopathological features of childhood nephrotic syndrome in northern Nigeria. *Q J Med*. 1990;75:563-576.
174. Ward PA, Kibukamusoke JW. Evidence for soluble immune complexes in the pathogenesis of the glomerulonephritis of quartan malaria. *Lancet*. 1969;1:1283-285.
175. McGuire W, Hill AV, Allsopp CE, et al. Variation in the TNF-alpha promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature*. 1994;371:508-510.
176. Knight JC, Udalova I, Hill AV, et al. A polymorphism that affects OCT-1 binding to the TNF promoter region is associated with severe malaria. *Nat Genet*. 1999;22:145-150.
177. Mangano VD, Luoni G, Rockett KA, et al. Interferon regulatory factor-1 polymorphisms are associated with the control of Plasmodium falciparum infection. *Genes Immun*. 2008;9:482.
178. Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, et al. A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis. *Nat Genet*. 2007;39:523-528.
179. Cooke GS, Aucan C, Walley AJ, et al. Association of Fcgamma receptor IIa (CD32) polymorphism with severe malaria in West Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:565-568.
180. Flint J, Harding RM, Boyce AJ, et al. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol*. 1998;11:1-51.
181. Aidoo M, Terlouw DJ, Kolczak MS, et al. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet*. 2002;359:1311-1312.
182. Allison AC. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malareal infection. *Br Med J*. 1954;1:290-294.
183. Willcox M, Bjorkman A, Brohult J, et al. A case-control study in northern Liberia of Plasmodium falciparum malaria in haemoglobin S and beta-thalassaemia traits. *Ann Trop Med Parasitol*. 1983;77:239-246.
184. Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, et al. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature*. 1995;376:246-249.
185. Fleming AF, Storey J, Molineaux L, et al. Abnormal haemoglobins in the Sudan savanna of Nigeria. I. Prevalence of haemoglobins and relationships between sickle cell trait, malaria and survival. *Ann Trop Med Parasitol*. 1979;73:161-172.
186. Agarwal A, Guindo A, Cissoko Y, et al. Hemoglobin C associated with protection from severe malaria in the Dogon of Mali, a West African population with a low prevalence of hemoglobin S. *Blood*. 2000;96:2358-2363.
187. Modiano D, Luoni G, Sirima BS, et al. Haemoglobin C protects against clinical Plasmodium falciparum malaria. *Nature*. 2001;414:305-308.
188. May J, Evans JA, Timmann C, et al. Hemoglobin variants and disease manifestations in severe falciparum malaria. *JAMA*. 2007;297:2220-2226.
189. Mockenhaupt FP, Ehrhardt S, Cramer JP, et al. Hemoglobin C and resistance to severe malaria in Ghanaian children. *J Infect Dis*. 2004;190:1006-1009.
190. Mockenhaupt FP, Ehrhardt S, Otchwemah R, et al. Limited influence of haemoglobin variants on Plasmodium falciparum msp1 and msp2 alleles in symptomatic malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004;98:302-310.
191. Achidi EA, Salimonu LS, Asuzu MC, et al. Studies on *Plasmodium falciparum* parasitemia and development of anemia in Nigerian infants during their first year of life. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;55:138-143.
192. Olumese PE, Adeyemo AA, Ademowo OG, et al. The clinical manifestations of cerebral malaria among Nigerian children with the sickle cell trait. *Ann Trop Paediatr*. 1997;17:141-145.
193. Friedman MJ. Erythrocytic mechanism of sickle cell resistance to malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978;75:1994-1997.
194. Roth EF Jr, Friedman M, Ueda Y, et al. Sickling rates of human AS red cells infected in vitro with Plasmodium falciparum malaria. *Science*. 1978;202:650-652.
195. Luzzatto L, Nwachuku-Jarrett ES, Reddy S. Increased sickling of parasitised erythrocytes as mechanism of resistance against malaria in the sickle-cell trait. *Lancet*. 1970;1:319-321.
196. Pasvol G. The interaction between sickle haemoglobin and the malarial parasite Plasmodium falciparum. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1980;74:701-705.
197. Ayi K, Turrini F, Piga A, et al. Enhanced phagocytosis of ring-parasitized mutant erythrocytes: a common mechanism that may explain protection against falciparum malaria in sickle trait and beta-thalassemia trait. *Blood*. 2004;104: 3364-3371.
198. Fairhurst RM, Baruch DI, Brittain NJ, et al. Abnormal display of PfEMP-1 on erythrocytes carrying haemoglobin C may protect against malaria. *Nature*. 2005;435:1117-1121.
199. Cholera R, Brittain NJ, Gillrie MR, et al. Impaired cytoadherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes containing sickle hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:991-996.
200. Orkin SH, Kazazian HH Jr, Antonarakis SE, et al. Abnormal RNA processing due to the exon mutation of beta E-globin gene. *Nature*. 1982;300:768-769.
201. Kitayaporn D, Nelson KE, Charoenlarp P, et al. Haemoglobin-E in the presence of oxidative substances from fava bean may be protective against Plasmodium falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86:240-244.
202. Hutagalung R, Wilairatana P, Looareesuwan S, et al. Influence of hemoglobin E trait on the severity of Falciparum malaria. *J Infect Dis*. 1999;179:283-286.
203. Naka I, Ohashi J, Nuchnoi P, et al. Lack of Association of the HbE Variant with Protection from Cerebral Malaria in Thailand. *Biochem Genet*. 2008.
204. Oo M, Tin S, Marlar T, et al. Genetic red cell disorders and severity of falciparum malaria in Myanmar. *Bull World Health Organ*. 1995;73:659-665.
205. Chotivanich K, Udomsangpetch R, Pattanapanyasat K, et al. Hemoglobin E: a balanced polymorphism protective against high parasitemias and thus severe P falciparum malaria. *Blood*. 2002;100:1172-1176.
206. Oppenheimer SJ, Hill AV, Gibson FD, et al. The interaction of alpha thalassaemia with malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81:322-326.
207. Flint J, Hill AV, Bowden DK, et al. High frequencies of alpha-thalassaemia are the result of natural selection by malaria. *Nature*. 1986;321:744-750.
208. Weatherall DJ. Thalassaemia and malaria, revisited. *Ann Trop Med Parasitol*. 1997;91:885-890.
209. Pattanapanyasat K, Yongvanitchit K, Tongtawe P, et al. Impairment of Plasmodium falciparum growth in thalassemic red blood cells: further evidence by using biotin labeling and flow cytometry. *Blood*. 1999;93:3116-3119.
210. Senok AC, Li K, Nelson EA, et al. Invasion and growth of *Plasmodium falciparum* is inhibited in fractionated thalassaemic erythrocytes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:138-143.
211. Senok AC, Nelson EA, Li K, et al. Thalassaemia trait, red blood cell age and oxidant stress: effects on *Plasmodium falciparum* growth and sensitivity to artemisinin. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:585-589.
212. Luzzi GA, Merry AH, Newbold CI, et al. Protection by alpha-thalassaemia against *Plasmodium falciparum* malaria: modified surface antigen expression rather than impaired growth or cytoadherence. *Immunol Lett*. 1991;30:233-240.
213. Luzzi GA, Merry AH, Newbold CI, et al. Surface antigen expression on *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes is modified in alpha- and beta-thalassemia. *J Exp Med*. 1991;173:785-791.
214. Williams TN, Wambua S, Uyoga S, et al. Both heterozygous and homozygous alpha+ thalassemias protect against severe and fatal *Plasmodium falciparum* malaria on the coast of Kenya. *Blood*. 2005;106:368-371.
215. Williams TN, Mwangi TW, Wambua S, et al. Negative epistasis between the malaria-protective effects of alpha+-thalassemia and the sickle cell trait. *Nat Genet*. 2005;37:1253-1257.
216. Wambua S, Mwangi TW, Kortok M, et al. The effect of alpha +-thalassaemia on the incidence of malaria and other diseases in children living on the coast of Kenya. *PLoS Med*. 2006;3: e158.
217. Fowkes FJ, Allen SJ, Allen A, et al. Increased microerythrocyte count in homozygous alpha(+)-thalassaemia contributes to protection against severe malarial anaemia. *PLoS Med*. 2008;5: e56.
218. Shear HL, Grinberg L, Gilman J, et al. Transgenic mice expressing human fetal globin are protected from malaria by a novel mechanism. *Blood*. 1998;92:2520-2526.
219. Friedman MJ. Oxidant damage mediates variant red cell resistance to malaria. *Nature*. 1979;280:245-247.
220. Mockenhaupt FP, Mandelkow J, Till H, et al. Reduced prevalence of Plasmodium falciparum infection and of concomitant anaemia in pregnant women with heterozygous G6PD deficiency. *Trop Med Int Health*. 2003;8:118-124.
221. Guindo A, Fairhurst RM, Doumbo OK, et al. X-linked G6PD deficiency protects hemizygous males but not heterozygous females against severe malaria. *PLoS Med*. 2007;4:e66.
222. Cappadoro M, Giribaldi G, O'Brien E, et al. Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient erythrocytes parasitized by Plasmodium falciparum may explain malaria protection in G6PD deficiency. *Blood*. 1998;92:2527-2534.
223. Jarolim P, Palek J, Amato D, et al. Deletion in erythrocyte band 3 gene in malaria-resistant Southeast Asian ovalocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:11022-11026.
224. Mohandas N, Lie-Injo LE, Friedman M, et al. Rigid membranes of Malayan ovalocytes: a likely genetic barrier against malaria. *Blood*. 1984;63:1385-1392.
225. Liu SC, Palek J, Yi SJ, et al. Molecular basis of altered red blood cell membrane properties in Southeast Asian ovalocytosis: role of the mutant band 3 protein in band 3 oligomerization and retention by the membrane skeleton. *Blood*. 1995;86:349-358.
226. Dluzewski AR, Nash GB, Wilson RJ, et al. Invasion of hereditary ovalocytes by *Plasmodium falciparum* in vitro and its

relation to intracellular ATP concentration. *Mol Biochem Parasitol*. 1992;55:1-7.
227. Foo LC, Rekhraj V, Chiang GL, et al. Ovalocytosis protects against severe malaria parasitemia in the Malayan aborigines. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47:271-275.
228. Cattani JA, Gibson FD, Alpers MP, et al. Hereditary ovalocytosis and reduced susceptibility to malaria in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81:705-709.
229. Cortes A, Benet A, Cooke BM, et al. Ability of *Plasmodium falciparum* to invade Southeast Asian ovalocytes varies between parasite lines. *Blood*. 2004;104:2961-2966.
230. Allen SJ, O'Donnell A, Alexander ND, et al. Prevention of cerebral malaria in children in Papua New Guinea by southeast Asian ovalocytosis band 3. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60:1056-1060.
231. Rowe JA, Handel IG, Thera MA, et al. Blood group O protects against severe Plasmodium falciparum malaria through the mechanism of reduced rosetting. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:17471-17476.
232. Fry AE, Griffiths MJ, Auburn S, et al. Common variation in the ABO glycosyltransferase is associated with susceptibility to severe Plasmodium falciparum malaria. *Hum Mol Genet*. 2008;17:567-576.
233. Welch SG, McGregor IA, Williams K. The Duffy blood group and malaria prevalence in Gambian West Africans. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1977;71:295-296.
234. Miller LH, Mason SJ, Clyde DF, et al. The resistance factor to Plasmodium vivax in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *N Engl J Med*. 1976;295:302-304.
235. Zimmerman PA, Woolley I, Masinde GL, et al. Emergence of FY*A(null) in a Plasmodium vivax-endemic region of Papua New Guinea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:13973-13977.
236. Baird JK, Krisin, Barcus MJ, et al. Onset of clinical immunity to Plasmodium falciparum among Javanese migrants to Indonesian Papua. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97:557-564.
237. Wichmann O, Loscher T, Jelinek T. Fatal malaria in a German couple returning from Burkina Faso. *Infection*. 2003;31:260-262.
238. Deloron P, Chougnet C. Is immunity to malaria really shortlived? *Parasitol Today*. 1992;8:375-378.
239. Bouchaud O, Cot M, Kony S, et al. Do African immigrants living in France have long-term malarial immunity? *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:21-25.
240. Chotivanich K, Udomsangpetch R, McGready R, et al. Central role of the spleen in malaria parasite clearance. *J Infect Dis*. 2002;185:1538-1541.
241. Grobusch MP, Borrmann S, Omva J, et al. Severe malaria in a splenectomised Gabonese woman. *Wien Klin Wochenschr*. 2003;115:63-65.
242. Artavanis-Tsakonas K, Tongren JE, Riley EM. The war between the malaria parasite and the immune system: immunity, immunoregulation and immunopathology. *Clin Exp Immunol*. 2003;133:145-152.
243. Marsh K, Otoo L, Hayes RJ, et al. Antibodies to blood stage antigens of *Plasmodium falciparum* in rural Gambians and their relation to protection against infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1989;83:293-303.
244. Collins WE, Jeffery GM. A retrospective examination of sporozoite- and trophozoite-induced infections with Plasmodium falciparum: development of parasitologic and clinical immunity during primary infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:4-19.
245. Collins WE, Jeffery GM. A retrospective examination of secondary sporozoite- and trophozoite-induced infections with *Plasmodium falciparum:* development of parasitologic and clinical immunity following secondary infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:20-35.
246. Collins WE, Jeffery GM. A retrospective examination of sporozoite- and trophozoite-induced infections with *Plasmodium falciparum* in patients previously infected with heterologous species of *Plasmodium:* effect on development of parasitologic and clinical immunity. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:36-43.
247. Sama W, Killeen G, Smith T. Estimating the duration of Plasmodium falciparum infection from trials of indoor residual spraying. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70:625-634.
248. Greenwood T, Vikerfors T, Sjoberg M, et al. Febrile Plasmodium falciparum malaria 4 years after exposure in a man with sickle cell disease. *Clin Infect Dis*. 2008;47:e39-41.
249. Bull PC, Kortok M, Kai O, et al. Plasmodium falciparum-infected erythrocytes: agglutination by diverse Kenyan plasma is associated with severe disease and young host age. *J Infect Dis*. 2000;182:252-259.
250. Ofori MF, Dodoo D, Staalsoe T, et al. Malaria-induced acquisition of antibodies to Plasmodium falciparum variant surface antigens. *Infect Immun*. 2002;70:2982-2988.
251. Tebo AE, Kremsner PG, Piper KP, et al. Low antibody responses to variant surface antigens of Plasmodium falciparum are associated with severe malaria and increased susceptibility to malaria attacks in Gabonese children. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;67:597-603.
252. Bull PC, Lowe BS, Kortok M, et al. Parasite antigens on the infected red cell surface are targets for naturally acquired immunity to malaria. *Nat Med*. 1998;4:358-360.
253. Win TT, Lin K, Mizuno S, et al. Wide distribution of Plasmodium ovale in Myanmar. *Trop Med Int Health*. 2002;7:231-239.
254. Lysenko AJ, Beljaev AE. An analysis of the geographical distribution of Plasmodium ovale. *Bull World Health Organ*. 1969;40:383-394.
255. Cox-Singh J, Singh B. Knowlesi malaria: newly emergent and of public health importance? *Trends Parasitol*. 2008;24:406-410.
256. Jordan S, Jelinek T, Aida AO, et al. Population structure of Plasmodium falciparum isolates during an epidemic in southern Mauritania. *Trop Med Int Health*. 2001;6:761-766.
257. Tuck JJ, Green AD, Roberts KI. A malaria outbreak following a British military deployment to Sierra Leone. *J Infect*. 2003;47:225-230.
258. Das P. Ethiopia faces severe malaria epidemic. WHO predicts 15 million people could be infected. *Lancet*. 2003;362:2071.
259. Baomar A, Mohamed A. Malaria outbreak in a malaria-free region in Oman 1998: unknown impact of civil war in Africa. *Public Health*. 2000;114:480-483.
260. Schlagenhauf P, Steffen R, Loutan L. Migrants as a major risk group for imported malaria in European countries. *J Travel Med*. 2003;10:106-107.
261. Dar FK, Bayoumi R, al Karmi T, et al. Status of imported malaria in a control zone of the United Arab Emirates bordering an area of unstable malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993;87:617-619.
262. Paxton LA, Slutsker L, Schultz LJ, et al. Imported malaria in Montagnard refugees settling in North Carolina: implications for prevention and control. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;54:54-57.
263. Barber MA. The history of malaria in the United States. *Public Health Reports*. 1929;44:2575-2587.
264. Local transmission of Plasmodium vivax malaria–Palm Beach County, Florida, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:908-911.
265. Zucker JR. Changing patterns of autochthonous malaria transmission in the United States: a review of recent outbreaks. *Emerg Infect Dis*. 1996;2:37-43.
266. Thang HD, Elsas RM, Veenstra J. Airport malaria: report of a case and a brief review of the literature. *Neth J Med*. 2002;60:441-443.
267. Lusina D, Legros F, Esteve V, et al. Airport malaria: four new cases in suburban Paris during summer 1999. *Euro Surveill*. 2000;5:76-80.
268. Gratz NG, Steffen R, Cocksedge W. Why aircraft disinsection? *Bull World Health Organ*. 2000;78:995-1004.
269. Mungai M, Tegtmeier G, Chamberland M, et al. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med*. 2001;344:1973-1978.
270. Bruce-Chwatt LJ. Transfusion malaria revisited. *Trop Dis Bull*. 1982;79:827-840.
271. Chiche L, Lesage A, Duhamel C, et al. Posttransplant malaria: first case of transmission of Plasmodium falciparum from a white multiorgan donor to four recipients. *Transplantation*. 2003;75:166-168.
272. al Arishi HM, el Awad Ahmed F, al Bishi LA. Chloroquine-resistant Plasmodium falciparum malaria among children seen in a regional hospital, Tabuk, Saudi Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001;95:439-440.
273. Ghalib HW, Al-Ghamdi S, Akood M, et al. Therapeutic efficacy of chloroquine against uncomplicated, Plasmodium falciparum malaria in south-western Saudi Arabia. *Ann Trop Med Parasitol*. 2001;95:773-779.
274. Jafari S, Le Bras J, Asmar M, et al. Molecular survey of Plasmodium falciparum resistance in south-eastern Iran. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97:119-124.
275. Al-Maktari MT, Bassiouny HK. Malaria status in Al-Hodeidah Governorate, Republic of Yemen. Part II: Human factors causing the persistence of chloroquine-resistant *P. falciparum* local strain. *J Egypt Soc Parasitol*. 2003;33:829-839.
276. Bayoumi RA, Dar FK, Tanira MO, et al. Effect of previous chloroquine intake on in vivo P. falciparum drug sensitivity. *East Afr Med J*. 1997;74:278-282.
277. Sumawinata IW, Bernadeta, Leksana B, et al. Very high risk of therapeutic failure with chloroquine for uncomplicated Plasmodium falciparum and P. vivax malaria in Indonesian Papua. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68:416-420.
278. Murphy GS, Basri H, Purnomo, et al. Vivax malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine. *Lancet*. 1993;341:96-100.
279. Baird JK, Wiady I, Fryauff DJ, et al. In vivo resistance to chloroquine by Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum at Nabire, Irian Jaya. *Indonesia. Am J Trop Med Hyg*. 1997;56:627-631.
280. Soto J, Toledo J, Gutierrez P, et al. Plasmodium vivax clinically resistant to chloroquine in Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65:90-93.
281. Garavelli PL, Corti E. Chloroquine resistance in Plasmodium vivax: the first case in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86:128.
282. Ruebush TK 2nd, Zegarra J, Cairo J, et al. Chloroquine-resistant Plasmodium vivax malaria in Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:548-552.
283. Marlar T, Myat Phone K, Aye Yu S, et al. Development of resistance to chloroquine by Plasmodium vivax in Myanmar. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89:307-308.
284. Garg M, Gopinathan N, Bodhe P, et al. Vivax malaria resistant to chloroquine: case reports from Bombay. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89:656-657.
285. Barrett JP, Behrens RH. Prophylaxis Failure Against Vivax Malaria in Guyana, South America. *J Travel Med*. 1996;3:60-61.
286. Maguire JD, Sumawinata IW, Masbar S, et al. Chloroquine-resistant Plasmodium malariae in south Sumatra. *Indonesia. Lancet*. 2002;360:58-60.
287. Laufer MK, Thesing PC, Eddington ND, et al. Return of chloroquine antimalarial efficacy in Malawi. *N Engl J Med*. 2006;355:1959-1966.
288. Wang X, Mu J, Li G, et al. Decreased prevalence of the Plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter 76T marker associated with cessation of chloroquine use against P. falciparum malaria in Hainan, People's Republic of China. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:410-414.
289. Mandi G, Mockenhaupt FP, Coulibaly B, et al. Efficacy of amodiaquine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in young children of rural north-western Burkina Faso. *Malar J*. 2008;7:58.
290. Holmgren G, Bjorkman A, Gil JP. Amodiaquine resistance is not related to rare findings of pfmdr1 gene amplifications in Kenya. *Trop Med Int Health*. 2006;11:1808-1812.
291. Dokomajilar C, Lankoande ZM, Dorsey G, et al. Roles of specific *Plasmodium falciparum* mutations in resistance to amodiaquine and sulfadoxine-pyrimethamine in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:162-165.
292. Happi CT, Gbotosho GO, Folarin OA, et al. Association between mutations in Plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter and P. falciparum multidrug resistance 1 genes and in vivo amodiaquine resistance in P. falciparum malaria-infected children in Nigeria. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:155-161.
293. Zongo I, Dorsey G, Rouamba N, et al. Amodiaquine, sulfadoxine-pyrimethamine, and combination therapy for uncomplicated falciparum malaria: a randomized controlled trial from Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:826-832.
294. Marfurt J, Mueller I, Sie A, et al. Low efficacy of amodiaquine or chloroquine plus sulfadoxine-pyrimethamine against Plasmodium falciparum and P. vivax malaria in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:947-954.
295. Durrani N, Leslie T, Rahim S, et al. Efficacy of combination therapy with artesunate plus amodiaquine compared to monotherapy with chloroquine, amodiaquine or sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum in Afghanistan. *Trop Med Int Health*. 2005;10:521-529.
296. Wongsrichanalai C, Sirichaisinthop J, Karwacki JJ, et al. Drug resistant malaria on the Thai-Myanmar and Thai-Cambodian borders. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32:41-49.
297. Giao PT, De Vries PJ, Hung LQ, et al. Atovaquone-proguanil for recrudescent Plasmodium falciparum in Vietnam. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97:575-580.
298. Nosten F, ter Kuile F, Chongsuphajaisiddhi T, et al. Mefloquine-resistant falciparum malaria on the Thai-Burmese border. *Lancet*. 1991;337:1140-1143.
299. Chia JK, Nakata MM, Co S. Smear-negative cerebral malaria due to mefloquine-resistant Plasmodium falciparum acquired in the Amazon. *J Infect Dis*. 1992;165:599-600.
300. Fryauff DJ, Owusu-Agyei S, Utz G, et al. Mefloquine treatment for uncomplicated falciparum malaria in young children 6-24 months of age in northern Ghana. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:224-231.
301. Maguire JD, Lacy MD, Sururi, et al. Chloroquine or sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated, Plasmodium falciparum malaria during an epidemic in Central Java, Indonesia. *Ann Trop Med Parasitol*. 2002;96:655-668.
302. Mayxay M, Newton PN, Khanthavong M, et al. Chloroquine versus sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of Plasmodium falciparum malaria in Savannakhet Province, Lao People's Democratic Republic: an assessment of national antimalarial drug recommendations. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1021-1028.
303. Hurwitz ES, Johnson D, Campbell CC. Resistance of Plasmodium falciparum malaria to sulfadoxine-pyrimethamine ('Fansidar') in a refugee camp in Thailand. *Lancet*. 1981;1:1068-1070.
304. Aramburu Guarda J, Ramal Asayag C, Witzig R. Malaria reemergence in the Peruvian Amazon region. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:209-215.
305. Vasconcelos KF, Plowe CV, Fontes CJ, et al. Mutations in Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthase of isolates from the Amazon region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2000;95:721-728.
306. Deloron P, Mayombo J, Le Cardinal A, et al. Sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of Plasmodium falciparum malaria in Gabonese children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94:188-190.
307. Bijl HM, Kager J, Koetsier DW, et al. Chloroquine- and sulfadoxine-pyrimethamine-resistant Falciparum malaria in vivo—a pilot study in rural Zambia. *Trop Med Int Health*. 2000;5:692-695.
308. Gasasira AF, Dorsey G, Nzarubara B, et al. Comparative efficacy of aminoquinoline-antifolate combinations for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Kampala, Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68:127-132.
309. Landgraf B, Kollaritsch H, Wiedermann G, et al. Plasmodium falciparum: susceptibility in vitro and in vivo to chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in Ghanaian schoolchildren. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88:440-442.
310. Chaudhuri RN, Rai Chaudhuri MN. Falciparum infection refractory to paludrine. *Indian Journal of Malaria*. 1949;3:365-369.
311. Field JW, Edeson JFB. Paludrine-resistant falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1949;43:233-236.
312. Clyde DF. Field trials of repository antimalarial compounds. *J Trop Med Hyg*. 1969;72:81-85.
313. Peterson DS, Milhous WK, Wellems TE. Molecular basis of differential resistance to cycloguanil and pyrimethamine in

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Plasmodium falciparum malaria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:3018-3022.
314. Foote SJ, Galatis D, Cowman AF. Amino acids in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene of Plasmodium falciparum involved in cycloguanil resistance differ from those involved in pyrimethamine resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:3014-3017.
315. Helsby NA, Edwards G, Breckenridge AM, et al. The multiple dose pharmacokinetics of proguanil. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;35:653-656.
316. Watkins WM, Chulay JD, Sixsmith DG, et al. A preliminary pharmacokinetic study of the antimalarial drugs, proguanil and chlorproguanil. *J Pharm Pharmacol*. 1987;39:261-265.
317. Yeo AE, Edstein MD, Shanks GD, et al. A statistical analysis of the antimalarial activity of proguanil and cycloguanil in human volunteers. *Ann Trop Med Parasitol*. 1994;88:587-594.
318. Wichmann O, Muehlen M, Gruss H, et al. Malarone treatment failure not associated with previously described mutations in the cytochrome b gene. *Malar J*. 2004;3:14.
319. Fivelman QL, Butcher GA, Adagu IS, et al. Malarone treatment failure and in vitro confirmation of resistance of Plasmodium falciparum isolate from Lagos. *Nigeria. Malar J*. 2002;1:1.
320. Schwartz E, Bujanover S, Kain KC. Genetic confirmation of atovaquone-proguanil-resistant Plasmodium falciparum malaria acquired by a nonimmune traveler to East Africa. *Clin Infect Dis*. 2003;37:450-451.
321. Rose GW, Suh KN, Kain KC, et al. Atovaquone-proguanil resistance in imported falciparum malaria in a young child. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:567-569.
322. Krudsood S, Patel SN, Tangpukdee N, et al. Efficacy of atovaquone-proguanil for treatment of acute multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:655-658.
323. Pukrittayakamee S, Supanaranond W, Looareesuwan S, et al. Quinine in severe falciparum malaria: evidence of declining efficacy in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88:324-327.
324. Jelinek T, Schelbert P, Loscher T, et al. Quinine resistant falciparum malaria acquired in east Africa. *Trop Med Parasitol*. 1995;46:38-40.
325. Segurado AA, di Santi SM, Shiroma M. In vivo and in vitro Plasmodium falciparum resistance to chloroquine, amodiaquine and quinine in the Brazilian Amazon. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997;39:85-90.
326. Resistance to artemisinin derivatives along the Thai-Cambodian border. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82:360.
327. White NJ. Qinghaosu (artemisinin): the price of success. *Science*. 2008;320:330-334.
328. Chou AC, Chevli R, Fitch CD. Ferriprotoporphyrin IX fulfills the criteria for identification as the chloroquine receptor of malaria parasites. *Biochemistry*. 1980;19:1543-1549.
329. Verdier F, Le Bras J, Clavier F, et al. Chloroquine uptake by Plasmodium falciparum-infected human erythrocytes during in vitro culture and its relationship to chloroquine resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;27:561-564.
330. Fidock DA, Nomura T, Talley AK, et al. Mutations in the P. falciparum digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance. *Mol Cell*. 2000;6:861-871.
331. Cooper RA, Ferdig MT, Su XZ, et al. Alternative mutations at position 76 of the vacuolar transmembrane protein PfCRT are associated with chloroquine resistance and unique stereospecific quinine and quinidine responses in Plasmodium falciparum. *Mol Pharmacol*. 2002;61:35-42.
332. Sidhu AB, Verdier-Pinard D, Fidock DA. Chloroquine resistance in Plasmodium falciparum malaria parasites conferred by pfcrt mutations. *Science*. 2002;298:210-213.
333. Wootton JC, Feng X, Ferdig MT, et al. Genetic diversity and chloroquine selective sweeps in Plasmodium falciparum. *Nature*. 2002;418:320-323.
334. Nagesha HS, Casey GJ, Rieckmann KH, et al. New haplotypes of the Plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter (pfcrt) gene among chloroquine-resistant parasite isolates. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68:398-402.
335. Chen N, Kyle DE, Pasay C, et al. pfcrt Allelic types with two novel amino acid mutations in chloroquine-resistant Plasmodium falciparum isolates from the Philippines. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3500-3505.
336. May J, Meyer CG. Association of Plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter variant T76 with age-related plasma chloroquine levels. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68:143-146.
337. Djimde A, Doumbo OK, Cortese JF, et al. A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria. *N Engl J Med*. 2001;344:257-263.
338. Sanchez CP, Stein W, Lanzer M. Trans stimulation provides evidence for a drug efflux carrier as the mechanism of chloroquine resistance in Plasmodium falciparum. *Biochemistry*. 2003;42:9383-9394.
339. Krogstad DJ, Gluzman IY, Herwaldt BL, et al. Energy dependence of chloroquine accumulation and chloroquine efflux in Plasmodium falciparum. *Biochem Pharmacol*. 1992;43:57-62.
340. Bray PG, Martin RE, Tilley L, et al. Defining the role of PfCRT in Plasmodium falciparum chloroquine resistance. *Mol Microbiol*. 2005;56:323-333.
341. Djimde AA, Doumbo OK, Traore O, et al. Clearance of drug-resistant parasites as a model for protective immunity in Plasmodium falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:558-563.
342. Reed MB, Saliba KJ, Caruana SR, et al. Pgh1 modulates sensitivity and resistance to multiple antimalarials in Plasmodium falciparum. *Nature*. 2000;403:906-909.
343. Mu J, Ferdig MT, Feng X, et al. Multiple transporters associated with malaria parasite responses to chloroquine and quinine. *Mol Microbiol*. 2003;49:977-989.
344. Peterson DS, Walliker D, Wellems TE. Evidence that a point mutation in dihydrofolate reductase-thymidylate synthase confers resistance to pyrimethamine in falciparum malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:9114-9118.
345. Cowman AF, Morry MJ, Biggs BA, et al. Amino acid changes linked to pyrimethamine resistance in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene of *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:9109-9113.
346. Wang P, Read M, Sims PF, et al. Sulfadoxine resistance in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* is determined by mutations in dihydropteroate synthetase and an additional factor associated with folate utilization. *Mol Microbiol*. 1997;23:979-986.
347. Triglia T, Menting JG, Wilson C, et al. Mutations in dihydropteroate synthase are responsible for sulfone and sulfonamide resistance in Plasmodium falciparum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:13944-13949.
348. Plowe CV, Cortese JF, Djimde A, et al. Mutations in Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthase and epidemiologic patterns of pyrimethamine-sulfadoxine use and resistance. *J Infect Dis*. 1997;176:1590-1596.
349. Srivastava IK, Morrisey JM, Darrouzet E, et al. Resistance mutations reveal the atovaquone-binding domain of cytochrome b in malaria parasites. *Mol Microbiol*. 1999;33:704-711.
350. Srivastava IK, Rottenberg H, Vaidya AB. Atovaquone, a broad spectrum antiparasitic drug, collapses mitochondrial membrane potential in a malarial parasite. *J Biol Chem*. 1997;272:3961-3966.
351. Srivastava IK, Vaidya AB. A mechanism for the synergistic antimalarial action of atovaquone and proguanil. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1334-1339.
352. Schwobel B, Alifrangis M, Salanti A, et al. Different mutation patterns of atovaquone resistance to Plasmodium falciparum in vitro and in vivo: rapid detection of codon 268 polymorphisms in the cytochrome b as potential in vivo resistance marker. *Malar J*. 2003;2:5.
353. David KP, Alifrangis M, Salanti A, et al. Atovaquone/proguanil resistance in Africa: a case report. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:897-898.
354. Fidock DA, Nomura T, Wellems TE. Cycloguanil and its parent compound proguanil demonstrate distinct activities against Plasmodium falciparum malaria parasites transformed with human dihydrofolate reductase. *Mol Pharmacol*. 1998;54:1140-1147.
355. Basco LK, Ringwald P. Molecular epidemiology of malaria in Yaounde, Cameroon. VI. Sequence variations in the Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene and in vitro resistance to pyrimethamine and cycloguanil. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;62:271-276.
356. Basco LK. Molecular epidemiology of malaria in Cameroon. XII. In vitro drug assays and molecular surveillance of chloroquine and proguanil resistance. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;67:383-387.
357. Pickard AL, Wongsrichanalai C, Purfield A, et al. Resistance to antimalarials in Southeast Asia and genetic polymorphisms in pfmdr1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2418-2423.
358. Basco LK, Le Bras J. In vitro activity of halofantrine and its relationship to other standard antimalarial drugs against African isolates and clones of Plasmodium falciparum. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47:521-527.
359. Brasseur P, Kouamouo J, Moyou-Somo R, et al. Multi-drug resistant falciparum malaria in Cameroon in 1987-1988. II. Mefloquine resistance confirmed in vivo and in vitro and its correlation with quinine resistance. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;46:8-14.
360. Warsame M, Wernsdorfer WH, Payne D, et al. Susceptibility of Plasmodium falciparum in vitro to chloroquine, mefloquine, quinine and sulfadoxine/pyrimethamine in Somalia: relationships between the responses to the different drugs. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1991;85:565-569.
361. Cowman AF, Galatis D, Thompson JK. Selection for mefloquine resistance in Plasmodium falciparum is linked to amplification of the pfmdr1 gene and cross-resistance to halofantrine and quinine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:1143-1147.
362. Ferdig MT, Cooper RA, Mu J, et al. Dissecting the loci of low-level quinine resistance in malaria parasites. *Mol Microbiol*. 2004;52:985-997.
363. Afonso A, Hunt P, Cheesman S, et al. Malaria parasites can develop stable resistance to artemisinin but lack mutations in candidate genes atp6 (encoding the sarcoplasmic and endoplasmic reticulum Ca2+ ATPase), tctp, mdr1, and cg10. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:480-489.
364. Puri SK, Chandra R. Plasmodium vinckei: selection of a strain exhibiting stable resistance to arteether. *Exp Parasitol*. 2006;114:129-132.
365. Eckstein-Ludwig U, Webb RJ, Van Goethem ID, et al. Artemisinins target the SERCA of Plasmodium falciparum. *Nature*. 2003;424:957-961.
366. Jambou R, Legrand E, Niang M, et al. Resistance of Plasmodium falciparum field isolates to in-vitro artemether and point mutations of the SERCA-type PfATPase6. *Lancet*. 2005;366:1960-1963.
367. Schwartz E, Parise M, Kozarsky P, et al. Delayed onset of malaria–implications for chemoprophylaxis in travelers. *N Engl J Med*. 2003;349:1510-1516.
368. Chadee DD, Tilluckdharry CC, Maharaj P, et al. Reactivation of Plasmodium malariae infection in a Trinidadian man after neurosurgery. *N Engl J Med*. 2000;342:1924.
369. Tsuchida H, Yamaguchi K, Yamamoto S, et al. Quartan malaria following splenectomy 36 years after infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1982;31:163-165.
370. Kockaerts Y, Vanhees S, Knockaert DC, et al. Imported malaria in the 1990s: a review of 101 patients. *Eur J Emerg Med*. 2001;8:287-290.
371. Jelinek T, Nothdurft HD, Loscher T. Malaria in Nonimmune Travelers: A Synopsis of History, Symptoms, and Treatment in 160 Patients. *J Travel Med*. 1994;1:199-202.
372. Hu KK, Maung C, Katz DL. Clinical diagnosis of malaria on the Thai-Myanmar border. *Yale J Biol Med*. 2001;74:303-308.
373. Casalino E, Le Bras J, Chaussin F, et al. Predictive factors of malaria in travelers to areas where malaria is endemic. *Arch Intern Med*. 2002;162:1625-1630.
374. van der Hoek W, Premasiri DA, Wickremasinghe AR. Early diagnosis and treatment of malaria in a refugee population in Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1997;28:12-17.
375. Hamel CT, Blum J, Harder F, et al. Nonoperative treatment of splenic rupture in malaria tropica: review of literature and case report. *Acta Trop*. 2002;82:1-5.
376. Davies GR, Venkatesan P. Successful conservative management of splenic rupture in vivax malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96:149-150.
377. Milne LM, Kyi MS, Chiodini PL, et al. Accuracy of routine laboratory diagnosis of malaria in the United Kingdom. *J Clin Pathol*. 1994;47:740-742.
378. Kantele A, Marti H, Felger I, et al. Monkey malaria in a European traveler returning from Malaysia. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1434-1436.
379. Nguyen PH, Day N, Pram TD, et al. Intraleucocytic malaria pigment and prognosis in severe malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89:200-204.
380. Gutman JD, Kotton CN, Kratz A. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 29-2003. A 60-year-old man with fever, rigors, and sweats. *N Engl J Med*. 2003;349:1168-1175.
381. Jelinek T, Grobusch MP, Nothdurft HD. Use of dipstick tests for the rapid diagnosis of malaria in nonimmune travelers. *J Travel Med*. 2000;7:175-179.
382. Moody A. Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:66-78.
383. Craig MH, Sharp BL. Comparative evaluation of four techniques for the diagnosis of Plasmodium falciparum infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:279-282.
384. Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, et al. A review of malaria diagnostic tools: microscopy and rapid diagnostic test (RDT). *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:119-127.
385. Murray CK, Gasser RA Jr, Magill AJ, et al. Update on rapid diagnostic testing for malaria. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:97-110.
386. Beadle C, Long GW, Weiss WR, et al. Diagnosis of malaria by detection of Plasmodium falciparum HRP-2 antigen with a rapid dipstick antigen-capture assay. *Lancet*. 1994;343:564-568.
387. De Monbrison F, Gerome P, Chaulet JF, et al. Comparative diagnostic performance of two commercial rapid tests for malaria in a non-endemic area. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:784-786.
388. Susi B, Whitman T, Blazes DL, et al. Rapid diagnostic test for Plasmodium falciparum in 32 Marines medically evacuated from Liberia with a febrile illness. *Ann Intern Med*. 2005;142:476-477.
389. Farcas GA, Zhong KJ, Lovegrove FE, et al. Evaluation of the Binax NOW ICT test versus polymerase chain reaction and microscopy for the detection of malaria in returned travelers. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:589-592.
390. Singh N, Valecha N, Sharma VP. Malaria diagnosis by field workers using an immunochromatographic test. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:396-397.
391. Grobusch MP, Hanscheid T, Zoller T, et al. Rapid immunochromatographic malarial antigen detection unreliable for detecting Plasmodium malariae and Plasmodium ovale. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:818-820.
392. Ratsimbasoa A, Randriamanantena A, Raherinjafy R, et al. Which malaria rapid test for Madagascar? Field and laboratory evaluation of three tests and expert microscopy of samples from suspected malaria patients in Madagascar. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:481-485.
393. Bigaillon C, Fontan E, Cavallo JD, et al. Ineffectiveness of the Binax NOW malaria test for diagnosis of Plasmodium ovale malaria. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1011.
394. Soto Tarazona A, Solari Zerpa L, Mendoza Requena D, et al. Evaluation of the rapid diagnostic test OptiMAL for diagnosis of malaria due to Plasmodium vivax. *Braz J Infect Dis*. 2004;8:151-155.
395. Makler MT, Hinrichs DJ. Measurement of the lactate dehydrogenase activity of Plasmodium falciparum as an assessment of parasitemia. *Am J Trop Med Hyg*. 1993;48:205-210.
396. Ladhani S, Lowe B, Cole AO, et al. Changes in white blood cells and platelets in children with falciparum malaria: relationship to disease outcome. *Br J Haematol*. 2002;119:839-847.

397. Alfandari S, Santre C, Chidiac C, et al. Imported malaria: presentation and outcome of 111 cases. *Clin Microbiol Infect*. 1996;2:86-90.
398. Looareesuwan S, Davis JG, Allen DL, et al. Thrombocytopenia in malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1992;23:44-50.
399. Oh MD, Shin H, Shin D, et al. Clinical features of vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65:143-146.
400. Ustianowski A, Schwab U, Pasvol G. Case report: severe acute symptomatic hyponatraemia in falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96:647-648.
401. Eiam-Ong S. Malarial nephropathy. *Semin Nephrol*. 2003;23: 21-33.
402. Berkley J, Mwarumba S, Bramham K, et al. Bacteraemia complicating severe malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93:283-286.
403. Graham SM, Walsh AL, Molyneux EM, et al. Clinical presentation of non-typhoidal Salmonella bacteraemia in Malawian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94:310-314.
404. Severe falciparum malaria. World health organization, communicable diseases cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94(Suppl 1):S1-90.
405. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:684-689.
406. Newton CR, Chokwe T, Schellenberg JA, et al. Coma scales for children with severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:161-165.
407. Crawley J, Smith S, Kirkham F, et al. Seizures and status epilepticus in childhood cerebral malaria. *QJM*. 1996;89: 591-597.
408. Muntendam AH, Jaffar S, Bleichrodt N, et al. Absence of neuropsychological sequelae following cerebral malaria in Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996;90: 391-394.
409. Boivin MJ. Effects of early cerebral malaria on cognitive ability in Senegalese children. *J Dev Behav Pediatr*. 2002;23: 353-364.
410. Carter JA, Neville BG, Newton CR. Neuro-cognitive impairment following acquired central nervous system infections in childhood: a systematic review. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003;43:57-69.
411. Steele RW, Baffoe-Bonnie B. Cerebral malaria in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:281-285.
412. van Hensbroek MB, Onyiorah E, Jaffar S, et al. A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria. *N Engl J Med*. 1996;335:69-75.
413. Bajiya HN, Kochar DK. Incidence and outcome of neurological sequelae in survivors of cerebral malaria. *J Assoc Physicians India*. 1996;44:679-681.
414. D'Acremont V, Landry P, Darioli R, et al. Treatment of imported malaria in an ambulatory setting: prospective study. *BMJ*. 2002;324:875-877.
415. Moore TA, Tomayko JF Jr, Wierman AM, et al. Imported malaria in the 1990s. A report of 59 cases from Houston, Tex. *Arch Fam Med*. 1994;3:130-136.
416. Humar A, Sharma S, Zoutman D, et al. Fatal falciparum malaria in Canadian travellers. *CMAJ*. 1997;156:1165-1167.
417. Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, et al. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis*. 1998;27:142-149.
418. Loutan L. Malaria: still a threat to travellers. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21:158-163.
419. Osler W. The study of fevers in the South. *JAMA*. 1896;26: 999-1004.
420. Moore DA, Jennings RM, Doherty TF, et al. Assessing the severity of malaria. *BMJ*. 2003;326:808-809.
421. Hammerich A, Campbell OM, Chandramohan D. Unstable malaria transmission and maternal mortality–experiences from Rwanda. *Trop Med Int Health*. 2002;7:573-576.
422. Muhlberger N, Jelinek T, Behrens RH, et al. Age as a risk factor for severe manifestations and fatal outcome of falciparum malaria in European patients: observations from TropNetEurop and SIMPID Surveillance Data. *Clin Infect Dis*. 2003;36:990-995.
423. Luxemburger C, Ricci F, Nosten F, et al. The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:256-262.
424. Dondorp AM, Lee SJ, Faiz MA, et al. The relationship between age and the manifestations of and mortality associated with severe malaria. *Clin Infect Dis*. 2008;47:151-157.
425. Rifakis PM, Hernandez O, Fernandez CT, et al. Atypical *Plasmodium vivax* malaria in a traveler: bilateral hydronephrosis, severe thrombocytopenia, and hypotension. *J Travel Med*. 2008;15:119-121.
426. Greenberg AE, Lobel HO. Mortality from Plasmodium falciparum malaria in travelers from the United States, 1959 to 1987. *Ann Intern Med*. 1990;113:326-327.
427. Thybo S, Gjorup I, Ronn AM, et al. Atovaquone-proguanil (malarone): an effective treatment for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in travelers from Denmark. *J Travel Med*. 2004;11:220-223.
428. Hitani A, Nakamura T, Ohtomo H, et al. Efficacy and safety of atovaquone-proguanil compared with mefloquine in the treatment of nonimmune patients with uncomplicated P. falciparum malaria in Japan. *J Infect Chemother*. 2006;12: 277-282.
429. Savini H, Bogreau H, Bertaux L, et al. First case of emergence of atovaquone-proguanil resistance in Plasmodium falciparum during treatment in a traveler in Comoros. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2283-2284.
430. McGready R, Thwai KL, Cho T, et al. The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96:180-184.
431. Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf*. 2004;27:25-61.
432. Collins GB, McAllister MS. Chloroquine psychosis masquerading as PCP: a case report. *J Psychoactive Drugs*. 2008;40: 211-214.
433. Brasseur P, Guiguemde R, Diallo S, et al. Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in west and central Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93: 645-650.
434. Everts RJ, Hayhurst MD, Nona BP. Acute pulmonary edema caused by quinine. *Pharmacotherapy*. 2004;24:1221-1224.
435. Fungladda W, Honrado ER, Thimasarn K, et al. Compliance with artesunate and quinine + tetracycline treatment of uncomplicated falciparum malaria in Thailand. *Bull World Health Organ*. 1998;76(Suppl 1):59-66.
436. McGready R, Cho T, Samuel, et al. Randomized comparison of quinine-clindamycin versus artesunate in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001;95:651-656.
437. Pukrittayakamee S, Chantra A, Vanijanonta S, et al. Therapeutic responses to quinine and clindamycin in multidrug-resistant falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2395-2398.
438. Lell B, Kremsner PG. Clindamycin as an antimalarial drug: review of clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2315-2320.
439. Looareesuwan S, Wilairatana P, Chalermarut K, et al. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine for treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60:526-532.
440. Marquino W, Huilca M, Calampa C, et al. Efficacy of mefloquine and a mefloquine-artesunate combination therapy for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in the Amazon Basin of Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68:608-612.
441. Ranque S, Parola P, Adehossi E, et al. Mefloquine versus 3-day oral quinine-clindamycin in uncomplicated imported falciparum malaria. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5:306-309.
442. Matteelli A, Saleri N, Bisoffi Z, et al. Mefloquine versus quinine plus sulphalene-pyrimethamine (metakelfin) for treatment of uncomplicated imported falciparum malaria acquired in Africa. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:663-667.
443. Ranque S, Marchou B, Malvy D, et al. Treatment of imported malaria in adults: a multicentre study in France. *QJM*. 2005;98:737-743.
444. Meier CR, Wilcock K, Jick SS. The risk of severe depression, psychosis or panic attacks with prophylactic antimalarials. *Drug Saf*. 2004;27:203-213.
445. van Vugt M, Leonardi E, Phaipun L, et al. Treatment of uncomplicated multidrug-resistant falciparum malaria with artesunate-atovaquone-proguanil. *Clin Infect Dis*. 2002;35: 1498-1504.
446. de Alencar FE, Cerutti C Jr, Durlacher RR, et al. Atovaquone and proguanil for the treatment of malaria in Brazil. *J Infect Dis*. 1997;175:1544-1547.
447. Emberger M, Lechner AM, Zelger B. Stevens-Johnson syndrome associated with Malarone antimalarial prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2003;37:e5-e7.
448. Remich SA, Otieno W, Polhemus ME, et al. Bullous erythema multiforme after treatment with Malarone, a combination antimalarial composed of atovaquone and proguanil hydrochloride. *Trop Doct*. 2008;38:190-191.
449. Farnert A, Lindberg J, Gil P, et al. Evidence of Plasmodium falciparum malaria resistant to atovaquone and proguanil hydrochloride: case reports. *BMJ*. 2003;326:628-629.
450. Nosten F, White NJ. Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77: 181-192.
451. White NJ. The assessment of antimalarial drug efficacy. *Trends Parasitol*. 2002;18:458-464.
452. Adjuik M, Babiker A, Garner P, et al. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet*. 2004;363:9-17.
453. Denis MB, Davis TM, Hewitt S, et al. Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine (Artekin) in Cambodian children and adults with uncomplicated falciparum malaria. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1469-1476.
454. Smithuis F, Kyaw MK, Phe O, et al. Efficacy and effectiveness of dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-mefloquine in falciparum malaria: an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2006;367:2075-2085.
455. Janssens B, van Herp M, Goubert L, et al. A randomized open study to assess the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Cambodia. *Trop Med Int Health*. 2007;12: 251-259.
456. Nothdurft HD, Jelinek T, Pechel SM, et al. Stand-by treatment of suspected malaria in travellers. *Trop Med Parasitol*. 1995;46:161-163.
457. Rozendaal J. Fake antimalaria drugs in Cambodia. *Lancet*. 2001;357:890.
458. Bate R, Coticelli P, Tren R, et al. Antimalarial drug quality in the most severely malarious parts of Africa — a six country study. *PLoS ONE*. 2008;3:e2132.
459. Atemnkeng MA, De Cock K, Plaizier-Vercammen J. Quality control of active ingredients in artemisinin-derivative antimalarials within Kenya and DR Congo. *Trop Med Int Health*. 2007;12:68-74.
460. Tipke M, Diallo S, Coulibaly B, et al. Substandard anti-malarial drugs in Burkina Faso. *Malar J*. 2008;7:95.
461. Binka FN, Morris SS, Ross DA, et al. Patterns of malaria morbidity and mortality in children in northern Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88:381-385.
462. Kitua AY, Smith T, Alonso PL, et al. Plasmodium falciparum malaria in the first year of life in an area of intense and perennial transmission. *Trop Med Int Health*. 1996;1:475-484.
463. Cornet M, Le Hesran JY, Fievet N, et al. Prevalence of and risk factors for anemia in young children in southern Cameroon. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;58:606-611.
464. Lemnge MM, Msangeni HA, Ronn AM, et al. Maloprim malaria prophylaxis in children living in a holoendemic village in north-eastern Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:68-73.
465. Menendez C, Kahigwa E, Hirt R, et al. Randomised placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anaemia and malaria in Tanzanian infants. *Lancet*. 1997;350:844-850.
466. Schellenberg D, Menendez C, Kahigwa E, et al. Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357:1471-1477.
467. Massaga JJ, Kitua AY, Lemnge MM, et al. Effect of intermittent treatment with amodiaquine on anaemia and malarial fevers in infants in Tanzania: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1853-1860.
468. Shulman CE, Dorman EK, Cutts F, et al. Intermittent sulphadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 1999;353:632-636.
469. English M, Waruiru C, Marsh K. Transfusion for respiratory distress in life-threatening childhood malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;55:525-530.
470. Availability and use of parenteral quinidine gluconate for severe or complicated malaria. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000;49:1138-1140.
471. Treatment of severe Plasmodium falciparum malaria with quinidine gluconate: discontinuation of parenteral quinine from CDC drug service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1991;40:240.
472. Bhavnani SM, Preston SL. Monitoring of intravenous quinidine infusion in the treatment of Plasmodium falciparum malaria. *Ann Pharmacother*. 1995;29:33-35.
473. van Agtmael MA, Eggelte TA, van Boxtel CJ. Artemisinin drugs in the treatment of malaria: from medicinal herb to registered medication. *Trends Pharmacol Sci*. 1999;20:199-205.
474. McGready R, Brockman A, Cho T, et al. Randomized comparison of mefloquine-artesunate versus quinine in the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94:689-693.
475. McGready R, Cho T, Keo NK, et al. Artemisinin antimalarials in pregnancy: a prospective treatment study of 539 episodes of multidrug-resistant Plasmodium falciparum. *Clin Infect Dis*. 2001;33:2009-2016.
476. Arnold K, Tran TH, Nguyen TC, et al. A randomized comparative study of artemisinine (qinghaosu) suppositories and oral quinine in acute falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1990;84:499-502.
477. Price R, van Vugt M, Phaipun L, et al. Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60:547-555.
478. Hien TT, Turner GD, Mai NT, et al. Neuropathological assessment of artemether-treated severe malaria. *Lancet*. 2003;362: 295-296.
479. McIntosh HM, Olliaro P. Artemisinin derivatives for treating severe malaria. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD000527.
480. Rego SJ, Subba Rao SD, Hejmadi A, et al. Partial exchange transfusion as an adjunct to the treatment of severe falciparum malaria in children. *J Trop Pediatr*. 2001;47:118-119.
481. Looareesuwan S, Phillips RE, Karbwang J, et al. Plasmodium falciparum hyperparasitaemia: use of exchange transfusion in seven patients and a review of the literature. *Q J Med*. 1990;75:471-481.
482. Miller KD, Greenberg AE, Campbell CC. Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion. *N Engl J Med*. 1989;321:65-70.
483. Burchard GD, Kroger J, Knobloch J, et al. Exchange blood transfusion in severe falciparum malaria: retrospective evaluation of 61 patients treated with, compared to 63 patients treated without, exchange transfusion. *Trop Med Int Health*. 1997;2:733-740.
484. Hoontrakoon S, Suputtamongkol Y. Exchange transfusion as an adjunct to the treatment of severe falciparum malaria. *Trop Med Int Health*. 1998;3:156-161.
485. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, et al. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2002;34: 1192-1198.
486. Gogtay NJ, Desai S, Kamtekar KD, et al. Efficacies of 5- and 14-day primaquine regimens in the prevention of relapses in *Plasmodium vivax* infections. *Ann Trop Med Parasitol*. 1999;93:809-812.
487. Rowland M, Durrani N. Randomized controlled trials of 5- and 14-days primaquine therapy against relapses of vivax malaria in an Afghan refugee settlement in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93:641-643.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

488. Buchachart K, Krudsood S, Singhasivanon P, et al. Effect of primaquine standard dose (15 mg/day for 14 days) in the treatment of vivax malaria patients in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32:720-726.
489. Krudsood S, Tangpukdee N, Wilairatana P, et al. High-dose primaquine regimens against relapse of Plasmodium vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:736-740.
490. Alving AS, Johnson CF, Tarlov AR, et al. Mitigation of the haemolytic effect of primaquine and enhancement of its action against exoerythrocytic forms of the Chesson strain of Piasmodium vivax by intermittent regimens of drug administration: a preliminary report. *Bull World Health Organ*. 1960;22:621-631.
491. Hill DR, Baird JK, Parise ME, et al. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:402-415.
492. Baird JK, Fryauff DJ, Hoffman SL. Primaquine for prevention of malaria in travelers. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1659-1667.
493. Maguire JD, Llewellyn DM. Relapsing vivax malaria after 6 months of daily atovaquone/proguanil in Afghanistan: the case for expanded use of primaquine as a causal prophylactic. *J Travel Med*. 2007;14:411-414.
494. Moore DA, Grant AD, Armstrong M, et al. Risk factors for malaria in UK travellers. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004;98:55-63.
495. Malaria deaths following inappropriate malaria chemoprophylaxis–United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;50:597-599.
496. Muehlberger N, Jelinek T, Schlipkoeter U, et al. Effectiveness of chemoprophylaxis and other determinants of malaria in travellers to Kenya. *Trop Med Int Health*. 1998;3:357-363.
497. Mali S, Steele S, Slutsker L, et al. Malaria surveillance—United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. 2008;57:24-39.
498. Lobel HO, Baker MA, Gras FA, et al. Use of malaria prevention measures by North American and European travelers to East Africa. *J Travel Med*. 2001;8:167-172.
499. Freedman DO. Clinical practice. Malaria prevention in short-term travelers. *N Engl J Med*. 2008;359:603-612.
500. Cot M, Roisin A, Barro D, et al. Effect of chloroquine chemoprophylaxis during pregnancy on birth weight: results of a randomized trial. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;46:21-27.
501. Ohrt C, Richie TL, Widjaja H, et al. Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126:963-972.
502. Weinke T, Trautmann M, Held T, et al. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;45:86-91.
503. Boudreau E, Schuster B, Sanchez J, et al. Tolerability of prophylactic Lariam regimens. *Trop Med Parasitol*. 1993;44:257-265.
504. Croft AM, Garner P. Mefloquine for preventing malaria in non-immune adult travellers. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD000138.
505. Nosten F, ter Kuile F, Maelankiri L, et al. Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 1994;169:595-603.
506. Smoak BL, Writer JV, Keep LW, et al. The effects of inadvertent exposure of mefloquine chemoprophylaxis on pregnancy outcomes and infants of US Army servicewomen. *J Infect Dis*. 1997;176:831-833.
507. Vanhauwere B, Maradit H, Kerr L. Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;58:17-21.
508. Phillips-Howard PA, Steffen R, Kerr L, et al. Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy. *J Travel Med*. 1998;5:121-126.
509. Taylor WR, Richie TL, Fryauff DJ, et al. Malaria prophylaxis using azithromycin: a double-blind, placebo-controlled trial in Irian Jaya, Indonesia. *Clin Infect Dis*. 1999;28:74-81.
510. Sukwa TY, Mulenga M, Chisdaka N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled field trial to determine the efficacy and safety of Malarone (atovaquone/proguanil) for the prophylaxis of malaria in Zambia. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60:521-525.
511. Shanks GD, Gordon DM, Klotz FW, et al. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil as suppressive prophylaxis for Plasmodium falciparum malaria. *Clin Infect Dis*. 1998;27:494-499.
512. Petersen E. The safety of atovaquone/proguanil in long-term malaria prophylaxis of nonimmune adults. *J Travel Med*. 2003;10(Suppl 1):S13-S152003. discussion S21.
513. Hogh B, Clarke PD, Camus D, et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. Malarone International Study Team. *Lancet*. 2000;356:1888-1894.
514. Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, et al. Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travelers: results from a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1015-1021.
515. Kofoed K, Petersen E. The efficacy of chemoprophylaxis against malaria with chloroquine plus proguanil, mefloquine, and atovaquone plus proguanil in travelers from Denmark. *J Travel Med*. 2003;10:150-154.
516. Boggild AK, Parise ME, Lewis LS, et al. Atovaquone-proguanil: report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis (II). *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:208-223.
517. Nakato H, Vivancos R, Hunter PR. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of atovaquone proguanil (Malarone) for chemoprophylaxis against malaria. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:929-936.
518. van Genderen PJ, Koene HR, Spong K, et al. The safety and tolerance of atovaquone/proguanil for the long-term prophylaxis of plasmodium falciparum malaria in non-immune travelers and expatriates [corrected]. *J Travel Med*. 2007;14:92-95.
519. Camus D, Djossou F, Schilthuis HJ, et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in nonimmune pediatric travelers: results of an international, randomized, open-label study. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1716-1723.
520. Soto J, Toledo J, Luzz M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of Malarone for malaria prophylaxis in non-immune Colombian soldiers. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:430-433.
521. Ling J, Baird JK, Fryauff DJ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of atovaquone/proguanil for the prevention of Plasmodium falciparum or Plasmodium vivax malaria among migrants to Papua, Indonesia. *Clin Infect Dis*. 2002;35:825-833.
522. Wallace MR, Sharp TW, Smoak B, et al. Malaria among United States troops in Somalia. *Am J Med*. 1996;100:49-55.
523. Lillie TH, Schreck CE, Rahe AJ. Effectiveness of personal protection against mosquitoes in Alaska. *J Med Entomol*. 1988;25:475-478.
524. Schoepke A, Steffen R, Gratz N. Effectiveness of personal protection measures against mosquito bites for malaria prophylaxis in travelers. *J Travel Med*. 1998;5:188-192.
525. Durrheim DN, Govere JM. Malaria outbreak control in an African village by community application of 'deet' mosquito repellent to ankles and feet. *Med Vet Entomol*. 2002;16:112-115.
526. Alexander B, Cadena H, Usma MC, et al. Laboratory and field evaluations of a repellent soap containing diethyl toluamide (DEET) and permethrin against phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in Valle del Cauca, Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 1995;52:169-173.
527. Fradin MS. Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide. *Ann Intern Med*. 1998;128:931-940.
528. Lengeler C. Insecticide-treated bednets and curtains for preventing malaria. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD000363.
529. Nevill CG, Some ES, Mung'ala VO, et al. Insecticide-treated bednets reduce mortality and severe morbidity from malaria among children on the Kenyan coast. *Trop Med Int Health*. 1996;1:139-146.
530. Kitchener S, Nasveld P, Russell B, et al. An outbreak of malaria in a forward battalion on active service in East Timor. *Mil Med*. 2003;168:457-459.
531. Chitnis CE, Sharma A. Targeting the Plasmodium vivax Duffy-binding protein. *Trends Parasitol*. 2008;24:29-34.
532. Grimberg BT, Udomsangpetch R, Xainli J, et al. Plasmodium vivax invasion of human erythrocytes inhibited by antibodies directed against the Duffy binding protein. *PLoS Med*. 2007;4:e337.
533. Avril M, Kulasekara BR, Gose SO, et al. Evidence for globally shared, cross-reacting polymorphic epitopes in the pregnancy-associated malaria vaccine candidate VAR2CSA. *Infect Immun*. 2008;76:1791-1800.
534. Oleinikov AV, Francis SE, Dorfman JR, et al. VAR2CSA domains expressed in Escherichia coli induce cross-reactive antibodies to native protein. *J Infect Dis*. 2008;197:1119-1123.
535. Aponte JJ, Aide P, Renom M, et al. Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double blind randomised controlled phase I/IIb trial. *Lancet*. 2007;370:1543-1551.
536. Vekemans J, Ballou WR. Plasmodium falciparum malaria vaccines in development. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7:223-240.
537. Saul A. Mosquito stage, transmission blocking vaccines for malaria. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:476-481.

276

Género *Leishmania:* leishmaniasis visceral (kala-azar), cutánea y mucosa

ALAN J. MAGILL*

Introducción y principios generales

El término leishmaniasis se refiere a un espectro variado de síndromes clínicos causados por la infección por protozoos del género *Leishmania.* Los síndromes clínicos y las manifestaciones de la leishmaniasis son muy variados, pero se suelen dividir en tres síndromes clínicamente diferenciados de leishmaniasis visceral (LV), leishmaniasis cutánea (LC) y leishmaniasis mucosa (LM). Si bien todas las infecciones por *Leishmania* comparten algunas características, también hay un componente considerable que es específico de cada síndrome. Una especie de *Leishmania* puede producir más de un síndrome clínico, y cada síndrome se debe a más de una especie. El resultado en un paciente dado es consecuencia de factores dependientes del parásito (invasividad, tropismo y patogenicidad), así como de las respuestas inmunitarias celulares del huésped determinadas por mecanismos genéticos. Es útil contemplar esta entidad como un proceso que culmina en la leishmaniasis, una colección heterogénea de enfermedades clínicas, cada una de las cuales posee su propia distribución geográfica, biología, ecología, reservorio mamífero local y el vector flebotomo, todos ellos relativamente específicos. En primer lugar se comentan los aspectos que comparten los cuadros del espectro, seguidos por la información específica de cada síndrome.

CICLO VITAL

El género *Leishmania* está constituido por protozoos diploides que tienen un ciclo vital dimórfico, en el que aún no se ha identificado una etapa sexual. El ciclo vital comienza cuando el promastigote, una forma con motilidad y alargada (1,5-3,5 µm por 15-200 µm) del parásito que se encuentra en el tubo digestivo y la probóscide del flebotomo, es transmitida a la piel de un huésped mamífero por la picadura de la pequeña y delicada hembra de los flebotomos cuando se alimenta de la sangre. Después de la inoculación, los promastigotes son fagocitados por los macrófagos de la dermis y se transforman en amastigotes intracelulares ovalados o redondeados (3-5 µm de longitud) y sin un flagelo exteriorizado. Los amastigotes se encuentran dentro de los fagolisosomas, donde se multiplican por división binaria simple hasta romper finalmente la célula e invadir otras células reticuloendoteliales (RE). Los amastigotes liberados pasan a otros fagocitos mononucleares infectados. En las muestras teñidas con Wright y Giemsa se ve el citoplasma del amastigote azul y el núcleo, relativamente grande, en posición excéntrica y de color rojo. Los amastigotes tienen una estructura diferenciada con forma de bastón y que se tiñe de color rojo (el cinetoplasto), una estructura mitocondrial especializada que contiene una cantidad considerable de ADN extranuclear organizado en minicírculos y maxicírculos encadenados. La visión del cinetoplasto, que tiene un aspecto característico con el microscopio de inmersión en aceite como se muestra en la fig. 276-1, confirma el diagnóstico de la leishmaniasis.

Al lugar de la lesión inicial son atraídos más fagocitos mononucleares, que se infectan. Los amastigotes se diseminan a través de los linfáticos regionales y del sistema vascular para infectar los fagocitos mononucleares a través del sistema reticuloendotelial. El ciclo se completa cuando la hembra de los flebotomos ingiere las células parasitadas. Una vez dentro del tubo digestivo de los flebotomos, los parásitos *Leishmania* evolucionan a través de una serie de etapas intermedias flageladas para convertirse en promastigotes metacíclicos infecciosos.

TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN

La taxonomía de los parásitos *Leishmania* puede ser confusa y está en constante evolución. El género *Leishmania* se ha dividido en dos subgéneros: *Viannia* y *Leishmania.* Las especies del subgénero *Viannia* crecen en el intestino posterior del flebotomo antes de migrar hacia el intestino medio y anterior (peripilaria), mientras que las del subgénero *Leishmania* crecen en el intestino medio y anterior (suprapilaria)[1]. Las especies del subgénero *Viannia* son endémicas en Centroamérica y Sudamérica. Los miembros del subgénero *Leishmania* se detectan en todo el mundo. La comparación de los correlatos clínicos, los resultados de los estudios de tratamiento y el pronóstico son difíciles, debido a las diferencias en la forma en que se definen los parásitos en los distintos lugares y a lo largo del tiempo. Las especies de *Leishmania* que infectan al ser humano, sus distribuciones geográficas y los síndromes clínicos que causan con mayor frecuencia se resumen en la tabla 276-1[1-4]. Históricamente, los parásitos del género *Leishmania* se han dividido en varias especies en función de criterios clínicos, biológicos, geográficos y epidemiológicos. Por ejemplo, un parásito aislado en un paciente con una «úlcera seca» típica en un medio urbano de Oriente medio recibió el nombre de *Leishmania tropica*.

Desde comienzos de la década de 1970, se identificaron las características intrínsecas, como los marcadores bioquímicos y moleculares, y se usaron para desarrollar sistemas de clasificación. El análisis de isoenzimas mediante electroforesis, desarrollado en la década de 1970, es muy utilizado como sistema de tipificación y aún es muy útil como técnica de referencia para identificar los parásitos. El perfil taxonómico determinado por la electroforesis de isoenzimas se denomina zimodemo. El análisis de isoenzimas suele ser más satisfactorio cuando los parásitos se amplifican en cultivo, para lo cual se requiere un laboratorio especializado y con experiencia, que normalmente no puede dar los resultados al médico en un plazo válido que influya en la elección o la duración del tratamiento. La identificación de isoenzimas se complica, además, porque cada grupo de investigación ha adoptado técnicas diferentes. El sistema de tipificación MON (de Montpellier, Francia), un patrón fidedigno procedente de un centro de referencia reconocido en todo el mundo, utiliza 15 loci estandarizados de isoenzimas mediante electroforesis en gel de almidón[5]. Por el contrario, los investigadores americanos suelen emplear un sistema de tres loci estandarizados de isoenzimas identificadas mediante electroforesis en gel de celulosa[6]. De forma intuitiva, el uso de más loci de isoenzimas muestra mayores diferencias entre las cepas y se desconocen las implicaciones clínicas de grados mayores o menores de caracterización, aunque es improbable que sean trascendentes. Por ejemplo, *Leishmania panamensis* y *Leishmania guyanensis*, que se consideraban especies diferentes en el pasado, podrían representar grupos con un espectro de diversidad genética[7].

Desde la perspectiva clínica, una clasificación útil es aquella que predice con precisión la historia natural de la infección y la respuesta al tratamiento. El uso de métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores de oligonucleótidos específicos de las especies de *Leishmania*, de otra información molecular y genética, así como de los datos obtenidos tras la publicación de los genomas de *Leishmania braziliensis, Leishmania major* y *Leishmania infantum* aportará una gran cantidad de conocimientos[8-10].

EPIDEMIOLOGÍA

La leishmaniasis está muy extendida en zonas tropicales, subtropicales y templadas en 88 países, 72 de los cuales se localizan en áreas en vías de desarrollo. Hay más de 350 millones de varones, mujeres y niños en

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores. Las opiniones del autor no representan la postura oficial del Departamento de Defensa o del Ejército de EE.UU.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

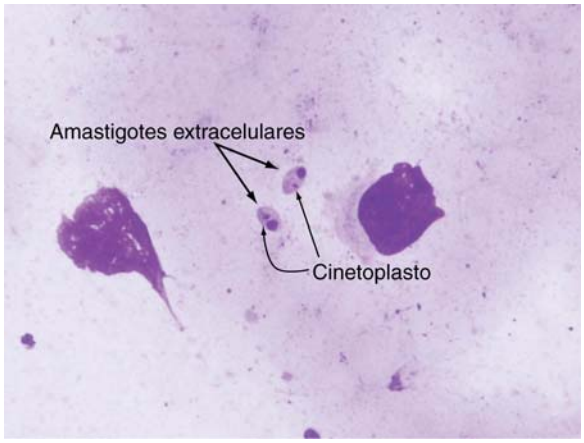


Figura 276-1 Frotis tisular obtenido de un paciente con leishmaniasis cutánea causada por *Leishmania major*. Se ven amastigotes, que miden 3-4 µm de anchura por 4-5 µm de longitud. Además, se ve el cinetoplasto con forma alargada cerca del núcleo. (Giemsa, ampliación original ×1.000.) *(Cortesía del Dr. Peter Weina, Bethesda, MD.)*

riesgo en zonas muy dispersas. Se estima que hay 12 millones de personas que sufren leishmaniasis, presentándose cada año 500.000 casos nuevos de LV y entre 1 y 1,5 millones de LC, con 2,4 millones de años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD)[11]. Alrededor del 90% de todos los casos de LV se localizan en tres áreas geográficas: la cuenca del Ganges en India Oriental y en áreas vecinas del sur de Nepal (los «Terai»), áreas de Bangladesh que comparten el mismo sistema ecológico, Sudán, donde ha tenido lugar una gran epidemia en personas desplazadas[12-14], y Brasil, donde la LV es endémica en las zonas rurales y donde se han producido grandes brotes en los cinturones urbanos de ciudades del noreste del país[15,16]. La LV también se ha convertido en una enfermedad oportunista significativa en los pacientes que sufren síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) tanto en los países del sur de Europa como en otras áreas del mundo donde coexisten ambas enfermedades, en pacientes que reciben trasplante de órganos y en asociación a otras enfermedades asociadas a inmunodeficiencia celular.

Alrededor del 90% de todos los casos mundiales de LC proceden de Irán, Arabia Saudí y Siria, en Oriente Medio, Afganistán en Asia Central, así como Brasil y Perú en Latinoamérica[11]. La LC es un problema grave para las personas que residen en las áreas endémicas, así como para los colonos, viajeros y el personal militar que las visitan. En las tropas norteamericanas que han actuado en Irak y Afganistán desde 2001 se han notificado más de 2.000 casos de LC. También se observan casos en civiles norteamericanos después de la exposición en las regiones endémicas[17]. Finalmente, el 90% de los casos de LM proceden de tres países de Latinoamérica: Bolivia, Brasil y Perú.

Las hembras de mosquitos flebotomos del género *Lutzomyia* en América y del género *Phlebotomus* en otras partes del mundo transmiten las especies de *Leishmania* (fig. 276-2)[18]. Estos mosquitos se alimentan en las charcas. Se crían en las grietas de las paredes de las viviendas, en la basura o los escombros, o bien en madrigueras de roedores. Su capacidad de vuelo es escasa y tienden a permanecer en la proximidad del suelo, cerca de sus zonas de alimentación. Los promastigotes en el intestino del díptero flebotomo se replican y se diferencian hacia promastigotes metacíclicos a lo largo de un período de alrededor de 1 semana. La saliva del mosquito incrementa la infectividad de los promastigotes debido a los efectos del maxadilán, un potente vasodilatador e inmunomodulador, y posiblemente también a través de otros factores[19]. Dependiendo de las especies de *Leishmania,* del género del mosquito flebotomo y de la localización geográfica, los reservorios principales son perros, roedores o personas[20].

Si bien la mayoría de las transmisiones se deben a los mosquitos flebotomos, *Leishmania* se puede transmitir por transfusiones sanguíneas, compartir agujas para el consumo de sustancias intravenosas, exposiciones laborales, transmisión congénita y, en menos ocasiones, mediante transmisión sexual[21-25]. La depleción leucocitaria reduce o elimina el riesgo de infección por *Leishmania* asociada a la trasfusión[26].

PATOGENIA

La leishmaniasis se puede definir como un trastorno polar similar a otras infecciones intracelulares, como la lepra (fig. 276-3)[27]. Por ejemplo, el abanico de cuadros clínicos de la LC es paralelo al de la lepra. En el extremo poliparasitario del espectro se encuentra la leishmaniasis cutánea difusa (LCD), un síndrome relativamente infrecuente en el que no parece que la respuesta inmunitaria celular sea eficaz. Los macrófagos muy parasitados son abundantes en la dermis y hay algunos linfocitos. Las células mononucleares de sangre periférica no proliferan ni producen INF-γ o IL-2 en respuesta a los antígenos de Leishmania in vitro y tampoco se producen reacciones de hipersensibilidad cutánea diferida[28]. La LCD se ha comparado con la lepra lepromatosa, ya que hay un número elevado de micobacterias en los macrófagos sin indicios de respuesta inmunitaria celular protectora de tipo Th1.

En el extremo oligoparasitario del espectro se encuentra la leishmaniasis recidivante (LR), una variante hiperérgica de LC causada por la infección por *L. tropica* en el Viejo Mundo. Las lesiones crónicas se expanden con lentitud mientras van cicatrizando en la zona central. Los amastigotes son escasos y predomina el infiltrado de células mononucleares. El cuadro es análogo en cierto sentido al de la lepra tuberculoide, en el que existe un intenso infiltrado mononuclear con escasas micobacterias. No obstante, la LC y la lepra difieren en algunos aspectos destacados. Aunque las características y la organización del granuloma de la lepra son siempre las propias de su posición en el espectro clínico, esto no siempre es así en la leishmaniasis cutánea, en la cual las lesiones progresan en el tiempo desde el predominio de macrófagos que contienen amastigotes con escasos linfocitos, hasta una respuesta granulomatosa con predominio de linfocitos y escasos parásitos antes de la cicatrización[29].

DIAGNÓSTICO

Cuando se sospecha una infección por *Leishmania*, el diagnóstico puede abordarse de tres formas: clínica, parasitaria e inmunológica. El diagnóstico clínico puede tener una probabilidad predictiva preprueba muy alta en algunas situaciones. Por ejemplo, una úlcera crónica presente durante muchas semanas con el aspecto típico adquirida en la selva de Perú tiene muchas probabilidades de ser una LC, al igual que una persona con fiebre, pérdida de peso, pancitopenia y hepatomegalia en áreas conocidas de Bihar, India, tiene muchas probabilidades de tener LV.

Ante la toxicidad de algunos fármacos usados para tratar la leishmaniasis y la relevancia pronóstica de conocer las especies que causan LC, a menudo es deseable confirmar el diagnóstico parasitológico. Para ello, es necesario visualizar los amastigotes en los tejidos o en frotis, o los promastigotes en cultivo, o amplificar el ADN o el ARN específico de *Leishmania* mediante PCR. Conocer las especies infectantes podría afectar la elección del tratamiento, las opciones terapéuticas existentes y el régimen o la duración de la quimioterapia. El diagnóstico inmunológico es complementario en la mayoría de los casos y se dispone de varias pruebas de anticuerpos, determinaciones celulares y pruebas cutáneas para provocar una respuesta de hipersensibilidad retardada (HR). La elección de la mejor prueba diagnóstica o procedimiento depende de la carga parasitaria del síndrome correspondiente.

La carga parasitaria más probable de los diversos síndromes de leishmaniasis permite elegir el estudio diagnóstico óptimo (fig. 276-3). Los síndromes con cargas parasitarias muy altas (poliparasitarios), como la LV y la leishmaniasis cutánea difusa tardía (LCD), se caracterizan por grandes números de parásitos, ausencia de inmunidad celular (anergia) y una respuesta de anticuerpos fácilmente detectable. Los síndromes con pocos o escasos parásitos (oligoparasitarios), como la LM y la LR, se caracterizan por muy pocos parásitos reconocibles, una respuesta inmunitaria celular exagerada y una respuesta de anticuerpos mínima. Una prueba parasitológica relativamente insensible, como un frotis teñido con Giemsa en un síndrome oligoparasitario como la LM, tendrá muy poca utilidad. En este síndrome, una prueba parasitológica más apropiada sería la PCR[30].

TABLA 276-1 Parásitos *Leishmania*, principales síndromes clínicos y distribución geográfica

Síndromes clínicos	*Especies de* Leishmania	*Localización*
Leishmaniasis visceral (LV) (también denominada kala-azar): afectación generalizada del sistema reticuloendotelial (bazo, médula ósea, hígado y ganglios linfáticos)	*Leishmania donovani* causa LV clásica en Asia	Foco endémico/epidémico principal en el subcontinente indio (planicies Terai en el sur de Nepal, Bangladesh, provincia de Bihar y áreas limítrofes de India). Endémica/esporádica en China, Pakistán, subcontinente indio
	Leishmania infantum causa LV infantil en el Viejo Mundo. *Leishmania chagasi/L. infantum* causa LV en América	Oriente Medio, litoral mediterráneo, Balcanes, centro y sudeste asiático, norte y oeste de China, norte de África y África Subsahariana, Latinoamérica
	Leishmania donovani/L.infantum	África Oriental: Etiopía, Kenia, Somalia, Sudán, Uganda
	Leishmania amazonensis es una causa infrecuente de LV atípica en América	Brasil (estado de Bahía)
	Leishmania tropica pocas veces se asocia a un síndrome de LV, a menudo atípico	Oriente Medio, Arabia Saudí (ejercito de EE.UU.), India, norte de África, Pakistán, litoral mediterráneo, centro y oeste de Asia
Leishmaniasis dérmica poskala-azar	*L. donovani*	Subcontinente indio
	L. donovani/L. infantum	África Oriental: Etiopía, Kenia, Somalia, Sudán, Uganda
Leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo: lesión cutánea aislada o pequeño número de lesiones	*Leishmania major* (también denominada úlcera oriental húmeda o rural)	Oriente Medio, India, Pakistán, África, centro y oeste de Asia, norte y oeste de China
	Leishmania tropica (también denominada úlcera oriental seca o urbana)	Litoral mediterráneo, Oriente Medio, norte de África, India, Pakistán, centro y oeste de Asia
	Leishmania aethiopica	Montañas de Etiopía, Kenia, Yemen
	L. infantum/L. chagasi (raras)	Oriente Medio, litoral mediterráneo, Asia Central, norte y oeste de China, norte de África y África Subsahariana
	L. donovani/L. infantum	África Oriental: Etiopía, Kenia, Somalia, Sudán, Uganda
Leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo: lesiones cutáneas aisladas o en pequeño número	*Leishmania mexicana* (úlcera del chiclero)	Centroamérica y Sudamérica, Texas
	L. amazonensis	Cuenca del Amazonas, áreas colindantes, Bahía y otros estados de Brasil
	Leishmania pifanoi	Venezuela
	Leishmania garnhami	Venezuela
	Leishmania venezuelensis	Venezuela
	Leishmania (Viannia) braziliensis	Centroamérica y Sudamérica
	Leishmania (V.) guyanensis (pián del bosque o *pian bois*)	Guyana, Surinam, norte de la cuenca del Amazonas
	Leishmania (V.) peruviana (uta)	Perú (Andes Occidentales)
	Leishmania (V.) panamensis	Panamá, Costa Rica, Colombia
	Leishmania (V.) colombiensis	Colombia y Panamá
	L. infantum/L. chagasi	Centroamérica y Sudamérica
Leishmaniasis recidivante	*L. tropica*	Norte de África, Afganistán y Oriente Medio
Leishmaniasis cutánea difusa (LCD)	*L. amazonensis*	Cuenca amazónica, áreas colindantes, Bahía y otros estados de Brasil
	L. pifanoi	Venezuela
	L. mexicana	Centroamérica y Sudamérica, Texas
	Leishmania spp.	República Dominicana
	L. aethiopica	Montañas de Etiopía, Kenia, Yemen
Leishmaniasis diseminada	*L. (V.) braziliensis*	Brasil
	L (V.) amazonensis	
Leishmaniasis mucosa americana	*L. (V.) braziliensis* (espundia)	Centroamérica y Sudamérica; la mayoría de los casos en Bolivia, Brasil y Perú
	Otras especies de *Leishmania (V.)* (*guyanensis, panamensis*) son raras	Centroamérica y Sudamérica

Datos de las referencias bibliográficas 1-4.

TRATAMIENTO

La diversidad de las infecciones por *Leishmania* impide hacer unas recomendaciones de un tratamiento estándar. Cada región está afectada por diferentes complejos de especies con un grado mayor o menor de heterogeneidad genética. Por ejemplo, *L. donovani* en el subcontinente indio[31] y *L. major* en el Viejo Mundo[32] son agrupaciones relativamente homogéneas, mientras que los grupos de *L. tropica*[33-35] y *L. braziliensis* son bastante heterogéneos[36]. Estas diferencias genéticas pueden reflejarse en la historia natural variable de la infección y en la respuesta al tratamiento. Además, cada región geográfica posee su propia combinación de vectores flebotomos, reservorios mamíferos y huéspedes humanos, con bases genéticas diferentes en cada ciclo zoonótico o antroponótico que desembocan en cuadros clínicos y respuestas al tratamiento también diferentes. Un régimen terapéutico que sea eficaz en una región podría no funcionar en otra. Por ejemplo, la anfotericina B liposómica en dosis únicas tiene una eficacia mayor del 95% en India[37] pero requiere una dosis total mucho mayor en Sudán[38,39].

Los criterios de valoración utilizados en los ensayos clínicos son la curación clínica, la curación parasitológica y la curación inmunológica. La curación clínica es la resolución de los síntomas y signos clínicos en un período de tiempo definido, como la resolución de la fiebre, la pancitopenia y la esplenomegalia en la LV o la epitelización completa de la úlcera en la LC. La curación parasitológica es la ausencia de parásitos en el frotis, cultivo o PCR después de un tratamiento. La curación inmunológica puede demostrarse por el descenso del título

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 276-2 Hembra del flebotomo *Phlebotomus papatasi* alimentándose. Obsérvese la forma característica en V de las alas en reposo, las venas paralelas y los finos pelos del borde posterior de las alas, que confieren un vuelo silencioso.

de anticuerpos o la conversión de una prueba cutánea de negativa a positiva. Aunque las opciones actuales de quimioterapia consiguen la curación clínica, pocas veces logran la curación parasitológica verdadera. La persistencia de los parásitos *Leishmania* en el tejido del huésped es la regla, no la excepción, a pesar del éxito de la curación clínica[40]. Pueden cultivarse parásitos viables en las cicatrices antiguas de *Leishmania* en la LC[41,42] y en los ganglios linfáticos después de la curación clínica en la LV[43]. La persistencia de los parásitos *Leishmania* después del tratamiento farmacológico satisfactorio es la responsable de la reactivación y de las infecciones oportunistas en los pacientes inmunodeprimidos.

No es posible, ni útil, hacer recomendaciones terapéuticas uniformes o estándar para los síndromes de leishmaniasis que puedan aplicarse en todo el mundo[44]. El tratamiento farmacológico óptimo en cada región geográfica y en cada síndrome principal debe definirse en función de la eficacia en la región, de los recursos disponibles y de la evaluación riesgo-beneficio. En los países con recursos, la elección depende sobre todo de factores como la eficacia, seguridad y tolerabilidad, mientras que en los países en vías de desarrollo y en áreas endémicas en los que los recursos son limitados hay muchos otros factores que deben tenerse en cuenta, como el coste, la experiencia local y las preferencias, así como las posibilidades de disponibilidad.

El diseño y difusión de los estudios clínicos en la LC, especialmente en el Viejo Mundo[45], suele ofrecer pocos datos, de modo que las recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia son de escasa calidad y de una potencia estadística limitada. Por otra parte, los efectos de confusión de la tasa de curación natural, la gran variación interindividual, la imposibilidad de usar grupos de control con un auténtico placebo sin acción terapéutica, el verdadero efecto terapéutico de los excipientes usados como placebo y el uso de productos no estandarizados, sobre todo las pomadas tópicas, son los factores que dificultan la realización de ensayos clínicos de gran calidad.

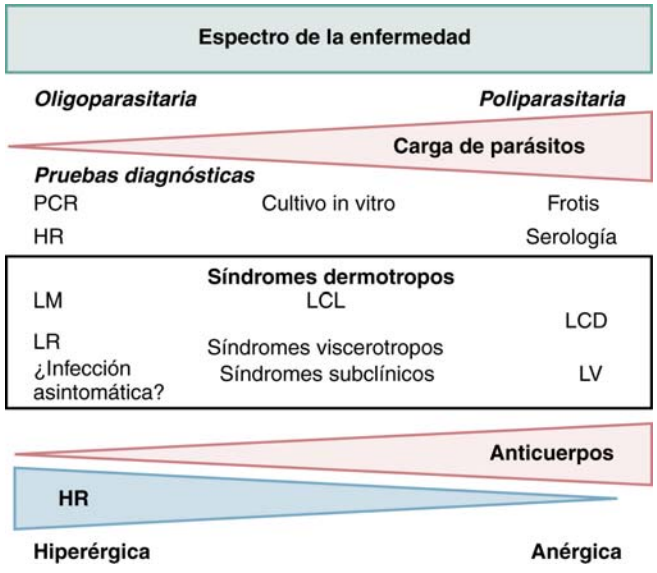


Figura 276-3 Espectro de infección y enfermedad por *Leishmania*. LCD, leishmaniasis cutánea difusa; LCL, leishmaniasis cutánea localizada; LM, leishmaniasis mucosa; LR, leishmaniasis recidivante; LV, leishmaniasis visceral; HR, hipersensibilidad retardada; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Leishmaniasis visceral

Los parásitos del complejo *L. donovani* causan la mayor parte de los casos de leishmaniasis visceral (v. tabla 276-1). *Leishmania chagasi* se consideró en el pasado una especie distinta que causaba LV en América, pero parece corresponder en la actualidad a *L. infantum,* que es endémica en el Mediterráneo y que probablemente fue introducida en el Nuevo Mundo por los primeros exploradores[46,47]. El debate sobre la taxonomía de las especies de *Leishmania* que se han aislado en pacientes con LV continúa, pero la relevancia clínica de tal distinción aún está pendiente de ser demostrada. En el subcontinente indio, la LV en sus etapas finales se conoce como *kala-azar* («enfermedad negra» en hindi), porque se puede asociar a hiperpigmentación. La LV también se denomina *fiebre dumdum* y *fiebre assam*. La LV mediterránea causada por *L. infantum* también se denomina *esplenomegalia infantil*. Las especies de *Leishmania* que son más habituales como causantes de síndromes cutáneos, tal como *Leishmania amazonensis* en Latinoamérica[48,49] y *L. tropica* en Arabia Saudí, Kenia, Irán e India, se aíslan poca veces en pacientes con síndromes viscerales[50-53].

La LV es un espectro de síntomas y hallazgos. En uno de los extremos están las personas con infecciones asintomáticas, silentes o en fase de autorresolución. En el otro, se encuentran los pacientes con LV clásica *(kala-azar)* que presentan la pentada característica de fiebre prolongada, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hipergammaglobulinemia (fig. 276-4). La proporción entre las infecciones en fase de autorresolución y los cuadros de LV florida varían según las áreas geográficas, la edad de los pacientes (probablemente, una variable que indica indirectamente el estado de inmunidad) y las pruebas utilizadas para identificar la infección asintomática. La proporción entre la infección asintomática y los casos de LV oscila de 6,5:1 en los niños a 18:1 de los adultos infectados por *L. infantum/L. chagasi* en el noreste de Brasil[54-56]. Aunque muchos de los pacientes infectados no muestran manifestaciones clínicas, algunos presentan sintomatología leve o desarrollan esplenomegalia antes de sufrir una leishmaniasis visceral florida o de presentar una resolución espontánea. Los pacientes que muestran inmunosupresión debido a SIDA, tumores malignos, desnutrición o tratamiento inmunosupresor presentan un riesgo mayor de padecer la enfermedad progresiva.

EPIDEMIOLOGÍA

La LV aparece en áreas muy dispersas del mundo (v. tabla 276-1). La transmisión depende del mosquito flebotomo, de la presencia de un reservorio adecuado y de personas susceptibles. En el subcontinente indio, las personas actúan como reservorio y la trasmisión tiene lugar por el género *Phlebotomus argentipes* y por otras especies de *Phlebotomus* antropófilas. Las personas con leishmaniasis dérmica poskala-azar (LDPKA) pueden actuar como reservorio durante los períodos interepidémicos. La LV causada por *L. infantum* también tiene lugar en Asia Central e históricamente en el sur de China, donde los reservorios son los perros y otros cánidos.

En África Oriental, se detecta LV en Eritrea, Etiopía, Kenia, Somalia, Sudán y Uganda. *L. donovani* ha dado lugar a un brote epidémico de

Figura 276-4 Niños con leishmaniasis visceral en Kenia. Obsérvense los signos de malnutrición y abdomen protruyente con esplenomegalia masiva. *(Cortesía del Dr. Charles Oster, Washington, D.C.)*

gran envergadura en personas desplazadas del sur de Sudán[57-59]. La LV es endémica o esporádica en otras áreas de África Oriental. Los supuestos reservorios son ratas, jerbos, otros roedores y carnívoros pequeños. El ser humano también puede actuar como reservorio durante las epidemias. La clasificación de los parásitos *Leishmania* que afectan a las vísceras en África Oriental se desconoce y aún es motivo de discusión[60].

La LV aparece de manera esporádica en el litoral mediterráneo y en Oriente Medio, donde los roedores como la rata negra y los perros actúan como reservorios de *L. donovani* y *L. infantum,* respectivamente. Los pacientes suelen ser lactantes, niños pequeños y personas inmunodeprimidas. La LV se ha convertido en una enfermedad oportunista significativa en los pacientes con SIDA del sur de Europa (España, Francia e Italia)[61,62]. La transmisión antroponótica artificial de *Leishmania* en España se ha atribuido al hecho de compartir agujas y jeringas infectadas por leishmanias entre drogadictos por vía intravenosa[63].

En Latinoamérica, *L. infantum/L. chagasi* son endémicas y se distribuyen ampliamente. En la mayor parte de las zonas afectadas hay un riesgo de enfermedad focal sobre un trasfondo de infección asintomática o subclínica con casos clínicos esporádicos en las áreas rurales. La agrupación de casos en los hogares indica que el ser humano también puede ser un reservorio en esas situaciones. Los niños son los más afectados. El vector principal es *Lutzomyia longipalpis*. Los reservorios de la infección son los perros domésticos y los zorros salvajes[54]. Los brotes periurbanos principales de LV se han descrito en ciudades del nordeste de Brasil, donde los suburbios se han expandido a las áreas endémicas[15,16,64].

En ocasiones, las especies de *Leishmania* que normalmente causan LC (como *L. amazonensis, L. tropica* u otras especies de *Leishmania*) se aíslan en personas con afectación visceral. Por ejemplo, un pequeño grupo de militares norteamericanos que actuaron en la guerra del Golfo sufrió una forma «viscerotrópica» de infección por *L. tropica*[53].

PATOGENIA E HISTORIA NATURAL DE LA LEISHMANIASIS VISCERAL

Las lesiones cutáneas de la zona de inoculación de los promastigotes suelen pasar desapercibidas en las personas con LV. Las lesiones cutáneas grandes son infrecuentes. El aumento del número de fagocitos mononucleares infectados por amastigotes en el hígado y el bazo da lugar a una hipertrofia progresiva de los mismos, lo que causa una hepatoesplenomegalia clínicamente evidente. El bazo suele presentar una esplenomegalia masiva a medida que los folículos linfoides esplénicos son sustituidos por células mononucleares parasitadas. En el hígado se produce un aumento considerable del número y tamaño de células de Kupffer, muchas de las cuales contienen amastigotes. Los fagocitos mononucleares infectados también se pueden observar en la médula ósea, los ganglios linfáticos, la piel y otros órganos en esta enfermedad diseminada.

La evolución de la infección y las manifestaciones de la enfermedad se asocian a las respuestas inmunitarias del paciente determinadas por mecanismos genéticos, al estado nutricional del huésped y a su competencia inmunitaria, así como a los factores ambientales. Hay pruebas de la existencia de respuestas inmunitarias tanto protectoras como potenciadoras de la enfermedad. Las citocinas y las quimiocinas desempeñan un papel clave en la evolución de la infección; no obstante, a pesar de los abundantes estudios que se han efectuado en modelos murinos y en personas con infección natural, todavía no se ha caracterizado con detalle la secuencia precisa de acontecimientos que determina la evolución de la infección[65]. Los estudios efectuados durante un brote de LV en Sudán demostraron que un locus del cromosoma 22q12 y probablemente dos loci del cromosoma 2q22-23 controlan la susceptibilidad a la LV en esta población[66-72]. Hace tiempo que se sabe que la desnutrición es un factor de riesgo de progresión de la infección hacia la enfermedad[73-75].

Los pacientes con infección en fase de autorresolución causada por *L. donovani* o *L. infantum/L. chagasi,* así como los que responden al tratamiento farmacológico, desarrollan respuestas inmunitarias protectoras; no obstante, la LV puede reaparecer años después si el paciente sufre inmunosupresión.

La resolución de la infección y la aparición de inmunidad se asocian a la expansión de linfocitos T $CD4^+$ de tipo Th1 específicos para leishmanias, que segregan interferón γ (INF-γ) e interleucina 2 (IL-2) en respuesta a los antígenos parasitarios. La IL-12 también desempeña un papel destacado en el desarrollo de las respuestas inmunitarias de carácter protector. En la enfermedad progresiva no hay evidencia de respuestas Th1 específicas para leishmanias. A nivel celular, el INF-γ activa los macrófagos para destruir los amastigotes mediante la producción de óxido nítrico dependiente de L-arginina, que tiene lugar tras la inducción de la óxido nítrico sintasa y de los mecanismos de destrucción de tipo oxidativo. La IL-1 y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) preparan a los macrófagos para su activación por INF-γ.

En las personas con infección progresiva que evolucionan a LV está inhibida la respuesta Th1 específica para leishmanias. Las células mononucleares de la sangre periférica no proliferan ni producen INF-γ o IL-2 en respuesta a los antígenos de leishmanias in vitro. No hay evidencia de respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado frente a los antígenos de leishmanias. Paradójicamente, durante la leishmaniasis visceral progresiva se producen cantidades elevadas de anticuerpos antileishmanias, pero no tienen una función protectora. Hay evidencia de activación policlonal de linfocitos B. La enfermedad progresiva del ser humano se asocia a la producción de IL-10 y de factor de crecimiento transformador β (TGF-β). La IL-10 elimina el desarrollo de las respuestas Th1 y la activación de los macrófagos por INF-γ y TGF-β parece desempeñar un papel destacado en las fases iniciales de la infección[76-84]

Se desconoce por qué en algunas personas aparecen y predominan respuestas Th1 protectoras, mientras que esto no ocurre en otras personas. La secuencia de las respuestas iniciales de citocinas, la forma con la que los antígenos de leishmanias son presentados por los macrófagos y las células dendríticas, los factores de virulencia del parásito y el tamaño del inóculo infeccioso pueden ser variables destacadas para

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

identificar la secuencia precisa de acontecimientos que da lugar al desarrollo de inmunidad e identificar los determinantes inmunogenéticos de la enfermedad humana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL KALA-AZAR

Las manifestaciones clínicas floridas de la LV son similares en todas las zonas endémicas. El período de incubación suele ser de varios meses (entre 2 y 8), pero con un amplio margen desde tan sólo 10 días hasta más de 1 año. No es posible conocer el momento exacto de la exposición en áreas endémicas y los períodos de incubación se extrapolan a menudo a partir de viajeros con períodos de exposición conocida. La enfermedad clínica se puede volver sintomática años después de la exposición en personas que desarrollan inmunosupresión. Se conoce de sobra la inmunodepresión secundaria a un proceso patológico, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) causante de SIDA, el uso crónico de fármacos inmunosupresores como los corticoides, metotrexato o la nueva clase de inhibidores del TNF, o el empleo de fármacos inmunosupresores después del trasplante de órganos sólidos[85-92]. Cualquiera que haya nacido, residido o viajado a una zona endémica de *Leishmania* tiene riesgo de reactivación tardía si desarrolla una inmunodepresión.

En los casos que presentan una evolución subaguda o crónica aparece un cuadro insidioso de fiebre, debilidad, pérdida de apetito, disminución del peso corporal, retraso del crecimiento y aumento del perímetro abdominal a consecuencia de la hepatoesplenomegalia. En las áreas endémicas, los síntomas leves pueden persistir durante semanas o meses antes de la progresión a LV florida o pueden desaparecer con lentitud. Como esos síntomas pueden no ser suficientemente intensos para requerir atención médica en áreas empobrecidas o endémicas, la enfermedad se suele denominar «subclínica» cuando lo más correcto sería denominarla «oligosintomática». La fiebre puede ser intermitente, remitente con dos picos de temperatura diarios (cotidiana doble) o, en menos ocasiones, continua. La fiebre se tolera bastante bien y en los registros clínicos más antiguos se indica de forma sistemática que los pacientes no tienen un aspecto de enfermedad grave o «tóxico».

La presentación aguda en personas con inmunodeficiencia tiene un inicio súbito, con un cuadro de fiebre alta y escalofríos y, en ocasiones, con una periodicidad que puede sugerir un cuadro de paludismo[93]. Los picos de temperatura se pueden acompañar de escalofríos leves, pero por lo general no de escalofríos intensos. A medida que pasa el tiempo, el bazo pueden mostrar una esplenomegalia masiva; suele ser blando y no doloroso a la palpación. La presencia de un bazo duro sugiere un trastorno hematológico o algún otro diagnóstico, como la esquistosomiasis. También suele haber hepatomegalia, con un borde bien definido, una consistencia blanda y una superficie lisa. La linfadenopatía es habitual en los pacientes de Sudán[59] pero infrecuente en otras áreas geográficas. Se puede observar una elevación de las concentraciones de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina. En las fases más avanzadas de la enfermedad, puede aparecer edema periférico, sobre todo en los niños con malnutrición. Se pueden observar hemorragias en una o más localizaciones; aparecen epistaxis y hemorragias gingivales, así como petequias y equimosis en las extremidades en la etapa terminal. Muchos pacientes con leishmaniasis visceral sufren caquexia. Esta complicación parece estar mediada en parte por el TNF-α y por otras citocinas que inducen efectos catabólicos y anorexígenos[94].

Las infecciones bacterianas secundarias son frecuentes en las personas con LV avanzada. Los pacientes pueden presentar coinfección o adquirir infecciones bacterianas secundarias, como patógenos nosocomiales durante las hospitalizaciones. Es fundamental reconocer y tratar las coinfecciones bacterianas con relevancia clínica[95-97]. El fallecimiento puede deberse a neumonía, sepsis, tuberculosis, disentería o sarampión, aunque también se puede producir a consecuencia de malnutrición, anemia grave o hemorragia.

Los hallazgos analíticos consisten en anemia, leucopenia, trombocitopenia e hipergammaglobulinemia. La anemia está presente casi siempre y puede ser grave. Suele ser normocítica y normocrómica, y parece deberse a una combinación de factores como hemólisis, sustitución de la médula ósea por macrófagos infectados por leishmanias, hemorragia, secuestro esplénico de eritrocitos, hemodilución y efectos mielosupresores de citocinas como TNF-α. La leucopenia también es prominente y los recuentos leucocitarios se reducen en ocasiones hasta cifras de tan sólo 1.000/mm^3. No se ha determinado si la neutropenia se debe a un incremento de la marginación, a secuestro esplénico, un proceso autoinmunitario, o bien a alguna combinación de estos factores. Se observa a menudo eosinopenia (ausencia de eosinófilos). Un aspecto destacado es que la anemia y la neutropenia no son prominentes en los pacientes con LV sometidos a esplenectomía. En el suero de la mayoría de los pacientes con leishmaniasis visceral se observan hipergammaglobulinemia, inmunocomplejos circulantes y factores reumatoides[98,99]. La concentración de globulina puede alcanzar los 9 g/dl; la proporción entre la globulina y la albúmina suele ser elevada. La velocidad de sedimentación eritrocitaria a menudo está elevada[100].

La afectación renal es frecuente en la LV y se ha descrito insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico y proteinuria[101-103], así como glomerulonefritis aguda[101], glomerulonefritis proliferativa[103], glomeruloesclerosis colapsante focal y segmentaria[104], nefritis intersticial aguda[103], así como necrosis de células tubulares y tubulitis[105]. En un estudio retrospectivo reciente de 57 pacientes con LV causada por *L. infantum/L. chagasi* en Brasil, se observó una elevación de la creatinina sérica en el 26% de los casos, y los únicos tres fallecimientos se produjeron en este grupo[106]. En un estudio prospectivo de 50 pacientes con LV causada por *L. infantum/L. chagasi* en otra región de Brasil se observaron de forma sistemática anomalías de la filtración glomerular, de la concentración urinaria y de la acidificación[107].

LEISHMANIASIS VISCERAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

La infección por *Leishmania* es persistente y no es extraño encontrar infecciones asintomáticas. Cuando se presenta la inmunosupresión en la infección avanzada por VIH, la LV clínica se puede presentar como una infección oportunista (IO). La LV puede ser el síndrome de presentación del SIDA o de otra IO avanzada en las fases terminales de esta enfermedad. La LV suele presentarse con combinaciones típicas de fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, pérdida de peso y pancitopenia cuando los pacientes tienen recuentos de CD4 mayores de 50 células/mm^3, pero las formas atípicas de presentación y de localización de los parásitos son más frecuentes cuando las cifras de linfocitos CD4 son menores de 50 células/mm^3 en la sangre[108]. Los pacientes con SIDA pueden presentar una extensa afectación del tubo digestivo, mucosa oral, esófago, estómago e intestino delgado, y pueden presentar diarrea crónica[62,109,110]. También se han descrito la afectación pulmonar y pleural, que se presenta con derrame pleural, así como la afectación de la médula ósea, que se presenta como anemia aplásica[111,112]. La incidencia de IO por leishmania ha disminuido tras la introducción de las pautas antirretrovirales modernas[113-116], aunque el número de casos de coinfección con LV-VIH en todo el mundo puede aumentar drásticamente a medida que la infección por VIH se siga diseminando en las regiones endémicas para leishmaniasis[117-119]. Si bien la incidencia de LV como IO ha disminuido tras la introducción de la terapia antirretroviral moderna, la recidiva posterior de la LV sigue siendo un problema[120].

LEISHMANIASIS VISCEROTRÓPICA

Se ha descrito un síndrome sistémico inusual asociado a la infección por *L. tropica* denominado *leishmaniasis viscerotrópica* en el personal militar estadounidense que actuó en la guerra del Golfo en 1990-1991[52,53]. Los síntomas son febrícula crónica, malestar, fatiga y, en algunos casos, diarrea. En otros casos se ha detectado una esplenomegalia leve. Ninguno de los militares desarrolló una leishmaniasis visceral progresiva o kala-azar clásico. En estudios posteriores no se ha podido demostrar la asociación entre la infección por *L. tropica* y el cuadro de fatiga crónica y otros síntomas asociados al síndrome de la guerra del Golfo[121]. Se han descrito síndromes oligosintomáticos similares en Brasil e Italia, y es probable que sean más frecuentes de lo que se cree, debido a la dificultad de establecer el diagnóstico parasitológico[55,122-124].

LEISHMANIASIS DÉRMICA POSKALA-AZAR

La leishmaniasis dérmica poskala-azar (LDPKA) aparece tras el tratamiento de la LV causada por *L. donovani*, en el 5-10% de los pacientes

a los 2-4 años después del tratamiento en India y en alrededor del 50% de las personas en los primeros 6 meses de tratamiento en Sudán (fig. 276-5)[125-128]. Este síndrome no se suele observar tras el tratamiento de la LV en Latinoamérica o en el Mediterráneo con *L. infantum*/*L. chagasi* y, cuando se ha notificado, lo ha sido en pacientes con SIDA[129]. La LDPKA es más frecuente después del tratamiento con antimoniales pentavalentes y parece ser menos habitual después del tratamiento con éxito con formulaciones de anfotericina B[130], si bien este efecto debe demostrarse en un estudio clínico prospectivo.

Las lesiones cutáneas de la LDPKA son crónicas y pueden persistir hasta 20 años en India, mientras que en Sudán perduran sólo durante unos pocos meses o 1 año. Las lesiones cutáneas consisten en máculas hipo o hiperpigmentadas que evolucionan a pápulas, nódulos y formas verrugosas. Se observan en la cara, el tronco, las extremidades, las mucosas orales y, en ocasiones, en los genitales. Se pueden confundir desde los puntos de vista clínico y anatomopatológico con la lepra. Los pacientes afectados suelen sentirse bien. El diagnóstico se establece por las manifestaciones clínicas, aunque en más del 80% de los casos de Sudán se pueden detectar amastigotes en la piel.

En la LDPKA que afecta a los pacientes de India suele estar indicado el tratamiento antileishmanias. La mayoría de los pacientes de Sudán muestran una curación espontánea, aunque en los casos crónicos o graves es necesario el tratamiento. En algunos pacientes de India se ha producido una recidiva de la LV tras la LDPKA. Los pacientes con LDPKA parecen ser infecciosos y actúan como reservorios, continuando la infección antroponótica[131]. Es probable que el tratamiento de los pacientes con LDPKA, al menos hasta lograr que no sean infecciosos cuando sean picados por los flebotomos, sea una parte destacada de una estrategia de control en el futuro[132].

DIAGNÓSTICO

El valor predictivo positivo del diagnóstico clínico de la LV en un paciente procedente de una zona endémica que presente la pentada completa de fiebre prolongada, pérdida de peso progresiva, debilidad, esplenomegalia intensa, hepatomegalia, citopenias e hipergammaglobulinemia es muy alto. El diagnóstico clínico sin la confirmación parasitológica no es satisfactorio en pacientes con infección por VIH en etapas avanzadas o SIDA, en personas a la vuelta de viajes que acuden con síntomas clínicos meses o años después de la exposición en áreas de baja transmisión como el Mediterráneo, en pacientes con síndromes oligosintomáticos o viscerotrópicos y en personas con presentaciones atípicas.

Figura 276-5 Leishmaniasis dérmica poskala-azar. Lesiones papulosas después del tratamiento de la leishmaniasis visceral en Kenia. *(Cortesía del Dr. Tom Simpson, Baltimore, MD.)*

El diagnóstico parasitológico de LV se puede confirmar mediante la demostración de amastigotes en los tejidos, el aislamiento de promastigotes en cultivo o con una PCR positiva. La aspiración esplénica, la biopsia hepática, el aspirado de ganglios linfáticos y el aspirado de médula ósea proporcionan resultados satisfactorios. El bazo es la ubicación más sensible y la aspiración esplénica para obtener algunas gotas de líquido para la tinción del frotis mediante Wright y Giemsa, cultivo y PCR es el método de mayor sensibilidad para la identificación del parásito[133]. Se ha descrito un resultado positivo en el aspirado del bazo en más del 95% de las muestras, comparado con los aspirados de médula ósea. La sensibilidad de un aspirado de médula ósea se acerca al de un aspirado esplénico cuando se emplea un poco más de tiempo en revisar el frotis al microscopio[134-136]. Un método útil para cuantificar la carga parasitaria en el aspirado esplénico a fin de estadificar a los pacientes se usa de forma generalizada para dicha estadificación y pera monitorizar su respuesta al tratamiento[137]. El aspirado del bazo se realiza de manera sistemática en algunas zonas, aunque se puede asociar a hemorragia profusa, sobre todo en los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y en los que la aspiración la realizan personas sin experiencia. El riesgo es menor cuando la aspiración la realiza rápidamente una persona experimentada con una aguja de calibre pequeño, en pacientes sin evidencia analítica de coagulopatía[133]. La aspiración de la médula ósea es más segura y es la técnica de elección en entornos no endémicos, pero tiene un grado de sensibilidad inferior. Los amastigotes se observan en el 40-90% de los pacientes cuando se compara con el aspirado esplénico positivo. Este amplio intervalo refleja el estadio de la enfermedad y el rigor de la revisión con el microscopio debido a la menor carga de parásitos en la médula ósea.

La biopsia hepática tiene menos posibilidades de indicar el diagnóstico, en comparación con la punción esplénica o la biopsia de médula ósea, pero en ocasiones es positiva cuando la médula ósea es negativa[138]. La aspiración o la biopsia de los ganglios linfáticos pueden ser diagnósticas en los casos en los que hay linfadenopatía, como suele ocurrir en Sudán. Los amastigotes también se pueden observar en el interior de células mononucleares en los frotis teñidos con Wright y Giemsa del estrato leucocitario[139], o bien en la biopsia de distintos órganos. Esta posibilidad es más frecuente en los pacientes con SIDA en los que se han identificado macrófagos con amastigotes en el líquido de lavado broncoalveolar, derrame pleural y las biopsias de orofaringe, estómago o intestino. En ocasiones, se ha cultivado el parásito a partir del estrato leucocitario o de la sangre. Cuando se sospecha el diagnóstico de LV, la confirmación parasitológica puede requerir más de una técnica y que se repitan los procedimientos[93].

Siempre que sea posible, la muestra obtenida mediante aspiración del bazo, la médula ósea, el hígado o los ganglios linfáticos se debe estudiar mediante cultivo. Estas muestras se pueden inocular en uno o varios medios (medio de Schneider modificado, medio de Novy-MacNeal-Nicolle [NNN] y otros), manteniéndose a una temperatura ambiente de 22-26 °C. Los amastigotes deben transformarse en promastigotes con motilidad que después se multiplican in vitro para aumentar hasta un número que pueda ser visualizado con el microscopio. Cuando el inóculo del parásito inicial es elevado, se pueden observar en el cultivo al cabo de unos pocos días, aunque en ocasiones pueden ser necesarias varias semanas para que la concentración alcance los niveles de detección. El cultivo de los parásitos es un arte y no es probable que se pueda llevar a cabo en los laboratorios de microbiología convencionales. En Estados Unidos, se pueden obtener medios de cultivo y ayuda experta en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Las cepas aisladas se pueden remitir a los CDC o a otros laboratorios de referencia de la OMS para la determinación de la especie.

En los pacientes inmunocompetentes con LV, suelen observarse títulos elevados de anticuerpos antileishmanias. Existen varias pruebas serológicas que utilizan diferentes antígenos y métodos. En la actualidad, las pruebas de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) y de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tira reactiva en las que se utiliza k39 recombinante (rk39) de *L. infantum/L. chagasi,* un antígeno de tipo cinesina[140], han demostrado una sensibilidad y especificidad excelentes para el diagnóstico de la LV en las personas inmunocompetentes en India y Brasil, pero no tanto en África Oriental[141-143]. Para interpretar correctamente los resultados de las pruebas de rk39 es necesario comprender la respuesta de anticuerpos. Los títulos frente a rk39 y otras pruebas serológicas se mantienen elevados y son detectables después del éxito del tratamiento[144]. Pueden aparecer resultados falsos positivos debido a la reactividad cruzada de los anticuerpos en los pacientes con lepra, enfermedad de Chagas, leishmaniasis cutánea[145] y otras infecciones. Los anticuerpos antileishmanias pueden ser inexistentes o aparecer en títulos bajos en los pacientes con SIDA, lo que da lugar a resultados serológicos falsos negativos. Se han utilizado otros métodos serológicos como la aglutinación directa y la detección de antígenos en orina, con éxito variable[146,147]. Cada uno de ellos tiene sus ventajas e inconvenientes relativos, dependiendo del uso previsto, los recursos y las consideraciones de costes.

La sensibilidad de una prueba de anticuerpos rk39 positiva con tira reactiva en pacientes con sospecha de LV en India y con respuesta terapéutica a anfotericina B fue del 99% (119 de 120) en ese país[148]. El uso de pruebas diagnósticas sensibles en el lugar de la asistencia en pacientes con sospecha clínica de LV junto con la respuesta esperada a un tratamiento específico como la anfotericina B limita el uso de otros procedimientos invasivos, como la aspiración esplénica, sólo a aquellos pacientes negativos para rk39 o que no mejoran con anfotericina B.

La prueba cutánea de la leishmanina (Montenegro) es negativa en los pacientes con LV activa. Sin embargo, es positiva en la mayoría de los pacientes en los que la infección se resuelve de forma espontánea y también en los que responden al tratamiento farmacológico. Aunque la prueba cutánea es útil en los estudios epidemiológicos, no tiene valor para el diagnóstico de la LV. La prueba cutánea de la leishmanina puede ser negativa o positiva en personas con LDPKA, dependiendo del estadio de la enfermedad[125].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del estadio final de la LV con el cuadro completo de signos y síntomas se limita a algunos procesos malignos hematológicos y linfáticos y, en ocasiones, a la histoplasmosis diseminada y al síndrome de esplenomegalia tropical. La LV aguda obliga a un diagnóstico diferencial mucho más amplio, que engloba el paludismo, fiebres entéricas, endocarditis bacteriana, sarcoidosis, síndromes hemofagocíticos, tifus, enfermedad de Chagas aguda (en Latinoamérica), esquistosomiasis aguda, tuberculosis miliar y absceso hepático amebiano. La LV subaguda o crónica se puede confundir con enfermedades como brucelosis, bacteriemia prolongada por *Salmonella,* histoplasmosis, mononucleosis infecciosa, linfoma, leucemia, enfermedad mieloproliferativa, esquistosomiasis hepatoesplénica y paludismo crónico. La LDPKA se debe diferenciar de la lepra, el pián y la sífilis.

Leishmaniasis cutánea

La LC es endémica en áreas muy diseminadas por todo el mundo. La forma clásica de la leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo corresponde a la «úlcera oriental», también denominada según diversas expresiones locales coloristas como *botón de oriente, botón de Creta, botón de Aleppo, botón de Biskra, demonio de Aleppo, forúnculo de Bagdad* y *forúnculo de Dehli* en diversas regiones del Oriente Medio, el litoral mediterráneo, África, India y Asia. Se debe con mayor frecuencia a *L. major, L. tropica* o *Leishmania aethiopica,* aunque *L. donovani* y *L. infantum/L. chagasi* también pueden causar una leishmaniasis cutánea simple. Las lesiones cutáneas resultantes varían desde formas problemáticas y desfigurantes a otras graves y complicadas, pero no suelen comprometer la vida de los pacientes. Los casos graves y las lesiones faciales son muy estigmatizantes. La leishmaniasis cutánea difusa (LCD) causada por *L. aethiopica* se observa en Etiopía y en áreas adyacentes de África.

La LC americana es endémica en extensas áreas de Latinoamérica. Las especies causantes son *L. braziliensis, Leishmania mexicana, L. panamensis/L. guyanensis* y muchas otras (v. tabla 276-1). *L. infantum/L. chagasi* causa LC nodular simple en Centroamérica. Según las manifestaciones clínicas y la localización geográfica, la LC americana se denomina de manera variable como *pian bois* (pián de los matorrales), *uta* o *úlcera del chiclero*.

El espectro de enfermedad de la LC del Nuevo Mundo engloba la aparición de úlceras cutáneas únicas o múltiples, localizadas (figs. 276-6 a 276-9), leishmaniasis cutánea difusa y enfermedad mucocutánea (espundia) causada por *L. braziliensis* o, con menos frecuencia, por otras especies de *Leishmania* relacionadas (fig. 276-10).

El espectro de la LC del Viejo Mundo comprende úlceras cutáneas localizadas únicas o múltiples, (figs. 276-11 y 276-12), leishmaniasis cutánea difusa, leishmaniasis dérmica poskala-azar (v. fig. 276-5) y leishmaniasis recidivante (fig. 276-13).

EPIDEMIOLOGÍA

En el Viejo Mundo, la LC suele ser una enfermedad esporádica en las áreas endémicas, aunque en ocasiones aparece con un patrón epidémico, sobre todo cuando tiene lugar la exposición de grupos grandes de personas susceptibles, por ejemplo, en la construcción de carreteras, en los movimientos de refugiados o en las actividades militares[149,150]. La infección por *L. major* afecta a los roedores del desierto, en especial los jerbos, así como a personas que viven en regiones áridas y rurales de Oriente Medio, África del Norte y Asia Central. Ha constituido un problema significativo para las tropas que actúan en regiones endémicas de Oriente Medio. Las lesiones suelen ser más grandes y «húmedas», con un exudado en la parte superior. Los vectores son *Phlebotomus papatasi* y otras especies de *Phlebotomus*.

L. tropica infecta a perros y seres humanos en las áreas urbanas de Oriente Medio tal como Bagdad, Teherán, Kabul y Damasco, así como en ciudades del litoral mediterráneo, India y Pakistán. Las lesiones suelen presentar costra y muestran un aspecto «seco». Los vectores son *Phlebotomus sergenti* y *P. papatasi*.

L. aethiopica es endémica en Etiopía, Kenia y el suroeste de África. El reservorio principal es el damán de El Cabo; los roedores son reservorios secundarios. *Phlebotomus longipes* y *Phlebotomus pedifer* son los vectores. En ocasiones, *L. donovani* y *L. infantum/L. chagasi* causan una LC simple.

Figura 276-6 Leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo causada por *L. panamensis*. Obsérvese la lesión primaria similar a placas con múltiples lesiones satélite.

Figura 276-7 Leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo causada por *L. peruviana*. *(Cortesía del Dr. Alejandro Llanos-Cuentas, Lima, Perú.)*

Figura 276-9 Leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo causada por *L. mexicana*, adquirida en Guatemala. Obsérvese el borde elevado o enrollado clásico de la úlcera con induración circundante. *(Cortesía del Dr. Byron Arana, Ciudad de Guatemala, Guatemala.)*

La LC del Nuevo Mundo suele ser una zoonosis rural[3]. Los reservorios principales son los roedores de los bosques, excepto en el caso de *Leishmania peruviana,* cuyo reservorio principal es el perro. Los vectores habitan en el suelo o en los árboles (género *Lutzomyia*). La enfermedad es frecuente en las personas que trabajan en los límites de las zonas boscosas y también en las que viven en el medio rural. Aparecen brotes cuando se realizan trabajos de deforestación para la construcción de carreteras, poblados o granjas, o bien cuando el personal militar o los turistas se introducen en las regiones endémicas.

L. mexicana es responsable de la LC americana desde el norte de Argentina hasta Texas, donde se han observado un pequeño número de casos autóctonos[151,152]. La LC es un riesgo laboral que afecta a los recolectores de resina o caucho en Centroamérica, así como a las personas que viven o trabajan en áreas endémicas, o que se desplazan a través de las mismas. Las lesiones suelen aparecer en las áreas expuestas de las extremidades, en la cara o en los pabellones auriculares. Los reservorios son diversos roedores de los bosques. Los vectores pertenecen a la especie *Lutzomyia*.

L. amazonensis causa un espectro de enfermedad en Sudamérica que incluye la leishmaniasis cutánea simple, la leishmaniasis cutánea difusa y la leishmaniasis visceral[49]. Los vectores pertenecen al género *Lutzomyia* y los reservorios son animales que habitan en las zonas boscosas.

L. braziliensis afecta a extensas áreas de Centroamérica y Sudamérica. Causa leishmaniasis cutánea y leishmaniasis mucosa (LM). La LC causada por *L. braziliensis* se ha diagnosticado en turistas norteamericanos que volvían de Belize y de otros países de Latinoamérica. *L. panamensis* se observa en Panamá y en los países adyacentes. Antes era un problema considerable para el personal militar estadounidense que recibía entrenamiento en áreas de la jungla de Panamá. *L. guyanensis* es responsable del *pian bois* o *pián de los matorrales* en la zona norte de la cuenca amazónica. *L. peruviana* es la causa de la *uta* en Perú, que suele cursar con lesiones secas.

PATOGENIA E INMUNOLOGÍA

Las manifestaciones clínicas de la LC dependen de los factores de virulencia del género *Leishmania* infectante y de las respuestas inmunitarias del huésped humano determinadas por mecanismos genéticos. En el lugar de la picadura inicial se forma una pápula que aumenta de tamaño para formar una lesión nodulopapular. Ésta suele desarrollar una ulceración central y aumenta de tamaño despacio. La induración circundante y los bordes elevados son típicos[153].

La LC se caracteriza por un infiltrado inflamatorio mixto agudo y crónico, con presencia de fagocitos mononucleares infectados y no infectados, linfocitos y células plasmáticas. Aparecen áreas focales de necrosis[29]. En las fases iniciales de la infección, predominan los macrófagos que contienen amastigotes. Al final, los fagocitos mononucleares parasitados son eliminados, predominan los linfocitos y aparece una respuesta granulomatosa con células epitelioides y células gigantes. Las lesiones se curan despacio dejando una cicatriz plana, atrófica y con aspecto de quemadura. La recuperación se asocia a un nivel elevado de

Figura 276-8 Leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo causada por *L. guyanensis*. *(Cortesía del Dr. Glenn Wortman, Washington, D.C.)*

Figura 276-10 Leishmaniasis mucosa (espundia).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 276-11 Leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo causada por *L. major*. Obsérvese el borde elevado o enrollado clásico de la úlcera con induración circundante. *(Cortesía del Dr. Peter Weina, Bethesda, MD.)*

resistencia frente a la reinfección por parte de las especies homólogas de *Leishmania*.

Los pacientes con leishmaniasis cutánea o mucosa muestran evidencia de linfocitos Th1 y Th2 en las lesiones, pero la respuesta sistémica que predomina es Th1. Las células mononucleares de la sangre periférica proliferan y producen INF-γ e IL-2 en respuesta a los antígenos de leishmanias in vitro, y las que sufren infección muestran respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado que se evidencian por la positividad en las pruebas cutáneas de la leishmanina in vivo. La localización tisular de las células efectoras y las respuestas inmunitarias resultantes están controladas por complejas respuestas de quimiocinas y citocinas; sin embargo, todavía no se ha definido con detalle la secuencia precisa de acontecimientos que dan lugar a la necrosis cutánea o a la curación final.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de la LC suele oscilar entre 2 semanas y varios meses, pero puede llegar a ser de varios años. Se puede observar una amplia gama de manifestaciones cutáneas que van desde las lesiones papulosas o papulonodulares pequeñas, a otras secas y costrosas, o a las úlceras grandes, profundas y mutilantes. También se han descrito placas y lesiones satélite, psoriasiformes o verrugosas. Las características varían según la especie de *Leishmania* y de la localización geográfica, aunque existen coincidencias. Un mismo paciente puede presentar lesiones de características diferentes. Puede haber una sola lesión, lesiones múltiples o una enfermedad ampliamente

Figura 276-12 Leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo causada por *L. major*. Obsérvese la presentación nodular o hiperqueratósica típica que puede verse en el 10-20% de los pacientes.

Figura 276-13 Leishmaniasis recidivante. Presentación oligoparasitaria crónica de la leishmaniasis cutánea asociada con mayor frecuencia a la infección por *L. tropica*. Obsérvese la cicatriz central de una úlcera primaria antigua rodeada por pápulas pequeñas. *(Cortesía del Dr. Jay Keystone, Toronto, Ontario, Canadá.)*

diseminada con cientos de lesiones acneiformes más pequeñas. Las lesiones suelen localizarse en las áreas expuestas del cuerpo. Ninguna lesión cutánea es patognomónica de la LC ni se puede utilizar para identificar la especie de *Leishmania* causante del proceso.

En general, *L. tropica* tiende a causar lesiones «secas», costrosas, que crecen lentamente y que pueden persistir durante 1 año o más, mientras que *L. major* y *L. braziliensis* causan lesiones «húmedas» y exudativas de mayor tamaño, con una base de tejido de granulación y que están cubiertas por exudado, maduran con mayor rapidez y suelen curarse al cabo de muchos meses.

Las lesiones ulcerativas suelen ser superficiales y circulares, con bordes elevados y bien definidos, y con un lecho central de tejido de granulación. Aumentan gradualmente de tamaño y pueden presentar un aspecto «de tipo pizza» con un borde externo elevado y circular, una base de aspecto carnoso y rojizo constituida por tejido de granulación, y un exudado amarillento en la superficie. Puede haber lesiones satélite que se pueden fusionar con la úlcera original. A pesar de existir una destrucción tisular intensa, las úlceras no suelen ser dolorosas. La parte central de la base de tejido de granulación de la úlcera puede desarrollar una excrecencia dura y puede aparecer un cuerno cutáneo. También se puede producir una celulitis secundaria por estafilococos o estreptococos. Al cabo de un período de tiempo variable que oscila entre varios meses y más de 1 año, las úlceras se curan dejando cicatrices planas, atróficas, despigmentadas y con aspecto de quemaduras.

En la infección por *L. braziliensis*, la linfadenopatía regional puede aparecer 1-12 semanas antes que las lesiones cutáneas[155,156]. Los pacientes pueden presentar síntomas generales, con malestar, anorexia, pérdida de peso y febrícula. A medida que aparecen las úlceras cutáneas, remiten la linfadenopatía y los síntomas generales. En la infección por *L. guyanensis*, y a veces en la causada por *L. braziliensis*, puede aparecer una cadena de ganglios a lo largo de los vasos linfáticos proximales a la lesión, especialmente si la lesión se localiza en una extremidad; este cuadro puede simular una esporotricosis.

LEISHMANIASIS CUTÁNEA DIFUSA

La lesión inicial de la leishmaniasis cutánea difusa (LCD) comienza como una pápula localizada que no muestra ulceración. Aparecen lesiones satélite alrededor de la pápula inicial y los microorganismos se diseminan gradualmente por la piel, dando lugar a la aparición de nódulos diseminados sobre todo en la cara y las extremidades. La LCD tiene un curso prolongado y puede durar toda la vida del paciente[157-160].

LEISHMANIASIS RECIDIVANTE

La leishmaniasis recidivante (LR) suele asociarse a la infección por *L. tropica*. Se ha descrito en el Norte de África, Oriente Medio, Turquía, Sudeste Asiático e Irán. Las lesiones se localizan a menudo en la cara y consisten en pequeñas pápulas que se diseminan hacia el exterior, dejando una cicatriz en el centro. Las pápulas pueden aparecer y desaparecer durante muchos años. Las lesiones crónicas, que no se curan, son especialmente problemáticas para las niñas. La LR es una forma tuberculoide de LC que se caracteriza por la presencia de muy pocos parásitos, con una intensa respuesta inmunitaria celular. En las áreas no endémicas, lo más frecuente es observarla en refugiados o inmigrantes procedentes de áreas endémicas.

LEISHMANIASIS DISEMINADA

La leishmaniasis diseminada (LD) es un síndrome que se caracteriza por cientos de lesiones acneiformes, papulares, nodulares o ulceradas en pacientes inmunocompetentes brasileños con infección por *L. braziliensis* y *L. amazonensis*[161-163]. Los parásitos son escasos y la mucosa está afectada en el 29-38% de los casos. Este síndrome aparece con mayor frecuencia en agricultores adultos de sexo masculino en Brasil. También se han observado lesiones cutáneas diseminadas en un número limitado de pacientes con SIDA o que reciben un trasplante de órganos[164].

DIAGNÓSTICO

La presencia de una o más lesiones cutáneas crónicas con las características apropiadas y los antecedentes de exposición en una zona endémica sugieren LC. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la identificación de los amastigotes en el tejido o de los promastigotes en el cultivo, o mediante amplificación del ADN o ARN específico de *Leishmania* mediante PCR. Determinar cuál es la especie infectante tiene relevancia para el tratamiento.

La obtención de una muestra de la base de una úlcera requiere una limpieza cuidadosa y profunda y la eliminación del exudado antes del raspado, aspiración o biopsia. Los raspados suelen tener éxito para confirmar el diagnóstico. Si no se ven amastigotes en los frotis iniciales, se pueden obtener nuevos raspados, aspirados o biopsias en sacabocados para efectuar más frotis, cultivos in vitro y PCR. Los raspados pueden obtenerse en cualquier parte de la úlcera que esté limpia y sin exudado. El material obtenido de los raspados y las preparaciones obtenidas por contacto del portaobjetos con la muestra tisular se tiñen con la técnica de Wright-Giemsa, para detectar amastigotes con el microscopio de inmersión en aceite. Una parte de la biopsia se puede usar para el estudio histológico y para el cultivo estándar de micobacterias y hongos, si así lo indica la clínica. El diagnóstico se puede efectuar también mediante el cultivo tisular en suero salino no bacteriostático inyectado y aspirado en el borde de la lesión.

La sensibilidad de la identificación directa del parásito y de su cultivo varían según el tipo y la duración de la lesión, y según la especie infectante de *Leishmania*. La sensibilidad combinada de estos métodos oscila entre el 50 y el 90%[165]. En los casos en los que hay linfadenopatías antes o a la vez que las lesiones cutáneas causadas por *L. braziliensis*, en ocasiones es posible efectuar el diagnóstico mediante la punción-aspiración de un ganglio linfático aumentado de tamaño[155,156].

Las determinaciones serológicas no suelen ser útiles para el diagnóstico de la LC. Se pueden detectar anticuerpos antileishmanias en el suero de sólo una minoría de los pacientes con LC, pero su sensibilidad real depende del método utilizado, y los títulos suelen ser bajos. La prueba cutánea de la leishmanina suele ser positiva en los pacientes con LC simple.

El diagnóstico diferencial abarca la esporotricosis, blastomicosis, cromomicosis, lobomicosis, tuberculosis cutánea, infección por micobacterias atípicas, sífilis, pián, lepra, sarcoidosis, lupus vulgar y tumores cutáneos. En pocas ocasiones, las lesiones pueden adoptar un aspecto queloideo similar al de la lobomicosis. En los viajeros que regresan a su país, el diagnóstico que se debe descartar es la piodermia tropical, una lesión ulcerosa crónica causada por una bacteria grampositiva típica.

Leishmaniasis mucosa americana

Alrededor del 2-5% de los pacientes infectados por *L. braziliensis,* o más raramente por las especies relacionadas *L. panamensis, L. guyanensis* o *L. amazonensis*[49,166], presenta un cuadro de afectación de las mucosas de la nariz, cavidad oral, faringe o laringe meses o años después de que las lesiones cutáneas se hayan curado[167,168]. El porcentaje de pacientes infectados por *L. braziliensis* que muestra afectación mucosa es relativamente pequeño. La afectación mucosa suele aparecer después de la resolución de una úlcera primaria, aunque en ocasiones son concurrentes. El período de tiempo que transcurre entre las lesiones primarias y la afectación mucosa puede ser de tan sólo 1 mes, aunque puede llegar hasta los 20 años[167,170].

Los síntomas iniciales de la leishmaniasis mucosa (LM) americana consisten en oclusión nasal con rinorrea, molestias nasales o epistaxis. Con el tiempo, se desarrolla un pequeño nódulo en el cornete inferior o el tabique. La ulceración septal aparece en etapas tempranas y puede evolucionar a perforación y destrucción del tabique, dando lugar al colapso de la nariz, lo que se denomina en ocasiones «nariz de tapir» por su parecido con el aspecto del tapir sudamericano. También se puede producir una perforación a través del paladar blando. En orden descendente de frecuencia, también se pueden afectar el labio superior y la mucosa yugal, faríngea o laríngea[171]. Cuando predomina la hipertrofia, con una nariz y unos labios prominentes, la afección se denomina *espundia*, un término descriptivo que parece derivar de la palabra española «esponja», utilizada para describir las lesiones verrugosas nasales encontradas en caballos[172]. Si predomina la ulceración, puede haber una mutilación grave. Cualquier paciente que refiera cambios en la voz o en quien los demás observen que tiene disfonía requiere una exploración minuciosa de la epiglotis, las cuerdas vocales y el tejido laríngeo circundante. En ocasiones, una inflamación grave puede afectar a la epiglotis y amenazar la vía respiratoria. Una radiografía lateral simple puede mostrar el estrechamiento de la vía respiratoria sin tumefacción de partes blandas, a diferencia de otras afecciones de la epiglotis. En esta indicación, se deben administrar dosis altas de esteroides por vía intravenosa un día o dos antes de iniciar la medicación para la LM. Si aumenta la inflamación se puede producir la obstrucción aguda de la vía respiratoria, como suele suceder después del tratamiento de la LM. Se han observado casos infrecuentes de afectación de la tráquea y de las mucosas genitales. De forma excepcional, las lesiones mucosas o la fibrosis son tan extensas que el paciente no puede comer o sufre una neumonía por aspiración mortal.

Desde el punto de vista anatomopatológico, las lesiones mucosas crónicas se caracterizan por una intensa infiltración de células mononucleares con pocos parásitos. Los pacientes con LM muestran respuestas Th1 sistémicas intensas. Sus células mononucleares de la sangre periférica proliferan y producen INF-γ en respuesta a los antígenos de leishmanias in vitro, y sus pruebas cutáneas para la leishmaniasis suelen ser muy positivas[174].

Se han propuesto varias teorías para explicar la afectación mucosa. Entre ellas, la menor temperatura, que favorece el crecimiento del parásito, la inexistencia de respuestas inmunitarias celulares eficaces en las mucosas, los traumatismos locales y el atrapamiento de los amastigotes en los plexos capilares de la nariz. Se han observado casos de curación espontánea de la LM, pero se cree que son infrecuentes[175]. La inexistencia de un modelo animal adecuado ha dificultado la investigación de la inmunopatología de este síndrome. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de la LM son el sexo masculino, la edad adulta joven, la desnutrición grave y una duración de la úlcera primaria mayor de 4 meses[176]. La respuesta inmunitaria del huésped[177], el trasfondo racial[178], las diferencias en las cepas del parásito[179] y la agrupación familiar[180] se asocian a un mayor riesgo de LM, aunque no en todos los estudios. Si bien se sabe que el riesgo de LM asociada a *L. braziliensis* es mucho mayor en Bolivia, Brasil y Perú, la distribución del parásito se extiende desde México hasta Argentina[181]. La LM es relativamente infrecuente en Centroamérica. Se desconoce si esta diferencia está relacionada con distintas cepas del parásito o con diferencias de la inmunidad del huésped, o incluso con diferencias en los vectores flebotomos, por ejemplo, en los componentes de la saliva.

La afectación mucosa se observa en ocasiones por un mecanismo de diseminación por contigüidad a partir de las lesiones cutáneas causadas por *L. tropica* o por otras especies de *Leishmania*. En esta situación, se ha denominado leishmaniasis mucocutánea. También se ha descrito en Sudán en relación con *L. major* y *L. donovani*. En ese país, la LM es

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

esporádica y se detecta en áreas de LV, afecta a las vías respiratorias altas y la mucosa oral, suele tratarse de una enfermedad primaria, pero se ha visto a la vez o después que la LV y puede deberse a parásitos genéticamente diferentes de los asociados a LV[182-184]. También se ha descrito la afectación mucosa con *L. infantum* en el Mediterráneo, asociada a menudo a pacientes inmunodeprimidos. Las lesiones se describen como masas nodulares o seudotumorales[185].

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica de LM se plantea al ver lesiones mucosas anómalas, o cuando se detectan o provocan síntomas nasales, orales, faríngeos o laríngeos en un paciente con antecedentes de LC, una cicatriz compatible con LC o que resida o viaje a zonas endémicas conocidas, en especial en los países de máximo riesgo como Bolivia, Brasil y Perú. La confirmación parasitológica de la LM depende de la identificación de los amastigotes en las muestras de mucosa obtenidas en la biopsia o raspado de la piel tras la preparación de improntas o cortes de tejido teñidos con Wright-Giemsa, del aislamiento de los promastigotes en cultivo o de la identificación del ADN mediante PCR. La LM es el síndrome oligoparasitario prototípico en el espectro de enfermedades relacionadas con *Leishmania* con una carga de parásitos muy baja, y el frotis y el cultivo tradicionales tienen una sensibilidad baja. Además *L. braziliensis* es relativamente difícil de cultivar y aislar en el cultivo. Cuando está disponible, la PCR es la prueba diagnóstica parasitológica de elección y se han descrito sensibilidades mayores del 95%[30]. La validación de la prueba de PCR, que comprende la preparación de la muestra, la extracción, la elección de cebadores, la exclusión de inhibidores y otros factores, es muy exigente y no es probable que se desarrolle algún método comercial[186]. Además de confirmar la infección por *Leishmania* y orientar el tratamiento, el uso de cebadores de subgénero (Viannia o no) y específicos de especie puede proporcionar resultados a nivel de especie antes o justo después del tratamiento[187].

En las zonas endémicas, se puede establecer un diagnóstico clínico de LM en función de las manifestaciones clínicas típicas, la presencia de una cicatriz característica que representa la infección cutánea previa, la positividad en la prueba cutánea de la leishmanina, la presencia de anticuerpos antileishmanias en el suero o cualquier combinación de ellos[167,188]. En general, la enfermedad mucosa causada por *L. braziliensis* se acompaña de títulos más elevados de anticuerpos antileishmanias y de respuestas de hipersensibilidad retardada más intensas que las de la leishmaniasis cutánea simple. La prueba cutánea con leishmanina es positiva en el 86-100% de los casos. La sensibilidad de las pruebas para la detección de anticuerpos antileishmanias es muy amplia, dependiendo del análisis y del antígeno utilizados. No hay métodos estandarizados comerciales. Los centros de investigación a menudo desarrollan y usan sus propios métodos, lo que impide establecer comparaciones entre ellos.

El diagnóstico diferencial de la LM abarca la paracoccidioidomicosis, sífilis, pián terciario, histoplasmosis, sarcoidosis, carcinoma basocelular, granuloma mortal de la línea media y linfoma de linfocitos T/NK. Las lesiones nasales polipoideas que aparecen en algunas personas con LC pueden imitar ocasionalmente una rinosporidiosis.

Tratamiento de la leishmaniasis

LEISHMANIASIS VISCERAL

La anfotericina B liposómica es el fármaco de elección para el tratamiento de la LV en Norteamérica y en cualquier otra situación en la que pueda administrarse de forma segura y el coste no sea un factor limitante. Es el único fármaco aprobado para el tratamiento de la LV en Estados Unidos[44,189]. Su aprobación se basó en una revisión de estudios sobre tratamientos realizados en pacientes con LV sin VIH concurrente o con infección simultánea por *Leishmania*/VIH en el Mediterráneo en los años 90. La pauta aprobada por la FDA para pacientes inmunocompetentes es de 3 mg/kg de peso corporal al día, los días 1-5, 14 y 21. En los pacientes inmunodeprimidos se recomienda una dosis más alta, de 4 mg/kg de peso al día, los días 1-5, 10, 17, 24, 31 y 38. El coste y la disponibilidad limitan su uso en los países en vías de desarrollo[190]. Se han probado pautas posológicas diferentes en todo el mundo, y las más eficaces varían de una región geográfica a otra[44]. En estudios realizados en áreas endémicas, se han obtenido buenos resultados con ciclos más breves y con dosis diarias mayores. Pueden aparecer recidivas tras la administración de anfotericina B liposómica y de otras formas de tratamiento en pacientes con SIDA, en los que pueden ser necesarios ciclos adicionales de anfotericina B liposómica. Se han usado otros preparados de anfotericina B asociada a lípidos en el tratamiento de la LV, pero hasta el momento los resultados que apoyan su uso en el ser humano son muy escasos, y los estudios realizados con animales indican que los preparados liposómicos son mejores[191].

El antimonio pentavalente (SbV) se utiliza todavía en el tratamiento de la LV en muchos países en vías de desarrollo en los que las cepas de *Leishmania* siguen siendo sensibles y el coste de la anfotericina B liposómica es prohibitivo. Ya no se recomienda en algunas zonas de India, en donde actualmente el 40% de los casos son resistentes[192]. La posología recomendada es de 20 mg de SbV/kg de peso corporal/día durante 28 días. Los pacientes que responden lentamente al ciclo inicial de tratamiento, o bien que sufren una recidiva, pueden responder a un segundo ciclo. Los pacientes que responden al SbV o que se infectan en áreas en las que la resistencia a este medicamento tiene una prevalencia elevada, pueden tratarse mediante anfotericina B liposómica, anfotericina B desoxicolato o miltefosina en India. En los pacientes con SIDA se observan con frecuencia fracasos primarios y recidivas.

Son muchos los preparados de SbV que se fabrican y comercializan en todo el mundo. El estibogluconato de sodio (SSG) y el antimoniato de meglumina (MA) son los dos más conocidos. Se considera que su eficacia y tolerabilidad son equivalentes. Mediante una comparación indirecta de estudios clínicos, se demostró que una formulación genérica de SSG fabricada en India era equivalente a los productos de marca[193,194]. En todo el mundo se fabrican muchos otros productos de SbV, con grandes diferencias en el contenido total de antimonio, la relación entre antimonio trivalente y pentavalente (el Sb trivalente es más tóxico que el SbV) y las características físicas y químicas de los distintos lotes del fármaco de un mismo fabricante. El uso de SbV genéricos de alta osmolaridad se ha asociado a mortalidad de causa cardíaca[195,196]. Cuando se usa para la LV, el SbV puede administrarse por vía intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m.). Las inyecciones i.m. son dolorosas y requieren un gran volumen inyectado. La administración i.v. se realiza mejor diluyendo la dosis diaria al menos 1:10 con suero glucosado al 5% para reducir la incidencia de trombosis local.

Los efectos secundarios del SbV son frecuentes y consisten en síntomas digestivos marcados, con anorexia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico probablemente asociado a pancreatitis, que comienzan en las primeras fases del tratamiento. Después de la primera semana aparecen mialgia y artralgia de grandes articulaciones, que pueden ser intensas. También es frecuente encontrar cefalea, astenia y malestar al principio, aunque estas complicaciones no suelen impedir la finalización del tratamiento. En la mayor parte de los pacientes se elevan las concentraciones de amilasa y lipasa, pero sólo una minoría sufre pancreatitis sintomática. Los pacientes con insuficiencia renal parecen tener un riesgo mayor de esta complicación. Las alteraciones electrocardiográficas son frecuentes y dependen de la dosis. Consisten, entre otras, en inversión de la onda T y prolongación del intervalo QT[197]. La administración de SbV se ha asociado a casos de arritmias, muerte súbita y torsades de pointes, sobre todo con dosis superiores a 20 mg/kg de peso corporal/día[198,199]. El SbV se debe utilizar con prudencia en los ancianos y en los pacientes con cardiopatía. La insuficiencia renal es un efecto adverso infrecuente. Es habitual detectar ligeras elevaciones (entre dos y cinco veces) inespecíficas de AST y ALT, y se han descrito diversas citopenias. En menos ocasiones, se encuentran angioedema y reacciones de hipersensibilidad. El SbV puede usarse sólo con una estricta supervisión médica y una monitorización periódica de los síntomas y signos clínicos, del hemograma completo, amilasa sérica y lipasa[200], enzimas hepáticas, función renal y ECG seriados. La administración del fármaco debe interrumpirse cuando comiencen las anomalías analíticas, en especial cuando haya síntomas asociados. Se han demostrado casos mortales por efectos adversos graves relacionados con el fármaco[201].

El SbV no debe administrarse durante la gestación, ya que en un estudio se ha descrito una tasa de abortos espontáneos del 57%[39]. En este mismo estudio, se usó de forma segura la anfotericina B liposómica. El

SbV es un fármaco tóxico y mal tolerado, pero se puede usar con relativa seguridad bajo estricta supervisión médica[202]. En el futuro, es probable que el papel y el lugar del SbV para el tratamiento con LV disminuyan cuando se disponga con más facilidad de anfotericina B o de nuevas combinaciones[203].

La miltefosina es un nuevo fármaco relevante para el tratamiento de la LV en India. Se trata de un análogo de la fosfocolina administrado por vía oral que se está utilizando actualmente en el tratamiento de los pacientes con LV en India, donde es frecuente la resistencia al SbV[204]. La miltefosina se desarrolló en principio como antineoplásico y se asocia a náuseas, vómitos y dolor abdominal. Este fármaco fue registrado en India para el tratamiento de la LV en 2002. Recientemente se ha llevado a cabo un estudio tras su autorización con 1.132 pacientes adultos y pediátricos con LV en el entorno ambulatorio. El cumplimiento fue bueno y 1.084 pacientes (95,5%) completaron todo el tratamiento de 28 días y 971 (85,8%) volvieron para evaluar la curación final 6 meses después del tratamiento. La tasa de curación final fue del 82% en el análisis por intención de tratar y del 95% en el análisis por protocolo (similar a la tasa de curación del 94% en pacientes hospitalizados). Se presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 de los criterios comunes de toxicidad en el 3% de los pacientes, como toxicidad digestiva y aumento de las transaminasas hepáticas, o de las concentraciones séricas de creatinina, de acuerdo con la experiencia clínica previa[205]. La miltefosina es un fármaco teratógeno y su uso está contraindicado en el embarazo. La adherencia a una pauta oral de 28 días con un fármaco que puede causar problemas gastrointestinales es problemática[206]. Existe una preocupación real de que la administración en dosis subterapéuticas de un único fármaco de semivida larga podría inducir el desarrollo de resistencias[207,208].

Otros fármacos usados para tratar la LV son la anfotericina B desoxicolato, pentamidina isetionato y la paromomicina. La anfotericina B desoxicolato se debe administrar por vía intravenosa durante largos períodos de tiempo y se asocia a nefrotoxicidad y otros efectos secundarios[209,210]. Se han utilizado diversas dosis y duraciones de los ciclos: 1 mg por kg de peso corporal al día durante 15 días o 1 mg por kg de peso corporal en días alternos durante 30 días son dos de estas alternativas. La pentamidina isoetionato es una alternativa eficaz pero potencialmente tóxica con diversos efectos adversos como hipotensión, hipoglucemia potencialmente mortal a causa de la lesión de las células β pancreáticas y, finalmente, diabetes mellitus dependiente de insulina. Su uso ya no se recomienda, tras la aparición de fármacos mejores.

Recientemente, se han descrito los resultados de un estudio con enmascaramiento, aleatorizado y controlado de fase III en el que se comparó la administración de paromomicina inyectable (un aminoglucósido) con anfotericina B, que es el estándar actual de tratamiento en Bihar, India, en 667 pacientes[211]. La pauta estudiada de paromomicina fue de 11 mg/kg de peso corporal por vía intramuscular durante 21 días. La paromomicina no fue inferior a la anfotericina B (tasa final de curación, 94,6% frente al 98,8%; diferencia, 4,2 puntos porcentuales; límite superior del intervalo de confianza del 97,5%, 6,9; $P < 0{,}001$). La mortalidad de los dos grupos fue menor del 1%. Los efectos adversos, que fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron paromomicina respecto a los tratados con anfotericina B (6% frente al 2%, $P = 0{,}02$), consistieron en elevación transitoria de las concentraciones de aspartato aminotransferasa (>3 veces el límite superior del intervalo de referencia), ototoxicidad reversible transitoria (2% frente a 0, $P = 0{,}2$) y dolor en el lugar de la inyección (55% frente a 0, $P < 0{,}001$). Los efectos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con anfotericina B respecto a los tratados con paromomicina fueron nefrotoxicidad (4% frente a 0, $P < 0{,}001$), procesos febriles (57% frente al 3%), escalofríos (24% frente a 0, $P < 0{,}001$) y vómitos (10% frente al <1%, $P < 0{,}001$). La paromomicina fue autorizada para el tratamiento de la LV en India en 2006, y se están llevando a cabo estudios de fase IV.

El tratamiento de la LV en África Oriental, el Mediterráneo y Latinoamérica se basa sobre todo en la administración intramuscular de SbV o anfotericina B desoxicolato. El SbV aún es eficaz en algunos lugares fuera de India y suele ser el fármaco de elección para tratar la LV en África Oriental y Latinoamérica, reservándose la anfotericina B para los fracasos iniciales y las recidivas. En áreas del Mediterráneo con mayores recursos se utiliza la anfotericina B liposómica como tratamiento de primera línea.

Los pacientes con LV a menudo tienen coinfecciones bacterianas graves o tuberculosis simultáneamente, que deben ser tratadas. También suelen presentar desnutrición. No existen pruebas parasitológicas ni inmunológicas de curación, pero los pacientes responden con bastante rapidez al tratamiento eficaz con desaparición de la fiebre, mayor sensación de bienestar, retorno del apetito en una semana y mejora de la anemia y la leucopenia en la segunda semana. La esplenomegalia puede tardar semanas o más en resolverse. Las recidivas suelen producirse durante los 6 primeros meses tras un tratamiento satisfactorio inicial y son frecuentes en los pacientes con SIDA. Además de la medicación antileishmanias, los pacientes con SIDA deben recibir tratamiento antirretroviral de gran actividad. Para prevenir la recidiva, se ha recurrido al tratamiento antileishmanias supresor crónico, la repetición del tratamiento en función de los síntomas y la administración de una profilaxis secundaria programada, aunque todavía no se han definido el fármaco ni el régimen óptimos.

El tratamiento farmacológico de los pacientes con LDPKA no es satisfactorio. Hay pocos estudios controlados y sólo algunas series de casos pequeñas. Además, los criterios de valoración clínicos y parasitológicos no están bien definidos en la LDPKA. La LDPKA grave se trata en Sudán con SSG en dosis de 20 mg/kg de peso corporal al día durante 2-3 meses[212] y durante hasta 120 días en India, con tasas de curación del 64-92%[213]. En India, el futuro del SbV no está claro, debido a su toxicidad, sobre todo en personas que no tienen otras enfermedades y al aumento de resistencias. Los resultados de la anfotericina B desoxicolato y la anfotericina B liposómica han sido muy prometedores en un pequeño número de casos en India[214] y Sudán[215], pero se necesitan más estudios para definir el papel de la anfotericina B en el tratamiento de la LDPKA.

Muchos autores aconsejan en la actualidad pautas farmacológicas combinadas para la LV, con la misma justificación que se usa para la tuberculosis y el paludismo. La LV forma parte de un síndrome poliparasitario y el empleo de dos o más fármacos pueden acortar las pautas globales, disminuir la toxicidad y evitar la aparición de resistencias. El uso de anfotericina B liposómica en dosis únicas más un ciclo corto de miltefosina por vía oral es especialmente atractivo en India, y en Sudán se ha utilizado la combinación de SSG y paromomicina[216,217]. En varios estudios clínicos planificados o en curso se compara la anfotericina B liposómica con miltefosina, anfotericina B liposómica y paromomicina o miltefosina más sulfato de paromomicina.

LEISHMANIASIS CUTÁNEA

El mejor enfoque terapéutico de los síndromes de LC depende de la extensión y gravedad de las lesiones en cada caso, de la cepa parasitaria infectante confirmada o más probable, la probabilidad de curación natural y la probabilidad de manifestaciones tardías de la LM después de infecciones por *L. braziliensis*. Como la mayoría de los casos de LC acabarán por resolverse de forma espontánea y el tratamiento, sobre todo por vía sistémica, no carece de riesgos, la primera decisión terapéutica en pacientes con LC es decidir si se recomienda el tratamiento específico. En la tabla 276-2 se enumeran los criterios que deben tenerse en cuenta a la hora de tomar la decisión terapéutica inicial y la necesidad relativa de usar una opción sistémica frente a una alternativa local. No se ha aprobado ningún fármaco para el tratamiento de la LC o la LM en Estados Unidos, pero se dispone de varias opciones para los viajeros infectados[17].

Recientemente, se ha revisado el tratamiento de la LC adquirida en el Viejo Mundo[45]. Cuando está indicado el tratamiento sistémico, suele administrarse SbV por vía intramuscular en países endémicos y SbV intravenoso en los no endémicos. Aunque la dosis y la duración óptimas del tratamiento pueden ser variables en cada zona geográfica, se recomienda la administración de 20 mg de SbV por kg de peso corporal al día, durante 20 días. La curación de las lesiones cutáneas tiene lugar lentamente a lo largo de un período de semanas y a menudo es incompleta al final del ciclo de tratamiento. No hay estudios clínicos que demuestren la eficacia del SbV parenteral en la infección por *L. major* o *L. tropica*, en realidad, se han demostrado tasas estadísticamente más

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 276-2 Criterios para decidir la opción terapéutica inicial en pacientes con leishmaniasis cutánea

Criterios	*A favor de no tratar*	*Tratamiento indicado en general*
Edad y dirección de la cicatrización	Lesiones que mejoran claramente según el paciente, respecto a unas semanas o un mes antes	Las lesiones empeoran claramente según el paciente, respecto a unas semanas o un mes antes
Número de lesiones	Única o pocas	Múltiples (>5) y en diferentes localizaciones
Complejidad	No complicada	Complicada: restringe la movilidad de la articulación, impide usar la ropa o los zapatos, afectación de nariz y pabellón auricular
Tamaño de las lesiones	Pequeñas (<1 cm)	Muy grandes (>5 cm)
Estado inmunitario	Inmunocompetente	Inmunodeprimido
Afectación mucosa	Ninguna según la historia y la exploración física	Sí
Localización	Piel no expuesta	Piel expuesta, especialmente facial
Leishmania braziliensis	El parásito *Leishmania* aislado no es *L. braziliensis* o ha sido adquirido indudablemente en una zona geográfica sin infección conocida por *L. braziliensis* o con casos raros de leishmaniasis mucosa (Centroamérica)	El parásito *Leishmania* aislado se caracteriza como *L. braziliensis* y en un área geográfica de riesgo conocido de leishmaniasis mucosa*
Grado de preocupación del paciente y la familia por las lesiones	Nada o muy poco	Gran inquietud y preocupación

*Los pacientes con LC debida a *L. braziliensis* adquirida en Bolivia, Brasil y Perú tienen un riesgo mayor de desarrollar leishmaniasis mucosa. Suele recomendarse tratamiento parenteral (sistémico).

altas de curación con menor toxicidad sistémica en estudios de *L. major* en Arabia Saudí[218] y *L. tropica* en Afganistán[219]. La toxicidad asociada al SbV parenteral, la necesidad de la administración parenteral durante un período prolongado y la ausencia de efectos clínicos demostrados de la administración parenteral en la LC del Viejo Mundo deberían influir en una cuidadosa evaluación de la relación riesgo-beneficio del uso de este fármaco. En esta misma entidad no se han estudiado aún otras opciones sistémicas parenterales, como la anfotericina B, pero podrían considerarse alternativas en cada caso individual.

Se han estudiado varios fármacos para el tratamiento sistémico oral de la LC del Viejo Mundo. El fluconazol (200 mg/día durante 6 semanas) logró tasas de curación del 59% después de 3 meses, comparado con el 21% en el grupo de control sin tratamiento en personas con LC debida a *L. major* en Arabia Saudí[220]. Se han visto efectos beneficiosos moderados con itraconazol (200 mg/día por vía oral durante 6-8 semanas), con mejores resultados en *L. major* que en *L. tropica*[221-223]. No se ha demostrado el efecto favorable del ketoconazol en la LC del Viejo Mundo. La miltefosina administrada en dosis de 2,5 mg/kg/día durante 28 días fue al menos tan eficaz como el SbV i.m. en dosis de 20 mg/kg/día durante 14 días para el tratamiento de la infección por *L. major*, el tratamiento habitual usado en el ámbito nacional para el tratamiento de la LC en Irán[224].

El tratamiento local de la LC del Viejo Mundo consistente en SbV intralesional, cremas y pomadas tópicas de paromomicina, y los tratamientos físicos hipertérmicos y crioterápicos se han utilizado durante mucho tiempo como tratamientos regionales, aunque se usan menos en los países no endémicos. La interpretación de los resultados de los ensayos clínicos en los que se han utilizado productos con paromomicina tópica se confunde por el uso de varias formulaciones, pero la combinación de paromomicina al 15% y cloruro de metilbenzetonio al 12% en parafina blanca blanda dos veces al día durante 28 días es mejor que el placebo en las infecciones por *L. major*, pero carece de utilidad en las debidas a *L. tropica*[45,225]. Se ha comparado la aplicación local de hipertermia con un dispositivo ThermoMed frente al SbV i.m. e intralesional para el tratamiento de la LC debida a *L. tropica* en 401 pacientes con una única lesión en un estudio aleatorizado y controlado en Kabul, Afganistán. Se observó la curación, definida como la reepitelización completa a los 100 días de tratamiento, en 75 de 108 pacientes (69,4%) que recibieron termoterapia, 70 de 93 pacientes (75,3%) que recibieron SSG intralesional y 26 de 58 pacientes (44,8%) que recibieron SSG intramuscular. El cociente de posibilidades (OR) de la curación con termoterapia fue de 2,8 (intervalo de confianza del 95% [IC], 1,45-5,41), comparado con el tratamiento intramuscular con SSG (P = 0,002). El tiempo hasta la curación fue significativamente menor en el grupo que recibió termoterapia (mediana, 53 días) que en el grupo de SSG intralesional o intramuscular (mediana, 75 días y >100 días, respectivamente; P = 0,003)[219]. La utilidad de una única aplicación de termoterapia y la eficacia demostrada en comparación con el SbV para el tratamiento de *L. tropica* favorecen el empleo de la hipertermia. La limitación práctica a una o pocas lesiones y el acceso a una modalidad de aplicación fiable y económica restringen el acceso y el impacto de esta terapia. Se han descrito muchos casos de curación y de beneficio terapéutico con varias combinaciones de tratamientos locales y tópicos, a menudo usados en la clínica pero que aún no han sido bien estudiadas, aunque muchas de esas observaciones se han llevado a cabo sin grupo control y careen de una base de evidencia que apoye la recomendación para su uso[45].

Por otra parte, también se ha revisado el tratamiento de la LC en el Nuevo Mundo[226]. La administración intramuscular de SbV, por lo general en dosis de 20 mg/kg/día durante 20 días, es el tratamiento médico más utilizado en América y ha logrado tasas de curación globales del 76% (intervalo, 58-100%) en más de 1.000 pacientes incluidos en estudios controlados seleccionados[226]. Es muy deseable predecir qué casos tendrán más probabilidades de responder al tratamiento con SbV, para evitar efectos secundarios innecesarios y ahorrar recursos. En varios estudios se han valorado los criterios clínicos, epidemiológicos y analíticos para establecer correlaciones con el éxito terapéutico[227-231]. Se ha descrito la correlación entre la edad joven (que, presumiblemente, refleja un estado de inmunidad ausente o disminuida) y la ausencia de inmunidad (turistas y nuevos inmigrantes hacia zonas endémicas), susceptibilidad intrínseca al SbV y ubicación geográfica (que, presumiblemente, refleja las variaciones de las especies o cepas de *Leishmania*) con el fracaso terapéutico. La eficacia descrita del SbV tendió a ser menor en Brasil y mayor en Colombia, y *L. braziliensis* y *L. peruviana* responden peor que *L. guyanensis*. Las diferentes técnicas de análisis pueden explicar parte de las discrepancias en el antibiograma in vitro de los parásitos *Leishmania*.

La eficacia de la anfotericina B liposómica en la LC del Nuevo Mundo no se ha alcanzado sistemáticamente en un estudio controlado, pero hay resultados prometedores en pequeñas series de viajeros no inmunizados[232,233]. Aún se desconocen la dosis y la pauta óptimas para la LC. El uso del régimen aprobado por la FDA para la LV de 3 mg/kg/día durante los días 1-5 y después los días 14 y 21 (dosis total de 21 mg/kg) parece razonable, pendiente de confirmación. Cuando los recursos no estén tan limitados, es atractivo usar anfotericina B liposómica como primera elección para la LC, ya que este fármaco está disponible y ha sido aprobado por la FDA estadounidense y los médicos ya están familiarizados con su uso. La anfotericina B liposómica es cara y pocas veces se usa en países endémicos, pero sí se utiliza con más frecuencia la anfotericina B desoxicolato, con buenos resultados en los pacientes en quienes fracasa un ciclo inicial de SbV.

La pentamidina ocupa un lugar específico en el tratamiento de la LC causada por *L. guyanensis* en Guayana Francesa y Surinam. Se han descrito tasas de curación de hasta el 90% con sólo dos inyecciones intramusculares de 4 mg/kg[234,235]. No obstante, este fármaco no es eficaz en otras ubicaciones geográficas o frente a otros parásitos *Leishmania*[226].

En el Nuevo Mundo, el ketoconazol (600 mg/día durante 28 días) curó a 8 de 9 pacientes (89%) con *L. mexicana* en Guatemala[236] y a 16 de

21 pacientes (76%) con *L. panamensis* en Panamá[87]. Este fármaco no es eficaz frente a *L. braziliensis* en Guatemala[236,237].

La eficacia de la miltefosina en la LC del Nuevo Mundo fue demostrada en un estudio sin enmascaramiento de aumento de dosis en fase I-II frente a *L. panamensis* en 72 soldados varones colombianos. La tasa de curación por protocolo para la dosis de 50-100 mg/día de miltefosina fue del 66%. La tasa de curación por protocolo con 133-150 mg/día fue del 94%, similar a la tasa histórica de curación por protocolo alcanzada con SbV parenteral del 93%[238]. En un estudio controlado con placebo de miltefosina frente a la LC en algunas zonas de Colombia en las que es frecuente encontrar *L. panamensis*, las tasas de curación por protocolo para miltefosina y placebo fueron del 91% (40 de 44 pacientes) y del 38% (9 de 24)[239]. En algunas regiones de Guatemala en las que es frecuente detectar *L. braziliensis* y *L. mexicana,* las tasas de curación por protocolo fueron del 53% (20 de 38) para la miltefosina y del 21% (4 de 19) para el placebo[239]. Esos resultados demuestran que la miltefosina es un fármaco oral útil frente a la LC causada por *L. panamensis* en Colombia, aunque, por desgracia, no lo es en la LC causada por *L. braziliensis* en Guatemala. Más recientemente, en un estudio aleatorizado de miltefosina y SbV i.m. frente a *L. braziliensis* en Bolivia, las tasas de curación por protocolo fueron del 88% (36 de 41) con miltefosina y del 94% (16 de 17) con SbV i.m., una diferencia que no fue significativa desde el punto de vista estadístico[239a]. La eficacia de la miltefosina en el tratamiento de la LC del Nuevo Mundo varía en cada región y debe evaluarse en cada situación para determinar su utilidad[240]. La miltefosina no ha sido aprobada por la FDA y no es fácil de encontrar en Estados Unidos.

La leishmaniasis cutánea difusa responde relativamente mal a la mayoría de las formas de tratamiento. La miltefosina provoca una respuesta inicial favorable pero con recidivas posteriores. La inmunoterapia con una combinación de *L. mexicana* destruida por calor y BCG viable ha tenido éxito en Venezuela, con una toxicidad mínima[241].

En todas las formas de LC se debe prestar atención a los cuidados locales de la herida. La LC es una infección parasitaria, pero también es una herida abierta. Deben administrarse antibióticos si hay indicios de celulitis, zonas dolorosas o sensibles, o exudado purulento.

LEISHMANIASIS MUCOSA AMERICANA

Se ha utilizado SbV en el tratamiento de la LM americana durante décadas, pero la tasa de respuesta es variable (51-88%) y las recidivas son frecuentes[242]. La enfermedad inicial responde mejor que la enfermedad tardía. El régimen terapéutico ha variado, pero lo más habitual ha sido la administración de 20 mg de antimonio pentavalente por kg de peso corporal al día durante 28 días, aunque algunos pacientes necesitan ciclos de mayor duración. No hay pruebas o criterios rígidos para documentar la curación. Los pacientes que no responden o que muestran recidivas pueden ser tratados con anfotericina B desoxicolato[243-246]. Dependiendo de la tolerancia del paciente, se administra 1 mg/kg de peso corporal por vía i.v. al día o en días alternos durante hasta 30 días. La anfotericina B liposómica se ha utilizado con buenos resultados en un pequeño número de casos[247-249]. La dosis total no está clara, pero parece ser de 20-40 mg/kg.

La miltefosina (2,5 mg/kg/día durante 28 días), con un seguimiento de 12 meses curó al 83% (30 de 36) de pacientes con enfermedad leve (mucosa nasal) y al 58% (21 de 36) con enfermedad más extensa (paladar, faringe y laringe) en un estudio sin enmascaramiento no aleatorizado de LM en Bolivia debida a *L. braziliensis*[250]. Los pacientes prefirieron la miltefosina oral y se negaron a ser aleatorizados para recibir fármacos parenterales. En cuanto a los pacientes en quienes fracasa un ciclo inicial de SbV, la miltefosina puede ser útil. La eficacia de un ciclo oral prolongado de miltefosina puede ser menor si no se administra bajo observación directa.

Se han utilizado otras estrategias adyuvantes con éxito. La pentoxifilina oral, un inhibidor del TNF-alfa, combinada con SbV logró una tasa de curación del 100% (11 de 11) comparada con el 58% (7 de 12) en el grupo que recibió sólo SbV para el tratamiento de la LM en Brasil. Además, el tiempo hasta la curación fue menor en el grupo de la combinación[250a]. También se están estudiando vacunas de nueva generación[251]. La cirugía plástica puede ser necesaria para aliviar las secuelas de la leishmaniasis mucosa. La intervención se debe posponer durante 1 año después de la finalización del tratamiento adecuado, dado que los injertos se pueden perder en los casos de recidiva.

Prevención

Se han propuesto varias estrategias teóricas en forma de intervenciones de salud pública para la prevención en personas y en el ámbito comunitario. A nivel individual, no hay una forma de farmacoterapia o inmunoprofilaxis activa (vacuna) o pasiva (inmunoglobulinas) para viajeros. Las medidas de protección personal habituales, como repelentes de insectos con dietiltoluamida (DEET) y permetrina, u otros insecticidas aplicados en la ropa y las mosquiteras de malla fina para la cama impregnadas con insecticida protegen frente al mosquito flebotomo si se usan correctamente[252].

En cuanto a los esfuerzos comunitarios en áreas endémicas, el control del vector y del reservorio son eficaces, dependiendo del comportamiento del flebotomo local y de la dinámica de transmisión. Los insecticidas residuales aplicados en viviendas y otros edificios han dado buenos resultados en las zonas en las que tiene lugar una trasmisión peridoméstica. Por desgracia, es necesaria la fumigación periódica y, además, los dípteros flebotomos pueden adquirir resistencia y hay una preocupación cada vez mayor por el impacto ambiental. Un aspecto destacado es que la interrupción de la fumigación con diclorodifeniltricloroetano (DDT) frente al paludismo en Perú, India, Bangladesh y el sur de Irán dio lugar a una epidemia considerable y al resurgimiento de la leishmaniasis[253-257]. En las áreas en las que la trasmisión se produce en zonas alejadas de las viviendas, los insecticidas residuales carecen obviamente de utilidad. La eficacia de las mosquiteras de cama impregnadas para reducir el contacto entre el ser humano y el flebotomo en poblaciones de riesgo que habitan en áreas de transmisión endémicas es menos seguro y más variable, de modo que en algunos estudios se demuestra un efecto significativo y en otros, un efecto mínimo o nulo[258,259]. El uso eficaz de las mosquiteras para camas en la prevención de la leishmaniasis dependerá del conocimiento de la conducta humana y de la biología del flebotomo[260].

El control del reservorio es otra opción en las áreas en las que los reservorios son los animales domésticos o las personas. En áreas de *L. infantum*/*L. chagasi* se cree que los perros domésticos y salvajes son el reservorio principal. La inmunización de los perros, la prevención de infecciones mediante el empleo de collares para perros con insecticida y el sacrificio de los perros salvajes debería interrumpir la transmisión y reducir la enfermedad en el ser humano. En el noreste de Brasil, los perros domésticos infectados se ha identificado mediante pruebas serológicas en masa y se han exterminado, pero la eficacia de este programa ha sido controvertida y no ha sido muy bien aceptado. En estudios recientes, se ha señalado que los collares impregnados con insecticida pueden proteger a los perros de las picaduras de los flebotomos y reducir el riesgo de enfermedad en el ser humano[261,262]. En las áreas donde la leishmaniasis es una zoonosis que afecta a mamíferos salvajes, el control de los reservorios suele ser imposible. Para el control en áreas de transmisión antroponótica (persona–flebotomo–persona) es esencial la identificación y el tratamiento del caso. Las personas que viven en el mismo hogar que los casos activos y la existencia de infecciones asintomáticas en seres humanos en la comunidad son un riesgo para la transmisión[263,264]. En países como España, en los que la LV se propaga entre los usuarios de drogas por vía intravenosa, los programas para evitar el intercambio de agujas podrían limitar esta trasmisión.

Aunque en la actualidad no se dispone de ninguna vacuna comercial, hay fundamentos para esperar que aparezca alguna en el futuro. La resolución espontánea de la infección humana se asocia a una inmunidad de alto nivel frente a las especies infectantes de *Leishmania* homólogas[265]. En áreas endémicas de Oriente Medio, las madres tienen la costumbre de exponer las nalgas de sus hijos pequeños a la picadura de los mosquitos flebotomos para conseguir que la infección por leishmaniasis tenga lugar en una zona poco visible, lo que protege a los niños frente a las lesiones faciales desfigurantes. Esta inmunización con parásitos vivos se ha usado durante siglos, de forma muy similar a la vacunación de la viruela, inoculando el material de los exudados de una lesión activa en una parte cubierta del cuerpo[266]. Más recientemente, en

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Irán, Israel y Uzbekistán se ha realizado la leishmanización mediante la inoculación de promastigotes vivos de *L. major* obtenidos de cultivos. Se obtuvieron buenos resultados con la cepa «Jericó» de *L. major*. Aunque esta práctica ha sido eficaz para prevenir la enfermedad adquirida de manera natural, se interrumpió en Israel debido a que algunas de las lesiones resultantes tardaban en curar, otras se infectaban secundariamente y los parásitos persistían en la zona de inoculación incluso después de la curación de las lesiones. La leishmanización no puede aplicarse a gran escala o en áreas endémicas de VIH. Dado que los microorganismos de *Leishmania* sufren cambios biológicos en el cultivo, pierden su infectividad en el subcultivo y no se pueden liofilizar, deben conservarse congelados en nitrógeno líquido y su transporte no es práctico. La primera generación de vacunas contra *Leishmania* incluía parásitos enteros con o sin BCG como adyuvante[267] y se usaron para la profilaxis o combinadas con antimoniales para la inmunoquimioterapia. Las iniciativas de segunda generación se han centrado en la identificación de factores inmunógenos protectores frente a la leishmaniasis y adyuvantes eficaces, así como en el desarrollo de cepas avirulentas vivas y modificadas con técnicas de ingeniería genética[268-271]. Es posible que finalmente alguna de estas estrategias permita obtener una forma eficaz de inmunoprofilaxis.

En 2005, los gobiernos de Bangladesh, India y Nepal firmaron un memorándum para eliminar la LV de la región. Este ambicioso objetivo de eliminación se basa en cinco pilares: diagnóstico precoz y tratamiento completo, control integral y vigilancia del vector, vigilancia eficaz de la enfermedad mediante detección pasiva y activa de los casos, movilización social y formalización de acuerdos de colaboración y de investigación clínica y operativa[272]. Para tener éxito, esta estrategia integrada requerirá la implantación y coordinación de un programa sostenido, así como voluntad política.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lainson R, Shaw J. Evolution, classification and geographic distribution. In: Peters W, Killick-Kendrick R, editors. *The Leishmaniases in Biology and Medicine*. Vol 1. London: Academic Press; 1987:1-120.
2. Banuls AL, Hide M, Prugnolle F. *Leishmania* and the leishmaniases: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. *Adv Parasitol*. 2007;64:1-109.
3. Grimaldi G Jr, Tesh RB, McMahon-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. *Am J Trop Med Hyg*. 1989;41: 687-725.
4. Peters W, Killick-Kendrick R, editors. *The Leishmaniases in Biology and Medicine*. London: Academic Press; 1987.
5. Tibayrenc M, Ayala FJ. Evolutionary genetics of Trypanosoma and *Leishmania*. *Microbes Infect*. 1999;1:465-472.
6. Kreutzer RD, Souraty N, Semko ME. Biochemical identities and differences among *Leishmania* species and subspecies. *Am J Trop Med Hyg*. 1987;36:22-32.
7. Banuls AL, Jonquieres R, Guerrini F, et al. Genetic analysis of *Leishmania* parasites in Ecuador: are *Leishmania* (Viannia) *panamensis* and *Leishmania* (V.) guyanensis distinct taxa? *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:838-845.
8. Peacock CS, Seeger K, Harris D, et al. Comparative genomic analysis of three *Leishmania* species that cause diverse human disease. *Nat Genet*. 2007;39:839-847.
9. Smith DF, Peacock CS, Cruz AK. Comparative genomics: from genotype to disease phenotype in the leishmaniases. *Int J Parasitol*. 2007;37:1173-1186.
10. Peacock CS. The practical implications of comparative kinetoplastid genomics. *SEB Exp Biol Ser*. 2007;58:25-45.
11. Desjeux P. Leishmaniasis. current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2004;27: 305-318.
12. Kolaczinski JH, Hope A, Ruiz JA, et al. Kala-azar epidemiology and control, southern Sudan. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:664-666.
13. Seaman J, Mercer AJ, Sondorp E. The epidemic of visceral leishmaniasis in western Upper Nile, southern Sudan: course and impact from 1984 to 1994. *Int J Epidemiol*. 1996;25:862-871.
14. Seaman J, Mercer AJ, Sondorp HE, et al. Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan: treatment of severely debilitated patients under wartime conditions and with limited resources. *Ann Intern Med*. 1996;124:664-672.
15. Jeronimo SM, Duggal P, Braz RF, et al. An emerging peri-urban pattern of infection with *Leishmania chagasi,* the protozoan causing visceral leishmaniasis in northeast Brazil. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:443-449.
16. Jeronimo SM, Oliveira RM, Mackay S, et al. An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88:386-388.
17. Magill AJ. Cutaneous leishmaniasis in the returning traveler. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19:241-2662005. x-xi.
18. Lewis D, Ward R. Transmission and vectors. In: Peters W, Killick-Kendrick R, editors. *The Leishmaniasis in Biology and Medicine*. Vol1. London: Academic Press; 1987: 235-262.
19. Andrade BB, de Oliveira CI, Brodskyn CI, et al. Role of sand fly saliva in human and experimental leishmaniasis: current insights. *Scand J Immunol*. 2007;66:122-127.
20. Bates PA. Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *Int J Parasitol*. 2007;37: 1097-1106.
21. Dey A, Singh S. Transfusion transmitted leishmaniasis: a case report and review of literature. *Indian J Med Microbiol*. 2006;24:165-170.
22. Cruz I, Canavate C, Rubio JM, et al. A nested polymerase chain reaction (Ln-PCR) for diagnosing and monitoring *Leishmania* infantum infection in patients co-infected with human immunodeficiency virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96:S185-S189.
23. Meinecke CK, Schottelius J, Oskam L, et al. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (kala azar) from an asymptomatic mother to her child. *Pediatrics*. 1999;104:e65.
24. Magill AJ. Epidemiology of the leishmaniases. *Dermatol Clin*. 1995;13:505-523.
25. Symmers WS. Leishmaniasis acquired by contagion: a case of marital infection in Britain. *Lancet*. 1960;1:127-132.
26. Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Passam FH, et al. Quick detection of *Leishmania* in peripheral blood by flow cytometry. Is prestorage leucodepletion necessary for leishmaniasis prevention in endemic areas? *Transfus Med*. 2003;13:59-62.
27. Silveira FT, Lainson R, Corbett CE. Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99:239-251.
28. Barral A, Costa JM, Bittencourt AL, et al. Polar and subpolar diffuse cutaneous leishmaniasis in Brazil: clinical and immunopathologic aspects. *Int J Dermatol*. 1995;34: 474-479.
29. Ridley DS. The pathogenesis of cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1979;73:150-160.
30. Oliveira JG, Novais FO, de Oliveira CI, et al. Polymerase chain reaction (PCR) is highly sensitive for diagnosis of mucosal leishmaniasis. *Acta Trop*. 2005;94:55-59.
31. Alam MZ, Kuhls K, Schweynoch C, et al. Multilocus microsatellite typing (MLMT) reveals genetic homogeneity of *Leishmania* donovani strains in the Indian subcontinent. *Infect Genet Evol*. 2009;9:24-31.
32. Elfari M, Schnur LF, Strelkova MV, et al. Genetic and biological diversity among populations of *Leishmania* major from Central Asia, the Middle East and Africa. *Microbes Infect*. 2005;7:93-103.
33. Schwenkenbecher JM, Frohlich C, Gehre F, et al. Evolution and conservation of microsatellite markers for *Leishmania* tropica. *Infect Genet Evol*. 2004;4:99-105.
34. Schonian G, Schnur L, el Fari M, et al. Genetic heterogeneity in the species *Leishmania tropica* revealed by different PCR-based methods. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001;95:217-224.
35. Le Blancq SM, Peters W. *Leishmania* in the Old World: 2. Heterogeneity among L. tropica zymodemes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1986;80:113-119.
36. Saravia NG, Segura I, Holguin AF, et al. Epidemiologic, genetic, and clinical associations among phenotypically distinct populations of *Leishmania* (Viannia) in Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:86-94.
37. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Single-dose liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in India: a multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2003;37: 800-804.
38. Mueller M, Ritmeijer K, Balasegaram M, et al. Unresponsiveness to AmBisome in some Sudanese patients with kala-azar. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101:19-24.
39. Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y, et al. A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58: 811-815.
40. Aebischer T. Recurrent cutaneous leishmaniasis: a role for persistent parasites? *Parasitol Today*. 1994;10:25-28.
41. Mendonca MG, de Brito ME, Rodrigues EH, et al. Persistence of *Leishmania* parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure? *J Infect Dis*. 2004;189:1018-1023.
42. Schubach A, Marzochi MC, Cuzzi-Maya T, et al. Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania* (Viannia) braziliensis persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;58:824-827.
43. Dereure J, Duong Thanh H, Lavabre-Bertrand T, et al. Visceral leishmaniasis .Persistence of parasites in lymph nodes after clinical cure. *J Infect*. 2003;47:77-81.
44. Berman JD. U. S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1999;28:49-51.
45. Gonzalez U, Pinart M, Reveiz L, et al. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. CD005067.
46. Mauricio IL, Stothard JR, Miles MA. The strange case of *Leishmania chagasi*. *Parasitol Today*. 2000;16:188-189.
47. Mauricio IL, Howard MK, Stothard JR, et al. Genomic diversity in the *Leishmania donovani* complex. *Parasitology*. 1999;119:237-246.
48. Aleixo JA, Nascimento ET, Monteiro GR, et al. Atypical American visceral leishmaniasis caused by disseminated *Leishmania amazonensis* infection presenting with hepatitis and adenopathy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100:79-82.
49. Barral A, Pedral-Sampaio D, Grimaldi Junior G, et al. Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that *Leishmania* amazonensis produces a wide spectrum of clinical disease. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;44:536-546.
50. Alborzi A, Rasouli M, Shamsizadeh A. *Leishmania* tropica-isolated patient with visceral leishmaniasis in southern Iran. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:306-307.
51. Sacks DL, Kenney RT, Kreutzer RD, et al. Indian kala-azar caused by *Leishmania tropica*. *Lancet*. 1995;345:959-961.
52. Magill AJ, Grogl M, Johnson SC, et al. Visceral infection due to *Leishmania tropica* in a veteran of Operation Desert Storm who presented 2 years after leaving Saudi Arabia. *Clin Infect Dis*. 1994;19:805-806.
53. Magill AJ, Grogl M, Gasser RA Jr, et al. Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm. *N Engl J Med*. 1993;328:1383-1387.
54. Evans TG, Teixeira MJ, McAuliffe IT, et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis in northeast Brazil. *J Infect Dis*. 1992;166:1124-1132.
55. Badaro R, Jones TC, Carvalho EM, et al. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. *J Infect Dis*. 1986;154:1003-1011.
56. Badaro R, Jones TC, Lorenco R, et al. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J Infect Dis*. 1986;154:639-649.
57. Zijlstra EE, Ali MS, el-Hassan AM, et al. Clinical aspects of kala-azar in children from the Sudan: a comparison with the disease in adults. *J Trop Pediatr*. 1992;38:17-21.
58. Zijlstra EE, Ali MS, el-Hassan AM, et al. Kala-azar in displaced people from southern Sudan: epidemiological, clinical and therapeutic findings. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1991;85:365-369.
59. Zijlstra EE, el-Hassan AM. Leishmaniasis in Sudan. Visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001;95: S27-S58.
60. Jamjoom MB, Ashford RW, Bates PA, et al. *Leishmania donovani* is the only cause of visceral leishmaniasis in East Africa; previous descriptions of L. infantum and "L. archibaldi" from this region are a consequence of convergent evolution in the isoenzyme data. *Parasitology*. 2004;129: 399-409.
61. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:334-359.
62. Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, et al. *Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:298-319.
63. Cruz I, Morales MA, Noguer I, et al. *Leishmania* in discarded syringes from intravenous drug users. *Lancet*. 2002;359:1124-1125.
64. Nascimento EL, Martins DR, Monteiro GR, et al. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Postscript: new challenges in the

epidemiology of Leishmania chagasi infection. *Cad Saude Publica*. 2008;24:2964-2967.
65. Wilson ME, Jeronimo SM, Pearson RD. Immunopathogenesis of infection with the visceralizing *Leishmania* species. *Microb Pathog*. 2005;38:147-160.
66. Jamieson SE, Miller EN, Peacock CS, et al. Genome-wide scan for visceral leishmaniasis susceptibility genes in Brazil. *Genes Immun*. 2007;8:84-90.
67. Miller EN, Fadl M, Mohamed HS, et al. Y chromosome lineage- and village-specific genes on chromosomes 1p22 and 6q27 control visceral leishmaniasis in Sudan. *PLoS Genet*. 2007;3:e71.
68. El-Safi S, Kheir MM, Bucheton B, et al. Genes and environment in susceptibility to visceral leishmaniasis. *C R Biol*. 2006;329:863-870.
69. Mohamed HS, Ibrahim ME, Miller EN, et al. SLC11A1 (formerly NRAMP1) and susceptibility to visceral leishmaniasis in The Sudan. *Eur J Hum Genet*. 2004;12:66-74.
70. Bucheton B, Abel L, El-Safi S, et al. A major susceptibility locus on chromosome 22q12 plays a critical role in the control of kala-azar. *Am J Hum Genet*. 2003;73:1052-1060.
71. Bucheton B, Abel L, Kheir MM, et al. Genetic control of visceral leishmaniasis in a Sudanese population: candidate gene testing indicates a linkage to the NRAMP1 region. *Genes Immun*. 2003;4:104-109.
72. Mohamed HS, Ibrahim ME, Miller EN, et al. Genetic susceptibility to visceral leishmaniasis in The Sudan: linkage and association with IL4 and IFNGR1. *Genes Immun*. 2003;4:351-355.
73. Anstead GM, Chandrasekar B, Zhao W, et al. Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralization following Leishmania donovani infection. *Infect Immun*. 2001;69:4709-4718.
74. Dye C, Williams BG. Malnutrition, age and the risk of parasitic disease: visceral leishmaniasis revisited. *Proc Biol Sci*. 1993;254:33-39.
75. Cerf BJ, Jones TC, Badaro R, et al. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. *J Infect Dis*. 1987;156:1030-1033.
76. Vinhas V, Andrade BB, Paes F, et al. Human anti-saliva immune response following experimental exposure to the visceral leishmaniasis vector, Lutzomyia longipalpis. *Eur J Immunol*. 2007;37:3111-3121.
77. Caldas A, Favali C, Aquino D, et al. Balance of IL-10 and interferon-gamma plasma levels in human visceral leishmaniasis: implications in the pathogenesis. *BMC Infect Dis*. 2005;5:113.
78. Caldas AJ, Costa JM, Silva AA, et al. Risk factors associated with asymptomatic infection by *Leishmania chagasi* in north-east Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96:21-28.
79. Barral A, Honda E, Caldas A, et al. Human immune response to sand fly salivary gland antigens: a useful epidemiological marker? *Am J Trop Med Hyg*. 2000;62:740-745.
80. Barral A, Teixeira M, Reis P, et al. Transforming growth factor-beta in human cutaneous leishmaniasis. *Am J Pathol*. 1995;147:947-954.
81. Karp CL, el-Safi SH, Wynn TA, et al. In vivo cytokine profiles in patients with kala-azar. Marked elevation of both interleukin-10 and interferon-gamma. *J Clin Invest*. 1993;91:1644-1648.
82. Holaday BJ, Pompeu MM, Jeronimo S, et al. Potential role for interleukin-10 in the immunosuppression associated with kala azar. *J Clin Invest*. 1993;92:2626-2632.
83. Holaday BJ, Pompeu MM, Evans T, et al. Correlates of *Leishmania*-specific immunity in the clinical spectrum of infection with *Leishmania chagasi*. *J Infect Dis*. 1993;167:411-417.
84. Nylén S, Sacks D. Interleukin-10 and the pathogenesis of human visceral leishmaniasis. *Trends Immunol*. 2007;28 (9):378-384.
85. Tektonidou MG, Skopouli FN. Visceral leishmaniasis in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab: reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol*. 2008;27:541-542.
86. Oliveira RA, Silva LS, Carvalho VP, et al. Visceral leishmaniasis after renal transplantation: report of 4 cases in northeastern Brazil. *Transpl Infect Dis*. 2008;10:364-368.
87. Oliveira CM, Oliveira ML, Andrade SC, et al. Visceral leishmaniasis in renal transplant recipients: clinical aspects, diagnostic problems, and response to treatment. *Transplant Proc*. 2008;40:755-760.
88. Campos-Varela I, Len O, Castells L, et al. Visceral leishmaniasis among liver transplant recipients: an overview. *Liver Transpl*. 2008;14:1816-1819.
89. Antinori S, Cascio A, Parravicini C, et al. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:191-199.
90. Agteresch HJ, van 't Veer MB, Cornelissen JJ, et al. Visceral leishmaniasis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40: 391-393.
91. Pittalis S, Nicastri E, Spinazzola F, et al. *Leishmania infantum* leishmaniasis in corticosteroid–treated patients. *BMC Infect Dis*. 2006;6:177.
92. Fabre S, Gibert C, Lechiche C, et al. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:891-892.
93. Most H, Lavietes P. Kala-azar in American Military Personnel. *Medicine*. 1947;26:221-284.
94. Pearson RD, Cox G, Jeronimo SM, et al. Visceral leishmaniasis: a model for infection-induced cachexia. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47:8-15.
95. Barati M, Sharifi I, Daie Parizi M, et al. Bacterial infections in children with visceral leishmaniasis: observations made in Kerman province, southern Iran, between 1997 and 2007. *Ann Trop Med Parasitol*. 2008;102:635-641.
96. Kadivar MR, Kajbaf TZ, Karimi A, et al. Childhood visceral leishmaniasis complicated by bacterial infections. *East Mediterr Health J*. 2000;6:879-883.
97. Andrade TM, Carvalho EM, Rocha H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. *J Infect Dis*. 1990;162:1354-1359.
98. Atta AM, Carvalho EM, Jeronimo SM, et al. Serum markers of rheumatoid arthritis in visceral leishmaniasis: rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *J Autoimmun*. 2007;28:55-58.
99. Pearson RD, de Alencar JE, Romito R, et al. Circulating immune complexes and rheumatoid factors in visceral leishmaniasis. *J Infect Dis*. 1983;147:1102.
100. Pagliano P, Rossi M, Rescigno C, et al. Mediterranean visceral leishmaniasis in HIV-negative adults: a retrospective analysis of 64 consecutive cases (1995-2001). *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:264-268.
101. Duvic C, Nedelec G, Debord T, et al. [Important parasitic nephropathies: update from the recent literature]. *Nephrologie*. 1999;20:65-74.
102. Caravaca F, Munoz A, Pizarro JL, et al. Acute renal failure in visceral leishmaniasis. *Am J Nephrol*. 1991;11:350-352.
103. Dutra M, Martinelli R, de Carvalho EM, et al. Renal involvement in visceral leishmaniasis. *Am J Kidney Dis*. 1985;6:22-27.
104. Leblond V, Beaufils H, Ginsburg C, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis associated with visceral leishmaniasis. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9:1353.
105. Duarte MI, Silva MR, Goto H, et al. Interstitial nephritis in human kala-azar. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1983;77:531-537.
106. Daher EF, Evangelista LF, Silva Junior GB, et al. Clinical presentation and renal evaluation of human visceral leishmaniasis (kala-azar): a retrospective study of 57 patients in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2008;12:329-332.
107. Lima Verde FA, Lima Verde FA, Lima Verde IA, et al. Evaluation of renal function in human visceral leishmaniasis (kala-azar): a prospective study on 50 patients from Brazil. *J Nephrol*. 2007;20:430-436.
108. Rosenthal E, Marty P, del Giudice P, et al. HIV and *Leishmania* coinfection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of *Leishmania*. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1093-1095.
109. Delsedime L, Coppola F, Mazzucco G. Gastric localization of systemic leishmaniasis in a patient with AIDS. *Histopathology*. 1991;19:93-95.
110. Datry A, Similowski T, Jais P, et al. AIDS-associated leishmaniasis: an unusual gastro-duodenal presentation. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1990;84:239-240.
111. Chenoweth CE, Singal S, Pearson RD, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related visceral leishmaniasis presenting in a pleural effusion. *Chest*. 1993;103: 648-649.
112. Grau JM, Bosch X, Salgado AC, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) and aplastic anemia. *Ann Intern Med*. 1989;110:576-577.
113. ter Horst R, Collin SM, Ritmeijer K, et al. Concordant HIV infection and visceral leishmaniasis in Ethiopia: the influence of antiretroviral treatment and other factors on outcome. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1702-1709.
114. Lopez-Velez R. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on visceral leishmaniasis in Spanish patients who are co-infected with HIV. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97:143-147.
115. Fernandez Cotarelo MJ, Abellan Martinez J, Guerra Vales JM, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence and clinical manifestations of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37:973-977.
116. Tortajada C, Perez-Cuevas B, Moreno A, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) modifies the incidence and outcome of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:364-366.
117. Mathur P, Samantaray JC, Vajpayee M, et al. Visceral leishmaniasis/human immunodeficiency virus co-infection in India: the focus of two epidemics. *J Med Microbiol*. 2006;55:919-922.
118. Rabello A, Orsini M, Disch J. *Leishmania*/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97: 17-28.
119. Desjeux P, Alvar J. *Leishmania*/HIV co-infections: epidemiology in Europe. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97:3-15.
120. Pasquau F, Ena J, Sanchez R, et al. Leishmaniasis as an opportunistic infection in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a collaborative study of 228 episodes in a Mediterreanean region. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:411-418.
121. Hyams KC, Riddle J, Trump DH, et al. Endemic infectious diseases and biological warfare during the Gulf War: a decade of analysis and final concerns. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65:664-670.
122. Gama ME, Costa JM, Gomes CM, et al. Subclinical form of the American visceral leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99:889-893.
123. Pampiglione S, Manson-Bahr PE, Giungi F, et al. Studies on Mediterranean leishmaniasis. 2. Asymptomatic cases of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1974;68:447-453.
124. Pampiglione S, La Placa M, Schlick G. Studies on mediterranean Leishmaniasis. I. An outbreak of visceral leishmaniasis in Northern Italy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1974;68:349-359.
125. Zijlstra EE, Musa AM, Khalil EA, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:87-98.
126. Musa AM, Khalil EA, Raheem MA, et al. The natural history of Sudanese post-kala-azar dermal leishmaniasis: clinical, immunological and prognostic features. *Ann Trop Med Parasitol*. 2002;96:765-772.
127. Zijlstra EE, Khalil EA, Kager PA, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis in the Sudan: clinical presentation and differential diagnosis. *Br J Dermatol*. 2000;143:136-143.
128. Thakur CP. Epidemiological, clinical and therapeutic features of Bihar kala-azar (including post kala-azar dermal leishmaniasis). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1984;78:391-398.
129. Ridolfo AL, Gervasoni C, Antinori S, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis during highly active antiretroviral therapy in an AIDS patient infected with *Leishmania infantum*. *J Infect*. 2000;40:199-202.
130. Thakur CP, Kumar A, Mitra G, et al. Impact of amphotericin-B in the treatment of kala-azar on the incidence of PKDL in Bihar, India. *Indian J Med Res*. 2008;128:38-44.
131. Addy M, Nandy A. Ten years of kala-azar in west Bengal, Part I. Did post-kala-azar dermal leishmaniasis initiate the outbreak in 24-Parganas? *Bull World Health Organ*. 1992;70:341-346.
132. Thakur CP, Kumar K. Post-kala-azar dermal leishmaniasis: a neglected aspect of kala-azar control programmes. *Ann Trop Med Parasitol*. 1992;86:355-359.
133. Kager PA, Rees PH, Manguyu FM, et al. Splenic aspiration; experience in Kenya. *Trop Geogr Med*. 1983;35:125-131.
134. Sarker CB, Alam KS, Jamal MF, et al. Sensitivity of splenic and bone marrow aspirate study for diagnosis of kala-azar. *Mymensingh Med J*. 2004;13:130-133.
135. Thakur CP. A comparison of intercostal and abdominal routes of splenic aspiration and bone marrow aspiration in the diagnosis of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:668-670.
136. Siddig M, Ghalib H, Shillington DC, et al. Visceral leishmaniasis in the Sudan: comparative parasitological methods of diagnosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1988;82: 66-68.
137. Chulay JD, Bryceson AD. Quantitation of amastigotes of *Leishmania donovani* in smears of splenic aspirates from patients with visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1983;32:475-479.
138. Myles O, Wortmann GW, Cummings JF, et al. Visceral leishmaniasis: clinical observations in 4 US army soldiers deployed to Afghanistan or Iraq, 2002-2004. *Arch Intern Med*. 2007;167:1899-1901.
139. Lopez-Velez R, Laguna F, Alvar J, et al. Parasitic culture of buffy coat for diagnosis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol*. 1995;33:937-939.
140. Burns JM Jr, Shreffler WG, Benson DR, et al. Molecular characterization of a kinesin-related antigen of *Leishmania chagasi* that detects specific antibody in African and American visceral leishmaniasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:775-779.
141. Ritmeijer K, Melaku Y, Mueller M, et al. Evaluation of a new recombinant K39 rapid diagnostic test for Sudanese visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:76-80.
142. Chappuis F, Rijal S, Soto A, et al. A meta-analysis of the diagnostic performance of the direct agglutination test and rK39 dipstick for visceral leishmaniasis. *BMJ*. 2006;333:723.
143. Braz RF, Nascimento ET, Martins DR, et al. The sensitivity and specificity of *Leishmania chagasi* recombinant K39 antigen in the diagnosis of American visceral leishmaniasis and in differentiating active from subclinical infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;67:344-348.
144. De Almeida Silva L, Romero HD, Prata A, et al. Immunologic tests in patients after clinical cure of visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:739-743.
145. Hartzell JD, Aronson NE, Weina PJ, et al. Positive rK39 serologic assay results in US servicemen with cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79:843-846.
146. Mandal J, Khurana S, Dubey ML, et al. Evaluation of direct agglutination test, rk39 Test, and ELISA for the diagnosis of visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79: 76-78.
147. Boelaert M, El-Safi S, Hailu A, et al. Diagnostic tests for kala-azar: a multi-centre study of the freeze-dried DAT, rK39 strip test and KAtex in East Africa and the Indian subcontinent. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102:32-40.
148. Sundar S, Sahu M, Mehta H, et al. Noninvasive management of Indian visceral leishmaniasis: clinical application of diagnosis by K39 antigen strip testing at a kala-azar referral unit. *Clin Infect Dis*. 2002;35:581-586.
149. Giladi M, Danon YL, Greenblatt C, et al. Keziot—a new endemic site of cutaneous leishmaniasis in Israel. An epidemiological and clinical study of a non-immune

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

population entering an endemic area. *Trop Geogr Med*. 1985;37:298-303.

150. Bienzle U, Ebert F, Dietrich M. Cutaneous leishmaniasis in Eastern Saudi Arabia. Epidemiological and clinical features in a nonimmune population living in an endemic area. *Tropenmed Parasitol*. 1978;29:188-193.
151. Wright NA, Davis LE, Aftergut KS, et al. Cutaneous leishmaniasis in Texas: A northern spread of endemic areas. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:650-652.
152. McHugh CP, Melby PC, LaFon SG. Leishmaniasis in Texas: epidemiology and clinical aspects of human cases. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;55:547-555.
153. Herwaldt BL, Arana BA, Navin TR. The natural history of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis*. 1992;165:518-527.
154. Ghersetich I, Menchini G, Teofoli P, et al. Immune response to *Leishmania* infection in human skin. *Clin Dermatol*. 1999;17:333-338.
155. Sousa Ade Q, Parise ME, Pompeu MM, et al. Bubonic leishmaniasis: a common manifestation of *Leishmania* (Viannia) braziliensis infection in Ceara, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 1995;53:380-385.
156. Barral A, Guerreiro J, Bomfim G, et al. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 1995;53: 256-259.
157. Convit J, Pinardi ME, Rondon AJ. Diffuse cutaneous leishmaniasis: a disease due to an immunological defect of the host. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1972;66:603-610.
158. Bryceson AD. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. 3. Immunological studies. IV. Pathogenesis of diffuse cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1970;64:380-393.
159. Bryceson AD. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. II. Treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1970;64:369-379.
160. Bryceson AD. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. I. The clinical and histological features of the disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1969;63:708-737.
161. Turetz ML, Machado PR, Ko AI, et al. Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. *J Infect Dis*. 2002;186: 1829-1834.
162. Carvalho EM, Barral A, Costa JM, et al. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Trop*. 1994;56:315-325.
163. Costa JM, Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, et al. Disseminated cutaneous leishmaniasis in a field clinic in Bahia, Brazil: a report of eight cases. *J Trop Med Hyg*. 1986;89:319-323.
164. Golino A, Duncan JM, Zeluff B, et al. Leishmaniasis in a heart transplant patient. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11:820-823.
165. Weigle KA, de Davalos M, Heredia P, et al. Diagnosis of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Colombia: a comparison of seven methods. *Am J Trop Med Hyg*. 1987;36:489-496.
166. Osorio LE, Castillo CM, Ochoa MT. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania* (Viannia) panamensis in Colombia: clinical characteristics. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:49-52.
167. Jones TC, Johnson WD Jr, Barretto AC, et al. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. *J Infect Dis*. 1987;156:73-83.
168. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis (''espundia'' Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1986;80:859-876.
169. Reference not cited.
170. Walton BC, Chinel LV, Eguia, Eguia O. Onset of espundia after many years of occult infection with *Leishmania braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 1973;22:696-698.
171. Marsden P, Nonata R. Mucocutaneous leishmaniasis—a review of clinical aspects. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1975;9: 309-326.
172. Larson EE, Marsden PD. The origin of espundia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81:880.
173. Costa JM, Netto EM, Marsden PD. Acute airway obstruction due to oedema of the larynx following antimony therapy in mucosal leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1986;19:109.
174. Bacellar O, Lessa H, Schriefer A, et al. Up-regulation of Th1-type responses in mucosal leishmaniasis patients. *Infect Immun*. 2002;70:6734-6740.
175. Marsden PD, Badaro R, Netto EM, et al. Spontaneous clinical resolution without specific treatment in mucosal leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1991;85:221.
176. Machado-Coelho GL, Caiaffa WT, Genaro O, et al. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005;99:55-61.
177. Petzl-Erler ML, Belich MP. Queiroz-Telles F. Association of mucosal leishmaniasis with HLA. *Hum Immunol*. 1991;32:254-260.
178. Walton BC, Valverde L. Racial differences in espundia. *Ann Trop Med Parasitol*. 1979;73:23-29.
179. Saravia NG, Weigle K, Navas C, et al. Heterogeneity, geographic distribution, and pathogenicity of serodemes of *Leishmania viannia* in Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66:738-744.
180. Castellucci L, Cheng LH, Araujo C, et al. Familial aggregation of mucosal leishmaniasis in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:69-73.
181. Grimaldi G Jr, Tesh RB. Leishmaniases of the New World: current concepts and implications for future research. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6:230-250.
182. Mahdi M, Elamin EM, Melville SE, et al. Sudanese mucosal leishmaniasis: isolation of a parasite within the *Leishmania donovani* complex that differs genotypically from L. donovani causing classical visceral leishmaniasis. *Infect Genet Evol*. 2005;5:29-33.
183. el-Hassan AM, Zijlstra EE. Leishmaniasis in Sudan. Mucosal leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001;95:S19-26.
184. el-Hassan AM, Meredith SE, Yagi HI, et al. Sudanese mucosal leishmaniasis: epidemiology, clinical features, diagnosis, immune responses and treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89:647-652.
185. Aliaga L, Cobo F, Mediavilla JD, et al. Localized mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) infantum*: clinical and microbiologic findings in 31 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:147-158.
186. Ovalle Bracho C, Porras de Quintana L, Muvdi Arenas S, et al. Polymerase chain reaction with two molecular targets in mucosal leishmaniasis' diagnosis: a validation study. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102:549-554.
187. Rodriguez-Gonzalez I, Marin C, Longoni SS, et al. Identification of New World *Leishmania* species from Peru by biochemical techniques and multiplex PCR assay. *FEMS Microbiol Lett*. 2007;267:9-16.
188. Cuba Cuba CA, Marsden PD, Barreto AC, et al. Parasitologic and immunologic diagnosis of American (mucocutaneous) leishmaniasis. *Bull Pan Am Health Organ*. 1981;15:249-259.
189. Meyerhoff A. U. S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1999;28:42-481999. discussion 49-51.
190. Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:917-924.
191. Yardley V, Croft SL. A comparison of the activities of three amphotericin B lipid formulations against experimental visceral and cutaneous leishmaniasis. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;13:243-248.
192. Sundar S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. *Trop Med Int Health*. 2001;6:849-854.
193. Bermudez H, Rojas E, Garcia L, et al. Generic sodium stibogluconate is as safe and effective as branded meglumine antimoniate, for the treatment of tegumentary leishmaniasis in Isiboro Secure Park, Bolivia. *Ann Trop Med Parasitol*. 2006;100:591-600.
194. Veeken H, Ritmeijer K, Seaman J, et al. A randomized comparison of branded sodium stibogluconate and generic sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis under field conditions in Sudan. *Trop Med Int Health*. 2000;5:312-317.
195. Rijal S, Chappuis F, Singh R, et al. Sodium stibogluconate cardiotoxicity and safety of generics. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003;97:597-598.
196. Sundar S, Sinha PR, Agrawal NK, et al. A cluster of cases of severe cardiotoxicity among kala-azar patients treated with a high-osmolarity lot of sodium antimony gluconate. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:139-143.
197. Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg*. 1985;34:702-709.
198. Castello Viguer MT, Echanove Errazti I, Ridocci Soriano F, et al. [Torsades de pointes during treatment of leishmaniasis with meglumine antimoniate]. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:533-535.
199. Ortega-Carnicer J, Alcazar R, De la Torre M, et al. Pentavalent antimonial-induced torsade de pointes. *J Electrocardiol*. 1997;30:143-145.
200. Gasser RA Jr, Magill AJ, Oster CN, et al. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1994;18:83-90.
201. Ahasan HA, Chowdhury MA, Azhar MA, et al. Deaths in visceral leishmaniasis (kala-azar) during treatment. *Med J Malaysia*. 1996;51:29-32.
202. Winship KA. Toxicity of antimony and its compounds. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*. 1987;6:67-90.
203. Thakur CP, Sinha GP, Pandey AK, et al. Do the diminishing efficacy and increasing toxicity of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Bihar, India, justify its continued use as a first-line drug? An observational study of 80 cases. *Ann Trop Med Parasitol*. 1998;92:561-569.
204. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Bhattacharya SK, Rai M. Oral miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100: S26-S33.
205. Bhattacharya SK, Sinha PK, Sundar S, et al. Phase 4 trial of miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2007;196:591-598.
206. Sundar S, Olliaro PL. Miltefosine in the treatment of leishmaniasis: Clinical evidence for informed clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3:733-740.
207. Seifert K, Perez-Victoria FJ, Stettler M, et al. Inactivation of the miltefosine transporter, LdMT, causes miltefosine resistance that is conferred to the amastigote stage of *Leishmania donovani* and persists in vivo. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30:229-235.
208. Perez-Victoria FJ, Sanchez-Canete MP, Seifert K, et al. Mechanisms of experimental resistance of *Leishmania* to miltefosine: Implications for clinical use. *Drug Resist Updat*. 2006;9:26-39.
209. Sundar S, Chakravarty J, Rai VK, et al. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: response to 15 daily versus alternate-day infusions. *Clin Infect Dis*. 2007;45:556-561.
210. Thakur CP, Sinha GP, Pandey AK, et al. Daily versus alternate-day regimen of amphotericin B in the treatment of kala-azar: a randomized comparison. *Bull World Health Organ*. 1994;72:931-936.
211. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Injectable paromomycin for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med*. 2007;356:2571-2581.
212. el Hassan AM, Ghalib HW, Zijlstra EE, et al. Post kala-azar dermal leishmaniasis in the Sudan: clinical features, pathology and treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86:245-248.
213. Thakur CP, Kumar K, Sinha PK, et al. Treatment of post–kala-azar dermal leishmaniasis with sodium stibogluconate. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295:886-887.
214. Thakur CP, Narain S, Kumar N, et al. Amphotericin B is superior to sodium antimony gluconate in the treatment of Indian post–kala-azar dermal leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol*. 1997;91:611-616.
215. Musa AM, Khalil EA, Mahgoub FA, et al. Efficacy of liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of persistent post–kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). *Ann Trop Med Parasitol*. 2005;99:563-569.
216. Sundar S, Rai M, Chakravarty J, et al. New treatment approach in Indian visceral leishmaniasis: single-dose liposomal amphotericin B followed by short-course oral miltefosine. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1000-1006.
217. Melaku Y, Collin SM, Keus K, et al. Treatment of kala-azar in southern Sudan using a 17-day regimen of sodium stibogluconate combined with paromomycin: a retrospective comparison with 30-day sodium stibogluconate monotherapy. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:89-94.
218. Alkhawajah AM, Larbi E, al-Gindan Y, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with antimony: intramuscular versus intralesional administration. *Ann Trop Med Parasitol*. 1997;91:899-905.
219. Reithinger R, Mohsen M, Wahid M, et al. Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1148-1155.
220. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, et al. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* major. *N Engl J Med*. 2002;346:891-895.
221. Nassiri-Kashani M, Firooz A, Khamesipour A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of itraconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:80-83.
222. Dogra J, Saxena VN. Itraconazole and leishmaniasis: a randomised double-blind trial in cutaneous disease. *Int J Parasitol*. 1996;26:1413-1415.
223. al-Fouzan AS, al Saleh QA, Najem NM, et al. Cutaneous leishmaniasis in Kuwait. Clinical experience with itraconazole. *Int J Dermatol*. 1991;30:519-521.
224. Mohebali M, Fotouhi A, Hooshmand B, et al. Comparison of miltefosine and meglumine antimoniate for the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis (ZCL) by a randomized clinical trial in Iran. *Acta Trop*. 2007;103:33-40.
225. Kim DH, Chung HJ, Bleys J, et al. Is paromomycin an effective and safe treatment against cutaneous leishmaniasis? A meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3:e381.
226. Tuon FF, Amato VS, Graf ME, et al. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis—a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2008;47:109-124.
227. Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis*. 2008;46:223-231.
228. Arevalo J, Ramirez L, Adaui V, et al. Influence of *Leishmania* (Viannia) species on the response to antimonial treatment in patients with American tegumentary leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2007;195:1846-1851.
229. Yardley V, Ortuno N, Llanos-Cuentas A, et al. American tegumentary leishmaniasis: Is antimonial treatment outcome related to parasite drug susceptibility? *J Infect Dis*. 2006;194:1168-1175.
230. Rojas R, Valderrama L, Valderrama M, et al. Resistance to antimony and treatment failure in human *Leishmania* (Viannia) infection. *J Infect Dis*. 2006;193:1375-1383.
231. Lawn SD, Yardley V, Vega-Lopez F, et al. New World cutaneous leishmaniasis in returned travellers: treatment failures using intravenous sodium stibogluconate. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003;97:443-445.
232. Solomon M, Baum S, Barzilai A, et al. Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous infection due to *Leishmania braziliensis*. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:612-616.
233. Brown M, Noursadeghi M, Boyle J, et al. Successful liposomal amphotericin B treatment of *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol*. 2005;153: 203-205.
234. Lightburn E, Morand JJ, Meynard JB, et al. [Management of American cutaneous leishmaniasis. Outcome apropos of 326 cases treated with high-dose pentamidine isethionate]. *Med Trop (Mars)*. 2003;63:35-44.

235. Lai AFEJ, Vrede MA, Soetosenojo RM, et al. Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam. *Int J Dermatol*. 2002;41:796-800.
236. Navin TR, Arana BA, Arana FE, et al. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis*. 1992;165:528-534.
237. Saenz RE, Paz H, Berman JD. Efficacy of ketoconazole against *Leishmania braziliensis* panamensis cutaneous leishmaniasis. *Am J Med*. 1990;89:147-155.
238. Soto J, Toledo J, Gutierrez P, et al. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis*. 2001;33:E57-61.
239. Soto J, Arana BA, Toledo J, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2004;38: 1266-1272.
[239a.]. Soto J, Rea J, Balderrama M, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(2):210-211.
240. Berman JJ. Treatment of leishmaniasis with miltefosine: 2008 status. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4: 1209-1216.
241. Convit J, Castellanos PL, Ulrich M, et al. Immunotherapy of localized, intermediate, and diffuse forms of American cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis*. 1989;160:104-115.
242. Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, et al. Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:266-274.
243. Dedet JP, Melogno R, Cardenas F, et al. Rural campaign to diagnose and treat mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia. *Bull World Health Organ*. 1995;73:339-345.
244. Crofts MA. Use of amphotericin B in mucocutaneous leishmaniasis. *J Trop Med Hyg*. 1976;79:111-113.
245. Prado JB. [Treatment of the mucosal forms of American leishmaniasis with amphotericin B.]. *Rev Assoc Med Bras*. 1963;9:117-122.
246. Sampaio SA, Godoy JT, Paiva L, et al. The treatment of American (mucocutaneous) leishmaniasis with amphotericin B. *Arch Dermatol*. 1960;82:627-635.
247. Amato VS, Tuon FF, Campos A, et al. Treatment of mucosal leishmaniasis with a lipid formulation of amphotericin B. *Clin Infect Dis*. 2007;44:311-312.
248. Nonata R, Sampaio R, Marsden PD. Mucosal leishmaniasis unresponsive to glucantime therapy successfully treated with AmBisome. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:77.
249. Sampaio RN, Marsden PD. [Treatment of the mucosal form of leishmaniasis without response to glucantime, with liposomal amphotericin B]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997;30:125-128.
250. Soto J, Toledo J, Valda L, et al. Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis*. 2007;44:350-356.
[250a.]. Machado PR, Lessa H, Lessa M, et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2007;44 (6):788-793.
251. Badaro R, Lobo I, Munos A, et al. Immunotherapy for drug-refractory mucosal leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2006;194:1151-1159.
252. Soto J, Medina F, Dember N, et al. Efficacy of permethrin-impregnated uniforms in the prevention of malaria and leishmaniasis in Colombian soldiers. *Clin Infect Dis*. 1995;21:599-602.
253. Davies CR, Llanos-Cuentas A, Canales J, et al. The fall and rise of Andean cutaneous leishmaniasis: transient impact of the DDT campaign in Peru. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88:389-393.
254. Elias M, Rahman AJ, Khan NI. Visceral leishmaniasis and its control in Bangladesh. *Bull World Health Organ*. 1989;67:43-49.
255. Mukhopadhyay AK, Chakravarty AK, Kureel VR, et al. Resurgence of Phlebotomus argentipes & Ph. papatasi in parts of Bihar (India) after DDT spraying. *Indian J Med Res*. 1987;85:158-160.
256. Seyedi-Rashti MA, Nadim A. Re-establishment of cutaneous leishmaniasis after cessation of anti-malaria spraying. *Trop Geogr Med*. 1975;27:79-82.
257. Nadim A, Amini H. The effect of antimalaria spraying on the transmission of zoonotic cutaneous leishmaniasis. *Trop Geogr Med*. 1970;22:479-481.
258. Dinesh DS, Das P, Picado A, et al. Long-lasting insecticidal nets fail at household level to reduce abundance of sandfly vector *Phlebotomus argentipes* in treated houses in Bihar (India). *Trop Med Int Health*. 2008;13:953-958.
259. Courtenay O, Gillingwater K, Gomes PA, et al. Deltamethrin-impregnated bednets reduce human landing rates of sandfly vector *Lutzomyia longipalpis* in Amazon households. *Med Vet Entomol*. 2007;21:168-176.
260. Dinesh DS, Ranjan A, Palit A, et al. Seasonal and nocturnal landing/biting behaviour of *Phlebotomus argentipes* (Diptera: Psychodidae). *Ann Trop Med Parasitol*. 2001;95:197-202.
261. Gavgani AS, Hodjati MH, Mohite H, et al. Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched-cluster randomised trial. *Lancet*. 2002;360:374-379.
262. Ashford DA, David JR, Freire M, et al. Studies on control of visceral leishmaniasis: impact of dog control on canine and human visceral leishmaniasis in Jacobina, Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:53-57.
263. Fakhar M, Motazedian MH, Hatam GR, et al. Asymptomatic human carriers of *Leishmania infantum*: possible reservoirs for Mediterranean visceral leishmaniasis in southern Iran. *Ann Trop Med Parasitol*. 2008;102: 577-583.
264. Sakru N, Ozensoy Toz S, Korkmaz M, et al. The infection risk of visceral leishmaniasis among household members of active patients. *Parasitol Int*. 2006;55:131-133.
265. Lainson R, Shaw JJ. Leishmaniasis in Brazil: XII. Observations on cross-immunity in monkeys and man infected with *Leishmania mexicana mexicana, L. m. amazonensis, L. braziliensis braziliensis*, L. b. guyanensis and L. b. panamensis. *J Trop Med Hyg*. 1977;80(2):29-35.
266. Khamesipour A, Dowlati Y, Asilian A, et al. Leishmanization: use of an old method for evaluation of candidate vaccines against leishmaniasis. *Vaccine*. 2005;23: 3642-3648.
267. Noazin S, Modabber F, Khamesipour A, et al. First generation leishmaniasis vaccines: a review of field efficacy trials. *Vaccine*. 2008;26:6759-6767.
268. Palatnik-de-Sousa CB. Vaccines for leishmaniasis in the fore-coming 25 years. *Vaccine*. 2008;26:1709-1724.
269. Coler RN, Goto Y, Bogatzki L, et al. Leish-111f, a recombinant polyprotein vaccine that protects against visceral leishmaniasis by elicitation of $CD4^+$ T cells. *Infect Immun*. 2007;75:4648-4654.
270. Coler RN, Reed SG. Second-generation vaccines against leishmaniasis. *Trends Parasitol*. 2005;21:244-249.
271. Skeiky YA, Coler RN, Brannon M, et al. Protective efficacy of a tandemly linked, multi-subunit recombinant leishmanial vaccine (Leish-111f) formulated in MPL adjuvant. *Vaccine*. 2002;20:3292-3303.
272. Joshi A, Narain JP, Prasittisuk C, et al. Can visceral leishmaniasis be eliminated from Asia? *J Vector Borne Dis*. 2008;45:105-111.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

277

Género *Trypanosoma* (tripanosomiasis americana, enfermedad de Chagas): biología de los tripanosomas

LOUIS V. KIRCHHOFF*

El género *Trypanosoma* está constituido por varias docenas de especies de protozoos[1]. Dos de las tres especies que infectan al ser humano son patógenas y hay otras que causan enfermedades graves y con relevancia económica en mamíferos domésticos. En términos generales, los microorganismos pertenecientes a este género son protozoos flagelados de la familia Trypanosomatidae, orden Kinetoplastida, que atraviesan diversas fases morfológicas (epimastigote, amastigote y tripomastigote) en sus huéspedes vertebrados e invertebrados. Sin embargo, el criterio de las tres fases morfológicas no lo cumplen todas las especies del género. Por ejemplo, solamente *Trypanosoma cruzi* (el agente etiológico de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas) y otra especie se multiplican en huéspedes mamíferos en forma de amastigotes intracelulares, de manera similar a lo que se observa en las infecciones causadas por microorganismos que pertenecen al género *Leishmania*. Por el contrario, los tripanosomas africanos (que causan la enfermedad del sueño en el ser humano y diversos grados de morbilidad en los mamíferos salvajes y domésticos) no muestran una forma intracelular y se multiplican en forma de tripomastigotes que circulan en el torrente sanguíneo de los mamíferos y en otros espacios extracelulares.

La forma tripomastigote muestra un único flagelo que se origina en la proximidad del cinetoplasto, una estructura de ADN localizada en la única mitocondria compleja del parásito. El flagelo discurre a lo largo del cuerpo del parásito y está rodeado por una membrana ondulada. Sobresale del cuerpo del parásito como una estructura libre en forma enroscada. La membrana ondulante y la porción libre del flagelo le proporcionan al microorganismo una motilidad considerable.

Según su fase de desarrollo en el vector, los tripanosomas se han clasificado en dos grupos principales:

1. *Stercoraria:* la multiplicación en el huésped mamífero es discontinua y tiene lugar en la fase amastigote. Su desarrollo en el vector (subfamilia *Triatominae,* o «chinche besucona») se completa en el intestino posterior (parte posterior) y los huéspedes mamíferos se infectan por transmisión contaminante. El subgénero *Schizotrypanum* pertenece a este grupo e incluye a *T. cruzi*.
2. *Salivaria:* la multiplicación en el mamífero es continua y tiene lugar en la fase tripomastigote. El desarrollo en el vector (*Glossina* o mosca tse-tsé) se completa en las glándulas salivales (parte anterior), de manera que la transmisión al huésped mamífero se produce mediante inoculación. El subgénero *Trypanozoon* pertenece a este grupo e incluye, entre otras, la subespecie *Trypanosoma brucei brucei* (patógena en los animales pero que no infecta al ser humano). *Trypanosoma brucei gambiense* y *Trypanosoma brucei rhodesiense* son los dos agentes causales de la enfermedad del sueño africana, o tripanosomiasis africana humana, y también pertenecen a éste subgénero. Como grupo, las tres subespecies se denominan a menudo complejo *T. brucei*. No hay solapamiento entre las áreas endémicas de la enfermedad de Chagas y la enfermedad del sueño africana (fig. 277-1). Además, las diferencias en la transmisión, patogenia y evolución clínica de ambas enfermedades son tan marcadas que ambas tienen poco en común, salvo las similitudes genéticas y morfológicas de los agentes causales.

Enfermedad de Chagas

CICLO VITAL Y TRANSMISIÓN

T. cruzi, el agente causal de la tripanosomiasis americana, se transmite por diversas especies de insectos triatominos chupadores de sangre o «chinches besuconas» (fig. 277-2)[2,3]. Estos vectores se encuentran en grandes cantidades en el medio natural, donde transmiten el parásito a muchas especies de mamíferos que constituyen el reservorio natural, así como en áreas endémicas, en donde habitan en las grietas, oquedades y ranuras de las infraviviendas. Los insectos se infectan al chupar sangre de los seres humanos u otros mamíferos que presentan tripomastigotes circulantes (fig. 277-3). Los parásitos ingeridos se multiplican en el intestino medio de los insectos en forma de epimastigotes, que son flagelados de un tipo morfológico característico; en el intestino posterior se transforman en tripomastigotes metacíclicos infecciosos, que se eliminan con las heces en cada alimentación subsiguiente de sangre por parte del insecto. La transmisión a un segundo huésped vertebrado tiene lugar cuando las mucosas, conjuntivas o heridas cutáneas se contaminan con las heces del triatomino que contienen las formas infecciosas. Después, los parásitos se introducen en diversos tipos de células del huésped y se multiplican en el citoplasma tras su transformación en amastigotes. Cuando los amastigotes en fase de multiplicación ocupan la célula del huésped, se diferencian en tripomastigotes y la célula se rompe. Los parásitos liberados invaden los tejidos locales o se diseminan por vía hematógena hasta zonas alejadas, iniciando de esta manera nuevos ciclos de multiplicación, sobre todo en las células musculares, lo que mantiene una parasitemia de carácter infeccioso para los vectores.

La transmisión de *T. cruzi* también tiene lugar a través de las transfusiones sanguíneas[4-6] y se suele producir en las ciudades en las que donan sangre los inmigrantes infectados, pero asintomáticos, procedentes de áreas rurales endémicas. El cribado serológico de la sangre donada ha eliminado casi del todo la transmisión por esta vía en la mayor parte de las áreas endémicas. *T. cruzi* también se puede transmitir mediante trasplante de órganos obtenidos en personas con infección crónica[7-9]. Alrededor del 5% de los lactantes nacidos de mujeres infectadas por *T. cruzi* sufre una enfermedad de Chagas congénita. Aunque algunos de estos lactantes muestran problemas graves a consecuencia de la infección, la mayoría están completamente asintomáticos[10-12]. Finalmente, se han producido numerosos accidentes de laboratorio con aparición de enfermedad de Chagas aguda debido a la gran facilidad con la que se pueden producir en el laboratorio las formas infecciosas del parásito[13].

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la enfermedad de Chagas aguda, la lesión inflamatoria causada por *T. cruzi* en el punto de entrada se denomina *chagoma*[14]. Las alteraciones histológicas locales consisten en la presencia de parásitos intracelulares en el músculo y otros tejidos subcutáneos, edema intersticial, infiltración linfocitaria e hiperplasia reactiva de los ganglios linfáticos adyacentes. Los tripomastigotes liberados cuando se rompe la célula huésped se pueden observar a menudo mediante el estudio microscópico de la sangre reciente. Los tejidos con una parasitación más intensa son los músculos, incluido el miocardio. Puede aparecer una miocarditis asociada a áreas parcheadas de células infectadas y necrosis[15,16]. Los seudoquistes característicos que se observan en los cortes histológicos de los tejidos infectados corresponden a agregados intracelulares

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

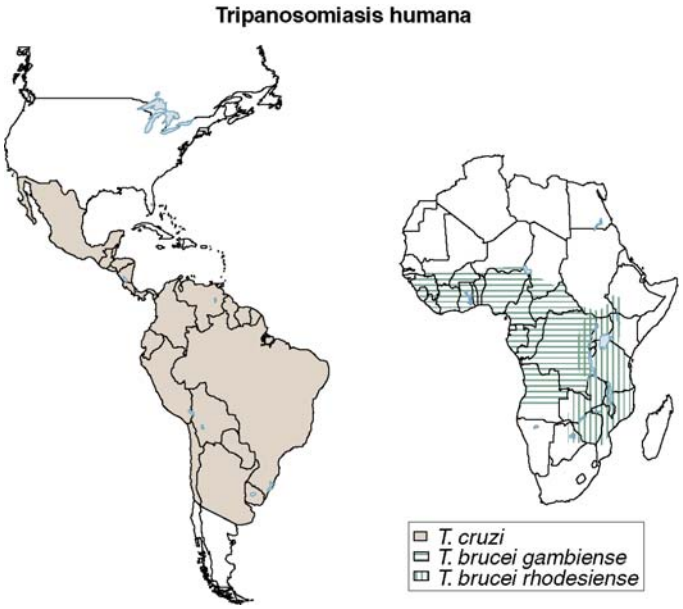


Figura 277-1 **Distribución de la tripanosomiasis humana.**

de amastigotes (fig. 277-4). Durante la parasitemia intensa de la enfermedad aguda se observa linfocitosis y en ocasiones tiene lugar una elevación ligera de las concentraciones de transaminasas. En algunos pacientes, se pueden detectar parásitos en el líquido cefalorraquídeo[17].

El corazón es el órgano afectado con mayor frecuencia en la enfermedad de Chagas crónica. En el estudio macroscópico del corazón de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica que fallecen debido a insuficiencia cardíaca, se observa un marcado aumento bilateral del tamaño ventricular, que a menudo afecta con más intensidad al corazón derecho que al izquierdo. El adelgazamiento de las paredes ventriculares es frecuente, así como los aneurismas apicales y los trombos murales. Se observa una infiltración linfocitaria difusa, acompañada de fibrosis intersticial también difusa y de atrofia de los miocitos cardíacos. No es frecuente observar los parásitos en los cortes histológicos de tejido miocárdico, pero en estudios en los que se ha utilizado la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha demostrado la presencia de los parásitos en las áreas de inflamación focal[18-20].

Las alteraciones anatomopatológicas también son habituales en el sistema de conducción del corazón de los enfermos con enfermedad de

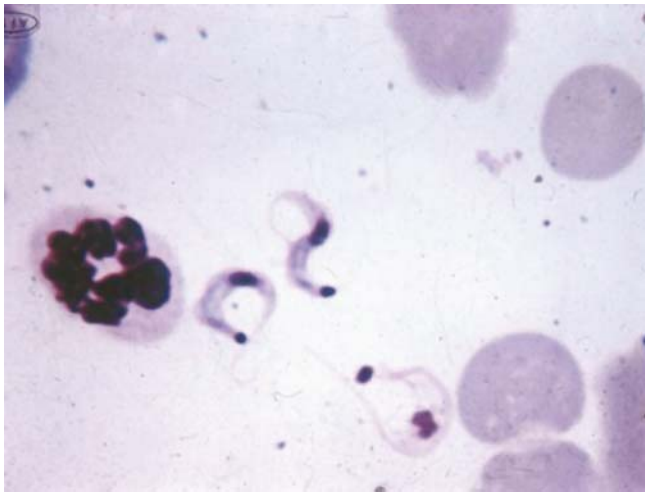


Figura 277-3 **Tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi* en un frotis de sangre de ratón (Giemsa, ×625).** *(Por cortesía del Dr. Herbert B. Tanowitz, Nueva York, NY.)*

Chagas crónica y a menudo se correlacionan con las arritmias existentes antes del fallecimiento[21]. La fibrosis densa y las lesiones inflamatorias crónicas afectan con mayor frecuencia a la rama derecha y a la rama anterior izquierda del haz de His, aunque estas lesiones también se pueden observar en otras zonas del sistema de conducción.

Las características llamativas que se observan en el estudio macroscópico del esófago o el colon de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica en el aparato digestivo (megaenfermedad) son la dilatación intensa y la hipertrofia muscular de los órganos afectados[22,23]. En el estudio microscópico, se detectan lesiones inflamatorias focales con infiltración linfocitaria. También es evidente una disminución marcada del número de neuronas del plexo mientérico, así como fibrosis peri e intraganglionar con proliferación de células de Schwann y linfocitosis. En la mayoría de los pacientes, los efectos clínicos de la desnervación parasimpática se limitan al esófago, el colon o ambos, aunque se han observado lesiones similares en el árbol biliar, los uréteres y otras vísceras huecas.

La patogenia de las lesiones cardíacas y digestivas en la enfermedad de Chagas crónica se ha debatido durante muchos años. En los últimos tiempos, se han acumulado pruebas convincentes que indican que la persistencia de los parásitos en el miocardio estimula un proceso inflamatorio crónico que suele causar arritmias y miocardiopatía[24-26].

Figura 277-2 ***Rhodnius prolixus*, un vector habitual de *Trypanosoma cruzi*.** Huevos, primera y segunda fases de la ninfa y forma adulta.

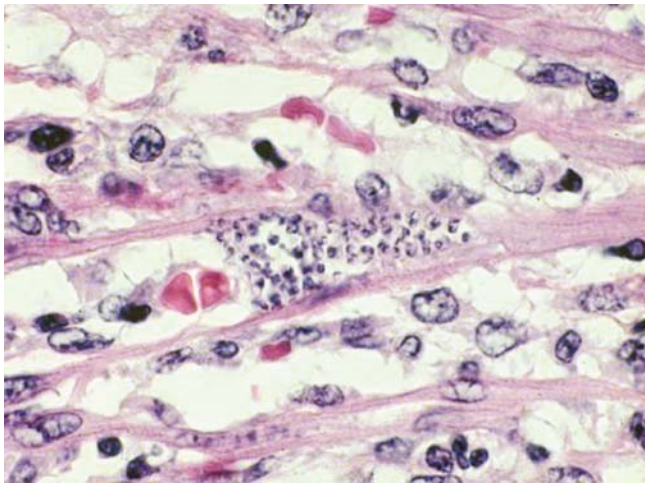


Figura 277-4 ***Trypanosoma cruzi* en el miocardio de un niño que falleció en Texas debido a enfermedad de Chagas aguda.** (Hematoxilina y eosina, ×900).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *T. cruzi* es una zoonosis y el ser humano no es más un huésped desafortunado cuya participación en el ciclo de transmisión no es necesaria para la perpetuación del parásito en la naturaleza. Los vectores triatominos necesarios para la trasmisión natural de *T. cruzi* se localizan en América, desde la mitad sur de Estados Unidos hasta el sur de Argentina[2]. Los insectos infectados se han detectado con distribuciones desiguales en todo este territorio. Las madrigueras, los troncos huecos de los árboles, las palmeras y otros refugios de los animales son zonas en las que tiene lugar la transmisión de *T. cruzi* entre los insectos infectados y los huéspedes mamíferos no humanos. La transmisión de *T. cruzi* desde el vector al ser humano suele producirse únicamente en las áreas en las que las especies de triatominos defecan durante o inmediatamente después de alimentarse de sangre. Sin embargo, esta limitación no se aplica a la infección que tiene lugar en los mamíferos inferiores, debido a que estos animales pueden adquirir la infección también al ingerir insectos infectados[27,28]. Es de destacar que se hayan descrito varios brotes de la enfermedad de Chagas aguda en personas en Brasil, que se atribuyeron a la transmisión oral mediante la ingestión de alimentos o bebidas contaminadas con vectores infectados por *T. cruzi* o sus deyecciones[29-32]. En esos incidentes, se infectaron muchas decenas de personas y algunas fallecieron por la enfermedad de Chagas aguda. La aparición de estos brotes subraya la fácil transmisibilidad del microorganismo por vía oral, así como la necesidad de mantener los vectores fuera de las áreas en las que se preparan y consumen alimentos y bebidas.

T. cruzi se ha aislado en más de 150 especies de mamíferos salvajes y domésticos. La capacidad del parásito para adaptarse a esta gran variedad de huéspedes, junto con las parasitemias prolongadas que tienen lugar en los mamíferos infectados, hacen que el reservorio en animales salvajes y domésticos en las áreas enzoóticas sea enorme. Se han observado mamíferos infectados desde el sur de Estados Unidos[33-35] hasta la parte sur y central de Argentina y Chile[36].

Desde el punto de vista histórico, el ser humano quedó implicado en el ciclo de la transmisión cuando comenzó a roturar la tierra para su uso agrícola en las áreas enzoóticas en las que son abundantes las especies de vectores adaptables a las viviendas del ser humano, como *Rhodnius prolixus* y *Triatoma infestans*. A medida que se alteraba el hábitat natural de los vectores y los huéspedes mamíferos, los insectos comenzaron a alojarse en nichos de las viviendas primitivas de madera, barro y piedras de los colonos. De esta manera, los insectos triatominos infectados se alojaron en las viviendas del ser humano y se estableció el ciclo doméstico de transmisión con participación de los animales domésticos y del ser humano[37]. Por tanto, la tripanosomiasis humana en Latinoamérica es básicamente un problema de salud pública que afecta a las personas que sobreviven en condiciones de pobreza en las áreas rurales. La mayor parte de las nuevas infecciones transmitidas por los vectores afectan a niños menores de 10 años de edad. En un estudio realizado con pacientes seleccionados, la tasa de letalidad por enfermedad de Chagas aguda no tratada fue del 12%[38], aunque es probable que este dato refleje que sólo los pacientes más graves solicitan asistencia médica. Es probable que la tasa de nuevas infecciones sea inferior al 1%.

En la actualidad, la Organización Panamericana de la Salud estima que hay 8 millones de personas infectadas por *T. cruzi* y que fallecen alrededor de 20.000 personas anuales debido a la enfermedad de Chagas[39]. En el año 2000, el coste económico anual total de la morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad de Chagas en todos los países endémicos fue superior a 8.000 millones de dólares[40]. A pesar de este panorama desolador, la situación actual relativa a la transmisión de *T. cruzi* es mucho más optimista. La aplicación de un programa internacional de control de gran envergadura en las naciones del Cono Sur de Sudamérica (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay), iniciado en 1991, ha dado lugar a una reducción significativa de las tasas de transmisión mediante la educación de los grupos de población de riesgo y gracias a los programas de control de los vectores y los bancos de sangre. La reducción gradual de la prevalencia de la enfermedad en los grupos de población más jóvenes, así como la disminución progresiva del porcentaje de donaciones de sangre infectadas por *T. cruzi* son signos evidentes del éxito de este programa[41-43]. Uruguay obtuvo la certificación como libre de vectores de transmisión en 1997, tras lo que Chile la logró en 1999. Brasil se declaró libre de transmisión en 2006 y es probable que Argentina se añada a la lista dentro de pocos años[44]. Se han iniciado programas similares de control en los países andinos y también en Centroamérica. Es posible que en el futuro próximo sea obligatoria la detección de *T. cruzi* en la sangre donada en México, aunque en el momento actual sólo se realiza la evaluación serológica del 13% de las donaciones[45]. Las barreras que dificultan la eliminación de la trasmisión de *T. cruzi* al ser humano en las áreas endémicas son de tipo económico y político, sin que sean necesarios nuevos avances técnicos para lograr su consecución.

El porcentaje de personas con infección crónica por *T. cruzi* que desarrolla enfermedad de Chagas sintomática es de sólo el 10-30%[46]. Existe una amplia distribución por edades de los pacientes al inicio de las dos formas de la enfermedad crónica. La frecuencia relativamente elevada de muerte súbita en adultos jóvenes que se observaba en épocas anteriores en algunas regiones se atribuía a las arritmias cardíacas asociadas a la enfermedad de Chagas; hace muchos años, en un área muy endémica de Brasil, la afectación cardíaca por la enfermedad de Chagas constituyó la causa principal de mortalidad en los adultos jóvenes[47]. Hay variaciones geográficas considerables en la prevalencia de la enfermedad de Chagas crónica asintomática en las personas infectadas. La prevalencia de la cardiopatía en los portadores crónicos del parásito es menor en Venezuela, Colombia, Centroamérica y México que en el resto de la zona endémica. Asimismo, los cuadros de megaesófago y megacolon asociados a la infección por *T. cruzi* son casi desconocidos en la zona norte del área endémica, mientras que alcanzan el 15-20% en la zona sur de la misma. No se ha establecido si los determinantes principales de esta variación geográfica de los patrones de la afectación clínica pueden corresponder a factores del huésped o a diferencias entre las cepas del parásito[48].

A pesar de la presencia de vectores triatominos infectados por *T. cruzi* en muchas partes del sur y el oeste de Estados Unidos, sólo se han notificado seis casos autóctonos de enfermedad de Chagas: tres de ellos en Texas y uno en California, Tennessee y Louisiana[15,49,50]. Además, el cribado de la enfermedad de Chagas en donantes de sangre en Estados Unidos, que comenzó en enero de 2007 y en el que hasta la fecha se han estudiado más de 15 millones de unidades, sólo ha demostrado la existencia de unos cuantos donantes que parecían haber adquirido la infección por *T. cruzi* en dicho país. Es probable que la excepcionalidad de la transmisión de *T. cruzi* al ser humano en Estados Unidos refleje la elevada calidad de la vivienda en este país y las bajas densidades globales del vector. Durante los últimos 30 años, se han notificado a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) alrededor de 15 casos adquiridos en el laboratorio e importados de enfermedad de Chagas aguda, aunque ninguno de los del último grupo tuvo lugar en turistas norteamericanos que volvían de viaje. No obstante, se han publicado tres casos de turistas que volvieron de Europa y de Latinoamérica con infecciones agudas por *T. cruzi*[51,52]. Aunque el número de casos autóctonos e importados de infección aguda por *T. cruzi* no diagnosticada puede ser muy superior al número de casos notificados, el hecho es que la enfermedad de Chagas aguda sigue siendo excepcional en Estados Unidos y que no hay ninguna evidencia de que esta incidencia esté en aumento.

Por el contrario, en las últimas décadas, el número de estadounidenses con infección crónica por *T. cruzi* ha crecido considerablemente. Se estima que en la actualidad residen en este país 17 millones de personas originarias de los países en los que la enfermedad de Chagas es endémica. Alrededor de 11,5 millones de estos emigrantes proceden de México[53], país en el que la prevalencia global de la enfermedad de Chagas varía en torno al 0,5-1%. Además, una proporción considerable de estos inmigrantes procede de Centroamérica, una región en la que la prevalencia de la infección por *T. cruzi* suele ser mayor que en México. En un estudio realizado hace 20 años en Washington D.C. sobre inmigrantes procedentes de El Salvador y Nicaragua, se observó una prevalencia del 5% de infección por *T. cruzi*[54]. En un estudio realizado sobre 300.000 donantes de sangre en Los Ángeles y Miami, la prevalencia de la infección por *T. cruzi* fue de 1 caso por cada 8.800 personas de la población general de donantes y de 1 caso por cada 710 donantes que habían pasado 1 mes o más tiempo en una zona endémica para la

enfermedad de Chagas[55,56]. Más recientemente, se han detectado tasas de infección por *T. cruzi* de 1/3.285 y 1/5.995 casos entre donantes de sangre en Los Ángeles y Tucson[57] y una prevalencia de infección por *T. cruzi* del 0,7% en 500 inmigrantes hispanos que acudieron a ferias de salud en Los Ángeles (comunicación personal, Dr. Sheba Meymandi).

Estos datos y los correspondientes al censo indican que en la actualidad residen en Estados Unidos 100.000 personas infectadas por *T. cruzi*. Antes de que se implantase el cribado de donantes, la presencia de inmigrantes infectados suponía un riesgo de transmisión de *T. cruzi* asociada a la transfusión sanguínea y se habían publicado siete de estos casos en Estados Unidos y Canadá[58]. La tasa confirmada de infección por *T. cruzi* en donantes de sangre desde que se implantó el cribado en enero de 2007 ha sido de 1/29.000[6]. El trasplante de órganos obtenidos de tres inmigrantes con infección crónica ha dado lugar a cinco casos de enfermedad de Chagas aguda, uno de ellos mortal[7,8].

Evolución clínica

Los síndromes clínicos de la infección aguda por *T. cruzi* y de la enfermedad de Chagas crónica son bastante diferentes. La enfermedad aguda se debe al primer encuentro del huésped con el parásito, mientras que la enfermedad crónica conlleva una serie de secuelas a largo plazo.

La enfermedad de Chagas aguda[16] suele ser un proceso infantil, aunque puede ocurrir a cualquier edad. Sólo una pequeña proporción de infecciones agudas debidas a *T. cruzi* se reconoce como tales, debido a la naturaleza leve e inespecífica de los síntomas que presenta la mayoría de los pacientes, y debido también a la falta de acceso a la asistencia médica. Los primeros signos de la enfermedad aparecen al menos 1 semana después de la invasión por los parásitos. Cuando el parásito se ha introducido a través de una solución de continuidad en la piel, puede aparecer un chagoma, consistente en una zona indurada de eritema y tumefacción acompañada de afectación de los ganglios linfáticos locales. El signo de Romaña (fig. 277-5) es el signo clásico de la enfermedad de Chagas aguda y consiste en la presencia de edema indoloro en los tejidos palpebrales y perioculares, en los casos en los que la conjuntiva ocular es la puerta de entrada. Tras estos signos locales iniciales puede aparecer fiebre, malestar, anorexia y edema en la cara y las extremidades inferiores. También puede haber linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia.

No son frecuentes los signos evidentes de afectación del sistema nervioso central, aunque en algunos pacientes se produce una meningoencefalitis que se acompaña de un pronóstico muy malo[59]. También aparece una miocarditis grave en una pequeña proporción de pacientes con enfermedad aguda, y la mayoría de los fallecimientos se deben a insuficiencia cardíaca congestiva[15,16]. Se observan alteraciones electrocardiográficas inespecíficas, pero no aparecen las arritmias potencialmente mortales tan frecuentes en la enfermedad de Chagas crónica. En los pacientes no tratados, los síntomas se resuelven gradualmente a lo largo de varias semanas o meses. Las áreas de reacción local alrededor de los ojos o en otras zonas de entrada del parásito pueden persistir durante varias semanas, al igual que la linfadenopatía y la esplenomegalia. Tras la resolución espontánea de la enfermedad aguda, el paciente entra en lo que se ha denominado la fase indeterminada de la enfermedad de Chagas, caracterizada por una parasitemia asintomática e indetectable con presencia de anticuerpos frente a diversos antígenos de *T. cruzi*.

La enfermedad de Chagas crónica sintomática aparece años o incluso décadas después de la infección inicial. El corazón es el órgano afectado con mayor frecuencia y los síntomas reflejan las arritmias, la insuficiencia cardíaca congestiva y la tromboembolia, características de la enfermedad crónica[60,61] (fig. 277-6). Los síntomas de mareo, síncope y, con menos frecuencia, crisis comiciales se deben a la gran variedad de arritmias. La miocardiopatía que aparece de forma lenta suele afectar sobre todo al ventrículo derecho y es frecuente que los pacientes manifiesten los signos clásicos de la insuficiencia cardíaca derecha. Al igual que ocurre en los pacientes con arritmias, la progresión de los síntomas en relación con la miocardiopatía puede ser gradual y se ha desarrollado una herramienta validada para la valoración de la puntuación del riesgo[62]. La evolución clínica se complica a menudo por los episodios de embolia cerebral y en otras áreas.

En los pacientes con megaesófago, los síntomas son similares a los de la acalasia idiopática y consisten en disfagia, odinofagia, dolor torácico, tos y regurgitación[63,64] (figs. 277-7 y 277-8). Se han observado sialorrea e hipertrofia de las glándulas salivales. Pueden aparecer cuadros de aspiración, en especial durante el sueño, y en los pacientes no tratados son frecuentes los episodios repetidos de neumonitis por aspiración.

Figura 277-5 Signo de Romaña en un niño argentino con enfermedad de Chagas aguda. *(Por cortesía del Dr. Humberto Lugones, Santiago del Estero, Argentina.)*

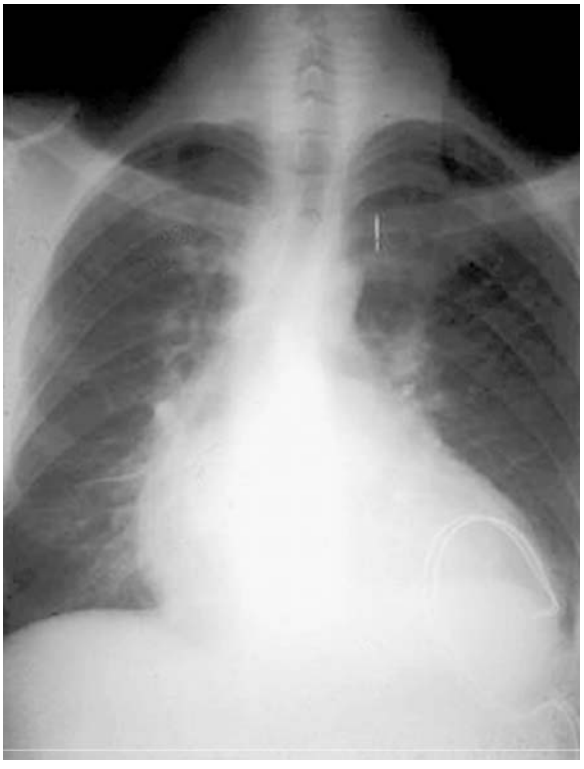


Figura 277-6 Radiografía de tórax de un paciente boliviano con infección crónica por *T. cruzi*, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias cardíacas (descrita en la referencia bibliográfica 49). En la zona correspondiente al ventrículo izquierdo se observan los electrodos del marcapasos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

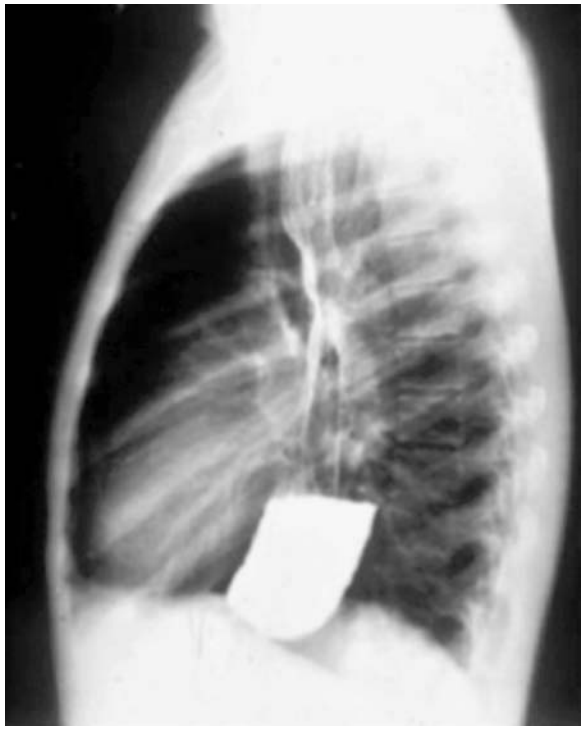


Figura 277-7 Tránsito baritado correspondiente a un paciente brasileño con infección crónica por *T. cruzi* y megaesófago. El aumento marcado del diámetro del esófago y la falta de vaciamiento del mismo son hallazgos característicos en los cuadros de megaesófago asociados a enfermedad de Chagas. *(Por cortesía del Dr. Franklin A. Neva, Bethesda, MD.)*

En los pacientes con megaesófago, la disminución del peso corporal e incluso la caquexia se pueden combinar con infección pulmonar, lo que da lugar al fallecimiento del paciente. Al igual que ocurre en la acalasia idiopática, en los pacientes con afectación esofágica por la enfermedad de Chagas se ha observado un incremento de la incidencia de cáncer esofágico.

Los pacientes con megacolon secundario a enfermedad de Chagas sufren estreñimiento crónico y dolor abdominal. En las fases avanzadas de la enfermedad, pueden transcurrir varias semanas entre cada defecación, y los cuadros ocasionales de obstrucción aguda asociados a vólvulo pueden dar lugar a perforación, sepsis y fallecimiento del paciente.

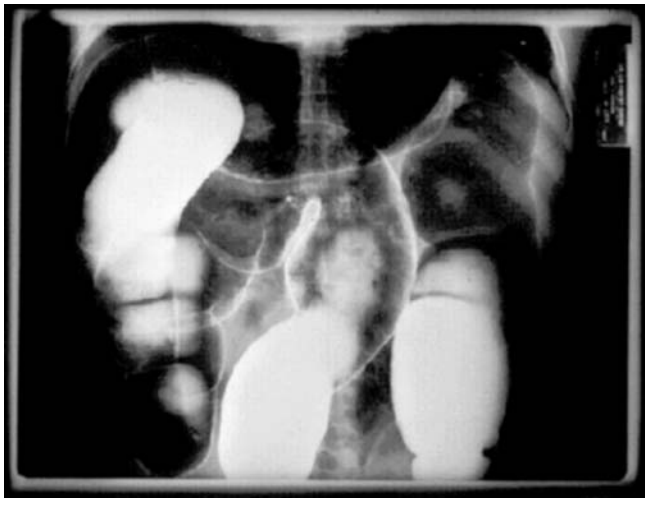


Figura 277-8 Enema con bario y aire en un paciente boliviano con estreñimiento secundario a megacolon asociado a enfermedad de Chagas crónica. Destacan los diámetros muy aumentados de los segmentos ascendente, transverso y sigmoide del colon.

INMUNOSUPRESIÓN Y TRASPLANTE EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR *T. CRUZI*

Cuando los pacientes portadores crónicos de *T. cruzi* desarrollan cuadros de inmunosupresión, se puede producir una reactivación de la infección, que en ocasiones adquiere una intensidad superior a la de la enfermedad de Chagas aguda característica de los pacientes inmunocompetentes[65-68]. La incidencia de reactivación en los pacientes infectados por *T. cruzi* que sufren inmunosupresión se desconoce. Se han descrito varios casos de reactivación de la infección crónica por *T. cruzi* después del trasplante renal; en dos de estos pacientes se detectó afectación del sistema nervioso central. En mi opinión, la infección por *T. cruzi* no debe constituir una contraindicación para el trasplante renal. No obstante, en los pacientes infectados en los que se realiza este tipo de trasplante, es necesaria una vigilancia periódica para descartar los signos y síntomas de la enfermedad de Chagas aguda, con aplicación de pruebas específicas para detectar *T. cruzi* (incluida una evaluación neurológica detallada) cuando durante el postoperatorio se produzca una enfermedad de Chagas aguda.

La inmunosupresión causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también puede dar lugar a una recrudescencia de la infección crónica por *T. cruzi*. Hasta el momento, se han descrito decenas de estos casos, uno de los cuales era un inmigrante de Latinoamérica que vivía en Estados Unidos[69-72]. Es destacable el hecho de que la mayoría de estos pacientes presentaron abscesos cerebrales por *T. cruzi,* lo que no se observa en los pacientes inmunocompetentes infectados por el parásito. Es interesante que se haya observado un incremento de las cargas virales del VIH en el contexto de la enfermedad de Chagas aguda reactivada[73]. Los cálculos fundamentados en la epidemiología de las infecciones por VIH y *T. cruzi* en Latinoamérica indican que la incidencia de abscesos cerebrales causados por el parásito en las personas con esta coinfección es extremadamente baja.

El trasplante cardíaco es una alternativa en los pacientes con afectación cardíaca terminal por enfermedad de Chagas y este procedimiento se ha realizado en más de 100 pacientes infectados por *T. cruzi* en Brasil y Estados Unidos[74]. Cuando el procedimiento se realizó en Brasil por primera vez, la reactivación de la enfermedad de Chagas aguda se produjo con frecuencia por la inmunosupresión durante el postoperatorio, aunque este problema se ha reducido durante los últimos años debido al uso de dosis menores de ciclosporina. Un problema adicional es el hecho de que los métodos parasitológicos utilizados generalmente para detectar las infecciones por *T. cruzi* no tenían sensibilidad suficiente para diagnosticar las reactivaciones[75]. Además, en los pacientes brasileños se detectó una incidencia de tumores malignos superior a la esperada[76,77]. También es destacable el hecho de que los pacientes en los que se realizó trasplante cardíaco por cardiopatía secundaria a enfermedad de Chagas desarrollaron en ocasiones lesiones cutáneas que contenían grandes cantidades de parásitos[78], igual que se ha observado en pacientes con enfermedad de Chagas que recibieron un trasplante renal[66,79] y en personas con coinfección por VIH/SIDA[80]. A pesar de estos problemas, la supervivencia a largo plazo en los pacientes con enfermedad de Chagas que reciben un trasplante cardíaco es superior a la de las personas trasplantadas por otras razones, debido probablemente a que la afectación de la infección crónica por *T. cruzi* suele limitarse al corazón[81].

DIAGNÓSTICO

La primera consideración en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas aguda es el antecedente compatible con una exposición a *T. cruzi,* como la residencia en una zona en la que existe transmisión por vectores, la realización reciente de una transfusión en una zona endémica sin un programa de cribado eficaz de la sangre transfundida, un recién nacido hijo de una mujer infectada por *T. cruzi,* o un accidente de laboratorio con implicación del parásito. Además, se debe tener en cuenta que, como ya se ha señalado, las infecciones autóctonas por *T. cruzi* en Estados Unidos son excepcionales y que no se han observado casos importados en los turistas que vuelven a este país.

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas aguda se realiza mediante la detección de los parásitos; no es útil en este sentido la determinación de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) frente a *T. cruzi*. Los parásitos circulantes muestran motilidad y a menudo se pueden observar en las preparaciones en fresco de sangre anticoagulada o del estrato leucocitario estudiado bajo un cubreobjetos o en tubos de microhematocrito. En muchos casos, los parásitos también se pueden observar en los frotis de sangre periférica teñidos con Giemsa. En los pacientes inmunocompetentes con infección aguda, la prueba diagnóstica clave para detectar *T. cruzi* es el estudio de frotis de sangre periférica. Sin embargo, en los pacientes inmunodeprimidos en los que se sospecha una enfermedad de Chagas aguda, hay que estudiar otras muestras al microscopio, como los ganglios linfáticos y los aspirados de médula ósea, el líquido pericárdico y el líquido cefalorraquídeo. Si estos métodos no permiten detectar la presencia de *T. cruzi* en un paciente cuyos antecedentes clínicos y epidemiológicos sugieren dicha presencia, como ocurre a menudo, es necesario intentar cultivar el microorganismo. Esto puede realizarse mediante el cultivo de muestras de sangre o de otro tipo en medios líquidos[82], o bien mediante xenodiagnóstico, un método que conlleva el uso de insectos vectores criados en el laboratorio. Un problema destacado con el uso de ambos métodos para el diagnóstico de la enfermedad aguda es el hecho de que sus resultados tardan al menos varias semanas y, por tanto, ya no son útiles para tomar decisiones respecto al tratamiento farmacológico. Además, aunque se considera que el cultivo y el xenodiagnóstico tienen una sensibilidad mayor que el estudio microscópico de la sangre y de otras muestras, su sensibilidad puede no ser superior al 50%. A la vista de estas consideraciones, es obvio que se necesitan métodos mejores para el diagnóstico de las infecciones agudas por *T. cruzi;* las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) pueden cubrir esta necesidad (v. a continuación). El diagnóstico de la enfermedad de Chagas congénita debe ser parasitológico (estudio de sangre de cordón bajo el microscopio o con PCR) cuando se establece inmediatamente después del parto, debido a la presencia de anticuerpos maternos anti–*T. cruzi*. El estudio serológico de la IgG específica debe realizarse entre 6 y 9 meses después si el estudio parasitológico inicial es negativo[10].

La infección crónica por *T. cruzi* suele diagnosticarse mediante la detección de anticuerpos IgG que se unen específicamente a antígenos del parásito; en este contexto, el aislamiento del parásito no tiene una relevancia primordial. En la actualidad, se comercializan más de 30 análisis para el diagnóstico serológico de la infección por *T. cruzi*. La mayoría de estas técnicas se basa en la inmunoabsorción ligada a enzimas, en la hemaglutinación indirecta y en la inmunofluorescencia indirecta, y se utilizan con frecuencia en Latinoamérica para el estudio clínico y el cribado del parásito en la sangre donada[83,84]. Muchas de las pruebas convencionales presentan niveles de sensibilidad y especificidad inferiores a los ideales y son frecuentes los resultados falsos positivos en las muestras procedentes de pacientes que sufren enfermedades como leishmaniasis, paludismo, sífilis y otros procesos parasitarios y no parasitarios. Debido a estos problemas, la Organización Panamericana de la Salud ha recomendado que las muestras se analicen con dos técnicas basadas en formatos distintos, antes de tomar decisiones diagnósticas. Existen varios análisis basados en mezclas de antígenos recombinantes, o están en fase de desarrollo, y han demostrado ser prometedores para mejorar la exactitud diagnóstica[85-88]. Dos métodos han recibido la aprobación de la FDA para el estudio clínico en Estados Unidos (Chagas' Kit, Hemagen Diagnostics, Inc., Columbia, Maryland; Chagatest Recombinante, Laboratorios Wiener, Rosario, Argentina); sólo el método de Ortho *T. cruzi* Test System (Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, New Jersey), un ELISA basado en un lisado del parásito, ha sido aprobado por la FDA para el estudio de donantes[83]. El análisis Ortho se está utilizando actualmente para analizar casi todos los suministros de sangre donada en Estados Unidos. Además, se está usando un método de precipitación radioinmunitaria aprobado por la CLIA (Chagas' RIPA)[84,89] como prueba de confirmación para las unidades de sangre donadas que dan positivo con el método Ortho y también puede utilizarse en mi laboratorio para el estudio de muestras clínicas y de investigación.

La posibilidad de utilizar análisis de PCR para la detección de la infección por *T. cruzi* se ha estudiado con detalle. El número de parásitos en la sangre de los pacientes con infecciones crónicas por *T. cruzi* es muy bajo, pero las técnicas de PCR pueden detectar su presencia debido a que los microorganismos tienen secuencias de ADN nuclear y en el cinetoplasto (ADNk) muy repetitivas que pueden amplificarse mediante PCR. Hace dos décadas, Moser y cols.[90] describieron una técnica de PCR en la que se amplificaba una secuencia repetitiva de ADN nuclear de 188 pares de bases (cebadores TCZ1-TCZ2). Cada parásito contiene alrededor de 100.000 copias de esta secuencia y en experimentos artificiales basta con un 0,5% del genoma de un único parásito para conseguir un resultado positivo. En los estudios efectuados en ratones con infecciones por *T. cruzi* agudas y crónicas se ha demostrado claramente que esta técnica de PCR es mucho más sensible que el estudio microscópico de la sangre[91]. En una segunda técnica de PCR, descrita en la misma época por Sturm y cols.[92], se realiza la amplificación de un segmento del ADN minicircular del cinetoplasto de *T. cruzi* que contiene 330 pares de bases (cebadores S35-S36). Se considera que cada parásito contiene alrededor de 120.000 copias de esta secuencia y en experimentos de carácter mixto los autores pudieron detectar el 0,1% del genoma de un único parásito. En los dos únicos estudios de comparación entre ambas técnicas efectuados hasta el momento, parece que la técnica con cebadores TCZ1-TCZ2 puede ser mejor en términos de sensibilidad[91,93].

Desde la publicación de estos dos estudios originales en 1989[90,92], en la bibliografía médica han aparecido más de 100 artículos en los que se aborda la detección de *T. cruzi* mediante técnicas de PCR. Un aspecto destacado es que en un grupo de nueve estudios clave realizados en seres humanos en la década de 1990, la sensibilidad de las técnicas de PCR osciló entre el 44,7% y el 100%, y la mayor parte de los resultados superó ligeramente el 90%[82,94,95]. En estudios más recientes, se indica que la sensibilidad variable de la PCR para detectar *T. cruzi* sigue siendo un problema principal[96,97]. Es evidente que este nivel de sensibilidad no basta para recomendar el uso de estas técnicas a la hora de confirmar la evaluación de la sangre donada con resultados positivos en los análisis de cribado. No obstante, las técnicas de PCR son útiles para la detección de *T. cruzi* en personas con resultados serológicos límite, en pacientes infectados que han recibido tratamiento específico y en pacientes en quienes se sospecha una enfermedad de Chagas aguda o congénita y en los que no es posible detectar microscópicamente el parásito. En todos estos pacientes sólo es posible tener en cuenta los resultados positivos como una indicación cierta de su infección. En fechas recientes, se ha formado un consorcio de investigadores latinoamericanos para estandarizar el protocolo de PCR para el diagnóstico de *T. cruzi,* con el objetivo de aumentar la exactitud y la comparabilidad de los resultados. No obstante, el aspecto negativo de este esfuerzo es que se pueden reprimir las innovaciones e impedir el progreso de la técnica. En la actualidad no se comercializa ninguna técnica de PCR para la detección de *T. cruzi*.

TRATAMIENTO

El tratamiento actual de las personas infectadas por *T. cruzi* es poco satisfactorio. Hay dos fármacos que se utilizan hoy en día en el tratamiento de estos pacientes[98,99]. El primero de ellos, el nifurtimox (Lampit, Bayer 2502, Leverkusen, Alemania)[100] es un derivado del nitrofurano que se lleva utilizando durante más de dos décadas y con el que se ha acumulado una amplia experiencia clínica. En la enfermedad de Chagas aguda y congénita, el nifurtimox reduce de forma marcada la duración y gravedad de la enfermedad y disminuye la mortalidad. No obstante, sólo permite la curación parasitológica en alrededor del 70% de los pacientes tratados, puede causar efectos adversos graves y se debe tomar durante largos períodos de tiempo. El tratamiento con nifurtimox se debe iniciar lo antes posible en los casos de enfermedad de Chagas aguda o congénita. Además, cuando se producen accidentes de laboratorio en los que hay una probabilidad razonable de que se haya producido infección por *T. cruzi,* el tratamiento se debe iniciar sin esperar a los resultados clínicos o parasitológicos indicativos de la infección.

Una gran proporción de pacientes tratados con nifurtimox sufren efectos adversos. Los de tipo gastrointestinal consisten en dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia y pérdida de peso. Los posibles síntomas neurológicos son inquietud, insomnio, fasciculaciones,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

parestesias y crisis comiciales. Estos síntomas suelen desaparecer tras la disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento.

El nifurtimox se comercializa en comprimidos de 30 y 120 mg. La dosis oral recomendada en los adultos es de 8-10 mg/kg de peso corporal y día. En los adolescentes, la dosis es de 12,5-15 mg/kg/día, mientras que en los niños de 1 a 10 años de edad es de 15-20 mg/kg/día. El fármaco se debe administrar en cuatro dosis divididas cada día y el tratamiento se debe continuar durante 90-120 días. En Estados Unidos, el nifurtimox se puede obtener a través del CDC Drug Service (404-639-3670).

El benznidazol (Rochagan, Roche 7-1051, Sao Paulo, Brasil)[101] es un derivado nitroimidazólico que representa el segundo agente utilizado en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Chagas. La eficacia de este fármaco es similar a la del nifurtimox, a excepción de que no se han observado diferencias geográficas en cuanto a la misma. Los efectos adversos consisten en neuropatía periférica, exantema y granulocitopenia. La dosis oral recomendada de benznidazol es de 5 mg/kg/día durante 60 días. El benznidazol se utiliza ampliamente en Latinoamérica, donde la mayoría de los especialistas considera que es el fármaco de elección. También se puede obtener a través del CDC Drug Service. No se han publicado datos relativos al uso de benznidazol y el nifurtimox en mujeres embarazadas.

En cuanto a los grupos de personas infectadas por *T. cruzi* que deberían recibir un tratamiento específico, existe un amplio consenso según el cual deben recibir tratamiento los lactantes con enfermedad de Chagas congénita, todas las personas con infección aguda por *T. cruzi* y los niños con infección crónica de 17 años o menores. Este planteamiento se basa en los resultados de estudios clínicos que indican claramente que el tratamiento de todos estos pacientes es útil en cuanto a la probabilidad de curación parasitológica[102-104].

Se ha debatido durante muchos años la cuestión de si las personas en fase indeterminada o sintomática crónica de la infección por *T. cruzi* deben recibir tratamiento con benznidazol o nifurtimox. Este es un tema espinoso, ya que ambos fármacos deben administrarse durante 2-4 meses, provocan con frecuencia efectos secundarios molestos y obtienen tasas de curación parasitológicas bajas en personas con infección de larga evolución por *T. cruzi*[99,105]. Además, no hay pruebas convincentes obtenidas en estudios clínicos debidamente controlados de que el tratamiento con cualquiera de esos fármacos sea beneficioso en estos pacientes. El tema se complica aún más por la falta de sensibilidad de los análisis parasitológicos, que necesariamente deben usarse en los estudios para analizar el fracaso terapéutico, porque los títulos de anticuerpos pueden mantenerse positivos durante años, incluso cuando se ha producido la curación parasitológica. Los ministros de salud de Argentina y Brasil no recomiendan tratar a las personas en las fases indeterminada o crónica sintomática de la infección por *T. cruzi*[106]. Los CDC reunieron a un grupo de expertos en 2007, que propusieron la posibilidad de ofrecer el tratamiento a personas con infecciones en una fase supuestamente indeterminada de larga evolución[104]. En la actualidad, está en marcha un ensayo clínico fundamental (el ensayo clínico multicéntrico BENEFIT) diseñado para estudiar la eficacia del benznidazol[107].

La utilidad del fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol y alopurinol se ha estudiado ampliamente en animales de laboratorio y, en menor medida, en pacientes con enfermedad de Chagas. Ninguno de estos fármacos ha demostrado poseer un nivel de actividad frente a *T. cruzi* que justifique su uso en el ser humano. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Chagas aguda no requieren ningún otro tratamiento aparte de benznidazol o nifurtimox, debido a que los síntomas suelen ser autolimitados incluso en ausencia de tratamiento farmacológico. El tratamiento de los pacientes ocasionales que muestran cuadros de fase aguda muy graves con miocarditis o meningoencefalitis es sobre todo de soporte, al igual que el tratamiento de los pacientes con cardiopatía por enfermedad de Chagas crónica. En los pacientes con infección crónica es necesario un electrocardiograma cada 6 meses, debido a que se ha demostrado que los marcapasos son útiles en el tratamiento de las arritmias que acompañan a la enfermedad de Chagas crónica. La insuficiencia cardíaca congestiva asociada a la miocardiopatía de la enfermedad de Chagas suele tratarse mediante las mismas medidas que se aplican en los pacientes con miocardiopatías por otras causas[61,108,109].

El megaesófago asociado a la enfermedad de Chagas se debe tratar en general como una acalasia idiopática[64,110]. El método inicial para aliviar los síntomas es la dilatación del esfínter esofágico inferior mediante sonda con balón. Los pacientes que no responden a los intentos repetidos de dilatación con este método deben tratarse con cirugía. El procedimiento más habitual es una esofagocardiomiectomía amplia de la unión gastroesofágica anterior, combinada con una valvuloplastia para reducir el reflujo. Los pacientes con megaesófago extremo son tratados a menudo mediante resección esofágica con reconstrucción utilizando una esofagogastroplastia. En los países industrializados se está realizando cada vez más la miotomía laparoscópica en el tratamiento de la acalasia idiopática. Este procedimiento relativamente simple puede ser la técnica de elección tanto en la acalasia idiopática como en el megaesófago de la enfermedad de Chagas. También se está evaluando la posible utilidad de la inyección de toxina botulínica[111].

Los pacientes que están en las fases iniciales de la disfunción colónica asociada a la enfermedad de Chagas crónica pueden ser tratados mediante una dieta con contenido elevado en fibra, con administración ocasional de laxantes y enemas. Pueden aparecer cuadros de retención fecal con necesidad de eliminación mediante desimpactación manual, así como cuadros de megacolon tóxico que requieran tratamiento quirúrgico. Otra complicación del megacolon de la enfermedad de Chagas en la que es necesario un tratamiento inmediato es el vólvulo. Este problema suele producirse cuando el colon sigmoide alargado y dilatado se torsiona y se pliega sobre sí mismo dando lugar a un conjunto de síntomas debidos a la obstrucción. En los pacientes que no presentan signos radiológicos, clínicos ni endoscópicos de isquemia de la zona afectada, se puede llevar a cabo inicialmente un vaciamiento endoscópico. Los casos complicados se deben tratar con descompresión quirúrgica. No obstante, en muchos casos es necesario finalmente el tratamiento quirúrgico del megacolon debido a la elevada probabilidad de recidiva del vólvulo. Se han utilizado diversos procedimientos quirúrgicos en el tratamiento del megacolon avanzado por enfermedad que Chagas y todos ellos incluyen la resección del colon sigmoide y de parte del recto[112]. La resección del recto se lleva a cabo para evitar la recidiva del megacolon en el segmento colónico anastomosado al recto.

PREVENCIÓN

Teniendo en cuenta las posibles consecuencias graves de la infección crónica por *T. cruzi,* yo creo que se deberían realizar pruebas serológicas de cribado en todos los inmigrantes procedentes de regiones endémicas. La identificación de las personas infectadas es esencial, debido a que la implantación de marcapasos ha demostrado ser útil en algunos pacientes que presentan arritmias cardíacas. Otra justificación de las pruebas de cribado es la posibilidad de transmisión congénita de la enfermedad.

Tal como ya se ha señalado, hasta el momento se han notificado en Estados Unidos y Canadá siete casos de transmisión de *T. cruzi* asociada a transfusiones. La evolución de la enfermedad de Chagas aguda en estos pacientes tuvo un carácter especialmente fulminante, debido al tratamiento inmunosupresor que estaban recibiendo, de manera que esta forma de evolución contribuyó al establecimiento del diagnóstico definitivo. La cuestión relativa a la mejor forma de evitar la transmisión del parásito mediante las transfusiones se ha debatido en Estados Unidos durante más de una década, si bien antes de diciembre de 2006 se consideraba en el contexto de la ausencia de una prueba de cribado aprobada por la FDA. El sentido común sugería que si las pruebas serológicas de cribado estaban justificadas en los países endémicos de los que proceden los 17 millones de inmigrantes de riesgo que habían llegado a Estados Unidos, entonces también lo debía estar el cribado serológico de la sangre donada por estas personas en Estados Unidos. Al final, las autoridades gubernamentales y los responsables de la comercialización de la sangre asumieron esta opinión y poco después de que la FDA aprobase el método Ortho *T. cruzi* ELISA Test System, se implantó el cribado generalizado. En la actualidad, se analiza más del 90% de toda la sangre donada en Estados Unidos para detectar la presencia de enfermedad de Chagas. Se está planteando el uso de esquemas de análisis selectivos en los donantes con un riesgo relativamente mayor de albergar *T. cruzi,* con el objetivo de disminuir el número de unidades estudiadas y reducir los costes[113].

El personal de laboratorio debe utilizar guantes y protectores oculares cuando trabaje con *T. cruzi*, y también se deben utilizar los medios de protección adecuados cuando tenga contacto con insectos infectados[114,115]. Las personas que viajen a zonas endémicas deben evitar dormir en viviendas que no reúnan condiciones adecuadas y deberían utilizar repelentes de insectos y mosquiteras para reducir la exposición a los vectores[116,117]. No hay ninguna vacuna disponible para la prevención de la transmisión de *T. cruzi*. En Estados Unidos no está justificada la aplicación de precauciones especiales cuando se realizan acampadas, cacerías y otras actividades al aire libre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levine ND, Corliss JO, Cox FEG, et al. A newly revised classification of the protozoa. *J Protozool*. 1980;27:37-58.
2. Lent H, Wygodzinsky P. Revision of the Triatominae (Hemiptera, Reduviidae), and their significance as vectors of Chagas' disease. *Bull Am Museum Natural History*. 1979;163: 123-520.
3. Tartarotti E, Azeredo-Oliveira MT, Ceron CR. Phylogenetic approach to the study of Triatomines (Triatominae, Heteroptera). *Braz J Biol*. 2006;66(2B):703-708.
4. Schmunis GA, Cruz JR. Safety of the blood supply in Latin America. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(1):12-29.
5. Kirchhoff LV, Paredes P, Lomeli-Guerrero A, et al. Transfusion-associated Chagas' disease (American trypanosomiasis) in Mexico: Implications for transfusion medicine in the United States. *Transfusion*. 2006;46(2):298-304.
6. Bern C, Montgomery SP, Katz L, et al. Chagas' disease and the US blood supply. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21(5): 476-482.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Chagas' disease after organ transplantation—United States 2001. *MMWR*. 2002;51(10):210-212.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Chagas' disease after organ transplantation—Los Angeles, California 2006. *MMWR*. 2006;55(29):798-800.
9. Souza FF, Castro-E-Silva O, Marin Neto JA, et al. Acute chagasic myocardiopathy after orthotopic liver transplantation with donor and recipient serologically negative for *Trypanosoma cruzi*: a case report. *Transplant Proc*. 2008;40(3):875-878.
10. Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis*. 1995;21(3):551-555.
11. Gurtler RE, Segura EL, Cohen JE. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina. *Emerging Infect Dis*. 2003;9(1):29-32.
12. Brutus L, Schneider D, Postigo J, et al. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects in an area without vectorial transmission, Bermejo. *Bolivia. Acta Trop*. 2008;106(3):195-199.
13. Herwaldt BL, Protozoa helminths. In: Fleming DO, Hunt DL, editors. *Biological Safety: Principles and Practice*. 4th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2006:115-161.
14. Rassi A, Rassi Junior A, Rassi GG. Acute Chagas' disease. [Portuguese]. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Netto M, editors. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000:231-245.
15. Ochs DE, Hnilica V, Moser DR, et al. Postmortem diagnosis of autochthonous acute chagasic myocarditis by polymerase chain reaction amplification of a species-specific DNA sequence of *Trypanosoma cruzi*. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;34:526-529.
16. Parada H, Carrasco HA, Anez N, et al. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol*. 1997;60 (1):49-54.
17. Hoff R, Teixeira RS, Carvalho JS, et al. *Trypanosoma cruzi* in the cerebrospinal fluid during the acute stage of Chagas' disease. *N Engl J Med*. 1978;298:604-606.
18. Jones EM, Colley DG, Tostes S, et al. Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human Chagasic cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg*. 1993;48:348-357.
19. Zhang L, Tarleton RL. Parasite persistence correlates with disease severity and localization in chronic Chagas' disease. *J Infect Dis*. 1999;180(2):480-486.
20. Benvenuti LA, Roggerio A, Freitas HF, et al. Chronic American trypanosomiasis: parasite persistence in endomyocardial biopsies is associated with high-grade myocarditis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2008;102(6):481-487.
21. Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB, et al. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. *Am Heart J*. 1978;95:316-324.
22. Kirchhoff LV. American trypanosomiasis (Chagas' disease). *Gastroenterol Clinics N America*. 1996;25(3):517-533.
23. Rezende JM, Moreira H. Forma digestiva da doença de Chagas [Portuguese]. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Netto M, editors. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000:297-343.
24. Kierszenbaum F. Where do we stand on the autoimmunity hypothesis of Chagas' disease? *Trends Parasitol*. 2005;21 (11):513-516.
25. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, et al. Pathogenesis of chronic Chagas' heart disease. *Circulation*. 2007;115: 1109-1123.
26. Bonney KM, Engman DM. Chagas' heart disease pathogenesis: one mechanism or many? *Curr Mol Med*. 2008;8(6):510-518.
27. Ryckman RE, Olsen LE. Epizootiology of *Trypanosoma cruzi* in Southwestern North America Part VI. Insectivorous hosts of Triatominae—the perizootiological relationship to Trypanosoma cruzi. *J Med Entomol*. 1965;2:99-106.
28. Williams JT, Dick EJ Jr, Vandeberg JL, et al. Natural Chagas' disease in four baboons. *J Med Primatol*. 2008;38:107-113.
29. Di Primio R. An outbreak of illness in Teutonia. *Trop Dis Bull*. 1968;65(4):400-401.
30. Shikanai-Yasuda MA, Marcondes CB, Guedes LA, et al. Possible oral transmission of acute Chagas' disease in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1991;33(5):351-357.
31. Dias JP, Bastos C, Araujo E, et al. Acute Chagas' disease outbreak associated with oral transmission. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(3):296-300.
32. Steindel M, Kramer PL, Scholl D, et al. Characterization of *Trypanosoma cruzi* isolated from humans, vectors, and animal reservoirs following an outbreak of acute human Chagas' disease in Santa Catarina State Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;60(1):25-32.
33. Bradley KK, Bergman DK, Woods JP, et al. Prevalence of American trypanosomiasis (Chagas' disease) among dogs in Oklahoma. *J Am Vet Med Assoc*. 2000;217(12):1853-1857.
34. Yabsley MJ, Brown EL, Roellig DM. Evaluation of the Chagas' Stat-Pak(TM) assay for detection of *Trypanosoma cruzi* antibodies in wildlife reservoirs. *J Parasitol*. 2008:1.
35. Kjos SA, Snowden KF, Craig TM, et al. Distribution and characterization of canine Chagas' disease in Texas. *Vet Parasitol*. 2008;152(3–4):249-256.
36. Roque AL, Xavier SC, da Rocha MG, et al. *Trypanosoma cruzi* transmission cycle among wild and domestic mammals in three areas of orally transmitted Chagas' disease outbreaks. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79(5):742-749.
37. Cohen JE, Gurtler RE. Modeling household transmission of American trypanosomiasis. *Science*. 2001;293(5530): 694-698.
38. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, et al. Chagas' disease: A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation*. 1956;14:1035-1060.
39. Salvatella R. *Current status of Chagas' disease*. Washington, DC: Pan American Health Association; 2006.
40. Schmunis GA. American trypanosomiasis and its impact on public health in the Americas [Portuguese]. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Netto M, editors. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000:1-20.
41. Dias JC. Southern Cone Initiative for the elimination of domestic populations of *Triatoma infestans* and the interruption of transfusional Chagas' disease Historical aspects, present situation, and perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102(suppl 1):11-18.
42. Sabino EC, Goncalez TT, Salles NA, et al. Trends in the prevalence of Chagas' disease among first-time blood donors in Sao Paulo Brazil. *Transfusion*. 2003;43(7):853-856.
43. Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas' disease control. *Trends Parasitol*. 2006;22:583-588.
44. Segura EL, Cura EN, Estani SA, et al. Long-term effects of a nationwide control program on the seropositivity for *Trypanosoma cruzi* infection in young men from Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;62(3):353-362.
45. Anonymous. *La Salud en las Américas. Publicación Científica y Técnica No. 587 ed*. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2002.
46. Mota EA, Guimaraes AC, Santana OO, et al. A nine-year prospective study of Chagas' disease in a defined rural population in Northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 1990;42: 429-440.
[47] Amorim DS. Chagas' disease. *Progress in Cardiology*. 1979:235-279.
48. de Diego JA, Palau MT, Gamallo C, et al. *Are genotypes of Trypanosoma cruzi involved in the challenge of chagasic cardiomyopathy? Parasitol Res*. 1998;84(2):147-152.
49. Herwaldt BL, Grijalva MJ, Newsome AL, et al. Use of polymerase chain reaction to diagnose the fifth reported US case of autochthonous transmission of *Trypanosoma cruzi*, in Tennessee. *1998. J Infect Dis*. 2000;181(1):395-399.
50. Dorn PL, Perniciaro L, Yabsley MJ, et al. Autochthonous transmission of *Trypanosoma cruzi*. *Louisiana. Emerg Infect Dis*. 2007;13(4):605-607.
51. Crovato F, Rebora A. *Chagas' disease: a potential problem for Europe? Dermatol*. 1997;195:184-185.
52. Lescure FX, Canestri A, Melliez H, et al. Chagas' disease France Emerg. *Infect Dis*. 2008;14(4):644-646.
53. Census US, Bureau. *Foreign-Born Population by Place of Birth and Citizenship Status: 2006. Statistical Abstract of the United States: 2008*. Washington, DC: U.S. Department of Commerce; 2008.
54. Kirchhoff LV, Gam AA, Gilliam FC. American trypanosomiasis (Chagas' disease) in Central American immigrants. *Am J Med*. 1987;82:915-920.
55. Leiby DA, Read EJ, Lenes BA, et al. Seroepidemiology of *Trypanosoma cruzi*, etiologic agent of Chagas' disease, in U S. blood donors. *J Infect Dis*. 1997;176:1047-1052.
56. Leiby DA, Herron RM Jr, Read EJ, et al. T*rypanosoma cruzi* in Los Angeles and Miami blood donors: impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission. *Transfusion*. 2002;42(5):549-555.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Blood donor screening for Chagas disease—United States 2006-2007. *MMWR*. 2007;56(07):141-143.
58. Young C, Losikoff P, Chawla A, et al. Transfusion-acquired *Trypanosoma cruzi* infection. *Transfusion*. 2007;47:540-544.
59. Kirchhoff LV. Trypanosomiasis of the central nervous system. In: Scheld WM, Marra CM, Whitely RJ, editors. *Infections of the Central Nervous System*. 3rd ed. 2004:777-789.
60. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, et al. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas' disease. *Stroke*. 2005;36(5):965-970.
61. Pazin-Filho A, Romano MM, Gomes FR, et al. Left ventricular global performance and diastolic function in indeterminate and cardiac forms of Chagas' disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(12):1338-1343.
62. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.
63. de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, et al. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93 (6):884-889.
64. Herbella FA, Oliveira DR, Del Grande JC. Are idiopathic and Chagasic achalasia two different diseases? *Dig Dis Sci*. 2004;49 (3):353-360.
65. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis*. 1999;29(3):561-567.
66. Gallerano V, Consigli J, Pereyra S, et al. Chagas' disease reactivation with skin symptoms in a patient with kidney transplant. *Int J Dermatol*. 2007;46(6):607-610.
67. Campos SV, Strabelli TM, Amato NV, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(6):597-602.
68. Marchiori PE, Alexandre PL, Britto N, et al. Late reactivation of Chagas' disease presenting in a recipient as an expansive mass lesion in the brain after heart transplantation of chagasic myocardiopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2007:1091-1096.
69. Gluckstein D, Ciferri F, Ruskin J. Chagas' disease: another cause of cerebral mass in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1992;92:429-432.
70. Lambert N, Mehta B, Walters R, et al. Chagasic encephalitis as the initial manifestation of AIDS. *Ann Intern Med*. 2006 Jun 20;144(12):941-943.
71. Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, et al. Manifestations of Chagas' disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol*. 2007;101:31-50.
72. Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, et al. Reactivation of Chagas' disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina 1992-2007. *Int J Infect Dis*. 2008;12(6):587-592.
73. Sartori AM, Caiaffa-Filho HH, Bezerra RC, et al. Exacerbation of HIV viral load simultaneous with asymptomatic reactivation of chronic Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;67 (5):521-523.
74. Bocchi EA, Fiorelli A. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(6):637-645.
75. Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1633-1640.
76. Bocchi EA, Higuchi ML, Vieira ML, et al. Higher incidence of malignant neoplasms after heart transplantation for treatment of chronic Chagas' heart disease. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17(4):399-405.
77. Palma JH, Guilhen JC, Gaia DF, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease presenting as a mass in the left ventricle in a heart transplant recipient at long-term follow-up. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(2):206-208.
78. Libow LF, Beltrani VP, Silvers DN, et al. Post-cardiac transplant reactivation of Chagas' disease diagnosed by skin biopsy. *Cutis*. 1991;48:37-40.
79. La Forgia MP, Pellerano G, las Mercedes PM, et al. Cutaneous manifestation of reactivation of Chagas' disease in a renal transplant patient: long-term follow-up. *Arch Dermatol*. 2003;139(1):104-105.
80. Sartori AM, Sotto MN, Braz LM, et al. Reactivation of Chagas' disease manifested by skin lesions in a patient with AIDS. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93(6):631-632.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

81. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi* First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thor Surg*. 2001;71(6):1833-1838.
82. Castro AM, Luquetti AO, Rassi A, et al. Blood culture and polymerase chain reaction for the diagnosis of the chronic phase of human infection with *Trypanosoma cruzi*. *Parasitol Res*. 2002;88(10):894-900.
83. Gorlin J, Rossmann S, Robertson G, et al. Evaluation of a new *Trypanosoma cruzi* antibody assay for blood donor screening. *Transfusion*. 2008;48(3):531-540.
84. Otani MM, Vinelli E, Kirchhoff LV, et al. WHO comparative evaluation of serologic assays for Chagas' disease. *Transfusion*. 2009;49:1076-1082.
85. Oelemann W, Vanderborght BO, Verissimo Da Costa GC, et al. A recombinant peptide antigen line immunoassay optimized for the confirmation of Chagas' disease. *Transfusion*. 1999;39 (7):711-717.
86. Chang CD, Cheng KY, Jiang L, et al. Evaluation of a prototype *Trypanosoma cruzi* antibody assay with recombinant antigens on a fully automated chemiluminescence analyzer for blood donor screening. *Transfusion*. 2006;46(10):1737-1744.
87. Cheng KY, Chang CD, Salbilla VA, et al. Immunoblot assay using recombinant antigens as a supplemental test to confirm antibodies to *Trypanosoma cruzi*. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2007;14(4):355-361.
88. Houghton RL, Stevens YY, Hjerrild K, et al. A lateral flow immunoassay for diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection with high correlation to radioimmunoprecipitation assay. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16:515-520.
89. Kirchhoff LV, Gam AA, Gusmao RD, et al. Increased specificity of serodiagnosis of Chagas' disease by detection of antibody to the 72- and 90-kilodalton glycoproteins of *Trypanosoma cruzi*. *J Infect Dis*. 1987;155:561-564.
90. Moser DR, Kirchhoff LV, Donelson JE. Detection of *Trypanosoma cruzi* by polymerase chain reaction gene amplification. *J Clin Microbiol*. 1989;27:1744-1749.
91. Kirchhoff LV, Votava JR, Ochs DE, et al. Comparison of PCR and microscopic methods for detecting *Trypanosoma cruzi*. *J Clin Microbiol*. 1996;34(5):1171-1175.
92. Sturm NR, Degrave W, Morel C, et al. Sensitive detection and schizodeme classification of *Trypanosoma cruzi* cells by amplification of kinetoplast minicircle DNA sequences: use in diagnosis of Chagas' disease. *Mol Biochem Parasitol*. 1989;33:205-214.
93. Virreira M, Torrico F, Truyens C, et al. Comparison of polymerase chain reaction methods for reliable and easy detection of congenital *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(5):574-582.
94. Russomando G, de Tomassone MM, de Guillen I, et al. Treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59(3):487-491.
95. Gomes ML, Galvao LMC, Macedo AM, et al. Chagas' disease diagnosis: comparative analysis of parasitologic, molecular, and serologic methods. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60 (2):205-210.
96. Portela-Lindoso AA, Shikanai-Yasuda MA. Chronic Chagas' disease: from xenodiagnosis and hemoculture to polymerase chain reaction [Portuguese]. *Revista de Saude Publica*. 2003;37 (1):107-115.
97. Fitzwater S, Calderon M, Lafuente C, et al. Polymerase chain reaction for chronic *Trypanosoma cruzi* infection yields higher sensitivity in blood clot than buffy coat or whole blood specimens. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79(5):768-770.
98. Urbina JA. Chemotherapy of Chagas' disease. *Curr Pharm Des*. 2002;8(4):287-295.
99. Coura JR, de Castro SL. A critical review on Chagas' disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97(1):3-24.
100. Kirchhoff LV. Nifurtimox. In: Yu V, Weber R, Raoult D, editors. *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. New York: Apple Trees Productions; 2004:867-868.
101. Kirchhoff LV. Benznidazole. In: Yu V, Weber R, Raoult D, editors. *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. New York: Apple Trees Productions; 2004:762-763.
102. Schijman AG, Altcheh J, Burgos JM, et al. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(3):441-449.
103. Sosa-Estani S, Segura EL. Etiological treatment in patients infected by *Trypanosoma cruzi*: experiences in Argentina. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19:583-587.
104. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas' disease in the United States: A systematic review. *JAMA*. 2007;298(18):2171-2181.
105. Lauria-Pires L, Nitz N, Vexenat AC, et al. The treatment of Chagas' disease patients with nitroderivative is unsatisfactory. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001;43(3):175-181.
106. Pinto Dias JC. The treatment of Chagas' disease (South American trypanosomiasis). *Ann Intern Med*. 2006;144: 772-774.
107. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, et al. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J*. 2008;156(1):37-43.
108. Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. An update on the management of Chagas' cardiomyopathy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(4):727-743.
109. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas' disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115:1101-1108.
110. Herbella FA, Aquino JL, Stefani-Nakano S, et al. Treatment of achalasia: lessons learned with Chagas' disease. *Dis Esophagus*. 2008;21(5):461-467.
111. Brant C, Moraes-Filho JP, Siqueira E, et al. Intrasphincteric botulinum toxin injection in the treatment of chagasic achalasia. *Dis Esophagus*. 2003;16(1):33-38.
112. Garcia RL, de Matos BM, Feres O, et al. Surgical treatment of Chagas' megacolon Critical analysis of outcome in operative methods. *Acta Cir Bras*. 2008;23(Suppl 1):83-92.
113. Wilson LS, Ramsey JM, Koplowicz YB, et al. Cost-effectiveness of implementation methods for ELISA serology testing of *Trypanosoma cruzi* in California blood banks. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79(1):53-68.
114. Hudson L, Grover F, Gutteridge WE, et al. Suggested guidelines for work with live *Trypanosoma cruzi*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1983;77:416-419.
115. *Biosafety in Microbiological, Biomedical Laboratories (BMBL)*. 5th ed. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2007.
116. Kroeger A, Villegas E, Ordoñez-Gonzalez J, et al. Prevention of the transmission of Chagas' disease with pyrethroid-impregnated materials. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(3): 307-311.
117. Levy MZ, Quispe-Machaca VR, Ylla-Velasquez JL, et al. Impregnated netting slows infestation by *Triatoma infestans*. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79(4):528-534.

278

Agentes de la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño)

LOUIS V. KIRCHHOFF*

Parásitos y su transmisión

Los agentes causantes de la tripanosomiasis humana africana (enfermedad del sueño) son protozoos flagelados que pertenecen al género *Trypanosoma,* subgénero *Trypanozoon*[1,2]. En la introducción del capítulo 277 se ofrece una descripción general de los miembros de este género, así como de las características específicas del subgénero. En este capítulo se consideran tres subespecies de tripanosomas, *T. brucei brucei, T. brucei rhodesiense* y *T. brucei gambiense*. Son morfológicamente indistinguibles entre sí y, como grupo, a menudo se denominan complejo *T. brucei*. *T. b. brucei* es un parásito de los animales salvajes y domésticos que no es infeccioso para el ser humano. Por el contrario, *T. b. rhodesiense,* que es principalmente un parásito de los animales salvajes de caza mayor, puede infectar al ser humano, de manera que esta diferencia en la especificidad del huésped constituye el fundamento para diferenciar ambas subespecies. *T. b. gambiense* infecta principalmente al ser humano, mientras que las infecciones que causa en los animales salvajes y domésticos tienen una importancia limitada.

Los miembros del complejo *T. brucei* se transmiten a diversas especies de moscas tse-tsé que pertenecen al género *Glossina*[3,4]. Estos insectos chupadores de sangre sólo se encuentran en África, en donde cubren millones de kilómetros cuadrados de selva y de sabana. Los parásitos tienen su ciclo de desarrollo en el interior de los insectos vectores. Las glossinas de ambos sexos quedan infectadas cuando los tripanosomas son ingeridos con la sangre que extraen de los huéspedes mamíferos infectados y que contiene tripomastigotes, la forma del parásito que circula en el torrente sanguíneo. Hay dos formas de tripomastigotes circulantes: microorganismos largos y finos que son capaces de presentar división, y formas cortas y achatadas que se considera que son parásitos sin capacidad de división pero con capacidad para infectar a los insectos vectores (fig. 278-1). Una vez en el intestino medio de las glossinas, los tripomastigotes cortos se transforman en tripomastigotes procíclicos relativamente largos y finos. Al cabo de numerosos ciclos de multiplicación, las formas procíclicas migran hacia las glándulas salivales, en donde se diferencian hacia epimastigotes y continúan su multiplicación. La transformación final tiene lugar cuando los epimastigotes se convierten en tripomastigotes metacíclicos sin capacidad de división. La transmisión se produce cuando estas formas infecciosas son inoculadas mientras el insecto vector extrae la sangre del huésped. El ciclo se completa cuando las formas metacíclicas inyectadas se convierten en tripomastigotes en el torrente sanguíneo y comienzan a multiplicarse en la sangre o en otras localizaciones extracelulares.

La capacidad de los tripanosomas africanos para multiplicarse en el torrente sanguíneo de sus huéspedes mamíferos, en donde sufren de manera continua exposición a las defensas de carácter humoral, constituye una diferencia fundamental entre los agentes de la enfermedad del sueño y *Trypanosoma cruzi,* el parásito causante de la enfermedad de Chagas en América. Los tripanosomas africanos pueden eludir de manera indefinida la destrucción por mecanismos inmunitarios debido a que muestran variación antigénica, como un proceso a través del cual presentan cambios periódicos en la estructura antigénica de la cubierta glucoproteica que rodea la superficie del parásito. Los mecanismos moleculares que controlan este complejo proceso han sido estudiados con detalle[5-7]. Cuando los epimastigotes se transforman en tripomastigotes metacíclicos en las glándulas salivales de la mosca glosina, cada parásito sintetiza una cubierta de superficie constituida por una de aproximadamente una docena de tipos de glucoproteínas antigénicas, denominadas tipos de antígenos variantes (VAT). Presumiblemente, este proceso tiene lugar como una forma de preadaptación al entorno relativamente hostil del huésped mamífero en el que se deben inocular las formas metacíclicas para su supervivencia. Tras la inyección en el huésped mamífero, los parásitos expresan VAT metacíclicos durante aproximadamente 5 días, al cabo de los cuales cambian la expresión de los VAT del torrente sanguíneo. Con el tiempo, el huésped elabora secuencialmente respuestas humorales específicas dirigidas contra los VAT expresados de manera predominante. La población de parásitos sobrevive debido a que la tasa intrínseca de cambio de los VAT proporciona una cantidad aparentemente interminable de parásitos cuyas cubiertas glucoproteicas de superficie no han sufrido exposición previa al huésped.

La práctica totalidad de la transmisión de los tripanosomas africanos a los animales salvajes y domésticos, así como al ser humano, tiene lugar de la forma cíclica descrita. No hay evidencia de que estos parásitos puedan ser transmitidos por insectos distintos de las moscas tse-tsé, y la transmisión mecánica por los vectores no es importante, aunque puede tener lugar en algunos casos. La transmisión congénita es posible, aunque en el ser humano es extremadamente infrecuente[8]; también es muy rara la transmisión a través de transfusiones de sangre. Se han publicado unos pocos casos de accidentes de laboratorio con infección por tripanosomas africanos[9].

Patogenia y anatomía patológica

La patogenia de la enfermedad del sueño africana es compleja y todavía se desconocen numerosos aspectos del proceso[10-12]. El primer signo de infección por tripanosomas africanos puede ser la lesión inflamatoria aguda (chancro tripanosómico), que aparece al cabo de aproximadamente 1 semana después de la picadura de una mosca glosina infectada y que desaparece espontáneamente tras varias semanas. En el interior del chancro tiene lugar la multiplicación intersticial de los tripanosomas, y hay una intensa reacción de células mononucleares frente al parásito junto con edema y destrucción tisular local.

Tras esta respuesta local inicial, la infección evoluciona a lo largo de varias semanas y meses hacia un cuadro hemolinfático sistémico a medida que los parásitos se diseminan ampliamente a través de los vasos linfáticos y del torrente sanguíneo. La tripanosomiasis africana sistémica sin afectación del sistema nervioso central (SNC) se denomina generalmente enfermedad en fase I. Inicialmente, los parásitos se desplazan desde la zona de inoculación hasta los ganglios linfáticos regionales, en donde proliferan e inducen una respuesta inflamatoria. Después, se desplazan a través de los vasos linfáticos hacia el torrente sanguíneo, en donde continúa su multiplicación. La salida de los tripanosomas desde los vasos hacia los espacios intersticiales (en los que también tiene lugar la multiplicación) está facilitada por el incremento de la permeabilidad vascular.

En la tripanosomiasis de fase I hay una linfadenopatía diseminada con proliferación histiocitaria, que se puede continuar con fibrosis. En los tejidos también se suelen observar células morulares (células de Mott). Estos elementos celulares son células plasmáticas con citoplasma vacuolado y núcleo picnótico que se considera que desempeñan un papel importante en la producción de inmunoglobulinas M (IgM)[13]. El bazo puede estar aumentado de tamaño, con proliferación celular generalizada, congestión y necrosis focal. A medida que evoluciona la enfermedad puede aparecer en los ganglios linfáticos y

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo una figura tomada de otro autor.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

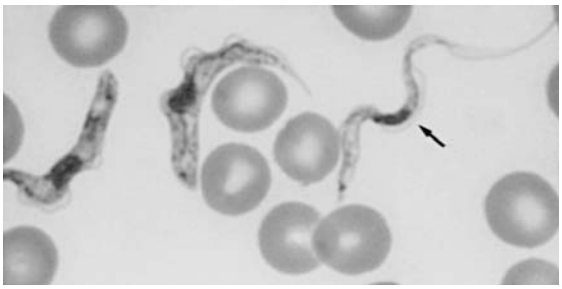


Figura 278-1 Tripomastigotes de *Trypanosoma brucei rhodesiense* en sangre de una rata. El parásito indicado por la *flecha* es característico de las formas largas y finas capaces de multiplicarse en el huésped mamífero. Los otros dos microorganismos representan las formas achatadas y sin capacidad de división que son infecciosas para el insecto vector. (Giemsa, ×1.250.) *(Por cortesía del Dr. G.A. Cook, Madison, WI.)*

el bazo una endoarteritis con infiltración perivascular por parásitos y linfocitos.

En esta fase de la enfermedad es frecuente la afectación del corazón, especialmente en las infecciones por *T. b. rhodesiense*. Se puede observar una pancarditis con afectación de todas las capas del corazón, incluyendo el endocardio mural y valvular[14,15]. También puede estar afectado el sistema de conducción y se han observado casos de afectación de la inervación autónoma del corazón[16]. A nivel celular, las alteraciones anatomopatológicas consisten en una infiltración mononuclear intensa formada por linfocitos, células plasmáticas y células morulares. A medida que evoluciona la infección se pueden observar miocitólisis y fibrosis.

La enfermedad en fase I se puede acompañar de diversas manifestaciones hematológicas. En esta fase de la enfermedad es habitual la anemia normocrómica, asociada generalmente a una reticulocitosis intensa. Hay varios factores que pueden contribuir a la anemia, como la hemólisis mediada por mecanismos inmunitarios. Los recuentos plaquetarios suelen estar disminuidos, especialmente en las infecciones por *T. b. rhodesiense*, y también se han descrito cuadros de coagulación intravascular diseminada antes del tratamiento y durante el mismo. Se suele observar un grado moderado de leucocitosis, especialmente durante los primeros meses de la infección; la leucocitosis se acompaña de activación policlonal de linfocitos B. Un hallazgo constante y llamativo de la enfermedad es la detección de títulos elevados de inmunoglobulinas. Son principalmente IgM policlonales que, en su mayor parte, no se dirigen de manera específica contra los antígenos del parásito. También se suelen detectar otros factores como anticuerpos heterófilos, factor reumatoide y anticuerpos anti-ADN. Además, se detectan de manera constante concentraciones elevadas de complejos antígeno-anticuerpo circulantes que pueden desempeñar un papel en la anemia, en la lesión tisular y en el incremento de la permeabilidad vascular que facilita la diseminación de los parásitos. La velocidad de sedimentación eritrocitaria está elevada y también se ha observado hipocomplementemia.

La tripanosomiasis africana en fase II conlleva la invasión del SNC. Los parásitos alcanzan el cerebro y las meninges a través del torrente sanguíneo, causando meningoencefalitis, meningomielitis o ambas[17]. En el cerebro, se localizan principalmente en los lóbulos frontales, la protuberancia y el bulbo raquídeo, aunque también pueden afectar a otras zonas. En el estudio macroscópico de las áreas afectadas realizado tras la autopsia se pueden observar edema y hemorragias. Los tripanosomas se localizan en las zonas perivasculares, y en relación con los vasos sanguíneos se observan acumulaciones de microorganismos. La presencia de parásitos en el SNC se asocia a infiltración por células mononucleares que corresponden predominantemente a linfocitos, células plasmáticas y células morulares. La presencia de los parásitos en el SNC se asocia a alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR). El LCR puede mostrar un aumento de su presión, un incremento en la concentración total de proteínas y un predominio de células mononucleares junto con un número escaso de células morulares y eosinófilos. En el LCR también se suelen observar tripanosomas.

Epidemiología

La enfermedad del sueño constituía un problema de importancia mucho mayor en épocas anteriores que en el momento actual[18-20]. Sin embargo, la enfermedad ha presentado un resurgimiento durante los últimos años con aparición de brotes epidémicos importantes en Sudán, República Democrática del Congo, Angola y otros países endémicos[21-23]. En algunas áreas, las guerras y la inexistencia resultante de programas de control han sido los factores principales que han favorecido los brotes epidémicos. Aproximadamente, hay 50-60 millones de personas en riesgo de adquirir la enfermedad, y se ha estimado que el número total de individuos infectados es de alrededor de 300.000, aunque en 2007 sólo fueron notificados 10.769 nuevos casos[24]. No hay cifras más precisas debido a que la realización de estadísticas sanitarias fiables es difícil en los países en vías de desarrollo en los que las tripanosomiasis humanas son endémicas. La tripanosomiasis africana occidental *(gambiense)* y la tripanosomiasis africana oriental *(rhodesiense)* son enfermedades distintas desde el punto de vista epidemiológico. Las distribuciones geográficas generales de ambas enfermedades se recogen en la figura 277-1 del capítulo anterior, en la que en el interior de las áreas indicadas se distribuyen los focos de transmisión conocida. En la tabla 278-1 se recogen las características epidemiológicas y clínicas diferenciales de ambas enfermedades.

TRIPANOSOMIASIS AFRICANA OCCIDENTAL

La tripanosomiasis africana occidental se debe a *T. b. gambiense,* que es transmitido principalmente por glosinas pertenecientes al grupo *palpalis*: *Glossina palpalis, Glossina tachinoides* y *Glossina fuscipes*. Estos vectores habitan en las zonas boscosas adyacentes a los ríos, en donde las condiciones de temperatura, humedad y oscuridad que los favorecen se combinan con la disponibilidad de sangre de mamíferos. Esta distribución de los vectores limita la aparición de la infección humana a las selvas tropicales de África Central y de África Occidental. A pesar del hecho de que las glosinas se adaptan a la alimentación sobre diversos mamíferos, y de que *T. b. gambiense* se ha observado en varias especies de animales salvajes, los seres humanos infectados constituyen posiblemente el único reservorio epidemiológicamente importante de esta subespecie[25]. El determinante principal del riesgo de adquisición de la infección es la frecuencia de contacto con el vector. Este riesgo aumenta durante la estación seca, cuando la densidad de los vectores y de los seres humanos aumenta alrededor de las limitadas áreas de aprovisionamiento de agua. Dado este patrón de transmisión,

TABLA 278-1 Comparación de las tripanosomiasis africana occidental y africana oriental

	Tripanosomiasis africana occidental (gambiense)	*Tripanosomiasis africana oriental* (rhodesiense)
Microorganismo	*Trypanosoma brucei gambiense*	*Trypanosoma brucei rhodesiense*
Vectores	*Glossina* (grupo *palpalis*)	*Glossina* (grupo *morsitans*)
Reservorio principal	Seres humanos	Antílopes y ganado vacuno
Enfermedad del ser humano	Crónica (afectación tardía del SNC)	Aguda (afectación temprana del SNC)
Duración de la enfermedad	Meses a años	<9 meses
Linfadenopatía	Prominente	Mínima
Parasitemia	Baja	Elevada
Diagnóstico mediante inoculación a roedores	No	Sí
Epidemiología	Poblaciones rurales	Turistas en los parques de caza mayor; trabajadores en áreas selváticas; poblaciones rurales

la tripanosomiasis africana occidental constituye un problema principalmente de las poblaciones rurales, de manera que los turistas no suelen contraer la infección por *T. b. gambiense*. La evolución de la enfermedad causada por *T. b. gambiense* tiene una gravedad menor que la secundaria a *T. b. rhodesiense,* aunque ambas formas causan finalmente el fallecimiento en los pacientes no tratados. De hecho, muchas personas infectadas por *T. b. gambiense* son asintomáticas durante largos períodos de tiempo y continúan presentando contacto con los vectores. Éste puede ser un elemento importante en la persistencia de la infección en el reservorio entre los brotes epidémicos.

TRIPANOSOMIASIS AFRICANA ORIENTAL

El agente etiológico de la tripanosomiasis africana oriental es *T. b. rhodesiense*. Esta subespecie es transmitida por glosinas del grupo *morsitans,* principalmente *Glossina morsitans, Glossina pallidipes* y *Glossina swynnertoni*. Los vectores se distribuyen ampliamente en las zonas de sabana y boscosas de África Central y África Oriental. Los animales salvajes constituyen el reservorio de este microorganismo, principalmente los antílopes de los tipos *bushbuck* y *hartebeest*. Estos animales toleran los tripanosomas y generalmente no muestran problemas importantes de morbilidad a menos que estén debilitados por otras enfermedades. El ganado vacuno representa el único animal doméstico que puede actuar como reservorio de *T. b. rhodesiense,* y la infección por el parásito causa generalmente la muerte del animal en caso de que no sea tratado. Hay otros muchos animales salvajes y domésticos que pueden ser infectados por este parásito, pero su importancia como reservorio es mínima debido a que las parasitemias son de poca intensidad o debido a que los animales fallecen rápidamente a causa de la infección. La presencia del reservorio de *T. b. rhodesiense* y de otras especies de tripanosomas en los animales salvajes de caza mayor salvajes en extensas áreas de África dificulta la apertura de estas zonas para el paso del ganado. Los seres humanos son infectados por *T. b. rhodesiense* sólo de manera incidental, debido a que la mayor parte del riesgo se debe al contacto con glosinas que se alimentan principalmente de animales salvajes. Por tanto, la enfermedad representa un peligro de tipo laboral, en personas que trabajan en la protección de la fauna salvaje en áreas en las que estos animales están infectados y en las que existen los vectores. Además, se pueden producir casos esporádicos de infección por *T. b. rhodesiense* en turistas no africanos que visitan los parques naturales de África Oriental.

El ciclo natural de los tripanosomas africanos no tiene lugar en ningún otro lugar del mundo aparte de África, y la tripanosomiasis africana humana detectada en Estados Unidos y en otros países no endémicos se limita a algunos casos importados ocasionales, la mayor parte de los cuales son causados por *T. b. rhodesiense*[26-28]. Durante los últimos 25 años, se han notificado a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) aproximadamente 24 casos importados de tripanosomiasis africana. La mayor parte de estos casos se debían a *T. b. rhodesiense* y en algunos pacientes se detectó la afectación del SNC. A pesar de la naturaleza grave de la infección, todos los pacientes respondieron al tratamiento.

Evolución clínica

TRIPANOSOMIASIS AFRICANA OCCIDENTAL

En la zona de inoculación de los parásitos por parte de una glosina infectada puede aparecer un chancro tripanosómico indurado y doloroso. Esta lesión aparece generalmente al cabo de 1-2 semanas de la picadura de la mosca infectada y desaparece espontáneamente tras varias semanas. El chancro puede presentar ulceración y alcanza un diámetro de varios centímetros; también puede aparecer linfadenopatía regional. No obstante, el chancro tripanosómico no se suele detectar en la práctica clínica. Así, la mayor parte de los pacientes desarrolla una tripanosomiasis sistémica sin haber experimentado los síntomas de la enfermedad localizada.

El desarrollo de la enfermedad en fase I (hemolinfática) con diseminación de los parásitos se caracteriza por fiebre, que puede aparecer al cabo de semanas o meses desde el inicio de la infección. La fiebre se caracteriza por episodios intermitentes de temperatura elevada que duran varios días, separados por períodos prolongados durante los cuales el paciente permanece afebril. A medida que evoluciona la enfermedad crónica, aparecen otros signos y síntomas diversos. La linfadenopatía es una alteración bastante constante en la tripanosomiasis *gambiense*. Los ganglios linfáticos están bien delimitados, se movilizan fácilmente, tienen una consistencia elástica y no son dolorosos a la palpación. Con el tiempo, muestran a menudo induración a medida que aparece la fibrosis. Los ganglios linfáticos supraclaviculares y cervicales son a menudo discernibles visualmente, y un signo clásico en las personas infectadas por *T. b. gambiense* es el aumento de tamaño de los ganglios del triángulo cervical posterior (signo de Winterbottom). También se puede observar una hepatoesplenomegalia.

El edema transitorio es un signo frecuente durante esta fase de la enfermedad y puede afectar a la cara, las manos, los pies y otras áreas periarticulares. También es frecuente el prurito y a menudo se observa una erupción cutánea circinada e irregular. La erupción cutánea se localiza característicamente en el tronco, los hombros, las nalgas y los muslos, y consiste en áreas eritematosas de 5 cm a 10 cm de diámetro con centro claro[29]. Otros hallazgos inconstantes son malestar, cefaleas, debilidad, disminución del peso corporal, artralgias y taquicardia. Se han documentado cuadros de amenorrea e infertilidad en las mujeres, así como pérdida de la libido e impotencia en los hombres, a consecuencia de disfunción neuroendocrina[30,31].

La enfermedad en fase II (meningoencefalitis) se caracteriza por la aparición subaguda de manifestaciones neurológicas acompañadas de alteraciones progresivas en la composición del LCR[17]. En la tripanosomiasis *gambiense*, las alteraciones del SNC pueden aparecer meses o incluso años desde el comienzo de la infección. Antes de que se hagan evidentes las alteraciones del LCR el paciente puede presentar irritabilidad, cambios de la personalidad y dificultades para concentrarse, lo que subraya la naturaleza arbitraria de la distinción entre las fases de la enfermedad hemolinfática y del SNC. El paciente presenta un cuadro progresivo de indiferencia asociado a somnolencia diurna, en ocasiones alternando con episodios de inquietud e insomnio nocturno. Es frecuente la cefalea intensa. La naturaleza progresiva y la frecuencia de la somnolencia han dado lugar al término de *enfermedad del sueño*. La mirada apagada refleja la pérdida de espontaneidad y el habla puede ser ininteligible. A menudo aparecen signos extrapiramidales como movimientos coreiformes del tronco, el cuello y las extremidades, temblores en la lengua y los dedos de las manos, y gesticulaciones en diversos grupos musculares. La ataxia es frecuente y el paciente presenta alteraciones similares a las de la enfermedad de Parkinson, como marcha con arrastre de los pies, hipertonía, temblores y un habla ininteligible. La fase final de la afectación del SNC es un cuadro neurológico progresivo que finaliza con el coma y el fallecimiento.

La tripanosomiasis en los niños es relativamente infrecuente debido a que presentan una exposición menor a los vectores; el cuadro clínico no muestra grandes diferencias con el que se observa en los adultos. No obstante, la enfermedad en los niños tiende a presentar una evolución más aguda y puede ser difícil diferenciar las fases hemolinfáticas y de afectación del SNC[32]. Además, dada la naturaleza generalizada de los síntomas y la inexistencia de signos patognomónicos, el diagnóstico puede ser pasado por alto en las fases iniciales de la infección y se realiza sólo después de que aparecen los signos de la afectación neurológica[33].

TRIPANOSOMIASIS AFRICANA ORIENTAL

La diferencia más llamativa entre la tripanosomiasis africana occidental y la tripanosomiasis africana oriental es el hecho de que en la segunda hay una evolución más aguda que presumiblemente refleja una adaptación relativamente menos eficaz de *T. b. rhodesiense* al ser humano[34,35]. El inicio de los síntomas suele tener lugar unos pocos días después de que el paciente sufre la picadura de una mosca tse-tsé infectada, pero el período de incubación puede durar hasta varias semanas. Característicamente, en los turistas aparecen los signos sistémicos de infección como fiebre, malestar y cefalea antes de finalizar el viaje o al poco tiempo de volver a su hogar. A medida que evoluciona la enfermedad, aparece el patrón de fiebre intermitente y durante las primeras semanas un hallazgo casi constante es la erupción cutánea. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos no es un signo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

prominente en la tripanosomiasis *rhodesiense,* de manera que generalmente no se detecta el signo de Winterbottom. En las fases iniciales de la enfermedad es frecuente la detección de una taquicardia persistente sin relación con la fiebre, y algunos pacientes fallecen a consecuencia de las arritmias y de la insuficiencia cardíaca congestiva asociada a pancarditis incluso antes de que aparezcan signos de afectación del SNC. En general, la tripanosomiasis *rhodesiense* no tratada da lugar habitualmente al fallecimiento del paciente al cabo de varias semanas o meses, sin que exista una distinción clara entre las fases hemolinfática y de afectación del SNC.

Diagnóstico

La información epidemiológica y las alteraciones clínicas se combinan para sugerir el diagnóstico de tripanosomiasis africana; este problema se debe considerar en todas las personas que han viajado a zonas endémicas. Sin embargo, en los trópicos hay otras muchas enfermedades que causan síntomas similares a los que se observan en las fases inicial y tardía de la enfermedad del sueño, por lo que el diagnóstico definitivo de la tripanosomiasis africana requiere la demostración del parásito[11,36,37].

Cuando aparece un chancro, se debe realizar la expresión del mismo para la obtención de líquido susceptible de estudio directo con microscopia óptica para la demostración de los tripanosomas con motilidad intensa. Parte de la muestra se debe fijar y teñir con Giemsa. La aspiración de los ganglios linfáticos reblandecidos en las fases iniciales de la infección también permite demostrar la presencia de los parásitos. Este método es más eficaz en los pacientes con tripanosomiasis africana occidental debido a que suelen presentar linfadenopatía; no obstante, incluso en estos pacientes son necesarias aspiraciones múltiples para poder detectar el parásito. Los ganglios linfáticos aumentados de tamaño deben ser puncionados y masajeados suavemente durante la aspiración; la muestra obtenida se debe estudiar tanto en fresco como después de su tinción.

El estudio de los frotis de sangre periférica de gota fina y de gota gruesa tanto en fresco como teñidos con Giemsa es también un método de gran sensibilidad para la detección de la tripanosomiasis africana (v. fig. 278-1). Este abordaje tiene más posibilidades de tener éxito en la fase hemolinfática de la enfermedad y es mucho más útil en los pacientes infectados por *T. b. rhodesiense,* dada su parasitemia relativamente intensa. Debido a que los niveles de parasitemia pueden variar considerablemente casi diariamente, es necesario estudiar muestras seriadas. Si no se detectan los parásitos en la sangre de un paciente cuyos antecedentes y hallazgos clínicos indican una tripanosomiasis africana como diagnóstico posible, hay que intentar la concentración de los microorganismos. Esta concentración se puede realizar mediante el estudio del estrato leucocitario obtenido mediante la centrifugación de 10 ml a 15 ml de sangre anticoagulada, tanto en fresco como tras la tinción con Giemsa; también pueden ser útiles para la detección de los parásitos las columnas del intercambio aniónico en miniatura que retienen los hematíes pero no los tripanosomas[38,39], así como la PCR en algunas situaciones[40-42].

El estudio del LCR es imprescindible en todos los pacientes en los que se sospecha tripanosomiasis africana[11]. La primera alteración detectada es el aumento en el recuento celular del LCR. El incremento en la presión de apertura del líquido aparece más adelante, así como también el aumento en las concentraciones de IgM y de proteínas totales. El estudio del LCR con procesado mediante métodos y centrifugación simple o doble revela a menudo la presencia de tripanosomas en los pacientes con afectación del SNC[43,44]. Cualquier alteración del LCR en un paciente en el que se detectan tripanosomas en las muestras de otras localizaciones debe ser considerada indicativa de afectación del SNC, lo que conlleva implicaciones terapéuticas que se exponen más adelante. Los recuentos celulares en el LCR y las concentraciones de IgM pueden permanecer elevados durante largos períodos de tiempo tras el tratamiento curativo.

Un abordaje adicional en los pacientes en los que no es posible demostrar la presencia del parásito a través de los métodos descritos es la aspiración de la médula ósea. Se pueden observar los tripanosomas mediante un estudio detallado de las muestras teñidas con Giemsa. Además, el material aspirado de la médula ósea se puede inocular en medios de cultivo líquidos especiales, así como también la sangre, el LCR o el aspirado de los ganglios linfáticos obtenidos en los pacientes en los que se sospecha tripanosomiasis[45].

Se han introducido varias técnicas serológicas para facilitar el diagnóstico de la tripanosomiasis africana, pero las variaciones en la sensibilidad y especificidad de las mismas obligan todavía hoy en día a tomar decisiones terapéuticas en función de la demostración del parásito. No obstante, estas técnicas son útiles en los estudios epidemiológicos. La detección de concentraciones séricas elevadas de IgM se ha utilizado durante muchos años como procedimiento de detección. Se han comercializado pruebas de aglutinación simple para tripanosomas sobre tarjetas (CATT)[11,36,46], que son fáciles de utilizar en las condiciones de campo. Estas técnicas sobre tarjetas son útiles para el estudio de grupos de población en riesgo, tras lo cual se pueden efectuar estudios parasitológicos sobre las personas con positividad en las mismas.

Tratamiento

La suramina, la pentamidina y los arsenicales orgánicos han constituido la base del tratamiento de la tripanosomiasis africana durante más de 50 años[47]. La eflornitina, un fármaco eficaz en las fases hemolinfática y de afectación del SNC de la tripanosomiasis africana occidental, fue añadida al grupo anterior en 1990. El tratamiento de las tripanosomiasis *gambiense* y *rhodesiense* se debe individualizar según la existencia o inexistencia de afectación del SNC, los efectos adversos y, ocasionalmente, la resistencia del microorganismo infectante frente a los fármacos. La suramina y la pentamidina no alcanzan el SNC en concentraciones adecuadas. Así, en los pacientes con tripanosomiasis *gambiense* que muestran afectación del SNC se debe administrar eflornitina; no obstante, dado que la respuesta de *T. b. rhodesiense* frente a este fármaco ha sido variable[48], en los pacientes con tripanosomiasis *rhodesiense* en fase II es necesaria la administración de melarsoprol, un compuesto muy tóxico (tabla 278-2)[49]. En Estados Unidos, estos medicamentos se pueden obtener a través del Drug Service de los CDC en Atlanta, Georgia. Los protocolos recomendados en la actualidad han sido resumidos en una publicación reciente[50].

Los pacientes en la fase hemolinfática de la tripanosomiasis *gambiense* y sin alteraciones en el LCR (enfermedad en fase I) deben ser tratados mediante isetionato[51]. La dosis en los adultos y los niños es de 4 mg/kg, hasta 300 mg/día, por vía intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m.) durante 10 días. Las inyecciones intramusculares de pentamidina son dolorosas y pueden causar abscesos estériles. Los efectos adversos inmediatos de pentamidina son náuseas, vómitos, hipotensión y taquicardia. Estos efectos adversos suelen ser transitorios y no justifican la interrupción del tratamiento. Otros efectos adversos son nefrotoxicidad, elevación de las transaminasas hepáticas, neutropenia, erupción cutánea e hipoglucemia.

La eflornitina (difluorometilornitina [DFMO], Ornidyl) es muy eficaz en las fases hemolinfática y de afectación del SNC de la tripanosomiasis *gambiense*[52,53]. Este fármaco da lugar a una reducción drástica de los síntomas con eliminación rápida de los parásitos tanto de la sangre como del LCR. La dosis recomendada en los adultos es de 400 mg/kg/día i.v., en cuatro dosis divididas durante 14 días; en los niños, es de 500-600 mg/kg/día con el mismo calendario de dosificación. En los pacientes tratados con eflornitina son frecuentes la anemia, la leucopenia y la trombocitopenia, aunque generalmente no tienen una significación clínica importante. En algunos pocos casos se han observado convulsiones y pérdida auditiva. Las desventajas principales

TABLA 278-2 Fármacos recomendados en el tratamiento de las tripanosomiasis africanas

	Fase clínica	
Agente causal	*I*	*II*
Trypanosoma brucei gambiense	Pentamidina Alternativa: suramina	Eflornitina Alternativa: melarsoprol
Trypanosoma brucei rhodesiense	Suramina	Melarsoprol

de eflornitina son la necesidad de administración por vía intravenosa, la elevada dosis del fármaco que se debe administrar y la gran duración del tratamiento. En combinación con la disponibilidad irregular del fármaco, estos factores hacen difícil su uso generalizado; así, pentamidina representa la mejor elección en la tripanosomiasis *gambiense* en fase I. En los pacientes con tripanosomiasis *gambiense* y afectación del SNC, el fármaco de elección es eflornitina. La intensidad con la que la coinfección por VIH influye en el curso de la tripanosomiasis africana y la eficacia del tratamiento no han sido determinadas con precisión y requieren una investigación adicional[49,54].

La suramina (Bayer 205, Naphuride, Antrypol) es el fármaco de elección en la tripanosomiasis *rhodesiense* en fase I. Se recomienda una dosis de prueba de 100 mg a 200 mg, aunque las reacciones anafilácticas son infrecuentes. El régimen de tratamiento en los adultos y los niños, comenzando 24 horas después de la dosis de prueba, es de 5 mg/kg el día 1, 10 mg/kg el día 3, y 20 mg/kg los días 5, 11, 17, 23 y 30. Posiblemente, la periodicidad precisa de las dosis no es importante debido a que la vida media de la suramina es muy prolongada. El fármaco se administra mediante la infusión intravenosa lenta de una solución acuosa al 10% recién preparada. La suramina da lugar a diversos efectos adversos y se debe administrar bajo la supervisión estrecha de un médico. En aproximadamente 1 paciente de cada 20.000 se produce una reacción inmediata, grave y potencialmente mortal causada por el fármaco y consistente en náuseas, vómitos, convulsiones y shock. También se pueden producir otros efectos adversos graves como fiebre, prurito, fotofobia, artralgias y erupciones cutáneas. El efecto más importante de suramina es la lesión renal. Durante el tratamiento se observa a menudo proteinuria transitoria. Antes de administrar cada dosis es necesario realizar un análisis de orina, de manera que si se detecta un incremento de la proteinuria o aparecen cilindros o hematíes en el sedimento urinario, es necesario interrumpir la medicación. Suramina no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal.

El fármaco de elección en la tripanosomiasis *rhodesiense* con afectación del SNC es el arsenical melarsoprol (mel B, Arsobal)[27,49,52,55]. El melarsoprol da lugar a la curación de ambas fases de la enfermedad. Así, también está indicado en el tratamiento de la fase hemolinfática en los pacientes en los que no se han obtenido resultados con suramina o pentamidina, o que no han podido tolerar estos medicamentos. Sin embargo, melarsoprol no debe ser nunca el fármaco de elección inicial en el tratamiento de la tripanosomiasis en fase I debido a su toxicidad relativamente elevada. En los adultos, el medicamento se administra en tres ciclos de 3 días cada uno. La dosis recomendada es de 2 a 3,6 mg/kg/día por vía intravenosa, en tres dosis divididas y durante 3 días; a continuación, se administra 1 semana después con una dosis de 3,6 mg/kg/día, también en tres dosis divididas durante 3 días. Finalmente, este último ciclo se repite 10 a 21 días después. En los pacientes debilitados se ha recomendado la administración de suramina durante 2 a 4 días antes de iniciar el tratamiento con melarsoprol a una dosis inicial de 18 mg con aumento progresivo posterior de la misma. En los pacientes pediátricos se debe administrar una cantidad total de 18 a 25 mg/kg a lo largo de 1 mes. La dosis inicial de 0,36 mg/kg por vía intravenosa se debe aumentar gradualmente hasta un máximo de 3,6 mg/kg a intervalos de 1 a 5 días hasta un total de 9 a 10 dosis.

El melarsoprol es un fármaco altamente tóxico y se debe administrar con gran prudencia. Los efectos adversos más importantes afectan al SNC. Un porcentaje sustancial de pacientes tratados con melarsoprol desarrolla una encefalopatía reactiva. El riesgo de este fenómeno mediado por mecanismos inmunitarios, así como la mortalidad acompañante, disminuyen significativamente cuando se administra simultáneamente prednisolona. Por tanto, en todos los pacientes tratados con melarsoprol es necesario administrar prednisolona a una dosis de 1 mg/kg hasta un total de 40 mg/día, comenzando 1 o 2 días antes del inicio del tratamiento con melarsoprol, continuando durante todo el período de tratamiento y finalmente disminuyendo progresivamente la dosis a lo largo de varios días[56]. Los signos clínicos de la encefalopatía reactiva son fiebre elevada, temblor, cefalea, alteraciones del habla, convulsiones y, finalmente, coma y fallecimiento. El melarsoprol se debe interrumpir al primer signo de encefalopatía. Se puede volver a reanudar con prudencia, administrando dosis menores, unos pocos días después de que los signos hayan desaparecido.

Hay otros efectos adversos asociados al tratamiento con melarsoprol. La extravasación del fármaco da lugar a reacciones locales intensas y, al igual que ocurre con la administración de otros metales pesados, son frecuentes los cuadros de dolor abdominal y vómitos. Se han detectado reacciones de tipo Jarisch-Herxheimer, así como cuadros de nefrotoxicidad, alteraciones en las pruebas de función hepática y lesión miocárdica.

Si el paciente con tripanosomiasis *gambiense* y afectación del SNC no puede tolerar eflornitina, o bien no es posible conseguir este medicamento, es necesario administrar melarsoprol a una dosis de 2,2 mg/kg/día por vía i.v. durante 10 días. En un ensayo clínico con asignación aleatoria se ha demostrado que este régimen comprimido frente a la tripanosomiasis *gambiense* en fase II tiene una efectividad similar a la del régimen convencional ya señalado y no es más tóxico que el mismo[57]. El tratamiento de combinación frente a la fase II de la enfermedad con nifurtimox más eflornitina o melarsoprol ha dado buenos resultados en los estudios preliminares y en el momento presente se están efectuando nuevos ensayos clínicos acerca de esta estrategia[58-61].

Prevención

Las tripanosomiasis representan un complejo problema de salud pública de tipo epizoótico en muchos países africanos en vías de desarrollo. En algunas regiones se han aplicado durante decenios programas de control centrados en la erradicación de los vectores y en el tratamiento farmacológico de los seres humanos y los animales infectados. Se han efectuado avances considerables en diversos aspectos, pero la falta de consenso acerca del mejor abordaje para resolver el problema global de la tripanosomiasis africana, así como la escasez de recursos y la inestabilidad política, siguen dificultando el control eficaz[23,62]. A nivel individual es posible reducir el riesgo de las tripanosomiasis evitando las áreas en las que se sabe que hay insectos infectados, utilizando ropa para reducir la picadura de los mosquitos y aplicando repelentes de insectos. No se recomienda la quimioprofilaxis debido a la elevada toxicidad de los fármacos activos frente a las tripanosomiasis africanas; además, no hay ninguna vacuna que permita impedir la transmisión de los parásitos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoare CA. *The Trypanosomes of Mammals: A Zoological Monograph*. Oxford: Blackwell; 1972.
2. Hoare CA, Wallace FG. Developmental stages of trypanosomatid flagellates: a new terminology. *Nature*. 1966;212:1385-1386.
3. Aksoy S. Control of tsetse flies and trypanosomes using molecular genetics. *Vet Parasitol*. 2003;115:125-145.
4. Roditi I, Lehane MJ. Interactions between trypanosomes and tsetse flies. *Curr Opin Microbiol*. 2008;11:345-351.
5. Horn D. The molecular control of antigenic variation in *Trypanosoma brucei*. *Curr Mol Med*. 2004;4:563-576.
6. Pays E. Regulation of antigen gene expression in *Trypanosoma brucei*. *Trends Parasitol*. 2005;21:517-520.
7. Taylor JE, Rudenko G. Switching trypanosome coats: what's in the wardrobe? *Trends Genet*. 2006;22:614-620.
8. Mbala L, Matendo R, Kinkela T, et al. Congenital African trypanosomiasis in a newborn child with current neurologic symptomatology. *Trop Doct*. 1996;26:186-187.
9. Herwaldt BL. Protozoa and helminths. In: Fleming DO, Hunt DL, editors. *Biological Safety: Principles and Practice*. 4th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2006: 115-161.
10. Poltera AA. Pathology of human African trypanosomiasis with reference to experimental African trypanosomiasis and infections of the central nervous system. *Br Med Bull*. 1985;41: 169-174.
11. Kennedy PG. Diagnostic and neuropathogenesis issues in human African trypanosomiasis. *Int J Parasitol*. 2006;36: 505-512.
12. Kennedy PG. Cytokines in central nervous system trypanosomiasis: cause, effect or both? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:213-214.
13. Wery M, Mulumba PM, Lambert PH, et al. Hematologic manifestations, diagnosis, and immunopathology of African trypanosomiasis. *Semin Hematol*. 1982;19:83-92.
14. Poltera AA, Cox JN, Owor R. Pancarditis involving the conducting system and all valves in human African trypanosomiasis. *Br Heart J*. 1976;38:827-837.
15. Blum JA, Schmid C, Burri C, et al. Cardiac alterations in human African trypanosomiasis (*T.b. gambiense*) with respect to the disease stage and antiparasitic treatment. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3:e383.
16. Poltera AA, Owor R, Cox JN. Pathological aspects of human African trypanosomiasis (HAT) in Uganda. A post-mortem survey of fourteen cases. *Virchows Arch Pathol Histol*. 1977;373:249-265.
17. Blum J, Schmid C, Burri C. Clinical aspects of 2541 patients with second stage human African trypanosomiasis. *Acta Trop*. 2006;97:55-64.
18. Jordan AM. *Trypanosomiasis Control and African Rural Development*. London: Longmans; 1986.
19. Hide G, Tait A, Maudlin I, et al. The origins, dynamics and generation of *Trypanosoma brucei rhodesiense* epidemics in East Africa. *Parasitol Today*. 1996;12:50-55.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

20. Kennedy PG. The continuing problem of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *Ann Neurol*. 2008;64:116-126.
21. Lutumba P, Makieya E, Haw A, et al. Human African trypanosomiasis in a rural community, Democratic Republic of Congo. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:248-254.
22. Fevre EM, Odiit M, Coleman PG, et al. Estimating the burden of *rhodesiense* sleeping sickness during an outbreak in Serere, eastern Uganda. *BMC Public Health*. 2008;8:96.
23. Simarro PP, Jannin J, Cattand P. Eliminating human African trypanosomiasis: where do we stand and what comes next? *PLoS Med*. 2008;5:e55.
24. Human African trypanosomiasis. World Health Organization. 3-10-2009.
25. Brun R, Balmer O. New developments in human African trypanosomiasis. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19:415-420.
26. Jelinek T, Bisoffi Z, Bonazzi L, et al. Cluster of African trypanosomiasis in travelers to Tanzanian national parks. *Emerging Infect Dis*. 2002;8:634-635.
27. Kumar N, Orenstein R, Uslan DZ, et al. Melarsoprol-associated multifocal inflammatory CNS illness in African trypanosomiasis. *Neurology*. 2006;66:1120-1121.
28. Darby JD, Huber MG, Sieling WL, et al. African trypanosomiasis in two short-term Australian travelers to Malawi. *J Travel Med*. 2008;15:375-377.
29. McGovern TW, Williams W, Fitzpatrick JE, et al. Cutaneous manifestations of African trypanosomiasis. *Arch Dermatol*. 1995;131:1178-1182.
30. Reincke M, Arlt W, Heppner C, et al. Neuroendocrine dysfunction in African trypanosomiasis. The role of cytokines. *Ann NY Acad Sci*. 1998;840:809-821.
31. Blum JA, Schmid C, Hatz C, et al. Sleeping glands? The role of endocrine disorders in sleeping sickness (*T.b. gambiense* human African trypanosomiasis). *Acta Trop*. 2007;104:16-24.
32. Buyst H. Sleeping sickness in children. *Ann Soc Belge Med Trop*. 1977;57:201-212.
33. Koko J, Dufillot D, Gahouma D, et al. Human African trypanosomiasis in children. A pediatrics service experience in Libreville, Gabon [French]. *Bull Soc Pathol Exot*. 1997;90:14-18.
34. Gear JHS, Miller B. The clinical manifestations of *rhodesiense* trypanosomiasis: An account of cases contracted in the Okavango swamps of Botswana. *Am J Trop Med Hyg*. 1986;35:1146-1152.
35. Odiit M, Kansiime F, Enyaru JC. Duration of symptoms and case fatality of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei rhodesiense* in Tororo. *Uganda. East Afr Med J*. 1997;74:792-795.
36. Chappuis F, Loutan L, Simarro P, et al. Options for field diagnosis of human african trypanosomiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:133-146.
37. Lutumba P, Meheus F, Robays J, et al. Cost-effectiveness of algorithms for confirmation test of human African trypanosomiasis. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1484-1490.
38. Truc P, Jamonneau V, N'Guessan P, et al. Parasitological diagnosis of human African trypanosomiasis: a comparison of the QBC and miniature anion-exchange centrifugation techniques. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998;92:288-289.
39. Chappuis F, Pittet A, Bovier PA, et al. Field evaluation of the CATT/*Trypanosoma brucei gambiense* on blood-impregnated filter papers for diagnosis of human African trypanosomiasis in southern Sudan. *Trop Med Int Health*. 2002;7:942-948.
40. Penchenier L, Simo G, Grebaut P, et al. Diagnosis of human trypanosomiasis, due to *Trypanosoma brucei gambiense* in central Africa, by the polymerase chain reaction. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94:392-394.
41. Jamonneau V, Solano P, Cuny G. [Use of molecular biology in the diagnosis of human African trypanosomiasis]. *Med Trop (Mars)*. 2001;61:347-354.
42. Jamonneau V, Solano P, Garcia A, et al. Stage determination and therapeutic decision in human African trypanosomiasis: value of polymerase chain reaction and immunoglobulin M quantification on the cerebrospinal fluid of sleeping sickness patients in Cote d'Ivoire. *Trop Med Int Health*. 2003;8:589-594.
43. Cattand P, Miezan BT, deRaadt P. Human African trypanosomiasis: use of double centrifugation of cerebrospinal fluid to detect trypanosomes. *Bull WHO*. 1988;66:83-86.
44. Miezan TW, Meda HA, Doua F, et al. Single centrifugation of cerebrospinal fluid in a sealed pasteur pipette for simple, rapid and sensitive detection of trypanosomes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94:293.
45. Truc P, Aerts D, McNamara JJ, et al. Direct isolation *in vitro* of *Trypanosoma brucei* from man and other animals, and its potential value for the diganosis of gambian trypanosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86:627-629.
46. Truc P, Lejon V, Magnus E, et al. Evaluation of the micro-CATT, CATT/*Trypanosoma brucei gambiense*, and LATEX/*T b gambiense* methods for serodiagnosis and surveillance of human African trypanosomiasis in West and Central Africa. *Bull WHO*. 2002;80:882-886.
47. Jannin J, Cattand P. Treatment and control of human African trypanosomiasis. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17:565-571.
48. Iten M, Mett H, Evans A, et al. Alterations in ornithine decarboxylase characteristics account for tolerance of *Trypanosoma brucei rhodesiense* to D,L-alpha-difluoromethylornithine. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1922-1925.
49. Blum J, Nkunku S, Burri C. Clinical description of encephalopathic syndromes and risk factors for their occurrence and outcome during melarsoprol treatment of human African trypanosomiasis. *Trop Med Int Health*. 2001;6:390-400.
50. Anonymous. Drugs for parasitic infections. *Med Lett Drugs Ther*. 2007:1-15.
51. Doua F, Miezan TW, Sanon Singaro JR, et al. The efficacy of pentamidine in the treatment of early-late stage *Trypanosoma brucei gamnbiense* trypanosomiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;55:586-588.
52. Balasegaram M, Young H, Chappuis F, et al. Effectiveness of melarsoprol and eflornithine as first-line regimens for gambiense sleeping sickness in nine Medecins Sans Frontieres programmes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:280-290.
53. Priotto G, Pinoges L, Fursa IB, et al. Safety and effectiveness of first line eflornithine for Trypanosoma brucei gambiense sleeping sickness in Sudan: cohort study. *BMJ*. 2008;336:705-708.
54. Karp CL, Auwaerter PG. Coinfection with HIV and tropical infectious diseases. I. Protozoal pathogens. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1208-1213.
55. Pepin J, Milord F, Khonde AN, et al. Risk factors for encephalopathy and mortality during melarsoprol treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89:92-97.
56. Pepin J, Milord F, Guern C, et al. Trial of prednisolone for prevention of melarsoprol-induced encephalopathy in *gambiense* sleeping sickness. [Comment]. *Lancet*. 1989;1:1246-1250.
57. Burri C, Nkunku S, Merolle A, et al. Efficacy of new, concise schedule for melarsoprol in treatment of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: a randomised trial. *Lancet*. 2000;355:1419-1425.
58. Bisser S, N'Siesi FX, Lejon V, et al. Equivalence trial of melarsoprol and nifurtimox monotherapy and combination therapy for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *J Infect Dis*. 2007;195:322-329.
59. Checchi F, Piola P, Ayikoru H, et al. Nifurtimox plus eflornithine for late-stage sleeping sickness in Uganda: A case series. *PLoS Negl Trop Dis*. 2007;1:e64.
60. Priotto G, Kasparian S, Ngouama D, et al. Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: a randomized clinical trial in Congo. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1435-1442.
61. Croft SL. Kinetoplastida: new therapeutic strategies. *Parasite*. 2008;15:522-527.
62. Fevre EM, Picozzi K, Jannin J, et al. Human African trypanosomiasis: epidemiology and control. *Adv Parasitol*. 2006;61:167-221.

279 Toxoplasma gondii

JOSÉ G. MONTOYA | JOHN C. BOOTHROYD | JOSEPH A. KOVACS

Aunque *Toxoplasma gondii* infecta a un elevado porcentaje de la población humana a nivel mundial, es una causa poco frecuente de enfermedad. Sin embargo, algunos individuos tienen riesgo de sufrir una enfermedad grave o con riesgo vital por este parásito. Entre ellos se incluyen los fetos y los recién nacidos con infección congénita y los pacientes con trastornos inmunológicos. La toxoplasmosis congénita es consecuencia de la infección materna adquirida durante la gestación, un proceso que suele pasar desapercibido a nivel clínico. En los inmunodeprimidos, la toxoplasmosis es más frecuente en personas con defectos de la inmunidad mediada por linfocitos T, como los tratados con corticoides, con tratamientos contra el factor de necrosis tumoral (TNF) o fármacos citotóxicos, y en pacientes con tumores malignos hematológicos, trasplantes de órganos o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En la inmensa mayoría de los individuos inmunocompetentes, las infecciones primarias o crónicas (latentes) por *T. gondii* son asintomáticas; tras la infección aguda un porcentaje pequeño desarrolla coriorretinitis, linfadenitis o, incluso con menos frecuencia, miocarditis y polimiositis[1].

T. gondii fue observado por primera vez en el roedor norteafricano *(Ctenodactylus gundi)* por Nicolle y Manceaux en 1908[2] y fue reconocido como causa de enfermedad humana por Janku en 1923 en un niño de 11 meses con infección congénita[3]. Wolf y cols. describieron la relación de este germen con la encefalitis en 1939[4] cuando observaron un neonato con convulsiones, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia y coriorretinitis. Aunque en los años siguientes se publicaron relativamente pocos casos graves de toxoplasmosis en adultos, el importante trabajo publicado en 1968 por Vietzke y cols. [5] de los National Cancer Institute of the National Institutes of Health puso de manifiesto que *T. gondii* era una causa de infección potencialmente mortal en los pacientes con tumores malignos, sobre todo de tipo hematológico. La afectación cerebral con áreas focales de encefalitis fue el principal hallazgo en la autopsia de estos pacientes. Desde entonces se han descrito en la bibliografía varios cientos de casos en pacientes con una inmunodeficiencia distinta del SIDA[6]. En 1983 se publicó el primer trabajo sobre toxoplasmosis en pacientes con SIDA[7]. Posteriormente, la encefalitis por toxoplasma (ET) se ha reconocido como la causa más importante de lesiones ocupantes de espacio en los cerebros de estos pacientes, casi todos ellos con pruebas serológicas de exposición previa al parásito[7]. A pesar de los importantes avances obtenidos en los últimos tiempos, siguen existiendo importantes retos en la prevención y el tratamiento de la infección aguda durante el embarazo, en el feto y el recién nacido[8], y en la comprensión y el tratamiento de la coriorretinitis por toxoplasma[9] y la infección en inmunodeprimidos[1,6].

Etiología

T. gondii es un parásito coccidio de los félidos, y el ser humano y otros animales de sangre caliente sirven como huéspedes intermediarios. Se incluye en el subfilum Apicomplexa, clase Sporozoa, y existe en la naturaleza de muchas formas: los macro y microgametos, el ooquiste (que libera esporozoítos), el quiste tisular (que contiene y puede liberar bradizoítos) y el taquizoíto (fig. 279-1)[10].

El análisis genético de la población ha demostrado que, al menos en Europa y Norteamérica, la mayor parte de los gérmenes aislados en animales y humanos se pueden agrupar dentro de uno de los tres genotipos clonales (tipos I a III), que pueden condicionar diferencias con importancia clínica[11]. Se han observado claras diferencias en la frecuencia de los genotipos del parásito cuando se comparan los *T. gondii* aislados de los animales y de las personas. Las cepas de tipo III son frecuentes en animales, pero se observan con una frecuencia significativamente menor en los casos de toxoplasmosis humana; la mayor parte de los casos humanos se deben a cepas de tipo II. Las cepas de tipo II se asocian de forma significativa a la reactivación de las infecciones crónicas y representan un 65% de las cepas aisladas en pacientes con SIDA[12]. Las cepas de tipos I y II se han relacionado con la toxoplasmosis humana congénita[12-14]. Hasta el momento no se han detectado las cepas de tipos II y III en individuos inmunocompetentes con enfermedad ocular grave[15]. Se describen con una frecuencia cada vez mayor cepas atípicas y recombinantes en regiones distintas de EE.UU. y Europa y en animales distintos del ser humano y los domésticos; parece que algunas de estas cepas se asocian a una enfermedad más grave, lo que indica una virulencia mayor, incluso en inmunocompetentes[16,17].

OOQUISTE

Los gatos acaban eliminando los ooquistes cuando ingieren cualquiera de las tres formas del parásito, momento en el cual empieza el ciclo enteroepitelial. Esta forma de reproducción sexual se inicia cuando los parásitos penetran en las células epiteliales del intestino delgado e inician el desarrollo de las formas asexuadas y sexuadas (gametogonia) del parásito. La formación de la pared del ooquiste se inicia alrededor del gameto fecundado y, mientras siguen siendo inmaduros, los ooquistes se eliminan hacia la luz intestinal por la rotura de las células epiteliales intestinales[10]. Los ooquistes no esporulados son subesféricos o esféricos y miden 10 × 12 µm de diámetro (fig. 279-1A). Los ooquistes se forman en el intestino delgado de los félidos de forma exclusiva y se excretan en las heces durante períodos que oscilan entre 7 y 20 días. Se pueden llegar a eliminar hasta 10 millones de ooquistes en las heces en un solo día[10]. La esporulación, que es precisa para que los ooquistes se vuelvan infecciosos, se produce fuera del gato en 1-5 días, en función de la temperatura y la disponibilidad de oxígeno. Los ooquistes esporulados contienen dos esporoquistes (v. fig. 279-1A), cada uno de los cuales alberga cuatro esporozoítos. La maduración se produce con más rapidez con temperaturas templadas (2-3 días a 24 °C comparado con 14-21 días con 11 °C)[10]. Los ooquistes pueden permanecer viables hasta 18 meses en la tierra húmeda, lo que da lugar a un reservorio ambiental a partir del cual se pueden infectar otros huéspedes incidentales.

TAQUIZOÍTO

La forma del taquizoíto (v. fig. 279-1B) es ovalada o semilunar y mide 2-3 µm de diámetro y 5-7 µm de longitud; necesita un entorno intracelular para multiplicarse a pesar de disponer de toda la maquinaria habitual de las células eucariotas para la reproducción. Los taquizoítos se reconocen en las infecciones primarias y en las reactivaciones; su presencia es la característica de la infección activa. Residen y se multiplican dentro de las vacuolas en las células del huésped, pueden infectar virtualmente a todos los tipos de células fagocíticas o no fagocíticas[10] y se multiplican aproximadamente cada 6-8 horas para formar rosetas[18]. La multiplicación continua produce la rotura celular, con liberación de los gérmenes que invaden las células contiguas o se transportan a otras regiones corporales a través de la sangre y la linfa[19]. Parece que los taquizoítos emigran de forma activa y rápida a través de las células epiteliales y pueden viajar a sitios lejanos cuando son extracelulares[20].

En el extremo anterior del taquizoíto se reconoce una estructura de forma cónica llamada *conoide*. Protruye durante la entrada del parásito al interior de las células huésped. Los *roptrios*, que son entre 4 y 8, son organelas con forma de porra que terminan dentro del conoide. Los roptrios, junto con las pequeñas organelas con forma de bastón que los rodean (micronemas), desarrollan importantes funciones secretoras para la invasión parasitaria. Los *gránulos densos* son organelas distribuidas por todo el citoplasma. Su contenido se libera en una vacuola, denominada *vacuola parasitófora,* que se forma alrededor del parásito

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

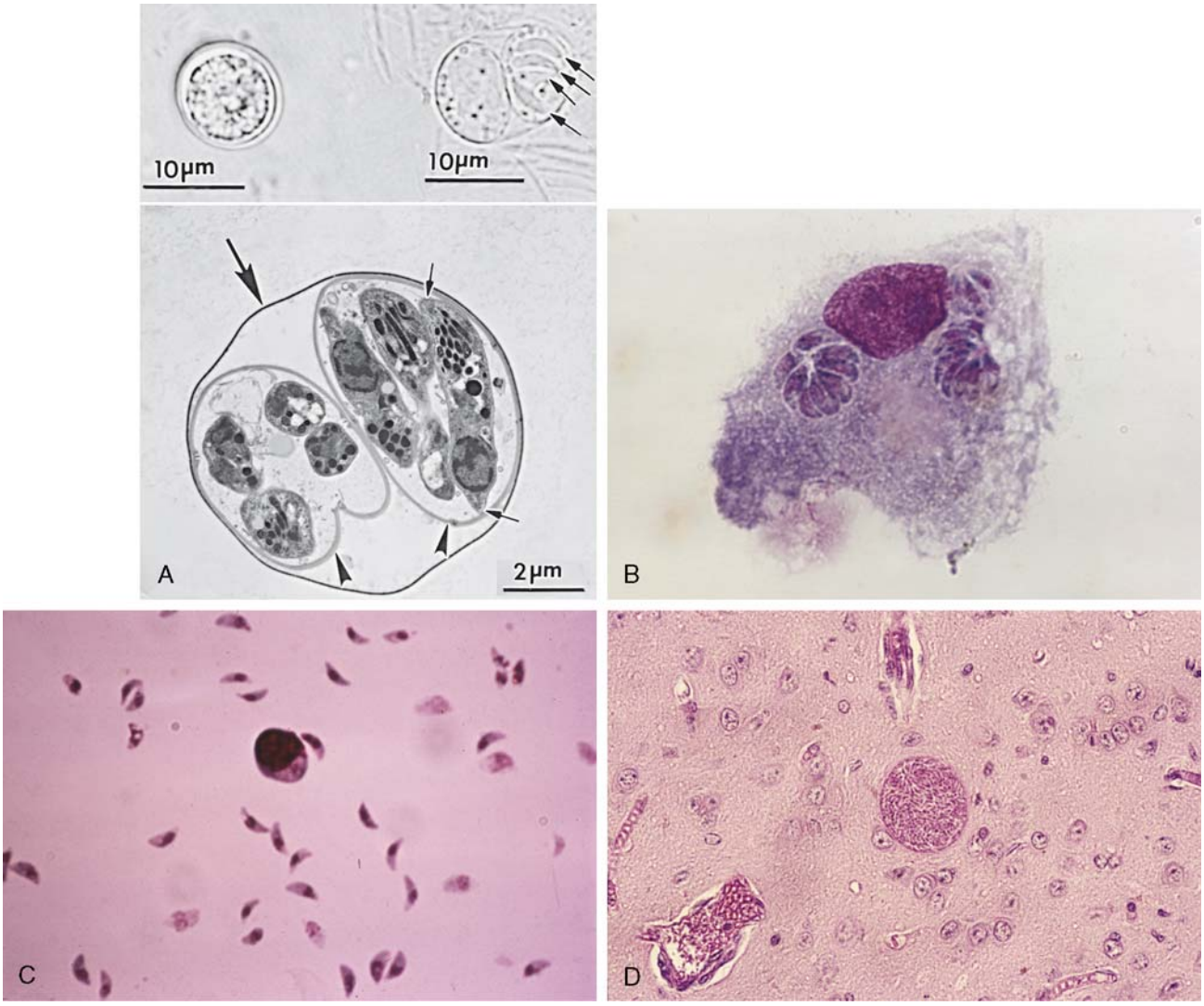


Figura 279-1 Las tres formas de *Toxoplasma gondii* observadas en la naturaleza. A, Ooquistes. Ooquiste no esporulado *(superior izquierda).* Ooquiste esporulado con dos esporoquistes *(superior derecha).* Se observan cuatro esporozoítos *(flechas)* en uno de los esporoquistes. Microfotografía electrónica de transmisión de un ooquiste esporulado *(abajo).* Observe la delgada pared del ooquiste *(flecha grande),* dos esporoquistes *(puntas de flecha)* y esporozoítos, uno de los cuales está cortado en longitudinal *(flechas pequeñas).* (*Por cortesía del Dr. J. P. Dubey, U.S. Department of Agriculture. Beltsville, MD.)* **B,** Tinción de Giemsa que muestra dos rosetas de taquizoítos intracelulares en un macrófago de una médula ósea de ratón. **C,** Extensión teñida con Giemsa de líquido peritoneal de ratón que muestra un taquizoíto. **D,** Tinción con hematoxilina y eosina del quiste en el encéfalo. (***B*** *a* ***D,*** *por cortesía del Dr. Jack S. Remington, Stanford University y Palo Alto Medical Foundation.)*

cuando entra en la célula y también al ambiente externo en forma de antígenos excretados-secretados[10].

Los roptrios y los micronemas producen una colección de proteínas fundamentales para el proceso de invasión[21]. Parece que median en la unión a las células huésped, incluyendo la unión móvil, un punto anular de contacto entre el parásito y la superficie de la célula huésped que emigra por toda la longitud del parásito durante la invasión. Los roptrios se encargan también de inyectar proteínas en la célula huésped, que son fundamentales para manipular a la célula huésped, posiblemente en beneficio del parásito[22]. Las proteínas del roptrio son muy distintas (polimorfas) entre las distintas cepas de *T. gondii* y parecen responsables de muchas de las diferencias en la virulencia descritas para los tipos I, II y III, según se comentó antes.

Los taquizoítos no pueden sobrevivir a la desecación, la congelación y la descongelación o la exposición prolongada a los jugos digestivos gástricos[23]. Se propagan en el laboratorio en el peritoneo de los ratones y en las células cultivadas. Es posible visualizar los taquizoítos en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina, pero se reconocen mejor con la tinción de Wright-Giemsa y con las tinciones de inmunoperoxidasa[24].

QUISTE TISULAR

Cuando el taquizoíto ha invadido la célula diana, puede sufrir una conversión de estadio para formar el bradizoíto[10]. Los taquizoítos y los bradizoítos muestran diferencias estructurales y fenotípicas. Los taquizoítos se multiplican con rapidez y de forma sincrónica, forando rosetas y lisando la célula, mientras que los bradizoítos, que se replican de forma más lenta, dan origen a los quistes tisulares. Las moléculas se expresan de una forma específica para cada estadio y son responsables de algunas de las diferencias fenotípicas entre los taquizoítos y los bradizoítos. El interferón (IFN) γ, el óxido nítrico (NO), las proteínas del choque térmico, el pH y las manipulaciones de la temperatura pueden activar la conversión de los taquizoítos en bradizoítos in vitro y quizá también in vivo[10].

Los quistes tisulares crecen y se quedan dentro del citoplasma de la célula huésped como forma intraquística, mientras que los bradizoítos se siguen dividiendo. Los quistes tisulares muestran variabilidad del tamaño, desde los más jóvenes que sólo contienen unos pocos bradizoítos, hasta los quistes más viejos en los que pueden reconocerse varios miles de bradizoítos y que llegan a medir

más de 100 µm (v. fig. 279-1D). En el cerebro son esféricos y se adaptan a las formas de las fibras musculares en el corazón y el músculo esquelético. Parece que las localizaciones más frecuentes de la infección latente son el sistema nervioso central (SNC), el ojo y los músculos esquelético, liso y cardíaco[25]. Dada su persistencia en los tejidos, la demostración de quistes tisulares en los cortes histológicos no indica de forma necesaria que la infección haya sido adquirida recientemente o que tenga importancia clínica. Los quistes tisulares se tiñen bien con ácido peryódico de Schiff, Wright-Giemsa, plata metenamina de Gomori e inmunoperoxidasa. Los quistes tisulares de la carne se vuelven no viables mediante la irradiación γ (0,4 kGy)[26], al calentarla hasta 67 °C o congelarla hasta −20 °C durante 24 horas y posteriormente descongelarla[27,28], pero no al calentarla en el microondas[29].

Aunque no parece que el taquizoíto discrimine el tipo de célula huésped que parasita, se ha sugerido que en el tejido cerebral los quistes tisulares se forman de forma predominante dentro de las neuronas[30,31]. Sin embargo, se ha demostrado que los quistes tisulares se pueden formar dentro de los astrocitos cultivados in vitro[32]. En un estudio con microscopio electrónico de los cambios patológicos observados en los cerebros de ratones infectados, se encontraron quistes intracelulares durante todo el período de estudio (22 meses)[30]. Existen pruebas convincentes que sugieren que los bradizoítos pueden salir de los quistes tisulares intactos e invadir las células contiguas (donde se convierten en taquizoítos)[33]. Ésta es la explicación posible para la aparición de quistes «hijos» o cúmulos de quistes en el cerebro.

Transmisión y epidemiología

La infección por *T. gondii* es una zoonosis mundial. Este germen infecta a los animales herbívoros, omnívoros y carnívoros, incluidos los pájaros[34]. La infección de las personas se suele producir mediante la ingesta de carne cruda o poco cocinada, que contiene quistes tisulares, mediante la ingesta de agua o alimentos contaminados por ooquistes o de forma congénita por la transmisión placentaria de una madre que haya adquirido la infección durante la gestación (fig. 279-2). Es menos frecuente la transmisión por trasplante de un órgano infectado o transfusión de células de la sangre contaminadas. Se han descrito casos de transmisión por pinchazos accidentales[35] con agujas contaminadas o por la exposición al parásito de lesiones abiertas o mucosas[36]. Los invertebrados coprófagos, como cucarachas, moscas, gusanos de tierra, caracoles y babosas, pueden servir como huéspedes que transportan los ooquistes para que lleguen al tubo digestivo de los animales o las personas.

Dado que el ciclo sexual del parásito se realiza en el intestino delgado de miembros de la familia del gato, los gatos desempeñan un papel importante como potentes amplificadores de esta infección en la naturaleza (v. «Ooquiste»)[10]. Los estudios epidemiológicos han mostrado que en la mayor parte de las regiones del mundo la presencia de gatos tiene una gran importancia para la transmisión del parásito. Se ha descrito excreción de ooquistes aproximadamente en el 1% de los gatos en distintas regiones del mundo[36].

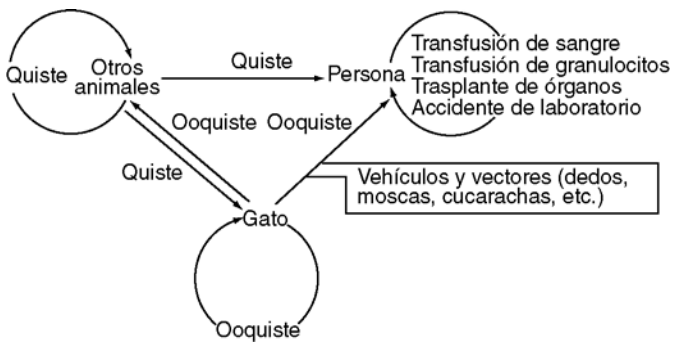


Figura 279-2 **Transmisión y ciclo vital de *Toxoplasma gondii*.** (*Tomado de Knick JA, Remington JS. Toxoplasmosis in the adult: an overview. N Engl J Med 1978;298:550-553. Copyright © 1978 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.*)

Aunque la ingesta de carne cruda o poco cocinada que contiene quistes tisulares con *T. gondii* viable produce una infección, la frecuencia relativa con la que ésta se produce en relación con la frecuencia asociada a la ingesta de ooquistes no está clara. Por ejemplo, en algunos países como Francia, en los que la ingesta de carne poco cocinada es frecuente y la prevalencia de infección alta, la carne puede ser una causa de infección importante (en París, Francia, se demostró la hipótesis de transmisión de la carne a las personas)[37]. Por el contrario, en algunos países, como los de América Central, la prevalencia de infección en humanos es alta, pero la ingesta de carne poco cocinada es rara.

La ingesta de quistes tisulares en carne infectada (sobre todo cerdo y cordero) es una causa importante de infección en las personas en EE.UU.[38]. La infección por *T. gondii* es frecuente en muchos animales empleados para la alimentación, sobre todo cerdos y ovejas, la prevalencia en el ganado vacuno, los caballos y los búfalos de agua es menor. Los gérmenes pueden sobrevivir en los quistes tisulares de estos animales durante años y se pueden encontrar en prácticamente todas las porciones comestibles de los mismos[39]. En EE.UU. se hizo, en la década de 1960, un estudio de referencia sobre la prevalencia de *T. gondii* en muestras de carne empleadas para el consumo humano (obtenidas de tiendas de alimentación)[40]. El parásito fue aislado en el 3% de las chuletas de cerdo y el 4% de las de cordero, mientras que no se encontró en la ternera[40]. Un reciente estudio con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) realizado en Inglaterra encontró que un 33% (19/57) de las muestras de cerdo y un 67% (6/9) de las de cordero eran positivas para ADN de *T. gondii*[41].

Los estudios serológicos realizados en los últimos 20 años en EE.UU. indican que la prevalencia de *T. gondii* en cerdos está disminuyendo[38]. Se ha observado que la seroprevalencia en cerdos de mercado en Carolina del norte es tan sólo del 0,58%[42]. Se ha atribuido esta reducción de la prevalencia de *T. gondii* a los cambios en las prácticas de manejo y la consolidación de la producción de cerdos en operaciones a gran escala. Sin embargo, aunque muchos cerdos se crían en EE.UU. en operaciones a gran escala, todavía persisten muchas pequeñas granjas porcinas aisladas y la prevalencia de *T. gondii* en algunos de estos animales es alta. Dubey y cols.[38] describieron la identificación de *T. gondii* en la lengua y el corazón de 51 de 55 cerdos (92,7%) destinados al consumo humano en una pequeña granja de Massachusetts. Hay que destacar que la carne para el consumo humano no se analiza de forma habitual para descartar una infección por *T. gondii* en EE.UU. ni en otras regiones del planeta[38]. Se sabe poco acerca de la prevalencia de la infección por *T. gondii* en los corderos. Aunque la infección de las ovejas es muy prevalente, no está clara la importancia a nivel de salud pública de este dato porque en EE.UU. la carne de las ovejas adultas no se suele destinar al consumo humano[36]. Se han publicado casos de posible transmisión a través de la leche de cabra no pasteurizada[43,44]. Además de las diferencias en la forma de cocinar la carne, la tendencia de la ternera a contener pocos quistes, si acaso alguno, en comparación con el cordero y el cerdo, puede explicar en parte las diferencias en la seroprevalencia en EE.UU. frente a Europa; la ternera representa un porcentaje muy superior de la carne que se consume en EE.UU. comparado con Europa, donde el cerdo y el cordero son más populares.

La infección por *T. gondii* también es prevalente en animales salvajes, sobre todo en osos negros (80% infectados) y renos de cola blanca, además de mapaches (60% infectados)[39]. La infección de los mapaches y los osos se considera un buen indicador de la prevalencia ambiental de *T. gondii* porque estos animales son limpiadores. Por tanto, la carne de los animales salvajes puede ser la fuente de infección en los cazadores y sus familias, sobre todo cuando no se tiene cuidado a la hora de eviscerar y manejar la pieza o cuando se consume carne de estos animales cruda o poco cocinada[39].

Aunque los quistes tisulares de *T. gondii* se pueden encontrar en los tejidos comestibles del pollo[45], posiblemente los productos avícolas no tienen importancia para la transmisión de *T. gondii* a las personas porque en general se congelan para su almacenamiento y se cocinan bien para evitar las enfermedades que se podrían deber a la contaminación por otros gérmenes[36]. Se ha identificado el parásito en huevos de gallina[46].

La ingesta de verduras u otros productos alimenticios contaminados por ooquistes puede explicar la infección en personas vegetarianas seropositivas. Aunque se ha descrito el aislamiento de taquizoítos en las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

secreciones de personas con una infección aguda, la transmisión de la infección entre personas por esta vía no se ha confirmado. Son frecuentes los brotes en familias y otros grupos[47-49], pero no existen pruebas de una transmisión directa entre personas, salvo de la madre al feto.

Recientes estudios epidemiológicos han identificado el agua como un origen posible de la infección por *T. gondii* en personas y animales[47,50,51]. Los estudios in vitro han demostrado que los ooquistes pueden esporular en agua marina a los 1-3 días, sobrevivir en ella incluso 6 meses y sobrevivir en agua tratada con hipoclorito sódico u ozono, pero no sometida a radiación ultravioleta[52-54]. Los estudios de mapeo poblacional de los individuos infectados y los estudios de casos-controles relacionaron el consumo de agua no filtrada (posiblemente contaminada por ooquistes) con un brote de toxoplasmosis en una ciudad de la provincia de Columbia Británica[47] de la región occidental de Canadá y con la elevada endemia de toxoplasmosis en el estado de Río de Janeiro en Brasil[51]. En otro brote brasileño se detectaron *T. gondii* en el agua de un reservorio implicado por distintos métodos. La entrada a la costa de agua dulce fue considerada un factor de riesgo para la infección por *T. gondii* en nutrias del mar del sur en la costa de California[55].

En las personas, la incidencia de anticuerpos frente a *T. gondii* aumenta con la edad; la incidencia no es significativamente distinta en ambos sexos. La incidencia suele ser inferior en las regiones frías, en zonas cálidas y áridas y a grandes alturas. Los trabajadores de mataderos tienen un aumento del riesgo de infección. La prevalencia de los títulos de anticuerpos frente a *T. gondii* varía de forma considerable entre las distintas regiones geográficas y también entre los individuos en una población determinada. Estas diferencias dependen de distintos factores, como las costumbres culinarias y la limpieza del entorno. Se ha descrito una reducción de la prevalencia de anticuerpos en las últimas décadas en muchos países. En EE.UU. la seroprevalencia en los reclutas militares se redujo un tercio entre 1965 y 1989[56]; la tasa bruta de seropositividad en reclutas de 49 estados fue del 9,5% en 1989 frente al 14,4% en 1965[56]. Otro ejemplo es que en la década de 1970 un 14% de las mujeres en edad fértil de Palo Alto, California, eran seropositivas, lo que contrasta con una tasa del 9% en 2003. La seroprevalencia en este tipo de mujeres oscila en EE.UU. entre el 3% y más del 35% y se describen cifras superiores al 50% en las mujeres fértiles de gran parte de Europa Occidental, África y América del Sur y Central. La seroprevalencia global reciente ajustada por la edad (1999-2004) de infección por *T. gondii* en EE.UU. basada en un estudio sobre 15.960 personas de entre 6 y 49 años de edad fue del 10,8% con una seroprevalencia en las mujeres de 15 a 44 años del 11%[57]. Este estudio encontró una reducción aproximada de la seroprevalencia del 25-40% en comparación con un estudio similar realizado una década antes. Aunque parece que la prevalencia de la infección se está reduciendo en determinadas regiones del mundo, como Europa y EE.UU., esto no se ha observado en otras regiones geográficas[58]. *T. gondii* puede sobrevivir en la sangre citrada a 4 °C hasta 50 días y se han descrito casos de transmisión de la infección por la transfusión de sangre completa o leucocitos. Las transfusiones de leucocitos pueden representar un riesgo especial[59]. Se ha demostrado la transmisión de la infección por el trasplante de órganos y se puede deber al trasplante de un órgano (p. ej., corazón) de un donante seropositivo a un receptor seronegativo[60]. En los receptores de trasplantes de médula ósea, la toxoplasmosis casi siempre se debe a la recrudescencia de una infección latente más que guardar relación con el trasplante[61,62].

La incidencia de la ET entre los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) guarda una correlación directa con la prevalencia de anticuerpos frente a *T. gondii* en la población general de infectados por VIH, el grado de inmunosupresión (se mide mejor con el recuento de linfocitos CD4)[63], la respuesta inmunológica frente a los fármacos antirretrovirales y el uso de regímenes de tratamiento profilácticos eficaces frente al desarrollo de la ET[64]. La ET asociada al SIDA y la toxoplasmosis de otros órganos se suelen deber a la reactivación de una infección crónica (latente), que se relaciona con una disfunción inmunitaria progresiva observada en estos pacientes[65]. Se estima que el 20-47% de los pacientes con SIDA infectados por *T. gondii*, que no reciben profilaxis frente a *Toxoplasma* ni fármacos antirretrovirales, acaban por desarrollar una ET[63,65].

En estos últimos años se ha observado un notable descenso de la incidencia de la ET[66] y de muertes asociadas a toxoplasmosis[67] en pacientes infectados por VIH que cumplen el tratamiento antirretroviral y los regímenes eficaces de profilaxis frente a *Toxoplasma*.

En EE.UU. la seropositividad para *T. gondii* en los pacientes infectados por VIH oscila entre el 10% y el 45%[65] y se correlaciona de forma directa con la seropositividad de la población general no infectada por VIH. Por el contrario, en algunas regiones de Europa Occidental y África esta seroprevalencia alcanza el 50-78%[68,69]. En un estudio realizado en Francia, 1.215 (72,2%) de 1.683 pacientes infectados por VIH mostraron evidencia serológica de exposición a *T. gondii*[70]. Durante el período de estudio (1988-1995) la incidencia global de toxoplasmosis se estimó en 1,53 por 100 pacientes-año, con un incremento desde 0,68 por 100 pacientes-año en 1988 hasta 2,1 por 100 pacientes-año en 1992 y un descenso posterior hasta 0,19 por 100 pacientes-año en 1995. La toxoplasmosis es poco frecuente en la población pediátrica infectada por VIH y se han descrito 0,06 casos por 100 pacientes-año en los más de 3.000 pacientes que participaron en los ensayos clínicos de la era previa al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), pero durante un tiempo en el que se recomendaba la profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC).

Resulta interesante la baja incidencia de ET descrita en África a pesar de que la seroprevalencia de *T. gondii* oscila entre el 32% y el 78%. La ausencia de datos de autopsia y de estudios neurorradiológicos posiblemente influye en esta baja incidencia. También se ha sugerido que, dado el poco acceso a la asistencia médica, muchos enfermos infectados por VIH en África fallecen por gérmenes como *Mycobacterium tuberculosis* antes de sufrir las infecciones oportunistas asociadas a los estadios avanzados de la infección por VIH, como la toxoplasmosis. Sin embargo, en un estudio de autopsias de 175 pacientes con alteraciones típicas de SIDA realizado en Costa de Marfil, la prevalencia de la ET fue del 21%[71].

La infección por *T. gondii* se puede adquirir tras infectarse por VIH. Se han descrito tasas de seroconversión entre el 2% y el 5,5% en pacientes seguidos durante períodos de hasta 28 meses[72].

Incluso antes de la aparición del SIDA la ET se reconocía como una causa de enfermedad discapacitante y muerte en los inmunodeprimidos[6,73], sobre todo en los que tenían una enfermedad de base o recibían un tratamiento que producía una deficiencia de la inmunidad celular. Los pacientes con tumores malignos hematológicos, sobre todo con enfermedad de Hodgkin, tienen un riesgo especialmente alto de sufrir una recrudescencia de la infección. En los receptores de trasplantes de órganos, la toxoplasmosis aparece sobre todo en los trasplantados de corazón, pulmón, riñón y médula ósea.

Patogenia e inmunidad

T. gondii se multiplica a nivel intracelular en el foco de invasión (el tubo digestivo es la principal vía y el lugar inicial de infección en la naturaleza); los bradizoítos liberados de los quistes tisulares o los esporozoítos liberados de los ooquistes entran en las células epiteliales intestinales y se multiplican dentro de ellas. Los gérmenes se diseminan en primer lugar a los ganglios linfáticos mesentéricos y posteriormente a órganos lejanos por invasión de los linfáticos y la sangre. *T. gondii* infecta virtualmente todos los tipos celulares y la invasión celular es un proceso activo. Los taquizoítos sobreviven por la formación de una vacuola parasitófora que no tiene las proteínas del huésped necesarias para la fusión con los lisosomas[74], lo que impide la acidificación. La invasión activa de los macrófagos por los taquizoítos no activa los mecanismos de muerte oxidativa. Cuando aparece la inmunidad humoral y celular, sólo los parásitos protegidos por un hábitat intracelular o situados dentro de los quistes tisulares sobrevivirán. Una respuesta inmunitaria eficaz reduce de forma significativa el número de taquizoítos en todos los tejidos. Los taquizoítos se destruyen por los intermediarios reactivos del oxígeno[75], la acidificación[76], las fluctuaciones osmóticas, los intermediarios reactivos del nitrógeno[77], la depleción del triptófano intracelular[78] y los anticuerpos específicos combinados con el complemento. Por tanto, es raro poder demostrar los taquizoítos en los tejidos de las personas inmunocompetentes infectadas.

La formación de quistes tisulares tiene lugar en múltiples órganos y tejidos durante la primera semana de infección. A pesar de la capacidad

de aislar *T. gondii* de los cerebros normales de personas con infección crónica, es raro observar el quiste tisular en los preparados histológicos; se han aislado en el cerebro y el músculo esquelético del 10% de 52 pacientes seropositivos para *T. gondii* que en autopsia no tenían datos clínicos o patológicos de la infección[25]. El quiste tisular es responsable de la infección residual (crónica o latente) y persiste principalmente en el cerebro, el músculo esquelético y cardíaco y el ojo[25,80].

En los individuos inmunocompetentes la infección inicial y la consiguiente siembra de distintos órganos produce una infección crónica o latente sin importancia clínica. Este estadio crónico de la infección se corresponde con la persistencia asintomática de los quistes tisulares en múltiples tejidos. Se cree que de forma periódica se produce la liberación de los bradizoítos de los quistes tisulares o que los quistes «se rompen»; la rotura del quiste en este contexto es un proceso sin repercusión clínica, que se contiene de forma eficaz mediante el sistema inmunitario y que en el SNC posiblemente produzca pequeños nódulos inflamatorios con un grado limitado de muerte neuronal y lesión estructural[33].

Aunque la toxoplasmosis en los pacientes con inmunodeficiencias graves puede producirse por la infección primaria, con mayor frecuencia se debe a la recrudescencia de una infección latente. Se cree en general que la reactivación es consecuencia de la rotura del quiste tisular seguida de una proliferación incontrolada de los gérmenes con destrucción del tejido. En los individuos con deficiencia de la inmunidad celular, una proliferación rápida e incontrolada de *T. gondii* determina lesiones necróticas que aumentan de tamaño de forma progresiva. Se ha postulado que las lesiones de cualquier órgano en estos pacientes, como el encéfalo, el ojo, el corazón, el pulmón, el músculo esquelético, el tubo digestivo y el páncreas, se pueden deber de forma directa a la rotura del quiste en el parénquima del propio órgano o a la rotura del quiste tisular a otros niveles del cuerpo con siembra posterior hacia el órgano[81]. La existencia de siembra hematógena viene apoyada por la observación del desarrollo de lesiones simultáneas en el encéfalo y la presencia de parasitemia en el 14-38% de los pacientes con SIDA con ET[82,83]. Los linfocitos obtenidos de pacientes con SIDA tienen alteraciones de la producción de IFN-γ[84] e interleucina (IL) 2[85] en respuesta a la estimulación con antígenos de *T. gondii*. El tratamiento de los monocitos o macrófagos derivados de los monocitos de pacientes con SIDA con IFN-γ estimula su actividad frente a *T. gondii*[86]. La coinfección por otros patógenos oportunistas puede predisponer a la reactivación; el citomegalovirus murino (CMV) induce la reactivación de la infección latente por *T. gondii* en los pulmones de los animales experimentales[87].

La infección por *T. gondii* induce respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células. Una respuesta inmunitaria bien orquestada y eficaz de tipo sistémico es responsable de la desaparición inicial de *T. gondii* de la sangre periférica durante la infección aguda y limita la carga de parásitos en otros órganos. La inmunidad en los huéspedes inmunocompetentes dura toda la vida. La reinfección exógena, que se ha demostrado en animales de laboratorio, posiblemente se produzca también en las personas, pero no parece producir enfermedad con repercusión clínica.

Los linfocitos T, los macrófagos y las citocinas de tipo 1 (IFN-γ, IL-12) resultan fundamentales para el control de la infección por *T. gondii*. Los experimentos de transferencia adaptativa y depleción en modelos murinos no sólo demostraron que los linfocitos T son fundamentales para controlar la infección por este germen, sino que también confirmaron la interrelación entre los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ tanto para la inducción de la resistencia como para el mantenimiento de la latencia. Estudios adicionales mostraron la expansión de las células citolíticas naturales (NK) y de los linfocitos T γδ en las fases iniciales de la infección, algo que parece proporcionar una resistencia innata, mientras que se desarrolla la respuesta adaptativa mediada por linfocitos T CD4 y CD8 αβ. Estas distintas subpoblaciones de linfocitos T y células NK posiblemente protegen al huésped mediante la secreción de citocinas, como IFN-γ, IL-2 y TNF-α, mientras que no parecen lisar las células infectadas por *T. gondii*[88-90]. También se ha demostrado que las células dendríticas y los neutrófilos desempeñan un importante papel en el control de la infección aguda, y la producción precoz de IL-12 por estas poblaciones puede determinar la intensa respuesta de citocinas de tipo 1 por parte de las células NK y los linfocitos T activada por el parásito[91].

Las moléculas coestimuladoras CD28 y ligando de CD40 resultan fundamentales para la regulación de la producción de IL-12 e IFN-γ en respuesta al parásito[92]. La infección por *T. gondii* de las células presentadoras de antígenos, como las dendríticas y los macrófagos, condiciona una regulación al alza de los contrarreceptores para CD28 y CD40L, CD80/CD86 y CD40[92]. La unión de CD80/CD86 a CD28 estimula la producción de IFN-γ por los linfocitos T $CD4^+$. Además, la unión de CD40L a CD40 estimula la secreción de IL-12, lo que a su vez estimula la producción de IFN-γ. La importancia de CD40L en la respuesta inmunitaria frente a *T. gondii* se confirma por publicaciones de ET y toxoplasmosis diseminada en niños con defectos congénitos en la transmisión de señales a través de CD40L (síndrome hiper-IgM)[93]. Además, recientes estudios han demostrado que la expresión de CD40L es deficiente en los linfocitos T $CD4^+$ de los pacientes infectados por VIH[94]. Puede que esta deficiencia esté implicada en una producción alterada de IL-12/IFN-γ observada en la infección por VIH.

Las citocinas desempeñan un papel fundamental en la defensa contra la infección y son importantes en la patogenia de la toxoplasmosis y la ET[95]. La IL-12 favorece la supervivencia de los ratones con deficiencia de linfocitos T durante la infección por *T. gondii* estimulando la producción de IFN-γ por los linfocitos NK[96] y se cree que también regula la expresión de esta última citocina por los linfocitos T en ratones inmunocompetentes[97]. Se ha demostrado que el IFN-γ tiene un papel importante en la prevención del desarrollo de ET en ratones[98]. La administración de un anticuerpo monoclonal frente a IFN-γ a ratones con infección crónica determinó un agravamiento muy importante del grado de encefalitis[99]. En los ratones con una ET activa, el tratamiento con IFN-γ redujo de forma significativa la respuesta inflamatoria y el número de taquizoítos[100].

Las diferencias de las concentraciones de IL-12 observadas durante la infección por las distintas cepas del parásito pueden ser responsables de algunas diferencias en la virulencia específicas de cada cepa[101]. Parece que estas diferencias guardan relación con la activación (fosforilación) del factor de transcripción STAT3, que a su vez depende del alelo de ROP16 concreto inyectado por una cepa determinada[102].

El TNF-α es otra citocina clave para controlar la infección por *T. gondii*. Esta molécula es necesaria para desencadenar la activación de los macrófagos mediada por IFN-γ para la actividad destructiva de *T. gondii*[103] y para la producción de NO (un inhibidor de la replicación de *T. gondii*) por los macrófagos[104]. La administración de anticuerpos neutralizadores de TNF-α a los ratones infectados determinó su muerte y un aumento en el número de quistes tisulares de *T. gondii* en los cerebros de los supervivientes[105].

Se ha demostrado que la IL-10 desactiva los macrófagos y reduce la destrucción de *T. gondii* in vitro. La IL-4 y la IL-6, que suelen considerarse citocinas capaces de regulación a la baja, son importantes para la resistencia frente a la ET en el modelo murino[106,107]. También se ha demostrado que la IL-7 tiene un efecto protector frente a *T. gondii* en los ratones[108]. Durante las fases precoces de la infección, la IL-12, la IL-1 y el TNF actúan de forma coordinada con la IL-15 para estimular la producción de IFN-γ por las células NK[109].

La IL-17[110] y la IL-23[111,112] se han implicado también en la generación de una potente respuesta inmunitaria, pero no se consideran esenciales para la resistencia del huésped.

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la implicación del IFN-γ en la resistencia del huésped frente a *T. gondii*. La participación de los productos intermedios del nitrógeno reactivos (incluido el NO) se sugiere por la observación de que NG-monometil-L-arginina, un análogo competitivo de L-arginina, inhibe de forma simultánea la síntesis de NO y la destrucción de los taquizoítos intracelulares por los macrófagos peritoneales activados por citocinas y las células de la microglía[77,113,114]. Además, los ratones con alteraciones de la síntesis de NO como consecuencia de alteraciones genéticas en los genes que codifican el IFN-γ o el factor 1 regulador del IFN sucumben por la infección aguda[115,116]. Se observa un aumento similar de la susceptibilidad en ratones tratados con el inhibidor de las sustancias intermediarias del nitrógeno reactivas, aminoguanidina[117], y en los ratones con deficiencia de la NO sintasa[118]. Parece que el papel protector del NO es específico para cada tejido, más que sistémico[118]. Dado que el control de la infección aguda in vivo no se afectó por la deficiencia de NO sintasa, parece que el principal papel de los intermediarios del nitrógeno reactivos es controlar las infecciones establecidas en este modelo murino[118].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las GTPasas p47 inducibles por IFN-γ, IRGM3 (IGTP) e IRGM1 (LRG47), parecen fundamentales para el control por parte del huésped de la infección por *T. gondii* en los ratones[119] y recientes estudios han vinculado IRGM3 con la destrucción autofágica de las vacuolas que contienen *Toxoplasma* en los macrófagos activados por IFN-γ[120,121].

Los anticuerpos inmunoglobulinas (Ig) de tipo IgG, IgM, IgA e IgE se producen en respuesta a la infección. Los taquizoítos extracelulares se lisan por anticuerpos específicos cuando se combinan con el complemento. En los ratones, la inmunidad humoral consigue una protección limitada frente a las cepas menos virulentas de *T. gondii*, pero no contra las virulentas[122].

Posiblemente los astrocitos y la microglía desempeñen papeles importantes en la respuesta inmunitaria frente a *T. gondii* en el SNC. En los estadios precoces de la ET en personas y ratones se produce una astrocitosis importante y diseminada en las regiones en las que se detecta el parásito[95]. Aunque *T. gondii* puede invadir, sobrevivir y multiplicarse dentro de los astrocitos, es destruido por la microglía activada[123].

Susceptibilidad genética

Las observaciones en ratones de que los factores genéticos del huésped pueden contribuir al desarrollo y la gravedad de la ET[124-126] y el hecho de que no todos los pacientes infectados por VIH con serología positiva para *T. gondii* desarrollen una ET sugirió la posibilidad de implicación de factores genéticos en la predisposición de los enfermos con SIDA a sufrir esta enfermedad[127]. El gen del complejo principal de histocompatibilidad de clase II *DQ3* (HLA-DQ3) se ha asociado de forma significativa con el desarrollo de ET en pacientes blancos de origen norteamericano con SIDA, mientras que HLA-DQ1 sólo aportó una protección marginal[127]. HLA-DQ3 se asoció también de forma significativa al desarrollo de hidrocefalia en niños con una toxoplasmosis congénita[128]. En este último estudio un modelo de ratones transgénicos para el complejo principal de histocompatibilidad de clase II encontró una mayor carga de gérmenes en los pacientes con HLA-DQ3 que con HLA-DQ1. En una población blanca de América del Sur, un estudio que empleó un método de tipado de alta resolución identificó HLA-DQB*0402 y HLA-DRB1*08, que estaban en desequilibrio de ligamiento, como factores de riesgo para la ET, algo que no se observó con los alelos de HLA-DQB3[129]. Por tanto, se necesitan más estudios para definir mejor la contribución de los distintos alelos de HLA a la susceptibilidad a la ET. En otro estudio sudamericano se observó que un alelo promotor de IL-10 era un factor de riesgo de la coriorretinitis por toxoplasma[130].

Anatomía patológica

Nuestros conocimientos sobre la anatomía patológica de la infección en las personas derivan sobre todo de estudios de autopsia en lactantes e inmunodeprimidos con infecciones graves. Los datos en adultos inmunocompetentes se limitan casi por completo a los derivados del estudio de las muestras de biopsia de ganglios linfáticos[131] y, en ocasiones, de tejido muscular esquelético o miocárdico[132].

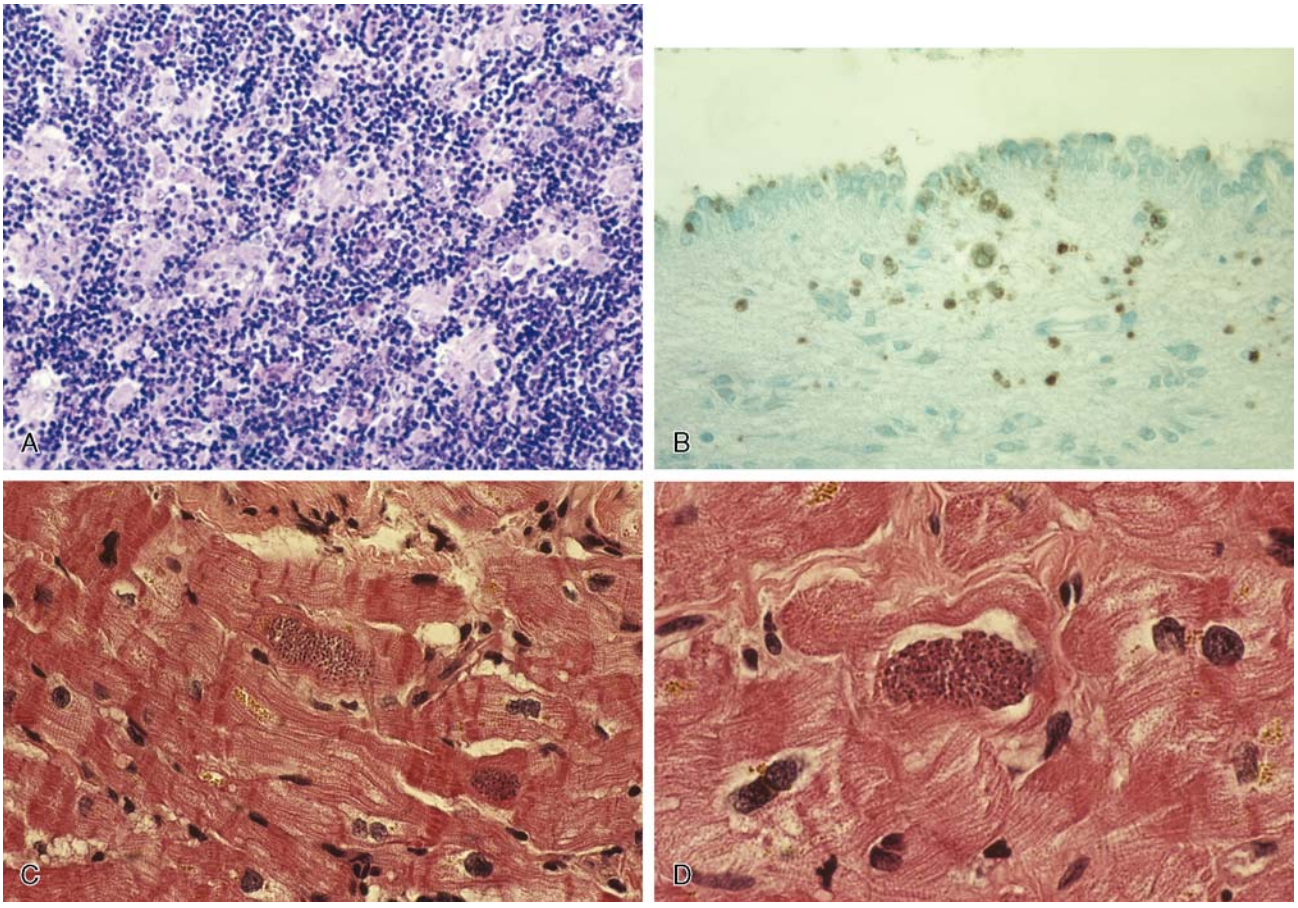


Figura 279-3 **Características histológicas de *Toxoplasma gondii* en humanos. A,** Tinción con hematoxilina y eosina de una biopsia de ganglio linfático de un paciente inmunocompetente con una linfadenitis por toxoplasma. *(Por cortesía del Dr. Henry Masur, Critical Care Medicine Department, NIH, Bethesda, MD.)* **B,** Tinción de inmunoperoxidasa positiva de una biopsia cerebral de un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y encefalitis por toxoplasma. **C,** Tinción con hematoxilina y eosina de una biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho de un paciente con una miocarditis por toxoplasma. Se reconocen los gérmenes dentro de los miocitos (v. «Manifestaciones clínicas»). **D,** Tinción con hematoxilina y eosina de una muestra de biopsia del músculo cuádriceps derecho que muestra un quiste en el tejido del mismo paciente de **C.** Este paciente desarrolló también una polimiositis por toxoplasma. *(**B** a **D,** por cortesía del Dr. Jack S. Remington, Stanford University y Palo Alto Medical Foundation.)*

GANGLIOS LINFÁTICOS

Los cambios histopatológicos de la linfadenitis por toxoplasma en pacientes inmunocompetentes suelen ser característicos y con frecuencia diagnósticos (fig. 279-3A)[131]. Existe una tríada de hallazgos típica: hiperplasia folicular reactiva, cúmulos irregulares de histiocitos epitelioides que rodean y borran los límites de los centros germinales y distensión focal de los senos por células monocitoides (v. fig. 279-3A)[133]. Es típico no encontrar células gigantes de Langerhans, granulomas, microabscesos y focos de necrosis. En raras ocasiones se consigue demostrar taquizoítos o quistes tisulares. En pocos casos se ha conseguido amplificar el ADN de *T. gondii* a partir del tejido ganglionar[134].

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las lesiones por *T. gondii* del SNC se caracterizan por múltiples focos de necrosis que aumentan de tamaño y nódulos microgliales[135]. La necrosis es la característica más prominente de la enfermedad por la afectación vascular por las lesiones. En los casos de toxoplasmosis congénita, la necrosis cerebral afecta con mayor intensidad a la corteza y a los ganglios basales y, en ocasiones, a las áreas periventriculares[8,136]. Las zonas necróticas se pueden calcificar y producir llamativas alteraciones radiológicas, sugestivas de toxoplasmosis, pero no patognomónicas. La hidrocefalia puede ser consecuencia de la obstrucción del acueducto de Silvio o el agujero de Monro. Se pueden identificar taquizoítos y quistes tisulares dentro o adyacentes a los focos de necrosis, cerca o dentro de los nódulos gliales, en las regiones perivasculares y en el tejido cerebral no afectado por el cambio inflamatorio. El tejido cerebral necrótico sufre autólisis y se va eliminando de forma gradual hacia los ventrículos. El contenido en proteínas de este líquido ventricular puede ser de gramos por decilitro y se ha demostrado que contiene cantidades significativas de antígenos de *T. gondii.*

La existencia de múltiples abscesos cerebrales es la característica más llamativa de la ET en los pacientes con inmunodeficiencia grave y resulta especialmente típica de los pacientes con SIDA[6,137]. Los abscesos cerebrales en pacientes con SIDA muestran tres zonas histológicas. La zona central es avascular y a su alrededor se encuentra una zona intermedia de tipo hiperémico con un prominente infiltrado inflamatorio y manguitos perivasculares por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. En los márgenes de las zonas necróticas aparecen muchos taquizoítos y, en ocasiones, también quistes tisulares. En la zona periférica externa se reconocen quistes tisulares de *T. gondii*[138]. En las regiones que rodean a estos abscesos se pueden encontrar edema, vasculitis, hemorragia e infarto cerebral secundario a la afectación vascular[139]. Otro rasgo importante asociado a la ET es la existencia de arteritis, manguitos perivasculares y astrocitosis. Dado que estas alteraciones se pueden identificar también en pacientes con encefalitis viral, es importante realizar técnicas de inmunoperoxidasa para distinguir estos procesos patológicos. En algunos pacientes se reconocen áreas de necrosis diseminadas, mal delimitadas y confluentes con una respuesta inflamatoria mínima[139]. La identificación de los taquizoítos es patognomónica de una infección activa, aunque su visualización puede resultar difícil en cortes teñidos con hematoxilina-eosina. El uso de tinciones de inmunoperoxidasa mejora de forma importante la identificación tanto de los quistes tisulares, como de los taquizoítos y pone de relieve la presencia de antígenos de *T. gondii* (v. fig. 279-3B)[24]. Es posible amplificar el ADN de *T. gondii* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o en biopsias cerebrales de pacientes con ET[140]. Es importante recordar la necesidad de interpretar con cuidado la presencia de resultados positivos con la PCR en las muestras de biopsia cerebral. Estos resultados pueden ser positivos en pacientes con una infección crónica por el parásito, pero cuyas alteraciones anatomopatológicas en el SNC se podrían explicar por otro diagnóstico distinto de la ET.

En las autopsias de los pacientes con SIDA y ET se encuentra de forma casi constante una afectación de los hemisferios cerebrales y una notable predilección por los ganglios basales[65]. En un estudio de autopsia consecutivo sobre 204 pacientes fallecidos por SIDA, 46 (23%) mostraron datos morfológicos de toxoplasmosis cerebral. En 38 de esos 46 casos (83%) los datos de toxoplasmosis se limitaron al SNC. Los hemisferios cerebrales se afectaron en el 91% de los casos y los ganglios basales rostrales en el 78%[139].

Se ha descrito una variante difusa de ET con hallazgos histopatológicos consistentes en nódulos de microglía diseminados sin formación de abscesos en la sustancia gris del cerebro, el cerebelo y el tronco del encéfalo[141]. En estos pacientes se confirmó la afectación por *T. gondii* con técnicas de inmunoperoxidasa, que demostraron quistes tisulares y taquizoítos. En la ET difusa la evolución clínica hacia el fallecimiento es rápida. Se ha planteado que en estos casos la ausencia de datos característicos en la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) se debe a que no existe tiempo suficiente para que se formen los abscesos antes de la muerte.

La leptomeningitis es poco frecuente y, cuando se produce, se localiza en áreas adyacentes de encefalitis. Se observan lesiones necrosantes en la médula espinal de aproximadamente un 6% de los pacientes con ET[141]. El diagnóstico diferencial de las lesiones de ET incluye linfoma del SNC, leucoencefalopatía multifocal progresiva e infecciones por gérmenes, como CMV, *Cryptococcus neoformans*, especies de *Aspergillus* y *M. tuberculosis*. Puede aparecer más de un germen.

PULMÓN

La toxoplasmosis pulmonar en inmunodeprimidos puede adoptar la forma de neumonitis intersticial, neumonitis necrosante, consolidación, derrame pleural, empiema o todas ellas[142]. La neumonitis se asocia al desarrollo de un exudado fibrinoso o fibrinopurulento. Pueden encontrarse taquizoítos en los neumocitos, los macrófagos alveolares, el derrame pleural o a nivel extracelular en el exudado alveolar. Puede encontrarse ADN de *T. gondii* en el líquido del lavado broncoalveolar (BAL) por PCR[143].

OJO

La coriorretinitis de los pacientes con SIDA se caracteriza por una panoftalmitis segmentaria, con focos de necrosis coagulativa asociada a quistes tisulares y taquizoítos[144]. Se pueden reconocer numerosos gérmenes en ausencia de inflamación llamativa alrededor de los vasos retinianos trombosados adyacentes a las áreas necróticas. Pueden aparecer lesiones bilaterales y múltiples[144]. La amplificación del ADN del parásito en el humor acuoso y el humor vítreo ha confirmado o apoyado el diagnóstico de coriorretinitis por toxoplasma en pacientes con hallazgos retinianos atípicos de toxoplasmosis ocular o inmunodeprimidos[145,146].

Las infecciones oculares en pacientes inmunocompetentes dan lugar a una coriorretinitis aguda caracterizada por inflamación grave y necrosis[144]. Se produce inflamación granulomatosa coroidea secundaria a una retinitis necrosante. Puede observarse exudación hacia el vítreo o invasión del mismo por una masa de capilares proliferativos. Aunque en raras ocasiones, es posible encontrar taquizoítos y quistes tisulares en la retina. La patogenia de la coriorretinitis de repetición se discute. Una escuela plantea que la rotura de los quistes tisulares libera gérmenes viables, que inducen necrosis e inflamación, mientras que otra escuela sostiene que la coriorretinitis es consecuencia de una reacción de hipersensibilidad que se activa por causas desconocidas[144]. Un estudio reciente que demuestra la eficacia de la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMC) en la prevención de las recaídas de la coriorretinitis es compatible con la hipótesis de que es precisa una replicación activa del germen para las recaídas[147].

Estudios recientes han indicado una incidencia de enfermedad ocular, a menudo grave, muy superior en las personas infectadas inmunocompetentes de América del Sur comparada con las norteamericanas o europeas[148-151]. Esta diferencia posiblemente guarde relación con diferencias en las cepas de *Toxoplasma* predominantes en estas regiones distintas[16]. Esto es compatible con las observaciones realizadas en EE.UU. según las cuales algunas cepas específicas parecen asociarse a una forma más grave de enfermedad, a pesar de que los estudios incluyeron un número relativamente escaso de pacientes y no se pueden considerar definitivos[152].

MÚSCULO ESQUELÉTICO Y CARDÍACO

Se ha descrito miositis por *T. gondii* hasta en un 4% de los pacientes infectados por VIH que consultan por síntomas neuromusculares y se ha observado el mismo porcentaje en series de autopsia de pacientes con SIDA en los que se valoraron de forma sistemática los músculos esqueléticos a nivel histológico[153]. Se ha conseguido aislar el germen

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con éxito en biopsias de músculo esquelético[154]. Se reconocen fibras musculares necróticas con una reacción inflamatoria variable. Se ha descrito también afectación muscular esquelética en pacientes inmunodeficientes sin SIDA[6,132].

La miocarditis por toxoplasma se describe con frecuencia en las autopsias de los pacientes con SIDA, aunque no produce clínica[155], porque predominan los síntomas del SNC[156]. Es típica la necrosis focal con edema e infiltrado inflamatorio[155], aunque pueden encontrarse abscesos[155,156]. Se observan hallazgos histológicos parecidos en los pacientes con una inmunodeficiencia distinta del SIDA[6] y, en ambos grupos, los miocitos cardíacos pueden estar llenos de taquizoítos (dando lugar a seudoquistes) sin respuesta inflamatoria.

Se han descrito casos de miocarditis y polimiositis por toxoplasma confirmados con biopsia en casos de toxoplasmosis aguda de pacientes inmunocompetentes o tratados con corticoides (v. figs. 279-3C y D)[132].

OTROS SISTEMAS ORGÁNICOS

Se puede encontrar una extensa afectación del tubo digestivo en pacientes con SIDA con una tremenda variabilidad en la respuesta inflamatoria[157,158]. Se han descrito casos de gastritis y colitis hemorrágicas[159]. Otros órganos afectados por la toxoplasmosis son el hígado[160], el páncreas[161], los túbulos seminíferos[162], la próstata[162], las suprarrenales[163], los riñones[164] y la médula ósea[165].

Manifestaciones clínicas

La toxoplasmosis describe la enfermedad clínica o patológica producida por *T. gondii* y es distinta de la infección por *T. gondii*, que es asintomática en la inmensa mayoría de los pacientes inmunocompetentes.

La toxoplasmosis se clasifica por comodidad en cinco grupos: 1) adquirida en pacientes inmunocompetentes, 2) adquirida o reactivada en inmunodeprimidos, 3) ocular, 4) durante el embarazo, y 5) congénita. En cualquiera de estas categorías, la presentación clínica no es específica de la toxoplasmosis y se debe plantear un amplio diagnóstico diferencial para cada síndrome clínico. Además, los métodos de diagnóstico y la interpretación de los resultados de las pruebas pueden ser distintos en cada categoría clínica (p. ej., un resultado de la serología compatible con una infección antigua en una gestante no inmunodeprimida durante la primera mitad de la gestación se considera ausencia de riesgo de toxoplasmosis congénita, pero estos mismos resultados en un paciente que se va a someter a un trasplante de células madre hematopoyéticas o medular alogénico se interpreta como un riesgo alto de toxoplasmosis con riesgo vital durante el período postrasplante, sobre todo cuando el paciente desarrolla una enfermedad injerto contra huésped).

TOXOPLASMOSIS EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

En EE.UU. y Europa sólo el 10-20% de los casos de infección por *T. gondii* en niños o adultos inmunocompetentes producen síntomas[166]. Trabajos recientes indican que este porcentaje puede ser más alto en otras regiones del mundo, como Brasil y otros países de América del Sur[148,151]. Además, parece que la gravedad de la enfermedad es mayor en regiones distintas de Europa y EE.UU. Por ejemplo, un brote de toxoplasmosis aguda comunitaria de presentación clínica inusualmente grave fue descrito recientemente en el pueblo de Patam en Surinam, cerca de la frontera con la Guyana francesa[167]. Se produjeron 11 casos de toxoplasmosis en inmunocompetentes, de los que 8 presentaron enfermedad diseminada grave (con neumonía y hepatitis), que determinó 3 muertes, un adulto, un recién nacido y un feto. El análisis de genotipo con 8 marcadores de microsatélites puso de manifiesto que la misma cepa era responsable de al menos 5 de estos 11 casos. Las notables diferencias en la forma de presentación clínica de la toxoplasmosis entre los pacientes de distintas regiones del planeta tienen importantes implicaciones a la hora de plantearse el diagnóstico diferencial en viajeros procedentes de EE.UU. o Europa que desarrollan la enfermedad.

Lo más habitual es que la toxoplasmosis curse como linfadenopatías cervicales asintomáticas, pero todos o cualquier grupo ganglionar puede estar aumentado de tamaño. A la palpación los ganglios son delimitados y no dolorosos, no suelen superar los 3 cm de diámetro, muestran un grado de consistencia variable y no presentan supuración[168]. Sin embargo, en ocasiones los ganglios duelen o forman conglomerados. Puede aparecer fiebre, malestar, sudoración nocturna, mialgias, odinofagia, exantema maculopapuloso, hepatoesplenomegalia o una pequeña cantidad de linfocitos atípicos (<10%). La clínica se puede parecer a una mononucleosis infecciosa o infección por CMV, aunque posiblemente la toxoplasmosis sólo justifique un 1% como máximo de los síndromes «mononucleósicos»[169]. Los ganglios retroperitoneales o mesentéricos pueden producir dolor abdominal.

La coriorretinitis por toxoplasma como manifestación de una infección aguda adquirida es más frecuente de lo que se creía antes[170-172]. La coriorretinitis asociada a una toxoplasmosis adquirida aguda puede ser esporádica o asociarse a una epidemia de toxoplasmosis aguda[171,173]. Se puede encontrar más información sobre esta entidad clínica en «Toxoplasmosis ocular en pacientes inmunocompetentes».

En la mayor parte de los casos la toxoplasmosis tiene una evolución benigna y autolimitada en inmunocompetentes. Los síntomas, cuando existen, se suelen resolver en pocos meses y es raro que duren más de 12 meses. Las adenopatías aparecen y desaparecen durante meses y, en casos infrecuentes, pueden persistir un año o más. En raras ocasiones se produce una enfermedad clínica manifiesta en una persona en apariencia sana (p. ej., fiebre de origen desconocido o una enfermedad diseminada potencialmente mortal con miocarditis, neumonitis, hepatitis o encefalitis). Estas formas más agresivas de la enfermedad se han descrito sobre todo en América del Sur[167]. Ninguno de los cuadros clínicos de la toxoplasmosis adquirida es característico; el diagnóstico diferencial de la linfadenitis por toxoplasma incluye linfoma, mononucleosis infecciosa, CMV o «mononucleosis» por virus herpes humano 6, enfermedad por arañazo de gato, sarcoidosis, tuberculosis, tularemia, metástasis de carcinoma y leucemia. La toxoplasmosis aguda adquirida asociada a afectación multiorgánica se puede confundir con otras causas de neumonitis, hepatitis, miocarditis, polimiositis o fiebre de origen desconocido en pacientes que parecen inmunocompetentes[166].

Se ha estimado que *T. gondii* produce entre el 3% y el 7% de las adenopatías con repercusión clínica[168]. La principal duda diagnóstica ante la linfadenopatía por toxoplasma es la enfermedad de Hodgkin y los linfomas. El diagnóstico de una linfadenopatía por toxoplasma reciente se establece con facilidad a nivel serológico, pero por desgracia es frecuente que los médicos no se planteen este diagnóstico en los pacientes con adenopatías. Es frecuente medir los títulos serológicos frente a *T. gondii* en la infección aguda después de haber realizado el estudio histológico de una muestra de ganglio linfático, con sospecha diagnóstica de toxoplasmosis[174].

La miocarditis como manifestación de una toxoplasmosis aguda se ha descrito en relativamente pocos casos[132,175,176]. Clínicamente puede ser un proceso patológico aislado o ser parte de una serie de manifestaciones propias de la infección diseminada. Las manifestaciones son arritmias, pericarditis e insuficiencia cardíaca[132].

En pocos casos se ha descrito una miositis similar a una polimiositis como manifestación de una toxoplasmosis aguda[132,177,178]. La dermatomiositis se ha asociado a la toxoplasmosis, aunque no se ha demostrado una relación causa-efecto[179,180].

Las características clínicas de la miocarditis y la polimiositis por toxoplasma quedan de manifiesto en un caso en el que ambas coexistían en la misma paciente[132]. Una mujer de 43 años consultó por edema pulmonar cardiogénico seguido de una bradicardia sinusal progresiva con bloqueo cardíaco completo al final; se consideró un caso de probable miocarditis viral. Durante los siguientes meses desarrolló una debilidad muscular proximal, mientras estaba en tratamiento con corticoides; la biopsia endomiocárdica (v. fig. 279-3C) y del músculo cuádriceps (fig. 279-3D) demostró *T. gondii*[132]. Los síntomas mejoraron con pirimetamina-sulfadiacina. Al año de debutar con una miocarditis se encontraron lesiones retinianas típicas de una coriorretinitis por toxoplasma en el ojo derecho. Los resultados de las pruebas serológicas y los estudios de seguimiento fueron compatibles con una toxoplasmosis de reciente adquisición[132].

Varios estudios epidemiológicos han indicado una asociación entre la infección por *T. gondii* y la esquizofrenia, pero no se ha establecido un papel etiológico definitivo entre el parásito y los trastornos psiquiátricos[181,182]. Serían precisos estudios de base poblacional con grandes cohortes de pacientes seguidos desde la gestación para aclarar esta posible asociación.

TOXOPLASMOSIS EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

Aunque la toxoplasmosis suele ser benigna en los individuos normales, sus manifestaciones clínicas variopintas, su infrecuente aparición y las consecuencias devastadoras en los inmunodeprimidos obligan a tener buen criterio clínico para establecer el diagnóstico y tratar este proceso en estos pacientes. En este grupo se incluyen los pacientes con tumores hematológicos malignos (sobre todo enfermedad de Hodgkin y otros linfomas), los receptores de trasplantes de órganos, los pacientes con SIDA y los que reciben tratamiento inmunosupresor con corticoides, otros inmunomoduladores, como el tratamiento anti-TNF-α[183], y fármacos citotóxicos. En los pacientes inmunodeprimidos la infección aguda cursa con encefalitis, neumonitis y miocarditis[6]. La neumonitis es una manifestación frecuente y poco reconocida de la toxoplasmosis en estos pacientes. La fiebre de origen desconocido puede ser la única manifestación de la toxoplasmosis en estadios precoces. La infección diseminada con afectación multiorgánica no es rara; las manifestaciones clínicas pueden no reflejar necesariamente la extensión y gravedad de la infección diseminada. La mortalidad se aproxima al 100% cuando la infección no se trata o se trata de forma exclusiva en estadios avanzados de la enfermedad. Aunque la toxoplasmosis grave en estos pacientes suele indicar una recrudescencia de una infección latente (a partir de la forma de quiste del germen) adquirida en un pasado lejano (p. ej., asociada al SIDA o por un trasplante de médula ósea), también se puede relacionar con una infección aguda de adquisición reciente por el parásito, en general a través de un órgano trasplantado (p. ej., trasplante de órganos sólidos). Aunque las manifestaciones clínicas son similares en los pacientes con distintas causas de inmunodepresión, aquí nos centraremos de forma específica en los receptores de trasplantes de órganos y en los enfermos con SIDA.

En este momento la mayor parte de los equipos de trasplante emplean TMP-SMX como profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis*. Se ha demostrado que este fármaco también protege frente a la toxoplasmosis. Sin embargo, TMP-SMX no protege en todos los casos y algunos pacientes no toleran esta combinación de fármacos. Además, en algunos pacientes las sulfonamidas están contraindicadas. En «Tratamiento» se recogen fármacos alternativos para la profilaxis.

TOXOPLASMOSIS EN RECEPTORES DE TRASPLANTES DE ÓRGANOS SÓLIDOS

La toxoplasmosis se suele desarrollar en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos que adquieren la infección por *T. gondii* a través del órgano trasplantado cuando el aloinjerto de un donante seropositivo (D^+) se implanta en un receptor seronegativo (R^-), lo que determina una incompatibilidad D^+/R^- (tabla 279-1). La toxoplasmosis puede ser también consecuencia de la reactivación de una infección adquirida previamente en el receptor independientemente del estado serológico del donante (D^-/R^+ o D^+/R^+) (v. tabla 279-1).

Conocer la prevalencia global de anticuerpos frente a *Toxoplasma* en una población no predice de forma exacta el porcentaje de incompatibilidades D^+R^- para *T. gondii*. Éste depende más de la prevalencia de anticuerpos frente a *T. gondii* en los grupos de edad del donante y el receptor. Por ejemplo, en una región geográfica determinada la prevalencia de anticuerpos en donantes de corazón jóvenes puede oscilar entre el 3% y el 10%, mientras que en la población más anciana, que son más susceptibles de ser receptores, puede alcanzar el 15-30%. Se deberían realizar pruebas para determinar los anticuerpos IgG frente a toxoplasma en todos los candidatos a trasplante de órganos antes del trasplante y en el suero de todos los donantes de órganos. De este modo, sería posible identificar a los receptores con máximo riesgo de desarrollar una toxoplasmosis bien por ser seronegativos antes del trasplante y recibir el órgano de un donante seropositivo o bien porque eran seropositivos antes del trasplante y tenían riesgo de sufrir una reactivación de su infección latente (crónica) por toxoplasma. Por desgracia, las serologías frente a toxoplasma obtenidas en los primeros meses tras el trasplante con frecuencia no sirven, ni siquiera cuando los pacientes sufren una toxoplasmosis grave. Esto se produce especialmente en los trasplantados de médula ósea en los que los anticuerpos frente a *T. gondii* demostrables antes del trasplante se pueden volver negativos, aumentar o no sufrir cambios tras el trasplante, incluso en presencia de una toxoplasmosis con riesgo vital. Las transfusiones pueden dificultar todavía más el diagnóstico serológico.

TABLA 279-1 Origen de la toxoplasmosis en los pacientes sometidos a trasplante de órganos

Trasplante de un órgano infectado a un receptor seronegativo (D^+R^-)
Corazón
Corazón-pulmón
Riñón
Hígado e hígado/páncreas
Médula ósea (infrecuente)
Reactivación de una infección latente en un receptor seropositivo (D^-R^+ y D^+R^+)
Médula ósea
Células madre hematopoyéticas
Hígado
Riñón (infrecuente)

D, donante; R, receptor.

Se desconoce la incidencia real de la toxoplasmosis en los distintos receptores de trasplantes de órganos. En este momento no se dispone de ningún registro de casos y muchos no se someten a autopsia ni se publican. Existe una carencia especialmente importante de estimaciones objetivas de la mortalidad secundaria a toxoplasmosis en los receptores de trasplantes en los que se planteó el diagnóstico de forma precoz y se inició el tratamiento con premura.

En la autopsia se han encontrado datos histopatológicos de afectación multiorgánica por el parásito en los trasplantados de órganos. Los órganos más afectados son el encéfalo, el corazón y los pulmones, pero es posible identificar el germen en múltiples órganos, como los ojos, el hígado, el páncreas, las suprarrenales y los riñones. La fiebre es con frecuencia la primera manifestación en los trasplantados, seguida de signos por afectación cerebral o pulmonar.

Trasplante cardíaco

En una reciente revisión de las infecciones en receptores de trasplante cardíaco del Stanford Medical Center entre 1980 y 1996 se dispuso de resultados de los estudios serológicos para *Toxoplasma* en 582 donantes (35 [6%] tenían anticuerpos IgG frente a *T. gondii*) y 607 receptores (98 [16%] fueron positivos)[184]. Se dispuso de resultados de las pruebas serológicas para *Toxoplasma* en 575 parejas D/R, de las que 454 (79%) eran D^-/R^-, 84 (14,6%) D^-/R^+, 32 (5,6%) D^+/R^- y 5 (0,8%) D^+/R^+. De los 32 pacientes D^+/R^-, 16 estaban recibiendo profilaxis con TMP-SMX y/o pirimetamina y ninguno de ellos desarrolló toxoplasmosis; sin embargo, en 4 (25%) de los 16 pacientes D^+/R^- que no tomaron TMP-SMX o pirimetamina se desarrolló una toxoplasmosis y todos los pacientes fallecieron por la infección. No se encontraron datos clínicos de reactivación de la infección en ninguno de los 98 pacientes que eran seropositivos para *T. gondii* antes de la cirugía. La importancia de la profilaxis se pone de manifiesto también en un estudio anterior del Papworth Hospital en Inglaterra. Se produjo una toxoplasmosis mortal o grave en el 57% (4/7) de los receptores de trasplante cardíaco incompatible sin profilaxis. El uso de 25 mg/día de pirimetamina durante 6 semanas redujo la frecuencia de transmisión al 14% (5/37). En los pacientes tratados con pirimetamina e infectados por el corazón donante, se produjeron síntomas de la infección sólo en un caso (20%) en contraste con los cuatro enfermos (100%) que no recibieron pirimetamina. Posteriormente se administró profilaxis con TMP-SMX (480/2.400 mg v.o. cada 12 horas durante 1 año tras el trasplante y mientras recibían prednisolona oral) en los trasplantados de corazón y pulmón. De los pacientes que seguían vivos a los 3 meses del trasplante, 28 (8,75%) correspondieron a incompatibilidades para *T. gondii;* en ninguno de ellos se encontraron datos de que hubieran adquirido la infección por *Toxoplasma*. Estos investigadores observaron que el uso de la profilaxis podría prolongar el período antes de la seroconversión de la infección adquirida a partir del donante en trasplantados cardíacos hasta 14 meses tras el trasplante[185,186].

Por tanto, puede que la administración de TMP-SMX exclusivamente sea suficiente para la prevención de la toxoplasmosis en los pacientes seronegativos para los anticuerpos de *T. gondii* que reciben un trasplante cardíaco de donantes seropositivos (p. ej., pacientes D^+/R^-). No se ha definido todavía el protocolo óptimo de administración de TMP-SMX en trasplantados cardíacos. Los médicos deben

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

decidir si administrarlo a diario o tres veces a la semana. En los pacientes con infección por VIH rutinariamente recomendamos el uso diario de TMP-SMX si es posible.

La toxoplasmosis en los receptores de trasplante cardíaco puede simular el rechazo del órgano. En estos casos la toxoplasmosis se ha diagnosticado con frecuencia mediante biopsia endomiocárdica.

Es importante reconocer que muchos receptores de trasplante cardíaco con anticuerpos frente a *T. gondii* antes del mismo pueden presentar un incremento de los anticuerpos específicos frente a *T. gondii* (IgG e IgM). En estos pacientes no se ha desarrollado necesariamente una enfermedad clínica atribuible a la toxoplasmosis.

Trasplante renal

En una revisión de 31 casos de toxoplasmosis en receptores de trasplante renal, la mayoría se produjeron durante los tres primeros meses tras el mismo; tres casos se produjeron pasado más de un año desde el trasplante y 9 sucedieron durante o inmediatamente después de un episodio de rechazo[187]. El riesgo fue máximo en las incompatibilidades D^+R^-. Las principales características clínicas fueron fiebre, signos del SNC y neumonía. Las radiografías de tórax mostraron una neumonía bilateral en la mayoría de los casos. Los órganos afectados con más frecuencia en los 15 casos diagnosticados en autopsia fueron el encéfalo, el corazón y los pulmones. No se consiguió demostrar *T. gondii* a nivel renal. Aunque la mortalidad global fue del 64%, 10 de 11 pacientes tratados sobrevivieron, lo que confirma la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz. Se ha descrito una toxoplasmosis aguda en dos receptores de aloinjertos renales del mismo donante.

Trasplante hepático

Tras el trasplante hepático ortotópico, la toxoplasmosis se suele relacionar con la activación de una infección latente del aloinjerto, pero también se puede deber a la activación de una infección quiescente previa al trasplante en el receptor. En la mayor parte de los casos publicados las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis se produjeron en los tres primeros meses tras el trasplante. La fiebre fue la primera manifestación en general y fue frecuente encontrar neumonía, meningitis/encefalitis e insuficiencia multiorgánica. En un paciente se encontró una coroidorretinitis que obligó a la enucleación[188]. Aunque es una complicación poco frecuente, suele ser mortal[189].

TOXOPLASMOSIS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS Y DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Actualmente el trasplante de células madre se realiza con células madre obtenidas de la sangre periférica del paciente (autólogo), de un donante compatible (alogénico) o, con menos frecuencia, de sangre del cordón. Hace más tiempo la fuente era la médula ósea del donante. Para distinguir estas dos clases de trasplante, en esta sección se analizan por separado el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y el trasplante de médula ósea (TMO). Un reciente trabajo revisó 41 casos de toxoplasmosis en pacientes sometidos a TCMH en 15 centros de trasplante europeos entre 1994 y 1998[190]. No se encontraron casos en 6.787 TCMH autólogos, mientras que se encontraron en el 0,97% de 4.231 trasplantes alogénicos. Este número relativamente bajo de casos en una serie amplia se debe posiblemente al uso de la profilaxis con TMP-SMX tras el prendimiento en todos los TMO en un 91% de los centros[190]. Un 94% de los pacientes en los que se disponía de serología previa al trasplante eran seropositivos para *T. gondii.* Antes de la toxoplasmosis se había producido una enfermedad injerto contra huésped en el 73% de los casos. Treinta (73%) no habían recibido profilaxis para la toxoplasmosis y sólo 3 la recibían en el momento ade la aparición de la enfermedad. La mediana de días hasta la aparición fue de 64 (intervalo, 4-516 días). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre con síntomas neurológicos o pulmonares; fue frecuente encontrar miocarditis en la autopsia. Seis pacientes presentaron fiebre sin datos de afectación orgánica. Veintidós pacientes (63%) fallecieron por una toxoplasmosis. Hay que destacar que 23 pacientes que recibieron tratamiento específico para la toxoplasmosis durante 6 días o más y 11 de ellos (48%) consiguieron una respuesta completa y 3 (13%) mejoraron. La supervivencia en este contexto es máxima en los pacientes con una toxoplasmosis ocular y/o cerebral aislada, sobre todo cuando el tratamiento se inicia en cuanto se sospecha el diagnóstico[61,190]. La supervivencia en los casos de toxoplasmosis diseminada es poco frecuente en estos pacientes sometidos a TCMH[61,190]. Aunque la reactivación de una infección latente por *Toxoplasma* en los pacientes con TCMH alogénico se suele observar en los primeros 6 meses tras el trasplante (la mayor parte se producen en los primeros 30-90 días), se han descrito reactivaciones tardías, que se deben plantear en pacientes en los que se produce una enfermedad injerto contra huésped tardía (más de 6 meses tras el trasplante)[191,192].

La incidencia de toxoplasmosis en el TMO osciló entre el 0,3% y el 5% y dependió de la prevalencia de anticuerpos antes del trasplante en las poblaciones estudiadas y de si se empleó o no la profilaxis frente a toxoplasma. Los factores de riesgo más importantes para la toxoplasmosis fueron la existencia de anticuerpos frente a *T. gondii* antes del trasplante en el receptor y la aparición de enfermedad injerto contra huésped. En una reciente revisión de 110 casos de toxoplasmosis tras el TMO publicados[61], un 96% aparecieron tras el TMO alogénico. La aparición después del trasplante se produjo entre los días 1 y 30 en el 13% de los casos, entre los días 31 y 100 en el 64% y después del día 100 en el 23%. La infección se observó fundamentalmente en los receptores seropositivos antes del trasplante (88%), lo que sugiere que la infección era con más frecuencia una reactivación en el receptor y no un trasplante del donante. El diagnóstico sólo se estableció antes del fallecimiento en el 47% de los casos. La mortalidad global fue del 80% (una mediana de 87 días tras el trasplante) y en el 66% se atribuyó a la toxoplasmosis (una mediana de 74 días tras el trasplante). La evolución de los pacientes con una afectación cerebral aislada fue mejor (supervivencia del 58%) en comparación con los pacientes con una toxoplasmosis diseminada (supervivencia del 20%); la enfermedad de base fue el único factor asociado a la presentación clínica y la leucemia aguda fue más frecuente en los pacientes con enfermedad diseminada.

La profilaxis con TMP-SMX, empleada sobre todo por los equipos de trasplante para prevenir la neumonía por *Pneumocystis,* ha tenido buenos resultados para la prevención de la toxoplasmosis. En los pacientes sometidos a un TCMH se suele iniciar después del prendimiento del injerto por el riesgo de supresión medular de esta combinación de fármacos. Es posible que este retraso en el comienzo de la profilaxis se asocie a muchos más casos de toxoplasmosis de los que se producirían en caso de iniciar la profilaxis adecuada poco después del trasplante. Este problema pone de relieve la importancia de identificar otros fármacos para la profilaxis en estos enfermos.

La toxoplasmosis de los pacientes sometidos a TMO suele afectar al pulmón (en general en el contexto de una enfermedad multiorgánica) y se asocia a una mortalidad alta (>90%). La mayor parte de los pacientes fallecen a los 7 días de aparecer los síntomas pulmonares y suelen presentar un síndrome de dificultad respiratoria aguda. En una revisión de 25 casos de toxoplasmosis pulmonar asociada al TMO, los síntomas atribuibles a los pulmones aparecieron entre 7 días y un año después del TMO; la mayor parte se produjeron durante las 6 primeras semanas[193]. La fiebre puede ser el primer signo; cuando se observan infiltrados pulmonares, sobre todo en presencia de un deterioro rápido, se deben realizar intentos por obtener de forma inmediata el diagnóstico y comenzar el tratamiento empírico. Sin duda, la elevada mortalidad se ha debido en muchos casos a la falta de un diagnóstico y tratamiento precoz. Es posible identificar el germen mediante el estudio microscópico de las muestras de BAL. La PCR del material de BAL puede ser la técnica diagnóstica de elección[193]. La PCR se puede realizar también en suero, sangre, LCR y aspirado de médula ósea.

Se han descrito casos de toxoplasmosis ocular tras el TMO y el TCMH alogénico y autólogo. En algunos casos la enfermedad ocular se debió a la reactivación de una coriorretinitis por toxoplasma previamente observada, pero en la mayoría se asoció a una infección diseminada. El diagnóstico definitivo se ha establecido mediante la observación directa del parásito en los cortes histopatológicos, el cultivo de muestras de tejido o por PCR del humor vítreo.

TOXOPLASMOSIS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis en pacientes con SIDA suelen producirse por encefalitis (p. ej., ET), afectación pulmonar (neumonitis) y ocular (coriorretinitis)[137]. Se han descrito casos de toxoplasmosis con afectación multiorgánica, que cursa con insuficiencia

respiratoria aguda y alteraciones hemodinámicas, parecida a un shock séptico, aunque no se ha demostrado de forma definitiva que *T. gondii* produzca shock séptico[194]. La ET es la presentación más frecuente de la toxoplasmosis en pacientes con SIDA[65] y es una causa frecuente de lesiones focales del SNC en el SIDA[65]. En la ET se puede encontrar una amplia gama de alteraciones clínicas, como alteraciones del estado mental, convulsiones, debilidad, alteraciones de los nervios craneales, alteraciones sensitivas, signos cerebelosos, meningismo, trastornos del movimiento y manifestaciones neuropsiquiátricas. La presentación aguda suele ser subaguda con alteraciones neurológicas en el 58-89% de los pacientes. Sin embargo, en el 15-25% de los casos la clínica debuta de forma más abrupta con convulsiones y hemorragia cerebral. Con más frecuencia, las manifestaciones iniciales son hemiparesia o alteraciones del lenguaje o ambas. La afectación del tronco del encéfalo determina con frecuencia lesiones de los nervios craneales y muchos pacientes presentan disfunción cerebral con desorientación, alteraciones del estado mental, obnubilación y coma. En menos casos el cuadro clínico viene marcado por parkinsonismo, distonía focal, temblor de tipo rubro, hemicorea-hemibalismo, panhipopituitarismo, diabetes insípida o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. En algunos pacientes la clínica fundamental es neuropsiquiátrica, con psicosis paranoide, demencia, ansiedad y agitación.

La ET difusa[141] se ha descrito relativamente en pocos pacientes con SIDA, pero se desconoce la incidencia real. Esta forma de ET puede manifestarse de forma aguda y causar la muerte con rapidez; la manifestación más frecuente es una disfunción cerebral generalizada sin signos focales y la TC puede ser normal o mostrar atrofia cerebral.

La afectación medular por *T. gondii* en los pacientes con SIDA se manifiesta como alteraciones motoras o sensitivas de uno o varios miembros, con disfunción vesical y/o intestinal y con dolor local. Los pacientes pueden presentar un síndrome clínico parecido a un tumor medular. Se han publicado casos de mielopatía cervical[195], mielopatía torácica[196] y síndrome del cono medular[197].

Se ha descrito enfermedad pulmonar por toxoplasmosis en pacientes con SIDA y el diagnóstico se establece mediante la demostración del parásito en el líquido de BAL[198]. En Francia antes del uso del TARGA y la profilaxis rutinaria, la prevalencia de toxoplasmosis pulmonar en pacientes con coinfección por VIH y *T. gondii* se estimó en un 5% aproximadamente[199]. La toxoplasmosis pulmonar afecta fundamentalmente a los pacientes con SIDA evolucionado (recuento medio de CD4 = 40 células/μl ± 75 DE) y cursa principalmente como una enfermedad febril prolongada con tos y disnea[198], que puede ser indistinguible a nivel clínico de una neumonía por *Pneumocystis*. La mortalidad puede llegar al 35%, incluso con tratamiento apropiado. Puede aparecer enfermedad extrapulmonar en un 50% de los casos de neumonitis por toxoplasma aproximadamente[194]. Es frecuente que la toxoplasmosis pulmonar no se asocie a ET; sin embargo, se puede desarrollar una ET tras el tratamiento con éxito de una toxoplasmosis pulmonar cuando se interrumpe el tratamiento. El diagnóstico diferencial de la neumonitis por toxoplasma incluye la neumonía por *Pneumocystis* y la infección por *M. tuberculosis*, *C. neoformans*, especies de *Coccidioides* e *Histoplasma capsulatum*.

La coriorretinitis por toxoplasma se encuentra de una forma relativamente rara en los pacientes con SIDA[200]; suele cursar con dolor ocular y pérdida de la agudeza visual (fig. 279-4). La exploración del fondo de ojo suele mostrar lesiones necrosantes, que pueden ser multifocales o bilaterales[200]. Suele aparecer inflamación del vítreo suprayacente y puede ser extensa. El nervio óptico se puede afectar hasta en un 10% de los casos. La coriorretinitis por toxoplasma en los pacientes con SIDA se ha asociado a una ET simultánea hasta en un 63% de los pacientes. El diagnóstico diferencial de la coriorretinitis por toxoplasma incluye la retinitis por CMV, la sífilis y las infecciones por herpes simple, varicela zóster y hongos. El diagnóstico depende sobre todo de la clínica y la respuesta al tratamiento frente a *T. gondii*, aunque se puede establecer el diagnóstico definitivo demostrando el germen en las muestras de biopsia de retina[200], mediante el aislamiento del parásito en el aspirado de humor vítreo[201] o mediante la amplificación del ADN del parásito por PCR[145].

La afectación digestiva puede cursar con dolor abdominal, ascitis (secundaria a la afectación del estómago, el peritoneo o el páncreas) o diarrea. Se ha descrito insuficiencia hepática aguda por *T. gondii*[160], así como afectación musculoesquelética[153].

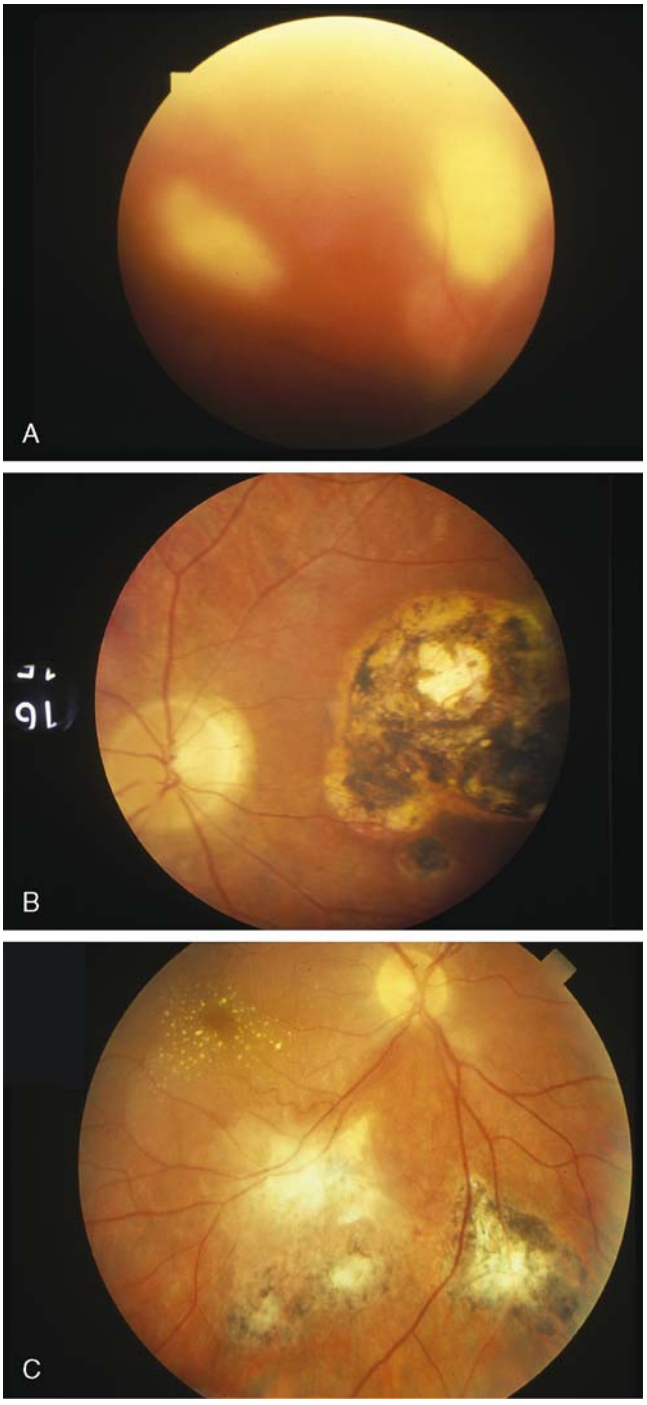


Figura 279-4 **Coriorretinitis por toxoplasma. A,** Coriorretinitis activa con dos lesiones y una opacidad del vítreo en un paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. **B,** Una gran lesión macular inactiva típica de la enfermedad congénita. **C,** Coriorretinitis activa en un paciente inmunocompetente de una región endémica de Brasil. Se observa una lesión inactiva a la derecha. Observe la estrella macular, que se debe al exudado que rodea a la mácula. *(Por cortesía del Dr. Robert Nussenblatt, National Eye Institute, Bethesda, MD; Dr. Claudio Silveira, Erechim, Brasil; y Dr. Rubens Belfort, São Paulo, Brasil.)*

Aunque la incidencia de toxoplasmosis en los pacientes infectados por VIH empezó a reducirse tras el uso generalizado de TMP-SMX como profilaxis de la NPC, la incidencia se redujo de forma espectacular como consecuencia de la reconstitución inmunitaria asociada a los regímenes

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de TARGA. Se han descrito reducciones en cuatro veces de la incidencia y la mortalidad tras la introducción generalizada del TARGA[66,67,202]. A pesar de todo, la ET sigue siendo una de las enfermedades neurológicas asociadas al VIH más frecuentes y representa un 26% de estos casos, según un reciente estudio con una supervivencia estimada a un año del 77%[203]. A diferencia de las infecciones por micobacterias o criptococos, el síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria tras el inicio del TARGA sólo se ha descrito en raras ocasiones en relación con la toxoplasmosis[204,205]. En los pacientes con recuentos de CD4 que se mantienen por encima de 200 células/μl durante 3-6 meses mientras reciben TARGA se pueden interrumpir con seguridad los regímenes de profilaxis, aunque se describen casos poco frecuentes incluso en pacientes con una infección por VIH bien controlada[206-209].

No existen datos sobre si la cepa de *T. gondii* determina la evolución clínica de la infección en pacientes con SIDA y existen datos conflictivos sobre si es más probable que una cepa concreta produzca la infección en estos pacientes[12,210].

TOXOPLASMOSIS OCULAR EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

T. gondii es una de las causas más frecuentes de uveítis y el patógeno identificado con más frecuencia en las infecciones de retina de pacientes inmunocompetentes[9]. La toxoplasmosis es responsable de más del 85% de las uveítis posteriores en la parte sur de Brasil, donde según un estudio se desarrollaron lesiones típicas en el 9,5% de 21 pacientes que seroconvirtieron y el 8,3% de 131 pacientes seropositivos sin afectación ocular durante 7 años de seguimiento[211-213]. Se pueden producir lesiones coriorretinianas tras una infección congénita o adquirida tras el nacimiento. En ambos casos se pueden producir lesiones durante el estadio agudo o latente (crónico) de la infección[171,214]. Son frecuentes las recaídas, que se describen en un 79% de los pacientes seguidos durante más de 5 años en un estudio con una mediana de tiempo hasta la recaída de 2 años; se suelen producir inmediatamente después de un episodio, son más frecuentes en los pacientes mayores de 40 años, afectan más al ojo que se afectó inicialmente y pueden ser más frecuentes tras la extracción de cataratas[215-217].

Resulta difícil determinar si la infección original fue congénita o adquirida en los pacientes con recidiva de la coriorretinitis[172]. Los pacientes que debutan con una coriorretinitis como secuela tardía de una infección adquirida dentro del útero suelen desarrollar una enfermedad más grave y suelen estar en la segunda y tercera décadas de la vida (es poco frecuente pasados los 40 años); la enfermedad bilateral, las cicatrices retinianas antiguas y la afectación de la mácula son características de la enfermedad retiniana en estos casos, igual que las recaídas (v. fig. 279-4)[218]. Por el contrario, los pacientes que desarrollan una coriorretinitis por toxoplasma asociada a una toxoplasmosis aguda suelen tener entre 30 y 60 años, suelen tener afectación unilateral y presentan lesiones oculares, que respetan la mácula y no se acompañan de cicatrices antiguas[171,172].

Aunque la infección por *T. gondii* adquirida en adultos sanos suele ser subclínica, la coriorretinitis por toxoplasma en estos individuos puede condicionar una pérdida completa o parcial de la vista o producir un glaucoma y puede culminar en una enucleación[144,218]. La coriorretinitis aguda puede cursar con visión borrosa, escotoma, dolor, fotofobia y epífora. Cuando se afecta la mácula, se altera o pierde la visión central. Cuando se resuelve la inflamación, la visión mejora, pero con frecuencia no se consigue recuperar por completo la agudeza visual. En la mayor parte de los casos, la coriorretinitis por toxoplasma se diagnostica en una exploración oftalmológica y se suele iniciar el tratamiento empírico contra este germen por la clínica y los resultados de las pruebas serológicas. Entre las lesiones típicas de la coriorretinitis por toxoplasma destacan unas lesiones focales intensamente blancas con una intensa reacción inflamatoria supraadyacente en el vítreo (v. fig. 279-4). La retinitis necrosante focal suele aparecer inicialmente en el fondo como una placa algodonosa blanquecino-amarillenta elevada de límites imprecisos, que suele localizarse en el polo posterior. Las lesiones se suelen disponer en pequeños cúmulos y las lesiones individuales dentro de cada cúmulo pueden tener tiempos de evolución distintos. Cuando se cicatrizan, estas lesiones se vuelven pálidas, se atrofian y se deposita pigmento negro (v. fig. 279-4). Se puede producir también una iridociclitis secundaria y una hipertensión intraocular[144]. El clásico aspecto de «faro en la niebla» se debe a la presencia de lesiones retinianas activas con una grave reacción inflamatoria en el vítreo. La coroides se inflama de forma secundaria. Las lesiones recidivantes suelen localizarse en los márgenes de las cicatrices coriorretinianas y las cicatrices se suelen disponer en cúmulos. La coriorretinitis se puede asociar a una panuveítis, pero nunca se ha demostrado que exista una uveítis anterior aislada.

Aunque la morfología de las lesiones de la coriorretinitis aguda por toxoplasma en la enfermedad adquirida tras el nacimiento puede resultar indistinguible de la observada en pacientes con una enfermedad ocular aguda en fases posteriores de la vida por una infección adquirida congénitamente, es importante tratar de determinar qué tipo de infección (adquirida tras el nacimiento o congénita) afecta a un paciente concreto[171]. Parece que el pronóstico es más reservado en los pacientes con infección congénita. Desde la perspectiva de salud pública resulta importante determinar desde un punto de vista epidemiológico si el paciente tiene una infección adquirida aguda para tratar de identificar la posible fuente de la infección por *T. gondii* y también para determinar si otros individuos que pueden tener riesgo de sufrir una enfermedad grave con riesgo vital (p. ej., fetos de gestantes con serología negativa o inmunodeprimidos) han compartido la exposición del individuo con una coriorretinitis adquirida aguda por toxoplasma. Las pruebas serológicas han sido útiles para determinar si estos pacientes se han infectado de forma reciente[170,171]. En los pacientes con coriorretinitis y anticuerpos de tipo IgG se deberían realizar más estudios serológicos para determinar si la infección del paciente ha sido adquirida recientemente[171].

La coriorretinitis por *T. gondii* puede recordar a una uveítis posterior por tuberculosis, sífilis, lepra o un posible síndrome de histoplasmosis ocular.

Las manifestaciones clínicas y serológicas atípicas de la coriorretinitis por toxoplasma se han descrito sobre todo en pacientes ancianos e inmunodeprimidos[145,219]. Se considera que los pacientes presentan lesiones atípicas cuando existen una o más de las características siguientes: múltiples focos de retinitis activa, síndrome de necrosis retiniana aguda (vitreitis, retinitis periférica, vasculitis retiniana), una hemorragia intrarretiniana significativa y ausencia de cicatrices coriorretinianas visibles en el estudio oftalmoscópico. En los pacientes con lesiones atípicas o que muestran una respuesta clínica inadecuada al tratamiento contra *Toxoplasma* o en los que otras técnicas diagnósticas no han resultado útiles, se debería plantear la obtención de muestras de humor acuoso o vítreo (en algunos casos también con fines terapéuticos) para realizar PCR (v. «Diagnóstico»)[146]. En el futuro será posible determinar qué cepa del parásito es responsable de la infección y determinar de forma más precisa el pronóstico. Las indicaciones preliminares son que el tipo de cepa puede ser importante para determinar la evolución de la infección[151,152] y los métodos para distinguir el tipo de cepa mediante la identificación de algunos anticuerpos específicos de cada cepa con péptidos polimorfos han obtenido prometedores resultados[220].

TOXOPLASMOSIS DURANTE EL EMBARAZO

Igual que sucede en otros individuos inmunocompetentes, la infección aguda por *Toxoplasma* es asintomática en la mayor parte de las gestantes. La manifestación clínica reconocida con más frecuencia de la infección reciente son las adenopatías regionales. La principal preocupación es la transmisión de la infección al feto. El riesgo para el feto no se correlaciona con que la infección materna fuera sintomática o no durante la gestación. La transmisión al feto se limita de forma casi exclusiva a mujeres que adquieren la infección durante la gestación. Por el contrario, las mujeres sanas que tenían una infección por *Toxoplasma* antes de quedarse embarazada están protegidas y no pueden transmitir la infección a sus fetos. Se han encontrado raras excepciones a esta regla. En las mujeres inmunocompetentes que se infectan por *T. gondii* poco antes de la fecundación se ha descrito transmisión al feto; en estos casos tan poco frecuentes, la infección aguda fue adquirida en los tres primeros meses desde la concepción[221-223]. La transmisión al feto se ha reconocido en raras ocasiones como consecuencia de la reactivación de una infección latente por *T. gondii* en mujeres inmunodeprimidas infectadas por *T. gondii* antes de la concepción (infección crónica) (p. ej., mujeres gestantes coinfectadas por VIH y *T. gondii*[224], pacientes con lupus eritematoso sistémico que reciben

tratamiento con corticoides). Además, se ha planteado una posible reinfección por una segunda cepa más agresiva de *T. gondii* en mujeres gestantes sanas que ya están infectadas de forma crónica por el parásito y se ha demostrado como posible mecanismo de transmisión al feto[221].

TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA

La infección congénita puede existir en una de estas cinco formas: 1) alteraciones ecográficas compatibles con toxoplasmosis o resultados positivos en el estudio con PCR del líquido amniótico fetal, 2) enfermedad neonatal, 3) enfermedad (leve o grave) que se produce en los primeros meses de vida, 4) secuelas o recidiva de una infección durante la lactancia, infancia o adolescencia, que no estaba diagnosticada previamente, y 5) infección subclínica.

Los datos acumulados de estudios prospectivos indican que la incidencia y la gravedad de la toxoplasmosis congénita dependen del trimestre durante el cual la madre adquirió la infección[8]. Además, se describe una relación inversa entre la frecuencia de transmisión y la gravedad de la enfermedad. Los lactantes de madres que adquieren la infección durante el primer o el segundo trimestre suelen mostrar una toxoplasmosis congénita grave[225]. Por el contrario, la mayor parte de los niños de madres que adquieren la infección durante el tercer trimestre nacen con la forma subclínica de la infección. Sin embargo, sin tratamiento se desarrollan signos y síntomas de la enfermedad hasta en un 85% de estos últimos niños, que en la mayor parte de los casos corresponden a coriorretinitis o retrasos en el desarrollo[226,227].

La infección adquirida en el primer trimestre por mujeres no tratadas con fármacos frente a *T. gondii* se asoció a una infección congénita en el 10-25% de los casos[225]. En el caso de las infecciones del segundo y tercer trimestre, las incidencias de infección fetal oscilaron entre el 30% y el 54% y el 60% y el 65%, respectivamente[225]. El tratamiento precoz de la madre con espiramicina parece reducir la incidencia de infección congénita aproximadamente un 60%[225,228-231]. Cuando la infección materna se adquiere en el momento aproximado de la concepción y durante las 2 primeras semanas de embarazo y recibe tratamiento con espiramicina, en general no se produce la transmisión[230]. Dada la alta frecuencia de transmisión observada a finales del segundo trimestre y en el tercero, se recomienda emplear pirimetamina-sulfadiacina en pacientes en las que se sospeche mucho o se haya confirmado una infección aguda en la semana 18 de gestación o después. Recientemente un grupo de investigadores europeos planteó que los efectos beneficiosos de la administración de espiramicina o pirimetamina-sulfadiacina durante el embarazo para prevenir la transmisión vertical o la enfermedad por *T. gondii* en la descendencia se deberían reevaluar en grandes ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo (v. «Tratamiento»).

Parece que la frecuencia de transmisión al feto y la gravedad de la enfermedad en la descendencia se modifican de forma significativa por el tratamiento farmacológico con espiramicina y pirimetamina-sulfadiacina, respectivamente. En las cohortes en las que se trataron la mayor parte de las madres durante la gestación, las frecuencias de transmisión fueron bajas en el primer trimestre (p. ej., 6% [intervalo de confianza del 95%, 3-9%] a las 13 semanas) y aumentaron de forma significativa, como cabía esperar, al avanzar la edad gestacional (p. ej., 40% [intervalo de confianza del 95%, 33-47%] a las 26 semanas y del 72% [60-81%] a las 36 semanas)[232]. Por el contrario, los signos clínicos en el lactante infectado se observaron con más frecuencia en aquellas madres que adquirieron la infección en fases precoces de la gestación. Según el momento de la gestación en el que la madre adquirió la infección, el riesgo de gravedad de la clínica en el feto infectado es del 61% (intervalo de confianza del 95%, 34-85%) a las 13 semanas, del 25% (intervalo de confianza del 95%, 18-33%) a las 26 semanas y del 9% (intervalo de confianza del 95%, 4-17%) a las 36 semanas[232].

Además de por la edad gestacional y por el tratamiento, posiblemente la frecuencia de transmisión se ve modificada por la cepa del parásito, la carga parasitaria[233] y el estado inmunitario y la genética del huésped.

Las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita son variables. La mayor parte de los signos y las presentaciones clínicas son inespecíficas y pueden confundirse con enfermedad por otros gérmenes, como el virus del herpes simple, el CMV y la rubéola. Los signos son coriorretinitis, estrabismo, ceguera, epilepsia, retraso psicomotor o mental, anemia, ictericia, exantema, petequias secundarias a trombocitopenia, encefalitis, neumonitis, microcefalia, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, diarrea, hipotermia y enfermedad inespecífica[8]. Pueden no existir secuelas o desarrollarse y ser evidentes en distintos momentos tras el nacimiento. No se sabe que la infección por *T. gondii* produzca malformaciones fetales por afectación del ADN del huésped.

Puede ser necesaria una exploración detallada por un clínico experto para detectar los signos de infección[8]. En un estudio prospectivo[234] se identificaron 210 lactantes con infección congénita: 2 pacientes (0,9%) fallecieron, 21 (10,9%) presentaron una enfermedad grave, 71 (33,8%) tuvieron un cuadro leve y 116 (54,4%) no presentaron signos de la infección. Un estudio más intensivo de estos últimos 116 lactantes encontró alteraciones en 39; se encontraron alteraciones del LCR en 22 lactantes, coriorretinitis en 17 y calcificaciones intracraneales en 10. Los lactantes prematuros suelen tener enfermedad del SNC y ocular en los tres primeros meses de vida. Se suele desarrollar una forma más leve de enfermedad en los lactantes a término, que cursa con hepatoesplenomegalia y adenopatías, que suelen aparecer en los dos primeros meses de vida. En estos lactantes, la enfermedad que refleja estas lesiones del SNC se suele desarrollar más tarde y la enfermedad ocular puede aparecer meses o años después del parto.

Los signos o síntomas de la toxoplasmosis congénita se desarrollan posteriormente en la mayor parte de los lactantes con una infección subclínica en el momento del nacimiento[227]. En un estudio la valoración clínica a una edad media de 8,3 años demostró que 11 de 13 niños infectados sin signos de enfermedad en el período neonatal presentaron secuelas. Algunos de estos niños fueron tratados de forma específica en el período neonatal. En todos los niños la manifestación inicial fue una coriorretinitis, que apareció a una edad media de 3,7 años. Tres niños presentaron una ceguera unilateral, mientras que los otros 8 no mostraron pérdida de la función visual. Cinco niños desarrollaron secuelas neurológicas, incluido uno que tuvo un retraso del desarrollo psicomotor, microcefalia y convulsiones y dos que tuvieron signos cerebelosos menores. Se produjo una hipoacusia neurosensitiva en 3 de los 10 niños valorados. Un estudio holandés[235] encontró coriorretinitis en cinco de nueve niños con infección congénita no tratados seguidos hasta 14 años. La información derivada de estudios prospectivos indica que el inicio precoz del tratamiento específico en estos lactantes con infección congénita y sin signos clínicos reducirá de forma notable las secuelas no deseadas[236,237]. En un reciente estudio en los niños que fueron diagnosticados de una coriorretinitis por toxoplasma sólo después del primer año de vida (y que, por tanto, no recibieron tratamiento durante el primer año), se detectaron nuevas lesiones coriorretinianas en más del 70% de los casos cuando fueron seguidos durante la primera década de vida[238].

De 108 niños con infección congénita tratados durante el primer año de vida, al menos se desarrolló una nueva lesión coriorretiniana en 34 (31%); 14 de ellos (41%) presentaron lesiones cuando tenían 10 años o más, lo que indica que el seguimiento a largo plazo es importante para valorar la eficacia del tratamiento de la toxoplasmosis durante la lactancia[239].

Es raro que la infección latente por *T. gondii* se reactive en mujeres con infección por VIH y determine una transmisión congénita del parásito. Parece que la toxoplasmosis congénita se produce con más frecuencia en la descendencia de mujeres infectadas por VIH y *T. gondii* de forma simultánea que en las infectadas sólo por *T. gondii,* pero no por VIH[240]. Los lactantes con una toxoplasmosis congénita de madres con infección por VIH también están infectados por VIH (lo que sugiere que los factores que predisponen a la transmisión vertical del VIH también facilitan la transmisión de *T. gondii* o al contrario). Parece que la toxoplasmosis congénita de los lactantes infectados por VIH tiene una evolución más rápida que en los lactantes no infectados por VIH y cursa con retraso del crecimiento, fiebre, hepatoesplenomegalia, coriorretinitis y convulsiones. La mayor parte de los niños tienen una afectación multiorgánica, que incluye el SNC, el corazón y el pulmón.

Recientemente se ha publicado que *T. gondii* produce una enfermedad ocular más grave en los niños con infección congénita en Brasil en comparación con Europa[149]. Esto se puede explicar porque las mujeres gestantes brasileñas no se someten a cribado habitual ni a tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo y posiblemente porque en

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Brasil predominan los genotipos más virulentos del parásito, que son menos frecuentes en Europa.

Hay que distinguir la toxoplasmosis congénita de las infecciones por virus de la rubéola, CMV, virus del herpes simple, virus herpes humano 6, parvovirus B19 y virus de la coriomeningitis linfocitaria; sífilis, listeriosis y otras infecciones bacterianas; otras encefalopatías infecciosas; eritroblastosis fetal; y sepsis. Los virus del herpes simple, CMV y rubéola y la sífilis pueden ser causa de coriorretinitis; tanto el CMV como la rubéola se han relacionado con hidrocefalia, microcefalia y calcificaciones cerebrales. La toxoplasmosis congénita se caracteriza por un aumento muy importante de la concentración de proteínas en el LCR.

La infección por *T. gondii* adquirida durante el embarazo se ha vinculado con abortos espontáneos, muerte intrauterina y parto prematuro. En ocasiones raras se ha aislado *T. gondii* de los abortos de mujeres con una infección crónica, pero la frecuencia de la infección por *T. gondii* como causa de aborto se desconoce y se discute.

Igual que sucede con la enfermedad ocular, puede que la cepa de *T. gondii* influya sobre el pronóstico de la infección congénita. Los estudios europeos han aportado datos conflictivos sobre si las cepas de tipo I, en concreto, pueden ser más responsables de infección congénita y/o enfermedad grave[13,14,241]. Conforme se van desarrollando pruebas más precisas y sensibles para determinar el genotipo de las cepas responsables de la infección, este cuadro podría cambiar de forma importante.

Diagnóstico

Cuando se incluye la toxoplasmosis en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de un paciente, no se debería centrar el interés en la exposición del paciente a los gatos. La transmisión de los ooquistes se produce casi siempre sin que el paciente se dé cuenta y puede no guardar relación con una exposición directa a un gato (p. ej., transmisión por verduras o agua contaminada). Los pacientes con gatos domésticos o con gatos que sólo comen alimentos cocinados no tienen riesgo de adquirir la infección a partir de sus animales. Se debe desaconsejar la realización de estudios serológicos en el gato para determinar si es una posible fuente de infección; la prevalencia de anticuerpos frente a *T. gondii* en los gatos de un lugar determinado suele ser similar a su prevalencia en humanos. La seropositividad no predice la eliminación de ooquistes.

Dado que las manifestaciones clínicas de la infección por *T. gondii* pueden ser variadas e inespecíficas, la toxoplasmosis se debe plantear con cuidado dentro del diagnóstico diferencial de una amplia gama de presentaciones clínicas. Se deberían realizar las pruebas diagnósticas correctas e interpretarlas adecuadamente a la vista de la presentación clínica del paciente. La utilidad de un método diagnóstico determinado puede ser bastante distinta en función de la entidad clínica, que puede ser una toxoplasmosis en pacientes inmunodeprimidos o inmunocompetentes, toxoplasmosis ocular, toxoplasmosis durante el embarazo o toxoplasmosis congénita[242].

La infección aguda se diagnostica mediante el aislamiento de *T. gondii* o por amplificación de su ADN en la sangre o en otros líquidos corporales, por demostración de los taquizoítos en cortes histológicos de tejidos o en estudios citológicos de los líquidos corporales, por la demostración de una imagen histológica típica en un ganglio o de unos resultados típicos en la serología, o mediante la demostración de quistes tisulares de *T. gondii* en la placenta, el feto o el neonato[8]. En raras ocasiones los pacientes asintomáticos con infección latente presentan una parasitemia de repetición[243]. El aislamiento de *T. gondii* en los tejidos de niños mayores o adultos puede reflejar exclusivamente la presencia de quistes tisulares. La identificación de numerosos quistes en cortes de tejido asociado a inflamación sugiere una infección activa, aunque no la demuestra.

AISLAMIENTO DE *TOXOPLASMA GONDII*

El aislamiento de *T. gondii* en la sangre o los líquidos corporales establece que la infección es aguda. En los neonatos, el aislamiento del germen de la placenta es muy sugestivo de afectación fetal; el aislamiento de los tejidos fetales es diagnóstico de infección congénita[8]. Se puede tratar de aislar el parásito mediante inoculación en ratones o en cultivos de células tisulares[8]. En los cultivos celulares se pueden demostrar las células rellenas de parásitos con tinciones adecuadas y se forman placas en las que se reconocen con facilidad los taquizoítos. El cultivo de células tisulares tiene la ventaja de la disponibilidad generalizada (p. ej., laboratorios de virología) y de que los resultados se consiguen con mayor rapidez (en 3-6 días) que la inoculación en ratones. Sin embargo, esta inoculación resulta más sensible.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

La demostración de taquizoítos en cortes de tejidos o extensiones de líquidos corporales (p. ej., LCR, líquido amniótico, BAL) permite establecer el diagnóstico de infección aguda[8]. Con frecuencia resulta difícil demostrar los taquizoítos en cortes de tejido teñidos. Sin embargo, la identificación de múltiples quistes tisulares cerca de una lesión necrótica inflamatoria posiblemente permite establecer el diagnóstico[244]. La tinción con anticuerpos fluorescentes puede ser útil, pero los resultados de este método son inespecíficos[245]. La técnica de inmunoperoxidasa, que emplea antisueros frente a *T. gondii,* ha resultado sensible y específica; se ha empleado con éxito en algunas situaciones clínicas para demostrar los gérmenes en el SNC de los pacientes con ET[24]. Las técnicas de anticuerpos fluorescentes y de inmunoperoxidasa se pueden aplicar a cortes de tejido fijados en formol e incluidos en parafina[24]. Se han empleado con buenos resultados anticuerpos monoclonales frente a *T. gondii* marcados con fluoresceína para teñir improntas de las muestras[246] y el estudio con microscopia electrónica rápida[247] para el diagnóstico de la ET.

Un método rápido, sencillo a nivel técnico, aunque poco empleado, es la detección de *T. gondii* en extensiones secadas al aire del sedimento del LCR o el aspirado cerebral centrifugado (p. ej., citocentrífuga) o en las improntas de un tejido de biopsia teñidas con Wright-Giemsa.

La biopsia endomiocárdica se ha empleado con buenos resultados para el diagnóstico de toxoplasmosis en receptores de trasplante cardíaco[248]. Los criterios histológicos característicos aislados posiblemente son suficientes para establecer el diagnóstico de linfadenitis por toxoplasma en niños mayores y adultos[131].

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

La amplificación mediante PCR para la detección del ADN de *T. gondii* en los líquidos y tejidos corporales ha permitido diagnosticar con buenos resultados las toxoplasmosis congénitas[230,249], oculares[145,146], cerebrales y diseminadas[250,251]. La PCR del líquido amniótico ha revolucionado el diagnóstico de infección intrauterina por *T. gondii* al permitir un diagnóstico precoz, lo que evita el uso de técnicas invasivas en el feto[8]. La PCR se ha empleado también con buenos resultados en muestras de LCR, sangre, orina, placenta y tejidos fetales para el diagnóstico de la infección congénita[8,252]. La sensibilidad de la PCR del LCR varía entre el 11% y el 77%, pero la especificidad se aproxima al 100%[251]. La PCR también permite detectar el parásito en muestras de la capa leucocitaria de los pacientes con SIDA y ET[251]. La sensibilidad de la PCR en la sangre completa o la capa leucocitaria oscila entre el 15% y el 85%. Parece que la PCR en sangre es una herramienta útil sobre todo en pacientes con enfermedad diseminada; resulta menos sensible para la detección de la ET por el porcentaje relativamente bajo de pacientes con SIDA y ET que tienen parasitemia[253,254]. Parece que el tratamiento de la toxoplasmosis influye en la sensibilidad del método; la sensibilidad es más alta en las muestras de LCR o sangre obtenidas antes o durante la primera semana del tratamiento[251].

Dado que no se dispone de una prueba de PCR estandarizada, las características del rendimiento variarán mucho en función del laboratorio, del gen diana, de los cebadores y de la preparación de las muestras[255]. Los cebadores frente al gen *B1* multicopia parecen los más sensibles y son los más utilizados[255,256]. Para conseguir una fiabilidad máxima, se deberían remitir las muestras clínicas a laboratorios de referencia expertos en la realización de estas pruebas.

PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA LA DEMOSTRACIÓN DE ANTICUERPOS

El uso de pruebas serológicas para demostrar anticuerpos específicos frente a *T. gondii* es el principal método diagnóstico. Se ha descrito un amplio número de pruebas, algunas de las cuales sólo se emplean en laboratorios muy especializados. Las distintas pruebas serológicas suelen medir anticuerpos distintos, que presentan unos patrones de incremento y disminución únicos en función del tiempo transcurrido desde

la infección[242]. Sin embargo, las pruebas serológicas iniciales pueden incluir la determinación simultánea de anticuerpos IgG e IgM. Estas determinaciones se pueden realizar de forma fácil en laboratorios comerciales o no de referencia. Sólo los resultados positivos para IgM deberán ser remitidos para realizar estudios de confirmación a laboratorios de referencia (v. más adelante).

No existe ninguna prueba serológica que se pueda emplear de forma aislada para confirmar el diagnóstico de infección aguda o crónica por *T. gondii.* En la mayor parte de los casos se necesita una batería de pruebas para permitir distinguir entre la infección aguda y la crónica. La combinación concreta de pruebas que se emplea depende de la categoría clínica específica de cada paciente (p. ej., gestantes frente a inmunodeprimidos, v. «Manifestaciones clínicas»), el intervalo entre la adquisición de la infección y la extracción del suero[174] y las dudas planteadas por el médico. El clínico debe estar acostumbrado a estos problemas y consultar a los laboratorios de referencia si se plantea la necesidad. En Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL, 650-853-4828; http://www.pamf.org/serology/) se emplea con buenos resultados un panel de pruebas que incluyen la prueba del colorante de Sabin-Feldman (IgG); las pruebas inmunoadsorbentes enzimáticas para IgM, IgA e IgE (ELISA); la prueba de aglutinación diferencial (mide anticuerpo IgG y se llama también prueba AC/HS), y la avidez de IgG para determinar si los datos serológicos son más compatibles con una infección reciente o más antigua[132,171,174,257-259].

Anticuerpos inmunoglobulina G

Las pruebas más empleadas para medir los anticuerpos IgG son la prueba del colorante de Sabin-Feldman[260], ELISA[261,262], la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFA)[263] y la prueba de aglutinación directa modificada[264]. En estas pruebas los anticuerpos IgG suelen aparecer a las 1-2 semanas de adquirir la infección, llegan al máximo en 1-2 meses, se reducen a una velocidad variable y suelen persistir durante toda la vida con títulos relativamente bajos.

En trabajos recientes se ha demostrado que la detección de anticuerpos frente a péptidos específicos de una cepa puede demostrar el genotipo de la cepa infecciosa, aunque este abordaje todavía se tiene que convertir en un método diagnóstico fiable con utilidad clínica[220].

Prueba del colorante de Sabin-Feldman

La prueba del colorante de Sabin-Feldman es la prueba serológica de referencia frente a la cual se valoran otros métodos[260]. Se trata de una prueba de neutralización sensible y específica. Mide sobre todo anticuerpos IgG que suelen aparece 1-2 semanas después del inicio de la infección, alcanzan los títulos máximos en 6-8 semanas y posteriormente se reducen de forma gradual en 1-2 años[8]. Los títulos posiblemente persisten durante toda la vida, en niveles bajos. Esta prueba sólo se realiza en unos pocos laboratorios de referencia, sobre todo porque se necesitan organismos vivos. La prueba del colorante de Sabin-Feldman negativa prácticamente descarta una exposición previa a *T. gondii,* salvo en pacientes que se han infectado de forma muy reciente (p. ej., a las 1-2 semanas de exposición), que presentan una inmunodepresión importante (p. ej., pacientes sometidos a trasplante alogénico de médula ósea) o que tienen una inmunodeficiencia primaria (p. ej., agammaglobulinemia congénita). Sin embargo, aunque son raros, se han publicado casos de ET y coriorretinitis en pacientes con resultados negativos en esta prueba del colorante.

Prueba de inmunofluorescencia indirecta

La prueba IFA parece medir los mismos anticuerpos que la prueba del colorante y sus títulos suelen ser paralelos a los de esta prueba[8]. Pueden obtenerse resultados falsos positivos con sueros que contienen anticuerpos antinucleares[265] y falsos negativos en los sueros con títulos bajos de anticuerpos IgG.

Prueba de aglutinación

Se comercializa una prueba de aglutinación que emplea taquizoítos completos conservados en formol (BioMérieux, Marcy-l'Etoile, Francia) y que detecta anticuerpos IgG. Esta prueba es muy sensible para los anticuerpos IgM, y los anticuerpos IgM «naturales» producen una aglutinación inespecífica en los sueros que resultan negativos cuando se analizan con la prueba del colorante e IFA. Este problema se evita añadiendo 2-mercaptoetanol a la prueba. Este método es preciso, fácil de realizar, barato y resulta excelente para el cribado[266]. No se debe utilizar para medir anticuerpos IgM.

Cuando se emplean dos compuestos distintos (p. ej., acetona y formol) para fijar los parásitos para emplearlos en la prueba de aglutinación, se consigue una prueba de aglutinación «diferencial» (prueba AC/HS) porque los distintos preparados antigénicos muestran variaciones en su capacidad para reconocer los sueros obtenidos durante los estados agudo y crónico de la infección[267]. Esta prueba ha resultado útil para distinguir las infecciones agudas y crónicas y se debería emplear combinada con una batería de pruebas adicionales.

Análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas para determinación de inmunoglobulina G

El método IgG-ELISA es el más empleado actualmente para la demostración de anticuerpos IgG frente a *T. gondii.* La mayor parte de los kits de anticuerpos IgG comerciales son precisos para la demostración de anticuerpos IgG; sin embargo, es importante reconocer que no se puede emplear un solo título de IgG, independientemente del nivel, para determinar si la infección se ha adquirido recientemente o hace tiempo.

Prueba de avidez de la inmunoglobulina G

Se han introducido una serie de pruebas para medir la avidez de los anticuerpos IgG frente a toxoplasma para ayudar a distinguir las infecciones recientes y antiguas[268]. Este método se basa en la observación de que durante la infección aguda por *T. gondii*, los anticuerpos IgG se ligan de forma débil al antígeno (p. ej., muestran una avidez baja), mientras que los pacientes con infecciones crónicas muestran una unión más intensa (mayor avidez)[268]. Los reactivos que desnaturalizan las proteínas, como la urea, se emplean para disociar el complejo anticuerpo-antígeno. Pueden persistir unos resultados bajos o equívocos en las pruebas de avidez durante meses o años después de la infección primaria[268] y por ese motivo no se debería emplear un resultado bajo o equívoco en estas pruebas para determinar si la infección se ha adquirido recientemente. El tiempo necesario para la conversión de una prueba de avidez baja o equívoca a una alta es muy variable entre los distintos individuos, incluidas las gestantes[257,269,270]. Sin embargo, se ha demostrado que, cuando los resultados de la prueba de avidez son altos, el paciente se infectó al menos 3-5 meses antes[270]. Este momento depende del método empleado. Por ejemplo, los resultados de alta avidez con la prueba de avidez VIDAS IgG (VIDAS Toxoplasma IgG Avidity, BioMérieux) sólo se han encontrado en gestantes que llevaban infectadas al menos 4 meses[259,271].

En este momento no se comercializan pruebas de avidez en EE.UU. La prueba de avidez sólo se debería emplear como método diagnóstico adicional para confirmación en pacientes con resultados positivos y/o equívocos de IgM o cuando los resultados de una batería de pruebas son equívocos o se interpretan como compatibles con una infección reciente. Los profesionales sanitarios implicados en la asistencia de gestantes deberían saber que las pruebas de avidez sólo sirven como confirmación y no se deberían emplear de forma aislada como prueba definitiva para la toma de decisiones.

Anticuerpos inmunoglobulina M

Los anticuerpos IgM pueden aparecer antes y disminuir con más rapidez que los anticuerpos IgG. Las pruebas de anticuerpos IgM se han empleado mucho para el diagnóstico de la infección aguda y para determinar si la gestante se ha infectado durante la gestación o antes de la concepción. Cada vez se sabe mejor que pueden persistir títulos altos de anticuerpos IgM durante años después de la infección aguda y que la fiabilidad de las pruebas comerciales es muy variable[272-274]. Este problema debería ser conocido por el laboratorio que realiza la prueba y por el médico que la solicita. La Food and Drug Administration estadounidense editó una recomendación de salud para los obstetras, ginecólogos, pediatras, patólogos clínicos y especialistas en enfermedades infecciosas avisando sobre la utilización de las pruebas comerciales para determinación de IgM frente a *T. gondii* como única prueba para considerar que una infección es reciente en una gestante[275]. En este momento la decisión de tratar o de realizar otras intervenciones médicas, incluido el aborto terapéutico, se debe basar en la valoración clínica y en la realización de más pruebas en laboratorios de referencia o de investigación con experiencia en el diagnóstico de toxoplasmosis[276]. (V. más comentarios en «Infección por *Toxoplasma gondii*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

durante el embarazo».) No parece que la persistencia de anticuerpos IgM durante varios años tenga importancia clínica[8].

Prueba de inmunofluorescencia indirecta

Los anticuerpos IgM-IFA aparecen en la primera semana de la infección; los títulos aumentan con rapidez y posteriormente se reducen a títulos bajos, y desaparecen en unos pocos meses. Los títulos bajos pueden persistir un año o más[277]. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide pueden ser causa de resultados falsos positivos[278]. Los anticuerpos bloqueantes de IgG pueden determinar un resultado falso negativo en esta prueba si no se elimina IgG[279].

Análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas para determinación de inmunoglobulina M

El ELISA-IgM de doble sándwich para la detección de anticuerpos IgM específicos frente a *T. gondii*[280-282] es en este momento el método más empleado para la identificación de anticuerpos IgM frente a *T. gondii* en adultos, fetos y recién nacidos[218]. A diferencia del método convencional en el que los pocillos de las placas de microtítulos se revisten del antígeno, los pocillos se revisten de anticuerpos específicos para IgM. El ELISA-IgM de doble sándwich es más sensible que la prueba IFA-IgM para diagnosticar la infección reciente y las muestras séricas negativas en la prueba del colorante, pero que contienen anticuerpos antinucleares o factor reumatoide y pueden ser causa de resultados falsos positivos en la prueba IFA-IgM, son negativas en el ELISA-IgM de doble sándwich. Esta última observación se explica porque las fracciones IgM se separan de las fracciones IgG durante el paso inicial de esta técnica ELISA-IgM de doble sándwich[218].

A pesar de la amplia distribución de las pruebas comerciales para la determinación de anticuerpos IgM, estas pruebas suelen tener una baja especificidad y los resultados obtenidos se malinterpretan con frecuencia. Los resultados falsos positivos y los problemas derivados de la persistencia de títulos positivos incluso años después de la infección inicial siguen siendo obstáculos importantes para una correcta interpretación de los resultados de estas pruebas[273].

Prueba de aglutinación inmunoadsorbente para inmunoglobulina M

La prueba de aglutinación inmunoadsorbente para IgM (ISAGA) (disponible en BioMérieux), que une la IgM del paciente a una superficie sólida y utiliza taquizoítos intactos muertos para detectar anticuerpos IgM, es muy sensible[283]. La prueba es sencilla, no necesita conjugado enzimático y se interpreta de la misma forma que la prueba de aglutinación. En general, es más sensible y específica que la prueba IFA-IgM. La existencia de factor reumatoide o anticuerpos antinucleares no es origen de resultados falsos positivos en la ISAGA-IgM. En adultos resulta más sensible, pero menos específica que el método ELISA-IgM de doble sándwich. En los lactantes el método ISAGA-IgM es el más sensible y se emplea de forma eficaz para el diagnóstico de infección congénita en lactantes de 6 meses o menores[284]. Un resultado positivo en la prueba ISAGA-IgM durante los primeros 10 días de vida se debería repetir a los 10 días para descartar una posible contaminación materna por anticuerpos IgM. El método ISAGA se ha empleado también para la detección de anticuerpos IgA e IgE.

Anticuerpos inmunoglobulina A

Se pueden detectar anticuerpos IgA en el suero de los adultos con infección aguda y en los lactantes con infección congénita usando ELISA o ISAGA[285-287]. Igual que sucede con los anticuerpos IgM frente al parásito, los anticuerpos IgA pueden persistir muchos meses o más de un año. Por este motivo aportan poca información adicional para el diagnóstico de la infección aguda en adultos. Por el contrario, la mayor sensibilidad de las determinaciones de IgA sobre las de IgM para el diagnóstico de la toxoplasmosis congénita supone un avance importante para el diagnóstico serológico de la infección en los fetos y los recién nacidos[287]. Los anticuerpos IgA son raramente detectables mediante ELISA en el suero de los pacientes con SIDA y ET[287]. Si se detectan anticuerpos IgA en el recién nacido durante los primeros 10 días de vida, se debería repetir la prueba de nuevo a los 10 días del nacimiento para asegurarse de que no se están midiendo anticuerpos IgA maternos contaminantes. La posibilidad de que exista esta contaminación es el motivo por el que, la mayor parte de las circunstancias, se debería emplear sangre periférica en lugar de suero del cordón para determinar los anticuerpos IgM, IgA e IgE en el recién nacido.

Anticuerpos inmunoglobulina E

Los anticuerpos IgE se detectan por ELISA en el suero de los adultos con una infección aguda[288,289], lactantes con infección congénita[288,289] y niños con una coriorretinitis congénita por toxoplasma[290]. La duración de la seropositividad de IgE es más corta que la de los anticuerpos IgM e IgA y por eso parece útil para identificar una infección de adquisición reciente[174,289]. Se han detectado anticuerpos IgE específicos frente a *T. gondii* en pacientes con una ET y pueden resultar útiles como marcador de ET en esta población de pacientes[289]. Recientemente se ha valorado un ELISA-IgE estudiando 2.036 sueros de 792 sujetos con o sin toxoplasmosis[291]. Se identificaron anticuerpos IgE en el 85,7% de los pacientes seroconversores asintomáticos y en el 100% de los que seroconvirtieron con una toxoplasmosis franca. Para el diagnóstico neonatal de toxoplasmosis congénita, IgE resulta menos sensible que IgM e IgA, pero la determinación simultánea de estas tres inmunoglobulinas en el momento del parto mejoró el rendimiento diagnóstico hasta un 81%[291]. La aparición de IgE específicos durante el tratamiento posnatal de la toxoplasmosis congénita puede indicar un mal cumplimiento o una dosificación inadecuada.

MÉTODOS RADIOLÓGICOS

Los estudios radiológicos resultan especialmente útiles en pacientes con toxoplasmosis del SNC. La existencia de calcificaciones en el cerebro de un recién nacido, detectadas mediante radiografía, ecografía o TC, debería plantear que *T. gondii* es la causa de la enfermedad (fig. 279-5A). En los lactantes con afectación grave por toxoplasmosis congénita es frecuente encontrar una dilatación bilateral y simétrica de los ventrículos[218].

En la mayor parte de los pacientes inmunodeprimidos con ET, la TC muestra múltiples lesiones cerebrales bilaterales[292]. Aunque en la toxoplasmosis son más frecuentes las lesiones múltiples, también pueden ser solitarias; una lesión aislada no debería descartar la ET como opción diagnóstica. Los clínicos deberían saber que la toxoplasmosis puede manifestarse como una encefalitis «difusa» en la autopsia, en cuyo caso los estudios neurorradiológicos pueden parecer normales o mostrar datos sugestivos de encefalopatía por VIH[141].

La TC de los pacientes con SIDA y ET puede mostrar múltiples lesiones con realce en anillo en el 70-80% de los casos[137]. En los pacientes con SIDA que tienen IgG frente a *Toxoplasma* detectables y múltiples lesiones con realce en anillo en la TC o la RM que no reciben tratamiento antirretroviral adecuado o profilaxis frente a *Toxoplasma,* el valor predictivo para la ET es aproximadamente de un 80%[293]. Las lesiones se suelen localizar en la unión corticomedular (con frecuente afectación de los ganglios basales) y son típicamente hipodensas[294,295]. Es frecuente que la TC infraestime el número de lesiones, aunque los estudios tardíos tras una dosis doble de contraste intravenoso pueden mejorar la sensibilidad de esta modalidad[294-296]. Una lesión hipodensa que aumenta de tamaño y no realza con contraste es un dato de mal pronóstico[297]. Las lesiones de ET en la RM aparecen como alteraciones de señal altas en T_2 y muestran un anillo de realce alrededor del edema en las imágenes en T_1 con contraste (v. figs. 279-5B y C). La RM presenta una sensibilidad superior (sobre todo cuando se emplea gadolinio como contraste) a la TC y con frecuencia muestra una lesión o lesiones o una afectación más extensa que no se reconocía en la TC[296,298]. Por tanto, la RM debería ser el estudio inicial siempre que sea posible (o cuando la TC muestra una lesión solitaria). A pesar de todo, ni siquiera las lesiones características en la TC o la RM son patognomónicas de ET. El principal diagnóstico diferencial de las lesiones focales del SNC en pacientes con SIDA es el linfoma del SNC, que puede manifestarse como múltiples lesiones con realce en el 40% de los casos. La probabilidad de ET disminuye y la de linfoma aumenta cuando la RM identifica lesiones solitarias[292]. En pacientes con una lesión solitaria (sobre todo confirmada mediante RM) puede ser necesaria una biopsia cerebral para establecer el diagnóstico definitivo[299].

En los pacientes con SIDA y ET se puede observar mejoría en la TC hasta en un 90% de los pacientes a las 2-3 semanas de tratamiento[292,294]. Se tarda entre 6 semanas y 12 meses en conseguir una resolución completa; las lesiones periféricas se resuelven antes que las profundas. Las lesiones más pequeñas se suelen resolver por completo, según los resultados de la RM, en 3-5 semanas, pero las lesiones con

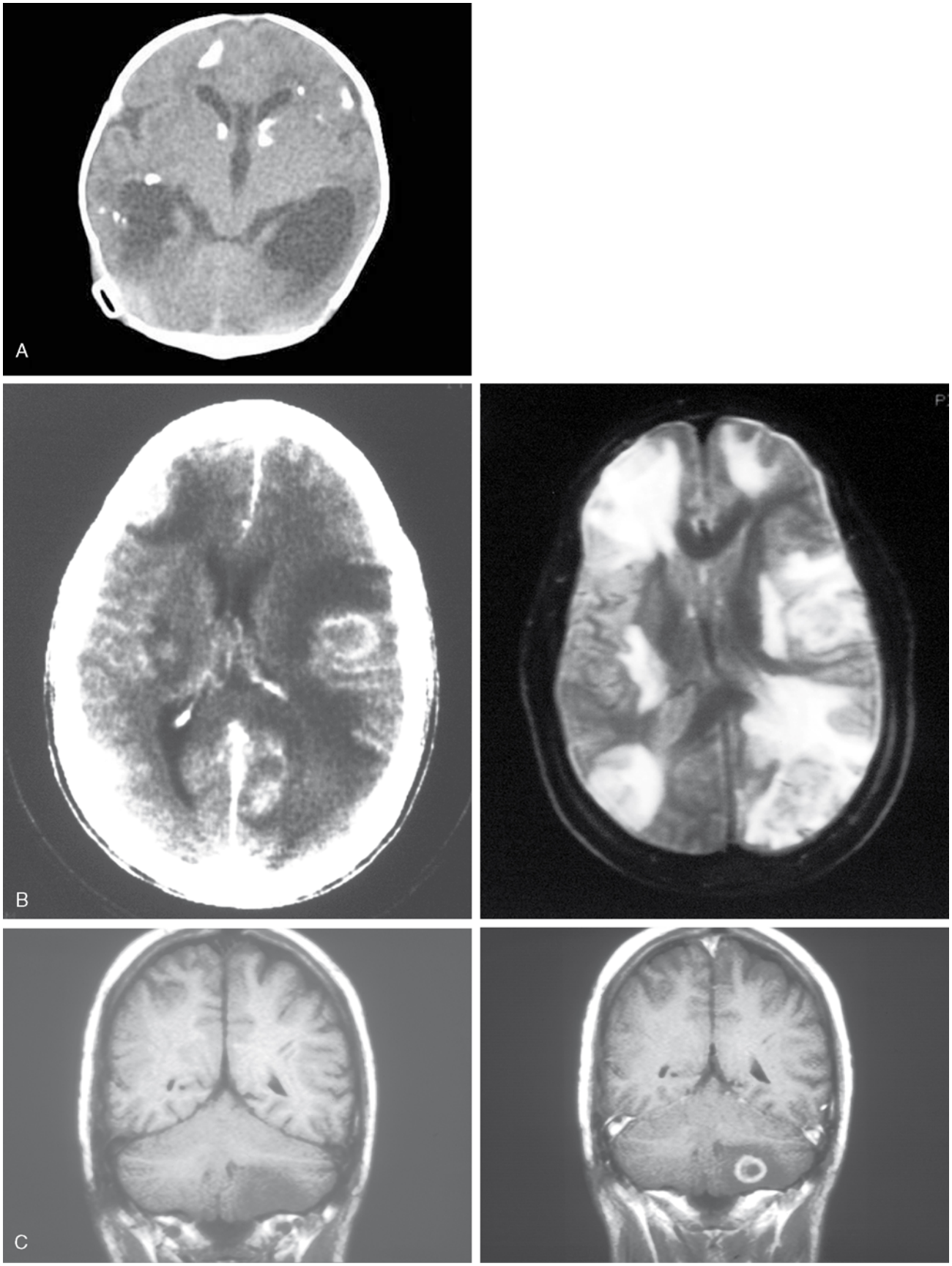


Figura 279-5 **Estudios radiológicos de la toxoplasmosis del sistema nervioso central. A,** Tomografía computarizada de un lactante con una toxoplasmosis congénita, que muestra las típicas calcificaciones e hidrocefalia en el cerebro. **B,** Tomografía computarizada con contraste *(izquierda)* y resonancia magnética potenciada en T_2 *(derecha)* de un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida con encefalitis por toxoplasma, que muestra múltiples lesiones, que se reconocen con más facilidad en la RM. **C,** Resonancia magnética potenciada en T_1 sin *(izquierda)* y con *(derecha)* contraste de un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida con encefalitis por toxoplasma. Observe la lesión con realce en anillo del lado derecho.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

efecto masa se suelen resolver más lentamente y dejan una pequeña lesión residual[300]. La respuesta radiológica al tratamiento se produce más tarde que la respuesta clínica y la correlación entre ellas es mejor al final del tratamiento agudo[301].

La TC y la RM de la mielopatía por toxoplasma suelen mostrar un aumento de tamaño localizado de la médula espinal[196,302], que puede condicionar una obstrucción al flujo del contraste en la mielografía[196]. El realce con gadolinio en la RM suele mostrar una lesión intramedular en el lugar de aumento del tamaño medular[302].

Se han empleado diversas técnicas de tomografía por emisión de positrones[303], gammagrafía[304] y resonancia magnética[305] para valorar a los pacientes con SIDA que presentan lesiones focales del SNC, en concreto para distinguir la toxoplasmosis del linfoma primario del SNC[305]. Actualmente se emplea de forma generalizada la tomografía por emisión de positrones con [^{18}F]-fluorodeoxiglucosa para valorar a los pacientes con tumores. Se produce una captación significativamente mayor de [^{18}F]-fluorodeoxiglucosa en los pacientes con linfoma cerebral que en la ET[306]. Se ha empleado la gammagrafía para distinguir entre la toxoplasmosis y el linfoma del SNC. Las neoplasias suelen mostrar una mayor captación de talio-201 en las imágenes precoces y tardías[305]. Aunque los estudios publicados sugieren una mayor sensibilidad y especificidad de estos estudios, en la práctica no suele resultar útil, en parte por la variabilidad en la captación y en parte porque se suelen realizar después de un tratamiento empírico de prueba frente a *Toxoplasma*. Las gammagrafías con talio pueden tener menor utilidad cuando el paciente recibe TARGA[307].

Se ha realizado una espectroscopia mediante resonancia magnética con protones para valorar las lesiones cerebrales en unos pocos pacientes. La espectroscopia mediante resonancia magnética de los pacientes con ET muestra un aumento del contenido de lactato y lípidos y una reducción de las concentraciones de colina[305]. Por el contrario, en el linfoma del SNC la espectroscopia muestra un ligero aumento de la concentración de colina[305].

ALTERACIONES DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Las alteraciones del LCR son inespecíficas en los pacientes con ET; es frecuente encontrar una ligera pleocitosis mononuclear con incremento leve o moderado de las proteínas en el LCR; es rara la hipoglucorraquia[165,308]. Un dato casi exclusivo de los lactantes con toxoplasmosis neonatal es el contenido proteico muy alto en el líquido ventricular. Aunque en algunos lactantes la concentración de proteínas sólo es algo más alta de lo normal, en otros se llega a medir en gramos por decilitro en lugar de en miligramos por decilitro[218]. La demostración de anticuerpos IgG o IgM específicos frente a *T. gondii* a nivel intratecal en ausencia de contaminación del LCR por sangre es diagnóstica de ET[309,310]. La demostración de anticuerpos IgM ha resultado especialmente útil en recién nacidos con infección congénita[8].

DIAGNÓSTICO DE ENTIDADES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

El paso inicial para establecer el diagnóstico de infección por *T. gondii* o toxoplasmosis es determinar si el paciente ha estado expuesto al parásito. En prácticamente todos los casos las pruebas de determinación de anticuerpos IgG establecen de forma fiable la presencia o ausencia de infección; un resultado negativo en la prueba de IgG prácticamente descarta por completo una exposición previa o reciente al parásito. Sin embargo, los clínicos deberían saber que se han publicado casos demostrados de coriorretinitis por toxoplasma y ET en adultos en los que no se logró demostrar anticuerpos IgG; estos casos son muy poco frecuentes. Además, pueden faltar los anticuerpos IgG en pacientes inmunocompetentes que son estudiados durante las dos primeras semanas de infección aguda, en pacientes después del TMO aunque fueran detectables antes del trasplante y en pacientes con inmunodeficiencias combinadas graves que afecten a la producción de IgG.

Cuando existe enfermedad clínica, es importante determinar si el cuadro del paciente se debe a una infección reciente o a la recrudescencia de una infección latente (infección crónica) o no guarda relación con la infección. Un resultado verdaderamente negativo para IgM en un individuo normal a nivel inmunológico básicamente descarta que la infección sea reciente. Resulta más difícil interpretar de forma correcta un resultado positivo para IgM. No se debe asumir que un resultado positivo para IgM es diagnóstico de infección reciente. La existencia de anticuerpos IgM específicos frente a *T. gondii* se puede interpretar como un resultado verdadero positivo compatible con una infección reciente, como un resultado verdadero positivo compatible con una infección crónica (se ha demostrado persistencia de anticuerpos IgM hasta 5 años después de la infección aguda) o como un falso positivo. Para determinar cuál de estas opciones es más probable en un caso concreto, se deberían realizar pruebas de confirmación en un laboratorio de referencia siempre que sea posible[273,275].

El uso de una combinación o batería de pruebas es útil para determinar si el paciente se ha infectado recientemente o la infección es antigua[174,258]. Si el paciente ha recibido una transfusión de sangre, las pruebas serológicas podrían medir un anticuerpo exógeno administrado en lugar de endógeno. No se recomienda usar pruebas serológicas para valorar la respuesta al tratamiento. En este momento el laboratorio de serología de toxoplasma de la Palo Alto Medical Foundation sirve como laboratorio de referencia. Los médicos de este laboratorio suelen interpretar los resultados de las pruebas y responden consultas sobre el tratamiento y el manejo del paciente a clínicos de EE.UU. y todo el mundo.

TOXOPLASMOSIS EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

Se deberían emplear anticuerpos IgG e IgM para la valoración inicial de los pacientes inmunocompetentes. La medición en muestras seriadas obtenidas con 3 semanas de diferencia (en paralelo) consigue la mejor capacidad discriminatoria si los resultados de la muestra inicial son equívocos. Los resultados negativos de ambas pruebas prácticamente descartan el diagnóstico de toxoplasmosis. En las primeras fases de la infección puede que no se detecten anticuerpos IgG, mientras que existirán IgM (por eso es preciso realizar ambas pruebas). La infección aguda se confirma por la seroconversión demostrada de los anticuerpos IgG o IgM o por el aumento del título de anticuerpos en más de dos tubos cuando se analizan sueros en paralelo. Un solo título alto de cualquier anticuerpo resulta insuficiente para establecer el diagnóstico; los anticuerpos IgG pueden persistir en títulos altos durante muchos años[8] y los anticuerpos IgM pueden detectarse durante más de 12 meses. Cuando sólo se dispone de una muestra de suero, se suele exigir una batería o combinación de pruebas para determinar la probabilidad de que la infección sea aguda.

La toxoplasmosis se debería incluir en el diagnóstico diferencial de las adenopatías, independientemente de que existan o no síntomas y especialmente en pacientes asintomáticos. En estos casos se deberían realizar pruebas serológicas de confirmación. El intervalo entre la aparición clínica de las adenopatías y la fecha de obtención de la muestra resulta clave para interpretar los resultados de la prueba[174]. En pacientes en los que se dispone de suero durante los tres primeros meses posteriores al debut clínico, al menos los resultados de la prueba IgG e IgM-ELISA son positivos. En pacientes cuyos sueros se obtienen más de tres meses después del debut clínico, los resultados de IgM-ELISA suelen ser negativos, pero la prueba IgG y al menos una de las siguientes, serán positivas: IgA-ELISA, IgE-ELISA, IgE-ISAGA o AC/HS[174]. Un resultado de avidez de IgG alto en un individuo con adenopatías de reciente aparición (p. ej., 2-3 meses tras la obtención de la muestra de suero) sugiere una causa distinta de la toxoplasmosis[311] y se deberían realizar más pruebas. Un resultado no agudo en AC/HS en un individuo antes de 12 meses desde la aparición de adenopatías clínicas debería sugerir una etiología distinta de la linfadenitis por toxoplasma. En estos casos, se deberían realizar pruebas para descartar causas alternativas, incluidos tumores malignos[311].

El diagnóstico histológico puede tener utilidad en algunos casos de sospecha de toxoplasmosis en inmunocompetentes. Los criterios histológicos para diagnosticar una linfadenitis por toxoplasma están bien establecidos (v. fig. 279-3A) (v. «Diagnóstico histológico»)[131]. En este contexto no es preciso visualizar el parásito. Se han empleado con éxito a biopsia endomiocárdica y de músculo esquelético para establecer que *T. gondii* es responsable de la miocarditis y la polimiositis en algunos casos poco frecuentes en inmunocompetentes[132]. Es raro que los estudios de aislamiento y la PCR resulten útiles en inmunocompetentes.

TOXOPLASMOSIS EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

Dado que la reactivación de la infección crónica es la causa más frecuente de toxoplasmosis en pacientes con SIDA, tumores malignos o trasplantes de órganos, en la valoración inicial de este tipo de enfermos

siempre se debería incluir la determinación de los anticuerpos IgG frente a *T. gondii.* Las pruebas de anticuerpos IgG se deberían realizar idealmente en cuanto se establece que el paciente es un inmunodeprimido o que está a punto de serlo. Los pacientes con un resultado positivo tienen riesgo de reactivación de la infección, mientras que a los pacientes con resultados negativos se les debe indicar cómo prevenir la infección (v. «Prevención»). Los pacientes de máximo riesgo (p. ej., pacientes infectados por VIH que no reciben tratamiento antirretroviral adecuado ni profilaxis para *Toxoplasma*) y que son seronegativos inicialmente deberían ser valorados de nuevo de forma anual para determinar la seroconversión. Se debería identificar a los receptores de trasplantes de órganos seronegativos antes del trasplante para evitar, en la medida de lo posible, que se les implante el trasplante de un donante seropositivo, sobre todo cuando se trate de un corazón[60].

En los pacientes con SIDA y toxoplasmosis el título de IgG puede ser relativamente bajo y las pruebas de IgM, IgA e IgE pueden ser negativas[137].

En el postoperatorio precoz de los receptores de un trasplante cardíaco que tenían anticuerpos frente a *Toxoplasma* antes del trasplante y que desarrollan clínica, los resultados de las pruebas serológicas serán confusos[248,312]. En estos casos pueden existir resultados sugestivos de una aparente reactivación (aumento de los títulos de IgG e IgM) en ausencia de infección clínica. Además, pueden encontrarse resultados serológicos compatibles con una infección crónica en presencia de una toxoplasmosis[248,312]. En receptores de trasplante cardíaco en los que se sospecha la toxoplasmosis como causa de alteración de la función miocárdica, la biopsia endomiocárdica ha resultado útil[248]. Se ha demostrado el parásito en el miocardio de pacientes en los que se hizo la biopsia con sospecha de rechazo[248]. La PCR de sangre periférica, BAL, LCR, humor vítreo y otros líquidos corporales o tejidos puede resultar útil en pacientes con trasplantes de órganos sólidos en los que se sospecha una toxoplasmosis.

El diagnóstico en receptores de trasplante de médula ósea suele exigir una atención especial. Es fundamental solicitar un título de IgG sérica antes del trasplante en todos los pacientes sometidos a TMO. En estos casos la toxoplasmosis se debe casi siempre a la recrudescencia de una infección latente. Tras el TMO, el título de anticuerpos IgG previo puede aumentar, seguir estable, reducirse o hacerse negativo. Por tanto, con frecuencia la serología tras el trasplante no resulta útil en este grupo de pacientes y nos recuerda la importancia de conocer el estado serológico previo al trasplante en cada caso. Cuando existan datos clínicos de encefalopatía, neumonía, fiebre o cualquier otro síndrome no explicado en pacientes sometidos a un TMO con anticuerpos IgG frente a *T. gondii* previos se debería incluir la toxoplasmosis en el diagnóstico diferencial. El diagnóstico final de toxoplasmosis en estos pacientes se establece mediante estudios histológicos, amplificación del ADN o métodos de aislamiento para detectar la presencia del parásito. En los trasplantados de células madre hematopoyéticas alogénicas que tienen anticuerpos IgG positivos frente a *T. gondii* antes del trasplante, se ha propuesto que la determinación rutinaria mediante PCR de muestras de sangre periférica en el período postrasplante es una herramienta adecuada para orientar el tratamiento preventivo. En una publicación sobre 106 pacientes, se desarrolló una toxoplasmosis en el 38% de los que tenían resultados positivos con la PCR frente al 0% en los que tuvieron resultados negativos[191].

Las pruebas serológicas pueden no ser útiles para diagnosticar una toxoplasmosis en pacientes con hipo o agammaglobulinemia; estos pacientes pueden sufrir una infección activa aunque los títulos de IgG sean negativos.

El diagnóstico definitivo de toxoplasmosis en el paciente inmunodeprimido se basa en la demostración histológica del parásito (en general asociada a un proceso inflamatorio), en la detección del ADN de *T. gondii* por PCR o en el aislamiento del parásito. Es posible realizar PCR o intentos de aislar el parásito en prácticamente cualquier líquido o tejido corporal afectado clínicamente; la PCR de sangre periférica (y en algunos casos también el aislamiento) se debería plantear en pacientes inmunodeprimidos con sospecha de toxoplasmosis. La presencia de taquizoítos es diagnóstica de una infección activa. La identificación de un quiste tisular solitario de *T. gondii* puede indicar sólo una infección crónica salvo que se asocie a un área de inflamación (p. ej., visto en una muestra de biopsia miocárdica); sin embargo, la identificación de varios quistes tisulares casi siempre indica que existe una infección activa.

Cuando los signos clínicos sugieren afectación del SNC o la médula espinal, en los estudios se debería incluir la TC o la RM (v. «Métodos radiológicos») cerebrales. Estos estudios se deberían realizar aunque no se evidencien deficiencias neurológicas a la exploración.

El tratamiento empírico frente a *T. gondii* de pacientes con múltiples lesiones cerebrales con realce en anillo (en general establecidas mediante RM), títulos de anticuerpos positivos para IgG frente a *T. gondii* e inmunodeficiencia avanzada (p. ej., pacientes con SIDA con un recuento de CD4 <200 células/μl o pacientes tratados con inmunosupresores) es una práctica aceptada; la respuesta clínica y radiológica ante el tratamiento específico para *T. gondii* básicamente confirma el diagnóstico de ET (fig. 279-6).

Se debe plantear la biopsia cerebral en inmunodeprimidos con una sospecha de ET si se reconoce una lesión aislada en la RM, el resultado de la determinación de anticuerpos IgG es negativo o la respuesta clínica es inadecuada (en un período de 2-3 semanas) o se produce progresión con el tratamiento óptimo o en pacientes que el médico considera que han cumplido el régimen profiláctico eficaz frente a *T. gondii* (p. ej., TMP-SMX). Se puede realizar una impronta de la biopsia cerebral y analizarla de forma inmediata para buscar taquizoítos con la tinción de Wright-Giemsa convencional empleada para los frotis de sangre en la mayor parte de los laboratorios. Posteriormente se debería remitir la muestra a los servicios de Anatomía patológica y Microbiología para la realización de las pruebas pertinentes. Además de la tinción con hematoxilina-eosina, se debería realizar una inmunoperoxidasa específica para *T. gondii.* Como la cantidad de tejido cerebral que se obtiene en la punción aspiración o biopsia suele ser pequeña, puede no disponerse de suficiente tejido para la inoculación a ratones; sin embargo, ésta se debería realizar siempre que sea posible. Se pueden obtener resultados positivos con mucho menos de 1 g de tejido cerebral. La PCR se ha empleado con éxito en tejido cerebral para diagnosticar una ET[313], pero un resultado positivo se debería interpretar con cuidado porque puede no distinguir una ET de una infección latente (portador asintomático de quistes tisulares cerebrales) que tiene una enfermedad del SNC por un proceso distinto de la toxoplasmosis.

Si los estudios serológicos y radiológicos frente a *T. gondii* no son concluyentes o no apoyan la recomendación de tratamiento empírico y no se puede realizar una biopsia cerebral, se debería plantear una punción lumbar si se puede realizar con seguridad y se podría solicitar la PCR de la muestra de LCR. También es posible remitir LCR para estudios de aislamiento. La PCR del LCR también permite detectar ADN de los virus de Epstein-Barr, JC o CMV en pacientes en los que se incluye dentro del diagnóstico diferencial el linfoma primario del SNC, la leucoencefalopatía multifocal progresiva o la ventriculitis por CMV, respectivamente. En los pacientes con infección por VIH, un resultado positivo en la PCR para VEB se debe considerar muy sugestivo de linfoma del SNC[314]. La demostración de la producción intratecal de anticuerpos específicos frente a *T. gondii* en el LCR puede ayudar a confirmar el diagnóstico[310]. Salvo que se disponga de una cantidad suficiente de LCR, la prioridad máxima debería ser la PCR y un intento de aislamiento del parásito.

En la situación clínica adecuada es importante incluir la toxoplasmosis en el diagnóstico diferencial de los síntomas pulmonares, sobre todo en individuos con infiltrados intersticiales. La tinción de Wright-Giemsa y la PCR de la muestra de BAL son útiles para el diagnóstico de toxoplasmosis pulmonar[143,315].

En los pacientes con síntomas visuales en los que se puede plantear una coriorretinitis por toxoplasma, se puede valorar la PCR del humor vítreo o acuoso, que resulta especialmente útil en pacientes con rasgos clínicos atípicos de coriorretinitis por toxoplasma[146,219,316]. Es importante recordar que el estudio mediante PCR del humor vítreo puede ser útil también cuando se plantean otros agentes etiológicos, como el virus del herpes simple, el virus de la varicela-zóster y el CMV, en el diagnóstico diferencial. La producción intraocular de anticuerpos específicos frente a *T. gondii* de tipo IgG (análisis del coeficiente de Goldmann-Witmer del humor acuoso) resulta también útil para el diagnóstico en pacientes inmunodeprimidos[317].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

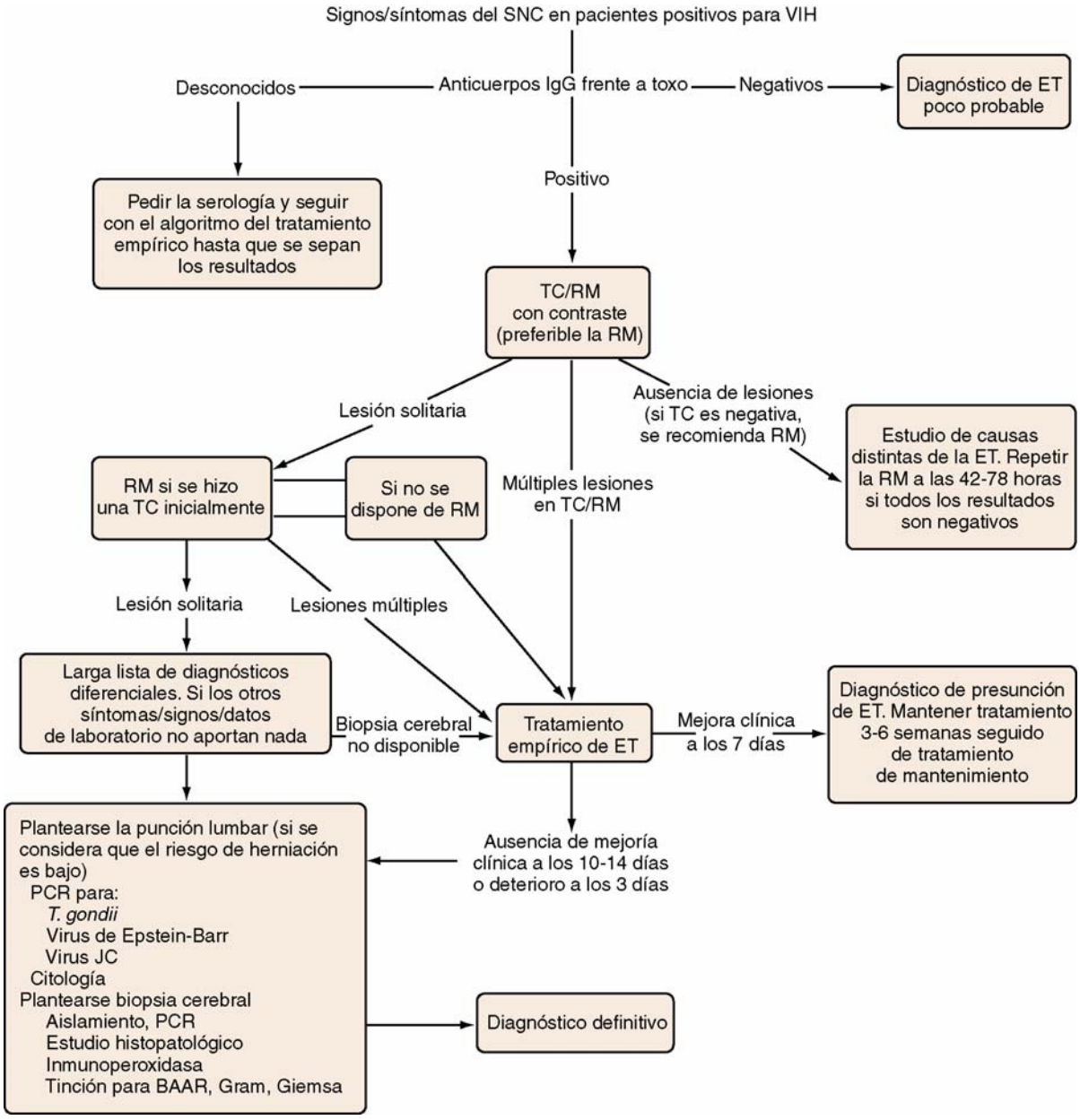


Figura 279-6 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana con síntomas o signos del sistema nervioso central, que pudieran corresponder a una encefalitis por toxoplasma. BAAR, bacilos ácido-alcohol resistentes; ET, encefalitis por toxoplasma; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

La PCR y los estudios de aislamiento en sangre periférica pueden establecer que *T. gondii* es el agente etiológico de un síndrome febril o de síntomas sistémicos de causa poco clara[251,318]. Estos estudios suelen conseguir un rendimiento mayor en las fases precoces de la enfermedad y antes o poco después de iniciar el tratamiento específico frente a *T. gondii*[251].

Cuando se busca el diagnóstico, se pueden realizar estudios histológicos con las tinciones adecuadas e inoculación a ratones de todos los tejidos en los que se sospeche afectación por *T. gondii*. Entre los líquidos corporales en los que se puede plantear la realización de PCR se incluyen el LCR, la sangre, los humores vítreo y acuoso y el BAL. Se debe contactar con los laboratorios de referencia antes de realizar estudios diagnósticos para optimizar el manejo de las muestras y su rendimiento.

TOXOPLASMOSIS OCULAR

Son frecuentes los títulos bajos de anticuerpos IgG en los pacientes con una coriorretinitis activa secundaria a la reactivación de una infección congénita por *T. gondii*; no se suelen detectar anticuerpos IgM. Cuando se realiza la prueba del colorante en el suero de estos pacientes, se deben titular comenzando por un suero no diluido porque, en algunos casos, la dilución inicial convencional de 1:16 es negativa.

En la mayor parte de los casos la coriorretinitis se diagnostica mediante estudio oftalmológico y se suele iniciar tratamiento empírico frente al germen en función de la clínica y los resultados de las pruebas serológicas. En una serie de pacientes la morfología de la lesión o lesiones retinianas puede no ser diagnóstica, la respuesta al tratamiento puede ser inferior a la óptima o ambas. En estos casos (diagnóstico clínico poco claro, respuesta clínica inadecuada o ambos), la detección de una respuesta anormal de los anticuerpos frente a *T. gondii* en los humores oculares (coeficiente de Goldmann-Witmer)[316,319] o la demostración del parásito mediante aislamiento, estudio histopatológico o PCR se ha empleado con éxito para determinar el diagnóstico[144,320]. La PCR se ha empleado en el humor vítreo y acuoso para tratar de apoyar o confirmar el diagnóstico de *T. gondii* como causa de lesiones retinianas[145,146,219,316]. En los pacientes en los que se plantea la toxoplasmosis dentro del diagnóstico diferencial, pero

que tienen una presentación atípica, la PCR es una herramienta diagnóstica útil. La biopsia de vítreo es una técnica con riesgo y sólo se debe plantear su uso cuando otras medidas diagnósticas no revelan la causa.

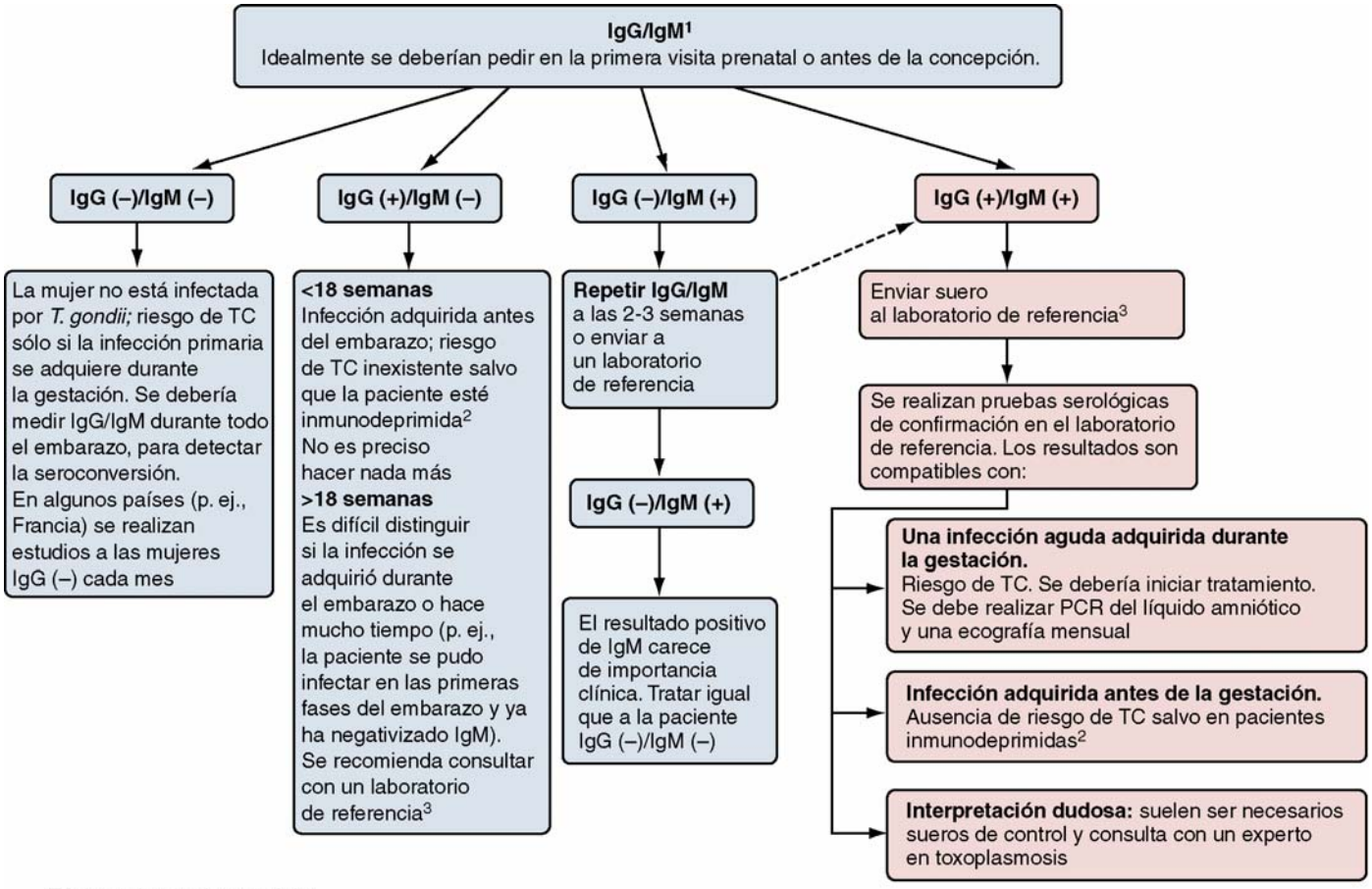
INFECCIÓN POR *TOXOPLASMA GONDII* EN EL EMBARAZO

La infección aguda adquirida por *T. gondii* se diagnostica serológicamente con los mismos métodos empleados para los adultos inmunocompetentes que se comentaron antes (fig. 279-7)[276]. Se debe tener especial cuidado en determinar si la infección fue adquirida antes o después de la concepción. Con frecuencia esta determinación es difícil porque en las mujeres gestantes de EE.UU. no se suele realizar cribado serológico habitual. Repetir las pruebas serológicas en una gestante en la que se hubieran demostrado anticuerpos frente a *T. gondii* previamente no resulta útil.

El diagnóstico de la infección aguda por *T. gondii* o toxoplasmosis necesita, en condiciones ideales, la demostración de un incremento de los títulos en muestras seriadas de suero (conversión de un título negativo a otro positivo o aumento significativo de título bajo a alto)[8]. Estas muestras se deberían obtener al menos con tres semanas de diferencia y se deben analizar en paralelo. Como el diagnóstico se suele considerar relativamente tarde en la evolución de la gestación, los títulos de las pruebas serológicas podrían haber alcanzado ya el máximo cuando se obtuvo el primer suero para estudio. Por tanto, con frecuencia resulta difícil distinguir entre las infecciones de reciente adquisición (posiblemente durante el embarazo) y las adquiridas antes del mismo. Por eso, el suero inicial se debería obtener en el momento más temprano posible durante el embarazo.

El cribado inicial del suero materno consiste en medir los anticuerpos IgG e IgM; la ausencia de ambos anticuerpos excluye virtualmente una infección activa, pero identifica a las pacientes con riesgo de adquirir la infección (y que deben recibir instrucciones para la prevención primaria). La presencia de anticuerpos IgG sin anticuerpos IgM en los dos primeros trimestres suele indicar una infección materna crónica que básicamente no se asocia a riesgo fetal (las excepciones serían las pacientes con una inmunodeficiencia grave). En el tercer trimestre un título negativo para IgM es más compatible con una infección materna crónica, pero no descarta una posible infección aguda adquirida en las fases iniciales del embarazo; esto resulta especialmente posible en las pacientes que muestran una reducción rápida de los títulos de IgM durante la infección aguda. En estos casos puede resultar especialmente útil la realización de otras pruebas serológicas (p. ej., IgA, IgE, AC/HS, avidez).

Si se obtiene un resultado positivo para IgM se deben realizar pruebas adicionales de confirmación en un laboratorio de referencia (v. también «Diagnóstico de entidades clínicas específicas»)[258,273,275,276]. El uso de pruebas de confirmación con una combinación de pruebas serológicas



TC, toxoplasmosis congénita.

[1] Algunos laboratorios o clínicos pueden optar por enviar el suero a un laboratorio de referencia en este estadio inicial; la interpretación por parte de este laboratorio de referencia será igual que la indicada para los laboratorios no de referencia (cuadros sombreados en azul).

[2] En casos muy poco frecuentes una paciente infectada de forma crónica se ha reinfectado por una segunda cepa de *T. gondii* más agresiva.

[3] Por ejemplo, el laboratorio para serología de toxoplasma de Palo Alto Medical Foundation (PAMF-TSL), número de teléfono (650) 853-4828, http://www.toxoplasmosis.org/ en la que se realizan pruebas serológicas para tratar de distinguir a las mujeres con una infección recién adquirida posiblemente durante la gestación de aquéllas con una infección adquirida hace tiempo o antes del embarazo y de aquéllas sin evidencias serológicas de infección por *T. gondii*. Además cuentan con médicos expertos en toxoplasmosis para consultar.

[4] Espiramicina o pirimetamina/sulfadiacina/ácido folínico (v. texto).

Figura 279-7 Algoritmo diagnóstico y de tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo. La mayor parte de los diagnósticos serológicos de cribado iniciales los pueden realizar laboratorios comerciales sin ser de referencia *(cuadros sombreados en azul)*. Sólo se debe plantear la realización de más pruebas y la derivación a expertos médicos en un laboratorio de referencia *(cuadros sombreados en morado)* cuando la inmunoglobulina M sea positiva.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en un laboratorio de referencia ha resultado útil para distinguir entre las infecciones recientes y las más antiguas y se ha demostrado también que consultar con un experto para que interprete los resultados al médico de la paciente reduce los abortos voluntarios innecesarios en las gestantes con anticuerpos IgM[258]. Cuando las mujeres son informadas de que tienen un título positivo para IgM y que esto quiere decir que su hijo estará o podría estar infectado, optan a menudo por el aborto. Por desgracia, una prueba de IgM positivo puede no indicar necesariamente que la infección fue adquirida durante la gestación (resultado falso positivo o persistencia de un resultado positivo para IgM en la fase crónica de la infección), por lo que no estaría indicado el aborto. Por este motivo muchos expertos y la Food and Drug Administration estadounidense recomiendan la realización de pruebas de confirmación en un laboratorio de referencia[275].

Se ha introducido una serie de pruebas para medir la avidez de los anticuerpos IgG frente a *Toxoplasma* para facilitar la distinción entre las infecciones recientes y las antiguas[268,269,321]. Los estudios sobre la cinética de avidez de IgG en gestantes que han seroconvertido durante el embarazo han demostrado que las mujeres con un resultado alto en la prueba de avidez hace al menos 3-5 meses que se han infectado por *T. gondii*. Recientemente se ha demostrado que, cuando se emplea como prueba de confirmación junto con una batería de pruebas adicionales en las mujeres durante las primeras 16 semanas de gestación, la detección de anticuerpos IgG de alta avidez mediante la prueba de avidez de IgG VIDAS (BioMérieux), por ejemplo, puede ser un complemento útil para la potencia discriminante de una combinación de pruebas para distinguir la infección crónica de una reciente[242,259].

Es fundamental reconocer que la utilidad de la prueba de avidez es sobre todo en los 3-5 primeros meses de gestación (p. ej., el feto de una mujer de 14 semanas de gestación con un resultado positivo para IgM y un resultado de alta avidez no tiene riesgo de toxoplasmosis congénita)[259]. Como los resultados de la prueba de avidez bajos o dudosos pueden persistir durante muchos meses, su presencia no indica de forma necesaria una infección de adquisición reciente.

Las pruebas de confirmación con una batería de pruebas y el método de la avidez VIDAS en gestantes durante las primeras 24 semanas de gestación puede reducir la necesidad de realizar estudios de seguimiento séricos y de este modo reducen los costes, porque hace innecesaria la PCR del líquido amniótico y el tratamiento de la madre con espiramicina, reduce la ansiedad de la madre embarazada ante las pruebas adicionales, y también reduce los abortos innecesarios[257-259]. Aunque la prueba de avidez representa un método de confirmación adicional (más útil cuando se detectan los anticuerpos de alta avidez en las primeras 16 semanas de la gestación), no se debería emplear como prueba de confirmación exclusiva en gestantes con anticuerpos IgG y/o IgM positivos, por el riesgo de malinterpretar unos resultados de la avidez de anticuerpos bajos o límite.

Tras establecer el diagnóstico de presunción de infección aguda adquirida durante el embarazo, los esfuerzos diagnósticos se deberían centrar en determinar si el feto está infectado.

INFECCIÓN CONGÉNITA EN EL FETO Y EL RECIÉN NACIDO

Se recomienda el diagnóstico prenatal de la infección fetal cuando se establece el diagnóstico de infección aguda o existe un alto grado de sospecha en una gestante. Los métodos para obtener sangre fetal, como las muestras de sangre fetal periumbilical, se han abandonado en gran medida por la elevada frecuencia de resultados falsos negativos en el diagnóstico prenatal, el riesgo que representan para el feto y el retraso en la obtención de resultados definitivos con las pruebas serológicas convencionales[230].

El diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita se basa actualmente en la ecografía y la amniocentesis. La PCR del líquido amniótico para la detección de ADN específico de *T. gondii* realizada a las 18 semanas de gestación o más tarde resulta más sensible, más rápida y más segura que las técnicas diagnósticas convencionales que se realizan sobre muestras de sangre fetal[230]. Se debería realizar PCR del líquido amniótico de todos los casos en los que los resultados serológicos sean diagnósticos o altamente sugestivos de una infección aguda adquirida durante el embarazo y también cuando existan datos de lesiones fetales en la ecografía (p. ej., hidrocefalia y/o calcificaciones). En un reciente estudio prospectivo realizado por tres laboratorios de referencia en Francia se demostró una infección congénita en 75 de 270 casos. La PCR del líquido amniótico tuvo una sensibilidad del 64%, una especificidad del 100%, una valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 88%[322]. La sensibilidad fue máxima cuando la infección materna se produjo entre las semanas 17 y 21 de gestación. En los casos en los que se conoce aproximadamente la fecha de inicio de la infección, se ha sugerido realizar la amniocentesis no antes de 4 semanas después de dicha fecha y el momento preferible para ella oscila entre las semanas 17 y 21. Sin embargo, en EE.UU. no se realiza un cribado mensual sistemático, como sucede en Francia; sugerimos que, si es posible, se realice una amniocentesis a las 18 semanas de gestación. Se desconoce la fiabilidad de la PCR antes de las 18 semanas de edad gestacional[230].

Los anticuerpos IgG maternos presentes en el recién nacido pueden indicar una infección antigua o reciente en la madre. Por este motivo, se suelen emplear pruebas para detectar anticuerpos IgA e IgM para el diagnóstico de la infección en el recién nacido (fig. 279-8). Es fundamental descartar la contaminación materna de la sangre obtenida en el momento del parto; se prefieren las muestras de suero de sangre periférica y no de cordón umbilical. Parece que la demostración de anticuerpos IgA es más sensible que la detección de anticuerpos IgM para establecer la infección en el recién nacido[287]. Si se detectan anticuerpos IgG, pero los resultados de las pruebas serológicas para IgM e IgA son negativos y no se aísla *T. gondii*, estaría indicado realizar pruebas serológicas de seguimiento en los casos sospechosos para tratar de establecer el diagnóstico. Los anticuerpos transferidos por la madre suelen disminuir y desaparecer en 6-12 meses. Los estudios con técnica de inmunotransferencia de tipo Western han demostrado que el suero materno y el del lactante pueden reconocer antígenos distintos de *T. gondii* cuando los lactantes tienen una infección congénita[323,324]. El análisis serológico convencional combinado con la inmunotransferencia Western (p. ej., pruebas IgG, IgM, IgA) resulta más sensible para el diagnóstico de toxoplasmosis congénita en el momento del nacimiento y durante los tres primeros meses de vida en comparación con cualquiera de estas pruebas por separado[324-326].

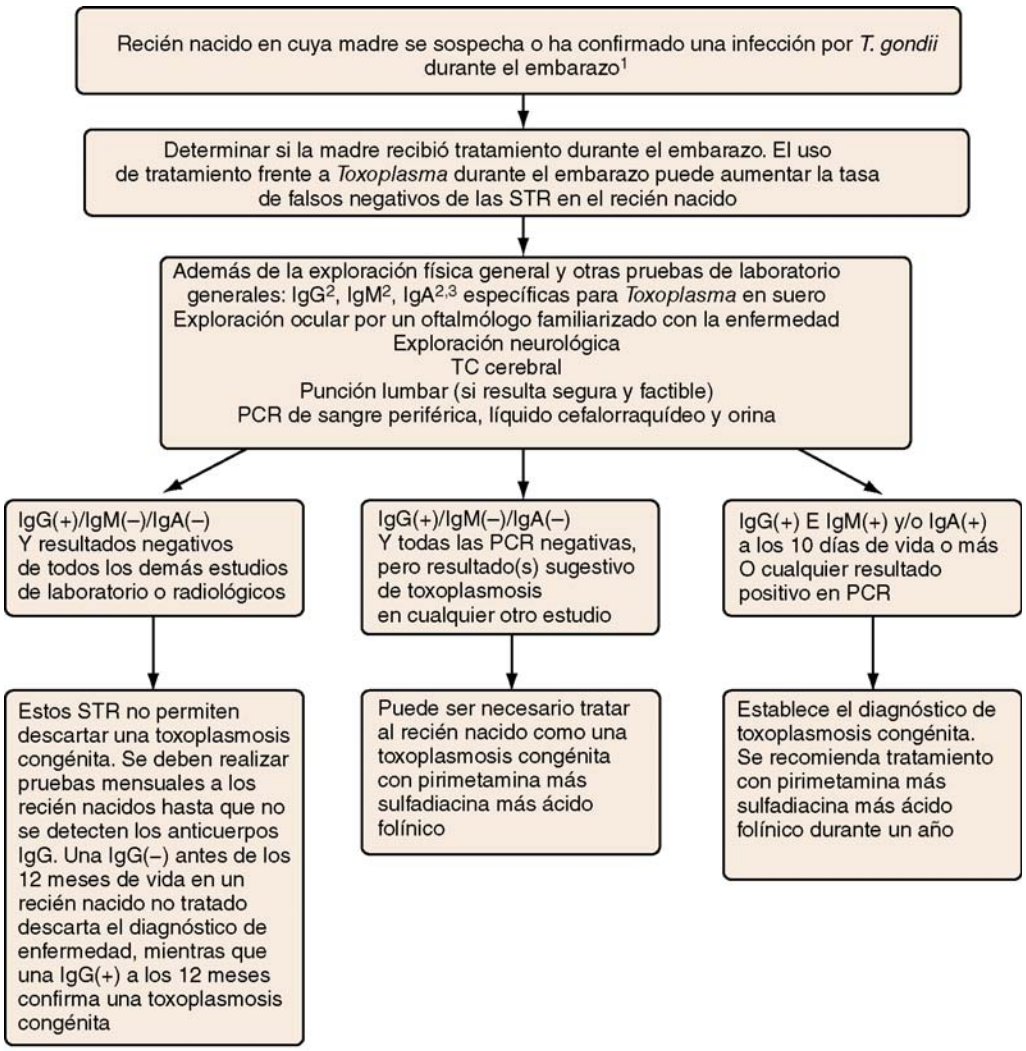
Los métodos de diagnóstico adicionales empleados con éxito para el diagnóstico de la infección en lactantes son la demostración directa del germen mediante aislamiento en ratones o cultivo celular (p. ej., tejido placentario, líquido corporal) y la PCR de los líquidos corporales (p. ej., LCR, sangre, orina)[327-329]. La valoración de los lactantes con una sospecha de toxoplasmosis congénita siempre debería incluir la exploración oftalmológica, los estudios radiológicos (sobre todo para detectar calcificaciones cerebrales; si es posible, se prefiere la TC antes que la ecografía) y el estudio del LCR. Las pruebas diagnósticas en los lactantes con infección congénita se comentan de forma más detallada en Remington y cols.[8]

Dado que no se realiza un programa de cribado sistemático en gestantes, en Massachusetts se aplica un programa de prevención secundaria que incluye pruebas serológicas para la determinación de anticuerpos IgM frente a *T. gondii* en todos los recién nacidos[330,331]. La realización de cribado rutinario en todos los recién nacidos confirmó la infección congénita aproximadamente en 1 de cada 12.000 lactantes. Más del 90% de estos casos se identificaron mediante el cribado neonatal exclusivamente y no en la exploración clínica inicial. Dado que la determinación de anticuerpos IgM en recién nacidos sólo tiene una sensibilidad del 25-75%, este programa no detecta una serie de lactantes con infección subclínica o los que se infectaron a finales del tercer trimestre (momento en que la frecuencia de transmisión es máxima, pero no se ha producido todavía la formación de anticuerpos).

En lactantes con una toxoplasmosis congénita o infección congénita es frecuente observar un rebote de los títulos de anticuerpos IgG e IgM tras la interrupción del tratamiento. En nuestra experiencia, este rebote serológico no tiene repercusión clínica demostrada[8].

Tratamiento

Los fármacos que actualmente se recomiendan frente a *T. gondii* actúan fundamentalmente frente a los taquizoítos y, por tanto, no eliminan la forma enquistada (bradizoíto). La pirimetamina se considera el fármaco



PCR, reacción en cadena de la polimerasa; STR, resultados de las pruebas serológicas; TC, tomografía computarizada.

[1] Plantearse consultar con un médico experto en toxoplasmosis del recién nacido o infantil, por ejemplo el Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory [PAMF-TSL], número de teléfono (650) 853-4828, http://www.toxoplasmosis.org/ o US (Chicago, IL) National Collaborative Treatment Trial Study, número de teléfono (773) 834-4152.

[2] En PAMF-TSL se realiza la prueba del colorante, la aglutinación mediante inmunoabsorción (ISAGA) y los métodos de ELISA para la detección de IgG, IgM e IgA, respectivamente, en el recién nacido. Se ha descrito que estos métodos tienen una mayor sensibilidad que otros para la detección de estos anticuerpos.

[3] Se recomienda medir los anticuerpos IgM e IgA. Los recién nacidos pueden tener ambos positivos o sólo uno de ellos.

Figura 279-8 Algoritmo diagnóstico y de tratamiento para el recién nacido cuya madre tiene una toxoplasmosis adquirida durante el embarazo posible o confirmada.

más eficaz frente a *Toxoplasma* y, si fuera posible, siempre se debería incluir en los regímenes farmacológicos frente al parásito. La pirimetamina es un antagonista del ácido fólico. El efecto secundario más frecuente es la supresión de la médula ósea relacionada con la dosis, que se puede reducir mediante la administración concomitante de ácido folínico (leucovorín cálcico). No está bien establecida la frecuencia de determinación de los recuentos hematológicos; una estrategia razonable sería comprobar el recuento de células y plaquetas en sangre periférica dos veces a la semana hasta que se observe una estabilización de los parámetros hematológicos en un rango no tóxico y posteriormente medirlas cada 2-4 semanas. El ácido folínico se debería administrar de forma concomitante para evitar la supresión medular. La forma parenteral de ácido folínico se absorbe bien por vía oral y se pueden administrar 5-10 mg de ácido folínico (se han empleado hasta 50 mg/día en pacientes con SIDA) por vía oral (p. ej., con zumo de naranja al tiempo que la pirimetamina). Aunque el ácido folínico no inhibe la acción de la pirimetamina sobre los taquizoítos, el ácido fólico sí lo hace y no se debería emplear en los pacientes tratados con pirimetamina. Los efectos secundarios menos graves de la pirimetamina son molestias digestivas, exantemas, cefaleas y mal sabor de boca.

Salvo que existan algunas circunstancias que impidan el uso de más de un fármaco, el tratamiento de la toxoplasmosis no debería realizarse con monoterapia. Se debería añadir un segundo fármaco, como sulfadiacina o clindamicina. La sulfadiacina actúa de forma sinérgica con la pirimetamina; la mayor parte de las demás sulfonamidas muestran una actividad inferior. El paciente debe mantener una diuresis adecuada para

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

evitar la cristaluria y la oliguria. Los efectos secundarios más frecuentes asociados a la sulfadiacina son los exantemas cutáneos (que pueden poner en riesgo la vida)[332] y la nefrotoxicidad inducida por cristales[333]. La sulfadiacina puede empeorar la encefalopatía, producir alucinaciones o provocar síntomas psiquiátricos de aparición reciente en los pacientes con SIDA y se debe plantear este efecto en los pacientes que no responden a un tratamiento adecuado frente a *Toxoplasma*[334]. La aparición de un exantema durante el tratamiento con sulfonamidas no siempre impide su uso porque se han publicado protocolos de desensibilización con buenos resultados[335,336]. Parece que la clindamicina actúa inhibiendo la traducción del apicoplasto de *T. gondii*[337]. Las reacciones adversas frente a la clindamicina son exantema, náuseas, vómitos y diarrea, que se pueden asociar a la infección por *Clostridium difficile*. Se ha descrito miopatía con alteraciones electromiográficas y aumento de las concentraciones de creatina fosfocinasa sérica[338].

Aunque la experiencia clínica con TMP-SMX es más limitada, esta combinación de fármacos, que inhibe el metabolismo de los folatos de un modo similar a pirimetamina más sulfadiacina, tiene actividad demostrada y se puede emplear en los pacientes que necesitan tratamiento parenteral[297]. El papel de otros fármacos, como la azitromicina, la claritromicina, la atovacuona y la dapsona, está menos claro y sólo se deberían emplear como alternativas a los regímenes descritos antes y combinados con pirimetamina, siempre que sea posible.

Se ha empleado espiramicina en gestantes en un intento de reducir la transmisión al feto; no se ha demostrado su eficacia como tratamiento agudo, de mantenimiento o profilaxis primaria de la ET en pacientes con SIDA. No existen datos de que la espiramicina sea teratogénica.

Aunque los fármacos empleados en el tratamiento de la toxoplasmosis en distintas situaciones clínicas son básicamente los mismos, se debería prestar especial atención a la dosificación y el régimen de administración. Las dosis recomendadas en pacientes inmunodeprimidos suelen ser más altas que las empleadas en inmunocompetentes. Por ejemplo, la dosis recomendada de pirimetamina en pacientes con ET es de 50-75 mg/día tras una dosis de carga de 200 mg, mientras que la dosis empleada para tratar la infección fetal durante el embarazo es de 25-50 mg/día tras una dosis de carga de 100 mg en la madre.

REGÍMENES TERAPÉUTICOS EN SITUACIONES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

Toxoplasmosis en pacientes inmunocompetentes

El tratamiento de los adultos inmunocompetentes con la forma linfadenopática no suele estar indicado; esta forma es autolimitada. Si existe una enfermedad visceral franca o síntomas graves o persistentes, el tratamiento puede estar indicado durante 2-4 semanas, tras las cuales se deberá reevaluar la situación del paciente. Las infecciones que se adquieren por un accidente de laboratorio o una transfusión de hemoderivados pueden ser más graves y posiblemente los pacientes que adquieren la infección por estas vías deberían recibir tratamiento.

Toxoplasmosis en pacientes inmunodeprimidos

Dado que la experiencia de tratamiento de la toxoplasmosis en inmunodeficientes se ha analizado más ampliamente en pacientes con SIDA, esta sección se centra principalmente en este grupo de pacientes. Sin embargo, es posible que pueda extrapolarse la información sobre el tratamiento en pacientes con SIDA de forma directa a otros inmunodeprimidos.

Sin tratamiento, la toxoplasmosis en inmunodeprimidos suele resultar mortal. Se recomienda tratamiento durante 4-6 semanas tras la resolución de todos los signos y síntomas (con frecuencia, 6 meses o más). Un 80% de los pacientes con una inmunodeficiencia distinta del SIDA con toxoplasmosis de un centro médico mejoraron con tratamiento específico[339]. Esta frecuencia de mejorías es similar a la observada en pacientes con SIDA con ET bien tratados[301,340]. La infección asintomática crónica (latente) en inmunodeprimidos no se trata.

No se ha definido el protocolo de dosificación exacto para el tratamiento de la toxoplasmosis en pacientes con una inmunodeficiencia distinta del SIDA[5]. Sin embargo, se ha obtenido información útil en este sentido a partir de estudios realizados en pacientes con toxoplasmosis y SIDA[99].

El tratamiento de la toxoplasmosis en los pacientes con SIDA incluye un tratamiento agudo (primario o de inducción), un tratamiento de mantenimiento (profilaxis secundaria) y la profilaxis primaria. No existen datos convincentes derivados de ensayos prospectivos bien diseñados para permitir la recomendación de la monoterapia en la inducción, el tratamiento de mantenimiento o la profilaxis primaria. Dado que se producen recaídas hasta en el 80% de los casos[332] tras suspender el tratamiento primario, se recomienda un tratamiento de mantenimiento durante toda la vida, salvo que el recuento de CD4 aumente por encima de 200 células/μl durante al menos 6 meses en respuesta al TARGA (la carga de VIH en plasma suele estar por debajo de los límites de detección durante este período)[364].

El tratamiento agudo se debería mantener durante al menos 3 semanas[65] y pueden ser necesarias 6 semanas o más en los pacientes más graves en los que no se ha observado una respuesta completa. La pirimetamina combinada con sulfadiacina y ácido folínico es el tratamiento de elección para los pacientes con SIDA y toxoplasmosis y es el tratamiento convencional con el cual se deberían comparar los regímenes experimentales. Este régimen se asocia a respuesta clínica en el 68-95% de los pacientes con ET[340,341]. Por desgracia, los efectos secundarios de uno o más de los fármacos aparecen incluso en el 40% de los pacientes, lo que obliga a suspender el tratamiento[165,292]. Parece que la pirimetamina-clindamicina y el ácido folínico tienen una eficacia comparable a la pirimetamina-sulfadiacina[340,342], pero esta combinación muestra también una notable toxicidad. La TMP-SMX[343-345] (en dosis de 10 mg/kg/día de trimetoprima en dos dosis divididas) ha mostrado una eficacia similar al régimen de pirimetamina-sulfadiacina (con una respuesta radiológica más rápida en el grupo TMP-SMX) según un ensayo piloto aleatorizado sobre 77 pacientes con SIDA[346]; esto supone un régimen alternativo para las situaciones en las que se necesita tratamiento parenteral. Recientemente, un estudio internacional no comparativo de atovacuona[347,348] (administrada por vía oral en suspensión) combinada con pirimetamina o sulfadiacina como tratamiento de la enfermedad aguda demostró una tasa de respuestas a las 6 semanas del 75% (21/28 pacientes) en el grupo atovacuona-pirimetamina y del 82% (9/11) con atovacuona-sulfadiacina[349]. Las concentraciones de atovacuona sérica pueden predecir la respuesta, pero no se comercializan[348]. La TMP-SMX y la atovacuona son activos frente a *Pneumocystis* y por eso no es preciso administrar profilaxis contra este germen cuando se emplean estos fármacos. Dado que el tratamiento con clindamicina-pirimetamina no tiene actividad demostrada frente a *Pneumocystis*, será preciso administrar profilaxis adicional (p. ej., pentamidina aerosolizada) cuando los pacientes tienen riesgo de desarrollar una neumonía por *Pneumocystis*.

En un estudio piloto sobre 13 pacientes con ET que empleó una combinación de pirimetamina, 75 mg/día, y claritromicina, 1 g cada 12 horas, se observó una respuesta clínica completa en el 62% y parcial en el 23%; el 15% de los pacientes fallecieron en la semana 3 del tratamiento[350] y los efectos adversos determinaron la interrupción del tratamiento en el 27%. No se dispone de datos de seguimiento a largo plazo y no se han publicado estudios adicionales sobre esta combinación de fármacos. Las dosis de claritromicina superiores a 500 mg cada 12 horas se han asociado a un aumento de la mortalidad en pacientes con infección por VIH tratados por una infección por *Mycobacterium avium* y no se debería emplear[351,352].

Se han publicado trabajos aislados sobre la eficacia de dapsona combinada con pirimetamina en el tratamiento de la ET con dosis orales de 100 mg/día y 25 mg/día de pirimetamina oral[353]. La doxiciclina ha obtenido cierto éxito en el tratamiento de la ET en unos pocos pacientes administrada en dosis de 300 mg/día i.v. en tres dosis divididas[354]. Se administró una dosis de 100 mg cada 12 horas a 6 pacientes que no toleraron pirimetamina-sulfadiacina, pero en 5 se produjeron recaídas neurológicas y radiológicas mientras recibían este fármaco[355]. Se necesitan estudios adicionales para comparar la eficacia y toxicidad relativa de estos regímenes alternativos. Aunque la azitromicina más pirimetamina es eficaz para el tratamiento de algunos casos de ET en pacientes con SIDA, su uso se debería limitar según los resultados de un reciente estudio que demostró una respuesta inferior, sobre todo durante el tratamiento de mantenimiento[356,357]. La tabla 279-2 resume los regímenes alternativos empleados para el tratamiento agudo y los protocolos de dosificación.

Los pacientes con ET suelen recibir corticoides para reducir el edema cerebral y la hipertensión intracraneal. La respuesta clínica y la supervivencia en los pacientes con ET que recibieron corticoides

TABLA 279-2 Recomendaciones para el tratamiento agudo primario de la encefalitis por toxoplasma en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Fármaco	*Pauta de dosificación*
Regímenes convencionales	
Pirimetamina	200 mg orales como dosis de carga, luego 50 (<60 kg) a 75 mg (>60 kg) v.o. diarios
Ácido folínico (leucovorín)* más	10-20 mg v.o., i.v. o i.m. diarios (hasta 50 mg diarios)
Sulfadiacina (preferido)	1.000 (<60 kg) a 1.500 mg (>60 kg) v.o. cada 6 h
o	
Clindamicina	600 mg cada 6 h v.o. o i.v. (hasta 1.200 mg i.v.) cada 6 h
Posibles regímenes alternativos	
a. Trimetoprima-sulfametoxazol	5 mg/kg (componente de trimetoprima) v.o. o i.v. cada 12 h (se han empleado dosis de hasta 15-20 mg/kg/día del componente trimetoprima)
b. Pirimetamina y ácido folínico más uno de los siguientes†	Igual que en los regímenes convencionales
Atovacuona	1.500 mg cada 12 h v.o.
Claritromicina	500 mg cada 12 h v.o.
Azitromicina	900-1.200 mg diarios v.o.
Dapsona	100 mg diarios v.o.

*La dosis de ácido folínico se puede ajustar en función del hemograma para reducir la mielotoxicidad asociada a pirimetamina. Se han llegado a emplear 50 mg/día.

†Estos fármacos se han empleado en estudios clínicos con un pequeño número de pacientes y consiguen unas frecuencias de respuesta inferiores a los regímenes convencionales (v. referencias en el texto). Sólo se deberían emplear en pacientes intolerantes a los regímenes convencionales. Los agentes alternativos se deben combinar con otro antimicrobiano (sobre todo pirimetamina con ácido folínico), que tenga una actividad clínica demostrada frente a *Toxoplasma gondii*.

además de antimicrobianos no han resultado distintas de la respuesta y la supervivencia de los pacientes tratados exclusivamente con antimicrobianos[301]. El uso de estos compuestos puede complicar la interpretación del tratamiento empírico de la ET porque la mejoría clínica y radiológica parcial se puede deber exclusivamente a una reducción del edema y la inflamación cerebral o a la respuesta de un linfoma del SNC; además, pueden comprometer todavía más el sistema inmunitario de los pacientes que ya tienen una inmunodeficiencia grave. Por tanto, su uso debería limitarse a las situaciones en las que existe un edema clínicamente significativo o un efecto masa.

Se producen convulsiones hasta en el 35% de los pacientes con ET[292]. Un estudio retrospectivo demostró un peor pronóstico en los pacientes tratados con anticonvulsivantes en comparación con los que no[332]. No está claro si esto representa un verdadero efecto farmacológico o un sesgo de selección (dado que los pacientes tratados con anticonvulsivantes posiblemente sean los más enfermos). Los fármacos anticonvulsivantes pueden ser responsables de muchos efectos secundarios e interacciones medicamentosas; por ejemplo, se pueden producir interacciones graves entre fármacos, como la carbamacepina, el fenobarbital y la fenitoína, y otros fármacos empleados para tratar la infección por VIH, como los inhibidores de proteasas. Los anticonvulsivantes se deberían administrar cuando se hayan producido convulsiones[332].

En un estudio se ha valorado el tiempo hasta la respuesta clínica en pacientes con SIDA y ET que recibían un tratamiento anti-*Toxoplasma* adecuado empleando una exploración neurológica objetiva graduada[301]. Un 91% de los pacientes con respuesta mejoraron en relación con al menos la mitad de sus alteraciones neurológicas en el día 14[301]. Los pacientes con SIDA y sospecha de ET muestran cierto grado de mejoría a los 7-10 días de iniciar un tratamiento anti-*Toxoplasma* adecuado. Por el contrario, un número significativo de pacientes con un diagnóstico alternativo, como linfoma, presentaron un deterioro significativo a nivel clínico tan sólo 3-5 días después de iniciar el tratamiento empírico por una sospecha de ET[301]. Las cefaleas y las convulsiones fueron indicadores poco sensibles de respuesta al tratamiento. En algunos casos la toxoplasmosis ha progresado hasta la muerte del paciente a pesar de usar regímenes terapéuticos apropiados[340,342].

Tras el tratamiento primario con buenos resultados, las dosis del fármaco se suelen reducir en el tratamiento de mantenimiento. No se ha descrito todavía ningún régimen de mantenimiento eficaz con un perfil de reacciones adversas aceptable. Se describen recaídas de la ET aproximadamente en el 20-30% de los pacientes en tratamiento de mantenimiento, en parte por la falta de cumplimiento o la intolerancia del paciente al régimen prescrito[165]. La pirimetamina (25 mg/día) más sulfadiacina (500 mg cuatro veces diarias) se ha asociado a una frecuencia de recaídas más baja[340] y se recomienda salvo que existan contraindicaciones para su uso. Cuando se comparó un tratamiento diario con pirimetamina-sulfadiacina con un régimen dos veces a la semana para la prevención de la recaída de ET, se encontró que la última pauta de administración era menos eficaz[358,359]. Aunque un ensayo posterior realizado por el mismo grupo encontró que el tratamiento tres veces por semana era equivalente al tratamiento diario, la frecuencia de recaídas en ambos grupos (~14,5/100 pacientes-año) fue superior a la observada con el tratamiento diario (4,4/100 pacientes-año) en el estudio anterior[359,360]. Los pacientes que reciben una combinación de pirimetamina-sulfadiacina no necesitan ningún régimen más para la profilaxis de la NPC. Aunque se desarrolló posteriormente una NPC en un 25% de los pacientes tratados con pirimetamina-clindamicina[361], no se encontraron casos en los tratados con pirimetamina-sulfadiacina[359,361]. En un estudio sobre 17 pacientes se demostró que era posible sustituir de forma segura TMP-SMX por pirimetamina-sulfadiacina tras una mediana de tratamiento de mantenimiento de 24 meses en los pacientes que también recibían TARGA; el principal beneficio fue una reducción de la carga de comprimidos[362].

Dada la toxicidad farmacológica, muchos pacientes no pueden seguir tomando la combinación pirimetamina-sulfadiacina como tratamiento de mantenimiento. Se ha descrito una frecuencia de recaídas más alta cuando se emplea pirimetamina-clindamicina comparada con pirimetamina-sulfadiacina para la profilaxis secundaria de la ET; por eso se recomienda administrar una dosis de clindamicina de 1.800 mg/día si se tolera[340,363,364]. Se han descrito resultados prometedores con otras combinaciones de fármacos, incluidas Fansidar (pirimetamina-sulfadoxina), que se ha empleado en una dosis de un comprimido dos veces a la semana[365], y pirimetamina-dapsona administrada en un protocolo intermitente (dos o tres veces por semana)[366-368]. La larga semivida de estos fármacos permite un intervalo de dosificación más prolongado, pero Fansidar puede tener un riesgo mayor de reacciones cutáneas graves y la semivida más larga se traduce en una eliminación más lenta del fármaco cuando se interrumpe el tratamiento[369]. Cuando se empleó pirimetamina sola como tratamiento de mantenimiento en dosis de 50 mg/día[370,371] y 100 mg/día[370], la frecuencia de recaídas fue del 10-28% y del 5%, respectivamente. Parece que la atovacuona sola o en regímenes combinados tiene actividad según algunos ensayos no controlados; se debería emplear el tratamiento combinado (con sulfadiacina o pirimetamina) siempre que sea posible[347-349,372].

Se ha demostrado que la profilaxis primaria frente a *T. gondii* en pacientes con SIDA es eficaz para prevenir la ET aguda[373-375]. Además, el uso de TARGA en pacientes infectados por VIH ha reducido de forma importante la incidencia de la ET en estos pacientes[66,67]. Se recomienda la profilaxis primaria en pacientes que tienen anticuerpos de tipo IgG frente a *Toxoplasma* detectables y cuyo recuento de $CD4^+$ mínimo ha sido inferior a 100/µl (muchos expertos utilizan como punto de corte <200/µl en lugar de 100), independientemente de la carga viral medida con ARN de VIH[364]. La TMP-SMX (un comprimido de doble potencia o de potencia sencilla diario), la dapsona (50 mg/día) más pirimetamina (50 mg/semana) y Fansidar (dos veces por semana) resultan eficaces para prevenir el primer episodio de ET[364,373,376,377].

Los estudios han demostrado que resulta seguro interrumpir la profilaxis primaria o secundaria frente a *Toxoplasma* cuando se consigue recuperar un recuento de $CD4^+$ por encima de 200 células/µl y se consigue mantenerlo en pacientes con TARGA[206-208,378,379]. Las recomendaciones actuales son interrumpir la profilaxis primaria cuando el recuento de CD4 ha aumentado por encima de 200 células/µl durante al menos 3 meses y la profilaxis secundaria durante al menos 6 meses[364]. Es importante reconocer que en la mayor parte de estos estudios el recuento mediano de CD4 era superior a 300 células/µl en el momento del reclutamiento y las cargas virales estaban por debajo de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los límites de detección o razonablemente controladas en la mayor parte de los pacientes.

En un pequeño ensayo aleatorizado se confirmó la eficacia de la roxitromicina en dosis de 900 mg una vez a la semana (se puede administrar en tres dosis divididas) como profilaxis primaria[380]; la roxitromicina no se comercializa en EE.UU. Según una serie de ensayos clínicos no se puede recomendar la administración aislada de pirimetamina para la profilaxis primaria[63,381,382]. La claritromicina[383] y la espiramicina[384] han resultado ineficaces en la profilaxis primaria cuando se administran solas. En un ensayo aleatorizado controlado con placebo en profilaxis primaria, la administración de clindamicina (600 mg/día) se asoció a una frecuencia inaceptablemente alta de enfermedad digestiva asociada, sobre todo diarrea[385].

Se debe recordar que en una serie de estudios sobre TMP-SMX[373], pirimetamina-dapsona[376] y Fansidar[365] como profilaxis primaria, fue preciso suspender el tratamiento como consecuencia de efectos adversos en el 29-39% de los pacientes. Por tanto, estos regímenes pueden no ser satisfactorios para un número significativo de pacientes con SIDA por intolerancia.

Los datos sobre el resultado del tratamiento de los pacientes con SIDA afectados por toxoplasmosis fuera del SNC son limitados; la información disponible sobre el tratamiento de la afectación ocular[200,386,387] y pulmonar[194,388] indica que estas formas de toxoplasmosis responden también al tratamiento. El tratamiento tuvo buenos resultados en el 50-77% de los pacientes con toxoplasmosis pulmonar[194,388].

La toxicidad hematológica de la zidovudina y de las dosis altas de pirimetamina empleadas en el tratamiento de la ET es aditiva. Otros fármacos empleados en el tratamiento de los pacientes infectados por VIH que producen mielosupresión son el ganciclovir, la flucitosina, el trimetoprima, la pentamidina, los quimioterápicos y el IFN-α.

TOXOPLASMOSIS OCULAR

La decisión de tratar una coriorretinitis activa por toxoplasma se debería realizar tras una valoración oftalmológica completa. El tratamiento estará posiblemente indicado en las siguientes situaciones: cualquier reducción de la agudeza visual, lesiones maculares o peripapilares, lesiones con un diámetro superior a la mácula, lesiones con una reacción inflamatoria vítrea moderada o grave, presencia de múltiples lesiones activas, persistencia de enfermedad activa durante más de un mes y cualquier lesión ocular asociada a una infección recientemente adquirida. Dado que la enfermedad puede ser autolimitada en los pacientes inmunocompetentes, muchos clínicos pueden optar por no tratar las lesiones retinianas periféricas pequeñas, que no representan un riesgo inmediato para la visión[144,389-391].

Los beneficios descritos con el tratamiento médico guardan relación sobre todo con la presentación clínica[144,389]. Dada la gran variabilidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad retiniana y que la enfermedad puede ser autolimitada incluso sin tratamiento, resulta difícil valorar la respuesta al tratamiento. La combinación de pirimetamina (100 mg de dosis de carga administrada en 24 horas, seguida de 25-50 mg/día) y sulfadiacina (1 g administrada cuatro veces al día) durante 4-6 semanas en función de la respuesta clínica, que se considera el tratamiento clásico de la toxoplasmosis ocular, es la combinación farmacológica empleada con más frecuencia[389]. La TMP-SMX consigue una tasa de respuestas similar a la pirimetamina-sulfadiacina según un reciente ensayo aleatorizado simple ciego, aunque el último régimen se empleó a dosis inferiores a las convencionales[392].

Se ha empleado también clindamicina (300 mg v.o. cada 6 horas durante un mínimo de 3 semanas) con resultados clínicos favorables[389]. Otros fármacos que pueden tener actividad, pero se han estudiado de forma inadecuada, son la atovacuona y la pirimetamina más azitromicina[393,394]. Los corticoides sistémicos están indicados en las lesiones que afectan a la mácula, la cabeza del nervio óptico y el haz papilomacular. La fotocoagulación se ha empleado para el tratamiento de las lesiones activas y como profilaxis frente a la diseminación de las lesiones, porque aparecen lesiones nuevas contiguas a las antiguas[389]. En algunos pacientes puede ser necesaria una vitrectomía con extirpación del cristalino.

Dada la alta frecuencia de recaídas descrita en algunos pacientes con toxoplasmosis ocular, la prevención de las recaídas sería muy deseable. Un ensayo abierto aleatorizado de 124 pacientes encontró que TMP-SMX (1 comprimido de doble potencia [160/800 mg] cada 3 días) fue eficaz para reducir la frecuencia de recaídas del 24% al 7% en una población con alto riesgo de recaídas[147]. Si estos resultados se confirmaran en estudios posteriores, este régimen podría resultar beneficioso en los pacientes con recaídas frecuentes o graves.

El tratamiento de la toxoplasmosis ocular durante el embarazo se puede consultar en «Infección aguda adquirida por *Toxoplasma* en mujeres gestantes».

INFECCIÓN AGUDA ADQUIRIDA POR *TOXOPLASMA* EN MUJERES GESTANTES

El tratamiento de las gestantes con una infección aguda no elimina la incidencia de infección fetal, aunque parece reducirla. Dado que se suele producir un retraso entre la adquisición de la infección materna aguda, la infección de la placenta y la posterior infección fetal, la identificación de una infección materna aguda obliga a iniciar tratamiento inmediato de la madre. La mayor parte de la experiencia sobre tratamiento materno para prevenir la transmisión al feto se tiene con espiramicina (1 g cada 8 horas, que se puede obtener en EE.UU. a través de la Food and Drug Administration estadounidense, teléfono 301-796-1600). La mayor parte de los investigadores aceptan que la espiramicina es eficaz para reducir la frecuencia de transmisión materna de *T. gondii* al feto aproximadamente un 60%[228,276]. La espiramicina está indicada en pacientes con una infección confirmada o sospechada antes de las 18 semanas de gestación. Parece que la máxima eficacia se consigue cuando se administra en las 8 semanas siguientes a la seroconversión[231]. La espiramicina se debería mantener hasta el parto, aunque el resultado de la PCR del líquido amniótico sea negativo y la ecografía normal. Si no es posible emplear espiramicina o no está disponible, se puede sustituir por sulfadiacina (con las precauciones adecuadas a término) o clindamicina sola. Sin embargo, no se dispone de datos sobre la eficacia de las sulfonamidas, incluida la sulfadiacina, o la clindamicina en esta indicación.

Dado que la espiramicina no atraviesa la placenta de forma fiable[395], si se demuestra la infección fetal o se sospecha o confirma una infección materna que posiblemente ha sido adquirida en la semana 18 de gestación o más tarde, el régimen terapéutico recomendado será la combinación de sulfadiacina (dosis inicial de 75 mg/kg seguido de 50 mg/kg cada 12 horas [máximo 4 g/día], pirimetamina (50 mg cada 12 horas durante 2 días seguido de 50 mg/día) y ácido folínico (10-20 mg/día [durante el tratamiento con pirimetamina y una semana después de terminarlo]). Este tratamiento podría ser una alternativa al aborto cuando éste no es legal o cuando la mujer desea seguir adelante con el embarazo. No se debería emplear pirimetamina durante las 12-14 primeras semanas de embarazo por el riesgo de teratogenicidad (en estas circunstancias, cuando esté indicado, recomendamos administrar exclusivamente sulfadiacina, aunque no existen datos sobre su eficacia en esta situación)[218]. Además, se recomienda también pirimetamina-sulfadiacina para gestantes en las que se sospecha o se ha confirmado una infección aguda reciente durante el final del segundo trimestre o el tercero; esto se justifica por la alta frecuencia de transmisión vertical observada en estas fases del embarazo y se debería recomendar, aunque la infección fetal no esté todavía confirmada.

Un grupo de investigadores europeos no ha conseguido detectar en sus estudios un efecto significativo del tratamiento prenatal (independientemente del tipo [espiramicina frente a pirimetamina/sulfadiacina] y el momento [retraso en el inicio de los fármacos]) sobre el riesgo de transmisión materno-fetal[396-399]. Estos resultados no son sorprendentes porque los estudios incluyeron muy pocas mujeres no tratadas en el análisis y la mayor parte de éstas se infectaron durante el tercer trimestre[400]. Este grupo publicó en su estudio más reciente datos de asociación entre el tratamiento precoz y el menor riesgo de toxoplasmosis congénita[231].

El diseño de los estudios realizados hasta la fecha no ha permitido obtener conclusiones definitivas. Los primeros estudios sugerían que la espiramicina tenía un beneficio clínico significativo sobre la transmisión materna del parásito al feto, mientras que la mayor parte de los estudios recientes no han encontrado este beneficio. Dado que ninguno de los estudios ha descartado un posible beneficio clínicamente importante[400] y que el estudio más reciente encontró beneficios con el

tratamiento precoz, la mayor parte de los autores siguen recomendando espiramicina o pirimetamina-sulfadiacina en mujeres con una infección aguda por *T. gondii,* posible o confirmada, adquirida durante el embarazo hasta que se realicen estudios que valoren este tema de forma definitiva.

Las gestantes con coriorretinitis por toxoplasma como consecuencia de la reactivación de una enfermedad crónica no tienen un riesgo mayor de transmitir el parásito a sus descendientes que las gestantes que se han infectado antes del embarazo y no presentan enfermedad ocular. La enfermedad ocular se debería tratar según las indicaciones que se comentan en la sección «Toxoplasmosis ocular». Las gestantes con coriorretinitis por toxoplasma que se interprete como una manifestación de una infección de reciente adquisición deberían ser tratadas por la enfermedad ocular y por el riesgo de transmisión de la infección al feto.

INFECCIÓN CONGÉNITA

En otras obras se revisa la información detallada[8] y las recomendaciones de tratamiento posnatal de la toxoplasmosis congénita, pero nosotros defendemos el uso de sulfadiacina continua (50 mg/kg cada 12 horas), pirimetamina (dosis de carga: 1 mg/kg cada 12 horas durante 2 días y posteriormente a partir del día 3, 1 mg/kg/día durante 2 o 6 meses y luego esta misma dosis cada lunes, miércoles y viernes) y ácido folínico (10 mg tres veces a la semana durante el tratamiento con pirimetamina y una semana después de acabarlo) durante un mínimo de 12 meses[237]. Otros grupos han empleado pirimetamina-sulfadiacina-ácido folínico alternando con espiramicina (100 mg/kg/día)[8]. El seguimiento seriado para valorar la respuesta del lactante al tratamiento debería incluir estudios neurorradiológicos, exploraciones oftalmológicas y análisis del LCR, si estuviera indicado[8].

Si desean consejo sobre el tratamiento de los casos congénitos, recomendamos a los médicos que contacten con el Dr. Rima McLeod de la universidad de Chicago, en la que se está desarrollando un estudio muy importante, el National Collaborative Treatment Trial, sobre el tratamiento adecuado de estos casos (teléfono 773-834-4152)[237]. Este estudio ha demostrado que los resultados son notablemente mejores en la mayor parte de los lactantes tratados desde el período neonatal durante 12 meses con pirimetamina-sulfadiacina y leucovorín, aunque no en todos, comparados con los controles históricos que no recibieron tratamiento o lo recibieron a corto plazo[237,401-403]. La mejora de la función intelectual, la regresión de las lesiones retinianas, la reducción de las necesidades de fármacos anticonvulsivantes y la prevención de las secuelas auditivas parecen los principales beneficios derivados de este tratamiento, que fue combinado con una derivación del LCR si fue necesaria[237]. Los signos de infección activa se resolvieron a las pocas semanas de iniciar el tratamiento. En un número significativo de niños tratados, las calcificaciones cerebrales disminuyeron de tamaño o se resolvieron[403]. Más recientemente también han publicado que las lesiones coriorretinianas centrales nuevas eran poco frecuentes (14%) en los niños con toxoplasmosis congénita tratada durante el primer año de vida, a diferencia de los controles históricos que describían frecuencias mucho más altas (≥82%) en los niños no tratados o que sólo recibieron tratamiento durante un mes cerca del parto[239].

Prevención

MÉTODOS GENERALES

La prevención es más importante en las gestantes seronegativas y en pacientes inmunodeprimidos. Se consigue con mayor facilidad mediante la educación de estos pacientes por sus médicos personales (tabla 279-3). El objetivo es evitar la ingesta y cualquier contacto con los quistes tisulares o los ooquistes esporulados. Los quistes tisulares de la carne se vuelven no infecciosos mediante el calentamiento de la carne hasta 66 °C (la carne debería ser cocinada hasta que esté «bien hecha» sin presencia de zonas rosadas en el centro) o congelándola hasta −20 °C (algo que no se consigue en la mayor parte de los congeladores domésticos). La carne ahumada, curada de salmuera o desecada puede seguir siendo infecciosa. Las manos se deberían lavar muy bien tras manipular carne cruda o verduras, los huevos no se deben comer crudos y se debería evitar la leche no pasteurizada (sobre todo de cabra). Los vectores, como las moscas y las cucarachas, se deben controlar. Las áreas contaminadas por heces de gato se deberían evitar siempre. Se deberían emplear guantes desechables siempre que se manejen heces de gato, se trabaje en un jardín o se limpie un arenero infantil. Los ooquistes se destruyen lavando los areneros de gato con agua casi hirviendo durante 5 minutos. Si se limpia el arenero a diario, los ooquistes no pueden esporular. Las pruebas serológicas en gatos no están indicadas porque no demuestran si un gato infectado excreta ooquistes. Se ha demostrado que el agua no tratada es un vehículo eficaz para la transmisión del parásito y se deberían evitar las fuentes de agua que puedan estar contaminadas por ooquistes.

TABLA 279-3 Medidas para prevenir la infección primaria por *Toxoplasma gondii*

Evitar el contacto con materiales que puedan estar contaminados con heces de gato, sobre todo la manipulación de heces de gato y la práctica de la jardinería. Se recomienda el uso de guantes cuando se tienen que realizar estas actividades. Como los ooquistes tardan 1-2 días en madurar, eliminar todas las heces de gato diariamente.
Desinfectar el lugar donde defecan los gatos con agua casi hirviendo durante 5 minutos antes de manipularlo.
Evitar el contacto con las mucosas cuando se manipula carne cruda.
Lavarse bien las manos tras el contacto con carne cruda.
Se deberían lavar las superficies y utensilios de cocina que hayan estado en contacto con la carne cruda.
Cocinar la carne a 67 °C o «muy hecha» (la carne ahumada o curada en salmuera puede ser infecciosa).
Evitar la ingesta de carne seca, ahumada o curada.
Lavar las frutas y verduras antes de consumirlas.
Evitar cortar el pelo a los animales.
Evitar el consumo de agua que pueda estar contaminada con ooquistes.

CRIBADO SEROLÓGICO Y PROFILAXIS

Infección aguda por Toxoplasma gondii *en inmunodeprimidos*

Se han descrito casos de transmisión de *T. gondii* y muertes secundarias a la infección por la transfusión de hemoderivados ricos en leucocitos y por trasplante de órganos en inmunodeprimidos. La transmisión de la infección por estas vías se puede producir con suficiente frecuencia para justificar el cribado de anticuerpos frente a *T. gondii* en los donantes de hemoderivados ricos en leucocitos y posiblemente para excluir a los individuos seropositivos como donantes de órganos para receptores seronegativos, siempre que resulte posible.

La profilaxis primaria puede prevenir la toxoplasmosis en los pacientes con infección por VIH y *T. gondii* (v. «Toxoplasmosis en pacientes inmunodeprimidos» en la sección «Tratamiento»). El tratamiento profiláctico (pirimetamina 25 mg/día v.o. durante 6 semanas después del trasplante) ha sido empleado con éxito aparente en receptores de trasplantes cardíacos de donantes seropositivos que eran seronegativos[404]. Sin embargo, la TMP-SMX empleado para la profilaxis de la NPC en receptores de trasplantes de órganos sólidos también es eficaz como profilaxis primaria frente a *T. gondii* y se puede emplear sin necesidad de añadir pirimetamina. La profilaxis primaria en pacientes sometidos a TMO y TCMH resulta especialmente difícil porque no es posible emplear con seguridad TMP-SMX de forma precoz (p. ej., antes de que prenda el injerto), mientras que en todos los demás trasplantados de órganos se puede emplear nada más realizar el trasplante.

Infección congénita por Toxoplasma gondii

La toxoplasmosis congénita es una enfermedad prevenible. Por tanto, es responsabilidad de los médicos que atienden a las gestantes educarlas sobre la forma de prevenir la infección (para evitar el riesgo para el feto). La ausencia de un programa de cribado serológico sistemático en EE.UU. condiciona que la educación sea la forma principal de prevenir esta trágica enfermedad. Si los médicos optan por realizar un cribado serológico en sus pacientes, se deben emplear las pruebas adecuadas, el laboratorio responsable debe ser competente y los resultados de las pruebas se deben interpretar de forma correcta. Los laboratorios que no son de referencia pueden realizar de forma eficaz el cribado inicial mediante la determinación simultánea de anticuerpos IgG e IgM. Sólo las pacientes con resultados positivos para IgM deberán ser remitidas a

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 279-4 Frecuencia de transmisión congénita en 270 mujeres y sensibilidad y valor predictivo negativo de la reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita, según la edad gestacional en la que se contrajo la infección materna*†

*Edad gestacional en el momento de la infección materna (sem)**	*N.° de fetos infectados†/ total (%)*	PCR del líquido amniótico	
		Sensibilidad (IC) (%)	*VPN (IC) (%)*
≤6	0/14 (0)	N/A	100 (78-100)
7-11	7/50 (14)	29 (8-65)	90 (81-98)
12-16	7/61 (11,5)	57 (21-94)	95 (86-98)
17-21	14/66 (21,2)	93 (68-99)	98 (90-99,7)
22-26	16/36 (44,4)	63 (39-86)	77 (61-93)
27-31	19/30 (63,3)	68 (48-89)	65 (42-87)
≥32	12/13 (92,3)	50 (22-78)	14 (3-52)
Total	75/270 (28)	N/A	N/A

El valor predictivo positivo fue del 100% independientemente de la edad gestacional. IC, intervalo de confianza; N/A, no aplicable; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VPN, valor predictivo negativo.

*La infección materna se diagnosticó por la seroconversión en las 270 mujeres; 261 (97%) recibieron tratamiento con espiramicina.

†La infección congénita se diagnosticó por la persistencia de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G frente a *Toxoplasma* después del primer año de vida.

Adaptada de Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47:554–566.

un laboratorio de referencia para realizar pruebas de confirmación (Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory). En algunos países (p. ej., Francia y Austria), las mujeres seronegativas en la primera determinación son valoradas una vez al mes durante la gestación; este protocolo resulta óptimo para detectar la infección lo bastante pronto como para iniciar el tratamiento médico adecuado. Cuando se identifica una mujer que puede haber adquirido la infección durante la gestación, se puede plantear el diagnóstico prenatal (v. «Infección congénita en el feto y el recién nacido» en la sección «Diagnóstico de las entidades clínicas específicas»). El uso adecuado de este diagnóstico prenatal puede reducir de forma importante la incidencia de toxoplasmosis congénita con repercusión clínica de forma importante[230,405,406].

En las mujeres con resultados positivos en la determinación inicial de anticuerpos IgG se debería realizar una determinación de IgM en el mismo suero. Si esta determinación fuera positiva, se debería enviar la muestra a un laboratorio de referencia para realizar pruebas de confirmación (v. «Infección por *Toxoplasma gondii* en la gestación»)[273,275]. En las pacientes con cualquier título de anticuerpos IgG, un resultado negativo para IgM durante el primer trimestre y la ausencia de signos clínicos de toxoplasmosis aguda es innecesaria la realización de más pruebas porque la probabilidad de infección aguda adquirida es extremadamente baja. Si se produjeran las mismas circunstancias en el segundo trimestre del embarazo, un resultado negativo de IgM descarta a efectos prácticos una adquisición reciente de la infección aguda. Se puede encontrar un resultado negativo para IgM en el tercer trimestre en una paciente que adquiriera la infección en fases más tempranas del embarazo.

Se ha demostrado que la incidencia de toxoplasmosis congénita es menor en lactantes nacidos de madres que adquieren la infección durante la gestación y son tratadas con espiramicina[225,228,231]. Los resultados de un estudio realizado en Francia[230] sobre la incidencia de *T. gondii* en los fetos de mujeres que se infectaron en una fecha conocida durante la gestación y fueron tratadas con espiramicina se muestran en la tabla 279-4. Los estudios recientes sugieren que el tratamiento prenatal con espiramicina no determina una reducción significativa de la frecuencia de transmisión vertical de *T. gondii*[396-399]. Estos estudios adolecen de graves limitaciones de diseño, entre las cuales se incluyen el pequeño tamaño muestral, la alta variabilidad del método empleado para el diagnóstico de la infección aguda entre los distintos centros, la ausencia de monitorización del cumplimiento del tratamiento por parte de la madre y el corto seguimiento de la cohorte de niños infectados (v. «Tratamiento»). La política actual para las mujeres con una elevada sospecha de toxoplasmosis aguda o un diagnóstico confirmado de esta enfermedad durante el primer o segundo trimestre (antes de la semana 18 de gestación) es administrarles espiramicina hasta el parto, salvo que se establezca el diagnóstico prenatal de confirmación, en cuyo caso se debería empezar la administración de pirimetamina-sulfadiacina hasta el parto. Estos estudios no aportan pruebas convincentes para modificar las recomendaciones actuales[400].

En las gestantes infectadas por VIH y *T. gondii* recomendamos introducir la profilaxis primaria frente a *T. gondii* cuando el recuento de linfocitos T CD4 sea inferior a 200/µl. Si la paciente recibe tratamiento con TMP-SMX, posiblemente no sea precisa más profilaxis. En caso contrario, se podría emplear una dosis de 3 g/día de espiramicina.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Jack S. Remington, que ha dedicado su vida al estudio de la toxoplasmosis y cuyos capítulos sobre este tema en las ediciones previas de la obra son la base de este capítulo. También deseamos agradecer al Dr. Alan Sher la revisión de este manuscrito y las útiles sugerencias realizadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004;363:1965-1976.
2. Nicolle C, Manceaux L. Sur une infection a corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. *Compte rendu hebdomadaire des seances de l'Academie des sciences*. 1908;146:207-209.
3. Janku J. Pathogenesa a pathologicka anatomie tak nazvaneho vrozeneho kolobomu zlute skvrny v oku normalne velikem a mikrophthalmickem s nalezem parazitu v sitnici. *Cas Lek Ces*. 1923;62:1021-10271923. 1054-1059, 1081-1085, 1111-1115, 1138-1144.
4. Wolf A, Cowen D, Paige BH. Toxoplasmic encephalomyelitis III. A new case of granulomatous encephalomyelitis due to a protozoon. *Am J Pathol*. 1939;15:657-694.
5. Vietzke WM, Gelderman AH, Grimley PM, et al. Toxoplasmosis complicating malignancy: experience at the National Cancer Institute. *Cancer*. 1968;21:816-827.
6. Israelski DM, Remington JS. Toxoplasmosis in the non-AIDS immunocompromised host. In: Remington J, Swartz M, editors. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Vol13. London: Blackwell Scientific Publications; 1993:322-356.
7. Luft BJ, Conley F, Remington JS, et al. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America. *Lancet*. 1983;1:781-784.
8. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, et al. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker C, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:947-1091.
9. Holland GN. Reconsidering the pathogenesis of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:502-505.
10. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:267-299.
11. Sibley LD, Boothroyd JC. Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage. *Nature*. 1992;359:82-85.
12. Howe DK, Honore S, Derouin F, et al. Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patients with toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 1997;35:1411-1414.
13. Fuentes I, Rubio JM, Ramirez C, et al. Genotypic characterization of *Toxoplasma gondii* strains associated with human toxoplasmosis in Spain: direct analysis from clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2001;39:1566-1570.
14. Ajzenberg D, Cogne N, Paris L, et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis*. 2002;186:684-689.
15. Boothroyd JC, Grigg ME. Population biology of *Toxoplasma gondii* and its relevance to human infection: do different strains cause different disease? *Curr Opin Microbiol*. 2002;5:438-442.
16. Lehmann T, Marcet PL, Graham DH, et al. Globalization and the population structure of *Toxoplasma gondii*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:11423-11428.
17. Darde ML. *Toxoplasma gondii*, "new" genotypes and virulence. *Parasite*. 2008;15:366-371.
18. Radke JR, Striepen B, Guerini MN, et al. Defining the cell cycle for the tachyzoite stage of *Toxoplasma gondii*. *Mol Biochem Parasitol*. 2001;115:165-175.
19. Dubey JP. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol*. 1998;28:1019-1024.
20. Barragan A, Sibley LD. Transepithelial migration of *Toxoplasma gondii* is linked to parasite motility and virulence. *J Exp Med*. 2002;195:1625-1633.
21. Carruthers V, Boothroyd JC. Pulling together: an integrated model of *Toxoplasma* cell invasion. *Curr Opin Microbiol*. 2007;10:83-89.
22. Boothroyd JC, Dubremetz JF. Kiss and spit: the dual roles of *Toxoplasma* rhoptries. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6:79-88.
23. Dubey JP. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol*. 1998;28:1019-1024.
24. Conley FK, Jenkins KA, Remington JS. *Toxoplasma gondii* infection of the central nervous system: use of the peroxidase-antiperoxidase method to demonstrate *Toxoplasma* in formalin fixed, paraffin embedded tissue sections. *Hum Pathol*. 1981;12:690-698.
25. Remington JS, Cavanaugh EN. Isolation of the encysted form of *Toxoplasma gondii* from human skeletal muscle and brain. *N Engl J Med*. 1965;273:1308-1310.
26. Dubey J, Thayer D. Killing of different strains of *Toxoplasma gondii* tissue cysts by irradiation under defined conditions. *J Parasitol*. 1994;80:764-767.
27. Dubey J, Kotula A, Sharar A, et al. Effect of high temperature on infectivity of *Toxoplasma gondii* tissue cysts in pork. *J Parasitol*. 1990;76:201.
28. Jacobs L, Remington JS, Melton ML. The resistance of the encysted form of *Toxoplasma gondii*. *J Parasitol*. 1960;46:11-21.

29. El-Nawawi FA, Tawfik MA, Shaapan RM. Methods for inactivation of *Toxoplasma gondii* cysts in meat and tissues of experimentally infected sheep. *Foodborne Pathog Dis*. 2008;5:687-690.
30. Ferguson DJP, Graham DI, Hutchinson WM. Pathological changes in the brains of mice infected with *Toxoplasma gondii*: a histological immunocytochemical and ultrastructural study. *Int J Exp Pathol*. 1991;72:463-474.
31. Sims TA, Hay J, Talbot IC. An electron microscope and immunohistochemical study of the intracellular location of *Toxoplasma* tissue cysts within the brains of mice with congenital toxoplasmosis. *Br J Exp Pathol*. 1989;70:317-325.
32. Jones TC, Bienz KA, Erb P. In vitro cultivation of *Toxoplasma gondii* cysts in astrocytes in the presence of gamma interferon. *Infect Immun*. 1986;51:146-156.
33. Ferguson DJ, Hutchison WM, Pettersen E. Tissue cyst rupture in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. *Parasitol Res*. 1989;75:599-603.
34. Dubey JP, Jones JL. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol*. 2008;38: 1257-1278.
35. Neu HC. Toxoplasmosis transmitted at autopsy. *JAMA*. 1967;202:284-285.
36. Dubey J. Toxoplasmosis. *Am Vet Med Assoc*. 1994;205: 1593-1598.
37. Desmonts G, Couvreur J, Alison F, et al. Etude epidemiologique sur la toxoplasmose: l'influence de la cuisson des viandes de boucherie sur la frequence de l'infection humaine. *Rev Fr Etud Clin Biol*. 1965;10:952-958.
38. Dubey JP, Gamble HR, Hill D, et al. P. High prevalence of viable *Toxoplasma gondii* infection in market weight pigs from a farm in Massachusetts. *J Parasitol*. 2002;88:1234-1238.
39. Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:634-640.
40. Remington JS. Toxoplasmosis and congenital infection. *Intrauterine Infect*. 1968;4:47-56.
41. Aspinall TV, Marlee D, Hyde JE, et al. Prevalence of *Toxoplasma gondii* in commercial meat products as monitored by polymerase chain reaction—food for thought? *Int J Parasitol*. 2002;32:1193-1199.
42. Davies PR, Morrow WE, Deen J, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Trichinella spiralis* in finishing swine raised in different production systems in North Carolina. *USA. Prev Vet Med*. 1998;36:67-76.
43. Riemann HP, Meyer ME, Theis JH, et al. Toxoplasmosis in an infant fed unpasteurized goat milk. *J Pediatr*. 1975;87:573-576.
44. Sacks JJ, Roberto RR, Brooks NF. Toxoplasmosis infection associated with raw goat's milk. *JAMA*. 1982;248:1728-1732.
45. Dubey JP, Graham DH, Blackston CR, et al. Biological and genetic characterisation of *Toxoplasma gondii* isolates from chickens (*Gallus domesticus*) from Sao Paulo, Brazil: unexpected findings. *Int J Parasitol*. 2002;32:99-105.
46. Swartzberg JE, Remington JS. Transmission of *Toxoplasma*. *Am J Dis Child*. 1975;129:777-779.
47. Bowie WR, King AS, Werker DH, et al. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. *Lancet*. 1997;350:173-177.
48. Luft BJ, Remington JS. Acute *Toxoplasma* infection among family members of patients with acute lymphadenopathic toxoplasmosis. *Arch Intern Med*. 1984;144:53-56.
49. Masur H, Jones TC, Lempert JA, et al. Outbreak of toxoplasmosis in a family and documentation of acquired retinochoroiditis. *Am J Med*. 1978;64:396-402.
50. Miller MA, Gardner IA, Kreuder C, et al. Coastal freshwater runoff is a risk factor for *Toxoplasma gondii* infection of southern sea otters (*Enhydra lutris nereis*). *Int J Parasitol*. 2002;32:997-1006.
51. Bahia-Oliveira LM, Jones JL, Azevedo-Silva J, et al. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state. *Brazil. Emerg Infect Dis*. 2003;9:55-62.
52. Dumetre A, Le Bras C, Baffet M, et al. Effects of ozone and ultraviolet radiation treatments on the infectivity of *Toxoplasma gondii* oocysts. *Vet Parasitol*. 2008;153:209-213.
53. Lindsay DS, Collins MV, Mitchell SM, et al. Sporulation and survival of *Toxoplasma gondii* oocysts in seawater. *J Eukaryot Microbiol*. 2003;50:687-688.
54. Wainwright KE, Miller MA, Barr BC, et al. Chemical inactivation of *Toxoplasma gondii* oocysts in water. *J Parasitol*. 2007;93:925-931.
55. Conrad PA, Miller MA, Kreuder C, et al. Transmission of *Toxoplasma*: clues from the study of sea otters as sentinels of *Toxoplasma gondii* flow into the marine environment. *Int J Parasitol*. 2005;35:1155-1168.
56. Smith KL, Wilson M, Hightower AW, et al. Prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in U.S. military recruits in 1989: comparison with data published in 1965. *Clin Infect Dis*. 1996;23:1182-1183.
57. Jones JL, Kruszon-Moran D, Sanders-Lewis K, et al. Toxoplasma gondii infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:405-410.
58. Rosso F, Les JT, Agudelo A, et al. Prevalence of infection with *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Cali, Colombia. *South America. Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:504-508.
59. Siegel SE, Lunde MN, Gelderman AH, et al. Transmission of toxoplasmosis by leukocyte transfusion. *Blood*. 1971;37: 388-394.
60. Ryning FW, McLeod R, Maddox JC, et al. Probable transmission of *Toxoplasma gondii* by organ transplantation. *Ann Intern Med*. 1979;90:47-49.
61. Mele A, Paterson PJ, Prentice HG, et al. Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:691-698.
62. Slavin MA, Meyers JD, Remington JS, et al. *Toxoplasma gondii* infection in marrow transplant recipients: a 20 year experience. *Bone Marrow Transplant*. 1994;13:549-557.
63. Leport C, Chêne G, Morlat P, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. *J Infect Dis*. 1996;173:91-97.
64. San-Andres FJ, Rubio R, Castilla J, et al. Incidence of acquired immunodeficiency syndrome-associated opportunistic diseases and the effect of treatment on a cohort of 1115 patients infected with human immunodeficiency virus, 1989-1997. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1177-1185.
65. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS (AIDS commentary). *Clin Infect Dis*. 1992;15:211-222.
66. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1747-1755.
67. Jones JL, Sehgal M, Maguire JH. Toxoplasmosis-associated deaths among human immunodeficiency virus-infected persons in the United States, 1992-1998. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1161.
68. Clumeck N. Some aspects of the epidemiology of toxoplasmosis and pneumocystosis in AIDS in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991;10:177-178.
69. Zumla A, Savva D, Wheeler RB, et al. *Toxoplasma* serology in Zambian and Ugandan patients infected with the human immunodeficiency virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1991;85:227-229.
70. Belanger F, Derouin F, Grangeot-Keros L, et al. Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988-1995. HEMOCO and SEROCO Study Groups. *Clin Infect Dis*. 1999;28:575-581.
71. Lucas S, Hounnou A, Peacock C, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a West African city. *AIDS*. 1993;7:1569-1579.
72. Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. *JAMA*. 1993;269:76-77.
73. Ruskin J, Remington JS. Toxoplasmosis in the compromised host. *Ann Intern Med*. 1976;84:193-199.
74. Jones TC, Yeh S, Hirsch JG. The interaction between *Toxoplasma gondii* and mammalian cells. I. Mechanism of entry and intracellular fate of the parasite. *J Exp Med*. 1972;136:1157-1172.
75. Murray HW, Nathans CF, Cohn ZA. Macrophages oxygen-dependent antimicrobial activity. IV. Role of endogenous scavengers of oxygen intermediates. *J Exp Med*. 1980;152: 1610-1624.
76. Sibley LD, Weidner E, Krahenbuhl JL. Phagosome acidification blocked by intracellular *Toxoplasma gondii*. *Nature*. 1985;315:416-419.
77. Adams LB, Hibbs JB Jr, Taintor RR, et al. Microbiostatic effect of murine-activated macrophages for *Toxoplasma gondii*. *J Immunol*. 1990;144:2725-2729.
78. Pfefferkorn ER. Interferon gamma blocks the growth of *Toxoplasma gondii* in human fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81:908-912.
79. Schreiber RD, Feldman HA. Identification of the activator system for antibody to *Toxoplasma* as the classical complement pathway. *J Infect Dis*. 1980;141:366-369.
80. Remington JS, Jacobs L, Kaufman HE. Studies on chronic toxoplasmosis: the relation of infective dose to residual infection and to the possibility of congenital transmission. *Am J Ophthalmol*. 1958;46:261-267.
81. Hofflin JM, Conley FK, Remington JS. Murine model of intracerebral toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 1987;155:550-557.
82. Hofflin JM, Remington JS. Tissue culture isolation of *Toxoplasma* from blood of a patient with AIDS. *Arch Intern Med*. 1985;145:925-926.
83. Tirard V, Niel G, Rosenheim M, et al. Diagnosis of toxoplasmosis in patients with AIDS by isolation of the parasite from the blood. *N Engl J Med*. 1991;324:632.
84. Murray H, Rubin BY, Masur H, et al. Impaired production of lymphokines and immune (gamma) interferon in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1984;310:883-889.
85. Murray H, Welte K, Jacobs J, et al. Production and in vitro response to interleukin-2 in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Invest*. 1985;76:1959-1964.
86. Murray HW, Scavuzzo D, Jacobs JL, et al. In vitro and in vivo activation of human mononuclear phagocytes by interferon-gamma: studies with normal and AIDS monocytes. *J Immunol*. 1987;138:2457-2462.
87. Pomeroy C, Filice G, Hitt J, et al. Cytomegalovirus-induced reactivation of *Toxoplasma gondii* in mice: lung lymphocyte phenotypes and suppressor function. *J Infect Dis*. 1992;166: 677-681.
88. Hunter CA, Subauste C, Van Cleave V, et al. Production of gamma interferon by natural killer cells from *Toxoplasma gondii*-infected SCID mice: regulation by interleukin-10, interleukin-12, and tumor necrosis factor alpha. *Infect Immun*. 1994;62:2818-2824.
89. Khan I, Matsuura T, Kasper L. Interleukin-12 enhances murine survival against acute toxoplasmosis. *Infect Immun*. 1994;62:1639-1642.
90. Yap GS, Sher A. Cell-mediated immunity to *Toxoplasma gondii*: initiation, regulation and effector function. *Immunobiology*. 1999;201:240-247.
91. Denkers EY, Butcher BA, Del Rio L, et al. Neutrophils, dendritic cells and *Toxoplasma*. *Int J Parasitol*. 2004;34:411-421.
92. Subauste CS, Wessendarp M, Sorensen RU, et al. CD40-CD40 ligand interaction is central to cell-mediated immunity against *Toxoplasma gondii*: patients with hyper IgM syndrome have a defective type 1 immune response that can be restored by soluble CD40 ligand trimer. *J Immunol*. 1999;162:6690-6700.
93. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr*. 1997;131:47-54.
94. Subauste CS, Wessendarp M, Smulian AG, et al. Role of CD40 ligand signaling in defective type 1 cytokine response in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 2001;183:1722-1731.
95. Hunter CA, Remington JS. Immunopathogenesis of toxoplasmic encephalitis. *J Infect Dis*. 1994;170:1057-1067.
96. Gazzinelli R, Hieny S, Wynn T, et al. Interleukin 12 is required for the T-lymphocyte-independent induction of interferon g by an intracellular parasite and induces resistance in T-cell-deficient hosts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:6115-6119.
97. Gazzinelli R, Wysocka M, Hayashi S, et al. Parasite-induced IL-12 stimulates early IFN-g synthesis and resistance during acute infection with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol*. 1994;153:2533-2543.
98. Suzuki Y, Orellana MA, Schreiber RD, et al. Interferon-γ: the major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii*. *Science*. 1988;240:516-518.
99. Suzuki Y, Conley FK, Remington JS. Importance of endogenous IFN-γ for prevention of toxoplasmic encephalitis in mice. *J Immunol*. 1989;143:2045-2050.
100. Suzuki Y, Conley FK, Remington JS. Treatment of toxoplasmic encephalitis in mice with recombinant gamma interferon. *Infect Immun*. 1990;58:3050-3055.
101. Robben PM, Mordue DG, Truscott SM, et al. Production of IL-12 by macrophages infected with *Toxoplasma gondii* depends on the parasite genotype. *J Immunol*. 2004;172:3686-3694.
102. Saeij JP, Coller S, Boyle JP, et al. *Toxoplasma* co-opts host gene expression by injection of a polymorphic kinase homologue. *Nature*. 2007;445:324-327.
103. Sibley LD, Adams LB, Fukutomi Y, et al. Tumor necrosis factor-α triggers antitoxoplasmal activity of IFN-γ primed macrophages. *J Immunol*. 1991;147:2340-2345.
104. Langermans J, van der Hulst M, Nibbering P, et al. IFN-γ induced L-arginine-dependent toxoplasmastatic activity in murine peritoneal macrophages is mediated by endogenous tumor necrosis factor. *J Immunol*. 1992;148:568-574.
105. Chang H, Pechere J, Piguet P. Role of tumour necrosis factor in chronic murine *Toxoplasma gondii* encephalitis. *Immunol Infect Dis*. 1992;2:61-68.
106. Suzuki Y, Yang Q, Yang S, et al. IL-4 is protective against development of toxoplasmic encephalitis. *J Immunol*. 1996;157:2564-2569.
107. Suzuki Y, Rani S, Liesenfeld O, et al. Impaired resistance to the development of toxoplasmic encephalitis in interleukin-6-deficient mice. *Infect Immun*. 1997;65:2339-2345.
108. Kasper LH, Matsuura T, Khan IA. IL-7 stimulates protective immunity in mice against the intracellular pathogen *Toxoplasma gondii*. *J Immunol*. 1995;155:4798-4804.
109. Hunter CA, Neyer LA, Gabriel KE, et al. The role of CD28/B7 interaction in the regulation of NK cell responses during infection with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol*. 1997;158:2285-2293.
110. Kelly MN, Kolls JK, Happel K, et al. Interleukin-17/interleukin-17 receptor-mediated signaling is important for generation of an optimal polymorphonuclear response against *Toxoplasma gondii* infection. *Infect Immun*. 2005;73:617-621.
111. Lieberman LA, Cardillo F, Owyang AM, et al. IL-23 provides a limited mechanism of resistance to acute toxoplasmosis in the absence of IL-12. *J Immunol*. 2004;173:1887-1893.
112. Stumhofer JS, Laurence A, Wilson EH, et al. Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system. *Nat Immunol*. 2006;7:937-945.
113. Bohne W, Hessemann J, Gross U. Reduced replication of *Toxoplasma gondii* is necessary for induction of bradyzoite-specific antigens: a possible role for nitric oxide in triggering stage conversion. *Infect Immun*. 1994;62:1761-1767.
114. Chao C, Gekker G, Hu S, et al. Human microglial cell defense against *Toxoplasma gondii*. *J Immunol*. 1994;152:1246-1252.
115. Khan IA, Matssuura T, Fonseka S, et al. Production of nitric oxide (NO) is not essential for protection against acute *Toxoplasma gondii* infection in IRF-1$^{-/-}$ mice[1]. *J Immunol*. 1996;156:636-643.
116. Scharton-Kersten TM, Wynn TA, Denkers EY, et al. In the absence of endogenous IFN-γ mice develop unimpaired IL-12 responses to *Toxoplasma gondii* while failing to control acute infection. *J Immunol*. 1996;157:4045-4054.
117. Hayashi S, Chan C, Gazzinelli R, et al. Contribution of nitric oxide to the host parasite equilibrium in toxoplasmosis. *J Immunol*. 1996;156:1476-1481.
118. Scharton-Kersten TM, Yap G, Magram J, et al. Inducible nitric oxide is essential for host control of persistent but not acute infection with the intracellular pathogen *Toxoplasma gondii*. *J Exp Med*. 1997;185:1261-1273.
119. Taylor GA, Feng CG, Sher A. Control of IFN-gamma-mediated host resistance to intracellular pathogens by immunity-related GTPases (p47 GTPases). *Microbes Infect*. 2007;9: 1644-1651.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

120. Martens S, Parvanova I, Zerrahn J, et al. Disruption of *Toxoplasma gondii* parasitophorous vacuoles by the mouse p47-resistance GTPases. *PLoS Pathog*. 2005;1:e24.
121. Ling YM, Shaw MH, Ayala C, et al. Vacuolar and plasma membrane stripping and autophagic elimination of *Toxoplasma gondii* in primed effector macrophages. *J Exp Med*. 2006;203:2063-2071.
122. Pavia CS. Protection against experimental toxoplasmosis by adoptive immunotherapy. *J Immunol*. 1986;137:2985-2990.
123. Peterson P, Gekker G, Hu S, et al. Human astrocytes inhibit intracellular multiplication of *Toxoplasma gondii* by a nitric oxide-mediated mechanism. *J Infect Dis*. 1995;171:516-518.
124. Brown CR, McLeod R. Class I MHC genes and $CD8^+$ T cells determine cyst number in *Toxoplasma gondii* infection. *J Immunol*. 1990;145:3438-3441.
125. Brown C, Hunter C, Estes R, et al. Definitive identification of a gene that confers resistance against *Toxoplasma* cyst burden and encephalitis. *Immunology*. 1995;85:419-428.
126. Suzuki Y, Joh K, Orellna MA, et al. A gene(s) within the H-2D region determines the development of toxoplasmic encephalitis in mice. *Immunology*. 1991;74:732-739.
127. Suzuki Y, Wong S-Y, Grumet FC, et al. Evidence for genetic regulation of susceptibility to toxoplasmic encephalitis in AIDS patients. *J Infect Dis*. 1996;173:265-268.
128. Mack D, Johnson J, Roberts F, et al. HLA-class II genes modify outcome of *Toxoplasma gondii* infection. *Int J Parasitol*. 1999;29:1351-1358.
129. Habegger de Sorrentino A, Lopez R, Motta P, et al. HLA class II involvement in HIV-associated toxoplasmic encephalitis development. *Clin Immunol*. 2005;115:133-137.
130. Cordeiro CA, Moreira PR, Andrade MS, et al. Interleukin-10 gene polymorphism (-1082G/A) is associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:1979-1982.
131. Dorfman RF, Remington JS. Value of lymph-node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *N Engl J Med*. 1973;289:878-881.
132. Montoya JG, Jordan R, Lingamneni S, et al. Toxoplasmic myocarditis and polymyositis in patients with acute acquired toxoplasmosis diagnosed during life. *Clin Infect Dis*. 1997;24:676-683.
133. Negri Gualdi C. [Infectious pseudomononucleosis in lymphomatous diseases]. *Minerva Med*. 1974;65:78-83.
134. Weiss L, Chen Y, Berry G, et al. Infrequent detection of *Toxoplasma gondii* genome in toxoplasmic lymphadenitis: a polymerase chain reaction study. *Hum Pathol*. 1992;23:154-158.
135. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasmosis of the central nervous system. In: Peterson PK, Remington JS, editors. *In Defense of the Brain: Current Concepts in the Immunopathogenesis and Clinical Aspects of CNS Infections*. Boston: Blackwell Scientific; 1997:163-188.
136. Frenkel JK. Pathology and pathogenesis of congenital toxoplasmosis. *Bull N Y Acad Med*. 1974;50:182-191.
137. Liesenfeld O, Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in the setting of AIDS. In: Bartlett JG, Merigan TC, Bolognesi D, editors. *Textbook of AIDS Medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999:225-259.
138. Post MJ, Chan JC, Hensley GT, et al. Toxoplasmosis encephalitis in Haitian adults with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical-pathologic-CT correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1983;4:155-162.
139. Strittmatter C, Lang W, Wiestler OD, et al. The changing pattern of human immunodeficiency virus associated cerebral toxoplasmosis: a study of 46 postmortem cases. *Acta Neuropathol*. 1992;83:475-481.
140. Parmley SF, Goebel FD, Remington JS. Detection of *Toxoplasma gondii* DNA in cerebrospinal fluid from AIDS patients by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1992;30:3000-3002.
141. Gray F, Gherardi R, Wingate E, et al. Diffuse "encephalitic" cerebral toxoplasmosis in AIDS. *J Neurol*. 1989;236:273-277.
142. Mariuz P, Bosler EM, Luft BJ. *Toxoplasma* pneumonia. *Semin Respir Infect*. 1997;12:40-43.
143. Bretagne S, Costa J-M, Fleury-Feith J, et al. Quantitative competitive PCR with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of toxoplasmosis in AIDS patients. *J Clin Microbiol*. 1995;33:1662-1664.
144. Holland GN, O'Connor GR, et al. Toxoplasmosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular Infection and Immunity*. St. Louis: Mosby Yearbook; 1996:1183-1223.
145. Danise A, Cinque P, Vergani S, et al. Use of the polymerase chain reaction assays of aqueous humor in the differential diagnosis of retinitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1100-1106.
146. Montoya JG, Parmley S, Liesenfeld O, et al. Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 1999;106:1554-1563.
147. Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:41-46.
148. Jones JL, Muccioli C, Belfort R Jr, et al. Recently acquired *Toxoplasma gondii* infection. *Brazil. Emerg Infect Dis*. 2006;12:582-587.
149. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2:e277.
150. de-la-Torre A, Lopez-Castillo CA, Gomez-Marin JE. Incidence and clinical characteristics in a Colombian cohort of ocular toxoplasmosis. *Eye*. 2009;23:1090-1093.
151. Vallochi AL, Muccioli C, Martins MC, et al. The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:350-351.
152. Grigg ME, Ganatra J, Boothroyd JC, et al. Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2001;184:633-639.
153. Gherardi R, Baudrimont M, Lionnet F, et al. Skeletal muscle toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol*. 1992;32:535-542.
154. Calico I, Caballero E, Martinez O, et al. Isolation of *Toxoplasma gondii* from immunocompromised patients using tissue culture. *Infection*. 1991;19:340-342.
155. Roldan EO, Moskowitz L, Hensley GT. Pathology of the heart in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111:943-946.
156. Adair OV, Randive N, Krasnow N. Isolated *Toxoplasma* myocarditis in acquired immune deficiency syndrome. *Am Heart J*. 1989;118:856-857.
157. Pauwels A, Meyohas MC, Eliaszewicz M, et al. *Toxoplasma* colitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:518-519.
158. Smart PE, Weinfeld A, Thompson NE, et al. Toxoplasmosis of the stomach: a cause of antral narrowing. *Radiology*. 1990;174:369-370.
159. Garcia LW, Hemphill RB, Marasco WA, et al. Acquired immunodeficiency syndrome with disseminated toxoplasmosis presenting as an acute pulmonary and gastrointestinal illness. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115:459-463.
160. Brion J-P, Pelloux H, Le Marc'hadour F, et al. Acute *Toxoplasmic* hepatitis in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1992;15:183-184.
161. Bergin C, Murphy M, Lyons D, et al. *Toxoplasma* pneumonitis: fatal presentation of disseminated toxoplasmosis in a patient with AIDS. *Eur Respir J*. 1992;5:1018-1020.
162. Crider SR, Horstman WG, Massey GS. *Toxoplasma orchitis*: report of a case and a review of the literature. *Am J Med*. 1988;85:421-424.
163. Groll A, Schneider M, Althoff PH, et al. Morphology and clinical significance of AIDS-related lesions in the adrenals and pituitary. *Dtsch Med Wochenschr*. 1990;115:483-488.
164. Patrick AL, Roberts LA, Burton EN, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *West Indian Med J*. 1986;35:200-202.
165. Renold C, Sugar A, Chave J-P, et al. *Toxoplasma* encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:224-239.
166. Remington JS. Toxoplasmosis in the adult. *Bull N Y Acad Med*. 1974;50:211-227.
167. Demar M, Ajzenberg D, Maubon D, et al. Fatal outbreak of human toxoplasmosis along the Maroni River: epidemiological, clinical, and parasitological aspects. *Clin Infect Dis*. 2007;45:e88-e95.
168. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, et al. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis*. 1987;9:754-774.
169. Remington JS, Barnett CG, Meikel M, et al. Toxoplasmosis and infectious mononucleosis. *Arch Intern Med*. 1962;110:744-753.
170. Couvreur J, Thulliez P. Acquired toxoplasmosis with ocular or neurologic involvement [Toxoplasmose acquise à localisation oculaire ou neurologique]. *Presse Med*. 1996;25:438-442.
171. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 1996;23:277-282.
172. Delair E, Monnet D, Grabar S, et al. Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:851-855.
173. Burnett AJ, Shortt SG, Isaac-Renton J, et al. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology*. 1998;105:1032-1037.
174. Montoya JG, Remington JS. Studies on the serodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. *Clin Infect Dis*. 1995;20:781-790.
175. Cunningham T. Pancarditis in acute toxoplasmosis. *Am J Clin Pathol*. 1982;78:403-405.
176. Prado SP, Pacheco VC, Noemi IH, et al. [*Toxoplasma* pericarditis and myocarditis]. *Rev Chil Pediatr*. 1978;49:179-185.
177. Greenlee JE, Johnson WD Jr, Campa JF, et al. Adult toxoplasmosis presenting as polymyositis and cerebellar ataxia. *Ann Intern Med*. 1975;82:367-371.
178. Paspalaki PK, Mihailidou EP, Bitsori M, et al. Polymyositis and myocarditis associated with acquired toxoplasmosis in an immunocompetent girl. *BMC Musculoskelet Disord*. 2001;2:8.
179. Palma S, Reyes H, Guzman L, et al. Dermatomyositis and toxoplasmosis. *Rev Med Chil*. 1984;111:164-167.
180. Pollock JL. Toxoplasmosis appearing to be dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 1979;115:736-737.
181. Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP Jr, et al. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2005;162:767-773.
182. Niebuhr DW, Millikan AM, Cowan DN, et al. Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U.S. military personnel. *Am J Psychiatry*. 2008;165:99-106.
183. Lassoued S, Zabraniecki L, Marin F, et al. Toxoplasmic chorioretinitis and antitumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:262-263.
184. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis*. 2001;33:629-640.
185. Wreghitt TG, Gray JJ, Pavel P, et al. Efficacy of pyrimethamine for the prevention of donor-acquired *Toxoplasma gondii* infection in heart and heart-lung transplant patients. *Transpl Int*. 1992;5:197-200.
186. Wreghitt TG, McNeil K, Roth C, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of donor-acquired *Toxoplasma gondii* infection in transplant patients [letter; comment]. *J Infect*. 1995;31:253-254.
187. Renoult E, Georges E, Biava MF, et al. Toxoplasmosis in kidney transplant recipients: report of six cases and review. *Clin Infect Dis*. 1997;24:625-634.
188. Singer MA, Hagler WS, Grossniklaus HE. *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis after liver transplantation. *Retina*. 1993;13:40-45.
189. Botterel F, Ichai P, Feray C, et al. Disseminated toxoplasmosis, resulting from infection of allograft, after orthotopic liver transplantation: usefulness of quantitative PCR. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1648-1650.
190. Martino R, Maertens J, Bretagne S, et al. Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1188-1195.
191. Martino R, Bretagne S, Einsele H, et al. Early detection of *Toxoplasma* infection by molecular monitoring of *Toxoplasma gondii* in peripheral blood samples after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005;40:67-78.
192. Matsuo Y, Takeishi S, Miyamoto T, et al. Toxoplasmosis encephalitis following severe graft-vs.-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 17 yr experience in Fukuoka BMT group. *Eur J Haematol*. 2007;79:317-321.
193. Sing A, Leitritz L, Roggenkamp A, et al. Pulmonary toxoplasmosis in bone marrow transplant recipients: report of two cases and review. *Clin Infect Dis*. 1999;29:429-433.
194. Oksenhendler E, Cadranel J, Sarfati C, et al. *Toxoplasma gondii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1990;88:1990. 5-18N-15-21N.
195. Mehren M, Burns PJ, Mamani F, et al. Toxoplasmic myelitis mimicking intramedullary spinal cord tumor. *Neurology*. 1988;38:1648-1650.
196. Herskovitz S, Siegel SE, Schneider AT, et al. Spinal cord toxoplasmosis in AIDS. *Neurology*. 1989;39:1552-1553.
197. Overhage JM, Greist A, Brown DR. Conus medullaris syndrome resulting from *Toxoplasma gondii* infection in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1990;89:814-815.
198. Rabaud C, May T, Lucet JC, et al. Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a French national study. *Clin Infect Dis*. 1996;23:1249-1254.
199. Derouin F, Sarfati C, Beauvais B, et al. Prevalence of pulmonary toxoplasmosis in HIV-infected patients. *AIDS*. 1990;4:1036.
200. Holland G, Engstrom R Jr, Glasgow B, et al. Ocular toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1988;106:653-667.
201. Heinemann MH, Gold JM, Maisel J. Bilateral *Toxoplasma* retinochoroiditis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Retina*. 1986;6:224-227.
202. Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, et al. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis*. 2002;186:1023-1027.
203. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1681-1691.
204. Ghosn J, Paris L, Ajzenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a human immunodeficiency virus type 1-infected patient with immune recovery. *Clin Infect Dis*. 2003;37:e112-e114.
205. Sendi P, Sachers F, Drechsler H, et al. Immune recovery vitreitis in an HIV patient with isolated toxoplasmic retinochoroiditis. *AIDS*. 2006;20:2237-2238.
206. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2000;355:2217-2218.
207. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2002;137:239-250.
208. Miro JM, Lopez JC, Podzamczer D, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2006;43:79-89.
209. Stout JE, Lai JC, Giner J, et al. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002;35:e37-e39.
210. Khan A, Su C, German M, et al. Genotyping of *Toxoplasma gondii* strains from immunocompromised patients reveals high prevalence of type I strains. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5881-5887.
211. Silveira C, Belfort R Jr, Burnier M Jr, et al. Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. *Am J Ophthalmol*. 1988;106:362-364.
212. Glasner PD, Silveira C, Kruszon-Moran D, et al. An unusally high prevalence of ocular toxoplasmosis in Southern Brazil. *Am J Ophthalmol*. 1992;114:136-144.

213. Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C, et al. A follow-up study of *Toxoplasma gondii* infection in southern Brazil. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:351-354.
214. Nussenblatt R, Belfort R Jr. Ocular toxoplasmosis. *JAMA*. 1994;271:302-307.
215. Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, et al. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology*. 2002;109:869-878.
216. Bosch-Driessen LH, Plaisier MB, Stilma JS, et al. Reactivations of ocular toxoplasmosis after cataract extraction. *Ophthalmology*. 2002;109:41-45.
217. Holland GN, Crespi CM, ten Dam-van Loon N, et al. Analysis of recurrence patterns associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:1007-1013.
218. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, et al. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein J, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001:205-346.
219. Johnson MW, Greven CM, Jaffe GJ, et al. Atypical, severe toxoplasmic retinochoroiditis in elderly patients. *Ophthalmology*. 1997;104:48-57.
220. Kong JT, Grigg ME, Uyetake L, et al. Serotyping of *Toxoplasma gondii* infections in humans using synthetic peptides. *J Infect Dis*. 2003;187:1484-1495.
221. Gavinet MF, Robert F, Firtion G, et al. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol*. 1997;35:1276-1277.
222. Hennequin C, Dureau P, N'Guyen L, et al. Congenital toxoplasmosis acquired from an immune woman. *Pediatr Infect Dis*. 1997;16:75-76.
223. Vogel N, Kirisits M, Michael E, et al. Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. *Clin Infect Dis*. 1996;23:1055-1060.
224. Minkoff H, Remington JS, Holman S, et al. Vertical transmission of *Toxoplasma* by human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:555-559.
225. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy. In: Thalhammer O, Pollak A, Baumgarten K, editors. *Pathophysiology of Congenital Disease: Perinatal Medicine (6th European Congress, Vienna)*. Stuttgart: Georg Thieme Publishers; 1979:51-60.
226. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, De Roever-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1986;101:248-249.
227. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, et al. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics*. 1980;66:767-774.
228. Forestier F. Fetal diseases, prenatal diagnoses and practical measures [Les foetopathies infectieuses—prevention, diagnostic prenatal, attitude pratique]. *Presse Med*. 1991;20:1448-1454.
229. Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr*. 1989;115:765-769.
230. Hohlfeld P, Daffos F, Costa J-M, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med*. 1994;331:695-699.
231. Thiebaut R, Leproust S, Chene G, et al. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007;369:115-122.
232. Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999;353:1829-1833.
233. Romand S, Chosson M, Franck J, et al. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:797-802.
234. Couvreur J, Desmonts G, Tournier G, et al. A homogeneous series of 210 cases of congenital toxoplasmosis in 0 to 11-month-old infants detected prospectively. *Ann Pediatr (Paris)*. 1984;31:815-819.
235. De Roever-Bonnet H, Koppe JG, Loewer-Sieger DH. Follow-up of children with congenital *Toxoplasma* infection and children who become serologically negative after 1 year of age, all born in 1964-1965. In: Thalhammer O, Pollak A, Baumgarten K, editors. *Pathophysiology of Congenital Disease: Perinatal Medicine (6th European Congress, Vienna)*. Stuttgart: Georg Thieme Publishers; 1979:61-75.
236. Labadie MD, Hazemann JJ. Contribution of health check-ups in children to the detection and epidemiologic study of congenital toxoplasmosis. *Ann Pediatr (Paris)*. 1984;31:823-828.
237. McAuley J, Boyer KM, Patel D, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis*. 1994;18:38-72.
238. Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, et al. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:375-384.
239. Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, et al. Longitudinal study of new eye lesions in treated congenital toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2008;115:2008. 553-559 e558.
240. Mitchell CD, Erlich SS, Mastrucci MT, et al. Congenital toxoplasmosis occurring in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus 1. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:512-518.
241. Nowakowska D, Colon I, Remington JS, et al. Genotyping of *Toxoplasma gondii* by multiplex PCR and peptide-based serological testing of samples from infants in Poland diagnosed with congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1382-1389.
242. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2002;185:S73-S82.
243. Miller MJ, Aronson WJ, Remington JS. Late parasitemia in asymptomatic acquired toxoplasmosis. *Ann Intern Med*. 1969;71:139-145.
244. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. Opportunistic central nervous system pathology in patients with AIDS. *Ann Neurol*. 1988;23:S7-S12.
245. Frenkel JK, Piekarski G. The demonstration of *Toxoplasma* and other organisms by immunofluorescence: a pitfall [editorial]. *J Infect Dis*. 1978;138:265-266.
246. Sun T, Greenspan J, Tenenbaum M, et al. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis using fluorescein-labeled antitoxoplasma monoclonal antibodies. *Am J Surg Pathol*. 1986;10:312-316.
247. Cerezo L, Alvarez M, Price G. Electron microscopic diagnosis of cerebral toxoplasmosis: case report. *J Neurosurg*. 1985;63:470-472.
248. Luft BJ, Billingham M, Remington JS. Endomyocardial biopsy in the diagnosis of toxoplasmic myocarditis. *Transplant Proc*. 1986;18:1871-1873.
249. Grover CM, Thulliez P, Remington JS, et al. Rapid prenatal diagnosis of congenital *Toxoplasma* infection by using polymerase chain reaction and amniotic fluid. *J Clin Microbiol*. 1990;28:2297-2301.
250. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS*. 1997;11:1-17.
251. Dupouy-Camet J, Lavareda de Souza L, Maslo C, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in venous blood from AIDS patients by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1993;31:1866-1869.
252. Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Schaal JP, et al. Value of *Toxoplasma gondii* detection in one hundred thirty-three placentas for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:845-846.
253. Dannemann BR, Israelski DM, Leoung GS, et al. *Toxoplasma* serology, parasitemia and antigenemia in patients at risk for toxoplasmic encephalitis. *AIDS*. 1991;5:1363-1365.
254. Pelloux H, Dupouy-Camet J, Derouin F, et al. group B-TS: a multicentre prospective study for the polymerase chain reaction detection of *Toxoplasma gondii* DNA in blood samples from 186 AIDS patients with suspected toxoplasmic encephalitis. *AIDS*. 1997;11:1888-1890.
255. Bastien P. Molecular diagnosis of toxoplasmosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96:S205-S215.
256. Jones CD, Okhravi N, Adamson P, et al. Comparison of PCR detection methods for B1, P30, and 18S rDNA genes of *T. gondii* in aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:634-644.
257. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, et al. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis*. 2001;183:1248-1253.
258. Liesenfeld O, Montoya JG, Tathineni NJ, et al. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive *Toxoplasma* immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:140-145.
259. Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, et al. VIDAS test for avidity of *Toxoplasma*-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2504-2508.
260. Sabin AB, Feldman HA. Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (toxoplasma). *Science*. 1948;108:660-663.
261. Balsari A, Poli G, Molina V, et al. ELISA for *Toxoplasma* antibody detection: a comparison with other serodiagnostic tests. *J Clin Pathol*. 1980;33:640-643.
262. Walls KW, Bullock SL, English DK. Use of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and its microadaptation for the serodiagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 1977;5:273-277.
263. Walton BC, Benchoff BM, Brooks WH. Comparison of the indirect fluorescent antibody test and methylene blue dye test for detection of antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Am J Trop Med Hyg*. 1966;15:149-152.
264. Thulliez P, Remington JS, Santoro F, et al. A new agglutination test for the diagnosis of acute and chronic *Toxoplasma* infection. *Pathol Biol (Paris)*. 1986;34:173-177.
265. Araujo FG, Barnett EV, Gentry LO, et al. False-positive anti-*Toxoplasma* fluorescent-antibody tests in patients with antinuclear antibodies. *Appl Microbiol*. 1971;22:270-275.
266. Desmonts G, Remington JS. Direct agglutination test for diagnosis of *Toxoplasma* infection: method for increasing sensitivity and specificity. *J Clin Microbiol*. 1980;11:562-568.
267. Dannemann BR, Vaughan WC, Thulliez P, et al. Differential agglutination test for diagnosis of recently acquired infection with *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol*. 1990;28:1928-1933.
268. Hedman K, Lappalainen M, Seppala I, et al. Recent primary *Toxoplasma* infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J Infect Dis*. 1989;159:736-739.
269. Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M, et al. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Infect Dis*. 1993;167:691-697.
270. Montoya JG, Huffman HB, Remington JS. Evaluation of the immunoglobulin G avidity test for diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4627-4631.
271. Pelloux H, Brun E, Vernet G, et al. Determination of anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity: adaptation to the VIDAS system (BioMerieux). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998;32:69-73.
272. Bobic B, Sibalic D, Djurkovic-Djakovic O. High levels of IgM antibodies specific for *Toxoplasma gondii* in pregnancy 12 years after primary *Toxoplasma* infection. *Gynecol Obstet Invest*. 1991;31:182-184.
273. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, et al. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) *Toxoplasma* antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia toxo IgM test. *J Clin Microbiol*. 1997;35:174-178.
274. Wilson M, Ware DA, Walls KW. Evaluation of commercial serodiagnostic kits for toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 1987;25:2262-2265.
275. FDA. Public Health Advisory: Limitations of *Toxoplasma* IgM commercial test kits. US Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health. Rockville, MD: The Center. Available at: URL: (http://www.fda.gov/cdrh/toxopha.html); Accessed July 25, 1997.
276. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47:554-566.
277. Welch PC, Masur H, Jones TC, et al. Serologic diagnosis of acute lymphadenopathic toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 1980;142:256-264.
278. Naot Y, Barnett EV, Remington JS. Method for avoiding false-positive results occurring in immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assays due to presence of both rheumatoid factor and antinuclear antibodies. *J Clin Microbiol*. 1981;14:73-78.
279. Filice GA, Yeager AS, Remington JS. Diagnostic significance of immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii* detected after separation of immunoglobulin M from immunoglobulin G antibodies. *J Clin Microbiol*. 1980;12:336-342.
280. Naot Y, Remington JS. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies to *Toxoplasma gondii*: use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 1980;142:757-766.
281. Naot Y, Desmonts G, Remington JS. IgM enzyme-linked immunosorbent assay test for the diagnosis of congenital *Toxoplasma* infection. *J Pediatr*. 1981;98:32-36.
282. Siegel JP, Remington JS. Comparison of methods for quantitating antigen-specific immunoglobulin M antibody with a reverse enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 1983;18:63-70.
283. Remington JS, Eimstad WM, Araujo FG. Detection of immunoglobulin M antibodies with antigen-tagged latex particles in an immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 1983;17:939-941.
284. Plantaz D, Goullier A, Jouk PS, et al. Value of the immunosorbent agglutination assay (ISAGA) in the early diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatrie*. 1987;42:387-391.
285. Decoster A, Slizewicz B, Simon J, et al. Platelia-toxo IgA, a new kit for early diagnosis of congenital toxoplasmosis by detection of anti-P30 immunoglobulin A antibodies. *J Clin Microbiol*. 1991;29:2291-2295.
286. Pinon JM, Thoannes H, Pouletty PH, et al. Detection of IgA specific for toxoplasmosis in serum and cerebrospinal fluid using a non-enzymatic IgA-capture assay. *Diagn Immunol*. 1986;4:223-227.
287. Stepick-Biek P, Thulliez P, Araujo FG, et al. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 1990;162:270-273.
288. Pinon JM, Toubas D, Marx C, et al. Detection of specific immunoglobulin E in patients with toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 1990;28:1739-1743.
289. Wong SY, Hadju M-P, Ramirez R, et al. The role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute *Toxoplasma* infection and toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 1993;31:2952-2959.
290. Poirriez J, Toubas D, Marx-Chemia C, et al. Isotypic characterization of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in 18 cases of congenital toxoplasmic chorioretinitis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1988;67:164-168.
291. Foudrinier F, Villena I, Jaussaud R, et al. Clinical value of specific immunoglobulin E detection by enzyme-linked immunosorbent assay in cases of acquired and congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2003;41:1681-1686.
292. Porter SB, Sande M. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1992;327:1643-1648.
293. Haverkos HW, Remington JS, Chan JC. Assessment of *Toxoplasma* encephalitis (TE) therapy: a cooperative study. *Am J Med*. 1987;82:907-914.
294. Levy RM, Rosenbloom S, Perrett LV. Neuroradiologic findings in AIDS: a review of 200 cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986;147:977-983.
295. Post MJ, Kursunoglu SJ, Hensley GT, et al. Cranial CT in acquired immunodeficiency syndrome: spectrum of diseases and optimal contrast enhancement technique. *AJR Am J Roentgenol*. 1985;145:929-940.
296. Levy RM, Mills CM, Posin JP, et al. The efficacy and clinical impact of brain imaging in neurologically symptomatic AIDS patients: a prospective CT/MRI study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1990;3:461-471.
297. Post MJ, Chan JC, Hensley GT, et al. *Toxoplasma* encephalitis in Haitian adults with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical-pathologic-CT correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;140:861-868.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

298. Ciricillo SF, Rosenblum ML. Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg*. 1990;73:720-724.
299. Holloway RG, Mushlin AI. Intracranial mass lesions in acquired immunodeficiency syndrome: using decision analysis to determine the effectiveness of stereotactic brain biopsy. *Neurology*. 1996;46:1010-1015.
300. De La Paz R, Enzmann D. Neuroradiology of acquired immunodeficiency syndrome. In: Rosenblum ML, editor. *AIDS and the Nervous System*. New York: Raven Press; 1988:121-154.
301. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1993;329:995-1000.
302. Harris TM, Smith RR, Bognanno JR, et al. Toxoplasmic myelitis in AIDS: gadolinium-enhanced MR. *J Comput Assist Tomogr*. 1990;14:809-811.
303. O'Doherty MJ, Barrington SF, Campbell M, et al. PET scanning and the human immunodeficiency virus-positive patient. *J Nucl Med*. 1997;38:1575-1583.
304. Naddaf SY, Akisik MF, Aziz M, et al. Comparison between 201Tl-chloride and 99Tc(m)-sestamibi SPECT brain imaging for differentiating intracranial lymphoma from nonmalignant lesions in AIDS patients. *Nucl Med Commun*. 1998;19:47-53.
305. Ramsey RG, Gean AD. Central nervous system toxoplasmosis. *Neuroimaging Clin North Am*. 1997;7:171-186.
306. Rosenfeld SS, Hoffman JM, Coleman RE, et al. Studies of primary central nervous system lymphoma with [18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) PET. *J Nucl Med*. 1992;33:532-536.
307. Giancola ML, Rizzi EB, Schiavo R, et al. Reduced value of thallium-201 single-photon emission computed tomography in the management of HIV-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20:584-588.
308. Navia BA, Petito CK, Gold JW, et al. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann Neurol*. 1986;19:224-238.
309. Orefice G, Carrieri PB, de Marinis T, et al. Use of the intrathecal synthesis of antitoxoplasma antibodies in the diagnostic assessment and in the follow-up of AIDS patients with cerebral toxoplasmosis. *Acta Neurol (Napoli)*. 1990;12:79-81.
310. Potasman I, Resnick L, Luft BJ, et al. Intrathecal production of antibodies against *Toxoplasma gondii* in patients with toxoplasmic encephalitis and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*. 1988;108:49-51.
311. Montoya JG, Berry A, Rosso F, et al. The differential agglutination test as a diagnostic aid in cases of toxoplasmic lymphadenitis. *J Clin Microbiol*. 2007;45:1463-1468.
312. Luft BJ, Naot Y, Araujo FG, et al. Primary and reactivated *Toxoplasma* infection in patients with cardiac transplants: clinical spectrum and problems in diagnosis in a defined population. *Ann Intern Med*. 1983;99:27-31.
313. Holliman RE, Johnson JD, Savva D. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in association with AIDS using the polymerase chain reaction. *Scand J Infect Dis*. 1990;22:243-244.
314. Bossolasco S, Cinque P, Ponzoni M, et al. Epstein-Barr virus DNA load in cerebrospinal fluid and plasma of patients with AIDS-related lymphoma. *J Neurovirol*. 2002;8:432-438.
315. Roth A, Roth B, Höffken G, et al. Application of the polymerase chain reaction to diagnosis of pulmonary toxoplasmosis in immunocompromised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:1177-1181.
316. Fardeau C, Romand S, Rao NA, et al. Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:196-203.
317. Westeneng AC, Rothova A, de Boer JH, et al. Infectious uveitis in immunocompromised patients and the diagnostic value of polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient in aqueous analysis. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:781-785.
318. Bretagne S, Costa JM, Keuntz M, et al. Late toxoplasmosis evidenced by PCR in marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:809-811.
319. Turunen HJ, Leinikki PO, Saari KM. Demonstration of intraocular synthesis of immunoglobulin G toxoplasma antibodies for specific diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis by enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol*. 1983;17:988-992.
320. Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2008;115:306-311.
321. Use of the VIDAS Toxo IgG avidity test for the diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. Presented at the 40th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Chicago, IL, October 24-27, 2002.
322. Romand S, Wallon M, Franck J, et al. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol*. 2001;97:296-300.
323. Remington JS, Araujo FG, Desmonts G. Recognition of different *Toxoplasma* antigens by IgM and IgG antibodies in mothers and their congenitally infected newborns. *J Infect Dis*. 1985;152:1020-1024.
324. Rilling V, Dietz K, Krczal D, et al. Evaluation of a commercial IgG/IgM Western blot assay for early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:174-180.
325. Gallego-Marin C, Henao AC, Gomez-Marin JE. Clinical validation of a Western blot assay for congenital toxoplasmosis and newborn screening in a hospital in Armenia (Quindio) Colombia. *J Trop Pediatr*. 2006;52:107-112.
326. Tridapalli E, Capretti M, Farneti G, et al. Congenital toxoplasmosis: the importance of the Western blot method to avoid unnecessary therapy in potentially infected newborns. *Acta Paediatr*. 2008;97:1298-1300.
327. Cazenave J, Forestier F, Bessieres M, et al. Contribution of a new PCR assay to the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn*. 1992;12:119-127.
328. Fuentes I, Rodriguez M, Domingo CJ, et al. Urine sample used for congenital toxoplasmosis diagnosis by PCR. *J Clin Microbiol*. 1996;34:2368-2371.
329. van de Ven E, Melchers W, Galama J, et al. Identification of *Toxoplasma gondii* infections by BI gene amplification. *J Clin Microbiol*. 1991;19:2120-2124.
330. Guerina N, Hsu H-W, Meissner H, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med*. 1994;330:1858-1863.
331. Jara M, Hsu HW, Eaton RB, et al. Epidemiology of congenital toxoplasmosis identified by population-based newborn screening in Massachusetts. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1132-1135.
332. Cohn J, McMeeking A, Cohen W, et al. Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected *Toxoplasma* encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1989;86:521-527.
333. Carbone LG, Bendixen B, Appel GB. Sulfadiazine-associated obstructive nephropathy occurring in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1988;12:72-75.
334. Reboli AC, Mandler HD. Encephalopathy and psychoses associated with sulfadiazine in two patients with AIDS and CNS toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 1992;15:556-557.
335. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMX. *J Infect Dis*. 2001;184:992-997.
336. Soffritti S, Ricci G, Prete A, et al. Successful desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: preliminary observations. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40:271-272.
337. Camps M, Arrizabalaga G, Boothroyd J. An rRNA mutation identifies the apicoplast as the target for clindamycin in *Toxoplasma gondii*. *Mol Microbiol*. 2002;43:1309-1318.
338. Adverse effects of clindamycin in the treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients. Presented at the VII International Conference on AIDS Florence, Italy, 1991.
339. Carey RM, Kimball AC, Armstrong D, et al. Toxoplasmosis: clinical experiences in a cancer hospital. *Am J Med*. 1973;54:30-38.
340. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with aids. *Clin Infect Dis*. 1996;22:268-275.
341. Luft BJ, Remington JS. AIDS commentary: toxoplasmic encephalitis. *J Infect Dis*. 1988;157:1-6.
342. Dannemann BR, McCutchan JA, Israelski DA, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: a randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Intern Med*. 1992;116:33-43.
343. Canessa A, Del Bono V, De Leo P, et al. Cotrimoxazole therapy of *Toxoplasma gondii* encephalitis in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:125-130.
344. Solbreux P, Sonnet J, Zech F. A retrospective study about the use of cotrimoxazole as diagnostic support and treatment of suspected cerebral toxoplasmosis in AIDS. *Acta Clin Belg*. 1990;45:85-96.
345. Torre D, Speranza F, Martegani R, et al. A retrospective study of treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients with trimethoprim-sulphamethoxazole. *J Infect*. 1998;37:15-18.
346. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:1346-1349.
347. Kovacs JA. Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. *Lancet*. 1992;340:637-638.
348. Torres R, Weinberg W, Stansell J, et al. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1997;24:422-429.
349. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1243-1250.
350. Fernandez-Martin J, Leport C, Morlat P, et al. Pyrimethamine-clarithromycin for therapy of acute *Toxoplasma* encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:2049-2052.
351. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease: a randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. *Ann Intern Med*. 1994;121:905-911.
352. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Clin Infect Dis*. 1999;29:125-133.
353. Ward DJ. Dapsone/pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis. Presented at the VIII International Conference on AIDS, Amsterdam, The Netherlands, 1992.
354. Pope-Pegram L, Gathe J Jr, Bohn B, et al. Treatment of presumed central nervous system toxoplasmosis with doxycycline. Presented at the VII International Conference on AIDS, Florence, Italy, 1991.
355. Turett G, Pierone G, Masci J, et al. Failure of doxycycline in the treatment of cerebral toxoplasmosis. Presented at the Sixth International Conference on AIDS 1990; San Francisco, CA, 1990.
356. Saba J, Morlat P, Raffi F, et al. Pyrimethamine plus azithromycin for treatment of acute toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;12:853-856.
357. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS*. 2001;15:583-589.
358. Pedrol E, Gonzales-Clemente JM, Gatell JM, et al. Central nervous system toxoplasmosis in AIDS patients: efficacy of an intermittent maintenance therapy. *AIDS*. 1990;4:511-517.
359. Podzamczer D, Miró J, Bolao F, et al. Twice-weekly maintenance therapy with sulfadiazine-pyrimethamine to prevent recurrent toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 1995;123:175-180.
360. Podzamczer D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:89-95.
361. Heald A, Flepp M, Chave J-P, et al. Treatment for cerebral toxoplasmosis protects against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 1991;115:760-763.
362. Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18:1342-1344.
363. Remington JS, Vilde JL, Antunes F, et al. Clindamycin for toxoplasmosis encephalitis in AIDS. *Lancet*. 1991;338:1142-1143.
364. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009 Apr 10;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
365. Köppen S, Grunewald T, Jautzke G, et al. Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus infected patients: a clinical approach comparing aerosolized pentamidine and pyrimethamine/sulfadoxine. *Clin Invest*. 1992;70:508-512.
366. Clotet B, Sirera G, Romeu J, et al. Twice-weekly dapsone-pyrimethamine for preventing PCP and cerebral toxoplasmosis. *AIDS*. 1991;5:601-602.
367. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as a combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1995;20:531-541.
368. Torres R, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis. *Am J Med*. 1993;95:573-583.
369. Navin TR, Miller KD, Satriale RF, et al. Adverse reactions associated with pyrimethamine-sulfadoxine prophylaxis for *Pneumocystis carinii* infections in AIDS. *Lancet*. 1985;1:1332.
370. Cerebral toxoplasmosis: assessment of maintenance therapy. Presented at: VIII International Conference on AIDS. Amsterdam, The Netherlands, 1992.
371. de Gans J, Portegies P, Reiss P, et al. Pyrimethamine alone as maintenance therapy for central nervous system toxoplasmosis in 38 patients with AIDS. *J AIDS*. 1992;5:137-142.
372. Katlama C, Mouthon B, Gourdon D, et al. Atovaquone as long-term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. *AIDS*. 1996;10:1107-1112.
373. Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 1992;117:106-111.
374. Bozzette S, Finkelstein D, Spector S, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1995;332:693-699.
375. Podzamczer D, Salazar A, Jiménez J, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med*. 1995;122:755-761.
376. Girard P-M, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as a primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. *N Engl J Med*. 1993;328:1514-1520.
377. Schurmann D, Bergmann F, Albrecht H, et al. Effectiveness of twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine as primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in patients with advanced HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:353-361.

378. Zeller V, Truffot C, Agher R, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection and toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2002;34:662-667.
379. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis*. 2000;181:1635-1642.
380. Durant J, Hazime F, Carles M, et al. Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia and of cerebral toxoplasmosis by roxithromycin in HIV-infected patients. *Infection*. 1995;23:S33-S38.
381. Jacobson M, Besch C, Child C, et al. Primary prophylaxis with pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis in patients with advanced human immunodeficiency virus disease: results of a randomized trial. *J Infect Dis*. 1994;169:384-394.
382. Klinker H, Langmann P, Richter E. Pyrimethamine alone as prophylaxis for cerebral toxoplasmosis in patients with advanced HIV infection. *Infection*. 1996;4:324-328.
383. Raffi F, Struillou L, Ninin E, et al. Breakthrough cerebral toxoplasmosis in patients with AIDS who are being treated with clarithromycin. *Clin Infect Dis*. 1995;20:1076-1077.
384. Leport C, Vilde JL, Katlama C, et al. Failure of spiramycin to prevent neurotoxoplasmosis in immunosuppressed patients. *Med Clin North Am*. 1986;70:677-692.
385. Jacobson M, Besch C, Child C, et al. Toxicity of clindamycin as prophylaxis for AIDS-associated toxoplasmic encephalitis. *Lancet*. 1992;339:333-334.
386. Cochereau-Massin I, LeHoang P, Lautier-Frau M, et al. Ocular *Toxoplasmosis* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Ophthalmol*. 1992;114:130-135.
387. Friedman AH, Orellana J, Gagliuso DJ, et al. Ocular toxoplasmosis in AIDS patients. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1990;88:63-88.
388. Schnapp L, Geaghan S, Campagna A, et al. *Toxoplasma gondii* pneumonitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med*. 1992;152:1073-1076.
389. Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:102-114.
390. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:973-988.
391. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:1-17.
392. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2005;112:1876-1882.
393. Pearson PA, Piracha AR, Sen HA, et al. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. *Ophthalmology*. 1999;106:148-153.
394. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:34-40.
395. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, et al. Suivi therapeutique foetomaternel de la spiramycine en cours de grossesse. *Arch Fr Pediatr*. 1987;44:539-544.
396. Gilbert R, Gras L. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG*. 2003;110:112-120.
397. Gilbert RE, Gras L, Wallon M, et al. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol*. 2001;30:1303-1308.
398. Gilbert R, Dunn D, Wallon M, et al. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect*. 2001;127:113-120.
399. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:410-415.
400. Thulliez P, Commentary. efficacy of prenatal treatment for toxoplasmosis: a possibility that cannot be ruled out. *Int J Epidemiol*. 2001;30:1315-1316.
401. McGee T, Wolters C, Stein L, et al. Absence of sensorineural hearing loss in treated infants and children with congenital toxoplasmosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;106:75-80.
402. Mets MB, Holfels E, Boyer KM, et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1996;122:309-324.
403. Roizen N, Swisher CN, Stein MA, et al. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. *Pediatrics*. 1995;95:11-20.
404. Wreghitt TG, Hakim M, Gray JJ, et al. Toxoplasmosis in heart and heart lung transplant recipients. *J Clin Pathol*. 1989;42:194-199.
405. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med*. 1988;318:271-275.
406. Desmonts G, Daffos F, Forestier F, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Lancet*. 1985;1:500-504.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

280 Giardia lamblia

DAVID R. HILL | THEODORE E. NASH

Giardia lamblia, un protozoo flagelado entérico, es una causa frecuente de diarrea endémica y epidémica en todo el mundo. Se encuentra como causa de brotes de diarrea transmitidos por el agua, en niños de países de bajo nivel de ingresos y, en ocasiones, en brotes de causa alimentaria. En EE.UU. y Canadá es el parásito entérico que se diagnostica con más frecuencia.

Descripción del patógeno

Giardia se reconoce como un habitante del intestino desde finales del siglo XVII, cuando fue descubierta por van Leeuwenhoek en sus propias heces. A principios del siglo XX se denominó al parásito con el nombre genérico de *Giardia*. El nombre asignado a la especie del parásito humano fue *lamblia,* pero también se emplea *intestinalis* y *duodenalis.* El género *Giardia* se clasifica dentro de la categoría de flagelados intestinales en la división Protozoa[1]. Dada su pequeña secuencia de ARN ribosómico subunitario y la ausencia de muchas organelas, como las mitocondrias y el aparato de Golgi típico, se trata de uno de los primeros eucariotas ramificados y se ha empleado como modelo para comprender el desarrollo de las células eucariotas[2,3]. Sin embargo, el reciente descubrimiento de un mitosoma que contiene proteínas de hierro azufradas indica que *Giardia* en algún momento tuvo mitocondrias y sólo queda de ellas un remanente[4,5].

La división de *Giardia* en especies ha dependido tradicionalmente de la morfología y del huésped de origen y sólo se han descrito unas pocas especies: *G. lamblia* en las personas, *Giardia muris* en los ratones, *Giardia agilis* en los anfibios, *Giardia psittaci* en los periquitos y *Giardia microti* en las musarañas y ratones de campo (tabla 280-1)[2]. Sin embargo, los conocimientos sobre *G. lamblia* se han desplazado actualmente al tipificado molecular[6,7], dado que los gérmenes aislados de las personas y de muchos animales resultan indistinguibles a nivel morfológico. *G. lamblia* se divide en siete ensamblajes (o genotipos) de la A a la G (v. tabla 280-1). Los ensamblajes A y B, que se asocian a las infecciones humanas, se distinguen en los marcadores fenotípicos, bioquímicos y moleculares, de forma que es posible que representen especies únicas. Los parásitos de los ensamblajes A y B pueden infectar a otros mamíferos[6-8]. Sin embargo, salvo el castor[9], ninguna otra especie animal se ha relacionado con brotes de *Giardia* en personas, lo que sugiere que los animales no suelen ser fuentes de infección.

El genoma del ensamblaje A prototipo, WB, se ha publicado recientemente (http://giardiadb.org)[10]. El genoma mide unos 11,7 megabases (Mb), que se distribuyen en cinco cromosomas; su estructura y contenido son compactos. Se produce una síntesis y transcripción del ADN simplificadas, con procesamiento del ARN y está dotado de maquinaria para el ciclo celular.

Giardia sufre frecuentes variaciones antigénicas; una proteína de superficie única específica para cada variante (VSP) se expresa en la superficie de *Giardia* y después de varias generaciones es sustituida por otra VSP[11]. Este cambio de VSP se puede producir en ausencia de una respuesta inmunitaria adaptativa. VSP es una familia de unas 250 proteínas ricas en cisteína con motivos y estructura general parecidos, que muestran una secuencia carboxi-terminal transmembrana conservada[10]. Aunque todas las VSP se transcriben, los estudios indican que todas, menos una, se eliminan por mecanismos de ARNi, lo que condiciona que en cada momento sólo se expresa una VSP[12]. Se produce variación antigénica durante la infección humana y animal, en los cultivos in vitro y durante la formación de quistes.

El ciclo vital de *G. lamblia* atraviesa dos estadios: el trofozoíto o estadio de vida libre y el quiste. Los trofozoítos miden 9-21 µm de longitud y 5-15 µm de ancho (fig. 280-1A). Tiene una superficie dorsal convexa y una ventral plana, que contiene el disco, que con frecuencia se denomina *disco de aspiración* o *adhesivo.* Cuenta con cuatro pares de flagelos dirigidos hacia la parte posterior, implicados en el movimiento y posiblemente en el anclaje. Sus proyecciones intracitoplasmáticas se llaman axonemas. El citoesqueleto del disco está constituido por una distribución espiral en sentido horario de microtúbulos unidos por unos microbucles verticales[13]. Dentro de estos componentes estructurales se localizan antígenos importantes: tubulina dentro de los microtúbulos y giardinas dentro de los microbucles. El disco alberga también las proteínas contráctiles. El protozoo tiene dos núcleos situados en la parte anterior, cada uno con un prominente cariosoma central y una copia completa del genoma[14]. Ambos núcleos de *Giardia* mantienen un alto grado de homocigosidad mediante la fusión e intercambio de ADN durante el enquistamiento[15].

En las preparaciones teñidas los núcleos dan lugar a la típica imagen en cara. Los cuerpos medianos, que son colecciones densas de microtúbulos, se sitúan transversalmente a modo de una garra en *G. lamblia* y se han empleado para identificar los distintos tipos morfológicos de *Giardia.*

Dentro de las especies de *Giardia* sólo se ha conseguido cultivar in vitro con éxito *G. lamblia*[16]. El crecimiento se estimula por la presencia de lípidos biliares, una elevada concentración de cisteína y una tensión de oxígeno baja, lo que ayuda a explicar la predilección de *Giardia* por colonizar la parte proximal del intestino delgado. El trofozoíto se divide mediante fisión binaria longitudinal y su tiempo de duplicación en cultivo oscila entre 6 y 12 horas. Se trata de un anaerobio que tolera el aire y puede eliminar el oxígeno para aumentar la supervivencia[17]. *Giardia* utiliza la glucosa como fuente principal de energía a partir de hidratos de carbono, metabolizándola a unos productos terminales que incluyen acetato, etanol, alamina y dióxido de carbono; durante este proceso se genera adenosina trifosfato (ATP)[2]. Las cantidades relativas de estos productos finales dependen de la tensión de oxígeno en el ambiente.

Salvo en el caso de la alanina, los aminoácidos son captados del entorno. El metabolismo de la arginina a través de la vía de arginina dihidrolasa puede ser otro mecanismo de generación de ATP. También se eliminan del entorno los fosfolípidos, los ácidos grasos, el colesterol y los nucleósidos de purina y pirimidina; no dispone de genes para la síntesis de purinas y pirimidinas y sólo existen enzimas suficientes para el remodelado de los componentes lipídicos de la membrana, pero no para su síntesis[2,10].

Los trofozoítos de *G. lamblia* se enquistan para dar origen a quistes lisos, ovalados, de pared delgada de 8-12 µm de longitud y 7-10 µm de diámetro (v. fig. 280-1B). Este proceso está bien estudiado y es un sistema modelo para el transporte en vesículas y la biología del desarrollo[18,19]. Se puede inducir el enquistamiento in vitro con una serie de métodos como el ayuno de colesterol o la privación de sales biliares seguida de un pH alcalino con exceso de sales biliares[20]. Este proceso es complejo e implica cambios en muchos de los procesos básicos de *Giardia,* como una regulación a la baja de los genes específicos de los trofozoítos con inducción de los genes específicos para el enquistamiento[21]. La fase precoz se caracteriza por la formación de las vesículas de enquistamiento altamente características (ESV) en las que se concentran y procesan las proteínas de la pared del quiste (CWP) 1 a 3, además de otras proteínas y una proteasa[18,22,23]. Es posible detectar las CWP solubles en las heces y constituyen la base para muchas de las pruebas diagnósticas antigénicas para *Giardia.* La fase tardía del enquistamiento consiste en el transporte de las CWP a la superficie celular, su unión con N-acetilgalactosamina (GalNAc) en la pared del quiste y posteriormente la división nuclear y la replicación del ADN sin división celular, de forma que los quistes se generan con una ploidía de 16N[21]. Todo este proceso tarda in vitro unas 16 horas[24]. En el estudio

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 280-1 Tipificación de las especies de *Giardia*

Nombre	*Genotipo*	*Huéspedes*
Giardia agilis		Anfibios
Giardia ardeae		Pájaros
Giardia microti		Musarañas y ratones de campo
Giardia muris		Roedores
Giardia psittaci		Pájaros
Giardia lamblia	Ensamblaje A	Humanos, primates, perros, gatos, ganado, ovejas, ciervos, roedores
	Ensamblaje B	Humanos, primates, perros, ganado, caballos, castores
	Ensamblaje C	Perros
	Ensamblaje D	Perros
	Ensamblaje E	Ganado, cabras, ovejas, cerdos
	Ensamblaje F	Gatos
	Ensamblaje G	Roedores

Adaptada de Xiao L, Fayer R. Molecular characterisation of species and genotypes of *Cryptosporidium* and *Giardia* and assessment of zoonotic transmission. *Int J Parasitol*. 2008;38:1239-1255; Wielinga CM, Thompson RC. Comparative evaluation of *Giardia duodenalis* sequence data. *Parasitology*. 2007;134:1795-1821.

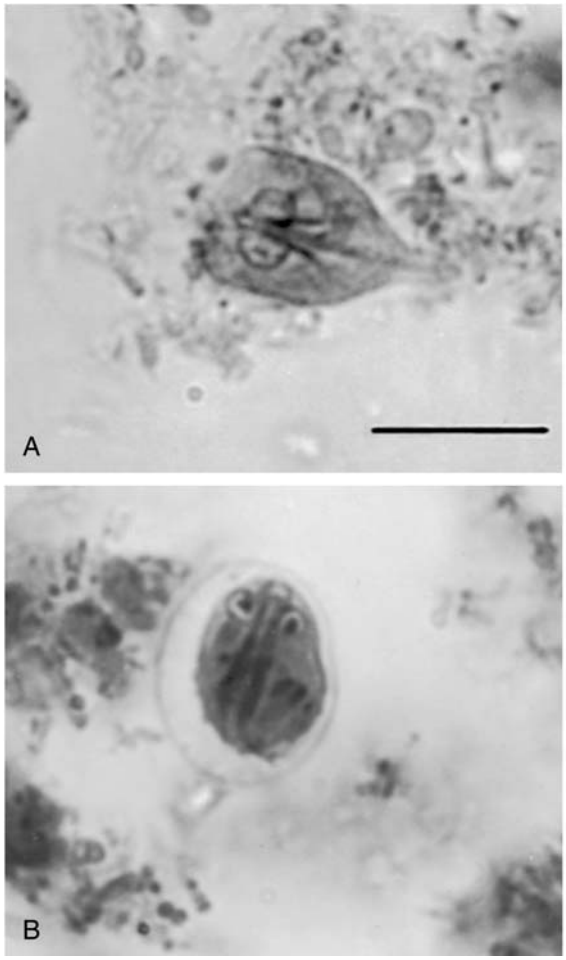


Figura 280-1 Trofozoíto (A) y quiste (B) de *Giardia lamblia* demostrados con una tinción de tricrómico de material fecal. Obsérvense los prominentes núcleos en el trofozoíto. En el quiste, el citoplasma se ha separado de la propia pared del quiste; se pueden ver los axonemas de localización central, el cuerpo mediano a modo de garra y dos núcleos de localización excéntrica (barra = 10 µm).

ultraestructural la pared del quiste contiene CWP y polímeros de GalNAc en forma de fibrillas insolubles. Durante el enquistamiento el disco se desintegra, se almacena como cuatro fragmentos y posteriormente se reensambla con rapidez en dos discos nuevos en el parásito que se divide, saliendo de la forma quística[25].

La salida de la forma quística es un proceso muy coordinado que se inicia cuando se detectan determinados estímulos ambientales, como las enzimas pancreáticas o el ácido gástrico, a través de la pared del quiste[26]. Durante este proceso se activa una proteasa de cisteína derivada del parásito[27]. Dada la rápida salida del estado de quiste posiblemente tengan importancia los acontecimientos implicados en la transmisión de señales celulares[28], además de la expresión de nuevos genes. Se libera un excizoíto que contiene cuatro núcleos (cada uno 4N), que se divide dos veces más sin replicación adicional del ADN y da origen a cuatro trofozoítos hijos[29].

Epidemiología

Giardia se distribuye por todo el mundo. En EE.UU. se ha observado *G. lamblia* en el 4-7% de las muestras de heces, lo que la convierte en el parásito intestinal identificado con más frecuencia. Una encuesta epidemiológica norteamericana sobre giardiasis realizada entre 2003 y 2005 demostró que cada año se notificaban 20.000-21.000 casos, aunque las tasas de casos oscilaban en los distintos estados entre 0,3 y 30 casos por cada 100.000 habitantes y la media global era 7[30]. Al ser un proceso infranotificado, se estima que pueden producirse entre 100.000 y 2,5 millones de casos cada año. *Giardia* se describe con más frecuencia en niños de 1-9 años y adultos de 35-45 años, sobre todo durante los últimos meses del verano y el otoño; estos hallazgos son parecidos a los de Canadá[31]. *Giardia* fue la causa de la diarrea en un 15% de los niños que acudieron a las consultas en EE.UU[32].

En las regiones pobres del mundo *Giardia* es uno de los primeros patógenos entéricos que infectan a los lactantes[33-35] y las tasas máximas de prevalencia que oscilan entre el 15% y el 30% se describen en niños menores de 10 años[36-40]. Casi todos los niños en estos entornos se infectan.

Para adquirir el parásito se debe producir la ingesta oral de quistes de *Giardia* a través del agua contaminada o por transmisión entre personas o por alimentos. El riesgo de contraer una giardiasis por beber agua se ha reducido en estas últimas dos décadas en EE.UU. por la aplicación de mejores medidas de tratamiento de las aguas[41]. Aunque el contacto con el agua con fines lúdicos también supone un riesgo de contraer *Giardia,* las causas más frecuentes de diarrea en este tipo de aguas recreativas tratadas (p. ej., piscinas y fuentes de agua interactivas) son *Cryptosporidium* y los norovirus, las especies de *Shigella* y *Escherichia coli* O157:H7 son más frecuentes en el agua recreativa no tratada (p. ej., lagos)[42,43]. Las fuentes de agua superficiales se pueden contaminar por fuentes humanas o animales y los quistes de *Giardia* sobreviven bien en el ambiente, sobre todo en agua fría. Las muestras de agua de superficie suelen mostrar frecuente contaminación por quistes de *Giardia* y *Cryptosporidium*. Los campistas que no tratan de forma adecuada el agua se pueden infectar. Un estudio epidemiológico realizado en la región suroccidental de Inglaterra indicó que tragar agua mientras se nada y beber agua corriente (cociente de posibilidades 1,3 por cada vaso adicional diario) se asocian a giardiasis[44]. En la mayor parte de los brotes epidémicos asociados al consumo de agua se ha observado en común el uso de agua superficial no tratada o agua de pozo, o bien un agua tratada mediante un sistema de purificación defectuoso o clorada de forma inadecuada y no sometida a floculación, sedimentación y filtración[43].

La transmisión entre las personas se suele producir en grupos con una mala higiene fecal-oral, como niños pequeños en guarderías y varones homosexuales. En los niños de guardería se ha descrito una prevalencia de eliminación de quistes de *Giardia* incluso del 20-50%[45]. Muchos niños pequeños se encuentran asintomáticos, pero pueden diseminar la infección en sus hogares y contribuir a la diseminación secundaria en su comunidad[46,47]. La elevada prevalencia de giardiasis en niños de 1 a 9 años en América del Norte es compatible con este patrón epidemiológico[30,31]. Los homosexuales activos presentan frecuencias de eliminación de quistes hasta del 20% y con frecuencia

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

refieren síntomas[48]. Algunas publicaciones que han demostrado la transmisión de *Giardia* en centros de comida comercial, comidas de empresas y pequeñas reuniones indican que la transmisión por vía alimentaria puede ser más frecuente de lo que se cree[49]. Los viajeros que se infectan por *Giardia* han visitado en general países del subcontinente indio y han permanecido en ellos un mes o más[50,51].

El análisis molecular y la infección natural o experimental por parásitos morfológicamente idénticos a las especies de *G. lamblia* ha demostrado que muchos huéspedes mamíferos se pueden infectar, como los gerbiles, ratones, castores, ovejas, ganado vacuno, perros y gatos[6,7]. En algunas regiones casi todo el ganado doméstico se infecta y *Giardia* es el parásito intestinal más frecuente de los perros domésticos en Australia[52]. Sin embargo, la mayor parte de los gérmenes aislados en los animales no son del mismo grupo genético que infecta a los humanos (ensamblajes A y B) y no se han descrito como causa de infección en personas (v. tabla 80-1). Una excepción a esta regla fue el brote de giardiasis asociado al agua que se produjo en Canadá en relación con los castores[9]. Esto nos recuerda la importancia de proteger los suministros de agua que se emplean para el consumo humano de la contaminación superficial y de la purificación adecuada de todos los suministros de agua pública.

Patogenia y respuesta inmunitaria

Antes se consideraba que *Giardia* era un comensal inocuo, pero su asociación a diarrea sintomática, mala absorción en niños y enfermedad durante los brotes asociados al agua, los viajes y las infecciones experimentales en personas[53] han establecido de forma clara su capacidad patogénica. La aparición de la diarrea y, en ocasiones, de mala absorción es consecuencia de la compleja interacción entre *Giardia* y el huésped y las consecuencias guardan relación con el número y el genotipo de *Giardia* ingerido por el huésped y la experiencia previa y la respuesta inmunitaria frente al parásito.

La infección se produce tras la ingesta oral de tan sólo 10-25 quistes[54]. Aunque no se han demostrado de forma clara las características de los gérmenes concretos que condicionan la virulencia, la capacidad de establecer una infección y producir diarrea es distinta entre los distintos gérmenes aislados y los ensamblajes o genotipos[2,53,55-57]. Tras la rotura del quiste, los trofozoítos colonizan el intestino delgado proximal, donde se multiplican. Posiblemente la adherencia de *G. lamblia* al intestino humano se produce a través del disco ventral y se inserta en el borde en cepillo de los enterocitos mediante un mecanismo de aspiración o de pinza. No se han descartado del todo otros acontecimientos específicos para la adherencia[58]. El parásito puede evitar su expulsión mediante el peristaltismo intestinal porque quede atrapado en el moco intestinal o entre las vellosidades, o mediante la adherencia a los enterocitos[59].

Se han postulado varios mecanismos patogénicos que dependen de los efectos de los parásitos en el intestino: rotura del borde en cepillo del epitelio intestinal con alteración de su función, invasión de la mucosa y elaboración de una enterotoxina. La microscopia electrónica ha demostrado rotura del borde en cepillo en algunos pacientes, lo que podría explicar la deficiencia de disacaridasas que se encuentra con frecuencia en la giardiasis. En monocapas de células epiteliales de intestino delgado humano in vitro *G. lamblia* puede romper las uniones estrechas, aumentar la permeabilidad e inducir la apoptosis[60-62]. Estos efectos dependen de la caspasa 3[60,61]. La disfunción de la barrera epitelial y la apoptosis se han demostrado también en biopsias duodenales de las personas con giardiasis[63]. Una elevada concentración de glucosa con activación del cotransportador de glucosa dependiente del sodio puede proteger a las células del epitelio intestinal frente a la apoptosis inducida por *Giardia*[64]. También se ha demostrado que *Giardia* suprime de forma activa el efecto protector del óxido nítrico intestinal[65] en ratones por el consumo de arginina, sustancia empleada por las células epiteliales para la síntesis del óxido nítrico[66,67]. La invasión de la mucosa es rara y existen pocas evidencias reproducibles sobre la producción de una enterotoxina. La colonización simultánea del intestino delgado por *Giardia* y Enterobacteriaceae o levaduras puede contribuir a la mala absorción en algunos pacientes mediante la desconjugación de las sales biliares.

La respuesta inmunitaria del huésped es el otro componente importante de la relación entre el huésped y el parásito[29,68]. Se sabe relativamente poco sobre las respuestas protectoras en la giardiasis humana y gran parte de la información se ha extrapolado a partir de modelos en ratón o gerbil de infección por *G. lamblia* o *G. muris*. Incluso en estos modelos existen diferencias en la respuesta de los ratones frente a las infecciones por un parásito nativo, *G. muris*, o no nativo, *G. lamblia*. En cualquier caso, la inmunidad del huésped desempeña un papel en la eliminación del parásito, aporta cierta protección frente a la reexposición y, en algunos casos, influye sobre la producción de la enfermedad. Varias observaciones indican que se puede desarrollar una inmunidad parcialmente protectora frente a *Giardia*. En los modelos murinos de giardiasis los animales eliminan la infección y desarrollan una resistencia parcial frente a la reinfección. Este dato experimental se ve apoyado por estudios epidemiológicos acerca de la giardiasis humana; se observaron frecuencias de enfermedad sintomática menor en residentes a largo plazo en áreas endémicas de América del Norte que en visitantes o residentes a corto plazo[69,70]. Por el contrario, la reinfección es frecuente, sobre todo en niños de áreas endémicas[35,38], y es posible reinfectar a voluntarios previamente infectados con el mismo germen tras el tratamiento[53]. Los posibles motivos de esta capacidad de reinfectarse son la exposición a un genotipo distinto, la expresión de una VSP diferente en un germen concreto y la edad y el estado nutricional del huésped.

Parece que la inmunidad por linfocitos B y T ejerce un papel esencial en la inmunidad protectora[29]. La importancia de los anticuerpos se ha reconocido al averiguar la mayor susceptibilidad de los pacientes con inmunodeficiencia variable común a la giardiasis crónica[71]. Se observa una respuesta de anticuerpos sistémicos en los pacientes con *Giardia*, que ha sido útil en los estudios de seroprevalencia[72-75]. Aunque se producen anticuerpos de tipo inmunoglobulina M (IgM) e IgG séricos y junto con el complemento pueden resultar mortales para los trofozoítos de *Giardia*, es posible que la IgA secretora digestiva tenga un papel importante porque los trofozoítos se localizan a nivel luminal[76-78]. En los ratones infectados por *Giardia* el anticuerpo predominante en las secreciones intestinales es IgA y su desarrollo se correlaciona temporalmente con el control del parásito, mientras que su ausencia se asocia a la incapacidad de resolver la infección[76,78,79]. La incapacidad de transportar la IgA a través de la membrana epitelial se asocia también a la incapacidad para eliminar la infección por *G. muris*[80]. Se ha sugerido que la incapacidad de desarrollar IgA específicas frente a los antígenos de *Giardia* se correlaciona con la giardiasis crónica en las personas[81]. Posiblemente el mecanismo mediante el cual IgA previene o ayuda a eliminar la infección es la unión a los trofozoítos y la prevención de algún paso esencial para la adherencia; no existen pruebas de que IgA pueda matar a los trofozoítos. Las especies de *Giardia* pueden producir una proteasa IgA.

Los ratones atímicos con deficiencia de linfocitos T no pueden eliminar las infecciones por *G. muris* o *G. lamblia* hasta que se reconstituyen con células linfoides, sobre todo linfocitos T $CD4^+$ de tipo colaborador[79,82,83]. Tras la reconstitución, los animales desarrollan una alteración histológica a nivel intestinal que se parece a los cambios descritos en algunas personas con giardiasis, que incluye aplanamiento de las vellosidades, hipertrofia de las criptas e infiltrado por células mononucleares de la submucosa[84,85]. Los ratones con deficiencia de linfocitos B no fueron capaces de eliminar la infección por *G. muris* o *G. lamblia*, y este efecto no sólo se explica por la incapacidad de estos ratones de producir IgA[78].

Parece que la contribución a la eliminación de *Giardia* en los modelos murinos depende del tiempo. Entre los mecanismos precoces independientes de los linfocitos B para el control en los ratones infectados por *G. lamblia* se incluye la interleucina (IL)-6[86,87]. Este efecto puede ser mediado por los mastocitos, que producen IL-6 y contribuyen al aumento de la motilidad intestinal que se ha asociado a una mejor eliminación de los parásitos[88,89]. Los efectos mediados por linfocitos B parecen importantes en fases más tardías de la infección[78].

La respuesta inflamatoria con lesión de los enterocitos podría iniciar una diarrea mediada por citocinas, con un mecanismo similar al que se propone como origen de la diarrea en los coccidios adhesivos o

mínimamente invasivos, como *Cyclospora* y *Cryptosporidium*[90]. También podría estimular un mayor recambio de las células epiteliales en la región de las criptas, lo que alteraría la capacidad absortiva del intestino.

La leche humana puede influir en la protección del huésped frente a *Giardia.* La leche es citotóxica para los trofozoítos porque los triglicéridos de la leche liberan ácidos grasos libres por acción de la lipasa estimulada por las sales biliares[91]. Se ha observado que la leche humana y la animal contienen anticuerpos frente a *Giardia,* y varios estudios han confirmado la protección frente a la infección sintomática en los lactantes amamantados[92,93].

Se ha demostrado predisposición a la giardiasis en pacientes con una inmunodeficiencia variable común y en niños con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X[71]. Estos pacientes sufren una enfermedad sintomática con diarrea prolongada, mala absorción y marcados cambios en la biopsia de intestino delgado, que pueden incluir hiperplasia nodular linfoide. Cuando se administra tratamiento frente a *Giardia* los síntomas mejoran y los cambios histológicos se resuelven. Sigue estando poco claro si la deficiencia selectiva de IgA es un factor predisponente.

Se ha encontrado también una susceptibilidad frente a la giardiasis en pacientes con antecedentes de cirugía gástrica y reducción de la acidez gástrica. Parece que no existe asociación entre la giardiasis y la especificidad del grupo sanguíneo. Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida no suelen tener una enfermedad por *Giardia* más grave; sin embargo, en algunos casos la enfermedad es refractaria al tratamiento[94].

Aunque está claro que los distintos tipos de *G. lamblia* identificados muestran una capacidad distinta de establecer la infección y ocasionar enfermedad, la descripción de la asociación entre los genotipos o ensamblajes específicos y la enfermedad exige análisis mantenidos de múltiples regiones del mundo[2,53,55,56,95]. Aunque *Giardia* es capaz de cambiar sus VSP in vivo, el papel que tiene en la evitación del reconocimiento inmunitario y en la permisividad para una infección persistente es especulativo[11,96].

La biopsia de intestino delgado puede mostrar lesiones similares al esprúe, pero puede ser normal[97]; dos estudios han correlacionado la gravedad de la diarrea con el grado de alteración histológica en la biopsia[85,98]. La variabilidad del aspecto histológico apoya los múltiples mecanismos potenciales en la producción de la diarrea.

Manifestaciones clínicas

La infección por *G. lamblia* produce una eliminación asintomática de los quistes, una diarrea aguda autolimitada y un síndrome crónico con diarrea, mala absorción y adelgazamiento. De cada 100 personas que ingieren quistes de *Giardia,* se estima que el 5-15% eliminan quistes de forma asintomática, el 25-50% sufren un síndrome diarreico agudo y el 35-70% restante no tienen rasgos de la infección. Aunque muchos pacientes sintomáticos consiguen eliminar de forma espontánea la infección, la mayor parte desarrollan un síndrome diarreico de entre una y varias semanas de duración, que acaba precisando tratamiento antimicrobiano. En los niños de guarderías se ha descrito la eliminación asintomática de quistes hasta durante 6 meses.

Tras la ingesta de quistes de *G. lamblia* se produce un período de incubación de 1-2 semanas antes de la aparición de los síntomas. El tiempo entre la ingesta de los quistes y su detección en las heces puede ser más prolongado que el período de incubación[53]. Por tanto, el estudio de las heces en el momento de aparición de los síntomas podría ser negativo.

La giardiasis sintomática se caracteriza por una diarrea de aparición aguda con dolores abdominales, hinchazón y flatulencia (tabla 280-2). El paciente suele referir malestar, náuseas y anorexia y puede notar unos eructos con sabor azufrado. En menos casos se producen vómitos, fiebre y tenesmos. Inicialmente las heces pueden ser abundantes y acuosas, aunque más tarde son grasas y malolientes y pueden flotar. En general, no se identifican sangre, pus o moco macroscópicamente, aunque cuando se estudian al microscopio es frecuente que en las heces no se identifiquen polimorfonucleares. La existencia de sangre o polimorfonucleares sugiere otro diagnóstico.

TABLA 280-2 Síntomas de la giardiasis

	Porcentaje	*Rango*
Diarrea	89	64-100
Malestar	84	72-97
Flatulencia	74	35-97
Heces malolientes, grasas	72	57-79
Dolores cólicos abdominales	70	44-85
Sensación de hinchazón	69	42-97
Náuseas	68	59-79
Anorexia	64	41-82
Pérdida de peso	64	56-73
Vómitos	27	17-36
Fiebre	13	0-21
Urticaria	9	4-14
Estreñimiento	9	0-17

Tomada de datos revisados en Hill DR. Giardiasis. Issues in diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am.* 1993;7:503-525.

Uno de los rasgos distintivos más importante de la giardiasis es la prolongada evolución de la diarrea. En el momento de consulta la mayor parte de los pacientes llevan sintomáticos entre más de 1 semana y 10 días. Más del 50% de los pacientes presentan una pérdida de unos 5 kg de peso, que es otro rasgo clínico útil[48]. De forma menos frecuente se asocia a urticaria, artritis reactiva, enfermedad de la vía biliar e infección gástrica. Esta última se observa de forma exclusiva en presencia de aclorhidria y se ha asociado a *Helicobacter pylori*[99].

Aunque la mayor parte de las personas con giardiasis evolucionan de forma relativamente benigna, algunas, sobre todo niños menores de 5 años y gestantes, pueden desarrollar una enfermedad grave caracterizada por depleción de volumen y que necesita ingreso hospitalario[100,101].

Los pacientes que sufren una diarrea crónica presentan un malestar profundo, laxitud, ocasionales cefaleas y molestias abdominales y epigástricas difusas, que con frecuencia se agravan al comer. Las heces pueden ser grasas y malolientes o espumosas, amarillentas y de volumen pequeño, y se producen muchas deposiciones. Suele acompañarse de pérdida de peso. Los períodos de diarrea pueden interrumpirse por otros de estreñimiento o hábito intestinal normal, y el síndrome mejora y empeora a lo largo de los meses hasta que se produce su resolución espontánea o se administra tratamiento. Se ha demostrado el síndrome de intestino irritable tras *Giardia*[102].

Pueden aparecer grados variables de mala absorción. Los niños que consultan por retraso del crecimiento o por una enfermedad similar al esprúe pueden sufrir una giardiasis[98,103]. Se ha demostrado esteatorrea y mala absorción de vitaminas A y B_{12}, proteínas, D-xilosa y hierro[104,105]. La deficiencia de disacaridasas más frecuente afecta a la lactasa y se encuentra en el 20-40% de los casos[106], y la intolerancia a la lactosa tras la infección por *Giardia* persiste en algunos casos varias semanas después del tratamiento, algo que se confunde con frecuencia con una recaída o reinfección.

Se discute la importancia de la infección crónica por *Giardia* en el retraso del crecimiento y el desarrollo en niños de regiones de bajo nivel económico del mundo. Está claro que existe una elevada prevalencia de infección por *Giardia* tanto en niños sintomáticos como asintomáticos. Algunos estudios destacan el efecto negativo sobre el crecimiento y sostienen la necesidad de tratar la enfermedad recidivante para que el niño recupere su crecimiento normal[35,104,107-109]. Otros autores consideran la elevada prevalencia de infección por *Giardia* en niños asintomáticos que residen en áreas con mala salubridad y sugieren que la reinfección se produce con tanta rapidez que el tratamiento repetido es poco práctico y no está indicado[38,110-112]. Además, muchos niños pueden tener infecciones simultáneas por otros parásitos, bacterias o virus, lo que dificulta la valoración de la contribución de *Giardia* a su enfermedad.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Estudios más recientes han permitido aclarar este aspecto. Las evidencias de retraso del crecimiento en niños brasileños y ecuatorianos infectados por *Giardia*[35,113], la mala permeabilidad intestinal en niños nepalíes[114], el bajo peso y la pequeña talla para su edad en niños brasileños con giardiasis sintomática persistente[37,115], el adelgazamiento significativo en niños de Malasia[36] y la menor función cognitiva en niños peruanos con múltiples episodios de giardiasis[34] sugieren un efecto negativo en niños que parten de un mal estado nutricional de base. Estos estudios contrastan con un estudio longitudinal en niños de Bangladesh[116] y Perú[38], en el que no se demostraron efectos sobre el bienestar o la nutrición. Además, los niños infectados asintomáticos y bien nutridos no muestran signos de mala nutrición[117,118]. Por tanto, es probable que los episodios prolongados de giardiasis en niños con una mala nutrición de base tengan efectos más perniciosos que los episodios en niños normales. Para entender por qué la evolución no es uniforme serán precisos estudios adicionales que analicen las características del tipo de *Giardia* predominante y el estado de base de los huéspedes. A pesar de estos datos conflictivos, es importante mantener la nutrición infantil y eliminar los factores de riesgo para la aparición de episodios repetidos de diarrea.

Diagnóstico

El diagnóstico de giardiasis se debería plantear en todos los pacientes con diarrea prolongada, sobre todo cuando se asocia a mala absorción o adelgazamiento. Si existen antecedentes de viajes recientes a una zona endémica, niños pequeños en la casa que acuden a guarderías o factores de riesgo sexual, la giardiasis será más probable. En el diagnóstico diferencial se incluyen otros síndromes diarreicos causados por virus, bacterias no invasivas y protozoos, como especies de *Cryptosporidium* y *Cyclospora cayetanensis,* además del esprúe tropical.

El método de diagnóstico tradicional es el estudio de las heces para identificar huevos y parásitos (H y P), buscando trofozoítos o quistes. El estudio de H y P ha sido la prueba con la que se han comparado otras. Los parásitos se pueden detectar por inmunofluorescencia y actualmente se dispone de pruebas de detección antigénica con análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) y no enzimáticos de forma habitual[119,120]. Muchos laboratorios las consideran las pruebas de elección porque son reproducibles y rápidas y no necesitan un microscopista experto[121].

En el estudio de H y P se deberían estudiar las heces en fresco y tras añadir conservantes. Una extensión en salino de heces líquidas recientes durante la fase aguda de la enfermedad puede mostrar los trofozoítos móviles. En las heces semiformadas no se suelen identificar trofozoítos. Estas heces se deberían examinar en fresco para buscar quistes tras teñirlas con yodo o bien después de añadir formol tamponado al 10% o alcohol de polivinilo para fijarlas y teñirlas posteriormente con tricrómico o hematoxilina férrica. Las técnicas de concentración con formol-éter o la flotación en sulfato de zinc pueden aumentar el rendimiento. Se debería identificar *Giardia* en un 60-80% de las ocasiones en una deposición y algunos autores describen una identificación superior al 90% en tres deposiciones[48,122,123]. El rendimiento no aumenta por estudiar una muestra obtenida con purgantes.

Aunque es frecuente emplear pruebas antigénicas para el diagnóstico habitual de las heces, son más útiles cuando la giardiasis es la principal consideración, como en un brote epidémico, para analizar a los niños de una guardería o para comprobar que el paciente se ha curado tras completar el tratamiento. Con frecuencia cuestan menos que las pruebas de H y P y tienen una sensibilidad del 85-98% y una especificidad del 90-100%[119,120,124-129].

Dados los buenos resultados que se pueden alcanzar mediante un estudio detenido de las muestras de H y P o con una determinación antigénica, en general no es preciso obtener muestras del contenido duodenal con una prueba de la cuerda (entero test) o mediante biopsia. Sin embargo, en casos que resultan especialmente difíciles de diagnosticar estas técnicas pueden ser útiles. Se han empleado en tres métodos: la prueba de la cuerda, la aspiración duodenal y la biopsia duodenal. La prueba de la cuerda debería obtener moco teñido de bilis del duodeno, que se examina para buscar trofozoítos en una extensión en fresco o teñida. La aspiración y la biopsia duodenales son más invasivas. Las biopsias necesitan improntas, tinción de Giemsa y un estudio detenido para buscar trofozoítos. Una ventaja de la biopsia, sobre todo en los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana o personas con mala absorción, es la capacidad de identificar una alteración histológica no producida por giardiasis y de detectar otros patógenos. En el aspirado se puede buscar el sobrecrecimiento en el intestino delgado.

En general no se dispone de determinaciones de anticuerpos frente a *Giardia* a nivel sistémico, aunque son útiles en estudios seroepidemiológicos realizados en todo el mundo[72-75]. Los anticuerpos IgG siguen aumentados durante períodos de tiempo prolongados, lo que reduce su utilidad diagnóstica en regiones endémicas de giardiasis. No está claro que la IgM anti-*Giardia* sérica resulte útil para distinguir la giardiasis reciente de la antigua[130].

Aunque se dispone de cultivos in vitro en los centros de investigación, no se emplean de forma habitual por la dificultad para aislar de forma reproducible *Giardia* de las muestras de los pacientes[16]. La detección mediante reacción en cadena de la polimerasa o con sondas génicas de los ácidos nucleicos de *Giardia* resulta muy sensible. Se emplea típicamente en la detección de los parásitos en muestras de agua o para genotipificación de los gérmenes aislados de distintos mamíferos huéspedes, aunque se está introduciendo en el diagnóstico de laboratorio[6-8,131]. El recuento leucocitario suele ser normal y no hay eosinofilia. Los estudios radiológicos baritados suelen ser inespecíficos y muestran un incremento del tiempo de tránsito y un engrosamiento irregular de los pliegues del intestino delgado. Estos estudios pueden dificultar el análisis de las heces.

Tratamiento

Ha resultado difícil aislar, cultivar y realizar estudios de susceptibilidad para *Giardia* porque se tiene un éxito variable a la hora de conseguir cultivos con las muestras clínicas y por la falta de estandarización de las pruebas de sensibilidad[132]. Se describen resistencias farmacológicas frente a *Giardia* y se pueden inducir in vitro[133], aunque no se conoce la importancia clínica porque algunos gérmenes que parecen resistentes a nivel clínico son susceptibles in vivo, y al contrario. Por tanto, se obtiene más información sobre la eficacia de los fármacos a partir de la experiencia clínica[132,134].

Desde su comercialización en 2004 el fármaco de elección para tratamiento de la giardiasis en EE.UU. es el tinidazol (tabla 280-3)[135]. Igual que el metronidazol, es un miembro de la familia de los nitroimidazoles. Antes de su comercialización se disponía de una amplia experiencia con el tinidazol como tratamiento de la giardiasis (además de la amebiasis y la tricomoniasis) fuera de EE.UU[132]. Tiene una gran eficacia (90% aproximadamente), un perfil de efectos secundarios favorable y, dado que su semivida es más larga que la de metronidazol, se puede administrar una sola dosis diaria. Aunque la Food and Drug Administration estadounidense nunca ha llegado a aprobar el metronidazol para la giardiasis, se dispone de años de experiencia usándolo frente a este parásito.

El tinidazol es eficaz en dosis única en niños y adultos[136]. El metronidazol se administra en dosis divididas durante 5-7 días con una eficacia entre el 80% y el 95%. Los efectos adversos de tinidazol y metronidazol son parecidos: gusto metálico, náuseas, mareos, cefalea y, en raras ocasiones, neutropenia reversible, neuropatía periférica o convulsiones. Cuando se toma con alcohol puede producir efectos similares al disulfiram. Los regímenes de dosis altas de metronidazol de corta duración muestran unas eficacias más bajas y se pueden tolerar mal. Existe preocupación sobre la potencial capacidad mutagénica de metronidazol; sin embargo, no se ha demostrado en personas[137].

El mecanismo de acción de metronidazol y posiblemente de tinidazol es la activación reductiva del grupo nitro mediante la aceptación de electrones procedentes de las ferredoxinas del parásito[138,139]. Tras su activación, se liga al ADN del parásito y produce lesiones y muerte de los trofozoítos. El metronidazol también inhibe la respiración del parásito. Cuando se produce resistencia frente a metronidazol, se

correlaciona con una reducción de la piruvato:ferredoxina oxidorreductasa parasitaria[133].

La nitazoxanida fue aprobada en 2003 para uso en la giardiasis y criptosporidiosis pediátricas y, de forma más reciente, para el tratamiento de la giardiasis en adultos[140]. Aunque la experiencia clínica con este fármaco es limitada si se compara con los nitroimidazoles, la eficacia se encuentra entre un 65% y un 85% cuando se administra un ciclo de tratamiento de 3 días[141,142]. La nitazoxanida muestra una amplia actividad frente a diversos parásitos intestinales, algunas bacterias, incluidas *Clostridium difficile* y *H. pylori,* y posiblemente la diarrea por rotavirus[141,143]. Su mecanismo de acción es la inhibición de las piruvato:ferredoxina oxidorreductasas; sin embargo, no parece existir resistencia cruzada con los parásitos resistentes a metronidazol[144]. Su principal efecto secundario son las molestias digestivas.

Cada vez se dispone de más experiencia con los benzimidazoles. Aunque la eficacia con mebendazol es en general poco alentadora[132,145], varios estudios han demostrado buenos resultados tras la administración de una sola dosis diaria de 400 mg de albendazol durante 5 días[132,146]. Todavía hay que determinar el papel actual de albendazol en el tratamiento, aunque es atractivo dada su eficacia frente a muchos helmintos intestinales y se emplea en las regiones de bajo nivel económico para reducir el parasitismo intestinal.

La quinacrina y la furazolidona, un nitrofurano, no se comercializan ya en EE.UU. Quinacrina tiene una eficacia superior al 90% y cuando se puede conseguir a través de fuentes alternativas se administra en dosis divididas durante 5-7 días (v. tabla 280-3). Los efectos secundarios más frecuentes son un gusto amargo, náuseas, vómitos y dolores cólicos abdominales. En ocasiones se produce una decoloración amarillenta de la piel, la orina y la esclerótica, y otro efecto secundario raro es la dermatitis exfoliativa. La furazolidona consigue una tasa de éxitos del 80-85%, pero puede ocasionar efectos secundarios digestivos, colorear de marrón la orina y provocar una hemólisis ligera en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

En pacientes que no responden a un ciclo de tratamiento con un fármaco o que recaen, en general se consigue efecto cambiando a otro fármaco de una clase distinta. En los raros pacientes que no se curan con monoterapia, el tratamiento combinado, a menudo con metronidazol y quinacrina, puede resultar eficaz[94,147,148]. En un ensayo aleatorizado que comparó metronidazol solo frente a metronidazol combinado con el probiótico *Saccharomyces boulardii* se encontró una frecuencia de curaciones más alta en el grupo combinado[149]. Nitazoxanida puede ser eficaz también en pacientes con una giardiasis resistente[150]. Cuando se sospecha una infección refractaria, es importante confirmar la persistencia repitiendo el estudio de las heces; en los casos que sólo tienen una intolerancia a la lactosa tras *Giardia* no es preciso administrar más tratamiento antiparasitario.

En las gestantes con giardiasis no existe un tratamiento recomendado de forma constante por los efectos adversos teóricos de los fármacos frente a *Giardia* sobre el feto[132]. Cuando la enfermedad es leve y se puede mantener la hidratación y la nutrición, será posible retrasar el tratamiento hasta después del parto o, al menos, hasta que termine el primer trimestre. Si fuera necesario tratamiento se podría ensayar con paramomicina, un aminoglucósido oral. En la limitada experiencia clínica tiene una eficacia del 60-70%, aunque posee la ventaja de no absorberse de forma medible en el intestino de personas con una función renal normal[151]. Se administra en dosis divididas durante 5-10 días (v. tabla 280-3). Metronidazol se ha empleado mucho para tratar la tricomoniasis durante el embarazo. Parece que el efecto teratogénico es mínimo y, si existe, sería máximo durante el primer trimestre, momento en el cual no se deberían emplear ni metronidazol ni tinidazol[132,135,151,152]. Si no se puede evitar el tratamiento, posiblemente se pueda administrar metronidazol de forma segura durante los dos últimos trimestres del embarazo. No se deberían emplear regímenes cortos a altas dosis de metronidazol.

TABLA 280-3 Tratamiento de la giardiasis

	Dosis	
Fármaco	*Adulta*	*Pediátrica*
Tinidazol	2 g, dosis única	50 mg/kg, dosis única (dosis máxima, 2 g)
Metronidazol*	250 mg cada 8 horas × 5-7 días	5 mg/kg cada 8 horas × 7 días
Nitazoxanida	500 mg cada 12 horas × 3 días	Edad 12-47 meses: 100 mg cada 12 horas × 3 días Edad 4-11 años: 200 mg cada 12 horas × 3 días
Albendazol*	400 mg diarios × 5 días	15 mg/kg/día × 5-7 días (dosis máxima, 400 mg)
Paromomicina*	500 mg cada 8 horas × 5-10 días	30 mg/kg/día en 3 dosis × 5-10 días
Quinacrina†	100 mg cada 8 horas × 5-7 días	2 mg/kg cada 8 horas × 7 días
Furazolidona†	100 mg cada 6 horas × 7-10 días	2 mg/kg cada 6 horas × 10 días

*No es una indicación aprobada por la Food and Drug Administration estadounidense.
†No se fabrica ya en EE.UU.; se puede conseguir en algunas farmacias que lo elaboran.

Prevención

La prevención de la giardiasis pasa por un manejo adecuado y tratamiento del agua empleada en las comunidades y una buena higiene personal individual. Aunque la cloración es suficiente para destruir los quistes de *G. lamblia,* algunas variables importantes, como la temperatura del agua, la claridad, el pH y el tiempo de contacto, alteran la eficacia del cloro y puede que sean necesarias concentraciones mayores de éste (4-6 mg/l)[41,153]. Por tanto, además de la cloración, los suministros de agua pública se deberían someter a floculación, sedimentación y filtración[30,41].

Las personas que realizan viajes a regiones del mundo de bajo nivel económico o a la naturaleza deberían considerar toda el agua potencialmente contaminada, dada la amplia gama de reservorios humanos y animales de la giardiasis. Hervir el agua suele ser eficaz para destruir todos los quistes de los protozoos; cuando se está en grandes alturas es suficiente hervirla durante un minuto. Cuando no es posible hervir el agua, la halogenación suele resultar eficaz frente a *Giardia,* pero *Cryptosporidium* es resistente[154] y la sensibilidad de *Cyclospora* posiblemente es similar a la de *Cryptosporidium*. Se pueden emplear preparados con cloro (lejía clorada al 5-6%, 2-4 gotas/l) o con yodo (tintura de yodo al 2%, 5 gotas/l)[153]. Se debería incrementar el tiempo de contacto cuando el agua está fría y la concentración de halógeno se debe aumentar para el agua turbia. Se pueden emplear filtros de agua personales de pequeño volumen con poros de un tamaño «absoluto» de 0,2-1 µm. El agua filtrada también se debería halogenar para destruir los virus entéricos, si se consideran un riesgo. Los alimentos crudos que pueden haber sido lavados o preparados con agua contaminada también se deberían evitar.

Los focos endémicos descritos en guarderías pueden suponer un grave problema. No está claro si ser portador crónico asintomático de *Giardia* tiene un efecto pernicioso para la salud en niños bien nutridos[117,118,155]. Por eso y por los posibles efectos secundarios del tratamiento, algunos autores recomiendan tratar exclusivamente a los niños sintomáticos[117,156]. Por otro lado, los niños infectados transmiten *Giardia* a sus padres y familiares[46,47]. Dada la conflictiva naturaleza de estos temas, en cada caso se debería adoptar una decisión individualizada. Sin embargo, si no se consigue controlar el brote de diarrea con un lavado de manos estricto y el tratamiento de los niños sintomáticos, se podría plantear el tratamiento de todos los niños infectados[157].

Es posible disminuir la transmisión venérea de *Giardia* evitando las relaciones orales-anales y oro-genitales. La vacunación de los ratones con CWP2 fue inmunogénica y produjo una protección parcial frente al contacto con *G. lamblia*[158]. Se trata de una vacuna veterinaria, no para personas[159].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia LS. Classification of human parasites, vectors, and similar organisms. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:734-6.
2. Adam RD. Biology of *Giardia lamblia*. *Clin Micro Rev* 2001;**14**: 447-75.
3. Davis-Hayman SR, Nash TE. Genetic manipulation of *Giardia lamblia*. *Mol Biochem Parasitol* 2002;**122**:1-7.
4. Lane S, Lloyd D. Current trends in research into the waterborne parasite *Giardia*. *Crit Rev Microbiol* 2002;**28**:123-47.
5. Tovar J, Leon-Avila G, Sanchez LB, et al. Mitochondrial remnant organelles of *Giardia* function in iron-sulphur protein maturation. *Nature* 2003;**426**:172-6.
6. Xiao L, Fayer R. Molecular characterisation of species and genotypes of *Cryptosporidium* and *Giardia* and assessment of zoonotic transmission. *Int J Parasitol* 2008;**38**:1239-55.
7. Wielinga CM, Thompson RC. Comparative evaluation of *Giardia duodenalis* sequence data. *Parasitol* 2007;**134**:1795-821.
8. Caccio SM, Ryan U. Molecular epidemiology of giardiasis. *Mol Biochem Parasitol* 2008;**160**:75-80.
9. Baruch AC, Isaac-Renton J, Adam RD. The molecular epidemiology of *Giardia lamblia*: a sequence-based approach. *J Infect Dis* 1996;**174**:233-6.
10. Morrison HG, McArthur AG, Gillin FD, et al. Genomic minimalism in the early diverging intestinal parasite *Giardia lamblia*. *Science* 2007;**317**:1921-6.
11. Nash TE. Surface antigenic variation in *Giardia lamblia*. *Mol Microbiol* 2002;**45**:585-90.
12. Prucca CG, Slavin I, Quiroga R, et al. Antigenic variation in *Giardia lamblia* is regulated by RNA interference. *Nature* 2008;**456**:750-4.
13. Elmendorf HG, Dawson SC, McCaffery JM. The cytoskeleton of *Giardia lamblia*. *Int J Parasitol* 2003;**33**:3-28.
14. Yu LZ, Birky CW Jr, Adam RD. The two nuclei of *Giardia* each have complete copies of the genome and are partitioned equationally at cytokinesis. *Eukaryot Cell* 2002;**1**:191-9.
15. Poxleitner MK, Carpenter ML, Mancuso JJ, et al. Evidence for karyogamy and exchange of genetic material in the binucleate intestinal parasite *Giardia intestinalis*. *Science* 2008;**319**: 1530-3.
16. Clark CG, Diamond LS. Methods for cultivation of luminal parasitic protists of clinical importance. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:329-41.
17. Di Matteo A, Scandurra FM, Testa F, et al. The O2-scavenging flavodiiron protein in the human parasite *Giardia intestinalis*. *J Biol Chem* 2008;**283**:4061-8.
18. Lauwaet T, Davids BJ, Reiner DS, et al. Encystation of *Giardia lamblia:* a model for other parasites. *Curr Opin Microbiol* 2007;**10**:554-9.
19. Elias EV, Quiroga R, Gottig N, et al. Characterization of SNAREs determines the absence of a typical golgi apparatus in the ancient eukaryote *Giardia lamblia*. *J Biol Chem* 2008;**283**:35996-6010.
20. Gillin FD, Reiner DS, McCaffery JM. Cell biology of the primitive eukaryote *Giardia lamblia*. *Annu Rev Microbiol* 1996;**50**:679-705.
21. Svard SG, Hagblom P, Palm JE. *Giardia lamblia*—a model organism for eukaryotic cell differentiation. *FEMS Microbiol Lett* 2003;**218**:3-7.
22. Davids BJ, Reiner DS, Birkeland SR, et al. A new family of giardial cysteine-rich non-VSP protein genes and a novel cyst protein. *PLoS ONE* 2006;**1**:e44.
23. DuBois KN, Abodeely M, Sakanari J, et al. Identification of the major cysteine protease of *Giardia* and its role in encystation. *J Biol Chem* 2008;**283**:18024-31.
24. Erlandsen SL, Macechko PT, van Keulen H, et al. Formation of the *Giardia* cyst wall: studies on extracellular assembly using immunogold labeling and high resolution field emission SEM. *J Eukaryot Microbiol* 1996;**43**:416-29.
25. Palm D, Weiland M, McArthur AG, et al. Developmental changes in the adhesive disk during *Giardia* differentiation. *Mol Biochem Parasitol* 2005;**141**:199-207.
26. Hetsko ML, McCaffery JM, Svard SG, et al. Cellular and transcriptional changes during excystation of *Giardia lamblia* in vitro. *Exp Parasitol* 1998;**88**:172-83.
27. Ward W, Alvarado L, Rawlings ND, et al. A primitive enzyme for a primitive cell: the protease required for excystation of *Giardia*. *Cell* 1997;**89**:437-44.
28. Reiner DS, Hetsko ML, Meszaros JG, et al. Calcium signaling in excystation of the early diverging eukaryote, *Giardia lamblia*. *J Biol Chem* 2003;**278**:2533-40.
29. Roxström-Lindquist K, Palm D, Reiner D, et al. *Giardia* immunity—an update. *Trends Parasitol* 2006;**22**:26-31.
30. Yoder JS, Beach MJ. Giardiasis surveillance—United States, 2003-2005. *MMWR Surveill Summ* 2007;**56**(SS-7):11-8.
31. Laupland KB, Church DL. Population-based laboratory surveillance for *Giardia* sp. and *Cryptosporidium* sp. infections in a large Canadian health region. *BMC Infect Dis* 2005;**5**:72.
32. Caeiro JP, Mathewson JJ, Smith MA, et al. Etiology of outpatient pediatric nondysenteric diarrhea: a multicenter study in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1999;**18**:94-7.
33. Fraser D, Dagan R, Naggan L, et al. Natural history of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium* infections in a cohort of Israeli Bedouin infants: a study of a population in transition. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**57**:544-9.
34. Berkman DS, Lescano AG, Gilman RH, et al. Effects of stunting, diarrhoeal disease, and parasitic infection during infancy on cognition in late childhood: a follow-up study. *Lancet* 2002;**359**:564-71.
35. Prado MS, Cairncross S, Strina A, et al. Asymptomatic giardiasis and growth in young children; a longitudinal study in Salvador. Brazil. *Parasitol* 2005;**131**:51-6.
36. Al-Mekhlafi MS, Azlin M, Nor Aini U, et al. Giardiasis as a predictor of childhood malnutrition in Orang Asli children in Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;**99**:686-91.
37. Carvalho-Costa FA, Goncalves AQ, Lassance SL, et al. *Giardia lamblia* and other intestinal parasitic infections and their relationships with nutritional status in children in Brazilian Amazon. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007;**49**:147-53.
38. Hollm-Delgado MG, Gilman RH, Bern C, et al. Lack of an adverse effect of *Giardia intestinalis* infection on the health of Peruvian children. *Am J Epidemiol* 2008;**168**:647-55.
39. Mahmud MA, Chappell C, Hossain MM, et al. Risk factors for development of first symptomatic *Giardia* infection among infants of a birth cohort in rural Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 1995;**53**:84-8.
40. Dib HH, Lu SQ, Wen SF. Prevalence of *Giardia lamblia* with or without diarrhea in South East. *South East Asia and the Far East. Parasitol Res* 2008;**103**:239-51.
41. Yoder J, Roberts V, Craun GF, et al. Surveillance for waterborne disease and outbreaks associated with drinking water and water not intended for drinking—United States, 2005-2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;**57**(SS-9):39-62.
42. Yoder JS, Hlavsa MC, Craun GF, et al. Surveillance for waterborne disease and outbreaks associated with recreational water use and other aquatic facility–associated health events—United States, 2005-2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;**57**(SS-9):1-29.
43. Karanis P, Kourenti C, Smith H. Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. *J Water Health* 2007;**5**:1-38.
44. Stuart JM, Orr HJ, Warburton FG, et al. Risk factors for sporadic giardiasis: a case-control study in southwestern England. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:229-33.
45. Thompson SC. *Giardia lamblia* in children and the child care setting: a review of the literature. *J Paediatr Child Health* 1994;**30**:202-9.
46. Overturf GD. Endemic giardiasis in the United States—role of the daycare center (editorial). *Clin Infect Dis* 1994;**18**:764-5.
47. Katz DE, Heisey-Grove D, Beach M, et al. Prolonged outbreak of giardiasis with two modes of transmission. *Epidemiol Infect* 2006;**134**:935-41.
48. Hill DR. Giardiasis. Issues in diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am* 1993;**7**:503-25.
49. Mintz ED, Hudson-Wragg M, Mshar P, et al. Foodborne giardiasis in a corporate office setting. *J Infect Dis* 1993;**167**:250-3.
50. Jelinek T, Loscher T. Epidemiology of giardiasis in German travelers. *J Travel Med* 2000;**7**:70-3.
51. Ekdahl K, Andersson Y. Imported giardiasis: impact of international travel, immigration, and adoption. *Am J Trop Med Hyg* 2005;**72**:825-30.
52. Thompson RC, Palmer CS, O'Handley R. The public health and clinical significance of *Giardia* and *Cryptosporidium* in domestic animals. *Vet J* 2008;**177**:18-25.
53. Nash TE, Herrington DA, Losonsky GA, et al. Experimental human infections with *Giardia lamblia*. *J Infect Dis* 1987;**156**: 974-84.
54. Rendtorff RC. The experimental transmission of human intestinal protozoan parasites: II. *Giardia lamblia* cysts given in capsules. *Am J Hyg* 1954;**59**:209-20.
55. Haque R, Roy S, Kabir M, et al. *Giardia* assemblage A infection and diarrhea in Bangladesh. *J Infect Dis* 2005;**192**:2171-3.
56. Kohli A, Bushen OY, Pinkerton RC, et al. *Giardia duodenalis* assemblage, clinical presentation and markers of intestinal inflammation in Brazilian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;**102**:718-25.
57. Sahagun J, Clavel A, Goni P, et al. Correlation between the presence of symptoms and the *Giardia duodenalis* genotype. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;**27**:81-3.
58. Jenkins M, O'Brien CN, Murphy C, et al. Antibodies to the ventral disc protein delta-giardin prevent in vitro binding of *Giardia lamblia* trophozoites. *J Parasitol*. In press.
59. Hernandez-Sanchez J, Linan RF, Salinas-Tobon M del R, et al. *Giardia duodenalis*: adhesion-deficient clones have reduced ability to establish infection in Mongolian gerbils. *Exp Parasitol* 2008;**119**:364-72.
60. Chin AC, Teoh DA, Scott KG, et al. Strain-dependent induction of enterocyte apoptosis by *Giardia lamblia* disrupts epithelial barrier function in a caspase-3-dependent manner. *Infect Immun* 2002;**70**:3673-80.
61. Panaro MA, Cianciulli A, Mitolo V, et al. Caspase-dependent apoptosis of the HCT-8 epithelial cell line induced by the parasite *Giardia intestinalis*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;**51**:302-9.
62. Buret AG. Pathophysiology of enteric infections with *Giardia duodenalis*. *Parasite* 2008;**15**:261-5.
63. Troeger H, Epple HJ, Schneider T, et al. Effect of chronic *Giardia lamblia* infection on epithelial transport and barrier function in human duodenum. *Gut* 2007;**56**:328-35.
64. Yu LC, Huang CY, Kuo WT, et al. SGLT-1-mediated glucose uptake protects human intestinal epithelial cells against *Giardia duodenalis*–induced apoptosis. *Int J Parasitol* 2008;**38**:923-34.
65. Ringqvist E, Palm JE, Skarin H, et al. Release of metabolic enzymes by *Giardia* in response to interaction with intestinal epithelial cells. *Mol Biochem Parasitol* 2008;**159**:85-91.
66. Eckmann L, Laurent F, Langford TD, et al. Nitric oxide production by human intestinal epithelial cells and competition for arginine as potential determinants of host defense against the lumen-dwelling pathogen *Giardia lamblia*. *J Immunol* 2000;**164**:1478-87.
67. Li E, Zhou P, Singer SM. Neuronal nitric oxide synthase is necessary for elimination of *Giardia lamblia* infections in mice. *J Immunol* 2006;**176**:516-21.
68. Faubert G. Immune response to *Giardia duodenalis*. *Clin Micro Rev* 2000;**13**:35-54.
69. Istre GR, Dunlop TS, Gaspard B, et al. Waterborne giardiasis at a mountain resort: evidence for acquired immunity. *Am J Public Health* 1984;**74**:602-4.
70. Isaac-Renton JL, Lewis LF, Ong CS, et al. A second community outbreak of waterborne giardiasis in Canada and serological investigation of patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;**88**: 395-9.
71. Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1547-54.
72. Ljungström I, Castor B. Immune response to *Giardia lamblia* in a water-borne outbreak of giardiasis in Sweden. *J Med Micro* 1992;**36**:347-52.
73. Soliman MM, Taghi-Kilani R, Abou-Shady AF, et al. Comparison of serum antibody response to *Giardia lamblia* of symptomatic and asymptomatic patients. *Am J Trop Med Hyg* 1998;**58**:232-9.
74. Isaac-Renton J, Blatherwick J, Bowie WR, et al. Epidemic and endemic seroprevalence of antibodies to *Cryptosporidium* and *Giardia* in residents of three communities with different drinking water supplies. *Am J Trop Med Hyg* 1999;**60**:578-83.
75. Crump JA, Mendoza CE, Priest JW, et al. Comparing serologic response against enteric pathogens with reported diarrhea to assess the impact of improved household drinking water quality. *Am J Trop Med Hyg* 2007;**77**:136-41.
76. Stäger S, Müller N. *Giardia lamblia* infections in B-cell-deficient transgenic mice. *Infect Immun* 1997;**65**:3944-6.
77. Rosales-Borjas DM, Diaz-Rivadeneyra J, Dona-Leyva A, et al. Secretory immune response to membrane antigens during *Giardia lamblia* infection in humans. *Infect Immun* 1998;**66**: 756-9.
78. Langford TD, Housley MP, Boes M, et al. Central importance of immunoglobulin A in host defense against *Giardia* spp. *Infect Immun* 2002;**70**:11-8.
79. Heyworth MF. Immunology of *Giardia* and *Cryptosporidium* infections. *J Infect Dis* 1992;**166**:465-72.
80. Davids BJ, Palm JE, Housley MP, et al. Polymeric immunoglobulin receptor in intestinal immune defense against the lumen-dwelling protozoan parasite *Giardia*. *J Immunol* 2006;**177**:6281-90.
81. Char S, Cervallos AM, Yamson P, et al. Impaired IgA response to *Giardia* heat shock antigen in children with persistent diarrhoea and giardiasis. *Gut* 1993;**34**:38-40.
82. Singer SM, Nash TE. T-cell-dependent control of acute *Giardia lamblia* infections in mice. *Infect Immun* 2000;**68**: 170-5.
83. Scott KG, Logan MR, Klammer GM, et al. Jejunal brush border microvillous alterations in *Giardia muris*–infected mice: role of T lymphocytes and interleukin-6. *Infect Immun* 2000;**68**: 3412-8.
84. Ridley MJ, Ridley DS. Serum antibodies and jejunal histology in giardiasis. *J Clin Pathol* 1976;**29**:30-4.
85. Duncombe VM, Bolin TD, Davis AE, et al. Histopathology in giardiasis: a correlation with diarrhea. *Aust N Z J Med* 1978;**8**:392-6.
86. Bienz M, Dai WJ, Welle M, et al. Interleukin-6-deficient mice are highly susceptible to *Giardia lamblia* infection but exhibit normal intestinal immunoglobulin A responses against the parasite. *Infect Immun* 2003;**71**:1569-73.
87. Zhou P, Li E, Zhu N, et al. Role of interleukin-6 in the control of acute and chronic *Giardia lamblia* infections in mice. *Infect Immun* 2003;**71**:1566-8.
88. Andersen YS, Gillin FD, Eckmann L. Adaptive immunity-dependent intestinal hypermotility contributes to host defense against *Giardia* spp. *Infect Immun* 2006;**74**:2473-6.
89. Li E, Zhao A, Shea-Donohue T, Singer SM. Mast cell–mediated changes in smooth muscle contractility during mouse giardiasis. *Infect Immun* 2007;**75**:4514-8.
90. Chen XM, Keithly JS, Paya CV, et al. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 2002;**346**:1723-31.
91. Reiner DS, Wang CS, Gillin FD. Human milk kills *Giardia lamblia* by generating toxic lipolytic products. *J Infect Dis* 1986;**154**:825-32.
92. Mahmud MA, Chappell CL, Hossain MM, et al. Impact of breast-feeding on *Giardia lamblia* infections in Bilbeis, Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 2001;**65**:257-60.
93. Bilenko N, Ghosh R, Levy A, et al. Partial breastfeeding protects Bedouin infants from infection and morbidity: prospective cohort study. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;**17**:243-9.
94. Nash TE. Treatment of *Giardia lamblia* infections. *Pediatr Infect Dis J* 2001;**20**:193-5.
95. Perez Cordon G, Cordova Paz Soldan O, Vargas Vasquez F, et al. Prevalence of enteroparasites and genotyping of *Giardia lamblia* in Peruvian children. *Parasitol Res* 2008;**103**:459-65.
96. Singer SM, Elmendorf HG, Conrad JT, et al. Biological selection of variant-specific surface proteins in *Giardia lamblia*. *J Infect Dis* 2001;**183**:119-24.

97. Oberhuber G, Kastner N, Stolte M. Giardiasis: a histologic analysis of 567 cases. *Scand J Infect Dis* 1997;**32**:48-51.
98. Hjelt K, Pcerregaard A, Krasilnikoff PA. Giardiasis causing chronic diarrhoea in suburban Copenhagen: incidence, physical growth, clinical symptoms and small intestinal abnormality. *Acta Pcediatrica* 1992;**81**:881-6.
99. Berney DM, Rampton D, van der Walt JD. Giardiasis of the stomach. *Postgrad Med J* 1994;**70**:237-8.
100. Lengerich EJ, Addiss DG, Juranek DD. Severe giardiasis in the United States. *Clin Infect Dis* 1994;**18**:760-3.
101. Robertson LJ. Severe giardiasis and cryptosporidiosis in Scotland, UK. *Epidemiol Infect* 1996;**117**:551-61.
102. Morken MH, Lind RA, Valeur J, et al. Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following *Giardia lamblia* infection: a case control study. *Scand J Gastroenterol* 2009;**44**:308-13.
103. Behera B, Mirdha BR, Makharia GK, et al. Parasites in patients with malabsorption syndrome: a clinical study in children and adults. *Dig Dis Sci* 2008;**53**:672-9.
104. Solomons NW. Giardiasis: nutritional implications. *Rev Infect Dis* 1982;**4**:859-69.
105. Gillon J. Clinical studies in adults presenting with giardiasis to a gastrointestinal unit. *Scot Med J* 1985;**30**:89-95.
106. Rana SV, Bhasin DK, Vinayak VK. Lactose hydrogen breath test in *Giardia lamblia*–positive patients. *Dig Dis Sci* 2005;**50**: 259-61.
107. Gupta MC, Urrutia JJ. Effect of periodic antiascaris and antigiardia treatment on nutritional status of preschool children. *Am J Clin Nutr* 1982;**36**:79-86.
108. Farthing MJG, Mata L, Urrutia JJ, et al. Natural history of *Giardia* infection of infants and children in rural Guatemala and its impact on physical growth. *Am J Clin Nutr* 1986;**43**: 395-405.
109. Fraser D, Bilenko N, Deckelbaum RJ, et al. *Giardia lamblia* carriage in Israeli Bedouin infants: risk factors and consequences. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:419-24.
110. Sullivan PS, DuPont HL, Arafat RR, et al. Illness and reservoirs associated with *Giardia lamblia* infection in rural Egypt: the case against treatment in developing world environments of high endemicity. *Am J Epidemiol* 1988;**127**:1272-81.
111. Lunn PG, Erinoso HO, Northrop-Clewes CA, et al. *Giardia intestinalis* is unlikely to be a major cause of the poor growth of rural Gambian infants. *J Nutr* 1999;**129**:872-7.
112. Goto R, Mascie-Taylor CG, Lunn PG. Impact of anti-*Giardia* and anthelminthic treatment on infant growth and intestinal permeability in rural Bangladesh: a randomised double-blind controlled study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;**103**:520-9.
113. Sackey ME, Weigel MM, Armijos RX. Predictors and nutritional consequences of intestinal parasitic infections in rural Ecuadorian children. *J Trop Pediatr* 2003;**49**:17-23.
114. Goto R, Panter-Brick C, Northrop-Clewes CA, et al. Poor intestinal permeability in mildly stunted Nepali children: associations with weaning practices and *Giardia lamblia* infection. *Br J Nutr* 2002;**88**:141-9.
115. Newman RD, Moore SR, Lima AA, et al. A longitudinal study of *Giardia lamblia* infection in north-east Brazilian children. *Trop Med Int Health* 2001;**6**:624-34.
116. Mondal D, Petri WA Jr, Sack RB, et al. *Entamoeba histolytica*–associated diarrheal illness is negatively associated with the growth of preschool children: evidence from a prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;**100**:1032-8.
117. Ish-Horowicz M, Korman SH, Shapiro M, et al. Asymptomatic giardiasis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1989;**8**:773-9.
118. Moya-Camarena SY, Sotelo N, Valencia ME. Effects of asymptomatic *Giardia intestinalis* infection on carbohydrate absorption in well-nourished Mexican children. *Am J Trop Med Hyg* 2002;**66**:255-9.
119. Garcia LS, Shimizu RY. Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* in human fecal specimens. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:1526-9.
120. Aldeen WE, Carroll K, Robison A, et al. Comparison of nine commercially available enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of *Giardia lamblia* in fecal specimens. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:1338-40.
121. Church D, Miller K, Lichtenfeld A, et al. Screening for *Giardia*/*Cryptosporidium* infections using an enzyme immunoassay in a centralized regional microbiology laboratory. *Arch Pathol Lab Med* 2005;**129**:754-9.
122. Hiatt RA, Markell EK, Ng E. How many stool examinations are necessary to detect pathogenic intestinal protozoa? *Am J Trop Med Hyg* 1995;**53**:36-9.
123. Mank TG, Zaat JO, Deelder AM, et al. Sensitivity of microscopy versus enzyme immunoassay in the laboratory diagnosis of giardiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;**16**:615-9.
124. Boone JH, Wilkins TD, Nash TE, et al. TechLab and Alexon *Giardia* enzyme-linked immunosorbent assay kits detect cyst wall protein 1. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:611-4.
125. Zimmerman SK, Needham CA. Comparison of conventional stool concentration and preserved-smear methods with Merifluor Cryptosporidium/Giardia Direct Immunofluorescence Assay and ProSpecT Giardia EZ Microplate Assay for the detection of *Giardia lamblia*. *J Clin Microbiol* 1995;**33**: 1942-3.
126. Chan R, Chen J, York MK, et al. Evaluation of a combination rapid immunoassay for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* antigens. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:393-4.
127. Johnston SP, Ballard MM, Beach MJ, et al. Evaluation of three commercial assays for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* organisms in fecal specimens. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:623-6.
128. Garcia LS, Garcia JP. Detection of *Giardia lamblia* antigens in human fecal specimens by a solid-phase qualitative immunochromatographic assay. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:4587-8.
129. Youn S, Kabir M, Haque R, Petri WA Jr. Evaluation of a screening test for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium*. *J Clin Microbiol* 2009;**47**:451-2.
130. Granot E, Spira DT, Fraser D, et al. Immunologic response to infection with *Giardia lamblia* in children: effect of different clinical settings. *J Trop Pediatr* 1998;**44**:241-6.
131. Haque R, Roy S, Siddique A, et al. Multiplex real-time PCR assay for detection of *Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis*, and *Cryptosporidium* spp. *Am J Trop Med Hyg* 2007;**76**: 713-7.
132. Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. *Clin Micro Rev* 2001;**14**:114-28.
133. Upcroft P, Upcroft JA. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin Micro Rev* 2001;**14**: 150-64.
134. Zaat JO, Mank T, Assendelft WJ. Drugs for treating giardiasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000:CD000217.
135. Medical Letter. Tinidazole (Tindamax)—a new anti-protozoal drug. *Med Lett Drugs Ther* 2004;**46**:70-2.
136. Speelman P. Single-dose tinidazole for the treatment of giardiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;**27**:227-9.
137. Falagas ME, Walker AM, Jick H, et al. Late incidence of cancer after metronidazole use: a matched metronidazole user/nonuser study. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:384-8.
138. Samuelson J. Why metronidazole is active against both bacteria and parasites. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**: 1533-41.
139. Upcroft J, Upcroft P. My favorite cell: *Giardia*. *Bioessays* 1998;**20**:256-63.
140. Medical Letter. Nitazoxanide (*Alinia*)—a new anti-protozoal agent. *Med Lett Drug Ther* 2003;**45**:29-31.
141. Anderson VR, Curran MP. Nitazoxanide: a review of its use in the treatment of gastrointestinal infections. *Drugs* 2007;**67**: 1947-67.
142. Escobedo AA, Alvarez G, Gonzalez ME, et al. The treatment of giardiasis in children: single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide. *Ann Trop Med Parasitol* 2008;**102**: 199-207.
143. Rossignol JF, Abu-Zekry M, Hussein A, et al. Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea: randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;**368**: 124-9.
144. Hoffman PS, Sisson G, Croxen MA, et al. Antiparasitic drug nitazoxanide inhibits the pyruvate oxidoreductases of *Helicobacter pylori*, selected anaerobic bacteria and parasites, and *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:868-76.
145. Canete R, Escobedo AA, Gonzalez ME, et al. Randomized clinical study of five days' therapy with mebendazole compared to quinacrine in the treatment of symptomatic giardiasis in children. *World J Gastroenterol* 2006;**12**:6366-70.
146. Alizadeh A, Ranjbar M, Kashani KM, et al. Albendazole versus metronidazole in the treatment of patients with giardiasis in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2006;**12**: 548-54.
147. Sawatzki M, Peter S, Hess C. Therapy-resistant diarrhea due to *Giardia lamblia* in a patient with common variable immunodeficiency disease. *Digestion* 2007;**75**:101-2.
148. Morch K, Hanevik K, Robertson LJ, et al. Treatment-ladder and genetic characterisation of parasites in refractory giardiasis after an outbreak in Norway. *J Infect* 2008;**56**:268-73.
149. Besirbellioglu BA, Ulcay A, Can M, et al. *Saccharomyces boulardii* and infection due to *Giardia lamblia*. *Scand J Infect Dis* 2006;**38**:479-81.
150. Abboud P, Lemee V, Gargala G, et al. Successful treatment of metronidazole- and albendazole-resistant giardiasis with nitazoxanide in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1792-4.
151. Rotblatt MD. Giardiasis and amebiasis in pregnancy. *Drug Intell Clin Pharm* 1983;**17**:187-8.
152. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**172**: 525-9.
153. Backer HD. Water disinfection for international travelers. In: Keystone JS, Kozarsky PE, Freedman DO, et al. *Travel Medicine*. Philadelphia: Elsevier; 2008:47-58.
154. Juranek DD. Cryptosporidiosis: sources of infection and guidelines for prevention. *Clin Infect Dis* 1995;**21**(Suppl 1):S57-61.
155. Nunez FA, Hernandez M, Finlay CM. Longitudinal study of giardiasis in three day care centres of Havana City. *Acta Trop* 1999;**73**:237-42.
156. Pickering LK, Woodward WE, DuPont HL, et al. Occurrence of *Giardia lamblia* in children in day care centers. *J Pediatr* 1984;**104**:522-6.
157. Bartlett AV, Englender SJ, Jarvis BA, et al. Controlled trial of *Giardia lamblia:* control strategies in day care centers. *Am J Public Health* 1991;**81**:1001-6.
158. Lee P, Abdul-Wahid A, Faubert GM. Comparison of the local immune response against *Giardia lamblia* cyst wall protein 2 induced by recombinant *Lactococcus lactis* and *Streptococcus gordonii*. *Microbes Infect* 2008;**11**:20-8.
159. Olson ME, Ceri H, Morck DW. *Giardia* vaccination. *Parasitol Today* 2000;**16**:213-7.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

281 Trichomonas vaginalis

JANE R. SCHWEBKE

Trichomonas vaginalis es el microorganismo responsable de la tricomoniasis, una causa frecuente de vaginitis. En los varones puede provocar uretritis, que es asintomática en la mayoría de los casos. A pesar de ser una enfermedad de transmisión sexual (ETS) de fácil diagnóstico y tratamiento, la tricomoniasis no es una enfermedad declarable y su control no es un objetivo importante en los programas de control de las ETS en salud pública. Sin embargo, últimamente se están detectando tasas altas de la enfermedad y su asociación con desenlaces adversos en el embarazo junto al incremento de riesgo con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hacen necesario aumentar su control.

Taxonomía

T. vaginalis es un protozoo parasitario con forma de pera y un tamaño medio de 10 × 7 µ. Posee cuatro flagelos libres y uno recurrente que recorre el borde exterior de la membrana plasmática formando la membrana ondulante, una costra en la base de la membrana ondulante y un axostilo que atraviesa la célula[1]. A diferencia de la mayoría de los organismos eucariotas, *T. vaginalis* carece de mitocondrias, utilizando en su lugar hidrogenosomas para el metabolismo enzimático de los hidratos de carbono con el hidrógeno como aceptor de electrones. El hidrogenosoma parece tener un ancestro común con la mitocondria en función de las similitudes en la importación de proteínas[2], si bien existen diferencias importantes entre ambos orgánulos, ya que los hidrogenosomas carecen de citocromos, enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial y ADN.

Trichomonas tenax, que se encuentra en localizaciones gingivales y traqueobronquiales, y *Pentatrichomonas hominis,* aislada en el tracto intestinal, se consideran gérmenes no patógenos y son poco frecuentes en el hombre. Cada una de las especies que encontramos en el ser humano posee un tropismo específico para su lugar de infección. *Tritrichomonas foetus* es, quizás, la tricomona no humana que más se parece a *T. vaginalis*. Además de tener tres flagelos libres en la zona anterior (frente a los cuatro de *T. vaginalis*), existen algunas otras diferencias morfológicas entre ambos parásitos. *T. foetus* provoca la tricomoniasis bovina de transmisión sexual y puede ser invasivo para el feto, habiéndose demostrado su presencia en la placenta y el pulmón, el intestino y los ganglios linfáticos del feto. Además, es una causa conocida de aborto en el ganado infecto[3].

El ciclo vital de *T. vaginalis* es sencillo, ya que el trofozoíto se transmite mediante el coito y no se conoce la formación de quistes. El trofozoíto se divide mediante escisión binaria y, en las infecciones naturales, da lugar a una población en la luz y en la superficie mucosa del aparato urogenital del ser humano. Se estima que cada mililitro de fluido vaginal contiene entre 10^1 y 10^5 protozoos[4]. Los microorganismos crean microúlceras en la mucosa genital por contacto directo, con la intervención de las proteínas de superficie[5].

Nuestros conocimientos actuales sobre la inmunidad frente a *T. vaginalis* proceden en su mayor parte del estudio de la respuesta de los pacientes y de la experimentación con modelos in vitro y con animales sobre la especie relacionada, *T. foetus*. La infección natural parece producir inmunidad que sólo protege parcialmente, ya que se detecta reinfección en el 30% de los casos durante el seguimiento[6]. La infección en el ser humano provoca la aparición de anticuerpos específicos del parásito en el aparato reproductor y, en la mayoría de los casos, también de anticuerpos circulantes[7]. Además, se ha demostrado la estimulación de los linfocitos, detectada por la proliferación de células mononucleadas en sangre periférica específicas del antígeno[8]. De tal manera que la infección por *T. vaginalis* consigue la estimulación de las respuestas inmunitarias adquiridas. En un estudio de pacientes infectados por *T. vaginalis* y VIH no se encontraron indicios de niveles más altos o mayor duración de la infección por el parásito en comparación con los casos infectados por *T. vaginalis* pero no por el VIH[9], lo que podría indicar que la inmunidad innata relacionada con la quimiotaxis y la consecuente entrada de los neutrófilos es mucho más importante que la inmunidad adaptativa para el control de las infecciones por *T. vaginalis,* ya que los neutrófilos son los leucocitos más numerosos presentes en la respuesta a la infección[1].

Se ha secuenciado el genoma de *T. vaginalis,* proporcionando ingentes recursos que pueden usarse para definir los genes que serán importantes para la patogenia de la tricomoniasis humana. La reciente publicación de los datos de la secuencia del genoma 5X (http://www.tigr.org/tdb/e2k1/tvg/) nos permite disponer de la secuencia genómica más completa de este parásito hasta la fecha[11].

Epidemiología

El ser humano es el único huésped natural de *T. vaginalis*. La tricomoniasis es una infección muy frecuente en Estados Unidos y en todo el mundo. Su prevalencia en las consultas de ETS en el medio urbano de Estados Unidos se acerca al 25% y puede ser mayor en determinadas poblaciones. Así, en Los Ángeles su prevalencia entre clientes afroamericanos de un consultorio público fue del 38%[12]. En las mujeres de 14 a 19 años se ha descrito recientemente una prevalencia global del 3,1% en ese país, si bien aumentó hasta el 13,3% entre las de raza afroamericana[13]. En función de la incidencia de ETS en ese país, se calcula que la incidencia anual de tricomoniasis es de 7,4 casos nuevos por millón[14]. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, esta infección es responsable de casi el 50% de todas las infecciones curables del mundo[15]. En estudios de poblaciones africanas se ha descrito una prevalencia de tricomoniasis vaginal entre el 11% y el 25%. Laga y cols. describieron una incidencia del 38% durante un intervalo de exposición de 4 meses en mujeres infectadas por el VIH en Zaire[16].

Desde el punto de vista epidemiológico, las infecciones por *T. vaginalis* se asocian a otras ETS y son un marcador de conductas sexuales de alto riesgo. Es frecuente encontrar tricomoniasis junto a otras ETS, especialmente gonorrea, pero, a diferencia de aquellas que presentan una prevalencia más alta entre los adolescentes y adultos jóvenes, las tasas de tricomoniasis se distribuyen de forma más homogénea entre mujeres sexualmente activas de todos los grupos de edad, probablemente como consecuencia de un programa organizado para el control de esta infección[17]. Si bien se ha demostrado su supervivencia en fomites, se cree que este microorganismo se transmite casi exclusivamente a través de la actividad sexual[18].

La prevalencia publicada de la infección uretral por *T. vaginalis* en los varones varía en función de la población estudiada y de las técnicas diagnósticas empleadas. En una serie de estudios centinelas basados en el cultivo de orina, uretra, surco coronal y semen, Krieger y cols. describieron una prevalencia del 11% en varones que acudían a un consultorio de ETS[19]. Se detectó uretritis en la mitad de los varones con *Trichomonas* como único patógeno uretral. En otro estudio similar llevado a cabo en un consultorio de ETS de Denver, los investigadores calcularon una tasa de prevalencia del 2,8% utilizando el cultivo del sedimento de orina[20]. Entre los varones que acudieron a un consultorio de ETS en Birmingham, Alabama, se detectó *T. vaginalis* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 17% de los varones que fueron por un nuevo problema o para un estudio de despistaje. No se encontraron diferencias en la detección del microorganismo entre los varones con y sin síntomas uretrales (20% y el 14,5%, respectivamente). De los varones con uretritis no gonocócica había

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

prácticamente el mismo porcentaje de casos con *T. vaginalis* que con clamidias (19,9% y el 25,2%, respectivamente)[21]. La detección de *T. vaginalis* en los varones aumenta si se estudia también el semen, además de la orina y las muestras uretrales[22].

Cuadro clínico

Los microorganismos crean microulceraciones en la mucosa genital por contacto directo gracias al efecto de las proteínas de superficie[5]. En las mujeres se infecta el epitelio escamoso de la vagina. Es interesante que, si bien el 2-17% de las niñas recién nacidas pueden presentar colonización vaginal si la madre está infectada, la infección no se mantiene cuando desaparecen los efectos de los estrógenos maternos y el pH vaginal se torna neutro[23]. También se han descrito infecciones respiratorias neonatales por *T. vaginalis*[24]. La detección de tricomonas en los niños mayores es sospechosa de abuso infantil[25].

El período de incubación de esta infección es desconocido, sin embargo, los estudios in vitro indican que puede ser de 4 a 28 días en las mujeres[26]. Las características clínicas de la tricomoniasis en la mujer se resumen en la tabla 281-1, con síntomas como secreción vaginal, prurito e irritación y signos de infección como secreción vaginal (42%), olor (50%) y edema o eritema (22-37%). Clásicamente la secreción se describe como espumosa, pero en realidad sólo lo es en el 10% de los casos (fig. 281-1). El color de la secreción es variable. La colpitis macular (cuello en fresa) es un signo clínico específico de esta infección, pero se detecta con fiabilidad sólo mediante colposcopia y raramente en una exploración rutinaria[10]. Otras molestias son disuria y dolor abdominal bajo, cuya causa no está definida. También hay infección uretral en la mayoría de las mujeres[27]. Prácticamente, el 50% de todas las mujeres infectadas por *T. vaginalis* están asintomáticas[28], por tanto, el diagnóstico puede pasarse por alto si no se hace un estudio de despistaje en ellas. El alcance de la respuesta inflamatoria al parásito determina la intensidad de los síntomas. Los factores que influyen en la respuesta inflamatoria del huésped no se conocen con detalle, pero pueden incluir los niveles hormonales, la flora vaginal presente y la cepa y la concentración relativa de los microorganismos presentes en la vagina. En los varones la infección es normalmente asintomática, pero en algunos informes se propone que es una causa de uretritis no gonocócica (UNG) más frecuente de lo que se pensaba[19,21], por lo que debería ser tenida en cuenta como posibilidad diagnóstica en el varón cuando fracasa el tratamiento de una UNG. La tricomoniasis también provoca raramente epididimitis, prostatitis y ulceraciones peneanas superficiales[29].

Figura 281-1 Secreción vaginal en una paciente con tricomoniasis. Obsérvense las burbujas, que dan a la secreción un aspecto «espumoso».

TABLA 281-1 Sensibilidad de los datos clínicos y analíticos para el diagnóstico de tricomoniasis vaginal

Parámetro	*Parámetros clínicos y analíticos*	*Porcentaje*
Síntomas	Ninguno	9-56
	Secreción	50-75
	Mal olor	~10
	Irritación, prurito	23-82
	Dispareunia	10-50
	Disuria	30-50
	Molestias abdominales bajas	5-12
Signos	Ninguno	~15
	Eritema vulvar	10-20
	Secreción excesiva	50-75
	Amarillo, verde	5-20
	Espumosa	10-50
	Inflamación de la pared vaginal	40-75
	Cérvix en fresa (visualización directa)	1-2
	Colpitis macular (colposcopio)	45
Hallazgos de laboratorio	pH >4,5	66-91
	Prueba de olor positiva	~75
	Exceso de polinucleares neutrófilos en la extensión sin montar	~75

Datos de Honigberg BM, ed. *Trichomonads Parasitic in Humans.* Nueva York: Springer-Verlag; 1990; Bickley LS, Krisher KK, Punsalang Jr y cols. Comparison of direct fluorescent antibody, acridine orange, wet mount, and culture for detection of Trichomonas vaginalis in women attending a public sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis.* 1989;16:127-31; y Rein MF. Uncertainties and controversies in trichomoniasis. En: Sobel JD, ed. *Vulvovaginal Infections: Current Concepts in Diagnosis and Therapy.* Nueva York: Academy Professional Information Services; 1990:73-85.

Diagnóstico

El diagnóstico de la tricomoniasis en la mujer se consigue mediante exploración directa con el microscopio del líquido vaginal, aunque la sensibilidad de esta prueba sólo asciende al 60% incluso en manos expertas, y hasta menos en las mujeres asintomáticas[30]. La presencia de tricomonas móviles es diagnóstica. El pH del líquido vaginal será mayor de 4,5 pero puede ser normal (≤4,5). En esos casos las tricomonas son incluso más escasas, ya que prefieren un pH más alcalino. Es frecuente ver neutrófilos y alteraciones de la flora bacteriana vaginal. Hay medios de cultivo comercializados y actualmente constituyen el método estándar de diagnóstico, pero necesitan incubación previa[31]. Las muestras son viables en varios medios de transporte durante hasta 24 horas antes de la inoculación en el medio de cultivo. Otras pruebas comerciales existentes son el sistema semiautomatizado de sondas de ARN, que también detecta candidiasis y vaginosis bacteriana, y un método de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) en tira reactiva. Ambas pruebas han sido autorizadas sólo para el uso en muestras vaginales, pueden usarse como pruebas diagnósticas en el lugar de la asistencia sanitaria y su sensibilidad se aproxima al 80%[32,33]. Pueden ser una buena opción cuando no se dispone del microscopio. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) están en desarrollo, pero hasta la fecha han obtenido resultados variables. Últi-mamente se ha comercializado una prueba de amplificación mediada por transcripción en un formato de reactivo específico del analito (ASR), que puede usarse con muestras de orina y secreciones genitales de pacientes de ambos sexos[34]. El diagnóstico es mucho más difícil en los varones en general, obteniéndose los mejores resultados con el cultivo cuando se combinan los frotis uretrales y el sedimento de orina. No obstante, es muy probable que, como indican los resultados de la PCR, este método carezca de sensibilidad[35]. No disponer de una prueba de despistaje adecuada para salud pública para los varones es un obstáculo para el control de la enfermedad. A este respecto, sería muy importante disponer de una prueba NAAT comercializada.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tratamiento

En la mayoría de los casos la infección se trata con facilidad con una dosis única de 2 g de metronidazol o tinidazol por vía oral y, al ser una ETS, es necesario tratar sistemáticamente a las parejas sexuales[36]. Las tasas de curación descritas son del 90-100%. La causa más frecuente de recurrencia de la enfermedad en las mujeres es la ausencia de tratamiento de la pareja masculina, y debe indagarse esta posibilidad antes de pensar en que la mujer tiene una cepa de *T. vaginalis* resistente al metronidazol. La eficacia del metronidazol en gel intravaginal es sólo limitada y no debería usarse. Aunque aún persiste cierta controversia sobre la seguridad del metronidazol en el embarazo, nunca se han descrito casos demostrados de malformaciones fetales atribuidas a este tratamiento, incluso cuando se ha administrado en el primer trimestre[37]. El tinidazol tiene una semivida plasmática dos veces mayor que la del metronidazol (12-14 horas para tinidazol frente a 6-7 horas para metronidazol)[38] y parece ser mejor tolerado, provocando menos efectos secundarios digestivos.

Se ha descrito la resistencia al metronidazol en el 2,5-10% de los casos, pero menor del 1% con tinidazol[39]. El mecanismo de desarrollo de la resistencia anaerobia al metronidazol está controlado por hidrogenosomas, en los que el metronidazol compite por el hidrógeno como aceptor de electrones. En los *T. vaginalis* resistentes al metronidazol los niveles de expresión de las enzimas hidrogenosomales piruvato ferredoxina oxidorreductasa, ferredoxina, enzima málica e hidrogenasa están enormemente reducidos, lo que probablemente elimina la capacidad del parásito de activar el metronidazol[40]. La resistencia es relativa, y normalmente puede superarse con dosis mayores de metronidazol oral. Por ejemplo, una resistencia marginal, definida como una concentración mínima letal (CML) aerobia de metronidazol de 50 µg/ml requiere una dosis total de 10 g del fármaco administrada en varios días para lograr la curación, mientras que se necesitan 40 g en caso de resistencia de alto nivel (CLM: 400 µg/ml). Las formulaciones intravenosas no ofrecen ninguna ventaja respecto al fármaco oral. Algunos expertos recomiendan usar dosis más altas del fármaco por vía oral en combinación con preparados intravaginales de formulación magistral. El tinidazol, con su farmacocinética más favorable, puede ser el fármaco de elección en caso de resistencia. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) estudiaron 195 cepas de *T. vaginalis* resistentes al metronidazol remitidas para el estudio de la CML de metronidazol y tinidazol y determinaron una CML aerobia media de metronidazol de 400 µg/ml comparado con 100 µg/ml para el tinidazol[41]. En estudios clínicos se han evaluado dosis diferentes de tinidazol para el tratamiento de tricomoniasis resistentes a metronidazol. Entre ellos la serie de mayor tamaño fue la publicada por Sobel y cols.[42], en la que 20 pacientes con un cuadro clínico de tricomoniasis resistente (que no respondía al tratamiento con metronidazol oral en dosis de al menos 500 mg dos veces al día durante 7 días) recibieron tratamiento con dosis altas de tinidazol oral y vaginal (2-3 g vía oral, más 1-1,5 g por vía intravaginal durante 14 días). La tasa de curación fue del 92% (22 de 24 casos) y ninguna de las pacientes suspendió el tratamiento por efectos secundarios. Las recomendaciones actuales de los CDC para el fracaso del tratamiento con una dosis única de 2 g de metronidazol consisten en repetir el tratamiento con metronidazol, esta vez con 500 mg vía oral dos veces al día durante 7 días, o usar 2 g de tinidazol en una sola dosis inmediatamente. Si estas medidas fracasan, se propone administrar tinidazol o metronidazol en dosis de 2 g vía oral durante 5 días[36]. Sólo hay algunos informes de casos publicados sobre el éxito de paromomicina en crema, si bien también se ha descrito una elevada incidencia de efectos secundarios locales de este tratamiento[43]. Las mujeres con infección asintomática deben recibir tratamiento ya que, en caso contrario, pueden evolucionar y presentar síntomas, además de que seguirían transmitiendo la infección mientras no lo recibieran. No existe una alternativa eficaz para los pacientes alérgicos al metronidazol, por lo que la desensibilización es la única opción[44].

Complicaciones

Considerada tradicionalmente una ETS leve, con escasas complicaciones asociadas, recientemente se ha relacionado la infección por *T. vaginalis* como causa de parto pretérmino en varios estudios. En un estudio multicéntrico de gran tamaño, después de ajustar en función de las variables demográficas, conductuales y microbiológicas, la presencia de *T. vaginalis* se asoció significativamente a bajo peso al nacer, rotura prematura de membranas y parto pretérmino (riesgo relativo: 1,4)[45]. De igual modo, Minkoff y cols.[46] demostraron una correlación significativa entre tricomoniasis y rotura prematura de membranas. En ese estudio, la incidencia de esta complicación a término fue del 27,5% en mujeres con infección por *T. vaginalis* frente al 12,8% en los casos no infectados ($P = 0,03$).

Los resultados de estudios prospectivos sobre el tratamiento de la tricomoniasis durante el embarazo para la prevención del parto pretérmino han sido desalentadores. En las mujeres con infección asintomática tratadas con metronidazol durante el segundo y tercer trimestres de la gestación se observó una tendencia al aumento de partos pretérmino en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, la dosis de metronidazol utilizada fue cuatro veces mayor que la dosis recomendada, y el estudio tuvo que interrumpirse prematuramente debido al lento reclutamiento de los casos y a la tendencia al aumento de riesgo de parto pretérmino en el grupo de tratamiento activo[47]. En un segundo estudio, esta vez en Uganda, también se encontró que el tratamiento de la tricomoniasis durante el embarazo aumentaba la incidencia de parto pretérmino. Sin embargo, este estudio era en realidad un análisis de subgrupos de otro estudio de mayor tamaño, y no había sido diseñado para determinar el efecto del tratamiento de *T. vaginalis* durante la gestación en el parto pretérmino[48]. En consecuencia, esta pregunta aún no tiene respuesta. Desde la publicación de ambos informes los CDC no han revisado sus recomendaciones para el tratamiento de esta infección durante el embarazo. La tricomoniasis también se ha asociado a la presencia de celulitis de la cúpula vaginal después de la histerectomía abdominal[49].

La infección por el VIH se ha asociado a tricomoniasis en varios estudios efectuados en África, posiblemente como consecuencia de la inflamación local que a menudo provoca el parásito. Leroy y cols.[50] detectaron una diferencia significativa entre la prevalencia de tricomoniasis en una cohorte de mujeres embarazadas infectadas o no infectadas por el VIH en Ruanda (20,2% y el 10,9%, respectivamente; $P = 0,0007$). En un estudio prospectivo de Laga y cols.[16] la presencia de tricomoniasis se asoció significativamente a la seroconversión del VIH (cociente de posibilidades: 1,9) en un análisis multifactorial de una cohorte de mujeres de Zaire. La asociación entre el VIH y la tricomoniasis, así como con otras ETS, puede estar relacionada con los siguientes factores: 1) aumento de la diseminación del VIH como consecuencia de la inflamación local producida por la ETS; 2) aumento de la susceptibilidad al VIH como consecuencia de las roturas macroscópicas o microscópicas de las barreras mucosas provocadas por la ETS; 3) una prevalencia mayor de ETS en los sujetos infectados por el VIH como consecuencia de los factores de riesgo comunes de ambas infecciones, y 4) el aumento de la susceptibilidad a las ETS como consecuencia de la inmunodepresión asociada a la infección por el VIH. Dada la mayor prevalencia e incidencia de tricomoniasis que de la mayoría de las demás ETS tratables en los estudios difundidos hasta la fecha, la fracción atribuible de adquisiciones de VIH debidas a tricomoniasis puede eclipsar la contribución relativa de otras ETS[12]. La concentración de ARN del VIH en el líquido seminal de los varones con uretritis fue significativamente mayor cuando había tricomoniasis asociada que en los casos de uretritis sintomática sin causa conocida[51]. Además, el tratamiento satisfactorio de la uretritis por tricomonas redujo las concentraciones de ARN del VIH, que fueron similares a las observadas en los sujetos no infectados[52].

BIBLIOGRAFÍA

1. Honigberg B, King VM. Structure of *Trichomonas vaginalis* Donne. *J Parasitol* 1964;**50**:345-64.
2. Dyall SD, Johnson PJ. Origins of hydrogenosomes and mitochondria: evolution and organelle biogenesis. *Curr Opin Microbiol* 2000;**3**:404-11.
3. Burgess D, Knoblock KF. Identification of *Tritrichomonas foetus* in sections of bovine placental tissue with monoclonal antibodies. *J Parasitol* 1989;**75**:977-80.
4. Phillip A, Carter-Scott P, Rogers C. An agar culture technique to quantitate *Trichomonas vaginalis* from women. *J Infect Dis* 1987;**155**:304-8.
5. Arroyo R, Engbring J, Alderete J. Molecular basis of host epithelial cell recognition by *Trichomonas vaginalis*. *Molecular Microbiology* 1992;**6**:853-62.
6. Niccolai L, Kopicko JJ, Kassie A, et al. Incidence and predictors of reinfection with *Trichomonas vaginalis* in HIV-infected women. *Sex Transm Dis* 2000;**27**:284-8.
7. Honigberg B, Burgess DE. Trichomonads of importance in human medicine including *Dientamoeba fragilis*. Kreier JP, editor. *Parasitic Protozoa*. 1994;**vol. 9**:New York: Academic Press. p. 1-109.
8. Mason P, Patterson BA. Proliferative response of human lymphocytes to secretory and cellular antigens of *Trichomonas vaginalis*. *J Parasitol* 1985;**71**:265-8.
9. Cu-Uvin S, Ko H, Jamieson DJ, et al. HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. Prevalence, incidence, and persistence or recurrence of trichomoniasis among human immunodeficiency virus (HIV)-positive women and among HIV-negative women at high risk for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1406-11.
10. Wølner-Hanssen P, Krieger JN, Stevens CE, et al. Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. *JAMA* 1989;**261**:571-6.
11. Carlton JM, Hirt RP, Silva JC, et al. Draft genome sequence of the sexually transmitted pathogen *Trichomonas vaginalis*. *Science* 2007;**315**:207-12.
12. Sorvillo F, Kerndt P. *Trichomonas vaginalis* and amplification of HIV-1 transmission. *The Lancet* 1998;**351**:213-4.
13. Sutton M, Sternberg M, Koumans EH, et al. The prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among reproductive-age women in the United States, 2001-2004. *Clin Inf Dis* 2007;**45**:1319-26.
14. Weinstock H, Berman S, Cates W. Sexually transmitted diseases among American youth: Incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspectives Sex Reprod Health* 2004;**36**:6-10.
15. Cates W. American Social Health Association Panel. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. *Sex Transm Dis* 1999;**26**:S2-7.
16. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: Results from a cohort study. *AIDS* 1993;7:95-102.
17. Lossick J. Epidemiology of urogenital trichomoniasis. In: Honigberg BM, editor. *Trichomonads Parasitic in Humans*. New York: Springer-Verlag; 1989. p. 311-41.
18. Wilcox R. Epidemiological aspects of human trichomoniasis. *Br J Vener Dis* 1960;**36**:167-74.
19. Krieger JN, Verdon M, Siegel N, et al. Natural history of urogenital trichomoniasis in men. *J Urol* 1993;**149**:1455-8.
20. Joyner J, Douglas J, Ragsdale S, et al. Comparative prevalence of infection with *Trichomonas vaginalis* among men attending a sexually transmitted diseases clinic. *Sex Transm Dis* 2000;**27**:236-40.
21. Schwebke JR, Hook EW III. High rates of *Trichomonas vaginalis* among men attending a sexually transmitted diseases clinic: Implications for screening and urethritis management. *J Infect Dis* 2003;**188**:465-8.
22. Seña AC, Miller WC, Hobbs MM, et al. *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: Implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Inf Dis* 2007;**44**:13-22.
23. Danesh IS, Stephen JM, Gorbach J. Neonatal *Trichomonas vaginalis* infection. *J Emerg Med* 1995;**13**:51-4.
24. al-Salihi FL, Curran JP, Wang J. Neonatal *Trichomonas vaginalis:* Report of three cases and review of the literature. *Pediatrics* 1974;**53**:196-200.
25. Jones JG, Yamaguchi T, Lambert B. *Trichomonas vaginalis* infestations in sexually abused girls. *Am J Dis Child* 1985;**139**:846-7.
26. Hesseltine H. Experimental human vaginal trichomoniasis. *J Infect Dis* 1942;**71**:127.
27. Rein MF, Muller M. *Trichomonas vaginalis* and trichomoniasis. *Sex Trans Dis*, 1990:481-92.
28. Fouts AC, Kraus SJ. *Trichomonas vaginalis* reevaluation of its clinical presentation and laboratory diagnosis. *J Infect Dis* 1980;**177**:167-74.
29. Krieger JN. Trichomoniasis in men: Old issues and new data. *Sex Transm Dis* 1995;**22**:83-96.
30. Krieger JN, Tam MR, Stevens CE, et al. Diagnosis of trichomoniasis: Comparison of conventional wet-mount examination with cytologic studies, cultures, and monoclonal antibody staining of direct specimens. *JAMA* 1988;**259**:1223-7.
31. Draper D, Parker R, Patterson E, et al. Detection of *Trichomonas vaginalis* in pregnant women with the InPouch TV system. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:1016-8.
32. Briselden AM, Hillier SL. Evaluation of Affirm VP microbial identification test for *Gardnerella vaginalis* and *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:148-52.
33. Kurth A, Whittington WLH, Golden MR, et al. Performance of a new, rapid assay for *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:2940-3.
34. Nye MB, Schwebke JR, Body BA. Comparison of APTIMA *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification to wet mount microscopy, culture and PCR for diagnosis of trichomoniasis in men and women. *Am J Obstet Gynecol* 2009;**200**(188):e1-7.
35. Schwebke J, Lawing L. Improved detection of *Trichomonas vaginalis* in males using DNA amplification. *J Clin Microbiol*, 2002:3681-3.
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2006;**55**(RR-11):49-56.
37. Roe F. Safety of nitroimidazoles. *Scand J Infect Dis Suppl* 1985;**46**:72-81.
38. Wood B, Monroe A. Pharmacokinetics of tinidazole and metronidazole after single large oral doses. *Br J Vener Dis* 1975;**51**:51-3.
39. Schwebke JR, Barrientes FJ. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:4209-10.
40. Land KM, Delgadillo-Correa MG, Tachezy J, et al. Targeted gene replacement of a ferredoxin gene in *Trichomonas vaginalis* does not lead to metronidazole resistance. *Mol Microbiol* 2003;**51**:115-22.
41. Crowell A, Sanders-Lewis KA, Secor WE. In vitro metronidazole and tinidazole activities against metronidazole-resistant strains of *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:1407-9.
42. Sobel J, Nyirjesy P, Brown W. Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis. *Clin Inf Dis* 2001;**33**:1341-6.
43. Sobel J, Nagappan V, Nyirjesy P. Metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis—an emerging problem. *N Engl J Med* 1999;**341**:292-3.
44. Pearlman M, Yashar C, Ernst S, et al. An incremental dosing protocol for women with severe vaginal trichomoniasis and adverse reactions to metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**174**:934-6.
45. Cotch MF, Pastorek JG, Nugent RP, et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. *Sex Transm Dis* 1997;**24**:361-2.
46. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: A prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;**150**:965-72.
47. Klebanoff M, Carey J, Hauth J, et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001;**345**:487-93.
48. Kigozi G, Brahmbhatt H, Wabwire-Mangen F, et al. Treatment of *Trichomonas* in pregnancy and adverse outcomes of pregnancy: A subanalysis of a randomized trial in Rakai. *Uganda. Am J Obstet Gynecol* 2003;**189**:1398-400.
49. Soper DE, Bump RC, Hurt WG. Bacterial vaginosis and trichomoniasis vaginitis are risk factors for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;**163**:1016-23.
50. Leroy V, De Clercq A, Ladner J, et al. Should screening of genital infections be part of antenatal care in areas of high HIV prevalence? A prospective cohort study from Kigali, Rwanda, 1992-1993. *Genitourin Med* 1995;**71**:207-11.
51. Hobbs M, Kazembe P, Reed A, et al. *Trichomonas vaginalis* as a cause of urethritis in Malawian Men. *Sex Trans Dis* 1999;**26**:381-7.
52. Price M, Zimba D, Hoffman IF, et al. Addition of treatment for trichomoniasis to syndromic management of urethritis in Malawi: A randomized clinical trial. *Sex Transm Dis* 2003;**30**:516-22.
53. Honigberg BM, editor. *Trichomonads Parasitic in Humans*. New York: Springer-Verlag; 1990. p. 424.
54. Bickley LS, Krisher KK, Punsalang JR, et al. Comparison of direct fluorescent antibody, acridine orange, wet mount, and culture for detection of *Trichomonas vaginalis* in women attending a public sexually transmitted diseases clinic. *Sex Transm Dis* 1989;**16**:127-31.
55. Rein MF. Uncertainties and controversies in trichomoniasis. In: Sobel JD, editor. *Vulvovaginal Infection: Current Concepts in Diagnosis and Therapy*. New York: Academy Professional Information Services; 1990. p. 73-85.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

282

Género *Babesia*

JEFFREY A. GELFAND | EDOUARD G. VANNIER

La babesiosis es una enfermedad infecciosa transmitida por la picadura de las garrapatas, causada por protozoos del género *Babesia* que invaden y, finalmente, lisan los eritrocitos. Los animales salvajes y domésticos son los reservorios naturales de las especies de *Babesia*. Sólo en los últimos 50 años se ha reconocido que *Babesia* es un agente patógeno en los humanos. La babesiosis es una enfermedad leve de tipo gripal en personas jóvenes y sanas, pero puede provocar un cuadro similar a la malaria que pone en peligro la vida de los pacientes con asplenia o inmunocomprometidos y en los ancianos.

Probablemente, la primera referencia registrada de la babesiosis se encuentra en el Éxodo 9:3, que describe la plaga («peste atroz») que sufrió el ganado del faraón Ramsés II. En 1888, mientras investigaba la hemoglobinuria febril y la muerte del ganado vacuno en Rumania, Viktor Babes, un patólogo húngaro, observó un microorganismo intraeritrocitario[1]. En 1893, Smith y Kilbourne describieron un piroplasma (término derivado del latín *pirum*, pera) similar en los eritrocitos de ganado que desarrollaba fiebre en Texas. Inicialmente llamado *Pyrosoma,* este microorganismo se identificó posteriormente como *Babesia bigemina*. Esta observación sobre la capacidad de los artrópodos hematófagos para transmitir un patógeno infeccioso a un huésped vertebrado fue fundamental. El primer caso bien documentado de babesiosis humana fue observado por Skrabalo y Deanovic en 1957. Un pastor de 33 años que había sido esplenectomizado había estado pastoreando el ganado en unos pastos infestados por garrapatas cerca de Zagreb, Croacia. La infestación fue fulminante y mortal. Primero se identificó como *Babesia bovis,* pero más tarde se observó que el agente causante era *Babesia divergens,* que es un parásito del ganado vacuno que se trasmite a los humanos a través de la garrapata *Ixodes ricinus,* una especie endémica en Europa. Los siguientes casos observados en Europa confirmaron la importancia de la esplenectomía en la gravedad de la babesiosis causada por *B. divergens*. En 1969, un residente de la isla de Nantucket, frente a la costa de Massachusetts, de 59 años, se presentó con fiebre y dolor de cabeza. A diferencia de los pacientes europeos infectados con *B. divergens,* este paciente tenía el bazo intacto. El agente causal se identificó como *Babesia microti,* un parásito que infecta a los ratones de patas blancas y otros roedores Microtinae. Spielman y cols. identificaron después el vector como la garrapata *Ixodes scapularis* (también conocido como *Ixodes dammini*). Desde entonces, se han observado varios cientos de casos sólo en Estados Unidos. Si bien antiguamente la infestación estaba limitada a la cadena de islas de las costas de Nueva Inglaterra, la babesiosis causada por *B. microti* ahora es endémica en el nordeste del continente. En la zona norte del medio oeste la babesiosis puede ser causada por microorganismos similares a *B. microti* o *B. divergens*. Aunque raros, se han descrito casos de infección por *Babesia duncani* en la costa oeste de Estados Unidos.

Agente patógeno

La babesiosis humana es una enfermedad zoonótica que requiere la transmisión de una especie de *Babesia* desde un reservorio vertebrado a los humanos a través de un vector invertebrado. Se han observado más de cien especies de *Babesia* que infectan a los vertebrados, incluyendo los mamíferos y las aves[2-5]. Las babesias son parásitos protozoos que se clasifican en el filo Apicomplexa, clase Aconoidasida, orden Piroplasmidora y familia Babesiidae. Además de Babesiidae, el orden Piroplasmidora incluye la familia Theileriidae. Como en las especies de *Theileria,* la forma intraeritrocitaria de las especies de Babesia puede tener un aspecto de pera, de ahí el nombre de piroplasma. Babesiidae también puede ser oval o redonda. Debido a su estructura en anillo y su localización periférica en los eritrocitos, los microorganismos *Babesia* se han confundido con frecuencia con *Plasmodium falciparum*. Los trofozoítos de babesia sufren una división asexual (llamada merogonia) en los eritrocitos del huésped vertebrado. Una vez ingeridos por la garrapata (el huésped invertebrado), los gametocitos de las babesias sufren un desarrollo sexual que finalmente produce la formación de esporozoítos en las glándulas salivales de la garrapata.

HECHOS QUE SE PRODUCEN EN LA GARRAPATA

Aunque la babesiosis puede adquirirse mediante una transfusión de sangre[6], esto microorganismos se transmiten principalmente mientras la garrapata infectada de cuerpo duro del género *Ixodes* se alimenta de sangre[7,8]. En Europa, *I. ricinus* se considera el principal vector de la transmisión al hombre de *B. divergens* (desde el ganado), *Babesia venatorum* (desde el corzo) y *B. microti*[9]. Este último también se ha detectado en *Ixodes trianguliceps*, pero esta garrapata raramente pica a las personas. En un caso de una infección similar a *B. divergens* que se detectó en las Islas Canarias se pensó que el vector era *Ixodes ventalloi*. En el nordeste de Estados Unidos las garrapatas de los ciervos, *Ixodes scapularis,* se alimentan principalmente de los ciervos de cola blanca *(Odocoileus virginiamus)* y los ratones de patas blancas *(Peromyscus leucopus),* y en ocasiones transmiten *B. microti* a las personas. *I. scapularis* también es el vector de *Borrelia burgdorferi* y *Anaplasma phagocytophilum,* los agentes etiológicos de la enfermedad de Lyme y la anaplasmosis granulocítica humana[10]. Los microorganismos de tipo *B. divergens,* que causan babesiosis en el medio oeste de Estados Unidos, probablemente proceden de conejos de cola de algodón[11] y se transmiten por *Ixodes dentatus*. En la costa oeste de Estados Unidos se cree que el vector para la transmisión de *B. duncani* (antes denominada WA1) es *Ixodes pacificus.* Hasta la fecha se entienden mejor los ciclos vitales de *B. microti* e *I. scapularis*[5,7].

El ciclo vital de *I. scapularis* tiene tres fases activas (larva, ninfa adulto) y tarda 2 años en completarse (www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Babesiosis.htm). En otoño los adultos se alimentan principalmente de los ciervos de cola blanca. Los ciervos no son reservorios competentes para *B. microti,* pero son esenciales para el mantenimiento de *I. scapularis.* Las garrapatas adultas pasan el invierno en un estado de ingurgitación, y ponen los huevos en primavera. Éstos eclosionan de manera sincronizada en forma de larvas a finales de julio. En agosto y septiembre las larvas se alimentan principalmente de los ratones, *Peromyscus leucopeus*. Las larvas pasan el invierno y se transforman en ninfas en primavera, las cuales se alimentan de *P. leucopeus* de mayo a junio y se transforman en adultos en otoño. *I. scapularis* se infecta cuando las larvas se alimentan de *B. leucopeus* infectados por *B. microti*. En las áreas endémicas como la isla de Nantucket, la infección de los ratones *P. leucopeus* puede llegar al 40%. Otros reservorios incluyen las ardillas listadas, los ratones de campo, las musarañas, los murciélagos, las aves paserinas y las rapaces. Una vez que las larvas han mudado, las ninfas siguen infectadas por *B. microti* (transmisión transestadial). No hay evidencias de la transmisión transovárica de *B. microti* (como ocurre con *B. divergens*). La alimentación de las ninfas infectadas a principios de verano produce la infección de los ratones *P. leucopeus* sanos, que se vuelven un depósito de *B. microti* para las larvas que se alimentan durante el final del verano. Esto favorece una alta proporción de transmisión y que, por tanto, *B. microti* se mantenga en el ciclo enzoótico.

Las larvas, ninfas y las garrapatas adultas pueden alimentarse de las personas, pero las ninfas son el vector principal de la transmisión de *B. microti* a los humanos[5]. En las tres últimas décadas ha aumentado de forma drástica la población de ciervos de cola blanca en el nordeste de Estados Unidos, gracias a la mejora de los hábitats adecuados para ellos, normalmente debido al crecimiento de la vegetación en las granjas y antiguos campos y a que ha disminuido la presión de la caza en las zonas suburbanas. El rango de expansión de *I. scapularis* es muy

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

amplio y se dispersan a grandes distancias trasportados por los pájaros costeros que realizan la migración estacional. La presencia de grandes cantidades de ciervos, ratones de patas blancas y garrapatas crea las condiciones para la infección de los humanos con *B. microti*. Los casos de babesiosis aumentan durante los meses más calurosos, cuando las garrapatas y las personas están activas e invaden sus territorios respectivos. El pequeño tamaño de la ninfa (<2,5 mm), su color gris pálido terroso, la imperceptible zona de alimentación y una reacción local benigna a la alimentación con sangre hacen que sea raro observar las picaduras[12,13]. La repleción de las garrapatas con sangre del huésped puede requerir hasta 72 horas de permanencia. Puesto que la esporogonia es óptima cuando la garrapata se sacia con la sangre del huésped, eliminar precoz y cuidadosamente las garrapatas disminuye la probabilidad de transmisión.

Poco tiempo después de fijarse la garrapata, los eritrocitos infectados con *B. microti* se acumulan en su intestino[5]. Dentro del protozoo se forman orgánulos endocelulares nuevos, los citosomas. Unas 40 a 60 horas después de la fijación se acumulan microtúbulos en el extremo anterior del organismo para formar una estructura con forma de rayo que se conoce como «Strahlenkorper». Cuando la garrapata está saciada de alimento, estas estructuras contribuyen a la fusión de los gametos dentro del cigoto. Usando una estructura en forma de punta de flecha, los cigotos penetran en el epitelio del intestino de la garrapata. La estructura en forma de punta de flecha se disocia, y el cigoto pasa a través de la lámina basal del epitelio, entra en la hemolinfa y se transforma en un oocineto. Los oocinetos invaden los acinos salivales de la garrapata. Una vez en las células secretoras o intersticiales de los acinos, los oocinetos se hipertrofian y se convierten en esporoblastos. Éstos permanecen en estado latente mientras la larva pasa el invierno. Cuando la ninfa se fija al huésped, la temperatura del cuerpo de la garrapata aumenta y se inicia la esporogonia. A medida que la garrapata se alimenta, la membrana de los esporoblastos se pliega. Después de estar alimentándose durante 48 horas aparecen micronemas y roptrias. Los citoplasmas comienzan a separarse de los esporoblastos madre y se produce la división nuclear. Así, la esporogonia es un proceso de gemación (no esquizogonia, como en los *Plasmodium*). Un solo esporoblasto puede generar tantos como 10.000 esporozoítos.

HECHOS QUE SE PRODUCEN EN LOS HUÉSPEDES VERTEBRADOS

Durante las últimas horas de la alimentación de la garrapata, un gran número (tantos como 100.000) de esporozoítos se deposita en la dermis del huésped[5]. Los mecanismos que conducen a los esporozoítos desde las zonas de alimentación en la dermis hasta los eritrocitos circulantes no se conocen bien. Los esporozoítos de las especies de *Babesia* no sufren la merogonia en un compartimento exoeritrocítico y, en cambio, invaden los eritrocitos. Los antígenos variables de la superficie de los merozoítos median en la unión de los esporozoítos y merozoítos libres a los eritrocitos[1]. La membrana del huésped se invagina, dando lugar a la formación de una vacuola parasitófora que se desintegra poco a poco. El microorganismo se vuelve un trofozoíto que se mueve libremente en el citoplasma del huésped. El piroplasma sufre una escisión binaria, produciendo dos o cuatro merozoítos (las células hijas; fig. 282-1). La salida de los merozoítos provoca la pérdida de la integridad de la membrana celular. Puesto que esa reproducción asexuada es asíncrona, raramente se produce hemólisis masiva como sucede con *Plasmodium* (esquizogonia síncrona).

CLASIFICACIONES MORFOLÓGICA Y FILOGENÉTICA

Basándose en el tamaño de las formas intraeritrocitarias (los trofozoítos), las *Babesia* se han clasificado tradicionalmente en dos grupos. Las formas pequeñas tienen un diámetro de 1 a 3 µm e incluyen *B. microti, B. duncani* y *Babesia conradae*[2,4,14]. Las formas grandes tienen un diámetro de 3 a 5 µm e incluyen *B. bovis, B. canis* y *Babesia odocoilei*[7]. Los trofozoítos de las especies pequeñas de *Babesia* sufren dos escisiones binarias sucesivas para dar lugar a cuatro merozoítos que se colocan en forma de tétrada («cruz de Malta»). Por el contrario, los trofozoítos de las especies grandes de *Babesia* sufren gemación y producen sólo pares de merozoítos. La diferencia de tamaño generalmente se relaciona con la clasificación filogenética que se basa en las

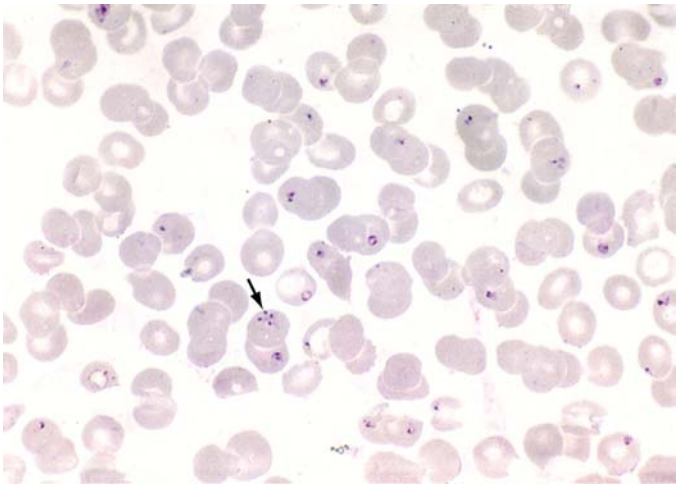


Figura 282-1 Tinción de Giemsa de una preparación de sangre. Un trofozoíto simple se divide mediante un merogonio intraeritrocitario para dar lugar a cuatro merozoítos organizados en tétradas, también conocidas como cruz de Malta o cuadrupletes. Las tétradas de merozoítos son raras *(flecha),* pero son patognomónicas de la presencia de *Babesia* spp. Son menos frecuentes en la infección por *B. microti* que por *B. duncani*. El caso presentado corresponde a una infección por *B. microti*. Obsérvese la presencia cercana de formas en anillo, algunas con dos masas de cromatina, que ocupan una posición periférica igual que en el caso de *Plasmodium falciparum,* pero su vacuola central grande clara y la ausencia de pigmento marrón (hemozoína) son características de *B. microti. (Por cortesía del Dr. J. Vyas.)*

subunidades nucleares pequeñas del gen de ARN ribosómico (ADNr 18S), es decir, las especies grandes de *Babesia* se agrupan en clados filogenéticos distintos a los que contienen las especies pequeñas de *Babesia*. *B. divergens* y *Babesia gibsoni* son excepciones a esta regla, ya que tienen un diámetro pequeño, pero que se relaciona genéticamente con las especies de *Babesia* grandes[4,15]. Los análisis filogenéticos revelaron que las especies de *Babesia* pequeñas se relacionan más con *Theileria* que las especies grandes. Este eslabón evolutivo está en concordancia con la falta de transmisión transovárica de *Theileria* y las especies pequeñas de *Babesia* en las garrapatas[7,8]. Por el contrario, la transmisión transovárica es una característica de las especies de *Babesia* grandes. Sin embargo, a diferencia de las especies de *Babesia* grandes y pequeñas, los piroplasmas de *Theileria* sufren una división asexual en los linfocitos antes de invadir los eritrocitos como merozoítos. Babesiidae invade los eritrocitos como esporozoítos y no existe en una forma exoeritrocítica. El descubrimiento de una fase exoeritrocítica linfocítica de *Babesia equi* ha producido la reclasificación de este piroplasma equino como *Theileria equi*.

Hasta la fecha, y a partir de los análisis filogenéticos del gen del ARNr 18S, del gen de la β-tubulina y del segundo espaciador interno transcrito del ARNr (ITS-2), los piroplasmas se pueden clasificar en cinco subtipos distintos[2,4,9,11]. El primero de ellos contiene la especie *Babesia* en sentido estricto, que infecta a animales ungulados pero que raramente se transmite al hombre. En ese grupo se incluyen *B. bovis, B. bigemina* y otras especies de *Babesia* que afectan al ganado, además de *B. ovis*. El segundo subtipo contiene cepas bovinas de *B. divergens* de Europa, microorganismos similares a *B. divergens* detectados en pacientes de Estados Unidos y Europa, *B. odocoilei,* que infecta al ciervo de cola blanca en Estados Unidos, la babesia relacionada *B. venatorum* identificada en pacientes esplenectomizados en Europa, todos los subtipos de *Babesia canis* y las cepas de *B. gibsoni* obtenidas en perros en Asia, África y el medio oeste de Estados Unidos. Al igual que en el primer subtipo, los piroplasmas del segundo subtipo son también especies de *Babesia* en sentido estricto, ya que su transmisión puede ser transestadial y transovárica. El tercer subtipo contiene sólo especies de *Theileria,* incluida *T. equi*. El cuarto subtipo contiene piroplasmas que se encuentran en el oeste estadounidense, como

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

B. duncani (WA1, CA5), tipo *B. duncani* (WA2, CA6) y especies relacionadas con *B. duncani* (CA1-CA4), los principales microorganismos etiológicos de la babesiosis en el hombre en la costa occidental de ese país, además de *B. conradae,* que infecta a perros en California y otros piroplasmas relacionados de mamíferos salvajes (ciervo, muflón de las Rocosas) que vagan por el mismo hábitat. El quinto subtipo contiene especies complejas de *B. microti,* así como algunas especies de *Babesia* (*Babesia rodhaini, Babesia felis* o *Babesia leo*), que infectan a los felinos. Las especies de *B. microti,* bastante complejas, pueden dividirse en tres subtipos[14]. El primero contiene cepas de *B. microti* obtenidas en personas, garrapatas o roedores en áreas en las que la babesiosis humana es endémica (Massachusetts, Connecticut o Wisconsin), o poco frecuente o incluso ausente (costas de Maine, Suiza o Rusia). La cepa Kobe, aislada en un paciente que recibió una transfusión de sangre de un donante que vivía en la cercana isla de Awaji, está estrechamente relacionada con las cepas zoonóticas de *B. microti* encontradas en Estados Unidos, aunque es claramente distinta de ellas[9,14]. Relacionadas en mayor grado con esas cepas zoonóticas están las cepas de *B. microti* de roedores en el norte de Japón (isla de Hokkaido), este de Siberia (Vladivostok) y Corea del Sur. El segundo subtipo agrupa piroplasmas encontrados en carnívoros de pequeño tamaño, como algunos microorganismos similares a *B. microti* identificados en perros en España y denominados provisionalmente *Theileria annae*. El tercer subtipo contiene cepas de *B. microti* obtenidas de roedores que viven en áreas en las que no hay babesiosis humanas (norte de Maine, Alaska o Montana).

Epidemiología

ESTADOS UNIDOS

La mayoría de las infecciones por babesias se deben a *B. microti* y se adquieren a través de la picadura de una garrapata entre mayo y septiembre[1]. Tres cuartas partes de los casos solicitan asistencia médica entre julio y agosto[12,13]. El caso índice se identificó en 1969 en la isla de Nantucket, en la costa de Massachusetts. El número de casos se multiplicó con rapidez en esa isla, así que la enfermedad se conoció como «fiebre de Nantucket»[16]. Pronto se identificaron otras áreas endémicas, como Martha's Vineyard (Massachusetts), Block Island (Rhode Island), Shelter Island, Long Island oriental y Fire Island (Nueva York). En la actualidad la babesiosis es endémica en el continente, en particular en Cape Cod hasta los pueblos costeros de la zona occidental de Rhode Island y el este de Connecticut. La zona endémica se extiende hacia el sur hasta Nueva Jersey. También se han descrito casos aislados desde el norte de Nueva York, Pennsylvania, Maryland y Virginia, o una infección asintomática en Georgia. Al igual que sucedió con la enfermedad de Lyme, la babesiosis causada por *B. microti* es endémica en la zona norte del medio oeste, en particular Wisconsin y Minnesota[17]. Hasta hoy, se recogen en la literatura más de 300 casos de babesiosis en el hombre causadas por *B. microti*. Aunque no es necesaria la notificación nacional de los casos, la babesiosis se ha convertido en una enfermedad declarable en los estados que contienen áreas endémicas. Sólo en el estado de Nueva York se han notificado hasta hoy más de 1.500 casos desde 1986, de los cuales más de 1.200 se produjeron en el último decenio. El espacio geográfico y el número de casos anuales van creciendo paulatinamente, así que la babesiosis por *B. microti* se considera en la actualidad una enfermedad infecciosa emergente en Estados Unidos. La mayoría de los casos acude con un cuadro gripal, pero los pacientes inmunodeprimidos, asplénicos y ancianos presentan un riesgo de enfermedad fulminante. La infección asintomática por *B. microti* puede ser más frecuente de lo que se piensa[18], como indica la disparidad entre la incidencia de babesiosis y la seroprevalencia de anticuerpos frente al antígeno de *B. microti*[19]. La seroprevalencia varía según el año, el centro de estudio y la población estudiada (residentes en la comunidad frente a donantes de sangre), pero ha sido sistemáticamente alta en las áreas endémicas, como el sur de Connecticut (1,4-9%), Block Island (4,6-9%) y Shelter Island (4,3-6,9%)[6,19,20]. La seroprevalencia en donantes de sangre en el South Fork del este de Long Island, una zona especialmente endémica, ha llegado a alcanzar el 15,8%. Aunque la infección asintomática se considera la regla en muchas áreas, en algunos lugares como Block Island la mayoría de las infecciones por *Babesia* provoca enfermedad[19]. Además, la infección asintomática puede persistir durante muchos meses sin parasitemia detectable en los frotis de sangre y dos tercios de las personas infectadas no recuerdan la picadura de la garrapata, así que la transfusión de sangre es uno de sus modos de transmisión. Cincuenta casos provocados por transfusiones se han atribuido a *B. microti*[6,21]. Los derivados de la sangre que provocan casos asociados a transfusiones son las unidades de concentrados de hematíes y de unidades de plaquetas, ya que estas últimas contienen normalmente pequeñas cantidades de eritrocitos. La babesiosis neonatal es rara y se ha adquirido mediante picaduras de garrapatas, transfusiones o transmisión transplacentaria[22].

La babesiosis causada por microorganismos similares a *B. divergens* es rara en Estados Unidos. Los tres casos confirmados habían sido esplenectomizados. El primer caso era un varón de 73 años que no había salido de Missouri en los 3 o 4 años anteriores[23]. El segundo caso era un varón de 56 años, de Kentucky[24]. El tercer caso era un varón de 82 años, del estado de Washington[25]. En el momento del ingreso los signos guía fueron fiebre, importante trombocitopenia y elevación de la creatinina, bilirrubina y lactato deshidrogenasa. En cada paciente los microorganismos intraeritrocitarios se detectaron en frotis finos de sangre teñidos con Giemsa. Se observaron formas en anillo, parejas y tétradas. Las formas en parejas y el ángulo obtuso de los piriformes pareados hicieron sospechar *B. divergens*. En el suero del primero y el tercer casos se demostró una fuerte reactividad al antígeno de *B. divergens,* pero sin reactividad a los antígenos de *B. microti* y *B. duncani,* o reactividad mínima. Tampoco se recuperaron cepas mediante la inoculación de la sangre del paciente a jerbos y hámsteres, aunque esos huéspedes son muy sensibles a *B. divergens*. El análisis de secuencias de todo el gen de ARNr 18S demostró que las cepas de Missouri (MO1) y Kentucky (KY) eran idénticas a las *Babesia* obtenidas en conejos de cola de algodón en la isla de Nantucket, aunque estrechamente relacionadas con las cepas de *B. divergens* aisladas en ganado (identidad del 99,8%, con una diferencia de 3 pares de bases) y con la cepa del tercer caso del estado de Washington (identidad del 99,7%, diferencia de 5 pares de bases)[11]. A diferencia de *B. divergens,* las cepas de los conejos de cola de algodón no son infecciosas para el ganado. Estas diferencias en el huésped reservorio (jerbo o hámster), infectividad en el ganado y secuencia del gen de ARNr 18S indican que *B. divergens* no es endémica en Estados Unidos y que al menos dos microorganismos similares a *B. divergens* causan babesiosis en el hombre en ese país.

En el oeste de Estados Unidos los principales agentes etiológicos de la babesiosis en el ser humano son *B. duncani* y otras babesias relacionadas. Hasta la fecha se han descrito nueve infecciones de este tipo[2], siete de ellas adquiridas, supuestamente, a través de una picadura de garrapata y las otras dos mediante transfusiones de sangre. El caso índice fue un varón de 41 años inmunocompetente y normoesplénico procedente de una zona boscosa del sur del estado de Washington[26]. El diagnóstico inicial de malaria se cambió por el de babesiosis cuando se observaron las tétradas en los frotis finos teñidos con Giemsa. A diferencia de *B. microti,* la cepa (WA1) fue letal en hámsteres y jerbos. En consecuencia, el suero del paciente no reaccionó con el antígeno de *B. microti*. Más tarde, se notificaron cuatro casos en California, todos ellos varones esplenectomizados entre 20 y 40 años[27]. Esos cuatro casos se presentaron con síntomas gripales, característicos de la infección por *B. microti*. Tres de ellos (CA1, CA2, CA4) sobrevivieron y sus sueros no reaccionaron a *B. microti,* pero sí reaccionaron intensamente a WA1. El suero de los casos WA1, CA1, CA2 y CA4 también reaccionaron intensamente a los antígenos de *B. conradae* (pequeño piroplasma canino de California), la cepa BH1 de *Babesia* que infecta al carnero de las Rocosas de California y la cepa MD1 de *Babesia* que infecta al ciervo mulo[2]. El primer caso de transmisión adquirida mediante transfusión fue un varón normoesplénico de 76 años que había recibido varias unidades de eritrocitos de una persona que residía en el estado de Washington[28]. El segundo caso fue un lactante prematuro varón que recibió eritrocitos para su anemia del prematuro[29]. El donante vivía en la bahía de San Francisco y recientemente había viajado a una zona rural de la zona central de Oregón. Las babesias se aislaron en los receptores (WA2, CA5) y el donante (CA6). El análisis completo del gen ARNr 18S puso de manifiesto que las cepas WA1, WA2, CA5 y CA6 son filogenéticamente indistinguibles y forman un subtipo

independiente de *B. conradae* y de otros piroplasmas aislados en el hombre (CA1, CA3, CA4) y ungulados salvajes (MD1, BH1) en California. Entre las cepas detectadas en esta región, CA1, CA3 y MD1 son genotípicamente idénticas y sólo difieren de CA4 en un único par de bases y en 5 pares de bases respecto a BH1. El ciervo mula y el carnero de las Rocosas se encuentran en territorios de transmisión probable de babesiosis en California, y éstos y otros ungulados salvajes (gamos) pueden ser los reservorios naturales de los piroplasmas de babesia que infectan a los habitantes de la región. La seroprevalencia frente al antígeno de *B. duncani* varía entre el 3,9% (entre los varones alistados para el servicio militar en un acuartelamiento en el que se produjo un caso de CA1, con títulos >1:320) y el 4,8% (entre los vecinos de un caso de WA1, con títulos >1/256) hasta el 16,9% (al sur del lugar donde se detectó la cepa CA3, títulos >1/320). No obstante, la incidencia de *B. duncani* sigue siendo desconocida, ya que los casos clínicos son demasiado escasos para validar el estudio serológico.

EUROPA

Desde que se detectara en 1956 el caso índice cerca de Zagreb, en Croacia, se han publicado 39 casos[9,15], dos tercios de los cuales se han atribuido a *B. divergens* a pesar de que el gen ARNr 18S se ha secuenciado sólo en dos casos. Como el ganado es el reservorio definitivo de *B. divergens,* los pacientes son residentes de áreas rurales (granjeros, guardabosques) o turistas (campistas, excursionistas, cazadores) expuestos a la garrapata *I. ricinus* cuando trabajan en el campo o se solazan en la campiña. La mayoría de los casos se han descrito en Francia, Irlanda y Gran Bretaña, en particular en las zonas ganaderas. Se presentan entre mayo y septiembre u octubre, cuando la garrapata *I. ricinus* está activa. Prácticamente todos los casos infectados por *B. divergens* habían sido esplenectomizados. No se han descrito babesiosis asociadas a transfusiones causadas por *B. divergens*.

La mayor parte de los casos se ha atribuido a *B. divergens* a partir de la morfología, reactividad sérica e infectividad, así que es posible que en los primeros estudios se haya pasado por alto la existencia de piroplasmas estrechamente relacionados con *B. divergens,* aunque filogenéticamente diferentes. La babesia EU1, provisionalmente denominada *B. venatorum,* es uno de tales piroplasmas. *B. venatorum* está más cercana a *B. odocoilei,* con la que forma un grupo hermano al de *B. divergens*[3]. *B. venatorum* se identificó a finales de la década de 1990 como el agente etiológico de la babesiosis en dos varones de entre 50 y 60 años con asplenia. El primero vivía en el norte de Italia y había recibido quimioterapia por un linfoma de linfocitos B. El segundo procedía del nordeste austriaco. La babesiosis fue leve en el caso italiano y moderada en el otro paciente. Se ha descrito un tercer caso de *B. venatorum* en Alemania[30]. El paciente asplénico de 63 años había sido tratado con rituximab por un linfoma. Aunque los casos sean pocos, la esplenectomía parece ser un factor de riesgo de babesiosis causada por *B. venatorum*. La seroprevalencia de la infección asintomática en el hombre sigue siendo desconocida, porque la inoculación de jerbos, un huésped muy sensible a *B. divergens,* no ha permitido amplificar los aislamientos clínicos de *B. venatorum* y, por tanto, generar el antígeno correspondiente.

Otras especies de *Babesia* se han visto implicadas como agentes causantes de babesiosis en Europa[7-9]. Un caso se atribuyó a *B. canis* y otros dos casos a *B. bovis,* incluido el caso índice de Croacia, pero las evidencias no fueron convincentes. El primer caso de infección por *B. microti* fue descrito en Polonia, y lo más probable es que fuera importado de Brasil. Un segundo caso pudo ser identificado en Suiza, pero los datos no fueron concluyentes, en concreto, no se pudo amplificar el ADN de *B. microti* a pesar de la presencia de babesias en los frotis de sangre teñidos con Giemsa. El primer caso autóctono de *B. microti* confirmado fue descrito en 2007 en Turingia, Alemania oriental[31]. Se trataba de una mujer de 42 años diagnosticada de leucemia mieloide aguda (FAB M3) que acudió con fiebre y dolor torácico una semana después de recibir su primer ciclo de quimioterapia. Seis días antes del ingreso había recibido un concentrado de plaquetas. En los frotis teñidos con Giemsa se observaron los microorganismos intraeritrocitarios. El secuenciado del ARNr 18S permitió identificar sin lugar a dudas *B. microti*. Este caso representa la importancia de la inmunosupresión como factor de riesgo de la babesiosis clínica. Como apoyo de la transmisión de *B. microti* a través de derivados sanguíneos contaminados en Europa se ha confirmado la serología de la infección asintomática en el medio oeste alemán (1,7% en donantes de sangre sanos y el 11,5% en pacientes con enfermedad de Lyme o pacientes asintomáticos con serología positiva a borreliosis), este de Suiza (1,5% entre los habitantes de la comunidad) y este de Croacia (1% en pacientes con antecedentes de picadura de garrapatas)[6].

RESTO DEL MUNDO

Se han descrito casos esporádicos en todo el mundo[7-9]. En Japón, un paciente enfermó en la ciudad de Kobe después de recibir una transfusión de sangre procedente de un donante asintomático que vivía en la cercana isla de Awaji. El microorganismo (de tipo Kobe) estaba estrechamente relacionado con *B. microti*[14]. De hecho, otros microorganismos similares a *B. microti* también han estado implicados en Taiwán (TW1) e India. En Corea del Sur se describió un caso de babesiosis transfusional debida a un piroplasma grande (KO1) estrechamente relacionado con el encontrado en ovejas en China. En el continente africano se han descrito casos de babesiosis humana en Sudáfrica, Mozambique y Egipto, y se detectó un microorganismo similar a *B. divergens* en un paciente esplenectomizado de 34 años residente en las Islas Canarias, lo que indicaría que la presencia de *Babesia* no se limita a las zonas templadas. Como este microorganismo puede confundirse con *Plasmodium* en las zonas subtropicales, el diagnóstico de babesiosis puede ser incompleto en las regiones endémicas de malaria. Asimismo, se ha descrito la infección asintomática por especies de *Babesia* que afectan habitualmente a animales domésticos en México (*B. bigemina* y *B. canis*) y Colombia (*B. bigemina* y *B. bovis*).

Manifestaciones clínicas

INFECCIÓN POR *B. MICROTI*

En los sujetos sanos, la infección puede permanecer asintomática y no diagnosticada[18]. Cuando produce síntomas, la infección por *B. microti* a menudo es leve o moderada[16], con un período de incubación de 1-6 semanas después de la picadura por una garrapata infectada, y hasta de 9 semanas si la infección se adquiere mediante transfusión. Entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico transcurren 15 días como media[12]. Los síntomas son inespecíficos y consisten en cansancio, debilidad y malestar seguidos por fiebre (>38 °C) algunos días después y uno o más de los síntomas siguientes: escalofríos con tiritona, sudor, cefalea, mialgia, artralgia y anorexia[12,13,16,32]. La fiebre es intermitente o persistente y puede alcanzar los 41 °C. Otros síntomas menos frecuentes son rigidez de nuca, tos, dolor de garganta, disnea, pérdida de peso, náuseas, vómitos, diarrea y orina oscura, ocasionalmente con labilidad emocional, depresión leve, hiperestesia transitoria, fotofobia, inyección conjuntival, calambres abdominales, petequias y equimosis. El malestar, la mialgia, la artralgia y la disnea distinguen la babesiosis de otras enfermedades febriles[12]. Puede aparecer exantema, en forma de eritema crónico migrans, pero es diagnóstico de la enfermedad de Lyme intercurrente[32]. En algunos casos, los síntomas son tan leves que no necesitan tratamiento y en otros se resuelven después de un único ciclo de tratamiento antimicrobiano. Normalmente desaparecen en 2 semanas, a veces tan sólo en días, pero el cansancio y el malestar pueden persistir durante varios meses[18]. Otros pacientes se mantienen asintomáticos durante meses, si no años, a pesar de la persistencia de una parasitemia de bajo nivel[33]. La infección puede recrudecerse después de que se desarrolle un proceso maligno, o de administrarse un régimen inmunosupresor[17,33].

En la exploración física la fiebre es la característica más sobresaliente[12,13]. Puede apreciarse hepatomegalia y esplenomegalia leves, pero sin adenopatías. Es raro encontrar ictericia, eritema faríngeo leve, retinopatía con hemorragias en astilla e infartos retinianos[1]. En la tomografía computarizada pueden verse infartos esplénicos[34]. Se ha descrito la rotura de bazo sin esplenomegalia palpable[35].

Se detecta parasitemia en el 1-20% de los pacientes con bazo intacto, pero puede llegar al 85% en los pacientes asplénicos[1]. El hematocrito bajo, la hemoglobina baja, la bilirrubina total elevada, el descenso de haptoglobina en suero y un recuento alto de reticulocitos son compatibles con la anemia hemolítica. La prueba de Coombs directa puede ser

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

positiva. En la médula ósea pueden detectarse hemofagocitosis y aumento de la eritropoyesis. El discreto incremento de las enzimas hepáticas (fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y láctico deshidrogenasa) y la trombocitopenia diferencian la babesiosis de otras enfermedades febriles. El recuento de leucocitos es normal o disminuye ligeramente. El aumento de la tasa de sedimentación de los eritrocitos indica el proceso inflamatorio. La hemólisis intensa se asocia a hemoglobinuria y exceso de urobilinógeno; los niveles de nitrógeno ureico en la sangre y de creatinina en el suero pueden ser elevados.

Aunque el número y la duración de los síntomas en las personas de más de 50 años no son diferentes de los de los adultos más jóvenes, la proporción de hospitalización es superior en los individuos mayores[19]. La edad media en el momento del ingreso fue de 62 años en un estudio[13] y de 53 en otro[12]. Los sujetos previamente sanos ingresados por babesiosis son mayores que los pacientes que tienen antecedentes de interés[36]. La babesiosis grave es frecuente en los sujetos asplénicos, pacientes con infección simultánea por *B. burgdorferi* o por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes inmunodeprimidos como consecuencia del tratamiento de un cáncer o un trasplante. El 40% de los casos hospitalizados presenta complicaciones, en particular síndrome de dificultad respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia cardíaca congestiva[12]. La insuficiencia renal y el infarto de miocardio son menos frecuentes. Los principales factores de riesgo de la aparición de complicaciones son la anemia importante (hemoglobina <10 g/dl) y la parasitemia elevada (>10%). Una fosfatasa alcalina mayor de 125 U/l, un recuento de leucocitos mayor de 5×10^9/l y el sexo (masculino) son factores predictivos potentes de un desenlace adverso, definido como una hospitalización mayor de 2 semanas, estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) mayor de 2 días o muerte[13]. Entre el 5% y el 9% de los casos hospitalizados presenta un desenlace fatal, que puede producirse a pesar de que la parasitemia sea menor del 1%.

INFECCIÓN POR OTRAS ESPECIES DE *BABESIA*

La mayoría de los pacientes con infección sintomática por *B. divergens* son asplénicos y sufren una enfermedad fulminante tras un período de incubación de 1-3 semanas[15]. La hemoglobinuria es el síntoma de presentación, seguida por ictericia, fiebre alta persistente (40-41 °C), cefalea, escalofríos con tiritona, sudoración profusa y mialgias. La parasitemia puede llegar al 80%. Las concentraciones bajas de hemoglobina (4-8 g/dl) indican hemólisis intensa. En la exploración física puede apreciarse una hepatomegalia leve. Sin un rápido tratamiento el cuadro evoluciona a shock con edema de pulmón e insuficiencia renal. La tasa de mortalidad es cercana al 40%. Los casos debidos a *B. duncani* y *B. venatorum* son escasos y se comentan brevemente en el apartado «Epidemiología».

Patogenia

Al tratarse de un parásito intraeritrocitario obligado, la patogenia de la infección por *Babesia* es consecuencia, en parte, de la modificación y rotura que produce el patógeno en estas células huésped. La replicación asíncrona de *Babesia* explica la ausencia de periodicidad de la parasitemia y los síntomas asociados y crea un entorno oxidativo que provoca modificaciones estructurales en la membrana de los eritrocitos[37]. La formación de neoantígenos parece crear lugares de anclaje para la inmunoglobulina G (IgG) autóloga y factores del complemento, lo que favorece la fagocitosis de los eritrocitos infectados por *Babesia* por los macrófagos de la pulpa roja del bazo[35]. La proliferación de esas células fagocíticas explicaría parte de la esplenomegalia. La salida de los merozoítos se acompaña de la rotura de la célula huésped y la liberación consecuente de la hemoglobina en el torrente sanguíneo. La hemoglobina libre forma complejos inmediatamente con la haptoglobina y es eliminada por los fagocitos. Debido al aumento de la eritropoyesis, la anemia intensa que se detecta a pesar de la parasitemia de bajo nivel se podría explicar por la eliminación de eritrocitos que no contienen los parásitos. En la infección por *B. gibsoni* se demuestra que los fagocitos están estimulados para producir especies reactivas de oxígeno que, a su vez, provocan el daño oxidativo de los eritrocitos no infectados, facilitando su opsonización y fagocitosis[38]. Los eritrocitos infectados por *B. microti* no muestran las estructuras «en pomo» que sí aparecen en los eritrocitos que albergan *P. falciparum,* formadas por el recubrimiento de los antígenos procedentes del parásito. La falta de estos «pomos» explica la ausencia de secuestro de los eritrocitos en la microvasculatura de los huéspedes infectados por *B. microti*[34,39].

La respuesta inmune del huésped es esencial para el desarrollo de resistencias a la babesiosis. De acuerdo con la gravedad de la babesiosis en pacientes infectados por el VIH[40], los estudios en ratones señalan la función central de los linfocitos T $CD4^+$ en la resistencia a la infección por *B. microti*[41]. Este dato ha sido corroborado por el estudio de sensibilidad en los ancianos que, como es sabido, sufren una contracción progresiva del compartimento de linfocitos T $CD4^+$ no estimulados[19,36]. Aunque en los estudios en ratones no se pudo demostrar la participación de los linfocitos B[42], en estudios recientes sobre la persistencia de la infección por *B. microti* en pacientes inmunodeprimidos a pesar del tratamiento antimicrobiano estándar indica que estos linfocitos B son necesarios para el aclaramiento de la parasitemia por *B. microti*[30,43]. El interferón-γ tiene un papel central en la resistencia a la babesiosis, como se demuestra en ratones infectados por *B. duncani* o *B. microti*[41,44]. Las células citolíticas naturales son la principal fuente de interferón-γ en la primera de esas infecciones, pero los linfocitos T $CD4^+$ lo son en la segunda. El interferón γ, actuando sinérgicamente con las citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), activa una serie de funciones en los macrófagos, si bien aún desconocemos cuál de ellas es la que destruye a las especies de *Babesia*. Aunque las citocinas son importantes para el desarrollo de la respuesta inmunitaria, también contribuyen a los síntomas de la babesiosis, por ejemplo, con un cuadro vírico que hace sospechar una respuesta inflamatoria relacionada con citocinas pirógenas como el TNF-α y la interleucina 6. Ambas citocinas se han detectado en la sangre de pacientes sintomáticos durante la fase aguda de la infección por *B. microti*[45], probablemente procedentes de los monocitos. Además, las citocinas también contribuyen a las complicaciones. En los ratones infectados por *B. duncani* la muerte se produce como consecuencia del edema de pulmón asociado a la marginación intravascular de los leucocitos. En este modelo, el TNF-α se localiza en los tabiques alveolares y el bloqueo de su actividad previene la muerte de los animales[46].

Diagnóstico

La babesiosis se diagnostica habitualmente mediante el examen microscópico de un frotis fino de sangre teñido con Giemsa[1]. Cuando la parasitemia es baja pueden necesitarse varias preparaciones a lo largo de varios días. Las especies de *Babesia* son redondeadas, ovaladas o piriformes (v. fig. 282-1). La forma de anillo es la más común, con una o varias masas rojas cromáticas y un citoplasma azul claro. Las tétradas de merozoítos organizadas en cruz de Malta son raras, pero diagnostican la infección por *B. microti* y *B. duncani* cuando aparecen[2]. En caso de infección grave se observan merozoítos extracelulares, aislados o en cúmulos. Los anillos de *Babesia* se parecen mucho a los trofozoítos de *P. falciparum,* pero carecen de los depósitos de pigmentos parduscos (hemozoína) típicos de los anillos más antiguos de *P. falciparum*. No existen los gametos y los esquizontes típicos que se observan en las infecciones por *Plasmodium.*

Si, a pesar de la presencia de los síntomas sospechosos de babesiosis, no se identifican los parásitos en los frotis de sangre puede utilizarse una prueba de reacción en cadena de polimerasa[1,7,8], que permite identificar con facilidad el microorganismo cuando se aplican cebadores que amplifican una región del gen de ARNr 18S que presenta enormes variaciones entre las especies de *Babesia*. Los cebadores también pueden amplificar una región conservada, lo que permite detectar varias especies de *Babesia*. La persistencia del ADN de babesias se correlaciona con la persistencia de los síntomas y con los títulos de anticuerpos frente a *B. microti*[33]. En un paciente asintomático no tratado se puede detectar el ADN de babesias hasta durante 17 meses. Los casos sospechosos de infección por *B. microti* pueden confirmarse inoculando 1 ml de sangre entera con edetato en el peritoneo de hámsteres dorados. *B. duncani* es letal para hámsteres y ratones, mientras que *B. divergens* se replica con facilidad en jerbos. Los frotis de sangre

teñidos con Giemsa se volverán positivos para piroplasma entre 2 y 4 semanas después de la inoculación de sangre de un paciente infectado.

En los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) se dispone de una prueba de anticuerpos inmunofluorescentes indirecta (sólo para IgG). Un título sérico de 1:64 o mayor es diagnóstico y los títulos de 1:1.024 o mayor indican la infección activa o reciente[1]. Los títulos disminuyen lentamente durante 8-12 meses. Generalmente se considera que los títulos por debajo de 1:64 indican una infección anterior. La observación de las pruebas serológicas muestra que los títulos de IgG son muy bajos durante la fase aguda de la enfermedad, en el momento del diagnóstico, lo que explicaría por qué los títulos de IgG se relacionan poco con la gravedad de los síntomas. El estudio serológico no es viable para estudiar la infección por *B. divergens,* ya que el período de incubación es corto y la infección es fulminante[15]. Los anticuerpos frente a *B. microti* no reaccionan con los antígenos de *B. divergens* o *B. duncani*[7,8]. Se ha desarrollado un método de enzimoinmunoanálisis (EIA) basado en un péptido sintético, que utiliza epítopos procedentes de dos proteínas secretadas por *B. microti*[6]. El EIA se relaciona bien con la reacción en cadena de la polimerasa y con la prueba de anticuerpos inmunofluorescentes, y puede convertirse en una prueba válida en las muestras de los análisis en los bancos de sangre.

Tratamiento

INFECCIÓN POR *B. MICROTI*

Los sujetos asintomáticos no necesitan tratamiento, a menos que se detecten las especies de *Babesia* en el frotis sanguíneo o en reacción en cadena de la polimerasa durante más de 3 meses. Los pacientes sintomáticos tampoco recibirán tratamiento si los resultados en ambas pruebas son negativos, pero deberán recibir tratamiento cuando se detecte la presencia de *Babesia*[47].

Los pacientes con infección grave por *B. microti* deben recibir una combinación de clindamicina intravenosa más quinina oral durante 7-10 días[47,48]. Clindamicina puede administrarse por vía oral a los casos menos graves. En la tabla 282-1 se resumen los regímenes utilizados en adultos y niños. Se aconseja una transfusión con intercambio parcial o completo de eritrocitos cuando la parasitemia es alta (>10%)[12,47,49]. En esos pacientes, las transfusiones de intercambio eliminan rápida y completamente los eritrocitos infectados por *Babesia,* además de los restos de los eritrocitos y mediadores inflamatorios[50]. Si bien se han usado niveles arbitrarios de parasitemia (>10%) para definir la necesidad de la transfusión de intercambio, el grado de enfermedad sistémica también debe orientar el tratamiento. El síndrome de dificultad respiratoria aguda o similar al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica agudo es otra indicación del intercambio de eritrocitos mediante aféresis[51]. También se recomienda utilizar transfusiones de intercambio en pacientes con anemia intensa (hemoglobina <10 g/dl) o compromiso renal o hepático.

En algunos casos, la combinación clindamicina-quinina fracasa. En ese caso, *B. microti* se eliminó con la combinación de azitromicina más quinina en dos pacientes refractarios a clindamicina más quinina. Un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida infectado por *B. microti* fue tratado con éxito con una combinación de clindamicina, doxiciclina y azitromicina después de desarrollar alergia a quinina[40]. Como *B. microti* se parece a *P. falciparum,* se ha utilizado cloroquina, sin éxito. Otros tratamientos antipaludismo y antiprotozoos no han tenido éxito, como la primaquina, quinacrina, pirimetamina, pirimetamina-sulfadoxina, sulfadiacina, tetraciclina, minociclina, pentamidina isetionato y trimetoprima-sulfametoxazol.

Los pacientes con una infección por *B. microti* que no ponga en riesgo su vida deberían recibir atovacuona más azitromicina durante 7-10 días[47,52]. Esta combinación es tan eficaz como clindamicina más quinina en la reducción de la parasitemia. Se desarrollaron acontecimientos adversos en el 15% de los pacientes tratados con atovacuona más azitromicina, pero en el 72% de los tratados con clindamicina más quinina[52]. No se ha probado el régimen de atovacuona-azitromicina en casos graves de infección con *B. microti.* En la tabla 282-1 se resumen los regímenes usados en niños y adultos. En los pacientes inmunocomprometidos se han usado dosis mayores de azitromicina (500-1.000 mg/día). Un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida con parasitemia persistente por *B. microti* de alto grado se trató con éxito con atovacuona-proguanilo añadidos a un régimen de transfusión de intercambio, azitromicina, atovacuona, clindamicina y quinina. Una recurrencia asintomática se trató con atovacuona-proguanilo solos durante 90 días[53].

El hematocrito y la parasitemia deben vigilarse cada día o en días alternos en pacientes con infección grave por *B. microti,* hasta que los síntomas desaparezcan y la parasitemia sea menor del 5%[47]. En pacientes con babesiosis leve, los síntomas mejoran en las primeras 48 horas de tratamiento y deben resolverse en 3 meses. La búsqueda sistemática de babesias no es necesaria en pacientes inmunocompetentes que se han mantenido asintomáticos durante más de 3 meses. En los pacientes inmunocomprometidos el ciclo de tratamiento debe ser mayor que el período habitual de 7-10 días. En una serie reciente de 14 pacientes con infección persistente y recidivante por *B. microti* se resalta la necesidad de recibir tratamiento durante un mínimo de 6 semanas, al menos hasta 2 después de que no se detecte el parásito en el frotis sanguíneo[43]. Estos pacientes recibieron varias combinaciones de fármacos durante su enfermedad, pero ninguna de ellas fue mejor que las demás.

TABLA 282-1 Tratamiento de la babesiosis humana

Microorganismo	*Intensidad*	*Adultos*	*Niños*
Babesia microti	Leve*	Atovacuona 750 mg cada 12 horas v.o. *más* azitromicina 500-1.000 mg/día v.o. en el día 1, después 250 mg/día v.o. a partir del día 2	Atovacuona 20 mg/kg cada 12 horas v.o. (máximo 750 mg/dosis) *más* azitromicina 10 mg/kg/día v.o. en el día 1 (máximo 500 mg/dosis), 5 mg/kg/día v.o. a partir del día 2
	Intensa*	Clindamicina 300-600 mg cada 6 horas i.v. o 600 mg cada 8 horas v.o. *más* quinina 650 mg cada 8 horas v.o. Considerar transfusión con intercambio de eritrocitos	Clindamicina 7-10 mg/kg cada 6-8 horas i.v. *o* 7-10 mg/kg cada 6-8 horas v.o. (máximo 600 mg/dosis) *más* quinina 8 mg/kg cada 8 horas v.o. (máximo 650 mg/dosis) Considerar transfusión con intercambio de eritrocitos
Babesia divergens†		Transfusión completa inmediata con intercambio de eritrocitos *más* clindamicina 600 mg cada 6-8 horas i.v. *más* quinina 650 mg cada 8 horas v.o.	Transfusión completa inmediata con intercambio de eritrocitos *más* clindamicina 7-10 mg/kg cada 6-8 horas i.v. (máximo 600 mg/dosis) *más* quinina 8 mg/kg cada 8 horas v.o. (máximo 650 mg/dosis)

*Tratamiento durante 7-10 días.
†Tratamiento durante 7-10 días, pero la duración varía. El tratamiento debería durar más de 6 semanas en los sujetos asplénicos y en pacientes inmunodeprimidos, al menos hasta 2 semanas después de que ya no se detecten los parásitos en el frotis sanguíneo.

INFECCIÓN CON OTRAS *BABESIA*

La combinación de pentamidina con trimetoprima-sulfametoxazol ha tenido éxito en el tratamiento de la infección con *B. divergens* en un paciente esplenectomizado[54]. Sin embargo, el régimen estándar consiste en la transfusión de intercambio y tratamiento médico con clindamicina intravenosa y quinina oral[15].

En Estados Unidos las infecciones similares a *B. divergens* se tratan con clindamicina intravenosa y quinina o quinidina orales[23-25]. Las infecciones por *B. duncani* se tratan también con clindamicina más quinina[26,29]. Dos casos de *B. venatorum* descritos en Europa recibieron tratamiento satisfactorio con clindamicina, sola o en combinación

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con quinina[3]. En un tercer paciente que había recibido tratamiento previamente con rituximab, la parasitemia recidivó. Después de varios meses de tratamiento de mantenimiento con atovacuona, los parásitos de *B. venatorum* fueron finalmente eliminados[30].

Prevención

La prevención de la babesiosis requiere evitar las zonas endémicas de *I. scapularis* entre mayo y septiembre. Esto es especialmente importante en los pacientes esplenectomizados y en los inmunocomprometidos. Es probable que la babesiosis se vuelva un problema mayor en el futuro, ya que los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana y los mayores de 50 años van de vacaciones o viven en las zonas geográficas en que se está observando un aumento de la infección babesial. Los procedimientos usados para evitar o eliminar las garrapatas y la revisión de varios acaricidas pueden consultarse en el capítulo 242 y en el sitio web de los CDC (http://www.cdc.gov/ticks/prevention.html).

Para reducir la babesiosis asociada a las transfusiones, actualmente está prohibido utilizar donantes con una historia reciente de babesiosis[6,20]. En un futuro próximo podrán realizarse pruebas de sangre para *Babesia* y se podrá disminuir la babesiosis asociada con las transfusiones. Dada la confluencia creciente de las garrapatas, el parásito y las personas susceptibles en zonas cada vez más grandes, los médicos deben estar más pendientes de la posibilidad de que se produzca esta enfermedad antes superada, la babesiosis.

AGRADECIMIENTOS

El NIA R01 AG19781 ha financiado, parcialmente, a los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ. Human babesiosis. *Infect Dis Clin North Am* 2008;**22**:469-88.
2. Conrad PA, Kjemtrup AM, Carreno RA, et al. Description of *Babesia duncani* n.sp. (Apicomplexa: Babesiidae) from humans and its differentiation from other piroplasms. *Int J Parasitol* 2006;**36**:779-89.
3. Herwaldt BL, Caccio S, Gherlinzoni F, et al. Molecular characterization of a non-*Babesia divergens* organism causing zoonotic babesiosis in Europe. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:942-8.
4. Kjemtrup AM, Wainwright K, Miller M, et al. *Babesia conradae*, sp. Nov., a small canine *Babesia* identified in California. *Vet Parasitol* 2006;**138**:103-11.
5. Telford SR III, Gorenflot A, Brasseur P, et al. Babesial infections in humans and wildlife. In: Kreier JP, editor. *Parasitic Protozoa*. San Diego: Academic Press; 1993:1-47.
6. Leiby DA. Babesiosis and blood transfusion: flying under the radar. *Vox Sang* 2006;**90**:157-65.
7. Homer MJ, Aguilar-Delfin I, Telford SR 3rd, et al. Babesiosis. *Clin Microbiol Rev* 2000;**13**:451-69.
8. Kjemtrup AM, Conrad PA. Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. *Int J Parasitol* 2000;**30**:1323-37.
9. Hunfeld KP, Hildebrandt A, Gray JS. Babesiosis: recent insights into an ancient disease. *Int J Parasitol* 2008;**38**:1219-37.
10. Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD, et al. Coinfections acquired from *Ixodes* ticks. *Clin Microbiol Rev* 2006;**19**:708-27.
11. Holman PJ. Phylogenetic and biologic evidence that *Babesia divergens* is not endemic in the United States. *Ann N Y Acad Sci* 2006;**1081**:518-25.
12. Hatcher JC, Greenberg PD, Antique J, et al. Severe babesiosis in Long Island: review of 34 cases and their complications. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1117-25.
13. White DJ, Talarico J, Chang HG, et al. Human babesiosis in New York State: review of 139 hospitalized cases and analysis of prognostic factors. *Arch Intern Med* 1998;**158**:2149-54.
14. Goethert HK, Telford SR 3rd. What is *Babesia microti*? *Parasitology* 2003;**127**:301-9.
15. Zintl A, Mulcahy G, Skerrett HE, et al. *Babesia divergens*, a bovine blood parasite of veterinary and zoonotic importance. *Clin Microbiol Rev* 2003;**16**:622-36.
16. Ruebush TK 2nd, Cassaday PB, Marsh HJ, et al. Human babesiosis on Nantucket Island: clinical features. *Ann Intern Med* 1977;**86**:6-9.
17. Herwaldt BL, Springs FE, Roberts PP, et al. Babesiosis in Wisconsin: a potentially fatal disease. *Am J Trop Med Hyg* 1995;**53**:146-51.
18. Ruebush TK 2nd, Juranek DD, Chisholm ES, et al. Human babesiosis on Nantucket Island: evidence for self-limited and subclinical infections. *N Engl J Med* 1977;**297**:825-7.
19. Krause PJ, McKay K, Gadbaw J, et al. Increasing health burden of human babesiosis in endemic sites. *Am J Trop Med Hyg* 2003;**68**:431-6.
20. McQuiston JH, Childs JE, Chamberland ME, et al. Transmission of tick-borne agents of disease by blood transfusion: a review of known and potential risks in the United States. *Transfusion* 2000;**40**:274-84.
21. Gubernot DM, Lucey CT, Lee KC, et al. Babesia infection through blood transfusions: reports received by the US Food and Drug Administration, 1997-2007. *Clin Infect Dis* 2009;**48**:25-30.
22. Fox LM, Wingerter S, Ahmed A, et al. Neonatal babesiosis: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:169-73.
23. Herwaldt B, Persing DH, Precigout EA, et al. A fatal case of babesiosis in Missouri: identification of another piroplasm that infects humans. *Ann Intern Med* 1996;**124**:643-50.
24. Beattie JF, Michelson ML, Holman PJ. Acute babesiosis caused by *Babesia divergens* in a resident of Kentucky. *N Engl J Med* 2002;**347**:697-8.
25. Herwaldt BL, de Bruyn G, Pieniazek NJ, et al. *Babesia divergens*-like infection, Washington State. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:622-9.
26. Quick RE, Herwaldt BL, Thomford JW, et al. Babesiosis in Washington State: a new species of *Babesia*? *Ann Intern Med* 1993;**119**:284-90.
27. Persing DH, Herwaldt BL, Glaser C, et al. Infection with a *Babesia*-like organism in northern California. *N Engl J Med* 1995;**332**:298-303.
28. Herwaldt BL, Kjemtrup AM, Conrad PA, et al. Transfusion-transmitted babesiosis in Washington State: first reported case caused by a WA1-type parasite. *J Infect Dis* 1997;**175**:1259-62.
29. Kjemtrup AM, Lee B, Fritz CL, et al. Investigation of transfusion transmission of a WA1-type babesial parasite to a premature infant in California. *Transfusion* 2002;**42**:1482-7.
30. Haselbarth K, Tenter AM, Brade V, et al. First case of human babesiosis in Germany—clinical presentation and molecular characterisation of the pathogen. *Int J Med Microbiol* 2007;**297**:197-204.
31. Hildebrandt A, Hunfeld KP, Baier M, et al. First confirmed autochthonous case of human *Babesia microti* infection in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;**26**:595-601.
32. Krause PJ, Telford SR 3rd, Spielman A, et al. Concurrent Lyme disease and babesiosis: evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 1996;**275**:1657-60.
33. Krause PJ, Spielman A, Telford SR 3rd, et al. Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N Engl J Med* 1998;**339**:160-5.
34. Florescu D, Sordillo PP, Glyptis A, et al. Splenic infarction in human babesiosis: two cases and discussion. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:e8-e11.
35. Kuwayama DP, Briones RJ. Spontaneous splenic rupture caused by *Babesia microti* infection. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:e92-5.
36. Benach JL, Habicht GS. Clinical characteristics of human babesiosis. *J Infect Dis* 1981;**144**:481.
37. Arese P, Turrini F, Schwarzer E. Band 3/complement-mediated recognition and removal of normally senescent and pathological human erythrocytes. *Cell Physiol Biochem* 2005;**16**:133-46.
38. Otsuka Y, Yamasaki M, Yamato O, et al. The effect of macrophages on the erythrocyte oxidative damage and the pathogenesis of anemia in *Babesia gibsoni*-infected dogs with low parasitemia. *J Vet Med Sci* 2002;**64**:221-6.
39. Clark IA, Budd AC, Hsue G, et al. Absence of erythrocyte sequestration in a case of babesiosis in a splenectomized human patient. *Malar J* 2006;**5**:69.
40. Falagas ME, Klempner MS. Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:809-12.
41. Igarashi I, Waki S, Ito M, et al. Role of $CD4^+$ T cells in the control of primary infection with *Babesia microti* in mice. *J Protozool Res* 1994;**4**:164-71.
42. Clawson ML, Paciorkowski N, Rajan TV, et al. Cellular immunity, but not gamma interferon, is essential for resolution of *Babesia microti* infection in BALB/c mice. *Infect Immun* 2002;**70**:5304-6.
43. Krause PJ, Gewurz BE, Hill D, et al. Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:370-6.
44. Aguilar-Delfin I, Wettstein PJ, Persing DH. Resistance to acute babesiosis is associated with interleukin-12- and gamma interferon-mediated responses and requires macrophages and natural killer cells. *Infect Immun* 2003;**71**:2002-8.
45. Shaio MF, Lin PR. A case study of cytokine profiles in acute human babesiosis. *Am J Trop Med Hyg* 1998;**58**:335-7.
46. Hemmer RM, Ferrick DA, Conrad PA. Role of T cells and cytokines in fatal and resolving experimental babesiosis: protection in TNFRp55−/− mice infected with the human *Babesia* WA1 parasite. *J Parasitol* 2000;**86**:736-42.
47. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:1089-134.
48. Wittner M, Rowin KS, Tanowitz HB, et al. Successful chemotherapy of transfusion babesiosis. *Ann Intern Med* 1982;**96**:601-4.
49. Jacoby GA, Hunt JV, Kosinski KS, et al. Treatment of transfusion-transmitted babesiosis by exchange transfusion. *N Engl J Med* 1980;**303**:1098-100.
50. Dorman SE, Cannon ME, Telford SR 3rd, et al. Fulminant babesiosis treated with clindamycin, quinine, and whole-blood exchange transfusion. *Transfusion* 2000;**40**:375-80.
51. Stowell CP, Gelfand JA, Shepard JA, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 17-2007. A 25-year-old woman with relapsing fevers and recent onset of dyspnea. *N Engl J Med* 2007;**356**:2313-9.
52. Krause PJ, Lepore T, Sikand VK, et al. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *N Engl J Med* 2000;**343**:1454-8.
53. Vyas JM, Telford SR, Robbins GK. Treatment of refractory *Babesia microti* infection with atovaquone-proguanil in an HIV-infected patient: case report. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1588-90.
54. Raoult D, Soulayrol L, Toga B, et al. Babesiosis, pentamidine, and cotrimoxazole. *Ann Intern Med* 1987;**107**:944.

283 Género *Cryptosporidium*

A. CLINTON WHITE, JR

Los parásitos protozoos del género *Cryptosporidium* se identificaron por primera vez en el estómago del ratón en 1907[1]. El nombre de la especie, *Cryptosporidium parvum,* se propuso en 1912 para describir los parásitos que se identificaron en el intestino de los múridos[2]. Aunque *Cryptosporidium* se relacionó con enfermedad gastrointestinal en los pavos en 1955 y con diarrea bovina en 1971, hasta 1976 no se describieron los primeros casos en personas[3-6]. Antes de 1982 sólo se observaron unos pocos casos, pero a principios de la década de 1980 se registraron muchos casos asociados a la aparición epidémica del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)[7,8]. En los estudios que se realizaron poco después se identificaron casos entre los animales domésticos y los niños[8,9]. Desde entonces, *Cryptosporidium* se ha asociado con epidemias de diarrea provocadas por el agua, incluyendo una epidemia en Milwaukee (Wisconsin) en 1993 que afectó aproximadamente a 403.000 personas[10,11]. Los estudios han demostrado ahora que *Cryptosporidium* es una causa importante de diarrea autolimitada en huéspedes inmunocompetentes de todo el mundo, de diarrea persistente en niños de los países en desarrollo y de diarrea crónica en huéspedes inmunocomprometidos, entre los que se encuentran los pacientes con SIDA[12-14].

Parásitos

El género *Cryptosporidium* es un grupo de parásitos protozoos que forman parte del reino Protista, phylum Apicomplexa (que también incluye al género *Plasmodium*). *Cryptosporidium* se clasificó dentro de la subclase Coccidiasina (coccidios), junto con *Eimeria, Sarcocystis, Toxoplasma, Cyclospora* e *Isospora*. Sin embargo, los estudios de biología molecular sugieren que *Cryptosporidium* pudo haberse separado antes de otros apicomplexos y debe reclasificarse en una subclase independiente[15-18]. Se ha secuenciado el genoma de *Cryptosporidium parvum* y de *Cryptosporidium hominis*. Comparados con otros parásitos apicomplexos, estos genomas son relativamente compactos (9,1 y 9,2 Mb) y han perdido en torno a 1.400 genes en comparación con los parásitos *Plasmodium*[19-21]. Muchas de esas deleciones pueden deberse a la pérdida de mitocondrias y apicoplastos, organelas que se encuentran en la mayoría de otros apicomplexos pero no en las especies de *Cryptosporidium,* que además carecen de los genes de las proteínas de superficie variables contenidas en el genoma de *Plasmodium falciparum* (p. ej., los genes *var, rif* y *stevor*). Las vías metabólicas también se han simplificado (p. ej., no hay ciclo de Krebs), pero se detectan varios transportadores que eliminan moléculas del huésped.

Inicialmente las especies se nombraron basándose en los huéspedes[17,22]. La mayoría de las cepas encontradas en el hombre se atribuyeron en principio a una única especie, *C. parvum,* pero los estudios moleculares han demostrado posteriormente que los parásitos conocidos antes como *C. parvum* comprenden varios genotipos y otras especies ocultas[17,22]. En 2008 había aproximadamente 20 especies de *Cryptosporidium* reconocidas, que se consideran válidas en función de la especificidad del huésped, la morfología y los estudios sobre la biología molecular, y muchos otros genotipos que pueden representar especies diferentes[17,23,24]. El genotipo bovino es muy común tanto en bóvidos como en personas, y ahora se designan mediante el nombre de especie *C. parvum*. Infecta a un amplio espectro de huéspedes mamíferos, entre ellos al ratón. Por el contrario, el genotipo humano, ahora denominado *C. hominis,* se encuentra principalmente en las personas y raramente es infeccioso para el ganado o el ratón, pero puede infectar a los cerdos gnotobióticos y más raramente a otras especies[25], si bien el genotipo es diferente en los cerdos gnotobióticos en cuanto a la distribución de la lesión y la intensidad de la infección[26]. Basándose en estas diferencias y en las comparaciones del genoma, el nombre de la especie *C. hominis* es el término aceptado para el genotipo humano[17,22,25]. De forma parecida, el parásito *Cryptosporidium* que infecta a los perros y a los humanos se ha reclasificado como *Cryptosporidium canis*[17,22]. Los estudios sobre biología molecular indican que las personas también pueden infectarse por *Cryptosporidium meleagridis, Cryptosporidium felis, Cryptosporidium andersoni, Cryptosporidium suis, Cryptosporidium baylei* y *Cryptosporidium muris*[17,27-34], lo que se ha demostrado infectando a voluntarios en estudios experimentales (P. C. Okhuysen, comunicación personal, 2009). *Cryptosporidium meleagridis,* que antes se pensaba que infectaba principalmente a las aves, se ha identificado en muchas series grandes y parece que causa cerca del 1% de los casos de criptosporidiosis humana. Se han observado otras especies que hasta ahora sólo infectan a los reptiles, los peces, las aves o los mamíferos no humanos.

El género *Cryptosporidium* puede completar todo su ciclo vital dentro de un solo huésped, tanto el ciclo reproductor asexual (merogonia) como sexual (esporogonia) (fig. 283-1). El ciclo vital comienza con la ingestión de los ooquistes infecciosos. La dosis infecciosa varía de una cepa a otra[35]. Con una cepa bovina, más de la mitad de los voluntarios se infectaron con 10 ooquistes[35]. La dosis infectiva de *C. hominis* fue similar en voluntarios, de los que la mitad tuvo diarrea tras una dosis también de 10 ooquistes[36]. Éstos se activan en el estómago y el intestino superior y producen proteasas y aminopeptidasas serinas y cisteínas, que permiten al microorganismo salir de los quistes, liberándose cuatro esporozoítos infecciosos[37-41]. El contacto con los carbohidratos sialilados de la superficie de las células epiteliales parece ser un desencadenante importante de la exquistación[42]. Cada esporozoíto contiene un complejo apical con organelas especializadas que participan en la invasión: roptrias, micronemas y gránulos densos. Los esporozoítos móviles se unen a los receptores en la superficie de las células epiteliales del intestino. Varios parásitos unidos (el antígeno p30 [la lectina galactosa-*N*-acetilgalactosamina], el antígeno parecido a los circumesporozoítos de 1.300 kDa, gp900, la proteína adhesiva relacionada con la trombospondina de *Cryptosporidium*-1, la Cpgp40/15 y cp47) están implicados en la adhesión del parásito al epitelio intestinal[17,43-45]. Los parásitos inducen polimerización de la actina y protrusión de la membrana de las células epiteliales del intestino, procesos mediados por TKGFR, cinasa PI3 y CDC42[17,45-48]. La membrana rodea el esporozoíto y se funde para formar la vacuola parasitófora, que se queda en la capa microvellosa de la superficie del epitelio[49]. Una banda de elementos citoesqueléticos densos separa el parásito del citoplasma del huésped[49]. Esta banda evita el libre intercambio de materiales entre el parásito y el citoplasma celular del huésped[17,50]. También contiene un casquete de unión del trifosfato de adenosina, que probablemente funciona como una bomba de flujo y que contribuye a la resistencia del microorganismo a la quimioterapia[51]. Dentro de la vacuola parasitófora, los parásitos sufren la reproducción asexual (merogonia). Crecen hacia la forma de trofozoítos y se dividen para formar los merontes de tipo I, que maduran y se rompen para liberar merozoítos móviles. Éstos se unen a los receptores sobre las células epiteliales y se hunden en ellas. Entonces repiten el proceso de merogonia o sufren la diferenciación sexual. En este caso, los merozoítos se diferencian en micro y macrogamontes. Los microgamontes liberan microgametos, que penetran en la célula infectada con macrogamontes. Los macrogamontes y microgametos se fusionan para constituir el cigoto, que sufre una meiosis para formar el ooquiste, que contiene cuatro esporozoítos. Se han descrito dos formas morfológicas de los ooquistes. Se cree que los ooquistes de pared fina salen del quiste en un proceso de autoinfección[52], mientras que los ooquistes de pared gruesa se eliminan en el entorno.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

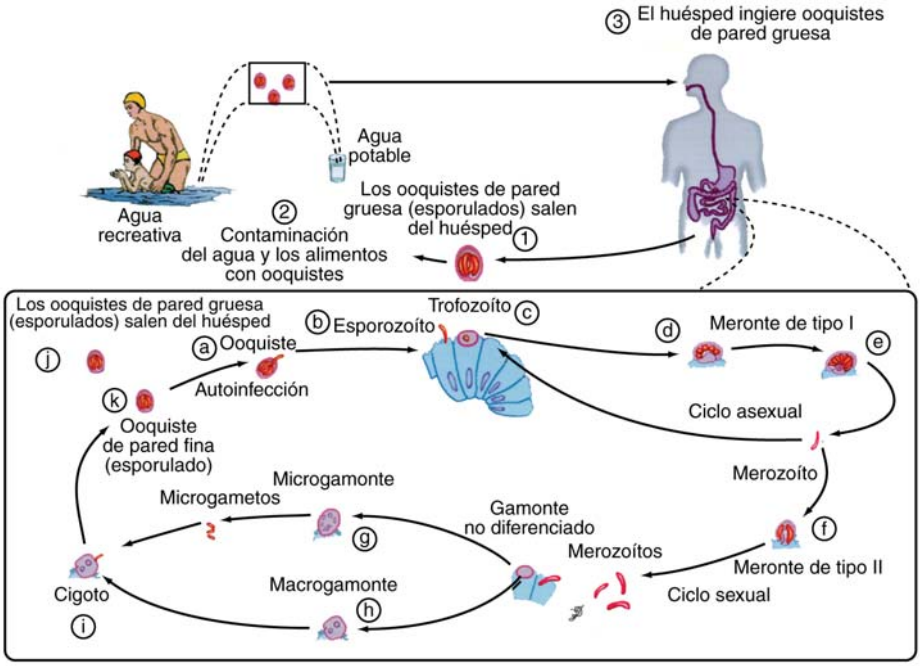


Figura 283-1 **Ciclo de vida de *Cryptosporidium*.** Los ooquistes se excretan en las heces. Después de la ingestión los esporozoítos se liberan desde los ooquistes, se unen e invaden las células epiteliales del intestino (a y b). Los parásitos se introducen en las células dentro de una vacuola parasitófora, donde crecen y forman los trofozoítos (c), sufren multiplicación sexual y forman merontes de tipo I (d y e), y liberan merozoítos móviles (e). Los merozoítos vuelven a unirse a las células epiteliales. Pueden continuar el ciclo asexual o sufrir multiplicación sexual y producir merontes de tipo II (f). Los merontes de tipo II se dividen en microgamontes (masculino, g) y macrogamontes (femenino, h). Los microgametos fertilizan a los macrogametos para formar el cigoto (i). Los cigotos se desarrollan dentro de los ooquistes. Se producen dos tipos diferentes de ooquistes: los de pared gruesa, que se excretan normalmente por el huésped (j), y los ooquistes de pared fina (k), que están implicados principalmente en la autoinfección. Los ooquistes son infecciosos en el momento de la excreción, lo que permite la transmisión fecal-oral directa e inmediata. *(De los Centers for Disease Control DpDx: Criptosporidiosis.http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Criptosporidiosis.htm.)*

Epidemiología

Varios factores definen la epidemiología de la criptosporidiosis[14,34,53]. Primero, los ooquistes son infecciosos cuando se eliminan. Así, los parásitos se transmiten rápidamente de forma directa de una persona a otra. Segundo, aunque *Cryptosporidium* no se multiplica fuera del huésped, la dosis infecciosa es baja, lo que facilita la transmisión desde fuentes con poca contaminación, como el agua recreativa[34,53,54]. Tercero, la fase de ooquistes puede sobrevivir durante períodos prolongados en el entorno y resiste la desinfección, incluyendo la cloración. Su pequeño tamaño y su resistencia a la cloración facilitan la transmisión a través del agua. Cuarto, la respuesta inmunológica del huésped limita la duración y la gravedad de la infección, por lo que la enfermedad es más común en los niños (preinmunidad) o en los huéspedes inmunocomprometidos, especialmente en los pacientes con SIDA. Finalmente, aunque algunos genotipos tienen reservorios animales importantes, los estudios moleculares demuestran que la mayoría de las infecciones en el hombre se deben a especies y subtipos que afectan predominantemente al ser humano. Por tanto, el contacto con animales se asocia a un componente menor de transmisión.

Se han encontrado parásitos *Cryptosporidium* en todas las regiones del mundo excepto en la Antártida. Generalmente, la infección es más común en los meses húmedos[34,54-61]. Por ejemplo, en Estados Unidos los casos alcanzan el máximo de julio a septiembre[58]. La mayoría de los estudios sobre el predominio de la infección ha confiado en el descubrimiento de ooquistes en las muestras fecales en las que se ha realizado el examen parasitológico. En Estados Unidos se registraron sólo de 2.426 a 3.793 casos al año entre 1995 y 2002, si bien el número de casos comunicados aumentó a más de 8.000 por año entre 2005 y 2007, sin que haya otras evidencias que hagan sospechar en un aumento de la enfermedad[58]. Este incremento coincidió con la comercialización de nitazoxanida, y se atribuyó a un mejor diagnóstico. Por el contrario, las estimaciones sugieren que en Estados Unidos se infectan en realidad más de 300.000 personas al año[58,62]. La diferencia se debe a que las pruebas diagnósticas para *Cryptosporidium* se utilizan poco y a que no se registran todos los casos[54,58,63]. De forma global, los informes más antiguos no incluían a los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los que se han documentado ooquistes en el 1-3% de las muestras procedentes de los países industrializados de Europa y América del Norte (media del 2,1%)[14]. Se ha documentado *Cryptosporidium* en el 5-10% (media del 6,1%) en la mayoría de los estudios de los países en desarrollo[14]. Al mejorar las técnicas de diagnóstico se están identificando más casos. Por ejemplo, en un estudio de un gran laboratorio comercial de Estados Unidos se observaron ooquistes en las muestras de 121 individuos de entre 2.896 (4,2%)[64]. De forma parecida, en otros estudios llevados a cabo en Inglaterra y Países Bajos se demostró que el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aumentaba al doble el número de casos de *Cryptosporidium* identificados[65,66]. En el África subsahariana se identificaron *Cryptosporidium* en el 7,5-22,2% de los casos cuando se utilizó el microscopio[67]. No obstante, en un estudio realizado en Uganda con un método de PCR sensible y específico se halló *Cryptosporidium* en 444 de 1.779 (25%) casos de diarrea, de los cuales un 22% eran casos de diarrea aguda[28]. Igualmente se encontraron ooquistes en 83 de 445 (18,7%) niños con diarrea por inmunofluorescencia directa en un estudio realizado en Brasil[26]. En estudios más recientes se ha identificado *Cryptosporidium* en el 18% de niños con diarrea en Sudáfrica y en el 15% de los casos de diarrea infantil en India[68,69]. Utilizando técnicas de PCR en las muestras de heces de pacientes con SIDA y

diarrea se ha identificado ADN de *Cryptosporidium* en el 18-74% de los casos, una cifra significativamente mayor que la obtenida sólo con tinción[70-73]. Así, es probable que la incidencia sea superior a lo que sugieren los estudios anteriores de heces.

Se han realizado pruebas serológicas para determinar la prevalencia de criptosporidiosis. Los ensayos iniciales han utilizado antígenos de los ooquistes no fraccionados, aplicando la prueba de inmunofluorescencia ligada a enzimas. Los estudios experimentales demuestran que los pacientes no siempre realizan la seroconversión después de la infección y algunos pacientes seronegativos pueden ser positivos a las pruebas de inmunocoagulación[74-76]. En la mayoría de los ensayos séricos se ha observado una prevalencia de aproximadamente el 30% entre los adultos americanos, y las proporciones más altas se asocian al contacto con animales o agua contaminados[77-80]. En un estudio de 803 niños en Oklahoma, el 31% eran seropositivos, con proporciones que aumentaron del 13% en los niños menores de 5 años al 58% en edades comprendidas entre 14 y 21 años[81]. Los estudios realizados en la frontera entre Estados Unidos y México demostraron unas proporciones de seroprevalencia del 82% en las comunidades fronterizas urbanas y del 89% entre los que viven en asentamientos donde no se depura el agua[82], porcentajes similares a las tasas de cerca del 75% en los niños de 11 a 13 años en China y del 64% de los adultos en las ciudades de Latinoamérica[78,83]. Por el contrario, en los barrios de chabolas de Brasil y entre los beduinos de Israel, más del 90% de los niños sufren seroconversión durante los dos primeros años de vida[78,84]. Cuando se comparan las tasas de seroconversión y los análisis de heces en cohortes de niños recién nacidos en Perú e Israel, los estudios serológicos indican que se pasan por alto aproximadamente la mitad de las infecciones cuando se utiliza sólo el análisis de heces[84,85].

Para determinar la dosis infecciosa de algunas especies de *Cryptosporidium* se llevaron a cabo experimentos en los seres humanos. Los estudios iniciales se realizaron en voluntarios seronegativos utilizando diferentes cepas de parásitos del genotipo bovino. Estos estudios encontraron una dosis infecciosa baja, pero había mucha variabilidad entre las cepas con la dosis infecciosa, la mitad de los sujetos pasaban de aproximadamente 1.000 ooquistes (cepa UCP) a cerca de 100 ooquistes (cepa Iowa), e incluso a menos de 10 ooquistes para una cepa reciente de Texas[35,86]. Basándose en estos datos, incluso un solo ooquiste puede producir la infección en una parte de los expuestos[87]. Cuando volvió a inocularse a los voluntarios, la dosis infecciosa fue más alta[74]. Las manifestaciones fueron menos graves y tuvieron menos probabilidades de liberar microorganismos, pero muchos desarrollaron la enfermedad sintomática, cuya expulsión de ooquistes sólo podía detectarse mediante la citometría de flujo[74]. Cuando los voluntarios que eran seropositivos se inocularon, la dosis infecciosa fue de 20 a 50 veces superior[88]. Los estudios posteriores han demostrado dosis infecciosas similares con una cepa de *C. hominis*[36]. Puesto que la dosis infecciosa es baja, la transmisión puede ser muy rápida, como ocurre en las epidemias producidas por el agua.

Los ooquistes de *Cryptosporidium* son relativamente resistentes a las condiciones ambientales y pueden seguir siendo infecciosos durante al menos 6 meses si se mantienen húmedos, pero su viabilidad disminuye rápidamente con la desecación[17,89-91]. La viabilidad de los ooquistes no se reduce si se mantienen a temperaturas entre 0 y 20 °C, pero disminuye en pocas horas con la congelación (−20 °C o menos). El calor también puede matar los ooquistes, incluso la pasteurización[17,89,92]. Los ooquistes son muy resistentes a la cloración. Por ejemplo, 80 ppm de cloro sólo inactivaron el 90% de los ooquistes tras 90 minutos de incubación[93], mientras que las concentraciones en agua (p. ej., 5 ppm) no tuvieron efecto[94]. La sensibilidad de los ooquistes al cloro disminuye más si hay contaminación fecal[95]. Incluso la incubación de los ooquistes hasta 2 horas en lejía doméstica no disminuye su capacidad infecciosa[96]. Por el contrario, los ooquistes son sensibles al peróxido de hidrógeno, al ozono y a la radiación ultravioleta[17]. La luz solar disminuyó la viabilidad en un 40% después de 24 horas[97].

Las investigaciones han demostrado que la mayoría de las fuentes de agua potable est table esaban contaminadas con ooquistes antes de su depuración[98-100]. Aunque son más frecuentes y se encuentran en densidades más altas en el agua contaminada con desagües urbanos, agrícolas o el alcantarillado, sin embargo, hasta el 39% de las fuentes aparentemente limpias estaban contaminadas. Los microorganismos que se encuentran en el agua contienen tanto los genotipos bovinos *C. parvum* como los *C. hominis* y especies de animales[54,101-103]. E incluso no es raro que el agua subterránea esté contaminada[98]. También se ha documentado contaminación de bajo grado en muestras de agua depurada, aunque esta cifra ha bajado al mejorar los estándares del agua[54,98,99,104].

Más de 100 epidemias de criptosporidiosis se han relacionado con el agua potable contaminada[34,54,104]. La primera de ellas se observó en 1985 y se asoció a agua que no estaba filtrada[10]. La mayor epidemia de diarrea documentada debida al agua se produjo en Milwaukee en 1993[11], debido a que una de las dos plantas depuradoras de agua de la ciudad se contaminó. Se confirmaron más de 600 casos de infección por *Cryptosporidium* mediante examen parasitológico, pero según los estudios telefónicos los episodios de diarrea estaban más extendidos y se estimó que 403.000 personas desarrollaron enfermedad diarreica[11]. Curiosamente, la calidad del agua siempre cumplió las normas en cuanto al tiempo de turbiedad y el recuento de coliformes fecales. *C. hominis* ha causado muchas de las epidemias relacionadas con el agua, entre ellas esta epidemia de Milwaukee[34,54,105,106]. Así pues, se cree que las epidemias son resultado de la contaminación fecal del agua potable. Otras epidemias se han asociado a *C. parvum* (genotipo bovino), que, en la mayoría de los casos, puede relacionarse con el agua contaminada con residuos agrícolas. Por ejemplo, muchas de las epidemias que se producen en Inglaterra tienen que ver con los residuos agrícolas de las granjas de ovejas[34,54,106]. En otros estudios más recientes se demuestra un importante descenso en el número de brotes y de casos asociados al agua potable; por ejemplo, en Estados Unidos se detectó un único brote causado por agua potable asociado a enfermedad por *Cryptosporidium* en 2005 y 2006[100]. De manera similar, se ha detectado un descenso importante de las criptosporidiosis en Inglaterra y Gales asociado a los mejores estándares del agua[34,54,104,106].

De igual forma, más de 100 epidemias de criptosporidiosis se han asociado al agua recreativa contaminada sólo en Estados Unidos[34,54,107-109]. El número de epidemias ha aumentado desde la década de 1990, y siguen siendo frecuentes. En estos momentos, *Cryptosporidium* es el microorganismo asociado con mayor frecuencia con epidemias causadas por aguas recreativas en Estados Unidos[108,109]. La natación es uno de los principales factores de riesgo para la criptosporidiosis[58,110,111]. Muchas de las epidemias se asociaron con accidentes fecales en las piscinas. También se han relacionado epidemias con los parques acuáticos, lagos, ríos, playas y fuentes[34,54,107-109]. La concentración de cloro de las piscinas y la depuración no suelen ser suficientes para desinfectar el agua. Por ello, no es sorprendente que la mayoría de las epidemias asociadas con accidentes fecales se atribuyan a *C. hominis*[34,54,107-109].

Las infecciones relacionadas con los alimentos son menos frecuentes. Algunas han tenido su origen en el zumo de manzana, la leche no pasteurizada, la ensalada de pollo, los productos crudos y el marisco[112-114]. En los países en desarrollo es común encontrar ooquistes en las verduras[115]. Con frecuencia se han identificado ooquistes en el marisco de la bahía de Chesapeake y en las moscas, pero no hay ninguna evidencia de su transmisión a las personas[116,117].

Los ooquistes de *Cryptosporidium* son infecciosos inmediatamente después de liberarse y por ello se asocian a la transmisión directa entre las personas. Esta transmisión de una persona a otra se reconoció por primera vez en las epidemias en las que hubo contacto entre los pacientes en los ambulatorios[118-121]. También se han documentado casos de transmisión nosocomial[122-124]. El riesgo de transmisión entre los adultos es pequeño si se toman las precauciones normales[125]; sin embargo, el contacto con una persona enferma con diarrea o con niños que usan pañales sigue siendo un importante factor de riesgo de criptosporidiosis[110,111,126].

También es común la transmisión secundaria en los hogares[127]. Por ejemplo, en un estudio de contacto doméstico de niños con criptosporidiosis en Brasil, Newman observó casos secundarios en 18 de 31 hogares (58%) que afectaron al 19% de las personas que vivían en la mima casa[125]. En las epidemias asociadas a los centros ambulatorios, las tasas de transmisión secundaria variaron entre el 14% y el 38%[118,119]. También se observaron tasas altas de transmisión en los niños durante

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la epidemia de Milwaukee, pero sólo el 5% de los casos en los adultos se asoció con la transmisión secundaria[128].

La criptosporidiosis también se ha asociado con los viajes desde países desarrollados a otros menos desarrollados[34,54,111,126]. Esto se observó por primera vez en los viajeros finlandeses que iban a Rusia y se pensó que era producto de la contaminación del agua de beber[129]. *Cryptosporidium* fue el supuesto causante del 2% de los casos de diarrea del viajero[130], aunque la tasa real ascendió hasta el 6% de los casos en estudios recientes de viajeros a México utilizando métodos de detección con antígenos y PCR[131] y los viajes internacionales siguen siendo uno de los principales factores de riesgo para la criptosporidiosis en los países desarrollados[34,54,111,126,132]. La mayoría de los casos asociados con los viajes están causados por *C. hominis*[126].

Se ha postulado que puede producirse por transmisión sexual. Entre los pacientes con el VIH, la homosexualidad es un factor de riesgo para la criptosporidiosis[133-135]. La transmisión se asocia al sexo anal-genital y al número de parejas sexuales[134,136].

Se cree que *C. parvum* infecta principalmente a los animales domésticos con transmisión zoonósica a los humanos. Sin embargo, los estudios moleculares demuestran que muchas de las infecciones causadas en el hombre por *C. parvum* se deben al subtipo IIc, que sólo infecta al ser humano[33,137]. Las primeras series de casos en sujetos inmunocompetentes se asociaron con el contacto con animales[8]. Muchas epidemias se han relacionado con el contacto con animales[34,54], que también se asocia a la criptosporidiosis esporádica[111,126]. Además del ganado bovino, las ovejas, los cerdos y las mascotas también se han relacionado con la infección zoonótica[34,111,126,138-140].

La respuesta inmunológica del huésped desempeña un papel clave en la susceptibilidad. En los estudios realizados en aquellos países en desarrollo donde hay una exposición alta, se ha comprobado que casi todos los casos de criptosporidiosis se desarrollan en niños pequeños, probablemente debido al desarrollo rápido de la inmunidad[56,57,127,141,142]. En los estudios con personas se observa resistencia a la infección asociada con un contacto anterior o inmunidad previa al contacto (como se ha documentado por los anticuerpos anti-*Cryptosporidium*)[74,88]. También hay fuertes evidencias de aumento de la frecuencia de infección en los pacientes con alteraciones de la inmunidad celular[143]. Entre los pacientes con el VIH con diarrea, se encontró *Cryptosporidium* hasta en las tres cuartas partes de los niños con diarrea crónica en los países en desarrollo[14,70-73]. En una epidemia relacionada con el agua que afectó a un centro de tratamiento contra la drogadicción, sólo 190 de los 1.392 (13,6%) pacientes VIH-negativos desarrollaron criptosporidiosis frente a los 104 de 339 (30,6%) infectados con el VIH[144]. Entre estos últimos, la proporción de infección varió según el recuento de células CD4, siendo del 23% entre los que presentaban un recuento de células CD4 superior a 1.000 células/μl y del 46% en los que el recuento era inferior a 100 células/μl. Sin embargo, la infección no fue más frecuente entre los pacientes con el VIH durante la epidemia de Milwaukee[145]. La criptosporidiosis también se ha observado en otros huéspedes con inmunodeficiencias, como los pacientes con inmunodeficiencias primarias, trasplante de órganos, cáncer y diabetes[143]. Hay un predominio muy alto de criptosporidiosis en el contexto de la inmunodeficiencia ligada a X con hiperinmunoglobulina M, debido a un defecto de las uniones CD40[146,147]. En estas dos series se diagnosticaron 26 de 109 (24%) casos de criptosporidiosis. Además, cerca de la mitad de los casos desarrollaron enfermedad biliar, principalmente colangitis esclerosante. Los estudios siguientes que utilizaron pruebas de la PCR han demostrado que la mayoría de estas infecciones del tracto biliar estaban causadas por *Cryptosporidium*[148].

Patología y patogenia

Los organismos pertenecientes al género *Cryptosporidium* se encuentran dentro de las vacuolas parasitóforas en la capa de microvellosidades de las células epiteliales (fig. 283-2). En los individuos inmunocompetentes, los microorganismos se localizan principalmente en el intestino delgado distal (p. ej., el ilion terminal) y el colon proximal. Sin embargo, en los huéspedes con inmunodeficiencia se han identificado los parásitos en todo el intestino, el tracto biliar, e incluso en el tracto respiratorio[149-151]. Los niños con criptosporidiosis

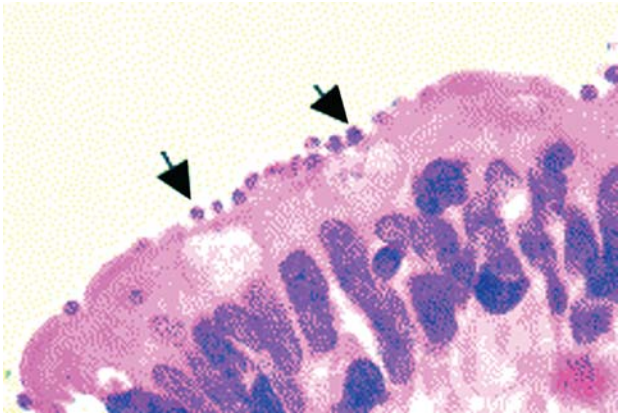


Figura 283-2 Biopsia intestinal en la que se observan formas intracelulares de *Cryptosporidium (flechas)* a lo largo de la superficie del epitelio intestinal. *(De Petri WA. Therapy of intestinal protozoa.* Trends Parasitol. *2003;19:523-526, con autorización.)*

persistente pueden tener atrofia de las vellosidades y un aumento leve de los linfocitos en la lámina propia[152]. La distribución de los parásitos está limitada y no suele afectar al intestino delgado proximal. La infección más intensa se asocia con atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas e infiltración marcada con linfocitos, células plasmáticas e incluso neutrófilos[151,153-156], del mismo modo que se relaciona también con afectación extraintestinal.

La criptosporidiosis se caracteriza clínicamente por diarrea acuosa y malabsorción. Los procesos fisiológicos que se cree que son responsables de estos síntomas suponen malabsorción de sodio, secreción electrogénica de cloro y aumento de la permeabilidad intestinal. La diarrea acuosa, voluminosa, se parece a la de las enfermedades mediadas por toxinas causadas por el cólera y *Escherichia coli* toxigénica. Algunos investigadores afirman que han encontrado actividad enterotoxigénica en las heces, pero los estudios formales no han detectado ninguna actividad secretora[157,158].

La infección de las células epiteliales del intestino conduce a la activación del factor nuclear kappa B[159,160]. Las señales proximales se deben a TLR 2 y a la vía de señalización 4 por MyD88[161-163]. El factor nuclear kappa B pone en marcha mecanismos antiapoptóticos que también conducen a la sobrerregulación de la cascada proinflamatoria. Los modelos murinos, los xenoinjertos intestinales humanos en los ratones con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), las muestras de biopsias y los estudios de heces en las personas infectadas demuestran el aumento de la expresión de las citocinas proinflamatorias y los marcadores de la inflamación, es decir, el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), la interleucina (IL) 1β (IL-1β), la IL-8 y la lactoferrina[164-172]. Las quimiocinas, entre las que se encuentra la IL-8, están producidas por las células epiteliales infectadas[172-177]. Las quimiocinas y las citocinas reclutan células inmunitarias e inflamatorias dentro del intestino. La infección también regula la expresión de la ciclooxigenasa-2, la producción de prostaglandinas por las células epiteliales y la producción de neuropéptidos, como la sustancia P, por las células inflamatorias[178-181]. Las consecuencias fisiológicas de la infección son aumento de la permeabilidad epitelial, disminución de la absorción de sodio y secreción de cloruro.

Las prostaglandinas median la disminución del sodio en la criptosporidiosis porcina y bovina y se cree que también estimulan la secreción de cloruro mediada por el monofosfato de adenosina cíclico[164,178,180,182,183]. En los modelos porcinos, la diarrea estaba inducida por las prostaglandinas y controlada por los inhibidores de la ciclooxigenasa, mientras que la producción de prostaglandinas estaba estimulada por el TNF-α[164]. Sin embargo, los estudios con voluntarios y pacientes con SIDA y criptosporidiosis crónica no demostraron ninguna relación entre la expresión o el nivel de citocinas proinflamatorias y los síntomas[167,184-186]. Es más, no se ha probado que los inhibidores de las prostaglandinas sean un tratamiento sintomático eficaz en la criptosporidiosis humana.

Más recientemente se ha vinculado a los neuropéptidos con la diarrea. Robinson y cols.[179] demostraron una relación entre la expresión del neuropéptido sustancia P y la presencia y gravedad de la diarrea en voluntarios inoculados con *C. parvum* y pacientes con SIDA que habían desarrollado criptosporidiosis crónica. En modelos de primates, la infección por *Cryptosporidium* se asocia al aumento de la expresión de la sustancia P y su receptor, y los inhibidores de la sustancia P bloquearon la permeabilidad intestinal y la secreción de cloruros inducidas por *Cryptosporidium*[181,187]. De forma parecida, se protegió a los ratones contra la inflamación intestinal y la enfermedad inducidas por *C. parvum* con un producto antagonista de la sustancia P[188,189]. La octreotida, un análogo de la somatostatina antagonista de la sustancia P, suprime parcialmente la diarrea en la criptosporidiosis crónica e invierte la función intestinal alterada in vitro, lo que sugiere que los neuropéptidos pueden desempeñar un papel en la diarrea[182,190].

La criptosporidiosis también se caracteriza por defectos en la permeabilidad intestinal. Si ésta aumenta, puede producir una disminución de la absorción de los líquidos y electrólitos, así como del flujo de solutos dentro del intestino. Los estudios realizados a los pacientes con SIDA y criptosporidiosis han demostrado una relación directa entre la gravedad de la enfermedad y la alteración de la permeabilidad intestinal (medida por la tasa de excreción de lactulosa y manitol en la orina)[155,191,192]. Se han observado defectos parecidos en los niños con criptosporidiosis[193]. La infección con *Cryptosporidium* induce directamente defectos en la función de barrera del epitelio intestinal in vitro[194-196]. Esto último también puede imitarse con el tratamiento con citocinas proinflamatorias como el interferón γ (IFN-γ) e invertirse con citocinas antiinflamatorias, como el factor de crecimiento transformante β (TGF-β)[196]. La sustancia P podría mediar el aumento de la permeabilidad intestinal y de la secreción de cloruros[181,187].

Se cree que la criptosporidiosis porcina y bovina, así como la infección relacionada con atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas refleja el funcionamiento de las células epiteliales[152,155,197-200]. Aunque la infección de las células epiteliales estimula los mecanismos antiapoptóticos en las que se encuentran infectadas, la apoptosis aumenta en las adyacentes probablemente por la interacción del FAS y las uniones FAS[159,160,201,202]. Se ha demostrado el aumento de la apoptosis de las células epiteliales en las muestras de biopsia del intestino infectado[153]. Los modelos de infección in vitro demuestran que la infección estimula las señales antiapoptóticas en un primer momento, pero después de 24 horas dominan las moléculas proapoptóticas[203,204]. Es más, cuando los microorganismos completan su ciclo causan muerte necrosante de las células infectadas[195,205,206]. A su vez, la pérdida de la superficie de las vellosidades resultante se ha asociado con la disminución de la expresión de la bomba de sodio estimulada por la glucosa[183,200]. De forma parecida, se ha demostrado la pérdida del área de la superficie de las vellosidades en la infección humana como malabsorción de D-xilosa[155,156,192,198]. Los estudios realizados a pacientes con SIDA y criptosporidiosis grave también han indicado malabsorción de ácidos biliares, vitamina B_{12} y ácidos grasos[155,207,208]. Los estudios metabólicos de los pacientes con SIDA y criptosporidiosis crónica han demostrado una pérdida de grasa con disminución de la tasa metabólica, consistente con disminución de la absorción[209].

Respuesta del huésped e inmunidad

Las células T $CD4^+$ desempeñan un papel clave en el control de la criptosporidiosis en el hombre[172]. En los pacientes con infección por el VIH, la criptosporidiosis es autolimitada en aquellos que presentan un recuento de las células CD4 mayor de 180/μl, es crónica en los pacientes con reducción de las células CD4 a menos de 100/μl, y fulminante en algunos de los que tienen un recuento de menos de 50/μl[133,210,211]. Asimismo, la infección es crónica en los ratones sin células CD4 funcionales (tratamientos anti-CD4, ratones desnudos, ratones con IDCG, ratones en que se ha eliminado el complejo principal de histocompatibilidad de clase II)[212-215]. Estos defectos pueden invertirse infundiendo células $CD4^+$, especialmente linfocitos intraepiteliales $CD4^+$ [216-218]. Apoyando la importancia del complejo principal de histocompatibilidad de clase II en la infección humana, Kirkpatrick y cols.[219] observaron la asociación entre los alelos DQ y la susceptibilidad a la infección. Es más, la resolución de la criptosporidiosis entre los pacientes con SIDA como respuesta al tratamiento antirretroviral eficaz se asocia con la entrada de células CD dentro del intestino[220]. El papel de otros grupos de células está menos claro. Se han encontrado células $CD8^+$ en el sitio de la infección en la enfermedad bovina y humana[165,221]. Aunque la deficiencia del complejo principal de histocompatibilidad de clase I y la disminución de CD8 tienen poco efecto sobre la criptosporidiosis murina[215,216], se ha descrito la asociación entre algunos tipos de clase I y la infección en el hombre. Además, las células CD8 producen IFN-γ en respuesta a los antígenos de *Cryptosporidium*[172,219,222].

La inmunodeficiencia ligada a X con hiperinmunoglobulina M, causada por un defecto de la unión CD40 (también llamado CD154) se asocia con un aumento de la frecuencia y la gravedad de la infección por *Cryptosporidium*[146,147]. Este síndrome tiene su origen en defectos profundos de la capacidad de las células que presentan antígenos para producir IL-12 y TNF-α y para estimular la producción del IFN-γ[223]. En los ratones con IDCG puede resolverse la infección si se administran células esplénicas que expresen CD40L[224-227]. Esto no requiere el reconocimiento afín, ya que se observaron efectos similares con las células de los ratones sin RAG con un receptor de las células T específico de la ovoalbúmina transgénica[226]. La recuperación requirió la expresión de CD40 en las células esplénicas del donante, pero no en las células epiteliales del receptor[227]. Hace poco, en estudios de tejidos humanos infectados, se observó que la infección por *Cryptosporidium* provoca la estimulación del receptor señuelo osteoprotegerina, de la familia de receptores del TNF[228]. También se detectó en tejidos intestinales después de la infección experimental. Su ligando TRAIL fue capaz de eliminar las células infectadas in vitro, pero este efecto se revirtió mediante osteoprotegerina, lo que indica que el ligando TRAIL puede ser un mediador clave en la eliminación de parásitos[228].

La producción del IFN-γ es un mediador clave de la respuesta inmunológica a *Cryptosporidium*. En modelos murinos, los ratones sin IFN-γ desarrollan la infección crónica[229,230]. Es más, la inactivación o reducción del IFN-γ aumenta la infección incluso más que con la reducción de $CD4^+$[231]. El IFN-γ se encuentra en el intestino de los ratones y el ganado, sobre todo en el momento del control de la eliminación de los ooquistes[232-234]. Los linfocitos de las personas que se habían recuperado de la criptosporidiosis produjeron IFN-γ después de la estimulación antigénica in vitro, incluso en los pacientes con VIH[235,236]. Cerca de la mitad de los voluntarios inoculados con *C. parvum* expresan el IFN-γ en la mucosa intestinal[237]. El tratamiento con IFN-γ puede activar directamente las líneas de células epiteliales intestinales para la eliminación parcial de la infección por *C. parvum*[238]. Por otra parte, la inactivación de la IL-12, el factor principal que estimula la producción del IFN-γ, produce la infección crónica[239,240].

Curiosamente, la expresión del IFN-γ en los voluntarios normales se limitó al subgrupo en que había evidencias de infección anterior (seropositivos antes de la inoculación o que mostraban resistencia a la infección)[237]. De igual forma, la producción del IFN-γ en los pacientes con VIH durante la criptosporidiosis activa y en los niños haitianos con criptosporidiosis activa era muy baja a pesar de que tenían la enfermedad autolimitada[169,235]. Así pues, aparecen otros factores involucrados en la limitación de la infección humana después de la exposición inicial. En los modelos murinos, la inactivación de la expresión del IFN-γ produjo sólo una infección crónica leve en los ratones BALB/c, pero una infección mortal en los ratones C57BL/6[230]. La enfermedad leve en los ratones BALB/c se asoció con la expresión de IL-12, IL-4 y el TNF-α[168,241]. En ausencia del IFN-γ, el tratamiento con IL-12 sólo empeoró la criptosporidiosis[242]. Asimismo, el tratamiento de los pacientes con SIDA con criptosporidiosis crónica se asoció a efectos secundarios gastrointestinales[243]. Si bien la IL-4 actúa de manera sinérgica con el IFN-γ para eliminar la infección de las células epiteliales y los ratones sin IL-4 muestran eliminación prolongada de ooquistes, el tratamiento con IL-4 no modula la infección en los ratones sin IFN-γ[242,244,245]. Por el contrario, el TNF-α limitó la infección en los ratones sin IFN-γ, activó las células epiteliales humanas para limitar la infección y se ha asociado también con el control de la infección en el ganado[165,168,238]. En el caso de los voluntarios normales seronegativos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que se infectaron experimentalmente y de los pacientes con SIDA que se recuperaron de la criptosporidiosis en respuesta a los retrovirales, el control de la infección se asoció a la expresión de la IL-5[185,246]. Probablemente este efecto esté mediado por la activación de las células asesinas naturales. Sin embargo, el papel de estas células en los modelos murinos no se ha demostrado claramente[201-203]. Otra citocina Th1, la IL-18, puede limitar la criptosporidiosis en ratones que carecen de IL-12 y elimina parcialmente la infección de las células epiteliales in vitro[247-249].

El papel de los anticuerpos en la respuesta inmunológica a la criptosporidiosis es controvertido[172]. En los primeros estudios se observaron casos de criptosporidiosis crónica en pacientes con niveles bajos de anticuerpos, pero en la mayoría no se realizaron estudios para excluir la disfunción coexistente de las células T. En los modelos animales, la inactivación de las células B por anticuerpos de la cadena μ o la inactivación del gen *muMT* no afectaron al aclaramiento de la criptosporidiosis[250,251]. Por el contrario, el tratamiento con altas concentraciones de anticuerpos anti-*Cryptosporidium* facilitó el aclaramiento[252-256]. Algunos informes de casos aislados sugieren que el calostro bovino inmunológico puede mejorar la criptosporidiosis en el SIDA, pero un amplio ensayo estadístico controlado demostró que no aportaba beneficios clínicos y sólo disminuía la eliminación de ooquistes en dosis muy altas[257]. En los pacientes con SIDA y criptosporidiosis crónica se han encontrado niveles altos de anticuerpos de *C. parvum* en el suero y las heces[258,259]. Los estudios de la respuesta de los anticuerpos fecales en los voluntarios inoculados con *C. parvum* demostraron anticuerpos fecales específicos en la mayoría de ellos[260]. Sin embargo, la presencia y la aparición de anticuerpos se relacionaron más con la eliminación de ooquistes que el aclaramiento o la resistencia a la infección. De forma parecida, las citocinas como el TGF-β que estimulan la producción de inmunoglobulina A, suelen desarrollarse sólo después de que se resuelva la enfermedad[261]. Así pues, el papel de los anticuerpos en la criptosporidiosis es, a lo sumo, modesto. Los mecanismos no inmunitarios pueden tener también importancia en el control de la criptosporidiosis humana. Por ejemplo, los niveles de lectina para unión a manosa son bajos en los pacientes con SIDA y en los niños con criptosporidiosis, y los ratones que tienen el gen de lectina de unión a manosa inactivado son más susceptibles a la infección[262-264]. Las defensinas beta se inducen en respuesta a la infección por *Cryptosporidium* y pueden matar a los parásitos in vitro[265,266].

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la criptosporidiosis se desarrollan después de un período latente, durante el que los parásitos invaden el epitelio intestinal y proliferan. Los estudios con individuos inmunocompetentes expuestos de manera discreta (p. ej., viajeros, epidemias puntuales, infección experimental) demostraron un período de aproximadamente 1 semana[11,35,267,268]. Sin embargo, se da una variabilidad considerable, con un rango que va de 1 a 30 días, que refleja en parte la importancia de las diferencias entre las cepas de microorganismos más que la de las dosis[26,35,268]. La criptosporidiosis se observa tanto en los varones como en las mujeres. La distribución por edad varía considerablemente con la epidemiología de la exposición. En los países en desarrollo, la mayoría de los casos se producen en niños menores de 5 años. Se cree que esto refleja tanto las tasas altas de exposición fecal-oral en los niños como el desarrollo de la inmunidad en los niños mayores y los adultos. Por el contrario, en Finlandia casi todos los casos se producen en adultos, hecho que puede estar relacionado con los viajes al extranjero[267]. Sin embargo, las epidemias producidas por el agua en los países desarrollados afectan a todas las edades[58,128]. Puesto que *Cryptosporidium* infecta principalmente a las células epiteliales del intestino, no es sorprendente que la diarrea sea la presentación clínica más común. Sin embargo, hay diferencias significativas en la presentación clínica dependiendo de la población del huésped y del parásito. Los grupos principales los constituyen los individuos inmunocompetentes en los países desarrollados, los niños en los países en desarrollo y los huéspedes inmunocomprometidos (principalmente los pacientes con SIDA).

INDIVIDUOS INMUNOCOMPETENTES DE PAÍSES DESARROLLADOS

La mayoría de las series de casos de individuos inmunocompetentes en los países desarrollados se han asociado a epidemias debidas al agua, los viajeros infectados, contacto con animales o infecciones infantiles en las guarderías o entre los niños[111,126]. La mayoría, tanto de los pacientes de las epidemias como de los viajeros, son adultos. Los adultos inmunocompetentes suelen tener diarrea, que generalmente se describe como acuosa, pero también puede ser mucosa[269]. La duración media de la enfermedad en la mayoría de las series de casos es de aproximadamente 5 a 10 días. Los síntomas que la acompañan son parecidos a los que se observan en otras enfermedades diarreicas: calambres abdominales, náuseas, vómitos y fiebre[269]. Según los estudios comparativos, los vómitos son menos probables en la criptosporidiosis que otras causas de diarrea. En uno de ellos, la criptosporidiosis se asoció más frecuentemente con síntomas respiratorios[270]. Hasta el 40% de los casos desarrollan síntomas recurrentes después de la resolución inicial y pueden terminar con síntomas crónicos similares al síndrome de intestino irritable[11,55,128,271,272], ya que después de un período libre de diarrea de varios días a semanas pueden producirse recaídas. La enfermedad clínica es más frecuente y grave en los ancianos[273-275].

Varias líneas de evidencia sugieren que también es muy común la infección más leve o incluso asintomática. Por ejemplo, la seroconversión es frecuente en la enfermedad que se diagnostica clínicamente en los países desarrollados y en desarrollo[81,84,85,276-278]. Durante la gran epidemia de Milwaukee, sólo una minoría de los 403.000 casos afectados estimados acudieron a la consulta[269,279]. En los pacientes identificados por hallazgos activos o en los niños con estudios de las heces negativos la enfermedad fue menos grave y la diarrea duró menos que en los casos de pacientes que se confirmaron mediante los resultados de las pruebas analíticas. De igual forma, en un estudio de epidemias relacionadas con el agua y que se asoció con el tratamiento contra las drogas, los casos inmunocompetentes presentaban una enfermedad leve, que duraba sólo 4 días[144]. Además, los estudios de los voluntarios normales inoculados con *C. parvum* demostraron que la mayoría desarrollaba una enfermedad subclínica o leve que duraba sólo menos de 5 días[35,36,74,86,268]. Muchos de los casos más leves no eliminan suficientes microorganismos como para que puedan descubrirse mediante inmunofluorescencia, aunque en algunos la infección se documentó mediante análisis citométrico de flujo[35].

DIARREA EN LOS NIÑOS DE PAÍSES EN DESARROLLO

La diarrea es la manifestación clínica más común de la criptosporidiosis en los niños de los países en desarrollo. Investigadores de Asia, África y Latinoamérica han estudiado cuidadosamente la enfermedad diarreica por criptosporidiosis en los niños[28,29,33,55,68,123,127,169,280-285] y han demostrado que la criptosporidiosis provoca al menos el 5-10% de los casos de diarrea. La mayoría de los casos se presenta con un síndrome diarreico agudo parecido al que se observa con otros patógenos entéricos, con diarrea acuosa, calambres y dolor abdominal. Otras características menos comunes pueden ser fiebre, respiración entrecortada, tos y heces sucias. Si bien la mayoría de los casos se resuelven rápidamente, en el 45% de los casos la diarrea puede persistir más de 14 días[127,286]. *Cryptosporidium* está entre las causas más frecuentes de diarrea persistente en los países en desarrollo y causa cerca de un tercio de los casos[28,29,55,141,286]. También causa diarrea crónica y malabsorción[287,288]. Es más, un episodio de diarrea persistente, sobre todo si tiene su origen en *Cryptosporidium,* es indicador del aumento de riesgo de episodios recurrentes de diarrea, pérdida de peso y muerte prematura[280,289-291]. Un estudio de seguimiento a largo plazo de niños que tuvieron criptosporidiosis antes de cumplir 1 año de edad sugirió que ésta podría producir mala salud y un mal desarrollo cognoscitivo que persistirían durante años[233]. En un segundo estudio se observaron los efectos a largo plazo de la desnutrición temprana en los niños, pero no se asoció especialmente a *Cryptosporidium* en comparación con otros patógenos[292]. No obstante, la duración total de la diarrea es un factor predictivo importante de desnutrición. *Cryptosporidium* se asocia a diarrea persistente con mayor frecuencia que otras causas[293]. Los estudios moleculares demuestran diferencias clínicas entre las especies y subtipos de *Cryptosporidium*. En la mayoría

de los estudios, *C. hominis* se asocia a una enfermedad más intensa (mayor deshidratación, duración más prolongada, mayor suelta de ooquistes) y *C. meleagridis* a una enfermedad más leve[33,271,283,285].

CRYPTOSPORIDIUM Y DESNUTRICIÓN

Los estudios sobre la diarrea en los niños de los países en desarrollo han demostrado la existencia de una asociación entre la criptosporidiosis y la desnutrición. En los estudios de series de casos y de casos-control se ha observado que la criptosporidiosis es más grave en los niños con desnutrición[28,55,123,141,143,291,294-296]. Por ejemplo, la mayoría de las muertes se producen en niños mal alimentados. Ahora bien, estos estudios no distinguen claramente los efectos de la criptosporidiosis en estado de nutrición de los efectos de la desnutrición sobre la criptosporidiosis. Los estudios que examinan tanto el estado de nutrición como la infección por *Cryptosporidium* en grupos de niños controlados desde su nacimiento han demostrado diferencias significativas en el estado de nutrición antes de la infección por *Cryptosporidium*[280,297,298]. La aparición de criptosporidiosis se asoció a una disminución del crecimiento de 300 a 400 g. Eventualmente, los niños mayores se recuperan y crecen hasta igualarse, mientras que los niños que se infectan antes del año de edad no suelen recuperarse nunca[280,297,298]. En uno de los estudios, los niños que estaban poco desarrollados en el momento de la infección con *Cryptosporidium* no recuperaron su peso[298]. Es más, incluso la infección asintomática (es decir, sin diarrea) se relacionó con fracaso leve del crecimiento[299]. Así, la infección por *Cryptosporidium* produce claramente desnutrición aguda, y es probable que las consecuencias a largo plazo de esta alteración sean peores para quienes se infectan en la infancia o presentan desnutrición anterior.

CRIPTOSPORIDIOSIS EN LA INFECCIÓN CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La infección por el VIH ha sido el defecto de las defensas de huésped más frecuentemente asociado con la criptosporidiosis. Antes de que existieran combinaciones de antirretrovirales eficaces, la mayoría de los pacientes en los que se diagnosticaba criptosporidiosis tenían una infección subyacente por el VIH[133]. Sin embargo, la incidencia de criptosporidiosis ha disminuido mucho en el VIH con la mejoría del tratamiento antirretroviral[300,301]. Las manifestaciones clínicas de la criptosporidiosis en los pacientes con el VIH son variables. Entre aquéllos con un recuento de células CD4 mayor de 150 células/μl, la mayoría de los casos de criptosporidiosis son autolimitados, de forma parecida a lo que ocurre en los huéspedes normales[133,153,211,302]. Sin embargo, es más probable que incluso estos casos sufran recaídas si se deteriora la respuesta inmunológica celular. Sorprendentemente, una proporción importante de infecciones por *Cryptosporidium* en pacientes con VIH está asintomática en estudios poblacionales, y algunos casos son leves y autolimitados incluso en los pacientes con infección avanzada por el VIH. Otros pacientes, sin embargo, desarrollan una enfermedad diarreica crónica. *Cryptosporidium* se puede encontrar en las heces de hasta tres cuartas partes de los casos de SIDA con diarrea cuando se estudian las heces mediante PCR[70-73]. La diarrea crónica provoca heces frecuentes, con mal olor y voluminosas. La mayoría de los pacientes refiere pérdida de peso. No es sorprendente que los estudios hayan demostrado malabsorción de los nutrientes. En una minoría de casos se desarrolla diarrea acuosa voluminosa o enfermedad parecida al cólera. Este cuadro clínico suele confundirse con otras infecciones oportunistas concomitantes, como la microsporidiasis, la infección diseminada por *Mycobacterium* o la colitis por citomegalovirus[133,153]. Hay algunas diferencias en las manifestaciones clínicas, dependiendo de la especie del parásito. La enfermedad más leve se debe a *C. meleagridis* y a algunos subtipos de *C. hominis*[32,303].

La criptosporidiosis en los pacientes con SIDA también se ha asociado con enfermedad extraintestinal, que afecta al tracto biliar y las vías respiratorias[133,304-307]. La afectación de las vías respiratorias suele ser asintomática, pero también puede manifestarse a través de infiltrados pulmonares bilaterales con disnea. La afectación del tracto biliar en la criptosporidiosis se limita a los pacientes con inmunodeficiencia profunda con un recuento bajo de células CD4 y una supervivencia que se acorta mucho[133,307]. Los pacientes pueden presentarse con colecistitis alitiásica, colangitis esclerosante o pancreatitis[133,307,308]. La mayoría presenta dolor abdominal del cuadrante superior derecho, que puede ser intermitente y de tipo cólico. Los estudios de laboratorio revelan de forma característica niveles elevados de fosfatasa alcalina. Los niveles de bilirrubina y transaminasas también suelen estar altos. En los pacientes con pancreatitis asociada también lo están la amilasa y la lipasa. La ecografía puede revelar dilatación del conducto biliar y/o signos de inflamación de la vesícula. Sin embargo, la mayoría de los pacientes requiere un colecistopancreatografía retrógrado endoscópico para el diagnóstico anatómico. Las muestras de biopsia del conducto biliar o la tinción de las heces o la bilis pueden mostrar los parásitos. La mayoría de los casos de enfermedad biliar también revelarán evidencias de coinfección con citomegalovirus o microsporidios.

Diagnóstico

Los parásitos se constataron inicialmente por la tinción histológica del tejido intestinal. Los microorganismos aparecen a lo largo de la superficie de las células epiteliales y puede parecer que están en la luz (v. fig. 283-2). Las formas intracelulares se tiñen de violeta con hematoxilina. Sólo se dispone de tejido después de procedimientos invasivos y el microorganismo no se identifica fehacientemente en las muestras de biopsia.

Como la mayoría de los parásitos intestinales, la infección por *Cryptosporidium* por lo general se diagnostica mediante el examen microscópico de las heces. Habitualmente, las heces se conservan en una solución búfer de formalina al 10%[309,310]. También pueden examinarse las heces frescas, pero son infecciosas para el personal de laboratorio[310]. El alcohol de polivinilo interfiere con las técnicas de tinción y no se recomienda. Las heces congeladas pueden usarse para algunos inmunoanálisis. El dicromato de potasio (2,5%) también puede usarse para conservar los microorganismos, pero no disminuye la viabilidad de los ooquistes.

Se han intentado varios métodos de concentración. Los métodos de éter formalina y acetato de etil-formalina se han usado de forma generalizada en los laboratorios clínicos. Cualquier técnica puede mejorar el rendimiento en la criptosporidiosis, sin embargo, puede que los ooquistes no se sedimenten si no se acelera la centrifugación o no se aumenta el tiempo[309-311]. Los métodos de flotación (p. ej., la flotación en sucrosa de Sheather) facilitan la identificación de los microorganismos. Todos son laboriosos y se usan principalmente en los laboratorios de investigación. Las gotas electromagnéticas pueden utilizarse para aislar y concentrar los microorganismos y pueden mejorar mucho la sensibilidad del examen de las heces[26,309,312].

Las preparaciones sin montar pueden observarse inicialmente mediante microscopia directa o de contraste de fase, que puede permitir la identificación rápida de la infección intensa. Sin embargo, los ooquistes son pequeños, con un diámetro de 4 a 6 μm, y tienen una forma y un tamaño parecidos a los de las levaduras que normalmente se encuentran en las heces. No se tiñen bien con yodo o tricrómico y no pueden diferenciarse de las levaduras mediante la tinción de Giemsa. Por tanto, los métodos tradicionales para examinar las heces normalmente no sirven para identificar el microorganismo y muchos laboratorios no realizan pruebas de *Cryptosporidium* a menos que se les soliciten específicamente[63].

La tinción diferencial se realizó inicialmente con tinciones acidograsas. Los ooquistes se tiñen de rosa o rojo, mientras que las células de las levaduras y los detritos fecales se tiñen verdes o azules (fig. 283-3). La tinción que se usa normalmente es una modificación de la tinción de Ziehl-Neelsen[309,310]. Se han descrito otras modificaciones, como las técnicas con calor y frío, la incorporación de sulfóxido de dimetilo y el uso de detergentes con base de polietilenglicol. La sensibilidad del examen de heces con las tinciones acidograsas sigue siendo baja, y se necesita una concentración de ooquistes de más de 500.000/ml en las heces formadas[313] para detectar un número de casos algo inferior al que se obtiene con los métodos de fluorescencia[314,315]. Las tinciones fluorescentes (p. ej., auramina O, auramina-rodamina) se leen más rápidamente que otras tinciones acidograsas y tienen más sensibilidad (v. fig. 283-3)[316]. Sin embargo, en estos análisis se producen muchos resultados falsos positivos, ya que todas las tinciones acidograsas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

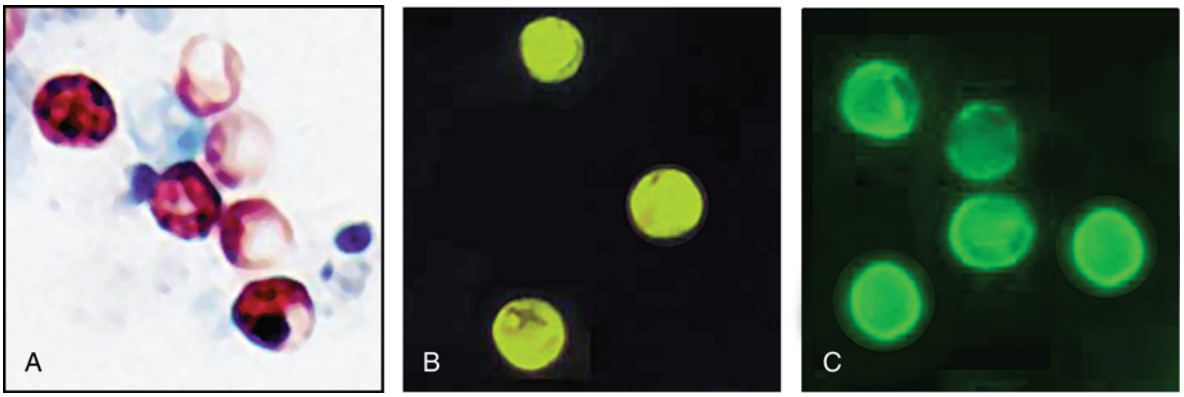


Figura 283-3 La criptosporidiosis se diagnostica identificando los microorganismos en las muestras de heces. Esto puede hacerse con inmunoanálisis para los antígenos o mediante la observación microscópica de los microorganismos. Debido a que éstos tienen un tamaño y una forma parecidos a las levaduras que normalmente se encuentran en las heces, es necesario realizar tinciones diferenciales para identificarlos. Éstas pueden consistir en la tinción ácido-alcohol resistente modificada (**A**) que muestra los ooquistes como organismos rojos, tinciones fluorescentes como auramina-rodamina (**B**) o inmunofluorescencia (**C**). *(De los Centers for Disease Control DpDx: Criptosporidiosis.http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Criptosporidiosis.htm.)*

detectan otros parásitos que pueden causar enfermedades parecidas (p. ej., *Isospora* y *Cyclospora*).

Los análisis de inmunofluorescencia que utilizan anticuerpos monoclonales específicos de los ooquistes se usan actualmente de forma generalizada para las pruebas de criptosporidiosis. Se ha observado que la prueba de inmunofluorescencia es tan sensible[317-319], o 10 veces más sensible, que las tinciones acidograsas[314,315,320,321]. La inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales es ahora la técnica estándar para el examen de heces. Algunas de las pruebas comerciales de inmunofluorescencia también son sensibles y específicas para la giardiasis[315,319].

El uso de las pruebas para detectar antígenos en el diagnóstico en las heces está aumentando. Se dispone de equipos comerciales para *Cryptosporidium* en formatos inmunocromatográficos y de la inmunoadsorción ligada a enzimas. El equipo de inmunoadsorción ligada a enzimas para *Cryptosporidium* ha resultado generalmente útil para el diagnóstico de la criptosporidiosis con un rango de sensibilidad del 66% al 100% y con una excelente especificidad[309,310,317,319,322,323]. Aunque en algunos estudios la sensibilidad ha sido baja[315,318,324], la mayoría de los resultados indica una mejor sensibilidad comparado con los métodos microscópicos. No obstante, los controles de calidad pueden ser un problema. Por ejemplo, dos equipos se asociaron a seudoepidemias debido a los resultados falsos negativos que se produjeron[325,326]. Algunos equipos comerciales de inmunoadsorción ligada a enzimas también hacen pruebas de los antígenos de *Giardia* y *Entamoeba*[321,322,327,328]. Las pruebas de inmunocromatografía son rápidas para los antígenos de *Cryptosporidium* y *Giardia*[315,323,329], y aunque la sensibilidad es similar a la encontrada con otras pruebas, la especificidad es excelente y se dispone de los resultados en minutos[315,323]. Las pruebas de antígenos en grupos tienen la ventaja de que no necesitan preparación para la identificación microscópica de los microorganismos.

La prueba de la PCR para el ADN de *C. parvum* también se ha usado para detectar los microorganismos, ya que es más sensible que los estudios microscópicos de las heces y casi el doble de casos diagnosticados en comparación con el análisis de heces[65,66,69,73,131]. Un método comercial de inmunoadsorción ligado a enzimas con PCR permitió detectar entre 5 y 10 ooquistes en muestras a las que se añadían los parásitos, lo que indica que los métodos normalizados de PCR sensibles podrían estar pronto disponibles comercialmente[330].

Tratamiento

La terapia de apoyo es un factor clave en el tratamiento de la criptosporidiosis. Como en todos los casos de diarrea, es muy importante reemplazar los líquidos y electrólitos como primer paso del tratamiento. Se prefiere la hidratación oral, pero los pacientes muy enfermos pueden necesitar líquidos parenterales. Los líquidos deben contener sodio, potasio, bicarbonato y glucosa. La criptosporidiosis se caracteriza sobre todo por la pérdida de células epiteliales maduras en el extremo de las vellosidades y de las enzimas expresadas en estas células, incluyendo la lactasa[152]. Por tanto, los cuidados de apoyo deben incluir una dieta sin lactosa. Por el contrario, la bomba de sodio que estimula la glucosa que se produce en los extremos de las vellosidades, la absorción de sodio estimulada por la glutamina, no se ve afectada[183,200]. Los suplementos de glutamina, que normalmente se administran en forma de alanil-glutamina, pueden mejorar la absorción de líquidos[331-333]. Aunque la nutrición sigue siendo importante, la alimentación oral es tan eficaz como la nutrición parenteral[334].

La criptosporidiosis se asocia con un aumento del tránsito intestinal que puede interferir con la absorción de líquidos, electrólitos y fármacos[192,335]. Por tanto, los agentes antimotilidad desempeñan un papel clave en el tratamiento y generalmente se usan opiáceos como agentes antimotilidad iniciales. La loperamida y las combinaciones de difenoxilato/atropina pueden mejorar los síntomas, pero su eficacia es limitada en las infecciones graves. Los opiáceos más potentes, incluyendo la tintura de opio, pueden funcionar en aquellos pacientes que no han respondido. La octreotida, un péptido sintético análogo a la somatostatina, está aprobada por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para el tratamiento de la diarrea secretora inducida por tumores. En varios ensayos se ha examinado el tratamiento con octreotida en los pacientes con SIDA y diarrea. De forma global, la octreotida resultó eficaz, pero no especialmente más eficaz que otros agentes antidiarreicos orales[336,337]. Además, debido a su alto coste, generalmente su uso se limita a los casos resistentes. El resultado de un estudio sugirió que la acetorfina inhibidora de las encefalinasas es más eficaz que la somatostatina en la diarrea asociada con el SIDA[338].

En los pacientes con inmunodeficiencia debe perseguirse la restauración de la respuesta inmunológica. En los pacientes con SIDA y criptosporidiosis crónica, un tratamiento antirretroviral eficaz puede producir una espectacular mejoría de la diarrea[185,339-343]. Generalmente, esto debe realizarse administrando combinaciones de tres o más fármacos antirretrovirales potentes. Los inhibidores de la proteasa del VIH tienen actividad anticriptosporidiosis in vitro y redujeron la infección hasta en el 90% en los modelos animales[344,345]. La criptosporidiosis también puede causar malabsorción de los medicamentos antirretrovirales, en especial los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa[331,335]. Con los datos de su actividad frente a *Cryptosporidium* y su mayor barrera genética para la resistencia al VIH, en nuestra opinión las combinaciones con inhibidores de la proteasa para el VIH ofrecen algunas ventajas respecto a otros regímenes que

contienen inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Varios estudios recientes han combinado un tratamiento antirretroviral con agentes antiparasitarios[185,342,346], y aunque no se ha demostrado, en teoría este método debe mejorar la respuesta a ambos tratamientos.

La afectación biliar en la criptosporidiosis normalmente requiere intervenciones específicas. La colecistitis alitiásica debe tratarse con colecistectomía[347], mientras que los pacientes con colangitis esclerosante pueden tratarse mediante la colecistopancreatografía retrógrada endoscópica. La esfinterectomía puede producir una mejoría temporal, sin embargo los síntomas suelen recurrir a menos que se coloque un stent[133,348-350].

El papel del tratamiento antiparasitario en la criptosporidiosis ha sido difícil de demostrar y los intentos de comprobar la actividad anticriptosporidiósica de los fármacos in vitro y en modelos animales han tenido un éxito limitado[351]. Las pruebas in vitro realizadas a más de 200 agentes no han podido identificar ninguno que sea realmente eficaz. En algunos fármacos la resistencia se atribuye a la insensibilidad del objetivo. Por ejemplo, la sintetasa timidilato-reductasa de deshidrofolato de *Cryptosporidium* contiene nuevos aminoácidos en localizaciones relacionadas con la resistencia del antifolato en otras especies[352-355]. Una segunda razón de la resistencia a los fármacos se debe a la localización única del parásito dentro de las células del huésped, pero aislado en una vacuola parasitófora que no se comunica con el citoplasma de la célula epitelial[195].

No se ha encontrado ningún agente realmente curativo para los pacientes gravemente inmunocomprometidos. Puesto que la criptosporidiosis normalmente es autolimitada en los huéspedes inmunocompetentes y puede ser variable en los huéspedes inmunocomprometidos, los ensayos controlados son muy importantes. Sin embargo, se han diseñado pocos estudios para detectar agentes parcialmente activos en los huéspedes comprometidos. Algunas investigaciones realizadas a pacientes con SIDA han excluido rigurosamente a aquellos que estuvieran coinfectados con micobacterias, microsporidios o citomegalovirus, todas ellas coinfecciones comunes que pueden enmascarar los efectos de los tratamientos anticriptosporidiosis[356-358]. Si bien en un metaanálisis de siete estudios clínicos aleatorizados y controlados no se encontraron evidencias de eficacia de los fármacos antiparasitarios en el tratamiento de la criptosporidiosis en huéspedes comprometidos[359], los fármacos parcialmente activos (que pueden resultar útiles combinados o en situaciones en las que pueda reforzarse la respuesta inmunológica del paciente) pueden haber sido clasificados como ineficaces.

La nitazoxanida es una nitrotiazol-salicilamida, un fármaco antiparasitario de amplio espectro[360,361]. En los estudios iniciales se observó su eficacia frente a *Taenia saginata* e *Hymenolepis nana*. Sin embargo, su desarrollo clínico progresó sólo después de que se demostrara su actividad contra los protozoos a principios de la década de 1990. En Estados Unidos se aceptó en 2002 la suspensión de nitazoxanida para el tratamiento de la criptosporidiosis y la giardiasis en los niños. La nitazoxanida es activa contra *Cryptosporidium* in vitro y en los modelos animales e inhibe el crecimiento in vitro a concentraciones inferiores a 10 μg/ml[362,363]. El metabolito de tizoxanida es menos activo, pero la glucuronida de tizoxanida es casi tan activa como el componente de origen. La nitazoxanida disminuyó el número de parásitos, pero no es curativa en los ratones recién nacidos, las ratas inmunosuprimidas y los cerdos gnotobióticos. Tampoco fue eficaz en los ratones con IDCG con depleción del IFN-γ[364-366].

Doumbo y cols.[367] observaron que siete de doce pacientes con SIDA con criptosporidiosis mejoraron con un tratamiento de siete días de nitazoxanida, aunque la diarrea se resolvió completamente en sólo 4 días. En México se realizó un estudio estadístico y controlado de la nitazoxanida en pacientes con el VIH y criptosporidiosis que comparó dosis de 500 mg dos veces al día, 1 g dos veces al día o un placebo durante 2 semanas[368]. De los pacientes con el VIH con recuentos de células de CD4 superiores a 50 células/μl, 10 de 14 (71%) respondieron a 1 g/día y 9 de 10 (90%) a 2 g al día frente a 3 de 15 (20%) tratados con el placebo. Por el contrario, la respuesta no fue mejor que con el placebo en los pacientes con recuentos de las células CD4 de 50 células/μl o menores.

Se realizaron tres ensayos estadísticos en los pacientes con criptosporidiosis que no estaban infectados con el VIH. En Egipto se realizó un estudio ambulatorio con adultos y niños con criptosporidiosis y diarrea prolongada (duración media de 13 días)[369]. Los adultos, los niños de 4 a 11 años y los niños de 1 a 3 años recibieron nitazoxanida a unas dosis de 500, 200 o 100 mg respectivamente dos veces al día o un placebo durante 3 días. La diarrea se resolvió en 7 días en 39 de los 49 casos (80%) en el grupo de la nitazoxanida en comparación con 20 de 49 (41%) en el grupo placebo. No se detectaron más ooquistes en 33 de 49 (67%) tratados con nitazoxanida frente a 11 de 50 (22%) tratados con el placebo. En un segundo estudio de pacientes ambulatorios llevado a cabo en Egipto se comparó nitazoxanida en comprimidos o suspensión y placebo. La tasa de respuesta fue de 27 de 28 casos (93%) en los grupos de nitazoxanida comparado con 10 de 27 casos (37%) en el grupo placebo[370]. En Zambia se realizaron ensayos estadísticos paralelos tanto con niños infectados con el VIH como con VIH-negativos hospitalizados con criptosporidiosis[287]. Casi todos los sujetos presentaban desnutrición de moderada a grave y diarrea persistente o crónica. Todos los niños se trataron con una suspensión de nitazoxanida (100 mg dos veces al día durante 3 días) o se les administró un placebo. En los ensayos de los niños VIH-negativos, la diarrea se resolvió el séptimo día en 14 de 25 (56%) de los tratados con nitazoxanida en comparación con 5 de 22 casos (23%) tratados con placebo. Las heces que se examinaron después estaban libres de ooquistes en 13 de 25 (53%) niños del grupo tratado frente a 3 de 22 (14%) en el grupo placebo. La mayoría de los que no respondieron se curaron después de un segundo tratamiento, administrado con informes abiertos. Cuatro niños VIH-negativos murieron, todos ellos en el grupo del placebo. Entre los niños infectados con el VIH no hubo diferencias significativas en las respuestas clínicas y parasitológicas o en la tasa de mortalidad con el tratamiento con nitazoxanida[287]. En otro estudio, de diseño abierto, se observó una tasa de respuesta del 59% en los pacientes con SIDA tratados con nitazoxanida[371], en su mayoría con dosis de 1 g dos veces al día durante al menos 2 semanas. Por tanto, los pacientes con defectos graves de la respuesta celular inmunitaria pueden mejorar con dosis altas (p. ej., 1 g dos veces al día), con una duración más larga del tratamiento o con un tratamiento combinado con fármacos antirretrovirales y quizá con otros agentes antiparasitarios.

La paromomicina es un aminoglucósido no absorbible que se administra por vía oral y que se aprobó originalmente en la década de 1960 como amebicida luminal. En los primeros estudios in vitro se observó poca actividad contra *C. parvum*. Sin embargo, cuando se trató a pacientes con SIDA y criptosporidiosis con los fármacos antiparasitarios disponibles, algunos mejoraron con la paromomicina[133,351]. Después, en los estudios in vitro se demostró una actividad limitada frente a *Cryptosporidium* con concentraciones inhibidoras en un rango de 100 a 500 μg/ml[351]. La paromomicina es eficaz en los modelos animales de criptosporidiosis, pero normalmente se requieren dosis de 100 a 500 mg/kg/día[351]. En los ensayos con humanos se han usado dosis de aproximadamente 25 a 35 mg/kg/día en dos a cuatro dosis, con unos niveles estimados del fármaco en la luz intestinal apenas mayores que la cantidad de fármaco que se necesita para inhibir los microorganismos en los cultivos celulares[372]. Las primeras doce series de casos que se publicaron de pacientes con SIDA tratados con paromomicina analizaban a más de 300 pacientes, con una proporción de respuesta del 67%[133,373]. Muchos de los que tenían una mejoría inicial recaían después. Tres ensayos estadísticos controlados examinaron los efectos de la paromomicina estudiando a pacientes con SIDA y criptosporidiosis. Kanyok y cols.[374] presentaron en 1993 los datos preliminares de un ensayo pequeño que demostraba la eficacia de la paromomicina. En un pequeño ensayo controlado con placebo que incorporaba la cuantificación de la excreción de ooquistes, la administración de paromomicina produjo una reducción significativa de la liberación de ooquistes (aproximadamente el 70%) y una disminución de la frecuencia de las heces en los tratados con paromomicina, pero no la curación[356]. En los que no respondieron fue frecuente la coinfección con micobacterias y la afectación del tracto biliar. Hewitt y cols.[375] compararon la paromomicina con un placebo en un ensayo que se llevó a cabo con 35 pacientes que tenían SIDA. Cuando se analizó a los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tratados no hubo diferencias entre los grupos, pero se produjeron abandonos sólo en el grupo del placebo. Mediante el análisis de intento de tratamiento con los abandonos agrupados con los fracasos, se produjo una proporción de respuesta similar a la de los ensayos anteriores, con una tendencia favorable a la paromomicina sobre el placebo[358]. El ensayo se terminó prematuramente debido a la baja inscripción y a que no era capaz de descubrir las proporciones de respuesta limitadas. Se hicieron algunos esfuerzos para excluir las coinfecciones. La escala de dosificación no demostró una mayor mejoría con dosis altas[358], las cuales, por otra parte, se han asociado con ototoxicidad y toxicidad gastrointestinal[372]. En un metaanálisis de estudios con fármacos antiparasitarios no se apreciaron evidencias claras de eficacia[359], si bien este análisis presenta limitaciones significativas, incluido el pequeño número de casos en los estudios y los defectos de diseño que se detectaron.

Los antibióticos macrólidos, como la espiramicina, la azitromicina, la roxitromicina y la claritromicina tienen alguna actividad frente a *Cryptosporidium*[351]. La espiramicina se ha comercializado en Europa para el tratamiento de la toxoplasmosis y las infecciones de las vías respiratorias. Sáez-LIoren y cols.[376] observaron una menor duración de los síntomas y la liberación de ooquistes cuando los niños se trataban con 100 mg/kg/día de espiramicina, pero se realizó un segundo ensayo que no pudo demostrar su efecto[377]. El AIDS Clinical Trial Group (ACTG) dirigió un ensayo estadístico controlado en 75 pacientes con SIDA comparando la espiramicina con un placebo, pero se observó que aquélla no era significativamente mejor que éste[351]. Otro ensayo con espiramicina intravenosa parece que disminuyó significativamente la liberación de ooquistes y obtuvo una respuesta parcial en el 75% de los sujetos[351]. Sin embargo, produjo alto índice de efectos adversos, como por ejemplo lesiones intestinales asociadas al fármaco[378]. La azitromicina tiene alguna actividad frente a *Cryptosporidium* in vitro y en los estudios con animales[351]. En distintas series de casos se ha observado la mejoría de la criptosporidiosis entre los pacientes con el VIH y cáncer tratados con azitromicina[379-381]. En un ensayo multicéntrico controlado con placebo, se distribuyó aleatoriamente a los pacientes con SIDA y criptosporidiosis para recibir 900 mg al día de azitromicina por vía oral o un placebo. En general, no hubo diferencias significativas entre la liberación de ooquistes, la frecuencia de las heces y la pérdida de peso[351]. Un ensayo piloto posterior con azitromicina intravenosa tampoco demostró cambios en la liberación de ooquistes o la frecuencia de las heces[351] y en otro estudio se observaron resultados similares[373]. Un estudio piloto realizado en Egipto con niños en edad escolar sugirió una resolución más rápida con el tratamiento con azitromicina[382].

La claritromicina también es activa in vitro y en los estudios con animales[383], pero sólo hay datos limitados sobre el tratamiento de la criptosporidiosis humana con claritromicina. Sin embargo, el fármaco puede ser útil en la quimioprofilaxis (v. más adelante). El tratamiento con roxitromicina supuso una mejoría de la criptosporidiosis asociada con el SIDA en dos estudios no controlados[384,385]. La rifaximina, una rifamicina no absorbible, ha sido aprobada por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para el tratamiento de la diarrea del viajero. Si bien ofrece cierta actividad frente a la criptosporidiosis en los pacientes con el VIH, su eficacia no ha podido ser confirmada en estudios rigurosos[386,387].

Los informes anecdóticos observaron una mejoría de la criptosporidiosis crónica en los pacientes tratados con preparaciones de inmunoglobulinas anti-*Cryptosporidium*[388]. Sin embargo, en dos estudios bien controlados se examinaron las preparaciones con inmunoglobulina anti-*Cryptosporidium* bovina oral en la criptosporidiosis y se ha llegado a la conclusión de que no disminuyen significativamente los síntomas o la liberación de ooquistes en la infección experimental de voluntarios[389]. En un gran ensayo de las inmunoglobulinas anti-*Cryptosporidium* bovinas para la criptosporidiosis en los pacientes con SIDA el único efecto que tuvieron sobre los síntomas y la liberación de ooquistes fue que disminuyeron ligeramente con una dosis de 20 g/día[257]. En dosis altas, la liberación de ooquistes disminuyó, pero la preparación de la inmunoglobulina produjo diarrea.

Puesto que los fármacos individuales tienen una actividad limitada, se han investigado los efectos de las combinaciones. Smith y cols.[357] dirigieron un estudio piloto de la combinación de la paromomicina con azitromicina en pacientes con SIDA y criptosporidiosis crónica que en general provocó una disminución de 2 log en la liberación de ooquistes, pero se curaron pocos pacientes. Los fracasos clínicos se asociaron con enfermedad biliar, coinfección con otros patógenos entéricos (especialmente citomegalovirus) o a efectos secundarios de los fármacos. Así pues, podemos concluir que el tratamiento combinado necesita muchas más investigaciones.

Prevención

La criptosporidiosis se transmite de una persona a otra y a través del agua y los alimentos contaminados. La depuración del agua es una medida importante de salud pública, pero puesto que la cloración tiene poco efecto sobre los ooquistes, es necesario que la depuración incluya floculación y filtración[98,99]. La radiación ultravioleta o la ozonación pueden desinfectar el agua contaminada, pero raramente se usan. Las aguas recreativas no tratadas, como las de los lagos, pueden suponer un peligro para los huéspedes comprometidos, que deben evitarlas[390]. Actualmente las piscinas son una fuente importante de infección. La contaminación del agua recreativa tratada, como un accidente fecal en una piscina, debe conllevar medidas drásticas, como el cierre temporal de la piscina.

Los viajeros a los países en desarrollo o los pacientes inmunocomprometidos pueden establecer medidas personales para descontaminar el agua infectada o potencialmente infectada[390]. El agua puede desinfectarse hirviéndola o utilizando un filtro con un tamaño del poro de 1 μm o menos[390,391].

Aunque la criptosporidiosis puede transmitirse dentro de los centros sanitarios, el riesgo es mínimo si se toman las precauciones normales[125]. Deben llevarse guantes y lavarse las manos después de manejar el material contaminado con heces. Los endoscopios y otros instrumentos deben desinfectarse cuidadosamente después de cada uso. Estas mismas medidas se deben emplear también en los ambulatorios.

Los pacientes con SIDA (recuento de células CD4 de menos de 200 células/μl) deben hervir o filtrar el agua[390]. Si viajan a países en desarrollo deben ser muy meticulosos a la hora de no beber agua del grifo. Deben evitar las fuentes obvias de ooquistes de *Cryptosporidium,* como personas con diarrea (particularmente evitando prácticas sexuales que podrían implicar la exposición a las heces), animales de granja (particularmente el ganado bovino) y aquellos animales domésticos que sean muy jóvenes (≤6 meses) o tengan diarrea. También debe tenerse en cuenta la quimioprofilaxis. Dos estudios retrospectivos examinaron los datos de los análisis sobre la profilaxis de *Mycobacterium avium* por sus efectos sobre la criptosporidiosis. Holmberg y cols.[392] compararon la incidencia de la criptosporidiosis en los que se habían administrado rifabutina, claritromicina o ningún fármaco para prevenir el complejo *M. avium* en los pacientes del HIV Outpatient Study. La incidencia de criptosporidiosis fue mucho menor en los que se trataron con rifabutina y también menor en los que se trataron con claritromicina. Fichtenbaum y cols.[393] analizaron a los pacientes inscritos en los ensayos controlados con claritromicina, rifabutina, ambos o ningún fármaco para la profilaxis del complejo *M. avium* y observaron una incidencia menor de criptosporidiosis que en los grupos tratados con rifabutina. Aunque lo intentaron, no pudieron confirmar la eficacia de la claritromicina, sin embargo, la incidencia de la criptosporidiosis fue baja en ambos estudios. La rifaximina, una rifamicina de escasa absorción por vía oral aprobada por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para el tratamiento de la diarrea del viajero y de uso habitual, puede ofrecer cierta actividad frente a *Cryptosporidium,* pero su eficacia no ha sido abordada en estudios de potencia adecuada[386,387].

Los estudios experimentales sugieren que es posible desarrollar una vacuna para prevenir la criptosporidiosis[253,394-397]. La vacunación probablemente tendría que implicar tanto a personas como a animales y debería actuar frente a varias especies de parásitos. No obstante, los estudios que se han realizado hasta ahora no han demostrado la viabilidad de este método.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tyzzer EE. A sporozoan found in peptic glands of the common mouse. *Proc Soc Exp Biol Med* 1907;**5**:12-3.
2. Tyzzer EE. *Cryptosporidium parvum* (sp #nov) a coccidium found in the small intestine of the common mouse. *Arch Protistenkunde* 1912;**26**:394-8.
3. Slavin D. *Cryptosporidium meleagridis* (sp nov). *J Comp Pathol* 1955;**65**:262-6.
4. Pancier RJ, Thomassen RW, Garner FM. Cryptosporidial infection in a calf. *Vet Pathol* 1971;**8**:479-84.
5. Nime FA, Burek JD, Page DL, et al. Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*. *Gastroenterology* 1976;**70**:592-8.
6. Meisel JL, Perera DR, Meligro C, et al. Overwhelming watery diarrhea associated with a cryptosporidium in an immunosuppressed patient. *Gastroenterology* 1976;**70**:1156-60.
7. Cryptosporidiosis: assessment of chemotherapy of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1982;**31**:589-592.
8. Current WL, Reese NC, Ernst JV, et al. Human cryptosporidiosis in immunocompetent and immunodeficient persons: studies of an outbreak and experimental transmission. *N Engl J Med* 1983;**308**:1252-7.
9. Wolfson JS, Richter JM, Waldron MA, et al. Cryptosporidiosis in immunocompetent hosts. *N Engl J Med* 1985;**312**:1278-82.
10. D'Antonio RG, Win RE, Taylor JP, et al. A waterborne outbreak of cryptosporidiosis in normal hosts. *Ann Intern Med* 1986;**103**:886-8.
11. MacKenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, et al. A massive outbreak of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med* 1994;**331**:161-7.
12. Kosek M, Alcantara C, Lima AA, et al. Cryptosporidiosis: an update. *Lancet Infect Dis* 2001;**1**:262-9.
13. Chen XM, Keithly JS, Paya CV, et al. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 2002;**346**:1723-31.
14. Bushen OY, Lima AA, Guerrant RL. Cryptosporidiosis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases. Principle, Pathogens, and Practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. p. 1003-14.
15. Zhu G, Keithly JS, Philippe H. What is the phylogenetic position of *Cryptosporidium*? *Int J Syst Evol Microbiol* 2000;**50**: 1673-81.
16. Barta JR, Thompson RC. What is *Cryptosporidium*? Reappraising its biology and phylogenetic affinities. *Trends Parasitol* 2006;**22**:463-8.
17. Fayer R. General biology. In: Fayer R, Xiao L, editors. *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis,* 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008:1-42.
18. Kuo CH, Wares JP, Kissinger JC. The Apicomplexan whole-genome phylogeny: an analysis of incongruence among gene trees. *Mol Biol Evol* 2008;**25**:2689-98.
19. Xu P, Widmer G, Wang Y, et al. The genome of *Cryptosporidium hominis*. *Nature* 2004;**431**:1107-12.
20. Abrahamsen MS, Templeton TJ, Enomoto S, et al. Complete genome sequence of the apicomplexan, *Cryptosporidium parvum*. *Science* 2004;**304**:441-5.
21. Kissinger JC. Genomics. In: Fayer R, Xiao L, editors. *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis,* 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008:43-56.
22. Xiao L, Fayer R, Ryan U, et al. *Cryptosporidium* taxonomy: recent advances and implications for public health. *Clin Microbiol Rev* 2004;**17**:72-97.
23. Patel S, Pedraza-Diaz S, McLauchlin J, et al. Molecular characterisation of *Cryptosporidium parvum* from two large suspected waterborne outbreaks. Outbreak Control Team South and West Devon 1995, Incident Management Team and Further Epidemiological and Microbiological Studies Subgroup North Thames 1997. *Commun Dis Public Health* 1998;**1**:231-3.
24. Robinson G, Elwin K, Chalmers RM. Unusual *Cryptosporidium* genotypes in human cases of diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1800-2.
25. Morgan-Ryan UM, Fall A, Ward LA, et al. *Cryptosporidium hominis* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) from Homo sapiens. *J Eukaryot Microbiol* 2002;**49**:433-40.
26. Pereira SJ, Ramirez NE, Xiao L, et al. Pathogenesis of human and bovine *Cryptosporidium parvum* in gnotobiotic pigs. *J Infect Dis* 2002;**186**:715-8.
27. Pedraza-Diaz S, Amar CF, McLauchlin J, et al. *Cryptosporidium meleagridis* from humans: molecular analysis and description of affected patients. *J Infect* 2001;**42**: 243-50.
28. Tumwine JK, Kekitiinwa A, Nabukeera N, et al. *Cryptosporidium parvum* in children with diarrhea in Mulago Hospital, Kampala, Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 2003;**68**: 710-5.
29. Gatei W, Wamae CN, Mbae C, et al. Cryptosporidiosis: prevalence, genotype analysis, and symptoms associated with infections in children in Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2006;**75**:78-82.
30. Muthusamy D, Rao SS, Ramani S, et al. Multilocus genotyping of *Cryptosporidium* sp. isolates from human immunodeficiency virus-infected individuals in South India. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:632-4.
31. Leoni F, Amar C, Nichols G, et al. Genetic analysis of *Cryptosporidium* from 2414 humans with diarrhoea in England between 1985 and 2000. *J Med Microbiol* 2006;**55**: 703-7.
32. Cama VA, Ross JM, Crawford S, et al. Differences in clinical manifestations among *Cryptosporidium* species and subtypes in HIV-infected persons. *J Infect Dis* 2007;**196**:684-91.
33. Cama VA, Bern C, Roberts J, et al. *Cryptosporidium* species and subtypes and clinical manifestations in children, Peru. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1567-74.
34. Nichols G. Epidemiology. In: Fayer R, Xiao L, editors. *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis,* 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008:79-118.
35. Okhuysen PC, Chappell CL, Crabb JH, et al. Virulence of three distinct *Cryptosporidium parvum* isolates for healthy adults. *J Infect Dis* 1999;**180**:1275-81.
36. Chappell CL, Okhuysen PC, Langer-Curry R, et al. *Cryptosporidium hominis*: experimental challenge of healthy adults. *Am J Trop Med Hyg* 2006;**75**:851-7.
37. Forney JR, Yang S, Healey MC. Protease activity associated with excystation of *Cryptosporidium parvum* oocysts. *J Parasitol* 1996;**82**:889-92.
38. Okhuysen PC, Chappell CL, Kettner C, et al. *Cryptosporidium parvum* metalloaminopeptidase inhibitors prevent in vitro excystation. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;**40**:2781-4.
39. Wanyiri JW, O'Connor R, Allison G, et al. Proteolytic processing of the *Cryptosporidium* glycoprotein gp40/15 by human furin and by a parasite-derived furin-like protease activity. *Infect Immun* 2007;**75**:184-92.
40. Feng X, Akiyoshi DE, Widmer G, et al. Characterization of subtilase protease in *Cryptosporidium parvum* and *C. hominis*. *J Parasitol* 2007;**93**:619-26.
41. Na BK, Kang JM, Cheun HI, et al. Cryptopain-1, a cysteine protease of *Cryptosporidium parvum*, does not require the pro-domain for folding. *Parasitology* 2009;**136**:149-57.
42. Choudhry N, Bajaj-Elliott M, McDonald V. The terminal sialic acid of glycoconjugates on the surface of intestinal epithelial cells activates excystation of *Cryptosporidium parvum*. *Infect Immun* 2008;**76**:3735-41.
43. Deng M, Templeton TJ, London NR, et al. *Cryptosporidium parvum* genes containing thrombospondin type 1 domains. *Infect Immun* 2002;**70**:6987-95.
44. Bhat N, Joe A, PereiraPerrin M, et al. *Cryptosporidium* p30, a galactose/N-acetylgalactosamine-specific lectin, mediates infection in vitro. *J Biol Chem* 2007;**282**:34877-87.
45. Borowski H, Clode PL, Thompson RC. Active invasion and/or encapsulation? A reappraisal of host-cell parasitism by *Cryptosporidium*. *Trends Parasitol* 2008;**24**:509-16.
46. Chen XM, Huang BQ, Splinter PL, et al. Cdc42 and the actin-related protein/neural Wiskott-Aldrich syndrome protein network mediate cellular invasion by *Cryptosporidium parvum*. *Infect Immun* 2004;**72**:3011-21.
47. Chen XM, O'Hara SP, Huang BQ, et al. Localized glucose and water influx facilitates *Cryptosporidium parvum* cellular invasion by means of modulation of host-cell membrane protrusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:6338-43.
48. O'Hara SP, Small AJ, Chen XM, et al. Host cell actin remodeling in response to *Cryptosporidium*. *Subcell Biochem* 2008;**47**: 92-100.
49. Huang BQ, Chen XM, LaRusso NF. *Cryptosporidium parvum* attachment to and internalization by human biliary epithelia in vitro: a morphologic study. *J Parasitol* 2004;**90**:212-21.
50. Griffiths JK, Balakrishnan R, Widmer G, et al. Paromomycin and geneticin inhibit intracellular *Cryptosporidium parvum* without trafficking through the host cell cytoplasm: implications for drug delivery. *Infect Immun* 1998;**66**:3874-83.
51. Perkins ME, Riojas YA, Wu TW, et al. CpABC, a *Cryptosporidium parvum* ATP-binding cassette protein at the host-parasite boundary in intracellular stages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;**96**:5734-9.
52. Hijjawi NS, Meloni BP, Morgan UM, et al. Complete development and long-term maintenance of *Cryptosporidium parvum* human and cattle genotypes in cell culture. *Int J Parasitol* 2001;**31**:1048-55.
53. Dillingham RA, Lima AA, Guerrant RL. Cryptosporidiosis: epidemiology and impact. *Microbes Infect* 2002;**4**:1059-66.
54. Nichols G, Chalmers R, Lake I, et al. Cryptosporidiosis: a report on the surveillance and epidemiology of *Cryptosporidium* infection in England and Wales: Foundation for Water Research, Marlow, Bucks, UK, 2006.
55. Newman RD, Sears CL, Moore SR, et al. Longitudinal study of *Cryptosporidium* infection in children in northeastern Brazil. *J Infect Dis* 1999;**180**:167-75.
56. Perch M, Sodemann M, Jakobsen MS, et al. Seven years' experience with *Cryptosporidium parvum* in Guinea-Bissau, West Africa. *Ann Trop Paediatr* 2001;**21**:313-8.
57. Bern C, Hernandez B, Lopez MB, et al. The contrasting epidemiology of *Cyclospora* and *Cryptosporidium* among outpatients in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 2000;**63**:231-5.
58. Yoder JS, Beach MJ. Cryptosporidiosis surveillance—United States, 2003-2005. *MMWR Surveill Summ* 2007;**56**:1-10.
59. Semenza JC, Nichols G. Cryptosporidiosis surveillance and water-borne outbreaks in Europe. *Eur Surveill* 2007;**12**:E13-4.
60. Tuli L, Gulati AK, Sundar S, et al. Correlation between CD4 counts of HIV patients and enteric protozoan in different seasons—an experience of a tertiary care hospital in Varanasi (India). *BMC Gastroenterol* 2008;**8**:36.
61. Muchiri JM, Ascolillo L, Mugambi M, et al. Seasonality of *Cryptosporidium* oocyst detection in surface waters of Meru, Kenya as determined by two isolation methods followed by PCR. *J Water Health* 2009;**7**:67-75.
62. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999;**5**:607-25.
63. Jones JL, Lopez A, Wahlquist SP, et al. Survey of clinical laboratory practices for parasitic diseases. *Clin Infect Dis* 2004;**38**(Suppl 3):S198-202.
64. Amin OM. Seasonal prevalence of intestinal parasites in the United States during 2000. *Am J Trop Med Hyg* 2002;**66**: 799-803.
65. Amar CF, East CL, Gray J, et al. Detection by PCR of eight groups of enteric pathogens in 4,627 faecal samples: re-examination of the English case-control Infectious Intestinal Disease Study (1993-1996). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;**26**:311-23.
66. ten Hove R, Schuurman T, Kooistra M, et al. Detection of diarrhoea-causing protozoa in general practice patients in The Netherlands by multiplex real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 2007;**13**:1001-7.
67. Mor SM, Tzipori S. Cryptosporidiosis in children in sub-Saharan Africa: a lingering challenge. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:915-21.
68. Samie A, Bessong PO, Obi CL, et al. *Cryptosporidium* species: preliminary descriptions of the prevalence and genotype distribution among school children and hospital patients in the Venda region, Limpopo Province, South Africa. *Exp Parasitol* 2006;**114**:314-22.
69. Ajjampur SS, Rajendran P, Ramani S, et al. Closing the diarrhoea diagnostic gap in Indian children by the application of molecular techniques. *J Med Microbiol* 2008;**57**:1364-8.
70. Houpt ER, Bushen OY, Sam NE, et al. Short report: asymptomatic *Cryptosporidium hominis* infection among human immunodeficiency virus-infected patients in Tanzania. *Am J Trop Med Hyg* 2005;**73**:520-2.
71. Tumwine JK, Kekitiinwa A, Bakeera-Kitaka S, et al. Cryptosporidiosis and microsporidiosis in Ugandan children with persistent diarrhea with and without concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *Am J Trop Med Hyg* 2005;**73**:921-5.
72. Raccurt CP, Fouche B, Agnamey P, et al. Presence of *Enterocytozoon bieneusi* associated with intestinal coccidia in patients with chronic diarrhea visiting an HIV center in Haiti. *Am J Trop Med Hyg* 2008;**79**:579-80.
73. Kaushik K, Khurana S, Wanchu A, et al. Evaluation of staining techniques, antigen detection and nested PCR for the diagnosis of cryptosporidiosis in HIV seropositive and seronegative patients. *Acta Trop* 2008;**107**:1-7.
74. Okhuysen PC, Chappell CL, Sterling CR Jr, et al. Susceptibility and serologic response of healthy adults to reinfection with *Cryptosporidium parvum*. *Infect Immun* 1998;**66**:441-3.
75. Frost F, de la Cruz AA, Moss DM, et al. Comparison of ELISA and Western blot assays for detection of *Cryptosporidium* antibody. *Epidemiol Infect* 1998;**121**:205-11.
76. Moss DM, Bennett SM, Arrowood MJ, et al. Enzyme-linked immunotransfer blot analysis of a cryptosporidiosis outbreak on a United States Coast Guard cutter. *Am J Trop Med Hyg* 1998;**58**:110-8.
77. Ungar BL, Mulligan M, Nutman TB. Serologic evidence of *Cryptosporidium* infection in US volunteers before and after Peace Corps service in Africa. *Arch Intern Med* 1989;**149**:894-7.
78. Zu SX, Li JF, Barrett LJ, et al. Seroepidemiologic study of *Cryptosporidium* infection in children from rural communities of Anhui, China and Fortaleza, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1994;**51**:1-10.
79. Frost FJ, Muller T, Craun GF, et al. Serological evidence of endemic waterborne *Cryptosporidium* infections. *Ann Epidemiol* 2002;**12**:222-7.
80. Lengerich EJ, Addiss DG, Marx JJ, et al. Increased exposure to cryptosporidia among dairy farmers in Wisconsin. *J Infect Dis* 1993;**167**:1252-5.
81. Kuhls TL, Mosier DA, Crawford DL, et al. Seroprevalence of cryptosporidial antibodies during infancy, childhood, and adolescence. *Clin Infect Dis* 1994;**18**:731-5.
82. Leach CT, Koo FC, Kuhls TL, et al. Prevalence of *Cryptosporidium parvum* infection in children along the Texas-Mexico border and associated risk factors. *Am J Trop Med Hyg* 2000;**62**:656-61.
83. Ungar BLP, Gilman RH, Lanata CF, et al. Seroepidemiology of *Cryptosporidium* infection in two Latin American populations. *J Infect Dis* 1988;**157**:551-6.
84. Robin G, Fraser D, Orr N, et al. *Cryptosporidium* infection in Bedouin infants assessed by prospective evaluation of anti-cryptosporidial antibodies and stool examination. *Am J Epidemiol* 2001;**153**:194-201.
85. Priest JW, Bern C, Roberts JM, et al. Changes in serum immunoglobulin G levels as a marker for *Cryptosporidium* sp. infection in Peruvian children. *J Clin Microbiol* 2005;**43**: 5298-300.
86. DuPont H, Chappell C, Sterling C, et al. The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. *N Engl J Med* 1995;**332**:855-9.
87. Messner MJ, Chappell CL, Okhuysen PC. Risk assessment for *Cryptosporidium*: a hierarchical Bayesian analysis of human dose response data. *Water Res* 2001;**35**:3934-40.
88. Chappell CL, Okhuysen PC, Sterling CR, et al. Infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy adults with pre-existing anti-*C. parvum* serum immunoglobulin G. *Am J Trop Med Hyg* 1999;**60**:157-64.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

89. Fayer R, Trout JM, Jenkins MC. Infectivity of *Cryptosporidium parvum* oocysts stored in water at environmental temperatures. *J Parasitol* 1998;**84**:1165-9.
90. Reinoso R, Becares E, Smith HV. Effect of various environmental factors on the viability of *Cryptosporidium parvum* oocysts. *J Appl Microbiol* 2008;**104**:980-6.
91. Peng X, Murphy T, Holden NM. Evaluation of the effect of temperature on the die-off rate for *Cryptosporidium parvum* oocysts in water, soils, and feces. *Appl Environ Microbiol* 2008;**74**:7101-7.
92. Deng MQ, Cliver DO. Inactivation of *Cryptosporidium parvum* oocysts in cider by flash pasteurization. *J Food Prot* 2001;**64**:523-7.
93. Korich DG, Mead JR, Madore MS, et al. Effects of ozone, chlorine dioxide, chlorine, and monochloramine on *Cryptosporidium parvum* oocyst viability. *Appl Environ Microbiol* 1990;**56**:1423-8.
94. Quinn CM, Betts WB. Longer term viability of chlorine-treated *Cryptosporidium* oocysts in tap water. *Biomed Lett* 1993;**48**:315-8.
95. Carpenter C, Fayer R, Trout J, et al. Chlorine disinfection of recreational water for *Cryptosporidium parvum*. *Emerg Infect Dis* 1999;**5**:579-84.
96. Fayer R. Effect of sodium hypochlorite exposure on infectivity of *Cryptosporidium parvum* oocysts for neonatal BALB/c mice. *Appl Environ Microbiol* 1995;**61**:844-6.
97. Reinoso R, Becares E. Environmental inactivation of *Cryptosporidium parvum* oocysts in waste stabilization ponds. *Microb Ecol* 2008;**56**:585-92.
98. Rose JB, Huffman DE, Gennaccaro A. Risk and control of waterborne cryptosporidiosis. *FEMS Microbiol Rev* 2002;**26**: 113-23.
99. Clancy JL, Hargy TM. Waterborne: drinking water. In: Fayer R, Xiao L, editors. *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis,* 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008: 305-33.
100. Yoder J, Roberts V, Craun GF, et al. Surveillance for waterborne disease and outbreaks associated with drinking water and water not intended for drinking—United States, 2005-2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;**57**:39-62.
101. Ward PI, Deplazes P, Regli W, et al. Detection of eight *Cryptosporidium* genotypes in surface and waste waters in Europe. *Parasitology* 2002;**124**:359-68.
102. LeChevallier MW, Di Giovanni GD, Clancy JL, et al. Comparison of method 1623 and cell culture-PCR for detection of *Cryptosporidium* spp. in source waters. *Appl Environ Microbiol* 2003;**69**:971-9.
103. Xiao L, Alderisio KA, Jiang J. Detection of *Cryptosporidium* oocysts in water: effect of the number of samples and analytic replicates on test results. *Appl Environ Microbiol* 2006;**72**: 5942-7.
104. Lake IR, Nichols G, Bentham G, et al. Cryptosporidiosis decline after regulation, England and Wales, 1989-2005. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:623-5.
105. Sulaiman IM, Xiao L, Yang C, et al. Differentiating human from animal isolates of *Cryptosporidium parvum*. *Emerg Infect Dis* 1998;**4**:681-5.
106. Leoni F, Mallon ME, Smith HV, et al. Multilocus analysis of *Cryptosporidium hominis* and *Cryptosporidium parvum* isolates from sporadic and outbreak-related human cases and *C. parvum* isolates from sporadic livestock cases in the United Kingdom. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3286-94.
107. Beach MJ. Waterborne: Recreational water. In: Fayer R, Xiao L, editors. *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis,* 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008:335-69.
108. Yoder JS, Hlavsa MC, Craun GF, et al. Surveillance for waterborne disease and outbreaks associated with recreational water use and other aquatic facility-associated health events—United States, 2005-2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;**57**:1-29.
109. Communitywide cryptosporidiosis outbreak—Utah, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:989-993.
110. Robertson B, Sinclair MI, Forbes AB, et al. Case-control studies of sporadic cryptosporidiosis in Melbourne and Adelaide. Australia. *Epidemiol Infect* 2002;**128**:419-31.
111. Roy SL, DeLong SM, Stenzel SA, et al. Risk factors for sporadic cryptosporidiosis among immunocompetent persons in the United States from 1999 to 2001. *J Clin Microbiol* 2004;**42**: 2944-51.
112. Ortega YR, Cama VA. Foodborne transmission. In: Fayer R, Xiao L, editors. *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis,* 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008:289-304.
113. Gelletlie R, Stuart J, Soltanpoor N, et al. Cryptosporidiosis associated with school milk. *Lancet* 1997;**350**:1005-6.
114. Quiroz ES, Bern C, MacArthur JR, et al. An outbreak of cryptosporidiosis linked to a foodhandler. *J Infect Dis* 2000;**181**: 695-700.
115. Ortega YR, Roxas CR, Gilman RH, et al. Isolation of *Cryptosporidium parvum* and *Cyclospora cayetanensis* from vegetables collected in markets of an endemic region in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**57**:683-6.
116. Graczyk TK, Grimes BH, Knight R, et al. Detection of *Cryptosporidium parvum* and *Giardia lamblia* carried by synanthropic flies by combined fluorescent in situ hybridization and a monoclonal antibody. *Am J Trop Med Hyg* 2003;**68**:228-32.
117. Graczyk TK, Lewis EJ, Glass G, et al. Quantitative assessment of viable *Cryptosporidium parvum* load in commercial oysters (Crassostrea virginica) in the Chesapeake Bay. *Parasitol Res* 2007;**100**:247-53.
118. Alpert G, Bell LM, Kirkpatrick CE, et al. Outbreak of cryptosporidiosis in a day-care center. *Pediatrics* 1986;**77**:152-7.
119. Heijbel H, Slaine K, Seigel B, et al. Outbreak of diarrhea in a day care center with spread to household members: the role of *Cryptosporidium*. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:532-5.
120. Cordell RL, Addiss DG. Cryptosporidiosis in child care settings: a review of the literature and recommendations for prevention and control. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:310-7.
121. Goncalves EM, da Silva AJ, Eduardo MB, et al. Multilocus genotyping of *Cryptosporidium hominis* associated with diarrhea outbreak in a day care unit in Sao Paulo. *Clinics* 2006;**61**:119-26.
122. Koch KL, Phillips DJ, Aber RC, et al. Cryptosporidiosis in hospital personnel: evidence for person-to-person transmission. *Ann Intern Med* 1984;**102**:593-6.
123. Sarabia-Arce S, Salazar-Lindo E, Gilman RH, et al. Case-control study of *Cryptosporidium parvum* infection in Peruvian children hospitalized for diarrhea: possible association with malnutrition and nosocomial infection. *Pediatr Infect Dis J* 1990;**9**:627-31.
124. Navarrete S, Stetler HC, Avila C, et al. An outbreak of *Cryptosporidium* diarrhea in a pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:248-50.
125. Bruce BB, Blass MA, Blumberg HM, et al. Risk of *Cryptosporidium parvum* transmission between hospital roommates. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:947-50.
126. Hunter PR, Hughes S, Woodhouse S, et al. Sporadic cryptosporidiosis case-control study with genotyping. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:1241-9.
127. Newman RD, Zu SX, Wuhib T, et al. Household epidemiology of *Cryptosporidium parvum* infection in an urban community in northeast Brazil. *Ann Intern Med* 1994;**120**:500-5.
128. MacKenzie WR, Schell WL, Blair KA, et al. Massive outbreak of waterborne *Cryptosporidium* infection in Milwaukee, Wiscons: recurrence of illness and risk of secondary transmission. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:57-62.
129. Jokipii L, Pohjola S, Jokipii AM. Cryptosporidiosis associated with traveling and giardiasis. *Gastroenterology* 1985;**89**:838-42.
130. Jelinek T, Lotze M, Eichenlaub S, et al. Prevalence of infection with *Cryptosporidium parvum* and *Cyclospora cayetanensis* among international travellers. *Gut* 1997;**41**:801-4.
131. Nair P, Mohamed JA, DuPont HL, et al. Epidemiology of cryptosporidiosis in North American travelers to Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 2008;**79**:210-4.
132. Khalakdina A, Vugia DJ, Nadle J, et al. Is drinking water a risk factor for endemic cryptosporidiosis? A case-control study in the immunocompetent general population of the San Francisco Bay area. *BMC Public Health* 2003;**3**:11.
133. Hashmey R, Smith NH, Cron S, et al. Cryptosporidiosis in Houston, Texas: a report of 95 cases. *Medicine (Baltimore)* 1997;**76**:118-39.
134. Caputo C, Forbes A, Frost F, et al. Determinants of antibodies to *Cryptosporidium* infection among gay and bisexual men with HIV infection. *Epidemiol Infect* 1999;**122**:291-7.
135. Khalakdina A, Tabnak F, Sun RK, et al. Race/ethnicity and other risk of factors associated with cryptosporidiosis as an initial AIDS-defining condition in California, 1980-99. *Epidemiol Infect* 2001;**127**:535-43.
136. Hellard M, Hocking J, Willis J, et al. Risk factors leading to *Cryptosporidium* infection in men who have sex with men. *Sex Transm Infect* 2003;**79**:412-4.
137. Hunter PR, Hadfield SJ, Wilkinson D, et al. Subtypes of *Cryptosporidium parvum* in humans and disease risk. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:82-8.
138. Molbak K, Aaby P, Hojlyng N, et al. Risk factors for *Cryptosporidium* diarrhea in early childhood: a case-control study from Guinea-Bissau, West Africa. *Am J Epidemiol* 1994;**139**:734-40.
139. Casemore DP. Sheep as a source of human cryptosporidiosis. *J Infect* 1989;**19**:101-4.
140. Xiao L, Cama VA, Cabrera L, et al. Possible transmission of *Cryptosporidium canis* among children and a dog in a household. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:2014-6.
141. Sallon S, el-Shawwa R, Khalil M, et al. Diarrhoeal disease in children in Gaza. *Ann Trop Med Parasitol* 1994;**88**:175-82.
142. Bern C, Ortega Y, Checkley W, et al. Epidemiologic differences between cyclosporiasis and cryptosporidiosis in Peruvian children. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:581-5.
143. Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:145-54.
144. Pozio E, Rezza G, Boshini A, et al. Clinical *cryptosporidiosis* and human immunodeficiency virus (HIV)-induced immunosuppression: findings from a longitudinal study of HIV-positive and HIV-negative former injection drug users. *J Infect Dis* 1997;**176**:969-75.
145. Frisby HR, Addiss DG, Reiser WJ, et al. Clinical and epidemiologic features of a massive waterborne outbreak of cryptosporidiosis in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;**16**:367-73.
146. Hayward AR, Levy J, Facchetti F, et al. Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *J Immunol* 1997;**158**:977-83.
147. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997;**131**:47-54.
148. McLauchlin J, Amar CF, Pedraza-Diaz S, et al. Polymerase chain reaction-based diagnosis of infection with *Cryptosporidium* in children with primary immunodeficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 2003;**22**:329-35.
149. Kelly P, Makumbi FA, Carnaby S, et al. Variable distribution of *Cryptosporidium parvum* in the intestine of AIDS patients revealed by polymerase chain reaction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;**10**:855-8.
150. Goodwin TA. Cryptosporidiosis in the acquired immunodeficiency syndrome: a study of 15 autopsy cases. *Hum Pathol* 1991;**22**:1215-24.
151. Greenberg PD, Koch J, Cello JP. Diagnosis of *Cryptosporidium parvum* in patients with severe diarrhea and AIDS. *Dig Dis Sci* 1996;**41**:2286-90.
152. Phillips AD, Thomas AG, Walker-Smith JA. *Cryptosporidium*, chronic diarrhoea and the proximal small intestinal mucosa. *Gut* 1992;**33**:1057-61.
153. Lumadue JA, Manabe YC, Moore RD, et al. A clinicopathologic analysis of AIDS-related cryptosporidiosis. *AIDS* 1998;**12**:2459-66.
154. Genta RM, Chappell CL, White AC Jr, et al. Duodenal morphology and intensity of infection in AIDS-related cryptosporidiosis. *Gastroenterology* 1993;**105**:1769-75.
155. Goodgame RW, Kimball K, Ou C-N, et al. Intestinal function and injury in AIDS-related cryptosporidiosis. *Gastroenterology* 1995;**108**:1075-82.
156. Clayton F, Heller T, Kotler DP. Variation in the enteric distribution of *Cryptosporidia* in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1994;**102**:420-5.
157. Guarino A, Canani RB, Pozio E, et al. Enterotoxic effect of stool supernatants of *Cryptosporidium*-infected calves on human jejunum. *Gastroenterology* 1994;**106**:28-34.
158. Guarino A, Canani RB, Casoli A, et al. Human intestinal cryptosporidiosis: secretory diarrhea and enterotoxic activity in Caco-2 cells. *J Infect Dis* 1995;**171**:976-83.
159. McCole DF, Eckmann L, Laurent F, et al. Intestinal epithelial cell apoptosis following *Cryptosporidium parvum* infection. *Infect Immun* 2000;**68**:1710-3.
160. Chen XM, Levine SA, Splinter PL, et al. *Cryptosporidium parvum* activates nuclear factor kappaB in biliary epithelia preventing epithelial cell apoptosis. *Gastroenterology* 2001;**120**:1774-83.
161. Chen XM, O'Hara SP, Nelson JB, et al. Multiple TLRs are expressed in human cholangiocytes and mediate host epithelial defense responses to *Cryptosporidium parvum* via activation of NF-kappaB. *J Immunol* 2005;**175**:7447-56.
162. Chen XM, Splinter PL, O'Hara SP, et al. A cellular micro-RNA, let-7i, regulates Toll-like receptor 4 expression and contributes to cholangiocyte immune responses against *Cryptosporidium parvum* infection. *J Biol Chem* 2007;**282**: 28929-38.
163. Rogers KA, Rogers AB, Leav BA, et al. MyD88-dependent pathways mediate resistance to *Cryptosporidium parvum* infection in mice. *Infect Immun* 2006;**74**:549-56.
164. Kandil HM, Berschneider HM, Argenzio RA. Tumor necrosis factor α changes porcine intestinal ion transport through a paracrine mechanism involving prostaglandins. *Gut* 1994;**35**:934-40.
165. Wyatt CR, Brackett EJ, Perryman LE, et al. Activation of intestinal intraepithelial T lymphocytes in calves infected with *Cryptosporidium parvum*. *Infect Immun* 1997;**65**:185-90.
166. Seydel KB, Zhang T, Champion GA, et al. *Cryptosporidium parvum* infection of human intestinal xenografts in SCID mice induces production of human tumor necrosis factor alpha and interleukin-8. *Infect Immun* 1998;**66**:2379-82.
167. Robinson P, Okhuysen PC, Chappell CL, et al. Expression of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta in jejuna of volunteers after experimental challenge with *Cryptosporidium parvum* correlates with exposure but not with symptoms. *Infect Immun* 2001;**69**:1172-4.
168. Lacroix S, Mancassola R, Naciri M, et al. *Cryptosporidium parvum*-specific mucosal immune response in C57BL/6 neonatal and gamma interferon-deficient mice: role of tumor necrosis factor alpha in protection. *Infect Immun* 2001;**69**: 1635-42.
169. Kirkpatrick BD, Daniels MM, Jean SS, et al. Cryptosporidiosis stimulates an inflammatory intestinal response in malnourished Haitian children. *J Infect Dis* 2002;**186**:94-101.
170. Alcantara CS, Yang CH, Steiner TS, et al. Interleukin-8, tumor necrosis factor-alpha, and lactoferrin in immunocompetent hosts with experimental and Brazilian children with acquired cryptosporidiosis. *Am J Trop Med Hyg* 2003;**68**:325-8.
171. Kirkpatrick BD, Noel F, Rouzier PD, et al. Childhood cryptosporidiosis is associated with a persistent systemic inflammatory response. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:604-8.
172. Pantenburg B, Dann SM, Wang HC, et al. Intestinal immune response to human *Cryptosporidium* sp. infection. *Infect Immun* 2008;**76**:23-9.
173. Maillot C, Gargala G, Delaunay A, et al. *Cryptosporidium parvum* infection stimulates the secretion of TGF-beta, IL-8 and RANTES by Caco-2 cell line. *Parasitol Res* 2000;**86**: 947-9.
174. Laurent F, Eckmann L, Savidge TC, et al. *Cryptosporidium parvum* infection of human intestinal epithelial cells induces the polarized secretion of C-X-C chemokines. *Infect Immun* 1997;**65**:5067-73.
175. Lacroix-Lamande S, Mancassola R, Naciri M, et al. Role of gamma interferon in chemokine expression in the ileum of mice and in a murine intestinal epithelial cell line after *Cryptosporidium parvum* infection. *Infect Immun* 2002;**70**: 2090-9.
176. Deng M, Lancto CA, Abrahamsen MS. *Cryptosporidium parvum* regulation of human epithelial cell gene expression. *Int J Parasitol* 2004;**34**:73-82.

177. Wang HC, Dann SM, Okhuysen PC, et al. High levels of CXCL10 are produced by intestinal epithelial cells in AIDS patients with active cryptosporidiosis but not after reconstitution of immunity. *Infect Immun* 2007;**75**:481-7.
178. Laurent F, Kagnoff MF, Savidge TC, et al. Human intestinal epithelial cells respond to *Cryptosporidium parvum* infection with increased prostaglandin H synthase 2 expression and prostaglandin E2 and F2alpha production. *Infect Immun* 1998;**66**:1787-90.
179. Robinson P, Okhuysen PC, Chappell CL, et al. Substance P expression correlates with severity of diarrhea in cryptosporidiosis. *J Infect Dis* 2003;**188**:290-6.
180. Gookin JL, Duckett LL, Armstrong MU, et al. Nitric oxide synthase stimulates prostaglandin synthesis and barrier function in *C. parvum*-infected porcine ileum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;**287**:G571-81.
181. Hernandez J, Lackner A, Aye P, et al. Substance P is responsible for physiological alterations such as increased chloride ion secretion and glucose malabsorption in cryptosporidiosis. *Infect Immun* 2007;**75**:1137-43.
182. Argenzio RA, Armstrong M, Rhoads JM. Role of the enteric nervous system in piglet cryptosporidiosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;**279**:1109-15.
183. Cole J, Blikslager A, Hunt E, et al. Cyclooxygenase blockade and exogenous glutamine enhance sodium absorption in infected bovine ileum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;**284**:G516-24.
184. Snijders F, van Deventer SJH, Bartelsman JFW, et al. Diarrhoea in HIV-infected patients: no evidence of cytokine-mediated inflammation in jejunal mucosa. *AIDS* 1995;**9**: 367-73.
185. Okhuysen PC, Robinson P, Nguyen MT, et al. Jejunal cytokine response in AIDS patients with chronic cryptosporidiosis and during immune reconstitution. *AIDS* 2001;**15**:802-4.
186. Sharpstone DR, Rowbottom AW, Nelson MR, et al. Faecal tumour necrosis factor-alpha in individuals with HIV-related diarrhoea. *AIDS* 1996;**10**:989-94.
187. Garza A, Lackner A, Aye P, et al. Substance P receptor antagonist reverses intestinal pathophysiological alterations occurring in a novel ex-vivo model of *Cryptosporidium parvum* infection of intestinal tissues derived from SIV-infected macaques. *J Med Primatol* 2008;**37**:109-15.
188. Sonea IM, Palmer MV, Akili D, et al. Treatment with neurokinin-1 receptor antagonist reduces severity of inflammatory bowel disease induced by *Cryptosporidium parvum*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;**9**:333-40.
189. Robinson P, Martin P Jr, Garza A, et al. Substance P receptor antagonism for treatment of cryptosporidiosis in immunosuppressed mice. *J Parasitol* 2008;**94**:1150-4.
190. Guarino A, Canani R, Spagnuolo MI, et al. In vivo and in vitro efficacy of octreotide for treatment of enteric cryptosporidiosis. *Dig Dis Sci* 1998;**43**:436-41.
191. Lima AA, Silva TM, Gifoni AM, et al. Mucosal injury and disruption of intestinal barrier function in HIV-infected individuals with and without diarrhea and cryptosporidiosis in northeast Brazil. *Am J Gastroenterol* 1997;**92**:1861-6.
192. Sharpstone D, Neild P, Crane R, et al. Small intestinal transit, absorption, and permeability in patients with AIDS with and without diarrhoea. *Gut* 1999;**45**:70-6.
193. Zhang Y, Lee B, Thompson M, et al. Lactulose-mannitol intestinal permeability test in children with diarrhea caused by *Rotavirus* and *Cryptosporidium*. Diarrhea Working Group, Peru. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;**31**:16-21.
194. Adams RB, Guerrant RL, Zu S, et al. *Cryptosporidium parvum* infection of intestinal epithelium: morphologic and functional studies in an in-vitro model. *J Infect Dis* 1994;**169**:170-7.
195. Griffiths JK, Moore R, Dooley S, et al. *Cryptosporidium parvum* infection of Caco-2 cell monolayers induces an apical monolayer defect, selectively increases transmonolayer permeability, and causes epithelial cell death. *Infect Immun* 1994;**62**:4506-14.
196. Roche JK, Martins CA, Cosme R, et al. Transforming growth factor beta1 ameliorates intestinal epithelial barrier disruption by *Cryptosporidium parvum* in vitro in the absence of mucosal T lymphocytes. *Infect Immun* 2000;**68**:5635-44.
197. Argenzio R, Liacos J, Levy M, et al. Villous atrophy, crypt hyperplasia, cellular infiltration, and impaired glucose-Na absorption in enteric porcine cryptosporidiosis of pigs. *Gastroenterology* 1990;**98**:1129-40.
198. Kotler DP, Francisco A, Clayton F, et al. Small intestinal injury and parasitic diseases in AIDS. *Ann Intern Med* 1990;**113**:444-9.
199. Moore R, Tzipori S, Griffiths JK, et al. Temporal changes in permeability and structure of piglet ileum after site-specific infection by *Cryptosporidium parvum*. *Gastroenterology* 1995;**108**:1030-9.
200. Blikslager A, Hunt E, Guerrant R, et al. Glutamine transporter in crypts compensates for loss of villus absorption in bovine cryptosporidiosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;**281**:G645-53.
201. Motta I, Gissot M, Kanellopoulos JM, et al. Absence of weight loss during *Cryptosporidium* infection in susceptible mice deficient in Fas-mediated apoptosis. *Microbes Infect* 2002;**4**: 821-7.
202. Chen XM, Gores GJ, Paya CV, et al. *Cryptosporidium parvum* induced apoptosis in biliary epithelia by a Fas/Fas ligand-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1999;**277**:G599-608.
203. Mele R, Gomez Morales MA, Tosini F, et al. *Cryptosporidium parvum* at different developmental stages modulates host cell apoptosis in vitro. *Infect Immun* 2004;**72**:6061-7.
204. Liu J, Deng M, Lancto CA, et al. Biphasic modulation of apoptotic pathways in *Cryptosporidium parvum*-infected human intestinal epithelial cells. *Infect Immun* 2009;**77**: 837-49.
205. Chen XM, Levine SA, Tietz P, et al. *Cryptosporidium parvum* is cytopathic for cultured human biliary epithelia via an apoptotic mechanism. *Hepatology* 1998;**28**:906-13.
206. Elliot DA, Clark DP. Host cell fate on *Cryptosporidium parvum* egress from MDCK cells. *Infect Immun* 2003;**71**:5422-62.
207. Sciarretta G, Bonazzi L, Furno A, et al. Bile acid malabsorption in AIDS-associated chronic diarrhea: a prospective 1-year study. *Am J Gastroenterol* 1994;**89**:379-81.
208. Ribeiro Machado F, Gonzaga Vaz Coelho L, Chausson Y, et al. Fat malabsorption assessed by 14C-triolein breath test in HIV-positive patients in different stages of infection: is it an early event. *J Clin Gastroenterol* 2000;**30**:403-8.
209. Sharpstone D, Phelan M, Gazzard B. Differential metabolic response in AIDS-related chronic protozoal diarrhoea. *HIV Med* 2000;**1**:102-6.
210. Flanigan TP, Whalen C, Turner J, et al. *Cryptosporidium* infection and CD4 count. *Ann Intern Med* 1992;**116**:840-2.
211. Blanshard C, Jackson A, Shanson D, et al. Cryptosporidiosis in HIV-seropositive patients. *Q J Med* 1992;**307/308**:813-23.
212. Ungar BLP, Kao T-C, Burris JA, et al. *Cryptosporidium* infection in an adult mouse model. Independent roles for IFN-γ and CD4+ T lymphocytes in protective immunity. *J Immunol* 1991;**147**:1014-22.
213. McDonald V, Deer R, Uni S, et al. Immune responses to *Cryptosporidium muris* and *Cryptosporidium parvum* in adult immunocompetent and immunocompromised (nude and SCID) mice. *Infect Immun* 1992;**60**:3325-31.
214. Chen W, Harp JA, Harmsen AG. Requirement for CD4+ cells and gamma interferon in resolution of established *Cryptosporidium parvum* infection in mice. *Infect Immun* 1993;**61**:3928-32.
215. Aguirre SA, Mason PH, Perryman E. Susceptibility of major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II-deficient mice to *Cryptosporidium parvum* infection. *Infect Immun* 1994;**62**:697-9.
216. McDonald V, Robinson HA, Kelly JP, et al. *Cryptosporidium muris* in adult mice: adoptive transfer of immunity and protective roles of CD4 versus CD8 cells. *Infect Immun* 1994;**62**:2289-94.
217. Perryman LA, Mason PH, Chrisp CE. Effect of spleen cell populations in resolution of *Cryptosporidium parvum* infection in SCID mice. *Infect Immun* 1994;**62**:1474-7.
218. Culshaw RJ, Bancroft GJ, McDonald V. Gut epithelial lymphocytes induce immunity against *Cryptosporidium* infection through a mechanism involving gamma interferon production. *Infect Immun* 1997;**65**:3074-9.
219. Kirkpatrick BD, Haque R, Duggal P, et al. Association between *Cryptosporidium* infection and human leukocyte antigen class I and class II alleles. *J Infect Dis* 2008;**197**:474-8.
220. Schmidt W, Wahnschaffe U, Schafer M, et al. Rapid increase of mucosal CD4 T cells followed by clearance of intestinal cryptosporidiosis in an AIDS patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Gastroenterology* 2001;**120**:984-7.
221. Abrabamsen MS. Bovine Ta cell responses to *Cryptosporidium parvum* infection. *Int J Parasitol* 1998;**28**:1083-8.
222. Preidis GA, Wang HC, Lewis DE, et al. Seropositive human subjects produce interferon gamma after stimulation with recombinant *Cryptosporidium hominis* gp15. *Am J Trop Med Hyg* 2007;**77**:583-5.
223. Jain A, Atkinson TP, Lipsky PE, et al. Defects of T-cell effector function and post-thymic maturation in X-linked hyper-IgM syndrome. *J Clin Invest* 1999;**103**:1151-8.
224. Cosyns M, Tsirkin S, Jones M, et al. Requirement of CD40-CD40 ligand interaction for elimination of *Cryptosporidium parvum* from mice. *Infect Immun* 1998;**66**:603-7.
225. Stephens J, Cosyns M, Jones M, et al. Liver and bile duct pathology following *Cryptosporidium parvum* infection of immunodeficient mice. *Hepatology* 1999;**30**:27-35.
226. Lukin K, Cosyns M, Mitchell T, et al. Eradication of *Cryptosporidium parvum* infection by mice with ovalbumin-specific T cells. *Infect Immun* 2000;**68**:2663-70.
227. Hayward AR, Cosyns M, Jones M, et al. Marrow-derived CD40-positive cells are required for mice to clear *Cryptosporidium parvum* infection. *Infect Immun* 2001;**69**: 1630-4.
228. Castellanos-Gonzalez A, Yancey LS, Wang HC, et al. *Cryptosporidium* infection of human intestinal epithelial cells increases expression of osteoprotegerin: a novel mechanism for evasion of host defenses. *J Infect Dis* 2008;**197**: 916-23.
229. Theodos CM, Sullivan KL, Griffiths JK, et al. Profiles of healing and nonhealing *Cryptosporidium parvum* infection in C57Bl/6 mice with functional B and T lymphocytes: the extent of gamma interferon modulation determines the outcome of infection. *Infect Immun* 1997;**65**:4761-9.
230. Mead JR, You X. Susceptibility differences to *Cryptosporidium parvum* infection in two strains of gamma interferon knockout mice. *J Parasitol* 1998;**84**:1045-8.
231. Tzipori S, Rand W, Theodos C. Evaluation of a two-phase scid mouse model preconditioned with anti-interferon-γ monoclonal antibody for drug testing against *Cryptosporidium parvum*. *J Infect Dis* 1995;**172**:1160-4.
232. Kapel N, Benhamou Y, Burand M, et al. Kinetics of mucosal gamma-interferon response during cryptosporidiosis in immunocompetent neonatal mice. *Parasitol Res* 1996;**82**: 664-6647.
233. Urban JF Jr, Fayer R, Sullivan C, et al. Local TH1 and TH2 responses to parasitic infection in the intestine: regulation by IFN-gamma and IL-4. *Vet Immunol Immunopathol* 1996;**54**:337-44.
234. Fayer R, Gasbarre L, Pasquali P, et al. *Cryptosporidium parvum* infection in bovine neonates: dynamic clinical, parasitic and immunologic patterns. *Int J Parasitol* 1998;**28**:49-56.
235. Gomez Morales MA, La Rosa G, Ludovisi A, et al. Cytokine profile induced by *Cryptosporidium* antigen in peripheral blood mononuclear cells from immunocompetent and immunosuppressed persons with cryptosporidiosis. *J Infect Dis* 1999;**179**:967-73.
236. Kaushik K, Khurana S, Wanchu A, et al. Lymphoproliferative and cytokine responses to *Cryptosporidium parvum* in patients coinfected with *C. parvum* and human immunodeficiency virus. *Clin Vaccine Immunol* 2009;**16**:116-21.
237. White AC, Robinson P, Okhuysen PC, et al. Interferon-gamma expression in jejunal biopsies in experimental human cryptosporidiosis correlates with prior sensitization and control of oocyst excretion. *J Infect Dis* 2000;**181**:701-9.
238. Pollok RC, Farthing MJ, Bajaj-Elliott M, et al. Interferon gamma induces enterocyte resistance against infection by the intracellular pathogen *Cryptosporidium parvum*. *Gastroenterology* 2001;**120**:99-107.
239. Urban JF, Fayer R, Chen S-J, et al. IL-12 protects immunocompetent and immunodeficient mice against infection with *Cryptosporidium parvum*. *J Immunol* 1996;**156**:263-8.
240. Campbell LD, Stewart JN, Mead JR. Susceptibility to *Cryptosporidium parvum* infections in cytokine- and chemokine-receptor knockout mice. *J Parasitol* 2002;**88**:1014-6.
241. Smith LM, Bonafonte MT, Mead JR. Cytokine expression and specific lymphocyte proliferation in two strains of *Cryptosporidium parvum*-infected gamma-interferon knockout mice. *J Parasitol* 2000;**86**:300-7.
242. Smith LM, Bonafonte MT, Campbell LD, et al. Exogenous interleukin-12 (IL-12) exacerbates *Cryptosporidium parvum* infection in gamma interferon knockout mice. *Exp Parasitol* 2001;**98**:123-33.
243. Okhuysen PC, Chappell CL, Lewis DE, et al. Treatment of chronic cryptosporidiosis in AIDS with rIL-12 induces an immune response associated with improvement but severe side-effects. *AIDS* 2005;**19**:1333-4.
244. Aguirre SA, Perryman LE, Davis WC, et al. IL-4 protects adult C57BL/6 mice from prolonged *Cryptosporidium parvum* infection: analysis of $CD4^+\alpha\beta^+IFN\text{-}\gamma^+$ and $CD4^+\alpha\beta\text{+IL-}4^+$ lymphocytes in gut-associated lymphoid tissue during resolution of infection. *J Immunol* 1998;**161**:1891-900.
245. Lean IS, McDonald SA, Bajaj-Elliott M, et al. Interleukin-4 and transforming growth factor beta have opposing regulatory effects on gamma interferon-mediated inhibition of *Cryptosporidium parvum* reproduction. *Infect Immun* 2003;**71**: 4580-5.
246. Robinson P, Okhuysen PC, Chappell CL, et al. Expression of IL-15 and IL-4 in IFN-gamma-independent control of experimental human *Cryptosporidium parvum* infection. *Cytokine* 2001;**15**:39-46.
247. McDonald V, Pollok RC, Dhaliwal W, et al. A potential role for interleukin-18 in inhibition of the development of *Cryptosporidium parvum*. *Clin Exp Immunol* 2006;**145**:555-62.
248. Tessema TS, Schwamb B, Lochner M, et al. Dynamics of gut mucosal and systemic Th1/Th2 cytokine responses in interferon-gamma and interleukin-12p40 knock out mice during primary and challenge *Cryptosporidium parvum* infection. *Immunobiology* 2009;**214**:454-66.
249. Ehigiator HN, McNair N, Mead JR. *Cryptosporidium parvum*: the contribution of Th1-inducing pathways to the resolution of infection in mice. *Exp Parasitol* 2007;**115**:107-13.
250. Taghi-Kilani R, Sekla L, Hayglass KT. The role of humoral immunity in *Cryptosporidium* spp. infection: studies with B cell-depleted mice. *J Immunol* 1990;**145**:1571-6.
251. Chen W, Harp JA, Harmsen AG. *Cryptosporidium parvum* infection in gene-targeted B cell deficient mice. *J Parasitol* 2003;**89**:391-3.
252. Arrowood MJ, Mead JR, Mahrt JL, et al. Effects of immune colostrum and orally administered antisporozoite monoclonal antibodies on the outcome of *Cryptosporidium parvum* infections in neonatal mice. *Infect Immun* 1989;**57**:2283-8.
253. Perryman LE, Kapil SJ, Jones ML, et al. Protection of calves against cryptosporidiosis with immune bovine colostrum induced by a *Cryptosporidium parvum* recombinant protein. *Vaccine* 1999;**17**:2142-9.
254. Sagodira S, Iochmann S, Mevelec MN, et al. Nasal immunization of mice with *Cryptosporidium parvum* DNA induces systemic and intestinal immune responses. *Parasite Immunol* 1999;**21**:507-16.
255. Jenkins MC, O`Brien C, Trout J, et al. Hyperimmune bovine colostrum specific for recombinant *Cryptosporidium parvum* antigen confers partial protection against cryptosporidiosis in immunosuppressed adult mice. *Vaccine* 1999;**17**:2453-60.
256. Riggs MW. Recent advances in cryptosporidiosis: the immune response. *Microbes Infect* 2002;**4**:1067-80.
257. Fries L, Hillman K, Crabb J, et al. Clinical and microbiologic effects of bovine anti-*Cryptosporidium* immunoglobulin (BACI) on cryptosporidial diarrhea in AIDS [abstract M31]. In: *34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Orlando, FL: American Society for Microbiology; 1994.
258. Cozon G, Biron F, Jeannin M, et al. Secretory IgA antibodies to *Cryptosporidium parvum* in AIDS patients with chronic cryptosporidiosis. *J Infect Dis* 1994;**169**:696-9.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

259. Benhamou Y, Kapel N, Hoang C, et al. Inefficacy of intestinal secretory immune response to *Cryptosporidium* in the acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1995;**108**:627-35.
260. Dann SM, Okhuysen PC, Salameh BM, et al. Fecal antibodies to *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. *Infect Immun* 2000;**68**:5068-74.
261. Robinson P, Okhuysen PC, Chappell CL, et al. Transforming growth factor beta1 is expressed in the jejunum after experimental *Cryptosporidium parvum* infection in humans. *Infect Immun* 2000;**68**:5405-7.
262. Kelly P, Jack DL, Naeem A, et al. Mannose-binding lectin is a component of innate mucosal defense against *Cryptosporidium parvum* in AIDS. *Gastroenterology* 2000;**119**: 1236-42.
263. Kirkpatrick BD, Huston CD, Wagner D, et al. Serum mannose-binding lectin deficiency is associated with cryptosporidiosis in young Haitian children. *Clin Infect Dis* 2006;**43**: 289-94.
264. Petry F, Jakobi V, Wagner S, et al. Binding and activation of human and mouse complement by *Cryptosporidium parvum* (Apicomplexa) and susceptibility of C1q- and MBL-deficient mice to infection. *Mol Immunol* 2008;**45**:3392-400.
265. Tarver AP, Clark DP, Diamond G, et al. Enteric beta-defensin: molecular cloning and characterization of a gene with inducible intestinal epithelial cell expression associated with *Cryptosporidium parvum* infection. *Infect Immun* 1998;**66**: 1045-56.
266. Zaalouk TK, Bajaj-Elliott M, et al. Differential regulation of beta-defensin gene expression during *Cryptosporidium parvum* infection. *Infect Immun* 2004;**72**:2772-9.
267. Jokipii L, Jokikii AMM. Timing of symptoms and oocyst excretion in human cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 1986;**315**:1643-7.
268. Okhuysen PC, Rich SM, Chappell CL, et al. Infectivity of a *Cryptosporidium parvum* isolate of cervine origin for healthy adults and interferon-gamma knockout mice. *J Infect Dis* 2002;**185**:1320-5.
269. Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, et al. A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med* 1994;**331**:161-77.
270. Egger M, Mäusezahl D, Odermatt P, et al. Symptoms and transmission of intestinal cryptosporidiosis. *Arch Dis Child* 1990;**65**:445-7.
271. Hunter PR, Hughes S, Woodhouse S, et al. Health sequelae of human cryptosporidiosis in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:504-10.
272. Rees JR, Pannier MA, McNees A, et al. Persistent diarrhea, arthritis, and other complications of enteric infections: a pilot survey based on California FoodNet surveillance, 1998-1999. *Clin Infect Dis* 2004;**38**(Suppl 3):S311-7.
273. Gambhir IS, Jaiswal JP, Nath G. Significance of *Cryptosporidium* as an aetiology of acute infectious diarrhoea in elderly Indians. *Trop Med Int Health* 2003;**8**:415-9.
274. Naumova EN, Egorov AI, Morris RD, et al. The elderly and waterborne *Cryptosporidium* infection: gastroenteritis hospitalizations before and during the 1993 Milwaukee outbreak. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:418-25.
275. Neill MA, Rice SK, Ahmad NV, et al. Cryptosporidiosis: an unrecognized cause of diarrhea in elderly hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:168-70.
276. Frost FJ, Fea E, Gilli G, et al. Serological evidence of *Cryptosporidium* infections in southern Europe. *Eur J Epidemiol* 2000;**16**:385-90.
277. McDonald AC, Mac Kenzie WR, Addiss DG, et al. *Cryptosporidium parvum*-specific antibody responses among children residing in Milwaukee during the 1993 waterborne outbreak. *J Infect Dis* 2001;**183**:1373-9.
278. Priest JW, Bern C, Xiao L, et al. Longitudinal analysis of *Cryptosporidium* species-specific immunoglobulin G antibody responses in Peruvian children. *Clin Vaccine Immunol* 2006;**13**:123-31.
279. Cicirello HG, Kehl KS, Addiss DG, et al. Cryptosporidiosis in children during a massive waterborne outbreak in Milwaukee, Wisconsin: clinical, laboratory and epidemiologic findings. *Epidemiol Infect* 1997;**119**:53-60.
280. Agnew DG, Lima AA, Newman RD, et al. Cryptosporidiosis in northeastern Brazilian children: association with increased diarrhea morbidity. *J Infect Dis* 1998;**177**:754-60.
281. Molbak K, Wested N, Hojlyng N, et al. The etiology of early childhood diarrhea: a community study from Guinea-Bissau. *J Infect Dis* 1994;**169**:581-7.
282. Sallon S, el Showwa R, el Masri M, et al. Cryptosporidiosis in children in Gaza. *Ann Trop Paediatr* 1991;**11**:277-81.
283. Ajjampur SS, Gladstone BP, Selvapandian D, et al. Molecular and spatial epidemiology of cryptosporidiosis in children in a semiurban community in South India. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:915-20.
284. Khan WA, Rogers KA, Karim MM, et al. Cryptosporidiosis among Bangladeshi children with diarrhea: a prospective, matched, case-control study of clinical features, epidemiology and systemic antibody responses. *Am J Trop Med Hyg* 2004;**71**:412-9.
285. Bushen OY, Kohli A, Pinkerton RC, et al. Heavy cryptosporidial infections in children in northeast Brazil: comparison of *Cryptosporidium hominis* and *Cryptosporidium parvum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;**101**:378-84.
286. Sodemann M, Jakobsen MS, Molbak K, et al. Episode-specific risk factors for progression of acute diarrhoea to persistent diarrhoea in West African children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999;**93**:65-8.
287. Amadi B, Mwiya M, Musuku J, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**: 1375-80.
288. Behera B, Mirdha BR, Makharia GK, et al. Parasites in patients with malabsorption syndrome: a clinical study in children and adults. *Dig Dis Sci* 2008;**53**:672-9.
289. Molbak K, Hojlyng N, Gottschau A, et al. Cryptosporidiosis in infancy and childhood mortality in Guinea Bissau, West Africa. *Br Med J* 1993;**307**:417-20.
290. Lima AA, Moore SR, Barboza MS Jr, et al. Persistent diarrhea signals a critical period of increased diarrhea burdens and nutritional shortfalls: a prospective cohort study among children in northeastern Brazil. *J Infect Dis* 2000;**181**:1643-51.
291. Amadi B, Kelly P, Mwiya M, et al. Intestinal and systemic infection, HIV, and mortality in Zambian children with persistent diarrhea and malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;**32**:550-4.
292. Guerrant DI, Moore SR, Lima AA, et al. Association of early childhood diarrhea and cryptosporidiosis with impaired physical fitness and cognitive function four-seven years later in a poor urban community in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1999;**61**:707-13.
293. Checkley W, Buckley G, Gilman RH, et al. Multi-country analysis of the effects of diarrhoea on childhood stunting. *Int J Epidemiol* 2008;**37**:816-30.
294. Macfarlane DE, Horner-Bryce J. Cryptosporidiosis in well-nourished and malnourished children. *Acta Paediatr Scand* 1987;**76**:474-7.
295. Sallon S, Deckelbaum RJ, Schmid II, et al. *Cryptosporidium*, malnutrition, and chronic diarrhea. *Am J Dis Child* 1988;**142**: 312-5.
296. Javier Enriquez F, Avila CR, Ignacio Santos J, et al. *Cryptosporidium* infections in Mexican children: clinical, nutritional, enteropathogenic, and diagnostic evaluations. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**56**:254-7.
297. Molbak K, Andersen M, Aaby P, et al. *Cryptosporidium* infection in infancy as a cause of malnutrition: a community study from Guinea-Bissau, West Africa. *Am J Clin Nutr* 1997;**65**:149-52.
298. Checkley W, Epstein LD, Gilman RH, et al. Effects of *Cryptosporidium parvum* infection in Peruvian children: growth faltering and subsequent catch-up growth. *Am J Epidemiol* 1998;**148**:497-506.
299. Checkley W, Gilman RH, Epstein LD, et al. Asymptomatic and symptomatic cryptosporidiosis: their acute effect on weight gain in Peruvian children. *Am J Epidemiol* 1997;**145**:156-63.
300. Kim LS, Hadley WK, Stansell J, et al. Declining prevalence of cryptosporidiosis in San Francisco. *Clin Infect Dis* 1998;**27**: 655-6.
301. Le Moing V, Bissuel F, Costagliola D, et al. Decreased prevalence of intestinal cryptosporidiosis in HIV-infected patients concomitant to the widespread use of protease inhibitors. *AIDS* 1998;**12**:1395-7.
302. Manabe YC, Clark DP, Moore RD, et al. Cryptosporidiosis in patients with AIDS: correlates of disease and survival. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:536-42.
303. Rao Ajjampur SS, Asirvatham JR, Muthusamy D, et al. Clinical features and risk factors associated with cryptosporidiosis in HIV infected adults in India. *Indian J Med Res* 2007;**126**:553-7.
304. Lopez-Velez R, Tarazona R, Garcia Camacho A, et al. Intestinal and extraintestinal cryptosporidiosis in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;**14**:677-81.
305. Meynard JL, Meyohas MC, Binet D, et al. Pulmonary cryptosporidiosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Infection* 1996;**24**:328-31.
306. Clavel A, Arnal AC, Sanchez EC, et al. Respiratory cryptosporidiosis: case series and review of the literature. *Infection* 1996;**24**:341-6.
307. Vakil NB, Schwartz SM, Buggy BP, et al. Biliary cryptosporidiosis in HIV-infected people after the waterborne outbreak of cryptosporidiosis in Milwaukee. *N Engl J Med* 1996;**334**:19-23.
308. Teare JP, Daly CA, Rodgers C, et al. Pancreatic abnormalities and AIDS related sclerosing cholangitis. *Genitourin Med* 1997;**73**:271-3.
309. Smith HV. Diagnostics. In: Fayer R, Xiao L, editors. *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis,* 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008:173-208.
310. Cryptosporidiosis. Division of Parasitic Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Cryptosporidiosis.htm>; Accessed January 15, 2009.
311. Clavel A, Arnal A, Sanchez E, et al. Comparison of 2 centrifugation procedures in the formalin-ethyl acetate stool concentration technique for the detection of *Cryptosporidium* oocysts. *Int J Parasitol* 1996;**26**:671-2.
312. Webster KA, Smith HV, Giles M, et al. Detection of *Cryptosporidium parvum* oocysts in faeces: comparison of conventional coproscopical methods and the polymerase chain reaction. *Vet Parasitol* 1996;**61**:5-13.
313. Weber R, Bryan R, Bishop H, et al. Threshold for detection of *Cryptosporidium* oocysts in human stool specimens: evidence for low sensitivity of current diagnostic methods. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:963-5.
314. Alles AJ, Waldron MA, Sierra LS, et al. Prospective comparison of direct immunofluorescence and conventional staining methods for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* spp. in human fecal specimens. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:1632-4.
315. Johnston SP, Ballard MM, Beach MJ, et al. Evaluation of three commercial assays for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* organisms in fecal specimens. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:623-6.
316. Tortora GT, Malowitz R, Mendelsohn B, et al. Rhodamine-auramine O versus Kinyoun-carbolfuchsin acid-fast stains for detection of *Cryptosporidium* oocysts. *Clin Lab Sci* 1992;**5**: 568-9.
317. Dagan R, Fraser D, El-On J, et al. Evaluation of an enzyme immunoassay for the detection of *Cryptosporidium* spp. in stool specimens from infants and young children in field studies. *Am J Trop Med Hyg* 1995;**52**:134-8.
318. Ignatius R, Eisenblatter M, Regnath T, et al. Efficacy of different methods for detection of low *Cryptosporidium parvum* oocyst numbers or antigen concentrations in stool specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;**16**:732-6.
319. Garcia LS, Shimizu RY. Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* in human fecal specimens. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:1526-9.
320. Balatbat AB, Jordan GW, Tang YJ, et al. Detection of *Cryptosporidium parvum* DNA in human feces by nested PCR. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:1769-72.
321. Kehl KSC, Cicirello H, Havens PL. Comparison of four different methods for detection of *Cryptosporidium* species. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:416-8.
322. Garcia LS, Shimizu RY. Detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* antigens in human fecal specimens using the ColorPAC combination rapid solid-phase qualitative immunochromatographic assay. *J Clin Microbiol* 2000;**38**: 1267-8.
323. Garcia LS, Shimizu RY, Novak S, et al. Commercial assay for detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* antigens in human fecal specimens by rapid solid-phase qualitative immunochromatography. *J Clin Microbiol* 2003;**41**: 209-12.
324. Newman RD, Jaeger KL, Wuhib T, et al. Evaluation of an antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Cryptosporidium* oocysts. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:2080-4.
325. Manufacturer's recall of rapid assay kits based on false positive *Cryptosporidiu*m antigen tests—Wisconsin, 2001-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:189.
326. Doing KM, Hamm JL, Jellison JA, et al. False-positive results obtained with the Alexon ProSpecT *Cryptosporidium* enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:1582-3.
327. Garcia LS, Shimizu RY, Bernard CN. Detection of *Giardia lamblia, Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar,* and *Cryptosporidium parvum* antigens in human fecal specimens using the triage parasite panel enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:3337-40.
328. Youn S, Kabir M, Haque R, et al. Evaluation of a Screening Test for Detection of *Giardia* and *Cryptosporidium. J Clin Microbiol* 2009;**47**:451-2.
329. Weitzel T, Dittrich S, Mohl I, et al. Evaluation of seven commercial antigen detection tests for *Giardia* and *Cryptosporidium* in stool samples. *Clin Microbiol Infect* 2006;**12**: 656-9.
330. Savin C, Sarfati C, Menotti J, et al. Assessment of cryptodiag for diagnosis of cryptosporidiosis and genotyping *Cryptosporidium* species. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:2590-4.
331. Bushen OY, Davenport JA, Lima AB, et al. Diarrhea and reduced levels of antiretroviral drugs: improvement with glutamine or alanyl-glutamine in a randomized controlled trial in northeast Brazil. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1764-70.
332. Carneiro-Filho BA, Bushen OY, Brito GA, et al. Glutamine analogues as adjunctive therapy for infectious diarrhea. *Curr Infect Dis Rep* 2003;**5**:114-9.
333. Lima NL, Soares AM, Mota RM, et al. Wasting and intestinal barrier function in children taking alanyl-glutamine-supplemented enteral formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;**44**:365-74.
334. Kotler DP, Fogleman L, Tierney AR. Comparison of total parenteral nutrition and an oral, semielemental diet on body composition, physical function, and nutrition-related costs in patients with malabsorption due to acquired immunodeficiency syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;**22**:120-6.
335. Brantley RK, Williams KR, Silva TM, et al. AIDS-associated diarrhea and wasting in Northeast Brazil is associated with subtherapeutic plasma levels of antiretroviral medications and with both bovine and human subtypes of *Cryptosporidium parvum. Braz J Infect Dis* 2003;**7**:16-22.
336. Garcia Compean D, Ramos Jimenez J, Guzman de la Garza F, et al. Octreotide therapy of large-volume refractory AIDS-associated diarrhea: a randomized controlled trial. *AIDS* 1994;**8**:1563-7.
337. Simon DM, Cello JP, Valenzuela J, et al. Multicenter trial of octreotide in patients with refractory acquired immunodeficiency syndrome-associated diarrhea. *Gastroenterology* 1995;**108**:1753-60.
338. Beaugerie L, Baumer P, Chaussade S, et al. Treatment of refractory diarrhoea in AIDS with acetorphan and octreotide: a randomized crossover study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;**8**:485-9.
339. Carr A, Marriott D, Field A, et al. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998;**351**:256-61.
340. Foudraine NA, Weverling GJ, van Grool T, et al. Improvement of chronic diarrhea in patients with advanced HIV-1 infection during potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;**12**:35-41.

341. Grube H, Ramratnam B, Ley C, et al. Resolution of AIDS associated cryptosporidiosis after treatment with indinavir. *Am J Gastroenterol* 1997;**92**:726.
342. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;**19**:213-7.
343. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;**25**: 124-9.
344. Hommer V, Eichholz J, Petry F. Effect of antiretroviral protease inhibitors alone, and in combination with paromomycin, on the excystation, invasion and in vitro development of *Cryptosporidium parvum*. *J Antimicrob Chemother* 2003;**52**: 359-64.
345. Mele R, Gomez Morales MA, Tosini F, et al. Indinavir reduces *Cryptosporidium parvum* infection in both in vitro and in vivo models. *Int J Parasitol* 2003;**33**:757-64.
346. Maggi P, Larocca AM, Ladisa N, et al. Opportunistic parasitic infections of the intestinal tract in the era of highly active antiretroviral therapy: is the CD4(+) count so important? *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1609-11.
347. French AL, Beaudet LM, Benator DA, et al. Cholecystectomy in patients with AIDS—clinicopathologic correlations in 107 cases. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:852-8.
348. Bouche H, Housset C, Dumont JL, et al. AIDS-related cholangitis: diagnostic features and course in 15 patients. *J Hepatol* 1993;**17**:34-9.
349. Cordero E, Lopez-Cortes LF, Belda O, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related cryptosporidial cholangitis: resolution with endobiliary prosthesis insertion. *Gastrointest Endosc* 2001;**53**:534-5.
350. Yusuf TE, Baron TH. AIDS cholangiopathy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004;**7**:111-7.
351. Stockdale HD, Spencer JA, Blagburn BL. Prophylaxis and chemotherapy. In: Fayer R, Xiao L, editors. *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis,* 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008:255-87.
352. Vasquez JR, Gooze L, Kim K, et al. Potential antifolate resistance determinants and genotypic variation in the bifunctional dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene from human and bovine isolates of *Cryptosporidium parvum*. *Mol Biochem Parasitol* 1996;**79**:153-65.
353. O'Neil RH, Lilien RH, Donald BR, et al. The crystal structure of dihydrofolate reductase-thymidylate synthase from *Cryptosporidium hominis* reveals a novel architecture for the bifunctional enzyme. *J Eukaryot Microbiol* 2003;**50** (Suppl):555-6.
354. Anderson AC. Two crystal structures of dihydrofolate reductase-thymidylate synthase from *Cryptosporidium hominis* reveal protein-ligand interactions including a structural basis for observed antifolate resistance. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun* 2005;**61**:258-62.
355. Liu J, Bolstad DB, Bolstad ES, et al. Towards new antifolates targeting eukaryotic opportunistic infections. *Eukaryot Cell* 2009;**8**:483-6.
356. White AC Jr, Chappell CL, Hayat CS, et al. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS: a prospective, double-blind trial. *J Infect Dis* 1994;**170**:419-24.
357. Smith NH, Cron S, Valdez LM, et al. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *J Infect Dis* 1998;**178**:900-3.
358. White AC Jr, Cron SG, Chappell CL. Paromomycin in cryptosporidiosis. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1516-7.
359. Abubakar I, Aliyu S, Arumugam C, et al. Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007:CD004932.
360. White AC Jr. Nitazoxanide: a new broad spectrum antiparasitic agent. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;**2**:43-9.
361. Aslam S, Musher DM. Nitazoxanide: clinical studies of a broad-spectrum anti-infective agent. *Future Microbiol* 2007;**2**: 583-90.
362. Theodos CM, Griffiths JK, D'Onfro J, et al. Efficacy of nitazoxanide against *Cryptosporidium parvum* in cell culture and in animal models. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**: 1959-65.
363. Gargala G, Delaunay A, Li X, et al. Efficacy of nitazoxanide, tizoxanide and tizoxanide glucuronide against *Cryptosporidium parvum* development in sporozoite-infected HCT-8 enterocystic cells. *J Antimicrob Chemother* 2000;**46**: 57-60.
364. Theodos CM. Innate and cell-mediated immune responses to *Cryptosporidium parvum*. *Adv Parasitol* 1998;**40**:87-119.
365. Blagburn BL, Drain KL, Land TM, et al. Comparative efficacy evaluation of dicationic carbazole compounds, nitazoxanide, and paromomycin against *Cryptosporidium parvum* infections in a neonatal mouse model. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:2877-82.
366. Li X, Brasseur P, Agnamey P, et al. Long-lasting anticryptosporidial activity of nitazoxanide in an immunosuppressed rat model. *Folia Parasitol (Praha)* 2003;**50**:19-22.
367. Doumbo O, Rossignol JF, Pichard E, et al. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**56**:637-9.
368. Rossignol JF, Hidalgo H, Feregrino M, et al. A double-'blind' placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;**92**:663-6.
369. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001;**184**:103-6.
370. Rossignol JF, Kabil SM, el-Gohary Y, et al. Effect of nitazoxanide in diarrhea and enteritis caused by *Cryptosporidium* species. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;**4**:320-4.
371. Rossignol JF. Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;**24**:887-94.
372. White AC Jr, Goodgame RW, Chappell CL. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS-reply [letter]. *J Infect Dis* 1995;**171**:1071.
373. Blanshard C, Shanson DC, Gazzard BG. Pilot studies of azithromycin, letrazuril, and paromomycin in the treatment of cryptosporidiosis. *Int J STD AIDS* 1997;**8**:124-9.
374. Kanyok TP, Novak RM, Danziger LH. Preliminary results of a randomized, blinded, control study of paromomycin vs placebo for treatment of *Cryptosporidium* diarrhea in AIDS patients. In: *IX International Conference on AIDS*. Berlin, London: Wellcome Foundation; 1993.
375. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:1084-92.
376. Sáez-Llorens X, Odio CM, Umaña MA, et al. Spiramycin vs. placebo for treatment of acute diarrhea caused by *Cryptosporidium*. *Pediatr Infect Dis J* 1989;**8**:136-40.
377. Wittenberg DF, Miller NM, van den Ende J. Spiramycin is not effective in treating *Cryptosporidium* diarrhea in infants: results of a double-blind randomized trial. *J Infect Dis* 1989;**159**:131-2.
378. Weikel C, Lazenby A, Belitsos P, et al. Intestinal injury associated with spiramycin therapy of *Cryptosporidium* infection in AIDS. *J Protozool* 1991;**38**:147S.
379. Hicks P, Zwiener RJ, Squires J, et al. Azithromycin therapy for *Cryptosporidium parvum* infection in four children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996;**129**: 297-300.
380. Nachbaur D, Kropshofer G, Feichtinger H, et al. Cryptosporidiosis after CD34-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT): treatment with paromomycin, azithromycin and recombinant human interleukin-2. *Bone Marrow Transplant* 1997;**19**:1261-3.
381. Kadappu KK, Nagaraja MV, Rao PV, et al. Azithromycin as treatment for cryptosporidiosis in human immunodeficiency virus disease. *J Postgrad Med* 2002;**48**:179-81.
382. Allam AF, Shehab AY. Efficacy of azithromycin, praziquantel and mirazid in treatment of cryptosporidiosis in school children. *J Egypt Soc Parasitol* 2002;**32**:969-78.
383. Fayer R, Ellis W. Glycoside antibiotics alone and combined with tetracyclines for prophylaxis of experimental cryptosporidiosis in neonatal BALB/c mice. *J Parasitol* 1993;**79**:553-8.
384. Sprinz E, Mallman R, Barcellos S, et al. AIDS-related cryptosporidial diarrhoea: an open study with roxithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1998;**41**(Suppl B):85-91.
385. Uip DE, Lima AL, Amato VS, et al. Roxithromycin treatment for diarrhoea caused by *Cryptosporidium* spp. in patients with AIDS. *J Antimicrob Chemother* 1998;**41**(Suppl B):93-7.
386. Amenta M, Dalle Nogare ER, Colomba C, et al. Intestinal protozoa in HIV-infected patients: effect of rifaximin in *Cryptosporidium parvum* and *Blastocystis hominis* infections. *J Chemother* 1999;**11**:391-5.
387. Gathe JC Jr, Mayberry C, Clemmons J, et al. Resolution of severe cryptosporidial diarrhea with rifaximin in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;**48**:363-4.
388. Greenberg PD, Cello JP. Treatment of severe diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum* with oral bovine immunoglobulin concentrate in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;**13**:348-54.
389. Okhuysen PC, Chappell CL, Crabb J, et al. Prophylactic effect of bovine anti-*Cryptosporidium* hyperimmune colostrum immunoglobulin in healthy volunteers challenged with *Cryptosporidium parvum*. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:1324-9.
390. Masur H, Kaplan JE, Holmes KK, et al. Adult Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Guidelines Working Group. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents [DRAFT]. June 18, 2008, 2008 < http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI.pdf>; Accessed January 25, 2009.
391. Addiss DG, Pond RS, Remshak M, et al. Reduction of risk of watery diarrhea with point-of-use water filters during a massive outbreak of waterborne *Cryptosporidium* infection in Milwaukee, Wisconsin, 1993. *Am J Trop Med Hyg* 1996;**54**:549-53.
392. Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. *JAMA* 1998;**279**:384-6.
393. Fichtenbaum CJ, Zackin R, Feinberg J, et al. Rifabutin but not clarithromycin prevents cryptosporidiosis in persons with advanced HIV infection. *AIDS* 2000;**14**:2889-93.
394. Sagodira S, Buzoni-Gatel D, Iochmann S, et al. Protection of kids against *Cryptosporidium parvum* infection after immunization of dams with CP15-DNA. *Vaccine* 1999;**17**:2346-55.
395. Jenkins MC. Present and future control of cryptosporidiosis in humans and animals. *Expert Rev Vaccines* 2004;**3**:669-71.
396. He H, Zhao B, Liu L, et al. The humoral and cellular immune responses in mice induced by DNA vaccine expressing the sporozoite surface protein of *Cryptosporidium parvum*. *DNA Cell Biol* 2004;**23**:335-9.
397. Ehigiator HN, Romagnoli P, Priest JW, et al. Induction of murine immune responses by DNA encoding a 23-kDa antigen of *Cryptosporidium parvum*. *Parasitol Res* 2007;**101**: 943-50.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

284

Cyclospora cayetanensis, Isospora belli, género *Sarcocystis, Balantidium coli* y *Blastocystis hominis*

KATHRYN N. SUH | PHYLLIS KOZARSKY | JAY S. KEYSTONE

Coccidios distintos de criptosporidios

Cyclospora, Isospora y *Sarcocystis* son coccidios parásitos que pertenecen al filo Apicomplexa, familia Eimeriidae. Las infecciones por protozoos coccidios, de sobra conocidas en la actualidad, son causa relativamente infrecuente de una enfermedad diarreica. *Cryptosporidium parvum* y *Cyclospora cayetanensis,* dos de los patógenos coccidios identificados con mayor frecuencia en la enfermedad diarreica, sólo representan una pequeña proporción de las enfermedades diarreicas confirmadas en el laboratorio que se notificaron a la Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet) de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en 2006[1]. En 2007, las incidencias descritas de criptosporidiosis y ciclosporiasis fueron de 2,67 y 0,03 por cada 100.000 habitantes, respectivamente, y parecen ser altas. No obstante, estos datos deben interpretarse en su justa medida, ya que las tasas de aparición correspondientes de *Salmonella* y *Campylobacter* fueron de 14,92 y 12,79 por cada 100.000 habitantes, respectivamente, en ese mismo período de tiempo[2].

Los coccidios pertenecientes al género *Cyclospora* están genéticamente relacionados con *Eimeria* y con *Isospora, Sarcocystis* y *Toxoplasma*, pero a mayor distancia[3]. Aunque se han identificado varias especies de *Cyclospora,* el hombre es el único huésped conocido de *C. cayetanensis* y también lo es para *Isospora belli,* sin que se haya confirmado que otras especies de *Isospora* infecten al ser humano.

Los signos y síntomas clínicos no permiten distinguir la enfermedad causada por *Cyclospora, Cryptosporidia, Microsporidia,* e *Isospora* u otras causas no inflamatorias de diarrea, si bien la existencia de brotes en todo el mundo y de la variación estacional y geográfica de enfermedades como la ciclosporiasis ayuda a orientar hacia un patógeno determinado. La infección por cualquiera de esos agentes provoca un cuadro prolongado y grave en los huéspedes inmunocomprometidos, en particular en los portadores de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No obstante, la incidencia de infecciones por coccidios parece haber disminuido desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad[4,5]. *Cyclospora* siguen estando implicados en los brotes de enfermedad diarreica por toxiinfecciones alimentarias y acuosas, mientras que la infección por *Sarcocystis* es asintomática y raramente provoca un cuadro digestivo.

CYCLOSPORA

La ciclosporiasis se describió por primera vez en las personas en Papúa Nueva Guinea en 1977. El microorganismo se consideraba un alga verde-azul, pero eludió su clasificación taxonómica exacta hasta que en 1993, Ortega y cols.[6] consiguieron, en Perú, inducir la esporulación y confirmaron su género, *Cyclospora*. Recibió el nombre *C. cayetanensis* por la Universidad de Cayetano Heredia en Lima (Perú), uno de los principales centros de investigación de esta infección.

Ciclo vital

Los ooquistes de *Cyclospora* son esféricos y miden de 8 a 10 µm de diámetro. Los estudios ultraestructurales de los ooquistes no esporulados revelan otra cubierta fibrilar y una pared celular y una membrana. Los ooquistes no esporulados se excretan en las heces de los sujetos infectados. Los ooquistes son muy resistentes y pueden sobrevivir en condiciones ambientales diversas, como la congelación, formalina al 2%, dicromato de potasio al 2% y cloración. La esporulación es necesaria para la infectividad y requiere al menos 7 días de maduración fuera del huésped humano. Experimentalmente, la esporulación tiene lugar entre 7 y 13 días a temperaturas moderadas[7]. Cada ooquiste esporulado contiene dos esporoquistes, cada uno de ellos con dos esporozoítos.

Después de la ingestión de los ooquistes esporulados se produce la liberación desde los quistes en la zona proximal del intestino delgado. Los esporozoítos penetran en las células epiteliales del intestino delgado, donde tiene lugar la reproducción asexual y sexual. Aunque el ciclo de vida asexuado puede continuar dentro del epitelio intestinal, la reproducción sexual conduce al desarrollo de cigotos que maduran en ooquistes dentro del epitelio intestinal, donde a su vez se liberan en las heces tras provocar la rotura de las células huésped.

Epidemiología

Las infecciones por *Cyclospora* se producen en todo el mundo, esporádicamente y como brotes, con un importante aumento de los casos al pasar a ser muy reconocida desde mediados de la década de 1990[8]. Se han descrito casos en todas las regiones del mundo, en su mayoría en países en vías de desarrollo de las zonas tropicales y subtropicales, donde la enfermedad parece ser endémica. Los casos descritos en los países desarrollados parecen asociarse más a brotes declarados de toxiinfecciones acuosas y alimentarias. La descripción de brotes en Norteamérica a comienzos de la década de 1990, y principalmente uno de ellos en el personal de un hospital de Chicago que se atribuyó a la ingestión de agua de un depósito contaminado[9] y otro brote más extenso que afectó a Estados Unidos y Canadá en relación con el consumo de frambuesas contaminadas importadas de Guatemala[10], llamó considerablemente la atención sobre este microorganismo. Otros productos implicados en los brotes de origen alimentario son las lechugas, la albahaca y los guisantes. Los vegetales probablemente se infectan al lavarlos o regarlos con agua contaminada[8,11]. Asimismo, es frecuente encontrar casos esporádicos en los países desarrollados, de hecho, los estudios de prevalencia en muestras de heces de estos países identifican *Cyclospora* en no más del 0,5% de las muestras[8]. También se han descrito *Cyclospora* como causa de la diarrea del viajero[12], aunque no es una de las principales causas de esta enfermedad. Por último, la ciclosporiasis es una infección oportunista conocida en pacientes con infección por el VIH o con inmunodepresión por otras causas.

El hombre es el único huésped conocido de *C. cayetanensis*. Su transmisión tiene lugar por la vía fecal-oral, si bien la diseminación directa persona a persona es improbable, debido a la necesidad de los ooquistes de esporular para convertirse en infecciosos. La dosis infecciosa aún no se ha determinado, pero se sospecha que es baja[13]. No resulta sorprendente que en los países en vías de desarrollo la infección sea más frecuente en niños menores de 10 años[14-16], en los que el riesgo de infección disminuye al aumentar la edad. Sin embargo, los lactantes parecen estar protegidos de alguna forma gracias a la lactancia materna. La infección se produce de forma estacional, aunque varía con la zona geográfica, con la mayor incidencia en primavera y verano (de mayo a julio) en Estados Unidos; en la estación calurosa (de abril a junio) en Perú; antes y durante la estación del monzón (de mayo a octubre) en Nepal[17], y durante los meses más secos (enero a marzo) en Haití[18]. Los factores que afectan a la estacionalidad y a los posibles reservorios fuera de temporada todavía no se han definido.

Se han recogido ooquistes como los de *C. cayetanensis* en otros animales, como ratones, ratas, perros, pollos, patos y primates no humanos. Los intentos de infectar a mamíferos o aves de forma experimental no han tenido éxito en su mayoría. No está claro qué animales

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

representan una fuente de la infección para las personas o si los ooquistes que se recogen de las heces de los animales representan coprofagia o son otros microorganismos enzoóticos que se parecen a *Cyclospora*. También se han identificado ooquistes en las aguas residuales y de lavado de las verduras[11,19].

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la infección por *Cyclospora* son variadas, en función del grado de endemicidad en la región en la que viven los sujetos infectados. La infección asintomática es más común en poblaciones indígenas de países en vías de desarrollo, especialmente en los adultos, lo que indicaría que la exposición previa podría inducir un cierto grado de inmunidad protectora entre los residentes en esas regiones[14]. Por el contrario, la infección asintomática se presenta en otros, incluyendo los que tienen infección por el VIH[20].

La enfermedad sintomática se presenta en regiones endémicas y no endémicas. En los países en vías de desarrollo, la enfermedad sintomática se desarrolla en ausencia de exposición previa y, por tanto, es más frecuente en niños. La enfermedad comienza bruscamente después de un período de incubación de 1 a 11 días (con una media aproximada de 7 días). Una enfermedad parecida a la gripe precede el inicio de la diarrea, que siempre está presente con una media de 6 deposiciones acuosas al día. Suele haber fatiga, anorexia, mialgia, calambres abdominales, flato y náuseas, y en cerca del 25% de los casos se acompaña de fiebre. La enfermedad dura normalmente de 1 a 7 semanas o más y puede provocar deshidratación y una pérdida de peso importante. La diarrea puede ser cíclica o recidivante, especialmente en ausencia de tratamiento. La enfermedad puede llegar a ser mortal en los pacientes inmunodeprimidos. La diarrea tiende a ser más grave y prolongada y la pérdida de peso es menos frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El cansancio puede ser intenso después de la infección en algunos casos y persiste mucho tiempo tras la resolución de los demás síntomas clínicos. No se sabe si la patogenia de la enfermedad se debe a la disfunción de los enterocitos o a las toxinas secretadas.

Las complicaciones extraintestinales de la infección por *Cyclospora* son muy infrecuentes. Se ha descrito la aparición de un síndrome de Reiter[21] o de Guillain-Barré[22] después de la infección con *Cyclospora*. Asimismo, se ha constatado la infección de vías biliares en pacientes con SIDA[23,24].

Diagnóstico

El diagnóstico de la ciclosporiasis se basa principalmente en la identificación microscópica de los ooquistes en las muestras de heces (fig. 284-1A). La eliminación de ooquistes en las heces puede preceder a la aparición de la enfermedad clínica, pero la desaparición de los síntomas y los ooquistes normalmente se produce de forma simultánea. Los ooquistes se pueden diseminar en pequeña cantidad durante la infección, y para establecer el diagnóstico es necesario concentrar las muestras de heces y obtener varias muestras[8].

Aunque los ooquistes de *Cyclospora* tienen un tamaño dos veces mayor que los de *Cryptosporidium,* ambos pueden confundirse si no se miden. En las tinciones de Ziehl-Neelsen modificada o de Kinyoun, los microorganismos son variables respecto a la tinción ácido-alcohol (fig. 284-1B), y estas técnicas son mejores que el examen de rutina sin montar, que requiere ser un especialista para identificar el organismo. Por tanto, si se sospecha una ciclosporiasis, es recomendable avisar al laboratorio para que se efectúen las pruebas apropiadas. Si está disponible, la detección de los ooquistes con autofluorescencia bajo un microscopio con epifluorescencia violeta es un método rápido y sensible, aunque no específico[25]. Pueden usarse otras tinciones, como auramina[26], safranina (v. fig. 284-1C)[27] y el azul algodón de lactofenol[28].

Se han desarrollado métodos de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real específicos de especie, que son capaces de detectar concentraciones bajas de los ooquistes en heces[29,30]. Aunque este tipo de pruebas es más sensible que los métodos convencionales[31], no está al alcance de todos y requiere la validación adicional en el entorno clínico. Como método alternativo para el diagnóstico se ha propuesto la citometría de flujo[32]. Se pueden detectar anticuerpos frente a *Cyclospora,* pero las pruebas serológicas no se han comercializado aún.

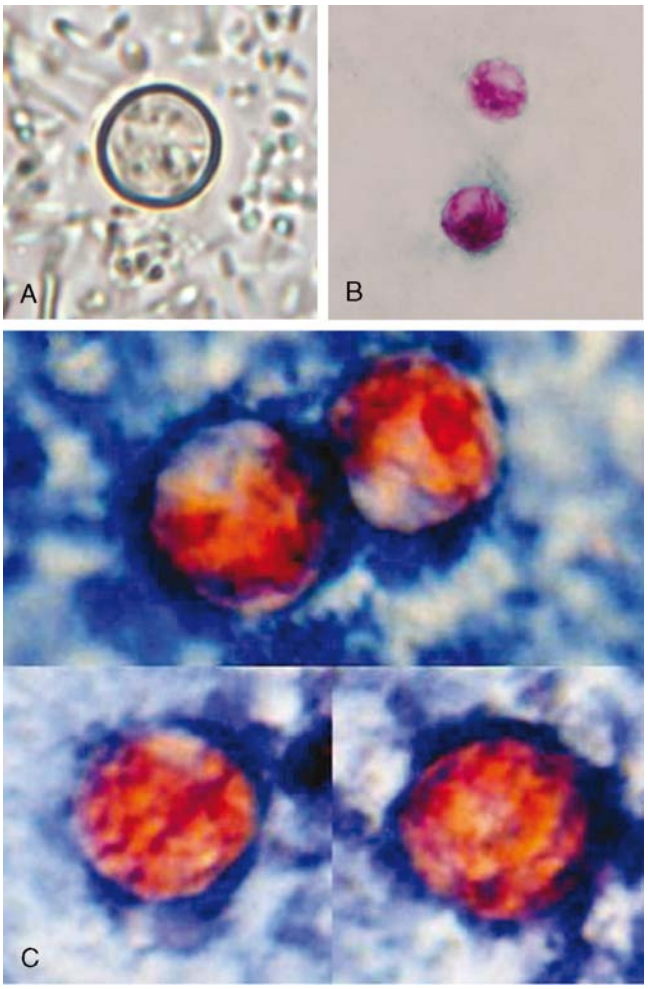


Figura 284-1 Ooquistes de *Cyclospora*, vistos con distintos métodos de tinción. A, Examen sin montar. **B,** Tinción variable con una tinción ácido-alcohol modificada. **C,** Tinción uniforme con safranina modificada. La modificación consiste en calentar en el microondas durante la tinción. *(De DPDx Image Library, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.)*

El diagnóstico también puede establecerse mediante el estudio histopatológico o con el microscopio electrónico de los aspirados del yeyuno o en las muestras de biopsia. La arquitectura histológica del intestino delgado está alterada aunque en la endoscopia parezca normal. La tinción de rutina del material de la biopsia con hematoxilina y eosina no siempre permite que se vean los organismos de forma adecuada. En los cortes de los tejidos se pueden ver *Cyclospora* en una situación supranuclear del citoplasma, lo que los distingue de *Cryptosporidia,* que se encuentran en la superficie de los enterocitos.

Tratamiento

El tratamiento recomendado para las ciclosporiasis es la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX). La dosis habitual es de un comprimido de doble concentración (160 mg de trimetoprima/180 mg de sulfametoxazol) dos veces al día en adultos con función renal normal. En los niños se utiliza una posología ajustada en función del peso (trimetoprima 5 mg/kg dos veces al día). El tratamiento continúa durante 7 días en los huéspedes inmunocomprometidos[14,33] y durante 7-10 días en los pacientes con infección por el VIH[34,35]. En este último grupo de pacientes se recomienda el tratamiento supresor con TMP-SMX (160/180 mg tres veces por semana), debido a la elevada tasa de recidiva de casi el 50% en esta población[34].

Los pacientes que no toleren la TMP-SMX pueden recibir ciprofloxacino 500 mg dos veces al día durante 7 días, según un único estudio

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

realizado en pacientes infectados por el VIH[35]. Si está indicado el tratamiento supresor, se puede usar una dosis de 500 mg tres veces por semana. No obstante, el ciprofloxacino fue ligeramente menos eficaz que la TMP-SMX para el tratamiento y la profilaxis[35]. Más recientemente se ha usado con éxito el fármaco tiazólido nitazoxanida, 500 mg dos veces al día durante 7 días, para tratar la ciclosporiasis en un adulto inmunocompetente[36], y se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de infecciones parasitarias mixtas (incluida la ciclosporiasis) en niños[37]. No obstante, carecemos de estudios en los que se demuestre su eficacia en el tratamiento de la ciclosporiasis en pacientes infectados por el VIH.

ISOSPORA BELLI

I. belli se describió por primera vez en 1915. Es la única entre más de 200 especies de *Isospora* identificadas que causa infección en el ser humano. De hecho, lo más probable es que las infecciones humanas atribuidas antiguamente a *Isospora hominis* se deban a especies de *Sarcocystis* o a *I. belli* identificadas erróneamente.

Ciclo vital

Los ooquistes inmaduros de *Isospora*, cada uno con un único esporoblasto, se excretan por las heces de los huéspedes infectados. Los ooquistes se mantienen viables en el entorno durante meses. Antes de que el microorganismo se torne infeccioso es necesaria la esporulación. Este proceso requiere normalmente entre 24 y 48 horas, pero puede producirse en 16 horas si las condiciones son las ideales (30-37 °C) y se dificulta a temperaturas por debajo de 20 °C o por encima de 40 °C[38]. El esporoblasto simple se divide en dos, y cada nuevo esporoblasto formado madura generando un esporoquiste. Los ooquistes elípticos infecciosos resultantes (22-33 × 12-15 µm) contienen dos esporoquistes, cada uno con cuatro esporozoítos.

La ingestión de ooquistes esporulados produce la liberación de esporozoítos en el intestino delgado proximal. Éstos se desarrollan en merozoítos, con la consecuente reproducción asexual dentro de los enterocitos. Con el tiempo, se produce una reproducción sexual, con el desarrollo de ooquistes no esporulados inmaduros que se eliminan por las heces. Más raramente, algunos esporozoítos migran saliendo del intestino hacia varios tejidos, en los que permanecen durmientes en forma de quistes que, en un futuro, provocarán la enfermedad extraintestinal[39,40].

Epidemiología

Los microorganismos de *Isospora* se encuentran en todo el mundo, pero predominantemente en los climas tropicales y subtropicales, sobre todo en América del Sur, África y el Sudeste Asiático. En Estados Unidos, la isosporiasis se ha asociado con mayor frecuencia con la infección por el VIH y otras enfermedades inmunosupresoras, la inmigración desde Latinoamérica, los centros de atención de día y las instituciones psiquiátricas. En los pacientes con SIDA en Estados Unidos, la infección por *I. belli* afectó a aproximadamente el 2-3% de los casos en la década de 1980, pero disminuyó a menos del 0,1% a finales de la década de 1990[40], en gran parte gracias al uso extendido de TMP-SMX utilizado para prevenir la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Por el contrario, en los países en vías de desarrollo las infecciones por *I. belli* suelen relacionarse con diarrea crónica en los pacientes con SIDA, y se producen en el 5-26% de esos sujetos[42-44].

Se han encontrado otras especies de *Isospora* distintas de *I. belli* en varios animales, incluidos gatos y perros. Se desconoce si la mayoría de los animales desarrolla la enfermedad clínica o si actúan como meros huéspedes intermedios. El cerdo es una excepción notable. *Isospora suis* causa una enfermedad diarreica grave y la muerte de los cochinillos, y se ha visto implicado en brotes de enfermedad en cochinillos lactantes[38].

Manifestaciones clínicas

La patogenia de la isosporiasis es desconocida, pero parece ser consecuencia del daño celular producido por las consecuencias directas de la invasión de los parásitos, la inflamación mediada por células o las proteínas y oxidantes liberados de los mastocitos.

En los huéspedes inmunocompetentes, la infección por *Isospora* no se diferencia de otras infecciones intestinales no inflamatorias. Después de un período de incubación de aproximadamente una semana, se desarrolla una enfermedad diarreica autolimitada que dura de 2 a 3 semanas y que se caracteriza por malestar, anorexia, pérdida de peso, calambres abdominales y diarrea acuosa sin hemorragia. La fiebre es rara y generalmente de bajo grado. La eliminación de ooquistes puede persistir durante varias semanas después de la recuperación. En los pacientes inmunocompetentes, en algunas ocasiones los síntomas crónicos persistentes o intermitentes pueden continuar durante muchos años[45].

En los huéspedes inmunocomprometidos, incluidos los infectados por el VIH o con un proceso maligno y los que reciben tratamientos citotóxicos, la infección provoca una enfermedad diarreica grave y prolongada. La isosporiasis en los pacientes infectados por el VIH se produce con recuentos de linfocitos T CD4 menores de 200 células/mm^3. En el marco de la infección por el VIH se ha descrito una colitis hemorrágica[46], y en el SIDA aparece una enfermedad extraintestinal diseminada[39,47,48]. Otras presentaciones atípicas menos frecuentes descritas en sujetos infectados por el VIH son la enfermedad de las vías biliares[40,49] y la artritis reactiva[50].

Diagnóstico

Generalmente, la infección por *I. belli* se diagnostica identificando los ooquistes en las heces sin montar (fig. 284-2) o con una tinción ácido-alcohol modificada de los frotis de heces (v. fig. 284-2B). Los parásitos *I. belli* se siembran de forma intermitente en pequeñas cantidades, por lo que puede ser necesario realizar varias pruebas en heces y utilizar técnicas de concentración de éstas para llegar al diagnóstico (métodos de flotación o sedimentación). Para los frotis teñidos de forma permanente se prefieren los concentrados sin montar o directos porque los ooquistes son difíciles de detectar en las muestras de heces conservadas. También se utilizan las tinciones de auramina-rodamina, azul algodón de lactofenol y safranina (v. fig. 284-2C). La microscopia de autofluorescencia ultravioleta (v. fig. 284-2D) es un método de diagnóstico simple, rápido y sensible que se basa en detectar los ooquistes de *Isospora* (azules) autofluorescentes utilizando un filtro ultravioleta de 330-380 nm[51]. El estudio de muestras del intestino delgado (p. ej., aspirados duodenales) puede ser útil cuando el estudio de las heces es negativo. Se han observado eosinofilia en la sangre periférica y cristales de Charcot-Leyden en las heces, ambos raros en otras infecciones por protozoos[52,53]. La reacción en cadena de la polimerasa puede identificar *I. belli* con una sensibilidad y una especificidad elevadas[54], pero su uso como prueba diagnóstica de rutina requiere aún más estudios.

El análisis histológico del intestino delgado en los pacientes infectados es relativamente inespecífico y muestra atrofia vellositaria, hiperplasia de las criptas e infiltrado inflamatorio en la lámina propia, sobre todo de eosinófilos. Dentro de las vacuolas parasitóforas de los enterocitos pueden identificarse los estadios sexuado y asexuado del parásito. En casos clínicos publicados de afectación extraintestinal se han observado quistes intracelulares con 1-3 trofozoítos en hígado, bazo y ganglios linfáticos[39,47,48].

Tratamiento

El tratamiento se ha estudiado sobre todo en pacientes infectados con el VIH. La TMP-SMX (160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol), el tratamiento de elección, se administra cuatro veces al día durante 10 días. Los pacientes con infección por el VIH normalmente responden al tratamiento antimicrobiano en unos días, pero tienen una probabilidad del 50% de recurrencia entre 6 y 8 semanas si no se administra tratamiento supresor[55]. Para este fin, la TMP-SMX es eficaz cuando se administra diariamente o tres veces a la semana[56].

Las alternativas en caso de intolerancia a sulfas consisten en pirimetamina (75 mg/día) junto con ácido folínico (10-25 mg/día)[57], o ciprofloxacino (500 mg dos veces al día durante 7 días, seguido por un tratamiento supresor tres veces a la semana)[35]. También se ha usado con éxito nitazoxanida[58,59]. Otros fármacos utilizados son el diclazurilo, la roxitromicina y una combinación de albendazol y ornidazol, y el metronidazol, la quinacrina y la flurazolidona pueden ser también eficaces según algunos casos aislados publicados.

GÉNERO *SARCOCYSTIS*

El género *Sarcocystis*, conocido antes como *Sarcosporidia*, está constituido por parásitos protozoos zoonóticos. Desde que se publicó el

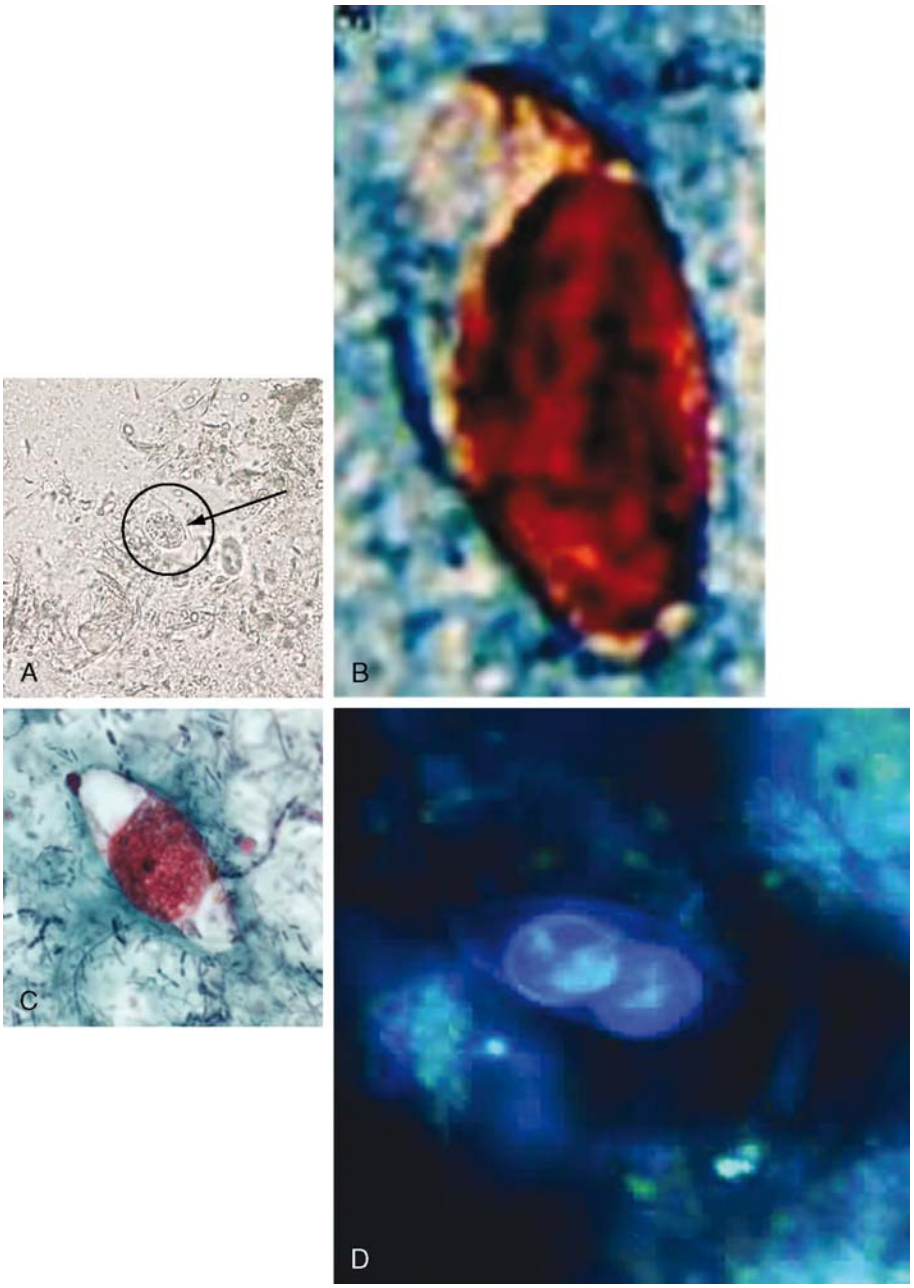


Figura 284-2 **Ooquistes inmaduros de *Isospora belli*, cada uno de ellos con un esporoblasto simple. A,** Examen sin montar. **B,** Tinción ácido-alcohol modificada. **C,** Tinción con safranina. **D,** Con el microscopio de autofluorescencia ultravioleta. *(De DPDx Image Library, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.)*

primer caso de sarcocistosis en ratones en 1843 se han descrito más de 120 especies de *Sarcocystis* en un amplio espectro de animales salvajes y domésticos. A diferencia de muchos otros parásitos coccidios, *Sarcocystis* presenta un ciclo obligatorio en dos huéspedes. Los huéspedes definitivos e intermedios son específicos de la especie en general, pero se han identificado sólo en la mitad de todas las especies de *Sarcocystis*. La sarcocistosis humana, que en ocasiones se atribuyó erróneamente a *I. hominis* en el pasado, se debe a una de dos especies: *Sarcocystis hominis* o *Sarcocystis suihominis.*

Ciclo vital

El hombre actúa como huésped definitivo o intermedio para *Sarcocystis*. Mediante la ingestión de carne poco cocinada o cruda que contiene los quistes tisulares puede actuar como huésped definitivo para *Sarcocystis* porcino *(S. suihominis)* y vacuno *(S. hominis)*. También puede ser un huésped intermedio casual cuando ingiere alimentos o agua contaminados con esporoquistes fecales.

Una vez que el huésped definitivo (normalmente, un carnívoro) consume los quistes tisulares, de los sarcoquistes emergen los bradizoítos móviles y entran en la lámina propia intestinal. A continuación, maduran en sus formas macho y hembra y tiene lugar su reproducción sexual en la mucosa intestinal. Se forman los ooquistes maduros, cada uno con dos esporoquistes, y sus finas paredes se rompen con facilidad, permitiendo la diseminación de ambos ooquistes y de esporoquistes infecciosos en las heces. Por el contrario, los esporoquistes son duros y resistentes al tratamiento con lejía, clorhexidina y yodóforos. Cada esporoquiste mide aproximadamente 10 × 15 µm y contiene cuatro esporozoítos.

Después de la ingestión de los esporoquistes por el huésped intermedio (normalmente, un herbívoro), los esporozoítos se liberan, penetran en el epitelio intestinal y migran hacia el endotelio vascular, donde siguen ciclos de reproducción asexual. Los merozoítos se liberan 2 semanas después de la ingestión de los esporoquistes. Después, utilizan la vía de diseminación hematógena para invadir las células

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

musculares cardíacas o estriadas. Una vez dentro del músculo se desarrollan los quistes tabicados (sarcoquistes) característicos que contienen los bradizoítos. Los sarcoquistes se tornan infecciosos sólo después de madurar, un proceso que puede tardar 2 meses o más, dependiendo de la especie. El ciclo se completa cuando los quistes musculares maduros son ingeridos por un huésped definitivo apropiado.

Epidemiología

Aunque se distribuyen por todo el mundo, la mayoría de los casos de sarcoquistes en los humanos se han observado en climas tropicales y subtropicales, principalmente en el Sudeste Asiático. También se han descrito casos menos frecuentes en otros continentes. La identificación de *Sarcocystis* en las heces o el músculo, o de anticuerpos, suele ser un hallazgo accidental. Hasta el 20% de los residentes de algunas áreas endémicas son seropositivos, lo que refleja las condiciones sanitarias y los hábitos alimentarios de esas regiones[60].

Se han identificado *Sarcocystis* en muchos otros animales, como primates no humanos, ganado vacuno, perros, gatos, roedores y reptiles, entre otros.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los individuos con sarcoquistes son asintomáticos. La enfermedad intestinal que se produce de forma natural, cuando los humanos actúan como huéspedes definitivos, es rara. De los voluntarios que han ingerido carne de cerdo o de ternera con especies de *Sarcocystis*, en algunos se ha desarrollado una enfermedad gastrointestinal autolimitada leve, mientras que otros tuvieron sarcoquistes pero se mantuvieron asintomáticos. Los síntomas inducidos por la provocación experimental con la carne infectada consistieron en náuseas, molestias abdominales y diarrea autolimitada, dependiendo la intensidad de los síntomas de la cantidad de carne consumida[61]. El inicio de la diarrea es rápido en general, en las 48 horas siguientes a la ingestión, y la enfermedad es breve y autolimitada. Se ha observado enteritis necrosante y eosinofílica segmentaria atribuidas a las formas sexuales de *Sarcocystis;* sin embargo, la causa no ha podido establecerse de forma definitiva[62].

La sarcocistosis muscular también es asintomática en general. Se apreciaron síntomas sólo en 10 de 52 casos con quistes musculares confirmados en la biopsia que fueron descritos en una serie[63]. El tamaño de los quistes musculares es muy variable, entre 50 µm y 5 cm. Se ha descrito una miositis eosinófila en relación con otros síntomas como fiebre, broncoespasmo, exantema pruriginoso transitorio, adenopatías, nódulos subcutáneos y artralgias[63,64]. La miocarditis es rara[63,65].

Por último, se ha descrito la enfermedad sistémica en un paciente con SIDA en el que se recuperó el microorganismo en heces, intestino delgado, hígado y sangre[66].

Diagnóstico

Se sospecha una sarcocistosis en presencia de síntomas compatibles junto a antecedentes de consumo reciente de carne cruda o poco cocinada en una zona endémica. Los esporoquistes pueden identificarse en las heces de los sujetos sintomáticos (y asintomáticos). Los ooquistes (fig. 284-3) se ven con menos frecuencia en las muestras de heces, debido a la fragilidad de sus paredes celulares. El microscopio de campo brillante y el examen sin montar con el método de flotación de las heces son los mejores métodos, utilizando un medio con gradiente de densidad en lugar de otros métodos de sedimentación[61]. La técnica del frotis grueso de Kato también ofrece una sensibilidad excelente para el diagnóstico[67]. El microscopio no permite establecer la especie.

En los pacientes con síntomas que sugieran la enfermedad muscular, la biopsia muscular con la tinción histológica convencional puede encontrar sarcoquistes, si bien el grado de tinción es muy variable. En caso de miositis eosinófila pueden verse miositis y mionecrosis, eosinofilia tisular y cambios inflamatorios[63].

La serología mediante inmunotransferencia tipo Western blot es muy indicativa de una exposición previa, pero no es diagnóstica de la enfermedad aguda[63].

Tratamiento

No se conoce ningún tratamiento específico para la infección por *Sarcocystis*. Ésta, cuando es sintomática, es autolimitada. El albendazol suprimió los síntomas en un caso humano, pero no fue curativo[63]. Se desconoce la eficacia de otros agentes antiparasitarios en el tratamiento de la enfermedad en el hombre. Los glucocorticoides pueden proporcionar un alivio sintomático en los casos de miositis eosinofílica.

Figura 284-3 Ooquiste maduro de *Sarcocystis* spp., que contiene dos esporoquistes que se ven con facilidad. *(De DPDx Image Library, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.)*

BALANTIDIUM COLI

Balantidium coli fue identificado en 1857. Es el protozoo patógeno más grande y el único ciliado que afecta a los humanos.

Ciclo vital

Después de la ingestión de los quistes en el agua o alimentos contaminados, se liberan trofozoítos en el intestino delgado. Los trofozoítos ovalados normalmente miden de 30 a 150 µm de longitud y de 25 a 120 µm de anchura, pero pueden alcanzar hasta 200 µm de longitud. Su superficie está cubierta con cilios diminutos que los impulsan a través de la luz intestinal. Los trofozoítos migran hacia el intestino grueso, donde se multiplican en la pared del colon y se forman los quistes. Éstos, que miden entre 40 y 60 µm de diámetro, son las formas infectivas del microorganismo y sobreviven bien en el medio exterior.

Epidemiología

B. coli se distribuye en todo el mundo, pero se ha observado con más frecuencia en Latinoamérica, Sudeste Asiático, Papúa Nueva Guinea y algunas zonas de Oriente Medio. Aunque *B. coli* se encuentra en muchos mamíferos, se considera que los cerdos domésticos y salvajes son el reservorio principal para la infección humana, con tasas de frecuencia del 40-100%[68]. En los seres humanos, el predominio normalmente es de menos del 1%[69,70], aunque se han detectado proporciones más altas en sujetos de áreas hiperendémicas y en las instituciones residenciales. La infección en el hombre es consecuencia principalmente de la ingestión de alimentos o agua contaminados con excrementos de cerdo, o por la manipulación del animal. También puede darse la transmisión de persona a persona. No obstante, los hombres normalmente son resistentes a la infección, y una nutrición insuficiente y la debilidad subyacente parecen ser factores de riesgo de la enfermedad[68].

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infecciones son asintomáticas. Las manifestaciones clínicas pueden seguir un curso crónico que se caracteriza por diarrea intermitente, dolor abdominal y pérdida de peso. Raramente, puede presentarse una colitis fulminante con sangre y moco en las heces, que puede desembocar en perforación intestinal con la consecuente peritonitis o enfermedad extraintestinal[71-73]. Se informó de un caso mortal de neumonía por *B. coli* en un paciente con cáncer[74], y el microorganismo se ha identificado también en la vejiga de un paciente con hematuria[75].

Diagnóstico y tratamiento

La balantidiasis se diagnostica encontrando los trofozoítos, que se mueven con rapidez (fig. 284-4A) en heces recientes o conservadas. Se detectan quistes con poca frecuencia (v. fig. 284-4B). En la enfermedad intestinal invasiva, los hallazgos de la endoscopia son necrosis y ulceración parecidas a las que se encuentran en la amebiasis invasiva, disentería bacteriana y enfermedad intestinal inflamatoria. Se pueden

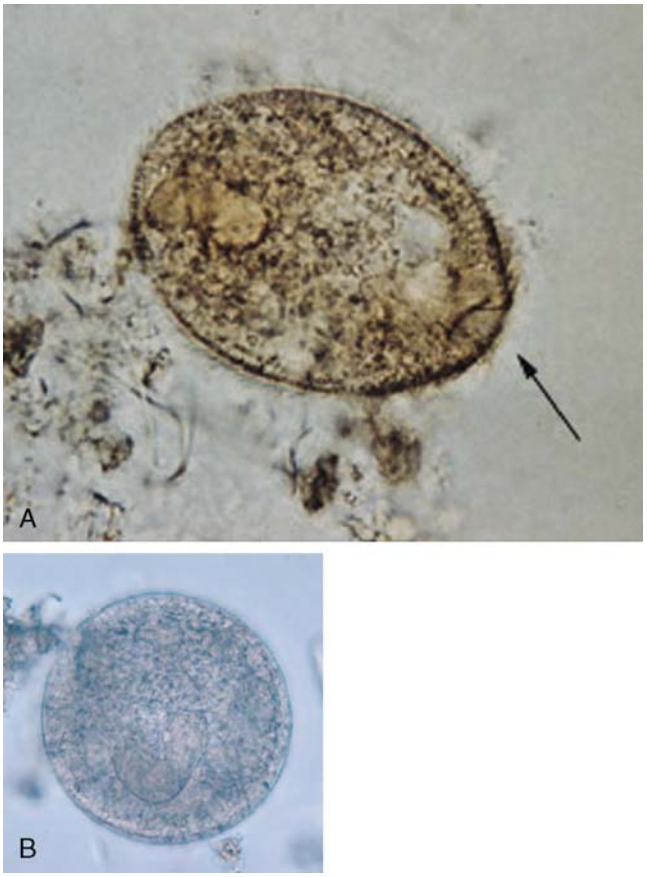


Figura 284-4 **A,** Trofozoíto de *Balantidium coli* que muestra los cilios en la superficie celular. Se ve un macronúcleo con forma de judía hacia la izquierda del trofozoíto. **B,** Examen sin mostrar de un quiste de *B. coli* no teñido. No es muy frecuente ver quistes en las heces. *(De DPDx Image Library, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.)*

recuperar trofozoítos en el raspado de la periferia de las úlceras que se detectan en el examen endoscópico. La enfermedad pulmonar puede diagnosticarse al identificar los trofozoítos en las muestras de lavado broncoalveolar.

El tratamiento de elección es la tetraciclina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días), pero se han utilizado otros fármacos como alternativa con éxito, como el iodoquinol (650 mg tres veces al día durante 20 días) y el metronidazol (750 mg tres veces al día durante 5 días)[76]. También se ha usado nitazoxanida[77]. Las personas infectadas con el VIH pueden necesitar tratamientos durante hasta 20 días para su curación[78].

BLASTOCYSTIS HOMINIS

A pesar de su alto predominio en todo el mundo, siguen sin resolverse cuestiones sobre *Blastocystis hominis*, incluso las relativas a su taxonomía y patogenia. Las secuencias del gen ssrURNA sitúan a *Blastocystis* dentro de los estramenófilos, un grupo diverso de organismos protistas que incluye las algas marrones y las diatomeas[79]. Según la clasificación del sexto reino se sitúan en el reino Chromista. Sin embargo, el análisis de las prolongaciones del gen del factor 1-α indica relación con *Entamoeba histolytica*[80].

B. hominis muestra una variabilidad morfológica considerable con diversos cariotipos. Se han identificado al menos 12 especies en los humanos y los animales[81]. El hombre se infecta principalmente por el subtipo 3, un subtipo humano, pero también se puede infectar por especies de *Blastocystis* de los primates, mamíferos, roedores y aves[82].

Ciclo vital

Predominan cuatro formas principales de *Blastocystis:* vacuolar, granular, ameboide y quística. Todas ellas contienen citoplasma y

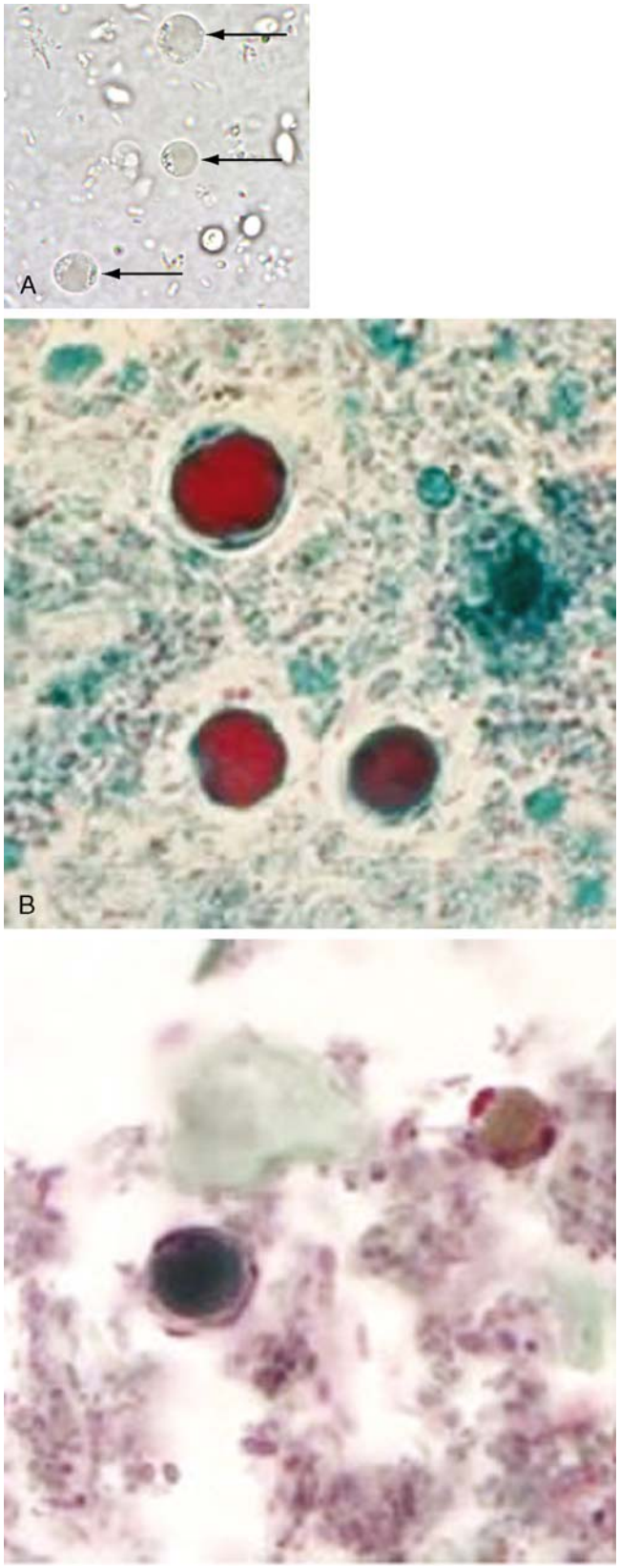


Figura 284-5 **Quistes de *Blastocystis hominis*. A,** Examen sin montar. **B,** Teñido con tricrómico. Las vacuolas varían de rojo a azul. *(De DPDx Image Library, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

orgánulos. La forma vacuolar, con una vacuola central, mide normalmente entre 4 y 15 µm, pero su tamaño es muy variable, y es la especie detectada con mayor frecuencia en muestras de heces. La forma granular se caracteriza por gránulos intracitoplasmáticos. La forma ameboide se ve raras veces, y se ha propuesto su importante participación en la patogenia. Más recientemente se han identificado quistes que miden entre 2 y 5 µm, que pueden identificarse erróneamente como restos fecales debido a su pequeño tamaño. También se han descrito formas multivacuolares y avacuolares.

Se han propuesto varios ciclos vitales para *B. hominis*. Actualmente, se cree que tras la ingestión de los quistes infecciosos se produce la exquistación en el intestino grueso. Los quistes pueden evolucionar a su forma vacuolar y se enquistan antes de ser excretados en las heces[82]. Mediante la microscopia electrónica se ha observado la diferenciación entre las formas vacuolares y quísticas[83], si bien aún no conocemos los métodos de diferenciación entre las otras formas de *B. hominis*.

Epidemiología

B. hominis se encuentra por todo el mundo. El predominio de blastocistosis en los humanos parece mayor en los países en vías de desarrollo (30-50%) que en los países desarrollados (1,5-10%)[84]. Sin embargo, incluso en un país dado las tasas de prevalencia descritas son muy variables. Por ejemplo, en China la prevalencia en cuatro comunidades varió entre el 1,9% y el 32,6%[85]. Esta variabilidad puede reflejar las diferencias no sólo en el nivel socioeconómico, sino también las costumbres locales y las condiciones de vida.

Los factores de riesgo asociados a la infección son compromiso inmunitario, viajes o inmigración de países en vías de desarrollo, así como la exposición a alimentos y agua contaminados[82].

Manifestaciones clínicas

Los síntomas clínicos atribuidos a *B. hominis* son diarrea aguda o crónica, distensión abdominal, flatulencia, calambres abdominales y cansancio. La enfermedad intestinal irritable se ha relacionado con *B. hominis*[86,87], aunque su función a este respecto sigue siendo motivo de controversia. Se ha propuesto que puede haber cepas virulentas y avirulentas de *B. hominis* que podrían explicar la variabilidad de los síntomas.

La evidencia de que *B. hominis* provoca enfermedad intestinal se basa en los numerosos casos observados y en las series retrospectivas o no controladas en las que la infección se ha asociado con síntomas digestivos inespecíficos. En muchos estudios en los que se han incluido controles asintomáticos no se ha identificado *B. hominis* en las muestras de heces ni se ha correlacionado concentración de microorganismos en éstas con la presencia de síntomas digestivos[88-91]. Sin embargo, en estudios observacionales de tratamiento con TMP-SMX[92] y en estudios pequeños controlados con placebo con metronidazol[93] y nitazoxanida[94] se ha demostrado la mejoría de los síntomas coincidiendo con la reducción o eliminación del microorganismo de las heces, y ello indica que *B. hominis* puede ser patógeno. Todavía no está clara la patogenia del microorganismo debido a la falta de seguridad de que se hayan eliminado otras causas de los síntomas en las series de casos y los ensayos de tratamientos, y a la incapacidad de los estudios de casos-controles para determinar la asociación de un patógeno de grado bajo con la enfermedad.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la demostración de los parásitos en las heces. El diagnóstico con el microscopio puede ser un problema, debido a las formas y tamaños variables de *B. hominis*. Este parásito puede verse en las muestras sin montar (fig. 284-5A) y en varias técnicas de tinción rutinarias, pero se prefiere usar frotis permanentes para el diagnóstico microscópico. La tinción para tricomonas (fig. 284-5B) parece ser la más sensible para detectar *B. hominis*. Se ha demostrado que los métodos de concentración en los que se hacen lavados con agua pueden provocar la lisis de todas las formas reconocidas (en particular, las formas vacuolares) de *B. hominis*, y puede ser menos sensible que las demás técnicas con microscopio. El microorganismo también puede ser identificado con el microscopio electrónico, si bien no es una técnica práctica ni accesible.

El cultivo in vitro en el medio de Jones requiere entre 48 y 72 horas para la incubación, pero es más sensible que el microscopio y los métodos de concentración, especialmente cuando el número de microorganismos presentes es pequeño[95,96]. La reacción en cadena de la polimerasa es una prueba muy sensible y específica[97], pero no está estandarizada y es fácilmente accesible para el diagnóstico rutinario. La serología no es útil para diagnosticar la infección.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones asintomáticas no es necesario. Los síntomas atribuidos a la infección por *B. hominis* son autolimitados, y el tratamiento de las infecciones «sintomáticas» debe esperar hasta que se hayan descartado otras causas de los síntomas intestinales. El tratamiento de la blastocistosis es poco satisfactorio. Los fármacos más recomendados son metronidazol, TMP-SMX e iodoquinol, pero su éxito es variable[92,93,98]. También se ha usado nitazoxanida, con un buen efecto en los escasos estudios clínicos efectuados[37,94].

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food—10 states, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:336-339.
2. Centers for Disease Control and Prevention FoodNet—Foodborne Diseases Active Surveillance Network. <http://www.cdc.gov/foodnet/factsandfigures.htm>; Accessed November 21, 2008.
3. Franzen C, Muller A, Bialek R, et al. Taxonomic position of the human intestinal protozoan parasite Isospora belli as based on ribosomal RNA sequences. *Parasitol Res*. 2000;86:669-676.
4. Pozio E, Morales MA. The impact of HIV-protease inhibitors on opportunistic parasites. *Trends Parasitol*. 2005;21:58-63.
5. Lagrange-Xelot M, Porcher R, Sarfati C, et al. Isosporiasis in patients with HIV infection in the highly active antiretroviral therapy era in France. *HIV Med*. 2008;9:126-130.
6. Ortega YR, Sterling CR, Gilman RH, et al. *Cyclospora* species—a new protozoan pathogen of humans. *N Engl J Med*. 1993;328:1308-1312.
7. Ortega YR, Sterling CR, Gilman RH. Cyclospora cayetanensis. *Adv Parasitol*. 1998;40:399-418.
8. Herwaldt BL. Cyclospora cayetanensis: a review, focusing on the outbreaks of cyclosporiasis in the 1990s. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1040-1057.
9. Huang P, Weber JT, Sosin DM, et al. The first reported outbreak of diarrheal illness associated with Cyclospora in the United States. *Ann Intern Med*. 1995;123:409-414.
10. Herwaldt BL, Ackers M-L. Cyclospora Working Group: an outbreak in 1996 of cyclosporiasis associated with imported raspberries. *N Engl J Med*. 1997;336:1548-1556.
11. Sherchand JB, Cross JH, Jimba M, et al. Study of Cyclospora cayetanensis in health care facilities, sewage water and green leafy vegetables in Nepal. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1999;30:58-63.
12. Jelinek T, Lotze M, Eichenlaub S, et al. Prevalence of infection with Cryptosporidium parvum and Cyclospora cayetanensis among international travellers. *Gut*. 1997;41:801-804.
13. Sterling CR, Ortega YR. Cyclospora. an enigma worth unravelling. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:48-53.
14. Madico G, McDonald J, Gilman RH, et al. Epidemiology and treatment of Cyclospora cayatenensis infection in Peruvian children. *Clin Infect Dis*. 1997;24:977-981.
15. Bern C, Hernandez B, Lopez MB, et al. The contrasting epidemiology of Cyclospora and Cryptosporidium among outpatients in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;63:231-235.
16. Kimura K, Rai SK, Rai G, et al. Study on Cyclospora cayetanensis associated with diarrheal disease in Nepal and Loa PDR. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.*. 2005;36:1371-1376.
17. Sherchand JB, Cross JH. Emerging pathogen *Cyclospora cayetanensis* infection in Nepal. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32(Suppl 2):143-150.
18. Eberhard ML, Nace EK, Freeman AR, et al. Cyclospora cayetanensis infections in Haiti: a common occurrence in the absence of watery diarrhea. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60:584-586.
19. Ortega YR, Roxas CR, Gilman RH, et al. Isolation of Cryptosporidium parvum and Cyclospora cayetanensis from vegetables collected in markets of an endemic region in Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;57:683-686.
20. Schubach TM, Neves ES, Leite AC, et al. Cyclospora cayetanensis in an asymptomatic patient infected with HIV and HTLV-1. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:175.
21. Connor BA, Johnson EJ, Soave R. Reiter syndrome following protracted symptoms of Cyclospora infection. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:453-454.
22. Richardson RF Jr, Remler BF, Katirji B, et al. Guillain-Barre syndrome after Cyclospora infection. *Musc Nerve*. 1998;21:669-671.
23. Sifuentes-Osornio J, Porras-Cortes G, Bendall RP, et al. Cyclospora cayetanensis infection in patients with and without AIDS: biliary disease as another clinical manifestation. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1092-1097.
24. de Gorgolas M, Fortes J, Fernandez Guerrero ML. Cyclospora cayetanensis cholecystitis in a patient with AIDS. *Ann Intern Med*. 2001;134:166.
25. Berlin OGW, Peter JB, Gagne C, et al. Autofluorescence and the detection of *Cyclospora* oocysts. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:127-128.
26. Hanscheid T, Cristino JM, Salgado MJ. Screening of auramine-stained smears of all fecal samples is a rapid and inexpensive way to increase the detection of coccidial infections. *Int J Infect Dis*. 2008;12:47-50.
27. Visvesvara GS, Moura H, Kovacs-Nace E, et al. Uniform staining of Cyclospora oocysts in fecal smears by a modified safranin technique with microwave heating. *J Clin Microbiol*. 1992;35:730-733.
28. Parija SC, Shivaprakash MR, Jayakeerthi SR. Evaluation of lacto-phenol cotton blue (LPCB) for detection of CryptosporidiumCyclospora and Isospora in the wet mount preparation of stool. *Acta Trop*. 2003;85:349-354.
29. Varma M, Hester JD, Schaefer FW III, et al. Detection of Cyclospora cayetanensis using a quantitative real-time PCR assay. *J Microbiol Methods*. 2003;53:27-36.
30. Chu DT, Sherchand MB, Cross JH, et al. Detection of Cyclospora cayetanensis in animal fecal isolates from Nepal using an FTA filter-base polymerase chain reaction method. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71:373-379.
31. Mundaca CC, Torres-Slimming PA, Araujo-Castillo RV, et al. Use of PCR to improve diagnostic yield in an outbreak of cyclosporiasis in Lima Peru. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102:712-717.

32. Dixon BR, Bussey MJ, Parrington LJ, et al. Detection of Cyclospora cayetanensis oocysts in human fecal specimens by flow cytometry. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2375-2379.
33. Hoge CW, Shlim DR, Ghirire M, et al. Placebo controlled trail of co-trimoxazole for Cyclospora infections among travellers and foreign residents in Nepal. *Lancet*. 1995;345:691-693.
34. Pape JW, Verdier RI, Boncy M, et al. Cyclospora infections in adults with HIV: clinical manifestations, treatment and prophylaxis. *Ann Intern Med*. 1994;121:654-657.
35. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patients: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132:885-888.
36. Zimmer SM, Schuetz AN, Franco-Paredes C. Efficacy of nitazoxanide for cyclosporiasis in patients with sulfa allergy. *Clin Infect Dis*. 2007;44:466-467.
37. Diaz E, Mondragon J, Ramirez E, et al. Epidemiology and control of intestinal parasites with nitazoxanide in children in Mexico. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68:384-385.
38. Lindsay DS, Dubey JP, Blagburn BL. Biology of Isospora spp. from humans, nonhuman primates, and domestic animals. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:19-34.
39. Restrepo C, Macher AM, Radany EH. Disseminated extraintestinal isosporiasis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol*. 1987;87:536-542.
40. Bialek R, Overkamp D, Rettig I, et al. Case report: nitazoxanide treatment failure in chronic isosporiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65:94-95.
41. Centers for Disease Control and Prevention.. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1996. *MMWR Surveill Summ*. 1999;48:1-22.
42. Waywa D, Kongkriengdaj S, Chaidatch S, et al. Protozoan enteric infection in AIDS related diarrhea in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32(Suppl 2):151-155.
43. Lebbad M, Norrgren H, Naucler A, et al. Intestinal parasites in HIV-2 associated AIDS cases with chronic diarrhoea in Guinea-Bissau. *Acta Trop*. 2001;80:45-49.
44. Vignesh R, Balakrishnan P, Shankar EM, et al. High proportion of isosporiasis among HIV-infected patients with diarrhea in southern India. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:823-824.
45. Shaffer N, Moore L. Chronic travelers' diarrhea in a normal host due to Isospora belli. *J Infect Dis*. 1989;159:596-597.
46. Alfandari S, Ajana F, Senneville E, et al. Haemorrhagic ulcerative colitis due to Isospora belli in AIDS. *Int J STD AIDS*. 1995;6:216.
47. Michiels JF, Hofman P, Bernard E, et al. Intestinal and extrain¬testinal Isospora belli infection in an AIDS patient. *Pathol Res Pract*. 1994;190:1089-1093.
48. Bernard E, Delguidice P, Carles M, et al. Disseminated isosporiasis in an AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:699-701.
49. Benator DA, French AL, Beaudet LM, et al. Isospora belli infection associated with acalculous cholecystitis in a patient with AIDS. *Ann Intern Med*. 1994;121:663-664.
50. Gonzalez-Dominguez J, Roldan R, Villanueva JL, et al. Isospora belli reactive arthritis in a patient with AIDS. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:618-619.
51. Berlin OGW, Conteas CN, Sowerby TM. Detection of Isospora in the stools of AIDS patients using a new rapid autofluorescence technique. *AIDS*. 1996;10:442-443.
52. Trier JS, Moxey PC, Schimmel EM, et al. Chronic intestinal coccidiosis in man: intestinal morphology and response to treatment. *Gastroenterology*. 1974;66:923-935.
53. Brandborg LL, Goldberg SB, Breidenbach WC. Human coccidiosis—a possible cause of malabsorption. *N Engl J Med*. 1970;24:1306-1313.
54. ten Hove RJ, van Lieshout L, Brienen EAT, et al. Real-time po¬lymerase chain reaction for detection of Isospora belli in stool samples. *Diag Microbiol Infect Dis*. 2008;61:280-283.
55. DeHovitz JA, Pape JW, Boncy M, et al. Clinical manifestations and therapy of Isospora belli infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1986;315:87-90.
56. Pape JW, Verdier RI, Johnson WD Jr. Treatment and prophylaxis of Isospora belli infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1989;320:1044-1047.
57. Weiss LM, Perlman D, Sherman J, et al. Isospora belli infection: treatment with pyrimethamine. *Ann Intern Med*. 1988;109:474-475.
58. Doumbo O, Rossignol JF, Pichard E, et al. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;56:637-639.
59. Romero Cabello R, Guerrero LR, Munoz Garcia MR, et al. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:701-703.
60. Kan SP, Pathmananthan R. Review of Sarcocystosis in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1991;22 (Suppl):129-234.
61. Fayer R. Sarcocystis spp. in human infections. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:894-902.
62. Bunyaratvej S, Bunyawongwiroj P, Nitiyanant P. Human intestinal sarcosporidiosis: report of six cases. *Am J Trop Med Hyg*. 1982;31:36-41.
63. Arness MK, Brown JD, Dubey JP, et al. An outbreak of acute eosinophilic myositis attributed to human Sarcocystis parasitism. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:548-553.
64. Van den Enden E, Praet M, Joos R, et al. Eosinophilic myositis resulting from sarcocystosis. *J Trop Med Hyg*. 1995;98:273-276.
65. Guarner J, Bhatnagar J, Shieh WJ, et al. Histopathologic, immunohistochemical, and polymerase chain reaction assays in the study of cases with fatal sporadic myocarditis. *Hum Pathol*. 2007;38:1412-1419.
66. Velasquez JN, Di Risio C, Etchart CB, et al. Systemic sarcocystosis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Hum Pathol*. 2008;39:1263-1267.
67. Tungtrongchitr A, Chiworaporn C, Praewanich R, et al. The potential usefulness of the modified Kato thick smear technique in the detection of intestinal sarcocystosis during field surveys. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007;38:232-238.
68. Schuster FL, Ramirez-Avila L. Current world status of *Balantidium coli*. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:626-638.
69. Borda CE, Rea MJ, Rosa JR, et al. Intestinal parasitism in San Cayetano, Corrientes. *Argentina. Bull Pan Am Health Organ*. 1996;30:227-233.
70. Esteban JG, Aguirre C, Angles R, et al. Balantidiasis in Aymara children from the northern Bolivian Altiplano. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:922-927.
71. Dorfman S, Rangel O, Bravo LG. Balantidiasis. report of a fatal case with appendicular and pulmonary involvement. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1984;78:833-834.
72. Ladas SD, Savva S, Frydas A, et al. Invasive balantidiasis presented as chronic colitis and lung involvement. *Dig Dis Sci*. 1989;34:1621-1623.
73. Ferry T, Bouhour D, de Monbrison F, et al. Severe peritonitis due to Balantidium coli acquired in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:393-395.
74. Vasilakopoulou A, Dimarongona K, Samakovli A, et al. Balantidium coli pneumonia in an immunocompromised patient. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:144-146.
75. Maleky F. Case report of Balantidium coli in human from south of Tehran. *Iran. Indian J Med Sci*. 1998;52:201-202.
76. Drugs for parasitic infections.. *Med Lett*. 2007;5(Suppl):1-15.
77. Abaza H, El-Zayadi AR, Kabil SM, et al. Nitazoxanide in the treatment of patients with intestinal protozoan and helminthic infections: a report of 546 patients in Egypt. *Curr Ther Res*. 1998;59:116-121.
78. Clyti E, Aznar C, Couppie P, et al. A case of coinfection by Balantidium coli and HIV in French Guiana. *Bull Soc Path Exotique*. 1998;91:309-311.
79. Noel C, Peyronnet C, Gerbod D, et al. Phylogenetic analysis of Blastocystis isolates from different hosts based on the comparison of small-subunit rRNA gene sequences. *Mol Biochem Parasitol*. 2003;126:119-123.
80. Ho LC, Jeyaseelan K, Singh M. Use of the elongation factor-1 alpha gene in a polymerase chain reaction-based restriction-fragment-length polymorphism analysis of genetic heterogeneity among Blastocystis species. *Mol Biochem Parasitol*. 2001;112:287-291.
81. Noel C, Dufernez F, Gerbod D. Molecular phylogenies of Blastocystis isolates from different hosts: implications for genetic diversity, identification of species, and zoonosis. *J Clin Microbiol*. 2005;43:348-355.
82. Tan KSW. New insights on classification, identification, and clinical relevance of Blastocystis spp. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:639-665.
83. Moe KT, Singh M, Howe J, et al. Observations on the ultrastructure and viability of the cystic stage of Blastocystis hominis from human feces. *Parasitol Res*. 1996;82:439-449.
84. Stenzel DJ, Boreham PF. Blastocystis hominis revisited. *Clin Microbiol Rev*. 1996:563-584.
85. Li LH, Zhang XP, Lv S, et al. Cross-sectional surveys and subtype classification of human Blastocystis isolates from four epidemiological settings in China. *Parasitol Res*. 2007;102:83-90.
86. Giacometti A, Cirioni O, Fiorentini A, et al. Irritable bowel syndrome in patients with Blastocystis hominis infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18:436-439.
87. Yakoob J, Jafri W, Jafri N, et al. In vitro susceptibility of Blastocystis hominis isolated from patients with irritable bowel syndrome. *Br J Biomed Sci*. 2004;61:75-77.
88. Udkow MP, Markell EK. Blastocystis hominis: prevalence in asymptomatic versus symptomatic hosts. *J Infect Dis*. 1993;168:242-244.
89. Shlim DR, Hoge CW, Rajah R, et al. Is Blastocystis hominis a cause of diarrhea in travelers? A prospective controlled study in Nepal. *Clin Infect Dis*. 1995;21:97-101.
90. Kuo HY, Chiang DH, Wang CC, et al. Clinical significance of Blastocystis hominis: experience from a medical center in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008;41:222-226.
91. Leder K, Hellard ME, Sinclair MI, et al. No correlation between clinical symptoms and Blastocystis hominis in immunocompetent individuals. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1390-1394.
92. Ok UZ, Girginkardesler N, Balcioglu C, et al. Effect of trimeth¬oprim-sulfamethaxazole in Blastocystis hominis infection. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3245-3247.
93. Nigro L, Larocca L, Massarelli L, et al. A placebo-controlled treatment trial of Blastocystis hominis infection with metronidazole. *J Trav Med*. 2003;10:128-130.
94. Rossignol JF, Kabil SM, Said M, et al. Effect of nitazoxanide in persistent diarrhea and enteritis associated with Blastocystis hominis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:987-991.
95. Leelayoova S, Taamasri P, Rangsin R, et al. In-vitro cultivation: a sensitive method for detecting Blastocystis hominis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2002;96:803-807.
96. Suresh K, Smith H. Comparison of methods for detecting Blastocystis hominis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:509-511.
97. Stensvold R, Brillowska-Dabrowskia A, Nielsen HV, et al. Detection of Blastocystis hominis in unpreserved stool specimens by using polymerase chain reaction. *J Parasitol*. 2006;92:1081-1087.
98. Grossman I, Weiss LM, Simon D, et al. Blastocystis hominis in hospital employees. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:729-732.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

285

Enfermedades humanas asociadas a la floración de algas nocivas

J. GLENN MORRIS, JR.

A lo largo de las últimas décadas se ha reconocido de forma creciente la asociación de los problemas medioambientales y de salud humana con las algas tóxicas y nocivas[1-3], así como la compleja variedad de las toxinas naturales (y toxinas congéneres) que pueden ser sintetizadas por estos microorganismos. Las especies tóxicas constituyen un porcentaje reducido del gran número de especies de algas microscópicas que se hallan en la base de la cadena alimentaria marina. No obstante, cuando estas especies proliferan pueden producir una gran mortandad de peces y moluscos, la muerte de mamíferos y aves marinos, alteraciones en los hábitats pelágicos y, en condiciones de exposición específicas, enfermedad y muerte en seres humanos. Aunque las floraciones de determinadas especies tales como *Karenia brevis* (conocida previamente como *Gymnodinium breve*) pueden manifestarse en forma de «mareas rojas», suceden con frecuencia unos procesos adversos sin decoloración apreciable de las aguas.

Las floraciones de algas nocivas parecen estar aumentando en frecuencia. En Estados Unidos, los problemas que en el pasado quedaban circunscritos a unas determinadas localizaciones geográficas están registrándose en la actualidad en numerosos puntos a lo largo del litoral (fig. 285-1). Los factores que han dado lugar a este aparente aumento de incidencia no son bien conocidos, aunque se ha argumentado que fenómenos relacionados con la actividad humana, como el incremento de los nutrientes en los acuíferos, el cambio climático o la quiebra de los ecosistemas desempeñan un papel en el proceso[1,2,4-7].

En la actualidad hay ocho síndromes o enfermedades que se asocian a las floraciones de algas nocivas (tabla 285-1)[1] y, a medida que se avance en las investigaciones dentro de este campo, es posible que se identifiquen otros. La intoxicación por ciguatera, la intoxicación paralítica por moluscos y la intoxicación neurotóxica por moluscos también se describen en el capítulo 99.

Intoxicación por ciguatera

A nivel mundial, la intoxicación por ciguatera es el más frecuente de los síndromes clínicos asociados a las biotoxinas marinas. En las regiones del Caribe y del Pacífico Sur, y en particular en zonas de arrecifes coralinos, constituye un problema de salud pública de primer orden[8-10]. La enfermedad es producida por toxinas (ciguatoxinas y otras) que pasan a la cadena alimentaria; los grandes peces de arrecife (barracudas, caballas) presentan un mayor riesgo de ser tóxicos. Las toxinas son producidas por los dinoflagelados *Gambierdiscus toxicus,* cuya presencia se ha asociado a la alteración de la ecología normal y de las comunidades de los arrecifes.

Los síntomas gastrointestinales –náuseas, vómitos y diarrea– son la primera manifestación de la enfermedad y generalmente se producen en las 24 horas de la ingesta del pescado tóxico. En los casos graves los pacientes pueden presentar también bradicardia e hipotensión agudas y, raramente (casi de forma exclusiva en los casos de la región del Pacífico), pueden desarrollar dificultad respiratoria. Los síntomas más característicos son la cefalea y las disestesias: sensación de hormigueo en las extremidades y alrededor de la boca, alodinia para el frío (los objetos fríos se perciben extremadamente calientes), sensación de ardor en la boca y dolor constante alrededor de los dientes. Estos síntomas pueden persistir durante semanas o meses[9-11] y pueden estar asociados a una depresión clínica. El diagnóstico es clínico; no existen pruebas que lo confirmen excepto la identificación de la toxina en muestras de pescado que pueden haber sobrado de una comida implicada. El tratamiento es sintomático e incluye el mantenimiento de una adecuada hidratación, el empleo de atropina para la bradicardia y la administración de analgésicos y antidepresivos, según se considere oportuno. Algunos autores sugieren que el manitol intravenoso alivia los síntomas agudos, aunque no se apreciaron beneficios en un ensayo clínico aleatorizado con doble ciego[12]. Datos anecdóticos sugieren que la tocainida contribuye a aliviar los síntomas neurológicos.

La prevención es difícil, ya que el pescado intoxicado tiene una apariencia y un sabor normales. En las áreas endémicas esto puede tener un gran impacto económico y nutricional, ya que las poblaciones locales con frecuencia son reticentes a comer el pescado local debido al riesgo de que presente ciguatera. En estas áreas no es infrecuente que se alimente al gato de la familia con el pescado sospechoso para valorar si aparecen síntomas antes de ser consumido por los humanos.

Intoxicación paralítica por moluscos

La intoxicación paralítica por moluscos es la causa más frecuente de enfermedad asociada a biotoxinas marinas en Estados Unidos continentales y en Alaska[13]. La afección se ha relacionado tradicionalmente con el consumo de almejas y mejillones que contienen saxitoxinas producidas por especies de *Alexandrium* y otros dinoflagelados afines, aunque también se han documentado otros muchos vehículos[14]. A diferencia de la intoxicación por ciguatera, los síntomas digestivos son menos llamativos que las manifestaciones neurológicas: 1 hora después de la ingesta de moluscos intoxicados generalmente aparecen parestesias periorales y de las extremidades y pueden acompañarse de ataxia, disfagia y cambios en el estado mental. Puede producirse hipertensión, que se correlaciona con la dosis ingerida, y, en los casos más graves, los pacientes pueden sufrir parálisis respiratoria, generalmente en las primeras 24 horas de la enfermedad. De forma experimental, las saxitoxinas han sido identificadas en muestras de plasma y orina de los pacientes afectados[15]. El tratamiento es sintomático. La prevención se realiza mediante el control regular de las poblaciones de moluscos por parte de las autoridades sanitarias para detectar en ellas la presencia de saxitoxinas, con publicación de los resultados de las muestras en las páginas web de los departamentos de salud estatal (p. ej., la página web de biotoxinas del Washington State Department of Health, http://www.doh.wa.gov/ehp/sf/BiotoxinProgram.htm).

Intoxicación neurotóxica por moluscos

La enfermedad es producida por las brevetoxinas generadas por *Karenia brevis,* una de las principales causas de mareas rojas en la costa de Florida; otras especies de *Karenia* han estado implicadas en enfermedades en otras partes del mundo. La ingestión de moluscos que contienen la toxina causa náuseas y vómitos, así como parestesias periorales y en las extremidades. En los casos más graves los pacientes pueden presentar ataxia, disartria e, infrecuentemente, dificultad respiratoria leve[16]. La aerosolización de toxinas, como consecuencia del fuerte oleaje en las costas atlánticas de Florida, puede dar lugar a irritación respiratoria y a síntomas similares a los del asma en personas que pasean por la playa de zonas afectadas[17]. Se han identificado experimentalmente metabolitos de las brevetoxinas en las muestras de orina de los pacientes afectados[18]. El tratamiento es sintomático. El Florida Department of Health y otras autoridades sanitarias controlan de forma regular las zonas costeras para detectar la presencia de *K. brevis* y notifican los resultados a los consumidores. Los datos sobre la presencia del microorganismo en las aguas de Florida son publicados en la página web del Florida Department of Health (http://research.myfwc.com/features/view_article.asp?id = 9670#Stata1).

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

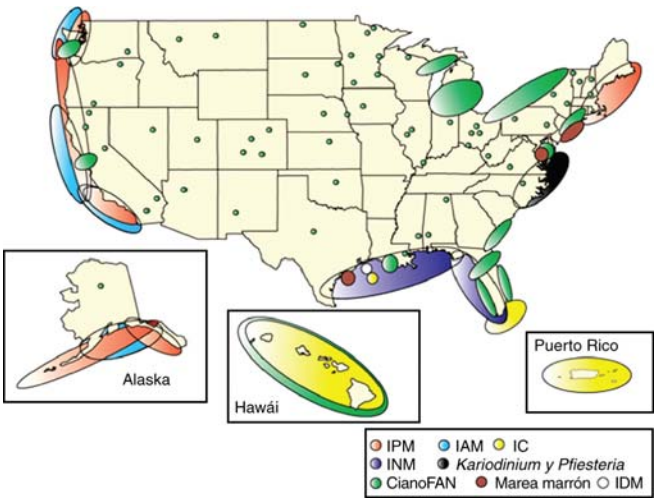


Figura 285-1 Localización y tipos de floración de algas nocivas en las costas estadounidenses. CianoFAN, floración de algas nocivas por cianobacterias; IAM, intoxicación amnésica por moluscos; IC, intoxicación por ciguatera; IDM, intoxicación diarreica por moluscos; INM, intoxicación neurotóxica por moluscos; IPM, intoxicación paralítica por moluscos. *(De The Harmful Algal Page. Disponible en www.whoi.edu/redtide/)*

Intoxicación diarreica por moluscos

Se produce por consumo de mejillones, vieiras o almejas que se han alimentado de *Dinophysis fortii* tóxico o de especies de *Prorocentrum*. Los síntomas incluyen diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal (que puede ser bastante intenso). Aunque la principal toxina responsable del síndrome clínico observado parece ser el ácido ocadaico, también se han aislado otros compuestos tóxicos en estas especies. A pesar de que los informes de casos procedían inicialmente de Japón, la intoxicación diarreica por moluscos se ha registrado también en múltiples lugares en Europa, Asia, América del Sur y Sudáfrica. Un episodio de esta intoxicación se registró en la región canadiense de Nueva Escocia en asociación con el consumo de mejillones cultivados[3]. En Estados Unidos no se ha confirmado ningún caso, aunque los organismos que causan el proceso sí se han detectado en sus aguas litorales.

Intoxicación amnésica por moluscos

La intoxicación amnésica por moluscos es consecuencia de la ingestión de moluscos que contienen ácido domoico, que es producido por la diatomea *Pseudo-nitzschia*[1]. En 1987 se comunicó una serie de casos producidos por esta toxina en las provincias atlánticas de Canadá[19]. Entre los síntomas cabe citar vómitos, calambres abdominales, diarrea, cefalea y pérdida de la memoria a corto plazo. En pruebas neuropsicológicas realizadas varios meses después de la intoxicación aguda, se apreció que los pacientes presentaban graves déficits de memoria anterógrada, con relativa conservación de otras funciones cognitivas; asimismo, mostraban signos electromiográficos y clínicos de neuropatía o axonopatía motora pura o sensoriomotora. En cuatro pacientes que fallecieron, los estudios neuropatológicos realizados pusieron de manifiesto necrosis y pérdida neuronal, sobre todo en el hipocampo y la amígdala[20]. Hoy en día, las autoridades canadienses analizan los mejillones y almejas para detectar en ellos la presencia de ácido domoico, y clausuran los lechos de cultivo de moluscos cuando los niveles en éstos exceden los 20 mg/g.

El ácido domoico se ha identificado en la red alimentaria marina en numerosos lugares de Estados Unidos, entre ellos la bahía de Monterrey y la zona de Puget Sound. Los niveles elevados de ácido domoico se han asociado a enfermedad neurológica y muerte de aves y leones marinos[21] en estas áreas, en probable correlación con el consumo de moluscos o anchoas. No se han confirmado casos de intoxicación amnésica por moluscos en Estados Unidos. Sin embargo, un estudio reciente sobre consumo de subsistencia de moluscos en tribus de nativos americanos en la zona de Puget Sound reveló que durante los años en los que se registraban niveles elevados de ácido domoico en los moluscos, los lactantes nacidos de madres que los consumían presentaban un índice de desarrollo mental significativamente más bajo que los nacidos en otros años; los niños que se alimentaban de moluscos en esos períodos «altos» también presentaban un peor rendimiento de memoria que el registrado en niños que no los tomaban[22]. Estos datos sugieren que la exposición a niveles elevados de ácido domoico supone un riesgo para la salud de lactantes y niños, y suscita interrogantes sobre el posible efecto de la exposición crónica a niveles inferiores al actual límite de 20 mg/g.

Intoxicación por moluscos con azaspirácidos

En 1995 se registró en Países Bajos un brote de enfermedad asociada a moluscos que se parecía mucho a la intoxicación diarreica por moluscos. Los estudios posteriores demostraron que los moluscos implicados no estaban contaminados con ácido ocadaico (la causa de la intoxicación diarreica con moluscos) sino por lo que se conoce como azaspirácidos, una clase de toxinas asociadas al dinoflagelado *Protoperidinium crassipes*. Posteriormente se han identificado en múltiples brotes moluscos intoxicados con azaspirácidos en Europa Occidental y en Marruecos[23].

TABLA 285-1 Enfermedades humanas asociadas a la floración de algas nocivas

Síndrome	*Organismo causante*	*Toxina producida*	*Manifestaciones clínicas*
Intoxicación por ciguatera	*Gambierdiscus toxicus* y otros	Ciguatoxina	Gastroenteritis aguda seguida de parestesias y otros síntomas neurológicos
Intoxicación paralítica por moluscos	*Alexandrium* spp. y otros	Saxitoxinas	Parestesias agudas y otras manifestaciones neurológicas; pueden evolucionar rápidamente a parálisis respiratoria
Intoxicación neurotóxica por moluscos	*Karenia brevis*	Brevetoxinas	Síntomas gastrointestinales y neurológicos; la formación de aerosoles tóxicos por acción de las olas puede producir irritación respiratoria y síntomas similares a los del asma
Intoxicación diarreica por moluscos	*Dinophysis* spp.	Ácido ocadaico y otras	Gastroenteritis aguda, dolor abdominal
Intoxicación amnésica por moluscos	*Pseudo-nitzschia* spp.	Ácido domoico	Gastroenteritis, seguida de pérdida de memoria, manifestaciones neurológicas; puede evolucionar a amnesia, coma y muerte
Intoxicación por moluscos con azaspirácidos	*Protoperidinium crassipes*	Azaspirácidos	Gastroenteritis aguda, dolor abdominal
Síndromes por exposición a *Lyngbya* o *Cyanobacteria*	*Lyngbya* spp. *Microcystis* spp.	Lingbiatoxina A, debromaplisiatoxina Microcistinas	«Picor del nadador» especialmente en la región inguinal; irritación ocular y auricular; cefalea; posiblemente síntomas gastrointestinales (??)
Síndrome asociado a *Pfiesteria*	*Pfiesteria* spp. (?)	No identificada hasta la fecha	Deficiencias en el aprendizaje y memoria; irritación respiratoria y ocular aguda, síndrome de confusión agudo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Síndromes por exposición a *Lyngbya/Cyanobacteria*

Las especies de cianobacterias pueden producir floraciones espesas, malolientes, con biomasa elevada (desencadenadas, en muchos casos, por el aumento de los flujos de nutrientes) que se han asociado a enfermedades humanas, mortalidad animal y efectos adversos en el ecosistema y la economía de Estados Unidos y del resto del mundo. Se sabe que las microcistinas, producidas por las especies de cianobacterias *Microcystis,* tienen efectos tóxicos en animales; sin embargo, en un estudio limitado de exposición recreativa a niveles elevados de microcistina en un lago de pequeño tamaño, no se identificaron efectos inmediatos sobre la salud[24]. Por el contrario, las especies de *Lyngbya* han sido implicadas en varios estudios como causa de prurito cutáneo («picor del nadador»), especialmente en la región inguinal, irritación ocular y auricular, cefalea y, en un pequeño porcentaje de pacientes, dolor abdominal y vómitos[25].

Síndrome asociado a *Pfiesteria*

Pfiesteria fue aislada por primera vez a principios de la década de 1990 como posible causa de muerte masiva de peces en el New River y en el sistema de estuario Albemarle-Pamlico en Carolina del Norte[26]. Poco después de identificar el organismo, los investigadores de laboratorio que trabajaban con cultivos de *Pfiesteria* comenzaron a experimentar problemas de irritación respiratoria, exantemas cutáneos y, lo más molesto, trastornos de la función cognitiva[27]. En estudios posteriores llevados a cabo en la región de Chesapeake Bay[28], se observó una significativa correlación entre el nivel de exposición a cursos de agua en los que se conocía la existencia de *Pfiesteria* y deficiencias a corto plazo (de <6 meses de duración) del aprendizaje, en la memoria y en la función cognitiva de primer orden. Las personas expuestas también experimentaron cefalea, lesiones cutáneas y, en ocasiones, sensación de ardor en la zona de la piel que había estado en contacto con el agua[28,29]. Aunque persisten dudas sobre la función de las especies de *Pfiesteria* en la sintomatología observada, los resultados del estudio han sugerido que el material bioactivo producido por el microorganismo actúa como inhibidor del neurorreceptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA)[30], que parece desempeñar un papel importante en los procesos relacionados con el aprendizaje y la memoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Harmful Algal Page. Available at ⟨http://www.whoi.edu/redtide⟩.
2. Todd ECD. Emerging diseases associated with seafood toxins and other water-borne agents. *Ann N Y Acad Sci* 1994;**740**:77-94.
3. Morris JG Jr. *Pfiesteria,* "the cell from hell," and other toxic algal nightmares. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:1191-8.
4. Ruff TA. Ciguatera in the Pacific: a link with military activities. *Lancet* 1989;**1**:201-5.
5. Thomassin BA, Ali Halidi ME, Quod JP, et al. Evolution of *Gambierdiscus toxicus* populations in the coral reef complex of Mayotte Island (SW Indian Ocean) during the 1985-1991 period. *Bull Soc Pathol Exot* 1992;**85**:449-52.
6. Tester PA. Harmful marine phytoplankton and shellfish toxicity: potential consequences of climatic change. *Ann N Y Acad Sci* 1994;**740**:69-76.
7. Paul VJ. Global warming and cyanobacterial harmful algal blooms. *Adv Exp Med Biol* 2008;**619**:239-57.
8. Morris JG Jr, Lewin P, Smith CW, et al. Ciguatera fish poisoning: epidemiology of the disease on St. Thomas, U.S. Virgin Islands. *Am J Trop Med Hyg* 1982;**31**:574-8.
9. Chateau-Degat M-L, Dewailly E, Cerf N, et al. Temporal trends and epidemiological aspects of ciguatera in French Polynesia: a 10-year analysis. *Trop Med Intern Health* 2007;**12**:485-92.
10. Lewis RJ. Ciguatera: Australian perspectives on a global problem. *Toxicon* 2006;**48**:799-809.
11. Morris JG Jr, Lewin P, Hargrett NT, et al. Clinical features of ciguatera fish poisoning: a study of the disease in the U.S. Virgin Islands. *Arch Intern Med* 1982;**142**:1090-2.
12. Schnorf H, Taurarii M, Cundy T. Ciguatera fish poisoning: a double-blind randomized trial of mannitol therapy. *Neurology* 2002;**58**:873-80.
13. Gessner BD, Middaugh JP. Paralytic shellfish poisoning in Alaska: a 20-year retrospective. *Am J Epidemiol* 1995;**141**:766-70.
14. Deeds JR, Landsberg JH, Etheridge SM, et al. Non-traditional vectors for paralytic shellfish poisoning. *Mar Drugs* 2008;**6**:308-48.
15. Gessner BD, Bell P, Doucette GJ, et al. Hypertension and identification of toxin in human urine and serum following a cluster of mussel-associated paralytic shellfish poisoning outbreaks. *Toxicon* 1997;**35**:711-22.
16. Watkins SM, Reich A, Fleming LE, et al. Neurotoxic shellfish poisoning. *Mar Drugs* 2008;**6**:431-55.
17. Fleming LE, Kirkpatrick B, Backer LC, et al. Aerosolized red-tide toxins (brevetoxins) and asthma. *Chest* 2007;**131**:187-94.
18. Abraham A, Plakas SM, Flewelling LJ, et al. Biomarkers of neurotoxic shellfish poisoning. *Toxicon* 2008;**52**:237-45.
19. Perl TM, Bedard L, Kosatsky T, et al. An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid. *N Engl J Med* 1990;**322**:1775-80.
20. Teitelbaum JS, Zatorre RJ, Carpenter S, et al. Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to ingestion of contaminated mussels. *N Engl J Med* 1990;**322**:1781-7.
21. Silvagni PA, Lowenstine LJ, Spraker T, et al. Pathology of domoic acid toxicity in California sea lions (*Zalophus californianus*). *Vet Pathol* 2005;**42**:184-91.
22. Grattan LM, Lesoing M, Etesamypour-King A, et al. Potential health risks of domoic acid exposure to native American infants/toddlers and children in the Pacific Northwest: a pilot study [Abstract]. Presented at the Tenth International Conference on Harmful Algae, October 21-25, 2002, St. Pete Beach, FL.
23. Twiner MJ, Rehmann N, Hess P, et al. Azaspiracid shellfish poisoning: a review on the chemistry, ecology, and toxicology with an emphasis on human health impacts. *Mar Drugs* 2008;**6**:39-72.
24. Backer LC, Carmichael W, Kirkpatrick B, et al. Recreational exposure to low concentrations of microcystins during an algal bloom in a small lake. *Mar Drugs* 2008;**6**:389-406.
25. Osborne NJ, Shaw GR, Webb PM. Health effects of recreational exposure to Moreton Bay, Australia, waters during a *Lyngbya majuscula* bloom. *Environ Intern* 2007;**33**:309-14.
26. Burkholder JM, Noga EJ, Hobbs CH, et al. New "phantom" dinoflagellate is the causative agent of major estuarine fish kills. *Nature* 1992;**358**:407-10.
27. Glasgow HB Jr, Burkholder JM, Schmechel DE, et al. Insidious effects of a toxic estuarine dinoflagellate on fish survival and human health. *J Toxicol Environ Health* 1995;**46**:501-22.
28. Grattan LM, Oldach D, Perl TM, et al. Learning and memory difficulties after environmental exposure to waterways containing toxin-producing *Pfiesteria* or *Pfiesteria*-like dinoflagellates. *Lancet* 1998;**352**:532-9.
29. Haselow DR, Brown E, Tracy JK, et al. Gastrointestinal and respiratory tract symptoms following brief environmental exposure to aerosols during a *Pfiesteria*-related fish kill. *J Toxicol Environ Health A* 2001;**63**:553-64.
30. El-Nabawi A, Quesenberry M, Saito K, et al. The *N*-methyl-D-aspartate neurotransmitter receptor is a mammalian brain target for the dinoflagellate *Pfiesteria piscicida* toxin. *Toxicol Appl Pharamacol* 2000;**169**:84-93.

286

Introducción a las infestaciones por helmintos

JAMES H. MAGUIRE*

Las helmintiasis se encuentran entre las infestaciones de mayor incidencia del mundo y son una causa destacada de morbilidad, sobre todo en las áreas en vías de desarrollo. Literalmente, miles de millones de personas son huéspedes de al menos una especie de gusano parásito[1]. Entre los helmintos que parasitan al ser humano se encuentran los nematelmintos, gusanos cilíndricos (clase nematodos) y los platelmintos, gusanos planos (clases trematodos y cestodos). Las sanguijuelas, ectoparásitos pertenecientes al phylum Annelida (gusanos segmentados) no se analizan en este capítulo (v. cap. 292). Algunos helmintos son exclusiva o prioritariamente humanos, mientras que otros parasitan tanto al hombre como a otros mamíferos. Un tercer grupo parasita a los mamíferos inferiores y sólo infesta a los humanos de manera ocasional.

Biología de los helmintos

Los helmintos son organismos pluricelulares cuyas dimensiones oscilan entre menos de 1 cm y más de 10 m. Están recubiertos por una cutícula o tegumento que los protege de los agentes digestivos y ambientales. Los órganos reproductores comprenden una buena parte de su cavidad corporal, con independencia de que los sexos estén separados o se trate de especies hermafroditas, como los cestodos o los trematodos, no esquistosomas. Es normal que los sistemas neuromuscular, digestivo, excretor y secretor sean más reducidos y menos complejos, en función del estado parasitario.

El ciclo vital de todos los vermes incluye un huevo, uno o más estados larvarios y un ejemplar adulto. La transmisión a los humanos se produce por ingestión de huevos o larvas de helmintos, penetración de larvas a través de la piel intacta o entrada de larvas a través de la piel cuando el insecto se está alimentando de sangre, en el caso de las filarias. Según las especies, los humanos son los huéspedes únicos, los huéspedes intermediarios (en los que tiene lugar la reproducción asexual) o (cuando existen uno o dos huéspedes intermediarios) los huéspedes definitivos, en los que se produce la reproducción sexual. La mayor parte de los helmintos no puede completar su ciclo vital en el huésped humano, por lo que es necesario el desarrollo de los huevos o las larvas en el suelo, en agua, en una planta, en un artrópodo o en otro animal, que actúen como huéspedes intermediarios. La distribución geográfica de estos parásitos refleja las condiciones medioambientales que requieren para el desarrollo de los huevos o las larvas o para la supervivencia de huéspedes intermediarios y vectores. La única vía de intensificar la infestación de una persona es la exposición a la fase infectiva; en ausencia de una exposición continuada, la infestación se prolonga solamente durante la duración del ciclo vital del gusano adulto. Por el contrario, hay unas pocas especies, como *Strongyloides stercoralis,* que pueden reproducirse y multiplicar su número en el huésped humano definitivo. En el caso concreto de *Strongyloides,* las larvas infectivas pasan directamente de una persona a otra y la transmisión es posible en cualquier área geográfica. La infestación puede persistir a lo largo de toda la vida del huésped y, en un contexto de infestaciones masivas por inmunosupresión, puede ser consecuencia de exposiciones distantes en el tiempo a un número incluso reducido de larvas infectivas.

*Este capítulo se basa en parte en el capítulo de Adel F. Mahmoud de la 5.ª edición. Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

Epidemiología

La prevalencia de las enfermedades de origen helmíntico es mayor en las zonas en vías de desarrollo de clima cálido, en las que la temperatura, el medio ambiente y la abundancia de vectores favorecen el ciclo vital completo de los parásitos, y en las que la pobreza da lugar a un aumento de la exposición a ellos como consecuencia de las precarias condiciones sanitarias, la carencia de agua limpia y las inadecuadas condiciones de vivienda. La actividad humana puede facilitar la transmisión, como se ha comprobado en los numerosísimos casos nuevos de esquistosomiasis e infecciones alimentarias por trematodos como consecuencia de los proyectos de desarrollo de recursos hídricos para obtener energía hidroeléctrica, regadíos y acuicultura[2]. Las infestaciones por helmintos son menos frecuentes en regiones industrializadas de clima templado, en las que se suelen desarrollar al ser traídas de viajes a zonas tropicales, o adquiridas localmente a partir de animales domésticos o salvajes, por medio de carne, pescado o verduras preparados de forma inadecuada, o por contacto personal, como sucede en el caso de las infestaciones por oxiuros.

Los helmintos producen grandes cantidades de huevos o larvas y tienen una alta capacidad de reproducción, lo que puede dar lugar a una incidencia de infestación humana muy elevada cuando las condiciones de transmisión son las propicias, como en las zonas rurales tropicales. Los helmintos no se distribuyen de manera uniforme entre las poblaciones humanas pero se encuentran muy dispersos, con una mayoría de individuos infestados por una escasa carga de especímenes y una minoría que presenta infestaciones masivas[3]. La base de la agregación de los helmintos en las poblaciones humanas puede relacionarse con la propia biología de los parásitos y con limitaciones dependientes de su densidad, tales como la competencia por los nutrientes o la patología inducida por los parásitos, o con factores referidos al huésped, tales como la sensibilidad genética a la infestación, la inmunidad, la nutrición y las pautas de comportamiento.

Patogenia y relación huésped-parásito

La mayor parte de las personas afectadas albergan pocos gusanos y presentan escasos o nulos síntomas de enfermedad, mientras que una reducida proporción de personas presentan una parasitación con gran número de helmintos y riesgo de enfermedad grave. Los niños con un moderado número de parásitos tienen riesgo de padecer malnutrición, inhibición del crecimiento y deterioro del desarrollo intelectual[4]. La poliparasitación está muy extendida en los trópicos y subtrópicos y la infestación con múltiples especies de helmintos parece tener un efecto aditivo o multiplicador sobre la nutrición y la patología[5]. Aunque las tasas de mortalidad atribuidas a las enfermedades helmínticas son bajas, las de morbilidad crónica y debilitación son notables.

Los helmintos originan enfermedades a través de diferentes mecanismos, entre los que se encuentran efectos mecánicos, tales como obstrucción intestinal (p. ej., ascariasis), invasión de células o tejidos del huésped con lesión o pérdida de función (p. ej., triquinelosis), o competencia por los nutrientes (p. ej., en la carencia de vitamina B_{12} producida por la infestación con tenias del pescado). Las respuestas del huésped pueden dar lugar a lesiones inmunopatológicas, como los granulomas por huevos de esquistosoma, que contribuyen de forma significativa al desarrollo de la enfermedad. Las interacciones con otros patógenos o potenciales carcinógenos pueden contribuir a las secuelas crónicas, como la enfermedad hepática avanzada asociada a la

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

ISBN: 978-84-8086-885-3; PII: B978-84-8086-885-3.00286-6; Autor: Mandell; Documento ID: 00286; Capítulo ID: c1430

coinfección por hepatitis B o C con *Schistosoma mansoni* o el cáncer de vejiga asociado a *Schistosoma haematobium*[6].

Esenciales para la comprensión de la patogenia de las helmintiasis es la apreciación de las dimensiones de los organismos, la multiplicidad de sus antígenos y la cronicidad de la infestación. Las respuestas del huésped están constituidas por numerosos factores tanto de carácter inmunológico como no inmunológico, algunos de los cuales pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad. No se origina inmunidad esterilizante ante las infestaciones helmínticas y la medida en la que las infestaciones previas generan resistencia a reinfestaciones posteriores es un aspecto que no se ha definido con precisión. Cierto grado de inmunidad adquirida se ha observado en individuos que fueron tratados con quimioterapia y, posteriormente, continuaron con los mismos niveles de exposición a la infestación[7]. Estos hallazgos sugieren que la inducción de resistencia por medio de vacunas puede constituirse en una estrategia de control viable.

La eosinofilia es una característica propia de numerosas infestaciones helmínticas. La eosinofilia en sangre periférica, médula ósea o tejidos se asocia con la migración o presencia de vermes en los tejidos. No se observa, en cambio, en infestaciones producidas por helmintos que residen en la luz del intestino humano (p. ej., las tenias) o están contenidos en estructuras quísticas (p. ej., los quistes equinocócicos). Parece que los eosinófilos desempeñan un papel significativo en la destrucción de helmintos y en la resistencia del huésped a las infestaciones helmínticas y son responsables de una cantidad considerable de patología inflamatoria[8]. La infestación crónica con helmintos a veces genera un estado constante de activación inmunológica caracterizado por un perfil dominante de citocina de tipo Th2 y niveles elevados de inmunoglobulina E, así como una proliferación y una activación de eosinófilos[9]. Se ha planteado la hipótesis de que este perfil inmunológico tenga consecuencias negativas en la eficacia de las vacunas contra otros organismos[10] y en la

TABLA 286-1 Diagnóstico de las principales infestaciones por helmintos

	Diagnóstico microscópico		
Parásito	***Fase***	***Muestra***	***Otros métodos***
Vermes redondeados (nematodos)			
Nematodos intestinales			
Ascaris lumbricoides (lombriz intestinal)	Huevos	Heces	Identificación de vermes expulsados
Trichuris trichiura (tricocéfalo)	Huevos	Heces	
Ancylostoma duodenale, Necator americanus (anquilostoma y uncinaria)	Huevos, larvas	Heces	
Strongyloides stercoralis	Larvas	Heces, líquido duodenal, esputo	Serología*
Enterobius vermicularis (oxiuro)	Huevos	Toma de muestra en región perineal y perianal mediante cinta adhesiva; ocasionalmente adultos en heces	Prueba de cinta adhesiva (método de Graham) o identificación de vermes adultos en la piel
Nematodos tisulares			
Trichinella spiralis (triquinelosis)	Larvas	Biopsia de músculo	Serología*
Dracunculus medinensis			Identificación de vermes adultos emergentes
Wuchereria bancrofti, Brugia malayi (filariasis linfática)	Microfilarias	Sangre, orina (con quiluria)	Serología, prueba antigénica (sangre)
Loa loa (gusano ocular africano)	Microfilarias	Sangre	Identificación de vermes adultos en el ojo, serología
Onchocerca volvulus (ceguera de los ríos)	Microfilarias	Corte de piel	Identificación de vermes adultos en nódulos resecados
Ancylostoma braziliense, otras especies (erupción serpiginosa)			Inspección del exantema
Toxocara canis, Toxocara cati (larva migratoria visceral)	Larvas	Biopsia de hígado; otros tejidos (no recomendado)	Serología* (preferible)
Duelas (trematodos)			
Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium, Schistosoma japonicum, Schistosoma mekongi	Huevos	Heces, cortes rectales, orina *(S. haematobium)*	Serología*, prueba antigénica (suero y orina)
Fasciolopsis buski (duela intestinal)	Huevos	Heces	
Heterophyes heterophyes (duela intestinal)	Huevos	Heces	
Metagonimus yokogawai (duela intestinal)	Huevos	Heces	
Clonorchis sinensis, Opisthorchis spp. (duela hepática)	Huevos	Heces, bilis	Serología
Fasciola hepatica (duela hepática)	Huevos	Heces, bilis	Serología
Paragonimus spp. (duela pulmonar)	Huevos	Esputo, heces	Serología*
Tenias (cestodos)			
Tenias intestinales			
Taenia saginata (tenia del ganado)	Huevos	Heces	Identificación de proglótide expulsada (segmento)
Hymenolepis nana (tenia enana)	Huevos	Heces	
Diphyllobothrium latum (tenia del pescado)	Huevos	Heces	Identificación de proglótide expulsada
Taenia solium (tenia del cerdo)	Huevos	Heces	Identificación de proglótide expulsada; prueba antigénica en heces; serología
Tenias larvarias			
Echinococcus granulosus (enfermedad por quiste hidatídico)	Protoescólex, ganchos	Líquido del quiste	Serología*, TC, RM o ecografía pueden ser diagnósticas
Echinococcus multilocularis (enfermedad hidatídica alveolar)	Larvas	Biopsia hepática	Serología
Cysticercus (Taenia solium)	Larvas	Biopsia cerebral	Serología*, TC o RM o radiografía craneal pueden ser diagnósticas

*La prueba serológica está disponible a través de la División de Enfermedades Parasitarias, Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia, Estados Unidos. RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

progresión de otras infecciones como la malaria y el síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida[11,12]. Las infestaciones helmínticas pueden afectar a la expresión de la enfermedad alérgica y en algunos estudios se asociaron a un menor riesgo de asma y otras enfermedades atópicas, aunque otros estudios mostraron un riesgo aumentado o inexistente[13,14].

Los helmintos han desarrollado con éxito numerosas estrategias para eludir las repuestas protectoras del huésped. Entre los mecanismos que se han propuesto a este respecto cabe citar la encapsulación en una reacción fibrosa del huésped (quiste hidatídico), la localización intraluminal *(Ascaris),* la inhibición y modulación de la respuesta inmune (filarias, cisticercos), y la adquisición de antígenos del huésped (esquistosomas).

Diagnóstico y tratamiento de las infestaciones por helmintos

La identificación de las infestaciones helmínticas requiere del adecuado conocimiento de su presentación clínica, su distribución geográfica y sus factores de riesgo epidemiológico. Las personas con infestaciones leves pueden mantenerse asintomáticas, y los únicos indicios para el establecimiento de un diagnóstico son, a veces, la existencia de un viaje a zonas de riesgo, la posibilidad de exposición al parásito o la eosinofilia en sangre periférica. No obstante, se ha de tener en cuenta que la eosinofilia puede no registrarse, incluso en personas con infestaciones invasivas. El diagnóstico de las helmintiasis se basa en buena parte en el examen microscópico de las heces, la orina, la sangre y otros fluidos corporales, así como de los tejidos (tabla 286-1)[15]. Cuando se producen huevos o larvas en abundancia, la microscopia puede resultar enormemente sensible; sin embargo, para la detección de infestaciones leves o generadas por determinados organismos, como por ejemplo *Strongyloides,* que en ocasiones deja pocas larvas en las heces, pueden ser necesarias múltiples observaciones o procedimientos de concentración. Las pruebas serológicas aportan una mayor sensibilidad que la observación microscópica y son en ocasiones el único medio de evitar los procedimientos invasivos de diagnóstico para los casos de parasitación de tejidos por parte de los helmintos. Se dispone de numerosas pruebas serológicas para helmintos, aunque sólo en los laboratorios de referencia, y, por otra parte, dichas pruebas no ofrecen en ocasiones las necesarias sensibilidad o especificidad y no diferencian entre infestaciones pasadas y presentes. Los ensayos orientados a la detección de antígenos helmínticos y las técnicas de diagnóstico molecular se usan sobre todo a efectos de investigación y de control y evaluación de los programas de prevención.

Se dispone de excelentes fármacos para el tratamiento de la mayor parte de las helmintiasis. Dado que agentes como el albendazol, el mebendazol, el prazicuantel y la ivermectina son muy eficaces en dosis orales de administración única, además de ser seguros y poco costosos, estos fármacos resultan ciertamente adecuados para tratamientos tanto masivos como individuales[16]. El amplio uso de estos fármacos en los programas de control conlleva la preocupación por la aparición de resistencias y la necesidad de nuevos fármacos. Un nuevo abordaje del tratamiento de los individuos con oncocercosis y filariasis es el uso de doxiciclina para eliminar la bacteria endosimbiótica *Wolbachia* y de esta forma esterilizar o destruir los parásitos adultos[17]. En helmintiasis tales como la cisticercosis, la toxocariasis y la triquinelosis se utilizan antiinflamatorios para reducir al mínimo las lesiones de los tejidos y los síntomas originados por la respuesta del huésped al parásito.

Prevención y control

Las helmintiasis se previenen: 1) evitando la ingestión de huevos o larvas infectivas, o huéspedes intermediarios infestados con larvas, 2) evitando el contacto de la piel desnuda con larvas infectivas y 3) evitando las picaduras de los vectores infestados. A nivel personal, estas medidas implican, entre otras, beber agua en las pertinentes condiciones de seguridad, adecuados procedimientos de limpieza, preparación y cocción de los alimentos, y seguimiento de las pautas sanitarias aconsejables en cuanto a lavado de manos e higiene en general, así como aplicación de los procedimientos comunes en la prevención de las picaduras de insecto. Las comunidades pueden protegerse a través de intervenciones tales como la habilitación de fuentes seguras de abastecimiento de agua; fomento de las medidas de seguridad pertinentes en lo que a producción de alimentos se refiere, de forma que se prevenga la infestación de pescado, carnes y verduras; control de vectores, y prevención o tratamiento de infestaciones en animales domésticos.

Los esfuerzos mundiales para erradicar, eliminar o reducir los índices de transmisión de las enfermedades por helmintos están avanzando como consecuencia de la colaboración entre gobiernos, agencias internacionales, organizaciones no gubernamentales, instituciones filantrópicas y la industria[16]. La campaña de erradicación de *Dracunculus medinensis,* basada en la formación y la participación de las comunidades afectadas, la aportación de filtros para el agua de beber, la depuración de las fuentes de aprovisionamiento de agua y la contención del número de casos, está aproximándose al registro de cero casos a escala global[18]. La piedra angular de los programas destinados a eliminar la oncocercosis y la filariasis linfática, y para reducir la esquistosomiasis y las enfermedades producidas por helmintos intestinales, es la administración masiva periódica de fármacos antihelmínticos a la población de riesgo; se están haciendo progresos en el intento por reducir costes y mejorar la eficiencia mediante la integración de estos diferentes programas a gran escala[19]. Las investigaciones actuales que apoyan estos programas y que pretenden las iniciativas para incluir otras enfermedades por helmintos se centran en el desarrollo de nuevos fármacos, métodos diagnósticos, estrategias de control y nuevos instrumentos como las vacunas frente a helmintos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crompton DWT, Savioli L. Handbook of *Helminthiases for Public Health.* Boca Raton: CRC Press-Taylor and Francis Group; 2007 3-24.
2. Fenwick A. Waterborne infectious diseases: could they be consigned to history? *Science* 2005;**313**:1077-81.
3. Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control.* New York: Oxford University Press; 1991 433-606.
4. Hall A, Gillian H, Tuffrey V, et al. A review and meta-analysis of the impact of intestinal worms on child growth and nutrition. *Matern Child Nutr*, 2008:118-236.
5. Pullan R, Brooker S. The health impact of polyparasitism in humans: are we underestimating the burden of parasitic diseases? *Parasitology* 2008;**135**:783-94.
6. Yosry A. Schistosomaisis and neoplasia. *Contrib Microbiol* 2006;**13**:81-100.
7. Sturrock RF, Kimani R, Cottrell JB, et al. Observations on possible immunity to reinfection among Kenyan schoolchildren after treatment for *Schistosoma mansoni. Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983;**77**:363-71.
8. Klion AD, Nutman TB. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:30-77.
9. Anthony RM, Rutitzky LI, Urban JF Jr, et al. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol* 2007;**7**: 975-87.
10. Robinson TM, Nelson RG, Boyer JD. Parasitic infection and the polarized Th2 immune response can alter a vaccine-induced immune response. *DNA Cell Biol* 2003;**22**:421-30.
11. Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Co-infection of helminths and malaria: modulation of the immune responses to malaria. *Parasite Immunol* 2006;**28**:497-506.
12. Walson JL, John-Stewart G. Treatment of helminth co-infection in HIV-1 infected individuals in resource-limited settings. Cochrane Database Syst Rev, 2008:1-30 CD006419.
13. van Riet E, Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms. *Immunobiology* 2007;**212**:475-90.
14. Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminths protect against atopy and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2009;**39**:20-32.
15. Garcia LS. *Diagnostic Medical Parasitology.* 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 2006 1202pp.
16. Molyneux D. Control of human parasitic diseases. *Adv Parasitol* 2006;**61**:1-45.
17. Hoerauf A. Filariasis. new drugs and new opportunities for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Curr Opin Infect Dis* 2008;**21**:673-81.
18. Update: progress toward global eradication of dracunculiasis. January 2007-June 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly* Rep. 2008;57:1173-1176.
19. Lammie PJ, Fenwick A, Utzinger J. A blueprint for success: integration of neglected tropical disease control programmes. *Parasitol Today* 2006;**22**:313-21.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

287

Nematodos intestinales (nematelmintos)

JAMES H. MAGUIRE

Son 60 o más las especies de nematodos o nematelmintos que infestan a los humanos, aproximadamente 80.000 las que infestan a invertebrados y unas 500.000 las especies de vida libre, lo que convierte al filo Nematoda en uno de los mayores del reino animal[1,2]. Los nematodos son los parásitos humanos más comunes, con estimaciones que indican que más de 1.400 millones de personas están infestadas por al menos una de las cuatro especies más importantes —*Ascaris lumbricoides,* la uncinaria americana o el anquilostoma duodenal *(Necator americanus, Ancylostoma duodenale)* y *Trichuris trichiura*[4]—. Las infestaciones debidas a estos cuatro helmintos constituyen un importante problema sanitario en muchas zonas del mundo, en particular entre la población más pobre de los países en vías de desarrollo. Muchos individuos son parasitados por más de una de estas cuatro especies, además de por otros helmintos y protozoos, a lo largo de sus vidas[5]. Debido a su efecto profundamente negativo sobre el crecimiento físico e intelectual, la asistencia y el rendimiento escolares y la futura productividad económica, *Ascaris*, *Trichuris* y anquilostoma son los objetivos de una de las iniciativas en salud pública más importantes del mundo, que consiste en la administración a gran escala de fármacos antihelmínticos a los niños en edad escolar[6].

Todos los nematodos son organismos no segmentados, alargados y cilíndricos, con una cutícula lisa y una cavidad corporal que contiene un conducto digestivo tubular, un sistema reproductor y otros órganos. Los sexos están separados, y después del apareamiento las hembras producen huevos, de los que nacen las larvas. Éstas pasan por cuatro mudas antes de alcanzar el estado adulto y la madurez sexual.

Los nematodos que viven en el intestino conforman el mayor grupo de helmintos humanos; otras especies viven en los tejidos, o migran a ellos, incluyendo aquéllas que son sobre todo parásitos de animales inferiores. Los más habituales —*Ascaris,* anquilostoma y *Trichuris*— también son considerados geohelmintos, puesto que sus huevos o larvas deben desarrollarse en el suelo antes de convertirse en agentes infecciosos para el ser humano (tabla 287-1). Debido a tal condición, estos parásitos no pueden transmitirse directamente de persona a persona y no pueden multiplicarse en el huésped. Por el contrario, otro geohelminto, *Strongyloides stercoralis,* sí es capaz de completar su ciclo vital en el interior del huésped humano, al igual que en el suelo. Los huevos de *Enterobius vermicularis* (oxiuro) se hacen infectivos en las 6 horas siguientes a la liberación de la hembra y de la exposición al oxígeno. Este parásito también puede transmitirse de persona a persona.

Con la excepción de *Strongyloides,* la incapacidad de los nematodos intestinales para replicarse en el interior del huésped humano explica la razón por la que no actúan como agentes infecciosos oportunistas en personas que padecen SIDA o que están siendo sometidas a tratamientos inmunosupresores. Aunque una cantidad rápidamente creciente de *Strongyloides* adultos y de larvas migratorias pueden avasallar a una persona que esté siendo tratada con corticoides, esta complicación es sorprendentemente infrecuente en enfermos de SIDA[5]. Por otra parte, los nematodos intestinales dan lugar al desarrollo de una respuesta a citocina de tipo Th2 que puede determinar una progresión más rápida del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y una progresión acelerada del SIDA[7-10]. La eficacia de ciertas vacunas contra la infección por VIH es probable que se vea menoscabada por la helmintiasis crónica[11].

Ascariasis

Ascaris lumbricoides es la infestación helmíntica más común en humanos, y afecta a más de una cuarta parte de la población mundial[3]. La ascariasis presenta una distribución amplia por todo el planeta y, aunque es más abundante en los países tropicales, también se extiende por regiones de clima templado. La mayor parte de las personas infestadas por *Ascaris* se mantiene asintomática, aunque las tasas de mortalidad se estiman en torno a 60.000 personas al año y más del 15% de las personas infestadas experimentan algún tipo de morbilidad[2,12-19].

CICLO VITAL

Los gusanos adultos, de color blanco o rosado (15-35 cm de longitud) viven y se aparean en la luz del intestino delgado, sobre todo en el yeyuno (fig. 287-1). Cada hembra realiza una puesta de 200.000 huevos diarios o más[14]. El huevo fértil es oval, presenta una cáscara dura con una cubierta albuminosa mamelonada y unas dimensiones de 50 a 70 µm × 40 a 50 µm (fig. 287-2). Cuando los huevos en fase monocelular pasan a las heces y alcanzan un medio favorable, se convierten en infectivos y la larva se desarrolla en 10 a 14 días, a una temperatura de 30 °C, y en 6 semanas, a 17 °C[14]. Los huevos ingeridos o inhalados por los humanos eclosionan en el intestino delgado y liberan larvas de aproximadamente 250 µm de longitud. Éstas penetran en la pared intestinal y migran a través de la sangre venosa, el hígado y el corazón, para alcanzar los pulmones aproximadamente 4 días después de la ingestión de los huevos. Entre 6 y 10 días más tarde llegan a medir aproximadamente 550 µm; en este estado penetran en los alveolos y ascienden por el árbol traqueobronquial. De nuevo son deglutidas y vuelven al intestino, donde alcanzan el estado adulto, iniciándose la producción de huevos aproximadamente dos meses después de la infestación. Los gusanos adultos viven entre 10 y 24 meses. Aunque el huésped genera una respuesta que comprende la producción de varias citocinas, anticuerpos inmunoglobulina E (IgE) específicos e inespecíficos y una expansión y movilización de eosinófilos, basófilos y mastocitos, cualquier protección que se aporte es, en todo caso, parcial[15]. La capacidad de *Ascaris* para sobrevivir en el huésped se debe en parte a la secreción de moléculas que modulan la proliferación de linfocitos y la producción de citocinas y de otras que inhiben la pepsina y protegen los parásitos adultos a su paso por el estómago hacia el intestino delgado[4,15,16].

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución geográfica de la ascariasis se ve condicionada por el clima, las condiciones sanitarias y la susceptibilidad a la infestación y los hábitos de comportamiento humano. Los huevos embrionan y se hacen infectivos sólo en suelos cálidos y húmedos; por otra parte, su transmisión puede ser estacional en áreas en las que tales condiciones alternan con temperaturas extremas y gran aridez. Los niños que habitan en zonas rurales subdesarrolladas sobre terrenos contaminados en el entorno de sus viviendas son los que se infestan con mayor frecuencia y se hallan continuamente expuestos a la reinfestación por transmisión vía mano-boca. Las tasas de infestación son elevadas también en adultos, en especial en las áreas en las que se emplean excrementos humanos o aguas fecales para abonar los cultivos[17]. En regiones endémicas, no es infrecuente que más del 80% de la población esté infestada[12-18]. La alta prevalencia de la ascariasis en todo el mundo se debe a la gran producción de huevos por parte de las hembras de este helminto y a la gran capacidad de éstos para resistir condiciones externas desfavorables. Los huevos de *Ascaris* pueden mantenerse viables hasta 6 años en suelos húmedos, y pueden sobrevivir a las temperaturas invernales por debajo de 0 °C, así como a breves períodos de desecación.

En comunidades altamente endémicas, la mayor parte de la población está infestada por un número reducido de gusanos y sólo algunas personas (generalmente niños) presentan infestaciones masivas. Estos últimos son los responsables de la mayor parte de los helmintos presentes en la comunidad y de los huevos liberados al medio, y son también los que presentan un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave[20].

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 287-1 Características de los principales nematodos intestinales

Nematodo	*Transmisión*	*Transmisión directa de persona a persona*	*Distribución geográfica*	*Duración de la infestación*	*Localización de los gusanos adultos*	*Tratamiento**
Ascaris lumbricoides	Ingestión de huevos infectivos	No	Regiones cálidas y húmedas; regiones templadas en los meses estivales	1-2 años	Libres en la luz del intestino delgado, sobre todo en el yeyuno	Albendazol Mebendazol Pirantel Ivermectina Levamisol Piperazina
Trichuris trichiura (tricocéfalo)	Ingestión de huevos infectivos	No	Regiones cálidas y húmedas; regiones templadas en los meses estivales	1-3 años	Anclados en la mucosa superficial del ciego y el colon	Albendazol Mebendazol
Necator americanus, *Ancylostoma duodenale* (uncinaria y anquilostoma)	Penetración de la piel por larvas filariformes	No	Regiones cálidas y húmedas; regiones templadas en los meses estivales	3-5 años *(Necator)*; 1 año *(Ancylostoma)*	Anclados en la mucosa de la porción media-superior del intestino delgado	Albendazol Mebendazol Levamisol Pirantel
Strongyloides stercoralis	Penetración de la piel o de la mucosa intestinal por larvas filariformes	Sí	Principalmente, regiones cálidas y húmedas, aunque puede ser global	Toda la vida del huésped	Fijados en la mucosa del duodeno y el yeyuno	Ivermectina† Albendazol Tiabendazol
Enterobius vermicularis (oxiuro)	Ingestión de huevos infectivos	Sí	Global	1 mes	Libres en la luz del ciego, el apéndice y el colon adyacente	Albendazol Mebendazol Pirantel Ivermectina Levamisol Piperazina

*La nitazoxanida se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la ascariasis, la tricuriasis y la enterobiasis en varios ensayos en Méjico[59-61]. La tribendimidina, aprobada en China, se mostró eficaz frente a *Ascaris* y tuvo una eficacia moderada frente a *Strongyloides* en un ensayo aleatorizado[62].
†Fármaco de elección.

La predisposición a la infestación y la intensidad de la misma quedan determinadas por diferentes factores, entre los que se cuentan el medio ambiente y las pautas de comportamiento humano, la predisposición genética y la inmunidad del huésped[21,22]. Estudios realizados a partir de datos del genoma humano han demostrado que unos genes presentes en dos cromosomas son los responsables de una parte significativa de la variabilidad entre individuos en lo que a sensibilidad a la infestación por *Ascaris* se refiere[23].

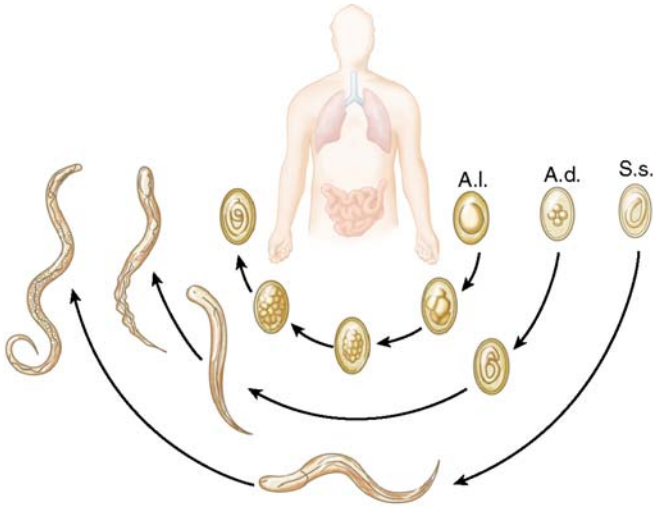


Figura 287-1 Ciclo vital de los nematodos intestinales con una fase migratoria a través de los pulmones. Los huevos son expulsados con las heces en *Ascaris lumbricoides* (A.l.), *Necator americanus* o *Ancylostoma duodenale* (A.d.), o eclosionan en la luz intestinal en el caso de *Strongyloides stercoralis* (S.s.). Los huevos de *Ascaris* maduran en el suelo y los humanos se infestan por ingestión de dichos huevos. En las infestaciones por anquilostoma y uncinaria o en la estrongiloidiasis, los humanos se infestan por la penetración cutánea de larvas filariformes. En las tres infestaciones, las larvas presentan una fase migratoria a través de los pulmones antes de alcanzar la madurez en su hábitat final en el intestino delgado.

La mayoría de los casos de ascariasis en las regiones no endémicas se presentan en personas que viajan con frecuencia a áreas endémicas de países subdesarrollados y en inmigrantes. En estas personas, las infestaciones suelen desaparecer al cabo de un año, cuando el gusano muere. En ocasiones, se produce en personas que nunca han viajado. En algunos de estos casos los causantes de la infestación eran productos de origen agrícola contaminados con huevos. En otros, la infestación se contrajo localmente por ingestión de huevos que, según se demostró en ensayos moleculares, correspondían al nematodo del cerdo, *Ascaris suum*[24,25].

SÍNDROMES CLÍNICOS

La mayor parte de las personas que presentan infestación por *Ascaris* se mantiene asintomática. No obstante, un pequeño porcentaje de los afectados desarrollan síntomas pulmonares en la segunda semana tras la ingestión de los huevos, cuando las larvas invaden el tejido pulmonar y provocan una respuesta de hipersensibilidad inmunomediada[26]. Entre los síntomas se encuentran tos no productiva, molestias en el tórax, fiebre y eosinofilia, que desaparece con frecuencia cuando los helmintos alcanzan el estado adulto. En los casos graves, los pacientes desarrollan disnea y neumonía eosinofílica (síndrome de Löffler), con observación de infiltrados parcheados transitorios en las radiografías. En países como Arabia Saudí se han registrado brotes estacionales de neumonitis, ya que en ellos la transmisión de *Ascaris* se produce en determinadas épocas, mientras que los casos aislados de neuropatías debidas a este parásito son poco frecuentes en zonas en las que la transmisión es continua[27].

En las infestaciones establecidas de forma más firme, los gusanos adultos de la luz del intestino delgado no producen síntomas, o bien dan solamente lugar a molestias abdominales leves, dispepsia, pérdida del apetito o náuseas. No obstante, las infestaciones moderadas o graves pueden hacer que el estado nutricional de los niños se vea significativamente afectado, en especial en aquellos que habitan en zonas en las que la malnutrición debida a otras causas es habitual[28-31]. Se ha demostrado que la infestación por *Ascaris* disminuye el apetito y, en consecuencia, la ingesta de alimento por parte de los niños, y que puede interferir en la absorción de proteínas, grasas, lactosa, vitamina A y yodo[28]. El impacto sobre la nutrición, el desarrollo intelectual y el rendimiento cognitivo y el crecimiento son probablemente las más graves consecuencias de la ascariasis a nivel mundial[29,30]. Se ha

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

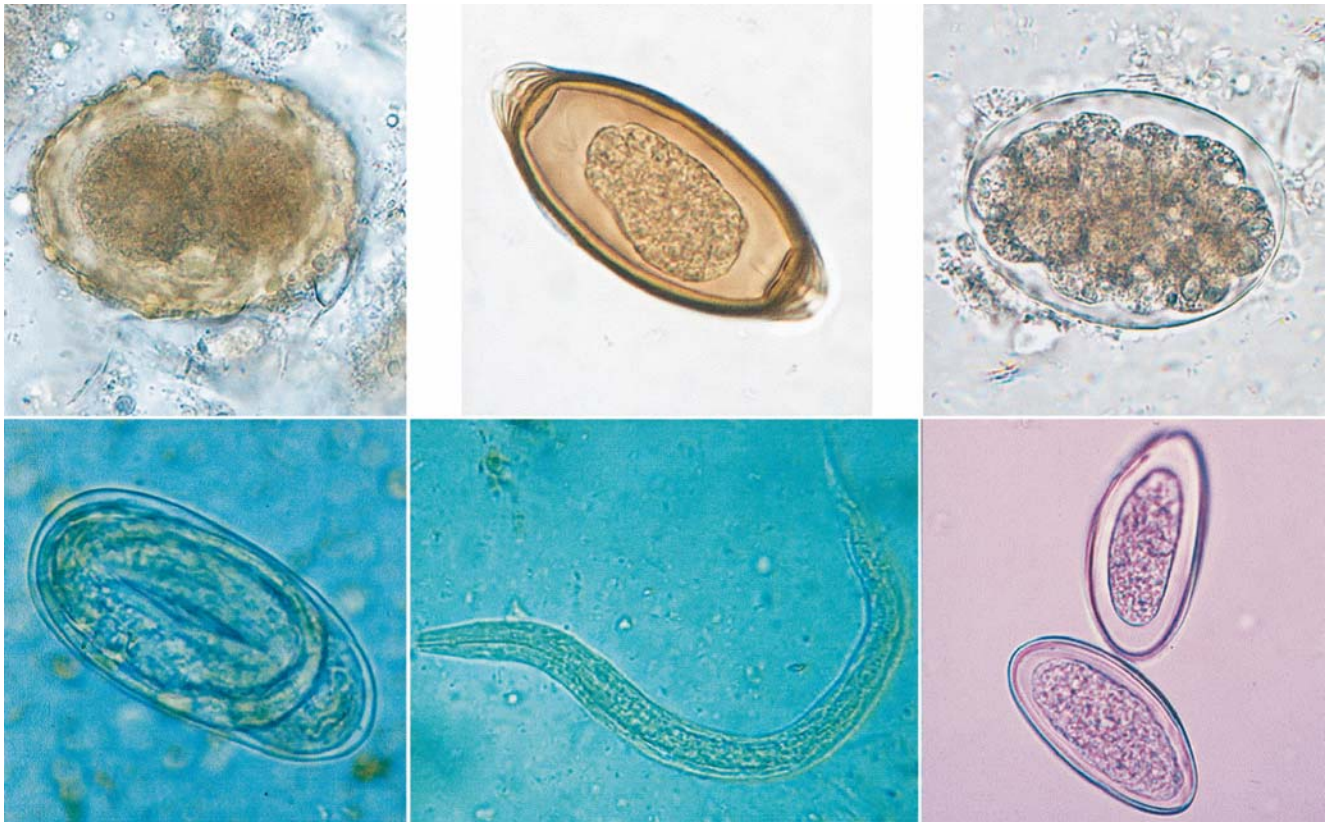


Figura 287-2 Huevos y larvas de los nematodos intestinales más comunes. En el sentido de las agujas del reloj, desde arriba a la izquierda: *Ascaris lumbricoides; Trichuris trichiura;* anquilostoma; *Enterobius vermicularis; Strongyloides stercoralis* y huevo embrionado de anquilostoma. *(De DPDx, página web del laboratorio de diagnóstico de parasitosis de la Division of Parasitic Diseases, National Centers for Zoonotic, Vector-borne, and Enteric Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/].)*

demostrado que el tratamiento con antihelmínticos de niños que presentan infestaciones graves no mejora su estado nutricional, pero es necesaria la administración de micronutrientes, proteínas y energía para que los niños con bajo peso o retraso del crecimiento puedan recuperar el ritmo normal de crecimiento para su edad[29-32].

Otras complicaciones de la ascariasis crónica, como la obstrucción intestinal y de los conductos biliares y pancreáticos, la apendicitis o la perforación intestinal son en su mayor parte de carácter mecánico. Aunque la tasa de estas complicaciones entre las personas afectadas es de menos del 0,1%, el elevado número de personas infestadas hace de la ascariasis una de las principales causas de ingreso hospitalario para cirugía en los países tropicales[33-35]. La acumulación de un gran número de helmintos adultos en el intestino delgado, sobre todo cerca de la válvula ileocecal, produce contracciones espasmódicas y obstrucción, en especial en niños, que pueden llegar a estar parasitados por entre 60 y 500 especímenes[36]. La obstrucción puede ser parcial o completa, y en ocasiones se complica por perforación, invaginación, vólvulo o muerte[37]. La obstrucción intestinal debida a ascariasis se produjo en 1 de cada 1.000 niños infestados y fue responsable del 25% de las obstrucciones intestinales, según un seguimiento de 10 años realizado en la región de Calabar, en Nigeria[33-37]. Esto raramente ocurre en los adultos, en los que el diámetro del intestino es superior al de los niños, y en los viajeros, en los que la carga de helmintos es normalmente baja[38].

Los helmintos aislados tienden a penetrar y obstruir pequeños orificios, predominantemente el colédoco, pero también el conducto pancreático y el apéndice[39-40]. Esta complicación es más frecuente en adultos que en niños y puede ser la consecuencia de una mayor migración de helmintos, que se registra cuando se administra anestesia general, en los casos de fiebre alta, en estado de ayuno o al administrar determinados antihelmínticos como mebendazol o albendazol. La dilatación compensadora de los conductos biliares tras una colecistectomía o la relajación del esfínter de Oddi debida a los elevados niveles de progesterona durante el embarazo aumentan el riesgo de ascariasis biliar[41]. Estos gusanos pueden salir del sistema de conductos de forma espontánea sin causar daño, o pueden dar lugar a colangitis piógena, absceso hepático, pancreatitis hemorrágica o apendicitis —o pueden morir in situ— creando el núcleo para el desarrollo de cálculos biliares[42-44]. En una serie de 500 casos de ascariasis biliar y pancreática estudiados en Cachemira, India, Khuroo y cols. describieron cólicos biliares en el 56% de las personas observadas, colangitis aguda en el 24%, colecistitis aguda en el 13%, pancreatitis aguda en el 6% y absceso hepático en el 1%[40]. Los helmintos aislados que se desplazan de forma aberrante pueden perforar heridas quirúrgicas, el divertículo de Meckel, el apéndice, y, raramente, porciones del intestino que de otro modo aparecerían como normales[44]. A veces, el paso de un verme adulto a través de la boca, el recto o, menos frecuentemente, la nariz o el conducto lagrimal, puede ser motivo de que el paciente requiera asistencia médica. Se han dado casos de gusanos que salían a través de fístulas umbilicales y herniarias, en las trompas de Falopio y la vejiga urinaria, en los pulmones y el corazón. Los antígenos de *Ascaris* son muy antigénicos y la ascariasis crónica parece aumentar el riesgo de asma, aunque su efecto sobre otras afecciones atópicas se mantiene como objeto de controversia[45-48]. Existen pruebas contradictorias sobre si la ascariasis aumenta o disminuye la susceptibilidad a la infestación por *Plasmodium falciparum*, los niveles de parasitemia y la presentación de casos graves de la enfermedad[49,50].

DIAGNÓSTICO

El hallazgo de huevos en las heces determina el diagnóstico de ascariasis. Dada la ingente cantidad de huevos que una hembra grávida produce, el examen microscópico de un frotis simple es con frecuencia suficiente, y pueden no ser necesarios los procedimientos de concentración de heces, como el frotis grueso de Kato-Katz o la sedimentación con formalina-acetato de etilo[51]. Las larvas pueden encontrarse en esputo o en aspirados gástricos durante la migración por los pulmones, antes de que los huevos estén presentes en las heces[26]. Los vermes

adultos que pasan por la boca, el ano o la nariz se identifican con facilidad, por su gran tamaño y por el aspecto no segmentado y el color crema de su cutícula. Los gusanos presentes en un asa intestinal llena de gas pueden apreciarse en una radiografía simple[52]. En estudios de bario aparecen como defectos de llenado, dándose a veces el caso de que el bario llena el intestino del gusano[52]. La presencia de helmintos en el árbol biliar y el conducto pancreático puede detectarse fácilmente mediante ecografía, tomografía computarizada y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)[53-55]. Los gusanos que se visualicen en el curso de la CPRE pueden extraerse mediante fórceps[56].

TRATAMIENTO

Todas las infestaciones, incluidas las leves o asintomáticas, deben someterse a tratamiento, preferiblemente con albendazol oral (400 mg en una sola dosis), mebendazol (500 mg en una sola dosis o 100 mg 2 veces al día durante 3 días) o pamoato de pirantel (11 mg/kg en dosis única, hasta un máximo de 1 g). Todos estos tratamientos logran una elevada tasa de curaciones o, en personas que no se curan, una importante reducción de la carga de helmintos, según se ha estimado mediante la expulsión de huevos[5,57]. La ivermectina (de 150 a 200 µg/kg por vía oral en dosis única), el fármaco de elección en la estrongiloidiasis y en la oncocercosis, es eficaz para tratar la ascariasis, y el levamisol (2,5 mg/kg por vía oral en dosis única) es una alternativa recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), pero no está disponible en Estados Unidos[5]. El citrato de piperazina, que hace tiempo era el fármaco de elección, presenta efectos neurotóxicos y hepatotóxicos y ya no se encuentra disponible en muchos países. El pamoato de pirantel y el citrato de piperazina se han considerado seguros para su utilización durante el embarazo a lo largo de años. La OMS recomienda el uso de albendazol y mebendazol durante el embarazo, en función de los datos sobre seguridad de los que dispone, y concluye que estos fármacos pueden emplearse en el tratamiento de niños a partir de los 12 meses de edad[5,58]. Fármacos más nuevos, como la nitazoxanida y la tribendimidina, que está aprobada en China, tienen actividad frente a *Ascaris*[59-62].

La obstrucción intestinal se trata mejor de forma conservadora, con succión nasogástrica, reposición de líquidos y electrólitos, y, una vez restablecida la motilidad intestinal, tratamiento antihelmíntico[37]. La piperazina produce parálisis flácida de los vermes, lo que puede contribuir a reducir la obstrucción. El jarabe se administra por instilación a través de una sonda nasogástrica. Entre las indicaciones para cirugía se encuentran la obstrucción completa con descompresión inadecuada, la ausencia de respuesta en el plazo de 24 a 48 horas, o la presencia de vólvulo, invaginación o perforación. Los helmintos pueden ser presionados hacia el intestino grueso en la cirugía; no obstante, la enterotomía o la resección se hacen en ocasiones necesarias para reducir la obstrucción. Suele ser eficaz en casos de ascariasis biliar el tratamiento conservador con succión nasogástrica, antiespasmódicos, analgésicos y líquidos intravenosos[39]. Los antibióticos se administran cuando existe algún signo de infección bacteriana y, una vez que los síntomas agudos remiten, se administra un antihelmíntico para prevenir las recidivas. Entre las indicaciones para extracción endoscópica o quirúrgica de helmintos se incluyen los muertos o los que quedan atrapados en los conductos o invaden el hígado[56]. Los pacientes con apendicitis aguda o perforación intestinal también requieren intervención quirúrgica.

Tricuriasis

Se estima que al menos 800 millones de personas en todo el mundo están infestadas por el tricocéfalo *Trichuris trichiura,* siendo la mayoría de ellas niños que viven en condiciones de pobreza en países tropicales y subtropicales[3,6,63]. Su distribución geográfica es similar a la de *A. lumbricoides* y muchas personas padecen infestación por ambos parásitos.

CICLO VITAL

Los vermes adultos de color gris rosado, de unos 4 cm de longitud, residen en el ciego y el colon ascendente y, en los casos de infestación masiva, en el colon descendente y el recto (fig. 287-3). La parte anterior del parásito, en forma de látigo, se halla fijada en un túnel sincitial del epitelio del colon entre las bocas de las criptas; su parte más gruesa se extiende hacia la luz intestinal. Tras el apareamiento, la hembra produce diariamente entre 7.000 y 20.000 huevos con forma de barril, que miden 50 × 20 µm, con una cubierta rígida y un tapón de color claro en cada extremo (v. fig. 287-2). Los huevos liberados en las heces al suelo embrionan y se hacen infectivos, en condiciones óptimas de humedad y protección de la insolación directa, en un plazo comprendido entre 2 y 4 semanas. Después de que los huevos son ingeridos, la larva eclosiona de la cubierta del huevo y penetra en las criptas mucosas del ciego. Aquí sufre una serie de mudas y, a continuación, se desplaza a la boca de las criptas, donde secreta una proteína que forma poros en las bicapas lipídicas y que permite al extremo anterior integrarse en el epitelio[6,64]. Los helmintos pasan al estado adulto y a la puesta de huevos durante aproximadamente 3 meses; viven de 1 a 3 años o más.

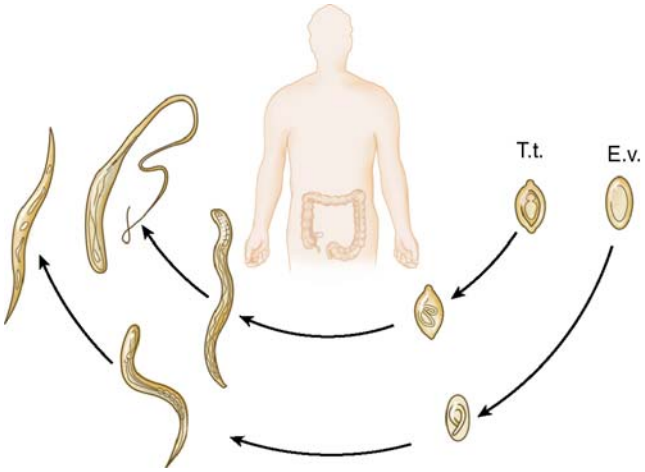


Figura 287-3 Ciclo vital de los nematodos que no presentan una fase migratoria a través de los pulmones. Los huevos de *Trichuris trichiura* (T.t.) son expulsados con las heces; los de *Enterobius vermicularis* (E.v.) son depositados en la región perianal. Embrionan en un plazo de tiempo breve y la infestación se adquiere por ingestión. Los huevos eclosionan en el intestino y las larvas migran a su hábitat final en el colon (T.t.) o en el ciego (E.v.).

EPIDEMIOLOGÍA

La tricuriasis se registra en ambientes tropicales húmedos y en zonas templadas, en la estación cálida y húmeda. Es más habitual en comunidades rurales pobres y en áreas en las que escasean las infraestructuras sanitarias y las manos, los alimentos y la bebida se pueden contaminar con facilidad. La mayoría de los afectados albergan menos de 20 vermes, pero un pequeño porcentaje de ellos, generalmente niños de edades comprendidas entre los 5 y los 15 años, pueden albergar hasta más de 200[63]. En comunidades endémicas, las personas que presentan esta elevada carga parasitaria suelen ser menos del 10% de la población y las únicas que padecen la enfermedad[20,65]. Estudios genéticos indican que aproximadamente un 25% de la variación en la sensibilidad a la infestación por *T. trichiura* puede ser atribuido a factores hereditarios[66,67].

SÍNDROMES CLÍNICOS

La mayor parte de las personas que padecen tricuriasis no presentan síntomas o sólo registran eosinofilia en sangre periférica. En personas con infestaciones graves, la mucosa se encuentra inflamada, edematosa y friable, y se observa un aumento en el número de macrófagos en la lámina propia que produce factor de necrosis tumoral α (TNF-α)[68]. Los niños con colitis crónica por *Trichuris* tienen dolor abdominal y diarrea crónicos, anemia ferropénica, retraso del crecimiento y dedos en palillo de tambor[69-72]. Presentan riesgo de desarrollar un síndrome de disentería por *Trichuris,* que se caracteriza por tenesmo y frecuente evacuación de heces con grandes cantidades de moco y, en ocasiones, de sangre[69,70]. Es frecuente el prolapso rectal recurrente y en estos casos es posible observar vermes adultos en la mucosa prolapsada[72]. En personas que padecen infestaciones moderadas o graves, los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

elevados niveles sistémicos de TNF-α pueden contribuir al retraso del crecimiento y la pérdida de función cognitiva[68,73,74].

Se ha demostrado que *Trichuris* secreta moléculas que inducen las citocinas antiinflamatorias[16,75,76]. Parece que la infestación con huevos del tricocéfalo porcino *Trichuris suis* puede causar una mejoría de la enfermedad inflamatoria intestinal[77,78]. Existe una preocupación razonable sobre el uso de parásitos zoonóticos vivos para el tratamiento de los pacientes, pero la caracterización de las moléculas inmunomoduladoras responsables podría conducir a nuevos abordajes terapéuticos[79].

DIAGNÓSTICO

La tricuriasis se diagnostica por identificación de los vermes adultos en la mucosa del recto prolapsado, por colonoscopia o por observación de los huevos con forma de limón en las heces[63]. Debido a que la excreción de huevos es elevada (aproximadamente 200 huevos/g de heces por pareja de vermes), el examen al microscopio de un frotis simple de heces es suficiente para el diagnóstico de los casos sintomáticos.

TRATAMIENTO

Las dosis únicas de albendazol, mebendazol y pamoato de pirantel curan menos del 50% de las personas con infestación por tricocéfalos, y la reducción en la cara de helmintos puede ser inferior al 60%[57,80-82]. En infestaciones leves y moderadas son más eficaces tres días de albendazol (400 mg diarios por vía oral) o mebendazol (100 mg dos veces al día), pero para las infestaciones graves, los ciclos de 5 a 7 días de albendazol o la combinación de albendazol e ivermectina dan lugar a las tasas de curación más elevadas y a la mayor reducción en la intensidad de la infestación[83-85].

Anquilostoma y uncinaria

Se estima que la infestación humana por *Ancylostoma duodenale* o por *Necator americanus* afecta a más del 10% de la población mundial[3,4,6,85]. La anemia por deficiencia de hierro producida por esta infestación es un problema sanitario de primer orden en los países en vías de desarrollo y tiene consecuencias graves sobre todo en los niños en crecimiento y las mujeres en edad fértil[86,87]. Las infestaciones por anquilostoma y uncinaria se producen en zonas tropicales y subtropicales entre las latitudes 45° N y 30° S[88]. En 1909, la elevada prevalencia de estas enfermedades en el sur de Estados Unidos condujo al establecimiento de la Comisión Rockefeller y su altamente satisfactorio programa de control, que contribuyó a la eliminación virtual de la transmisión en la actualidad en el país[89].

CICLO VITAL

Los gusanos adultos son nematodos pequeños, cilíndricos y de color blanco grisáceo, que miden entre 7 mm y 13 mm de longitud. Habitan principalmente en la parte superior del intestino delgado, fijados a la mucosa por sus fuertes cápsulas bucales y placas de mordedura o dientes. Existen diferencias considerables entre las dos especies[88]. *N. americanus* es más corto, produce una menor pérdida de sangre (0,03 ml/día frente a 0,20 ml/día), tiene una vida más larga (de 3 a 5 años frente a 1 o 2 años) y produce una menor cantidad de huevos (de 5.000 a 10.000 frente a un intervalo comprendido entre 10.000 y 25.000 al día) con respecto a *A. duodenale*. Los huevos de ambas especies, de forma ovoide y cubierta fina, miden 58 × 36 µm y son de morfología idéntica (v. fig. 287-1).

Bajo las adecuadas condiciones de humedad, temperatura y sombra, los huevos se evacuan por las heces en suelos de marga en 1 o 2 días. Las larvas rabditiformes, que no son infectivas, mudan dos veces durante los 5 o 10 días siguientes y se desarrollan hasta adoptar una estructura filariforme, que sí es infectiva. Después del contacto de la piel humana con el suelo contaminado, las larvas filariformes penetran a través de los folículos pilosos y de pequeñas fisuras en pocos minutos. Las larvas pasan a través de la circulación a los pulmones, penetran en las paredes alveolares y ascienden por la tráquea para ser deglutidas y llegar a su hábitat definitivo en el intestino delgado. Las hembras grávidas inician la puesta de huevos a las 5 o 6 semanas de la penetración en la piel. *A. duodenale* puede transmitirse oralmente o por vía percutánea, y sus larvas pueden experimentar un período de desarrollo detenido en el huésped en función de la época del año, cuando las condiciones no le son favorables[88]. Para eludir la respuesta inmunológica del huésped, los gusanos secretan varias proteinasas y otras moléculas que escinden las inmunoglobulinas, destruyen las quimiocinas que reclutan a los eosinófilos y promueven la liberación de interferón γ por parte de las células citolíticas naturales[6,90].

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución y prevalencia de las infestaciones por anquilostoma y uncinaria se ven limitadas por condiciones ambientales tales como varios meses seguidos de tiempo cálido (las temperaturas ideales son de 25-32 °C) y una precipitación mínima anual de entre 1.250 mm y 1.500 mm. El desarrollo larvario es sensible a las temperaturas extremas, la desecación y la luz solar directa. La transmisión dentro de una comunidad se limita a áreas en las que se defeca en el suelo, y en las que las personas van descalzas y los niños juegan en el suelo. La intensidad de la infestación aumenta durante la infancia y se equilibra en la primera madurez. Las tasas elevadas de infestación por *A. duodenale* en niños menores de 1 año de edad aumenta la posibilidad de transmisión transmamaria o incluso transplacentaria[85,88].

SÍNDROMES CLÍNICOS

La mayoría de las personas presentan infestaciones ligeras y se mantienen asintomáticas. Las que se hayan sensibilizado previamente pueden desarrollar un exantema maculopapular prurítico en el punto de penetración larvaria. La migración de las larvas a través de los pulmones puede producir una neumonía transitoria, menos frecuente y menos grave que la causada por *Ascaris*. Las personas no expuestas con anterioridad presentan dolor epigástrico, diarrea, anorexia y eosinofilia, aproximadamente entre 30 y 45 días después de la penetración, a medida que las larvas comienzan a fijarse en la mucosa del intestino delgado[91]. Este síndrome se ha observado sobre todo en soldados durante operaciones en zonas tropicales y viajeros de retorno que han tenido la piel en contacto con el suelo contaminado durante operaciones realizadas en zonas tropicales[92-94].

Las personas infestadas por anquilostoma y uncinaria pueden padecer dolor abdominal crónico y eosinofilia persistente. No obstante, las principales manifestaciones de la anquilostomiasis y la uncinariasis son la anemia por deficiencia de hierro y la malnutrición proteica derivada de la pérdida de sangre[85,86]. Los vermes adultos aspiran los tapones mucosos hacia su cavidad bucal, excretan enzimas para exponer los capilares subyacentes y absorben sangre por medio de sus potentes músculos esofágicos. La hemorragia se agrava por los anticoagulantes y los inhibidores de la activación plaquetaria que produce el helminto, y continúa durante algún tiempo después de que el gusano que se está alimentando se fija en otro punto[95-97]. La aparición de la anemia depende de la intensidad y la duración de la infestación, de la especie infectante y de las reservas, absorción y requerimientos de hierro[86,87]. La pérdida de sangre es gradual, permitiendo que el cuerpo se adapte al estado de anemia crónica. Entre los signos de la anemia inducida por anquilostoma o uncinaria cabe citar eritrocitos microcíticos/hipocrómicos, palidez, debilidad, lasitud, disnea y edema originado por hipoproteinemia, en especial en niños malnutridos. La infestación moderada y la anemia pueden limitar el desarrollo físico, cognitivo e intelectual de los niños, disminuir la productividad de los trabajadores y amenazar la vida de madre e hijo durante el embarazo[88,98,99]. En los casos más graves, la anemia debida a anquilostoma o uncinaria da lugar en ocasiones a insuficiencia cardíaca congestiva y es responsable directa de unas 60.000 muertes anuales en todo el mundo[3,6]. La infestación de niños por grandes cantidades de estos gusanos y por la malaria falciparum produce una disminución de los niveles de hemoglobina inferiores a los causados por cualquiera de los parásitos de forma aislada[100].

DIAGNÓSTICO

El examen directo de un frotis fecal es adecuado para el diagnóstico de las infestaciones por anquilostoma o uncinaria que son clínicamente significativas. Las técnicas de concentración sólo son necesarias en las infestaciones más ligeras. A efectos epidemiológicos, pueden realizarse recuentos cuantitativos de huevos para determinar la intensidad de la infestación, y la especie causante puede identificarse por el examen de los gusanos adultos expelidos tras el tratamiento o de las larvas

obtenidas por cultivo fecal o mediante análisis basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aplicados a las muestras de heces.

TRATAMIENTO

La administración de suplementos de hierro puede por sí misma lograr el restablecimiento de un nivel normal de hemoglobina en las personas con infestación por anquilostoma o uncinaria, pero la anemia recidiva a menos que se administre un tratamiento antihelmíntico. Una dosis única de 400 mg de albendazol es el tratamiento de elección[3,57]. El mebendazol en dosis de 100 mg 2 veces al día durante 3 días resulta más eficaz que en una sola dosis de 500 mg, en tanto que pueden ser necesarias varias dosis de 11 mg/kg de pamoato de pirantel para eliminar o reducir las infestaciones fuertes[57,101-103]. Se han registrado casos de mala respuesta a mebendazol en áreas donde nunca se había utilizado antes, así como en las zonas en las que se habían realizado tratamientos comunitarios en el pasado[101-103]. La extendida práctica de la desparasitación intestinal de los niños y otros grupos una o dos veces al año está generando preocupación por el posible desarrollo de resistencias al albendazol y al mebendazol y por la necesidad de nuevos fármacos o de una vacuna. De hecho, se ha observado resistencia a diferentes fármacos antihelmínticos benzimidazólicos, que se usan ampliamente en veterinaria[104,105]. Aunque los humanos no adquieren inmunidad activa a la infestación por anquilostoma o uncinaria, los resultados positivos de la inmunización experimental en animales con vacunas larvarias o antígenos de la fase adulta hacen pensar que pueda ser posible conseguir una vacuna humana[106]. Una candidata a vacuna de este tipo que ya se encuentra en fase de ensayos clínicos en humanos es la Na-ASP-2, que emplea la proteína secretada por *Ancylostoma* (ASP) como antígeno, el objetivo de la inmunidad protectora frente a la fase larvaria en la infestación canina[106,107].

PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA ASCARIASIS, LA TRICURIASIS Y LA INFESTACIÓN POR ANQUILOSTOMA Y UNCINARIA

Las infestaciones geohelmínticas se previenen mediante la utilización de fuentes de abastecimiento de agua seguras, la preparación de los alimentos en condiciones adecuadas de limpieza, el lavado de manos y el uso de calzado. Dado que la provisión de fuentes seguras de agua y de condiciones higiénicas adecuadas resulta muy costosa para algunos países pobres, la OMS aboga por la administración a intervalos regulares de fármacos antihelmínticos a las poblaciones de riesgo, con la intención de mantener las cargas helmínticas individuales en niveles inferiores a los que generan morbilidad y mortalidad[3,4,18]. Esta estrategia está basada en estudios que muestran que la desparasitación regular en niños y en poblaciones de riesgo, como los niños preescolares, las mujeres embarazadas y las mujeres en edad fértil, puede prevenir y corregir casos de malnutrición, anemia por deficiencia de hierro, afectación del crecimiento, escaso rendimiento escolar y mal pronóstico de los embarazos[3,18,108,109]. La disponibilidad de fármacos eficaces, de amplio espectro, seguros, poco costosos y administrados en dosis única, como el albendazol y otros citados en la tabla 287-1, hace que resulte factible la administración del tratamiento a poblaciones enteras. Se están realizando esfuerzos para combinar programas que se centran en las infestaciones geohelmínticas con otros programas dirigidos a las enfermedades aisladas, como la filariasis linfática, la oncocercosis, la esquistosomiasis y la malaria. Este planteamiento puede reducir la prevalencia y la intensidad de las infestaciones geohelmínticas, aunque no es probable que se llegue a eliminar la transmisión en ausencia de fuentes de abastecimiento de agua y condiciones higiénicas adecuadas y de un desarrollo económico global. Los principales retos para el control de las infestaciones geohelmínticas a nivel de población incluyen la aplicación y mantenimiento de programas de administración masiva de fármacos y la prevención de aparición de resistencias a esos fármacos[110].

Estrongiloidiasis

Aunque las estimaciones sobre la prevalencia a escala global de la estrongiloidiasis son imprecisas y varían entre 3 y 100 millones de personas afectadas, se considera claro que la infestación por *Strongyloides stercoralis* es menos habitual que la producida por otros nematodos intestinales[3,111]. La estrongiloidiasis se registra en regiones tropicales y subtropicales y en puntos aislados de Estados Unidos y Europa. Su importancia médica se debe sobre todo a su capacidad de producir una infestación fulminante en personas inmunocomprometidas, como consecuencia de su singular capacidad para replicarse y aumentar de número sin abandonar su huésped[111]. Una segunda especie, *Strongyloides fuelleborni,* parásita de los primates, infesta a humanos en ciertas regiones de África y produce el llamado «síndrome del abdomen inflamado», que constituye una amenaza para la vida y produce edema y dificultad respiratoria en niños de aproximadamente 2 meses de edad en Papúa Nueva Guinea[112].

CICLO VITAL

Las hembras de este gusano, semitransparentes e incoloras, miden 2,2 mm de longitud y viven fijadas en el epitelio mucoso de la parte superior del intestino delgado, donde depositan sus huevos. Éstos son producidos por partenogénesis, ya que no existen machos adultos[111,113]. Los huevos se incuban en la mucosa y de ellos nacen larvas rabditiformes no infectivas de entre 250 mm y 300 µm de longitud, que se dirigen a la luz intestinal (v. fig. 287-1). Si son excretadas con las heces al suelo en un ambiente cálido y húmedo mudan y se desarrollan para constituir formas larvarias filariformes infectivas, o bien adultos, machos y hembras, de vida libre. Los adultos de vida libre se aparean y producen larvas rabditiformes, que pueden desarrollarse directamente hasta el estado de larva filariforme infectiva o pasar por un ciclo de vida libre primero. Las larvas filariformes atraviesan la piel humana y realizan una migración similar a la de los anquilostomas y uncinarias, que concluye entre 18 y 28 días más tarde en la mucosa del intestino delgado, donde las hembras adultas comienzan la producción de huevos.

Un rasgo esencial de la biología de *Strongyloides* es que un número reducido de larvas rabditiformes se transforman en larvas filariformes en el intestino, volviendo a entrar en el huésped a través de la mucosa del colon o de la piel perianal y, en consecuencia, completan su ciclo vital sin abandonar un mismo huésped. Este proceso de autoinfestación explica el modo en que el parásito puede aumentar su número en ausencia de reinfestación exógena, persiste de manera indefinida en un único huésped y es transmitido directamente de una persona a otra durante el contacto físico próximo[111].

EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión de *S. stercoralis* depende de las condiciones del suelo, de las climáticas e higiénicas y de las pautas de comportamiento humano. Además de en las zonas tropicales y subtropicales, el parásito es endémico en áreas limitadas del sudeste de los Estados Unidos, los montes Apalaches, Europa, Australia y Japón[111,114]. Determinados grupos de inmigrantes y refugiados procedentes de áreas endémicas tienen elevadas tasas de infestación: se encontraron anticuerpos IgG frente a *Strongyolides* en 12% a 77% de los refugiados procedentes de tres países de Asia suroriental que vivían en Canadá y en 46% y 23% de los niños y niñas perdidos de los refugiados de Sudán y los bantúes de Somalia, respectivamente, a su llegada a Estados Unidos[115,116]. La transmisión de persona a persona es la causa de otros casos de estrongiloidiasis registrados fuera de las áreas endémicas en instituciones de salud mental y centros de día, y entre varones que mantienen relaciones homosexuales[117]. En veteranos de guerra e inmigrantes que habitaron en regiones endémicas en el pasado se han registrado infestaciones que perduraban desde hace más de 60 años[1,118].

SÍNDROMES CLÍNICOS

En las infestaciones agudas puede producirse un exantema papular, eritematoso, prurítico, localizado, poco después de la penetración larvaria. Varios días después pueden aparecer síntomas pulmonares con eosinofilia y algunas semanas más tarde se presentan diarrea y dolor abdominal, justo antes de la aparición de las larvas en las heces[111]. En la estrongiloidiasis crónica sin complicaciones, el huésped y el parásito viven en armonía, la autoinfestación es bien regulada por la inmunidad mediada por células del huésped, y el número de vermes adultos es reducido y estable. La respuesta inmune frente a la infestación por *Strongyloides* es predominantemente de tipo Th2, con niveles elevados de interleucina IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IgE plasmática y eosinófilos en sangre periférica[119].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Más del 50% de las personas con infestación crónica pueden mantenerse asintomáticas, y más de un 75% presentan una eosinofilia fluctuante, de entre el 10% y el 15%[111]. Algunas personas desarrollan exantemas maculopapulares o urticariformes recurrentes que afectan sobre todo a los glúteos, el periné y los muslos[120]. Las larvas migratorias pueden generar el signo patognomónico de la larva currens, un exantema urticariforme serpiginoso que progresa rápidamente, a unos 10 cm/hora. Los vermes adultos y las larvas que atraviesan la mucosa del intestino delgado producen en ocasiones un dolor epigástrico que se asemeja al originado por la úlcera péptica, así como náusea, diarrea y pérdida de sangre. Los síntomas pulmonares son poco frecuentes y, cuando aparecen, se relacionan a menudo con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica[111].

La estrongiloidiasis grave, complicada, incluida la hiperinfestación estrongiloidea y los síndromes por estrongiloidiasis diseminada, es consecuencia del aumento en la generación de larvas filariformes (autoinfestación acelerada), típicamente cuando la inmunidad del huésped está alterada. En los países desarrollados, el factor de riesgo más frecuente es el uso de corticoides; entre los casos registrados, la dosis diaria media fue el equivalente a 52 mg de prednisona, y en 74% de los casos la duración del tratamiento con corticoides fue superior a un mes[121,122]. Otros factores de riesgo son el uso de inhibidores de TNF-α y otros fármacos inmunodepresores, las neoplasias hematológicas, la motilidad intestinal alterada, la hipoclorhidria y la diabetes u otras enfermedades crónicas debilitantes[122-124]. La infección por el virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (VLTH-1) se asocia a la alteración de las respuestas inmunológicas tipo Th2 y, como consecuencia de ello, a la mayor susceptibilidad a la infección por *Strongyloides*, a mayores tasas de estrongiloidiasis grave complicada y a la mala respuesta al tratamiento con recidivas frecuentes[119,122,125-127]. Existe controversia sobre el efecto de la estrongiloidiasis sobre la carga viral de VLTH-1 y la progresión a leucemia de células T o a linfoma (v. cap. 168)[119].

A pesar de que, indudablemente, el número de personas infestado con *Strongyloides* y con el VIH es elevado, se han registrado relativamente pocos casos de hiperinfestación entre personas coinfectadas con SIDA, y algunas de ellas estaban recibiendo también tratamiento con corticoides[6,128-130]. La ausencia de asociación de la infección por VIH con la estrongiloidiasis grave puede ser la consecuencia de una disminución de la producción de citocinas Th1 y de un aumento en las citocinas Th2[6,123]. Se ha documentado la presentación de estrongiloidiasis grave, complicada, y de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune con dolor abdominal, vómitos y anorexia tras el inicio del tratamiento antirretroviral[131,132].

Con hiperinfestación, el mayor número de larvas se encuentra en los intestinos y los pulmones, órganos implicados en el ciclo normal de autoinfestación[111,122-124]. En la estrongiloidiasis diseminada, las larvas se hallan también en el sistema nervioso central (SNC), los riñones, el hígado y prácticamente cualquier otro órgano. La eosinofilia está generalmente ausente. Son frecuentes las manifestaciones gastrointestinales, entre las que se encuentran dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, íleo y edema intestinal, que a su vez puede dar lugar a obstrucción. El cuadro clínico puede simular el de una colitis ulcerosa[133]. La ulceración de la mucosa produce en ocasiones hemorragia masiva, peritonitis o sepsis bacteriana. Las larvas que migran más allá del tracto gastrointestinal producen neumonía, con tos, hemoptisis e insuficiencia respiratoria; en las radiografías de tórax pueden observarse infiltrados intestinales difusos o consolidación. De manera ocasional, el esputo contiene vermes adultos, larvas rabditiformes y huevos, además de las más habituales larvas filariformes[111]. La invasión del SNC puede dar lugar a meningitis y abscesos cerebrales, con presencia de larvas en líquido cefalorraquídeo y tejidos. La biopsia de exantemas lineales, petequias y púrpura registran con frecuencia la presencia de larvas[134]. Las bacterias gramnegativas, *Bacteroides fragilis* y otras bacterias pueden pasar al torrente circulatorio a través de úlceras intestinales o por transporte sobre la superficie o en el intestino de la larva migratoria; con frecuencia se registran sepsis bacteriana, meningitis y neumonía[121,122]. La mortalidad asociada a la estrongiloidiasis diseminada no tratada se aproxima al 100% e, incluso cuando se somete a tratamiento, puede superar el 25%[111,121,122,124].

DIAGNÓSTICO

La estrongiloidiasis no complicada puede diagnosticarse por la presencia de larvas rabditiformes en la exploración microscópica de heces, bien por frotis directo, tras la concentración por la técnica de Baermann, o bien por cultivo en placas de agar, que es el método de concentración más sensible de los disponibles[52,111,135]. La pequeña cavidad bucal distingue las larvas de *Strongyloides* de las de anquilostomas y uncinarias; dichas larvas se desarrollan en las heces que no son examinadas de inmediato. A menudo son necesarios exámenes de heces repetidos, ya que la sensibilidad de una sola prueba puede ser sólo del 30%, debido al pequeño número de larvas que se excretan. Puede ser necesario obtener muestras de líquido duodenal o una pequeña biopsia intestinal para detectar la presencia de los organismos[111]. Las pruebas serológicas que utilizan antígenos larvarios crudos, como el inmunoanálisis ligado a enzimas que ofrecen los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), tienen mayor sensibilidad y deberían utilizarse para descartar la infestación por *Strongyloides* cuando los análisis microscópicos son negativos o no se realizan[120,122]. Dichas pruebas tienen una sensibilidad que supera el 95%, pero la especificidad es menor debido a la reactividad cruzada con otras infestaciones por helmintos[120]. Un análisis que utiliza sistemas de precipitación con luciferasa para detectar los anticuerpos IgG frente al antígeno recombinante de *Strongyloides* (NIE) y al antígeno inmunorreactivo de *S. stercoralis* (SsIR) tiene una sensibilidad y una especificidad del 100%[136]. Una PCR en tiempo real para detectar el ADN de *Strongyloides* en muestras de heces también logró un 100% de especificidad y una elevada sensibilidad[137]. La hiperinfestación y la estrongiloidiasis diseminada se diagnostican rápidamente por examen de heces, esputo y otros fluidos y tejidos corporales, que siempre contienen cantidades considerables de larvas.

TRATAMIENTO

Todas las personas infestadas por *S. stercoralis* deben ser tratadas, con el objetivo de erradicar de ellas la infestación. La estrongiloidiasis no complicada se trata con ivermectina oral, en dosis de 200 µg/kg, 1 vez al día durante 2 días, pauta que es al menos igual de eficaz, y mejor tolerada, que el tiabendazol en dosis de 25 mg/kg 2 veces al día [138,139]. El albendazol 400 mg dos veces al día durante 10 a 14 días es una alternativa; los ciclos más cortos de albendazol no son tan eficaces como la ivermectina[138-141].

El tratamiento de la hiperinfestación y de la estrongiloidiasis diseminada comprende una administración precoz de antihelmínticos y antibióticos de amplio espectro con actividad frente a microorganismos entéricos y, cuando es posible, la interrupción de la inmunodepresión. El fármaco de elección de la estrongiloidiasis grave, complicada, es la ivermectina, que debería ser administrada diariamente y de forma continuada durante al menos 7 días y hasta que no se detecten larvas en las heces, el esputo y la orina[138,141]. En las personas con íleo paralítico, la absorción de ivermectina puede verse alterada, incluso tras la administración mediante sonda nasogástrica[142,143]. La inyección subcutánea de una preparación veterinaria de ivermectina alcanza niveles plasmáticos del fármaco significativamente superiores a los logrados mediante su administración por vía oral y ha obtenido buenos resultados cuando ha fracasado el tratamiento oral[143,144]. Sin embargo, la ivermectina presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas; en un caso mortal, los niveles de ivermectina libre eran inferiores al 1% del total y no pudieron eliminarse los parásitos con 12 dosis diarias de ivermectina subcutánea[145]. Otros abordajes terapéuticos incluyen la administración rectal de ivermectina o tiabendazol[142,146], combinaciones de albendazol e ivermectina[143] y ciclos prolongados de albendazol o tiabendazol cuando no se dispone de ivermectina.

Dado que la erradicación de la infestación es el objetivo, tanto para la estrongiloidiasis no complicada como para la que presenta complicaciones, son recomendables los exámenes de seguimiento, y debería repetirse el tratamiento si se identifican larvas en heces 2 semanas después de completar el tratamiento[143]. Después de un tratamiento adecuado, se ha demostrado que los anticuerpos IgG frente a *Strongyloides* disminuyen o desaparecen en 6 a 12 meses[147-149]. La eosinofilia, si está presente, también debería resolverse. En las personas con infección por VLTH-1 o en aquéllas en las que persista la inmuno-

depresión, dos dosis diarias de ivermectina cada 2 semanas pueden mantener la supresión de las larvas.

PREVENCIÓN DE LA HIPERINFESTACIÓN Y DE LA ESTRONGILOIDIASIS DISEMINADA

Las personas inmunodeprimidas, las que van a ser tratadas con inmunosupresores (en especial corticosteroides) o las que presentan infección por VLTH-1 deben ser sometidas a evaluación ante el posible desarrollo de estrongiloidiasis si han visitado o residido en una zona endémica, especialmente si existen antecedentes de contacto con suelo o playas potencialmente contaminadas[12,120]. Aquéllos con una potencial exposición a *S. stercoralis* en algún momento de su vida deben someterse a pruebas serológicas, incluso en ausencia de síntomas o de eosinofilia. Una prueba serológica positiva es una indicación de tratamiento, incluso en caso de que el examen de heces sea negativo de forma repetida.

Enterobiasis

Enterobius vermicularis, u oxiuro, presenta una elevada prevalencia en todo el mundo. En Estados Unidos, es la más común de las infestaciones por helmintos, con una prevalencia estimada en la década de 1980 de 42 millones de casos; en varios países europeos, Perú, India y Tailandia, las tasas de infestación por oxiuros superan el 25%[150-152]. La infestación por oxiuros es esencialmente habitual entre la población infantil, en personas acogidas en instituciones y en hogares. No se asocia a ningún nivel socioeconómico determinado[153].

CICLO VITAL

Enterobius vermicularis es un pequeño verme de color blanco que mide 1 cm de longitud y habita en el ciego, el apéndice y el intestino adyacente[154]. Las hembras grávidas, que contienen una media de 10.000 huevos, migran durante la noche hacia las regiones perianal y perineal, y allí ponen sus huevos y mueren; es poco habitual que la puesta de huevos tenga lugar en el intestino. Los huevos de *Enterobius* son de forma ovoide, aunque aplanados en uno de los lados, y miden alrededor de 56 × 27 µm. Embrionan en el plazo de unas 6 horas y pasan de la región perineal a la ropa interior y pijamas, a la ropa de cama y al polvo y al aire. No obstante, los medios de transmisión más comunes son las manos de las personas parasitadas, y en particular la parte interna de las uñas, al raspar o manipular las prendas de vestir y las sábanas. La enterobiasis puede transmitirse en relaciones sexuales, en particular las que comportan contacto oral-anal. Cuando se ingieren, los embriones se incuban en el duodeno, mudan dos veces y, al cabo de 5 o 6 semanas, desarrollan formas adultas, que viven aproximadamente 1 mes.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infestación por oxiuros es mínima en lactantes y alcanza sus valores más altos en niños en edad escolar de 5 a 14 años[154]. La ausencia de una etapa extensa de desarrollo extracorpóreo favorece tanto la transmisión directa a otras personas como la autoinfestación. Los huevos son infectivos a las 6 horas de la puesta y pueden mantenerse en este estado durante 20 días. La infestación por oxiuros se asocia estrechamente al hacinamiento en el ámbito familiar o en instituciones de todo tipo. Dado que la duración del ciclo vital de estos vermes es relativamente breve, las infestaciones de larga duración se deben a un proceso de reinfestación continuada[155].

SÍNDROMES CLÍNICOS

La mayor parte de las infestaciones por oxiuros son asintomáticas. Cuando se presentan, los síntomas se centran en el prurito perianal y perineal y en el consiguiente rascado[156]. Los síntomas más frecuentes son el prurito local y el sueño irregular debido al prurito anal nocturno. También se han atribuido a los oxiuros la disuria, la enuresis, la vulvovaginitis y el flujo vaginal[151,152]. Sin embargo, en un estudio hospitalario realizado en niños de edades comprendidas entre los 2 y los 12 años, ninguno de los signos y síntomas tradicionalmente atribuidos a la enterobiasis se registró con una frecuencia significativamente superior en los niños infestados que en los que no lo estaban[157].

De manera ocasional, la migración del parásito da lugar a patologías ectópicas, como los granulomas pélvico, cervical, vulvar y peritoneal, que pueden confundirse con otras masas pélvicas o bien pueden originar síntomas que evocan a los de la enfermedad inflamatoria pélvica[158].

La relación entre la infestación por oxiuros y la apendicitis no está clara. En varios estudios, más apéndices normales que inflamados, entre los extirpados mediante cirugía por sospecha de apendicitis, contenían oxiuros, lo que sugiere que estos helmintos pueden producir síntomas similares a los de la apendicitis sin invadir la mucosa[159,160]. Grandes cantidades de oxiuros en estado larvario, presumiblemente derivadas de una única exposición, dieron lugar a enterocolitis eosinofílica en adultos y en niños[161-163]. La enterobiasis no suele asociarse a eosinofilia significativa o a niveles elevados de IgE sérica. Existen pruebas de que el protozoo intestinal *Dientamoeba fragilis* se transmite mediante los huevos de los oxiuros[164].

DIAGNÓSTICO

Aunque los oxiuros pueden apreciarse a simple vista, a veces se confunden con fragmentos de hilo blanco o con proglótides de *Dipylidium caninum*, una tenia de perros y gatos que ocasionalmente infesta a los niños[165]. Los huevos de los oxiuros no se suelen encontrar en las heces, pero se identifican fácilmente en la observación al microscopio de una tira de papel celo presionada sobre la región perianal a primera hora de la mañana[154]. Una sola observación basta para detectar la infestación en el 50% de los casos, tres permiten detectar el 90% y cinco el 99%.

TRATAMIENTO

Las dosis únicas de albendazol (400 mg), mebendazol (100 mg), ivermectina (200 µg/kg) o pamoato de pirantel (11 mg/kg hasta 1 g) presentan un alto nivel de eficacia. Pasadas 2 semanas se administra una segunda dosis, dada la frecuencia de reinfestación y autoinfestación[87]. Los otros miembros de la familia, compañeros de clase o enfermos que sean hospitalizados durante períodos prolongados con la persona afectada deben ser tratados igual que el caso índice, aunque las reinfestaciones son frecuentes, por lo que puede ser necesario repetir los ciclos terapéuticos[154,166]. Aunque la higiene personal es un principio general de utilidad, su función en el tratamiento de la enterobiasis es de segundo orden; el exceso en la insistencia sobre la limpieza puede dar lugar a traumas psicológicos y a estigmatización asociada a la propia infestación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muller R. The nematodes. *In: Worms and Human Disease*. 2nd ed. Wallingford, UK: CABI; 2002:109-235.
2. Coombs I, Crompton DWT. *A Guide to Human Helminths*. London: Taylor & Francis; 1991:1-4.
3. Crompton DWT, Savioli L. *Handbook of Helminthiases for Public Health*. 3-24. Boca Raton, Fla: CRC Press:203-245.
4. World Health Organization. *Deworming for health and development. Report of the third global meeting of the Partners for Parasite Control*. Geneva: World Health Organization, 2005.
5. Viney ME, Brown M, Omoding NE, et al. Why does HIV infection not lead to disseminated strongyloidiasis? *J Infect Dis*. 2004;190:2175-2180.
6. Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet*. 2006;367:1521-1532.
7. Cooper PJ, Chico ME, Sandoval C, et al. Human infection with *Ascaris lumbricoides* is associated with a polarized cytokine response. *J Infect Dis*. 2000;182:1207-1213.
8. Fincham JE, Markus MB, Adams VJ. Could control of soil-transmitted helminthic infection influence the HIV/AIDS pandemic? *Acta Trop*. 2003;86:315-333.
9. Walson JL, Otieno PA, Mbuchi M, et al. Albendazole treatment of HIV-1 and helminth co-infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *AIDS*. 2008;22:1601-1609.
10. Brown M, Kizza M, Watera C, et al. Helminth infection is not associated with faster progression of HIV disease in coinfected adults in Uganda. *J Infect Dis*. 2004;190:1869-1879.
11. Robinson TM, Nelson RG, Boyer JD. Parasitic infection and the polarized Th2 immune response can alter a vaccine-induced immune response. *DNA Cell Biol*. 2003;22:421-430.
12. Crompton DWT. Ascaris and ascariasis. *Adv Parasitol*. 2001;48:285-375.
13. DeSilva NR, Chan MS, Bundy DA. Morbidity and mortality due to ascariasis: reestimation and sensitivity analysis of global numbers at risk. *Trop Med Int Health*. 1997;2:519-528.
14. Crompton DWT, Nesheim MC, Pawlowski ZS, editors. *Ascariasis and Its Prevention and Control*. London: Taylor & Francis; 1989.
15. Anthony RM, Rutitzky LI, Urban JF Jr, et al. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:975-987.
16. Johnston MJG, MacDonald JA, McKay DM. Parasitic helminths: a pharmacopeia of anti-inflammatory molecules. *Parasitology*. 2009;136:125-147.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

17. Esink JH, Blumenthal UJ, Brooker S. Wastewater quality and the risk of intestinal nematode infection in sewage farming families in Hyderabad. *India. Am J Trop Med Hyg*. 2008;79: 561-567.
18. Albonico M, Montresor A, Crompton DWT, et al. Interventions for the control of soil-transmitted helminthiasis in the community. *Adv Parasitol*. 2006;61:311-348.
19. O'Lorcain P, Holland CV. The public health importance of *Ascaris lumbricoides*. *Parasitology*. 2000;121(Suppl):S51-S71.
20. Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. New York: Oxford University Press; 1991:433-606.
21. Wakelin D, Farias SE, Bradley JE. Variation and immunity to intestinal worms. *Parasitology*. 2002;125(Suppl):S39-S50.
22. Quinell RJ. Genetics of susceptibility to human helminth infection. *Int J Parasitol*. 2003;33:1219-1231.
23. Williams-Blangero S, VandeBerg JL, Subedi J, et al. Localization of multiple qualitative trait loci influencing susceptibility to infection with *Ascaris*. *J Infect Dis*. 2008;197: 66-71.
24. Anderson TJ. Ascaris infections in humans from North America: molecular evidence for cross-infection. *Parasitology*. 1995;110:215-219.
25. Nejsum P, Parker ED Jr, Frydenberg J, et al. Ascariasis is a zoonosis in Denmark. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1142-1148.
26. Gelpi AP, Mustafa A. Ascaris pneumonia. *Am J Med*. 1968;44:377-389.
27. Gelpi AP, Mustafa A. Seasonal pneumonitis with eosinophilia: a study of larval ascariasis in Saudi Arabs. *Am J Trop Med Hyg*. 1967;16:646-657.
28. Stephenson LS. The contribution of *Ascaris lumbricoides* to malnutrition in children. *Parasitology*. 1980;81:221-233.
29. Jardim-Botelho A, Brooker S, Geiger SM, et al. Age patterns in undernutrition and helminth infection in a rural area of Brazil: associations with ascariasis and hookworm. *Trop Med Int Health*. 2008;13:458-467.
30. Jardim-Botelho A, Raff S, Rodrigues R, de A, et al. Hookworm, *Ascaris lumbricoides* infection and polyparasitism associated with poor cognitive performance in Brazilian schoolchildren. *Trop Med Int Health*. 2008;13:994-1004.
31. Hall A, Gillian H, Tuffrey V, et al. A review and meta-analysis of the impact of intestinal worms on child growth and nutrition. *Matern Child Nutr*. 2008;4(Suppl 1):118-236.
32. Hall A. Micronutrient supplements for children after deworming. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:297-302.
33. Archibong AE, Ndoma-Egba R, Asindi AA. Intestinal obstruction in southeastern Nigerian children. *East Afr Med J*. 1994;71:286-289.
34. Blumenthal DS, Schultz MG. Incidence of intestinal obstruction in children infected with *Ascaris lumbricoides*. *Am J Trop Med Hyg*. 1975;24:801-805.
35. De Silva NR, Chan MS, Bundy DA. Morbidity and mortality due to Ascaris-induced intestinal obstruction. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:31-36.
36. De Silva NR, Guyatt HL, Bundy DA. Worm burden in intestinal obstruction caused by *Ascaris lumbricoides*. *Trop Med Int Health*. 1997;2:189-190.
37. Wasadikar PP, Kulkami AB. Intestinal obstruction due to ascariasis. *Br J Surg*. 1997;84:410-412.
38. Teneza-Mora NC, Lavery EA, Chun HM. Partial small bowel obstruction in a traveler. *Clin Infect Dis*. 2006;214(43):256-258.
39. Sandouk F, Haffar S, Zada M, et al. Pancreatic-biliary ascariasis: experience of 300 cases. *Am J Gastroenterol*. 1997;92: 2264-2267.
40. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India. *Lancet*. 1990;335:1503-1508.
41. Shah OJ, Showkat AZ, Robbani I. Biliary ascariasis: a review. *World J Surg*. 2006;30:1500-1506.
42. Javid G, Wani NA, Gulzar GM, et al. Ascaris-induced liver abscess. *World J Surg*. 1999;23:1191-1194.
43. Singh PA, Gupta SC, Agarawal R. *Ascaris lumbricoides* appendicitis in the tropics. *Trop Doct*. 1997;27:241.
44. Schulman A. Non-Western patterns of biliary stones and the role of ascariasis. *Radiology*. 1987;162:425-430.
45. Palmer LJ, Celedon JC, Weiss ST, et al. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1489-1493.
46. Cooper PJ, Chico ME, Bland M, et al. Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:266-267.
47. Cooper PJ, Mitre E, Moncayo AL, et al. *Ascaris lumbricoides*-induced interleukin-10 is not associated with atopy in schoolchildren in a rural area of the tropics. *J Infect Dis*. 2008;197:1333-1340.
48. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J, et al. Asthma and current intestinal parasite infection: systemic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:514-523.
49. Brutus L, Wtier L, Briand V, et al. Parasitic co-infections: does *Ascaris lumbricoides* protect against *Plasmodium falciparum* infection? *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:194-198.
50. Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Co-infection of helminths and malaria: modulation of the immune responses to malaria. *Parasite Immunol*. 2006;28:497-506.
51. Garcia LS. *Diagnostic Medical Parasitology*. 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 2006.
52. Reeder MM, Palmer PES. *The Radiology of Tropical Diseases*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2001:111-139.
53. Ng KK, Wong HF, Kong MS, et al. Biliary ascariasis: CT, MR cholangiopancreatography, and navigator endoscopic appearance—report of a case of acute biliary obstruction. *Abdom Imaging*. 1999;24:470-472.
54. Rocha MdeS, Costa NS, Costa JC, et al. CT identification of Ascaris in the biliary tract. *Abdom Imaging*. 1995;20:317-319.
55. Ferreyra NP, Cerri GG. Ascariasis of the alimentary tract, liver, pancreas and biliary system: its diagnosis by ultrasonography. *Hepatogastroenterology*. 1998;45:932-937.
56. Valgaeren G, Duysburgh I, Fierens H, et al. Endoscopic treatment of biliary ascariasis: report of a case. *Acta Clin Belg*. 1996;51:97-100.
57. Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systemic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;299:1937-1948.
58. Montresor A, Awasthi S, Crompton DW. Use of benzimidazoles in children younger than 24 months for the treatment of soil-transmitted helminthiasis. *Acta Trop*. 2003;86:223-232.
59. Galvan-Ramirez ML, Rivera N, Loeza ME, et al. Nitazoxanide in the treatment of *Ascaris lumbricoides* in a rural zone of Colima. *Mexico. J Helminthol*. 2007;81:255-259.
60. Romero R, Guerero LR, Munoz Garcia MR, et al. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:701-703.
61. Diaz E, Mondragon J, Ramirez E, et al. Epidemiology and control of intestinal parasites with nitazoxanide in children in Mexico. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68:384-385.
62. Steinman P, Zhou X, Du Z, et al. Tribendimimidine and albendazole for treating soil-transmitted helminths, *Strongyloides stercoralis* and *Taenia* spp.: open-label, randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2:e322.
63. Cooper ES, Bundy DAP. *Trichuriasis. Clin Trop Med Comm Dis*. 1987;2:629-643.
64. Drake L, Korchev Y, Bashford L, et al. The major secreted protein of the whipworm, *Trichuris*, is a pore-forming protein. *Proc Biol Sci*. 1994;257:255-261.
65. Gilman RH, Chong UH, Davis C, et al. The adverse consequences of heavy *Trichuris* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1983;77:432-438.
66. Williams-Blangero S, McGarvey ST, Subedi J, et al. Genetic component to susceptibility to *Trichuris trichiura*: evidence from two Asian populations. *Genet Epidemiol*. 2002;22:254-264.
67. Williams-Blangero S, Vandeberg JL, Subedi J, et al. Two quantitative trait loci influence whipworm (*Trichuris trichiura*) infection in a Nepalese population. *J Infect Dis*. 2008;197: 1198-1203.
68. MacDonald TT, Spencer J, Murch SH, et al. Immunoepidemiology of intestinal helminth infections: 3. Mucosal macrophages and cytokine production in the colon of children with *Trichuris trichiura* dysentery. *Trans R Soc Trop Med Hyg*.. 1994;88:265-268.
69. Ramdath DD, Simeon DT, Wong MS, et al. Iron status of school children with varying intensities of *Trichuris trichiura* infection. *Parasitology*. 1995;110:347-351.
70. MacDonald TT, Choy MY, Spencer J, et al. Histopathology and immunochemistry of the caecum in children with the *Trichuris* dysentery syndrome. *J Clin Pathol*. 1991;44:194-199.
71. Sandler M. Whipworm infestation in the colon and rectum simulating Crohn's disease. *Lancet*. 1981;2:210.
72. Jung RC, Beaver PC. Clinical observations on *Trichocephalus trichuris* (whipworm) infestation in children. *Pediatrics*. 1951;8:548-557.
73. Cooper ES, Bundy DAP. *Trichuris* is not trivial. *Parasitol Today*. 1988;4:301-306.
74. Forrester JE, Bailar JC III, Esrey SA, et al. Randomized trial of albendazole and pyrantel in symptomless trichuriasis in children. *Lancet*. 1998;352:1103-1108.
75. Parthasarathy G, Mansfield LS. *Trichuris suis* excretory secretory products (ESP) elicit interleukin-6 (IL-6) and IL-10 secretion from intestinal epithelial cells (IPEC-1). *Vet Parasitol*. 2005;131:317-324.
76. Wang LJ, Cao Y, Shi HN. Helminth infections and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol*. 2008;7:5125-5132.
77. Summers RW, Elliott DE, Qadir K, et al. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2003;98:2034-2041.
78. Summers RW, Elliott DE. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128:825-832.
79. Ruyssers NE, De Winter BY, De Man JG, et al. Worms and the treatment of inflammatory bowel disease: are molecules the answer? *Clin Dev Immunol*. 2008;2008:567314.
80. Olsen A, Namwanje H, Nejsum P, et al. Albendazole and mebendazole have low efficacy against *Trichuris trichiura* in school-age children in Kabale District, Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:443-446.
81. Belizario VY, Amarillo ME, de Leon WU, et al. A comparison of the efficacy of single doses of albendazole, ivermectin, and diethylcarbamazine alone or in combinations against *Ascaris* and *Trichuris* spp. *Bull WHO*. 2003;81:35-42.
82. Sirivichayakul C, Pojjaroen-Anant C, Wisetsing P, et al. The effectiveness of 3, 5 or 7 days of albendazole for the treatment of *Trichuris trichiuria* infection. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97:847-853.
83. Olsen A. Efficacy and safety of drug combinations in the treatment of schistosomiasis, soil-transmitted helminthiasis, lymphatic filariasis, and onchocerciasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101:747-758.
84. Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, et al. Oral drug therapy for multiple neglected tropical diseases. *JAMA*. 2007;298: 1911-1924.
85. Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, et al. Hookworm infection. *N Engl J Med*. 2004;351:799-807.
86. Gilles HM, Williams EJW, Ball PAJ. Hookworm infection and anemia: an epidemiological, clinical, and laboratory study. *Q J Med*. 1964;33:1-24.
87. Roche M, Layrisse M. The nature and causes of "hookworm anemia. *" Am J Trop Med Hyg*. 1966;15:1032-1102.
88. Migasena S, Gilles HM. Hookworm infection. *Clin Trop Med Commun Dis*. 1987;2:617-627.
89. Wilcox LS. Worms and germs, drink and dementia: US health, society, and policy in the early 20th century. *Prev Chronic Dis*. 2008;5:1-12.
90. Johnston MJG, MacDonald JA, McKay DM. Parasitic helminths: a pharmacopeia of anti-inflammatory molecules. *Parasitology*. 2009;136:125-147.
91. Maxwell C, Hussain R, Nutman TB, et al. The clinical and immunological responses of normal human volunteers to low dose hookworm (*Necator americanus*) infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1987;37:126-134.
92. Lawn SD, Grant AD, Wright SG. Case reports: acute hookworm infection; an unusual cause of profuse watery diarrhea in returned travellers. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003;97:414-415.
93. Kelley PW, Takafuji ET, Wiener H, et al. An outbreak of hookworm infection associated with military operations in Grenada. *Milit Med*. 1989;154:55-59.
94. Bailey NS, Thomas R, Green AD, et al. Helminth infections in British troops following an operation in Sierra Leone. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100:842-846.
95. Capello M, Vlasuk GP, Bergum PW, et al. *Ancylostoma caninum* anticoagulant peptide: a hookworm-derived inhibitor of human coagulation factor Xa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:6152-6156.
96. Chadderdon RC, Cappello M. The hookworm platelet inhibitor: functional blockade of integrins GPIIb/IIIa (alphaIIb beta3) and GPIa/IIa (alpha2 beta1) inhibits platelet aggregation and adhesion in vitro. *J Infect Dis*. 1999;179:1235-1241.
97. Del Valle A, Jones BF, Harrison LM, et al. Isolation and molecular cloning of a secreted hookworm platelet inhibitor from adult *Ancylcostoma caninum*. *Mol Biochem Parasitol*. 2003;129:167-177.
98. Sakti H, Nokes C, Hertanto WS, et al. Evidence for an association between hookworm infection and cognitive function in Indonesian school children. *Trop Med Int Health*. 1999;4:322-334.
99. Christian P, Khatry SK, West KP Jr. Antenatal anthelmintic treatment, birthweight, and infant survival in rural Nepal. *Lancet*. 2004;364:981-983.
100. Verweij JJ, Brienen EA, Ziem J, et al. Simultaneous detection and quantification of *Ancylostoma duodenale, Necator americanus*, and *Oesophagostomum bifurcum* in fecal samples using multiplex real-time PCR. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:685-690.
101. Albonico M, Bickle Q, Ramsan M, et al. Efficacy of mebendazole and levamisole alone or in combination against intestinal nematode infections after repeated targetted mebendazole treatment in Zanzibar. *Bull World Health Organ*. 2003;81: 343-352.
102. Sacko M, De Clercq D, Behnke JM, et al. Comparison of the efficacy of mebendazole, albendazole and pyrantel in treatment of human hookworm infections in the southern region of Mali. *West Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg*.. 1999;93:195-203.
103. Carston F, Tuyen LN, Lewis S, et al. Low efficacy of mebendazole against hookworm in Vietnam: two randomized controlled trials. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:732-736.
104. Geerts S, Gryseels B. Drug resistance in human helminths: current situation and lessons learned from livestock. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:207-222.
105. Geerts S, Gryseels B. Anthelmintic resistance in human helminths: a review. *Trop Med Int Health*. 2001;6:915-921.
106. Hotez PJ, Zhan B, Bethony JM, et al. Progress in the development of a recombinant vaccine for human hookworm and disease: the Human Hookworm Initiative. *Int J Parasitol*. 2003;33:1245-1258.
107. Diemert DJ, Bethony JM, Hotez PJ. Hookworm vaccines. *Clin Infect Dis*. 2008;46:282-288.
108. De Silva NR. Impact of mass chemotherapy on the morbidity due to soil-transmitted nematodes. *Acta Trop*. 2003;86:197-214.
109. Stephenson LS. Optimising the benefits of anthelmintic treatment in children. *Paediatr Drugs*. 2001;3:495-508.
110. Lammie PJ, Fenwick A, Utzinger J. A blueprint for success: integration of neglected tropical disease control programmes. *Parasitol Today*. 2006;22:313-321.
111. Grove DI. Human strongyloidiasis. *Adv Parasitol*. 1996;38: 251-309.
112. Ashford RW, Vince JD, Gratten MJ, et al. *Strongyloides* infection associated with acute infantile disease in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1978;72:554.
113. Viney ME, Lok JB. *Strongyloides* spp. WormBook. 2007; (May 23):1-15.
114. Kitchen LW, Tu KK, Kerns FT. Strongyloides-infected patients at Charleston area medical center, West Virginia. *1997-1998. Clin Infect Dis*. 2000;31:E5-E6.
115. Gyorkos TW, Genta RM, MacLean JD. Seroepidemiology of *Strongyloides* infection in the Southeast Asian refugee population in Canada. *Am J Epidemiol*. 1990;132:257-264.
116. Posey DL, Blackburn BG, Weinberg M, et al. High prevalence and presumptive treatment of schistosomiasis and strongyloidiasis among African refugees. *Clin Infect Dis*. 2007;45: 1310-1315.

117. Gatti S, Lopes R, Cevini C. Intestinal parasitic infections in an institution for the mentally retarded. *Ann Trop Med Parasitol*. 2000;94:453-460.
118. Genta RM, Weesner R, Douce RW, et al. Strongyloidiasis in US veterans of the Vietnam and other wars. *JAMA*. 1987;258:49-52.
119. Carvalho EM, Porto DF. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol*. 2004;26:487-497.
120. Siddiqui AS, Berl SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1040-1047.
121. Fardet L, Généreau T, Poirot JL, et al. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: case series and literature review. *J Infect*. 2007;54:18-27.
122. Marcos LA, Terashima A, DuPont HL, et al. *Strongyloides* hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Tran R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102:314-318.
123. Scowden EB, Schaffner W, Stone WJ. Overwhelming strongyloidiasis: an unappreciated opportunistic infection. *Medicine*. 1978;57:527-544.
124. Adedayo O, Grell G, Bellot P. Hyperinfective strongyloidiasis in the medical ward: review of 27 cases in 5 years. *South Med J*. 2002;95:711-716.
125. Porto AF, Neva FA, Bittencourt H. HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. *Parasite Immunol*. 2001;23:503-507.
126. Porto AF, Oliveira Filho J, Neva FA, et al. Influence of human T-cell lymphocytotropic virus type 1 infection on serologic and skin tests for strongyloidiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65:610-613.
127. Terashima A, Alvarez H, Tello R, et al. Treatment failure in intestinal strongyloidiasis: an indicator of HTLV-I infection. *Int J Infect Dis*. 2002;6:28-30.
128. Gompels MM, Todd J, Peters BS, et al. Disseminated strongyloidiasis in AIDS: uncommon but important. *AIDS*. 1991;5: 329-332.
129. Torres JR, Isturiz R, Murillo J, et al. Efficacy of ivermectin in the treatment of strongyloidiasis complicating AIDS. *Clin Infect Dis*. 1993;17:900-902.
130. Siciliano RF, Mascheretti M, Gryschek RCB. Severe strongyloidiasis in AIDS: is steroid therapy guilty again? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49:333-334.
131. Brown M, Cartledge JD, Miller RF. Dissemination of *Strongyloides stercoralis* as an immune restoration phenomenon in an HIV-1-infected man on antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2006;17:560-561.
132. Lillie PJ, Barlow GD, Moss PJ, et al. Immune reconstitution syndrome to *Strongyloides stercoralis* infection. *AIDS*. 2007;21:649-655.
133. Qu Z, Kundu UR, Abadeer RA, et al. *Strongyloides* colitis is a lethal mimic of ulcerative colitis: the key morphologic differential diagnosis. *Hum Pathol*. 2009;40:572-577.
134. Salluh JI, Bozza FA, Pinto TS, et al. Cutaneous periumbilical purpura in disseminated strongyloidiasis in cancer patients: a pathognomonic feature of potentially lethal disease? *Braz J Infect Dis*. 2005;9:419-424.
135. Hirata T, Nakamura H, Kinjo N, et al. Increased detection rate of *Strongyloides stercoralis* by repeated stool examination using the agar plate method. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77: 683-684.
136. Ramanathan R, Burbelo PD, Groot S, et al. A luciferase immunoprecipitation systems assay enhances the sensitivity and specificity of diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Infect Dis*. 2008;198:444-451.
137. Verweij JJ, Canales M, Polman K, et al. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:342-346.
138. Zaha O, Hirata T, Kinjo F, et al. Strongyloidiasis—progress in diagnosis and treatment. *Intern Med*. 2000;39:695-700.
139. Marti H, Haji HJ, Savioli L, et al. A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strongyloides stercoralis* and other soil-transmitted infections in children. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;55:477-481.
140. Suputtamongkol Y, Kungpanichkul N, Saowaluk S, et al. Efficacy and safety of a single-dose veterinary preparation of ivermectin versus 7-day high-dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31:46-49.
141. Lim S, Katz K, Krajden S, et al. Complicated and fatal *Strongyloides* infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. *Can Med Assoc J*. 2004;171:479-484.
142. Boken DJ, Leoni PA, Preheim LC. Treatment of *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome with thiabendazole administered per rectum. *Clin Infect Dis*. 1993;16:123-126.
143. Turner SA, Maclean JD, Fleckenstein L, et al. Parenteral administration of ivermectin in a patient with disseminated strongyloidiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:911-914.
144. Marty FM, Lowry CM, Rodriguez M, et al. Treatment of human disseminated strongyloidiasis with a parenteral veterinary formulation of ivermectin. *Clin Infect Dis*. 2005;41:e5-e6.
145. Leung V, Al-Rawahi GN, Grant J, et al. Case report: failure of subcutaneous ivermectin in treating *Strongyloides* hyperinfection. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79:853-855.
146. Tarr PE, Miele PS, Pergoy KS, et al. Case report: rectal administration of ivermectin to a patient with *Strongyloides* hyperinfection syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68:453-455.
147. Loutfy MR, Wilson M, Keystone JS, et al. Serology and eosinophil count in the diagnosis and management of strongyloidiasis in a non-endemic area. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66: 749-752.
148. Karunajeewa H, Heath K, Leslie D, et al. Parasite-specific IgG response and peripheral blood eosinophil count following albendazole treatment for presumed chronic strongyloidiasis. *J Travel Med*. 2006;13:84-89.
149. Page WA, Dempsey K, McCarthy JS. Utility of serological follow-up of chronic strongyloidiasis after anthelmintic chemotherapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100:1056-1062.
150. Wagner ED, Eby WC. Pinworm prevalence in California elementary school children, and diagnostic methods. *Am J Trop Med Hyg*. 1983;32:998-1001.
151. Burkhart CN, Burkhart CG. Assessment of frequency, transmission, and genitourinary complications of enterobiasis (pinworms). *Int J Dermatol*. 2005;44:837-840.
152. Gilman RH, Marquis GS, Miranda E. Prevalence and symptoms of *Enterobius vermicularis* in a Peruvian shanty town. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;85:761-764.
153. Lohiya GS, Crinella FM, Lohiya S. Epidemiology and control of enterobiasis in a developmental center. *West J Med*. 2000;172:305-308.
154. Pawlowski ZS. Enterobiasis. *Clin Trop Med Commun Dis*. 1987;3:667-676.
155. Nunez FA, Hernandez M, Finlay CM. A longitudinal study of enterobiasis in three day care centers of Havana City. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1996;38:129-132.
156. Weller TH, Sorenson CW. Enterobiasis. its incidence and symptomatology in a group of 505 children. *N Engl J Med*. 1941;224:143-146.
157. Welsh NM. Recent insights into the childhood "social diseases"—gonorrhea, scabies, pediculosis, pinworms. *Clin Pediatr*. 1978;17:318-322.
158. Sun T, Schwartz NS, Sewell C, et al. *Enterobius* egg granuloma of the vulva and peritoneum: review of the literature. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;45:249-253.
159. Dahlstrom JE, MacArthur EB. *Enterobius vermicularis*: a possible cause of symptoms resembling appendicitis. *Aust N Z J Surg*. 1994;64:692-694.
160. Sodergren MH, Jethwa P, Wilkonson S, et al. Presenting features of *Enterobius vermicularis* in the vermiform appendix. *Scand J Gastroenterol*. 2008;11:1-5.
161. Liu LX, Chi JY, Upton MP, et al. Eosinophilic colitis associated with larvae of the pinworm *Enterobius vermicularis*. *Lancet*. 1995;346:410-412.
162. Rajamanickam A, Usmani A, Suri S, et al. Chronic diarrhea and abdominal pain: pin the pinworm. *J Hosp Med*. 2009;4:137-139.
163. Jardine M, Kokai G, Daizell AM. *Enterobius vermicularis* and colitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:610-612.
164. Johnson EH, Windsor JJ, Clark GG. Emerging from obscurity: biological, clinical, and diagnostic aspects of *Dientamoeba fragilis*. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:553-570.
165. Samkari A, Kiska DL, Riddell SW, et al. *Dipylidium caninum* mimicking recurrent *Enterobius vermicularis* (pinworm) infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47:397-399.
166. Matsen JM, Turner JA. Reinfection in enterobiasis (pinworm infection): simultaneous treatment of family members. *Am J Dis Child*. 1969;118:576-581.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

288

Nematodos tisulares: triquinelosis, dracunculiasis y filariasis

JAMES W. KAZURA

Las infestaciones por nematodos tisulares se distribuyen ampliamente por todo el mundo. El impacto sanitario y socioeconómico de estas infestaciones es mayor en los lugares de los trópicos y subtrópicos con pocos recursos, aunque la población de las regiones templadas e industrializadas continúa teniendo riesgo de presentar la infestación y la morbilidad asociada. Al igual que todos los nematodos parasitarios, el ciclo vital de estos organismos multicelulares incluye cinco estadios diferentes: gusanos adultos macho o hembra y cuatro estadios larvarios que se diferencian unos de otros debido a un proceso de muda que implica el desprendimiento de la cutícula de la superficie del parásito y una diferenciación de los órganos y sistemas dirigidos por cambios en la expresión genética regulados por el desarrollo. Con la excepción de las especies de *Trichinella*, que se transmiten directamente a los humanos mediante la ingesta de carne contaminada, la infección implica el desarrollo obligado en artrópodos invertebrados hematófagos y su transmisión por éstos (filariasis) o la deglución de crustáceos pequeños de agua dulce (copépodos). Los gusanos adultos no se multiplican en el huésped humano y, por tanto, la probabilidad de desarrollar una carga de organismos lo suficientemente alta para causar morbilidad está directamente relacionada con la duración y la intensidad de la exposición a los vectores que albergan las larvas infectivas. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la visualización microscópica de los parásitos aislados procedentes del tejido del huésped o presentes en los mismos, aunque esto puede ser difícil o no estar indicado en todos los casos. Pueden tomarse medidas sencillas y baratas para evitar la infestación. Se están realizando esfuerzos globales para que algunas infestaciones por nematodos tisulares dejen de ser problemas de salud pública o incluso para erradicarlas mediante la interrupción permanente de su transmisión. Se dispone de fármacos antihelmínticos eficaces para la mayoría de estas infestaciones.

Inicialmente se exponen las infestaciones adquiridas por la ingesta de carne contaminada y de copépodos que albergan larvas infectivas. A continuación se describen las infestaciones por filarias, transmitidas por insectos hematófagos.

Triquinelosis

La triquinelosis se adquiere cuando se consume carne poco cocinada de cerdos domésticos, caballos o animales de caza que contienen larvas infectivas de varias especies de *Trichinella*. Cuando se ingieren grandes cantidades de larvas se producen infestaciones sintomáticas caracterizadas por diarrea, miositis, fiebre y edema periorbitario.

EL PARÁSITO Y SU CICLO VITAL

Los miembros del género *Trichinella* son nematodos zoonóticos que infectan mamíferos carnívoros y omnívoros en varios contextos ecológicos y climáticos[1]. Análisis genómicos y filogenéticos recientes indican que de las 11 especies conocidas, existen 2 clados diferenciados por la presencia o ausencia de larvas encapsuladas de tercer estadio que parasitan células musculares estriadas[2,3] (tabla 288-1). Se estima que los 2 clados han surgido de un ancestro común hace 15 a 20 millones de años. *Trichinella spiralis*, una especie que se distribuye por todo el mundo y que infesta a cerdos, roedores y caballos, ha sido históricamente la causa más frecuente de infestación humana. Las especies de *Trichinella* de los animales de caza tienen una importancia creciente en las zonas en las que las medidas de seguridad alimentaria y las prácticas ganaderas han logrado una reducción de *T. spiralis*[4].

El ciclo vital del parásito comienza con la fase enteral tras la ingesta de carne que contiene larvas de tercer estadio con capacidad infectiva. Las larvas, de aproximadamente 1 mm de longitud, son liberadas tras la digestión de la pared del quiste encapsulado en el ambiente de ácido y pepsina del estómago. Estas larvas pasan rápidamente a la luz del intestino delgado, donde parasitan las células del epitelio columnar. En un período de 10 a 28 horas se producen cuatro mudas, que culminan con el desarrollo de gusanos adultos maduros machos y hembras en el epitelio del intestino delgado. Las hembras fecundadas producen y liberan larvas de primer estadio (recién nacidas) que inician la fase sistémica de la infección cuando penetran en la pared intestinal, entran en los vasos linfáticos y finalmente en la circulación sanguínea a través del conducto torácico. Las larvas recién nacidas se dispersan en lechos capilares a lo largo de todo el cuerpo y finalmente parasitan las células del músculo estriado. Tras su entrada en el músculo, las larvas mudan, se enquistan y se desarrollan hasta convertirse en larvas de tercer estadio en 15 días[5]. Las larvas infectivas de *T. spiralis* encapsuladas en quistes colágenos pueden permanecer viables durante meses o años. Los quistes pueden calcificarse y ser visibles en las radiografías.

EPIDEMIOLOGÍA

Históricamente, la triquinelosis se ha asociado al consumo de carne porcina poco cocinada procedente de cerdos domésticos. El significado epidemiológico de este origen de la infestación ha disminuido en la última parte del siglo XX conforme se ha eliminado la práctica de alimentar a los cerdos con basura que contiene restos de carne o roedores infestados por *Trichinella*. Es destacable que han resurgido brotes de infestación por *T. spiralis* asociados al consumo de carne de cerdos domésticos en varios países en Europa del Este en los que la salud pública veterinaria y la seguridad en la producción alimentaria se ha visto comprometida coincidiendo con los momentos de penuria económica[6]. El consumo de carne de caballo, animales de caza (jabalí, ciervo, oso, puma y morsa en lugares en los que la triquinelosis salvaje es endémica) puede ser también el origen de la infestación humana. *T. spiralis* es la causa más frecuente de infección en humanos; *Trichinella brivoti*, *Trichinella pseudospiralis* y *Trichinella murrelli* son con frecuencia los responsables de los casos asociados al consumo de carne de caza.

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

Las manifestaciones anatomopatológicas de la infestación aparecen en primer lugar en el aparato digestivo. Dos a tres semanas tras la ingesta de carne contaminada y el establecimiento de los gusanos adultos en la parte proximal del intestino delgado, se desarrolla atrofia vellosa local e infiltración submucosa por neutrófilos, eosinófilos y macrófagos. Sin embargo, el cambio anatomopatológico más característico inducido por el parásito se observa en las fibras del músculo esquelético. Existe edema y degeneración basófila en la histología. Pueden observarse los gusanos enrollados, las paredes quísticas formadas por la parasitación de las células musculares e infiltrados que contienen eosinófilos y linfocitos (fig. 288-1). Aunque el músculo no estriado y otros tejidos del huésped no admiten el desarrollo de *Trichinella* hasta las larvas de tercer estadio, en los individuos con infestaciones graves las larvas recién nacidas, que se diseminan al miocardio, el pulmón y el sistema nervioso central, pueden causar inflamación local y lesión tisular, que tienen consecuencias patológicas graves (p. ej., miocarditis, encefalitis, meningitis).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Según las observaciones realizadas en las situaciones en las que se ha identificado un origen común de carne infestada, la mayoría de los individuos infestados no tienen síntomas. Es más probable que se

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 288-1 Huéspedes y distribución geográfica de las especies del género *Trichinella*

Especie	*Código*	*Huéspedes frecuentes*	*Distribución geográfica*	*Encapsulada*
Trichinella spiralis	T1	Cerdos, roedores, caballos, osos, zorros	Mundial	Sí
Trichinella nativa	T2	Osos, zorros, perros	Ártico, subártico	Sí
Trichinella britova	T3	Perros, gatos, osos	Áreas templadas, subártico	Sí
Trichinella pseudospiralis	T4	Pájaros, mamíferos omnívoros	Ártico, Tasmania	No
Trichinella murrelli	T5	Osos	Norteamérica	Sí
No definida aún	T6	Osos	Subártico	Sí
Trichinella nelsoni	T7	Hienas, gatos	África tropical	Sí
No definida aún	T8	Leones, panteras	Sur de África	Sí
No definida aún	T9	Carnívoros selváticos	Japón	No

desarrolle morbilidad en personas que han ingerido los mayores inóculos de parásitos. La diarrea acuosa es la manifestación más frecuente durante la fase enteral de la infección. También puede haber vómitos, molestias abdominales y náuseas. Se ha sugerido que la diarrea prolongada y otros síntomas digestivos en adultos americanos nativos que consumen tradicionalmente carne de oso polar o de morsa infestada por *Trichinella nativa* pueden reflejar la inmunidad adquirida como consecuencia de infestaciones previas. El edema facial y periorbitario, la fiebre, la debilidad, el malestar general, las mialgias, el exantema urticarial, la conjuntivitis y las hemorragias conjuntivales y subungueales aparecen durante la fase sistémica, cuando las larvas recién nacidas se diseminan. Estos signos y síntomas son más graves y tienen un máximo de 2 a 4 semanas tras la ingesta de carne contaminada[7-10]. La debilidad y las mialgias aparecen en primer lugar y son más graves en los músculos extraoculares, maseteros y cervicales. Los pacientes con altas cargas de organismos pueden morir por miocarditis, encefalitis o neumonía, que se agravan progresivamente tras 4 a 8 semanas. Se ha sugerido que la triquinelosis puede producir dolor muscular y debilidad crónicos.

DIAGNÓSTICO

La triquinelosis debería considerarse en el diagnóstico diferencial de pacientes con miositis, eosinofilia, fiebre, elevación de creatina fosfoquinasa y lactato deshidrogenasa y signos compatibles con la diseminación sistémica de larvas recién nacidas, como se ha descrito previamente. Aporta información preguntar sobre antecedentes de consumo de carne poco cocinada de caza de cualquier tipo, como oso y jabalí, o cerdos criados en granjas no comerciales y no reguladas. También es útil determinar si se ha desarrollado una enfermedad similar en otros que hayan consumido la misma comida. Los anticuerpos frente a especies de *Trichinella* pueden detectarse mediante varias técnicas[11] (actualmente se utiliza el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades). La seroconversión generalmente se produce en aproximadamente 3 semanas de la ingesta de larvas infectivas. Una biopsia del músculo doloroso puede mostrar la presencia de especies de *Trichinella*, aunque esta técnica no se recomienda en la mayoría de las situaciones. Es útil obtener una muestra de la carne sospechosa de albergar el parásito, porque esto puede utilizarse para confirmar el origen de la infestación. Las diferentes especies de *Trichinella* pueden diferenciarse mediante tecnologías basadas en el ADN, como la reacción en cadena de la polimerasa[12].

El diagnóstico diferencial de la triquinelosis observada durante la fase enteral de la infestación comprende una amplia variedad de causas de gastroenteritis y enfermedades diarreicas. Durante la fase sistémica de la infestación, deberían considerarse las enfermedades febriles, como la gripe y la fiebre tifoidea, y las enfermedades del tejido conjuntivo, como la dermatomiositis y el edema angioneurótico.

TRATAMIENTO

Actualmente no existe ningún fármaco antihelmíntico que haya demostrado ser eficaz frente a las larvas recién nacidas o las larvas maduras en primer estadio que causan miositis y otros signos y síntomas que aparecen durante la fase sistémica de la infestación. Pueden utilizarse los corticoides sistémicos junto con el mebendazol (v. más adelante) en pacientes con enfermedad grave, aunque no existe un beneficio probado de este abordaje.

Si se realiza el diagnóstico durante la fase enteral de la infestación (p. ej., 1 a 2 semanas tras la ingesta de carne contaminada o cuando existen signos y síntomas digestivos), puede utilizarse el mebendazol (200 a 400 mg v.o. tres veces al día durante 3 días, después 400 a 500 mg v.o. tres veces al día durante 10 días para cualquier edad) para eliminar los nematodos adultos del intestino delgado[13]. También puede utilizarse el albendazol (400 mg v.o. dos veces al día durante 8 a 14 días).

PREVENCIÓN

La información sobre las normativas de seguridad y el cumplimiento de la prohibición del uso de los desechos como alimento de los animales domésticos, el control de los roedores, la separación del ganado de los animales salvajes y la adecuada preparación de la carne de los animales salvajes reducirá el riesgo de infestación por especies de *Trichinella*. La inspección de la carne para detectar *Trichinella* se realiza idealmente mediante digestión y visualización directas de las larvas enquistadas.

Cocinar la carne a una temperatura mínima de 55 °C (hasta que no se aprecie líquido o carne color rosado) destruye las especies de *Trichinella*. El almacenamiento en un congelador (a –15 °C) durante 3 semanas o más destruye *T. spiralis* en la carne de cerdo, pero no es eficaz para las larvas de las especies de *Trichinella* en la carne de caballo y de caza. No debería confiarse en el secado y el ahumado, ni en la preparación de cecina, ni en el salado de la carne, para destruir la *Trichinella*.

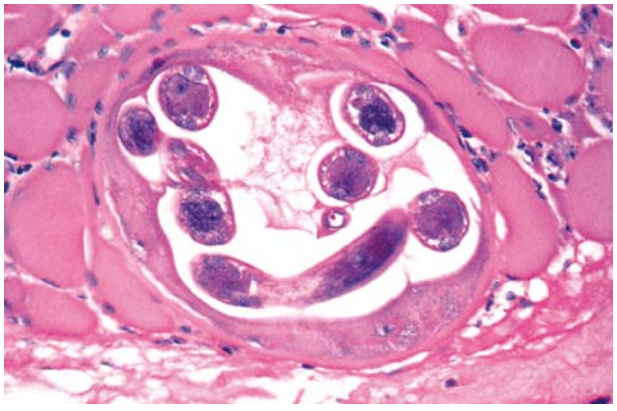


Figura 288-1 Larvas enrolladas de *Trichinella spiralis* en una célula de músculo esquelético. (*De McAdam AJ, Sharpe AH: Infectious diseases. En: Kumar V, eds.* Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, *8.ª ed. Filadelfia: Saunders; 2009.*)

Otras infestaciones musculares por nematodos

INFESTACIÓN POR *HAYCOCKNEMA PERPLEXUM*

Haycocknema perplexum es una especie de nematodos Muspiceoidia que se ha observado en los tejidos de mamíferos y marsupiales australianos. Se han identificado estadios adultos y larvarios del nematodo en las muestras de biopsia muscular en los pacientes australianos de Tasmania y el norte tropical de Australia que presentan miositis crónica, debilidad muscular periférica y disfagia acompañados de eosinofilia y elevación de la creatina fosfoquinasa[14,15]. La debilidad muscular mejoró y se observó la destrucción de los parásitos tras la administración de múltiples dosis de albendazol. Los corticoides no están indicados, porque esta clase de fármacos puede agravar la debilidad

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

muscular y producir una reducción de la eosinofilia que hace que el médico concluya erróneamente que se ha producido un efecto beneficioso sobre una enfermedad del tejido conjuntivo, como una polimiositis.

Dracunculiasis

La dracunculiasis está causada por el nematodo *Dracunculus medinensis*. Antiguamente prevalente en todo el sur de Asia y parte de Oriente Medio, en 2007 a 2009 las infestaciones indígenas estaban limitadas a zonas localizadas de cuatro países en África Subsahariana: Sudán, Ghana, Mali y Níger[16]. El parásito causa lesiones cutáneas debilitantes e infecciones bacterianas secundarias. La dracunculiasis tiene un gran impacto socioeconómico en las comunidades rurales afectadas.

CICLO VITAL

Los humanos se infestan al beber agua dulce procedente de depósitos estancados que contienen diminutos crustáceos (copépodos) que albergan larvas infectivas de *D. medinensis*. Cuando los copépodos son digeridos en el ambiente de ácido y pepsina del estómago, las formas larvarias son liberadas del cuerpo del crustáceo, tras lo cual penetran la pared del intestino delgado y migran a través de la musculatura torácica. Los nematodos machos y hembras sexualmente maduros se desarrollan en 2 a 3 meses. Las hembras grávidas maduran en 10 a 14 meses, migran por todo el cuerpo y finalmente alcanzan la piel, especialmente por encima de los tobillos, los pies y la parte inferior de la pierna (fig. 288-2). Cuando la piel se pone en contacto con el agua, la hembra (que puede alcanzar una longitud de 1 m) induce una vesícula local que finalmente se rompe. Cuando se contraen las vueltas prolapsadas de la cavidad uterina se libera un gran número de larvas al agua. Las larvas móviles nadan libremente hasta infestar a los copépodos. Las larvas de *D. medinensis* se vuelven infectivas para los humanos tras un posterior desarrollo en el copépodo intermediario durante un período de 2 semanas[17].

EPIDEMIOLOGÍA

Las manifestaciones clínicas de la infestación por *D. medinensis* aparecen aproximadamente 1 año tras la ingesta de agua contaminada y tienen un gran predominio estacional, ya que coinciden con la aparición de depósitos estancados de agua superficial que varían en función de las condiciones climáticas locales. La prevalencia de la dracunculiasis es un importante indicador del desarrollo socioeconómico, ya que las comunidades con mayor riesgo resultan aquellas en las que son inadecuados el tratamiento del agua contaminada, el acceso al agua potable y la separación de las instalaciones de baño y fuentes de agua destinadas al consumo humano.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los signos y síntomas de la dracunculiasis se presentan aproximadamente 1 año después de la infestación, cuando las hembras adultas fecundadas aparecen cerca de la superficie de la piel. La presentación inicial es una pápula dolorosa que aumenta a lo largo de horas a días hasta formar una ampolla que permite que emerja una porción del nematodo a través de la piel. La ampolla puede acompañarse de eritema local, urticaria, fiebre, náusea y prurito. Puede salir el nematodo entero a lo largo de un período de varias semanas. Las complicaciones pueden ser las infecciones bacterianas secundarias que pueden producir sepsis, abscesos locales y artritis piógena. Los individuos afectados sufren incapacidad durante aproximadamente 8 semanas. La gran mayoría de los nematodos emergen de la parte inferior de la pierna, el tobillo y el pie, aunque se han documentado lugares anómalos por los que han aparecido (p. ej., cabeza, cuello, genitales).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La dracunculiasis se diagnostica por la aparición de la ampolla cutánea y el nematodo adulto (v. fig. 288-2). No existen fármacos antihelmínticos conocidos eficaces frente a *D. medinensis*. Se recomienda la aplicación de compresas mojadas en la piel afectada, la administración de analgésicos y la prevención de la infección bacteriana secundaria mediante antibióticos tópicos. Los nematodos deberían ser extraídos lenta y suavemente durante un período de varios días mediante un palillo, porque la rotura del gusano puede producir reacciones alérgicas e infección bacteriana secundaria.

Figura 288-2 ***Dracunculus medinensis*** **protruyendo a través de la piel en el pie.**

CONTROL Y ERRADICACIÓN

Los esfuerzos globales para erradicar la dracunculiasis comenzaron en 1986, cuando se estimó que se producían aproximadamente 3,5 millones de casos al año en 17 países de África y en 3 países de Asia. El programa estaba estrechamente ligado a los esfuerzos para mejorar la seguridad del agua para el consumo humano. La erradicación se basa en medidas sencillas y eficientes que incluyen: 1) la filtración del agua a través de una malla fina para eliminar los copépodos; 2) la destrucción de los copépodos en las fuentes de agua potable mediante la aplicación de un larvicida temefos; 3) la provisión de agua potable limpia a partir de perforaciones o de pozos; y 4) la educación a los residentes de las comunidades para que eviten entrar en áreas de agua destinada al consumo humano si están emergiendo los nematodos. El esfuerzo de erradicación ha tenido un éxito notable. El número total de casos en el mundo se estimó en 10.000 en 2007.

Filariasis

Las filarias son nematodos filiformes que se transmiten a los humanos por vectores que son insectos hematófagos obligados. Los órganos más afectados son el sistema linfático, la piel y los ojos (tabla 288-2). Generalmente es necesaria la exposición repetida y de larga duración a los insectos vectores que albergan larvas infectivas para que los humanos adquieran estas infestaciones, aunque ocasionalmente los viajeros a las áreas endémicas son infestados[19,20]. Todas las filarias médicamente significativas, excepto *Loa loa,* albergan endosimbiontes *Wolbachia* similares a rickettsia que son importantes en el mantenimiento de la capacidad reproductora de los nematodos adultos hembras.

TABLA 288-2 Enfermedades e infestaciones por filarias en humanos

Enfermedad	*Género y especie del patógeno filarial*	*Principales manifestaciones clinicopatológicas*	*Áreas de endemicidad*	*Insectos vectores*
Filariasis linfática	*Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori*	Linfedema de las extremidades y mamas, hidrocele, funiculitis, orquitis, eosinofilia (pulmonar) tropical	África Subsahariana, sudeste de Asia, Oceanía y Pacífico Occidental, Caribe, áreas limitadas de Sudamérica	Mosquitos de especies de *Anopheles, Culex, Aedes*
Loiasis	*Loa loa*	Inflamación subcutánea y conjuntival	África Occidental y Central	Moscas tabánidas especies de *Chrysops*
Oncocercosis	*Onchocerca volvulus*	Dermatitis, queratitis, coriorretinitis	África Subsahariana, península arábiga, parte de Sudamérica y América Central	Moscas negras especies de *Simulium*
Mansonelosis	*Mansonella ozzardi*	Raramente sintomático	Caribe, Sudamérica y América Central	Moscas pequeñas especies de *Culicoides*, moscas negras *Simulium amazonicum*
	Mansonella perstans	Raramente sintomático	África Subsahariana, costa norte de Sudamérica, Túnez, Argelia	Especies de *Culicoides*
	Mansonella streptocerca	Dermatitis, adenopatía inguinal	África Occidental y Central	*Culicoides grahamii*

FILARIASIS LINFÁTICA

Wuchereria bancrofti, *Brugia malayi* y *Brugia timori* son los causantes de la filariasis bancroftiana y brugiana (en ocasiones denominada malaya). Aproximadamente 1.000 millones de personas en todo el mundo tienen riesgo de presentarla; se estima que actualmente 120 millones de residentes en países en desarrollo están infestados[21,22]. A diferencia de otras infestaciones de significado médico transmitidas por mosquitos, las filarias linfáticas son transmitidas no sólo por uno sino por varios géneros de mosquitos. Éstos comprenden especies de *Anopheles*, *Culex* y *Aedes*, que difieren notablemente en su eficiencia de transmisión (las especies de *Anopheles* y de *Culex* son las menos y las más eficientes, respectivamente)[23,24]. Las principales manifestaciones anatomopatológicas son los episodios agudos transitorios de fiebre acompañada de inflamación dolorosa de los linfáticos de las extremidades y los genitales masculinos y la disfunción linfática crónica, que produce una importante desfiguración de los genitales masculinos y un linfedema e inflamación progresivos de las piernas, los brazos o las mamas.

Ciclo vital

La infestación se inicia cuando los mosquitos hembra liberan larvas infectivas en tercer estadio en el punto de punción de la piel creado durante su alimentación. Estas larvas atraviesan rápidamente la dermis y entran en los vasos linfáticos locales, donde mudan para formar larvas en cuarto estadio. A lo largo de 6 a 9 meses, los parásitos sufren otra muda en los vasos linfáticos aferentes y finalmente se desarrollan hasta el estadio de vermes adultos sexualmente maduros, machos y hembras. Los nematodos adultos residen principalmente en los vasos aferentes linfáticos de las extremidades superiores e inferiores y en los linfáticos de los genitales masculinos, como los que drenan el epidídimo, los testículos y el cordón espermático. También pueden albergar vermes adultos otras partes del cuerpo, como la piel. Los nematodos hembra fértiles liberan al día hasta 10.000 larvas en primer estadio (denominadas frecuentemente microfilarias), las cuales migran desde los linfáticos y entran en la circulación sanguínea. Las microfilarias en sangre periférica son ingeridas por los mosquitos y se desarrollan hacia larvas de tercer estadio tras completar dos mudas en el mosquito en un período de 14 días. Los vermes adultos son más grandes que las microfilarias (100 × 0,25 mm y 150 × 7 µm, respectivamente; fig. 288-3) y tienen una vida reproductiva de 5 a 7 años. Una característica de la filariasis linfática en la mayoría de las áreas endémicas es la periodicidad nocturna de la microfilaremia, en la que los niveles máximos de los parásitos aparecen en sangre periférica por la noche, cuando los mosquitos vectores están buscando comida. Durante el día, las microfilarias son secuestradas en los lechos vasculares profundos y pueden no ser detectables en sangre periférica.

Epidemiología

La filariasis linfática es endémica en el sur de Asia, África Subsahariana y el Pacífico. Los países con la mayor prevalencia son India, Indonesia, Papúa Nueva Guinea, Nigeria, Ghana, Kenia y Tanzania. *Wuchereria bancrofti* se transmite en prácticamente todas las áreas endémicas y constituye el 90% de los casos en todo el mundo. No existe reservorio animal de *W. bancrofti*. *B. malayi* está limitada al sur y sudeste de Asia y partes del Pacífico y puede infestar a gatos y primates, así como a humanos. *B. timori* sólo se encuentra en las islas del este de Indonesia. La distribución de la infestación es heterogénea en una determinada región geográfica porque la ecología espacial local es importante en la determinación de la transmisión y la exposición a las larvas infectivas (es decir, la proximidad de los lugares de reproducción del mosquito a las dependencias humanas)[25]. Debido a que menos del 1% de los mosquitos vectores competentes contienen larvas infectivas, es necesaria una exposición intensa a los mosquitos para desarrollar una infestación manifiesta. La filariasis linfática tiene un importante efecto perjudicial sobre la economía y la salud psicosexual en las sociedades en las que el trabajo manual y la agricultura de subsistencia son importantes en la vida diaria.

Características clínicas

La gran mayoría de los individuos con infestaciones documentadas por la presencia de microfilaremia no tienen manifestaciones clínicas evidentes de patología linfática. Sin embargo, los estudios de imagen indican que los adultos y los niños asintomáticos infestados pueden tener un compromiso de la función linfática[26-28]. Las secuelas patológicas evidentes aparecen por primera vez durante la adolescencia y la

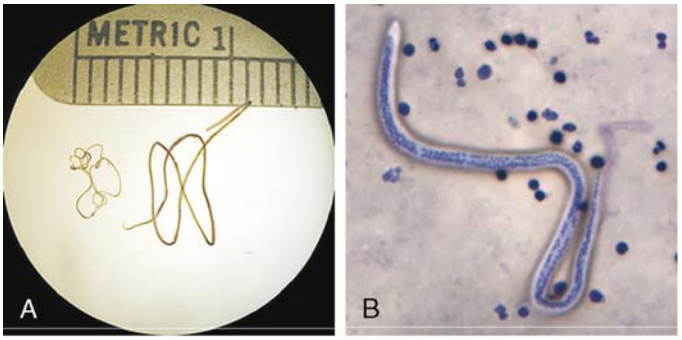


Figura 288-3 Vermes adultos (A) y microfilarias (B) de *Wuchereria bancrofti*. (*De DPDx Parasite Image Library collection, http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Image_Library.htm.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

juventud, con frecuencia en forma de linfangioadenitis aguda con fiebre e inflamación de la pierna, el brazo o los genitales masculinos. Estos episodios pueden durar de 4 a 7 días en personas que previamente han permanecido asintomáticas, o más en personas que han tenido crisis repetidas. La inflamación linfática típicamente progresa de forma retrógrada desde los ganglios linfáticos axilares o inguinales, una característica que la diferencia de la linfangioadenitis de la entidad más recientemente descrita como dermatolinfangioadenitis. Esta última progresa hacia el ganglio linfático desde un lugar periférico y se cree que es debida a una infección bacteriana secundaria y no a la inflamación desencadenada por las filarias[29,30]. Puede observarse un corte o una herida de entrada en la piel en un área interdigital. Puede observarse la denominada fiebre filarial en ausencia de inflamación linfática. En las poblaciones endémicas, las fiebres filariales pueden ser difíciles de diferenciar de otras causas frecuentes de enfermedad aguda febril.

Los episodios repetidos de enfermedad filarial con frecuencia preceden al desarrollo de patología linfática crónica que incluye el linfedema de las piernas, los brazos y las mamas, y la desfiguración crónica de los genitales masculinos (fig. 288-4). La afectación de los genitales masculinos es muy frecuente en la infestación por *W. bancrofti* y es infrecuente en las infestaciones por especies de *Brugia*. La inflamación crónica de las piernas y el compromiso del drenaje linfático pueden producir infecciones bacterianas secundarias y esclerosis y cambios verrucosos de la piel suprayacente. Los casos más graves son denominados en ocasiones elefantiasis. La afectación genital masculina comprende el hidrocele, la funiculitis, la epididimitis y la orquitis. Existe una escasa comprensión de la patogenia de las diferentes manifestaciones genitales de la filariasis linfática[31]. La quiluria desencadenada por la rotura de los vasos linfáticos dilatados a la vía genitourinaria es una manifestación infrecuente. La eosinofilia pulmonar tropical se describe por separado al final de esta sección.

Figura 288-4 **Varón con adenopatía inguinal, grandes hidroceles bilaterales, edema intenso de la extremidad inferior izquierda (sobre todo la pierna y el pie) y primeros signos de elefantiasis en el pie.**

Patogenia

Los vermes adultos que residen en los vasos linfáticos aferentes y en los ganglios linfáticos que drenan las piernas, los brazos, los genitales masculinos y ocasionalmente otras regiones anatómicas inician presumiblemente el proceso patológico cuando mediadores parasitarios escasamente caracterizados producen dilatación linfática local. En la ecografía del escroto, de los ganglios linfáticos inguinales y de la mama puede apreciarse el signo de la «danza filárica» que muestran los vermes vivos móviles y los vasos linfáticos dilatados cercanos[32,33] (pueden verse los vídeos en http://www.filariajournal.com/content/2/1/3).

No está claro el motivo por el que la mayoría de los individuos infestados se mantienen asintomáticos, mientras otros desarrollan manifestaciones agudas o crónicas de filariasis linfática. En relación con la patología filarial aguda, la intensidad de la transmisión y las infecciones bacterianas secundarias pueden ser importantes en la determinación de la susceptibilidad[34,35]. La importancia de la carga de vermes como determinante de la patología linfática crónica es controvertida. Muchas personas con linfedema crónico de las extremidades no tienen signos de infestación aguda (especialmente en India), mientras que esto no es así en otras áreas endémicas para *W. bancrofti* como Papúa Nueva Guinea. Se ha sugerido que las respuestas adaptativas de las células T, la susceptibilidad genética, la carga de vermes y la inmunidad innata frente al endosimbionte *Wolbachia* similar a rickettsia de los parásitos filariales pueden contribuir a los complejos fenotipos clínicos de linfedema e hidrocele, pero no se ha identificado un mecanismo unificador[36,37].

Diagnóstico

La filariasis linfática se diagnostica mediante la obtención de una historia clínica adecuada sobre la exposición a mosquitos en áreas en las que la infestación es endémica, la observación de los signos clínicos de la patología y la realización de varias pruebas de laboratorio. Según se ha descrito previamente, la patología linfática crónica, como el linfedema de una extremidad o el hidrocele, afecta principalmente a adultos que residen en áreas endémicas. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la detección microscópica de microfilarias en sangre u ocasionalmente en otros lugares, como en el líquido aspirado de los hidroceles. La sangre para detectar la microfilaremia debería obtenerse generalmente por la noche, cuando se produce la máxima densidad de parasitemia. Esto es así para la mayoría de las áreas endémicas, excepto para *W. bancrofti* en algunas zonas de Oceanía. La sensibilidad de la detección de la microfilaremia mejora concentrando los parásitos mediante la filtración de la sangre a través de filtros de policarbonato que retienen las microfilarias. Se han descrito análisis basados en la reacción en cadena de la polimerasa que detectan incluso una microfilaria por mililitro de sangre[38]. Un importante avance diagnóstico ha sido un análisis de captura de antígeno con formato de análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas que detecta antígenos secretados por los vermes adultos de *W. bancrofti,* porque esta prueba permite la documentación de la infestación activa en ausencia de microfilaremia[39]. No se dispone aún de una prueba análoga para las especies de *Brugia*. No está justificada la biopsia de los tejidos linfáticos para identificar los vermes adultos. Según se describe previamente, los nematodos adultos pueden observarse in vivo mediante el uso de la ecografía Doppler.

Tratamiento

Las personas con parasitemia asintomática deberían ser tratadas con dietilcarbamazina con dosis de 6 mg/kg de peso corporal/día dividida en dos a tres dosis durante 14 días hasta un total de 72 mg/kg. El fármaco es altamente eficaz en la eliminación de las microfilarias, pero tiene sólo una actividad modesta frente a los nematodos adultos. La actividad filaricida de la dietilcarbamazina es superior frente a *W. bancrofti* que frente a *B. malayi*. Los efectos secundarios comprenden fiebre y ocasionalmente síntomas similares al asma en personas con microfilaremias elevadas y nódulos dolorosos que aparecen en los vasos linfáticos, los ganglios linfáticos, la piel y los genitales masculinos. El desarrollo de estos nódulos, generalmente menores de 1 cm de diámetro, es una reacción inflamatoria frente a la muerte de vermes

adultos o de las larvas en migración. Pueden aparecer días o semanas tras la toma de fármacos antifilariales, especialmente con dietilcarbamazina, porque tiene una actividad macrofilaricida superior a la del albendazol o la ivermectina. Las reacciones sistémicas postratamiento están probablemente relacionadas con las reacciones inmunes innatas frente a los endosimbiontes *Wolbachia* liberados por las microfilarias muertas. La gravedad de estos efectos secundarios agudos puede reducirse mediante el inicio del tratamiento con una dosis menor de dietilcarbamazina (50 mg el primer día, seguido de 50 mg tres veces el segundo día y 100 mg tres veces el tercer día). Los hidroceles pueden repararse quirúrgicamente, pero la prevención de la recurrencia es competencia del tratamiento farmacológico.

No se sabe si la dietilcarbamazina u otros fármacos antifilariales como la ivermectina y el albendazol mejoran la patología linfática preexistente, porque no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados. Algunos estudios de tratamiento farmacológico masivo para controlar la filariasis en poblaciones endémicas sugieren que la reducción de la transmisión puede reducir la incidencia de la patología linfática crónica[40].

Prevención, control y erradicación

Se ha señalado a la filariasis linfática debida a *W. bancrofti* como objetivo a eliminar como problema de salud pública y se busca su erradicación en todo el mundo mediante el tratamiento masivo anual con una dosis única de dietilcarbamazina combinada con albendazol (en áreas del mundo en las que la oncocercosis y la loiasis no son endémicas) o de ivermectina combinada con albendazol (en áreas en las que la oncocercosis y la loiasis son endémicas). Las especies de *Brugia* son más difíciles de erradicar porque el parásito tiene un reservorio animal. Actualmente se cree que se requieren al menos 5 años de tratamiento masivo para detener la transmisión, porque ésta es la esperanza de vida reproductiva estimada de los vermes adultos. Los resultados de los estudios en Egipto indican que esta estrategia será probablemente satisfactoria en áreas endémicas en las que exista una buena infraestructura en salud pública[41]. No se sabe aún si se logrará un éxito similar en las áreas rurales en las que la cobertura poblacional con fármacos antifilariales es subóptima o existen vectores con mayor eficiencia de transmisión. El uso de fármacos dirigidos al endosimbionte *Wolbachia* de los parásitos filariales (p. ej., doxiciclina) puede proporcionar un beneficio añadido, ya que la destrucción de esta bacteria similar a la rickettsia reduce la fecundidad y acorta la vida reproductiva de los nematodos adultos[42,43].

EOSINOFILIA PULMONAR TROPICAL

Este síndrome se asocia a la infestación por *W. bancrofti* y por *B. malayi*. Se observa con más frecuencia en el sur y el sudeste de Asia y en áreas endémicas de Brasil y Guyana. Los pacientes son típicamente varones de edad media (frecuencia varón:mujer 4:1) que presentan asma nocturno, tos, fiebre y pérdida de peso. No se detectan microfilarias en sangre periférica. Existe una gran eosinofilia (>3.000/µl de sangre) con elevados anticuerpos antifilariales e inmunoglobulina E policlonal. Las radiografías de tórax muestran típicamente un aumento de la trama broncovascular con apariencia moteada en campos pulmonares medios e inferiores. El tratamiento con dietilcarbamazina produce una mejoría sintomática y reduce la eosinofilia y los niveles de inmunoglobulina E. En algunos casos puede ser necesario un retratamiento. Si no se trata, puede desarrollarse una fibrosis intersticial y una enfermedad pulmonar restrictiva progresivas.

Loiasis

Los vermes adultos de estos nematodos migran por el tejido subcutáneo y ocasionalmente a la conjuntiva, donde desencadenan una inflamación dolorosa transitoria. La infestación es endémica en África Central y Occidental.

CICLO VITAL

Las larvas infectivas de *Loa loa* se transmiten a través de moscas hembras (rojas) de la familia de los tabánidos (de la especie *Chrysops*) que se alimentan de sangre durante el día. Los vermes adultos que miden de 30 a 70 × 0,3 mm se desarrollan a lo largo de 6 a 12 meses y migran al tejido subcutáneo. Las microfilarias liberadas por las hembras grávidas migran a la sangre y tienen una periodicidad diurna. A diferencia de otras filarias de relevancia médica, *L. loa* no alberga endosimbiontes *Wolbachia*.

EPIDEMIOLOGÍA

La loiasis es endémica en las regiones costeras y de bosque tropical de África Central y Occidental. La infestación ha sido detectada hasta en Uganda y Etiopía. Los individuos infestados generalmente han residido durante largo tiempo en áreas endémicas con una exposición prolongada a los vectores infestados; sin embargo, también la repetición de exposiciones intensas de corta duración puede causar infestación y morbilidad, lo cual afecta a extranjeros no residentes que viajan a las áreas endémicas[45].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La mayoría de los individuos infestados son asintomáticos. La principal manifestación clínica inicial son las tumefacciones de Calabar, que representan una respuesta angioedematosa a los vermes adultos que migran por el tejido subcutáneo. Las lesiones edematosas de 10 a 20 cm aparecen más frecuentemente en la cara y las extremidades y son precedidas de prurito y dolor. Las tumefacciones de Calabar son transitorias y persisten de varios días a semanas. Los vermes adultos también pueden migrar a la conjuntiva y producir un «verme ocular» (fig. 288-5). Otras manifestaciones son las complicaciones renales (hematuria y proteinuria) y la encefalitis, que generalmente son precipitadas por el tratamiento con el fármaco antifilarial dietilcarbamazina. En el caso de la encefalitis, las personas con microfilaremia elevada (>2.500 microfilarias/ml) tienen un alto riesgo[46]. Las precauciones para tratar a estos individuos se describen más adelante.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debería considerarse en las personas que han residido en un área endémica y presentan urticaria, un verme ocular o eosinofilia. La identificación de las microfilarias en sangre (que debería extraerse durante el día) o la visualización de un verme adulto en la conjuntiva confirman la loiasis. Las pruebas serológicas estandarizadas y específicas para *L. loa* no son fácilmente accesibles fuera del contexto del laboratorio de investigación. La reacción en cadena de la polimerasa que detecta secuencias de copias múltiples específicas de *L. loa* es más sensible que los métodos tradicionales de filtración que se basan en la identificación microscópica de las microfilarias[47]. El diagnóstico diferencial incluye otras causas de angioedema como el déficit de inhibidor de C1, las infestaciones por vermes como la oncocercosis y la mansonelosis (las cuales pueden solaparse en las áreas endémicas con la loiasis) y las diferentes causas de las grandes eosinofilias.

TRATAMIENTO

Las personas que no tienen microfilaremia deberían ser tratadas con dietilcarbamazina a dosis de 8 a 10 mg/kg de peso corporal/día durante 21 días. En 40% a 50% de los pacientes pueden ser necesarios ciclos repetidos de tratamiento con dietilcarbamazina. Las tumefacciones de

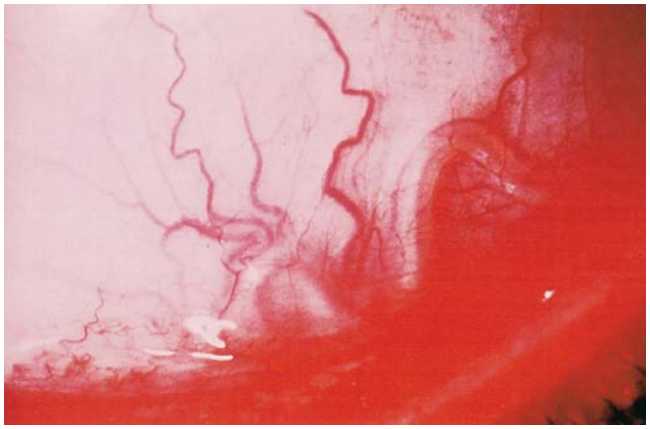


Figura 288-5 **Verme adulto serpenteante de *Loa loa* que pasa a través de la subconjuntiva.**

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Calabar, el prurito y los vermes oculares pueden ser desencadenados por el tratamiento. Los efectos secundarios pueden minimizarse mediante la administración concomitante de antihistamínicos o corticoides. En las personas con microfilaremia elevada (>2.500/ml) existe un riesgo significativo de insuficiencia renal y de complicaciones del sistema nervioso central debido a la rápida destrucción de grandes números de microfilarias. Las opciones incluyen la suspensión de los fármacos antihelmínticos, la citoaféresis para eliminar las microfilarias antes de la administración de dietilcarbamazina y la administración de una dosis única de ivermectina[48].

PREVENCIÓN Y CONTROL

Los viajeros que planifican una residencia prolongada en áreas endémicas deberían tomar 300 mg semanales de dietilcarbamazina como quimioprofilaxis[49]. Actualmente no existen medios eficaces para controlar las moscas tabánidas que transmiten *L. loa*.

Oncocercosis

Onchocerca volvulus se transmite a través de las moscas negras hematófagas de la especie *Simulium*. La infestación puede causar dermatitis, nódulos subcutáneos, queratitis y coriorretinitis. La enfermedad tiene un gran impacto socioeconómico porque causa pérdida de visión («ceguera de los ríos») y enfermedad cutánea crónica en adultos.

CICLO VITAL

La infestación se adquiere cuando las hembras de las especies emparentadas con *Simulium damnosum* (en África) y otras especies de *Simulium* (en toda América y en la península arábiga) se alimentan de sangre. Las larvas infectivas de tercer estadio migran al tejido subcutáneo, sufren dos mudas y finalmente se desarrollan en vermes filiformes sexualmente maduros machos (300 × 0,3 mm) o hembras (400 × 0,3 mm) a lo largo de 6 a 12 meses. Los nematodos adultos se agregan en nódulos en el tejido subcutáneo y muscular. Las hembras grávidas liberan microfilarias carentes de vaina (200 × 8 µm) que migran a la dermis y al ojo.

EPIDEMIOLOGÍA

La oncocercosis es endémica en África Occidental, áreas limitadas de Sudamérica Central y septentrional y la península arábiga. Se estima que 18 millones de personas están infestadas en todo el mundo. El mayor número de individuos infestados viven en África Occidental, especialmente en Nigeria y Congo[50,51]. Aunque existe una gran variabilidad en la frecuencia de las manifestaciones de la enfermedad en las diferentes áreas endémicas, la mayoría de los individuos infestados son asintomáticos. La oncocercosis en América se caracteriza por una baja carga parasitaria con escasa enfermedad ocular, mientras que en las regiones de la sabana de África Occidental existe una probabilidad mucho mayor de pérdida de visión y ceguera, incluso a pesar de que las cargas parasitarias son sólo ligeramente superiores. La oncocercosis en las regiones de bosque tropical de África Occidental también es improbable que produzca ceguera. Las manifestaciones dermatológicas de la infestación son frecuentes en las áreas de África fuera de los bosques tropicales o la sabana.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los vermes adultos de ambos sexos residen en nódulos fibrosos vascularizados no dolorosos (0,5 × 3,0 cm) de localización subcutánea o intramuscular. Las lesiones pueden ser palpables. Las principales secuelas patológicas de significado clínico son debidas a las respuestas inflamatorias a las microfilarias. En la piel, comprenden la dermatitis papular aguda y crónica, la dermatitis liquenificada, la atrofia y la despigmentación[52,53]. Generalmente el síntoma inicial es el prurito. En el ojo, las microfilarias que han migrado a la córnea pueden desencadenar queratitis punteada. Esto puede progresar hasta una queratitis esclerosante que causa ceguera. Según se ha descrito previamente, este resultado es más frecuente en las variantes de oncocercosis de la sabana en África Occidental. La iridociclitis y la coriorretinitis son menos frecuentes. La infestación por *O. volvulus* también puede causar fibrosis de los ganglios linfáticos inguinales y atrofia de la piel suprayacente que produce la apariencia de ingle colgante.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debería considerarse cuando están presentes los signos descritos previamente en un individuo que ha residido en un área endémica. Debido a que la transmisión es poco eficiente, generalmente (pero no siempre) se requiere una residencia de meses a años para adquirir la infestación por *O. volvulus*. Para el diagnóstico definitivo se requiere la identificación de microfilarias en la piel o el ojo o los vermes adultos en los nódulos. Para acceder a las microfilarias de la piel se usa un instrumento corneoescleral que obtiene una muestra de biopsia de 1 a 2 mg de la dermis superpuesta a ambas escápulas, crestas iliacas y regiones gemelares. Los cortes de piel se colocan en placas de microtitulación que contienen suero salino mantenido a 37 °C durante 60 minutos a 24 horas (dependiendo de la carga de microfilarias) para permitir la salida de los parásitos. Éstos se identifican mediante microscopio de bajo aumento. Las microfilarias en el ojo pueden identificarse mediante una exploración con lámpara de hendidura. En el contexto de la investigación, puede utilizarse la reacción en cadena de la polimerasa que detecta una secuencia repetitiva en el genoma de *O. volvulus* para identificar a las personas con infestaciones ligeras que no son detectables mediante microscopio[54]. El diagnóstico diferencial de la dermatitis por oncocerca comprende la escabiosis y otras múltiples causas infecciosas y no infecciosas de dermatitis. La enfermedad ocular puede ser simulada por otras etiologías infecciosas y no infecciosas de coriorretinitis. No se presentan vermes oculares similares a los observados en la loiasis porque los parásitos adultos de *O. volvulus* no migran a la conjuntiva.

TRATAMIENTO

La ivermectina, que es eficaz para la destrucción de las microfilarias pero no de los vermes adultos de *O. volvulus*, es el fármaco de elección. La dosis es 150 µg/kg del peso corporal administrado como dosis única. En 2 semanas puede observarse una reducción en las microfilarias cutáneas, pero puede ser incompleta. En los extranjeros, que tienen mayor tendencia a desarrollar prurito grave que los residentes permanentes de las áreas endémicas, puede ser necesario un tratamiento más frecuente con ivermectina (p. ej., cada 3 meses) para controlar los síntomas. La doxiciclina, que destruye el endosimbionte obligado *Wolbachia* de *O. volvulus*, es muy eficaz en la reducción de la producción de microfilarias por parte de los vermes adultos y puede representar una estrategia novedosa para reducir la transmisión en las áreas endémicas[55]. Sin embargo, no existen indicaciones de que este abordaje ofrezca beneficios para el tratamiento de los pacientes individuales. En los casos en los que la loiasis coexiste con la oncocercosis (ambas infestaciones son endémicas en algunas áreas de África Occidental), el uso de la ivermectina conlleva un riesgo de desencadenar encefalopatía en personas con niveles elevados de microfilaremia por *L. loa*. Puede utilizarse la citoaféresis para reducir el nivel de microfilarias de *L. loa* antes del tratamiento, pero generalmente ésta no es una opción en los lugares con escasos recursos.

PREVENCIÓN Y CONTROL

El control del vector *Simulium* mediante la aerodispersión de larvicidas entre 1974 y 2002 fue muy eficaz para reducir la ceguera en 11 países de África Occidental en los que era frecuente la variedad de oncocercosis de la sabana. El African Program for Onchocerciasis Control, en funcionamiento desde 1995 y programado para continuar hasta 2009, está basado en la distribución masiva de ivermectina para reducir y posiblemente detener la transmisión. Un programa para eliminar la oncocercosis en América (Onchocerciasis Elimination Programme in the Americas) utiliza la administración masiva de ivermectina dos veces al año con el objetivo de eliminar la morbilidad por oncocercosis como problema de salud pública e interrumpir la transmisión[56-58].

Mansonelosis

Se trata de infestaciones humanas poco conocidas que son asintomáticas en la mayoría de los individuos. La transmisión se realiza a través de pequeñas moscas (especies de *Culicoides* para *Mansonella ozzardi, Mansonella perstans* y *Mansonella streptocerca*) o de moscas negras (*Simulium amazonicum* para *M. ozzardi*) que se alimentan de sangre.

M. OZZARDI

La infestación es endémica en el norte de Sudamérica, América Central y algunas islas del Caribe. Las microfilarias carentes de vaina circulan en la sangre. La mayoría de las infestaciones son asintomáticas. Se han descrito adenopatías, urticaria, prurito, síntomas pulmonares y queratitis. La ivermectina reduce las microfilarias, pero no se ha definido el tratamiento óptimo[59,60].

M. PERSTANS

La infestación es endémica en partes del norte y centro de África, Sudamérica y Caribe. Los vermes adultos residen en las cavidades serosas del cuerpo y las microfilarias con vaina circulan en la sangre. Se ha atribuido la aparición de angioedema, urticaria y prurito a la infestación. La dietilcarbamazina disminuye el nivel de microfilaremia. Un informe sugiere que un ciclo intensivo de albendazol oral puede ser más eficaz en la disminución de la carga de microfilarias y en la reducción de los síntomas[60-62].

M. STREPTOCERCA

M. streptocerca es endémica en las regiones de bosque tropical de África Central y parte de Uganda[63,64]. Muchos individuos infestados son asintomáticos, aunque algunas personas desarrollan adenopatías inguinales y una dermatitis crónica con prurito. Ésta puede ser similar a la observada en las personas con oncocercosis. Las microfilarias residen en la dermis y pueden ser identificadas mediante la obtención de un corte cutáneo y la identificación del parásito mediante microscopio, como se ha descrito para la oncocercosis. Las microfilarias de *M. perstans* se diferencian de aquellas de *O. volvulus* por la cola en forma de gancho de la primera[65]. El tratamiento es la dietilcarbamazina a dosis similares a las descritas para la filariasis linfática.

Filarias zoonóticas conocidas por causar enfermedad en humanos

Dirofilaria repens es un parásito de felinos y cánidos transmitido por mosquitos. Los humanos son huéspedes no permisivos, pero el parásito puede presentar un desarrollo incompleto en el ojo. Se han descrito lesiones subconjuntivales, intraoculares y orbitarias. El tratamiento se realiza mediante resección[66]. Se han documentado infestaciones subconjuntivales por el parásito canino *Onchocerca lupi* en Europa[67] y *Setaria labiatopillosa* en Rumanía[68].

BIBLIOGRAFÍA

1. Pozio E. World distribution of *Trichinella* spp. Infections in animals and humans. *Vet Parasitol*. 2007;149:3-21.
2. Mitreva M, Jasmer DJ. Biology and genome of *Trichinella spiralis* (November 23, 2006), Wormbook, ed. The *C. elegans* Research Community, WormBook, doi/10.1895/wormbook.1.123.2, <http://www.wormbook.org>.
3. Zarlenga DS, Rosenthal BM, La Rosa G, et al. Post-Miocene expansion, colonization, and host switching drove speciation among extant nematodes of the archaic genus *Trichinella*. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2006;103:7345-7359.
4. McIntyre L, Pollock SL, Fyfe M, et al. Trichinellosis from consumption of wild game meat. *CMAJ*. 2007;176:449-451.
5. Bruschi F, Murrell KD. Trichinellosis. In: Guerrant RM, Walker DH, Weller PM, editors. *Tropical Infectious Diseases, Principles, Pathogens, and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006:1217-1224.
6. Pozio E. New patterns of *Trichinella* infection. *Vet Parasitol*. 2001;98:133-148.
7. Kocieka W, Trichinellosis. human disease, diagnosis and treatment. *Vet Parasitol*. 2000;93:365-383.
8. Ancelle T, Dupouy-Camet J, Desenclos JC, et al. A multifocal outbreak of trichinellosis linked to horse meat imported from North American to France in 1993. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:615-619.
9. Barennes H, Sayasone S, Odermatt P, et al. A major trichinellosis outbreak suggesting a high endemicity of *Trichinella* infection in northern Laos. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:40-44.
10. Schellenberg RS, Tan BJ, Irvine DJ, et al. An outbreak of trichinellosis in French hunters due to consumption of bear meat infected with *Trichinella nativa*, in 2 northern Saskatchewan communities. *J Infect Dis*. 2003;188:835-843.
11. Dupouy-Camet J, Kociecka W, Bruschi F, et al. Opinion on the diagnosis and treatment of human trichinellosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;3:1117-1130.
12. Zarlenga DS, Chute MB, Martin A, et al. A multiplex PCR for unequivocal differentiation of all encapsulated and non-encapsulated *Trichinella*. *Int J Parasitol*. 1999;29:1859-1867.
13. Watt G, Saison D, Sacchi L, et al. Blinded, placebo-controlled trial of antiparasitic drugs for trichinosis myositis. *J Infect Dis*. 2000;182:371-374.
14. Dennet X, Siejka SJ, Andrews JR, et al. Polymyositis caused by a new genus of nematode. *Med J Aust*. 1998:226-227.
15. Bausroy R, Pennisi R, Robertson T, et al. Parasitic myositis in tropical Australia. *Med J Aust*. 2008;188:254-256.
16. Update. Progress toward global eradication of Dracunculiasis, January 2007-June 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:1173-1176.
17. Ruiz-Tiben E, Hopkins DR. Dracunculiasis. In: Guerrant RM, Walker DH, Weller PM, editors. *Tropical Infectious Diseases, Principles, Pathogens, and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006:1204-1208.
18. Voelker R. Persistence pays off in Guinea Worm fight. *JAMA*. 2007;298:1856-1857.
19. Klion AD. Filarial infections in travelers and immigrants. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10:50-57.
20. Lipner E, Law MA, Barnett E, et al. Filariasis in travelers presenting to the GeoSentinel Surveillance Network. *PLoS NTD*. 2008;1:e88.
21. Michael E, Bundy DA. Global mapping of lymphatic filariasis. *Parasitol Today*. 1997;13:472-476.
22. Michael E, Bundy DA, Grenfell BT. Re-assessing the global prevalence and distribution of lymphatic filariasis. *Parasitology*. 1996;112:409-428.
23. Gambhir M, Michael E. Complex ecological dynamics and eradicability of the vector borne macroparasitic disease, lymphatic filariasis. *PLoS ONE*. 2008;3:e2874.
24. Snow LC, Bockarie MJ, Michael E. Transmission dynamics of lymphatic filariasis: vector-specific density dependence in the development of *Wuchereria bancrofti* infective larvae in mosquitoes. *Med Vet Entomol*. 2006;20:261-272.
25. Rwegoshora RT, Simonsen PE, Meyrowitsch DW, et al. Bancroftian filariasis: house-to-house variation in the vectors and transmission—and the relationship to human infection—in an endemic community of coastal Tanzania. *Ann Trop Med Parasitol*. 2007;101:51-60.
26. Shenoy RK, Suma TK, Kumaraswami V, et al. Doppler ultrasonography reveals adult-worm nests in the lymph vessels of children with brugian filariasis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2007;101:173-180.
27. Figueredo-Silva J, Dreyer G. Bancroftian filariasis in children and adolescents: clinical-pathological observations in 22 cases from an endemic area. *Ann Trop Med Parasitol*. 2005;99: 759-769.
28. Fox LM, Furness BW, Haser JK, et al. Ultrasonographic examination of Haitian children with lymphatic filariasis: a longitudinal assessment in the context of antifilarial drug treatment. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:642-648.
29. Dreyer G, Norões J, Figueredo-Silva J, et al. Pathogenesis of lymphatic disease in bancroftian filariasis: a clinical perspective. *Parasitol Today*. 2000;16:544-548.
30. Dreyer G, Medeiros Z, Netto MJ, et al. Acute attacks in the extremities of persons living in an area endemic for bancroftian filariasis: differentiation of two syndromes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93:413-417.
31. Noroes J, Addiss D, Cedenho A, et al. Pathogenesis of filarial hydrocele: risk associated with intrascrotal nodules caused by death of adult *Wuchereria bancrofti*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003;97:561-566.
32. Mand S, Debrah A, Batsa L, et al. Reliable and frequent detection of adult *Wuchereria bancrofti* in Ghanaian women by ultrasonography. *Trop Med Int Health*. 2004;9:1111-1114.
33. Mand S, Marfo-Debrekyei Y, Dittrich M, et al. Animated documentation of the filaria dance sign (FDS) in bancroftian filariasis. *Filaria J*. 2003;2:3.
34. Alexander ND, Perry RT, Dimber ZB, et al. Acute disease episodes in a Wuchereria bancrofti-endemic area of Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:319-324.
35. Esterre P, Plichart C, Huin-Blondey MO, et al. Role of streptococcal infection in the acute pathology of lymphatic filariasis. *Parasite*. 2000;7:91-94.
36. Ottesen EA. Lymphatic filariasis: treatment, control and elimination. *Adv Parasitol*. 2006;61:395-441.
37. Rajan TV. Natural course of lymphatic filariasis: insights from epidemiology, experimental human infections, and clinical observations. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:995-998.
38. Rao RU, Atkinson LJ, Ramzy RM, et al. A real-time PCR-based assay for detection of *Wuchereria bancrofti* DNA in blood and mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:826-832.
39. Tisch DJ, Hazlett FE, Kastens W, et al. Ecologic and biologic determinants of filarial antigenemia in bancroftian filariasis in Papua New Guinea. *J Infect Dis*. 2001;184:898-904.
40. Bockarie MJ, Tisch DJ, Kastens W, et al. Mass treatment to eliminate filariasis in Papua New Guinea. *N Engl J Med*.. 2002;347:1841-1848.
41. Ramzy RM, El Setouhy M, Helmy H, et al. Effect of yearly mass drug administration with diethylcarbamazine and albendazole on bancroftian filariasis in Egypt: a comprehensive assessment. *Lancet*. 2006;367:992-999.
42. Hoerauf A, Filariasis. new drugs and new opportunities for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:673-681.
43. Mand S, Büttner DW, Hoerauf A. Bancroftian filariasis—absence of *Wolbachia* after doxycycline treatment. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:854-855.
44. Vijayan VK. Tropical pulmonary eosinophilia: pathogenesis, diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13:428-433.
45. Klion AD, Massougbodji A, Sadeler BC, et al. Loiasis in endemic and nonendemic populations: immunologically mediated differences in clinical presentation. *J Infect Dis*. 1991;163:1318-1325.
46. Carme B, Boulesteix J, Boutes H, et al. Five cases of encephalitis during treatment of loiasis with diethylcarbamazine. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;44:684-690.
47. Touré FS, Kassambara L, Williams T, et al. Human occult loiasis: improvement in diagnostic sensitivity by the use of a nested po¬lymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:144-149.
48. Boussinesq M. Loiasis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2006;100:715-731.
49. Nutman TB, Miller KD, Mulligan M, et al. Diethylcarbamazine prophylaxis for human loiasis: results of a double-blind study. *N Engl J Med*. 1988;319:752-756.
50. Mathers CD, Ezzati M, Lopez AD. Measuring the burden of neglected tropical diseases: the global burden of disease framework. *PLoS Negl Trop Dis*. 2007;1:e114.
51. Hopkins DR, Richards FO Jr, Ruiz-Tiben E, et al. Dracunculiasis, onchocerciasis, schistosomiasis, and trachoma. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1136:45-52.
52. Freedman DO. Onchocerciasis. In: Guerrant RM, Walker DH, Weller PM, editors. *Tropical Infectious Diseases, Principles, Pathogens, and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006:1176-1188.
53. Timmann C, Abraha RS, Hamelmann C, et al. Cutaneous pathology in onchocerciasis associated with pronounced systemic T-helper 2-type responses to *Onchocerca volvulus*. *Br J Dermatol*. 2003;149:782-787.
54. Zimmerman PA, Guderian RH, Aruajo E, et al. Polymerase chain reaction-based diagnosis of *Onchocerca volvulus* infection: improved detection of patients with onchocerciasis. *J Infect Dis*. 1994;169:686-689.
55. Hoerauf A, Specht S, Büttner M, et al. *Wolbachia endobacteria* depletion by doxycycline as antifilarial therapy has macrofilaricidal activity in onchocerciasis: a randomized placebo-controlled study. *Med Microbiol Immunol*. 2008;197:295-311.
56. Sauerbrey M. The Onchocerciasis Elimination Program for the Americas (OEPA). *Ann Trop Med Parasitol*. 2008;102(Suppl 1):25-29.
57. Thylefors B, Alleman M. Towards the elimination of onchocerciasis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2006;100:733-746.
58. Brady MA, Hooper PJ, Ottesen EA. Projected benefits from integrating NTD programs in sub-Saharan Africa. *Trends Parasitol*. 2006;22:285-291.
59. Medeiros JF, Py-Daniel V, Barbosa UC, et al. Current profile of *Mansonella ozzardi* (Nematoda: Onchocercidae) in communities along the Ituxi river, Lábrea municipality, Amazonas. *Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103:409-411.
60. Walther M, Muller R. Diagnosis of human filariases (except onchocerciasis). *Adv Parasitol*. 2003;53:149-193.
61. Asio SM, Simonsen PE, Onapa AW. A randomised, double-blind field trial of ivermectin alone and in combination with albendazole for the treatment of *Mansonella perstans* infections in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:274-279.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

62. Asio SM, Simonsen PE, Onapa AW. *Mansonella perstans* filariasis in Uganda: patterns of microfilaraemia and clinical manifestations in two endemic communities. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009:10366-10373.
63. Fischer P, Tukesiga E, Büttner DW. Long-term suppression of Mansonella streptocerca microfilariae after treatment with ivermectin. *J Infect Dis*. 1999;180:1403-1405.
64. Bamuhiiga JT. *Mansonella streptocerca*: another filarial worm in the skin in Western Uganda. *Community Eye Health*. 1998;11:28.
65. Orihel TC. The tail of the *Mansonella streptocerca* microfilaria. *Am J Trop Med Hyg*. 1984;33:1278.
66. Gautam V, Rustagi IM, Singh S, et al. Subconjunctival infection with *Dirofilaria repens*. *Jpn J Infect Dis*. 2002;55:47-48.
67. Steter T, Szell Z, Egyed Z, et al. Subconjunctival zoonotic onchocerciasis in man: aberrant infection with *Onchocerca lupi*? *Ann Trop Med Parasitol*. 2002;96:497-502.
68. Panaitescu D, Freda A, Bain O, et al. Four cases of human filariosis due to *Setaria labiatopapillosa* found in Bucharest. Romania. Roum Arch Microbiol Immunol. 1999;58:203-207.

289

Trematodos (esquistosomas y otras especies)

JAMES H. MAGUIRE*

Entre los platelmintos trematodos que infestan a los humanos se encuentran los esquistosomas, que parasitan las vénulas de los aparatos gastrointestinal o genitourinario, y otros trematodos, que se localizan en los conductos biliares, los intestinos o los pulmones[1]. La distribución geográfica de cada especie de trematodo es paralela a la de los caracoles de agua dulce que actúan como huéspedes intermediarios (tabla 289-1). Son cinco las especies de esquistosomas que infestan a un total de unos 200 millones de personas, mientras que 65 especies de otros trematodos afectan a una población de unos 40 millones de personas[2-4].

Los trematodos varían desde 1 mm hasta más de 10 cm, están aplanados en sentido dorsoventral y presentan un aparato de succión anterior y ventral y un tracto intestinal bifurcado ciego. Los esquistosomas se diferencian del resto de los trematodos: los sexos de los vermes adultos están separados, la transmisión se produce por penetración de las larvas a través de la piel y solamente presentan un huésped intermediario, mientras que otros trematodos son hermafroditas y se transmiten por ingestión de pescado, crustáceos o plantas acuáticas infestadas, que actúan como segundos huéspedes intermediarios. Sólo una pequeña proporción de personas con infestaciones por trematodos albergan un gran número de vermes y tienen riesgo de enfermedad grave; la mayoría permanecen asintomáticas o experimentan síntomas inespecíficos como astenia y alteraciones de la función física o cognitiva[3,5,6].

Esquistosomas

De los 200 millones estimados de personas que están infestados por esquistosomas en 74 países y territorios del mundo, unos 120 millones presentan síntomas, 20 millones padecen enfermedad grave y aproximadamente 100.000 al año fallecen[1,2,4-6]. Aunque en algunas partes del mundo los programas de control y el desarrollo socioeconómico han dado lugar a la práctica desaparición de la esquistosomiasis, en otras se han realizado lentos progresos, en especial en el África Subsahariana, donde se registran actualmente más del 80% de los casos. Por otra parte, los proyectos de desarrollo hidrológico y los desplazamientos de población han hecho que la enfermedad se extienda a regiones en las que no era endémica con anterioridad. Las tres especies principales, es decir, *Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum* y *Schistosoma haematobium,* y dos especies con distribución geográfica limitada, *Schistosoma mekongi* y *Schistosoma intercalatum*, causan la esquistosomiasis o la bilharziasis humana. Al menos una docena de otras especies de esquistosomas parásitos de animales pueden causar una infestación humana; se cuentan entre ellos esquistosomas de aves y pequeños mamíferos que no pueden madurar en el huésped humano pero que mueren en la piel cuando producen una dermatitis[5,7,8].

CICLO VITAL

Los vermes adultos, que miden de 1 a 2 cm de largo y de 0,3 a 0,6 mm de ancho, viven, se aparean y se alimentan en la sangre de los vasos portales o mesentéricos *(S. japonicum, S. mekongi, S. mansoni* y *S. intercalatum)* o del plexo vesical *(S. haematobium)*[7]. El macho se arrolla y envuelve a la hembra en su canal ginecóforo. La producción de huevos varía entre unos 300 diarios en la hembra de *S. mansoni* y *S. haematobium* y 3.000 al día en la de *S. japonicum* (fig. 289-1). Los huevos, que miden 145 × 55 µm en *S. mansoni* y *S. haematobium,* y 85 × 60 µm en *S. japonicum* (fig. 289-2), son puestos en las venas, pasan a la orina o las heces y se incuban en agua dulce, donde eclosiona el miracidio, una larva ciliada de 0,1 mm. El miracidio pasa al organismo de un caracol de la especie adecuada que actúa como huésped intermediario y en él se reproduce asexualmente. En el plazo de 4 a 6 semanas se forman miles de cercarias móviles, de cola bifurcada y de entre 0,1 y 0,2 mm de longitud. Al alcanzar la piel humana, las cercarias la atraviesan con ayuda de sus secreciones glandulares y, en el plazo de pocos minutos, pierden la cola y se transforman en esquistosómulas. Esta transformación desde el ambiente de agua dulce hacia la existencia como parásito en el huésped humano se asocia con la singular formación de una membrana de heptalaminato y con otros cambios drásticos en la composición y función celular[9]. La esquistosómula migra a los pulmones y el hígado y, en el plazo de unas 6 semanas, madura hasta convertirse en el verme adulto que desciende por el sistema venoso hasta su hábitat final. Los huevos aparecen en heces u orina entre 4 y 6 semanas después de que las cercarias penetren en la piel. Los esquistosomas adultos viven de media de 3 a 5 años, pero pueden sobrevivir durante 30 años o más[5-7].

EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión de la esquistosomiasis requiere de la existencia de un caracol de la especie adecuada como huésped intermediario, la contaminación de aguas de temperatura relativamente elevada que fluyan lentamente y la entrada del ser humano en el medio acuático infestado por los caracoles. El caracol huésped es específico para cada especie y cada cepa de esquistosoma, que presentan una distribución geográfica diferenciada (v. tabla 289-1)[7]. *S. mansoni* está presente en tres países de Sudamérica, varias islas del Caribe y, junto a *S. haematobium,* en África y Oriente Medio, con frecuencia en regiones en las que ambas especies se superponen. *S. intercalatum* también puede superponerse a *S. haematobium* en ciertas áreas del África Occidental y Central, aunque es menos frecuente. *S. japonicum* y *S. mekongi* tienen su hábitat en varios países del Sudeste Asiático, y *S. japonicum* también puede hallarse en China y Filipinas. El ganado vacuno, los búfalos de agua, los cerdos, los perros, los gatos y otros mamíferos son infestados de forma natural con *S. japonicum* y actúan como reservorios, con un papel destacado en la transmisión. *S. mansoni* y, menos frecuentemente, *S. haematobium,* parasitan a roedores, ovejas, primates y otros animales, que no obstante contribuyen poco al mantenimiento del ciclo vital[5-7].

La transmisión es focal en los países endémicos y más intensa en zonas rurales pobres con condiciones inadecuadas de higiene y abastecimiento de aguas. La distribución de la esquistosomiasis está cambiando en muchas áreas. El riesgo de infestación es nulo o insignificante en países que anteriormente eran endémicos, tales como Japón, Marruecos, Túnez, Irán, Surinam, Venezuela o los países del Caribe[2,4]. Los programas de control han reducido de manera significativa la incidencia de la infestación y la morbilidad en Brasil, China, Arabia Saudí, Egipto y Filipinas. Desde el año 2000, en varios países africanos se han desarrollado satisfactoriamente estrategias para reducir la morbilidad debida a la esquistosomiasis, pero en la mayoría del África Subsahariana aún persisten altos niveles de endemismo y, además, la construcción de embalses y proyectos de irrigación han dado lugar a notables aumentos en la prevalencia y la extensión de la transmisión a nuevas zonas geográficas[4]. Actualmente también se registra transmisión urbana en grandes ciudades de Brasil y de África.

En las comunidades endémicas, la distribución de la infección se ajusta a una curva binomial negativa, con una mayoría de personas que presentan cargas helmínticas bajas y sólo una pequeña proporción,

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 289-1 Características de los esquistosomas y otros trematodos importantes

Parásito	*Caracol huésped intermediario (género)*	*Segundo huésped intermediario*	*Distribución geográfica*	*Localización de los vermes adultos*	*Tratamiento*
Esquistosomas					
Schistosoma mansoni	*Biomphalaria*	Ninguno	Sudamérica, África, Caribe, península arábiga	Vénulas mesentéricas	Prazicuantel 40 mg/kg/día en 1 o 2 dosis × 1 día Oxamniquina*
Schistosoma japonicum	*Onchomelania*	Ninguno	China, Filipinas, Indonesia, Tailandia	Vénulas mesentéricas	Prazicuantel 60 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día
Schistosoma mekongi	*Neotricula*	Ninguno	Camboya, Laos	Vénulas mesentéricas	Prazicuantel 60 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día
Schistosoma intercalatum	*Bulinus*	Ninguno	África Central y Occidental	Vénulas mesentéricas	Prazicuantel 40 mg/kg/día en 1 o 2 dosis × 1 día
Schistosoma haematobium	*Bulinus*	Ninguno	África, Oriente Medio	Vénulas del tracto urinario inferior	Prazicuantel 40 mg/kg/día en 1 o 2 dosis × 1 día Metrifonato*
Trematodos hepáticos					
Clonorchis sinensis	*Bithynia, Parafossarulus*	Peces de agua dulce	China, Taiwan, Corea, Japón, Vietnam	Conductos biliares y pancreáticos	Prazicuantel 75 mg/kg/día en 3 dosis × 1-2 días Albendazol† 10 mg/kg/día × 10 días
Opisthorchis viverrini	*Bithynia*	Peces de agua dulce	Tailandia, Laos, Camboya	Conductos biliares y pancreáticos	Prazicuantel 75 mg/kg/día en 3 dosis × 1-2 días Albendazol† 10 mg/kg/día × 10 días
Opisthorchis felineus	*Bithynia*	Peces de agua dulce	Europa Oriental, repúblicas de la antigua Unión Soviética	Conductos biliares y pancreáticos	Prazicuantel 75 mg/kg/día en 3 dosis × 1-2 días Albendazol† 10 mg/kg/día × 10 días
Fasciola hepatica	*Lymnaea*	Berros y otras plantas acuáticas	América, Europa, Asia, Pacífico Occidental, África del Norte	Conductos biliares	Triclabendazol‡ 10 mg/kg × 1 día Bitionol* Nitazoxanida§
Trematodos intestinales					
Fasciolopsis buski	*Segmentina*	Plantas acuáticas	Extremo Oriente, India	Intestino delgado	Prazicuantel 25 mg/kg/día × 1 día Niclosamida† 40 mg/kg/día Triclabendazol§
Heterophyes heterophyes	*Pirenella, Cerithidea*	Peces de agua dulce	Extremo Oriente, Egipto, Oriente Medio, Europa Meridional	Intestino delgado	Prazicuantel 25 mg/kg/día × 1 día Niclosamida† 1g × 1 día Triclabendazol§
Metagonimus yokogawai	*Semisulcospira*	Peces de agua dulce	Extremo Oriente, Rusia, Europa Meridional	Intestino delgado	Prazicuantel 25 mg/kg/día × 1 día Triclabendazol§
Trematodos pulmonares					
Paragonimus westermani; otras especies	*Semisulcospira, Onchomelania, Thiara*	Cangrejos de agua dulce, langostas	Extremo Oriente, sur de Asia, Filipinas, África Occidental, América Central y del Sur	Pulmones	Prazicuantel 75 mg/kg/día en 3 dosis × 2 días Triclabendazol 10 mg/kg día × 3 días Bitionol*

*No disponible o de disponibilidad limitada.
†Fármaco alternativo.
‡En Estados Unidos, el fabricante, Novartis, lo proporciona para uso compasivo; contactar con Victoria Pharmacy en Zurich, Suiza.
§Datos limitados.

generalmente correspondiente a niños de edades comprendidas entre los 8 y los 12 años, con grados elevados de infestación[5,6]. La concentración de la carga parasitaria en una pequeña parte de los individuos infestados probablemente obedece a una combinación de factores, tales como la magnitud de la exposición al agua, la inmunidad parcial adquirida, la edad y la sensibilidad genética[5,6,10,11]. Dado que los vermes no se reproducen en el huésped, la intensidad de la infección depende del número de cercarias que se encuentre. Las personas con infestaciones fuertes son las que presentan un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave.

En Estados Unidos y otros países de clima templado, la infestación no puede transmitirse por la ausencia de huéspedes intermediarios. No obstante, sí se registra esquistosomiasis en inmigrantes y personas que han viajado a zonas endémicas y, a veces, se producen pequeños brotes epidémicos en personas que practican turismo de aventura en regiones tropicales[12-14].

PATOGENIA

La enfermedad asociada a la esquistosomiasis se debe en buena parte a la respuesta del huésped a las larvas y los huevos[10,15-17]. Los vermes adultos maduros eluden las respuestas inmunitarias del huésped mediante simulación antigénica y otros mecanismos mediados por el tegumento, y de esta forma contribuyen en escasa medida a la inmunopatología de la enfermedad[18]. Son varios los mecanismos responsables de las lesiones tisulares durante la fase de penetración larvaria, la fase aguda y la infestación crónica.

En personas previamente expuestas, una respuesta protectora, consistente principalmente en IgE específicas, eosinófilos y macrófagos, se dirige contra la esquistosómula formada tras la penetración de las cercarias a través de la piel[16]. Como consecuencia de ello, la mayor parte de los organismos mueren en la piel y son rodeados por edema e infiltrados celulares masivos en la dermis y la epidermis que dan paso a una dermatitis papular.

El síndrome de la esquistosomiasis aguda se produce entre 2 y 12 semanas después de una primera exposición fuerte a las larvas durante la maduración y al inicio de la puesta de huevos[8,19,20]. Se cree que un proceso febril con signos de afectación sérica es el resultado de la formación de complejos inmunes circulantes y producción de altos niveles de citocinas proinflamatorias. La enfermedad aguda se desarrolla principalmente en personas no expuestas previamente y, con menor frecuencia, en las reinfestaciones con gran carga parasitaria, generalmente debidas a *S. japonicum*. Las infestaciones agudas sintomáticas son infrecuentes en las personas que crecen en un área endémica, quizá porque no son reconocidas debido a una sensibilización intrauterina como consecuencia de una infestación materna[8].

La enfermedad que aparece durante la fase crónica de la infestación es debida a la presencia de huevos en los tejidos del huésped y a la respuesta inmunitaria dirigida contra los antígenos de los huevos[10,16,17]. Los miracidios del interior de los huevos excretan enzimas proteolíticas a través de los poros de la cubierta del huevo que facilitan el paso a través de las paredes de los vasos sanguíneos y los tejidos en su camino hacia la luz del tracto intestinal o urinario. Entre un tercio y la mitad de los huevos alcanzan este objetivo, mientras que los restantes permanecen atrapados en los tejidos o embolizados en una localización distante. La respuesta del huésped a los antígenos tóxicos del huevo y a

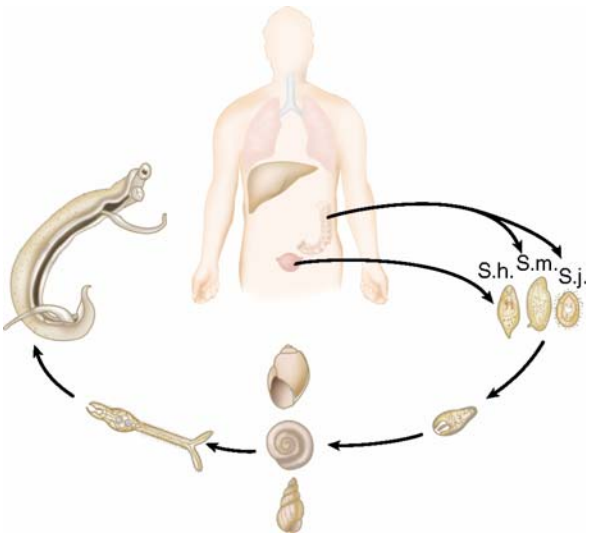


Figura 289-1 Ciclo vital de los esquistosomas. Los huevos pasan a las heces en *Schistosoma mansoni* (S.m.) y *Schistosoma japonicum* (S.j.), y a la orina en *Schistosoma haematobium* (S.h.). Los huevos eclosionan en agua dulce, los miracidios invaden los caracoles que actúan como huéspedes intermediarios y, después de algunas semanas, se liberan cercarias de cola bifurcada. Estas formas infectivas atraviesan la piel humana, pasan por una fase migratoria en el pulmón y el hígado y, a continuación, alcanzan su hábitat final en el sistema venoso portal (S.m. y S.j.) o en el plexo venoso de la vejiga urinaria (S.h.). Otras dos especies infestan a los humanos, aunque con menor frecuencia. *Schistosoma intercalatum* produce huevos de espolón terminal que pueden hallarse en las heces, mientras que *Schistosoma mekongi* presenta huevos similares a los de *S. japonicum*, aunque de menor tamaño, que también pueden encontrarse en las heces. Estas dos especies de esquistosomas presentan especies características de caracoles intermediarios.

los huevos retenidos en los tejidos incluye la inflamación eosinofílica aguda seguida de la formación de granulomas, en un principio consistente en neutrófilos, eosinófilos y células mononucleares y, después, en linfocitos, macrófagos, células gigantes multinucleadas y fibroblastos, fundamentalmente[10,21-23]. En las infestaciones por *S. mansoni* y *S. haematobium*, se ha demostrado que la respuesta granulomatosa está organizada por los linfocitos T $CD4^+$ y regulada por diversos mecanismos inmunológicos[17,19]. Tales mecanismos implican respuestas equilibradas Th1 y Th2 y la producción de citocinas a nivel local en el granuloma y a nivel sistémico; por su parte, estas respuestas están reguladas por otros muchos mediadores y mecanismos[10,23,24]. Además de destruir los huevos, los granulomas pueden mediar su paso a la luz del intestino o del tracto urinario. Esta hipótesis se apoya en el hallazgo de niveles reducidos de excreción de huevos en personas con enfermedad avanzada por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[25].

Los granulomas inician la lesión del tejido, primero a través del infiltrado del tejido inflamatorio y la sustitución del tejido normal, y, más tarde, mediante depósito extensivo de colágeno y cicatrización[10,15,17]. Los grandes granulomas y la fibrosis producen las principales lesiones patológicas en la esquistosomiasis crónica. En el caso de los esquistosomas que parasitan los vasos mesentéricos, la patología es mayor en los intestinos y el hígado, la principal localización de la embolización de los huevos. En la infestación por *S. haematobium*, el área más afectada es el tracto urinario. El resultado de ello son lesiones inflamatorias y ulceraciones de la mucosa, cicatrización fibrosa del intestino, la vejiga y las paredes ureterales inferiores, y obstrucción del flujo de sangre portal en el hígado y del flujo de orina a través de los uréteres y la vejiga. Durante las fases precoces de la infestación por esquistosoma, la respuesta granulomatosa es muy manifiesta. Posteriormente, la modulación de la hipersensibilidad granulomatosa da lugar a granulomas más pequeños y menos fibrosis, lo que es probable que desempeñe un papel significativo en la limitación de la progresión de la enfermedad[16,17,23].

La gravedad de la enfermedad en la esquistosomiasis viene en parte determinada por la duración y la intensidad de la infestación[26-28]. No obstante, esta relación no es exclusiva; pueden ser también importantes otras variables, tales como la sensibilidad genética a la enfermedad, la cepa del parásito y las coinfecciones por otros agentes infecciosos, como el del paludismo, los virus de la hepatitis o el VIH[25,29,30]. La esquistosomiasis crónica parece estar asociada a cierto grado de resistencia a la reinfestación dirigida contra vermes inmaduros invasores y mediada por anticuerpos y eosinófilos[31-34].

SÍNDROMES CLÍNICOS

Dermatitis por esquistosomas

Durante la penetración de las cercarias, tanto las personas previamente expuestas como las no expuestas experimentan una sensación de prurito y, al cabo de algunas horas, pueden presentar urticaria seguida de un exantema macular[6,8]. En personas expuestas por primera vez, este exantema desaparece con rapidez, pero en personas previamente

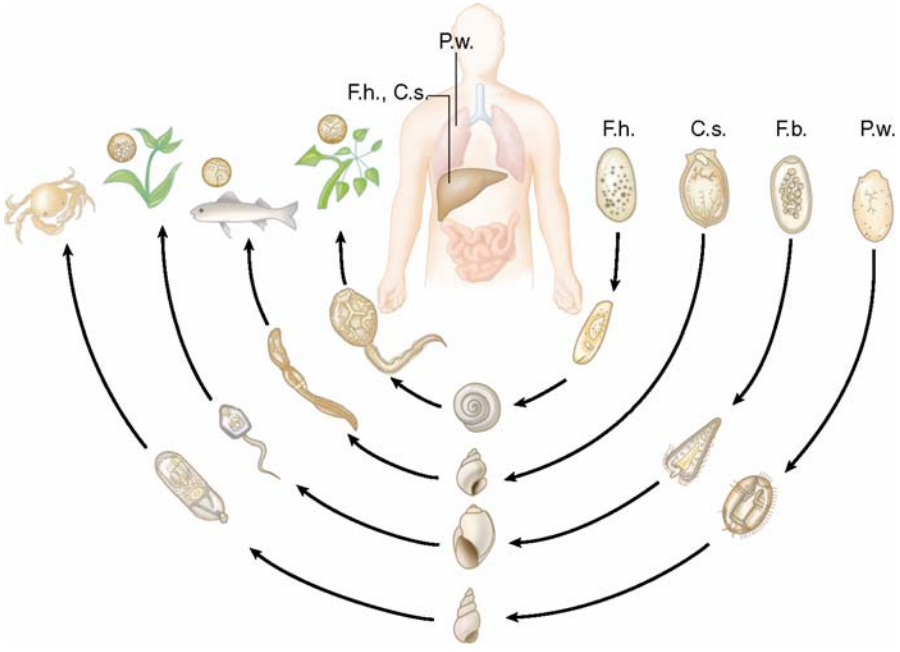


Figura 289-2 Ciclo vital de los trematodos parásitos más importantes. Los huevos pasan a las heces en el caso de *Fasciola hepatica* (F.h.), *Clonorchis sinensis* (C.s.) y *Fasciolopsis buski* (F.b.), o al esputo en el de *Paragonimus westermani* (P.w.). El siguiente paso de la multiplicación tiene lugar en caracoles específicos, huéspedes intermediarios, y va seguido de la liberación de cercarias, que se enquistan en los segundos huéspedes intermediarios (plantas acuáticas, peces o cangrejos). Estas metacercarias constituyen la fase infectiva; los humanos desarrollan la infección después de consumir estos segundos huéspedes intermediarios. Los hábitats finales de estos trematodos son el hígado (F.h. y C.s.), los intestinos (F.b.) o los pulmones (P.w.).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sensibilizadas puede persistir y evolucionar a una forma exantemática maculopapular pruriginosa que se prolonga durante días. El exantema es más grave en personas infestadas por esquistosomas de aves o mamíferos acuáticos, que mueren en la piel. Este «prurito del nadador» es frecuente en la región de los Grandes Lagos, en Nueva Inglaterra y en otras zonas de Estados Unidos (v. cap. 291).

Esquistosomiasis aguda

Las personas no infestadas de regiones no endémicas pueden no desarrollar síntomas tras la primera exposición o pueden desarrollar síntomas de esquistosomiasis aguda (síndrome de Katayama) de 2 a 12 semanas tras la exposición, en particular a *S. japonicum* o *S. mansoni*[6,8,19,20]. El síndrome de Katayama es infrecuente con *S. haematobium* y es más grave cuando las infestaciones son masivas, en especial en el caso de *S. japonicum*. El inicio de la fiebre es con frecuencia agudo y va acompañado de escalofríos, astenia, cefalea, mialgia, dolor abdominal, diarrea y, en ocasiones, heces sanguinolentas. Un porcentaje, que puede llegar al 70% de los pacientes, presenta tos no productiva, disnea, dolor torácico e infiltrados difusos en la radiografía de tórax. El hígado, el bazo y los ganglios linfáticos pueden estar hipertrofiados. Es frecuente la urticaria y la eosinofilia se registra en casi todos los casos; sin embargo, los huevos pueden no estar presentes en las heces hasta la fase avanzada de la enfermedad. Estos síntomas y signos suelen desaparecer tras 2 a 10 semanas, aunque en las infestaciones más graves es posible que se llegue a producir una enfermedad grave e incluso la muerte. En un reducido número de casos de enfermedad aguda, incluso en personas sin manifestaciones sistémicas, se registran lesiones del sistema nervioso central (SNC), del aparato genital y de la piel, debido a la migración aberrante de los vermes adultos y a la puesta ectópica de huevos[8,34]. En algunos casos, la toxicidad mediada por eosinófilos causa una vasculitis y una trombosis de pequeño vaso, lo cual puede ser responsable de la enfermedad neurológica durante la infestación aguda[35].

Esquistosomiasis crónica

Los síntomas pueden ser nulos o escasos en muchos pacientes que presentan una carga de vermes ligera o moderada. Sin embargo, un análisis cuidadoso de los datos clínicos y epidemiológicos ha demostrado la presencia de signos de morbilidad poco definidos pero notables incluso en personas con infestaciones leves[36]. Se cree que la inflamación granulomatosa crónica y los niveles elevados de citocinas proinflamatorias contribuyen a una escasa ingesta calórica, a la malnutrición, la anemia de enfermedad crónica, la falta de crecimiento y la alteración de la capacidad laboral y el desarrollo cognitivo en las personas con esquistosomiasis crónica[35,36]. Mecanismos similares, junto con la infección y la inflamación de la placenta, pueden ser los responsables de la disminución de peso al nacer y de los malos resultados obstétricos en los lactantes nacidos de madres con esquistosomiasis crónica[37]. Cuando se tienen en cuenta estas secuelas, previamente infravaloradas, de la infestación, las estimaciones de la discapacidad asociada a la esquistosomiasis sugieren una carga de la enfermedad hasta 50 veces superior a lo registrado anteriormente[38].

La eosinofilia está con frecuencia presente en las personas con esquistosomiasis crónica. Los pacientes con infestaciones leves causadas por los esquistosomas intestinales *S. mansoni, S. japonicum* y *S. mekongi* pueden presentar fatiga, dolor abdominal intermitente y diarrea[6,39,40]. En las infestaciones graves, la pérdida de sangre debido a las ulceraciones o a la disentería puede dar lugar a anemia moderada. Se han observado pólipos intestinales, más frecuentes en Egipto, y la estenosis o las masas inflamatorias de gran tamaño pueden causar una obstrucción o simular un carcinoma[41]. Se ha sugerido una asociación entre la esquistosomiasis intestinal y el cáncer intestinal, pero aún no ha sido demostrada de forma convincente[42].

Un signo precoz de la infestación crónica por *S. mansoni*, *S. japonicum* o *S. mekongi* es la hepatomegalia debida a granulomas en torno a los huevos embolizados que quedan atrapados en las pequeñas vénulas portales. Esta hepatomegalia inflamatoria es frecuente durante la infancia y debería diferenciarse de la hepatomegalia debida a la fibrosis periportal, que se observa tras años de infestación en hasta el 5-10% de los adultos jóvenes y los adultos de edad media que presentan infestación[6,15]. Los granulomas y la fibrosis producen un bloqueo presinusoidal del flujo sanguíneo portal y generan en definitiva hipertensión portal, esplenomegalia, hiperesplenismo y desarrollo de vasos sanguíneos colaterales portosistémicos. En la mayor parte de los casos de esquistosomiasis hepatoesplénica, la perfusión celular del hígado no se ve reducida, la función hepática se mantiene y las pruebas funcionales del hígado resultan normales[43]. Las personas que padecen cirrosis alcohólica concomitante, hepatitis B crónica o hepatitis C pueden desarrollar ictericia y ascitis[6,15]. La progresión natural de la esquistosomiasis se produce más rápidamente en las personas con infestación por *S. japonicum* que en la causada por *S. mansoni,* y ocasionalmente puede determinar una afectación hepática por descompensación. También se registran episodios repetidos de hematemesis por sangrado de varices esofágicas, que generalmente se correlacionan con tasas bajas de mortalidad en personas que presentan enfermedad compensada, pero que pueden dar lugar a insuficiencia hepática y muerte en las que la presentan descompensada. Los afectados por *S. mansoni* que padecen hepatitis B o C crónicas tienen un mayor riesgo de hepatoma que los que padecen solamente la hepatitis[6,44].

Las infestaciones por *S. intercalatum* tienden a ser más leves y generan una patología menos significativa que *S. mansoni* o *S. japonicum*[45]. La ovoposición se produce en primer lugar en el colon y los pacientes pueden presentarse con sangre y moco en heces; en estos casos, la endoscopia muestra pólipos e inflamación de la mucosa rectal. En infestaciones por *S. mekongi* se observa una patología grave, con enfermedad hepatoesplénica avanzada similar a la originada por *S. mansoni* y *S. japonicum*[46].

En las infestaciones por *S. haematobium* pueden aparecer hematuria y disuria por el desarrollo de inflamación y pequeñas ulceraciones en la vejiga a los 3 o 4 meses de la penetración del parásito[47,48]. En las áreas endémicas, la mayoría tiene microhematuria a los 10 años de edad y también es frecuente la hematuria macroscópica. Posteriormente, la exploración por cistoscopia puede dar lugar a la visualización de pólipos, nódulos hipertróficos y «parches arenosos» en torno a los depósitos de huevos. La presencia de granulomas, fibrosis y, finalmente, calcificación de la pared vesical causa en ocasiones reflujo y obstrucción del flujo urinario, con hidrouréter, hidronefrosis, bacteriuria crónica, cáncer vesical y, en un pequeño porcentaje de los casos, insuficiencia renal. El depósito de huevos de *S. haematobium* en el tracto genital se produce en hasta 75% de las mujeres y causa parches arenosos con hemorragia mucosa, vasos sanguíneos anómalos y, ocasionalmente, lesiones ulcerativas, nodulares o papilomatosas de la vulva, el periné y el cérvix[49-51]. Estas lesiones aumentan la sensibilidad de la paciente a la infección por VIH y otras enfermedades de transmisión sexual, y las lesiones que afectan a los órganos pélvicos internos pueden inducir hemorragia e infertilidad. En hombres, la afectación de la próstata y las vesículas seminales da lugar en ocasiones a hematospermia[52]. Se han confirmado las asociaciones entre la infestación por *S. haematobium,* las infecciones urinarias por *Salmonella* y el carcinoma de células escamosas de la vejiga; este último afectó especialmente a varones jóvenes o de mediana edad en Egipto[47,53,54].

En las esquistosomiasis mansoni y japónica, los huevos pueden sortear el paso por el hígado a través de los vasos colaterales portosistémicos y causar una patología pulmonar. En la enfermedad producida por *S. haematobium,* los huevos salen del plexo vesical y alcanzan los pulmones directamente[55,56]. En los casos graves, la obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar debido a inflamación granulomatosa y arteritis de las pequeñas arterias pulmonares da lugar a cor pulmonale[57]. No es infrecuente el desarrollo de glomerulonefritis subclínica en personas afectadas por esquistosomiasis crónica; la biopsia renal muestra depósitos de complejos inmunes que contienen antígenos esquistosómicos en la membrana basal glomerular[6,48]. La puesta ectópica de huevos como consecuencia de la migración anómala de vermes adultos o embolización de huevos en localizaciones distantes es frecuente en todas las especies de esquistosomas y puede afectar a casi todos los órganos. En la mayoría de los casos, las lesiones resultantes no generan síntomas, aunque la afectación del SNC puede dar lugar a una patología grave del cerebro o la médula espinal[34,58]. La esquistosomiasis del SNC más habitual es la inducida por *S. japonicum,* que supone el 2-5% del total de casos y es responsable de las elevadas tasas de epilepsia en áreas endémicas. El cerebro es la localización más usual

de la esquistosomiasis del SNC por *S. japonicum,* mientras que sólo lo es de manera ocasional con *S. mansoni* y prácticamente nunca con *S. haematobium*. Los pacientes se presentan con convulsiones focales o generalizadas, déficit neurológico focal, signos de aumento de la presión intracraneal como consecuencia de efecto de masa y encefalitis difusa. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) craneales muestran lesiones nodulares o con realce en anillo con edema periférico. En las infestaciones por *S. haematobium* y *S. mansoni,* los huevos llegan a la parte inferior de la médula espinal a través del plexo de Batson y producen lesiones granulomatosas del cono medular y la cola de caballo o mielitis transversa con lumbalgia y paraplejía.

La infección concomitante por otros organismos puede afectar a la evolución clínica de la esquistosomiasis. Se han comunicado casos de bacteriemia prolongada por *Salmonella typhi* y otras especies de este género en personas con infestación crónica por *S. mansoni, S. japonicum, S. intercalatum* y *S. haematobium*[59]. A diferencia de lo que sucede en la fiebre tifoidea, la enfermedad es indolente, con fiebre persistente, pérdida de peso y bacteriemia continua, y puede prolongarse durante meses. El tratamiento de la infección bacteriana sin tratar la esquistosomiasis con frecuencia da lugar a recidivas de la bacteriemia y los síntomas. *Salmonella* puede fijarse al tegumento y el intestino de los esquistosomas, existiendo, por otra parte, evidencias que demuestran que ambos organismos comparten antígenos que favorecen la tolerancia inmunológica a la infección bacteriana[6,15,59]. La bacteriuria crónica por *Salmonella* puede constituir una complicación de la esquistosomiasis por *S. haematobium.* La bacteriemia y la bacteriuria por *Salmonella* se han asociado a glomerulonefritis y síndrome nefrótico en personas infestadas por *S. haematobium* y *S. mansoni*[48].

La coinfección crónica con hepatitis B o C empeora el pronóstico de la esquistosomiasis hepatoesplénica[6,15]. La elevada tasa de coinfección con hepatitis B registrada en Egipto es probable que sea consecuencia de la extendida transmisión asociada al tratamiento antiesquistosómico parenteral que se practicó en ese país hasta la década de 1980[60]. La coinfección con VIH se ha relacionado con disminución de la excreción de huevos en pacientes con infestaciones por *S. mansoni* y *S. haematobium,* y con disminución de la hematuria en el caso de *S. haematobium*, como consecuencia del empeoramiento de la formación de granuloma y el incremento de la retención de huevos en los tejidos[25,29]. El tratamiento de la esquistosomiasis en las personas coinfectadas por VIH ha producido una reducción en la carga viral de VIH, un aumento en los recuentos de células T $CD4^+$, una disminución en la fecundidad y la excreción de huevos del esquistosoma, aunque también una escasa destrucción de los vermes adultos[61,62]. Tras el tratamiento antirretroviral de un varón infectado por VIH con esquistosomiasis crónica no tratada se produjo un fenómeno de reconstitución inmune manifestado por colitis eosinofílica con granulomas en torno a los huevos de esquistosoma muertos o en proceso de destrucción[63].

DIAGNÓSTICO

La esquistosomiasis debe sospecharse en personas que presentan una historia de exposición al agua dulce en regiones endémicas, incluso en ausencia de hallazgos clínicos que indiquen la posible patología o eosinofilia[6,13]. En las infestaciones por *S. haematobium* es habitual la hematuria; la evaluación selectiva de la población infantil para detectar la presencia de sangre en orina mediante tiras de papel indicador ha aportado estimaciones fiables sobre la prevalencia de la enfermedad en áreas de endemismo elevado[6]. Entre las pruebas diagnósticas actuales para la esquistosomiasis cabe citar las pruebas serológicas y el examen al microscopio de muestras de heces, orina o tejidos para la detección de huevos. Las infestaciones graves pueden detectarse mediante microscopia sobre un frotis simple de heces o una gota de orina, pero con frecuencia son necesarias técnicas de concentración y exploraciones repetidas, porque los huevos pueden ser liberados de manera intermitente o en cantidades reducidas. Diferentes procedimientos de concentración han permitido cuantificar la producción de huevos; se cuentan entre ellos la técnica de Kato-Katz, en la que se emplean de 20 a 50 mg de materia fecal, o la filtración de un volumen estándar de orina por un filtro Nucleopore. Los recuentos de más de 400 huevos por mg de heces o por 10 ml de orina se consideran elevados y se asocian a un incremento del riesgo de complicaciones. El examen al microscopio de fragmentos de mucosa rectal o vesical obtenidos por proctoscopia o cistoscopia puede detectar la presencia de huevos si el examen de heces resulta negativo. Dado que las personas que presentan infecciones inactivas continúan en ocasiones liberando huevos en las heces o la orina durante meses, a veces es necesario realizar pruebas de viabilidad de huevos, tales como el examen de eclosión de huevos o de observación de éstos al microscopio por movimiento de células flamígeras. Una tira reactiva que utiliza anticuerpos monoclonales para detectar antígenos somáticos del esquistosoma en orina tiene una sensibilidad de más del 85% y puede utilizarse en el campo[64]. Un análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple, en tiempo real, que detecta y cuantifica el ADN del esquistosoma en heces o en orina tiene una sensibilidad similar a la del análisis microscópico de las muestras duplicadas[65].

En los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, en Atlanta, Georgia, y en ciertos laboratorios comerciales, se dispone de pruebas serológicas de detección de anticuerpos de esquistosoma[66]. Los CDC utilizan una combinación de pruebas con antígenos purificados de vermes adultos. El análisis Falcon de evaluación selectiva por inmunoabsorción ligada a enzimas (FAST-ELISA) tiene una especificidad del 99% para todas las especies, y una sensibilidad del 99% para *S. mansoni* y del 95% para *S. haematobium,* aunque los índices de sensibilidad se reducen al 50% para *S. japonicum*. Dado que la prueba FAST-ELISA puede no detectar algunas infestaciones por *S. haematobium* y, sobre todo, por *S. japonicum,* en casos de potencial exposición a estos parásitos se utilizan pruebas de inmunotransferencia de antígenos específicos de especie. Las pruebas serológicas no pueden diferenciar las infestaciones activas de las pasadas, pero resultan útiles para la evaluación de inmigrantes y personas que viajan a zonas endémicas no expuestas al antígeno con anterioridad[12]. En estas personas, una prueba serológica positiva constituye una evidencia empírica de infestación, incluso en los casos en los que no se detecten huevos en heces u orina. Las técnicas serológicas pueden pasar a arrojar resultados positivos antes de la excreción de huevos durante la esquistosomiasis aguda; no obstante, si no es así, el diagnóstico habrá de basarse en la historia epidemiológica y el cuadro clínico[8].

Las personas en las que se ha confirmado el diagnóstico de esquistosomiasis deben ser valoradas para detectar signos de la enfermedad. El análisis de orina, el cultivo de orina y la determinación de creatinina sérica están indicados para los afectados por *S. haematobium*. Cualquier anomalía puede determinar la realización de una radiografía o cualquier otra técnica de imagen que detecte posibles complicaciones, tales como engrosamiento o calcificación de la pared vesical, hidrouréter, hidronefrosis, pólipos, cálculos o carcinoma de vejiga en personas con esquistosomiasis urinaria[67]. La evaluación de infestaciones debidas a esquistosomas intestinales incluye pruebas de función hepática y de detección de hepatitis B y C. Las personas con signos de enfermedad hepática o infestación grave deben ser sometidas a exploración mediante técnicas de imagen para documentar la fibrosis periportal y otros posibles signos de hipertensión portal. Los estudios de contraste, la TC, la RM y la ecografía son medios sensibles que permiten detectar y valorar la patología urinaria o hepática, aunque esta última es la que se ha convertido en opción de preferencia en los países endémicos[68,69]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado protocolos estandarizados para la realización de ecografías en hospitales y sobre el terreno. Las varices esofágicas pueden visualizarse mediante papilla de bario o endoscopia[6].

TRATAMIENTO

El tratamiento está indicado en todas las personas con esquistosomiasis. La curación de la infestación es siempre aconsejable, debido al hecho de que incluso una sola pareja de vermes puede dar lugar a complicaciones neurológicas de fatales consecuencias, tales como una mielitis transversa. En zonas endémicas donde la reinfección es inevitable, el objetivo se centra en reducir la carga de vermes hasta niveles en los que sea poco probable el desarrollo de la enfermedad[4,70]. El tratamiento satisfactorio no solamente previene el desarrollo de complicaciones, sino que, si se administra de manera precoz y evita

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la reinfección, puede también determinar una regresión parcial o completa de las lesiones intestinales, el engrosamiento de la pared vesical, los pólipos vesicales, la obstrucción urinaria, los parches arenosos genitales y la fibrosis periportal[4,71-73].

El fármaco de elección para el tratamiento de todas las especies de esquistosoma es el prazicuantel (v. tabla 289-1), que afecta a la permeabilidad de la membrana en el parásito[74]. La parálisis y la vacuolización del tegumento inmovilizan al helminto y lo exponen al ataque del sistema inmune del huésped. Después de un solo ciclo de tratamiento de las infestaciones crónicas, las tasas de curación se sitúan entre el 65-90%, y en las personas en las que no se consigue, la excreción de huevos se ve disminuida en un 90%[4,6,8]. El prazicuantel no afecta al desarrollo de la esquistosómula y es posible que no ataque una infestación previa[74]. En laboratorio se han documentado casos de resistencia y, sobre el terreno, también se han apreciado casos de disminución de la respuesta al fármaco e informes anecdóticos de viajeros que han regresado y que han requerido múltiples ciclos de prazicuantel para eliminar las infestaciones[75-79]. Los efectos adversos, generalmente leves y que suelen prolongarse durante menos de 24 horas, pueden ser consecuencia de la muerte de los vermes más que de la toxicidad del fármaco. Los pacientes pueden referir cefalea, mareo, molestias abdominales, y, con menos frecuencia, vómitos, diarrea, heces sanguinolentas, fiebre y urticaria. La OMS recomienda actualmente que el prazicuantel se administre durante la gestación y la lactancia a mujeres afectadas de esquistosomiasis[4,80]. Las personas que presenten cisticercosis, confirmada o sospechada, deben permanecer en observación durante el tratamiento, por el riesgo de convulsiones y otras alteraciones neurológicas originadas por la muerte de las cisticercas. Las personas con esquistosomiasis que afecta al SNC también deberían recibir tratamiento con corticoides para reducir la inflamación y el edema que rodea a los huevos[33,34].La oxamniquina constituye una alternativa para el tratamiento contra *S. mansoni,* pero su disponibilidad es limitada; su eficacia es casi igual a la del prazicuantel para las infestaciones adquiridas en el hemisferio norte[81]. Para el tratamiento de cepas procedentes de África son necesarias dosis más elevadas, y se han documentado casos de resistencia. El metrifonato es eficaz solamente para tratar la esquistosomiasis urinaria; requiere 3 dosis durante 2 semanas y actualmente no se encuentra disponible. Los fármacos antimaláricos artemeter y artesunato, activos frente a todas las especies de esquistosomas, pueden destruir las esquistosómulas durante las primeras 3 semanas de infestación y presentan sinergia con el prazicuantel para la eliminación de los vermes adultos[74,82,83]. Son eficaces como fármacos profilácticos frente a *S. japonicum* y en un menor grado frente a otras especies cuando se administran cada 2 semanas, y han sido aprobados como quimioprofilaxis en China[74]. Un ciclo de 3 días de artesunato (combinado con amodiaquina o pirimetamina-sulfadoxina) curó más del 90% de las infestaciones por *S. haematobium* en los niños que recibieron tratamiento para la malaria[84]. Los resultados de artesunato combinado con prazicuantel han demostrado la superioridad de la combinación sobre el prazicuantel en varios estudios, pero hay escasa diferencia en otros[74,85]. Se requieren más datos para determinar qué tratamiento combinado ofrece ventajas sobre la monoterapia con prazicuantel. Debería evitarse el uso generalizado de los derivados de la artemisina en el tratamiento o la profilaxis en las áreas endémicas para la malaria, debido al riesgo de aparición de parásitos resistentes a la artemisina[6]. La eficacia de los compuestos de artemisina solos o junto al prazicuantel en el tratamiento de la esquistosomiasis aguda es desconocida[8]. Los síntomas del síndrome de Katayama con frecuencia requieren la administración de corticoides para suprimir el proceso inflamatorio, pero no existe consenso sobre el tratamiento antihelmíntico adecuado[6,8,14,19,20]. Algunas autoridades administran prazicuantel de forma simultánea junto a la administración de los corticoides o poco después de la misma y tratan las infestaciones por *S. mansoni* y *S. haematobium* durante hasta 6 días a las dosis detalladas en la tabla 289-1[6,8]. Otros autores creen que el prazicuantel no debería utilizarse durante la fase aguda, debido a su limitada eficacia frente a las esquistosómulas, la disminución de los niveles plasmáticos mediante el tratamiento concomitante con corticoides y el riesgo de reacciones que puedan desarrollarse en respuesta a la destrucción de los parásitos[77,85,86]. El tratamiento de las personas asintomáticas entre 28 y 40 días tras la exposición evitó la enfermedad aguda pero no la infestación crónica, incluidas las complicaciones graves como el broncoespasmo y los microinfartos cerebrales[35,77,86]. En todos los casos de esquistosomiasis aguda se recomienda un segundo ciclo de tratamiento de 4 a 6 semanas tras el inicio de los síntomas. Deberían realizarse análisis de detección de huevos en heces y orina entre 4 y 6 semanas después de que remitan los síntomas, y las personas que sigan infestadas deberían recibir una dosis única de prazicuantel, de 40 a 60 mg/kg[6,8,35].Como los fármacos antiesquistosómicos pueden inhibir temporalmente la puesta de huevos por parte de los vermes adultos, hay que examinar las heces y la orina hasta 6 meses después de la terminación del tratamiento tanto para la infestación aguda como la crónica. La eosinofilia, la hematuria o la persistencia de los síntomas deben dar lugar a la repetición de los estudios parasitológicos. Las pruebas serológicas continúan siendo positivas en ocasiones varios años después de la aplicación de un tratamiento satisfactorio.

PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA ESQUISTOSOMIASIS

Las personas que viajan a regiones en las que la esquistosomiasis es endémica deben evitar el contacto con agua dulce que pueda estar infestada por cercarias[14]. Si el contacto resulta inevitable, el secado vigoroso con una toalla puede limitar la penetración de las cercarias al salir del agua, y es necesario someterse al correspondiente seguimiento médico al regresar del viaje. Las lociones tópicas y jabones no han mostrado de forma fiable un efecto de prevención de la infestación después del contacto con las cercarias, y aún se necesitan nuevos datos que permitan recomendar el uso de artemeter como profiláctico; en cualquier caso, este fármaco no se debe emplear en áreas en las que el paludismo sea endémico.

El control de la esquistosomiasis en comunidades endémicas puede plantearse sobre la base de la aportación de los adecuados medios de higiene y suministro de agua y la eliminación de los caracoles que actúan como huéspedes intermediarios o de sus hábitats. Considerando que el costo de este tipo de intervenciones está fuera del alcance de la mayor parte de los países pobres, la mayoría de los programas de control de la esquistosomiasis siguen la estrategia recomendada por la OMS de administrar regularmente fármacos antiesquistosómicos (y fármacos para los helmintos transmitidos por el suelo) a las poblaciones de riesgo, sobre todo para mantener las cargas de vermes por debajo de los niveles que generan morbilidad y mortalidad y, en segundo término, para reducir los índices de transmisión y la prevalencia de la enfermedad[4,87,88]. Debido a las dificultades que implica el mantenimiento de los programas de administración de fármacos a gran escala y la amenaza de la selección de organismos que desarrollen resistencia al medicamento, esta estrategia constituye una solución temporal. La interrupción de la transmisión en las áreas de alto riesgo requiere estrategias integradas e intensivas, según se ha demostrado en un ensayo comunitario altamente satisfactorio en China, que empleó la quimioterapia regular, la retirada del ganado de los pastos infestados por caracoles, la dotación de los granjeros con equipamiento agrícola mecanizado, el suministro de agua del grifo, la construcción de baños y letrinas, la dotación de los barcos con contenedores para las heces y la ejecución de un programa intensivo de educación sanitaria[89]. El desarrollo de una vacuna para prevenir las infestaciones masivas parece posible sobre la base de estudios experimentales realizados en animales y los datos que ponen de manifiesto la adquisición de inmunidad en poblaciones humanas[90,91]. Se han identificado varias vacunas candidatas y al menos un antígeno, la glutatión S-transferasa de 28 kDA de *S. haematobium*, ha entrado en la fase de ensayos clínicos.

Trematodos hepáticos

Los principales trematodos hepáticos que afectan al hombre son *Clonorchis sinensis* y varias especies de *Opisthorchis* (género muy difundido en Extremo Oriente, el Sudeste Asiático y Rusia), y *Fasciola hepatica,* que presenta una amplia distribución mundial (v. tabla 289-1)[3,92,93]. Otros trematodos menos habituales son *Fasciola gigantica,* propia de Sudamérica, África y el Sudeste Asiático, *Metorchis conjunctus,* de Norteamérica, y *Opisthorchis guayaquilensis,* de todo el continente

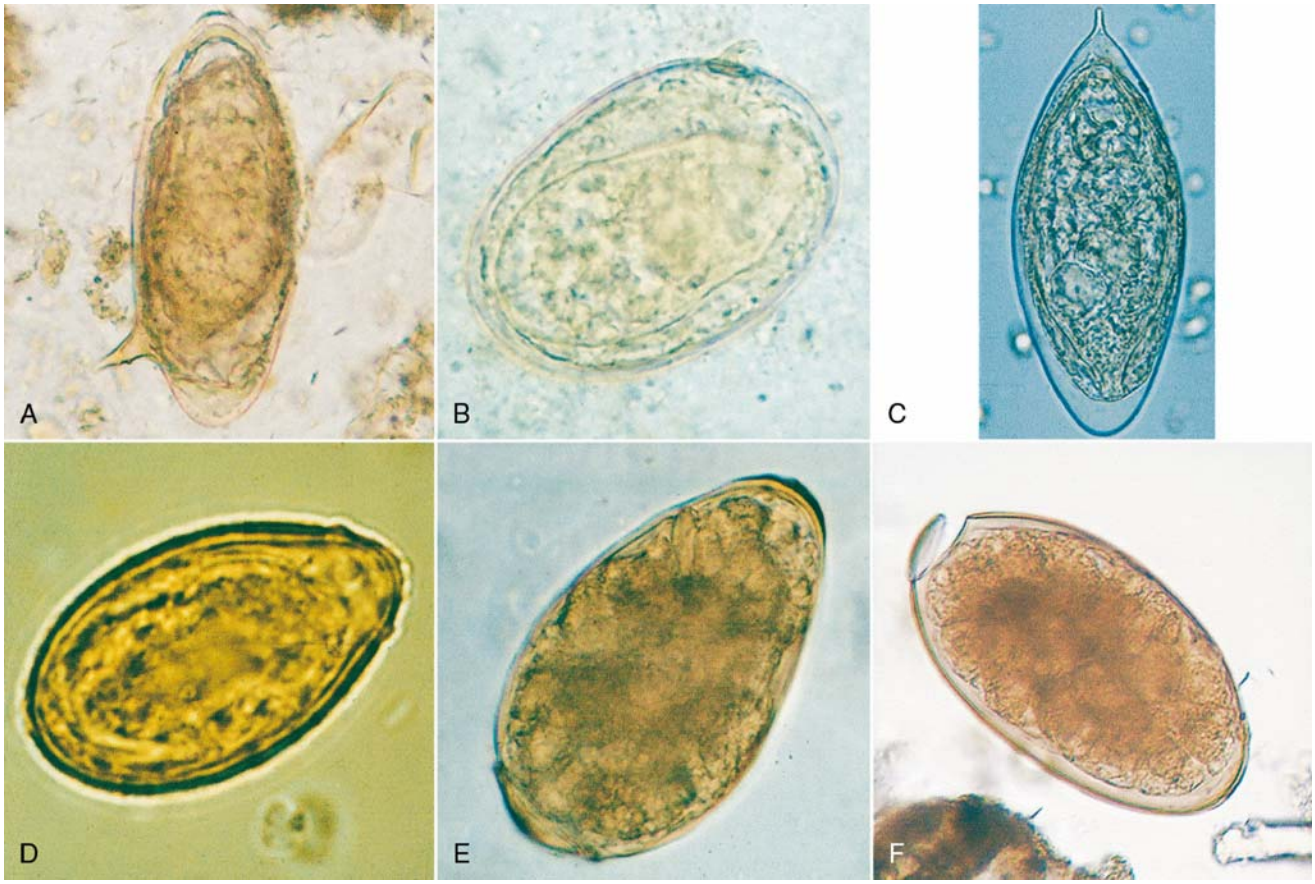


Figura 289-3 **Huevos de los trematodos humanos más frecuentes. A,** *Schistosoma mansoni*; **B,** *Schistosoma japonicum*; **C,** *Schistosoma haematobium*; **D,** *Clonorchis sinensis*; **E,** *Paragonimus westermani*; y **F,** *Fasciola hepatica* (obsérvese el opérculo, parcialmente abierto). *(De DPDx, página web para el diagnóstico de laboratorio de enfermedades parasitarias de la Division of Parasitic Diseases, National Centers for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/].)*

americano. Todos ellos son parásitos de diversos animales inferiores y se transmiten a través de los alimentos. La duela menor del hígado, *Dicrocelium dendriticum*, que habita en las vías biliares de rumiantes y humanos, es la excepción: se transmite mediante la ingesta de hormigas infestadas, el segundo huésped intermediario[94,95]. Se encuentra principalmente en países mediterráneos que crían ganado ovino y produce síntomas leves. Se detectan infestaciones falsas o espurias cuando sus huevos son eliminados por las heces de una persona que había ingerido el hígado de un animal infestado.

CLONORQUIASIS Y OPISTORQUIASIS

C. sinensis, Opisthorchis viverrini y *Opisthorchis felineus* presentan ciclos vitales, huevos y patogenicidad similares. Se diferencian principalmente por su distribución geográfica, la morfología de los vermes adultos y la frecuencia con la que producen síndromes clínicos[3,96-98]. *C. sinensis* se encuentra principalmente en Asia Oriental, *O. viverrini* tiene su hábitat en el Sudeste Asiático y *O. felineus* en los países de la antigua Unión Soviética. Son millones las personas que padecen infestación por estos parásitos: en ciertas zonas endémicas no es infrecuente que la tasa de prevalencia se sitúe entre el 20-80%.

Los trematodos adultos hermafroditas son gusanos planos y alargados, que miden 5-25 mm × 2-5 mm y que habitan en los conductos biliares intrahepáticos (v. fig. 289-2). Los huevos, operculados y de color pardo-amarillento (30 × 12 µm), están completamente embrionados cuando salen del organismo con las heces y entran en contacto con el agua dulce (fig. 289-3). Los huevos son ingeridos por ciertas especies de caracoles, dentro de los cuales eclosionan y se transforman en miracidios que se desarrollan y replican hasta formar gran número de cercarias. Éstas se liberan al agua y penetran en especies sensibles de peces de agua dulce, sobre todo carpas, en los que se enquistan como metacercarias. Varias especies de gambas de agua dulce también pueden ser segundos huéspedes intermediarios de *C. sinensis*[97,99]. Seres humanos, perros, gatos y otros mamíferos que se alimentan de pescado se infestan al ingerir las metacercarias en el pescado crudo o inadecuadamente cocinado; las metacercarias se desenquistan en el duodeno y pasan a través de la ampolla de Vater a los conductos biliares, donde los vermes adultos maduran e inician la puesta de huevos en el plazo de 3 o 4 semanas. Pueden vivir hasta 30 años.

SÍNDROMES CLÍNICOS

La mayoría de los pacientes se mantiene asintomática, aunque puede presentar eosinofilia. En ocasiones, 2 o 3 semanas después de la exposición inicial, se desarrolla un cuadro agudo similar a la fase inicial de la esquistosomiasis, con fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia, urticaria y eosinofilia[100,101]. En los casos de infestación ligera o moderada no se observan alteraciones de alcance en el hígado, aunque la irritación de las paredes de los conductos biliares por los aparatos chupadores de los trematodos y los productos metabólicos secretados dan lugar a inflamación y engrosamiento de las paredes y obstrucción localizada del colédoco en aproximadamente el 10% de las personas que presentan infestaciones crónicas fuertes (de 1.000 a 25.000 o más huevos por gramo de heces). Los pacientes experimentan molestias en el cuadrante superior derecho, anorexia y pérdida de peso. En la exploración física, el hígado es palpable y firme. En las infestaciones más fuertes se desarrollan cálculos pigmentarios, episodios recurrentes de colangitis con sepsis bacteriana, colecistitis, abscesos hepáticos y, de forma ocasional, pancreatitis[102]. En Tailandia las infestaciones por *O. viverrini,* y por *C. sinensis* en China y otros lugares, se han asociado con mayor fuerza a un incremento de la incidencia del colangiocarcinoma, un adenocarcinoma que se origina a partir de un epitelio biliar hiperplásico[97,103,104].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La infestación por trematodos hepáticos se diagnostica por detección de huevos en heces o por identificación de vermes adultos en la cirugía o en la colangiopancreatografía retrógrada[100,101,105]. En infestaciones en las que el número de trematodos adultos es inferior a 20 resulta posible que no se encuentren huevos en las heces, por lo que es necesario proceder al examen de muestras concentradas. Las pruebas serológicas y los ensayos de detección de antígenos están en fase de desarrollo. La ecografía, la TC y la RM pueden mostrar estenosis de los conductos biliares, engrosamiento de la pared vesicular y cálculos[105]. Las duelas son difíciles de visualizar en los conductos biliares y requieren equipos de alta resolución, pero en la vesícula biliar son más fáciles de ver[105]. La ecografía en modo M permite detectar el desplazamiento de los vermes adultos en forma de finos ecos lineales en los conductos, o pueden apreciarse flotando en la vesícula biliar.

Un único ciclo de prazicuantel erradica la infestación en más del 85% de los casos[106,107]. También puede emplearse albendazol, en dosis de 10 mg/kg durante 7 días[95]. En un reducido número de casos es necesario recurrir a la cirugía para corregir la obstrucción del colédoco[102].

FASCIOLIASIS

La infestación por el trematodo del hígado de oveja *Fasciola hepatica* es consecuencia de la ingestión de berros y otros vegetales que crecen en medio acuático en 61 países del mundo, en especial en zonas de cría de ganado ovino y bovino[3,108-110]. La prevalencia global de la infestación humana es superior a los tres millones de personas. Se han comunicado casos en todos los continentes, excepto en la Antártida, registrándose las mayores tasas en Bolivia, Perú, Egipto, Irán, Portugal y Francia. La capacidad de *F. hepatica* para adaptarse a los nuevos huéspedes definitivos y a los nuevos ambientes, como el altiplano boliviano a 3.800-4.100 metros, es la responsable de su continua diseminación a partir de su localización europea original[108]. Se han documentado epidemias que han afectado a 100.000 personas en el noroeste de Irán[108]. En Estados Unidos se ha informado sobre un reducido número de casos, en su mayor parte importados de otros países[81,82]. *Fasciola gigantica,* estrechamente relacionada pero de mayor tamaño, presenta una distribución más limitada.

El trematodo hermafrodita adulto, plano, de color marrón y forma de hoja, mide alrededor de 3 × 1,5 cm. En sus huéspedes naturales (sobre todo ganado ovino y bovino), los vermes adultos habitan en el colédoco y el conducto hepático, donde depositan sus huevos (v. fig. 289-2). Los huevos, grandes, de color pardo amarillento, operculados y que miden 140 × 75 µm (v. fig. 289-3), pasan a los intestinos, son evacuados por las heces y completan su desarrollo en agua dulce. A los pocos días, los miracidios invaden a las especies específicas de caracol que actúan como huéspedes intermediarios, dentro de los cuales se produce la replicación asexual, dando lugar a la liberación de cercarias que se enquistan como metacercarias en plantas de ámbito acuático, entre las que se cuentan los berros y las castañas y lechugas de agua, la menta y el perejil. Cuando estas plantas son ingeridas, las metacercarias se desenquistan y las larvas penetran en el peritoneo a través de la pared intestinal, desde donde se alimentan del parénquima hepático, pasando a la cápsula y los tejidos hepáticos y, a continuación, a los conductos biliares[3]. Es necesario que transcurran aproximadamente entre 3 y 4 meses desde la infestación a la puesta de huevos en humanos. Los trematodos adultos pueden vivir hasta 10 años.

Síndromes clínicos

La infestación por *F. hepatica* presenta dos fases clínicas, correspondientes a la fase migratoria hepática y a la presencia de los vermes en su hábitat final en los conductos biliares[92]. Los síntomas que corresponden a la migración del trematodo en fase larvaria aparecen entre 6 y 12 semanas después de la ingestión de las metacercarias y pueden mantenerse durante 4 meses o más. En la mayoría de las personas infectadas se aprecia una significativa eosinofilia, siendo también frecuentes el dolor abdominal, la fiebre elevada intermitente, la pérdida de peso y la urticaria[113]. Puede registrarse hepatomegalia sensible, ictericia, anemia y elevación de los resultados de las pruebas de función hepática. En un porcentaje de casos comprendido entre el 10-15% se registra tos y dolor torácico, acompañados de derrame pleural con eosinófilos en el líquido pleural. La migración anómala puede dar lugar a la aparición de nódulos migratorios en la piel, inflamación dolorosa de la pared intestinal, así como lesiones en pulmón, cerebro, aparato genitourinario o en otras localizaciones. La TC y la RM ponen de manifiesto lesiones hipodensas, que miden 1 cm de diámetro o más y que se desplazan a varias partes del hígado a lo largo de un período de varias semanas[105,114,115]. Los vestigios lineales, hipodensos, tortuosos y ramificados, que se observan bajo la cápsula, corresponden a procesos de necrosis y, a lo largo del recorrido de la migración larvaria, se aprecian, además, infiltrados inflamatorios eosinofílicos[116,117].

Transcurridas varias semanas, o incluso meses, los síntomas y signos de la fase aguda remiten a medida que los vermes penetran en los conductos biliares. La fascioliasis crónica es generalmente subclínica, aunque es frecuente la eosinofilia. Algunas personas presentan síntomas como consecuencia de la inflamación y la obstrucción intermitente de los conductos biliares; estos síntomas pueden ser similares a los del cólico biliar o la colecistitis; de forma ocasional se observa colangitis ascendente. La ecografía o la colangiografía pueden detectar masas en el colédoco, correspondientes a vermes adultos.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico durante la fase aguda se basa en la epidemiología, el cuadro clínico y las características lesiones observadas en la TC o la RM. En la biopsia de los nódulos de la superficie del hígado, de la piel o de cualquier otra localización se aprecian en ocasiones haces inflamatorios o vermes inmaduros. Las pruebas serológicas resultan útiles durante la infestación aguda, ya que los síntomas se desarrollan entre 1 y 2 meses antes de que los huevos sean detectables en las heces. En inmunoensayos enzimáticos e inmunotransferencia se han empleado antígenos de todo el verme, coproantígenos y proteínas excretoras-secretoras. Se han publicado tasas de sensibilidad del 90%, aunque la especificidad es más baja, debido a la reactividad cruzada con otros helmintos[118]. El diagnóstico definitivo se establece mediante la observación de la presencia de huevos en muestras de heces, bilis o aspirados duodenales, o por recuperación de vermes adultos en abordajes quirúrgicos. Para detectar los huevos en heces es posible que sean necesarios exámenes repetidos y técnicas de concentración.

A diferencia de otros trematodos, la fascioliasis responde mal al tratamiento con prazicuantel. La primera opción terapéutica la constituye una dosis única oral de triclabendazol, un benzimidazol bien tolerado utilizado en la práctica veterinaria que resulta muy eficaz contra los trematodos, tanto inmaduros como maduros[106,119,120]. Las tasas de curación se sitúan en aproximadamente 80%, y los que no sanan con una sola dosis suelen responder bien a la segunda. Si los hallazgos radiográficos o la eosinofilia no desaparecen, o si los títulos de las pruebas serológicas no disminuyen, debe repetirse el tratamiento. Una posible alternativa terapéutica es la administración de bitionol, fármaco que, no obstante, requiere entre 10 y 15 dosis y presenta con frecuencia efectos secundarios. Las limitadas experiencias registradas con nitazoxanida apuntan niveles de curación de aproximadamente 60%[121]. El artesunato tiene actividad frente a *F. hepatica,* pero las tasas de curación son menores que las logradas con triclabendazol[122].

Trematodos intestinales

Se conocen más de 65 especies de trematodos que parasitan el tracto gastrointestinal de los seres humanos[1]. La mayor parte de ellas se encuentran en zonas de Asia en las que habitan los huéspedes intermediarios y reservorios animales adecuados. Los trematodos intestinales mejor estudiados son *Fasciolopsis buski* y los trematodos heterofítidos *Heterophyes heterophyes* y *Metagonimus yokogawai.* La especie *Nanophyetus salmincola,* en la región del Pacífico Noroccidental de Estados Unidos, se analiza en el capítulo 291.

FASCIOLOPSIS

La infestación humana con el gran trematodo intestinal *Fasciolopsis buski* se produce en Extremo Oriente, y en el sur y el sudeste de Asia, donde los cerdos son los principales reservorios de la enfermedad que producen[4,108,124,125]. Los vermes adultos, gruesos y carnosos, varían en dimensiones entre 2 y 7,5 cm de longitud y entre 0,8 y 2 cm de grosor. Parasitan el duodeno y el yeyuno, donde producen grandes huevos

operculados (135 × 80 µm) (v. fig. 289-2). Al llegar al agua dulce, los huevos eclosionan, liberando miracidios que penetran en un caracol específico que actúa como huésped intermediario, y en él se multiplican y desarrollan hasta constituir cercarias de vida libre. Las cercarias se enquistan y pasan al estado de metacercarias en prácticamente cualquier planta de ámbito acuático. Las metacercarias sobreviven en la mayoría de los ambiente durante más de 1 año. Cuando las plantas infectadas son ingeridas por humanos en crudo o cocinadas de manera inadecuada, las metacercarias se desenquistan en los intestinos y, en el plazo de 3 meses, los parásitos se desarrollan hasta el estado de vermes maduros, que pueden sobrevivir 6 meses o más en el huésped humano.

Los trematodos adultos parasitan la porción superior del intestino delgado, donde se fijan a la mucosa y producen inflamación local, ulceración y abscesos. La fasciolopsiasis es generalmente subclínica, aunque la eosinofilia alcanza niveles significativos en algunas personas[92]. En ciertos casos, pueden registrarse dolor epigástrico y diarrea, 1 o 2 meses después de la exposición. En las infestaciones fuertes, los trematodos pueden dar lugar a obstrucción transitoria e íleo. En ocasiones, como consecuencia de la hipersensibilidad a los metabolitos helmínticos, o a la hipoalbuminemia derivada de malabsorción o enteropatía con pérdida de proteínas, se desarrolla edema en la cara o en las extremidades.

HETEROFIASIS Y METAGONIMIASIS

Son al menos 10 las especies que integran la familia Heterophyidae, en la que las especies más comunes son *Heterophyes heterophyes* y *Metagonimus yokogawai*. *H. heterophyes* se halla principalmente en la región del delta del Nilo, Túnez y Turquía, mientras que *M. yokogawai* presenta su mayor prevalencia en Extremo Oriente[4,108,126]. Los vermes adultos miden menos de 2 mm de longitud y parasitan el intestino delgado de humanos, animales terrestres o aves. En esta localización producen pequeños huevos operculados (30 × 15 µm). El ciclo vital es similar al de otros trematodos e incluye a caracoles y peces de aguas dulces o salobres. Las metacercarias se enquistan bajo las escamas de los peces. La infestación se adquiere por consumo de carne de pescado poco cocido o en salazón. Los vermes adultos comienzan la puesta de huevos aproximadamente a los 9 días de la infestación y viven de pocos meses a menos de 1 año.

Los trematodos se fijan a la pared del intestino delgado, donde producen inflamación focal y ulceraciones. Los pacientes pueden experimentar dolor cólico abdominal, dispepsia, diarrea y eosinofilia. Los parásitos penetran en la mucosa y depositan los huevos, que pasan a la circulación sanguínea a través de los vasos linfáticos. Los huevos pueden embolizarse en el SNC, donde dan lugar, en ocasiones, a miocarditis o lesiones focales en el cerebro o la médula espinal y a veces producen la muerte de la persona afectada.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Un diagnóstico definitivo depende de la detección de los huevos o los vermes adultos en las heces. La adecuada identificación de las especies a partir del examen de los huevos resulta problemática, ya que la morfología y las dimensiones de los huevos de las diferentes especies son semejantes[92]. Los huevos de *F. buski* pueden confundirse con los de *F. hepatica,* y los de *H. heterophyes* y *M. yokogawai* se confunden entre sí y con los de *C. sinensis* u *Opistorchis*. La identificación de especies se lleva a cabo con más seguridad a partir de los vermes expulsados después del tratamiento.

La opción terapéutica de elección para todas las infestaciones por trematodos intestinales es el prazicuantel. El triclabendazol también resulta eficaz, y la niclosamida da buenos resultados contra las infestaciones por *Fasciolopsis* y *Heterophyes*[92,106].

Trematodos pulmonares

PARAGONIMIASIS

Se conocen más de 40 especies del género *Paragonimus* como parásitas de los mamíferos; sin embargo, sólo 8 de ellas producen infestación en seres humanos[1,3,127,128]. *Paragonimus westermani,* la más importante de estas últimas, se encuentra en Extremo Oriente, sobre todo en Corea, Japón, Taiwán, China y Filipinas. Las otras especies que parasitan a los seres humanos son *Paragonimus miyazaki* (Japón), *Paragonimus skrjabini* y *Paragonimus hueitungensis* (China), *Paragonimus heterotrema* (China, Sudeste Asiático), *Paragonimus uterobilateralis* y *Paragonimus africanus* (África Central y Occidental), *Paragonimus mexicanus* (América Central y del Sur) y *Paragonimus kelicotti* (Norteamérica)[129,130].

Los vermes, de color pardo rojizo, miden 7-16 mm × 4-7 mm y viven en cavidades quísticas encapsuladas en el parénquima pulmonar, generalmente cerca de los bronquiolos. Los helmintos producen huevos operculados de color pardo dorado (de 80 a 120 µm × entre 50 y 65 µm), que pasan a los bronquiolos y son expulsados con la tos; a continuación pasan al esputo o son ingeridos de nuevo, con lo que llegan a las heces (v. figs. 289-2 y 289-3). Al llegar al agua dulce, necesitan 2 o 3 semanas para desarrollarse antes de que los miracidios eclosionen, a una temperatura de entre 29 y 32 °C. Después de un período de desarrollo y reproducción de entre 3 y 5 meses en un caracol que actúa como huésped intermediario, emergen las cercarias, de cola muy corta. Éstas se enquistan en los músculos y las vísceras de peces como el ástaco y otros cangrejos de agua dulce. La infestación humana se inicia por el consumo de estas especies cuando están inadecuadamente cocidas, o cuando se consumen crudas, en salazón o conservadas en vinagre. Las metacercarias se desenquistan en el duodeno, atraviesan la pared intestinal y penetran en la cavidad peritoneal. Después de varios días, migran a través del diafragma hacia las cavidades pleurales y posteriormente a los pulmones. A su alrededor se desarrolla una pared quística fibrosa, y la ovoposición se inicia entre 5 y 6 semanas después de la infestación. Los vermes pueden también desarrollarse en localizaciones extrapulmonares, entre las que se cuentan el hígado, los ganglios linfáticos, la piel, la médula espinal y el cerebro. Los adultos llegan a vivir hasta 20 o 25 años, aunque lo normal es que su período vital sea más corto.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Entre los 2 y los 15 días siguientes a la ingestión de las metacercarias se presenta dolor abdominal y diarrea, seguidos de fiebre, dolor torácico, tos, urticaria y eosinofilia. No obstante, estos síntomas iniciales pueden estar ausentes; las infestaciones ligeras o moderadas pueden no detectarse hasta que se observan en placas de tórax realizadas por otros motivos. La reacción inflamatoria a los vermes adultos encapsulados en los pulmones y la difusión de los huevos en el árbol bronquial son las responsables de los síntomas crónicos. La tos productiva con esputo de color pardo con hemoptisis intermitente es la manifestación inicial de la infestación crónica[131]. Posteriormente, el cuadro clínico se asemeja al de la bronquitis crónica o bronquiectasias, con expectoración profusa, dolor pleurítico, disnea, tos crónica, dolores torácicos de diverso tipo y, ocasionalmente, hemoptisis. Las radiografías son negativas o muestran infiltración difusa, quistes de unos 4 cm de diámetro, nódulos, calcificaciones, derrame pleural y neumotórax. El líquido pleural es exudativo y contiene gran número de eosinófilos. La enfermedad se confunde a menudo con una tuberculosis pulmonar, aunque la eosinofilia y la ausencia de fiebre son factores a tener en cuenta para establecer el diagnóstico correcto[128]. La forma más común de enfermedad extrapulmonar es la afectación del SNC, que se registra hasta en un 25% de los casos que requieren hospitalización. La meningitis inducida por el parásito puede ser su primera manifestación, que generalmente se produce en el plazo de un año desde la infestación pulmonar. Las afectaciones cerebrales se presentan en forma de tumor ocupante de espacio y se caracterizan por crisis comiciales, cefaleas, trastornos visuales y déficits sensoriales o motores. Las radiografías de cráneo pueden poner de manifiesto cúmulos de quistes calcificados que se asemejan a pompas de jabón; la TC y la RM muestran agregados de lesiones con realce en anillo y edema circundante[132].

Otras infestaciones extrapulmonares dan lugar a lesiones cutáneas alérgicas similares a las que se observan en la larva migratoria cutánea; es el caso de *P. skrjabini* y otras especies, además de las producidas por *P. westermani*. Los trematodos pueden hallarse asimismo en hígado, bazo, peritoneo, pared intestinal y ganglios linfáticos intraabdominales.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico de la paragonimiasis se establece por identificación de huevos expectorados en el esputo, huevos ingeridos en heces o vermes y huevos en muestras de biopsia. En ocasiones son necesarios reiterados exámenes de heces y esputo. Las pruebas serológicas resultan útiles para el diagnóstico de las infestaciones ligeras o extrapulmonares[133]. Se dispone de pruebas de inmunoanálisis con enzimas y, en los CDC de Estados Unidos, se realiza un análisis de inmunotransferencia que utiliza un extracto de antígeno en crudo de *P. westermani* y que presenta una sensibilidad del 96% y una especificidad de casi el 100%[134,135].

El tratamiento de elección para la paragonimiasis es el prazicuantel. La alternativa, el triclabenzadol, también tiene una elevada tasa de curación[106,128]. El bitionol se usa raramente porque tiene efectos secundarios más frecuentes. Dado que una reacción inflamatoria a los vermes muertos puede dar lugar a convulsiones u otras complicaciones neurológicas, pueden administrarse corticoides junto al prazicuantel en el tratamiento de la paragonimiasis cerebral.

Prevención de las infestaciones por trematodos de origen alimentario

Dado que la acuicultura para la producción de pescado y crustáceos de agua dulce continúa expandiéndose y proporciona un porcentaje rápidamente creciente del suministro de mercados locales e internacionales, los esfuerzos para prevenir y controlar las infestaciones por trematodos no esquistosómicos son obligados en todas las etapas de la cadena alimentaria. El foco de principal atención es la producción y la preparación de los alimentos, porque la eliminación de los caracoles que actúan como huéspedes animales no es ni aconsejable ni viable. Las intervenciones de carácter formativo han de centrarse también en la prevención de la contaminación de fuentes de abastecimiento de agua con heces humanas o animales, en especial en lo que se refiere a los estanques empleados para la cría de pescado o el cultivo de plantas acuáticas. Las pautas educativas sobre las formas adecuadas de conservar, cocinar o preparar los alimentos deben tener en cuenta las pertinentes consideraciones sobre creencias y hábitos culturales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muller R. The nematodes. *Worms and Human Disease*. 2nd ed. Wallingford: CABI Publishing; 2002:109-235.
2. Engels D, Chitsulo L, Montresor A, et al. The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research. *Acta Trop*. 2002;82:139-146.
3. Crompton DWT, Savioli L. *Handbook of Helminthiases for Public Health*. Boca Raton: CRC Press-Taylor and Francis Group; 2007:91–125.
4. Fenwick A, Rollinson D, Southgate V. Implementation of human schistosomiasis control: challenges and prospects. *Adv Parasitol*. 2006;61:567-616.
5. Jordan P, Webbe G, Sturrock RF. *Human Schistosomiasis*. Wallingford, UK: CAB International; 1993:1–465.
6. Gryssels B, Polman K, Clerinx J, et al. *Lancet*. 2006;368:1106-1118.
7. Sturrock RF. The schistosomes and their intermediate hosts. In: Mahmoud AAF, editor. *Schistosomiasis*. London: Imperial College Press; 2001:7-83.
8. Ross AG, Vickers D, Olds GR, et al. Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:218-224.
9. Gobert GN, Moertel L, Brindley PJ, et al. Developmental gene expression profiles of the human pathogen *Schistosoma japonicum*. *BMC Genomics*. 2009;10:128-157.
10. Burke ML, Jones MK, Gobet GN, et al. Immunopathogenesis of human schistosomiasis. *Parasite Immunol*. 2009;31:163-176.
11. Kurtis JD, Friedman JF, Leenstra T, et al. Pubertal development predicts resistance to infection and reinfection with *Schistosoma japonicum*. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1692-1698.
12. Corachan M. Schistosomiasis and international travel. *Clin Infect Dis*. 2002;35:446-450.
13. Nicolls DJ, Weld LH, Schwartz E, et al. Characteristics of schistosomiasis in travelers reported to the Geosentinel Surveillance Network 1997-2008. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79:729-734.
14. Leshem E, Maor Y, Meltzer E, et al. Acute schistosomiasis outbreak: clinical features and economic impact. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1499-1506.
15. Von Lichtenberg F. Schistosomiasis. In: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA, et al, editors. *Pathology of Infectious Diseases*. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997:1537-1551.
16. Pearce EJ, MacDonald AS. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:499-511.
17. Wilson MS, Mentink-Kane MM, Pesce JT, et al. Immunopathology of schistosomiasis. *Immunol Cell Biol*. 2007;85:148-154.
18. Van Hellemond JJ, Retra K, Brouwers JFHM, et al. Functions of the tegument of schistosomes: clues from the proteome and lipidome. *Int J Parasitol*. 2006;36:691-699.
19. Doherty JF, Moody AH, Wright SG. Katayama fever: an acute manifestation of schistosomiasis. *BMJ*. 1996;313:1071-1072.
20. De Jesus AR, Silva A, Santana LB, et al. Clinical and immunological evaluation of 31 patients with acute schistosomiasis mansoni. *J Infect Dis*. 2002;185:98-105.
21. Warren KS, Domingo EO, Cowan RBT. Granuloma formation around schistosome eggs as a manifestation of delayed hypersensitivity. *Am J Pathol*. 1967;51:735-756.
22. Kassis AI, Warren KS, Mahmoud AAF. The *Schistosoma haematobium* egg granuloma. *Cell Immunol*. 1978;38:310-318.
23. Hoffmann KF, Wynn TA, Dunne DW. Cytokine-mediated host responses during schistosome infections: walking the fine line between immunological control and immunopathology. *Adv Parasitol*. 2002;52:265-307.
24. Johnston MJG, MacDonald JA, McKay DM. Parasitic helminths: a pharmacopeia of anti-inflammatory molecules. *Parasitology*. 2009;136:125-147.
25. Karanja DMS, Boyer AE, Strand M, et al. Studies on schistosomiasis in western Kenya. I. Evidence for immune-facilitated excretion of schistosome eggs from patients with *Schistosoma mansoni* and human immunodeficiency virus coinfections. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;56:515-521.
26. Cheever AW. A quantitative post-mortem study of schistosomiasis mansoni in man. *Am J Trop Med Hyg*. 1968;17:38-64.
27. Abdel Salam E, Abdel Fattah M. Prevalence and morbidity of *Schistosoma haematobium* in Egyptian children: a controlled study. *Am J Trop Med Hyg*. 1977;26:463-469.
28. Siongok TKA, Mahmoud AAF, Ouma JH, et al. Morbidity in schistosomiasis mansoni in relation to intensity of infection: study of a community in Machakos. *Kenya. Am J Trop Med Hyg*. 1976;25:273-284.
29. Karanja DMS, Hightower AW, Colley DG, et al. Resistance to reinfection with *Schistosoma mansoni* in occupationally exposed adults and effect of HIV-1 co-infection on susceptibility to schistosomiasis: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360:592-596.
30. Brooker S, Akhwale W, Pullan R, et al. Epidemiology of plasmodium-helminth co-infection in Africa: populations at risk, potential impact on anemia and prospects for combining control. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(6 Suppl.):88-98.
31. Kamal SM, Khalifa ES. Immune modulation by helminthic infections: worms and viral infections. *Parasite Immunol*. 2006;28:483-496.
32. Ellis MK, Zhao ZZ, Chen HG, et al. Analysis of the 5q31-33 locus shows an association between single nucleotide polymorphism variants in the IL-5 gene and symptomatic infection with the human blood fluke, *Schistosoma japonicum*. *J Immunol*. 2007;179:8366-8371.
33. Secor WE. Immunology of human schistosomiasis: off the beaten path. *Parasite Immunol*. 2005;27:309-316.
34. Carod-Artal FJ. Neurological complications of *Schistosoma* infection. *Trans R S Trop Med Hyg*. 2008;102:107.
35. Jaureguiberry S, Ansart S, Perez L, et al. Acute neuroschistosomiasis: two cases associated with cerebral vasculitis. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:964-966.
36. King CH, Dickman K, Tisch DJ. Reassessment of the cost of chronic helminthic infection: a meta-analysis of disability-related outcomes in endemic schistosomiasis. *Lancet*. 2005;365:1561-1569.
37. Friedman JF, Mital P, Kanzaria HK, et al. Schistosomiasis and pregnancy. *Trends Parasitol*. 2007;23:159-164.
38. King CH, Dangerfield-Cha M. The unacknowledged impact of chronic schistosomiasis. *Chronic Illn*. 2008;4:65-79.
39. Prata A. Disease in schistosomiasis mansoni in Brazil. In: Mahmoud AAF, editor. *Schistosomiasis*. London: Imperial College Press; 2001:297-332.
40. Olveda RM. Disease in schistosomiasis japonica. In: Mahmoud AAF, editor. *Schistosomiasis*. London: Imperial College Press; 2001:361-390.
41. Lamyman MJ, Noble DJ, Narang S, et al. Small bowel obstruction secondary to intestinal schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100:885-887.
42. Madbouly KM, Senagore AJ, Mukerjee A. Colorectal cancer in a population with endemic *Schistosoma mansoni*: is this an at-risk population. *Int J Coloractal Dis*. 2007;22:175-181.
43. Mies S, Neto OB, Beear A Jr. Systemic and hepatic hemodynamics in hepatosplenic Manson's schistosomiasis with and without propranolol. *Dig Dis Sci*. 1997;42:751-761.
44. Angelico M, Renganathan E, Gandin C, et al. Chronic liver disease in the Alexandria governorate, Egypt: contribution of schistosomiasis and hepatitis virus infection. *J Hepatol*. 1997;26:236-243.
45. King CH. Disease due to *Schistosoma mekongi, S. intercalatum* and other schistosome species. In: Mahmoud AAF, editor. *Schistosomiasis*. London: Imperial College Press; 2001:391-412.
46. Urbani C, Sinoun M, Socheat D, et al. Epidemiology and control of mekongi schistosomiasis. *Acta Trop*. 2002;82:157-168.
47. King CH. Disease in schistosomiasis haematobia. In: Mahmoud AAF, editor. *Schistosomiasis*. London: Imperial College Press; 2001:265-295.
48. Barsoum RS. Schistosomiasis and the kidney. *Semin Nephrol*. 2003;23:34-41.
49. Kjetland EF, Ndhlovu PD, Mduluza T, et al. Simple clinical manifestations of genital *Schistosoma haematobium* infection in rural Zimbabwean women. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:311-319.
50. Kjetland EF, Ndhlovu PD, Mduluza T, et al. Genital schistosomiasis in women: a clinical 12-month in vivo study following treatment with praziquantel. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100:740-752.
51. Leutscher PD, Ramarokoto CE, Hoffmann S, et al. Coexistence of urogenital schistosomiasis and sexually transmitted infection in women and men living in an area where *Schistosoma haematobium* is endemic. *Clin Infect Dis*. 2008;47:775-782.
52. Schwartz E, Pick N, Shazberg G, et al. Hematospermia due to schistosome infection in travelers: diagnostic and treatment challenges. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1420-1424.
53. Bedwani R, Renegenathan E, El Kwhsky F, et al. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer*. 1998;77:1186-1189.
54. Badawi AF. Molecular and genetic events in schistosomiasis-associated human bladder cancer: role of oncogenes and tumor suppressor genes. *Cancer Lett*. 1996;105:123-138.
55. Moms W, Knaur CM. Cardiopulmonary manifestations of schistosomiasis. *Semin Respir Infect*. 1997;12:159-170.
56. Schwartz E. Pulmonary schistosomiasis. *Clin Chest Med*. 2002;23:433-443.
57. Butrous G, Ghofrani HA, Grimminger F. Pulmonary vascular disease in the developing world. *Circulation*. 2008;118:1758-1766.
58. Pitella JE. Neuroschistosomiasis. *Brain Pathol*. 1997;7:649-662.
59. Young SW, Higashi G, Kamel R, et al. Interaction of salmonellae and schistosomes in host parasite relations. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1973;67:797-802.
60. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000;355:887-891.
61. Kallestrup P, Zinyama R, Gomo E, et al. Schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwe: effect of treatment of schistosomiasis on CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA load. *J Infect Dis*. 2005;192:1956-1961.
62. Kallestrup P, Zinyama R, Gomo E, et al. Schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwe: efficacy of treatment of schistosomiasis in individuals with HIV co-infection. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1781-1789.
63. de Silva S, Walsh J, Brown M. Symptomatic *Schistosoma mansoni* infection as an immune restoration phenomenon in a patient receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2006;42:303-304.
64. Midzi N, Butterworth AE, Mduluza T, et al. Use of circulating cathodic antigen strips for the diagnosis of urinary schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:45-51.
65. ten Hove RJ, Verweij JJ, Vereecken K, et al. Multiplex real-time PCR for the detection and quantification of *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infection in stool samples collected in northern Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102:179-185.
66. Tsang VC, Wilkins PP. Immunodiagnosis of schistosomiasis. *Immunol Invest*. 1997;26:175-186.
67. Medhat A, Zarzoura A, Nafeh M, et al. Evaluation of an ultrasonographic score for urinary bladder morbidity in *Schistosoma hematobium* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;57:16-19.

68. Gerapacher-Lara R, Pinto-Silva RA, Rayes AA, et al. Ultrasonography of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:307-309.
69. Thomas AK, Dittrich M, Kardorff R, et al. Evaluation of ultrasonographic staging systems for the assessment of *Schistosoma mansoni* induced hepatic involvement. *Acta Trop*. 1997;68:347-356.
70. Fenwick A, Savioli L, Engels D, et al. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development in schistosomiasis. *Trends Parasitol*. 2003;19:509-515.
71. Berhe N, Myrvang B, Gundersen SG. Reversibility of schistosomal periportal thickening/fibrosis after praziquantel therapy: a twenty month follow-up study in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:228-234.
72. Richter J. The impact of chemotherapy on morbidity due to schistosomiasis. *Acta Trop*. 2003;86:161-183.
73. Kjetland EF, Ndhlovu PD, Kurewa EN, et al. Prevention of gynecologic contact bleeding and genital sandy patches by childhood anti-schistosomal treatment. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79:79-83.
74. Caffrey CR. Chemotherapy of schistosomiasis: Present and future. *Curr Opin Chem Biol*. 2007;11:433-439.
75. Ismail M, Metwally A, Fargholy A, et al. Characterization of isolates of *Schistosoma mansoni* from Egyptian villagers that tolerate high doses of praziquantel. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;55:214-218.
76. Bennett JL, Dan T, Liang FT, et al. The development of resistance to antihelminthics: a perspective with an emphasis on the antischistosomal drug praziquantel. *Exp Parasitol*. 1997;87:260-267.
77. Grandiere-Perez L, Ansart S, Paris L, et al. Efficacy of praziquantel during the incubation and invasive phase of *Schistosoma haematobium* schistosomiasis in 18 travellers. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:814-818.
78. Ismail M, Botros S, Metwally A, et al. Resistance to praziquantel: direct evidence from *Schistosoma mansoni* isolated from Egyptian villagers. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60:932-935.
79. Alonso D, Munoz J, Gascon J, et al. Failure of standard treatment with praziquantel in two returned travelers with *Schistosoma haematobium* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:342-344.
80. Olds GR. Administration of praziquantel to pregnant and lactating women. *Acta Trop*. 2003;86:185-195.
81. Ferrari ML, Coelho PM, Antunes CM, et al. Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial. *Bull World Health Organ*. 2003;81:190-196.
82. Utzinger J, Shushua X, N'Goran EK, et al. The potential of artemether for the control of schistosomiasis. *Int J Parasitol*. 2001;31:1549-1562.
83. Utzinger J, Keiser J, Shuhua X, et al. Combination chemotherapy of schistosomiasis in laboratory studies and clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1487-1495.
84. Boulanger D, Dieng Y, Cisse B, et al. Antischistosomal efficacy of artusenate combination therapies administered as curative treatments for malaria attacks. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101:113-116.
85. Inyang-Etoh PC, Ejezie GC, Useh MF, et al. Efficacy of a combination of praziquantel and artesunate in the treatment of urinary schistosomiasis in Nigeria. 2009. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;103:38-44.
86. Jaureguiberry S, Caumes E. Neurological involvement during Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:9-10.
87. Utzinger J, Bergquist R, Shu-Hua X, et al. Sustainable schistosomiasis control—the way forward. *Lancet*. 2003;362: 1932-1934.
88. Bergquist NR. Schistosomiasis: from risk assessment to control. *Trends Parasitol*. 2002;18:309-314.
89. Wang LD, Chen HG, Guo JG, et al. A strategy to control transmission of *Schistosoma japonicum* in China. *N Engl J Med*. 2009;360:121-128.
90. McManus DP, Loukas A. Current status of vaccines for schistosomiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:225-242.
91. Siddiqui AA, Ahmad G, Damian RT, et al. *Parasitol Res*. 2008;102:825-833.
92. Liu LX, Harinasuta KT. Liver and intestinal flukes. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996;25:627-636.
93. Kaewke s S. Taxonomy and biology of liver flukes. *Acta Trop*. 2003;88:177-186.
94. Haridy FM, Morsy TA, Ibrahim BB, et al. A preliminary study on dicrocoeliosis in Egypt, with a general review. *J Egypt Soc Parasitol*. 2003;33:85-96.
95. Sing A. On ants and men (an anthology). *Clin Infect Dis*. 2007;44:145-146.
96. Upatham ES, Viyanant V. *Opisthorchis viverrini* and opisthorchiasis: a historical review and future perspective. *Acta Trop*. 2003;88:171-176.
97. Chai J-Y, Murrell KD, Lymbery AJ. Fish-borne parasitic zoonoses: status and issues. *Int J Parasitol*. 2005;35:1233-1254.
98. Sithithaworn P, Haswell-Elkins M. Epidemiology of *Opisthorchis viverrini*. *Acta Trop*. 2003;88:187-189.
99. Lun ZR, Gasser RB, Lai DH. Clonorchiasis: a key foodborne zoonosis in China. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:31-41.
100. Mairiang E, Mairiang P. Clinical manifestation of opisthorchiasis and treatment. *Acta Trop*. 2003;88:221-227.
101. Chan HH, Lai KH, Lo GH, et al. The clinical and cholangiographic picture of hepatic clonorchiasis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34:183-186.
102. Leung JW, Yu AS. Hepatolithiasis and biliary parasites. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1997;11:681-706.
103. Wutanapa P. Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis. *Br J Surg*. 1996;83:1062-1064.
104. Thuluvath PJ, Rai R, Venbrux AC, et al. Cholangiocarcinoma: a review. *Gastroenterologist*. 1997;5:306-315.
105. Lim JH, Kim SY, Park CM. Parasitic diseases of the biliary tract. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:1596-1603.
106. Keiser J, Utzinger J. Food-borne trematodiasis: current chemotherapy and advances with artemisinins and synthetic trioxolanes. *Trends Parasitol*. 2007;23:605-612.
107. Pungpak S, Viravan C, Radomyos B, et al. *Opisthorchiasis viverrini* infection in Thailand: studies on the morbidity of the infection and resolution following praziquantel treatment. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;56:311-314.
108. Mas-Coma S, Bargues MD, Valero MA. Fascioliasis and other plant-borne trematode zoonoses. *Int J Parasitol*. 2005;35: 1255-1278.
109. Esteban JG, Flores A, Angles R, et al. High endemicity of human fascioliasis between Lake Titicaca and La Paz Valley, Bolivia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93:151-156.
110. Estaban JG, Gonzalez C, Curtale F, et al. Hyperendemic fascioliasis associated with schistosomiasis in villages in the Nile Delta of Egypt. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:429-437.
111. MacLean JD, Graeme-Cook FM. Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises. Case 12-2002: a 50-year-old man with eosinophilia and fluctuating hepatic lesions. *N Engl J Med*. 2002;346: 1232-1239.
112. Graham CS, Brodie SB, Weller PF. Imported *Fasciola hepatica* infection in the United States and treatment with triclabendazole. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1-5.
113. Pulpeiro JR, Armesto V, Varela J, et al. Fascioliasis: findings in 15 patients. *Br J Radiol*. 1991;64:798-801.
114. Van Beers B, Pringot J, Geuber A, et al. Hepatobiliary fascioliasis: noninvasive imaging findings. *Radiology*. 1990;174: 809-810.
115. Han JK, Han D, Choi BL, et al. MR findings in human fascioliasis. *Trop Med Int Health*. 1996;1:367-372.
116. Cosme A, Ojeda E, Poch M, et al. Sonographic findings of hepatic lesions in human fascioliasis. *J Clin Ultrasound*. 2003;31:358-363.
117. Cevikol C, Karaali K, Senol U, et al. Human fascioliasis: MR imaging findings of hepatic lesions. *Eur Radiol*. 2003;13: 141-148.
118. Hillyer GV, De Galanes MS, Rodriguez Perez J, et al. Use of the Falcon assay screening test enzyme-linked immunosorbent assay (FAST-ELISA) and the enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (ElTB) to determine the prevalence of human fascioliasis in the Bolivian Altiplano. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;46:603-609.
119. Millan JC, Mull R, Freise S, et al. The efficacy and tolerability of triclabendazole in Cuban patients with latent and chronic *Fasciola hepatica* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;63: 264-269.
120. Richter J, Freise S, Mull R, et al. Fascioliasis: sonographic abnormalities of the biliary tract and evolution after treatment with triclabendazole. *Trop Med Int Health*. 1999;4:774-781.
121. Favennec L, Jave Ortiz J, Gargala G, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of fascioliasis in adults and children from northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:265-270.
122. Hien TT, Truong NT, Minh NH, et al. A randomized controlled pilot study of artesunate versus triclabendazole for human fascioliasis in ventral Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:388-392.
123. Fried B, Graczk TK, Tamang L. Food-borne intestinal trematode infections. *Parasitol Res*. 2004;93:159-170.
124. Waikagul J. Intestinal fluke infections in Southeast Asia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1991;22(Suppl):158-162.
125. Graczyk TK, Gilman RH, Fried B. Fasciolopsiasis: is it a controllable food-borne disease? *Parasitol Res*. 2001;87:80-83.
126. Belizario VY Jr, Bersabe MJ, de Leon WU, et al. Intestinal heterophydiasis: an emerging food-borne parasitic zoonosis in southern Philippines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32(Suppl 2):36-42.
127. Blair D, Xu ZB, Agatsuma T. Paragonimiasis and the genus *Paragonimus*. *Adv Parasitol*. 1999;42:113-222.
128. Liu Q, Wei F, Liu W, et al. Paragonimiasis: an important food-borne zoonosis in China. *Parasitol Today*. 2008:318-323.
129. DeFrain M, Hooker R. North American paragonimiasis: case report of a severe clinical infection. *Chest*. 2002;121:1368-1372.
130. Procop GW, Marty AM, Scheck DN, et al. North American paragonimiasis: a case report. *Acta Cytol*. 2000;44:75-80.
131. Kagawa FT. Pulmonary paragonimiasis. *Semin Respir Infect*. 1997;12:149-158.
132. Im JG, Chang KH, Reeder MM. Current diagnostic imaging of pulmonary and cerebral paragonimiasis with pathological correlation. *Semin Roentgenol*. 1997;32:301-324.
133. Mukae O, Taniguchi H, Ashitani J, et al. Case report: paragonimiasis westermani with seroconversion from immunoglobulin (Ig) M to IgG antibody with the clinical course. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65:837-839.
134. Slemenda SB, Maddison SE, Jong EC, et al. Diagnosis of paragonimiasis by immunoblot. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;39: 469-471.
135. Calvopina M, Guderian RH, Paredes W, et al. Treatment of human pulmonary paragonimiasis with triclabendazole: clinical tolerance and drug efficacy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998;92:566-569.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

290 Cestodos (tenias)

CHARLES H. KING | JESSICA K. FAIRLEY

En los seres humanos, las infestaciones por cestodos se producen de dos formas: con tenias maduras que residen en el tracto gastrointestinal o con uno o más quistes larvarios (que dan lugar a procesos como la hidatidosis, la cisticercosis, la coenurosis o la esparganosis) implantados en hígado, pulmón, músculo, cerebro, ojo u otros tejidos[1,2]. La forma adoptada por el parásito infectivo depende de cuál sea la especie de cestodo causante de la infestación y, en menor medida, de la vía a través de la cual se adquiere. La tabla 290-1 resume los cestodos que más frecuentemente parasitan a los humanos, sus vectores característicos y sus síntomas usuales.

El presente capítulo se inicia con un análisis de la biología de estos parásitos y de la inmunología de la infestación por cestodos, y continúa con una descripción de cada una de las especies de tenias intestinales (p. ej., *Diphyllobothrium latum, Hymenolepis nana, Taenia saginata* o *Taenia solium*) y de cestodos parásitos invasivos (cisticercosis *[T. solium],* quiste hidatídico y alveolar [*Echinococcus* spp.], esparganosis y coenurosis *[Taenia multiceps]*). El diagnóstico y el tratamiento, que se analizan de forma breve bajo los apartados dedicados a cada parásito, se tratan más en profundidad al final de cada sección.

Biología de los cestodos

CICLO VITAL DE LOS PARÁSITOS

Los cestodos parásitos tratados en este capítulo son los gusanos planos (platelmintos) de los órdenes Pseudophyllidea *(Diphyllobothrium* y *Spirometra)* y Cyclophyllidea (otras especies), los cuales dividen su ciclo vital entre dos huéspedes animales (fig. 290-1)[1,2]. Como tenias maduras, estos parásitos residen en el tracto gastrointestinal de un huésped definitivo, un mamífero carnívoro. Según la especie, los parásitos maduros varían de tamaño, desde pocos milímetros (*Echinococcus* spp.) hasta 25 m *(Dyphyllobothrium)*[1].

La tenia consta de cabeza (escólex), cuello y cola. La cabeza presenta dos o más mecanismos chupadores y, en algunos casos, un rostelo o protuberancia con pequeños ganchos, utilizado como medio de fijación a la pared intestinal del huésped (fig. 290-2A)[3]. El escólex se conecta, a través de un cuello corto, a la porción inferior de la tenia, el cuerpo o estróbilo, que conforma una cadena a modo de cinta de segmentos independientes, aunque conectados entre sí, que se denominan proglótides (v. fig. 290-2B). Cada proglótide presenta órganos sexuales tanto masculinos como femeninos y es responsable de la producción de huevos. Las proglótides comienzan a desarrollarse en la región del cuello del parásito, después maduran y se van desplazando hacia la parte posterior del gusano en los estróbilos a medida que nuevos segmentos se van añadiendo en la parte anterior. Las proglótides hermafroditas se hacen grávidas y, al final, se separan del helminto. Pueden pasar a las heces del interior del cuerpo, liberando los huevos en ellas (miles o incluso millones al día), o, de forma alternativa, las proglótides intactas pueden ser expulsadas con las heces, en cuyo caso la puesta de huevos tiene lugar en el exterior. En algunos casos, una sección del estróbilo se expulsa de forma aislada, sin que se liberen nuevas proglótides en varios días. En términos prácticos, esto significa que, aunque el número de huevos en las heces sea generalmente elevado, su detección en las muestras mediante las técnicas estandarizadas en ocasiones es solamente esporádica. Así pues, la detección de una infestación puede requerir múltiples muestras de heces, frotis rectales y exámenes de aquéllas y el periné en busca de proglótides. En algunas especies de tenias (p. ej., *T. saginata*), las proglótides presentan motilidad, por lo que pueden migrar al interior del tracto gastrointestinal, dando lugar a obstrucción biliar o del apéndice, o bien hacia el exterior del organismo, en cuyo caso pueden detectarse en el periné.

En lo que se refiere a la liberación de los huevos, pueden diferenciarse dos biotipos entre estos parásitos. Si los huevos liberados están parcialmente desarrollados, se dice de ellos que están *embrionados*. En caso contrario, se designa como *no embrionado.* En términos biológicos, los huevos embrionados pueden infectar de inmediato al siguiente huésped intermediario, sea éste un insecto o un mamífero, generalmente un herbívoro o un omnívoro, por la ingestión de alimentos que los contengan[1]. Estos huevos, y en especial los de *Echinococcus* spp., *Taenia* spp. y *H. nana,* pueden permanecer en estado latente en áreas de pasto o difundirse en el ámbito doméstico y mantener su infectividad durante meses o años[1,4]. Una vez ingerido, el huevo eclosiona en el intestino del huésped intermediario, liberando una *oncosfera,* que penetra en la mucosa intestinal hasta alcanzar la circulación sanguínea. La oncosfera pasa a alguno de los diversos órganos fisiológicos del cuerpo y allí forma un quiste, al que se da diferentes denominaciones: cisticercoide, cisticerco, quiste alveolar o quiste hidatídico, en función de su morfología. El ciclo vital de estos parásitos se completa cuando el huésped definitivo, un carnívoro, consume los tejidos del huésped intermediario infectados por los quistes y éstos se desarrollan hasta formar un helminto maduro en la luz intestinal del huésped definitivo.

Para los huevos no embrionados, como los de la especie parásita de peces *D. latum,* el desarrollo inicial tiene lugar en el agua, y a continuación los huevos eclosionan para liberar una larva, que se denomina *coracidio*[5]. Posteriormente, el coracidio es ingerido por crustáceos copépodos y en ellos evoluciona hasta formar una larva procercoide. Cuando, por su parte, el copépodo es ingerido por un pez u otro huésped intermediario, la larva procercoide alcanza su musculatura, pasando a un segundo estado larvario que se denomina quiste plerocercoide o espargano. Si un plerocercoide de *D. latum* alojado en tejido crudo o indebidamente cocinado es consumido por un humano, su huésped definitivo se desarrolla hasta constituirse en una «tenia del pescado» intraluminal. No obstante, si el pez que contiene el plerocercoide es ingerido por otro de mayor tamaño, no llega a alcanzar el estado adulto, sino que se reenquista en su tejido muscular.

El enquistamiento o reenquistamiento del plerocercoide resulta significativo desde el punto de vista de la patología humana (conocida como *esparganosis)* en el caso de especies para las que los humanos no sirven como huéspedes definitivos (p. ej., *Spirometra mansonoides,* una tenia de perros y felinos). Los plerocercoides se pueden desarrollar si los copépodos infestados por *Spirometra* son ingeridos en el agua de bebida. Alternativamente, los quistes plerocercoides humanos pueden adquirirse por vía intestinal a partir de otros huéspedes intermediarios (p. ej., renacuajos, ranas y serpientes) si la carne de estos animales acuáticos se consume cruda o mal cocinada. Al migrar, las larvas plerocercoides también pueden pasar directamente a la piel o el ojo, cuando la carne cruda de un huésped intermediario es utilizada como componente de un emplasto, según los usos de la medicina tradicional de los pueblos indígenas[5].

En general, los humanos pueden ser huéspedes intermediarios o definitivos en función de la especie de cestodo de la que se trate, pero no ambas cosas a la vez. Por ejemplo, sólo son huéspedes definitivos (es decir, que albergan helmintos maduros) en el caso de *D. latum* (la tenia del pescado) y *T. saginata* (la tenia del ganado vacuno), y son huéspedes intermediarios para *Echinococcus* spp. (quiste hidatídico unilocular y quiste alveolar), *Spirometra* (esparganosis) y *T. multiceps* (coenurosis). No obstante, existen dos excepciones a esta regla. La primera es *T. solium,* que se desarrolla en humanos como cisticerco, si se ingiere en forma de huevo, o como helminto adulto, si se ingiere en forma de cisticerco en carne de cerdo infectada. Es por tanto posible que un paciente albergue tanto quistes como formas adultas de

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 290-1 Cestodos parásitos frecuentes de los humanos, vectores típicos y síntomas habituales

Especie parásita	*Fase de desarrollo en humanos*	*Nombre común*	*Fuentes de transmisión*	*Síntomas asociados a la infestación*
Diphyllobothrium latum	Tenia	Tenia del pescado	Larvas plerocercoides en pescado de agua dulce	Generalmente mínimos; en afecciones prolongadas o graves, carencia de vitamina B_{12}
Hymenolepis nana	Tenia, cisticercoides	Tenia enana	Humanos infestados	Molestias abdominales leves
Taenia saginata	Tenia	Tenia del ganado vacuno	Quistes en la carne de vacuno	Molestias abdominales, migración de proglótides
Taenia solium	Tenia	Tenia del ganado porcino	Cisticercos en el cerdo	Mínimos
Taenia solium (Cysticercus cellulosae)	Cisticercos	Cisticercosis	Huevos procedentes de humanos infestados	Inflamación local, efecto masa; en el SNC, convulsiones, hidrocefalia y aracnoiditis
Echinococcus granulosus	Quistes larvarios	Quiste hidatídico	Huevos procedentes de perros infestados	Efecto masa que produce dolor, obstrucción de los órganos adyacentes; con menor frecuencia, infección bacteriana secundaria, dispersión distal de quistes «hijos»
Echinococcus multilocularis	Quistes larvarios	Quiste alveolar	Huevos procedentes de cánidos infestados	Invasión local y efecto masa, que produce disfunción del órgano; posible metástasis distal
Taenia multiceps	Quistes larvarios	Coenurosis, gusano de la vejiga	Huevos procedentes de perros infestados	Inflamación local y efecto masa
Spirometra mansonoides	Quistes larvarios	Esparganosis	Quistes procedentes de copépodos, ranas y serpientes infestados	Inflamación local y efecto masa

SNC, sistema nervioso central.

T. solium. Esta doble infestación se da en aproximadamente 25% de los casos de cisticercosis. La segunda excepción es la tenia enana, *H. nana,* cuyos huevos eclosionan en el intestino después de la ingestión y se enquistan en la pared intestinal del huésped humano. Transcurridos 5-7 días, el quiste se abre y la larva se desarrolla (dentro del mismo huésped) hasta formar una tenia madura. Los huevos embrionados de este parásito pueden pasar directamente a la mucosa, lo que permite un continuo aumento del número de tenias en el huésped afectado, sin que se produzca una exposición posterior a la contaminación con huevos. De este modo, los seres humanos actúan como huéspedes intermediarios y como huéspedes definitivos de *H. nana*. Hay que hacer hincapié, sin embargo, en el hecho de que la proliferación en un único huésped, como la que se da en el caso de *H. nana,* es muy poco usual entre las infestaciones humanas por cestodos y entre las helmintiasis en general. Normalmente, las infestaciones fuertes por cestodos sólo se adquieren por exposición ambiental repetida a los huevos o a los quistes infectivos.

PATOGENIA E INMUNOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

Generalmente, la presencia de tenias adultas en el intestino origina una patología mínima. Se han comunicado casos de reducción en la absorción de nutrientes y alteración de la motilidad intestinal, pero no existe una asociación sólidamente confirmada entre la infestación y el desarrollo de síntomas intestinales específicos. La respuesta inmune a las tenias adultas da lugar a eosinofilia y a una elevación de los niveles de inmunoglobulina. En algunos pacientes, no obstante, no parece que la respuesta inmune altere la evolución de una infestación intraluminal por tenias. En virtud del escaso número de huéspedes potenciales para la mayor parte de las tenias adultas, se ha apuntado la posibilidad de que factores relacionados con el huésped, tales como la presencia o ausencia de inmunorreactividad específica, puedan determinar el resultado de una infestación en varias especies de huéspedes[6].

La respuesta inmunitaria a los quistes invasivos es más pronunciada, aunque muchas veces no es suficiente para erradicar el quiste en los huéspedes sensibles. La infiltración con neutrófilos y eosinófilos se sigue de fibrosis local, encapsulación de los quistes e infiltración de macrófagos. Así, la liberación de antígeno puede verse limitada, con la consiguiente reducción de la respuesta inflamatoria local. Sin embargo, la producción de anticuerpos específicos continúa siendo detectable en suero y la hipersensibilidad de tipo retardado puede percibirse en las pruebas cutáneas. Con frecuencia, la respuesta aumenta posteriormente, a medida que los quistes van muriendo y activan la formación de antígeno o pasan a una cavidad, conducto o vaso del organismo, incrementándose así la exposición local o sistémica al antígeno. Experimentalmente, parece que esta respuesta antiquística limita la diseminación de *Echinococcus* spp. después de la infestación inicial[6,7]. También es probable que contribuya a la regresión espontánea de la parasitación por *H. nana* en niños mayores. Se ha demostrado que existe un aumento de subclases de IgG así como de citocinas proinflamatorias en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes que tienen neurocisticercosis grave[8]. No está claro si esta respuesta contribuye a la gravedad de la enfermedad o es una consecuencia de una infestación importante; en cualquier caso, esto no controla la infestación de forma eficaz. Además, la cisticercosis sintomática parece estar relacionada con una respuesta inmunológica celular deprimida, comparado con la respuesta inmunológica de los individuos asintomáticos[8].

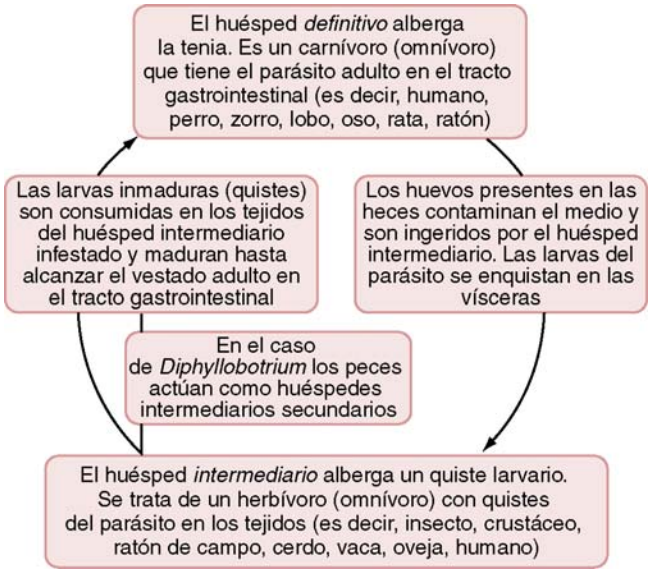


Figura 290-1 Los cestodos parásitos alternan fases larvarias y adultas en dos huéspedes diferentes.

Teniasis intestinales

DIPHYLLOBOTHRIUM LATUM

Diphyllobothrium latum, la tenia del pescado, es uno de los cestodos seudofílides que se transmite a través de especies acuáticas[5]. La infestación humana se adquiere al consumir carne no cocida de pescado de agua dulce que contenga las larvas plerocercoides. Algunas de las formas habituales de infestación son el consumo de pescado desecado o ahumado, que puede contener larvas viables si no es sometido a cocción, o de pescado de agua dulce no cocinado (p. ej., el pescado

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

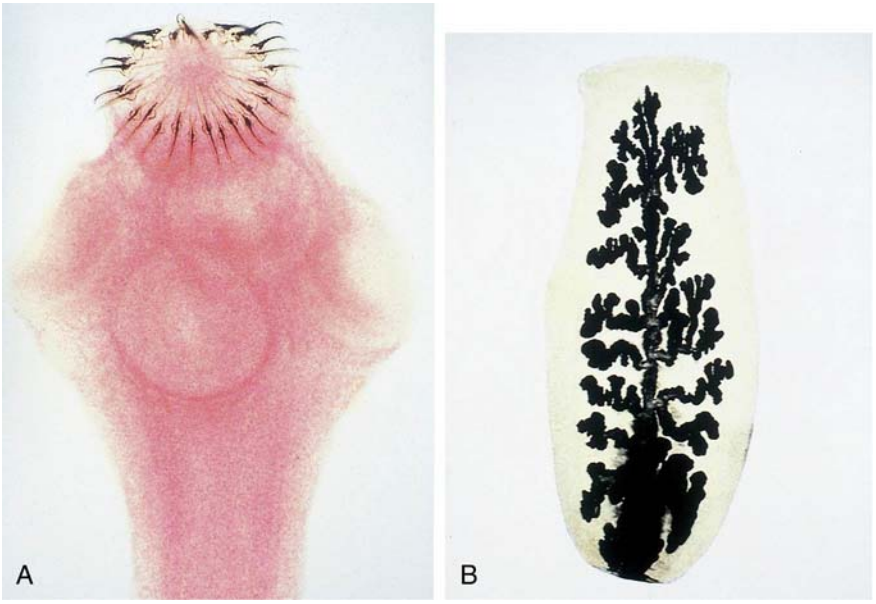


Figura 290-2 Escólex (**A**) y proglótide (**B**) del cestodo *T. solium*. *(De Ash LR, Orihel TC.* Atlas of Human Parasitology. *3.ª ed. Chicago: ASCP; 1990.)*

gefilte, una preparación propia de la cocina hebrea). El auge de la gastronomía basada en el consumo de pescado de agua dulce crudo, con especies como por ejemplo el salmón, preparado en forma de ceviche, sushi o sashimi, ha aumentado notablemente el riesgo de transmisión de *D. latum* en los países desarrollados[9,10]. Entre las zonas en las que *D. latum* es altamente endémico (con frecuencia superior al 2%) se cuentan áreas lacustres y de delta en Siberia, Europa (en especial, Escandinavia y algunos países del Báltico), Norteamérica, Japón y Chile. En 2006 se produjo un brote en el lago Ginebra, Suiza, debido a la ingesta de perca cruda recién pescada en una boda[11]. El endemismo en zonas rurales se ve favorecido por una transmisión zoonótica estable a través de huéspedes definitivos alternativos no humanos, entre los que cabe reseñar focas, gatos, osos, armiños, zorros y lobos.

Los especímenes de *D. latum* que parasitan a los humanos son largos (pueden llegar a los 25 m de longitud, con un total de entre 3.000 y 4.000 proglótides). Tras la exposición, el parásito alcanza la madurez dentro de un período comprendido entre 3 y 6 semanas. Una vez establecido, *D. latum* puede sobrevivir hasta 30 años. Es frecuente la infestación de un mismo paciente por varios parásitos. Normalmente la infestación es asintomática; sin embargo, una cierta proporción de los individuos afectados refieren síntomas inespecíficos de debilidad (66%), mareo (53%), apetencia insaciable por la sal (62%), diarrea (22%) o molestias abdominales intermitentes[5].

Una infestación prolongada (de más de 3 o 4 años) o intensa por *D. latum* puede dar lugar a anemia megaloblástica por carencia de vitamina B_{12}. Ésta es consecuencia de dos factores: disociación mediada por el parásito del complejo del factor intrínseco de la vitamina B_{12} en la luz intestinal (haciendo que la vitamina no se encuentre disponible para el huésped) e intensa absorción y utilización de la vitamina por parte del parásito. La anemia megaloblástica puede verse empeorada por déficit concomitante de folato, que también se produce como consecuencia de la infestación por *D. latum*. La carencia de vitamina B_{12} es a veces lo suficientemente grave como para dar lugar a lesiones del sistema nervioso, tales como neuropatía periférica y degeneración combinada grave del sistema nervioso central (SNC).

En lo que se refiere a su diagnóstico, la infestación por este cestodo debe sospecharse en primer lugar en función de la historia del paciente o cuando los estudios de contraste intestinales muestran un defecto de repleción intraluminal en forma de cinta. El diagnóstico definitivo de la infestación por *D. latum* se establece por la detección en heces de los huevos operculados del parásito (fig. 290-3A), que presentan unas dimensiones de 45 × 65 mm. El aislamiento de proglótides (con un característico útero central) también sirve para establecer el diagnóstico.

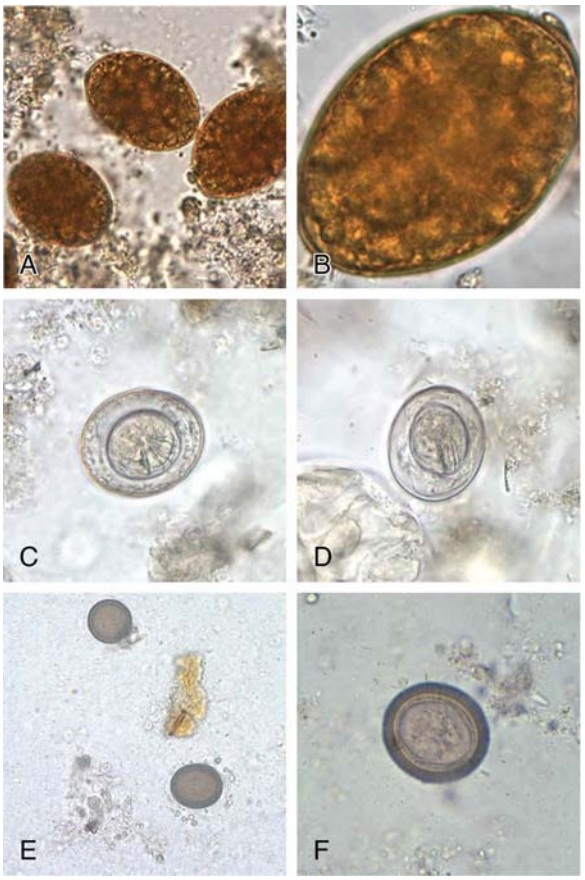


Figura 290-3 **A** y **B,** Huevos de *D. latum* (55 a 75 µm × 40 a 50 µm) en un examen en fresco teñido con yodo. Obsérvese la protuberancia en el extremo abopercular en **B. C** y **D,** Huevos de *H. nana* (30 a 50 µm) en un examen en fresco sin tinción. Obsérvese la presencia de ganchos en la oncosfera y los filamentos polares en el espacio entre la oncosfera y la cápsula externa. **E** y **F,** Huevos de especies de *Taenia* (30 a 35 µm) en exámenes en fresco no teñidos. Los huevos de *T. solium* y *T. saginata* son indistinguibles entre sí, así como de otros miembros de las Taeniidae.

El tratamiento se basa en la aplicación de un único ciclo de niclosamida o prazicuantel (v. más adelante «Tratamiento de la infestación por tenias»)[12]. La carencia leve de vitamina B_{12} se soluciona al erradicar el parásito, y si es grave ha de ser tratada mediante inyecciones parenterales de la vitamina. Si un paciente presenta déficit de vitamina B_{12} y factores de riesgo epidemiológicos de infestación por la tenia del pescado, debería mantenerse un elevado índice de sospecha sobre la posibilidad de la infestación.

HYMENOLEPIS NANA

Hymenolepis nana, también conocida como tenia enana, es una tenia ciclofílida de huevos embrionados[5]. Es probablemente la tenia más prevalente en todo el mundo y es la única tenia que se transmite de forma directa de humanos a humanos. Las áreas en las que es endémica (con una frecuencia del 26%) comprenden regiones de Asia, Europa meridional y oriental, América del Sur y Central y África. En Norteamérica la infestación se registra con mayor frecuencia en personas ingresadas en instituciones (con una incidencia de hasta el 8%, según datos antiguos)[12] y en pacientes malnutridos o inmunocomprometidos.

La infestación inicial se produce por ingestión de huevos del parásito a través del consumo de alimentos o del contacto con fómites contaminados. Una vez en el intestino, los huevos eclosionan para formar oncosferas, que penetran en la mucosa y se enquistan como larvas cisticercoides. Unos 4 o 5 días más tarde, los quistes larvarios se rompen en la luz intestinal y dan lugar a especímenes adultos de *H. nana* de tamaño relativamente reducido (de 15 a 50 mm). Puede producirse autoinfestación interna si los huevos del parásito son liberados en el íleo por las proglótides grávidas. Por otro lado, las prácticas poco higiénicas favorecen la autoinfestación interna (por contacto hecesboca) y la transmisión a las personas que habitan en el mismo entorno. Las infestaciones graves son habituales en la población infantil y pueden asociarse a calambres abdominales, anorexia, vértigo y diarrea.

La enfermedad por *H. nana* se diagnostica por la identificación en heces de los huevos del parásito, de 30 × 47 mm y con una característica doble membrana (v. fig. 290-3C y D). El tratamiento se basa en la administración de prazicuantel o niclosamida (v. «Tratamiento de la infestación por tenias»)[12]. Hay que resaltar que los cisticercoides de *H. nana* en desarrollo no son tan sensibles a la acción de los fármacos como los vermes adultos. Dado que estos quistes pueden abrirse varias veces al día para dar lugar a nuevas tenias, un tratamiento eficaz contra *H. nana* consiste en administrar dosis mayores de prazicuantel para alcanzar niveles que produzcan la muerte de los quistes, o la administración más prolongada de niclosamida para eliminar las tenias que se vayan formando, durante un período de 5-7 días. Nitazoxanida también se ha utilizado para tratar la infestación y parece tener una elevada eficacia como tratamiento alternativo tras los fracasos terapéuticos con niclosamida[14].

TAENIA SAGINATA

Taenia saginata, también conocida como tenia del ganado vacuno, se transmite a los humanos en forma de quistes larvarios infecciosos presentes en la carne de la vaca, que actúa como huésped intermediario habitual del parásito[1,5]. Las áreas de mayor frecuencia (hasta el 27%) se encuentran en Asia, Oriente Próximo y África Central y Oriental. Las áreas de menor prevalencia (<1%) se encuentran en Europa, Sudeste Asiático, América Central y del Sur. El consumo de carne infestada por quistes, cruda o poco cocinada, es el medio habitual de transmisión. Los filetes poco hechos, los kebabs y los steak tartar son preparaciones de la carne que se asocian de manera característica a la infestación por *T. saginata*. En el huésped humano definitivo, las tenias adultas son grandes (de unos 10 m de largo) y contienen más de 1.000 proglótides, cada una de las cuales puede producir miles de huevos. Si, a través de prácticas poco higiénicas, los huevos liberados con las heces llegan a zonas de pasto, el ganado se infecta con huevos de *T. saginata*. Entre los huéspedes intermediarios alternativos se cuentan las llamas, los búfalos y las jirafas.

La mayoría de las personas que padecen infestación por *T. saginata* no presentan síntomas. Un pequeño porcentaje refiere ligeros cólicos o sensación de malestar. Las proglótides de esta tenia son móviles, y en ocasiones migran al exterior a través del ano, pudiéndose hallar en el perineo o en las prendas de vestir. A veces el paciente refiere que ha visto segmentos del parásito desplazándose entre las heces o la eliminación en ellas de varios decímetros de estróbilo. Estos episodios generan con frecuencia tensión psicológica y se asocian a síntomas relacionados con la ansiedad.

El diagnóstico específico de infestación por *T. saginata* se logra al aislar las proglótides del parásito[1,5]. Si en las heces se encuentran solamente huevos, es importante tener en cuenta que los de *T. saginata* son morfológicamente indiferenciables de los de *T. solium* (v. fig. 290-3E y F). En el caso de esta última especie, puede producirse una potencial autoinfestación con cisticercosis; por consiguiente, si se detectan huevos de *Taenia* spp., el tratamiento debe instaurarse sin que la determinación de la especie lo retrase. El tratamiento eficaz de las distintas especies de *Taenia* se basa en la administración de prazicuantel o niclosamida (v. «Tratamiento de la infestación por tenias»)[12].

TAENIA SOLIUM

Los seres humanos pueden ser huéspedes tanto intermediarios como definitivos de *T. solium*. Los individuos que ingieren huevos de esta especie desarrollan infestación tisular por quistes del parásito, enfermedad conocida como cisticercosis (más información sobre esta afección en el epígrafe «Cisticercosis»). Las personas que consumen carne de cerdo cruda o poco hecha, que contenga quistes larvarios infectivos (cisticercos), adquieren la «tenia del cerdo», es decir, la forma adulta de *T. solium,* que reside en el tracto intestinal[1,5]. Estos helmintos se desarrollan hasta alcanzar una longitud comprendida entre 2 y 8 m y pueden perdurar de 10 a 20 años. Algunos pacientes tienen tanto cisticercos como tenias adultas de *T. solium,* por lo que es posible que un individuo portador de una tenia desarrolle cisticercosis por autoinfestación. Entre las áreas en las que *T. solium* es endémica se encuentran México, Centroamérica, Sudamérica, África, el Sudeste Asiático, India, Filipinas y Europa meridional.

La infestación por *T. solium* es generalmente asintomática, a no ser que sobrevenga una cisticercosis producida por autoinfestación con huevos del parásito. Si se diagnostica la infestación por una tenia, también debería mantenerse un elevado índice de sospecha de una posible cisticercosis concomitante. Las proglótides de *T. solium* carecen de motilidad (a diferencia de las de *T. saginata*), por lo que no migran. La infestación por *Taenia* spp. es fácilmente diagnosticable por detección de huevos en el examen de heces, aunque los huevos de *T. solium* no son diferenciables de los de *T. saginata* (v. fig. 290-3E y F). Si se aísla una proglótide, la especie puede identificarse en función de los rasgos característicos de sus canales uterinos[1,3]. Sin embargo, la identificación de la especie no es necesaria para determinar el tratamiento, que en ambos casos se basa en la administración de prazicuantel o niclosamida[12].

Otras especies que producen teniasis en humanos

Las infestaciones humanas por tenias pueden ser originadas también por *Dipylidium caninum,* parásito frecuente de perros y gatos, o por *Hymenolepis diminuta,* tenia que suele infestar a las ratas[1,5]. Tales enfermedades se adquieren por ingestión de insectos (pulgas o escarabajos) que contienen los cisticercoides larvarios de estas especies y se registran predominantemente en niños. En el Ártico y en determinadas zonas de Siberia se han descrito infestaciones de parásitos similares a *D. latum —Diphyllobothrium klebanovskii, Dyphyllobothrium dendriticum, Diphyllobothrium ursi* y *Diphyllobothrium dalliae—*. *Diphyllobothrium nihonkainse*, frecuente en Japón, es otra tenia del pescado relacionada que puede causar infestación en seres humanos, y ha sido documentada en casos aislados en Europa tras la ingesta de pescado importado[15]. *Taenia asiatica*, descrita en 1993 y confundida con *T. saginata* antiguamente, se encuentra en algunos países del Sudeste Asiático. A diferencia de *T. saginata* y *T. solium*, este parásito tiene tropismo por las vísceras y se transmite mediante la ingesta de órganos más que del músculo del cerdo[16]. En raras ocasiones otras especies de tenias pueden infectar a los seres humanos, particularmente a personas que presentan hábitos alimentarios inusuales, como los que consumen vísceras animales crudas. La infestación se diagnostica por identificación de los huevos característicos del parásito en las heces. El prazicuantel y la niclosamida ofrecen un tratamiento eficaz.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Diagnóstico de la infestación por tenias

Dado que la infestación por tenias adultas se produce sólo en la luz intestinal, el planteamiento más práctico a la hora de establecer un diagnóstico consiste en examinar las heces para detectar en ellas la presencia de huevos o proglótides. Como se indicó en el apartado dedicado a la «Biología de los cestodos», la liberación de huevos en las heces puede ser variable, debido a que la tasa de desprendimiento y degeneración de proglótides es irregular. Así pues, a veces es necesario proceder al examen de diversas muestras de heces a lo largo de varios días para establecer un diagnóstico definitivo. La sensibilidad para la detección de huevos puede mejorarse mediante la aplicación de formilacetato de etilo u otras técnicas de concentración. Considerando que los huevos de los cestodos son relativamente resistentes, las técnicas de sedimentación (no las de flotación) ofrecen un medio más eficaz de aislamiento de huevos. Cuando se manipulan las muestras, es importante recordar que los huevos de *T. solium* infectan a los seres humanos y producen cisticercosis. Por ello, han de adoptarse medidas de prevención para evitar cualquier forma de contaminación de los dedos o las prendas de vestir.

En algunos casos, pasan proglótides enteras a las heces, lo que es más frecuente en *D. latum, T. saginata, T. solium* y *D. caninum.* Las proglótides expulsadas tienden a degenerar con el tiempo, por lo que es recomendable la fijación y la tinción de muestras a la hora de proceder a la determinación al microscopio de la especie de la que se trata. Aunque la identificación de la especie no resulta esencial para el tratamiento, la de *T. solium* sí es significativa y puede dar lugar a la consideración de una posible cisticercosis en el paciente analizado o en las personas con las que esté en contacto[17]. Las proglótides de *D. latum* (tenia del pescado) a veces se observan como pequeñas cadenas de segmentos conectados, de color grisáceo, de 11 × 3 mm, con una estructura uterina central[5]. Las proglótides de la tenia del cerdo, *T. solium,* miden 11 × 5 mm y presentan un poro genital lateral y entre 7 y 13 ramas a cada lado del canal uterino central. Las proglótides de *T. saginata,* la tenia del ganado vacuno, presentan una apariencia similar, pero se diferencian por el hecho de que tienen un mayor número de ramas uterinas laterales (de 15 a 20). Las proglótides de *T. saginata* presentan motilidad y pueden protruir espontáneamente a través del ano, por lo que en ocasiones se encuentran en el periné, las piernas o la ropa interior. Las proglótides de *D. caninum* (23 × 8 mm) también son móviles y pueden ser descritas por el paciente (o por un familiar) como pequeños puntos blanquecinos con forma de semilla en las heces. Estas proglótides también quedan a veces adheridas a los pelos de la región perianal, donde se secan y forman acúmulos blanquecinos amarillentos similares a granos de arroz. Recientemente, la detección de coproantígenos específicos en las heces ha mejorado el diagnóstico de la infestación por *Taenia* y permite especificar el género de la misma. Su especificidad es de hasta 95% a 98%. Las novedosas pruebas de reacción en cadena de la polimerasa también muestran una posibilidad de identificar la infestación y la especie que la causa[18,19].

Tratamiento de la infestación por tenias

La infestación por tenias debe ser tratada siempre que se diagnostique. Tanto el prazicuantel como la niclosamida constituyen un tratamiento seguro y eficaz de la teniasis intestinal. Ambos son agentes orales de buena tolerancia que producen efectos parasiticidas directos sobre los cestodos intraluminales. Aunque ambos fármacos son generalmente eficaces y se consideran de primera elección, ha habido artículos sobre fracasos terapéuticos, probablemente secundarios a resistencias. En algunos casos, la nitazoxanida se ha utilizado como fármaco alternativo y ha resultado ser seguro y eficaz[20].

NICLOSAMIDA

La niclosamida es un antihelmíntico que se absorbe mal, con un espectro de acción más bien reducido y que se consume en comprimidos masticables[12]. Sin embargo, ya no se comercializa en Estados Unidos. El fármaco se suele administrar en una sola dosis de 2 g (4 comprimidos) para adultos, y de 1,5 g (3 comprimidos) para niños de menos de 34 kg de peso, suficientes para erradicar la infestación por *D. latum, T. saginata, D. caninum* y *T. solium.*

La erradicación de *H. nana* requiere un ciclo de tratamiento más prolongado (dosis diarias repetidas durante 1 semana), debido a la infestación concomitante por quistes de *H. nana* en maduración, que no se ven afectados por el fármaco. Normalmente se recomienda que, después de la dosis inicial, las dosis siguientes (las correspondientes a las comprendidas entre los días 2.° y 7.°) se reduzcan a 1 g diario para adultos y niños mayores (>34 kg de peso) y a 0,5 g para niños más pequeños. Se supone que estas dosis de continuación producirán la muerte de cualquier posible nuevo espécimen de *H. nana* y eliminarán por completo la infestación. No obstante, es aconsejable reexaminar la posible presencia de huevos del parásito en las heces 1 y 3 meses después de la administración del tratamiento, con la finalidad de asegurarse de que la curación ha sido completa. Un ciclo repetido de dosificación estándar (tal como se ha apuntado más arriba) suele ser suficiente para eliminar las infestaciones persistentes.

Los comprimidos de niclosamida han de ser masticados completamente antes de tragarlos para que el efecto antihelmíntico sea máximo. Como consecuencia de la mala absorción del fármaco, sus efectos secundarios suelen ser leves y se registran aproximadamente en el 10% de los tratamientos[12]. Entre ellos se cuentan malestar, ligero dolor abdominal y náuseas el día de la administración. Las dosis elevadas de niclosamida no han mostrado efectos mutagénicos en animales, y la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha asignado al fármaco la categoría B en lo que respecta a su uso durante la gestación. Normalmente el tratamiento debe retrasarse hasta después del embarazo, pero, en el caso de *T. solium,* se ha generado cierta inquietud ante la posibilidad de que pueda producirse cisticercosis por autoinfestación con los huevos del parásito. Considerando los riesgos y beneficios relativos, puede resultar adecuado tratar a las mujeres gestantes que presentan parasitación por *T. solium* en el momento del diagnóstico, sin retrasar la medicación. También ha suscitado preocupación la posibilidad de que se produzca autoinfestación interna durante el tratamiento contra *T. solium* como consecuencia de la liberación y posible movimiento intestinal retrógrado de los huevos. Aunque este tipo de autoinfestación no se ha llegado a documentar, algunos expertos recomiendan la administración de un laxante suave 1 o 2 horas antes de la administración del tratamiento con niclosamida para evitar esta posibilidad en pacientes infestados por *T. solium*.

PRAZICUANTEL

El prazicuantel es un antihelmíntico de amplio espectro utilizado para tratar las parasitosis tanto de trematodos como de cestodos[12]. Presenta un excelente nivel de eficacia contra todas las tenias y se administra en una única dosis de 5 o 10 mg/kg, tanto a niños como a adultos. La excepción a esta pauta la constituye el tratamiento de *H. nana,* donde se recomienda una dosis superior, de 25 mg/kg. Si la infestación por *H. nana* es fuerte, también se aconseja que la dosis se administre de nuevo 1 semana después del tratamiento inicial, así como proceder a exámenes de heces de seguimiento 1 y 3 meses después, con el fin de confirmar la erradicación de la infestación.

Un porcentaje del 10-50% de las personas tratadas, siempre en función de la población, presenta efectos secundarios leves. Entre ellos se cuentan vértigo transitorio, cefalea, malestar, dolor abdominal y náuseas. Los efectos secundarios moderados, entre los que cabe citar sedación, vómitos, diarrea, urticaria, exantema, fiebre y transaminitis leve son menos frecuentes (<10% de los casos) y son también transitorios. Al igual que la niclosamida, el prazicuantel está incluido en la categoría B de la FDA en lo que se refiere a su administración durante el embarazo y ha de aplicarse a mujeres gestantes sólo si su uso es claramente necesario. El fármaco se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y pasa a la leche materna. Dado que no se ha confirmado el uso seguro de prazicuantel en niños de menos de 4 años, las mujeres que amamantan a sus hijos no deben hacerlo hasta 24 horas después de haber tomado el medicamento.

Infestaciones por cestodos invasivos

CISTICERCOSIS

La cisticercosis es una infestación tisular por quistes larvarios de *T. solium* en la que el paciente actúa como huésped intermediario. Se

adquiere por ingestión de huevos de *T. solium* mediante transmisión fecal-oral a partir de un portador de la tenia. La prevalencia del proceso es elevada en los lugares en los que *T. solium* es una especie arraigada (es decir, México, Centroamérica, Sudamérica, Filipinas y el Sudeste Asiático) y la Organización Mundial de la Salud estima que se producen más de 50.000 muertes al año debido a la neurocisticercosis[21]. Los individuos afectados suelen albergar varios quistes en diferentes partes del cuerpo. En zonas endémicas, el riesgo de infestación acumulativa aumenta con la edad, el consumo frecuente de carne de cerdo y las malas condiciones higiénicas[22]. Los síntomas pueden aparecer como consecuencia de inflamación en la localización afectada; sin embargo, con excepción de la afectación del SNC o cardíaca, la enfermedad no suele ser grave. Los síntomas neurológicos son los más llamativos.

Neurocisticercosis es el término que se utiliza para hacer referencia a la afectación del SNC humano por quistes de *T. solium*[23]. La enfermedad sintomática se relaciona más habitualmente con lesiones intracerebrales (que producen efectos de masa, convulsiones o ambos) (fig. 290-4), con quistes intraventriculares (que dan lugar a hidrocefalia), con lesiones subaracnoideas (que producen meningitis crónica) y con lesiones de la médula espinal (causantes de síndrome de compresión medular o meningitis). Las convulsiones, que aparecen en hasta 70% de los pacientes con neurocisticercosis, y la hipertensión intracraneal son las manifestaciones clínicas más frecuentes[21]. Es característico que los quistes cerebrales intraparenquimatosos aumenten lentamente de tamaño, dando lugar a síntomas mínimos hasta después de años o incluso décadas del inicio de la infestación, cuando comienzan a morir. En ese momento, los quistes pueden perder osmorregulación y comenzar a hincharse. Asimismo pueden desprender material antigénico, lo que provoca una respuesta inflamatoria grave (cerebritis y meningitis). Ambos procesos contribuyen a que se desarrollen síntomas tales como convulsiones (focales o generalizadas), carencias sensoriomotoras, empeoramiento de la función intelectiva, trastornos psiquiátricos y síntomas de hidrocefalia. En las regiones donde *T. solium* es endémica, un 30-50% de los enfermos que experimentan convulsiones presenta anticuerpos contra el parásito, un registro elevado en comparación con el 2-11% de prevalencia que se registra en la población general, lo que sugiere la posibilidad de que la cisticercosis sea una causa subyacente de la enfermedad[23]. Estudios posteriores que emplean tomografías computarizadas en áreas de Guatemala, México, Ecuador y Honduras han demostrado que hasta el 20% de la población general tiene calcificaciones cerebrales asintomáticas[24].

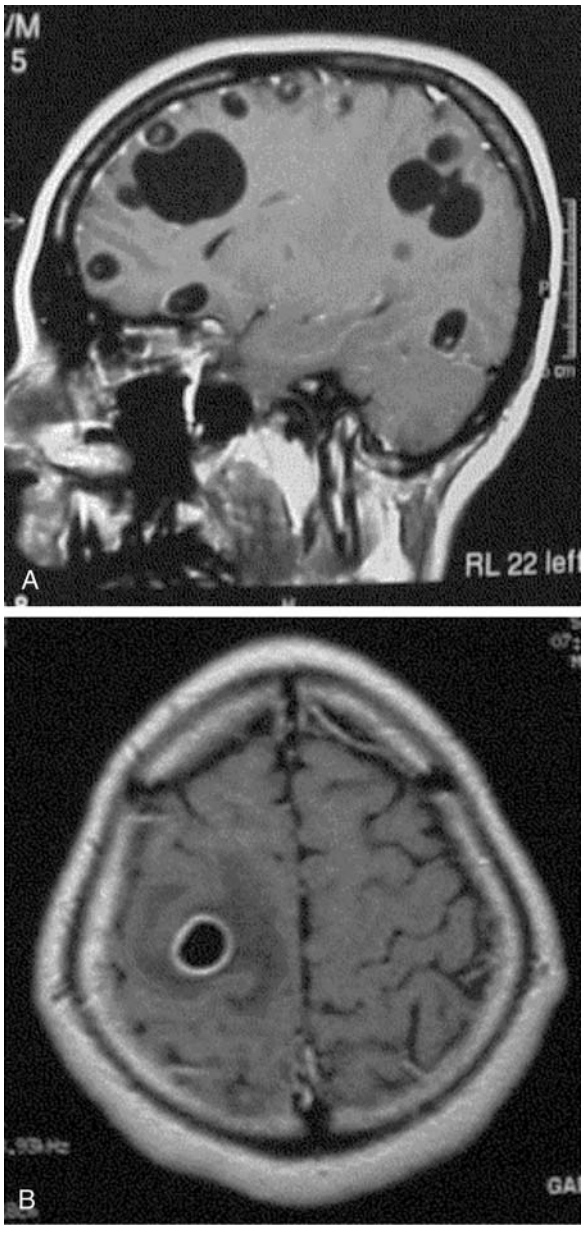


Figura 290-4 Imágenes de resonancia magnética de (**A**) cisticercosis masiva y (**B**) quiste «coloidal» definido por signos precoces de inflamación alrededor del cisticerco. *(De Garcia HH, Del Brutto OH. Imaging findings in neurocysticercosis.* Acta Tropica. *2003;87:71-78.)*

Por su localización crítica, los quistes intraventriculares y basilares tienden a originar síntomas desde las primeras fases de la infestación. Tales síntomas son consecuencia de la obstrucción del flujo de LCR o de irritación meníngea, que a su vez produce lesiones locales en los vasos sanguíneos, los nervios craneales o el tronco del encéfalo[23]. Se ha descrito una forma agresiva de neurocisticercosis basilar, denominada *cisticercosis racemosa,* en la que los quistes proliferan en la base del cerebro, dando lugar a deterioro mental, coma y muerte. Las lesiones intraparenquimatosas de la médula espinal con frecuencia son sintomáticas desde el primer momento, debido a los efectos directos de la presión local. Cuando los quistes vertebrales se desarrollan fuera de la médula, el inicio de los síntomas es generalmente más gradual. La evolución lenta de la compresión medular interna, la aracnoiditis o la radiculopatía pueden dar lugar a una confusa progresión de los síntomas. En el SNC la pauta es la presencia de múltiples cisticercos, por lo que los síntomas activos pueden manifestarse en una o varias localizaciones.

El diagnóstico y el tratamiento de la cisticercosis dependen del área afectada y de los síntomas que se experimenten. El viajar o residir en zonas endémicas incrementa de manera significativa la probabilidad de que se diagnostique la enfermedad, si bien en Estados Unidos se han documentado casos de transmisión a personas que convivían con inmigrantes que presentaban infestación por *T. solium*. Los quistes que se encuentran fuera del SNC generalmente no son sintomáticos. En último término, estos quistes suelen morir y calcificarse, y se detectan de forma accidental en radiografías simples de las extremidades. Aunque la cisticercosis cardíaca sintomática es infrecuente, los informes de autopsia de los pacientes con cisticercosis han demostrado la presencia de quistes que afectan al corazón en hasta 23% de los casos. Los síntomas de cisticercosis cardíaca incluyen la insuficiencia cardíaca o las alteraciones de la conducción[25].

El enfoque terapéutico de elección para los quistes sintomáticos ubicados fuera del SNC es la resección quirúrgica. También puede recurrirse al tratamiento farmacológico con prazicuantel o albendazol[12,23]. Las lesiones profundas en los tejidos y el SNC son más difíciles de diagnosticar y de tratar por medios quirúrgicos. En ocasiones, las lesiones afectan a órganos vitales, lo que hace que su extirpación quirúrgica no sea técnicamente viable. Los síntomas de presentación sugieren con frecuencia la existencia de un tumor. A veces, el diagnóstico de cisticercosis se sospecha a partir de la realización de estudios de imagen (tomografía computarizada [TC] o resonancia magnética [RM]), que ponen de manifiesto la presencia de quistes uniloculares, con y sin realce[23]. Los quistes cerebrales suelen ser múltiples (con una media de entre 7 y 10 por paciente). La exploración del SNC pone a veces de manifiesto pleocitosis linfocítica o eosinofílica, hipoglucorraquia

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y niveles de proteínas elevados. La sospecha del diagnóstico puede verse reforzada gracias a pruebas serológicas, comercializadas o disponibles en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, Georgia. La serología detecta la exposición previa a los antígenos de *T. solium*. Los pacientes que están infestados por otros helmintos, particularmente por otros cestodos, pueden presentar anticuerpos circulantes que, en algunos análisis, desarrollan reacciones cruzadas con los antígenos de *T. solium*[27]. Por el contrario, las técnicas de inmunodetección con la fracción glucoproteica purificada del fluido quístico parece que ofrecen sensibilidad y especificidad diagnósticas[26,27]. La sensibilidad de las pruebas de anticuerpos tiende a ser mayor en aquellos pacientes con quistes múltiples (94%) y sensiblemente menor en los que presentan quistes únicos o calcificados (hasta 28%)[28]. En definitiva, la TC y la RM continúan siendo los medios más eficaces de diagnóstico y, en presencia de una imagen significativa, los resultados serológicos negativos no permiten descartar el diagnóstico de cisticercosis[23].

La utilidad de la farmacoterapia en la neurocisticercosis ha sido un tema controvertido. En un primer momento, varias series de casos no aleatorizados (cada una de las cuales incluía un número reducido de pacientes tratados comparados con sujetos de control histórico) indicaron que tanto el prazicuantel como el albendazol aceleraban la desaparición de las lesiones producidas por los cisticercos observadas mediante TC y RM[29]. Después de estos informes iniciales, se han realizado varios ensayos aleatorizados controlados de pequeño tamaño que indicaron que el tratamiento antihelmíntico administrado junto con corticoides no ofrecía mejores resultados que los corticoides por sí solos en el control a largo plazo de las convulsiones o en la resolución de los cisticercos intraparenquimatosos del SNC[23]. Sin embargo, dos ensayos aleatorizados controlados más recientes han intentado resolver la controversia y han demostrado cierto beneficio del tratamiento antihelmíntico. El primer ensayo, realizado en Perú, consistía en comparar placebo frente a albendazol con corticoides para el tratamiento de pacientes con convulsiones y quistes parenquimatosos viables (es decir, aquellos quistes con escaso o nulo realce circundante). Los pacientes de la rama de tratamiento mostraron reducciones en las convulsiones generalizadas y una resolución más rápida de los quistes[30]. El segundo ensayo, realizado en Ecuador, incluyó pacientes tanto con quistes parenquimatosos como extraparenquimatosos y comparó el tratamiento corticoideo exclusivo frente a albendazol administrado junto a los corticoides. El ensayo demostró una resolución más rápida de los quistes activos (o viables, frente a los quistes en degeneración) en la rama del albendazol entre los meses 1 y 6, sin beneficio adicional posterior. Sin embargo, este estudio no demostró ningún beneficio en la reducción de convulsiones[31]. Ningún estudio mostró un incremento significativo en los efectos secundarios con el tratamiento antiparasitario, aparte de un ligero aumento en las convulsiones al inicio del tratamiento. Además, el segundo ensayo confirmó los estudios previos que indicaban que el tratamiento de los quistes totalmente calcificados no lograba ningún beneficio. Otro estudio sobre el tratamiento de los quistes activos únicos, así como un metaanálisis reciente, proporcionan datos que apoyan el uso de fármacos quisticidas en el tratamiento de la enfermedad parenquimatosa[32,33]. Sin embargo, las series de casos relacionados han indicado que el tratamiento antihelmíntico puede aumentar la obstrucción del flujo de LCR, favorecer la inflamación del ojo en la enfermedad ocular e incrementar el riesgo de vasculitis periquística, con el consiguiente riesgo de ictus[34,35]. Por tanto, aunque los datos procedentes de los ensayos clínicos recientes parecen mostrar beneficios con un bajo riesgo de efectos adversos, lo cual favorece aparentemente el tratamiento antiparasitario de la neurocisticercosis parenquimatosa, persisten cierta controversia y preocupación clínica, y las decisiones terapéuticas concretas deberían ser analizadas junto con médicos con experiencia. Además, a pesar de los beneficios conocidos del tratamiento, todavía existe un número significativo de personas que siguen sintomáticas tras el tratamiento, lo cual subraya la necesidad de futuras investigaciones sobre las posibilidades terapéuticas.

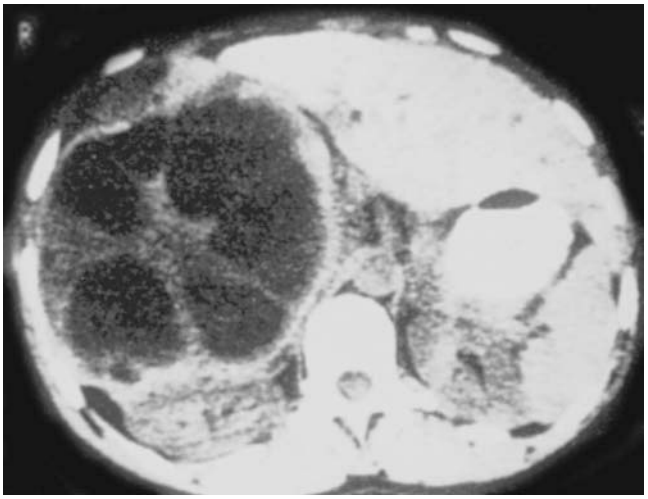


Figura 290-5 Quistes hidatídicos en el hígado detectados en una imagen de tomografía computarizada. Nótese la pared, bien perfilada, y las características estructuras internas tabicadas (quistes «hijos»).

El tratamiento de otras formas de neurocisticercosis (es decir, la cisticercosis intraventricular, subaracnoidea/basilar y medular) no ha sido evaluado aún mediante ensayos aleatorizados y adecuadamente controlados, por lo que el valor exacto del tratamiento farmacológico en este tipo de procesos aún no se conoce[23]. No obstante, dado el hecho de que la farmacoterapia de los quistes intraventriculares puede demostrarse eficaz, y el mayor riesgo de progresión de la enfermedad, actualmente el tratamiento de este tipo de procesos se recomienda siempre que corra a cargo de grupos experimentados. De forma similar, debido a la progresión y el grado de complicaciones de la enfermedad con quistes subaracnoideos o de la cisura de Silvio, generalmente se recomienda el tratamiento con fármacos quisticidas, con especial atención al tratamiento de la hipertensión intracraneal[21]. Generalmente no se recomienda el tratamiento antihelmíntico de las infestaciones extensas, como la encefalitis, dada la posibilidad de presentar efectos adversos debido a la inflamación inducida por el tratamiento.

Si, sobre la base de una revisión de la bibliografía más actualizada, se decide tratar médicamente a un paciente con neurocisticercosis complicada, las dosis han de aumentarse, 50-100 mg/kg/día divididos en tres dosis durante un período de entre 15 y 30 días para el prazicuantel[12,29,36] y de 10 a 15 mg/kg/día divididos en dos dosis, con un máximo de 800 mg diarios durante 8 días, para albendazol[13], con objeto de alcanzar niveles farmacológicos suficientes como para inducir la muerte de cualquier quiste vivo posible. Como se indicó previamente, la muerte de los quistes va acompañada con frecuencia de aumento de la inflamación a nivel local, lo que a su vez determina un agravamiento de los síntomas. Antes, durante y después del tratamiento, las convulsiones han de ser sometidas a control, mediante la administración de la medicación antiepiléptica más adecuada, y la hidrocefalia sintomática ha de evitarse mediante desviación. Las complicaciones de esta desviación causadas por bloqueo o infección bacteriana son frecuentes en pacientes afectados de neurocisticercosis[37]. En ocasiones, la inflamación del SNC se reduce mediante la administración concurrente de dosis farmacológicas de corticoides (dexametasona)[38]. Sin embargo, los corticoides no anulan necesariamente el riesgo de que se registren complicaciones graves, tales como infarto[35,39] o elevación de la presión intracraneal[40]. Datos farmacológicos a los que hay que dar una importancia limitada indican que el tratamiento concomitante con corticoides disminuye los niveles séricos de prazicuantel. Por el contrario, en algunos pacientes, aumenta (de modo variable) los niveles circulantes de albendazol y de sus metabolitos activos. En función de ello, y también según un reciente metaanálisis que favorece al albendazol frente al prazicuantel, muchos expertos consideran actualmente preferible el tratamiento médico de la neurocisticercosis con albendazol[40,41].

En los casos de quistes intraventriculares o cisternales o de neurocisticercosis racemosa, es más frecuente que se registren respuestas negativas, tanto a la cirugía como al tratamiento farmacológico[29]. En

este tipo de lesiones es probable que los niveles de fármaco que se alcanzan en el LCR y los quistes durante el tratamiento sean menores que los obtenidos en el SNC parenquimático, con lo que aumenta la posibilidad de fracaso. En estos casos se requiere un tratamiento quisticida de mayor duración y múltiples ciclos de tratamiento. En estos procesos el abordaje quirúrgico resulta difícil, puesto que la inflamación local puede suponer un obstáculo para la extirpación del quiste, aunque la extirpación endoscópica de los quistes ventriculares ha obtenido resultados prometedores y su uso continúa en expansión[21]. El material quístico retenido da lugar a veces a recidivas postoperatorias. No obstante, en un reducido número de pacientes se han alcanzado resultados plenamente satisfactorios en el tratamiento, tanto farmacológico como quirúrgico, de quistes ventriculares y basilares[42,43]. En este tipo de casos se recomienda un enfoque individualizado de cada caso, que incluya planteamientos farmacológicos y quirúrgicos[23,36].

EQUINOCOCOSIS (ENFERMEDAD POR QUISTE HIDATÍDICO UNILOCULAR Y ALVEOLAR)

Cuando los seres humanos sirven como huéspedes intermediarios inadvertidos del cestodo *Echinococcus* spp., que parasita a cánidos tales como perros, lobos y zorros, la enfermedad puede dar lugar al desarrollo de la expansión de quistes parásitos en órganos viscerales[2,44]. Este proceso, al que se denomina *equinococosis,* presenta dos formas: la enfermedad por quiste hidatídico unilocular, producida por *Echinococcus granulosus*, y la enfermedad por quiste alveolar, originada por *Echinococcus multilocularis.* Además, la equinococosis poliquística o «neotropical» está causada bien por *Echinococcus vogeli* o por el mucho menos frecuente *Echinococcus oligarthrus*, ambos procedentes de América central o del sur. Las infestaciones por *E. vogeli* son similares a la enfermedad por quiste alveolar, mientras que las infestaciones por *E. oligarthrus* parecen menos agresivas[45]. Los huéspedes intermediarios habituales de *E. granulosus* son ovejas, cabras, camellos y caballos, pero, dado que esta especie es transmitida por los perros domésticos en zonas de explotación ganadera, el quiste hidatídico es una enfermedad frecuente en todo el mundo (África, Oriente Medio, Europa meridional, Latinoamérica y sudoeste de EE.UU.). Las infestaciones por *E. multilocularis* (cuya área de distribución comprende zonas de bosque boreal de Europa, Asia, Norteamérica y las regiones árticas) y por *E. vogeli,* especie hallada en las tierras altas de Sudamérica, son transmitidas por cánidos silvestres y son mucho menos habituales.

Los seres humanos adquieren la equinococosis al ingerir huevos viables del parásito con los alimentos[2,44]. Los huevos se distribuyen por contaminación ambiental local a través de las heces de cánidos infestados por la tenia. Son parcialmente resistentes a la desecación y se mantienen viables durante muchas semanas[4], lo que favorece la transmisión tardía a las personas que no mantienen un contacto directo con los vectores animales. Una vez en el tracto intestinal, los huevos eclosionan y forman oncosferas que penetran en la mucosa y pasan a la circulación. A continuación, las oncosferas se enquistan en las vísceras del huésped, desarrollándose a lo largo del tiempo para formar quistes larvarios maduros (fig. 290-5).

Se estima que la infestación por *E. granulosus*, la equinococosis quística, se presenta en hasta 2-6% de la población endémica, y la incidencia anual en Europa está aumentando en algunas zonas. Los factores de riesgo incluyen las condiciones de escasa higiene, el sacrificio del ganado en la cercanía de seres humanos y de perros y la falta de control sobre la población canina. La cría de ganado bovino, especialmente, se asocia a una elevada prevalencia de la enfermedad[18,46]. Los quistes hidatídicos de *E. granulosus* tienden a formarse en el hígado (en un porcentaje comprendido entre el 50% y el 70% de los pacientes) o en el pulmón (entre el 20% y el 30%), pero se encuentran en cualquier otro órgano del cuerpo, incluyendo el cerebro, el corazón y los huesos (<10% de los casos). Crecen hasta presentar una longitud de entre 5 y 10 cm durante el primer año de vida y pueden llegar a vivir varios años o incluso décadas. Los síntomas son con frecuencia inexistentes, y en muchos casos la infestación es detectada de manera casual a través de estudios de imagen. Cuando se presentan síntomas, generalmente es debido al efecto de masa producido por el aumento de tamaño del quiste en un espacio limitado. Los quistes hidatídicos contienen una capa germinal que permite la gemación asexual para formar quistes «hijos» en el interior del quiste primario (fig. 290-6). Si un quiste pasa al árbol biliar o a un bronquio, su contenido, incluido el de los quistes «hijos», puede llegar a la luz y producir obstrucción o infección bacteriana postobstructiva. Las bacterias penetran en ocasiones en el quiste, dando lugar a la formación de abscesos piógenos en él. La extravasación o ruptura del quiste puede ir asociada a una reacción alérgica grave a los antígenos del parásito; en casos extremos pueden presentarse reacciones anafilactoides, con hipotensión, síncope y fiebre tras la ruptura del quiste. Una complicación peligrosa de este tipo de ruptura quística es el desarrollo secundario de quistes «hijos» en otras zonas del cuerpo. Su posterior aumento de tamaño provoca en ocasiones insuficiencia crítica en uno o más órganos, lo que se relaciona a su vez con niveles significativos de morbilidad y mortalidad. Menos del 10% de los pacientes afectados llegan a desarrollar este tipo de complicaciones; considerando que la infestación es normalmente autolimitante, es probable que la mayor parte de los casos no reciban nunca asistencia médica[47]. No obstante, los quistes sintomáticos siempre deben tratarse, y los asintomáticos deben ser observados minuciosamente a lo largo de un período de varios años para evitar posibles complicaciones.

Cuando se sospecha una posible infestación en función de los resultados de estudios de imagen (ecografía, TC y RM), el diagnóstico puede confirmarse a través de un análisis específico de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) o por serología Western blot (disponible en Estados Unidos en los CDC), para confirmar la exposición al parásito[48,49]. La serología presenta una sensibilidad de entre el 80% y el 100% y una especificidad de entre el 88% y el 96% para las infestaciones hepáticas, aunque los niveles de sensibilidad disminuyen notablemente en localizaciones pulmonares (del 50% al 56%) o en otros órganos (del 25% al 56%). Continúan desarrollándose análisis adicionales con antígenos recombinantes de *Echinococcus* que pueden aportar una mayor sensibilidad y especificidad diagnósticas. Las técnicas de imagen se mantienen como formas más sensibles de diagnóstico (sensibilidad 90% con ecografía y superior con TC y RM) y, en presencia de una imagen que lo sugiera, los resultados serológicos negativos no pueden descartarlo[47,51].

El mejor tratamiento de los quistes sintomáticos es la resección quirúrgica que permita extirparlos en su totalidad. Tradicionalmente, dado el riesgo de dispersión de la infestación por ruptura del quiste, el planteamiento recomendado se ha venido centrando en la visualización del quiste, la extirpación de una fracción del mismo y la instilación de un

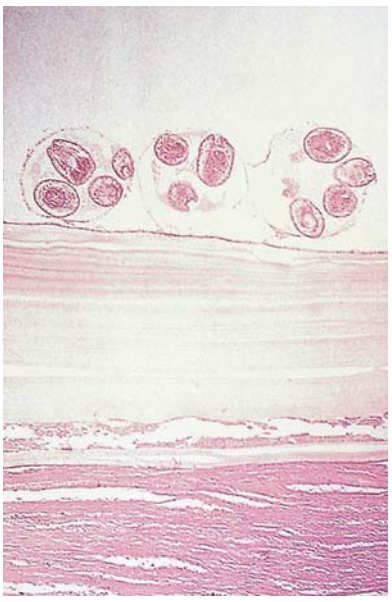


Figura 290-6 Formación de quistes «hijos» a partir de la membrana germinal de un quiste hidatídico. *(De Ash LR, Orihel TC.* Atlas of Human Parasitology. *3.ª ed. Chicago: ASCP; 1990.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

agente quisticida (suero salino hipertónico [30%], cetrimida o etanol al 75% o al 90%) para producir la muerte de la capa germinal y de los quistes «hijos» antes de la resección[2]. A los 30 minutos de la instilación, se procede a la extirpación completa del quiste, dejando varios drenajes en su lecho para limitar el riesgo de infección bacteriana secundaria.

Aunque ha adquirido prestigio a lo largo del tiempo, la eficacia de este planteamiento quirúrgico abierto no se ha visto corroborada en los ensayos clínicos. Dado que se dispone de tratamientos farmacológicos perioperatorios eficaces para limitar la dispersión, algunos expertos han cuestionado la necesidad de instilar agentes quisticidas durante la cirugía[2]. En los casos menos avanzados (en los que no es tan probable que se produzca el derrame del contenido del quiste) se ha realizado una resección laparoscópica del quiste. En este tipo de casos, el abordaje menos invasivo puede tener menos complicaciones con aproximadamente la misma eficacia, aunque su función en el tratamiento todavía debe ser definida por completo[51].

Sin embargo, en los quistes que se comunican con el árbol biliar o sus ramas no debe instilarse agente quisticida alguno, debido al riesgo de colangitis esclerosante postoperatoria[44,52]. Probablemente, es más prudente tratar al paciente perioperatoriamente con un antihelmíntico activo contra los quistes de *Echinococcus* (albendazol y mebendazol)[53-55] para evitar el riesgo de diseminación intraoperatoria de los quistes «hijos». El tratamiento preoperatorio con albendazol durante 1 a 3 meses ha demostrado reducir de forma significativa el número de quistes viables encontrados en la cirugía[51]. El tratamiento médico de los quistes inoperables con albendazol o mebendazol ha mejorado el estado de la mayor parte de los pacientes a los que se les administró (entre el 55% y el 79%) y ha dado lugar a su curación en un porcentaje inferior (29%)[53-55].

El fármaco de elección es el albendazol, por su mayor absorción en el tracto gastrointestinal y sus niveles plasmáticos más elevados. Se administra en tres ciclos o más, en dosis de 400 mg 2 veces al día, durante 4 semanas (para peso inferior a 60 kg: 15 mg/kg/día divididos en dos dosis), seguidas de 2 semanas de descanso sin tratamiento. El otro agente posible, el mebendazol, presenta una peor absorción y debe ser administrado en dosis superiores (de 50 a 70 mg/kg/día) durante varios meses para alcanzar efectos terapéuticos[55].

La respuesta al tratamiento farmacológico depende de las dimensiones del quiste y de su localización[55,56]. Por desgracia, los quistes óseos, que con frecuencia no pueden operarse, responden al tratamiento farmacológico peor que los de otras localizaciones. La respuesta farmacológica se controla mejor mediante estudios de imágenes seriadas. La desaparición o el encogimiento de los quistes, junto con un aumento de su densidad, se consideran indicios de respuesta positiva.

Se ha desarrollado una intervención intermedia para quistes inoperables a la que se ha denominado técnica PAIR (punción, aspiración, inyección y reaspiración)[44,56-58]. Mientras se administran al paciente antihelmínticos que reduzcan el riesgo de diseminación, el quiste hidatídico puede aspirarse con una aguja fina mediante guía con TC. Se aspira aproximadamente el 30% del volumen de fluido quístico. La detección de protoescólices en el fluido quístico permite confirmar la viabilidad de los quistes. A continuación un volumen equivalente de etanol al 95% o de otro agente escolicida (p. ej., cetrimida al 0,5%) se instila en la cavidad del quiste y se deja que reaccione durante 30 minutos antes de retirar la aguja. Los resultados indican la detención o la involución en el desarrollo de quistes. Una técnica modificada utiliza un sistema especial de catéteres para evacuar simultáneamente el contenido del quiste mientras que se perfunde el fármaco escolicida. La técnica PAIR tiene varias indicaciones específicas, y la experiencia global con ella es relativamente limitada en comparación con los métodos terapéuticos tradicionales. Sin embargo, según algunos metaanálisis, existen menos complicaciones y menores tasas de recurrencia con la técnica PAIR en comparación con la cirugía estándar. Se necesitan más estudios para confirmar este hallazgo[51].

La enfermedad por quiste alveolar producida por *E. multilocularis* es relativamente más agresiva. Resulta mucho menos frecuente en seres humanos, con una incidencia en los países endémicos que varía entre 0,02 a 1,4 por 100.000 habitantes. Sin embargo, el crecimiento de las poblaciones de zorros, con un aumento observado en la prevalencia de la infestación parasitaria en los mismos, puede suponer un problema sanitario creciente para los seres humanos[18]. Por ejemplo, en Europa, con el desarrollo de un programa eficaz de vacuna antirrábica, las poblaciones de zorros comenzaron a crecer tras la década de 1980. Como consecuencia, la incidencia de equinococosis alveolar se duplicó entre 2001 y 2005 en comparación con los años previos[59]. Los quistes de *E. multilocularis* se reproducen asexualmente por gemación lateral. La invasión gradual del tejido adyacente es de tipo tumoral, y algunas secciones del parásito pueden «metastatizar» en partes distales del cuerpo[2,44]. Generalmente, los síntomas son de inicio gradual y se representan en el órgano afectado, que suele ser el hígado. Entre las posibles complicaciones se encuentran la enfermedad de las vías biliares, la hipertensión portal y el síndrome de Budd-Chiari. Como consecuencia, existe una morbilidad y mortalidad superior en comparación con los que presentan equinococosis quística (hidatídica). Los estudios iniciales de imagen inducen una fuerte sospecha de carcinoma o sarcoma, pero la biopsia puede aportar la primera indicación de la infestación. Las pruebas serológicas, disponibles en los CDC, tienen elevada sensibilidad y especificidad, y, cuando se combinan con los estudios de imagen característicos, ofrecen una posible alternativa de diagnóstico[48]. En los casos operables, se recomienda una amplia resección quirúrgica (p. ej., lobectomía hepática o trasplante de hígado) para asegurar la total extirpación del quiste[54,60]. En una serie de casos se ha informado del efecto beneficioso de la administración de tratamiento adyuvante con albendazol para reducir las dimensiones del quiste antes de la cirugía o limitar su dispersión intraoperatoria[2,61]. En los casos inoperables, el tratamiento con mebendazol o albendazol ha demostrado que detiene la evolución de la enfermedad o incluso llega a obtener su curación en algunos pacientes[2,54]. La eficacia del tratamiento quirúrgico o farmacológico debe controlarse mediante imágenes seriadas y serología.

OTROS CESTODOS INVASIVOS

La infestación humana con larvas plerocercoides de diversas especies de cestodos se denomina, colectivamente, *esparganosis*. Estos parásitos, como el *D. latum,* pasan por varias etapas de desarrollo en copépodos y vertebrados[1]. Los huéspedes definitivos de las tenias de estas especies suelen ser cánidos y félidos. Los humanos adquieren la infestación al ingerir de forma inadvertida copépodos (en el agua) o por consumo o exposición prolongada a carne no cocinada de animales infestados por plerocercoides[62-64].

Se han dado casos de esparganosis en Sudamérica, Japón, China y otras regiones de Asia, relacionados con el uso en la medicina tradicional de emplastos hechos con carne de rana o de serpiente. La infestación sólo se ha comunicado de manera ocasional en Europa y Norteamérica. La esparganosis puede ser proliferativa o no proliferativa. La infestación adquirida en los Estados Unidos suele deberse a la especie *Spirometra mansonoides,* de tipo no proliferativo. En otras partes del mundo, son más comunes las formas proliferativas. Estas formas se ramifican por división lateral y pueden separarse para difundirse por otras áreas distales del cuerpo[62]. La presentación clínica característica consiste en inflamación local en el punto de invasión (piel y ojos son las localizaciones en las que más frecuentemente se aplican los citados emplastos). La esparganosis cerebral es una complicación infrecuente y grave. Se registra, además, inflamación linfocítica y eosinofílica rodeando al parásito (o parásitos). Las lesiones tisulares pueden resultar particularmente graves en el ojo. El diagnóstico suele establecerse por biopsia, aunque en algunas zonas se han utilizado técnicas serológicas específicas[5]. El tratamiento consiste en inyección de etanol, resección quirúrgica o ambas. El tratamiento con antihelmínticos de distintos tipos no ha dado lugar a efecto beneficioso alguno.

La *coenurosis* es la infestación quística humana por cestodos de las especies *T. multiceps, Taenia crassiceps* y *Taenia serialis,* que producen parasitosis en perros[65]. Los quistes son uniloculares, con múltiples protoescólices, pero sin quistes «hijos». La enfermedad sintomática afecta normalmente al ojo o al SNC. Desde el punto de vista clínico, puede ser difícil distinguir este cuadro de la cisticercosis o del quiste hidatídico. Son frecuentes la aracnoiditis basal y la hidrocefalia. No existen pruebas serológicas viables. El tratamiento recomendado es la resección quirúrgica[65].

Prevención de la infestación por cestodos

La prevención de la infestación por cestodos depende siempre de la interrupción del ciclo vital del parásito. La transmisión de éste a los seres humanos puede reducirse o eliminarse con: 1) medios adecuados de depuración de aguas residuales para limitar la difusión ambiental de los huevos del parásito; 2) control de las zonas de forraje y uso de fuentes de alimentación seguras para vectores animales como el ganado vacuno o el porcino, que actúan como huéspedes intermediarios; 3) inspección de las carnes antes de su comercialización para descartar cualquier posible res infestada por quistes; y 4) congelación prolongada (por debajo de –18 °C), cocción adecuada (a más de 50 °C), o ambas, para producir la muerte de todos los posibles quistes de los tejidos. El control de las tenias del pescado es más difícil de desarrollar, ya que los peces infestados se desplazan libremente y no existen reservorios no humanos de la tenia (p. ej., osos y focas) que puedan continuar la parasitación del pescado aun cuando existan adecuadas condiciones higiénicas para la población humana. La prevención de la infestación por cestodos invasivos resulta más compleja. Dado que esta forma de adquirir la enfermedad es consecuencia de la ingestión de huevos, y éstos pueden ser dispersados en una determinada área por huéspedes definitivos que se desplazan libremente, como los perros o los humanos, la infestación es difícil de evitar. Resulta significativo el hecho de que la mitad de los pacientes afectados de quiste hidatídico no recuerden haber mantenido contacto con perros, aunque pueden haber visitado un área endémica, o bien haber residido en ella. Se ha conseguido un control satisfactorio de la transmisión de *E. granulosus* mediante la evaluación selectiva continuada y el tratamiento de los perros en zonas endémicas de Nueva Zelanda, Tasmania y las islas Británicas[66], con el fin de eliminar portadores y evitar la liberación de huevos en esas zonas. Se han propuesto programas similares para tratar a los perros rurales y a los zorros para el control de la transmisión de *E. multilocularis*[67]. El tratamiento de los portadores humanos en áreas en las que *T. solium* es endémica, así como las campañas de educación sanitaria que se centran en la autodetección de los portadores humanos de tenia y en la construcción de corrales para el ganado porcino, se han demostrado eficaces para el control de la transmisión de la cisticercosis[24,68,69]. Sin embargo, existen múltiples barreras, especialmente las asociadas a factores socioeconómicos. Los estudios de campo indican, además, que las vacunas anti-*Echinococcus* y anticisticercos pueden reducir de modo significativo la infestación en animales de cría (ovejas y cerdos), lo que da lugar, en definitiva, a la disminución del nivel de transmisión en el ámbito peridoméstico[70].

En las zonas en las que las condiciones higiénicas son buenas (p. ej., Estados Unidos), la transmisión autóctona de la cisticercosis es poco frecuente, pero puede producirse en entornos en los que personas portadoras de tenias de la especie *T. solium* comparten vivienda o cocina con individuos sensibles[18,65]. La evaluación selectiva de aquellos inmigrantes procedentes de regiones endémicas y el tratamiento de los casos identificados de teniasis eliminaría el riesgo de cisticercosis para los que no viajan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wittner M, White C, Tanowitz HB. Introduction to tapeworm infections. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens & Practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006:1286-1287.
2. Schantz PM, Kern P, Brunetti E. Echinococcosis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens & Practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006:1304-1324.
3. Ash LR, Orihel TC. *Atlas of Human Parasitology*. 3rd ed. Chicago: ASCP; 1990.
4. Wachira TM, Macpherson CN, Gathuma JM. Release and survival of *Echinococcus* eggs in different environments in Turkana, and their possible impact on the incidence of hydatidosis in man and livestock. *J Helminthol*. 1991;65:55-61.
5. Wittner M, Tanowitz HB. *Taenia* and other tapeworms. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens & Practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006:1337-1339.
6. Vuitton DA. The ambiguous role of immunity in echinococcosis: protection of the host or of the parasite? *Acta Trop*. 2003;85:119-132.
7. Rau ME, Tanner CE. BCG suppresses growth and metastasis of hydatid infections. *Nature*. 1975;256:318-319.
8. Chavarría A, Fleury A, García E, et al. Relationship between the clinical heterogeneity of neurocysticercosis and the immune-inflammatory profiles. *Clin Immunol*. 2006;116:271-278.
9. Deardorff TL, Kent ML. Prevalence of larval *Anisakis* simplex in pen-reared and wild-caught salmon (Salmonidae) from Puget Sound, Washington. *J Wildl Dis*. 1989;25:416-419.
10. Durborow RM. Health and safety concerns in fisheries and aquaculture. *Occup Med*. 1999;14:373-406.
11. Jackson Y, Pastore R, Sudre P, et al. *Diphyllobothrium latum* outbreak from marinated raw perch, Lake Geneva, Switzerland. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1957-1958.
12. Drugs for parasitic infections. *Med Lett Drugs Ther*. ⟨www.medletter.com⟩; 2002.
13. Yoeli M, Most H, Hammond J, et al. Parasitic infections in a closed community: results of a 10-year survey in Willowbrook State School. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1972;66:764-766.
14. Chero JC, Saito M, Bustos JA, et al. *Hymenolepis nana* infection: symptoms and response to nitazoxanide in field conditions. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101:203-205.
15. Wicht B, de Marval F, Peduzzi R. *Diphyllobothrium nihonkaiense* (Yamane et al. 1986) in Switzerland: First molecular evidence and case reports. *Parasitol Int*. 2007;56:195-199.
16. Eom KS. What is Asian *Taenia*? *Parasitol Int*. 2006;55:S137-S141.
17. Kruskal BA, Moths L, Teele DW. Neurocysticercosis in a child with no history of travel outside the continental United States. *Clin Infect Dis*. 1993;16:290-292.
18. Schantz PM. Progress in diagnosis, treatment, and elimination of echinococcosis and cysticercosis. *Parasitol Int*. 2006;55:S7-S13.
19. Craig P, Ito A. Intestinal cestodes. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:524-532.
20. Lateef M, Zargar SA, Khan AR, et al. Successful treatment of niclosamide- and praziquantel-resistant beef tapeworm infection with nitazoxanide. *Int J Infect Dis*. 2008;12:80-82.
21. Garcia HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis. updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol*. 2005;4:653-661.
22. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, et al. Prevalence and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;46:677-685.
23. Carpio A. Neurocysticercosis. an update. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:751-762.
24. Garcia HH, Gonzalez AE, Del Brutto OH, et al. Strategies for the elimination of taeniasis/cysticercosis. *J Neurol Sci*. 2007;262:153-157.
25. Eberly MD, Soh EK, Bannister SP, et al. Isolated cardiac cysticercosis in an adolescent. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:369-371.
26. Diaz JF, Verastegui M, Gilman RH, et al. Immunodiagnosis of human cysticercosis (*Taenia solium*): a field comparison of an antibody-enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), an antigen-ELISA, and an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) assay in Peru; the Cysticercosis Working Group in Peru (CWG). *Am J Trop Med Hyg*. 1992;46:610-615.
27. Tsang VCW, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *J Infect Dis*. 1989;159:50-59.
28. Wilson M, Bryan RT, Fried JA, et al. Clinical evaluation of the cysticercosis enzyme-linked immunoelectrotransfer blot in patients with neurocysticercosis. *J Infect Dis*. 1991;164:1007-1009.
29. Del Brutto OH, Sotelo J. Neurocysticercosis. an update. *Rev Infect Dis*. 1988;10:1075-1087.
30. Garcia HH, Pretell EJ, Gilman RH, et al. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med*. 2004;350:249-258.
31. Carpio A, Kelvin EA, Bagiella E, et al. Effects of abendazole treatment on neurocysticercosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1050-1055.
32. Thussu A, Chattopadhyay A, Sawhney IMS, et al. Albendazole therapy for single small enhancing CT lesions (SSECTL) in the brain in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:272-275.
33. Del Brutto OH, Roos KL, Coffey CS, et al. Meta-analysis: cystidal drugs for neurocysticercosis: albendazole and praziquantal. *Ann Intern Med*. 2006;145:43-51.
34. Evans C, Garcia HH, Gilman RH, et al. Controversies in the management of cysticercosis. *Emerg Infect Dis*. 1997;3:403-405.
35. Bang OY, Heo JH, Choi SA, et al. Large cerebral infarction during praziquantel therapy in neurocysticercosis. *Stroke*. 1997;28:211-2131997 [See comment by Del Brutto OH. *Stroke*. 1997;28:1088.].
36. Garcia HH, Evans CA, Nash TE, et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:747-756.
37. Sotelo J, Marin C. Hydrocephalus secondary to cysticercotic arachnoiditis: a long-term follow-up review of 92 cases. *J Neurosurg*. 1987;66:686-689.
38. DeGhetaldi LD, Norman RM, Douville AW. Cerebral cysticercosis treated biphasically with dexamethasone and pranziquantel. *Ann Intern Med*. 1983;99:179-181.
39. Woo E, Yu YL, Huang CY. Cerebral infarct precipitated by praziquantel in neurocysticercosis: a cautionary note. *Trop Geogr Med*. 1988;40:143-146.
40. Takayangui OM, Jardim E. Therapy for neurocysticercosis: comparison between albendazole and pranziquantel. *Arch Neurol*. 1992;49:290-294.
41. Matthaiou DK, Panos G, Adamidi ES, et al. Albendazole versus praziquantal in the treatment of neurocysticercosis: a meta-analysis of comparative trials. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2:e194.
42. Del Brutto OH, Sotelo J. Albendazole therapy for subarachnoid and ventricular cysticercosis: a case report. *J Neurosurg*. 1990;72:816-817.
43. Cuetter AC, Garcia-Bobadilla J, Guerra LG, et al. Neurocysticercosis: focus on intraventricular disease. *Clin Infect Dis*. 1997;24:157-164.
44. Ammann RW, Eckert J. Cestodes: Echinococcus. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996;25:655-689.
45. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:107-135.
46. Gavidia CM, Gonzalez AE, Zhang W, et al. Diagnosis of cystic echinococcosis, central Peruvian Highlands. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:260-266.
47. MacPherson CNL, Milner R. Performance characteristics and quality control of community based ultrasound surveys for cystic and alveolar echinococcosis. *Acta Trop*. 2003;85:203-209.
48. Zhang W, McManus DP. Concepts of immunology and diagnosis of hydatid disease. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:18-36.
49. Ortona E, Rigano R, Butarri B, et al. An update on immunodiagnosis of cystic echinococcosis. *Acta Trop*. 2003;85:165-171.
50. Hernandez-Gonzalez A, Muro A, Barrera I, et al. Usefulness of four different *Echinococcus granulosus* recombinant antigens for serodiagnosis of unilocular hydatid disease (UHD) and postsurgical follow-up of patients treated for UHD. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:147-153.
51. Filippou D, Tselepis D, Filippou G, et al. Advances in liver echinococcosis: diagnosis and treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:152-159.
52. Teres J, Gomez J, Bouguera M, et al. Sclerosing cholangitis after surgical treatment of hepatic echinococcal cysts: report of three cases. *Am J Surg*. 1984;148:694-697.
53. Ammann RW. Improvement of liver resectional therapy by adjuvant chemotherapy in alveolar hydatid disease; Swiss Echinococcosis Study Group (SESG). *Parasitol Res*. 1991;77:290-293.
54. World Health Organization. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull WHO*. 1996;74:231-242.
55. El-On J. Benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. *Acta Trop*. 2003;85:243-252.
56. Todorov T, Mechkov G, Vutova K, et al. Factors influencing the response to chemotherapy in human cystic *Echinococcus*. *Bull WHO*. 1992;70:347-358.
57. Filice C, Di Perri G, Strosselli M, et al. Parasitologic findings in percutaneous drainage of human hydatid liver cysts. *J Infect Dis*. 1990;161:1290-1295.
58. Mawhorter S, Temeck B, Chang R, et al. Nonsurgical therapy for pulmonary hydatid cyst disease. *Chest*. 1997;112:1432-1436.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

59. Schweiger A, Ammann RW, Candinas D, et al. Human alveolar echinococcosis after fox population increase, Switzerland. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:878-882.
60. Mboti B, Van de Stadt J, Carlier Y, et al. Long-term disease-free survival after liver transplantation for alveolar echinococcosis. *Acta Chir Belg*. 1996;96:229-232.
61. Wilson JF, Rausch RL, McMahon BJ, et al. Albendazole therapy in alveolar hydatid disease: a report of favorable results in two patients after short-term therapy. *Am J Trop Med Hyg*. 1987;37:162-168.
62. Kim DG, Paek SH, Chang KH, et al. Cerebral sparganosis: clinical manifestations, treatment and outcome. *J Neurosurg*. 1996;85:1066-1071.
63. Kron MA, Guderian R, Guevara A, et al. Abdominal sparganosis in Ecuador: a case report. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;44:146-150.
64. Nakamura T, Hara M, Matsuoka M, et al. Human proliferative sparganosis: a new Japanese case. *Am J Clin Pathol*. 1990;94:224-228.
65. Garcia HH, Wittner M, Coyle CM, et al. Cysticercosis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weeler PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens & Practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006:1289-1303.
66. Gemmell MA. Australasian contributions to an understanding of the epidemiology and control of hydatid disease caused by *Echinococcus granulosus*: past, present and future. *Int J Parasitol*. 1990;20:431-456.
67. Craig PS, McManus DP, Lightowlers MW, et al. Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:385-394.
68. Cruz M, Davis A, Dixon H, et al. Operational studies on the control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis in Ecuador. *Bull WHO*. 1989;67:401-407.
69. Flisser A, Gyorkos TW. Contribution of immunodiagnostic tests to epidemiological/intervention studies of cysticercosis/taeniosis in Mexico. *Parasite Immunol*. 2007;29:637-649.
70. Lightowlers MW, Flisser A, Gauci CG, et al. Vaccination against cysticercosis and hydatid disease. *Parisitol Today*. 2000;16:191-196.

291

Larva migratoria visceral y otras infestaciones infrecuentes por helmintos

THEODORE E. NASH*

La mayor parte de los helmintos que parasitan a los humanos es relativamente específica para este huésped, experimentan una migración y un desarrollo característicos, y se encuentran en localizaciones anatómicas típicas. Sin embargo, en ocasiones, estos helmintos presentan migraciones atípicas o abortadas y dan lugar a síntomas o signos debidos a una localización inusual o ectópica. Un buen ejemplo de ello es la puesta de huevos de esquistosoma y la consiguiente aparición de lesiones inflamatorias granulomatosas en la médula espinal o en el cerebro. Además, algunos helmintos propios de animales pueden afectar a los humanos. Tal es el caso de *Echinococcus granulosus* y de *Trichinella spiralis,* que parasitan con frecuencia a los humanos, migrando y desarrollándose normalmente y residiendo en localizaciones semejantes a aquellas que ocupan en el huésped animal. Por el contrario, otros helmintos propios de animales no pueden desarrollarse o migrar con normalidad. Habitualmente, sufren migraciones prolongadas y anómalas o se ubican en localizaciones tisulares insólitas en forma de larvas infradesarrolladas, y provocan una inflamación eosinofílica que es responsable de muchos de los síntomas y signos de este tipo de infestaciones. Aunque son muchos los parásitos animales que afectan a los humanos, la mayor parte de ellos lo hacen de manera ocasional. En cambio, algunos helmintos de animales infestan a los humanos con mayor frecuencia, dando lugar a síndromes clínicos diferenciados (tabla 291-1), a veces asociados a determinadas características epidemiológicas, historia de exposición y localizaciones geográficas. A menudo, los síndromes clínicos similares son originados por grupos de parásitos relacionados entre sí. El diagnóstico se establece en función de criterios clínicos y epidemiológicos. Aunque el examen anatomopatológico del tejido puede en ocasiones determinar el diagnóstico, la detección de larvas no suele ser útil. A veces, las pruebas serológicas sirven de ayuda (v. «Larva migratoria visceral [toxocariasis]»), pero generalmente su eficacia no está plenamente confirmada, se encuentran en fase experimental o no están disponibles.

Las técnicas diagnósticas utilizadas para detectar las infestaciones son diferentes para cada parásito, por lo que es fundamental tener una idea clara de las potenciales causas. El clínico debe conocer la sensibilidad de las técnicas diagnósticas y la capacidad del personal de laboratorio para realizarlas. Por ejemplo, las infestaciones intestinales por *Ascaris* son fácilmente detectadas en las heces. Por otra parte, puede ser difícil establecer el número de larvas de *Strongyloides* o de huevos de *Schistosoma mansoni* presentes en las heces y pueden requerirse técnicas especiales de concentración de heces. Los pacientes pueden consultar durante el período de latencia en el cual aún no se detecta el parásito, como en la ascariasis o la esquistosomiasis. Los análisis repetidos de heces finalmente diagnostican ambas infestaciones. La utilidad de las pruebas serológicas varía, pero las pruebas serológicas pueden ser útiles para sugerir diagnósticos y descartar infestaciones. Son escasas las pruebas serológicas para infestaciones parasitarias que se han estandarizado, por lo que la sensibilidad y la especificidad pueden ser diferentes de los valores publicados y entre un laboratorio y otro.

Larva migratoria visceral (toxocariasis)

La larva migratoria visceral (LMV) es un síndrome que en su estado más florido se caracteriza por eosinofilia, fiebre y hepatomegalia. Se produce sobre todo por infestación por *Toxocara canis,* pero también, menos frecuentemente, por *Toxocara cati* y por otros helmintos[1-3].

CICLO VITAL EN EL PERRO

Toxocara canis infesta a los perros y animales afines a través de diversos mecanismos[1]. Lo más habitual es que los huevos ingeridos eclosionen en el intestino delgado y que las larvas resultantes migren hacia el hígado, el pulmón y la tráquea. A continuación son deglutidas y maduran en la luz del intestino delgado, donde se produce la puesta de huevos. Otras larvas migran a los músculos, donde permanecen en estado latente, y son capaces de desarrollarse incluso años después de la infestación inicial, en especial en perras gestantes. Durante la gestación, las larvas se desarrollan de nuevo e infestan a los cachorros por vía transplacentaria y transmamaria. No es raro encontrar larvas en las heces de los cachorros. Los huevos no son infectivos cuando se expulsan con las heces, y tardan 3 o 4 semanas en desarrollarse. Son resistentes y en ocasiones se mantienen viables durante meses. El medio se contamina con grandes cantidades de huevos viables, como consecuencia de la elevada prevalencia de la infestación en perros y por la capacidad de los huevos para mantenerse en condiciones ambientales relativamente adversas. Los seres humanos se infestan principalmente mediante la ingesta de huevos viables que contaminan el suelo donde defecan los perros. La ingesta de órganos crudos que contienen larvas, lo cual es frecuente en algunas regiones, es otro medio de transmisión[4].

INFESTACIÓN EN HUMANOS

Prevalencia

La toxocariasis presenta una prevalencia elevada en cualquier lugar en el que haya perros o gatos y los huevos de *Toxocara* puedan prosperar. La incidencia de la infestación o de la enfermedad en humanos no se conoce; no obstante, una serie de estudios seroepidemiológicos pone de manifiesto amplias diferencias en lo que a prevalencia se refiere, dependiendo de la población evaluada. En Estados Unidos, la seropositividad oscila entre un 2,8%[5] en un grupo de población no seleccionado, un 23,1%[6] en un grupo de niños en edad preescolar del sur del país, y un 54%[7] en una comunidad rural convenientemente seleccionada. Ninguna de las personas seropositivas presentaba signos reconocibles de enfermedad.

Manifestaciones clínicas

La larva migratoria visceral se produce con mayor frecuencia en niños de menos de 6 años de edad, sobre todo tras la ingesta de tierra contaminada[3,5]. Las manifestaciones de la enfermedad son variables y oscilan de cuadros asintomáticos a otros de curso fulminante y muerte del paciente, si bien las observaciones actuales tienden a percibir de manera creciente que lo más habitual es que no se presenten síntomas. Los enfermos que reciben asistencia suelen referir tos, fiebre, respiración sibilante y otros síntomas generalizados[6-8]. El hígado es el órgano más habitualmente afectado y la hepatomegalia es un hallazgo muy común, aunque cualquier órgano puede resultar afectado. En un reducido número de casos se registra esplenomegalia, y también se han comunicado casos de linfadenopatía. La afectación pulmonar con hallazgos radiológicos se ha documentado en un porcentaje comprendido entre el 32% y el 44% de los pacientes, aunque rara vez se observa dificultad respiratoria. También se han descrito lesiones cutáneas tales como urticaria o nódulos. Se ha observado un incremento de la frecuencia de convulsiones en pacientes de LMV, no siendo en cambio habitual la afectación neurológica[9]. Aunque se ha documentado, la afectación ocular en la LMV es también poco frecuente (v. más adelante «Larva migratoria ocular»). El signo patognomónico de la LMV es la eosinofilia. Entre los hallazgos de laboratorio se cuentan

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 291-1 Síndromes clínicos asociados a infecciones helmínticas infrecuentes en humanos

Síndrome clínico	*Parásito*	*Huésped habitual*
Larva migratoria visceral	*Toxocara canis*	Caninos
	Toxocara cati	Felinos
	Baylisascaris procyonis	Mapaches
Gastroenteritis eosinofílica	*Anisakis* spp.	Mamíferos marinos
	Phocanema spp.	Mamíferos marinos
	Ancylostoma caninum	Caninos
Larva migratoria cutánea	*Ancylostoma braziliense*	Caninos, felinos
	Ancylostoma caninum	Caninos, felinos
	Uncinaria stenocephala	Caninos, felinos
Meningitis eosinofílica	*Angiostrongylus cantonensis*	Ratas
	Gnathostoma spinigerum	Felinos, otros mamíferos
Nódulos pulmonares o cutáneos	*Dirofilaria* spp.	Caninos, otros mamíferos
Angiostrongiliasis abdominal	*Angiostrongylus costaricensis*	Rata algodonera
Capilariasis	*Capillaria philippinensis*	Aves
Diarrea	*Nanophyetus salmincola*	Mamíferos, aves
Prurito del nadador	*Trichobilharzia* spp.	Aves

hipergammaglobulinemia y títulos elevados de isohemaglutinina a los antígenos de los grupos sanguíneos A y B, como consecuencia de la respuesta inmune del huésped a los antígenos de reacción cruzada sobre la superficie de las larvas de *T. canis* o de *T. cati.*

Diagnóstico

El diagnóstico de LMV suele ser indicado desde el punto de vista clínico por la existencia de eosinofilia, leucocitosis o ambas, en niños y jóvenes que también se presenten con hepatomegalia o signos y síntomas de afectación de algún otro órgano. Es frecuente la historia de prurito y de exposición a cachorros. En Estados Unidos los pacientes son preferentemente de raza negra y habitantes de zonas rurales.

El diagnóstico queda confirmado de manera definitiva mediante la detección de larvas en los tejidos afectados a través del examen histológico o por digestión de tejido; no obstante, con frecuencia no se llega a encontrar larvas. Las TC de los pacientes con LMV han demostrado la existencia de lesiones redondas hipodensas mal definidas en el hígado, cuyo origen no ha sido aclarado[4]. El ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) con extractos de productos de excreción o secreción de larvas de *T. canis* parece resultar específico y de utilidad a la hora de confirmar el diagnóstico clínico[10]. Cabe precisar, sin embargo, que los títulos de anticuerpos de *Toxocara* en población sin LMV aparente oscilan dentro de amplios márgenes, y que los títulos elevados no permiten concluir de forma definitiva el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

La eosinofilia, la fiebre y la hepatomegalia son consecuencia frecuente de la parasitación por helmintos que migran a través del cuerpo. La especie *Baylisascaris procyonis* (un ascárido parásito del mapache) es un desencadenante reconocido de larva migratoria en Estados Unidos[11]. Otras posibles causas son la esquistosomiasis, la infestación por *Fasciola hepatica,* el absceso hepático por *Ascaris lumbricoides,* las infestaciones hepáticas agudas por trematodos *(Clonorchis sinensis, Opistorchis viverrini)* y complicaciones de la infestación hepática por *Echinococcus, Capillaria hepatica* y otros helmintos invasivos. Las enfermedades no debidas a procesos parasitarios también se deben tener en cuenta. Los niños con afectación leve pueden presentar solamente eosinofilia.

Tratamiento y pautas de actuación

La mayoría de los pacientes se recupera con un tratamiento específico. El basado en la administración de fármacos antiinflamatorios o antihelmínticos puede considerarse para aquellos casos en los que se registran complicaciones graves, generalmente debidas a la afectación del cerebro, los pulmones o el corazón. Aunque se han empleado albendazol, tiabendazol, mebendazol, dietilcarbamacina y otros antihelmínticos, no se ha podido confirmar su eficacia. En realidad, el ataque al parásito puede dar lugar a una intensa respuesta inflamatoria que empeora el cuadro clínico. Se han utilizado corticoides, con y sin tratamiento antilarvario específico, comunicándose algunos casos de mejoría.

Prevención

La larva migratoria visceral puede prevenirse fácilmente por medio de una serie de medidas de simple aplicación pero eficaces, que evitan que los huevos de *T. canis* contaminen el medio y que los niños los ingieran. Los perros, y en particular los cachorros, han de ser evaluados y tratados periódicamente contra la infestación por *Toxocara* y por otros vermes. También ha de prevenirse la pica. Deberían cubrirse los areneros en los que juegan los niños pequeños cuando no se estén utilizando para evitar la defecación de perros y gatos en los mismos.

Larva migratoria ocular

La larva migratoria ocular es producida principalmente por penetración en el ojo de larvas de *T. canis*[12]. Aunque de manera ocasional se ha registrado historia presente o pasada de LMV clínicamente reconocida, casi todos los pacientes se presentan con pérdida de visión en un ojo, sin historia pasada ni síntomas o signos sistémicos presentes. Presumiblemente, una larva queda alojada en el ojo por casualidad, dando lugar a la formación de una masa inflamatoria eosinofílica. La mayor parte de los afectados son niños, en general algo mayores que los que padecen LMV (con una media de edad de 8,6 años). Aunque la lesión más frecuente es el granuloma coriorretiniano en el polo posterior, en ocasiones, de forma más periférica, puede apreciarse una panuveítis difusa. Puede producirse un desprendimiento de retina. Esta entidad clínica fue reconocida por primera vez después de examinar los ojos enucleados para el tratamiento de un supuesto retinoblastoma, y sigue siendo el diagnóstico diferencial más importante que los oftalmólogos deben realizar en los niños con lesiones subretinianas[12].

La eosinofilia, la hepatomegalia y otros signos y síntomas de la LMV generalmente no aparecen. El diagnóstico se establece en función de criterios clínicos. Aunque los títulos séricos de larvas de *Toxocara* son más elevados que los de la población control[13], numerosos pacientes afectados de larva migratoria ocular presentan títulos bajos o negativos. Sin embargo, los títulos altos en humor vítreo[14] y humor acuoso[15], en comparación con los valores séricos, pueden resultar de utilidad para el establecimiento del diagnóstico. No existe tratamiento específico.

Un síndrome característico, clínicamente reconocible y consistente en neurorretinitis subaguda unilateral difusa es el producido por las larvas del helminto *B. procyonis,* por las de *Toxocara* spp.[16] y por las de otros nematodos no identificados[17,18]. Normalmente se detecta la presencia de una larva dotada de motilidad en la retina o por debajo de ella. Se obtiene un efecto curativo de este proceso mediante fotocoagulación. El tratamiento con antihelmínticos, como el albendazol o el tiabendazol, puede resultar eficaz.

Baylisascariasis

Baylisascaris procyonis, un ascárido parásito del mapache, ha sido reconocido como causa de larva migratoria visceral en humanos y en muchos otros animales[19-22]. El ciclo vital de este verme es similar al de los ascáridos del perro y el gato, y la infestación se produce por ingestión de huevos excretados en las heces del mapache, que posteriormente contaminan el terreno y el medio ambiente. Aunque las manifestaciones clínicas son similares a las producidas por los ascáridos del perro y el gato, en más de la mitad de los casos se registra una meningoencefalitis eosinofílica grave y generalmente mortal. La afectación ocular es frecuente y constituye una de las causas conocidas de neurorretinitis subaguda unilateral difusa[16,17]. El diagnóstico se establece por detección de las larvas en los tejidos. Se ha informado de la existencia de un procedimiento serológico en fase de experimentación que, no obstante, no se halla disponible en los procesos de rutina. No se conoce un tratamiento de eficacia demostrada. De los fármacos disponibles, los que se utilizan con mayor frecuencia son el albendazol y los corticoides[17].

Anisaquiasis

La anisaquiasis es producida por la infestación intestinal de humanos por larvas que se encuentran en peces de agua salada y moluscos. Los huéspedes definitivos son mamíferos marinos. El síndrome clínico se origina por la penetración de las larvas en el estómago o en el intestino delgado. Se caracteriza por el desarrollo de síntomas abdominales superiores, inferiores o ambos. El diagnóstico viene sugerido por una historia de ingestión de pescado poco cocido, crudo, en salazón o en escabeche.

CICLO VITAL EN MAMÍFEROS MARINOS

Las larvas de la familia Anisakidae, que comprende los géneros *Anisakis* y *Pseudoterranova* y ocasionalmente otros, puede infestar de manera accidental a los seres humanos[1,23-25]. Los vermes adultos se hallan en el estómago de los animales marinos. Los huevos son expulsados con las heces, eclosionan para dar lugar a larvas nadadoras de vida libre, son ingeridos por determinados crustáceos y éstos a su vez lo son por peces y moluscos. Cuando llegan a ser ingeridas por ciertos mamíferos marinos, tales como delfines, focas y ballenas, las larvas se asientan en primer lugar en el estómago; cuando son consumidas por los seres humanos, intentan, y muchas veces consiguen, llegar al estómago o al intestino delgado, dando lugar a síntomas característicos.

SÍNDROME CLÍNICO

La anisaquiasis se desarrolla tras ingerir carne de pescado marino cruda o poco hecha. La enfermedad, reconocida por primera vez en los Países Bajos en personas que habían consumido carne cruda de arenque, se registra con mayor frecuencia en Japón, donde el consumo de pescado crudo es habitual. En Estados Unidos aún es poco habitual, aunque su incidencia ha aumentado en paralelo a la difusión del consumo de pescado crudo, en particular de salmón del Pacífico. El bacalao, el fletán, el abadejo, el arenque, la anchoa, la merluza, el atún, la sardina y la caballa son otros pescados que se han visto implicados en la difusión de esta parasitosis.

Las manifestaciones clínicas se producen por la penetración de vermes en el tracto gastrointestinal, generalmente en el estómago y también en el intestino delgado, sobre todo en el íleo[24-26]. Algunas veces, la irritación de la garganta va seguida de expulsión del verme al toser. La invasión inicial se asocia a síntomas agudos, mientras que la presencia de vermes durante períodos más prolongados da lugar a síntomas crónicos. La localización de los vermes y los síntomas dependen en cierta medida del género, con *Pseudoterrranova* asociado a la infestación del estómago y *Anisakis* a la del intestino. Los síntomas afloran generalmente en el plazo de las 48 horas siguientes a la ingestión, aunque este patrón puede variar. En la anisaquiasis gástrica, los pacientes refieren dolor abdominal, náuseas y vómitos. La afectación del intestino delgado es menos frecuente y da lugar a dolor en el bajo abdomen y signos de obstrucción que pueden simular los de una apendicitis. Los síntomas son a veces crónicos, prolongándose en ocasiones durante meses o, más raramente, durante años. Estos síntomas se asocian a masas intestinales que contienen el parásito y que a veces se confunden con un tumor, una enteritis regional o una diverticulitis. De manera ocasional, los vermes se encuentran en localizaciones ectópicas fuera del tracto gastrointestinal. Las larvas de *Anisakis* presentes en el marisco se han citado como posible causa de manifestaciones alérgicas agudas tales como urticaria, angioedema y anafilaxia, con o sin síntomas gastrointestinales paralelos en pacientes que han consumido pescado crudo[27-31]. Los estudios in vitro y las pruebas cutáneas indican que la sensibilización contra el antígeno de *Anisakis* es común, mientras que la sensibilización al pescado es poco habitual[25,29-31].

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La eosinofilia no suele estar presente en los pacientes con anisaquiasis. Por otra parte, la leucocitosis no se asocia de manera sistemática a esta parasitosis, aunque se observó en casi dos tercios de los pacientes analizados en una serie de casos con afectación intestinal.

DIAGNÓSTICO

La anisaquiasis ha de tenerse en cuenta como posible diagnóstico en cualquier paciente que presente historia de ingestión de pescado crudo y síntomas abdominales indicativos de la infestación. Un diagnóstico definitivo puede establecerse mediante endoscopia, estudios radiográficos o examen anatomopatológico de los tejidos. En el tracto gastrointestinal superior, los vermes se hallan parcialmente implantados en cualquier zona del estómago y pueden provocar edema mucoso localizado, erosiones o lesiones de masa[32,33]. Los estudios radiográficos del tracto gastrointestinal superior pueden poner de manifiesto la presencia de un verme asociada a edema mucoso o formación de tumoración. La extirpación del verme en la endoscopia confirma de forma definitiva el diagnóstico y tiene además efecto terapéutico[26]. La anisaquiasis intestinal se identifica en virtud de criterios clínicos. En los estudios radiográficos se aprecian varios grados de engrosamiento de la pared y estrechamiento de la luz en el íleo o el yeyuno. La ecografía de alta resolución ha permitido poner de manifiesto ese engrosamiento de la pared del intestino delgado, así como ascitis localizada en torno a la región afectada. El examen de dicha ascitis aspirada revela una preponderancia de eosinófilos[32]. Las lesiones remiten en el plazo de 2 o 3 semanas[34]. A veces es necesario extirpar la masa intestinal para establecer el diagnóstico y tratar de forma eficaz al paciente. Los tejidos muestran masas inflamatorias, numerosos eosinófilos y el helminto característico. Las pruebas serológicas no se encuentran habitualmente disponibles, aunque en algunos casos su realización puede ser de interés, en particular en los pacientes cuyos síntomas se prolongan durante más de una semana[35].

TRATAMIENTO

En la mayoría de los pacientes los síntomas remiten de manera espontánea sin aplicación de tratamiento alguno, aunque el proceso de curación se acelera si se extraen los vermes alojados en el estómago durante la endoscopia. En una serie de 12 pacientes con anisaquiasis intestinal todos ellos se vieron libres de síntomas en el plazo de 2 semanas[32]. Un informe de tratamiento con albendazol en un paciente diagnosticado sólo por serología es, en el mejor de los casos, indicativo de eficacia[36]. Un investigador japonés ha prescrito frecuentemente antiácidos después de extraer los vermes del estómago.

PREVENCIÓN

Las larvas resisten el calentamiento hasta 50 °C, así como la conservación del pescado en escabeche, salazón y ciertos métodos de ahumado. La parasitación puede prevenirse mediante la cocción adecuada del pescado o por congelación 24 horas antes de su consumo.

Larva migratoria cutánea (erupción serpiginosa)

La larva migratoria cutánea se caracteriza por presentar lesiones cutáneas serpiginosas, enrojecidas, elevadas y pruriginosas, habitualmente causadas por el nematodo parásito del perro y el gato, *Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma caninum* o *Uncinaria stenocephala*[1,37]. Otros nematodos parásitos de animales como *Bunostomum phlebotomum*, los nematodos humanos como *Strongyloides stercoralis*, *Gnathostoma spinigerum* y, raramente, las larvas parásitas de insectos, pueden dar lugar a cuadros similares.

Al igual que sucede en los anquilostomas humanos, las larvas de *A. braziliense* se alojan en la piel de los perros y gatos. Los vermes adultos residen en el intestino y liberan huevos que se desarrollan hasta formar larvas infectivas fuera del cuerpo, en localizaciones protegidas de la desecación y las temperaturas extremas, como las zonas arenosas y sombreadas de litoral o el ámbito doméstico. Las infestaciones son más habituales en áreas de clima cálido, como el sudeste de Estados Unidos, y afectan en mayor medida a los niños que a los adultos. Las larvas atraviesan la piel, produciendo sensación de hormigueo seguida de picor, formación de vesículas y de trazos característicos, enrojecidos y serpiginosos, que señalan la ruta seguida por el parásito[1,38]. En las infestaciones graves, las personas afectadas pueden llegar a presentar cientos de estos trazos. Posteriormente el desarrollo del parásito es escaso. En general suelen registrarse escasos síntomas sistémicos, si es que los hay, aunque ciertos informes comunican casos de infiltrados pulmonares, y, de manera ocasional, de disfunción pulmonar grave y aislamiento del parásito en el esputo. En algunos pacientes se ha registrado eosinofilia. Las lesiones cutáneas son fácilmente reconocibles y el diagnóstico se establece en función de criterios clínicos. Las muestras

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de biopsia suelen mostrar infiltrado inflamatorio eosinofílico, aunque el parásito migratorio generalmente no se identifica. Por tanto, las biopsias no están indicadas en la mayoría de los casos para confirmar el diagnóstico.

Sin tratamiento, las lesiones cutáneas desaparecen gradualmente[39], pero con frecuencia producen un prurito importante. La ivermectina administrada en una vez, o dos si es necesario, a dosis de 200 µg/kg es el tratamiento de elección. El albendazol (de 400 a 800 mg/día por vía oral durante entre 3 y 5 días) es un tratamiento alternativo eficaz[40,41].

Meningitis eosinofílica

La infestación de humanos con larvas de *Angiostrongylus cantonensis,* verme parásito pulmonar de la rata, se caracteriza por invasión del tejido cerebral, que da lugar a signos y síntomas de meningitis y encefalitis asociados con pleocitosis eosinofílica en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y con eosinofilia periférica[36]. Los vermes adultos de *A. cantonensis* residen en los pulmones de las ratas[1]. Los huevos eclosionan en los pulmones y las larvas son deglutidas, expulsadas con las heces y alojadas en determinadas especies de moluscos que actúan como huéspedes intermediarios, donde el parásito se desarrolla hasta pasar a un estado larvario de tercer orden, que es el infectivo. Las larvas infectivas se hallan en diversos moluscos, entre los que se cuentan las babosas, los caracoles terrestres y las planarias de tierra, así como en otros animales no relacionados, como las gambas de agua dulce, los cangrejos terrestres, el cangrejo de los cocoteros y las ranas. Cuando son ingeridas por las ratas, las larvas infectivas migran a través de las arterias pulmonares y pasan a los pulmones, penetran en los vasos sanguíneos y llegan al cerebro. En último término, regresan a los pulmones a través de la circulación. En humanos, la migración de las larvas al cerebro produce meningitis eosinofílica, encefalitis o ambas.

En el Pacífico Sur[42], el Sudeste Asiático[43] y Taiwán[44] se registran brotes epidémicos y casos esporádicos, aunque recientemente la enfermedad se ha detectado también en Jamaica[45], Cuba[46] y Egipto[47], Hawái y otras regiones. Las fuentes más habituales de contagio humano son el consumo de caracoles, gambas o cangrejos, crudos o poco cocinados. La contaminación de alimentos tales como los vegetales de hoja por babosas o caracoles también puede ocurrir. El consumo de ensalada se ha relacionado con un brote epidémico[45].

Las manifestaciones clínicas son variables y, aunque puede producirse mortalidad, en especial en las infestaciones masivas, la mayoría de los pacientes presenta una evolución con relativamente pocas complicaciones[42-44,48]. En un brote epidémico convenientemente caracterizado, el período de incubación osciló entre 1 y 6 días tras la ingestión de caracoles parasitados[42]. Entre los síntomas se cuentan cefalea, rigidez de cuello, fiebre, exantema, prurito, dolor abdominal, síntomas generales, náuseas y vómitos. La afectación neurológica puede no registrar síntomas o bien producir parestesias y dolor, debilidad, hallazgos neurológicos focales diversos (con frecuencia se registran parálisis de los sexto y cuarto nervios craneales), coma y muerte. En general, los pacientes no parece que presenten un estado patológico tan evidente como el de la meningitis bacteriana, ya que los signos de meningitis son frecuentes pero inespecíficos. También es habitual la leucocitosis en el LCR, con más de un 10% de eosinófilos. Los niveles de glucosa en LCR suelen ser normales, aunque también se han comunicado registros reducidos.

En general, el diagnóstico se establece en función de criterios clínicos, aunque las pruebas serológicas, si se dispone de ellas, resultan de utilidad[45]. A veces, la larva característica se encuentra en el LCR en la punción lumbar. Debe recabarse información sobre una posible historia de estancia en una región endémica e ingestión de los alimentos implicados, crudos o poco cocinados. En los casos graves, la resonancia magnética (RM) muestra realce meníngeo, tractos en el cerebro o en la médula espinal (o en ambos), señales T-2 ponderadas subcorticales y periventriculares incrementadas y lesiones subcorticales de realce[49,50]. El análisis de las respuestas a anticuerpos por Western blot ha puesto de manifiesto el desarrollo de una banda característica de 31 kDa en pacientes infestados, por lo que la prueba parece resultar de utilidad. No obstante, la falta de disponibilidad del antígeno del parásito limita la utilidad de la prueba[45,51].

El tratamiento de los síntomas consiste en la administración de corticoides, que, en un ensayo aleatorizado, se ha demostrado que reducen la duración de las cefaleas[52]. Un ensayo bien diseñado comparó el tratamiento con albendazol solo frente al placebo, y encontró una disminución marginal significativa en la cefalea en el grupo experimental[53]. Sin embargo, otros han sugerido que el albendazol no mejora los resultados clínicos en comparación con los corticoides solos[54]. Según parece, las punciones lumbares de LCR repetidas resultan útiles para tratar las cefaleas asociadas, presumiblemente por la disminución de la presión del LCR. La recuperación suele producirse en el plazo de 2 meses, aunque en ocasiones se registran síntomas y signos durante más tiempo.

Gnatostomiasis

La migración a través del cuerpo de varias especies de helmintos del género *Gnathostoma* (la más frecuente es *G. spinigerum,* propia del Sudeste Asiático) produce un síndrome caracterizado por inflamaciones intermitentes edematosas sin fóvea de los tejidos subcutáneos, en asociación con eosinofilia[55-57]. Aunque los síntomas cutáneos son frecuentes, cualquier órgano puede verse implicado en este proceso, cuyas manifestaciones más graves se relacionan con la migración de las larvas al cerebro y la médula espinal. La mayor parte de estas parasitosis se registran en el Sudeste Asiático; sin embargo, se han producido numerosos casos en México[58]. También se han documentado infestaciones humanas endógenas en España, Perú, Ecuador, la India, China, Japón, Bangladesh y otros lugares.

CICLO VITAL

Los vermes adultos residen en asentamientos tumorales del estómago de un amplio número de mamíferos, entre los que se cuentan gatos de diferentes tipos, perros, zarigüeyas y mapaches[1,59]. Los huevos son expulsados con las heces, eclosionan transcurrida una semana y son posteriormente ingeridos por unos pequeños crustáceos denominados *Cyclops.* Estos crustáceos son a su vez ingeridos por otros animales, entre los que se cuentan peces, ranas y serpientes, en cuyos músculos se enquistan en forma de larvas infectivas. Cuando son ingeridas por un huésped definitivo adecuado, las larvas migran a través de su cuerpo y, en último término, invaden su estómago, en el que maduran y se aparean, liberando huevos a través de las heces. El número de especies animales que difunden esta enfermedad se ha incrementado de forma considerable, ya que las larvas infectivas pueden pasar inalteradas de animal a animal después de la ingestión (transporte paraténico). La mayor parte de los casos se producen por consumo de pescado de agua dulce, pollo o cerdo poco cocinado. Sin embargo, las larvas infecciosas también pueden asentarse en la piel o por ingestión de crustáceos del género *Cyclops* en aguas contaminadas. En contadas ocasiones se han comunicado casos de transmisión prenatal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Poco después de la ingestión pueden registrarse signos y síntomas agudos tales como náuseas, vómitos, dolor gastrointestinal y fiebre, probablemente como consecuencia de la invasión inicial de la larva infectiva del intestino y de otras localizaciones[57,60]. Los signos más manifiestos, que se producen entre 3 y 4 semanas después de la ingestión, son las tumefacciones subcutáneas migratorias intermitentes, que pueden desarrollarse en cualquier localización. Generalmente no presentan fóvea, con frecuencia son eritematosas y, de forma ocasional, pruriginosas y dolorosas. También pueden adoptar forma de nódulos o abscesos, o bien adoptar un aspecto similar al producido por la larva migratoria cutánea clásica. La eosinofilia, que puede ser extrema, está habitualmente presente. La larva migratoria invade cualquier tejido y genera síntomas relacionados con el órgano afectado, según sea éste el ojo, el intestino, la médula espinal o el cerebro. La afectación de este último es la que origina la complicación más grave, la encefalomielitis eosinofílica[55,56]. Aunque la gnatostomiasis es una causa menos frecuente de encefalomielitis que la parasitación por *A. cantonensis,* tiende a dar lugar a déficits neurológicos permanentes y puede producir la muerte, ya que determina un mayor grado de invasión de sustancia cerebral. De acuerdo con ello, en el LCR se observa un número aumentado de eritrocitos.

DIAGNÓSTICO

En ciertas áreas del Sudeste Asiático la gnatostomiasis es una enfermedad común. Se debe sospechar su posible diagnóstico cuando existe historia de tumefacción subcutánea intermitente en presencia de eosinofilia y cuando se ha consumido pescado crudo u otros alimentos vinculados a la patología y procedentes de zonas endémicas. La serología resulta de utilidad y puede aportar datos confirmatorios o de apoyo al diagnóstico en casos dudosos, aunque no se halla fácilmente disponible en las regiones en las que la enfermedad no es endémica[61]. De manera ocasional, los vermes pueden aislarse en las tumefacciones debidas a la migración o en las lesiones que se desarrollan tras el tratamiento, aunque generalmente resulta difícil recuperar el parásito.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome es relativamente patognomónico. La parasitación por *Loa loa* da lugar al desarrollo de tumefacciones de Calabar y a eosinofilia, pero su epidemiología es propia de la especie y las tumefacciones no son eritematosas ni se parecen a las producidas por la larva migratoria. La larva migratoria cutánea no suele ir acompañada de eosinofilia y presenta una epidemiología propia. La estrongiloidiasis no se asocia habitualmente con tumefacciones o la eosinofilia y puede diferenciarse por la presencia de serología positiva para *Strongyloides* y/o un examen positivo en heces.

TRATAMIENTO

Tanto la ivermectina (200 µg/kg en una dosis) como el albendazol (400 mg/día durante 21 días) proporcionan tasas de curación superiores al 90%[62,63].

PREVENCIÓN

Evitar el consumo de pescado poco cocido o en escabeche y de otros alimentos implicados en el proceso previene el desarrollo de la enfermedad en la mayor parte de las personas.

Angiostrongiliasis abdominal

Las manifestaciones clínicas de las infestaciones humanas por *Angiostrongylus costaricensis* están causadas por la penetración y el desarrollo del parásito en el intestino delgado inferior y el colon adyacente. Se caracterizan por dolor abdominal, vómitos y presencia de una masa en el cuadrante inferior derecho[64]. En el huésped normal, la rata, los parásitos adultos residen en las arterias y las arteriolas del área ileocecal del intestino. Los huevos depositados en el tejido eclosionan y las larvas migran a través de la pared intestinal hacia la luz, siendo excretadas en las heces. A continuación son ingeridas por el huésped intermediario (la babosa) y, después de desarrollarse, se convierten en infecciosas para las ratas tras su ingestión. Es más probable que las larvas realicen una migración sistémica, maduren en los linfáticos intestinales y penetren en las arterias y arteriolas de la región ileocecal de la rata, en las que residen en su forma adulta. En los seres humanos, el parásito sigue una pauta de migración similar, excepto por el hecho de que los huevos son retenidos en los tejidos y de que las larvas no aparecen en las heces. Los parásitos adultos se encuentran habitualmente en las arterias y arteriolas próximas a la zona ileocecal y allí depositan sus huevos. Tanto los huevos como los vermes producen una respuesta inflamatoria, que da lugar a oclusión de los vasos, vasculitis concomitante y masa edematosa, granulomatosa y eosinofílica.

La infestación de personas, en su mayor parte niños, se ha detectado en América del Sur y Central, en ocasiones en el área del Caribe y, más raramente, en África y otras zonas. La forma en la que la enfermedad pasa a los seres humanos no se conoce con exactitud, pero es posible que la transmisión tenga lugar por ingestión accidental de babosas infestadas o por consumo de alimentos contaminados con larvas depositadas en el rastro que dejan estos moluscos sobre el barro. La menta se relacionó con un pequeño brote epidémico de esta patología[65].

Los pacientes presentan síntomas leves o moderados y refieren dolor abdominal y sensibilidad a la presión, vómitos y fiebre; aproximadamente en el 50% de los casos se nota una masa en el cuadrante inferior derecho[66]. La cirugía pone de manifiesto que el ciego, el colon ascendente, el íleo y el apéndice se ven implicados en grado variable. El síndrome es similar a la apendicitis, excepto por la presencia habitual de eosinofilia y leucocitosis en la angiostrongiliasis. La perforación no es frecuente y los vermes pueden hallarse en localizaciones ectópicas no intestinales[66].

El diagnóstico puede sospecharse en función de criterios clínicos y se confirma mediante el examen de las muestras obtenidas por biopsia o escisión. Los hallazgos radiográficos son inespecíficos y muestran defectos de llenado y espasticidad del íleo, el ciego o el colon. Se han descrito ciertas pruebas serológicas que son relativamente sensibles y específicas, pero cuya disponibilidad es limitada[67].

La mayor parte de los pacientes se someten a laparotomía con extirpación de las áreas afectadas. La evolución de los niños infestados no se conoce con claridad. No se sabe si el tratamiento antihelmíntico específico es eficaz, aunque algunos niños diagnosticados clínicamente han sido tratados de forma satisfactoria con dietilcarbamazina y tiabendazol (25 mg/kg por vía oral dos veces al día durante 3 días; dosis máxima 3 g diarios, valor por encima del cual puede registrarse toxicidad) sin someterse a cirugía. Un tratamiento alternativo es el basado en la administración de mebendazol, en dosis de 200 a 400 mg, 3 veces al día durante 10 días.

Las infestaciones masivas por *Ascaris* pueden presentarse en forma de masas intestinales y confundirse con infestaciones debidas a *Angiostrongylus costaricensis*. Para prevenirlas, conviene tratar las verduras que puedan estar contaminadas con lejía disuelta al 1,5% durante 15 minutos[68].

Gastroenteritis eosinofílica

Una de las causas de la gastroenteritis eosinofílica en humanos es la infestación por *Ancylostoma caninum*, un nematodo parásito de los perros[69-71]. Este síndrome está limitado aparentemente a Australia del Norte, aunque las condiciones para la infestación humana se dan también en otras regiones. Después de la invasión de la piel, la larva, habitualmente única, migra hacia el íleo, y en menor medida hacia el colon; en la localización intestinal se produce una intensa respuesta focal al verme, que consiste en ulceración, nódulos inflamatorios, inflamación, engrosamiento y formación de estenosis. El dolor gastrointestinal, las náuseas, los vómitos, la diarrea y la obstrucción intestinal son habituales, y casi siempre van acompañados de eosinofilia y leucocitosis. No se producen huevos, aunque el verme adulto puede a veces observarse en la endoscopia. Los pacientes responden bien a un ciclo completo de tratamiento con mebendazol en dosis de 100 mg 3 veces al día durante 3 días.

Dirofilariasis

Las infestaciones humanas accidentales por *Dirofilaria* dan lugar en la mayor parte de los casos a nódulos pulmonares o masas subcutáneas. Son dos los grupos de parásitos del género *Dirofilaria* que infestan de forma accidental a las personas[1]. Las presentaciones clínicas suelen ser diferentes, lo que refleja la localización final de los vermes adultos en el huésped animal habitual. Los vermes adultos de *Dirofilaria immitis,* parásito cardíaco del perro y única especie importante del primer grupo, residen en el lado derecho del corazón y los vasos pulmonares derechos, mientras que en los seres humanos se sitúan más frecuentemente en los pulmones, pero también pueden aparecer en otros lugares, sobre todo en los tejidos subcutáneos.

Dirofilaria immitis es transmitido por un mosquito a su huésped más habitual, el perro doméstico, y a otros mamíferos afines. Después de desarrollarse en los tejidos subcutáneos, los parásitos migran como formas jóvenes de vermes adultos hacia el lado derecho del corazón y los vasos pulmonares derechos. En las personas, las filarias inmaduras migran de manera similar pero no llegan a desarrollarse del todo, sino que mueren, lo que da lugar a una vasculitis local o a infartos pulmonares. El examen histológico suele poner de manifiesto un verme muerto en un infarto con vasculitis y con inflamación granulomatosa y, en ocasiones, eosinofílica.

La mayor parte de las infestaciones por este parásito se producen en el sudeste de Estados Unidos por transmisión a perros y contagio accidental de humanos. Las personas afectadas se mantienen asintomáticas en más del 50% de los casos, pero muestran una lesión en

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

moneda en las radiografías de tórax de rutina[72,73]. Otros síntomas son tos, dolor torácico o hemoptisis, probablemente causados por un infarto pulmonar. En algunos casos se observan infiltrados pulmonares, que dan lugar a la formación de nódulos[74]. La eosinofilia se registra en menos de un 15% de los casos.

El diagnóstico sólo puede confirmarse con certeza mediante biopsia. Aunque se dispone de pruebas serológicas, su sensibilidad y su especificidad no son suficientes para descartar otros procesos que puedan constituir una amenaza para la vida del paciente, como, por ejemplo, un tumor.

Los vermes adultos del segundo grupo de filarias (subgénero *Nochtiella)* residen en los tejidos subcutáneos de diversos mamíferos y, generalmente, dan lugar al desarrollo de masas subcutáneas inflamatorias en humanos[75]. Entre estos parásitos se cuentan las especies *D. tenuis* (del mapache), *D. ursi* (del oso), *D. subdermata* (del puercoespín) y *D. repens* (del perro y el gato en Europa y Asia). La infestación conjuntival por *D. repens* ha sido detectada con frecuencia creciente. Los pacientes se presentan con masas subcutáneas inflamatorias que contienen un número aumentado de eosinófilos. Como sucede en las infestaciones por *D. immitis,* los síntomas sistémicos son escasos, si es que se manifiesta alguno, y no suele registrarse eosinofilia. El diagnóstico se establece mediante biopsia. Sin embargo, puede que sea necesario proceder a una inspección minuciosa hasta hallar el parásito. Otras filarias que afectan a animales como *Brugia* sp. también se han detectado en los tejidos linfáticos humanos, entre otros.

Capilariasis

Capillaria philippinensis habita en el intestino delgado de los humanos y produce diarrea y malabsorción[76]. Se han detectado infestaciones por este parásito fundamentalmente en Filipinas, pero también en Tailandia, Taiwán, Japón, Corea, Egipto, China, Indonesia e Irán. El ciclo vital de este parásito no se conoce del todo, aunque sí se sabe que ciertas especies de peces de agua dulce contienen larvas infectivas para las personas y las aves[77]. Estas últimas pueden constituir un importante huésped reservorio. Cuando se consume pescado de agua dulce crudo, las larvas invaden el yeyuno y el íleo y los vermes adultos resultantes de ellas producen huevos y larvas. A diferencia de lo que sucede con la mayor parte de los helmintos que parasitan a los seres humanos —excepción hecha de *Strongylodes stercoralis*—, el parásito se multiplica en el intestino. Este proceso se conoce como autoinfestación y da lugar a una infestación fulminante. En estos casos, las autopsias ponen de manifiesto un engrosamiento del intestino delgado, que se presenta edematoso y con una mucosa alisada que contiene infiltrado mononuclear. Numerosos vermes adultos, así como larvas y huevos, están presentes tanto en la luz como en la mucosa intestinales. En determinadas especies de peces de agua dulce se desarrollan larvas infectivas para aves, personas y otros mamíferos tras la ingestión de los huevos del parásito. Casi todos los signos y síntomas se relacionan con la diarrea y la malabsorción progresivas. Los pacientes refieren borborigmos, dolor abdominal, vómitos, pérdida de peso y malestar, que dan lugar a consunción, distensión abdominal y edema. La fiebre y la eosinofilia son infrecuentes, aunque se ha detectado esta última tras el tratamiento. Los estudios de laboratorio documentan los hallazgos característicos de la enteropatía por pérdida de proteínas, malabsorción de grasas, minerales y vitaminas y pérdida de electrólitos. El diagnóstico se establece mediante detección de los característicos huevos, similares a los de *Trichuris trichiura* o de larvas en las heces. No se dispone de pruebas serológicas.

En pacientes no tratados se han registrado tasas de mortalidad de hasta el 33%, aunque el tratamiento antihelmíntico resulta eficaz y salva la vida de las personas afectadas. El tratamiento con mebendazol, en dosis de 200 mg por vía oral 2 veces al día durante 20 días, o el albendazol[77], resulta eficaz. Las recidivas se tratan con ciclos prolongados de administración de los antihelmínticos. La infestación se previene consumiendo solamente pescado de agua dulce convenientemente cocinado.

Nanopfietiasis

La infestación humana por *Nanophyetus salmincola,* un diminuto trematodo que parasita el intestino delgado, se ha detectado con creciente frecuencia en la zona del Pacífico Noroccidental de Estados Unidos[78]. Las personas, al igual que otros mamíferos y aves, pueden verse afectadas por esta parasitosis al consumir pescado de agua dulce crudo o poco cocido (generalmente de peces salmónidos) o al ingerir sus huevos.

El diagnóstico viene dado por síntomas gastrointestinales tales como diarrea, dolor abdominal y gases o sensación de plenitud junto con eosinofilia. No obstante, también son frecuentes los procesos asintomáticos. En cualquier caso, ese diagnóstico sólo se confirma a través de la detección en heces de los característicos huevos operculados no embrionados de pequeño tamaño. El prazicuantel en dosis de 20 mg/kg tres veces en un solo día es un tratamiento eficaz.

Prurito del nadador

También es conocido como dermatitis esquistosómica, dermatitis por cercarias o prurito del pescador de almejas. Las cercarias, formas infectivas de numerosos trematodos parásitos de la sangre de las aves, tales como los esquistosomas aviares (generalmente del género *Trichobilharzia*), los de diversos mamíferos y, más raramente, los esquistosomas parásitos de los humanos, dan lugar a una dermatitis característica asociada a la penetración de las cercarias en la piel[1]. Éstas se producen y son después liberadas por varias especies de moluscos, que son los huéspedes intermedios. Las manifestaciones clínicas en humanos se centran casi siempre en la piel[79]. Las infestaciones son frecuentes en numerosas zonas del mundo, pero resultan particularmente habituales en personas expuestas a las aguas dulces de los lagos del norte de Estados Unidos. No obstante, la infestación también puede producirse por exposición a aguas saladas (prurito del pescador de almejas).

Aunque las manifestaciones clínicas varían tras la exposición inicial, los síntomas suelen ser leves y a veces pasan desapercibidos[80,81]. El paciente afectado refiere prurito seguido de aparición de máculas en el punto de penetración de las cercarias. En el plazo de 24 horas las máculas desaparecen y dan paso a pápulas. Cuando se producen exposiciones repetidas, las reacciones se manifiestan antes de 24 horas y son más graves. Las pápulas son de mayor tamaño y se asocian a eritema, prurito y edema. Los síntomas remiten en un período comprendido entre 4 y 7 días, aunque en los casos más graves pueden prolongarse durante semanas.

El control de la infestación se basa en evitar el baño en las zonas en las que se sabe que habitan los moluscos portadores. El tratamiento es sintomático, ya que no existe una terapia antihelmíntica eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. *Clinical Parasitology.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1984.
2. Beaver PC, Snyder CH, Carrera GM, et al. Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans: Report of three cases. *Pediatrics.* 1952;9:7.
3. Huntley CC, Costas MC, Lyerly BS. Visceral larva migrans syndrome: Clinical characteristics and immunologic studies in 51 patients. *Pediatrics.* 1965;36:523.
4. Chang S, Lim JH, Choi D, et al. Hepatic visceral larva migrans of *Toxocara canis*: CT and sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:W622.
5. Glickman LT, Schantz PM. Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocariasis. *Epidemiol Rev.* 1981;3:230.
6. Worley G, Green JA, Frothingham TE, et al. Toxocara canis infection: Clinical and epidemiological associations with seropositivity in kindergarten children. *J Infect Dis.* 1984;159:591.
7. Jones WE, Schantz PM, Foreman K, et al. Human toxocariasis in a rural community. *Am J Dis Child.* 1980;134:967.
8. Mok CH. Visceral larva migrans: A discussion based on review of the literature. *Clin Pediatr.* 1968;7:565.
9. Finsterer J, Auer H. Neurotoxocarosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2007;49:279.
10. Glickman L, Schantz P, Dombroske R, et al. Evaluation of serodiagnostic tests for visceral larva migrans. *Am J Trop Med Hyg.* 1978;27:492.
11. Cunningham CK, Kazacos KR, McMillan JA, et al. Diagnosis and management of Baylisascaris procyonis infection in an infant with nonfatal meningoencephalitis. *Clin Infect Dis.* 1994;18:868.
12. Wilder HC. Nematode endophthalmitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1950;55:99.
13. Schantz PM, Meyer D, Glickman LT. Clinical, serologic, and epidemiologic characteristics of ocular toxocariasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1979;28:24.

14. Biglan AW, Glickman LT, Lobes LA. Serum and vitreous Toxocara antibody in nematode endophthalmitis. *Am J Ophthalmol*. 1979;88:898.
15. Felberg NT, Shields JA, Federman JL. Antibody to *Toxocara canis* in the aqueous humor. *Arch Ophthalmol*. 1981;99:1563.
16. Gass JD, Braunstein RA. Further observations concerning the diffuse unilateral subacute neuroretinitis syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1983;101:1689-1697.
17. De Souza EC, Nakashima Y. Diffuse unilateral subacute neuroretinitis: Report of transvitreal surgical removal of a subretinal nematode. *Ophthalmology*. 1995;102:1183.
18. Gass JD, Callanan DG, Bowman CB. Oral therapy in diffuse unilateral subacute neuroretinitis. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:675.
19. Fox AS, Kazacos KR, Gould NS. Fatal eosinophilic meningoencephalitis and visceral larva migrans caused by the raccoon ascarid *Bayliscaris procyonis*. *N Engl J Med*. 1985;312:1619.
20. Park SY, Glaser C, Murray WJ, et al. Raccoon roundworm (*Baylisascaris procyonis*) encephalitis: Case report and field investigation. *Pediatrics*. 2000;106:E56.
21. Rowley HA, Uht RM, Kazacos KR, et al. Radiologic-pathologic findings in raccoon roundworm (*Baylisascaris procyonis*) encephalitis. *Am J Neuroradiol*. 2000;21:415.
22. Gavin PJ, Kazacos KR, Shulman ST. Baylisascariasis. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:703.
23. Smith JW, Wootten R. Anisakis and anisakiasis. In: Lumsden WHR, Muller R, Baker JR, editors. *Advances in Parasitology*. vol 16. London: Academic Press; 1978:93-163.
24. Van Thiel PH, Kuipers FC, Roskam RTH. A nematode parasitic to herring, causing acute abdominal syndromes in man. *Trop Geogr Med*. 1960;2:97.
25. Yokogawa N, Yoshimura H. Clinicopathologic studies of larval anisakiasis in Japan. *Am J Trop Med Hyg*. 1967;16:723.
26. Sugimachi K, Inokuchi K, Ooiwa T, et al. Acute gastric anisakiasis: Analysis of 178 cases. *JAMA*. 1985;253:1012.
27. Montoro A, Perteguer MJ, Chivato T, et al. Recidivous acute urticaria caused by *Anisakis simplex*. *Allergy*. 1997;52:985.
28. Alonso A, Daschner A, Moreno-Ancillo A. Anaphylaxis with *Anisakis simplex* in the gastric mucosa. *N Engl J Med*. 1997;337:350.
29. Del Pozo MD, Audicana M, Diez JM, et al. Anisakis simplex, a relevant etiologic factor in acute urticaria. *Allergy*. 1997;52:576.
30. Moreno-Ancillo A, Caballero MT, Cabanas R, et al. Allergic reactions to Anisakis simplex parasitizing seafood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79:246.
31. Daschner A, Alonso-Gomez A, Cabanas R, et al. Gastroallergic anisakiasis: Borderline between food allergy and parasitic disease: Clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:176.
32. Matsui T, Iida M, Murakami M, et al. Intestinal anisakiasis: Clinical and radiologic features. *Radiology*. 1985;157:299.
33. Kusuhara T, Watanabe K, Fukuda M. Radiographic study of acute gastric anisakiasis. *Gastrointest Radiol*. 1984;9:305.
34. Shirahama M, Koga T, Ishibashi H, et al. Intestinal anisakiasis: US in diagnosis. *Radiology*. 1991;185:789.
35. Ishikura H, Kikuchi K, Nagasawa K, et al. *Anisakidae* and anisakiosis. *Prog Clin Parasitol*. 1993;3:4.
36. Moore DA, Girdwood RW, Chiodini PL. Treatment of anisakiasis with albendazole. *Lancet*. 2002;360:54.
37. Heukelbach J, Feldmeier H. Epidemiological and clinical characteristics of hookworm-related cutaneous larva migrans. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:302-309.
38. Hitch JM. Systemic treatment of creeping eruption. *Arch Dermatol Syph*. 1947;55:664.
39. Katz R, Ziegler J, Blank H. The natural course of creeping eruption and treatment with thiabendazole. *Arch Dermatol*. 1965;91:420.
40. Caumes E. Treatment of cutaneous larva migrans and Toxocara infection. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17:213.
41. Bouchaud O, Houze S, Schiemann R, et al. Cutaneous larva migrans in travelers: A prospective study, with assessment of therapy with ivermectin. *Clin Infect Dis*. 2000;31:493.
42. Kliks MM, Kroenke K, Hardman JM. Eosinophilic radiculomyeloencephalitis: An angiostrongyliasis outbreak in American Samoa related to ingestion of *Achatina fulica* snails. *Am J Trop Med Hyg*. 1982;31:1114.
43. Punyagupta S, Juttijudata P, Bunnag T. Eosinophilic meningitis in Thailand: Clinical studies of 484 typical cases probably caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 1975;24:921.
44. Yii CY. Clinical observations on eosinophilic meningitis and meningoencephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg*. 1976;25:233.
45. Slom TJ, Cortese MM, Gerber SI, et al. An outbreak of eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in travelers returning from the Caribbean. *N Engl J Med*. 2002;346:668.
46. Martinez-Delgado JF, Gonzalez-Cortinas M, Tapanes-Cruz TR, et al. Eosinophilic meningoencephalitis in Villa Clara (Cuba): A study of 17 patients. *Rev Neurol*. 2000;31:417.
47. Brown FM, Mohareb EW, Yousif F, et al. Angiostrongylus eosinophilic meningitis in Egypt. *Lancet*. 1996;348:964.
48. Rosen L, Chappell R, Laqueur GL, et al. Eosinophilic meningoencephalitis caused by a metastrongylid lungworm of rats. *JAMA*. 1962;179:620.
49. Kanpittaya J, Jitpimolmard S, Tiamkao S, et al. MR findings of eosinophilic meningoencephalitis attributed to *Angiostrongylus cantonensis*. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:1090.
50. Jin EH, Ma Q, Ma DQ, et al. Magnetic resonance imaging of eosinophilic meningoencephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* following eating freshwater snails. *Chin Med J*. 2008:12167.
51. Nuamtanong S. The evaluation of the 29- and 31-kDa antigens in female *Angiostrongylus cantonensis* for serodiagnosis of human angiostrongyliasis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1996;27:291.
52. Chotmongkol V, Sawanyawisuth K, Thavornpitak Y. Corticosteroid treatment of eosinophilic meningitis. *Clin Infect Dis*. 2000;31:660.
53. Jitpimolmard S, Sawanyawisuth K, Morakote N, et al. Albendazole therapy for eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *Parasitol Res*. 2007;100:1293.
54. Sawanyawisuth K, Sawanyawisuth K. Treatment of angiostrongyliasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102:990.
55. Chitanondh H, Rosen L. Fatal eosinophilic encephalomyelitis caused by the nematode *Gnathostoma spinigerum*. *Am J Trop Med Hyg*. 1967;16:638.
56. Punyagupta S, Juttijudata P. Two fatal cases of eosinophilic myeloencephalitis, a newly recognized disease caused by *Gnathostoma spinigerum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1968;62:801.
57. Rusnak JM, Lucey DR. Clinical gnathostomiasis: Case report and review of the English-language literature. *Clin Infect Dis*. 1993;16:33.
58. Diaz-Camacho SP, Zazueta-Ramos M, Ponce-Torrecillas E et al. Clinical manifestations and immunodiagnosis of gnathostomiasis in Culiacan, Mexico. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:908.
59. Miyazaki I. On the genus *Gnathostoma* and human gnathostomiasis, with special reference to Japan. *Exp Parasitol*. 1960;9:338.
60. Migasena S, Pitisuttithum P, Desakorn V. Gnathostoma larva migrans among guests of a New Year party. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1991;22(Suppl):225.
61. Dharmkrong-at A, Migasena S, Suntharasamai P, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to *Gnathostoma* antigen in patients with intermittent cutaneous migratory swelling. *J Clin Microbiol*. 1986;23:847.
62. Kraivichian P, Kulkumthorn M, Yingyourd P, et al. Albendazole for the treatment of human gnathostomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86:418.
63. Nontasut P, Bussaratid V, Chullawichit S, et al. Comparison of ivermectin and albendazole treatment for gnathostomiasis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000;31:374.
64. Morera P, Cepedes R. Angiostrongylus costaricensis n. sp. (Nematoda: metastrongyloidea), a new lungworm occurring in man in Costa Rica. *Rev Biol Trop*. 1971;18:173.
65. Kramer MH, Greer GJ, Quinonez JF, et al. First reported outbreak of abdominal angiostrongyliasis. *Clin Infect Dis*. 1998;26:365.
66. Loria-Cortes R, Lobo-Sanahuga JF. Clinical abdominal angiostrongylosis: A study of 116 children with intestinal eosinophilic granuloma caused by Angiostrongylus costaricensis. *Am J Trop Med Hyg*. 1980;29:538.
67. Geiger SM, Laitano AC, Sievers-Tostes C, et al. Detection of the acute phase of abdominal angiostrongyliasis with a parasite-specific IgG enzyme linked immunosorbent assay. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96:515.
68. Zanini GM, Graeff-Teixeira C. Inactivation of infective larvae of *Angiostrongylus costaricensis* with short-time incubations in 1.5% bleach solution, vinegar or saturated cooking salt solution. *Acta Trop*. 2001;78:17.
69. Provic P, Croese J. Human eosinophilic enteritis caused by dog hookworm *Ancylostoma caninum*. *Lancet*. 1990;335:1299.
70. Croese J, Loukas A, Opdebeeck J, et al. Human enteric infection with canine hookworms. *Ann Intern Med*. 1994;120:369.
71. Croese TJ. Eosinophilic enteritis: A recent North Queensland experience. *Aust N Z J Med*. 1988;18:848.
72. Orihel TC, Eberhard ML. Zoonotic filariasis. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:366.
73. Cifferri F. Human pulmonary dirofilariasis in the United States: A critical review. *Am J Trop Med Hyg*. 1982;31:302.
74. Kochar AS. Human pulmonary dirofilariasis: Report of three cases and brief review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 1985;84:19.
75. Beaver PC, Wolfson JS, Waldron MA. *Dirofilaria ursi*-like parasites acquired by humans in the northern United States and Canada: Report of two cases and brief review. *Am J Trop Med Hyg*. 1987;37:357.
76. Whalen GE, Strickland GT, Cross HJ, et al. Intestinal capillariasis: A new disease in man. *Lancet*. 1969;1:13.
77. Cross JH. Intestinal capillariasis. *Clin Microbiol Rev*. 1992;5:120.
78. Fritsche TR, Eastburn RL, Wiggens LH, et al. Praziquantel for treatment of human *Nanophyetus salmincola* (*Troglotrema salmincola*) infection. *J Infect Dis*. 1989;160:896.
79. Horak P, Kolarova L, Adema CM. Biology of the schistosome genus *Trichobilharzia*. *Adv Parasitol*. 2002;52:155.
80. Olivier L. Schistosome dermatitis, a sensitization phenomenon. *Am J Hyg*. 1949;49:290.
81. MacFarlane MV. Schistosome dermatitis in New Zealand. Part II. Pathology and immunology of cercarial lesions. *Am J Hyg*. 1949;50:152.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

292

Introducción a las enfermedades ectoparasitarias

JAMES H. DIAZ

Los ectoparásitos infestan la piel y sus anejos, como el pelo y las glándulas sebáceas, y la mayoría de los orificios externos, especialmente los oídos, la nariz y las órbitas. Al igual que los endoparásitos, los ectoparásitos pueden ser parásitos obligados, programados para alimentarse en los huéspedes humanos para completar sus ciclos vitales, o parásitos facultativos, que prefieren nutrirse en huéspedes no humanos e infestan a los humanos sólo como huéspedes accidentales o terminales. En las últimas 2 décadas ha habido varios informes sobre brotes significativos de enfermedades ectoparasitarias, especialmente de miasis, escabiosis y tungiasis, tanto en poblaciones indígenas como en viajeros que vuelven de países en desarrollo, e incluso de hoteles exclusivos de playas tropicales[1,2]. Muchos ectoparásitos frecuentes, como los piojos y la escabiosis, también están desarrollando progresivamente resistencias a los tratamientos médicos, incluidos los insecticidas tópicos más seguros[3–6]. Otros ectoparásitos, como la mosca humana del Nuevo Mundo, *Dermatobia hominis,* y la nigua o la mosca de la arena, *Tunga penetrans,* son resistentes a los antiparasitarios sistémicos y tópicos, y sólo pueden ser tratados por vía quirúrgica.

Las enfermedades ectoparasitarias han vuelto a aparecer en forma de enfermedades infecciosas poco habituales, pero no infrecuentes, en todo el mundo, especialmente en poblaciones de alto riesgo. Las poblaciones indígenas de países tropicales endémicos sufren con frecuencia infestaciones y superinfestaciones repetidas que pueden producir una grave desfiguración debido a la miasis cavitaria facial o una incapacidad permanente debido a las autoamputaciones asociadas a la tungiasis.

Taxonomía de los ectoparásitos

El filo Arthropoda es el más numeroso del reino animal y comprende al subfilo Crustacea y a las clases Insecta y Arachnida. Todos los ectoparásitos de importancia médica, incluidas las pulgas, las moscas, los piojos, los ácaros y las garrapatas, son miembros del filo Arthropoda y tienen exoesqueletos de quitina, cuerpos segmentados y apéndices articulados. Las pulgas, las moscas y los piojos tienen seis patas y pertenecen a la clase Insecta, que también incluye a los mosquitos y a los chinches (orden Hemiptera). Los ácaros, que incluyen los ácaros rojos y los de la sarna, y las garrapatas son miembros de ocho patas de la clase Arachnida, subclase Acari. Los ectoparásitos artrópodos de importancia médica se estratifican según las clases taxonómicas y las características anatómicas externas descritas en la tabla 292-1.

Epidemiología de las enfermedades ectoparasitarias

Las enfermedades ectoparasitarias comparten muchas de las características generales de las enfermedades infecciosas emergentes. Las características que comparten con frecuencia las ectoparasitosis y las enfermedades infecciosas emergentes son las siguientes: 1) origen como zoonosis, con establecimiento de la enfermedad dependiente de la competencia de vectores artrópodos; 2) introducción en poblaciones nuevas de huéspedes susceptibles; 3) infestación por organismos endémicos con ventajas selectivas debidas a cambios en la situación ecológica o socioeconómica; y 4) movimiento reciente de las áreas rurales a las urbanas endémicas, con frecuencia tras la migración de los huéspedes humanos en busca de mejores oportunidades económicas[7–9].

Para valorar el potencial impacto combinado del número creciente de los viajes internacionales y de la relajación de las regulaciones de cuarentena de los animales importados en Reino Unido (RU) sobre las dermatosis ectoparasitarias inducidas por artrópodos, McGarry y cols. analizaron 73 especies de insectos extraídos de pacientes sintomáticos y remitidos para su identificación a su laboratorio en la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool entre 1994 y 2000[10]. De los 73 insectos identificados, había 27 garrapatas, 24 pulgas, 15 especies variadas y 7 ácaros. La mayoría de las dermatosis por artrópodos eran originadas en RU (n = 46,63%) y estaban causadas por mordeduras de garrapatas (n = 18), principalmente *Ixodes ricinus* (la garrapata común de la oveja), un vector importante de la enfermedad de Lyme y la neuroborreliosis en Europa. Los casos de miasis predominaron en los viajeros (n = 18,67%), principalmente la miasis furuncular debida a la infestación larvaria por *Cordylobia anthropophaga* (n = 9), la mosca tumbu, o *Dermatobia hominis* (n = 4), la mosca humana. Entre las dermatosis por artrópodos causadas por varias especies, la mayoría eran pediculosis pubianas causadas por la infestación por *Phthirus pubis*, la ladilla pubiana (n = 7), o mordeduras hemorrágicas ampollosas o agrupadas causadas por *Cimex lectularius*, el chinche común (n = 3). Los autores concluyeron que las infestaciones ectoparasitarias exóticas, especialmente la miasis, predominaban en los viajeros procedentes de África y América Latina, las ladillas pubianas eran infestaciones transmitidas en el ámbito doméstico, probablemente por vía sexual, y las infestaciones por chinches eran adquiridas en el ámbito doméstico e internacional, con frecuencia a través de fómites en la ropa de cama y el equipaje.

Mecanismos de enfermedades y lesiones debidas a ectoparásitos

Los ectoparásitos artrópodos pueden amenazar la salud humana directamente mediante su entrada, su alimentación, su alojamiento y su reproducción en la piel y los orificios humanos (ácaros, pulgas, moscas) o mediante la succión de sangre o fluidos tisulares (pulgas, piojos, ácaros, garrapatas). Los ectoparásitos artrópodos también pueden amenazar la salud humana indirectamente mediante la transmisión de enfermedades infecciosas (pulgas, ácaros, garrapatas). Las garrapatas son los artrópodos ectoparasitarios más versátiles y pueden transmitir varias enfermedades infecciosas (víricas, bacterianas y protozoarias) e incluso inyectar toxinas paralíticas (parálisis por garrapata) durante su prolongada alimentación hematófaga. A diferencia de otros ectoparásitos, tanto la garrapata macho como la hembra pueden ser infecciosas en todas sus etapas de desarrollo. Los ectoparásitos artrópodos más frecuentes, excepto las garrapatas, y las principales manifestaciones clínicas de sus infestaciones se enumeran en la tabla 292-2.

Conclusiones

Los estudios epidemiológicos recientes sostienen actualmente la endemicidad de las diferentes enfermedades ectoparasitarias y sus vectores artrópodos (tabla 292-3) y los huéspedes reservorios humanos y animales en todos los países en desarrollo y en muchas partes del mundo desarrollado, incluidos Europa y Estados Unidos. Las enfermedades ectoparasitarias también han reemergido en las regiones en las que habían sido previamente controladas de forma eficaz. Las enfermedades ectoparasitarias continuarán reemergiendo en el mundo desarrollado por diferentes motivos, que incluyen los siguientes: 1) la globalización de la actividad comercial de ectoparásitos y sus huéspedes humanos y animales, que viajan por todo el mundo en aviones y barcos de carga; 2) los movimientos masivos de poblaciones de las áreas rurales a las urbanas y de los países en desarrollo a los desarrollados; 3) el comercio mundial legal e ilegal de animales exóticos y del cuero y las pieles de los mismos; 4) la introducción accidental e intencionada de especies de animales exóticos en nuevas regiones con ecosistemas que los acogen, y 5) el crecimiento de las poblaciones de huéspedes humanos susceptibles y con frecuencia inmunodeprimidos que viven en centros de larga estancia y en comunidades periurbanas empobrecidas y masificadas.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 292-1 Taxonomía de los artrópodos (filo Arthropoda) de principal importancia médica*

Filo y clase	*Nombres comunes*	*N.° de patas, n.° de segmentos corporales, otras características anatómicas identificativas*
Filo Arthropoda, clase Insecta		
Orden Culicinae	Mosquitos	Seis, tres, alas
Orden Diptera	Moscas*	Seis, tres, alas
Orden Hemiptera	Chinches (p. ej., chinches de la cama, chinches redúvidos)	Seis, tres, ± alas
Orden Hymenoptera	Hormigas, abejas, avispas	Seis, tres, ± alas
Orden Phthiraptera	Piojos*	Seis, tres, sin alas
Orden Siphonaptera	Pulgas*	Seis, tres, sin alas
Filo Arthropoda, clase Arachnida		
Subclase Acari	Ácaros y garrapatas*	Ocho, un cuerpo globoso, sin cabeza diferenciada†, sin alas
Orden Araneae	Arañas	Ocho, dos, sin alas
Orden Scorpiones	Escorpiones	Ocho, dos, abdomen con aguijón terminal

*Artrópodos ectoparásitos de principal importancia médica por orden taxonómico y características anatómicas diferenciadoras.
†Boca visible dorsalmente sólo en garrapatas ixoideas (duras).

TABLA 292-2 Ectoparásitos artrópodos frecuentes (excepto garrapatas) y manifestaciones clínicas de las enfermedades ectoparasitarias

Especie representativa de los ectoparásitos artrópodos infestantes	*Nombres comunes del ectoparásito artrópodo infestante*	*Distribución geográfica*	*Principales manifestaciones clínicas de las enfermedades ectoparasitarias*
Clase Insecta, orden Phtiraptera, suborden Anoplura	Piojos		
Pediculus humanus corporis	Piojos del cuerpo	Mundial	*Pediculosis corporis*
Pediculus humanus capitis	Piojos del pelo	Mundial	*Pediculosis capitis*
Phthirus pubis	Ladillas pubianas	Mundial	*Pediculosis pubis* (pitiriasis)
Orden Diptera	Moscas		
Familia Calliphoridae	Gusano barrenador		
Auchmeromyia senegalensis	Mosca del gusano del suelo del Congo	África Subsahariana, islas de Cabo Verde	Las larvas son hematófagas nocturnas, no miasis (invasión tisular), miasis en heridas (cutánea)
Callitroga americana	Gusano barrenador americano	América del Norte y Central	Miasis cavitaria (invasiva)
Chrysomyia bezziana	Gusano barrenador del Viejo Mundo	África Tropical, Asia, Indonesia	Miasis cavitaria (invasiva)
Cochliomyia hominivorax	Gusano barrenador del Nuevo Mundo	América del Sur y Central	Miasis furuncular
Cordylobia anthropophaga	Mosca tumbu (de mango)	África	Miasis furuncular
Familia Oestridae	Mosca humana		
Cuterebra spp.	Mosca de roedores	América del Norte y Central	Miasis furuncular
Dermatobia hominis	Mosca humana	América del Sur y Central	Miasis furuncular
Orden Siphonaptera	Pulgas		
Ctenocephalides spp.	Pulgas de gato *(Chlamydophila felis)* y de perro *(C. canis)*	Mundial	Mordeduras agrupadas (vectores mecánicos de las tenias del perro y la rata)
Pulex irritans	Pulga humana	Mundial	Mordeduras agrupadas (vector de peste en Andes chilenos)
Tunga penetrans	Chinche (nigua)	América Central y del Sur, África, Europa, Asia	Tungiasis
Xenopsylla cheopis	Pulga de la rata oriental	África, América	Vector más eficiente de peste bubónica
Clase Arachnida	Arañas, ácaros, garrapatas	Mundial	
Subclase Acari	Ácaros y garrapatas		
Sarcoptes scabiei	Ácaro de la sarna (escabiosis)	Mundial	Escabiosis, sarna costrosa (noruega)
Eutrombicula alfreddugesi	Nigua común (ácaro rojo)	Mundial	Nigua
Leptotrombidium akamushi	Nigua del roedor japonés-asiático	Japón, India, Australia	Vector potencial del tifus de los matorrales (enfermedad de Tsutsugamushi)
Leptotrombidium deliensis	Nigua del roedor indio-asiático	Euroasia-Asia Oriental y Suroriental, India, Australia, islas del Índico y Pacífico	Vector potencial del tifus de los matorrales (enfermedad de Tsutsugamushi)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 292-3 Algunas enfermedades transmitidas por artrópodos

Enfermedad infecciosa	*Vector*
Anaplasmosis (granulocitotrófica humana)	Garrapatas duras
Enfermedad por arbovirus (incluye fiebre amarilla, dengue, encefalitis)	Mosquitos y garrapatas
Babesiosis	Garrapatas duras
Fiebre botonosa (fiebre por mordedura de garrapata; *Rickettsia conorii*)	Garrapatas duras
Enfermedad de Chagas	Chinches triatomos (besadoras)
Fiebre del Colorado por garrapatas	Garrapatas duras
Ehrlichiosis, monocitotrófica y de Ewing	Garrapatas duras
Fiebre recurrente endémica *(Borrelia duttonii)*	Garrapatas blandas
Fiebre recurrente epidémica *(Borrelia recurrentis)*	Piojos del cuerpo humano
Tifus epidémico *(Rickettsia prowazekii)*	Piojos del cuerpo humano
Filiariasis *(Wuchereria bancrofti, Brugia malayi)*	Mosquitos
Leishmaniasis (*Leishmania* spp.)	Moscas de arena del género Lutzomyia en América, moscas flebotomas en otros lugares
Loiasis *(Loa loa)*	Moscas tabánidas
Enfermedad de Lyme *(Borrelia burgodorferi)*	Garrapatas duras
Paludismo (*Plasmodium* spp.)	Mosquitos
Tifus murino *(Rickettsia mooseri)*	Pulgas de la rata, piojos
Oncocercosis *(Onchocerca volvulus)*	Moscas negras
Peste *(Yersinia pestis)*	Pulgas de la rata
Fiebre Q *(Coxiella burnetii)*	Garrapatas duras, pulgas
Rickettsiosis pustulosa *(Rickettsia akari)*	Ácaros del ratón
Fiebre papulosa de las Montañas Rocosas *(Rickettsia rickettsii)*	Garrapatas duras
Tifus de los matorrales *(Rickettsia tsutsugamushi)*	Ácaros (niguas)
Tripanosomiasis, enfermedad del sueño africana	Moscas tse-tsé *(Glossina)*
Fiebre del Nilo Occidental	Mosquitos

BIBLIOGRAFÍA

1. Heukelbach J, Mencke N, Feldmeier H. Cutaneous larva migrans and tungiasis: The challenge to control zoonotic ectoparasitoses associated with poverty. *Trop Med Int Health*. 2002;7:907-910.
2. Heukelbach J, Gomide M, Araujo F Jr, et al. Cutaneous larva migrans and tungiasis in international travelers exiting Brazil: An airport survey. *J Travel Med*. 2007;14:374-380.
3. Roberts RJ. Head lice. *N Engl J Med*. 2002;346:1645-1650.
4. Meinking TL, Serrano L, Hard B, et al. Comparative in vitro pediculicidal efficacy of treatments in a resistant head lice population in the United States. *Arch Dermatol*. 2002;138:220-224.
5. Lebwohl M, Clark L, Levitt J. Therapy for head lice based on life cycle, resistance, and safety considerations. *Pediatrics*. 2007;119:965-974.
6. Chosidow O. Scabies. *N Engl J Med*. 2006;354:1718-1727.
7. Walker DH, Barbour AG, Oliver JH, et al. Emerging zoonotic and vector-borne diseases: Ecological and epidemiological factors. *JAMA*. 1996;275:463-469.
8. McFee RB. Global infections: Avian influenza and other significant emerging pathogens. *Dis Mon*. 2007;53:343-347.
9. Marano N, Arguin PM, Pappaioanou M. Impact of globalization and animal trade on infectious disease ecology. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1807-1809.
10. McGarry JW, McCall PJ, Welby S. Arthropod dermatoses acquired in the UK and overseas. *Lancet*. 2001;357:2105-2106.

293 Piojos (pediculosis)

JAMES H. DIAZ

La pediculosis es un conjunto de tres infestaciones diferentes en seres humanos con dos especies de piojos hematófagos del orden Phthiraptera de los insectos, suborden Anoplura: 1) *Pediculus humanus* y 2) *Phthirus pubis*. Cierto tiempo después de que los primeros seres humanos comenzaran a llevar ropa, *P. humanus* evolucionó a dos variantes ectoparasitarias clínicamente diferentes, *P. humanus* var. *corporis,* el piojo del cuerpo (fig. 293-1), y *P. humanus* var. *capitis,* el piojo del cuero cabelludo (fig. 293-2). Aunque son morfológicamente similares, estas variedades de piojos humanos no se cruzan, prefieren nichos anatómicos exclusivos en los huéspedes humanos, y actualmente son consideradas especies diferentes. De forma específica, los piojos del cuero cabelludo *(P. humanus capitis)* abandonan sus nidos en el tallo del pelo para alimentarse de sangre en el cuero cabelludo, y los piojos del cuerpo *(P. humanus corporis)* dejan sus nidos en las costuras de la ropa para alimentarse de sangre en el cuerpo. *Phthirus pubis,* la ladilla o piojo del pubis (fig. 293-3), es morfológicamente diferente de las dos especies de *P. humanus,* tiene un cuerpo en forma de cangrejo y prefiere habitar en las zonas pilosas de la zona pubiana e inguinal, pero también puede infestar las de las axilas, el tórax y el abdomen e incluso las pestañas (pitiriasis palpebral). Los piojos del pubis se mantienen relativamente inmóviles, a menos que estén apareándose o depositando huevos, anclados a las bases de los tallos del pelo mientras se alimentan de sangre.

Epidemiología

La pediculosis del cuero cabelludo es la más frecuente de los tres tipos de pediculosis humana, y afecta a millones de personas al año, principalmente niños en edad escolar, en países en desarrollo e industrializados. Las infestaciones por los piojos del cuerpo, o pediculosis corporis, se asocian a falta de higiene y a bajo nivel socioeconómico e infestan principalmente a personas indigentes, institucionalizados, mendigos, refugiados de conflictos civiles e inmunodeprimidos. Los piojos del cuerpo y del cuero cabelludo son transmitidos mediante el contacto directo entre los individuos infestados y, con menor frecuencia, mediante contacto indirecto a través de fómites, como la ropa de cama, las prendas de vestir, los atuendos para la cabeza, los peines y los cepillos. Las infestaciones por los piojos del pubis, o pitiriasis, están causadas por *P. pubis*, el piojo del pubis o ladilla. Los piojos del pubis son transmitidos con mayor frecuencia durante los contactos sexuales, más que a través de fómites, y a menudo coexisten con la escabiosis costrosa (noruega) genital y otras enfermedades de transmisión sexual.

A diferencia de los piojos del cuero cabelludo y los del pubis, los piojos del cuerpo pueden transmitir varias enfermedades bacterianas. Las poblaciones de indigentes, inmunodeprimidos y refugiados son las de mayor riesgo para presentar infestaciones por los piojos del cuerpo y epidemias de enfermedades bacterianas transmitidas por los piojos, como las siguientes: 1) fiebre recurrente causada por *Borrelia recurrentes,* 2) fiebre de las trincheras causada por *Bartonella quintana,* 3) tifus epidémico causado por *Rickettsia prowazekii,* 4) angiomatosis bacilar causada por *Bartonella henselae* y *Bartonella quintana* y 5) endocarditis bacteriana subaguda causada por *Bartonella elizabethae*. *Bartonella* (previamente *Rochalimaea*) *elizabethae* y *B. quintana* tienen numerosos reservorios zoonóticos domésticos y salvajes. Han sido reconocidos como organismos infecciosos de gran importancia, no sólo en las poblaciones desplazadas en campos de evacuados y refugiados, sino también en los individuos inmunodeprimidos, especialmente indigentes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)[1-3].

Diagnóstico de las infestaciones por piojos

Las infestaciones por piojos se diagnostican mostrando los piojos adultos vivos, sus ninfas y sus huevos viables, o liendres, en su nicho ecológico humano específico. Los piojos adultos presentan un aplanamiento dorsoventral y tienen una longitud de 1 mm (piojos del pubis) hasta 3 mm (piojos del cuero cabelludo y del cuerpo), poseen tres pares de patas que terminan en potentes garras que pueden agarrarse a los tallos del pelo y muestran una coloración marrón rojiza después de alimentarse de sangre (v. figs. 293-2 y 3). Las hembras pueden vivir en sus huéspedes durante hasta 3 meses, poner hasta 300 liendres en su vida y morir en 24 horas cuando son separados de sus huéspedes (v. fig. 293-2). Las liendres tienen forma oval, miden menos de 1 mm de diámetro, tienen coloración blanco-grisácea y presentan fluorescencia con la luz de Wood cuando son viables (fig. 293-4). Las liendres son depositadas en los tallos del pelo y en la superficie de la piel y las ninfas eclosionan en 6 a 10 días (v. fig. 293-4). Las ninfas son similares a los adultos, en miniatura, y crecen hasta la edad adulta en 10 días. Las cubiertas de los huevos vacíos siguen adheridas a los tallos de los pelos tras la eclosión y no son diagnósticas de infestación activa[4]. Los piojos del cuero cabelludo y sus liendres viables se adhieren con frecuencia a los pelos cerca del cuero cabelludo, especialmente en las zonas occipital y retroauricular. Debido a que los piojos del cuerpo sólo visitan a sus huéspedes humanos para alimentarse de sangre, los adultos, las ninfas y las liendres se encuentran en la ropa, generalmente revistiendo las costuras internas (fig. 293-5). Los piojos del pubis y sus liendres pueden ser encontrados en las áreas pubiana, perianal e inguinal, en el pelo axilar y del tórax e incluso en las pestañas (pitiriasis palpebral), especialmente en los niños que adquieren la infestación por los piojos del pubis de los padres (fig. 293-6)[5].

Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial

PIOJOS DEL CUERO CABELLUDO

Las manifestaciones clínicas de la pediculosis del cuero cabelludo varían entre las infestaciones asintomáticas hasta el prurito grave, con excoriaciones autoprovocadas, que con frecuencia se infectan de forma secundaria, con impétigo y adenopatías occipitales. El diagnóstico diferencial de la pediculosis del cuero cabelludo son la dermatitis, el liquen simple crónico, la caspa, la dermatitis seborreica y el impétigo bacteriano.

PIOJOS DEL CUERPO

A pesar del hecho de que los piojos del cuerpo residen en la ropa, con frecuencia a lo largo de las costuras, y no en el cuerpo, como los piojos del cuero cabelludo, la pediculosis del cuerpo es con frecuencia mucho más sintomática que la pediculosis del cuero cabelludo y causa prurito grave, con numerosas excoriaciones autoprovocadas (v. fig. 293-5). Los lugares en los que se alimentan de sangre suelen ser máculas o pápulas eritematosas o áreas de urticaria papular con un punto hemorrágico central. El diagnóstico diferencial incluye la dermatitis, el liquen simple crónico y la escabiosis.

LADILLAS (PEDICULOSIS DEL PUBIS)

La pediculosis del pubis (pitiriasis), o ladillas, es menos sintomática en comparación con la pediculosis del cuero cabelludo. Estos organismos afectan a cualquier región pilosa, con mayor frecuencia las zonas pubianas y perianal, aunque también a las pestañas superiores y las áreas pilosas de las axilas, el tórax y el abdomen. Las infestaciones más extensas generalmente se producen en los varones, con más regiones pilosas corporales que las mujeres. Los piojos del pubis pueden presentarse como motas marrones grisáceas de 1 a 2 mm en las áreas pilosas infestadas, donde se mantienen inmóviles durante días con las garras sujetándose a los tallos del pelo y la parte de la boca alojada en la piel (v. fig. 293-3). La esperanza de vida media de *Phthirus pubis* es de 17 días para las hembras y de 22 días para los machos. Las hembras

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Figura 293-1 **Vista dorsal de un piojo del cuerpo hembra, *Pediculus humanus* var. *corporis*.** *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], Atlanta, Georgia. CDC Public Health Image Library, imagen 9204.)*

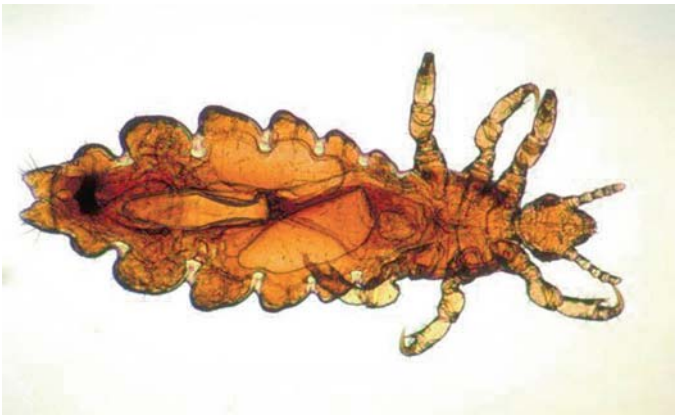


Figura 293-2 **Vista dorsal de un piojo del cuero cabelludo hembra, *Pediculus humanus* var. *capitis*, que contiene huevos o liendres.** *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], Atlanta, Georgia. CDC Public Health Image Library, imagen 377.)*

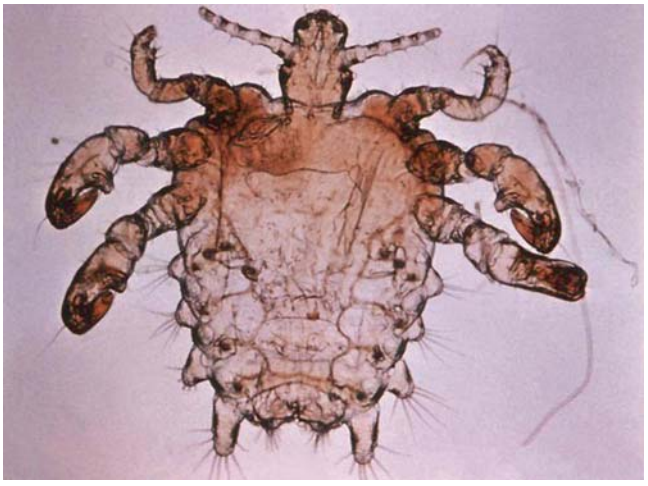


Figura 293-3 **Imagen ventral ampliada de un piojo del pubis o ladilla, *Phthirus pubis*.** *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], Atlanta, Georgia. CDC Public Health Image Library, imagen 4077.)*

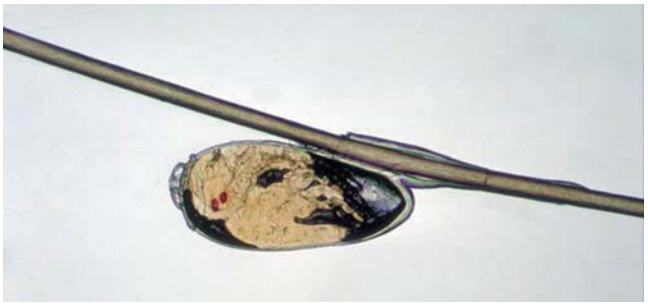


Figura 293-4 **Liendre o huevo de piojo del cuero cabelludo sin eclosionar, *Pediculus humanus* var. *capitis*, adherido al tallo de un pelo.** Obsérvense los puntos rojos de los ojos del embrión de ninfa en desarrollo. *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], Atlanta, Georgia. CDC Public Health Image Library, imagen 378.)*

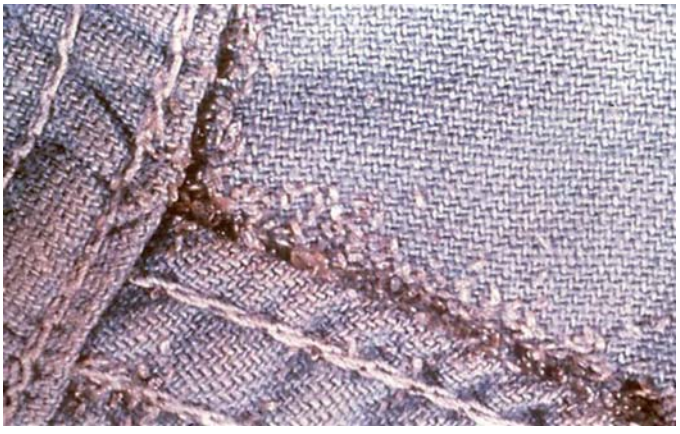


Figura 293-5 **Huevos vivos del piojo del cuerpo, *Pediculus humanus* var. *corporis*, revistiendo las costuras de la ropa.** *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], Atlanta, Georgia. CDC Public Health Image Library, imagen 5270.)*

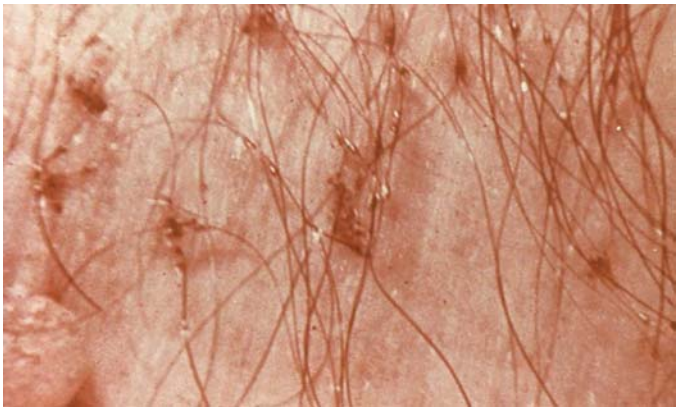


Figura 293-6 **Lesiones eritematosas apreciables en la región pubiana de un paciente como consecuencia de las mordeduras de las ladillas o piojos del pubis, *Phthirus pubis*, que se alimentan de sangre.** *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], Atlanta, Georgia. CDC Public Health Image Library, imagen 4078.)*

TABLA 293-1 Tratamientos pediculicidas recomendados para la pediculosis capitis*

Pediculicida	*Eficacia terapéutica (ovicida, pediculicida)*	*Perfil de seguridad*	*Contraindicaciones*
Piretrinas al 0,33% + champú de butóxido de piperonilo al 4%	95% ovicida; sin actividad residual; resistencia farmacológica creciente	Excelente	La alergia a crisantemos y margaritas (plantas de la familia Compositae) es una posible contraindicación
Crema de aclarado de permetrina al 1-5%	Actividad residual de 2 semanas; resistencia farmacológica creciente	Excelente	Antecedentes de reacciones alérgicas
Loción de malatión al 0,5%, champú de malatión al 1%	95% ovicida; pediculicida rápido (5 min); buena actividad residual; resistencia farmacológica creciente	El vehículo alcohol isopropílico al 78%, inflamable, irrita los ojos, la piel, las mucosas; resistencia farmacológica creciente; riesgo de intoxicación por organofosforados con aplicación excesiva e ingestión	Lactantes y los niños <6 meses; embarazo; lactancia
Loción y champú de lindano al 1%	95% ovicida; sin actividad residual; resistencia farmacológica creciente	Toxicidad potencial en SNC por intoxicación por organoclorados, generalmente en forma de convulsiones, con aplicación excesiva e ingestión	Trastorno convulsivo preexistente; lactantes y niños <6 meses; embarazo; lactancia
Ivermectina, 200 µg/kg dosis única v.o., a repetir en 10 días. Champú al 0,8% (indicación no autorizada)	Excelente	Excelente, pero no para uso generalizado; posibles náuseas y vómitos; tomar con estómago vacío sólo con agua	Seguridad en el embarazo no aclarada; no recomendado para niños <5 kg de peso; no aprobado por la FDA para pediculosis en Estados Unidos

*El carbarilo, un pesticida carbamato, actualmente no está aprobado ni disponible como preparación tópica humana para la pediculosis en Estados Unidos. Sin embargo, el carbarilo se prescribe para la pediculosis en Europa y otros lugares. No se ha documentado resistencia de los ectoparásitos al carbarilo.
FDA, Food and Drug Administration estadounidense; SNC, sistema nervioso central.

depositan huevos o liendres blanco-grisáceas en las uniones cutáneo-pilosas. El período de incubación de los huevos es de 7 a 8 días y el ciclo vital de huevo a adulto es de 22 a 27 días. Las manifestaciones clínicas comprenden la urticaria papular y las excoriaciones autoprovocadas, con frecuencia infectadas, en los puntos en los que se alimentan de sangre, y adenopatías regionales, generalmente inguinales (v. fig. 293-6). Los hallazgos patognomónicos son las máculas cerúleas *(taches bleues),* máculas azules-grisáceas con forma irregular, de 0,5 a 1 cm de diámetro, dispersas por la pared abdominal inferior, las nalgas y la parte superior de los muslos[6]. Las máculas cerúleas pueden estar causadas por la tinción del tejido subcutáneo debido a la alteración de los pigmentos hemo por la saliva y la digestión del piojo. El diagnóstico diferencial de las ladillas comprende la dermatitis eccematosa, la dermatitis seborreica, la tiña inguinal, la foliculitis, el molusco contagioso y la escabiosis, que con frecuencia coexiste con la pitiriasis. El tratamiento comprende un baño inicial con agua y jabón, seguido de dos tratamientos tópicos o sistémicos con pediculicidas, con diferencia de 7 a 10 días (tabla 293-1).

Tratamiento

Tanto las especies de *Pediculus humanus* (piojos del cuero cabelludo y del cuerpo) como *Phthirus pubis* (ladillas o piojos del pubis) han demostrado tener en la actualidad niveles elevados de resistencia en todo el mundo a los pediculicidas tópicos más seguros, especialmente las piretrinas naturales y los piretroides sintéticos (permetrina, fenotrina)[4,7-11]. Además, en Reino Unido y en otros lugares del mundo se han documentado resistencias al lindano, un insecticida organoclorado, y al malatión, un insecticida organofosforado, tanto solos como combinados con los piretroides[4,7]. En una comparación aleatoria de peinado sobre pelo mojado frente a champú de malatión al 0,5% para los piojos del cuero cabelludo en Reino Unido, Roberts y cols. documentaron una tasa de curación del 78% con el champú de malatión frente al 38% del peinado sobre pelo mojado[9]. En una comparación de la eficacia pediculicida in vitro de cinco productos disponibles en Estados Unidos, Meinking y cols. informaron de los siguientes resultados: 1) existían diferencias significativas en las eficacias pediculicidas de los cinco pesticidas analizados; 2) el malatión fue el único pesticida analizado en su estudio que no había reducido su eficacia como pediculicida; 3) el orden de eficacia terapéutica desde el más al menos eficaz fue el malatión al 0,5%, las piretrinas naturales no diluidas con butóxido de piperonilo, la permetrina al 1%, las piretrinas naturales diluidas con butóxido de piperonilo y el lindano al 1%, y 4) algunos piojos del cuero cabelludo en Estados Unidos habían desarrollado resistencia a la mayoría de los pediculicidas[10].

La creciente resistencia de los piojos del cuero cabelludo a las piretrinas y a los piretroides ha conllevado el empleo progresivo de pesticidas más tóxicos, especialmente el lindano, el malatión y el carbarilo (no aprobado por la Food and Drug Administration [FDA] estadounidense) para tratar la pediculosis del cuero cabelludo resistente a los piretroides en todo el mundo[7,10,11]. El lindano se está prescribiendo de forma inadecuada, especialmente para las infestaciones recurrentes con piojos resistentes al mismo[4,6]. El lindano es un insecticida organoclorado que se acumula en el tejido adiposo y nervioso cuando se aplica en exceso o en caso de ingestión, y puede causar convulsiones, especialmente en los niños[4,8]. Aunque el malatión, un pesticida organofosforado, ha demostrado tener la mayor eficacia terapéutica frente a los piojos del cuero cabelludo en Estados Unidos, es un inhibidor irreversible de la acetilcolinesterasa que puede causar un síndrome tóxico colinérgico y parálisis neuromuscular fatal tras la aplicación excesiva o la ingestión[10]. El carbarilo, un pesticida carbamato, altamente eficaz frente a los piojos del cuero cabelludo y la escabiosis, se está utilizando de forma creciente para la *pediculosis capitis* fuera de Estados Unidos, especialmente en Reino Unido y Europa[11]. El carbarilo es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa (que no produce el «envejecimiento» de la unión enzima-inhibidor), estrechamente relacionado con los pesticidas organofosforados, que también puede causar un síndrome tóxico colinérgico (muscarínico y nicotínico) tras su aplicación excesiva o su ingestión.

Desgraciadamente, todos los pesticidas tópicos utilizados para tratar las infestaciones ectoparasitarias comparten las mismas tres características con los tres venenos infantiles más frecuentemente ingeridos[12]: 1) fármacos prescritos, con frecuencia sin receta; 2) productos domésticos, y 3) pesticidas[12]. Conforme aumenta la prevalencia de las infestaciones ectoparasitarias resistentes a pesticidas, se prescribirán pesticidas alternativos, más tóxicos que las piretrinas y los piretroides, para tratarlas, los fármacos seguirán siendo administrados en los hogares y puede aumentar la aplicación excesiva o la ingestión accidental de productos pesticidas más tóxicos, sin que se refuercen las medidas de educación en salud pública[13].

TRATAMIENTO DE LA PEDICULOSIS CAPITIS

El tratamiento de la pediculosis capitis comprende dos aplicaciones tópicas o sistémicas de pediculocidas con una diferencia de 7 a 10 días y la retirada de todas las liendres viables mediante el peinado cuidadoso del cabello húmedo. El aceite de oliva, la vaselina o un champú

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

específico son los humidificantes preferidos para el cabello, y se prefieren los peines de plástico frente a los de metal. Por desgracia, no existe el pediculicida ideal con actividad 100% frente a los piojos y liendres. La tabla 293-1 presenta los pediculicidas más frecuentemente utilizados para las infestaciones por piojos. Según se puede apreciar, la resistencia a los fármacos es creciente con los pediculicidas más seguros, las piretrinas y los piretroides sintéticos, incluidos el lindano y el malatión, un insecticida ovicida eficaz, con una eficacia del 95% frente a las liendres viables[4,7,8].

TRATAMIENTO DE LA INFESTACIÓN POR LOS PIOJOS DEL CUERPO

El tratamiento comprende un baño inicial con agua y jabón, seguido de dos tratamientos tópicos o sistémicos con pediculicidas con una diferencia de 7 a 10 días (v. tabla 293-1). Los fármacos tópicos deberían aplicarse para limpiar las áreas afectadas, permiten el secado y no deben aclararse durante 8 a 24 horas (para el malatión y las piretrinas y piretroides, respectivamente).

Prevención

Las estrategias de prevención de los piojos del cuero cabelludo incluyen la combinación de higiene ambiental y, más importante, eliminación de todos los reservorios humanos de piojos en el ámbito doméstico, los apartamentos, los complejos residenciales, las clases y los colegios. Algunas intervenciones preventivas son: 1) evitar el contacto con artículos potencialmente contaminados, como sombreros, cascos, vestimenta, toallas, peines, cepillos, ropa de cama y tapizados; 2) limpieza de todos los peines y cepillos en alcohol isopropílico o en solución de cloruro de benzalconio al 2%; 3) limpieza del ambiente doméstico mediante lavado y secado a elevada temperatura de toda la ropa de cama, la vestimenta y los atuendos para la cabeza, y 4) inspección de niños escolares de alto riesgo para detectar la presencia de piojos, liendres y ninfas viables. Lebwohl y cols. han recomendado el abandono de las «políticas de cero liendres» en los colegios[4]. Según se ha comentado previamente, las liendres no viables son simplemente las cubiertas vacías de los huevos, y no indican una infestación activa.

Las estrategias de prevención y control de la pediculosis corporis deberían incluir las siguientes medidas:

1. Lavado y secado con ciclo caliente de todas las prendas de vestir y la ropa de cama.
2. Desparasitación de la ropa y el cuerpo con detergente en polvo de permetrina al 1%, especialmente en contextos de brote con potencial transmisión de enfermedad bacteriana.
3. Instauración de medidas básicas de higiene personal y ambiental, que incluyen ducha, lavado corporal y cambio a ropa limpia.

Las estrategias de prevención de los piojos del pubis son similares a las de los piojos del cuerpo e incluyen las siguientes medidas:

1. Lavado y secado con ciclo caliente de todas las prendas de vestir y la ropa de cama.
2. Instauración de medidas básicas de higiene personal y ambiental.
3. Tratamiento de los contactos sexuales con infestaciones activas.
4. Exploración y realización de pruebas de laboratorio de los pacientes y sus contactos sexuales para detectar la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, especialmente la escabiosis costrosa y el SIDA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pape M, Kollaras P, Mandraveli K, et al. Occurrence of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* among human immunodeficiency virus-infected patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1063:299-301.
2. Loutit JS. *Bartonella* infections: Biverse and elusive. *Hosp Pract (Minneap)*. 1998;33:37-38.
3. Maurin M, Birtles R, Raoult D. Current knowledge of *Bartonella* species. *Eur J Clin Microbiol*. 1997;16:487-506.
4. Lebwohl M, Clark L, Levitt J. Therapy for head lice based on life cycle, resistance, and safety considerations. *Pediatrics*. 2007; 119:965-974.
5. Downs AM, Stafford KA, Harvey I, et al. Evidence for double resistance to permethrin and malathion in head lice. *Br J Dermatol*. 1999;141:508-511.
6. Burkhart CG. Relationship of treatment-resistant head lice to the safety and efficacy of pediculicides. *Mayo Clin Proceed*. 2004;79:661-666.
7. Roberts RJ, Casey D, Morgan DA, et al. Comparison of wet combing with malathion for treatment of head lice in the UK: A pragmatic randomized controlled trial. *Lancet*. 2000;356: 540-544.
8. Meinking TLSerrano L, Hard B, et al. Comparative in vitro pediculicidal efficacy of treatments in a resistant head lice population in the United States. *Arch Dermatol*. 2002;138: 220-224.
9. Hill N. Control of head lice: past present, and future. *Exp Rev Antiinfect Ther*. 2006;4:887-894.
10. Uziel Y, Adler A, Aharonowitz G, et al. Unintentional childhood poisonings in the Sharon area in Israel: A prospective 5-year study. *Ped Emerg Care*. 2005;21:248-251.
11. Diaz JH. Increasing pesticide-resistant ectoparasitic infections may increase pesticide poisoning risks in children. *J La State Med Soc*. 2008;160:210-220.
12. Burkhart CN. Oral ivermectin therapy for phthiriasis palpebrum. *Arch Ophthalmol*. 2008;118:134-135.
13. Chapel TA, Katta T, Kusmar T, et al. Pediculosis pubis in a clinic for sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis*. 1979;6: 257-260.

294 Sarna

JAMES H. DIAZ

La sarna, una infestación causada por *Sarcoptes scabiei* var. *hominis,* ha sido un problema importante de salud pública en todos los países en desarrollo (fig. 294-1). La sarna se ha convertido en una ectoparasitosis reemergente significativa en su forma más grave, la sarna encostrada o sarna noruega (fig. 294-2), en los países desarrollados, especialmente entre los indigentes, ancianos de residencias, personas con retraso mental o sujetos con compromiso inmunitario[1].

Epidemiología

Se ha calculado una prevalencia anual de la sarna de unos 300 millones de casos en todo el mundo[2]. Si bien se asocia con mayor frecuencia a personas hacinadas, sin hogar o ingresadas en centros, la sarna afecta a todo el mundo, de ambos sexos y todas las edades, de cualquier grupo étnico y socioeconómico. En el Reino Unido, la sarna es más prevalente en mujeres y niños que viven en áreas urbanas, y es más frecuente en invierno que en verano[3]. En una encuesta prospectiva de 2008 realizada en Gante, Bélgica, Lapeere y cols. describieron una incidencia bruta de sarna de 28 casos/100.000 habitantes/año[4]. La mayor incidencia anual de sarna se detectó en inmigrantes (88/100.000) y en sujetos mayores de 75 años (51/100.000). La sarna es hiperendémica en los países en desarrollo, especialmente en el África Subsahariana (con una tasa de prevalencia anual del 13%), India, regiones aborígenes del norte de Australia e islas del Pacífico Sur, en especial en las Islas Salomón[2,5,6].

Las infestaciones y superinfestaciones causadas por la sarna encostrada (noruega) son más prevalentes en varios grupos de alto riesgo en particular, a saber: 1) varones que mantienen relaciones sexuales con varones, 2) pacientes tratados en consultorios de enfermedades de transmisión sexual, 3) personas sin hogar con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y 4) pacientes con infección por el virus linfotrópico humano de linfocitos T tipo 1 (HTLV-1)[1,7,8]. Muchos expertos recomiendan evaluar a todos los pacientes de alto riesgo con sarna encostrada y descartar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el HTLV-1[9]. En un estudio prospectivo de 23 pacientes con sarna encostrada en Perú se diagnosticó infección por el HTLV-1 en 16 pacientes (69,6%) utilizando un método de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), confirmado por inmunotransferencia Western[8]. Además de la infección por el HTLV-1, otras patologías significativas asociadas a la sarna encostrada en ese estudio fueron el tratamiento con corticoides (8,6%), desnutrición (8,6%) y síndrome de Down (4,3%).

Transmisión

A diferencia de las pulgas ectoparasitarias y las moscas, los ácaros de la sarna no pueden saltar o volar, sino que se arrastran a una velocidad de 2,5 cm/minuto en la piel caliente y húmeda (fig. 294-1)[2]. Pueden sobrevivir durante 24-36 horas a temperatura ambiente y con una humedad media, y son capaces de infestar al ser humano[10]. Se transmite con facilidad por el simple contacto con la piel, por ejemplo, entre parejas sexuales, niños que juegan o incluso entre el personal sanitario que explora a pacientes infecciosos con sarna encostrada. Las conductas sexuales de alto riesgo para contraer la sarna son los contactos sexuales esporádicos y los varones que mantienen relaciones sexuales con varones[4]. Los ácaros de la sarna no transmiten el VIH, el HTLV-1 ni otros microorganismos infecciosos. Cuantos más ácaros residan en el huésped humano, mayor será el riesgo de transmisión mediante contacto directo, más incluso que mediante el contacto indirecto con fómites, por ejemplo, al compartir la ropa de cama o la vestimenta. Aunque es poco frecuente, la transmisión indirecta de la sarna es posible, en particular entre los huéspedes inmunocomprometidos con SIDA, familiares de un caso índice atípico (encostrada) y sujetos ingresados en instituciones[1].

Otras especies de ácaros sarcópteros que no afectan al ser humano provocan sarna en animales, con picor, inflamación y pérdida del pelo. La sarna animal es frecuente en las mascotas y animales domésticos, en especial en gatos, perros, cerdos, caballos y camellos. Los sujetos inmunocomprometidos también pueden contraer sarna animal a partir de animales domésticos, como perros con sarna perruna sarcóptica. Los ácaros de la sarna en animales son ectoparásitos facultativos en el hombre, en el que no pueden completar correctamente sus ciclos vitales. Por tanto, las infestaciones son autolimitadas en el ser humano, pero pueden tratarse con éxito, si está indicado, con loción de permetrina al 5%, crema o loción de crotamitón al 10% o ivermectina oral.

Manifestaciones clínicas

El ácaro de la sarna humana es un parásito obligado que completa todo su ciclo vital en el huésped humano cuando las hembras escarban sus túneles intradérmicos para depositar los huevos, de los que surgen las larvas y maduran para reinfestar al mismo huésped o a otros nuevos. Las hembras escarban preferentemente en las zonas más finas de la epidermis tras disolver la capa córnea mediante secreciones proteolíticas, pero sus madrigueras no llegan más allá de la capa granulosa. Las hembras depositan sus huevos al final de los túneles escarbados, de 5-10 mm de largo, y las larvas eclosionan 2 o 3 días después. Todo el período de incubación, desde el huevo hasta el ácaro adulto, dura unos 14 o 15 días[11]. El período de incubación en el hombre, desde la infestación inicial al desarrollo de síntomas, es de 3-6 semanas en las infestaciones iniciales, y de tan sólo 1-3 días en las reinfestaciones, como consecuencia de la sensibilización previa a los antígenos del ácaro[2].

La sarna clásica o típica cursa con un picor nocturno intenso y generalizado, siguiendo una topografía característica cuando 10-15 hembras fértiles pasan de los pacientes infectados a un nuevo huésped. Las erupciones cutáneas en las reinfestaciones y las formas atípicas de la sarna son consecuencia de la infestación y de las reacciones de hipersensibilidad ante los antígenos del ácaro[2].

En la sarna clásica, la distribución preferida de las erupciones cutáneas comprende las zonas lampiñas que tienen una capa córnea fina, como las caras laterales de los dedos y las zonas interdigitales de manos y pies, fosas poplíteas, superficies flexoras de muñecas, nalgas y mamas en las mujeres (fig. 294-3)[2]. Aunque se aprecian pápulas pruriginosas inflamatorias en la mayoría de las zonas infestadas, a veces no se detectan los surcos lineales o serpiginosos intradérmicos patognomónicos, de 5-10 mm de largo, punteados por los fecalitos o escíbalos, y que terminan en pápulas elevadas que ocultan a las hembras durante la puesta. Las lesiones secundarias inespecíficas son normalmente consecuencia del rascado y la infección, e incluyen escoriaciones autoinfligidas, eccematización, liquenificación e impétigo.

La sarna se presenta en tres formas atípicas, en especial en sujetos de alto riesgo ingresados en centros o inmunocomprometidos con infección por el VIH o el HTLV-1. Las formas atípicas de la sarna son la sarna del cuero cabelludo en lactantes, la sarna encostrada (noruega) en sujetos ingresados en centros o inmunocomprometidos y la sarna nodular de transmisión sexual. Los nódulos escabióticos aparecerán en el 7-10% de las infestaciones, normalmente en varones en la zona del pene y el escroto, con nódulos oscurecidos y sensibles al tacto de 5-20 mm de diámetro, a menudo con el surco elevado con la hembra en la parte superior (fig. 294-4). En la tabla 294-1 se resumen las formas atípicas de la sarna comparadas con la sarna clásica, su estratificación en función de los huéspedes humanos de alto riesgo, las formas de presentación clínica y el diagnóstico diferencial.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

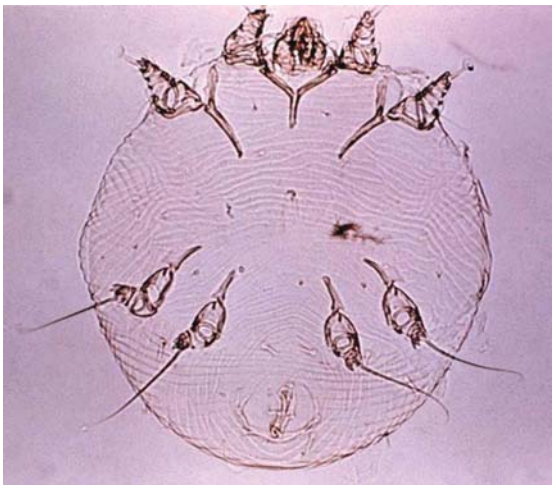


Figura 294-1 Microfotografía de un ácaro de la sarna en una preparación sin montar, *Sarcoptes scabiei* (plano ventral). *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], Atlanta, GA. CDC Public Health Image Library, imagen 6301.)*

Figura 294-3 Imagen dorsal de una mano, que muestra una infestación por sarna encostrada por el ácaro de la sarna, *Sarcoptes scabiei*. Obsérvese la formación de costras localizadas en la piel de los espacios interdigitales. *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], Atlanta, GA. CDC Public Health Image Library, imagen 4800.)*

Diagnóstico

Aunque se están investigando métodos diagnósticos más modernos, el diagnóstico de la sarna se establece predominantemente por los aspectos epidemiológicos y la observación clínica. El diagnóstico clínico se confirma con el estudio con el microscopio de baja ampliación del raspado de la piel en la zona de un surco que haya excavado la hembra del ácaro, ya que por su tamaño, 0,2-0,5 mm de largo, y su color traslúcido con patas marrones muy pequeñas, no se pueden ver a simple vista. En la muestra del raspado del surco también se pueden identificar los huevos (0,02 a 0,03 mm de diámetro), los pequeños fragmentos de las cáscaras y los fecalitos (fig. 294-1)[2]. No se debe utilizar hidróxido de potasio para preparar las muestras de raspado de los surcos, ya que puede disolver los fecalitos. Es frecuente no

Figura 294-2 Sarna encostrada (noruega) en la superficie extensora del codo, infectada secundariamente con *Staphylococcus aureus*. Obsérvese la confluencia de costras y pústulas, con lesiones muy similares a las de una psoriasis, tanto por su aspecto hiperqueratósico como por su localización en la superficie extensora. Los factores de riesgo de la sarna encostrada son el compromiso inmunitario debido a la edad avanzada, el tratamiento prolongado con glucocorticoides, la quimioterapia oncológica y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o por el virus linfotrópico humano de linfocitos T de tipo 1. (*De Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Suurmond D.* Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. *4.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2001:841.*)

Figura 294-4 Infestación por sarna nodular de transmisión sexual en un varón, causada por el ácaro de la sarna. Obsérvense las lesiones pustulosas nodulares agrupadas alrededor del ombligo y en las caras internas de los muslos. *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], Atlanta, GA. CDC Public Health Image Library, imagen 6538.)*

TABLA 294-1 Formas de presentación de la sarna

Formas de presentación de la sarna	*Poblaciones de alto riesgo*	*Manifestaciones clínicas*	*Diagnósticos diferenciales principales*
Sarna clásica (sarna vulgar)	Lactantes y niños, adultos sexualmente activos, varones que mantienen relaciones sexuales con varones	Prurito intenso generalizado, peor por la noche, pápulas pruriginosas inflamatorias localizadas en la piel de los espacios interdigitales, cara flexora de las muñecas, codos y axilas, nalgas, genitales, mamas en las mujeres. Conservación de la cara, la cabeza y el cuello sin lesiones o prurito, y lesiones secundarias con eccematización, escoriaciones e impétigo	Dermatitis herpetiforme, reacciones medicamentosas, eccema, pediculosis corporal, liquen plano, pitiriasis rosada
Sarna del cuero cabelludo	Lactantes y niños, ancianos ingresados en centros, pacientes con SIDA, pacientes con sarna encostrada preexistente	Lesiones papulosas atípicas, con costras, en el cuero cabelludo, cara, palmas y plantas	Dermatomiositis, tiña, dermatitis seborreica
Sarna encostrada (sarna noruega, sarna costrosa)	Ancianos ingresados en centros, personas con discapacidad del desarrollo ingresadas en centros (síndrome de Down), personas sin hogar, especialmente si son VIH positivos, cualquier paciente con compromiso inmunitario, en particular los que son positivos al SIDA, al VIH o al HTLV-1, receptores de trasplantes, pacientes que reciben tratamiento prolongado con esteroides sistémicos o quimioterapia	Lesiones papulosas hiperqueratósicas psoriasiformes del cuero cabelludo, cara, cuello, manos y pies, con extensa afectación ungueal, eccematización e impétigo común	Dermatitis de contacto, reacciones medicamentosas, eccema, eritrodermia, ictiosis, psoriasis
Sarna nodular	Adultos sexualmente activos, varones que mantienen relaciones sexuales con varones, varones positivos al VIH >mujeres positivas al VIH	Nódulos pruriginosos violáceos, localizados en genitales masculinos, ingles, axilas, que representan una reacción de hipersensibilidad ante los antígenos de los ácaros	Acropustulosis, dermatitis atópica, enfermedad de Darier, lupus eritematoso, papulosis linfomatoide, urticaria papular, vasculitis necrosante, sífilis secundaria

HTLV-1, virus linfotrópico humano de linfocitos T tipo 1; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

identificar los surcos patognomónicos y no detectar los ácaros, en particular en los casos iniciales, cuando la carga de parásitos es baja, lo cual no descarta la sarna.

En los casos de sarna atípica, la biopsia de piel confirma el diagnóstico[2]. Aunque no se han comprobado en estudios clínicos en poblaciones de gran tamaño, hay nuevos medicamentos diagnósticos para la sarna que ahora están en fase de investigación, como mejores técnicas con el microscopio (p. ej., microscopio de epiluminiscencia o dermoscopia no computerizada), la detección inmunitaria de los anticuerpos específicos de la sarna mediante inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) y la identificación molecular del ADN de la sarna mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)[12–14].

Tratamiento

Para el tratamiento de los sujetos infestados y de sus personas de contacto más cercanas, simultáneamente, deben usarse escabicidas tópicos u orales, sin tener en cuenta la presencia de síntomas[2]. Las opciones de tratamiento recomendadas actualmente para la sarna se mencionan en la tabla 294-2. En una revisión del tratamiento de la sarna, Strong y Johnstone observaron que permetrina tópica al 5% e ivermectina oral fueron los tratamientos más eficaces para los sujetos infestados, aunque sería necesario continuar la investigación para comparar la efectividad del malatión con permetrina en algunos casos, y no dispusieron de evidencias suficientes para recomendar determinados acaricidas para controlar las epidemias de sarna en la comunidad o en centros[15]. Los tratamientos más eficaces para la sarna son permetrina en crema al 5% y lindano en crema o loción al 1%. La permetrina es más segura y algo más eficaz que el lindano, un pesticida organoclorado capaz de provocar convulsiones y muerte súbita por la aplicación excesiva o la ingestión accidental[16,17]. Otros tratamientos tópicos para la sarna son las lociones de benzoato de benzoilo al 10-25% (que no se comercializan en los Estados Unidos), crema o loción de crotamitón al 10%, pomadas de azufre en vaselina al 2-10% y loción de ivermectina al 0,8%, que no se comercializa en los Estados Unidos; v. tabla 294-2).

Algunos pacientes no toleran ni aceptan los tratamientos tópicos de la sarna, por muchos motivos, como son la intensa sensación de quemazón y pinchazos (con benzoato de benzoilo y permetrina al 5%) en caso de infestaciones con escoriaciones secundarias o eccemas, y en pacientes dementes o discapacitados, que no pueden cumplir con los regímenes de aplicación. En tales casos, una sola dosis oral de ivermectina de 200 µg/kg puede ser una alternativa más aceptable e igualmente eficaz. En un estudio prospectivo de 2007, Sule y Thacher compararon la efectividad de ivermectina oral 200 µg/kg con benzoato de benzoilo tópico al 25% y jabón de monosulfiram en 210 pacientes de 5 a 65 años de edad con sarna en Nigeria[18]. Los sujetos con lesiones persistentes recibieron un segundo ciclo de tratamiento después de 2 semanas. Los investigadores observaron la resolución de todas las lesiones en 77 de 98 sujetos (79%) tratados con ivermectina y en 60 de 102 sujetos (59%) tratados por vía tópica (P <0,003). La tasa de curación de la sarna a las 4 semanas fue del 95% en el grupo de ivermectina y del 86% en el grupo de tratamiento tópico (P <0,04). Se llegó a la conclusión de que la ivermectina oral es tan eficaz como el tratamiento tópico con benzoato de benzoilo y monosulfiram en la sarna, y que consigue una mejoría más rápida. Sin embargo, la ivermectina no es ovicida, y en la actualidad se recomienda administrar un segundo ciclo de tratamiento oral en el momento de maduración de los adultos, 14 o 15 días después[2,19].

En un estudio prospectivo en el que se comparó la ivermectina con permetrina tópica al 5% en la sarna, Usha y Gopalakrishnan Nair describieron una tasa de curación del 70% con una dosis única de ivermectina comparada con una tasa de curación del 95% con permetrina tópica al 5% (P <0,003), pero una segunda dosis de ivermectina de 200 µg/kg tomada 2 semanas más tarde aumentó la tasa de curación hasta el 95%[19]. A pesar de estos resultados, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan usar una crema o loción de permetrina tópica al 5% como tratamiento de primera línea en la sarna, en especial en las infestaciones clásicas iniciales[20]. Desafortunadamente, ha emergido la resistencia de los ácaros de la sarna a los preparados tópicos de permetrina al 5% y a la ivermectina oral en epidemias graves de sarna encostrada y en regiones de elevada endemicidad[21].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Prevención

Los métodos de prevención y control de la sarna son los siguientes: 1) tratamiento intensivo de los pacientes infestados y de las personas que conviven con ellos en el hogar o en un centro y de sus contactos sexuales, en especial en los casos muy infecciosos de sarna encostrada; 2) eliminación o esterilización con agua caliente y secado de toda la ropa de cama y vestimenta contaminadas del caso índice, utilizando una lavadora y el posterior secado a 60 °C o más; 3) acceso a mejores medios de higiene personal y asistencia sanitaria de las personas desplazadas, sin hogar o ingresadas en centros, y 4) control intensivo de las epidemias de sarna zoonótica con posible transmisión al hombre, causadas por ácaros sarcóptidos en algunos animales domésticos, especialmente gatos, perros, camellos, cerdos y caballos[2,22].

Conclusiones

Todos los pacientes con sarna, y las personas que conviven con ellos en el hogar o en un centro y sus contactos sexuales, deben ser informados de que la sarna es una infestación ectoparasitaria transmisible y de que en la actualidad se dispone de varios tratamientos tópicos y de un tratamiento oral eficaz (tabla 294-2). El diagnóstico preciso debe confirmarse, siempre que sea posible, con el microscopio o con métodos inmunológicos o moleculares. Los preparados tópicos de permetrina al 5% son aún los tratamientos razonables de primera línea para la sarna clásica, y son recomendados por los CDC. Los preparados tópicos con benzoato de benzoilo son alternativas igualmente eficaces. La ivermectina oral en dosis de 200 µg/kg inicialmente, que se repetirá tras 2 semanas, puede ser el tratamiento preferido en pacientes que no toleran tratamientos tópicos o que no pueden cumplir las pautas de aplicación tópica, o en caso de sarna atípica o resistente a fármacos. En los pacientes sexualmente activos con sarna nodular deben descartarse otras enfermedades de transmisión sexual. Se prestará una atención particular al despistaje de las infecciones por el VIH o el HTLV-1 en pacientes con sarna encostrada, especialmente en regiones hiperendémicas de sarna y HTLV-1 y en las epidemias de sarna encostrada entre los indigentes. Para el desarrollo de mejores herramientas diagnósticas y estrategias de tratamiento de la sarna humana, especialmente para la sarna atípica, necesitamos más investigaciones sobre la biología molecular de los ácaros de la sarna y estudios de resistencia a fármacos.

TABLA 294-2 Tratamientos recomendados para la sarna en la actualidad

Escabicidas	*¿Aprobado por la FDA?*	*Categoría de embarazo**	*Pauta posológica*	*Perfil de seguridad*	*Contraindicaciones*
Crema de permetrina al 5%	Sí	B	Aplicar del cuello hacia abajo; lavar pasadas 8-14 horas; buena actividad residual, pero se recomienda una segunda aplicación después de una semana	Excelente; picor y pinchazos durante la aplicación	Reacciones alérgicas anteriores; lactantes <2 meses de edad; lactancia
Loción o crema de lindano al 1%	Sí	B	Aplicar 30-60 ml del cuello hacia abajo; lavar pasadas 8-12 horas; no deja actividad residual; aumenta la resistencia a fármacos	Posibilidad de toxicidad en el SNC por envenenamiento organoclorado, que se manifiesta como convulsiones, por exceso de aplicación o ingestión	Trastorno convulsivo preexistente; lactantes y niños <6 meses de edad, embarazo; lactancia
Crema o loción de crotamitón al 10%	Sí	C	Aplicar desde el cuello hacia abajo en dos noches consecutivas; lavar pasadas 24 horas después de la segunda aplicación	Excelente; no es muy eficaz; exacerba el prurito	Ninguna
Azufre al 2%-10% en pomadas de vaselina	No	C	Aplicar durante 2-3 días, después lavar	Excelente; no es muy eficaz	Alergia previa al azufre
Loción de benzoato de benzoilo al 10%-25%	No	Ninguna	Dos aplicaciones durante 24 horas, con un intervalo entre 1 día y 1 semana	Irritante; exacerba el prurito; puede inducir dermatitis de contacto irritante y xerosis cutánea pruriginosa	Eccema previo
Loción de malatión al 0,5%, champú de malatión al 1% (no se comercializa en Estados Unidos)	No	B	Ovicida en el 95%; mata rápidamente (5 minutos) ; buena actividad residual Aumenta la resistencia a fármacos	El vehículo de alcohol isopropílico al 78% es inflamable y provoca picor de ojos, piel y mucosas Aumento de la resistencia a fármacos; riesgo de envenenamiento por organofosfatos por exceso de aplicación o ingestión	Lactantes y niños <6 meses de edad; embarazo; lactancia
Ivermectina, loción al 0,8% (no se comercializa en Estados Unidos)	Sí	C	200 µg/kg por vía oral en una sola toma, que puede repetirse en 14-15 días; no es ovicida, se recomienda encarecidamente administrar una segunda dosis en el día 14 o 15; se recomienda para la sarna endémica o epidémica en centros o campamentos de refugiados	Excelente; puede causar náuseas y vómitos; tomar con el estómago vacío con agua	Se desconoce la seguridad en el embarazo; probablemente seguro durante la lactancia; no se recomienda en niños que pesen <15 kg

*Categorías de seguridad en el embarazo de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense: A, seguridad demostrada; B, probablemente seguro; C, seguridad incierta; D, riesgo probable; X, riesgo demostrado.
SNC, sistema nervioso central.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tijoe M, Vissers WH. Scabies outbreaks in nursing homes for the elderly: Recognition, treatment options and control of reinfestation. *Drugs Aging*.. 2008;25:299-306.
2. Chosidow O. Scabies. *N Engl J Med*. 2006;354:1718-1727.
3. Downs AMR, Harvey I, Kennedy CTC. The epidemiology of head lice and scabies in the UK. *Epidemiol Infect*. 1999;122: 471-477.
4. Lapeere H, Naeyaert JM, DeWeert J, et al. Incidence of scabies in Belgium. *Epidemiol Infect*.. 2008;136:395-398.
5. Mahé A, Faye O, N'Diaye HT, et al. Definition of an algorithm for the management of common skin diseases at primary health care level in sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005;99:39-47.
6. Lawrence G, Leafasia J, Sheridan J, et al. Control of scabies, skin sores and haematuria in children in the Solomon Islands: Another role for ivermectin. *Bull World Health Organ*. 2005;83:34-42.
7. Otero L, Varela JA, Espinosa E, et al. *Sarcoptes scabiei* in a sexually transmitted infections unit: A 15-year study. *Sex Transm Dis*. 2004;31:761-765.
8. Blas M, Bravo F, Wenceslao C, et al. Norwegian scabies in Peru: The impact of human T cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg*.. 2005;72:855-857.
9. Del Guidice P, Sainte Marie D, Gerard Y, et al. Is crusted (Norwegian) scabies a marker of adult T cell leukemia/lymphoma in human T-lymphotropic virus type 1-seropositive patients? *J Infect Dis*.. 1997;176:1090-1092.
10. Arlian LG, Runyan RA, Achar S, et al. Survival and infectivity of *Sarcoptes scabiei* var. *canis* and var. *hominis*. *J Am Acad Dermatol*.. 1984;11:210-215.
11. Walton SF, Holt DC, Currie BJ, et al. Scabies: New future for a neglected disease. *Adv Parasitol*.. 2004;57:309-376.
12. Argenziano G, Fabbrocini G, Delfino M. Epiluminescence microscopy: A new approach to in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol*.. 1997;133:751-753.
13. Prins C, Stucki L, French L, et al. Dermoscopy for the in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Dermatology*.. 2004;208:241-243.
14. Walton SF, McBroom J, Mathews JD, et al. Crusted scabies: A molecular analysis of *Sarcoptes scabiei* variety *hominis* populations from patients with repeated infestations. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1226-1230.
15. Strong M, Johnstone PW. Interventions for treating scabies. *Cochrane Database Syst Rev*.. 2007:CD000320.
16. Singal A, Thami GP. Lindane neurotoxicity in childhood. *Am J Ther*.. 2006;13:277-280.
17. Sudakin DL. Fatality after a single dermal application of lindane lotion. *Arch Environ Occup Health*.. 2007;62:201-203.
18. Sule HM, Thacher TD. Comparison of ivermectin and benzyl benzoate lotion for scabies in Nigerian patients. *Am J Trop Med Hyg*.. 2007;76:392-395.
19. Usha V, Gopalakrishnan Nair TV. A comparative study of oral ivermectin and topical permethrin cream in the treatment of scabies. *J Am Acad Dermatol*.. 2000;42:236-240.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Scabies. 2008. Available at <http://www.cdc.gov/scabies>.
21. Mounsey KE, Holt DC, McCarthy J, et al. Scabies: Molecular perspectives and therapeutic implications in the face of emerging drug resistance. *Future Microbiol*.. 2008;3:57-66.
22. Arlian LG, Estes SA, Vyszenski-Moher DL. Prevalence of *Sarcoptes scabiei* in the homes and nursing homes of scabietic patients. *J Am Acad Dermatol*.. 2002;46:794-796.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

295 Miasis y tungiasis

JAMES H. DIAZ

Las moscas y pulgas son, en su mayoría, unos insectos muy molestos que pican al hombre y a los animales. En ocasiones, transmiten enfermedades infecciosas e invaden tejidos vivos hasta zonas profundas, llegando a provocar su amputación, desfiguraciones o, en casos extremos, la muerte. Las moscas sirven como vectores mecánicos de shigelosis y las pulgas de la rata pueden transmitir peste bubónica y tifus endémico. Las moscas depositan sus huevos en la carne humana y sus larvas en desarrollo, o gusanos, invaden los tejidos subcutáneos y penetran en las cavidades corporales externas, como las órbitas, los oídos y las fosas nasales. Las larvas de pulgas también pueden excavar en el tejido subcutáneo para alimentarse, madurar y favorecer infecciones secundarias y secuelas incapacitantes, llegando a la amputación espontánea de dedos de las manos o los pies, en particular en comunidades tropicales muy pobres con infestación endémica por la pulga chigoe *(Tunga penetrans)*.

Miasis

La miasis es una infestación ectoparasitaria de los tejidos viables o necróticos por las larvas dípteras de moscas superiores, y se clasifica inicialmente como miasis obligatoria o facultativa. En el primer caso, las cresas deben vivir y alimentarse en un huésped humano o animal en un momento de su ciclo vital, mientras que en el segundo caso las larvas viven libremente, se alimentan de carroña y materias en descomposición y atacan las úlceras necróticas y heridas de huéspedes vivos humanos y animales para alimentarse de ellos. La terapia con gusanos de la moscarda de la carne aún se utiliza para desbridar heridas necróticas en nuestros días.

Según la presentación clínica, la miasis se puede clasificar como miasis forunculoide (subcutánea), miasis de las heridas (cutánea superficial), miasis de cavidades (atrial o invasiva), miasis intestinal, miasis urinaria y miasis vaginal. La miasis forunculoide es la manifestación clínica más frecuente de la miasis y se presenta cuando una o más larvas penetran en la piel, causando lesiones pustulosas que parecen nódulos o forúnculos. Los gusanos también infestan orificios externos, úlceras o heridas abiertas, dando lugar a miasis de cavidades y miasis de heridas. La miasis de cavidades se debe principalmente a larvas del gusano barrenador del ganado, que puede penetrar en las heridas supurativas o invadir las órbitas, orificios nasales o canales auditivos externos (figs. 295-1 y 295-2). La miasis intestinal es infrecuente y se debe a la ingestión accidental de alimentos contaminados con gusanos. Se caracteriza por náuseas, vómitos y diarrea de duración limitada. La miasis genitourinaria también es rara y se presenta con disuria, hematuria y piuria, seguidas por la invasión de la uretra (miasis urinaria) o la vagina (miasis vaginal) por la larva.

Si bien existen muchas familias de moscas dípteras (orden Dípteros), son las moscas de tres familias las que provocan la mayoría de las miasis en el hombre y los animales: 1) Oestridae, o moscardones; 2) Calliphoridae, como la mosca del gusano barrenador del ganado y la moscarda de la carne, y 3) Sarcophagidae, como las moscas de la carne. En la tabla 295-1 se resumen las características de las especies que provocan miasis con mayor frecuencia, así como su clasificación taxonómica y su estratificación según el tipo clínico de la infestación por miasis.

EPIDEMIOLOGÍA

En un estudio epidemiológico retrospectivo efectuado en 2007 en Río de Janeiro, Marquez y cols. describieron 71 pacientes con miasis forunculoide y cavitaria durante el período 1999 a 2003[1]. La miasis fue más prevalente en los adultos mayores de 51 años (42%) y en niños menores de 10 años (34%). La población era masculina en su mayor parte (61%) y de muy bajo nivel socioeconómico (62%). El agente causante predominante de la miasis forunculoide fue *Dermatobia hominis*, el moscardón humano del Nuevo Mundo, y el agente causante de la miasis cavitaria fue *Cochliomia macellaria*, una especie indígena de gusano barrenador del ganado del Nuevo Mundo. Los autores concluyeron que la miasis es una infestación oportunista de poblaciones desfavorecidas vulnerables que viven en condiciones higiénicas desfavorables. En otro análisis colectivo retrospectivo similar, Jiang describió 54 casos de miasis humana en China entre 1995 y 2001[2]. Si bien los casos se distribuyeron por igual entre ambos sexos, la mayoría se produjo en lactantes y niños (72%) y se describieron como lesiones hipodérmicas-invasivas ($n = 31$) u oculares ($n = 12$). En otra revisión colectiva de 2002, Schwartz y Gur describieron 12 casos de miasis forunculoide causadas por *Dermatobia hominis*, el moscardón humano, en 12 viajeros israelíes que volvían de países sudamericanos en la cuenca amazónica[3]. En 2003, Tamir y cols. describieron dos casos de miasis forunculoide causados por *Cordylobia rodhani*, la mosca de Lund, en viajeros israelíes que volvían de Ghana[4]. Además de *D. hominis* y *Cordylobia* spp., las especies de moscardones *Cuterebra* también provocan miasis forunculoide en América del Norte, África y Asia (fig. 295-3). Shorter y cols. describieron dos casos de miasis forunculoide inducidas por especies del moscardón *Cuterebra* en niños en Nueva Inglaterra (fig. 295-3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas más frecuentes de miasis humana en todo el mundo son la miasis forunculoide y la miasis cavitaria (invasiva). La miasis forunculoide se debe principalmente a la invasión subcutánea por las larvas de la mosca tumbu, *Cordylobia anthropophaga*, en África, y del moscardón humano del Nuevo Mundo, *Dermatobia hominis*, en zonas subtropicales y tropicales del continente americano (tabla 295-1). La miasis cavitaria es una zoonosis que se debe al depósito de las larvas del gusano barrenador del ganado en heridas abiertas u orificios externos, como fosas nasales, oídos y órbitas, y se caracteriza por la invasión por las larvas de tejidos profundos con infección secundaria y necrosis tisular extensa. *Cochliomia hominivorax*, el gusano barrenador del ganado del Nuevo Mundo, es una causa frecuente de miasis cavitaria en el continente americano, y *Chrysomia bezziana,* el gusano barrenador del ganado del Viejo Mundo, es otra causa frecuente de la miasis cavitaria en África, Asia e Indonesia[5]. La miasis cavitaria debe tratarse agresivamente mediante desbridamiento quirúrgico y antibióticos para las infecciones secundarias para limitar el daño de los tejidos y la desfiguración (figs. 295-1 y 295-2).

Aunque las manifestaciones clínicas, tratamientos y métodos de prevención son similares en las miasis forunculoides, los mecanismos de la invasión de las larvas son diferentes. La hembra grávida de la mosca tumbu deposita sus huevos en la arena húmeda del suelo o en las ropas húmedas (p. ej., en los pañales de tela) colgadas en el exterior para secarse. Cuando la víctima se pone la ropa infestada con los huevos, las larvas surgen y excavan rápidamente en la piel con sus mandíbulas afiladas para continuar su desarrollo. Por otro lado, el moscardón hembra captura insectos hematófagos, normalmente mosquitos, durante el vuelo y deposita sus huevos debajo de la cutícula del insecto[6]. Cuando este vector intermedio pica a un huésped, libera los huevos del moscardón en su víctima, en la que eclosionan inmediatamente y liberan las larvas para alimentarse de los huéspedes de sangre caliente. Las larvas del moscardón humano excavan con rapidez la piel con sus mandíbulas afiladas y comienzan su desarrollo a través de sus diferentes estadios, lo que puede durar entre 6 y 12 semanas[4].

Además de los antecedentes de un viaje a regiones endémicas, el mecanismo de la invasión de las larvas también ayuda a diferenciar la causa de la miasis forunculoide. En miasis por la mosca tumbu *(Cordylobia anthropophaga)* las lesiones se localizan en las regiones

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Figura 295-1 Herida de salida en el antebrazo de una larva de mosca del gusano barrenador del ganado del Nuevo Mundo en su tercer estadio, *Cochliomia hominivorax*. *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], Atlanta, GA. CDC Public Health Image Library, imagen 1427.)*

Figura 295-2 Larva o gusano de 16 mm de la mosca del gusano barrenador del ganado del Nuevo Mundo, *Cochliomia hominivorax*, en su tercer estadio. Acababa de emerger de la herida de salida del antebrazo (fig. 295-1) después de alimentarse del tejido en una herida traumática durante 9 días. *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], Atlanta, GA. CDC Public Health Image Library, imagen 1427.)*

corporales cubiertas por la ropa, como las nalgas y el tronco. En la miasis por el moscardón humano del Nuevo Mundo (*Dermatobia hominis*) las lesiones se localizan en las áreas expuestas, como cuero cabelludo, cara y extremidades.

Después de completar los tres estadios, las formas larvarias finales de la mosca tumbu y del moscardón humano se liberarán de sus lesiones de salida, similares a forúnculos, de 1-2 cm, caerán al suelo y se transformarán en crisálidas y moscas adultas tras 9-14 días. Las víctimas pueden recordar la picadura de un insecto volador que precedió a la miasis furunculoide inducida por el moscardón humano[6]. Mientras se desarrollan en sus forúnculos, las larvas son activas y hacen protrusión intermitentemente a través del orificio de drenaje de la herida, y mantienen el contacto con la superficie para respirar con sus espiráculos pares posteriores[7]. Los ganchos anteriores anclan los gusanos en la zona subcutánea, lo que dificulta la extracción manual, incluso con pinzas (fig. 295-3)[8].

TRATAMIENTO

El tratamiento de la miasis furunculoide consiste en hacer salir a las larvas incluidas en los forúnculos asfixiando sus espiráculos respiratorios, que a menudo pueden verse en las lesiones, con vendajes oclusivos con vaselina, esmalte de uñas transparente, alquitrán de tabaco, grasa de cerdo, carne cruda o tiras de beicon[7]. También se recomienda la inyección de lidocaína en las lesiones, con cierto éxito[9]. Sin embargo, si el tratamiento oclusivo no funciona se puede matar la larva por asfixia, siendo necesaria su extracción quirúrgica o mediante bomba de vacío[10]. Además de la extracción de la larva, las heridas de las miasis deben limpiarse y desbridarse con técnicas conservadoras, se debe administrar la profilaxis antitetánica y se deben tratar las infecciones bacterianas secundarias con antibióticos. Si bien las heridas penetrantes pueden infectarse por *Clostridium tetani*, no se han descrito casos de tétanos en las miasis, aunque sí después de infestaciones ectoparasitarias con *Tunga penetrans*, la pulga chigoe, en África y América del Sur[11].

PREVENCIÓN Y CONTROL

Los métodos de prevención y control de las miasis son los siguientes: 1) control de las infestaciones larvarias de los animales domésticos y la ganadería; 2) eliminación sanitaria adecuada de las carcasas y asaduras de los animales para que las moscas no puedan alimentarse con sus materias preferidas; 3) control adecuado de las heridas abiertas o las infecciones cutáneas en el hombre; 4) cementado de los suelos para que los gusanos de las moscas del suelo no dispongan de sus superficies preferidas para la puesta de huevos; 5) dormir en camas elevadas o en hamacas en cabañas o tiendas con pantallas; 6) uso de camisas de manga larga y pantalones largos, que pueden estar impregnados de piretrina o piretroides; 7) rociado de la piel expuesta con repelentes con dietiltoluamida (*N*,*N*-dietil-metatoluamida [DEET]), y 8) planchado de

TABLA 295-1 Moscas causantes de miasis

Familia (nombre común)	*Taxonomía*	*Nombre común*	*Distribución geográfica*	*Tipo de miasis*
Oestridae (moscardones)	*Dermatobia hominis*	Moscardón del Nuevo Mundo	Caribe, América Central y del Sur	Furunculoide
	Cuterebra spp.	Moscardones de roedores y conejos	América del Norte, norte de América Central	Furunculoide
Calliphoridae (mosca del gusano barrenador del ganado, moscarda de la carne)	*Cordylobia anthropophaga*	Mosca tumbu	África	Furunculoide
	Cordylobia rodhani	Mosca de Lund	África	Furunculoide
	Auchmeromia senegalensi	Mosca del suelo del Congo	África	Cutánea superficial (sin invasión tisular)
	Cochliomia hominivorax	Gusano barrenador del ganado del Nuevo Mundo	Sur de América del Norte, América Central y América del Sur	Herida, cavitaria
	Chrysomia bezziana	Gusano barrenador del ganado del Viejo Mundo	África, Asia	Herida, cavitaria
	Lucilia spp.	Moscarda verde de la carne	Todo el mundo	Herida (se usa para terapia con gusanos)
	Calliphora spp.	Moscarda azul de la carne	Todo el mundo	Herida (se usa para terapia con gusanos)
Sarcophagidae (mosca de la carne)	*Sarcophaga carnaria*		África	Herida, cavitaria, gastrointestinal
	Wohlfahrtia magnifica		África	Herida, cavitaria, gastrointestinal

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 295-3 Larva de un moscardón *Cuterebra* spp. nativo de América del Norte en su primer estadio. Obsérvense las filas de ganchos anteriores, que permiten el anclaje de la larva en la dermis para alimentarse. *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], Atlanta, GA. CDC Public Health Image Library, imagen 1427.)*

todas las prendas y pañales que se han secado en el exterior en hábitats de la mosca tombu.

Infestaciones por pulgas

Las pulgas del orden Siphonaptera forman un pequeño grupo de insectos ectoparásitos sin alas morfológicamente similares que afectan a animales de sangre caliente, incluido el hombre. No sólo provocan molestas picaduras, sino que son, además, vectores competentes de enfermedades infecciosas, principalmente *Yersinia pestis* y tifus endémico (tabla 295-2). En general, se clasifican en función de su especificidad por el huésped (o la presencia de una ctenidia, peinilla o peine genal), pero todas las pulgas se adaptan con rapidez desde un animal al huésped humano cercano, especialmente si los huéspedes preferidos son exterminados por una enfermedad o si se usan pesticidas. Las pulgas sufren metamorfosis completas desde las fases de huevo a adulto, con larvas y pupas, y los adultos presentan morfologías diferenciadas y hábitats preferentes. En el momento que señalen las vibraciones y el aumento local de las concentraciones de dióxido de carbono, las pulgas adultas surgirán de los huevos en semanas, saltarán al huésped mamífero más cercano y comenzarán a alimentarse de su sangre y a reproducirse.

Tungiasis

Una pulga ectoparasitaria sin peinilla que está reapareciendo en estos momentos es la pulga chigoe o pulga chigoe de la arena, *Tunga penetrans*. Se trata de una pulga endémica en el Caribe y América del Sur, de donde es originaria, y en el África Subsahariana, donde fue importada. La tungiasis, una infestación cutánea dolorosa causada por la pulga chigoe hembra grávida, constituye una epidemia de enormes dimensiones en las comunidades más empobrecidas de África, América del Sur y Caribe, ha reaparecido con éxito en Méjico y América Central y aumenta el número de casos notificados en viajeros que vuelven de áreas subtropicales y tropicales de todo el mundo[12-14].

EPIDEMIOLOGÍA

La tungiasis es una infestación exótica en los viajeros que son atendidos en los centros sanitarios cuando regresan a los países desarrollados, con una carga mínima de parásitos y un tratamiento quirúrgico sencillo. Sin embargo, es una infestación recurrente en las comunidades de más bajo nivel socioeconómico y marginadas de las naciones

TABLA 295-2 Enfermedades infecciosas transmitidas por pulgas

Enfermedad infecciosa	*Agente causante*	*Pulga vector (nombre común)*	*Reservorio animal*	*Principales manifestaciones clínicas*	*Tratamiento*
Peste bubónica	*Yersinia pestis*	*Xenopsylla cheopsis* (pulga de la rata); *Oropsylla montana* (pulga de la ardilla)	Roedores (ratas, perro de las praderas, ardillas); animales domésticos (gatos > perros)	Cefalea, fiebre, escalofríos, linfadenopatías regionales (bubones con drenaje), neumonitis (neumonía secundaria de la peste), septicemia, meningitis; tasa de mortalidad: 14%	Se recomienda el tratamiento antibiótico en las primeras 24 horas, con cualquiera de los antibióticos eficaces siguientes: tetraciclinas, gentamicina, estreptomicina, cloranfenicol
Tifus endémico	*Rickettsia typhi*	*Xenopsylla cheopsis* (pulga de la rata); *Nosopsyllus fasciatus* (pulga de la rata del norte); *Oropsylla montana* (pulga de la ardilla)	Roedores (ratas y ratones)	Fiebre, cefalea, erupción maculopapular, trombocitopenia, raramente neumonitis y encefalitis	Doxiciclina, 100 mg 2 veces al día × 7-10 días
Fiebre moteada por pulgas	*Rickettsia felis*	*Ctenocephalides felis* (pulga del gato)	Roedores (ratas, ratones, zarigüeyas)	Fiebre inespecífica, cefalea, erupción maculopapular	Tetraciclinas (doxiciclina)
Fiebre (enfermedad) por arañazo de gato	*Bartonella henselae*	*Ctenocephalides felis* (pulga del gato)	Gatos agresivos (gatitos)	Febrícula, malestar, linfadenopatías regionales y, raramente, multifocales, endocarditis; complicación más frecuente en el VIH, con angiomatosis bacilar, peliosis hepática, neurorretinitis y encefalopatía	Doxiciclina y macrólidos (azitromicina) son eficaces; añadir rifampicina si hay complicaciones
Tungiasis, portal de entrada de *Clostridium tetani*	Ectoparásito	*Tunga penetrans* (chigoe o pulga chigoe)	Hombre; animales domésticos (perros > gatos y cerdos)	Pápulas blancas dolorosas con fóvea negra central desde la que se eliminan los huevos y las heces si se aplica presión lateralmente, en especial en las caras dorsales de los dedos de los pies, bajo las uñas y en los talones	Extracción quirúrgica de las hembras grávidas de la pulga; ivermectina es ineficaz en el hombre y sólo parcialmente eficaz en perros para el tratamiento de la pulga chigoe

tropicales, con una carga de parásitos alta que provoca una morbilidad importante. En un estudio descriptivo de 2003 que abarcó más del 90% de la población de una aldea muy pobre de pescadores de Brasil, Muehlen y cols. encontraron una prevalencia puntual de tungiasis del 51,3%, con un ligero predominio de varones infestados (54%) y dos picos de edad, uno en niños de 5 a 9 años y otro en adultos de 60 años y mayores[15]. En otro estudio de prevalencia puntual de 2007 en otra comunidad pobre del norte de Brasil, Ariza y cols. revisaron a 142 personas afectadas por superinfestaciones por la pulga chigoe y contaron un total de 3.445 lesiones en los pies (con una mediana de 17 lesiones y un máximo de 18)[16]. Más del 70% de los casos acudió con dolor en el pie, el 59% se quejó de dificultad para caminar, el 46% había perdido la uña en algún dedo del pie, el 42% tenía abscesos en el pie y el 25% tenía dedos deformados. En un estudio de prevalencia regional de cinco ciudades del sudoeste de Trinidad, Chadee encontró una prevalencia de tungiasis que varió entre el 15,7% y el 17,9%, estando los pies infectados con mayor frecuencia que otras regiones anatómicas, presentando los varones una mayor prevalencia y una mayor carga de parásitos (5,44 ± 2,54 pulgas) que las mujeres (2,38 ± 2,00 pulgas)[17]. En un estudio transversal de 2007 de 142 hogares de una comunidad rural del oeste de Nigeria, Ugbomoiko y cols. describieron una prevalencia puntual de tungiasis del 45,2%, afectando el 95% de las lesiones a los pies, sin diferencias en la prevalencia entre ambos sexos pero con los picos de prevalencia entre 6 y 14 años y 60 años y mayores[18]. Se detectaron lesiones ectópicas de codos y manos en el 10% de la población. En un estudio sobre la localización ectópica de la tungiasis en 1.184 residentes en una comunidad pobre del nordeste de Brasil en la que se estableció una prevalencia puntual de tungiasis del 33,6%, Heukelbach y cols. describieron que el 6% de todas las lesiones no se presentaban en los pies, sino en otras localizaciones, como en las manos (5,5%), pero también en nalgas, codos y muslos (fig. 295-4)[19].

En la Guayana Francesa y Brasil, el reservorio zoonótico más importante de la tungiasis transmitida por pulgas fueron los perros domésticos y callejeros[20,21]. En una comparación de la prevalencia de la tungiasis en animales y personas de una comunidad de muy bajo nivel socioeconómico en Brasil, Pilger y cols. describieron una prevalencia en el hombre del 39%, una prevalencia combinada en perros y gatos domésticos del 59% y una prevalencia mayor (42%) de tungiasis en hogares con perros y gatos infestados[21]. Comparativamente, Sanushi y cols. describieron, en una revisión de 14 casos de tungiasis en viajeros que volvieron a los Estados Unidos, que los pacientes manifestaban como máximo dos lesiones y sólo aquejaban dolor local y prurito[22].

Figura 295-5 Lesión periungueal por una tungiasis en el cuarto dedo del pie de una mujer de 50 años. La lesión se debió a la infestación por una pulga chigoe, *Tunga penetrans*, hembra grávida que se alimentó de los tejidos. Obsérvese la elevación del lecho ungueal debido a la lesión. *(De Feldmeier H, Eisele M, Sabóia-Moura RC, Heukelbach J. Severe tungiasis in underprivileged communities: Case series from Brazil.* Emerg Infect Dis. *2003;9:949-955.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tungiasis se debe a la penetración en la dermis de las pulgas chigoe hembras grávidas para alimentarse de la sangre y los líquidos tisulares, normalmente en los pies: planta del pie (y talones), en las uñas y bajo ellas o en los espacios interdigitales (fig. 295-5)[12]. Aunque es la más pequeña de las especies de pulga (1 mm de largo o menos), la hembra grávida depositará cientos de huevos fecundados, de hasta 2.000 veces su propio tamaño, en unos días, durante hasta 3 semanas o algo menos; después muere y deja su carcasa seca en el sendero de la herida contaminada. En un primer momento, la pulga chigoe introducida en la piel producirá una pápula o vesícula subcutánea de 6-8 mm de diámetro, con un punto negro central que permite localizar los segmentos exteriorizados como el ano, la apertura genital y los espiráculos respiratorios (figs. 295-4 y 295-5). La pápula se oscurece por la hemorragia intralesional y, si se oprime, se extrudirán los huevos, heces y órganos internos a través de los segmentos exteriorizados de la parte posterior

Figura 295-4 Tres lesiones periungueales por tungiasis en el dedo índice de una niña de 6 años. Las lesiones se debieron a la infestación por una pulga chigoe, *Tunga penetrans*, hembra grávida que se alimentó de los tejidos. *(De Feldmeier H, Eisele M, Sabóia-Moura RC, Heukelbach J. Severe tungiasis in underprivileged communities: Case series from Brazil.* Emerg Infect Dis. *2003;9: 949-955.)*

Figura 295-6 Pie derecho de un varón de 50 años que presenta una tungiasis recurrente. Obsérvese que todas las uñas se han perdido, debido a las infestaciones recurrentes, y que en todos los dedos se aprecian heridas abiertas. El paciente tenía dolor crónico, sólo podía usar chanclas y caminaba con dificultad. *(De Feldmeier H, Eisele M, Sabóia-Moura RC, Heukelbach J. Severe tungiasis in underprivileged communities: Case series from Brazil.* Emerg Infect Dis. *2003;9:949-955.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del abdomen. El diagnóstico diferencial de la tungiasis comprende infecciones cutáneas bacterianas (impétigo), paroniquia bacteriana y micótica, dermatitis por cercarias, picaduras de hormigas rojas, foliculitis y sarna. Las complicaciones de la tungiasis comprenden septicemia, abscesos, fisuras, pérdida del dedo (o de la uña), úlceras necróticas, osteomielitis y, en ocasiones, amputación espontánea de los dedos del pie y, con menor frecuencia, de la mano (fig. 295-6). La tungiasis se ha asociado a casos mortales de tétanos en sujetos no vacunados, y en un estudio de 1991 se identificó como el punto de entrada en el 10% de los casos de tétanos en Sao Paulo[11,23].

TRATAMIENTO

El tratamiento de la tungiasis comprende la extracción de las pulgas inmediatamente con agujas o curetas estériles, administración de profilaxis antitetánica y tratamiento de las infecciones secundarias de la herida con los antibióticos tópicos u orales apropiados. Aparte de la extracción quirúrgica, no existen otras opciones de tratamiento para la tungiasis. Aún es necesario encontrar un tratamiento antiparasitario eficaz para esta infestación, en especial para las superinfestaciones[24]. En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, Heukelbach y cols. han demostrado que una dosis oral única de ivermectina de 300 µg/kg repetida a las 24 horas no fue eficaz comparada con placebo, en función de la medición de los signos de viabilidad o muerte de los parásitos[24].

PREVENCIÓN Y CONTROL

Además de usar calzado, que puede rociarse con soluciones con piretroide o dietiltoluamida, y no sentarse desnudo directamente en el suelo, otros métodos de prevención de la tungiasis son los siguientes: 1) tratamiento con insecticida de animales y mascotas, domésticos y callejeros, infestados por pulgas, utilizando espráis con piretrina o piretroide al 10%, o con polvo de malatión al 1-4%; 2) lavar las patas de los perros, domésticos y callejeros, y de los cerdos con soluciones insecticidas, como triclorofón al 2%, y 3) rociar o empolvar las viviendas, especialmente los suelos sucios, con malatión al 1-4%. Otros métodos que permiten controlar el entorno de la pulga chigoe son mejorar el control de los animales callejeros, especialmente gatos y perros, proporcionar suelos de cemento o losas a las viviendas con suelos sucios o construir casas elevadas con suelos sólidos, desalentar la presencia de perros y gatos callejeros y otros animales domésticos, especialmente cerdos, dentro de la vivienda, y rociar las vías de paso, los senderos y los pasajes y suelos sucios de viviendas sin pavimento, utilizando soluciones con queroseno, fueloil, lindano al 1%, malatión al 1-4% o triclorofón al 2%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marquez AT, Mattos Mda S, Nascimento SB. Myiasis associated with some socioeconomic factors in five urban areas of the State of Rio de Janeiro. *Rev Soc Brasil Med Trop*. 2007;40:175-180.
2. Jiang C. A collective analysis of 54 cases of human myiasis in China from 1995-2001. *Chinese Med J*. 2002;115:1445-1447.
3. Schwartz E, Gur H. *Dermatobia hominis* myiasis: An emerging disease among travelers to the Amazon Basin of Bolivia. *J Travel Med*. 2002;9:97-99.
4. Tamir J, Haik J, Schwartz E. Myiasis with Lund's fly (*Cordylobia rodhani*) in travelers. *J Travel Med*. 2003;10:293-295.
5. Seppännen M, Virolainen-Julkunen A, Kakko I, et al. Myiasis during adventure sports race. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:137-139.
6. Sloop GD, Lopez FA. Furuncular myiasis. *J LA State Med Soc*. 2006;158:14-16.
7. Liebert PS, Madden RC. Human botfly larva in a child's scalp. *J Ped Surg*. 2004;39:629-630.
8. Shorter N, Werninghaus K, Mooney D, et al. Furuncular cuterebrid myiasis. *J Ped Surg*. 1997;32:1511-1513.
9. Lui H, Buck HW. Cutaneous myiasis: A simple and effective technique for extraction of *Dermatobia hominis* larvae. *Int J Dermatol*. 1992;31:657-679.
10. Boggild AK, Keystone JS, Kain KC. Furuncular myiasis: A simple and rapid method for extraction of intact *Dermatobia hominis* larvae. *Clin Infect Dis*. 2002;35:336-338.
11. Obengui P. La tungose et le tétanus au C.H. U. de Brazzaville. [Tungiasis and tetanus at the University Hospital Center in Brazzaville.]. *Dakar Med*. 1989;34:44-48.
12. Feldmeier H, Eisele M, Sabóia-Moura RC, et al. Severe tungiasis in underprivileged communities: Case series from Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:949-955.
13. Ibanez-Bernal S, Velasco-Castrejon O. New records of tungiasis in Mexico (Siphonaptera: Tungidae). *J Med Entomol*. 1996;33:988-989.
14. Heukelbach J, Gomide M, Araújo F Jr, et al. Cutaneous larva migrans and tungiasis in international travelers exiting Brazil: An airport survey. *J Travel Med*. 2007;14:374-380.
15. Muehlen M, Heukelbach J, Wilcke T, et al. Investigations on the biology, epidemiology, pathology and control of *Tunga penetrans* in Brazil. II. Prevalence, parasite load and topographic distribution of lesions in a population of a traditional fishing village. *Parasitol Res*. 2003;90:449-453.
16. Ariza L, Seidenschwang M, Buckendahl J, et al. Tungiasis: A neglected disease causing severe morbidity in a shantytown in Fortaleza, State of Ceara. *Rev Soc Brasil Med Trop*. 2007;40:63-67.
17. Chadee DD. Tungiasis among five communities in southwestern Trinidad, West Indies. *Ann Trop Med Parasitol*. 1998;92:107-113.
18. Ugbomoiko US, Ofoezie IE, Heukelbach J. Tungiasis: High prevalence, parasite load, and morbidity in a rural community in Lagos State, Nigeria. *Int J Dermatol*. 2007;46:475-481.
19. Heukelbach J, Wilcke T, Eisele M, et al. Ectopic localization of tungiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;67:214-216.
20. Rietschel W. Observations of the sand flea (*Tunga penetrans*) in humans and dogs in French Guiana. *Tierarztliche Praxis*. 1989;17:189-193.
21. Pilger D, Schwalfenberg S, Heukelbach J, et al. Investigations on the biology, epidemiology, pathology and control of *Tunga penetrans* in Brazil. II. The importance of animal reservoirs for human infestation. *Parasitol Res*. 2008;102:875-880.
22. Sanushi ID, Brown EB, Shepard TG, et al. Tungiasis: Report of one case and review of the 14 reported cases in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:941-944.
23. Litvoc J, Leite RM, Katz G. Aspectos epidemiológicos do tétano no estado de São Paulo (Brasil). [Epidemiology of tetanus in São Paulo State (Brazil).]. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1991;33:447-484.
24. Heukelbach J, Franck S, Feldmeier H. Therapy of tungiasis: A double-blinded trial randomized controlled trial with oral ivermectin. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2004;99:873-876.

296 Ácaros, incluidos los trombicúlidos

JAMES H. DIAZ

Los ácaros, incluidos los trombicúlidos y los ácaros de la sarna, son de los artrópodos más pequeños, apenas visibles a simple vista. Sólo 25 de las más de 3.000 especies de trombicúlidos y otros ácaros de animales, plantas y sarna tienen trascendencia médica y, de ellos, la mayoría sólo provoca molestias por las picaduras y no transmite enfermedades infecciosas[1]. Los ácaros están íntimamente relacionados con las garrapatas, pero no son unos hematófagos tan prodigiosos ni transmiten una gama tan amplia de enfermedades microbianas infecciosas. Las enfermedades más graves que transmiten los ácaros son el tifus de los matorrales y la rickettsiasis pustulosa.

Sólo las larvas de los trombicúlidos asiáticos del tifus de los matorrales (especies de *Leptotrombidium*) pican y transmiten el tifus de los matorrales causado por *Orientia tsutsugamushi* (denominada anteriormente *Rickettsia tsutsugamushi*), y sólo los ácaros que pican al ratón de casa *(Liponyssoides sanguineus)* transmiten la rickettsiasis pustulosa causada por *Rickettsia akari*. Los ácaros del tifus de los matorrales y los del ratón de casa son capaces, al igual que las garrapatas, de transmitir infecciones bacterianas mediante transmisión transovárica, así que las infecciones se mantienen tras varias generaciones de ácaros porque las bacterias pasan de la etapa adulta a la juvenil (ninfas y larvas) mediante transmisión transestadial. Si bien en un primer momento se consideraron vectores de una zoonosis de roedores, los trombicúlidos del tifus de los matorrales son los principales reservorios ambientales de *O. tsutsugamushi* en las regiones endémicas, existiendo reservorios secundarios mucho menores en los roedores salvajes[1]. El ratón de casa común es el reservorio zoonótico de *R. akari*, no sólo en los edificios urbanos de pisos con aglomeraciones de personas de los Estados Unidos, sino también en otros edificios con infestaciones de ratones como cobertizos y graneros, en zonas rurales de todo el mundo[2].

Taxonomía y ecología de los ácaros

Los ácaros se clasifican como ácaros de la sarna (v. cap. 294), trombicúlidos (también llamados ácaros rojos), ácaros de los folículos humanos, ácaros del polvo y varios ácaros de animales y plantas (tabla 296-1). Todas las especies de ácaros desarrollan estrechas asociaciones generacionales con sus ecosistemas y reservorios zoonóticos, que a menudo se conocen como islotes de ácaro[1]. Estos islotes delimitan un terreno limpio con matorrales y tienen varios requisitos como hábitat, por ejemplo, vegetación herbácea con temperaturas cálidas en el suelo y humedad elevada, visitas frecuentes de los huéspedes roedores para alimentar las larvas y una fauna suficiente de insectos pequeños para alimentar las ninfas y los adultos en la etapa reproductora. Las personas que se encuentran por casualidad con estos islotes de ácaro tienen riesgos significativamente mayores de sufrir picaduras de larvas de trombicúlidos o trombidiosis en todo el mundo, o de desarrollar tifus de los matorrales en las regiones endémicas de Eurasia y Asia.

Epidemiología y clínica de las infestaciones por ácaros

Entre la familia Trombiculidae, que incluyen las especies *Leptotrombidium* transmisoras del tifus de los matorrales, sólo las larvas son ectoparásitos humanos y animales. Las ninfas más grandes y los adultos viven libremente y se alimentan de pequeños insectos y sus huevos. Todas las larvas trombicúlidas cuentan con un método único de alimentación en sus huéspedes humanos, transmitiendo sus secreciones salivales, que pueden contener *O. tsutsugamushi* en las regiones endémicas. Cuando las larvas de los ácaros han seleccionado un huésped humano, se congregan en zonas de piel blanda, caliente y húmeda, en particular donde la ropa esté apretada sobre la piel, por ejemplo, bajo las cinturillas, las tiras de la ropa interior y calcetines. En su primera fase, las picaduras son indoloras y se agrupan en genitales, periné, muslos, nalgas, cintura y tobillos. Los síntomas comienzan 3-6 horas después (fig. 296-1). Las larvas perforan la piel con sus órganos bucales afilados e inyectan su saliva, que disuelve los tejidos para crear un cúmulo de linfa, otros líquidos corporales y células epiteliales disueltas, del que beberán (fig. 296-1). A diferencia de las garrapatas, los ácaros no son hematófagos, sino que se alimentan de los líquidos tisulares. La inyección reiterada de la saliva en la herida provocada por la picadura induce una reacción del huésped que forma un tubo hueco, a modo de pajita, que se conoce como hipostoma o estilostoma, que se extiende llegando hasta la piel del huésped, en el que se ancla el ácaro firmemente[1,3]. Algunas larvas de trombicúlidos se mantienen unidas al huésped humano, del que se alimentan durante hasta un mes, pero los vectores de las larvas del tifus de los matorrales se alimentan sólo durante 2-10 días antes de caer en el terreno, completamente saciadas, listas para madurar en las ninfas de libre movimiento.

Todas las larvas no infecciosas de trombicúlidos provocan la sarna de los matorrales, o trombidiosis, y es *Eutrombicula alfreddugesi* el responsable más frecuente en Estados Unidos. En Europa, lo es el ácaro de las cosechas, *Neotrombicula autumnalis*, y en Asia *Eutrombicula sarcina*. Entre las larvas portadoras del tifus de los matorrales *Leptotrombidium*, *Leptotrombidium deliense*, trombicúlido de roedores asiático, es el principal vector en el este de Asia y Eurasia.

Después de las picaduras de *Leptotrombidium* infectadas por *O. tsutsugamushi* hay un período de incubación de 8-10 días antes del inicio de las manifestaciones clínicas clásicas de tifus de los matorrales, con costra sobre la picadura, linfadenopatías regionales, inyección conjuntival, pérdida de la audición y erupción centrífuga (fig. 296-2)[4]. Muchos casos presentan cuadros no clásicos con manifestaciones clínicas inespecíficas que no son diagnosticadas, en especial cuando no se dispone de pruebas serológicas. En las regiones templadas de Eurasia hay una estación diferenciada para el ciclo de transmisión del tifus de los matorrales, determinada por las temperaturas y humedades máximas que se alcanzan durante las semanas de claro cambio estacional entre la primavera y el verano y el otoño y el invierno. En los trópicos, la transmisión del tifus de los matorrales se produce todo el año. Las complicaciones mortales incluyen el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), especialmente en los pacientes mayores, el shock hipotensivo, la insuficiencia renal aguda, encefalomielitis y coagulación intravascular diseminada[4].

El ácaro del ratón de casa, *Liponyssoides sanguineus*, mantiene una zoonosis por rickettsias en su reservorio en el ratón de casa preferido *(Mus musculus)* y transmite la rickettsiasis pustulosa causada por *R. akari* a través de sus picaduras[1,3]. Aunque se describieron inicialmente en grupos de complejos de apartamentos masificados en las grandes ciudades de Estados Unidos, como Nueva York, Boston, Cleveland, Filadelfia y Pittsburgh, en estos momentos se describen rickettsiasis pustulosas en las áreas rurales de Estados Unidos y Europa del Este. Muchos expertos creen que no se notifican todos los casos de la rickettsiasis pustulosa y que la enfermedad se distribuye más ampliamente en los ciclos silvestres silenciosos de todo el mundo. El período de incubación y las manifestaciones clínicas iniciales de la rickettsiasis pustulosa reflejan los del tifus de los matorrales, dejando costras en el lugar de la picadura en un plazo de 10-12 días, seguido por fiebre, escalofríos, cefalea intensa, inyección conjuntival y erupción en el tronco, primero maculopapular y después vesicular[2,5]. No hay pérdida de audición y es infrecuente encontrar linfadenopatías (tabla 296-2). A diferencia del tifus de los matorrales, las complicaciones son raras, pero pueden consistir en trombocitopenia y neumonía intersticial[2,5].

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 296-1 Ácaros de trascendencia médica

Familia, género y especie	*Nombre común (ácaro de planta o animal)*	*Distribución geográfica*	*Mantenimiento en la naturaleza*	*Manifestaciones clínicas*	*Transmisión de la enfermedad infecciosa*
Sarcoptidae					
Sarcoptes scabiei var. *hominis*	Ácaro de la sarna (ácaro humano)	Todo el mundo	Ectoparásito obligado del hombre, reservorio humano	Sarna clásica Sarna atípica	Ninguna
Trombiculidae					
Neotrombicula autumnalis	Ácaro de las cosechas europeo (ácaro de animales)	Europa	Ectoparásitos que viven libremente en pequeñas aves y mamíferos	Sarna de los matorrales (trombidiosis)	Ninguna
Eutrombicula alfreddugesi	Trombicúlido americano (ácaro de animales)	Hemisferio occidental	Ectoparásitos que viven libremente en pequeñas aves y mamíferos	Sarna de los matorrales (trombidiosis)	Ninguna
E. sarcina	Trombicúlido asiático (ácaro de animales)	Asia, Australia	Ectoparásitos que viven libremente en pequeñas aves y mamíferos	Sarna de los matorrales (trombidiosis)	Ninguna
Leptotrombidium deliense	Trombicúlido de roedores asiático (ácaro de animales)	Sudeste asiático, Japón, Filipinas, Pacífico Sur, Australia	Ectoparásitos que viven libremente en roedores e insectívoros, transmisión transovárica-transestadial del agente ID	Tifus de los matorrales (enfermedad tsutsugamushi)	*Orientia tsutsugamushi* (denominada anteriormente *Rickettsia tsutsugamushi*), agente causante del tifus de los matorrales
L. akamushi, *L. pallidum* y *L. scutellaris*	Trombicúlidos de roedores japoneses (ácaros de animales)	Japón	Igual	Igual	Igual
L. arenicola y *L. fletcheri*	Trombicúlidos de roedores malasios (ácaros de animales)	Malasia	Igual	Igual	Igual
L. pavlovskyi	Trombicúlido de roedores ruso (ácaro de animales)	Zona este de la antigua Unión Soviética	Igual	Igual	Igual
Demodicidae					
Demodex folliculorum	Ácaro del folículo piloso	Todo el mundo	Ectoparásito obligado del hombre, reservorio en el huésped humano en los folículos pilosos	Dermatitis folicular benigna (descamación) Blefaritis crónica (demodecidosis)	Ninguna
Demodex brevis	Ácaro de la glándula sebácea	Todo el mundo	Ectoparásito obligado del hombre, reservorio en el huésped humano en las glándulas sebáceas	Puede potenciar el acné granulomatoso	Ninguna
Pyroglyphidae					
Dermatophagoides pteronyssinus	Ácaro del polvo de casa europeo (ácaro humano)	Todo el mundo	Ectoparásitos que viven libremente del hombre, viven en las camas, especialmente en los colchones, se alimentan de los restos de la piel humana	Alergias y asma por el ácaro del polvo de casa	Ninguna
D. farinae	Ácaro del polvo de casa americano (ácaro humano)	Todo el mundo	Igual	Igual	Ninguna
Dermanyssidae					
Liponyssoides sanguineus (denominada anteriormente *Allodermanyssus sanguineus*)	Ácaro del ratón de casa	Norteamérica, norte de Europa y Asia, África	Ectoparásitos que viven libremente del ratón de campo, transmisión transovárica-transestadial del agente ID	Rickettsiasis pustulosa	Sí (*Rickettsia akari*)
Dermanyssus gallinae	Ácaro de la gallina roja (pollos)	Todo el mundo	Ectoparásitos que viven libremente de las aves domésticas y salvajes	Dermatitis de las manos de los trabajadores con aves	Ninguna
Macronyssidae					
Ornithonyssus bacoti	Ácaro de rata tropical	Regiones templadas y tropicales de todo el mundo	Ectoparásitos que viven libremente de roedores grandes: *Rattus rattus*, *Rattus norvegicus*	Dermatitis urticariante papulovesicular o pustulosa	Ninguna
O. bursa	Ácaro de aves de corral tropical	Igual	Ectoparásitos que viven libremente de aves domésticas y salvajes	Pápulas pruriginosas en el mismo territorio que la sarna: espacios interdigitales, axilas, ingles, nalgas	Ninguna

(Continúa)

TABLA 296-1 Ácaros de trascendencia médica *(cont.)*

Familia, género y especie	*Nombre común (ácaro de planta o animal)*	*Distribución geográfica*	*Mantenimiento en la naturaleza*	*Manifestaciones clínicas*	*Transmisión de la enfermedad infecciosa*
Laelapidae					
Laelaps echidnina	Ácaro de los erizos	Todo el mundo, especie de ácaro de roedores más prevalente en Estados Unidos	Ectoparásitos que viven libremente de roedores grandes: *Rattus rattus*, *Rattus norvegicus*	Dermatitis inespecífica por picaduras de ácaros	Ninguna
Pyemotidae					
Pyemotes tritici (denominada anteriormente *Pediculoides ventricosus*)	Ácaro de la sarna de los cereales (o de la paja)	Todo el mundo	Ectoparásitos que viven libremente de polillas, escarabajos y gorgojos que se alimentan de paja, heno, cereales y arroz	Erupción vesiculosa pruriginosa de trabajadores con cereales	Ninguna
Pyemotes herfsi	Ácaro de las agallas de la hoja de roble	Europa, introducido en Estados Unidos	Ectoparásitos que viven libremente en larvas de las agallas del roble	Erupciones vesiculosas eritematosas pruriginosas en extremidades, cara y cuello	Ninguna
Acaridae*					
Carpoglyphus lactis	Ácaros del queso y frutos secos	Todo el mundo	Ectoparásitos que viven libremente en quesos y frutos secos	Dermatitis en trabajadores del queso y frutos secos	Ninguna
Tyrophagus putrescentiae	Ácaro de la copra (carne o semilla de coco secas)	Áreas de cultivo de copra (carne o semilla de coco secas)	Ectoparásitos que viven libremente en la copra	Sarna de la copra	Ninguna
Glycyphagidae*					
Glycyphagus domesticus	Ácaro del tendero	Todo el mundo	Ectoparásitos que viven libremente en frutas y verduras	Sarna del tendero	Ninguna
G. destructor	Ácaro del heno	Todo el mundo	Ectoparásitos que viven libremente en el heno cortado	Alergia, asma, rinitis y conjuntivitis en trabajadores y conductores de heno	Ninguna

*Los ácaros de plantas acáridos y glucofágidos *raramente* pueden entrar en el tubo digestivo si se degluten con los alimentos y provocar problemas intestinales (acariasis gastrointestinal). También se pueden inhalar en aerosoles y provocar irritación bronquial y problemas respiratorios (acariasis respiratoria). Pueden reptar por la uretra y causar disuria (acariasis urinaria). Los ácaros se pueden recuperar en heces, esputo y orina. El tratamiento es de soporte. Como *raramente* infestan al ser humano, los ácaros de plantas viven libremente y no se reproducen en el hombre como huésped final.

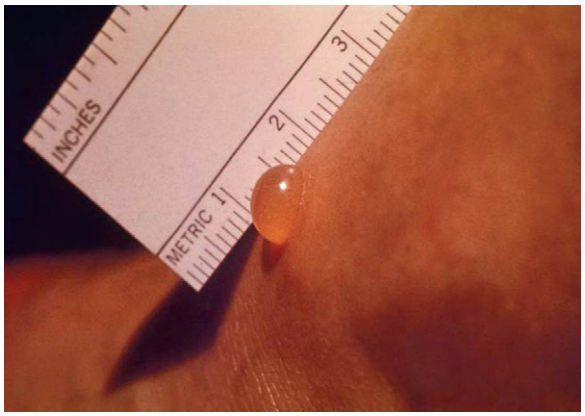


Figura 296-1 Ampolla roja intensamente pruriginosa que aparece 24 horas después de la picadura de una larva trombicúlida. Aunque estas especies de ácaros que succionan linfa no transmiten enfermedades infecciosas en los Estados Unidos, muchas especies de trombicúlidos larvarios transmitirán tifus de los matorrales o enfermedad de tsutsugamushi, causada por rickettsias, *Orientia* (denominada anteriormente *Rickettsia*) *tsutsugamushi*, en el sudeste asiático y regiones del Pacífico Oriental. (*De U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.* CDC Public Health Image Library, *PHIL ID # 3806.*)

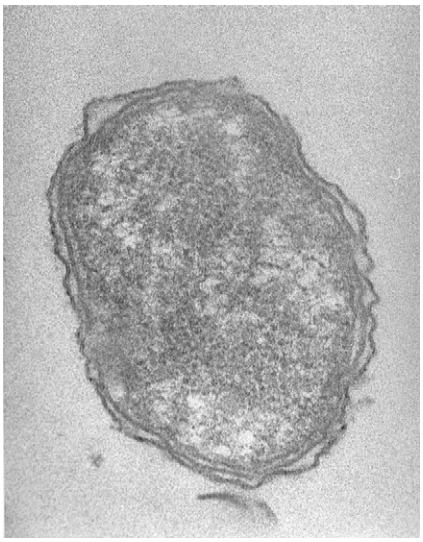


Figura 296-2 Microfotografía de transmisión electrónica de un microorganismo *Orientia tsutsugamushi* extracelular, el agente causante del tifus de los matorrales o enfermedad de tsutsugamushi en el sudeste asiático y región oeste del Pacífico. Durante la II Guerra Mundial, el tifus de los matorrales fue la segunda causa, después de la malaria, de hospitalización en las tropas estadounidenses en el campo de operaciones del Pacífico[1]. (*De U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.* CDC Public Health Image Library, *PHIL ID # 8730.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 296-2 Presentación, diagnóstico, diagnóstico diferencial y tratamiento del tifus de los matorrales transmitido por ácaros frente a la rickettsiasis pustulosa

Características	*Tifus de los matorrales*	*Rickettsiasis pustulosa*
Agente bacteriano	*Orientia* (denominada anteriormente *Rickettsia*) *tsutsugamushi**	*Rickettsia akari*
Ácaro vector	Larvas de *Leptotrombidium deliense*	Ácaro común del ratón de casa, *Liponyssoides sanguineus*
Período de incubación	8-10 días (intervalo: 8-20 días)	10-12 días
Lugar de picadura del ácaro	Picadura inicial indolora, costra en el lugar de la picadura (50%)	Picadura inicial indolora, costra en el lugar de la picadura
Síntomas constitucionales de presentación	Fiebre, escalofríos, cefalea, mialgia, pérdida de audición patognomónica (30%)	Fiebre, escalofríos, cefalea intensa, mialgia
Inyección conjuntival	Presente	Puede estar presente
Linfadenopatía regional	Presente regionalmente, sensible al tacto	Normalmente ausente
Asociado a exantema	Inicio diferido en el tronco, máculas eritematosas, después lesiones maculopapulares que se diseminan periféricamente	Inicio brusco en el tronco, máculas eritematosas que desarrollan vesículas centrales en tandas
Signos y síntomas torácicos	Tos, taquipnea, disnea, estertores en ambas bases	Estertores asintomáticos en ambas bases
Radiografía de tórax	Infiltrados frecuentes	Habitualmente normal
Complicaciones potenciales	Síndrome de dificultad respiratoria del adulto, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, encefalomielitis	Trombocitopenia
Diagnósticos diferenciales	Mononucleosis infecciosa, leptospirosis, tularemia, carbunclo, rickettsiasis con fiebre moteada	Varicela, costra por picadura de garrapatas
Métodos diagnósticos	Despistaje: prueba rápida del antígeno con la proteína de 56 kDa recombinante con tira reactiva Diagnóstico serológico: pruebas de anticuerpos con inmunofluorescencia indirecta, métodos con inmunoperoxidasa Confirmación: aislamiento en el microscopio del agente a partir de sangre o tejidos, reacción de polimerasa en cadena con el ADN (o el ARN) del agente	Diagnóstico serológico: anticuerpos inmunofluorescentes para IgG frente a *R. akari* y *R. rickettsia*, con estudio de adsorción cruzada durante el seguimiento de los anticuerpos predominantes Confirmación: aislamiento en la biopsia de piel
Tratamientos recomendados	Tetraciclina 500 mg por vía oral 4 veces al día × 1 semana, o doxiciclina 100 mg dos veces al día × 1 semana, o cloranfenicol i.v. 50-75 mg/kg/día × 1 semana (sólo para casos complicados) En niños y embarazadas, considerar los macrólidos: azitromicina, claritromicina o roxitromicina	Doxiciclina, 100 mg por vía oral dos veces al día × 7-10 días
Evolución = tasas de mortalidad (%)	1-15%	<1%

*Aunque se clasificó inicialmente como *Rickettsia*, el agente causante del tifus de los matorrales, *Orientia tsutsugamushi* (originalmente *Rickettsia tsutsugamushi*), se clasifica ahora en un género independiente, *Orientia*, según las evidencias moleculares de que su pared celular difiere significativamente de las *Rickettsia* tanto ultraestructuralmente como por sus proteínas componentes[4].

Los exoesqueletos, los fragmentos del cuerpo y las heces de las especies de ácaros del polvo *Dermatophagoides* son altamente alergénicos, y todos ellos se diseminan con facilidad al hacer las camas y mullir las almohadas. Los alérgenos de los ácaros del polvo vivos y muertos provocan rinitis alérgica y bronquitis asmática en los sujetos atópicos predispuestos. El ácaro del polvo de casa americano, *Dermatophagoides farinae*, se distribuye ahora por todo el mundo, al igual que el ácaro del polvo de casa europeo, *Dermatophagoides pteronyssinus*[3]. Este tipo de ácaros prefieren vivir en los dormitorios todo el año, especialmente en los colchones y alfombras en entornos cálidos y húmedos. Muestran su máximo crecimiento y reproducción durante los ciclos templados estacionales, a temperaturas ambientes de 25 °C y mayores, y con humedades relativas del 75% y mayores[3].

La sarna y los ácaros de los folículos son los únicos ácaros ectoparásitos exclusivamente humanos, y no transmiten enfermedades infecciosas. Menos grave, pero más frecuente que la sarna, es la infestación con ácaros de los folículos humanos, *Demodex folliculorum*, que habitan en los folículos pilosos, y *Demodex brevis*, que habitan las glándulas sebáceas. Estos diminutos ácaros (0,1-0,4 mm de largo) que afectan al ser humano se alimentan del sebo y de la piel exfoliada mientras están alojados en los folículos pilosos o los poros de las glándulas sebáceas en el ser humano. Los ácaros *Demodex* se agruparán en folículos de la nariz, párpados y pliegues nasolabiales, y se han detectado incluso vivos en el cerumen del oído. Todas las etapas de desarrollo de los ácaros *Demodex* tienen lugar en un ciclo de huevo a huevo de 13-15 días, siempre dentro de los folículos pilosos o glándulas sebáceas, en especial en las mujeres que hacen un uso excesivo de cosméticos faciales en cremas. Aparte de provocar comedones o «puntos negros», las infestaciones por *Demodex* provocan pocos síntomas adversos y raramente necesitan tratamiento, a menos que se asocien a acné, blefaritis, impétigo, rosácea o dermatitis seborreica[1,3].

Aunque de escaso significado clínico, varias especies de ácaros de plantas y animales pueden causar erupciones papulovesiculares eritematosas muy molestas. Las picaduras del ácaro de la gallina roja o ácaro de las aves de corral, *Dermanyssus gallinae,* causan una dermatitis pruriginosa normalmente en el dorso de las manos y antebrazos de los trabajadores de las granjas avícolas (fig. 296-3)[6]. El virus de la encefalitis de San Luis y el virus de la encefalitis equina occidental se han aislado en ácaros de la gallina roja infectados de forma natural, pero no son los vectores preferidos de esos arbovirus transmitidos por mosquitos (fig. 296-3)[6]. Las picaduras del ácaro de la rata, *Ornithonyssus bacoti*, ubicuo en zonas templadas de Europa y América, causan una dermatitis papulovesiculosa en trabajadores de corrales y almacenes. El ácaro de la rata también transmite *Rickettsia typhi*, el agente del tifus de roedor, de rata a rata, manteniendo la zoonosis del roedor, pero no es capaz de transmitirla al ser humano[6]. El ácaro de las aves, *Ornithonyssus bursa*, es un ectoparásito común de las palomas de todo el mundo y una causa frecuente de infestaciones de ácaros con dermatitis maculopapular en los espacios interdigitales y axilas de los criadores y aficionados a las palomas[7].

Los ácaros de plantas son causas frecuentes de infestaciones molestas con erupciones maculopapulares eritematosas y pruriginosas en las extremidades y la cara de arboristas, paisajistas y campistas. El ácaro de la sarna de los cereales o paja de Norteamérica, *Pyemotes tritici* (denominada anteriormente *Pediculoides ventricosus*), se alimenta preferentemente de larvas de insectos que infestan el heno y la paja (y algunos cereales) y puede escarbar superficialmente la piel provocando una dermatitis papulovesiculosa, especialmente en personas que duermen en colchones de paja o que montan en carretas de heno (fig. 296-4)[3,6]. En el verano de 2004 un familiar del ácaro de la sarna de la paja, el ácaro de la agalla de la hoja de roble *(Peymotes herfsi)*, que se alimenta de las larvas de insectos que crecen dentro de las agallas de los robles de los

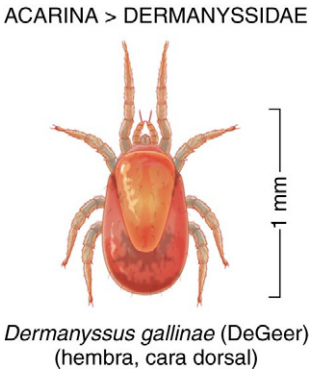


Figura 296-3 Ilustración de la cara dorsal de una hembra del ácaro de la gallina roja (aves de corral), *Dermanyssus gallinae*, que es una causa frecuente de dermatitis en personas que trabajan con aves y en criadores de palomas en todo el mundo. (*De U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.* CDC Public Health Image Library, *PHIL ID # 5482.*)

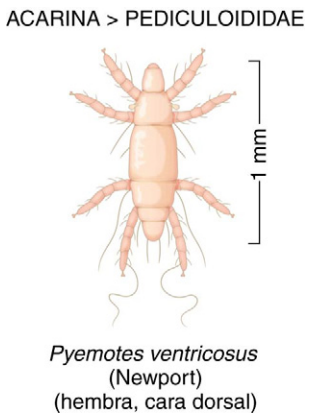


Figura 296-4 Ilustración de la cara dorsal de una hembra del ácaro de la sarna de los cereales (o de la paja), *Pyemotes tritici* (denominado anteriormente *Pyemotes ventricosus*), que es una causa frecuente de erupciones papulovesiculares muy pruriginosas entre los trilladores de heno, conductores de carros de heno, jardineros y campistas a finales del verano en todo el mundo. Un ácaro de plantas similar, *Pyemotes herfsi*, el ácaro de las agallas de la hoja de roble europeo, provocó una epidemia de erupciones papulovesiculares eritematosas pruriginosas en 300 residentes de Pittsburg, Kansas, que solicitaron asistencia médica a finales de agosto de 2004[8]. (*De U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.* CDC Public Health Image Library, *PHIL ID # 5482.*)

pantanos, causó una epidemia de dermatitis por sarna de las plantas en Kansas. Las agallas son crecimientos irregulares de las plantas, en particular de las hojas enrolladas, que se deben a las reacciones químicas que se producen entre los insectos que se alimentan y las hormonas reactivas de las plantas. Cerca de 300 residentes de Pittsburg, Kansas, solicitaron asistencia médica por una erupción papulosa eritematosa e intensamente pruriginosa que se agrupaba en la cara, cuello y extremidades (fig. 296-5). Las lesiones curaron en unos días tras la aplicación tópica de antihistamínicos y esteroides. Los investigadores determinaron que la erupción se había debido a múltiples picaduras de los ácaros de la agalla de la hoja de roble, que caían de los árboles y flotaban en el viento después de alimentarse de los robles de los pantanos[8].

Figura 296-5 Fotografía en un primer plano de lesiones de picaduras papulovesiculares eritematosas y pruriginosas causadas por el ácaro de las agallas de la hoja de roble europeo en un residente de Pittsburg, Kansas, a finales de agosto de 2004[8]. (*De U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA; CDC MMWR. Outbreak of pruritic reaches associated with mites—Kansas, 2004.* MMWR *2005;54(38);952-955. Fotografía cortesía de A. Broce, L. Zurek, Kansas State University. Disponible en http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5438a3.htm.*)

Diagnóstico y tratamiento de las infestaciones por ácaros

Todas las picaduras de las larvas trombiculidae se agrupan en las zonas donde la ropa está apretada contra la piel, en especial los genitales, muslos, nalgas, cintura y tobillos, y no provocan picor ni molestias hasta que se sacan los componentes de la boca y mueren. Cuando se eliminan mientras se alimentan se decapita la larva y deja los componentes de la boca incrustados, lo que provoca más inflamación[1]. Hay métodos no demostrados para eliminar intactos los trombicúlidos ingurgitados que se están alimentando, como pintar la zona de la picadura con colodión, esmalte de uñas transparente o Liquid Skin; después se seca con el secador de pelo para desprender el artrópodo seco de la piel intacta. El picor intenso comenzará 3-6 horas después de las picaduras, y después aparecerán pápulas eritematosas intensamente pruriginosas (10-12 horas), con formación de costras y cicatrices (24-48 horas; fig. 296-1)[1,3]. El tratamiento es de soporte, con limpieza con agua y jabón, baños con agua caliente y anestésicos y antihistamínicos locales tópicos. El impétigo y las infecciones secundarias son complicaciones que requieren tratamiento antibiótico.

Las infestaciones por ácaros de los folículos de la cara no necesitan tratamiento, aparte de lavar con agua y jabón para reducir las infestaciones[1,3,6]. Las infestaciones de cuero cabelludo y pestañas responderán a los lavados con selenio al 0,5% o cremas, lociones o champús con azufre al 10%, con cuidado para evitar la instilación ocular. Las infestaciones crónicas por ácaros en los folículos (demodecidosis) que cursan con blefaritis y dermatitis tipo rosácea requieren tratamiento con una única dosis oral de ivermectina, 200 µg/kg, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. La mayoría de las picaduras de ácaros de animales y plantas también pueden tratarse sintomáticamente con fármacos tópicos, a menos que haya infestaciones activas, y pueden controlarse con preparados tópicos con crotamitón al 10%, benzoato de benzoilo al 25%, lindano al 1% o malatión al 1%. Las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

alergias a ácaros del polvo de casa se pueden tratar con inmunoterapia con extractos de ácaros del polvo de casa.

Aunque inicialmente se clasificó entre las *Rickettsia*, el agente causante del tifus de los matorrales, *O. tsutsugamushi* (originalmente, *R. tsutsugamushi*) se ha reclasificado ahora en un género distinto, *Orientia*, debido a las evidencias moleculares de que su pared celular difiere significativamente de la de las *Rickettsia*, tanto ultraestructuralmente como por las proteínas que la componen (fig. 296-2). A pesar de ello, el tifus de los matorrales transmitido por ácaros y la rickettsiasis pustulosa se presentan con un cuadro clínico similar. Ambas infecciones responden al tratamiento con tetraciclina oral, doxiciclina oral o cloranfenicol i.v., que no se recomienda por su toxicidad medular (ver en la tabla 296-2 la comparación de las manifestaciones clínicas de presentación, los métodos diagnósticos, el diagnóstico diferencial, los distintos tratamientos y la evolución en el tifus de los matorrales y la rickettsiasis pustulosa)[4].

Prevención de infestaciones por ácaros y enfermedades infecciosas transmitidas por ácaros

Los métodos de prevención y tratamiento de los ácaros ectoparásitos son: 1) rociar las viviendas y zonas de acampada con insecticidas con piretrina y piretroide; 2) rociar o impregnar las ropas con repelentes con piretrina y piretroide; 3) aplicar repelentes de insectos con dietiltoluamida (N, N-dietilmetil toluamida, o DEET) en la piel expuesta; 4) lavar suavemente las zonas del cuerpo expuestas o infestadas con agua y jabón, para eliminar los ácaros unidos mediante su estilosoma sin decapitarlos; 5) mejorar el control de los reservorios de roedores en las zonas de acampada, casas, apartamentos, graneros, cobertizos y, especialmente, albergues públicos masificados; 6) tratar las camas y colchones de paja y las carretas de transporte de heno con insecticidas con piretrina y piretroide, y 7) pasar la aspiradora por las camas y los colchones y lavar las sábanas periódicamente, y cubrir los colchones y almohadas con fundas de plástico para reducir los niveles de ácaros en el polvo de casa. No existen vacunas para el tifus de los matorrales o rickettsiasis pustulosa. Las dosis semanales de 200 mg de doxiciclina pueden prevenir las infecciones por *O. tsutsugamushi*[4].

Conclusiones

En resumen, los ácaros representan una plaga ubicua y molesta. De ellos, la mayoría son larvas trombicúlidas y ácaros de animales y plantas, que no transmiten enfermedades infecciosas. Sólo hay unas 20 especies de trascendencia clínica: las especies de larvas trombicúlidas *Leptotrombidium* de Asia y Eurasia que transmiten el tifus de los matorrales en regiones endémicas, y el ácaro del ratón de casa, que transmite rickettsiasis pustulosa, una zoonosis de ratón que afecta a zonas urbanas y rurales que está más extendida de lo que se pensó en un primer momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Service MW. Scrub typhus mites (Trombiculidae). In: Service MW, editor. *Medical entomology for students*. London: Chapman and Hall; 1996:256-262.
2. Krusell A, Comer JA, Sexton DJ. Rickettsialpox in North Carolina: a case report. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:727-728.
3. Goddard J. Mites. In: Goddard J, editor. *Physician's guide to arthropods of medical importance*. 4th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2002:229-246.
4. Watt G, Walker DH. Scrub typhus. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingston; 2006:557-562.
5. Ozturk MK, Gunes T, Kose ET, et al. Rickettsialpox in Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1498-1499.
6. Neva FA, Brown HW. Class Arachnida—ticks, mites, spiders, scorpions. In: Neva FA, Brown HW, editors. *Basic clinical parasitology*. East Norwalk, CT: Appleton and Lange; 1994:300-311.
7. Kong TK, To WK. Bird-mite infestation. *N Engl J Med*. 2006;354:1728.
8. Hansen G, Taylor C, Goedeke J, et al. Outbreak of pruritic rashes associated with mites—Kansas, 2004. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep*. 2005;54:952-955.

297

Garrapatas, incluidas las parálisis por garrapatas

JAMES H. DIAZ

Las garrapatas son los más competentes y versátiles de todos los vectores artrópodos de zoonosis infecciosas, por varios motivos. Primero, las garrapatas no se ven afectadas por la mayoría de los microorganismos que ellas mismas pueden transmitir, ni por las toxinas salivales paralizantes que transfieren cuando se alimentan de sangre. Segundo, y a diferencia de los mosquitos, las garrapatas transmiten la más amplia gama de microbios infecciosos de todos los artrópodos, en la que se incluyen bacterias, virus y parásitos. Tercero, las garrapatas son capaces de transmitir verticalmente microorganismos infecciosos congénitamente a su descendencia de ambos sexos (transmisión transovárica) y después diseminar el estado de portador de las infecciones entre todas las etapas de crecimiento de la generación (transmisión transestadial). Cuarto, las garrapatas han capitalizado muchas de las ventajas competitivas que han conseguido al evolucionar y adaptarse al clima y al estilo de vida del ser humano; por ejemplo, mediante distribuciones geográficas amplias y estaciones de cría activa y alimentación de sangre más prolongadas, como consecuencia del incremento de la temperatura y la humedad medias en todo el mundo, a través de la mayor abundancia de huéspedes animales salvajes que actúan como reservorio, que ya no son controlados eficientemente, en particular los venados, los mamíferos de mediano tamaño y los roedores, mediante estructuras residenciales de mayor tamaño en bosques talados recientemente, adyacentes a pastos y jardines preferidos por animales domésticos y huéspedes humanos, y, finalmente, mediante el aumento de las actividades de tiempo libre y vacaciones que disfrutan el ser humano y sus mascotas durante las prolongadas estaciones en las que las garrapatas buscan sus huéspedes y se alimentan de sangre, desde el comienzo de la primavera hasta el final del otoño o incluso en los inviernos más suaves[1]. En pocas palabras, las garrapatas de todas las edades y ambos sexos se mantienen infectivas durante generaciones, sin que sea necesario readquirir las infecciones de los reservorios huéspedes, y ahora los cambios ambientales y conductuales conllevan un mayor tiempo de contacto entre el hombre y las garrapatas en el exterior, lo que facilita la cría, alimentación y transmisión de enfermedades infecciosas en ellas.

Biología, comportamiento y taxonomía de las garrapatas

Con la excepción de los hipostomas dentados para alimentarse de la sangre y los palpos sin garras, las garrapatas adultas parecen ácaros grandes con ocho patas y cuerpos con forma de disco[2]. El ciclo vital de la garrapata consta de cuatro fases: huevo, larva de seis patas, ninfa y adulto. Las garrapatas se clasifican en tres familias: Ixodidae, o garrapatas duras; Argasidae, o garrapatas blandas, y Nuttalliellidae, una familia mucho menos conocida con características mixtas de garrapatas duras y blandas[2]. Las garrapatas ixodidae tienen una placa dorsal dura o escudo, que está ausente en las garrapatas argasidae de cuerpo blando. Las garrapatas ixodidae también muestran un mayor dimorfismo sexual que las argasidae, con un aspecto similar en ambos sexos. No obstante, todas las garrapatas hematófagas, especialmente las hembras, son capaces de sufrir una enorme expansión, de tal suerte que las hembras ixodidae ingurgitadas a menudo se confunden con las hembras argasidae ingurgitadas. Si bien las garrapatas de todas las familias actúan como vectores de enfermedades, las ixodidae o garrapatas duras son responsables de la mayoría de las enfermedades transmitidas por garrapatas en los Estados Unidos.

Las garrapatas ixodidae tienen unos componentes bucales que se unen en la zona anterior y son visibles dorsalmente, viven en entornos expuestos abiertos, como bosques, pastizales, praderas y zonas de maleza. Las garrapatas argasidae son correosas y sus piezas bucales están unidas subterminalmente y no son visibles dorsalmente. Las garrapatas argasidae prefieren vivir en entornos más protegidos, como nidos de animales, cuevas y grietas. Todas las garrapatas se alimentan cortando un pequeño agujero en la epidermis del huésped con sus quelíceros e insertando a continuación los hipostomas en el corte, mientras mantienen el flujo sanguíneo gracias a los anticoagulantes de su saliva[2]. Las garrapatas son atraídas por los huéspedes de sangre caliente por la vibración y el CO_2 exhalado. Las garrapatas ixodidae «buscan» a sus huéspedes escalando en la vegetación con sus patas delanteras estiradas, esperando abrazar a los huéspedes que pasan (fig. 297-1). Las garrapatas pasan períodos de tiempo relativamente cortos de sus vidas apareándose y alimentándose de sangre en sus huéspedes; las garrapatas blandas se alimentan rápidamente durante horas y después se desprenden, mientras que las garrapatas duras se alimentan de la sangre durante días (entre 6 y 12) antes de desprenderse para la puesta de huevos.

Epidemiología de las enfermedades infecciosas transmitidas por garrapatas

Las enfermedades infecciosas transmitidas por garrapatas han supuesto un reto para los investigadores y médicos desde que el Dr. Howard T. Ricketts identificó la garrapata del bosque, *Dermacentor andersoni*, como el vector de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR) en 1906 y dejó firmemente establecida la teoría del vector insecto de la transmisión de las enfermedades infecciosas[3]. La enfermedad de Lyme apareció a comienzos de los años 70 y su agente causante, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, no se identificó hasta 1982, despertando un renovado interés por las enfermedades transmitidas por garrapatas en los Estados Unidos y Europa (fig. 297-2)[4].

A comienzos de los años 90, la borreliosis de Lyme se había convertido en la enfermedad infecciosa transmitida por artrópodos más frecuente en los Estados Unidos y Europa[5]. Desde los años 70, en cada década se ha descrito una enfermedad infecciosa emergente o redescubierta transmitida por garrapatas y nuevos vectores para las enfermedades transmitidas por garrapatas descritas con anterioridad, como la FMMR[6]. Estos últimos descubrimientos han provocado la aparición de nuevas tecnologías inmunodiagnósticas, especialmente mediante técnicas de identificación de ácidos nucleicos, particularmente el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

En los años 80 y 90 se estratificaron los agentes causantes de las ehrliquiosis como nuevas especies emergentes similares a rickettsia, y después (2001) se reorganizaron completamente en géneros independientes, *Ehrlichia* y *Anaplasma*[7,8]. En 1997, Kirkland y cols. describieron un nuevo exantema similar al eritema migrans en Carolina del Norte, una región no endémica de la enfermedad de Lyme, transmitida por la garrapata Lone Star, *Amblyomma americanum* (fig. 297-1). Esta nueva borreliosis pronto recibió el nombre de enfermedad exantemática asociada con las garrapatas del sur (STARI, por su acrónimo en inglés) o enfermedad de Master, pero su agente causante, *B. lonestari*, una nueva especie de *Borrelia*, no se identificaría hasta 2004 (fig. 297-2)[10].

En 2004 se reconocieron las garrapatas como los vectores más frecuentes de todas las enfermedades infecciosas transmitidas por artrópodos en Europa, se describieron cinco nuevas rickettsias que provocaban fiebre maculosa, se identificaron cuatro nuevas subespecies del complejo *B. burgdorferi* causantes de la enfermedad de Lyme, se

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Figura 297-1 ***Amblyomma americanum*, la garrapata Lone Star, «buscando» un huésped.** Se muestra un plano dorsal de una garrapata hembra Lone Star, el vector de la enfermedad exantemática asociada con las garrapatas del sur (STARI) causada por la espiroqueta *Borrelia lonestari*. Obsérvese la marca de la «estrella solitaria» en el centro de la superficie dorsal. *(De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Atlanta, GA. Public Health Imagen Library, imagen 8683.)*

Figura 297-3 ***Rhipicephalus sanguineus*, la garrapata marrón del perro, «buscando» un huésped.** Se muestra el plano dorsal de una garrapata macho, un vector nuevo e inesperado de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR) que se suma a los vectores históricos, *Dermacentor andersoni*, la garrapata de los bosques de las Montañas Rocosas y *Dermacentor variabilis*, la garrapata americana del perro. *(De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Atlanta, GA. Public Health Imagen Library, imagen 7646.)*

aisló una nueva especie de borreliosis con fiebre recurrente y se exportó la anaplasmosis a Europa desde los Estados Unidos[11]. En medio de una era aparentemente interminable de nuevos descubrimientos en las enfermedades transmitidas por garrapatas, en 2005 se identificó en los Estados Unidos otro vector de FMMR nuevo e inesperado, *Rhipicephalus sanguineus*, la garrapata marrón del perro (fig. 297-3)[12].

Dado que la mayoría de las enfermedades transmitidas por garrapatas se deben a microorganismos intracelulares obligados, muchos de los cuales infectan a los eritrocitos, granulocitos o células del endotelio vascular, muchas infecciones transmitidas por garrapatas también pueden transmitirse mediante transfusiones de sangre o trasplantes de órganos. Se han descrito infecciones por derivados de la sangre de rickettsias transmitidas por garrapatas (incluida la fiebre Q), babesiosis y ehrliquiosis. En 2008, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) comunicaron el primer caso de transmisión mediante transfusión de *Anaplasma phagocytophilum*, el agente causante de la anaplasmosis transmitida por garrapatas (antes denominada ehrliquiosis granulocítica humana [EGH]), confirmado microscópica y serológicamente mediante el estudio tanto del donante como del receptor[13].

Figura 297-2 ***Borrelia burgdorferi*, la bacteria causante de la enfermedad de Lyme.** Obsérvese el aspecto característico en muelle enrollado de una espiroqueta (frotis en sangre periférica, tinción inmunofluorescente con el campo oscuro del microscopio, ×1.000). *(De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Atlanta, GA. Public Health Imagen Library. Cortesía del Dr. Robert D. Gilmore.)*

Actualmente, la seroprevalencia de las enfermedades transmitidas por garrapatas está aumentando significativamente entre los donantes de sangre y de órganos en los Estados Unidos, y se han descrito infecciones combinadas transmitidas por garrapatas en algunas regiones de los Estados Unidos, además de un incremento aún no explicado de la virulencia de las enfermedades infecciosas transmitidas por garrapatas en ese país (FMMR), Europa y norte de África (fiebre maculosa mediterránea) y Australia (tifus de la garrapata de Queensland). Los CDC acaban de reclasificar varias enfermedades infecciosas transmitidas por garrapatas como agentes potenciales de terrorismo biológico, como son las siguientes: *Francisella tularensis* (tularemia), un agente de categoría A (microorganismo altamente probable de ser utilizado como arma); *Coxiella burnetii* (fiebre Q), un agente de categoría B (menos probabilidad de ser utilizado como arma); y los virus de la encefalitis y la fiebre hemorrágica transmitidos por garrapatas, agentes de categoría C (menor probabilidad de ser utilizado como arma). En el futuro, la prevalencia de las enfermedades infecciosas transmitidas por garrapatas aumentará en territorios más amplios a mayores altitudes en un mundo más caliente. Se seguirán descubriendo vectores garrapatas inesperados de enfermedades infecciosas emergentes causadas por microorganismos intracelulares obligados, a medida que las personas pasen más tiempo libre en el exterior en los climas templados en los ecosistemas preferidos por las garrapatas.

Infecciones bacterianas transmitidas por garrapatas

INFECCIONES POR ESPIROQUETAS (BORRELIOSIS)

Las borreliosis son un extenso grupo de enfermedades debidas a espiroquetas transmitidas por garrapatas causadas por varias especies de *Borrelia*, con una distribución geográfica, vectores garrapatas y reservorios animales huéspedes muy particulares (tabla 297-1). Las

TABLA 297-1 Borreliosis debidas a espiroquetas transmitidas por garrapatas

Especie de **Borrelia**	*Enfermedades transmitidas por garrapatas*	*Distribución geográfica*	*Vectores garrapatas*	*Reservorios animales salvajes*
B. afzelii	Borreliosis de Lyme (BL) europea	Europa, Escandinavia	*Ixodes ricinus*	Mamíferos: venados, roedores
B. burgdorferi	BL americana	América del Norte, en concreto Nordeste, Medio Oeste, Pacífico Noroeste de Estados Unidos, y Europa	*I. scapularis* (este de Estados Unidos), *I. pacificus* (oeste de Estados Unidos)	Mamíferos: venados, roedores (preferidos por las ninfas)
B. crocidurae	Fiebre recurrente transmitida por la garrapata (FRTG) del Norte de África	Norte de África, cuenca mediterránea	*Ornithodoros erraticus*	Mamíferos: roedores, aves
B. duttonii	FRTG del este de África	Este, centro y sur de África	*O. moubata*	El hombre es el principal reservorio
B. garinii	BL europea	Norte de Europa, Rusia, Asia	*I. ricinus* (Europa), *I. persulcatus* (Asia)	Mamíferos: roedores, aves
B. hermsii	FRTG americana	Oeste de Estados Unidos y Canadá	*O. hermsii*	Mamíferos: roedores, ardillas listadas, ardillas
B. hispanica	FRTG hispanoafricana	Península Ibérica: España, Portugal; noroeste de África: Argelia, Marruecos, Túnez	*O. marocanus*	Mamíferos: roedores
B. latyschewii	FRTG blanca	Regiones rusas del Cáucaso (Tayikistán, Uzbekistán), Asia Central	*O. tartakovskyi*	Mamíferos: roedores
B. lonestari	Enfermedad exantemática asociada con las garrapatas del sur (STARI), o enfermedad de Master	Sudeste de Estados Unidos, desde el sudeste de la costa atlántica hasta el centro de Tejas, Oklahoma y Missouri hacia el oeste	*Amblyomma americanum*	Mamíferos: roedores, ganado vacuno, otros animales domésticos, algunos reptiles, especialmente lagartos
B. mazzottii	FRTG del sur	Sur de Estados Unidos, Méjico, Centroamérica, América del Sur	*O. talaje*	Mamíferos: roedores
B. parkeri	FRTG occidental	Sudoeste y sur central de Estados Unidos, Méjico	*O. parkeri*	Mamíferos: roedores
B. persica	FRTG asiática-africana	Oriente Medio (Egipto, Irán), Asia Central, China Occidental, norte de India	*O. tholozani*	Mamíferos: roedores
B. turicatae	FRTG del sudoeste americano	Sudoeste y sur central de Estados Unidos, Méjico, América Central	*O. turicata*	Mamíferos: roedores, armadillos, zarigüeyas, cerdos y monos (Panamá)
B. venezuelensis	FRTG venezolana	América Central y del Sur	*O. rudis*	Mamíferos: roedores, zarigüeyas, armadillos, monos (Panamá, Colombia)

borreliosis se estratifican en tres presentaciones epidemiológicas y clínicas diferenciadas: borreliosis de Lyme, STARI y fiebre recurrente transmitida por garrapatas (tabla 297-2).

La borreliosis de Lyme (BL) o enfermedad de Lyme es en la actualidad la enfermedad infecciosa transmitida por garrapatas más frecuente en el hemisferio norte y la enfermedad infecciosa transmitida por artrópodos más frecuente en los Estados Unidos[5,14]. En los Estados Unidos, la BL está causada por *Borrelia burgdorferi* (en sentido estricto), que fue identificada en un primer momento como una nueva espiroqueta bacteriana en 1982 y que se transmite al hombre por las garrapatas duras *Ixodes* spp. en focos regionales de ese país, en concreto en el nordeste *(I. scapularis)*, zona superior del medio oeste *(I. scapularis)* y costa del Pacífico (*I. pacificus*; fig. 297-4; v. fig. 297-2). Si bien *B. burgdorferi* es el único agente causante de BL en los Estados Unidos, y ha sido exportada a Europa, la mayoría de los casos de BL en Europa y norte de Asia se deben a *B. afzelii* y *B. garinii* (tabla 297-1). En conjunto, las tres especies de *Borrelia* se denominan *B. burgdorferi* (en sentido amplio). Las garrapatas adquieren la infección por *Borrelia* cuando son larvas o ninfas al alimentarse de la sangre de los pequeños huéspedes reservorios, principalmente aves y roedores, y transmiten la BL al hombre al alimentarse, un hecho que puede pasar desapercibido (v. fig. 297-4). Los microorganismos *Borrelia* se mantienen también en la naturaleza en las garrapatas *Ixodes* adultas infectadas que se alimentan de sangre de mamíferos más grandes, como los venados.

A diferencia de las garrapatas argasidae o blandas, las garrapatas *Ixodes* prefieren las zonas templadas homogéneas de los bosques cubiertos contiguos a las zonas de matorrales o pastizales, y transmiten *B. burgdorferi* al hombre durante su exposición al exterior en esos hábitats. Como las espiroquetas *Borrelia* deben migrar desde el intestino medio de la garrapata a la glándula salival mientras se alimenta de sangre, la inserción de la garrapata durante menos de 24 horas raramente provoca una BL en el hombre[15]. Después de un período de incubación de 1-2 semanas, la característica principal de la transmisión de la espiroqueta se manifiesta como un eritema migrans solitario, un exantema eritematoso maculopapular con un patrón en ojo de buey en el lugar de inserción de la garrapata (fig. 297-5). El eritema migrans también se presenta en el STARI en el lugar de inserción de la *Amblyomma americanum* o garrapata Lone Star, y es consecuencia del movimiento centrífugo subcutáneo de las espiroquetas desde el lugar de la picadura hasta la circulación central y los órganos diana (v. fig. 297-5).

En un metaanálisis de 53 estudios longitudinales sobre BL realizados en Estados Unidos y Europa, Tibbles y Edlow han descrito que muchos pacientes no recuerdan la picadura de la garrapata (el 74% en Estados Unidos y el 36% en Europa), que los síntomas constitucionales de febrícula (menor de 39 °C) y cefalea son frecuentes, pero las náuseas y vómitos son raros, y que una lesión solitaria de eritema migrans es la forma de presentación inicial más frecuente (81% en los Estados Unidos, 88% en Europa)[16]. Aunque las muertes por BL son raras, la mayor morbilidad por daño de órganos diana en la BL se produce en pacientes con infecciones prolongadas o no tratadas, y entre el 5% y el 8% de ellas desarrollará manifestaciones cardíacas, el 15% al 20% manifestaciones neurológicas y el 40% al 60% desarrollará artritis crónica[15-17]. Sin embargo, las tasas de curación serán mayores del 90% si la BL se diagnostica y trata precozmente en la etapa del eritema migrans, y la evolución será excelente (v. tabla 297-2).

La reacción de Jarisch-Herxheimer (RJH), una reacción inflamatoria mediada por citocinas ante las espiroquetas que mueren, cursa con el empeoramiento de los síntomas y disfunción miocárdica y puede presentarse durante el tratamiento con antibióticos de la BL, aunque es más frecuente después del tratamiento con antibióticos de la fiebre recurrente transmitida por garrapatas. No se han descrito muertes por la RJH durante el tratamiento con antibióticos para la BL, y los escasos fallecimientos descritos por BL se han atribuido a anomalías de la conducción cardíaca por miocarditis en los pacientes no tratados. El riesgo es importante, y aumentar el tratamiento antibiótico no ofrece

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 297-2 Comparación clínico-fisiopatológica de la borreliosis de Lyme, la enfermedad exantemática asociada con las garrapatas del sur (STARI) y la fiebre recurrente transmitida por garrapatas

Características	*Borreliosis de Lyme*	*Enfermedad exantemática asociada con las garrapatas del sur*	*Fiebre recurrente transmitida por garrapatas*
Agentes microbianos	*Borrelia burgdorferi* (Estados Unidos, Europa), *B. afzelii* (Europa, Asia), *B. garinii* (Europa, Asia)	*Borrelia lonestari:* se ha aislado ahora en una biopsia cutánea de un paciente con STARI y se ha cultivado in vitro de garrapatas infectadas por *Amblyomma americanum*	Muchas especies de *Ornithodoros* de garrapatas blandas (v. tabla 297-1)
Vectores garrapatas preferidos	*Ixodes* spp., garrapatas duras	*A. americanum*	*Ornithodoros* spp., garrapatas blandas
Reservorios animales preferidos	Roedores: ninfas Venados, aves: adultos	Lagartos	Roedores: ninfas; humanos: *B. duttoni* solamente; venados, aves: adultos
Endemicidad	Muy endémico en Estados Unidos y Europa	Sudeste de Estados Unidos	Muy endémico en regiones pobladas por el vector en todo el mundo
Fiebre ≥39 °C	Muy frecuente	Ausente; raramente aparece febrícula	Presente en episodios recidivantes, 1-3 días cada vez; puede llegar a 43 °C
Fiebres recurrentes	No presentes	No presentes	Presentes
Eritema migrans, u otros exantemas	Presente como exantema maculopapular anular o en diana (diámetro medio: 7 cm); más frecuente en las extremidades	Se presenta y simula al de la enfermedad de Lyme pero con un diámetro medio menor de 4,5 cm; más frecuente en el tronco	Ausente
Artritis	Puede verse en infecciones tardías no tratadas (hasta el 60%) o en infecciones «crónicas»; se manifiesta como oligoartritis	Artralgias, mialgias y rigidez de cuello menos frecuentes que en la enfermedad de Lyme; sin complicaciones por la artritis crónica	Rigidez de cuello, artralgias y mialgias frecuentes, sin artritis
Manifestaciones neurológicas	Pueden presentarse en hasta el 15% de los casos; consisten en cefalea, parálisis de pares craneales (PC) con neuritis del VII: parálisis de Bell	Mareo, cefalea, pérdida de memoria, puede haber dificultad de concentración; sin complicaciones neurológicas crónicas	Frecuentes: meningitis, meningoencefalitis; neuritis del PC VII: parálisis de Bell; PC VIII: sordera, mielitis, radiculopatía
Otras manifestaciones clínicas de presentación	Miocarditis, defectos de conducción en los casos de inicio tardío y «crónicos» en hasta el 8% de los casos	Puede haber linfadenopatías regionales, no se han descrito complicaciones crónicas	Esplenomegalia en la mayoría, hepatomegalia en el 10% de los casos; la miocarditis se manifiesta como intervalo QTc prolongado
Mejores estudios serológicos para despistaje	Frotis de sangre periférica teñido con Giemsa o Wright, microscopio de contraste de fase o campo oscuro para espiroquetas; ELISA, IFA	Presentación clínica y epidemiológica; no existen pruebas de despistaje serológico actualmente; la enfermedad de Lyme se descarta mediante ELISA, IFA, inmunotransferencia Western	Frotis de sangre periférica teñido con Giemsa o Wright, microscopio de contraste de fase o campo oscuro para espiroquetas; ELISA, IFA
Mejor prueba de confirmación	Cultivo in vitro, inmunotransferencia Western, PCR	PCR de una biopsia de piel; cultivo in vitro	Cultivo in vitro (no se recomienda; se necesita un laboratorio de seguridad biológica de nivel 3), inoculación a roedores, PCR
Tratamiento antibiótico recomendado	Doxiciclina, 100 mg vía oral dos veces al día, o amoxicilina, 500 mg vía oral tres veces al día, durante 14-21 días; tratamiento parenteral para la afectación del SNC	Doxiciclina, 100 mg vía oral dos veces al día, o amoxicilina, 500 mg vía oral tres veces al día, durante 14-21 días	Tetraciclina, 500 mg o 12,5 mg/kg vía oral una vez al día, o doxiciclina, 100 mg vía oral dos veces al día, o eritromicina, 500 mg o 12,5 mg/kg vía oral una vez al día durante 10 días; se recomienda tratamiento parenteral con penicilina G o ceftriaxona para la afectación del SNC

ELISA, inmunoadsorción ligada a enzimas; IFA, inmunofluorescencia; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SNC, sistema nervioso central.

Figura 297-4 ***Ixodes scapularis.*** Se muestran la garrapata del venado de patas negras, una hembra adulta y ninfas. Son los vectores artrópodos de la babesiosis y de la enfermedad de Lyme, especialmente las ninfas, cuyas picaduras pasan normalmente desapercibidas. *(De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Atlanta, GA. Public Health Imagen Library, imagen 1205.)*

beneficios evidentes para los pacientes con secuelas crónicas de BL después del tratamiento inicial apropiado[15,17].

Reconocida por primera vez en 1998, la STARI se manifiesta inicialmente por un eritema migrans, como la BL, pero se presenta en regiones en las que *B. burgdorferi* no es endémica, sino en las correspondientes a las garrapatas hematófagas de unión prolongada Lone Star, *Amblyomma americanum*, más abundantes en el sudeste y sur central de Estados Unidos (figs. 297-1 y 297-5)[9,18]. La STARI es difícil de distinguir de la BL, provoca menos síntomas constitucionales que ella, y más leves, y no se asocia a daño de órganos diana ni manifestaciones tardías. Debe tratarse inicialmente con doxiciclina o amoxicilina oral después de administrar el mismo régimen que para la BL (v. tabla 297-2).

La fiebre recurrente transmitida por garrapatas (FRTG) comprende un grupo de infecciones bacterianas graves de afectación mundial, causadas por las espiroquetas *Borrelia* después de las picaduras breves e indoloras por garrapatas argasidae blandas *Ornithodoros* spp., que normalmente pasan desapercibidas. Esas garrapatas prefieren vivir en el interior, como cabañas, cuevas y grietas, y abandonan con rapidez sus huéspedes roedores de sangre caliente para poner los huevos (v. tabla 297-1)[19,20]. A diferencia de las garrapatas ixodidae, las garrapatas *Ornithodoros* se alimentan muy poco tiempo, normalmente

Figura 297-5 Eritema migrans. Se muestra el exantema patognomónico «en ojo de buey» en el lugar de la picadura de las garrapatas ixodidae infectadas por *Borrelia burgdorferi* o *B. lonestari*, vectores garrapatas de la enfermedad de Lyme y de la enfermedad exantemática asociada con las garrapatas del sur (STARI), respectivamente, en regiones endémicas de los Estados Unidos. *(De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Atlanta, GA. Public Health Imagen Library, imagen 9875.)*

durante menos de 30 minutos, y por la noche[15]. Los adultos llegan a vivir hasta 15 o 20 años y sobreviven sin comer sangre varios años. La transmisión transovárica de las espiroquetas de la FRTG es habitual en todas las especies y, a diferencia de las especies de *Borrelia* que causan la BL, las espiroquetas de la FRTG ya están presentes en las glándulas salivares cuando la garrapata empieza a alimentarse de la sangre y no necesita tiempo para migrar desde el intestino hacia la boca. Los reservorios en los animales salvajes de la FRTG se mantienen en aves y varios mamíferos, principalmente roedores. La picadura de la garrapata infectada por FRTG es indolora y dejará una marca durante varios días, una pequeña pápula roja o violácea con una costra central[21]. Una espiroqueta es suficiente para iniciar la FRTG, y la tasa de infección después de una única picadura de una garrapata infectada es mayor del 50%. El período de incubación hasta el inicio del primer episodio febril es de 3 a 12 días. La FRTG se define clínicamente por el inicio súbito de dos o más episodios de fiebre alta (más de 39 °C) separados por períodos afebriles de 4 a 14 días. El primer episodio febril dura entre 3 y 6 días y los episodios recurrentes durante entre 1 y 3 días cada vez[15,20,21]. El primero termina con una «crisis» de 15-30 minutos con taquicardia, hipertensión, hiperpirexia (de hasta 43 °C) y tiritona, seguido por diaforesis y desaparición de la fiebre[19-21]. Todos los episodios febriles se acompañan de náuseas, cefalea, rigidez del cuello, mialgia y artralgia. Los episodios febriles recurrentes son consecuencia del crecimiento de nuevas poblaciones de espiroquetas en la sangre, que van reemplazando las que mueren a manos de los macrófagos y las citocinas. La mayoría de los pacientes tendrá esplenomegalia, el 10% tendrá hepatomegalia y la mayoría tendrá elevaciones de las transaminasas, bilirrubina no conjugada y tiempos de protrombina y tromboplastina parcial prolongados. La afectación neurológica directa es más frecuente que en la BL, y puede consistir en neuritis (especialmente de los pares craneales VII y VIII), radiculopatía y mielopatía. La miocarditis también es más frecuente que en la BL, puede complicarse por la presencia del síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), edema de pulmón y cardiomegalia, y a menudo resulta mortal. Los métodos de diagnóstico y tratamiento de la FRTG se resumen en la tabla 297-2.

La RJH es mucho más frecuente, aunque raramente mortal, durante el tratamiento de la FRTG que durante el tratamiento de la BL, y se presenta en el 30% al 40% de los pacientes con FRTG[15]. En estos momentos, no hay métodos profilácticos que reduzcan la intensidad de la RJH con eficacia demostrada o analizada correctamente en varios estudios clínicos, aunque se citan los antipiréticos, los corticosteroides o la naloxona. El tratamiento con penicilina en lugar de tetraciclina tiene un riesgo algo menor de provocar la RJH durante el tratamiento con antibióticos para la FRTG.

FIEBRE MACULOSA POR RICKETTSIAS

La familia Rickettsiaceae contiene dos géneros, el género *Rickettsia*, que causa la fiebre maculosa, y el género *Orientia*, que causa el tifus (v. caps. 187 y 192). Las rickettsias se clasifican además en función de la clínica en el grupo de fiebre maculosa transmitida por garrapatas y las rickettsiasis transmitidas por ácaros causadas por *R. akari* (v. cap. 188). Las rickettsias son bacterias gramnegativas intracelulares obligadas que crecen en las glándulas salivales de las garrapatas ixodidae y se transmiten cuando se alimentan de la sangre. Una vez inyectadas en el huésped, las rickettsias se distribuyen inicialmente en el territorio linfático regional, y algunas especies causan una importante linfadenopatía *(Rickettsia slovaca)*. Tras 2-14 días (media de 7 días) las rickettsias se diseminan por vía hematógena hacia el endotelio vascular y los órganos diana, incluidos el sistema nervioso central (SNC), pulmones y miocardio. Las rickettsias logran entrar en las células endoteliales del huésped como en un caballo de Troya, usando las proteínas exteriores de la membrana (OmpA y OmpB) para estimular la endocitosis. Una vez dentro de los fagosomas, las rickettsias se escapan para entrar en el citosol o el núcleo para la rápida replicación mediante una división binaria que es segura frente al ataque inmunitario del huésped. Las rickettsiasis transmitidas por garrapatas que provocan la fiebre maculosa (FM) se presentan en orden descendente de gravedad clínica de la infección y en función de los vectores garrapatas y reservorios animales salvajes en la tabla 297-3.

La epidemiología de las rickettsias que provocan la FM transmitidas por garrapatas ha evolucionado de forma espectacular desde que Ricketts describiera por primera vez el ciclo de transmisión de la FMMR en 1906, gracias a la aparición de nuevas cepas y enfermedades (linfadenopatía asociada a *R. slovaca*), a los mejores conocimientos sobre el genoma de varias especies relacionadas, altamente conservado (*R. africae-R. parkeri* y la subespecie *R. conorii*), una más amplia distribución geográfica y mayor virulencia de las cepas existentes (*R. rickettsia*, subespecie *R. conorii*, *R. australis*), la aparición de nuevas garrapatas vectores inesperadas de algunas FM (*Rhipicephalus sanguineus* para FMMR en Estados Unidos), las epidemias de rickettsiasis transmitidas por garrapatas agrupadas en viajeros (*R. africae* que provoca la fiebre por picadura de la garrapata africana) y, por último, la agrupación regional y los ciclos epidémicos de las FM más graves en todo el mundo (la FMMR en Estados Unidos, la FM mediterránea [FMF] en Europa y el tifus por la garrapata de Queensland [TGQ] en Australia)[3,4,12,22-26]. Los motivos para estos cambios en la epidemiología de la FM por rickettsias aún se desconocen, y pueden guardar relación con el aumento de las temperaturas y la humedad en todo el mundo, los ciclos de lluvia-sequía más frecuentes, el desarrollo de zonas residenciales en los ecosistemas preferidos de las garrapatas, las ventajas competitivas que suponen para los vectores garrapatas más competentes los cambios ambientales y genéticos, el contacto más frecuente entre las garrapatas y las personas en el exterior y el comercio y los viajes internacionales, que favorecen la distribución de los vectores garrapatas y sus huéspedes animales preferidos con rapidez y en todo el mundo.

Las FM por rickettsiasis transmitidas por garrapatas comparten muchas de las características comunes en su presentación clínica, como los períodos de incubación de aproximadamente 1 semana, el pródromo de tipo gripal de fiebre, cefalea, mialgia, náuseas, vómitos y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 297-3 Grupo de fiebre maculosa de rickettsiasis transmitidas por garrapatas

Especie de Rickettsia	*Enfermedades transmitidas por garrapatas*	*Distribución geográfica*	*Vectores garrapatas*	*Reservorios animales salvajes (mamíferos)*
R. rickettsii	Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FM), FM brasileña	Estados Unidos Continental, América Central (Costa Rica, Méjico, Panamá), América del Sur (Argentina, Brasil)	*Amblyomma*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus* spp.	Ungulados, roedores
R. conorii	Fiebre botonosa, FM mediterránea, FM israelí, FM de Astracán, tifus por la garrapata india, tifus por la garrapata de Kenia	Cuenca mediterránea, África, Oriente Medio, Asia	*Rhipicephalus* spp.	Ungulados, roedores
R. sibirica	Tifus por garrapatas del norte de Asia (tifus por la garrapata de Siberia)	África (Níger, Mali, Sudáfrica), Asia (Rusia, China, Mongolia, Pakistán, Kazajistán, Kirguizia, Tayikistán), Europa (Francia)	*Dermacentor, Haemaphysalis, Hyalomma* spp.	Ungulados, roedores
R. japonica	FM japonesa	Japón y China	*Haemaphysalis* spp., *Ixodes ovatus*	Ungulados, roedores
R. australis	Tifus por la garrapata de Queensland	Costa este australiana, desde Cairns, Queensland, a Gippsland, Victoria	*Ixodes* spp., especialmente *I. holocyclus*	Roedores
R. honei	FM de la isla Flinders	Sur de Australia, Tailandia	*Aponomma* spp.	Roedores
R. africae y *R. parkeri*	Fiebre por picadura de la garrapata africana	África Subsahariana, América del Norte, América del Sur, Caribe	*Amblyomma* spp.	Roedores
R. slovaca	Linfadenopatía transmitida por garrapatas; costras, linfadenopatía o necrosis transmitidas por *Dermacentor*	Europa	*Dermacentor* spp.	Ungulados, roedores
R. aeschlimannii	Sin nombre en este momento	Sur de Europa, África	*Hyalomma* spp.	Ungulados, roedores

dolor abdominal (que puede parecerse a una apendicitis aguda en la FMMR), exantemas maculosos en los 3-5 días siguientes al inicio de la fiebre y costras necróticas en los lugares de picadura de la garrapata (fig. 297-6). Algunas FM por rickettsias no presentan «máculas», como la FMMR en el 10% al 15% de los casos, lo que complica el diagnóstico diferencial precoz[22]. Las rickettsiasis transmitidas por garrapatas que causan exantemas maculosos son *R. rickettsii* (FMMR), *R. conorii* (FMF), *R. australis* (TGQ) y *R. africae-R. parkeri* (fiebre por la picadura de la garrapata americana del norte de África) en el 50% de los casos (v. fig. 297-6)[25,26]. Las rickettsiasis transmitidas por garrapatas que se asocian a una o más costras necróticas en los lugares de picaduras de la garrapata son *R. conorii*, *R. australis*, *R. africae-R. parkeri*, *R. japonica*, *R. slovaca*, *R. aeschlimannii* y *R. honei*. La gravedad de las FM por rickettsias varía desde el fracaso multiorgánico (FMMR y FMF) a linfadenopatías dolorosas (*R. africae-R. parkeri* y *R. slovaca*) o una enfermedad leve o subclínica (*R. aeschlimannii*)[24].

Después de un período medio de incubación de 1 semana, la FMMR comienza con un cuadro gripal febril seguido a los 3-5 días por la erupción maculopapular característica que evoluciona al exantema petequial en el 85% al 90% de los casos[22]. El exantema patognomónico comienza distalmente en las muñecas y tobillos y después se disemina centrípetamente hasta las extremidades (v. fig. 297-6). Los exantemas petequiales y el daño de órganos diana (SNC, pulmones, corazón) de las rickettsiasis con FM son consecuencia del daño de las células endoteliales vasculares debido a la replicación microbiana, la inflamación vascular (vasculitis) y una permeabilidad vascular generalizada que puede desembocar en un shock hipovolémico, insuficiencia prerrenal oligúrica por necrosis tubular aguda, edema cerebral y edema de pulmón no cardiogénico. En los casos graves de FMMR y TGQ se presenta necrosis de la piel de los dedos por hipoperfusión. La vasculitis cardíaca se manifiesta en forma de miocarditis con bloqueo de la conducción intraventricular. Además del exantema petequial y la trombocitopenia, es raro que la FMMR y otras FM presenten otro tipo de manifestaciones hemorrágicas. En la FMMR y otras FM graves pueden presentarse complicaciones como ataxia, fotofobia, sordera transitoria, defectos neurológicos focales, meningismo, meningoencefalitis, convulsiones y coma. Las complicaciones pulmonares consisten en tos, infiltrados alveolares, neumonitis intersticial, derrames pleurales, edema de pulmón y SDRA[24-26].

Figura 297-6 Exantema maculopapular-petequial distal inicial característico de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR). Se muestra la cara dorsal de la mano y la muñeca de un niño. *(De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Atlanta, GA. Public Health Imagen Library, imagen 1962.)*

En un primer momento, se pensó que la FMF causada por *R. conorii* era una enfermedad más benigna que la FMMR. En 1981 se describieron casos graves de FMF con múltiples costras y enfermedad multisistémica similar a la FMMR con complicaciones en SNC, renales y pulmonares, que en estos momentos parece haberse extendido por Europa. En 1997, una epidemia de FMF en Portugal tuvo una tasa de mortalidad (TM) del 32%, mayor que la descrita para la FMMR, del 23%[24]. El TGQ, la fiebre por la picadura de la garrapata africana (FPGA) y la linfadenopatía asociada a *R. slovaca* son enfermedades más leves que la FMMR y la FMF, si bien se han descrito recientemente en Australia casos graves de TGQ con complicaciones similares a las de la FMMR, con insuficiencia renal e infiltrados pulmonares[26].

La FPGA, una fiebre causada por *R. africae* que es similar a la provocada por la picadura de la garrapata de América del Norte causada por *R. parkeri*, y las infecciones por *R. slovaca* pueden dar lugar a costras necróticas múltiples y linfadenopatías regionales dolorosas, aunque a menudo se trata de FM sin máculas (≥50% o más) y con pródromos típicos de la FM por rickettsias[25,26]. La historia de las picaduras de la garrapata, las costras y la linfadenopatía regional dolorosa ayudan a establecer el diagnóstico correcto, especialmente en ausencia de los servicios de laboratorio diagnóstico adecuados. El diagnóstico preciso de laboratorio de las FM por rickettsias transmitidas

por garrapatas se puede establecer mediante el aislamiento microbiológico de los microorganismos responsables a partir de biopsias de piel o hemocultivos, estudios inespecíficos con anticuerpos inmunofluorescentes que dan reacción cruzada con muchos antígenos de FM, otras técnicas inmunocitológicas que demuestran la presencia intracelular de las rickettsias y la PCR para identificar y clasificar el ADN o ARN de estos microorganismos.

Los pilares del tratamiento antibiótico de las FM por rickettsias transmitidas por garrapatas siguen siendo las tetraciclinas en la mayoría de los casos, y cloranfenicol en la enfermedad multisistémica grave y durante el embarazo[22]. Aunque las quinolonas, la azitromicina y la claritromicina son tan eficaces como las tetraciclinas y el cloranfenicol en el tratamiento rápido de algunas FM, no se recomiendan como tratamiento inicial en estos momentos. Aunque se ha descrito que los ciclos cortos de 1 o 2 días de doxiciclina son tan satisfactorios como los ciclos de 10 días en algunas infecciones por FM (como la FMF), no se han estudiado en estudios controlados y aleatorizados en otras FM infecciosas y tampoco se recomiendan en este momento. La mayoría de los autores recomienda continuar el tratamiento con tetraciclina o cloranfenicol, o con ciprofloxacino en los pacientes alérgicos a tetraciclina, durante un mínimo de 7 días, o hasta que el paciente se mantenga afebril al menos durante 48 horas con mejoría del cuadro clínico.

FIEBRE Q

La fiebre Q (de *query*, «duda» en inglés) fue descrita por primera vez en Australia en 1935 y su microorganismo causante, *Coxiella burnetii*, fue aislado poco tiempo después[27]. *C. burnetii* es una bacteria esporulada intracelular gramnegativa, la única especie de su género. *C. burnetii* está relacionada genéticamente con *Legionella pneumophila* y, al igual que ésta, se transmite de una forma inusual al hombre mediante la inhalación de aerosoles contaminados. La fiebre Q es una zoonosis con distribución en todo el mundo y amplios reservorios en animales domésticos (ganado vacuno, ovejas, cabras, gatos y perros) y salvajes (aves, conejos y reptiles), y en artrópodos (garrapatas). En la mayoría de los casos, el hombre no se infecta cuando es picado por una garrapata, pero sí por la inhalación de las esporas o bacterias en aerosoles contaminados con partículas infecciosas en heces secas de animales, leche o productos de la concepción[28]. La fiebre Q también se transmite por la ingestión de leche contaminada, por transmisión vertical de la madre al feto, por transfusión de derivados de la sangre contaminados e incluso por vía percutánea, al aplastar las garrapatas cerca de alguna grieta de la barrera cutánea.

C. burnetii se reactiva durante el embarazo y se multiplica abundantemente en la placenta, con la consecuente exposición de los trabajadores de mataderos, veterinarios, investigadores (especialmente los que trabajan con las ovejas parturientas) y propietarios de mascotas (especialmente gatos) a los aerosoles altamente infectantes que se liberan durante el alumbramiento[27,28]. Hace poco se han descrito varios casos de fiebre Q entre el personal militar norteamericano desplegado en Iraq y Afganistán, así como en viajeros que vuelven de Asia, Latinoamérica y África Subsahariana[29]. Hace ya tiempo que *C. burnetii* se considera un arma potencial de bioterrorismo, por varios motivos, como, entre otros, su estabilidad en el medio ambiente, su capacidad de formar esporas, la facilidad de su dispersión en aerosoles y la elevada patogenia, ya que es capaz de iniciar una infección con un único microorganismo.

Después de un período medio de incubación de 2 semanas (intervalo, 2 a 29 días), la fiebre Q se manifiesta como una amplia variedad de cuadros clínicos en el hombre, como son los siguientes: fiebre Q aguda, una enfermedad febril autolimitada con cefalea intensa, dolor retroorbitario y tos no productiva; fiebre Q con neumonía, con consolidaciones opacas, derrame pleural y linfadenopatías hiliares en la radiografía de tórax; fiebre Q con hepatitis granulomatosa, normalmente después de la ingestión de leche contaminada; fiebre Q del SNC, con manifestaciones muy variadas, desde una meningoencefalitis aséptica y trastornos conductuales y sensoriales transitorios, a parálisis de pares craneales y dolor hemifacial que se parece a una neuralgia del trigémino; y fiebre Q con endocarditis crónica, especialmente en pacientes predispuestos con valvulopatías congénitas, válvulas cardíacas protésicas, aneurismas aórticos o injertos vasculares[27-29]. Los pacientes que presentan compromiso inmunitario por embarazo, inmunodeficiencias congénitas, cáncer, VIH-SIDA, tratamiento contra el rechazo del trasplante de órganos, diálisis renal o tratamiento prolongado con corticosteroides tienen un riesgo mayor de adquirir infecciones por fiebre Q más graves y crónicas[28].

Dado que el aislamiento de *C. burnetii* requiere un nivel 3 de contención de bioseguridad, la mayoría de los métodos analíticos diagnósticos de la fiebre Q se basa en la detección con el microscopio mediante tinción Giemsa de los frotis de sangre o esputo o de las biopsias de tejidos (hígado o válvulas cardíacas extraídas), en la detección de anticuerpos mediante métodos de inmunofluorescencia o en la detección del ADN mediante PCR[27,28]. El pronóstico es normalmente excelente en la fiebre Q aguda y la mortalidad es rara después del tratamiento antibiótico adecuado con tetraciclinas (se prefiere doxiciclina: 100 mg vía oral dos veces al día durante 14 días) o fluoroquinolonas. La fiebre Q con endocarditis crónica requerirá el tratamiento prolongado con dos antibióticos, rifampicina (300 mg vía oral dos veces al día) y ciprofloxacino (750 mg vía oral dos veces al día) durante 3 años, o doxiciclina (100 mg vía oral dos veces al día) e hidroxicloroquina (200 mg vía oral tres veces al día) durante al menos 18 meses. Estos tratamientos combinados requerirán una estrecha vigilancia de los efectos secundarios, en especial de la hepatotoxicidad por rifampicina y de la toxicidad ocular por hidroxicloroquina. Además, todos los pacientes con endocarditis por fiebre Q deben someterse al despistaje mediante ecocardiografía transesofágica de las valvulopatías subyacentes. Las válvulas cardíacas e injertos vasculares que presenten infección crónica deberán ser sustituidos.

TULAREMIA

La tularemia, también conocida como fiebre del conejo o fiebre del tábano, fue descrita por primera vez como una zoonosis en las ardillas del condado de Tulare, en California, en 1911. Su agente causante, *Francisella tularensis*, fue identificado posteriormente como un cocobacilo gramnegativo por el Dr. Edward Francis durante el estudio de la fiebre por la mosca del venado en Utah en 1921[30]. La tularemia se presenta en focos regionales de todo el mundo, posee un extenso reservorio en animales domésticos y salvajes y se transmite estacionalmente al ser humano por picaduras de garrapatas ixodideae y de tábanos, y por contacto con animales infectados, especialmente conejos y ratas almizcleras. El principal vector garrapata de la tularemia en Estados Unidos es la garrapata americana del perro, *Dermacentor variabilis* (fig. 297-7). La tularemia transmitida por garrapatas es la

Figura 297-7 Garrapata hembra americana del perro, *Dermacentor variabilis*, «buscando». Es un vector de la parálisis por garrapatas en el sudeste de Estados Unidos y Pacífico Noroeste, y también es un vector de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR), además de la garrapata de los bosques de las Montañas Rocosas, *Dermacentor andersoni*, en el oeste de Estados Unidos. *(De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Atlanta, GA. Public Health Imagen Library, imagen 170.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

más frecuente durante la primavera y el verano (de mayo a agosto) en todo el mundo. La tularemia transmitida por el contacto con animales infectados es más frecuente durante el otoño, en las estaciones de caza y trampas, especialmente en varones cazadores que limpian sobre el terreno las carcasas de los animales infectados. *F. tularensis* es un microorganismo de naturaleza extremadamente estable y sobrevive en el suelo, el agua y los restos de los animales durante meses o años. Además de la contaminación de las heces o el vómito por las picaduras de la garrapata, y la inoculación directa de la piel intacta o las superficies mucosas cuando se aplastan las garrapatas o se despellejan los animales, la tularemia también se puede transmitir por ingerir carne de caza o de monte infectada, cruda o mal cocinada, beber agua contaminada o inhalar microorganismos en aerosol[31-33].

En 2000 se notificó una epidemia de tularemia neumónica primaria en 11 pacientes (1 de ellos, mortal) en la isla de Martha's Vineyard, Massachusetts. En una investigación de casos y controles de la epidemia se implicó la exposición a *F. tularensis* en aerosol durante la poda de la maleza y el corte del césped en verano (razón de posibilidades [OR]: 9,2; intervalo de confianza [IC] al 95%: 1,6-68,0) como un factor de riesgo significativo de tularemia neumónica[34]. Las dudas sobre la transmisión por inhalación y el posible uso como arma biológica de *F. tularensis* llevaron a reinstaurar la tularemia como enfermedad infecciosa de declaración obligatoria nacional en 2000[31,32]. Los CDC recogieron un total de 1.368 casos de tularemia en 44 estados entre 1990 y 2000 (prevalencia del período: 124 casos/año; intervalo: 86-93 casos/año), presentándose la mayoría de los casos en varones entre mayo y agosto en focos regionales en Arkansas y Missouri, este de Oklahoma y Kansas, sur de Montana y Dakota del Sur e isla de Martha's Vineyard[31].

Hay dos biovariedades de *F. tularensis*, la biovariedad A (*F. tularensis* biogrupo *tularensis*), que provoca del 60% al 90% de los casos de tularemia en América del Norte, y la biovariedad B (*F. tularensis* biogrupo *palearctica*), que provoca una enfermedad más leve en Europa y Asia[32,33,35]. Las manifestaciones clínicas de presentación de la infección dependerán de la virulencia de las biovariedades (A > B), de la vía de entrada de los microorganismos, de que haya infecciones multisistémicas y de la competencia inmunitaria de los huéspedes infectados.

El portal de entrada de *F. tularensis* se ha utilizado históricamente para clasificar las manifestaciones clínicas de la tularemia, teniendo la tularemia neumónica no tratada la máxima TM, del 30% al 60% (tabla 297-4)[31-35]. El diagnóstico diferencial de la tularemia ulceroglandular, la forma de presentación más frecuente, es extenso e incluye las picaduras de otros artrópodos, infecciones bacterianas y víricas y enfermedades micóticas capaces de causar úlceras cutáneas con linfadenopatías regionales dolorosas. Los métodos diagnósticos de la tularemia son los siguientes: identificación con el microscopio o cultivo en instalaciones de nivel de bioseguridad (NBS) 3 de los microorganismos de la sangre, esputo, líquido del lavado gástrico, biopsia de pulmón o aspirado de los ganglios linfáticos (sensibilidad, 10% al 25%); serología en el momento agudo y en la convalecencia para comparar los títulos de anticuerpos (sensibilidad mayor del 85%); estudio directo de anticuerpos mediante inmunofluorescencia; y detección de antígenos por PCR (sensibilidad: 50% al 73%). Las alteraciones analíticas acompañantes más frecuentes de la tularemia son elevaciones significativas de la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG), leucocitosis importante (mayor de 10.000/µl), a menudo con fórmulas normales, y trombocitosis. Los tratamientos recomendados para la tularemia han evolucionado de forma considerable desde los tratamientos históricos, desde las inyecciones IM dolorosas de estreptomicina hasta el tratamiento oral con aminoglucósidos y fluoroquinolonas, que son eficaces en el 86% de los casos y pueden conseguir la resolución de las úlceras en 72 horas. La mayoría de los casos de adultos, incluida la tularemia neumónica, se puede tratar con fluoroquinolonas solas (ciprofloxacino, 400 mg IV o 500 mg vía oral dos veces al día du-rante 7-14 días, o levofloxacino, 500 mg IV o vía oral dos veces al día durante 7-14 días), reservándose los aminoglucósidos (gentamicina o amikacina, 3-5 mg/kg/día durante 10-14 días) para las infecciones pediátricas y las infecciones sistémicas generalizadas. Las tasas de recidiva son mayores con las tetraciclinas orales, incluida la doxiciclina, y el cloranfenicol, que aún puede estar indicado en los casos de diseminación del SNC, a pesar de su potencial de toxicidad en la mé-dula ósea.

EHRLIQUIOSIS Y ANAPLASMOSIS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS

Las ehrliquiosis y anaplasmosis en el hombre (denominadas anteriormente como ehrliquiosis monocítica y ehrliquiosis granulocítica humanas, respectivamente) son ejemplos clásicos de enfermedades infecciosas emergentes transmitidas por garrapatas. Desde 1986 se han identificado cuatro nuevas especies bacterianas transmitidas por garrapatas y se han clasificado en una nueva familia, Anaplasmataceae. Los cuatro géneros de Anaplasmataceae son bacterias obligadas gramnegativas intracelulares, estrechamente relacionadas con la familia Rickettsiaceae. Las Anaplasmataceae incluyen dos géneros que son parásitos sinérgicos de los platelmintos *(Neorickettsia sennetsu)* y filarias (*Wolbachia* spp.), y dos géneros que son infecciones bacterianas transmitidas por garrapatas de muchos mamíferos, incluido el hombre, *Ehrlichia* y *Anaplasma* (fig. 297-8)[36,37]. Al igual que las rickettsias, las Anaplasmataceae se unen a los ligandos moleculares de las células fagocíticas para conseguir una entrada en los leucocitos a modo de caballo de Troya, y después engañar a los fagosomas intracelulares, que las liberan en el citosol para su replicación (v. fig. 297-8)[38].

Las Anaplasmataceae transmitidas por garrapatas son ahora endémicas en los Estados Unidos y tienen distribuciones geográficas, vectores garrapatas y reservorios animales salvajes y domésticos preferidos (tabla 297-5). Se dispersan desde el intestino de la garrapata infectada hacia su glándula salival, son inoculadas durante un perío-

TABLA 297-4 Clasificación clínica de la tularemia según la puerta de entrada

Clasificación clínica de la tularemia	*Definición del caso según la presentación clínica*	*Portales de entrada de* **Francisella tularensis**	*Frecuencia de casos, Estados Unidos (%)*
Ulceroglandular	Malestar, fiebre, costras o úlceras de las picaduras, linfadenopatía regional dolorosa	Picadura de garrapata o tábano, o inoculación directa a través de la dermis intacta	80
Glandular	Malestar, fiebre, linfadenopatía supurada	Inoculación directa a través de la piel intacta	15
Orofaríngea	Malestar, fiebre, dolor de garganta, disfagia, linfadenopatía cervical dolorosa	Ingestión de carne de caza o de monte cruda o poco cocinada	<5
Oculoglandular	Malestar, fiebre, infección ocular, linfadenopatía regional facial	Inoculación ocular de líquidos infecciosos o epitelios de animales, o autoinoculación desde costras o úlceras de la picadura	1
Tifoidea	Malestar, fiebre, dolor abdominal, linfadenopatía mesentérica; se parece a la fiebre tifoidea	Ingestión del agua contaminada	Rara
Neumónica	Malestar, fiebre, neumonía con múltiples infiltrados mal definidos, linfadenopatía hiliar; se parece a la inhalación de ántrax	Inhalación de aerosoles contaminados, exposiciones a armas biológicas en aerosol o diseminación hematógena de infecciones ganglionares o tifoideas	Rara, excepto en la isla de Martha's Vineyard después de la exposición en aerosoles durante la poda del monte o del césped

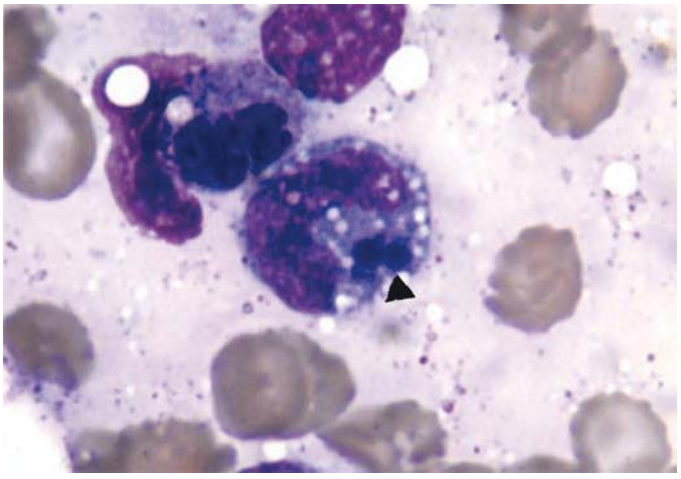


Figura 297-8 Mórula de *Ehrlichia chaffeensis (punta de flecha)* dentro de un monocito. (Frotis en sangre periférica, tinción de Wright, ×1.000.) (*De Safdar N, Love RB, Maki DG. Severe* Ehrlichia chaffeensis *infection in a lung transplant recipient: A review of ehrliquiosis in the immunocompromised patient.* Emerg Infect Dis. *2002;8:320-323.*)

do de 24-36 horas en la dermis del huésped y provocan infecciones subclínicas (especialmente en niños) o graves y potencialmente mortales (especialmente en adultos inmunocomprometidos) en un plazo de 1 a 4 semanas. No se ha observado la transmisión transovárica en las garrapatas, por lo que los reservorios principales de las Anaplasmataceae en la naturaleza son animales salvajes y domésticos[36,37]. Aunque las manifestaciones clínicas de presentación son similares entre las infecciones por Anaplasmataceae, las posibles complicaciones multisistémicas y la TM resultante dependerán, en último término, de la competencia inmunitaria de los huéspedes humanos (v. tabla 297-5). Las Anaplasmataceae que afectan al hombre son resistentes a fluoroquinolonas, pero siguen siendo susceptibles a las tetraciclinas, que ahora son el tratamiento recomendado para niños y adultos. Como no hay vacunas para las ehrliquiosis y anaplasmosis transmitidas por garrapatas, las mejores medidas preventivas son evitar las garrapatas y controlar y eliminar con rapidez las garrapatas hematófagas en 36 horas o menos[38].

Infecciones por protozoos transmitidos por garrapatas

INFECCIONES POR BABESIAS

La babesiosis es una zoonosis transmitida por garrapatas, similar a la malaria, que normalmente provoca infecciones subclínicas con parasitemias prolongadas en el hombre, y puede transmitirse verticalmente intraútero y horizontalmente por la transfusión de derivados de la sangre[38-42]. La babesiosis se describió inicialmente en el ganado vacuno con fiebre con orina roja (hemoglobinúrica) en 1888, cuando Victor Babes observó la presencia de inclusiones dentro de los eritrocitos bovinos. Más tarde, Theobald Smith identificó al agente causante de la fiebre con orina roja en 1893 como *Babesia bigemina*, describió con precisión el ciclo vital del parásito y demostró por primera vez la transmisión por artrópodos de una enfermedad infecciosa. Aunque hasta la fecha se han identificado más de 100 especies de *Babesia* como zoonosis en mamíferos domésticos y salvajes, solamente algunas han causado babesiosis en el hombre, una enfermedad que se caracteriza por fiebre, hemólisis intravascular y hemoglobinuria (tabla 297-6). En los casos graves, normalmente en huéspedes inmunocomprometidos o esplenectomizados, la hemoglobinuria masiva se asocia a anemia intensa, ictericia, insuficiencia renal aguda y aumento de la TM. La babesiosis está reemergiendo como una enfermedad parasitaria transmitida por artrópodos, un dato confirmado por el creciente número de casos notificados en el nordeste de Estados Unidos y el aumento de las tasas de seroprevalencia en esa zona y en California.

La babesiosis humana puede dividirse en dos patrones epidemiológicos y clínicos según la especie de *Babesia* causante, su endemicidad regional y la competencia inmunitaria de su huésped humano final (v. tabla 297-6). El primer patrón se debe a *Babesia divergens* y a especies o subespecies relacionadas, y tiene lugar en huéspedes humanos inmunocomprometidos y, a menudo, esplenectomizados. Incluye la babesiosis por *B. divergens*, primero en la Europa del Este y ahora también en Europa Occidental, una babesiosis similar a *B. divergens* en el medio oeste, causada por una especie de *Babesia* denominada MO-1, y una babesiosis en la costa del Pacífico causada por especies similares a *B. divergens*, denominada WA-1 y tipos CA (p. ej., CA-1 y CA-2)[38-42]. Las especies relacionadas con *B. divergens* se mantienen en los vectores garrapatas mediante transmisión transovárica y transestadial de los parásitos, y la mayoría de las infecciones se transmiten por ninfas de garrapatas diminutas no identificadas y que normalmente pasan desapercibidas[43]. Los casos de infecciones similares a *B. divergens* en el hombre se presentan principalmente en las regiones con ranchos de cría de ganado vacuno durante los meses de verano, cuando los vectores garrapatas son más activos y la incidencia de la fiebre bovina con orina roja es máxima. Son los casos de babesiosis más graves, con anemia hemolítica, hemoglobinuria e insuficiencia renal, normalmente en esplenectomizados.

El segundo patrón de la babesiosis en los Estados Unidos, y el más frecuente, se presenta en focos regionales de la costa nordeste (Nueva York, Massachusetts, Rhode Island, Connecticut, Nueva Jersey e islas costeras [Block Island, Long Island, Nantucket]) y en la zona alta del medio oeste (Minnesota y Wisconsin), y se debe a *Babesia microti*, una especie de *Babesia* de roedores transmitida al hombre por las mismas garrapatas ixodidae (garrapata del venado de patas negras) que transmiten la enfermedad de Lyme (v. fig. 297-4)[38]. Por tanto, la babesiosis por *B. microti* tiene en los Estados Unidos el mismo territorio de distribución que la enfermedad de Lyme y sus vectores garrapatas, se presenta en agrupaciones en los mismos focos regionales que la enfermedad de Lyme, con la que puede coexistir en un número de casos cada vez mayor[44,45]. La babesiosis por *B. microti* se presenta durante los meses más cálidos, de manera que el 80% de los casos se describe entre mayo y agosto, cuando las garrapatas del venado están más activas[39]. El hombre se infecta normalmente por picaduras, que pasan desapercibidas, de las ninfas de la garrapata del venado procedentes de los reservorios en roedores, como los ratones y, especialmente, el ratón de patas blancas *(Peromyscus leucopus),* más que del propio venado.

Para el diagnóstico de la babesiosis se utiliza la demostración de los microorganismos intra- y extraeritrocitarios característicos en los frotis finos teñidos con Giemsa y la subinoculación de muestras de sangre del paciente en hámsteres cuando se sospecha la infección por *B. microti*, o en jerbos cuando se sospecha *B. divergens* (fig. 297-9)[38,41,42]. Los métodos serológicos, especialmente útiles cuando los métodos microscópicos no pueden detectar las parasitemias bajas, son la detección de anticuerpos específicos IgM mediante inmunofluorescencia en las infecciones agudas y la PCR para detectar el ADN de *Babesia* y las secuencias de ADN específicas de especie.

Para el tratamiento de la babesiosis causada por cualquier especie se utiliza quinina (650 mg por vía oral tres veces al día) y clindamicina (1,2 g IV dos veces al día o 600 mg por vía oral tres veces al día), durante 1 semana o hasta que la parasitemia esté en remisión[38]. La quinina y la clindamicina son los tratamientos preferidos para las babesiosis WA-1 y para las infecciones graves por *B. microti*, especialmente en adultos mayores y sujetos esplenectomizados o inmunodeprimidos[42]. En las infecciones por *B. microti* que no suponen un riesgo vital se utiliza un ciclo de 2 semanas de atovaquona oral (750 mg dos veces al día) y azitromicina (500 mg en el día 1, seguidos por 250-600 mg/día durante 1 semana), con lo que se eliminan las parasitemias tan eficazmente como con quinina y clindamicina, pero con menos efectos secundarios. En las coinfecciones por *B. burgdorferi* se debe tratar la enfermedad de Lyme con doxiciclina (200 mg por vía oral dos veces al día durante 2 semanas) y con antipalúdicos para la babesiosis[44,45].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 297-5 Ehrliquiosis y anaplasmosis que afectan al ser humano

	Denominación preferida de la enfermedad		
Parámetro	*Ehrliquiosis monocitotropa humana*	*Ehrliquiosis granulocitotropa humana (HME)*	*Anaplasmosis granulocitotropa humana*
Denominación anterior de la enfermedad	Ehrliquiosis monocítica humana	Ehrliquiosis granulocítica humana	Ehrliquiosis granulocítica humana
Agente causante	*Ehrlichia chaffeensis*	*Ehrlichia ewingii, Ehrlichia cani:* un caso asintomático en un hombre descrito en Venezuela	*Anaplasma phagocytophilum*
Objetivos en los leucocitos	Fagosomas de monocitos	Fagosomas de neutrófilos	Fagosomas de granulocitos-neutrófilos
Vectores garrapatas	*Amblyomma americanum* (garrapatas Lone Star)	*Amblyomma americanum* (garrapatas Lone Star), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro americana)	Complejo *Ixodes persulcatus* (garrapata del venado americana): *I. scapularis*, *I. ricinus*, *I. pacificus*
Reservorios animales	Ciervo de cola blanca, coyotes, perros	Ciervo de cola blanca, perros	Roedores, venados, rumiantes, caballos
Territorios en Estados Unidos	Sudeste y sur central de Estados Unidos	Sur central de Estados Unidos	Nordeste de Estados Unidos, zona alta del medio oeste, norte de California
Prevalencia regional en Estados Unidos	2-5 casos/100.000	Hasta el 10% de los casos sospechados de HME tienen infecciones por *E. ewingii* en la zona sur central de Estados Unidos	50-60 casos/100.000; tasas elevadas de seroprevalencia en niños (>20%) que han tenido infecciones subclínicas
Aparición estacional	Abril a septiembre, máximo en julio	Primavera a otoño	Mayo a julio
Períodos de incubación (semanas)	1-4	1-4	1-4
Modo de transmisión	Picadura de la garrapata, transfusión de derivados de la sangre	Picadura de la garrapata, transfusión de derivados de la sangre	Picadura de la garrapata, transfusión de derivados de la sangre, nosocomial
Manifestaciones clínicas de presentación más frecuentes	Fiebre, malestar, cefalea, mialgias, exantema en <40%	Mismas manifestaciones iniciales, pero mucho más leves, excepto en sujetos inmunocomprometidos	Fiebre, malestar, cefalea, mialgias; raramente exantema
Alteraciones analíticas	Leucopenia, trombocitopenia, transaminitis	Leucopenia, trombocitopenia, transaminitis	Leucopenia, trombocitopenia y transaminitis más intensas y prolongadas
Posibles complicaciones, especialmente en sujetos inmunocomprometidos	Meningoencefalitis, insuficiencia renal aguda e insuficiencia respiratoria aguda, hepatitis, miocarditis	Más leves y menos probables, excepto en pacientes inmunocomprometidos por VIH/SIDA, trasplante de órganos, tratamiento prolongado con corticosteroides	Puede ser importante en pacientes inmunocomprometidos con fiebre alta, convulsiones, confusión, diátesis hemorrágica, rabdomiólisis, shock, necrosis tubular aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto; algunas complicaciones específicas del SNC pueden consistir en parálisis del octavo par, plexopatía braquial, polineuropatía desmielinizante
Tasa de mortalidad (TM)	3%, mayor en sujetos inmunocomprometidos	No se han descrito muertes	0,5%, TM mayor en sujetos inmunocomprometidos
Pruebas diagnósticas de confirmación recomendadas	Frotis con tinción de Wright en sangre periférica, con mórulas intracitoplasmáticas características en los monocitos, detección del ADN mediante PCR, cultivo	Frotis con tinción de Wright en sangre periférica, con mórulas intracitoplasmáticas características en los neutrófilos, detección del ADN mediante PCR	Frotis con tinción de Wright en sangre periférica, con agregados intracitoplasmáticos característicos en los neutrófilos, detección del ADN mediante PCR, aumento de anticuerpos inmunofluorescentes en las muestras de suero iniciales y repetidas
Resistencia actual a antibióticos	Fluoroquinolonas	Fluoroquinolonas	Fluoroquinolonas
Tratamiento antibiótico recomendado actualmente, adultos	Doxiciclina, 100 mg vía oral dos veces al día, o tetraciclina, 250-500 mg vía oral una vez al día, durante un mínimo de 3 días tras la desaparición de la fiebre hasta un máximo de 14-21 días	Doxiciclina, 100 mg vía oral dos veces al día, o tetraciclina, 250-500 mg vía oral una vez al día, durante un mínimo de 3 días tras la desaparición de la fiebre hasta un máximo de 14-21 días	Doxiciclina, 100 mg vía oral dos veces al día, o tetraciclina, 250-500 mg vía oral una vez al día durante un mínimo de 3 días tras la desaparición de la fiebre hasta un máximo de 14-21 días
Tratamiento antibiótico recomendado actualmente, niños	Doxiciclina, 4,4 mg/kg vía oral dos veces al día, o tetraciclina, 25-50 mg/kg vía oral una vez al día, durante un mínimo de 3 días tras la desaparición de la fiebre hasta un máximo de 14-21 días	Doxiciclina, 4,4 mg/kg vía oral dos veces al día, o tetraciclina, 25-50 mg/kg vía oral una vez al día, durante un mínimo de 3 días tras la desaparición de la fiebre hasta un máximo de 14-21 días	Doxiciclina, 4,4 mg/kg vía oral dos veces al día, o tetraciclina, 25-50 mg/kg vía oral una vez al día, durante un mínimo de 3 días tras la desaparición de la fiebre hasta un máximo de 14-21 días

PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VIH/SIDA, virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Infecciones víricas transmitidas por garrapatas

ENCEFALITIS VÍRICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS

Las infecciones víricas transmitidas por garrapatas se deben principalmente a flavivirus, y se pueden dividir en dos presentaciones clínicas diferentes, cada una con sus vectores garrapatas y reservorios animales salvajes preferidos: las encefalitis víricas y las fiebres hemorrágicas víricas (tabla 297-7). Las infecciones víricas transmitidas por garrapatas comparten varias características clínicas y epidemiológicas, como son: los períodos de incubación de aproximadamente 1 semana o las enfermedades bifásicas separadas por períodos asintomáticos que comienzan con fases virémicas seudogripales y terminan con manifestaciones en el SNC o hemorrágicas, con aumento de la TM. Además comparten el diagnóstico serológico inespecífico cuando se compara el suero del momento agudo con el suero durante la convalecencia en busca del aumento de los títulos de anticuerpos o la inhibición de la hemaglutinación, y el diagnóstico serológico específico en la detección mediante inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) y detección de antígenos en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante PCR con transcriptasa inversa (PCR-RT). Por último, tampoco existe para ambas un tratamiento específico distinto del tratamiento de soporte, y

TABLA 297-6 Agentes causantes y manifestaciones clínicas de la babesiosis

Especies de Babesia	*Distribución geográfica*	*Vectores garrapatas*	*Reservorios animales*	*Epidemiología*	*Manifestaciones clínicas*
Babesia divergens	Reino Unido, Europa Occidental, Europa Oriental, Suecia, Rusia. No se ha descrito en Estados Unidos	*Ixodes ricinus*	Ganado vacuno Renos	Incubación 1-4 semanas Se presenta en los meses de verano en regiones de cría de ganado vacuno Se dirige a esplenectomizados o inmunocomprometidos, principalmente	Evolución fulminante con tasa de mortalidad elevada Fiebre, tiritona, cefalea, mialgia, ictericia, hemoglobinuria, anemia hemolítica, insuficiencia renal aguda, fracaso multiorgánico
Babesia microti	Mismas zonas endémicas del nordeste de Estados Unidos de *Borrelia burgdorferi*, especialmente islas de NY, MA, CT y RI y zonas concretas de CT, NJ, WI y MN	Garrapatas del venado: *Ixodes dammini* e *Ixodes scapularis*	Ratón de patas blancas *(Peromyscus leucopus)*	Incubación 1-4 semanas después de las picaduras de la garrapata o 4-9 semanas después de transfusiones de sangre Transmisión principalmente por ninfas de garrapatas Se dirige a pacientes mayores, no necesariamente inmunocomprometidos: particularmente grave en inmunocomprometidos con infección por el VIH, edad avanzada, coinfección con *B. burgdorferi* Estacionalidad paralela a la actividad de la ninfa de la garrapata; 80% de los casos entre mayo y agosto	A menudo asintomática en sujetos jóvenes y sanos Cuadro febril autolimitado de tipo gripal, con anorexia, malestar, letargo, seguido una semana después por fiebre alta, diaforesis, mialgias; ligera esplenomegalia, raramente hepatomegalia Hemólisis tardía, anemia hemolítica, trombocitopenia, ictericia, insuficiencia renal aguda, especialmente en esplenectomizados, ancianos o inmunocomprometidos Las complicaciones incluyen SDRA y CID Tasa de mortalidad: 5%
MO-1 (familia o subespecie de *B. divergens*)	Zona rural de Missouri y Kentucky	*Ixodes dentatus* (garrapata del conejo)	Conejos Aves	Incubación 1-4 semanas después de las picaduras de la garrapata Estacional, primavera a otoño Se dirige a esplenectomizados, como *B. divergens*	Igual que el anterior: a menudo asintomática, excepto en esplenectomizados, que desarrollarán parasitemias altas y fracaso multiorgánico
WA-1 (familia o subespecie de *B. gibsoni*)	Zona rural del estado de Washington	Garrapatas ixodidae, incluida *Ixodes dentatus*	Se desconoce: se sospecha de cánidos salvajes y ungulados	Incubación 1-4 semanas Se dirige a esplenectomizados, ancianos, inmunocomprometidos, prematuros Se puede transmitir en transfusiones de sangre	Igual que el anterior: a menudo asintomática, excepto en esplenectomizados, que desarrollarán parasitemias altas y fracaso multiorgánico
Subespecies CA-1, CA-2, etc. (familia o subespecie de *Babesia* del ciervo mula y de la oveja de las Montañas Rocosas)	Costa del Pacífico de Estados Unidos, áreas principalmente rurales y semirrurales de California	Garrapatas ixodidae	Se desconoce: se sospecha del ciervo mula y de la oveja de las Montañas Rocosas	Incubación 1-4 semanas Se dirige a esplenectomizados, ancianos, inmunocomprometidos y prematuros	Igual que el anterior: a menudo asintomática, excepto en esplenectomizados, que desarrollarán parasitemias altas y fracaso multiorgánico

CID, coagulación intravascular diseminada; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

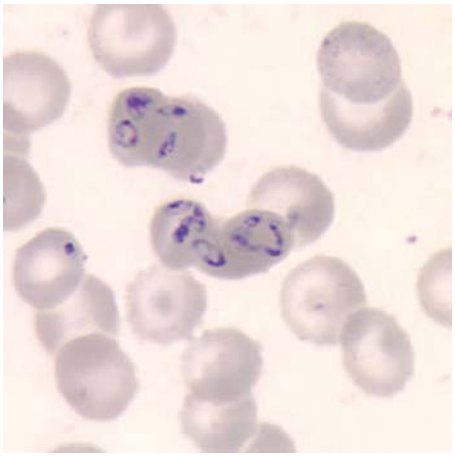


Figura 297-9 ***Babesia microti.*** Obsérvense las formas en anillo intraeritrocitarias vacuoladas *(flechas)* y los cúmulos extraeritrocitarios (frotis fino de sangre, tinción Giemsa, ×1.000). *(De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Atlanta, GA: DPDx Imagen Library. Disponible en http://www.cdc.gov/dpdx/HTML/Babesiosis.htm.)*

ambas cursan con un incremento significativo de la morbilidad post-infección[46].

Desde la perspectiva de su distribución mundial, las encefalitis víricas transmitidas por garrapatas (EVTG) se clasifican en cepas del Viejo Mundo (hemisferio oriental) y del Nuevo Mundo (hemisferio occidental), teniendo las primeras una TM significativamente mayor (20-40%) y tasas de morbilidad neurológica permanente mayor (28-30%) que las cepas del Nuevo Mundo (TM, 10-15%; tasa de morbilidad <10%)[46]. Aunque se acaban de descubrir cepas nuevas de flavivirus del Viejo Mundo en ovejas reservorios, las EVTG del Viejo Mundo más frecuentes se han estratificado por regiones en tres subtipos principales: europea o de Europa Central (EVTG-Eu), Siberia o primavera-verano de Rusia (EVTG-Sib) y Lejano Oriente (EVTG-LO; v. tabla 297-7). Excepto en las EVTG del Viejo Mundo con reservorios en ovejas, todas las EVTG se transmiten mediante la inyección de la saliva infectada de las garrapatas ixodidae que contienen el virus. Mientras la garrapata se alimenta de sangre, el virus de su saliva aumentará hasta 10 veces y, por tanto, la eliminación precoz de la garrapata durante su alimentación no será eficaz para prevenir la enfermedad. Los reservorios animales salvajes preferidos para la EVTG son roedores, insectívoros, mamíferos de mediano tamaño, venados y otros ungulados, aves y, con menor frecuencia, animales domésticos (v. tabla 297-7).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 297-7 Principales encefalitis y fiebres hemorrágicas virales transmitidas por garrapatas

Nombre del virus	*Síndrome vírico*	*Taxonomía de la familia*	*Distribución geográfica*	*Vectores garrapatas*	*Reservorios animales salvajes*
Encefalitis transmitida por la garrapata de Europa Central (EVTG-Eu)	ETG	Flaviviridae	Europa, excepto la Península Ibérica	Garrapatas ixodidae, especialmente *Dermacentor marginatus*, *Ixodes persulcatus* e *I. ricinus*	Mamíferos: especialmente roedores, incluidos erizos, ratones de bosque y ratones de campo; venados y otros ungulados, aves, ganado doméstico, especialmente cabras
Encefalitis de Powassan	ETG	Flaviviridae	Canadá, Nordeste de Estados Unidos, extremo oriental de Rusia	*Ixodes* spp., particularmente *I. cookei*, *Dermacentor andersoni*	Mamíferos: roedores, mofetas, otros mamíferos de mediano tamaño, especialmente marmotas
Langat	ETG	Flaviviridae	Malasia	Garrapatas ixodidae	Mamíferos: monos, roedores
Louping Ill	ETG	Flaviviridae	Estados Unidos, Escocia	Garrapatas ixodidae	Ovejas
Encefalitis de primavera y verano de Rusia (Siberia) (EVTG-Sib)	ETG	Flaviviridae	Rusia	*Ixodes* spp., *I. persulcatus*, *I. ricinus*	Mamíferos: roedores, incluidos erizos, ratones de bosque, ratones de campo; también aves, venados, otros ungulados, ganado doméstico, especialmente cabras
ETG del Lejano Oriente (EVTG-LO)	ETG	Flaviviridae	Este de Rusia, de China al extremo oriental de Japón	*I. persulcatus*	Mamíferos: roedores, incluidos erizos, ratones de bosque, ratones de campo; también aves, venados, otros ungulados, ganado doméstico, especialmente cabras
Encefalitis de las ovejas de Turquía	ETG	Flaviviridae	Turquía	Garrapatas ixodidae	Ovejas
Fiebre hemorrágica (FH) de Crimea-Congo	FH	Bunyaviridae	Asia, Europa del Este, África, Oriente Medio	*Hyalomma marginatum*, *Hyalomma anatolicum*	Mamíferos: muchos animales domésticos (búfalo, camellos, ganado vacuno, cabras, ovejas), conejos, roedores (erizos), aves
Enfermedad del bosque de Kyasanur	FH	Flaviviridae	Oeste de India	*Haemaphysalis spinigera*	Mamíferos, especialmente monos, ganado doméstico (ganado vacuno, cabras, ovejas), roedores, insectívoros
FH de Omsk	FH	Flaviviridae	Oeste de Siberia	*Dermacentor reticulatus*, *Ixodes apronophorus*	Mamíferos: roedores, especialmente ratas almizcleras, ratones de agua

La encefalitis de Powassan (POW), aislada por primera vez en 1958, tipifica una EVTG del Nuevo Mundo con la distribución regional confinada a los estados de Nueva Inglaterra y este de Canadá, con varios vectores garrapatas ixodidae, principalmente *Ixodes* spp., extensos reservorios en animales salvajes en roedores y mamíferos de mediano tamaño, especialmente marmotas y mofetas, y aparición estacional[47]. Los casos reaparecen entre mayo y diciembre, y alcanzan el máximo durante junio y septiembre, cuando las garrapatas están más activas. Los pacientes con POW se presentarán con somnolencia, cefalea, confusión, fiebre alta, debilidad, ataxia y linfocitosis en el LCR. La mejoría transitoria puede venir seguida por el deterioro neurológico, indicios de isquemia o desmielinización en la resonancia magnética (RM) y recuperación lenta, a menudo con defectos permanentes como pérdida de memoria, debilidad, oftalmoplejia y paraparesia de las extremidades inferiores. A diferencia de la EVTG del Viejo Mundo, la POW es infrecuente, con solamente 31 casos confirmados por los CDC entre 1958 y 2001. Como no existe una vacuna o un tratamiento específico para la POW, el mejor método de prevención es la protección frente a las picaduras de la garrapata.

La EVTG del Viejo Mundo es aún una causa frecuente de morbilidad neurológica permanente desde Escandinavia al este de Japón, notificándose cada año más de 10.000 casos, un tercio de los cuales dará lugar a defectos neurológicos permanentes[46]. Además de las picaduras de la garrapata, la EVTG del Viejo Mundo se transmite ocasionalmente mediante la ingestión de productos lácteos no pasteurizados procedentes del ganado (especialmente cabras), a través de la lactancia de los animales o el sacrificio de los animales en el momento de la viremia. La ETG del Viejo Mundo es bifásica en más del 70% de los casos, con una presentación febril de tipo gripal seguida por un intervalo asintomático de 1 semana (intervalo, 1-21 días). Después de este período de luna de miel o recuperación se produce una meningoencefalitis con pleocitosis del LCR, con o sin mielitis, y una parálisis fláccida similar a la de la poliomielitis que afecta a los brazos, el cuello y los hombros. Las anomalías en la RM y en el electroencefalograma son frecuentes, pero inespecíficas. Otras complicaciones neurológicas son la alteración del estado de conciencia, convulsiones, parálisis de pares craneales y síndrome bulbar, a menudo con desenlace fatal por insuficiencia respiratoria. Al no existir un tratamiento específico, salvo el tratamiento de soporte habitual, la evitación de las garrapatas y la vacunación siguen siendo las mejores medidas preventivas. Se dispone de vacunas eficaces para los tres subtipos de EVTG del Viejo Mundo, e incluso algunas proporcionan protección cruzada entre los subtipos en los animales infectados experimentalmente.

FIEBRES HEMORRÁGICAS VÍRICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS

Los virus de la fiebre hemorrágica transmitida por garrapatas (FHTG) se mantienen en la naturaleza en un extenso abanico de reservorios animales salvajes y domésticos, y se transmiten a través de las picaduras de las garrapatas ixodidae infectadas, por aplastar las garrapatas infectadas, por aerosoles infectivos, por contacto directo con la sangre o los tejidos de animales o personas infectados, o por la diseminación nosocomial entre el personal médico[48]. Las FHTG se deben a flavivirus y bunyavirus, que se distribuyen por toda la Europa del Este, África y Asia. Se caracterizan clínicamente por una enfermedad bifásica que se presenta con síntomas febriles pseudogripales y termina con hepatomegalia y manifestaciones hemorrágicas (petequias, púrpura, hemorragia subconjuntival y faríngea, trombocitopenia, hemorragia cerebral y coagulación intravascular diseminada [CID]), separadas ambas por un período afebril de varios días. La TM varía desde el 10% hasta más del 50%, produciéndose la mayoría de las muertes en un plazo de 5 a 14 días tras el inicio de los síntomas durante las etapas hemorrágicas. El diagnóstico se confirma mediante técnicas inmunológicas, como el incremento de los anticuerpos en las muestras pareadas y ELISA, y por técnicas moleculares como la PCR-RT. Aunque la ribavirina inhibe la replicación del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) en modelos de animales, no se ha analizado su efecto en estudios clínicos en personas con esa misma enfermedad. No obstante, si se sospecha una FHTG en los trópicos y no se dispone de medios para la confirmación en el laboratorio, se recomienda usar ribavirina IV (30 mg/kg inicialmente, seguida por 16 mg/kg cuatro veces al día durante 4 días, y después 8 mg/kg tres veces al día durante 6 días) en los casos graves, y ribavirina oral en los contactos de alto riesgo. Todos los pacientes con FHTG deben estar en aislamiento, y el personal médico tomará las precauciones universales estrictas

adecuadas. Se ha desarrollado una vacuna para la FHCC a partir de cerebro de ratones en Bulgaria, pero no está disponible en todas partes. En ausencia de una vacuna universal, las mejores medidas preventivas para la FHTG son evitar y controlar las garrapatas, enterrar rápidamente a los animales muertos y el uso de ropa protectora para el personal que trabaja en mataderos y para los profesionales sanitarios.

COLTIVIRUS TRANSMITIDOS POR GARRAPATAS

Los coltivirus transmitidos por garrapatas de la familia Reoviridae son virus ARN de doble cadena del género *Coltivirus,* y comprenden el virus de la fiebre por la garrapata de Colorado (VFGC), endémica en la región de las Montañas Rocosas de EE.UU. y Canadá, el virus de la fiebre por la garrapata (VTG) de los conejos de California (VFGC-Ca), el virus del río Salmon (VRS) de Idaho, un serotipo de los VFGC, y el virus europeo Eyach (VEYA)[49]. Las garrapatas ixodidae o garrapatas duras son los únicos vectores de los coltivirus en garrapatas *Dermacentor* (principalmente *D. andersoni*), que son los vectores principales de VFGC y VRS en las Montañas Rocosas, y las garrapatas *Ixodes (I. ricinus, I. ventalloi)* son los únicos vectores de VEYA en toda Europa. Los VFGC comprenden la más amplia variedad de huéspedes entre los coltivirus, que incluyen ardillas, otros roedores, conejos, puercoespines, marmotas, venados, alces, ovejas y coyotes. Los demás coltivirus tienen menos huéspedes, principalmente animales salvajes más específicos, como la liebre grande de cola negra *(Lepus californicus)* para la VFGC-Ca y el conejo europeo *(Oryctolagus cunniculus)* y otros roedores, venados, cabras domésticas y ovejas para el VEYA. Los coltivirus se mantienen en la naturaleza gracias a las garrapatas ixodidae, que se alimentan de la sangre de los animales salvajes huéspedes, que desarrollan viremias prolongadas y transmiten después los coltivirus transestadialmente, pero no transováricamente. Las ninfas infectadas hibernan durante el invierno y tanto las infectadas previamente como los adultos recién infectados transmitirán los coltivirus al huésped final humano durante la primavera y el verano, cuando se alimenten de su sangre. El VFGC también se ha transmitido en transfusiones de sangre y verticalmente.

Tanto el VFGC como el VRS causan enfermedades febriles bifásicas y trifásicas que se parecen a casos leves de FMMR sin exantema. La leucopenia y la trombocitopenia son manifestaciones analíticas frecuentes de las infecciones por coltivirus[49]. Las complicaciones son raras, pero pueden consistir en meningoencefalitis, orquitis, fiebre hemorrágica, pericarditis y miocarditis. Las infecciones por VEYA sufren complicaciones en el SNC con mayor frecuencia que las infecciones por los coltivirus de la cepa americana. El diagnóstico diferencial más frecuente de los coltivirus transmitidos por garrapatas son otros cuadros febriles transmitidos por garrapatas, principalmente la FMMR en América del Norte, que se distingue de las infecciones por VFGC y VRS por su exantema característico y por la leucocitosis. Los métodos serológicos diagnósticos para detectar los anticuerpos anticoltivirus son la fijación del complemento, métodos de neutralización serológica, inmunofluorescencia, ELISA e inmunotransferencia Western. Los métodos diagnósticos en el laboratorio más específicos y de confirmación son la PCR-RT para identificar el ARN del VFGC (o el ARN de los serotipos que dan reacción cruzada, VFGC-Ca y VRS), o el aislamiento de los coltivirus después de la inoculación intracerebral de la sangre del paciente infectado en ratones lactantes. El tratamiento de todas las infecciones por coltivirus transmitidos por garrapatas es solamente de soporte, y las complicaciones a largo plazo son raras en los casos favorables.

Parálisis por garrapatas

Descrita por primera vez en 1912 en Australia, Canadá y Estados Unidos, la parálisis por garrapatas es una causa regional y estacional rara de ataxia aguda y parálisis ascendente, con un período de incubación de 4 a 7 días después de la unión, el apareamiento y la alimentación con sangre de la garrapata hembra[50-53]. Aunque hay 43 especies de garrapatas implicadas en los casos de parálisis por garrapatas en todo el mundo, la mayoría se han presentado en el Pacífico Noroeste de Estados Unidos y Canadá (estado de Washington y Columbia Británica) y en Australia. En el Pacífico Noroeste de Estados Unidos la parálisis por garrapatas se debe a la garrapata americana del perro, *D. variabilis*, o a la garrapata de los bosques de las Montañas Rocosas, *Dermacentor andersoni*, durante abril a junio, cuando las garrapatas *Dermacentor* emergen de su estado de hibernación para aparearse y buscar sangre para alimentarse (v. fig. 297-7)[53-55]. El mecanismo de la parálisis neurotóxica por garrapatas por *Dermacentor* es desconocido, pero en los estudios electrofisiológicos nerviosos se ha propuesto el bloqueo del paso de sodio en las membranas axonales en los nódulos de Ranvier, con lo que se eliminan los impedimentos para la transmisión neuromuscular[56]. En Australia, la garrapata ixodidae de los marsupiales, *Ixodes holocyclus*, causa una forma más grave de parálisis neuromuscular ascendente al producir una neurotoxina similar a la botulínica que bloquea la transmisión neuromuscular al inhibir la liberación presináptica de la acetilcolina[57].

La mayoría de los casos de parálisis por garrapatas en América del Norte son casos esporádicos aparecidos en mujeres jóvenes con pelo largo, que oculta las garrapatas que se alimentan en el cuero cabelludo o el cuello[55]. En 2006 se describió en Colorado un grupo de cuatro casos de parálisis por garrapatas *Dermacentor*, formado por una niña de 6 años con una garrapata en la línea de nacimiento del pelo y tres adultos con garrapatas en el cuello ($n = 1$) y la espalda ($n = 2$)[53].

Si el botulismo causa una parálisis neuromuscular descendente con conservación del sensorio, la parálisis por garrapatas, el síndrome de Guillain-Barré, la poliomielitis aguda y los tumores de médula espinal provocan parálisis aguda ascendente con conservación del estado mental, y son difíciles de distinguir entre sí (tabla 297-8)[53-55]. La poliomielitis ha sido prácticamente erradicada gracias a la vacunación en todo el mundo, así que la parálisis por garrapatas se diagnostica erróneamente como un síndrome de Guillain-Barré. El diagnóstico correcto se establece casualmente, al encontrar una garrapata ingurgitada, normalmente una hembra, en el cuero cabelludo, la cabeza o el cuello al peinarse, o cuando se aplican los electrodos para la electroencefalografía (EEG) (v. tabla 297-8). Si no se extrae la garrapata, la TM de la parálisis por garrapatas es del 10%. En los estudios post mórtem de las personas que fallecen súbitamente por enfermedades paralíticas de origen no explicado se demuestra la presencia de una garrapata unida en la cabeza y el cuello[58].

El tratamiento de la parálisis por garrapatas *Dermacentor* requiere, sencillamente, la eliminación de la garrapata con pinzas (o tenacillas) para restaurar la función neuromuscular en 24 horas. Aunque la parálisis por garrapatas *I. holocyclus* también se trata extrayendo la garrapata, el deterioro neuromuscular transitorio puede persistir 24-48 horas[55,57]. Se ha recomendado administrar antitoxina frente a *I. holocyclus* antes de extraer la garrapata y vigilar la aparición de hipoventilación durante un período prolongado.

Prevención y control de enfermedades infecciosas transmitidas por garrapatas

Existen varios métodos que pueden usarse para la prevención y control de enfermedades infecciosas transmitidas por garrapatas, como la vacunación, las medidas protectoras personales y el control del entorno y de los animales salvajes. En los años 90 se desarrolló una vacuna frente a la enfermedad de Lyme en los Estados Unidos, pero se retiró del mercado en 2002 por las escasas ventas. Los métodos de vacunación para la prevención de enfermedades infecciosas transmitidas por garrapatas han sido mucho más eficaces en Europa y Asia que en los Estados Unidos, donde las complicaciones neurológicas por EVTG son la segunda causa de paraparesia permanente, después de la encefalitis japonesa[46]. Los programas de vacunación actuales para enfermedades víricas transmitidas por garrapatas proporcionan prevención primaria frente a EVTG-Eu en Europa, EVTG-Sib en Rusia y Oriente Medio, EVTG-LO en China y Lejano Oriente y FHCC en Bulgaria. Se ha utilizado una antitoxina canina para la parálisis por garrapatas inducida por *I. holocyclus* para revertir la parálisis por garrapatas en animales y personas en Australia[55,57].

Además de la vacunación, se ha recomendado administrar antibióticos después de una supuesta picadura de garrapatas ixodidae con eritema migrans como tratamiento profiláctico de la prevención primaria de algunas infecciones transmitidas por garrapatas. En un

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 297-8 Diagnóstico diferencial clínico de la parálisis por garrapatas frente a la parálisis neuromuscular ascendente con función sensorial conservada

Características de la presentación clínica	*Parálisis por garrapatas*	*Síndrome de Guillain-Barré*	*Lesión de la médula espinal cervical*	*Poliomielitis*
Inicio de la parálisis ascendente	Aguda, rápida, en 24-48 horas	Inicio más lento, días o semanas	Brusco o gradual	Días o semanas
Ataxia	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
Reflejos tendinosos profundos	Hiporreflexia que evoluciona a arreflexia	Hiporreflexia que evoluciona a arreflexia	Variable	Hiporreflexia que evoluciona a arreflexia
Signo de Babinski	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
Pérdida sensorial	Ninguna	Leve	Presente	Ninguna
Signos meníngeos	Ausentes	Raramente presentes	Ausentes	Presentes
Fiebre	Ausente	Raramente presente	Ausente	Presente
Signos en el LCR				
Niveles de proteínas (mg/dl)	Normales	Altos (≥40)	Normales o altos	Altos
Leucocitos por mm^3	<10	<10		>10
Fórmula y recuento	Normal	<10 linfocitos mononucleados/mm^3	Variable	Linfocitosis
Estudios de conducción nerviosa	↑ Latencia en los nervios motores distales ↓ Velocidad de conducción nerviosa ↓ Amplitud de los potenciales de acción nerviosa motores y sensoriales	Similar	Similar	Similar
Tiempo hasta la recuperación neurológica	Rápida, ≤24 horas después de extraer la garrapata	Semanas o meses	Variable	Meses o años
Defectos neurológicos permanentes	Ninguno después de extraer la garrapata	Posible paresia permanente	Posible paresia permanente	Posible paresia permanente

LCR, líquido cefalorraquídeo.

estudio clínico aleatorizado se determinó que una dosis única de 200 mg de doxiciclina administrada en las 72 horas siguientes a la picadura de la garrapata fue eficaz en la prevención de la enfermedad de Lyme en el 87% de los casos[59].

Por último, como la mayoría de las enfermedades infecciosas transmitidas por garrapatas también pueden transmitirse por transfusión de derivados de la sangre, el despistaje de los donantes de sangre en zonas de seroprevalencia alta de la enfermedad de Lyme y otras borreliosis, babesiosis, ehrliquiosis y anaplasmosis eliminaría los casos transmitidos por esta vía. Se recomienda a los médicos solicitar componentes de sangre con reducción de leucocitos para la transfusión de derivados de la sangre, ya que podría reducirse el riesgo de ehrliquiosis y anaplasmosis, especialmente en regiones con elevada endemia de enfermedades infecciosas leucocitotropas transmitidas por garrapatas[13].

Las medidas protectoras personales para prevenir las enfermedades transmitidas por garrapatas consisten en usar ropas apropiadas, repelentes de insectos y comprobar periódicamente la presencia de garrapatas. Usar pantalones largos metidos en los calcetines, camisas de manga larga y ropa de colores claros ayuda a mantener las garrapatas lejos de la piel, y hace más fácil que sean vistas sobre la ropa. Impregnar la ropa con permetrina, como se hace rutinariamente en las maniobras militares, es una medida repelente muy eficaz contra las garrapatas y otros insectos. La aplicación tópica de repelentes de insectos con formulaciones al 20-50% de *N,N*-dietil-metatoluamida (DEET) directamente en la piel es otra medida eficaz y recomendada.

La mayoría de los casos de enfermedad de Lyme, FRTG, babesiosis, ehrliquiosis y anaplasmosis no recordará la picadura de la garrapata, ya que esas enfermedades se transmiten por ninfas diminutas. No obstante, la localización y eliminación de la garrapata en cuanto sea posible, preferiblemente antes de 36 horas, sigue siendo un método recomendado para prevenir rickettsiasis y enfermedades víricas transmitidas por garrapatas ixodidae y para revertir la parálisis por garrapatas. Las garrapatas deben eliminarse siempre con pinzas (o tenacillas), no con los dedos (porque al aplastar las garrapatas se transmiten varias enfermedades, que atraviesan la barrera de la dermis o crean aerosoles infecciosos), cogiéndolas desde las piezas bucales que usan para alimentarse y no quemándolas con cerillas apagadas o pintándolas con pegamento o esmalte de uñas.

Los métodos de control del medio ambiente para prevenir las enfermedades transmitidas por garrapatas comprenden la aplicación profusa de acaricidas sobre los ecosistemas preferidos por las garrapatas, la retirada de la vegetación y de las hojas muertas cerca de los hogares y zonas de recreo, y la creación de barreras secas de grava, piedra o escamas de madera entre las zonas de bosque y los jardines o patios de recreo. Los métodos de control de la fauna salvaje que previenen las enfermedades transmitidas por garrapatas son favorecer el desarrollo de mejores vacunas para veterinaria para estas enfermedades con grandes reservorios en animales domésticos, aplicar acaricidas activamente a los animales domésticos y pasivamente a venados y ganado vacuno en cebos en las estaciones de alimentación y agua o en la sal para lamer, y madrigueras con cebos con acaricidas distribuidas en las casas para que los roedores las ocupen, o bolas de algodón con acaricida para que las utilicen como materiales para sus nidos, especialmente en las zonas de ventilación bajo las casas y cerca de los jardines.

Conclusiones

La mayoría de las enfermedades infecciosas emergentes actuales, como el virus del Nilo Occidental y el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) surgen de reservorios zoonóticos, y muchas son transmitidas por vectores artrópodos. Como las garrapatas son los vectores artrópodos más frecuentes de las enfermedades zoonóticas, también son los vectores artrópodos más frecuentes de las enfermedades zoonóticas emergentes, incluidas la enfermedad de Lyme, las ehrliquiosis y las anaplasmosis. Las garrapatas son vectores muy competentes y versátiles de las enfermedades infecciosas, ya que las garrapatas de todas las edades y ambos sexos se mantienen infectantes durante generaciones, sin que sea necesario readquirir las infecciones de los huéspedes reservorios. Por último, los cambios producidos recientemente en el medio ambiente y el comportamiento del hombre hacen que humanos y garrapatas estén juntos al aire libre durante períodos de tiempo más prolongados en ecosistemas adecuados para la cría, la alimentación con sangre y la transmisión de las enfermedades infecciosas. Ahora disponemos de mejores métodos de prevención y tratamiento de las enfermedades transmitidas por garrapatas, que están indicados antes de que el genoma altamente conservado de los microorganismos transmitidos por garrapatas renueve sus ácidos nucleicos con sus huéspedes y desarrolle resistencias a los antimicrobianos (especialmente a las tetraciclinas) o capacidades de superpatógenos, ya sea por su propio diseño natural o por intentos terroristas del ser humano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suss J, Klaus C, Gerstengarbe FW, et al. What makes ticks tick? Climate change, ticks, and tick-borne diseases. *J Travel Med*. 2008;15:39-45.
2. Goddard J. Ticks. In: Goddard J, editor. *Physician's Guide to Arthropods of Medical Importance*. 4th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2003:327-386.
3. Dumler JS, Walker DH. Rocky mountain spotted fever—changing ecology and persisting vigilance. *N Engl J Med*. 2005;353:551-553.
4. Parola P, Raoult D. Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe. *Clin Microbial Infect Dis*. 2001;7:80-83.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme disease—United States, 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1995;44:459-462.
6. Telford SR III, Goethert HK. Emerging tick-borne infections: Rediscovered and better characterized, or truly "new"? *Parasitology*. 2004;129(Suppl 3):1-27.
7. Dumler JS, Walker DH. Ehrlichiosis and anaplasmosis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006:564-573.
8. Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: Unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia*, and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and HGE agent as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001;51:2145-2165.
9. Kirkland KB, Klimko TB, Meriweather RA, et al. Erythema migrans-like rash at a camp in North Carolina: A new tick-borne disease? *Arch Int Med*. 1997;157:2635-2641.
10. Varela AS, Luttrell MP, Howerth EW, et al. First culture isolation of *Borrelia lonestari*, putative agent of southern tick-associated rash illness. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1163-1169.
11. Parola P. Tick-borne rickettsial diseases: Emerging risks in Europe. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2004;27:297-304.
12. Demma LJ, Traeger MS, Nicholson WL, et al. Rocky Mountain spotted fever from an unexpected tick vector in Arizona. *N Engl J Med*. 2005;353:587-594.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Anaplasma phagocytophilum* transmitted through blood transfusion—Minnesota, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:1145-1148.
14. Blanton L, Keith B, Brzezinski W. Southern tick-associated rash illness: Erythema migrans is not always Lyme disease. *So Med J*. 2008;101:759-760.
15. Barbour AG. Relapsing fever and other *Borrelia* diseases. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006:499-510.
16. Tibbles CD, Edlow JA. Does this patient have erythema migrans? *JAMA*. 2007;297:2617-2627.
17. Feder HM Jr, Johnson BJB, O'Connell S, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med*. 2007;357:1422-1430.
18. Masters EJ, Grigery CN, Masters RW. STARI, or Masters disease—tick-vectored Lyme-like illness. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22:361-376.
19. Dworkin MS, Anderson DE Jr, Schwan TG, et al. Tick-borne relapsing fever in the northwestern United States and southwestern Canada. *Clin Infect Dis*. 1998;26:122-131.
20. Dworkin MS, Schoemaker PC, Fritz CL, et al. The epidemiology of tick-borne relapsing fever in the United States. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;54:289-293.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute respiratory distress syndrome in persons with tickborne relapsing fever—three states, 2004-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:1073-1076.
22. Sexton DJ, Walker DH. Spotted fever group rickettsioses. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006:539-547.
23. Walker DH. Targeting rickettsia. *N Engl J Med*. 2006;354:1418-1420.
24. Rovery C, Bourqui P, Raoult D. Questions on Mediterranean spotted fever a century after its discovery. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1360-1367.
25. Tsai YS, Wu YH, Kao PT, et al. African tick bite fever. *J Formos Med Assoc*. 2008;107:73-76.
26. McBride WJH, Hanson JP, Miller R, et al. Severe spotted group rickettsiosis in Australia. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1742-1744.
27. Marrie TJ. Q fever. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006:574-577.
28. Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, et al. Q fever: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:574-579.
29. Ta TH, Jimenez B, Navarro M, et al. Q fever in returned febrile travelers. *J Travel Med*. 2008;15:126-129.
30. Francis E. Tularemia: Francis 1921. The occurrence of tularemia in nature as a disease of man. *Public Health Rep*. 1921;36:1731-1738.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tularemia—United States, 1990-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:181-184.
32. Guffey MB, Dalzell A, Kelly DR, et al. Ulceroglandular tularemia in a nonendemic area. *So Med J*. 2007;100:304-308.
33. Amsden JR, Warmack S, Gubbins PO. Tick-borne bacterial, rickettsial, spirochetal, and protozoal infectious diseases in the United States: A comprehensive review. *Pharmacotherapy*. 2002;25:191-210.
34. Feldman KA, Enscore RE, Lathrop SL, et al. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med*. 2001;345:1601-1606.
35. Kantardjiev T, Ivanov I, Velinov T, et al. Tularemia outbreak, Bulgaria, 1997-2005. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:678-680.
36. Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N, et al. Ehrlichioses in humans: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis*. 2007;45(Suppl 1):S45-S51.
37. Dumler JS, Walker DH. Ehrlichioses and anaplasmosis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006:564-573.
38. Telford SR III, Maguire JH. Babesiosis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006:1063-1071.
39. Fritz CL, Kjemtrup AM, Conrad PA, et al. Seroepidemiology of emerging tickborne infectious diseases in a northern California community. *J Infect Dis*. 1997;175:1432-1439.
40. New DL, Quinn JB, Quereshi MZ, et al. Vertically transmitted babesiosis. *J Pediatr*. 1997;131:163-164.
41. Herwaldt BL, Kjemtrup AM, Conrad PA, et al. Transfusion-transmitted babesiosis in Washington state: First reported case caused by a WA1-type parasite. *J Infect Dis*. 1997;175:1259-1262.
42. Kjemtrup AM, Lee B, Fritz CL, et al. Investigation of transfusion transmission of a WA1-type babesial parasite to a premature infant in California. *Transfusion*. 2002;42:1482-1487.
43. Goethert HK, Telford SR III. Enzootic transmission of *Babesia divergens* among cottontail rabbits on Nantucket island, Massachusetts. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:455-460.
44. Krause PJ, Spielman A, Telford SR III, et al. Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N Engl J Med*. 1998;339:160-165.
45. Belongia EA. Epidemiology and impact of coinfections from *Ixodes* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2002;2:265-273.
46. Lindquist L. Tick-borne encephalitis. *Lancet*. 2008;371:1861-1871.
47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Powassan encephalitis—Maine and Vermont, 1999-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;50:761-764.
48. Watts DM, Flick R, Peters CJ, et al. Bunyaviral fevers: Rift Valley fever and Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006:756-761.
49. Attoui H, Jaafar FM, de Micco P, et al. Coltiviruses and seadornaviruses in North America, Europe, and Asia. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1673-1679.
50. Temple IU. Acute ascending paralysis, or tick paralysis. *Med Sentinel*. 1912;20:507-514.
51. Todd JL. Tick bite in British Columbia. *Can Med Assoc J*. 1912;2:1118-1119.
52. Cleland JB. Injuries and diseases of man in Australia attributable to animals (except insects). *Australas Med Gaz*. 1912;32:295-299.
53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cluster of tick paralysis cases—Colorado, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:933-935.
54. Gordon BM, Giza CC. Tick paralysis presenting in an urban environment. *Ped Neurol*. 2004;30:122-124.
55. Felz MW, Smith CD, Swift TR. A six-year-old girl with tick paralysis. *N Engl J Med*. 2000;342:90-94.
56. Swift TR, Ignacio OJ. Tick paralysis: Electrophysiologic studies. *Neurology*. 1975;25:1130-1133.
57. Grattan-Smith PJ, Morris JG, Johnston JG, et al. Clinical and neurophysiological features of tick paralysis. *Brain*. 1997;120:1975-1987.
58. Rose I. A review of tick paralysis. *Can Med Assoc J*. 1954;70:175-176.
59. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Prophylaxis with single dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med*. 2001;345:79-84.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

298

Síndrome de Kawasaki

FRANK T. SAULSBURY

El síndrome de Kawasaki es una vasculitis sistémica aguda que afecta principalmente a los lactantes y a los niños pequeños. El Dr. Tomisaku Kawasaki[1] lo registró por primera vez en la literatura japonesa en 1967. Los primeros informes aparecieron en la literatura inglesa en 1970 bajo el nombre de «síndrome del ganglio linfático mucocutáneo». El síndrome de Kawasaki no es una enfermedad nueva; es casi seguro que las descripciones anteriores de la periarteritis ganglionar infantil constituyeron ejemplos del síndrome de Kawasaki.

Epidemiología

Aunque el síndrome de Kawasaki se ha observado en todo el mundo, es particularmente común en Japón, con una incidencia de 112/100.000 niños menores de 5 años[2]. En Estados Unidos, su incidencia es aproximadamente de 17/100.000 niños menores de 5 años[2], y la enfermedad es más habitual en niños de ascendencia asiática[3]. El síndrome de Kawasaki se ha observado en pocos adultos, pero es una enfermedad abrumadora en los niños pequeños. El pico de aparición son los dos primeros años de edad, y el 80% de los pacientes son menores de 5 años. La proporción de varones a niñas es de 1,5:1.

El síndrome de Kawasaki se produce esporádicamente y en miniepidemias. Los casos endémicos y epidémicos son más comunes al final del invierno y la primavera. No se ha documentado la transmisión entre personas, y son raros los casos secundarios por contacto con los pacientes afectados. No obstante, el síndrome de Kawasaki se produce en los hermanos (sobre todo en los gemelos) de los pacientes afectados con más frecuencia que en la población general[4]. Más de la mitad de los casos secundarios en los hermanos se desarrollan dentro de los 10 días siguientes al primer caso, lo que sugiere una exposición común a un agente infeccioso.

Características clínicas

El diagnóstico del síndrome de Kawasaki se establece por la presencia de los criterios clínicos que se enumeran en la tabla 298-1[5]. Normalmente, la característica inicial es la fiebre. Habitualmente, es alta, en agujas y prolongada, y en los pacientes que no se tratan dura de 1 a 2 semanas. Poco después de que aparezca la fiebre se produce conjuntivitis no purulenta, bilateral, que dura de 1 a 2 semanas en los pacientes que no se tratan. Las alteraciones de la conjuntiva se caracterizan por hiperemia y conjuntivas bulbares inyectadas (fig. 298-1). En el período febril agudo son evidentes los cambios de la mucosa orofaríngea, que consisten en: 1) eritema que progresa a fisuras, grietas y hemorragias de los labios, 2) lengua de fresa y 3) eritema difuso de la orofaringe (v. fig. 298-1).

Los cambios de las extremidades son eritema de las palmas de las manos y las plantas de los pies, que se acompaña de edema firme, indurado. La hinchazón de las extremidades puede ser dolorosa. Durante la recuperación, 2 o 3 semanas después del inicio de la fiebre, se desarrolla un patrón diferente de la descamación cutánea, que comienza en la región periungueal y suele extenderse para afectar por completo a las palmas de las manos y las plantas de los pies. Normalmente el sarpullido eritematoso del síndrome de Kawasaki aparece poco después de la fiebre y persiste durante el período febril. Es una erupción en forma de placas, prominente, de color rojo profundo (fig. 298-2). En ocasiones aparece un sarpullido maculopapular morbiliforme con lesiones multiformes de tipo diana, un eritroderma escarlatiforme y, pocas veces, una erupción pustulosa fina. Generalmente, se extiende y afecta al tronco y las extremidades, acentuándose en la zona perineal.

La linfadenopatía cervical es el menos común de los criterios principales de diagnóstico. Es necesario que al menos un ganglio linfático mida más de 1,5 cm de diámetro para que podamos considerarlo propio de este síndrome. Normalmente, sólo se dilata un ganglio linfático cervical, que es firme, no fluctuante, y cuya hipersensibilidad es sólo moderada.

Además de los rasgos clínicos que constituyen el diagnóstico, hay una amplia variedad de hallazgos que se asocian con el síndrome de Kawasaki. En la tabla 298-2 figura una lista con los más comunes[6].

Hasta el 10% de los pacientes no cumplen los criterios clínicos requeridos, y por tanto se considera que tienen un síndrome de Kawasaki incompleto. Esta enfermedad incompleta es especialmente común en los lactantes menores de 12 meses. Los pacientes con el síndrome de Kawasaki incompleto tienen riesgo de sufrir aneurismas de las arterias coronarias[7], y realmente encontrar dichos aneurismas puede ser la única forma de hacer un diagnóstico definitivo del síndrome de Kawasaki incompleto.

El curso clínico del síndrome de Kawasaki, si no se trata, tiene tres fases. La *fase febril aguda,* que dura de 7 a 14 días, está dominada por las características incluidas en los criterios de diagnóstico. Irritabilidad, anorexia, meningitis aséptica y disfunción hepática también son características propias de la fase aguda. Durante la *fase subaguda,* que dura de 2 a 4 semanas, la fiebre, el sarpullido y la linfadenopatía se resuelven, pero la irritabilidad y las conjuntivas inyectadas pueden persistir. En esta fase se producen además artritis y descamación de los dedos de las manos y de los pies. Durante la fase subaguda se observa trombocitosis, que suele alcanzar niveles muy altos, cuando los pacientes tienen más riesgo de sufrir trombosis de las arterias coronarias. La *fase de convalecencia* del síndrome de Kawasaki empieza cuando todos los signos clínicos desaparecen y continúa hasta que la tasa de sedimentación y el recuento de plaquetas vuelven a la normalidad, normalmente de 6 a 10 semanas después de aparecer la enfermedad.

La recurrencia del síndrome de Kawasaki después de la aparente resolución es rara, se produce sólo en el 1% al 3% de los pacientes[6]. La mayoría de los casos sobrevienen a las pocas semanas del episodio original.

Afectación cardíaca

Aunque la carditis no se incluye entre los criterios de diagnóstico, la afectación cardíaca es el sello del síndrome de Kawasaki y el origen principal de la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad. Durante la fase aguda más del 50% de los pacientes tiene miocarditis, que se manifiesta a través de taquicardia y ritmos de galope. En ocasiones, la miocarditis es tan grave que produce una evidente insuficiencia cardíaca congestiva. La pericarditis, las alteraciones de la conducción y la regurgitación de las válvulas mitral y aórtica son manifestaciones menos frecuentes de la afectación del corazón durante la fase aguda[5].

La complicación más grave del síndrome de Kawasaki es la arteritis coronaria, con daño de la íntima y media de la zona proximal de las arterias coronarias. Cuando se compara con los valores normalizados en función de la superficie corporal, hasta el 50% de los pacientes presenta la dilatación de las arterias coronarias y el 20% de los pacientes desarrolla aneurismas de la arteria coronaria[5,8]. Siete días después de la aparición de la fiebre ya puede detectarse la dilatación de las arterias coronarias proximales, produciéndose un pico de la frecuencia de la formación de aneurismas coronarios a las 2-4 semanas de aparecer la enfermedad. Si no se reconocen y no se tratan, los aneurismas coronarios son propensos a coagularse durante la fase subaguda de la enfermedad, cuando los pacientes tienen hipercoagulabilidad debida a la trombocitosis extrema. En el 1% al 2% de los pacientes que no se tratan se produce muerte súbita debida a trombosis coronaria e infarto de miocardio.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 298-1 Criterios del diagnóstico del síndrome de Kawasaki

A. Fiebre de al menos 5 días de duración (100%)
B. Presencia de al menos cuatro de las siguientes alteraciones*:
   1. Conjuntivitis bilateral (85%)
   2. Cambios en los labios y la mucosa oral (90%)
      Labios secos, rojos, con fisuras
      «Lengua de fresa»
      Eritema orofaríngeo
   3. Cambios en las extremidades (75%)
      Eritema de palmas y plantas
      Edema de manos y pies
      Descamación periungueal
   4. Exantema polimorfo (80%)
   5. Linfadenopatía cervical (70%)
C. Alteraciones que no se explican por otros procesos patológicos conocidos

*El síndrome de Kawasaki puede diagnosticarse en los pacientes con fiebre y con menos de cuatro o cinco de los otros criterios requeridos si hay anomalías de las arterias coronarias.

TABLA 298-2 Características que se asocian con el síndrome de Kawasaki

1. Enfermedad cardíaca
   Aneurismas de las arterias coronarias
   Miocarditis
   Pericarditis
   Regurgitación mitral o aórtica
   Arritmias
2. Irritabilidad
3. Artralgia, artritis
4. Meningitis aséptica
5. Uretritis con piuria estéril
6. Hepatitis
7. Edema de la vesícula biliar
8. Pancreatitis
9. Neumonitis
10. Uveítis anterior
11. Pérdida de la audición sensorineural
12. Isquemia periférica

Figura 298-1 Conjuntivas inyectadas, edema del labio y eritema en un niño de 2 años en el sexto día de la enfermedad. (*De Council on Cardiovascular Disease in the Young; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; American Heart Association. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease.* Circulation. *2001;103:335-336.*)

Figura 298-2 Sarpullido de la enfermedad de Kawasaki en un niño de 7 meses de edad, en el cuarto día de la enfermedad. (*De Council on Cardiovascular Disease in the Young; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; American Heart Association. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease.* Circulation. *2001;103:335-336.*)

Los aneurismas coronarios desaparecen en 1 a 2 años en la mayoría de los pacientes[9]. Sin embargo, incluso con la resolución ecocardiográfica de los aneurismas, puede haber estenosis persistente de las arterias coronarias e isquemia cardíaca en algunos pacientes. Las consecuencias a largo plazo de la arteritis coronaria no están claras, pero se ha observado enfermedad cardíaca isquémica, infarto de miocardio y muerte súbita en los adultos jóvenes que sobrevivieron al síndrome de Kawasaki en su infancia[10].

Características de laboratorio

Los datos de laboratorio del síndrome de Kawasaki son inespecíficos y no diagnósticos. La mayoría de los pacientes tiene leucocitosis moderada con desviación a la izquierda. La tasa de sedimentación y la concentración de proteína C reactiva se elevan casi universalmente durante el período febril agudo. Los pacientes con fiebre prolongada a menudo tienen anemia e hipoalbuminemia. Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta piuria estéril y niveles elevados de alanina-aminotransferasa. El recuento de plaquetas, que es normal en los primeros días del síndrome, empieza a subir en la segunda semana de la enfermedad y al final puede ser mayor de 1.000.000/μl en los pacientes que no se tratan. Las pruebas de los anticuerpos antinucleares y del factor reumatoide son negativas.

Diagnóstico diferencial

No existe un criterio de diagnóstico específico para el síndrome de Kawasaki. Es más, no hay ninguna prueba de laboratorio que determine el síndrome de Kawasaki. Por tanto, es necesario tener en cuenta otras enfermedades en el diagnóstico diferencial del síndrome de Kawasaki. En la tabla 298-3 se presentan algunas de estas enfermedades[6].

TABLA 298-3 Diagnóstico diferencial del síndrome de Kawasaki

Infecciones
Sarampión
Escarlatina
Síndrome del shock tóxico estafilocócico o estreptocócico
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas
Infección por parvovirus B19
Leptospirosis
Infección por adenovirus
Infección por enterovirus
Otras enfermedades
Fiebre reumática
Síndrome de Stevens-Johnson
Artritis reumatoide juvenil sistémica
Poliarteritis nodosa
Síndrome de Reiter
Reacción a los fármacos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Patología

El síndrome de Kawasaki es una vasculitis generalizada que afecta a las arterias pequeñas y medianas, con una predilección por las arterias coronarias. Histológicamente, se caracteriza por necrosis de las células endoteliales, infiltración de leucocitos en la capa media y la adventicia, disrupción medial, dilatación con aneurismas y trombosis intraluminal.

Etiología y patogenia

Las características clínicas y epidemiológicas del síndrome de Kawasaki sugieren claramente una causa infecciosa. Sin embargo, a pesar de los intensos esfuerzos que se han realizado durante los últimos 40 años no se ha podido identificar una sola causa infecciosa del síndrome de Kawasaki que pueda comprobarse. Según algunas evidencias, puede estar causado por toxinas bacterianas superantigénicas[11]. Los superantígenos estimulan a las grandes poblaciones de linfocitos T a expresar los productos de los genes de región variable de las cadenas β de los receptores de las células T. Las consecuencias inmunológicas de esta estimulación son la proliferación masiva y la expansión de las células T objetivo, que producen citocinas proinflamatorias.

Se conocen varias toxinas producidas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* que tienen propiedades de superantígenos. Distintas evidencias apoyan el papel de las toxinas superantigénicas de los estreptococos y los estafilococos en la patogenia del síndrome de Kawasaki. Primero, la distribución sesgada de las células T de tipo Vβ en la sangre periférica y los tejidos de los pacientes con el síndrome de Kawasaki proporciona una prueba indirecta de la exposición a los superantígenos[11-16]. Segundo, los estafilococos y estreptococos que elaboran toxinas superantigénicas (toxina 1 del síndrome del shock tóxico y exotoxina pirogénica estreptocócica, respectivamente) se han aislado en pacientes con el síndrome de Kawasaki[17]. Tercero, los lactantes con el síndrome de Kawasaki desarrollan anticuerpos frente a varias toxinas estafilocócicas y estreptocócicas superantigénicas[19]. Sin embargo, otros estudios no han confirmado la desviación de las células T de tipo Vβ en la sangre periférica de los pacientes con el síndrome de Kawasaki y sugieren que en la etiología del síndrome están más implicados los antígenos convencionales que los superantígenos[19-22]. Además, los cultivos y los datos serológicos ponen en duda el papel de las toxinas superantigénicas de los estafilococos y los estreptococos en la fisiopatología del síndrome de Kawasaki[23,24].

Sea cual sea el agente desencadenante, el síndrome de Kawasaki se caracteriza por la intensa activación del sistema inmunitario, una importante producción de citocinas inflamatorias y el reclutamiento de células endoteliales en el proceso inflamatorio[25,26]. La producción inducida por citocinas del factor de crecimiento endotelial vascular y las metaloproteinasas de matriz parecen ser la vía final común del desarrollo de los aneurismas en las arterias coronarias[27-30].

El aumento de la incidencia de esta enfermedad en los niños de origen asiático y en los hermanos de los niños afectados sugiere la existencia de una contribución genética en el riesgo de la enfermedad. Los primeros estudios se centraron en las asociaciones con el complejo de histocompatibilidad principal (MHC), pero hasta la fecha no se ha demostrado de forma clara y consistente la relación entre los MHC de clase I o II y el síndrome de Kawasaki[31]. Algunos estudios han sugerido que los genes implicados en la respuesta inflamatoria o el sistema inmunológico innato pueden estar relacionados con el síndrome de Kawasaki[32-34]. No obstante, no se dispone de información definitiva sobre una posible susceptibilidad genética al síndrome de Kawasaki.

Tratamiento

A pesar del conocimiento incompleto sobre su etiología y su patogenia, existe un tratamiento eficaz para el síndrome de Kawasaki desde hace más de 20 años. Estudios estadísticos aleatorizados han demostrado que es muy eficaz para el tratamiento de este síndrome la administración de altas dosis de globulinas inmunológicas por vía intravenosa (IGIV)[35,36]. El uso de las IGIV ha disminuido considerablemente la morbilidad y la mortalidad, puesto que resuelven rápidamente la fiebre y otras manifestaciones clínicas de la fase aguda e invierten los índices de laboratorio sobre la inflamación sistémica. Y lo que es más importante, las IGIV reducen la incidencia de aneurismas de las arterias coronarias al 3-4%, respecto al 20% de los pacientes no tratados[35,36]. Se han estudiado varios programas de dosificación, pero el régimen más eficaz es una infusión única de IGIV en una dosis de 2 g/kg, administrada en 10 horas[36]. El tratamiento debe iniciarse en los primeros 10 días de la enfermedad, y preferiblemente en los 7 primeros. La administración de IGIV antes del día 5 de la enfermedad no aporta beneficios en la prevención de las anomalías coronarias[37,38], es más, el tratamiento precoz se asocia al aumento de riesgo de fracaso de las IGIV y la necesidad de repetir el tratamiento.

Aproximadamente el 10-15% de los pacientes continúan con fiebre persistente o recurrente más de 48 horas después de iniciar el tratamiento con IGIV. Estos pacientes tienen más riesgo de desarrollar aneurismas de las arterias coronarias, y deben repetir el tratamiento con IGIV en dosis de 2 g/kg[39,40]. Una edad menor de 12 meses, un recuento de plaquetas menor de 300.000/μl, una concentración de proteína C reactiva mayor de 8 mg/dl y una concentración elevada de alanina aminotransferasa representan los factores de riesgo de fracaso de tratamiento inicial con IGIV[41-43].

Todavía no se conoce cómo tratar a los pacientes que siguen teniendo fiebre a pesar de las infusiones repetidas de IGIV. Los nuevos datos señalan que el tratamiento con corticosteroides es eficaz solucionando la enfermedad en los casos resistentes a IGIV[44-46]. Más recientemente, en estos pacientes también se ha utilizado con éxito el infliximab, un anticuerpo monoclonal frente al factor α de necrosis tumoral (TNF-α)[47]. Desafortunadamente, la mayoría de los casos que han recibido corticosteroides o infliximab por la resistencia a las IGIV ya tenían aneurismas coronarios en el momento en que se usaron estos fármacos.

Aunque los corticosteroides son el pilar del tratamiento de la mayoría de las vasculitis, el síndrome de Kawasaki ha sido la excepción. En varios estudios prospectivos de pequeño tamaño se ha demostrado que la duración de la enfermedad es menor y que los reactantes de fase aguda se resuelven antes en los pacientes tratados con IGIV más corticosteroides, comparados con los que reciben sólo IGIV[48-50]. No obstante, ninguno de estos estudios tenía potencia suficiente para demostrar la diferencia en la incidencia de las anomalías coronarias. Más recientemente, los resultados de dos estudios prospectivos de gran tamaño con corticosteroides más IGIV como tratamiento inicial del síndrome de Kawasaki han sido contradictorios. En uno de ellos se usaron IGIV 2 g/kg más prednisona en una dosis de 2 mg/kg/día hasta la normalización de la proteína C reactiva, y después se fue reduciendo gradualmente la dosis a lo largo de 2 semanas, comparado con IGIV solas. La duración de la fiebre fue significativamente menor, y también fue menor el tiempo hasta la normalización de la proteína C, la incidencia de anomalías en las arterias coronarias y la necesidad de repetir el tratamiento con IGIV en los pacientes tratados con corticosteroides[51]. En el otro estudio se usaron IGIV 2 g/kg más metilprednisolona en dosis de 30 mg/kg IV en una dosis única, comparado con IGIV solas. Con este régimen no se detectaron diferencias en la duración de la fiebre, la incidencia de anomalías coronarias o la necesidad de repetir el tratamiento con IGIV[52]. Por tanto, las evidencias actuales indican que los corticosteroides deben usarse con IGIV cuando fracasa el tratamiento inicial con IGIV solas[5]. Además, los nuevos datos parecen indicar que los corticosteroides son adyuvantes útiles a las IGIV como tratamiento inicial del síndrome de Kawasaki. La adición de corticosteroides debe valorarse seriamente como tratamiento inicial de los pacientes que presentan factores de riesgo de fracaso de IGIV[41-43].

Los mecanismos por los cuales las IGIV producen unos efectos beneficiosos tan espectaculares todavía no están claros. Las IGIV son unos agentes inmunomoduladores muy poderosos que pueden invertir directamente varias alteraciones inmunológicas relacionadas con el síndrome de Kawasaki. La velocidad con la que trabajan las IGIV sugiere la neutralización de la toxina como un mecanismo posible de acción.

La aspirina se usa como tratamiento coadyuvante en el síndrome de Kawasaki. Tradicionalmente la aspirina se administra en dosis antiinflamatorias (80-100 mg/kg/día) hasta que el paciente deja de tener fiebre o hasta el día 14 de la enfermedad. Entonces, se reduce la dosis a

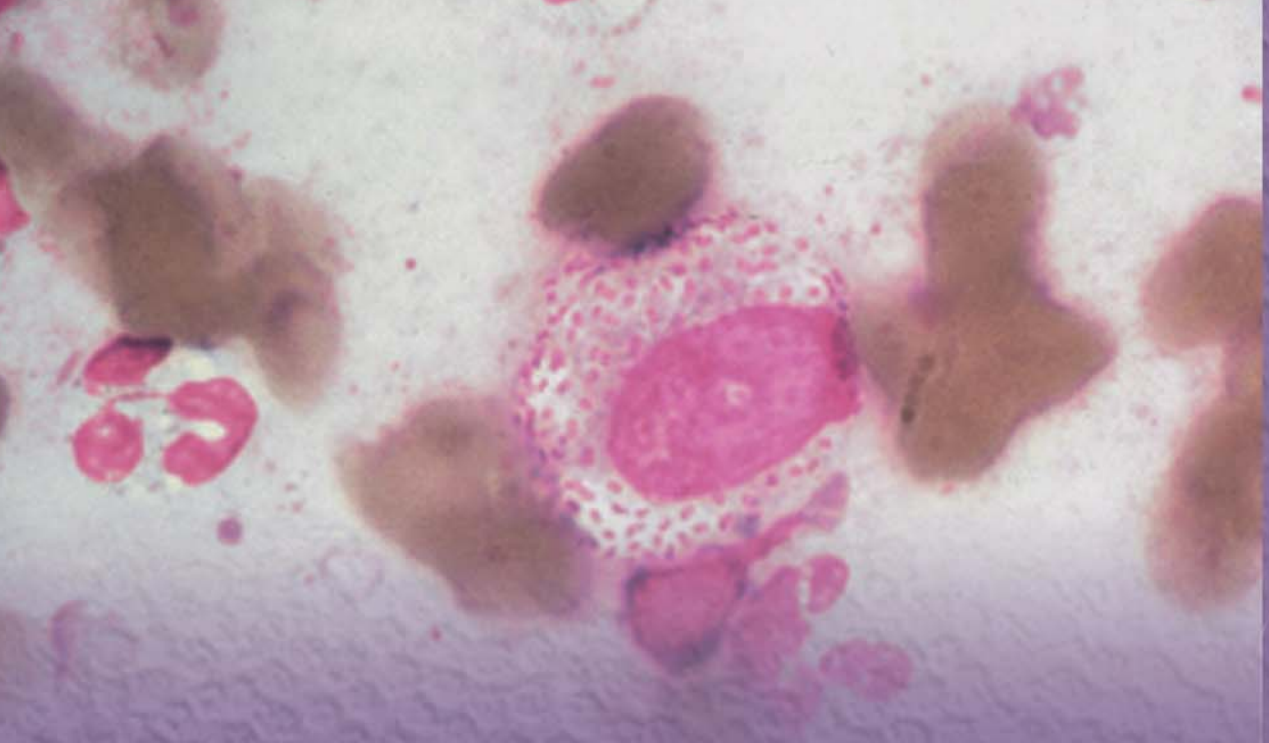
entre 3 y 5 mg/kg/día para proporcionar un efecto antiplaquetario durante el período de trombocitosis, cuando los pacientes corren el riesgo de coagulación de los aneurismas de las arterias coronarias[5]. Puesto que el tratamiento con IGIV detiene la fase aguda de la enfermedad tan rápidamente, parece razonable el tratamiento con bajas dosis de aspirina desde el principio, pero este régimen no se ha estudiado. No obstante, en un metaanálisis de los datos publicados y en un estudio retrospectivo no se ha encontrado ninguna diferencia significativa entre la incidencia de la enfermedad de las arterias coronarias en los pacientes tratados con IGIV más aspirina en dosis altas y los que se trataron con IGIV y aspirina en dosis bajas[53,54]. En los pacientes que no muestran evidencias de enfermedad de las arterias coronarias se administra aspirina a bajas dosis durante 6 u 8 semanas. En pacientes con aneurismas coronarios a pesar del tratamiento con IGIV, deben continuar administrándose dosis bajas de aspirina indefinidamente o hasta que se resuelva el aneurisma.

La ecocardiografía en el momento del diagnóstico proporciona una valiosa información básica, y debe realizarse una segunda ecocardiografía a todos los pacientes entre 3 a 6 semanas después del tratamiento para determinar la duración de la administración de aspirina. En los pacientes con alteraciones de las arterias coronarias debe vigilarse la función cardíaca a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children: Clinical observations of 50 cases. *Jpn J Allerg*. 1967;16:178-222.
2. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics*. 2001;107:e33.
3. Holman RC, Curns AT, Belay ED, et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112:495-501.
4. Fugita Y, Kakamura Y, Sakata K, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics*. 1989;84:666-669.
5. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation*. 2004;110:2747-2771.
6. Mason WH, Takahashi M. Kawasaki syndrome. *Clin Infect Dis*. 1999;28:169-187.
7. Fukushige J, Takahashi N, Ueda Y, et al. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease. *Acta Paediatr*. 1994;83:1057-1060.
8. deZori A, Colan SD, Gauvreau K, et al. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1998;133:254-258.
9. Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, et al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: A serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol*. 1982;49: 1758-1766.
10. Burns JC, Shike H, Gordon JB, et al. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:253-257.
11. Matsubara K, Fukaya T. The role of group A streptococcus and *Staphylococcus aureus* in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:298-303.
12. Abe J, Kotzin BL, Jujo K, et al. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 2 and V beta 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89: 4066-4070.
13. Brogan PA, Shah V, Klein N, et al. T cell Vβ repertoires in childhood vasculitides. *Clin Exp Immunol*. 2003;131:517-527.
14. Yoshioka T, Matsutani T, Iwagami S, et al. Polyclonal expansion of TCRBV2 and TCRBV6 bearing T cells in patients with Kawasaki disease. *Immunology*. 1999;96:465-472.
15. Leung DYM, Giorno RC, Kazemi LV, et al. Evidence for superantigen involvement in cardiovascular injury due to Kawasaki syndrome. *J Immunol*. 1995;155:5018-5021.
16. Yamashiro Y, Nagata S, Oguchi S, et al. Selective increase of Vβ2+ T cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 1996;39:264-266.
17. Leung DYM, Meissner HC, Fulton DR, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet*. 1993;342:1385-1388.
18. Matsubara K, Fukaya T, Miwa K, et al. Development of serum IgM antibodies against superantigens of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenese* in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2006;143:427-434.
19. Pietra BA, De Inocencio J, Giannini EH, et al. TCR Vβ family repertoire and T cell activation markers in Kawasaki disease. *J Immunol*. 1994;153:1881-1888.
20. Jason J, Montana E, Donald JF, et al. Kawasaki disease and the T cell antigen receptor. *Hum Immunol*. 1998;59:29-38.
21. Mancia L, Wahlstrom J, Schiller B, et al. Characterization of the T-cell receptor V-β repertoire in Kawasaki disease. *Scand J Immunol*. 1998;48:443-449.
22. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, et al. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol*. 2001;166:1334-1343.
23. Morita A, Imada Y, Igarashi H, et al. Serologic evidence that streptococcal superantigens are not involved in the pathogenesis of Kawasaki disease. *Microbiol Immunol*. 1997;41:895-900.
24. Leung DYM, Meissner HC, Shulman ST, et al. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2002;140:742-746.
25. Yeung RSM. Pathogenesis and treatment of Kawasaki's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:617-623.
26. Wittkowski H, Hirono K, Ichida F, et al. Acute Kawasaki disease is associated with reverse regulation of soluble receptor for advance glycation end products and its proinflammatory ligand S100A12. *Arthritis Rheum*. 2007;56:4174-4181.
27. Hamamichi Y, Ichida F, Yu X, et al. Neutrophils and mononuclear cells express vascular endothelial growth factor in acute Kawasaki disease: Its possible role in progression of coronary artery lesions. *Pediatr Res*. 2001;49:74-80.
28. Freeman AF, Crawford SE, Cornwall ML, et al. Angiogenesis in fatal acute Kawasaki disease coronary artery and myocardium. *Pediatr Cardiol*. 2005;26:578-584.
29. Gavin PJ, Crawford SE, Shulman ST, et al. Systemic arterial expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in acute Kawasaki disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23: 576-581.
30. Lau AC, Rosenberg H, Duong TT, et al. Elastolytic matrix metalloproteinases and coronary outcome in children with Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2007;61:710-715.
31. Barron KS, Silverman ED, Gonzales JC, et al. Major histocompatibility complex class II alleles in Kawasaki syndrome: Lack of consistent correlation with disease or cardiac involvement. *J Rheumatol*. 1992;19:1790-1793.
32. Quasney MW, Bronstein DE, Cantor RM, et al. Increased frequency of alleles associated with elevated tumor necrosis factor-alpha levels in children with Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2001;49:685-690.
33. Ouchi K, Suzuki Y, Shirakawa T, et al. Polymorphism of SLC11A1 (formerly NRAMP1) gene confers susceptibility to Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2003;187:326-329.
34. Biezeveld MH, Kuipers IM, Geissler J, et al. Association of mannose-binding lectin genotype with cardiovascular abnormalities in Kawasaki disease. *Lancet*. 2003;361:1268-1270.
35. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986;315:341-347.
36. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324:1633-1639.
37. Fong NC, Hui YW, Li CK, et al. Evaluation of the efficacy of treatment of Kawasaki disease before day 5 of illness. *Pediatr Cardiol*. 2004;25:31-34.
38. Muta H, Ishii M, Egami K, et al. Early intravenous gammaglobulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr*. 2004;144:496-499.
39. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, et al. Intravenous gammaglobulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:1144-1148.
40. Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, et al. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2003;24:145-148.
41. Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006;149:237-240.
42. Kobayashi T, Inoue Y, Takenchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113:2606-2612.
43. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al. Prediction of nonresponsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr*. 2007;166:131-137.
44. Hashino K, Ishii M, Iemura M, et al. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int*. 2001;43:211-217.
45. Takeshita S, Kawamura Y, Nakatani K, et al. Standard-dose and short-term corticosteroid therapy in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Clin Pediatr*. 2005;44:423-426.
46. Lang BA, Yeung RSM, Oen KG, et al. Corticosteroid treatment of refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol*. 2006;33: 803-809.
47. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr*. 2005;146: 662-667.
48. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, et al. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr*. 2003;142:611-616.
49. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, et al. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr*. 2003;143:363-367.
50. Jibiki T, Terai M, Kurosaki T, et al. Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2004;163:229-233.
51. Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: Clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr*. 2006;149:336-341.
52. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007;356:663-675.
53. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997;131:888-893.
54. Saulsbury FT. Comparison of high-dose and low-dose aspirin plus intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki syndrome. *Clin Pediatr*. 2002;41:597-601.

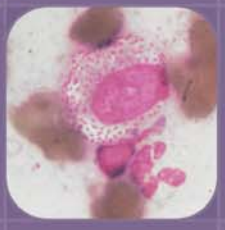
© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



PARTE

IV

Problemas especiales



299

Organización para el control de las infecciones

MICHAEL B. EDMOND | RICHARD P. WENZEL

El control de las infecciones se desarrolló como disciplina formal en Estados Unidos a finales de la década de 1950, sobre todo para cubrir el problema de las infecciones nosocomiales por estafilococos. En los 50 años siguientes, el campo de control de las infecciones se fue ampliando como respuesta a los avances médicos mediante la incorporación de la ciencia epidemiológica para identificar los factores de riesgo en las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS), de forma que pudieran evaluarse e implementarse intervenciones para prevenirlas. Sin embargo, en la pasada década tres hechos clave marcaron el inicio de una nueva era en la epidemiología de la asistencia sanitaria: el informe del Institute of Medicine sobre errores en la asistencia sanitaria[1], que incluía IAAS; el artículo sobre IAAS del Chicago Tribune[2], que inició el interés de los medios de comunicación en esta materia, y la publicación de las bruscas reducciones de las tasas de infección sanguínea con la simple estandarización del proceso de inserción de los catéteres[3,4]. Esta nueva era se caracteriza por el aumento de la vigilancia y el control y por la demanda del consumidor de más transparencia y responsabilidad, junto con la exigencia de rápidas reducciones de las tasas de IAAS[5].

El objetivo principal de un programa de control de las infecciones es el de reducir el riesgo de adquisición de una infección hospitalaria, a fin de proteger a los pacientes, los empleados, los estudiantes de profesiones sanitarias y los visitantes. En EE.UU., 1,7 millones de pacientes desarrollan IAAS[6] y éstas son responsables de 100.000 muertes cada año. Dos tercios de estos fallecimientos se deben a neumonías y a sepsis. Dados la mortalidad, morbilidad y coste de las IAAS es obvia la importancia del control de las infecciones.

Cada hospital debería desarrollar un plan de control de infecciones que describa el alcance de las medidas, los objetivos concretos y los métodos de medición que se emplearán para valorar la progresión hacia los objetivos. Periódicamente a lo largo del año debe revisarse y actualizarse el plan a medida que se alcanzan tales objetivos y aparecen otros nuevos. Al final de cada año se lleva a cabo una valoración del control de riesgos de infección más formal, cuyos resultados se plasmarán en el plan de control actualizado del año siguiente.

Las funciones de un programa de epidemiología hospitalaria cambian de un centro a otro, pero se pueden dividir en las siguientes áreas: 1) vigilancia, 2) estudio de los brotes, 3) formación, 4) salud laboral, 5) monitorización y control de la utilización institucional de antibióticos y de la resistencia a los mismos, 6) desarrollo de políticas y procedimientos de control de las infecciones, 7) higiene ambiental y 8) valoración de nuevos productos. Algunos hospitales incluyen asimismo los programas de mejora de la calidad dentro del de epidemiología. En los centros universitarios también realizan funciones de investigación, y pueden actuar como consultores para otros centros de asistencia de enfermos agudos o crónicos, para las agencias de salud pública o para el campus universitario. Las principales funciones de un programa eficaz de epidemiología hospitalaria se recogen en la tabla 299-1, y algunas se comentan a continuación con más detalle.

Vigilancia

El principal objetivo de la vigilancia consiste en determinar la frecuencia endémica de las infecciones. Cuando se conozcan estas cifras, se podrá identificar un brote si la frecuencia de aparición es significativamente superior a la endémica. El alcance de la vigilancia fue demostrado en el Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC), que encontró que los hospitales con un programa de vigilancia activa conseguían reducir un 32% las infecciones nosocomiales, en comparación con los que no disponían de este tipo de programas[7]. Los datos de los hospitales incluidos en el National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) probaron que en la década de 1990 las bacteriemias nosocomiales se redujeron un 44% en las unidades de cuidados intensivos (UCI), un 32% en las UCI pediátricas y un 31% en las UCI quirúrgicas[8]. A medida que los hospitales han ido adquiriendo experiencia en la estandarización de los procesos asistenciales (p. ej., inserción de vías venosas centrales, elevación del cabecero de la cama), se han observado reducciones progresivas de las IAAS. Durante los últimos años, muchos hospitales han comenzado a monitorizar el cumplimiento de las medidas del proceso, y se ha observado que este cumplimiento se potencia más informando a los profesionales asistenciales sobre ello que simplemente comunicándoles las variaciones de las tasas de infección[9,10].

La vigilancia de las IAAS suele realizarse en áreas del hospital donde se produce la máxima frecuencia de las mismas, donde la infección puede tener mayor repercusión y donde existe más riesgo de resistencia antibiótica. Estas áreas son las UCI, unidades de cirugía cardiotorácica y unidades de hematología y oncología. Sin embargo, con la vigilancia actual de las IAAS, el control panhospitalario (es decir, vigilancia global de todo el hospital) se está haciendo más prevalente y se ha impuesto de forma obligatoria en algunos estados. A medida que nuevos hospitales ponen en marcha los historiales médicos electrónicos, ese control panhospitalario se ha convertido en menos intimidante desde el punto de vista del consumo de recursos. Por ejemplo, el recuento de días por dispositivo (datos denominadores) que antes requería una revisión diaria de los pacientes, a menudo por una enfermera dedicada al control de infecciones, ahora puede obtenerse a través de la extracción de los datos introducidos en el historial electrónico por una enfermera a la cabecera del paciente como parte de su tarea asistencial diaria. Los hospitales con sistemas de información sofisticados pueden desarrollar la vigilancia a través de algoritmos computarizados que identifican a los enfermos con mayor riesgo de sufrir una IAAS. La vigilancia de algunas infecciones (como las bacteriemias o las producidas por microorganismos resistentes a los antibióticos) tiene una base fundamental de tipo microbiológico, por lo que puede ser relativamente fácil aplicar un programa de vigilancia de algunas infecciones concretas en todo el hospital.

La metodología de vigilancia de las IAAS de mayor calidad fue la desarrollada por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), y se basa en unidades clínicas, en localizaciones específicas de la infección y en riesgo ajustado (se expresa en términos de denominadores específicos para el dispositivo). Como la metodología de la National Healthcare Safety Network (NHSN) es la más aceptada, los hospitales que la aplican pueden comparar sus datos con los de grandes grupos de hospitales por todo el país.

Las tendencias observadas durante el control en una determinada unidad deberían comunicarse de forma periódica a sus trabajadores. Esta información se debe transmitir de forma clara y sin que se generen enfrentamientos. Aunque las tasas de IAAS (p. ej., septicemias por cada 1.000 días de catéter) son útiles en las comparaciones interhospitalarias y el análisis de las tendencias institucionales a largo plazo, la información proporcionada a los proveedores de primera línea tiene más utilidad cuando el número de infecciones se expresa en cifras brutas (p. ej., cuatro vías centrales asociadas a septicemias en los últimos tres meses).

Las enfermedades infecciosas de importancia para la salud pública se han de notificar a los servicios de salud pública, cuyas exigencias varían de un estado a otro. Cada vez más estados demandan controles

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 299-1 Funciones que pueden corresponder a la unidad de epidemiología

- Control de las infecciones nosocomiales
- Detección y control de los brotes
- Formación de los pacientes y profesionales sanitarios
- Programa de salud laboral para los profesionales sanitarios
  - Profilaxis tras la exposición de profesionales sanitarios a patógenos durante su trabajo
  - Tratamiento del profesional sanitario infectado (restricción del trabajo o de determinadas actividades)
  - Programa de protección respiratoria
- Control y monitorización del uso de antimicrobianos y decisiones sobre la prescripción de medicamentos hospitalarios
- Desarrollo y aplicación de políticas para reducir el riesgo de infecciones nosocomiales
- Programa de seguridad del paciente
- Monitorización ambiental a nivel de higiene y riesgos infecciosos
  - Control de las infecciones durante obras (a través del proceso de diseño y la monitorización de riesgos infecciosos asociados a la demolición, la renovación y la construcción)
  - Control de los desechos infecciosos
- Valoración de nuevos productos
- Valoración de calidad
- Preparación frente al bioterrorismo
- Esterilización y desinfección del instrumental y los dispositivos médicos
- Adaptación a las normas

de las IAAS mediante informes públicos[11]. Muchos estados han requerido que los hospitales se unan a la NHSN para asegurar la estandarización de las definiciones de infección, la recogida de datos y su análisis. Esto ha provocado un rápido crecimiento de la NHSN desde cerca de 300 hospitales a casi 2.000.

Investigación de brotes

Los datos acumulados mediante la vigilancia permiten detectar los brotes de infección nosocomial. Cuando la frecuencia mensual de una determinada infección supera el intervalo de confianza al 95% calculado para el mes correspondiente según los datos de años previos, existe posibilidad de que se trate de un brote, y deberá analizarse. Otras veces será la astuta observación de una posible agregación de casos por los médicos, enfermeros o técnicos del laboratorio de microbiología la que lleve al estudio inicial.

Cuando se trate de un microorganismo corriente, los hospitales que pueden realizar una tipificación molecular rápida deberán hacerlo. Si parece que el brote es policlonal, será probablemente debido a los patrones de utilización de antimicrobianos, a un problema técnico o a importación de las cepas, y tal vez no se requiera un estudio de casos-controles formal. Un brote monoclonal indica que el origen del mismo es un solo punto, y estará indicada la realización de un estudio de casos-controles.

El equipo responsable de la investigación de un brote debe incluir al epidemiólogo hospitalario, al responsable de salud laboral, a profesionales expertos en control de las infecciones y en algunos casos al director del laboratorio de microbiología. En algunos casos se precisarán consultores externos. En la tabla 299-2 se resumen los pasos para investigar un brote.

Formación

Una importante tarea de los profesionales responsables del control de las infecciones consiste en formar al personal hospitalario en el control de las enfermedades transmisibles, esterilización, desinfección y políticas de control de infecciones del centro. En muchos hospitales, el equipo de epidemiología es responsable de la formación sobre patógenos de transmisión hematógena, y en algunos incluso de la formación para el uso correcto de las mascarillas para aislamiento frente a patógenos transmitidos por vía aérea. Algunos hospitales han establecido satisfactoriamente un programa de control de las infecciones, en el que cada unidad del centro envía a un enfermero que asiste a sesiones formativas periódicas y luego transmite la información sobre control de las infecciones a sus compañeros.

Salud laboral

El programa de epidemiología de un hospital debe trabajar en estrecha colaboración con el servicio de salud laboral. El abordaje de temas como la exposición a patógenos hematógenos y otras enfermedades transmisibles (varicela, gripe, enfermedad meningocócica, tuberculosis) necesita del esfuerzo coordinado entre los dos grupos. Además, el servicio de salud laboral se encarga de comprobar que los empleados son aptos para el trabajo y no padecen enfermedades transmisibles. En el momento de contratar a un trabajador, se le debe someter a una revisión para asegurarse de que está bien inmunizado frente a rubéola, sarampión, parotiditis, difteria, tétanos, hepatitis B y varicela. Además, se han de realizar pruebas cutáneas basales y periódicas para la tuberculosis, aparte de estudios tras la exposición. El servicio de salud laboral debe desarrollar de forma proactiva y creativa programas para conseguir la vacunación anual frente a la gripe en todos los profesionales sanitarios y eliminar los obstáculos que dificultan este proceso.

Utilización de antimicrobianos

Casi un 60% de los pacientes hospitalizados reciben antimicrobianos, si bien su uso varía mucho de un hospital a otro[12]. El programa de epidemiología de un hospital debería monitorizar la susceptibilidad a los antimicrobianos a través del laboratorio de microbiología de forma regular, a fin de analizar las tendencias en la aparición de resistencias antimicrobianas. Los resultados se deben correlacionar con los antimicrobianos empleados en el hospital en cada momento. Los mejores datos se obtienen si se distinguen las muestras nosocomiales de las obtenidas de infecciones comunitarias, si se analizan sólo los microorganismos aislados de la corriente sanguínea (verdaderos patógenos con mortalidad elevada) y si sólo se cuenta un aislamiento por paciente en el numerador y el denominador.

Hay que realizar todos los esfuerzos posibles con objeto de optimizar la profilaxis antibiótica para las intervenciones quirúrgicas, optimizar la elección y duración del tratamiento antimicrobiano empírico y mejorar las prácticas de prescripción. Pueden adoptarse diversas estrategias, incluidas la formativa, la administrativa (limitaciones de las recetas) y las intervenciones directas por un equipo que regule el uso de antimicrobianos en tiempo real[13].

Desarrollo de políticas

La principal función administrativa del programa de control de las infecciones consiste en desarrollar, aplicar y evaluar de forma conti-

TABLA 299-2 Pasos para investigar un brote

1. Contactar con el laboratorio de microbiología, ya que todos los aislados se pueden conservar para futuros estudios.
2. Desarrollar una definición de caso.
3. Utilizar la definición de caso para probar que las frecuencias actuales muestran una diferencia significativa con las frecuencias previas al brote.
4. Revisar la bibliografía médica relevante.
5. Dibujar una curva de la epidemia con el número de casos en el eje *y* y el tiempo en el *x*.
6. Revisar las historias de cada caso y desarrollar una serie de listas con los datos demográficos (fechas de ingreso y procedimientos realizados, localización dentro de la planta) y exposición a posibles factores de riesgo.
7. Dibujar una línea de tiempo con todos los datos de episodios comunes. El número de casos se representa en el eje *y* y el intervalo de tiempo entre la infección y el posible factor de riesgo (procedimiento, medicación, contacto con persona posiblemente infectada o profesional sanitario) en el *x*.
8. Formular una hipótesis sobre el origen de la infección y su mecanismo de transmisión.
9. Realizar un estudio de casos-controles, comparando a los pacientes infectados con otros del mismo sexo, edad y servicio con exposición a los posibles factores de riesgo.
10. Instaurar medidas temporales de control de la infección.
11. Obtener cultivos de las fuentes comunes sospechosas.
12. Realizar una tipificación molecular para determinar la posible relación entre los aislados.
13. Continuar la vigilancia para demostrar la eficacia de las medidas de control.
14. Resumir los hallazgos del estudio en un informe para el comité de control de infecciones.
15. El comité de control de infecciones debe revisar las políticas eficaces de control relacionadas con el brote y revisarlas en caso necesario.

nuada las políticas y procedimientos diseñados para reducir el riesgo de IAAS. Algunas políticas se diseñan para su aplicación en todo el centro, mientras que otras se reservan para áreas específicas del mismo. Las políticas suele desarrollarlas el comité de control de las infecciones después de revisar los datos generados en la propia institución, así como la bibliografía médica publicada. Más tarde, estas recomendaciones pueden ser transmitidas a otros comités de control de infecciones para que las revisen y aprueben antes de difundirlas.

Higiene ambiental

Conforme ha aumentado el grado de inmunosupresión en la población hospitalizada, se ha incrementado de forma clara la importancia de la higiene ambiental. El control de factores técnicos, como el aire, la construcción, la demolición, el suministro de agua, el control de las plagas y la gestión de los residuos biosanitarios, puede exigir la colaboración de ingenieros, arquitectos y otros profesionales no médicos, incluidos los consultores externos. Los CDC han elaborado un documento sobre control de infecciones ambientales[14], que es una fuente estupenda para los epidemiólogos hospitalarios implicados en estos temas.

Evaluación de nuevos productos

Cada año se comercializa un gran número de productos médicos nuevos susceptibles de introducirse en el hospital con pocos datos que confirmen su eficacia o sus ventajas sobre productos previos. A menudo, estos productos nuevos son mucho más caros. El programa de epidemiología hospitalario debe intervenir de forma activa en la evaluación de los datos sobre los nuevos productos destinados a reducir las infecciones o proteger a los profesionales sanitarios y realizar con posterioridad recomendaciones sobre su introducción en el hospital. Es útil que el hospital mantenga un registro de todos los productos recién aceptados y las fechas de uso inicial. Esta información nos podría sugerir un posible origen de un incremento de las infecciones.

Control de calidad

Entre los elementos del control de calidad se encuentran la recogida de los datos, el análisis de éstos con métodos epidemiológicos y de otro tipo, su interpretación, las intervenciones implementadas para mejorar la aplicación y comprobar que las intervenciones adoptadas han conseguido mejorar la calidad[15]. El control de calidad debería realizarse en todos los estadios de la asistencia sanitaria, desde que el paciente accede al hospital, durante su hospitalización y después del alta. Los determinantes de la calidad de la asistencia médica y su valoración se han dividido en los que afectan a estructura, proceso y resultados[16]. El proceso alude al conjunto de acciones ejecutadas para la asistencia sanitaria del paciente, y el resultado es la consecuencia de dichas acciones. Aunque la valoración del resultado es la más útil, también resulta la más difícil, y Donabedian ha planteado que la metodología de mezcla de casos no es tan sofisticada aún como para valorar la calidad sólo en función de los resultados[16]. Los esfuerzos orientados a controlar y mejorar la calidad se deberían centrar en diagnósticos y procedimientos de gran frecuencia, así como en los procedimientos de alto coste. El uso de datos administrativos para controlar la calidad se debe evitar, ya que todos estos datos se recogen con fines contables y suelen usar definiciones imprecisas para los trastornos, lo que puede provocar una mala clasificación de los casos.

Históricamente, la división de tareas entre los programas de mejora de calidad hospitalaria y los programas de control de infección se basaba en si el problema era infeccioso o no. Sin embargo, desde hace poco la línea divisoria se ha ido difuminando a medida que los proyectos de mejora de calidad nacional han abordado el asunto de las IAAS.

ORGANIZACIÓN DEL PROGRAMA DE EPIDEMIOLOGÍA

La estructura organizativa del control de las infecciones se debe ajustar a las demandas del hospital e intentar utilizar los recursos disponibles de forma óptima. Los hospitales más grandes con más pacientes de asistencia terciaria necesitan un sistema más complejo para cubrir sus necesidades.

Epidemiólogo hospitalario

El epidemiólogo hospitalario ocupa una posición única. Este profesional debe interaccionar con muchos departamentos del hospital, gestores y centros extrahospitalarios; ha de supervisar de forma directa el programa de control de las infecciones y, en algunos hospitales, tiene que dirigir el programa de control de calidad. En áreas que disponen de subespecialidades, este puesto suele ocuparlo un médico con formación en enfermedades infecciosas. Sin embargo, por desgracia, muchos médicos carecen de formación en epidemiología o la tienen muy escasa.

Antes de asumir la posición de epidemiólogo hospitalario, el médico debe reunirse con los principales administradores del centro para comentar las responsabilidades y expectativas que se tienen de este puesto y negociar los recursos humanos y materiales necesarios, incluido el sueldo que recibirá por la aplicación del programa de control de calidad. Se puede encontrar una excelente revisión de los recursos necesarios para poner en funcionamiento un programa de control de calidad en un trabajo de la Society for Healthcare Epidemiology of America sobre infraestructuras para el control de las infecciones[17].

Profesionales para el control de las infecciones

Los profesionales para el control de las infecciones (PCI) formados resultan esenciales para poner en marcha un excelente programa de control de las mismas. Estas personas suelen ser enfermeros formados con experiencia clínica o técnicos médicos con experiencia en microbiología. El PCI eficaz debe tener conocimientos prácticos sobre los principios epidemiológicos y la microbiología básica, y ha de comprender de forma razonable las actividades realizadas en un centro sanitario.

Durante la década de 1980, los CDC recomendaron que los hospitales contaran con un PCI por cada 250 camas[7]. Desde entonces, el número de camas hospitalarias se ha reducido; la gravedad de los pacientes ingresados ha aumentado mucho, con el correspondiente incremento de las camas para enfermos críticos; ha crecido el interés por el control de las infecciones en el ambulatorio, y el programa de control de las infecciones ha asumido numerosas tareas nuevas. En respuesta a estos cambios, la Society for Healthcare Epidemiology de Estados Unidos ha recomendado que no se siga usando el valor determinado por los CDC[17]. Una encuesta efectuada en hospitales del University Health System Consortium ha probado que la mediana de PCI a tiempo completo es de 1 por cada 137 camas ocupadas[18]. Un estudio realizado con el método Delphi determinó que el valor óptimo para los hospitales de agudos es de 1 por cada 100-125 camas[19].

Comité de control de las infecciones

Se recomienda un comité de control de las infecciones multidisciplinar que se reúna al menos una vez por trimestre. Dicho comité debe constar de representantes de médicos y enfermeros, de la administración del hospital y la persona o personas encargadas directamente del programa de control de las infecciones. En este comité también suelen participar algún profesional de control de las infecciones y representantes de microbiología, del quirófano, de farmacia y de la unidad de salud laboral, de mantenimiento, de servicios centrales, de lavandería e ingenieros. Los miembros del comité deberían, en condiciones ideales, tener las siguientes características: 1) interés en el control de las infecciones, 2) representar a un grupo grande dentro del hospital, 3) ser autoridades dentro de su propia especialidad, 4) tacto y 5) carisma.

En las últimas décadas, el control de las IAAS se ha vuelto muy técnico. Por tanto, la mayoría del trabajo del comité se realiza mejor por un subgrupo de expertos, que debe incluir al epidemiólogo hospitalario, los profesionales en control de las infecciones, un microbiólogo y el responsable de salud laboral. En este subgrupo han de desarrollarse unas políticas que, tras su consideración detenida, deben someterse a consideración de todo el comité para su revisión, ratificación y aprobación desde los puntos de vista político y administrativo. Así pues, el comité de control de infecciones sirve para formar a los principales administradores del hospital y proporciona el apoyo político para que los miembros puedan aplicar sus políticas y diseminarlas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El orden del día de las reuniones debe estar bien planificado, y los miembros del comité deben conocerlo antes de las mismas. Además, hay que remitir a los miembros todos los protocolos que se pretendan revisar en la reunión para darles la oportunidad de revisarlos antes y mejorar así la eficiencia de la reunión.

El orden del día debe empezar con la aprobación del acta de la reunión anterior, tras lo cual los representantes de farmacia, salud laboral, microbiología y departamento de salud pública local deberán realizar pequeños informes. Además, se deberán resumir todos los informes de enfermedades de declaración obligatoria del mes anterior. Lo ideal sería no ocuparse de temas antiguos. También se deberán revisar las tendencias mensuales o trimestrales de las infecciones. Más tarde, la reunión habrá de centrarse en profundidad en temas actuales, como los estudios de brotes. Posibles invitados pueden comentar diversos aspectos de estos temas. Asimismo, resulta útil revisar, actualizar y reaprobar las políticas existentes en cada reunión de forma continua.

ACREDITACIÓN DEL HOSPITAL

Para que los Center for Medicare & Medicaid Services (CMS) les reembolsen a los hospitales los servicios que prestan, deben demostrar a través de un proceso de acreditación que cumplen las condiciones de participación. El control de las infecciones es una parte integral de este proceso. La acreditación puede lograrse a través de inspecciones rutinarias realizadas por una agencia estatal. Sin embargo la mayoría de los hospitales la obtienen a través de una agencia alternativa, The Joint Commission (TJC; antes The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations). En los últimos años la TJC ha desplazado su punto de atención (antes eran las políticas y los procedimientos) hacia la demostración del cumplimiento mediante la revisión del continuum asistencial proporcionado a pacientes elegidos de forma aleatoria (metodología de trazado). La TJC ha venido siendo una entidad poderosa dado que los recursos de Medicare son vitales para la mayoría de los hospitales. Recientemente, los CMS han aprobado una segunda agencia de acreditación, Det Norske Veritas Healthcare (DNVH), la primera alternativa a la TJC en 40 años.

Retos para el futuro

Los costes sanitarios, cada vez mayores, y la reducción del reembolso han creado una enorme presión económica sobre los centros sanitarios. La implementación de un sistema de pagos prospectivo para los servicios médicos centró la atención en evitar las complicaciones que prolongan las estancias hospitalarias, incluidas las IAAS, y proporciona un impulso económico para situar el foco en la calidad asistencial. Hace poco Medicare implementó una nueva política, no actualizar los pagos que se asocian a determinadas IAAS, y algunos pagadores privados han adoptado medidas similares. En paralelo a la atención que han despertado las IAAS en los medios y en las organizaciones de consumidores, esta política ha impulsado la creación de programas de control de infecciones dirigidos hacia una nueva era de mucha mayor vigilancia y de mayor demanda de responsabilidades.

A pesar del aumento de la gravedad de las enfermedades de los pacientes hospitalizados, de la mayor prevalencia de técnicas invasivas y de la mayor presencia de pacientes inmunodeprimidos, ahora se espera que los epidemiólogos hospitalarios logren alcanzar el objetivo de eliminar las IAAS *(llegar a cero)*. La comunidad dedicada al control de infecciones es consciente de que la mayoría de las IAAS son prevenibles y responde con gran determinación para disminuir los casos al mínimo posible. Obviamente esto sigue constituyendo un reto en los pacientes con graves afectaciones de su sistema inmunitario y en riesgo de sufrir infecciones a partir de su propia flora.

El epidemiólogo hospitalario, obligado a controlar escasos recursos y dar respuesta a solicitudes de poco fundamento, debe tomar decisiones sobre el uso de los recursos de los que dispone y justificar el coste de los beneficios marginales derivados de las actividades destinadas al control de las infecciones a la luz de su influencia sobre otros programas de objetivo diferente dentro del sistema sanitario. Los programas de control de infecciones deberían adoptar la actitud de la epidemiología intervencionista, que analiza los problemas desde una perspectiva más global. Este abordaje se centra e integra los resultados clínicos, el impacto económico y la satisfacción del cliente (tanto del profesional sanitario como del enfermo) a la hora de equilibrar los costes y la calidad[20].

Las infecciones emergentes y la amenaza del bioterrorismo exigen programas de control de infecciones capaces de responder con rapidez para proteger a los enfermos y los profesionales sanitarios, a veces incluso con escasa información sobre el mecanismo de transmisión de la enfermedad. Proteger al profesional sanitario con una infección crónica transmitida por vía hematógena, así como a sus pacientes, aún constituye un gran reto, como también lo es la protección de los enfermos inmunodeprimidos y de los profesionales sanitarios frente a patógenos ambientales.

Por último, y quizá lo más destacable, sigue siendo responsabilidad del epidemiólogo hospitalario revisar la literatura médica y los datos recientes de forma crítica a la hora de adoptar decisiones que afecten a la seguridad de los pacientes y los profesionales sanitarios. Debe asegurarse de que todas las decisiones se basan en evidencias y no están influidas por la ideología, la política o ningún tipo de coerción como parte de la ética implicada en estos aspectos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. *To err is human: Building a safer health system*. Washington, D.C: National Academy Press; 1999.
2. Berens MJ. Unhealthy hospitals. *Chicago Tribune*, . 2002 July 21.
3. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2004;**32**:2014-20.
4. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;**355**:2725-32.
5. Edmond M, Eickhoff TC. Who is steering the ship? External influences on infection control programs. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1746-50.
6. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep* 2007;**122**:160-6.
7. Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;**121**: 182-205.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring hospital-acquired infections to promote patient safety—United States, 1990-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000;49: 149-153.
9. Berhe M, Edmond MB, Bearman GM. Practices and an assessment of health care workers' perceptions of compliance with infection control knowledge of nosocomial infections. *Am J Infect Control* 2005;**33**:55-7.
10. Assanasen S, Edmond M, Bearman G. Impact of 2 different levels of performance feedback on compliance with infection control process measures in 2 intensive care units. *Am J Infect Control* 2008;**36**:407-13.
11. Edmond MB, Bearman GM. Mandatory public reporting in the USA: An example to follow? *J Hosp Infect* 2007;**65**(Suppl 2), 182-188.
12. MacDougall C, Polk RE. Variability in rates of use of antibacterials among 130 US hospitals and risk-adjustment models for interhospital comparison. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**:203-11.
13. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005;**18**:638-56.
14. Schulster L, Chinn RY. CDC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003; **52**:1-42.
15. Donabedian A. Contributions of epidemiology to quality assessment and monitoring. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;**11**:117-21.
16. Donabedian A. *An Introduction to Quality Assurance in Health Care*. Bashshur R, ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2003. p. 46-57.
17. Scheckler WE, Brimhall D, Buck AS, et al. Requirements for infrastructure and essential activities of infection control and epidemiology in hospitals: A consensus panel report. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;**19**:114-24.
18. Friedman C, Chenoweth C. A survey of infection control professional staffing patterns at University Health System Consortium Institutions. *Am J Infect Control* 1998;**26**: 239-44.
19. O'Boyle C, Jackson M, Henly SJ. Staffing requirements for infection control programs in U.S. health care facilities: Delphi project. *Am J Infect Control* 2002;**30**:321-33.
20. Garcia R, Bernard B, Kennedy V. The fifth evolutionary era in infection control: Interventional epidemiology. *Am J Infect Control* 2000;**28**:30-43.

300 Aislamiento

MICHAEL B. EDMOND | RICHARD P. WENZEL

El objetivo del aislamiento de los pacientes es prevenir la transmisión de microorganismos desde los pacientes infectados o colonizados a los demás pacientes, visitantes y profesionales sanitarios, que pueden posteriormente transmitírselos a otros pacientes o infectarse o colonizarse ellos mismos. Aunque las recomendaciones de aislamiento se basan en nuestros conocimientos actuales acerca de los mecanismos de transmisión de los microorganismos, son pocos los estudios bien controlados realizados para demostrar su eficacia. Como las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) son relativamente infrecuentes, cualquier estudio diseñado para demostrar eficacia exigiría unos tamaños muestrales demasiado grandes. Por tanto, los estudios para valorar la eficacia de las medidas de control de las infecciones con frecuencia carecen de la potencia necesaria para poder llegar a la conclusión de que no han tenido efecto con confianza (es decir, los estudios tienen una alta probabilidad de errores de tipo II).

Dado que el proceso de aislar a los pacientes es caro, consume mucho tiempo, suele ser incómodo para los pacientes y puede dificultar el cuidado, sólo debería aplicarse cuando sea necesario. Por el contrario, la falta de aislamiento de un paciente con una enfermedad transmisible puede producir morbilidad y mortalidad, y al final puede resultar caro si se tienen en consideración los costes directos generados por la investigación de un brote epidérmico y el aumento de la duración de la estancia y los costes indirectos derivados de la pérdida de productividad. La práctica de aislamiento de los pacientes se ha modificado desde la exigencia de hospitales específicos para enfermedades infecciosas a la utilización de plantas específicas para este tipo de enfermos, hasta llegar en la actualidad a adoptar precauciones en el entorno de un hospital general. En 2006, el American Institute of Architects incluyó entre sus recomendaciones para el diseño y construcción de centros sanitarios la necesidad de disponer de habitaciones individuales[1]. Los hospitales dotados de habitaciones individuales son los únicos capaces de aislar a los pacientes con enfermedades transmisibles sin modificar el flujo de los pacientes[2]. Sin embargo, los centros actuales suelen tener un porcentaje significativo de habitaciones dobles.

En 2007, los CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) y el Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee publicaron una revisión de las normas de aislamiento recomendadas[3]. Estas recomendaciones plantearon un abordaje en dos etapas: las precauciones universales, que se aplican a todos los pacientes, y las precauciones basadas en la transmisión, que se aplican a los pacientes con una infección o colonización demostrada o sospechada por determinados gérmenes. La tabla 300-1 resume estas recomendaciones.

Precauciones universales

Las precauciones universales se basan en la asunción de que todos los pacientes pueden estar colonizados o infectados por gérmenes que se pueden transmitir siempre que se realiza un cuidado sanitario. Por eso, las precauciones universales ordenan emplear guantes cuando se vaya a tocar cualquiera de lo siguiente: sangre, todos los líquidos corporales, secreciones y excreciones, salvo el sudor, independientemente de que sean claramente sanguinolentas, piel no intacta,y mucosas[3]. Las manos se deberían lavar inmediatamente después de quitarse los guantes, antes y después del contacto con el paciente, y después del contacto con objetos del entorno del paciente que pudieran estar contaminados.

Cuando se realizan intervenciones que puedan generar rociados o salpicaduras de líquidos corporales, se debería llevar una mascarilla con protección ocular o una pantalla facial para proteger la mucosa de los ojos, la nariz y la boca, además de una bata. Las batas desechables deberían elaborarse con un material impermeable para evitar la penetración y posterior contaminación de la piel o las ropas. Las agujas y jeringas sólo se deberían utilizar una vez y, cuando sea posible, se deberían emplear viales de dosis única para la medicación. No se debe volver a tapar la aguja, ni tampoco doblarla o romperla, y se deben desechar en contenedores resistentes a la punción.

En 2007 se añadieron dos elementos nuevos a las precauciones universales[3]. El primero es que todos los profesionales sanitarios que realicen intervenciones que exijan una punción lumbar deben emplear mascarillas para prevenir la contaminación de la aguja espinal o el lugar de la intervención con la flora oral del que interviene, algo que puede ocurrir cuando éste habla. El segundo elemento nuevo es la higiene respiratoria, que incluye las indicaciones de taparse la nariz y la boca con un pañuelo de papel al toser o estornudar; la puesta en práctica de las medidas de higiene manual tras contactos con las secreciones respiratorias; la colocación de una mascarilla quirúrgica a los pacientes con tos cuando se encuentran en áreas comunes, y también la separación espacial de los pacientes con infecciones respiratorias de otros pacientes, siempre que sea posible.

HIGIENE MANUAL

Dado que la mayor parte de las IAAS se transmiten por contacto, principalmente a través de las manos de los profesionales sanitarios[4], el lavado de manos sigue siendo el medio aislado más importante para la prevención de la transmisión de los patógenos nosocomiales. A pesar de todo, la mayor parte de los estudios de observación en unidades de cuidados intensivos (UCI) han demostrado que el cumplimiento del lavado de manos por parte de los profesionales sanitarios es inferior al 50%[5]. En este momento es posible que las cifras de cumplimiento sean mayores por la mayor atención que se presta a las IAAS y por la norma emitida por la Joint Commission de medir la higiene manual a través del programa National Patient Safety Goals. Se ha estimado que aumentar entre 1,5 y 2 veces el grado de cumplimiento del lavado de manos podría reducir un 25-50% la incidencia de IAAS[6], aunque la mayoría de los estudios que se han realizado para mejorar este grado de cumplimiento no han demostrado que el efecto positivo sea duradero.

Los gérmenes de las manos se pueden dividir en flora transitoria y flora residente[7]. La flora residente incluye gérmenes de baja virulencia (p. ej., estafilococos coagulasa-negativos, *Micrococcus, Corynebacterium*) que no se suelen transmitir a los pacientes a no ser que se les introduzcan durante un procedimiento invasivo[8]. Estos gérmenes no se eliminan con facilidad mediante el lavado exhaustivo de las manos. La flora transitoria, sin embargo, es una causa importante de IAAS. Estos gérmenes se adquieren principalmente por contacto, están adheridas de forma laxa a la piel y se sueltan con facilidad. Por tanto, el objetivo del lavado de manos en el hospital es eliminar la flora transitoria adquirida recientemente mediante el contacto con los pacientes o las superficies ambientales[8]. Además, las IAAS se han atribuido a la contaminación bacteriana de las uñas artificiales para los dedos, por lo que éstas no deberían ser utilizadas por los profesionales sanitarios.

Los desinfectantes para las manos basados en alcohol son los agentes recomendados para la higiene manual en la asistencia sanitaria[5]. En situaciones en las que las manos muestran suciedad visible, se recomienda lavarlas con jabón (antimicrobiano o no) y agua. Además, cuando se atiende a pacientes con diarrea por *Clostridium difficile*, los CDC sugieren emplear agua y jabón dada la mala actividad esporicida de los alcoholes[3]. Se deben descontaminar las manos antes y después de entrar en contacto con los pacientes e inmediatamente después de quitarse los guantes[5].

En todo el hospital y en las salas para pacientes ambulatorios se deberían instalar dispensadores de pared con desinfectantes medicados de base alcohólica no acuosos para las manos. En las áreas en las

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 300-1 Elementos esenciales de las precauciones de aislamiento

		Precauciones basadas en la transmisión		
Elementos	*Precauciones universales*	*Por vía aérea*	*Por gotículas*	*Por contacto*
Habitación		Habitación individual con presión negativa necesaria cuyo aire se debe extraer hacia el exterior o a través de filtros HEPA; las puertas deben estar cerradas	Se prefiere una habitación individual; la puerta puede permanecer abierta	Se prefiere una habitación individual; la puerta puede permanecer abierta; utilice equipos desechables para el cuidado de pacientes no críticos o empléelos exclusivamente para un paciente
Mascarilla		Respirador N95 o portátil para las personas que entran en la habitación; coloque una mascarilla quirúrgica al paciente si se le tiene que sacar de la habitación	Mascarilla quirúrgica para las personas que entran en la habitación; coloque una mascarilla quirúrgica al paciente si se le tiene que sacar de la habitación	
Protección ocular, bucal y nasal	Para cualquier actividad que pueda generar salpicaduras, rociado o aerosoles			
Batas	Para cualquier actividad que pueda generar salpicaduras o rociados			Para entrar en la habitación
Guantes	Para el contacto con cualquier líquido corporal, mucosa o piel no intacta			Para entrar en la habitación
Higiene manual	Antes y después del contacto con el paciente; tras el contacto con cualquier líquido corporal, mucosa o piel no intacta; tras el contacto con objetos inanimados en la estrecha vecindad del paciente			

que no sea posible, los profesionales sanitarios deberían llevar consigo pequeños contenedores de agentes no acuosos.

GUANTES

Los profesionales sanitarios deberían utilizar guantes para prevenir la contaminación de las manos por microorganismos, para prevenir la exposición a los patógenos de transmisión hematógena y para reducir el riesgo de transmisión de los gérmenes de las manos al paciente. Sin embargo, los guantes no sustituyen a la higiene manual necesaria. Además, los guantes se deberían cambiar durante la asistencia de un paciente cuando se pase de una zona del cuerpo contaminada (p. ej., cuidado de una herida o perineal) a un lugar corporal limpio. Se puede producir la contaminación de las manos por gérmenes localizados en la superficie de los guantes cuando éstos se quitan, y algunos guantes tienen pequeñas perforaciones que pueden permitir a los gérmenes contaminar las manos. Por tanto, los guantes deben ser considerados una barrera protectora adicional, nunca un sustituto de la higiene manual.

Precauciones basadas en la transmisión

Las precauciones basadas en la transmisión se aplican a pacientes seleccionados en función de un síndrome clínico sospechado o confirmado, de un diagnóstico específico o de la colonización o infección por gérmenes importantes desde una perspectiva epidemiológica. Es importante recordar que las precauciones basadas en la transmisión siempre se aplican junto con las precauciones universales. Se han desarrollado tres tipos de precauciones basadas en la transmisión para los principales modos de transmisión de agentes infecciosos en el entorno sanitario: por vía aérea, por gotículas y por contacto[3]. Algunas enfermedades (p. ej., varicela, síndrome respiratorio agudo grave [SRAG]) necesitan más de una categoría de aislamiento. La tabla 300-1 resume los elementos esenciales de cada categoría y la tabla 300-2 recoge las indicaciones para su aplicación.

PRECAUCIONES PARA LA TRANSMISIÓN POR VÍA AÉREA

Las precauciones para la transmisión por vía aérea tratan de prevenir la transmisión de las enfermedades a través de los núcleos de las gotículas (partículas menores de 5 µm) o partículas de polvo que contienen el agente infeccioso[3]. Estas partículas pueden permanecer en suspensión en el aire y desplazarse grandes distancias. Si se inhalan las partículas, un huésped susceptible podrá desarrollar la infección. Las precauciones para la transmisión por vía aérea están indicadas en pacientes con tuberculosis (pulmonar o laríngea), sarampión, varicela o zóster diseminado sospechados o demostrados. Los pacientes infectados o con alto riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que presentan fiebre, tos y un infiltrado pulmonar deben ser sometidos de forma empírica a precauciones para la transmisión por vía aérea hasta descartar la tuberculosis[3]. Aunque las heridas cutáneas abiertas por tuberculosis son poco frecuentes, parece que se han asociado con la transmisión nosocomial tras la manipulación de la herida (desbridamiento quirúrgico, cambios de vendajes, irrigación)[9-11]. Por eso, estos pacientes deberían ser sometidos a precauciones para la transmisión por vía aérea. En los pacientes con una enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas (atípicas) no es preciso el aislamiento, dado que no se produce transmisión de persona a persona.

Cuando están sometidos a precauciones para la transmisión por vía aérea, los pacientes deben instalarse en una habitación privada con presión negativa controlada del aire en relación con las zonas circundantes y deberían realizarse al menos seis recambios del aire de la habitación por hora, aunque es preferible que sean doce[12]. La puerta de la habitación de aislamiento debe permanecer cerrada. El aire de la habitación de aislamiento se debe expulsar de forma directa al exterior, lejos de otras entradas de aire, y no debe recircular. Si no es posible la extracción al exterior, se debería hacer pasar a través de filtros de alta eficiencia antes de devolverlo al sistema de ventilación general [12].

Todas las personas que accedan a la habitación de pacientes con una tuberculosis sospechada o confirmada deben emplear un respirador personal, que filtre las partículas de 1 µm, con una eficiencia mínima del 95% (mascarilla N95). Estas mascarillas especiales deben adaptarse a los distintos tamaños y características de la cara; debe comprobarse el ajuste de forma que las fugas no lleguen al 10% y se debe poder comprobar el ajuste cada vez que el profesional sanitario se la coloca. La OSHA (Occupational Safety and Health Administration) obliga a todos los profesionales sanitarios que tratan a pacientes con tuberculosis a realizar pruebas de ajuste y a recibir formación para auto-

TABLA 300-2 Indicaciones de las precauciones basadas en la transmisión

Precauciones para la transmisión por vía aérea	*Precauciones para la transmisión por gotículas*	*Precauciones para la transmisión por contacto*
Situaciones que obligan a la aplicación empírica de las precauciones		
Exantema vesiculoso*	Meningitis	Diarrea aguda de probable origen infeccioso en pacientes incontinentes o que emplean pañales
Exantema maculopapuloso con tos, coriza y fiebre	Exantema petequial o equimótico con fiebre	Exantema vesiculoso*
Tos, fiebre, infiltrado en el lóbulo superior del pulmón	Tos paroxística o persistente durante períodos de actividad de la tosferina	Infecciones respiratorias en lactantes y niños pequeños
Tos, fiebre, cualquier infiltrado pulmonar en un paciente infectado por VIH (o con riesgo de infección por VIH)		Antecedentes de infección o colonización por gérmenes multirresistentes
Tos, fiebre, cualquier infiltrado pulmonar, viaje reciente a regiones con brotes epidérmicos de SRAG o gripe aviar*		Infección de la piel, herida o tracto urinario en un paciente con un ingreso reciente en un hospital o residencia para ancianos en el que sean prevalentes los gérmenes multirresistentes
		Absceso o herida con supuración que no se puede tapar
		Tos, fiebre, cualquier infiltrado pulmonar y viaje reciente a regiones con brotes de SRAG o gripe aviar*
Enfermedades o patógenos conocidos o sospechados		
Sarampión	Neumonía por adenovirus*; conjuntivitis*	Neumonía por adenovirus*; conjuntivitis*
Viruela del mono*	Difteria, faríngea	Neumonía por *Burkholderia cepacia* en la fibrosis quística
Tuberculosis, pulmonar, laríngea; lesión que drena (p. ej., asociada a osteomielitis)*	Meningitis por *Haemophilus influenzae,* epiglotitis; neumonía (lactantes, niños)	Diarrea por *Clostridium difficile*
SRAG*	Gripe	Conjuntivitis, viral aguda
Viruela*	Infecciones por meningococos	Úlcera por decúbito, infectada, drenaje no contenido
Varicela*	Parotiditis	Diarrea, infecciosa en pacientes con pañales o incontinentes
Zóster (diseminado; paciente inmunodeprimido hasta descartar la diseminación)*	Neumonía por *Mycoplasma*	Difteria, cutánea
	Parvovirus B19	Infecciones por enterovirus (lactantes, niños pequeños)
	Tosferina	Forunculosis (lactantes, niños pequeños)
	Peste, neumónica	Hepatitis A, E (paciente con pañales o incontinente)
	Rinovirus*	VHS (neonatal, diseminado, mucocutáneo primario grave)
	Rubéola	Metaneumovirus humano
	SRAG*	Impétigo
	Neumonía por estreptococos (grupo A); enfermedad invasiva grave; infecciones graves de la piel, herida o quemadura*; faringitis, escarlatina (lactantes o niños pequeños)	Piojos
		Infección o colonización por bacterias multirresistentes (p. ej., SARM, ERV, SAIV, SARV, BLEE, *S. pneumoniae* resistentes)
	Fiebres hemorrágicas virales*	Viruela del mono*
		Infección por virus parainfluenza (lactantes, niños)
		Rinovirus*
		Rotavirus
		Infección por VSR (lactantes, niños, inmunodeprimidos)
		Rubéola, congénita
		SRAG*
		Sarna
		Viruela*
		Infección grave de la piel, herida o quemadura por *Staphylococcus aureus*
		Infección grave de la piel, herida o quemadura por estreptococos (grupo A)
		Lesión tuberculosa con drenaje
		Vacuna: fetal, generalizada, progresiva, eczema vaccinatum
		Varicela*
		Fiebres hemorrágicas virales*
		Zóster (diseminado; paciente inmunodeprimido hasta descartar la diseminación)*

*Requiere dos tipos de precauciones.

BLEE, β-lactamasas de espectro extendido; ERV, enterococos resistentes a vancomicina; SAIV, *Staphylococcus aureus* intermedio para vancomicina; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SARV, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina; SRAG, síndrome respiratorio agudo grave; VHS, virus herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VSR, virus sincitial respiratorio.

comprobar el ajuste[12]. En 2008, la OSHA empezó a introducir la exigencia de comprobación anual del ajuste para los profesionales sanitarios[13]. El transporte del paciente desde la habitación de aislamiento debería ser limitado, y antes de salir de ella, se debería ajustar al enfermo una mascarilla quirúrgica convencional[3]. Antes del transporte, se debe avisar al personal sanitario del área a la que se va a llevar al paciente, para que puedan aplicar las precauciones pertinentes. Se emplearán guantes y batas, según indican las precauciones universales.

Se debe pedir a todos los pacientes con una tuberculosis sospechada o confirmada que se tapen la boca y la nariz con un pañuelo de papel al toser o estornudar. Los pacientes deberían permanecer aislados hasta que se descarte la tuberculosis. Cuando se confirma la tuberculosis y el paciente recibe tratamiento antituberculoso eficaz, está mejorando a nivel clínico con una reducción de la frecuencia de la tos y se dispone de tres extendidos consecutivos de esputo obtenidos con al menos 8 horas de separación en los que no se detectan bacilos ácido-alcohol resistentes, se podrá levantar el aislamiento[12]. Los pacientes con enfermedad por bacilos multirresistentes deberían permanecer aislados durante todo el ingreso hospitalario. Los pacientes con tuberculosis activa que necesitan cirugía plantean un problema especial, porque los quirófanos tienen una presión positiva. Esto obliga a adoptar precauciones especiales. No está indicado ingresar en el hospital a un paciente clínicamente estable, que cumple el tratamiento antituberculoso y que acepta quedarse en su domicilio exclusivamente para aislarlo.

Los pacientes con sarampión, varicela o zóster diseminado sospechados o confirmados deben someterse a aislamiento para la transmisión por vía aérea. Los profesionales sanitarios que no estén inmunizados frente a estos gérmenes deberían evitar el acceso a las habitaciones de estos pacientes cuando sea posible y, si se ven obligados a entrar, deberían llevar una mascarilla N95[3].

PRECAUCIONES PARA LA TRANSMISIÓN MEDIANTE GOTÍCULAS

Las precauciones para la transmisión mediante gotículas se emplean para prevenir la transmisión a través de aerosoles de partículas grandes (gotículas). A diferencia de los núcleos de las gotículas, las gotículas son más grandes, no se quedan suspendidas en el aire y no se pueden desplazar distancias grandes. Se producen cuando el paciente infectado habla, tose o estornuda o durante algunos procedimientos (p. ej., aspiración, broncoscopia). Un huésped susceptible se puede infectar

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cuando las gotículas infecciosas aterrizan sobre las superficies mucosas de la nariz, la boca o el ojo.

Para establecer las precauciones para la transmisión mediante gotículas, se debe colocar al paciente en una habitación privada, aunque no es preciso un sistema especial de manejo del aire[3]. Como alternativa, los pacientes con la misma enfermedad se pueden instalar en la misma habitación, y se puede colocar una cortina entre las camas para mantener la privacidad si no se dispone de habitaciones individuales. Dado que las gotículas no se desplazan mucha distancia (en general no más de 0,9 m, aunque pueden llegar a 1,8-3 m), la puerta de la habitación se puede dejar abierta. Los profesionales sanitarios deberían llevar una mascarilla quirúrgica convencional al entrar en la habitación. Y deberían llevar guantes y batas cuando lo indiquen las precauciones universales. Cuando se saca al paciente de la habitación de aislamiento, se le debe ajustar una mascarilla quirúrgica convencional[3].

Algunas enfermedades que necesitan precauciones para la transmisión mediante gotículas son las infecciones por *Haemophilus influenzae* de tipo b invasivas y las meningocócicas, la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae,* la tosferina, la parotiditis, la rubéola y las infecciones por parvovirus B19. Aunque la gripe se suele transmitir mediante gotículas, en ocasiones poco frecuentes se ha producido una transmisión por vía aérea.

PRECAUCIONES PARA LA TRANSMISIÓN POR CONTACTO

Las precauciones para la transmisión por contacto se aplican para prevenir la transmisión de gérmenes con importancia epidemiológica de un paciente infectado o colonizado mediante el contacto directo (tocar al paciente) o indirecto (tocar objetos o superficies del entorno del paciente contaminados). Los pacientes con precauciones de contacto deberían ser instalados en una habitación privada, aunque los pacientes infectados por el mismo germen se pueden instalar en la misma habitación si no se dispone de habitaciones individuales[3]. Los gérmenes multirresistentes, como los enterococos resistentes a vancomicina o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), contaminan el entorno (superficies y objetos) en la vecindad de un paciente infectado o colonizado. Por tanto, deberían emplearse las precauciones de barrera para prevenir la contaminación de la piel y las ropas expuestas. Se debería llevar bata y guantes cuando se entra a la habitación del paciente, que deben quitarse antes de salir de ella. Los guantes se deberían quitar antes de abandonar la habitación de aislamiento y se debe tener cuidado para evitar contaminar la ropa al quitarse la bata[3]. Tras quitarse los guantes, las manos deben ser descontaminadas de forma inmediata con un jabón para lavado de manos medicado o un desinfectante para manos de base alcohólica y se debe tener cuidado para evitar la recontaminación de las manos antes de salir de la habitación.

Numerosos estudios han demostrado la contaminación de los equipos de asistencia de pacientes no críticos (p. ej., estetoscopios, manguitos para medida de la presión arterial) por enterococos resistentes a vancomicina y SARM. Estos objetos deberían permanecer dentro de la habitación de aislamiento y no emplearse en otros pacientes. Si es preciso compartir estos objetos, se deberían limpiar y desinfectar antes de volver a emplearlos. Las salidas del paciente de la habitación de aislamiento deberían ser mínimas.

Las precauciones de contacto están indicadas para pacientes infectados o colonizados por bacterias multirresistentes (p. ej., SARM, enterococos resistentes a vancomicina, bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos)[3]. Otras indicaciones son las enteritis por *Clostridium difficile,* las infecciones de transmisión fecal-oral (p. ej., infecciones por *Shigella,* rotavirus, virus de la hepatitis A) en pacientes incontinentes o que necesitan pañal y las enfermedades diarreicas agudas que pueden tener un origen infeccioso. Los lactantes y niños pequeños con infecciones por virus sincitial respiratorio, virus parainfluenza o enterovirus y los pacientes con una infección mucocutánea primaria grave, diseminada o neonatal por virus herpes simple deberían ser sometidos a precauciones de contacto. Las infestaciones por ectoparásitos (piojos o sarna) son otras indicaciones. Los pacientes con varicela o zóster diseminado necesitan medidas de precaución para la transmisión por contacto y por vía aérea.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Institute of Architects, Facilities Guidelines Institute. *Guidelines for Design and Construction of Health Care Facilities*. Washington, DC: The American Institute of Architects Press; 2006.
2. Detsky ME, Etchells E. Single-patient rooms for safe patient-centered hospitals. *JAMA* 2008;**300**:954-6.
3. Seigel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. 2007 *Guideline for Isolation Precautions: Preventing Tranmission of Infectious Agents in Healthcare Settings*. Available at http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf.
4. Bauer TM, Ofner E, Just HM, et al. An epidemiological study assessing the relative importance of airborne and direct contact transmission of microorganisms in a medical intensive care unit. *J Hosp Infect* 1990;**15**:301-9.
5. Boyce JM, Pittet D. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Society for Healthcare Epidemiology of America, Association for Professionals in Infection Control, Infectious Diseases Society of America Hand Hygiene Task Force. Guideline for hand hygiene in health-care settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;**23**(Suppl 12): S3-S40.
6. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992;**327**:88.
7. Price PB. The bacteriology of normal skin: A new quantitative test applied to a study of the bacterial flora and the disinfectant action of mechanical cleaning. *J Infect Dis* 1938;**63**:301.
8. Steere AC, Mallison GF. Handwashing practices for the prevention of nosocomial infections. *Ann Intern Med* 1975;**83**: 683-90.
9. Framptom MW. An outbreak of tuberculosis among hospital personnel caring for a patient with a skin ulcer. *Ann Intern Med* 1992;**117**:312-3.
10. Hutton MD, Stead WW, Cauthen GM, et al. Nosocomial transmission of tuberculosis associated with a draining abscess. *J Infect Dis* 1990;**161**:286-95.
11. Stead WW. Skin ulcers and tuberculosis outbreaks. *Ann Intern Med* 1993;**118**:474.
12. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, et al. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;**54**(RR17): 1-141.
13. Occupational Safety and Health Administration. *Standard Interpretations: Tuberculosis and Ressiratory Protection Enforcement*. Available at http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=Interpretations&p_id=26013.

301

Desinfección, esterilización y control de los residuos hospitalarios

WILLIAM A. RUTALA | DAVID J. WEBER

Cada año se realizan en Estados Unidos unos 46,5 millones de intervenciones quirúrgicas y un número incluso superior de procedimientos médicos invasivos[1]. Por ejemplo, al año se realizan al menos 10 millones de endoscopias digestivas[2]. Cada uno de estos procedimientos implica el contacto de un dispositivo médico o un instrumento quirúrgico con los tejidos o mucosas estériles de los pacientes. Un grave riesgo de todos estos procedimientos es la introducción de una infección. La incapacidad de desinfectar o esterilizar de forma adecuada estos equipos se asocia no sólo al riesgo de rotura de las barreras del huésped, sino también de transmisión interpersonal (p. ej., virus de la hepatitis B [VHB]) y transmisión de patógenos ambientales (como *Pseudomonas aeruginosa*).

Resulta fundamental obtener una desinfección y esterilización mediante el uso de desinfectantes y distintas prácticas de esterilización para asegurarse de que los instrumentos médicos y quirúrgicos no transmiten patógenos infecciosos a los pacientes. Como no hace falta esterilizar todos los elementos empleados en el cuidado de los pacientes, las políticas sanitarias deben identificar si para cada objeto está indicada la limpieza, la desinfección o la esterilización, en función sobre todo de su uso.

Múltiples estudios en distintos países han probado la falta de cumplimiento de las normas de desinfección y esterilización establecidas[3,4]. La falta de respeto de las directrices basadas en evidencias científicas ha producido numerosos brotes[4–8]. En este capítulo se realiza una aproximación práctica a la selección y el uso juiciosos de los procesos de desinfección y esterilización, basada en estudios bien diseñados para valorar la eficacia (mediante investigaciones de laboratorio) y efectividad (mediante estudios clínicos) de los mismos. Además, se revisará en breve el tratamiento de los residuos médicos en los centros sanitarios.

Definición de términos

Esterilización es la eliminación o destrucción completa de todas las formas de vida microbiana y se consigue en los centros sanitarios con procesos químicos o físicos. El vapor a presión, el calor seco, el gas óxido de etileno (OE), el gas plasma de peróxido de hidrógeno y algunas sustancias químicas líquidas son los principales esterilizantes utilizados en los centros sanitarios. La esterilización es un concepto absoluto, no relativo. Por desgracia, algunos profesionales sanitarios y la literatura comercial y técnica confunden «desinfección» con «esterilización» y aluden a ciertos objetos como «parcialmente estériles». Cuando se emplean sustancias químicas para intentar destruir todas las formas de vida microbiológica, incluidas las esporas de bacterias y hongos, se pueden denominar *esterilizantes químicos*. Estos mismos germicidas pueden usarse durante períodos de exposición más cortos y formar parte del proceso de desinfección (denominada de alto nivel).

La *desinfección* es un proceso que elimina muchos o todos los microorganismos patógenos presentes en los objetos inanimados, salvo las esporas de las bacterias. La desinfección se suele realizar con una sustancia química líquida o mediante pasteurización en ambiente húmedo en los centros sanitarios. La eficacia de la desinfección depende de una serie de factores, cada uno de los cuales puede limitar o anular la eficacia de este proceso. Algunos de los factores que afectan a la eficacia de la desinfección y la esterilización son: el lavado previo del objeto, la carga orgánica e inorgánica presente, el tipo y nivel de contaminación microbiana, la concentración o tiempo de exposición al germicida, la naturaleza del objeto (hendiduras, bisagras y luces), la presencia de biopelículas, la temperatura y el pH del proceso de desinfección y, en algunos casos, la humedad relativa del proceso de esterilización (p. ej., con OE).

Por definición, la desinfección se distingue de la esterilización por su falta de capacidad esporicida, pero esto sería una simplificación excesiva. Unos pocos desinfectantes destruyen las esporas con tiempos de exposición prolongados (3-12 horas) y se denominan *esterilizantes químicos*. Con concentraciones parecidas y tiempos de exposición menores (20 minutos para el glutaraldehído al 2%), estos mismos desinfectantes matarán todos los microorganismos, salvo un gran número de esporas bacterianas, y se denominan *desinfectantes de alto nivel*. Los *desinfectantes de bajo nivel* pueden matar a la mayoría de las bacterias vegetativas, algunos hongos y algunos virus en un período de tiempo práctico ($\leq$10 minutos), mientras que los *desinfectantes de nivel intermedio* pueden destruir las micobacterias, las bacterias vegetativas, la mayor parte de los virus y de los hongos, pero no eliminan necesariamente las esporas bacterianas. Los germicidas son muy distintos unos de otros, sobre todo en su espectro antimicrobiano y rapidez de acción, como se describe en la tabla 301-1.

La *limpieza* es la eliminación de la suciedad visible (material orgánico e inorgánico) de las superficies y objetos, y se obtiene por medios manuales o mecánicos empleando agua con detergentes o productos enzimáticos. Una limpieza meticulosa resulta fundamental antes de la desinfección de alto nivel y la esterilización, pues los materiales orgánicos e inorgánicos que se quedan en las superficies de los instrumentos interfieren en la eficacia de estos procesos. Además, si los materiales contaminados se secan o calientan sobre los instrumentos, el proceso de desinfección se dificulta y la esterilización o la desinfección se vuelve menos eficaz o ineficaz del todo. El instrumental quirúrgico se debe aclarar o limpiar para impedir que se seque la sangre, y también para ablandarla y eliminarla del mismo. La *descontaminación* es un proceso que acaba con los microorganismos patógenos de los objetos, para que resulten seguros su manipulación, su uso o su eliminación.

También se emplean con frecuencia términos con el sufijo «-cida» para aludir a la acción de matar. Así, por ejemplo, un *germicida* es un agente que puede matar microorganismos, sobre todo patógenos («gérmenes»). El término germicida alude tanto a los antisépticos como a los desinfectantes. Los *antisépticos* son germicidas aplicados al tejido vivo y la piel, mientras que los *desinfectantes* son antimicrobianos que sólo se aplican a objetos inanimados. En general, los antisépticos sólo se emplean para la desinfección de la piel, pero no de las superficies, mientras que los desinfectantes muy pocas veces se utilizan para la antisepsia de la piel, ante el riesgo de que lesionen a ésta y a otros tejidos. Otras palabras terminan en el sufijo «-cida» (*virucida*, *fungicida*, *bactericida*, *esporicida* y *tuberculicida*) y se anteceden del nombre del microorganismo que pueden matar. Así, por ejemplo, una sustancia bactericida puede destruir bacterias[9–14].

Enfoque racional de la desinfección y la esterilización

A finales de 1960, Earle H. Spaulding[10] diseñó un enfoque racional para la desinfección y esterilización de los equipos y dispositivos para asistencia de los pacientes. Este esquema es sencillo y lógico, por lo que se ha conservado, perfeccionado y empleado de forma satisfactoria por los profesionales encargados del control de las infecciones y otros expertos responsables de la planificación de los métodos de desinfección y esterilización[9,11,13,15–17]. Spaulding pensaba que la naturaleza de la desinfección se podía entender con mayor facilidad si los instrumentos

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 301-1 Métodos de esterilización y desinfección

	Esterilización		Desinfección		
	Objetos críticos (penetran dentro de tejidos o del aparato vascular o sanguíneo con flujo en su interior)		*Alto nivel (objetos semicríticos [salvo odontológicos]; entran en contacto con mucosas o piel no intacta)*	*Nivel intermedio (algunos objetos semicríticos* y no críticos)*	*Bajo nivel (objetos no críticos; entran en contacto con la piel intacta)*
Objeto	PROCEDIMIENTO	TIEMPO DE EXPOSICIÓN	PROCEDIMIENTO (TIEMPO DE EXPOSICIÓN, 12-30 MIN A ≥20 °C)[†‡]	PROCEDIMIENTO (TIEMPO DE EXPOSICIÓN, ≥1 MIN)[§]	PROCEDIMIENTO (TIEMPO DE EXPOSICIÓN, ≥1 MIN)[§]
Superficie lisa y dura[*‖]	Esterilización por calor	Recomendaciones del fabricante	Formulaciones basadas en glutaraldehído; glutaraldehído al 1,12% con fenol/fenato al 1,93%; glutaraldehído al 3,4% con isopropanol al 26%	Alcohol etílico o isopropílico (70-90%)	Alcohol etílico o isopropílico (70-90%)
	Gas óxido de etileno	Recomendaciones del fabricante	Orto-ftalaldehído ≥0,55%	Hipoclorito sódico[¶]	Hipoclorito sódico
	Gas plasma de peróxido de hidrógeno y ozono	Recomendaciones del fabricante	Peróxido de hidrógeno al 7,5%	Solución detergente germicida fenólica	Solución detergente germicida fenólica
	Formulaciones basadas en glutaraldehído; glutaraldehído al 1,12% con fenol/fenato al 1,93%; glutaraldehído al 3,4% con isopropanol al 26%	10 h a 20-25 °C	Peróxido de hidrógeno y ácido peracético	Solución detergente germicida de yodóforo	Solución detergente germicida de yodóforo
	Peróxido de hidrógeno al 7,5%	6 h	Pasteurización húmeda a 70 °C durante 30 min con limpieza mediante detergente**		Solución detergente germicida de amonio cuaternario
	Ácido peracético	12 min a 50-56 °C	Hipoclorito, cloro de un solo uso producido in situ mediante electrólisis de suero salino que contenga >650-675 ppm de cloro libre activo		Peróxido de hidrógeno acelerado, 0,5%
	Peróxido de hidrógeno y ácido peracético	3-8 h			
Tubos y catéteres de goma[‡‖]	Esterilización por calor	Recomendaciones del fabricante	Formulaciones basadas en glutaraldehído; glutaraldehído al 1,12% con fenol/fenato al 1,93%; glutaraldehído al 3,4% con isopropanol al 26%		
	Gas óxido de etileno	Recomendaciones del fabricante	Orto-ftalaldehído ≥0,55%		
	Gas plasma de peróxido de hidrógeno y ozono	Recomendaciones del fabricante	Peróxido de hidrógeno al 7,5%		
	Formulaciones basadas en glutaraldehído; glutaraldehído al 1,12% con fenol/fenato al 1,93%; glutaraldehído al 3,4% con isopropanol al 26%	10 h a 20-25 °C	Peróxido de hidrógeno y ácido peracético		
	Peróxido de hidrógeno al 7,5%	6 h	Pasteurización húmeda a 70 °C durante 30 min con limpieza mediante detergente**		
	Ácido peracético	12 min a 50-56 °C	Hipoclorito, cloro de un solo uso producido in situ mediante electrólisis de suero salino que contenga >650-675 ppm de cloro libre activo		
	Peróxido de hidrógeno y ácido peracético	3-8 h			

Nota: la selección y uso de los desinfectantes en el contexto sanitario es dinámica y puede que aparezcan productos que aún no existían cuando se escribió este capítulo. A medida que se disponga de nuevos desinfectantes, las personas o comités responsables de la selección de desinfectantes y de procesos de esterilización deberían guiarse por los productos autorizados por la Food and Drug Administration (FDA) y la Environment Protection Agency (EPA) estadounidenses, así como por la información de la literatura científica.

Para la esterilización por calor, incluidos el vapor o el aire caliente, véanse las recomendaciones del fabricante (tiempo de procesamiento para esterilización en vapor de 3-30 minutos).

Para el gas óxido de etileno, véanse las recomendaciones del fabricante (en general 1-6 horas de tiempo de procesamiento más aireación durante 8-12 horas a 50-60 °C).

Para el gas plasma de peróxido de hidrógeno, véanse las recomendaciones del fabricante para las restricciones de diámetro interno y de longitud (tiempo de procesamiento, 28-72 minutos); para el ozono, véanse las recomendaciones del fabricante para las restricciones de diámetro interno y de longitud.

En los preparados basados en glutaraldehído (glutaraldehído >2%), se debe tener precaución con todos los compuestos de éste cuando se espere que sea necesaria una mayor dilución durante el uso. Un producto basado en glutaraldehído requiere un tiempo de exposición a 35 °C de 5 minutos para lograr una desinfección de alto nivel.

El peróxido de hidrógeno al 7,5% corroe el cobre, el zinc y el latón.

Para el ácido peracético la concentración es variable, pero es esporicida al 0,2% o más. El sistema de inmersión en ácido peracético opera a 50-56 °C.

El peróxido de hidrógeno y el ácido peracético se usan en las siguientes combinaciones respectivas: 7,35%/0,23%, 8,3%/7% y 1%/0,08%. (Corroen los instrumentos de metal.)

El hipoclorito corroe los instrumentos de metal.

El hipoclorito sódico es lejía doméstica al 5,25-6,15% diluida a 1:500, lo que proporciona >100 ppm de cloro disponible.

Para la solución detergente germicida fenólica, la solución detergente germicida de yodóforo y la solución detergente germicida de amonio cuaternario, seguir la etiqueta del producto para la dilución que se vaya a utilizar.

Para el peróxido de hidrógeno acelerado, al 0,5%, seguir la etiqueta del producto.

NA, no aplicable.

Modificada de Rutala[13,16], Simmons[11] y Rutala y cols.[17].

TABLA 301-1 Métodos de esterilización y desinfección *(cont.)*

	Esterilización		Desinfección		
	Objetos críticos (penetran dentro de tejidos o del aparato vascular o sanguíneo con flujo en su interior)		*Alto nivel (objetos semicríticos [salvo odontológicos]; entran en contacto con mucosas o piel no intacta)*	*Nivel intermedio (algunos objetos semicríticos* y no críticos)*	*Bajo nivel (objetos no críticos; entran en contacto con la piel intacta)*
Objeto	PROCEDIMIENTO	TIEMPO DE EXPOSICIÓN	PROCEDIMIENTO (TIEMPO DE EXPOSICIÓN, 12-30 MIN A ≥20 °C)[†‡]	PROCEDIMIENTO (TIEMPO DE EXPOSICIÓN, ≥1 MIN)[§]	PROCEDIMIENTO (TIEMPO DE EXPOSICIÓN, ≥1 MIN)[§]
Tubos de polietileno[‡‡]	Esterilización por calor	Recomendaciones del fabricante	Formulaciones basadas en glutaraldehído; glutaraldehído al 1,12% con fenol/fenato al 1,93%; glutaraldehído al 3,4% con isopropanol al 26%		
	Gas óxido de etileno	Recomendaciones del fabricante	Orto-ftalaldehído ≥0,55%		
	Gas plasma de peróxido de hidrógeno y ozono	Recomendaciones del fabricante	Peróxido de hidrógeno al 7,5%		
	Formulaciones basadas en glutaraldehído; glutaraldehído al 1,12% con fenol/fenato al 1,93%; glutaraldehído al 3,4% con isopropanol al 26%	10 h a 20-25 °C	Peróxido de hidrógeno y ácido peracético		
	Peróxido de hidrógeno al 7,5%	6 h	Pasteurización húmeda a 70 °C durante 30 min con limpieza mediante detergente**		
	Ácido peracético	12 min a 50-56 °C	Hipoclorito, cloro de un solo uso producido in situ mediante electrólisis de suero salino que contenga >650-675 ppm de cloro libre activo		
	Peróxido de hidrógeno y ácido peracético	3-8 h			
Termómetros (oral y rectal)[††]				Alcohol etílico o isopropílico (70-90%)[††]	
Instrumentos con bisagras[‖]	Esterilización por calor	Recomendaciones del fabricante	Formulaciones basadas en glutaraldehído; glutaraldehído al 1,12% con fenol/fenato al 1,93%; glutaraldehído al 3,4% con isopropanol al 26%		
	Gas óxido de etileno	Recomendaciones del fabricante	Orto-ftalaldehído ≥0,55%		
	Gas plasma de peróxido de hidrógeno y ozono	Recomendaciones del fabricante	Peróxido de hidrógeno al 7,5%		
	Formulaciones basadas en glutaraldehído; glutaraldehído al 1,12% con fenol/fenato al 1,93%; glutaraldehído al 3,4% con isopropanol al 26%	10 h a 20-25 °C	Peróxido de hidrógeno y ácido peracético		
	Peróxido de hidrógeno al 7,5%	6 h	Pasteurización húmeda a 70 °C durante 30 min con limpieza mediante detergente**		
	Ácido peracético	12 min a 50-56 °C	Hipoclorito, cloro de un solo uso producido in situ mediante electrólisis de suero salino que contenga >650-675 ppm de cloro libre activo		
	Peróxido de hidrógeno y ácido peracético	3-8 h			

*Véase el texto para la descripción de la hidroterapia.

[†]Cuanto más prolongada sea la exposición a un desinfectante, más probable será la eliminación de todos los microorganismos. La exposición durante 10 minutos no resulta adecuada para desinfectar muchos objetos, sobre todo los que se limpian con dificultad, pues tienen conductos estrechos u otras áreas susceptibles de albergar materia orgánica y bacterias. Una exposición durante 20 minutos a 20 °C es el tiempo mínimo necesario para eliminar de forma fiable *M. tuberculosis* y las micobacterias no tuberculosas con glutaraldehído al 2%. Salvo con los glutaraldehídos superiores al 2%, se han de seguir las recomendaciones de desinfección de alto nivel de la FDA. Algunos desinfectantes de alto nivel tienen un tiempo de exposición reducido (p. ej., orto-ftalaldehído a 20 °C durante 12 minutos) a causa de su elevada actividad frente a las micobacterias o un tiempo de exposición reducido por su mayor actividad micobactericida a temperaturas altas (glutaraldehído al 2,5% durante 5 minutos a 35 °C; orto-ftalaldehído al 0,55% durante 5 minutos a 25 °C en un reprocesador automatizado para endoscopios).

[‡]Los tubos deben estar completamente llenos para la desinfección y esterilización química líquida; hay que tener cuidado y evitar que se atrapen burbujas de aire durante la inmersión.

[§]Por ley, se deben seguir todas las instrucciones aplicables de las etiquetas en los productos registrados en la EPA. Si el usuario escoge condiciones de exposición distintas a las de la etiqueta de los productos registrados en la EPA, asume la responsabilidad de cualquier lesión secundaria al uso no descrito en la etiqueta y puede verse sometido a medidas disciplinarias según la ley federal de insecticidas, fungicidas y raticidas (FIFRA).

[‖]Se debe valorar la compatibilidad de los materiales cuando esté indicado.

[¶]Se ha de plantear una solución de cloro a 1.000 ppm cuando se haya producido un vertido de cultivos o preparados concentrados de microorganismos (la lejía doméstica al 5,25-6,15% diluida 1:50 consigue una concentración de cloro >1.000 ppm). Esta solución puede corroer algunas superficies.

**La pasteurización (desinfección en lavador) de los equipos de terapia respiratoria o de anestesia es una alternativa reconocida a la desinfección de alto nivel. Algunos datos ponen en duda la eficacia de algunas unidades de pasteurización.

[††]No se han de mezclar los termómetros orales y rectales en ninguna fase de su manipulación y procesamiento.

[‡‡]Se debe investigar la termoestabilidad cuando esté indicado.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y dispositivos para la asistencia de los pacientes se clasificaban en tres categorías según el grado de riesgo de infección asociado a su uso. Estas tres categorías fueron: *críticos, semicríticos* y *no críticos*.

OBJETOS CRÍTICOS

Los objetos se denominan críticos por el alto riesgo de infección cuando se contaminan con cualquier microorganismo, incluidas las esporas bacterianas. Por eso, resulta fundamental que al introducir un objeto crítico en un tejido estéril o dentro del sistema vascular se encuentre estéril, ya que cualquier contaminación microbiana podría transmitir una enfermedad. En este grupo se engloban el instrumental quirúrgico, los catéteres cardíacos y las sondas urinarias, los implantes y los transductores de ecografía utilizados dentro de cavidades corporales estériles. La mayor parte de los objetos de este grupo se deben comprar estériles o se han de esterilizar con vapor en caso de que resulte posible. Si el objeto fuera sensible al calor habría que tratarlo con OE, gas plasma de peróxido de hidrógeno, ozono o con esterilizantes químicos líquidos si otros métodos resultan inadecuados. La tabla 301-1 recoge varios germicidas clasificados como esterilizantes químicos, entre los que destacan los compuestos basados en glutaraldehído a concentración superior al 2,4%, glutaraldehído al 0,95% con fenol/fenato al 1,64%, glutaraldehído al 3,4% con isopropanol al 26%, peróxido de hidrógeno estabilizado al 7,5%, peróxido de hidrógeno al 7,35% con ácido peracético al 0,23%, peróxido de hidrógeno al 8,3% con ácido peracético al 7,0%, ácido peracético al 0,2%, ortoftalaldehído (OFA) a más del 0,55% y ácido peracético al 0,08% con peróxido de hidrógeno al 1,0%. Se puede confiar en los esterilizantes químicos para conseguir esterilidad sólo si se realiza un lavado previo al tratamiento con el fin de eliminar los restos orgánicos e inorgánicos, y siempre que se cumplan las normas adecuadas de concentración, tiempo de contacto, temperatura y pH.

OBJETOS SEMICRÍTICOS

Los objetos semicríticos son aquellos que entran en contacto con las mucosas o con la piel no intacta. Los equipos de terapia respiratoria y anestesia, algunos endoscopios, las palas de laringoscopio, las sondas de manometría esofágica, las sondas endocavitarias, las sondas de manometría anorrectal y los anillos para ajustar el diafragma son algunos objetos de este grupo. Estos dispositivos médicos deberían estar libres por completo de microorganismos, si bien puede existir un pequeño número de esporas bacterianas. Las mucosas intactas, como la pulmonar o digestiva, suelen ser resistentes a la infección por las esporas bacterianas más comunes, pero son susceptibles a las infecciones por otros microorganismos, como micobacterias, bacterias y virus. Los objetos semicríticos necesitan como mínimo una desinfección de alto nivel con desinfectantes químicos. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense incluye en este grupo el glutaraldehído, peróxido de hidrógeno, OFA y ácido peracético con peróxido de hidrógeno, y son desinfectantes de alto nivel fiables si se cumplen los factores que influyen en el proceso germicida (tabla 301-2; v. también la tabla 301-1). Cuando se elige un desinfectante para usarlo con ciertos dispositivos usados en la asistencia de los pacientes, se debe considerar la compatibilidad química tras un uso prolongado con los objetos que se han de desinfectar.

La eliminación completa de todos los microorganismos localizados en un instrumento, salvo una pequeña cantidad de esporas bacterianas, es la definición tradicional de la desinfección de alto nivel. La definición de la FDA de desinfección de alto nivel se refiere a cuando un esterilizante químico empleado durante un tiempo de contacto corto consiga destruir 6 $\log_{10}$ de una especie adecuada de micobacterias. El lavado seguido de una desinfección de alto nivel debería eliminar los patógenos suficientes para impedir la transmisión de la infección[18,19].

Lo ideal sería que los laparoscopios y artroscopios que penetran en tejidos estériles se esterilizasen de un paciente a otro. Sin embargo, a veces sólo se realiza una desinfección de alto nivel en Estados Unidos[20-22]. Igual que sucede con los fibroscopios, puede resultar difícil lavar estos dispositivos y esterilizarlos o someterlos a una desinfección de alto nivel debido a su complicado diseño (luces estrechas o largas, acodaduras). Se debe realizar un lavado meticuloso antes de cualquier proceso de esterilización o desinfección de alto nivel. Los modelos más nuevos de estos instrumentos pueden soportar la esterilización con vapor, lo que sería preferible a la desinfección de alto nivel.

Los objetos semicríticos deben aclararse con agua estéril tras la desinfección de alto nivel con el fin de evitar su contaminación con microorganismos presentes en el agua corriente, como las micobacterias no tuberculosas[8-23], *Legionella*[24-25] o bacilos gramnegativos, como *Pseudomonas*[13,15,26-28]. Cuando no resulte posible aclarar el objeto con agua estéril, el aclarado inicial con agua del grifo o filtrada (filtro de 0,2 µm) se ha de seguir de un lavado con alcohol y secado con aire a presión[20,28,29]. El secado con aire a presión reduce en gran medida la contaminación bacteriana de los endoscopios almacenados, posiblemente por la eliminación del entorno húmedo, que favorece el crecimiento de las bacterias[29]. Tras aclararlos, los objetos deben dejarse secar y almacenarse (p. ej., envasarse) de una forma que impida su recontaminación.

Algunos objetos que pueden contactar con zonas de piel no intacta durante un período breve (p. ej., bañeras de hidroterapia, barras laterales de las camas) suelen considerarse superficies no críticas y se desinfectan con desinfectantes de nivel bajo o intermedio (p. ej., fenólicos, yodóforos, alcohol, cloro)[30]. Debido a que las bañeras de hidroterapia se han relacionado con la propagación de infecciones, en algunos centros se ha optado por desinfectarlas con las concentraciones recomendadas de cloro[30].

OBJETOS NO CRÍTICOS

Los objetos no críticos son los que contactan con la piel intacta, pero no con las mucosas. La piel intacta se comporta como una barrera eficaz frente a la mayor parte de los microorganismos, de tal forma que la esterilidad de los objetos que entran en contacto con ella no resulta «crítica». Ejemplos de dispositivos no críticos son las cuñas, los manguitos de presión arterial, las muletas, las barras de las camas, las mesitas de noche, los muebles y el suelo. A diferencia de los objetos críticos y algunos semicríticos, la mayor parte de los objetos no críticos reutilizables se puede descontaminar localmente cuando se utilizan, y no se deben transportar a un área de procesamiento central. No se han descrito riesgos demostrados de transmisión de agentes infecciosos a los pacientes a través de objetos no críticos[27] cuando se emplean como tales y no entran en contacto con piel no intacta ni las mucosas. Sin embargo, estos objetos (p. ej., mesita de noche, barras de la cama) pueden contribuir a la transmisión secundaria mediante la contaminación de las manos de profesionales sanitarios sanos, o por el contacto con el equipo médico que más tarde se empleará con los pacientes[9,31-34]. La tabla 301-1 recoge varios desinfectantes de bajo nivel que se pueden utilizar con los objetos no críticos. El tiempo de exposición recogido en dicha tabla es igual o superior a 1 minuto. La mayoría de los desinfectantes registrados en la Environmental Protection Agency (EPA) tienen una etiqueta donde se indica un uso durante 10 minutos. Sin embargo, numerosos investigadores han probado la eficacia de estos desinfectantes frente a bacterias vegetativas (p. ej., *Listeria, Escherichia coli, Salmonella,* enterococos resistentes a vancomicina [ERV], *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina [SARM]), levaduras (como *Candida*), micobacterias (como *Mycobacterium tuberculosis*) y virus (como poliovirus) con tiempos de exposición de 30-60 segundos[31-43]. Por tanto, resulta aceptable desinfectar el equipo médico no crítico (p. ej., el manguito del tensiómetro) y las superficies no críticas (mesillas de noche) con un desinfectante o desinfectante/detergente autorizado por la EPA en la dilución adecuada y durante un tiempo de contacto de al menos 1 minuto[44]. Debido a que el tiempo de secado habitual de un germicida en una superficie es de 1-3 minutos (a menos que el producto contenga alcohol [p. ej., una solución de alcohol al 60-70% se secará en unos 30 segundos]; N. Omidbakhsh, comunicación escrita) se recomienda una aplicación del germicida en todas las superficies que deban desinfectarse.

Se suelen emplear fregonas (de microfibra y de tiras de algodón), trapos de limpieza reutilizables y paños desechables para conseguir esta desinfección de bajo nivel[45,46]. Sin embargo, es frecuente que no se mantengan lo bastante limpios y desinfectados, y, si la mezcla de agua con desinfectante no se cambia de forma regular (p. ej., una vez cada 3-4 habitaciones, sin que pasen más de 60 minutos), el fregado puede contribuir en realidad a propagar los microorganismos por todo el

TABLA 301-2 Resumen de las ventajas e inconvenientes de las sustancias químicas empleadas como esterilizantes* o desinfectantes de alto nivel

Método de esterilización	*Ventajas*	*Inconvenientes*
Ácido peracético más peróxido de hidrógeno	No necesita activación El olor o la irritación no son significativos	Preocupación por la compatibilidad con materiales (plomo, latón, cobre, zinc), tanto estética como funcional Experiencia clínica limitada Riesgo de daños oculares y cutáneos
Glutaraldehído	Se han publicado numerosos estudios de uso Relativamente barato Excelente compatibilidad con materiales	Irritación respiratoria por vapor de glutaraldehído Olor acre e irritante Actividad micobactericida relativamente lenta Coagula la sangre y fija el tejido a las superficies Dermatitis alérgica por contacto Se recomienda monitorizar el vapor de glutaraldehído
Peróxido de hidrógeno	No se necesita activación Puede facilitar la eliminación de materia orgánica y microorganismos Ausencia de problemas de eliminación Ausencia de problemas de olor o irritación No coagula la sangre ni fija los tejidos a las superficies Inactiva *Cryptosporidium* Estudios de uso publicados	Preocupación por la compatibilidad con materiales (latón, zinc, cobre y níquel/plata), tanto estética como funcional Graves lesiones oculares por contacto
Orto-ftalaldehído	Desinfectante de alto nivel de acción rápida No necesita activación Olor no llamativo Se le otorga una excelente compatibilidad con materiales Se dice que no coagula la sangre ni fija los tejidos a las superficies	Tiñe la piel, las mucosas, la ropa y las superficies del entorno La exposición repetida puede causar hipersensibilidad en algunos pacientes con cáncer de vejiga urinaria Experiencia clínica limitada Más caro que el glutaraldehído Irritación ocular por contacto Actividad esporicida lenta
Ácido peracético	Tiempo de esterilización rápido (30-45 minutos) Esterilización mediante inmersión en líquido a baja temperatura (50-55 °C) Productos del metabolismo respetuosos con el entorno (ácido acético, O_2, H_2O) Automatizado por completo El sistema de uso único elimina la necesidad de realizar pruebas de concentración Ciclo estandarizado Puede facilitar la eliminación de materia orgánica y endotoxinas No tiene efectos adversos sobre la salud de los operarios en condiciones normales de uso Compatible con muchos materiales e instrumentos El esterilizante fluye a través de los endoscopios, con lo que facilita la eliminación de sales, proteínas y microbios Esporicida rápido Permite estandarizar el procedimiento (dilución constante, perfusión de los conductos, temperaturas, exposición)	Posible incompatibilidad con materiales (p.ej., el revestimiento de aluminio anodizado se vuelve mate) Se utiliza sólo con instrumentos sumergibles El indicador biológico quizá no sea adecuado para el seguimiento rutinario Se puede procesar sólo un endoscopio o un pequeño número de instrumentos por ciclo Más caro (reparaciones de endoscopios, costes de operación, costes de compra) que la desinfección de alto nivel Graves lesiones oculares y cutáneas (solución concentrada) por contacto Sistema de punto de uso, no almacenamiento estéril

*Todos los productos enumerados resultan eficaces en presencia de restos orgánicos, son de uso relativamente sencillo y muestran un amplio espectro de actividad antimicrobiana (bacterias, hongos, virus, esporas de bacterias y micobacterias). Las características comentadas se documentan en la literatura; hay que comunicar con el fabricante del instrumento y el esterilizante en caso de que se desee información adicional. Todos los productos enumerados arriba están autorizados por la Food and Drug Administration (FDA) como esterilizantes químicos, salvo el orto-ftalaldehído, que se considera un desinfectante de alto nivel.

Modificada de Rutala WA, Weber DJ. Disinfection of endoscopes: review of new chemical sterilants used for high-level disinfection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:69-76.

centro sanitario[47]. En un estudio se demostró que es posible una descontaminación aceptable del mocho de la fregona muy contaminado con el lavado convencional, pero que los desinfectantes químicos con una solución fenólica eran menos eficaces[47]. Por ello se recomienda un lavado frecuente de estas fregonas (diario).

Desinfección de los equipos sanitarios

Muchos desinfectantes se usan solos o combinados (como peróxido de hidrógeno y ácido peracético) en los entornos sanitarios. Entre ellos se encuentran alcoholes, cloro y sus derivados, formaldehído, glutaraldehído, OFA, peróxido de hidrógeno, yodóforos, ácido peracético, fenoles y derivados de amonio cuaternario. Con algunas excepciones (p. ej., etanol o lejía), los preparados comerciales basados en estas sustancias químicas se consideran productos específicos, y debe registrarlos la EPA o autorizarlos la FDA. En la mayoría de los casos, un producto determinado se diseña con un fin específico y se debe emplear de una forma concreta. Por tanto, hay que leer la etiqueta con cuidado para elegir el producto adecuado para cada situación y aplicarlo de forma eficiente. Además, hay que tener precaución para evitar riesgos al usar los limpiadores y desinfectantes con los equipos médicos electrónicos. Entre los problemas asociados con un uso incorrecto de los líquidos sobre los equipos médicos electrónicos se encuentran los incendios de dichos equipos, sus fallos y quemaduras del personal sanitario[48].

Los desinfectantes no se pueden intercambiar, y a continuación se realiza un resumen de las características operativas de cada uno de ellos a fin de aportar al lector la información necesaria para poder elegir el más apropiado para cada objeto y usarlo de forma eficiente. Hay que reconocer que se pueden atribuir costes excesivos a la utilización inapropiada de desinfectantes o de concentraciones inadecuadas. Por último, algunas enfermedades profesionales de los trabajadores de la limpieza también se han asociado al uso de distintos desinfectantes, como formaldehído, glutaraldehído y cloro, y se deben adoptar precauciones (guantes, ventilación adecuada) para reducir la exposición[49]. Puede aparecer asma y enfermedad reactiva de la vía respiratoria en pacientes sensibilizados expuestos a cualquier sustancia química transmitida por el aire, incluidos los germicidas. Se producen casos de asma grave a nivel clínico por debajo del nivel máximo legislado por la Occupational Safety and Health Administration (OSHA) o recomendado por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). El método de control preferido es eliminar la sustancia química (mediante controles de ingeniería o cambio por otra) o recolocar al trabajador.

DESINFECTANTES QUÍMICOS

Alcohol

En el ambiente sanitario, con la denominación «alcohol» se hace referencia a dos compuestos químicos hidrosolubles cuyas características germicidas son, en general, poco consideradas: el alcohol etílico y el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

isopropílico[50]. Estos alcoholes son bactericidas rápidos más que bacteriostáticos frente a las formas vegetativas de las bacterias, y también son fungicidas, micobactericidas y virucidas, aunque no destruyen las esporas bacterianas. Su actividad microbicida se reduce mucho cuando se diluyen por debajo del 50% de concentración, y la solución óptima para conseguir efecto bactericida es del 60-90% (soluciones acuosas volumen/volumen)[51,52].

Los alcoholes no se recomiendan para esterilizar los materiales médicos y quirúrgicos debido a su falta de acción esporicida y la incapacidad de atravesar los materiales ricos en proteínas. Se han descrito infecciones mortales en el postoperatorio por *Clostridium* cuando se emplearon alcoholes para esterilizar el instrumental quirúrgico contaminado con esporas de esta bacteria[53]. Los alcoholes se han usado de forma eficaz para desinfectar los termómetros orales y rectales, buscapersonas hospitalarios, tijeras, maniquís usados para reanimación cardiopulmonar (RCP), superficies externas de equipos (p. ej., ventilador) y estetoscopios[54]. Desde hace años se emplean toallitas alcohólicas para desinfectar superficies pequeñas, como tapones de goma para los viales de medicación de dosis múltiples o los envases de las vacunas.

El alcohol es inflamable y se debe almacenar en un área ventilada y fría. Se evapora con rapidez, lo que dificulta ampliar el tiempo de exposición, salvo que se sumerjan los objetos.

Cloro y sus derivados

El hipoclorito es el desinfectante basado en el cloro más utilizado y está disponible en forma líquida (hipoclorito sódico) o sólida (hipoclorito cálcico). Los derivados más usados del cloro en Estados Unidos son las soluciones acuosas al 5,25-6,15% de hipoclorito sódico, que se suelen denominar lejía doméstica. Muestran un amplio espectro de actividad antimicrobiana (bactericida, virucida, fungicida, micobactericida, esporicida), no generan residuos tóxicos, no se afectan por la dureza del agua, son baratos y de acción rápida[55], eliminan los microorganismos secos o fijos y las biopelículas de las superficies[56] y se asocian a una baja incidencia de toxicidad grave[57,58]. El hipoclorito sódico a la concentración empleada en la lejía doméstica (5,25-6,15%) puede provocar irritación ocular y quemaduras orofaríngeas, esofágicas y gástricas[49,59,60]. Otros inconvenientes de los hipocloritos son su carácter corrosivo sobre los metales a concentraciones altas (>500 ppm), la inactivación por la materia orgánica, la decoloración o «blanqueado» de la ropa, la liberación de gases tóxicos de cloro si se mezclan con amoníaco o ácidos (agentes de limpieza caseros)[61] y su estabilidad relativa[62].

Los investigadores han analizado la actividad microbicida de un nuevo desinfectante: el «agua superoxidada». El concepto de aplicar electrólisis al suero salino para generar un desinfectante o antiséptico es atractivo porque los materiales básicos de electricidad y suero salino son baratos y el producto final (agua) no daña el ambiente. Los principales productos de esta agua son el ácido hipocloroso (a una concentración de unos 144 mg/l) y el cloro. Como le sucede a cualquier germicida, la actividad antimicrobiana del agua superoxidada se ve muy afectada por la concentración del ingrediente activo (cloro libre)[63]. Los datos han demostrado una rápida eficacia del agua superoxidada que se acaba de generar (<2 minutos) para lograr una reducción de 5 $\log_{10}$ de los microorganismos patógenos (*M. tuberculosis, Mycobacterium chelonae,* poliovirus, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], SARM, *E. coli, Candida albicans, Enterococcus faecalis, P. aeruginosa*) en ausencia de carga orgánica. Sin embargo, la actividad biocida de este desinfectante se redujo de forma considerable en presencia de restos orgánicos (suero de caballo al 5%)[64,65].

Los hipocloritos se utilizan mucho en los centros sanitarios en diversos contextos[55]. Las soluciones de cloro inorgánico se emplean para desinfectar cabezales de tonómetros[66] y para la desinfección puntual de baldas y suelos. Se ha recomendado una dilución 1:10-1:100 de hipoclorito sódico al 5,25-6,15% (lejía doméstica)[67-70] o un desinfectante tuberculicida autorizado por la EPA[13] para descontaminar las manchas de sangre. Cuando las manchas son pequeñas (gotas) y afectan a superficies no críticas, es posible desinfectar el área con una dilución 1:100 de hipoclorito sódico al 5,25-6,15% o un desinfectante tuberculicida autorizado por la EPA. Como los hipocloritos y otros germicidas se inactivan bastante en presencia de sangre[43,71], las manchas de gran tamaño se deben limpiar antes de aplicar el desinfectante autorizado por la EPA o una solución 1:10 (concentración final) de lejía doméstica. Si existe riesgo de lesión por pinchazo, hay que proceder a una descontaminación inicial[49,72], seguida de lavado y desinfección terminal (con una concentración de 1:10)[43]. Siempre se debe tener un cuidado extremo para evitar las lesiones percutáneas. Se recomienda aplicar al menos 500 ppm de cloro durante 10 minutos para descontaminar los maniquíes empleados en el aprendizaje de RCP. Otros usos en el contexto sanitario son como agente irrigante en la endodoncia y en la desinfección de la ropa, de los dispositivos odontológicos, de las bañeras de hidroterapia[30], de los residuos médicos regulados antes de su eliminación[55], de los tonómetros de aplanamiento[73] y de los sistemas de distribución de agua en los centros y máquinas de hemodiálisis[54]. Se ha demostrado que la desinfección con una dilución 1:10 de hipoclorito sódico concentrado (es decir, lejía) es eficaz para reducir la contaminación ambiental en las habitaciones de los pacientes y para disminuir las tasas de infección por *Clostridium difficile* en las unidades hospitalarias en las que existe una tasa de infección elevada por este patógeno o en el contexto de brotes[17,74,75].

El cloro ha sido durante mucho tiempo el desinfectante preferido para el tratamiento del agua. La hipercloración de un sistema de agua hospitalaria contaminada por *Legionella*[30] determinó una marcada reducción del aislamiento de *L. pneumophila* en las tomas de agua (del 30% al 1,5%) y la desaparición de los casos de legionelosis en la unidad afectada[76,77]. La cloramina T y los hipocloritos se han utilizado también para desinfectar equipos de hidroterapia[54].

Las soluciones de hipoclorito sódico con agua corriente a pH superior a 8 almacenadas en envases cerrados de plástico opaco a temperatura ambiente (23 °C) pueden perder hasta el 40-50% del cloro libre disponible en 1 mes. Por tanto, si se desea emplear una solución que contenga 500 ppm de cloro el día 30, se debería preparar una solución que contenga 1.000 ppm el día 0. No se produce descomposición de la solución de hipoclorito sódico pasados 30 días, cuando se almacena en una botella marrón cerrada[62].

Glutaraldehído

El glutaraldehído es un dialdehído saturado que ha alcanzado gran aceptación como desinfectante de alto nivel y esterilizante químico[78]. Las soluciones acuosas de glutaraldehído son ácidas, y en dicho estado no suelen ser esporicidas. Sólo cuando la solución se «activa» (se vuelve alcalina) con agentes alcalinizantes y logra un pH de 7,5-8,5, la solución se vuelve esporicida. Tras su «activación», estas soluciones tienen una caducidad de 14 días como mínimo por la polimerización de las moléculas de glutaraldehído a pH alcalino. Esta polimerización bloquea los sitios activos (grupos aldehído) de las moléculas de glutaraldehído responsables de su actividad biocida.

Los nuevos compuestos de glutaraldehído (como glutaraldehído-fenol-fenato sódico, glutaraldehído ácido potenciado y glutaraldehído alcalino estabilizado) elaborados desde mediados de 1960 han superado este problema de la rápida pérdida de actividad (es decir, una vida de uso actual de 28-30 días), al tiempo que consiguen una actividad microbicida excelente[54,79,80]. Sin embargo, hay que reconocer que dicha actividad antimicrobiana no depende sólo del tiempo desde que se elaboró, sino también de las condiciones de uso, como la dilución o la cantidad de material orgánico. La utilización de soluciones basadas en glutaraldehído en los centros sanitarios es habitual a causa de sus excelentes propiedades biocidas, la actividad en presencia de materia orgánica (suero bovino al 20%) y la acción no corrosiva sobre los equipos de endoscopia, termómetros y equipos de plástico o goma. Las ventajas, inconvenientes y características del glutaraldehído se recogen en la tabla 301-2.

La inactivación in vitro de los microorganismos por glutaraldehído se ha investigado y revisado ampliamente[81]. Diversos investigadores han demostrado que las soluciones acuosas de glutaraldehído a partir del 2%, tamponadas hasta un pH de 7,5-8,5 con bicarbonato sódico, eran eficaces para matar las bacterias vegetativas en menos de 2 minutos, *M. tuberculosis,* hongos y virus en menos de 10 minutos y las esporas de especies de *Bacillus* y *Clostridium* en 3 horas[81,82]. Las esporas de *Clostridium difficile* se destruyen más deprisa con glutaraldehído al 2%

que las de otras especies de *Clostridium* y *Bacillus*[83,84]. Se han descrito resistencias relativas de algunos microorganismos frente al glutaraldehído, como algunas micobacterias *(M. chelonae, M. avium intracellulare, M. xenopi)*[85,86], *Methylobacterium mesophilicum*[87], *Trichosporon,* ascosporas de hongos (como *Microascus cinereus, Chaetomium globosum*) y *Cryptosporidium*[88]. *M. chelonae* persistió en las soluciones de glutaraldehído al 0,2% usadas para almacenar las válvulas cardíacas protésicas porcinas[89].

Se suele producir una dilución del glutaraldehído durante su uso, y los estudios indican que su concentración disminuye tras unos pocos días de utilización en un sistema automático de lavado de endoscopios[90]. Esto se debe a que los instrumentos no se secan del todo, por lo que tienen agua, lo que aumenta el volumen de la solución al tiempo que reduce su concentración eficaz. Por eso, resulta fundamental asegurarse de que el equipo semicrítico se desinfecte con una concentración aceptable de glutaraldehído. Los datos indican que la concentración mínima eficaz para obtener una desinfección de alto nivel para las soluciones de glutaraldehído superiores al 2% es del 1-1,5%[90-92]. Se dispone de tiras de prueba químicas o de monitores químicos líquidos para determinar si la concentración de glutaraldehído resulta eficaz pese al uso y la dilución repetidos. La frecuencia de estas determinaciones debe depender de la frecuencia de uso de la solución (es decir, si se utiliza a diario se debe medir a diario; si se emplea una vez a la semana habrá de medirse antes del uso; si se utiliza cada 30 días se debe medir una vez por cada 10 usos), aunque no se deben emplear las tiras para intentar prolongar la vida más allá de la fecha de caducidad. Los datos indican que las sustancias químicas de la tira reactiva se deterioran con el tiempo[93], y el fabricante debe hacer constar la fecha de caducidad de las mismas en el envase. Asimismo, se ha de anotar en el envase cuándo se abre, y sólo se deben usar durante el período de tiempo indicado en el mismo (p. ej., 120 días). Los resultados del estudio con tira reactiva se deben anotar. Se ha realizado una valoración preliminar de la precisión y rango de los kits para medir glutaraldehído[93], pero se ha puesto en duda su fiabilidad[94]. La concentración ha de considerarse inaceptable o insegura cuando la prueba indica una dilución por debajo de la concentración mínima eficaz del producto (en general, glutaraldehído al 1-1,5% o inferior), lo que se traduce en que el indicador no cambia de color.

El glutaraldehído se utiliza en general como desinfectante de alto nivel para equipos médicos, como endoscopios[72], y no resulta corrosivo para el metal ni causa daños en los instrumentos con lentes o en los de plástico o goma. La forma de desinfección de alto nivel autorizada por la FDA con glutaraldehído al 2% o superior es de 20-90 minutos a 25 °C de temperatura, en función del producto. Sin embargo, muchos trabajos científicos y organizaciones profesionales defienden la eficacia de este tipo de soluciones durante 20 minutos a 20 °C[13]. Al menos se ha de seguir esta última recomendación. No se debe emplear glutaraldehído para la limpieza de superficies no críticas, ya que es demasiado tóxico y caro.

Se han descrito casos de colitis atribuidos a la exposición a glutaraldehído residual de la solución desinfectante dentro del canal del endoscopio, algo que se puede prevenir con un aclarado cuidadoso del mismo[49]. Un estudio descubrió que los niveles de glutaraldehído residual eran más elevados y más variables tras la desinfección manual (<0,2-159,5 mg/l) que después de la automática (0,2-6,3 mg/l)[95]. Asimismo, se han descrito casos de queratopatía y descompensación corneal por instrumentos oftalmológicos que se habían aclarado mal tras haberse sumergido en glutaraldehído al 2%[96].

La exposición a glutaraldehído se debe vigilar con el fin de asegurar un ambiente laboral seguro. Si no existe un límite de exposición permisible de la OSHA, cuando el glutaraldehído supere el nivel máximo de la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) de 0,05 ppm, resultaría prudente adoptar acciones correctoras y volver a medirlo[97].

Peróxido de hidrógeno

En la literatura se recogen varios trabajos sobre las propiedades, eficacia germicida y posibles usos del peróxido de hidrógeno estabilizado en el contexto sanitario. Los trabajos publicados indican una buena actividad germicida de este compuesto y confirman sus propiedades bactericidas, virucidas, esporicidas y fungicidas[98-101]. En la tabla 301-2 se recogen las ventajas, inconvenientes y características del peróxido de hidrógeno. Igual que sucede con otros esterilizantes químicos, la dilución del peróxido de hidrógeno debe controlarse midiendo de forma regular la concentración mínima eficaz (7,5-6%). En las pruebas de compatibilidad, Olympus América ha observado que el peróxido de hidrógeno al 7,5% provocaba cambios estéticos (p. ej., decoloración del revestimiento metálico anodizado negro)[72] y funcionales en los endoscopios probados (Olympus América, comunicación escrita, 15 de octubre de 1999).

El peróxido de hidrógeno al 3% que se comercializa es un desinfectante estable y eficaz cuando se usa sobre superficies inanimadas. Se ha empleado a concentraciones del 3-6% para la desinfección de las lentes de contacto blandas (3% durante 2-3 horas)[98,102], biprismas tonómetros, ventiladores, telas[103] y endoscopios[104]. El peróxido de hidrógeno resultó eficaz para desinfectar la ropa en la propia habitación del paciente[103]. Se han descrito casos de lesiones corneales por la punta de un tonómetro sumergida en peróxido de hidrógeno que no se aclaró bien[105].

Se ha usado una tecnología basada en peróxido de hidrógeno para la desinfección de superficies ambientales y equipos no críticos usados en la asistencia de pacientes[106] y para la desinfección de alto nivel de equipos semicríticos, como endoscopios[107]. Se atribuyen a este producto una actividad antimicrobiana excelente y un perfil de seguridad favorable. También se ha utilizado otro método basado en peróxido de hidrógeno para la limpieza de equipos[108].

Yodóforos

Los profesionales sanitarios han empleado durante mucho tiempo las soluciones o tinturas yodadas como antisépticos sobre la piel o los tejidos. Un yodóforo es una combinación de yodo y un agente o transportador solubilizante; el complejo resultante consigue un reservorio de liberación mantenida de yodo y va liberando pequeñas cantidades de yodo libre en una solución acuosa. La FDA no ha autorizado ningún esterilizante o desinfectante de alto nivel químico líquido cuyo principal ingrediente activo sea un yodóforo. Sin embargo, los yodóforos se han utilizado como antisépticos y desinfectantes. El yodóforo mejor conocido y más usado es la povidona yodada, un compuesto de polivinilpirrolidona con yodo. Este producto y otros yodóforos conservan la eficacia germicida del yodo, pero, a diferencia de éste, no suelen causar tinción ni producen irritación ni toxicidad[109].

Se han publicado varios casos de contaminación microbiana intrínseca de los compuestos antisépticos con povidona yodada y poloxámero-yodo[110,111]. Se demostró que el yodo «libre» (I_2) contribuye a la actividad bactericida de los yodóforos y que las diluciones de los mismos presentan una acción bactericida más rápida que las soluciones de povidona yodada no diluidas. Por tanto, los yodóforos deben diluirse según las instrucciones del fabricante para obtener actividad antimicrobiana.

Los trabajos publicados sobre la eficacia antimicrobiana in vitro de los yodóforos demuestran que son bactericidas, micobactericidas y virucidas, y pueden ser necesarios tiempos de contacto prolongados para eliminar determinados hongos y esporas bacterianas[10,112-115].

Además de antisépticos, los yodóforos se han empleado para la desinfección de los frascos de hemocultivo y de equipos médicos, como las bañeras de hidroterapia y termómetros. Los yodóforos antisépticos no resultan adecuados para desinfectar superficies duras por diferencias en la concentración. Los yodóforos formulados como antisépticos contienen menos yodo libre que los preparados como desinfectantes[116]. Los antisépticos con yodo o basados en el yodo no se deben utilizar sobre catéteres de silicona, ya que pueden dañarlos[117].

Orto-ftalaldehído

El OFA es un desinfectante de alto nivel que recibió la autorización de la FDA en octubre de 1999. Contiene al menos un 0,55% de 1,2-bencenodicarboxialdehído y ha sustituido al glutaraldehído como el desinfectante de alto nivel más utilizado en Estados Unidos. La solución de OFA es un líquido claro, azul pálido, con un pH de 7,5. Las ventajas, inconvenientes y características del OFA se resumen en la tabla 301-2.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los estudios han demostrado que posee una excelente actividad microbicida in vitro[54,72,88,118-123], que incluye una actividad micobactericida superior (reducción de 5 $\log_{10}$ en 5 minutos) al glutaraldehído. Walsh y cols. también demostraron la eficacia del OFA (reducción >5 $\log_{10}$) frente a múltiples microorganismos, como micobacterias resistentes a glutaraldehído o esporas de *Bacillus atrophaeus*[121].

El OFA aporta varias ventajas frente al glutaraldehído. Muestra una estabilidad excelente a varios pH (3-9), no causa irritación ocular ni nasal, no obliga a controlar la exposición, apenas presenta olor y no necesita activación. Además, presenta una excelente compatibilidad con los materiales, igual que el glutaraldehído. Un posible inconveniente del OFA es que tiñe las proteínas de gris (incluida la piel no protegida), por lo que se debe manipular con cuidado[72]. Sin embargo, la tinción de la piel sería indicio de una manipulación inadecuada, que exigiría un mayor entrenamiento, uso de equipos de protección personal (EPP) (guantes, protección ocular y oral, batas resistentes a los líquidos) o ambos. Los residuos de OFA que se quedan en los transductores de ecografía transesofágica lavados inadecuadamente con agua pueden producir manchas en la boca del paciente. Una limpieza meticulosa, el uso de un tiempo de exposición a OFA adecuado (12 minutos) y el aclarado abundante con agua de la sonda deberían eliminar este problema. El OFA se ha asociado a varios episodios de anafilaxia después de cistoscopias[124]; por tanto, sus instrucciones de empleo se han modificado, y su uso como desinfectante está contraindicado en el reprocesamiento de todo el instrumental urológico en pacientes con antecedentes de cáncer vesical. Los trabajadores sanitarios deben emplear EPP cuando manipulen instrumentos, sustancias químicas o equipos contaminados[119]. Además, hay que proceder a un aclarado exhaustivo del equipo para evitar la decoloración de la piel o las mucosas del paciente.

Ácido peracético

El ácido peracético, o peroxiacético, se caracteriza por una acción muy rápida frente a todos los microorganismos. Entre las ventajas especiales de esta sustancia se encuentran la ausencia de productos de descomposición lesivos (ácido acético, agua, oxígeno, peróxido de hidrógeno) y que facilita la eliminación de residuos orgánicos[125], sin dejar restos. Aún resulta eficaz en presencia de materia orgánica, y es esporicida incluso a temperaturas bajas. El ácido peracético puede corroer el cobre, el latón, el bronce, el acero simple y el hierro galvanizado, pero estos efectos se pueden reducir con aditivos y modificando el pH. Las ventajas, inconvenientes y características de este compuesto se enumeran en la tabla 301-2.

El ácido peracético inactiva las bacterias grampositivas y gramnegativas, los hongos y las levaduras en menos de 5 minutos a menos de 100 ppm. En presencia de restos orgánicos se necesitan 200-500 ppm. El intervalo de dosis es amplio para los virus (12-2.250 ppm), y los poliovirus se inactivan en extractos de levaduras tras 15 minutos a 1.500-2.250 ppm. En Estados Unidos se utiliza una máquina automatizada que emplea ácido peracético para esterilizar químicamente instrumental médico (endoscopios y artroscopios) y quirúrgico[126,127]. Este esterilizante (ácido peracético al 35%) se diluye al 0,2% con agua filtrada a 50 °C de temperatura. Los ensayos de uso simulado han demostrado una excelente actividad microbicida[127-131], y tres ensayos clínicos han puesto de manifiesto una actividad microbicida excelente y ningún fallo causante de infecciones[132-134]. La aparición de tres casos de infecciones al usar el reprocesador automatizado de ácido peracético con endoscopios se relacionó con broncoscopios mal procesados, en los que se emplearon conectores de conductos inadecuados para el sistema[135,136]. Estos casos ponen de relieve la importancia del entrenamiento y del uso de conectores de endoscopio adecuados y específicos para el modelo. Asimismo, es fundamental seguir programas de control de calidad a fin de asegurar el cumplimiento de las indicaciones del fabricante y las normas de las asociaciones profesionales. Un desinfectante de alto nivel que se puede utilizar como alternativa en Reino Unido contiene ácido peracético al 0,35%. Aunque este producto muestra una eficacia rápida frente a muchos microorganismos[137,138], deslustra el metal de los endoscopios y es inestable, lo que se traduce en una vida de uso de sólo 24 horas[138].

Ácido peracético más peróxido de hidrógeno

La FDA ha autorizado tres esterilizantes químicos que contienen ácido peracético más peróxido de hidrógeno (en concentraciones respectivas del 0,08%/1%, el 0,23%/7,35% y el 7%/8,3%). Las ventajas, inconvenientes y características de este compuesto se recogen en la tabla 301-2.

Las propiedades bactericidas de ácido peracético más peróxido de hidrógeno están bien demostradas[139]. Los datos del fabricante revelan que esta combinación inactiva todos los microorganismos, salvo las esporas bacterianas, en 20 minutos. Una combinación de ácido peracético al 0,08% más peróxido de hidrógeno al 1% resultaba eficaz para inactivar las micobacterias resistentes a glutaraldehído[140].

La combinación de ácido peracético y peróxido de hidrógeno se ha usado para la desinfección de los dispositivos de hemodiálisis[141]. El porcentaje de centros de diálisis que emplean esta combinación como desinfectante para reprocesamiento de los dializadores aumentó de un 5% en 1983 a un 62% en 2001[142].

Fenoles

El fenol ha ocupado un lugar relevante en la desinfección hospitalaria desde su uso inicial como germicida por sir Joseph Lister en su trabajo pionero sobre cirugía antiséptica en el siglo XIX. Sin embargo, desde la década de 1960, los esfuerzos se han centrado en los numerosos derivados del fenol y sus propiedades antimicrobianas. Estos productos se originan cuando un grupo funcional (alquilo, fenilo, benzilo, halógeno) sustituye a uno de los átomos de hidrógeno del anillo aromático. Dos derivados del fenol que se suelen emplear como elementos de los desinfectantes hospitalarios son el orto-fenilfenol y el orto-benzil-para-clorofenol.

Los trabajos publicados sobre la eficacia antimicrobiana de los derivados fenólicos más utilizados demostraron que eran bactericidas, fungicidas, virucidas y tuberculicidas[10,42,54,112,143-147].

Muchos germicidas fenólicos están registrados por la EPA como desinfectantes para superficies (mesitas de noche, barras de la cama, superficies de laboratorios) y también para dispositivos médicos no críticos. Los derivados fenólicos no han sido autorizados por la FDA como desinfectantes de alto nivel para dispositivos semicríticos, aunque se podrían emplear para realizar un lavado previo o descontaminar objetos críticos y semicríticos antes de la esterilización terminal o la desinfección de alto nivel.

El uso de derivados fenólicos en las maternidades se ha puesto en duda por la aparición de hiperbilirrubinemia en lactantes colocados en cunas que se han limpiado con detergentes fenólicos[148]. Además, Doan y cols. demostraron que la bilirrubina aumenta en lactantes expuestos al fenol en comparación con los no expuestos si el derivado se preparaba siguiendo las indicaciones de dilución del fabricante[149]. Cuando se utilicen derivados fenólicos para limpiar el suelo de una maternidad, se deben diluir siguiendo las instrucciones de la etiqueta del producto. No se han de utilizar derivados fenólicos (ni otros desinfectantes) para limpiar cunas ni incubadoras mientras estén ocupadas. Si se usan derivados de este tipo para limpiar dichos lugares, las superficies deberán aclararse muy bien y secarse antes de volver a ser utilizadas[13].

Compuestos de amonio cuaternario

Los compuestos de amonio cuaternario se emplean mucho como desinfectantes para superficies. Se han publicado casos de infecciones en centros sanitarios asociadas al uso de compuestos de este tipo contaminados para la desinfección de dispositivos o equipos usados en la asistencia de los pacientes, como cistoscopios o catéteres cardíacos[150,151]. Igual que sucede con otros desinfectantes (como derivados fenólicos y yodóforos), se ha observado que las bacterias gramnegativas sobreviven o crecen en ellos[152].

Los resultados de las normas del fabricante y de la literatura científica publicada indican que los compuestos de amonio cuaternario comercializados para la desinfección hospitalaria suelen ser fungicidas, bactericidas y virucidas, frente a los virus lipófilos (encapsulados), pero que no son esporicidas ni tampoco en general tuberculicidaszni virucidas frente a los virus hidrófilos (no encapsulados)[10,38,39,41,42,112,153-155]. Best y cols.[38] y Rutala y cols.[112] demostraron que la actividad de los compuestos de amonio cuaternario frente a las micobacterias era mala.

Estos compuestos se suelen emplear en la limpieza ordinaria del entorno aplicados sobre superficies no críticas, como suelos, muebles o paredes. Los compuestos de este tipo registrados por la EPA resultan adecuados para la desinfección de equipos médicos que contactan con la piel intacta (como los manguitos de los tensiómetros).

Pasteurización

La pasteurización no es un procedimiento de esterilización; su objetivo es destruir todos los microorganismos patógenos, salvo las esporas bacterianas. La relación tiempo-temperatura para la pasteurización con agua caliente suele ser superior a 70 °C durante 30 minutos. La temperatura del agua y el tiempo deben controlarse como parte del programa de control de calidad[156]. La pasteurización de los equipos de terapia respiratoria[157,158] y anestesia[159] es una alternativa reconocida a la desinfección química.

Esterilización

La mayor parte de los dispositivos médicos y quirúrgicos utilizados en los centros sanitarios están elaborados en materiales estables al calor y se pueden esterilizar con el mismo, sobre todo mediante vapor. Sin embargo, desde 1950 se ha producido un aumento del número de dispositivos e instrumentos médicos elaborados en materiales que se deben esterilizar a baja temperatura (como los plásticos). El gas óxido de etileno se usa desde la década de 1950 para los dispositivos médicos sensibles a la humedad y el calor. Desde principios de la década de 1990 se ha desarrollado una serie de sistemas de esterilización nuevos a baja temperatura (como gas plasma de peróxido de hidrógeno, inmersión en ácido peracético, ozono, peróxido de hidrógeno vaporizado) que se utilizan para esterilizar los dispositivos médicos. En esta sección se revisan las técnicas de esterilización empleadas en la asistencia sanitaria y se elaboran unas recomendaciones para conseguir un rendimiento óptimo en el procesamiento de los dispositivos médicos[14,15,17,160-167].

La esterilización destruye todos los microorganismos de la superficie de un artículo o líquido para evitar la transmisión de la enfermedad con su uso. Aunque el empleo de dispositivos críticos esterilizados de forma inadecuada supone un riesgo de transmisión de patógenos, la demostración de este tipo de transmisión es excepcional[168,169]. Esto tal vez se explique por el amplio margen de seguridad asociado al proceso de esterilización que se utiliza en los centros sanitarios. El concepto de lo que se considera «estéril» viene determinado como la probabilidad de esterilidad de cada objeto que se va a esterilizar. Esta probabilidad se suele denominar nivel de seguridad de esterilidad (NSE) del producto, y se define como la probabilidad de que persista un solo microorganismo viable tras la esterilización del producto. El NSE suele expresarse como 10^{-n}. Así, si la probabilidad de que sobreviva una espora fuera de 1 por millón, el NSE sería de 10^{-6}, por ejemplo[170,171]. En resumen, el NSE es una estimación de la letalidad del proceso de esterilización y supone un cálculo conservador. Los NSE dobles (10^{-3} para los tubos de hemocultivos y las bolsas de drenaje y 10^{-6} para los bisturís o los implantes) se han utilizado en Estados Unidos durante muchos años, y la elección de 10^{-6} era arbitraria por completo, sin que se asociara a ningún resultado adverso (infecciones en los pacientes)[170].

Los dispositivos médicos que contactan con tejidos corporales o líquidos estériles se consideran críticos. Dichos dispositivos deberían estar estériles cuando se utilizan, ya que cualquier contaminación microbiana podría provocar la transmisión de la enfermedad. Entre ellos se encuentran los instrumentales quirúrgicos, las pinzas de biopsia y los dispositivos implantados. Si estos elementos resisten el calor, el proceso recomendado para su esterilización será el vapor, que muestra el máximo margen de seguridad por su fiabilidad, homogeneidad y letalidad. Sin embargo, el procesamiento de los objetos sensibles al calor y la temperatura requiere técnicas a baja temperatura (como OE, gas plasma de peróxido de hidrógeno, ácido peracético, ozono)[172]. Las ventajas e inconvenientes de estos métodos de esterilización se resumen en la tabla 301-3.

ESTERILIZACIÓN CON VAPOR

De todos los métodos disponibles, la esterilización con calor húmedo en forma de vapor saturado a presión es la más usada y la más fiable. Se trata de un procedimiento no tóxico, barato[173], de actividad microbicida y esporicida rápida, que calienta y penetra con rapidez en las telas (v. tabla 301-3)[174]. Al igual que el resto de los procesos de esterilización, la esterilización con vapor establece efectos negativos sobre algunos materiales, como la corrosión y combustión de los lubricantes asociados a las piezas empleadas en odontología[175], la reducción de la capacidad de transmitir luz de los laringoscopios[176] y un aumento del tiempo de endurecimiento de los materiales usados en las férulas de yeso (5,6 veces mayor)[177].

El procedimiento básico de la esterilización con vapor realizada en autoclave consiste en exponer cada objeto al contacto directo con el vapor a la temperatura y presión precisas durante un tiempo determinado. Existen cuatro parámetros en la esterilización por vapor: presión, vapor, temperatura y tiempo. El vapor ideal para la esterilización es el vapor seco saturado (fracción de desecación $\geq$97%)[162]. La presión sirve para obtener las elevadas temperaturas necesarias para eliminar con rapidez los microorganismos. Se deben obtener temperaturas específicas con el fin de asegurar la actividad microbicida. Las dos temperaturas de esterilización con vapor más utilizadas son 121 y 132 °C. Estas temperaturas (y otras superiores) se deben mantener un tiempo mínimo para destruir los microorganismos. Los períodos mínimos de exposición reconocidos para la esterilización de dispositivos sanitarios envueltos son: 30 minutos a 121 °C en un esterilizador con desplazamiento por gravedad, o 4 minutos a 132 °C en un esterilizador de vacío. A temperatura constante, los tiempos de esterilización varían en función del tipo de objeto (metal o goma, plástico, objetos con luces), según se encuentre envuelto o no y según el tipo de esterilizador.

Los dos tipos básicos de esterilizadores por vapor (autoclaves) son el de desplazamiento por gravedad y el esterilizador de vacío de alta velocidad. En el primero, el vapor entra por la parte superior o los laterales de la cámara de esterilización y, como es más ligero que el aire, lo empuja para que salga por la parte de debajo de la máquina, a través de una válvula de drenaje. Los autoclaves de desplazamiento por gravedad se usan sobre todo para procesamiento de los medios de laboratorio, el agua, los productos farmacéuticos, los residuos médicos regulados y artículos no porosos, cuyas superficies entran en contacto directo con el vapor. En los esterilizadores de desplazamiento por gravedad, el tiempo de penetración en los objetos porosos es prolongado por la eliminación incompleta de aire. Los esterilizadores de vacío de alta velocidad se parecen a los de desplazamiento por gravedad, excepto por que se les acopla una bomba de vacío (o eyector) para asegurarse de que el aire salga de la cámara de esterilización, antes de dejar que entre el vapor. La ventaja de usar la bomba de vacío es que la penetración del vapor se produce de forma casi instantánea, incluso en cargas porosas.

Igual que otros sistemas de esterilización, el ciclo de vapor se controla con monitores mecánicos, químicos y biológicos. Los esterilizadores de vapor suelen controlarse con una impresora (u otro sistema gráfico) en la que se miden la temperatura, el momento en el que se produce dicha temperatura y la presión. Los indicadores químicos suelen estar fijos al exterior y se incorporan al dispositivo para monitorizar la temperatura o el tiempo y la temperatura. La eficacia de la esterilización mediante vapor se controla con un indicador biológico que contiene esporas de *Geobacillus stearothermophilus* (antes denominado *Bacillus stearothermophilus*). Los resultados positivos con estas esporas son muy raros y se pueden atribuir a errores del técnico, a una entrada inadecuada del vapor[178] o a un mal funcionamiento del equipo.

Se emplean esterilizadores portátiles de vapor en clínicas ambulatorias, odontológicas y rurales. Dichos aparatos están diseñados para instrumentos pequeños, como jeringuillas hipodérmicas y agujas o instrumental odontológico. La capacidad del esterilizador de alcanzar los parámetros físicos indicativos de esterilización se controla con indicadores biológicos, mecánicos y químicos.

La esterilización mediante vapor se ha de usar siempre que se pueda sobre todos los dispositivos críticos y semicríticos que resisten el calor y la humedad (equipos de terapia respiratoria y anestesia que se pueden esterilizar con vapor), aunque no resulte esencial para evitar la transmisión de patógenos. Los esterilizadores de vapor también se

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 301-3 Resumen de las ventajas e inconvenientes de las tecnologías empleadas con frecuencia para la esterilización

Método de esterilización	*Ventajas*	*Inconvenientes*
Vapor	No resulta tóxico para el paciente, el personal ni el ambiente El ciclo se controla y vigila con facilidad Microbicida rápido El menos afectado por los restos orgánicos/inorgánicos de los procesos de esterilización que se mencionan Rápido tiempo de ciclado Penetra dentro de los envases médicos y de los dispositivos con luz	Nocivo para los instrumentos sensibles al calor Los instrumentos de microcirugía se pueden dañar tras la exposición repetida Puede dejar los instrumentos húmedos, lo que condiciona que se oxiden Riesgo de quemaduras
Gas plasma de peróxido de hidrógeno	Seguro para el ambiente No deja residuos tóxicos Tiempo de ciclado 28-75 minutos (varía con el tipo de modelo); no precisa aireación Se emplea para los objetos sensibles al calor y la humedad porque la temperatura de procesamiento es de <50 °C Sencillo de manejar, instalar (salida de 208 V) y vigilar Compatible con la mayor parte de los dispositivos médicos Sólo necesita una toma eléctrica	No permite procesar celulosa (papel), ropa de cama ni líquidos La cámara de esterilización tiene 0,1-0,2 m^3 de volumen total (varía con el tipo de modelo) Algunos endoscopios o dispositivos médicos con luces largas o estrechas no pueden procesarse en este momento en Estados Unidos (v. las recomendaciones del fabricante sobre las limitaciones en función del diámetro luminal interno o la longitud) Precisa un empaquetado sintético (envoltorios de polipropileno, bolsas de poliolefina) y una bandeja contenedora especial El peróxido de hidrógeno puede resultar tóxico con niveles superiores a 1 ppm de media ponderada en el tiempo
Óxido de etileno al 100% (OE)	Penetra dentro de los envases médicos y los dispositivos con luz El cartucho para un solo uso y la cámara de presión negativa reducen el riesgo de fuga de gases y exposición a OE Sencillo de manejar y vigilar Compatible con la mayoría de los materiales médicos	Necesita un tiempo de aireación para eliminar los restos de OE La cámara de esterilización tiene 0,12-0,25 m^3 de volumen total (varía con el tipo de modelo) El OE es tóxico, carcinógeno e inflamable La emisión de OE está regulada en los estados, pero la célula catalítica elimina un 99,9% de este compuesto y lo convierte en CO_2 y H_2O Los cartuchos de OE deben guardarse en una cabina para almacenamiento de líquidos inflamables Ciclo/tiempo de aireación prolongados
Mezclas de OE • OE al 8,6%/HCFC al 91,4% • OE al 10%/ HCFC al 90% • OE al 8,5%/CO_2 al 91,5%	Penetra dentro de los envases médicos y muchos plásticos Compatible con la mayor parte de los materiales médicos Ciclo fácil de controlar y vigilar	Algunos estados (p. ej., California, Nueva York, Michigan) obligan a reducir las emisiones de OE un 90-99,9% El CFC (gas inerte que elimina el riesgo de explosión) fue prohibido en 1995 Posibles riesgos para el personal y los pacientes Ciclo/tiempo de aireación prolongados El OE es tóxico, carcinógeno e inflamable
Ácido peracético	Tiempo de ciclado rápido (30-45 minutos) Baja temperatura (50-55 °C), esterilización mediante inmersión en líquido Productos de degradación respetuosos con el ambiente El esterilizante fluye a través del endoscopio, lo que facilita la eliminación de sales, proteínas y microorganismos	Sistema de punto de uso, sin almacenamiento estéril El indicador biológico puede no resultar adecuado para el control rutinario Se utiliza sólo para instrumentos sumergibles Cierta incompatibilidad con algunos materiales (p. ej., las cubiertas de aluminio anodizado se vuelven mates) Procesamiento sólo de un endoscopio o un pequeño número de instrumentos por ciclo Riesgo de lesiones oculares y cutáneas graves (solución concentrada) por contacto

CFC, clorofluorocarbono; HCFC, hidroclorofluorocarbono.
Modificada de Rutala WA, Weber DJ. Clinical effectiveness of low-temperature sterilization technologies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19:798-804.

emplean en los centros sanitarios para descontaminar los residuos microbiológicos y los contenedores de elementos cortantes o punzantes[179], si bien se necesita una exposición más prolongada cuando se aplican esterilizadores de desplazamiento por gravedad con estos objetos.

ESTERILIZACIÓN MEDIANTE CICLOS «FLASH»

La esterilización con vapor mediante ciclos «flash» fue definida en principio por Underwood y Perkins como la esterilización de un objeto no envuelto a 132 °C durante 3 minutos con una presión de 12,3-12,7 kg en un esterilizador de desplazamiento por gravedad[180]. En la actualidad, el tiempo necesario para este tipo de esterilización depende de la clase de esterilizador y del objeto (porosos o no porosos). Por ejemplo, el ciclo mínimo de esterilización mediante «flash» para los objetos no porosos (como instrumental metálico convencional sin luces) a 132 °C en un esterilizador de vacío dura 3 minutos. Aunque el método de esterilización con objeto envuelto es preferible por las razones comentadas más adelante, una esterilización mediante «flash» bien realizada resulta eficaz para esterilizar elementos médicos críticos[181,182]. La esterilización mediante «flash» es una modificación de la esterilización mediante vapor convencional (tanto por gravedad como con vacío), en la que se coloca el objeto en una bandeja abierta o en un contenedor especial rígido y tapado para que el vapor pueda penetrar con rapidez. Históricamente, no se recomienda como método de esterilización habitual, debido a la falta de indicadores biológicos adecuados para medir el rendimiento, la ausencia de un envasado protector tras la esterilización, el riesgo de contaminación de los objetos procesados durante el transporte al quirófano y porque los parámetros del ciclo de esterilización (presión, tiempo, temperatura) son mínimos. Para cubrir algunos de estos aspectos, muchos centros sanitarios cumplen el siguiente protocolo: colocar los dispositivos para este tipo de esterilización cerca de los quirófanos con el fin de facilitar el transporte aséptico a los lugares de uso (en general el campo estéril de una cirugía), ampliar el tiempo de exposición para garantizar que el grado de letalidad se parezca al conseguido con objetos que se esterilizan envueltos (4 minutos a 132 °C)[183,184], usar indicadores biológicos para obtener resultados en 1 hora sobre los objetos esterilizados[183,184] y utilizar envases protectores que permitan la penetración del vapor[161,166,167,182]. Además, se han diseñado algunos sistemas contenedores rígidos reutilizables para la esterilización que se han validado por el fabricante para su uso dentro de los esterilizadores con ciclos «flash». Cuando los objetos estériles se abren al aire se contaminan. Por tanto, cuanto más prolongada sea esta exposición, mayor número de microorganismos se asentarán sobre él.

Se han descrito pocos casos o ninguno de infección de la herida quirúrgica como consecuencia de la esterilización mediante «flash». La única publicación de posibles infecciones era un resumen en el que se describía una mayor incidencia de infecciones neuroquirúrgicas; los investigadores observaron que los instrumentos quirúrgicos se habían esterilizado con este método entre las intervenciones, y que en 2 de

3 infecciones de craneotomías se habían usado placas esterilizadas con ciclos «flash»[185]. Sin embargo, no se aportaban los parámetros de esterilización (temperatura, tiempo, indicadores químicos) ni otras condiciones que podrían haber aumentado el riesgo de infección. Se publicó un trabajo sobre dos pacientes que sufrieron quemaduras durante la intervención al emplear instrumental esterilizado con técnica «flash», lo que pone de relieve la importancia de desarrollar políticas y formar al personal para que no utilice instrumental lo bastante caliente como para causar quemaduras clínicas[186]. El personal debe adoptar medidas para evitar las quemaduras por instrumental caliente (p. ej., usar bandejas protectoras para su transporte con guantes protectores frente al calor). Las quemaduras del paciente se pueden evitar enfriando con aire el instrumental, o sumergiéndolo en un líquido estéril (como suero salino).

La esterilización mediante «flash» se considera aceptable para el procesamiento de dispositivos limpios usados en la asistencia del paciente, que no pueden ser envasados, esterilizados o almacenados antes de su utilización. Asimismo, se usa cuando no se dispone del tiempo suficiente para esterilizar un objeto con el método de envasado preferido. Según las recomendaciones actuales, la esterilización mediante «flash» no se debe emplear por motivos de comodidad, como alternativa a la compra de un juego de instrumentos nuevo, o para ahorrar tiempo[166]. Debido al riesgo de infecciones graves, la esterilización mediante «flash» no se recomienda en los dispositivos implantables (como los que se colocan por vía quirúrgica o en cavidades naturales del cuerpo humano); sin embargo, este tipo de esterilización puede resultar inevitable para algunos dispositivos (como los tornillos ortopédicos o las placas). Si esta esterilización no se puede obviar para un dispositivo implantable, se debe registrar bien (es decir, identificación de la carga, nombre del paciente, identificador del hospital, resultado del indicador biológico) para poder realizar un seguimiento epidemiológico (p. ej., infección de la herida quirúrgica, seguimiento de los resultados de los indicadores biológicos en los pacientes que recibieron el implante para comprobar su esterilidad), y también para valorar la fiabilidad del proceso de esterilización (valoración de los registros de control biológico y de seguimiento de la esterilización, anotando las fechas de mantenimiento preventivo o reparación).

ESTERILIZACIÓN CON GAS ÓXIDO DE ETILENO

El OE es un gas incoloro, inflamable y explosivo. Tiene cuatro parámetros fundamentales (rangos operativos): concentración del gas (450-1.200 mg/l), temperatura (37-63 °C), humedad relativa (40-80%) (las moléculas de agua llevan el OE a los sitios reactivos) y tiempo de exposición (1-6 horas). Todos ellos condicionan la eficacia de la esterilización con OE[163,187,188]. Dentro de ciertos límites, un incremento de la concentración del gas y de la temperatura puede acortar el tiempo necesario para lograr la esterilización.

Los principales inconvenientes asociados al OE son la prolongada duración del ciclo, el coste y los posibles riesgos para el paciente y el personal; la principal ventaja radica en que permite esterilizar dispositivos médicos sensibles al calor y la humedad sin efectos nocivos sobre los materiales empleados en la fabricación de los mismos (v. tabla 301-3). Una exposición aguda al OE puede producir irritación (ocular, cutánea, digestiva o respiratoria) y depresión del sistema nervioso central[49]. La inhalación crónica se ha relacionado con la aparición de cataratas, deterioro cognitivo, disfunción neurológica y polineuropatías discapacitantes[49]. La exposición profesional en centros sanitarios se ha asociado a cambios hematológicos y un aumento del riesgo de abortos espontáneos y de varios cánceres[49]. El OE se debe considerar un carcinógeno humano conocido[189].

El OE empezó a usarse cuando existían pocas alternativas para la esterilización de dispositivos médicos sensibles al calor y la humedad; sin embargo, sus propiedades favorables (v. tabla 301-3) justifican que se siga usando de forma generalizada[190]. Se dispone de dos mezclas de gas OE para sustituir a las mezclas de OE-clorofluorocarbono (CFC) para los esterilizadores en tanque de gran capacidad. La mezcla de OE y dióxido de carbono (CO_2) contiene un 8,5% de OE y un 91,5% de CO_2. Esta mezcla resulta menos costosa que la de OE-hidroclorofluorocarbonos (HCFC), pero tiene el inconveniente de precisar unos vasos de presión aptos para la esterilización con vapor, ya que se necesitan presiones mayores (28 psi). La otra mezcla, que sustituye al CFC, es OE con HCFC. Los HCFC resultan aproximadamente un 50% menos lesivos para la capa de ozono que los CFC. La EPA empezará la regulación de los HCFC en el año 2015 y terminará su producción en 2030. Las empresas producen mezclas de OE-HCFC para sustituir los CFC-12; una de ellas consiste en un 8,6% de OE y un 91,4% de HCFC y la otra contiene un 10% de OE y un 90% de HCFC[190]. Una alternativa a los sistemas de presión mixtos con gas OE consiste en emplear este gas al 100%. El uso de esterilizadores con OE al 100%, que usan un solo cartucho unidosis, elimina la necesidad de tanques externos.

Diversos estudios han probado la excelente actividad microbicida del OE[130,131,191-194], y se han resumido en varias publicaciones[195]. El OE inactiva todos los microorganismos, si bien las esporas bacterianas (sobre todo de *B. atrophaeus*) son más resistentes que otros microorganismos. Por eso se recomienda el uso de esta bacteria como indicador biológico.

Al igual que sucede en todos los procesos de esterilización, la eficacia de la esterilización con OE se puede modificar en función de la longitud de la luz, del diámetro de la misma, de las sales inorgánicas y de la materia orgánica[130,131,192-194,196]. Por ejemplo, aunque no se suele utilizar OE para reprocesar endoscopios[20], algunos estudios han demostrado que el OE no consigue eliminar las esporas que contaminan los canales de los endoscopios[196] o las unidades de prueba de la luz[130,192,194], y los restos de OE han alcanzado como media 66,2 ppm, incluso después de un tiempo de desgasificación convencional[104]. El OE también ha fracasado con mangos odontológicos contaminados por *Streptococcus mutans* y expuestos a este gas[197]. Se recomienda la esterilización con vapor de este tipo de mangos.

El OE se emplea en los centros sanitarios para esterilizar objetos críticos (y a veces semicríticos) que son sensibles al calor o la humedad y que no se pueden esterilizar con vapor.

GAS PLASMA DE PERÓXIDO DE HIDRÓGENO

La nueva tecnología para la esterilización basada en el plasma fue patentada en 1987 y comercializada en Estados Unidos en 1993. Se ha denominado al plasma gaseoso cuarto estado de la materia (líquidos, sólidos, gases y plasmas gaseosos). Los gases plasma se generan en una cámara cerrada bajo un vacío profundo, empleando la energía de radiofrecuencia o microondas para excitar las moléculas de gas (p. ej., peróxido de hidrógeno), que dan origen a moléculas cargadas, muchas de las cuales adoptan la forma de radicales libres (p. ej., hidroxilos e hidroxiperoxilos). El indicador biológico usado en este sistema son las esporas de *G. stearothermophilus*.

Este proceso consigue inactivar muchos microorganismos, incluidas algunas esporas bacterianas resistentes. Se han realizado estudios frente a bacterias vegetativas (entre ellas las micobacterias), levaduras, hongos, virus y esporas bacterianas[130,193,194,198-204]. Como sucede en todos los procesos de esterilización, la eficacia se modifica según la longitud y el diámetro luminal, las sales inorgánicas y la materia orgánica[130,193,194,196,198,199].

Los materiales y dispositivos que no pueden tolerar temperaturas elevadas o la humedad, como algunos plásticos, los dispositivos eléctricos o las aleaciones metálicas susceptibles de corrosión, se pueden esterilizar con gas plasma de peróxido de hidrógeno. Este método resulta compatible con la mayor parte de los dispositivos y materiales médicos analizados (>95%)[205,206].

OZONO

El ozono se ha usado durante años como desinfectante del agua potable. Es una sustancia que se produce cuando el O_2 se expone a energía y se escinde en dos moléculas monoatómicas (O_1), que a continuación colisionan con las moléculas de O_2 para formar ozono, cuya fórmula es O_3. Por tanto, las moléculas de ozono constan de O_2 con un tercer átomo de oxígeno unido mediante un enlace débil y que está fácilmente disponible para unirse y oxidar a otras moléculas. Este átomo adicional de oxígeno convierte al ozono en un potente oxidante que destruye los microorganismos, pero es muy inestable (es decir, tiene una semivida de 22 minutos a temperatura ambiente).

La FDA autorizó en agosto de 2003 un proceso de esterilización en el que se usa ozono como esterilizante para el procesamiento de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dispositivos médicos reutilizables. El esterilizador crea su propio esterilizante a partir de oxígeno de nivel USP (farmacopea estadounidense), agua de calidad vapor y electricidad; el esterilizante se convierte de nuevo en oxígeno y vapor de agua al final del ciclo al pasar a través de un catalizador antes de que los gases se expulsen a la habitación. La duración del ciclo de esterilización es de unas 4 horas y 15 minutos, a 30-35 °C. La eficacia microbicida se ha demostrado al alcanzar un NSE de 10^{-6} con diversos microorganismos, entre los que se encuentra el más resistente, *G. stearothermophilus*[207].

El proceso del ozono es compatible con una amplia gama de materiales de uso frecuente, como el acero inoxidable, titanio, aluminio anodizado, cerámica, vidrio, sílice, polivinil cloruro, teflón, silicona, polipropileno, polietileno y acrílico. Además, se pueden procesar dispositivos con luz rígida de los siguientes diámetros y longitudes: diámetro interno >2 mm, longitud ≤25 cm; diámetro interno >3 mm, longitud ≤47 cm; y diámetro interno >4 mm, longitud ≤60 cm.

El proceso debería ser seguro para el operario que lo realiza, porque no se manipula el esterilizante, no hay emisiones tóxicas y no hay residuos que airear. Además, no hay riesgo de quemaduras accidentales, porque la temperatura de funcionamiento es baja. El ciclo se monitoriza con un indicador biológico autocontenido y un indicador químico. La cámara de esterilización es pequeña, de unos 113 litros (S. Dufresne, comunicación escrita, julio de 2004).

Se ha investigado un generador de ozono para la descontaminación de habitaciones usadas para albergar a pacientes colonizados con SARM. Los resultados demostraron que el dispositivo evaluado sería inadecuado para la descontaminación de una habitación hospitalaria[208].

ESTERILIZACIÓN CON ÁCIDO PERACÉTICO

El ácido peracético es un oxidante muy biocida que mantiene su eficacia en presencia de restos orgánicos y elimina los contaminantes de superficie (sobre todo proteínas) de los tubos de endoscopia[125,126]. En 1988 se introdujo un dispositivo automatizado que utilizaba ácido peracético para la esterilización de instrumental médico, quirúrgico y odontológico por mecanismos químicos (endoscopios, artroscopios). Este método de esterilización a baja temperatura controlado por un microprocesador se emplea mucho en Estados Unidos[78]. Se dispone de bandejas intercambiables para permitir el procesamiento hasta de tres endoscopios rígidos o uno flexible. También existen conectores para la mayoría de los endoscopios flexibles disponibles que permiten irrigar todos los conductos mediante flujo dirigido. Los endoscopios rígidos se introducen en un contenedor con tapa, y el esterilizante llena su luz mediante inmersión dentro del esterilizante circulante o con los conectores, que permiten dirigir el flujo dentro de la luz (v. más adelante la relevancia de estos conectores). Igual que ocurre con cualquier proceso de esterilización, el sistema sólo puede esterilizar las superficies con las que puede entrar en contacto el esterilizante. Por ejemplo, se han descrito infecciones asociadas al broncoscopio debido a un reprocesamiento incorrecto por uso de conectores inadecuados[135,136]. La relevancia de los conectores de conductos para lograr la esterilización también se ha demostrado con los dispositivos rígidos[193,209].

Los fabricantes recomiendan el uso de indicadores biológicos (tiras con esporas de *G. stearothermophilus*) tanto en el momento de la instalación como durante su uso rutinario para confirmar la eficacia del proceso. Se debe utilizar el clip del fabricante para mantener la tira en el punto deseado de la máquina, ya que una pinza de mayor tamaño no permitiría que el esterilizante alcanzara las esporas localizadas por debajo del mismo[210]. El procesador está equipado con una sonda de conductividad que interrumpe de forma automática el ciclo si no detecta el sistema de tampón en un contenedor reciente de solución de ácido peracético. Una tira de monitorización química que detecta si el ingrediente supera los 1.500 ppm también se encuentra disponible para uso rutinario como proceso de control adicional.

El ácido peracético inactiva las bacterias grampositivas y gramnegativas, los hongos y las levaduras en menos de 5 minutos, cuando su concentración es inferior a 100 ppm. Si existe materia orgánica se necesitan 200-500 ppm. En el caso de los virus el rango de dosis es más amplio (12-2.250 ppm); los poliovirus se inactivan en extracto de levadura en 15 minutos cuando existen 1.500-2.250 ppm. Las esporas bacterianas en suspensión se inactivan entre 15 segundos y 30 minutos con 500-10.000 ppm (0,05-1%)[99].

Estándar para los patógenos hematógenos de la OSHA

En diciembre de 1991, la OSHA publicó el estándar denominado *Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens* (Exposición laboral a patógenos transmitidos por vía hematógena) con el fin de eliminar o minimizar la exposición profesional a patógenos hematógenos[211]. Un componente de esta norma indica que todos los equipos y las superficies ambientales y de trabajo se deben lavar y descontaminar con un desinfectante adecuado después de cualquier contacto con la sangre o con otros posibles productos infecciosos. Aunque la norma de la OSHA no especifica el tipo de desinfectante o procedimiento, el documento presentado en principio[212] por este organismo indicaba que un germicida debe ser tuberculicida para destruir el virus de la hepatitis B (VHB) (derivados fenólicos, cloro). Sin embargo, en febrero de 1997, la OSHA modificó su política[213] y afirmó que los desinfectantes registrados por la EPA que se consideran eficaces frente al VIH y el VHB se han de considerar desinfectantes adecuados «. . . siempre que las superficies no se hayan contaminado con agentes, o volúmenes o concentraciones de agentes para las que se precisaría una desinfección de alto nivel». Cuando los patógenos hematógenos distintos del VIH y el VHB constituyan un problema, la OSHA seguirá recomendando el uso de desinfectantes registrados por la EPA como tuberculicidas o una solución de hipoclorito (dilución 1:10 o 1:100 en agua)[68,213]. Varios estudios han demostrado que en presencia de grandes manchas de sangre se debe usar una dilución 1:10 de hipoclorito sódico registrada por la EPA para inactivar los virus hematógenos[43,214], lo que minimiza el riesgo de transmisión de enfermedad a los profesionales sanitarios por lesiones percutáneas durante el proceso de limpieza.

PATÓGENOS EMERGENTES

Los patógenos emergentes suponen una preocupación cada vez mayor para el público en general y para los responsables del control de las infecciones. Entre los más destacados se encuentran: *Cryptosporodium parvum, Helicobacter pylori, E. coli* O157:H7, rotavirus, virus del papiloma humano, norovirus, virus del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), coronavirus, virus de la gripe aviar, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ) y bacterias multirresistentes, como ERV y SARM. Se ha analizado la sensibilidad de cada uno de estos patógenos a los esterilizantes/desinfectantes químicos. Salvo en los casos que se describen a continuación, todos estos patógenos son sensibles a los desinfectantes y esterilizantes químicos disponibles en la actualidad[215].

Cryptosporidium resulta resistente al cloro en concentraciones usadas en el agua potable. *C. parvum* no se inactiva por completo con la mayoría de los desinfectantes usados en el contexto sanitario, incluidos el alcohol etílico[88], el glutaraldehído[88,216], el hipoclorito al 5,25%[88], el ácido peracético[88], el OFA[88], los fenoles[88,216], la povidona yodada[88,216] y los derivados del amonio cuaternario[88]. Los únicos desinfectantes y esterilizantes químicos que pueden inactivar más de 3 $\log_{10}$ de *C. parvum* son el peróxido de hidrógeno al 6% y el 7,5%[88]. Los métodos de esterilización inactivan por completo a *C. parvum*[88], como el vapor[88], el OE[88,217] y el gas plasma de peróxido de hidrógeno. Aunque la mayor parte de los desinfectantes resultan ineficaces frente a *C. parvum*, las prácticas actuales de lavado y desinfección parecen satisfactorias para la prevención de la transmisión asociada al cuidado sanitario. Por ejemplo, resulta poco probable que los endoscopios representen un vehículo frecuente para la transmisión de *C. parvum* porque los resultados de los estudios bacteriológicos indican que un lavado mecánico elimina aproximadamente 10^4 microorganismos, y un secado rápido causa la pérdida de la viabilidad de *C. parvum* (reducción de 2,9 $\log_{10}$ en 30 minutos y de 3,8 $\log_{10}$ en 60 minutos)[88].

Se ha demostrado que 1 ppm de cloro puede eliminar 4 $\log_{10}$ de *E. coli* O157:H7 en 1 minuto en una prueba de suspensión[218]. El agua oxidante electrolizada a 23 °C resultó eficaz para reducir 5 $\log_{10}$ de *E. coli* O157:H7 inoculada en tablas de cortar de cocina en 10 minutos[219]. Los siguientes desinfectantes eliminaron más de 5 $\log_{10}$ de *E. coli* O157:H7

en 30 segundos: compuestos de amonio cuaternario, derivados fenólicos, una solución de hipoclorito (lejía al 5,25% diluida 1:10) y etanol[37].

Existen datos sobre la sensibilidad de *H. pylori* a los desinfectantes. Con una prueba de suspensión, Akamatsu y cols. valoraron la eficacia de varios desinfectantes frente a 9 cepas de *H. pylori*[220]. El etanol (80%) y el glutaraldehído (0,5%) mataron todas las cepas en 15 segundos; el gluconato de clorhexidina (0,05% y 1%), cloruro de benzalconio (0,025% y 0,1%), clorhidrato de alquildiaminoetilglicina (0,1%), povidona yodada (0,1%) e hipoclorito sódico (150 ppm) destruyeron todas las cepas en 30 segundos. Tanto el etanol (80%) como el glutaraldehído (0,5%) conservaron una actividad bactericida similar en presencia de restos orgánicos, mientras que los demás desinfectantes tuvieron una menor actividad bactericida en este caso. En concreto, la actividad bactericida de la povidona yodada (0,1%) y del hipoclorito sódico (150 ppm) fue mucho menor en presencia de solución de levadura desecada: el tiempo empleado en la eliminación aumentó de 5 a 10 minutos y de 5 a 30 minutos, respectivamente. La desinfección de endoscopios contaminados de modo experimental con glutaraldehído al 2% (10, 20 y 45 minutos de tiempo de exposición) o con el sistema de ácido peracético (con y sin ácido peracético activo) ha eliminado de forma eficaz *H. pylori*[221]. Las investigaciones epidemiológicas de pacientes sometidos a endoscopia con endoscopios lavados mecánicamente y desinfectados con glutaraldehído al 2-2,3% no han mostrado evidencia de contagio interpersonal de la infección por *H. pylori*[222,223].

Se ha publicado un brote de gastroenteritis por rotavirus en la unidad de pediatría de un centro sanitario[224]. Se planteó una transmisión interpersonal a través de las manos de los profesionales sanitarios. Se ha observado una prolongada supervivencia de rotavirus en las superficies ambientales (desde 90 minutos a más de 10 días a temperatura ambiente) y en las manos (>4 horas). Los rotavirus suspendidos en las heces pueden vivir durante un período de tiempo aún mayor[225,226]. Entre los vectores de esta infección se encuentran el aire, las manos, los fómites, el agua y los alimentos[226]. Los productos con eficacia demostrada frente a este virus (>3 $\log_{10}$ de reducción) en 1 minuto son: etanol al 95%, isopropanol al 70%, algunos fenoles, glutaraldehído al 2%, ácido peracético al 0,35% y algunos derivados del amonio cuaternario[41,227-229]. En un estudio de exposición en seres humanos se observó que el tratamiento de una superficie contaminada de discos de acero inoxidable con un spray desinfectante (orto-fenilfenol al 0,1% y etanol al 79%), hipoclorito sódico (800 ppm de cloro libre) o un producto de origen fenólico (fenol al 14,7% diluido en agua corriente al 1:256) resultó eficaz para interrumpir la transmisión del rotavirus humano desde el disco a las yemas de los dedos de voluntarios tras 3-10 minutos de exposición. Un derivado del amonio cuaternario (amonio cuaternario al 7,05% diluido en agua corriente a 1:128) y la propia agua corriente permitieron la transmisión del virus[36].

No se dispone de muchos datos sobre la inactivación del virus del papiloma humano con desinfectantes, pues no se ha logrado la replicación in vitro de viriones completos. Sin embargo, los estudios con el virus del papiloma bovino han demostrado una inactivación del 99,9% con una solución de povidona yodada al 0,3%[230]. Se ha evaluado el efecto del cloro sobre el subtipo H5N1 del virus de la gripe aviar. Las concentraciones de cloro libre que suelen usarse en el tratamiento del agua potable (0,52-1,08 ppm) fueron suficientes para inactivar el virus en más de 3 $\log_{10}$ con un tiempo de exposición de 1 minuto[231].

Se conocen más datos sobre la inactivación de los norovirus (miembros de la familia Caliciviridae y una causa destacada de gastroenteritis en el ser humano) incluso aunque no pueden crecer en cultivo tisular. Se cree que una desinfección inadecuada de las superficies ambientales contaminadas por heces o vómitos de pacientes infectados interviene en la diseminación de los norovirus en algunos contextos[232,233]. Se ha demostrado la supervivencia prolongada de un sustituto de norovirus (un calicivirus felino [CVF], un virus cultivable estrechamente relacionado) (p. ej., a temperatura ambiente el CVF en estado desecado sobrevivía 18-21 días)[155]. Los estudios de inactivación con CVF han demostrado la eficacia del cloro, el glutaraldehído y los productos basados en yodo, mientras que un compuesto de amonio cuaternario, un detergente y el etanol eran menos eficaces[155]. Sattar[234] también evaluó la eficacia de varios desinfectantes contra el CVF y observó que la lejía, diluida a 1.000 ppm de cloro disponible, reducía la infectividad del CVF en 4,5 logs en 1 minuto. Otros desinfectantes eficaces (reducción de más de 10.000 veces de los virus) son el peróxido de hidrógeno acelerado a 5.000 ppm (3 minutos), el dióxido de cloro a 1.000 ppm (1 minuto), una mezcla de cuatro compuestos de amonio cuaternario a 2.470 ppm (10 minutos), etanol al 79% con un compuesto de amonio cuaternario al 0,1% (3 minutos) y etanol al 75% (10 minutos)[234]. Gehrke y cols. demostraron que el etanol al 70% y el 1-propanol al 70% reducían el CVF en 3-4 $\log_{10}$ en 30 segundos[235].

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) anunciaron que un coronavirus desconocido hasta este momento es la causa del SRAG[236]. Dos coronavirus que causan infección en el ser humano producen alrededor de la tercera parte de los resfriados comunes y pueden causar gastroenteritis. Se ha analizado la eficacia viricida de los germicidas químicos frente al coronavirus. Sattar y cols.[237] valoraron la actividad de distintos desinfectantes frente al coronavirus 229E y encontraron que varios desinfectantes eran eficaces tras un contacto de 1 minuto, como hipoclorito sódico (concentración de cloro libre de 1.000 ppm y 5.000 ppm), alcohol etílico al 70% y povidona yodada (yodo al 1%). Saknimit y cols.[238] probaron que el etanol al 70%, el isopropanol al 50%, el cloruro de benzalconio al 0,05%, el yodo en yodóforos a 50 ppm, el clorito sódico al 0,23%, el jabón de cresol al 1% y el formaldehído al 0,7% inactivaron más de 3 log de dos coronavirus animales (virus de la hepatitis del ratón y coronavirus canino) tras una exposición de 10 minutos. Sizun y cols. demostraron la actividad de la povidona yodada frente a los coronavirus humanos 229E y OC43[239]. Como el coronavirus responsable del SRAG es estable en las heces y la orina a temperatura ambiente durante al menos 1-2 días[239a], las superficies pueden representar un posible origen de contaminación y dar lugar a la infección por este virus, de forma que se deben descontaminar. Hasta que se disponga de información más precisa, se ha de asumir que en el entorno de los pacientes con SRAG existe una contaminación considerable y se debe proceder a una desinfección de la habitación y del equipo a diario y después del alta. Los desinfectantes registrados por la EPA, o una dilución de lejía doméstica al 1:100 en agua, se deben emplear para la desinfección de superficies y también de los equipos de asistencia no críticos. No es necesario modificar la desinfección de alto nivel ni la esterilización de los dispositivos médicos críticos y semicríticos en pacientes con confirmación o sospecha de un SRAG.

Los priones de la ECJ y otras encefalopatías espongiformes transmisibles muestran una resistencia poco común ante los métodos de descontaminación química y física convencionales. Como el agente responsable de la ECJ no se inactiva con facilidad mediante procedimientos de desinfección y esterilización convencionales y ante el pronóstico siempre mortal de esta enfermedad, los procedimientos para la desinfección y esterilización del prión de la ECJ se han debatido durante muchos años. Las recomendaciones para la desinfección y esterilización de los dispositivos médicos contaminados por este prión son las siguientes: los instrumentos se han de mantener húmedos o mojados hasta que se descontaminen, algo que se debe hacer lo más pronto posible tras su uso; las películas de tejido secas resultan más resistentes a la inactivación del prión mediante esterilización con vapor, si se compara con los tejidos húmedos. Esto se puede deber al calentamiento rápido que se produce en la película de material desecada comparada con el volumen de la muestra y la rápida fijación de la proteína del prión a la superficie desecada[240]. También parece que los priones de las porciones desecadas de macerados de encéfalo se inactivan de forma menos eficaz que los tejidos no alterados. En los tejidos de alto riesgo (cerebro, médula espinal, ojos), en pacientes de alto riesgo con infección conocida o sospechada por ECJ y en el caso de dispositivos médicos críticos y semicríticos se recomienda limpiar el dispositivo y esterilizarlo con uno de estos cuatro métodos, si es posible con una combinación de hidróxido sódico y autoclave, según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud[241] (opción 1 o 2), o usar el autoclave según recomendaciones de la literatura científica[242] (opción 3 o 4):

1. Sumergir en una solución de 40 g de NaOH en 1 l de agua durante 1 hora; sacar y aclarar en agua, para luego colocarlo en una bandeja abierta e introducirlo en el autoclave (121 °C, autoclave

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de desplazamiento por gravedad o a 134 °C en esterilizador de vacío o poroso) durante 1 hora.
2. Sumergir los instrumentos en una solución de 40 g de NaOH en 1 l de agua durante 1 hora y calentar en un esterilizador de desplazamiento por gravedad a 121 °C durante 30 minutos. (Sin embargo, la combinación de hidróxido sódico y esterilización con vapor puede ser perjudicial para los instrumentos quirúrgicos, esterilizadores y para los operarios del esterilizador que pueden respirar las sustancias químicas vaporizadas, a menos que los controles de su diseño o el uso de un equipo de protección personal evite la exposición[243].)
3. Introducir en un autoclave a 134 °C durante 18 minutos en un esterilizador de vacío.
4. Introducir en un autoclave a 132 °C durante 1 hora en un esterilizador de desplazamiento por gravedad.

La temperatura empleada para el autoclave no debe superar los 134 °C, pues en determinadas condiciones su eficacia se reduce con el aumento de la temperatura (a 136 o 138 °C)[244]. Los dispositivos médicos contaminados con priones que resultan difíciles o imposibles de lavar deben desecharse. La esterilización mediante ciclo «flash» no se debe usar en el reprocesamiento. Para reducir la contaminación del ambiente, las superficies ambientales no críticas se han de cubrir con papel plastificado, y cuando éste se contamine con tejidos de alto riesgo debe eliminarse el papel en el lugar adecuado. Las superficies ambientales (no críticas) contaminadas con tejidos de alto riesgo (como las superficies de laboratorios) deben lavarse y luego ser descontaminadas de forma puntual con una dilución 1:10 de una solución de hipoclorito sódico.

Los instrumentos neuroquirúrgicos se pueden contaminar durante los procedimientos realizados en pacientes en quienes se diagnostica posteriormente una ECJ. Con objeto de minimizar la posibilidad de reutilizar este instrumental, los centros sanitarios se deben plantear seguir las normas de esterilización ya descritas para este tipo de instrumental durante la biopsia cerebral realizada en pacientes en los que no se ha demostrado una lesión específica (con resonancia magnética o tomografía computarizada). Una alternativa consiste en utilizar en estos enfermos instrumental desechable[242], o someterlo a cuarentena hasta que se revise la histología del cerebro y se descarte la ECJ.

En este momento no se dispone de datos que confirmen que las bacterias resistentes a los antibióticos sean menos sensibles a los germicidas químicos líquidos que las sensibles a antibióticos cuando se usan los germicidas de contacto en las condiciones y concentraciones actuales[245]. Diversos estudios han probado que las cepas hospitalarias resistentes a antibióticos de los patógenos habituales asociados a la asistencia sanitaria (como *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, E. coli, Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*) resultan igual de sensibles a los desinfectantes que aquéllas sensibles a los antibióticos[37,246-248]. La sensibilidad de *S. aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos fue parecida a la de los SARM sensibles a vancomicina[249]. Estos datos permiten no modificar los protocolos de limpieza y desinfección habituales debido a la resistencia antibiótica, siempre que se muestren eficaces[250,251]. A la hora de evaluar la eficacia de métodos de limpieza seleccionados (p. ej., ropa tratada con un aerosol de un compuesto de amonio cuaternario o mediante inmersión en dicho compuesto) para eliminar los ERV, Rutala y cols. observaron que los procesos de desinfección actuales probablemente resultan muy eficaces para conseguirlo. A pesar de la eficacia in vitro de los desinfectantes, es fundamental que éstos contacten con la superficie contaminada para eliminar o inactivar el patógeno[250].

Inactivación de los agentes de bioterrorismo

Las preocupaciones ante el riesgo de terrorismo biológico se han incrementado[252,253]. Los CDC han clasificado varios agentes como de «alta prioridad», ya que se pueden diseminar con facilidad o transmitirse de persona a persona, causar una elevada mortalidad y producir pánico y alteración del orden público[254]. Entre estos agentes se encuentran *Bacillus anthracis* (carbunco), *Yersinia pestis* (peste), *Variola major* (viruela), la toxina de *Clostridium botulinum* (botulismo), *Francisella tularensis* (tularemia), los filovirus (virus de la fiebre hemorrágica de Ébola y Marburg) y los arenavirus (virus de Lassa [fiebre de Lassa], Junin [fiebre hemorrágica argentina])[254].

Hay que comentar varios aspectos sobre la utilidad de la esterilización y la desinfección ante los posibles agentes de bioterrorismo. En primer lugar, la susceptibilidad de estos agentes ante los germicidas in vitro se parece a la de otros patógenos relacionados. Así, la sensibilidad de la viruela es parecida a la de vaccinia[113] y la de *B. anthracis* a la de *B. atrophaeus* (muy relacionado con *B. subtilis*)[255]. Por tanto, la susceptibilidad de microorganismos parecidos a nivel genético se puede extrapolar de la gran base de datos disponible. En segundo lugar, muchos de los agentes implicados en bioterrorismo son lo bastante estables en el entorno como para contaminar las superficies ambientales y que se pueda producir una transmisión por fómites de algunos microorganismos, como *B. anthracis, F. tularensis, Variola major, C. botulinum* y *Coxiella burnetti*[256]. En tercer lugar, existen datos que indican que las prácticas actuales de desinfección y esterilización resultan adecuadas para el tratamiento de los equipos de asistencia de pacientes y de las superficies del entorno cuando se valoran pacientes con una posible contaminación y/o son ingresados en un centro sanitario tras la exposición a un agente de bioterrorismo. Por ejemplo, el hipoclorito sódico se puede usar en la desinfección de superficies (v. la hoja informativa de la Environmental Protection Agency [EPA] estadounidense[256a]). Cuando el ataque tiene lugar dentro de un centro hospitalario, la descontaminación ambiental podría requerir procedimientos especiales (gas de dióxido de cloro para las esporas de carbunco[256b]). El uso de desinfectantes para la descontaminación tras un ataque terrorista obliga a no respetar la EPA durante la crisis[256c]. Existe una preocupación sólo teórica debido al riesgo de que se pudiera fabricar un agente de bioterrorismo menos susceptible a la desinfección y la esterilización.

Problemas actuales en desinfección y esterilización

Como se ha mencionado, el esquema de clasificación de Spaulding permite categorizar los dispositivos médicos según el riesgo de infección asociado a su uso. Las categorías de dispositivos médicos son críticos, semicríticos y no críticos. En cada categoría de riesgo se describen varios problemas de desinfección y esterilización.

Para los objetos críticos (que penetran en tejido estéril) que requieran esterilización, es probable que se integren dos nuevos procesos en la asistencia sanitaria para la esterilización de los materiales y dispositivos médicos sensibles al calor. Uno de ellos consiste en plasma no térmico (Plasma-Sol), que se produce a temperatura y presión atmosféricas, y genera esterilizantes que destruyen las concentraciones de microorganismos e inactivan los virus durante una exposición de 10 minutos[257]. El otro nuevo proceso de esterilización consiste en peróxido de hidrógeno vaporizado (Amsco V-PRO 1). También ha demostrado ser eficaz a la hora de destruir una amplia gama de microorganismos[258] y está diseñado para usarlo en un proceso de esterilización a baja temperatura de dispositivos médicos metálicos y no metálicos reutilizables preparados adecuadamente. Además, una nueva norma de la EPA requiere las siguientes acciones: asegurarse de introducir cargas completas en los esterilizadores de OE, introducir cargas parciales si es necesario desde el punto de vista médico y, cuando las cargas no estén completas, anotar las razones médicas y quién autorizó la carga parcial.

Varios problemas afectan al reprocesamiento de objetos semicríticos (que entran en contacto con las mucosas), como los endoscopios, sondas endocavitarias y laringoscopios. En primer lugar, los nuevos desinfectantes de alto nivel constan de una solución de peróxido de hidrógeno acelerado al 2%[107], una de peróxido de hidrógeno al 8,3% con ácido peracético al 7% y otra de glutaraldehído al 3,4% con isopropanol al 26%[259]. En segundo lugar, debido a que las infracciones de las directrices de desinfección de alto nivel y esterilización no son infrecuentes, se ha desarrollado un protocolo en 14 pasos para ayudar a los profesionales de control de infecciones a evaluar los posibles fallos de desinfección y esterilización[260]. En tercer lugar, para prevenir la transmisión de la infección asociada con los laringoscopios, sondas de biopsia prostática y endoscopios, el reprocesamiento del dispositivo debe ser adecuado. Varios autores han revisado las recomendaciones para el reprocesamiento de dispositivos médicos semicríticos que se han asociado con transmisión de enfermedades[261-264].

Respecto a la desinfección de objetos no críticos, como superficies ambientales, se deben realizar varias observaciones. En primer lugar, un aspecto significativo es que Carling y cols. utilizaron un método de marcado fluorescente invisible que evaluaba si los objetos tocados con frecuencia en la habitación de un paciente se limpiaban como parte de un procedimiento de desinfección terminal[265] y observaron que de una serie estandarizada de 14 objetos, el 50% no se limpiaban en absoluto. Esta información debería utilizarse para desarrollar intervenciones administrativas y educativas dirigidas que incorporen una retroalimentación continua del personal de los servicios ambientales para mejorar las prácticas de limpieza y desinfección. Por ejemplo, puede que los centros sanitarios deban reintroducir el uso de listas de comprobación o de otras herramientas (p. ej., tintes fluorescentes invisibles) para garantizar la limpieza completa de todas las superficies que puedan estar contaminadas. Una desinfección terminal inadecuada de una habitación puede explicar por qué el ingreso en una habitación ocupada previamente por un paciente positivo para SARM o para ERV aumenta de forma significativa la posibilidad de adquirir dichos patógenos[266]. Estas observaciones destacan la relevancia de limpiar todas las superficies y todos los equipos accesibles siempre que se limpien las habitaciones de los pacientes. En segundo lugar, los centros sanitarios han empezado a utilizar fregonas de microfibra, en lugar de las convencionales de tiras de algodón, para limpiar los suelos. Las fregonas de microfibra han demostrado una mejor eliminación de los microorganismos que las de tiras de algodón cuando se usan con un limpiador detergente[46]. En tercer lugar, un producto de peróxido de hidrógeno acelerado (al 0,5%) que tiene actividad virucida, bactericida, fungicida y tuberculicida se ha introducido en Estados Unidos para la desinfección de superficies ambientales y equipos no críticos[106].

CONTROL DE LOS RESIDUOS HOSPITALARIOS

Los centros sanitarios que generan residuos médicos, químicos o radiológicos tienen la obligación moral y legal de eliminarlos con los mínimos riesgos para el ambiente y la salud pública. La eliminación adecuada de estos residuos obliga a desarrollar un plan de tratamiento de los mismos que cumpla las normas federales, estatales y locales y que disponga de suficiente personal y financiación para asegurar su cumplimiento.

La eliminación de los residuos médicos ha sido un problema significativo en Estados Unidos desde la década de 1970. El problema se aceleró debido a que en 1987 y 1988 aparecieron residuos médicos en las playas de algunos estados costeros de dicho país y a la percepción de la amenaza de adquirir el VIH por estos residuos. Esto llevó a que se establecieran unas normas que regían la eliminación de los residuos médicos en muchos estados y a un aumento del volumen de los residuos que se definían como residuos médicos regulados. De forma simultánea, junto con el aumento del volumen de los residuos médicos regulados (antes denominados *residuos infecciosos*), las opciones para el tratamiento y eliminación de los residuos médicos se están reduciendo, debido a las preocupaciones de espacio y medioambientales. En esta sección se revisan algunos de los principios del tratamiento de los residuos médicos, pero en otras fuentes puede consultarse una descripción más detallada de la recogida, almacenamiento, procesado, transporte, tratamiento e implicaciones de salud pública de los residuos médicos[267-271].

A pesar de la atención que la opinión pública, los medios de comunicación y todos los estamentos gubernamentales prestan a los residuos médicos, es frecuente el uso como sinónimos de los términos *residuos hospitalarios, residuos médicos, residuos médicos regulados* y *residuos infecciosos*. El término residuo hospitalario se refiere a todos los residuos, biológicos o no, que se eliminan y no se reutilizan. Los residuos médicos son los materiales generados como consecuencia del diagnóstico, inmunización o tratamiento de los pacientes, como las vendas sucias o las vías intravenosas. Los residuos infecciosos son la parte de los residuos médicos que podrían transmitir una enfermedad infecciosa. El Congreso estadounidense y la EPA emplearon el término *residuo médico regulado* en lugar de *residuos infecciosos* en la Medical Waste Tracking Act (MWTA) de 1988 para considerar que es remota la posibilidad de que se transmita una infección por estos residuos. Por tanto, el «residuo médico» es un subtipo de «residuos hospitalarios», y el término «residuos médicos regulados» (que es sinónimo de «residuo infeccioso» desde el punto de vista legal) es un subtipo de «residuos médicos»[267].

Como ya se ha indicado, los residuos médicos regulados (residuos infecciosos) son capaces de producir una enfermedad infecciosa. Esta definición requiere que se tengan en cuenta los factores necesarios para la inducción de la enfermedad, como la dosis, susceptibilidad del huésped, presencia de patógenos, virulencia de los mismos y el factor que con más frecuencia está ausente, la puerta de entrada. Por tanto, para que un residuo sea infeccioso, debe contener patógenos con la virulencia y la cantidad suficientes para que la exposición de un huésped susceptible al residuo pueda derivar en una enfermedad infecciosa. Debido a que no hay pruebas que permiten identificar de forma objetiva los residuos infecciosos, las agencias responsables (como los CDC, EPA o los estados) definen los residuos como infecciosos cuando se sospecha que contienen patógenos en número suficiente para causar enfermedad. Esta definición subjetiva no sólo da lugar a opiniones contrapuestas de los CDC, EPA y agencias estatales sobre qué constituye un residuo infeccioso y cómo debería tratarse, sino que también hace un hincapié indebido en la mera presencia de patógenos.

Las directrices de los CDC han clasificado los residuos hospitalarios regulados en cinco tipos: residuos del laboratorio de microbiología, residuos de anatomía patológica y anatomía, cadáveres de animales contaminados, sangre e instrumental cortante o punzante[30]. Las normas de la EPA consideran los mismos tipos de residuos infecciosos y médicos regulados, pero también hablan de un residuo de aislamiento por enfermedad transmisible[270]. En la MWTA, la EPA modificó su posición sobre los «residuos de aislamiento por enfermedad transmisible» al incluir sólo algunos residuos de enfermedades «altamente» transmisibles, como residuos médicos regulados de clase 4 (p. ej., los virus de Marburg, Ébola y Lassa)[272] (tabla 301-4). Una encuesta aleatorizada sistemática realizada en los hospitales de Estados Unidos desde julio de 1987 a enero de 1988 demostró que el grado de cumplimiento de las recomendaciones de los CDC y la EPA fue del 82% y el 75%, respectivamente. No sólo la mayor parte de los hospitales cumplían estas normas, sino que además casi todos trataban frecuentemente otros residuos hospitalarios como infecciosos, como los residuos contaminados procedentes del laboratorio (87%), los quirúrgicos (78%), los de diálisis (69%), dispositivos en contacto con secreciones (63%) y los residuos procedentes de urgencias (41%) o cuidados intensivos (37%)[267].

Un componente esencial en la valoración del impacto del programa de tratamiento de los residuos médicos es la cantidad de residuos producidos por paciente. Los pacientes ingresados generan unos 7 kg de residuos hospitalarios al día. La cantidad de residuos hospitalarios generados en un hospital de Estados Unidos es de unas 6.700 toneladas diarias. Dichos hospitales consideran que alrededor de un 15% de sus residuos totales en peso son infecciosos (unas 1.000 toneladas diarias)[267]. No resulta sorprendente que el porcentaje de residuos médicos tratados como infecciosos aumente junto con el número y los tipos de residuos hospitalarios clasificados de esa forma. Por ejemplo, un 6% de los residuos hospitalarios se considerarían infecciosos si se siguieran las pautas de los CDC, pero si se atendieran las de MWTA sería un 45%[267,273].

La mayoría de los hospitales de Estados Unidos designan y tratan los residuos microbiológicos, anatomopatológicos, de aislamiento, deri vados de la sangre y de instrumentos afilados como si fueran infecciosos[267]. A finales de la década de 1980, el tratamiento de los residuos infecciosos en los hospitales de Estados Unidos se solía realizar mediante incineración (64-93%, según el tipo de residuo), pero las normativas sobre emisiones que limitan los contaminantes del aire han reducido el número y uso de la incineración para los residuos médicos. Por ejemplo, en septiembre de 1997, había una cifra estimada de 2.373 incineradoras de residuos médicos en Estados Unidos, pero en 2003 eran solo 115 (F. L. Porter, comunicación escrita, 2003). Los autoclaves o esterilizadores por vapor se han convertido en la principal tecnología sin incineración usada por los hospitales para procesar sus residuos médicos regulados (salvo los de anatomía patológica) (E. Krisiunas, comunicación escrita, 2008). Se han propuesto otras alternativas sin incineración para tratar los residuos médicos regulados (p. ej., desinfección mecánica y química, descontaminación por microondas,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 301-4 Tipos de residuos médicos considerados infecciosos y métodos de eliminación o tratamiento recomendados: CDC y EPA*

	Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)[30]		U.S. Environmental Protection Agency (EPA)[270]		Medical Waste Tracking Act[272]: *residuo infeccioso*†
Fuente o tipo de residuo médico	*Métodos de residuo infeccioso*	*Eliminación/tratamiento*	*Métodos de residuo infeccioso*	*Eliminación/tratamiento*	
Microbiológico (p. ej., almacenamiento o cultivos de agentes infecciosos)	Sí	Esterilización con vapor Incineración	Sí	Esterilización con vapor Incineración Inactivación térmica Desinfección química sólo para líquidos	Sí
Sangre y hemoderivados	Sí	Esterilización con vapor Incineración Alcantarilla sanitaria (la EPA requiere un tratamiento secundario)	Sí	Esterilización con vapor Incineración Alcantarilla sanitaria (la EPA requiere un tratamiento secundario) Desinfección química sólo para líquidos	Sí
Anatomopatológicos (p. ej., tejidos y órganos)	Sí	Incineración	Sí	Incineración Esterilización con vapor con incineración o triturado Cremación o entierro por funeraria	Sí
Objetos afilados (p. ej., agujas)	Sí	Esterilización con vapor Incineración	Sí	Esterilización con vapor Incineración	Sí‡
Aislamiento de enfermedad transmisible	No	—	Sí	Esterilización con vapor Incineración	Sí‡
Cadáveres de animales contaminados, partes del cuerpo y ropa de cama	Sí	Esterilización con vapor Incineración (cadáveres)	Sí	Incineración Esterilización con vapor con incineración o triturado (no ropa de cama)	Sí
Residuos de laboratorio contaminados	No	—	Opcional§	Si se considera un residuo infeccioso, usar esterilización con vapor o incineración	No
Residuos de cirugías y autopsias	No	—	Opcional	Si se considera un residuo infeccioso, usar esterilización con vapor o incineración	No
Unidad de diálisis	No	—	Opcional	Si se considera un residuo infeccioso, usar esterilización con vapor o incineración	No
Equipos contaminados	No	—	Opcional	Si se considera un residuo infeccioso, usar esterilización con vapor o incineración	No

*La Joint Commission for the Accreditation of Healthcare Organizations exige un sistema de eliminación de residuos peligrosos desarrollado y aplicado según las leyes y normas aplicables.

†Esta ley entró en vigor el 22 de junio de 1989 y dejó de tenerlo el 22 de junio de 1991. Sólo afectó a cuatro estados (Nueva Jersey, Nueva York, Connecticut y Rhode Island). Exigía el tratamiento (cualquier método, técnica o proceso diseñado para modificar el carácter biológico o la composición de los residuos médicos y eliminar o reducir los riesgos de causar enfermedad) y la destrucción (el residuo se elimina, destruye o altera, de forma que ya no se puede reconocer como tal residuo médico).

‡La Medical Waste Tracking Act especificó los objetos afilados usados y no usados. La norma regulaba los residuos de personas con enfermedades muy contagiosas como agentes etiológicos de clase 4 (p. ej., virus de Marburg, Lassa o Ébola).

§La EPA afirma que la decisión sobre el manejo de los residuos infecciosos opcionales se debe realizar por parte de una persona autorizada responsable o de un comité en cada centro.

De Rutala WA, Mayhall CG, Society of Hospital Epidemiology of America. Position paper: medical waste. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992:13;38-48.

desinfección por vapor y compactación)[271]. Los residuos médicos no regulados suelen desecharse en sitios adecuados y vertederos controlados, porque es un método seguro y barato de eliminación (p. ej., los costes de eliminación en vertederos son de 0,02-0,05 dólares por cada 450 g, mientras que las incineradoras cuestan 10 veces más).

Las opiniones contrapuestas de las normativas estatales y federales se relacionan con la escasa evidencia microbiológica y epidemiológica sobre que los residuos médicos representan una amenaza para la salud pública. En primer lugar, a excepción de los objetos punzantes y cortantes como las agujas, que sólo han provocado enfermedades en el contexto laboral, no hay evidencia científica de que los residuos médicos hayan causado enfermedad en el hospital o en la comunidad. En segundo lugar, los datos demuestran que los residuos domésticos contienen, como promedio, 100 veces más microorganismos con poder patógeno para el ser humano que los residuos médicos[274]. En tercer lugar, los estudios detallados sobre los residuos aparecidos en las playas revelaron que la mayoría de ellos (cerca del 99%) eran restos como madera, plástico y papel, no residuos médicos. Los documentos de la EPA reconocieron que gran parte de los residuos médicos que aparecieron en la costa en el verano de 1988 estaban relacionados con agujas (65%) y que se habían usado en la asistencia sanitaria a domicilio y en el consumo de drogas ilegales. En cuarto lugar, los estudios han demostrado que la mayoría de los hospitales estadounidenses cumplen las directrices de los CDC sobre los residuos infecciosos. En quinto lugar, aunque el propósito principal de la MWTA era reducir la presencia de residuos médicos en las playas, su beneficio pretendido no se ha demostrado. El número relativo de jeringas en las playas en los estados afectados por la MWTA era significativamente mayor durante la aplicación de la ley (17,23%) que antes de su entrada en vigor (3,2%)[273]. Si el control normativo se basaba en datos epidemiológicos, microbiológicos y ambientales, sólo dos tipos de residuos médicos requerirían una manipulación y tratamiento especiales: los objetos punzantes y cortantes, y los residuos microbiológicos.

Las normas federales sobre eliminación de residuos han sido promulgadas por el Department of Transportation (DOT) y la OSHA. Las normas del DOT se refieren al transporte de sustancias infecciosas y residuos médicos, y están en vigor desde enero de 1996[275]. Las normas para patógenos hematógenos de la OSHA exigen que se marquen los

residuos que supongan un riesgo para la salud en el puesto de trabajo. La definición de la OSHA de residuo regulado no pretende indicar qué residuos deben ser tratados. De hecho, si se utiliza la definición de la OSHA de residuo regulado (en lugar de las normas estatales) para considerar infecciosos los residuos e incinerarlos, o realizar otro tipo de tratamiento, se incurre de forma involuntaria en un gasto adicional[211].

Conclusión

Cuando se aplican de forma adecuada, la esterilización y la desinfección pueden garantizar un uso seguro de los dispositivos médicos invasivos y no invasivos. Sin embargo, se han de seguir de forma estricta las actuales normas de desinfección y esterilización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. *Ambulatory and inpatient procedures in the United States, 1996*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1998 1–39.
2. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Position statement: reprocessing of flexible gastrointestinal endoscopes. *Gastrointest Endosc* 1996;**43**:541-6.
3. Uttley AH, Simpson RA. Audit of bronchoscope disinfection: a survey of procedures in England and Wales and incidents of mycobacterial contamination. *J Hosp Infect* 1994;**26**:301-8.
4. Spach DH, Silverstein FE, Stamm WE. Transmission of infection by gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy. *Ann Intern Med* 1993;**118**:117-28.
5. Weber DJ, Rutala WA. Lessons from outbreaks associated with bronchoscopy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;**22**:403-8.
6. Weber DJ, Rutala WA, DiMarino AJ Jr. The prevention of infection following gastrointestinal endoscopy: the importance of prophylaxis and reprocessing. In: DiMarino AJ Jr, Benjamin SB, editors. *Gastrointestinal Diseases: An Endoscopic Approach*. Thorofare, NJ: Slack Inc; 2002. p. 87-106.
7. Meyers H, Brown-Elliott BA, Moore D, et al. An outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection following liposuction. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1500-7.
8. Lowry PW, Jarvis WR, Oberle AD, et al. *Mycobacterium chelonae* causing otitis media in an ear-nose-and-throat practice. *N Engl J Med* 1988;**319**:978-82.
9. Favero MS, Bond WW. Chemical disinfection of medical and surgical materials. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*; 2001. p. 881-917.
10. Spaulding EH. Chemical disinfection of medical and surgical materials. In: Lawrence C, Block SS, editors. *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1968. p. 517-31.
11. Simmons BP. CDC guidelines for the prevention and control of nosocomial infections. Guideline for hospital environmental control. *Am J Infect Control* 1983;**11**:97-120.
12. Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
13. Rutala WA, 1994, 1995, and 1996 APIC Guidelines Committee. APIC guideline for selection and use of disinfectants. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. *Am J Infect Control* 1996;24:313-342.
14. Rutala WA. Disinfection, sterilization and waste disposal. In: Wenzel RP, editor. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 539-93.
15. Garner JS, Favero MS. CDC guideline for handwashing and hospital environmental control, 1985. *Infect Control* 1986;7:231-43.
16. Rutala WA. APIC guideline for selection and use of disinfectants. *Am J Infect Control* 1990;**18**:99-117.
17. Rutala WA, Weber DJ, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008. cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/Disinfection_Nov_2008.pdf.
18. Foliente RL, Kovacs BJ, Aprecio RM, et al. Efficacy of high-level disinfectants for reprocessing gastrointestinal endoscopes in simulated-use testing. *Gastrointest Endosc* 2001;**53**:456-62.
19. Kovacs BJ, Chen YK, Kettering JD, et al. High-level disinfection of gastrointestinal endoscopes: are current guidelines adequate? *Am J Gastroenterol* 1999;**94**:1546-50.
20. Rutala WA, Clontz EP, Weber DJ, et al. Disinfection practices for endoscopes and other semicritical items. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;**12**:282-8.
21. Phillips J, Hulka B, Hulka J, et al. Laparoscopic procedures: the American Association of Gynecologic Laparoscopists' membership survey for 1975. *J Reprod Med* 1977;**18**:227-32.
22. Muscarella LF. Current instrument reprocessing practices: results of a national survey. *Gastrointest Nurs* 2001;**24**:253-60.
23. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE. Nosocomial outbreaks/pseudo-outbreaks caused by nontuberculous mycobacteria. *Annu Rev Microbiol* 1998;**52**:453-90.
24. Meenhorst PL, Reingold AL, Groothuis DG, et al. Water-related nosocomial pneumonia caused by *Legionella pneumophila* serogroups 1 and 10. *J Infect Dis* 1985;**152**:356-64.
25. Atlas RM. *Legionella*: from environmental habitats to disease pathology, detection and control. *Environ Microbiol* 1999;**1**:283-93.
26. Rutala WA, Weber DJ. Water as a reservoir of nosocomial pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;**18**:609-16.
27. Weber DJ, Rutala WA. Environmental issues and nosocomial infections. In: Wenzel RP, editor. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 491-514.
28. Society of Gastroenterology Nurses and Associates. Standards for infection control and reprocessing of flexible gastrointestinal endoscopes. *Gastroenterol Nurs* 2000;**23**:172-9.
29. Gerding DN, Peterson LR, Vennes JA. Cleaning and disinfection of fiberoptic endoscopes: evaluation of glutaraldehyde exposure time and forced-air drying. *Gastroenterology* 1982;**83**:613-8.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities, 2003. *MMWR* 2003;**52**(No. RR-):1-44.
31. Sattar SA, Lloyd-Evans N, Springthorpe VS, et al. Institutional outbreaks of rotavirus diarrhoea: potential role of fomites and environmental surfaces as vehicles for virus transmission. *J Hyg (Lond)*. 1986;**96**:277-89.
32. Weber DJ, Rutala WA. Role of environmental contamination in the transmission of vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;**18**:306-9.
33. Ward RL, Bernstein DI, Knowlton DR, et al. Prevention of surface-to-human transmission of rotaviruses by treatment with disinfectant spray. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:1991-6.
34. Sattar SA, Jacobsen H, Springthorpe VS, et al. Chemical disinfection to interrupt transfer of rhinovirus type 14 from environmental surfaces to hands. *Appl Environ Microbiol* 1993;**59**:1579-85.
35. Gwaltney JM Jr, Hendley JO. Transmission of experimental rhinovirus infection by contaminated surfaces. *Am J Epidemiol* 1982;**116**:828-33.
36. Sattar SA, Jacobsen H, Rahman H, et al. Interruption of rotavirus spread through chemical disinfection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;**15**:751-6.
37. Rutala WA, Barbee SL, Aguiar NC, et al. Antimicrobial activity of home disinfectants and natural products against potential human pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;**21**:33-8.
38. Best M, Sattar SA, Springthorpe VS, et al. Efficacies of selected disinfectants against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:2234-9.
39. Best M, Kennedy ME, Coates F. Efficacy of a variety of disinfectants against *Listeria* spp. *Appl Environ Microbiol* 1990;**56**:377-80.
40. Best M, Springthorpe VS, Sattar SA. Feasibility of a combined carrier test for disinfectants: studies with a mixture of five types of microorganisms. *Am J Infect Control* 1994;**22**:152-62.
41. Springthorpe VS, Grenier JL, Lloyd-Evans N, et al. Chemical disinfection of human rotaviruses: efficacy of commercially-available products in suspension tests. *J Hyg (Lond)*. 1986;**97**:139-61.
42. Sattar SA, Springthorpe VS. Survival and disinfectant inactivation of the human immunodeficiency virus: a critical review. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:430-47.
43. Weber DJ, Barbee SL, Sobsey MD, et al. The effect of blood on the antiviral activity of sodium hypochlorite, a phenolic, and a quaternary ammonium compound. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;**20**:821-7.
44. Pentella MA, Fisher T, Chandler S, et al. Are disinfectants accurately prepared for use in hospital patient care areas? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;**21**:103.
45. Rutala WA, White MS, Gergen MF, et al. Bacterial contamination of keyboards: efficacy and functional impact of disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;**27**:372-7.
46. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Microbiologic evaluation of microfiber mops for surface disinfection. *Am J Infect Control* 2007;**35**:569-73.
47. Westwood JC, Mitchell MA, Legace S. Hospital sanitation: the massive bacterial contamination of the wet mop. *Appl Microbiol* 1971;**21**:693-7.
48. U.S. Food and Drug Administration. *Public health notification from FDA, CDC, EPA and OSHA: avoiding hazards with using cleaners and disinfectants on electronic medical equipment*. Washington, DC: Department of Health & Human Services; 2007.
49. Weber DJ, Rutala WA. Occupational risks associated with the use of selected disinfectants and sterilants. In: Rutala WA, editor. *Disinfection, Sterilization, and Antisepsis in Healthcare*. Champlain, NY: Polyscience Publications; 1998. p. 211-26.
50. Spaulding EH. Alcohol as a surgical disinfectant. *AORN J* 1964;**2**:67-71.
51. Morton HE. The relationship of concentration and germicidal efficiency of ethyl alcohol. *Ann N Y Acad Sci* 1950;**53**:191-6.
52. Ali Y, Dolan MJ, Fendler EJ, et al. Alcohols. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 229-54.
53. Nye RN, Mallory TB. A note on the fallacy of using alcohol for the sterilization of surgical instruments. *Boston Med Surg J* 1923;**189**:561-3.
54. Rutala WA, Weber DJ. Selection and use of disinfectants in healthcare. In: Mayhall CG, editor. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1473-522.
55. Rutala WA, Weber DJ. Uses of inorganic hypochlorite (bleach) in health-care facilities. *Clin Microbiol Rev* 1997;**10**:597-610.
56. Merritt K, Hitchins VM, Brown SA. Safety and cleaning of medical materials and devices. *J Biomed Mater Res* 2000;**53**:131-6.
57. Jakobsson SW, Rajs J, Jonsson JA, et al. Poisoning with sodium hypochlorite solution. Report of a fatal case, supplemented with an experimental and clinico-epidemiological study. *Am J Forensic Med Pathol* 1991;**12**:320-7.
58. Heidemann SM, Goetting MG. Treatment of acute hypoxemic respiratory failure caused by chlorine exposure. *Pediatr Emerg Care* 1991;7:87-8.
59. French RJ, Tabb HG, Rutledge LJ. Esophageal stenosis produced by ingestion of bleach: report of two cases. *South Med J* 1970;**63**:1140-4.
60. Ingram TA. Response of the human eye to accidental exposure to sodium hypochlorite. *J Endod* 1990;**16**:235-8.
61. Mrvos R, Dean BS, Krenzelok EP. Home exposures to chlorine/chloramine gas: review of 216 cases. *South Med J* 1993;**86**:654-7.
62. Rutala WA, Cole EC, Thomann CA, et al. Stability and bactericidal activity of chlorine solutions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;**19**:323-7.
63. Sampson MN, Muir AV. Not all super-oxidized waters are the same [Comment]. *J Hosp Infect* 2002;**52**:228-9.
64. Selkon JB, Babb JR, Morris R. Evaluation of the antimicrobial activity of a new super-oxidized water, Sterilox®, for the disinfection of endoscopes. *J Hosp Infect* 1999;**41**:59-70.
65. Shetty N, Srinivasan S, Holton J, et al. Evaluation of microbicidal activity of a new disinfectant: Sterilox® 2500 against *Clostridium difficile* spores, *Helicobacter pylori,* vancomycin resistant *Enterococcus* species, *Candida albicans* and several *Mycobacterium* species. *J Hosp Infect* 1999;**41**:101-5.
66. Nagington J, Sutehall GM, Whipp P. Tonometer disinfection and viruses. *Br J Ophthalmol* 1983;**67**:674-6.
67. Centers for Disease Control. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS): precautions for clinical and laboratory staffs. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982;**31**:577-80.
68. Centers for Disease Control. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987;**36**(Suppl. 2):1S-18S.
69. Centers for Disease Control. Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989;**38**(Suppl. 6):1-37.
70. Garner JS, Simmons BP. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control* 1983;**4**:245-325.
71. Bloomfield SF, Miller EA. A comparison of hypochlorite and phenolic disinfectants for disinfection of clean and soiled surfaces and blood spillages. *J Hosp Infect* 1989;**13**:231-9.
72. Rutala WA, Weber DJ. Disinfection of endoscopes: review of new chemical sterilants used for high-level disinfection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;**20**:69-76.
73. Rutala WA, Peacock JE, Gergen MF, et al. Efficacy of hospital germicides against adenovirus 8, a common cause of epidemic keratoconjunctivitis in health care facilities. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:1419-24.
74. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;**46**(Suppl. 1), S43-9.
75. Perez J, Springthorpe S, Sattar SA. Activity of selected oxidizing microbicides against spores of *Clostridium difficile:* relevance to environmental control. *Am J Infect Control* 2005;**33**:320-5.
76. Helms CM, Massanari RM, Zeitler R, et al. Legionnaires' disease associated with a hospital water system: a cluster of 24 nosocomial cases. *Ann Intern Med* 1983;**99**:172-8.
77. Helms C, Massanari R, Wenzel R, et al. Control of epidemic nosocomial legionellosis: a 5 year progress report on continuous hyperchlorination of a water distribution system. In: Abstracts of 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 1987;349:158.
78. Cheung RJ, Ortiz D, DiMarino AJ Jr. GI endoscopic reprocessing practices in the United States. *Gastrointest Endosc* 1999;**50**:362-8.
79. Miner NA, McDowell JW, Willcockson GW, et al. Antimicrobial and other properties of a new stabilized

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

alkaline glutaraldehyde disinfectant/sterilizer. *Am J Hosp Pharm* 1977;**34**:376-82.
80. Pepper RE. Comparison of the activities and stabilities of alkaline glutaraldehyde sterilizing solutions. *Infect Control* 1980;**1**:90-2.
81. Scott EM, Gorman SP. Glutaraldehyde. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 361-81.
82. Russell AD. Glutaraldehyde: current status and uses. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;**15**:724-33.
83. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Inactivation of *Clostridium difficile* spores by disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;**14**:36-9.
84. Dyas A, Das BC. The activity of glutaraldehyde against *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 1985;**6**:41-5.
85. van Klingeren B, Pullen W. Glutaraldehyde resistant mycobacteria from endoscope washers. *J Hosp Infect* 1993;**25**:147-9.
86. Griffiths PA, Babb JR, Bradley CR, et al. Glutaraldehyde-resistant *Mycobacterium chelonae* from endoscope washer disinfectors. *J Appl Microbiol* 1997;**82**:519-26.
87. Webster E, Ribner B, Streed LL, et al. Microbial contamination of activated 2% glutaraldehyde used in high-level disinfection of endoscopes [Abstract]. *Am J Infect Control* 1996;**24**:153.
88. Barbee SL, Weber DJ, Sobsey MD, et al. Inactivation of *Cryptosporidium parvum* oocyst infectivity by disinfection and sterilization processes. *Gastrointest Endosc* 1999;**49**: 605-11.
89. Laskowski LF, Marr JJ, Spernoga JF, et al. Fastidious *Mycobacteria* grown from porcine prosthetic-heart-valve cultures. *N Engl J Med* 1977;**297**:101-2.
90. Mbithi JN, Springthorpe VS, Sattar SA, et al. Bactericidal, virucidal, and mycobactericidal activities of reused alkaline glutaraldehyde in an endoscopy unit. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:2988-95.
91. Cole EC, Rutala WA, Nessen L, et al. Effect of methodology, dilution, and exposure time on the tuberculocidal activity of glutaraldehyde-based disinfectants. *Appl Environ Microbiol* 1990;**56**:1813-7.
92. Collins FM, Montalbine V. Mycobactericidal activity of glutaraldehyde solutions. *J Clin Microbiol* 1976;**4**:408-12.
93. Overton D, Burgess JO, Beck B, et al. Glutaraldehyde test kits: evaluation for accuracy and range. *Gen Dent* 1989;**37**: 126 128.
94. Cooke RPD, Goddard SV, Chatterley R, et al. Monitoring glutaraldehyde dilution in automated washer/disinfectors. *J Hosp Infect* 2001;**48**:242-6.
95. Farina A, Fievet MH, Plassart F, et al. Residual glutaraldehyde levels in fiberoptic endoscopes: measurement and implications for patient toxicity. *J Hosp Infect* 1999;**43**:293-7.
96. Dailey JR, Parnes RE, Aminlari A. Glutaraldehyde keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1993;**115**:256-8.
97. Newman MA, Kachuba JB. Glutaraldehyde: a potential health risk to nurses. *Gastroenterol Nurs* 1992;**14**:296-300 [discussion, Gastroenterol Nurs. 1992;14:300-301].
98. Turner FJ. Hydrogen peroxide and other oxidant disinfectants. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger*; 1983. p. 240-50.
99. Block SS. Peroxygen compounds. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 185-204.
100. Sattar SA, Springthorpe VS, Rochon M. A product based on accelerated and stabilized hydrogen peroxide: evidence for broad-spectrum germicidal activity. *Can J Infect Control*, 1998(Winter):123-30.
101. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Sporicidal activity of chemical sterilants used in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;**14**:713-8.
102. Silvany RE, Dougherty JM, McCulley JP, et al. The effect of currently available contact lens disinfection systems on *Acanthamoeba castellanii* and *Acanthamoeba polyphaga*. *Ophthalmology* 1990;**97**:286-90.
103. Neely AN, Maley MP. The 1999 Lindberg Award. 3% hydrogen peroxide for the gram-positive disinfection of fabrics. *J Burn Care Rehabil* 1999;**20**:471-7.
104. Vesley D, Norlien KG, Nelson B, et al. Significant factors in the disinfection and sterilization of flexible endoscopes. *Am J Infect Control* 1992;**20**:291-300.
105. Levenson JE. Corneal damage from improperly cleaned tonometer tips. *Arch Ophthalmol* 1989;**107**:1117.
106. Omidbakhsh N, Sattar SA. Broad-spectrum microbicidal activity, toxicologic assessment, and materials compatibility of a new generation of accelerated hydrogen peroxide-based environmental surface disinfectant. *Am J Infect Control* 2006;**34**:251-7.
107. Omidbakhsh N. A new peroxide-based flexible endoscope-compatible high-level disinfectant. *Am J Infect Control* 2006;**34**:571-7.
108. Alfa MJ, Jackson M. A new hydrogen peroxide-based medical-device detergent with germicidal properties: comparison with enzymatic cleaners. *Am J Infect Control* 2001;**29**:168-77.
109. Gottardi W. Iodine and iodine compounds. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 159-84.
110. Craven DE, Moody B, Connolly MG, et al. Pseudobacteremia caused by povidone-iodine solution contaminated with *Pseudomonas cepacia*. *N Engl J Med* 1981;**305**:621-3.
111. Berkelman RL, Lewin S, Allen JR, et al. Pseudobacteremia attributed to contamination of povidone-iodine with *Pseudomonas cepacia*. *Ann Intern Med* 1981;**95**:32-6.
112. Rutala WA, Cole EC, Wannamaker NS, et al. Inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis* by 14 hospital disinfectants. *Am J Med* 1991;**91**:267S-71S.
113. Klein M, DeForest A. The inactivation of viruses by germicides. *Chem Specialists Manuf Assoc Proc* 1963;**49**:116-8.
114. Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *J Clin Microbiol* 1982;**15**:635-9.
115. Wallbank AM, Drulak M, Poffenroth L, et al. Wescodyne: lack of activity against poliovirus in the presence of organic matter. *Health Lab Sci* 1978;**15**:133-7.
116. Favero MS, Bond WW. Chemical disinfection of medical and surgical materials. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991. p. 617-41.
117. Medcomp frequently asked questions. Available at http://www.medcompnet.com/faq/index.html.
118. Gordon MD, Ezzell RJ, Bruckner NI, et al. Enhancement of mycobactericidal activity of glutaraldehyde with α,β-unsaturated and aromatic aldehydes. *J Indust Microbiol* 1994;**13**:77-82.
119. Rutala WA, Weber DJ. New disinfection and sterilization methods. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:348-53.
120. Gregory AW, Schaalje GB, Smart JD, et al. The mycobactericidal efficacy of ortho-phthalaldehyde and the comparative resistances of *Mycobacterium bovis, Mycobacterium terrae,* and *Mycobacterium chelonae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;**20**:324-30.
121. Walsh SE, Maillard JY, Russell AD. Ortho-phthalaldehyde: a possible alternative to glutaraldehyde for high level disinfection. *J Appl Microbiol* 1999;**86**:1039-46.
122. Alfa MJ, Sitter DL. In-hospital evaluation of orthophthalaldehyde as a high level disinfectant for flexible endoscopes. *J Hosp Infect* 1994;**26**:15-26.
123. Roberts CG, Chan-Myers HB, Favero MS. Virucidal activity of ortho-phthalaldehyde solutions against hepatitis B and C viruses. *Am J Infect Control* 2008;**36**:223-6.
124. Sokol WN. Nine episodes of anaphylaxis following cytoscopy caused by Cidex OPA (ortho-phthalaldehyde) high-level disinfectant in 4 patients after cystoscopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**114**:392-7.
125. Tucker RC, Lestini BJ, Marchant RE. Surface analysis of clinically used expanded PTFE endoscopic tubing treated by the STERIS PROCESS. *ASAIO J* 1996;**42**:306-13.
126. Malchesky PS. Medical applications of peracetic acid. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 979-96.
127. Mannion PT. The use of peracetic acid for the reprocessing of flexible endoscopes and rigid cystoscopes and laparoscopes. *J Hosp Infect* 1995;**29**:313-5.
128. Bradley CR, Babb JR, Ayliffe GA. Evaluation of the Steris System 1 Peracetic Acid Endoscope Processor. *J Hosp Infect* 1995;**29**:143-51.
129. Duc DL, Ribiollet A, Dode X, et al. Evaluation of the microbicidal efficacy of Steris System I for digestive endoscopes using GERMANDE and ASTM validation protocols. *J Hosp Infect* 2001;**48**:135-41.
130. Alfa MJ, Olson N, Degagne P, et al. New low temperature sterilization technologies: microbicidal activity and clinical efficacy. In: Rutala WA, editor. *Disinfection, Sterilization, and Antisepsis in Healthcare*. Champlain, NY: Polyscience Publications; 1998. p. 67-78.
131. Alfa MJ, DeGagne P, Olson N, et al. Comparison of liquid chemical sterilization with peracetic acid and ethylene oxide sterilization for long narrow lumens. *Am J Infect Control* 1998;**26**:469-77.
132. Fuselier HA Jr, Mason C. Liquid sterilization versus high level disinfection in the urologic office. *Urology* 1997;**50**: 337-40.
133. Seballos RJ, Walsh AL, Mehta AC. Clinical evaluation of a liquid chemical sterilization system for flexible bronchoscopes. *J Bronchol* 1995;**2**:192-9.
134. Wallace CG, Agee PM, Demicco DD. Liquid chemical sterilization using peracetic acid. An alternative approach to endoscope processing. *ASAIO J* 1995;**41**:151-4.
135. Centers for Disease Control and Prevention. Bronchoscopy-related infections and pseudoinfections—New York, 1996 and 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;**48** (26):557-60.
136. U.S. Food and Drug Administration, Centers for Disease Control and Prevention. *FDA and CDC Public Health Advisory: Infections from Endoscopes Inadequately Reprocessed by an Automated Endoscope Reprocessing System*. Rockville, MD: U.S. Food and Drug Administration; 1999.
137. Middleton AM, Chadwick MV, Gaya H. Disinfection of bronchoscopes, contaminated in vitro with *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium-intracellulare* and *Mycobacterium chelonae* in sputum, using stabilized, buffered peracetic acid solution (“Nu-Cidex”). *J Hosp Infect* 1997;**37**:137-43.
138. Holton J, Shetty N. In-use stability of Nu-Cidex. *J Hosp Infect* 1997;**35**:245-8.
139. Alasri A, Roques C, Michel G, et al. Bactericidal properties of peracetic acid and hydrogen peroxide, alone and in combination, and chlorine and formaldehyde against bacterial water strains. *Can J Microbiol* 1992;**38**:635-42.
140. Stanley P. Destruction of a glutaraldehyde-resistant mycobacterium by a per-oxygen disinfectant [Abstract]. *Am J Infect Control* 1998;**26**:185.
141. Fleming SJ, Foreman K, Shanley K, et al. Dialyser reprocessing with Renalin. *Am J Nephrol* 1991;**11**:27-31.
142. Tokars JI, Finelli L, Alter MJ, et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2001. *Semin Dialysis* 2004;**17**:310-9.
143. Rutala WA, Cole EC. Ineffectiveness of hospital disinfectants against bacteria: a collaborative study. *Infect Control* 1987;**8**:501-6.
144. Prindle RF. Phenolic compounds. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983. p. 197-224.
145. Cole EC, Rutala WA, Samsa GP. Disinfectant testing using a modified use-dilution method: collaborative study. *J Assoc Off Anal Chem* 1988;**71**:1187-94.
146. Goddard PA, McCue KA. Phenolic compounds. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 255-81.
147. Sagripanti JL, Eklund CA, Trost PA, et al. Comparative sensitivity of 13 species of pathogenic bacteria to seven chemical germicides. *Am J Infect Control* 1997;**25**:335-9.
148. Wysowski DK, Flynt JW Jr, Goldfield M, et al. Epidemic neonatal hyperbilirubinemia and use of a phenolic disinfectant detergent. *Pediatrics* 1978;**61**:165-70.
149. Doan HM, Keith L, Shennan AT. Phenol and neonatal jaundice. *Pediatrics* 1979;**64**:324-5.
150. Shickman MD, Guze LB, Pearce ML. Bacteremia following cardiac catheterization. *N Engl J Med* 1959;**260**:1164-6.
151. Ehrenkranz NJ, Bolyard EA, Wiener M, et al. Antibiotic-sensitive *Serratia marcescens* infections complicating cardiopulmonary operations: contaminated disinfectant as a reservoir. *Lancet* 1980;**2**:1289-92.
152. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE. Outbreaks associated with contaminated antiseptics and disinfectants. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:916-9.
153. Mbithi JN, Springthorpe VS, Sattar SA. Chemical disinfection of hepatitis A virus on environmental surfaces. *Appl Environ Microbiol* 1990;**56**:3601-4.
154. Petrocci AN. Surface active agents: quaternary ammonium compounds. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983. p. 309-29.
155. Doultree JC, Druce JD, Birch CJ, et al. Inactivation of feline calicivirus, a Norwalk virus surrogate. *J Hosp Infect* 1999;**41**:51-7.
156. Cefai C, Richards J, Gould FK, et al. An outbreak of respiratory tract infection resulting from incomplete disinfection of ventilatory equipment. *J Hosp Infect* 1990;**15**:177-82.
157. Gurevich I, Tafuro P, Ristuccia P, et al. Disinfection of respirator tubing: a comparison of chemical versus hot water machine-assisted processing. *J Hosp Infect* 1983;**4**:199-208.
158. Rutala WA, Weber DJ, Gergen MF, et al. Efficacy of a washer-pasteurizer for disinfection of respiratory-care equipment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;**21**:333-6.
159. Jette LP, Lambert NG. Evaluation of two hot water washer disinfectors for medical instruments. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988;**9**:194-9.
160. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Good Hospital Practice: Steam Sterilization and Sterility Assurance*. Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation; 1993.
161. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Flash Sterilization: Steam Sterilization of Patient Care Items for Immediate Use*. Arlington, VA: AAMI; 1996.
162. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Steam Sterilization and Sterility Assurance in Health Care Facilities*. Arlington, VA: ANSI/AAMI ST46; 2002.
163. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Ethylene Oxide Sterilization in Health Care Facilities: Safety and Effectiveness*. Arlington, VA: AAMI; 1999.
164. Association of Operating Room Nurses. Recommended Practices for Sterilization in Perioperative Practice Settings. *2000 Standards, Recommended Practices, and Guidelines*. Denver, CO: Association of Operating Room Nurses; 2000:347-358.
165. Association for Peri-operative Registered Nurses. Recommended practices for cleaning and caring for surgical instruments and powered equipment. *AORN J* 2002;**75**:727-41.
166. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;**20**:250-78.
167. Education Design. *Best practices for the prevention of surgical site infection*. Denver, CO: Education Design; 1998.
168. Singh J, Bhatia R, Gandhi JC, et al. Outbreak of viral hepatitis B in a rural community in India linked to inadequately sterilized needles and syringes. *Bull World Health Organ* 1998;**76**:93-8.
169. Eickhoff TC. An outbreak of surgical wound infections due to *Clostridium perfringens*. *Surg Gynecol Obstet* 1962;**114**:102-8.
170. Favero MS. Sterility assurance: concepts for patient safety. In: Rutala WA, editor. *Disinfection, Sterilization and Antisepsis: Principles and Practices in Healthcare Facilities*. Washington, DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology; 2001. p. 110-9.

171. Oxborrow GS, Berube R. Sterility testing-validation of sterilization processes, and sporicide testing. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991. p. 1047-57.
172. Rutala WA, Weber DJ. Clinical effectiveness of low-temperature sterilization technologies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;**19**:798-804.
173. Adler S, Scherrer M, Daschner FD. Costs of low-temperature plasma sterilization compared with other sterilization methods. *J Hosp Infect* 1998;**40**:125-34.
174. Joslyn L. Sterilization by heat. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 695-728.
175. Silverstone SE, Hill DE. Evaluation of sterilization of dental handpieces by heating in synthetic compressor lubricant. *Gen Dent* 1999;**47**:158-60.
176. Bucx MJ, Veldman DJ, Beenhakker MM, et al. The effect of steam sterilisation on light intensity provided by fibrelight Macintosh laryngoscopes. *Anaesthesia* 2000;**55**:185-6.
177. Gilbert JA, Phillips HO. The effect of steam sterilization on plaster casting material. *Clinical Orthopaed Rel Res*, 1984:241-4.
178. Bryce EA, Roberts FJ, Clements B, et al. When the biological indicator is positive: investigating autoclave failures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;**18**:654-6.
179. Rutala WA, Stiegel MM, Sarubbi FA Jr. Decontamination of laboratory microbiological waste by steam sterilization. *Appl Environ Microbiol* 1982;**43**:1311-6.
180. Rutala WA. Disinfection and flash sterilization in the operating room. *J Ophthal Nurs Technol* 1991;**10**:106-15.
181. Maki DG, Hassemer CA. Flash sterilization: carefully measured haste. *Infect Control* 1987;**8**:307-10.
182. Barrett T. Flash sterilization: what are the risks? In: Rutala WA, editor. *Disinfection, Sterilization and Antisepsis: Principles and Practices in Healthcare Facilities.* Washington, DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology; 2001. p. 70-6.
183. Vesley D, Langholz AC, Rohlfing SR, et al. Fluorimetric detection of a *Bacillus stearothermophilus* spore-bound enzyme, α-D-glucosidase, for rapid identification of flash sterilization failure. *Appl Environ Microbiol* 1992;**58**:717-9.
184. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Evaluation of a rapid readout biological indicator for flash sterilization with three biological indicators and three chemical indicators. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;**14**:390-4.
185. Hood E, Stout N, Catto B. Flash sterilization and neurosurgical site infections: guilt by association. *Am J Infect Control* 1997;**25**:156.
186. Rutala WA, Weber DJ, Chappell KJ. Patient injury from flash-sterilized instruments. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;**20**:458.
187. Ernst RR, Doyle JE. Sterilization with gaseous ethylene oxide: a review of chemical and physical factors. *Biotech Bioeng* 1968;**10**:1-31.
188. Joslyn L. Gaseous chemical sterilization. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 337-60.
189. National Toxicology Program. Home page available at <http://ntp-server.niehs.nih.gov/>.
190. Ethylene oxide sterilization: how hospitals can adapt to the changes. *Health Devices* 1994;23:485-92.
191. Ries MD, Weaver K, Beals N. Safety and efficacy of ethylene oxide sterilized polyethylene in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 1996(331):159-63.
192. Alfa MJ, DeGagne P, Olson N. Bacterial killing ability of 10% ethylene oxide plus 90% hydrochlorofluorocarbon sterilizing gas. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;**18**:641-5.
193. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Comparative evaluation of the sporicidal activity of new low-temperature sterilization technologies: ethylene oxide, 2 plasma sterilization systems, and liquid peracetic acid. *Am J Infect Control* 1998;**26**:393-8.
194. Alfa MJ, DeGagne P, Olson N, et al. Comparison of ion plasma, vaporized hydrogen peroxide and 100% ethylene oxide sterilizers to the 12/88 ethylene oxide gas sterilizer. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;**17**:92-100.
195. Parisi AN, Young WE. Sterilization with ethylene oxide and other gases. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991. p. 580-95.
196. Holler C, Martiny H, Christiansen B, et al. The efficacy of low temperature plasma (LTP) sterilization, a new sterilization technique. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1993;**194**:380-91.
197. Parker HH, Johnson RB. Effectiveness of ethylene oxide for sterilization of dental handpieces. *J Dent* 1995;**23**:113-5.
198. Borneff M, Ruppert J, Okpara J, et al. Efficacy testing of low-temperature plasma sterilization (LTP) with test object models simulating practice conditions. *Zentr Steril* 1995;**3**: 361-71.
199. Borneff-Lipp M, Okpara J, Bodendorf M, et al. Validation of low-temperature-plasma (LPT) sterilization systems: comparison of two technical versions, the Sterrad 100, 1.8 and the 100S. *Hyg Mikrobiol* 1997;**3**:21-8.
200. Jacobs PT, Lin SM. Sterilization processes utilizing low-temperature plasma. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization, and Preservation,* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 747-63.
201. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Sporicidal activity of a new low-temperature sterilization technology: the Sterrad 50 sterilizer. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;**20**:514-6.
202. Roberts C, Antonoplos P. Inactivation of human immunodeficiency virus type 1, hepatitis A virus, respiratory syncytial virus, vaccinia virus, herpes simplex virus type 1, and poliovirus type 2 by hydrogen peroxide gas plasma sterilization. *Am J Infect Control* 1998;**26**:94-101.
203. Kyi MS, Holton J, Ridgway GL. Assessment of the efficacy of a low temperature hydrogen peroxide gas plasma sterilization system. *J Hosp Infect* 1995;**31**:275-84.
204. Borneff-Lipp M, Kaetzke A, Durr M. Evaluation of low temperature hydrogen peroxide plasma sterilization. *Zentr Steril* 2008;**16**:35-42.
205. Feldman LA, Hui HK. Compatibility of medical devices and materials with low-temperature hydrogen peroxide gas plasma. *Med Device Diagn Indust* 1997;**19**:57-62.
206. Jacobs PT, Smith D. The new Sterrad 100S sterilization system: features and advantages. *Zentr Steril* 1998;**6**:86-94.
207. Dufresne S, Leblond H, Chaunet M. Relationship between lumen diameter and length sterilized in the 125L ozone sterilizer. *Am J Infect Control* 2008;**36**:291-7.
208. Berrington AW, Pedler SJ. Investigation of gaseous ozone for MRSA decontamination of hospital side-rooms. *J Hosp Infect* 1998;**40**:61-5.
209. Rutala WA, Weber DJ. Importance of lumen flow in liquid chemical sterilization. *Am J Infect Control* 1999;**20**:458-9.
210. Gurevich I, Qadri SMH, Cunha BA. False-positive results of spore tests from improper clip use with the Steris chemical sterilant system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;**21**:42-3.
211. Occupational Safety and Health Administration. Occupational exposure to bloodborne pathogens; final rule. *Fed Regist* 1991;**56**:64003-182.
212. Occupational Safety and Health Administration. *OSHA Instruction CPL 2-2.44C.* Washington, DC: Office of Health Compliance Assistance; 1992.
213. Occupational Safety and Health Administration. *OSHA Memorandum from Stephen Mallinger. EPA-Registered Disinfectants for HIV/HBV.* Washington, DC: Occupational Safety and Health Administration; 1997.
214. Payan C, Cottin J, Lemarie C, et al. Inactivation of hepatitis B virus in plasma by hospital in-use chemical disinfectants assessed by a modified HepG2 cell culture. *J Hosp Infect* 2001;**47**:282-7.
215. Rutala WA, Weber DJ. Infection control: the role of disinfection and sterilization. *J Hosp Infect* 1999;**43**:S43-55.
216. Wilson JA, Margolin AB. The efficacy of three common hospital liquid germicides to inactivate *Cryptosporidium parvum* oocysts. *J Hosp Infect* 1999;**42**:231-7.
217. Fayer R, Graczyk TK, Cranfield MR, et al. Gaseous disinfection of *Cryptosporidium parvum* oocysts. *Appl Environ Microbiol* 1996;**62**:3908-9.
218. Rice EW, Clark RM, Johnson CH. Chlorine inactivation of *Escherichia coli* O157:H7. *Emerg Infect Dis* 1999;**5**:461-3.
219. Venkitanarayanan KS, Ezeike GO, Hung YC, et al. Inactivation of *Escherichia coli* O157:H7 and *Listeria monocytogenes* on plastic kitchen cutting boards by electrolyzed oxidizing water. *J Food Prot* 1999;**62**:857-60.
220. Akamatsu T, Tabata K, Hironga M, et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection via flexible fiberoptic endoscopy. *Am J Infect Control* 1996;**24**:396-401.
221. Cronmiller JR, Nelson DK, Jackson DK, et al. Efficacy of conventional endoscopic disinfection and sterilization methods against *Helicobacter pylori* contamination. *Helicobacter* 1999;**4**:198-203.
222. Wu MS, Wang JT, Yang JC, et al. Effective reduction of *Helicobacter pylori* infection after upper gastrointestinal endoscopy by mechanical washing of the endoscope. *Hepatogastroenterology* 1996;**43**:1660-4.
223. Shimada T, Terano A, Ota S, et al. Risk of iatrogenic transmission of *Helicobacter pylori* by gastroscopes. *Lancet* 1996;**347**:1342-3.
224. Chapin M, Yatabe J, Cherry JD. An outbreak of rotavirus gastroenteritis on a pediatric unit. *Am J Infect Control* 1983;**11**:88-91.
225. Keswick BH, Pickering LK, DuPont HL, et al. Survival and detection of rotaviruses on environmental surfaces in day care centers. *Appl Environ Microbiol* 1983;**46**:813-6.
226. Ansari SA, Spingthorpe S, Sattar SA. Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:448-61.
227. Sattar SA, Raphael RA, Lochnan H, et al. Rotavirus inactivation by chemical disinfectants and antiseptics used in hospitals. *Can J Microbiol* 1983;**29**:1464-9.
228. Lloyd-Evans N, Springthorpe VS, Sattar SA. Chemical disinfection of human rotavirus–contaminated inanimate surfaces. *J Hyg (Lond).* 1986;**97**:163-73.
229. Tan JA, Schnagl RD. Inactivation of a rotavirus by disinfectants. *Med J Aust* 1981;**1**:19-23.
230. Sokal DC, Hermonat PL. Inactivation of papillomavirus by low concentrations of povidone-iodine. *Sex Transm Dis* 1995;**22**:22-4.
231. Rice EW, Adcock NJ, Sivaganesan M, et al. Chlorine inactivation of highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:1568-70.
232. Green J, Wright PA, Gallimore CI, et al. The role of environmental contamination with small round structured viruses in a hospital outbreak investigated by reverse-transcriptase polymerase chain reaction assay. *J Hosp Infect* 1998;**39**:39-45.
233. Evans MR, Meldrum R, Lane W, et al. An outbreak of viral gastroenteritis following environmental contamination at a concert hall. *Epidemiol Infect* 2002;**129**:355-60.
234. Sattar SA. Microbicides and the environmental control of nosocomial viral infections. *J Hosp Infect* 2004;**56**(Suppl.): S64-9.
235. Gehrke C, Steinmann J, Goroncy-Bermes P. Inactivation of feline calicivirus, a surrogate of norovirus (formerly Norwalk-like viruses), by different types of alcohol in vitro and in vivo. *J Hosp Infect* 2004;**56**:49-55.
236. Centers for Disease Control and Prevention. Update: severe acute respiratory syndrome—United States, May 14, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;**52**:436-8.
237. Sattar SA, Springthorpe VS, Karim Y, et al. Chemical disinfection of non-porous inanimate surfaces experimentally contaminated with four human pathogenic viruses. *Epidemiol Infect* 1989;**102**:493-505.
238. Saknimit M, Inatsuki I, Sugiyama Y, et al. Virucidal efficacy of physico-chemical treatments against coronaviruses and parvoviruses of laboratory animals. *Jikken Dobutsu* 1988;**37**:341-5.
239. Sizun J, Yu MW, Talbot PJ. Survival of human coronaviruses 229E and OC43 in suspension and after drying on surfaces: a possible source of hospital-acquired infections. *J Hosp Infect* 2000;**46**:55-60.
239a. World Health Organization. *First Data on Stability and Resistance of SARS Coronavirus Compiled by Members of WHO Laboratory Network.* Geneva: World Health Organization; 2003. Available at <http://www.who.int/csr/sars/survival_2003_05_04/en/index.html>.
240. Taylor DM. Inactivation of transmissible degenerative encephalopathy agents: a review. *Vet J* 2000;**159**:10-7.
241. World Health Organization. WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. Available at <http://www.who.int/csr/resources/publications/bse/whocdscsraph2003.pdf>.
242. Rutala WA, Weber DJ. Creutzfeldt-Jakob disease: recommendations for disinfection and sterilization. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1348-56.
243. Brown SA, Merritt K. Use of containment pans and lids for autoclaving caustic solutions. *Am J Infect Control* 2003;**31**:257-60.
244. Taylor DM. Inactivation of prions by physical and chemical means. *J Hosp Infect* 1999;**43**(Suppl.):S69-76.
245. Weber DJ, Rutala WA. Use of germicides in the home and health care setting: is there a relationship between germicide use and antimicrobial resistance? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;**27**:1107-19.
246. Rutala WA, Stiegel MM, Sarubbi FA, et al. Susceptibility of antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant hospital bacteria to disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;**18**:417-21.
247. Anderson RL, Carr JH, Bond WW, et al. Susceptibility of vancomycin-resistant enterococci to environmental disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;**18**:195-9.
248. Sakagami Y, Kajimura K. Bactericidal activities of disinfectants against vancomycin-resistant enterococci. *J Hosp Infect* 2002;**50**:140-4.
249. Sehulster LM, Anderson RL. Susceptibility of glycopeptide-intermediate resistant *Staphylococcus aureus* (GISA) to surface disinfectants, hand washing chemicals, and a skin antiseptic [Abstract Y-3]. Presented at the 98th General Meeting of American Society for Microbiology, Atlanta, May 1998.
250. Rutala WA, Weber DJ, Gergen MF. Studies on the disinfection of VRE-contaminated surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;**21**:548.
251. Byers KE, Durbin LJ, Simonton BM, et al. Disinfection of hospital rooms contaminated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;**19**:261-4.
252. Leggiadro RJ. The threat of biological terrorism: a public health and infection control reality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;**21**:53-6.
253. Henderson DA. The looming threat of bioterrorism. *Science* 1999;**283**:1279-82.
254. Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response. Recommendations of the CDC Strategic Planning Work Group. *MMWR Recomm Rep* 2000;**49**(RR-4):1-14.
255. Brazis AR, Leslie JE, Kabler PW, et al. The inactivation of spores of *Bacillus globigii* and *Bacillus anthracis* by free available chlorine. *Appl Microbiol* 1958;**6**:338-42.
256. Weber DJ, Rutala WA. Risks and prevention of nosocomial transmission of rare zoonotic diseases. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:446-56.
256a. U.S. Environmental Protection Agency. Anthrax Spore Decontamination Using Bleach (Sodium Hypochlorite). Available at <http://www.epa.gov/pesticides/factsheets/chemicals/bleachfactsheet.htm>.
256b. U.S. Environmental Protection Agency. Anthrax Spore Decontamination Using Chlorine Dioxide. Available at <http://www.epa.gov/pesticides/factsheets/chemicals/chlorinedioxidefactsheet.htm>.
256c. U.S. Environmental Protection Agency. Pesticide Emergency Exemptions. Available at <http://www.epa.gov/opprd001/section18/>.
257. Venezia RA, Orrico M, Houston E, et al. Lethal activity of nonthermal plasma sterilization against microorganisms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**:430-6.
258. Klapes NA, Vesley D. Vapor-phase hydrogen peroxide as a surface decontaminant and sterilant. *Appl Environ Microbiol* 1990;**56**:503-6.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

259. U.S. Food and Drug Administration. FDA-cleared sterilants and high-level disinfectants with general claims for processing reusable medical and dental devices, March, 2009. <www.fda.gov/cdrh/ode/germlab.html>.
260. Rutala WA, Weber DJ. How to assess disease transmission when there is a failure to follow recommended disinfection and sterilization principles. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;**28**:519-24.
261. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Disinfection of a probe used in ultrasound-guided prostate biopsy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;**28**:916-9.
262. Nelson DB, Jarvis WR, Rutala WA, et al. Multi-society guideline for reprocessing flexible gastrointestinal endoscopes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;**24**:532-7.
263. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee. Infection control during GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;**67**:781-90.
264. Muscarella LF. Prevention of disease transmission during flexible laryngoscopy. *Am J Infect Control* 2007;**35**:536-44.
265. Carling PC, Parry MF, Von Beheren SM, et al. Identifying opportunities to enhance environmental cleaning in 23 acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**:1-7.
266. Huang SS, Datta R, Platt R. Risk of acquiring antibiotic-resistant bacteria from prior room occupants. *Arch Int Med* 2006;**166**:1945-51.
267. Rutala WA, Odette RL, Samsa GP. Management of infectious waste by United States hospitals. *JAMA* 1989;**262**:1635-40.
268. Rutala WA, Sarubbi FA. Management of infectious waste from hospitals. *Infect Control* 1983;**4**:198-204.
269. Agency for Toxic Substances and Disease, Registry. The Public Health Implications of Medical Waste: A Report to Congress. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 1990.
270. U.S. Environmental Protection Agency. *EPA Guide for Infectious Waste Management*. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 1986.
271. Office of Technology Assessment (OTA-0-459). *Finding the Rx for Managing Medical Wastes*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1990.
272. U.S. Environmental Protection Agency. Standards for the tracking and management of medical waste; interim final rule and request for comments. *Fed Regist* 1989;**54**:12326-95.
273. Rutala WA, Weber DJ. Infectious waste: mismatch between science and policy. *N Engl J Med* 1991;**325**:578-82.
274. Rutala WA, Mayhall CG. Society for Hospital Epidemiology of America. SHEA position paper: medical waste. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;**13**:38-48.
275. U.S. Department of Transportation. Infectious substances; final rule. *Fed Regist* 1995;**60**:48779-87.

302

Infecciones causadas por dispositivos intravasculares percutáneos

SUSAN E. BEEKMANN | DAVID K. HENDERSON*

En el contexto de la constante progresión de la ciencia y la tecnología médicas se ha desarrollado una serie de nuevos dispositivos médicos con fines diagnósticos y terapéuticos, cada uno de los cuales se asocia a sus propias complicaciones. Dentro de la lista de dispositivos y complicaciones derivadas de su uso que se comentarán en este capítulo se encuentran las vías intravenosas centrales y periféricas, tanto catéteres centrales tunelizados (catéteres de Hickman o Broviac) como no tunelizados, con o sin punta de Groshong (que permanece cerrada a no ser que se utilice el catéter), los catéteres venosos centrales de inserción periférica (CCIP), los dispositivos de acceso intravascular implantados por completo (puertos), los catéteres de la arteria pulmonar y las vías arteriales.

Ya en 1977, Maki sugirió que cada año más de 25.000 pacientes sufrían una bacteriemia asociada a un dispositivo en Estados Unidos[1]. Más recientemente, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) han estimado que en las unidades de cuidados intensivos (UCI) se producen unos 80.000 casos de bacteriemia asociada a catéteres centrales (BACC) cada año[2]. El empleo creciente en medicina de un número de dispositivos de acceso vascular cada vez más variados ha aumentado las complicaciones derivadas de su uso. La incidencia de bacteriemia asociada a los dispositivos intravasculares aumentó de forma significativa en los primeros años de la década de 2000. Los datos recientes sugieren que la incidencia de BACC puede estar disminuyendo, debido quizás a la puesta en práctica desde 2001 de programas de prevención por parte de muchos hospitales[3]. La atención especial en la prevención de las infecciones asociadas con la asistencia sanitaria, incluyendo la BACC, y las necesidades de incorporación de medidas de actuación en los sistemas reguladores y de reembolso financiero poseen el potencial de reducir de modo significativo estas infecciones[4,5].

Estas infecciones asociadas con dispositivos pueden aparecer como casos esporádicos, aunque también se describen grupos de casos a causa del mismo microorganismo. Los catéteres vasculares se han convertido en una fuente cada vez más relevante de bacteriemias, que han pasado de causar el 3% de los casos a mediados de la década de 1970 a producir el 19% a principios de la de 1990[6]. Las bacteriemias primarias (es decir, sin presencia aparente de infección local causada por el mismo microorganismo en otro lugar), incluidas las originadas en un catéter, representan en este momento la mitad de todas las bacteriemias observadas en las UCI[7,8]. En los pacientes cancerosos, el 56% de todas las bacteriemias de 1999 a 2000 fueron BACC[9]. El problema de la bacteriemia iatrogénica asociada a dispositivos no es exclusivo de EE.UU.; en un estudio prospectivo sobre bacteriemia en Australia, se vio que el 40% de los casos eran nosocomiales, y la mitad de ellos se asociaban a dispositivos[10]. Aunque la mayoría de los datos sobre BACC se han obtenido a partir de estudios en UCI, Marschall y cols. han descrito que la incidencia de BACC en pacientes médicos generales, no ingresados en la UCI, era comparable a la incidencia en los pacientes ingresados en la UCI[11].

La contaminación de dispositivos intravasculares puede dar origen a infecciones locales y sistémicas. La celulitis local, la formación de abscesos, la tromboflebitis séptica, la bacteriemia por dispositivos y la endocarditis son complicaciones posibles de los tratamientos y sistemas de monitorización intravasculares.

Patogenia

Para que se produzca una bacteriemia secundaria a un dispositivo intravascular, los microorganismos deben conseguir acceder a la superficie extraluminal o intraluminal de éste. Después se producen la adherencia bacteriana y la incorporación a biopelículas, con posterior infección y en algunos casos diseminación hematogénica[12]. La figura 302-1 muestra los posibles puntos de acceso a un dispositivo intravascular, cada uno de los cuales se ha asociado a casos esporádicos o a pequeños brotes de bacteriemia nosocomial. Aunque durante mucho tiempo se había pensado que la rotura en la piel era el punto de entrada principal de los microorganismos responsables, también se ha demostrado que la luz del catéter es un elemento esencial en estas bacteriemias[13,14]. El punto de entrada más frecuente varía en función del tiempo que lleve colocado el catéter. En las siguientes secciones se comentan las tres principales fuentes de bacteriemia relacionada con dispositivos intravenosos.

CONTAMINACIÓN DEL LÍQUIDO DE INFUSIÓN

La contaminación del líquido de infusión es una causa principal de bacteriemias de tipo epidémico asociadas a dispositivos intravenosos. En cualquier caso, dicha contaminación en conjunto es una causa poco frecuente de bacteriemia. Se ha revisado con detalle la sepsis por infusión[15] y se ha demostrado que la contaminación, tanto durante la fabricación[16] como durante el uso[17], del líquido empleado puede dar origen a la misma.

Otro factor que condiciona la patogenia de la infección asociada al líquido de infusión es su composición. Los distintos tipos de infusión permiten el crecimiento de diferentes patógenos. La microbiología de los brotes de sepsis por el líquido de infusión es algo monótona; los patógenos que predominan son *Enterobacter, Citrobacter* y *Serratia*. Ningún líquido de infusión está libre de riesgos por completo, e incluso el agua estéril para inyección puede permitir el crecimiento del complejo *Burkholderia cepacia*[18]. Las soluciones de nutrición parenteral son un sustrato fantástico para el crecimiento de determinados microorganismos[19]. Los hidrolizados de caseína permiten el desarrollo de muchas bacterias y hongos[20]. En las emulsiones lipídicas se produce el crecimiento de bacterias con mucha facilidad[21], y su utilización se ha asociado a un riesgo de fungemia por la levadura dependiente de lípidos *Malassezia furfur,* aunque no con líquidos de infusión contaminados[22]. Este riesgo se ha identificado sobre todo en UCI neonatales y es menos frecuente entre los adultos[22]. Se ha descrito una relación directa entre el riesgo de bacteriemia por estafilococos coagulasa-negativos en neonatos y la administración de infusiones de lípidos[23]. Otros brotes adicionales de bacteriemia se han relacionado con farmacias que siguen diferentes estándares de control de calidad[24,25]. Se produjo un brote nacional de *Serratia marcescens* como resultado del uso de una solución contaminada de sulfato de magnesio[25], y se ha descrito un segundo brote por *Pseudomonas putida* y *Stenotrophomonas maltophilia* asociado con el uso de una solución contaminada de heparina para catéteres[24].

Las soluciones de nutrición parenteral también se pueden contaminar durante su preparación en la farmacia hospitalaria[26,27]. Dos brotes parecidos de infecciones por *Candida parapsilosis* se relacionaron con el flujo retrógrado de levaduras a la solución de nutrición parenteral a causa de un uso inadecuado de las bombas de vacío[26,27].

La composición del líquido también determina el grado de irritación de la íntima vascular en el sitio de infusión. Los líquidos que no son isotónicos, que no tienen un pH fisiológico y que contienen partículas pueden irritar la pared vascular, provocando la formación de trombos.

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

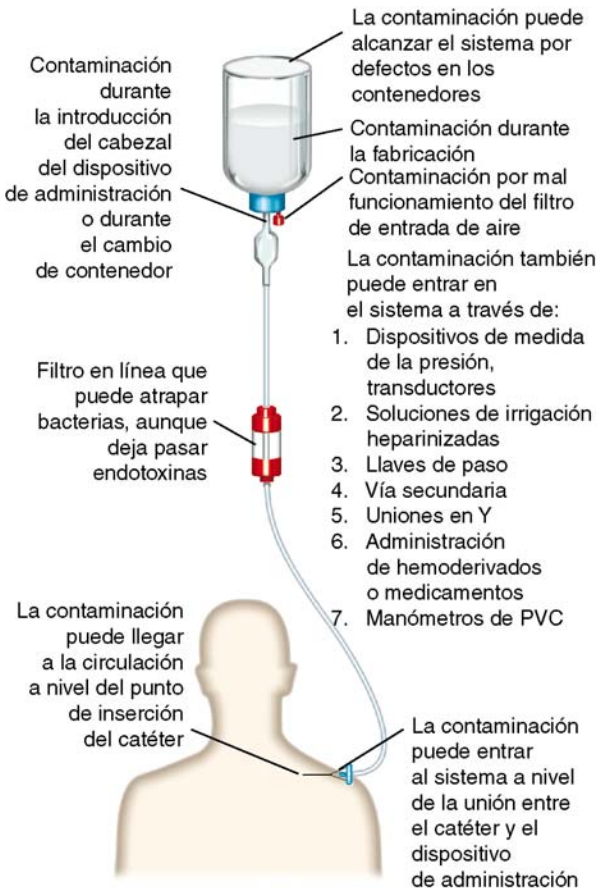


Figura 302-1 **Puntos de acceso de la contaminación microbiana en las infusiones.**

Estos trombos pueden sembrarse de microbios, bien por vía hematogénica o por extensión directa.

CONTAMINACIÓN DE LA LLAVE DEL CATÉTER Y DE SU LUZ

La contaminación de la junta entre la llave del catéter y el sistema de tubos es un factor que contribuye de forma significativa a las infecciones asociadas a dispositivos, según han demostrado Sitges-Serra y cols.[14,28-30]. Estos investigadores sugirieron que las bacteriemias endémicas por estafilococos coagulasa-negativos se suelen originar como consecuencia de la contaminación de la llave del catéter por estos microorganismos. Un estudio aleatorizado para valorar los efectos de una llave protectora rediseñada demostró que estos conos se asociaban a una incidencia significativamente menor de sepsis por catéter y de llaves con resultados positivos en los cultivos[31], lo que sugiere que la llave es una vía de entrada frecuente de estos microorganismos. Otros autores han implicado a la junta entre la llave y el sistema de tubos (sobre todo cuando no se ajusta bien) en la patogenia de las epidemias por estafilococos coagulasa-negativos[32,33]. Maki y Ringer encontraron que la contaminación de la llave era el segundo factor de riesgo más significativo en las infecciones asociadas a catéter en un gran estudio prospectivo[34]. Salzman y cols. observaron que más del 50% de los episodios de sepsis relacionada con un catéter venoso central en una UCI neonatal venían precedidos de una colonización de la llave del catéter por el microorganismo responsable[35]. En un estudio experimental posterior, estos autores encontraron que limpiar la llave del catéter con un desinfectante reducía en gran medida la carga microbiana, y que las preparaciones de alcohol al 70% eran más eficaces y seguras que las de clorhexidina[36]. Sherertz estimó que la llave, la luz o ambas aportan más de dos terceras partes de los microorganismos que infectan los catéteres a largo plazo, y que una cuarta parte de estos microorganismos se originan en la piel[37]. Por último, se han atribuido varios brotes de bacteriemia a medicamentos contaminados, que se introducen directamente al sistema o que se administran de forma retrógrada por un puerto lateral[38,39]. Se han relacionado grupos de infecciones con los líquidos contaminados de una fuente común[40].

Por el contrario, algunas nuevas tecnologías pueden asociarse a un mayor riesgo de infecciones relacionadas con el catéter. Aunque la incorporación de sistemas de inyección para administración intravenosa sin agujas conseguiría un entorno laboral más seguro para los profesionales sanitarios, algunos datos indican que dichos dispositivos podrían aumentar el riesgo de transmisión de infecciones[41]. Múltiples estudios sobre brotes de bacteriemia asociados a estos dispositivos sin aguja han sugerido que el mecanismo implicado puede ser la contaminación del capuchón protector terminal[42-46]. Como dato interesante, varios estudios han demostrado paradójicamente un riesgo aumentado o disminuido de infección con el mismo sistema sin agujas (p. ej., el dispositivo Interlink [Baxter, Deerfield, IL][43,44]), lo que ha llevado a la conclusión de que el riesgo principal de estos dispositivos se debe a la forma de emplearlos (p. ej., la frecuencia de cambio de los capuchones protectores y el seguimiento de los procedimientos recomendados para el control de las infecciones) en lugar de a factores intrínsecos al sistema[44]. La formación adecuada del personal sobre el uso de los dispositivos y el cumplimiento de las recomendaciones del fabricante permiten prevenir la bacteriemia asociada a los mismos.

CONTAMINACIÓN DE LA PIEL EN LA ZONA DE ENTRADA DEL DISPOSITIVO

Muchos autores consideran que la zona de inserción del catéter es la principal vía para la entrada de los invasores microbianos[1,10,14,15,32,34,47,48]. Varios estudios se han centrado en la colonización microbiana alrededor del punto de entrada del catéter como factor de riesgo significativo de infecciones asociadas[49]. A favor de esta idea están los estudios de Cooper y Hopkins, que demuestran la presencia de microorganismos en la superficie externa de los catéteres más que dentro de su luz[50]. En el estudio prospectivo realizado por Maki y Ringer, la colonización alrededor del lugar de introducción era el factor de riesgo más intensamente asociado a la infección local del catéter[34]. De modo similar, Safdar determinó que la mayoría de las bacteriemias relacionadas con catéteres que se producían con catéteres centrales sin manguito mantenidos un corto período de tiempo fueron adquiridas extraluminalmente y se debían a la microflora cutánea[51]. Parece que la piel es la fuente principal de bacteriemia asociada a dispositivos intravenosos en los catéteres de corta duración, que se mantienen colocados durante menos de 8 días como media[52-54].

La colonización de la piel es un proceso dinámico. Atela y cols. realizaron un estudio prospectivo para valorar el recambio de la colonización de la piel superficial mediante cultivos cuantitativos seriados de ésta y de la entrada del catéter[47]. Las cepas recuperadas de las zonas superficiales de la piel muestreadas mostraron una mala correlación con las cepas de cultivos previos de la piel y con microorganismos aislados de la punta del catéter[47]. Herwaldt y cols. analizaron el origen de las bacteriemias por estafilococos coagulasa-negativos en pacientes oncohematológicos y encontraron que la misma cepa se identificaba en cultivos de la sangre y la piel sólo en 6 de 20 episodios[55]. La cepa que coincidía sólo se aisló en otras zonas (sobre todo las narinas) en el 70% de los episodios restantes, lo que llevó a los investigadores a la conclusión de que las mucosas pueden ser un reservorio para las cepas de estafilococos coagulasa-negativos que producen bacteriemia en enfermos inmunodeprimidos. Hay que destacar que estos investigadores no consiguieron identificar una colonización por la misma cepa en la mayor parte de las bacteriemias; sólo 4 de 21 infecciones hematogénicas nosocomiales vinieron precedidas por una colonización a causa de la misma cepa. La mayor parte de las bacteriemias nosocomiales por estafilococos coagulasa-negativos de este estudio parecieron deberse a la introducción extrínseca del microorganismo.

Epidemiología

El National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) de los CDC ha recogido la frecuencia de bacteriemia asociada a catéteres venosos centrales desde 1970; sin embargo, en 2006 este sistema ha sido sustituido de modo eficaz por la National Healthcare Safety

Network. En 2006, las tasas de BACC oscilaban entre 1,5 (en las plantas de enfermos médicos/quirúrgicos ingresados) y 6,8 (en las UCI de quemados) por cada 1.000 días de permanencia de los catéteres venosos centrales[3]. Las tasas previas registradas por el NNIS de 1992 a junio de 2004[56] fueron más elevadas: la tasa previa en las UCI médicas era de 5,0 en comparación con la tasa de 2,9 del informe actual, lo que quizás indique una reducción real en el número de bacteriemias.

La frecuencia de bacteriemia asociada a dispositivos intravenosos viene determinada por factores relacionados con el paciente, por parámetros del propio catéter y por otros dependientes del hospital (tabla 302-1). Dadas las dificultades metodológicas para realizar estudios científicos adecuados que permitan valorar el riesgo relativo, muchos de estos factores de riesgo se han identificado en estudios retrospectivos o en el contexto de epidemias. Sin embargo, todos los factores relacionados con el paciente que se recogen en la tabla 302-1 se han asociado a un aumento del riesgo de infecciones por dispositivos[57]. Las alteraciones en la flora de la piel del paciente, como resultado de los antimicrobianos o por la colonización por una cepa epidémica transportada en las manos del personal hospitalario, son una alteración frecuente antes de la infección del catéter. Además, determinados dispositivos terapéuticos (como los apósitos semipermeables) pueden aumentar la carga microbiana en la piel alrededor del punto de entrada del catéter[58,59]. Se ha demostrado con claridad, sobre todo en la UCI[60-62], que en ocasiones el personal sanitario no sigue los procedimientos adecuados para la higiene de las manos. Numerosas epidemias de bacteriemia por dispositivos se han vinculado a que los profesionales sanitarios son portadores de cepas epidémicas en las manos. La manipulación del sistema para recolocarlo, para obtener una muestra o por cualquier otro motivo aumenta la probabilidad de que el catéter se contamine[63]. Este punto se ha ilustrado mejor en los estudios sobre complicaciones infecciosas asociadas a catéteres empleados para la nutrición parenteral (v. más adelante).

TABLA 302-1 Factores de riesgo de bacteriemia asociada a dispositivos

Granulocitopenia
Quimioterapia inmunosupresora
Pérdida de la integridad de la piel (p. ej., quemaduras, psoriasis)
Gravedad de la enfermedad de base
Infección activa de otro origen
Alteración de la microflora cutánea del paciente
Olvido de lavarse las manos por parte del profesional sanitario
Pomada o crema contaminadas
Composición/fabricación del catéter
Flexibilidad/rigidez
Trombogenicidad[64]
Propiedades de adherencia microbiana y producción de biopelículas[77]
Tamaño del catéter
Número de luces del catéter[73]
Funciones/uso del catéter
Estrategias de manipulación del catéter: número de entradas al sistema
Tipo de catéteres (plástico > acero)
Localización del catéter (central > periférico[335]; yugular > femoral > subclavia[53,93,400]; extremidad inferior > extremidad superior)
Tipo de colocación (profunda > percutánea)[171,183,335]
Duración de la colocación (al menos 72 h > menos de 72 h)[34,171,222,335]*
Colocación urgente > programada
Habilidad de la persona que realiza la venopunción (otros > equipo de tratamiento i.v.)[89,222]
Tipo/uso de catéter (con globo en la punta, dirigido por flujo > catéter venoso central percutáneo > catéter venoso central implantado)[249]
Variables dependientes del personal de enfermería (número de pacientes por enfermero[95]; un cociente menor entre personal de enfermería fijo y pacientes y un cociente mayor entre personal de enfermería eventual y pacientes)[96,97,396]

*Aunque varios estudios apoyan esta idea, otro la ha puesto en duda[173].

Se ha sugerido que varias características o propiedades del catéter se asocian a un mayor riesgo de infección por el mismo. Los catéteres que irritan la íntima vascular y producen trombogénesis y los que están realizados en materiales trombogénicos de forma intrínseca se asocian a un mayor riesgo de infecciones asociadas al dispositivo[64]. Los estudios más antiguos indicaban que las vías o catéteres rígidos se asociaban a frecuencias más elevadas de infección[65]. Es más probable que estos catéteres se movilicen en su lugar de entrada, y también se consideran más trombogénicos. Se ha establecido una clara relación entre la trombogenicidad de un catéter y el riesgo de infecciones asociadas al mismo[66,67]. A pesar de estas diferencias en la capacidad trombogénica, algunos autores consideran que todos los catéteres quedan revestidos por una cubierta de fibrina poco después de su colocación[68]. En este momento, la mayor parte de los catéteres se fabrican con polímeros antitrombogénicos, como el poliuretano.

La composición del catéter puede condicionar el riesgo de infecciones por otro mecanismo. Sheth y cols. han demostrado que determinados microorganismos, sobre todo estafilococos, pueden adherirse mejor a los catéteres de cloruro de polivinilo que a los de politetrafluoruro de etileno[69]. Rotrosen y cols. observaron esto mismo en el caso de las especies de *Candida*[70]. En un modelo en conejos, los catéteres de silicona se infectaban con mayor facilidad por *Staphylococcus aureus* que los realizados en poliuretano, politetrafluoruro de etileno o cloruro de polivinilo[71]. Se puede postular que los materiales que facilitan la adherencia microbiana se asocian a un mayor riesgo de infecciones por el dispositivo. Las nuevas intervenciones terapéuticas se han centrado en reducir la adherencia al catéter por diversos mecanismos.

El tamaño físico del dispositivo (y, por tanto, el tamaño del defecto en las defensas intrínsecas de la piel del huésped) también parece correlacionarse con un mayor riesgo. De forma similar, se ha planteado que al aumentar el número de luces de un catéter también lo hace el riesgo de infecciones asociadas al mismo. Varios estudios indican que los catéteres de luz múltiple se asocian a un mayor riesgo de infecciones que los de luz única[44,72,73]. Sin embargo, esta diferencia no se ha encontrado en todos los estudios[74,75].

La presencia de una infección alejada que determina una diseminación hematogénica al dispositivo intravascular se ha relacionado con la patogenia de las infecciones asociadas a los dispositivos en algunas series[49,76]. Varios factores pueden condicionar el riesgo de siembra del catéter, como su composición, la formación local de trombos en el lugar de introducción del mismo, la intensidad de la bacteriemia, el patógeno responsable, la duración de la cateterización, la duración de la bacteriemia y la capacidad del paciente para organizar una respuesta inmunológica frente a la infección.

En la actualidad se cree que la formación de una biopelícula bacteriana es un fenómeno prácticamente universal tras la introducción de dispositivos intravasculares[77]. Los microorganismos a continuación se alojan en la biopelícula y bajo la misma y se convierten en una fuente de colonización intraluminal y, con el tiempo, en una fuente de BACC[78]. Algunos quelantes, como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y el citrato sódico, inhiben el crecimiento bacteriano y la formación de fibrina[79]. La presencia de depósitos de fibrina puede explicar la dificultad del tratamiento de las bacteriemias por puertos de acceso venoso totalmente implantados sin extraer el dispositivo[80,81]. Las concentraciones de antibióticos deben ser 100-1.000 veces mayores para erradicar las bacterias sésiles de una biopelícula que para las bacterias planctónicas[82-85].

Por último, la forma de emplear el catéter puede condicionar el riesgo. Por ejemplo, el riesgo de infecciones puede ser más elevado con los catéteres en la arteria pulmonar por la manera en que se usan[86]. En los enfermos críticos estos catéteres se utilizan de forma intensiva (aunque en la actualidad algo menos frecuentemente que en el pasado reciente): se recolocan con frecuencia para obtener lecturas exactas, se emplean para obtener muestras del gasto cardíaco y se pueden usar para extraer sangre venosa mixta con el fin de medir las presiones parciales de dióxido de carbono y oxígeno.

La manipulación del catéter, que incluye su introducción y su mantenimiento, también puede influir en el riesgo de infecciones. Varios estudios han demostrado que los catéteres colocados por personal menos experto tienen mayor riesgo de infectarse[87,88]. Otro estudio ha

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

analizado la eficacia de emplear un equipo experto para colocar los catéteres intravenosos periféricos[89]. En este estudio, la dedicación de dicho equipo a este fin reducía de forma significativa las complicaciones locales y bacteriémicas asociadas a este tipo de catéteres, en parte porque se cambiaban en el momento preciso. Dos estudios sugieren que la inserción de catéteres venosos centrales sin el máximo nivel de barrera estéril aumenta el riesgo de infecciones relacionadas con los mismos[53,90]. Varios estudios han indicado que el número de veces que se penetra en el sistema condiciona también el riesgo de infección[63,91,92]. El hecho de que para colocar el catéter sea necesario más de un intento, también se ha comprobado que es un factor de riesgo de bacteriemia[75]. La colocación del catéter en la subclavia en lugar de en la femoral se asocia de forma clara a un menor riesgo de complicaciones tanto infecciosas como trombóticas[73,93,94]. Además de los factores que se han mencionado previamente, el riesgo de sufrir una bacteriemia por el catéter se relaciona con el paciente y sus mecanismos defensivos inherentes, así como con factores propios del hospital o del tratamiento (v. tabla 302-1). El médico no puede modificar los factores relacionados con el paciente en su mayoría; sin embargo, es posible emplear esta información a la hora de valorar los riesgos del tratamiento intravenoso y determinar la necesidad y duración del mismo.

Además de los factores relacionados con el paciente, se han identificado o propuesto varios factores de riesgo de BACC dependientes del propio hospital (v. tabla 302-1). A diferencia de los factores del paciente, los asociados al hospital se pueden modificar en general en favor del enfermo. Las variables del personal de enfermería, como el cociente entre enfermeros y pacientes, el nivel de formación y la asignación permanente a una unidad (enfermería «circulante» frente a personal regular de unidad), condicionan las tasas de bacteriemia[95-97]. Como se ha descrito previamente, el grado de experiencia del profesional que coloca el catéter (es decir las veces que ha colocado un catéter con anterioridad) también se ha observado que afecta a los índices de bacteriemia relacionada con el catéter[98]. Además, diversos estudios han encontrado que los programas educativos que se centran en los factores de riesgo y en las modificaciones de las prácticas se asocian con una disminución de la tasa de BACC[99,100].

Microbiología

Los estafilococos siguen siendo los microorganismos predominantes entre las infecciones relacionadas con dispositivos. Aunque *S. aureus* suele producirlas, los estafilococos coagulasa-negativos se han convertido en la causa más frecuente de estas infecciones en las dos últimas décadas, sobre todo entre los enfermos inmunodeprimidos y los portadores de vías centrales a largo plazo[101,102]. Sin embargo, la incidencia de bacteriemia por *S. aureus* está aumentando, debido en gran parte al incremento epidémico de cepas asociadas a la comunidad que son resistentes a la meticilina[103].

Aunque existen algunas pequeñas diferencias microbiológicas entre los dispositivos o tratamientos que se están comentando, los estafilococos como género causan desde dos tercios hasta un 90% de los episodios de bacteriemia por este tipo de dispositivos[6,104]. Estudios recientes han sugerido que los estafilococos coagulasa-negativos también pueden adherirse a los catéteres de plástico con mayor afinidad que otros microorganismos[105]. Esta propiedad determinaría una ventaja selectiva para dichos estafilococos a la hora de producir infecciones por dispositivos.

En la tabla 302-2 se recogen otros microorganismos aislados que se encuentran con frecuencia. Algunos centros han descrito un reciente incremento de las infecciones de catéteres asociadas a bacilos gramnegativos[106,107]. Un estudio de pacientes con neoplasias hematológicas malignas con catéteres de Hickman identificó la predominancia de microorganismos gramnegativos (68%) como causa de bacteriemias relacionadas con catéteres en esta población no neutropénica[108]. Raad y cols. describieron que las bacteriemias por gramnegativos de los pacientes cancerosos con tumores sólidos se relacionaban con gran probabilidad con los catéteres[9]. La década pasada fue testigo del aumento de BACC causadas por bastones gramnegativos con resistencias múltiples, principalmente por *Acinetobacter baumannii*[109]. Las BACC causadas por *A. baumannii* a menudo se producen en pacientes en estado crítico, inmunosuprimidos, con gran experiencia en tratamientos con fármacos antimicrobianos, que pueden soportar mal cualquier tipo de bacteriemia, y peor aún las causadas por bacterias resistentes a múltiples fármacos[110].

TABLA 302-2 Microbiología de la bacteriemia asociada a dispositivos

Estafilococos coagulasa-negativos, por ejemplo *Staphylococcus epidermidis**
Staphylococcus aureus
Especies de *Enterococcus*
Serratia marcescens†
Candida albicans‡
Candida tropicalis‡
Pseudomonas aeruginosa§
Especies de *Klebsiella*†
Especies de *Enterobacter*†
Citrobacter freundii†
Corynebacterium (sobre todo *C. jeikeium*)‖
Acinetobacter (sobre todo *A. baumannii*)¶
Complejo *Burkholderia cepacia*§

*Patógenos más frecuentes para las vías colocadas durante mucho tiempo; también se asocian a la infusión de lípidos en neonatos.
†Con frecuencia se relacionan con un líquido de infusión contaminado.
‡Se asocian muchas veces a la nutrición parenteral total; suelen localizarse a lo largo del trayecto del catéter, aunque a veces derivan de un líquido de infusión contaminado.
§Pueden originarse en el agua (p. ej., el líquido de infusión) o indicar colonización de la piel.
‖La bacteriemia por *C. jeikeium* se produce casi de forma exclusiva en pacientes inmunodeprimidos graves que reciben o han recibido antibióticos de amplio espectro o que portan dispositivos intravasculares permanentes.
¶*A. baumannii* (a menudo resistente a múltiples fármacos) se está convirtiendo cada vez más en un patógeno prevalente en las UCI, especialmente en los pacientes en estado crítico que precisan intervenciones de soporte vital (p. ej., soporte ventilatorio) y en los que han recibido múltiples tratamientos antimicrobianos.

En un estudio se observó que los pacientes con catéteres femorales poseían mayor incidencia de bacteriemia por gramnegativos y fungemia por levaduras[111]. La aparición de microorganismos menos frecuentes (como especies de *Enterobacter,* complejo *Burkholderia cepacia* y *Citrobacter freundii*) como causa clara de infecciones por dispositivos debe sugerir al menos la posibilidad de un producto de infusión contaminado o de un reservorio de agua ambiental para estos patógenos[40,112-114].

Otros microorganismos también pueden ser responsables de estas infecciones (p. ej., *Flavobacterium* y especies de *Acinetobacter*); sin embargo, se han asociado en pocas ocasiones a infecciones relacionadas con la infusión o con la cánula[17]. Junto con el aumento del uso empírico de antibióticos de amplio espectro en pacientes con inmunodepresión grave, se han descrito cada vez más casos de infecciones hematogénicas asociadas a dispositivos, causadas por una serie de patógenos bacterianos, micobacterias o micóticos atípicos[10,115-122].

Diagnóstico

A veces resulta difícil detectar en la clínica la septicemia asociada a los catéteres. Los marcadores clínicos muestran una mala correlación con la bacteriemia a causa de los mismos[123]. La procalcitonina sérica ha sido estudiada extensamente como un marcador de sepsis, y un metaanálisis concluyó que ante una inflamación sistémica diferenciaba las causas bacterianas de las no infecciosas con mayor precisión que la proteína C reactiva (PCR)[124]. Sin embargo, los ensayos disponibles en la actualidad no aportan resultados definitivos; muchos pacientes con bacteriemia presentan niveles indeterminados de procalcitonina[124]. Un ensayo de segunda generación más sensible permitiría la monitorización diaria en los pacientes con catéteres intravasculares con el fin de predecir la aparición de la bacteriemia[125]. La presencia de fiebre tiene una elevada sensibilidad para la bacteriemia, pero una baja especificidad, y la inflamación local muestra una buena especificidad, pero es poco sensible. Además de la presencia de un dispositivo intravascular, varios signos clínicos deben alertar al médico de una posible bacteriemia por esta causa. En la tabla 302-3 se recogen los signos de la sepsis por dispositivos más destacados, que permiten distinguirla de otros

TABLA 302-3 Factores que diferencian la bacteriemia asociada a dispositivos de otros síndromes sépticos

Flebitis o inflamación (o ambas) locales a nivel de la zona de introducción del catéter
Ausencia de otro origen para la bacteriemia
Sepsis en un paciente que no tiene otros factores de gran riesgo de bacteriemia
Enfermedad embólica localizada distalmente a una arteria canulada[131,300]
Endoftalmitis hematogénica por *Candida* en pacientes sometidos a nutrición parenteral total[216,217]
Presencia de ≥15 colonias de bacterias en el cultivo semicuantitativo de la punta del catéter[126-128]
Sepsis aparentemente refractaria a los antibióticos «apropiados»
Resolución del síndrome febril tras la retirada del dispositivo
Microbiología típica (*S. aureus, S. epidermidis* u otros estafilococos coagulasa-negativos) o atípica (complejo *B. cepacia, Enterobacter agglomerans, E. cloacae*)
Infecciones agregadas por microorganismos relacionados con la infusión

síndromes bacteriémicos. En general, los hemocultivos son positivos para estafilococos coagulasa-negativos, *S. aureus* o especies de *Candida,* en ausencia de otra fuente identificable de infección, lo que aumenta la probabilidad de que se trate de una bacteriemia ligada al dispositivo intravenoso[123]. Aunque ninguno de estos criterios identifica de forma específica el dispositivo intravascular como el origen de la sepsis, la presencia de tales hallazgos clínicos debe al menos suscitar la posibilidad de bacteriemia asociada al mismo.

Se ha descrito que los cultivos de la punta del catéter tienen un valor variable. Antes de la introducción de la técnica de cultivo semicuantitativo descrita por Maki y cols.[126,127], la mayor parte de los laboratorios de microbiología empleaban caldo de cultivo para las puntas de los catéteres y trataban así de detectar los contaminados. Esta técnica conseguía unos resultados muy variables y poco fiables[126-128]. Para el diagnóstico de bacteriemia relacionada con los puertos venosos subcutáneos no se deben realizar cultivos de la punta del catéter; el cultivo del material presente en el interior del reservorio del puerto es más sensible[80,129,130].

Mediante la técnica del cultivo semicuantitativo, que define un cultivo de punta de catéter como positivo cuando se encuentran 15 colonias o más[126,127], y aplicando una definición relativamente estricta de sepsis asociada al catéter, Maki y cols. encontraron una especificidad para catéteres periféricos colocados durante poco tiempo del 76-96% con un valor predictivo positivo de resultados positivos en los cultivos de puntas entre el 16%[127] y el 31%[126] en cuatro estudios[126,127,131,132]. No se dispone de datos sobre la sensibilidad de los cultivos semicuantitativos, porque los autores han considerado que los resultados positivos de los cultivos de puntas son un criterio para definir las infecciones locales de los catéteres y la bacteriemia secundaria a los mismos[126,127,131,132]. El punto límite de 15 colonias por catéter para definir la «infección» parece algo arbitrario en estos estudios. Los autores demostraron que la mayoría de los catéteres infectados mostraban un crecimiento confluente en la técnica semicuantitativa. Estos estudios originales realizados a finales de la década de 1970 demostraron que *S. aureus,* más que los estafilococos coagulasa-negativos o las especies de *Candida* y *Enterococcus,* eran los principales responsables de bacteriemia. En dichos estudios se incluyeron sobre todo catéteres periféricos cortos (de 5,7 cm) o agujas de acero. Dadas las diferencias actuales en la microbiología y el tipo de dispositivos intravasculares que se suelen emplear, tales investigaciones pueden ser menos relevantes en el siglo XXI que hace 30 años[133].

Varios investigadores han tratado de modificar la técnica de Maki para mejorar la capacidad de predicción del procedimiento. Cleri y cols. publicaron una técnica para el cultivo cuantitativo de los catéteres en caldo de cultivo[134]. Este sistema, un poco más complicado para el laboratorio, según sus autores tenía tres ventajas sobre el propuesto por Maki y cols.: 1) la capacidad de detectar microorganismos dentro de la luz del dispositivo, 2) la capacidad de evaluar las cifras relativas de microorganismos en distintos segmentos del catéter y 3) la de comparar las cifras relativas de microorganismos presentes en las infecciones mixtas[134]. Brun-Buisson y cols. emplearon un sistema simplificado de cultivo cuantitativo de la punta mediante dilución en caldo para valorar la posibilidad de que los catéteres fueran fuente de infecciones, y demostraron que esta técnica tenía una sensibilidad del 97,5% y una especificidad del 88% para diagnosticar la bacteriemia asociada a dispositivos, usando una definición clínica estricta de la misma[135]. Más tarde, Gutierrez y cols. observaron que una técnica de dilución en caldo modificada era sólo ligeramente más sensible, pero resultaba mucho más laboriosa que los cultivos semicuantitativos[136]. Los autores plantearon que es mejor emplear estos últimos por la facilidad de realización de la prueba. Hnatiuk y cols. demostraron un incremento notable de la sensibilidad de la técnica semicuantitativa cuando la punta del catéter se introducía en el cultivo en la cabecera del paciente, en lugar de cortarla, colocarla en un envase estéril y enviarla al laboratorio para su cultivo[137].

Farr y cols. han realizado un metaanálisis de las técnicas de cultivos de catéteres y han sugerido que la precisión se incrementa en los cultivos de segmentos de los catéteres al aumentar la cuantificación (es decir, método cualitativo < semicuantitativo < cuantitativo)[128]. Este incremento de la precisión se debe principalmente al aumento de especificidad de las pruebas más cuantitativas. Los autores encontraron que el cultivo cuantitativo de segmentos de catéteres era el único método con especificidad y sensibilidad superiores al 90%[128]. Sherertz y cols. también observaron que la práctica común de cultivar sólo un segmento de un catéter vascular central resulta inadecuada[138]. Safdar y cols. también observaron que el cultivo cualitativo del segmento del catéter era la prueba menos exacta de las que estudiaron, debido principalmente a la baja especificidad[139].

Aunque todavía se tienen que concretar de manera definitiva los méritos relativos de estos procedimientos, la facilidad de realización de la técnica semicuantitativa descrita por Maki y cols.[126,127] ha determinado que se use mucho en la clínica. Los intentos por cultivar los catéteres más modernos con recubrimiento antimicrobiano utilizados para la prevención de la BACC puede dar lugar a resultados falsos negativos[140,141]. Se dispone de inhibidores específicos para inhibir el efecto de los catéteres recubiertos con clorhexidina-sulfadiazina argéntica[140], pero no se han identificado inhibidores para los catéteres recubiertos de minociclina-rifampicina.

Otros autores han planteado técnicas alternativas para el diagnóstico de las infecciones asociadas a los catéteres[128,142-144]. El citocentrifugado leucocitario con naranja de acridina de sangre obtenida a través del catéter se ha estudiado como un método para diagnosticar la infección a la vez que se mantiene el catéter[145,146]. Un metaanálisis concluyó que esta prueba ofrece un diagnóstico rápido de la bacteriemia relacionada con el catéter con precisión, pero con menor sensibilidad[139]. Aunque se está adquiriendo cierta experiencia con la tinción directa de Gram, ninguna de estas técnicas nuevas parece tener eficacia suficiente como para sustituir al método semicuantitativo. Un grupo ha publicado una descripción de un método de cepillado endoluminal[143], que sugiere que esta técnica puede utilizarse sin sacrificar la vía intravascular. Estos autores sugieren que el método resulta mucho más sensible y específico que la técnica semicuantitativa. Este método no es ampliamente utilizado, debido probablemente a que es más engorroso. Otros autores describieron que siempre existe una colonización endoluminal del catéter en los casos de bacteriemia asociada al mismo[33]. Algunos autores han recomendado combinar técnicas microbiológicas y directas[128,142].

Mosca y cols. subrayaron las ventajas de obtener hemocultivos con el sistema Isolator (Isolator, Wampole Laboratories, Cranbury, NJ), que permite estimar la carga microbiana en la muestra de forma cuantitativa[147]. Aunque varios estudios han infravalorado la utilidad de este sistema, un estudio ha sugerido que los resultados obtenidos con los hemocultivos tradicionales se pueden complementar con los conseguidos con el sistema Isolator y que, siempre que sea posible, se deben emplear ambos métodos[148]. Varios grupos han estudiado hemocultivos cuantitativos pareados[129,149]. Esta técnica consiste en que se obtiene un grupo de cultivos a través del dispositivo y otro grupo de modo percutáneo; la infección relacionada con el catéter se diagnostica cuando ambos cultivos son positivos y la concentración de microorganismos en el cultivo obtenido a partir del dispositivo es de tres a cinco veces superior a la del cultivo periférico.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Maki y cols. realizaron un metaanálisis para determinar los métodos más precisos para diagnosticar la bacteriemia asociada con los dispositivos[139]. Determinaron que el cultivo cuantitativo o cualitativo del catéter combinado con dos hemocultivos (uno periférico y otro obtenido a través del catéter) es más preciso para los catéteres centrales colocados a corto plazo[139]. Se determinó que el hemocultivo cuantitativo pareado es el método diagnóstico más preciso para los dispositivos colocados a largo plazo, incluyendo los catéteres tunelizados y los totalmente implantados. Estos autores recomiendan específicamente, al igual que los CDC[2,123], que no se cultiven los catéteres vasculares si no existen signos de infección. Como se ha expuesto previamente, varios estudios han recomendado una comparación diferencial de los cultivos cuantitativos obtenidos periféricamente y de los cultivos cuantitativos obtenidos extrayendo sangre retrógradamente a través del catéter sospechoso para documentar la ocurrencia de sepsis adquirida por el catéter[9,150-152]. Algunos autores han sugerido que los hemocultivos cuantitativos pareados (como han sido descritos previamente) eliminan la necesidad de retirar el catéter e incluyen el cultivo de la punta en el algoritmo diagnóstico[153]. Debido a la complejidad de la epidemiología de la bacteriemia asociada con los dispositivos y a la creciente complejidad técnica de los métodos de hemocultivo diferencial, la aplicabilidad de estos hallazgos y de otros anteriores sigue siendo poco clara. Además, a pesar de las pruebas de que los hemocultivos cuantitativos son útiles para diagnosticar las bacteriemias por catéteres intravasculares, muchos laboratorios microbiológicos no ofrecen este servicio debido a su precio y a su complejidad.

Recientemente, se ha centrado el interés en un método basado en el tiempo diferencial hasta llegar a la positividad de los hemocultivos cualitativos obtenidos simultáneamente de un catéter y periféricamente[154-158]. Blot y cols. sugirieron que la velocidad con la que se pueden detectar las bacterias en los laboratorios de microbiología permite distinguir las infecciones asociadas a los catéteres de las no relacionadas[154]. Posiblemente por la mayor concentración bacteriana, los hemocultivos de sangre obtenida a través de un catéter venoso central infectado suelen mostrar un crecimiento mucho más rápido que los obtenidos periféricamente[156]. Otros grupos han demostrado que esta diferencia de tiempo en conseguir muestras positivas (entre los cultivos obtenidos del catéter y los de sangre periférica) muestra una buena eficacia en comparación con los hemocultivos cuantitativos para el diagnóstico de la BACC[157-159]. Este mismo tiempo diferencial hasta el resultado positivo del cultivo fue analizado en un grupo de enfermos oncológicos[160] y en pacientes enfermos en estado crítico[161] y no se demostró su utilidad en muchas situaciones clínicas, de forma que no queda clara la validez de este factor para uso clínico. Safdar y cols. examinaron esta metodología en un metaanálisis y concluyeron que aunque los hemocultivos cuantitativos pareados eran el método diagnóstico más preciso, si se emplea el tiempo diferencial hasta el resultado positivo se logra una sensibilidad comparable y una especificidad aceptable[139].

La utilidad de los cultivos «a través de la vía» ha sido puesta en entredicho repetidamente debido a que estos cultivos pueden contaminarse con facilidad. Tonnesen y cols. han descrito que la sangre obtenida a través de catéteres arteriales o venosos proporcionó resultados concordantes con los cultivos obtenidos mediante la venopunción periférica en el 92% de los casos[162]. En el 5% de los casos se consideró que los resultados de los cultivos tras «tracción» del catéter representaban falsos positivos (la mayoría eran de *Staphylococcus epidermidis*), y en un 2% adicional se observó que los cultivos obtenidos a partir del catéter eran falsos negativos[162]. Felices y cols.[163] obtuvieron resultados similares al comparar los de los cultivos obtenidos mediante venopunción periférica con los cultivos obtenidos a través de catéteres venosos centrales. Un estudio posterior describió que las tasas de contaminación de los cultivos obtenidos mediante venopunción no se diferenciaban significativamente de las observadas en los cultivos obtenidos a través del catéter[164]. La incidencia de cultivos falsos positivos puede depender principalmente del tipo de dispositivo intravenoso utilizado para obtener los cultivos y del cuidado puesto durante la obtención de la muestra. Si se desconocen los detalles del método empleado para obtener el cultivo, puede ser imprudente basarse por completo en los cultivos obtenidos a partir de sangre extraída a través de un catéter permanente. Sin embargo, en situaciones bien definidas en las que la bacteriemia asociada al dispositivo es una consideración importante en el diagnóstico diferencial del paciente, estos cultivos pueden proporcionar información valiosa[134-136,147,148,150-152,165,166]. DesJardin y cols. describieron que el cultivo de sangre extraída de un catéter central o de una vena periférica posee un valor predictivo negativo excelente[167]. Los hemocultivos obtenidos a partir de un catéter central poseen un valor predictivo positivo más bajo que los hemocultivos obtenidos percutáneamente, pero la extracción de sangre a través de un catéter puede ser un método aceptable para descartar una bacteriemia. Cuando se sospeche una bacteriemia relacionada con un dispositivo, los autores recomiendan extraer al menos dos hemocultivos, obteniendo como mínimo uno de ellos de modo percutáneo.

En ocasiones se identifican bacterias intracelulares en los frotis de sangre de rutina para recuento diferencial. Encontrar bacterias intracelulares en este tipo de muestras procedentes de un catéter venoso central suele indicar que existe una infección activa. En un estudio, seis de estos pacientes estaban asintomáticos en el momento en que se detectaron bacterias en sus frotis de sangre periférica, aunque todos mostraron hemocultivos positivos para estafilococos coagulasa-negativos[168]. La identificación de bacterias intracelulares en los frotis de sangre de los enfermos con una vía intravascular debe hacer que se plantee una rápida sustitución de la misma, incluso en enfermos asintomáticos[168].

Durante los últimos 15 años, los métodos moleculares han empezado a tener un papel cada vez más destacado en el diagnóstico microbiológico. Linares y cols. han resumido la importancia de las técnicas moleculares de laboratorio[28]. Entre los ejemplos de la utilidad de estas técnicas se incluyen el uso del análisis del ADN polimórfico amplificado de forma aleatoria para la identificación rápida de los estafilococos coagulasa-negativos[169], el empleo de otros métodos de tipificación molecular (electroforesis en campo pulsátil, localización y/o sondaje de la vecindad del gen *mecA*)[28,170] y la identificación molecular de resistencias antimicrobianas incluso antes de completar la determinación de la especie. Estas técnicas moleculares tienen especial utilidad en estudios epidemiológicos.

Aspectos relacionados con el dispositivo

CATETERIZACIÓN INTRAVENOSA PERIFÉRICA

En general, los catéteres periféricos se asocian a un riesgo de infecciones mucho menor que los centrales. Las agujas de acero se han relacionado con una menor frecuencia de infecciones locales o bacteriémicas y de flebitis local que los catéteres de plástico[171]. Sin embargo, Tully y cols. demostraron que los catéteres de acero colocados por un enfermero responsable de vías intravenosas se asociaban a una frecuencia de flebitis inferior, pero a un número significativamente mayor de episodios de infiltración que los catéteres de politetrafluoruro de etileno[172]. En este estudio, todos los catéteres se retiraron en menos de 72 horas y las frecuencias de infección fueron muy bajas para ambos grupos, sin que se encontraran diferencias en las tasas de infecciones locales o sistémicas entre ellos[172]. Aproximadamente 20 años después, Bregenzer y cols. demostraron que los riesgos de complicaciones asociadas a los catéteres, como flebitis, infecciones relacionadas o complicaciones mecánicas, no aumentaban durante una cateterización prolongada (de más de 72 horas)[173]. Estos autores sugirieron que las recomendaciones de los CDC de sustituir de forma habitual los catéteres intravenosos periféricos se debían revisar, sobre todo por el coste adicional que genera este cambio y por las molestias que produce al paciente[173]. Lai encontró una frecuencia de flebitis similar cuando los catéteres periféricos permanecían colocados 72 y 96 horas[174]. Otros estudios han demostrado que una duración prolongada de la cateterización no se asocia a un aumento del riesgo de flebitis[175,176]. Los CDC recomiendan ahora que los catéteres periféricos se recambien cada 72-96 horas en los adultos para evitar la flebitis[2]. Estas diferencias pueden ser explicadas posiblemente por factores como el desarrollo de nuevos materiales para la fabricación de los catéteres, así como nuevos apósitos y técnicas de cuidado del catéter. Los catéteres periféricos no se deben cambiar de forma habitual en los niños salvo que se produzca flebitis o infiltración.

La localización del catéter también puede condicionar la frecuencia de las infecciones. Los catéteres colocados en las extremidades inferiores, sobre todo en las venas femorales, se asocian a un mayor riesgo de muchas complicaciones, como infecciones[171,172,177-181]. Martin y cols. valoraron la cateterización de la vena axilar como alternativa a la de la vena yugular interna y encontraron una frecuencia similar de infecciones asociadas al catéter y de otras complicaciones en ambos casos[182].

Los catéteres insertados de forma percutánea se asocian a una menor frecuencia de infecciones que los introducidos directamente en el vaso[171,183]. Los que se ponen en contextos de urgencias también se asocian a un mayor riesgo de infecciones, posiblemente como consecuencia de errores en la técnica de colocación[184]. Varios autores han sugerido que los catéteres colocados por miembros de un equipo especializado en vías intravenosas conllevan menores tasas de complicaciones que los puestos por otros profesionales sanitarios[89,185].

Las técnicas para la colocación y el cuidado de las cánulas venosas periféricas se han revisado con detalle[171]. Varios aspectos del mantenimiento y el cuidado de los catéteres han planteado controversias, aunque los estudios más definitivos han permitido responder a ciertas dudas. Estos temas se comentan con mayor profundidad en la sección titulada «Prevención de la bacteriemia asociada a dispositivos».

Por último, dos estudios han demostrado que el cambio rutinario del sistema de administración intravenosa cada 48 horas en lugar de cada 24 no se asociaba a un incremento significativo de la frecuencia de bacteriemia relacionada con la infusión[186,187]. Snydman y cols.[188] y Maki y cols.[189] compararon la seguridad relativa de cambiar los equipos de administración cada 72 y cada 48 horas, y en ninguno de los dos estudios se demostró que los cambios cada 72 horas se asociaran a un riesgo mayor.

Por tanto, colocar un catéter periférico, protegerlo, conectarlo con el sistema de administración y cambiarlo cada 72-96 horas parece una práctica segura y razonable en este momento.

CATÉTERES VENOSOS CENTRALES: PROBLEMAS A CORTO PLAZO Y DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Como los catéteres venosos centrales suelen permanecer colocados más tiempo que los periféricos, algunos problemas se producen con más frecuencia o son propios de este tipo de dispositivos. Además, dado que estos catéteres se introducen en venas grandes, las complicaciones derivadas de su colocación, como la endocarditis infecciosa o la tromboflebitis supurativa de las grandes venas, pueden poner en riesgo la vida del enfermo.

Michel y cols. estudiaron 390 catéteres colocados en la vena subclavia con la misma técnica para tratar de determinar los factores de riesgo de colonización microbiana[190]. En este estudio, la existencia de infecciones a distancia, bacteriemia o traqueostomía se relacionaba con un mayor riesgo de colonización del catéter[190]. Por desgracia, los autores optaron por cultivar los catéteres en caldo de cultivo, lo que, como se ha descrito previamente, se acompaña de resultados muy poco fiables[171].

La existencia de fibrina intraluminal o extraluminal se ha propuesto como un factor que predispone al desarrollo de infecciones asociadas a los catéteres[66-68,191-194]. Stillman y cols. estudiaron 94 catéteres centrales y encontraron que los 11 clasificados como infectados y 30 de los 83 que no se consideraron infectados ni colonizados tenían evidencias visibles de trombina intraluminal o en superficie en el momento de la retirada[66]. Lloyd y cols. no consiguieron demostrar ningún efecto adverso de la denominada vaina de fibrina al evaluar un modelo de bacteriemia asociada a dispositivos en ratas[195]. En otro modelo de ratas se observó que la colonización del catéter disminuye con la reducción de fibrina en la vaina que rodea al catéter[196].

El recambio rutinario de los catéteres venosos centrales no es necesario y expone al paciente a los riesgos de la manipulación del catéter y a las complicaciones mecánicas de las nuevas localizaciones[197]. Los CDC han recomendado evitar la sustitución rutinaria de los catéteres venosos centrales, los CCIP, los catéteres de hemodiálisis o los de arteria pulmonar para prevenir las infecciones asociadas a ellos[2]. Se sigue debatiendo si estos catéteres centrales se deben cambiar empleando un cable guía. El uso de este tipo de guía evita la necesidad de una segunda punción percutánea de las grandes venas y puede ser preferible para cambiar la sonda de forma rutinaria o por motivos distintos de una sospecha de infección. Se dispone de pocas evidencias científicas a favor del uso del cable de guía si se sospecha que existe una infección. Maher y cols. emplearon esta técnica con éxito para cambiar los catéteres en situaciones consideradas de «bajo riesgo de infecciones»[198]. Dos estudios más sugieren que el recambio con cable guía puede no resultar especialmente útil si se sospecha que existe infección por el dispositivo[199,200]. En uno de estos dos estudios, el recambio con cable guía del catéter se asociaba a un mayor riesgo de infecciones hematogénicas, pero menor de complicaciones mecánicas[200]. En un estudio experimental, el recambio de un catéter venoso central colonizado por una biopelícula con ayuda de un alambre guía se asociaba a un aumento del riesgo de colonización del nuevo catéter, así como a una mayor probabilidad de producción de agregados de bacterias resistentes a antibióticos, sueltos y envueltos en fibrina, que podían diseminar la infección a otras localizaciones[151].

Aunque el recambio del catéter venoso central con alambre guía puede asociarse a un mayor riesgo de infecciones, esta técnica puede dar lugar a muchas menos complicaciones mecánicas que una repetición de la punción[201]. El recambio con alambre guía se relaciona con menores riesgos de algunas complicaciones (como hemorragias o neumotórax)[199,200]. Si se desea emplear esta técnica para cambiar el dispositivo, se debe obtener un cultivo de la punta del catéter «viejo». Además, antes de retirarlo hay que extraer muestras de sangre a través del catéter viejo para hemocultivos. Si alguno de estos cultivos es positivo, la opción más conservadora será «retirar» el nuevo catéter y realizar cultivos adecuados. Si se sigue precisando una vía central, se debe introducir un tercer catéter en un lugar de punción nuevo. En las situaciones en que se retira el catéter por una posible sepsis, los autores de esta obra creen que no se debe tratar de cambiarlo con cable guía. Por el contrario, un estudio ha sugerido que esta técnica tiene posibles ventajas en pacientes con candidemia asociada al catéter[202].

Los catéteres en la vena umbilical se emplean mucho para el acceso vascular en los neonatos, pero plantean algunos problemas únicos. Dada la amplia flora microbiológica del muñón umbilical, estos dispositivos tienen un elevado riesgo de colonización e infecciones[203,204]. Aunque varios estudios han descrito frecuencias elevadas de infecciones asociadas a los catéteres umbilicales[203,204], no todos los centros confirman estos datos[205]. Un estudio ha encontrado una incidencia de complicaciones infecciosas mucho menor cuando se canula la arteria umbilical (en lugar de la vena) para la infusión[206].

La trombosis de las grandes venas, con el consiguiente riesgo de tromboflebitis supurativa, es una complicación grave de los catéteres centrales[180]. Dicha trombosis es más frecuente en los pacientes con tumores malignos[178] (sobre todo en los que tienen adenopatías mediastínicas) y en los enfermos con drepanocitosis[207]. Cuando se colocan catéteres centrales a pacientes con estas enfermedades de base se pueden esperar complicaciones trombóticas e infecciosas, prevenirlas (cuando sea posible), diagnosticarlas de forma precoz y tratarlas de modo agresivo.

Más adelante se comentan algunos aspectos de la composición de los catéteres y de la eficacia de la tunelización subcutánea de los mismos, así como de los riesgos generados por los dispositivos de monitorización electrónicos.

Varios aspectos de la nutrición parenteral distinguen este tipo de tratamiento intravascular de otros. En primer lugar, la composición de la infusión permite el crecimiento de determinados microorganismos, sobre todo de algunas especies de *Candida*[19,20,208]. Un estudio ha observado que los pacientes que reciben nutrición parenteral poseían una incidencia mayor de bacteriemias polimicrobianas y resistentes a múltiples fármacos[209]. En segundo lugar, los catéteres utilizados para proporcionar nutrición parenteral deben quedar colocados mucho más tiempo que las cánulas venosas centrales o periféricas. Por esta razón, los problemas de contaminación son una preocupación de primera magnitud. En tercer lugar, la hipertonicidad de las soluciones produce irritación de la íntima vascular, lo que a su vez puede producir trombosis, que sirve de nido y aumenta el riesgo de infección. En cuarto lugar, como los pacientes que necesitan nutrición parenteral suelen ser enfermos graves a causa de tumores, traumatismos o enfermedad inflamatoria intestinal, el riesgo de bacteriemia es más elevado.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Por eso, además, el riesgo de diseminación hematogénica del catéter es elevado. Varios estudios han encontrado una asociación entre el uso de la nutrición parenteral y un riesgo aumentado de muerte[210,211]. Un estudio observó que el uso de la nutrición parenteral total disminuyó de modo significativo de 2000 a 2005 en las unidades de cuidados críticos de pacientes traumatológicos, y esta disminución se asoció con menos complicaciones, incluyendo la bacteriemia y la sepsis[210].

Por estas y otras razones, la colocación y el cuidado de los catéteres de nutrición parenteral han recibido mucha atención. Ryan y cols. realizaron un estudio prospectivo de 200 catéteres en el que demostraron que el riesgo de infecciones asociadas aumentaba de forma significativa cuando se alteraba la integridad del sistema de administración[91]. Snydman y cols. posteriormente observaron que la denominada violación de la vía se asociaba en gran medida al desarrollo de sepsis a causa del catéter en la nutrición parenteral[92]. Por estas razones, los CDC han recomendado que la administración de nutrición parenteral sea controlada y realizada por un equipo (tabla 302-4)[212]. En su estudio, Snydman y cols. también trataron de correlacionar los resultados de sus hemocultivos en placa de 1 ml dos veces por semana con el desarrollo posterior de colonización del catéter y sepsis. Igual que en los estudios citados antes[162,163], aunque se observó una elevada concordancia entre los resultados de los hemocultivos, los cultivos de puntas de catéteres y los hemocultivos de sangre periférica, los cultivos obtenidos a través del catéter de nutrición parenteral mostraron una incidencia elevada de falsos positivos, sobre todo como consecuencia de la contaminación por *S. epidermidis*[213]. Un estudio reciente encontró que el aumento de la ingesta calórica por vía parenteral es un factor de riesgo independiente de bacteriemia, y esta asociación no se relaciona con la hiperglucemia[214].

TABLA 302-4 Prevención de las infecciones relacionadas con la infusión durante la nutrición parenteral total (NPT)

La administración de NPT se debe realizar bajo la supervisión de un equipo de profesionales sanitarios (en general un enfermero, un farmacéutico y un médico). Tanto la decisión de iniciar la NPT como la adecuación de la misma y los protocolos de colocación, mantenimiento y administración deben ser responsabilidad de este equipo.
La solución para la NPT se ha de preparar con técnicas asépticas o estériles, siempre que se pueda en una cabina de flujo laminar. Tras su preparación, la solución se tiene que infundir de inmediato o guardar a 4 °C.
La colocación del catéter se debe realizar siguiendo las máximas condiciones de esterilidad, que incluyen el uso de mascarilla, guantes y bata estéril, paños de campo estéril grandes y la preparación de la piel apropiada, preferiblemente con clorhexidina[326-328].
Una vez colocado, el catéter se ha de fijar para evitar que se desplace, lo que podría causar irritación local en el punto de inserción o la entrada de microorganismos por el mismo.
Si es posible, se deberá mantener el sistema cerrado, evitando accesos innecesarios para extraer sangre o administrar líquidos o hemoderivados por la vía de NPT.
Si existen múltiples luces/puertos se tiene que elegir uno para la nutrición parenteral.
Otros aspectos de la administración de NPT son empíricos o teóricos, han obtenido resultados equívocos, limítrofes o contradictorios en los estudios o han demostrado tener valor según estudios de pequeño tamaño. Son necesarios trabajos definitivos para confirmar la utilidad de estas técnicas antes de su implantación habitual; entre ellas se incluyen: • La aplicación habitual de crema antiséptica en el punto de entrada del catéter (en el momento de la venopunción o durante un cambio de vendaje). • El cambio rutinario de los apósitos y la eliminación de la grasa de la piel con acetona. • El uso frecuente de apósitos semipermeables. Un metaanálisis de los datos de varios estudios indica que estos vendajes pueden incluso ser perjudiciales de cara a las infecciones por catéteres[336]. • El empleo habitual de filtros de membrana en la vía (no se han demostrado sus beneficios). • El uso de silicona o de catéteres menos traumáticos y no trombogénicos; la utilización de catéteres heparinizados; el uso de infusiones con dosis bajas de heparina. • La tunelización subcutánea del catéter para aumentar la distancia anatómica entre el punto de introducción y la entrada del dispositivo en el vaso (parece una medida útil en varios estudios pequeños). • El empleo habitual de antibióticos profilácticos en la llave de paso con vancomicina y heparina.

Modificada de Goldman D, Maki D. Infection control in total parenteral nutrition. *JAMA* 1973;223:1360-1364.

Las infecciones por *Candida* han supuesto un problema especial en los pacientes que reciben nutrición parenteral[215-218]. Curry y Quie encontraron una incidencia de candidemia del 16% en este tipo de enfermos en un estudio prospectivo realizado en un hospital no dotado de equipo de nutrición parenteral[215]. En otro estudio prospectivo sobre 131 pacientes en el postoperatorio tratados con nutrición parenteral, 13 sufrieron lesiones coriorretinianas compatibles con endoftalmitis hematogénica por *Candida,* y 7 de ellos tuvieron hemocultivos positivos para este microorganismo[216]. Aunque se asume que la mayor parte de estas infecciones se deben a la contaminación por levaduras del lugar de inserción del catéter, se han descrito algunos brotes de infecciones por *Candida* asociados a la contaminación de la propia solución de nutrición parenteral[26,27]. Como el riesgo de contaminación de las soluciones de nutrición parenteral por *Candida* u otros microorganismos se produce de forma intrínseca y también durante la utilización, algunos autores han recomendado el uso habitual de un filtro de membrana en la vía para evitar la sepsis asociada a la infusión[219]. Estos filtros se han considerado causa de infecciones o endotoxemias asociadas a dispositivos, aunque no se ha determinado la relación entre riesgos y beneficios de su uso.

Como el catéter suele dejarse colocado durante mucho tiempo y el líquido utilizado para la nutrición parenteral tiene una elevada capacidad trombogénica, se han planteado modificaciones de varios tipos en el sistema de alimentación del propio catéter. Entre los mecanismos que se han sugerido para reducir las infecciones en esta situación se encuentran: 1) añadir al catéter heparina u otra sustancia parecida o realizar una infusión de heparina dentro del líquido que se va a introducir para reducir la formación de una vaina de fibrina[194,220], 2) fabricar el catéter con una sustancia más flexible y así reducir el traumatismo sobre el endotelio vascular[221] y 3) tunelizar el catéter por debajo de la piel para disminuir el acceso de los patógenos a la circulación[221].

Un tema final de difícil solución es decidir cuándo se debe retirar un catéter de nutrición parenteral ante una sospecha de sepsis. Antes la mayor parte de los autores recomendaban retirarlo si había cualquier sospecha de infección. En estudios separados, Ryan y cols.[91] y Maher y cols.[198] sugirieron que casi el 70% de los catéteres que se quitaban por sospecha de sepsis se retiraban sin necesidad. Por tanto, el equipo de nutrición parenteral se enfrenta con frecuencia al dilema de retirar o no el catéter a un paciente con dudosas manifestaciones de infección. Estos enfermos pueden tener fiebre por muchos motivos y el diagnóstico de infección resulta difícil. Es frecuente que se trate de pacientes inmunodeprimidos graves, trombocitopénicos o ambas cosas, y el riesgo de reemplazar el catéter también es alto. Varias características clínicas pueden ayudar al clínico a decidir qué hacer con el catéter[191,222]. La existencia de hemocultivos positivos (sobre todo para *Candida* o estafilococos coagulasa-negativos) sin otra fuente de infección o en presencia de inestabilidad hemodinámica, fenómenos embólicos, leucocitosis o leucopenia intensa puede ser anuncio de una sepsis asociada al catéter. Además, el desarrollo de una intolerancia a la glucosa en un paciente sometido a nutrición parenteral con un metabolismo previo de los hidratos de carbono bien regulado puede ser un signo precoz y sutil de bacteriemia[191,216].

CATÉTERES VENOSOS CENTRALES: PROBLEMAS A LARGO PLAZO

En 1973, Broviac y cols. publicaron su experiencia inicial con el uso de catéteres permanentes en la aurícula derecha para la administración de nutrición parenteral a largo plazo[223]. El acceso venoso es un problema desde hace tiempo para los enfermos que reciben quimioterapia por un tumor maligno. Hickman y cols. modificaron el catéter de Broviac, que tiene un diámetro menor, para usarlo en pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea[224]. Este catéter se puede emplear para administrar quimioterapia intensiva, otros fármacos o líquidos y también para la transfusión y la flebotomía. Dichos catéteres evitan al paciente traumas físicos y psicológicos. En los años posteriores se desarrollaron una serie de nuevas modificaciones para ellos, como la válvula de Groshong[225]. Los catéteres modificados y los puertos de infusión implantables, que fueron introducidos en 1982, suponen un importante paso adelante en el tratamiento de los pacientes que necesitan un acceso venoso central a largo plazo, pero han sido de especial

TABLA 302-5 Complicaciones infecciosas asociadas a los catéteres implantados a largo plazo

Autores	*Número de pacientes*	*Tipo de catéter*	*Infecciones del punto/túnel de salida (%)*	*BACC (%)*	*Duración de la cateterización (intervalo)*	*Infecciones por 100 días de catéter*	*BACC por 100 días de catéter*
Blacklock y cols.[226]	25	H	14 (56)	2 (8)	70 (5-256)	0,91	0,11
Larson y cols.[236]	34	H	4 (11,8)	4 (11,8)	110,3 (3-355)	0,23	0,12
Wade y cols.[102]	51	H	5 (9,8)	3 (5,9)	91 (4-457)	0,17	0,06
Rizzari y cols.[238]	125	H/B	3 (2,4)	106 (85)	134 (6-488)	0,53	0,51
Viscoli y cols.[242]	145	B	6 (4,1)	57 (39)	171 (2-647)	0,26	0,19
Hogan y Pulito[232]	84	B	6 (7,1)	9 (10,7)	33,4 (2-119)	0,39	0,29
Alurkar y cols.[228]	91	H/B	6 (6,6)	31 (34)	74,6 (NA)	0,54	0,41
Wacker y cols.[243]	44	B	NA	15 (34)	236 (15-806)	NA	0,06
	33	P	NA	6 (18)	316 (12-1.294)	NA	0,10
Johnson y cols.[234]	64	B	25 (39)	33 (51,6)	251 (NA)	0,28	0,19
Lokich y cols.[237]	92	P	6 (6,5)	2 (2,2)	127 (7-450)	0,06	0,02
Shulman y cols.[240]	31	P	1 (3,2)	4 (12,9)	232 (14-607)	0,07	0,05
Cairo y cols.[229]	46	H/B	14 (30)	23 (50)	163 (9-365)	0,48	0,30
Hockenberry y cols.[231]	82	P	8 (10)	4 (4,9)	168 (7-1.030)	0,06	0,02
van Hoff y cols.[401]	59	H/B	7 (12)	30 (51)	220 (NA)	0,28	0,23
Ulz y cols.[241]	111	H/B	3 (2,7)	63 (57)	81 (1-167)	0,69	0,66
Kappers-Klunne y cols.[235]	23	H	0 (0)	19 (83)	166 (1-605)	0,50	0,50
	20	P	2 (10)	9 (45)	164 (1-971)	0,33	0,27
Ross y cols.[239]	39	H/B	11 (28)	4 (10)	365 (30-426)	0,13	0,03
	49	P	7 (14)	0 (0)	350 (7-395)	0,07	0,00
Biffi y cols.[402]	175	P	1 (0,6)	4 (2,2)	180 (4-559)	0,02	0,003
Elishoov y cols.[230]	242	H/B	28 (12)	46 (19)	40 (7-187)	0,79	0,52
Schwarz y cols.[403]	680	P	31	31	310 (2-1.960)	0,02	0,01
Chang y cols.[218]	572	P	11 (1,9)	21 (3,7)	358 (1-1.742)	0,015	0,01
Subtotal (según el tipo de catéter)	**1.183**	**H/B**	**132 (11)**	**445 (38)**	**147 (1-806)**	**0,40**	**0,26**
	1.734	**P**	**67 (3,9)**	**81 (4,7)**	**231 (1-1.960)**	**0,12**	**0,08**
Total	**2.917**	**–**	**199 (6,8)**	**526 (18,0)**	**147 (1-1.960)**	**0,15**	**0,11**

B, Broviac; BACC, bacteriemia asociada a catéter central; H, Hickman; NA, no aportado; P, puerto totalmente implantable (p. ej., Port-A-Cath, Infus-A-Port y Mediport).

utilidad para los enfermos inmunodeprimidos y sobre todo para los niños con este trastorno, en los que siempre se plantean dificultades para el acceso venoso. El uso de tales dispositivos en distintas situaciones clínicas se ha convertido en la forma de cuidado convencional en las últimas décadas.

Varios centros han publicado su experiencia con estos catéteres y muchas de las series muestran unas frecuencias notablemente bajas de infecciones. Los primeros trabajos sugerían que la frecuencia de infecciones de los catéteres en los pacientes no neutropénicos era más o menos de una infección por cada 5,5 pacientes-años[226]. Press y cols. resumieron los resultados de la colocación de 1.088 catéteres en 18 estudios incluidos en su revisión de la literatura. En el resumen de los datos que realizaron estos autores encontraron unas 0,14 infecciones por cada 100 días de catéteres[227]. La tabla 302-5 muestra un resumen parecido, en el que se incluyen varios estudios publicados sobre los riesgos de infecciones y bacteriemia con los catéteres implantados y los puertos de infusión[102,228-243]. La frecuencia ligeramente más elevada de infecciones en general (0,15 infecciones por 100 días de catéteres) y el alto riesgo de bacteriemia (0,11 infecciones por 100 días de catéteres) pueden reflejar más bien la gravedad de la enfermedad del paciente, la mayor inmunosupresión asociada a estos tratamientos y los cuidados cada vez más invasivos que se dispensan a los enfermos críticos. Las diferencias encontradas entre los puertos implantados y los catéteres de Broviac/Hickman también pueden reflejar el tipo de población tratada.

Varios centros han obtenido un éxito notable (con pocas infecciones o complicaciones de otro tipo) con los accesos implantables por completo[244-248]. En uno de los primeros estudios de este tipo, la frecuencia de infecciones por cada 100 días de catéteres fue de 0,43, comparable a la observada con otros catéteres implantables[245]. Estudios posteriores han encontrado incluso riesgos menores de infección[231,235,237,239,240,243,246,247,249]. Un estudio epidemiológico demostró mediante análisis de regresión múltiple logística que el único factor asociado al riesgo de infección de estos dispositivos era el número de veces que se accedía al sistema[250]. Otro estudio concluyó que las infecciones son la causa principal de las complicaciones tardías y de la retirada del puerto[251]. Este grupo determinó que los pacientes con implantación recurrente del dispositivo y sometidos a quimioterapia continua tienen más probabilidades de necesitar la retirada del dispositivo[251].

Las infecciones del bolsillo, definidas como la extensión de la infección hacia el bolsillo subcutáneo de un dispositivo intravascular totalmente implantado[123], son consideradas una indicación absoluta para la retirada del dispositivo, debido a la mala respuesta al tratamiento antimicrobiano de las bacterias presentes en las biopelículas de la superficie interna del puerto[123,252]. Las infecciones del puerto son una de las complicaciones infecciosas más complicadas asociadas con los puertos implantados. Los datos de estudios realizados sobre infecciones de dispositivos cardíacos intravasculares sugieren que el riesgo de una infección local del dispositivo, incluyendo las infecciones del puerto, se está incrementando en estos dispositivos a una velocidad más rápida que el aumento correspondiente de la implantación de dispositivos[253,254].

Durante la última década, el uso de los CCIP para el acceso a largo plazo o intermedio ha aumentado mucho tanto en el ámbito hospitalario como en el domiciliario[255-258]. Estos catéteres aportan varias ventajas sobre algunos de los demás dispositivos a largo plazo: los CCIP pueden introducirse en la propia cabecera del paciente[255] por personal sanitario que no sea médico[259,260], pueden colocarse en los niños y los lactantes bajo control radioscópico con relativa facilidad[75,256], y son útiles para administrar quimioterapia, fármacos antimicrobianos y nutrición parenteral[256,257,261], sobre todo en pacientes pediátricos que necesitan soporte nutricional a largo plazo[257,261]. Es necesaria una ayuda radiológica experta para las inserciones difíciles, para salvar el catéter y confirmar que no esté mal colocado o dirigido[255]. Un problema grave es el fallo del dispositivo, ya que al menos del 10%[261] al 27%[262] de los catéteres de este tipo desarrollan una mala función mecánica[190]. Un grupo ha sugerido que los CCIP pueden resultar menos rentables de lo que se piensa actualmente porque su inserción resulta más difícil en algunos casos y se asocian a una mayor frecuencia de tromboflebitis[259]. Otro grupo ha determinado que los CCIP

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sufren complicaciones mecánicas y poseen tiempos de supervivencia más cortos que los catéteres venosos centrales[262]. Numerosos centros, incluido el de estos autores, han optado por desarrollar un enfoque con un equipo especializado para insertar y controlar este tipo de catéteres.

La contaminación intraluminal puede representar la vía de infección más frecuente de los catéteres y puertos implantados, lo que confirma que las estrategias destinadas a reducir tal riesgo podrían disminuir de forma notable la frecuencia de infecciones de este tipo de dispositivos intravasculares.

Todavía no se han determinado una serie de cuestiones sobre el cuidado y mantenimiento de dichos catéteres. Entre ellas destacan: 1) si se debe poner un apósito en el punto de salida y, en tal caso, qué materiales se han de emplear y con qué frecuencia cambiarlos; 2) si el sistema se tiene que lavar de forma rutinaria (y si es así, con qué frecuencia y con qué sustancia); 3) si los hemocultivos obtenidos a través del catéter son indicadores fiables de contaminación del mismo, y 4) cuáles son las indicaciones para la retirada del catéter y si es posible tratar la bacteriemia o las infecciones locales aunque éste se deje en su sitio.

Si bien la respuesta definitiva a estos temas sigue sin aclararse, en el National Institutes of Health Clinical Center se pone un apósito estéril seco o una membrana semipermeable en el lugar de salida. Estos vendajes se cambian al menos dos veces por semana. Estos autores también realizan un lavado del sistema con heparina en días alternos (5 ml de 100 unidades/ml) para tratar de mantenerlo permeable. Una concentración más alta de heparina se asocia con un aumento del riesgo de anticoagular al paciente. Las pautas de los CDC sugieren que un sitio de salida bien cicatrizado no necesita vendajes[2].

El tema de los hemocultivos retrógrados del catéter se ha comentado antes. El aislamiento repetido del mismo microorganismo en los cultivos obtenidos a través del catéter nos indica que es necesario un tratamiento. Resulta difícil interpretar un cultivo aislado o esporádico positivo salvo que se disponga de una correlación clínica o de laboratorio. Como ya se comentó previamente, algunos autores consideran que los cultivos cuantitativos pueden resultar de especial utilidad para establecer el diagnóstico en estos casos.

El problema sobre el mejor tratamiento de las infecciones en los enfermos con una vía venosa central a largo plazo es difícil. Hiemenz y cols. obtuvieron buenos resultados en el tratamiento del 90% de las bacteriemias demostradas sin necesidad de retirar el catéter[263]. Algunos microorganismos (como especies de *Bacillus* y *Candida*) pueden plantear más dificultades para su erradicación[264], aunque Hartman y Shuchat han tenido éxito en el tratamiento de las infecciones por *Candida*[265]. Las normas sobre el tratamiento de estas infecciones han sido publicadas de forma conjunta por la Infectious Diseases Society of America, la Society of Critical Care Medicine y la Society for Healthcare Epidemiology of America[123]. Varios estudios han defendido el uso de fármacos trombolíticos (como la urocinasa o activador tisular del plasminógeno) combinados con los antimicrobianos adecuados para tratar las trombosis y las infecciones asociadas a los catéteres implantados[192,266,267]. Estos estudios sugieren que la erradicación de la vaina de fibrina que se forma alrededor del catéter puede aumentar el éxito del tratamiento de las infecciones asociadas.

Diversos estudios han demostrado que la instilación de antimicrobianos en un catéter, dejando que la solución permanezca en el mismo (es decir, tratamiento del catéter con antimicrobianos) resulta eficaz para tratar algunas de las bacteriemias relacionadas con el catéter[268-272]. Benoit y cols. indicaron hace más de una década que el tratamiento antibiótico intraluminal era eficaz para tratar la bacteriemia en un estudio pequeño no controlado[268]. Estos autores también demostraron que el tratamiento intraluminal con anfotericina B también puede suprimir, aunque no erradicar, las especies de *Candida* en catéteres tunelizados[268]. Asimismo, McCarthy y cols. consiguieron tratar con éxito las infecciones por microorganismos grampositivos mediante la instilación diaria de teicoplanina en catéteres centrales «infectados» durante 4-9 días y dejando que el fármaco penetrara dentro de la luz de los mismos[269]. Tres estudios recientes observaron que el tratamiento antibiótico del catéter asociado al tratamiento antimicrobiano sistémico apropiado fue eficaz para eliminar la bacteriemia y permitir la conservación del catéter en el 67%[271], el 84%[270] y el 93%[272] de los pacientes. Las bacteriemias causadas por estafilococos coagulasa-negativos pueden ser especialmente sensibles al tratamiento antibiótico del catéter[123,270]. Al menos un grupo ha sugerido que el tratamiento rutinario del catéter con vancomicina no es apropiado para los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* relacionada con catéteres[273]. Otro grupo ha sugerido que el tratamiento del catéter con anfotericina en liposomas puede ser eficaz para erradicar la fungemia secundaria a varias especies de *Candida* sin que sea necesario tener que retirar el catéter[274]. Raad y cols. han descrito que la daptomicina, la minociclina y la tigeciclina pueden ser más eficaces para erradicar los *S. aureus* de las biopelículas que la linezolida o la vancomicina[275], y también sugieren que la minociclina-EDTA en etanol al 25% es muy eficaz para erradicar con rapidez los *S. aureus* y *Candida parapsilosis* presentes en las biopelículas[276]. Varios grupos también han descrito que el uso del lavado del catéter con etanol asociado con antimicrobianos sistémicos puede ser relativamente efectivo para el tratamiento de las BACC[277-279]. Así pues, la experiencia adicional ha indicado que, quizá salvo en las verdaderas infecciones del túnel y del bolsillo, muchas de las infecciones de catéteres centrales permanentes, cuando no todas, pueden tratarse sin necesidad de retirar el dispositivo. Se debe evaluar bien a los pacientes para descartar infecciones complicadas por el catéter, incluidas las infecciones del túnel, las infecciones del bolsillo de los puertos, las bacteriemias que continúan a pesar del tratamiento antimicrobiano al que es sensible el microorganismo causante, mantenido durante 72 horas o más, los émbolos sépticos, la trombosis séptica, la endocarditis y la osteomielitis. El dispositivo/catéter se ha de retirar en todos estos casos.

El uso de catéteres colocados para el acceso venoso central a largo plazo ha generado algunas complicaciones nuevas. Por ejemplo, se ha vinculado a una complicación muy rara, como es la trombosis séptica de la aurícula[280,281].

CATÉTERES EN LA ARTERIA PULMONAR

El uso de catéteres en la arteria pulmonar con balón en la punta[282] ha revolucionado el tratamiento de los pacientes críticos con inestabilidad hemodinámica. A pesar de la controversia en curso acerca de la seguridad y el beneficio asociado con el uso de estos catéteres[283,284], en Estados Unidos se utilizan aproximadamente 1,5 millones[285]. La colocación de este tipo de catéteres en una de las grandes venas para posteriormente entrar en la vascularización pulmonar tras atravesar las válvulas tricúspide y pulmonar no está exenta de complicaciones. Michel y cols. demostraron que 29 de 153 puntas de catéteres de arteria pulmonar se asociaban a un crecimiento bacteriano en el medio de cultivo tioglucolato[286]. Aunque ninguno de los pacientes de este estudio desarrolló una sepsis secundaria al catéter contaminado, otros estudios han sugerido una frecuencia razonablemente elevada de contaminación, con episodios ocasionales de sepsis a causa de los catéteres y endocarditis nosocomial[287]. La mayor parte de estos dispositivos están revestidos de heparina, lo que reduce la trombosis y la adherencia de bacterias a los mismos.

Katz y cols. analizaron de forma retrospectiva las complicaciones asociadas a la colocación de 392 catéteres con balón en la punta y encontraron bacteriemia en 17 de ellos (4,2%)[287]. Maki estimó que un 3-5% de estos catéteres mantenidos durante más de 72 horas determinarían una BACC[222] y concluyó que se deben hacer esfuerzos para limitar la duración de los catéteres de la arteria pulmonar a no más de 4 días[288]. Un estudio de 1.000 pacientes aleatorizados para recibir un catéter en la arteria pulmonar o un catéter venoso central encontró tasas similares de infección en ambos grupos (cinco BACC en el grupo con catéteres en la arteria pulmonar frente a tres BACC en el grupo del catéter venoso central)[283]. Otro grupo encontró que 4 de 215 pacientes (1,9%) sometidos a la cateterización de la arteria pulmonar sufrieron una infección en comparación con la ausencia de infecciones en el grupo control[289]. Un estudio ha valorado las complicaciones asociadas al uso de los catéteres de la arteria pulmonar que se manipulan «sin manos», es decir, que están completamente protegidos durante las pruebas de funcionamiento del balón, la preparación y la introducción[290]. El uso de estos dispositivos se asoció a una reducción sustancial de las infecciones sistémicas por catéteres[290].

Otro problema relativamente único de los catéteres de la arteria pulmonar con balón en la punta y dirigidos por el flujo es que pueden

causar traumatismos a las válvulas cardíacas derechas y al endocardio de la cavidad derecha. En un estudio de 102 autopsias consecutivas de pacientes muertos en el hospital, a 26 de ellos (25,5%) se les había colocado un catéter intracardíaco permanente antes de la muerte[291]. Se excluyeron 6 pacientes del análisis (4 que fallecieron antes de transcurridas 48 horas desde la colocación del catéter y 2 con marcapasos transvenosos permanentes desde hacía muchos años y que tenían riesgo de presentar fibrosis endocárdica por este motivo). En los 20 enfermos restantes se encontraron vegetaciones en 6 casos, y el 88% de ellos mostró ciertas evidencias de lesión intracardíaca[291]. Un paciente tenía una endocarditis infecciosa en la válvula tricúspide. Otros estudios han descrito una frecuencia ligeramente inferior, aunque significativa, de vegetaciones en el lado derecho del corazón en los pacientes monitorizados a los que se realizó la autopsia[292]. Greene y cols. observaron un aumento de 10 veces en la incidencia de vegetaciones valvulares cuando compararon el período previo a la introducción de los catéteres de arteria pulmonar con balón en la punta y el período durante el cual se usaban de forma generalizada[292]. Los grandes quemados pueden tener un riesgo incluso mayor de sufrir esta complicación[293]. La endocarditis nosocomial es más frecuente cada vez; un estudio reciente ha indicado que el 9,3% de los casos de endocarditis diagnosticados en un hospital de referencia eran de origen nosocomial y no guardaban relación con una cirugía cardíaca previa[294]. Dos estudios han observado que entre el 28%[295] y el 33%[296] de los casos de endocarditis fueron de origen nosocomial, siendo la mayoría sepsis relacionadas con la vías. Los pacientes sometidos a hemodiálisis poseen un riesgo especial de sufrir endocarditis nosocomial o relacionada con los profesionales sanitarios[297,298].

No se han realizado estudios prospectivos para valorar los factores de riesgo asociados a las infecciones de estos catéteres, ni tampoco estudios sobre la eficacia de los dispositivos diseñados para reducir dicho riesgo (p. ej., dejar la vaina de introducción dentro de la vena para proteger el catéter)[286]. Cambiar estos catéteres a través de un cable guía puede aumentar el riesgo de infecciones de forma significativa. Un estudio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca encontró que una duración de la cateterización superior a 4 días era la variable asociada a un mayor riesgo de colonización de catéteres de la arteria pulmonar[299]. Las actuales recomendaciones de los CDC indican que no es necesario cambiar estos catéteres más que cada 7 días[2]. Los riesgos de infecciones asociados a otros aspectos del equipo de monitorización (como el transductor o la solución de irrigación de heparina) se comentan más adelante.

VÍAS ARTERIALES, TRANSDUCTORES Y CUBIERTAS DE TRANSDUCTORES

El uso generalizado de vías arteriales para monitorizar la presión arterial u obtener muestras de sangre para gasometrías ha creado otra fuente de infecciones asociadas a dispositivos. Además, el equipo técnico de tipo electrónico utilizado para la monitorización hemodinámica (con los transductores y su parafernalia asociada) se ha considerado también un posible origen de infecciones.

Stamm y cols. publicaron un brote de bacteriemia por *Flavobacterium* en pacientes monitorizados de una UCI[17]. Estos microorganismos fueron cultivados a partir de catéteres de la arteria radial que se estaban utilizando, de llaves de cierre y del hielo empleado para enfriar las jeringas en las gasometrías[17]. Adams y cols. describieron una serie de 147 canulaciones de la arteria radial en lactantes en los que no se había conseguido canular la arteria umbilical[300]. En su serie se produjeron 2 episodios de sepsis relacionada con el catéter. Band y Maki emplearon el método de cultivo semicuantitativo de puntas de catéteres para estudiar 130 catéteres arteriales en 95 enfermos[131]. En esta serie, 23 dispositivos se clasificaron como con «infección local» (más de 15 colonias por cultivo semicuantitativo) y se produjeron 5 episodios de sepsis[131]. Los factores asociados a un incremento del riesgo de infecciones fueron: 1) la duración de la cateterización (sobre todo más de 96 horas), 2) la colocación directa del catéter sin tunelización percutánea y 3) los signos de inflamación local. La colocación femoral de los catéteres arteriales también se ha asociado con tasas más elevadas de colonización e infección del catéter que en otras localizaciones[301,302].

Maki y Hassemer han publicado un estudio prospectivo para valorar la frecuencia endémica de bacteriemia asociada con la monitorización arterial[303]. Se demostró que el líquido de la cámara del transductor estaba contaminado en casi el 12% de los casos. Se produjeron ocho casos de bacteriemia, cuatro de ellos relacionados de forma definitiva con la contaminación extrínseca y cuatro de forma probable[303]. Maki también indicó que el riesgo de infecciones podía ser mayor cuando los catéteres arteriales se cambiaban con cable guía. En otro estudio, Maki y cols. revisaron 14 estudios de catéteres arteriales utilizados para la monitorización hemodinámica, y determinaron que la frecuencia media acumulada de bacteriemia relacionada con los catéteres arteriales por cada 100 catéteres era de 0,8 (intervalo de confianza del 95%, 0,6 a 1,1) y la frecuencia media acumulada de bacteriemia relacionada con los catéteres arteriales por cada 1.000 catéteres-días era de 1,7 (intervalo de confianza del 95%, 1,2 a 2,3), una frecuencia que se aproxima a la de los catéteres venosos centrales a corto plazo[249]. Koh y cols. encontraron cifras similares de incidencia de colonización de catéteres venosos centrales y arteriales, pero la frecuencia de bacteriemia asociada a los catéteres venosos centrales era más del doble de la asociada con los catéteres arteriales[301]. Mermel expuso en un editorial que si cada año se utilizan 6 millones de catéteres arteriales en Estados Unidos y el riesgo de bacteriemia es de 0,8[249], anualmente se producen aproximadamente 48.000 bacteriemias relacionadas con los catéteres arteriales[304].

Se han descrito varias epidemias de infecciones secundarias a una mala esterilización de las cubiertas reutilizables de los transductores[187,305]. Sin embargo, la introducción de cubiertas desechables permite asumir que este problema desaparecerá. Buxton y cols. publicaron una epidemia de infecciones por *Enterobacter* asociada a la contaminación de cubiertas de transductores desechables durante su introducción inicial[187]. Las cámaras y cubiertas de éstos fueron contaminadas al parecer por las manos de los profesionales sanitarios, y dicha contaminación era muy intensa en la cabeza de los transductores[187]. West y cols. también describieron una epidemia de sepsis por *Serratia* relacionada con roturas de estas cubiertas[306]. En su estudio se volvían a esterilizar cubiertas que se suponían desechables, con las consiguientes roturas en las mismas.

Otro posible reservorio de bacteriemia nosocomial es la solución de heparina que se emplea para la irrigación continua de determinados dispositivos intravasculares. Este líquido se ha considerado reservorio de los brotes de bacteriemia asociados a dispositivos en varios casos[40].

Varios autores han elaborado recomendaciones sobre la prevención de las infecciones asociadas a dispositivos de monitorización intravascular[2,131,303,305]. En la tabla 302-6 se resumen estas recomendaciones.

Prevención de la bacteriemia asociada a dispositivos

Diversas publicaciones han sugerido que las BACC pueden evitarse poniendo en práctica diversas mejoras en el ejercicio profesional (es decir, un «paquete» de medidas)[307-311]. Las pruebas de la mejora en los

TABLA 302-6 Prevención de las infecciones asociadas a la monitorización hemodinámica

Colocar las vías arteriales, las vías venosas centrales y los catéteres con globo en la punta dirigidos por el flujo siguiendo técnicas estériles. Se debe utilizar el máximo nivel de barrera estéril. La piel se ha de preparar con una solución antiséptica eficaz (p. ej., clorhexidina)[326,397,404].
Colocar los catéteres por vía percutánea y anclarlos bien para evitar su desplazamiento. Poner apósitos en la zona de entrada de forma apropiada.
Utilizar salino heparinizado (no soluciones que contengan dextrosa ni nutrición parenteral) para las soluciones de lavado continuo.
No reutilizar las sondas de los transductores; las partes reutilizables de los mismos se deben esterilizar siguiendo las instrucciones del fabricante entre los pacientes.
Reponer los transductores, los sistemas de tubos y los dispositivos de flujo continuo cada 96 horas[2,405]; no cambiar de forma rutinaria las vías arteriales periféricas para evitar infecciones.
Utilizar líquidos estériles para rellenar la cámara; emplear la técnica aséptica para el montaje del dispositivo.
Evitar la colocación de uniones o llaves de paso innecesarias en el dispositivo; reducir al mínimo la manipulación del sistema.
Siempre que resulte posible, evitar cambiar las vías arteriales a través de cables guía; el uso de esta técnica se asocia a un mayor riesgo de infecciones.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

resultados tras las intervenciones multifactoriales junto con la aparición de medidas preventivas de las infecciones asociadas a los profesionales sanitarios como una prioridad nacional[4,5,312] dieron como resultado la publicación de un conjunto de estrategias para evitar la BACC por la Society for Healthcare Epidemiology of America y la Infectious Diseases Society of America Standards and Practice Guidelines Committee[11,313] que suplementa las guías ya existentes, más detalladas[2]. La reciente limitación de reembolsos adicionales por los *Centers for Medicare* y los *Medicaid Services* para el diagnóstico de las infecciones asociadas con los catéteres vasculares proporcionará incentivos económicos adicionales para que los centros de asistencia sanitaria eviten estas infecciones.

ANTES DE LA INTRODUCCIÓN DE LOS CATÉTERES VASCULARES

La educación del personal sanitario en lo que respecta a la introducción estándar de los catéteres, su cuidado y la prevención de la infección ha demostrado que reduce la incidencia de las infecciones asociadas con los catéteres[88,100,314-316]. Todo el personal sanitario que participe en la colocación y el mantenimiento de un catéter debería completar un programa educativo acerca de las infecciones asociadas a los catéteres antes de realizar dichas tareas[11]. Los componentes fundamentales para maximizar los beneficios de estos programas son conseguir que participe la dirección del hospital y ser flexibles durante su puesta en práctica[317]. En un metaanálisis, Safdar y Abad observaron que las intervenciones educativas pueden reducir la frecuencia de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria[318]. También concluyeron que se necesitaban más estudios con herramientas educativas validadas, descritas con claridad, que sean fácilmente reproducibles y que se puedan generalizar, en especial en hospitales generales más que en UCI[318].

Como parte del paquete de medidas para mejorar la práctica, diversos estudios han empleado listas de verificación a seguir durante la introducción del catéter para asegurar el seguimiento de las normas para el control de las infecciones[307,309,310]. El uso de estas listas de verificación debe acompañarse de carros/equipos estandarizados para la colocación de catéteres que contengan todo el material necesario para la introducción[11,307].

EN EL MOMENTO DE LA INTRODUCCIÓN

La higiene de las manos antes de la colocación o la manipulación del catéter es un requisito absoluto y ha demostrado ser eficaz para reducir las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria[316,320-322]. El empleo de las máximas precauciones de barrera estéril, como el uso de mascarilla, gorro, guantes y bata estéril y un paño estéril grande para cubrir al paciente, también ha demostrado que reduce las infecciones asociadas a los catéteres venosos centrales[90,323,324]. Este principio fue confirmado por un estudio prospectivo que demostró que el uso de medidas de barrera estéril se asociaba de modo independiente y significativo con la disminución en más de cinco veces del riesgo de infección del catéter[325]. Este mismo grupo realizó un análisis de regresión múltiple logística para determinar que el uso únicamente de mascarilla se asociaba de modo estadísticamente significativo con una tasa de infección reducida[325].

Las técnicas utilizadas para preparar la piel antes de introducir el catéter también parecen influir en el riesgo de infecciones. En un estudio, la preparación de la piel y su descontaminación con gluconato de clorhexidina al 0,5% en alcohol isopropílico al 70% fue más eficaz que la povidona yodada al 10% para prevenir la colonización de catéteres periféricos en neonatos[326]. Los antisépticos con clorhexidina han resultado eficaces para reducir la frecuencia de colonización de los catéteres y han mostrado resultados variables a la hora de disminuir las bacteriemias asociadas a los dispositivos intravenosos[327]. Un metaanálisis de 2002 determinó que el gluconato de clorhexidina reduce de forma significativa la incidencia de bacteriemias en los pacientes con catéteres venosos centrales si se compara con el uso de povidona yodada para desinfectar la piel en el lugar de introducción del catéter[328]. La comparación de la povidona yodada acuosa al 10%, el gluconato de clorhexidina acuoso al 2% y el gluconato de clorhexidina en solución alcohólica al 0,5% determinó que ambas soluciones de clorhexidina eran igual de efectivas para prevenir la colonización de los catéteres arteriales y venosos centrales[329]. Small y cols. observaron que el gluconato de clorhexidina al 2% en alcohol isopropílico al 70% era más eficaz que el alcohol de isopropilo al 70% para reducir el número de catéteres venosos periféricos que se encontraban colonizados o contaminados[330]. Por ello, Mimoz y cols. recomendaron el uso de soluciones de clorhexidina en vez de la povidona yodada[331]. Sin embargo, se han descrito reacciones de hipersensibilidad a la clorhexidina[332,333]. Las recomendaciones de los CDC son desinfectar la piel antes de introducir el catéter y cuando se cambien los apósitos con tintura de yodo o yodóforos, alcohol al 70% o, preferiblemente, preparados de clorhexidina al 2%[2]. Recientemente se ha recomendado el uso de una solución de clorhexidina en alcohol con una concentración de gluconato de clorhexidina superior al 0,5% para la preparación de la piel en los pacientes de más de 2 meses de edad[11]. La solución antiséptica se debe dejar secar antes de practicar la punción cutánea.

DESPUÉS DE LA INTRODUCCIÓN

La presencia de un catéter vascular sigue siendo un factor de riesgo claro de sufrir una infección, incluso aunque se sigan las normas más estrictas para la introducción de los mismos con el fin de reducir las infecciones asociadas a los catéteres. Por tanto, se debe valorar al menos diariamente[11] si es necesario mantener el acceso vascular de modo continuado, y todos los catéteres que no sean esenciales deben ser retirados de manera inmediata.

La contaminación de la luz del catéter, de los conectores sin agujas y de los puertos para inyección es un factor de riesgo importante para sufrir una infección relacionada con el catéter y se ha determinado que la desinfección reduce la carga microbiana[35,36,46,334]. Las directrices más recientes recomiendan limpiar la luz de todos los catéteres y de los puertos de inyección con una preparación de clorhexidina en alcohol o con alcohol al 70% para disminuir la contaminación[11]. Las pautas más antiguas recomendaban limpiar los puertos de inyección con alcohol al 70% o un yodóforo antes de acceder al sistema; los puertos de acceso para los dispositivos intravasculares sin agujas deben ser limpiados con los antisépticos apropiados[2]. Los autores están de acuerdo en que la desinfección a fondo de la luz de todos los catéteres y de los puertos de inyección antes de acceder al sistema parece una medida prudente y razonable.

Las autoridades han recomendado colocar apósitos estériles en el punto de entrada del catéter[2,171,335]. Maki y cols. estudiaron los apósitos estándar realizados con gasa y esparadrapo en comparación con dos apósitos transparentes de poliuretano[288]. Concluyeron que los apósitos de poliuretano son seguros y pueden dejarse puestos hasta 5 días[288]. Hoffmann y cols. realizaron un metaanálisis de estudios diseñado para valorar el uso de apósitos semipermeables en el punto de introducción del catéter[336]. Estos investigadores demostraron un riesgo significativamente mayor de colonización de la punta del catéter al comparar los apósitos transparentes con los de gasa en el vendaje de los puntos de inserción de catéteres centrales o periféricos. Además, encontraron una tendencia (aunque no significativa desde el punto de vista estadístico en su metaanálisis) hacia un mayor riesgo de bacteriemia y sepsis relacionada con los catéteres tras el uso de apósitos semipermeables como vendas del sitio de inserción de vías centrales[336]. Las recomendaciones de los CDC indican que, como no se han encontrado diferencias en el riesgo de bacteriemia por los catéteres entre los dos grupos[336], la elección del tipo de apósito puede hacerse según las propias preferencias[2]. Varios grupos han estudiado un apósito impregnado en gluconato de clorhexidina[326,337-339]. Este apósito fue igual de eficaz que la limpieza de la piel con povidona yodada al 10% y los apósitos transparentes de poliuretano en los recién nacidos, y el cambio del apósito se debía realizar cada 3-7 días[326]. Otro estudio en niños determinó que la esponja impregnada en gluconato de clorhexidina reducía de manera significativa las tasas de colonización de los catéteres venosos centrales[338]. Un tercer grupo estudió este apósito de clorhexidina con catéteres tunelizados en adultos y concluyó que reducía la incidencia de infecciones del túnel/punto de salida sin prolongar la supervivencia del catéter en los pacientes neutropénicos[337]. La utilización de este mismo apósito en adultos con catéteres venosos centrales a corto plazo sometidos a quimioterapia redujo de modo significativo la incidencia de bacteriemia[339].

No se dispone de datos concluyentes sobre la frecuencia de cambio del apósito. Los ensayos clínicos aleatorizados han llegado a la conclusión

de que prolongar el tiempo que se tarda en cambiar un apósito transparente no afecta a la colonización del punto de entrada[340-342]. Se han publicado experiencias anecdóticas de distintos centros sobre este tema que sugieren que prolongar el intervalo de tiempo entre los cambios de apósito y quizás el uso de apósitos transparentes se asocia a un aumento de la frecuencia de bacteriemia[343]. La facilidad de inspección visual y el ahorro en el tiempo que emplea el personal de enfermería con los cambios de vendaje menos frecuentes son factores que posiblemente condicionan la elección del tipo de apósito en algunos centros al menos. Un estudio de los métodos empleados en 55 hospitales observó que dos tercios empleaban vendajes transparentes semipermeables[344]. En cualquier caso, no se dispone de datos definitivos para determinar el mejor método de vendaje. Los CDC han recomendado cambiar el apósito cuando se moje, afloje o contamine y al menos cada 7 días cuando se empleen apósitos transparentes en adultos. Si se utilizan vendas de gasa a corto plazo para catéteres venosos centrales se deben cambiar cada 2 días[2].

El uso de antibióticos tópicos o pomadas antisépticas en el lugar de entrada del catéter no lo recomiendan en la actualidad las autoridades de EE.UU.[2,345], excepto en el caso de los puntos de introducción de los catéteres para hemodiálisis en los pacientes con antecedentes de BACC recurrentes por *S. aureus*[11]. Varios estudios han analizado el uso de pomada de povidona yodada con resultados contradictorios. Los resultados obtenidos con la aplicación de pomada de mupirocina tópica han sido más prometedores[346], aunque se han descrito resistencias a este compuesto[347]. Además, las pomadas sin actividad fungicida se han asociado a elevadas frecuencias de colonización de los catéteres por especies de *Candida*[52]. La utilidad clínica de las pomadas es cuestionable y no se aconseja su utilización habitual, excepto como medida complementaria en los pacientes sometidos a hemodiálisis con riesgo muy elevado de BACC recurrente. Rhame y cols. han revisado la experiencia derivada de seis estudios distintos sobre este tema[335]. En cinco de ellos no se observaron diferencias significativas entre los antimicrobianos tópicos y el placebo. En la serie más pequeña de esta revisión (un estudio sobre 78 colocaciones de catéteres) se produjeron 3 infecciones en el grupo de placebo frente a ninguna en el que recibió tratamiento[335]. Maki y Band[348] estudiaron de forma prospectiva tres regímenes distintos de cuidado de los catéteres: 1) la aplicación de pomada de polimixina-neomicina-bacitracina en el momento de la colocación y cada 48 horas, 2) la aplicación de pomada de yodóforo de esa misma forma y 3) no emplear ninguna pomada. En su estudio sobre 827 colocaciones de catéteres seleccionadas de forma aleatoria no se observaron diferencias en la frecuencia de sepsis relacionada con los catéteres (2 casos en cada grupo) o de inflamación local (38,9% frente al 41,9% y frente a 41,7%, respectivamente). La única diferencia observada fue en los cultivos semicuantitativos de puntas de catéteres[348]. En el grupo tratado con pomada de bacitracina-polimixina-neomicina se obtuvieron 6 cultivos positivos, frente a 10 en el de yodóforo y 18 en el grupo de control. Esta diferencia fue mayor en los catéteres que estaban puestos más de 4 días. Por tanto, la información acerca de la eficacia de estas cremas o pomadas antimicrobianas para las cánulas intravenosas es contradictoria y confusa, y la utilidad clínica de su uso sigue siendo cuestionable.

El empleo de filtros de membrana en la vía también se ha planteado como un mecanismo para reducir la incidencia de infecciones por los catéteres[219]. Ya que los principales puntos de entrada son el lugar de inserción en la piel y la llave del catéter, como ya se comentó antes, podría esperarse que estos dispositivos tuvieran una utilidad limitada para la prevención de la mayor parte de las bacteriemias asociadas. Ningún investigador ha recomendado la inclusión rutinaria de este tipo de filtros en las vías intravenosas, y ningún estudio ha aportado evidencias concluyentes de que su uso reduzca de forma constante las tasas de bacteriemia relacionada con la infusión. En situaciones aisladas (p. ej., la presencia de partículas en el líquido de infusión, cuando la solución tenga que permanecer colgada mucho tiempo o cuando ésta sea un compuesto para nutrición parenteral que permita un gran crecimiento de los microorganismos), la adición de estos filtros al sistema podría tener utilidad teórica. Sin embargo, incluso en casos en los que exista contaminación del líquido de infusión, los microorganismos atrapados en el filtro pueden liberar toxinas hacia la circulación del paciente[349].

ABORDAJES ESPECIALES PARA LA PREVENCIÓN DE LA BACC

Profilaxis antimicrobiana

Algunos investigadores han defendido el uso de antimicrobianos profilácticos en determinadas circunstancias bien definidas para prevenir las infecciones asociadas a los catéteres. Por ejemplo, Baier y cols. observaron que el tratamiento profiláctico de los neonatos que tenían catéteres centrales con vancomicina prevenía de forma eficaz la bacteriemia por estafilococos coagulasa-negativos asociada a su uso[350]. El empleo de vancomicina en infusión continua para los lactantes con bajo peso al nacer ha demostrado reducir la frecuencia de bacteriemia por dichos estafilococos[351]. Por desgracia, los niveles bajos prolongados de vancomicina que se obtienen con esta forma de profilaxis podrían favorecer las resistencias frente a este compuesto. Raad y cols. han empleado novobiocina y rifampicina para tratar de prevenir las infecciones asociadas a catéteres en los pacientes que reciben interleucina 2 (IL-2)[352]. Aunque la profilaxis antimicrobiana era mal tolerada (y se tuvo que interrumpir en casi un tercio de los pacientes), se consideró que este régimen tenía éxito[352]. Otros autores han publicado buenos resultados en la prevención de las infecciones asociadas a catéteres en receptores de IL-2 sin profilaxis antimicrobiana. La profilaxis antimicrobiana sistémica es una práctica muy desaconsejada[2,11].

Profilaxis antimicrobiana cerrada o de bloqueo

El uso de soluciones antimicrobianas de bloqueo, es decir, cuando un antibiótico u otro antimicrobiano se inyectan en la luz del catéter y se dejan dentro de la misma durante horas o días, ha sido estudiado en los últimos años como método de prevención de la infección del catéter[353-358]. En este momento se recomienda el uso de antibioterapia de bloqueo, además de la sistémica, para las bacteriemias no complicadas asociadas a catéteres venosos centrales tunelizados o dispositivos implantables en las que no se quita el dispositivo y la infección se debe a estafilococos coagulasa-negativos, *S. aureus* o bacilos gramnegativos[123]. En la actualidad no se recomienda la profilaxis antimicrobiana de bloqueo para la prevención de la BACC u otras infecciones relacionadas con los catéteres en todos los pacientes con catéteres venosos centrales[11]. Cuatro metaanálisis han demostrado que esta técnica ayuda a prevenir la BACC entre los pacientes sometidos a hemodiálisis[355-357,359]. Se han obtenido resultados similares en pacientes con neoplasias malignas[358]. Cuatro de cinco estudios realizados en pacientes oncohematológicos demostraron la eficacia de administrar vancomicina más heparina como profilaxis antibiótica cerrada[353,360-362]; en un quinto estudio no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de bacteriemia o en el tiempo transcurrido hasta el primer episodio de ésta cuando se comparaban las irrigaciones de heparina con las de heparina y vancomicina[363]. Aunque ni la vancomicina[361] ni el ciprofloxacino[360] se detectan en la sangre tras la irrigación, existe preocupación ante el posible desarrollo de resistencias tras el uso generalizado de pequeñas cantidades de vancomicina, lo que ha limitado el empleo de este tipo de profilaxis. Safdar y Maki realizaron un metaanálisis para analizar el uso de vancomicina en sistemas de bloqueo para evitar la bacteriemia en pacientes con dispositivos de acceso venoso a largo plazo[364]. Concluyeron que el uso de la solución de vancomicina en sistemas de bloqueo en pacientes de alto riesgo, incluyendo pacientes con neoplasias malignas, con catéteres centrales a largo plazo reduce el riesgo de bacteriemia. Estos autores también abordan la preocupación de favorecer resistencias a antimicrobianos con el uso de soluciones antibióticas de bloqueo, y sugieren el estudio de soluciones antiinfecciosas con actividad de amplio espectro que no favorezcan la aparición de resistencias[364]. Entre dichos agentes se encuentran la taurolidina[365-367], la minociclina-EDTA[368,369] y el etanol[370,371]. En la actualidad se recomienda el uso de la profilaxis antimicrobiana de bloqueo para la prevención de la BACC en dos grupos de pacientes: 1) pacientes con acceso venoso limitado y antecedentes de BACC recurrente y 2) pacientes con riesgo aumentado de sufrir secuelas graves por la BACC[11].

Catéteres antimicrobianos

Otra opción que se ha planteado para reducir el riesgo de infecciones asociadas a los catéteres venosos centrales es la unión de un fármaco antimicrobiano o antiséptico al propio dispositivo, o la adición de un

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

manguito de catéter subcutáneo impregnado con una sustancia de este tipo. Los catéteres antisépticos de segunda generación tienen revestida tanto la superficie interna como la externa por clorhexidina-sulfadiazina argéntica, a diferencia de los de primera generación, que sólo están cubiertos en la externa. El catéter revestido con antibiótico aprobado en Estados Unidos está impregnado tanto en la superficie interna como en la externa con minociclina y rifampicina. El tercer tipo de catéter existente está impregnado con plata, platino y carbono y libera tópicamente iones de plata. Una revisión de estos catéteres realizada en 2005 concluyó que el 40% de las bacteriemias relacionadas con dispositivos intravasculares son evitables con el uso de los catéteres venosos centrales impregnados en antimicrobianos[372]. Estos autores también destacaron que en función de los resultados de 19 ensayos controlados aleatorizados, tres metaanálisis y dos análisis de costes-beneficios, la gran preponderancia de las pruebas acerca del uso de los catéteres con antimicrobianos sugiere la eficacia de esta medida. Una revisión sistemática reciente examinó 32 ensayos de diversos tipos de catéteres venosos centrales con antimicrobianos y concluyó que, en conjunto, los resultados para todos los catéteres sugerían una ventaja estadísticamente significativa para reducir la BACC con un cociente de probabilidad de 0,45[373]. Esta revisión también encontró que los resultados en conjunto de nueve estudios que valoraban los catéteres tratados sólo en su superficie externa mostraban un efecto no significativo sobre la reducción de la BACC[373]. Otra revisión de 34 estudios concluyó que los catéteres de primera generación recubiertos de clorhexidina-sulfadiazina argéntica reducen el riesgo de sufrir BACC y que los catéteres recubiertos de minociclina-rifampicina son significativamente más eficaces en relación con los catéteres de primera generación recubiertos de clorhexidina-sulfadiazina argéntica[374]. Los catéteres de segunda generación recubiertos de clorhexidina-sulfadiazina argéntica se acompañaban de reducciones no significativas del riesgo de sufrir BACC en comparación con los catéteres no recubiertos[374], aunque la colonización microbiana de los catéteres parece ser menor[375].

El recubrimiento con minociclina-rifampicina proporciona una actividad superior y más prolongada frente a estafilococos que los catéteres de primera generación recubiertos con clorhexidina-sulfadiazina argéntica[376]. Varios estudios posteriores han demostrado que estos catéteres recubiertos de rifampicina-minociclina disminuyen de modo significativo el riesgo de padecer BACC[377-381]. Los datos in vitro e in vivo sugieren que la eficacia de los catéteres de minociclina-rifampicina puede prolongarse más que la de los dispositivos de clorhexidina-sulfadiazina argéntica[379,382]; se sabe que los catéteres de primera generación con estas dos sustancias son eficaces sólo cuando el promedio de tiempo de inserción es inferior a 8 días[383]. La eficacia de los catéteres de minociclina-rifampicina mantenidos durante más tiempo ha sido valorada por un estudio[380]. En dicho estudio el tiempo medio de permanencia de los catéteres de silicona con minociclina-rifampicina fue de 68,2 días y se asociaron con una disminución significativa de la BACC[380]. Estos catéteres impregnados con antibióticos se asocian a un riesgo teórico de incrementar la resistencia antimicrobiana[384], y un estudio in vitro encontró que los catéteres de segunda generación con clorhexidina-sulfadiazina argéntica parecen ser más resistentes a la colonización por *Staphylococcus epidermidis* resistentes a rifampicina que los catéteres con minociclina-rifampicina[385].

Se ha demostrado que los catéteres revestidos de clorhexidina-sulfadiazina argéntica son rentables en pacientes con alto riesgo de bacteriemia asociada al dispositivo intravenoso. Otro análisis de rentabilidad indicaba que los beneficios clínicos y económicos de los catéteres de minociclina-rifampicina aumentaban con los días de cateterización[386]. En los pacientes que tenían durante 8 días un catéter venoso central, estos últimos dispositivos resultaron más beneficiosos que los elaborados con clorhexidina-sulfadiazina argéntica, y el ahorro de costes aumentó cuando los enfermos tenían el catéter durante al menos 13 días. Otra revisión ha analizado 11 estudios aleatorizados de comparación entre pacientes con catéteres venosos centrales impregnados de antimicrobianos y otros de control que no tenían esta impregnación en los catéteres[387]. Los autores llegaron a la conclusión de que es cuestionable la eficacia de los primeros para prevenir la bacteriemia asociada a los dispositivos, y que se debe replantear su uso habitual. Halton y Graves revisaron en 2007 una serie de estudios sobre coste-eficacia y concluyeron que el uso de catéteres cubiertos con antibióticos era clínicamente efectivo y rentable en comparación con el empleo de catéteres estándar o recubiertos por antisépticos[388]. Otro estudio sugiere que sólo los pacientes que reciben nutrición parenteral pueden beneficiarse de los catéteres venosos centrales impregnados en antisépticos[97]. Las directrices recientes sugieren que el uso de catéteres impregnados en antimicrobianos debe reservarse para localizaciones y/o grupos de pacientes que presentan tasas inaceptablemente elevadas de BACC a pesar de la puesta en práctica de las estrategias preventivas básicas, como la educación, el uso de barreras estériles máximas, y el empleo de clorhexidina para la antisepsia cutánea antes de la introducción del catéter[11]. Ninguno de estos catéteres con antimicrobianos, por sí solo, es capaz de reducir las tasas de BACC a cero. Los autores del capítulo consideran que los catéteres antiinfecciosos se deben aplicar sólo como una parte de la estrategia global de prevención de la bacteriemia nosocomial, que también incluye la formación del personal y una adecuada antisepsia de la piel. Los centros pueden elegir la aplicación de estas medidas tras revisar sus incidencias actuales y deseadas de bacteriemia relacionada con dispositivos intravenosos. Se necesitan más estudios para definir el efecto real de este tipo de catéteres sobre la frecuencia de bacteriemia, así como para determinar cuáles son los más eficaces para las distintas duraciones del cateterismo y para diferentes subpoblaciones de enfermos.

Se ha defendido el uso de heparina u otros anticoagulantes como método para reducir las complicaciones trombóticas e infecciosas de los catéteres venosos centrales. Un estudio demostró un claro beneficio de la adición de heparina unida covalentemente al catéter[389]. En ese estudio, la utilización de catéteres con heparina redujo la colonización bacteriana in vitro y la frecuencia de infecciones asociadas a los dispositivos in vivo[389]. Randolph y cols. llegaron a la conclusión de que la heparina reduce de forma eficaz la formación de trombos y puede disminuir las infecciones asociadas a los catéteres en pacientes con vías venosas centrales o de la arteria pulmonar[390]. Se ha planteado el uso de varios anticoagulantes con esta indicación, y Randolph y cols. destacaron que son necesarias comparaciones de rentabilidad entre ellos (p. ej., entre la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular y la warfarina)[390]. Goey y cols. atribuyeron la incidencia relativamente baja de trombosis e infecciones en su gran serie sobre catéteres colocados a pacientes que recibían infusiones de IL-2 (una población de enfermos con un riesgo conocido mayor de infecciones por catéteres) al uso de dispositivos tunelizados y de heparina profiláctica[391]. Varias revisiones de diversos anticoagulantes utilizados en la prevención de la BACC han concluido que estos fármacos, entre los que se encuentran la urocinasa[392], el activador tisular del plasminógeno[393] y los catéteres cubiertos de heparina[394], pueden ser eficaces, pero infravaloran el hecho de que se necesitan ensayos clínicos de la potencia adecuada. En la actualidad los autores no recomiendan el uso rutinario de la urocinasa o de otros fármacos trombolíticos como tratamiento complementario en los pacientes con bacteriemia relacionada con catéteres.

OTROS ASPECTOS DE LA PREVENCIÓN

El papel del personal de enfermería en la prevención de las infecciones asociadas a catéteres merece atención. En un estudio, la reducción del personal durante un período de mayor utilización de la nutrición parenteral se asociaba de forma directa a un incremento de los casos de bacteriemia relacionados con catéteres en una UCI quirúrgica[95]. Robert y cols. publicaron en el año 2000 que la bacteriemia entre los pacientes de UCI quirúrgicas aumentaba cuando se cambiaba el personal de enfermería y se incorporaban menos enfermeras «fijas» y más correturnos o contratadas temporales[96]. Otro estudio[97] observó que el personal de enfermería «correturnos» (no asignado de modo permanente a un servicio hospitalario o el contratado temporalmente) se asoció con un aumento del riesgo de BACC en una UCI, lo que indica que el incremento en la cantidad de personal de enfermería con menos de 1 año de experiencia en la UCI puede aumentar el riesgo de BACC[395]. Se ha descrito que un personal de enfermería adecuado es un factor integral en la prevención de la bacteriemia[396]. En esta época en la que ha aumentado el interés en la prevención de estas infecciones, la

influencia de la reducción de la plantilla sobre resultados no deseados merece una especial atención[95].

Se necesitan nuevos abordajes científicos para determinar unas técnicas óptimas para el manejo de los catéteres[58,189,397,398], y avances tecnológicos como la adición de fármacos antimicrobianos o antisépticos a los dispositivos intravasculares pueden reducir el riesgo de infecciones asociadas. Una encuesta sobre las prácticas para la prevención de la BACC en 516 hospitales estadounidenses identificó que menos de la mitad de los hospitales tipo *non-Veterans Affairs* declararon que utilizaban de modo conjunto precauciones de barrera máximas, el uso de gluconato de clorhexidina y prácticas como evitar cambios rutinarios de vías centrales[399]. Se necesita una utilización mayor de las prácticas preventivas recomendadas, así como de las estrategias complementarias para alcanzar el resultado deseado de cero BACC. Una creciente atención a estos detalles puede disminuir de forma significativa la incidencia endémica de infecciones asociadas a los dispositivos y también el número de epidemias de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maki D. *Sepsis Arising from Extrinsic Contamination of the Infusion and Measures for Control*. Lancaster, UK: MTP Press; 1977.
2. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:759-769.
3. Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, issued June 2007. *Am J Infect Control*. 2007;35: 290-301.
4. Centers for Medicare and Medicaid Services. Hospital-Acquired Conditions (Present on Admission Indicator). Available at http://www.cms.hhs.gov/HospitalAcqCond/06_Hospital-Acquired_Conditions.asp#TopOfPage. Accessed October 10, 2008.
5. The Joint Commission. 2009 National Patient Safety Goals Hospital Program. Available at http://www.jointcommission.org/PatientSafety/NationalPatientSafetyGoals/09_hap_npsgs.htm. Accessed October 10, 2008.
6. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. 1997;24:584-602.
7. Hugonnet S, Harbarth S, Ferriere K, et al. Bacteremic sepsis in intensive care: temporal trends in incidence, organ dysfunction, and prognosis. *Crit Care Med*. 2003;31:390-394.
8. Renaud B, Brun-Buisson C. ICU-Bacteremia Study Group. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia: a cohort and case-control study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1584-1590.
9. Raad I, Hachem R, Hanna H, et al. Sources and outcomes of bloodstream infections in cancer patients: the role of central venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26: 549-556.
10. McGregor AR, Collignon PJ. Bacteraemia and fungaemia in an Australian general hospital—associations and outcomes. *Med J Aust*. 1993;158:671-674.
11. Marschall J, Mermel LA, Classen D, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:S22-S30.
12. Marrie T, Costerton JW. Scanning and transmission electron microscopy of in situ bacterial colonization of intravenous and intraarterial catheters. *J Clin Microbiol*. 1984;19:687-693.
13. Cheesbrough JS, Finch RG, Burden RP. A prospective study of the mechanisms of infection associated with hemodialysis catheters. *J Infect Dis*. 1986;154:579-589.
14. Linares J, Sitges-Serra A, Garau J, et al. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol*. 1985;21:357-360.
15. Maki D. Nosocomial bacteremia: an epidemiologic overview. *Am J Med*. 1981;70:719-732.
16. Maki D, Rhame F, Mackel D, et al. Nationwide epidemic of septicemia caused by contaminated intravenous products: I. Epidemiologic and clinical features. *Am J Med*. 1976;60: 471-485.
17. Stamm W, Collella J, Anderson M, et al. Indwelling arterial catheters as a source of nosocomial bacteremia: an outbreak caused by *Flavobacterium* species. *N Engl J Med*. 1975;292: 1099-1102.
18. Douce RW, Zurita J, Sanchez O, et al. Investigation of an outbreak of central venous catheter-associated bloodstream infection due to contaminated water. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:364-366.
19. Goldmann D, Martin W, Worthington J. Growth of bacteria and fungi in total parenteral nutrition solutions. *Am J Surg*. 1973;126:314-318.
20. Maki D. Growth properties of microorganisms in infusion fluid and method of detection. In: Phillips I, editor. *Microbiologic Hazards of Intravenous Therapy*. Lancaster, UK: MTP Press; 1977:13-47.
21. Jarvis W, Highsmith A. Bacterial growth and endotoxin production in lipid emulsion. *J Clin Microbiol*. 1984;19:17-20.
22. Dankner W, Spector S, Fierer J. *Malassezia* fungemia in neonates and adults: complication of hyperalimentation. *Rev Infect Dis*. 1987;9:743-837.
23. Avila-Figueroa C, Goldmann DA, Richardson DK, et al. Intravenous lipid emulsions are the major determinant of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight newborns. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:10-17.
24. Souza Dias MB, Habert AB, Borrasca V, et al. Salvage of long-term central venous catheters during an outbreak of *Pseudomonas putida* and *Stenotrophomonas maltophilia* infections associated with contaminated heparin catheter-lock solution. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:125-130.
25. Sunenshine RH, Tan ET, Terashita DM, et al. A multistate outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infection associated with contaminated intravenous magnesium sulfate from a compounding pharmacy. *Clin Infect Dis*. 2007;45: 527-533.
26. Plouffe J, Brown D, Silva J, et al. Nosocomial outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia related to intravenous infusions. *Arch Intern Med*. 1977;137:1686-1689.
27. Solomon S, Khabbaz R, Parker R, et al. An outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition. *J Infect Dis*. 1984;149:98-102.
28. Linares J, Dominguez MA, Martin R. Current laboratory techniques in the diagnosis of catheter-related infections. *Nutrition*. 1997;13:10S-14S.
29. Sitges-Serra A, Hernandez R, Maestro S, et al. Prevention of catheter sepsis: the hub. *Nutrition*. 1997;13:30S-35S.
30. Sitges-Serra A, Puig P, Jaurrieta E, et al. Hub colonization as the initial step in an outbreak of catheter-related sepsis due to coagulase negative staphylococci during parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*. 1984;8:668-672.
31. Segura M, Alvarez-Lerma F, Tellado JM, et al. A clinical trial on the prevention of catheter-related sepsis using a new hub model. *Ann Surg*. 1996;223:363-369.
32. Pemberton L, Lyman B, Mandal J, et al. Outbreak of *Staphylococcus epidermidis* nosocomial infections in patients receiving total parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*. 1984;8:325-326.
33. Dobbins BM, Kite P, Kindon A, et al. DNA fingerprinting analysis of coagulase negative staphylococci implicated in catheter related bloodstream infections. *J Clin Pathol*. 2002;55:824-828.
34. Maki D, Ringer M. Evaluation of dressing regimens for prevention of infection with peripheral intravenous catheters: gauze, a transparent polyurethane dressing, and an iodophor-transparent dressing. *JAMA*. 1987;258:2396-2403.
35. Salzman MB, Isenberg HD, Shapiro JF, et al. A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates. *J Infect Dis*. 1993;167:487-490.
36. Salzman M, Isenberg H, Rubin L. Use of disinfectants to reduce microbial contamination of hubs of vascular catheters. *J Clin Microbiol*. 1993;31:475-479.
37. Sheretz RJ. Pathogenesis of vascular catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, editors. *Catheter-Related Infections*. New York: Marcel Dekker; 1997:1-29.
38. Grohskopf LA, Roth VR, Feikin DR, et al. *Serratia liquefaciens* bloodstream infections from contamination of epoetin alfa at a hemodialysis center. *N Engl J Med*. 2001;344:1491-1497.
39. Ostrowsky BE, Whitener C, Bredenberg HK, et al. *Serratia marcescens* bacteremia traced to an infused narcotic. *N Engl J Med*. 2002;346:1529-1537.
40. van Laer F, Raes D, Vandamme P, et al. An outbreak of *Burkholderia cepacia* with septicemia on a cardiology ward. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19:112-113.
41. Rupp ME, Sholtz LA, Jourdan DR, et al. Outbreak of bloodstream infection temporally associated with the use of an intravascular needleless valve. *Clin Infect Dis*. 2007;44: 1408-1414.
42. Cookson ST, Ihrig M, O'Mara EM, et al. Increased bloodstream infection rates in surgical patients associated with variation from recommended use and care following implementation of a needleless device. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19:23-27.
43. Danzig LE, Short LJ, Collins K, et al. Bloodstream infections associated with a needleless intravenous infusion system in patients receiving home infusion therapy. *JAMA*. 1995;273: 1862-1864.
44. Do AN, Ray BJ, Banerjee SN, et al. Bloodstream infection associated with needleless device use and the importance of infection-control practices in the home health care setting. *J Infect Dis*. 1999;179:442-448.
45. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Line-associated bloodstream infections in pediatric intensive-care-unit patients associated with a needleless device and intermittent intravenous therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19:772-777.
46. Casey AL, Worthington T, Lambert PA, et al. A randomized, prospective clinical trial to assess the potential infection risk associated with the PosiFlow needleless connector. *J Hosp Infect*. 2003;54:288-293.
47. Atela I, Coll P, Rello J, et al. Serial surveillance cultures of skin and catheter hub specimens from critically ill patients with central venous catheters: molecular epidemiology of infection and implications for clinical management and research. *J Clin Microbiol*. 1997;35:1784-1790.
48. Salzman MB, Rubin LG. Relevance of the catheter hub as a portal for microorganisms causing catheter-related bloodstream infections. *Nutrition*. 1997;13:15S-17S.
49. Bjornson H, Colley R, Bower R, et al. Association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. *Surgery*. 1982;92:720-727.
50. Cooper G, Hopkins C. Rapid diagnosis of intravascular catheter-associated infection by direct Gram-staining of catheter segments. *N Engl J Med*. 1985;18:1142-1150.
51. Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med*. 2004;30:62-67.
52. Flowers RH, Schwenzer KJ, Kopel RF, et al. Efficacy of an attachable subcutaneous cuff for the prevention of intravascular catheter-related infection. *JAMA*. 1989;261:878-883.
53. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, et al. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med*. 1991;91:197S-205S.
54. Mer M, Duse AG, Galpin JS, et al. Central venous catheterization: a prospective, randomized, double-blind study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2008;15:19-26.
55. Herwaldt LA, Hollis RJ, Boyken LD, et al. Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococci isolated from immunocompromised patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13:86-92.
56. Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 to June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32:440-485.
57. Safdar N, Kluger DM, Maki DG. A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: implications for preventive strategies. *Medicine*. 2002;81:466-479.
58. Craven D, Lichtenberg A, Kunches L, et al. A randomized study comparing a transparent polyurethane dressing to a dry gauze dressing for peripheral intravenous catheter sites. *Infect Control*. 1985;6:361-366.
59. Kelsey M, Gosling M. A comparison of the morbidity associated with occlusive and non-occlusive dressings applied to peripheral intravenous devices. *J Hosp Infect*. 1984;5:313-321.
60. Albert R, Condie F. Hand-washing patterns in medical intensive care units. *N Engl J Med*. 1981;304:1465-1466.
61. Preston G, Larson E, Stamm W. The effect of private isolation rooms on patient care practices, colonization, and infection in an intensive care unit. *Am J Med*. 1981;70:641-645.
62. Haas JP, Larson EL. Compliance with hand hygiene guidelines: where are we in 2008? *Am J Nurs*. 2008;108:40-4445.
63. Lucas JW, Berger AM, Fitzgerald A, et al. Nosocomial infections in patients with central catheters. *J Intraven Nurs*. 1992;15:44-48.
64. Raad I, Luna M, Khalil SA, et al. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA*. 1994;271:1014-1016.
65. Welch G, McKeel D Jr, Silverstein P, et al. The role of catheter composition in the development of thrombophlebitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974;138:421-424.
66. Stillman R, Soliman S, Garcia L, et al. Etiology of catheter associated sepsis. *Arch Surg*. 1977;112:1497-1499.
67. Linder L, Curelaru I, Gustavsson B, et al. Material thrombogenicity in central venous catheterization: a comparison between soft, antebrachial catheters of silicone elastomer and polyurethane. *J Parenter Enteral Nutr*. 1984;8:399-406.
68. Bozzetti F. Central venous catheter sepsis. *Surg Gynecol Obstet*. 1985;161:293-301.
69. Sheth N, Franson T, Rose H, et al. Colonization of bacteria on polyvinyl chloride and Teflon intravascular catheter in hospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 1983;18:1061-1063.
70. Rotrosen D, Calderone R, Edwards J Jr. Adherence of *Candida* species to host tissues and plastic surfaces. *Rev Infect Dis*. 1986;8:73-85.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

71. Sherertz R, Carruth WA, Marosok RD, et al. Contribution of vascular catheter material to the pathogenesis of infection: the enhanced risk of silicone in vivo. *J Biomater Res*. 1995;29:634-645.
72. Yeung C, May J, Hughes R. Infection rate for single-lumen vs. triple-lumen subclavian catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1988;9:154-158.
73. Templeton A, Schlegel M, Fleisch F, et al. Multilumen central venous catheters increase risk for catheter-related bloodstream infection: prospective surveillance study. *Infection*. 2008;36:322-327.
74. Kelly C, Ligas J, Smith C, et al. Sepsis due to triple-lumen central venous catheters. *Surg Gynecol Obstet*. 1986;163:14-16.
75. Tan LH, Hess B, Diaz LK, et al. Survey of the use of peripherally inserted central venous catheters in neonates with critical congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2007;17:196-201.
76. Kovalevich D, Faubion W, Bender J, et al. Association of parenteral nutrition catheter sepsis with urinary tract infections. *J Parenter Enteral Nutr*. 1986;10:639-641.
77. Raad II, Fang X, Keutgen XM, et al. The role of chelators in preventing biofilm formation and catheter-related bloodstream infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:385-392.
78. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:167-193.
79. Shanks RM, Sargent JL, Martinez RM, et al. Catheter lock solutions influence staphylococcal biofilm formation on abiotic surfaces. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2247-2255.
80. Longuet P, Douard MC, Arlet G, et al. Venous access port-related bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome or cancer: the reservoir as a diagnostic and therapeutic tool. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1776-1783.
81. del Pozo JL, Serrera A, Martinez-Cuesta A, et al. Biofilm related infections: is there a place for conservative treatment of port-related bloodstream infections? *Int J Artif Organs*. 2006;29:379-386.
82. Guggenbichler JP, Berchtold D, Allerberger F, et al. In vitro and in vivo effect of antibiotics on catheters colonized by staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:408-415.
83. Kropec A, Huebner J, Wursthorn M, et al. In vitro activity of vancomycin and teicoplanin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* colonizing catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;12:545-548.
84. Pascual A, Ramirez de Arellano E, Martinez Martinez L, et al. Effect of polyurethane catheters and bacterial biofilms on the in-vitro activity of antimicrobials against *Staphylococcus epidermidis*. *J Hosp Infect*. 1993;24:211-218.
85. Simon VC, Simon M. Antibacterial activity of teicoplanin and vancomycin in combination with rifampicin, fusidic acid or fosfomycin against staphylococci on vein catheters. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1990;72:14-19.
86. Hampton A, Sheretz R. Vascular-access infections in hospitalized patients. *Surg Clin North Am*. 1988;68:57-71.
87. Armstrong C, Mayhall C, Miller K, et al. Prospective study of catheter replacement and other risk factors for infection of hyperalimentation catheters. *J Infect Dis*. 1986;154:808-816.
88. Eggimann P, Harbarth S, Constantin MN, et al. Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet*. 2000;355:1864-1868.
89. Soifer NE, Borzak S, Edlin BR, et al. Prevention of peripheral venous catheter complications with an intravenous therapy team: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 1998;158:473-477.
90. Raad I, Hohn DC, Gilbreath BJ, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15:231-238.
91. Ryan J, Abel R, Abbott W, et al. Catheter complications in total parenteral nutrition: a prospective study of 200 consecutive patients. *N Engl J Med*. 1974;290:757-761.
92. Snydman D, Murray S, Kornfeld S, et al. Total parenteral nutrition-related infections: prospective epidemiologic study using semiquantitative methods. *Am J Med*. 1982;73:695-699.
93. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286:700-707.
94. Hamilton HC, Foxcroft DR. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection in patients requiring long-term intravenous therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. CD00484.
95. Fridkin SK, Pear SM, Williamson TH, et al. The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17:150-158.
96. Robert J, Fridkin SK, Blumberg HM, et al. The influence of the composition of the nursing staff on primary bloodstream infection rates in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21:12-17.
97. Alonso-Echanove J, Edwards JR, Richards MJ, et al. Effect of nurse staffing and antimicrobial-impregnated central venous catheters on the risk for bloodstream infections in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:916-925.
98. Kritchevsky SB, Braun BI, Kusek L, et al. The impact of hospital practice on central venous catheter associated bloodstream infection rates at the patient and unit level: a multicenter study. *Am J Med Qual*. 2008;23:24-38.
99. Rosenthal VD, Guzman S, Pezzotto SM, et al. Effect of an infection control program using education and performance feedback on rates of intravascular device-associated blood stream infections in intensive care units in Argentina. *Am J Infect Control*. 2003;31:405-409.
100. Warren DK, Zack JE, Mayfield JL, et al. The effect of an education program on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infection in a medical ICU. *Chest*. 2004;126:1612-1618.
101. Schulin T, Voss A. Coagulase-negative staphylococci as a cause of infections related to intravascular prosthetic devices: limitations of present therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:1-7.
102. Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, et al. *Staphylococcus epidermidis*: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Ann Intern Med*. 1982;97:503-508.
103. Saginur R, Suh KN. Staphylococcus aureus bacteraemia of unknown primary source: where do we stand? *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:S21-S25.
104. Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial and community onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol*. 2003;41:3655-3660.
105. Christensen G, Simpson A, Bisno A, et al. Adherence of slime-producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. *Infect Immun*. 1982;37:318-326.
106. Castagnola E, Conte M, Venzano P, et al. Broviac catheter-related bacteraemias due to unusual pathogens in children with cancer: case reports with literature review. *J Infect*. 1997;34:215-218.
107. Castagnola E, Garaventa A, Viscoli C, et al. Changing pattern of pathogens causing Broviac catheter-related bacteraemias in children with cancer. *J Hosp Infect*. 1995;29:129-133.
108. Chee L, Brown M, Sasadeusz J, et al. Gram-negative organisms predominate in Hickman line-related infections in non-neutropenic patients with hematological malignancies. *J Infect*. 2008;56:227-233.
109. Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch T, et al. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:1045-1051.
110. Shih MJ, Lee NY, Lee HC, et al. Risk factors of multidrug resistance in nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008;41:118-123.
111. Lorente L, Jimenez A, Santana M, et al. Microorganisms responsible for intravascular catheter-related bloodstream infection according to the catheter site. *Crit Care Med*. 2007;35:2424-2427.
112. Goetz AM, Rihs JD, Chow JW, et al. An outbreak of infusion-related *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in a liver transplantation unit. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1501-1503.
113. Henderson DK, Baptiste RF, Parrillo J, et al. Indolent epidemic of *Pseudomonas cepacia* bacteremia and pseudobacteremia in an intensive care unit traced to a contaminated blood gas analyzer. *Am J Med*. 1988;84:75-81.
114. Pegues DA, Carson LA, Anderson RL, et al. Outbreak of *Pseudomonas cepacia* bacteremia in oncology patients. *Clin Infect Dis*. 1993;16:407-411.
115. Ashkenazi S, Leibovici L, Samra Z, et al. Risk factors for mortality due to bacteremia and fungemia in childhood. *Clin Infect Dis*. 1992;14:949-951.
116. D'Antonio D, Pizzigallo E, Iacone A, et al. Occurrence of bacteremia in hematologic patients. *Eur J Epidemiol*. 1992;8:687-692.
117. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis*. 1992;14:875-883.
118. Leibovici L, Konisberger H, Pitlik SD, et al. Bacteremia and fungemia of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis*. 1992;14:436-443.
119. Rello J, Quintana E, Mirelis B, et al. Polymicrobial bacteremia in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1993;19:22-25.
120. Walsh TJ, Gonzalez C, Roilides E, et al. Fungemia in children infected with the human immunodeficiency virus: new epidemiologic patterns, emerging pathogens, and improved outcome with antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 1995;20:900-906.
121. Hawkins C, Qi C, Warren J, et al. Catheter-related bloodstream infections caused by rapidly growing nontuberculous mycobacteria: a case series including rare species. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61:187-191.
122. Sulpher J, Desjardins M, Lee BC. Central venous catheter-associated *Leifsonia aquatica* bacteremia in a hemodialysis-dependent patient. *Diag Microbiol Infect Dis*. 2008;61:64-66.
123. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Intraven Nurs*. 2001;24:180-205.
124. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206-217.
125. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2008;36:941-952.
126. Maki D, Jarrett F, Sarafin H. A semiquantitative method for identification of catheter-related infection in the burn patient. *J Surg Res*. 1977;22:513-520.
127. Maki D, Weise C, Sarafin H. A semiquantitative method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med*. 1977;296:1305-1309.
128. Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, et al. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 1997;35:928-936.
129. Douard MC, Arlet G, Longuet P, et al. Diagnosis of venous access port-related infections. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1197-1202.
130. Whitman ED, Boatman AM. Comparison of diagnostic specimens and methods to evaluate infected venous access ports. *Am J Surg*. 1995;170:665-670.
131. Band J, Maki D. Infections caused by arterial catheters used for hemodynamic monitoring. *Am J Med*. 1979;67:735-741.
132. Band JD, Alvarado CJ, Maki DG. A semiquantitative culture technique for identifying infection due to steel needles used for intravenous therapy. *Am J Clin Pathol*. 1979;72:980-984.
133. Dooley DP, Garcia A, Kelly JW, et al. Validation of catheter semiquantitative culture technique for nonstaphylococcal organisms. *J Clin Microbiol*. 1996;34:409-412.
134. Cleri D, Corrado M, Seligman S. Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. *J Infect Dis*. 1980;141:781-786.
135. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, et al. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis: critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med*. 1987;147:873-877.
136. Gutierrez J, Leon C, Matamoros R, et al. Catheter-related bacteremia and fungemia: reliability of two methods for catheter culture. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1992;15:575-578.
137. Hnatiuk O, Pike J, Stolzfus D, et al. Value of bedside plating of semiquantitative cultures for diagnosis of central venous catheter-related infections in ICU patients. *Chest*. 1993;103:896-899.
138. Sherertz RJ, Heard SO, Raad II. Diagnosis of triple-lumen catheter infection: comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies. *J Clin Microbiol*. 1997;35:641-646.
139. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med*. 2005;142:451-466.
140. Schierholz JM, Bach A, Fleck C, et al. Measurement of ultrasonic-induced chlorhexidine liberation: correlation of the activity of chlorhexidine-silver-sulfadiazine-impregnated catheters to agar roll technique and broth culture. *J Hosp Infect*. 2000;44:141-145.
141. Schmitt SK, Knapp C, Hall GS, et al. Impact of chlorhexidine-silver sulfadiazine-impregnated central venous catheters on in vitro quantitation of catheter-associated bacteria. *J Clin Microbiol*. 1996;34:508-511.
142. Collignon P, Chan R, Munro R. Rapid diagnosis of intravascular catheter-related sepsis. *Arch Intern Med*. 1987;147:1609-1612.
143. Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, et al. Evaluation of a novel endoluminal brush method for in situ diagnosis of catheter related sepsis. *J Clin Pathol*. 1997;50:278-282.
144. McGeer A, Righter J. Improving our ability to diagnose infections associated with central venous catheters: value of Gram's staining and culture of entry site swabs. *Can Med Assoc J*. 1987;137:1009-1015.
145. Bong JJ, Kite P, Ammorei BJ, et al. The use of a rapid in situ test in the detection of central venous catheter-related bloodstream infection: a prospective study. *J Parenter Enteral Nutr*. 2003;27:146-150.
146. Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, et al. Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal. *Lancet*. 1999;354:1504-1507.
147. Mosca R, Curtas S, Forbes B, et al. The benefits of isolator cultures in the management of suspected catheter sepsis. *Surgery*. 1987;102:718-723.
148. Ascher DP, Shoupe BA, Robb M, et al. Comparison of standard and quantitative blood cultures in the evaluation of children with suspected central venous line sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1992;15:499-503.
149. Flynn PM, Shenep JL, Barrett FF. Differential quantitation with a commercial blood culture tube for diagnosis of catheter-related infection. *J Clin Microbiol*. 1988;26:1045-1046.
150. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:403-407.
151. Olson IE, Lam K, Bodey GP, et al. Evaluation of strategies for central venous catheter replacement. *Crit Care Med*. 1992;20:797-804.
152. Wing E, Norden C, Shadduck R, et al. Use of quantitative bacteriologic techniques to diagnose catheter-related sepsis. *Arch Intern Med*. 1979;139:482-488.
153. Quilici N, Audibert G, Conroy MC, et al. Differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis in intensive care units. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1066-1070.
154. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol*. 1998;36:105-109.
155. Bouza E, Alvarado N, Alcala L, et al. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis*. 2007;44:820-826.
156. Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med*. 2004;140:18-25.
157. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol*. 2003;41:118-123.
158. Acuna M, O'Ryan M, Cofre J, et al. Differential time to positivity and quantitative cultures for noninvasive diagnosis of

catheter-related blood stream infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:681-685.
159. Catton JA, Dobbins BM, Kite P, et al. In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Crit Care Med*. 2005;33:787-791.
160. Malgrange VB, Escande MC, Theobald S. Validity of earlier positivity of central venous blood cultures in comparison with peripheral blood cultures for diagnosing catheter-related bacteremia in cancer patients. *J Clin Microbiol*. 2001;39:274-278.
161. Rijnders BJ, Verwaest C, Peetermans WE, et al. Difference in time to positivity of hub-blood versus non hub-blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001;29: 1399-1403.
162. Tonnesen A, Peuler M, Lockwood W. Cultures of blood drawn by catheters vs. venipuncture. *JAMA*. 1976;235:1877.
163. Felices F, Hernandez J, Ruiz J, et al. Use of the central venous pressure catheter to obtain blood cultures. *Crit Care Med*. 1979;7:78-79.
164. Souvenir D, Anderson DE Jr, Palpant S, et al. Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol*. 1998;36:1923-1926.
165. Pettigren R, Lang D, Haycock D, et al. Catheter-related sepsis in patients on intravenous nutrition: a prospective study of quantitative catheter cultures and guideline changes for suspected sepsis. *Br J Surg*. 1985;72:52-55.
166. Chatzinikolaou I, Hanna H, Darouiche R, et al. Prospective study of the value of quantitative culture of organisms from blood collected through central venous catheters in differentiating between contamination and bloodstream infection. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1834-1835.
167. DesJardin J, Falagas ME, Ruthazer R, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. *Ann Intern Med*. 1999;131:641-647.
168. Torlakovic E, Hibbs JR, Miller JS, et al. Intracellular bacteria in blood smears in patients with central venous catheters. *Arch Intern Med*. 1995;155:1547-1550.
169. Bingen E, Barc MC, Brahimi N, et al. Randomly amplified polymorphic DNA analysis provides rapid differentiation of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcus bacteremia isolates in pediatric hospital. *J Clin Microbiol*. 1995;33:1657-1659.
170. Dominguez MA, Linares J, Pulido A, et al. Molecular tracking of coagulase-negative staphylococcal isolates from catheter-related infections. *Microb Drug Resist*. 1996;2:423-429.
171. Maki D, Goldmann D, Rhame F. Infection control in intravenous therapy. *Ann Intern Med*. 1973;79:867-887.
172. Tully J, Friedland G, Baldini M, et al. Complications of intravenous therapy with steel needles and Teflon catheters. *Am J Med*. 1981;70:702-706.
173. Bregenzer T, Conen D, Sakmann P, et al. Is routine replacement of peripheral intravenous catheters necessary? *Arch Intern Med*. 1998;158:151-156.
174. Lai KK. Safety of prolonging peripheral cannula and i.v. tubing use from 72 hours to 96 hours. *Am J Infect Control*. 1998;26:66-70.
175. Cornely OA, Bethe U, Pauls R, et al. Peripheral Teflon catheters: factors determining incidence of phlebitis and duration of cannulation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:249-253.
176. Webster J, Clarke S, Paterson D, et al. Routine care of peripheral intravenous catheters versus clinically indicated replacement: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a339.
177. Crane D. Venous interruption for septic thrombophlebitis. *N Engl J Med*. 1962;262:947-951.
178. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter: a prospective study. *Thromb Res*. 1997;86:101-113.
179. Harden JL, Kemp L, Mirtallo J. Femoral catheters increase risk of infection in total parenteral nutrition patients. *Nutr Clin Pract*. 1995;10:60-66.
180. Khan EA, Correa AG, Baker CJ. Suppurative thrombophlebitis in children: a ten-year experience. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:63-67.
181. Munster A. Septic thrombophlebitis: a surgical disorder. *JAMA*. 1974;230:1010-1011.
182. Martin C, Bruder N, Papazian L, et al. Catheter-related infections following axillary vein catheterization. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:52-56.
183. Moran J, Atwood R, Rowe M. A clinical and bacteriologic study of infections associated with venous cutdowns. *N Engl J Med*. 1965;272:554-560.
184. Pujol M, Hornero A, Saballs M, et al. Clinical epidemiology and outcomes of peripheral venous catheter-related bloodstream infections at a university-affiliated hospital. *J Hosp Infect*. 2007;67:22-29.
185. Maki DG. Improving the safety of peripheral intravenous catheters. *BMJ*. 2008;337:a630.
186. Band J, Maki D. Safety of changing intravenous delivery systems at longer than 24-hour intervals. *Ann Intern Med*. 1979;91:173-178.
187. Buxton A, Anderson R, Klimek J, et al. Failure of disposable domes to prevent septicemia from contaminated pressure transducers. *Chest*. 1978;74:508-513.
188. Snydman D, Reidy M, Perry L, et al. Safety of changing intravenous (IV) administration sets containing burettes at longer than 48 hour intervals. *Infect Control*. 1987;8:113-116.
189. Maki D, Boiticelli J, LeRoy M, et al. Prospective study of replacing administration sets for intravenous therapy at 48 vs. 72 hour intervals: 72 hours is safe and cost-effective. *JAMA*. 1987;258:1777-1781.
190. Michel L, McMichan J, Bachy J. Microbial colonization of indwelling central venous catheters: statistical evaluation of potential contaminating factors. *Am J Surg*. 1979;137:745-748.
191. Henderson D, Myers R, Laniak J. Catheter-acquired infection in total parenteral nutrition. *Nat Intraven Ther Assoc J*. 1982;5:62-68.
192. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, et al. Prospective analysis of urokinase in the treatment of catheter sepsis in pediatric hematology-oncology patients. *J Pediatr Surg*. 1993;28: 350-355.
193. Peters W, Bush W, McIntyre R, et al. The development of fibrin sheath on indwelling venous catheters. *Surg Gynecol Obstet*. 1973;137:43-47.
194. Ruggiero R, Aisenstein T. Central catheter fibrin sleeve; heparin effect. *J Parenter Enteral Nutr*. 1983;7:270-273.
195. Lloyd DA, Shanbhogue LK, Doherty PJ, et al. Does the fibrin coat around a central venous catheter influence catheter-related sepsis? *J Pediatr Surg*. 1993;28:345-348.
196. Keller JE, Hindman JW, Mehall JR, et al. Enoxaparin inhibits fibrin sheath formation and decreases central venous catheter colonization following bacteremic challenge. *Crit Care Med*. 2006;34:1450-1455.
197. Timsit JF. Scheduled replacement of central venous catheters is not necessary. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21: 371-374.
198. Maher M, Henderson D, Brennan M. Central venous catheter exchange in cancer patients during total parenteral nutrition. *Nat Intraven Ther Assoc J*. 1982;5:54-60.
199. Bach A, Böhrer H, Geiss HK. Safety of a guidewire technique for replacement of pulmonary artery catheters. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992;6:711-714.
200. Cobb DK, High KP, Sawyer RG, et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med*. 1992;327:1062-1068.
201. Cook D, Randolph A, Kernerman P, et al. Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 1997;25:1417-1424.
202. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, et al. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med*. 1998;104:238-245.
203. Anagnostakis D, Kamba A, Petrochilou V, et al. Risk of infection associated with umbilical vein catheterization: a prospective study in 75 newborn infants. *J Pediatr*. 1973;86:759-765.
204. Balagtas R, Bell C, Edwards L, et al. Risk of local and systemic infections associated with umbilical vein catheterization: a prospective study in 86 newborn patients. *Pediatrics*. 1971;48:359-367.
205. Munson D, Thompson T, Johnson D, et al. Coagulase-negative staphylococcal septicemia: experience in a newborn intensive care unit. *J Pediatr*. 1982;101:602-605.
206. Symansky M, Fox H. Umbilical vessel catheterization: indications, management, and evaluation of the technique. *J Pediatr*. 1972;80:820-826.
207. McCready CE, Doughty HA, Pearson TC. Experience with the Port-A-Cath in sickle cell disease. *Clin Lab Haematol*. 1996;18:79-82.
208. Paganini H, Rodriguez Brieshcke T, Santos P, et al. Risk factors for nosocomial candidaemia: a case-control study in children. *J Hosp Infect*. 2002;50:304-308.
209. Marra AR, Opilla M, Edmond MB, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients receiving long-term total parenteral nutrition. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:19-28.
210. Rhee P, Hadjizacharia P, Trankiem C, et al. What happened to total parenteral nutrition? The disappearance of its use in a trauma intensive care unit. *J Trauma*. 2007;63:1215-1222.
211. Elke G, Schadler D, Engel C, et al. Current practice in nutritional support and its association with mortality in septic patients—results from a national, prospective, multicenter study. *Crit Care Med*. 2008;36:1762-1767.
212. Goldmann D, Maki D. Infection control in total parenteral nutrition. *JAMA*. 1973;223:1360-1364.
213. Syndman D, Murray S, Kornfield S, et al. Total parenteral nutrition-related infections: prospective epidemiologic study using semiquantitative methods. *Am J Med*.. 1982:695-699.
214. Dissanaike S, Shelton M, Warner K, et al. The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Crit Care*. 2007;11:R114.
215. Curry C, Quie P. Fungal septicemia in patients receiving parenteral hyperalimentation. *N Engl J Med*. 1971;285: 1221-1225.
216. Henderson D, Edwards J Jr, Montgomerie J. Hematogenous *Candida* endophthalmitis in patients receiving parenteral hyperalimentation fluids. *J Infect Dis*. 1981;143:655-661.
217. Montgomerie J, Edwards J Jr. Association of infection due to *Candida albicans* with intravenous hyperalimentation. *J Infect Dis*. 1978;127:197-201.
218. Chang L, Tsai JS, Huang SJ, et al. Evaluation of infectious complications of the implantable venous access system in a general oncologic population. *Am J Infect Control*. 2003;31: 34-39.
219. Wilmore D, Dudrick S. An in-line filter for intravenous solutions. *Arch Surg*. 1969;99:462-463.
220. Bailey M. Reduction of catheter-associated sepsis in parenteral nutrition using low-dose intravenous heparin. *Br Med J*. 1979;1:1671-1673.
221. Mitchell A, Atkins S, Royle G, et al. Reduced catheter sepsis and prolonged catheter life using a tunnelled silicone rubber catheter for total parenteral nutrition. *Br J Surg*. 1982;69: 420-422.
222. Maki D. Epidemic nosocomial bacteremias. In: Wenzel R, editor. *Handbook of Hospital Acquired Infections*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1981:371-512.
223. Broviac J, Cole J, Scribner B. A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet*. 1973;136:602-606.
224. Hickman R, Buckner C, Clift R, et al. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstet*. 1979;148:871-875.
225. Delmore JE, Horbelt DV, Jack BL, et al. Experience with the Groshong long-term central venous catheter. *Gynecol Oncol*. 1989;34:216-218.
226. Blacklock H, Hill R, Clarke A, et al. Use of modified subcutaneous right-atrial catheter for venous access in leukaemic patients. *Lancet*. 1980;1:993-995.
227. Press O, Ramsey P, Larson E, et al. Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:189-200.
228. Alurkar SS, Dhabhar BN, Pathak AB, et al. Long-term right atrial catheters in patients with malignancies: an Indian experience. *J Surg Oncol*. 1992;51:183-187.
229. Cairo MS, Spooner S, Sowden L, et al. Long-term use of indwelling multipurpose silastic catheters in pediatric cancer patients treated with aggressive chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1986;4:784-788.
230. Elishoov H, Or R, Strauss N, et al. Nosocomial colonization, septicemia, and Hickman/Broviac catheter-related infections in bone marrow transplant recipients: a 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:83-101.
231. Hockenberry MJ, Schultz WH, Bennett B, et al. Experience with minimal complications in implanted catheters in children. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1989;11:295-299.
232. Hogan L, Pulito AR. Broviac central venous catheters inserted via the saphenous or femoral vein in the NICU under local anesthesia. *J Pediatr Surg*. 1992;27:1185-1188.
233. Holloway RW, Orr JW. An evaluation of Groshong central venous catheters on a gynecologic oncology service. *Gynecol Oncol*. 1995;56:211-217.
234. Johnson PR, Decker MD, Edwards KM, et al. Frequency of Broviac catheter infections in pediatric oncology patients. *J Infect Dis*. 1986;154:570-578.
235. Kappers-Klunne MC, Degener JE, Stijnen T, et al. Complications from long-term indwelling central venous catheters in hematologic patients with special reference to infection. *Cancer*. 1989;64:1747-1752.
236. Larson EB, Wooding M, Hickman RO. Infectious complications of right atrial catheters used for venous access in patients receiving intensive chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet*. 1981;153:369-373.
237. Lokich JJ, Bothe A Jr, Benotti P, et al. Complications and management of implanted venous access catheters. *J Clin Oncol*. 1985;3:710-717.
238. Rizzari C, Palamone G, Corbetta A, et al. Central venous catheter-related infections in pediatric hematology-oncology patients: role of home and hospital management. *Pediatr Hematol Oncol*. 1992;9:115-123.
239. Ross MN, Haase GM, Poole MA, et al. Comparison of totally implanted reservoirs with external catheters as venous access devices in pediatric oncologic patients. *Surg Gynecol Obstet*. 1988;167:141-144.
240. Shulman RJ, Rahman S, Mahoney D, et al. A totally implanted venous access system used in pediatric patients with cancer. *J Clin Oncol*. 1987;5:137-140.
241. Ulz L, Petersen FB, Ford R, et al. A prospective study of complications in Hickman right-atrial catheters in marrow transplant patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14:27-30.
242. Viscoli C, Garaventa A, Boni L, et al. Role of Broviac catheters in infections in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7:556-560.
243. Wacker P, Bugmann P, Halperin DS, et al. Comparison of totally implanted and external catheters in paediatric oncology patients. *Eur J Cancer*. 1992;28A:841.
244. Becton D, Kletzel M, Golladay E, et al. An experience with an implanted port system in 66 children with cancer. *Cancer*. 1988;61:376-378.
245. Brothers T, VanMoll L, Niederhuber J, et al. Experience with subcutaneous infusion ports in three hundred patients. *Surg Gynecol Obstet*. 1988;166:295-301.
246. Poorter RL, Lauw FN, Bemelman WA, et al. Complications of an implantable venous access device (Port-a-Cath) during intermittent continuous infusion of chemotherapy. *Eur J Cancer*. 1996;32A:2262-2266.
247. Puig-la Calle J Jr, Lopez Sanchez S, Piedrafita Serra E, et al. Totally implanted device for long-term intravenous chemotherapy: experience in 123 adult patients with solid neoplasms. *J Surg Oncol*. 1996;62:273-278.
248. Ozyuvaci E, Kutlu F. Totally implantable venous access devices via subclavian vein: a retrospective study of 368 oncology patients. *Adv Ther*. 2006;23:574-581.
249. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1159-1171.
250. Duthoit D, Devleeshouwer C, Paesmans M, et al. *Infection of totally implantable chamber catheters in cancer patients: multivariate analysis of risk factors. Paper presented at the 33rd*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans: Louisiana; 1993.
251. Fischer L, Knebel P, Schroder S, et al. Reasons for explantation of totally implantable access ports: a multivariate analysis of 385 consecutive patients. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1124-1129.
252. Vescia S, Baumgartner AK, Jacobs VR, et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol*. 2008;19:9-15.
253. Corey GR, Lalani T. Risk of intravascular cardiac device infections in patients with bacteraemia: impact on device removal. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:S26-S29.
254. Sohail MR, Uslan DZ, Kahan AH, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49: 1851-1859.
255. Cardella JF, Cardella K, Bacci N, et al. Cumulative experience with 1,273 peripherally inserted central catheters at a single institution. *J Vasc Interv Radiol*. 1996;7:5-13.
256. Chait PG, Ingram J, Phillips-Gordon C, et al. Peripherally inserted central catheters in children. *Radiology*. 1995;197: 775-778.
257. Yeung CY, Lee HC, Huang FY, et al. Sepsis during total parenteral nutrition: exploration of risk factors and determination of the effectiveness of peripherally inserted central venous catheters. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:135-142.
258. Safdar N, Maki DG. Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *Chest*. 2005;128:489-495.
259. Cowl CT, Weinstock JV, Al-Jurf A, et al. Complications and cost associated with parenteral nutrition delivered to hospitalized patients through either subclavian or peripherally-inserted central catheters. *Clin Nutr*. 2000;19:237-243.
260. Horattas MC, Trupiano J, Hopkins S, et al. Changing concepts in long-term central venous access: catheter selection and cost savings. *Am J Infect Control*. 2001;29:32-40.
261. Loughran SC, Borzatta M. Peripherally inserted central catheters: a report of 2506 catheter days. *J Parenter Enteral Nutr*. 1995;19:133-136.
262. Hussain S, Gomez MM, Wludyka P, et al. Survival times and complications of catheters used for outpatient parenteral antibiotic therapy in children. *Clin Pediatr*. 2007;46:247-251.
263. Hiemenz J, Robichaud K, Johnston M, et al. Bacteremia in patients with indwelling silastic catheters. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1982;1:57.
264. Hiemenz J, Skelton J, Pizzo P. Perspective on the management of catheter-related infections in cancer patients. *Pediatr Infect Dis*. 1987;5:6-11.
265. Hartman G, Shuchat S. Management of septic complications associated with silastic catheters in childhood malignancies. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:1042-1047.
266. Ascher DP, Shoupe BA, Maybee D, et al. Persistent catheter-related bacteremia: clearance with antibiotics and urokinase. *J Pediatr Surg*. 1993;28:627-629.
267. Onder AM, Chandar J, Simon N, et al. Treatment of catheter-related bacteremia with tissue plasminogen activator antibiotic locks. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:457-464.
268. Benoit JL, Carandang G, Sitrin M, et al. Intraluminal antibiotic treatment of central venous catheter infections in patients receiving parenteral nutrition at home. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1286-1288.
269. McCarthy A, Byrne M, Breathnach F, et al. In-situ" teicoplanin for central venous catheter infection. *Ir J Med Sci*. 1995;164: 125-127.
270. Fortun J, Grill F, Martin-Davila P, et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:816-821.
271. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:90-94.
272. Viale P, Pagani L, Petrosillo N, et al. Antibiotic lock—technique for the treatment of catheter-related bloodstream infections. *J Chemother*. 2003;15:152-156.
273. Maya ID, Carlton D, Estrada E, et al. Treatment of dialysis catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia with an antibiotic lock: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:289-295.
274. Buckler BS, Sams RN, Goei VL, et al. Treatment of central venous catheter fungal infection using liposomal amphotericin-B lock therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:762-764.
275. Raad I, Hanna H, Jiang Y, et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1656-1660.
276. Raad I, Hanna H, Dvorak T, et al. Optimal antimicrobial catheter lock solution, using different combinations of minocycline, EDTA, and 25-percent ethanol, rapidly eradicates organisms embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:78-83.
277. Broom J, Woods M, Allworth A, et al. Ethanol lock therapy to treat tunnelled central venous catheter-associated blood stream infections: results from a prospective trial. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:399-406.
278. Dannenberg C, Bierbach U, Rothe A, et al. Ethanol-lock technique in the treatment of bloodstream infections in pediatric oncology patients with Broviac catheter. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:616-621.
279. Onland W, Shin CE, Fustar S, et al. Ethanol-lock technique for persistent bacteremia of long-term intravascular devices in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160: 1049-1053.
280. Hollingsed MJ, Morales JM, Roughneen PT, et al. Surgical management of catheter tip thrombus: surgical therapy for right atrial thrombus and fungal endocarditis (*Candida tropicalis*) complicating paediatric sickle-cell disease. *Perfusion*. 1997;12:197-201.
281. Schleman KA, Tullis G, Blum R. Intracardiac mass complicating *Malassezia furfur* fungemia. *Chest*. 2000;118:1828-1829.
282. Swan H, Ganz W, Forrester J. Catheterization of the heart in a man with the use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med*. 1970;283:447-451.
283. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2213-2224.
284. Harvey SE, Welch CA, Harrison DA, et al. Post hoc insights from PAC-Man—the U.K. pulmonary artery catheter trial. *Crit Care Med*. 2008;36:1714-1721.
285. Frazier SK, Skinner GJ. Pulmonary artery catheters: state of the controversy. *J Cardiovasc Nurs*. 2008;23:113-121.
286. Michel L, Marsh M, McMichan J, et al. Infection of pulmonary artery catheters in critically ill patients. *JAMA*. 1981;245: 1032-1036.
287. Katz J, Cronan L, Barash P, et al. Pulmonary artery flow-guided catheters in the perioperative period. *JAMA*. 1977;237: 2832-2834.
288. Maki DG, Stolz SS, Wheeler S, et al. A prospective, randomized trial of gauze and two polyurethane dressings for site care of pulmonary artery catheters: implications for catheter management. *Crit Care Med*. 1994;22:1729-1737.
289. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*. 2005;294:1664-1670.
290. Cohen Y, Fosse JP, Karoubi P, et al. The "hands-off" catheter and the prevention of systemic infections associated with pulmonary artery catheter: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:284-287.
291. Ford S, Manley P. Indwelling cardiac catheters: an autopsy study of associated endocardial lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 1982;106:314-317.
292. Greene J Jr, Fitzwater J, Clemmer T. Septic endocarditis and indwelling pulmonary artery catheters. *JAMA*. 1975;233: 891-892.
293. Ehrie M, Morgan A, Moore F, et al. Endocarditis with the indwelling balloon-tipped pulmonary artery catheter in burn patients. *J Trauma*. 1978;18:664-666.
294. Fernandez-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, et al. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis*. 1995;20:16-23.
295. Cheng A, Athan E, Appelbe A, et al. The changing profile of bacterial endocarditis as seen at an Australian provincial centre. *Heart Lung Circ*. 2002;11:26-31.
296. Hill EE, Herijgers P, Claus P, et al. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2007;28:196-203.
297. Nucifora G, Badano LP, Viale P, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *Eur Heart J*. 2007;28:2307-2312.
298. Ribot S, Siddiqi SW, Chen C. Right heart complications of dual lumen tunneled venous catheters in hemodialysis patients. *Am J Med Sci*. 2005;330:204-208.
299. Kac G, Durain E, Amrein C, et al. Colonization and infection of pulmonary artery catheter in cardiac surgery patients: epidemiology and multivariate analysis of risk factors. *Crit Care Med*. 2001;29:971-975.
300. Adams J, Speer M, Rudolph A. Bacterial colonization of radial artery catheters. *Pediatrics*. 1980;65:94-97.
301. Koh DB, Gowardman JR, Rickard CM, et al. Prospective study of peripheral arterial catheter infection and comparison with concurrently sited central venous catheters. *Crit Care Med*. 2008;36:397-402.
302. Lorente L, Santacreu R, Martin MM, et al. Arterial catheter-related infection of 2949 catheters. *Crit Care*. 2006;10:R83.
303. Maki D, Hassemer C. Endemic rate of fluid contamination and related septicemia in arterial pressure monitoring. *Am J Med*. 1981;70:733-738.
304. Mermel LA. Arterial catheters are not risk-free spigots. *Crit Care Med*. 2008;36:620-622.
305. Weinstein R, Stamm W, Kramer L, et al. Pressure monitoring devices: overlooked source of nosocomial infection. *JAMA*. 1976;236:936-938.
306. West C, Wayle B, Touneson A, et al. Nosocomial *Serratia marcescens* bacteremia associated with reuse of disposable monitoring domes. Paper presented at the Seventeenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York, 1977.
307. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2004;32:2014-2020.
308. Costello JM, Morrow DF, Graham DA, et al. Systematic intervention to reduce central line-associated bloodstream infection rates in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatrics*. 2008;121:915-923.
309. Muto C, Herbert C, Harrison E, et al. Reduction in central line-associated bloodstream infections among patients in intensive care units—Pennsylvania, April 2001-March 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:1013-1016.
310. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;355:2725-2732.
311. Warren DK, Cosgrove SE, Diekema DJ, et al. A multicenter intervention to prevent catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:662-669.
312. Institute for Healthcare Improvement. 5 Million Lives Campaign: Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections. Available at http://www.ihi.org/IHI/Programs/Campaign/CentralLineInfection.htm. Accessed October 10, 2008.
313. Yokoe DS, Mermel LA, Anderson DJ, et al. Executive summary: a compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:S12-S21.
314. Coopersmith CM, Rebmann TL, Zack JE, et al. Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2002;30:59-64.
315. Sherertz RJ, Ely EW, Westbrook DM, et al. Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med*. 2000;132:641-648.
316. Yilmaz G, Caylan R, Aydin K, et al. Effect of education on the rate of and the understanding of risk factors for intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:689-694.
317. Kidd KM, Sinkowitz-Cochran RL, Giblin TB, et al. Barriers to and facilitators of implementing an intervention to reduce the incidence of catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:103-105.
318. Safdar N, Abad C. Educational interventions for prevention of healthcare-associated infection: a systematic review. *Crit Care Med*. 2008;36:933-940.
319. Occupational Safety and Health Administration. Regulations (Standards—29 CFR) Bloodborne pathogens. -1910.1030. Available at http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table = STANDARDS&p_id = 10051. Accessed October 10, 2008.
320. Pessoa-Silva CL, Hugonnet S, Pfister R, et al. Reduction of health care associated infection risk in neonates by successful hand hygiene promotion. *Pediatrics*. 2007;120:e382-e390.
321. Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control*. 2005;33:392-397.
322. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med*. 1992;327:88-93.
323. Hu KK, Lipsky BA, Veenstra DL, et al. Using maximal sterile barriers to prevent central venous catheter-related infection: a systematic evidence-based review. *Am J Infect Control*. 2004;32:231-238.
324. Young EM, Commiskey ML, Wilson SJ. Translating evidence into practice to prevent central venous catheter-associated bloodstream infections: a systems-based intervention. *Am J Infect Control*. 2006;34:503-506.
325. Lee DH, Jung KY, Choi YH. Use of maximal sterile barrier precautions and/or antimicrobial-coated catheters to reduce the risk of central venous catheter-related bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:947-953.
326. Garland JS, Buck RK, Maloney P, et al. Comparison of 10% povidone-iodine and 0.5% chlorhexidine gluconate for the prevention of peripheral intravenous catheter colonization in neonates: a prospective trial. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:510-516.
327. Humar A, Ostromecki A, Direnfeld J, et al. Prospective randomized trial of 10% povidone-iodine versus 0.5% tincture of chlorhexidine as cutaneous antisepsis for prevention of central venous catheter infection. *Clin Infect Dis*. 2000;31: 1001-1007.
328. Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002;136:792-8012002 [Summary for patients in *Ann Intern Med*. 2002;136:I26.].
329. Valles J, Fernandez I, Alcaraz D, et al. Prospective randomized trial of 3 antiseptic solutions for prevention of catheter colonization in an intensive care unit for adult patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:847-853.
330. Small H, Adams D, Casey AL, et al. Efficacy of adding 2% (w/v) chlorhexidine gluconate to 70% (v/v) isopropyl alcohol for skin disinfection prior to peripheral venous cannulation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:963-965.
331. Mimoz O, Villeminey S, Ragot S, et al. Chlorhexidine-based antiseptic solution vs alcohol-based povidone-iodine for central venous catheter care. *Arch Intern Med*. 2007;167: 2066-2072.
332. Aalto-Korte K, Makinen-Kiljunen S. Symptoms of immediate chlorhexidine hypersensitivity in patients with a positive prick test. *Contact Dermatitis*. 2006;55:173-177.
333. Garvey LH, Kroigaard M, Poulsen LK, et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120: 409-415.
334. Oto J, Nishimura M, Morimatsu H, et al. Comparison of contamination between conventional three-way stopcock and needleless injection device: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit*. 2007;13:CR417-CR421.
335. Rhame F, Maki D, Bennett J. *Intravenous Cannula-Related Infections*. Boston, Mass: Little, Brown; 1979.
336. Hoffmann KK, Weber DJ, Samsa GP, et al. Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing: a meta-analysis of the infection risks. *JAMA*. 1992;267:2072-2076.

337. Chambers ST, Sanders J, Patton WN, et al. Reduction of exit-site infections of tunnelled intravascular catheters among neutropenic patients by sustained-release chlorhexidine dressings: results from a prospective randomized controlled trial. *J Hosp Infect*. 2005;61:53-61.
338. Levy I, Katz J, Solter E, et al. Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of colonization of central venous catheters in infants and children: a randomized controlled study. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:676-679.
339. Ruschulte H, Franke M, Gastmeier P, et al. Prevention of central venous catheter related infections with chlorhexidine gluconate impregnated wound dressings: a randomized controlled trial. *Ann Hematol*. 2008;88:267-272.
340. Giles Y, Aksoy M, Tezelman S. What really affects the incidence of central venous catheter-related infections for short-term catheterization? *Acta Chir Belg*. 2002;102:256-258.
341. Rasero L, Degl'Innocenti M, Mocali M, et al. Comparison of two different time interval protocols for central venous catheter dressing in bone marrow transplant patients: results of a randomized, multicenter study. *Haematologia*. 2000;85:275-279.
342. Benhamou E, Fessard E, Com-Nougue C, et al. Less frequent catheter dressing changes decrease local cutaneous toxicity of high-dose chemotherapy in children, without increasing the rate of catheter-related infections: results of a randomised trial. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:653-658.
343. Curchoe RM, Powers J, El-Daher N. Weekly transparent dressing changes linked to increased bacteremia rates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:730-732.
344. Braun BI, Kritchevsky SB, Wong ES, et al. Preventing central venous catheter-associated primary bloodstream infections: characteristics of practices among hospitals participating in the Evaluation of Processes and Indicators in Infection Control (EPIC) study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:926-935.
345. Crnich CJ, Maki DG. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection: I. Pathogenesis and short-term devices. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1232-1242.
346. Johnson DW, MacGinley R, Kay TD, et al. A randomized controlled trial of topical exit site mupirocin application in patients with tunnelled, cuffed haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1802-1807.
347. Miller MA, Dascal A, Portnoy J, et al. Development of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after widespread use of nasal mupirocin ointment. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17:811-813.
348. Maki D, Band J. A comparative study of polyantibiotic and iodophor ointments in prevention of vascular catheter-related infection. *Am J Med*. 1981;70:739-744.
349. Rusmin S, DeLuca P. Effect of antibiotics and osmotic change on the release of endotoxin by bacteria retained on intravenous in-line filters. *Am J Hosp Pharm*. 1975;32:378-380.
350. Baier RJ, Bocchini JA Jr, Brown EG. Selective use of vancomycin to prevent coagulase-negative staphylococcal nosocomial bacteremia in high risk very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:179-183.
351. Kacica MA, Horgan MJ, Ochoa L, et al. Prevention of gram-positive sepsis in neonates weighing less than 1500 grams. *J Pediatr*. 1994;125:253-258.
352. Raad II, Hachem RY, Abi-Said D, et al. A prospective crossover randomized trial of novobiocin and rifampin prophylaxis for the prevention of intravascular catheter infections in cancer patients treated with interleukin-2. *Cancer*. 1998;82:403-411.
353. Carratala J, Niubo J, Fernandez-Sevilla A, et al. Randomized, double-blind trial of an antibiotic-lock technique for prevention of gram-positive central venous catheter-related infection in neutropenic patients with cancer. *Antimicrobial Agents Chemother*. 1999;43:2200-2204.
354. Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, et al. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 1988;12:185-189.
355. James MT, Conley J, Tonelli M, et al. Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann Intern Med*. 2008;148:596-605.
356. Jaffer Y, Selby NM, Taal MW, et al. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:233-241.
357. Labriola L, Crott R, Jadoul M. Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1666-1672.
358. van de Wetering MD, van Woensel JB. Prophylactic antibiotics for preventing early central venous catheter Gram positive infections in oncology patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. CD003295.
359. Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, et al. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2008;47:83-93.
360. Henrickson KJ, Axtell RA, Hoover SM, et al. Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ciprofloxacin/heparin flush solution: a randomized, multicenter, double-blind trial. *J Clin Oncol*. 2000;18:1269-1278.
361. Schwartz C, Henrickson KJ, Roghmann K, et al. Prevention of bacteremia attributed to luminal colonization of tunneled central venous catheters with vancomycin-susceptible organisms. *J Clin Oncol*. 1990;8:1591-1597.
362. Barriga FJ, Varas M, Potin M, et al. Efficacy of a vancomycin solution to prevent bacteremia associated with an indwelling central venous catheter in neutropenic and non-neutropenic cancer patients. *Med Pediatr Oncol*. 1997;28:196-200.
363. Rackoff WR, Weiman M, Jakobowski D, et al. A randomized, controlled trial of the efficacy of a heparin and vancomycin solution in preventing central venous catheter infections in children. *J Pediatr*. 1995;127:147-151.
364. Safdar N, Maki DG. Use of vancomycin-containing lock or flush solutions for prevention of bloodstream infection associated with central venous access devices: a meta-analysis of prospective, randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2006;43:474-484.
365. Betjes MG, van Agteren M. Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1546-1551.
366. Bradshaw JH, Puntis JW. Taurolidine and catheter-related bloodstream infection: a systematic review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:179-186.
367. Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G, et al. Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients. *BMC Infect Dis*. 2008;8:102.
368. Bleyer AJ, Mason L, Russell G, et al. A randomized, controlled trial of a new vascular catheter flush solution (minocycline-EDTA) in temporary hemodialysis access. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:520-524.
369. Chatzinikolaou I, Zipf TF, Hanna H, et al. Minocycline-ethylenediaminetetraacetate lock solution for the prevention of implantable port infections in children with cancer. *Clin Infect Dis*. 2003;36:116-119.
370. Crnich CJ, Halfmann JA, Crone WC, et al. The effects of prolonged ethanol exposure on the mechanical properties of polyurethane and silicone catheters used for intravascular access. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:708-714.
371. Sanders J, Pithie A, Ganly P, et al. A prospective double-blind randomized trial comparing intraluminal ethanol with heparinized saline for the prevention of catheter-associated bloodstream infection in immunosuppressed haematology patients. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:809-815.
372. Crnich CJ, Maki DG. Are antimicrobial-impregnated catheters effective? When does repetition reach the point of exhaustion? *Clin Infect Dis*. 2005;41:681-685.
373. Hockenhull JC, Dwan K, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of central venous catheters treated with anti-infective agents in preventing bloodstream infections: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12:1-154.
374. Ramritu P, Halton K, Collignon P, et al. A systematic review comparing the relative effectiveness of antimicrobial-coated catheters in intensive care units. *Am J Infect Control*. 2008;36:104-117.
375. Rupp ME, Lisco SJ, Lipsett PA, et al. Effect of a second-generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter-related infections: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:570-580.
376. Raad I, Darouiche R, Hachem R, et al. The broad-spectrum activity and efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin. *J Infect Dis*. 1996;173:418-424.
377. Chatzinikolaou I, Finkel K, Hanna H, et al. Antibiotic-coated hemodialysis catheters for the prevention of vascular catheter-related infections: a prospective, randomized study. *Am J Med*. 2003;115:352-357.
378. Darouiche RO, Berger DH, Khardori N, et al. Comparison of antimicrobial impregnation with tunneling of long-term central venous catheters: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2005;242:193-200.
379. Darouiche RO, Raad II, Heard SO, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *N Engl J Med*. 1999;340:1-8.
380. Hanna H, Benjamin R, Chatzinikolaou I, et al. Long-term silicone central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin decrease rates of catheter-related bloodstream infection in cancer patients: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:3163-3171.
381. Raad I, Darouiche R, Dupuis J, et al. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections: a randomized, double-blind trial: the Texas Medical Center Catheter Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;127:267-274.
382. Yorganci K, Krepel C, Weigelt JA, et al. In vitro evaluation of the antibacterial activity of three different central venous catheters against gram-positive bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:379-384.
383. Walder B, Pittet D, Tramer MR. Prevention of bloodstream infections with central venous catheters treated with anti-infective agents depends on catheter type and insertion time: evidence from a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:748-756.
384. Falagas ME, Fragoulis K, Bliziotis IA, et al. Rifampicin-impregnated central venous catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:359-369.
385. Sampath LA, Tambe SM, Modak SM. In vitro and in vivo efficacy of catheters impregnated with antiseptics or antibiotics: evaluation of the risk of bacterial resistance to the antimicrobials in the catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22:640-646.
386. Marciante KD, Veenstra DL, Lipsky BA, et al. Which antimicrobial impregnated central venous catheter should we use? Modeling the costs and outcomes of antimicrobial catheter use. *Am J Infect Control*. 2003;31:1-8.
387. McConnell SA, Gubbins PO, Anaissie EJ. Do antimicrobial-impregnated central venous catheters prevent catheter-related bloodstream infection? *Clin Infect Dis*. 2003;37:65-72.
388. Halton K, Graves N. Economic evaluation and catheter-related bloodstream infections. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:815-823.
389. Appelgren P, Ransjo U, Bindslev L, et al. Surface heparinization of central venous catheters reduces microbial colonization in vitro and in vivo: results from a prospective, randomized trial. *Crit Care Med*. 1996;24:1482-1489.
390. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, et al. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 1998;113:165-171.
391. Goey SH, Verweij J, Bolhuis RL, et al. Tunnelled central venous catheters yield a low incidence of septicaemia in interleukin-2-treated patients. *Cancer Immunol Immunother*. 1997;44:301-304.
392. Kethireddy S, Safdar N. Urokinase lock or flush solution for prevention of bloodstream infections associated with central venous catheters for chemotherapy: a meta-analysis of prospective randomized trials. *J Vasc Access*. 2008;9:51-57.
393. Ragni MV, Journeycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia*. 2008;14:30-38.
394. Shah PS, Shah N. Heparin-bonded catheters for prolonging the patency of central venous catheters in children. *Cochrane Database Syst Rev*.. 2007:CD005983.
395. Sherertz RJ, Jarvis WR. Vascular catheters inserted in the trenches versus guideline documents: can the discrepancies be resolved? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:887-889.
396. Jackson M, Chiarello LA, Gaynes RP, et al. Nurse staffing and health care-associated infections: proceedings from a working group meeting. *Am J Infect Control*. 2002;30:199-206.
397. Pathogenesis and strategies for prevention. Paper presented at the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, Louisiana, 1993.
398. Maki D, McCormack K. Defatting catheter insertion sites in total parenteral nutrition is of no value as an infection control measure. *Am J Med*. 1987;83:833-840.
399. Krein SL, Hofer TP, Kowalski CP, et al. Use of central venous catheter-related bloodstream infection prevention practices by US hospitals. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:672-678.
400. Richet H, Hubert B, Nitemberg G, et al. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol*. 1990;28:2520-2525.
401. van Hoff J, Berg AT, Seashore JH. The effect of right atrial catheters on the infectious complications of chemotherapy in children. *J Clin Oncol*. 1990;8:1255.
402. Biffi R, Corrado F, de Braud F, et al. Long-term, totally implantable central venous access ports connected to a Groshong catheter for chemotherapy of solid tumours: experience from 178 cases using a single type of device. *Eur J Cancer*. 1997;33:1190-1194.
403. Schwarz RE, Groeger JS, Coit DG. Subcutaneously implanted central venous access devices in cancer patients: a prospective analysis. *Cancer*. 1997;79:1635-1640.
404. Sheehan G, Leicht K, O'Brien M, et al. Chlorhexidine versus povidone-iodine as cutaneous antisepsis for prevention of vascular catheter infections. Paper presented at the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, Louisiana, 1993.
405. Luskin RL, Weinstein RA, Nathan C, et al. Extended use of disposable pressure transducers: a bacteriologic evaluation. *JAMA*. 1986;255:916-920.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

303

Neumonía nosocomial

DONALD E. CRAVEN | ALEXANDRA CHRONEOU

La neumonía adquirida en el hospital (NAH) se define como una infección que afecta a un paciente que ha estado hospitalizado durante más de 48 horas y la neumonía asociada al respirador (NAR) es una infección que afecta a un paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) más de 48 horas después de la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica[1,2]. A pesar de los recientes avances en el tratamiento antimicrobiano, el mejor cuidado de soporte y la amplia gama de medidas de prevención, la NAH y la NAR siguen siendo causas importantes de morbimortalidad para los pacientes y generan costes sanitarios[1-3].

En este capítulo se analiza la epidemiología cambiante, la patogenia, el diagnóstico, los principios del tratamiento antibiótico y las estrategias de prevención actuales basadas en las pruebas de la NAH y NAR. Se pone especial énfasis en los patógenos bacterianos en adultos inmunocompetentes. Se da a los lectores referencias en las que pueden consultar revisiones recientes, recomendaciones y capítulos más detallados, dadas las limitaciones de texto y referencias de esta obra[2].

Epidemiología

La frecuencia de NAH ha oscilado entre 5 y 10 episodios por cada 1.000 ingresos hospitalarios y tiende a ser más alta en los hospitales universitarios que en los no docentes. En comparación, la frecuencia de NAR muestra una media acumulada de 7,3/1.000 días de respirador en los pacientes de la UCI médica frente a 13,2/1.000 días de respirador en los pacientes de la UCI quirúrgica, aunque es posible que estas frecuencias hayan disminuido por los mejores esfuerzos de prevención[1-3]. Las tasas crudas de NAR son dinámicas y pueden variar según la población de pacientes, la gravedad de la enfermedad y el método de diagnóstico[1-3]. La frecuencia de NAR depende de la duración de la ventilación mecánica y se ha estimado que es de un 3% diaria durante los 5 primeros días y de un 2% diaria posteriormente[4].

Las estimaciones de la tasa de mortalidad cruda para la NAH son aproximadamente del 10% y son más altas para la NAR, con una frecuencia que oscila entre un 20% y un 60% en función del paciente, la gravedad de la enfermedad, el patógeno específico aislado y el tratamiento[1-3,5]. Por desgracia, los datos sobre la morbilidad a corto y largo plazo son limitados, pero las observaciones clínicas indican que la NAH y la NAR pueden modificar de forma significativa la calidad de vida de los supervivientes.

Las estrategias de prevención de NAH y NAR reducen la mortalidad y morbilidad de los pacientes y los costes derivados de la asistencia sanitaria[1,2,6,7]. Se estima que un episodio medio de NAR aumenta la duración del ingreso hospitalario 12 días, los días con respirador 6 días, el ingreso en la UCI 6 días y los costes hospitalarios de 12.000 a 40.000 dólares por episodio[1-3].

Etiología

Los agentes etiológicos responsables de la NAH y la NAR incluyen un amplio espectro de bacterias, que se recogen en la tabla 303-1. En los últimos 20 años se ha producido un incremento espectacular de las infecciones respiratorias asociadas a la asistencia sanitaria y producidas por patógenos resistentes a antibióticos o resistentes a múltiples fármacos (RMF)[1]. Las bacterias responsables de la NAH y la NAR pueden originarse en la flora endógena del paciente, en otros pacientes, en el personal hospitalario, en dispositivos contaminados o en el entorno inanimado[8,9]. El espectro de patógenos bacterianos de la UCI es dinámico y puede variar con el tiempo, en función del hospital, del tipo de UCI y de la población concreta de pacientes, lo que nos recuerda la importancia de disponer de datos de control actualizados[1-3,10-12]. La NAH de aparición precoz (que sucede durante los primeros 5 días de ingreso hospitalario) posiblemente sea causada por patógenos sensibles a antibióticos, como *Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae,* bacterias anaerobias o *Legionella pneumophila*[1,3].

Los factores que predisponen a la colonización e infección del paciente por patógenos RMF que necesitan un espectro distinto de antibioterapia empírica inicial comprenden un ingreso hospitalario reciente, vivir en una residencia sanitaria a largo plazo, la existencia de enfermedades crónicas importantes, la debilidad y la antibioterapia reciente[13,14]. Los patógenos RMF que pueden plantear preocupación son los bacilos gramnegativos (*Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* productores de β-lactamasas de espectro extendido) o *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)[1]. *P. aeruginosa,* el patógeno gramnegativo RMF que con más frecuencia produce NAR, y algunas cepas que son panresistentes (sólo sensibles a polimixina) o que tienen exotoxina III se han relacionado con un incremento de la mortalidad de los pacientes[15]. Durante la última década, también se han publicado brotes de NAR debidos a otros bacilos gramnegativos RMF, sobre todo *A. baumannii,* y ha resultado difícil controlarlos y erradicarlos[1,16,17].

Los bacilos gramnegativos se han implicado en más del 60% de los episodios publicados de NAH y NAR, pero la neumonía secundaria a *S. aureus* constituye actualmente el 20-40% de los episodios, la mayor parte de los cuales se deben a SARM[1-3]. La frecuencia de NAH y NAR secundarias a SARM adquiridos en el hospital ha aumentado en todo el mundo durante los últimos 10 años, y ahora existen pruebas de que SARM adquiridos en comunidad también son una causa de NAH y NAR[16]. A diferencia de las cepas de SARM hospitalarias, las adquiridas en comunidad son distintas a nivel genético y son portadoras de forma casi uniforme de la leucocidina Panton-Valentine y de factores que parecen incrementar las lesiones del tejido pulmonar[16]. También parece que cada vez surgen más resistencias frente a la vancomicina de cepas de *S. aureus* en todo el mundo y se han identificado cepas con resistencia intermedia a glucopéptidos o vancomicina[18]. Pero lo más preocupante es la incapacidad para detectar estas cepas con las técnicas que actualmente están disponibles en muchos laboratorios de microbiología.

Patogenia

El pronóstico de la NAH y la NAR depende del número y tipos de patógenos colonizantes que entran al aparato respiratorio bajo y de las defensas mecánicas, celulares y humorales del huésped (fig. 303-1)[1,2,7]. En el caso de la NAH, la microaspiración es la principal vía de acceso de las bacterias al tracto respiratorio bajo; entre los factores de riesgo se incluyen sedación, intubación para intervenciones quirúrgicas, vómitos y alteraciones de la deglución[1,2]. En el caso de la NAR, la fuga de bacterias y secreciones orales alrededor del manguito endotraqueal, la inhalación de aerosoles contaminados o el reflujo del condensado contaminado de los tubos del ventilador son las principales vías de entrada de las bacterias al tracto respiratorio bajo (fig. 303-2)[7]. Los traumatismos locales y la inflamación secundaria al tubo endotraqueal aumentan la colonización traqueal y reducen la eliminación de los gérmenes del aparato respiratorio bajo. No se aprecia de forma generalizada la importancia de las bacterias atrapadas en la biopelícula dentro de la luz del tubo endotraqueal. Estas bacterias aumentan con el tiempo y pueden ser transportadas a los alveolos pulmonares distales durante una aspiración o broncoscopia convencionales. Estas bacterias rodeadas por la biopelícula se protegen frente a la destrucción por los antibióticos y las defensas mecánicas, celulares y humorales del huésped[19,20]. El pronóstico de la batalla patógeno-huésped determinará si se produce una colonización traqueal, una traqueobronquitis o una NAH/NAR.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos.

TABLA 303-1 **Resumen de las recomendaciones actuales para el tratamiento inicial adecuado de la neumonía adquirida en el hospital y la neumonía asociada al respirador, basadas en la identificación de los factores de riesgo de colonización e infección por patógenos bacterianos multirresistentes, que necesitarían antibióticos empíricos de más amplio espectro**

Patógenos no RMF	*Antibioterapia (dosis basadas en la función renal normal)*	*Comentarios clínicos (referencias seleccionadas)*
Streptococcus pneumoniae	Levofloxacino 750 mg/día i.v./v.o., moxifloxacino 400 mg/día i.v./v.o. o gemifloxacino 320 mg/día v.o. *o*	A partir de 2008, la susceptibilidad de *S. pneumoniae* a la penicilina se define como ≤2 µg/mg. La definición previa era ≤0,06 µg/ml. • Casi todos los neumococos de EE.UU. son sensibles a levoquina y ceftriaxona. • Los datos sugieren que la bacteriemia por neumococo tratada con dos fármacos evoluciona mejor que la tratada con un solo antibiótico.
Haemophilus influenzae	Ceftriaxona 1 g/día i.v. *o*	
Anaerobios	Ampicilina-sulbactam 3 g cada 6 h i.v. ±	La cobertura de los anaerobios se consigue con moxifloxacino, ampicilina-sulbactam
BGN no BLEE+	Azitromicina 500 mg/día i.v., después 250 mg/día i.v.	
Legionella pneumophila		Para la sospecha de *L. pneumophila,* use fluoroquinolona o azitromicina
Patógenos RMF	***Antibioterapia (dosis basadas en la función renal normal)***	***Comentarios clínicos (referencias seleccionadas)***
Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM)	Vancomicina 15 mg/kg cada 12 h (objetivo: conseguir una concentración sanguínea mínima de vancomicina = 15-20 µg/ml) *o* linezolida 600 mg cada 12 h i.v./v.o.	• Los clones de SARM adquiridos en el hospital y en la comunidad (EE.UU. 300/400) están apareciendo en los hospitales[16]. • Se recomiendan dosis altas de vancomicina porque los fracasos terapéuticos posiblemente se deban a una dosis inadecuada[1,58,59]. • Las dosis altas de vancomicina pueden producir mayor toxicidad renal en pacientes gravemente enfermos, con insuficiencia renal o que reciben tratamiento con otros fármacos nefrotóxicos[60]. • La linezolida consigue altas concentraciones en el líquido pulmonar, inhibe la producción de toxinas y puede resultar útil en pacientes con insuficiencia renal o que no responden a la vancomicina[61,62]. • Los aumentos de la resistencia frente a vancomicina (CMI de 2 µg/ml) o frente a *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (CMI de 4-8 µg/ml) se asocian a una peor evolución y pueden no ser detectados mediante los actuales métodos microbiológicos[18,59].
Pseudomonas aeruginosa	Cefalosporinas de 3.ª/4.ª generación: (p. ej., cefepima 2 g cada 8-12 h i.v. *o* ceftacidima 2 g cada 8 h i.v.) *o* carbapenem (p. ej., imipenem 1 g cada 8 h, o meropenem 1 g cada 8 h) *o* p. ej., piperacillna-tazobactam 4,5 g cada 6 h i.v. o 3,375 g 6 h en infusión de 4 horas *más* aminoglucósido (p. ej., amikacina 15 mg/kg/día i.v., gentamicina 5-7 mg/kg/día i.v. o tobramicina 5-7 mg/kg/día i.v.) *o* fluoroquinolona antipseudomona (p. ej., ciprofloxacino 400 mg cada 8 h i.v.) *o* levofloxacino 750 mg diarios i.v.)	• *P. aeruginosa* puede desarrollar resistencia frente a todos los antibióticos, salvo polimixina[1,18]. • Las pruebas de susceptibilidad in vitro automatizadas frente a los antibióticos β-lactámicos pueden tener una frecuencia alta de falsas susceptibilidades y resistencia en comparación con las pruebas de difusión en disco y E[31]. • La infusión prolongada de piperacilina-tazobactam mejora el tiempo por encima de la CMI y puede reducir la mortalidad[33]. • El uso de tratamiento combinado (β-lactámico + un aminoglucósido) frente a la monoterapia no reduce las resistencias ni mejora la evolución de los pacientes[63,64]. Si se sospecha *P. aeruginosa*, se debería emplear tratamiento combinado hasta disponer de la sensibilidad antibiótica[1]. • Se recomienda cuidado cuando se utilizan de forma empírica fluoroquinolonas dado el exceso de prescripción, la mayor resistencia y el riesgo de SARM[65].
Especies de *Acinetobacter*	Carbapenem (imipenem, meropenem); véanse dosis antes *más* aminoglucósido (amikacina, gentamicina o tobramicina); véanse dosis antes *o* polimixina B o colistina (v. dosis en cap. 32)	• Las opciones terapéuticas para la neumonía asociada al respirador por *Acinetobacter* son limitadas dada las amplias resistencias antibióticas[66]. • Se han publicado trabajos sobre la discordancia entre las pruebas de susceptibilidad in vitro y las respuestas clínicas frente a derivados de carbapenem y otros antibióticos[66]. • El tratamiento antibiótico inicial para los aislados muy resistentes puede limitarse a polimixina E (colistina)[67,68] más aminoglucósidos o rifampicina (10 mg/kg cada 12 h). • Se ha defendido el uso de polimixina en aerosol como tratamiento adyuvante de la neumonía asociada al respirador por bacilos gramnegativos RMF[17,68].
Klebsiella pneumoniae BLEE+ *o* *Escherichia coli* *o* especies de *Enterobacter*	Carbapenem (imipenem, meropenem); véanse dosis antes ± aminoglucósido (amikacina, gentamicina o tobramicina); véanse dosis antes	• Las cepas positivas para BLEE están aumentando con rapidez y los derivados de carbapenem son los fármacos más seguros para el tratamiento (de los gérmenes positivos para BLEE), aunque la resistencia frente a estos compuestos está empezando a aumentar[17,69]. • Se han planteado dudas sobre la precisión de las pruebas de sensibilidad antibiótica in vitro para la detección de los gérmenes positivos para BLEE[8,64,69]. • La característica de *K. pneumoniae* positivo para BLEE y *E. coli* es una respuesta variable frente a las cefalosporinas, por lo que se deben evitar compuestos de tercera y cuarta generación de este tipo en monoterapia[17,69]. • Una opción empírica más fiable es un carbapenem ± un aminoglucósido[17,69]. • No se deberían utilizar cefalosporinas de tercera o cuarta generación para el tratamiento de la neumonía asociada al respirador por especies de *Enterobacter* dada la alta frecuencia de resistencia de este patógeno a este tratamiento[17,70].

BGN, bacilos gramnegativos; BLEE, β-lactamasa de espectro extendido; CMI, concentración mínima inhibitoria; RMF, resistente a múltiples fármacos.

Adaptada en parte de Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA): Guideline for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Ann J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388-416, y Craven DE, Chroneou A, Zias N y cols. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT): the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest.* 2009;135:521-528.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

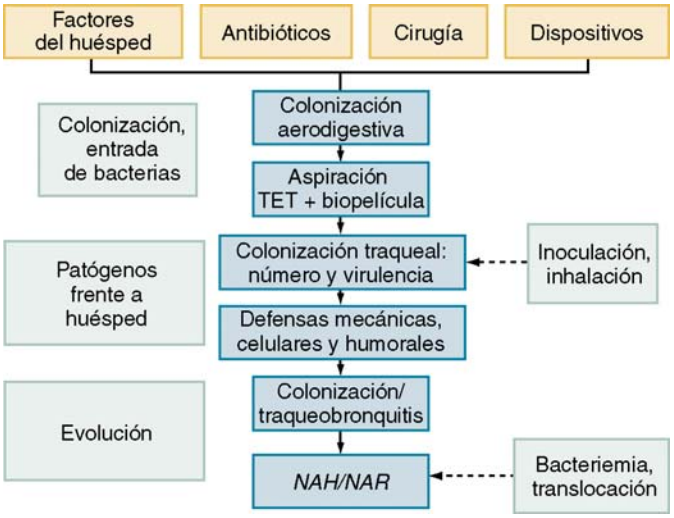


Figura 303-1 Patogenia de la neumonía adquirida en el hospital (NAH) y la neumonía asociada al respirador (NAR). El «campo de batalla» entre los patógenos que acceden a la vía respiratoria baja y las defensas del huésped determina el posible pronóstico: colonización, traqueobronquitis o NAH/NAR. TET, tubo endotraqueal.

En los pacientes intubados, la colonización de la vía respiratoria baja puede evolucionar a una traqueobronquitis asociada al respirador (TAR), que puede ser la precursora de la NAR o, en algunos pacientes concretos, resultar difícil de distinguir de la NAR[21,22]. Nseir y cols.[21] definen la TAR como la aparición de signos clínicos de infección respiratoria baja (fiebre, leucocitosis y esputo purulento), con presencia cuantitativa en una muestra de esputo endotraqueal de patógenos respiratorios en una concentración superior a 10^6 organismos por mililitro y en ausencia de un infiltrado nuevo o progresivo en la radiografía de tórax. Otros autores pueden emplear distintos umbrales cuantiativos o emplear un aspirado endotraqueal semicuantitativo que muestra un crecimiento entre moderado e intenso de un patógeno respiratorio.

Diagnóstico

La mejor sensibilidad diagnóstica (para identificar a los pacientes con neumonía) y la mejor especificidad (precisión del diagnóstico) se consiguen combinando los signos y síntomas clínicos con los frotis microbiológicos del esputo (tinción de Gram) y los cultivos para bacterias[2,3]. Los signos y síntomas clínicos sugestivos de NAH y NAR incluyen al menos dos de los rasgos clínicos siguientes (temperatura >38 °C o hipotermia) leucocitosis, leucopenia, aumento de neutrófilos inmaduros (desviación izquierda) o secreciones respiratorias purulentas, y presencia de un infiltrado radiológico nuevo o progresivo. Los hemocultivos pueden resultar útiles, aunque es raro conseguir un hemocultivo positivo, salvo en pacientes con neumonía neumocócica o por *S. aureus*. La escala clínica de infección pulmonar que se emplea en algunas UCI proporciona una puntuación para los datos clínicos, radiológicos, fisiológicos y microbiológicos para calcular un resultado numérico único. El cociente entre la presión parcial alveolar de oxígeno (Pao_2) y la presión parcial de oxígeno en la fracción de oxígeno inhalado (Fio_2) es un parámetro fisiológico clave. Un valor superior a 6 en la escala de valoración clínica de infección pulmonar se correlaciona bien con la presencia de una neumonía clínica[1-3].

La principal vía de entrada y salida de las bacterias a los pulmones es la tráquea. La existencia de bacterias y polimorfonucleares en la tinción de Gram del esputo y el cultivo de esputo con un crecimiento significativo de un patógeno bacteriano con técnicas bacteriológicas semicuantitativas o cuantitativas ayudan a confirmar la sospecha clínica de neumonía o traqueobronquitis[1,22]. En los pacientes con NAH puede resultar más difícil obtener e interpretar una muestra de esputo que en los pacientes con NAR. El diagnóstico de NAR tiene una especificidad superior al de NAF, pero se puede ver limitado por el aumento de colonización bacteriana de los aspirados endotraqueales o por la

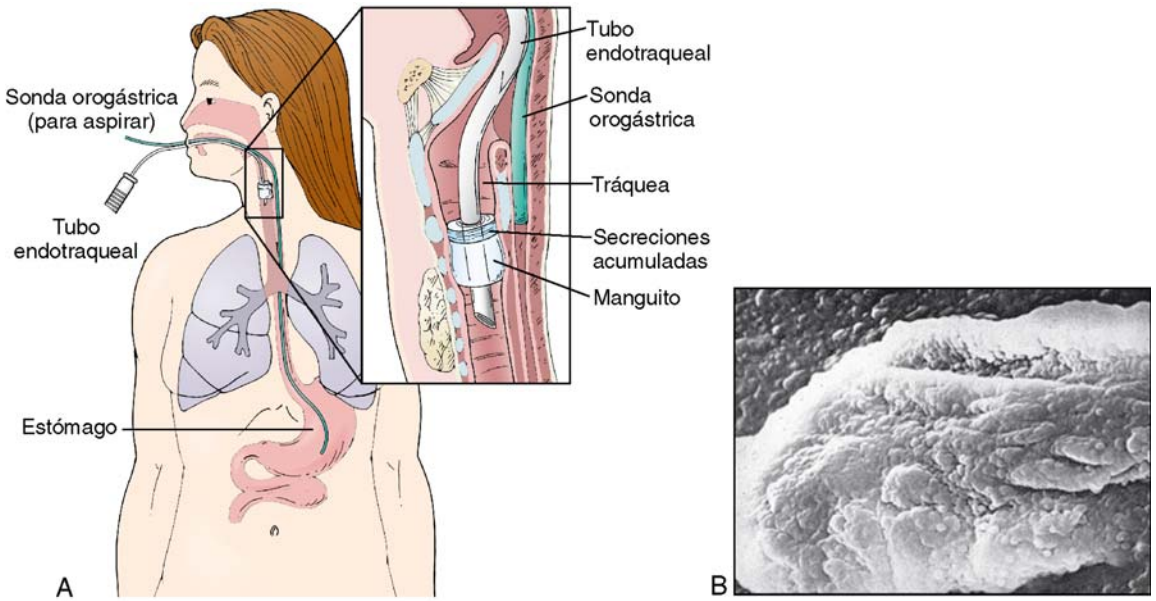


Figura 303-2 A, Diagrama de una paciente en ventilación mecánica con una sonda orogástrica para la aspiración gástrica. Las secreciones orofaríngeas que contienen millones de bacterias por mililitro se han acumulado por encima del manguito y no se eliminan mediante la aspiración a través de la sonda. Cuando la paciente recibe tratamiento con fármacos antimicrobianos, las bacterias de estas secreciones pueden hacerse cada vez más resistentes a los antibióticos que recibe. Cuando el manguito se desinfla o se mueve, estas secreciones pueden acceder más al árbol traqueobronquial y los alveolos. **B,** Microfotografía de barrido de la biopelícula que se forma dentro del tubo endotraqueal en pocos días. Los gérmenes de esta biopelícula se aspiran hacia los alveolos y se convierten en una parte cada vez más importante de las bacterias que crecen en los cultivos de los aspirados endotraqueales. Los gérmenes de la biopelícula son resistentes a los antimicrobianos de las secreciones que llegan a ellos y no resultan accesibles al sistema inmunitario del huésped.

existencia de una TAR, que puede confundirse con una NAR, sobre todo en pacientes con infiltrados pulmonares previos o progresivos secundarios a insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, embolia pulmonar o atelectasias.

El estudio de los aspirados endotraqueales mediante tinción de Gram permite conocer con rapidez el número y los tipos de bacterias, además de medir el número de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos que son sugestivos de inflamación e infección. La existencia de bacterias en la tinción de Gram (frotis) se correlaciona con la presencia en cultivo de unas 10^5 bacterias por mililitro de esputo y también nos aporta datos sobre las bacterias responsables (p. ej., la presencia de cocos grampositivos en agregados sugiere *S. aureus* y los bacilos gramnegativos pueden sugerir especies de *Klebsiella, Escherichia coli* o *P. aeruginosa*). Los cultivos de los aspirados endotraqueales que emplean métodos semicuantitativos y que se informan como crecimientos moderados o intensos de un patógeno ayudan a confirmar el diagnóstico de NAR o TAR. El cultivo de un aspirado traqueal que se informa como raras o pocas posiblemente se corresponda con una colonización endotraqueal. Algunos laboratorios de microbiología informan de aspirados endotraqueales con una escala cuantitativa en la que un crecimiento de patógenos superior a 10^{5-6} unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml) es compatible con el diagnóstico de NAR.

Las muestras cuantitativas de las vías aéreas distales obtenidas mediante lavado broncoalveolar (BAL) broncoscópico ($>10^4$ UFC/ml) o las muestras obtenidas mediante cepillado protegido ($>10^3$ UFC/ml) o las muestras de BAL no broncoscópicas o cepillados no protegidos muestran una sensibilidad diagnóstica buena y posiblemente una mayor especificidad que las muestras de aspirado endotraqueal, pero estas técnicas no están disponibles de forma generalizada, son más caras y exigen experiencia[1-3,23]. Es evidente que se deberían obtener las muestras antes de comenzar el tratamiento antibiótico o de modificarlo y, en condiciones ideales, no deberían retrasar de forma significativa el comienzo del tratamiento antibiótico empírico[1,3,23].

Se siguen discutiendo las ventajas del uso de aspirados endotraqueales semicuantitativos o cuantitativos en comparación con muestras del parénquima pulmonar distal obtenidas mediante BAL o cepillado protegido para el diagnóstico de la NAR. La mayor parte de los hospitales de EE.UU. emplean los aspirados endotraqueales semicuantitativos para el diagnóstico de la NAR. En un gran ensayo prospectivo aleatorizado sobre el diagnóstico de NAR, los pacientes a los que se realizó el diagnóstico mediante BAL por broncoscopia o toma de muestras con cepillo protegido mostraron una mortalidad a los 14 días significativamente inferior (16,2% frente al 25,8%; intervalo de confianza [IC] al 95%: −17,4 a −1.8; $p = 0{,}02$), menos insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis media al tercer día (6,1 frente a 7; $p = 0{,}03$) y al séptimo día (4,9 frente al 5,8; $p = 0{,}04$), y una reducción de la media de días libres de antibióticos (5 frente a 2,2; $p < 0{,}001$) en comparación con los pacientes diagnosticados clínicamente y con aspirados del esputo endotraqueal[23]. Por el contrario, en un reciente estudio aleatorizado realizado por el grupo Canadian Critical Care Trials los pacientes fueron asignados de forma aleatorizada para someterse a un BAL broncoscópico frente a aspirados endotraqueales semicuantitativos y también para recibir antibioterapia combinada o monoterapia antibiótica de forma empírica. El grupo BAL y el grupo de aspiración endotraqueal mostraron una frecuencia similar de tratamientos dirigidos (74,2% y el 74,6%, respectivamente; $p = 0{,}9$), un número similar de días de vida sin antibióticos (10,4 frente a 10,6; $p =$ no significativa) y unos valores máximos parecidos en las escalas de disfunción orgánica (media ± desviación estándar, 8,3 frente a 8,6; $p =$ no significativa). Los dos grupos no mostraron diferencias significativas en la duración del ingreso hospitalario o en la UCI[24].

Los marcadores biológicos, como la procalcitonina o el receptor desencadenante soluble expresado en las células mieloides, pueden ser complementos útiles para el diagnóstico y el tratamiento de la NAR[25,26]. Aunque ambos muestran una mayor precisión diagnóstica que los parámetros clínicos empleados con más frecuencia y que otros marcadores biológicos de infección, como la proteína C reactiva, pueden también estar aumentados en trastornos no infecciosos o seguir bajos en pacientes con una infección real[27]. Además, estas pruebas no permiten determinar los gérmenes causantes y los patrones asociados de susceptibilidad antibiótica.

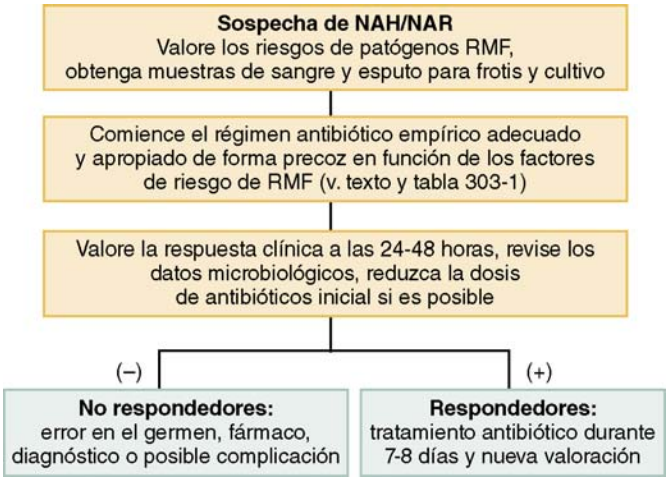


Figura 303-3 Tras una valoración clínica detenida y la recogida de muestras microbiológicas para la neumonía adquirida en el hospital (NAH) o la neumonía asociada al respirador (NAR), se debe iniciar un tratamiento precoz con el antibiótico apropiado y adecuado para cubrir los posibles patógenos (v. texto y tabla 303-1). Según la respuesta clínica y los datos microbiológicos obtenidos a las 24-48 horas, debería reducirse la dosis del antibiótico si es posible. En los pacientes que responden, se deberían suspender los antibióticos tras 7 días de tratamiento en total; estos pacientes deberían ser valorados de nuevo. RMF, resistente a múltiples fármacos.

Principios del tratamiento antibiótico

Entre los principios básicos del tratamiento antibiótico de la NAH y la NAR que se destacan en las recomendaciones de la American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America se incluyen: 1) selección de un régimen antibiótico inicial (fig. 303-3); 2) reducción del tratamiento antibiótico inicial cuando sea posible; 3) suspensión de los antibióticos en pacientes que responden, y 4) valoración adicional de los pacientes que no responden. Otras guías recogen recomendaciones similares para el tratamiento de la NAH y la NAR[1,28,29].

REGÍMENES INICIALES DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO

Los datos sugieren que el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico adecuado aumenta la morbimortalidad del paciente[1]. Se deberían recoger las muestras para hemocultivo y el esputo de la vía respiratoria antes de iniciar la antibioterapia para asegurarse de que el tratamiento sea adecuado y permitir una mejor reducción de los antibióticos a las 36-48 horas[1].

El régimen antibiótico empírico inicial debería ajustarse (el patógeno es sensible al antibiótico in vitro) en función de la existencia o no de factores de riesgo de que existan algunos de los patógenos bacterianos RMF que han ido apareciendo en las dos últimas décadas, y debería iniciarse sin demora (v. tabla 303-1). Los factores de riesgo para la aparición de patógenos RMF comprenden la antibioterapia previa o un ingreso hospitalario reciente; una NAH o NAR de inicio tardío; residentes en centros sanitarios de cuidados a largo plazo; inmunodeprimidos, y exposición de los pacientes a patógenos RMF residentes en la UCI. Muchos expertos consideran también que la gravedad de la enfermedad del paciente (p. ej., presencia de shock o hipotensión) también se debe tener en consideración para garantizar la cobertura de todos los posibles patógenos. Si se ha identificado el patógeno, se podrá emplear la antibioterapia dirigida.

El tratamiento empírico inicial de los pacientes con factores de riesgo para los gérmenes RMF en una NAR debería cubrir todos los patógenos sospechados endémicos de la UCI, lo que debería incluir cobertura de los bacilos gramnegativos; se recomienda una cefalosporina de tercera o cuarta generación (p. ej., ceftacidima, cefepima),

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

β-lactámico/inhibidor de β-lactamasa (p. ej., piperacilina-tazobactam) o un carbepenem (p. ej., imipenem, meropenem) más un aminoglucósido (p. ej., gentamicina, tobramicina, amikacina) o una fluoroquinolona antipseudomona (p. ej., levofloxacino, ciprofloxacino) durante 48 horas hasta que se disponga de los datos del cultivo del esputo y de los resultados de las pruebas de sensibilidad[1]. Si existe riesgo de infección debida a especies de *Acinetobacter* o *K. pneumoniae* o *E. coli* positivas para β-lactamasas de espectro extendido, se debería emplear un carbepenem asociado o no a un aminoglucósido para la cobertura de los bacilos gramnegativos. Algunos datos sugieren que cuando no existe riesgo de infección por *L. pneumophila* se debería evitar la cobertura inicial con fluoroquinolonas para reducir la aparición de patógenos RMF, como SARM y bacilos gramnegativos positivos para β-lactamasas de espectro extendido, y el riesgo de *Clostridium difficile*[30].

Para conseguir un tratamiento adecuado se debe prestar atención a las dosis y a la administración de los antibióticos iniciales necesarios para garantizar la máxima penetración y concentración en el parénquima pulmonar. Una dosificación adecuada permite también un control más rápido de la infección, reduce el daño tisular y la morbimortalidad[1]. Si el inóculo en el pulmón oscila entre 10.000 y 1 millón de bacterias en la muestra de BAL, la carga bacteriana total en el pulmón debería ser varios órdenes de magnitud mayor, lo que confirma la importancia de administrar un tratamiento antibiótico precoz, apropiado y adecuado. A diferencia de otros tejidos, el pulmón se parece a una esponja con muchas bolsas de aire y puede llenarse de pus y bacterias que podrían considerarse microabscesos. Además, la penetración de los antibióticos se puede alterar también en pacientes que aspiran bacterias rodeadas de la biopelícula del tubo endotraqueal.

En condiciones ideales, las concentraciones de antibióticos deberían permanecer por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno el máximo tiempo posible para conseguir el máximo efecto de reducción de la carga bacteriana pulmonar[1]. La CMI del patógeno también es importante. No se aprecia de forma general que el valor de la CMI medida in vitro en el laboratorio de microbiología o en agar son estimaciones crudas y pueden no reflejar las CMI in vivo, dado que no tienen en consideración las concentraciones de bacterias a nivel pulmonar. En el caso de algunos patógenos se han planteado también dudas sobre la precisión del patrón de sensibilidad antibiótica medido con distintos métodos automatizados[31]. In vivo pueden influir además otras variables, como el tejido necrótico, la formación de abscesos, la inflamación, la irrigación y la existencia de cuerpos extraños (tubo endotraqueal con bacterias rodeadas de una biopelícula), que pueden modificar la eficiencia de la destrucción bacteriana.

Por todos estos motivos es importante definir el momento de administración y la dosis inicial del antibiótico para conseguir un tiempo máximo por encima de la CMI del patógeno (o patógenos) específico, aunque puede variar de un paciente a otro[32]. Lodise y cols.[33], en un estudio no aleatorizado describieron que la mortalidad de los pacientes tratados con 3,375 g de piperacilina-tazobactam en infusión de 4 horas de duración cada 8 horas era significativamente menor (12,2% frente al 31,6%, respectivamente; $p = 0,04$) que la observada en pacientes que recibían la misma dosis en infusión de 30 minutos cada 4-6 horas. Además, la mediana de la duración del ingreso hospitalario tras la recogida de muestras para cultivo fue significativamente menor en pacientes que recibieron tratamiento mediante infusión ampliada que en los que recibieron infusiones intermitentes (21 días frente a 38 días; $p = 0,02$). Es posible aplicar conceptos similares a otros antibióticos, como los carbapenem y la cefepima[32].

Cómo acotar el espectro y limitar la duración del tratamiento

Aunque la cobertura antibiótica inicial debería ser liberal y lo bastante amplia como para cubrir todos los patógenos posibles, a las 24-48 horas se debería tratar de acotar el espectro o ajustar el antibiótico en función de la respuesta clínica del paciente (fiebre, oxigenación, recuento de leucocitos, aspecto y constantes vitales) y de los datos microbiológicos (tinción de Gram, cultivo y datos de sensibilidad antibiótica)[1].

Al acotar el espectro se mejora la evolución del paciente porque se reducen las complicaciones derivadas del uso de antibióticos de amplio espectro, como *C. difficile,* la selección de los patógenos RMF y la sobreinfección[1,34,35]. Los datos derivados de la evidencia indican que el uso de tratamiento combinado para la NAH y la NAR debidas a *P. aeruginosa* no mejora la evolución de la infección y puede incrementar el riesgo de efectos adversos[1]. En los pacientes sin datos de NAR puede ser necesaria una valoración adicional para descartar otras fuentes de infección o posibles causas de fiebre o leucocitosis.

Los datos derivados de la evidencia sugieren limitar la duración total de la antibioterapia a 7 días en los pacientes que responden y que no muestran otras complicaciones, como empiema o bacteriemia por SARM que podrían sembrar otros tejidos[1,36]. En un amplio ensayo se compararon los pacientes con NAR a los que se administraron antibióticos durante 7 días tras asignación aleatorizada con los tratados durante 15 días; no se observaron diferencias en la mortalidad ni en las infecciones recidivantes, pero los pacientes tratados con ciclos más cortos mostraron una media significativamente superior de días libres de antibióticos (13,1 días frente a 8,7 días; $p < 0,001$). Se observó una tendencia a obtener unas mayores frecuencias de recidiva en pacientes con NAR secundaria a *P. aeruginosa* dentro del grupo tratado durante 7 días, pero no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad ni en otros parámetros importantes de respuesta clínica[36]. Las recomendaciones de la American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America incluyen 7 días de tratamiento de la NAH y la NAR no complicadas con seguimiento estrecho de cualquier signo de recaída en los pacientes cuya infección se deba a *P. aeruginosa*[1].

Los marcadores séricos, como la procalcitonina, pueden resultar también útiles para orientar la antibioterapia[37]. El uso de las concentraciones de procalcitonina y los cambios de la oxigenación pueden aportar datos importantes sobre los pacientes con más riesgo de recaer o que necesitan una antibioterapia más prolongada[27]. Luyt y cols.[38] realizaron un estudio prospectivo de observación y encontraron que las concentraciones séricas de procalcitonina se reducían durante la evolución clínica de la NAR, pero eran significativamente más altas entre los días 1 y 7 en los pacientes con una mala evolución[9]. Un umbral de procalcitonina sérica superior a 0,5 ng/ml el día 7 fue el marcador independiente de mal pronóstico más importante con una razón de probabilidades *(odds ratio)* de 64,2. Por tanto, en un futuro la cinética de la procalcitonina podría servir como un novedoso marcador en pacientes con NAR.

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES SIN RESPUESTA CLÍNICA

La respuesta clínica tarda 24-48 horas en la mayor parte de los pacientes[1]. Por eso no se debería cambiar el régimen antimicrobiano seleccionado durante ese período salvo que existan datos de deterioro progresivo. Entre las posibles causas de deterioro clínico o ausencia de mejoría se incluyen un error diagnóstico (embolia pulmonar con infarto, atelectasia, hemorragia pulmonar, enfermedad neoplásica, enfermedad del tejido conjuntivo, síndrome de dificultad respiratoria aguda con daño alveolar difuso, otra fuente de infección); un tratamiento equivocado (patógeno resistente al fármaco, dosis inadecuada, agente antimicrobiano erróneo); un patógeno equivocado (tuberculosis, infección fúngica, parasitaria o viral o infección por *Legionella*); una complicación (empiema o absceso pulmonar, infección por *C. difficile,* fiebre de origen medicamentoso) o una sobreinfección bacteriana[1].

Prevención

DIANAS BÁSICAS

Se han realizado grandes progresos de cara a la reducción de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria en los últimos 5 años[1,3,6,39,40]. La prevención en la UCI se ha convertido en una alta prioridad. Ahora se trata de un «juego en equipo» que exige liderazgo, organización, objetivos, papeles bien definidos, listas de control, objetivos de mejora de calidad e intercambio de datos en reuniones del equipo multidisciplinario[6,41]. La tabla 303-2 resume algunas estrategias de prevención seleccionadas obtenidas de las recomendaciones nacionales detalladas basadas en la evidencia y de artículos de revisión[1,2,41,42].

La profilaxis eficaz de la NAR debería comenzar con un equipo armado con unos objetivos basados en la evidencia, con intervenciones dirigidas, con cocientes de dotación de personal de enfermería

TABLA 303-2 Resumen de las estrategias de prevención de la neumonía adquirida en el hospital y la neumonía asociada al respirador

Base de la prevención	*Comentarios (referencias)*
Modelo: equipo multidisciplinario con un «campeón» que lo lidera y define los objetivos; uso de «redes», listas de control, monitorización e intercambio de los datos	Se sugiere el uso de datos basados en la evidencia, objetivos, listas de control e intercambio de los datos La comparación de resultados se debe comentar y reevaluar de forma regular[2,6,41,42]
Formación de la plantilla y dotación adecuada de personal de enfermería y terapeutas respiratorios en la UCI	Programas de formación de la plantilla para médicos, enfermeros y terapeutas respiratorios para mejorar el conocimiento; aportación de datos recientes[43] Resulta fundamental una dotación de personal y una proporción enfermeros-pacientes adecuada para la seguridad del personal Cumplimiento de las recomendaciones, protocolos y normas para el control de la infección[71]
Control de la infección	Los datos apoyan una higiene eficaz de las manos para reducir la diseminación de los patógenos resistentes a múltiples fármacos[1,2] Necesaria la limpieza ambiental Control de los patógenos RMF, los brotes, cambios en los datos que se intercambian Sugerir y discutir la detección selectiva de SARM
Control de los antibióticos	Un control de los antibióticos reduce un uso inadecuado de los mismos, los costes y el riesgo de infección por patógenos RMF Es beneficioso disponer de un farmacéutico, un especialista en medicina infecciosa o un programa de ordenador para valorar el uso de antibióticos y la dosificación[1,2]
Prevención de la aspiración para la NAH	Compruebe los estudios sobre deglución y habla para prevenir las aspiraciones repetidas[2] Compruebe la sedación y la cabecera del paciente tras la extubación; evite la reintubación; verifique la dieta
Vacunación	Antes del alta, valore la necesidad de administrar vacunas, como la de la gripe o el neumococo y la tosferina acelular Recuerdos vacunales, si están indicados
Abandono del tabaquismo	Se recomiendan encarecidamente los programas de abandono del tabaco[1,2]
Asesoramiento nutricional y fisioterapia	Consejo para la malnutrición y la obesidad y realización de fisioterapia precoz[2]
Control de la hiperglucemia con insulina	El uso intensivo de tratamiento con insulina para reducir la glucemia hasta concentraciones de 80-110 mg/dl fue eficaz para reducir la mortalidad, las infecciones y la duración de la ventilación mecánica en pacientes de UCI quirúrgica[72] Los resultados no fueron tan buenos para pacientes de las UCI médicas y se han planteado dudas sobre los riesgos de hipoglucemia cuando se trata de conseguir estas concentraciones de glucemia[41]
Estrategias de prevención de la NAR	
Uso de «redes» en la UCI	Uso de las redes del Institute for Healthcare Improvement y otros equipos para reducir el riesgo de NAR[40,71] (paciente semisentado, profilaxis de la hemorragia por estrés, profilaxis de la trombosis venosa profunda, abandono de la sedación)
Posición semisentada (evitar el supino)	Mantenga al paciente semisentado (>30°, si es posible)[1,2] No mantenga al paciente en supino, sobre todo si recibe nutrición enteral[1,2,41]
Cuidado oral	El cuidado oral se utiliza mucho para prevenir la NAR[2], pero no llega a la región subglótica Eficaz en ensayos comparativos no aleatorizados[73]
Alimentación enteral	Se prefiere la alimentación enteral a la parenteral Los protocolos ayudan a estandarizar el cumplimiento y la monitorización[1,2]
Descontaminación digestiva selectiva (DDS)	La administración de combinaciones de antibióticos orales (mediante sonda nasogástrica) ± sistémicos en ensayos controlados aleatorizados demuestra una menor frecuencia de infecciones respiratorias bajas en comparación con los controles: se observa una reducción de la mortalidad en pacientes sometidos a DDS que reciben antibioterapia sistémica[54] La DDS se debería emplear de forma selectiva en EE.UU. dada la masiva presencia de patógenos RMF; se emplea más en Europa[1,2]
Objetivos para el tubo endotraqueal	
Retirada de sedación con intentos de despertar al paciente y que respire	Aplique protocolos estandarizados para limitar la sedación, valore el uso de sedación continua y fomente los períodos de despertar de los pacientes para reducir la duración de la intubación[1-3,19] Uso de intentos de despertar y respiración espontáneos que aumentan una extubación precoz, reducen la duración del ingreso hospitalario y la mortalidad[44]
Ventilación con presión positiva no invasiva (VPPNI)	Varios ensayos clínicos apoyan la utilidad de la VPPNI para prevenir la intubación con el fin de reducir la neumonía y mejorar el pronóstico de los pacientes[45] La VPPNI es especialmente importante en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca congestiva[1,2,45]
Aspiración continua de las secreciones subglóticas (ACSSG)	La ACSSG redujo de forma significativa la NAR en varios ensayos clínicos aleatorizados[50,74] Exige más tiempo de plantilla y más coste
Tubo endotraqueal revestido de plata (TETRP)	En un ensayo aleatorizado sobre NAR, los TETRP coloidales redujeron las NAR con confirmación microbiológica un 36% de forma global (p <0,02) y un 48% (p <0,005) en los primeros 10 días No se observaron diferencias en los criterios de resultado secundarios: mortalidad, duración del ingreso hospitalario y uso de antibióticos[51]
Traqueostomía precoz	Tres ensayos clínicos aleatorizados sugieren un posible beneficio de la traqueostomía precoz; plantea algunas dudas metodológicas, pero puede ser útil en enfermos críticos que posiblemente necesiten una intubación a largo plazo y posteriormente una traqueostomía[75]

NAH, neumonía adquirida en el hospital; NAR, neumonía asociada al respirador; RMF, resistente a múltiples fármacos; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Tomada en parte de recomendaciones y revisiones[1,2,6,41,56].

adecuados y mediante la formación de todo el personal de la UCI. En un estudio, el uso de un módulo de autoestudio con programas de formación dentro del servicio, resúmenes de datos y carteles consiguió una reducción del 58% de la NAR y unos ahorros de coste entre 425.000 y más de 4 millones de dólares[43]. El aislamiento correcto y el control eficaz de las infecciones con una limpieza adecuada del entorno son otras claves de la prevención de la NAR[1,2,6,41,42]. Por desgracia, el cumplimiento por parte del personal con las medidas de control de las infecciones de eficacia demostrada, como la higiene manual, sigue siendo poco constante y exige una mayor atención en muchos hospitales. Los programas de control de los antibióticos desempeñan un importante papel en la reducción del riesgo de todas las infecciones

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

asociadas al cuidado sanitario y reducen el riesgo de colonización por patógenos RMF y de complicaciones como las infecciones por *C. difficile*[1,2,6].

El uso de las «redes» del Institute for Healthcare Improvement tiene cada vez más credibilidad y los objetivos, métodos de monitorización e intercambio de información han contribuido a reducir la NAR y otras infecciones asociadas a la asistencia sanitaria en todo el país. Las recomendaciones de la «red» del Institute for Healthcare Improvement para la NAR comprenden mantener a los pacientes en posición semisentada (evitar el supino) y la retirada momentánea de la sedación para facilitar una extubación precoz[2,6,41,44]. Dado que es necesario notificar la frecuencia de NAR en muchos estados y que el reembolso hospitalario puede ir ligado a la NAR, a continuación se comentan otras estrategias de prevención adicionales centradas en el tubo endotraqueal y la colonización bacteriana y que también se presentan en la tabla 303-2.

MEDIDAS ORIENTADAS AL TUBO ENDOTRAQUEAL Y ASPECTOS RELACIONADOS CON LA BIOPELÍCULA

El tubo endotraqueal es un objetivo fundamental de las estrategias de prevención, ya que facilita el acceso de las bacterias a la vía respiratoria baja y limita una eliminación eficaz de las secreciones respiratorias bajas mediante la tos[1-3]. Además, el tubo endotraqueal puede albergar bacterias atrapadas en la biopelícula que quedan protegidas de la destrucción por los antibióticos y las defensas celulares del huésped. Estas bacterias pueden embolizar al pulmón distal durante la aspiración[1,2,19].

Ventilación con presión positiva no invasiva

La ventilación con presión positiva no invasiva permite el soporte ventilatorio sin necesidad de intubación y es una alternativa eficaz para los pacientes con exacerbaciones agudas de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. La ventilación con presión positiva no invasiva se asocia a una menor incidencia de neumonía, un menor uso de antibióticos y menos mortalidad de los pacientes[1,2,45]. Una reciente revisión Cochrane concluyó que la ventilación con presión positiva no invasiva reducía la mortalidad (riesgo relativo, 0,41; IC al 95%: 0,22-0,76), reducía la frecuencia de NAR (riesgo relativo, 0,28; IC al 95%: 0,9-0,85) y disminuía la duración de los ingresos hospitalarios y en la UCI[46].

Protocolos de sedación y destete

Se recomienda de forma encarecida la limitación del uso de sedación continua y los fármacos paralizantes que deprimen la tos, así como la retirada momentánea de la sedación y los protocolos de destete que facilitan la extracción del tubo endotraqueal, para reducir los días de ventilación mecánica y las frecuencias de NAR[44,47-49]. En un estudio reciente, los pacientes asignados de forma aleatorizada a un ensayo de despertar espontáneo solo o combinado con otro de respiración espontánea mostraron una reducción significativa del número de días con respirador mecánico (14,7 frente a 11,6; IC al 95%: 0,7-5,6; $p = 0,02$), de los días en la UCI (mediana de tiempo, 9,1 frente a 12,9; $p = 0,01$) y de la mortalidad (cociente de riesgos, 0,68; IC al 95%: 0,5-0,92; $p = 0,01$)[44]. Algunos investigadores han sugerido una traqueostomía precoz en pacientes con insuficiencia respiratoria que vayan a necesitar ventilación mecánica a largo plazo (v. tabla 303-2).

Drenaje continuo de las secreciones subglóticas

La aspiración continua de las secreciones subglóticas mediante la utilización de tubos endotraqueales con un diseño especial, que cuentan con agujeros elípticos más anchos, contribuye a facilitar el drenaje de las secreciones subglóticas y las bacterias que entran en la tráquea. Un metaanálisis reciente demostró que la aspiración continua de las secreciones subglóticas reducía la incidencia de NAR a la mitad (cociente de riesgos, 0,51; IC al 95%: 1,7-2,3), acortaba el ingreso en la UCI 3 días (IC al 95%: 2,1-3,9) y retrasaba la aparición de NAR seis días. La aspiración continua de las secreciones subglóticas también resultaba eficaz, de forma que se ahorraban 4.992 dólares por episodio de NAR prevenido o 1.872 dólares por paciente; sin embargo, no modificó la mortalidad[50]. Las limitaciones pueden ser el coste del tubo, la identificación precoz de los pacientes que van a necesitar intubación durante más de 48 horas y el mayor tiempo que emplea el personal.

Tubo endotraqueal revestido de plata

El estudio NASCENT (North American Silver-Coated Endotracheal Tube) fue un estudio aleatorizado que comparó un tubo endotraqueal revestido de plata coloidal con un tubo endotraqueal control[51]. La incidencia de NAR, determinada mediante la confirmación microbiológica en el BAL de más de 10^4 organismos por mililitro, fue significativamente inferior en el grupo del tubo endotraqueal revestido de plata (4,8% frente al 7,5%; $p = 0,03$), con una reducción del riesgo relativo de NAR del 36%. En el grupo del tubo endotraqueal revestido de plata, la NAR apareció más tarde y el efecto máximo se observó en pacientes ventilados durante más de 48 horas; la medida fue eficaz frente a SARM y *P. aeruginosa*. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes en cuanto a la duración del ingreso hospitalario, el uso de antibióticos o la mortalidad.

MEDIDAS ORIENTADAS A LA COLONIZACIÓN DE LA VÍA AÉREA

Cuidado oral y antisépticos orales

Se ha demostrado que el antiséptico oral clorhexidina es eficaz para reducir la NAR, sobre todo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca[52]. En un reciente ensayo clínico aleatorizado multicéntrico doble ciego sobre el pronóstico de la NAR, se compararon pacientes tratados con pasta de clorhexidina al 2% frente a pacientes tratados con clorhexidina al 2% más colistina al 2% (pasta) o placebo[53]. Aunque el riesgo de NAR se redujo un 65% en el grupo tratado con clorhexidina ($p = 0,01$), no se encontraron diferencias en los días de respirador, la duración del ingreso hospitalario o la mortalidad.

Profilaxis antibiótica

La modulación de la colonización orofaríngea mediante combinaciones de antibióticos orales, asociados o no a tratamiento sistémico, o descontaminación selectiva del tubo digestivo, resulta eficaz para la prevención de la NAR, pero resulta difícil interpretar los datos dada la calidad metodológica de los estudios, el espectro de regímenes empleados y las diferencias en las poblaciones de estudio[1,2]. Una reciente revisión Cochrane[54] describió evidencias de eficacia clínica de la descontaminación selectiva del tubo digestivo y demostró una reducción de las infecciones respiratorias y de la mortalidad global sin aumento de la resistencia antibiótica en pacientes adultos en cuidados intensivos. Dada la creciente preocupación por el rápido incremento de patógenos RMF y diarreas por *C. difficile* en los hospitales de EE.UU., las recomendaciones recientes sugieren limitar la descontaminación selectiva del tubo digestivo a pacientes seleccionados de la UCI, pero no emplearla de forma generalizada para la prevención de la NAR[1,2,53].

Control de la traqueobronquitis asociada al respirador para prevenir la neumonía asociada al respirador

El diagnóstico exacto de NAR está limitado por la ausencia de un patrón de referencia diagnóstica común[55]. En los pacientes intubados resulta sencillo conseguir esputo de las vías aéreas distales, que se puede valorar mediante frotis y cultivo microbiológico. Nosotros sugerimos el uso habitual de cultivos microbiológicos cuantitativos seriados para valorar la colonización de la vía aérea baja, para aumentar la sospecha clínica de NAR y para ayudar a los clínicos a diferenciar entre colonización e infección, TAR y NAR[21,56].

Parece que la TAR es un factor de riesgo y cuadro precursor de la NAR y una posible diana para la profilaxis[21,56]. Nseir y cols.[21] emplearon aspirados endotraqueales cuantitativos seriados para seguir los niveles de colonización bacteriana e identificar a los pacientes con TAR que tenían más de 10^6 patógenos bacterianos por mililitro y que serían seleccionados para un ensayo aleatorizado que comparara el tratamiento antibiótico dirigido frente a ningún tratamiento. Los pacientes que fueron asignados de forma aleatorizada para recibir tratamiento antibiótico dirigido de la TAR mostraron una reducción significativa de la NAR ($p < 0,02$), más días libres de ventilación mecánica ($p < 0,001$) y también una menor mortalidad en la UCI y menos días de ingreso hospitalario ($p < 0,05$). Cabe destacar que se observó una NAR en un 41% del grupo control frente a ningún caso en los pacientes que recibieron antibioterapia. Si se confirmaran, estos datos sugerirían un posible nuevo paradigma de tratamiento de la TAR y también podrían ayudar a prevenir la NAR y servir como referencia microbiológica para valorar la frecuencia de infecciones respiratorias bajas.

Resumen

Se han producido enormes avances en nuestros conocimientos sobre la patogenia, el tratamiento antibiótico y la aplicación de estrategias de prevención en la NAH y la NAR[29]. Estos dos procesos son enfermedades dinámicas y complejas con una morbimortalidad asociada que requieren una vigilancia constante y esfuerzos de mejora del tratamiento y la profilaxis. El tratamiento antibiótico de la NAH y la NAR debería comenzar tras una valoración clínica detenida con recogida de muestras adecuadas de sangre y esputo, y debería ser un tratamiento precoz, apropiado y adecuado. Nosotros consideramos que un uso liberal de antibióticos inicialmente es más importante en pacientes ancianos, gravemente enfermos o debilitados o que tienen enfermedades que pueden causar la muerte con rapidez. A las 24-48 horas se debería valorar la evolución clínica del paciente y los resultados del cultivo y la sensibilidad antibiótica para poder adaptar el régimen de tratamiento antibiótico de amplio espectro inicial o reducirlo para conservar el antibiótico y reducir las complicaciones derivadas del tratamiento. Por último, la duración del tratamiento se debería limitar a 7 días en los pacientes que respondan con el fin de reducir el riesgo de infección por *C. difficile* o la colonización o sobreinfección por patógenos RMF. Cada paciente debería ser sometido a un seguimiento cuidadoso tras suspender los antibióticos.

Las investigaciones en materia de prevención son rentables y resultan esenciales para reducir la morbimortalidad. El Institute for Healthcare Improvement ha sido un motor para «sembrar las semillas del cambio»[40], pero pueden ser necesarios otros métodos de prevención para reducir todavía más la NAR en poblaciones de alto riesgo. Todos los esfuerzos para reducir la intubación y retirar este dispositivo lo más pronto posible son importantes en las estrategias de prevención de la NAR. Esto se podría conseguir limitando la sobresedación, con protocolos de destete eficaces, mediante el uso de ventilación con presión positiva no invasiva o con una traqueostomía precoz en pacientes seleccionados. Además, la realización de una aspiración continua de las secreciones subglóticas o la utilización de un tubo endotraqueal revestido de plata o la selección de la TAR como diana de las intervenciones también se deben considerar parte de la prevención de la NAR.

De forma bastante sencilla se puede afirmar que «un gramo de prevención es mucho más rentable que un kilogramo de curación», sobre todo si los Centers for Medicare and Medicaid Services consideran la NAH y la NAR como «errores médicos» o «acontecimientos que deben evitarse», que reducen el pago al hospital. Una aplicación adecuada de las medidas de prevención eficaces frente a la NAH y NAR exige un trabajo en equipo, con inversión y cambio de mentalidad, para tratar de reducir estos procesos, aunque no se consiga eliminarlos. Además, la extensión de estas «semillas de cambio» a los centros de rehabilitación a largo plazo y las residencias sería un paso lógico, dado que, según un viejo proverbio africano, «el mejor momento para plantar un árbol fue hace 20 años; el segundo mejor momento es ahora».

BIBLIOGRAFÍA

1. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA): Guideline for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:388-416.
2. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care–associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;**53**:1-36.
3. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:867-903.
4. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;**129**:433-40.
5. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:538-42.
6. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004;**32**:1396-405.
7. Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Semin Respir Infect* 1996;**11**:32-53.
8. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005;**50**:725-39.
9. Bonten MJ, Weinstein RA. Infection control in intensive care units and prevention of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect* 2000;**15**:327-35.
10. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;**32**:470-85.
11. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;**122**:2115-21.
12. Rello J, Lorente C, Diaz E, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in ICU patients requiring percutaneous tracheotomy for mechanical ventilation. *Chest* 2003;**124**:2239-43.
13. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:531-9.
14. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;**128**:3854-62.
15. Roy-Burman A, Savel RH, Racine S, et al. Type III protein secretion is associated with death in lower respiratory and systemic *Pseudomonas aeru*ginosa infections. *J Infect Dis* 2001;**183**:1767-74.
16. Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) strains replacing traditional nosocomial MRSA strains? *Clin Infect Dis.* 2008;**46**:787-94.
17. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;**352**:380-91.
18. de Lassence A, Hidri N, Timsit JF, et al. Control and outcome of a large outbreak of colonization and infection with glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:170-8.
19. Prince AS. Biofilms, antimicrobial resistance, and airway infection. *N Engl J Med* 2002;**347**:1110-1.
20. Inglis TJ, Lim EW, Lee GS, et al. Endogenous source of bacteria in tracheal tube and proximal ventilator breathing system in intensive care patients. *Br J Anaesth* 1998;**80**:41-5.
21. Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized controlled multicenter study. *Crit Care* 2008;**12**:R62.
22. Craven DE. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT): questions, answers and a new paradigm? *Crit Care* 2008;**12**:157.
23. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;**132**:621-30.
24. The Canadian Clinical Trial Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006;**355**:2619-30.
25. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;**350**:451-8.
26. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008;**31**:356-62.
27. Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL, et al. New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2006;**12**:446-51.
28. Song JH. Treatment recommendations of hospital-acquired pneumonia in Asian countries: first consensus report by the Asian HAP Working Group. *Am J Infect Control* 2008;**36**: S83-92.
29. Masterton RG, Galloway A, French G, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008;**62**:5-34.
30. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;**33**:283-9.
31. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Accuracy of three automated systems (MicroScan WalkAway, VITEK, and VITEK 2) for susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* against five broad-spectrum beta-lactam agents. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:1101-4.
32. Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2006;**26**:1320-32.
33. Loise Jr TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:357-63.
34. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2006;**10**:R78.
35. Niederman MS. The importance of de-escalating antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;**27**:45-50.
36. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;**290**:2588-9.
37. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;**363**:600-7.
38. Luyt CE, Guerin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:48-53.
39. Craven DE, Steger Craven K, Duncan RA. Hospital-Acquired Pneumonia. *Boston: Little Brown,* .
40. Resar R, Pronovost P, Haraden C, et al. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005;**31**:243-8.
41. Craven DE. Preventing ventilator-associated pneumonia in adults: sowing seeds of change. *Chest* 2006;**130**:251-60.
42. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001;**120**:2059-93.
43. Zack JE, Garrison T, Trovillion E, et al. Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2002;**30**:2407-12.
44. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**371**:126-34.
45. Burns KE, Adhikari NK, Meade MO. A meta-analysis of noninvasive weaning to facilitate liberation from mechanical ventilation. *Can J Anaesth* 2006;**53**:305-1.
46. Burns K. Noninvasive positive pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. In: Adhikari N, editor. *The Cochrane Collaboration Issue 1.* 2006:1-25.
47. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, et al. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;**32**:1272-6.
48. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;**342**:1471-7.
49. Marelich GP, Murin S, Battistella F, et al. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;**118**:459-67.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

50. Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, et al. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2005;**118**:11-8.
51. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia. The NASCENT trial. *JAMA* 2008;**300**:805-13.
52. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;**35**:595-602.
53. Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**173**:1348-55.
54. Liberati A, D'Amico R, Pifferi M, et al. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004: CD000022.
55. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA* 2007;**297**:1583-9.
56. Craven DE, Chroneou A, Zias N, et al. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT): the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest* 2009;**135**:521-8.
57. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;**44**(Suppl 2), S27-72.
58. Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, et al. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm* 2000;**57** (Suppl 2), S4-9.
59. Deresinski S. Counterpoint. vancomycin and *Staphylococcus aureus*—an antibiotic enters obsolescence. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:1543-8.
60. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006;**166**:2138-44.
61. Conte Jr JE, Golden JA, Kipps J, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:1475-80.
62. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, et al. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007;**195**:202-11.
63. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2004;**328**:668.
64. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, et al. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:149-58.
65. Nseir S, Ader F, Marquette CH, et al. Impact of fluoroquinolone use on multidrug-resistant bacteria emergence. *Pathol Biol (Paris)* 2005;**53**:470-5.
66. Munoz-Price LS, Weinstein RA. Acinetobacter infection. *N Engl J Med* 2008;**358**:1271-8.
67. Manikal VM, Landman D, Saurina G, et al. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:101-6.
68. Linden PK, Paterson DL. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006;**43**(Suppl 2), S89-94.
69. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:31-7.
70. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;**115**:585-90.
71. Fox MY. Toward a zero VAP rate: personal and team approaches in the ICU. *Crit Care Nurs Q* 2006;**29**:108-14 quiz 115-1126.
72. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;**345**:1359-67.
73. Mori H, Hirasawa H, Oda S, et al. Oral care reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in ICU populations. *Intensive Care Med* 2006;**32**:230-6.
74. Lorente L, Blot S, Rello J. Evidence on measures for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2007;**30**:1193-207.
75. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, et al. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *Br Med J* 2005;**330**:1243.

304 Infecciones urinarias nosocomiales

THOMAS M. HOOTON

Las infecciones del tracto urinario (ITU) nosocomiales son las ITU adquiridas en el hospital, aunque el término se suele emplear para aludir a una ITU adquirida en cualquier institución que realice un cuidado sanitario. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades emplean un término más genérico, *asociado al cuidado sanitario,* en lugar de *nosocomial*[1], y esto permite aplicarlo en relación con las infecciones producidas por cualquier actividad vinculada con el cuidado de la salud, independientemente de dónde tenga lugar, incluido el propio domicilio. La inmensa mayoría de las ITU nosocomiales afectan a pacientes que portan sonda o la han tenido recientemente. El objetivo de este capítulo son las ITU asociadas a sonda en adultos que se encuentran en hospitales o centros sanitarios de estancia prolongada (CSEP). La candiduria, que es el tipo de ITU nosocomial de origen fúngico más frecuente, se comenta en otra sección distinta de este capítulo.

Existen diferencias fundamentales en la epidemiología, patogenia, tratamiento y prevención de las ITU nosocomiales y las ITU no complicadas, que se resumen en la tabla 304-1.

El término ITU es inespecífico y se suele referir a la infección bacteriana o fúngica de la vejiga, el riñón o ambos en un paciente independientemente de la presencia o no de síntomas urinarios. En este capítulo se define la bacteriuria asociada a la sonda (AS) como la presencia de una bacteriuria significativa (cantidad de bacterias en orina sugestivas de infección más que de contaminación) sin tener en consideración la presencia o ausencia de síntomas urinarios; la bacteriuria asintomática (BAS) AS, como la aparición de una bacteriuria significativa en un paciente sin síntomas que se puedan atribuir al tracto urinario, y la ITU-AS, como la presencia de bacteriuria significativa en un paciente con síntomas o signos atribuibles al tracto urinario. Por desgracia, el término bacteriuria AS es inespecífico y se utiliza con frecuencia en la literatura relacionada con las sondas urinarias en lugar de otros términos más específicos, como BAS-AS e ITU-AS. La bacteriuria AS está constituida principalmente por casos de BAS-AS, pero en la mayor parte de los trabajos publicados no es posible determinar el porcentaje de pacientes con ITU-AS.

La relación entre la BAS-AS y la ITU-AS y otros parámetros de evolución clínica sigue siendo poco clara y complica la valoración de la importancia de la BAS-AS. La inmensa mayoría de los pacientes con BAS-AS no evolucionan a una ITU-AS y se desconoce qué factores determinan que aparezcan síntomas en los pacientes con una BAS. Por tanto, aunque posiblemente la existencia de una BAS-AS es un factor necesario para el desarrollo de la ITU-AS, para que se desarrollen síntomas urinarios deben ser necesarios algunos acontecimientos facilitadores, como la invasión del tejido, pero todavía no los conocemos. Por otro lado, aunque la BAS-AS en sí misma es benigna, existen varios motivos para justificar los esfuerzos orientados a su prevención. Por ejemplo, puede predisponer al desarrollo de ITU-AS por una vía patogénica común, en cuyo caso las intervenciones orientadas a prevenir la BAS-AS podrían prevenir también la ITU-AS. Además, la bacteriuria AS (sobre todo la BAS-AS) es la fuente de la mayor parte de los episodios de bacteriemia nosocomial y puede asociarse a un aumento de la mortalidad[2,3], aunque este último punto es controvertido. En los hospitales y CSEP, la BAS-AS es un gran reservorio de patógenos urinarios resistentes a antimicrobianos en los pacientes, lo que aumenta el riesgo de infecciones cruzadas entre los pacientes sondados. La BAS-AS también es una fuente ubicua de infección para los médicos que tienen un bajo umbral para la indicación (inadecuada) de antimicrobianos. Apenas se han realizado estudios para valorar el efecto de la prevención de la BAS-AS sobre parámetros distintos de la ITU-AS, pero resulta difícil demostrar la relación entre la BAS-AS y la evolución clínica, incluida la ITU-AS, en la mayor parte de los estudios, dado el gran tamaño muestral que sería necesario para demostrar algún beneficio.

Por tanto, aunque no se recomienda el tratamiento de la BAS salvo en algunas circunstancias, como el embarazo[4], es posible que la prevención de la BAS-AS pueda reducir los episodios de ITU-AS, la bacteriemia, los episodios febriles, las infecciones cruzadas y el uso inadecuado de antimicrobianos. De hecho, el mayor impacto de las intervenciones orientadas a la prevención de las ITU-AS puede ser prevenir un gran número de episodios de BAS-AS y sus secuelas, más que los escasos episodios de ITU-AS que se producen en estos pacientes. Parece poco probable que se pueda confirmar este efecto en ensayos clínicos a corto plazo, dada la necesidad de diseños de estudios complejos y el gran tamaño muestral.

Epidemiología

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Hasta un 97% de las ITU nosocomiales (correspondientes principalmente a BAS) están asociadas a la instrumentación sobre el tracto urinario[5,6] y son las infecciones nosocomiales más frecuentes a nivel mundial[7]; representan hasta un 40% de las infecciones nosocomiales en los hospitales de EE.UU. cada año[8,9]. La ITU representa también la principal causa de infección en los CSEP y la mayor parte de ellas están asociadas a la sonda[10,11].

El sondaje urinario es muy prevalente en los hospitales y CSEP y parece que cada vez se emplea más, al menos en los hospitales[12]. Aproximadamente un 15-25% de los pacientes de los hospitales generales son sondados en algún momento durante su ingreso[8,13], principalmente para facilitar la monitorización de la diuresis durante una enfermedad aguda o tras una cirugía, para tratar una retención urinaria o como prueba diagnóstica. La mayor parte de los pacientes sólo permanecen sondados 2-4 días[14]. Un 5-10% de los residentes en CSEP tienen una sonda uretral, en algunos casos durante años, y se estima que más de 100.000 residentes en los CSEP de EE.UU. han tenido una sonda uretral en un momento determinado[11,14-17], principalmente por incontinencia en el caso de las mujeres y por obstrucción del tracto de salida vesical en los varones. La incidencia de bacteriuria asociada al sondaje uretral permanente con un sistema de drenaje cerrado se aproxima a un 3-8% diario[13,18,19]; por eso, muchos pacientes sondados durante cortos períodos de tiempo y prácticamente todos los portadores de sonda durante un mes o más tendrán una bacteriuria AS, en comparación con sólo el 3,1% de los pacientes que se someten a sondajes *intermitentes* y el 1,4% de los pacientes hospitalizados no sondados[8]. Se considera que un mes es la separación entre el sondaje a corto y largo plazo[14], y éste es el criterio empleado en este capítulo, salvo que se especifique otra cosa.

FACTORES DE RIESGO

La duración del sondaje es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de una bacteriuria AS[14,20,21]. Otros factores de riesgo de bacteriuria AS son la falta de tratamiento antimicrobiano sistémico, el sexo femenino, la colonización del meato por uropatógenos, la colonización microbiana de la bolsa de drenaje, la colocación de la sonda fuera del quirófano, las violaciones de los cuidados de la sonda, la ausencia de una cámara de goteo, una enfermedad de base rápidamente mortal, la edad avanzada, la diabetes y el incremento de la creatinina sérica en el momento del sondaje[13,21-23]. Los factores de riesgo en pacientes con ITU nosocomial no asociada al sondaje comprenden otros tipos de instrumentación de la vía urinaria. Muchos pacientes no sondados que sufren una ITU nosocomial posiblemente también tienen un mayor riesgo de ITU en la comunidad, debido a

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 304-1 Comparación entre las infecciones urinarias no complicadas y nosocomiales

	No complicada	*Nosocomial*
Edad	Más jóvenes	Mayor edad
Sexo	Mujeres, poco frecuente en varones	Mujeres y varones, predominio en mujeres
Principal factor de riesgo	Relaciones sexuales	Sonda urinaria
Patogenia	Los gérmenes fecales ascienden por la uretra hacia la vejiga	Extraluminales: los gérmenes fecales ascienden por la superficie sonda-uretra hacia la vejiga Intraluminales: los gérmenes fecales o exógenos (infección cruzada) entran al sistema de drenaje que se ha desconectado, ascienden a través de la sonda hacia la vejiga
Virulencia del patógeno urinario	Más virulento: pielo > cistitis > BAS o fecal	Menos virulentos que en las ITU no complicadas
Microbiología	Patógeno aislado, suele ser *E. coli;* raras las levaduras	Gérmenes aislados (sondaje a corto plazo) a múltiples (sondaje a largo plazo); flora diversa con gérmenes grampositivos, gramnegativos y especies de *Candida*
Clínica	La BAS afecta a un 5% de las mujeres, pero la prevalencia depende de la frecuencia de cultivo; transitoria, benigna Cistitis: disuria, frecuencia y/o urgencia Pielonefritis: fiebre, dolor lumbar/ hipersensibilidad	Bacteriuria AS en aproximadamente un 5% por día de sondaje; >90% son BAS-AS, en general persistentes, la mayor parte no evolucionan a una ITU-AS ITU-AS: fiebre, alteración del estado mental, otros signos/síntomas inespecíficos; en general sin síntomas de vía urinaria baja
Diagnóstico	BAS: $\geq 10^5$ UFC/ml Cistitis/pielonefritis: $\geq 10^3$ UFC/ml	BAS-AS: $\geq 10^5$ UFC/ml ITU-AS: $\geq 10^3$ UFC/ml
Resistencia	Frecuente, pero predecible; rara la resistencia a fluoroquinolonas	Frecuentes resistencias a múltiples fármacos y menos predecibles; la resistencia a fluoroquinolonas no es rara
Tratamiento	Régimen de tres días	Régimen de 5-14 días, en función de la gravedad
Prevención	Abstinencia; profilaxis antimicrobiana	Reducir el sondaje urinario; sonda de tipo condón, intermitente o suprapúbica frente a sonda urinaria permanente; sistema estrictamente cerrado con sonda uretral permanente
Salud pública	Las cepas se diseminan a través de la cadena alimentaria y dentro de las unidades familiares	Gran reservorio de uropatógenos resistentes a múltiples fármacos; preocupación por las infecciones cruzadas

AS, asociada a la sonda; BAS, bacteriuria asintomática; ITU, infección del tracto urinario.

factores conductuales o genéticos del huésped, que incrementan dicho riesgo[24].

COMPLICACIONES

La mayor parte de los episodios de bacteriuria AS se producen en pacientes asintomáticos y los estudios indican que menos de una cuarta parte de los pacientes con bacteriuria AS desarrollan síntomas de ITU[25-28]. En un estudio de 235 casos nuevos de bacteriuria AS nosocomial, más del 90% de los pacientes infectados estaban asintomáticos y afebriles[28]. En otro estudio sobre mujeres sondadas con bacteriuria en un CSEP, la incidencia de episodios febriles de posible origen urinario fue sólo de 1,1 episodios por 100 pacientes sondados y día, y la mayor parte de estos episodios fueron de bajo grado, duraron menos de un día y se resolvieron sin tratamiento antibiótico[29].

Sin embargo, como se comentó antes, la bacteriuria AS tiene importantes consecuencias, que se suelen asociar a una respuesta inflamatoria en pacientes sondados a corto o largo plazo. La bacteriuria AS se complica con una bacteriemia hasta en el 4% de los casos[28,30,31] y aproximadamente un 15% de los episodios de bacteriemia nosocomial se pueden atribuir al tracto urinario[30]. Además, la bacteriuria AS es la fuente más frecuente de bacteriemia por gramnegativos en pacientes hospitalizados[32]. Sin embargo, un reciente estudio en pacientes ingresados en el hospital demostró que sólo 1 de cada 235 episodios de bacteriuria AS estaba asociado de forma indudable a una infección hematógena secundaria[28]. El bajo riesgo de bacteriemia asociado a la bacteriuria AS se puede deber en parte a que principalmente se corresponden con BAS, que posiblemente se asocian a una baja capacidad de invasión de los tejidos, a la baja prevalencia de *Escherichia coli* en los episodios de bacteriuria AS (en comparación con la ITU no complicada) y a la baja prevalencia de factores de virulencia bacterianos, como las fimbrias P en las cepas de *E. coli* responsables de la ITU nosocomial[33].

Las ITU nosocomiales son la fuente más frecuente de bacteriemia en los CSEP, siendo responsables del 40-55% de las bacteriemias[34,35], y en estos pacientes la bacteriemia suele ser polimicrobiana.

Los pacientes portadores de sondas permanentes durante mucho tiempo pueden desarrollar, además de la bacteriuria polimicrobiana, que es casi universal, ITU superiores e inferiores sintomáticas, bacteriemia, episodios febriles frecuentes, obstrucción de la sonda, formación de cálculos renales y vesicales en relación con patógenos urinarios productores de ureasa, infecciones genitourinarias locales, formación de fístulas, incontinencia y carcinoma vesical[14]. Es frecuente encontrar inflamación renal crónica y pielonefritis en la autopsia de estos pacientes que han llevado sonda urinaria a largo plazo y muchos de ellos estaban afebriles en el momento de la muerte[36]. El bloqueo de la sonda puede ser un problema recurrente en los pacientes sondados a largo plazo y se debe a las concreciones formadas por gérmenes productores de ureasa, sobre todo *Proteus mirabilis,* que hidrolizan urea a amoniaco con formación de cristales de estruvita y apatita en la luz de la sonda.

El efecto de la bacteriuria AS sobre la mortalidad sigue siendo discutido. Un estudio prospectivo sobre 1.458 pacientes hospitalizados con sondas vesicales permanentes demostró que la mortalidad era aproximadamente tres veces superior en los que tenían una bacteriuria AS en comparación con los que no tenían infección[2], y otro estudio demostró que el grado de reducción de la bacteriuria AS mediante el uso de sondas vesicales con uniones selladas preconectadas se correspondía de forma estrecha con el grado de reducción de la mortalidad[3]. Se ha descrito un aumento de la mortalidad en residentes de CSEP con sondas crónicas permanentes, posiblemente porque la mayor parte de ellos tenían bacteriuria, aunque en este estudio no se valoró la bacteriuria[37]. Sin embargo, otros autores no han demostrado un aumento de la mortalidad asociado a la bacteriuria AS[38-40] y la asociación se podría explicar por factores de confusión, ya que los pacientes sondados suelen estar más enfermos y tener más alteración funcional[41,42].

Una importante consecuencia de la bacteriuria AS es que representa un gran reservorio de gérmenes resistentes a antibioterapia que se pueden transmitir entre los pacientes portadores de sondas urinarias o de otros dispositivos invasivos[21,43-46]. Otra consecuencia es que la bacteriuria AS es una diana frecuente del tratamiento antibiótico, con

frecuencia inadecuado, lo que contribuye al problema de las resistencias frente a los antimicrobianos en los hospitales y CSEP. Por ejemplo, en un reciente estudio prospectivo sobre pacientes ingresados con sonda permanente y BAS-AS, 15 (52%) de 29 pacientes fueron tratados de forma inadecuada con antimicrobianos[47].

MICROBIOLOGÍA

A diferencia del espectro estrecho y predecible de agentes responsables de la ITU no complicada[48], la ITU nosocomial puede ser producida por una amplia gama de bacterias, muchas de las cuales son resistentes frente a múltiples antimicrobianos[42]. La mayor parte de los episodios de bacteriuria en los pacientes sondados a corto plazo se deben a gérmenes aislados, sobre todo enterococos y bacilos gramnegativos[28]. *E. coli* causa la mayor parte de los episodios de bacteriuria AS[42], aunque no es tan prevalente como en las ITU no complicadas[48]. Otras Enterobacteriaceae, como las especies de *Klebsiella, Serratia, Citrobacter* y *Enterobacter,* gérmenes no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa,* y cocos grampositivos, incluidos estafilococos coagulasa-negativos y especies de *Enterococcus,* producen la mayor parte de las restantes infecciones[42]. La funguria, sobre todo la candiduria, se describe en el 3-32% de los pacientes sondados durante cortos períodos de tiempo[28,42]. En un estudio sobre 7.574 patógenos urinarios aislados en pacientes con ITU nosocomiales en las UCI médico-quirúrgicas y recogido por el U.S. National Nosocomial Infection Surveillance System entre 1992 y 1998, *Candida albicans* representó el 15,3% y todos los gérmenes fúngicos aislados el 31,2% de las muestras urinarias positivas, en comparación con el 18,5% de *E. coli,* el 14,3% de enterococos y el 10,3% de *P. aeruginosa*[6]. Los hongos fueron descritos con más frecuencia en ITU en los pacientes sondados que en los no sondados (32% frente al 21%).

La bacteriuria en pacientes sondados a largo plazo suele ser polimicrobiana y, además de los patógenos que se suelen encontrar en pacientes sondados a corto plazo, aparecen otras especies menos familiares, como *P. mirabilis,* especies de *Providencia* y *Morganella morganii*[42]. En estos pacientes se producen de forma periódica nuevos episodios de infección en presencia de una infección previa con gérmenes que pueden persistir durante meses[49,50]. Un urocultivo de un paciente que tiene una biopelícula en la sonda puede no reflejar de forma correcta la situación de bacteriuria de la vejiga[51,52], por lo que se recomienda obtener los urocultivos de los pacientes con sonda crónica de una sonda recién colocada.

PATOGENIA

En los pacientes no sondados, el origen habitual de los patógenos urinarios es su propia microflora fecal, que coloniza la región periuretral y asciende hacia la vejiga, lo que se traduce en una bacteriuria asociada o no a síntomas. En el modelo murino de ITU, la inoculación de *E. coli* en la vejiga se sigue de la invasión de las células superficiales de la vejiga y de la formación de grandes colonias bacterianas intracelulares que, en respuesta a la infección, se exfolian y son eliminadas por el flujo de orina[53]. Para evitar la eliminación mediante exfoliación, estos patógenos urinarios intracelulares pueden reaparecer y al final dan lugar a un reservorio bacteriano persistente y quiescente en la mucosa vesical que puede servir como fuente de infecciones agudas de repetición[53]. Aunque la internalización de *E. coli* uropatógeno en las células epiteliales vesicales y renales se ha descrito tanto in vivo como in vitro[54], son pocas las evidencias de que este fenómeno se produzca en las personas[55,56] y sólo existen pruebas indirectas de que las colonias bacterianas intracelulares observadas en los ratones se produzcan en humanos[57]. Es posible que la invasión por patógenos urinarios de las células epiteliales uroteliales sea el desencadenante de los síntomas urinarios, pero la respuesta inflamatoria no es suficiente para provocar los síntomas urinarios, dado que la piuria suele asociarse a la BAS en los pacientes sondados y no sondados.

Es más probable que las cepas de *E. coli* asociadas a infecciones del tracto urinario superior o inferior sintomáticas en pacientes sanos tengan ciertos determinantes de virulencia putativos, como las fimbrias P, en comparación con las cepas colónicas o las que producen BAS[58,59]. Sin embargo, muchas ITU sintomáticas se deben a *E. coli* con un perfil de virulencia similar al de las cepas responsables de BAS y estos factores de virulencia putativos se pueden encontrar además en las cepas responsables de BAS o en la flora colónica.

Las ITU sintomáticas en mujeres sanas se facilitan por las relaciones sexuales y las alteraciones de la microflora vaginal, como las causadas por el uso de diafragmas o espermicidas, el uso de antimicrobianos o la deficiencia de estrógenos, y en los varones sanos, por el coito anal o vaginal con una pareja colonizada o la falta de circuncisión[24,60] Los factores de riesgo de BAS en mujeres sanas son similares a los de las ITU sintomáticas, lo que sugiere una vía patogénica común. En las mujeres posmenopáusicas, las características anatómicas y funcionales del tracto genitourinario se asocian de forma más importante al riesgo de ITU que en las mujeres más jóvenes[60]. Además, existen evidencias crecientes sobre la predisposición genética a las ITU[24,61].

Se cree que varios mecanismos defensivos del huésped influyen en la protección de los individuos frente a la ITU. Entre ellos se incluyen, además de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, la barrera física de la mucosa uretral, sobre todo en varones; la eliminación de la bacteriuria vesical mediante la micción; las propiedades antibacterianas intrínsecas de la vejiga; un glucosaminoglucano antiadherencia secretado por el epitelio vesical; la exfoliación de las células epiteliales de la vejiga, y las propiedades de la propia orina, que incluyen una osmolalidad urinaria muy alta o baja, una concentración elevada de urea, una elevada concentración de ácidos orgánicos y un pH bajo[58,62]. Sin embargo, se desconoce la importancia de estos mecanismos defensivos del huésped para la prevención de las ITU, dado que pocos estudios han comparado las características del huésped entre los pacientes con tendencia a la ITU y los que no[63].

El factor predisponente más importante para las ITU nosocomiales es el sondaje urinario, que altera los mecanismos defensivos del huésped y permiten un acceso más fácil de los uropatógenos a la vejiga. Las sondas uretrales permanentes introducen un inóculo de bacterias en la vejiga cuando se colocan; facilitan la ascensión de los uropatógenos desde el meato a la vejiga a través de la superficie de contacto entre la sonda y la mucosa; permiten la acumulación de gérmenes en la bolsa de drenaje si no se mantiene el sistema cerrado (y éstos pueden ascender por vía intraluminal hacia la vejiga); dificultan una micción completa, y constituyen un cuerpo extraño que se manipula con frecuencia sobre el cual se pueden depositar patógenos a través de las manos del personal. Las sondas urinarias permanentes son una superficie para la unión de receptores ligandos de la célula huésped que son reconocidos por las adhesinas bacterianas, lo que aumenta la adherencia de los microbios, además de romper la mucosa urotelial para exponer sitios de unión nuevos para las adhesinas bacterianas[54]. Las bacterias unidas a la superficie de la sonda forman exopolisacáridos que atrapan bacterias, que se replican y forman microcolonias que maduran a biopelículas en las superficies internas y externas de la sonda[22,54]. Estas biopelículas protegen a los uropatógenos de los antibióticos y la respuesta inmunitaria del huésped y facilitan la transferencia de genes de resistencia frente a los antibióticos[54]. Algunos uropatógenos de las biopelículas, como las especies de *Proteus,* tienen capacidad de hidrolizar la urea para liberar amoniaco e incrementar el pH urinario, lo que facilita la precipitación de minerales, como hidroxiapatita o estruvita, dando lugar a incrustaciones que pueden bloquear el flujo por la sonda[22,54].

El origen de los uropatógenos en los pacientes sondados puede ser la flora endógena del paciente, del personal sanitario o de los objetos inanimados[22,43,64,65]. Aunque no debería sorprendernos, parece que los determinantes de virulencia de los uropatógenos, como las fimbrias P, tienen una importancia mucho menor en la patogenia de las ITU nosocomiales que en la de las ITU no complicadas[33,58,59]. Aproximadamente dos tercios (79% en el caso de los cocos grampositivos y el 54% en el caso de los bacilos gramnegativos) de los uropatógenos que producen bacteriuria AS en pacientes con sondas uretrales permanentes se adquieren por vía extraluminal (ascenso a lo largo de la superficie de contacto entre la sonda y la mucosa uretral) y un tercio se adquieren por vía intraluminal[66], aunque en algunos ensayos el porcentaje de cepas originadas en la bolsa de drenaje es muy inferior. La colonización rectal y periuretral por la cepa infecciosa suele preceder a la bacteriuria AS, sobre todo en mujeres[65]. La importancia relativa de la vía intraluminal guarda mucha relación con la frecuencia de violación de los sistemas de drenaje cerrados, que, según se ha demostrado, está

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

asociada con la ITU. La influencia negativa de la sonda se demuestra en que, a pesar del drenaje continuo de orina a través de la misma, cuando el recuento de colonias en la orina de la sonda sólo es de 3-4 UFC/ml y el paciente no recibe antibióticos, el grado de bacteriuria o candiduria aumenta de forma uniforme hasta superar 10^5 UFC/ml en 24-48 horas cuando el paciente sigue sondado[67].

Diagnóstico

BACTERIURIA SIGNIFICATIVA

Una bacteriuria significativa es el grado de bacteriuria sugestivo de bacteriuria vesical más que de contaminación y se basa en el crecimiento a partir de una muestra de orina recogida de una forma orientada a reducir la contaminación al mínimo y transportada de forma puntual al laboratorio para limitar el crecimiento bacteriano. El método preferido para obtener el urocultivo en pacientes sondados a corto plazo es obtener la muestra a través del puerto de la sonda o, si la sonda carece de puerto, mediante la punción del tubo de la sonda con aguja y jeringa[42]. En los pacientes portadores de sondas permanentes a largo plazo, la orina de la sonda puede no ser fiable[51,52], por lo que la muestra de orina se debe obtener de una sonda recién colocada. No se deberían obtener cultivos de la bolsa de drenaje.

El grado de bacteriuria que se considera significativo en una mujer asintomática no sondada se ha obtenido a partir de estudios de comparación entre el recuento de colonias en muestras de orina espontánea y muestras pareadas de orinas de la sonda o del aspirado suprapúbico[68]. En estos estudios, un recuento bacteriano de 10^5 UFC/ml o superior en una muestra de sonda se confirmó con otra muestra de la sonda en más del 95% de los casos. Por otro lado, un recuento de 10^5 UFC/ml o superior en una muestra de orina espontánea se confirmó en otra muestra posterior también espontánea sólo en el 80% de los casos. Sin embargo, dos cultivos de orina espontánea consecutivos con resultado positivo predijeron una tercera muestra espontánea positiva con una fiabilidad del 95%. Por tanto, dos muestras de orina espontánea consecutivas con recuentos de 10^5 UFC/ml o superiores predicen la bacteriuria vesical con el mismo grado de precisión que una sola muestra de orina obtenida a través de la sonda. A pesar de todo, a efectos prácticos y de limitación de los costes, se suele emplear una sola muestra de orina con un recuento de 10^5 UFC/ml o superior para definir la bacteriuria significativa en la práctica clínica y en muchos estudios[4]. Los criterios microbiológicos para diagnosticar una BAS en varones no sondados no están tan bien validados. La identificación de una sola muestra de orina espontánea con un recuento de 10^5 UFC/ml o superior de Enterobacteriaceae fue reproducible en un 98% de los varones ambulatorios asintomáticos cuando se repetía el cultivo a la semana[69]. Por tanto, una sola muestra de orina espontánea recogida con técnica limpia y que muestre un recuento de 10^5 UFC/ml o superior define la BAS en varones[4]. Una comparación entre muestras de orina espontánea (obtenidas en sondas de tipo condón recién colocadas) y muestras pareadas de sondas normales permite definir como criterio cuantitativo adecuado un recuento de 10^5 UFC/ml o superior en muestras de orina de varones con sonda de tipo condón[70].

En varones y mujeres sintomáticos no sondados se ha observado que recuentos inferiores también son significativos. Por ejemplo, en mujeres con cistitis no complicada recuentos de sólo 10^2 UFC/ml en orina espontánea implican infección vesical[71]. En varones con síntomas urinarios un recuento de 10^3 UFC/ml o superior en muestras de orina espontánea es el que permite distinguir mejor la orina estéril de la infectada[72].

En las muestras de orina obtenidas mediante sondaje uretral de mujeres y varones sintomáticos o asintomáticos, la contaminación periuretral representa un problema menos importante, y un recuento cuantitativo inferior, pero al menos de 10^2 UFC/ml o superior, se considera significativo en varones y mujeres[4,73]. La importancia de este umbral de recuento de colonias fue demostrada en el estudio que se ha comentado antes, en el que se demostró que los niveles de bacteriuria y candiduria aumentan con rapidez desde cantidades pequeñas hasta superar las 10^5 UFC/ml cuando los pacientes están sondados[67].

La mayor parte de los laboratorios clínicos no cuantifican de forma habitual los urocultivos hasta 10^2 UFC/ml, de forma que parece razonable emplear un recuento cuantitativo de 10^3 UFC/ml o superior en las personas sintomáticas, sean o no portadoras de sonda, como indicador de una ITU-AS, dado que este umbral representa un compromiso razonable entre la sensibilidad para la detección de la bacteriuria vesical y la capacidad del laboratorio de microbiología de cuantificar los gérmenes. Por otro lado, un recuento de 10^5 UFC/ml o superior es razonable para el diagnóstico de BAS en mujeres y varones, aunque posiblemente los recuentos inferiores también representan una bacteriuria vesical real, al menos cuando se encuentran en muestras de sonda, ya que es deseable aumentar la especificidad. En este sentido, no se debería realizar una detección selectiva de la BAS-AS salvo para estudios de investigación o en algunas situaciones clínicas seleccionadas, como mujeres gestantes o en pacientes que están pendientes de una cirugía urológica[4].

PIURIA

La piuria es evidencia de inflamación del tracto genitourinario y aparece en casi todas las personas con ITU sintomáticas. También es frecuente en personas con BAS[4], incluyendo un 30-75% de los pacientes con bacteriuria y sondas uretrales permanentes a corto plazo y un 50-100% de los individuos con sondas permanentes a largo plazo. En 761 pacientes recién sondados de un hospital universitario, la especificidad de la piuria para la bacteriuria AS ($>10^5$ UFC/ml, casi todos asintomáticos) fue del 90%, aunque la sensibilidad sólo fue del 47%[74]. En un estudio longitudinal sobre pacientes con sondas urinarias a largo plazo, la bacteriuria y la piuria fueron frecuentes, incluso durante los períodos asintomáticos, y no sufrieron cambios durante los episodios de ITU sintomáticos[75]. Por tanto, en los pacientes sondados, la presencia o ausencia de piuria o su grado de intensidad no permiten, por sí solos, distinguir una BAS-AS de una ITU-AS, aunque en un paciente sintomático su ausencia sugiere que la causa de los síntomas no es una ITU-AS.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

La mayor parte de los pacientes con bacteriuria AS están asintomáticos, según indica un estudio sobre 1.497 pacientes recién sondados que fueron seguidos de forma prospectiva con urocultivos diarios, recuentos leucocitarios y valoración de síntomas[28]. Sólo un 8% de los 194 pacientes con bacteriuria AS (definida como $>10^3$ UFC/ml; el 85% de los pacientes mostró $>10^5$ en al menos un cultivo) que pudieron responder a una valoración de los síntomas describieron síntomas relacionados con el tracto urinario, aunque presentaron piuria y bacteriuria durante muchos días en la mayor parte de los casos. Además, no se encontraron diferencias significativas en los signos o síntomas asociados habitualmente a la ITU (fiebre, disuria, urgencia o dolor en el flanco) o en la leucocitosis entre los pacientes sondados con bacteriuria AS o sin ella. La ausencia de asociación entre fiebre y bacteriuria AS se ha demostrado también de forma convincente en otros estudios[29,41]. Por tanto, cuando el paciente es portador de una sonda urinaria permanente, los síntomas relacionados con el tracto urinario, la fiebre o la leucocitosis en sangre periférica tienen poco valor predictivo para el diagnóstico de la ITU-AS. Del mismo modo, en ningún estudio se ha demostrado que la orina maloliente o densa en el paciente sondado tenga importancia clínica.

A pesar de todo, los pacientes sondados con síntomas o signos compatibles con ITU que no se expliquen por otro trastorno tras una evaluación exhaustiva deben ser tratados. Los signos y síntomas compatibles con una ITU-AS comprenden fiebre de reciente aparición o que empeora, alteraciones del estado mental, dolor en el flanco, hipersensibilidad en el ángulo costovertebral, escalofríos, molestias pelvianas, incontinencia de nueva aparición o que empeora, malestar u obnubilación. En los pacientes con una lesión medular (LM), el aumento de la espasticidad, la disreflexia autónoma y la sensación de intranquilidad son también compatibles con una ITU-AS. Los pacientes con ITU-AS no suelen presentar los síntomas clásicos de disuria, frecuencia y urgencia.

Prevención

La prevención de la ITU-AS es el principal objetivo dentro de las estrategias de prevención en pacientes en los que se está planteando

o se acaba de realizar un sondaje urinario. Sin embargo, también se pueden obtener beneficios de la prevención de una BAS-AS en estos pacientes, aunque, como se ha comentado antes, estos beneficios no se han considerado como criterios de resultado en ningún ensayo clínico. A continuación se analiza la influencia de las intervenciones sobre la BAS-AS y la ITU-AS cuando se disponga de datos, aunque la mayor parte de los estudios emplean la bacteriuria AS (que corresponde principalmente a casos de BAS-AS) como criterio de interés.

También se analizarán en detalle las prácticas que deberían ser aplicadas según sugieren los datos publicados, las medidas en las que existen algunos datos positivos, pero insuficientes para recomendar su uso habitual, y las medidas que no deberían ser aplicadas de forma habitual según la interpretación de los datos disponibles actualmente.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN QUE SE DEBERÍAN REALIZAR DE FORMA HABITUAL

Componentes de prevención de los programas de control de la infección

Los programas de vigilancia intensiva y control de las infecciones aplicados en los hospitales de EE.UU. se asocian de forma estrecha a una reducción de la frecuencia de ITU nosocomiales[76]. Recientemente se han publicado unas guías exhaustivas basadas en la evidencia para la prevención y control de las ITU-AS en pacientes hospitalizados[77]. La tabla 304-2 recoge las estrategias de prevención de las ITU de esas guías y que se recomienda encarecidamente que los hospitales incorporen a sus programas de control de infecciones.

Aunque la infección cruzada de la bacteriuria en pacientes sondados es frecuente y muchos episodios de bacteriuria nosocomial se producen de forma agregada[43], existe discusión sobre si la separación de los pacientes con sondas urinarias y los no sondados reduce el riesgo de bacteriuria AS[78,79]. Sin embargo, esta práctica parece razonable en los centros en los que sea factible. Además, la notificación periódica sobre la frecuencia de bacteriuria AS a los miembros de la plantilla puede reducir de forma eficaz esta frecuencia[80,81], posiblemente porque mejora el cumplimiento de las medidas de control de las infecciones.

Los residentes en CSEP presentan un riesgo de desarrollar infecciones asociadas a la asistencia sanitaria similar al observado en los pacientes de hospitales agudos, y en EE.UU. se produce casi el mismo número de infecciones anuales en los CSEP que en los hospitales[11]. Para afrontar este problema recientemente se han publicado unas recomendaciones para la prevención y control de las infecciones en CSEP[11]. Se han realizado menos estudios de investigación sobre la eficacia de las estrategias de control de las infecciones en los CSEP en comparación con los hospitales, pero se cree que las recomendaciones de prevención de las ITU-AS en los pacientes hospitalizados se pueden aplicar en general a los pacientes sondados de CSEP[11].

Saint y cols. han realizado recientemente un estudio a escala nacional en los hospitales de EE.UU. para valorar las prácticas empleadas en la prevención de las ITU nosocomiales[82]. En general, el 56% de los hospitales no disponían de un sistema para monitorizar qué pacientes llevaban sondas y el 74% no monitorizaban la duración del sondaje. Además, no parece que se empleara de forma generalizada ninguna estrategia para la prevención de las ITU nosocomiales. Todavía se tiene que confirmar si la modificación del sistema de reembolso hospitalario realizada por los Centers for Medicare & Medicaid Services y orientada a eliminar los pagos que se aportaban antes a los centros hospitalarios para el tratamiento de las ITU-AS será un estímulo para que los hospitales empleen más recursos en la prevención de la ITU-AS[83]. Sin embargo, hay que destacar que nuestra capacidad de prevenir la BAS-AS o la ITU-AS en pacientes con indicaciones adecuadas para el sondaje es bastante limitada, especialmente en los que necesitan un drenaje vesical a largo plazo, con las técnicas de prevención de la infección disponibles en este momento.

TABLA 304-2 Prevención de las infecciones urinarias asociadas a la sonda y estrategias de monitorización muy recomendadas para los hospitales de agudos

- Desarrolle y aplique recomendaciones por escrito sobre el uso de sondas urinarias
- Asegúrese de disponer de todos los dispositivos necesarios para una colocación aséptica de la sonda
- Aplique un sistema de documentación de datos médicos para el uso de sondas
- Asegúrese de contar con suficiente personal formado y recursos para el control del uso de la sonda y los resultados de la misma
- Realice un control de las ITU-AS en grupos o unidades de alto riesgo empleando una metodología válida
- Eduque a los profesionales sanitarios en las técnicas de prevención de las ITU-AS
- Coloque sondas urinarias sólo cuando sean precisas y retírelas cuando sea adecuado
- Plantéese alternativas, como las sondas de tipo condón o el sondaje intermitente, cuando resulten adecuadas
- Ponga en práctica la higiene de las manos cuando coloque o manipule la sonda o la zona
- Ponga las sondas con una técnica aséptica y con equipo estéril
- Utilice guantes, campo quirúrgico y esponjas; use una solución estéril o antiséptica para limpiar el meato uretral, y emplee un envase de gelatina lubricante estéril desechable para la colocación
- Asegure bien la sonda para evitar desplazamientos
- Mantenga un sistema de drenaje cerrado de forma continua y estéril
- No desconecte la sonda y los tubos de drenaje salvo que tenga que irrigar la sonda
- Para realizar análisis de la orina, aspire una muestra pequeña del puerto de muestreo con una jeringa estéril
- Recoja volúmenes de orina mayores para análisis especiales mediante una técnica aséptica de la bolsa de drenaje
- Mantenga un flujo de orina libre de obstrucción
- Vacíe la bolsa de recogida de modo regular, utilice un contenedor distinto para cada paciente
- Mantenga la bolsa de recogida por debajo del nivel de la vejiga en todo momento
- La higiene habitual resulta adecuada para limpiar la región del meato
- En las localizaciones o poblaciones que muestren un nivel inaceptablemente alto de ITU-AS a pesar de las medidas anteriores:
  - Aplique un programa para identificar y retirar las sondas que ya no resultan necesarias
  - Desarrolle un protocolo de tratamiento de la retención urinaria postoperatoria
  - Establezca un sistema para analizar e informar sobre los datos relacionados con el uso de sondas y los efectos adversos

ITU-AS, infección del tracto urinario asociada a la sonda.

Adaptada de Lo E, Nicolle L, Classen D y cols. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29: S41-S50.

Reducción de los sondajes innecesarios

La reducción de los sondajes innecesarios es la forma más eficaz de prevenir la BAS-AS y la ITU-AS. Los estudios han demostrado de forma repetida que las sondas urinarias se colocan con frecuencia por motivos inadecuados o se dejan más tiempo del necesario. En los estudios sobre pacientes hospitalizados con sondas urinarias se consideró que hasta en el 50% de los casos la indicación inicial de la sonda era inadecuada y el mantenimiento continuado de la sonda también lo era hasta en la mitad de los días con sonda[27,84-86]. Además, con frecuencia no se especifica el motivo del sondaje y las órdenes de colocación de sonda tampoco se escriben[87]. En la Unidad de Cuidados Intensivos, muchos de los días de sondaje no justificados se deben al control de la diuresis cuando ya no está indicado, mientras que, en las plantas médicas, la incontinencia urinaria es un motivo frecuente de sondaje urinario inicial y mantenido no justificado. Un problema es que los clínicos con frecuencia desconocen que sus pacientes están sondados. En un estudio, los responsables de la asistencia no eran conscientes de que el paciente estaba sondado en un 28% de 319 observaciones responsable-paciente, de las cuales un 21% correspondían a estudiantes, un 27% a residentes y un 38% a los médicos responsables[88]. En el caso de los pacientes con sondajes inadecuados, los responsables de la asistencia no eran conscientes de la presencia de la sonda en un 41% de 108 observaciones responsable-paciente.

Se ha demostrado que varias estrategias son eficaces para reducir la frecuencia de sondajes inadecuados y la duración de los mismos. Entre las estrategias que reducen de forma demostrada la colocación inadecuada de sondas se incluyen la formación y el uso de un documento que recoja las indicaciones de la sonda en el departamento de urgencias[89]; el uso de una intervención multidisciplinaria orientada a limitar el sondaje urinario en el quirófano y las unidades de cuidados postanestesia y a la retirada rápida de las sondas en las plantas quirúrgicas tras la intervención[90]; el uso de una sonda vesical de ecografía para valorar los volúmenes vesicales tras la cirugía[91], y el uso de sondajes intermitentes en lugar de los sondajes permanentes a corto plazo en pacientes postoperatorios con retención urinaria[92]. Se deben realizar más estudios sobre el uso de dispositivos de ecografía vesical portátil para

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

reducir sondajes innecesarios en la asistencia de los pacientes oligúricos[93,94].

Entre las estrategias que reducen de forma demostrada la duración de los sondajes uretrales permanentes y, en algunos casos, mejoran la documentación en la historia clínica y reducen las ITU-AS, se encuentran las llamadas de atención a los médicos por parte del personal de enfermería o el ordenador para acelerar la retirada de las sondas innecesarias tras el ingreso; las órdenes predeterminadas de retirada de las sondas urinarias cuando no se cumplan unos criterios concretos[95-100], y la retirada más precoz de la sonda tras el tratamiento de las estenosis uretrales, la retención aguda de orina y diversos procedimientos quirúrgicos de lo que se acostumbra en la práctica habitual[101].

Los hospitales y los CSEP deberían desarrollar unas indicaciones específicas de la institución para la colocación de sondas urinarias permanentes, vigilar el cumplimiento de estas indicaciones en los pacientes sondados y aplicar sistemas de recuerdo para enfermeros y médicos sepan qué pacientes están sondados. Entre las indicaciones que se aceptan de forma general sobre el uso de sondas urinarias permanentes se incluyen el uso perioperatorio en algunas intervenciones quirúrgicas seleccionadas; su uso en intervenciones quirúrgicas prolongadas con anestesia general o medular; la monitorización de la diuresis en enfermos críticos; el tratamiento de la retención aguda de orina y la obstrucción urinaria; el alivio temporal o drenaje a largo plazo de una retención urinaria con repercusión clínica cuando no esté indicada la corrección quirúrgica; contribuir a la cicatrización de una úlcera por decúbito en pacientes incontinentes, y, como excepción, por solicitud del propio paciente para estar más cómodo[20,77,84].

Alternativas a la sonda uretral permanente

Aunque son pocos los estudios comparativos, existe consenso acerca de que la sonda uretral permanente aumenta el riesgo de que el paciente desarrolle una bacteriuria AS y otras complicaciones y de que se deberían emplear modalidades alternativas para el drenaje vesical cuando sea adecuado[102]. Entre ellas se incluyen el uso de dispositivos de recogida externos, como las sondas de tipo condón, el sondaje intermitente o las sondas suprapúbicas. Se ha demostrado en poblaciones seleccionadas que cada uno de estos métodos de sondaje reduce el riesgo de bacteriuria AS a corto plazo. Sin embargo, todas estas alternativas para el sondaje urinario tienen limitaciones de utilización.

Sondas de tipo condón. En estudios no aleatorizados se ha demostrado que las sondas de tipo condón reducen la incidencia de bacteriuria AS en comparación con las sondas uretrales permanentes[20]. Esta impresión se ha confirmado recientemente en un ensayo aleatorizado prospectivo sobre 75 varones en un hospital de la Veterans Administration en el que se observó que los pacientes sin demencia portadores de sonda permanente tenían cinco veces más riesgo de desarrollar una bacteriuria AS, una ITU-AS o de morir (la bacteriuria AS era la evolución predominante dentro de esta variable de resultado combinada) en comparación con los que llevaban sondas de tipo condón de tamaño adecuado[103]. No se encontraron estas diferencias en los pacientes con demencia, lo que se puede explicar por el mayor riesgo de bacteriuria AS en pacientes que manipulan las sondas de tipo condón[20]. Por tanto, en varones con un volumen residual posmiccional bajo sin alteraciones cognitivas, son preferibles las sondas de tipo condón para el sondaje a corto plazo y posiblemente también a largo plazo antes que las sondas uretrales permanentes. Algunos varones pueden ser incapaces de emplear una sonda de tipo condón, como aquéllos con un pene pequeño o con úlceras. En este momento no se dispone de ninguna sonda de uso externo satisfactoria que se pueda emplear en las mujeres.

Sondaje intermitente. El sondaje intermitente es una técnica en la que la vejiga se drena de orina mediante sondaje por parte del propio paciente o de su cuidador cada 4-6 horas, de forma que la cantidad de orina obtenida no suele superar los 500 ml[102]. El protocolo de sondaje intermitente se adapta a cada individuo de forma que el número de sondajes sea mínimo, sin permitir la sobredistensión vesical. Guttman y Frankel describieron en 1966 el sondaje intermitente con técnica estéril[104] y Lapides y cols. demostraron posteriormente que la técnica limpia (no estéril) resulta segura y se asocia a una incidencia baja de complicaciones en pacientes con vejiga neurógena[105]. En general, se acepta que el sondaje intermitente se asocia a menos complicaciones que la sonda permanente, incluida la bacteriuria AS, la hidronefrosis, los cálculos vesicales y renales, el cáncer vesical y la disreflexia autónoma[102,106], y se ha convertido en la norma de asistencia convencional en algunos varones y mujeres con lesión medular. También se emplea como alternativa frecuente en pacientes sin lesión medular que necesitan ayuda a largo plazo para la micción[42,107]. Sin embargo, no se han realizado ensayos aleatorizados controlados de comparación entre la sonda uretral intermitente, la sonda permanente y el sondaje suprapúbico o de tipo condón para el sondaje a largo plazo, incluyendo a pacientes con vejigas neurógenas[108]. Por otro lado, un metaanálisis de los ensayos de comparación de los métodos de sondaje en los pacientes (sobre todo posquirúrgicos) sometidos a sondaje a corto plazo demostró que la sonda permanente se asociaba a más bacteriuria AS que el sondaje intermitente (riesgo relativo [RR]: 2,9; intervalo de confianza [IC] al 95%: 1,44-5,84), aunque la sonda permanente resultaba menos costosa[109]. A pesar de todo, el sondaje intermitente no se suele emplear para el sondaje a corto plazo por las necesidades de formación, motivación y tiempo de trabajo de la plantilla para su aplicación.

Los estudios aleatorizados controlados en pacientes adultos con vejiga neurógena o sin ella sometidos a sondaje intermitente a largo plazo en hospitales, CSEP y entornos ambulatorios no han demostrado diferencias en el riesgo de BAS-AS o ITU-AS cuando se usan técnicas estériles en comparación con técnicas limpias (no estériles), con el uso de sondas estériles o sondas reutilizables con técnica limpia o con la sustitución diaria o semanal de las sondas reutilizables[107,110]. Se han estudiado distintas técnicas para reducir la contaminación bacteriana de las sondas reutilizables, como aclararlas con agua corriente, dejarlas secar al aire y mantenerlas secas hasta la reutilización, someter a microondas o empapar la sonda con desinfectantes, pero todavía no se ha publicado ningún ensayo que valore la eficacia de estos métodos en la prevención de la bacteriuria AS. Aunque no existen datos de que la reutilización de las sondas aumente el riesgo de infecciones, resulta incómodo para muchos pacientes que tienen dificultades para lavar las sondas cuando no se encuentran en sus casas, y otros lo consideran antiestético.

Entre las complicaciones asociadas al sondaje intermitente a largo plazo, aunque aparentemente son menos frecuentes que las asociadas al sondaje uretral permanente, se incluyen bacteriuria AS, prostatitis, epididimitis, uretritis, traumatismo uretral con hemorragia y posterior estenosis uretral y falsas vías[102,106]. Las sondas hidrófilas, en comparación con las convencionales, reducen el rozamiento durante la colocación de la sonda y la inflamación uretral y se asocian a una mayor satisfacción del paciente. Algunos estudios sugieren también que reducen la bacteriuria AS. Estas sondas se utilizan de forma generalizada en Europa desde hace muchos años para el sondaje intermitente. Sin embargo, los datos disponibles en este momento no apoyan la utilización habitual de sondas hidrófilas para prevenir la bacteriuria AS o las secuelas de los traumatismos uretrales en los pacientes sometidos a un sondaje intermitente[110,111]. Son precisos estudios bien diseñados y más amplios sobre las sondas hidrófilas.

Entre las limitaciones para el sondaje intermitente se incluyen una plantilla limitada para realizar la intervención o educar a los pacientes; la incapacidad o falta de voluntad de los pacientes para realizarse sondajes frecuentes, o una anatomía uretral anormal, como estenosis, falsas vías u obstrucción del cuello vesical. Las alteraciones del uso del miembro superior secundarias a una lesión medular cervical u otro trastorno, la obesidad y la espasticidad dificultan también los sondajes intermitentes en varones y mujeres.

Sondaje suprapúbico. Entre las posibles ventajas de las sondas suprapúbicas en los pacientes que necesitan sondaje vesical, en comparación con las sondas uretrales permanentes, se incluyen un menor riesgo de bacteriuria AS porque es menos probable que la piel abdominal esté colonizada por uropatógenos en comparación con la uretra; menos riesgo de traumatismos y estenosis uretrales; menos interferencia

con la actividad sexual, y, en los pacientes sondados a corto plazo, la posibilidad de valorar con más facilidad cuál es el momento adecuado para retirar la sonda. Un metaanálisis de los ensayos aleatorizados sobre pacientes sometidos a sondaje a corto plazo demostró que los sondajes uretrales permanentes se asociaban a más bacteriuria AS (RR: 2,6; IC al 95%: 2,12-3,18), necesidad de sondar de nuevo (RR: 4,12; IC al 95%: 2,94-7,56) y malestar (RR: 2,98; IC al 95%: 2,31-3,85) que los sondajes suprapúbicos[109]. Una revisión de ensayos aleatorizados controlados de comparación de las sondas permanentes y suprapúbicas en pacientes sometidos a cirugía colorrectal llegó a conclusiones similares[112]. Parece que las sondas suprapúbicas se utilizan con frecuencia para la cirugía ginecológica en algunos centros, pero su uso es limitado posiblemente porque su colocación es un procedimiento invasivo, porque resulta más difícil cambiarlas si fuera preciso y porque pueden tener fugas. Como se comentó antes, no se han realizado comparaciones entre los distintos métodos de sondaje en pacientes con vejigas neurógenas[108] o en otros grupos de pacientes sondados a largo plazo. Se necesitan comparaciones entre el sondaje uretral intermitente, el sondaje suprapúbico y las sondas uretrales permanentes en estos grupos de pacientes.

Técnicas para la colocación y el mantenimiento de las sondas

Aunque se recomienda generalmente la técnica aséptica para colocar las sondas uretrales permanentes[77], existen pocos datos que apoyen esta recomendación. Algunos estudios han demostrado que la colocación de la sonda fuera del quirófano (donde el cumplimiento de una técnica aséptica puede no ser óptimo) se ha asociado a un mayor riesgo de bacteriuria AS[66]. Sin embargo, no se demostró ninguna diferencia significativa en el riesgo de bacteriuria AS en un estudio sobre 156 pacientes sometidos a sondaje uretral preoperatorio mediante una técnica estéril o limpia de colocación de la sonda tras asignación aleatorizada[113]. Además, en los pacientes tratados mediante sondaje intermitente que son sondados múltiples veces diarias, no parece existir diferencia alguna en el riesgo de infección con la técnica no estéril o estéril. A pesar de todo y dada la ubicuidad de los patógenos resistentes a múltiples fármacos en el entorno sanitario, parece prudente usar la técnica aséptica para la colocación de sondas uretrales a los pacientes en el hospital o en el CSEP[77].

La introducción del sistema de drenaje cerrado de la sonda, en el cual la bolsa donde se recoge la orina está unida al extremo distal del tubo colector, representó quizá el avance más importante para la prevención de la bacteriuria AS[14,18,20]. Un 95% de los pacientes tratados mediante sonda que drena en un contenedor abierto desarrollan una bacteriuria AS en 96 horas[114]. Por el contrario, sólo un 50% de los pacientes tratados con sistemas de sondaje cerrados sufren una bacteriuria AS tras 14 días de sondaje continuo[18]. Estas comparaciones históricas han determinado que los sistemas cerrados se hayan convertido en los habituales para el drenaje vesical. Sin embargo, es importante mantener cerrados los sistemas de drenaje cerrados, dado que se ha demostrado que las desconexiones en la unión entre la sonda y el tubo colector aumentan el riesgo de bacteriuria AS[3,13,115]. Las muestras de orina para estudios diagnósticos se deberían aspirar con una técnica aséptica a través de los puertos de la parte distal de la sonda y los volúmenes de orina más importantes para realizar análisis especiales se deberían obtener mediante la técnica aséptica de la bolsa de drenaje, teniendo cuidado para no contaminar el extremo del tubo de drenaje con los contenedores de medida, que pueden estar contaminados[64]. Se debería asegurar la sonda bien para reducir su movimiento, dado que el movimiento de las sondas uretrales puede producir un traumatismo uretral y facilitar la ascensión de los gérmenes a lo largo de la superficie entre la sonda y la uretra. Es importante que el tubo de drenaje no se mueva por encima del nivel de la vejiga ni por debajo del nivel de la bolsa de recogida[21].

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN POSIBLEMENTE BENEFICIOSAS

Aunque estas prácticas pueden aportar beneficios, no se recomienda su uso rutinario.

Sondas revestidas de antibióticos

Los estudios in vitro han demostrado una actividad antiadherencia o antimicrobiana asociada a las sondas revestidas por plata, minociclina y rifampicina y nitrofurazona[116-118]. Un metaanálisis sobre los ensayos aleatorizados de comparación de los distintos tipos de sondas urinarias permanentes en adultos hospitalizados sometidos a sondaje a corto plazo demostró que el uso de sondas con aleación de plata, pero no con óxido de plata, redujo la incidencia de BAS-AS en pacientes sondados durante hasta 2 semanas en comparación con las sondas convencionales[119]. Otros metaanálisis han concluido también que las sondas revestidas de aleación de plata, pero no de óxido de plata, resultan protectoras frente a la bacteriuria AS en los pacientes sondados a corto plazo, pero no tienen un efecto claro sobre los criterios de resultado clínico importantes, como la ITU-AS, la morbilidad, las infecciones hematógenas secundarias, otras infecciones asociadas a la asistencia sanitaria y el ahorro de costes en cualquier población de pacientes[120,121]. Además, recientemente se ha planteado que los posibles beneficios de la aleación de plata para la prevención de la bacteriuria AS se pueden explicar por los distintos tipos de sondas (silicona frente a látex) empleadas en los ensayos previos, más que por la aleación de plata[122,123]. También se han valorado las sondas recubiertas de antibióticos en ensayos clínicos. En un estudio, los pacientes que fueron tratados tras asignación aleatorizada con sondas impregnadas con minociclina y rifampicina mostraron una frecuencia significativamente inferior de bacteriuria AS por gérmenes grampositivos, aunque no por bacterias gramnegativas AS o candiduria AS, en comparación con el grupo control durante hasta 2 semanas tras la colocación de la sonda[124]. En otro estudio sobre sondas recubiertas de nitrofurazona en adultos traumatizados se observó que la bacteriuria y la candiduria AS (se encontraron pocos episodios de candiduria AS) fueron menos frecuentes en el grupo sondado con sondas de nitrofurazona que en el grupo control, y esta reducción se hacía aparente a los pocos días y persistía durante los primeros 30 días de sondaje[125]. No se dispone de datos que demuestren que las sondas revestidas de antimicrobianos resulten beneficiosas en pacientes tratados con sonda a largo plazo (>30 días)[126]. En los ensayos clínicos publicados no se ha demostrado resistencia frente a los antimicrobianos de las sondas, particularmente a los antibióticos, aunque sigue existiendo preocupación ante esa posibilidad, que necesita más estudios. En resumen, aunque parece que las sondas urinarias recubiertas de antimicrobianos aportan cierto beneficio para la prevención de la BAS-AS en algunos ensayos clínicos sobre pacientes sondados a corto plazo, siguen existiendo dudas sobre su seguridad y eficacia y, por tanto, los datos disponibles no apoyan un uso rutinario para la prevención de la bacteriuria AS.

Profilaxis con fármacos antimicrobianos

Antibióticos sistémicos. Se ha demostrado de forma repetida en estudios prospectivos y retrospectivos que el tratamiento con antibióticos sistémicos previene la bacteriuria AS, aunque este efecto protector parece transitorio y se ha descrito aparición de resistencias a los antimicrobianos en algunos estudios[14,20,65]. Un metaanálisis de los ensayos aleatorizados controlados en pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos sometidos a sondaje a corto plazo demostró que la profilaxis con antibióticos, como trimetoprima-sulfametoxazol o ciprofloxacino, reduce la frecuencia de bacteriuria AS y, en algunos estudios, también de ITU-AS, pero no se ha resuelto por completo la cuestión de la selección de resistencia antimicrobiana[127]. También parece que los antimicrobianos sistémicos, como fluoroquinolonas, nitrofurantoína y trimetoprima-sulfametoxazol, reducen la bacteriuria AS y la ITU-AS en pacientes sondados a largo plazo[128], pero varios ensayos han demostrado resistencias frente a antimicrobianos en esta población. Por ejemplo, un estudio de comparación entre norfloxacino y placebo en residencias de ancianos con sondas uretrales permanentes demostró una reducción muy significativa de las ITU-AS, pero un 25% de las cepas de los pacientes placebo frente a un 90% de las cepas de los pacientes tratados con norfloxacino fueron resistentes a norfloxacino al final del período de profilaxis[129].

Dado el riesgo de desarrollo de resistencias frente a los antimicrobianos y los efectos adversos y el coste, se debería desaconsejar el uso habitual de antimicrobianos sistémicos para la prevención de la bacteriuria AS y la ITU-AS. Algunos autores han sugerido la posible utilidad de los antimicrobianos sistémicos profilácticos en pacientes

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sondados a corto plazo que pueden tener alto riesgo de complicaciones en caso de producirse una ITU, como los pacientes con granulocitopenia, los sometidos a cirugías urológicas o ginecológicas o los que se someten a cirugías en las que está implicado un cuerpo extraño[14,21,130]. Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio sobre los antibióticos profilácticos en personas sondadas de estos grupos.

Por desgracia, hasta un 60-80% de los pacientes hospitalizados sondados reciben antimicrobianos por diversos motivos[18,131], y la falta de control de esta importante variable en los análisis de muchos ensayos sobre intervención podría explicar por qué algunas intervenciones no han resultado eficaces para la prevención de la bacteriuria AS.

Sales de metenamina. Las sales de metenamina (mandelato e hipurato de metenamina) son hidrolizadas a amoniaco y formaldehído, que es responsable de la actividad antibacteriana de la metenamina. La actividad antimicrobiana en la orina se correlaciona con las concentraciones urinarias de formaldehído y estas concentraciones dependen de la concentración de metenamina en la orina y del pH de la misma[132]. Es preciso mantener un pH urinario bajo (inferior a 6) para conseguir concentraciones bactericidas de formaldehído, pero no se ha confirmado de forma constante la asociación entre la eficacia terapéutica y el pH urinario bajo[132]. Además, se ignora el método óptimo para acidificar la orina en los pacientes que reciben metenamina. Con frecuencia se emplea para conseguirlo ácido ascórbico, pero se ha visto que hasta 4 g diarios no tienen efectos significativos sobre el pH urinario medio y pueden ser necesarias dosis de hasta 12 g diarios para acidificar bien la orina[132].

Se ha demostrado que las sales de metenamina previenen la cistitis no complicada en mujeres jóvenes[132-134], pero no de forma tan eficaz o cómoda como los regímenes actualmente existentes para la prevención de la ITU. Además, generalmente se considera que las sales de metenamina tienen una eficacia limitada en la prevención de la ITU-AS en pacientes con sondas permanentes en los que el tiempo para la hidrólisis a formaldehído es limitado[20,132]. Sin embargo, un metaanálisis de estudios aleatorizados y controlados sobre el hipurato de metenamina en pacientes sometidas a sondaje a corto plazo tras una cirugía ginecológica demostró una reducción significativa de la bacteriuria AS y la ITU-AS en el grupo metenamina en comparación con el grupo control[135]. Este beneficio inesperado se puede explicar en parte por la administración de metenamina durante varios días tras la retirada de las sondas en algunos casos[136]. No parece que la metenamina prevenga la bacteriuria AS o la ITU-AS en los pacientes con lesión medular con vejigas neurógenas, independientemente del método de tratamiento de la vejiga[137,138]. No se dispone de datos publicados acerca del uso de metenamina en pacientes con sondas de tipo condón.

En conjunto, los datos disponibles sobre la eficacia de la metenamina para reducir el riesgo de bacteriuria AS o ITU-AS en los pacientes sondados a largo plazo no son convincentes, y éstos son los pacientes en los que más necesario resulta encontrar un agente eficaz que no seleccione las resistencias antimicrobianas. No parece que la metenamina sea eficaz en pacientes que necesitan una sonda a corto plazo tras una cirugía ginecológica, pero se puede plantear su uso en esta situación, aunque este grupo sufre una morbilidad limitada por la bacteriuria AS. También puede resultar razonable plantearse un tratamiento de prueba con metenamina en pacientes no sondados que sufren ITU nosocomiales de repetición o en pacientes que necesitan sondajes intermitentes y que sufren episodios repetidos de ITU-AS, aunque no se ha demostrado su beneficio en este tipo de pacientes. La metenamina muestra su máxima eficacia en situaciones de pH urinario bajo y cuando tiene tiempo de hidrolizarse, lo que permite conseguir una concentración suficiente de formaldehído. Si se emplea, la dosis recomendada del hipurato de metenamina es de 1 g cada 12 horas y la de mandelato de metenamina, de 1 g cada 6 horas, y se debería mantener un pH urinario inferior a 6.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN CON ESCASO BENEFICIO

Estas estrategias aportan poco o ningún beneficio y no se recomienda su uso rutinario.

Mayor vigilancia del meato

Parecería que reducir la colonización del meato podría ser una medida razonable para reducir el riesgo de ITU-AS, ya que la ascensión de los uropatógenos a lo largo de la superficie entre la sonda y la uretra es la fuente principal de bacteriuria AS[66]. Sin embargo, los resultados de ensayos clínicos aleatorizados amplios no han demostrado una reducción significativa de la bacteriuria AS en varones o mujeres tras la limpieza del meato una o más veces diarias con un jabón verde no antiséptico o la aplicación de solución o pomada de povidona yodada, de crema o pomada poliantibiótica, o de crema de sulfadiazina argéntica al 1% en comparación con los cuidados habituales (eliminación de los residuos con el baño diario)[14,19,20,65]. De un modo similar, las intervenciones simultáneas para bloquear el acceso de las bacterias al lugar de inserción en la uretra, en la unión con el tubo de drenaje de la sonda y en el tubo de salida de la bolsa de drenaje no resultaron eficaces para la prevención de la bacteriuria AS[19]. Entre los posibles motivos por los que un mejor cuidado del meato no ha conseguido una reducción eficaz de la bacteriuria AS se incluyen el efecto negativo de la mayor manipulación de la sonda en relación con las intervenciones, una actividad antiséptica residual inadecuada del agente tópico y la ausencia de efecto sobre la vía intraluminal de infección.

Derivados del arándano

Algunos ensayos controlados aleatorizados indican que los derivados del arándano pueden resultar eficaces para reducir el riesgo de ITU sintomática en mujeres con ITU de repetición, pero no está tan clara su eficacia en varones y mujeres ancianos o en pacientes sondados[139]. Los ensayos aleatorizados controlados con placebo que administraron dosis de hasta 2 g diarios de arándanos para la prevención de la bacteriuria AS o la ITU-AS en pacientes con vejigas neurógenas obtuvieron en su mayoría resultados negativos[137,139]. Se debe desaconsejar el uso habitual de derivados del arándano para la prevención de las ITU nosocomiales dada la falta de eficacia demostrada claramente para la prevención de la BAS-AS o la ITU-AS, los problemas de tolerancia con el uso prolongado y el coste. No se han publicado datos sobre el uso de derivados del arándano para la prevención de la BAS-AS o la ITU-AS en adultos sondados sin vejiga neurógena.

Irrigación vesical con antimicrobianos o salino

La irrigación vesical con povidona yodada o clorhexidina ha resultado eficaz para la prevención de la bacteriuria AS en algunos estudios sobre pacientes ortopédicos y urológicos sometidos a sondaje a corto plazo[140,141]. Sin embargo, en conjunto la irrigación vesical con sustancias como la povidona yodada, la clorhexidina, la neomicina o el sulfato de polimixina B ha obtenido de forma global pocos beneficios en la era del drenaje urinario cerrado[14,20]. En un estudio demostrativo se asignó de forma aleatorizada a 187 pacientes adultos que necesitaron sondaje urinario a corto plazo para realizar un drenaje cerrado con un sistema de triple luz irrigado con neomicina-polimixina o un sistema de sonda de doble luz no irrigado[115]. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de bacteriuria AS entre los dos grupos, pero los uropatógenos aislados de los pacientes irrigados resultaron significativamente más resistentes al antibiótico con el que se irrigaba en comparación con el grupo no irrigado. En resumen, no parece que la irrigación de la sonda prevenga de forma eficaz o erradique la bacteriuria AS en la mayor parte de los pacientes sondados a corto o largo plazo; es una técnica que necesita tiempo y puede seleccionar los gérmenes resistentes a antimicrobianos.

No parece tampoco que la irrigación de la sonda aporte beneficios sobre la reducción del riesgo de bloqueo de la sonda secundario a la formación de incrustaciones por los gérmenes productores de ureasa en la biopelícula de la sonda. En un ensayo aleatorizado cruzado de 32 mujeres sondadas a largo plazo con bacteriuria en las que se compararon 10 semanas de irrigación con salino normal una vez al día con 10 semanas sin irrigación, se encontró una incidencia similar de obstrucciones de la sonda y episodios febriles, incluidos los que parecieron de origen urinario[142].

Fármacos antimicrobianos en la bolsa de drenaje

Cuando se contamina la bolsa de drenaje, casi todos los pacientes que siguen sondados desarrollan una bacteriuria AS[13], y este riesgo aumenta cuando se coloca el tubo de drenaje por encima del nivel de

la vejiga o por debajo del nivel de la bolsa de recogida[21]. Los estudios indican que una fuente intraluminal, posiblemente secundaria a las bolsas de drenaje de la sonda contaminadas, es el origen de la bacteriuria AS en aproximadamente un tercio de los casos[66], aunque un gran estudio demostró que la contaminación de la bolsa por el mismo germen responsable de la bacteriuria AS sólo precedía a la infección en un 7% de los pacientes que sufrieron bacteriuria[79]. Hay investigadores que han tratado de prevenir la bacteriuria AS mediante la esterilización de la bolsa de drenaje, pero los resultados de ensayos aleatorizados que han valorado la adición en la bolsa de clorhexidina, peróxido de hidrógeno o povidona yodada sugieren que esta intervención no resulta eficaz[14,20,65,79]. No cabría esperar que esta estrategia resultara eficaz cuando se mantiene con cuidado la integridad del sistema de drenaje cerrado, porque esto debería reducir al mínimo el acceso de bacterias a la bolsa de drenaje.

Cambio regular de la sonda

Cuando se colocan las sondas urinarias, se desarrolla con facilidad una biopelícula en su superficie interna y externa y estas biopelículas protegen a los uropatógenos de los antibióticos y la respuesta inmunitaria del huésped[54]. En los pacientes sondados a largo plazo es frecuente cambiar la sonda de forma habitual con intervalos periódicos (p. ej., una vez al mes) para reducir el riesgo de bacteriuria AS y también por motivos estéticos, pero sorprendentemente no existen ensayos clínicos publicados que valoren esta práctica. Además, en los pacientes que sufren un bloqueo repetido y precoz de la sonda se ha recomendado cambiarla cada 7-10 días para evitar la obstrucción[143], aunque esta práctica tampoco se ha evaluado en ningún ensayo clínico. Es poco probable que la práctica de cambiar de forma habitual la sonda para prevenir la infección, la obstrucción o ambos cambie aunque no se disponga de datos a favor de la misma.

Antimicrobianos profilácticos cuando se cambia o se retira la sonda

Se puede producir fiebre y bacteriemia en el momento de retirar o sustituir una sonda uretral y en ocasiones se emplean antibióticos profilácticos para prevenir estas complicaciones. En las mujeres sondadas con bacteriuria de los CSEP, la fiebre transitoria es dos veces más frecuente en las 24 horas siguientes a la sustitución de la sonda que en otros días[29]. Los estudios realizados en varones y mujeres sondados de forma crónica con bacteriuria han demostrado que se produce una bacteriemia en el 4-10% de los pacientes tras la retirada o sustitución de la sonda uretral, pero los episodios fueron transitorios y asintomáticos[144-146]. Los ensayos aleatorizados controlados con ciprofloxacino oral o irrigación vesical con povidona yodada administrada antes de la retirada de la sonda no han demostrado beneficios para la prevención de la bacteriuria AS[147,148], pero se desconoce el efecto de la profilaxis antimicrobiana en la prevención de la bacteriemia. A pesar de todo y teniendo en cuenta estas observaciones, no se recomiendan de forma habitual los antimicrobianos profilácticos para retirar o sustituir una sonda. Esta recomendación también se apoya en la baja frecuencia de complicaciones graves en el gran número de pacientes sometidos a sondaje intermitente a largo plazo con una técnica limpia en presencia de una bacteriuria crónica.

ESTRATEGIAS PARA ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN FUTUROS

Los dispositivos intrauretrales que se colocan con facilidad durante la cistoscopia pueden permanecer colocados durante meses (en ocasiones se produce su migración) y se toleran bien. Estos dispositivos se han desarrollado para aliviar la retención urinaria sin necesidad de una sonda uretral en varones con una hipertrofia prostática[149-151]. En las mujeres se han obtenido resultados prometedores con una prótesis uretral controlada de forma magnética para el tratamiento de la retención urinaria crónica[152]. En pacientes con lesión medular y vejiga neurógena se están empleando o desarrollando técnicas o dispositivos distintos de las sondas, como esfínteres uretrales artificiales, bombas intrauretrales, estimulación eléctrica de la raíz sacra, microestimulación intrarraquídea, estimulación aferente uretral y microestimuladores inyectables[153]. Todavía se tiene que valorar si estas técnicas que evitan el sondaje reducirán el riesgo de bacteriuria AS.

Se consideran prometedoras las estrategias orientadas a inducir interferencia bacteriana para reducir el riesgo de ITU-AS en pacientes sometidos a sondajes prolongados mediante la inoculación de organismos poco virulentos en la vejiga, técnica con la que se han realizado pequeños ensayos piloto[154] y que se encuentra en fase de investigación en este momento.

Las estrategias para inhibir la formación de la biopelícula también están en estudio. El tratamiento de las superficies abióticas con polisacáridos capsulares del grupo II reduce de forma drástica la adhesión inicial y el desarrollo de biopelícula por parte de importantes patógenos nosocomiales, lo que podría permitir el desarrollo de estrategias novedosas orientadas a limitar la formación de la biopelícula en los dispositivos médicos permanentes[155].

Bacteriuria nosocomial asintomática

DETECCIÓN SELECTIVA Y TRATAMIENTO HABITUAL

No se ha demostrado que la detección selectiva y el tratamiento de la BAS resulten beneficiosos; seleccionan resistencias bacterianas y en general no se recomiendan, salvo en mujeres gestantes y pacientes que sufren intervenciones genitourinarias traumáticas asociadas a hemorragias mucosas[4,156]. Los grupos de población que se han estudiado más y a los que se pueden aplicar estas recomendaciones se incluyen mujeres premenopáusicas no gestantes; mujeres diabéticas; ancianos que viven en comunidad; ancianos institucionalizados; pacientes con lesión medular, y pacientes sondados[4]. Por ejemplo, en 35 pacientes sometidos a sondaje a largo plazo, un ensayo prospectivo aleatorizado sobre cefalexina o ausencia de tratamiento antibiótico por episodios de BAS-AS causados por gérmenes susceptibles no demostró diferencias entre los dos grupos en la incidencia y la prevalencia de bacteriuria AS, ITU-AS u obstrucción de la sonda en pacientes seguidos un máximo de 44 semanas[157]. Además, un 47% de los gérmenes que reinfectaron a los pacientes del grupo cefalexina mostraron una alta resistencia a la cefalexina frente a sólo un 26% del grupo control. Aunque el tratamiento de la BAS-AS resultó útil, un estudio en el que se obtenían cultivos diarios de la orina de la sonda demostró que un 60% de los 25 episodios de ITU-AS se produjeron el mismo día en que se detectó por vez primera la bacteriuria AS[26], lo que complica los intentos de realizar tratamiento preventivo. Además, cuando se producen ITU-AS, en general responden con rapidez al tratamiento[158]. Se desconoce si la erradicación de la BAS-AS sería beneficiosa para reducir las infecciones cruzadas o el uso inadecuado de antimicrobianos; esta cuestión no se ha estudiado.

Un ensayo prospectivo aleatorizado controlado con placebo del tratamiento antimicrobiano de la BAS-AS de 48 horas de duración tras la retirada de una sonda a corto plazo en mujeres hospitalizadas demostró una mejora significativa de los resultados clínicos y microbiológicos a los 14 días en las mujeres tratadas[159]. Siete (17%) de 42 mujeres aleatorizadas para no recibir tratamiento desarrollaron una ITU-AS a los 14 días, mientras que ninguna de las mujeres del grupo de tratamiento presentó síntomas. No obstante, el beneficio a largo plazo de la detección selectiva y la erradicación de la BAS-AS tras el sondaje para prevenir la ITU-AS exige más estudios[14]; en este momento no se recomienda realizarlo.

Tratamiento de las infecciones urinarias nosocomiales

La bacteriuria en un paciente sondado con síntomas o signos compatibles con una ITU (generalmente fiebre) no asociados a otra causa evidente debería ser tratada con antimicrobianos. Incluso aunque se identifique otro posible origen para la fiebre, con frecuencia se considera adecuado garantizar la cobertura con antimicrobianos del germen urinario, sobre todo en pacientes enfermos. La amplia variedad de trastornos de base, el espectro variable de posibles agentes etiológicos y la escasez de ensayos clínicos controlados con estratificación en función de los factores específicos que complican el cuadro dificultan una generalización del tratamiento antimicrobiano para la ITU-AS nosocomial. Los antibióticos aislados pueden no tener buenos resultados cuando no se corrigen los trastornos anatómicos, funcionales o metabólicos de base. Sin embargo, el sondaje urinario en sí mismo no debería complicar la erradicación de la bacteriuria, aunque predispone a las recaídas precoces.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

UROCULTIVO Y SUSTITUCIÓN DE LA SONDA ANTES DEL TRATAMIENTO

Las ITU nosocomiales son con frecuencia polimicrobianas, especialmente en pacientes sondados a largo plazo, y se deben a uropatógenos resistentes a múltiples fármacos, de forma que se deberían obtener urocultivos antes de iniciar el tratamiento para confirmar que el régimen empírico consigue una cobertura adecuada y para poder adaptarlo en función de los datos de susceptibilidad antimicrobiana[42,130]. El cultivo se debería obtener a partir de una sonda recién colocada si la sonda lleva unos días puesta, porque la biopelícula generada en la misma puede ocasionar resultados espurios del cultivo[51,52]. Además, la evolución clínica mejora si se sustituye la sonda, como se ha demostrado en un ensayo controlado aleatorizado prospectivo en ancianos de residencias con sondas permanentes a largo plazo e ITU-AS. En este estudio se observó que los pacientes cuyas sondas llevaban más de 2 semanas colocadas y en los que se cambiaba la sonda antes del tratamiento antimicrobiano tardaban un tiempo significativamente menor en mejorar clínicamente y mostraban una frecuencia también menor de bacteriuria e ITU-AS polimicrobianas tras el tratamiento en comparación con los pacientes en los que no se cambiaba la sonda[160]. Los resultados de este estudio apoyan la necesidad de cambiar la sonda y obtener un urocultivo de la orina de la sonda nueva antes de realizar el tratamiento antibiótico de la ITU-AS si la sonda lleva al menos 2 semanas colocada y no se puede quitar.

SELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO

La selección del antibiótico para el tratamiento empírico debería basarse en la información disponible, como los resultados de la tinción de Gram de la orina, los resultados de los urocultivos previos o los patrones de sensibilidad antimicrobiana de los patógenos urinarios aislados en el hospital o el CSEP del paciente[42,130]. La probabilidad de resistencia a múltiples fármacos es mucho mayor en los pacientes con ITU nosocomiales adquiridas en una UCI quirúrgica o médica o en un CSEP en comparación con un paciente de una planta hospitalaria general que haya tenido poca exposición previa al hospital o al CSEP. Según los patrones de susceptibilidad antimicrobiana del hospital o CSEP, los pacientes con alteraciones patológicas de leves a moderadas sin alteraciones del estado mental o hemodinámico podrían recibir tratamiento con una fluoroquinolona urinaria, como ciprofloxacino o levofloxacino, o una cefalosporina de amplio espectro, como ceftriaxona o cefepima. Entre los posibles riesgos de estas opciones se incluyen la creciente prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas en las instituciones y la frecuencia de infecciones por enterococos[42]. Si el paciente muestra datos de pielonefritis o sepsis de origen urinario, se debería plantear un fármaco de más amplio espectro, como piperacilina-tazobactam o un carbapenem como tratamiento empírico. Si la tinción de Gram de la orina muestra cocos grampositivos (posiblemente enterococos o estafilococos), sería razonable el tratamiento con vancomicina. El régimen antimicrobiano se debería ajustar según la necesidad cuando se identifique la cepa responsable de la infección y se conozca la susceptibilidad antimicrobiana.

DURACIÓN

Se desconoce la duración óptima del tratamiento antibiótico de la ITU-AS. Las revisiones de ITU complicadas han recomendado tratamientos de 7 a 10 días[14], de 7 a 14 días[42] y de 7 a 21 días[130], en función de la gravedad de la infección. Sin embargo, resulta deseable limitar la duración del tratamiento, sobre todo de las infecciones más leves, para reducir la presión de selección de la flora resistente al fármaco, especialmente en pacientes sondados a largo plazo. Son pocos los estudios realizados para valorar la duración del tratamiento en pacientes con ITU-AS o complicadas de otro tipo. En un pequeño ensayo sobre mujeres con ITU-AS urinaria baja, las tasas de curación fueron comparables con una sola dosis y con 10 días de tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol[159]. Sin embargo, el tratamiento en monodosis no resultó eficaz para erradicar la bacteriuria en varones ancianos institucionalizados[161]. En un ensayo doble ciego aleatorizado controlado con placebo de comparación entre los regímenes de 3 y 14 días de duración de ciprofloxacino como tratamiento de las ITU-AS leves en pacientes con lesión medular, no se encontraron diferencias en la evolución clínica con el seguimiento a largo plazo[162]. Más recientemente, la frecuencia de buenos resultados clínicos y microbiológicos resultó casi idéntica en un estudio de no inferioridad sobre 619 pacientes con pielonefritis aguda o ITU complicada tratados con un ciclo de 5 días de levofloxacino o de 10 días de ciprofloxacino[163]. Estos resultados sugieren que un régimen de 7 días es razonable en la mayor parte de los pacientes con ITU-AS, en función de la respuesta clínica, y que posiblemente los regímenes más cortos, como 5 días con una fluoroquinolona urinaria, posiblemente resulten suficientes en los pacientes menos graves, con infecciones por uropatógenos susceptibles al antibiótico empleado y que tengan una respuesta rápida al tratamiento.

Infecciones urinarias fúngicas

Las especies de *Candida* provocan la inmensa mayoría de las infecciones fúngicas urinarias y producen un 10-15% de las ITU nosocomiales[164], y la mayor parte de los pacientes hospitalizados con candiduria están fuera de la UCI[165]. En un estudio prospectivo muticéntrico de vigilancia sobre 861 pacientes hospitalizados con funguria, se encontró *C. albicans* en un 52% y *Candida glabrata* en un 16%[166]. En los pacientes con ITU nosocomiales en UCI médico-quirúrgicas notificados al sistema de vigilancia de infecciones nosocomiales de EE.UU. entre 1992 y 1998, *C. albicans* representó un 15,3% y los hongos constituyeron un 31,2% de las muestras de orina positivas[6]. En un estudio sobre UCI médicas, *C. albicans* fue el germen más frecuentemente aislado en la orina (21%) y los hongos representaron un 39% de las muestras positivas[167]. El porcentaje de las muestras positivas con hongos fue casi el doble que para el período comprendido entre 1986 y 1989[167]. Es raro encontrar *Candida parapsilosis,* una causa frecuente de candidemia en adultos y neonatos, en la orina de los adultos[168].

De todos los pacientes con funguria nosocomial que participaron en un estudio de vigilancia prospectivo multicéntrico, un 85% tuvieron infecciones concomitantes no fúngicas, un 90% referían exposición previa a antimicrobianos, un 83% eran portadores de dispositivos de drenaje urinario, un 39% padecían diabetes, un 38% tenían alteraciones del tracto urinario y un 22% sufrían un tumor maligno; sólo un 11% de los pacientes no presentaban ninguna enfermedad de base evidente[166]. Aunque sólo un 1,3% de los 530 pacientes con candiduria seguidos durante 12 semanas tenían una candidemia demostrada, la importancia de los trastornos comórbidos se reflejó en una mortalidad del 20%.

Resulta difícil determinar la importancia clínica de la candiduria, dado que puede representar una contaminación de la muestra de orina espontánea, la colonización de las sondas o endoprótesis, una infección vesical, una infección ascendente renal o una infección renal asociada a candidemia. La diseminación hematógena es con mucha más frecuencia el origen de la candiduria que en el caso de la bacteriuria[168]. A diferencia de lo que sucede con la bacteriuria, no se ha establecido ningún umbral de recuento de colonias para distinguir la contaminación de la infección vesical. La presencia de seudohifas en la orina tampoco ayuda a distinguir la contaminación de la infección. En las mujeres no sondadas con candiduria, puede estar indicado obtener una muestra a través de sonda para descartar contaminación por la flora perineal[168]. En el paciente sondado, la piuria es un hallazgo inespecífico, pero su ausencia sugiere que la candiduria no provoca infiltración del tejido. La mayor parte de las candidurias nosocomiales afectan a pacientes sondados y la mayoría de los episodios son asintomáticos. En el gran estudio prospectivo sobre funguria nosocomial que se ha comentado antes, sólo el 2-4% de los pacientes presentaban síntomas urinarios[166], aunque la comorbilidad y el sondaje urinario pueden complicar la valoración de los síntomas.

La infección renal ascendente y la candidiasis diseminada se asocian en raras ocasiones a candiduria y suelen aparecer en pacientes con obstrucción de la vía urinaria. En un estudio retrospectivo sobre 26 casos de candidemia asociada a un origen urinario bien definido, se encontraron alteraciones del tracto urinario, principalmente obstrucción en un 88% de los pacientes, y un 73% se habían sometido a intervenciones urinarias antes de la aparición de la candidemia[169]. Los episodios de candidemia fueron breves y de baja intensidad, aunque 2 de cada 5 muertes intrahospitalarias se podían atribuir a

candidiasis. Sin embargo, las cepas pareadas de *Candida* en orina y sangre pueden no ser iguales, según se ha demostrado en un estudio de casos-controles en el que un 52% de las cepas pareadas resultaron distintas en el tipaje molecular[170]. Otras complicaciones asociadas a las infecciones fúngicas del tracto genitourinario son la fiebre, las bolas de hongos en la vejiga o pelvis renal, los abscesos renales o perirrenales, la pielitis o pielonefritis enfisematosa y la necrosis papilar; muchas de estas complicaciones son más frecuentes en diabéticos.

Se han realizado pocos estudios sobre el tratamiento de los pacientes con candiduria[164] y siguen existiendo dudas sobra a quién se debe tratar, cuándo hacerlo y durante cuánto tiempo. La candiduria nosocomial asintomática no suele necesitar tratamiento, porque con frecuencia se resuelve de forma espontánea, se asocia a una morbilidad baja y porque el tratamiento viene seguido con frecuencia de una recaída rápida y puede seleccionar organismos resistentes[171,172]. En el gran estudio prospectivo observacional que se ha mencionado antes, la funguria desapareció en un 76% de los 155 pacientes que no recibieron tratamiento específico para ella y en un 35% de los 116 pacientes a los que sólo se quitó la sonda como medida terapéutica[166]. Otros estudios han demostrado una frecuencia de eliminación espontánea de la candiduria que ha oscilado entre un 29% y un 62%[166]. En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo sobre 316 pacientes hospitalizados con una candiduria asintomática o con síntomas mínimos, un tratamiento de 2 semanas con fluconazol consiguió unas tasas de erradiación significativamente mayores que el placebo a las 2 semanas de tratamiento (50% frente al 29%), pero no mostró diferencias significativas en las tasas de candiduria dos semanas después de terminar la terapia[172]. En un 41% de los pacientes tratados con placebo a los que se retiró la sonda se observó erradicación de la candiduria, frente a sólo un 20% en aquéllos a los que se cambió la sonda. En este estudio no se encontraron casos de pielonefritis, candidemia o muerte secundaria a los hongos. Por tanto, generalmente no está indicado el tratamiento de la candiduria asintomática, aunque se debería valorar la causa que contribuye a la misma y tratarla cambiando o retirando la sonda o endoprótesis permanente o suspendiendo un tratamiento antibiótico inadecuado.

La candiduria se debería tratar en los pacientes sintomáticos, y los que presenten signos o síntomas sistémicos deberían ser evaluados para descartar una infección diseminada con técnicas radiológicas y hemocultivos. También está indicado el tratamiento en pacientes neutropénicos, lactantes de bajo peso al nacer y pacientes que se van a someter a manipulaciones urológicas, dada la mayor asociación entre estos procesos y las infecciones urinarias altas o su diseminación[168,171]. Los datos recientes han planteado dudas sobre la necesidad de tratamiento de la candiduria asintomática en pacientes con trasplante renal[173]. Las estrategias terapéuticas ensayadas durante las últimas décadas incluyen irrigación vesical con anfotericina B, anfotericina B intravenosa, flucitosina oral y fluconazol. El régimen terapéutico se debería ajustar en función de la especie de *Candida* identificada y la presencia de una infección localizada o diseminada. El fluconazol oral es el régimen más empleado; hay que destacar que el ajuste de las dosis por insuficiencia renal puede asociarse a unas concentraciones subterapéuticas[164]. El desoxicolato de anfotericina B sistémico no es más eficaz que el fluconazol para las cepas susceptibles y es raro emplear este fármaco para la irrigación vesical. Las equinocandinas como la caspofungina se excretan poco y el voriconazol no se excreta en la orina, por lo que no se deberían considerar fármacos de primera línea en la candiduria. Sin embargo, estos fármacos consiguen concentraciones tisulares adecuadas y se podrían considerar adecuados en pacientes con infecciones invasivas que afecten al parénquima renal o vesical. Se han publicado casos que sugieren la eficacia de la caspofungina o la micafungina en pacientes con ITU asociada a *C. glabrata*[174,175]. Aunque parezca que el tratamiento local o sistémico con antifúngicos de la candiduria ha tenido buenos resultados, las recaídas son frecuentes y este riesgo aumenta si se mantiene la sonda urinaria. La candiduria persistente, sobre todo en inmunodeprimidos, obliga a realizar estudios radiológicos de los riñones para descartar hidronefrosis, bezoares o abscesos perirrenales por una infección ascendente.

Resumen

La bacteriuria y la candiduria nosocomiales son muy frecuentes y suelen asociarse al sondaje urinario y ser asintomáticas. Aunque cualquier ITU sintomática se debería tratar, los datos publicados no apoyan la detección selectiva para detectar la bacteriuria o la candiduria nosocomiales en los pacientes asintomáticos, porque parece que el tratamiento no modifica la evolución natural de la infección y con frecuencia condiciona un incremento de las resistencias antimicrobianas. Sin embargo, sería preciso saber mejor cuál de los pacientes con bacteriuria o funguria asintomática va a presentar una afectación de la vía urinaria alta o invasión tisular, en qué medida éstas influyen en la evolución clínica y, en consecuencia, cuál de ellos, si acaso alguno, se podría beneficiar de la detección selectiva y el tratamiento. Es necesario mejorar la calidad de los ensayos clínicos, dado que muchos no son aleatorizados, no tienen potencia suficiente y emplean una terminología inespecífica y describen mal la metodología. Los estudios de intervenciones para prevenir las infecciones bacterianas AS deberían valorar si previenen no sólo la ITU-AS (algo que muchos no hacen), sino si la prevención de la BAS-AS reduce el uso inadecuado de antimicrobianos y las infecciones cruzadas. Se necesitan dispositivos de recogida de orina externos seguros, eficaces y tolerables para mujeres.

Las estrategias eficaces para la prevención de la bacteriuria AS posiblemente permitan prevenir también la candiduria AS. La forma más eficaz de reducir las ITU nosocomiales es reducir los sondajes urinarios limitando esta intervención a pacientes con indicaciones claras y retirando la sonda en cuanto no sea ya necesaria. La aplicación de estrategias para reducir los sondajes posiblemente influya más sobre la bacteriuria AS que la aplicación de otras estrategias que se resumen en estas recomendaciones. Sin embargo, el uso de múltiples técnicas y estrategias de control de la infección (las denominadas *redes*) posiblemente consiga la mejor oportunidad de reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a las infecciones nosocomiales[176]. Con suerte, las investigaciones sobre mejores alternativas para el sondaje y los métodos de prevención o limitación de la formación de biopelícula acabarán consiguiendo aliviar a los pacientes que necesitan una sonda urinaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;**36**:309-32.
2. Platt R, Polk BF, Murdock B, et al. Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. *N Engl J Med* 1982;**307**:637-42.
3. Platt R, Polk BF, Murdock B, et al. Reduction of mortality associated with nosocomial urinary tract infection. *Lancet* 1983;**1**:893-7.
4. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:643-54.
5. Bronsema DA, Adams JR, Pallares R, et al. Secular trends in rates and etiology of nosocomial urinary tract infections at a university hospital. *J Urol* 1993;**150**:414-6.
6. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;**21**:510-5.
7. Tambyah PA. Catheter-associated urinary tract infections: Diagnosis and prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents* 2004;**24** (Suppl 1): S44-8.
8. Haley RW, Hooton TM, Culver DH, et al. Nosocomial infections in U.S. hospitals, 1975-1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med* 1981;**70**:947-59.
9. Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol* 1985;**121**:159-67.
10. Nicolle LE, Strausbaugh LJ, Garibaldi RA. Infections and antibiotic resistance in nursing homes. *Clin Microbiol Rev* 1996;**9**:1-17.
11. Smith PW, Bennett G, Bradley S, et al. SHEA/APIC guideline: Infection prevention and control in the long-term care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**:785-814.
12. Weinstein JW, Mazon D, Pantelick E, et al. A decade of prevalence surveys in a tertiary-care center: Trends in nosocomial infection rates, device utilization, and patient acuity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;**20**:543-8.
13. Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, et al. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med* 1974;**291**:215-9.
14. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997;**11**:609-22.
15. Warren JW, Steinberg L, Hebel JR, et al. The prevalence of urethral catheterization in Maryland nursing homes. *Arch Intern Med* 1989;**149**:1535-7.
16. Garibaldi RA, Brodine S, Matsumiya S. Infections among patients in nursing homes: Policies, prevalence, problems. *N Engl J Med* 1981;**305**:731-5.
17. Warren JW. Catheter-associated bacteriuria in long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;**15**:557-62.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

18. Kunin CM, McCormack RC. Prevention of catheter-induced urinary-tract infections by sterile closed drainage. *N Engl J Med* 1966;**274**:1155-61.
19. Classen DC, Larsen RA, Burke JP, et al. Prevention of catheter-associated bacteriuria: Clinical trial of methods to block three known pathways of infection. *Am J Infect Control* 1991;**19**:136-42.
20. Saint S, Lipsky BA. Preventing catheter-related bacteriuria: Should we? Can we? How? *Arch Intern Med* 1999;**159**:800-8.
21. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:342-7.
22. Saint S, Chenoweth CE. Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003;**17**: 411-32.
23. Platt R, Polk BF, Murdock B, et al. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. *Am J Epidemiol* 1986;**124**:977-85.
24. Finer G, Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis* 2004;**4**:631-5.
25. Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. *Am J Infect Control* 2000;**28**:68-75.
26. Garibaldi RA, Mooney BR, Epstein BJ, et al. An evaluation of daily bacteriologic monitoring to identify preventable episodes of catheter-associated urinary tract infection. *Infect Control* 1982;**3**:466-70.
27. Hartstein AI, Garber SB, Ward TT, et al. Nosocomial urinary tract infection: A prospective evaluation of 108 catheterized patients. *Infect Control* 1981;**2**:380-6.
28. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: A prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med* 2000;**160**:678-82.
29. Warren JW, Damron D, Tenney JH, et al. Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with long-term urethral catheters. *J Infect Dis* 1987;**155**:1151-8.
30. Bryan CS, Reynolds KL. Hospital-acquired bacteremic urinary tract infection: Epidemiology and outcome. *J Urol* 1984;**132**:494-8.
31. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1983;**148**:57-62.
32. Kreger BE, Craven DE, Carling PC, et al. Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980;**68**:332-43.
33. Ikäheimo R, Siitonen A, Kärkkäinen U, et al. Virulence characteristics of Escherichia coli in nosocomial urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:785-91.
34. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al. Bacteremia in a long-term-care facility: a five-year prospective study of 163 consecutive episodes. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:647-54.
35. Rudman D, Hontanosas A, Cohen Z, et al. Clinical correlates of bacteremia in a Veterans Administration extended care facility. *J Am Geriatr Soc* 1988;**36**:726-32.
36. Warren JW, Muncie HL Jr, Hebel JR, et al. Long-term urethral catheterization increases risk of chronic pyelonephritis and renal inflammation. *J Am Geriatr Soc* 1994;**42**:1286-90.
37. Kunin CM, Douthitt S, Dancing J, et al. The association between the use of urinary catheters and morbidity and mortality among elderly patients in nursing homes. *Am J Epidemiol* 1992;**135**:291-301.
38. Laupland KB, Bagshaw SM, Gregson DB, et al. Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. *Crit Care* 2005;**9**:R60-5.
39. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, et al. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994;**22**:55-60.
40. Clec'h C, Schwebel C, Francais A, et al. Does catheter-associated urinary tract infection increase mortality in critically ill patients? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;**28**:1367-73.
41. Kunin CM, Chin QF. Chambers S. Morbidity and mortality associated with indwelling urinary catheters in elderly patients in a nursing home—confounding due to the presence of associated diseases. *J Am Geriatr Soc* 1987;**35**:1001-6.
42. Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging* 2005;**22**:627-39.
43. Schaberg DR, Haley RW, Highsmith AK, et al. Nosocomial bacteriuria: A prospective study of case clustering and antimicrobial resistance. *Ann Intern Med* 1980;**93**:420-4.
44. Jarlier V, Fosse T, Philippon A. Antibiotic susceptibility in aerobic gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 39 French teaching hospitals (ICU study). *Intensive Care Med* 1996;**22**:1057-65.
45. Bjork DT, Pelletier LL, Tight RR. Urinary tract infections with antibiotic resistant organisms in catheterized nursing home patients. *Infect Control* 1984;**5**:173-6.
46. Wagenlehner FM, Krcmery S, Held C, et al. Epidemiological analysis of the spread of pathogens from a urological ward using genotypic, phenotypic and clinical parameters. *Int J Antimicrob Agents* 2002;**19**:583-91.
47. Dalen DM, Zvonar RK, Jessamine PG. An evaluation of the management of asymptomatic catheter-associated bacteriuria and candiduria at The Ottawa Hospital. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;**16**:166-70.
48. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;**11**:551-8.
49. Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, et al. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J Infect Dis* 1982;**146**:719-23.
50. Rahav G, Pinco E, Silbaq F, et al. Molecular epidemiology of catheter-associated bacteriuria in nursing home patients. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:1031-4.
51. Bergqvist D, Bronnestam R, Hedelin H, et al. The relevance of urinary sampling methods in patients with indwelling Foley catheters. *Br J Urol* 1980;**52**:92-5.
52. Tenney JH, Warren JW. Bacteriuria in women with long-term catheters: Paired comparison of indwelling and replacement catheters. *J Infect Dis* 1988;**157**:199-202.
53. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun* 2001;**69**:4572-9.
54. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL, et al. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to Escherichia coli and Proteus mirabilis. *Clin Microbiol Rev* 2008;**21**:26-59.
55. Elliott TSJ, Reed L, Slack RCB, et al. Bacteriology and ultrastructure of the bladder in patients with urinary tract infections. *J Infect* 1985;**11**:191-9.
56. Elliott TSJ, Slack RCB, Bishop MC. Scanning electron microscopy of human bladder mucosa in acute and chronic urinary tract infection. *Br J Urol* 1984;**56**:38-43.
57. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, et al. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007;**4**:e329.
58. Warren JW, Mobley HLT, Donnenberg MS. Host-parasite interactions and host defense mechanisms. In: Schrier RW, editor. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract,* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 903-21.
59. Johnson JR. Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003;**17**:261-78.
60. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: An update. *J Antimicrob Chemother* 2000;**46**(Suppl 1): 1-7.
61. Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B, et al. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: A family study of urinary tract infection. *J Infect Dis* 2007;**195**:1227-34.
62. Sobel JD. New aspects of pathogenesis of lower urinary tract infections. *Urology* 1985;**26**(5 Suppl): 11-6.
63. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:1600-1.
64. Rutala WA, Kennedy VA, Loflin HB, et al. Serratia marcescens nosocomial infections of the urinary tract associated with urine measuring containers and urinometers. *Am J Med* 1981;**70**:659-63.
65. Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: Epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Am J Med* 1991;**91**:65S-71S.
66. Tambyah PA, Halvorson KT, Maki DG. A prospective study of pathogenesis of catheter-associated urinary tract infections. *Mayo Clin Proc* 1999;**74**:131-6.
67. Stark RP, Maki DG. Bacteriuria in the catheterized patient. What quantitative level of bacteriuria is relevant? *N Engl J Med* 1984;**311**:560-4.
68. Norden CW, Kass EH. Bacteriuria of pregnancy—a critical appraisal. *Annu Rev Med* 1968;**19**:431-70.
69. Gleckman R, Esposito A, Crowley M, et al. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. *J Clin Microbiol* 1979;**9**:596-7.
70. Nicolle LE, Harding GK, Kennedy J, et al. Urine specimen collection with external devices for diagnosis of bacteriuria in elderly incontinent men. *J Clin Microbiol* 1988;**26**:1115-9.
71. Stamm WE, Counts GW, Running KR, et al. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982;**307**:463-8.
72. Lipsky BA, Ireton RC, Fihn SD, et al. Diagnosis of bacteriuria in men: Specimen collection and culture interpretation. *J Infect Dis* 1987;**155**:847-54.
73. The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries. National Institute on Disability and Rehabilitation Research Consensus Statement. January 27-29, 1992. *J Am Paraplegia Soc* 1992;**15**:194-204.
74. Tambyah PA, Maki DG. The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: A prospective study of 761 patients. *Arch Intern Med* 2000;**160**:673-7.
75. Steward DK, Wood GL, Cohen RL, et al. Failure of the urinalysis and quantitative urine culture in diagnosing symptomatic urinary tract infections in patients with long-term urinary catheters. *Am J Infect Control* 1985;**13**:154-60.
76. Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;**121**: 182-205.
77. Lo E, Nicolle L, Classen D, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**(Suppl 1), S41-50.
78. Fryklund B, Haeggman S, Burman LG. Transmission of urinary bacterial strains between patients with indwelling catheters—nursing in the same room and in separate rooms compared. *J Hosp Infect* 1997;**36**:147-53.
79. Thompson RL, Haley CE, Searcy MA, et al. Catheter-associated bacteriuria. Failure to reduce attack rates using periodic instillations of a disinfectant into urinary drainage systems. *JAMA* 1984;**251**:747-51.
80. Goetz AM, Kedzuf S, Wagener M, et al. Feedback to nursing staff as an intervention to reduce catheter-associated urinary tract infections. *Am J Infect Control* 1999;**27**:402-4.
81. Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Effect of education and performance feedback on rates of catheter-associated urinary tract infection in intensive care units in Argentina. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;**25**:47-50.
82. Saint S, Kowalski CP, Kaufman SR, et al. Preventing hospital-acquired urinary tract infection in the United States: A national study. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:243-50.
83. Wald HL, Kramer AM. Nonpayment for harms resulting from medical care: Catheter-associated urinary tract infections. *JAMA* 2007;**298**:2782-4.
84. Jain P, Parada JP, David A, et al. Overuse of the indwelling urinary tract catheter in hospitalized medical patients. *Arch Intern Med* 1995;**155**:1425-9.
85. Munasinghe RL, Yazdani H, Siddique M, et al. Appropriateness of use of indwelling urinary catheters in patients admitted to the medical service. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;**22**:647-9.
86. Gardam MA, Amihod B, Orenstein P, et al. Overutilization of indwelling urinary catheters and the development of nosocomial urinary tract infections. *Clin Perform Qual Health Care* 1998;**6**:99-102.
87. Gokula RR, Hickner JA, Smith MA. Inappropriate use of urinary catheters in elderly patients at a midwestern community teaching hospital. *Am J Infect Control* 2004;**32**:196-9.
88. Saint S, Wiese J, Amory JK, et al. Are physicians aware of which of their patients have indwelling urinary catheters? *Am J Med* 2000;**109**:476-80.
89. Gokula RM, Smith MA, Hickner J. Emergency room staff education and use of a urinary catheter indication sheet improves appropriate use of foley catheters. *Am J Infect Control* 2007;**35**:589-93.
90. Stephan F, Sax H, Wachsmuth M, et al. Reduction of urinary tract infection and antibiotic use after surgery: A controlled, prospective, before-after intervention study. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:1544-51.
91. Slappendel R, Weber EW. Non-invasive measurement of bladder volume as an indication for bladder catheterization after orthopaedic surgery and its effect on urinary tract infections. *Eur J Anaesthesiol* 1999;**16**:503-6.
92. Lau H, Lam B. Management of postoperative urinary retention: A randomized trial of in-out versus overnight catheterization. *ANZ J Surg* 2004;**74**:658-61.
93. Kunin C. Nosocomial urinary tract infections and the indwelling catheter. What is new and what is true? *Chest* 2001;**120**:10-2.
94. Stevens E. Bladder ultrasound: Avoiding unnecessary catheterizations. *Medsurg Nurs* 2005;**14**:249-53.
95. Huang WC, Wann SR, Lin SL, et al. Catheter-associated urinary tract infections in intensive care units can be reduced by prompting physicians to remove unnecessary catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;**25**:974-8.
96. Apisarnthanarak A, Thongphubeth K, Sirinvaravong S, et al. Effectiveness of multifaceted hospitalwide quality improvement programs featuring an intervention to remove unnecessary urinary catheters at a tertiary care center in Thailand. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;**28**:791-8.
97. Saint S, Kaufman SR, Thompson M, et al. A reminder reduces urinary catheterization in hospitalized patients. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005;**31**:455-62.
98. Cornia PB, Amory JK, Fraser S, et al. Computer-based order entry decreases duration of indwelling urinary catheterization in hospitalized patients. *Am J Med* 2003;**114**:404-7.
99. Topal J, Conklin S, Camp K, et al. Prevention of nosocomial catheter-associated urinary tract infections through computerized feedback to physicians and a nurse-directed protocol. *Am J Med Qual* 2005;**20**:121-6.
100. Loeb M, Hunt D, O'Halloran K, et al. Stop orders to reduce inappropriate urinary catheterization in hospitalized patients: a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med* 2008;**23**: 816-20.
101. Griffiths R, Fernandez R. Strategies for the removal of short-term indwelling urethral catheters in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**2**:CD004011.
102. Bladder management for adults with spinal cord injury. A clinical practice guideline for health-care providers. *J Spinal Cord Med* 2006;**29**:527-73.
103. Saint S, Kaufman SR, Rogers MA, et al. Condom versus indwelling urinary catheters: A randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2006;**54**:1055-61.
104. Guttman L, Frankel H. The value of intermittent catheterization in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 1966;**4**:63-84.
105. Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, et al. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol* 1972;**107**:458-61.
106. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: Their prevention and treatment. *Spinal Cord* 2002;**40**:536-41.
107. Duffy LM, Cleary J, Ahern S, et al. Clean intermittent catheterization: Safe, cost-effective bladder management for male residents of VA nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1995;**43**:865-70.
108. Jamison J, Maguire S, McCann J. Catheter policies for management of long term voiding problems in adults with neurogenic bladder disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;**2**: CD004375.
109. Niel-Weise BS, van den Broek PJ. Urinary catheter policies for short-term bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**3**:CD004203.
110. Moore KN, Fader M, Getliffe K. Long-term bladder management by intermittent catheterisation in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**4**:CD006008.
111. Hedlund H, Hjelmås K, Jonsson O, et al. Hydrophilic versus non-coated catheters for intermittent catheterization. *Scand J Urol Nephrol* 2001;**35**:49-53.

112. Branagan GW, Moran BJ. Published evidence favors the use of suprapubic catheters in pelvic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2002;**45**:1104-8.
113. Carapeti EA, Andrews SM, Bentley PG. Randomised study of sterile versus non-sterile urethral catheterisation. *Ann R Coll Surg Engl* 1996;**78**:59-60.
114. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;**69**:56-64.
115. Warren JW, Platt R, Thomas RJ, et al. Antibiotic irrigation and catheter-associated urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1978;**299**:570-3.
116. Ahearn DG, Grace DT, Jennings MJ, et al. Effects of hydrogel/silver coatings on in vitro adhesion to catheters of bacteria associated with urinary tract infections. *Curr Microbiol* 2000;**41**:120-5.
117. Darouiche RO, Safar H, Raad II. In vitro efficacy of antimicrobial-coated bladder catheters in inhibiting bacterial migration along catheter surface. *J Infect Dis* 1997;**176**:1109-12.
118. Johnson JR, Delavari P, Azar M. Activities of a nitrofurazone-containing urinary catheter and a silver hydrogel catheter against multidrug-resistant bacteria characteristic of catheter-associated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:2990-5.
119. Schumm K, Lam TB. Types of urethral catheters for management of short-term voiding problems in hospitalised adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;**2**:CD004013.
120. Drekonja DM, Kuskowski MA, Wilt TJ, et al. Antimicrobial urinary catheters: A systematic review. *Expert Rev Med Devices* 2008;**5**:495-506.
121. Johnson JR, Kuskowski MA, Wilt TJ. Systematic review: antimicrobial urinary catheters to prevent catheter-associated urinary tract infection in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 2006;**144**:116-2.
122. Srinivasan A, Karchmer T, Richards A, et al. A prospective trial of a novel, silicone-based, silver-coated foley catheter for the prevention of nosocomial urinary tract infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;**27**:38-43.
123. Crnich CJ, Drinka PJ. Does the composition of urinary catheters influence clinical outcomes and the results of research studies? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;**28**:102-3.
124. Darouiche RO, Smith Jr JA, Hanna H, et al. Efficacy of antimicrobial-impregnated bladder catheters in reducing catheter-associated bacteriuria: A prospective, randomized, multicenter clinical trial. *Urology* 1999;**54**:976-81.
125. Stensballe J, Tvede M, Looms D, et al. Infection risk with nitrofurazone-impregnated urinary catheters in trauma patients: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;**147**:285-93.
126. Jahn P, Preuss M, Kernig A, et al. Types of indwelling urinary catheters for long-term bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**3**:CD004997.
127. Niel-Weise BS, van den Broek PJ. Antibiotic policies for short-term catheter bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**3**:CD005428.
128. Niël-Weise BS, van den Broek PJ. Urinary catheter policies for long-term bladder drainage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**1**:CD004201.
129. Rutschmann OT, Zwahlen A. Use of norfloxacin for prevention of symptomatic urinary tract infection in chronically catheterized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;**14**:441-4.
130. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;**329**:1328-34.
131. Hustinx WN, Mintjes-de Groot AJ, Verkooyen RP, et al. Impact of concurrent antimicrobial therapy on catheter-associated urinary tract infection. *J Hosp Infect* 1991;**18**:45-56.
132. Gleckman R, Alvarez S, Joubert DW, et al. Drug therapy reviews: methenamine mandelate and methenamine hippurate. *Am J Hosp Pharm* 1979;**36**:1509-12.
133. Cronberg S, Welin CO, Henriksson L, et al. Prevention of recurrent acute cystitis by methenamine hippurate: double blind controlled crossover long term study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;**294**:1507-8.
134. Harding GK, Ronald AR. A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary infection in women. *N Engl J Med* 1974;**291**:597-601.
135. Lee BB, Simpson JM, Craig JC, et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**4**:CD003265.
136. Schiotz HA, Guttu K. Value of urinary prophylaxis with methenamine in gynecologic surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;**81**:743-6.
137. Lee BB, Haran MJ, Hunt LM, et al. Spinal-injured neuropathic bladder antisepsis (SINBA) trial. *Spinal Cord* 2007;**45**:542-50.
138. Kuhlemeier KV, Stover SL, Lloyd LK. Prophylactic antibacterial therapy for preventing urinary tract infections in spinal cord injury patients. *J Urol* 1985;**134**:514-7.
139. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;**1**:CD001321.
140. van den Broek PJ, Daha TJ, Mouton RP. Bladder irrigation with povidone-iodine in prevention of urinary-tract infections associated with intermittent urethral catheterisation. *Lancet* 1985;**1**:563-5.
141. Ball AJ, Carr TW, Gillespie WA, et al. Bladder irrigation with chlorhexidine for the prevention of urinary infection after transurethral operations: A prospective controlled study. *J Urol* 1987;**138**:491-4.
142. Muncie Jr HL, Hoopes JM, Damron DJ, et al. Once-daily irrigation of long-term urethral catheters with normal saline. *Lack of benefit. Arch Intern Med* 1989;**149**:441-3.
143. Kunin CM, Chin QF, Chambers S. Indwelling urinary catheters in the elderly. Relation of "catheter life" to formation of encrustations in patients with and without blocked catheters. *Am J Med* 1987;**82**:405-11.
144. Jewes LA, Gillespie WA, Leadbetter A, et al. Bacteriuria and bacteraemia in patients with long-term indwelling catheters—a domiciliary study. *J Med Microbiol* 1988;**26**:61-5.
145. Polastri F, Auckenthaler R, Loew F, et al. Absence of significant bacteremia during urinary catheter manipulation in patients with chronic indwelling catheters. *J Am Geriatr Soc* 1990;**38**:1203-8.
146. Bregenzer T, Frei R, Widmer AF, et al. Low risk of bacteremia during catheter replacement in patients with long-term urinary catheters. *Arch Intern Med* 1997;**157**:521-5.
147. Wazait HD, Patel HR, van der Meulen JH, et al. A pilot randomized double-blind placebo-controlled trial on the use of antibiotics on urinary catheter removal to reduce the rate of urinary tract infection: The pitfalls of ciprofloxacin. *BJU Int* 2004;**94**:1048-50.
148. Schneeberger PM, Vreede RW, Bogdanowicz JF, et al. A randomized study on the effect of bladder irrigation with povidone-iodine before removal of an indwelling catheter. *J Hosp Infect* 1992;**21**:223-9.
149. Sassine AM, Schulman CC. Intraurethral catheter in high-risk patients with urinary retention: 3 years of experience. *Eur Urol* 1994;**25**:131-4.
150. Kaplan SA, Merrill DC, Mosely WG, et al. The titanium intraprostatic stent: The United States experience. *J Urol* 1993;**150**:1624-9.
151. Ozgür GK, Sivrikaya A, Bilen R, et al. The use of intraurethral prostatic spiral in high risk patients for surgery with benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 1993;**25**:65-70.
152. Mazouni C, Karsenty G, Bladou F, et al. Urethral device in women with chronic urinary retention: an alternative to self-catheterization? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;**115**:80-4.
153. Gaunt RA, Prochazka A. Control of urinary bladder function with devices: Successes and failures. *Prog Brain Res* 2006;**152**:163-94.
154. Darouiche RO, Thornby JI, Cerra-Stewart C, et al. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:1531-4.
155. Valle J, Da Re S, Henry N, et al. Broad-spectrum biofilm inhibition by a secreted bacterial polysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:12558-63.
156. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: U. S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;**149**:43-7.
157. Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, et al. Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. *JAMA* 1982;**248**:454-8.
158. Lewis RI, Carrion HM, Lockhart JL, et al. Significance of asymptomatic bacteriuria in neurogenic bladder disease. *Urology* 1984;**23**:343-7.
159. Harding GK, Nicolle LE, Ronald AR, et al. How long should catheter-acquired urinary tract infection in women be treated? A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;**114**:713-9.
160. Raz R, Schiller D, Nicolle LE. Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *J Urol* 2000;**164**:1254-8.
161. Nicolle LE, Bjornson J, Harding GK, et al. Bacteriuria in elderly institutionalized men. *N Engl J Med* 1983;**309**:1420-5.
162. Dow G, Rao P, Harding G, et al. A prospective, randomized trial of 3 or 14 days of ciprofloxacin treatment for acute urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:658-64.
163. Peterson J, Kaul S, Khashab M, et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 2008;**71**:17-22.
164. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: A review. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1602-7.
165. Shay AC, Miller LG. An estimate of the incidence of candiduria among hospitalized patients in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;**25**:894-5.
166. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:14-8.
167. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999;**27**:887-92.
168. Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:S371-6.
169. Ang BS, Telenti A, King B, et al. Candidemia from a urinary tract source: Microbiological aspects and clinical significance. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:662-6.
170. Binelli CA, Moretti ML, Assis RS, et al. Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidaemia. *Clin Microbiol Infect* 2006;**12**:538-43.
171. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;**48**:503-35.
172. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:19-24.
173. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:1413-21.
174. Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka CJ, et al. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:e46-49.
175. Lagrotteria D, Rotstein C, Lee CH. Treatment of candiduria with micafungin: A case series. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007;**18**:149-50.
176. Curtis LT. Prevention of hospital-acquired infections: review of non-pharmacological interventions. *J Hosp Infect* 2008;**69**:204-19.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

305

Hepatitis nosocomial y otras infecciones transmitidas en transfusiones y trasplantes

KENT A. SEPKOWITZ | MATTHEW J. KUEHNERT

Hepatitis nosocomial

La posibilidad de transmisión por vía hematogénica de la hepatitis B fue descrita por vez primera en 1885 por Lurman, cuando encontró ictericia en los trabajadores de una fábrica que habían sido vacunados frente a la viruela con un preparado de «linfa humana»[1]. La mayor parte de los casos se publicaron en las décadas posteriores, conforme se fue generalizando la vacunación con derivados del suero humano[2]. Además, el uso más frecuente de equipos de flebotomía[3], el tratamiento con insulina[4] y la inyección intramuscular de antibióticos produjeron pequeñas epidemias de ictericia, que se atribuyeron a un agente «icterogénico» transmisible.

A finales de la década de 1940 se realizaron estudios para determinar el modo de transmisión. Estos trabajos se basaron en voluntarios humanos, a los que se administró por vía intradérmica, intranasal o mediante ingesta de heces el posible material infeccioso y en los que posteriormente se valoró la aparición de ictericia[2,5-10]. Estos trabajos fundamentales fueron el origen de los conocimientos actuales sobre la transmisión de la hepatitis infecciosa (de tipo A) y sérica (de tipo B).

La primera publicación de enfermedad laboral en profesionales sanitarios (PS) fue realizada por Leibowitz y cols.[11], que describieron ictericia en una enfermera de un banco de sangre que se pinchaba con frecuencia en las manos y los dedos con las agujas. Más tarde aparecieron otra serie de trabajos similares en los que se describía hepatitis por motivos profesionales en enfermeros, personal de bancos de sangre, flebotomistas, médicos, etc.[12-14]. Pronto, los comités de compensación de trabajadores de algunos estados determinaron que la hepatitis viral era un riesgo profesional por el que se debía indemnizar. Este riesgo profesional se ha reducido, aunque no eliminado, gracias a un mejor conocimiento de las vías de transmisión, a un control más exhaustivo y riguroso de las infecciones, que incluye la eliminación de las agujas, y, en el caso de la hepatitis B, a la vacunación de los trabajadores de riesgo. Otro riesgo adicional, que es la transmisión de infecciones a pacientes no inmunizados por PS infectados (sobre todo cirujanos), ha sido descrito en el caso de la hepatitis B[15,16] y la hepatitis C[17].

TRANSMISIÓN FECAL-ORAL

Hepatitis A

La mayor parte de las series sugieren que la hepatitis A no supone un riesgo profesional para los PS[18]. Aunque raros, se han descrito varios brotes nosocomiales secundarios a transfusiones de sangre o a una transmisión fecal-oral. La mayor parte de estos trabajos corresponden a unidades de cuidados intensivos (UCI) pediátricas o neonatales[19-21]. Los adultos con diarrea[22,23] o sin ella[24] han transmitido la enfermedad a PS y a otros pacientes.

La interrupción de la transmisión mediante la administración de inmunoglobulina intramuscular a las personas de contacto se lleva empleando con éxito desde hace muchos años[18] (tabla 305-1). La vacunación a gran escala podría ayudar a interrumpir la diseminación nosocomial. Las recomendaciones actuales de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) señalan que la vacunación contra la hepatitis A «está indicada o puede estarlo» para los PS, aunque no se recomienda[18,25]. Pocos servicios de salud emplean esta vacuna de forma habitual. Sólo deberían vacunarse de modo rutinario los PS que trabajen en el laboratorio con virus de la hepatitis A (VHA) o con primates infectados por el VHA[26,27].

Hepatitis E

Se han producido brotes epidémicos de hepatitis E en países en desarrollo, pero no se ha descrito transmisión nosocomial en países occidentales. En Paquistán un brote epidémico de hepatitis E afectó hasta a 18 pacientes (7 casos confirmados y 11 posibles). El estudio del brote sugirió que el contagio se produjo por compartir indebidamente material intravenoso entre los pacientes[28].

TRANSMISIÓN HEMATOGÉNICA

Hepatitis B

Epidemiología. La hepatitis B fue la primera enfermedad transmitida por vía hematogénica asociada a riesgo profesional[11-14]. Una primera revisión encontró una mayor prevalencia de casos entre los anatomopatólogos, los trabajadores de laboratorio y los empleados de bancos de sangre, lo que demuestra el riesgo de la exposición a la sangre[12]. La vacuna para prevenir la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) está disponible en EE.UU. desde 1982, pero la aceptación de esta vacuna inicial derivada del plasma humano fue limitada. La acogida de la vacuna derivada de VHB recombinante, la utilizada en la actualidad, fue mucho mejor.

En 1987, la creciente inquietud sobre el contagio con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el ámbito laboral llevó al Department of Labor y al Department of Health and Human Services estadounidense a recomendar en conjunto unas «precauciones universales» para proteger a las personas del contacto con los líquidos corporales[18,25,29]. Cuatro años después, la Occupational Safety and Health Administration publicó el Federal Blood Borne Pathogens Standard (Protocolo federal sobre patógenos hematogénicos) que entró en vigor en 1992[30]. Este protocolo obliga a ofrecer la vacuna de la hepatitis B de forma gratuita a todo los PS expuestos a sangre u otros materiales infecciosos, así como a demostrar la inmunidad frente al VHB o a decidir formalmente no recibir la vacunación[30]. El cumplimiento de este protocolo ha conseguido reducir en un 95% la hepatitis B de origen profesional[31,32], aunque se siguen produciendo casos aislados.

Seroprevalencia. La mayor prevalencia dentro de los PS se observa entre los odontólogos, los médicos, el personal de laboratorio, los empleados de diálisis, los del servicio de limpieza, los empleados de centros para disminuidos psíquicos y las enfermeras[33-36]. La magnitud de la exposición a sangre influye más sobre el riesgo que la frecuencia de contacto con los pacientes.

Incidencia tras la exposición. Antes de que se dispusiera de la vacuna, la incidencia de la hepatitis B era 5-10 veces mayor entre los médicos y odontólogos y más de 10 veces superior entre los cirujanos, empleados de diálisis, responsables de la asistencia a discapacitados mentales y personal de laboratorio con exposición a sangre en comparación con la población general[29,36].

El riesgo de transmisión tras un pinchazo único con una aguja varía según el estado del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) en el paciente de quien procede la sangre. Es del 1-6% para los enfermos con sangre negativa frente al HBeAg y del 22-31% en los pacientes con sangre positiva para el mismo[37] (v. tabla 305-1). No todos los casos de transmisión de la hepatitis B se explican por una exposición específica, lo que indica que existen otros mecanismos de transmisión. La contaminación ambiental es sugerida por la elevada seroprevalencia de VHB entre los pacientes y el personal de diálisis no vacunados[33,38].

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 305-1 Hepatitis nosocomial: frecuencia de transmisión e intervenciones

Hepatitis	*Frecuencia*(%)*	*Prevención*	*Comentario*
A	10-30	La vacuna no se suele administrar habitualmente a los PS; inmunoglobulina en casos de epidemia	El organismo ACIP dice que la vacuna «está indicada o puede estarlo» para los PS
B	Fuente de $HBeAg^-$: 3 Fuente de $HBeAg^+$: 22-31	Vacuna frente al VHB	Los PS que han respondido previamente a la vacuna no precisan tratamiento adicional postexposición con independencia del grado de exposición Los PS no vacunados o en los que la respuesta a la vacuna sea nula o desconocida deben recibir IGHB; también se debe valorar la vacunación El papel de los antivirales (p. ej., lamivudina) no está definido
C	1-10	No se recomienda la inmunoglobulina; la enfermedad aguda se trata con IFN-peg	No se ha estudiado el uso de ribavirina con IFN-peg para esta indicación, pero puede ser efectivo
Delta	Desconocida; sólo se han descrito brotes en unidades de diálisis	Vacuna frente al VHB	Separación de los pacientes dializados positivos para HBsAg en función de su estado de anticuerpos delta
E	Desconocida	Precauciones estándar	

*Frecuencia de transmisión en un brote o tras exposición a pinchazo con una aguja.

ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; IFN-peg, interferón pegilado; IGHB, inmunoglobulina frente a la hepatitis B; PS, profesionales sanitarios; VHB, virus de la hepatitis B.

Transmisiones observadas

Transmisión de trabajador a paciente. Durante las últimas décadas se han descrito docenas de episodios de transmisión de la hepatitis B de PS a enfermos, lo que se ha traducido en cientos de casos secundarios (intervalo de 1 a 55 casos secundarios por cada caso de origen)[15,39-44]. En una serie de 10 brotes comunicados en Reino Unido, la frecuencia de transmisión osciló entre el 0,3% y el 9%[42,43]. Al menos 42 de los 47 PS eran odontólogos o cirujanos. No se han comunicado casos de transmisión originados en odontólogos desde 1987, lo que demuestra la eficacia de las precauciones universales[43]. La ausencia de grupos de casos puede retrasar la identificación de la transmisión[44]. En respuesta a estas preocupaciones, en 1991 los CDC elaboraron una serie de recomendaciones para prevenir la transmisión del VIH y del VHB a pacientes durante los procedimientos invasivos con propensión a la exposición[45]. Algunos autores han considerado que estas recomendaciones son demasiado restrictivas[46].

En un brote, 19 de 144 pacientes susceptibles (13%) operados por un residente de cirugía torácica positivo para el HBeAg desarrollaron una infección aguda por el VHB a pesar de un control de las infecciones apropiado[15]. Trece aislados, incluido el del cirujano, eran idénticos al compararlos mediante análisis molecular. La valoración de la técnica quirúrgica de este cirujano indicó que pequeños cortes en sus dedos, que se produjeron mientras ataba una sutura, permitieron que la sangre entrara en las heridas abiertas de los pacientes. Irónicamente, el cirujano había rechazado ponerse la vacuna contra la hepatitis B 2 años antes y posteriormente se infectó como consecuencia de una exposición laboral.

En la mayor parte de los casos, aunque no en todos, el trabajador de origen era positivo para el HBeAg. Sin embargo, en una serie 4 cirujanos negativos para el HBeAg transmitieron la enfermedad[16]. Estos casos se produjeron en Inglaterra, donde se restringe de forma estricta la actividad de cirujanos positivos para el HBeAg (principalmente cardiotorácicos, ginecológicos, ortopédicos y abdominales). La confirmación de la transmisión se vio facilitada por la secuenciación de ADN del VHB tanto en los casos considerados de origen como en los secundarios. A partir de estos casos publicados, a todos los casos recién diagnosticados de hepatitis B se les debe preguntar si han sido sometidos a alguna intervención quirúrgica en los últimos 6 meses.

Transmisión de paciente a trabajador. La transmisión de un paciente a varios PS es rara. En un caso, un enfermo en el período de ventana preclínico de la hepatitis B sufrió un traumatismo grave y fue sometido a varias intervenciones quirúrgicas[47]. Al menos cuatro PS, incluidos médicos y enfermeros, desarrollaron una hepatitis aguda compatible a nivel temporal con la transmisión a partir de dicho paciente.

Unidades de diálisis. Durante muchos años los pacientes y el personal de diálisis presentaron un alto riesgo de contagio ocupacional de hepatitis B, por la elevada frecuencia de lesiones por instrumental afilado y exposición mucocutánea (que se da en 5 por 10.000 procedimientos de diálisis[48]), los elevados títulos de VHB en la sangre ($\geq 10^9$/ml) y la capacidad de este virus de sobrevivir en el ambiente[49]. Sin embargo, si se separan los pacientes por habitaciones, personal y máquinas en función de su estado de antígeno de superficie (HBsAg), se inician programas de vacunación activa, se realizan pruebas serológicas mensuales a los pacientes susceptibles y se presta atención a la desinfección de los equipos y a los procedimientos de limpieza, se reduce de forma drástica esta frecuencia[38,49]. En comparación con las cifras de un estudio clásico realizado antes de la disponibilidad de la vacuna[38,50], la incidencia de HBsAg entre los pacientes se redujo del 3% al 0,05%, y la prevalencia del 7,8% al 0,9%. En el mismo período, la cobertura de la vacunación del personal ha aumentado hasta el 88% y la incidencia de VHB en el PS se ha reducido desde el 2,6% a menos del 0,5%.

Pese a estos avances, siguen surgiendo epidemias en centros que no identifican a los enfermos infectados por VHB, que comparten equipos y personal o que no vacunan a personas susceptibles[49]. Un estudio reciente realizado por los CDC descubrió que la incidencia de VHB entre los pacientes sometidos a hemodiálisis era más elevada en los centros en los que las medicaciones inyectables se preparaban en un área o en un carro de medicación en vez de en una habitación específica para su elaboración[38].

Otras transmisiones nosocomiales. En algunos países la transmisión nosocomial sigue siendo responsable de un porcentaje significativo de todas las hepatitis B[51,52]. Además, se ha descrito transmisión por dispositivos para punción digital con muelle[53,54], biopsia de endomiocardio[55], equipos de endoscopia[56], agujas de acupuntura[57], viales de medicación multidosis[58], equipos para cuidado de los diabéticos[59] e inyecciones con aire comprimido[60]. En los países en desarrollo la reutilización de las agujas puede contribuir al riesgo de forma considerable[52]. Además, los pacientes que por motivos económicos o por otros motivos (el conocido como turismo médico) reciben asistencia sanitaria en países en los que la prevalencia del VHB es elevada sin saberlo pueden estar sometidos a un riesgo adicional de contagio[61].

Intervenciones y tratamiento. El tratamiento de los trabajadores expuestos o susceptibles está bien resumido en otras partes[37,62] (v. tabla 305-1 y cap. 146). El tratamiento se debe administrar antes de 24 horas tras la exposición. La inmunoglobulina para la hepatitis B (IGHB) intramuscular fue la primera intervención para la profilaxis tras la exposición[63]. Todavía se aplica, junto con una serie de vacunas para tratar la exposición, en PS no vacunados y personas que no responden a la vacuna. Las personas que no responden a la vacuna

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

deben recibir una segunda dosis 1 mes después (dosis de IGHB, 0,06 ml/kg)[18]. La vacuna y la IGHB se pueden administrar al mismo tiempo, pero con agujas y jeringas distintas y en lugares separados. La inmunoglobulina simple no contiene títulos suficientes de IGHB y no se debe emplear[18]. La utilidad de los fármacos antivirales, como la lamivudina o el adefovir, no se ha determinado en el tratamiento de la exposición nosocomial.

No se conoce la duración de la inmunidad inducida por la vacuna de la hepatitis B[64]. Los anticuerpos inducidos por ella desaparecen de forma predecible en muchos pacientes con respuesta inicial. Sin embargo, en los estudios longitudinales realizados hasta la fecha las personas con una disminución del nivel de anticuerpos (hasta niveles inferiores a 10 mUI/ml) no han desarrollado una hepatitis activa desde el punto de vista clínico[65]. Parece que los pacientes que se infectan de hepatitis B desarrollan típicamente anticuerpos frente al core (HBcAc) con enfermedad subclínica. Por tanto, los CDC no recomiendan la revacunación habitual de los PS o los pacientes, salvo en los enfermos dializados. Los pacientes dializados deben someterse a determinaciones anuales del nivel de anticuerpos y deber ser revacunados cuando el nivel descienda a menos de 10 mUI/ml[66].

Dado su coste, no se aconseja la determinación de los anticuerpos frente al VHB antes de la vacunación[25]. Las pruebas tras la misma se deben realizar de forma rutinaria a todos los PS que vayan a tener riesgo de exposición profesional. Conocer el estado serológico ayuda a tratar posibles exposiciones posteriores[25,37]. En las personas que responden a la vacuna no se necesitan intervenciones posteriores a la exposición, con independencia de cuál sea el estado de HBsAg o HBeAg en la fuente. En los PS vacunados con respuesta desconocida frente a la vacuna debe valorarse de forma inmediata su estado serológico tras una exposición y actuar en función del mismo (v. tabla 305-1). La vacuna se tolera en general bien.

No se sabe cuál es el mejor tratamiento a largo plazo de las personas que no responden a la vacuna de la hepatitis B. Esto tiene especial relevancia porque hasta el 10% de los vacunados no tienen seroconversión[67]. Entre los factores de riesgo de sufrir esta respuesta inferior a la óptima se incluyen ser fumador, la edad avanzada, la obesidad y, en algunas series, el sexo masculino[67]. Las personas que no muestran seroconversión tras la serie inicial de tres dosis de vacuna deben ser valoradas por si son portadoras de HBsAg, y en caso negativo deben recibir una segunda serie de tres dosis[37]. La mitad de los pacientes que reciben una segunda serie presentan seroconversión con ella. No se recomienda la administración de una tercera serie. Entre las estrategias para aumentar la probabilidad de respuesta a la vacuna se encuentran la vacunación intradérmica[68,69] y la vacunación con dosis doble consistente en una serie estándar de tres dosis de una combinación de vacunas frente a la hepatitis A y a la hepatitis B[70]. Ninguna de estas pautas ha sido aprobada.

Frecuencia de aceptación de la vacuna. Varias publicaciones de los CDC acerca de la vacunación en los PS han demostrado que la aceptación sigue un aumento creciente. Un estudio de 1995[31] encontró una frecuencia de aceptación del 51%, mientras que más recientemente, un estudio efectuado en 2002-2003 puso de manifiesto que el 75% de todos los PS, o 2,5 millones de personas, habían completado la vacunación, observándose la frecuencia más alta (aproximadamente el 80%) entre las enfermeras y los médicos[71]. Sin embargo, la cobertura sigue siendo incompleta, incluso en los grupos de riesgo más elevado[72]. En 2002 en los centros de diálisis de EE.UU. el 5% de los pacientes y el 90% del personal habían sido vacunados[38].

Hepatitis C

Seroprevalencia. La mayoría de las series[48,73,74] indican que los PS con mayor riesgo de sufrir hepatitis B, como los empleados de diálisis, los trabajadores de laboratorio, los cirujanos, los enfermeros y el personal que trabaja con discapacitados mentales, no muestran un incremento en la seroprevalencia de VHC. Una encuesta realizada en el año 2000 entre el personal de diálisis de EE.UU. demostró una seroprevalencia de VHC del 1,7%, similar a la global en todo el país (1-2%)[38]. Sólo el 40% de los centros determinan de forma habitual el estado serológico para VHC de su personal[38]. Los estudios más antiguos indicaban que los odontólogos, y sobre todo los cirujanos maxilofaciales, presentaban un riesgo más elevado[75,76].

Incidencia tras la exposición. La seroconversión se produce en un 0-10% de los PS no inmunizados que sufren pinchazos con agujas que tienen material correspondiente a enfermos con hepatitis C[25,48,77-79]. La frecuencia de transmisión materno-fetal es similar (5-9%). Las frecuencias pueden variar debido a diferencias en el tipo de prueba diagnóstica empleada (anticuerpos o ARN del virus de la hepatitis C [VHC]). La frecuencia de transmisión más elevada (10%) corresponde a un estudio que detectó la infección en trabajadores expuestos midiendo el ARN del VHC[78]. Esta elevada frecuencia no se ha vuelto a demostrar y la mayor parte de los trabajos encuentran frecuencias de transmisión inferiores al 3%. No se ha establecido una correlación entre el nivel cuantitativo de ARN del VHC en el paciente de origen y el riesgo de transmisión.

Se ha publicado un caso de transmisión simultánea en un solo pinchazo de VHC y VIH, en el que destacó el retraso de la seroconversión contra cada virus y la evolución fulminante y mortal de la infección por VHC[80]. La frecuencia de este fenómeno se desconoce.

Notificaciones de transmisión

Transmisión de trabajador a paciente. Un cirujano cardíaco transmitió el VHC al menos a 5 pacientes durante intervenciones quirúrgicas de recambio valvular[17]. El análisis molecular demostró una notable homología entre los virus del cirujano y de los pacientes. El profesional fue tratado con interferón-alfa-2b y ribavirina hasta que su nivel de ARN de VHC fue indetectable. En ese momento se le permitió reiniciar su actividad quirúrgica. En un caso de transmisión de un anestesista a un paciente quirúrgico no se determinó la causa[81]. También se ha demostrado que un cirujano torácico[82] y un anestesista de una clínica ginecológica[83] transmitieron el VHC a sus pacientes. Se ha descrito la transmisión de un paciente a un ayudante de anestesiología y posteriormente a cinco pacientes distintos[84].

Diálisis. A pesar de las mejoras, la transmisión de VHC sigue siendo un problema significativo en los centros de diálisis de todo el mundo[38,85-87]. En la mayoría de las series la seroprevalencia de VHC entre los pacientes dializados es 2-10 veces mayor que en la población general. Los CDC registraron regularmente las enfermedades observadas en relación con la diálisis en EE.UU. a lo largo de 2002. En su última encuesta, donde participaron el 96% de los centros de EE.UU., que representan a más de 260.000 enfermos y 58.000 empleados, se observó que el 63% de los centros analizaban de forma habitual el VHC en los pacientes, lo que supone un incremento desde el 39% descrito en 1995[38]. La prevalencia de infecciones por VHC entre enfermos dializados era del 7,8%; en el año 2000 la prevalencia entre el personal de estos centros fue del 1,7%[38]. La incidencia del VHC entre los centros fue del 0,34%. La seroprevalencia es incluso mayor en muchos centros de Asia y Europa, superando el 40% en algunas ciudades. Las estimaciones de incidencia oscilan entre el 0,6% y el 2%[38,88]. La prevalencia de VHC entre pacientes sometidos a diálisis peritoneal en cambio no es elevada[86,89].

Dada la alteración de su respuesta inmunitaria, los pacientes dializados pueden ser incapaces de presentar una respuesta de anticuerpos significativa frente al VHC. Esto quedaba claro en particular con las pruebas de primera generación, porque sólo la mitad de los pacientes dializados en los que posteriormente se demostraba la presencia de VHC eran seropositivos. La sensibilidad de los estudios de segunda y tercera generación ha mejorado mucho, aunque uno de ellos encontró que el ARN de VHC era positivo en un 28% de los pacientes en diálisis que tenían resultados negativos en los análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas para VHC de segunda generación[90]. Esto ha llevado a algunos autores a recomendar la determinación habitual de ARN de VHC[90]. Sin embargo, es una opción complicada por el elevado coste y las dificultades para realizar esta prueba y reproducir los resultados. Algunos autores han recomendado la determinación regular de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica, porque es menos costosa y más reproducible para la detección selectiva de VHC en pacientes dializados[90].

Los primeros trabajos demostraron que la transmisión nosocomial se debía a alteraciones evidentes del control de las infecciones[91], y un

trabajo más reciente ha sugerido que el VHC era transmitido por las manos contaminadas de los PS, lo que demuestra que el problema persiste[92,93]. Sin embargo, en la mayoría de los estudios posteriores no se han encontrado claras interrupciones de este control en los centros de diálisis o de otro tipo[94], lo que indica que problemas menos evidentes también pueden justificar la diseminación del VHC, o que existen otros mecanismos de transmisión no del todo comprendidos. A favor de esta última opción, algunos estudios que han realizado análisis del genotipo no han demostrado transmisión entre las personas tratadas en la misma cama o en camas vecinas, sino que se han encontrado casos relacionados por todo el centro de diálisis, lo que indica que se produce una transmisión dispersa extensa por un mecanismo incierto[95].

Entre los factores de riesgo identificados de adquisición del VHC se incluyen las transfusiones de sangre o la duración del tiempo de diálisis[94], siendo éste el más significativo. La frecuencia y, por tanto, el riesgo de las transfusiones de sangre se han reducido aún más con el uso de eritropoyetina[85]. Las explicaciones de esta asociación con la duración de la diálisis apuntan a que se comparten las máquinas de diálisis entre pacientes infectados por VHC y no infectados y al reprocesamiento de los dializadores de enfermos con VHC[96,97]. En los centros de diálisis de EE.UU., la incidencia fue significativamente superior entre los que utilizaban contenedores no desechables para cebar el dializador en comparación con los que los utilizaban desechables[38].

Hay autores que defienden que los pacientes dializados infectados por VHC deben mantenerse juntos, igual que se hizo con éxito con los infectados por VHB. Sin embargo, los CDC no lo recomiendan[80] porque la prueba de VHC es poco sensible e implica que no se aislarían todos los enfermos infectados y por el riesgo de superinfección de los ya infectados[86].

Trasplante de órganos sólidos. El trasplante de órganos infectados por VHC a pacientes que pueden tener o no la misma infección es un tema que causa cada vez más preocupación[86]. Casi todos los receptores susceptibles de órganos positivos para VHC acaban desarrollando esta infección[98], que puede ser grave[98,99]. Sin embargo, en la mayor parte de las series no se han descrito efectos adversos sobre la supervivencia global de los enfermos o del injerto, aunque los receptores de órganos positivos para VHC tenían unas mayores morbilidad y mortalidad de origen hepático[98,99]. Muchos bancos de órganos evitan en este momento el uso de los procedentes de donantes positivos para VHC, salvo en procedimientos que salvan la vida del receptor, como los trasplantes de corazón, pulmón o hígado[86]. Recientemente se ha descrito la transmisión del VHC a ocho receptores de órganos o tejidos desde un único donante seronegativo y positivo con la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN)[100]. Este donante falleció en la primera fase del «período de ventana» del VHC.

Otras transmisiones nosocomiales. En los últimos años se han publicado más trabajos que describen brotes de hepatitis C asociados a diversas exposiciones relacionadas con la asistencia sanitaria, entre las que se encuentran transmisiones relacionadas con endoscopias[101,102], una colangiografía retrógrada[103], una tomografía computarizada[104], la reutilización de agujas y jeringuillas[105], el uso de viales multidosis[106,107], dispositivos de punción digital sin muelle[108] y escleroterapia para varices[109]. Además, se ha descrito transmisión en relación con la fecundación asistida[110] y con el tratamiento mediante inmunoadsorción en la hemofilia[111], y quizás en un caso porque dos residentes de un hospital psiquiátrico compartían la máquina de afeitar[112]. La transmisión también puede producirse en ámbitos sanitarios no hospitalarios[112a].

En un trabajo reciente muy divulgado de Las Vegas, Nevada, se observó que varios pacientes de una clínica de endoscopias presentaban hepatitis C. Se pensó que la infección se relacionaba con la reutilización inapropiada de las jeringuillas y la utilización en múltiples pacientes de viales de medicación destinados para uso único[101]. En otros trabajos de clínicas de endoscopia, la transmisión puede haberse producido debido a la limpieza inadecuada del canal de aspiración para biopsia del colonoscopio o a no poder introducir en el autoclave parte del equipo, como las pinzas de biopsia[113].

Varios trabajos indican una asociación entre el desarrollo de infecciones por VHC y la hospitalización en una planta de oncología o de trasplante de médula ósea[114,115], o en una planta de urología[116], hepatología[117] o general[118]. Aunque algunos estudios proceden de países relativamente con pocos recursos y se pueden explicar ciertos casos por la reutilización de las agujas, otros casos resultan sorprendentes. En estos artículos la duración prolongada de la hospitalización a menudo es un factor de riesgo, y en un brote epidémico extenso que se produjo en EE.UU. se cree que el contagio se relacionó con el hecho de compartir bolsas de salino mediante la reutilización de jeringuillas[114]. La detección del VHC mediante la prueba de segunda generación fue más baja entre los pacientes oncológicos inmunocomprometidos que la esperada para los huéspedes normales, lo que llevó a los autores a sugerir realizar pruebas adicionales, como la PAAN para estudiar a los pacientes inmunocomprometidos[119].

Tratamiento. Los CDC recomiendan determinar el estado del VHC del paciente de origen en todo caso de exposición[37,80]. Cuando los PS se ven expuestos, se han de medir sus niveles de anticuerpos frente al VHC basales y a los 6 meses de seguimiento (con pruebas de segunda generación) y también los de ALT. Un 5-10% de las infecciones no se detectan con inmunoanálisis enzimáticos, pero se pueden identificar con pruebas de detección selectiva, como las PAAN para determinar el ARN viral. Esta técnica se utiliza ya de forma habitual en los bancos de sangre (v. discusión más adelante) y se podría emplear también para exposiciones profesionales.

Se desconoce el tratamiento óptimo de las exposiciones por pinchazo, pero no se recomienda la inmunoglobulina[80]. Parecen limitadas las esperanzas de que se consiga una vacuna eficaz de forma inmediata. El interferón alfa puede ser útil en la fase inicial de la infección; en un estudio, se resolvió la infección por VHC en los 14 PS que recibieron interferón de forma precoz tras la fase aguda[120].

Hepatitis D

El virus delta es un virus de ARN defectuoso que necesita la presencia de una infección activa por VHB (aguda o en estado de portador de HBsAg crónico) para desarrollar la infección hepática. En un trabajo sobre la transmisión del agente delta en un centro de diálisis[121], un paciente de origen con doble infección compartía de forma regular la máquina de diálisis con un portador asintomático de HBsAg, que posteriormente desarrolló hepatitis aguda por virus delta. Un cirujano pudo infectarse también por los dos virus a causa de un pinchazo profundo mientras operaba al mismo paciente de origen. Una revisión identificó varios casos de transmisión de virus delta en centros de diálisis, lo que llevó a recomendar la vacunación de los pacientes y el personal frente al VHB y a separar a los enfermos dializados en función de su estado de virus delta. En concreto, los pacientes positivos para HBsAg y virus delta deben recibir diálisis en una habitación distinta que los positivos para HBsAg pero negativos para el virus delta.

Infecciones asociadas a transfusiones

Beeson publicó los primeros casos de infecciones asociadas a las transfusiones en 1943, al describir los casos de 7 pacientes que desarrollaron hepatitis entre 33 y 119 días tras recibir una transfusión de hematíes o plasma[122]. La llegada de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en la década de 1980 seguida del reconocimiento de la transmisión de la hepatitis C mediante transfusiones y de la documentación más reciente de la asociación de epidemias de infecciones por el virus del Nilo Occidental con transfusiones han seguido centrando la atención en las medidas de seguridad de los productos derivados de la sangre, especialmente en lo que respecta al riesgo potencial de los agentes infecciosos emergentes[123-125].

Aunque las infecciones por el VHC y el virus del Nilo Occidental han sido las que han recibido más atención, una gran variedad de otros microorganismos, incluyendo bacterias, parásitos y priones, han sido transmitidos por transfusiones[126]. De éstos, las bacterias transmitidas mediante transfusiones, a menudo asociadas con plaquetas, son las más frecuentes, y pueden causar sepsis y muerte[127]. El reconocimiento de la transmisión de *Trypanosoma cruzi* por medio de transfusiones y la disponibilidad de pruebas adecuadas han conseguido realizar la detección selectiva de este patógeno, causante de la enfermedad de Chagas. También se conoce que los agentes transmitidos por garrapatas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

suponen un riesgo cada vez mayor a la seguridad de las transfusiones, incluyendo la transmisión de la babesiosis, y más recientemente la anaplasmosis. En Reino Unido se ha descrito la transmisión de una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) mediante transfusión.

Un dilema de la comunidad de bancos de sangre es la toma de medidas para garantizar la máxima seguridad de los productos para transfundir a la vez que se tiene en cuenta el coste de dichas medidas. La reducción de patógenos de los componentes sanguíneos utilizando métodos que inactivan el material nucleico presente en la mayoría de los virus y las bacterias, ha sido propuesto para evitar la lista cada vez más extensa de pruebas de detección selectiva necesarias, pero el uso de dicha tecnología no ha sido aprobado en Estados Unidos. Las preguntas actuales que se realizan a los donantes y que han sido adoptadas por la mayoría de los bancos de sangre se exponen en la figura 305-1, y las pruebas de laboratorio para la detección selectiva vigentes en la actualidad se enumeran en la tabla 305-2. Los patógenos o las enfermedades que se tratan de detectar selectivamente tan sólo mediante entrevistas con los donantes son la babesiosis, la malaria y la vECJ.

ÁMBITO DE LAS TRANSFUSIONES

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se recogen unos 80 millones de unidades de sangre en todo el mundo. Menos del 45% de la sangre donada se obtiene de países en vías de desarrollo o en etapas de transición, que albergan a alrededor del

Cuestionario completo para donantes de sangre

	Sí	No	
Usted			
1. ¿Se siente hoy sano y bien?	❑	❑	
2. ¿Está tomando antibióticos en la actualidad?	❑	❑	
3. ¿Está tomando en la actualidad cualquier otra medicación para tratar una infección?	❑	❑	
Por favor, lea la lista de medicamentos que deben aplazarse			
4. ¿Está tomando en la actualidad o ha tomado alguna vez alguno de los fármacos de la lista de medicamentos que deben aplazarse?	❑	❑	
5. ¿Ha leído los folletos informativos?	❑	❑	
En las últimas **48 horas**			
6. ¿Ha tomado aspirina o algo que tenga aspirina en su composición?	❑	❑	
En las últimas **6 semanas**			
7. Mujeres donantes: ¿ha estado embarazada o está embarazada en la actualidad? (varones: señalen «soy un varón»)	❑	❑	❑ Soy un varón
En las últimas **8 semanas**			
8. ¿Ha donado sangre, plaquetas o plasma?	❑	❑	
9. ¿Ha recibido alguna vacuna u otra inyección?	❑	❑	
10. ¿Ha estado en contacto con alguien que haya sido vacunado de la viruela?	❑	❑	
En las últimas **16 semanas**			
11. ¿Ha donado una unidad doble de hematíes utilizando una máquina de aféresis?	❑	❑	
En los últimos **12 meses**			
12. ¿Ha recibido alguna transfusión sanguínea?	❑	❑	
13. ¿Ha recibido un trasplante de un órgano, un tejido o de médula ósea?	❑	❑	
14. ¿Ha recibido un injerto óseo o cutáneo?	❑	❑	
15. ¿Ha estado en contacto con la sangre de otra persona?	❑	❑	
16. ¿Se ha pinchado accidentalmente con una aguja?	❑	❑	
17. ¿Ha mantenido relaciones sexuales con alguien con SIDA/infectado por VIH o que haya tenido un resultado positivo en las pruebas para detectar el VIH?	❑	❑	
18. ¿Ha mantenido relaciones sexuales con una prostituta o con alguien que acepte dinero, drogas u otro medio de pago por sexo?	❑	❑	
19. ¿Ha mantenido relaciones sexuales con alguien que haya utilizado agujas para consumir drogas o esteroides, o cualquier sustancia no recetada por su médico?	❑	❑	
20. ¿Ha mantenido relaciones sexuales con algún enfermo con hemofilia o que haya utilizado concentrados de factores de coagulación?	❑	❑	
21. Mujeres donantes: ¿ha mantenido relaciones sexuales con un varón que haya mantenido relaciones sexuales en alguna ocasión con otro varón? (varones: señalen «soy un varón»)	❑	❑	❑ Soy un varón
22. ¿Ha mantenido relaciones sexuales con alguien con hepatitis?	❑	❑	
23. ¿Ha vivido con alguien con hepatitis?	❑	❑	
24. ¿Se ha hecho algún tatuaje?	❑	❑	
25. ¿Se ha hecho un piercing en la oreja o en otra parte del cuerpo?	❑	❑	

v.1.2 a febrero 2007

Figura 305-1 Cuestionario AABB para donantes de sangre, versión 1.2, febrero de 2007. Disponible en: http://www.aabb.org/Documents/Donate_Blood/Donor_History_Questionnaire/udhqfullv1-2.pdf (acceso en abril de 2009).

Cuestionario completo para donantes de sangre *(cont.)*

	Sí	No	
26. ¿Ha recibido tratamiento para la sífilis o la gonorrea?	❑	❑	
27. ¿Ha estado en un centro de detención juvenil, un calabozo, una cárcel o una prisión durante más de 72 horas?	❑	❑	
En los últimos **tres años**			
28. ¿Ha estado fuera de Estados Unidos o Canadá?	❑	❑	
De **1980 a 1996**			
29. ¿Pasó tiempo que sume hasta tres (3) o más meses en Reino Unido? (revise la lista de países que componen Reino Unido)	❑	❑	
30. ¿Fue militar del ejército de EE.UU., empleado civil del ejército o estaba al cargo de un miembro del ejército de EE.UU.?	❑	❑	
De **1980 a la actualidad**			
31. ¿Pasó tiempo que sume hasta cinco (5) o más años en Europa? (revise la lista de países que componen Europa)	❑	❑	
32. ¿Recibió una transfusión sanguínea en Francia o en Reino Unido? (revise la lista de países que componen Reino Unido)	❑	❑	
De **1977 a la actualidad**			
33. ¿Ha recibido dinero, drogas u otra forma de pago por sexo?	❑	❑	
34. Varones donantes: ¿ha mantenido relaciones sexuales con otro varón, aunque sólo haya sido una vez? (mujeres: señalen «soy una mujer»)	❑	❑	❑Soy una mujer
EN ALGUNA OCASIÓN			
35. ¿Ha tenido un resultado positivo en las pruebas de detección del VIH/SIDA?	❑	❑	
36. ¿Ha empleado agujas para consumir drogas, esteroides o cualquier sustancia no recetada por su médico?	❑	❑	
37. ¿Ha utilizado concentrados de factores de coagulación?	❑	❑	
38. ¿Ha padecido una hepatitis?	❑	❑	
39. ¿Ha padecido malaria?	❑	❑	
40. ¿Ha padecido la enfermedad de Chagas?	❑	❑	
41. ¿Ha padecido babesiosis?	❑	❑	
42. ¿Ha recibido un injerto de duramadre (o un recubrimiento cerebral)?	❑	❑	
43. ¿Ha padecido cualquier tipo de cáncer, incluida la leucemia?	❑	❑	
44. ¿Ha padecido cualquier patología cardíaca o pulmonar?	❑	❑	
45. ¿Ha padecido algún trastorno hemorrágico o alguna enfermedad hematológica?	❑	❑	
46. ¿Ha mantenido relaciones sexuales con alguien que haya nacido o vivido en África?	❑	❑	
47. ¿Ha estado en África?	❑	❑	
48. ¿Alguno de sus parientes ha padecido la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob?	❑	❑	

v.1.2 a febrero 2007

Figura 305-1, *(cont.)*

80% de la población mundial. De los 150 países que proporcionan datos a la OMS, 31 no fueron capaces de realizar estudios de detección selectiva en su sangre donada para uno o más de las cuatro infecciones en las que es más reconocida la transmisión por la sangre (VIH, VHB, VHC y sífilis) y que según la OMS deben ser descartadas en los donantes[128,129].

Las encuestas destinadas a determinar el uso de hemoderivados en los Estados Unidos, realizadas por el National Heart and Lung Institute (denominado en la actualidad National Heart, Lung and Blood Institute) comenzaron en 1971[130]. En EE.UU. las encuestas han permitido definir la frecuencia de recogida y utilización de sangre desde finales de la década de 1980, y más recientemente a través de la Nationwide Blood Collection and Utilization Survey (NCBUS), que han sido realizadas bianualmente desde 1998[130-133]. En el informe de 2007 del NCBUS, que refleja los datos recogidos en 2006, se produjeron 14,5 millones de recogidas de sangre completa y 12,5 millones de aféresis, con más de 30 millones de transfusiones de componentes sanguíneos[133]. Cada receptor recibió un promedio de 3 unidades de sangre. En 1997 se administraron 14,7 millones de transfusiones de sangre completa y de unidades de concentrados de hematíes, 4 millones de unidades de plasma fresco congelado, 10,4 millones de unidades de plaquetas (es decir, unidades concentradas y de aféresis) y 1,0 millones de unidades de crioprecipitado[133]. La cifra de transfusiones de concentrados de hematíes ha ido aumentando lentamente, hasta alcanzar su máximo a finales de la década de 1990. El número de transfusiones de plaquetas también ha aumentado lentamente, pero ello es debido por completo a las plaquetas recogidas mediante aféresis, porque la cantidad de plaquetas derivadas de sangre completa o concentrados de plaquetas ha disminuido de manera importante en el mismo intervalo. Además de la reserva de donantes voluntarios, se obtienen anualmente 12 millones de unidades de plasma de donantes remunerados y se emplean para elaborar inmunoglobulinas, albúmina y otros derivados plasmáticos[133].

En 1987 el coste de recoger, procesar y transfundir a los pacientes superaba los 3 billones de dólares; desde entonces, los costes han seguido aumentando a un ritmo constante con la suma de nuevas pruebas de detección selectiva y la puesta en práctica de la leucorreducción[130]. En 2006, el precio medio pagado por un hospital era de 213,94 dólares por una unidad de hematíes leucorreducidos, 59,84 dólares por el plasma congelado fresco, 84,25 dólares por las plaquetas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 305-2 Pruebas de laboratorio de detección selectiva de patógenos o enfermedades realizadas por los centros de donación de sangre en Estados Unidos

Estipuladas por la Food and Drug Administration estadounidense
Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)
Anticuerpo frente al core de la hepatitis B (anti-HBcAb)
Anticuerpo frente al virus de la hepatitis C (anti-VHC)
Anticuerpos frente al VIH-1 y al VIH-2 (anti-VIH-1 y anti-VIH-2)
Antígeno p24 del VIH
Anticuerpos frente al HTLV-I y al HTLV-II (anti-HTLV-I y anti-HTLV-II)
Pruebas serológicas para la sífilis
PAAN para VIH y VHC
Requeridas adicionalmente por organizaciones de acreditación*
Pruebas para la detección selectiva de contaminación bacteriana de las plaquetas†
Realizadas voluntariamente
PAAN para el virus del Nilo Occidental
Pruebas serológicas para *Trypanosoma cruzi*
Pruebas serológicas para CMV (a pedido)
Disponibles
PAAN para el virus de la hepatitis B

*Incluidas la AABB (conocida antiguamente como la American Association of Blood Banks) y el College of American Pathologists.

†Generalmente, medios de cultivo líquidos para las unidades de aféresis e indicadores de pH o glucosa para las unidades obtenidas de sangre completa.

CMV, citomegalovirus; PAAN, pruebas de amplificación de ácidos nucleicos; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; HTLV, virus linfotrópico T humano.

derivadas de sangre completa y 528,72 dólares para las plaquetas obtenidas por aféresis, de modo que es probable que los costes actuales superen los 5 billones de dólares anualmente[133].

Se ha estimado que la probabilidad anual de que una persona reciba una transfusión es del 0,89% más o menos y aumenta de forma destacada con la edad; la tasa de transfusiones en la población estadounidense en 2006 fue de 49 unidades por cada 1.000 personas[133,134]. Ante la preocupación por el riesgo de adquirir una infección, se ha mostrado una tendencia a emplear la donación autóloga o dirigida por el donante en la última década. Sin embargo, las unidades dirigidas por el donante suelen proceder de miembros de una familia y se destinan a un receptor determinado, y se ha demostrado que aumentan la frecuencia de algunos agentes infecciosos. Recientemente se ha producido cierta inclinación a emplear menos la donación dirigida por el donante y más la creación de una población donante voluntaria, dedicada periódicamente[132,133]. Las infecciones víricas son mucho menos frecuentes entre los donantes que repiten en comparación con los que donan sangre completa por primera vez, y pueden ser incluso menos frecuentes entre los donantes asociados con la recogida mediante aféresis[135,136].

Alrededor del 50% de los hemoderivados transfundidos en Estados Unidos son leucorreducidos, una modificación que se realiza para filtrar la mayoría de los leucocitos. La leucorreducción se realiza para disminuir las reacciones no hemolíticas asociadas a la transfusión, pero también puede reducir el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas a través de la eliminación de los leucocitos infectados, especialmente en el caso de agentes asociados a células, como el citomegalovirus (v. discusión más adelante)[137].

En 2006 sólo se descartó tras la realización de pruebas el uso de 33.000 unidades, que suponen un 0,9% de toda la sangre alogénica donada, sobre todo por la detección de infecciones transmisibles[133]. Esta cifra muestra una disminución importante en las unidades rechazadas tras realizar las pruebas, lo que quizás refleje la mayor exactitud de las pruebas de detección selectiva y la retención de donantes que repiten. La incidencia de marcadores virales en las unidades donadas aumentó entre los voluntarios que donaron después del 11 de septiembre de 2001, debido principalmente a la gran cantidad de personas que donaban por primera vez y de donantes conocidos que donaban de modo infrecuente[138].

PATÓGENOS DE TRANSMISIÓN HEMATÓGENA: VIH, HTLV Y VIRUS DE LAS HEPATITIS

Históricamente, el riesgo de transmisión del VIH, el VHB, el VHC y el virus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-I) ha persistido por dos motivos distintos: 1) la sensibilidad incompleta de las pruebas serológicas de detección selectiva disponibles, que oscila entre el 95% para el VHC y el 99% para VIH y 2) el período de «ventana», que se define como el que transcurre entre la infección aguda (con riesgo de infección) y el momento en que las pruebas disponibles pueden detectar dicha infección de forma fiable.

El reciente desarrollo y aplicación de la PAAN de forma habitual ha transformado la detección selectiva de los patógenos virales en los bancos de sangre[139-142]. La PAAN puede determinar el ARN viral en los primeros 10-14 días, lo que reduce el período de ventana en 7-10 días en el caso del VIH y en 50-60 días para el VHC. Se han desarrollando otras PAAN para la detección selectiva de los donantes de sangre, entre las que se encuentran pruebas para el virus del Nilo Occidental, el VHB y el parvovirus B19, de las que tan sólo la prueba para el virus del Nilo Occidental ha sido adoptada uniformemente para ser usada como medio de detección selectiva[143].

La introducción de la PAAN ha reducido el riesgo de adquirir VIH o VHC por unidad de sangre transfundida desde una frecuencia de 1 por 500.000 en el caso del VIH y 1 por 100.000 para el VHC antes de realizar PAAN hasta las cifras actuales de 1 por 2 millones para ambos tipos de virus. Los casos detectados son tan raros que la incidencia debe estimarse estadísticamente[144]. Igual de notable que este avance resulta la persistencia de un período de ventana pequeño, de forma que el riesgo asociado a la transmisión de uno de estos virus por una unidad de sangre no es cero. Desde que se realizan PAAN se conocen tres casos de transmisión del VIH y muchos más del VHC a través de transfusiones; los datos del modelo estiman más casos que el número publicado, de modo que algunos casos probablemente no sean diagnosticados.

La introducción de la PAAN también ha influido de forma significativa sobre la elección de las pruebas serológicas. Además de la sensibilidad, los bancos de sangre desean una especificidad óptima. Los resultados falsos positivos o indeterminados excluyen a posibles personas apropiadas de futuras donaciones y producen ansiedad debido al diagnóstico incorrecto de infecciones. La introducción de técnicas muy sensibles, como la PAAN, permite a los bancos mejorar la especificidad de otras pruebas diagnósticas, lo que limitaría el número de personas que quedarían excluidas del grupo de posibles donantes por un resultado erróneo de las pruebas. Un ejemplo de este beneficio potencial se tiene en las pruebas de enzimoinmunoanálisis empleadas para el VHC. Aunque la sensibilidad cambia poco entre las pruebas serológicas de segunda y tercera generación, la especificidad de las pruebas de tercera generación es mejor, lo que reduce el porcentaje de pacientes con resultados indeterminados en las pruebas de anticuerpos frente al VHC[145]. La introducción de la PAAN para el VHB podría tener beneficios similares, pero hasta la fecha la prueba no ha sido adoptada para la detección selectiva en sangre.

Virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1

Más de 8.000 personas en EE.UU. han desarrollado el SIDA por recibir sangre o tejidos[146]. Además, al menos el 50% de los hemofílicos norteamericanos y europeos se infectaron por el VIH entre 1978 y 1985, la mayoría por recibir factores plasmáticos infectados, y la máxima incidencia se produjo en 1982, año en el cual tuvieron lugar 22 infecciones por 100 personas-años[147]. La primera prueba de detección selectiva se introdujo en 1985 y desde 1987 se han descrito pocas infecciones nuevas en hemofílicos[147]. Como se ha comentado ya, la introducción de la detección selectiva con PAAN ha reducido de forma notable el riesgo de transmisión de VIH, de modo que el último caso notificado fue en 2002.

Los métodos redundantes también han resultado útiles para confirmar el estado infeccioso para el seguimiento de los donantes de sangre. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de ARN de VIH ha resultado útil para determinar el estado serológico respecto al VIH de los pacientes con resultados indeterminados en las pruebas de inmunotransferencia (Western blot)[148]. Estos resultados se producen en 1 de cada 5.000 donaciones y suelen ser falsos positivos[149].

Virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 2

En junio de 1992, la Food and Drug Administration (FDA) ordenó la detección selectiva de VIH-2[150]. Desde entonces se han identificado pocos donantes positivos para este virus y no se han descrito casos de

transmisión en EE.UU., aunque sí se han producido algunos asociados a transfusiones en otras partes del mundo[151,152].

Virus linfotrópicos de linfocitos T humanos de tipos I y II

Los virus HTLV-I y II, a diferencia del VIH-1 y 2, se asocian a células y sólo se pueden transmitir predominantemente en las transfusiones de componentes de la sangre[153]. La detección selectiva de ambos virus se realiza con una sola prueba. La frecuencia de transmisión de HTLV-I se redujo casi 10 veces (de un 1 por 8.500 a un 1 por 69.000) tras la introducción de las pruebas de detección selectiva[154]. Los trasplantes de órganos sólidos de un donante positivo para HTLV-I determinaron una rápida progresión a mielopatía subaguda en 3 receptores. Este fenómeno no se ha descrito sin embargo tras las transfusiones[155].

Virus de las hepatitis B y D

El de la hepatitis B sigue siendo el patógeno viral de transmisión sanguínea más frecuente en la población de donantes de sangre y el de mayor riesgo residual, a pesar de realizar pruebas de detección selectiva. La transmisión del VHB ocurre en 1 de cada 205.000 transfusiones[156]. El riesgo persiste porque la prueba de detección selectiva no es del todo sensible (se sabe desde hace tiempo que es posible la transmisión a partir de donantes negativos para HBsAg) y por el prolongado período de ventana, que dura unos 2 meses. En los países que realizan una detección selectiva de HBcAc, la mayor parte de las transmisiones se producen en este período de ventana, mientras que en los que no miden el estado de anticuerpos del core, la mitad de los casos aparecen en este período ventana y la otra mitad se explican por la falta de sensibilidad de HBsAg como prueba de detección selectiva[128].

Se desarrolló una prueba basada en la PAAN para el VHB con el fin de su detección selectiva, pero hasta la fecha sólo se ha utilizado con fines de investigación, ya que existen argumentos en contra de su rentabilidad. Con la sensibilidad actual, la PAAN podría acortar el período de ventana de forma muy modesta, de 59 a 49 días. Esto sólo conseguiría una ligera reducción del riesgo, de 1 por 220.000 a 1 por 250.000[157]. Sin embargo, los datos sugieren que la reducción del riesgo residual puede ser más elevada. En Europa Central, donde se utiliza la PAAN desde 1997, la detección selectiva rutinaria identificó a 6 donantes infectados más realizando un total de 3,6 millones de pruebas[158]. Esto se traduce en un riesgo de transmisión de 1:350.000. Se necesitan pruebas de detección selectiva más sensibles, sobre todo en las áreas endémicas para el VHB, como Taiwán, donde no se realizan de forma habitual dichas pruebas para HBcAc, de forma que es relativamente frecuente la transmisión por transfusiones del VHB[159]. El estudio de los HBcAc además del HBsAg sigue siendo importante, en algunos casos es más sensible que la PAAN, de modo que el uso de nuevas pruebas no elimina la necesidad de realizar estas otras en los donantes para descartar la infección por el VHB[160]. El aumento de la vacunación frente a la hepatitis B puede reducir aún más el riesgo de transmisión.

La detección selectiva en los donantes de HBsAg excluye a la mayor parte de los portadores del virus delta, aunque no a todos[161]. La identificación de los donantes con anticuerpos frente al agente delta no se realiza de forma habitual, de manera que existe un riesgo residual de transmisión de este virus a los receptores positivos para HBsAg.

Virus de la hepatitis C

La hepatitis C, que antes se conocía como hepatitis no A no B, se transmitía al menos a un 7-10% de los receptores de transfusiones a finales de la década de 1970 y principios de la de 1980[162]. La frecuencia de transmisión de la hepatitis C ha disminuido al mejorar las pruebas de detección selectiva para identificar el virus, lo que supone un ejemplo excelente de cómo la puesta en práctica de cada nueva técnica de detección selectiva ha mejorado la seguridad de la sangre. Más de 90% de los receptores de hemoderivados contaminados por VHC desarrollaban la infección[163]. Una encuesta antigua que usaba pruebas de segunda generación demostró que 3,6 de cada 1.000 donantes norteamericanos eran positivos para el VHC[164], una cifra inferior a la prevalencia descrita en la población general de EE.UU., de 10-20 por 1.000. La infección por el VHC en los donantes de sangre suele deberse al consumo de drogas intravenosas, aunque se han identificado otros riesgos[115].

Antes de realizar ninguna prueba, el 0,45% de las transfusiones transmitían el VHC; con la introducción en 1986 de los análisis de marcadores sustitutos (ALT y HBcAc) se redujo la frecuencia al 0,19%, y con la llegada en 1990 de las pruebas de primera generación de anticuerpos frente al VHC se llegó al 0,03%. Las pruebas de segunda generación han reducido aún más estas cifras al identificar las infecciones crónicas de un modo más exacto (es decir, aumentando la sensibilidad), más que por acortar el período de ventana. La introducción de la PAAN redujo el riesgo de transmisión a alrededor de 1 por 1,5-2 millones de transfusiones[140,141,144].

La administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) se asoció previamente con la transmisión del VHC[166]; sin embargo, la FDA exige ahora que todas las IGIV se sometan a una fase de inactivación por calor como parte de su preparación. Además, todas ellas, incluidas las administradas mediante inyección intramuscular (que nunca se han relacionado con la transmisión de agentes infecciosos), son analizadas en la actualidad para descartar el VHC.

Virus del Nilo Occidental

El virus del Nilo Occidental se ha transmitido mediante transfusiones de sangre a 32 personas desde que esta ruta de transmisión fue reconocida por primera vez en el verano de 2002[125]. Además, se produjo transmisión por trasplantes de órganos[167]. En respuesta a esta amenaza emergente se desarrolló con rapidez una PAAN para determinar el virus del Nilo Occidental, que comenzó a utilizarse en 2003 y en la actualidad se emplea de modo rutinario para la detección selectiva de las donaciones de sangre; se han descubierto miles de donaciones infectadas por el virus del Nilo Occidental[142,143]. Debido a la carga logística y económica de las pruebas individuales, las pruebas de detección selectiva del virus del Nilo Occidental estudian grupos de 6 o 16 donaciones (es decir, analizan grupos pequeños), con PAAN de las muestras individuales cuando las pruebas de detección selectiva de seguimiento de los grupos pequeños hayan sido positivas. Sin embargo, todavía siguen produciéndose casos «intercurrentes» de transmisión del virus del Nilo Occidental mediante transfusiones, porque las pruebas de análisis de grupos pequeños no son tan sensibles como la PAAN de las muestras individuales. Como respuesta, los bancos de sangre están utilizando estrategias para desencadenar un cambio desde el análisis de grupos pequeños hasta la PAAN individual en áreas con una gran actividad epidémica durante los picos estacionales[168]. Los médicos deben sospechar la infección por el virus del Nilo Occidental en pacientes que recientemente hayan recibido una transfusión o un trasplante y que desarrollen una encefalitis o una parálisis flácida inexplicable[169].

Herpesvirus

El virus del herpes humano 8 (VHH-8), que es responsable del sarcoma de Kaposi, se cree que se asocia principalmente a los leucocitos, lo que sugiere un riesgo bajo de transmisión, y se han documentado pocos casos de transmisión. La baja frecuencia de transmisión reconocida puede reflejar, en parte, la dificultad en la práctica de la prueba y la elevada frecuencia de resultados positivos de fondo, pero los estudios han sugerido una asociación[170,171]. Un estudio epidemiológico realizado en Uganda demostró que la frecuencia de la transmisión es del 2,8% para las unidades de hematíes no leucorreducidas, lo que supera el riesgo asociado con los tiempos de almacenamiento menores de 4 días[172]. Se necesitan más estudios para determinar si la leucorreducción puede reducir este riesgo. La transmisión del VHH-8 con aparición de un sarcoma de Kaposi se ha descrito con mayor frecuencia en receptores de trasplantes de órganos sólidos[173].

El riesgo de transmisión de citomegalovirus (CMV) también se ha analizado[174]. El CMV, parecido al VHH-8, se asocia en gran medida a células y se transmite con los leucocitos que están presentes en las transfusiones de hematíes o de plaquetas. La transmisión de CMV a partir de plasma fresco congelado o crioprecipitados no está descrita. La falta de sensibilidad de las pruebas serológicas ha determinado un riesgo residual de transmisión del 0-6%, aunque se recurra a donantes negativos para CMV[174]. Dado que la demanda de sangre negativa para CMV supera a la oferta, se están empleando a menudo otras técnicas como la filtración de leucocitos en sangre positiva para CMV, aunque

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los dos abordajes puede que no sean equivalentes a la hora de reducir el riesgo de transmisión del CMV[137].

No se realiza de forma habitual la detección selectiva del virus de Epstein-Barr, a pesar de los casos publicados de transmisión por transfusiones.

Parvovirus B19

El parvovirus B19 se ha transmitido en concentrados de factores de la coagulación. El riesgo de transmisión a los receptores de crioprecipitados puede persistir a pesar del tratamiento con detergentes o disolventes y el calentamiento a 100 °C tras la liofilización[175]. Un estudio epidemiológico ha demostrado una correlación significativa entre recibir productos de tratamiento, la seropositividad al parvovirus B19 y limitaciones en el rango de movimiento articular[176].

Virus de la hepatitis A y E

La transmisión del virus de la hepatitis A mediante transfusiones se ha relacionado con la transfusión de hematíes, sobre todo en lactantes[177,178], y de concentrados de factor VIII[179]. Los donantes que tengan una infección asintomática inicial pueden transmitir el VHA[180]. La transmisión asociada al factor VIII se ha producido a pesar del uso adecuado de disolventes orgánicos y de detergentes para inactivar el virus. La ausencia de una cubierta lipídica alrededor del VHA puede haber contribuido a una muerte incompleta del virus durante la preparación del concentrado. Como el riesgo es pequeño, pero persistente, se ha recomendado la vacunación frente a la hepatitis A de los receptores crónicos de productos elaborados a partir de plasma[181]. La revisión de todos los casos de hepatitis entre 1998 y 2002 en EE.UU. entre personas con trastornos hemorrágicos no demostró ningún caso de infección por el VHA a través de concentrados de factores[182].

El virus de la hepatitis E, que es endémico en muchos países en vías de desarrollo, posee una epidemiología similar al VHA. Aunque todavía no se han descrito casos en Estados Unidos[183], se han observado casos de transmisión por transfusiones en el resto del mundo.

Hepatitis no A-E

Buscar la causa de la hepatitis no A-E ha llevado a descubrir muchos candidatos posibles para ella pero ninguna etiología indudable. Se ha encontrado el virus de la hepatitis G (VHG) en un 1-7% de los donantes, y se puede transmitir mediante transfusiones[184]. El riesgo de transmisión es del orden de 5,3 por 10.000 unidades[185]. Sin embargo, se ha demostrado que el VHG no es la causa de la hepatitis no A-E, y todavía no se han determinado las consecuencias clínicas de la infección por el mismo[184].

Dos virus de ADN de cadena única no encapsulados, relacionados en cierta medida, conocidos como el virus transmitido por las transfusiones (VTT) y el virus SEN (que recibe su nombre de las iniciales del primer enfermo en el que se analizó), se han considerado responsables de los casos de hepatitis no A-E[186,187]. Ambos virus se encuentran en todo el mundo y aparecen con frecuencia en la sangre de las personas con hepatitis no A-E posterior a transfusiones. Sin embargo, tras el interés inicial no se ha establecido una vinculación causal.

PATÓGENOS BACTERIANOS

La infusión de hemoderivados contaminados por bacterias es otro riesgo relativamente frecuente y potencialmente mortal de las transfusiones de sangre[126,188]. El riesgo de infecciones virales transmitidas por transfusiones ha disminuido significativamente, pero la frecuencia de la transmisión de infecciones bacterianas por transfusiones ha permanecido invariable. Una posible excepción de este riesgo persistente es la transmisión mediante transfusión de *Treponema pallidum,* el agente etiológico de la sífilis, cuya ocurrencia no ha sido notificada desde hace décadas, debido probablemente a la mala supervivencia de las espiroquetas bajo las condiciones de almacenamiento actuales[189-191].

La contaminación bacteriana se puede producir durante la donación, el procesamiento, el almacenamiento o la transfusión y puede dar lugar a sepsis transmitida por la transfusión y muerte. Como las plaquetas se almacenan a temperatura ambiente, poseen un riesgo más elevado de crecimiento bacteriano que los hematíes, que se almacenan a temperaturas refrigeradas. La contaminación bacteriana de los hemoderivados ha sido la causa más frecuente de muertes relacionadas con transfusiones notificada a la FDA después de las reacciones hemolíticas, lo que representa más del 10% de los fallecimientos asociados a transfusiones entre 1985 y 1999. Aunque la inspección visual en ocasiones puede poner de manifiesto una unidad con contaminación importante, no siempre es así (fig. 305-2).

Una estimación basada en cultivos ha indicado que la frecuencia de contaminación bacteriana es de 1 por 2.000-3.000 unidades en las transfusiones de plaquetas y de 1 por 30.000 en las de concentrados de hematíes[192-195]. Las estimaciones de la frecuencia de reacciones clínicamente evidentes tras transfusiones de hemoderivados con contaminación bacteriana son más variables, de 1 por 5.000 a 1 por 100.000, aunque por lo general se acepta que los concentrados de plaquetas suponen un mayor riesgo por dosis terapéutica que las plaquetas obtenidas mediante aféresis[196]. Se diseñó un estudio nacional, The Assesment of the Frequency of Blood Component Bacterial Contamination Associated with Transfusion (BaCon), para identificar las reacciones graves, que resultó en la confirmación de sepsis transmitidas mediante transfusión por medio de la notificación pasiva. En un período de 3 años se notificaron 56 casos y se confirmaron 34, sobre todo por plaquetas contaminadas. Aunque los estafilococos y otros microorganismos grampositivos fueron los asociados con mayor frecuencia con la sepsis transmitida por transfusiones, los microorganismos gramnegativos, como *Escherichia coli* y especies de *Serratia* se asociaron estadísticamente con resultados mortales. Nueve enfermos (26,5%) fallecieron por las infecciones transmitidas. El estudio BaCon estima que se produce 1 sepsis transmitida por transfusión por cada 100.000 unidades de plaquetas y 1 por cada 5 millones de concentrado de hematíes, lo que refleja la dificultad para reconocer y confirmar estas situaciones clínicas mal apreciadas[127,197].

Se ha establecido de forma clara que una mayor duración del almacenamiento de los eritrocitos y las plaquetas aumenta el riesgo de contaminación bacteriana. Sin embargo, los microorganismos gramnegativos pueden crecer con rapidez y alcanzar niveles letales de

Figura 305-2 Unidad de plaquetas con *Klebsiella pneumoniae* (cultivo cuantitativo, 6,5 unidades formadoras de colonias [UFC] por mililitro) en la que se observa coagulación fibrinosa 4 días después de la inoculación en laboratorio. *(De Hay S, Brecher M. Egg drop soup platelets: Gross bacterial contamination of a platelet product. Transfusion. 2007; 47:1335-1336.)*

endotoxinas en unidades de plaquetas de 3 días de antigüedad. Además, no es posible acortar los tiempos de almacenamiento actuales de 5 días para las plaquetas, porque podría hacer que se descartaran demasiadas unidades no infectadas, lo que agravaría la escasez nacional crónica de sangre. Además, se puede producir la contaminación durante la producción y envasado de las bolsas de sangre[198]. Recientemente, la AABB está pidiendo a los miembros que utilicen un método para detectar la contaminación bacteriana de las plaquetas; para las plaquetas obtenidas mediante aféresis, los centros de recogida de donaciones utilizan generalmente medios de cultivo líquido, mientras que para los concentrados de plaquetas se utilizan varios métodos, no bien validados. Esto ha dado como resultado una disminución significativa del riesgo, pero no su desaparición. La American Red Cross ha descrito una disminución en el riesgo de reacciones sépticas debido a plaquetas obtenidas mediante aféresis de 1 por 33.000 a 1 por 75.000; el riesgo asociado a los concentrados de plaquetas probablemente siga invariable[199]. En Estados Unidos se están emprendiendo otros abordajes activos para reducir el riesgo, y ya se están poniendo en práctica en otros países. Consisten en evitar la contaminación mejorando la preparación de la piel y desechando los primeros 15-30 ml de sangre extraídos; optimizar el volumen y el tiempo de almacenamiento antes del cultivo; desarrollar pruebas a realizar en el momento de la transfusión, y en métodos de reducción de patógenos, como la inactivación mediante el tratamiento fotoquímico de las unidades[126].

Se están investigando las posibles consecuencias inmunosupresoras de la transfusión de sangre, pero varios trabajos sugieren que la transfusión de sangre, especialmente de unidades con tiempos de almacenamiento prolongados, puede aumentar el riesgo de infección y de sufrir resultados adversos[200].

Hematíes

Históricamente, las bacterias gramnegativas, como *Yersinia enterocolitica, Pseudomonas fluorescens, Serratia marcescens* y *Serratia liquefaciens,* causaban la mayoría de los casos de infecciones transmitidas por transfusiones de hematíes contaminados[192,201] (tabla 305-3). La transmisión de infecciones bacterianas por medio de eritrocitos es menos común que por medio de plaquetas, ya que los eritrocitos se almacenan a temperaturas refrigeradas, lo que permite un tiempo de almacenamiento más prolongado. El almacenamiento de los hematíes puede durar 35-42 días, según el tipo de aditivos que se empleen. Casi todos los casos de infecciones se han asociado a hematíes almacenados más de 9 días y parecen derivar de un crecimiento intensificado de ciertos microorganismos a temperaturas de almacenamiento bajas (4 °C). Esto se demuestra mejor gracias a un caso de infección por *Y. enterocolitica* asociada a una transfusión en un donante de sangre autólogo, que sufrió una bacteriemia tras recibir su propia sangre almacenada 41 días tras la donación[202].

Los donantes con infección por *Y. enterocolitica* suelen estar asintomáticos en el momento de la donación, aunque muchos pueden recordar haber sufrido un cuadro diarreico alrededor de 1 mes antes de la misma. Aunque la diarrea puede indicar exposición a alimentos contaminados, en el cuestionario al donante no se han introducido preguntas sobre diarreas previas, debido a la falta de especificidad del síntoma. Si se utilizara esta pregunta para la detección selectiva, se tendrían que excluir hasta un 10% de los donantes[192]. A pesar de haberse sugerido una asociación con productos contaminados con *Y. enterocolitica,* el estudio BaCon sólo detectó un caso de sepsis transmitida por transfusión causada por este microorganismo y avisó de su sustitución en la contaminación de los eritrocitos por otros microorganismos gramnegativos, como *E. coli* y especies raras de *Pseudomonas* y *Serratia*[201]. En un paciente con bacteriemia por *P. fluorescens* o *S. liquefaciens* se debe buscar de modo riguroso un posible origen nosocomial, como una transfusión o la infusión de productos contaminados. A diferencia de las plaquetas, en la actualidad no existen pruebas de laboratorio de detección selectiva para reducir el riesgo de contaminación bacteriana en los eritrocitos, aunque se está investigando una prueba de endotoxina rápida.

TABLA 305-3 Microorganismos implicados en bacteriemias mortales transmitidas mediante transfusiones, incluyendo la asociación con endotoxinas (resultados del estudio BaCon)*

Plaquetas
Estreptococos del grupo B
Escherichia coli
*Pseudomonas rettgeri**
*Serratia marcescens**
Unidades de hematíes
Staphylococcus epidermidis
*Serratia liquefaciens**

*Asociados con 9.090 a 273.500 unidades formadoras de endotoxina por mililitro.
De Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR y cols. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion.* 2001;41:1493-1499.

Plaquetas

Las transfusiones de plaquetas se asocian a un espectro distinto de bacterias[203,204]. Los microorganismos encontrados con mayor frecuencia son *Staphylococci* y especies de estreptococos. Las bacterias gramnegativas, incluyendo enterobacterias (*E. coli, S. marcescens* y especies de *Enterobacter*) son menos frecuentes, pero pueden crecer con rapidez, producir endotoxinas y causar la muerte[127] (v. tabla 305-3).

Hace años, los pacientes recibían plaquetas combinadas de 6-10 donantes, cualquiera de los cuales podría estar contaminado, lo que aumenta el riesgo por transfusión. El uso preferente de plaquetas de un donante único (mediante aféresis) puede reducir el riesgo[196].

Igual que sucede con los eritrocitos, las plaquetas contaminadas suelen ser más antiguas (p. ej., las almacenadas durante 4-5 días)[205]. Por eso, la FDA acortó en 1985 el tiempo de almacenamiento aceptable para las plaquetas de 7 a los actuales 5 días. Las plaquetas de aféresis se guardan menos tiempo, lo que reduce aún más el riesgo de usarlas. Un estudio que pretendía aumentar el tiempo de almacenamiento de las plaquetas obtenidas mediante aféresis de 5 a 7 días fue interrumpido debido a que se observó un número inaceptable de microorganismos en los cultivos de las unidades estudiadas[206].

OTROS AGENTES TRANSMITIDOS A TRAVÉS DE HEMODERIVADOS

Bacterias transmitidas por garrapatas

La anaplasmosis y otras enfermedades transmitidas por garrapatas, como la ehrlichiosis humana y la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, representan un riesgo potencial de ser transmitidas por medio de una transfusión de sangre en Estados Unidos[207]. La detección del antecedente de una picadura de garrapata reciente es poco probable que identifique a los donantes de alto riesgo, ya que es poco frecuente que se recuerde esta exposición[207]. A medida que aumenta la incidencia de enfermedades transmitidas por garrapatas, también debería aumentar la vigilancia de los médicos ante la posible transmisión de estos agentes a través de una transfusión.

Se ha descrito que *Anaplasma phagocytophilum,* el agente causal de la ehrlichiosis granulocítica humana, puede transmitirse mediante transfusión de hematíes[208]. Las rickettsias, incluyendo el agente etiológico de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, también pueden transmitirse raramente mediante la transfusión sanguínea[207]. Como las rickettsias infectan los leucocitos, es de esperar que las técnicas de leucorreducción disminuyan el riesgo de transmisión a través de componentes celulares. Aunque desde hace tiempo se ha afirmado que la enfermedad de Lyme puede transmitirse mediante transfusión, todavía no se ha notificado ningún caso de transmisión a través de hemoderivados; lo que puede deberse a la falta de supervivencia de la espiroqueta etiológica bajo las condiciones de almacenamiento de los componentes de la sangre. La posible infección con agentes transmitidos por garrapatas debe sospecharse si los receptores de la transfusión desarrollan un cuadro agudo de trombocitopenia o anemia hemolítica tras la transfusión, en especial si se acompaña de fiebre. También debe considerarse la infección simultánea con múltiples agentes transmitidos por garrapatas (p. ej., *Babesia* y especies de *Anaplasma*)[208].

Parásitos

T. cruzi, que provoca la enfermedad de Chagas, es endémico en ciertas regiones de América del Sur y Central. Los investigadores de EE.UU. han descrito casos aislados de transmisión de *T. cruzi* mediante transfusiones de sangre[209]. Se estima que hasta 100.000 personas infectadas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por *T. cruzi* residen en EE.UU. En Los Ángeles y Miami, donde existen muchos inmigrantes de áreas endémicas, un estudio observó que el 7,3% y el 14,3% de los donantes de sangre, respectivamente, tienen riesgo de presentar *T. cruzi* por sus antecedentes. De ellos, 1 de cada 7.500 a 9.000 tienen anticuerpos detectables. Lookback no encontró que 18 receptores de unidades de donantes seropositivos se hubieran vuelto seropositivos o desarrollado la enfermedad, pero los datos eran limitados[210]. Aunque la prevalencia de la enfermedad es baja en general entre los donantes, la disponibilidad de una prueba de anticuerpos en sangre resultó en la adopción voluntaria de la detección selectiva por múltiples bancos de sangre, lo que constituye la mayoría del aporte de sangre[211]. Se estimó que 1 de cada 30.000 donantes presentaban infección por *T. cruzi* con la prueba de detección selectiva inicial y con las pruebas de confirmación. Los resultados positivos más frecuentes se observaron en California y Florida, aunque la distribución fue nacional, lo que en términos generales refleja la inmigración de países endémicos[211]. Los estudios en curso de Lookback indican que la frecuencia de transmisión puede ser tan baja como del 10%, pero el tratamiento de los cientos de donantes infectados reconocidos durante la detección selectiva es un tema complicado[212,213]. El número de donantes con pruebas de infección pasada que no presentan factores de riesgo claro también ha suscitado la posibilidad de que pueden existir más casos autóctonos de enfermedad de Chagas que los apreciados en la actualidad[214].

Al menos se han descrito 70 casos de babesiosis por transfusiones desde 1979, y se sospecha que puedan existir más casos, porque en la actualidad la enfermedad no se declara a nivel nacional[215,216]. La mayoría de los casos investigados son debidos a *Babesia microti,* presentes principalmente en los estados del nordeste y del norte de la región central de los EE.UU. Sin embargo, también se han visto implicadas otras especies, como *Babesia duncani* (conocida previamente como WA-1), y como los hemoderivados son transportados fuera de las áreas endémicas, la babesiosis transmitida por transfusiones puede producirse en cualquier parte de Estados Unidos. Los pacientes inmunocomprometidos o asplénicos poseen más riesgo de sufrir formas más graves de la enfermedad. La detección selectiva de la babesiosis en los donantes de sangre se realiza sólo mediante cuestionarios. Como la incidencia de babesiosis transmitida por transfusiones parece estar aumentando, se hace más urgente contar con técnicas efectivas para la detección selectiva[216].

Hace tiempo que se conoce la posible transmisión mediante transfusiones del paludismo. Entre 1963 y 1999 en EE.UU. se diagnosticaron 93 casos de paludismo por transfusiones y 10 pacientes fallecieron[217]. La mayor parte de los donantes infectados habrían sido excluidos como tales si en aquel momento se hubieran aplicado las normas de exclusión actuales. La transmisión del paludismo a través de transfusiones ha seguido disminuyendo, y los pocos casos diagnosticados se asocian con antecedentes de paludismo o con residentes en áreas donde la enfermedad es endémica más que con antecedentes aislados de viajes breves[218].

Priones

Se desconoce el riesgo de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica a través de las transfusiones, aunque no se han descrito casos[219]. Por el contrario, se ha descrito la transmisión mediante transfusión de la vECJ que se adquiere al consumir ternera y productos bovinos contaminados con el agente causal de la encefalopatía espongiforme bovina. Entre 2003 y 2007 se declararon cuatro casos, todos ellos en Reino Unido, de pacientes que adquirieron el agente de la vECJ a través de transfusiones de hematíes. Dos de los receptores de los hematíes desarrollaron vECJ y fallecieron por la enfermedad; el tercero murió de una enfermedad no relacionada, pero presentaba signos de la infección, y el cuarto paciente seguía vivo en 2007[220,221]. Es poco probable que estos casos se hubiesen diagnosticado si no existiese un sistema operativo en Reino Unido para el seguimiento de los resultados sanitarios en los receptores de transfusiones. Antes de que se declarasen casos, la notable preocupación en Estados Unidos llevó a excluir a los donantes de Gran Bretaña o a los que hubiesen permanecido mucho tiempo en Europa Occidental. Aunque se excluyeron muchas donaciones, las medidas preventivas parecían estar justificadas[222].

Enfermedades infecciosas transmitidas mediante trasplante de órganos sólidos y otros tejidos

Los avances en la tecnología sanitaria han logrado la proliferación de productos biológicos destinados a mantener y mejorar la calidad de vida; más de 25.000 órganos sólidos y 1,5 millones de aloinjertos de tejidos son trasplantados anualmente. Sin embargo, la proliferación de estos productos también ha aumentado las oportunidades de transmisión de patógenos infecciosos, como virus, bacterias y parásitos. Un donante de un órgano o de tejidos puede transmitir una enfermedad, bien sea infecciosa o neoplásica, hasta a 100 receptores. La transmisión de una enfermedad a través del trasplante de órganos o de tejidos es un problema de salud pública y un motivo de preocupación para la seguridad del paciente, porque puede originar enfermedades graves o la muerte de los receptores.

Entre las enfermedades o los microorganismos transmitidos a través del trasplante de órganos u otros tejidos se encuentran el VIH, el VHC, el virus del Nilo Occidental, el virus de la rabia, el virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML), la tuberculosis, el paludismo, la babesiosis y el *T. cruzi* (enfermedad de Chagas). En el caso del virus del Nilo Occidental, la rabia y el VCML, el hallazgo de meningoencefalitis o de signos atípicos en la autopsia de varios receptores en el mismo centro médico consiguió relacionarlos con un donante común, en el que se diagnosticó la infección tras realizar pruebas adicionales[167,223,224].

Los esfuerzos recientes por declarar las enfermedades han proporcionado la estimación de que las enfermedades infecciosas o neoplásicas pueden transmitirse hasta al 1% de los receptores de trasplantes de órganos sólidos, en muchos de los cuales no se diagnostica la transmisión y la enfermedad se atribuye al rechazo del órgano o a su reactivación.[225]. Resulta fundamental que los profesionales sanitarios reconozcan las evoluciones atípicas en estos pacientes y comuniquen la información referente a la sospecha de transmisión tan rápido como sea posible, de modo que las autoridades sanitarias puedan investigar y ayudar a iniciar las medidas preventivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. MacCallum FO, Bauer DJ. Homologous serum jaundice: Transmission experiments with human volunteers. *Lancet*. 1944;5:622-627.
2. Seeff LB, Beebe GW, Hoofnagle JH, et al. A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army. *N Engl J Med*. 1987;16:965-970.
3. Mendelssohn K, Witts LJ. Transmission of infection during withdrawal of blood. *Br Med J*. 1945;5:625-626.
4. Droller J. An outbreak of hepatitis in a diabetic clinic. *Br Med J*. 1945;5:623-625.
5. Neefe JR, Stokes J, Gellis SS. Homologous serum hepatitis and infectious (epidemic) hepatitis: Experimental study of immunity and cross immunity in volunteers, a preliminary report. *Am J Med Sci*. 1945;210:561-575.
6. MacCallum FO, Bradley WH. Transmission of infective hepatitis to human volunteers. *Lancet*. 1944;2:228-231.
7. Neefe JR, Stokes J Jr, Reinhold JG, et al. Hepatitis due to the injection of homologous blood products in human volunteers. *J Clin Invest*. 1944;23:836-853.
8. Neefe JR, Stokes J Jr, Reinhold JG. Oral administration to volunteers of feces from patients with homologous serum hepatitis and infectious (epidemic) hepatitis. *Am J Med Sci*. 1945;210:29-32.
9. Paul JR, Havens WP Jr, Sabin AB. Transmission experiments in serum jaundice and infectious hepatitis. *JAMA*. 1945;128:911-915.
10. Rosenbaum JR, Sepkowitz KA. Infectious disease experimentation involving human volunteers. *Clin Infect Dis*. 2002;34:963-971.
11. Liebowitz S, Greenwald L, Cohen I, Litwins J. Serum hepatitis in a blood bank worker. *JAMA*. 1949;140:1331-1333.
12. Trumbull ML, Greiner DJ. Homologous serum jaundice: An occupational hazard to medical personnel. *JAMA*. 1951;145:965-967.
13. Kuh C, Ward WE. Occupational virus hepatitis: An apparent hazard for medical personnel. *JAMA*. 1950;143:631-635.
14. Byrne EB. Viral hepatitis: An occupational hazard of medical personnel. *JAMA*. 1966;195:362-364.
15. Harpaz R, Von Seidlein L, Averhoff FM, et al. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med*. 1996;334:549-554.
16. The Incident Investigation Teams. Transmission of hepatitis B to patients from four infected surgeons without hepatitis B e antigen. *N Engl J Med*. 1997;336:178-184.
17. Esteban JI, Gomez J, Martell M, et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med*. 1996;334:555-560.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of health-care workers: Recommendations of the Advisory

Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46(RR–18): 1-42.
19. Noble RC, Kane MA, Reeves SA, et al. Posttransfusion hepatitis A in a neonatal intensive care unit. *JAMA*. 1984;252: 2711-2715.
20. Drusin LM, Sohmer M, Groshen SL, et al. Nosocomial hepatitis A infection in a paediatric intensive care unit. *Arch Dis Child*. 1987;62:690-695.
21. Doebbeling BN, Li N, Wenzel RP. An outbreak of hepatitis A among health care workers: Risk factors for transmission. *Am J Public Health*. 1993;83:1679-1684.
22. Goodman RA, Carder CC, Allen JR, et al. Nosocomial hepatitis A transmission by an adult patient with diarrhea. *Am J Med*. 1982;73:220-226.
23. Baptiste R, Koziol D, Henderson DK. Nosocomial transmission of hepatitis A in an adult population. *Infect Control*. 1987;8:364-370.
24. Jensenius M, Ringertz SH, Berild D, et al. Prolonged nosocomial outbreak of hepatitis A arising from an alcoholic with pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 1998;30:119-123.
25. Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, et al. Guideline for infection control in healthcare personnel, 1998. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19:407-463.
26. Recommended adult immunization schedule—United States, October 2007-September 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56:Q1-A4. Available at http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5641-Immunizationa1.htm. (accessed April 2009).
27. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55(RR-07):1-23. Available at http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5507a1.htm (accessed April 2009).
28. Siddiqui AR, Jooma RA, Smego RA Jr. Nosocomial outbreak of hepatitis E in Pakistan with possible parenteral transmission. *Clin Infect Dis*. 2005;40:908-909.
29. Mahoney FJ, Stewart K, Hu H, et al. Progress toward the elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in the United States. *Arch Intern Med*. 1997;157:2601-2605.
30. Occupational Safety and Health Administration. Occupational exposure to bloodborne pathogens: Final rule. *Fed Regist*. 1991;56:64175-64182.
31. Agerton TB, Mahoney FJ, Polish LB, et al. Impact of the bloodborne pathogens standard on vaccination of healthcare workers with hepatitis B vaccine. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995;16:287-291.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B vaccination—United States, 1982-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:549-5522002. 563.
33. Mast EE, Alter MJ. Prevention of hepatitis B virus infection among health-care workers. In: Ellis RE, editor. *Hepatitis B Vaccines in Clinical Practice*. New York: Marcel Dekker; 1993:295-307.
34. Lewis TL, Alter HJ, Chalmers TC, et al. A comparison of the frequency of hepatitis-B antigen and antibody in hospital and nonhospital personnel. *N Engl J Med*. 1973;289:647-651.
35. Feldman RE, Schiff ER. Hepatitis in dental professionals. *JAMA*. 1975;232:1228-1230.
36. Gibas A, Blewett DR, Schoenfeld DA, et al. Prevalence and incidence of viral hepatitis in health workers in the prehepatitis B vaccination era. *Am J Epidemiol*. 1992;136:603-610.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U. S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;50(RR–11):1-52.
38. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial*. 2005;18:52-61.
39. Garibaldi RA, Rasmussen CM, Holmes AW, et al. Hospital-acquired serum hepatitis: Report of an outbreak. *JAMA*. 1972;219:1577-1580.
40. Gerety RJ, Hepatitis B. transmission between dental or medical workers and patients. *Ann Intern Med*. 1981;95:229-231.
41. Lettau LA, Smith JD, Williams D, et al. Transmission of hepatitis B with resultant restriction of surgical practice. *JAMA*. 1986;255:934-937.
42. Weber DJ, Hoffmann KK, Rutala WA. Management of the healthcare worker infected with human immunodeficiency virus: Lessons from nosocomial transmission of hepatitis B virus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991;12:625-630.
43. Bell DM, Shapiro CN, Ciesielski CA, et al. Preventing bloodborne pathogen transmission from health-care workers to patients: The CDC perspective. *Surg Clin North Am*. 1995;75:1189-1203.
44. Spijkerman IJ, van Doorn LJ, Janssen MH, et al. Transmission of hepatitis B virus from a surgeon to his patients during high-risk and low-risk surgical procedures during 4 years. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:306-312.
45. Recommendations for preventing transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to patients during exposure-prone invasive procedures. *AORN J*. 1991;54:576-582.
46. Gerberding JL. The infected health care provider. *N Engl J Med*. 1996;334:594-595.
47. Shanson DC, Hepatitis B. outbreak in operating-theatre and intensive care staff (Letter). *Lancet*. 1980;2:596.
48. Petrosillo N, Puro V, Jagger J, et al. The risks of occupational exposure and infection by human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus in the dialysis setting. Italian Multicenter Study on Nosocomial and Occupational Risk of Infections in Dialysis. *Am J Infect Control*. 1995;23: 278-285.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of hepatitis B virus infection among hemodialysis patients—California, Nebraska, and Texas, 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:285-289.
50. Alter MJ, Favero MS, Maynard JE. Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis*. 1986;153:1149-1151.
51. Narendranathan M, Philip M. Reusable needles: A major risk factor for acute virus B hepatitis. *Trop Doct*. 1993;23:64-66.
52. Hutin YJ, Harpaz R, Drobeniuc J, et al. Injections given in healthcare settings as a major source of acute hepatitis B in Moldova. *Int J Epidemiol*. 1999;28:782-786.
53. Polish LB, Shapiro CN, Bauer F, et al. Nosocomial transmission of hepatitis B virus associated with the use of a spring-loaded finger-stick device. *N Engl J Med*. 1992;326: 721-725.
54. De Schrijver K, Maes I, Van Damme P, et al. An outbreak of nosocomial hepatitis B virus infection in a nursing home for the elderly in Antwerp (Belgium). *Acta Clin Belg*. 2005;60:63-69.
55. Rosenheim M, Cadranel JF, Stuyver L, et al. Nosocomial transmission of hepatitis B virus associated with endomyocardial biopsy. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30:1274-1280.
56. Morris IM, Cattle DS, Smits BJ. Endoscopy and transmission of hepatitis B (Letter). *Lancet*. 1975;2:1152.
57. Kent GP, Brondum J, Keenlyside RA, et al. A large outbreak of acupuncture-associated hepatitis B. *Am J Epidemiol*. 1988;127:591-598.
58. Oren I, Hershow RC, Ben-Porath E, et al. A common-source outbreak of fulminant hepatitis B in a hospital. *Ann Intern Med*. 1989;110:691-698.
59. Khan AJ, Cotter SM, Schulz B, et al. Nosocomial transmission of hepatitis B virus infection among residents with diabetes in a skilled nursing facility. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:313-318.
60. Canter J, Mackey K, Good LS, et al. An outbreak of hepatitis B associated with jet injections in a weight reduction clinic. *Arch Intern Med*. 1990;150:1923-1927.
61. Harling R, Turbitt D, Millar M, et al. Passage from India: An outbreak of hepatitis B linked to a patient who acquired infection from health care overseas. *Public Health*. 2007;121: 734-741.
62. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55(RR-16):1-25. Available at http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5516a1.htm. (accessed April 2009).
63. Beasley RP, Hwang LY, Stevens CE, et al. Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: Final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1983;3:135-141.
64. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: Results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med*. 2005;142:333-341.
65. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinsin AJ, et al. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population: Results of a 10-year study. *J Infect Dis*. 1997;175:674-677.
66. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57(RR-08):1-20. Available at http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5708a1.htm. (accessed April 2009).
67. Roome AJ, Walsh SJ, Cartter ML, et al. Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. *JAMA*. 1993;270:2931-2934.
68. Playford EG, Hogan PG, Bansal AS, et al. Intradermal recombinant hepatitis B vaccine for healthcare workers who fail to respond to intramuscular vaccine. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:87-90.
69. Ghebrehewet S, Baxter D, Falconer M, Paver K. Intradermal recombinant hepatitis B vaccination (IDRV) for nonresponsive healthcare workers (HCWs). *Hum Vaccine*. 2008;4: 280-285.
70. Cardell K, Akerlind B, Sällberg M, et al. Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous nonresponders to hepatitis B vaccine. *J Infect Dis*. 2008;198:299-304.
71. Simard EP, Miller JT, George PA, et al. Hepatitis B vaccination coverage levels among healthcare workers in the United States, 2002-2003. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28: 783-790.
72. Halpern SD, Asch DA, Shaked A, et al. Inadequate hepatitis B vaccination and post-exposure evaluation among transplant surgeons: Prevalence, correlates, and implications. *Ann Surg*. 2006;244:305-309.
73. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for follow-up of health-care workers after occupational exposure to hepatitis C virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:603-606.
74. Zuckerman J, Clewley G, Griffiths P, et al. Prevalence of hepatitis C antibodies in clinical health-care workers. *Lancet*. 1994;343:1618-1620.
75. Klein RS, Freeman K, Taylor PE, et al. Occupational risk for hepatitis C virus infection among New York City dentists. *Lancet*. 1991;338:1539-1542.
76. Thomas DL, Gruninger SE, Siew C, et al. Occupational risk of hepatitis C infections among general dentists and oral surgeons in North America. *Am J Med*. 1996;100:41-45.
77. Lanphear BP, Linnemann CC, Cannon CG, et al. Decline of clinical hepatitis B in workers at a general hospital: Relation to increasing vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis*. 1993;16:10-14.
78. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology*. 1992;16:1109-1114.
79. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G, et al. Occupational hepatitis C virus infection in Italian health care workers. Italian Study Group on Occupational Risk of Bloodborne Infections. *Am J Public Health*. 1995;85:1272-1275.
80. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *N Engl J Med*. 1997;336: 919-922.
81. Cody SH, Hainan OV, Garfein RS, et al. Hepatitis C virus transmission from an anesthesiologist to a patient. *Arch Intern Med*. 2002;162:345-350.
82. Stark K, Hänel M, Berg T, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus from an anesthesiologist to three patients: Epidemiologic and molecular evidence. *Arch Virol*. 2006;151: 1025-1030.
83. Cardell K, Widell A, Frydén A, et al. Nosocomial hepatitis C in a thoracic surgery unit: Retrospective findings generating a prospective study. *J Hosp Infect*. 2008;68:322-328.
84. Ross RS, Viazov S, Gross T, et al. Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *N Engl J Med*. 2000;343:1851-1854.
85. Simon N, Courouce AM, Lemarrec N, et al. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int*. 1994;46:504-511.
86. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int*. 1997;51:981-999.
87. Fabrizi F, Martin P. Hepatitis C virus infection in dialysis: An emerging clinical reality. *Int J Artif Organs*. 2001;24: 123-130.
88. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Acquisition of hepatitis C virus in hemodialysis patients: A prospective study by branched DNA signal amplification assay. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:647-654.
89. Puttinger H, Vychytil A. Hepatitis B and C in peritoneal dialysis patients. *Semin Nephrol*. 2002;22:351-360.
90. Caramelo C, Bartolome J, Albalate M, et al. Undiagnosed hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: Value of HCV RNA and liver enzyme levels. *Kidney Int*. 1996;50: 2027-2031.
91. Niu MT, Alter MJ, Kristensen C, et al. Outbreak of hemodialysis-associated non-A, non-B hepatitis and correlation with antibody to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis*. 1992;19:345-352.
92. Savey A, Simon F, Izopet J, et al. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:752-760.
93. Girou E, Chevaliez S, Challine D, et al. Determinant roles of environmental contamination and noncompliance with standard precautions in the risk of hepatitis C virus transmission in a hemodialysis unit. *Clin Infect Dis*. 2008;47: 627-633.
94. Hardy NM, Sandroni S, Danielson S, et al. Antibody to hepatitis C virus increases with time on hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1992;38:44-48.
95. Forns X, Fernandez-Llama P, Pons M, et al. Incidence and risk factors of hepatitis C virus infection in a haemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:736-740.
96. Hayashi H, Okuda K, Yokosuka O, et al. Adsorption of hepatitis C virus particles onto the dialyzer membrane. *Artif Organs*. 1997;21:1056-1059.
97. Rahnavardi M, Hosseini Moghaddam SM, Alavian SM. Hepatitis C in hemodialysis patients: Current global magnitude, natural history, diagnostic difficulties, and preventive measures. *Am J Nephrol*. 2008;28:628-640.
98. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med*. 1991;325:454-460.
99. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med*. 1992;327:910-915.
100. Tugwell BD, Patel PR, Williams IT, et al. Transmission of hepatitis C virus to several organ and tissue recipients from an antibody-negative donor. *Ann Intern Med*. 2005;143: 648-654.
101. Centers for Disease Control and Prevention. Acute hepatitis C virus infections attributed to unsafe injection practices at an endoscopy clinic—Nevada, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57;513-517. Available at http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5719a2.htm. (accessed April 2009).
102. Muscarella LF. Recommendations for preventing hepatitis C virus infection: Analysis of a Brooklyn endoscopy clinic's outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22:669.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

103. Tennenbaum R, Colardelle P, Chochon M, et al. Hepatitis C after retrograde cholangiography (in French). *Gastroenterol Clin Biol*. 1993;17:763-764.
104. Pañella H, Rius C, Caylà JA. Barcelona Hepatitis C Nosocomial Research Working Group. Transmission of hepatitis C virus during computed tomography scanning with contrast. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:333-336.
105. Comstock RD, Mallonee S, Fox JL, et al. A large nosocomial outbreak of hepatitis C and hepatitis B among patients receiving pain remediation treatments. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:576-583.
106. Krause G, Trepka MJ, Whisenhunt RS, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus associated with the use of multidose saline vials. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:122-127.
107. Germain JM, Carbonne A, Thiers V, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through the use of multidose vials during general anesthesia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:789-792.
108. Desenclos JC, Bourdoil-Razes M, Rolin B, et al. Hepatitis C in a ward for cystic fibrosis and diabetic patients: Possible transmission by spring-loaded finger-stick devices for self-monitoring of capillary blood glucose. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22:701-707.
109. de Lédinghen V, Trimoulet P, Mannant PR, et al. Outbreak of hepatitis C virus infection during sclerotherapy of varicose veins: Long-term follow-up of 196 patients (4535 patient-years). *J Hepatol*. 2007;46:19-25.
110. Lesourd F, Izopet J, Mervan C, et al. Transmissions of hepatitis C virus during the ancillary procedures for assisted conception. *Hum Reprod*. 2000;15:1083-1085.
111. Kaiser R, Geulen O, Matz B, et al. Risk of hepatitis C after immunoadsorption. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:342-343.
112. Sawayama Y, Hayashi J, Kakuda K, et al. Hepatitis C virus infection in institutionalized psychiatric patients: Possible role of transmission by razor sharing. *Dig Dis Sci*. 2000;45:351-356.
112a.. Thompson ND, Perz JF, Moorman AC, Holmberg SD. Nonhospital health care–associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med*. 2009;150:33-39.
113. Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, et al. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat*. 2006;13:775-782.
114. Macedo de Oliveira A, White KL, Leschinsky DP, et al. An outbreak of hepatitis C virus infections among outpatients at a hematology/oncology clinic. *Ann Intern Med*. 2005;142:898-902.
115. Sepkowitz KA. Risk to cancer patients from nosocomial hepatitis C virus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:599-602.
116. Pekova LM, Teocharov P, Sakarev A. Clinical course and outcome of a nosocomial outbreak of hepatitis C in a urology ward. *J Hosp Infect*. 2007;67:86-91.
117. Forns X, Martínez-Bauer E, Feliu A, et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology*. 2005;41:115-122.
118. Martínez-Bauer E, Forns X, Armelles M, et al. for Spanish Acute HCV Study Group. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol*. 2008;48:20-27.
119. Macedo de Oliveira A, White KL, Beecham BD, et al. Sensitivity of second-generation enzyme immunoassay for detection of hepatitis C virus infection among oncology patients. *J Clin Virol*. 2006;35:21-25.
120. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*. 2001;345:1452-1457.
121. Lettau LA, Alfred HJ, Glew RH, et al. Nosocomial transmission of delta hepatitis. *Ann Intern Med*. 1986;104:631-635.
122. Beeson PB. Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma. *JAMA*. 1943;121:1332-1334.
123. Chamberland ME. Emerging infectious agents: Do they pose a risk to the safety of transfused blood and blood products? *Clin Infect Dis*. 2002;34:797-805.
124. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA*. 2003;289:959-962.
125. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States, 2002. *N Engl J Med*. 2003;349:1236-1245.
126. Blajchman MA, Vamvakas EC. The continuing risk of transfusion transmitted infections. *N Engl J Med*. 2006;355:1303-1305.
127. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, et al. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion*. 2001;41:1493-1499.
128. Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ, et al. International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion*. 2002;42:966-972.
129. World Health Organization update: Blood safety and donation. June 2008. Available at http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs279/en/. (accessed April 2009).
130. Surgenor DM, Wallace EL, Hao SHS, et al. Collection and transfusion of blood in the United States, 1982-1988. *N Engl J Med*. 1990;322:1646-1651.
131. Sullivan MT, McCullough J, Schreiber GB, et al. Blood collection and transfusion in the United States in 1997. *Transfusion*. 2002;42:1253-1260.
132. National Blood Data Resource Center. *Comprehensive Report on Blood Collection and Transfusion in the United States in 2001: Executive Summary*. Bethesda, MD: NBDRC; 2003.
133. U.S. Department of Health and Human Serices. The 2007 National Blood Collection and Utilization Survey Report. Available at http://www.hhs.gov/ophs/bloodsafety/2007nbcus_survey.pdf (accessed April 2009).
134. Vamvakas EC, Taswell HF. Epidemiology of blood transfusion. *Transfusion*. 1994;34:464-470.
135. Williams AE, Thomson RA, Schreiber GB, et al. Estimates of infectious disease risk factors in US blood donors. Retrovirus Epidemiology Donor Study. *JAMA*. 1997;277:967-972.
136. Glynn SA, Schreiber GB, Busch MP, et al. Demographic characteristics, unreported risk behaviors, and the prevalence and incidence of viral infections: A comparison of apheresis and whole-blood donors. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion*. 1998;38:350-358.
137. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood*. 1995;86:3598-3603.
138. Glynn SA, Busch MP, Schreiber GB. Effect of a national disaster on blood supply and safety: The September 11 experience. *JAMA*. 2003;289:2246-2253.
139. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA*. 2003;289:959-962.
140. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, et al. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative US blood donors by nucleic acid amplification testing. *N Engl J Med*. 2004;351:760-768.
141. Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion*. 2002;42:975-979.
142. Stramer SL, Fang CT, Foster GA, et al. West Nile virus among blood donors in the United States, 2003 and 2004. *N Engl J Med*. 2005;353:451-459.
143. Busch MP, Caglioti S, Robertson EF, et al. Screening the blood supply for West Nile virus RNA by nucleic acid amplification testing. *N Engl J Med*. 2005;353:460-467.
144. Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion*. 2005;45:254-264.
145. Sharma UK, Stramer SL, Wright DJ, et al. Impact of changes in viral marker screening assays. Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion*. 2003;43:202-214.
146. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS surveillance report. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;9:10.
147. Kroner BL, Rosenberg PS, Aledort LM, et al. HIV-1 infection incidence among persons with hemophilia in the United States and western Europe, 1978-1990. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1994;7:279-286.
148. Leitman SF, Klein HG, Melpolder JJ, et al. Clinical implications of positive tests for antibodies to human immunodeficiency virus type 1 in asymptomatic blood donors. *N Engl J Med*. 1989;321:917-924.
149. Busch MP, Kleinman SH, Williams AE, et al. Frequency of human immunodeficiency virus (HIV) infection among contemporary anti-HIV-1 and anti-HIV-1/2 supplemental test–indeterminate blood donors. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion*. 1996;36:37-44.
150. Centers for Disease Control and Prevention. Update: HIV-2 infection among blood and plasma donors—United States, June 1992-June 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1995;44:603-606.
151. Sullivan MT, Guido EA, Metler RP, et al. Identification and characterization of an HIV-2 antibody-positive blood donor in the United States. *Transfusion*. 1998;38:189.
152. Gomes P, Abecasis A, Almeida M, et al. Transmission of HIV-2. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:683-684.
153. Chamberland M, Khabbaz RF. Emerging issues in blood safety. *Infect Dis Clin North Am*. 1998;12:217-229.
154. Vrielink H, Zaaijer HL, Reesink HW. The clinical relevance of HTLV type I and II in transfusion medicine. *Transfus Med Rev*. 1997;11:173-179.
155. Toro C, Rodes B, Poveda E, et al. Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a single donor. *Transplantation*. 2003;75:102-104.
156. Hollinger FB, Dodd RY. Hepatitis B virus traceback and lookback: Factors to consider. *Transfusion*. 2009;49:176-184.
157. Kleinman SH, Strong DM, Tegtmeier GG, et al. Hepatitis B virus (HBV) DNA screening of blood donations in minipools with the COBAS AmpliScreen HBV test. *Transfusion*. 2005;45:1247-1257.
158. Roth WK, Weber M, Petersen D, et al. NAT for HBV and anti-HBc testing increase blood safety. *Transfusion*. 2002;42:869-875.
159. Wang JT, Lee CZ, Chen PJ, et al. Transfusion-transmitted HBV infection in an endemic area: The necessity of more sensitive screening for HBV carriers. *Transfusion*. 2002;42:1592-1597.
160. Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS, et al. Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: Implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion*. 2003;43:696-704.
161. Rosina F, Saracco G, Rizzetto M. Risk of post-transfusion infection with the hepatitis delta virus: A multicenter study. *N Engl J Med*. 1985;312:1488-1491.
162. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, et al. Donor transaminase and recipient hepatitis: Impact on blood transfusion services. *JAMA*. 1981;246:630-634.
163. Goldman M, Juodvalkis S, Gill P, et al. Hepatitis C lookback. *Transfus Med Rev*. 1998;12:84-93.
164. Murphy EL, Bryzman S, Williams AE, et al. Demographic determinants of hepatitis C virus seroprevalence among blood donors. *JAMA*. 1996;275:995-1000.
165. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 1996;334:1691-1696.
166. Bresee JS, Mast EE, Coleman PJ, et al. Hepatitis C virus infection associated with administration of intravenous immune globulin: A cohort study. *JAMA*. 1996;276:1563-1567.
167. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003;29:348:2196-2203.
168. Centers for Disease Control and Prevention. West Nile virus transmission through blood transfusion—South Dakota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkl Rep*. 2007;56:76-79.
169. Centers for Disease Control and Prevention. West Nile virus infections in organ transplant recipients—New York and Pennsylvania, August-September, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:1021-1023.
170. Pellett PE, Wright DJ, Engels EA, et al. Multicenter comparison of serologic assays and estimation of human herpesvirus 8 seroprevalence among US blood donors. *Transfusion*. 2003;43:1260-1268.
171. Dollard SC, Nelson KE, Ness PM, et al. Possible transmission of human herpesvirus-8 by blood transfusion in a historical United States cohort. *Transfusion*. 2005;45:500-503.
172. Hladik W, Dollard SC, Mermin J, et al. Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med*. 2006;355:1331-1338.
173. Barozzi P, Luppi M, Facchetti F, et al. Post-transplant Kaposi sarcoma originates from the seeding of donor-derived progenitors. *Nat Med*. 2003;9:554-561.
174. Bowden RA. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1995;9:155-166.
175. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization. *Transfusion*. 1997;37:517-522.
176. Soucie JM, Siwak EB, Hooper WC, et al. Universal Data Collection Project Working Group. Human parvovirus B19 in young male patients with hemophilia A: Associations with treatment product exposure and joint range-of-motion limitation. *Transfusion*. 2004;44:1179-1185.
177. Sherertz RJ, Russell BA, Reuman PD. Transmission of hepatitis A by transfusion of blood products. *Arch Intern Med*. 1984;144:1579-1580.
178. Giacoia GP, Kasprisin DO. Transfusion-acquired hepatitis A. *South Med J*. 1989;82:1357-1360.
179. Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A, et al. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. The Italian Collaborative Group. *Ann Intern Med*. 1994;120:1-7.
180. Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE. Transmission of hepatitis A via WBC-reduced RBCs and FFP from a single donation. *Transfusion*. 2003;43:536-540.
181. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(RR-12):1-37.
182. Centers for Disease Control and Prevention. Blood safety monitoring among persons with bleeding disorders—United States, May 1998-June 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;51:1152-1154.
183. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, et al. Hepatitis E. An emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:698-709.
184. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med*. 1997;336:747-754.
185. Prati D, Zanella A, Bosoni P, et al. The incidence and natural course of transfusion-associated GB virus C/hepatitis G virus infection in a cohort of thalassemic patients. The Cooleycare Cooperative Group. *Blood*. 1998;91:774-777.
186. Shibata M, Wang RY, Yoshiba M, et al. The presence of a newly identified infectious agent (SEN virus) in patients with liver diseases and in blood donors in Japan. *J Infect Dis*. 2001;184:400-404.
187. Yzebe D, Xueref S, Baratin D, et al. TT virus: A review of the literature. *Panminerva Med*. 2002;44:167-177.
188. Jacobs MR, Palavecino E, Yomtovian R. Don't bug me: The problem of bacterial contamination of blood components—Challenges and solutions. *Transfusion*. 2001;41:1331-1334.
189. Gardella C, Marfin AA, Kahn RH, et al. Persons with early syphilis identified through blood or plasma donation screening in the United States. *J Infect Dis*. 2002;185:545-549.
190. van der Sluis JJ, Onvlee PC, Kothe FC, et al. Transfusion syphilis, survival of *Treponema pallidum* in donor blood. I: Report of an orientating study. *Vox Sang*. 1984;47:197-204.

191. Orton SL, Liu H, Dodd RY, et al. ARCNET Epidemiology Group. Prevalence of circulating Treponema pallidum DNA and RNA in blood donors with confirmed-positive syphilis tests. *Transfusion*. 2002;42:94-99.
192. Wagner SJ, Friedman LI, Dodd RY. Transfusion-associated bacterial sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7:290-302.
193. Klein HG, Dodd RY, Ness PM, et al. Current status of microbial contamination of blood components: Summary of a conference. *Transfusion*. 1997;37:95-101.
194. Reading FC, Brecher ME. Transfusion-related bacterial sepsis. *Curr Opin Hematol*. 2001;8:380-386.
195. Blajchman MA, Goldman M. Bacterial contamination of platelet concentrates. *Semin Hematol*. 2001;38(Suppl 11): 20-26.
196. Ness P. Single-donor platelets reduce the risk of septic platelet transfusion reactions. *Transfusion*. 2001;41:857-861.
197. Yomtovian R. A prospective microbiologic surveillance program to detect and prevent the transfusion of bacterially contaminated platelets. *Transfusion*. 1993;33:902-909.
198. Heltberg O, Skov F, Gerner-Smidt P, et al. Nosocomial epidemic of *Serratia marcescens* septicemia ascribed to contaminated blood transfusion bags. *Transfusion*. 1993;33:221-227.
199. Eder AF, Kennedy JM, Dy BA, et al. American Red Cross Regional Blood Centers. Bacterial screening of apheresis platelets and the residual risk of septic transfusion reactions: The American Red Cross experience (2004-2006). *Transfusion*. 2007;47:1134-1142.
200. Koch CG, Liang L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008;358:1229-1239.
201. Roth VR, Arduino MJ, Nobiletti J, et al. Transfusion-related sepsis due to Serratia liquefaciens in the United States. *Transfusion*. 2000;40:931-935.
202. Richards C, Kolins J, Trindade CD. Autologous transfusion–transmitted *Yersinia enterocolitica* (Letter). *JAMA*. 1992;268: 1541-1542.
203. Buchholz DH, Young VM, Friedman NR, et al. Bacterial proliferation in platelet products stored at room temperature: Transfusion-induced *Enterobacter* sepsis. *N Engl J Med*. 1971;285:429-433.
204. Morrow JF, Braine HG, Kickler TS, et al. Septic reactions to platelet transfusions: A persistent problem. *JAMA*. 1991;266: 555-558.
205. Leiby DA, Kerr KL, Campos JM, et al. A retrospective analysis of microbial contaminants in outdated random-donor platelets from multiple sites. *Transfusion*. 1997;37:259-263.
206. Kleinman S, Dumont LJ, Tomasulo P, et al. The impact of discontinuation of 7-day storage of apheresis platelets (PASSPORT) on recipient safety: An illustration of the need for proper risk assessments. *Transfusion*. 2009. Jan 5 [Epub ahead of print].
207. McQuiston JH, Childs JE, Chamberland ME, et al. for the Working Group on Transfusion Transmission of Tick-borne Diseases. Transmission of tick-borne agents of disease by blood transfusion: A review of known and potential risks in the United States. *Transfusion*. 2000;40:274-284.
208. Centers for Disease Control and Prevention. *Anaplasma phagocytophilum* transmitted through blood transfusion—Minnesota, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57: 1145-1148.
209. Young C, Losikoff P, Chawla A, et al. Transfusion-acquired Trypanosoma cruzi infection. *Transfusion*. 2007;47:540-544.
210. Leiby DA, Herron RM Jr, Read EJ, et al. *Trypanosoma cruzi* in Los Angeles and Miami blood donors: Impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission. *Transfusion*. 2002;42:549-555.
211. Centers for Disease Control and Prevention. Blood donor screening for Chagas disease—United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:141-143.
212. Stramer S, Foster G, Townsend R, et al. *Trypanosoma cruzi* antibody screening in US blood donors: One year experience at the American Red Cross (Abstract P5-020A). AABB Annual Meeting, Montreal, October 2008.
213. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: A systematic review. *JAMA*. 2007;298:2171-2181.
214. Jett P, Cantey P, Hand S, et al. Chagas disease in Mississippi: Chagas disease in Mississippi: Investigation of suspected autochthonous infections in the United States (Abstract S40-020E). AABB Annual Meeting, Montreal, October 2008.
215. Herwaldt BL, Neitzel DF, Gorlin JB, et al. Transmission of *Babesia microti* in Minnesota through four blood donations from the same donor over a 6-month period. *Transfusion*. 2002;42:1154-1158.
216. Gubernot DM, Lucey CT, Lee KC, et al. Babesia infection through blood transfusions: Reports received by the US Food and Drug Administration, 1997-2007. *Transfusion*. 2009;48:25-30.
217. Mungai M, Tegtmeier G, Chamberland M, et al. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med*. 2001;344:1973-1978.
218. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria Surveillance—United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(SS05):24-39.
219. Zou S, Fang CT, Schonberger LB. Transfusion transmission of human prion diseases. *Transfus Med Rev*. 2008;22:58-69.
220. Peden A, Head MW, Ritchie DL, et al. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet*. 2004;364:527-531.
221. UK Health Protection Agency. Variant CJD and blood. http://www.hpa.ogr.uk/webw/HPAweb&Page&HPAwebAutoListName/Page/1225960597236?p=1225960597236; Last reviewed Jan 21 2009. Accessed June 5 2009.
222. Murphy EL, Connor JD, McEvoy P, et al. Estimating blood donor loss due to the variant CJD travel deferral. *Transfusion*. 2004;44:645-650.
223. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, et al.; and the Rabies in Transplant Recipients Investigation Team. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005;352:1103-1111.
224. Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, et al. Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354:2235-2249.
225. Ison MG, Hager J, Blumberg E, et al. Donor-derived disease transmission events in the US: Data reviewed by the OPTN/UNOS Disease Transmission Advisory Committee. *Am J Transplant*. (in press).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

306

Virus de la inmunodeficiencia humana en el entorno sanitario

DAVID K. HENDERSON*

El riesgo de transmisión de patógenos por vía hematógena en el entorno sanitario se ha convertido en una preocupación considerable para los profesionales sanitarios desde finales de la década de 1980. A pesar de que se sabe que la transmisión hospitalaria de la hepatitis es un problema desde finales de la década de 1940[1], la epidemia de infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en EE.UU. desde el principio de la década de 1980 centró el interés de dichos profesionales sanitarios y de los responsables gubernamentales. Desde entonces, los investigadores han aprendido que el VIH se puede transmitir de un paciente a un profesional sanitario o viceversa, o entre pacientes dentro de ese entorno[2]. Así pues, las infecciones profesionales por VIH son muy infrecuentes, las infecciones iatrogénicas aún lo son más, y unas intervenciones bien planificadas para evitar las exposiciones (y tratarlas cuando se produzcan) permiten reducir el riesgo de transmisión en cualquier dirección. En este capítulo se describen la epidemiología de las infecciones por VIH en el entorno sanitario, los métodos para prevenir las infecciones y los principios del tratamiento de las exposiciones en profesionales sanitarios.

Transmisión profesional del VIH desde pacientes infectados al personal sanitario

CASOS PUBLICADOS DE INFECCIONES PROFESIONALES POR VIH

En diciembre de 2008 se habían registrado en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) 57 casos de transmisión profesional del VIH a personal sanitario en EE.UU. (Denise Cardo, comunicación personal, diciembre de 2008; fig. 306-1)[3]. En todos los casos menos en uno se documentó dicha transmisión profesional mediante la demostración de la seroconversión de anticuerpos frente al VIH tras exposiciones breves a este virus. En el único caso donde no se observó esta seroconversión se consiguió determinar la infección profesional en un empleado de laboratorio científico al demostrar la identidad casi completa entre la secuencia genética del VIH que infectó al trabajador y la de la cepa de laboratorio con la que estaba trabajando.

Además de los 57 casos de infecciones profesionales demostrados en EE.UU., se han comunicado a los CDC 138 casos de «posibles» infecciones en este mismo personal, y más de 100 casos en el resto del mundo[3,4]. En estos pacientes no se realizó un estudio serológico basal de VIH en el momento de la exposición conocida o potencial al virus, por lo que no se pudo establecer con certeza la relación temporal entre ella y la seroconversión. Sin embargo, ninguno de los trabajadores refería comportamientos de riesgo fuera del trabajo asociados a la infección por VIH, y todos recordaban al menos una exposición a sangre o a líquidos corporales antes del diagnóstico de la infección por VIH. El estudio demográfico de dicha población indicaba que al menos algunos de estos individuos, aunque no todos, podían tener factores de riesgo extrahospitalarios responsables de confusiones[5].

MECANISMOS DE LA INFECCIÓN PROFESIONAL POR VIH

La mayor parte de las infecciones profesionales por VIH demostradas en EE.UU. se han relacionado con lesiones parenterales producidas por agujas huecas que se habían empleado en arterias o venas, aunque otros instrumentos afilados también se han implicado en la transmisión. Se han descrito 6 casos de infecciones por VIH tras la exposición de heridas en la piel a líquidos contaminados por VIH o de las mucosas a materiales contaminados por el virus. En estos 6 casos se produjo la exposición a un gran volumen, de larga duración o de ambos factores. Una exposición de membranas mucosas publicada en Europa se asoció a un menor volumen de inoculación[6]. Un caso se asociaba a varias exposiciones durante un período prolongado[7]. Hasta el momento, la contaminación de la piel intacta por sangre u otro material infeccioso y el contacto personal íntimo con pacientes infectados o con superficies o fómites ambientales contaminados, no se han relacionado con la transmisión profesional del VIH. Se pueden producir aerosoles de sangre durante los procedimientos odontológicos, anatomopatológicos, de laboratorio o de cirugía, y las mascarillas quirúrgicas convencionales no evitan la inhalación de estos aerosoles. De todos modos, hasta el momento no se dispone de datos que indiquen que el VIH se haya transmitido por este medio en algún caso.

La exposición a sangre de pacientes infectados por VIH justifica los 57 casos de infecciones profesionales documentados en EE.UU., excepto cuatro. De éstos, uno se relacionó con la exposición a líquido pleural sanguinolento, dos con preparaciones concentradas del virus empleadas en laboratorios científicos y en otro caso no se demostró el origen.

DEFINICIÓN DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL AL VIH

Los casos de transmisión profesional del VIH demostrados han resultado útiles para elaborar una definición de lo que se considera una exposición asociada al riesgo de transmisión del VIH. Como se comentó antes, entre las vías de exposición implicadas en la transmisión profesional del VIH están: 1) lesiones percutáneas (p. ej., punciones con agujas o cortes producidos por ellas u otros objetos punzantes), 2) contaminación de las mucosas y 3) contaminación de piel no intacta (p. ej., agrietada, erosionada o afectada por una dermatitis)[8]. Aunque la contaminación de la piel intacta por sangre contaminada con VIH no se ha implicado en las infecciones profesionales, las exposiciones de este tipo durante períodos prolongados (varios minutos o más) o que implican a regiones extensas de la piel se deben considerar potencialmente infecciosas, sobre todo porque la piel puede presentar regiones no identificadas de pérdida de la integridad que sirvan como puertas de entrada para el virus.

Entre las fuentes del VIH que pueden suponer un riesgo de transmisión por estos mecanismos se encuentran la sangre, los líquidos visiblemente sanguinolentos, los tejidos y otros líquidos corporales como semen, secreciones vaginales o los líquidos cefalorraquídeo, pleural, sinovial, peritoneal, pericárdico y amniótico[7]. Además, cualquier contacto directo de la piel o las mucosas (esto es, sin protecciones de barrera) con VIH concentrado en un laboratorio científico o de investigación, o unidad de producción, debe ser considerado una exposición.

Aunque se han atribuido casos de transmisión no profesional del VIH al contacto con saliva contaminada por sangre, estos incidentes no eran análogos al contacto con la saliva que se produce en los procedimientos odontológicos o médicos[8]. Salvo que ésta contenga sangre claramente visible, la exposición a la saliva de un paciente infectado por VIH no supone un riesgo de transmisión del virus. La exposición a productos que no estén claramente sanguinolentos (lágrimas, sudor, orina o heces) de pacientes infectados no se considera exposición al VIH. Aunque la leche materna se ha relacionado con la transmisión perinatal del virus, esta vía no es análoga a la exposición profesional, y el contacto con leche de una mujer infectada no se considera una exposición profesional[8].

RIESGO DE TRANSMISIÓN DEL VIH TRAS UNA EXPOSICIÓN PROFESIONAL

Valoración del riesgo de infección en las poblaciones de profesionales sanitarios expuestos

En todo el mundo se han realizado más de 20 estudios prospectivos que han ayudado a cuantificar el riesgo de transmisión asociado a la

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

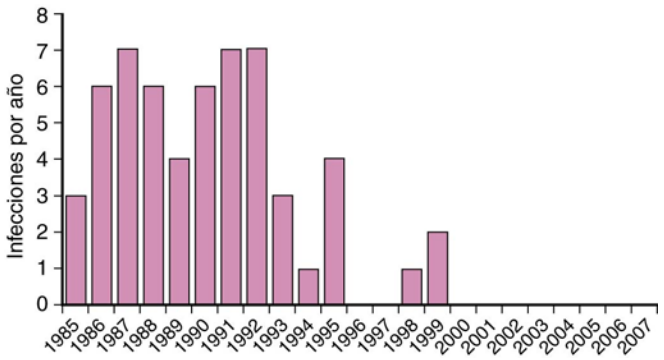


Figura 306-1 Infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en profesionales sanitarios de EE.UU. comunicadas a los CDC según el año de su notificación, desde 1985 a 2001. *(Modificada de Henderson DK, Gerberding JL. Healthcare worker issues, including occupational and nonoccupational postexposure management. En: Dolin RM, Masur H, Saag MS, eds.* AIDS Therapy. *2.ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 2002:327; y Do AN, Ciesielski CA, Metler RP y cols. Occupationally acquired human immunodeficiency virus [HIV] infection: national case surveillance data during 20 years of the HIV epidemic in the United States.* Infect Control Hosp Epidemiol. *2003;24:86.)*

exposición profesional discreta al VIH (resumidos por Henderson y Gerberding[2] y por Ippolito y cols.[9]). En todos estos estudios se realizaron análisis de anticuerpos frente al VIH a todos los profesionales sanitarios expuestos de forma profesional al virus en el momento inicial (el de la exposición) y después de forma periódica, con intervalos de seguimiento regulares, para detectar infecciones nuevas.

Los datos recopilados de estos estudios indican que el promedio del riesgo de transmisión del VIH por exposiciones percutáneas a objetos afilados contaminados con sangre de pacientes infectados por este virus es del 0,32% (21 infecciones tras 6.498 exposiciones; intervalo de confianza al 95%, 0,18-0,46% [resumidos por Henderson y Gerberding[2]]). El riesgo estimado de transmisión mucocutánea es del 0,03% (1 infección tras 2.885 exposiciones del VIH con mucosas o piel no intacta), aunque este cálculo puede estar sesgado porque el único caso de transmisión se comunicó realmente antes de obtener datos prospectivos de la institución implicada[10]. El riesgo de infección, si existe, tras la exposición al VIH de la piel intacta es demasiado bajo para detectarlo en estos estudios[11].

Factores asociados al riesgo de infección por VIH

El promedio del riesgo de transmisión calculado a partir de estudios prospectivos resulta útil para valorar las poblaciones de personas expuestas, pero no refleja necesariamente el riesgo asociado a una exposición específica experimentada por un profesional sanitario concreto. Se sabe o sospecha que muchos factores condicionan el riesgo de infecciones en casos específicos, como la vía de transmisión (v. antes), el inóculo de virus infeccioso y la respuesta inmunológica del trabajador a la exposición.

El inóculo de virus se relaciona tanto con el volumen de material implicado en la exposición como con el título de virus en dicho material. Los modelos de laboratorio de exposición por pinchazos con agujas demuestran que el volumen de exposición aumenta al hacerlo el calibre de la aguja y la profundidad de su penetración, y que las agujas huecas transmiten más sangre que las de sutura de tamaño similar[12,13]. En un modelo, cuando la aguja atravesaba una o más capas de guantes de vinilo o látex antes de contactar con la piel, se conseguía reducir el volumen de sangre transferida a la piel en más de un 50% (con agujas huecas) y de un 80% (con las de sutura)[13]. Sin embargo, en todas las condiciones experimentales, el volumen de sangre transferido a la piel cambiaba sólo en un orden de magnitud. Los volúmenes grandes de sangre, asociados o no a un contacto prolongado y a una vía de entrada, son rasgos comunes en los casos publicados de infecciones a través de las mucosas o la piel, aunque el número de los mismos es demasiado pequeño como para identificar y cuantificar los factores de riesgo asociados a un aumento del riesgo de infecciones mucocutáneas.

La cantidad de virus infecciosos presentes en el material de origen puede variar en varias unidades logarítmicas, según el estadio del paciente, la gravedad de la infección por VIH y el efecto del tratamiento antirretroviral. Por tanto, el título viral puede ser un factor de predicción esencial del riesgo de transmisión[14-16]. En general, el título de VIH circulante en la sangre es máximo en el momento de la seroconversión y en estadios avanzados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En la sangre de los individuos infectados por VIH circulan tanto virus asociados a células como sueltos. La utilización de pruebas para cuantificar el ARN del VIH no asociado a células (carga viral) en el plasma está generalizada y proporciona una medida adecuada y razonablemente exacta de la replicación viral. Sin embargo, estas pruebas no permiten determinar el porcentaje de los virus presentes en el plasma que pueden producir infección en realidad. La cuantificación del virus asociado a células resulta mucho más difícil, aunque es posible medir el ADN del VIH en los monocitos de sangre periférica en unos pocos laboratorios especializados. En algunos estudios, las cargas virales más altas se han asociado a un mayor riesgo de transmisión perinatal[17,18]. Por el contrario, se ha descrito la transmisión del VIH desde pacientes con cargas virales en plasma por debajo de los límites de cuantificación (para los ensayos que se empleaban en el momento en que se recogió la información) en casos de transmisión maternofetal[17,18] y en una infección profesional[19]. En general, existe una elevada correlación entre la cantidad de virus asociada o no a las células en la circulación de un paciente determinado, aunque se necesitan más datos para determinar cuál de los componentes resulta de mayor relevancia para predecir el riesgo de transmisión.

Los CDC realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles sobre la exposición percutánea al VIH en los profesionales sanitarios para tratar de definir los factores asociados al riesgo de transmisión[20]. En este estudio, las lesiones profundas, los dispositivos afilados con sangre visible y los que se habían introducido en vasos sanguíneos eran factores de predicción independientes de la transmisión del virus. Cada uno de estos factores puede representar una medida indirecta del tamaño del inóculo viral. En este mismo estudio, el cociente de posibilidades (odds ratio) de adquirir la infección tras la exposición percutánea era seis veces mayor cuando el paciente de origen tenía SIDA preterminal (definido como SIDA causante de la muerte en los dos meses siguientes) que cuando estaba en estadios iniciales de la infección (tabla 306-1). La

TABLA 306-1 Análisis logístico y de regresión de los factores de riesgo para la transmisión del VIH tras la exposición percutánea a sangre infectada por VIH

	Casos en EE.UU.*		Total de casos†	
Factor de riesgo	*Odds ratio*	*Intervalo de confianza del 95%‡*	*Odds ratio*	*Intervalo de confianza del 95%‡*
Herida profunda	13	4,4-42	15	6,0-41
Sangre visible en el dispositivo lesivo	4,5	1,4-16	6,2	2,2-21
Dispositivo lesivo usado en una arteria o una vena	3,6	1,3-11	4,3	1,7-12
Enfermedad terminal en el paciente que actúa de fuente§	8,5	2,8-28	5,6	2,0-16
Utilización de zidovudina después de la exposición	0,14	0,03-0,47	0,19	0,06-0,52

*Todos fueron significativos a $P < 0{,}02$.
†Todos fueron significativos a $P < 0{,}01$.
‡Los odds ratio ajustados (intervalo de confianza del 95%) reflejan las posibilidades de seroconversión tras la exposición en profesionales con el factor de riesgo, en oposición a los pacientes sin él.
§La enfermedad terminal se definía como la enfermedad precipitante de la muerte del paciente de origen por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida hasta los 2 meses posteriores a la exposición del profesional sanitario.
VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
En Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, y cols. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med.* 1997;337:1485-1490. Copyright © 1997 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

diferencia también puede reflejar simplemente un mayor inóculo viral. Los pacientes con enfermedad avanzada por VIH suelen tener títulos circulantes muy elevados del virus. Sin embargo las cepas virales presentes en ellos muestran unas características fenotípicas (p. ej., inducción de sincitios, tropismo por los macrófagos) y genotípicas (p. ej., gran número de cuasiespecies de VIH) que también podrían contribuir al mayor riesgo de transmisión asociado a la enfermedad avanzada por VIH. El hecho de que la mayoría de los casos de transmisión profesional demostrada se haya producido por la exposición a pacientes con infecciones avanzadas por VIH es compatible con la hipótesis de que existen diferencias cuantitativas o cualitativas en estos enfermos responsables del aumento del riesgo. Sin embargo, los pacientes con la enfermedad más avanzada también tienen más probabilidades de estar hospitalizados, de forma que se someten a más procedimientos que pueden suponer un riesgo para los profesionales sanitarios.

Las respuestas inmunológicas de los profesionales sanitarios expuestos también parecen condicionar la probabilidad de transmisión del virus. Se han descrito al menos tres posibles resultados tras la exposición al VIH: 1) infección (seroconversión de anticuerpos frente al VIH e infección sistémica a largo plazo), 2) ausencia de infección y de respuesta inmunológica y 3) «infección abortada» (infección celular limitada detectada por la respuesta de los linfocitos T frente a los antígenos del VIH, sin infección sistémica a largo plazo ni seroconversión de anticuerpos para VIH). Las pruebas inmunológicas a favor del concepto de «infección abortada» se han obtenido de estudios realizados en prostitutas no infectadas[21,22], en compañeros sexuales de personas con la infección[23-26], de estudios de niños nacidos de madres con VIH[27], de pacientes expuestos inadvertidamente a sangre de pacientes infectados durante la prestación de asistencia sanitaria que permanecían sin infección[28] y en trabajadores sanitarios expuestos profesionalmente pero no infectados[29-32].

En el estudio de pacientes hospitalizados expuestos pero sin infección, que habían padecido una exposición a la sangre de una fuente puntual procedente de un paciente con infección documentada por VIH y hepatitis B, los investigadores pudieron obtener linfocitos tras la exposición de 3 de los 5 pacientes que habían adquirido la hepatitis B en el brote potencial. En los linfocitos criopreservados de los tres pacientes expuestos se valoró la liberación de interferón γ en respuesta a la estimulación con péptidos de proteínas estructurales y no estructurales del VIH. También pudieron identificar linfocitos CD8 específicos del VIH circulantes mediante tinción de tetrámeros. Los linfocitos T de dichos individuos liberaban interferón γ en respuesta a la estimulación con péptidos del VIH, confirmando que las células habían sido cebadas in vivo con antígenos del virus. Estos datos demuestran una respuesta inmunitaria mediada por células específicas contra el VIH en los pacientes que no desarrollaban infección por el virus, a pesar de la exposición puntual intravenosa documentada al virus en fase de replicación en cantidad suficiente para transmitir la hepatitis B. Ninguno de estos pacientes desarrolló anticuerpos a los antígenos asociados al VIH.

Del mismo modo, los linfocitos T derivados de la sangre periférica de algunos trabajadores sanitarios no infectados que sufrieron exposición al virus mediante traumatismos con agujas pueden ser estimulados para proliferar y secretar citocinas cuando se exponen a los antígenos de VIH in vitro[29-31]. No se ha determinado el papel preciso de la respuesta inmunitaria celular en la defensa del huésped frente a la infección por este virus y no se sabe por qué algunos individuos parecen eliminar o abortar la infección. Sin embargo, esta observación es compatible con la hipótesis de que el sistema inmunitario celular es un determinante significativo del resultado tras la exposición.

Características asociadas a las exposiciones que dan lugar a seroconversión del VIH en profesionales sanitarios

Un 81% de los 51 casos de infecciones profesionales notificados a los CDC con información sobre las características y el momento de la seroconversión se asociaba a enfermedades compatibles con una infección primaria por VIH (es decir, enfermedad por seroconversión) una media de 25 días después de la exposición[8,33]. El síndrome clínico que afectaba a los trabajadores sanitarios que mostraban seroconversión era indistinguible del descrito en los pacientes con infecciones primarias por el virus adquiridas mediante exposiciones no profesionales. El promedio del intervalo desde la exposición a la demostración de la presencia de anticuerpos positivos frente al virus era de 46 días (media, 65 días). Esta estimación se ve limitada porque las pruebas se realizaron en intervalos variables tras la exposición y con frecuencia no se conoce la fecha exacta de la seroconversión. En general, el 95% de los profesionales sanitarios que se infectaron como consecuencia de una exposición profesional mostraron seroconversión a los seis meses de la misma[33]. Esta estimación es idéntica a la asociada a infecciones secundarias a otras vías de exposición.

Se han registrado tres casos de seroconversión tardía para el VIH en profesionales sanitarios[19,33-35]. Estos trabajadores habían tenido un resultado de anticuerpos frente al VIH negativo en los seis meses posteriores a una exposición profesional que se positivizaron de uno a siete meses después. En uno de estos casos, la secuenciación del ADN demostró que la infección era de origen profesional. Es interesante destacar que dos de estos trabajadores sanitarios también resultaron infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) como consecuencia de la misma exposición por un pinchazo con aguja. En ambos casos, la infección por VHC resultó inusualmente grave y en uno de ellos se asoció a una muerte rápida. No se sabe si la coinfección por estos dos virus condiciona de forma directa la gravedad o el momento de aparición de la infección por VIH o VHC. Sin embargo, la mayoría de los expertos considera que hasta que se disponga de más información, los profesionales sanitarios que se expongan a ambos virus y que desarrollen evidencias serológicas de infección por VHC entre las 6 semanas y los 9 meses posteriores a una exposición profesional deben ser vigilados de forma cuidadosa hasta un año después de la misma para descartar una seroconversión tardía para el VIH.

TRANSMISIÓN IATROGÉNICA DEL VIH A PACIENTES DESDE PROFESIONALES SANITARIOS INFECTADOS

Casos clínicos de transmisión del VIH desde profesionales a pacientes

Desde la aparición de la epidemia del SIDA a comienzos de la década de 1980, sólo se han descrito cuatro casos de transmisión del virus desde un profesional sanitario infectado a uno o más pacientes[36-42]. Uno de estos casos se produjo en EE.UU. en 1990[38-41]. Los otros dos se notificaron en Francia[36,42,43] y el cuarto, en España[37].

El episodio acaecido en EE.UU. implicó a un grupo de seis pacientes, cuyas infecciones por VIH estaban relacionadas a nivel epidemiológico y mediante estudio de la secuencia de ADN con un odontólogo afectado por SIDA. Aunque la investigación indicó que la transmisión del virus se produjo en la consulta de éste y que con toda probabilidad representaba una transmisión del odontólogo a los pacientes y no entre éstos, nunca se consiguió determinar el mecanismo o mecanismos responsables de la transmisión. Aunque el odontólogo fuera también paciente de su propia consulta, no se demostró ninguna deficiencia en el control de las infecciones que pudiera explicar la transmisión del virus a los seis enfermos. Dicho profesional no refirió lesiones en su trabajo que pudieran haber supuesto una oportunidad de contaminación cruzada ni se demostró una transmisión intencionada de la enfermedad. Esta frecuencia de transmisión extremadamente alta no se ha conseguido explicar todavía.

El segundo episodio de transmisión iatrogénica del VIH implicó a un cirujano ortopédico de Francia. En este caso, la secuenciación de ADN de la cepa viral aislada tanto en el cirujano como en el paciente confirmó la transmisión del virus[36,43]. Parece que el profesional implicado en este caso se infectó por una lesión profesional acaecida en una intervención quirúrgica en el año 1983. El cirujano desconocía que estaba infectado hasta que se le diagnosticó SIDA en 1994. Los investigadores iniciaron un estudio retrospectivo de los 3.004 pacientes que habían sido sometidos al menos a una intervención cruenta a cargo de este cirujano desde 1983, y consiguieron contactar con 2.458 de estos enfermos y pudieron valorar el estado de infección por VIH en 983 de ellos. Una enferma, que tuvo una prueba de anticuerpos frente al VIH negativa antes de la primera de las tres intervenciones que le realizó el cirujano en cuestión, estaba infectada por el virus cuando se sometió a las pruebas preoperatorias antes de la tercera intervención. Aunque se ignora el mecanismo exacto de la transmisión, se cree que la duración de la intervención inicial (10 horas) y posiblemente el elevado título de virus del cirujano fueron factores que contribuyeron a la misma. No se identificaron faltas de cumplimiento en las prácticas de control de las infecciones recomendadas.

El tercer caso de transmisión iatrogénica también se produjo en Francia. En este caso parece que tuvo lugar la transmisión desde una enfermera a un paciente (según los análisis filogenéticos de los virus aislados en ambos), aunque no se identificó la posible vía de transmisión[42]. En un estudio retrospectivo posterior de los 7.580 pacientes atendidos por la enfermera infectada, se consiguió contactar con 5.308 para notificarles el riesgo de exposición[44], y no se detectaron más infecciones por VIH en los 2.293 enfermos (de los 5.308) que accedieron a realizarse las pruebas. Se demostró que la enfermera responsable de la infección del paciente también estaba infectada simultáneamente por el VHC y tenía una elevada carga de VIH, así como una hepatopatía avanzada por el VHC, con trastornos de la coagulación.

En el cuarto caso de transmisión iatrogénica del VIH (del que se dispone de muy poca información publicada), acaecido en España[37], una mujer se infectó por su ginecólogo, presumiblemente en el transcurso de una cesárea. Los inspectores españoles realizaron un estudio retrospectivo de 250 de 275 pacientes tratadas por el mismo ginecólogo sin identificar nuevos casos de infección[37].

Estudios en pacientes tratados por personal sanitario infectado por VIH

Varios estudios han analizado el riesgo de transmisión del VIH a pacientes atendidos por médicos infectados por el virus mediante el análisis retrospectivo de los enfermos que se sometieron a algún procedimiento por parte del profesional implicado (resumido por Henderson y Gerberding[2]). Los CDC desarrollaron en marzo de 1992 una base de datos para controlar los resultados de los estudios retrospectivos sobre profesionales sanitarios infectados por VIH, con el fin de valorar el riesgo de esta forma de transmisión del virus. Excluidos los pacientes de la consulta de odontología de Florida (comentados antes), hasta diciembre de 1998, los CDC habían obtenido información de investigaciones sobre 66 profesionales sanitarios infectados por VIH realizadas en EE.UU.[45,46]. Entre ellos se incluían 29 odontólogos o estudiantes de odontología, siete médicos o estudiantes de medicina, 16 cirujanos u obstetras y un pediatra. Se obtuvieron resultados de las pruebas del VIH para los pacientes de 53 de estos 66 profesionales sanitarios infectados. Combinando todos los datos retrospectivos de los 53 profesionales, se realizaron análisis a 22.759 pacientes. No se encontraron casos de infecciones por VIH entre 13.667 pacientes analizados que acudieron a las consultas de 40 de los profesionales infectados. En cuanto a los otros 13 (siete odontólogos y seis cirujanos u obstetras) profesionales infectados por el virus, se analizaron 9.108 enfermos y se encontraron 113 infectados de los que se han completado estudios de seguimiento en todos menos en 3. Hasta la fecha no se han descrito casos de infecciones relacionadas con profesionales sanitarios infectados por VIH. Se realizaron análisis de secuencia genética sobre las cepas de virus de tres de los médicos infectados y de 30 de sus pacientes que se habían infectado por VIH, incluidos tres de cinco enfermos sin factores de riesgo identificados de infección. En ninguno de los casos se demostró relación genética entre las cepas virales de los enfermos y de los profesionales infectados (tabla 306-2). Estos estudios retrospectivos adolecen de limitaciones significativas, la más relevante es que el seguimiento y las pruebas fueron incompletas. A pesar de dichas limitaciones, los datos son compatibles con las valoraciones previas de un riesgo extremadamente bajo de transmisión de la infección por VIH desde el personal sanitario infectado a los pacientes.

TABLA 306-2 Seguimiento epidemiológico y analítico de pacientes infectados por profesionales sanitarios con VIH, enero de 1995

Característica	*Total*	*Número con cepas virales secuenciadas*	*Número con secuencias relacionadas con las del virus de los profesionales sanitarios*
Infectado antes del tratamiento	28	0	—
Factores de riesgo establecidos	62	14	0
Potencial adicional de exposición al VIH	15	13	0
Sin factores de riesgo identificados	5	3	0
Investigación incompleta	3	0	—
Total	113	30	0

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

En Robert LM, Chamberland ME, Cleveland JL y cols. Investigations of patients of health-care workers infected with HIV. *Ann Intern Med.* 1995;22:654.

Transmisión iatrogénica detectada en la base de datos de vigilancia del VIH/SIDA de los CDC

En EE.UU., los casos de SIDA, y en algunos estados también los de infectados por VIH sin factores de riesgo identificados, son notificados a los departamentos de salud estatales y locales y sometidos a estudios para determinar cómo pudieron adquirir la infección[47]. Estas investigaciones incluyen una revisión de la historia médica y del contacto con profesionales sanitarios, así como entrevistas con los enfermos. Aproximadamente un 10% de los pacientes sin riesgo aparente de infección por VIH se pierden durante el seguimiento, fallecen o no pueden ser entrevistados. En los demás se consigue identificar el mecanismo de transmisión en más del 95% de los pacientes. Salvo la transmisión en la consulta de odontología de Florida que se ha comentado antes, el sistema de vigilancia nacional sobre VIH/SIDA de los CDC no ha descrito otros casos de transmisión del virus desde un profesional sanitario infectado.

Valoración del riesgo de transmisión desde un profesional sanitario a un paciente

En general se necesitan tres condiciones para que se produzca riesgo de transmisión del VIH de un profesional sanitario a un paciente:

1. El profesional sanitario debe estar infectado por VIH y tener virus infeccioso circulante en su corriente sanguínea.
2. El profesional debe estar lesionado o mostrar alguna enfermedad (p. ej., dermatitis con exudación) que suponga una fuente de exposición directa para el paciente a sangre infectada o a líquidos corporales sanguinolentos.
3. El mecanismo de la lesión o la enfermedad debe suponer un riesgo para que la sangre o líquidos con sangre del profesional entren en contacto de forma directa con una mucosa del enfermo o con una herida o un tejido traumatizado (es decir, «recontacto»).

No se dispone en este momento de ningún mecanismo viable para estimar el grado de infectividad de los individuos que tienen el VIH y, al menos de momento, se debe asumir que todas las personas afectadas son infecciosas (condición 1), aunque con el tiempo, la carga viral circulante puede suponer un «servidor» importante para la condición 1. En el momento actual no se dispone de datos suficientes para establecer un umbral o punto de corte relativo a la infectividad. La inmensa mayoría de los profesionales sanitarios infectados no supone ningún riesgo para los pacientes porque no realizan procedimientos con riesgo de lesiones penetrantes ni presentan alteraciones dermatológicas que representen un conducto potencial para el paciente de líquidos corporales infectados (condición 2). Además, la mayoría de estos profesionales no realiza el tipo de procedimientos cruentos, como intervenciones quirúrgicas u obstétricas, en los cuales una lesión podría exponer al paciente a la sangre infectada (condición 3).

El riesgo de transmisión hematógena a los pacientes durante los recontactos no se conoce, aunque se cree que es inferior al asociado con la mayoría de las exposiciones profesionales. La mayor parte de las lesiones de trabajadores sanitarios asociadas a una posible exposición a sangre de pacientes que se han publicado en los estudios de observación implicaban la penetración de un guante quirúrgico por un objeto afilado sólido (p. ej., aguja de sutura, espícula ósea)[48,49]. En la mayoría de los casos observados no era evidente ninguna hemorragia o herida en el foco de lesión del profesional. Muchas lesiones de este tipo no se asociaron ni siquiera a una perforación detectable en el guante, estudiada con pruebas de goteo tras distensión con agua[48]. El riesgo de transmisión por «recontacto» puede ser incluso inferior al que ahora mismo se cree, dado que las punciones con agujas de sutura transfieren un volumen menor que las agujas huecas y aún es posible reducir más el inóculo de sangre cuando la aguja atraviesa un guante[13].

Tras años de experiencia en el tratamiento de las infecciones por VIH en el entorno sanitario, en este momento se dispone de pruebas epidemiológicas significativas de que el riesgo de transmisión nosocomial del virus a los pacientes desde un profesional infectado

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

es extremadamente bajo, incluso cuando se cumplen las tres condiciones asociadas con el riesgo descritas antes. Además, el ya de por sí riesgo pequeño para los pacientes se puede reducir todavía más cumpliendo las prácticas estándar de control de las infecciones, con la prevención de lesiones percutáneas durante los procedimientos cruentos e introduciendo cambios en la práctica quirúrgica (v. Prevención primaria)[50,51]. Las normas para el tratamiento de los profesionales infectados se comentan con más detalle en una sección posterior (v. Tratamiento de los profesionales sanitarios infectados).

TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL DEL VIH DESDE PACIENTES INFECTADOS A OTROS PACIENTES

Los episodios de transmisión nosocomial del VIH de un paciente a otro se han asociado sobre todo a interrupciones de las prácticas adecuadas en el control de las infecciones y en los procedimientos de desinfección. La reutilización y la esterilización inadecuada de agujas o jeringuillas de inyección contaminadas por sangre se han relacionado con la transmisión del VIH a niños hospitalizados en Rusia[52], Libia[52,53], Rumanía[52,54-56], varios países africanos[57-61] e India[62] y probablemente otros países en vías de desarrollo. Los errores médicos acaecidos en tres centros diferentes (dos de EE.UU. y uno de Holanda) determinaron que los pacientes se expusieran de forma inadvertida al VIH como consecuencia de la inyección de sangre de pacientes infectados por este virus durante procedimientos de medicina nuclear[63]. La contaminación de los viales de dosis múltiples también se ha incriminado como posible vehículo para la transmisión del VIH y de otros patógenos por transmisión hematógena en varios casos, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo[59,64-67].

Cinco pacientes de Australia que se sometieron a intervenciones quirúrgicas menores ambulatorias bajo anestesia local, realizadas el mismo día por un cirujano negativo para el VIH, resultaron posteriormente positivos para este virus[68]. El primer paciente afectado presentaba factores de riesgo conocidos de infección y posiblemente fue la fuente de los otros cuatro casos. No se ha determinado el mecanismo exacto de la transmisión entre estos pacientes. No se ha descrito la transmisión entre enfermos en los centros de hemodiálisis de Estados Unidos. Por el contrario, se han producido al menos nueve casos de transmisión del VIH en un centro de hemodiálisis de Colombia, que se atribuyeron a una desinfección inadecuada y a la reutilización de agujas contaminadas; también se han descrito casos similares en Argentina y Egipto[69-73].

Prevención primaria

PRECAUCIONES CONVENCIONALES (UNIVERSALES)

En 1985, los CDC recomendaron que la sangre de todas las personas se considerase infecciosa por la imposibilidad de detectar a todos los pacientes portadores de infecciones por patógenos hematógenos[74-76]. En 1987 se acuñó el término *precauciones universales* para definir este concepto. Las precauciones universales se diseñaron para tratar de prevenir el contacto directo con sangre, líquidos corporales sanguinolentos y algunos otros (líquido amniótico, semen, secreciones vaginales, líquido cefalorraquídeo, trasudados y exudados serosos y exudados inflamatorios) de los que se sabía que estaban asociados con la transmisión de patógenos hematógenos o que podían estarlo. Elementos centrales de las precauciones universales son el uso adecuado de barreras, como los guantes para los procedimientos asociados a riesgo de contacto con estos líquidos, tejidos y materiales; el uso de mascarillas y de protección ocular cuando el profesional sanitario considere que puede existir riesgo de salpicaduras, y el empleo de batas u otras prendas protectoras siempre que el profesional identifique la posibilidad de mancharse la ropa. El sistema de *aislamiento de sustancias corporales* (o *precauciones contra sustancias corporales*) es una alternativa muy parecida de control de las infecciones que se pone en práctica en muchos centros[77]. Siguiendo este planteamiento, el profesional sanitario toma la decisión de emplear protecciones de barrera en función del grado de contacto previsto con líquidos y tejidos corporales, con independencia del diagnóstico del paciente. Tanto las precauciones universales como el aislamiento de sustancias corporales incluyen medidas para prevenir las lesiones por agujas. En 1996, los CDC recomendaron la adopción de un sistema de control de infecciones (las *precauciones convencionales*), en el que se recogieron de forma eficaz los aspectos más beneficiosos de las precauciones universales y del aislamiento de sustancias corporales[78]. Aunque las precauciones universales se diseñaron principalmente para reducir el riesgo de transmisión de patógenos por vía hematógena desde el paciente al profesional, las precauciones convencionales pretenden reducir el riesgo de transmisión bidireccional de enfermedades infecciosas en el entorno sanitario. Las precauciones convencionales se aplican a *todos* los pacientes y obligan al uso de guantes, prendas protectoras y otros tipos de barreras, según la necesidad, para tratar de evitar el contacto directo con todos los líquidos corporales (excepto el sudor). Como sucede con todos estos sistemas de aislamiento, una parte esencial es la prevención de las lesiones percutáneas. Dichas normas también contienen pautas para la limpieza y el reprocesamiento de los equipos utilizados en la asistencia a los enfermos.

En 1987, la Occupational Safety and Health Administration (OSHA) editó una *Joint Advisory Note* (Advertencia asesora de consenso) para reforzar el cumplimiento de las precauciones convencionales por parte del personal sanitario[79]. En 1991, el Department of Labor estadounidense y la OSHA pusieron en marcha unas normas federales destinadas también a reforzar dicho cumplimiento[80]. Además, muchos estados han promulgado leyes exigiendo la aplicación de las precauciones convencionales como requisito para financiar los centros sanitarios. Las normas de 1991 se organizaban de forma jerárquica, según el orden de incorporación al plan de control de la exposición a patógenos hematógenos que deben aplicar los centros. En estas medidas se incluyen controles de ingeniería (utilización de equipos y dispositivos cuyo diseño sea cada vez más seguro de forma inherente), controles de las prácticas laborales (procedimientos de seguridad) y equipos de protección personal.

En varios estudios que han evaluado la eficacia de las precauciones universales para evitar el contacto con la sangre se ha demostrado que la aplicación y el refuerzo constantes se asocian a una reducción significativa en la frecuencia de exposiciones[81-84]. Los factores que determinan la eficacia de estos programas a la hora de reducir la exposición comprenden el adiestramiento, el refuerzo y el intercambio de información acerca de los mecanismos de exposición con el equipo directivo y los trabajadores de primera línea. La puesta en práctica de estas precauciones universales también se ha asociado a una reducción en la frecuencia de lesiones percutáneas por agujas y otros instrumentos cortantes. Aunque parece evidente desde un punto de vista intuitivo que la reducción de la exposición profesional se traducirá en una disminución de las infecciones laborales, como la incidencia de infecciones profesionales por VIH es sumamente baja no se puede medir la influencia en dicha incidencia de la aplicación de estas precauciones universales o de cualquier otra intervención. Sin embargo, se sabe que la frecuencia de este tipo de infecciones profesionales se ha reducido en EE.UU. desde la década de 1990 (Denise Cardo, comunicación personal, diciembre de 2008; v. fig. 306-1)[2,3]. Posiblemente varios factores han contribuido a este descenso en las infecciones profesionales, entre otros una menor notificación de las infecciones profesionales a los CDC; una estrategia menos intensiva en la detección de los casos; menos exposiciones por la aplicación eficaz de las precauciones universales y convencionales (esto es, prevención primaria); la eficacia del tratamiento antirretroviral de gran actividad para disminuir las cargas virales de los pacientes infectados, para mermar la necesidad de hospitalización de los pacientes infectados por VIH y para la reducción del número y tipo de procedimientos necesarios en pacientes infectados por este virus[85], así como la supuesta eficacia de la profilaxis tras la exposición con antirretrovirales (es decir, prevención secundaria, según se comentará más adelante).

PREVENCIÓN DE LESIONES DURANTE EL TRATAMIENTO RUTINARIO DE LOS PACIENTES

Las punciones con agujas son la causa más frecuente de infecciones profesionales por VIH y suponen la prioridad en la prevención. Todos los profesionales sanitarios, incluidos los que realizan o ayudan en los procedimientos, los empleados de la limpieza y la lavandería y otros trabajadores no clínicos, tienen riesgo de sufrir lesiones o infecciones. Por este motivo, los esfuerzos de prevención deben incorporar

estrategias para evitar lesiones mientras se utilizan las agujas para su fin habitual, y también otras que reduzcan dicho riesgo tras el uso o durante la eliminación de los dispositivos.

Un componente de la prevención de las lesiones que a veces pasa desapercibido es evitar el uso innecesario de agujas. Las flebotomías constituyen una situación frecuente para utilizar agujas y también son el procedimiento que con más frecuencia se asocia a infecciones profesionales por VIH. Para disminuir las oportunidades de que se produzca una lesión, hay que evitar la extracción «rutinaria» de sangre que no contribuya a la asistencia del paciente, mejorar la planificación y reducir así el número de flebotomías necesarias para obtener pruebas hematológicas y usar puertos de acceso vascular sin agujas para extraer sangre e inyectar medicación. Del mismo modo, la colocación innecesaria de catéteres intravenosos cuando se disponga de vías alternativas para administrar los tratamientos también disminuirá el riesgo de lesionarse con una aguja.

La utilización de sistemas de infusión sin agujas o con agujas protegidas también puede reducir la frecuencia de lesiones con las mismas[86-89]. El efecto de esta intervención sobre la transmisión de la enfermedad es menos seguro, dado que la mayor parte de las agujas empleadas en la infusión intravenosa no están contaminadas por sangre. No todos los centros que han empleado uno de estos sistemas han comprobado que sean una estrategia eficaz o rentable[90]. Las agujas utilizadas para el lavado con heparina y las que entran en contacto con puertos próximos al punto de introducción de la vía intravenosa son las que más riesgo tienen de contaminarse por sangre, resultando por tanto las más peligrosas. En realidad, resulta difícil determinar si una aguja de infusión se ha contaminado o no, y a veces es incluso imposible. Por tanto, evitar las lesiones asociadas a la infusión intravenosa es un componente esencial del control del riesgo aunque dicho tipo de lesiones tenga menos probabilidades de transmitir las infecciones. Uno de los aspectos más importantes es que la mejora en la seguridad del trabajador no debe incrementar el riesgo de infección o de complicaciones entre los pacientes; los resultados de diversos estudios sugieren un aumento del riesgo de bacteriemia asociada a dispositivos secundaria al uso de sistemas intravenosos sin agujas[91-93].

En este momento se ha generalizado el uso de dispositivos con aguja más seguros, que han sido fabricados para que ésta se retraiga, esté tapada o sea roma. Algunos de ellos muestran características de seguridad que se activan cuando la aguja se utiliza con un fin determinado. Otras características de seguridad se activan tras retirarlos del enfermo. Los dispositivos más eficaces son pasivos (no necesitan ninguna acción por parte del usuario para activar los mecanismos de seguridad), no exigen un entrenamiento extenso y resultan rentables. Un estudio multicéntrico de los CDC ha demostrado que la aplicación de dispositivos con aguja segura para las flebotomías es una estrategia eficaz para prevenir las lesiones percutáneas[94-96]. Las mejoras en el diseño de los productos y el abaratamiento de los costes permitirá el desarrollo de programas más eficaces para proteger a los trabajadores durante las intervenciones que exijan el uso de agujas.

Todas las agujas y otros instrumentos afilados, tengan o no mecanismos de seguridad, deben ser eliminados en contenedores resistentes a la punción. Este tipo de contenedores han de situarse lo más cerca posible del punto de utilización en las salas de urgencias, los quirófanos o en cualquier otra área asistencial. Una eliminación adecuada contribuye también a prevenir las heridas producidas por las agujas que han sido desechadas de forma descuidada. Los programas de eliminación de agujas pueden reducir de forma significativa la incidencia de lesiones. También es posible disminuir la frecuencia de heridas por agujas asegurándose de que existen contenedores adecuados en todos los lugares donde éstas se utilicen y de que el personal responsable del control de las infecciones informa a los profesionales implicados sobre los riesgos de exposición.

Por último, algunos autores han sugerido que los empleados con determinados perfiles de personalidad pueden mostrar un mayor riesgo de exposición profesional a sangre[97].

PREVENCIÓN DE LESIONES DURANTE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS, OBSTÉTRICOS, ODONTOLÓGICOS O RADIOLÓGICOS CRUENTOS

La prevención de las lesiones intraoperatorias o durante la realización de un procedimiento que se asocia a un riesgo de exposición a sangre es prioritaria para evitar la transmisión del VIH entre los profesionales sanitarios y sus pacientes. Los datos de estudios de observación sobre intervenciones quirúrgicas indican que el riesgo de lesión del profesional sanitario es máximo en los procedimientos que duran más de 2,5-3 horas, cuando la pérdida de sangre durante la intervención supera los 250-300 ml y en determinados tipos de intervenciones de cirugía mayor (cirugía ginecológica intraabdominal, histerectomía vaginal, intervenciones vasculares mayores y procedimientos ortopédicos)[49,98-106].

Las prioridades de prevención en el quirófano se basan en los mismos principios utilizados en otros entornos sanitarios[107-113]. Se debe elegir la estrategia quirúrgica menos cruenta que consiga los resultados deseados para el paciente. Por ejemplo, las técnicas fibrópticas suelen asociarse a un menor riesgo de lesiones y exposición a sangre que las intervenciones quirúrgicas más cruentas. También, siempre que lo permita la seguridad del enfermo, se deben utilizar alternativas a las agujas u otros instrumentos afilados (p. ej., el uso de esparadrapo, grapas o de pegamentos tisulares en lugar de suturas, o el empleo de bisturí eléctrico en lugar del convencional).

Las agujas de sutura son la causa más frecuente de lesiones en los quirófanos y los paritorios. En este momento se dispone de agujas de sutura curvas con punta roma, que parecen sustituir de forma aceptable a las convencionales para muchos tipos de tejidos[114-119]. El uso de este tipo de agujas previene de forma eficaz las lesiones intraoperatorias. En un estudio multicéntrico se produjeron 1,9 lesiones por cada 1.000 agujas de sutura curvas usadas en cirugía ginecológica, mientras que no hubo ninguna herida cuando se emplearon las agujas romas[114]. El riesgo estimado de sufrir una lesión con una aguja de sutura curva se redujo un 87% cuando el 50% de las agujas empleadas durante una intervención eran romas. El uso de estas últimas también se asocia a una menor incidencia de perforaciones de guantes. En general, los cirujanos que participaron en estos estudios aceptaron bien las agujas romas, y no se observaron efectos negativos sobre la evolución de los pacientes.

Otra opción que se ha planteado para reducir el riesgo de exposición percutánea durante los procedimientos cruentos es la denominada técnica de «no tocar». Ésta consiste en utilizar instrumental para retraer y explorar tejidos en lugar de las manos; evitar la presencia de las manos de dos operadores o más en el campo; evitar el paso de una mano a otra de instrumentos afilados mediante la utilización de una «zona neutral» (batea, mesa de Mayo o bandeja magnética); y anunciar el paso del instrumental afilado de una persona a otra.

Los guantes suponen una barrera importante entre los materiales potencialmente infecciosos y los profesionales sanitarios. Los guantes quirúrgicos estériles evitan la contaminación microbiana de las heridas del paciente y del instrumental estéril, y también protegen al personal quirúrgico del contacto cutáneo con la sangre. Los guantes quirúrgicos no suponen una barrera para la penetración de objetos afilados, aunque pueden reducir el volumen de sangre que llega a la piel, disminuyendo así el riesgo de infecciones por patógenos transmitidos por vía hematógena.

Por desgracia, la perforación de los guantes es un suceso muy frecuente, sobre todo durante intervenciones quirúrgicas mayores de larga duración. Esta rotura puede producir contaminación de los tejidos expuestos y de las manos del profesional por sangre; si éste sufre una lesión que genera una hemorragia (punción con aguja) o un traumatismo tisular («lesiones por cizallamiento» a causa de la sutura), el paciente puede quedar expuesto a la sangre o líquidos intersticiales del profesional. Una opción para reducir dichos problemas es el uso de guantes dobles. En todos los estudios que han empleado esta técnica, sin excepción, la prevalencia de perforación del guante interior fue significativamente inferior a la observada en el exterior[120-130]. Además, el uso de guantes dobles reduce la frecuencia de contaminación por sangre visible en las manos del profesional.

En general, los dedos pulgar, índice y medio de la mano no dominante son los lugares donde es más frecuente la perforación de los guantes[49,131,132]. Una opción para evitarla es reforzar estas zonas[107,133-136]. La utilización de guantes que incrementan el espesor de la barrera entre paciente y profesional plantea preocupación sobre la destreza manual y la sensibilidad táctil[134,136,137]. En un estudio que medía la discriminación entre dos puntos y la capacidad de realizar nudos quirúrgicos, los guantes dobles no modificaron el rendimiento. Se observaron reducciones de algunas medidas de la sensibilidad táctil, pero no de la capacidad para

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

discriminar entre los pares de suturas. En una valoración subjetiva, los cirujanos mencionaban que los guantes dobles alteraban la comodidad, la sensibilidad y la destreza, pero la aceptación mejoraba si el guante interior era de mayor tamaño que el exterior[137].

No se ha demostrado el beneficio de guantes dobles, de refuerzos y de nuevos materiales para la elaboración de los mismos a la hora de prevenir la transmisión de enfermedades. En cualquier caso, el empleo de guantes dobles reduce de forma notable la perforación del guante interno y la contaminación por sangre de las manos del cirujano. En este momento, la mayor parte de los autores recomiendan el uso rutinario de guantes dobles para los procedimientos quirúrgicos y obstétricos cruentos[51,138].

Como se ha comentado antes, la estrategia esencial para evitar la transmisión del VIH y otros patógenos por vía hematógena a los pacientes es la prevención de las lesiones intraoperatorias de los profesionales quirúrgicos. En dos estudios sobre lesiones intraoperatorias de éstos, entre un 11,4% y un 29% de los objetos afilados responsables de dichas heridas volvieron a contactar posteriormente con el paciente[48,49]. Estas exposiciones se pueden prevenir si se sustituye de forma inmediata la aguja de sutura contaminada o cualquier otro objeto afilado antes de volver a utilizarlo. También se pueden producir contactos nuevos cuando el profesional se lesiona con una espícula ósea o con materiales incorporados al cuerpo del enfermo de forma permanente[48,49]. Estas fuentes de exposición se pueden prevenir con guantes reforzados[139,140] o con otros dispositivos o materiales que protejan las manos del profesional[107,134-136,139,141]. Los guantes elaborados en polímeros de monofilamento u otros materiales resistentes a los desgarros se pueden utilizar cuando se manipulen fragmentos de hueso o alambres para las suturas, pero su uso no es universal, según se comentó antes, por la reducción de la sensación táctil.

La frecuencia de exposición a la sangre entre el personal odontológico ha disminuido desde la década de 1990. Las encuestas realizadas en las reuniones anuales de la American Dental Association revelaban que el promedio de lesiones que implicaban contacto con sangre o líquidos sanguinolentos comunicadas por los odontólogos se redujo de 12 a 2,2 por año entre 1986 y 1993[142]. Esta impresionante disminución puede ser consecuencia de la aplicación masiva de las precauciones universales en las consultas de odontología, de una instrumentación más segura y de los programas formativos para los profesionales y pacientes odontológicos. En cualquier caso, se sigue produciendo un número significativo de exposiciones en las consultas odontológicas[143].

Entre las prácticas específicas diseñadas para prevenir las lesiones se incluyen el uso de la técnica «de excavación» con una mano y los dispositivos mecánicos para volver a tapar las agujas empleadas en la administración de anestésicos locales; la limitación del uso de los dedos durante la realización de las suturas y la administración de la anestesia; el control de la colocación de los instrumentos afilados (como los cuchillos de laboratorio y los escarificadores), y las mejoras en el diseño ergonómico de los instrumentos odontológicos[144]. También se puede conseguir una mejor asistencia odontológica empleando dispositivos más seguros, como las agujas anestésicas que se enfundan automáticamente, las unidades dentales diseñadas para proteger las fresas dentro del mango y los protectores de plástico para los dedos.

En este momento, la mayoría de las lesiones del personal odontológico tienen lugar fuera de la boca del paciente, implican contacto con cantidades muy pequeñas de sangre y es improbable que se asocien a un riesgo para los enfermos[142,144-146]. En un estudio de observación de siete meses realizado en residentes de odontología y de cirugía maxilofacial y oral en dos hospitales universitarios de la ciudad de Nueva York, se observaron lesiones en el 0,1% de los procedimientos odontológicos, y un 86% de ellas tuvieron lugar fuera de la boca del paciente[145]. Sólo se observó una punción con aguja tras 16.000 inyecciones de anestesia.

Se ha descrito una frecuencia de exposición baja en la cirugía oral ambulatoria. Sin embargo, los procedimientos orales realizados en quirófano se asocian a lesiones causadas por los alambres quirúrgicos durante la reducción de las fracturas[121,147,148]. El uso de pequeñas placas en lugar de alambres para el tratamiento quirúrgico de ciertas fracturas mandibulares y el empleo de guantes reforzados pueden contribuir a la prevención de algunas de estas lesiones.

Los radiólogos intervencionistas han desarrollado medidas similares para evitar las exposiciones en sus unidades, estimulados en gran medida por una mayor conciencia de los riesgos que suponen los patógenos que se diseminan por vía hematógena[149-151]; en este contexto se tiene que prestar especial atención al riesgo de formación de aerosoles y salpicaduras y a la exposición de las mucosas[152].

Tratamiento de las exposiciones profesionales al VIH en el entorno sanitario

TRATAMIENTO INICIAL DE LA EXPOSICIÓN

Notificación de la exposición

Los jefes de los profesionales sanitarios y otros trabajadores con riesgo de sufrir exposición e infecciones por VIH deben disponer de un sistema para la notificación de los casos de exposición y facilitar el acceso rápido a la asistencia médica[79,80]. Muchos centros han creado «líneas calientes para los casos de pinchazos» u otros sistemas de respuesta rápida para clasificar a las personas expuestas e iniciar un tratamiento inmediato[153]. Sin embargo, incluso en los centros con mecanismos de notificación excelentes y con gran experiencia clínica, no se comunican muchas de las exposiciones. De hecho, la falta de notificación sigue siendo un problema en múltiples situaciones clínicas y en centros sanitarios de todo el planeta[154-161]. Todas las personas con riesgo deben ser informadas sobre la necesidad de una notificación inmediata de la exposición para poder iniciar el tratamiento preventivo mientras todavía resulte eficaz.

Tratamiento del foco de exposición

Las heridas y los focos cutáneos que han estado en contacto con líquidos corporales o sangre deben ser lavados con agua y jabón[8,162]. Las mucosas expuestas han de ser irrigadas con agua corriente y los ojos, con agua estéril o un sistema de irrigación ocular comercial cuando se disponga de él, o en caso contrario con agua corriente limpia. Se pueden usar antisépticos para lavar la herida, pero no se sabe si reducen la incidencia de infecciones y no se debe postergar la descontaminación hasta que se obtengan.

Asesoramiento y clasificación

El impacto emocional de una exposición sospechada o conocida al VIH suele ser significativa, sobre todo durante las primeras horas o días posteriores al episodio[163,164]. En este tiempo resulta útil disponer de un asesoramiento de apoyo a cargo de médicos con experiencia que estén familiarizados con las necesidades médicas y psicológicas especiales de las personas expuestas. El médico debe actuar como un traductor eficaz. Tiene que comunicar a un individuo preocupado y sujeto a emociones subjetivas, información objetiva sobre el riesgo de la exposición y los pros y contras de la quimioprofilaxis[153,165]. Aunque podría parecer tentador hablar al trabajador expuesto sobre lo «irracional» que resulta su temor cuando los datos objetivos indican un riesgo bajo, este tipo de actitud no suele tener éxito. El trabajador puede percibir que su riesgo de exposición es del 100% y que ningún dato epidemiológico podrá cambiar esta impresión a corto plazo. Los mensajes iniciales esenciales que se deben comunicar son probablemente empatía (p. ej., «entiendo lo asustado que se debe sentir»), validación (p. ej., «la mayor parte de la gente que se encuentra en su situación siente lo mismo que usted») y tranquilidad (p. ej., «esta situación es difícil, pero le ayudaremos a superarla»). Como es muy probable que el individuo expuesto esté preocupado, el asesor debe ser paciente y estar preparado a responder las mismas preguntas de forma repetida.

A los profesionales sanitarios que están muy alterados o disgustados como para adoptar decisiones sobre la quimioprofilaxis, se les puede ayudar con la sugerencia de que el tratamiento comience de forma inmediata, con la alternativa de interrumpirlo más tarde (p. ej., «mejor empezar el tratamiento ahora y mañana decidiremos si la mejor opción es mantenerlo»). Conseguir algo de tiempo de esta forma alivia la presión adicional para adoptar una decisión inmediata sobre el inicio de un ciclo de tratamiento completo de cuatro semanas de duración. También da la opción a los afectados de cambiar de idea sobre el tratamiento cuando son capaces de evaluar los riesgos y beneficios de una forma más objetiva y, además, (según los datos obtenidos en animales) supone la mejor oportunidad de lograr eficacia terapéutica[153,165,166].

Hay que destacar varios puntos ante cualquier profesional sanitario que esté afrontando la decisión de si debe recibir tratamiento quimioprofiláctico tras una exposición: 1) la inmensa mayoría de las personas expuestas al VIH no se infectarán, aunque no reciban tratamiento; 2) el tratamiento puede interrumpirse en cualquier momento; 3) los datos sobre la eficacia y seguridad de los regímenes de quimioprofilaxis son incompletos; 4) hasta el momento, el único fármaco que previene de forma demostrada la transmisión del VIH es la zidovudina, y 5) no existen datos que demuestren que el tratamiento combinado es más eficaz que la monoterapia para la prevención del VIH.

Los profesionales sanitarios expuestos al VIH deben ser asesorados para evitar posibles transmisiones a otras personas durante el período de seguimiento, especialmente en las primeras 6-12 semanas tras la exposición, cuando es más probable que se produzca la seroconversión[8]. Entre las prácticas recomendadas para evitar la transmisión están la abstinencia sexual o el uso de preservativos para impedir una posible transmisión y también evitar la donación de sangre y órganos. Si una mujer expuesta está amamantando a un hijo, se debe valorar la interrupción de la lactancia, sobre todo si la exposición es de alto riesgo. Sin embargo, no es necesario modificar las responsabilidades de asistencia a los enfermos de los profesionales sanitarios expuestos para evitar la transmisión.

El asesor debe tranquilizar al profesional, revisar la información disponible sobre el grado de riesgo e informarle sobre los procedimientos para proteger la confidencialidad del registro médico de exposición. Como ya se comentó antes, el mensaje fundamental que se debe comunicar a la mayor parte de los trabajadores es que el riesgo de transmisión profesional de este virus es muy bajo, y que un 99,7% de las exposiciones no se traducen en infecciones por VIH, incluso aunque no se administre quimioprofilaxis. Reafirmar la tranquilidad del afectado de forma continua por parte de un médico comprensivo y darle consejos prácticos sobre las medidas para evitar exposiciones futuras permitirá al trabajador afrontar la exposición y sus consecuencias. Los asesores deben también estar al tanto de las preocupaciones de las parejas sexuales, los compañeros de trabajo, la familia y los amigos del trabajador expuesto. Resulta útil una terapia de soporte mantenida durante el intervalo de seguimiento para la minoría de personas expuestas que experimentan dificultades para asumir el estrés inherente a la espera de seis meses hasta que se completan las pruebas. Por último, es posible mejorar el cumplimiento del régimen de quimioprofilaxis cuando un asesor experto aconseja a las personas tratadas. En el Post Expesure Prevention Project (Proyecto de prevención tras la exposición) de San Francisco, la frecuencia de efectos secundarios fue similar a la descrita en los estudios sobre profesionales sanitarios; sin embargo, casi el 80% de los participantes completó las cuatro semanas de tratamiento. Los autores justificaron este éxito en gran medida por la intensa y experta actividad de asesoramiento que recibieron todos los inscritos[167,168].

HISTORIA DE LA EXPOSICIÓN

Cuando se notifica una exposición, la prioridad es valorar el riesgo de infección y la necesidad de realizar un cuidado inmediato de la herida y aplicar un tratamiento profiláctico. Una vez cubiertos estos temas y cuando el trabajador esté lo suficientemente tranquilo como para implicarse en una conversación más detenida, el entrevistador podrá obtener detalles adicionales sobre la exposición. Un relato detallado de ésta puede poner de relieve los problemas que condujeron a la misma y además permite vigilar las tendencias relevantes para los esfuerzos mantenidos de prevención de las exposiciones. Recomiendo que los centros recojan de forma sistemática información sobre todas las exposiciones, para detectar circunstancias comunes o procesos incumplidos que pudieran ser modificados para una mayor reducción de los riesgos.

Si se ha producido exposición al VIH (o a los virus de la hepatitis B o C [v. cap. 305]), se debe valorar el riesgo de transmisión de todos y cada uno de los patógenos a los cuales el individuo ha estado expuesto. Si se sabe que el paciente de origen está infectado por VIH, se han de valorar el estadio de la enfermedad, los resultados de una prueba de carga viral reciente (si se dispone de ellos) y los antecedentes de tratamiento antirretroviral reciente[8,153,165]. Si se ignora el estado respecto al VIH en el paciente de origen, se debe obtener información relevante sobre la probabilidad de infección (p. ej., valorar la presencia o ausencia de comportamientos de riesgo en dicho paciente), así como datos clínicos o epidemiológicos que sugieran una posible infección no diagnosticada por este virus. Estos datos se deben tener en consideración a la hora de elaborar recomendaciones para el seguimiento.

En el caso de las punciones con agujas u otras lesiones percutáneas, hay que obtener y registrar la información sobre el material de origen y las características de la exposición que determinan un riesgo elevado de transmisión del VIH (lesiones profundas, dispositivos con sangre macroscópica o utilizados dentro de una arteria o vena)[8,20]. Además, el médico debe indagar sobre los factores capaces de aumentar el riesgo de transmisión (p. ej., la inyección de un volumen de sangre, la exposición a agujas huecas, las agujas gruesas, la presencia de sangre visible en el dispositivo, los dispositivos introducidos en un canal vascular y los empleados en pacientes con elevada carga viral o enfermedad progresiva).

Cuando se produce la exposición de una mucosa, se deben registrar el tipo de líquido o material implicado y la localización de la zona expuesta, el volumen de material y la duración del contacto antes de la descontaminación. Además de estos datos, cuando tienen lugar contactos cutáneos se ha de valorar el estado de la piel en la zona para detectar lesiones que pudieran suponer una puerta de entrada y condicionar el riesgo de infección. Cuando la exposición se produce sobre piel intacta, es decir, sin una puerta de entrada obvia, la infección es tan poco probable que no serán necesarios valoraciones ni tratamientos posteriores, salvo que exista un contacto prolongado o en un área extensa de piel intacta. Sin embargo, incluso en estas circunstancias, el riesgo de infección es muy pequeño[11].

Las mordeduras humanas no suelen transmitir el VIH (v. más adelante)[169-172]. La persona responsable de la mordedura puede tener una exposición mucosa por sangre al VIH, aunque sólo si se produjo penetración de la piel, hemorragia en la mordedura o ambas. La persona mordida no suele tener riesgo de infectarse por este virus, salvo que hubiera un contacto directo de sangre o saliva claramente sanguinolenta con la herida. Las mordeduras penetrantes se asocian a un riesgo de infección bacteriana y cuando esté indicado se debe realizar un cuidado adecuado de las mismas, con profilaxis antibacteriana (v. cap. 319).

Cuando el riesgo de exposición se haya valorado, se haya empezado a administrar un tratamiento urgente y el profesional sanitario ya pueda y desee cooperar, la persona responsable de su asistencia deberá obtener una anamnesis más detenida de la exposición. Se debe registrar la información sobre cuándo, cómo y dónde tuvo lugar la exposición, el tipo de dispositivo implicado, la presencia o ausencia de medidas de seguridad (y en caso de existir, su nivel de activación) y también en qué momento de la manipulación del dispositivo se produjo el incidente (durante su uso, tras el mismo, durante su eliminación, etc.). Como ya se ha comentado antes, cada centro debe recoger estos datos y evaluarlos periódicamente para identificar de forma sistemática las oportunidades de mejora de los procesos y reducir así los riesgos de los profesionales sanitarios, aumentando la seguridad tanto para ellos como para los enfermos.

VALORACIÓN DE LA FUENTE DE EXPOSICIÓN

Cuando se sabe que un individuo constituye el origen de una exposición profesional debe ser valorado para descartar infecciones por VIH y los virus de la hepatitis B y C (v. cap. 305)[8]. La historia clínica es una fuente útil de información, aunque con frecuencia la entrevista con dicho paciente aporta los datos más exactos sobre el riesgo de infección. Si se ignora el estado de infección por VIH de la fuente, se debe solicitar la autorización para un estudio de sus anticuerpos frente a este virus (u otros patógenos de diseminación hematógena). Si el paciente no otorga su consentimiento, la valoración posterior de su estado de VIH debe realizarse siguiendo las leyes estatales y la política local aplicable[2]. La privacidad del paciente de origen debe ser protegida sea cual sea la decisión adoptada sobre la prueba o los resultados de la misma.

Se deben realizar las pruebas de VIH al paciente de origen lo más pronto posible. En muchos centros, las pruebas convencionales para el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

VIH (p. ej., enzimoinmunoanálisis) se pueden realizar con rapidez. La prueba rápida para detección de anticuerpos frente al VIH aprobada por la Food and Drug Administration estadounidense es una alternativa aceptable, sobre todo si no se pueden realizar pruebas convencionales en 24-48 horas. Las técnicas de pruebas rápidas han mejorado de forma significativa desde su implantación (v. cap. 119). En general, los resultados reactivos para el VIH obtenidos de forma repetida con las técnicas de enzimoinmunoanálisis o una prueba rápida son muy sugestivos de infección, aunque se han descrito falsos positivos[153]. Las pruebas reactivas deben ser confirmadas mediante análisis de inmunotransferencia tipo Western blot o anticuerpos inmunofluorescentes antes de revelar los resultados al paciente de origen. Un resultado negativo en el enzimoinmunoanálisis convencional es suficiente para descartar el diagnóstico de infección por VIH, salvo que el paciente de origen tenga pruebas clínicas de infección primaria por este virus o enfermedad producida por el mismo. Una prueba rápida negativa también es muy fiable para descartar la infección, aunque existen falsos negativos, sobre todo en laboratorios que tienen escasa experiencia con las pruebas más antiguas. Los centros que utilizan las tecnologías más nuevas han descrito muchos menos falsos negativos.

Si no es posible estudiar a la fuente, la probabilidad de infección por patógenos de diseminación hematógena antes de las pruebas se debe valorar en función de la información clínica, epidemiológica y de laboratorio disponible, y sobre todo con sentido común[8,153,165]. Se aplica una estrategia similar en las situaciones en las que se ignora la fuente de la exposición. No se recomienda realizar pruebas para la detección del VIH en las agujas, jeringuillas o instrumentos cortantes responsables de la exposición, y además puede ser peligroso.

EVALUACIÓN DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS EXPUESTOS

El personal sanitario que comunica una exposición profesional debe ser valorado en cuanto a su susceptibilidad a las infecciones por patógenos transmitidos por vía hematógena[2]. Se han de realizar pruebas basales (es decir, pruebas para establecer el estado de infección en el momento de la exposición) de anticuerpos frente al VIH. Si la fuente de exposición es seronegativa para el virus, no son necesarias pruebas basales ni un seguimiento posterior del trabajador, salvo que la fuente muestre evidencias clínicas de infección primaria por VIH. Si no se dispone de una prueba basal negativa para el virus, resultará muy difícil demostrar la relación temporal entre la exposición y la infección. En algunos casos se ha conseguido confirmar el origen de la exposición demostrando el parecido genético de las secuencias virales obtenidas en el paciente de origen y en el profesional sanitario infectado, pero estas pruebas son caras, difíciles de realizar y en ocasiones también de interpretar. En la valoración se debe incluir también información sobre el uso de medicamentos y de posibles trastornos o circunstancias médicas de base (p. ej., gestación, lactancia) que podrían determinar la elección de los antirretrovirales empleados en la profilaxis. Se deben realizar pruebas de embarazo a todas las mujeres no gestantes en edad fértil. No deben descuidarse las pruebas para otras infecciones virales transmitidas por la sangre.

Papel de las pruebas para el VIH en la prevención de la infección profesional y nosocomial por este virus

No se recomienda realizar pruebas para el VIH a los pacientes como procedimiento de control de las infecciones, ya que las prácticas estándar actuales están diseñadas para prevenir la transmisión de patógenos transmitidos por vía hematógena en todos los pacientes, se conozca o no su estado de infección por este virus. Ningún dato ha demostrado que la identificación previa al procedimiento de los pacientes infectados reduzca el riesgo de exposición; en un estudio, dicho riesgo no se vio afectado por el conocimiento del estado de infección por VIH del paciente[131]. Los investigadores de la Johns Hopkins University, un centro en el cual existe una elevada prevalencia de infecciones no diagnosticadas por este virus entre los enfermos que acuden a urgencias, analizaron las pruebas preoperatorias en pacientes de cirugía programada[173]. Se realizaron pruebas para la detección del VIH a más de 4.000 pacientes consecutivos, y se descubrieron 18 infectados. Diez de estos enfermos ya sabían su estado antes de que se les realizaran las pruebas y 13 tenían antecedentes de factores de riesgo de infección. Los autores llegaron a la conclusión de que la prevalencia de infección por VIH era demasiado baja como para justificar pruebas preoperatorias rutinarias en este centro, por lo que se dejaron de realizar[173]. La mejora de la fiabilidad y la exactitud de las pruebas rápidas para el VIH pueden permitir un cribado preoperatorio fiable en los pacientes que precisan una intervención quirúrgica urgente. Sin embargo, no es posible recomendar esta práctica salvo que se demuestre que reduce el riesgo de exposición sin afectar de forma negativa a la evolución del enfermo.

Aunque las pruebas de detección del VIH no son una estrategia útil para evitar la transmisión profesional y nosocomial de este virus, es necesario que los médicos valoren el riesgo de su presencia durante la asistencia a sus enfermos. Algunos pacientes con riesgo de padecer infección por VIH no tienen acceso a las pruebas en la comunidad y, al no disponer del mismo, sus infecciones siguen sin diagnosticarse hasta que muestran complicaciones avanzadas. Se debe realizar la valoración del riesgo del VIH como parte habitual de la asistencia al enfermo, incluso en el departamento de urgencias y en las unidades de asistencia aguda. Los pacientes que refieren antecedentes de comportamientos de riesgo para infección por VIH deben ser animados a firmar el consentimiento para la realización de pruebas y el asesoramiento sobre la infección. Si el médico responsable no está preparado para aportar este asesoramiento cuando se solicitan las pruebas, se debe programar una visita a un asesor apropiado.

No se recomienda la realización de pruebas rutinarias para la determinación del VIH en los profesionales sanitarios. Los trabajadores que sufren exposiciones a sangre, incluidos los que realizan procedimientos cruentos, deben someterse a pruebas tras la exposición para descartar una infección por VIH u otros patógenos de transmisión hematógena siempre que las circunstancias lo indiquen, según se comentó antes.

TRATAMIENTO DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS INFECTADOS

En 1991, los CDC recomendaron considerar los procedimientos quirúrgicos y odontológicos cruentos que se habían relacionado con la transmisión del virus de la hepatitis B de profesionales sanitarios infectados a pacientes como «susceptibles de exposición»[174]. Entre las características de estos procedimientos se incluyen la palpación con los dedos de la punta de una aguja dentro de una cavidad corporal o la presencia simultánea de los dedos del médico y de una aguja u otro objeto afilado en una zona anatómica con mala visibilidad o muy estrecha. Los CDC también recomendaron considerar susceptibles de exposición los procedimientos cruentos que en estudios de observación se asociaban a un aumento del riesgo de lesiones en el profesional sanitario. Las organizaciones médicas, quirúrgicas y odontológicas debían identificar este tipo de procedimientos susceptibles de exposición para notificarlos a las instituciones donde se realizaban. Finalmente, los esfuerzos generados para conseguir una lista de consenso sobre dichos procedimientos susceptibles de exposición no tuvieron éxito. El personal sanitario infectado que realizara estas técnicas debía ser revisado por un panel de asesores para determinar en qué circunstancias se les podría permitir seguir trabajando, si era posible[174]. Además, sólo podrían realizar los procedimientos tras obtener el consentimiento informado por parte del paciente.

El Congreso de EE.UU. solicitó a todos los estados que cumplieran estas recomendaciones (o sus equivalentes). Dada la dificultad de poner en práctica dichas normas, el Dr. William Roper, por entonces director de los CDC, señaló en una carta fechada en el año 1992 dirigida a los departamentos sanitarios estatales que debían ser los estados, y no los CDC, los que certificasen la equivalencia de sus guías y apuntó además que «los procedimientos susceptibles a exposición deben estudiarse caso por caso, teniendo en cuenta el procedimiento concreto, así como la destreza, la técnica y el posible deterioro del personal sanitario infectado». Con el tiempo se ha producido una notable variabilidad en la interpretación y aplicación de las normas en cada estado y se ha infravalorado el papel del panel de expertos. En consecuencia, las decisiones sobre el tratamiento de los profesionales sanitarios infectados suelen ser inconstantes y están condicionadas muchas veces más por las decisiones de los jueces que por las científicas.

Está absolutamente justificada la puesta al día de las normas, y en especial de aquellas que tienen en cuenta información aparecida desde que fueron publicadas las primeras. Por ejemplo, las normas nuevas podrían estar basadas en el papel del ADN viral circulante o de la carga viral, o de ambos, en la transmisión; en el impacto de la terapia antirretroviral de gran actividad sobre las cargas virales de los profesionales, y en la contribución de los dispositivos y precauciones de seguridad más novedosos (es decir, prevención primaria) para mermar los riesgos de exposición. Hasta que se desarrollen nuevas normas, la mayoría de los expertos considera adecuado restringir la práctica cuando un profesional sanitario infectado no puede ejercer su trabajo de forma segura, cuando se demuestra que existen prácticas de control de las infecciones inferiores a las óptimas o cuando se ha producido o se sospecha la transmisión del VIH a un paciente[51]. A pesar de la magnitud sumamente pequeña del riesgo de transmisión del VIH desde un profesional sanitario a un paciente, la mayoría de las normas a nivel nacional recomiendan que los profesional infectados por VIH eviten realizar procedimientos cruentos que puedan suponer la exposición de los pacientes[174,175]. Si existe sospecha de transmisión o si se ha documentado ésta, se debe entrar en contacto con el departamento de salud local o estatal para valorar la necesidad de hacer un estudio más amplio.

Prevención secundaria frente al VIH: profilaxis posterior a la exposición en el entorno sanitario

En enero de 1990, los CDC editaron el primer conjunto de normas en el que se incluían consideraciones sobre el uso de antirretrovirales para la profilaxis tras la exposición profesional al VIH[176]. En junio de 1996, un grupo de trabajo interdepartamental del U.S. Public Health Service (USPHS), asesorado por otros expertos, publicó unas recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral en estos casos con el fin de prevenir las infecciones[177]. Dichas recomendaciones y las dos actualizaciones más recientes[8,178] se basaron en datos de diversas fuentes, que sugerían firmemente que la administración del tratamiento inmediatamente después de una exposición profesional al VIH podía prevenir la infección. En efecto, dichas recomendaciones establecieron un estándar asistencial para el tratamiento de la exposición profesional al VIH entre los profesionales sanitarios que se basaba en el acceso a la profilaxis con antirretrovirales tras la exposición. En dichas pautas no se incluyeron normas específicas sobre el tratamiento de la exposición de un paciente al virus a partir de un profesional. En esta sección se comentarán las recomendaciones y los consejos sobre el tratamiento de la exposición profesional de los trabajadores sanitarios. Aunque éste va a ser el centro de atención, los mismos principios son aplicables a las exposiciones nosocomiales o iatrogénicas al VIH de los pacientes.

FUNDAMENTOS DE LA QUIMIOPROFILAXIS ANTIRRETROVIRAL PARA LAS EXPOSICIONES PROFESIONALES AL VIH

Los fundamentos de la quimioprofilaxis tras la exposición se basan en: 1) los conocimientos actuales sobre los primeros acontecimientos en la patogenia de la infección por VIH, 2) la credibilidad biológica de la intervención farmacológica en dicha patogenia, 3) estudios sobre la seguridad y eficacia de la profilaxis con antirretrovirales en modelos animales de infección por retrovirus, 4) ensayos clínicos que demuestran la eficacia de la quimioprofilaxis para el VIH en estudios animales y en otros contextos clínicos en seres humanos, 5) datos epidemiológicos de estudios sobre profesionales sanitarios expuestos y 6) la experiencia clínica sobre el uso de estos fármacos en tales situaciones desde la década de 1980[165,179,180]. Este conjunto de datos apoya la administración profiláctica de antirretrovirales tras la exposición al VIH asociada a un riesgo de transmisión en el entorno sanitario. En los siguientes párrafos se analizan al detalle los datos mencionados.

Credibilidad biológica de la quimioprofilaxis antirretroviral

La hipótesis que subyace a la administración de quimioprofilaxis con antirretrovirales es que el tratamiento tras la exposición proporcionado durante un «período de ventana» atenúa la replicación inicial del virus y evita la infección sistémica por el mismo. Se cree que las células dendríticas de la piel y las mucosas son el objetivo inicial de la infección o captura por VIH[181,182]. Las células dendríticas también están implicadas en el inicio de la infección por VIH de los linfocitos T $CD4^+$ en los ganglios linfáticos regionales[183]. En un modelo en primates de infección por el virus de la inmunodeficiencia del simio (VIS), este virus permaneció localizado en las células dendríticas del punto de inoculación vaginal durante las primeras 24 horas tras la exposición a virus no asociado a células[184]. A las 24-48 horas, estas células parecían emigrar a los ganglios linfáticos regionales y presentaron el VIS a los linfocitos T. El VIS asociado o no a células se detectó en la sangre periférica a los cinco días de la inoculación.

Otros estudios in vitro han caracterizado mejor los primeros acontecimientos tras la exposición al VIH y la infección de las células dendríticas. De estas células, las «inmaduras» de la piel y las mucosas capturan y procesan antígenos foráneos[185]. Dichas células también expresan importantes correceptores para el VIH (CD4 y CCR5). Por el contrario, no tienen las moléculas de superficie necesarias para una activación eficaz de los linfocitos T (CD40, CD54, CD86). Conforme las células dendríticas «maduran», empiezan a expresar estos últimos receptores. Las células dendríticas inmaduras permiten la replicación del VIH in vitro; sin embargo, no es así en el caso de las maduras, salvo que existan en el medio linfocitos T. Granelli-Piperno y cols. han sugerido que las células dendríticas maduras sufren en presencia de linfocitos T (y quizás incluso mediante un contacto directo con ellos) un único ciclo de replicación del VIH, que permite la infección de los linfocitos T, en los cuales se produce la replicación rápida del virus[185]. En este sistema in vitro, la zidovudina no puede prevenir la replicación del VIH en las células dendríticas ni su transferencia desde ellas a los linfocitos T; sin embargo, el fármaco previene la infección productiva de los linfocitos T en este sistema.

Blauvelt y cols. han demostrado que la captura viral y la infección productiva de las células dendríticas están mediadas por mecanismos diferentes, y también han propuesto que las estrategias diseñadas para bloquear la transmisión del virus deben interferir en ambos procesos (tanto la captura viral como la infección)[186]. Estos investigadores también han demostrado que la infección productiva de las células de Langerhans por VIH viene regulada por la expresión en superficie de CD4 y CCR5, y que la captura viral está mediada por un nuevo tipo de lectina del tipo C, DC-SIGN. Las células dendríticas que han capturado el virus a través de DC-SIGN (pero no las infectadas por VIH) facilitan la infección de los linfocitos T en los pacientes infectados de forma crónica. Estos autores plantean la hipótesis de que bloquear la captura del virus mediada por DC-SIGN podría ser una nueva alternativa como tratamiento antiviral[187].

Éste y otros experimentos apoyan la idea de que la infección productiva por VIH se produce siguiendo una secuencia de acontecimientos que se inicia con la captura y la infección de las células dendríticas, o ambas, cerca del lugar de exposición, con la posterior transmisión del virus a los linfocitos T susceptibles en los ganglios linfáticos regionales. Cada uno de los pasos de esta secuencia es un posible objetivo para la quimioprofilaxis. El tratamiento antirretroviral precoz parece prevenir la infección mediante su bloqueo en los linfocitos T, posiblemente a nivel de los ganglios regionales. Por desgracia, los datos disponibles no permiten predecir el máximo intervalo de tiempo tras la exposición durante el cual la profilaxis todavía es eficaz, ni tampoco los factores que pueden modificar la cronología de estos acontecimientos en cada caso. La interrupción o el retraso de la infección productiva de los linfocitos T también podría permitir el desarrollo de una inmunidad celular especifica frente al virus en el profesional sanitario expuesto.

Los estudios en animales aportan pruebas del relevante papel del sistema inmunitario celular en la profilaxis tras la exposición al VIH. Ruprecht y Bronson demostraron en un modelo retroviral de ratón que dicha profilaxis sólo tiene éxito en presencia de un sistema inmunitario celular intacto[188]. Putkonen y cols. observaron potentes respuestas celulares específicas en macacos donde la infección por VIS se pudo evitar satisfactoriamente con la profilaxis tras la exposición[189]. En este último estudio, los macacos desarrollaron una intensa respuesta inmunológica, de forma que la segunda exposición al mismo inóculo viral determinó una infección limitada o una ausencia total de ella[189]. En un segundo estudio parecido, la exposición a otra cepa del VIS tras una quimioprofilaxis antirretroviral exitosa también produjo una infección limitada o nula[190].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Todos estos datos sugieren en conjunto que la administración de la quimioprofilaxis antirretroviral poco después de la exposición profesional puede prevenir o inhibir la infección sistémica por VIH, siempre en presencia de una respuesta inmunitaria celular. Este efecto preventivo sucede a nivel teórico mediante una limitación de la proliferación del virus en las células dendríticas de la piel o en los linfocitos T de los ganglios regionales, durante un período de tiempo en el cual el virus permanece relativamente localizado; además, dicho efecto se ve favorecido por una respuesta inmunitaria intensa de tipo celular.

Algunos investigadores han sugerido que la administración de quimioprofilaxis antirretroviral puede prevenir o disminuir la respuesta celular frente a los antígenos del VIH. D'Amico y cols. demostraron que sólo uno de siete profesionales sanitarios tratados con zidovudina desarrolló una respuesta de linfocitos T citotóxicos específica frente a la cubierta del VIH, en comparación con seis de 13 trabajadores que no recibieron la profilaxis[191]. Por el contrario, algunos investigadores han sugerido que determinados antirretrovirales pueden tener un efecto beneficioso de tipo inmunomodulador. Zidek y cols. observaron que el análogo de nucleótido fenoximetilpropiladenina estimula la secreción de interleucina 1β, interleucina 10 y factor de necrosis tumoral α por parte de los macrófagos, además de facilitar la producción de quimiocinas RANTES (regulada con la activación de linfocitos T con una expresión y secreción normal) y de proteína inflamatoria de los macrófagos 1α tanto por éstos como por los linfocitos[192].

Eficacia de la quimioprofilaxis antirretroviral en infecciones por retrovirus en animales

La quimioprofilaxis con antirretrovirales es eficaz en muchos modelos de infecciones por retrovirus murinos y felinos, pero estos modelos pueden ser relevantes o no para las infecciones humanas por VIH[193]. Los primeros estudios sobre seguridad y eficacia de la quimioprofilaxis en ratones y gatos demostraron unos beneficios limitados o nulos[194,195]. Del mismo modo, la mayoría de los primeros estudios diseñados para evaluar la eficacia de la quimioprofilaxis antirretroviral en las infecciones por el VIS en primates no humanos describieron también una eficacia protectora limitada[193,196]. Casi todos estos primeros experimentos consistían en la inyección intravenosa de inóculos muy cuantiosos del VIH-2 o el VIS (para garantizar la infección en el 100% de los animales de control). Esta vía de exposición que puentearía los procesos celulares se produce en la zona de exposición o en mucosas (descritos en detalle antes) y los tamaños de los inóculos fueron muy superiores a los que cabría esperar en tal exposición profesional.

Entre los beneficios asociados a la profilaxis posterior a la exposición en experimentos más recientes realizados con modelos animales están: 1) un retraso o supresión completa de la viremia, 2) la inhibición de la replicación viral y el desarrollo de una respuesta inmunitaria celular protectora duradera y 3) una protección completa (esto es, una eficacia quimioprofiláctica verdadera)[190,197-202].

En general, la profilaxis tras la exposición resulta más eficaz en los modelos animales, donde el inóculo es relativamente pequeño, cuando el tratamiento se empieza poco tiempo después de la exposición (en general en 24 horas) y se mantiene al menos entre varios días y semanas tras la inoculación[193,199]. En un estudio sobre macacos con el VIS, todos los animales que recibieron tratamiento tras la exposición durante 28 días siguieron libres de infección; sin embargo, sólo la mitad de los tratados durante diez días y ninguno de los que sólo tuvieron tratamiento tres días mostraron protección[199]. Del mismo modo, en este modelo se demostró que el retraso del inicio de la profilaxis era perjudicial. Ninguno de los animales que empezaron el tratamiento a las 24 horas de la inoculación intravenosa del VIS desarrolló la infección, lo que contrasta con un 50% de infecciones en los animales cuyo tratamiento comenzó a las 48 horas y un 25% en los que lo recibieron pasadas 72 horas. Otten y cols. demostraron hallazgos similares en un estudio con macacos en el que se valoró la profilaxis tras la exposición mediante la inoculación vaginal del VIH-2. Todos los animales tratados en las primeras 48 horas resultaron protegidos, mientras que sólo algunos de los que recibieron el antirretroviral a las 72 horas de la inoculación siguieron libres de infección[203]. Asumiendo que estos modelos animales son relevantes para la prevención de la transmisión profesional del VIH, las recomendaciones actuales del tratamiento tras la exposición deben aprovechar las características que permitan una estrategia preventiva eficaz.

Estudios clínicos relevantes de la quimioprofilaxis posterior a la exposición

En un ensayo controlado, prospectivo y aleatorizado (protocolo 076 del AIDS Clinical Trial Group) se administró zidovudina o placebo a mujeres gestantes infectadas por VIH durante el segundo y el tercer trimestre de la gestación, y a los neonatos tras el parto durante seis semanas (v. cap. 126)[204]. La frecuencia de infecciones entre los lactantes del grupo de tratamiento del estudio fue un 67% inferior a la observada en el grupo de control. En este estudio, menos del 20% del efecto protector de la zidovudina se pudo atribuir a una reducción de la carga viral en la madre, lo que sugiere que algunos mecanismos adicionales contribuyeron a los beneficios observados[17,18]. En dos estudios posteriores, el tratamiento de los recién nacidos de madres infectadas que no habían recibido antirretrovirales antes del parto también resultó eficaz para prevenir las infecciones perinatales, una observación que respalda firmemente la existencia de un efecto profiláctico directo del tratamiento antirretroviral tras la exposición en este contexto clínico[205,206].

Dado el riesgo sumamente bajo de infecciones por exposición (0,3%, v. antes), no es posible valorar la eficacia de la quimioprofilaxis tras la exposición en un ensayo clínico prospectivo en trabajadores sanitarios expuestos en su trabajo al VIH. Entre 1987 y 1989, la empresa Burroughs-Wellcome patrocinó un ensayo clínico prospectivo y controlado con placebo para evaluar la eficacia de la quimioprofilaxis tras la exposición con zidovudina en profesionales sanitarios con exposición al VIH[207,208]. Este ensayo fue interrumpido de forma prematura por falta de integrantes. En este momento resultaría difícil justificar la realización de un ensayo controlado con placebo sobre la quimioprofilaxis con antirretrovirales tras la exposición, dados los datos descritos previamente, que al menos sugieren un beneficio directo de la misma.

Pruebas epidemiológicas y clínicas a favor y en contra de la eficacia de la quimioprofilaxis posterior a la exposición

En un estudio de casos y controles retrospectivo en profesionales sanitarios realizado por los CDC (v. tabla 306-1) el tratamiento con zidovudina tras la exposición se asoció a una reducción del 81% en las probabilidades de infección (intervalo de confianza al 95%, 43-94%), tras un ajuste en función de los factores de riesgo de exposición relevantes[20,209]. Este estudio relativamente pequeño no fue diseñado para valorar el tratamiento, de forma que no se pudo determinar la influencia del régimen farmacológico (dosis, momento de inicio, duración) sobre la eficacia. El estudio no demostraba que el tratamiento fuese eficaz y hay que tener en cuenta las limitaciones inherentes a su diseño, como el pequeño número de casos y el hecho de que éstos y los controles no procedieran de la misma cohorte[210]. En cualquier caso, este estudio aporta pruebas epidemiológicas muy sugerentes de que la zidovudina consigue cierta protección en los profesionales sanitarios expuestos.

La quimioprofilaxis antirretroviral para las exposiciones profesionales al VIH se emplea en EE.UU. desde finales de la década de 1980[180]. En los últimos años, el número de infecciones profesionales por este virus comunicadas a los CDC ha ido disminuyendo de forma constante. En la figura 306-1 se estratifican los casos de dichas infecciones profesionales notificados a los CDC desde 1992 hasta 2007, y se confirma la disminución de los mismos a lo largo del tiempo (Denise Cardo, comunicación personal, diciembre de 2008)[3]. Varios factores pueden haber contribuido a este descenso, como la menor frecuencia de notificación conforme madura la epidemia; una actitud menos enérgica hacia la identificación de los casos por parte de los CDC y de otros responsables de salud pública estatales y locales; la aplicación de estrategias de prevención primaria, que reducen las exposiciones; la eficacia del tratamiento antirretroviral de alta actividad, que disminuye la carga viral en los pacientes de origen infectados por el virus, la probabilidad de ingreso hospitalario de los profesionales sanitarios y la disminución de la necesidad y del número de procedimientos cruentos realizados en estos pacientes que suponen un riesgo de exposición para los profesionales sanitarios[85], y el uso de quimioprofilaxis antirretroviral tras la exposición en este tipo de situaciones.

Dos casos clínicos anecdóticos publicados también sugieren la eficacia del tratamiento tras la exposición. En el primero, un niño que había recibido una transfusión de sangre de un donante infectado por VIH durante el período de «ventana» (esto es, antes de que dicho donante tuviera anticuerpos positivos frente al virus, pero en un momento en el cual probablemente mostraba elevados títulos de ARN del VIH en su circulación) se mantuvo libre de la infección tras recibir un tratamiento enérgico tras la exposición con antirretrovirales[211]. La transfusión de sangre infectada por VIH se había asociado a un riesgo próximo al 100% de infección posterior en el receptor de la transfusión[212]. El segundo de los casos corresponde a un trabajador sanitario que sufrió una exposición profesional al VIH. Mientras recibía profilaxis tras la exposición con tres fármacos, se detectó la presencia en él de ARN del VIH en dos muestras separadas, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (a los 14 y 18 días de la exposición). Este trabajador permaneció libre de infección (según las pruebas seriadas de ácidos nucleicos y las determinaciones de anticuerpos más de un año después de la exposición), pero produjo una intensa respuesta inmunitaria celular específica frente al virus[32].

Se han descrito fracasos de la profilaxis al menos en 22 casos[8,178]. En más del 75% de ellos se utilizó sólo zidovudina. Únicamente se han descrito seis casos de fracasos tras la asociación de múltiples fármacos para la profilaxis (dos con regímenes de dos fármacos, cuatro con regímenes de tres fármacos y uno con una pauta de cuatro medicamentos)[8,178,213-215]. En 14 de los 22 casos de fracaso de la profilaxis tras la exposición, el paciente de origen de la misma había sido tratado previamente con uno o más antirretrovirales, lo que lleva a plantear una posible explicación, al menos en parte, por el desarrollo de resistencias frente a estos fármacos[8]. Sin embargo, varios factores más podrían haber contribuido a los fracasos, entre otros la exposición a inóculos de virus muy cuantiosos; el retraso en el inicio de la profilaxis; la incapacidad de conseguir una concentración adecuada del fármaco; una duración inadecuada del tratamiento, y otra serie de variables que podrían haber condicionado la capacidad de respuesta inmunitaria del profesional o la infectividad de la cepa viral a la cual se expuso. Por último, hay que subrayar que no todos los fracasos son lo que parecen. Tanto Lucey cols.[216] como Jochimsen y cols.[217] han publicado en detalle casos de posibles infecciones profesionales en los que un estudio detallado posterior demostró que éstas no guardaban relación con una exposición laboral.

ANTIRRETROVIRALES PARA LA QUIMIOPROFILAXIS

Elección del régimen terapéutico

Varios factores condicionan la selección de los antirretrovirales para la profilaxis: 1) el tipo de exposición y el riesgo estimado de transmisión del virus con la misma, 2) la probabilidad de que el paciente de origen tenga cepas de virus resistentes y que éstas estén presentes en el inóculo de la exposición, 3) el perfil de seguridad y la probabilidad de que el profesional sanitario cumpla los regímenes terapéuticos propuestos y 4) el coste del tratamiento. Existen varios antirretrovirales que pertenecen al menos a siete clases distintas para el tratamiento de la enfermedad por VIH[8,218-220]. Entre ellos se incluyen los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIN) y de los nucleótidos, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la fusión.

El «régimen básico» recomendado en la actualidad por los CDC para la exposición profesional al VIH con riesgo de infección consiste en 1) una combinación de zidovudina con lamivudina o emtricitabina o 2) una combinación de tenofovir con lamivudina o emtricitabina (v. tabla 306-3)[178]. Las combinaciones de antirretrovirales resultan más eficaces que los medicamentos aislados para tratar la infección establecida por VIH; sin embargo, ningún dato demuestra que estas combinaciones tengan más eficacia para la profilaxis que la zidovudina (o cualquier fármaco) empleado en solitario. La razón para incluir la lamivudina como segundo fármaco en este régimen básico es la existencia cada vez más frecuente de resistencia a la zidovudina entre los pacientes infectados por VIH[7,221-226]. Las normas más recientes mencionan que combinación de estavudina (d4T) y lamivudina o emtricitabina es un «régimen básico» alternativo aceptable[178].

Los CDC recomiendan un «régimen ampliado» en el que se incluye un inhibidor de la proteasa y un ITINN, además del régimen básico descrito antes. Esta pauta se recomienda para exposiciones con un mayor riesgo de infección por VIH (es decir, volumen alto del inóculo o exposición a materiales con un título viral elevado)[20,178]. En la serie de recomendaciones más reciente, la combinación lopinavir/ritonavir es la de elección para el régimen ampliado, con atazanavir, fosaprenavir, las combinaciones indinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir y el efavirenz son las alternativas aceptables[178]. En lo que respecta a la combinación lopinavir/ritonavir, los CDC publicaron una modificación de la dosis porque el fabricante dejó de distribuir una formulación del producto[227]. El régimen previo para la formulación de la cápsula (ya no disponible) era de tres cápsulas tres veces al día. En la actualidad, el producto está disponible en un solo comprimido que contiene 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir. De este modo, para lograr la cantidad diaria recomendada de los dos fármacos, se ha modificado la dosificación a dos comprimidos dos veces al día. El régimen de dosificación previo *no* debería utilizarse porque probablemente no se tolere bien y por la posibilidad de que aumente su toxicidad.

En septiembre del 2007, el fabricante de nelfinavir advirtió que el producto contenía valores altos de etil metano mesilato, cuyos efectos carcinógenos, mutágenos y teratógenos eran de sobra conocidos, por lo que los CDC redactaron una advertencia sobre su inclusión en los regímenes de la profilaxis posterior a la exposición[227]. Además, a finales del mismo año, Pavel y cols. mencionaron una hepatotoxicidad grave relacionada con un régimen a base de zidovudina, lamivudina y fosaprenavir/ritonavir[228]. En dicho artículo, los pacientes recibieron una profilaxis posterior a la exposición con dicho régimen y el 54% padeció efectos tóxicos de grado 1-2; el 11,5% desarrolló un exantema moderadamente intenso y dos pacientes experimentaron una toxicidad hepática de grado 4, con una elevación de las enzimas hepáticas 10 veces superior a la normal.

El efavirenz es el único ITINN que se ha recomendado de momento de forma específica para el régimen ampliado. Este fármaco no se debe

TABLA 306-3 Recomendaciones actuales de los CDC y del U.S. Public Health Service para la quimioprofilaxis de las exposiciones profesionales al VIH*

Exposiciones al VIH asociadas a un riesgo de transmisión reconocido	«Regímenes básicos»	Zidovudina (ZDV) *más* lamivudina (3TC) *o* emtricitabina (FTC)
		Tenofovir (TDF) *más* lamivudina (3TC) *o* emtricitabina (FTC)
	«Regímenes básicos» alternativos	Estavudina (d4T) *más* lamivudina (3TC)
		Estavudina (d4T) *más* emtricitabina (FTC)†
Exposiciones al VIH donde la naturaleza de la exposición sugiere un riesgo de transmisión elevado‡	Régimen ampliado (es decir, «régimen básico» plus)	Lopinavir/ritonavir
	Regímenes ampliados alternativos: «régimen básico» más uno o más de los fármacos enumerados a la derecha	Atazanavir
		Fosamprenavir§
		Indinavir‖ *más* ritonavir
		Saquinavir *más* ritonavir
		Efavirenz†

*Todavía está por determinar el papel de los fármacos más modernos (p. ej., inhibidores de la integrasa, inhibidores CCR5).

†El fármaco no está recomendado para su uso durante el embarazo.

‡Un riesgo elevado se asocia a una lesión «profunda», lesiones con un dispositivo que se ha utilizado en la arteria o la vena de un paciente infectado por VIH, lesiones que implican volúmenes grandes de pérdidas sanguíneas y sangre con títulos altos de VIH.

§Se han mencionado efectos tóxicos[238] (v. texto).

‖La medicación debe tomarse con el estómago vacío, y debe aumentarse la ingesta diaria de líquidos (p. ej., a 6-8 vasos de agua al día).

CDC, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Modificado de Panlilio AL. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-9):1-17.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

utilizar cuando la profesional sanitaria esté o pueda estar embarazada. El efavirenz afecta al metabolismo y a los valores sanguíneos de los inhibidores de la proteasa en el organismo (sobre todo de indinavir, saquinavir y amprenavir), lo que ha llevado a desarrollar unas normas para la dosificación de los inhibidores de la proteasa disponibles cuando se administran con este compuesto (v. cap. 128). El papel de los ITINN, y de forma específica de la nevirapina, que ha sido empleada por algunos médicos en la profilaxis tras la exposición, está menos claro. La nevirapina se ha utilizado con frecuencia en algunas situaciones, pero su uso en la mencionada profilaxis se ha relacionado con una toxicidad grave y en ocasiones mortal, que supera las probabilidades de infección observadas en la mayoría de las exposiciones[229-232]. La nevirapina no se incluye como agente recomendado en las pautas más recientes elaboradas por los CDC[8,178]. Es posible que el USPHS siga modificando su lista de fármacos recomendados para estas situaciones a medida que vayan desarrollándose nuevos fármacos y conforme aumenten los conocimientos acerca de los efectos tóxicos imprevistos asociados a los medicamentos actualmente en el mercado.

Los regímenes farmacológicos básicos y ampliados descritos por los CDC son buenas opciones cuando es poco probable que el paciente de origen albergue cepas del virus resistentes a los fármacos incluidos en el régimen elegido. Se han descrito casos de resistencia frente a todos los antirretrovirales y es posible la transmisión de cepas resistentes[213,222,224-226,233]. La resistencia frente a los fármacos es más probable en los pacientes con cargas virales elevadas que no responden al tratamiento o que no cumplen dicho tratamiento. Por desgracia, las predicciones clínicas sobre la resistencia farmacológica no son sensibles ni específicas. En este momento no se dispone de pruebas fenotípicas o genotípicas para detectar la resistencia del virus que permitan adoptar decisiones sobre el tratamiento profiláctico. Cuando se sospeche que existe resistencia frente a los fármacos, los regímenes terapéuticos profilácticos empíricos deben decidirse siguiendo los mismos principios empleados en la selección de fármacos para los pacientes infectados por VIH que no responden al tratamiento[234]. Muchos expertos recomiendan usar al menos dos fármacos que el paciente de origen no haya tomado en épocas recientes (esto es, en los 30 días previos). Por ejemplo, el tratamiento con tenofovir y emtricitabina (con o sin un inhibidor de la proteasa) puede ser adecuado cuando fracasa el tratamiento con zidovudina más lamivudina. La combinación de didanosina más estavudina no se debe emplear durante el embarazo. También se considera una opción razonable combinar lamivudina (o emtricitabina) con estavudina cuando el paciente de origen no responda a la zidovudina o se considere probable que en su sangre predominen las cepas resistentes a este fármaco en el momento de la exposición[235]. Si existen posibilidades de que la resistencia afecte a toda una clase de antirretrovirales (p. ej., a los inhibidores de la proteasa), parece razonable incluir uno o más fármacos de otra clase[234,235].

Dada la complejidad inherente a la selección de los antirretrovirales, se recomienda consultar con un experto en el tratamiento del VIH cuando exista una posible exposición a un virus resistente a fármacos. Sin embargo, no se debe retrasar el tratamiento hasta realizar dicha consulta. Una opción es empezar de inmediato con un régimen básico o ampliado y posteriormente buscar la ayuda de un experto para modificarlo. Si no se dispone de este asesoramiento a nivel local, los médicos norteamericanos que necesiten una consulta sobre la profilaxis tras la exposición profesional al VIH pueden contactar con la National Clinicians' Post-exposure Hotline (PEP-Line) (tabla 306-4).

TABLA 306-4 Tratamiento de la exposición al VIH y tratamiento de quimioprofilaxis: recursos y registros para la profilaxis posterior a la exposición al VIH

National HIV/AIDS Clinicians' Consultation Center: Postexposure Prophylaxis Hotline	Teléfono: 888-448-4911 Página web: http://www.nccc.ucsf.edu/Hotlines/PEPline.html
Antiretroviral Pregnancy Registry	Teléfono (EE.UU. y Canadá): 800-258-4263 o 800-800-1052 Teléfono (internacional): 910-256-0238 Página web: http://www.apregistry.com Fax (internacional): 910-256-0637 Dirección: Research Park, 1011 Ashes Drive, Wilmington, NC 28405
U.S. Food and Drug Administration (notificación de casos de toxicidad inusual o grave a los antirretrovirales: MedWatch)	Teléfono: 800-332-1088 Página web: www.fda.gov/medwatch
Notificar a los CDC las seroconversiones en los profesionales sanitarios que recibieron profilaxis posterior a la exposición	Teléfono: 888-448-4911

CDC, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Efectos adversos asociados a la profilaxis tras la exposición

Se han descrito efectos adversos con todos los fármacos y regímenes empleados en la profilaxis tras la exposición (resumidos por los CDC[227] y otros investigadores[228,236-242]). La frecuencia, gravedad, duración y reversibilidad de los mismos son consideraciones relevantes a la hora de plantear un régimen profiláctico. La toxicidad infrecuente, grave o inesperada por un fármaco antirretroviral debe ser notificada al fabricante y a la Food and Drug Administration (v. tabla 306-4). A pesar de que el uso de estos medicamentos en el tratamiento tras la exposición se ha convertido en la norma asistencial habitual, ninguno de ellos tiene una indicación aprobada con este fin, de forma que su uso se debe considerar siempre fuera de las indicaciones habituales.

La mayor parte de la información sobre los efectos secundarios del tratamiento profiláctico se ha obtenido en estudios sobre profesionales sanitarios que recibieron zidovudina sola, en general en dosis de 1.000-1.200 mg/día (esto es, superiores a las recomendadas en el momento actual; resumido por Lee y Henderson[237]). Más del 50% de los pacientes tratados comunicaron al menos un efecto secundario y cerca de un 30% de los mismos interrumpieron el tratamiento por los síntomas. El uso de análogos de los nucleósidos para la profilaxis tras la exposición se ha asociado a supresión de la médula ósea (p. ej., disminución de la hemoglobina y del recuento absoluto de neutrófilos), náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea, neuropatías, mialgias, laxitud, malestar e insomnio. En unos pocos casos se ha descrito una toxicidad más grave, como exantema grave con disfunción hepática y convulsiones. Los efectos secundarios subjetivos resultan especialmente frecuentes en la población de profesionales sanitarios sometidos a quimioprofilaxis tras la exposición. El uso de inhibidores de la proteasa en este contexto se ha asociado a náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, galactorrea[238], hiperprolactinemia[238], ictericia colestásica[240], cefalea, anorexia, alteraciones gustativas y/o parestesias[237]. Además, en la bibliografía se recogen unos pocos casos de litiasis renal[241] y uno de lipodistrofia[243], asociados a la administración de inhibidores de la proteasa en la profilaxis tras la exposición. Los profesionales sanitarios que recibieron regímenes con dos o más fármacos antirretrovirales sufrieron efectos secundarios frecuentes (resumidos por Lee y Henderson[237]). En casi todos los casos resultaron reversibles al interrumpir el tratamiento.

Aunque los ITINN no son las opciones principales para la profilaxis según la mayor parte de las guías publicadas[8,178], estos fármacos (sobre todo la nevirapina) se están empleando en algunos contextos para la quimioprofilaxis tras la exposición[244]. El exantema que aparece con frecuencia con ellos se puede confundir fácilmente con la enfermedad por seroconversión para el VIH. En ocasiones, el exantema asociado a estos medicamentos es grave y en la bibliografía se recogen dos casos de un posible síndrome de Stevens-Johnson en profesionales sanitarios que tomaron nevirapina como profilaxis tras la exposición[229]. También se han descrito con frecuencia fiebre y síntomas digestivos cuando se utilizan ITINN con este mismo fin. Quizá sean más preocupantes dos casos publicados de disfunción hepática grave (uno de los cuales precisó un trasplante hepático) y otros diez casos de toxicidad hepática moderada en profesionales sanitarios que recibieron nevirapina como parte de un régimen de quimioprofilaxis[229-232]. Otro trabajo publicado

describía un único caso de toxicidad otológica grave en un trabajador sanitario sometido a profilaxis tras la exposición con estavudina, lamivudina y nevirapina[245]. Como ya se describió antes, el ITINN efavirenz se ha incluido en la lista de alternativas aceptables según las normas más recientes del USPHS[178].

Los efectos secundarios de la quimioprofilaxis frente al VIH son similares a los observados en los pacientes infectados por este virus, y la mayoría se puede tratar de forma sintomática (p. ej., con paracetamol para la cefalea y la mialgia; proclorperazina para las náuseas; inhibidores de la motilidad para la diarrea). Es posible prevenir la litiasis renal y la obstrucción de la vía urinaria por indinavir aumentando la ingesta de líquidos al menos hasta seis vasos de 200 cl de agua diarios. Como las interacciones medicamentosas son especialmente frecuentes con los inhibidores de la proteasa, los médicos responsables de la asistencia deben valorar con cuidado todos los fármacos que recibe en ese momento el profesional sanitario expuesto. Los inhibidores de la proteasa pueden inhibir el metabolismo de los antihistamínicos no sedantes y de otros fármacos con metabolismo hepático. Algunos de estos medicamentos (p. ej., nelfinavir, ritonavir) aceleran el aclaramiento de determinados fármacos, como los anticonceptivos orales. Las mujeres que toman inhibidores de la proteasa deben emplear métodos anticonceptivos alternativos o complementarios.

Quimioprofilaxis durante el embarazo

Las mujeres gestantes que sufren una exposición profesional deben tener la oportunidad de recibir quimioprofilaxis con antirretrovirales tras la misma[165,166,178,235]. La decisión de ofrecer el tratamiento se debe basar en las mismas consideraciones que se aplican a otros profesionales sanitarios sometidos a la misma exposición. A la hora de aconsejar a una trabajadora gestante expuesta, el asesor debe valorar los posibles beneficios y riesgos, tanto para ella como para el feto. De forma específica, ha de aportar información detallada sobre lo que se conoce acerca del riesgo de transmisión del VIH a la madre y al feto, sobre el problema de la teratogenia en las distintas fases del embarazo y también sobre la farmacocinética, la seguridad y la tolerancia a los antirretrovirales durante la gestación[165,166,178,235,237,246,247]. Además, el médico responsable debe saber que estos fármacos pueden producir o agravar trastornos que son especialmente graves durante el embarazo (p. ej., náuseas, litiasis renal, hiperbilirrubinemia e hiperglucemia). Ante esta complejidad, puede resultar útil tanto para la profesional expuesta como para su médico recibir la opinión de expertos sobre el tratamiento con antirretrovirales.

Todavía no se ha definido el riesgo que supone para el feto la administración de un ciclo de antirretrovirales durante 28 días como profilaxis tras la exposición. Mis colaboradores y yo mismo aplicamos varios principios para decidir la administración de dicha profilaxis durante el embarazo. La decisión última sobre si se debe o no realizar depende exclusivamente de la embarazada. La trabajadora debe tener información exacta, exhaustiva y libre de sesgos.

Todos los antirretrovirales disponibles pueden ser carcinógenos, teratógenos y mutágenos, o una combinación de todos estos efectos. Algunos han demostrado capacidad mutágena en estudios previos a la comercialización realizados en animales. Los estudios en animales sobre la administración crónica de zidovudina demostraron un aumento del riesgo de determinados tumores hepáticos en animales que recibieron 35 veces la dosis indicada en el ser humano durante 18-22 meses[176]. La relevancia de estos estudios a la hora de administrar el fármaco a las profesionales sanitarias embarazadas que han tenido una exposición profesional no está clara. Los estudios en animales con efavirenz también han demostrado efectos teratógenos en monos con dosis similares a las empleadas en las personas. A la vista de la relevancia potencial de estos estudios, la mayor parte de los autores no recomienda usar este fármaco durante la gestación.

Son pocos los datos sobre la seguridad de la administración de antirretrovirales a mujeres gestantes no infectadas por VIH, o sobre la farmacología de los fármacos en esta situación. Los estudios para evaluar la eficacia de los antirretrovirales en la prevención de la transmisión vertical del VIH han aportado información útil, aunque no comparable de forma directa, sobre el posible uso de estos fármacos tras una exposición. Un estudio francés a gran escala demostró que se producía toxicidad neurológica y mitocondrial en el feto tras la administración de análogos de los nucleósidos en el embarazo[248]. En este gran estudio se identificaron dos muertes de lactantes y seis casos más de posible toxicidad mitocondrial en los hijos no infectados por el virus de madres con VIH. Ambas muertes se asociaron a la toxicidad mitocondrial, que produjo un daño neurológico progresivo[248]. Es interesante que no se hayan descrito muertes fetales atribuibles o asociadas a dicha toxicidad mitocondrial por antirretrovirales en varios estudios a gran escala sobre transmisión vertical realizados en EE.UU. En este momento no se comprenden bien las diferencias entre las experiencias en Francia y EE.UU. y siguen siendo motivo de gran controversia[249,250].

El tratamiento de las mujeres gestantes infectadas por virus de la inmunodeficiencia humana con la combinación de didanosina y estavudina (ddI/d4T) también se ha asociado a un aumento del riesgo. Se han descrito varios casos de pancreatitis grave y acidosis láctica, y en algunos casos este síndrome se ha relacionado con la muerte materna, fetal o de ambos[251,251a]. Que se sepa, dicha complicación grave no se ha descrito en gestantes que recibieron la combinación didanosina y estavudina como profilaxis tras la exposición; sin embargo, dada la experiencia adversa del uso de estos fármacos como tratamiento de la infección por VIH durante el embarazo, no se recomienda su utilización tras la exposición profesional al virus de trabajadoras sanitarias embarazadas.

El Antiretroviral Pregnancy Registry fue diseñado para ayudar a valorar la seguridad de los antirretrovirales durante la gestación y detectar las evidencias sugestivas de teratogenia u otros efectos adversos graves. De momento, este registro no ha detectado un aumento del riesgo de malformaciones congénitas en lactantes expuestos intraútero a la zidovudina. Se dispone de menos información sobre otros antirretrovirales, aunque parece que la lamiduvina durante el embarazo tiene un perfil de seguridad parecido[247].

INDICACIONES PARA LA QUIMIOPROFILAXIS

Las normas actuales del USPHS para la quimioprofilaxis posterior a la exposición reflejan un equilibrio entre el riesgo estimado de transmisión del VIH tras una situación específica y los riesgos del propio tratamiento[178]. En general, la quimioprofilaxis se recomienda para las exposiciones que se asocian a un riesgo de transmisión, se puede plantear para aquellas que tienen un riesgo «insignificante» y *puede no estar justificada* para las que no se asocian a probabilidades conocidas de transmisión[178]. Siguiendo este esquema, se aconseja el tratamiento para todas las exposiciones percutáneas al VIH y cuando se produce una exposición de gran volumen o larga duración de una mucosa o zona de piel no intacta a una gran carga de virus (p. ej., a sangre de pacientes con enfermedad evolucionada por VIH, carga viral alta o recuento de $CD4^+$ bajo). Se puede plantear el tratamiento en exposiciones de pequeño volumen o corta duración de mucosas o áreas de piel no intacta en las que la fuente de origen tenga una carga viral circulante elevada o se sospeche que puede tenerla. El tratamiento no estará indicado en la mayor parte de los contactos con piel intacta.

El riesgo real de una exposición específica al VIH no se puede predecir. Como es posible que nunca se llegue a demostrar la eficacia de la quimioprofilaxis en un ensayo clínico de forma definitiva y estos fármacos se asocian a una toxicidad significativa, la profilaxis posterior a la exposición se debe aplicar en todos los casos con precaución. Las normas vigentes del USPHS se basan en la exposición a sangre o a otros materiales con riesgo de infección que se sabe que contienen el VIH, pero no para los materiales con un estado de VIH dudoso. Por desgracia, se ha pensado que estas normas implican el inicio de la quimioprofilaxis antirretroviral en todas las exposiciones a sangre, salvo que se haya descartado de forma específica la infección por VIH en el paciente de origen con una prueba negativa.

Exposiciones de «origen desconocido»

Las decisiones sobre el tratamiento, si se ignora si la fuente de origen está infectada por VIH, deben basarse en una cuidadosa valoración del riesgo, con la determinación de: 1) las probabilidades de infección por VIH en el paciente de origen, 2) el tipo de exposición y el riesgo asociado de transmisión del virus en ese caso si existe dicho virus y 3) los riesgos asociados al tratamiento para el profesional sanitario. En muchas exposiciones de «origen desconocido», el riesgo de transmisión

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

es insignificante y simplemente el tratamiento no está indicado. Sólo cuando la valoración sugiera que el riesgo de transmisión del VIH supera al del tratamiento, será razonable iniciar un régimen básico, hasta que se disponga de los resultados de las pruebas o de otros datos.

Quimioprofilaxis posterior a una exposición no profesional al VIH

La utilización de quimioprofilaxis con antirretrovirales tras la exposición no profesional se ha investigado de forma intensa durante los últimos años[167,168,252-260]. El Committee on Pediatric AIDS de la American Academy of Pediatrics ha publicado recientemente unas normas detalladas sobre el tratamiento de las exposiciones típicas de los niños y adolescentes[252]. El tratamiento de la exposición sexual se comenta en otros capítulos del texto (v. cap. 128). Los motivos para realizar la quimioprofilaxis en casos seleccionados tras una exposición no profesional o extrahospitalaria al VIH no son distintos de los que la justifican en una exposición laboral. Sin embargo, dada la toxicidad y el riesgo que genera, la quimioprofilaxis profesional y no profesional se debe emplear siempre con cuidado y sólo en el contexto de un programa integral de prevención de futuras exposiciones. Los programas de quimioprofilaxis tras la exposición no profesional deben valorar las circunstancias de cada caso, asesorar sobre los riesgos de infecciones y transmisión secundaria y aportar información actualizada sobre los riesgos y beneficios de los tratamientos antirretrovirales. En muchos casos, la principal misión del responsable de la asistencia es tranquilizar al paciente, dado que el riesgo de transmisión observado en muchas exposiciones extrahospitalarias puede ser muy pequeño. Se han descrito varios casos de transmisión del VIH por mordeduras humanas[169-172,261-263]. La valoración de un individuo «mordido» debe consistir en una prueba basal de infección por VIH, con el ofrecimiento posterior de la profilaxis tras la exposición en caso de haberse producido ésta y la realización de un seguimiento idéntico al descrito para otras exposiciones parenterales al virus. Otra situación no profesional en la cual se administra con frecuencia quimioprofilaxis es después de una violación[254,256,257,264-267]. Las personas que asesoran a las víctimas de agresiones sexuales deben valorar con mucho cuidado el profundo trauma psicológico y físico que éstas pueden haber experimentado.

CRONOLOGÍA Y DURACIÓN DE LA QUIMIOPROFILAXIS

El tratamiento se debe iniciar lo antes posible tras la exposición ya que, en la mayoría de los estudios en animales, la eficacia se reduce cuando éste se retrasa más de 24 horas[199], aunque se desconoce la importancia de dicha observación tras la exposición profesional a pequeños inóculos de VIH por vía transcutánea o transmucosa. En cualquier caso, la exposición profesional al VIH se debe considerar una urgencia médica. Cuando esté indicada, la quimioprofilaxis se debe empezar lo más pronto posible (en horas y no en días). Si es necesaria la consulta para elegir el mejor régimen, se debe empezar con un régimen básico o ampliado hasta disponer de información adicional, en lugar de retrasar el inicio del tratamiento. Cuando el riesgo de transmisión sea muy elevado, se debe plantear el tratamiento aunque se haya producido un retraso prolongado (p. ej., 1-2 semanas). Aunque la infección no se prevenga, puede resultar beneficioso el tratamiento precoz de la infección aguda por VIH. No se conoce la duración óptima de la quimioprofilaxis. En este momento se recomienda un régimen de cuatro semanas de duración, basado fundamentalmente en la experiencia clínica[165,166,178,235].

SEGUIMIENTO DE LAS EXPOSICIONES PROFESIONALES AL VIH

Evaluación médica y pruebas del VIH tras la exposición

Además de las pruebas basales para VIH, se suelen repetir los estudios serológicos tras una exposición profesional demostrada al virus a las 6 semanas y a los 3 y 6 meses de la misma[178]. Estas pruebas secuenciales resultan útiles para eliminar los miedos, demostrar la seronegatividad y, en unos pocos casos, para diagnosticar la infección. No se suele recomendar la repetición de pruebas durante más de seis meses, aunque algunos centros realizan una prueba al año de la exposición si el profesional sanitario lo solicita[165,166]. Varios tipos de exposiciones pueden asociarse a un mayor riesgo de transmisión. Por ejemplo, si se produjo la inyección de un volumen de sangre o si la lesión expuso de forma simultánea al trabajador al VIH y al virus de la hepatitis C (especialmente si se produjo transmisión del VHC), se recomendará ampliar el intervalo de estudio varios meses más.

Los síntomas de la infección aguda por retrovirus (fiebre, adenopatías, faringitis, exantema, cefalea, fatiga intensa) se han asociado aproximadamente con un 80% de las infecciones profesionales descritas, incluso tras tomar la quimioprofilaxis (v. cap. 121)[34]. Por este motivo, todas las personas expuestas al VIH deben regresar para someterse a una evaluación y a pruebas si desarrollan una enfermedad sugestiva de síndrome agudo por retrovirus. Por el contrario, también hay que recordar que no todos los casos de fiebre o exantema indican una infección aguda por VIH, ya que las reacciones farmacológicas y otras enfermedades simultáneas pueden simular una infección primaria por este virus. En las fases precoces de la enfermedad por seroconversión, los anticuerpos frente al VIH pueden ser negativos o indeterminados. Los métodos más sensibles para detectar la infección precoz pueden ser la inmunotransferencia, las pruebas de carga viral (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa para el ARN del VIH) o los cultivos virales (v. cap. 119). Aunque estas pruebas pueden ser útiles para distinguir la seroconversión de otras enfermedades, hay que destacar que *no* están indicadas para el tratamiento habitual de la exposición profesional al VIH.

Monitorización continua de los individuos que reciben quimioprofilaxis posterior a la exposición

Los profesionales sanitarios que optan por recibir quimioprofilaxis tras la exposición al VIH deberían regresar a las 48-72 horas de empezar el tratamiento para valorar posibles signos y síntomas de toxicidad farmacológica y para asegurarse de que se han resuelto todas las dudas y preocupaciones. Posteriormente se volverá a valorar no más tarde de 2 semanas desde el inicio de la terapia (aunque algunos médicos prefieren realizar evaluaciones semanales durante el primer mes). La persona que valora al trabajador debe obtener una anamnesis detallada, realizar una exploración física dirigida y obtener las pruebas de laboratorio adecuadas para el régimen terapéutico empleado. En general se ha de solicitar un hemograma completo y pruebas de función hepática y renal. También se deben incluir una determinación de la glucemia y un perfil lipídico cuando se empleen inhibidores de la proteasa[8,178,239,240].

Los profesionales sanitarios expuestos que decidan recibir quimioprofilaxis deben ser advertidos sobre la importancia de completar el régimen propuesto. Se les tiene que informar sobre el riesgo de interacciones medicamentosas y también sobre los fármacos que no deben tomar mientras reciben la profilaxis, los efectos secundarios de los medicamentos que se les han prescrito, las medidas que pueden adoptar para reducirlos y los métodos de monitorización clínica de la toxicidad durante el seguimiento. Hay que advertirles sobre la necesidad de realizar una valoración inmediata de los síntomas de la enfermedad por seroconversión y también de los sugestivos de toxicidad grave (p. ej., dolor lumbar o abdominal, dolor miccional o presencia de sangre en la orina y síntomas de hiperglucemia, como aumento de la sed o poliuria).

Los profesionales sanitarios que no completan el régimen recomendado frecuentemente dejan de tomar los fármacos por los efectos secundarios (como náuseas y diarrea). Con frecuencia es posible tratar estos síntomas sin modificar el régimen terapéutico, con fármacos frente a la motilidad, antieméticos y otros medicamentos que controlen los síntomas específicos. En otras situaciones se puede mejorar el cumplimiento del régimen modificando el intervalo de dosis (p. ej., administrando una dosis menor con más frecuencia durante el día, según las recomendaciones del fabricante).

BIBLIOGRAFÍA

1. Leibowitz S, Greenwald L, Cohen I, et al. Serum hepatitis in a blood bank worker. *JAMA*. 1949;140:1331-1333.
2. Henderson DK, Gerberding JL. Healthcare worker issues, including occupational and nonoccupational postexposure management. In: Dolin R, Masur H, Saag MS, editors. *AIDS Therapy*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2002:327-346.
3. Do AN, Ciesielski CA, Metler RP, et al. Occupationally acquired human immunodeficiency virus (HIV) infection: national case surveillance data during 20 years of the HIV epidemic in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:86-96.
4. Tomkins S, Ncube F. Occupationally acquired HIV: international reports to December 2002. *Eur Surveill*. 2005;10: E050310-E050312.
5. Beekmann SE, Fahey BJ, Gerberding JL, et al. Risky business: using necessarily imprecise casualty counts to estimate occupational risks for HIV-1 infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990;11:371-379.
6. Eberle J, Habermann J, Gurtler LG. HIV-1 infection transmitted by serum droplets into the eye: a case report. *AIDS*. 2000;14:206-207.
7. Beltrami EM, Kozak A, Williams IT, et al. Transmission of HIV and hepatitis C virus from a nursing home patient to a health care worker. *Am J Infect Control*. 2003;31:168-175.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001; 50(RR-11):1-52.
9. Ippolito G, Puro V, Heptonstall J, et al. Occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers: worldwide cases through September 1997. *Clin Infect Dis*. 1999;28:365-383.
10. Gioananni P, Sinicco A, Cariti G, et al. HIV infection acquired by a nurse. *Eur J Epidemiol*. 1988;4:119-120.
11. Fahey BJ, Koziol DE, Banks SM, et al. Frequency of nonparenteral occupational exposures to blood and body fluids before and after universal precautions training. *Am J Med*. 1991;90:145-153.
12. Bennett NT, Howard RJ. Quantity of blood inoculated in a needlestick injury from suture needles. *J Am Coll Surg*. 1994;178:107-110.
13. Mast ST, Woolwine JD, Gerberding JL. Efficacy of gloves in reducing blood volumes transferred during simulated needlestick injury. *J Infect Dis*. 1993;168:1589-1592.
14. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, et al. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1991;324:961-964.
15. Ho DD, Moudgil T, Alam M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med*. 1989;321:1621-1625.
16. Saag MS, Crain MJ, Decker WD, et al. High-level viremia in adults and children infected with human immunodeficiency virus: relation to disease stage and $CD4^+$ lymphocyte levels. *J Infect Dis*. 1991;164:72-80.
17. Cao Y, Krogstad P, Korber BT, et al. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nat Med*. 1997;3:549-552.
18. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335:1621-1629.
19. Henderson DK, Gerberding JL. Human immunodeficiency virus in the healthcare setting. In: Mandell GL, Dolin R, Bennett JE, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2004:3391-3409.
20. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med*. 1997;337:1485-1490.
21. Rowland-Jones S, Dong T, Krausa P, et al. The role of cytotoxic T-cells in HIV infection. *Dev Biol Stand*. 1998;92:209-214.
22. Rowland-Jones S, Sutton J, Ariyoshi K, et al. HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women. *Nat Med*. 1995;1:59-64.
23. Clerici M, Giorgi JV, Chou CC, et al. Cell-mediated immune response to human immunodeficiency virus (HIV) type 1 in seronegative homosexual men with recent sexual exposure to HIV-1. *J Infect Dis*. 1992;165:1012-1019.
24. Kelker HC, Seidlin M, Vogler M, et al. Lymphocytes from some long-term seronegative heterosexual partners of HIV-infected individuals proliferate in response to HIV antigens. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1992;8:1355-1359.
25. Mazzoli S, Trabattoni D, Lo Caputo S, et al. HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. *Nat Med*. 1997;3:1250-1257.
26. Ranki A, Mattinen S, Yarchoan R, et al. T-cell response towards HIV in infected individuals with and without zidovudine therapy, and in HIV-exposed sexual partners. *AIDS*. 1989;3:63-69.
27. Cheynier R, Langlade-Demoyen P, Marescot MR, et al. Cytotoxic T lymphocyte responses in the peripheral blood of children born to human immunodeficiency virus-1–infected mothers. *Eur J Immunol*. 1992;22:2211-2217.
28. Missale G, Papagno L, Penna A, et al. Parenteral exposure to high HIV viremia leads to virus-specific T cell priming without evidence of infection. *Eur J Immunol*. 2004;34:3208-3215.
29. Clerici M, Levin JM, Kessler HA, et al. HIV-specific T-helper activity in seronegative health care workers exposed to contaminated blood. *JAMA*. 1994;271:42-46.
30. Pinto LA, Landay AL, Berzofsky JA, et al. Immune response to human immunodeficiency virus (HIV) in healthcare workers occupationally exposed to HIV-contaminated blood. *Am J Med*. 1997;102(Suppl. 5B):21-24.
31. Pinto LA, Sullivan J, Berzofsky JA, et al. ENV-specific cytotoxic T lymphocyte responses in HIV seronegative health care workers occupationally exposed to HIV-contaminated body fluids. *J Clin Invest*. 1995;96:867-876.
32. Puro V, Calcagno G, Anselmo M, et al. Transient detection of plasma HIV-1 RNA during postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21:529-531.
33. Busch MP, Sattem GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med*. 1997;102(Suppl. 5B):117-124.
34. Ciesielski CA, Metler RP. Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 1997;102(Suppl. 5B):115-116.
35. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *N Engl J Med*. 1997;336:919-922.
36. Blanchard A, Ferris S, Chamaret S, et al. Molecular evidence for nosocomial transmission of human immunodeficiency virus from a surgeon to one of his patients. *J Virol*. 1998;72:4537-4540.
37. Bosch X. Second case of doctor-to-patient HIV transmission. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:261.
38. Centers for Disease Control. Possible transmission of human immunodeficiency virus to a patient during an invasive dental procedure. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1990;39:489-493.
39. Centers for Disease Control. Update: Transmission of HIV infection during an invasive dental procedure—Florida. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1991;40:21-33.
40. Ciesielski CA, Bell DM, Marianos DW. Transmission of HIV from infected health-care workers to patients. *AIDS*. 1991;5 (Suppl. 2):S93-S97.
41. Ciesielski CA, Marianos DW, Schochetman G, et al. The 1990 Florida dental investigation. The press and the science. *Ann Intern Med*. 1994;121:886-888.
42. Goujon CP, Schneider VM, Grofti J, et al. Phylogenetic analyses indicate an atypical nurse-to-patient transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol*. 2000;74:2525-2532.
43. Lot F, Seguier JC, Fegueux S, et al. Probable transmission of HIV from an orthopedic surgeon to a patient in France. *Ann Intern Med*. 1999;130:1-6.
44. Astagneau P, Lot F, Bouvet E, et al. Lookback investigation of patients potentially exposed to HIV type 1 after a nurse-to-patient transmission. *Am J Infect Control*. 2002;30:242-245.
45. Centers for Disease Control. Update: investigations of persons treated by HIV-infected health-care workers—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1993;42: 329-331, 337.
46. Robert LM, Chamberland ME, Cleveland JL, et al. Investigations of patients of health care workers infected with HIV: the Centers for Disease Control and Prevention database. *Ann Intern Med*. 1995;122:653-657.
47. Castro KG, Lifson AR, White CR, et al. Investigations of AIDS patients with no previously identified risk factors. *JAMA*. 1988;259:1338-1342.
48. Gerberding JL, Rose DA, Ramiro NZ, et al. Intraoperative provider injuries and potential patient recontacts at San Francisco General Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15:20.
49. Tokars JI, Bell DM, Culver DH, et al. Percutaneous injuries during surgical procedures. *JAMA*. 1992;267:2899-2904.
50. Gerberding JL. Provider-to-patient HIV transmission: how to keep it exceedingly rare. *Ann Intern Med*. 1999;130:64-65.
51. Henderson DK. The AIDS/Tuberculosis Subcommittee of the Society for Healthcare Epidemiology of America. Management of healthcare workers infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, or other bloodborne pathogens. AIDS/TB Committee of the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997;18:349-363.
52. Gisselquist DP. Estimating HIV-1 transmission efficiency through unsafe medical injections. *Int J STD AIDS*. 2002;13: 152-159.
53. Yerly S, Quadri R, Negro F, et al. Nosocomial outbreak of multiple bloodborne viral infections. *J Infect Dis*. 2001;184: 369-372.
54. Injection practices among nurses—Valcea, Romania, 1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001;50:59-61.
55. Hersh BS, Popovici F, Jezek Z, et al. Risk factors for HIV infection among abandoned Romanian children. *AIDS*. 1993;7:1617-1624.
56. Patrascu IV, Dumitrescu O. The epidemic of human immunodeficiency virus infection in Romanian children. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993;9:99-104.
57. Deuchert E, Brody S. The evidence for health-care transmission of HIV in Africa should determine prevention priorities. *Int J STD AIDS*. 2007;18:290-291.
58. Ekwueme DU, Weniger BG, Chen RT. Model-based estimates of risks of disease transmission and economic costs of seven injection devices in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ*. 2002;80:859-870.
59. Gisselquist D, Rothenberg R, Potterat J, et al. HIV infections in sub-Saharan Africa not explained by sexual or vertical transmission. *Int J STD AIDS*. 2002;13:657-666.
60. Priddy F, Tesfaye F, Mengistu Y, et al. Potential for medical transmission of HIV in Ethiopia. *AIDS*. 2005;19:348-350.
61. Whitworth JA, Biraro S, Shafer LA, et al. HIV incidence and recent injections among adults in rural southwestern Uganda. *AIDS*. 2007;21:1056-1058.
62. Tahir M, Sharma SK, Smith-Rohrberg D. Unsafe medical injections and HIV transmission in India. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:178-179.
63. Centers for Disease Control. Patient exposures to HIV during nuclear medicine procedures. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1992;41:575-578.
64. Gisselquist D, Upham G, Potterat JJ. Efficiency of human immunodeficiency virus transmission through injections and other medical procedures: evidence, estimates, and unfinished business. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27:944-952.
65. Hutin YJ, Goldstein ST, Varma JK, et al. An outbreak of hospital-acquired hepatitis B virus infection among patients receiving chronic hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20:731-735.
66. Katzenstein TL, Jorgensen LB, Permin H, et al. Nosocomial HIV-transmission in an outpatient clinic detected by epidemiological and phylogenetic analyses. *AIDS*. 1999;13:1737-1744.
67. Kidd-Ljunggren K, Broman E, Ekvall H, et al. Nosocomial transmission of hepatitis B virus infection through multiple-dose vials. *J Hosp Infect*. 1999;43(1):57-62.
68. Chant K, Lowe D, Rubin G, et al. Patient-to-patient transmission of HIV in private surgical consulting rooms. *Lancet*. 1993;342:1548-1549.
69. Centers for Disease Control and Prevention. HIV transmission in a dialysis center—Colombia, 1991-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1995;44:1995. 404-405, 411-412.
70. El Sayed NM, Gomatos PJ, Beck-Sague CM, et al. Epidemic transmission of human immunodeficiency virus in renal dialysis centers in Egypt. *J Infect Dis*. 2000;181:91-97.
71. Hassan NF, el Ghorab NM, Abdel Rehim MS, et al. HIV infection in renal dialysis patients in Egypt. *AIDS*. 1994;8:853.
72. Velandia M, Fridkin SK, Cardenas V, et al. Transmission of HIV in dialysis centre. *Lancet*. 1995;345:1417-1422.
73. Zuckerman M. Surveillance and control of blood-borne virus infections in haemodialysis units. *J Hosp Infect*. 2002;50:1-5.
74. Centers for Disease Control. Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1985;34:1985. 313-324; 329-335.
75. Centers for Disease Control. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1987;36(Suppl 2):1S-18S.
76. Centers for Disease Control. Update: universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in health-care settings. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1988;37:377-3821988. 387-378.
77. Lynch P, Jackson MM, Cummings MJ, et al. Rethinking the role of isolation practices in the prevention of nosocomial infections. *Ann Intern Med*. 1987;107:243-246.
78. Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17:53-80.
79. Department of Labor. Department of Health and Human Services. Joint Advisory Notice: Protection against occupational exposure to hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Fed Regist*. 1987;52:41818-41824.
80. Department of Labor OSHA. Occupational exposure to bloodborne pathogens; final rule. *Fed Regist*. 1991;56:64175-64182.
81. Beekmann SE, Vlahov D, Koziol DE, et al. Temporal association between implementation of universal precautions and a sustained, progressive decrease in percutaneous exposures to blood. *Clin Infect Dis*. 1994;18:562-569.
82. Haiduven DJ, DeMaio TM, Stevens DA. A five-year study of needlestick injuries: significant reduction associated with communication, education, and convenient placement of sharps containers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13:265-271.
83. Kristensen MS, Wernberg NM, Anker-Møller E. Healthcare workers' risk of contact with body fluids in a hospital: the effect of complying with the universal precautions policy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13:719-724.
84. Wong ES, Stotka JL, Mayhell CG, etal. Cost-efficacy of hospital infection control before and after the implementation of universal precautions [Abstract 786]. Presented at the 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Houston TX, September 1989.
85. De Carli G, Puro V, Petrosillo N, et al. Side" effects of HAART: decreasing and changing occupational exposure to HIV-infected patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2001;15: 235-237.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

86. Jagger J, Hunt EH, Brand-Elnaggar J, et al. Rates of needlestick injury caused by various devices in a university hospital. *N Engl J Med*. 1988;319:284-288.
87. Mendelson MH, Short LJ, Schechter CB, et al. Study of a needleless intermittent intravenous-access system for peripheral infusions: analysis of staff, patient, and institutional outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19:401-406.
88. Skolnick R, LaRocca J, Barba D, et al. Evaluation and implementation of a needleless intravenous system: making needlesticks a needless problem. *Am J Infect Control*. 1993;21: 39-41.
89. Yassi A, McGill ML, Khokhar JB. Efficacy and cost-effectiveness of a needleless intravenous access system. *Am J Infect Control*. 1995;23:57-64.
90. MacPherson J. The interlink needleless intravenous system did not reduce the number of needlestick injuries in Christchurch hospital operating theatres. *N Z Med J*. 1996;109:387-388.
91. Casey AL, Elliott TS. Infection risks associated with needleless intravenous access devices. *Nurs Stand*. 2007;22:38-44.
92. Maragakis LL, Bradley KL, Song X, et al. Increased catheter-related bloodstream infection rates after the introduction of a new mechanical valve intravenous access port. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:67-70.
93. Rupp ME, Sholtz LA, Jourdan DR, et al. Outbreak of bloodstream infection temporally associated with the use of an intravascular needleless valve. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1408-1414.
94. Alvarado-Ramy F, Beltrami EM, Short LJ, et al. A comprehensive approach to percutaneous injury prevention during phlebotomy: results of a multicenter study, 1993-1995. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:97-104.
95. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation of safety devices for preventing percutaneous injuries among health-care workers during phlebotomy procedures—Minneapolis–St. Paul, New York City, and San Francisco, 1993-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:21-25.
96. Mendelson MH, Lin-Chen BY, Solomon R, et al. Evaluation of a safety resheathable winged steel needle for prevention of percutaneous injuries associated with intravascular-access procedures among healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:105-112.
97. Rabaud C, Zanea A, Mur JM, et al. Occupational exposure to blood: search for a relation between personality and behavior. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21:564-574.
98. Folin AC, Nordstrom GM. Accidental blood contact during orthopedic surgical procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997;18:244-246.
99. Gerberding JL, Littell C, Brown A, et al. Cumulative risk of HIV and hepatitis B among health care workers: longterm serologic followup and gene amplification for latent HIV infection. Presented at the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. (Abstract 959). Atlanta, GA, October 1990.
100. Lynch P, White MC. Perioperative blood contact and exposures: a comparison of incident reports and focused studies. *Am J Infect Control*. 1993;21:357-363.
101. Panlilio AL, Foy DR, Edwards JR, et al. Blood contacts during surgical procedures. *JAMA*. 1991;265:1533-1537.
102. Panlilio AL, Welch BA, Bell DM, et al. Blood and amniotic fluid contact sustained by obstetric personnel during deliveries. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:703-708.
103. Popejoy SL, Fry DE. Blood contact and exposure in the operating room. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;172:480-483.
104. Quebbeman EJ, Telford GL, Hubbard S, et al. Risk of blood contamination and injury to operating room personnel. *Ann Surg*. 1991;214:614-620.
105. Robert L, Short L, Chamberland M, et al. Percutaneous injuries sustained during gynecologic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15:349.
106. White MC, Lynch P. Blood contact and exposures among operating room personnel: a multicenter study. *Am J Infect Control*. 1993;21:243-248.
107. Akduman D, Kim LE, Parks RL, et al. Use of personal protective equipment and operating room behaviors in four surgical subspecialties: personal protective equipment and behaviors in surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20:110-114.
108. American Academy of Orthopedic Surgeons Task Force on AIDS and Orthopedic Surgery. *Recommendations for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Transmission in the Practice of Orthopedic Surgery*. Park Ridge, IL; 1989.
109. Davis JM, Demling RH, Lewis FR, et al. The Surgical Infection Society's policy on human immunodeficiency virus and hepatitis B and C infection. The Ad Hoc Committee on Acquired Immunodeficiency Syndrome and Hepatitis. *Arch Surg*. 1992;127:218-221.
110. Hester RA, Nelson CL, Harrison S. Control of contamination of the operative team in total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1992;7:267-269.
111. Lewis FR Jr, Short LJ, Howard RJ, et al. Epidemiology of injuries by needles and other sharp instruments. Minimizing sharp injuries in gynecologic and obstetric operations. *Surg Clin North Am*. 1995;75:1105-1121.
112. Loudon MA, Stonebridge PA. Minimizing the risk of penetrating injury to surgical staff in the operating theatre: towards sharp-free surgery. *J R Coll Surg Edinb*. 1998;43:6-8.
113. Tobias AM, Chang B. Pulsed irrigation of extremity wounds: a simple technique for splashback reduction. *Ann Plast Surg*. 2002;48:443-444.
114. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation of blunt suture needles in preventing percutaneous injuries among health-care workers during gynecologic surgical procedures—New York City, March 1993–June 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:25-29.
115. Hartley JE, Ahmed S, Milkins R, et al. Randomized trial of blunt-tipped versus cutting needles to reduce glove puncture during mass closure of the abdomen. *Br J Surg*. 1996;83:1156-1157.
116. Miller SS, Sabharwal A. Subcuticular skin closure using a "blunt" needle. *Ann R Coll Surg Engl*. 1994;76:281.
117. Mingoli A, Sapienza P, Sgarzini G, et al. Influence of blunt needles on surgical glove perforation and safety for the surgeon. *Am J Surg*. 1996;172:512-516.
118. Montz FJ, Fowler JM, Farias-Eisner R, et al. Blunt needles in fascial closure. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;173:147-148.
119. Wright KU, Moran CG, Briggs PJ. Glove perforation during hip arthroplasty. A randomised prospective study of a new taperpoint needle. *J Bone Joint Surg Br*. 1993;75:918-920.
120. Aarnio P, Laine T. Glove perforation rate in vascular surgery—a comparison between single and double gloving. *Vasa*. 2001;30:122-124.
121. Avery CM, Taylor J, Johnson PA. Double gloving and a system for identifying glove perforations in maxillofacial trauma surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1999;37:316-319.
122. Chapman S, Duff P. Frequency of glove perforations and subsequent blood contact in association with selected obstetric surgical procedures. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:1354-1357.
123. Cohen MS, Do JT, Tahery DP, et al. Efficacy of double gloving as a protection against blood exposure in dermatologic surgery. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18:873-874.
124. Gerberding JL, Littell C, Tarkington A, et al. Risk of exposure of surgical personnel to patients' blood during surgery at San Francisco General Hospital. *N Engl J Med*. 1990;322:1788-1793.
125. Hollaus PH, Lax F, Janakiev D, et al. Glove perforation rate in open lung surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:461-464.
126. Kovavisarach E, Jaravechson S. Comparison of perforation between single and double-gloving in perineorrhaphy after vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1998;38(1):58-60.
127. Kovavisarach E, Seedadee C. Randomised controlled trial of glove perforation in single and double-gloving methods in gynaecologic surgery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2002;42: 519-521.
128. Kovavisarach E, Vanitchanon P. Perforation in single- and double-gloving methods for cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;67:157-161.
129. Laine T, Aarnio P. How often does glove perforation occur in surgery? Comparison between single gloves and a double-gloving system. *Am J Surg*. 2001;181:564-566.
130. Naver LP, Gottrup F. Incidence of glove perforations in gastrointestinal surgery and the protective effect of double gloves: a prospective, randomised controlled study. *Eur J Surg*. 2000;166:293-295.
131. Gerberding JL, Ramiro N, Perlman J, et al. Intraoperative blood exposures at San Francisco General Hospital: provider injuries and patient recontacts. Presented at the 31st Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. New Orleans, 1993.
132. Quebbeman EJ, Telford GL, Wadsworth K, et al. Double gloving. Protecting surgeons from blood contamination in the operating room. *Arch Surg*. 1992;127:213-216.
133. Gerberding JL, Quebbeman EJ, Rhodes RS. Hand protection. *Surg Clin North Am*. 1995;75:1133-1139.
134. Leslie LF, Woods JA, Thacker JG, et al. Needle puncture resistance of surgical gloves, finger guards, and glove liners. *J Biomed Mater Res*. 1996;33:41-46.
135. Salkin JA, Stuchin SA, Kummer FJ, et al. The effectiveness of cut-proof glove liners: cut and puncture resistance, dexterity, and sensibility. *Orthopedics*. 1995;18:1067-1071.
136. Woods JA, Leslie LF, Drake DB, et al. Effect of puncture resistant surgical gloves, finger guards, and glove liners on cutaneous sensibility and surgical psychomotor skills. *J Biomed Mater Res*. 1996;33(1):47-51.
137. Wilson SJ, Sellu D, Uy A, et al. Subjective effects of double gloves on surgical performance. *Ann R Coll Surg Engl*. 1996;78:20-22.
138. Gerberding JL. Procedure-specific infection control for preventing intraoperative blood exposures. *Am J Infect Control*. 1993;21:364-367.
139. Alrawi SJ, Houshan I, Zanial SA, et al. Cardiac surgical procedures and glove reinforcements. *Heart Surg Forum*. 2002;5:66-68.
140. Weber LW. Evaluation of the rate, location, and morphology of perforations in surgical gloves worn in urological operations. *Appl Occup Environ Hyg*. 2003;18:65-73.
141. Bebbington MW, Treissman MJ. The use of a surgical assist device to reduce glove perforations in postdelivery vaginal repair: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(4 Pt 1):862-866.
142. Cleveland JL, Gooch BF, Lockwood SA. Occupational blood exposures in dentistry: a decade in review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997;18:717-721.
143. Cleveland JL, Barker L, Gooch BF, et al. Use of HIV postexposure prophylaxis by dental health care personnel: an overview and updated recommendations. *J Am Dent Assoc*. 2002;133:1619-1626.
144. Ramos-Gomez F, Ellison J, Greenspan D, et al. Accidental exposures to blood and body fluids among health care workers in dental teaching clinics: a prospective study. *J Am Dent Assoc*. 1997;128:1253-1261.
145. Cleveland JL, Lockwood SA, Gooch BF, et al. Percutaneous injuries in dentistry: an observational study. *J Am Dent Assoc*. 1995;126:745-751.
146. Siew C, Gruninger SE, Miaw CL, et al. Percutaneous injuries in practicing dentists. A prospective study using a 20-day diary. *J Am Dent Assoc*. 1995;126:1227-1234.
147. Carlton JE, Dodson TB, Cleveland JL, et al. Percutaneous injuries during oral and maxillofacial surgery procedures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55:553-556.
148. Gooch BF, Siew C, Cleveland JL, et al. Occupational blood exposure and HIV infection among oral and maxillofacial surgeons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85:128-134.
149. Hall FM. Double gloving during interventional procedures. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161:678.
150. Hansen ME, McIntire DD, Miller GL 3rd, et al. Use of universal precautions in interventional radiology: results of a national survey. *Am J Infect Control*. 1994;22:1-5.
151. Wall SD, Olcott EW, Gerberding JL. AIDS risk and risk reduction in the radiology department. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157:911-917.
152. McWilliams RG, Blanshard KS. The risk of blood splash contamination during angiography. *Clin Radiol*. 1994;49:59-60.
153. Gerberding JL. Post-exposure prophylaxis for human immunodeficiency virus at San Francisco General Hospital. *Am J Med*. 1997;102:85-89.
154. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, et al. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:385-407.
155. Benítez Rodríguez E, Ruiz Moruno AJ, Córdoba Doña JA, et al. Underreporting of percutaneous exposure accidents in a teaching hospital in Spain. *Clin Perform Qual Health Care*. 1999;7:88-91.
156. Burke S, Madan I. Contamination incidents among doctors and midwives: reasons for non-reporting and knowledge of risks. *Occup Med (Lond)*. 1997;47:357-360.
157. Hamory BH. Underreporting of needlestick injuries in a university hospital. *Am J Infect Control*. 1983;11:174-177.
158. Mangione CM, Gerberding JL, Cummings SR. Occupational exposure to HIV: frequency and rates of underreporting of percutaneous and mucocutaneous exposures by medical housestaff. *Am J Med*. 1991;90:85-90.
159. Radecki S, Abbott A, Eloi L. Occupational human immunodeficiency virus exposure among residents and medical students: an analysis of 5-year follow-up data. *Arch Intern Med*. 2000;160:3107-3111.
160. Shiao JS, McLaws ML, Huang KY, et al. Prevalence of nonreporting behavior of sharps injuries in Taiwanese health care workers. *Am J Infect Control*. 1999;27:254-257.
161. Tandberg D, Stewart KK, Doezema D. Under-reporting of contaminated needlestick injuries in emergency health care workers. *Ann Emerg Med*. 1991;20:66-70.
162. Gerberding JL, Henderson DK. Design of rational infection control policies for human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1987;156:861-864.
163. Armstrong K, Gorden R, Santorella G. Occupational exposure of health care workers (HCWs) to human immunodeficiency virus (HIV): stress reactions and counseling interventions. *Soc Work Health Care*. 1995;21:61-80.
164. Dilley JW. Counseling health care workers after accidental exposures. *Focus*. 1990;5:3-4.
165. Henderson DK. HIV postexposure prophylaxis in the 21st century. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:254-258.
166. Henderson DK. Postexposure chemoprophylaxis for occupational exposures to the human immunodeficiency virus. *JAMA*. 1999;281:931-936.
167. Kahn JO, Martin JN, Roland ME, et al. Feasibility of postexposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco PEP Study. *J Infect Dis*. 2001;183:707-714.
168. Roland ME, Martin JN, Grant RM, et al. Postexposure prophylaxis for human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: identification and characterization of the source of exposure. *J Infect Dis*. 2001;184:1608-1612.
169. Khajotia RR, Lee E. Transmission of human immunodeficiency virus through saliva after a lip bite. *Arch Intern Med*. 1997;157:1901.
170. Pretty IA, Anderson GS, Sweet DJ. Human bites and the risk of human immunodeficiency virus transmission. *Am J Forensic Med Pathol*. 1999;20:232-239.
171. Richman KM, Rickman LS. The potential for transmission of human immunodeficiency virus through human bites. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6:402-406.
172. Vidmar L, Poljak M, Tomazic J, et al. Transmission of HIV-1 by human bite. *Lancet*. 1996;347:1762.
173. Charache P, Cameron JL, Maters AW, et al. Prevalence of infection with human immunodeficiency virus in elective surgery patients. *Ann Surg*. 1991;214:562-568.
174. Centers for Disease Control. Recommendations for preventing transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to patients during exposure-prone invasive procedures. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1991;40(RR-8):1-9.
175. U.S. Department of Health. HIV-infected health care workers: guidance on management and patient notification [Best Practice Guidance]. Available at http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/

PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4116415 (accessed February 8, 2007).
176. Centers for Disease Control. Public Health Service statement on management of occupational exposure to human immunodeficiency virus, including considerations regarding zidovudine postexposure use. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 1990;39(RR-1):1-14.
177. Centers for Disease Control and Prevention. Update: provisional Public Health Service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:468-480.
178. Panlilio AL, Cardo DM, Grohskopf LA, et al. Updated U. S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-9): 1-17.
179. Gerberding JL, Katz MH. Post-exposure prophylaxis for HIV. *Adv Exp Med Biol*. 1999;458:213-222.
180. Henderson DK, Gerberding JL. Prophylactic zidovudine after occupational exposure to the human immunodeficiency virus: an interim analysis. *J Infect Dis*. 1989;160:321-327.
181. Blauvelt A. The role of skin dendritic cells in the initiation of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1997; 102(Suppl. 5B):16-20.
182. Blauvelt A, Clerici M, Lucey DR, et al. Functional studies of epidermal Langerhans cells and blood monocytes in HIV-infected persons. *J Immunol*. 1995;154:3506-3515.
183. Blauvelt A, Glushakova S, Margolis LB. HIV-infected human V-infected human Langerhans cells transmit infection to human lymphoid tissue ex vivo. *AIDS*. 2000;14:647-651.
184. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med*. 1996;183:215-225.
185. Granelli-Piperno A, Finkel V, Delgado E, et al. Virus replication begins in dendritic cells during the transmission of HIV-1 from mature dendritic cells to T cells. *Curr Biol*. 1999;9:21-29.
186. Blauvelt A, Asada H, Saville MW, et al. Productive infection of dendritic cells by HIV-1 and their ability to capture virus are mediated through separate pathways. *J Clin Invest*. 1997;100:2043-2053.
187. Piguet V, Blauvelt A. Essential roles for dendritic cells in the pathogenesis and potential treatment of HIV disease. *J Invest Dermatol*. 2002;119:365-369.
188. Ruprecht RM, Bronson R. Chemoprevention of retroviral infection: success is determined by virus inoculum strength and cellular immunity. *DNA Cell Biol*. 1994;13:59-66.
189. Putkonen P, Mäkitalo B, Böttiger D, et al. Protection of human immunodeficiency virus type 2–exposed seronegative macaques from mucosal simian immunodeficiency virus transmission. *J Virol*. 1997;71:4981-4984.
190. Tsai CC, Emau P, Sun JC, et al. Post-exposure chemoprophylaxis (PECP) against SIV infection of macaques as a model for protection from HIV infection. *J Med Primatol*. 2000;29: 248-258.
191. D'Amico R, Pinto LA, Meyer P, et al. Effect of zidovudine postexposure prophylaxis on the development of HIV-specific cytotoxic T-lymphocyte responses in HIV-exposed healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20:428-430.
192. Zidek Z, Frankova D, Holy A. Activation by 9-(R)-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine of chemokine (RANTES, macrophage inflammatory protein 1α) and cytokine (tumor necrosis factor α, interleukin-10 [IL-10], IL-1β) production. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3381-3386.
193. Black RJ. Animal studies of prophylaxis. *Am J Med*. 1997;102 (Suppl. 5B):39-44.
194. Ruprecht RM, O'Brien LG, Rossoni LD, et al. Suppression of mouse viraemia and retroviral disease by 3′-azido-3′deoxythymidine. *Nature*. 1986;323:467-469.
195. Tavares L, Roneker C, Johnston K, et al. 3′-Azido-3′deoxythymidine in feline leukemia virus–infected cats: a model for therapy and prophylaxis of AIDS. *Cancer Res*. 1987;47:3190-3194.
196. Fazely F, Haseltine WA, Rodger RF, et al. Postexposure chemoprophylaxis with ZDV or ZDV combined with interferon-alpha: failure after inoculating rhesus monkeys with a high dose of SIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1991;4:1093-1097.
197. Böttiger D, Johansson NG, Samuelsson B, et al. Prevention of simian immunodefi$_{ci}$ency virus, SIVsm, or HIV-2 infection in cynomolgus monkeys by pre- and postexposure administration of BEA-005. *AIDS*. 1997;11:157-162.
198. Böttiger D, Putkonen P, Oberg B. Prevention of HIV-2 and SIV infections in cynomolgus macaques by prophylactic treatment with 3′-fluorothymidine. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1992;8:1235-1238.
199. Tsai CC, Emau P, Follis KE, et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodef$_{ici}$ency virus SIVmne infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol*. 1998;72:4265-4273.
200. Tsai CC, Follis KE, Sabo A, et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. *Science*. 1995;270:1197-1199.
201. Van Rompay KK, Dailey PJ, Tarara RP, et al. Early short-term 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine treatment favorably alters the subsequent disease course in simian immunodeficiency virus–infected newborn Rhesus macaques. *J Virol*. 1999;73:2947-2955.
202. Van Rompay KK, Marthas ML, Ramos RA, et al. Simian immunodeficiency virus (SIV) infection of infant rhesus macaques as a model to test antiretroviral drug prophylaxis and therapy: oral 3′-azido-3′-deoxythymidine prevents SIV infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:2381-2386.
203. Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol*. 2000;74:9771-9775.
204. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:1173-1180.
205. Bulterys, M., Orloff, S., Abrams, E., et, al., Impact of zidovudine post-perinatal exposure prophylaxis on vertical HIV-1 transmission: a prospective cohort study in four, US., cities [Abstract, 15]., Presented at Global Strategies for the Prevention of, HIV., Transmission from Mothers to, Infants., Toronto, O.N., Canada, September 1-6, 1999.
206. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1998;339:1409-1414.
207. LaFon SW, Lehrman SN, Barry DW. Prophylactically administered Retrovir in health care workers potentially exposed to the human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 1988;158:503.
208. LaFon SW, Mooney BD, McMullen JP. A double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of Retrovir (zidovudine) as a chemoprophylactic agent in health care workers exposed to HIV [Abstract]. Presented at the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta, October, 1990.
209. Centers for Disease Control and Prevention. Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood—France, United Kingdom, and United States, January 1988–August 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1995;44:929-933.
210. Henderson DK. Postexposure treatment of HIV—taking some risks for safety's sake. *N Engl J Med*. 1997;337:1542-1543.
211. Katzenstein TL, Dickmeiss E, Aladdin H, et al. Failure to develop HIV infection after receipt of HIV-contaminated blood and postexposure prophylaxis. *Ann Intern Med*. 2000;133:31-34.
212. Ward JW, Deppe DA, Samson S, et al. Human immunodeficiency virus infection from blood donors who later developed the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1987;106:61-62.
213. Beltrami EM, Luo CC, de la Torre N, et al. Transmission of drug-resistant HIV after an occupational exposure despite postexposure prophylaxis with a combination drug regimen. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:345-348.
214. Hawkins DA, Asboe D, Barlow K, et al. Seroconversion to HIV-1 following a needlestick injury despite combination post-exposure prophylaxis. *J Infect*. 2001;43:12-15.
215. Perdue B, Wolderufael D, Mellors J, et al. HIV-1 transmission by a needle-stick injury despite rapid initiation of four-drug postexposure prophylaxis. Presented at the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January 31–February 4, 1999.
216. Lucey D, Milum S, Lindquist C, et al. Pseudofailure of zidovudine prophylaxis after a human immunodeficiency virus–positive needlestick. *J Infect Dis*. 1990;162:1211-1212.
217. Jochimsen EM, Luo CC, Beltrami JF, et al. Investigations of possible failures of postexposure prophylaxis following occupational exposures to human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med*. 1999;159:2361-2363.
218. Gulick RM. New antiretroviral drugs. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:186-193.
219. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*. 2003;348:2175-2185.
220. Mechai F, Quertainmont Y, Sahali S, et al. Post-exposure prophylaxis with a maraviroc-containing regimen after occupational exposure to a multi-resistant HIV-infected source person. *J Med Virol*. 2008;80:9-10.
221. Beltrami EM, Cheingsong R, Heneine WM, et al. Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus–infected source patients for occupational exposures to healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24: 724-730.
222. Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, et al. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *JAMA*. 2002;288:181-188.
223. Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med*. 2002;347:385-394.
224. Liu L, May S, Richman DD, et al. Comparison of algorithms that interpret genotypic HIV-1 drug resistance to determine the prevalence of transmitted drug resistance. *AIDS*. 2008;22:835-839.
225. Mayers DL. Prevalence and incidence of resistance to zidovudine and other antiretroviral drugs. *Am J Med*. 1997;102 (Suppl. 5B):S70-S75.
226. Truong HM, Grant RM, McFarland W, et al. Routine surveillance for the detection of acute and recent HIV infections and transmission of antiretroviral resistance. *AIDS*. 2006;20:2193-2197.
227. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: updated information regarding antiretroviral agents used as HIV postexposure prophylaxis for occupational HIV exposures. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2007;56:1291-1292.
228. Pavel S, Burty C, Alcaraz I, et al. Severe liver toxicity in postexposure prophylaxis for HIV infection with a zidovudine, lamivudine and fosamprenavir/ritonavir regimen. *AIDS*. 2007;21:268-269.
229. Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures—worldwide, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;49:1153-1156.
230. Johnson AA, Ray AS, Hanes J, et al. Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase. *J Biol Chem*. 2001;276:40847-40857.
231. Johnson S, Chan J, Bennett CL. Hepatotoxicity after prophylaxis with a nevirapine-containing antiretroviral regimen. *Ann Intern Med*. 2002;137:146-147.
232. Sha BE, Proia LA, Kessler HA. Adverse effects associated with use of nevirapine in HIV postexposure prophylaxis for 2 health care workers. *JAMA*. 2000;284:2723.
233. Leigh Brown AJ, Frost SD, Mathews WC, et al. Transmission fitness of drug-resistant human immunodeficiency virus and the prevalence of resistance in the antiretroviral-treated population. *J Infect Dis*. 2003;187:683-686.
234. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1–infected adults and adolescents. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services. Available at http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf (accessed November 3, 2008).
235. Gerberding JL. Clinical practice. Occupational exposure to HIV in health care settings. *N Engl J Med*. 2003;348:826-833.
236. Garcia F, Plana M, Mestre G, et al. Metabolic and immunological effects of antiretroviral agents in healthy individuals receiving post-exposure prophylaxis. *Antivir Ther*. 2002;7:195-197.
237. Lee LM, Henderson DK. Tolerability of postexposure antiretroviral prophylaxis for occupational exposures to HIV. *Drug Saf*. 2001;24:587-597.
238. Luzzati R, Crosato IM, Mascioli M, et al. Galactorrhoea and hyperprolactinemia associated with HIV postexposure chemoprophylaxis. *AIDS*. 2002;16:1306-1307.
239. Rabaud C, Bevilacqua S, Beguinot I, et al. Tolerability of postexposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine, and nelfinavir for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1494-1495.
240. Trape M, Barnosky S. Nelfinavir in expanded postexposure prophylaxis causing acute hepatitis with cholestatic features: two case reports. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22: 333-334.
241. Wang SA, Panlilio AL, Doi PA, et al. Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV Postexposure Prophylaxis Registry. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21:780-785.
242. Wang SA, Puro V. Toxicity of post-exposure prophylaxis for human immunodeficiency virus. In: Panlilio L, editor. *Balliere's Clinical Infectious Diseases*. Vol 5. London, UK: Balliere-Tindall; 1999:349-363.
243. Spenatto N, Viraben R. Early lipodystrophy occurring during post-exposure prophylaxis. *Sex Transm Infect*. 1998;74:455.
244. Benn PD, Mercey DE, Brink N, et al. Prophylaxis with a nevirapine-containing triple regimen after exposure to HIV-1. *Lancet*. 2001;357:687-688.
245. Rey D, L'Heritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis*. 2002;34:418-419.
246. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47 (RR-2):1-30.
247. Culnane M, Fowler MG, Lee S, et al. Evaluation for late effects of in utero (IU) ZDV exposure among uninfected infants born to HIV+ women enrolled in ACTG 076 and 210 [Abstract 485]. *Clin Infect Dis*. 1997;25:445.
248. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999;354:1084-1089.
249. Foster C, Lyall H. HIV and mitochondrial toxicity in children. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:8-12.
250. Thorne C, Newell ML. Safety of agents used to prevent mother-to-child transmission of HIV: is there any cause for concern? *Drug Saf*. 2007;30:203-213.
251. U.S. Food and Drug Administration. 2001 Safety alerts for drugs, biologics, medical devices, and dietary supplements [MedWatch]. Available at http://www.fda.gov/medwatch/safety/2001/safetyo1.htm#zerit.
251a. U.S. Food and Drug Administration. FDA/Bristol Myers Squibb issues caution for HIV combination therapy with Zerit and Videx in pregnant women [FDA Talk Paper]. Available at http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01063.html.
252. Havens PL. Postexposure prophylaxis in children and adolescents for nonoccupational exposure to human immunodeficiency virus. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1475-1489.
253. Katz MH, Gerberding JL. Management of occupational and nonoccupational postexposure HIV prophylaxis. *Curr Infect Dis Rep*. 2002;4:543-549.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

254. Limb S, Kawsar M, Forster GE. HIV post-exposure prophylaxis after sexual assault: the experience of a sexual assault service in London. *Int J STD AIDS*. 2002;13:602-605.
255. Lurie P, Miller S, Hecht F, et al. Postexposure prophylaxis after nonoccupational HIV exposure: clinical, ethical, and policy considerations. *JAMA*. 1998;280:1769-1773.
256. Wiebe ER, Comay SE, McGregor M, et al. Offering HIV prophylaxis to people who have been sexually assaulted: 16 months' experience in a sexual assault service. *CMAJ*. 2000;162:641-645.
257. Neu N, Heffernan-Vacca S, Millery M, et al. Postexposure prophylaxis for HIV in children and adolescents after sexual assault: a prospective observational study in an urban medical center. *Sex Transm Dis*. 2007;34:65-68.
258. Poynten IM, Smith DE, Cooper DA, et al. The public health impact of widespread availability of nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *HIV Med*. 2007;8:374-381.
259. Roland ME. A model for communitywide delivery of postexposure prophylaxis after potential sexual exposure to HIV. *Sex Transm Dis*. 2007;34:294-296.
260. Roland ME. Postexposure prophylaxis after sexual exposure to HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:39-46.
261. Disability. Officer who contracted HIV through bite is granted benefits. *AIDS Policy Law*. 2004;19:7.
262. Andreo SM, Barra LA, Costa LJ, et al. HIV type 1 transmission by human bite. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20:349-350.
263. Bartholomew CF, Jones AM. Human bites: a rare risk factor for HIV transmission. *AIDS*. 2006;20:631-632.
264. Babl FE, Cooper ER, Kastner B, et al. Prophylaxis against possible human immunodeficiency virus exposure after nonoccupational needlestick injuries or sexual assaults in children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:680-682.
265. Bamberger JD, Waldo CR, Gerberding JL, et al. Postexposure prophylaxis for human immunodeficiency virus (HIV) infection following sexual assault. *Am J Med*. 1999;106:323-326.
266. Lamba H, Murphy SM. Sexual assault and sexually transmitted infections: an updated review. *Int J STD AIDS*. 2000;11:487-491.
267. Merchant RC, Keshavarz R. Human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis for adolescents and children. *Pediatrics*. 2001;108:E38.

307

Infecciones nosocomiales causadas por virus del herpes

TARA N. PALMORE | DAVID K. HENDERSON*

Existen 8 virus del herpes que suelen infectar a los seres humanos. Los dos virus del herpes simple (VHS-1 y 2) y el virus de la varicela zóster (VVZ) son neurotrópicos y provocan lesiones cutáneas y neuropatías. El citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (VEB) producen mononucleosis en huéspedes sanos y graves enfermedades sistémicas en pacientes inmunocomprometidos. El virus del herpes humano 6 (VHH-6) y el virus del herpes humano 7 (VHH-7), que producen muchas enfermedades, como cuadros agudos febriles en la infancia, roséola (exantema súbito), enfermedades desmielinizantes, síndromes linfoproliferativos e infecciones sistémicas en pacientes inmunodeprimidos[1-8]. El virus del herpes humano 8 (VHH-8), el más similar biológicamente al VEB, está implicado en el desarrollo de linfomas primarios de cavidades, enfermedad de Castleman multicéntrica y sarcoma de Kaposi[5,9,10]. El noveno virus del herpes, *Herpesvirus simiae,* es una causa rara de infecciones humanas (v. cap. 142). Con la clara excepción del VVZ y las probables de los VHH-6 y 7, los demás virus del herpes que infectan a los seres humanos requieren un estrecho contacto personal, de forma que no se consideran muy contagiosos.

Se deben destacar dos propiedades compartidas por los miembros de esta familia de virus: 1) todos ellos pueden, tras causar la infección primaria, persistir en estado latente dentro del cuerpo y posteriormente producir una recidiva o reactivación y 2) resulta difícil distinguir dicha recidiva de la primoinfección, lo que dificulta el diagnóstico de las infecciones nosocomiales verdaderas. Históricamente se han distinguido estas dos situaciones mediante estudios serológicos, cuya fiabilidad puede ser cuestionable. Como las infecciones recidivantes son frecuentes en pacientes inmunodeprimidos, se comentan en detalle en los capítulos de esta obra que abordan cada uno de estos virus.

Los virus del herpes se han convertido en relevantes patógenos nosocomiales por varias razones, como su presencia dentro de la sangre, los hemoderivados o los trasplantes de órganos y la elevada prevalencia de estas infecciones en la población. El objetivo de este capítulo es analizar el riesgo de transmisión nosocomial de estos virus y las técnicas adecuadas para la prevención de su transmisión al personal y a los pacientes dentro de un hospital.

Virus del herpes simple

RIESGO DE TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

La transmisión de VHS-1 y 2 de pacientes infectados a miembros del personal está bien demostrada[11-18]. Tanto el VHS-1 como el 2 se han asociado al panadizo herpético. Se han descrito infecciones primarias por VHS-1 tras la reanimación boca a boca[14].

Amir y cols. también publicaron casos de infecciones orales primarias por VHS en cuatro profesionales sanitarios de unidades pediátricas, al parecer tras exposiciones profesionales[19]. Los autores afirmaban que dichas infecciones se adquirieron en el lugar de trabajo, aunque no se identificó el origen común ni se realizaron técnicas moleculares para confirmar que todos los trabajadores se habían infectado por microorganismos similares. Aunque se ha centrado mucha atención en el problema de las infecciones por VHS-2 en las unidades obstétricas y en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), también se han descrito brotes de infecciones por VHS-1 entre el personal hospitalario y sus familiares[20]. Cuando un lactante con VHS entra en el nido o en la UCIN, por ejemplo, puede servir como reservorio para la transmisión a otros lactantes, aunque parece que el riesgo es pequeño[21]. Aunque se ha demostrado que las infecciones por VHS pueden contraerse durante el parto, su adquisición tras el nacimiento es mucho menos frecuente, resulta más difícil demostrarla y el diagnóstico se suele realizar de forma empírica[22,23].

También se han descrito sospechas de transmisión del VHS-1 desde el personal a los pacientes en estudios de hace décadas. Linnemann y cols. emplearon el análisis de enzimas de restricción para demostrar que dos casos de infecciones por VHS-1 en neonatos que ocupaban el mismo nido se debían a virus que compartían patrones de endonucleasas de restricción[23]. Sakaoka y cols. describieron dos epidemias de infecciones por VHS-1 en dos hospitales distintos[21]. En ambos casos se vieron afectados 3 neonatos, y los dos grupos de tres tenían un crecimiento de VHS-1 que mostraba un perfil de digestión por endonucleasas casi idéntico. Aunque no se demostró de forma definitiva, en uno de los casos se consideró responsable un reservorio del entorno (un calentador radiante). En el otro caso 3 lactantes nacidos en el mismo hospital con 1 año de diferencia aproximada se vieron infectados por cepas de VHS-1 que mostraban patrones de restricción con endonucleasas idénticos. Los investigadores plantearon que los profesionales sanitarios responsables del cuidado de esos niños desarrollaban reactivaciones periódicas de sus infecciones por VHS-1, con la consiguiente transmisión a los lactantes. A pesar de estos trabajos aislados y de la ausencia de medidas exactas del riesgo, parece que esta transmisión iatrogénica del VHS a pacientes susceptibles, como neonatos, es bastante rara.

MECANISMO DE LA TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

La frecuente aparición de panadizos herpéticos en el personal de las unidades de cuidados intensivos o de asistencia respiratoria o en odontólogos parece indicar que la inoculación cutánea de VHS-1 de las secreciones orales de pacientes infectados directamente en la piel de profesionales sanitarios tiene un papel relevante. Aunque muchos, cuando no la mayoría, de los panadizos representan una infección primaria por VHS, también es posible que correspondan a recidivas o reactivaciones[11,12,24], y un estudio experimental ha demostrado la posibilidad de reinfecciones[25].

Las lesiones orales por VHS-1 contienen una gran cantidad de virus y suponen un reservorio posible de transmisión nosocomial. Por esta razón, los odontólogos tienen más riesgo de infecciones profesionales[15,25]. En un estudio, las lesiones orales contenían un promedio de más de 10^8 unidades formadoras de placas por mililitro de líquido de las vesículas[26]. Además, estos títulos altos de virus se mantenían en las lesiones de pacientes con inmunodepresión grave durante 3 semanas o más. Turner y cols. no pudieron cultivar VHS-1 a partir de las manos de 6 de 9 adultos con lesiones orales[27]. Además, en el mismo estudio se demostró que el VHS-1 sobrevive a la desecación en la piel, el plástico o la tela durante hasta 4 horas. Tanto los pacientes como el personal hospitalario pueden albergar infecciones reactivadas inadvertidas. En un estudio prospectivo, un 9,6% de los profesionales sanitarios asintomáticos de un hospital maternal presentaban VHS en la saliva[28].

La leche materna contaminada por VHS ha sido implicada en un caso como responsable de la transmisión de este virus tras el parto[29]; sin embargo, las infecciones por VHS de la madre o el niño no se consideran una contraindicación de la lactancia, a no ser que existan lesiones activas alrededor del pezón[30].

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

El uso de las precauciones universales o estándar[31] debe reducir el riesgo de transmisión del VHS-1. Los pacientes con enfermedad

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

oral, genital o cutánea extensa pueden necesitar precauciones de aislamiento más estrictas. Todo el personal que entre en contacto directo con pacientes infectados por VHS debe realizar un lavado de manos meticuloso. El personal que realice maniobras que impliquen contacto con las secreciones orales o genitales (p. ej., aspiración, colocación de vía respiratoria oral, trabajos de odontología, irrigación de una sonda de Foley, cambio de vendajes) debe llevar guantes. Estos pacientes son un reservorio para los panadizos, pero posiblemente representan un riesgo mínimo para los demás enfermos, salvo en las siguientes excepciones. Los pacientes con lesiones diseminadas por VHS no deben ser ingresados en la misma habitación con pacientes inmunodeprimidos o que tengan antecedentes de atopia grave[32] o defectos de la integridad cutánea (p. ej., quemados[33], pacientes con eczemas). En los nidos, las UCIN o las salas de quemados, estos pacientes reciben un mejor tratamiento mediante aislamiento estricto o, cuando es posible, cuidado por una cohorte de enfermeros determinados.

Se plantea un problema especial cuando la madre de un recién nacido tiene una infección no genital activa por VHS. El recién nacido y la madre deben estar en aislamiento de contacto y en caso de infección bucolabial materna la madre debe utilizar guantes y mascarilla cuando alimente o toque al bebé. Las madres con lesiones activas alrededor de los pezones no deben amamantar[30,34,35]. El tratamiento con aciclovir u otros agentes antivirales eficaces puede acelerar la curación de las lesiones.

El tratamiento de las madres parturientas con infecciones genitales y de los bebés expuestos a ellas se analiza en detalle en la literatura[30,36-42]. El cuidado óptimo de los lactantes nacidos de madres infectadas incluye la colocación de los mismos en nidos «especiales» durante la hospitalización (hasta 14 días). Estos lactantes deben ser evaluados con frecuencia para detectar signos de infección por VHS. Según el estadio de la enfermedad materna (primaria o secundaria) y la extensión de la afección en el momento del parto (leve o extensa), puede ser adecuado el tratamiento empírico del lactante. Muchos autores tratan de forma empírica con aciclovir[36,40,43] a los lactantes expuestos al paso por el canal del parto de una madre con una infección activa por VHS adquirida en la parte final de la gestación.

Dado que la eficacia del tratamiento antiviral de las infecciones neonatales aumenta cuando éste se administra al principio la infección[36,43], los cuidadores deben mantener un elevado índice de sospecha de infección neonatal por virus del herpes simple en los niños nacidos de madres sintomáticas y asintomáticas. Sorprendentemente, las infecciones neonatales por este virus suelen afectar a lactantes de madres sin antecedentes de infecciones genitales recientes o antiguas por el mismo[44]. Brown y cols. demostraron que cerca de un tercio de las mujeres que eliminaban virus del herpes durante la primera mitad del parto tenían una infección genital adquirida recientemente por el mismo. Los lactantes de madres con estas infecciones tenían un riesgo 10 veces mayor de desarrollar una infección neonatal por este virus que los de madres con una reactivación asintomática[38].

Los lactantes que desarrollan signos y síntomas de infección activa deben ser tratados inicialmente empleando las precauciones universales; si se desarrolla una enfermedad más generalizada, puede resultar más eficaz un aislamiento estricto o el cuidado por un grupo de enfermeros determinado en una habitación privada o en una de aislamiento de la UCIN. Si no se dispone de este tipo de habitación, el lactante deberá ser separado de los demás del nido o la UCIN. Colocar a este lactante en una incubadora o aislado puede concienciar al personal sobre el potencial de transmisión[35,45].

Las madres que padecen lesiones genitales activas deben alimentar y cuidar a sus hijos; sin embargo, antes de que lo hagan, deben cubrirse todas las lesiones, lavarse las manos con cuidado y ponerse una bata hospitalaria limpia. Si el niño está ingresado en una UCIN o nido y sometido a medidas de soporte vital, la madre podrá visitar la zona si todas las lesiones están cicatrizadas y tapadas. Además, cuando se intenta un parto por vía vaginal en una madre con una infección activa diagnosticada o sospechada por virus del herpes simple, no se debe realizar la monitorización del cuero cabelludo fetal por el riesgo de producir una infección mediante inoculación[37].

TRATAMIENTO DEL PERSONAL INFECTADO O EXPUESTO

El personal hospitalario que sufra infecciones orales o cutáneas activas no debe atender a pacientes de alto riesgo hasta que sus lesiones estén totalmente cicatrizadas y secas. Ejemplos de estos pacientes de alto riesgo son los lactantes prematuros, los recién nacidos, los enfermos inmunodeprimidos graves, los quemados y los pacientes con enfermedades que alteran la integridad cutánea. Si un profesional infectado tiene que trabajar en una zona de alto riesgo, debe asegurarse de que unas vendas (o una mascarilla) cubran todas sus lesiones. Cuando resulte práctico, se deben emplear guantes. Cuando un profesional sanitario presente lesiones activas en las manos, el uso de guantes puede reducir todavía más el riesgo de exposición. Más necesario aún es un cambio frecuente de los guantes y el seguimiento de técnicas estrictas de lavado de las manos (acompañadas o no del uso de desinfectantes para manos con alcohol).

Virus de la varicela zóster

RIESGO DE TRANSMISIÓN

De los miembros de la familia del virus del herpes, el VVZ es con gran diferencia el más contagioso. Por este motivo, la mayor parte de los adultos han estado expuestos a él y tienen antecedentes de varicela. El riesgo de transmisión es máximo entre las poblaciones pediátricas. Los adultos, los pacientes y profesionales de áreas rurales o regiones donde la incidencia de infección por virus de la varicela zóster es más baja (islas del Pacífico, países de clima tropical) muestran el máximo riesgo de infección[46-49].

Los principales problemas respecto a la transmisión nosocomial de la infección por este virus se producen en áreas en las que se alojan pacientes inmunodeprimidos susceptibles (p. ej., unidades de oncología pediátrica). En los enfermos inmunocompetentes, las infecciones primarias (varicela) y recidivantes (herpes zóster) por VVZ suelen ser benignas y autolimitadas, aunque la varicela es más grave en adultos que en niños[50]. El tratamiento antiviral eficaz actual ha reducido de forma notable los riesgos de morbilidad grave y mortalidad por esta infección en pacientes inmunodeprimidos, aunque dichas infecciones primarias y recidivantes siguen asociándose a una elevada morbilidad y a riesgo de muerte en tales enfermos. Por último, la varicela durante la gestación se asocia a una mayor gravedad del cuadro (v. cap. 137)[51,52]. Existen dudas sobre el riesgo de reinfecciones exógenas que presentan los pacientes inmunodeprimidos que han padecido varicela. Varios autores han sugerido que pueden tener riesgo de sufrir una reinfección exógena por VVZ, ya sea como un segundo brote de varicela[53,54] o como un zóster generalizado atípico, un síndrome que se parece al zóster diseminado sin un dermatoma previo[55,56]. Mientras que la infección primaria por VVZ suele generar una protección de por vida frente a las reinfecciones exógenas, se han descrito en la literatura casos aislados de éstas causados principalmente por alteraciones en las defensas del huésped[53,54,57] y pueden ser más frecuentes de lo que se creía[57].

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Está descrita la transmisión nosocomial del VVZ. Varios estudios han demostrado claramente la transmisión aérea a partir de un caso índice con varicela a niños susceptibles[58-60]. Los pacientes susceptibles o los miembros de la plantilla médica también pueden sufrir infecciones primarias como consecuencia del contacto directo con las lesiones de un paciente con zóster en un dermatoma[60]. Se han publicado casos de transmisión persona a persona del virus desde este tipo de pacientes[54,60-64]. En dos informes se identificó a pacientes con zóster localizado como casos índice en brotes de varicela asociados a asistencia sanitaria[54,61]. En ambos brotes la transmisión del virus se habría producido por vía aérea, por contaminación ambiental o por las manos de profesionales sanitarios. Aunque es menos contagioso que la varicela primaria, un informe sugiere que el zóster localizado puede ser una causa más frecuente de infección nosocomial que la propia varicela[65].

Garnett y Grenfell han planteado que la existencia de varicela en la comunidad puede reducir la incidencia de zóster en los individuos con infecciones latentes, posiblemente como consecuencia de un fenómeno de «refuerzo» inmunológico debido a la exposición a pacientes afectados por varicela[66]. La vacunación masiva en la infancia ha reducido el

VVZ circulante y ha reducido la participación del refuerzo de origen natural. Sin embargo cada vez más adultos mayores de 60 años están siendo vacunados con la vacuna del zóster, recomendación reciente de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)[67], y una posible vacunación masiva contribuiría a esta función.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

Como el virus de la varicela zóster es muy contagioso y esta infección puede comprometer la supervivencia, sobre todo en los pacientes gravemente inmunodeprimidos, se han publicado varios grupos de recomendaciones sobre técnicas para prevenir su transmisión nosocomial[31,50,59,68-72]. Siempre que resulte práctico, los pacientes con infecciones activas por VVZ no deben ser hospitalizados. En caso de hospitalización, la mayor parte de los autores recomiendan tratar a los enfermos con zóster de dermatoma mediante las barreras apropiadas (p. ej., guantes al tocar al paciente o sus lesiones) y también marcar la puerta de la habitación con un signo de advertencia para que las personas que no han tenido la varicela no entren. La utilización de las denominadas «precauciones universales» se ha considerado suficiente para el tratamiento de los pacientes con zóster localizado[31]. Los enfermos con inmunodepresión grave que desarrollen un zóster de dermatoma (los afectados por tumores malignos hematológicos o del sistema reticuloendotelial, los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA] y los que reciben corticoides en dosis altas o poliquimioterapia) deben recibir tratamiento antiviral y ser colocados en aislamiento estricto hasta que quede claro que no se va a producir diseminación. Si dejan de aparecer lesiones nuevas y se encuentran pocas fuera del dermatoma, los pacientes pueden ser tratados con precauciones de barrera sencillas (universales)[31]. Dada la alta contagiosidad los afectados por varicela o zóster diseminado deben ser sometidos a precauciones de aislamiento estricto. Dado el riesgo de transmisión aérea del VVZ, Gustafson y cols. han recomendado que los pacientes hospitalizados con varicela sean colocados en habitaciones que no compartan el aire con las de otros enfermos susceptibles[58]. Lo ideal es usar una habitación de aislamiento con presión negativa. Anderson y cols. han demostrado la ausencia de transmisión del VVZ en un período de un año en un hospital pediátrico donde se emplean habitaciones con ventilación con presión negativa[73].

Si un paciente inmunodeprimido susceptible se ve expuesto a una persona infectada por VVZ, la transmisión de la infección se puede prevenir (o reducir la gravedad de la misma) mediante la administración de globulina hiperinmune (inmunoglobulina para varicela zóster [VariZIG]). Para que resulte eficaz, esta inmunoglobulina se debe administrar lo más pronto posible tras la exposición, los CDC recomiendan que esto se haga a las 96 horas de la exposición[74]. La VariZIG debe ser administrada por vía intramuscular, lo cual supone un problema en los pacientes anticoagulados o con trombocitopenia. La dosis es un vial (125 unidades) por cada 10 kg de peso corporal, hasta un máximo de cinco viales, lo que equivale a 8-9 ml. Dado que la VariZIG no ha demostrado una eficacia uniforme, algunos centros utilizan además antivirales a altas dosis como profilaxis postexposición[75]. No está clara la utilidad de la VariZIG como profilaxis en receptores de trasplante de células madre previamente inmunizados; se han publicado casos de reinfección en tales pacientes a pesar de la seropositividad previa. La opinión actual de los expertos es que casos concretos de estos pacientes seropositivos para el VVZ deben recibir sólo los antivirales y no la inmunoglobulina[75]. En los pacientes inmunodeprimidos que no pueden recibir VariZIG o cuando han transcurrido más de 72 horas de la exposición, se puede plantear la administración de tratamiento antiviral a altas dosis durante los 22 días siguientes a la exposición.

Las infecciones por VVZ resultan frecuentes y, a pesar de la práctica de buenos mecanismos de control de infecciones, es común su introducción en el entorno hospitalario de forma incontrolada. Durante los últimos años el uso de fármacos antivirales (p. ej., aciclovir) ha resultado beneficioso en pacientes con infecciones primarias o recidivantes por VVZ (revisado en detalle en las referencias 76-79). La administración de aciclovir debe empezar lo más pronto posible tras la aparición de los primeros síntomas de infección, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos. Además de los beneficios demostrados para los pacientes infectados[80-82], el tratamiento antiviral puede reducir el riesgo de transmisión nosocomial de este patógeno por vía respiratoria. Dada la urgencia en la identificación de los pacientes inmunodeprimidos susceptibles expuestos, se recomienda una aproximación organizada ante un posible brote epidémico. Los autores de este capítulo han desarrollado un diagrama de flujo para el control de los posibles brotes nosocomiales de infecciones por VVZ (fig. 307-1)[70]. Otros autores han realizado protocolos similares[68].

Algunos artículos documentan la transmisión de la cepa de VVZ de la vacuna de la varicela a partir de personas inmunizadas recientemente a sus contactos domiciliarios o a otros próximos, incluidos residentes en instituciones de asistencia crónica[83-85]. Casi todos los casos implican a vacunados con erupciones vesiculares. Es una posibilidad teórica la transmisión de la cepa Oka de profesionales asistenciales con inmunizaciones recientes con la vacuna de la varicela a pacientes no infectados previamente con el VVZ o inmunocomprometidos, pero sólo si el vacunado presenta lesiones cutáneas. Las ventajas de vacunar a estos profesionales superan con mucho estos riesgos. Aunque no se han publicado casos de transmisión secundaria tras la vacunación de profesionales sanitarios, nosotros recomendamos dar de baja a aquellos que desarrollen lesiones vesiculares tras la inmunización hasta la desecación de las mismas. Esto no es aplicable a la vacuna del zóster, ya que no parece provocar lesiones vesiculares. Esta vacuna también emplea la cepa Oka del VVZ, pero no existen casos documentados de transmisión secundaria con ella.

INVESTIGACIÓN DE LA EXPOSICIÓN NOSOCOMIAL AL VIRUS DE LA VARICELA ZÓSTER

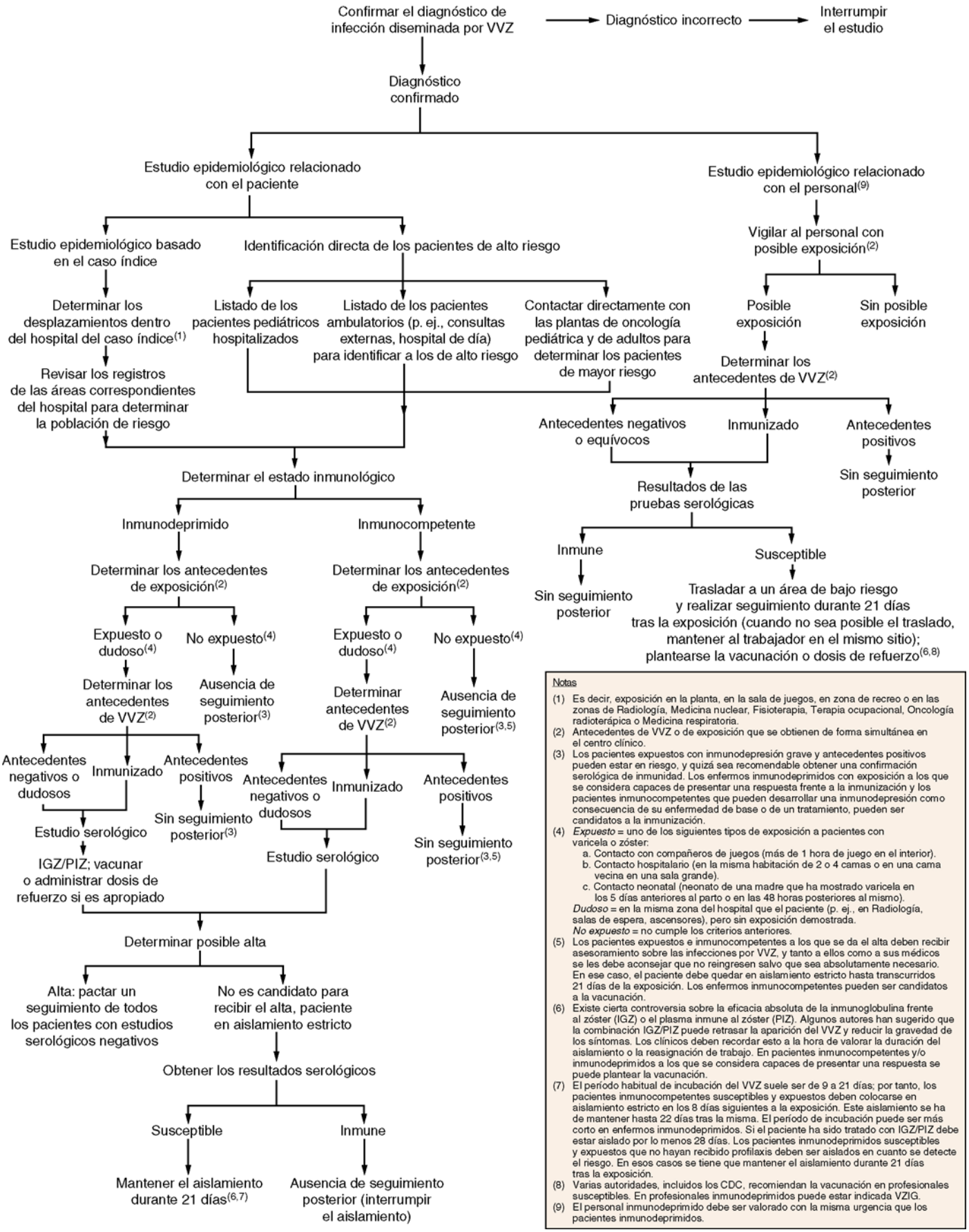
Los casos de infección por VVZ se identifican mediante las visitas médicas habituales, con actividades de vigilancia ordinarias y también tras la derivación de pacientes desde otras áreas de asistencia. Cuando se identifica un caso sospechoso, el diagnóstico es confirmado por el servicio de epidemiología del hospital o por el laboratorio de virología clínica. En primer lugar, se debe comprobar el diagnóstico de infección por VVZ, preferiblemente mediante extensión de anticuerpos fluorescentes directos teñidos, a partir del líquido de las vesículas. Si el diagnóstico sospechado no es correcto se deben interrumpir las demás pruebas. Si se confirma, los estudios posteriores se dividen en dos tipos distintos: 1) investigación epidemiológica relacionada con el paciente y 2) relacionada con el personal. Ante la necesidad de administrar profilaxis pasiva con inmunoglobulinas a los niños inmunodeprimidos susceptibles y expuestos en las primeras 96 horas tras la exposición para conseguir eficacia, el foco inicial de estudio siempre son los pacientes. Del mismo modo, si se opta por la profilaxis antiviral, es necesario administrarla lo más pronto posible para que tenga éxito. Si se ha producido la exposición de un miembro del personal inmunodeprimido, debe ser tratado con la misma rapidez que cualquier paciente en esa situación.

Siempre se deben obtener antecedentes de los desplazamientos dentro del hospital del caso índice. Dado que las exposiciones en el hospital se pueden producir en distintas zonas relacionadas con los pacientes, se deben considerar áreas diversas en la anamnesis (v. fig. 307-1). Cuando cualquiera de ellas esté entre las que ha visitado el paciente, se deberá proceder a revisar los datos de la misma. Los enfermos que estuvieran en esa zona al mismo tiempo que el caso índice deben ser considerados población de riesgo.

El segundo componente de los estudios relacionados con los pacientes es la identificación directa de aquellos enfermos con alto riesgo de sufrir complicaciones graves ante una infección primaria por VVZ (v. fig. 307-1). Se pueden emplear tres métodos para identificar a estos pacientes: 1) un listado de ordenador de todos los enfermos hospitalizados en áreas pediátricas, oncológicas o de trasplantes; 2) un listado de todos los pacientes atendidos de forma ambulatoria, en el cual se incluyan los adultos y niños con inmunodepresión grave que no están ingresados, pero que acuden al hospital todos los días para quimioterapia, flebotomías y/o otras infusiones o tratamientos, y 3) interrogar al personal de las áreas de hospitalización en pediatría, oncología y trasplantes.

Tras identificar la población de riesgo se debe valorar el estado inmunológico de todos los pacientes de los listados. Si se descubre

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Notas

(1) Es decir, exposición en la planta, en la sala de juegos, en zona de recreo o en las zonas de Radiología, Medicina nuclear, Fisioterapia, Terapia ocupacional, Oncología radioterápica o Medicina respiratoria.

(2) Antecedentes de VVZ o de exposición que se obtienen de forma simultánea en el centro clínico.

(3) Los pacientes expuestos con inmunodepresión grave y antecedentes positivos pueden estar en riesgo, y quizá sea recomendable obtener una confirmación serológica de inmunidad. Los enfermos inmunodeprimidos con exposición a los que se considera capaces de presentar una respuesta frente a la inmunización y los pacientes inmunocompetentes que pueden desarrollar una inmunodepresión como consecuencia de su enfermedad de base o de un tratamiento, pueden ser candidatos a la inmunización.

(4) *Expuesto* = uno de los siguientes tipos de exposición a pacientes con varicela o zóster:
   a. Contacto con compañeros de juegos (más de 1 hora de juego en el interior).
   b. Contacto hospitalario (en la misma habitación de 2 o 4 camas o en una cama vecina en una sala grande).
   c. Contacto neonatal (neonato de una madre que ha mostrado varicela en los 5 días anteriores al parto o en las 48 horas posteriores al mismo).
   Dudoso = en la misma zona del hospital que el paciente (p. ej., en Radiología, salas de espera, ascensores), pero sin exposición demostrada.
   No expuesto = no cumple los criterios anteriores.

(5) Los pacientes expuestos e inmunocompetentes a los que se da el alta deben recibir asesoramiento sobre las infecciones por VVZ, y tanto a ellos como a sus médicos se les debe aconsejar que no reingresen salvo que sea absolutamente necesario. En ese caso, el paciente debe quedar en aislamiento estricto hasta transcurridos 21 días de la exposición. Los enfermos inmunocompetentes pueden ser candidatos a la vacunación.

(6) Existe cierta controversia sobre la eficacia absoluta de la inmunoglobulina frente al zóster (IGZ) o el plasma inmune al zóster (PIZ). Algunos autores han sugerido que la combinación IGZ/PIZ puede retrasar la aparición del VVZ y reducir la gravedad de los síntomas. Los clínicos deben recordar esto a la hora de valorar la duración del aislamiento o la reasignación de trabajo. En pacientes inmunocompetentes y/o inmunodeprimidos a los que se considera capaces de presentar una respuesta se puede plantear la vacunación.

(7) El período habitual de incubación del VVZ suele ser de 9 a 21 días; por tanto, los pacientes inmunocompetentes susceptibles y expuestos deben colocarse en aislamiento estricto en los 8 días siguientes a la exposición. Este aislamiento se ha de mantener hasta 22 días tras la misma. El período de incubación puede ser más corto en enfermos inmunodeprimidos. Si el paciente ha sido tratado con IGZ/PIZ debe estar aislado por lo menos 28 días. Los pacientes inmunodeprimidos susceptibles y expuestos que no hayan recibido profilaxis deben ser aislados en cuanto se detecte el riesgo. En esos casos se tiene que mantener el aislamiento durante 21 días tras la exposición.

(8) Varias autoridades, incluidos los CDC, recomiendan la vacunación en profesionales susceptibles. En profesionales inmunodeprimidos puede estar indicada VZIG.

(9) El personal inmunodeprimido debe ser valorado con la misma urgencia que los pacientes inmunodeprimidos.

Figura 307-1 **Algoritmo para la valoración de un posible brote nosocomial de infecciones por VVZ.**

que un enfermo puede estar inmunodeprimido (p. ej., con un tumor maligno de estirpe hematológica tratado con quimioterapia, en tratamiento con dosis altas de esteroides o con inmunodeficiencia congénita o adquirida), se procederá a preguntarles a él y al personal médico sobre la posibilidad de exposición y los antecedentes de varicela o vacunación previa frente a la misma. Si el paciente puede haber estado expuesto y no refiere antecedentes de infección previa por VVZ o éstos se consideran dudosos, hay que proceder a realizar análisis serológicos basales y administrar VariZIG[74,86]. En los pacientes inmunocompetentes se puede plantear la vacunación frente a la varicela en las 120 horas siguientes a la exposición[31]. Si se considera que el paciente ha padecido una infección primaria por VVZ o no ha estado expuesto, no será necesario un seguimiento posterior.

Si se demuestra que los pacientes de la lista de posibles expuestos son inmunocompetentes, se debe proceder a valorar sus antecedentes de exposición y de VVZ tras analizar a los enfermos inmunodeprimidos. Se extraerán muestras serológicas de los enfermos susceptibles y expuestos inmunocompetentes y, cuando sea posible, se les dará el alta. En general, los pacientes sin antecedentes de exposición o que han sufrido infecciones previas por VVZ no necesitarán seguimiento posterior.

Si los enfermos tienen que ser hospitalizados, la determinación serológica de la inmunidad con técnicas sensibles, como el análisis de anticuerpos fluorescentes frente a la membrana (FAMA)[87], el de inhibición de la adherencia inmunitaria mediante hemaglutinación (IAHIA)[88] o el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA)[89], puede ayudar a precisar cuáles de los pacientes expuestos son susceptibles. Las pruebas menos sensibles, como la fijación del complemento, no son indicadores fiables de inmunidad.

Los pacientes inmunocompetentes susceptibles y expuestos deben ser colocados en aislamiento estricto desde el día 9 tras la posible primera exposición hasta 21 días después de la última. Por su parte, los enfermos inmunodeprimidos susceptibles y expuestos (incluidos los que son tratados con VariZIG o aciclovir profiláctico) han de ser sometidos a dicho aislamiento estricto desde el momento en que se identifica el riesgo hasta al menos 21 días después de la última exposición posible. Algunos autores han sugerido que la administración de plasma inmune zóster o de alguno de los primeros compuestos de VariZIG a pacientes inmunodeprimidos susceptibles expuestos, prolongaba el período de incubación hasta 28 días. Aunque no se han descrito casos de estos períodos de incubación prolongados con VariZIG, los médicos responsables de la asistencia a estos enfermos deben recordar esta posibilidad cuando planifiquen una estancia hospitalaria más prolongada para los mismos[74]. Como ya se comentó antes, se debe administrar aciclovir a estos enfermos ante la primera sugerencia clínica de enfermedad producida por VVZ[77,80-82], y muchos autores han defendido un uso profiláctico en individuos susceptibles desde el día 3 al 22 o, si el paciente ha recibido VariZIG, desde el día 3 al 38. Existe abundante literatura sobre el empleo de este fármaco como tratamiento en pacientes inmunocompetentes, sobre todo en adolescentes y adultos que desarrollan varicela (v. cap. 137)[50,90-93].

TRATAMIENTO DEL PERSONAL INFECTADO O EXPUESTO

El otro aspecto esencial del seguimiento de posibles brotes nosocomiales de infecciones por VVZ es la posible exposición del personal (v. fig. 307-1). Se debe realizar una anamnesis sobre la exposición y los antecedentes de VVZ en todo el personal que haya podido estar expuesto. Los trabajadores que hayan tenido exposición y refieran antecedentes negativos o dudosos de infección por VVZ deben ser sometidos a una valoración serológica de la inmunidad con pruebas sensibles (v. antes). Los empleados inmunodeprimidos se deben tratar con la misma urgencia que cualquier paciente en esta situación.

En opinión de los autores de este capítulo, los empleados expuestos y susceptibles deben ser trasladados a un área de bajo riesgo o a la parte administrativa del centro desde 8 días tras la primera posible exposición hasta 21 días después de la última (aunque algunos autores han planteado una aproximación más liberal)[94]. Si los empleados que desean trabajar en un área con elevada prevalencia de infecciones por VVZ son susceptibles tras la valoración de la inmunidad humoral[87-89] y posiblemente de la mediada por células[95] frente al VVZ, se considerarán candidatos a recibir la vacuna de la varicela[50,71,96-99].

Los profesionales que desarrollen una infección primaria por VVZ o un zóster no deben cuidar ni permanecer en la misma zona que los pacientes hasta que se produzca la cicatrización de la última de sus lesiones (en general a los 7-8 días de la aparición de la misma). Los empleados que padecen zóster deben ser reubicados para que no tengan que trabajar en áreas de alto riesgo hasta la cicatrización de todas sus lesiones.

Citomegalovirus

RIESGO DE TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

La epidemiología de las infecciones nosocomiales por CMV se comprende sólo en parte. Algunas dificultades para valorar la magnitud del riesgo de transmisión nosocomial radican en que resulta difícil diferenciar entre la reactivación endógena de la infección y la reinfección exógena (es decir, por una segunda cepa distinta de CMV). El término infección secundaria engloba ambas posibilidades. En varias situaciones, el riesgo de que un individuo adquiera una infección por CMV, en el hospital o como consecuencia de una intervención iatrogénica, parece bastante elevado. Los lactantes prematuros o de unidades de neonatos tienen un mayor riesgo de infectarse por CMV[100-103]. Los estudios han indicado que el 14-30% de los lactantes que permanecen en una UCIN durante más de 1 mes adquieren la infección por este virus[102-104].

Los receptores de trasplantes de órganos también tienen un alto riesgo de infecciones primarias o secundarias por CMV. Conforme ha aumentado la potencia de los regímenes de inmunosupresión, ha ido incrementándose la frecuencia de infecciones secundarias por CMV. Una estrategia empleada para tratar de reducir su incidencia en esta población ha sido emplear nuevos regímenes inmunosupresores combinados con la quimioprofilaxis antiviral adecuada[105]. Un resumen de 12 estudios con distintas técnicas de valoración de las infecciones por CMV en receptores de trasplantes renales demostró que un 53% de los receptores seronegativos desarrollaban esta infección, y que un 85% de los seropositivos tenían los virus o sufrían un incremento de 4 veces en los títulos de anticuerpos frente a CMV[106]. Como en estos resultados se incluyen algunos estudios que han empleado sólo la técnica de fijación de complemento para demostrar la infección, se puede considerar que dichas cifras son una estimación conservadora del riesgo de que un receptor de trasplante renal sufra una infección por CMV. Los receptores de trasplantes cardíacos también muestran un riesgo aumentado de contraer una infección. En un estudio antiguo un 62% de los receptores seronegativos tuvieron seroconversión tras el trasplante, y un 60% de los que eran seropositivos antes sufrieron un incremento al cuádruple de los títulos de anticuerpos después del trasplante[107]. Los receptores de trasplantes alogénicos de células madre también muestran un mayor riesgo de reactivación de los CMV, sobre todo en presencia de enfermedad de injerto contra huésped[108,109]. En un estudio publicado en 1982, el 39% de todos los receptores de trasplantes de células madre seronegativos sufrieron una infección primaria, y un 61% de los receptores seropositivos de médula ósea desarrollaron evidencias de infección secundaria por CMV[108]. Con las actuales técnicas de trasplante de células madre, la transmisión de CMV desde el donante al receptor seronegativo es rara.

También se ha demostrado que los receptores de transfusiones de granulocitos tienen más riesgo de sufrir una infección por CMV. En el estudio que se ha mencionado en el párrafo anterior[108], el 48% de los receptores de médula ósea seronegativos que recibieron transfusiones de granulocitos mostraron seroconversión, frente al 33% de los receptores seronegativos que no las recibieron, aunque los resultados pueden presentar un sesgo de confusión por la administración de transfusiones de eritrocitos y plaquetas que no se comprobaron para CMV[110]. En un estudio previo, Winston y cols. demostraron que un 61% de los pacientes sometidos a transfusiones de granulocitos desarrollaban evidencias de seroconversión para CMV, pero no de enfermedad, frente al 26% de los receptores ajustados por edad y enfermedad[111].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Varios estudios han sugerido que la transfusión de sangre completa no congelada también puede transmitir CMV. Se ha demostrado que el riesgo de adquirir esta infección aumenta al hacerlo el número de unidades transfundidas. Con las técnicas más antiguas se estimaba que dicho riesgo oscilaba entre el 2,4% y el 2,7% por unidad de sangre completa transfundida[112,113]. Los receptores de alto riesgo reciben en este momento sangre completa de un donante seronegativo o bien sangre que ha sido filtrada para eliminar los leucocitos, medida que reduce el riesgo de transmisión de CMV a un 1-4% (v. cap. 311). Aunque el riesgo de transmisión por exposición parenteral parece evidente, no está tan claro si los pacientes o el personal hospitalario pueden adquirir la infección por mecanismos no parenterales. Si bien parecen ser infrecuentes, se han descrito casos bien documentados de transmisión no parenteral de este virus de un paciente a otro[114,115]. La leche materna ha sido implicada como fuente de infecciones neonatales primarias[115-118]. Un estudio demostró de forma definitiva la diseminación no parenteral de CMV entre tres lactantes de una UCIN mediante análisis de restricción de endonucleasas[115]. Sin embargo, el investigador llegó a la conclusión de que estos brotes epidémicos originados en una fuente común son infrecuentes. En un estudio parecido, Aitken y cols. valoraron 5 infecciones por CMV en un nido de cuidados especiales, llegando a la conclusión de que no guardaban relación desde el punto de vista epidemiológico[119]. En un estudio que empleó una tecnología parecida, Demmler y cols. demostraron la transmisión de un paciente a otro de una cepa única de CMV en una unidad de asistencia pediátrica hospitalaria de cuidados crónicos muy frecuentada[114]. Los investigadores aislaron el virus a partir de las manos de pacientes y profesionales sanitarios y también en los pañales de los lactantes ingresados.

El riesgo de los profesionales hospitalarios de sufrir infecciones por CMV sigue siendo un tema controvertido. Algunos investigadores han sugerido que el personal hospitalario muestra un riesgo ligeramente aumentado de seroconversión en comparación con controles ajustados por edad y sin contactos con pacientes[120]. Por el contrario, los estudios intensivos realizados por Ahlfors en Suecia encontraron pocas evidencias de que el personal de enfermería tuviera más riesgo de adquirir esta infección que las mujeres suecas de la misma edad[121]. Un estudio realizado con análisis de restricción enzimática de ADN de CMV no demostró una correlación entre la cepa de virus encontrada en un neonato y la hallada en la enfermera que lo cuidaba[122]. En un segundo estudio que empleó una tecnología similar, se encontraron diferencias significativas entre el ADN de los CMV aislados en una médico que se infectó mientras asistía a un niño con CMV y los aislados en el propio niño[123]. En ambos estudios las profesionales sanitarias estaban embarazadas y ambas optaron por un aborto programado. El patrón de restricción de CMV encontrado en las madres fue idéntico al de los dos fetos infectados.

Varios estudios más han sugerido que el riesgo de transmisión de CMV de pacientes a profesionales sanitarios es mínimo o insignificante[114,124-126]. Balfour y Balfour compararon las tasas de infecciones por este virus en tres grupos de enfermeros: los que trabajaban en UCIN, los que lo hacían en unidades de trasplante o diálisis renal y los estudiantes de enfermería. Utilizaron como grupo de control a donantes de sangre ajustados por edad[125]. No se encontró una asociación entre la prevalencia de infecciones en los pacientes y la seroconversión para CMV, por lo que los autores de este estudio llegaron a la conclusión de que las enfermeras no tenían más riesgo de desarrollar infecciones por este virus que los donantes de sangre de la misma edad empleados como controles.

Demmler y cols. tampoco encontraron una asociación entre la seroconversión para CMV y la exposición profesional al virus en dos hospitales pediátricos de Texas[114]. En este estudio tampoco se observó una correlación entre la prevalencia de infecciones en los pacientes y la seroconversión en los profesionales sanitarios. Adler y cols. emplearon endonucleasas de restricción para evaluar las cepas de CMV aisladas en 34 recién nacidos hospitalizados y en un profesional sanitario seronegativo que desarrolló una infección primaria por este virus durante un período de estudio de 3 años[124]. Ninguno de los microorganismos aislados era idéntico. Balcarek y cols. observaron tasas de seroconversión de CMV entre los trabajadores de un hospital infantil similares a las de la población general[127].

Por último, como los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (sobre todo los afectados por SIDA) albergan y eliminan grandes cantidades de virus del herpes, Gerberding y cols. valoraron a profesionales sanitarios que atendían a pacientes infectados por VIH-1 para detectar evidencias serológicas de infección por CMV, sin encontrar un aumento en la frecuencia de adquisición de este virus[126].

Por el contrario, aunque otros investigadores no han conseguido tampoco demostrar transmisión de los CMV de pacientes a profesionales sanitarios, han planteado que este riesgo puede estar aumentado en los trabajadores que cuidan a enfermos con una elevada prevalencia de infecciones por CMV[128,129]. Aunque esta hipótesis parece plausible, no existen, que los autores sepan, evidencias que la apoyen.

En este momento, no se conoce ningún caso confirmado mediante análisis molecular del virus de transmisión de CMV de pacientes a profesionales sanitarios. Sin embargo, un investigador ha empleado el análisis de endonucleasas para demostrar una transmisión en apariencia no parenteral de CMV de un lactante infectado a su madre seronegativa[115]. Por tanto, parece que el riesgo de transmisión de pacientes a profesionales sanitarios es pequeño si se adoptan las medidas de aislamiento adecuadas.

MECANISMOS DE LA TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

En los casos en que se demuestra una infección primaria por CMV en el entorno hospitalario, casi siempre ha estado implicada una transmisión parenteral.

La mayoría de las infecciones primarias en las UCIN se relacionan con la transfusión de sangre completa contaminada[100,102,103,112,113]. El consumo de leche materna contaminada por el virus se ha considerado un mecanismo no parenteral significativo de transmisión posnatal del virus a los neonatos[115-118,130]. También se ha planteado la posibilidad, aunque no se ha demostrado de momento, de que los profesionales sanitarios o algún fómite puedan ser vectores de transmisión no parenteral de los CMV en circunstancias poco frecuentes.

Los receptores de trasplantes renales pueden adquirir infecciones primarias por CMV a partir de transfusiones sanguíneas, de infusiones de leucocitos[131] o del propio órgano trasplantado[132]. Los receptores de aloinjertos de médula ósea pueden verse infectados a través de un injerto con CMV, de sangre o plaquetas transfundidas, o por la infusión de leucocitos que tengan la infección[102,133-135]. Si se produce la transmisión no parenteral dentro de un hospital, posiblemente se deberá a la exposición de individuos susceptibles (pacientes o empleados) a excreciones o secreciones contaminadas, al parecer por vía respiratoria u oral.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

Se pueden aplicar varias medidas para reducir el riesgo de transmisión de los CMV en zonas de alto riesgo de un hospital. La elección de donantes de órganos y de células madre seronegativos para CMV para los receptores de trasplantes renales también seronegativos es una opción eficaz para minimizar el riesgo de infecciones posteriores por CMV en el receptor. Betts fue de los primeros autores que defendieron que el estado serológico de los donantes era un factor determinante fundamental para elegir los órganos para los receptores seronegativos[136]. Winston y cols. han sugerido que los donantes seronegativos deben tener prioridad como posibles donantes de leucocitos, dadas las evidencias de que los CMV se asocian a estas células y porque el desarrollo de infecciones por este virus suele plantear serios problemas en los receptores de leucocitos[111].

Para reducir el riesgo de transmisión de los CMV se suele optar por transfundir a los pacientes con alto riesgo de infecciones sangre libre de leucocitos[137-139] o hematíes congelados y lavados[140], aunque un trabajo ha sugerido que estas medidas no son tan eficaces como recurrir a donantes seronegativos[141]. Por tanto, el riesgo de enfermedad por CMV asociada a las transfusiones se puede reducir en gran medida con estos donantes, empleando hematíes congelados y desglicerolizados o utilizando productos en los cuales se hayan eliminado los leucocitos mediante filtración. Sin embargo, la presencia de viremia en donantes de sangre con infección por CMV activa subclínica puede ser una razón de la incompleta eficacia de la leucorreducción[142]. La eficacia relativa

de estas alternativas resulta algo discutida, aunque se han demostrado buenos resultados con las tres. Algunos investigadores han sugerido que la adición de los linfocitos T citotóxicos del donante un mes o más después del trasplante puede ayudar a controlar la enfermedad de injerto contra huésped, a conservar un efecto de injerto frente a leucemia y a reducir el riesgo de infecciones graves por CMV en los receptores de trasplantes alogénicos de médula ósea[143-146]. El uso de inmunoglobulina específica frente a los CMV se ha asociado a una reducción de la morbilidad por este virus en los receptores de trasplantes de órganos sólidos y en los pacientes con riesgo de enfermedad por CMV[147-149].

El tratamiento profiláctico o preventivo con antivirales, sobre todo ganciclovir, también reduce el riesgo de infecciones, reactivaciones o secuelas graves de las mismas, sobre todo en los receptores de trasplantes. En uno de estos estudios el tratamiento anticipatorio con ganciclovir evitó todos los casos de enfermedad por CMV, salvo uno en los 100 días posteriores al trasplante tras la detección de antigenemia por CMV[141]. Varios estudios han demostrado los beneficios de combinar profilaxis antiviral con inmunoglobulinas para prevenir la enfermedad por CMV en casos de trasplantes[139-141,149-153].

Como la mayor parte de las mujeres gestantes que secretan el virus en el moco cervical y en la leche materna son asintomáticas y dado que (a diferencia de lo que sucede con el virus del herpes simple) la infección perinatal por CMV rara vez se asocia a enfermedad sintomática en el recién nacido, no se deben adoptar precauciones en las madres que secretan este virus durante el parto.

Los pacientes inmunodeprimidos infectados por CMV (p. ej., con SIDA, receptores de trasplantes o bebés con infecciones congénitas) excretan grandes cantidades de virus en muchos líquidos corporales. Entre las precauciones que se deben adoptar con dichos pacientes se incluyen el uso de guantes para el contacto con heridas o lesiones y también con sangre, secreciones o excreciones. Los bebés infectados de las UCIN deben ser separados de los niños no infectados. Otras precauciones aconsejables en la asistencia a estos pacientes son manejar su ropa de cama y otros dispositivos reutilizables como si fueran materiales de aislamiento, y cuidar mucho la higiene de las manos tras cada contacto con el paciente. En general, el cumplimiento estricto de las precauciones universales debe reducir aún más el ya pequeño riesgo de infecciones profesionales o nosocomiales por CMV[31].

TRATAMIENTO DEL PERSONAL INFECTADO, EXPUESTO O CON POSIBLE EXPOSICIÓN

El riesgo de transmisión de CMV del personal sanitario a los pacientes ha recibido escasa atención en la literatura. Sólo se ha publicado un estudio para tratar de valorar este riesgo. Demmler y cols. no encontraron evidencias de transmisión del virus entre los pacientes atendidos por cuatro profesionales sanitarios que lo eliminaban[114]. Estos investigadores llegaron a la conclusión de que, aunque existe una posibilidad teórica de transmisión, el riesgo es lo bastante pequeño como para permitir que un profesional sanitario infectado continúe trabajando[114]. Los datos disponibles en la actualidad sobre la capacidad de transmisión de los CMV permiten considerar esta alternativa completamente razonable.

También plantea dudas la limitación de la exposición de las profesionales sanitarias gestantes a los pacientes infectados por CMV. Aunque, como ya se comentó antes, no existen datos sobre la transmisión del virus de pacientes a profesionales sanitarios, se debe aplicar el sentido común a la hora de atender a los enfermos infectados. En una edición previa de esta obra[154], uno de los autores de este capítulo recomendaba que las profesionales sanitarias embarazadas no se ocuparan de pacientes infectados por CMV. Posteriormente, una serie de factores obligaron a nuestro Hospital Infections Committee (comité de infecciones hospitalarias) a replantearse este difícil y controvertido tema.

En primer lugar, se han publicado una serie de artículos (v. antes «Riesgo de transmisión nosocomial») en los que se demuestra un riesgo de infecciones profesionales o nosocomiales por CMV bastante pequeño. Como el número de seroconversiones en estos estudios es escaso, se necesitaría un estudio muy grande para valorar la magnitud de dicho pequeño riesgo de transmisión de CMV a los profesionales sanitarios. En cualquier caso, la base de datos ampliada resulta tranquilizadora.

En segundo lugar, numerosos investigadores han descrito que muchos de los pacientes que excretan el virus (p. ej., enfermos inmunodeprimidos, con SIDA, dializados o receptores de trasplantes) no presentan signos o síntomas de infecciones por CMV. Es frecuente que no se les identifique como infectados o infecciosos durante la hospitalización. De hecho, la mayoría de los pacientes ingresados que eliminan este virus no se consideran de forma específica como infectados; por este motivo, parece prudente realizar una aproximación más amplia a nuestra población de enfermos.

En tercer lugar, dado que la magnitud del riesgo para las profesionales sanitarias embarazadas está en este momento por debajo de los límites de la detección, pueden no estar justificados los problemas administrativos generados por políticas más restrictivas (es decir, si se elimina la actividad de las profesionales embarazadas, ¿cómo se debería tratar a las que «creen estar embarazadas», o «están buscando un embarazo» o «no están adoptando medidas para evitarlo»?).

En cuarto lugar, el cumplimiento de las precauciones universales/estándar de los CDC[155] y la exigencia de su cumplimiento por parte del Department of Labor's Occupational Safety and Health Administration (OSHA)[156] de EE.UU., deberían reducir el ya pequeño riesgo de transmisión de este virus de los pacientes a los profesionales sanitarios.

Una explicación inicial de la política de precauciones universales destacó que estas normas no se aplican a las heces, la orina, la saliva, el sudor, el esputo o las lágrimas[157]. En esta actualización, los CDC recuerdan que las precauciones universales son complementarias a las de base y que estas nuevas normas no tratan de sustituir a la política convencional de control de las infecciones. Se especifica que las normas previas de los CDC recomendaban usar guantes para evitar la contaminación microbiana de las manos. Es una recomendación que debe tenerse muy en cuenta cuando se manipula la orina de un paciente. Aunque las precauciones universales no se aplican a la saliva, sigue estando en efecto la recomendación previa de utilizar guantes antes de la exploración manual de las mucosas. La edición posterior de las precauciones universales de los CDC recuerda la necesidad de utilizar barreras para el contacto con todos los líquidos corporales.

Estas nuevas recomendaciones también permiten al profesional sanitario emplear su criterio para decidir cuándo se necesitan barreras (p. ej., guantes). En ellas se pone de relieve la necesidad de higiene de las manos, cuya aplicación apropiada debe reducir el riesgo de infecciones profesionales por CMV.

Por último, también se plantean dudas sobre la necesidad de detección selectiva habitual de los anticuerpos frente al virus en los profesionales sanitarios. Aunque varios artículos han analizado este complejo asunto[158-160], es evidente la falta de consenso. Los CDC no recomiendan la detección selectiva habitual[159]. Por el contrario, Adler[158] y Plotkin[160] defienden la realización periódica de estudios serológicos en las empleadas con «posibles embarazos» cuyos trabajos impliquen la exposición a pacientes infectados por CMV. Onorato y cols. plantean que ningún dato indica que las pruebas habituales influyan sobre el riesgo de infecciones congénitas por citomegalovirus[159]. El Hospital Infections Committee, antes mencionado, y el Occupational Medical Service (servicio de salud laboral) han decidido no ofrecer la detección selectiva rutinaria a sus empleados. Como el riesgo de transmisión de pacientes a profesionales sanitarios no se puede medir y como el cumplimiento estricto de las precauciones universales contribuye a reducirlo, no se recomienda el cambio de trabajo de las profesionales sanitarias gestantes. Se puede optar por informar a las trabajadoras sobre estas infecciones y otros riesgos profesionales, dando especial atención a la higiene y al cumplimiento de las precauciones universales durante la gestación. Por todos estos motivos, puede no considerarse recomendable la reubicación de las profesionales sanitarias gestantes.

Virus de Epstein-Barr

RIESGO DE TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

El riesgo de transmisión nosocomial del VEB parece muy pequeño, aunque se han descrito varios casos que han afectado a pacientes[161-172].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las infecciones secundarias (la mayor parte de las cuales parecen corresponder a reactivaciones de infecciones latentes en receptores de trasplantes inmunodeprimidos) pueden asociarse a un trastorno linfoproliferativo (v. revisión en referencias 173-175). Como la inmensa mayoría de estos casos corresponden a recidivas en lugar de a infecciones adquiridas, se comentan en detalle en el capítulo 139.

La transmisión VEB de profesionales sanitarios a pacientes o al contrario no se ha descrito, aunque Ginsburg y cols. publicaron un brote de mononucleosis infecciosa en personal que trabajaba en un ambulatorio[165], y Chang y cols. observaron la aparente transmisión del VEB en un nido relativamente frecuentado que además prestaba asistencia domiciliaria[162]. Un estudio epidemiológico demostró un posible riesgo de adquisición profesional del VEB entre odontólogos y estudiantes de odontología[176].

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Algunos casos en los que se han demostrado infecciones nosocomiales adquiridas por VEB han correspondido a receptores de transfusiones de sangre o plasma[161,163,164,166-168,170-172], a receptores de trasplantes de órganos sólidos[177] y también de aloinjertos de médula ósea[169,178] aparentemente infectados por VEB. Además, un estudio ha encontrado evidencias de ADN del VEB en la leche materna[179]. Parece que el VEB es uno de los virus del herpes menos contagioso, y la mayoría de los autores consideran que es necesaria una inoculación intravenosa o un contacto íntimo para su transmisión.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

Los pacientes que tienen VEB en las secreciones pueden ser un reservorio de infección si los profesionales sanitarios mantienen una mala higiene. En 1975, los CDC recomendaron que los pacientes con mononucleosis infecciosa fueran sometidos a precauciones con las secreciones[180]. En las recomendaciones más recientes, los CDC afirmaban que no son necesarias precauciones de aislamiento[31]. El cumplimiento de las precauciones universales, la utilización de barreras apropiadas y la atención a la higiene de las manos reducen todavía más el riesgo de infecciones profesionales. Igual que sucede con las infecciones por CMV en los pacientes con trasplantes, algunos investigadores han encontrado beneficios a la infusión de linfocitos específicos del donante como una forma de «inmunoterapia adoptiva» para el tratamiento de los trastornos linfoproliferativos asociados al VEB[173,181-183].

TRATAMIENTO DEL PERSONAL INFECTADO O EXPUESTO

El personal que desarrolla una infección por VEB (mononucleosis infecciosa) puede excretar virus mucho tiempo después de la desaparición de los síntomas[184], pero si se siguen buenas prácticas higiénicas (p. ej., lavado de las manos), posiblemente este personal represente un riesgo muy pequeño de transmisión de la infección.

Virus del herpes humano 6 y 7

RIESGO DE TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

Los VHH-6 y 7 son virus del herpes del subgrupo β, parecidos entre ellos y relacionados de forma estrecha con los CMV. El VHH-6 (denominado previamente virus linfotrópico-B humano[7]) se identificó como patógeno humano a mediados y finales de la década de 1980[6]. Después se ha demostrado que es el responsable de la *roseola infantum* (exantema súbito) (v. cap. 140)[185]. Este exantema infantil es bastante contagioso y puede suponer un riesgo de transmisión nosocomial, especialmente en los hospitales pediátricos. Las infecciones agudas por VHH-6 se han asociado a un síndrome mononucleósico y a una hepatitis autolimitada[186]. También se ha establecido una clara asociación entre la infección por VHH-6 y las convulsiones agudas febriles[187]. Además, se ha relacionado este virus con síndromes menos frecuentes, como la encefalitis, la infección diseminada y quizá la neumonía. Dicho virus también puede complicar los trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea. Se ha descrito la presencia de VHH-6 (posiblemente como microorganismo oportunista) en la sangre periférica de pacientes con SIDA[6].

El VHH-7 se identificó en 1990[188]. Los estudios iniciales no consiguieron demostrar que existiera ningún proceso patológico asociado a esta infección[189,190]. Es frecuente encontrar este virus en la saliva humana[190] y, al igual que el VHH-6, se considera linfotrópico-T. Aunque las infecciones por VHH-7 se han asociado de forma clara a síndromes febriles en niños pequeños y a un síndrome parecido a la roséola (en general en niños mayores de 2 años), los estudios todavía tienen que identificar un síndrome definitivo en la mayoría de los niños infectados por este tipo de virus del herpes.

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Aunque el ADN de VHH-6 y VHH-7 se ha detectado en diferentes fluidos corporales[191-193], la principal vía de infección es probablemente a través de la saliva[194-196] y las glándulas salivales servirían de reservorio viral[197,198]. Se han publicado casos de brotes por VHH-6 en centros de día[199,200]. No se conoce la epidemiología nosocomial de estas infecciones, pero parece prudente adoptar un abordaje conservador en su tratamiento en los hospitales. Como se sugiere en las normas de precaución universales, las secreciones de todos los pacientes infectados (sobre todo las orales) se deben considerar potencialmente infecciosas, y los profesionales implicados en la asistencia pediátrica deben prestar especial atención al riesgo de contaminación cruzada en los nidos. Es posible que la mayor parte de los trabajadores sanitarios estén inmunizados frente al VHH-6 a causa de infecciones previas.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

No se sabe casi nada sobre la epidemiología nosocomial de los VHH-6 y 7. Dada la aparente capacidad de contagio de la roséola, los pacientes hospitalizados que sufren esta enfermedad deben ser tratados igual que los que padecen una infección por VVZ (v. «Prevención de la transmisión nosocomial», en la sección previa dedicada al virus de la varicela-zóster). Hasta que se disponga de datos concluyentes sobre la capacidad de transmisión nosocomial del VHH-6, parece razonable emplear la misma estrategia de prevención que para el VVZ (de transmisión aérea). Las técnicas para establecer el diagnóstico de una infección por VHH-7 están en sus inicios y no se encuentran disponibles de forma generalizada.

En los infrecuentes casos en que se establece un diagnóstico de infección por VHH-7, parece prudente utilizar las precauciones universales. Dado que los niños con infecciones por VHH-7 suelen ser mayores que los afectados por VHH-6, parece que el primero es menos transmisible que el último. Como mínimo, hasta que se conozcan los síndromes infecciosos definidos a causa del VHH-7, la aplicación de las precauciones universales debería conseguir una protección adecuada en estos enfermos.

Virus del herpes humano 8

RIESGO DE TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

El VHH-8 es un virus del herpes gamma relacionado de forma estrecha con el VEB. Se ha asociado al sarcoma de Kaposi y (combinado con el VEB) al linfoma de cavidades en los pacientes infectados por VIH. El VHH-8 se identificó en 1994[201,202]. La secuencia de ADN viral se ha aislado en enfermos con casos de sarcoma de Kaposi relacionados o no con infecciones por VIH o con riesgo de infección por el virus (pacientes con la variante mediterránea clásica de sarcoma de Kaposi). Se sabe poco sobre la epidemiología del VHH-8 y casi nada sobre el riesgo de transmisión nosocomial. Los datos iniciales sugieren que este virus posiblemente se adquiere durante la adolescencia o poco después de la misma. Por analogía, la epidemiología del VHH-8 puede ser similar a la del VEB. Existen evidencias de que el VHH-8 puede transmitirse por varias vías, incluidos el contacto sexual[203-206], los derivados sanguíneos[203,207,208] y la saliva[209,210]. Según los datos preliminares, las precauciones universales deben ser también una estrategia de tratamiento eficaz para los pacientes infectados por VHH-8. Todavía no se ha definido el tratamiento óptimo de las exposiciones por pinchazos con agujas que han estado en contacto con pacientes con una infección conocida por VHH-8.

BIBLIOGRAFÍA

1. Black JB, Pellett PE. Human herpesvirus 7. *Rev Med Virol* 1999;**9**:245-62.
2. Caserta MT, Mock DJ, Dewhurst S. Human herpesvirus 6. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:829-33.
3. Clark DA. Human herpesvirus 6. *Rev Med Virol* 2000;**10**: 155-73.
4. Clark DA, Griffiths PD. Human herpesvirus 6: relevance of infection in the immunocompromised host. *Br J Haematol* 2003;**120**:384-95.
5. Lee LM, Henderson DK. Emerging viral infections. *Curr Opin Infect Dis* 2001;**14**:467-80.
6. Lopez C, Pellett P, Steward J, et al. Characterizations of human herpesvirus-6. *J Infect Dis* 1988;**157**:1271-3.
7. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986;**234**:596-601.
8. Ward KN. Human herpesviruses-6 and -7 infections. *Curr Opin Infect Dis* 2005;**18**:247-52.
9. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002;**2**: 281-92.
10. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis* 2002;**2**:344-52.
11. Crane L, Lerner A. Herpetic whitlow: A manifestation of primary infection with herpes simplex virus type 1 or type 2. *J Infect Dis* 1978;**137**:855-6.
12. Gill M, Arlette J, Buchan K. Herpes simplex virus infections of the hand. A profile of 79 cases. *Am J Med* 1988;**84**:89-93.
13. Gunbay T, Gunbay S, Kandemir S. Herpetic whitlow. *Quintessence Int* 1993;**24**:363-4.
14. Hendricks A, Shapiro E. Primary herpes simplex infection following mouth-to-mouth resuscitation. *JAMA* 1980;**243**: 257-9.
15. Lewis MA. Herpes simplex virus: an occupational hazard in dentistry. *Int Dent J* 2004;**54**:103-11.
16. Perl TM, Haugen TH, Pfaller MA, et al. Transmission of herpes simplex virus type 1 infection in an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1992;**117**:584-6.
17. Rosato F, Rosato E, Plotkin S. Herpetic paronychia—an occupational hazard of medical personnel. *N Engl J Med* 1964;**270**: 979-82.
18. Stern H, Eleck S, Millar D, et al. Herpetic whitlow: A form of cross-infection in hospitals. *Lancet* 1959;**2**:871-4.
19. Amir J, Nussinovitch M, Kleper R, et al. Primary herpes simplex virus type 1 gingivostomatitis in pediatric personnel. *Infection* 1997;**25**(5):310-2.
20. Adams G, Stover B, Keenlyside R, et al. Nosocomial herpetic infections in a pediatric intensive care unit. *Am J Epidemiol* 1981;**113**:126-32.
21. Sakaoka H, Saheki Y, Uzuki K, et al. Two outbreaks of herpes simplex virus type 1 nosocomial infection among newborns. *J Clin Microbiol* 1986;**24**:36-40.
22. Light I. Postnatal acquisition of herpes simplex virus by the newborn infant: A review of the literature. *Pediatrics* 1979;**63**: 480-2.
23. Linnemann CC Jr, Buchman TG, Light IJ, et al. Transmission of herpes simplex virus, type 1 in a nursery for the newborn: Identification of viral isolates by DNA fingerprinting. *Lancet* 1978;**1**:964-6.
24. Haburchak D. Recurrent herpetic whitlow due to herpes simplex virus type 2. *Arch Intern Med* 1978;**138**:1418-9.
25. Blank H, Haines H. Experimental reinfection with herpes simplex virus. *J Invest Dermatol* 1973;**61**:223-5.
26. Daniels C, LeGoff S. Shedding of infectious virus/antibody complexes from vesicular lesions of patients with recurrent herpes labialis. *Lancet* 1975;**2**:524-8.
27. Turner R, Shehab Z, Osborne K, et al. Shedding and survival of herpes simplex virus from "fever blisters". *Pediatrics* 1982;**70**:547-9.
28. Hatherly L, Hayes K, Jack I. Herpes virus in an obstetric hospital: II. Asymptomatic virus excretion in staff members. *Med J Aust* 1980;**2**:273-5.
29. Dunkle L, Schmidt R, O'Connor D. Neonatal herpes simplex infection possibly acquired via maternal breast milk. *Pediatrics* 1979;**63**:250-1.
30. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Practice Bullet: Management of Herpes in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;**109**:1489-98.
31. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. 2007 Guidelines for isolation precautions: Preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* 2007;**35** (Suppl 2):S65-164.
32. Bussmann C, Peng WM, Bieber T, et al. Molecular pathogenesis and clinical implications of eczema herpeticum. *Expert Rev Mol Med* 2008;**10**:e21.
33. McGill SN, Cartotto RC. Herpes simplex virus infection in a paediatric burn patient: case report and review. *Burns* 2000;**26**:194-9.
34. Aitken C, Jeffries DJ. Nosocomial spread of viral disease. *Clin Microbiol Rev* 2001;**14**:528-46.
35. Kibrick S. Herpes simplex infection at term: What to do with mother, newborn, and nursery personnel. *JAMA* 1980;**243**:157-60.
36. Baker DA. Issues and management of herpes in pregnancy. *Int J Fertil Womens Med* 2002;**47**:129-35.
37. Brown Z. Preventing herpes simplex virus transmission to the neonate. *Herpes* 2004;**11**(Suppl 3): 175A-86A.
38. Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al: The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997;**337**:509-15.
39. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003;**289**:203-9.
40. Enright AM, Prober CG. Neonatal herpes infection: diagnosis, treatment and prevention. *Semin Neonatol* 2002;**7**:283-91.
41. Eskild A, Jeansson S, Stray-Pedersen B, et al. Herpes simplex virus type-2 infection in pregnancy: no risk of fetal death: results from a nested case-control study within 35,940 women. *BJOG Brit J Obstet Gynecol* 2002;**109**:1030-5.
42. Money D, Steben M. Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;**30**:514-26.
43. Whitley RJ, Kimberlin DW. Treatment of viral infections during pregnancy and the neonatal period. *Clin Perinatol* 1997;**24**:267-83.
44. Garland SM. Neonatal herpes simplex: Royal Women's Hospital 10-year experience with management guidelines for herpes in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992;**32**:331-4.
45. Gibbs RS, Mead PB. Preventing neonatal herpes—current strategies. *N Engl J Med* 1992;**326**:946-7.
46. Apisarnthanarak A, Kitphati R, Tawatsupha P, et al. Outbreak of varicella-zoster virus infection among Thai healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;**28**:430-4.
47. Mandal BK, Mukherjee PP, Murphy C, et al. Adult susceptibility to varicella in the tropics is a rural phenomenon due to the lack of previous exposure. *J Infect Dis* 1998;**178**(Suppl 1): S52-4.
48. Nassar NT, Touma HC. Brief report: Susceptibility of Filipino nurses to the varicella zoster virus. *Infect Control* 1986;**7**:71-2.
49. Richard VS, John TJ, Kenneth J, et al. Should health care workers in the tropics be immunized against varicella? *J Hosp Infect* 2001;**47**:243-5.
50. Marin M, Guris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;**56** (RR-4):1-40.
51. Gardella C, Brown ZA. Managing varicella zoster infection in pregnancy. *Cleve Clin J Med* 2007;**74**:290-6.
52. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al. Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women. *J Infect Dis* 2002;**185**:422-7.
53. Gershon A, Steinberg S, Gelb L. Clinical reinfection with varicella zoster virus. *J Infect Dis* 1984;**149**:137-42.
54. Lopez AS, Burnett-Hartman A, Nambiar R, et al. Transmission of a newly characterized strain of varicella-zoster virus from a patient with herpes zoster in a long-term-care facility, West Virginia, 2004. *J Infect Dis* 2008;**197**:646-53.
55. Morens D, Bregman D, West M, et al. An outbreak of varicella-zoster virus infection among cancer patients. *Ann Intern Med* 1980;**93**:414-9.
56. Schimpff S, Serpick A, Stoler B, et al. Varicella-zoster infection in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1972;**76**:241-54.
57. Hall S, Maupin T, Seward J, et al. Second varicella infections: are they more common than previously thought? *Pediatrics* 2002;**109**:1068-73.
58. Gustafson T, Lavely G, Brawner E, et al. An outbreak of airborne nosocomial varicella. *Pediatrics* 1982;**70**:550-6.
59. Leclair J, Zaia J, Levin M, et al. Airborne transmission of chickenpox in a hospital. *N Engl J Med* 1980;**302**:450-3.
60. Wreghitt TG, Whipp PJ, Bagnall J. Transmission of chickenpox to two intensive care unit nurses from a liver transplant patient with zoster. *J Hosp Infect* 1992;**20**:125-6.
61. Asano Y, Iwayama S, Miyata T, et al. Spread of varicella in hospitalized children having no direct contact with an indicator zoster case and its prevention by a live vaccine. *Biken J* 1980;**23**:157-61.
62. Berlin B, Campbell T. Hospital-acquired herpes zoster following exposure to chickenpox. *JAMA* 1970;**211**:1831-3.
63. Feinstein A, Trau H, Schewach-Millet M. Herpes zoster in a husband and wife. *Int J Dermatol* 1980;**19**:514-6.
64. Josephson A, Gombert ME. Airborne transmission of nosocomial varicella from localized zoster. *J Infect Dis* 1988;**158**: 238-41.
65. Wreghitt TG, Whipp J, Redpath C, et al. An analysis of infection control of varicella-zoster virus infections in Addenbrooke's Hospital Cambridge over a 5-year period, 1987-92. *Epidemiol Infect* 1996;**117**:165-71.
66. Garnett GP, Grenfell BT. The epidemiology of varicella-zoster virus infections: the influence of varicella on the prevalence of herpes zoster. *Epidemiol Infect* 1992;**108**:513-28.
67. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;**57**(RR-5):1-30 quiz CE32-CE34.
68. Hayden G, Meyers J, Dixon R. Nosocomial varicella: II. Suggested guidelines for management. *West J Med* 1979;**130**: 300-3.
69. Josephson A, Karanfil L, Gombert ME. Strategies for the management of varicella-susceptible healthcare workers after a known exposure. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;**11**: 309-13.
70. Laniak J, Myers R, Henderson D. Algorithm for the control of nosocomial varicella zoster virus infections. Paper presented at: Proceedings of the 82nd Annual Meeting of the American Society for Microbiology, 1982; Washington, D.C.
71. Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Ann Intern Med* 1996;**125**:826-34.
72. Weber D, Rutala W, Parnam C. Impact and costs of varicella prevention in a university hospital. *Am J Public Health* 1988;**78**:19-23.
73. Anderson J, Bonner M, Scheifele D, et al. Lack of nosocomial spread of varicella in a pediatric hospital with negative pressure ventilated rooms. *Infect Control* 1985;**6**:120-1.
74. Centers for Disease Control and Prevention. A new product (VariZIG) for postexposure prophylaxis of varicella available under an investigational new drug application expanded access protocol. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;**55**: 209-10.
75. Weinstock DM, Boeckh M, Boulad F, et al. Postexposure prophylaxis against varicella-zoster virus infection among recipients of hematopoietic stem cell transplant: Unresolved issues. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;**25**:603-8.
76. Arvin AM. Management of varicella-zoster virus infections in children. *Adv Exp Med Biol* 1999;**458**:167-74.
77. Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;**13**:12-21.
78. Dwyer DE, Cunningham AL. 10: Herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Med J Aust* 2002;**177**:267-73.
79. Waugh SM, Pillay D, Carrington D, et al. Antiviral prophylaxis and treatment (excluding HIV therapy). *J Clin Virol* 2002;**25**: 241-66.
80. Balfour HH Jr. Intravenous acyclovir therapy for varicella in immunocompromised children. *J Pediatr* 1984;**104**:134-6.
81. Nyerges G, Meszner Z, Gyarmati E, et al. Acyclovir prevents dissemination of varicella in immunocompromised children. *J Infect Dis* 1988;**157**:309-13.
82. Prober CG, Kirk LE, Keeney RE. Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children—a collaborative study. *J Pediatr* 1982;**101**:622-5.
83. Grossberg R, Harpaz R, Rubtcova E, et al. Secondary transmission of varicella vaccine virus in a chronic care facility for children. *J Pediatr* 2006;**148**:842-4.
84. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2000;**19**: 916-23.
85. Tsolia M, Gershon AA, Steinberg SP, et al. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *J Pediatr* 1990;**116**:184-9.
86. Balfour H, Groth K, McCullough J, et al. Prevention or modification of varicella using zoster immune plasma. *Am J Dis Child* 1977;**131**:693-6.
87. Williams V, Gershon A, Brunell P. Serologic response to varicella-zoster membrane antigens measured by indirect immunofluorescence. *J Infect Dis* 1974;**130**:669-72.
88. Gershon A, Kalter Z, Steinberg S. Detection of antibody to varicella-zoster virus by immune adherence hemagglutination. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976;**151**:762.
89. Stanley J, Myers M, Edmond B, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to varicella zoster virus. *J Clin Microbiol* 1982;**15**:205-11.
90. Balfour HJ, Kelly JM, Suarez CS, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990;**116**: 633-9.
91. Balfour HJ, Rotbart HA, Feldman S, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. The Collaborative Acyclovir Varicella Study Group. *J Pediatr* 1992;**120**: 627-33.
92. Ogilvie MM. Antiviral prophylaxis and treatment in chickenpox. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 1998;**36**(Suppl 1):31-8.
93. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, et al. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;**117**:358-63.
94. Rado J, Tako J, Geder L, et al. Herpes zoster house epidemic in steriod-treated patients. *Arch Intern Med* 1965;**116**:329-35.
95. Gershon A, Steinberg S, Smith M. Cell-mediated immunity to varicella zoster virus demonstrated by viral inactivation with human leukocytes. *Infect Immun* 1976;**13**:1549-53.
96. Lussier N, Weiss K, Laverdiere M. Varicella-zoster screening and management programs in healthcare facilities in Canada. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;**20**:562-3.
97. O'Neill J, Buttery J. Varicella and paediatric staff: current practice and vaccine cost-effectiveness. *J Hosp Infect* 2003;**53**:117-9.
98. Qureshi M, Gordon SM, Yen-Lieberman B, et al. Controlling varicella in the healthcare setting: barriers to varicella vaccination among healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;**20**:516-8.
99. Weber DJ, Rutala WA, Hamilton H. Prevention and control of varicella-zoster infections in healthcare facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;**17**:694-705.
100. Ballard R, Drew L, Hufnagle K, et al. Acquired cytomegalovirus infection in preterm infants. *Am J Dis Child* 1979;**133**:482-5.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

101. Spector S, Edwards D, Coen R. Association of acquired cytomegalovirus infections and bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Pediatr Res* 1982;**16**:309.
102. Spector S, Schmidt W, Ticknor W, et al. Cytomegaloviruria in older infants in intensive care units. *J Pediatr* 1979;**59**:444-6.
103. Yeager A, Grumet F, Hufleigh E, et al. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J Pediatr* 1981;**98**:281-7.
104. Spector S, Spector D. Molecular epidemiology of cytomegalovirus infection in premature twin infants and their mother. *Pediatr Infect Dis* 1982;**1**:405-9.
105. Singh N. Antiviral drugs for cytomegalovirus in transplant recipients: advantages of preemptive therapy. *Rev Med Virol* 2006;**16**:281-7.
106. Glenn J. Cytomegalovirus infections following renal transplantation. *Infect Dis* 1981;**3**:1151-78.
107. Pollard R, Arvin A, Gamberg P, et al. Specific cell-mediated immunity and infections with herpes viruses in cardiac transplant recipients. *Am J Med* 1982;**73**:679-87.
108. Hersman J, Meyers J, Thomas E, et al. The effect of granulocyte transfusions on the incidence of cytomegalovirus infection after allogeneic marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1982;**96**:149-52.
109. Serody JS, Shea TC. Prevention of infections in bone marrow transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 1997;**11**:459-77.
110. Vij R, DiPersio JF, Venkatraman P, et al. Donor CMV serostatus has no impact on CMV viremia or disease when prophylactic granulocyte transfusions are given following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2003;**101**: 2067-9.
111. Winston D, Winston S, Howell C, et al. Cytomegalovirus infections associated with leukocyte transfusions. *Ann Intern Med* 1980;**93**:671-5.
112. Armstrong J, Tarr G, Youngblood L, et al. Cytomegalovirus infection in children undergoing open heart surgery. *Yale J Biol Med* 1976;**49**:83-91.
113. Prince A, Szmuness W, Millian S, et al. A serologic study of cytomegalovirus infections associated with blood transfusions. *N Engl J Med* 1971;**284**:1125-32.
114. Demmler G, Yow M, Spector S, et al. Nosocomial cytomegalovirus infections within two hospitals caring for infants and children. *J Infect Dis* 1987;**156**:9-16.
115. Spector S. Transmission of cytomegalovirus among infants in hospital documented by restriction-endonuclease-digestion analyses. *Lancet* 1983;**1**:378-81.
116. Bryant P, Morley C, Garland S, et al. Cytomegalovirus transmission from breast milk in premature babies: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;**87**:F75-7.
117. Hayes K, Danks D, Gibas H. Brief recordings: Cytomegalovirus in human milk. *N Engl J Med* 1972;**287**:177-8.
118. Stiehm ER, Keller MA. Breast milk transmission of viral disease. *Adv Nutr Res* 2001;**10**:105-22.
119. Aitken C, Booth J, Booth M, et al. Molecular epidemiology and significance of a cluster of cases of CMV infection occurring on a special care baby unit. *J Hosp Infect* 1996;**34**:183-9.
120. Yeager A. Longitudinal, serological study of cytomegalovirus infections in nurses and in personnel without patient contact. *J Clin Microbiol* 1975;**2**:448-52.
121. Ahlfors K. Epidemiological studies of congenital cytomegalovirus infection. *Scand J Infect Dis* 1982;**34**(Suppl):1-36.
122. Yow M, Lakeman A, Stagno S, et al. Use of restriction enzymes to investigate the source of a primary cytomegalovirus infection in a pediatric nurse. *Pediatrics* 1982;**70**:713-6.
123. Wilfert C, Huang E, Stagno S. Restriction endonuclease analysis of cytomegalovirus deoxyribonucleic acid as an epidemiologic tool. *Pediatrics* 1982;**70**:717-21.
124. Adler S, Baggett J, Wilson M, et al. Molecular epidemiology of cytomegalovirus in a nursery: Lack of evidence for nosocomial transmission. *Pediatr* 1986;**108**:117-23.
125. Balfour C, Balfour H Jr. Cytomegalovirus is not an occupational risk for nurses in renal transplant and neonatal units. Results of a prospective surveillance study. *JAMA* 1986;**256**: 1909-14.
126. Gerberding J, Bryant-LeBlanc C, Nelson K, et al. Risk of transmitting the human immunodeficiency virus, cytomegalovirus, and hepatitis B virus to health-care workers exposed to AIDS patients and AIDS-related conditions. *J Infect Dis* 1987;**156**:1-8.
127. Balcarek KB, Bagley R, Cloud GA, et al. Cytomegalovirus infection among employees of a children's hospital. No evidence for increased risk associated with patient care. *JAMA* 1990;**263**:840-4.
128. Dworsky M, Welch K, Cassady G, et al. Occupational risk for primary cytomegalovirus infection among pediatric healthcare workers. *N Engl J Med* 1983;**309**:950-3.
129. Pass R. Epidemiology and transmission of cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1985;**152**:243-8.
130. Takahashi R, Tagawa M, Sanjo M, et al. Severe postnatal cytomegalovirus infection in a very premature infant. *Neonatology* 2007;**92**:236-9.
131. Lang D, Ebert P, Rodgers B, et al. Reduction of post-transfusion cytomegalovirus infection following use of leukocyte-depleted blood. *Transfusion* 1977;**17**:391-5.
132. Ho M, Suwausirikul S, Dowling J, et al. The transplanted kidney as a source of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1975;**293**:1109-12.
133. Bowden RA. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;**9**:155-66.
134. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant [see comments]. *Blood* 1995;**86**:3598-603.
135. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990;**12**(Suppl 7):S701-10.
136. Betts R. Cytomegalovirus vaccine in renal transplants. *Ann Intern Med* 1979;**91**:780-2.
137. Preiksaitis JK, Sandhu J, Strautman M. The risk of transfusion-acquired CMV infection in seronegative solid-organ transplant recipients receiving non–WBC-reduced blood components not screened for CMV antibody (1984 to 1996): experience at a single Canadian center. *Transfusion* 2002;**42**: 396-402.
138. Roback JD. CMV and blood transfusions. *Rev Med Virol* 2002;**12**:211-9.
139. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 2001:392-421.
140. Brady M, Milan J, Anderson D, et al. Use of deglycerolized red blood cells to prevent post-transfusion infection with cytomegalovirus in neonates. *J Infect Dis* 1984;**150**:334-9.
141. Nichols WG, Price TH, Gooley T, et al. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* 2003;**101**:4195-200.
142. Ziemann M, Krueger S, Maier AB, et al. High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion* 2007;**47**: 1972-83.
143. Barrett AJ, Mavroudis D, Tisdale J, et al. T cell–depleted bone marrow transplantation and delayed T cell add-back to control acute GVHD and conserve a graft-versus-leukemia effect. *Bone Marrow Transplant* 1998;**21**:543-51.
144. Couriel D, Canosa J, Engler H, et al. Early reactivation of cytomegalovirus and high risk of interstitial pneumonitis following T-depleted BMT for adults with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1996;**18**:347-53.
145. Dazzi F, Goldman JM. Adoptive immunotherapy following allogeneic bone marrow transplantation. *Annu Rev Med* 1998;**49**:329-40.
146. Mavroudis DA, Read EJ, Molldrem J, et al. T cell–depleted granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) modified allogenic bone marrow transplantation for hematological malignancy improves graft $CD34^+$ cell content but is associated with delayed pancytopenia. *Bone Marrow Transplant* 1998;**21**: 431-40.
147. Falagas ME, Snydman DR, Ruthazer R, et al. Cytomegalovirus immune globulin (CMVIG) prophylaxis is associated with increased survival after orthotopic liver transplantation. The Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Clin Transplant* 1997;**11**(5 Pt 1):432-7.
148. Kocher AA, Bonaros N, Dunkler D, et al. Long-term results of CMV hyperimmune globulin prophylaxis in 377 heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003;**22**:250-7.
149. Morales E, Andres A, Gonzalez E, et al. Prophylaxis of cytomegalovirus disease with ganciclovir or anti-CMV immunoglobulin in renal transplant recipients who receive antilymphocytic antibodies as induction therapy. *Transplant Proc* 2002;**34**:73-4.
150. Nakamura R, Cortez K, Solomon S, et al. High-dose acyclovir and pre-emptive ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease in myeloablative and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;**30**: 235-42.
151. Valantine HA, Luikart H, Doyle R, et al. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation: a comparative study of combined prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus ganciclovir versus ganciclovir alone. *Transplantation* 2001;**72**:1647-52.
152. van der Bij W, Speich R. Management of cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;**33**(Suppl 1): S32-7.
153. Zamora MR. Use of cytomegalovirus immune globulin and ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001;**3**(Suppl 2): 49-56.
154. Henderson D. Nosocomial herpesvirus infections. In: Mandell G, Douglas R, Bennett J, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1985. p. 1630-7.
155. Centers for Disease Control. Recommendation for prevention of HIV transmission in health-care settings *MMWR* 1987;**36** (Suppl 2):1-18.
156. Department of Labor (OSHA). Occupational exposure to bloodborne pathogens; final rule *Federal Register* 1991;**56**: 64175-82.
157. Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in health care settings *MMWR* 1988;**37**:277-82 287-278.
158. Adler S. Nosocomial transmission of cytomegalovirus. *Pediatr Infect Dis* 1986;**5**:239-46.
159. Onorato I, Morens D, Martone W, et al. Epidemiology of cytomegalovirus infections: Recommendations for prevention and control. *Rev Infect Dis* 1985;**7**:479-97.
160. Plotkin S. Cytomegalovirus in hospitals. *Pediatr Infect Dis* 1986;**5**:177-8.
161. Blacklow N, Watson B, Miller G, et al. Mononucleosis with heterophil antibodies: Epstein-Barr virus infection acquisition by an elderly patient in hospital. *Am J Med* 1971;**51**:549-52.
162. Chang R, Rosen L, Kapikian A. Epstein-Barr virus infections in a nursery. *Am J Epidemiol* 1981;**113**:22-9.
163. Corey L, Stamm W, Feorino P, et al. HBsAg-negative hepatitis in a hemodialysis unit: Relation of Epstein-Barr virus. *N Engl J Med* 1975;**293**:1273-8.
164. Gerber P, Walsh J, Rosenblum E, et al. Association of Epstein-Barr infection with the post-perfusion syndrome. *Lancet* 1969;**1**:593-5.
165. Ginsburg C, Henle G, Henle W. An outbreak of infectious mononucleosis among the personnel in an outpatient clinic. *Am J Epidemiol* 1976;**104**:571-5.
166. Henle W, Henle G, Harrison F, et al. Antibody responses to the Epstein-Barr virus and cytomegalovirus after open-heart and other surgery. *N Engl J Med* 1970;**282**:1068-74.
167. Purtilo D, Paquin L, Sakamota K, et al. Persistent transfusion-associated infectious mononucleosis with transient acquired immunodeficiency. *Am J Med* 1980;**68**:437-40.
168. Solem J, Jorgensen W. Accidentally transmitted infectious mononucleosis: Report of a case. *Acta Med Scand* 1969;**186**: 433-7.
169. Sullivan J, Wallen W, Johnson F. Epstein-Barr virus infection following bone-marrow transplantation. *Int J Cancer* 1978;**22**: 132-5.
170. Tattevin P, Cremieux AC, Descamps D, et al. Transfusion-related infectious mononucleosis. *Scand J Infect Dis* 2002;**34**:777-8.
171. Turner A, MacDonald R, Cooper B. Transmission of infectious mononucleosis by transfusion of pre-illness plasma. *Ann Intern Med* 1972;**77**:751-3.
172. Virolainen M, Anderson L, Lalla M, et al. T-lymphocyte proliferation in mononucleosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1973;**2**:114-20.
173. Cohen JI. Benign and malignant Epstein-Barr virus–associated B-cell lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol* 2003;**40**:116-23.
174. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997;**10**:86-124.
175. Yachie A, Kanegane H, Kasahara Y. Epstein-Barr virus–associated T-/natural killer cell lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol* 2003;**40**:124-32.
176. Herbert AM, Bagg J, Walker DM, et al. Seroepidemiology of herpes virus infections among dental personnel. *J Dent* 1995;**23**:339-42.
177. Cen H, Breinig MC, Atchison RW, et al. Epstein-Barr virus transmission via the donor organs in solid organ transplantation: polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis of IR2, IR3, and IR4. *J Virol* 1991;**65**:976-80.
178. Epstein JB, Phillips K, Sherlock CH. Viral serology after bone marrow transplantation. *Viral Immunol* 1991;**4**:133-7.
179. Junker AK, Thomas EE, Radcliffe A, et al. Epstein-Barr virus shedding in breast milk. *Am J Med Sci* 1991;**302**:220-3.
180. Centers for Disease Control. Isolation Techniques for Use in Hospitals. 2nd ed. Washington, D.C.: Government Printing Office; 1975.
181. Heslop HE, Rooney CM. Adoptive cellular immunotherapy for EBV lymphoproliferative disease. *Immunol Rev* 1997;**157**: 217-22.
182. Little RF, Yarchoan R. Treatment of gammaherpesvirus-related neoplastic disorders in the immunosuppressed host. *Semin Hematol* 2003;**40**(Apr):163-71.
183. O'Reilly RJ, Lacerda JF, Lucas KG, et al. Adoptive cell therapy with donor lymphocytes for EBV-associated lymphomas developing after allogeneic marrow transplants. *Important Adv Oncol*, 1996:149-66.
184. Miller G, Niederman J, Andrews L. Prolonged oropharyngeal excretion of Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 1973;**288**:229-32.
185. Yamanishi K, Shiraki K, Kondo T, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for *Exanthem subitum*. *Lancet* 1988;**1**:1065-7.
186. Irving WL, Chang J, Raymond DR, et al. *Roseola infantum* and other syndromes associated with acute HHV6 infection. *Arch Dis Child* 1990;**65**:1297-300.
187. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994;**331**:432-8.
188. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, et al. Isolation of a new herpesvirus from human $CD4^+$ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;**87**:748-52.
189. Frenkel N, Wyatt LS. HHV-6 and HHV-7 as exogenous agents in human lymphocytes. *Dev Biol Stand* 1992;**76**:259-65.
190. Wyatt LS, Frenkel N. Human herpesvirus 7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva. *J Virol* 1992;**66**:3206-9.
191. Baillargeon J, Piper J, Leach CT. Epidemiology of human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in pregnant and nonpregnant women. *J Clin Virol* 2000;**16**:149-57.
192. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, et al. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 infections in pregnant women. *J Infect Dis* 2007;**196**:1296-303.
193. Fujisaki H, Tanaka-Taya K, Tanabe H, et al. Detection of human herpesvirus 7 (HHV-7) DNA in breast milk by polymerase chain reaction and prevalence of HHV-7 antibody in breast-fed and bottle-fed children. *J Med Virol* 1998;**56**:275-9.
194. Cone RW, Huang ML, Ashley R, et al. Human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood cells and saliva from immunocompetent individuals. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:2633.

195. Pereira CM, Gasparetto PF, Correa ME, et al. Human herpesvirus 6 in oral fluids from healthy individuals. *Arch Oral Biol* 2004;**49**(Dec):1043-1046..
196. Takahashi Y, Yamada M, Nakamura J, et al. Transmission of human herpesvirus 7 through multigenerational families in the same household. *Pediatr Infect Dis J* 1997;**16**:975-8.
197. Di Luca D, Mirandola P, Ravaioli T, et al. Human herpesviruses 6 and 7 in salivary glands and shedding in saliva of healthy and human immunodeficiency virus positive individuals. *J Med Virol* 1995;**45**:462-8.
198. Yadav M, Nambiar S, Khoo SP, et al. Detection of human herpesvirus 7 in salivary glands. *Arch Oral Biol* 1997;**42**:559-67.
199. Freitas RB, Monteiro TA, Linhares AC. Outbreaks of human-herpes virus 6 (HHV-6) infection in day-care centers in Belem, Para, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000;**42**: 305-11.
200. Okuno T, Mukai T, Baba K, et al. Outbreak of exanthem subitum in an orphanage. *J Pediatr* 1991;**119**:759-61.
201. Ambroziak JA, Blackbourn DJ, Herndier BG, et al. Herpes-like sequences in HIV-infected and uninfected Kaposi's sarcoma patients. *Science* 1995;**268**:582-3.
202. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;**266**:1865-9.
203. Cannon MJ, Dollard SC, Smith DK, et al. Blood-borne and sexual transmission of human herpesvirus 8 in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2001;**344**:637-43.
204. Dukers NH, Renwick N, Prins M, et al. Risk factors for human herpesvirus 8 seropositivity and seroconversion in a cohort of homosexual men. *Am J Epidemiol* 2000;**151**:213-24.
205. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998;**338**:948-54.
206. Melbye M, Cook PM, Hjalgrim H, et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma–associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) seropositivity in a cohort of homosexual men, 1981-1996. *Int J Cancer* 1998;**77**:543-8.
207. Blackbourn DJ, Ambroziak J, Lennette E, et al. Infectious human herpesvirus 8 in a healthy North American blood donor. *Lancet* 1997;**349**:609-11.
208. Engels EA, Eastman H, Ablashi DV, et al. Risk of transfusion-associated transmission of human herpesvirus 8. *J Natl Cancer Inst* 1999;**91**:1773-5.
209. Cattani P, Capuano M, Cerimele F, et al. Human herpesvirus 8 seroprevalence and evaluation of nonsexual transmission routes by detection of DNA in clinical specimens from human immunodeficiency virus–seronegative patients from central and southern Italy, with and without Kaposi's sarcoma. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:1150-3.
210. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* 2000;**343**: 1369-77.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

308

Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos: principios generales

J. PETER DONNELLY | NICOLE M. A. BLIJLEVENS | BEN E. De PAUW

Un sistema defensivo intacto ofrece protección frente a la mayoría de los agresores microbianos mediante complejas interrelaciones entre las superficies protectoras, las células y los factores solubles. Un estado nutricional óptimo y una función orgánica normal, junto con los granulocitos, los macrófagos, los anticuerpos, el complemento y otros componentes del sistema inmunitario humoral y celular, aportan protección frente a los microorganismos potencialmente patógenos. La flora residente en condiciones normales no produce infecciones ni alertas en el sistema inmunitario y puede proteger frente a los patógenos al competir por los sitios de unión en las superficies y por los nutrientes disponibles.

Las infecciones son una causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunodeprimidos. Por tanto, es esencial comprender las posibles causas de las complicaciones infecciosas y los factores que predisponen a ellas, así como ofrecer a estos pacientes una estrategia antiinfecciosa global. El médico responsable de los pacientes inmunocomprometidos tiene que conocer especialmente bien los factores de riesgo de infecciones, incluidos los relacionados con la enfermedad de base y su tratamiento, porque aunque aumenta la susceptibilidad ante las infecciones, el diagnóstico a tiempo de la causa de las mismas es difícil.

Deficiencias en los componentes de las defensas del huésped

Conocer los factores de riesgo que predisponen a las infecciones supone un ejercicio esencial, aunque sorprendente, dado que sugiere que cada uno de los factores tiene un papel independiente. Ciertos microorganismos infectan a pacientes con defectos específicos, y estas asociaciones deben ser tenidas en cuenta cuando se selecciona el tratamiento. Sin embargo, esto no siempre es predecible. En teoría, una deficiencia específica aumenta la susceptibilidad del paciente a los patógenos que son erradicados por el mecanismo defensivo concreto (tabla 308-1). Aunque se puede identificar un patrón básico, los tipos y la gravedad de las complicaciones infecciosas resultan con frecuencia impredecibles. Las deficiencias únicas y aisladas son poco frecuentes, y una mala función de una parte del sistema a menudo condiciona el funcionamiento de otros componentes del mismo. Además, las intervenciones terapéuticas y la enfermedad de base alteran una serie de mecanismos defensivos. Aunque son bien conocidos los riesgos asociados a la granulocitopenia, otras toxicidades, especialmente las que afectan a las barreras mucosas, tienen mayor relevancia de lo que antes se creía. La introducción de métodos terapéuticos enérgicos ha modificado el concepto clásico de defectos específicos de los mecanismos defensivos del huésped en los distintos tipos de enfermedades, y en este momento los efectos de la quimioterapia antineoplásica y la radioterapia son los principales determinantes de la naturaleza y magnitud del defecto. Del mismo modo, los trasplantes (especialmente de células madre) pueden producir defectos en la inmunidad del huésped por medio de interacciones injerto contra huésped, así como en la quimioterapia supresora inmunitaria. Los pacientes con alteraciones de la inmunidad humoral, que se ponen de manifiesto por una opsonización y fagocitosis bacteriana deficientes, también pueden sufrir una neutropenia inducida por quimioterapia o alteraciones de la inmunidad celular como consecuencia del tratamiento con análogos de purinas o con anticuerpos monoclonales para el tratamiento de neoplasias malignas.

GRANULOCITOS

En condiciones normales, los neutrófilos, acompañados a veces de eosinófilos, se congregan en el lugar de la inflamación y posteriormente son sustituidos por los macrófagos. La formación de este exudado inflamatorio es resultado de la activación de factores humorales y de la función normal del endotelio vascular (v. cap. 8). Mientras tanto, en la sangre periférica se produce granulocitosis como consecuencia de la liberación de las reservas de médula ósea y del aumento de la producción medular de granulocitos, que está regulada por factores de crecimiento hematopoyéticos, como la interleucina 3 (IL-3), el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos y el factor estimulante de las colonias de granulocitos.

Casi todos los fármacos citotóxicos empleados en el tratamiento de las enfermedades malignas tienen un efecto negativo sobre la proliferación de las células progenitoras hematopoyéticas normales. Por tanto, tras la obliteración de la reserva mitótica y la depleción de la reserva medular, se produce granulocitopenia. También la radioterapia puede causar una granulocitopenia significativa desde el punto de vista clínico, según la frecuencia de la dosis, la dosis total administrada y el área corporal irradiada. La radiación corporal total, que se utiliza como preparación para los trasplantes de células madre hematopoyéticas (CMH), es el ejemplo más claro de la posible influencia negativa de la radiación. Por tanto, la neutropenia grave es una consecuencia inevitable del tratamiento de los tumores malignos, que puede persistir 3 o 4 semanas e incluso más tiempo. La granulocitopenia o una disminución temporal del recuento de granulocitos es posiblemente el principal factor de riesgo primario de infecciones. Se produce fiebre en casi todos los pacientes con granulocitopenia profunda (es decir, con un recuento de granulocitos $<100/mm^3$ durante más de tres semanas), mientras que sólo una quinta parte de los episodios febriles en enfermos oncológicos tienen lugar con recuentos granulocíticos normales[1]. Además, en la granulocitopenia iatrogénica, el riesgo de infecciones y de mortalidad secundaria a las mismas aumenta de forma proporcional con el tiempo.

Los granulocitos que se acumulan en el lecho infectado sirven de poco si no pueden funcionar con normalidad. Los fármacos antineoplásicos y la radioterapia también interfieren en estas células que no proliferan y su función, lo que determina una disminución de la quimiotaxis y de la capacidad fagocitaria y una alteración de la capacidad de destrucción intracelular de los granulocitos. Parece que los glucocorticoides facilitan la granulocitopoyesis y movilizan las reservas marginal y medular, aunque estos posibles efectos positivos sobre los neutrófilos se ven contrarrestados por sus numerosas desventajas. Estos fármacos limitan la acumulación de neutrófilos en la zona inflamada al reducir su capacidad de adherencia y su actividad quimiotáctica. Además, disminuyen la fagocitosis y la destrucción intracelular de los microorganismos. La ausencia de neutrófilos funcionantes priva al huésped de un mecanismo de defensa primario frente a los organismos invasores, que por tanto pueden establecerse, iniciar la infección local, diseminarse sin dificultad y acabar produciendo una sepsis fulminante con muerte del enfermo salvo que se aplique un tratamiento rápido y eficaz.

INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL

Las defensas del huésped frente a los microorganismos patógenos comprenden la inmunidad innata y la adquirida. El sistema inmunitario innato está integrado por componentes celulares, como los monocitos, los neutrófilos y las células citolíticas naturales (NK), y componentes humorales, como el sistema del complemento, algunos anticuerpos (anticuerpos «naturales», dirigidos quizá contra la flora normal) y la lisozima. Este mecanismo es muy eficaz para enfrentarse a la gran mayoría de los agentes infecciosos. Se conoce que el sistema

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 308-1 Inmunodeficiencias y patógenos prevalentes asociados

Defecto	*Patógeno*
Granulocitopenia	Cocos grampositivos
	Staphylococcus aureus
	Estafilococos coagulasa-negativos *(epidermidis, haemolyticus, hominis)*
	Estreptococos del grupo viridans *(mitis, oralis)*
	Especies *Granulicatella* y *Abiotrophia* (antiguamente estreptococos distintos nutricionalmente)
	Enterococos *(faecalis, faecium)*
	Bacilos gramnegativos
	Escherichia coli
	Pseudomonas aeruginosa
	Klebsiella pneumoniae
	Especies de *Enterobacter* y *Citrobacter*
Daño de los tegumentos	
Daño de la piel relacionado con un catéter venoso central	Estafilococos coagulasa-negativos *(epidermidis, haemolyticus, hominis)*
	Staphylococcus aureus
	Stenotrophomonas maltophilia
	Pseudomonas aeruginosa
	Especies de *Acinetobacter*
	Corinebacterias
	Especies de *Candida (albicans, parapsilosis)*
	Especies de *Rhizopus*
Mucositis oral	Estreptococos del grupo viridans *(mitis, oralis)*
	Especies de *Abiotrophia* y *Granulicatella* (estreptococos distintos nutricionalmente)
	Especies de *Capnocytophaga*
	Especies de *Fusobacterium*
	Rothia mucilaginosa
	Especies de *Candida (albicans, tropicalis, glabrata)*
	Virus del herpes simple
Lesión de la barrera mucosa intestinal	*Escherichia coli*
	Pseudomonas aeruginosa
	Estafilococos coagulasa-negativos
	Enterococos *(faecalis, faecium)*
	Especies de *Candida*
Enterocolitis neutropénica	Especies de *Clostridium (septicum, tertium)*
	Staphylococcus aureus
	Pseudomonas aeruginosa
Alteraciones de la inmunidad celular	Herpesvirus
	Citomegalovirus
	Virus respiratorios
	Listeria monocytogenes
	Especies de *Nocardia*
	Mycobacterium tuberculosis
	Micobacterias atípicas
	Pneumocystis jirovecii
	Especies de *Aspergillus*
	Especies de *Cryptococcus*
	Histoplasma capsulatum
	Especies de *Coccidioides*
	Penicillium marneffei
	Toxoplasma gondii
Alteraciones de la inmunidad humoral	*Streptococcus pneumoniae*
	Haemophilus influenzae
Alteración de las funciones orgánicas	
Bazo	*Streptococcus pneumoniae*
	Haemophilus influenzae
	Neisseria meningitidis
Deferoxamina para sobrecarga de hierro	Especies de *Rhizopus*

inmunitario innato no sólo reconoce de modo específico varias clases de microorganismos por medio de patrones de reconocimiento de receptores (patrones moleculares asociados a patógenos) que reconocen las estructuras conservadas de los microorganismos invasores, sino que también inicia y modula las respuestas adaptativas posteriores de las células T y B por medio de sus interacciones con las células presentadoras de antígenos (especialmente las células dendríticas).

Los macrófagos normales muestran una capacidad limitada de eliminar los microorganismos ingeridos, y algunos de ellos pueden sobrevivir y reproducirse dentro de las células, salvo que se activen los macrófagos. Dicha activación es un proceso complejo, sometido principalmente al control de las citocinas. La activación de las células específicas para un antígeno y de las inespecíficas contribuye al desarrollo de inmunidad celular. La rama específica para antígenos de la inmunidad mediada por células se puede clasificar en dos categorías principales. Una de ellas cuenta con la participación de células efectoras citotóxicas, que pueden lisar a los linfocitos y macrófagos extraños o infectados por virus. En la segunda categoría se incluyen subpoblaciones de linfocitos T que intervienen en las reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío tras la identificación antigénica, mediante las cuales un antígeno se presenta junto con el complejo principal de histocompatibilidad sobre la superficie de células presentadoras de antígenos especializadas.

Este sistema tan bien ajustado se puede desregular con facilidad mediante alteraciones congénitas o adquiridas como consecuencia de una enfermedad o su tratamiento. Los tratamientos prolongados con fármacos citotóxicos, la radioterapia extensa y los inmunosupresores, como los corticoides, la azatioprina, la ciclosporina, el tacrolimo, el sirolimo y el everolimo suprimen la inmunidad celular. Algunos anticuerpos monoclonales, como alemtuzumab y rituximab, se utilizan como fármacos antitumorales o inmunosupresores, y algunos de ellos ejercen un efecto profundo y prolongado sobre la inmunidad celular. Los análogos de las purinas, como la fludarabina y la cladribina, resultan especialmente dañinos para la inmunidad celular y generan una situación parecida a la del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. También los linfomas (sobre todo la enfermedad de Hodgkin) se asocian a alteraciones de la inmunidad celular. El trasplante alogénico de CMH genera una disfunción duradera de los linfocitos T y B, sobre todo cuando se produce enfermedad de injerto contra huésped y en el tratamiento de la misma (v. tabla 308-2). La coordinación de la inmunidad celular se pierde con frecuencia y si además se produce una supresión de la inmunidad humoral, los mediadores paracrinos liberados dan lugar a la cascada de la sepsis, que puede culminar en una insuficiencia multiorgánica sin haber conseguido que se detenga la infección[2].

La rama humoral del sistema inmunitario, que es la responsable fundamental de la eliminación de las bacterias extracelulares, consiste principalmente en la interacción de los linfocitos B y los antígenos, con su posterior proliferación y diferenciación como células plasmáticas productoras de anticuerpos (v. cap. 6). Una diferencia relevante en la identificación de los antígenos por los linfocitos T y B radica en que los últimos pueden reconocer algunos antígenos sin la colaboración de células presentadoras de los mismos. El sistema humoral puede identificar múltiples bacterias o virus y también proteínas solubles liberadas por ellos. Cuando se enfrenta a un antígeno, este sistema produce inmunoglobulinas que se ligarán al mismo. Las funciones específicas de la inmunoglobulina G y M (IgM) consisten en la neutralización del antígeno, así como en la activación del complemento y la opsonización, es decir, la estimulación de la fagocitosis del antígeno por los neutrófilos y los macrófagos. La inmunoglobulina secretora A (IgA), que existe sobre las mucosas, no es una opsonina, aunque inhibe la movilidad de las bacterias y les impide unirse a las células epiteliales. La producción de inmunoglobulinas se reduce en los trastornos linfoproliferativos, como la leucemia linfática crónica y el mieloma múltiple, mientras que la inmunidad humoral se suele conservar bien en los enfermos con una leucemia aguda. Sin embargo, la radioterapia y la quimioterapia intensivas acaban produciendo no sólo neutropenia, sino también hipogammaglobulinemia.

El bazo es el principal órgano que elimina los microbios no opsonizados, como las bacterias encapsuladas. Los macrófagos que ocupan

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 308-2 Secuencia de acontecimientos infecciosos en relación con las fases del trasplante alogénico de células madre

	Fase inicial	*Fase intermedia de la recuperación*	*Fase tardía*
Mecanismos defensivos del huésped sin enfermedad de injerto contra huésped			
Fagocitos	Ausentes	Deficientes	Normales
Tegumentos			
Piel	Lesionada	Lesionada	Intacta
Mucosas	Con lesiones graves	Lesionadas	Intactas
Inmunidad celular	Con alteraciones leves	Alterada	Alterada
Inmunidad humoral	Normal	Alterada	Con alteraciones graves
Mecanismos defensivos del huésped con enfermedad de injerto contra huésped			
Fagocitos	Ausentes	Deficientes	Normales
Tegumentos			
Piel	Lesionada	Lesionada	Lesionada
Mucosas	Lesionadas	Con lesiones graves	Lesionadas
Inmunidad celular	Con alteraciones leves	Con alteraciones graves	Con alteraciones graves
Inmunidad humoral	Normal	Alterada	Con alteraciones graves
Infecciones prevalentes			
Mucosa	Virus del herpes simple	Virus del herpes simple	Virus del herpes simple
	Estreptococos viridans	Especies de *Candida*	Especies de *Candida*
	Estafilococos coagulasa-negativos		
Pulmón	Bacilos gramnegativos	Citomegalovirus	*Streptococcus pneumoniae*
	Especies de *Aspergillus*	Especies de *Aspergillus*	Virus
			Pneumocystis jirovecii
Sangre	Estreptococos viridans	Estafilococos	
	Estafilococos	*Streptococcus pneumoniae*	
	Bacilos gramnegativos	Especies de *Candida*	*Neisseria meningitidis*
	Especies de *Candida*		

posiciones estratégicas dentro del órgano son los responsables de esta acción. La respuesta de inmunoglobulinas primaria también tiene lugar en el bazo. Son necesarios los anticuerpos opsonizantes producidos en el mismo para que tenga lugar una fagocitosis eficaz de bacterias encapsuladas. La esplenectomía puede traducirse en un menor nivel del factor del complemento properdina, que causa una opsonización inadecuada[3], una disminución de la tuftsina funcional y bajos niveles de IgM circulante[4]. La ausencia de anticuerpos opsonizantes en el suero frente a las bacterias encapsuladas habituales altera la función de todas las células fagocitarias, como los granulocitos, los monocitos y los macrófagos. Por eso, las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* suelen resultar más graves en los pacientes esplenectomizados y también en los sometidos a trasplantes de CMH con una asplenia funcional.

BARRERAS FÍSICAS: LOS TEGUMENTOS

La piel, el aparato respiratorio (incluida la cavidad nasal), los oídos y la conjuntiva, el aparato digestivo y el genitourinario están en contacto con el exterior (fig. 308-1) y suponen la primera línea defensiva frente a la invasión por microbios. La piel y las mucosas digestivas y respiratorias forman las dos barreras principales frente a la invasión microbiana. Estas superficies están colonizadas en condiciones normales por diversos microorganismos, entre los cuales se incluyen muchos géneros distintos de bacterias y levaduras que tienen una asociación estrecha con un nicho ecológico determinado y ayudan a mantener la función e integridad de esta primera línea defensiva. Cuando la piel y las mucosas están intactas y saludables, pueden resistir la colonización por microorganismos no autóctonos del entorno inmediato siempre que se mantenga el equilibrio ecológico de la flora autóctona. La acidez desempeña un papel fundamental tanto para desinfectar el estómago como para regular el entorno microbiano de la vagina. La integridad de la mucosa, la producción de saliva y moco, el peristaltismo, los ácidos biliares, las enzimas digestivas y los niveles de defensinas, los factores trébol y la IgA secretora también tienen un papel significativo en el mantenimiento de una microecología favorable[5,6]. La eliminación de un inóculo se consigue mediante los estornudos y la tos, que eliminan los microbios atrapados en el moco, mientras que el lavado de la boca y el esófago por la saliva, la diuresis y el peristaltismo inhiben el contacto estrecho continuado entre una zona determinada de la superficie y los microorganismos invasivos no adheridos.

Piel

La piel sana supone una barrera eficaz frente a la invasión por microorganismos, siempre que permanezca intacta. La descamación ayuda a limitar las oportunidades de que los microorganismos transitorios establezcan su residencia en la misma. Normalmente la superficie cutánea tiene muy poco contenido en agua. La colonización por microorganismos sensibles a la desecación, como los bacilos gramnegativos, no se ve favorecida por esta situación. La piel también forma un manto ácido con un pH de 5 a 6, y la temperatura de la superficie es como media unos 5 °C menor que la central del cuerpo[7]. Además de contener IgA secretora, el sudor posee suficiente sal como para crear una elevada presión osmótica. Entre los microorganismos que pueden soportar estas condiciones y competir con éxito por los sitios de unión y los nutrientes se incluyen los estafilococos, las corinebacterias y la levadura lipofílica *Malassezia furfur*[7]. Estos microorganismos modulan la microecología de la piel mediante la liberación de ácidos grasos de las secreciones sebáceas para producir un medio hidrofóbico y también mediante la producción de ácido láctico y propiónico, que ayudan a mantener un pH bajo. Muchas de las bacterias también elaboran bacteriocinas que inhiben a otros microorganismos.

La composición de la microflora cutánea viene condicionada por factores generales como el clima, la localización del cuerpo, la edad, el sexo, la raza y la profesión, así como por el uso de jabones, detergentes y desinfectantes. Los antibióticos secretados en el sudor alteran el equilibrio de la flora comensal y determinan que la superficie sea vulnerable a la colonización por bacilos gramnegativos exógenos. Los antibióticos también ejercen una presión selectiva sobre la flora cutánea y ocasionan resistencias, como las que se han descrito durante el tratamiento con ciprofloxacino[8]. Además, este antibiótico se excreta en el sudor e induce resistencias entre los estafilococos cutáneos a los pocos días de la exposición[9,10]. Los antibióticos β-lactámicos, como la ceftazidima, la ceftriaxona, la cefuroxima, la bencilpenicilina y la fenoximetilpenicilina (penicilina V), también pueden encontrarse en el sudor, lo que podría explicar la selección de estafilococos resistentes[11].

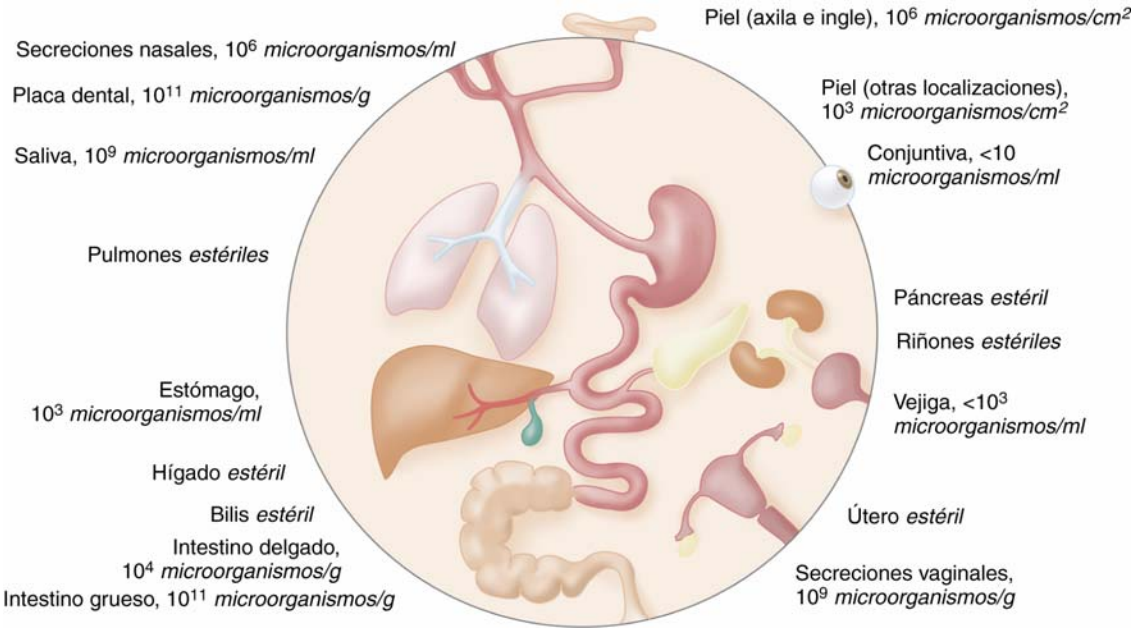


Figura 308-1 Superficies corporales y flora microbiana residente. Los tegumentos consisten en la piel, la vía respiratoria (incluidas la cavidad nasal, los oídos y la conjuntiva), el aparato digestivo y el genitourinario, y suponen la primera línea de defensa ante las invasiones microbianas. Estas superficies corporales suelen estar colonizadas por distintos microorganismos, como muchos géneros distintos de bacterias o levaduras, aunque el tipo y el número de especies y la biomasa microbiana de las mucosas del aparato digestivo suelen superar con mucho a los de la piel. *(De Noskin GA, eds.* Management of Infectious Complications in Cancer Patients. *Boston: Kluwer Academic; 1998.)*

La quimioterapia y la radioterapia pueden determinar cambios radicales en la piel sana, dado que producen alopecia, sequedad y pérdida de la producción de sudor.

Las punciones con agujas y catéteres suponen un sencillo método de acceso para los microorganismos que pueden atravesar el estrato córneo y alcanzar la corriente sanguínea. Cuando la piel se rompe, se piensa que la liberación de fibronectina facilita la colonización por *Staphylococcus aureus*, mientras que otros cambios benefician la colonización por bacilos gramnegativos, como *Acinetobacter baumannii* y bacterias entéricas. La piel erosionada puede ser origen de infecciones locales, que tal vez actúen como reservorio para permitir la diseminación posterior a través de los lugares de introducción de los catéteres intravenosos. Cuando se pierde el equilibrio entre las defensas del huésped y la flora comensal alrededor de los folículos, éstos se inflaman y sufren necrosis, que genera un posible nido de infección. Por tanto, las infecciones clínicas se deben a la rotura de la piel, la pérdida de la inmunidad local y las alteraciones de la flora residente.

Los dispositivos vasculares han adquirido un uso generalizado como una forma relativamente segura de acceso venoso a largo plazo, pero su empleo regular se asocia a un marcado incremento de la incidencia de bacteriemia por estafilococos coagulasa-negativos, que colonizan con frecuencia la luz del catéter[12,13]. Estos estafilococos suelen ser resistentes a los aminoglucósidos, a la trimetoprima-sulfametoxazol y a las penicilinas resistentes a penicilinasas, y también en ocasiones a las fluoroquinolonas[14]. Salvo que el catéter termine en un puerto implantado, la flora comensal cutánea tendrá la ocasión de penetrar en la corriente sanguínea. El origen más probable de la contaminación, que da lugar a la colonización del catéter, es la conexión del catéter[15], y el riesgo aumenta con el uso[16]. Las infecciones relacionadas con la superficie externa del catéter (en el punto de salida o en el túnel) pueden ser graves en las partes blandas, especialmente las causadas por *S. aureus*. Dichas infecciones del punto de salida son mucho menos frecuentes que la contaminación intraluminal, que se puede deber a distintas bacterias, muchas de las cuales muestran una virulencia relativamente baja. Una vez establecidas, puede resultar muy difícil tratar estas infecciones sin retirar el dispositivo, sobre todo en las producidas por especies de *Bacillus* y *Candida,* o por *Pseudomonas aeruginosa*[17-20].

Aparato digestivo

Flora microbiana. Las bacterias anaerobias son la flora predominante en la cavidad oral y el intestino grueso, y tienen un papel fundamental en el mantenimiento de la flora comensal normal, al permitir que ésta resista al establecimiento de microorganismos exógenos, proceso que se denomina resistencia a la colonización[21]. Sin embargo, la flora microbiana no es la única implicada en el establecimiento y mantenimiento de esta resistencia.

Muchos antibióticos también ejercen una influencia negativa sobre la flora comensal. Las bacterias muy susceptibles, como las especies orales de *Neisseria*, se suprimen gracias a un amplio espectro de antimicrobianos. Sin embargo, que los estreptococos viridans orales del grupo *mitis,* como *Streptococcus mitis* y *Streptococcus oralis*[22], y otros microorganismos orales infrecuentes, por ejemplo *Rothia mucilaginosa* y las especies de *Capnocytophaga,* pueden ser seleccionados por los antimicrobianos, frente a los cuales dichas bacterias sólo son susceptibles de forma marginal, si lo son de algún modo. Sobre todo la penicilina, la rifampicina, la clindamicina, los macrólidos, la bacitracina y la vancomicina alteran de forma significativa la resistencia a la colonización, posiblemente porque inhiben a los bacilos productores de ácido láctico grampositivos y no esporulados, como las bifidobacterias[23]. Algunas cefalosporinas también resultan perjudiciales, mientras que la trimetoprima-sulfametoxazol y las quinolonas se han considerado «amistosas», por lo que se utilizan mucho en la profilaxis[23]. De forma sorprendente, la utilización de dosis altas de imipenem aumentó la diarrea asociada a *Clostridium difficile*[24]. Los nuevos antibióticos, como la tigeciclina, con actividad frente a bacterias anaerobias grampositivas, pueden aumentar la incidencia de infecciones por *Candida.* Este cambio suele reflejar alteraciones importantes de la ecología intestinal[25]. Sin embargo, este efecto no aumenta el riesgo de infección por *C. difficile*[26]. Los lavados bucales con clorhexidina que se utilizan para reducir la placa y la gingivitis también afectan a la microflora[27-29].

Como la flora comensal normal se une a las superficies del epitelio, su pérdida da lugar a un vacío ecológico que permite a otros microorganismos colonizar las superficies celulares vacías o aprovecharse del aporte de nutrientes. El colapso de la ecología se manifiesta por un crecimiento excesivo de levaduras y por la colonización a cargo de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bacterias nosocomiales, como *Klebsiella pneumoniae* y *P. aeruginosa*[30-33], y también por la incapacidad para detectar anaerobios viables de forma directa o indirecta[30,31]. Entre los ejemplos de las complicaciones infecciosas asociadas a la alteración del equilibrio microbiano normal se incluye la selección de especies previamente infrecuentes como *Enterococcus faecium* y *Clostridium septicum*.

La dispepsia es un motivo frecuente de prescripción de antiácidos, como los bloqueantes H2 y los inhibidores de la bomba de protones. Una reducción de la acidez gástrica destruye de forma inadvertida la barrera natural que evita la colonización gástrica e intestinal por la flora oral comensal, gran parte de la cual es resistente a la mayoría de los fármacos antimicrobianos empleados en la profilaxis en los huéspedes enfermos. Cuando los pacientes tragan grandes cantidades de moco como consecuencia de una mucositis grave, cualquier flora comensal oral puede sobrevivir al tránsito intestinal. Por tanto, la pérdida de la barrera gástrica extiende de forma eficaz los lugares posibles de colonización hasta afectar a toda la longitud del aparato digestivo, lo cual puede explicar la patogenia de la bacteriemia por estreptococos α-hemolíticos (grupo viridans)[34-36]. Los estreptococos viridans, por lo general *S. mitis*, pueden producir infecciones que den lugar a complicaciones con riesgo para la vida, entre las que se incluyen shock séptico, neumonitis y también síndrome de dificultad respiratoria aguda. La administración de dosis altas de citarabina predispone a estas infecciones[35,37-39]. Por último, la ecología de la flora intestinal se altera de forma muy destacada por la diarrea inducida por determinados fármacos citostáticos, como la citarabina[40], por la enfermedad de injerto contra huésped[41] y por la radiación corporal total[42]. Varios estafilococos coagulasa-negativos, como *Staphylococcus epidermidis*, también están presentes en la flora oral endógena y del aparato digestivo de los pacientes neutropénicos. El análisis del patrón de plásmidos de los estafilococos coagulasa-negativos aislados en la corriente sanguínea ha demostrado que las mucosas eran el origen de la bacteriemia en un 70% de los pacientes tratados en la unidad de hematología de un hospital[43]. En otros centros se observó que los catéteres vasculares eran el origen más probable de la bacteriemia por estafilococos coagulasa-negativos en los enfermos con tumores malignos hematológicos (v. cap. 302). Sin embargo, existen pruebas claras de que los estafilococos coagulasa-negativos responsables de las bacteriemias pueden originarse tanto de la mucosa bucal e intestinal como del catéter[44,45].

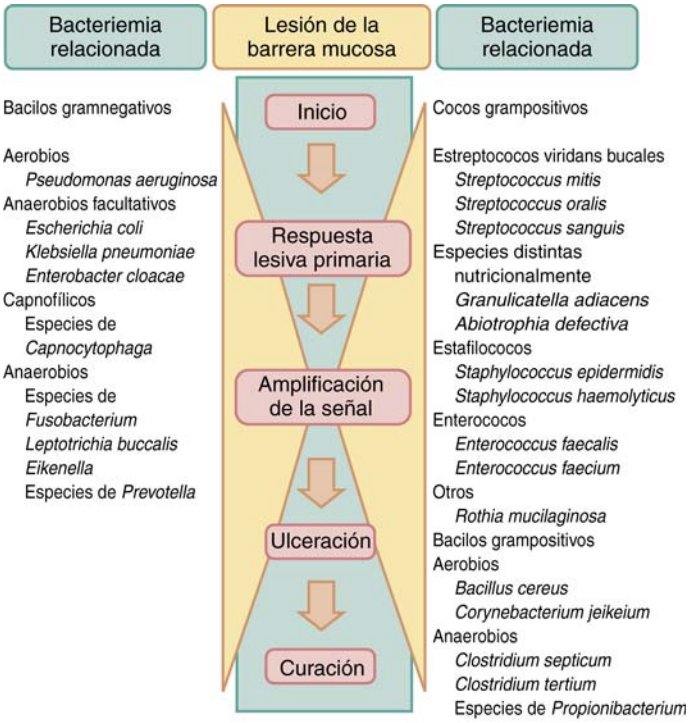


Figura 308-2 La lesión de las barreras mucosas inducida por la quimioterapia citostática y la radioterapia se cree que tiene lugar en cinco fases más o menos secuenciales. El proceso provoca una respuesta inflamatoria local y sistémica, que puede verse acompañada por signos y síntomas de mucositis bucal y disfunción intestinal, e incluso sepsis. La infección puede ser local, pero a menudo se produce la diseminación a través del torrente sanguíneo a puntos distantes. La bacteriemia puede deberse a diversos microorganismos presentes normalmente en la flora comensal residente de la piel y las mucosas del aparato digestivo, así como a diversos patógenos potenciales adquiridos de modo exógeno.

Lesiones de la barrera mucosa. Estas lesiones inducidas en la barrera mucosa por la quimioterapia y la radioterapia son posiblemente las roturas más precoces y significativas de las defensas del huésped frente a los microorganismos infecciosos. El proceso es más complejo que un mero efecto directo del tratamiento citotóxico sobre células con un elevado índice mitótico, como las epiteliales de la boca y el aparato digestivo, y que el efecto indirecto de las infecciones locales asociadas a una neutropenia en evolución. Sonis[46] postuló que la patobiología de la mucositis se desarrollaba en cinco fases secuenciales pero superpuestas (fig. 308-2), que culminaban en el daño tisular que se manifiesta clínicamente como mucositis. En la fase inicial se generan radicales libres y se induce la muerte celular por apoptosis debido a lesiones del ADN y fuera del ADN. A continuación acontece la fase de respuesta al daño primario, durante la que el factor de transcripción principal, el factor nuclear kappa B (FN-κB), da lugar a la regulación al alza de varios genes que resultan en la producción de las citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral α, IL-1β e IL-6) y la amplificación de la señal. El resultado neto es la fase de ulceración, en la que los microorganismos y los productos de su pared celular, los peptidoglicanos y los lipopolisacáridos, pueden translocar la barrera física dañada más fácilmente y son capaces de activar macrófagos tisulares para producir más citocinas proinflamatorias, y exacerbar por tanto el daño. Por último ocurre la fase de curación, que hasta cierto punto depende de la velocidad de recuperación de las células madre que son capaces de repoblar el epitelio. Los tratamientos citostáticos con quimioterapia y la radioterapia inducen cierto grado de lesión de las barreras mucosas con dinámicas diferentes, aunque los signos de progresión y deterioro pueden ser similares[47]. También es probable que la susceptibilidad de los pacientes a sufrir daño en las mucosas sea variable, lo que sugiere que existen diferencias genéticas en la expresión de las citocinas proinflamatorias o de las proteínas que controlan la apoptosis de las células madre (p.ej., p53 y bcl-2 a lo largo del aparato gastrointestinal)[48,49].

Existe un extenso tejido linfoide asociado al aparato digestivo en el que se encuentran linfocitos y macrófagos, que responde a la radioterapia y a la quimioterapia con inflamación[50,51]. Además, las células epiteliales intestinales participan activamente en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. Son capaces de producir y secretar citocinas proinflamatorias y regular al alza la producción de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II y otras moléculas de adhesión tras la detección de patrones moleculares asociados a patógenos específicos, como endotoxinas, muramil dipéptido y otros antígenos bacterianos[50]. El muramil dipéptido es detectado por NOD2, un receptor de reconocimiento de patrones intracitosólico expresado en las células de Paneth, las células dendríticas, los neutrófilos y los monocitos. Los polimorfismos NOD2/CARD15 resultan en la inflamación incontrolada de la mucosa intestinal en la enfermedad de Crohn y en la enfermedad intestinal injerto contra huésped tras el trasplante alogénico de CMH[52]. La mucositis es la manifestación clínica de la alteración de la barrera mucosa y se caracteriza por molestias funcionales, como el dolor y la dificultad para tragar (disfagia) y cambios anatómicos, como el edema, el eritema, la ulceración, la formación de seudomembranas y las alteraciones en la consistencia del moco con cambios en la producción de saliva (xerostomía). La mucositis produce una morbilidad significativa y reduce de forma notable la calidad de vida durante varias semanas tras la quimioterapia citotóxica y la radioterapia. Las pautas modernas de quimioterapia citostática para inducir la remisión y los regímenes de acondicionamiento para el trasplante de

CMH a menudo inducen lesiones importantes en las mucosas. Todas las combinaciones que contienen melfalán, etopósido, metotrexato, citarabina e idarubicina producen mucositis[53,54], que puede ser muy grave cuando se combinan antraciclinas con radiación corporal total y ciclofosfamida para el acondicionamiento previo al trasplante de CMH o la reinfusión[55]. La exposición a fármacos sistémicos es el determinante fundamental del riesgo de sufrir una mucositis grave en receptores de trasplantes autólogos tratados con quimioterapia a dosis elevadas[53]. Los pacientes que reciben una dosis de melfalán igual o superior a 70 mg/m² presentaban un riesgo 23 veces superior de desarrollar mucositis en comparación con los que recibían dosis inferiores[56]. La duración y la incidencia de la fiebre, el uso de narcóticos parenterales, la nutrición parenteral total, los antibióticos y la duración del ingreso hospitalario guardan todos relación con la gravedad de la mucositis, igual que lo hace el riesgo de infecciones significativas y mortalidad[53,57,58]. Las infecciones por estreptococos viridans orales se relacionan con las lesiones de la mucosa en la parte superior del aparato digestivo, especialmente en la cavidad oral, mientras que las infecciones por bacilos entéricos gramnegativos y la enterocolitis neutropénica se relacionan con la parte distal del mismo.

Parece probable que una mucositis grave cause un aumento en el número de bacterias infrecuentes que provocan infecciones al permitirles una vía de entrada, lo cual podría explicar el aumento de la bacteriemia producida por cocos comensales orales grampositivos, como los estreptococos viridans, *Rothia mucilaginosa* y las especies de *Capnocytophaga*[34,59-63]. Además de las lesiones de la mucosa orofaríngea, esofágica y gástrica, la quimioterapia y la radioterapia alteran la función intestinal, determinando cambios rápidos en su permeabilidad. El aumento en la absorción de azúcares como la ramnosa, la manosa y la lactulosa, y la menor captación de xilosa tras la quimioterapia, la radioterapia o ambas técnicas reflejan una pérdida de integridad y lesiones de las uniones estrechas[54,64,65]. Se ha demostrado que las alteraciones de la función intestinal son uno de los factores que, junto con el uso de antibióticos y la colonización por especies de *Candida*, predisponen a los pacientes con leucemia a sufrir una candidiasis invasiva y también parecen un factor de riesgo para desarrollar enterocolitis neutropénica[64]. Dichas alteraciones de la función y de la integridad intestinales también pueden facilitar la traslocación, sobre todo de bacilos gramnegativos como *P. aeruginosa*, que pasan a la corriente sanguínea de los enfermos colonizados por este microorganismo[66]. La toxicidad intestinal también se ha considerado responsable de la menor absorción de quinolonas[67,68] y se ha implicado en la biodisponibilidad errática de los fármacos antifúngicos itraconazol y posaconazol[69,70]. Por último, un intestino disfuncional afectará de forma destacada al estado nutricional del enfermo, en particular por la disminución de la liberación de citrulina, el transportador de nitrógeno del cuerpo humano, asociada al número reducido de enterocitos[71].

La cavidad oral. La cavidad oral es una región compleja que supone otras vías de entrada probables además de la mucositis, que afecta principalmente a las regiones no queratinizadas de la cara interna de los labios, las mejillas, la lengua y el techo de la boca. Estas superficies pueden presentar un aspecto eritematoso, inflamado y edematoso, lo que limita la ingesta de alimentos y bebidas con riesgo de malnutrición y catabolismo[72]. Además, los cambios mucosos suelen progresar hasta llegar a su máxima gravedad coincidiendo con el grado máximo de aplasia medular, y empiezan a recuperarse al hacerlo la hematopoyesis[29,55,72]. Las lesiones extensas de la mucosa se suelen acompañar de una reducción en la producción de saliva, lo cual genera sequedad de boca. El moco producido puede ser muy viscoso y resulta difícil deglutirlo o expectorarlo[73,74]. La enfermedad periodontal se puede agravar y un corte o una abrasión orales mínimos se pueden inflamar y ulcerar.

La salud del ligamento periodontal parece influir también. Por ejemplo, los microorganismos que se encuentran en las bolsas periodontales, como los estreptococos viridans, aparecieron en la corriente sanguínea en 13 de 20 pacientes (el 43%) poco después de realizarles un sondaje[75]. El cepillado de los dientes[76-79] y procedimientos más invasivos, como la extracción dentaria o los tratamientos periodontales y endodóncicos, también pueden producir una bacteriemia transitoria[80-82]. No es sorprendente que el origen de varias especies distintas de bacterias responsables de bacteriemia se haya localizado en la cavidad oral, y que no se pueda explicar la presencia de todas por una mucositis. Entre ellas se incluyen los estreptococos viridans[83], pero también especies de *Fusobacterium* y de *Leptotrichia* relacionadas[84-86], e incluso *S. epidermidis*[44,45].

El tracto gastrointestinal. El tracto gastrointestinal ha sido considerado desde hace tiempo como el origen principal de las infecciones por bacilos entéricos gramnegativos, como *Escherichia coli, K. pneumoniae* y especies de *Enterobacter*[87], lo que explica el uso profiláctico de fluoroquinolonas[88-90]. Más recientemente, se ha aclarado en mayor medida el papel de la enterocolitis o tiflitis neutropénica, una forma grave de lesión de la mucosa intestinal secundaria a los tratamientos citotóxicos, ya que permite una vía de entrada para distintas bacterias productoras de toxinas, como *S. aureus, P. aeruginosa*, varias especies de *Clostridium* e incluso *Bacillus cereus*[91-94]. Este hecho refleja que el frágil equilibrio entre la microflora residente y el huésped se puede alterar cuando se lesiona la barrera mucosa y se produce una exposición prolongada a antibióticos. La colonización por especies de *Candida* de las superficies mucosas parece un requisito previo para la infección de la mucosa local y la posterior enfermedad invasiva[95]. Las lesiones de la barrera mucosa, como la enterocolitis neutropénica, también suponen un factor de riesgo independiente de candidiasis invasiva en los pacientes sometidos a quimioterapia con citotóxicos[54,64]. La lesión de la barrera mucosa y la exposición a los antibióticos pueden explicar la mayoría de las infecciones en pacientes neutropénicos y quizá de otro tipo (v. fig. 308-3). Las infecciones urinarias, aunque raras en pacientes no portadores de sonda de Foley, se pueden iniciar mediante una diseminación hematogénica originada en el intestino y también por la contaminación vaginal o perianal.

OTRAS DISFUNCIONES ORGÁNICAS

Los tumores pueden predisponer por sí mismos a infecciones por una disfunción de órganos locales. Los tumores sólidos pueden determinar la obstrucción de vías naturales, con el consiguiente drenaje

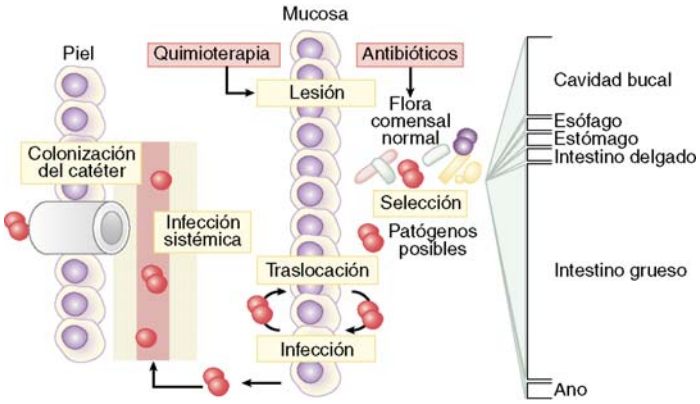


Figura 308-3 Modelo para explicar los orígenes de las infecciones en los pacientes neutropénicos. La quimioterapia determina lesiones de la barrera mucosa. Al mismo tiempo, los fármacos antimicrobianos empleados en la profilaxis (p. ej., fluoroquinolonas) ejercen una presión selectiva sobre la ecología, de forma que aumenta el número de los miembros más resistentes de la flora residente (p. ej., estreptococos viridans, estafilococos, bacilos gramnegativos, levaduras). El ácido gástrico del estómago constituye una barrera que se suele romper mediante el uso de fármacos, como los antagonistas de la histamina de tipo 2 (p. ej., la ranitidina) y los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., el omeprazol), de forma que los microorganismos que se ingieren llegan hasta el intestino delgado y a zonas más distales. Cualquier colonización de la mucosa lesionada permitirá la traslocación desde la vía digestiva o la infección local, mecanismos que pueden originar una invasión de la sangre y producir una infección sistémica. En el caso de los estafilococos coagulasa-negativos (p. ej., *Staphylococcus epidermidis*), la vía digestiva puede ser la fuente originaria de la bacteriemia, que condicione la colonización de la luz del catéter vascular.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inadecuado de las secreciones o excreciones de los senos nasales, los bronquios, las vías biliares, etc. Además, la invasión tisular puede generar conexiones entre espacios que son estériles en condiciones normales y el mundo exterior al romperse las superficies epiteliales. Entre los ejemplos de esto se incluyen la perforación del esófago por tumores mediastínicos, los tumores malignos ginecológicos infiltrantes con aparición de abscesos pélvicos locales causados por bacilos gramnegativos y anaerobios, las ulceraciones cutáneas con celulitis e incluso infecciones de los tejidos blandos profundos y la invasión de la pared intestinal por tumores digestivos distales con diseminación bacteriana de la corriente sanguínea. Los tumores del sistema nervioso central, la compresión medular y la neuropatía paraneoplásica se asocian a un mayor riesgo de infecciones por la disminución de la capacidad de toser y tragar o vomitar, y por el vaciamiento incompleto de la vejiga[96].

El tratamiento de los tumores malignos daña de forma inevitable tejidos sanos. Aunque el tumor esté localizado en una sola zona relativamente superficial y sea fácil de resecar, cualquier cirugía o radioterapia local determinará una alteración de las defensas normales.

Parece que el pulmón es muy vulnerable a las lesiones por la quimioterapia y la radioterapia, y resulta también muy susceptible a las infecciones. Las reacciones inmunopatológicas mediadas por los macrófagos pulmonares que sobreviven a la quimioterapia pueden ocasionar diversos síndromes, como el de dificultad respiratoria. La hemorragia pulmonar a consecuencia de la trombocitopenia grave altera todavía más al pulmón, y aumenta el riesgo de infecciones. La inhalación de esporas de especies de *Aspergillus* y otros hongos puede ocasionar infecciones de los senos, los bronquios y los pulmones.

Los virus del herpes pueden intervenir en este proceso, no sólo como patógenos directos, sino también porque las infecciones alteran la función inmunitaria y, en el caso del virus del herpes simple, lesionan la mucosa[97]. Los tejidos muertos o en vías de destrucción alteran la ecología microbiana local y dan lugar a un nicho infeccioso. La flora residente, como las especies de *Candida,* puede ocasionar una infección superficial, marcada por la presencia de seudomembranas sobre los tejidos ulcerados, pero también puede iniciar una invasión local con diseminación progresiva al esófago y al aparato digestivo, que acaba siendo la causa de una candidiasis diseminada. En un sujeto sano, estos trastornos no suelen resultar mortales, se ponen de manifiesto con rapidez y suelen tener una corta duración, y son susceptibles de un tratamiento sencillo. Sin embargo, cuando el paciente tiene una hipoplasia de médula ósea simultánea, la falta de neutrófilos permite que cualquier posible patógeno invada los tejidos, penetre en la corriente sanguínea y se disemine con facilidad. Por tanto, el paso de una simple colonización a una infección diseminada puede necesitar menos pasos y un inóculo de mucho menor tamaño en aquellos sujetos con una alteración de la inmunidad no evidente de forma generalizada. La tendencia a realizar una quimioterapia más intensa y el uso creciente de trasplantes de CMH alogénicos y autólogos aumenta el número de pacientes que se someten al doble riesgo de una neutropenia intensa y de lesiones de las barreras naturales cutáneas y mucosas.

PLAQUETAS

Con frecuencia se subestima el papel protector de las plaquetas en los individuos sanos, aunque éste se hace evidente durante el tratamiento de las enfermedades malignas. La trombocitopenia es una consecuencia casi inevitable de la quimioterapia y la radioterapia intensivas, aunque también se plantean problemas por una disminución de la función de las plaquetas. La trombopatía puede guardar relación con la enfermedad o ser producida por los medicamentos administrados simultáneamente. Las consecuencias del aumento de susceptibilidad a las infecciones y la menor capacidad de reparar los tejidos lesionados pueden ser considerables e influir sobre el pronóstico final del episodio de tratamiento. La trombocitopenia parece también un factor de riesgo independiente de bacteriemia[98,99], y la incidencia de hemorragia grave en las autopsias de los pacientes que fallecen con o por una infección es sorprendente.

ESTADO NUTRICIONAL

Los enfermos que pesan menos del 75% de lo ideal o que han sufrido una rápida pérdida de peso con hipoalbuminemia muestran una deficiencia nutricional grave, inversamente proporcional a la supervivencia. El mal estado nutricional amenaza la integridad de las defensas del huésped, debido al estado catabólico generado por la afección y la malnutrición secundarias a la anorexia, las náuseas inducidas por el tratamiento, los vómitos, la obstrucción digestiva, las alteraciones de la permeabilidad, la mucositis y los trastornos metabólicos. La deficiencia de hierro reduce la capacidad microbicida de los neutrófilos y la función de los linfocitos T in vitro. Se puede administrar nutrición parenteral o por sonda nasogástrica para recuperar el equilibrio, pero estas maniobras no están exentas de riesgos, porque suponen una rotura adicional en las barreras normales y además aumentan el riesgo de aspiración, especialmente en pacientes con alteraciones del nivel de consciencia.

ENFERMEDADES CONCURRENTES

El estrés psicológico parece suprimir los mecanismos defensivos del huésped. Esta idea general se ha confirmado por la observación de que tal estrés tiene una influencia negativa sobre la función de los linfocitos T y las células NK. De hecho, parece que el estrés se asocia a un aumento del riesgo de enfermedades respiratorias agudas por virus. Dicho riesgo parece guardar relación con el nivel de estrés, mediado por los opioides endógenos, las hormonas del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, las catecolaminas y las citocinas. Las enfermedades crónicas simultáneas también aumentan el riesgo de infecciones. Los pacientes con una alteración inmunitaria previa, como el síndrome de inmunodeficiencia congénita, presentan un riesgo doble. Resulta evidente la influencia negativa del tabaquismo en los enfermos con tumores primarios pulmonares, dada la colonización de su vía respiratoria por microorganismos encapsulados virulentos y las anomalías en la eliminación de las secreciones. Los pacientes diabéticos también muestran tendencia a sufrir infecciones genitourinarias y de las heridas, y con frecuencia tienen enfermedades vasculares y neuropatías asociadas. No resulta difícil explicar la tendencia a sufrir infecciones de los enfermos diabéticos mal controlados, dadas las alteraciones en la opsonización y la menor actividad quimiotáctica de los granulocitos y los monocitos. La diabetes mellitus también predispone a infecciones como la otitis externa maligna producida por *P. aeruginosa*[94]. El tratamiento de la sobrecarga de hierro con deferoxamina predispone a la mucormicosis rinocerebral y pulmonar, al suponer un aporte de hierro para el hongo[98,99].

Origen de la fiebre y las infecciones

Es posible confirmar el origen infeccioso de la fiebre por técnicas microbiológicas o clínicas sólo en el 30-50% de todos los pacientes neutropénicos afectados (v. fig. 308-4). Las complicaciones infecciosas suelen aparecer de forma insidiosa en estos enfermos porque la respuesta inflamatoria está amortiguada y no se produce pus, hecho que se puede explicar por la ausencia de granulocitos. Además, la existencia de escalofríos o rigidez no siempre indica bacteriemia[100]. Sin embargo, los focos de infección también pueden pasar desapercibidos en una exploración física demasiado superficial, por la obtención de muestras inadecuadas o por no recogerlas o debido a la realización de estudios microbiológicos incompletos o poco sensibles. La obtención de una historia médica cuidadosa y una detenida exploración del paciente para descartar evidencias de inflamación o infecciones deben considerarse obligatorias, aunque conseguir una muestra correcta resulta mucho más difícil porque se suele necesitar una punción-aspiración o biopsia, algo que está poco aconsejado en pacientes con trombocitopenia. Además, aunque se obtenga la muestra de un sitio estéril en condiciones normales, el rendimiento suele ser bajo. Por consiguiente, la incapacidad para realizar una exploración física correcta y obtener muestras adecuadas determinará que no se encuentre una explicación para la fiebre. Sin embargo, la mejoría desde el punto de vista clínico de la mayor parte de los pacientes sin una infección demostrada tras el tratamiento con antibióticos de amplio espectro sugiere que en muchos casos existía una infección bacteriana oculta.

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA Y SEPSIS

Aunque los pacientes con neutropenia no pueden presentar una respuesta normal ante las lesiones tisulares, estos enfermos pueden

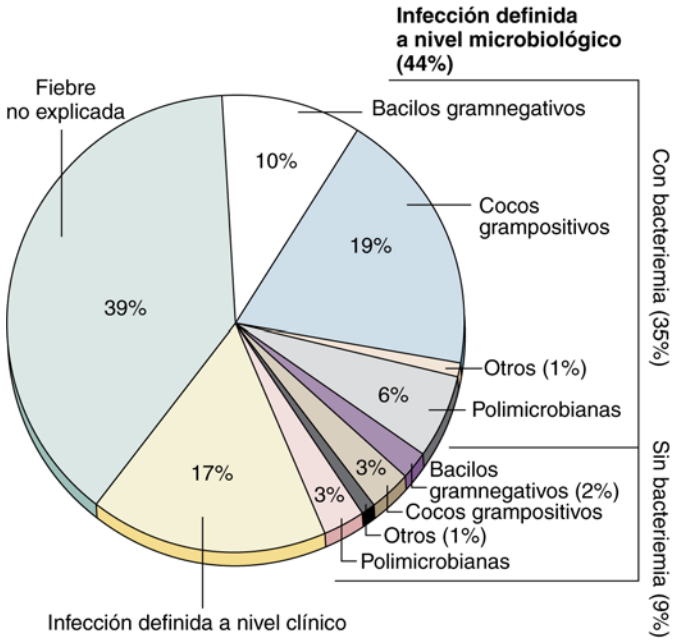


Figura 308-4 Causas de infección en 968 episodios de fiebre y neutropenia. *(Datos no publicados obtenidos del estudio de De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R y cols.: Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer: A multicenter randomized trial.* Ann Intern Med. *1994; 120:834-844.)*

desarrollar (y de hecho así sucede) un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis cuando la inflamación está fuera de control y se liberan sustancias proinflamatorias a lugares alejados, lo que culmina en una disfunción orgánica múltiple[101]. Los síndromes sépticos no siempre son resultado de la endotoxemia, ni siquiera de infecciones y pueden asociarse a lesiones no infecciosas extensas de los tejidos, como las quemaduras graves, la pancreatitis aguda, la cirugía programada y los traumatismos[2]. También pueden ser consecuencia de una mucositis extensa, dado que los niveles de algunas citocinas proinflamatorias, sobre todo de IL-6, están aumentados y siguen una evolución paralela a la del daño de las mucosas tras la quimioterapia y el tratamiento de acondicionamiento para el trasplante de CMH; en estos casos, las cifras de factor de necrosis tumoral α pueden no estar elevadas[102]. Algunos autores recomiendan medir los niveles de proteína C reactiva y de algunas citocinas, como la IL-6, para el diagnóstico de infecciones bacterianas en estos casos[103-106], aunque otros no están convencidos de la utilidad de esto[107,108]. La fiebre como síntoma de una respuesta inflamatoria sistémica puede medirse, así como la proteína C reactiva, la proteína de unión a lipopolisacáridos y la IL-8. La respuesta inflamatoria sistémica puede preceder a la bacteriemia varios días[109].

Infecciones definidas microbiológicamente

BACTERIEMIA

Los hemocultivos suelen ser la prueba microbiológica más productiva y contribuyen a explicar el 10-40% de los casos de fiebre, aunque su sensibilidad depende del volumen cultivado, de manera que se recomienda emplear 30-40 ml por sesión para que los resultados sean óptimos[110-114]. Se ha convertido en práctica habitual extraer al menos 10 ml de sangre para cultivo mediante venopunción durante el estudio de la fiebre antes de iniciar el tratamiento empírico, y también se extraen al menos 10 ml de cada una de las luces de los catéteres vasculares centrales, cuando éstos existen. En la última década se ha producido un cambio de las bacterias gramnegativas por grampositivas[115,116], aunque casi cualquier microorganismo puede producir infecciones en pacientes con una inmunodepresión grave. La infusión del antibiótico correcto por los puertos de los catéteres con cultivos positivos puede ayudar a limpiarlos de su colonización[115,117]. Cuando se empieza el tratamiento, la utilidad de realizar más hemocultivos es pequeña si el paciente muestra respuesta clínica. En los pacientes con sepsis adquirida por el catéter que siguen con fiebre y hemocultivos positivos suele ser necesaria la retirada del mismo. En estos últimos años, al menos en los ensayos clínicos, los hemocultivos se han repetido a los 3-4 días de iniciar el tratamiento empírico para detectar una posible bacteriemia persistente.

Bacteriemia relacionada con catéteres intravasculares

Los estafilococos coagulasa-negativos son la causa más frecuente de los casos de sepsis relacionados con los catéteres[12,14], aunque también se recuperan de la sangre de estos dispositivos en circunstancias en las cuales no parecen responsables de la fiebre que llevó a realizar los hemocultivos. Siempre es más fácil interpretar los resultados de hemocultivos de sangre obtenida de una vena periférica. Se ha defendido la realización de cultivos cuantitativos simultáneos de la sangre del catéter y de una vena periférica, aunque esta técnica no ha permitido distinguir de forma viable la sepsis asociada a los catéteres de la de otro origen, ni la colonización intraluminal asintomática de éstos o su contaminación accidental durante la toma de muestras. Hay quien ha adoptado el tiempo diferencial hasta lograr la positividad de los hemocultivos según la muestra de sangre se haya obtenido a través de la luz del catéter en relación con la extraída simultáneamente por medio de una venopunción para diferenciar la «bacteriemia verdadera» de la bacteriemia relacionada con el catéter[118-120]. En todos los casos, la decisión de aplicar un tratamiento depende no sólo del resultado de los hemocultivos, sino también de la clínica.

Bacteriemia relacionada con lesiones de la mucosa

Dada la relevancia creciente de la mucositis, varios investigadores han dirigido la atención al significado de los estreptococos viridans[121], sobre todo en los pacientes tratados con quinolonas orales de forma profiláctica, dado que estas sustancias aumentan la supervivencia de estas bacterias en las mucosas lesionadas[34,35,37-39,61]. Sin embargo, los signos y síntomas de las infecciones por este tipo de estreptococos pueden ser poco llamativos o faltar por completo. Dada la correlación directa entre la frecuencia de hemocultivos positivos y la gravedad de las lesiones mucosas, que son el hábitat normal de estos microorganismos, resulta dudoso si estos estreptococos son patógenos verdaderos en todos los casos o si representan un mero epifenómeno[5,122]. De hecho, durante un día normal, las actividades de masticar o cepillarse los dientes dan origen a una bacteriemia transitoria producida principalmente por estreptococos de tipo viridans. Dada la extensión de las lesiones en muchos casos, no resulta sorprendente que, durante la mucositis, los microorganismos responsables de la sepsis por orden de frecuencia sean, tras los estreptococos, *Clostridium perfringens* y *Clostridium septicum*, que se asocian clásicamente a hemólisis masivas y a coagulación intravascular diseminada. En los pacientes con diarrea profusa y dolor abdominal grave asociados a una ausencia casi completa de ruidos intestinales, la recuperación de *C. septicum* de la sangre puede confirmar el diagnóstico de tiflitis[123].

Otras infecciones

Cavidad bucal

Las infecciones orales resultan difíciles de diagnosticar por el aspecto en los pacientes con mucositis. Los cultivos de las lesiones orales para detectar virus del herpes simple y las extensiones de raspados para identificar seudohifas de *Candida* pueden resultar útiles.

Vías respiratorias y pulmón

Unos síntomas en apariencia triviales, como la tos no productiva persistente, pueden ser un signo precoz de una inminente neumonía por especies de *Aspergillus*[124], virus sincitial respiratorio o virus de la gripe. La tomografía computarizada torácica resulta más sensible para detectar los infiltrados pulmonares compatibles con aspergilosis que las radiografías simples[125]. Las muestras de lavado broncoalveolar de los pacientes con infiltrados pulmonares deben ser sometidas a una serie de estudios, entre los que se incluyen frotis para detectar *Pneumocystis jirovecii* (denominado antes *carinii*), tinciones para bacilos ácido-alcohol resistentes y para especies de *Nocardia*, bacterias y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hongos. También se realizan cultivos para hongos y bacterias como las especies de *Legionella,* micobacterias y *Nocardia,* y para algunos virus respiratorios (de la gripe, de la parainfluenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio y citomegalovirus). Es posible detectar también antígenos de *Aspergillus* en las muestras broncoalveolares, aunque la sensibilidad y la especificidad de esta prueba aún no están claras[125-128]. Las pruebas rápidas de ELISA (análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas), análisis de inmunofluorescencia directa o inmunofijación en gota están disponibles para el virus de la gripe, el virus sincitial respiratorio y los adenovirus. Los extendidos nasofaríngeos con torunda en niños y los lavados nasofaríngeos en adultos resultan útiles para cultivar los virus respiratorios en enfermos con síntomas de las vías altas. Las técnicas actuales permiten tener resultados en 24-48 horas (v. cap. 17). También resulta útil medir el antígeno de *Legionella* en la orina de los pacientes con neumonía.

Piel

Resulta también muy difícil identificar la causa de las infecciones cutáneas y de las partes blandas subyacentes, porque los cultivos de los frotis no distinguen entre los patógenos y la flora comensal. Como excepción, la tinción de Gram y un cultivo del pus extraído del punto de salida de un catéter pueden ser útiles. Los cultivos y estudios histológicos de las muestras de biopsia cutánea en sacabocados resultan de especial ayuda para diagnosticar las lesiones ulceradas o maculopapulosas aisladas. Las infecciones diseminadas por especies de *Candida, Fusarium* y *Trichosporon* en un enfermo neutropénico pueden ponerse de manifiesto como lesiones cutáneas, aunque los hemocultivos sean negativos. Dichas lesiones cutáneas pueden ser origen de una fungemia por *Fusarium*[129]. El ectima gangrenoso por *P. aeruginosa* a veces se asocia a hemocultivos positivos, aunque se pueden producir lesiones del mismo aspecto en pacientes con neutropenia debido a especies de *Aspergillus* o a los agentes responsables de la mucormicosis. Sobre estas lesiones fúngicas se debe realizar una biopsia para llegar al diagnóstico. La punción-aspiración de las lesiones cutáneas no suele mostrar resultados, salvo que tengan pus.

Dispositivos vasculares

Se asume que la mayoría de las infecciones asociadas a los catéteres intravenosos se deben a la contaminación de su sistema de conexión. Es posible cultivar bacterias, típicamente estafilococos coagulasa-negativos, a partir de la sangre recogida de los propios catéteres intravenosos, incluso en pacientes que no parecen sufrir una sepsis cuando el cultivo es ya positivo. El catéter contaminado puede haber sido ya retirado desde que se obtuvo el cultivo, aunque también puede haber ocurrido que dicho cultivo se contaminase en el momento de obtener la sangre. En los pacientes afebriles está indicado exclusivamente repetir los hemocultivos. En otros casos, es posible cultivar de forma repetida el microorganismo en la sangre obtenida del mismo catéter, pero no en la sangre periférica, lo que sugiere que el microorganismo no ha producido todavía sepsis, aunque ha colonizado el catéter. Está indicado retirar el dispositivo o administrar antibióticos a través del mismo puerto para evitar el riesgo de sepsis en el futuro[117].

Aparato digestivo

Resulta difícil diagnosticar las infecciones entéricas, sobre todo porque las náuseas, los vómitos, la diarrea, los cólicos abdominales y las melenas pueden explicarse por la toxicidad secundaria a la quimioterapia, la radioterapia o la enfermedad de injerto contra huésped. La endoscopia puede ser esencial para diagnosticar las infecciones mucosas por herpes simple, especies de *Candida* o citomegalovirus. La detección de virus del herpes simple y citomegalovirus en la biopsia intestinal mejora si se realizan cultivos y estudios del tejido con inmunoperoxidasa. La flora intestinal puede convertirse en el principal reservorio de enterococos resistentes a la vancomicina, *Candida albicans, K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Los microorganismos pueden diseminarse del intestino a la piel y por transmisión fecal-oral a la boca. Los organismos cutáneos pueden afectar a otros pacientes, transmitidos por las manos de los profesionales sanitarios, y alcanzar la corriente sanguínea de los enfermos a través de los catéteres intravenosos. Es posible que la flora oral sea aspirada hacia la vía respiratoria, sobre todo en pacientes intubados. El paso de microorganismos intestinales a la corriente sanguínea se puede deber a las úlceras inducidas por la quimioterapia. La aparición de fiebre en pacientes con diarrea o dolor abdominal debe obligar a estudiar la presencia en las heces de toxina de *C. difficile*. El enzimoinmunoanálisis para la toxina es menos sensible. Los enfermos con neutropenia que desarrollan dolor en el cuadrante inferior derecho pueden tener una tiflitis, cuyo diagnóstico se confirma por la presencia de edema en la pared del colon en la tomografía computarizada abdominal con contraste. La recuperación de *C. septicum* de la corriente sanguínea suele indicar que existe una enterocolitis neutropénica.

Vía urinaria

Se deben obtener muestras de orina para cultivos convencionales cuando existan signos o síntomas de infecciones urinarias, pero no en los demás casos. La orina de los receptores de trasplantes de CMH con cistitis hemorrágica debe ser estudiada para descartar la presencia de adenovirus mediante cultivos y detección de antígenos.

Episodios infecciosos secuenciales

La secuencia de los factores de riesgo (v. fig. 308-5) determina en gran medida el orden de las complicaciones infecciosas en los pacientes oncológicos con granulocitopenia, lo que quiere decir que los tipos de infecciones que se producen en el período inicial son distintos de los que acaecen en fases tardías. Se suele producir una granulocitopenia profunda con lesiones mucosas unos diez días después de empezar un ciclo de quimioterapia, que se acompaña de fiebre y bacteriemia a los pocos días, momento en el cual la toxicidad es máxima. Las infecciones clínicas suelen aparecer algunos días después. La aspergillosis pulmonar invasiva se produce en pocos enfermos en las primeras fases de la granulocitopenia[130]. La presencia de infecciones asociadas a catéteres venosos centrales se puede plantear a partir de los diez días de su

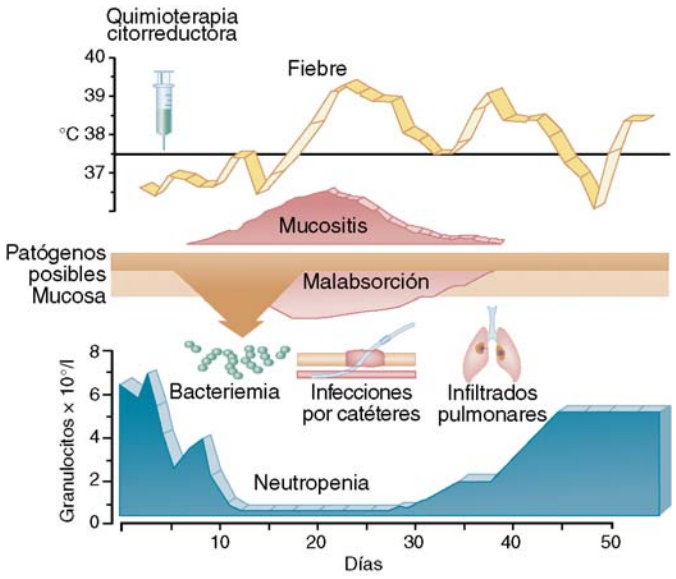


Figura 308-5 Secuencia de acontecimientos durante la neutropenia. La granulocitopenia grave y las lesiones mucosas se suelen producir una semana después de empezar la quimioterapia citorreductora. Después, las complicaciones infecciosas y de otro tipo tienden a coincidir entre ellas, lo que supone un riesgo máximo para el paciente. La fiebre se desarrolla más o menos una semana después y, cuando existe bacteriemia, suele ser en este momento. El riesgo de infecciones relacionadas con catéteres venosos centrales aumenta con el tiempo que están colocados los mismos, pero los signos y síntomas suelen ser manifiestos en los primeros días de la fiebre, es decir, en la tercera semana posterior al inicio de la quimioterapia. Las complicaciones infecciosas pulmonares suelen producirse unos pocos días después y con frecuencia sólo se identifican tras 5-6 días de fiebre. El período de riesgo de infecciones bacterianas o fúngicas se reduce al recuperarse los granulocitos, cuando las manifestaciones clínicas de las infecciones tisulares pueden exacerbarse temporalmente antes de la resolución final.

colocación, aunque el riesgo aumenta al prolongarse el tiempo de permanencia[12].

El período de riesgo inicial se resuelve al recuperarse el recuento de granulocitos. Los pacientes sometidos a un tratamiento muy intenso siguen presentando riesgo por la granulocitopatía, las deficiencias de la inmunidad celular y la hipogammaglobulinemia. El tipo de complicaciones infecciosas en estos enfermos viene determinado por la velocidad de reconstitución de los demás componentes del sistema inmunitario. El principal factor que condiciona la reconstitución inmunológica tras el trasplante alogénico de CMH es la enfermedad de injerto contra huésped aguda y su tratamiento[131]. Los principales patógenos durante este episodio suelen ser los citomegalovirus, los adenovirus y los hongos, entre los que se incluye *P. jirovecii*. Un tercer período de riesgo grave en estos enfermos se produce unos tres meses después del procedimiento, momento en el cual se desarrolla la enfermedad de injerto contra huésped crónica. Son frecuentes las enfermedades sinopulmonares y cutáneas, posiblemente en relación con una deficiencia de IgA asociada o no a síndrome seco y a alteraciones de la inmunidad celular. Es probable que las infecciones cutáneas más frecuentes sean las provocadas por el virus de la varicela zóster, y resulta frecuente encontrar infecciones pulmonares por citomegalovirus y *P. jirovecii*. Meses después, cuando no años, del éxito del trasplante o de la recuperación de otros tratamientos muy agresivos, los microorganismos encapsulados pueden ocasionar una bacteriemia rápidamente mortal e infecciones respiratorias graves por la falta de anticuerpos opsonizantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64:328-340.
2. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*. 1991;115:457-469.
3. Carlisle H, Saslaw S. Properdin levels in splenectomized persons. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959;102:150-155.
4. Van der Meer J. Defects in host defense mechanisms. In: Rubin R, Young LS, editors. *Current Approaches to Infection in the Compromised Host*. New York: Plenum Medical; 1994:33-66.
5. Donnelly JP. Chemoprophylaxis for the prevention of bacterial and fungal infections. *Cancer Treat Res*. 1995;79:45-81.
6. Van der Waaij D. Effect of antibiotics on colonization resistance. In: Easmon CS, editor. *Medical Microbiology*. London: Academic Press; 1984:227-237.
7. Roth RR, James WD. Microbial ecology of the skin. *Ann Rev Microbiol*. 1988;42:441-464.
8. Kotilainen P, Nikoskelainen J, Huovinen P. Emergence of ciprofloxacin-resistant coagulase-negative staphylococcal skin flora in immunocompromised patients receiving ciprofloxacin. *J Infect Dis*. 1990;161:41-44.
9. Høiby N, Jarløv JO, Kemp M, et al. Excretion of ciprofloxacin in sweat and multiresistant *Staphylococcus epidermidis*. *Lancet*. 1997;349:167-169.
10. Høiby N, Johansen HK. Ciprofloxacin in sweat and antibiotic resistance. *Lancet*. 1995;346:1235.
11. Hoiby N, Pers C, Johansen HK, et al. Excretion of beta-lactam antibiotics in sweat—a neglected mechanism for development of antibiotic resistance? *Antimicrobial Agents Chemother*. 2000;44:2855-2857.
12. Raad II, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis*. 1992;15:197-208.
13. Weightman NC, Simpson EM, Speller DCE, et al. Bacteraemia related to indwelling central venous catheters: prevention, diagnosis and treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988;7:125-129.
14. Hedin G, Hambraeus A. Multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus epidermidis* in patients, staff and environment—a one-week survey in a bone marrow transplant unit. *J Hosp Infect*. 1991;17:95-106.
15. Salzman MB, Isenberg HD, Shapiro JF, et al. A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates. *J Infect Dis*. 1993;167:487-490.
16. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, et al. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med*. 1993;119:1168-1174.
17. De Pauw BE, Novakova IR, Donnelly JP. Options and limitations of teicoplanin in febrile granulocytopenic patients. *Br J Haematol*. 1990;2:1-5.
18. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis*. 1992;14:875-883.
19. Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ. Non-*Candida* fungal infections after bone marrow transplantation: risk factors and outcome. *Am J Med*. 1994;96:497-503.
20. Weems JJ. *Candida* parapsilosis: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations and antibiotic susceptibility. *Clin Infect Dis*. 1992;14:756-766.
21. Van der Waaij D. The ecology of the human intestine and its consequences for overgrowth by pathogens such as *Clostridium difficile*. *Ann Rev Microbiol*. 1989;43:69-87.
22. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:613-630.
23. Donnelly JP, Maschmeyer G, Daenen S. Selective oral antimicrobial prophylaxis for the prevention of infection in acute leukaemia—ciprofloxacin versus co-trimoxazole plus colistin. The EORTC-Gnotobiotic Project Group. *Eur J Cancer*. 1992;28:873-878.
24. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: A randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol*. 1995;13:165-176.
25. Samonis G, Maraki S, Barbounakis E, et al. Effects of vancomycin, teicoplanin, linezolid, quinupristin-dalfopristin, and telithromycin on murine gut colonization by *Candida albicans*. *Med Mycol*. 2006;44:193-196.
26. Wilcox MH. Evidence for low risk of *Clostridium difficile* infection associated with tigecycline. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:949-952.
27. Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, et al. Chlorhexidine for prophylaxis against oral infections and associated complications in patients receiving bone marrow transplants. *J Am Dent Assoc*. 1987;114:461-467.
28. Meurman JH, Laine P, Murtomaa H, et al. Effect of antiseptic mouthwashes on some clinical and microbiological findings in the mouths of lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *J Clin Periodontol*. 1991;18:587-591.
29. Weisdorf DJ, Bostrom B, Raether D, et al. Oropharyngeal mucositis complicating bone marrow transplantation: prognostic factors and the effect of chlorhexidine mouth rinse. *Bone Marrow Transpl*. 1989;4:89-95.
30. Louie TJ, Chubb H, Bow EJ, et al. Preservation of colonization resistance parameters during empiric therapy with aztreonam in febrile neutropenic patient. *Rev Infect Dis*. 1985;7:S747-S761.
31. Meijer-Severs GJ, Van Santen E. Short-chain fatty acids and succinate in feces of healthy human volunteers and their correlation with anaerobic cultural counts. *J Gastroenterol*. 1987;22:672-676.
32. Schimpff SC. Infection prevention during profound granulocytopenia: new approaches to alimentary canal microbial suppression. *Ann Intern Med*. 1980;93:358-361.
33. Van Der Waaij D. The colonization resistance of the digestive tract of man and animals. In: Fliedner TM, Heit H, Niethammer D, Pflieger H, editors. *Clinical and Experimental Gnotobiotics*. New York: Gustav Fischer Verlag; 1979.
34. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med*. 1994;97:256-264.
35. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis*. 1992;14:1201-1207.
36. Van der Lelie H, Van Ketel RJ, Von dem Borne AEGK, et al. Incidence and clinical epidemiology of streptococcal septicemia during treatment of acute myeloid leukemia. *Scand J Infect Dis*. 1991;23:163-168.
37. Dompeling EC, Donnelly JP, Raemaekers JM, et al. Pre-emptive administration of corticosteroids prevents the development of ARDS associated with *Streptococcus mitis* bacteremia following chemotherapy with high-dose cytarabine. *Ann Hematol*. 1994;69:69-71.
38. Dybedal I, Lamvik J. Respiratory insufficiency in acute leukemia following treatment with cytosine arabinoside and septicemia with *Streptococcus viridans*. *Eur J Haematol*. 1989;42:405-406.
39. Kern W, Kurrle E, Schmeiser T. Streptococcal bacteremia in adult patients with leukemia undergoing aggressive chemotherapy: a review of 55 cases. *Infection*. 1990;18:138-145.
40. Peters WG, Willemze R, Colly LP, et al. Side effects of intermediate- and high-dose cytosine arabinoside in the treatment of refractory or relapsed acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Netherlands J Med*. 1987;30:64-74.
41. Guiot HFL, Biemond J, Klasen E, et al. Protein loss during acute graft-versus-host disease: diagnostics and clinical significance. *Eur J Haematol*. 1987;38:187-196.
42. Callum JL, Brandwein JM, Sutcliffe SB, et al. Influence of total body irradiation on infections after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 1991;8:245-251.
43. Herwaldt LA, Hollis RJ, Boyken LD, et al. Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococci isolated from immunocompromised patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13:86-92.
44. Costa SF, Miceli MH, Anaissie EJ. Mucosa or skin as source of coagulase-negative staphylococcal bacteraemia? *Lancet Infect Dis*. 2004;4:278-286.
45. Kennedy HF, Morrison D, Kaufmann ME, et al. Origins of *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus oralis* causing bacteraemia in a bone marrow transplant patient. *J Med Microbiol*. 2000;49:367-370.
46. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nature Rev*. 2004;4:277-284.
47. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100:1995-2025.
48. Kim JM, Eckmann L, Savidge TC, et al. Apoptosis of human intestinal epithelial cells after bacterial invasion. *J Clin Invest*. 1998;102:1815-1823.
49. Potten CS, Wilson JW, Booth C. Regulation and significance of apoptosis in the stem cells of the gastrointestinal epithelium. *Stem Cells*. 1997;15:82-93.
50. Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transpl*. 2000;25:1269-1278.
51. Xun CQ, Thompson JS, Jennings CD, et al. Effect of total body irradiation, busulfan-cyclophosphamide, or cyclophosphamide conditioning on inflammatory cytokine release and development of acute and chronic graft-versus-host disease in H-2-incompatible transplanted SCID mice. *Blood*. 1994;83:2360-2367.
52. Holler E, Rogler G, Herfarth H, et al. Both donor and recipient NOD2/CARD15 mutations associate with transplant-related mortality and GvHD following allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;104:889-894.
53. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, et al. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy—European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:1519-1525.
54. Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, et al. Cytotoxic therapy-induced D-xylose malabsorption and invasive infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukemia in adults. *J Clin Oncol*. 1997;15:2254-2261.
55. Donnelly JP, Muus P, Schattenberg A, et al. A scheme for daily monitoring of oral mucositis in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transpl*. 1992;9:409-413.
56. Kuhne A, Sezer O, Heider U, et al. Population pharmacokinetics of melphalan and glutathione S-transferase polymorphisms in relation to side effects. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83:749-757.
57. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2001;19:2201-2205.
58. Fanning SR, Rybicki L, Kalaycio M, et al. Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Br J Haematol*. 2006;135:374-381.
59. Bilgrami S, Bergstrom SK, Peterson DE, et al. *Capnocytophaga* bacteremia in a patient with Hodgkin's disease following bone marrow transplantation: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1992;14:1045-1049.
60. Classen DC, Burke JP, Ford CD, et al. *Streptococcus mitis* sepsis in bone marrow transplant patients receiving oral antimicrobial prophylaxis. *Am J Med*. 1990;89:441-446.
61. De Pauw BE, Donnelly JP, De Witte T, et al. Options and limitations of long-term oral ciprofloxacin as antibacterial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transpl*. 1990;5:179-182.
62. McWhinney PHM, Gillespie SH, Kibbler CC, et al. *Streptococcus mitis* and ARDS in neutropenic patients. *Lancet*. 1991;337:429.
63. Weers-Pothoff G, Novakova IR, Donnelly JP, et al. Bacteraemia caused by *Stomatococcus mucilaginosus* in a granulocytopenic patient with acute lymphocytic leukaemia. *Netherlands J Med*. 1989;35:143-146.
64. Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, et al. Invasive fungal disease in adults undergoing remission-induction therapy for acute myeloid leukemia: the pathogenetic role of the antileukemic regimen. *Clin Infect Dis*. 1995;21:361-369.
65. Keefe DM, Cummins AG, Dale BM, et al. Effect of high-dose chemotherapy on intestinal permeability in humans. *Clin Sci*. 1997;92:385-389.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

66. Tancrede CH, Andremont AO. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis*. 1985;152:99-103.
67. Brown NM, White LO, Blundell EL, et al. Absorption of oral ofloxacin after cytotoxic chemotherapy for haematological malignancy. *J Antimicrob Chemother*. 1993;32:117-122.
68. Johnson EJ, MacGowan AP, Potter MN, et al. Reduced absorption of oral ciprofloxacin after chemotherapy for haematological malignancy. *J Antimicrob Chemother*. 1990;25:837-842.
69. Prentice AG, Warnock DW, Johnson SA, et al. Multiple dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in autologous bone marrow transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 1994;34:247-252.
70. Gubbins PO, Krishna G, Sansone-Parsons A, et al. Pharmacokinetics and safety of oral posaconazole in neutropenic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1993-1999.
71. Blijlevens NM, Lutgens LC, Schattenberg AV, et al. Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transpl*. 2004;34:193-196.
72. Raemaekers J, De Witte T, Schattenberg A, et al. Prevention of leukaemic relapse after transplantation with lymphocyte-depleted marrow by intensification of the conditioning regimen with a 6-day continuous infusion of anthracyclines. *Bone Marrow Transpl*. 1989;4:167-171.
73. McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, et al. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol Nursing Forum*. 1993;20:1493-1502.
74. Kolbinson DA, Schubert MM, Fluornoy N, et al. Early oral changes following bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;66:130-138.
75. Daly C, Mitchell D, Grossberg D, et al. Bacteraemia caused by periodontal probing. *Aust Dent J*. 1997;42:77-80.
76. Bhanji S, Williams B, Sheller B, et al. Transient bacteremia induced by toothbrushing: a comparison of the Sonicare toothbrush with a conventional toothbrush. *Pediatr Dent*. 2002;24:295-299.
77. Kennedy HF, Morrison D, Tomlinson D, et al. Gingivitis and toothbrushes: potential roles in viridans streptococcal bacteraemia. *J Infect*. 2003;46:67-70.
78. Lucas V, Roberts GJ. Odontogenic bacteremia following tooth cleaning procedures in children. *Pediatr Dent*. 2000;22:96-100.
79. Schlein RA, Kudlick EM, Reindorf CA, et al. Toothbrushing and transient bacteremia in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1991;99:466-472.
80. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Systemic diseases caused by oral microorganisms. *Endodont Dent Traumatol*. 1994;10:57-65.
81. Lucas VS, Omar J, Vieira A, et al. The relationship between odontogenic bacteraemia and orthodontic treatment procedures. *Eur J Orthodont*. 2002;24:293-301.
82. Takai S, Kuriyama T, Yanagisawa M, et al. Incidence and bacteriology of bacteremia associated with various oral and maxillofacial surgical procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodont*. 2005;99:292-298.
83. Bochud PY, Eggiman P, Calandra T, et al. Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer—clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis*. 1994;18:25-31.
84. Baquero F, Fernandez J, Dronda F, et al. Capnophilic and anaerobic bacteremia in neutropenic patients: an oral source. *Rev Infect Dis*. 1990;12(Suppl 2):S157-S160.
85. Fanourgiakis P, Georgala A, Vekemans M, et al. Bacteremia due to *Stomatococcus mucilaginosus* in neutropenic patients in the setting of a cancer institute. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:1068-1072.
86. Landsaat PM, van der Lelie H, Bongaerts G, et al. *Fusobacterium nucleatum*, a new invasive pathogen in neutropenic patients? *Scand J Infect Dis*. 1995;27:83-84.
87. Schimpff SC. Gram-negative bacteremia. *Support Care Cancer*. 1993;1:5-18.
88. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 1996;23:795-805.
89. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1998;16:1179-1187.
90. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, et al. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:5-22.
91. Coleman N, Speirs G, Khan J, et al. Neutropenic enterocolitis associated with *Clostridium tertium*. *J Clin Pathol*. 1993;46:180-183.
92. Gomez L, Martino R, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. *Clin Infect Dis*. 1998;27:695-699.
93. Pouwels MJ, Donnelly JP, Raemaekers JM, et al. *Clostridium septicum* sepsis and neutropenic enterocolitis in a patient treated with intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 1997;74:143-147.
94. Ginsburg AS, Salazar LG, True LD, et al. Fatal *Bacillus cereus* sepsis following resolving neutropenic enterocolitis during the treatment of acute leukemia. *Am J Hematol*. 2003;72:204-208.
95. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis*. 2001;33:1959-1967.
96. McGeer A, Feld R. Epidemiology of infection in immunocompromised oncological patients. In: Glauser M, Calandra T, editors. *Baillière's Clinical Infectious Diseases*. London: Ballière Tindall; 1994:415-438.
97. Bergmann OJ. Oral infections in haematological patients—pathogenesis and clinical significance. *Danish Med Bull*. 1992;39:15-29.
98. Alexander J, Limaye AP, Ko CW, et al. Association of hepatic iron overload with invasive fungal infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2006;12:1799-1804.
99. Maertens J, Demuynck H, Verbeken EK, et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transpl*. 1999;24:307-312.
100. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med*. 1975;135:715-719.
101. Soto A, Evans TJ, Cohen J. Proinflammatory cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with cell-free supernatants of viridans streptococci. *Cytokine*. 1996;8:300-304.
102. Pechumer H, Wilhelm M, Zieglerheitbrock HWL. Interleukin-6 (IL-6) levels in febrile children during maximal aplasia alter bone marrow transplantation (BMT) are similar to those in children with normal hematopoiesis. *Ann Hematol*. 1995;70:309-312.
103. De Bel C, Gerritsen E, De Maaker G, et al. C-reactive protein in the management of children with fever after allogeneic bone marrow transplantation. *Infection*. 1991;19:92-96.
104. Manian FA. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 1995;21:114-121.
105. Rintala E, Irjala K, Nikoskelainen J. Value of measurement of C-reactive protein in febrile patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:973-978.
106. Santolaya ME, Cofre J, Beresi V. C-reactive protein: a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 1994;18:589-595.
107. Ligtenberg PC, Hoepelman IM, Oude Sogtoen GAC, et al. C-reactive protein in the diagnosis and management of infections in granulocytopenic and non-granulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991;10:25-31.
108. Riikonen P, Saarinen UM, Teppo AM, et al. Cytokine and acute-phase reactant levels in serum of children with cancer admitted for fever and neutropenia. *J Infect Dis*. 1992;166:432-436.
109. Blijlevens NM, Donnelly JP, DePauw BE. Inflammatory response to mucosal barrier injury after myeloablative therapy in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transpl*. 2005;36:703-707.
110. Falagas ME, Kazantzi MS, Bliziotis IA. Comparison of utility of blood cultures from intravascular catheters and peripheral veins: a systematic review and decision analysis. *J Med Microbiol*. 2008;57:1-8.
111. Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*. 2007;45:3546-3548.
112. Penack O, Rempf P, Eisenblatter M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients: early detection of pathogens and directed antimicrobial therapy due to surveillance blood cultures. *Ann Oncol*. 2007;18:1870-1874.
113. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med*. 1993;119:270-272.
114. Lamy B, Roy P, Carret G, et al. What is the relevance of obtaining multiple blood samples for culture? A comprehensive model to optimize the strategy for diagnosing bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;35:842-850.
115. Safdar A, Rodriguez GH, Balakrishnan M, et al. Changing trends in etiology of bacteremia in patients with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:522-526.
116. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Gram-positive bacteraemia in granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer*. 1990;26:569-574.
117. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Intraven Nurs*. 2001;24:180-205.
118. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet*. 1999;354:1071-1077.
119. Germanakis I, Christidou A, Galanakis E, et al. Qualitative versus quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related bloodstream infections in children with malignancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:939-944.
120. Rijnders BJ, Verwaest C, Peetermans WE, et al. Difference in time to positivity of hub-blood versus nonhub-blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001;29:1399-1403.
121. Villablanca JG, Steiner M, Kersey J, et al. The clinical spectrum of infections with viridans streptococci in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transpl*. 1990;5:387-393.
122. Donnelly JP, Muus P, Horrevorts AM, et al. Failure of clindamycin to influence the course of severe oromucositis associated with streptococcal bacteraemia in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Scand J Infect Dis*. 1993;25:43-50.
123. Johnson S, Driks MR, Tweten RK, et al. Clinical courses of seven survivors of *Clostridium septicum* infection and their immunologic responses to a-toxin. *Clin Infect Dis*. 1994;19:761-764.
124. Novakova IR, Donnelly JP, De Pauw B. Potential sites of infection that develop in febrile neutropenic patients. *Leukemia Lymphoma*. 1993;10:461-467.
125. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol*. 1997;15:139-147.
126. Seyfarth HJ, Nenoff P, Winkler J, et al. *Aspergillus* detection in bronchoscopically acquired material: significance and interpretation. *Mycoses*. 2001;44:356-360.
127. Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, et al. Galacto mannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Br J Haematol*. 2003;121:448-457.
128. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:230-240.
129. Musa MO, Al Eisa A, Halim M, et al. The spectrum of *Fusarium* infection in immunocompromised patients with haematological malignancies and in non-immunocompromised patients: a single institution experience over 10 years. *Br J Haematol*. 2000;108:544-548.
130. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1984;100:345-351.
131. Meyers JD. Infection in bone marrow transplant recipients. *Am J Med*. 1986;81:27-38.

309

Profilaxis y tratamiento empírico de la infección en pacientes oncológicos

CLAUDIO VISCOLI | ELIO CASTAGNOLA

Los pacientes oncológicos posiblemente son el mejor ejemplo de cómo una enfermedad y su tratamiento pueden alterar la compleja red inmunológica encargada del mantenimiento de la integridad de nuestro organismo y de su defensa frente a las infecciones de origen externo e interno. Los factores locales en la defensa del huésped, incluidas las barreras cutáneas y mucosas frente a las infecciones, se comentan en el capítulo 308[1,2]. Este capítulo se centra en el papel fundamental de la función medular en los pacientes oncológicos. Se sabe desde hace décadas que un recuento de granulocitos inferior a 500 células/mm^3 (e incluso con más razón cuando el recuento es <100 células/mm^3) se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones graves por infecciones bacterianas y micóticas[3,4]. También se dispone de pruebas de que los pacientes con un recuento de granulocitos entre 500 y 1.000 células/mm^3, sobre todo cuando el número se reduce con rapidez, tienen un riesgo aumentado de infecciones, porque la neutropenia no es un concepto estático, sino más bien dinámico. Sin embargo, una encuesta sobre la aparición de fiebre durante la neutropenia en niños oncológicos[5] demostró la existencia de complicaciones infecciosas graves (p. ej., bacteriemia o micosis invasivas) en pacientes con un recuento de polimorfonucleares (PMN) que nunca se redujo por debajo de 500 células/mm^3, lo que sugiere que existe una «zona gris» que debería ser monitorizada cuidadosamente.

Como se muestra en la tabla 309-1, el abordaje clínico de los pacientes oncológicos con signos y síntomas de infección es multifactorial. Antes de planificar un abordaje terapéutico racional, los médicos deberían poder responder a varias dudas fundamentales sobre el tipo y estadio de la enfermedad de base y la presentación clínica.

Con frecuencia se ha considerado que las infecciones en pacientes oncológicos eran nosocomiales, a pesar de que a menudo estos pacientes son atendidos de forma ambulatoria o incluso a domicilio. Por este motivo, se ha propuesto una nueva terminología (infecciones asociadas a la asistencia sanitaria) que parece ajustarse mejor a la situación actual en el campo del tratamiento oncológico. De hecho, un estudio sobre las complicaciones infecciosas en 113 adultos tratados por tumores malignos hematológicos agudos demostró que un 91% de 223 episodios infecciosos se asociaron al tipo de asistencia que habían recibido los pacientes, pero sólo un 42% de los mismos tenían un origen realmente «nosocomial»[6]. En las siguientes secciones se describe la epidemiología y los principios terapéuticos de la infección en pacientes oncológicos. No se abordan de forma específica los factores de riesgo ni las presentaciones clínicas de las infecciones específicas, dado que se presentan en los capítulos dedicados a cada uno de los agentes infecciosos concretos. Del mismo modo, las infecciones de los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMHP) alogénico se comentan en otro lugar (v. cap. 311).

Epidemiología

Es obligatorio conocer la incidencia de episodios febriles e infecciones demostradas en un grupo determinado de pacientes oncológicos para poder aplicar estrategias de tratamiento, sobre todo profiláctico. Por desgracia, los datos epidemiológicos sobre estos pacientes no se obtienen de estudios de vigilancia ad hoc, sino que generalmente se extrapolan a partir de estudios sobre tratamiento antibiótico empírico o profilaxis en los que los pacientes se eligen en función de unos criterios de inclusión y exclusión. En consecuencia, estos estudios resultan parcialmente inadecuados para describir la situación epidemiológica real de la población general de pacientes. Además, existe poca información sobre pacientes no neutropénicos. En general, los datos epidemiológicos sobre la repercusión clínica de la infección se recogen como porcentajes de episodios en un número determinado de pacientes o ciclos de tratamiento, y no están ajustados en función de la duración de los períodos de riesgo. Posiblemente esto sea un error, porque la duración de la exposición al riesgo resulta esencial para comprender la influencia real de un fenómeno determinado, cuya incidencia se debería recoger como número de acontecimientos en el período de riesgo (en general 1.000 días). Las tablas 309-2 y 309-3 resumen la epidemiología de episodios febriles, bacteriemias y micosis invasivas en los pacientes oncológicos con datos obtenidos de artículos publicados desde el año 2.000[5,7-22]. La tabla 309-4 resume la incidencia de infecciones fúngicas en los estudios publicados durante este mismo período[5,7,8,12,19,22-30]. Todos estos datos demuestran con claridad que la incidencia (frecuencia y porcentajes) de complicaciones infecciosas guarda una relación estricta con la intensidad de la quimioterapia antineoplásica. Los pacientes con una leucemia aguda o linfoma no Hodgkin y los sometidos a TCMHP autólogo muestran un riesgo más alto de complicaciones infecciosas si se comparan con los tratados por tumores sólidos. Además de la intensidad de la quimioterapia, se han descrito diferencias en las frecuencias de complicaciones infecciosas en función del estado de la enfermedad neoplásica. Una enfermedad activa se asoció a una tasa de infecciones de 12,9/1.000 días de riesgo en las leucemias agudas y 8,2/1.000 días en los tumores sólidos, cifras que en los pacientes en remisión completa fueron, respectivamente, de 5,7/1.000 días de riesgo y 6/1.000 días para ambos tipos de lesiones[31]. La presencia de remisión o persistencia/progresión de la enfermedad de base es otro factor pronóstico importante para las complicaciones infecciosas graves, incluida la aspergilosis invasiva. La frecuencia de infección asociada al cáncer se ha evaluado también en función de algunos factores de riesgo específicos. Por ejemplo, en 1993 Carlisle y cols.[32] analizaron la frecuencia de infecciones nosocomiales en pacientes oncológicos con neutropenia y observaron una frecuencia global de 46,3 episodios/1.000 días de neutropenia, con una frecuencia de 12,9 en el caso de las bacteriemias y de 2,92 en las micosis invasivas. Recientemente, un estudio realizado en niños y adultos sometidos a TCMHP demostró una frecuencia global de 38,9 infecciones/1.000 días de riesgo (39,4 en niños y 38,4 en adultos), con una frecuencia de 14,7 infecciones/1.000 días para la bacteriemia (11 en niños y 19,2 en adultos)[33]. Otro estudio realizado en niños con un criterio de corte de 1.000 PMN/mm^3 para definir la neutropenia demostró una frecuencia de 25,1 episodios/1.000 días de riesgo y sólo un 34% de los episodios de neutropenia se complicaron con fiebre[5]. La incidencia varió en función de la intensidad de la quimioterapia y los valores fueron de 37,7/1.000 días de neutropenia para la leucemia aguda, el linfoma no Hodgkin o los regímenes de acondicionamiento para el TCMHP (un 64% de los episodios de neutropenia se complicaron con fiebre). La incidencia de infección fue ligeramente inferior en pacientes sometidos a un tratamiento agresivo por tumores sólidos: 24,7/1.000 días de neutropenia (un 32% de los períodos de neutropenia se complicaron con fiebre). La incidencia de infección en todos los demás tratamientos, salvo los de mantenimiento, fue de 13,7/1.000 días de neutropenia (un 24% de los períodos de neutropenia se complicaron con fiebre). Durante el tratamiento de mantenimiento de la leucemia aguda y el linfoma no Hodgkin, la incidencia fue de 5/1.000 días de neutropenia (un 9% de los episodios de neutropenia se complicaron con fiebre). Este estudio demostró también que la mayor parte de los episodios febriles primarios se produjeron poco tiempo después de la aparición de la neutropenia (mediana, 3 días).

Además de la neutropenia, otros factores, como la gravedad de las lesiones de la barrera mucosa, pueden influir en la frecuencia de infecciones. De hecho, en pacientes sometidos a un TCMHP se ha demostrado

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 309-1 Abordaje clínico de los pacientes oncológicos con signos y síntomas de infección

Pregunte sobre	*Motivos de la pregunta*
La enfermedad de base • ¿Leucemia aguda? ¿Tumor sólido? ¿Linfoma? ¿Otros? • ¿Enfermedad activa? ¿En remisión? ¿No valorable?	La incidencia de complicaciones infecciosas es distinta en función de la enfermedad de base y la correspondiente intensidad de la quimioterapia. El estadio de la enfermedad puede influir sobre el tipo y riesgo de infección
¿Ha recibido el paciente recientemente quimioterapia (en el último mes)? • ¿Sí o no? • ¿Qué fármacos y con qué esquema? • ¿Hace cuántos días? • ¿TCMHP autólogo? • ¿Anticuerpos monoclonales (anti-CD20, CD52, etc.)?	Los distintos tipos de fármacos pueden provocar diferentes tipos de inmunodepresión y favorecer distintas complicaciones infecciosas.
Recuento de leucocitos • ¿Tiene el paciente neutropenia (PMN $<500/mm^3$ o $<1.000/mm^3$ pero con reducción rápida)? • ¿Ha tenido el paciente una granulocitopenia en los 30 días previos?	La neutropenia aumenta de forma significativa el riesgo de infección.
Vía venosa central • ¿Sí o no? • ¿Se ha manipulado el catéter (incluidas infusiones) en las horas previas a la aparición de fiebre?	La vía venosa central puede ser una fuente importante de infección.
Administración de profilaxis. (¿No? ¿Sí? ¿Cuál?) ¿Fue cumplida por el paciente? ¿Puede haberse producido una falta de absorción o interacciones medicamentosas? • Antibacterianos • Antifúngicos • Antivirales • Otros (*Pneumocystis jirovecii*, etc.)	Siempre pueden producirse infecciones intercurrentes y la fiebre durante la profilaxis se considera un fracaso de la misma, salvo que se demuestre otra cosa. Sin embargo, la aparición de una infección bacteriana/fúngica/viral durante la profilaxis específica puede condicionar la elección del tratamiento empírico en función del fármaco empleado para la profilaxis. Se debería sospechar un patógeno resistente en todos los casos, salvo que el paciente claramente no haya cumplido el tratamiento y/o existan posibilidades de mala absorción, aumento del metabolismo o interacciones medicamentosas (p. ej., los azoles como itraconazol, voriconazol y posaconazol). Es obligatorio conocer la epidemiología local, incluido el patrón de sensibilidad, para realizar un diagnóstico y manejo terapéutico correctos.
Antecedentes de infección (tanto antes como después del diagnóstico del tumor)	Puede sugerir la etiología y condicionar la elección del tratamiento (p. ej., tuberculosis, toxoplasmosis y otras infecciones fúngicas endémicas u oportunistas).
País de origen	Se pueden reactivar las infecciones endémicas específicas (enfermedad de Chagas, estrongiloidiasis, tuberculosis y micosis endémicas).
Cuadro clínico	Puede sugerir la etiología y orientar la selección terapéutica.

PMN, polimorfonuclear; TCMHP, trasplante de células madre hematopoyéticas.

TABLA 309-2 Frecuencia de complicaciones infecciosas en los pacientes oncológicos en estudios publicados desde el año 2000

		Episodios/1.000 días de riesgo		
Población de pacientes	*Tipo de enfermedad*	*Cualquier tipo de infección o episodio febril*	*Bacteriemia*	*Micosis invasiva*
Adultos[9]	Tumores malignos hematológicos; no se analizan en detalle	19,2	4,7	0,7
Niños[10]	Tumores sólidos; no se analizan en detalle	13,7	—	—
Niños[20]	Tumores malignos; no se analizan en detalle	13,3	2,8	0,49
Niños[11]	Tumores malignos hematológicos; no se analizan en detalle	18,1	5,7	0,27
Niños[21]	Tumores malignos; no se analizan en detalle	—	8,2	
Niños[18]	Tumores malignos; no se analizan en detalle	13	—	—
Niños[12]	LAL; tratamiento agresivo	—	1,9	0,3
	LAL; tratamiento menos agresivo	—	0,9	0,1
	LAnL; tratamiento agresivo	—	2,7	0,5
Niños[10]	LAL	27,1	—	—
	LAnL	12	—	—
	LNH	18	—	—
Niños[8]	Tumores sólidos; no analizados en detalle; tratamiento agresivo	—	1,1	0,1
	Tumores sólidos no analizados en detalle; tratamiento menos agresivo	—	0,2	0
Niños[7]	Neuroblastoma con tratamiento agresivo	—	1,7	0,1
	TCMHP autólogo por neuroblastoma	—	4,3	0
Niños[3]	LA/LNH neutropénico; tratamiento agresivo	31,1	5,1	2,1
	LA/LNH neutropénico; tratamiento no agresivo	12,8	1,1	0
	TS neutropénico; tratamiento agresivo	24,7	1,5	0,1
	TS neutropénico; tratamiento no agresivo	14,7	0,9	0,6
	TCMHP autólogo neutropénico	37,8	5,1	0,7
Adultos[13]	TCMHP autólogo neutropénico	—	18,9	—
Adultos[14]	Tumores malignos no analizados en detalle; con deficiencia de MBL	—	7,7	—
	Tumores malignos no analizados en detalle; sin deficiencia de MBL	—	7,1	—

—, datos no recogidos; LA, leucemia aguda; LAL, leucemia aguda linfoide; LAnL, leucemia aguda no linfoide; LNH, linfoma no Hodgkin; MBL, ligando de unión a la manosa; TCMHP, trasplante de células madre hematopoyéticas; TS, tumor sólido.

TABLA 309-3 Proporciones de complicaciones infecciosas en los pacientes oncológicos en estudios publicados después del año 2000

Población de pacientes	*Tipo de enfermedad*	Porcentaje de pacientes o episodios con complicaciones infecciosas*		
		Cualquier tipo de episodio infeccioso o febril	*Bacteriemia*	*Micosis invasiva*
Adultos y niños[15]	Tumores malignos; no se analizan en detalle	62	35	—
Adultos[14]	Tumores malignos o TCMHP autólogo; no se analizan en detalle	—	18	—
Niños[11]	Tumores malignos hematológicos; no se analizan en detalle	8	3	0,1
Adultos[16]	LA de alto riesgo	78	30	—
	LNH de alto riesgo o TCMHP en tumores sólidos	73	23	—
Adultos[9]	Tumores malignos hematológicos; no se analizan en detalle	45	11	1,7
Adultos[26]	Leucemia promielocítica aguda	59	22	1,6
	Otras LAnL	—	37	3,8
Adultos[22]	LAnL	—	38	9
Niños[24]	LAnL	94	25	1,6
Niños[12]	LAL; tratamiento agresivo	—	30	5
	LAL; tratamiento menos agresivo	—	17	2
	LAnL; tratamiento agresivo	—	34	6
Adultos[17]	Tumores sólidos de bajo riesgo; no se analizan en detalle	12	0,4	—
Niños[8]	Tratamiento agresivo de tumores sólidos; no se analizan en detalle	—	27	1,3
	TCMHP autólogo	—	21	0,8
	Tratamiento menos agresivo de tumores sólidos; no se analizan en detalle	—	3	0
Niños [7]	Neuroblastoma con tratamiento agresivo	—	31	4
	TCMHP autólogo por neuroblastoma	—	16	0
Niños	LA/LNH neutropénico; tratamiento agresivo	48	25	10
	LA/LNH neutropénico; tratamiento no agresivo	21	8	0
	TS neutropénico; tratamiento agresivo	32	6	0,4
	TS neutropénico; tratamiento no agresivo	22	7	4
	Neutropenia tras TCMHP autólogo	58	14	2
Niños	Neutropenia con LAM, que recibe G-CSF	61	14	2
	Neutropenia con LAM, que no recibe G-CSF	56	11	0

*Porcentajes de episodios en los pacientes incluidos.
—, datos no recogidos; G-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos; LA, leucemia aguda; LAL, leucemia aguda linfoide; LAM, leucemia aguda mieloide; LAnL, leucemia aguda no linfoide; LNH, linfoma no Hodgkin; TCMHP, trasplante de células madre hematopoyéticas; TS, tumor sólido.

que la gravedad de las lesiones de la barrera mucosa se relaciona de forma estricta con la fiebre, independientemente de la gravedad y duración de la mielosupresión. Los aspectos genéticos también pueden tener importancia y cada vez se describe más que pueden condicionar la frecuencia y gravedad de las infecciones. Por ejemplo, en pacientes no leucémicos sometidos a quimioterapia menos intensiva, una reducción de las concentraciones de la proteína de unión a la manosa se asoció a un mayor riesgo de infección (49,9 frente a 29,6/1.000 días de riesgo; $p = 0,01$), aunque este efecto resultó menos evidente en presencia de una neutropenia prolongada[14].

Los catéteres venosos centrales (CVC) son otro factor bien conocido que facilita la infección en pacientes oncológicos (v. cap. 302). La tabla 309-5 resume la incidencia de complicaciones asociadas al catéter en pacientes oncológicos[20,34-49]. Estas complicaciones se observan con mayor frecuencia en los dispositivos implantados de forma parcial que en los implantados totalmente y también más en los dispositivos de doble luz que en los de luz única. La bacteriemia es la complicación infecciosa más frecuente, mientras que las infecciones del punto de salida, el túnel o las relacionadas con otros tipos de CVC son menos habituales. El número de manipulaciones del CVC, que se relaciona con la agresividad de la quimioterapia antineoplásica y la posterior necesidad de tratamiento de soporte, es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de estas infecciones. En estos últimos años ha aumentado la popularidad en el campo de la hematología de los anticuerpos monoclonales contra células con actividad inmunológica y citocinas, sobre todo los que se originan en tejidos linfáticos y los empleadas en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped en los receptores de TCMHP. Por desgracia, no es posible valorar bien la influencia de estos fármacos sobre el desarrollo de complicaciones infecciosas, porque los ensayos clínicos sobre estos fármacos inmunomoduladores no han empleado definiciones claras de infección y, en algunos casos, no han descrito ninguna infección. Además, dado que estos fármacos se suelen administrar junto con otros antineoplásicos, resulta difícil determinar el efecto de un fármaco aislado. La mayor parte de los datos disponibles se relacionan con el uso de alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal frente a los linfocitos que expresan CD52. Los estudios indican que casi un 50% de los pacientes tratados con alemtuzumab combinado con otros compuestos (p. ej., análogos de las purinas) desarrollaron infecciones bacterianas, fúngicas, por protozoos y virales graves, tanto de origen exógeno como, posiblemente con mayor frecuencia, por la reactivación endógena[50]. Se dispone de menos datos clínicos acerca del rituximab, un anticuerpo monoclonal frente a los linfocitos CD20, aunque parece que en estos pacientes se producen más infecciones bacterianas y virales, posiblemente por la hipogammaglobulinemia. Los pacientes con tumores sólidos suelen someterse a intervenciones quirúrgicas antes de los ciclos de quimioterapia y/o radioterapia o después de los mismos. Aunque son muy pocos los datos controlados disponibles, parece que los factores quirúrgicos y propios de la unidad de cuidados intensivos tienen más importancia para determinar el riesgo de infección que la quimioterapia antineoplásica previa. Los datos recientes sobre pacientes con una carcinomatosis peritoneal sometidos a resección del peritoneo y quimioterapia hipertérmica intraperitoneal indican que la proporción de complicaciones infecciosas es elevada (oscila entre un 24% y un 36%[51-53]) y que cada paciente sufre más de dos episodios infecciosos[51]. Tanto nuestra experiencia personal como los datos publicados indican que la bacteriemia, en general asociada a una infección del lecho quirúrgico o un absceso de órganos profundos, no es rara en la cirugía urológica, ginecológica y abdominal[51,53]. En el cáncer de mama, la infección del lecho quirúrgico es una complicación descrita en el 4-8% de los casos, sobre todo cuando se realiza una reconstrucción inmediata de la mama, y es más frecuente en pacientes sometidas a quimioterapia previa[54,55]. En un estudio, la incidencia de infección del lecho quirúrgico en las cirugías programadas del colon y el recto fue del 9% y el 18%, respectivamente[56]. Se ha descrito una frecuencia de infecciones similar (9,5%) en las cirugías ortopédicas de pacientes sin infecciones preoperatorias conocidas[57]. Es

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 309-4 Incidencia de infecciones fúngicas invasivas en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica en estudios publicados después del año 2000

Población de estudio	*Enfermedades de base y/o fases del tratamiento*	*Número de pacientes o intervenciones terapéuticas*	Episodios de micosis invasivas		
			Demostradas o probables		
			Levaduras	*Mohos*	*Posibles*
Adultos con tumores malignos hematológicos[25]	LAnL	3.012	134 (4%)	239 (8%)	—
	LAL	1.173	26 (2%)	51 (5%)	—
	Otros	7.617	32 (0,4%)	59 (0,7%)	—
Adultos con tumores malignos hematológicos[26]	Tratamiento menos agresivo de una LAnL	308	3 (3%)	1 (0,3%)	13 (4%)
	Tratamiento agresivo de una LAnL	436	16 (4%)	1 (0,2%)	—
Adultos con tumores malignos[23]	TCMHP autólogo	1.979	7 (0,3%)	7 (0,3%)	—
Adultos con tumores malignos hematológicos[22]	Inducción/consolidación/reinducción/TCMHP por una LAnL	42	9 (21%)	5 (12%)	—
Adultos con tumores malignos hematológicos[30]	LAnL	1.596	96 (6%)	174 (11%)	—
Niños con tumores malignos hematológicos[24]	LAnL	304	2 (0,6%)	5 (1,6%)	6 (2%)
Niños con tumores malignos hematológicos[12]	LAnL	111	0	7 (6%)	2 (1,8%)
	LAL; tratamiento agresivo	213	2 (0,9%)	3 (1,4%)	5 (2,3%)
	LAL; tratamiento menos agresivo	138	0	0	3 (2,2%)
Niños con tumores sólidos[8]	Tumores sólidos; tratamiento agresivo (incluido el TCMHP autólogo)	691	7 (1%)	4 (0,5%)	—
	Tumores sólidos; tratamiento menos agresivo	311	0	0	—
Niños con neuroblastoma de alto riesgo[7]	Tratamiento agresivo	104	3 (3%)	1 (1%)	0
	TCMHP autólogo	88	0	0	0
Niños neutropénicos[3]	LA/LNH; tratamiento agresivo	252	4 (1,6%)	3 (1,2%)	4 (1,6%)
	LA/LNH; tratamiento no agresivo	260	2 (0,8%)	0	0
	TS; tratamiento agresivo	727	1 (0,1%)	1 (0,1%)	0
	TS; tratamiento no agresivo	201	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0
	TCMHP autólogo	171	1(0,6%)	1 (0,6%)	0
Niños neutropénicos con LAM[19]	Pacientes que reciben G-CSF	161	3 (1,8%)	1 (0,6%)	—
	Pacientes que no reciben G-CSF	156	0	0	—
Datos de revisión en adultos[23]	Neutropenia tras TCMHP autólogo	4.747	—	25 (0,5%)	—
Datos de revisión en pacientes pediátricos[29]	TCMHP autólogo	260	16 (6%)	4 (1,5%)	—
Tratamiento antifúngico empírico en adultos (multicéntrico)[27,28]	Distintos tipos	987	21 (2%)	27 (3%)	—
		1.035	57 (5%)	52 (5%)	—

—, datos no recogidos; LA, leucemia aguda; LAL, leucemia aguda linfoide; LAM, leucemia aguda mieloide; LAnL, leucemia aguda no linfoide; LNH, linfoma no Hodgkin; TCMHP, trasplante de células madre hematopoyéticas; TS, tumor sólido.

interesante destacar que en este estudio el uso de un implante o aloinjerto no representó un factor de riesgo de complicaciones infecciosas. Por último, se han descrito infecciones respiratorias postoperatorias en casi un 4% de los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica por cáncer de pulmón, y fueron más frecuentes en ancianos, en pacientes con alteraciones de la función respiratoria, en los estadios patológicos avanzados y tras el tratamiento de inducción.

Etiología

Los estudios de vigilancia sobre los patógenos responsables de las infecciones en pacientes oncológicos tienen la máxima importancia para poder aplicar estrategias de manejo. Es evidente la trascendencia de los estudios a gran escala porque pueden aportar información sobre las tendencias a nivel mundial, pero los estudios de vigilancia de un centro aislado tienen la misma importancia, dado que cada centro puede tener peculiaridades relacionadas con el tipo de pacientes y cuidados y con las políticas locales de antibióticos. Como se ha comentado antes, se deberían obtener datos etiológicos a partir de estudios de vigilancia realizados ad hoc y no se deberían extrapolar los datos a partir de ensayos clínicos, en los cuales se tiende a excluir a muchos pacientes o episodios por los criterios de participación. La mayor parte de la información disponible se relaciona con los patógenos bacterianos o fúngicos aislados en infecciones hematógenas, por lo que resulta mucho más difícil determinar la influencia de las infecciones virales a partir de los trabajos publicados.

INFECCIONES BACTERIANAS Y RESISTENCIA FRENTE A LOS ANTIBIÓTICOS

Como se muestra en las figuras 309-1 y 309-2, los datos publicados indican que las bacterias grampositivas, sobre todo los estafilococos

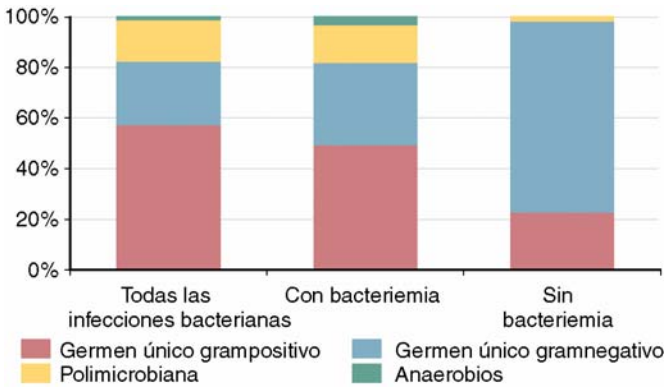


Figura 309-1 Etiología de las infecciones bacterianas. *(Datos de las referencias 4, 7, 8, 10, 12, 16, 20-22, 24, 26, 58 y 64.)*

TABLA 309-5 Porcentajes y frecuencias (valores medios) de las complicaciones infecciosas relacionadas con la existencia de un acceso venoso en pacientes oncológicos

Tipo de infección	*Tipo de dispositivo*	*Infecciones/100 dispositivos*	*Infecciones/1.000 dispositivos-días*	*Comentarios*
Cualquier tipo	HB	14,5	0,6	Catéteres de luz única[34]
		34,6	1,40	Catéteres de doble luz[34]
	HB con VSAP	31	0,84	[34]
	CCIP	26	8	[42]
	Catéter Hohn	—	1,3	[45]
Bacteriemias	HB	—	4,8	[48]
		—	3,3	[20]
		22,5	1,6	Revisión (todos los pacientes, sobre todo los pacientes hematológicos y oncológicos)[35]
	HB con válvula Groshong	21	0,98	[41]
	DAVIT	8	0,09	[38]
		—	1,8	[20]
		—	0,7	[48]
		3,6	0,1	Revisión (todos los pacientes, sobre todo los pacientes hematológicos y oncológicos)[35]
	DAVIT con válvula Groshong	2,4	0,12	[40]
	DAVIT periférico	4,0	0,1	Revisión (todos los pacientes, sobre todo los pacientes hematológicos y oncológicos); pocos datos específicos para los pacientes oncológicos[35]
	CCIP	10	0,63	[47]
		1,5	2,2	[43]
		3,1	1,1	Revisión (todos los pacientes, sobre todo los pacientes hematológicos y oncológicos); pocos datos específicos para los pacientes oncológicos[35]
	Catéter Hohn	8	1,1	[44]
	CVC no tunelizado	—	5,2	[20]
		4,4	2,7	Revisión (todos los pacientes, sobre todo los pacientes hematológicos y oncológicos); pocos datos específicos para los pacientes oncológicos[35]
	Línea media	0,4	0,2	
	CVC medicado con clorhexidina/sulfadiacina argéntica	2,6	1,6	
	Catéter de plástico periférico	2	8,6	
Bacteriemia tras un mal funcionamiento del catéter	HB	1	—	El 3% de las bacteriemias se siguieron de episodios de mal funcionamiento; encuesta sobre 418 catéteres[36]
Lugar de salida/túnel	HB	1,6	—	[37]
		11	—	Revisión[49]
	HB con válvula Groshong	6	0,18	[41]
	CCIP	1,6	0,1	[47]
Bolsillo	DAVIT	1,9	0,02	[38]
		4	—	Revisión (todos los pacientes, sobre todo pacientes hematológicos y oncológicos)[35]
	DAVIT con válvula Groshong	0,56	0,03	[40]
Lecho quirúrgico (en los 30 días siguientes a la colocación del catéter)	HB	1,4	0,48	[37]
	DAVIT	1	—	[39]
		3,7	1,34	[46]
	HB/DAVIT	—	0,19	No se especifica el tipo de catéter infectado[20]

—, datos no disponibles; CCIP, catéter central de inserción periférica; CVC, catéter venoso central; DAVIT, dispositivo de acceso venoso implantado totalmente (puerto); HB, Hichman-Broviac; VSAP, válvula de seguridad activada por la presión.

coagulasa-negativos, suelen ser los patógenos que se aíslan con más frecuencia en las infecciones hematógenas[5,7,8,10,12,16,20-22,24,26,58-64]. Otros grampositivos son los enterococos y los estreptococos viridans. Al menos en algunos centros se está produciendo un incremento de las infecciones por enterococos tras la aparición de *Enterococcus faecium*. Por ejemplo, en la unidad de TCMHP del Hospital S. Martino de Génova, Italia, se produjeron 168 infecciones hematógenas en 132 pacientes entre 2004 y 2007 y se aislaron 182 patógenos. De 103 bacterias grampositivas, un 44% fueron estafilococos (casi todos estafilococos coagulasa-negativos), un 39% enterococos y un 11% estreptococos viridans. Las bacteriemias por estafilococos se redujeron de forma drástica durante el período de observación, pasando del 54% (37/68) en 2004 y 2005 al 23% (8/35) en 2006 y 2007 ($p = 0{,}002$), mientras que la frecuencia de aislamientos de enterococos se mantuvo estable. Sin embargo, *E. faecium* ha sustituido a *Enterococcus faecalis* como principal especie de enterococos y la proporción entre *E. faecalis* y *E. faecium* se ha reducido de 4,5 en 2004 a 0,3 en 2007 ($p = 0{,}006$)[65]. En muchos centros, las bacterias gramnegativas están aumentando en comparación con los cocos grampositivos, tanto pacientes neutropénicos como no neutropénicos, sobre todo en episodios no bacteriémicos o cuando se ha realizado una cirugía extensa. En el estudio realizado en el Hospital S. Martino, el número global de bacteriemias por gramnegativos por año se mantuvo estable durante el período de estudio, mientras que el número de bacteriemias secundarias a cocos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

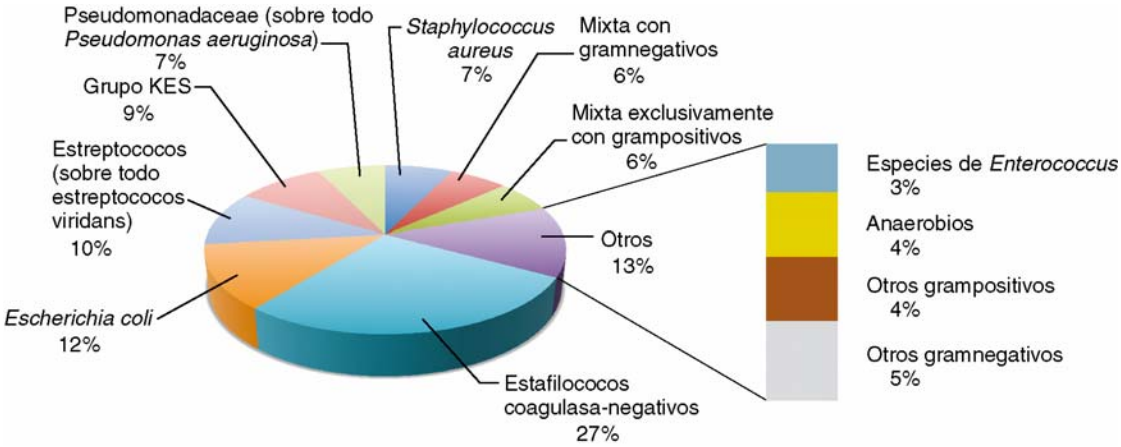


Figura 309-2 **Etiología de las bacteriemias.** *(Datos de las referencias 4, 7, 8, 10, 12, 16, 20-22, 24, 26, 58 y 64).*

grampositivos disminuyó[65]. Por tanto, la frecuencia relativa de bacteriemias por gramnegativos aumentó, pasando del 28% en 2004 al 48% en 2007. El cociente entre grampositivos y gramnegativos se redujo de forma significativa de 2,4 en 2004 a 1 en 2007 ($p = 0{,}043$) y de 2 en 2004 y 2005 a 1 en 2006 y 2007 ($p = 0{,}029$).

Se aíslan bacterias anaerobias en menos del 1% de los hemocultivos positivos en pacientes oncológicos, aunque el porcentaje aumenta al 3% en la cirugía oncológica abdominal[51]. Los anerobios se suelen aislar en las bacteriemias polimicrobianas, especialmente por bacilos gramnegativos[66], con una frecuencia que parece superior a la observada en pacientes no oncológicos sometidos a una cirugía similar (0,597/1.000 días de hospitalización frente a 0,033/1.000 días de hospitalización, respectivamente). Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de una bacteriemia por anaerobios o polimicrobiana son los tumores malignos hematológicos activos, el tratamiento con quimioterapia agresiva o TCMHP o una cirugía abdominal extensa. Las bacteriemias secundarias al catéter se suelen relacionar con cocos grampositivos (sobre todo estafilococos coagulasa-negativos), que se aíslan en más del 50% de los episodios. Los bacilos gramnegativos son otra causa posible de bacteriemia relacionada con el catéter, en un porcentaje de casos que oscila entre un 25% y un 40% de los episodios, aunque la fuente de la infección puede ser distinta, dado que los cocos grampositivos suelen deberse a contaminación de la piel o del cono del catéter, mientras que los bacilos gramnegativos (sobre todo *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Achromobacter, Serratia* y *Pseudomonas* no *aeruginosa*) suelen tener más relación con el manejo del catéter. Las infecciones polimicrobianas no son raras (entre un 8% y un 49% de los episodios), con predominio de las bacterias gramnegativas, mientras que los hongos (sobre todo especies de *Candida*) se suelen aislar en no más de un 10% de las infecciones hematológicas relacionadas con el catéter[20,34-49]. La gastroenteritis bacteriana por patógenos entéricos clásicos (*Salmonella* y *Shigella*) es una complicación poco frecuente en los pacientes con una leucemia aguda y representa menos del 1% de las enteritis agudas tras quimioterapia[67]. También se ha descrito que *Clostridium difficile* y *Helicobacter pylori* pueden ser causa de enfermedad digestiva, de distinta gravedad en los pacientes oncológicos. La cepa nueva recientemente descrita de *C. difficile* con una variante de gen de la toxina que previamente era poco frecuente puede producir graves problemas también en pacientes oncológicos (v. cap. 96). *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia* se han descrito también como causas poco frecuentes de neumonía en pacientes oncológicos, pero es posible que su incidencia esté infraestimada. *Mycobacterium tuberculosis* es un problema cada vez más importante en muchos países desarrollados y la incidencia en la población, que ya no se reduce o incluso aumenta ligeramente, es alta. En los pacientes oncológicos, la tuberculosis posiblemente se infraestima y se infradiagnostica, aunque en algunas series se estima una frecuencia de 90 casos/100.000 habitantes (es decir, nueve veces superior a la población general en los países desarrollados)[68]. Los inmigrantes de países con alta endemia y las personas de minorías étnicas y raciales representan la mayor parte de estos casos. Por el contrario, las infecciones asociadas a micobacterias no tuberculosas son extremadamente infrecuentes. Por último, se puede producir una tuberculosis diseminada por *Mycobacterium bovis* en pacientes tratados con inmunoterapia con bacilo Calmette-Guérin. Es interesante que, en los pacientes oncológicos febriles no neutropénicos, los gramnegativos sean los patógenos que con más frecuencia se identifican, seguidos de los grampositivos, levaduras y los hongos filamentosos[69].

INFECCIONES FÚNGICAS

Existen varias dudas a la hora de valorar el papel exacto de los hongos como causa de infección en pacientes oncológicos. Las dificultades para establecer un diagnóstico microbiológico exacto dada la situación crítica del paciente, la mala sensibilidad de los métodos microbiológicos tradicionales y el frecuente solapamiento entre las infecciones de distintas etiologías han dificultado la valoración de la implicación relativa de estos gérmenes. En estos últimos años se ha realizado una serie de estudios para diagnosticar las micosis invasivas mediante la detección de los antígenos fúngicos. La detección del antígeno galactomanano de *Aspergillus* mediante estudio inmunoenzimático se emplea ahora de forma generalizada para el diagnóstico de aspergilosis invasiva en pacientes oncológicos (v. cap. 258). Un índice superior a 0,7 en una prueba única (punto de corte estático) o superior a 0,5 en dos muestras consecutivas (punto de corte dinámico) es sugestivo de posible aspergilosis invasiva en los pacientes de alto riesgo. La especificidad de la prueba puede aproximarse al 92% para la aspergilosis demostrada en los tumores malignos hematológicos[70]. Se ha publicado que la detección del antígeno galactomanano en el lavado broncoalveolar o el líquido cefalorraquídeo es diagnóstica de aspergilosis pulmonar y cerebral invasivas, respectivamente. Se han encontrado resultados falsos positivos cuando se administran algunos antibióticos de forma concomitante (sobre todo piperacilina-tazobactam y amoxicilina-ácido clavulánico) y algunas leches artificiales pediátricas (v. cap. 258). Otros estudios han demostrado que (1→3) β-D-glucano (un componente de la pared de la célula fúngica) puede ser una herramienta importante para el diagnóstico de las infecciones fúngicas. La prueba es positiva en muchas infecciones fúngicas, salvo las criptococosis y las mucormicosis (v. caps. 259 y 263). Existen al menos cuatro kits comerciales. En función del método empleado se establecen puntos de corte entre 60 y 120 pg/ml en al menos una muestra o 7 pg/ml o más en dos muestras consecutivas[71-73]. También se han descrito resultados falsos positivos con la prueba del glucano. Estos falsos positivos se han vinculado con antibióticos (amoxicilina-ácido clavulánico), infecciones bacterianas (*Alcaligenes faecalis, Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*), albúmina, hemoderivados preparados

con filtros de celulosa, hemodiálisis (membranas de celulosa), tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas y exposición a gasas u otros materiales que contengan glucanos. Además, una excesiva manipulación de la muestra puede contaminarla por glucanos y ser origen de un falso positivo. Se espera que en un futuro próximo avancen los métodos biomoleculares, aunque hasta ahora la utilización de la reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico de infecciones fúngicas o bacterianas en pacientes oncológicos se debe considerar un procedimiento experimental no estandarizado (v. cap. 17).

Otro avance importante para conseguir aclarar la importancia exacta de las infecciones fúngicas en los pacientes oncológicos ha sido la iniciativa planteada por la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y el Mycoses Study Group consistente en la preparación de un conjunto de definiciones comunes. La idea ha sido establecer tres niveles de certeza diagnóstica, como micosis invasivas «demostradas», «probables» y «posibles». Aunque se han diseñado para estudios epidemiológicos y para la realización de ensayos clínicos, se tiende a emplear estas definiciones en la práctica diaria. La infección fúngica se considera «demostrada» cuando existe un cultivo positivo de un lugar estéril y/o demostración histopatológica o, sólo en el caso de la criptococosis diseminada, cuando se identifica antígeno del criptococo en el líquido cefalorraquídeo. La definición de infección «probable» se determina por la presencia concomitante de un factor del huésped, un criterio clínico y un criterio micológico. El factor del huésped es una característica que permite reconocer a los individuos predispuestos a sufrir infecciones fúngicas invasivas. El criterio clínico debe ser compatible con una enfermedad fúngica y debe guardar relación temporal con el episodio actual. El criterio micológico incluye la presencia de levaduras en el esputo o el lavado broncoalveolar (cultivo, frotis o citología) o una prueba positiva para la detección de los constituyentes de la pared de las células micóticas, como galactomanano o β-D-glucano. Por último, la definición de micosis invasiva «posible» incluye casos en los que existen criterios del huésped y clínicos de forma concomitante, pero no se consigue la confirmación microbiológica. En las candidemias demostradas, como se muestra en la tabla 309-4, las especies de *Candida* son las levaduras aisladas con más frecuencia, siendo cada vez más importante la aparición de cepas distintas de *albicans*. Esto posiblemente se deba al uso generalizado de fluconazol profiláctico, que ha condicionado una sorprendente reducción del número de infecciones por cepas sensibles, con aumento relativo (aunque no en números absolutos) de *Candida krusei* y *Candida glabrata,* que son parcial o totalmente resistentes a fluconazol y en ocasiones también a otros azoles. En nuestra experiencia sobre TCMHP, de 182 patógenos aislados en infecciones hematógenas, se identificaron 11 hongos (9%) y casi todos ellos (9/11) fueron cepas distintas de *albicans*[65]. Dentro de los hongos distintos de las levaduras, *Aspergillus* fue el germen más frecuentemente aislado o sospechado. La mayor parte de los episodios se relacionaron con *Aspergillus fumigatus,* aunque en algunos centros se han publicado infecciones por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus terreus*. Las especies de *Aspergillus* son hongos ubicuos cuyo principal nicho ecológico está representado por los materiales vegetales en descomposición, incluida la tierra de cultivo para plantas, las flores y las alfombras. En los individuos sanos, los conidios de *Aspergillus* quedan atrapados en el tracto respiratorio superior y sólo una pequeña proporción de los mismos acceden a las vías respiratorias inferiores, donde este germen puede desempeñar un papel patogénico como alérgeno. En los pacientes inmunocomprometidos, sobre todo los que sufren tumores malignos hematológicos y los sometidos a trasplantes alogénicos, las esporas pueden germinar y provocar una enfermedad invasiva. Entre las fuentes hospitalarias se han incluido el polvo generado por la construcción o renovación del edificio y las fuentes de agua potable. La aspergilosis puede ser una infección nosocomial, aunque las cepas aisladas de los pacientes y del entorno hospitalario raras veces han sido idénticas en el estudio genético. Además, los pacientes pueden colonizarse tras el alta hospitalaria o llegar al hospital ya colonizados. Por tanto, la aspergilosis invasiva en los pacientes con tumores malignos o sometidos a un TCMHP se debería considerar una enfermedad endémica, que en general se adquiere en la comunidad y que en ocasiones determina brotes epidémicos asociados a una exposición ambiental masiva (dentro y fuera de los hospitales).

Un estudio multicéntrico realizado en Italia entre 1999 y 2003 en 11.802 adultos por Pagano y cols. sobre la incidencia de aspergilosis en los tumores malignos hematológicos encontró una aspergilosis invasiva en el 2,6% de los pacientes[25]. La incidencia varió en función de la enfermedad de base (y, por tanto, de la agresividad e intensidad de la quimioterapia): un 7,9% en la leucemia aguda no linfoblástica; un 4,3% en la leucemia aguda linfoblástica; un 2,3% en la leucemia mieloide crónica, y menos del 1% en la leucemia linfática crónica, la enfermedad de Hodgkin, los linfomas no hodgkinianos y el mieloma múltiple. En un 53% de los casos confirmados se aisló *A. fumigatus*. La frecuencia en los TCMHP fue baja, con un 0,3% (7/1.979). Esta observación es compatible con otros trabajos publicados en los que se describe una incidencia de aspergilosis invasiva tras el TCMHP autólogo entre un 0,5 y un 2%[74-76], observada durante la neutropenia previa al prendimiento del injerto. Otros hongos pueden producir enfermedad en pacientes oncológicos inmunocomprometidos. En algunos centros se describen cada vez más casos de mucormicosis. Sin embargo, no está claro si éste es un problema general emergente, si depende de factores locales o si sencillamente se diagnostica cada vez más este tipo de cuadro por el mayor conocimiento clínico y diagnóstico. Se han descrito otros hongos, como *Cryptococcus, Blastoschizomyces, Scedosporium, Fusarium* y *Trichosporon,* aunque de forma esporádica. *Pneumocystis jirovecii* es una causa bien conocida de neumonía en pacientes oncológicos que no reciben la profilaxis específica, y la frecuencia de ataques es de un 6,5-43% en la leucemia linfoblástica aguda, de un 4-25% en los rabdomiosarcomas y de casi un 1% en la enfermedad de Hodgkin y en los tumores primarios o metastásicos del sistema nervioso central. También se han descrito algunos casos tras el TCMHP autólogo[77].

INFECCIONES VIRALES

Los virus no se describen con frecuencia como causa de complicaciones infecciosas en pacientes oncológicos a menos que se sometan a un trasplante alogénico, incluso en presencia de neutropenia[5]. Por ejemplo, se ha encontrado una antigenemia pp65 positiva para citomegalovirus (CMV) en el 9% de los receptores no de TCMHP y en el 12% de los sometidos a un TCMHP autólogo[78] sin una asociación necesaria a la enfermedad por CMV. El CMV es una causa poco frecuente de neumonía en pacientes con leucemia o linfoma o tras un TCMHP autólogo y el riesgo parece más alto en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales, especialmente alemtuzumab. Los virus respiratorios no son una causa rara de complicaciones pulmonares en pacientes oncológicos y posiblemente su importancia como causa de fiebre está infraestimada, mientras que en oncología pediátrica la gastroenteritis viral puede ser una complicación frecuente. Se ha descrito que los adenovirus y el parvovirus B19 son una causa de enfermedad grave en pacientes oncológicos. Por último, la reactivación de virus hepatotropos (VHB y VHC) puede representar un problema importante en áreas endémicas (VHB) o cuando se realiza un cribado de la sangre previo a las transfusiones inadecuado (tanto VHB como VHC), o ambos. Estos aspectos se deben recordar en los países desarrollados en esta era de inmigración cada vez más importante.

OTROS PATÓGENOS

En residentes de zonas endémicas e inmigrantes se debe tener en consideración el riesgo de infecciones o reinfecciones poco frecuentes, relacionadas con hongos endémicos (histoplasmosis, coccidioidomicosis y otros), protozoos (tripanosomiasis de América del Sur y paludismo), helmintos (estrongiloidiasis) y otras enfermedades tropicales.

Quimioprofilaxis

Dada la importante morbimortalidad asociada a las infecciones en pacientes oncológicos, siempre se ha considerado que la prevención es un objetivo deseable. Sin embargo, esto no es cierto en términos absolutos dado que se debe sopesar cualquier protocolo profiláctico frente a la eficacia de la profilaxis, la frecuencia de complicaciones, el coste, la toxicidad y la influencia sobre la aparición de resistencias.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 309-6 Profilaxis sugerida para las infecciones en pacientes oncológicos

	Fármaco	*Protocolo*	*Población de pacientes*
Antibacterianos	Ciprofloxacino Levofloxacino	500 mg, cada 12 horas 500 mg, una dosis al día	Adultos en quimioterapia por leucemia aguda o TCMHP autólogo Pacientes con tumores sólidos durante el primer ciclo de quimioterapia y en los ciclos posteriores sólo cuando esta profilaxis fracasó Empezar al tiempo de la quimioterapia y mantenerlo hasta la resolución de la neutropenia o cuando se inicie el tratamiento antibacteriano empírico para la neutropenia febril
	Amoxicilina-ácido clavulánico	25 mg/kg (máximo 1.000 mg), cada 12 horas	Niños tratados con quimioterapia por una leucemia aguda o linfoma no Hodgkin
Antifúngicos	Posaconazol	200 mg cada 8 horas, v.o. con alimento (grasa)	Pacientes tratados con quimioterapia por una leucemia aguda o síndrome mielodisplásico
	Fluconazol	400 mg, una dosis al día	Pacientes tratados con quimioterapia por una leucemia mieloide aguda con regímenes de citarabina más antraciclina (administradas durante 7 y 3 días, respectivamente) y regímenes a dosis altas de citarabina
	Distintos fármacos		Profilaxis secundaria en función del patógeno aislado y/o el cuadro clínico
Pneumocystis jirovecii	Trimetoprima-sulfametoxazol	25 mg/kg de TMP-SMX (5 mg/kg de TMP), máximo 1.920 mg (dos comprimidos de potencia doble) en dos dosis divididas durante tres días consecutivos a la semana (también se ha demostrado que la administración diaria de TMP-SMX de potencia sencilla es eficaz)	Todos los pacientes tratados con quimioterapia y esteroides, incluidos los que sufren tumores sólidos (p. ej., tumores cerebrales)
	Dapsona	2 mg/kg/día (máximo 100 mg), días alternos tres veces a la semana	Pacientes que no toleran TMP-SMX
	Pentamidina en aerosol	300 mg una vez al mes con nebulizador	Pacientes que no toleran TMP-SMX; eficaz, pero más difícil de administrar
	Atovacuona	1.500 mg en dos dosis divididas	Pacientes que no toleran TMP-SMX
Antivirales	Aciclovir	Adultos de más de 40 kg: 800 mg orales cada 12 horas o 250 mg/m^2 i.v. cada 12 horas	Pacientes con anticuerpos anti-VHS positivos
	Valaciclovir	500 mg orales cada 12 horas	Pacientes con anticuerpos anti-VHS positivos
	Valaciclovir	1 g oral cada 8 horas	En pacientes en contacto con la varicela que no han recibido con rapidez inmunoglobulinas específicas
	Lamivudina	100 mg/día	En pacientes positivos para VHB
Tuberculosis	Isoniazida	300 mg en una dosis diaria	Eficacia no valorada de forma específica en pacientes oncológicos
CVC	Ninguno	Buena preparación de la piel y uso de técnicas estériles cuando se inserta el catéter Buenas técnicas de mantenimiento	Todos los pacientes con un catéter venoso central permanente
Otros	Factores de crecimiento	5 µg/kg/día subcutáneos o en infusión i.v. durante al menos 1 hora o 6 mg de filgrastim pegilado en una sola dosis	Para la prevención de la neutropenia febril en pacientes con alto riesgo de esta complicación por la edad, los antecedentes médicos, las características de la enfermedad y la mielotoxicidad del régimen de quimioterapia Se recomienda la profilaxis secundaria con CSF en pacientes que sufrieron una complicación por neutropenia en un ciclo previo de quimioterapia (para el cual no se administró profilaxis primaria), en los que una menor dosis puede comprometer la supervivencia libre de enfermedad o global o el éxito del tratamiento Eficacia no totalmente demostrada en el caso del filgrastim pegilado
	Inmunoglobulinas	Inmunoglobulinas policlonales: 400 mg/kg cada 21-28 días	Pacientes con leucemia linfática crónica tras el segundo episodio de infección bacteriana grave Pacientes con leucemia o linfoma e hipogammaglobulinemia (<400 mg/dl) e infecciones bacterianas graves (razonable, aunque no demostrado)
		Anti-VVZ específico (VariZIG), 125 UI cada 10 kg de peso corporal (máximo 625 UI)	En contactos de alto riesgo sin antecedentes de varicela durante las 72-96 horas siguientes al contacto de riesgo

CSF, factor estimulador de las colonias; CVC, catéter venoso central; VHB, virus de la hepatitis B; TCMHP, trasplante de células madre hematopoyéticas; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol; VHS, virus herpes simple.

La tabla 309-6 resume los distintos regímenes de profilaxis primaria que se han considerado adecuados en pacientes oncológicos según los ensayos clínicos y las guías. En las siguientes secciones, definimos las ventajas y desventajas de los distintos abordajes.

PROFILAXIS ANTIBACTERIANA

La quimioprofilaxis para la prevención de las infecciones bacterianas se propuso por vez primera en la práctica clínica tras el descubrimiento de que un 80% de los patógenos bacterianos que producen infección en pacientes oncológicos neutropénicos se originan en la flora endógena del paciente, pero aproximadamente la mitad se adquieren durante el ingreso hospitalario. Por tanto, el primer abordaje se basó en la administración de antibióticos no absorbibles con el fin de suprimir de forma total (incluidos los anaerobios) o parcial (sin incluirlos) la flora bacteriana intestinal y prevenir la adquisición de gérmenes exógenos. La descontaminación intestinal se empleaba con frecuencia en pacientes ingresados dentro de salas con flujo de aire laminar y se asociaba a otras medidas de protección (aislamiento protector total). Como fármacos no

absorbibles para suprimir la flora intestinal se empleaban gentamicina, vancomicina y nistatina. La trimetoprima-sulfametoxazol, llamada cotrimoxazol, que en general se combinaba con nistatina o anfotericina B orales, era un fármaco popular para la profilaxis, dado que el antifúngico conseguía un efecto típico sobre las cándidas colónicas y el cotrimoxazol permitía una profilaxis sistémica. Posteriormente, el cotrimoxazol se sustituyó por las quinolonas. Las prácticas sufrieron cambios y ya no se confinaba a los pacientes en habitaciones de flujo de aire laminar, sino que se les instalaba en habitaciones con filtros de aire HEPA y aislamiento protector.

En el caso de los pacientes con citopenia inducida por quimioterapia no está claro si el aislamiento protector (inverso) en los hospitales o la aplicación de procedimientos equivalentes en el domicilio tiene alguna influencia sobre las complicaciones infecciosas. Además, no parece que una dieta pobre en bacterias aporte beneficios adicionales como medida preventiva de las infecciones en comparación con una dieta normal.

Antes de 2005 los datos clínicos indicaban que las fluoroquinolonas sólo tenían un efecto positivo sobre la incidencia de infecciones por gramnegativos, pero no influían sobre la incidencia de fiebre durante la neutropenia, infecciones por grampositivos o la supervivencia. Las recomendaciones de tratamiento de la neutropenia febril desaconsejaban el uso generalizado de la profilaxis en pacientes oncológicos con neutropenia y sugerían un uso selectivo y cuidadoso. Un metaanálisis publicado en 2005[15] demostró que la profilaxis durante la neutropenia con fármacos absorbibles, sobre todo quinolonas, reducía de forma significativa el riesgo de muerte y la incidencia de fiebre no explicada y de infecciones bacterianas demostradas. No se encontró un aumento significativo de la frecuencia de resistencias a fluoroquinolonas, aunque ningún estudio estaba diseñado para valorar la influencia sobre la ecología microbiana. Otras limitaciones fueron la mala calidad de algunos de los estudios incluidos en el metaanálisis. Poco después de la realización de este estudio, el grupo GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto) publicó un ensayo clínico aleatorizado sobre 760 pacientes consecutivos con leucemia aguda o linfoma tratados con levofloxacino o placebo para profilaxis de la fiebre y la infección durante episodios aislados de neutropenia. Los pacientes con linfomas sólo fueron incluidos cuando se les realizó un TCMHP autólogo[16]. Sólo se incluyó un episodio por paciente. Los pacientes del grupo de tratamiento farmacológico activo mostraron un riesgo relativo significativamente inferior de desarrollar infecciones bacterianas y neutropenia febril al de los pacientes del grupo del placebo. Como cabía suponer, casi todos los patógenos aislados en el grupo de tratamiento activo con infecciones demostradas eran resistentes a las quinolonas. Tanto la mortalidad global como la relacionada con infecciones fueron bajas (de un 4% y un 3%, respectivamente) y similares en los dos grupos, aunque con una tendencia favorable al grupo de intervención activa. El efecto de la profilaxis sobre la mortalidad global alcanzó significación estadística cuando se extrapolaron los datos del primer metaanálisis que incluía sólo estudios en pacientes de alto riesgo y se vincularon estos datos con los obtenidos en el estudio GIMEMA[79]. El porcentaje de cepas resistentes no se modificó a lo largo del tiempo comparando dos estudios realizados por el mismo grupo con 10 años de diferencia[16,80]. Los autores plantearon que la presión selectiva ejercida por la profilaxis con fluoroquinolonas se puede compensar con la menor necesidad de emplear antibacterianos empíricos, lo que limitaría el riesgo de aparición de resistencias frente a los fármacos utilizados para el tratamiento empírico. El problema de la inducción de resistencias también se abordó en el metaanálisis[15,79] y se llegó a la conclusión de que, en los ensayos que recogen los datos de resistencia, los pacientes tratados con fluoroquinolonas no desarrollaron más infecciones por patógenos resistentes que los tratados con placebo (riesgo relativo, 1,04; intervalo de confianza al 95%, 0,73-1,5). En los centros que emplean la profilaxis con fluoroquinolonas, se recomendó encarecidamente una monitorización cuidadosa para detectar un aumento de las cepas resistentes.

La cuestión de la profilaxis también se valoró en pacientes de bajo riesgo tratados con quimioterapia convencional por tumores sólidos[17]. En un ensayo muy amplio (1.565 pacientes) se administró quimioprofilaxis durante toda la duración de la quimioterapia y se registraron datos acerca de varios ciclos de quimioterapia. Se encontraron diferencias significativas a nivel estadístico en el número de pacientes que sufrieron al menos un episodio febril (un 11% y un 15% en los grupos levofloxacino y placebo, respectivamente) y en la necesidad de ingreso hospitalario, mientras que no se demostraron diferencias en la incidencia de los criterios de resultado más objetivos, como las infecciones graves y la mortalidad relacionada con las infecciones y global. Estos resultados no se pueden considerar definitivos, ya que existen varios problemas metodológicos, como cierta confusión con los criterios de resultado, las definiciones y las variables relacionadas con el pronóstico. A pesar de los resultados favorables de este estudio, en general no se recomienda la administración profiláctica de quinolonas a pacientes con tumores sólidos, sino que estos fármacos se deberían reservar para fines terapéuticos.

Cuando se leen publicaciones de ensayos clínicos, se debe recordar que 1) los ensayos clínicos aleatorizados (y evidentemente los metaanálisis derivados de ellos) no se pueden emplear con fines epidemiológicos porque no recogen datos sobre las infecciones ocurridas una vez terminado el estudio o en pacientes que no participaron en el mismo; 2) los pacientes sólo entran una vez en los ensayos clínicos sobre profilaxis[15,79], de forma que no se dispone de información sobre su eficacia tras ciclos de quimioterapia y profilaxis repetidos; 3) los metaanálisis se realizan casi siempre sobre datos antiguos, que no reflejan la situación actual; 4) existen datos inequívocos sobre la posibilidad de aparición de más resistencias a las quinolonas en pacientes que no recibieron estos fármacos, pero que se vieron afectados por el uso de la profilaxis con quinolonas en la institución, y 5) el uso generalizado de fluoroquinolonas se ha asociado a la aparición de bacterias con resistencia cruzada a las fluoroquinolonas, los β-lactámicos y los aminoglucósidos.

En conclusión, la utilización de la profilaxis antibacteriana en la neutropenia febril tiene ventajas y desventajas. La profilaxis antibacteriana no tiene indicación, al menos de forma habitual, en los pacientes de bajo riesgo, como los que reciben quimioterapia por tumores sólidos o linfomas. En los pacientes de alto riesgo, se debe contraponer el uso de fluoroquinolonas frente al riesgo de resistencia y siempre incluir un fármaco frente a *Pseudomonas* como parte del régimen empírico en los casos de fiebre y sospecha de infección en pacientes que reciben profilaxis. Si se elige esta estrategia, el número de pacientes que necesitan profilaxis antibacteriana para la prevención de los distintos criterios de resultado (el número que es necesario tratar) podría ser distinto, en función de la enfermedad de base y la incidencia de complicaciones. La profilaxis con quinolonas no se debería iniciar o emplear antes de la ciclofosfamida, porque esto conlleva una exposición significativamente menor a 4-hidroxi-ciclofosfamida (el metabolito activo de la ciclofosfamida) en los pacientes con linfoma no Hodgkin[81].

QUIMIOPROFILAXIS ANTIFÚNGICA

Profilaxis primaria

Las micosis invasivas son complicaciones graves de la quimioterapia antineoplásica, sobre todo en pacientes con una leucemia aguda, y su presencia ha aumentado en los últimos años. Aunque las infecciones fúngicas no suelen representar más del 10% del total de infecciones (tablas 309-2 a 309-4), la mortalidad asociada es muy elevada. Por eso, siempre se ha considerado deseable prevenir las infecciones fúngicas. Hasta hace poco ningún ensayo clínico aleatorizado había demostrado un efecto positivo de la profilaxis antifúngica sobre la mortalidad (tanto global como secundaria a los hongos) y sólo se habían observado reducciones de algunas infecciones específicas (candidiasis, pero no aspergilosis). Estos resultados se confirmaron en un gran metaanálisis[82] en el que se demostró que la profilaxis reducía la mortalidad global en comparación con el placebo o con la ausencia de administración de fármacos y que el número que era necesario tratar para prevenir una muerte era 43. Este efecto alcanzó significación estadística para los receptores de TCMHP autólogos y alogénicos, rozó la significación en pacientes con leucemia aguda (sobre todo los sometidos a quimioterapia de inducción) y no fue significativo en los demás tumores malignos. La profilaxis antifúngica redujo el riesgo de las muertes clasificadas como secundarias a los hongos, los diagnósticos de todo tipo de micosis invasiva (demostrado, probable y posible) y el uso de tratamiento antifúngico empírico.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Todos los tipos de profilaxis redujeron la incidencia de infecciones por *Candida* (tanto *albicans* como no *albicans*), pero en los pacientes tratados con fluconazol se encontró una tendencia a mayor riesgo de aspergilosis invasiva. Este metaanálisis incluyó también un ensayo clínico aleatorizado en adultos sometidos a múltiples ciclos de quimioterapia por tumores malignos hematológicos en los que la administración de posaconazol se asoció a una ventaja estadísticamente significativa en la mortalidad y una reducción absoluta del 6% en el riesgo relativo de micosis invasivas, que pasó del 8% al 2% (criterio de resultado primario), con una reducción significativa también del riesgo acumulado de infección en comparación con la profilaxis convencional (fluconazol o itraconazol)[83]. Dada esta reducción en la incidencia de infecciones fúngicas y la incidencia observada en el grupo control, el número que fue necesario tratar para prevenir una micosis invasiva demostrada o probable fue 16 y para prevenir una muerte relacionada con una infección fúngica, 27[84]. Sin embargo, al reducir la frecuencia de infecciones y la mortalidad, el número que sería necesario tratar para prevenir una infección o muerte aumentaría. Esto nos recuerda la importancia de que cada centro consiga información precisa sobre la epidemiología local de las micosis invasivas, para ajustar los resultados de los ensayos clínicos a la situación local concreta. Además, el posaconazol sólo se comercializa como solución oral y su absorción es muy variable, según se ingiera o no una comida grasa con el fármaco, y sus efectos secundarios digestivos no son raros. La administración prolongada y generalizada de profilaxis con antifúngicos de tipo triazol se ha relacionado, con ciertas dudas, con un aumento del riesgo de bacteriemia, selección de especies con resistencia nativa y la posible inducción de resistencias en cepas de *Candida* que previamente eran sensibles. Dentro de la lista de especies que pueden ser resistentes se incluyen *C. krusei* y *C. glabrata* para fluconazol, los gérmenes responsables de la mucormicosis para voriconazol y *Aspergillus* para fluconazol.

Profilaxis secundaria

Los pacientes con antecedentes de micosis invasiva pueden tener un riesgo mayor de reactivación cuando se someten a más quimioterapia. En estos pacientes se recomienda la profilaxis antifúngica secundaria. La reaparición de la aspergilosis invasiva se ha atribuido a la realización de menos de un mes de tratamiento antifúngico antes del trasplante y a la persistencia de alteraciones radiológicas tras el tratamiento[85]. No se ha analizado de forma sistemática la utilidad de la profilaxis secundaria para la prevención de las recaídas, aunque un tratamiento antifúngico más prolongado antes del TCMHP se ha asociado a un mejor pronóstico. El fármaco para la profilaxis secundaria se debería seleccionar en función de la etiología de la infección, la localización, los fármacos disponibles y su formulación y los riesgos de interacciones con otros tratamientos, sobre todo los de la enfermedad de base.

Profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*

El riesgo de neumonía por *P. jirovecii* se considera especialmente alto en pacientes con una leucemia linfoblástica aguda tratada con quimioterapia convencional o con trasplante autólogo. Otros pacientes con riesgo de sufrir esta complicación son los que padecen tumores sólidos, sobre todo del sistema nervioso central (especialmente los que tienen tumores cerebrales primarios o secundarios y reciben tratamiento con esteroides a dosis altas durante mucho tiempo). Se desconoce cuánto dura el riesgo tras el abandono del tratamiento y también la dosis exacta y la duración del tratamiento esteroideo que resultan suficientes para predisponer a la infección. Algunos fármacos que afectan a la inmunidad celular se han vinculado también con el riesgo de neumonía por *P. jirovecii;* entre ellos, fludarabina, ara-C (citarabina), metotrexato, D-actinomicina, bleomicina y L-asparaginasa. Se ha sugerido que un recuento absoluto de linfocitos $CD4^+$ de 200/mm^3 o inferior o del 15% o inferior (y unos valores similares en función de la edad para los niños) es una indicación de profilaxis, al menos en los trasplantes de médula ósea. Un comprimido de potencia doble de trimetoprima-sulfametoxazol, administrado tres veces a la semana, sigue siendo el fármaco de elección, siempre que el paciente cumpla a la perfección la prescripción. Otros fármacos también han resultado eficaces en pacientes que no toleran el cotrimoxazol (v. cap. 270).

PROFILAXIS ANTIVIRAL

En este momento no se recomienda ninguna quimioprofilaxis antiviral primaria para los pacientes con tumores sólidos, linfomas o leucemia aguda o crónica. La profilaxis secundaria puede ser una opción en pacientes que han sufrido una infección viral de repetición en ciclos de quimioterapia previos. La reactivación del virus herpes simple (VHS) es frecuente en los pacientes seropositivos para este virus, sobre todo en los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas, y esto puede agravar la mucositis oral. La dosis recomendada para la profilaxis frente al VHS en adultos que pesan más de 40 kg es la administración cada 12 horas de alguna de estas tres pautas: aciclovir 800 mg orales, aciclovir 250 mg/m^2 i.v. o valaciclovir 500 mg orales. Se ha planteado, aunque nunca se ha demostrado, que la profilaxis con aciclovir puede reducir la incidencia de infecciones bacterianas secundarias a la flora oral, porque reduce la gravedad de la estomatitis oral. La varicela puede ser una complicación grave en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica. La administración intravenosa de inmunoglobulina específica (VariZIG) en las 72-96 horas siguientes al contacto es el abordaje profiláctico recomendado, aunque la protección dista mucho de ser absoluta. Cuando no se dispone de VariZIG o el contacto de riesgo se notifica tarde, una alternativa sería la administración de 1 g de valaciclovir cada 8 horas en adultos que pesen más de 40 kg, aunque su eficacia no está establecida. El tratamiento profiláctico se debería comenzar al tercer día del contacto y mantenerse durante 22 días tras la exposición. Cuando se administra VariZIG, se mantiene valaciclovir durante 28 días tras la exposición.

A los pacientes con infección por VHB se les debe ofrecer lamivudina, que se debe iniciar 4 semanas antes de la quimioterapia (si se puede) y mantener durante al menos 6 meses tras completarla; es posible que en este grupo se deban incluir los pacientes negativos para HbsAg y anti-HbsAg y positivos para ADN del VHB y para HBcAb. Como se comentó antes, el alemtuzumab es un potente reactivador de los patógenos intracelulares latentes, incluido el CMV. Por este motivo, todos los pacientes incluidos en los ensayos clínicos con alemtuzumab han recibido profilaxis antiviral (aciclovir 200 mg cada 8 horas, famciclovir 500 mg cada 12 horas o valaciclovir 500 mg cada 12 horas) durante al menos 2 meses después de completar el tratamiento.

PROFILAXIS DE LA TUBERCULOSIS

La tuberculosis latente se puede reactivar durante la inmunodepresión secundaria a la quimioterapia antineoplásica. Aunque no se han realizado estudios específicos en pacientes oncológicos, los datos de otros pacientes inmunocomprometidos demuestran que posiblemente se debería administrar isoniazida durante 6-9 meses para la prevención de la tuberculosis en los pacientes inmunocomprometidos con una infección latente probable[86] y se debería plantear hacerlo en pacientes con antecedentes de tuberculosis, con resultado positivo en las pruebas cutáneas o de interferón γ (prueba de inmunoadsorción enzimática o quantiFERON), con exposición doméstica, sometidos a inmunoterapia previa con bacilo Calmette-Guérin o que han sufrido una tuberculosis tratada de forma inadecuada.

FUNCIÓN DE LOS FACTORES ESTIMULADORES DE LAS COLONIAS EN LA PROFILAXIS

Los factores estimuladores de las colonias se emplean para facilitar tratamientos de dosis más intensa, al tiempo que se reducen las complicaciones secundarias a los mismos. En los tumores sólidos, los estudios realizados con factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF) profiláctico han demostrado de forma constante una reducción de la duración y gravedad de la neutropenia, con disminución de la incidencia de neutropenia febril[87]. Por el contrario, en los pacientes con tumores malignos hematológicos, el CSF redujo de forma significativa la duración de la neutropenia grave, pero no redujo de forma significativa las complicaciones febriles (ni siquiera las más graves), la duración del ingreso hospitalario ni modificó la evolución del paciente[88,89].

FUNCIÓN DE LAS INMUNOGLOBULINAS EN LA PROFILAXIS

Muchas enfermedades neoplásicas, en especial la leucemia linfática crónica, se asocian a una menor producción de inmunoglobulinas. Dado que es importante que se mantengan unas concentraciones

normales para prevenir las infecciones en los pacientes con una inmunodeficiencia primaria, se ha empleado el mismo abordaje para los pacientes con defectos secundarios iatrogénicos. Los estudios realizados en leucemias crónicas han demostrado una reducción de los episodios infecciosos que afectaron a pacientes con menos de 600 mg/dl de inmunoglobulina G (IgG) mediante la administración de inmunoglobulinas una vez al mes, siempre que se pudiera administrar este tratamiento durante al menos 6 meses[90]. Con este tratamiento se redujeron las infecciones bacterianas, pero no se modificaron las enfermedades fúngicas o virales. Por tanto, dado que existen muchos aspectos controvertidos acerca del tratamiento con inmunoglobulinas, sobre todo relacionados con el coste, la escasa disponibilidad y la dosis óptima, parece razonable recomendar su administración exclusivamente en pacientes con una reducción importante de la IgG sérica y que han sufrido más de dos infecciones graves recientes.

Tratamiento de la fiebre no explicada en pacientes neutropénicos

La fiebre durante la neutropenia se ha considerado siempre una urgencia médica y siempre se debe asumir que guarda relación con una infección, a menos que se demuestre lo contrario. Los episodios febriles durante una neutropenia se clasifican en función de la presencia o no de confirmación microbiológica o clínica de la infección. Según esto, las complicaciones febriles de los pacientes oncológicos con neutropenia se clasifican como: 1) infecciones demostradas microbiológicamente (IDM) con bacteriemia (aislamiento de un patógeno significativo en uno o más hemocultivos); 2) IDM sin bacteriemia (aislamiento de un patógeno significativo de un foco de infección bien definido, en general la orina; las secreciones respiratorias obtenidas mediante técnicas estériles o en el aspirado de un absceso); 3) infecciones demostradas a nivel clínico en presencia de un cuadro clínico de naturaleza clara y objetivamente infecciosa, aunque sin confirmación microbiológica, y 4) fiebre no explicada o de origen desconocido de la que no existen pruebas clínicas o microbiológicas, pero cuya evolución clínica es compatible con una infección. El desarrollo de fiebre o signos de infección sin fiebre o incluso con hipotermia en un paciente oncológico neutropénico siempre debe hacer sospechar una infección, que debe recibir con rapidez un tratamiento antibacteriano empírico. La fiabilidad del tratamiento empírico se demuestra claramente a partir de los datos sobre la mortalidad secundaria a infecciones en pacientes oncológicos con bacteriemia de la década de 1960 en comparación con los datos actuales. Hace 50 años, cuando no se empleaba de forma habitual tratamiento empírico, la mortalidad llegaba al 90% en algunas series de pacientes neutropénicos con bacteriemia[91-93]. En los siguientes años, cuando se empezó a realizar tratamiento antibacteriano empírico, se comercializaron nuevos antibióticos y se mejoró de forma general el cuidado de soporte, la mortalidad disminuyó de forma espectacular. Aunque estos datos se deberían interpretar con cuidado porque se han obtenido en ensayos clínicos y no en estudios epidemiológicos ad hoc, resulta impresionante que, en los ensayos EORTC sobre tratamiento empírico realizados entre 1978 y 1995, la mortalidad global de las casi 800 bacteriemias demostradas se redujera del 21% al 7%. En concreto, la mortalidad a los 30 días por cualquier causa de los pacientes oncológicos con una bacteriemia por gramnegativos y grampositivos, es actualmente de sólo un 10% y un 6%, respectivamente[94]. Los estudios epidemiológicos puros, que incluyen a todos los pacientes, no sólo a los candidatos para entrar al ensayo clínico, muestran unas tasas ligeramente superiores, pero igual de aceptables (un 5% para grampositivos, un 18% para gramnegativos y un 13% para las bacteriemias polimicrobianas)[64], teniendo en consideración la mayor intensidad de los regímenes de quimioterapia. La experiencia reciente del Hospital S. Martino[65] sobre pacientes bacteriémicos sometidos a un TCMHP muestra una mortalidad global cruda a los 7 y 30 días de cada episodio de infección hematógena de un 11% y un 20%, respectivamente. La mortalidad precoz (7 días) fue del 7%, 17%, 22% y 14% para las bacteriemias por un germen grampositivo aislado, por un germen gramnegativo aislado, por hongos *(Candida)* y polimicrobianas, respectivamente. *Pseudomonas aeruginosa* (7/17, 41%) fue el patógeno más asociado a mortalidad a los 7 días.

PACIENTE DE BAJO RIESGO

Un cambio importante de la historia natural de las infecciones en los pacientes oncológicos ha sido el creciente número de pacientes con tumores sólidos que reciben dosis altas de quimioterapia y que desarrollan neutropenia y fiebre. Esto ha llevado a varios investigadores a darse cuenta de que no todos los pacientes oncológicos con neutropenia son iguales y que en algunos pacientes la evolución clínica de la fiebre durante una neutropenia es especialmente favorable. De hecho, aunque reciben regímenes intensivos, los pacientes con tumores sólidos no suelen seguir neutropénicos durante más de 8-10 días. En la mayor parte de los casos, los pacientes se estabilizan clínicamente a las 48 horas de la aparición de la fiebre y quedan afebriles en 3-4 días. Según este concepto, el tratamiento empírico de la neutropenia febril en los pacientes oncológicos no debería ser el mismo en todas las situaciones y en todos los pacientes, sino que se debería modular en función de los factores de riesgo individuales. Basándose en este concepto, se han realizado varios estudios para tratar de identificar a priori, de una forma científica y no empírica, cuáles son las poblaciones de pacientes de bajo riesgo. En el estudio MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)[95], los factores asociados a un buen pronóstico en adultos con cáncer neutropénicos y febriles fueron la «carga de enfermedad», que indica síntomas clínicos leves o moderados en el momento de presentación; la ausencia de hipotensión; la ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica; la existencia de un tumor sólido o, en los pacientes con tumores malignos hematológicos, la ausencia de antecedentes de infecciones por hongos; la situación ambulatoria; la ausencia de deshidratación, y una edad inferior a 60 años. Se asignó un peso a cada factor y se calculó una escala. En un estudio de validación, una escala del índice de riesgo superior a 21 identificó a pacientes de bajo riesgo con valores predictivos positivo y negativo de un 91% y un 36%, respectivamente. Con este umbral, la sensibilidad y la especificidad fueron de un 71% y un 68%, respectivamente, para un error de clasificación del 30%. Se ha elaborado y validado una escala similar para niños (tabla 309-7)[60]. Las escalas MASCC y pediátrica se han aplicado con éxito en la práctica clínica. Si se pueden reconocer de forma fiable los pacientes de bajo riesgo, el siguiente paso lógico sería tratar de darles un alta precoz o incluso realizar un tratamiento ambulatorio o domiciliario. Los avances que permiten el tratamiento ambulatorio son el acceso intravenoso a largo plazo mediante catéteres centrales de inserción periférica, catéteres tunelizados y vías totalmente implantadas con bombas programables; los antibióticos intravenosos de semivida larga, que se pueden administrar con seguridad en una sola dosis diaria; los antibióticos orales con una biodisponibilidad fiable y espectro de acción ampliado, y la existencia de equipos de médicos y enfermeros para la asistencia domiciliaria. Evidentemente, que el entorno doméstico debe estar limpio y ser estable; debe contar con servicios básicos, como teléfono, calefacción y refrigeración y agua corriente, y no debe estar demasiado alejado de un hospital. Además, algún familiar del paciente debería tener capacidad para realizar los cuidados básicos y controlar el catéter central y las infusiones intravenosas. En principio, los regímenes antibióticos para el tratamiento ambulatorio deberían incluir no sólo fármacos de amplio espectro de acción y buena tolerabilidad, sino también con una farmacocinética favorable, lo que permita una dosificación en una sola dosis de los fármacos intravenosos o una buena absorción oral. Por supuesto, la elección de la estrategia debe ser sopesada frente al tipo de patógenos implicados y el grado de resistencia antibiótica. Un primer abordaje que resultó fiable, seguro y comparable a una cefalosporina clásica con un aminoglucósido fue la administración en una sola dosis diaria de ceftriaxona más amikacina intravenosas de forma ambulatoria. El segundo paso fue probar un tratamiento oral frente a uno intravenoso. Dos estudios demostraron que el ciprofloxacino más la amoxicilina-ácido clavulánico eran igual de eficaces que el tratamiento intravenoso combinado convencional, aunque con algunos efectos secundarios digestivos. La tercera aproximación fue valorar el tratamiento oral con un único fármaco, empleando moxifloxacino de espectro ampliado, y los resultados de este tratamiento fueron favorables. Por último, se probó un abordaje que comenzaba con una cefalosporina intravenosa, para luego cambiar a otra oral; este abordaje resultó eficaz y seguro en niños con cáncer.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 309-7 Factores asociados a un riesgo bajo de infección grave o evolución clínica no complicada en los pacientes oncológicos febriles con neutropenia*

	Escala MASCC		Escala pediátrica
	Parámetro clínico	*Puntuación*	*Parámetro clínico*
Datos clínicos disponibles al comienzo de la neutropenia febril o poco después del ingreso	Carga de enfermedad: síntomas ausentes o leves	5	Hipotensión
	Ausencia de hipotensión	5	
	Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4	Recaída de la leucemia
	Tumor sólido o ausencia de antecedentes de infección fúngica previa	4	
	Ausencia de deshidratación	3	≤7 días desde la quimioterapia
	Paciente ambulatorio	3	
	Carga de enfermedad: síntomas moderados	3	
	Edad del paciente <60 años	2	
Datos de laboratorio disponibles tras el ingreso			Plaquetas ≤50.000/µl Proteína C reactiva ≥90 mg/l
Comentarios y valoración del riesgo	Los puntos atribuidos a la variable «carga de enfermedad» no son acumulativos. El valor máximo teórico de esta puntuación es de 26 puntos	Paciente de bajo riesgo: escala ≥21	**Paciente de bajo riesgo** Ausencia de todos estos parámetros Presencia de sólo uno de los siguientes parámetros: ≤ 7 días desde la quimioterapia *o* Plaquetas ≤50.000/µl **Paciente de alto riesgo** Presencia de uno de los siguientes parámetros: Hipotensión Recaída de la leucemia Proteína C reactiva ≥90 mg/l *o* Presencia concomitante de dos o más de los parámetros descritos

*Las escalas MASCC y pediátrica se han obtenido en estudios prospectivos y se han validado con una serie de datos independientes.
MASCC, estudio de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer.

Se ha demostrado también que el cambio de ciprofloxacino intravenoso a oral es una práctica segura en adultos que no han recibido este fármaco como profilaxis y se han obtenido resultados similares con ciprofloxacino oral administrado tras una sola dosis de ceftriaxona más amikacina intravenosa.

PACIENTE DE ALTO RIESGO

La composición específica del régimen de tratamiento empírico para la neutropenia febril en pacientes de alto riesgo sigue siendo controvertido y está sometido a cambios. Aunque los resultados de los ensayos clínicos desempeñan un papel clave en la elección, también se deberían tener en consideración otros factores, como las políticas locales de antibióticos, la estadística bacteriológica, los patrones de resistencia, la toxicidad de los antibióticos y el coste. Además, se debería contemplar una serie de factores relacionados con el paciente, como la presentación clínica, la insuficiencia orgánica y el estado de la enfermedad de base y la duración esperada de la neutropenia. En este momento, la escalada terapéutica (es decir, se comienza con una cobertura de espectro relativamente estrecho y posteriormente se ajusta según las necesidades) parece adecuada en la mayor parte de los casos. La monoterapia con un antibiótico β-lactámico frente a *Pseudomonas* (ceftacidima, cefepima o piperacilina-tazobactam) posiblemente represente el abordaje más racional en centros sin evidencia de aumento de los fenómenos de resistencia[96], y los carbepenemes se podrían emplear como tratamiento de segunda línea en pacientes con infecciones demostradas que no respondan. Los antibióticos se deberían administrar en dosis máximas y según el mejor protocolo de infusión en función de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. En una situación clínica convencional no se considera necesario combinar un aminoglucósido con un β-lactámico, dado que añade toxicidad sin ventajas clínicas. Esto se demostró claramente en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en el que se comparó la piperacilina-tazobactam con placebo frente al mismo fármaco con amikacina. En este momento sólo es posible recomendar la administración de amikacina como primera línea en el tratamiento antibacteriano empírico asociada a ceftriaxona para garantizar cierta cobertura frente a *Pseudomonas*. El uso empírico de un antibiótico frente a grampositivos, como vancomicina, teicoplanina o daptomicina, no se recomienda en ninguna guía, ni como tratamiento inicial ni en los pacientes que no respondan, salvo que se aísle un patógeno resistente[97]. Sin embargo, los datos sugieren que la resistencia frente a los antibióticos pronto puede tener importancia en las plantas de Hematología y Oncología. Por ejemplo, según la experiencia mencionada antes del Hospital S. Martino hemos observado un incremento de la incidencia de bacteriemias producidas por *S. aureus* resistente a meticilina, enterococos resistentes a ampicilina y gramnegativos resistentes a ciprofloxacino y productores de β-lactamasa de espectro extendido. Estos resultados nos llevaron a modificar el tratamiento empírico con un abordaje diversificado decreciente ajustado en función de la presentación clínica. El meropenem y la vancomicina constituyen el tratamiento empírico en pacientes que debutan con sepsis grave, shock séptico o sospecha de neumonía bacteriana para evitar el tratamiento inadecuado de la bacteriemia posiblemente producida por bacilos gramnegativos productores de β-lactamasa de espectro extendido y para conseguir un tratamiento adecuado de los enterococos y de los estafilococos resistentes a meticilina. Por eso, la vancomicina se interrumpe a los 3 días, si no es necesaria. La colistina se plantea como tratamiento de segunda línea cuando se aísla un gramnegativo resistente a múltiples fármacos, mientras que la linezolida se emplea en los casos de neumonía por estafilococos o enterococos. En los trastornos menos graves (p. ej., fiebre, ausencia de neumonía y situación hemodinámica estable), se sigue empleando un abordaje creciente, que emplea piperacilina-tazobactam como monoterapia empírica de primera línea. La administración combinada de amikacina puede ser una alternativa en algunos casos, aunque la nefrotoxicidad es un problema grave en poblaciones de alto riesgo.

La tabla 309-8 resume los posibles regímenes antibióticos principales para el tratamiento empírico de la neutropenia febril en distintas situaciones según los ensayos clínicos aleatorizados y las guías. Se debe recordar de nuevo que cada paciente es un ser humano diferente y una entidad clínica única y que todas las decisiones deben basarse en los aspectos clínicos, microbiológicos, epidemiológicos y relacionados con el paciente.

TABLA 309-8 Tratamientos empíricos durante la neutropenia febril

Tipo de paciente	*Fármaco*	*Vía de administración*	*Dosis pediátrica diaria (mg/kg)*	*Dosis diaria en adultos (mg)*	*Número de dosis divididas diarias*
Alto riesgo	Piperacilina-tazobactam	i.v.	300 (como piperacilina)	12.000 (como piperacilina)	3
	Ceftacidima	i.v.	100	6.000	3
	Cefepima	i.v.	100	4.000-6.000	3
	Meropenem	i.v.	60	3.000	3
	Imipenem cilastatina	i.v.	60-100 (como imipenem)	2.000-3.000 (como imipenem)	3-4
	Ciprofloxacino	i.v.	15-30	1.200-1.500	2
	Ceftriaxona	i.v.	80	2.000	1
	Amikacina	i.v.	20	1.000-1.500	1
	Presencia de lesiones cutáneas o sospecha de infección del CVC				
	Vancomicina	i.v.	40	2.000	2
	Teicoplanina	i.v.	10 (se debe administrar una dosis de carga de 10 mg/kg cada 12 horas el primer día de tratamiento)	600-1.200 (se debe administrar una dosis de carga de 600 mg cada 12 horas el primer día de tratamiento)	1 (se deben administrar dos dosis el primer día de tratamiento)
No de alto riesgo	Asociación				
	Amoxicilina-ácido clavulánico +	Oral	60 (como amoxicilina)	1.500-3.000 (como amoxicilina)	3
	Ciprofloxacino	Oral	30	1.500	2
	Tratamiento de recambio				
	Cefixima *o*	Oral	8	400	2
	Ciprofloxacino	Oral	30	1.500	2
Tratamiento antifúngico empírico o preventivo	Anfotericina B desoxicolato*	i.v.	0,5-1	0,5-1 mg/kg	1
	Anfotericina B liposómica	i.v.	3	3 mg/kg	1
	Anfotericina B en complejo lipídico	i.v.	5	5 mg/kg	1
	Caspofungina	i.v.	50 mg/m² en menores de 12 años	70 el primer día, 50 los días siguientes	1
	Voriconazol	i.v.	7 mg/kg cada 12 horas en menores de 12 años	6 mg/kg cada 12 horas ×2, después 4 mg/kg cada 12 horas	2
	Fluconazol†	i.v.	6-10	400	1

*Contraindicado en presencia de factores de riesgo de toxicidad renal (p. ej., alteraciones basales de la función renal, otros medicamentos nefrotóxicos, como antibióticos aminoglucósidos, y antecedentes de toxicidad previa).
†En los pacientes con bajo riesgo de infección invasiva por hongos.
CVC, catéter venoso central.

MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO

Los cambios de tratamiento frecuentes son habituales en los pacientes oncológicos con fiebre persistente y granulocitopenia. Las infecciones confirmadas a nivel microbiológico se deberían tratar con antibióticos frente a los cuales sea sensible in vitro el patógeno aislado, aunque la situación clínica del paciente mejore de forma espontánea. También resulta adecuado cuando sean evidentes los signos de fracaso del tratamiento (tabla 309-9) o cuando la clínica sea sugestiva de una etiología específica, que posiblemente no quede cubierta por los antibióticos elegidos (p. ej., infección relacionada con el catéter, celulitis perianal y tiflitis abdominal). Resulta más controvertido qué se debe hacer cuando el paciente sigue febril aunque sin signos de deterioro clínico evidentes, pero también cuando no existen datos clínicos o microbiológicos que confirmen la infección (fiebre no explicada o de origen desconocido) o en infecciones confirmadas debidas a patógenos sensibles al régimen empírico inicial in vitro. En general, la buena práctica clínica en enfermedades infecciosas sugiere que la persistencia de la fiebre no indica de forma obligatoria un fracaso del régimen antibiótico administrado, sobre todo cuando el paciente está estable desde el punto de vista clínico. Un paciente febril con neutropenia y bacteriemia puede necesitar 2-7 días para que la fiebre desaparezca, aunque el patógeno aislado sea sensible al régimen de antibióticos asignado. Por tanto, es probable que en los pacientes febriles, pero que están en buena situación clínica, la mejor opción clínica sea simplemente una vigilancia expectante. Existen pocas pruebas de que se pueda recomendar de forma generalizada una sucesión progresiva y planificada de tratamientos antibióticos en los pacientes oncológicos.

TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EMPÍRICO O PREVENTIVO

El tratamiento antifúngico empírico consiste en la administración de un fármaco antifúngico a un paciente oncológico con neutropenia y fiebre persistente tras un período de tratamiento antibacteriano empírico variable, cuando no se demuestra una infección fúngica a nivel clínico, microbiológico o radiológico[98]. Los motivos de esta práctica se basan en antiguos estudios de autopsia en los que se demostraban infecciones fúngicas no diagnosticadas en vida y en dos estudios

TABLA 309-9 Definición propuesta de fracaso del tratamiento antibacteriano empírico a partir de la experiencia de los estudios de la EORTC-IATG

- Persistencia de la fiebre (>39 °C) y escalofríos tras 24-48 horas de tratamiento.
- Reaparición de la fiebre (>38 °C) tras al menos 24 horas de defervescencia.
- Progresión del síndrome séptico al fracaso orgánico.
- Desarrollo de coagulación intravascular diseminada, síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia multiorgánica.
- Persistencia de cultivos positivos en el lugar de la infección o la sangre tras 24 horas de tratamiento.
- Recaída de la infección primaria.
- Aparición de una infección nueva.

EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; IATG, International Antimicrobial Therapy Group.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aleatorizados con participación de menos de 200 pacientes en total. Estos estudios no fueron doble ciego ni se controlaron con placebo y no llegaron a la conclusión de que el tratamiento antifúngico empírico aportara ventajas indudables. En ambos estudios, la potencia estadística de los resultados observados fue muy pequeña, sobre todo para el análisis de subgrupos. A pesar de todo, el tratamiento antifúngico empírico en los pacientes oncológicos con fiebre persistente y granulocitopenia se ha convertido en una práctica frecuente en muchos centros oncológicos del planeta y muchos fármacos han sido ensayados para esta indicación. Salvo en los primeros estudios, que emplearon como criterio de resultado fundamental la persistencia de la fiebre y la supervivencia, la mayor parte de los estudios han empleado un criterio de resultado clínico compuesto muy discutido, que incluyó cinco criterios (defervescencia, ausencia de interrupción del tratamiento por toxicidad, tratamiento de las infecciones fúngicas de base, prevención de las infecciones fúngicas intercurrentes y supervivencia). En general, ninguno de los fármacos resultó significativamente más eficaz que el control y las diferencias sólo se basaron en una menor toxicidad. Cada vez existe más conciencia de que este abordaje empírico ha provocado un sobretratamiento tremendo de un simple síntoma (fiebre). Este argumento y los recientes avances en el diagnóstico están complicando cada vez más la práctica del tratamiento empírico y han favorecido el desarrollo del abordaje preventivo. De una forma resumida se puede decir que el tratamiento preventivo busca tratar una enfermedad fúngica cuando existe un diagnóstico sugestivo, aunque no definitivo. La exigencia para iniciar este tratamiento preventivo es un resultado radiológico (tomografía computarizada pulmonar) o microbiológico (galactomanano de *Aspergillus* en suero o líquido de lavado broncoalveolar [BAL] y detección citológica de hifas de hongos o resultado positivo del cultivo del esputo o el líquido de BAL). Se discute si la existencia de un infiltrado pulmonar es suficiente o si son precisos signos radiológicos típicos para comenzar el tratamiento antifúngico. Algunos centros comienzan el tratamiento cuando existen signos radiológicos y confirmación de laboratorio, mientras que otros actúan de una forma más conservadora e inician el tratamiento cuando detectan un resultado de galactomanano positivo o un infiltrado, sea cual sea el primer criterio en cumplirse. A pesar de estas diferencias de interpretación, algún tipo de tratamiento preventivo se está convirtiendo en la norma, al menos en los centros europeos y al menos en los que estas técnicas diagnósticas están disponibles y bien organizadas. Esta aproximación reduce el número de pacientes expuestos de forma innecesaria a un antifúngico. La tabla 309-8 resume los fármacos indicados para el tratamiento antifúngico empírico o preventivo. Entre los empleados para el tratamiento empírico están la anfotericina B liposomal, la caspofungina y el itraconazol, mientras que el fármaco aprobado para tratar la aspergilosis invasiva es el voriconazol, seguido de la anfotericina B liposomal, considerando como alternativa la caspofungina, sobre todo cuando sea esencial la ausencia de toxicidad. Ningún fármaco se ha aprobado para el tratamiento preventivo.

TRATAMIENTO INICIAL DE UN PACIENTE NEUTROPÉNICO CON UN ORIGEN DE LA INFECCIÓN CONOCIDO

Paciente con una infección asociada al catéter

Algunos centros realizan el tratamiento empírico ante la sospecha de una infección relacionada con un CVC permanente en pacientes con neutropenia febril, a pesar de las recomendaciones de las guías de no hacerlo sin un motivo específico, como shock séptico, infección rápidamente progresiva, infección en el lugar de salida o el túnel o datos del hemocultivo sugestivos de origen en el catéter (v. cap. 302). Otra excepción al uso de la monoterapia son los centros que presentan frecuentes sepsis originadas en el catéter por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina u otros patógenos resistentes a la monoterapia habitual de los pacientes neutropénicos. Aunque el tratamiento inicial puede no cubrir los estafilococos coagulasa-negativos, estas bacterias crecen con rapidez en el hemocultivo y producen una infección en general más indolente. La elección del régimen antibiótico ante una sospecha de sepsis por el catéter depende de la epidemiología de las infecciones relacionadas con el CVC en cada centro concreto y de la función renal y otras características del paciente determinado. Por el contrario, la inclusión empírica de un fármaco antifúngico no parece adecuada dada la incidencia relativamente baja de candidemia en esta situación clínica. Tras identificar el patógeno responsable, se debería ajustar el tratamiento en función de su patrón de sensibilidad. Para opciones terapéuticas más específicas, véase el capítulo 302.

Paciente oncológico febril con infiltrados pulmonares

La elección del tratamiento empírico en pacientes neutropénicos con infiltrado pulmonar dependerá del tipo de infiltrado y del momento de aparición del mismo en relación con la aparición de la fiebre y los datos epidemiológicos o de la historia. Por ejemplo, los estreptococos viridans son una causa frecuente de síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) en pacientes neutropénicos con una mucositis oral grave. Si existe esta posibilidad, la elección más lógica será una penicilina combinada con un glucopéptido. Si la neumonía forma parte de la presentación clínica inicial de una neutropenia febril, es probable que el patógeno responsable de la infección sea un germen oportunista típico de pacientes con neutropenia (*S. aureus*, *Klebsiella* o *P. aeruginosa*). Por tanto, se debería emplear el mismo régimen antibiótico empleado para la neutropenia febril en pacientes de alto riesgo, aunque cabe esperar que la evolución clínica sea grave y complicada. Por el contrario, cuando la neumonía parece ser una infección intercurrente en un paciente que ya recibe tratamiento con antibióticos de amplio espectro, se podrá plantear una etiología fúngica y será lógico incluir un tratamiento antifúngico, aunque siempre existe la posibilidad de que sea un patógeno bacteriano resistente, como *Legionella* o *M. pneumoniae*. La neumonía intersticial es relativamente rara durante la neutropenia, aunque está descrita. En este caso, las etiologías posibles son CMV, virus de la gripe, *P. jirovecii* y *Mycoplasma pneumoniae*. Se deberían aplicar las medidas diagnósticas adecuadas y ajustar el tratamiento en consecuencia.

Paciente oncológico febril con síntomas abdominales

Los pacientes neutropénicos febriles pueden presentar signos y síntomas digestivos, como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, además de fiebre. En estos pacientes, la primera elección es el tratamiento conservador inicial con reposo intestinal, líquidos intravenosos, nutrición parenteral total y antibióticos de amplio espectro con actividad antianaerobia. En algunos casos (3-6%) de pacientes que reciben tratamiento agresivo por una leucemia aguda se produce una enterocolitis florida neutropénica, que es un síndrome clínico grave caracterizado por fiebre, dolor abdominal intenso y, en ocasiones, diarrea hemorrágica, que evoluciona a abdomen agudo y shock séptico. En los centros con una incidencia alta de infección por *C. difficile* se debería plantear el tratamiento antibiótico frente a este patógeno como abordaje terapéutico inicial (v. cap. 96). La intervención quirúrgica no está indicada generalmente, aunque puede estarlo si existe obstrucción, perforación, hemorragia digestiva persistente a pesar de la corrección de la trombocitopenia y la coagulopatía y deterioro clínico.

OTROS TRATAMIENTOS

Transfusiones de granulocitos

Las transfusiones de granulocitos de donantes estimulados con factores de crecimiento se ha propuesto para casos desesperados de infecciones fúngicas y bacterianas con riesgo vital en pacientes con neutropenia persistente con escasas opciones de recuperación rápida. Los datos que confirman su eficacia clínica proceden exclusivamente de casos aislados y series cortas y los resultados no son uniformes[99]. En cualquier caso, el número medio de granulocitos recogidos para los adultos debería ser superior a 1×10^{10}.

Uso de factores estimuladores de las colonias

Muchos casos publicados han sugerido que los factores de crecimiento son eficaces como tratamiento de las infecciones bacterianas o fúngicas graves con riesgo vital. Sin embargo, un metaanálisis publicado en 2002 indicó que el uso generalizado y sistemático de G-CSF como tratamiento de la neutropenia febril no era eficaz[100]. En cualquier caso, la administración de G-CSF (5 µg/kg/día) puede ser una opción en pacientes con fiebre y neutropenia que presentan un riesgo alto de complicaciones

asociadas a la infección o que tienen factores pronósticos predictivos de mala evolución clínica, como neutropenia prolongada (>10 días) y profunda ($<0{,}1 \times 10^9$/l), edad superior a los 65 años, enfermedad primaria no controlada, neumonía, hipotensión y disfunción multiorgánica (síndrome séptico). Se debería recordar también que en los pacientes con aspergilosis pulmonar una recuperación (demasiado) rápida del recuento de granulocitos puede asociarse a la aparición de complicaciones graves, como neumotórax o hemoptisis mortal.

Uso de esteroides

Se sigue discutiendo el uso de esteroides en el shock séptico, aunque se ha planteado que las dosis bajas pueden ser un tratamiento adyuvante eficaz en pacientes con síndrome séptico. Sin embargo, en los pacientes neutropénicos con bacteriemia y SDRA (en estos casos, los agentes etiológicos más importantes son los estreptococos viridans) o cuando existe una neumonía por *P. jirovecii,* los corticoides se han defendido como una opción terapéutica útil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;**19**:2201-5.
2. van der Velden WJFM, Blijlevens NMA, Feuth T, et al. Febrile mucositis in haematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transpl* 2009;**43**:55-60.
3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;**64**:328-40.
4. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975;**135**:715-9.
5. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1296-304.
6. Chehata S, Grira C, Legrand P, et al. Applying the concept of healthcare-associated infections to hematology programs. *Haematologica* 2006;**91**:1414-7.
7. Castagnola E, Conte M, Parodi S, et al. Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children with high risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;**49**:672-7.
8. Haupt R, Romanengo M, Fears T, et al. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2001;**37**:2413-9.
9. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002;**117**:444-50.
10. Urrea M, Rives S, Cruz O, et al. Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients: results of a prospective incidence study. *Am J Infect Control* 2004;**32**:205-8.
11. Simon A, Fleischhack G, Hasan C, et al. Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;**21**:592-6.
12. Castagnola E, Caviglia I, Pistorio A, et al. Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukaemia treatment: a 13-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2005;**41**:1439-45.
13. Dettenkofer M, Wenzler-Röttele S, Babikir R, et al. Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone marrow or peripheral blood stem cell transplant: a multicenter project. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:926-31.
14. Vekemans M, Robinson J, Georgala A, et al. Low mannose-binding lectin concentration is associated with severe infection in patients with hematological cancer who are undergoing chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:1593-601.
15. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;**142**:979-95.
16. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;**353**:977-8.
17. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;**353**:988-9.
18. Simon A, Bode U, Fleischhack G, et al. Surveillance of nosocomial infections in pediatric cancer patients. *Am J Infect Control* 2005;**33**:611.
19. Lehrnbecher T, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Prophylactic human granulocyte colony-stimulating factor after induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2007;**109**:936-43.
20. Simon A, Ammann RA, Bode U, et al. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis* 2008;**8**:70.
21. Paulus SC, van Saene HK, Hemsworth S, et al. A prospective study of septicaemia on a paediatric oncology unit: a three-year experience at the Royal Liverpool Children's Hospital, Alder Hey. *UK. Eur J Cancer* 2005;**41**:2132-40.
22. Madani TA. Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection* 2000;**28**:367-73.
23. Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study—Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1161-70.
24. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, et al. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004;**18**:72-7.
25. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;**91**:1068-75.
26. Girmenia C, Lo Coco F, Breccia M, et al. Infectious complications in patients with acute promyelocytic leukaemia treated with the AIDA regimen. *Leukemia* 2003;**17**:925-30.
27. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;**346**:225-34.
28. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;**351**:1391-402.
29. Castagnola R, Faraci M, Moroni C, et al. Invasive mycoses in children receiving hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;**41**:S107-11.
30. Caira M, Girmenia C, Fadda RM, et al. Invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia and in those submitted to allogeneic hemopoietic stem cell transplant: who is at highest risk? *Eur J Haematol* 2008;**81**:242-3.
31. Auletta JJ, O'Riordan MA, Nieder ML. Infections in children with cancer: a continued need for the comprehensive physical examination. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;**21**:501-8.
32. Carlisle PS, Gucalp R, Wiernik PH. Nosocomial infections in neutropenic cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;**14**:320-4.
33. Laws HJ, Kobbe G, Dilloo D, et al. Surveillance of nosocomial infections in paediatric recipients of bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation during neutropenia, compared with adult recipients. *J Hosp Infect* 2006;**62**:80-8.
34. Fratino G, Molinari AC, Parodi S, et al. Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices. *Ann Oncol* 2005;**16**:648-54.
35. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006;**81**:1159-71.
36. Castagnola E, Fratino G, Valera M, et al. Correlation between "malfunctioning events" and catheter-related infections in pediatric cancer patients bearing tunneled indwelling central venous catheter: results of a prospective observational study. *Support Care Cancer* 2005;**13**:757-9.
37. Castagnola E, Molinari AC, Giacchino M, et al. Incidence of catheter-related infections within 30 days from insertion of Hickman-Broviac catheters. *Pediatr Blood Cancer* 2007;**48**:35-8.
38. Hengartner H, Berger C, Nadal D, et al. Port-A-Cath infections in children with cancer. *Eur J Cancer* 2004;**40**:2452-8.
39. Povoski SP. A prospective analysis of the cephalic vein cut-down approach for chronic indwelling central venous access in 100 consecutive cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2000;**7**:496-502.
40. Biffi R, Corrado F, de Braud F, et al. Long-term, totally implantable central venous access ports connected to a Groshong catheter for chemotherapy of solid tumours: experience from 178 cases using a single type of device. *Eur J Cancer* 1997;**33**:1190-4.
41. Cogliati AA, Dell'Utri D, Picardi A, et al. Central venous catheterization in pediatric patients affected by hematological malignancies. *Haematologica* 1995;**80**:448-50.
42. Cheong K, Perry D, Karapetis C, et al. High rate of complications associated with peripherally inserted central venous catheters in patients with solid tumours. *Intern Med J* 2004;**34**:234-8.
43. Harter C, Ostendorf T, Bach A, et al. Peripherally inserted central venous catheters for autologous blood progenitor cell transplantation in patients with haematological malignancies. *Support Care Cancer* 2003;**11**:790-4.
44. Openshaw KL, Picus D, Hicks ME, et al. Interventional radiologic placement of Hohn central venous catheters: results and complications in 100 consecutive patients. *J Vasc Interv Radiol* 1994;**5**:111-5.
45. Raad I, Davis S, Becker M, et al. Low infection rate and long durability of nontunneled silastic catheters: a safe and cost-effective alternative for long-term venous access. *Arch Intern Med* 1993;**153**:1791-6.
46. Penel N, Neu JC, Clisant S, et al. Risk factors for early catheter-related infections in cancer patients. *Cancer* 2007;**110**:1586-92.
47. Abedin S, Kapoor G. Peripherally inserted central venous catheters are a good option for prolonged venous access in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;**51**:251-5.
48. Allen RC, Holdsworth MT, Johnson CA, et al. Risk determinants for catheter-associated blood stream infections in children and young adults with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;**51**:53-8.
49. Beekmann SE, Henderson DK. Infections caused by percutaneous intravascular devices. In: Mandell GL, Bennett JE, Doolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 3347-62.
50. Koo S, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating monoclonal antibodies used in the treatment of hematologic malignancy. *Natl Compr Canc Netw* 2008;**6**:202-13.
51. Capone A, Valle M, Proietti F, et al. Postoperative infections in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2007;**96**:507-13.
52. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;**22**:3284-92.
53. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol* 2006;**13**:635-44.
54. Mortenson MM, Schneider PD, Khatri VP, et al. Immediate breast reconstruction after mastectomy increases wound complications: however, initiation of adjuvant chemotherapy is not delayed. *Arch Surg* 2004;**139**:988-91.
55. Penel N, Yazdanpanah Y, Chauvet M, et al. Prevention of surgical site infection after breast cancer surgery by targeted prophylaxis antibiotic in patients at high risk of surgical site infection. *J Surg Oncol* 2007;**96**:124-9.
56. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, et al. Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection results of prospective surveillance. *Ann Surg* 2006;**244**:758-63.
57. Morris CD, Sepkowitz K, Fonshell C, et al. Prospective identification of risk factors for wound infection after lower extremity oncologic surgery. *Ann Surg Oncol* 2003;**10**:778-82.
58. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, et al. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients: over a decade of experience at a comprehensive cancer center. *Cancer* 2005;**104**:422-6.
59. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1295-301.
60. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:678-83.
61. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001;**19**:3415-21.
62. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1103-10.
63. Reich G, Cornely OA, Sandherr M, et al. Empirical antimicrobial monotherapy in patients after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a randomised, multicentre trial. *Br J Haematol* 2005;**130**:265-70.
64. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;**30**:S51-9.
65. Mikulska M, Del Bono V, Raiola AM, et al. Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;**15**:47-53.
66. Zahar JR, Farhat H, Chachaty E, et al. Incidence and clinical significance of anaerobic bacteraemia in cancer patients: a 6-year retrospective study. *Clin Microbiol Infect* 2005;**11**:724-9.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

67. Gorschlüter M, Hahn C, Ziske C, et al. Low frequency of enteric infections by *Salmonella, Shigella,* Yersinia and Campylobacter in patients with acute leukemia. *Infection* 2002;**30**:22-5.
68. Libshitz HI, Pannu HK, Elting LS, et al. Tuberculosis in cancer patients: an update. *J Thorac Imaging* 1997;**12**:41-6.
69. Jagarlamudi R, Kumar L, Kochupillai V, et al. Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Med Oncol* 2000;**17**:111-6.
70. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:1417-2.
71. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:199-205.
72. Pazos C, Ponton J, Del Palacio A. Contribution of (1-3)-β-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:299-305.
73. Senn L, Robinson JO, Schmidt S, et al. 1,3-β-D-Glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:878-85.
74. Cornet M, Fleury L, Maslo C, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *J Hosp Infect* 2002;**51**:288-96.
75. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol* 2005;**43**:S49-58.
76. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, et al. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics* 2006;**117**:e711-6.
77. Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis* spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2004;**17**:770-82.
78. Han XY. Epidemiologic analysis of reactivated cytomegalovirus antigenemia in patients with cancer. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:1126-32.
79. Leibovici L, Paul M, Cullen M, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer* 2006;**107**:1743-51.
80. Anonymous. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. The GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *Ann Intern Med* 1991;**115**:7-12.
81. Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, et al. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *Eur J Cancer Suppl* 2007;**5**:5-12.
82. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg A, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007;**34**:5471-89.
83. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;**356**:348-59.
84. Cornely OA, Ullmann AJ. Numbers needed to treat with posaconazole prophylaxis to prevent invasive fungal infection and death. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1626-8.
85. Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:1584-91.
86. Hernández-Cruz B, Ponce-de-León-Rosales S, Sifuentes-Osornio J, et al. Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 1999;**17**:81-7.
87. Timmer-Bonte JN, Tjan-Heijnen VC. Febrile neutropenia: highlighting the role of prophylactic antibiotics and granulocyte colony-stimulating factor during standard dose chemotherapy for solid tumors. *Anticancer Drugs* 2006; **17**:881-9.
88. Levenga TH, Timmer-Bonte JNH. Review of the value of colony stimulating factors for prophylaxis of febrile neutropenic episodes in adult patients treated for haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;**138**:146-52.
89. Wittman B, Horan J, Lyman GH. Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2006;**32**:298-303.
90. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in chronic lymphocytic leukemia: results of a cross-over study. *Haematologica* 1996;**81**:121-6.
91. DuPont HL, Spink WW. Infections due to gram-negative organisms: an analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958-1966. *Medicine (Baltimore)* 1969;**48**:307-32.
92. Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY, et al. Fever and infection in leukemic patients: a study of 494 consecutive patients. *Cancer* 1978;**41**:1610-22.
93. Chang HY, Rodriguez V, Narboni G, et al. Causes of death in adults with acute leukemia. *Medicine (Baltimore)* 1976;**55**:259-68.
94. Viscoli C. EORTC International Antimicrobial Therapy Group. Management of infection in cancer patients: studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer* 2002;**38**:S82-7.
95. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;**18**:3038-51.
96. Drgona L, Paul M, Bucaneve G, et al. The need for aminoglycosides in combination with beta-lactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia. *Eur J Cancer Suppl* 2007;**5**:13-22.
97. Cometta A, Marchetti O, Calandra T. Empirical use of anti–gram-positive antibiotics in febrile neutropaenic cancer patients with acute leukaemia. *Eur J Cancer Suppl* 2007;**5**:23-31.
98. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T. Empirical antifungal therapy in neutropaenic cancer patients with persistent fever. *Eur J Cancer Suppl* 2007;**5**:32-42.
99. van de Wetering MD, Weggelaar N, Offringa M, et al. Granulocyte transfusions in neutropaenic children: a systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 2007;**4**: 2082-9.
100. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002;**10**:181-8.

310

Factores de riesgo y abordaje de las infecciones en los receptores de trasplantes

J. STEPHEN DUMMER | LORA D. THOMAS

El trasplante de órganos con buenos resultados clínicos se logró en 1954, cuando se consiguió evitar la barrera inmunológica frente al trasplante de una forma ingeniosa en unos pocos pacientes con insuficiencia renal empleando órganos de donantes que eran gemelos idénticos a los pacientes[1]. Posteriormente se trató de realizar el trasplante de órganos de individuos genéticamente distintos mediante irradiación linfoide para suprimir la respuesta inmunitaria del receptor frente al aloinjerto, pero estos esfuerzos sólo obtuvieron éxito en algunas ocasiones. A principios de la década de 1960 se introdujeron regímenes de inmunosupresión con azatioprina y corticoides, que permitieron controlar de forma más eficaz el rechazo del aloinjerto, que no sólo resultaba sostenible, sino que se podía ajustar en función de las circunstancias individuales de cada paciente. Este avance catapultó el trasplante renal más allá de una fase experimental y los trasplantes renales de familiar vivo y de cadáver se convirtieron en una parte de la práctica clínica habitual. Los intentos de conseguir trasplantes cardíacos y hepáticos plantearon más dificultades y estos esfuerzos clínicos siguieron limitados a unos pocos programas especializados durante más de una década. El siguiente avance más importante durante el desarrollo de los trasplantes fue la introducción de la ciclosporina a principios de la década de 1980. Este avance permitió una notable expansión de los trasplantes cardíacos y hepáticos, facilitó un crecimiento mayor de los trasplantes renales y posibilitó los trasplantes pulmonares. Actualmente en EE.UU. se realizan más de 28.000 trasplantes de órganos sólidos cada año y la mayor parte de los pacientes conservan los injertos y sobreviven muchos años tras el trasplante[2]. En consecuencia, ahora se encuentran de forma habitual pacientes con distintos tipos de trasplantes en la práctica general.

Salvo por los aspectos relativos a la función y rechazo del órgano trasplantado, las infecciones son el problema más importante después de un trasplante. Las manifestaciones clínicas de la infección son variables y dependen del patógeno responsable de la infección, el estado inmunológico previo del huésped, el tipo de trasplante, el tiempo transcurrido desde el mismo y el grado de inmunosupresión farmacológica. Recordando esta complejidad, resulta útil abordar algunos principios generales que pueden facilitar el diagnóstico, manejo y comprensión de las infecciones tras el trasplante.

Para que se produzca una infección es necesario un huésped susceptible y un patógeno. Los receptores de trasplantes no muestran la misma susceptibilidad a todos los patógenos. Por ejemplo, la mayor parte de los enterovirus no parecen infectar a los receptores de trasplantes con una frecuencia o gravedad mayor que a los huéspedes normales. Un receptor de trasplante puede ser bastante susceptible a un patógeno determinado, pero mostrar un bajo riesgo de infección por falta de exposición. Así, por ejemplo, es raro encontrar casos de tuberculosis en la mayor parte de los centros de trasplantes de los países desarrollados, pero puede suponer un problema grave en los trasplantados de regiones del mundo o entornos clínicos en los que resulte imposible evitar la infección[3]. De un modo similar, los receptores de trasplantes sin antecedentes de exposición a citomegalovirus (CMV) que reciben órganos de donantes seronegativos para CMV muestran un riesgo bajo de infección por CMV, independientemente del grado de inmunosupresión. En la práctica clínica, el médico puede y debe utilizar este tipo de información para valorar la susceptibilidad de cada individuo ante los patógenos importantes.

Las infecciones son más frecuentes y variadas durante los primeros 6 meses tras el trasplante[4]. Durante este período los pacientes presentan todos los factores de riesgo de las infecciones (tabla 310-1). Pueden seguir afectados, de forma directa o indirecta, por la enfermedad de base; se han sometido a una cirugía mayor y han permanecido en la unidad de cuidados intensivos; tienen riesgo de infección nosocomial y de las heridas, y han recibido dosis elevadas de fármacos inmunosupresores, lo que puede condicionar que el aloinjerto funcione mal por rechazo u otros factores. Este período precoz supone el momento con máximo riesgo de infección por gérmenes oportunistas como CMV, *Nocardia, Aspergillus, Pneumocystis* o *Toxoplasma*. Estos patógenos recibieron gran atención en los primeros estudios publicados sobre las infecciones relacionadas con trasplantes, pero en tiempos más recientes su repercusión clínica se ha reducido por el uso generalizado de regímenes antimicrobianos profilácticos en las fases precoces tras el trasplante[5]. Estos regímenes han eliminado casi por completo algunas complicaciones infecciosas, como las neumonías por *Pneumocystis,* al tiempo que han permitido un control importante, aunque todavía imperfecto, de otras, como la infección por CMV. Con el tiempo, en general unos 6-9 meses después del trasplante, el riesgo de infección tiende a disminuir. Esto permite reducir el nivel de vigilancia, salvo en los pacientes concretos en los que el riesgo siga siendo elevado porque sigan necesitando dosis altas de inmunosupresión.

Factores del huésped de la infección

Las enfermedades crónicas del receptor de un trasplante pueden persistir o incluso empeorar tras el trasplante (v. tabla 310-1). La enfermedad básica que justificó el trasplante se puede curar con la intervención, aunque en ocasiones no es así. Los pacientes sometidos a trasplante por una infección fulminante por virus de la hepatitis B (VHB) suelen eliminar el virus, pero las infecciones crónicas por VHB o por virus de la hepatitis C (VHC) persisten en la mayor parte de los pacientes tras el trasplante[6]. Los efectos sobre los órganos diana de la diabetes mellitus a nivel de los vasos y los nervios siguen siendo un problema grave en los diabéticos sometidos a trasplante renal y predisponen a este tipo de pacientes al desarrollo de infecciones de los tejidos blandos y del tracto urinario[7]. Los receptores de un trasplante de pulmón único tienen riesgo de infección del pulmón nativo como consecuencia de los problemas estructurales ocasionados por la enfermedad pulmonar de base[8]. Otros trastornos médicos preexistentes, como la enfermedad vesicular o la diverticulosis, pueden estar quiescentes desde el punto de vista clínico antes del trasplante y manifestarse por vez primera tras el trasplante, momento en que su detección y tratamiento se ven complicados por el tratamiento inmunosupresor crónico.

Además del trastorno de base del paciente, algunos fármacos, sobre todo los antibióticos e inmunosupresores, influyen en el tipo y gravedad de las infecciones en el período precoz tras el trasplante. Por ejemplo, los receptores de trasplante hepático que reciben antibioterapia o corticoides antes de la intervención pueden tener más riesgo de desarrollar infecciones sistémicas por *Candida* tras el trasplante[9]. Los candidatos al trasplante pulmonar que han recibido corticoides y otros inmunosupresores para tratamiento de la fibrosis pulmonar pueden sufrir una reactivación de una infección asintomática por CMV antes de llegar a recibir el trasplante y pueden tener un mayor riesgo de sufrir enfermedad por este virus tras el trasplante[10].

Efectos del tipo de trasplante

El tipo de trasplante es un importante determinante del tipo de infecciones que se producen a continuación. Los lechos de la cirugía mayor son vulnerables a las infecciones bacterianas y fúngicas. El órgano

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 310-1 Factores que contribuyen a la infección tras el trasplante

Categoría	*Ejemplos y comentarios*
Factores del huésped previos al trasplante	
Trastornos médicos de base e infecciones crónicas	Trastornos que persisten o recidivan (virus de la hepatitis B y C, diabetes mellitus)
	Trastornos que se exacerban (bronquitis crónica, enfermedad vesicular)
Ausencia de inmunidad específica	Facilita importantes infecciones primarias (p. ej., citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la varicela-zóster, toxoplasmosis)
Colonización previa	Bacilos gramnegativos nosocomiales, *Candida*, estafilococos, enterococos resistentes a vancomicina
Infección latente o críptica previa	La reactivación produce infección clínica (tuberculosis, citomegalovirus, virus del herpes simple y varicela-zóster, *Trypanosoma cruzi* y posiblemente *Pneumocystis*)
Medicamentos previos	Los fármacos inmunosupresores y los antibióticos condicionan la susceptibilidad a la infección tras el trasplante
Factores del trasplante	
Tipo de órgano trasplantado	El sitio del trasplante y el aloinjerto son los lugares de infección más frecuentes
	El aloinjerto puede transmitir una infección o ser más susceptible a sufrirla por las lesiones isquémicas o reacciones del aloinjerto
Traumatismo quirúrgico	Estrés quirúrgico, duración de la cirugía
Inmunosupresión	
Fármacos inmunosupresores	Corticoides, azatioprina y otros citotóxicos, ciclosporina, tacrolimús, rapamicina, sueros antilinfocito monoclonales y policlonales
Inmunosupresión infecciosa	La infección primaria por citomegalovirus y la infección crónica por virus de la hepatitis C se asocian a más infecciones fúngicas y bacterianas
Reacciones del aloinjerto	
Reacción injerto contra huésped	Afecta a todos los aspectos de la inmunidad y es un factor fundamental en la infección bacteriana, viral o fúngica en el trasplante de células madre
Reacción huésped contra injerto	Posible cofactor en la infección del aloinjerto

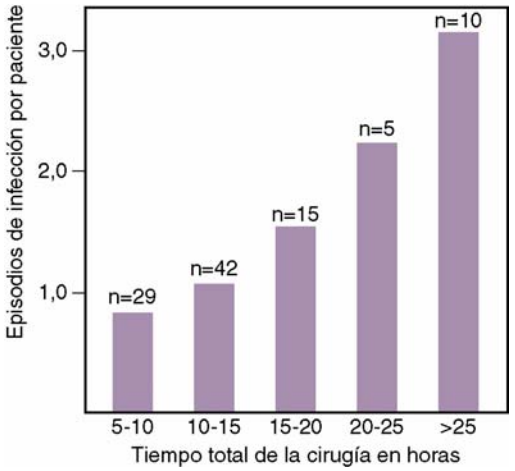


Figura 310-1 Frecuencia de las infecciones graves en relación con la duración de la cirugía de trasplante hepático. *(Datos tomados de la referencia 2.)*

trasplantado debe sobrevivir fuera del organismo y recuperar después una irrigación adecuada para conseguir su integridad funcional. Pueden producirse reacciones frente al aloinjerto de tipo huésped contra injerto o injerto contra huésped (v. tabla 310-1). Se sabe que estas reacciones reducen la resistencia frente a las infecciones virales y contribuyen a que el injerto se convierta en un *locus minoris resistentiae*[11]. Los datos recogidos durante la década de 1980 demostraron que el origen más frecuente de infección en los receptores de trasplantes sólidos era el lecho del trasplante[12-15]. En los receptores de trasplante medular no existe un lecho quirúrgico, pero son especiales porque, además de tener una depresión de la inmunidad celular, igual que los demás tipos de trasplantes, sufren una leucopenia con depresión de la inmunidad humoral y esto incrementa su vulnerabilidad ante muchos tipos distintos de infecciones.

La contribución a la infección de los factores quirúrgicos queda mejor ilustrada por el trasplante hepático[15,16]. En este tipo de cirugía, la función de las anastomosis biliares y vasculares en el hilio hepático es la más vulnerable. Por ejemplo, la mayor parte de los abscesos en el hígado trasplantado se deben a una isquemia hepática secundaria a trombosis de la arteria hepática o a la obstrucción al flujo biliar secundaria a las estenosis biliares[15]. También existe una sorprendente correlación entre el número total de horas que los pacientes pasaron en quirófano y el número medio de episodios de infección por paciente (fig. 310-1)[15]. Resulta indudable que la duración de estas intervenciones refleja muchos factores de riesgo individuales, como el estrés quirúrgico, la pérdida de sangre y líquidos corporales, las lesiones tisulares directas y los distintos trastornos metabólicos que se pueden producir durante una cirugía prolongada. A mediados de la década de 1990, los avances en la anestesia y la técnica quirúrgica permitieron reducir la duración media de la cirugía del trasplante hepático a unas 6-7 horas, aunque las cirugías más prolongadas se siguieron asociando a un mayor riesgo de infección por hongos[16]. Los linfoceles provocados por la interrupción del drenaje linfático tras el trasplante renal se pueden sobreinfectar por bacterias. En el trasplante de pulmón se pueden producir infecciones peritraqueales o peribronquiales por la dehiscencia de las anastomosis de las vías respiratorias. Las infecciones de las anastomosis pueden predisponer a las infecciones en el pulmón trasplantado, bien de forma directa o bien de forma secundaria a la obstrucción tras la colocación de una endoprótesis bronquial[8].

La susceptibilidad del órgano injertado a la invasión por CMV y otros virus es un sorprendente ejemplo de la vulnerabilidad de los aloinjertos frente a la infección. Los datos recogidos en Pittsburgh durante la década de 1980 sobre la frecuencia de infección y enfermedad por CMV en distintos grupos de receptores de trasplantes demostraron que la frecuencia de neumonía por CMV era 4-16 veces superior en los receptores de trasplantes corazón-pulmón que en otros tipos de trasplantes[12-15]. La vulnerabilidad del pulmón trasplantado a la infección se extiende a otros virus. Los receptores de pulmón son también susceptibles a las infecciones graves por adenovirus y paramixovirus, como el virus respiratorio sincitial[17]. No se ha aclarado el motivo por el que el pulmón trasplantado resulta tan vulnerable a las infecciones virales, pero puede guardar relación con la existencia en el aloinjerto de un ambiente de citocinas favorable a la replicación viral o a la incapacidad de los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ para destruir de forma eficaz las células con distintos tipos de antígenos leucocitarios humanos (HLA). El hígado trasplantado también resulta más susceptible que el nativo a las infecciones virales, como CMV, VHB, VHC, virus del herpes simple (VHS) y, posiblemente, adenovirus[6,18,19].

Inmunosupresión

De todos los factores que contribuyen a la aparición de infecciones en pacientes trasplantados, el más evidente y posiblemente el más relevante es la inmunosupresión iatrogénica. Los efectos de los fármacos inmunosupresores resultan más evidentes por la mejora de las técnicas quirúrgicas y la disminución de las infecciones quirúrgicas. A pesar del notable aumento de disponibilidad de fármacos inmunosupresores tras la introducción de la ciclosporina en 1983, el tacrolimús en 1994, el micofenolato mofetilo en 1995 y la rapamicina en 1999, todavía no se ha conseguido encontrar un régimen supresor ideal que evite el rechazo pero conserve la inmunidad antimicrobiana.

Los principales fármacos inmunosupresores se pueden dividir en varias categorías. Los corticoides inhiben de forma amplia las respuestas inmunitarias, incluidas las respuestas inflamatorias innatas, la inmunidad celular y, en menor medida, la formación de anticuerpos[20]. Aunque los corticoides se consideran inadecuados como fármaco único para mantener la supervivencia del injerto, siguen formando parte de la mayoría de los regímenes de inmunosupresión. Se ha observado que las dosis altas de prednisona y la hiperglucemia son factores significativos para la frecuencia de infecciones y muertes secundarias a infecciones en los receptores de trasplantes renales[21]. En un esfuerzo por liberar a los pacientes de los efectos secundarios indeseables de los corticoides, más centros de trasplantes están recomendando actualmente su retirada precoz y evitar su uso, sobre todo en receptores de trasplantes de órganos abdominales[22]. En un metaanálisis de los ensayos aleatorizados en los que se compararon los regímenes sin corticoides con los regímenes de inmunosupresión basados en corticoides en los receptores de trasplantes hepáticos, no se encontraron diferencias en el riesgo global de infecciones. Sin embargo, estos análisis mostraron que evitar los corticoides puede reducir el riesgo de infección por CMV y de recidiva del VHC[23].

La introducción de fármacos citotóxicos, como metotrexato, ciclofosfamida y azatioprina, representó un gran avance en la inmunosupresión, que posibilitó el trasplante a pesar de la barrera del HLA. Todos los fármacos citotóxicos interfieren con la síntesis del ADN; suprimen la médula ósea y reducen el recuento celular en sangre periférica. Además de supresión medular, la azatioprina puede producir pancreatitis, hepatitis reversible, exantema y trastornos digestivos. Antes, la azatioprina era la base de la inmunosupresión para los órganos trasplantados, pero su utilización ha disminuido de forma muy importante desde la introducción de la ciclosporina y los demás inmunosupresores más potentes[22].

La ciclosporina fue aprobada en 1983. Se trata de un péptido cíclico poco habitual, constituido por 11 aminoácidos y cuya acción fundamental es inhibir la producción normal de citocinas cuando los linfocitos T $CD4^+$ se exponen a antígenos extraños[24]. La principal citocina inhibida es la interleucina 2. Los linfocitos supresores y los linfocitos B quedan relativamente conservados. Con concentraciones del fármaco de tan sólo 100 ng/ml se inhiben de forma eficaz las reacciones linfocitarias mixtas. Los pacientes tratados exclusivamente con ciclosporina por diversas enfermedades autoinmunitarias muestran frecuencias muy bajas de infecciones clínicas, lo que sugiere la importancia de los corticoides y otros cofactores en la infección de los receptores de trasplantes (v. tabla 310-1). La mayor parte de los estudios, aleatorizados o con controles históricos, han demostrado que la introducción de la ciclosporina reduce las frecuencias de infección en los receptores de trasplantes[15,25,26].

Hofflin y cols. han comparado la morbilidad y mortalidad infecciosa entre cohortes de pacientes sometidos a un trasplante cardíaco y tratados con regímenes inmunosupresores basados en la azatioprina o la ciclosporina[26]. Los pacientes tratados con ciclosporina mostraron frecuencias de infección más bajas (71% frente a 89%) y una mortalidad menor (11% frente a 39%). No se ha comparado la frecuencia de infecciones en los receptores de trasplantes que recibieron regímenes basados en azatioprina o ciclosporina. Sin embargo, la mayor parte de las muertes en los receptores de trasplante hepático se relacionan con las infecciones, y la importante reducción de la mortalidad en los receptores de trasplante hepático después de la introducción de la ciclosporina implica una reducción asociada de la mortalidad infecciosa[12,13,15].

El tacrolimús fue aprobado en 1994. Se trata de un macrólido producido por *Streptomyces tsukubaensis*. A pesar de algunas diferencias en la vía, su modo de acción resulta sorprendentemente parecido al de la ciclosporina, dado que inhibe la producción de interleucina 2 y otras citocinas en los linfocitos T $CD4^+$[27]. Es unas 10-100 veces más potente que la ciclosporina. Los ensayos aleatorizados han demostrado que la inmunosupresión basada en tacrolimús determina una menor frecuencia de rechazo agudo y pérdida del injerto en comparación con el tratamiento basado en ciclosporina, sobre todo en receptores de trasplantes renales y hepáticos. Sin embargo, el tacrolimús se ha vinculado a una frecuencia más elevada de síntomas neurológicos y digestivos y a la aparición de diabetes mellitus[28,29]. No se ha demostrado de forma convincente que el uso de tacrolimús como inmunosupresor primario aumente o reduzca el riesgo de infección[30].

El micofenolato mofetilo fue aprobado en 1995 para los receptores de trasplantes renales y en 1997 para los receptores de trasplantes cardíacos. Se trata de un fármaco citotóxico con un efecto antiproliferativo sobre los linfocitos T y B. No trata de sustituir a la ciclosporina o el tacrolimús como tratamiento inmunosupresor primario, sino más bien de sustituir a la azatioprina en los regímenes de tres fármacos[31]. Un estudio ciego, aleatorizado, con tres brazos, en receptores de trasplante renal demostró la superioridad del micofenolato mofetilo sobre la azatioprina; se produjo un rechazo confirmado mediante biopsia en el 38% de los pacientes tratados con azatioprina, frente al 19,8% y el 17,5% en los receptores de micofenolato mofetilo en dos regímenes distintos[32]. En este estudio, el número de pacientes que desarrollaron infecciones fue similar en los tres grupos. Los principales efectos secundarios del micofenolato mofetilo son la depresión medular y la diarrea. El uso de este compuesto puede aumentar también el riesgo de enfermedad por CMV[31].

La rapamicina (llamada también sirolimús) fue introducida en el mercado en 1999. Interfiere con la proliferación del ciclo celular y bloquea los mecanismos de transmisión de señales intracelulares iniciados por las citocinas mediante la inhibición de una cinasa reguladora, la diana de los mamíferos para la rapamicina (mTOR) [31]. El everolimús es otro inhibidor de mTOR que se ha empleado en receptores de trasplantes, aunque todavía no está aprobado en EE.UU. A diferencia de la ciclosporina y el tacrolimús, los inhibidores de mTOR no producen nefrotoxicidad directa. Con frecuencia provocan hiperlipidemia y en ocasiones mielosupresión. También se han vinculado a un retraso en la cicatrización de las heridas, úlceras orales y una infrecuente neumonitis intersticial de origen farmacológico. Algunos datos sugieren que la rapamicina se asocia a una menor frecuencia de tumores malignos tras el trasplante y enfermedad por CMV[33,34].

La tabla 310-2 recoge una lista de los anticuerpos policlonales y monoclonales comercializados para la inmunosupresión en los pacientes receptores de un trasplante. Estos anticuerpos se emplean para tratar el rechazo refractario a los corticoides o como «tratamiento de inducción»[22]. El tratamiento de inducción administrado durante el

TABLA 310-2 Anticuerpos empleados para prevenir o tratar el rechazo

Anticuerpo	*Efectos adversos*[31,35-41]
Anticuerpos policlonales	
Globulinas antitimocíticas* • Globulina antitimocítica humana (conejo) (timoglobulina) • Inmunoglobulina linfocitaria, antitimocito (equina)	Enfermedad del suero, trombocitopenia, linfopenia (puede durar hasta 2-3 años con timoglobulina), aumento del riesgo de CMV, SLPT
Anticuerpos monoclonales	
Anticuerpos anti-CD25 (receptor de IL-2)† • Basiliximab • Daclizumab	Reacciones de hipersensibilidad; el riesgo de infección no aumentó de forma significativa
Anticuerpo anti-CD20‡ • Rituximab	Reacciones por la infusión, reactivación de VHB
Anticuerpo anti-CD52§ • Alemtuzumab	Reacciones por la infusión, aumento del riesgo de CMV, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, infecciones por hongos invasores, efectos de la inmunosupresión que pueden persistir hasta 12 meses
Anticuerpo anti-CD3‖ • Muromonab-CD3	Meningitis aséptica, síndrome por liberación de citocinas, edema pulmonar, mayor riesgo de CMV, SLPT

*Usado para la inducción y el rechazo.
†Usado para la inducción, pero no para el rechazo.
‡Usado principalmente para el rechazo humoral, la falta de compatibilidad del tipo sanguíneo (ABO) y en receptores con pruebas cruzadas positivas (uso fuera de indicación).
§Usado para la inducción y el rechazo (uso fuera de indicación).
‖Usado para el rechazo; no se emplea con frecuencia para la inducción.
CMV, citomegalovirus; IL, interleucina; SLPT, síndrome linfoproliferativo postrasplante; VHB, virus de la hepatitis B.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

período postrasplante inmediato trata de conseguir un alto nivel precoz de inmunosupresión, al tiempo que se evita la nefrotoxicidad causada por los inhibidores de calcineurina. Cada anticuerpo presenta sus propios efectos adversos individuales y consigue una inmunosupresión de duración variable, aunque en general es larga[31,35-41]. Masson y cols. demostraron un incremento significativo de la frecuencia de infecciones durante los primeros 3 meses tras el uso de globulina antitimocítica policlonal como tratamiento del rechazo del corazón[38].

Muchas publicaciones han puesto también de manifiesto la creciente importancia de los anticuerpos monoclonales OKT3 y la globulina antitimocítica en la enfermedad por CMV o el síndrome linfoproliferativo postrasplante en los receptores de trasplantes[35,39-41]. Se incrementan las globulinas antitimocíticas en caballos o conejos vacunándolos con timocitos humanos. Dado que son proteínas extrañas, pueden producir una enfermedad del suero en el receptor del trasplante, que empieza típicamente unos 10 días después de la administración. OKT3 es un anticuerpo monoclonal de ratón que se dirige frente al receptor CD3 de los linfocitos T. OKT3 no produce enfermedad del suero, dado que se consigue inmunosupresión con miligramos del fármaco. Sin embargo, los anticuerpos OKT3 pueden estimular la liberación de citocinas en los linfocitos T y esto produce edema pulmonar y un síndrome similar a la sepsis durante los primeros 2-3 días de administración. Otro efecto adverso bien demostrado, aunque poco comprendido, de OKT3 es la meningitis aséptica.

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD52 y está aprobado actualmente para el tratamiento de la leucemia linfática crónica de células B. Cada vez se emplea más en receptores de trasplantes como tratamiento de inducción o para tratar el rechazo agudo que no responde a los corticoides. Este fármaco antagoniza una molécula de la superficie celular (CD52), compartida por muchas células inmunitarias, y condiciona una reducción significativa de los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, de los linfocitos citolíticos naturales y de los linfocitos B $CD19^+$. Este efecto puede persistir durante 12 meses o más tras la administración[36]. A diferencia de los fármacos que afectan de forma exclusiva a los linfocitos T, su uso no se ha asociado a un incremento de la frecuencia de síndrome linfoproliferativo postrasplante, posiblemente porque su acción contra los linfocitos B suprime la infección por virus de Epstein-Barr (VEB). Se dice que el riesgo infeccioso del alemtuzumab es significativamente más elevado cuando se emplea como tratamiento de rescate de un rechazo agudo en lugar de como tratamiento de inducción[42].

Agentes infecciosos microbianos

Los principales patógenos que infectan a los receptores de trasplantes se resumen en la tabla 310-3. Existen dos tipos de organismos endógenos. Uno es la flora endógena que coloniza las mucosas del tubo digestivo, incluida la orofaringe, las narinas y la piel adyacente a los orificios anal y oral. Éstos son algunos de los patógenos posibles más importantes y se corresponden con las bacterias gramnegativas y grampositivas habituales que se recogen en la tabla 310-3. Estos gérmenes producen infecciones locales por contaminación de los lechos quirúrgicos adyacentes, o bien pueden producir infecciones sistémicas mediante la invasión de los vasos linfáticos o sanguíneos. Pueden ser transmitidos de un lugar a otro del paciente por una intervención quirúrgica o por instrumental o manos contaminadas. También se pueden transmitir de los donantes del órgano a los receptores.

Candida spp. son un componente normal de la flora digestiva y representan los patógenos fúngicos más frecuentes y con más repercusiones[9]. Se pueden encontrar infecciones mucosas superficiales por *Candida* spp., como muguet o vaginitis candidiásica, en todos los tipos de trasplantes. La candidemia y las infecciones viscerales de tipo candidiásico son frecuentes tras los trasplantes hepático y pancreático y se producen en ocasiones en los receptores de otros tipos de trasplantes ingresados en las unidades de cuidados intensivos. Aunque *Candida albicans* sigue siendo la especie encontrada con más frecuencia, en algunos centros de trasplantes de gran tamaño se describe una frecuencia creciente de candidiasis invasiva por especies distintas de *albicans*, como *Candida glabrata* y *Candida tropicalis*[43].

TABLA 310-3 Agentes microbianos frecuentes que producen infecciones tras el trasplante

Bacterias	
Bacterias gramnegativas • Bacterias entéricas (*Escherichia coli*, otras Enterobacteriaceae) • *Pseudomonas* • *Acinetobacter* • *Serratia* • *Bacteroides* y otros anaerobios	Este grupo de gérmenes pueden producir infecciones superficiales de las heridas o infecciones de la sangre y los tejidos más profundos del tracto urinario, pulmón, tórax y abdomen. A pesar de una sucesión de antibióticos muy eficaces, ésta sigue siendo una de las causas más frecuentes de infección bacteriana
• *Legionella*	Nosocomiales a través del agua
Aerobios grampositivos	
• *Staphylococcus aureus* • *Staphylococcus epidermidis*	La frecuencia de las infecciones por *S. epidermidis* y *S. aureus* resistente a meticilina ha aumentado
• *Streptococcus* spp.	
• *Enterococcus* spp.	Los enterococos resistentes a vancomicina son patógenos muy importantes en receptores de trasplante hepático
• *Pneumococcus* spp.	
• *Listeria monocytogenes*	*Listeria* es una causa ocasional de meningitis graves
• *Nocardia* spp.	
Cocobacilos gramnegativos • *Haemophilus influenzae* • *Moraxella* spp.	Se produce la infección en general sobre una neumopatía de base
Hongos	
Candida spp.	*Candida* spp. son los hongos endógenos más frecuentes; las infecciones profundas por *Candida* representan un problema sobre todo tras el trasplante hepático
Aspergillus spp. *Cryptococcus* spp. Responsables de la mucormicosis	
Histoplasma capsulatum	Se encuentra sobre todo en áreas endémicas
Coccidioides spp.	Se encuentran sobre todo en el suroeste de EE.UU.
Pneumocystis jirovecii	Probablemente latente en las personas
Virus	
Grupo del virus del herpes • Herpes simple (VHS) • Citomegalovirus (CMV) • Virus de la varicela-zóster • Virus de Epstein-Barr (VEB) • Virus del herpes humano 6 y 7	La infección por virus del herpes es frecuente tras el trasplante porque muchos individuos tienen una infección latente por una o más especies que se reactivan. La transmisión a través del donante es una causa importante de infección por CMV y VEB
• Virus del herpes humano 8	Muy asociado al sarcoma de Kaposi
Virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1)	Cada vez se trasplantan más órganos a pacientes positivos para VIH con una infección bien controlada
Adenovirus	Pediátrico; sólo ocasional en adultos
Rotavirus	Principalmente pediátrico
Virus respiratorio sincitial	Durante brotes comunitarios
Virus de la gripe A y B Virus de la parainfluenza	
Virus del Nilo occidental	Demostrada la transmisión a través del donante
Virus de la hepatitis B Virus de la hepatitis C	
Poliomavirus	El virus BK produce nefropatía en receptores de trasplante renal; el virus JC produce una leucoencefalopatía progresiva
Papilomavirus	
Parvovirus	Anemia hipoproliferativa grave
Micoplasmas	
Mycoplasma hominis	Puede producir infección de las heridas tras el trasplante y otros tipos de infecciones sistémicas, como artritis, meningitis y peritonitis
Ehrlichia	
Ehrlichia chafeensis *Ehrlichia ewingii*	Áreas endémicas
Anaplasma phagocytophilum	
Protozoos y parásitos	
Toxoplasma gondii	En general una infección primaria en un trasplante de órganos sólidos
Trypanosoma cruzi	Se puede reactivar en un receptor infectado previamente o adquirirse del donante
Strongyloides stercoralis	La infección previa puede intensificarse durante la inmunosupresión

Otros colonizadores que recibieron atención durante la década de 1990 fueron los cocos grampositivos resistentes a antibióticos, como los enterococos resistentes a vancomicina (ERV) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). Los ERV se han convertido en un problema especialmente importante en receptores de trasplantes hepáticos, que tienen múltiples factores de riesgo para la colonización, como el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro[44]. En un gran centro de trasplante hepático se informó de que casi un 15% de los receptores de trasplante hepático y sus candidatos tenían colonización rectal por ERV y que esta colonización se asociaba de forma independiente con un aumento del riesgo de infección por este germen y muerte[45]. En este momento no existe consenso sobre si se debe realizar un cribado activo para descartar la colonización por ERV o SARM en todos los receptores o candidatos al trasplante.

Otro tipo de germen endógeno se encuentra en las infecciones tisulares latentes. Estas infecciones no se detectan en general cuando se realiza el trasplante, pero estos gérmenes pueden reactivarse y proliferar cuando el paciente queda inmunodeprimido. La existencia de este tipo de flora queda de manifiesto en los virus del herpes, *Toxoplasma* y el bacilo tuberculoso. Su latencia se puede detectar de forma indirecta mediante estudios serológicos o inmunológicos. La situación queda menos clara para *Pneumocystis jirovecii,* pero la notable frecuencia de neumonía por este germen en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) sugiere que la infección latente por este microorganismo es frecuente, cuando no ubicua.

Una serie de gérmenes se transmiten a través del aire del entorno físico, sobre todo hongos como *Aspergillus, Coccidioides, Histoplasma* y *Cryptococcus*. Las infecciones por *Aspergillus,* criptococos y nocardia se encuentran en todas las regiones geográficas, mientras que la coccidioidomicosis postrasplante es un problema exclusivo de algunas regiones endémicas, como los desiertos áridos del suroeste de EE.UU., y la mayor parte de los casos de histoplasmosis tras el trasplante se han producido en áreas endémicas[46,47].

El origen más frecuente de agentes infecciosos dentro del entorno del paciente siguen siendo las demás personas. Durante el período postoperatorio, la transmisión nosocomial de los virus respiratorios y de los gérmenes grampositivos y gramnegativos más frecuentes se produce a través de las manos contaminadas del personal sanitario o a través de objetos inanimados, como equipos respiratorios, endoscopios, vías intravasculares y sondas urinarias manipuladas por este personal. Este equipo puede en algunos casos amplificar el germen si se deja que éste crezca en reservorios, como los baños de agua y los humidificadores.

Algunas de las bacterias recogidas en la tabla 310-3 son de origen exógeno, pero con frecuencia no se definen. Los gérmenes del grupo *Pseudomonas* se pueden originar en fuentes de agua ambiental o en verduras crudas. *Listeria* puede proceder de alimentos contaminados, pero es raro encontrar un origen en los casos esporádicos de meningitis que se producen en las poblaciones de receptores de trasplantes[48]. Los gérmenes de tipo *Legionella,* incluidas *Legionella pneumophila* y *Legionella micdadei,* son causas bien descritas de neumonía en los receptores de trasplantes[49]. Otra fuente frecuente y demostrada de legionelosis nosocomial son los reservorios de agua caliente. La identificación y el tratamiento de estas fuentes de agua contaminada son una importante práctica de control de la infección en los hospitales con infección endémica por *Legionella*[49,50].

Los hemoderivados que se transfunden y los órganos donados son fuentes demostradas de infección en los receptores de trasplantes[51,52]. Aunque se ha producido una reducción de la transmisión de algunos agentes, como el VHC o el CMV, gracias a las mejores prácticas de los bancos de sangre, los informes de transmisión de virus del Nilo occidental, virus de la rabia y arenavirus a través de los órganos trasplantados han puesto de manifiesto los riesgos que supone recibir sangre y órganos de otros individuos[53-56]. También se ha generado un reto para los centros responsables de las donaciones, difícil y todavía no resuelto, que es desarrollar pruebas de laboratorio que permitan demostrar que un posible donante no sufre estas infecciones menos frecuentes[53]. Otro agente emergente es el virus del herpes humano 8. No se ha reconocido transmisión de este virus a través del donante en EE.UU., pero sí en Europa, y ha sido origen de casos clínicos de sarcoma de Kaposi[57].

TABLA 310-4 Principales agentes infecciosos transmitidos por los tejidos donados, la sangre y los hemoderivados

Tipo de tejido	*Agente infeccioso*
Riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea	Citomegalovirus[11,41,52]
Corazón, riñón	Toxoplasmosis[58]
Corazón	*Trypanosoma cruzi*[54]
Riñón, hígado	Virus del herpes simple[59]
Riñón	Virus del herpes humano 8[57]
Riñón, corazón, hígado	VIH-1, virus de la hepatitis B y C, virus del Nilo occidental[61]
Riñón, hígado, pulmón	Virus de la coriomeningitis linfocitaria, arenavirus del Viejo Mundo[55,56]
Riñón, hígado, córnea	Rabia[54]
Sangre*	Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, VIH-1, virus de la hepatitis B, A, delta y C, virus linfotrópico de linfocitos T humano[51]
	Virus del Nilo occidental[55]
Leucocitos	Citomegalovirus, VIH-1[51]

*En ocasiones poco frecuentes se ha descrito transmisión de paludismo por *T. cruzi,* babesiosis y sífilis a través de una transfusión de sangre[51].
VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

La tabla 310-4 recoge los principales agentes transmitidos por los aloinjertos. De todos ellos, el CMV es el que con más frecuencia se transmite a través de los órganos. Sería deseable emplear exclusivamente donantes seronegativos para CMV para trasplantar órganos a receptores de trasplantes que también sean seronegativos[11]. Sin embargo, no se suele emplear este criterio de selección dada la escasa dotación de órganos donantes, la frecuencia variable de morbilidad generada por la infección por CMV tras el trasplante y la disponibilidad de un tratamiento antiviral eficaz. Para prevenir la transmisión por hemoderivados, los receptores de trasplantes seronegativos para CMV reciben transfusiones de sangre de donantes que también sean seronegativos o se emplean filtros para eliminar los leucocitos de la sangre, dado que son los elementos que transportan el virus latente.

Se han descrito casos de transmisión de *Toxoplasma* por donantes de corazón seropositivos, pero la transmisión a través de otros órganos es rara[58]. En ocasiones se han transmitido infecciones por VHS de donantes de riñón a receptores seronegativos para este virus y es probable que los donantes seropositivos para VEB sean una fuente importante de infección primaria por este virus en receptores seronegativos[59,60]. El riesgo de transmisión de VHC es alto (≈50%) cuando el donante es positivo a nivel serológico para VHC, incluso en receptores de trasplantes no hepáticos[61]. Sin embargo, en ocasiones se emplean órganos de donantes seropositivos para VHC para receptores que están muy gravemente enfermos o que son seropositivos ya para el virus. El riesgo de transmisión del VHB es máximo cuando el donante del órgano tiene una evidencia clara de infección activa, que suele ser un antígeno de superficie positivo (HBsAg) o un anticuerpo de tipo inmunoglobulina M frente al core (HBcIgM). Está menos claro el riesgo que representa recibir un injerto de un donante seropositivo para el anticuerpo de tipo inmunoglobulina G frente al core (HBcIgG), pero seronegativo para HBsAg y HBcIgM; sin embargo, se puede predecir parcialmente en función del órgano que se trasplanta y del estado de inmunidad del receptor. Aproximadamente el 50% de todos los receptores de un trasplante hepático adquieren la infección por VHB a partir de un donante positivo para HBcIgG, mientras que la frecuencia de transmisión en los receptores de trasplantes no hepáticos es baja (≤3%)[61]. Parece que la inmunidad previa frente al VHB en el receptor, por vacunación o infección previa, reduce el riesgo de transmisión, aunque no lo elimina por completo. Se considera que los donantes cuyo único marcador de infección por VHB sea un anticuerpo de superficie positivo (HBsAc) representan un riesgo de transmisión bajo. La transmisión de VHB por donante se ha tratado con éxito en los receptores con lamivudina e inmunoglobulina frente a la hepatitis B[62].

El virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) se transmite de forma eficiente a través de órganos, tejidos y hemoderivados[61,63]. Existe consenso en no trasplantar los órganos de donantes

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

seropositivos para VIH-1. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades han desarrollado unas recomendaciones que obligan a los responsables de los centros de donación de órganos a obtener una anamnesis orientada a los factores de riesgo de infección por VIH-1 que pudieran indicar una posible transmisión del virus a pesar de que los resultados de las pruebas de anticuerpos sean negativos. Esta normativa incluye la responsabilidad de compartir cualquier información importante con el posible receptor y su familia[64]. En 2007, cuatro receptores de órganos adquirieron la infección por VIH-1 y VHC de un donante seronegativo para ambos virus[64]. Los casos de este tipo han generado interés en la utilización de pruebas de ácidos nucleicos para identificar a los donantes infectados durante la infección precoz, en la que existe viremia pero todavía no se han desarrollado anticuerpos. Estos métodos podrían reducir el período ventana para la detección de infecciones agudas en donantes a 1-2 semanas[65].

Valoración previa al trasplante

La valoración del paciente para descartar riesgos infecciosos antes del trasplante ha resultado extremadamente útil y todos los centros de trasplante disponen de algunos mecanismos de cribado formales[66]. El primer objetivo de este cribado es detectar la presencia de cualquier infección activa en el candidato que pudiera amplificarse y generar un problema grave tras el trasplante. Los ejemplos son los antecedentes de bronquitis crónica o la existencia de una infección odontológica activa. La mayor parte de los pacientes con fibrosis quística que se someten a un trasplante pulmonar tienen infecciones pulmonares por gérmenes resistentes, como *Pseudomonas aeruginosa* y SARM. La profilaxis perioperatoria con antibióticos en estos pacientes se decide de forma que cubra los gérmenes aislados en los esputos más recientes[8].

El segundo paso de la valoración pretrasplante es demostrar antecedentes de exposición. Se debería preguntar al paciente sobre exposiciones profesionales y aficiones y también se debería obtener una breve historia sobre los viajes y lugares de residencia para analizar la posible exposición a enfermedades tropicales o micosis endémicas. Esta historia debería incluir los datos de tuberculosis previas, los resultados anteriores en las pruebas cutáneas de tuberculina y cualquier exposición que pudiera haber representado un riesgo de adquirir la tuberculosis para el paciente, como viajes prolongados a países en vías de desarrollo o estancias en prisión. En tercer lugar, se debería realizar una batería de pruebas para descartar enfermedades infecciosas, según se muestra en la tabla 310-5. Los resultados establecen la presencia de patógenos virales crónicos (VIH-1, VHC, VHB) y ayudan a valorar la susceptibilidad frente a la reactivación o la nueva infección por patógenos importantes en los trasplantes, como los virus del herpes o *Toxoplasma gondii*. Se debería realizar una prueba de tuberculina cutánea en todos los pacientes, a menos que hayan tenido un resultado claramente positivo previo. Se recomiendan también las pruebas de anticuerpos por fijación de complemento para la coccidioidomicosis en pacientes con residencia o exposición importante durante los dos años previos en regiones endémicas conocidas. Los pacientes que viven fuera de EE.UU. pueden necesitar pruebas especializadas para detectar *Trypanosoma cruzi*, paludismo, parásitos luminales como *Strongyloides* o el virus del herpes humano 8[54].

TABLA 310-5 Estudios de laboratorio habituales antes y después del trasplante

*Antes del trasplante**	*Después del trasplante*
Anticuerpo de tipo inmunoglobulina G (IgG) frente a citomegalovirus	Monitorización de la carga viral de citomegalovirus
Anticuerpo IgG frente al virus de Epstein-Barr	Estudios de anticuerpos (según indicación clínica)
Anticuerpos frente al virus del herpes simple (tipos 1 y 2)	
Anticuerpo IgG frente a varicela-zóster	
Anticuerpo IgG frente a *Toxoplasma* (receptores de trasplante cardíaco)	
Cribado de hepatitis B†	
Inmunoanálisis enzimático para la hepatitis C‡	
Anticuerpo frente al virus de la inmunodeficiencia humana	
Prueba de tuberculina cutánea	
Parásitos y huevos en heces§	

*Para los estudios serológicos es importante obtener suero antes del trasplante. Posteriormente se podrían realizar los estudios en función de la indicación clínica.

†Se debería incluir al menos antígeno de superficie, anticuerpo frente al core y anticuerpo frente al antígeno de superficie.

‡Prueba de segunda o tercera generación. En los candidatos a trasplante hepático y los pacientes con datos clínicos o de laboratorio de hepatopatía se debería realizar un estudio de reacción en cadena de la polimerasa para la hepatitis C.

§Principalmente útil para residentes actuales o previos en regiones tropicales o subtropicales. La incidencia de estrongiloidosis tras el trasplante ha disminuido de forma espectacular desde mediados de la década de 1980.

Las pruebas más útiles antes del trasplante son los perfiles serológicos frente a los virus del herpes, porque predicen si el paciente tiene riesgo de reactivación o infección primaria por estos virus. Un ejemplo es conocer el estado serológico del paciente para la varicela. Pocos pacientes son seronegativos, pero éstos se encuentran en alto riesgo de una varicela que puede ser mortal tras el trasplante. Conocer el estado de riesgo permite un asesoramiento intensivo y la vacunación de estos pacientes[67]. Por el contrario, a los pacientes seropositivos se les puede informar de que no tienen riesgo por la exposición a la varicela o el zóster y de que no son necesarias intervenciones en caso de exposición. La determinación de anticuerpos frente a CMV antes del trasplante es la mejor forma de estratificar el riesgo de enfermedad por este virus tras el trasplante. Muchos centros de trasplante modifican el tratamiento de los pacientes seronegativos para CMV de alto riesgo que tienen donantes seropositivos porque realizan un seguimiento más estrecho o administran una profilaxis antiviral más agresiva.

La incidencia de tuberculosis activa es 30-50 veces más alta en receptores de trasplantes que en la población general[3]. El riesgo de hepatotoxicidad asociado a la profilaxis con isoniazida parece bajo en receptores de trasplantes sin una hepatopatía de base[68]. Nosotros consideramos que la mayor parte de los pacientes con resultados positivos en las pruebas de tuberculina cutánea deberían recibir tratamiento con isoniazida, pero es importante también valorar los riesgos y beneficios en cada paciente concreto y plantearse el momento óptimo para la profilaxis. Por ejemplo, en candidatos al trasplante hepático con una hepatopatía descompensada, la profilaxis con isoniazida se puede retrasar hasta después del trasplante, momento en el que el riesgo de tuberculosis es más alto y el paciente está en una situación clínica más estable.

Antes se negaba el acceso al trasplante de órganos a los pacientes positivos para VIH con enfermedad orgánica terminal. Dada la inmunosupresión necesaria para el trasplante, era frecuente que se acelerara la progresión del VIH. Ahora el tratamiento antirretroviral de gran actividad permite conseguir una supresión virológica muy eficaz del VIH y cada vez más centros de trasplantes ofrecen trasplantes de órganos a pacientes VIH-positivos con buen control de la infección. Sin embargo, estos trasplantes se pueden complicar por las difíciles interacciones farmacológicas entre los regímenes de inmunosupresión del trasplante y el tratamiento antirretroviral. Hasta ahora, los estudios sobre trasplante renal en pacientes con infección por VIH seleccionados muestran unos datos de supervivencia a corto plazo (1-3 años) de los pacientes e injertos comparables a los obtenidos en receptores de trasplante renal sin infección por VIH[69,70]. En los receptores renales VIH-positivos se han encontrado unas tasas sorprendentemente altas de rechazo agudo celular en algunos estudios. Esto se ha explicado de forma distinta: o por interacciones entre los fármacos inmunosupresores y antirretrovirales o por la desregulación causada en el sistema inmunitario por la infección por VIH[69]. Los receptores de trasplante hepático infectados por VIH pueden tener una supervivencia peor que los no infectados, sobre todo cuando están coinfectados por VHC[71]. Los pacientes VIH-positivos sometidos a trasplante pueden resultar especialmente susceptibles a los efectos inmunosupresores de los anticuerpos frente a los linfocitos T. En un estudio sobre 11 receptores de trasplante renal VIH-positivos tratados con timoglobulina, los recuentos de linfocitos T $CD4^+$ fueron inferiores a 200 células/μl durante un promedio de 342 días tras la administración del fármaco, a pesar de una supresión adecuada del VIH [72].

Monitorización de la infección

Una vigilancia de rutina de las infecciones bacterianas aporta pocos beneficios en la mayor parte de los receptores de trasplantes de órganos sólidos. Una excepción posible es la vigilancia de rutina de las secreciones respiratorias en receptores de trasplante pulmonar que están intubados en la unidad de cuidados intensivos. Estos pacientes tienen riesgo de sufrir neumonía y rechazo del trasplante y puede resultar más sencillo valorar los cambios en la situación pulmonar cuando se dispone de resultados seriados de estudios en el esputo. La vigilancia para descartar hongos es también práctica frecuente tras el trasplante pulmonar dado el alto riesgo de infección por *Aspergillus* y otros hongos[8,73].

Muchos programas de trasplante monitorizan la infección por CMV en los pacientes durante los primeros 3-6 meses tras el trasplante. Las determinaciones de carga viral como la antigenemia en sangre o las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativas para CMV han reemplazado a los cultivos en viales convencionales y protegidos como pruebas de elección para el estudio de virus. Estas pruebas resultan más rápidas y sensibles que los cultivos y aportan una información cuantitativa sobre la carga viral que se correlaciona con el desarrollo de una infección sintomática[74]. La realización de estudios virológicos para CMV de forma habitual ha permitido un tratamiento antiviral preventivo, que evita con éxito la progresión a una enfermedad franca por CMV en los pacientes sometidos a trasplante de células madre y también en los trasplantes de órganos sólidos[74-76]. También se ha estudiado la monitorización de la carga viral mediante PCR cuantitativa en otras infecciones virales en receptores de trasplantes. Algunos estudios han correlacionado la presencia de una carga viral alta de VEB en la sangre de receptores de trasplantes con el desarrollo posterior del síndrome linfoproliferativo asociado al VEB[77]. Las cargas virales de VHB y VHC tienen un valor predictivo sobre la evolución de estas infecciones tras el trasplante y resulta fundamental determinarlas para monitorizar la respuesta al tratamiento[62,78]. Según las evidencias preliminares, el cribado cuantitativo mediante PCR de los receptores de trasplantes renales para descartar infección por el virus BK (un poliomavirus) y el uso de estos resultados para ajustar el nivel de inmunosupresión puede ser una forma eficaz de reducir la incidencia de nefropatía por poliomavirus[79].

Medidas profilácticas

Con frecuencia se emplean regímenes profilácticos para prevenir las infecciones en los receptores de trasplantes. La vacunación es posiblemente la forma más rentable de prevención de la infección. Aunque no se han realizado ensayos de suficiente tamaño para demostrar la eficacia clínica de las vacunas en poblaciones de trasplantados, se han hecho numerosos estudios pequeños sobre la respuesta de anticuerpos. La respuesta de los receptores de trasplantes renales con dosis de recuerdo de los toxoides tetánico y diftérico parece adecuada, aunque reducida en comparación con la respuesta en pacientes inmunocompetentes[80]. Los receptores de trasplantes responden también a la vacuna neumocócica, aunque muestran unos títulos de anticuerpos máximos más bajos y una respuesta menos duradera que los controles sanos[81]. La frecuencia de seroconversión de los receptores de trasplantes tras la vacuna de la gripe suele ser inferior que en las poblaciones control[82].

Existe una comprensible reticencia a la administración de vacunas vivas a receptores de trasplantes. Las vacunas del sarampión y la varicela se han empleado con seguridad en pequeños grupos de trasplantados con tasas de seroconversión del 73% y el 65%, respectivamente[83], pero se necesitan más estudios antes de poder recomendar la administración de vacunas vivas de forma general tras el trasplante. Nosotros recomendamos a los candidatos a trasplante actualizar sus vacunaciones y ponerse las vacunas recomendadas a enfermos crónicos en la población general, incluidas las vacunas frente al neumococo, la gripe y el VHB. Se debe ofrecer también a los candidatos a trasplante la vacunación con varicela si son seronegativos para este virus, y los candidatos a trasplante hepático deberían ser vacunados con el virus de la hepatitis A si no tienen inmunidad. Tras el trasplante, los pacientes deberían terminar cualquier vacunación que estuviera incompleta antes del trasplante y seguir recibiendo las vacunas inactivadas que estén indicadas por protocolo[84]. En la práctica es frecuente posponer la vacunación cuando el paciente tiene una inmunosupresión importante (p. ej., durante los tres primeros meses tras el trasplante de órganos sólidos), porque es probable que la respuesta en este caso sea mala. No se han confirmado los temores a que las vacunas causen rechazo en la población de trasplantados[84].

La tabla 310-6 resume los fármacos antimicrobianos que se emplean habitualmente para la profilaxis. Los cirujanos de trasplantes suelen administrar de forma habitual antibióticos intravenosos perioperatorios para prevenir la sepsis intraoperatoria y las infecciones de las heridas quirúrgicas. Los antibióticos empleados son muy variables y la duración óptima del tratamiento no se ha establecido por ningún estudio o consenso. Los antibióticos orales para prevenir la infección también se utilizan mucho. El antimicrobiano más empleado como profilaxis es la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX). La TMP-SMX consigue una profilaxis superior frente a la neumonía por *P. jirovecii* en todas las poblaciones estudiadas. Ahora forma parte de la asistencia convencional en los centros de trasplante. Una dosis de tan sólo 2-3 comprimidos de potencia doble (160/800 mg por comprimido) a la semana resulta eficaz. La dosis diaria de TMP-SMX durante los primeros meses tras el trasplante reduce también las infecciones del tracto urinario y bacterianas de otro tipo en receptores de trasplante renal[85]. Según un estudio, los pacientes tratados con TMP-SMX mostraron unas concentraciones de creatinina sérica un 25% mayores que los pacientes no tratados, aunque esta alteración se revirtió por completo cuando se suspendió el tratamiento con TMP-SMX. Se asegura, aunque no se ha demostrado, que la profilaxis con TMP-SMX también reduce las infecciones ocasionadas por algunos patógenos oportunistas graves, como *Legionella, Nocardia* y *Listeria*.

Las quinolonas profilácticas se emplean en algunos centros de trasplante de células madre. Se ha demostrado que reducen de una forma

TABLA 310-6 Regímenes antimicrobianos profilácticos en el trasplante

Patógeno	*Fármaco profiláctico*
Protozoos	
Toxoplasmosis	TMP-SMX Pirimetamina
Virus	
Herpes simple	Aciclovir*
Citomegalovirus	Ganciclovir† Aciclovir Inmunoglobulina Foscarnet‡
Gripe	Oseltamivir
Hongos	
Candida	Fluconazol Nistatina Clotrimazol
Aspergillus	Itraconazol Voriconazol Posaconazol Amfotericina B liposomal
Pneumocystis	TMP-SMX Dapsona Pentamidina inhalada
Bacterias	
Infección del lecho quirúrgico	Variable
Infección del tracto urinario	TMP-SMX
Infección neutropénica	Quinolonas
Tuberculosis	Isoniazida
Pneumococcus	Penicilina (trasplante de células madre)

*Incluye aciclovir y valaciclovir oral e intravenoso.
†Incluye ganciclovir y valganciclovir oral e intravenoso.
‡Empleado sobre todo en receptores de médula ósea con bajos recuentos de células sanguíneas.
TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

fiable la frecuencia de fiebre y bacteriemias por gramnegativos durante la fase neutropénica de la quimioterapia[86]. No se ha demostrado ningún efecto sobre la mortalidad. La profilaxis antiviral es deseable en receptores de trasplantes por la importancia clínica de las infecciones por virus del herpes. El aciclovir previene de forma eficaz la infección por VHS en el período precoz tras el trasplante. Está indicado en los receptores de trasplantes hepáticos y pulmonares seropositivos para VHS, porque tienen riesgo de enfermedad visceral causada por VHS en el órgano trasplantado[8,18,67]. El aciclovir se suele emplear también para la prevención de las infecciones mucocutáneas por VHS en los receptores de otros trasplantes de órganos sólidos. Aunque el aciclovir tiene una actividad terapéutica marginal frente al CMV, los estudios controlados han demostrado que aporta cierta protección frente a la enfermedad por CMV cuando se administran dosis altas profilácticas[87]. Muchos clínicos prefieren el ganciclovir como fármaco antiviral profiláctico de elección dada su mayor actividad intrínseca frente al CMV en comparación con el aciclovir, al tiempo que conserva la actividad frente al VHS. Cuando se administró a receptores de médula durante 100 días tras la aparición de los neutrófilos, el ganciclovir intravenoso redujo la enfermedad por CMV durante los primeros 6 meses un 72%, aunque su utilización se asoció a una neutropenia excesiva con aumento de las infecciones bacterianas[88]. Merigan y cols. analizaron la profilaxis con ganciclovir intravenoso durante 4 semanas tras el trasplante cardíaco y demostraron una reducción significativa de la enfermedad por CMV en receptores de trasplante cardíaco seropositivos para CMV[89]. Este régimen no fue eficaz en receptores seronegativos para CMV que recibieron órganos de donantes seropositivos. Winston y cols. prolongaron la profilaxis con ganciclovir intravenoso hasta 100 días después del trasplante hepático y consiguieron así unas reducciones impresionantes de la enfermedad por CMV en todos los serogrupos de CMV[90].

Amplios ensayos controlados con placebo sobre la profilaxis frente a CMV oral han demostrado también resultados positivos. En un ensayo aleatorizado en el que se administró ganciclovir oral (1 g tres veces al día) durante 12 semanas y se comparó con placebo en receptores de trasplantes hepáticos, se consiguió una reducción significativa de la enfermedad por CMV (del 17% al 4%) en el grupo tratado[91]. Los casos de enfermedad por CMV en pacientes tratados con ganciclovir oral incluyeron exclusivamente síndromes por CMV y hepatitis leve de esta causa. El valaciclovir, un profármaco del aciclovir que consigue unas concentraciones séricas de aciclovir similares a las obtenidas tras la administración intravenosa, se comparó con placebo en 616 receptores de trasplante renal[92]. La frecuencia de enfermedad por CMV en pacientes tratados con valaciclovir se redujo del 5% al 1% en el grupo de pacientes seropositivos para CMV y del 39% al 14% en los receptores seronegativos con donantes seropositivos para CMV. Sólo el 1% de los pacientes sufrió la enfermedad por CMV durante el tratamiento con valaciclovir.

El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir oral, con una biodisponibilidad del 60%, y consigue una exposición al fármaco similar a la aportada con infusiones intravenosas. En un ensayo aleatorizado se compararon el valganciclovir y el ganciclovir oral en la profilaxis de CMV en 371 receptores de trasplantes de órganos sólidos seronegativos para el virus, cuyos donantes eran seropositivos para CMV; la frecuencia de enfermedad por CMV fue similar en los dos grupos durante el primer año tras el trasplante. Casi todos los casos de enfermedad por CMV de este ensayo se produjeron más de 100 días después del trasplante, cuando se habían interrumpido ya los regímenes profilácticos[93].

Para prevenir la enfermedad por CMV, una alternativa a la profilaxis sería monitorizar a los pacientes con determinaciones de carga viral durante algunos meses tras el trasplante y administrar tratamiento antiviral preventivo cuando la carga viral llegue a un umbral predeterminado. Las posibles ventajas de esta aproximación son menos efectos tóxicos y menos coste de los antivirales. Además, la mayor parte de los casos de enfermedad por CMV que se tratan de forma preventiva se produce de forma precoz tras el trasplante, mientras los pacientes siguen sometidos a una estrecha monitorización en el centro de trasplantes[94]. Los datos disponibles sugieren que la profilaxis y el tratamiento preventivo consiguen un control similar de la enfermedad por CMV[88,94-96]. Sin embargo, existen algunas evidencias de que la función a largo plazo del injerto puede ser mejor cuando se administra profilaxis[87,92,95]. No se ha determinado si el mejor abordaje es la profilaxis o el tratamiento preventivo. Este último se emplea más que la profilaxis para el trasplante de células madre por el temor a la toxicidad medular en esta población[75,88]. Parece que la profilaxis tiene más adeptos para el trasplante de órganos sólidos, aunque las evidencias no son demasiado claras para determinar un consenso acerca de la mejor estrategia.

El control inmunitario es otra opción de profilaxis de CMV. Las inmunoglobulinas intravenosas se han estudiado mucho como profilaxis de la enfermedad por CMV tras el trasplante de células madre. Los resultados de estos estudios han sido variables y esta aproximación ya no se defiende para controlar el CMV en esta población. Aunque los resultados de los estudios acerca de la profilaxis con inmunoglobulinas del CMV en trasplantes de órganos sólidos son también variados, una revisión sistemática de 11 ensayos aleatorizados llegó a la conclusión de que el uso de la profilaxis con inmunoglobulinas reducía la enfermedad por CMV y la mortalidad[97]. En ninguno de los ensayos clínicos citados se empleó ganciclovir oral o intravenoso de forma profiláctica, ni en la población con tratamiento ni en el control. Por tanto, no queda claro si las inmunoglobulinas añaden beneficios adicionales superiores a los obtenidos con los modernos antivirales en el tratamiento del CMV.

La decisión sobre el tratamiento de la infección por CMV en receptores de trasplantes es compleja y se debe tomar tras considerar de forma detenida la eficacia, los efectos secundarios y el coste de las opciones que se barajan, además del tipo de trasplante y el riesgo estimado de enfermedad grave por CMV en el receptor. Para buscar el equilibrio entre estos factores es inevitable que entren en juego los valores y la filosofía del médico responsable del tratamiento.

Los receptores de trasplantes pueden sufrir muguet y otros tipos de candidiasis mucocutáneas, pero es posible prevenirlas de forma eficaz con nistatina oral o pastillas de clotrimazol. Los azoles orales sistémicos son eficaces también y resultan preferibles en los pacientes intubados, dado que los compuestos tópicos no se pueden administrar de forma fiable a la faringe y el esófago. En general se puede interrumpir la profilaxis cuando las dosis de prednisona son de 20 mg/día o inferiores, aunque puede ser necesario reiniciarlo durante el tratamiento del rechazo con dosis altas de corticoides o cuando se emplean antibióticos intercurrentes. Actualmente, muchos centros emplean la profilaxis frente a las infecciones fúngicas sistémicas en pacientes de alto riesgo, como los receptores de trasplante de células madre, hígado y pulmón. Los azoles intravenosos y orales son los fármacos profilácticos más empleados. Los ensayos controlados sobre profilaxis antifúngica en trasplante de órganos sólidos se han limitado en gran medida a estudios en trasplante hepático. Se ha establecido que el fluconazol es un fármaco eficaz y su administración a receptores de hígado ha conseguido una reducción del 75% de las infecciones fúngicas invasivas, aunque no mejora la mortalidad[98]. Algunos datos sugieren que el itraconazol y la amfotericina liposómica pueden tener una eficacia similar, aunque estos dos compuestos muestran más efectos secundarios que el fluconazol. *Candida* spp. son el principal patógeno fúngico en receptores de trasplante hepático[8,9,15]. Por el contrario, los receptores de trasplante pulmonar presentan una elevada frecuencia de infecciones por *Aspergillus* y otros mohos, lo que ha movido a los centros de trasplante pulmonar a administrar profilaxis antifúngica con fármacos activos frente a los mohos, como el itraconazol oral y la amfotericina inhalada, a pesar de la falta de ensayos con antifúngicos controlados en esta población de pacientes[73].

A principios de la década de 1990, los estudios aleatorizados amplios en receptores de trasplante medular demostraron que el fluconazol (400 mg/día) es un fármaco seguro y eficaz para la profilaxis frente a los hongos[99]. Sin embargo, la falta de actividad de este fármaco frente a los mohos es una clara desventaja en el trasplante alogénico de células madre, dado que las infecciones por mohos invasores resultan muy mortales en estos pacientes y afectan al 10% de la población o más. Se ha estudiado una serie de nuevos fármacos antifúngicos en ensayos controlados amplios sobre receptores de trasplante de células madre, pero todavía no se ha encontrado una clara alternativa que pueda considerarse una profilaxis antifúngica convencional. Dada la actividad intrínseca, la tolerabilidad, la disponibilidad oral y el rigor y

tamaño de los estudios que los apoyan, parece que los candidatos más atractivos son el voriconazol y el posaconazol[100]. Parece que ambos fármacos reducen la incidencia de aspergilosis invasiva, aunque ninguno de ellos reduce la mortalidad global[101,102]. En ambos casos se plantean problemas por la variable concentración sérica. La absorción del posaconazol es limitada e impredecible y el metabolismo del voriconazol es variable. Puede ser necesaria una monitorización farmacocinética para conseguir resultados óptimos con estos compuestos[100].

Otra forma de profilaxis propuesta es la pirimetamina (25 mg/día, junto con ácido folínico, 5-10 mg/día durante 6 semanas) en receptores de trasplante cardíaco seronegativos para *Toxoplasma* que reciben un trasplante de un donante seropositivo para este germen[103]. Sin embargo, parece que el uso generalizado de TMP-SMX para la profilaxis de *Pneumocystis* aporta una protección excelente frente a la infección por *Toxoplasma* y no está claro que añadir pirimetamina consiga algún beneficio adicional[104]. Algunos centros de trasplante de células madre administran también profilaxis a largo plazo a los receptores de trasplantes alogénicos, dada la aparición significativa de infecciones graves por neumococos en fases tardías tras el trasplante.

El trasplante hepático supone una solución de continuidad en un tubo digestivo que puede estar colonizado. Algunos grupos han propuesto la descontaminación intestinal como método para reducir la sepsis bacteriana y fúngica en esta población. La descontaminación selectiva se suele conseguir administrando antibióticos no reabsorbibles por vía oral, como polimixina E, gentamicina y nistatina, durante el período perioperatorio[105]. Las ventajas de la descontaminación intestinal siguen siendo poco claras a pesar de los ensayos clínicos existentes.

Prevención de la exposición a la infección

Una forma de reducir los episodios infecciosos en los receptores de trasplantes sería prevenir la exposición a los posibles patógenos. La mayor parte de los centros de trasplante han desarrollado políticas diseñadas para reducir el riesgo de que los pacientes se encuentren con patógenos microbianos. Las recomendaciones se suelen referir a infecciones diana que se sabe que son importantes en los receptores de trasplantes y se basan en los conocimientos actuales sobre la transmisión y la patogenia. La tabla 310-7 recoge algunas recomendaciones encontradas en publicaciones recientes[66,106]. En esta lista se resumen algunas pautas generales y no trata de ser exhaustiva. Estas recomendaciones tampoco explican las diferencias de susceptibilidad entre los pacientes. Por ejemplo, el riesgo de aspergilosis no es uniforme entre los receptores de trasplantes y supone un problema, sobre todo tras el trasplante alogénico de médula ósea y el trasplante pulmonar o en pacientes tratados con dosis altas de corticoides. De un modo similar, se sabe que los receptores de trasplante pulmonar tienen más dificultades con las infecciones respiratorias virales que los receptores de trasplantes renales, cardíacos o hepáticos[17]. Los clínicos pueden y deberían modificar sus recomendaciones en función de la distinta susceptibilidad a la infección y reservar las recomendaciones más estrictas para los pacientes de máximo riesgo. Algunos patógenos, como *Mycobacterium tuberculosis* o *Coccidioides immitis,* son relativamente virulentos, incluso en huéspedes inmunocompetentes, y posiblemente no sería prudente que un trasplantado de cualquier tipo, aunque esté sano y reciba dosis bajas de fármacos inmunosupresores, trabaje como guardia de prisiones o participe en una excavación arqueológica en las afueras de Tucson, Arizona.

TABLA 310-7 Prevención de la exposición a los patógenos

Tipo de exposición	*Intervención*
Exposiciones hospitalarias	
Bacterias nosocomiales	Use las precauciones convencionales, sobre todo lavado de manos antes y después de la exposición a pacientes
Virus respiratorios	Limite el acceso de los visitantes y profesionales que tengan catarro Si no se puede limitar el contacto, use mascarillas y guantes
Mohos transmitidos por vía aérea	Aleje a los pacientes de zonas en construcción o levante barreras alrededor de las obras Use mascarillas para el transporte del paciente a través de áreas de alto riesgo Utilice aire filtrado por HEPA (sólo para los receptores de trasplante de células madre)
Infección por Legionella	Si existe una legionelosis nosocomial, analice los suministros de agua y descontamínelos si se puede Suministre agua embotellada para consumo oral y evite la exposición a los aerosoles de agua, como en las duchas
Exposiciones ambulatorias	
Patógenos entéricos	Cocine bien la carne, lave la fruta fresca y las verduras, lávese las manos después de cocinar, evite algunos quesos frescos (p. ej., brie, feta) Recomiende al paciente evitar: • Beber agua de lagos, corrientes y estanques no analizados • Tener contacto con heces humanas y animales • La leche y los zumos no pasteurizados, los huevos crudos y los productos elaborados con huevos crudos
Virus respiratorios	Recomiende al paciente que evite a los niños pequeños o los espacios públicos abarrotados o que se lave las manos después del contacto Vacune al paciente y los familiares frente a la gripe cada año Realice profilaxis farmacológica frente a la gripe (en pacientes seleccionados)
Varicela	Recomiende a los pacientes seronegativos para el virus de la varicela-zóster que eviten el contacto con pacientes afectados por zóster o varicela
Zoonosis	Recomiende al paciente lo siguiente: • Evitar cambiar las cestas con desperdicios, limpiar las jaulas de pájaros o limpiar acuarios • Utilizar guantes si tiene que limpiar animales • Evitar trabajos que impliquen un contacto frecuente con animales
Mohos transmitidos por vía aérea	Recomiende al paciente que evite los espacios cerrados con alto riesgo de exposición a hongos (graneros, silos, gallineros, áticos, cuevas) o practicar actividades de alto riesgo (p. ej., excavación arqueológica, sobre todo en el suroeste de EE.UU.)
Infección por *Legionella*	Recomiende al paciente que evite los aerosoles de agua (saunas y montajes comerciales) y el agua corriente hospitalaria y de otras instituciones cuando no esté analizada o tratada
Enfermedades de transmisión sexual	Recomiende al paciente unas prácticas sexuales seguras
Infecciones exóticas y tropicales	Recomiende al paciente consultar con un especialista en enfermedades infecciosas antes de realizar un viaje fuera de EE.UU. o Europa occidental

HEPA, filtro de aire de alta eficacia para partículas.

Abordaje de la fiebre en receptores de trasplantes

Aunque los fármacos inmunosupresores pueden amortiguar la respuesta febril frente a la infección, la mayor parte de los receptores de trasplantes con infecciones clínicas presentan un aumento de la temperatura; con frecuencia ésta es la primera indicación de que algo extraño sucede. Se debe pedir a los pacientes que monitoricen la temperatura si se sienten enfermos y que avisen al médico si presentan fiebre. En este caso la primera función del paciente es identificar el posible origen y causa de la infección y valorar la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con infecciones respiratorias bajas típicas y febrícula (menos de 38,0 °C) pueden ser observados clínicamente. Si el paciente tiene una temperatura superior a 38,0 °C y no se encuentra una causa aparente, se debería realizar una valoración médica. Si el paciente presenta síntomas sugestivos de una infección localizada grave, se le debería valorar, aunque no se demuestre fiebre.

La parte más importante de este estudio es la anamnesis exhaustiva y la exploración física detenida. Se debería realizar una radiografía de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tórax para determinar si existen datos de infección pulmonar. Los pacientes con infiltrados pulmonares agudos o fiebre persistente superior a 38,5 °C deberían en general ser hospitalizados para realizar más pruebas. La mayor parte de los pacientes que no pueden seguir realizando sus actividades diarias normales deberían ser valorados en el hospital, salvo que exista una causa evidente para la disfunción y se pueda tratar en su domicilio. La valoración inicial debería incluir hemo- y urocultivos, análisis de las secreciones respiratorias (ante la sospecha de neumonía), recuento leucocitario y diferencial, pruebas de función hepática y análisis microscópico de la orina. Las pruebas de cribado viral se deberían solicitar si el paciente sigue en el período precoz de alto riesgo tras el trasplante (1-4 meses) o ha recibido recientemente un tratamiento por rechazo o cuando los hallazgos clínicos sean muy sugestivos de enfermedad por CMV. Las manifestaciones tardías de la enfermedad por CMV no son raras en los pacientes seronegativos para CMV que reciben un órgano de donante seropositivo que ha recibido profilaxis antiviral. Las manifestaciones se suelen producir unas 4-8 semanas después de suspender la profilaxis antiviral[93]. En general se pueden evitar los antibióticos en pacientes que parecen estar bien y en los que no se reconoce origen de infección durante el estudio preliminar. La punción lumbar no es necesaria como parte habitual de los estudios iniciales en receptores de trasplante febriles, pero se debería obtener una muestra de líquido cefalorraquídeo en pacientes con cefaleas u otros síntomas neurológicos.

En un paciente con un origen evidente de la infección, la valoración se debe centrar en obtener con rapidez muestras adecuadas para cultivo y frotis de la zona. La fiebre persistente ($\geq$7 días) sin cultivo positivo u origen aparente de la infección plantea un problema diagnóstico y terapéutico.

Pocas entidades clínicas parecen producir la mayor parte de las fiebres de origen desconocido (FOD) de este tipo, entre las cuales las más frecuentes son los síndromes virales causados por CMV y, en ocasiones, por VEB. El virus del herpes humano 8 se ha convertido en otra causa ocasional de FOD durante el período precoz tras el trasplante[107]. Otras infecciones que se pueden manifestar así son las infecciones por parvovirus, la toxoplasmosis sistémica y las infecciones indolentes por *Pneumocystis* que muestran una radiografía de tórax normal. Los abscesos tisulares profundos suelen localizarse en el lecho de la cirugía reciente o cerca de esta zona. La candidiasis diseminada se suele producir poco después del trasplante en pacientes neutropénicos o que han estado ingresados en la unidad de cuidados intensivos. Estos pacientes casi siempre han recibido antibióticos de amplio espectro y tienen vías intravenosas centrales. El riesgo de candidiasis invasiva es más alto en receptores de trasplante hepático, moderado en los que reciben un páncreas, pulmón o corazón-pulmón y bajo en los receptores de trasplantes renales o cardíacos. La coccidioidomicosis y la histoplasmosis pueden ser causa de FOD; la mayor parte de estos casos se producen en pacientes que residen en áreas endémicas o han viajado a alguna recientemente. La tuberculosis, aunque es rara, siempre se debe considerar como causa posible de FOD, sobre todo si existen antecedentes de exposición o residencia o viajes prolongados a países en vías de desarrollo. Siempre que un síndrome clínico poco habitual se asocie a fiebre en el período postrasplante inmediato, los clínicos se deberían plantear una posible transmisión de una infección rara por el órgano donante. Aunque las infecciones transmitidas por el donante son poco frecuentes, puede ser útil revisar la historia clínica del donante y valorar si otros receptores de órganos del mismo están también enfermos. Los clínicos deben mantener la mente abierta acerca de las posibles causas porque constantemente se describen nuevos agentes implicados en la transmisión del donante[53-56].

No todas las fiebres se asocian a infecciones. Dos causas importantes de fiebre de origen no infeccioso en receptores de trasplantes son las reacciones farmacológicas (sobre todo reacciones frente a anticuerpos antilinfocito T) y el rechazo del trasplante. El rechazo produce fiebre con más frecuencia cuando es grave y se produce de forma precoz tras el trasplante. La fiebre causada por rechazo del trasplante es más frecuente en receptores de pulmones, menos frecuente en los trasplantes de hígado y riñón y rara en el trasplante cardíaco. Otras causas no infecciosas de fiebre son la trombosis arterial o venosa, la isquemia orgánica secundaria a un infarto o conservación inadecuada, los síndromes linfoproliferativos y las reacciones hemolíticas.

Por último, se debe reconocer que las infecciones pueden aparecer en trasplantados sin fiebre. La fiebre se suprime en algunos casos por las dosis altas de corticoides, mientras que otras veces parece relacionarse con una insuficiencia orgánica grave (corazón, hígado o riñón). Algunas infecciones, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, las infecciones por poliomavirus o la giardiasis, nunca provocan fiebre y otras tampoco lo suelen hacer. La neumonía por *Pneumocystis* puede cursar exclusivamente con tos y disnea. Las infecciones fúngicas, sobre todo las focales limitadas al pulmón, suelen ser con frecuencia afebriles. Incluso la meningitis por criptococos puede cursar sólo con cefalea crónica y síntomas neurológicos sutiles. Una buena pista para el médico es plantearse siempre que una infección puede ser la causa posible de cualquier síntoma o signo de nueva aparición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray JE. Human organ transplantation: Background and consequences. *Science* 1992;**256**:1411.
2. United Network for Organ Sharing. 2007 *Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1997-2006*. Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Rockville MD, Division of Transplantation. The data and analyses in the 2007 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients have been supplied by the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the University Renal Research and Education Association (URREA) under contract with the U.S. Department of Health and Human Services. The authors alone are responsible for the reporting and interpretation of the data.
3. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:581.
4. Fishman JA. Infection in solid-organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;**357**:2601.
5. Soave R. Prophylaxis strategies for solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;**33**(Suppl. 1):S26.
6. Riediger C, Berberat PO, Sauer P, et al. Prophylaxis and treatment of recurrent viral hepatitis after liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;**22**(Suppl. 8):viii37-46.
7. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. The infectious disease problems of the diabetic renal transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am* 1995;**9**:117.
8. Speich R, Van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;**33** (Suppl. 1):S58-65.
9. Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 1985;**40**:347.
10. Milstone AP, Brumble LM, Loyd JE, et al. Active CMV infection before lung transplantation: risk factors and clinical implications. *J Heart Lung Transplant* 2000;**19**:744.
11. Ho M. *Cytomegalovirus. Biology and Infection*, 2nd ed. New York: Plenum Press; 1991. p. 249.
12. Dummer JS, Hardy A, Poorsattar A, et al. Early infections in kidney, heart, and liver transplant recipients on cyclosporine. *Transplantation* 1983;**36**:259.
13. Ho M, Wajszczuk CP, Hardy A, et al. Infections in kidney, heart, and liver transplant recipients on cyclosporine. *Transplant Proc* 1983;**15**:2768.
14. Dummer JS. Infectious complications. In: Cooper DKC, Novitzky D, editors. *The Transplantation and Replacement of Thoracic Organs*. Lancaster, UK: Kluwer Academic Publishers; 1990. p. 325.
15. Kusne S, Dummer JS, Singh N, et al. Infections after liver transplantation: an analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 1988;**67**:132.
16. Hadley S, Samore MH, Lewis WD, et al. Major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comparison of outcomes in patients receiving cyclosporine or FK506 as primary immunosuppression. *Transplantation* 1995;**59**:851.
17. Billings JL, Hertz MI, Wendt CH. Community respiratory virus infections following lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001;**3**:138-48.
18. Kusne S, Schwartz M, Breinig MK, et al. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. *J Infect Dis* 1991;**163**:1001.
19. Michaels MG, Green M, Wald ER, et al. Adenovirus infection in pediatric liver transplant recipients. *J Infect Dis* 1992;**165**:170.
20. Meuleman J, Katz P. The immunologic effects, kinetics, and use of glucocorticoids. *Med Clin North Am* 1985;**69**:805.
21. Anderson RJ, Schafer LA, Olin DB, et al. Infectious risk factors in the immunosuppressed host. *Am J Med* 1973;**54**:453.
22. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, et al. Immunosuppresion: evolution in practice and trends 1994-2004. *Am J Transplant* 2006;**6**:1111.
23. Segev DL, Sozio SM, Shin EJ, et al. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl* 2008;**14**:512.
24. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989;**321**:1725.
25. Najarian JS, Fryd DS, Strand M, et al. A single institution, randomized, prospective trial of cyclosporin versus azathioprine–antilymphocyte globulin for immunosuppression in renal allograft recipients. *Ann Surg* 1985;**201**:142.
26. Hofflin JM, Potasman I, Baldwin JC, et al. Infectious complications in heart transplant patients receiving cyclosporine and corticosteroids. *Ann Intern Med* 1987;**106**:209.
27. Spencer CM, Goa KL, Gillis JC. Tacrolimus. an update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. *Drugs* 1997;**54**:925.
28. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**4**: CD003961.
29. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, et al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;**4**:CD005161.
30. Pirsch JD. Cytomegalovirus infection and posttransplant lymphoproliferative disease in renal transplant recipients: results of the U S. multicenter FK506. *Kidney Transplant Study Group. Transplantation* 1999;**68**:1203.
31. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;**351**:2715.
32. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients.

US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Transplantation 1995;60:225.
33. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:581.
34. Demopoulos L, Polinsky M, Steele G, et al. Reduced risk of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients treated with sirolimus: a pooled analysis of clinical trials. *Transplant Proc* 2008;40:1407.
35. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;75:844.
36. Koo S, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating monoclonal antibodies used in the treatment of hematologic malignancy. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:202.
37. Garcia-Rodriguez MJ, Canales MA, Hernandez-Maraver D et al. Late reactivation of resolved hepatitis B virus infection: an increasing complication post rituximab-based regimens treatment? *Am J Hematol* 2008;83:673.
38. Mason JW, Stinson EB, Hunt SA, et al. Infections after cardiac transplantation: relation to rejection therapy. *Ann Intern Med* 1976;85:69.
39. Bieber CP, Heberling RL, Jamieson SW, et al. Lymphoma in cardiac transplant recipients: association with use of cyclosporin A, prednisone and antithymocyte globulin (ATG). In: Purtilo DT, editor. *Immune Deficiency and Cancer*. New York: Plenum Press; 1984. p. 309.
40. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323:1723.
41. Singh N, Dummer JS, Kusne S, et al. Infections with cytomegalovirus and other herpesviruses in 121 liver transplant recipients: transmission by donated organ and the effect of OKT3 antibodies. *J Infect Dis* 1988;158:124.
42. Peleg AY, Husain S, Kwak EJ, et al. Opportunistic infections in 547 organ transplant recipients receiving alemtuzumab, a humanized monoclonal CD-52 antibody. *Clin Infect Dis* 2007;44:204.
43. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, et al. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation* 2003;75:2023.
44. Linden PK, Pasculle AW, Manez R, et al. Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis* 1996;22:663.
45. Russell DL, Flood A, Zaroda TE, et al. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2008;8:1737.
46. Cohen IM, Galgiani JN, Potter D, et al. Coccidioidomycosis in renal replacement therapy. *Arch Intern Med* 1982;142:489.
47. Wheat LJ, Smith EJ, Sathapatayavongs B, et al. Histoplasmosis in renal allograft recipients: two large urban outbreaks. *Arch Intern Med* 1983;143:703.
48. Dummer JS, Allos GM. Gastrointestinal infections in transplant patients. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravidin JI, et al. *Infections of the Gastrointestinal Tract*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 457.
49. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;337:682.
50. Sabria M, Yu VL. Hospital acquired legionellosis: solutions for a preventable infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:368.
51. Simon TL, Dzik WH, Snyder EL, et al. Rossi's Principles of Transfusion Medicine, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
52. Gottesdiener KM. Transplanted infections: donor-to-host transmission with the allograft. *Ann Intern Med* 1989;110:1001.
53. Humar A, Fishman JA. Donor-derived infection: old problem, new solutions? *Am J Transplant* 2008;8:1087.
54. Martin-Davila P, Fortun J, Lopez-Velez R, et al. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:60.
55. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;348:2196.
56. Centers for Disease Control Prevention. Brief report: lymphocytic choriomeningitis virus transmitted through solid organ transplantation: Massachusetts 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:799.
57. Regamey N, Tamm M, Wernli M, et al. Transmission of human herpesvirus-8 infection from renal transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 1998;339:1358.
58. Luft BJ, Naot Y, Araujo FG, et al. Primary and reactivated *Toxoplasma* infection in patients with cardiac transplants: clinical spectrum and problems in diagnosis in a defined population. *Ann Intern Med* 1983;99:27.
59. Dummer JS, Armstrong J, Somers J, et al. Transmission of infection with herpes simplex virus by renal transplantation. *J Infect Dis* 1987;155:202.
60. Cen H, Breinig MC, Atchison RW, et al. Epstein-Barr virus transmission via the donor organs in solid organ transplantation: polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis of IR2, IR3, and IR4. *J Virol* 1991;65:976.
61. Delmonico FL. Cadaver organ donor screening for infectious agents in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2000;31:781.
62. Coffin CS, Terrault NA. Management of hepatitis B in liver transplant recipients. *J Viral Hepatitis* 2007;14(Suppl. 1):37.
63. Erice A, Rhame FS, Heussner RC, et al. Human immunodeficiency virus infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 1991;13:537.
64. Halpern SD, Shaked A, Hasz RD, et al. Informing candidates for solid-organ transplantation about donor risk factors. *N Engl J Med* 2008;358:2832.
65. Fishman JA, Greenwald MA, Kuehnert MT. Enhancing transplant safety: a new era in the microbiological evaluation of organ donors? *Am J Transplant* 2007;7:2562.
66. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:86.
67. Miller GG, Dummer JS. Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *Am J Transplant* 2007;7:741.
68. Antony SJ, Ynares C, Dummer JS. Isoniazid hepatotoxicity in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1997;11:34.
69. Roland ME, Barin B, Carlson L, et al. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant* 2008;8:355.
70. Gruber SA, Doshi MD, Cincotta E, et al. Preliminary experience with renal transplantation in HIV+ recipients: low acute rejection and infection rates. *Transplantation* 2008;86:269.
71. Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 2008;85:359.
72. Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, et al. Thymoglobulin-associated $Cd4^+$ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:753.
73. Dummer JS, Lazariashvilli N, Barnes J, et al. A survery of antifungal management in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1376.
74. Piparinen H, Helantera I, Suni J, et al. Quantitative PCR in the diagnosis of CMV infection and the monitoring of viral load during the antiviral treatment in renal transplant patients. *J Med Virol* 2005;76:367.
75. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, et al. Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood* 1995;86:2815.
76. Singh N, Yu VL, Mieles L, et al. High dose acyclovir compared with short course preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1994;120:375.
77. Bingler MA, Feingold R, Miller SA, et al. Chronic high Epstein-Barr virus load state and risk for late-onset posttransplant lymphoproliferative disease/lymphoma in children. *Am J Transplant* 2008;8:442.
78. Roche B, Samuel D. Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Viral Hepat* 2007;14(Suppl. 1):89.
79. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant*, 2005:582.
80. Huzly D, Neifer S, Reinke P, et al. Routine immunizations in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:839.
81. Kumar D, Welsh S, Siegal D, et al. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients—three year follow-up of a randomized trial. *Am J Transplant* 2007;7:633.
82. Blumberg EA, Albano C, Pruett T, et al. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:295.
83. Khan S, Ehrlichman J, Rand EB. Live-virus immunization after orthotopic liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2006;10:78.
84. Sester M, Gärtner BC, Girndt M, Sester U. Vaccination of the solid organ transplant recipient. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22:274-84.
85. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, et al. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990;89:255.
86. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977.
87. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, et al. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005;143:870.
88. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, et al. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med* 1993;118:173.
89. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, et al. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:1182.
90. Winston DJ, Wirin D, Shaked A, et al. Randomised comparison of ganciclovir and high-dose acyclovir for long-term cytomegalovirus prophylaxis in liver-transplant recipients. *Lancet* 1995;346:69.
91. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *Lancet* 1997;350:1729.
92. Lowance D, Neumayer H-H, Legendre CM, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Engl J Med* 1999;340:1462.
93. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:611.
94. Sun H-Y, Wagener MM, Singh N, et al. Prevention of post-transplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: A systematic review. *Am J Transplant* 2008;8:2111-8.
95. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, et al. Prophylactic versus preemptive oral valanciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:2134.
96. Miller GG, Kaplan B. Prophylaxis versus preemptive protocols for CMV: do they impact graft survival? *Am J Transplant* 2008;8:913.
97. Bonaros N, Mayer B, Schachner T, et al. CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis. *Clin Transplant* 2008;22:89.
98. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, et al. Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:549.
99. Goodman JL, Winston DJ, Grenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845.
100. Marr K. Primary antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: clinical implications of recent studies. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:409.
101. Ullmann A, Lipton J, Vesole D, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *New Engl J Med* 2007;356:335.
102. Wingard J, Carter S, Walsh T, et al. Results of a randomized, double-blind trial of fluconazole (FLU) vs. voriconazole (Vori) for the prevention of invasive fungal infection in 600 allogeneic blood and marrow (BMT) patients. Presented at the 49th annual meeting of the American Society of Hematology. Atlanta, December 2007.
103. Wreghitt TG, Gray JJ, Pavel P, et al. Efficacy of pyrimethamine for the prevention of donor-acquired *Toxoplasma gondii* infection in heart and heart-lung transplant patients. *Transpl Int* 1992;5:197.
104. Baden LR, Katz JT, Franck L, et al. Successful toxoplasmosis prophylaxis after orthotopic cardiac transplantation with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Transplantation* 2003;75:339.
105. Hellinger WC, Yao JD, Alvarez S, et al. A randomized, prospective, double-blinded evaluation of selective bowel decontamination in liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:1904.
106. Strategies for safe living following solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl. 10):156.
107. Ljungman P, Singh N. Human herpesvirus-6 infection in solid organ and stem cell transplant recipients. *J Clin Virol* 2006;37 (Suppl 1):S87.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

311

Infecciones en los receptores de trasplante de células hematopoyéticas

JO-ANNE H. YOUNG | DANIEL J. WEISDORF

El abordaje clínico de las infecciones en pacientes sometidos al trasplante de células hematopoyéticas (TCH) exige del conocimiento de las técnicas básicas de trasplante, de los síndromes clínicos, de los defectos en la defensa del huésped en distintos momentos tras el trasplante, de la historia natural de las infecciones concretas y de los mecanismos responsables de la reconstitución del sistema inmunitario tras el trasplante. En general, los elementos dominantes en los riesgos infecciosos de sufrir infecciones bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias tras el TCH dependen de los antecedentes de exposición pretrasplante (estado serológico viral), ya sea el donante autólogo o alogénico, y del día después del trasplante que se considere. El determinante que diferencia el riesgo infeccioso entre los injertos autólogos y alogénicos es el riesgo asociado a la inmunosupresión ocasionada por la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y su tratamiento; las distintas etapas de la reconstitución humoral y celular también condicionan el riesgo. El período temporal tras el trasplante define tiempos con complicaciones distintas por el trasplante y la evolución de la inmunodeficiencia tras éste, que se resuelven lentamente: rotura de las barreras cutánea y mucosa, neutropenia, linfopenia, hipogammaglobulinemia o una combinación de ellas. Muchas complicaciones que suceden tras el trasplante se parecen a los procesos infecciosos y, en este momento, los pacientes pueden sufrir múltiples infecciones. Por tanto, el paciente sometido a un TCH debería ser valorado en función de las infecciones previas al trasplante, los perfiles serológicos para demostrar la latencia de una infección, los regímenes de acondicionamiento, los datos disponibles sobre el cultivo de las mucosas, las complicaciones asociadas al trasplante en ese período en el centro del paciente, la profilaxis antimicrobiana actual y el grado y la duración de la neutropenia y la linfopenia.

Técnicas básicas de trasplante

El TCH consiste en administrar por vía intravenosa células madre hematopoyéticas a un receptor cuyos sistemas hemopatopoyético e inmunitario han sido objeto de una ablación o alterados mediante un régimen de preparación citotóxico, que se suele denominar *régimen de acondicionamiento,* que se administra durante 4-10 días antes del trasplante. Las células madre hematopoyéticas se obtienen de la médula ósea, la sangre periférica o la sangre del cordón umbilical[1,2]. El TCH es una alternativa para el tratamiento de los trastornos que cursan con insuficiencia medular (anemia aplásica, anemia de Fanconi), los tumores malignos (leucemia aguda o crónica), los linfomas, el mieloma múltiple, las hemoglobinopatías, los síndromes de inmunodeficiencia graves, los errores congénitos del metabolismo (osteopetrosis, enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de Hurler, leucodistrofias hereditarias, otros trastornos lisosomales) y los tumores sólidos de alto riesgo (neuroblastoma, tumores de células germinales). En este momento, se está investigando su utilidad en el tratamiento de enfermedades como la epidermólisis ampollosa y trastornos autoinmunitarios (esclerodermia)[3,4].

El TCH autólogo se emplea en el tratamiento del mieloma múltiple, el neuroblastoma y algunos linfomas; la morbimortalidad se debe a los efectos tóxicos relacionados con el régimen y las infecciones precoces. El TCH alogénico se emplea para las demás enfermedades antes mencionadas, con el aspecto adicional de la EICH. Se han conseguido avances importantes en el cuidado de soporte de los pacientes gravemente inmunodeprimidos desde la década de 1980. Conforme mejoran los resultados del trasplante, la determinación de optar por un trasplante depende menos de la disponibilidad de ciertos tipos de donantes (p. ej., existencia de un hermano compatible) que en las décadas previas. Existen donantes adultos voluntarios no relacionados para más de la mitad de la población general y la sangre del cordón umbilical se emplea cada vez más como fuente de trasplante de células madre[5]. Se ha demostrado que la sangre del cordón umbilical es una alternativa eficaz en pacientes que no disponen de un donante adulto adecuado, pero su uso se ve limitado por la dificultad para encontrar una unidad de sangre de cordón con una dosis de células adecuada. Algunas estrategias más novedosas, como el trasplante de dos unidades de sangre del cordón umbilical, han permitido el trasplante en adultos[6].

El régimen de acondicionamiento empleado en la preparación del huésped es un determinante clave del pronóstico, por el grado variable de lesión del tejido huésped y el riesgo de inducir una inmunodeficiencia prolongada. Los regímenes de acondicionamiento pueden incluir inmunosupresores y quimioterapia citotóxica, sola o combinada con radioterapia. El acondicionamiento puede producir lesiones en las mucosas, lo que facilita la aparición de infecciones hematógenas por vía transmucosa[7]. Los riesgos de sufrir infecciones de los pacientes sometidos a un TCH están condicionados por las complicaciones del trasplante, incluidos los efectos directos del tratamiento citorreductor en dosis altas, como mucositis, cistitis hemorrágica, diarrea y enfermedad venooclusiva (EVO) hepática, EICH y recaída de la enfermedad hematológica u oncológica de base.

QUIMIOTERAPIA

El busulfano y el melfalán son fármacos alquilantes empleados con frecuencia y que resultan tóxicos para las células madre mieloides. Los regímenes con ciclofosfamida predisponen a los pacientes a la cistitis hemorrágica. La fludarabina resulta menos citotóxica, pero produce una intensa inmunosupresión y con frecuencia se incluye en los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida o no mieloablativos[8]. La globulina antitimocítica, que altera la función de los linfocitos T o los elimina, se emplea en el régimen de acondicionamiento de la anemia aplásica y, en ocasiones, como tratamiento de la EICH[9]. Es frecuente encontrar escalofríos y fiebre en pacientes tratados con globulina antitimocítica y se pueden tratar de forma sintomática y reduciendo la velocidad de infusión. La enfermedad del suero, un síndrome que cursa con fiebre, artralgias y exantema, se puede producir cuando se administran dosis posteriores de globulina antitimocítica; se trata con corticoides. Los anticuerpos antilinfoides, como el alemtuzumab o el rituximab, pueden provocar una linfopenia prolongada e intensa. Algunas estrategias de prevención de la EICH incluyen manipulación ex vivo del injerto (selección $CD34^+$ o $CD3^-$) para la depleción de los linfocitos T. Al tiempo que se reducen los riesgos de EICH, estas maniobras permiten también retrasar la recuperación inmunitaria, sobre todo en TCH haploidénticos o incompatibles para los antígenos leucocitarios humanos (HLA).

IRRADIACIÓN

Se puede administrar radiación corporal total en una dosis única o como dosis múltiples fraccionadas a lo largo de varios días. Se produce diarrea en casi todos los pacientes tratados durante la primera semana tras la irradiación; se puede tratar de forma sintomática, mientras se espera el coprocultivo para descartar causas infecciosas. Se produce una mucositis oral grave en muchos pacientes sometidos a irradiación y se agrava por la neutropenia prolongada y el uso de metotrexato para profilaxis de la EICH[7]. Siempre y cuando la hemorragia y la inflamación oral no comprometan la vía respiratoria del paciente, la mucositis se debe tratar de forma sintomática. Se ha demostrado que el factor de

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

crecimiento de los queratinocitos es activo en la prevención de la mucositis oral e intestinal[10,11]. Su administración para limitar la mucositis puede resultar útil en pacientes sometidos a tratamiento de acondicionamiento muy tóxico y regímenes de profilaxis de la EICH, como la irradiación corporal total con dosis altas, melfalán en dosis altas o metotrexato tras el TCH[12]. No se ha demostrado que se reduzcan las infecciones ni la mortalidad[13,14]. Los regímenes de acondicionamiento no mieloablativos en dosis menores pueden causar una inmunosupresión intensa, pero son menos citotóxicos, de forma que producen menos lesiones mucosas, entéricas y hepáticas durante las primeras semanas tras el trasplante.

COMPATIBILIDAD DE LOS ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS

En general, el injerto prende con máxima rapidez y, por tanto, la neutropenia dura menos cuando existe una compatibilidad completa entre el paciente y el donante alogénico en todos los loci genéticos del HLA. De un modo similar, los trasplantes de gemelos idénticos (singénicos) y los realizados con células madre recogidas del receptor (autólogos) se emplean para acelerar la recuperación de los neutrófilos. El TCH alogénico (hermano o donante no relacionado) tiene más opciones de conseguir buenos resultados cuando se emplean trasplantes de donantes hermanos compatibles para HLA, pero menos del 30% de los receptores dispone de un hermano donante compatible[15-17]. La incompatibilidad HLA aumenta el riesgo de rechazo, EICH e inmunodeficiencia prolongada[18].

PREPARACIÓN NO MIELOABLATIVA PARA EL TRASPLANTE

Se han desarrollado regímenes de menor intensidad o no mieloablativos para permitir la reconstitución inmunológica y hematopoyética derivada del donante[19]. Estos regímenes consiguen un efecto antitumoral algo más débil y se basan en el efecto injerto frente a tumor para erradicar el tumor maligno de base. Las dosis de irradiación corporal total no suelen superar los 2 Gy, lo que contrasta con los 12-14 Gy empleados en los trasplantes totalmente ablativos. Se puede emplear fludarabina, globulina antitimocítica o dosis menores de fármacos citotóxicos para inducir una inmunosupresión ampliada[20]. Este abordaje se emplea a menudo en pacientes ancianos o en los que presentan trastornos comórbidos médicos importantes.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN

Entre las estrategias de prevención se incluyen: aislamiento para reducir la exposición a los patógenos[21], inducción de la reconstitución inmunitaria del huésped con factores de crecimiento hematopoyéticos, profilaxis durante los períodos de alto riesgo mediante quimioterapia antimicrobiana dirigida[22-24] y supresión de las infecciones subclínicas con tratamiento preventivo. La profilaxis o las estrategias preventivas resultan más eficaces que el tratamiento de una infección establecida; la mortalidad de los pacientes con infecciones establecidas sigue siendo elevada a pesar del tratamiento disponible. Cuando se ha curado la mucositis y se reinicia la alimentación oral, se prefiere el tratamiento profiláctico oral.

Síndromes clínicos propios de los receptores de trasplante de células hematopoyéticas

CISTITIS HEMORRÁGICA

La cistitis hemorrágica es una complicación frecuente que puede provocar hematuria macroscópica, coágulos, retención urinaria y alteraciones de la función renal. La cistitis que se produce una semana después de la infusión medular suele tener un origen no infeccioso y se produce por la administración de dosis altas de ciclofosfamida o busulfano como parte del régimen de acondicionamiento[25]. Entre las medidas profilácticas se incluyen mesna, diuresis forzada e irrigación vesical continua; dentro de los cuidados de soporte para una cistitis establecida se pueden incluir las transfusiones, las instilaciones intravesicales (p. ej., prostaglandinas, factor de crecimiento epidérmico, vesicantes cauterizantes), oxígeno hiperbárico[26,27] y, en casos raros, cistostomía o cistectomía. En las fases más tardías del período postrasplante, entre las causas que contribuyen a la cistitis se incluyen la EICH y la infección. La mayor parte de los agentes infecciosos son virales, bien el poliomavirus BK o los adenovirus. Las infecciones por virus del herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV), poliomavirus JC, virus del herpes humano de tipo 6 (VHH-6) y *Strongyloides* son menos frecuentes[28-30]. Los poliomavirus se eliminan por la orina de muchos pacientes sometidos a TCH sin síntomas clínicos (v. cap. 145)[31]. Unas cargas virales de virus BK más importantes pueden indicar riesgo de cistitis hemorrágica[32]. En este momento no se dispone de ningún tratamiento antiviral convencional para la viruria por virus BK o adenovirus, aunque se puede emplear cidofovir intravesical cuando persiste la hemorragia a pesar de la irrigación vesical continua[33].

ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA

La EVO es un síndrome de toxicidad hepática que se puede producir en cualquier momento desde que se inicia el régimen de acondicionamiento con dosis altas, aunque en general lo hace antes de 20-30 días. Se caracteriza por una hepatomegalia dolorosa, incremento del peso del 5% o más e hiperbilirrubinemia (concentraciones de bilirrubina >2 mg/dl)[34]. La EVO grave (llamada en ocasiones *síndrome de obstrucción sinusoidal*), que cursa con ictericia importante o ascitis, produce una insuficiencia multiorgánica con afectación de los riñones, corazón y pulmones[35]. En ocasiones se puede iniciar un tratamiento anticoagulante o antitrombolítico eficaz antes de que exista una insuficiencia orgánica grave. Un 5-10% de los pacientes con una EVO fallecen. La defibrotida, que estabiliza el endotelio y limita la trombosis microvascular, puede ser muy eficaz en la EVO, aunque no se dispone de datos definitivos controlados. Resulta muy prometedora como potente opción terapéutica novedosa[36,37].

Entre los factores clínicos predictores de una EVO grave se incluyen el tratamiento citorreductor con dosis altas, la presencia de una hepatitis antes del tratamiento citorreductor, la fiebre persistente durante el tratamiento, los antecedentes de radioterapia sobre el hígado y la existencia de fibrosis periportal hepática por esquistosoma. Los trastornos que pueden confundirse con una EVO son la colestasis en los pacientes con septicemia, la infiltración hepática secundaria a una infección o tumor, el taponamiento pericárdico, el CMV, la hepatitis y enfermedades intraabdominales como pancreatitis, peritonitis o colecistitis. Además, otras causas no infecciosas de toxicidad hepática, como la EICH precoz y la colestasis inducida por ciclosporina, pueden coexistir con la EVO o confundirse con ésta. El diagnóstico de EVO puede plantear dificultades y la valoración ecográfica del flujo venoso portal hepático puede obtener resultados normales. En algunas ocasiones puede estar indicada la biopsia hepática para realizar estudios inmunohistoquímicos y cultivos con el fin de descartar causas infecciosas, aunque existe un notable incremento del riesgo de hemorragia. Se deberían evitar los fármacos hepatotóxicos y nefrotóxicos en los pacientes con EVO. Los polimorfismos genéticos en el metabolismo de los fármacos pueden modificar el riesgo de EVO, aunque su valor predictivo clínico se sigue estudiando.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

La EICH es una complicación grave que pone en riesgo la vida y que se desarrolla en el 40-80% de los pacientes después de un trasplante alogénico[38]. El riesgo de que se desarrolle una EICH es mayor en los pacientes mayores y con un TCH de un donante no relacionado o compatible sólo parcialmente[39]. Los linfocitos T del donante organizan un ataque inmunitario frente a los tejidos del receptor. Entre las manifestaciones clínicas de la EICH aguda se incluyen exantema, hepatitis colestásica, náuseas, vómitos y diarrea. La ciclosporina o el tacrolimús, administrados en general con metotrexato, son inmunosupresores eficaces para la prevención de la EICH y se suelen comenzar antes del trasplante. La propia EICH puede complicar y prolongar la inmunodeficiencia tras el TCH. Los corticoides u otros fármacos inmunosupresores empleados en el tratamiento de la EICH pueden alterar la función fagocitaria y empeorar de forma directa la linfopenia y la inmunodeficiencia celular[40-42]. Los pacientes con una EICH aguda y crónica sufren una disfunción esplénica y tienen riesgo adicional de infección por bacterias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae.* La depleción de los linfocitos T se asocia menos a la EICH, pero más a las infecciones por CMV y aspergilosis[43] y en ocasiones determina una recuperación inmunitaria muy retrasada.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

HEPATITIS

La hepatitis clínica en los receptores de TCH puede variar desde una fiebre asociada a dolor abdominal a un cuadro fulminante. La hepatitis infecciosa debe diferenciarse de varias causas no infecciosas frecuentes, como la disfunción hepática relacionada con el régimen de acondicionamiento (p. ej., EVO), la EICH aguda, la hepatopatía colestásica secundaria a sepsis y la hepatitis química relacionada con fármacos o hiperalimentación[44].

Entre los síndromes de hepatitis viral con repercusión clínica que suceden tras el trasplante se incluyen la reactivación o adquisición de una infección por virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la varicela-zóster (VVZ), adenovirus, VHS, CMV y VHH-6[45]. Es más probable que la reactivación del VHB produzca una hepatitis fulminante que en el caso del VHC, aunque esto sólo se describe en una minoría de los pacientes infectados. Las infecciones diseminadas por VVZ y adenovirus pueden provocar un incremento de las concentraciones de aminotransferasas séricas; estos incrementos pueden preceder a la aparición de otras manifestaciones de la enfermedad en varios días. En algunos casos poco frecuentes se necesita una biopsia hepática con cultivo para virus y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para establecer el diagnóstico de hepatitis grave en el período precoz tras el prendimiento del injerto. No se sabe si virus como el de la hepatitis G y los transmitidos mediante transfusiones pueden influir en el pronóstico tras el TCH.

Los perfiles serológicos frente a VHB (antígeno de superficie, anticuerpo de superficie y anticuerpo frente al core) y VHC se analizan tanto en los receptores como en los donantes antes del TCH. Los estudios radiológicos previos al trasplante o la biopsia hepática pueden ser necesarios para la valoración de pacientes seropositivos para el VHC con alteraciones de las enzimas hepáticas o hepatomegalia dolorosa. En los donantes y receptores positivos para el antígeno de superficie del VHB se debería determinar la carga viral mediante PCR para medir el ADN del VHB antes del trasplante, dado que se puede reducir el riesgo de hepatitis por VHB mediante el tratamiento para reducir una carga viral detectable. Entre los fármacos empleados para suprimir la replicación del VHB se encuentran la lamivudina, el adefovir y el tenofovir (v. cap. 146)[46].

Se puede realizar un trasplante de un individuo infectado por VHB como material donante cuando no exista otro alternativo o en receptores que también sean seropositivos. Se puede transmitir el VHB de un donante positivo para el antígeno de superficie (o, con menos frecuencia, con anticuerpos frente al core positivos) a un receptor que sea virgen frente al VHB o tenga anticuerpos de superficie, pero no anticuerpos frente al core. El riesgo de transmisión es bajo cuando el donante positivo para el VHB no tiene carga viral detectable. Si el paciente no tiene VHB antes del trasplante, es más probable que la infección posterior determine repercusiones clínicas. Si se puede retrasar el trasplante, la vacunación con VHB del receptor o la administración de inmunoglobulina frente a VHB puede reducir el riesgo de hepatitis tras el trasplante. Es posible transferir inmunidad frente al VHB de un donante positivo para los anticuerpos de superficie a un receptor que no presenta VHB. Es posible eliminar la infección por VHB mediante el trasplante de un donante positivo para el anticuerpo de superficie a un receptor positivo para el antígeno de superficie gracias a la transferencia de inmunidad adaptativa.

Tras el trasplante, los siguientes receptores deberían ser sometidos a una monitorización periódica con PCR para determinar la carga viral de ADN del VHB: 1) pacientes con elevación de las enzimas hepáticas sugestiva de activación de un VHB latente, 2) pacientes con trasplantes de donantes infectados por VHB y 3) pacientes con una infección conocida antes del trasplante. Una carga viral de VHB alta ($>10^5$ copias/ml) es el factor de riesgo más importante para la reactivación con repercusión clínica en receptores positivos para el antígeno de superficie[47]. En los receptores en los que los estudios mediante PCR del ADN del VHB resultan positivos de forma persistente tras el trasplante a pesar del tratamiento, el riesgo de hepatopatía mortal puede alcanzar un 12%.

En los donantes y receptores positivos para el VHC se debería realizar una determinación de la carga viral mediante ARN. Un paciente infectado por VHC puede ser donante. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede con el VHB, la frecuencia de transmisión del VHC de un donante con ARN de VHC positivo se aproxima al 100%. Se puede emplear interferón para suprimir la replicación del VHC en los donantes[48], pero su eficacia limitada, la toxicidad sistémica y hematológica y la respuesta tardía pueden no corregir el VHC activo como para hacer al donante adecuado para la donación.

Dado que el sistema inmunitario celular debe estar funcionando para que el VHC produzca una hepatitis, son pocas las consecuencias clínicas en el receptor poco tiempo después del TCH. La infección por VHC no incrementa la incidencia de EVO. Pasados 10 años, la complicación a largo plazo de la infección por VHC es la cirrosis[49]. No se ha demostrado correlación entre el genotipo de la hepatitis C y la gravedad o el tipo de daño hepático tras el trasplante. Dado el efecto inmunosupresor del interferón y otros antivirales, su uso en el tratamiento de la hepatitis C tras el TCH es limitado.

SÍNDROMES NEUMÓNICOS

Es importante distinguir las neumonías infecciosas de otras complicaciones pulmonares no infecciosas tras el TCH, entre otras el edema de pulmón, el derrame pleural, la hemorragia alveolar, las lesiones por radiación (neumonitis o fibrosis), las reacciones farmacológicas, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, el síndrome de neumonía idiopática, los trombos citolíticos (que producen múltiples nódulos pulmonares periféricos), la bronquiolitis obliterativa con neumonía en organización y la EICH crónica[50]. Antes de tratar una neumonía como no infecciosa se deben descartar las infecciones respiratorias bajas. Sus procesos fisiopatológicos pueden ser distintos y algunos síndromes pueden responder mejor a dosis altas de corticoides.

La hemorragia alveolar difusa debuta con disnea e infiltrados alveolares y se distingue de otras neumonías no infecciosas por la recuperación de un líquido progresivamente más sanguinolento durante la broncoscopia y el lavado alveolar[51,52]. Este síndrome se suele producir a las dos o tres semanas del TCH. Entre los factores de riesgo descritos figuran la trombocitopenia, la recuperación rápida de los neutrófilos, la infección, los efectos tóxicos de los fármacos y la radioterapia, los regímenes citotóxicos intensivos y los tumores sólidos. Se recomienda administrar corticoides, pero es raro que mejoren la supervivencia.

El síndrome de neumonía idiopática cursa con una lesión alveolar difusa, caracterizada a nivel clínico por infiltrados intersticiales difusos con grados variables de insuficiencia respiratoria en pacientes sin una infección respiratoria baja activa. Se considera relacionado con la quimioterapia, la irradiación corporal total o ambas, que se emplean como parte del régimen de acondicionamiento y que inducen una liberación de citocinas proinflamatorias y aumento de la permeabilidad capilar alveolar. El síndrome de neumonía idiopática se produce en el 8-17% de los pacientes, aunque puede ser más frecuente tras el trasplante alogénico que tras el autólogo. La mortalidad oscila entre el 60% y el 80%. El síndrome de neumonía idiopática se produce clásicamente en dos picos: uno durante las primeras semanas y otro durante el segundo y tercer mes tras el trasplante. Los corticoides y, en ocasiones, el etanercept pueden conseguir respuesta clínica[53].

DIARREA

La diarrea tras el trasplante suele ser consecuencia de causas no infecciosas, como la toxicidad sobre la mucosa intestinal del régimen terapéutico y la EICH. La diarrea se asocia a infección en menos del 20% de los casos[54,55]. En la lista de agentes infecciosos responsables de diarrea se incluyen *Clostridium difficile,* adenovirus, rotavirus, enterovirus, virus Coxsackie, VHH-6, *Escherichia coli* y *Salmonella, Giardia, Strongyloides, Cryptosporidium* y *Campylobacter* spp. La infección por *C. difficile* se describe cada vez más[56]. Se han descrito brotes epidémicos de diarrea por *Cryptosporidium* y enterovirus. En otros países se han publicado casos de diarrea asociados a *Trichostrongylus* spp.

La tiflitis o enterocolitis neutropénica es un síndrome infeccioso por anaerobios que se produce con relativa frecuencia y se puede asociar a diarrea durante la neutropenia[57]. La tiflitis está precedida por fiebre, dolor abdominal e hipersensibilidad en el cuadrante inferior derecho que puede asociarse a dolor por rebote. La tomografía computarizada del abdomen muestra un aumento de tamaño del colon derecho con inflamación y engrosamiento de la mucosa. Se debería añadir un tratamiento frente a las bacterias anaerobias al régimen médico.

EXANTEMA

Las erupciones cutáneas suelen ser de origen no infeccioso y aparecen como resultado directo del efecto de la radiación durante el tratamiento de acondicionamiento o secundarias a una EICH o alergia farmacológica[58]. Los exantemas secundarios a los regímenes de acondicionamiento pueden ser causa de la aparición súbita de eritema marcado en regiones extensas del organismo, con formación de ampollas en manos y pies. La biopsia cutánea puede ayudar a distinguir las causas infecciosas y no infecciosas de exantema. En todas las lesiones que parezcan infecciosas se deben remitir muestras para cultivo o biopsia. Las causas infecciosas más frecuentes son el VVZ, infecciones en el punto de salida del catéter o el túnel, infecciones cutáneas primarias por hongos y manifestaciones cutáneas secundarias de las infecciones bacterianas o fúngicas diseminadas[59]. Pueden aparecer áreas focales de celulitis bacteriana en las extremidades inferiores asociadas a edema por insuficiencia cardíaca, EVO, linfedema y alteraciones del retorno venoso.

OSTEOMIELITIS

La osteomielitis es rara tras el TCH. El espectro de gérmenes implicados comprende las micobacterias atípicas, las levaduras y los mohos, además de las bacterias[60,61]. En algunos casos infrecuentes se produce una osteomielitis tras la aspiración medular del esternón o la obtención de médula de la cresta ilíaca[62,63]. Si un paciente sufre dolor prolongado y fiebre tras la obtención de médula ósea, se debería descartar una osteomielitis secundaria a *Staphylococcus aureus*.

Patrones de inmunosupresión en los distintos momentos tras el trasplante mieloablativo de células hematopoyéticas

Históricamente se describen tres períodos de riesgo de deficiencia inmunológica predecibles en los receptores de TCH (fig. 311-1). Son el período previo al prendimiento, el período precoz tras el prendimiento (hasta el día 100) y el período tardío tras el prendimiento (pasado el día 100). Comprender las deficiencias inmunitarias en cada período de riesgo y el período de riesgo máximo para las infecciones individuales que se observan con la profilaxis convencional frente a la infección ayuda al clínico a reconocer las manifestaciones poco frecuentes de estos patógenos infecciosos (tabla 311-1)[64].

TABLA 311-1 Infecciones tras el trasplante de células hematopoyéticas (TCH), por orden de aparición

Organismo	*Período de riesgo máximo (semanas tras el TCH)*	*Profilaxis habitual*	*Incidencia*
Período de riesgo previo al prendimiento (1-4 semanas)			
Virus del herpes simple (seropositivo)[70,137-139]	1-2	Aciclovir o valaciclovir	5-9%
Bacteriemia por grampositivos (sobre todo estafilococos coagulasa-negativos, estreptococos viridans y enterococos)[100,103,104,110-112,114]	1-4	Antibióticos de amplio espectro profilácticos	20-30%
Bacteriemia por gramnegativos[66,67,105]	1-4	Antibióticos de amplio espectro profilácticos	5-10%
Candida[71-74,81,208,219,222,223]	1-4	Fluconazol, micafungina, voriconazol	Infección sistémica: <5% Colonización: 30%
Aspergillus y otros mohos[74,79,81,209,212,226]	1-4	Filtro HEPA Itraconazol, voriconazol, micafungina o amfotericina en dosis bajas	<5%
Virus respiratorios[176,178,180,182-186,188,189]	2-5	Aislamiento, lavado de manos	15%
Síndrome de neumonía idiopática[50]	2-4	—	8-17%
Períodos de riesgo precoz tras el prendimiento (4-26 semanas) y tardío tras el mismo (26-52 semanas)			
Citomegalovirus (seropositivo)[43,90,92,97,142-145]	7-26	Ganciclovir o foscarnet	<5% (enfermedad de órgano terminal) hasta el 40% (antigenemia/viremia)
Virus de la varicela-zóster (seropositivo)[158,159]	4-52	—*	≤50%
Aspergillus y otros mohos[79,80,210,212,226]	4-26	Itraconazol, posaconazol o voriconazol	10-15%
Virus BK[31]	—	—	≤50% (descamación)
Adenovirus[170-172]	—	—	4-5%
Pneumocystis jirovecii[82,84,215]	4-104	Trimetoprima-sulfametoxazol	<1%
Toxoplasma gondii (seropositivo)[278,280,281]	2-8	—†‡	2-7%
Infecciones poco frecuentes (pueden aparecer a lo largo de múltiples períodos de riesgo)			
Virus del herpes simple (seronegativo)	—	—	<2%
Citomegalovirus (seronegativo)[135,140,141]	—	Cribado o filtrado de hemoderivados	1-4%
Virus de la varicela-zóster (seronegativo)	—	—	<3%
Streptococcus pneumoniae[106§]	—	Vacunación, penicilina‖¶	<1%
Haemophilus influenzae[290,291§]	—	Vacunación, penicilina‖¶	—
Neisseria meningitidis[290,291§]	—	Penicilina¶	—
Virus del herpes humano 6[199,201,202]	—	Ganciclovir o foscarnet	<2%
Virus de Epstein-Barr[194-196]	—	—	<1% (enfermedad)
Nocardia spp.[131]	—	—‡	<1%
Legionella spp.[127-130]	—	—	<1%
Mycobacterium spp.[115,116,124,125]	—	Cribado, luego profilaxis	<1%
Listeria monocytogenes[132-134]	—	—	<1%

*Los medicamentos antivirales empleados para prevenir otras infecciones virales pueden servir como profilaxis frente a la reactivación del virus de la varicela-zóster.
†Se puede emplear la profilaxis con pirimetamina-sulfadoxina en pacientes seropositivos en países con alta frecuencia de seroprevalencia[188].
‡El componente sulfa de la profilaxis frente a *Pneumocystis* puede servir como profilaxis para la infección por *Toxoplasma* o *Nocardia*.
§El riesgo aumenta en pacientes con enfermedad injerto contra huésped crónica.
‖Eficacia no determinada en receptores de trasplantes.
¶El aumento de las resistencias a penicilina puede indicar el uso de macrólidos o quinolonas de espectro extendido.
HEPA, filtro de aire de alta eficacia para partículas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

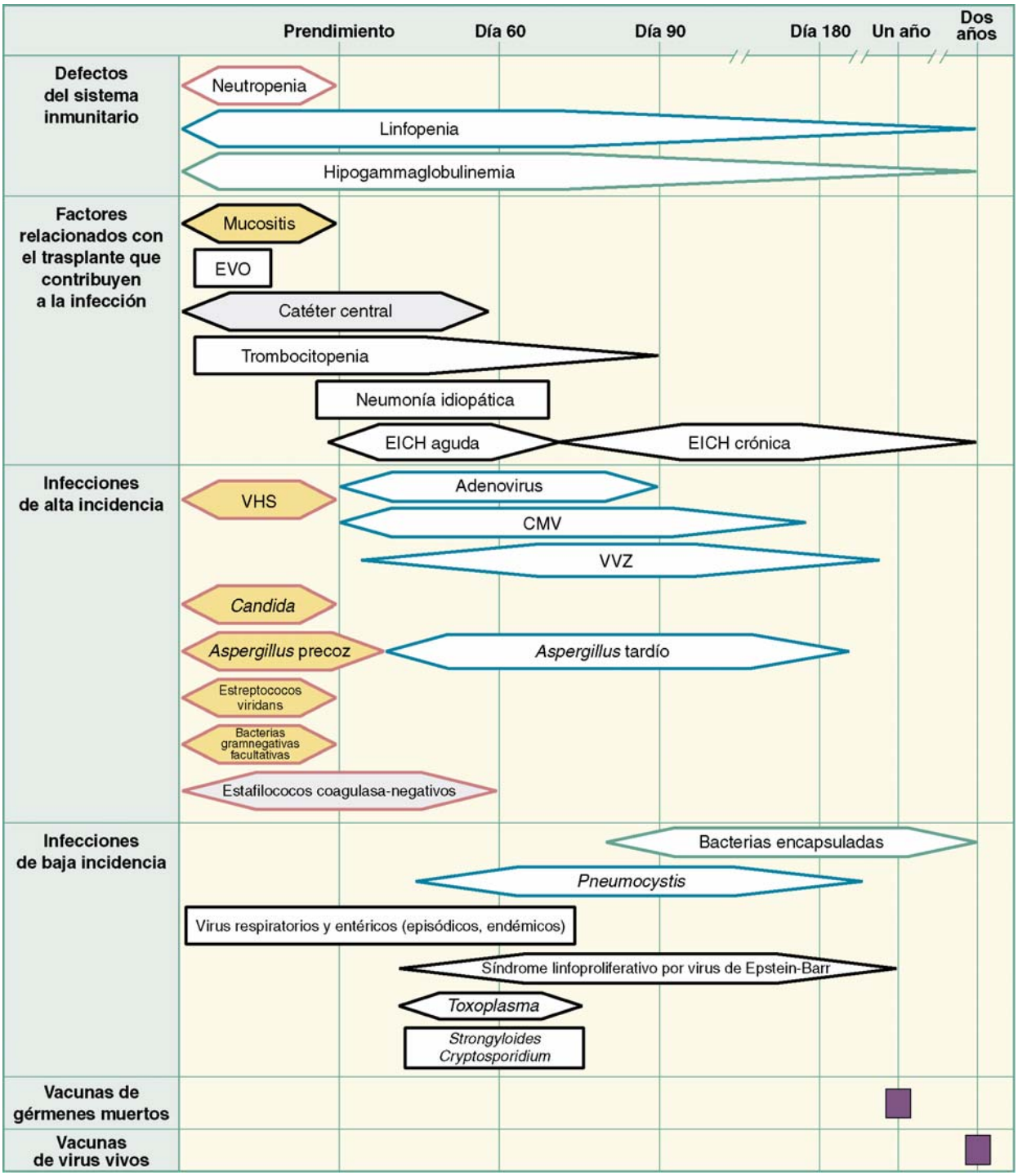


Figura 311-1 Fases de las infecciones predecibles por gérmenes oportunistas en los pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas (TCH). Los defectos inmunitarios que predisponen a las infecciones se indican por colores (*rosa,* neutropenia; *azul,* linfopenia; *verde,* hipogammaglobulinemia). Los defectos de barrera que predisponen a las infecciones se remarcan en colores (*amarillo,* rotura de la mucosa; *gris,* rotura de la piel). La contribución de los defectos a las infecciones de mayor incidencia se marca con el color del margen (en el caso de los defectos inmunitarios), mediante sombreado (para los defectos de la barrera) o con ambos. CMV, citomegalovirus; EICH, enfermedad injerto contra huésped; EVO, enfermedad venooclusiva; VHS, virus del herpes simple; VVZ, virus de la varicela-zóster. *(Adaptada de Van Burik J-AH, Freifeld AG. Infection in the severely immunocompromised host. En: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, et al, eds.* Clinical Oncology. *3.ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2004:942.)*

PERÍODO DE RIESGO PREVIO AL PRENDIMIENTO DEL INJERTO

El período de riesgo previo al prendimiento se inicia con el tratamiento de acondicionamiento y se mantiene hasta unos 20-40 días después del trasplante. Por definición se dice que el injerto ha fracasado cuando no se han recuperado los neutrófilos el día 42. La neutropenia pretrasplante se asocia a un aumento de la mortalidad relacionada con infecciones[65]. Las infecciones bacterianas son frecuentes durante este período de neutropenia y linfopenia profundas y obliga a la administración inmediata de antibioterapia sistémica empírica profiláctica (v. cap. 309)[66]. Es posible administrar antibióticos sistémicos profilácticos (con frecuencia una fluoroquinolona como levofloxacino) cuando

el recuento de neutrófilos disminuye por debajo de 500/mm^3 y mantenerlos hasta que el recuento de neutrófilos se recupera para prevenir las infecciones bacterianas (v. cap. 310). La descontaminación digestiva con antibióticos no reabsorbibles se empleaba antes, pero ahora es raro aplicarla.

El uso de antibióticos profilácticos ha modificado el espectro de la flora digestiva hacia gérmenes potencialmente patógenos, como *C. difficile,* y los agentes etiológicos de la bacteriemia son ahora más gérmenes grampositivos; en concreto se aíslan más estafilococos coagulasa-negativos y estreptococos viridans en receptores de TCH neutropénicos febriles[67]. Los defectos de la barrera mecánica causados por la mucositis y los catéteres centrales predisponen a los pacientes a las infecciones hematógenas, porque permiten el acceso de los gérmenes que colonizan la piel y la flora de la mucosa digestiva a lugares del cuerpo que deberían ser estériles[68]. La colonización por enterococos resistentes a vancomicina u otros patógenos resistentes a múltiples fármacos puede predisponer a los pacientes a sufrir una bacteriemia por estos gérmenes[69]. Los receptores de injertos autólogos-singénicos o alogénicos pueden desarrollar un espectro similar de infecciones en el período previo al prendimiento; las principales complicaciones relacionadas con el trasplante durante este período de riesgo (mucositis, neutropenia grave y EVO) son igual de frecuentes en todos los tipos de trasplantes. Sin embargo, el uso menos frecuente del metotrexato y la irradiación corporal total y la recuperación de los neutrófilos más rápida tras el trasplante autólogo de células madre de sangre periférica han reducido de forma importante los riesgos de mucositis y bacteriemia grave en esta subpoblación de pacientes. Además, el uso de regímenes de acondicionamiento menos intensivos antes de la implantación no mieloablativa del injerto ha reducido los riesgos de bacteriemia precoz.

Durante este período de riesgo cabe esperar la reactivación del VHS en un 80% de los pacientes seropositivos para este virus. La mayor parte de estas infecciones se producen antes de la semana 4 tras el trasplante. La administración de aciclovir profiláctico, 400 mg cada 12 horas (5 mg/kg cada 12 horas en los niños), ha reducido esta infección clínica[70].

La candidemia y la aspergilosis de inicio precoz se describen en menos del 5% de los pacientes con neutropenia. El riesgo es mayor en los pacientes con un prendimiento lento o una neutropenia prolongada antes del trasplante. El uso profiláctico de fluconazol (200-400 mg/día)[71-73] o micafungina[74] (50 mg i.v. una vez al día) ha permitido eliminar casi por completo las infecciones por *Candida albicans* durante este período de riesgo; sin embargo, *Candida krusei* y *Candida glabrata* han surgido como patógenos resistentes a fluconazol[75].

Algunos candidatos al trasplante alogénico tienen un riesgo más aumentado de infecciones por mohos durante el período previo al prendimiento que otros candidatos; su trasplante comienza con una profilaxis frente a los mohos, que posiblemente debería iniciarse 2-4 semanas antes del TCH. Entre estos pacientes se pueden incluir los que presentan una leucemia mieloide aguda y han recibido quimioterapia seriada antes del trasplante, los pacientes con un síndrome mielodisplásico, los que tienen anemia aplásica o de Fanconi y otros candidatos que tienen una neutropenia prolongada previa. La infección fúngica que se produce 6-9 meses antes del trasplante puede no estar curada y se podría reactivar. Los pacientes con infecciones fúngicas más antiguas pueden recibir el régimen convencional de profilaxis fúngica de su centro. Cuando el paciente tiene antecedentes de aspergilosis en los 4 meses previos al trasplante o tiene nódulos pulmonares sospechosos sin diagnóstico específico, se debería seguir administrando la quimioprofilaxis secundaria para hongos (es decir, el tratamiento antifúngico de mantenimiento que esté recibiendo), y el paciente debe ser valorado de nuevo antes del trasplante.

El uso de factores de crecimiento hematopoyéticos ha reducido la incidencia de bacteriemia porque acorta la duración de la neutropenia, pero no se ha demostrado que estos compuestos mejoren el pronóstico de las infecciones establecidas.

En algunos centros se ha empleado el tratamiento adyuvante mediante transfusiones de granulocitos para las infecciones graves desarrolladas en pacientes con una neutropenia[76]. Se está valorando el uso de factores estimuladores de las colonias para cebar a los donantes de granulocitos. Las evidencias de eficacia y, por tanto, las indicaciones de esta medida de soporte costosa y muy laboriosa no están claras y se siguen estudiando.

El cultivo habitual de los productos derivados de las células madre hematopoyéticas aporta unas tasas bajas de recuperación de gérmenes bacterianos, que suelen corresponder a *Corynebacterium* spp. y estafilococos. Entre las pruebas que se deben realizar a las colecciones de productos derivados de células madre hematopoyéticas se incluye el cultivo de rutina de células progenitoras hematopoyéticas antes del TCH, aunque los pacientes que reciben implantes con cultivos positivos no suelen tener efectos adversos clínicos[77,78].

PERÍODO DE RIESGO TRAS EL PRENDIMIENTO DEL INJERTO

El período tras el prendimiento se inicia con la recuperación de los neutrófilos y se mantiene hasta el día 100, en el que se empieza a observar la recuperación funcional precoz de los linfocitos B y T. Los linfocitos T reconstituidos tienen alteraciones funcionales durante unos 18 meses, lo que se traduce en una deficiencia de CD4 y en las respuestas proliferativas in vitro frente a antígenos y mitógenos. Sin embargo, la reconstitución de los linfocitos T puede quedar amortiguada por los efectos de la EICH o el CMV y sus correspondientes tratamientos (corticoides, tratamiento antilinfocitos T y ganciclovir). En consecuencia, la frecuencia de infecciones durante este período de riesgo es superior en los receptores de trasplantes alogénicos, que tienen más peligro de sufrir una EICH o CMV, que en los receptores de injertos autólogos-singénicos. Otra consecuencia de la EICH durante este período de riesgo es la solución de continuidad de la mucosa digestiva, que puede permitir el acceso transmural de los patógenos y producir una bacteriemia o fungemia.

Se puede producir una aspergilosis de aparición tardía durante este período de riesgo hasta en un 10% de los pacientes, sobre todo en los que presentan una EICH mantenida, los que reciben dosis altas de corticoides o los que presentan una mala función del injerto[79]. Los azoles de nueva generación con actividad frente a los hongos filamentosos son una profilaxis eficaz frente a las micosis profundas en pacientes de alto riesgo[80,81]. Es precisa una vigilancia detenida en estos grupos de alto riesgo; el cribado con galactomanano sérico no es lo bastante sensible para la detección precoz fiable de las infecciones por *Aspergillus*[22].

Se necesita profilaxis de la infección por *Pneumocystis jirovecii* (antes llamado *Pneumocystis carinii*) con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), dapsona, atovacuona o pentamidina en aerosol durante 6-12 meses o, si persiste una EICH crónica, incluso más tiempo[82-86].

Se puede esperar una reactivación de CMV en el 20-40% de los pacientes seropositivos para este virus. La transmisión a receptores seronegativos de donantes seropositivos es rara[43]. Se ha mejorado la vigilancia de la reactivación del CMV mediante el uso de pruebas programadas para detección de CMV, que pueden incluir la determinación de antigenemia pp65 o las pruebas de PCR para medir ADN sérico[87]. El tratamiento con ganciclovir iniciado de forma preventiva ante una indicación de reactivación subclínica ha reducido la incidencia de enfermedad de órgano terminal secundaria a CMV a sólo el 5-10% de los receptores seropositivos[88,89]. La profilaxis con maribavir es otra forma de prevención de la enfermedad por CMV; la neutropenia no es un efecto secundario de este fármaco en estudio[90]. La EICH mantenida o la recuperación inmunitaria tardía tras un TCH de donante no relacionado o sólo parcialmente compatible pueden provocar una infección por CMV de aparición tardía y hacer necesaria una vigilancia prolongada frente al CMV.

PERÍODO DE RIESGO TARDÍO

El período de riesgo tardío postrasplante se inicia hacia el día 100 y termina cuando el paciente recupera la inmunidad normal, a los 18-36 meses del TCH[91-95]. En general, la recuperación clínica de la inmunidad se demuestra al final del primer año tras el trasplante siempre que el paciente no reciba más medicamentos inmunosupresores y esté libre de EICH. En los pacientes que siguen presentando una EICH crónica, este período persiste mientras se necesite tratamiento por la EICH crónica e incluye disfunción de los linfocitos, los macrófagos y la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inmunidad humoral. La reactivación del VVZ, las infecciones por bacterias encapsuladas (*S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenzae*) y la aspergilosis invasiva y otras infecciones invasivas tisulares por hongos se pueden desarrollar durante este período de riesgo tardío. La recaída de una enfermedad maligna, independientemente del momento o del tipo de tratamiento elegido, impide que se recupere la inmunocompetencia. Por tanto, es necesario un control y tratamiento mantenido, igual que en los pacientes en remisión tras el TCH.

Los síndromes clínicos más frecuentes son sinusitis, bronquitis, neumonía y otitis media, producidos por virus o bacterias respiratorios. Puede desarrollarse una enfermedad por CMV; por eso se debe mantener el control de CMV en los receptores seropositivos con una EICH crónica[92]. Las infecciones tardías pueden ser más frecuentes en los pacientes con donantes no relacionados que en los que reciben la donación de algún familiar, aunque no exista una EICH. Aproximadamente un 50% de las neumonías tardías en pacientes con EICH crónica mantenida se deben a una neumonitis intersticial no infecciosa. Los estudios histopatológicos del pulmón muestran una bronquitis obliterativa, que puede responder al tratamiento con corticoides.

Inmunosupresión tras el trasplante no mieloablativo de células hematopoyéticas

El TCH no mieloablativo se asocia a menos alteraciones de las barreras mucosas, períodos más cortos de neutropenia grave, menos episodios de bacteriemia durante los 30 primeros días y una tendencia a la aparición de menos episodios de bacteriemia durante los 100 primeros días tras el TCH[96]. Sin embargo, este tipo de trasplante se puede asociar a una EICH grave, que con frecuencia necesita tratamiento con dosis altas de corticoides. Se emplea con frecuencia en pacientes ancianos o que tienen afectada la función orgánica y un mal estado de rendimiento. La EICH, la enfermedad por CMV y las infecciones invasivas por hongos se pueden retrasar 1-2 meses, pero las incidencias globales de estos trastornos son similares a las observadas con el TCH convencional durante el primer año tras el trasplante[96-98]. Los pacientes sometidos a un TCH no mieloablativo deben ser vigilados para descartar infecciones por CMV y hongos después del día 100 y deben recibir un tratamiento preventivo o profiláctico similar al que reciben los receptores de un TCH mieloablativo entre el día 100 y 1 año después del TCH.

Medidas para reducir los riesgos de infección

Entre las medidas de protección que se deberían considerar antes del TCH y reforzarse durante el período de recuperación se incluyen los viajes, las multitudes y las mascotas. En relación con los viajes, no se plantean restricciones especiales, pero se han resumido unas estrategias para reducir el riesgo de transmisión de las enfermedades infecciosas[21,22]. Algunas situaciones sociales, como permanecer en un cine o aula llenos de personas, pueden incrementar el riesgo de adquirir una enfermedad respiratoria viral. Alejarse de los individuos que tosen o estornudan o incluso ponerse una mascarilla con rapidez puede resultar útil para prevenir la transmisión de las infecciones aéreas. Los pacientes deben recibir formación sobre la prevención de las infecciones mediante el lavado de manos lo antes posible cuando estén cerca de una persona resfriada. Dado que se han descrito epidemias de norovirus durante cruceros y se han descrito otros tipos de epidemias (p. ej., estafilococos) durante la convivencia estrecha asociada a este tipo de vacaciones, puede que los cruceros no sean una buena elección vacacional.

Los perros y gatos sanos se consideran mascotas aceptables. Sin embargo, los pacientes inmunodeprimidos no deben encargarse de recoger los excrementos de los gatos, dado el riesgo de exposición a los quistes de *Toxoplasma*. Estos pacientes tampoco deberían jugar en areneros, ya que estos sitios pueden ser empleados por los gatos no domésticos para sus defecaciones. Dado que se ha descrito que muchos tipos de reptiles están infectados por *Salmonella,* estos pacientes no deberían tocar a estos animales ni ocuparse de los terrarios en que viven. El agua caliente de los acuarios de peces tropicales puede contener *Mycobacterium marinum*. *Chlamydophila psittaci* se puede transmitir a partir de pájaros psitacinos.

El lavado de manos o el uso de un desinfectante de manos de base alcohólica es la base de la prevención de las infecciones en los hospitales o clínicas[99]. Las personas que acceden a la habitación del paciente para explorarlo o que puedan tocarlo (tanto visitantes como profesionales sanitarios) deberían lavarse o desinfectarse las manos fuera de la habitación[21]. Durante la temporada de los virus respiratorios, el personal responsable del control de las infecciones debería incrementar la señalización en las puertas de paso y otras áreas de las plantas para recordar a los visitantes la importancia del lavado de manos. Los profesionales y los visitantes con infecciones respiratorias virales no deberían tener contacto directo con el paciente. No es preciso el uso habitual de batas, guantes o mascarillas o una combinación de estos en presencia de un receptor de trasplante neutropénico, pero resulta esencial mantener el cuidado para prevenir la transmisión interpersonal o nosocomial.

Historia natural de las infecciones individuales tras el trasplante de células hematopoyéticas

Los avances en las estrategias de prevención de las infecciones están modificando los períodos de riesgo de algunas infecciones. Es importante conocer la historia natural de las infecciones concretas cuando suceden en el receptor del TCH y en qué sentido se distinguen de las mismas en otras poblaciones de pacientes inmunocomprometidos. Las infecciones cuya incidencia es alta en receptores de TCH justifican una profilaxis durante el período de riesgo aplicable o tratamiento empírico durante la evolución de la infección (v. tabla 311-1)[24].

INFECCIONES BACTERIANAS

Los gérmenes grampositivos producen la mitad de las bacteriemias ocurridas después del TCH[100-102]. Aunque se ha considerado que la piel es el reservorio primario de estos gérmenes, la colonización del tubo digestivo puede ser una fuente adicional. *Staphylococcus epidermidis* (es decir, estafilococos coagulasa-negativos) es la especie que con más frecuencia se obtiene en cultivos de la piel y la nariz. Entre los gérmenes orofaríngeos se incluyen *Streptococcus pyogenes, Streptococcus mitis* y *Enterococcus* spp. (resistentes o sensibles a vancomicina). A diferencia de las infecciones asociadas a los catéteres por *S. aureus, Candida* spp. o bacilos gramnegativos, la mayor parte de las bacteriemias por grampositivos se puede tratar con buenos resultados sin necesidad de retirar el dispositivo intravascular[103,104]. *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), que era raro en las infecciones durante la neutropenia, cada vez es más frecuente. Si el paciente no responde al tratamiento antibiótico inicial o se produce hipersensibilidad o eritema a lo largo del trayecto del túnel, se debería retirar el catéter. En casos poco frecuentes es preciso un desbridamiento quirúrgico adicional del túnel cutáneo. La retirada del catéter y el desbridamiento quirúrgico se necesitan con frecuencia en las infecciones del túnel ocasionadas por micobacterias de crecimiento rápido.

Los gérmenes gramnegativos son la segunda causa más frecuente de infecciones hematógenas. La incidencia de infecciones por *Pseudomonas* spp. es baja, en parte por el uso de antibióticos contra este germen durante la profilaxis y como tratamiento empírico inicial de la fiebre neutropénica. Aunque históricamente las bacteriemias se han producido durante el período neutropénico, éstas se siguen observando en los pacientes con catéteres intravenosos centrales a largo plazo, en pacientes con inmunosupresión mantenida secundaria a una EICH o su tratamiento y en pacientes con neutropenia secundaria a un fracaso del injerto o supresión medular de origen farmacológico (p. ej., ganciclovir)[105].

Bacterias encapsuladas

En los pacientes que presentan una EICH crónica o tienen una asplenia, el riesgo de sepsis bacteriana con riesgo vital por gérmenes encapsulados está aumentado. Se producen infecciones invasivas por neumococos meses y años después del TCH. La incidencia anual es de 8 por cada 1.000 receptores de TCH alogénico y es más alta (21 por 1.000) en pacientes con una EICH crónica[106]. Puede estar indicada la profilaxis con penicilina o macrólidos hasta que se suspende la inmunosupresión[94,107]. La descripción de infecciones por neumococos resistentes a

penicilina ha justificado un cambio de la profilaxis con penicilina por una quinolona en algunos centros[108,109].

Estreptococos viridans

Las bacteriemias por estreptococos viridans, causadas sobre todo por *S. mitis,* pueden asociarse a una mortalidad alta en las fases precoces tras el TCH[110-113]. Una mala higiene dental es un factor de riesgo de bacteriemia por *S. mitis* en los pacientes con TCH[114]. Aunque normalmente son sensibles a los antibióticos, estos gérmenes pueden mostrar resistencia al norfloxacino, el ciprofloxacino y la penicilina en pacientes que reciben antibioterapia profiláctica. La vancomicina es el fármaco de elección en pacientes con un TCH. Se cree que las úlceras orales causadas por la reactivación del VHS durante el acondicionamiento son el punto de entrada, algo que se confirma por una menor incidencia de septicemia por estreptococos viridans tras la profilaxis activa de las infecciones por VHS con aciclovir[111].

Micobacterias

Las micobacterias son una causa poco frecuente de infecciones tras el TCH, pero es importante identificarlas, dado que su tratamiento necesita fármacos que no se utilizan de forma empírica. Las micobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido son responsables de las infecciones del lugar de salida del catéter, las infecciones del túnel, la bacteriemia (por *Mycobacterium mucogenicum* transmitida por el agua) o la neumonía[115,116]. Las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* se describen principalmente en países con altas cifras de endemia; el número de casos puede aumentar en todo el mundo conforme se disponga de trasplantes de forma global[117-121]. Es posible identificar con facilidad a los candidatos y donantes del trasplante que tienen riesgo de reactivación de una tuberculosis latente durante la valoración previa al trasplante por la residencia en áreas endémicas o el contacto estrecho con otra persona con una tuberculosis posible o confirmada. Se recomienda el cribado mediante pruebas de tuberculina cutánea o pruebas para medir la liberación ex vivo de interferón γ, como QuantiFERON-TB Gold[122-125]. Es posible prevenir las infecciones con repercusión clínica mediante la profilaxis antituberculosa cuando los resultados del QuantiFERON-TB Gold o la prueba de tuberculina cutánea reactiva sean positivos. Se debería cribar a los posibles pacientes y donantes para el trasplante cuando existan antecedentes de alteraciones en la radiografía de tórax antes del trasplante, cuando hayan viajado a un país extranjero recientemente y permanecido durante más de 3 meses allí, cuando hayan trabajado en centros que traten pacientes tuberculosos, en pacientes con antecedentes de alcoholismo o adicción a drogas intravenosas o en personas seropositivas para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La especificidad del QuantiFERON-TB Gold es de un 96-99% y no se modifica por la vacuna frente al bacilo de Calmette-Guérin[126]. En los pacientes con resultados positivos en una prueba de cribado sin signos de tuberculosis activa ni antecedentes de tratamiento antituberculoso previo, se debería solicitar una radiografía de tórax y pruebas de función hepática, además de realizar un tratamiento peritrasplante y durante 9 meses tras el trasplante con isoniazida y piridoxina.

Bacterias intracelulares

La legionelosis[127-130] y la nocardiosis[131] son infrecuentes, pero ambas pueden producir neumonía o nódulos pulmonares en los pacientes con TCH. La detección de *Legionella* mediante determinación de anticuerpos fluorescentes directos (AFD) ha resultado poco fiable en los pacientes con TCH, dado que tiene resultados falsos positivos y no detecta un alto porcentaje de enfermedad causada por *Legionella* spp., como *Legionella feeleii, Legionella micdadei* y *Legionella bozemanae*[130]. Las infecciones pueden persistir o recidivar tras 3 semanas de tratamiento antimicrobiano adecuado, lo que sugiere que es preciso administrar antibioterapia de forma prolongada en receptores de TCH con legionelosis[129]. Los tratamientos médicos de la nocardiosis suelen ser una combinación de una sulfonamida con un fármaco sinérgico; el desbridamiento quirúrgico adyuvante puede ser útil para las infecciones por este germen asociadas al catéter. No se ha definido bien la importancia de otras bacterias intracelulares como patógenos, pero las infecciones por *Listeria monocytogenes* pueden manifestarse con una bacteriemia o meningitis[132-134].

INFECCIONES VIRALES

Algunas infecciones virales son prevenibles. La administración de aciclovir a pacientes seropositivos para el VHS durante el período previo al prendimiento se acepta de forma general. El uso de transfusiones de hemoderivados seguras para el CMV (cribadas de forma serológica o filtradas) en los pacientes seronegativos para CMV ha resultado especialmente eficaz para prevenir las infecciones por CMV asociadas a la transfusión[135,136]. Resulta fundamental un control diagnóstico periódico de CMV (p. ej., semanal) en los pacientes seropositivos para CMV durante el período posprendimiento y el inicio rápido del tratamiento antiviral. Los pacientes seronegativos para CMV muestran un riesgo comparativamente menor; por tanto, sólo se mantiene la monitorización durante 6-10 semanas. El lavado escrupuloso de manos y la evitación de las grandes multitudes para prevenir la transmisión de las infecciones virales respiratorias y de otros tipos (en el hospital o ambulatorio) siguen siendo la clave fundamental del control eficaz de las infecciones en esta población vulnerable[21].

Virus del herpes simple

En los receptores de trasplantes seropositivos para el VHS durante el primer mes posterior al trasplante es posible reducir la incidencia de reactivación del VHS del 80% a menos del 5% mediante la administración de aciclovir o valaciclovir, que se empiezan durante la fase de acondicionamiento y se mantienen hasta que la mucositis disminuya[70,137,138]. La mayor parte de las infecciones por VHS posprendimiento se limitan a la orofaringe, aunque en ocasiones se extiende de forma directa al epitelio escamoso del esófago, la laringe o la piel de las regiones perioral o perianal. Los pacientes que no responden al aciclovir tras el prendimiento y sobre todo los que han recibido ciclos prolongados o repetidos de aciclovir pueden tener un VHS resistente a este compuesto. El foscarnet o el cidofovir pueden resultar beneficiosos en estos contextos. En algunos casos poco frecuentes, la infección por VHS produce una parálisis de Bell, hepatitis o encefalitis. El valaciclovir consigue unas concentraciones predecibles más elevadas que el aciclovir tras la administración oral[138,139].

Citomegalovirus

La incidencia histórica de infección primaria por CMV en los receptores de TCH seronegativos para CMV se puede reducir del 40% al 4% o menos usando hemoderivados seguros para CMV durante las transfusiones[140,141]. La incidencia de reactivación del CMV, que tradicionalmente es del 70% en los pacientes seropositivos para CMV con trasplantes alogénicos y del 45% en pacientes con trasplantes autólogos, se puede reducir al 20-40% mediante la administración de tratamiento antiviral preventivo o profiláctico con ganciclovir o foscarnet[88,142-145]. Los resultados obtenidos con aciclovir y valaciclovir han sido variables[146-148]. Con la actual práctica de administrar ganciclovir preventivo de forma precoz, la mediana de tiempo hasta la aparición de enfermedad por CMV en órganos terminales se ha retrasado de 1-2 meses tras el TCH a 4-6 meses; esto indica que el control de CMV debería ser más prolongado en los grupos de alto riesgo[92].

Un cribado semanal permite identificar a los pacientes que más se podrían beneficiar del tratamiento preventivo con ganciclovir (tabla 311-2). La determinación de antígeno leucocitario pp65 de CMV y la PCR cuantitativa para medir el ADN son métodos excelentes para la detección precoz del CMV, aunque las pruebas antigénicas son poco fiables durante la neutropenia. Cuando se reconoce el CMV con un método de detección precoz, la mayor parte de los pacientes reciben tratamiento de inducción con ganciclovir durante 7-14 días (5 mg/kg intravenosos cada 12 horas), seguido de tratamiento de mantenimiento (ganciclovir, 5 mg/kg intravenosos cada 24 horas, o valganciclovir, 900 mg orales cada 24 horas), durante varias semanas después de los resultados negativos de las pruebas para detección de CMV (tabla 311-3). En los pacientes con detección persistente del virus o inmunosupresión profunda secundaria a una EICH activa puede ser necesario mantener el tratamiento de mantenimiento.

El valganciclovir oral es un profármaco de ganciclovir seguro y eficaz cuyo éster valina es degradado durante el primer paso hepático; se puede plantear su administración en pacientes que necesitan mantenimiento a largo plazo y capaces de tomar fármacos orales sin dificultad. Una dosis de valganciclovir de 900 mg una vez al día consigue una

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 311-2 Protocolo de vigilancia semanal para comenzar el tratamiento preventivo frente al citomegalovirus (CMV) después del trasplante de células hematopoyéticas

Seroestado del receptor para el CMV	*Seroestado del donante para el CMV*	*Hemoderivados*	*Duración de la vigilancia semanal*
Seronegativo	Seronegativo	Seguros para CMV*	Semanas 2-12
Seronegativo	Seropositivo	Seguros para CMV*	Semanas 2-12
Seronegativo	Ninguno	Seguros para CMV*	Semanas 2-5
Seropositivo	Seronegativo o seropositivo	No analizados para CMV	Semanas 2-12, luego cada 2-4 semanas hasta la 26†
Seropositivo	Ninguno	No analizados para CMV	Semanas 2-5

*Sangre filtrada para eliminar los neutrófilos o procedente de donante seronegativo.
†Entre las posibles indicaciones para la realización de pruebas después de la semana 26 se incluye el riesgo alto de enfermedad tardía por CMV (p. ej., pacientes tratados con corticoides por una EICH).

exposición al fármaco similar a la obtenida con una dosis intravenosa de 5 mg/kg de ganciclovir.

Es posible administrar de forma empírica foscarnet a pacientes con supresión medular secundaria a ganciclovir, que no responden a este compuesto o que presentan una viremia simultánea por VHH-6. Las dosis de foscarnet que se administran son 90 mg/kg intravenosos cada 12 horas para la inducción y 90 mg/kg intravenosos cada 24 horas para el mantenimiento. Una buena diuresis permite reducir la irritación de la uretra y los labios por foscarnet. Las alteraciones de la bioquímica sérica (quelación del calcio y el fosfato) secundarias al tratamiento con foscarnet obligan a la observación hospitalaria con monitorización estrecha de los electrólitos por lo menos durante los primeros días de administración.

Entre las manifestaciones en órganos terminales de la enfermedad por CMV figuran neumonía (63%), enteritis (26%) y, en casos poco frecuentes, retinitis (5%)[89]. La neumonía por CMV se describe en menos del 5% de los pacientes alogénicos seropositivos para CMV que reciben tratamiento preventivo con ganciclovir durante los primeros 100 días[89]. En los pacientes con neumonitis por CMV, la mortalidad puede alcanzar un 50%, incluso combinando el tratamiento precoz con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) o inmunoglobulina específica para CMV[149]. La viremia y la neumonitis por CMV son poco frecuentes antes del prendimiento[150,151]. Algunos casos de gastroenteritis por CMV se caracterizan por anorexia, náuseas, vómitos y, en ocasiones, diarrea; el diagnóstico se establece mediante endoscopia y biopsia con tinción mediante inmunoperoxidasa de las células infectadas por CMV[152,153]. La enfermedad digestiva por CMV se asocia a una EICH del órgano específico[153]. No está garantizada la respuesta al tratamiento aunque se administre ganciclovir e IGIV. Aunque la retinitis por CMV es frecuente en pacientes infectados por VIH, es bastante rara en los receptores de TCH[154].

Cuando un órgano terminal presenta una enfermedad por CMV establecida, la infección resulta difícil de tratar. La neumonitis por CMV se trata con una combinación de ganciclovir en dosis de inducción durante 14-21 días e IGIV (500 mg/kg en días alternos durante toda la inducción, 14-21 días) y posteriormente con ganciclovir en dosis de mantenimiento. Se suelen emplear IGIV convencionales, ya que la inmunoglobulina específica frente a CMV es escasa y no se ha demostrado que mejore el pronóstico. La enteritis por CMV se trata con ganciclovir en dosis de inducción durante 3 semanas o más sin IGIV[155]. El tratamiento de la enteritis prolongada por CMV incluye ganciclovir e IGIV o un tratamiento más prolongado con ganciclovir para facilitar la cicatrización del tubo digestivo[153].

El desarrollo de una respuesta de linfocitos T citotóxicos específica frente al CMV resulta clave para la reconstitución de la inmunidad normal y la protección frente a la enfermedad tardía por CMV[156]. La administración a largo plazo de IGIV retrasa la recuperación de la inmunidad por CMV. En los pacientes que siguen teniendo riesgo de enfermedad tardía, se debería mantener la monitorización de CMV después del día 100. Los pacientes tratados con aciclovir seguido de

TABLA 311-3 Sugerencias para el tratamiento de la posible infección por citomegalovirus (CMV) tras el trasplante de células hematopoyéticas (TCH)

Indicación	*Estrategia**	*Comentario*
Prevención		
Trasplante alogénico		
Receptor seropositivo	Inducción con ganciclovir†, 5 mg/kg cada 12 horas durante 7-14 días, seguidos de 5 mg/kg diarios hasta el final del mantenimiento *o* Profilaxis con ganciclovir durante el prendimiento	Algunos casos de enfermedad por CMV pueden ocurrir poco después de suspender el ganciclovir La reactivación de CMV puede ser tardía y producirse en fases tardías tras el TCH
Receptor seronegativo de donante seropositivo	Inducción con ganciclovir, 5 mg/kg cada 12 horas durante 7-14 días, seguidos de 5 mg/kg diarios hasta el final del mantenimiento *y* Hemoderivados seronegativos o filtrados	No se recomienda la profilaxis durante el prendimiento por la baja incidencia de infección tras el trasplante
Receptor seronegativo de donante seronegativo	Hemoderivados seronegativos o filtrados	
Trasplante autólogo		
Receptor seropositivo	Inducción precoz con ganciclovir, 5 mg/kg cada 12 horas durante 7-14 días, seguidos de 5 mg/kg diarios hasta el final del mantenimiento	Dado el riesgo tan bajo en algunas circunstancias, no se recomienda de forma uniforme la monitorización
Receptor seronegativo	Hemoderivados seronegativos o filtrados	
Tratamiento de la enfermedad		
Neumonía por CMV	Inducción con ganciclovir, 5 mg/kg cada 12 horas durante 14-21 días, seguidos de 5 mg/kg diarios durante al menos 3-4 semanas de mantenimiento *más* IGIV en días alternos durante la inducción	Se puede plantear un mantenimiento ampliado durante períodos de inmunosupresión grave (p. ej., tratamiento de la EICH)
Enfermedad digestiva	Inducción con ganciclovir, 5 mg/kg cada 12 horas durante 14-21 días, seguidos de 5 mg/kg diarios durante al menos 3-4 semanas de mantenimiento *más* IGIV semanales durante 3 semanas	Si el paciente tiene ulceraciones profundas, se necesitará mantenimiento durante más tiempo
Insuficiencia medular	Foscarnet, 90 mg/kg cada 12 horas durante 14 días, seguidos de 90 mg/kg diarios durante 2 semanas *más* G-CSF	También se ha empleado ganciclovir más IGIV
Retinitis	Ganciclovir, 5 mg/kg cada 12 horas durante 14-21 días, seguidos de 5 mg/kg diarios durante al menos 3-4 semanas	Puede necesitarse un mantenimiento ampliado

*Los regímenes se deberían acompañar de una monitorización semanal mediante antigenemia o pruebas de ácidos nucleicos basadas en la PCR.
†Una dosis oral de 900 mg de valganciclovir consigue unas concentraciones en sangre parecidas a las obtenidas con la dosis intravenosa habitual de ganciclovir (5 mg/kg).
EICH, enfermedad injerto contra huésped; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; IGIV, inmunoglobulinas intravenosas; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

ganciclovir o que reciben ciclos seriados de ganciclovir pueden tener un mayor riesgo de desarrollar resistencia genotípica. Los episodios de resistencia clínica se deberían tratar con foscarnet (o cidofovir) hasta que se disponga de análisis para identificar las mutaciones UL97 y UL54 del gen que confirmen la resistencia virológica[157]. El tratamiento ampliado con ganciclovir parece retrasar la recuperación de la actividad de los linfocitos T citotóxicos, bien por un efecto directo sobre los linfocitos o bien por la limitación del grado de exposición antigénica a los linfocitos. Es posible revertir esta inmunodeficiencia cuando se administran linfocitos T citotóxicos adaptados, pero esta tecnología sólo está disponible en algunos centros terciarios[156].

Virus de la varicela-zóster

La infección por VVZ es un proceso primario (5% de los casos) o una reactivación (95%) en el 40% de los enfermos en algún momento durante el primer año posterior al trasplante[158,159]. Es posible una prevención eficaz del VVZ con aciclovir[160], pero esta profilaxis frente al VVZ no se emplea en todos los centros de trasplantes, ya que sólo el 30-50% de los pacientes adultos y el 25% de los pediátricos desarrollan esta infección durante el primer año tras el trasplante. La mediana de tiempo hasta la aparición del cuadro son 5 meses desde el trasplante. La profilaxis antiviral prolongada puede retrasar la aparición del VVZ, pero no se asocia a un VVZ de rebote[160]. El zóster localizado puede manifestarse de forma atípica con unas pocas vesículas o las lesiones cutáneas pueden aparecer como vesículas atípicas; por eso se recomienda confirmar con pruebas de laboratorio la reactivación del VVZ.

Las manifestaciones de la enfermedad por VVZ suelen ser herpes que afectan a dermatomas, pero puede darse también una neumonía hemorrágica, hepatitis, dolor abdominal, enfermedad del sistema nervioso central, trombocitopenia y necrosis de la retina[161-165]. El zóster diseminado o variceliforme visceral puede cursar con dolor lumbar o abdominal agudo antes de que aparezcan las lesiones cutáneas. La EICH es un potente predictor de la diseminación del VVZ, que afecta a los órganos viscerales en el 20-40% de los pacientes[161,166]. La mayor parte de los casos de zóster abdominal o diseminado mortales afectan a pacientes tratados con dosis subóptimas de aciclovir o en los que el tratamiento se inició relativamente tarde en el curso de la infección. El aciclovir en dosis altas (10 mg/kg i.v. cada 8 horas) ha sido el tratamiento de elección de la infección diseminada por VVZ. El valaciclovir y el famciclovir se pueden emplear como tratamiento intermedio tras el aciclovir intravenoso o como tratamiento inicial de la infección localizada. Los pacientes que ya son seropositivos pueden adquirir una segunda infección primaria por VVZ. Se recomienda la vacunación frente al VVZ en la visita de segundo año para los pacientes que llevan varios meses sin inmunosupresión, salvo que exista una recaída del trastorno hematológico u oncológico de base[167,168]. La vacuna empleada debería ser la versión de unidad formadora de placas más baja (Varivax) que se emplea en la prevención de la varicela en niños, no la vacuna de título alto (Zostavax) empleada para la vacunación de adultos mayores inmunocompetentes.

El VVZ es un virus exigente, que puede no soportar el tiempo necesario para trasladar la muestra al laboratorio diagnóstico. Los clínicos pueden diagnosticar las lesiones de herpes zóster y varicela mediante el rascado de la base de una vesícula y el estudio de las células mediante AFD con anticuerpos monoclonales específicos de VVZ. El frotis de Tzanck resulta menos sensible y ya no se recomienda. El diagnóstico tisular se puede establecer mediante estudio histológico, técnicas de inmunohistoquímica o cultivo.

Cuando un paciente seronegativo para el VVZ recibe una exposición significativa por parte de una persona con una varicela activa o en fase de incubación, se recomienda un ciclo de aciclovir, acompañado o no de la inmunoglobulina para varicela zóster (VariZIG) para prevenir la varicela[169]. El aciclovir es el tratamiento habitual y se administran 10 mg/kg intravenosos cada 8 horas durante 3-22 días tras la exposición. Cuando un paciente seropositivo para el VVZ convive con un caso índice de varicela o zóster activo, se ha descrito que el aciclovir es útil para la prevención de una nueva infección. El VariZIG no se suele administrar a pacientes seropositivos, pero se suele recomendar profilaxis antiviral, en función de la exposición, del tiempo transcurrido desde el trasplante y del grado de inmunosupresión. En los pacientes de menor riesgo puede ser adecuada la administración de 1 g de valaciclovir oral cada 8 horas, aunque se desconoce la eficacia en esta situación. Los pacientes que ya reciben ganciclovir empírico por una reactivación de CMV no necesitan otros fármacos antivirales.

Adenovirus

La infección por adenovirus se reactiva aproximadamente en un 12% de los pacientes sometidos a TCH alogénico y en un 6% de los trasplantes autólogos[170,171]. Se puede producir una eliminación crónica sin enfermedad clínica, pero los adenovirus se pueden adquirir también a través de gotículas respiratorias. En la forma clínica más frecuente en este contexto, los adenovirus son causa de cistitis hemorrágica[28]. Un 18-20% de los pacientes infectados desarrolla una infección sistémica pulmonar, hepática, digestiva y renal. La EICH es un factor de riesgo para la aparición de una infección por adenovirus tras el TCH[172]. Además, en los pacientes alogénicos que no reciben tratamiento con ganciclovir (seronegativos para CMV o seropositivos que no necesitan ganciclovir) existe un riesgo mayor de aparición de una infección por adenovirus que en los pacientes tratados con ganciclovir, aunque este fármaco no tiene actividad contra estos virus[170]. La inmunofluorescencia, los viales en cápsula o el cultivo de sangre, orina, heces o tejido en tubos convencionales permiten diagnosticar el adenovirus. La prueba de PCR también puede facilitar el diagnóstico[173]. No se dispone de ningún tratamiento eficaz para las infecciones por adenovirus, aunque el cidofovir se ha empleado en los pacientes que pueden tolerar su nefrotoxicidad[174,175].

Virus respiratorios

Los pacientes sometidos a un TCH y que desarrollan una infección respiratoria viral consultan típicamente por rinorrea y congestión nasal, pero también pueden presentar fiebre, tos, odinofagia, cefalea o mialgias[176]. Los patógenos habituales en estos pacientes son el virus respiratorio sincitial, el virus de la parainfluenza y, en menor grado, los virus de la gripe y el rinovirus[176-186]. Las infecciones por metaneumovirus humanos pueden ser negativas en cultivo[187]. Los actuales métodos de detección permiten identificar el virus respiratorio sincitial, el de la parainfluenza y la gripe en las muestras respiratorias en 48 horas (v. cap. 17). Las infecciones por virus respiratorios suelen producirse durante la estación invernal y se asocian a neumonía hasta en un 50% de los pacientes. Por el contrario, las infecciones por el virus de la parainfluenza 3 se producen durante todo el año[184,185] y se han descrito brotes nosocomiales de virus respiratorio sincitial fuera de la estación invernal establecida. La gripe, sobre todo de tipo A, progresa en pocos casos a neumonía. El tratamiento profiláctico o precoz con oseltamivir durante las epidemias parece razonable, aunque no se dispone de evidencias de eficacia en huéspedes inmunodeprimidos.

Los virus respiratorio sincitial y de la parainfluenza se asocian a una elevada incidencia de progresión de enfermedad respiratoria superior a inferior en los pacientes infectados. La enfermedad respiratoria alta asociada a la parainfluenza se suele resolver sin secuelas graves. Las infecciones respiratorias bajas se asocian a una mortalidad del 80% en el caso del virus respiratorio sincitial y del 30-35% para el virus de la parainfluenza[178,188,189]. Se ha empleado un tratamiento con ribavirina en aerosol o una combinación de ribavirina e IGIV o anticuerpo monoclonal (palivizumab) para el virus respiratorio sincitial[176,190]. La supervivencia parece más alta cuando se inicia el tratamiento antes de que exista una hipoxia importante; la ribavirina en aerosol puede contribuir a reducir la carga viral[190,191]. Sólo se han publicado casos aislados sobre la eficacia de ribavirina como tratamiento de virus respiratorios distintos del virus respiratorio sincitial, como el de la parainfluenza, el adenovirus o el virus de la gripe. El tratamiento preventivo con ribavirina en aerosol de los pacientes con cultivos nasofaríngeos positivos para el virus respiratorio sincitial parece prometedor. Los pacientes que desarrollan una neumonía por virus respiratorios antes del prendimiento evolucionan peor. La ribavirina en aerosol se administra a través de una mascarilla facial a los adultos mediante un generador de aerosoles de partículas pequeñas. Es posible emplear este dispositivo en los pacientes que tienen un respirador. Aunque no existen datos sobre la dosis que puede resultar eficaz, 6 g (un vial) durante 12 horas una vez al día es una opción. La contaminación de la habitación del paciente con este fármaco que puede ser

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

teratógeno preocupa en el caso de las profesionales del hospital embarazadas.

La prevención de la exposición resulta esencial, dada la escasa eficacia del tratamiento. La protección exige un lavado frecuente de manos del personal hospitalario y el aislamiento de los pacientes con síntomas de resfriado. Además, los familiares y profesionales sanitarios con síntomas respiratorios altos deberían ser alejados de estos pacientes. La vacunación de los familiares, profesionales sanitarios y otros contactos estrechos contra la gripe puede ayudar a controlar las exposiciones. La profilaxis con amantadina o rimantadina tiene una utilidad limitada porque se desarrollan resistencias. El oseltamivir consigue una profilaxis útil frente al virus de la gripe A y B y ha resultado útil cuando se administró en un centro de residencia de receptores de TCH[192]. La profilaxis con inmunoglobulinas que usan anticuerpos monoclonales o policlonales específicos frente al virus respiratorio sincitial, que resulta útil en los lactantes de alto riesgo, no ha sido suficientemente valorada en los pacientes de TCH[193]. Durante la estación de los virus respiratorios, se debería obtener una muestra de la nasofaringe en todos los pacientes con síntomas respiratorios para valorar los virus respiratorios mediante tinción AFD y cultivo en vial protegido o tubo convencional.

Virus de Epstein-Barr

La mayor parte de las reactivaciones del virus de Epstein-Barr (VEB) son subclínicas y no necesitan tratamiento. La incidencia de complicaciones relacionadas con VEB puede ser más alta (7%) en los receptores de trasplantes de sangre del cordón umbilical con un régimen de preparación no mieloablativo que en los receptores de trasplantes medulares mieloablativos de donante no relacionado con HLA compatible (3%). Además, la incidencia de complicaciones relacionadas con el VEB es significativamente superior en un subgrupo de pacientes tratados con globulina antitimocítica (21%)[194]. Los injertos incompatibles en HLA (sobre todo los haploidénticos) o con depleción T pueden producir una linfopenia prolongada y aumentar el riesgo de reactivación del VEB. Las pruebas diagnósticas cuantitativas para medir la carga viral por VEB no están estandarizadas entre los distintos centros, aunque la incorporación futura del VEB a las pruebas de monitorización para CMV puede dar origen a nuevos algoritmos de monitorización. El VEB es una causa de *síndrome linfoproliferativo postrasplante* (*SLPT*) que se origina cuando se administra tratamiento inmunosupresor frente a los linfocitos T[195]. En la mayor parte de los casos, una carga viral alta se asocia a la progresión hacia *SLPT*[196]. Las infusiones de rituximab o leucocitos de donante no irradiados pueden ser un tratamiento eficaz para los receptores de aloinjertos con una viremia por VEB en títulos altos o *SLPT*[194,197,198].

Virus del herpes humano 6

El VHH-6 se ha implicado como posible causa de supresión medular, meningoencefalitis mortal y neumonitis intersticial en menos del 2% de los receptores de TCH[199]. Los receptores de sangre del cordón umbilical pueden tener más viremia que otras poblaciones[200]. Parece que el VHH-6 se reactiva con mayor frecuencia y se describe en el 46% de los pacientes sometidos a TCH según el diagnóstico por cultivo y en hasta el 100% si se realiza una PCR de la sangre[201]. Muchos episodios de reactivación detectados mediante PCR para ADN pueden ser asintomáticos y se desconoce la utilidad del tratamiento en la viremia subclínica. Parece que la mayor parte de las cepas de VHH-6 identificadas tras el TCH se corresponden con la variante B en sangre y orina, aunque la variante A se correlaciona con neumonitis[202]. El VHH-6 muestra una homología de ADN del 60% con el CMV; el tratamiento de la infección confirmada se suele iniciar con dosis de inducción de ganciclovir o foscarnet. Las respuestas frente al tratamiento antiviral no son universales y no se han determinado los beneficios del ganciclovir en comparación con el foscarnet[203].

Parvovirus

El parvovirus B19 es una causa poco frecuente de anemia refractaria con hipoplasia eritroide tras el TCH[204-207]. Las pruebas que determinan anticuerpos o la PCR permiten detectar este virus, aunque la PCR puede seguir teniendo resultados positivos durante meses tras la infección aguda. El uso de habitaciones individuales en las plantas de TCH puede prevenir la transmisión de este contagioso virus a otros pacientes sometidos a TCH y la administración de IGIV por otros motivos puede servir para tratar una infección subclínica.

INFECCIONES POR HONGOS

Las infecciones invasivas por hongos son una causa importante de morbimortalidad. Las principales causas de enfermedad por hongos invasivos son *Candida* spp., *Aspergillus* spp. y, con menos frecuencia, otros hongos filamentosos distintos de *Aspergillus*. Los pacientes sometidos a trasplante alogénico muestran 10 veces más riesgo de infección por hongos invasivos en comparación con los pacientes que reciben un injerto autólogo. La profilaxis con fluconazol sistémico o la administración de una dosis baja de amfotericina B (0,1-0,3 mg/kg diarios) permiten reducir la incidencia de candidiasis profunda[71-73,208,209]. La profilaxis con azoles de nueva generación y micafungina permite ampliar el espectro de gérmenes cubiertos, que puede incluir mohos, aunque no se ha demostrado su utilidad o rentabilidad general en todos los receptores de aloinjertos[74,81,210-212]. El tratamiento empírico de los pacientes neutropénicos febriles se analiza en el capítulo 310.

Pneumocystis

La infección por *P. jirovecii*[213] se suele manifestar con disnea, tos, fiebre e infiltrados bilaterales en la mayor parte de los pacientes infectados[82]. Puede aparecer tras un trasplante autólogo o alogénico, aunque la frecuencia es menor en el primero. Antes de la administración habitual de profilaxis, la infección por *Pneumocystis* se describía aproximadamente en un 7% de los pacientes sometidos a un TCH alogénico, una mediana de 1-3 meses después del trasplante, y se asociaba a un 5% de riesgo de mortalidad[214,215]. La profilaxis con TMP-SMX se ha traducido en una frecuencia de infección despreciable. En los pacientes que no toleran los medicamentos que contienen sulfamidas, las opciones de profilaxis comprenden la desensibilización con TMP-SMX y el uso de dapsona[86,216], de atovacuona[217] y de pentamidina inhalada[83,218]. El tratamiento de elección de la infección por *P. jirovecii* es TMP-SMX[82,84].

Candida

La candidiasis es una infección adquirida de gérmenes endógenos que colonizan el tubo digestivo; se suele manifestar como una fungemia o candidiasis visceral (v. cap. 257). Antes de la profilaxis con fluconazol, la candidiasis aparecía una mediana de 2-3 semanas después del trasplante y *Candida* spp. eran las segundas en frecuencia después de *Aspergillus* spp. como causa de abscesos cerebrales tras el TCH[219,220]. La incidencia acumulada actual de candidiasis invasiva durante el primer año tras el TCH es posiblemente inferior al 5%[221]. Entre los factores de riesgo de candidiasis invasiva figuran neutropenia, rotura de las barreras mucosas normales y utilización de antibióticos de amplio espectro o corticoides. Las infecciones por *C. albicans* se consiguen prevenir con buenos resultados administrando fluconazol como profilaxis desde el momento del acondicionamiento hasta el prendimiento del injerto o el día 75 tras el TCH. La estrategia de tratamiento prolongado se ha asociado a una mejora de la supervivencia, aunque se desconocen los mecanismos de los beneficios observados[73,222,223]. Está menos clara la utilidad de la profilaxis con fluconazol en los trasplantes autólogos, en los que el grado de mucositis es menor.

Con el uso de fluconazol desde la década de 1990, el número de infecciones por *Candida* se ha reducido[208]. El espectro de gérmenes del grupo *Candida* responsables de colonizaciones e infecciones ha cambiado de *C. albicans* y *Candida tropicalis* a *C. krusei, C. glabrata* y *Candida parapsilosis*[75]. *C. krusei* es resistente a fluconazol de forma innata.

Aspergillus

Aspergillus y otras infecciones por mohos se adquieren de forma exógena, por inhalación de las esporas del ambiente al tracto respiratorio, y pueden aparecer con mayor frecuencia en verano en algunas localidades[79]. Entre los lugares de infección inicial frecuente destacan los pulmones y los senos, aunque se puede producir una extensión por contigüidad o hematógena al sistema nervioso central u otros órganos internos. El uso de la profilaxis con fluconazol durante el período previo al prendimiento del injerto condicionó que la aspergilosis invasiva pasara a ser la principal infección por hongos en las autopsias de pacientes sometidos a un TCH[208]. La profilaxis previa al prendimiento

con micafungina o voriconazol se emplea actualmente en pacientes que pueden estar incubando *Aspergillus* en el momento del trasplante. La profilaxis posprendimiento con posaconazol o voriconazol ha permitido reducir la mortalidad de los pacientes con alto riesgo de aspergilosis invasiva[80,224].

La incidencia de aspergilosis invasiva en los pacientes sometidos a un TCH oscila entre el 4% y el 15% [79,225,226]. La infección por *Aspergillus* tras el TCH sigue una distribución bimodal, con un primer pico a las 2-3 semanas (durante la neutropenia) y el segundo a los 3-4 meses del TCH, en general asociado a una EICH persistente[79]. La aspergilosis posprendimiento puede producirse pasados 6 meses, de nuevo asociada a una EICH crónica y también a CMV. La edad avanzada se asocia a la adquisición de una aspergilosis durante el período de riesgo previo o posterior al prendimiento. El tipo de donante, el sexo masculino y la estación veraniega son factores de riesgo específicos para la aspergilosis previa al prendimiento, mientras que la presencia de obras cerca del hospital, la EICH y el tratamiento simultáneo con corticoides, la linfopenia, el CMV, la infección por virus respiratorios y el mieloma múltiple son factores de riesgo significativos para el desarrollo de una aspergilosis tras el prendimiento[79,227]. La aspergilosis precoz se asocia temporalmente a neutropenia; por tanto, la infección es rara en los pacientes sometidos a un TCH autólogo después del prendimiento. La supervivencia al año estimada en pacientes con aspergilosis invasiva oscila entre el 7% y el 30%, aunque los tratamientos antifúngicos más agresivos, prolongados o combinados pueden mejorar un poco el pronóstico.

Las estrategias de prevención se deberían centrar en la reducción de los factores de riesgo del entorno y del huésped. El uso de filtros de aire de alta eficacia para partículas (HEPA) o el ingreso en habitaciones con flujo laminar durante el período de riesgo previo al prendimiento ayudan a prevenir las infecciones, sobre todo en los receptores de aloinjertos. Los filtros HEPA consiguen eliminar partículas con un diámetro superior a 0,2 μm, como las esporas de hongos. La habitación del paciente se mantiene con una presión positiva respecto al pasillo, lo que aumenta el efecto barrera. Para el traslado fuera de las habitaciones con filtro HEPA o después del alta, se consigue reproducir esta barrera con mascarillas faciales bien ajustadas, que se emplean en ocasiones, al menos durante el período precoz tras el TCH.

Los pacientes pueden preguntar si deberían comprar filtros HEPA portátiles para emplearlos tras el ingreso. Esta medida extraordinaria se puede aplicar de forma individual si se obtienen unidades para cada una de las habitaciones que el paciente vaya a ocupar durante el día y la noche y si cada una de estas unidades tiene un tamaño adecuado para la habitación en la que se va a emplear. No existen pruebas de eficacia clínica de estos filtros fuera del hospital para la prevención de las infecciones por hongos transmitidos por vía aérea y posiblemente suponga un gasto notable con escasa utilidad para pacientes ambulatorios.

Otras estrategias de prevención, como la amfotericina B nasal y en aerosol, no se han estudiado en ensayos controlados.

La disponibilidad de pruebas para un diagnóstico precoz exacto de las infecciones fúngicas invasivas va retrasada respecto a otros tipos de infecciones. La prueba diagnóstica más prometedora, la determinación de galactomanano para *Aspergillus*[228-230], resulta especialmente útil en pacientes que no reciben ya tratamiento antifúngico que cubra los mohos, que representan una minoría de los receptores alogénicos[231]. Se han estudiado otras pruebas diagnósticas basadas en antígenos o ácidos nucleicos para el diagnóstico precoz de las infecciones invasivas por hongos de los tejidos, pero no han sido adoptadas como técnica habitual en los laboratorios clínicos. La mayor parte de ellas no se han analizado en un gran número de muestras clínicas de receptores de TCH. Los hemocultivos para hongos no suelen tener resultados positivos, salvo en el caso de *Fusarium.*

Es importante mantener un alto índice de sospecha en pacientes neutropénicos con fiebre persistente y realizar una tomografía computarizada torácica a tiempo para detectar infiltrados de nueva aparición para poder diagnosticar de forma precoz la aspergilosis pulmonar invasiva. Un pequeño halo en «vidrio esmerilado» alrededor de una lesión pulmonar o de base pleural o infiltrados pulmonares en la tomografía computarizada son muy sugestivos de aspergilosis u otra infección por mohos en este contexto. La broncoscopia con cultivo del líquido del lavado, para detectar hongos y otros gérmenes habituales en los huéspedes inmunocomprometidos, es importante. La ausencia de respuesta clínica o radiológica durante el tratamiento antifúngico empírico puede obligar a obtener muestras tisulares. La cirugía mínimamente invasiva (cirugía toracoscópica videoasistida) se asocia a menos morbilidad que la biopsia pulmonar abierta.

Los pacientes que se someten a un TCH y tienen una posible infección invasiva por mohos deberían empezar a recibir un antifúngico activo frente a éstos mientras se van organizando las técnicas diagnósticas. Los azoles de nueva generación y las equinocandinas muestran menos nefrotoxicidad que los compuestos lipídicos de amfotericina B. La falta de respuesta clínica o radiológica durante una infección demostrada obliga a cambiar a un fármaco de otra clase distinta[232] o a administrar tratamiento combinado[233]. Cada vez se emplean más tratamientos combinados para las infecciones fúngicas, que incluyen equinocandinas, azoles y polienos, aunque no se dispone de resultados de ensayos clínicos aleatorizados. Los agentes de tipo equinocandina pueden ser fungostáticos más que fungicidas, porque la interrupción de la síntesis de la pared celular se limita a determinadas áreas de las hifas en crecimiento.

Cuando se confirma una infección invasiva tisular por mohos, el tratamiento se mantiene hasta varias semanas (4-6) después de que las lesiones se hayan resuelto o estén estables, cuando la inmunosupresión se haya reducido y el paciente se encuentre afebril. Aunque la amfotericina B ha sido el antifúngico de referencia desde la década de 1960, el voriconazol ha conseguido un mejor resultado en el tratamiento de la aspergilosis en el 53% de los pacientes, a diferencia del 32% en pacientes tratados con amfotericina B (seguida de otro antifúngico)[234]. Se debería incluir voriconazol en el tratamiento de los pacientes con infecciones por mohos del sistema nervioso central, ya que este fármaco (según una serie de muestras de pequeño tamaño) alcanza unas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo aproximadamente del 50% de las plasmáticas y unas concentraciones en el tejido del sistema nervioso central del 200% de las plasmáticas.

Tras el control inicial de una aspergilosis, se ha defendido el tratamiento de mantenimiento posterior durante toda la inmunodepresión para reducir el riesgo de reactivación. Se producen múltiples interacciones farmacológicas con los azoles y pueden ser necesarios ajustes para los fármacos inmunosupresores. El voriconazol provoca con frecuencia trastornos visuales transitorios o alucinaciones. La dificultad para conseguir concentraciones plasmáticas terapéuticas del fármaco complica la administración de itraconazol. La solución de itraconazol ha mejorado la biodisponibilidad oral en comparación con los comprimidos y puede emplearse, aunque se necesita una monitorización de las concentraciones en sangre para confirmar que la absorción es adecuada. El posaconazol muestra buena actividad frente a los mohos, pero su absorción oral exige una ingesta rica en grasa, algo que puede resultar imposible en pacientes con EICH u otras complicaciones entéricas.

Otras levaduras

Malassezia furfur causa tiña versicolor y fungemia relacionada con el catéter[235]. La respuesta al tratamiento tópico o sistémico es lenta; la recuperación de los recuentos de granulocitos se suele asociar a resolución[236]. Resulta importante retirar el catéter e interrumpir la administración de lípidos intravenosos para conseguir una buena evolución de los casos de fungemia. La tricosporonosis cursa con fungemia, lesiones cutáneas, neumonitis y artritis[237-239]. Se han descrito casos de fungemia, en general adquirida a través de un catéter intravenoso, con *Trichosporon* y *Rhodotorula* spp., *Cryptococcus laurentii* y *Hansenula anomala*. La meningitis por *Cryptococcus neoformans* es poco frecuente, lo que contrasta con la elevada frecuencia de esta infección en pacientes infectados por VIH. La profilaxis generalizada frente a *Candida* con fluconazol puede justificar la baja frecuencia de estas infecciones.

Otros mohos

Los mohos distintos de *Aspergillus,* como *Alternaria, Penicillium, Neosartorya, Microascus* y *Phialophora* spp., son causas poco frecuentes de infecciones tisulares invasivas, cuyo aspecto clínico recuerda a la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

infección por *Aspergillus*. No se pueden distinguir de las hifas de *Aspergillus* en los cortes tisulares, de forma que es necesario el cultivo para su identificación. La fusariosis diseminada suele ser una infección mortal en pacientes sometidos a un TCH, que se manifiesta con hemocultivos positivos, lesiones cutáneas o endoftalmitis[240]. Una resolución exitosa suele asociarse a la recuperación de los neutrófilos además del tratamiento antifúngico[241]. En los casos de endoftalmitis por fusarias puede ser necesario enuclear el ojo afectado.

La mucormicosis es rara tras el TCH, pero recuerda a la aspergilosis y puede aparecer mucho tiempo después del TCH[242,243]. La causa de una infección hepática incluyó fármacos de herbolario de venta sin receta[244]. Los pacientes que reciben profilaxis con voriconazol tienen riesgo de infección intercurrente por mucormicosis invasiva, pero parece que el riesgo de infecciones intercurrentes de este tipo es bajo[245-248]. El posaconazol puede ser un tratamiento de mantenimiento eficaz de las infecciones producidas por algunas especies de *Mucorales* tras la respuesta a la amfotericina B[249]. Las infecciones con repercusión clínica causadas por hongos dimorfos, como coccidioidomicosis, histoplasmosis y blastomicosis, son infrecuentes incluso en las regiones hiperendémicas de EE.UU.

INFECCIONES PARASITARIAS

Las infecciones parasitarias tras el TCH suelen manifestarse como una reactivación de la toxoplasmosis[250], aunque se han descrito también casos de enfermedad de Chagas[251-255], paludismo[256-261], estrongiloidiasis[262], esquistosomiasis[263], infección por *Clonorchis*[264], giardiasis[265,266], criptosporidiosis[265,267-270], microsporidiosis pulmonar[271-273] y meningoencefalitis por *Acanthamoeba* y *Trichomonas*[274-277]. No es posible realizar frotis de sangre de forma habitual antes del TCH para descartar la transmisión del paludismo. En Hong Kong se identificó la infección por *Clonorchis sinensis* sólo en el 1% de los estudios de cribado en heces realizados 7 días antes del TCH[264]. Ninguno de los pacientes mostraba síntomas relacionados con la clonorquiasis; los pacientes recibieron prazicuantel (25 mg/kg orales cada 8 horas durante 1 día) antes del TCH y el estudio posterior de las heces no mostró presencia de huevos.

La toxoplasmosis es infrecuente después del TCH y afecta al 2-7% de los pacientes seropositivos antes del trasplante[278-281]. Aunque el parásito se puede transmitir como infección primaria a través de médula, hemoderivados u órganos sólidos de donante, la toxoplasmosis descrita en los pacientes sometidos a TCH casi siempre ha sido consecuencia de la reactivación de una infección previa. La EICH es un factor de riesgo relacionado con la supresión de la inmunidad celular, que resulta fundamental para la defensa del huésped frente a *Toxoplasma gondii*[282]. La clínica de presentación comprende fiebre, encefalitis con lesiones cerebrales focales, neumonitis o miocarditis. Un diagnóstico post mórtem de toxoplasmosis diseminada se asoció al síndrome hemofagocítico[283]. La parasitemia es una característica de reactivación que se puede identificar en los cultivos de tejidos, aunque muchos diagnósticos se establecen actualmente mediante PCR[284,285]. La biopsia cerebral estereotáctica resulta también útil para diagnosticar la infección[286]. El período de riesgo identificable son 2-8 semanas después del TCH. Los pacientes seropositivos no tratados con TMP-SMX tienen riesgo de toxoplasmosis intercurrente[287]. En estos pacientes es posible monitorizar la reactivación de *Toxoplasma* mediante PCR durante los primeros 1-3 meses después del TCH[288]. En los países con alta prevalencia de seropositividad, la profilaxis parece lógica y justifica el uso de pirimetamina-sulfadoxina en los receptores de TCH seropositivos[289]. Sin embargo, en los países de baja prevalencia no se considera justificada la profilaxis habitual.

Métodos de reconstitución del sistema inmunitario tras el trasplante de células hematopoyéticas

VACUNACIÓN

Los pacientes sometidos a un TCH autólogo o alogénico acaban perdiendo la inmunidad frente a las enfermedades habituales de la infancia y deberían ser revacunados 1 y 2 años después del trasplante (tabla 311-4; v. fig. 311-1)[168]. La eficacia de la vacunación está condicionada por el tiempo transcurrido desde el trasplante, la naturaleza del injerto hematopoyético, la presencia de EICH y el uso de vacunas seriadas[290]. No se han publicado casos de exacerbación de EICH tras la vacunación de pacientes sometidos a TCH. Una encuesta estadounidense sobre las prácticas de vacunación tras el TCH reveló una infrautilización de las vacunas y unos protocolos de revacunación variables[291]. Todos los receptores de trasplantes deben ser vacunados siguiendo el mismo protocolo, independientemente del tipo de célula[292].

TABLA 311-4 Protocolo sugerido para la vacunación tras el trasplante de células hematopoyéticas (TCH)

	Período temporal para la vacunación tras el TCH		
Vacuna	*12 meses*	*14 meses*	*24 meses*
Vacunas inactivadas			
Difteria, tétanos, tos ferina acelular	X	X	X
Haemophilus influenzae serotipo B conjugado	X	X	X
Hepatitis B	X	X	X
Neumococo	X (conjugada septavalente)		X* (conjugada septavalente)
Polio inactivada	X	X	X
Gripe	Se recomienda su administración durante toda la vida, administración estacional de la vacuna inactivada, empezando antes del TCH y reiniciándola ≥6 meses después del TCH		
Hepatitis A	No se recomienda la administración de rutina Si se administra la vacunación frente a la hepatitis A, son precisas dos dosis administradas con 6-12 meses de diferencia		
Meningocócica conjugada	No se recomienda la administración de rutina		
Virus del papiloma humano	Se recomienda la administración a mujeres menores de 27 años		
Rabia	No está indicada la administración de rutina; cualquier decisión de uso debería particularizarse		
Vacunas vivas competentes para la replicación			
Sarampión-parotiditis-rubéola	No está indicada la administración		X*,†
Varicela-zóster (Varivax)	No está indicada la administración		X*,†
Virus de la fiebre amarilla	No está indicada la administración de rutina; cualquier decisión de uso debería particularizarse		

*Opcional.
†En los pacientes sin enfermedad injerto contra huésped activa o tratamiento inmunosupresor.

Todas las vacunas indicadas de virus no vivos se deberían administrar a pacientes sometidos a TCH, independientemente del tipo de trasplante o la presencia de EICH. Estos pacientes se deberían revacunar cada 10 años con el toxoide combinado tetánico y diftérico, absorbido. No se dispone de datos acerca de la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra la tosferina en este tipo de pacientes. Al año se deberían vacunar también frente a la polio con la vacuna intramuscular inactivada, frente a *H. influenzae* de tipo B, hepatitis B y *S. pneumoniae*. Si el paciente estaba ya vacunado, sólo se debería administrar una dosis de vacuna frente a la hepatitis B. Se deben medir los títulos posvacunales del virus de la hepatitis B para garantizar la respuesta y protección adecuada aunque se administre la vacuna con un intervalo temporal especificado tras el TCH[293]. A los dos años se puede plantear la administración de una segunda dosis de vacuna neumocócica; esto permite una segunda oportunidad de vacunar a las personas que no responden a la primera dosis, sobre todo pacientes con una EICH crónica. La administración estacional durante toda la vida de la vacuna frente a la gripe se debería comenzar antes del TCH y reiniciarse a los 2-6 meses del TCH. Los niños menores de 9 años que reciben la vacuna de la gripe por primera vez necesitan dos dosis al año. La vacuna de la gripe puede ser especialmente necesaria para los empleados de la planta de TCH, los profesionales sanitarios clínicos y los contactos domésticos durante el primer año o en pacientes que tienen una

EICH mantenida, en los que las respuestas protectoras pueden estar alteradas.

Las vacunas de virus vivos, como la del sarampión-parotiditis-rubéola y la de la varicela, no se deberían administrar a los receptores de trasplantes con una EICH activa o tratamiento inmunosupresor mantenido; las primeras dosis se administran a los trasplantados más de 24 meses después del TCH, cuando ya no reciben fármacos inmunosupresores y se asume que son inmunocompetentes. Se debería administrar una segunda dosis de vacuna frente a sarampión-parotiditis-rubéola a los 6-12 meses; sin embargo, no se ha evaluado el beneficio de una segunda dosis en esta población.

Las vacunas con VVZ vivo atenuado (Varivax, no Zostavax) se emplean en pacientes seronegativos para VVZ que no necesitan más tratamiento inmunosupresor y que no padecen una EICH, pero ningún estudio controlado ha demostrado su seguridad en los pacientes con TCH. Por tanto, el uso de la vacuna de la varicela en pacientes sometidos a un TCH se debería limitar a protocolos en pacientes trasplantados hace 24 meses o más y que se suponen inmunocompetentes. Cuando se vacuna de la varicela a personas mayores de 13 años, se necesitan dos dosis, que se administran con 4-8 semanas de separación. Los familiares susceptibles deberían recibir también la vacuna frente al VVZ para reducir la exposición a la varicela de los trasplantados seronegativos para el VVZ.

La administración habitual de las vacunas frente a la hepatitis A, el meningococo y la rabia no está indicada. Se recomienda la vacuna de la hepatitis A en receptores de trasplantes con una hepatopatía crónica, como la infección por hepatitis C o la EICH crónica, o en personas que residen en áreas endémicas de hepatitis A o en las que se producen brotes epidémicos. Cuando se administra la vacuna de la hepatitis A se emplean dos dosis, que se deben distanciar 6-12 meses. En los trasplantados con riesgo de exposición profesional a la rabia, se debería retrasar la vacunación previa a la exposición frente a la rabia hasta que pasen al menos 12 meses, cuando no 24, del TCH.

SUSTITUCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS

El defecto principal de la inmunidad humoral es la falta de producción de anticuerpos específicos. Las concentraciones de anticuerpos durante el primer año tras el TCH se ven afectadas principalmente por las concentraciones previas al trasplante en el receptor y, en menor medida, en el donante[294]. En los pacientes con una EICH crónica se encuentra una menor producción de anticuerpos opsonizantes y de todos los anticuerpos de las clases de inmunoglobulinas G y A[295]. Esta inmunodeficiencia se complica todavía más por la mala función del bazo y se asocia a infecciones de repetición por neumococos y episodios de bronquitis o neumonía. Las IGIV no previenen las infecciones cuando se administran una vez a la semana durante la fase de riesgo previa al prendimiento o tardía, pero reducen la frecuencia de septicemia e infección localizada si se administran durante el período de riesgo tras el prendimiento posterior al trasplante[296-298]. Puede modular la gravedad de la EICH[299]. El aporte de IGIV (200-500 mg/kg cada 1-2 semanas) puede resultar beneficioso para los pacientes con concentraciones de inmunoglobulina G inferiores a 400 mg/dl; sin embargo, en un ensayo prospectivo, su uso habitual retrasó la recuperación de la inmunidad específica frente a antígenos (virales)[297].

Está menos claro el papel de la globulina hiperinmune en la prevención de infecciones específicas. Los títulos altos de globulina frente a CMV para la prevención de la infección por CMV y el tratamiento de la enfermedad de órgano terminal por CMV han demostrado beneficios menos claros en comparación con las IGIV. Sin embargo, los fármacos antivirales resultan eficaces para aportar protección frente a la enfermedad por CMV. Por tanto, dada su disponibilidad limitada y las consideraciones de coste, el uso de globulina específica frente a CMV se ha reducido en muchos centros de trasplante. La globulina hiperinmune frente al virus respiratorio sincitial consigue un aumento muy modesto de los anticuerpos neutralizantes cuando se administra durante las primeras 6 semanas tras el TCH[193]. En este momento se está analizando la utilización de anticuerpos monoclonales específicos frente a virus como medidas de prevención para el virus respiratorio sincitial y el CMV. Las inmunoglobulinas para la hepatitis B, la rabia humana y el tétanos se deberían emplear a demanda si se produce alguna exposición. La VariZIG es una inmunoglobulina G humana policlonal disponible para administración intramuscular o intravenosa a través de un programa de acceso ampliado controlado por Cangene Corporation para pacientes de alto riesgo durante las primeras 72 horas posteriores a la exposición. La administración de VariZIG puede prolongar el período de incubación de la varicela de 10 días hasta incluso 28 días, resulta caro y no siempre es eficaz para la prevención de la varicela en los pacientes sometidos a un TCH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grewal SS, Barker JN, Davies SM, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? *Blood* 2003;**101**:4233-44.
2. Brown JA, Boussiotis VA. Umbilical cord blood transplantation: basic biology and clinical challenges to immune reconstitution. *Clin Immunol* 2008;**127**:286-97.
3. Dvorak CC, Cowan MJ. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency disease. *Bone Marrow Transplant* 2008;**41**:119-26.
4. Burt RK, Loh Y, Pearce W, et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA* 2008;**299**:925-36.
5. Brunstein CG, Wagner JE. Umbilical cord blood transplantation and banking. *Annu Rev Med* 2006;**57**:403-17.
6. Brunstein CG, Wagner JE. Cord blood transplantation for adults. *Vox Sang* 2006;**91**:195-205.
7. Filicko J, Lazarus HM, Flomenberg N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. *Bone Marrow Transplant* 2003;**31**:1-10.
8. Chaudhury S, Auerbach AD, Kernan NA, et al. Fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell–depleted grafts from alternative donors for the treatment of high-risk patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 2008;**140**:644-55.
9. Macmillan ML, Couriel D, Weisdorf DJ, et al. A phase 2/3 multicenter randomized clinical trial of ABX-CBL versus ATG as secondary therapy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood* 2007;**109**:2657-62.
10. Tsirigotis P, Triantafyllou K, Girkas K, et al. Keratinocyte growth factor is effective in the prevention of intestinal mucositis in patients with hematological malignancies treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic SCT: a video-capsule endoscopy study. *Bone Marrow Transplant* 2008;**42**:337-43.
11. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant* 2001;**27**(Suppl. 2):S3-S11.
12. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004;**351**:2590-8.
13. Levine JE, Blazar BR, DeFor T, et al. Long-term follow-up of a phase I/II randomized, placebo-controlled trial of palifermin to prevent graft-versus-host disease after related donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;**14**:1017-21.
14. Blazar BR, Weisdorf DJ, Defor T, et al. Phase 1/2 randomized, placebo-control trial of palifermin to prevent graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2006;**108**:3216-22.
15. Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2001;**345**:1794-800.
16. Rubinstein P. HLA matching for bone marrow transplantation—how much is enough? *N Engl J Med* 2001;**345**:1842-4.
17. Majhail NS, Weisdorf DJ, Wagner JE, et al. Comparable results of umbilical cord blood and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity preparative regimen for advanced Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;**107**:3804-7.
18. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 1989;**320**:197-204.
19. Majhail NS, Brunstein CG, Tomblyn M, et al. Reduced-intensity allogeneic transplant in patients older than 55 years: unrelated umbilical cord blood is safe and effective for patients without a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;**14**:282-9.
20. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, et al. Low-dose total body irradiation and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood* 2003;**101**:1620-9.
21. Dykewicz CA. Hospital infection control in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:263-7.
22. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:139-44.
23. Dykewicz CA. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;**7**(Suppl):19S-22S.
24. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice guidelines and beyond. *Hematology* 2001;**1**:392-421.
25. Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. *Cell Biol Toxicol* 2007;**23**:303-12.
26. Focosi D, Maggi F, Pistolesi D, et al. Hyperbaric oxygen therapy in BKV-associated hemorrhagic cystitis refractory to intravenous and intravesical cidofovir: case report and review of literature. *Leuk Res* 2009;**33**:556-60.
27. Yoshida T, Kawashima A, Ujike T, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol* 2008;**15**:639-41.
28. Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, et al. Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1325-30.
29. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2008;**41**:11-8.
30. Childs R, Sanchez C, Engler H, et al. High incidence of adeno- and polyomavirus-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow allotransplantation for hematological malignancy following T cell depletion and cyclosporine. *Bone Marrow Transplant* 1998;**22**:889-93.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

31. Priftakis P, Bogdanovic G, Kokhaei P, et al. BK virus quantification in urine samples of bone marrow transplanted patients is helpful for diagnosis of hemorrhagic cystitis, although wide individual variations exist. *J Clin Virol* 2003;**26**:71-7.
32. Leung AY, Mak R, Lie AK, et al. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;**29**:509-13.
33. Bridges B, Donegan S, Badros A. Cidofovir bladder instillation for the treatment of BK hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2006;**81**:535-7.
34. Litzow MR, Repoussis PD, Schroeder G, et al. Veno-occlusive disease of the liver after blood and marrow transplantation: analysis of pre- and post-transplant risk factors associated with severity and results of therapy with tissue plasminogen activator. *Leuk Lymphoma* 2002;**43**:2099-107.
35. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;**118**:255-67.
36. Ho VT, Revta C, Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplant* 2008;**41**:229-37.
37. Kornblum N, Ayyanar K, Benimetskaya L, et al. Defibrotide, a polydisperse mixture of single-stranded phosphodiester oligonucleotides with lifesaving activity in severe hepatic veno-occlusive disease: clinical outcomes and potential mechanisms of action. *Oligonucleotides* 2006;**16**:105-14.
38. Weisdorf D. Graft vs. host disease: pathology, prophylaxis and therapy GVHD overview. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;**21**:99-100.
39. Weisdorf D. Should all unrelated donors for transplantation be matched? *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;**21**:79-83.
40. Perales MA, Ishill N, Lomazow WA, et al. Long-term follow-up of patients treated with daclizumab for steroid-refractory acute graft-vs-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2007;**40**:481-6.
41. Kim SS. Treatment options in steroid-refractory acute graft-versus-host disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Pharmacother* 2007;**41**:1436-44.
42. Fraser CJ, Scott Baker K. The management and outcome of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2007;**138**:131-45.
43. van Burik J-AH, Carter SL, Freifeld AG, et al. Higher-risk of cytomegalovirus and aspergillus infections in recipients of T cell depleted unrelated bone marrow: analysis of infectious complications in patients treated with T cell depletion versus immune suppressive therapy to prevent graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;**13**:1487-98.
44. Levitsky J, Sorrell MF. Hepatic complications of hematopoietic cell transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;**9**:60-5.
45. Arai S, Lee LA, Vogelsang GB. A systematic approach to hepatic complications in hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematother Stem Cell Res* 2002;**11**:215-29.
46. Lau GK, He ML, Fong DY, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002;**36**:702-9.
47. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002;**99**:2324-30.
48. Vance EA, Soiffer RJ, McDonald GB, et al. Prevention of transmission of hepatitis C virus in bone marrow transplantation by treating the donor with alpha-interferon. *Transplantation* 1996;**62**:1358-60.
49. Peffault de Latour R, Levy V, Asselah T, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood* 2004;**103**:1618-24.
50. Khurshid I, Anderson LC. Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J* 2002;**78**:257-62.
51. Majhail NS, Parks K, Defor TE, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;**12**:1038-46.
52. Majhail NS, Ness KK, Burns LJ, et al. Late effects in survivors of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma treated with autologous hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;**13**:1153-9.
53. Yanik GA, Ho VT, Levine JE, et al. The impact of soluble tumor necrosis factor receptor etanercept on the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2008;**112**:3073-81.
54. Kamboj M, Mihu CN, Sepkowitz K, et al. Work-up for infectious diarrhea after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: single specimen testing results in cost savings without compromising diagnostic yield. *Transpl Infect Dis* 2007;**9**:265-9.
55. van Kraaij MG, Dekker AW, Verdonck LF, et al. Infectious gastro-enteritis: an uncommon cause of diarrhoea in adult allogeneic and autologous stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000;**26**:299-303.
56. Chakrabarti S, Lees A, Jones SG, et al. *Clostridium difficile* infection in allogeneic stem cell transplant recipients is associated with severe graft-versus-host disease and non-relapse mortality. *Bone Marrow Transplant* 2000;**26**:871-6.
57. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;**22**:44-7.
58. Canninga-Van Dijk MR, Sanders CJ, Verdonck LF, et al. Differential diagnosis of skin lesions after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology* 2003;**42**:313-30.
59. van Burik J-A, Colven R, Spach D. Cutaneous aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:3115-21.
60. Ferra C, Doebbeling BN, Hollis RJ, et al. *Candida tropicalis* vertebral osteomyelitis: a late sequela of fungemia. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:697-703.
61. Miyakis S, Velegraki A, Delikou S, et al. Invasive Acremonium strictum infection in a bone marrow transplant recipient. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**:273-5.
62. Barasch A, Mosier KM, D'Ambrosio JA, et al. Postextraction osteomyelitis in a bone marrow transplant recipient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;**75**:391-6.
63. Shah M, Watanakunakorn C. Staphylococcus aureus sternal osteomyelitis complicating bone marrow aspiration. *South Med J* 1978;**71**:348-9.
64. Centers for Disease Control and Prevention; the Infectious Disease Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep*. 2000; 49(RR-10):1-125, CE1-7.
65. Scott BL, Park JY, Deeg HJ, et al. Pretransplant neutropenia is associated with poor-risk cytogenetic features and increased infection-related mortality in patients with myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;**14**:799-806.
66. Sepkowitz KA. Antibiotic prophylaxis in patients receiving hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2002;**29**:367-71.
67. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, et al. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:947-53.
68. Marena C, Zecca M, Carenini ML, et al. Incidence of, and risk factors for, nosocomial infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients, with impact on procedure-related mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;**22**:510-7.
69. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multidrug–resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007;**39**:775-81.
70. Wade JC, Newton B, Flournoy N, et al. Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1984;**100**:823-8.
71. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;**326**:845-51.
72. MacMillan ML, Goodman JL, DeFor TE, et al. Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: a randomized trial of high versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy. *Am J Med* 2002;**112**:369-79.
73. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995;**171**:1545-52.
74. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1407-16.
75. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008;**112**:2493-9.
76. Hübel K, Carter R, Liles W, et al. Granulocyte transfusion therapy for infections in candidates and recipients of hematopoietic cell transplantation: a comparative analysis of feasibility and outcome of community donors versus related donors. *Transfusion* 2002;**42**:1414-21.
77. Lazarus HM, Magalhaes-Silverman M, Fox RM, et al. Contamination during in vitro processing of bone marrow for transplantation: clinical significance. *Bone Marrow Transplant* 1991;**7**:241-6.
78. Nasser RM, Hajjar I, Sandhaus LM, et al. Routine cultures of bone marrow and peripheral stem cell harvests: clinical impact, cost analysis, and review. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:886-8.
79. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, et al. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997;**175**:1459-66.
80. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;**356**:335-47.
81. Wingard J, Carter S, Walsh T, et al. Results of a randomized, double-blind trial of fluconazole vs. voriconazole for the prevention of invasive fungal infections in 600 allogeneic blood and marrow transplant patients [Abstract no. 163]. *Blood* 2007;**110**:11.
82. Tuan IZ, Dennison D, Weisdorf DJ. *Pneumocystis carinii* pneumonitis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;**10**:267-72.
83. Link H, Vohringer HF, Wingen F, et al. Pentamidine aerosol for prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia after BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993;**11**:403-6.
84. Souza JP, Boeckh M, Gooley TA, et al. High rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia in allogeneic blood and marrow transplant recipients receiving dapsone prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:1467-71.
85. Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1397-405.
86. Sangiolo D, Storer B, Nash R, et al. Toxicity and efficacy of daily dapsone as *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a case-control study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;**11**:521-9.
87. Yakushiji K, Gondo H, Kamezaki K, et al. Monitoring of cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation: comparison of an antigenemia assay and quantitative real-time polymerase chain reaction. *Bone Marrow Transplant* 2002;**29**:599-606.
88. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, et al. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood* 1996;**88**:4063-71.
89. Walker CM, van Burik JA, DeFor TE, et al. Cytomegalovirus infection after allogeneic transplantation: comparison of cord blood with peripheral blood and marrow graft sources. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;**13**:1106-15.
90. Winston DJ, Young JA, Pullarkat V, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Blood* 2008;**111**:5403-10.
91. Sullivan KM, Mori M, Sanders J, et al. Late complications of allogeneic and autologous marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;**10**(Suppl. 1):127-34.
92. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* 2003;**101**:407-14.
93. Ochs L, Shu XO, Miller J, et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood* 1995;**86**:3979-86.
94. Roy V, Ochs L, Weisdorf D. Late infections following allogeneic bone marrow transplantation: suggested strategies for prophylaxis. *Leuk Lymphoma* 1997;**26**:1-15.
95. Robin M, Porcher R, De Castro Araujo R, et al. Risk factors for late infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;**13**:1304-12.
96. Junghanss C, Marr KA, Carter RA, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;**8**:512-20.
97. Junghanss C, Boeckh M, Carter RA, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood* 2002;**99**:1978-85.
98. Hagen EA, Stern H, Porter D, et al. High rate of invasive fungal infections following nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:9-15.
99. Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;**23**(12 Suppl):S3-S40.
100. Elishoov H, Or R, Strauss N, et al. Nosocomial colonization, septicemia, and Hickman/Broviac catheter–related infections in bone marrow transplant recipients. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1998;**77**:83-101.
101. Engelhard D, Elishoov H, Strauss N, et al. Nosocomial coagulase-negative staphylococcal infections in bone marrow transplantation recipients with central vein catheter. A 5-year prospective study. *Transplantation* 1996;**61**:430-4.
102. Toor AA, van Burik JA, Weisdorf DJ. Infections during mobilizing chemotherapy and following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;**28**:1129-34.
103. Schots R, Trullemans F, Van Riet I, et al. The clinical impact of early gram-positive bacteremia and the use of vancomycin after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 2000;**69**:1511-4.
104. Arns da Cunha C, Weisdorf D, Shu XO, et al. Early gram-positive bacteremia in BMT recipients: impact of three different approaches to antimicrobial prophylaxis. *Bone Marrow Transplantation* 1998;**21**:173-80.
105. Hakki M, Limaye AP, Kim HW, et al. Invasive *Pseudomonas aeruginosa* infections: high rate of recurrence and mortality after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;**39**:687-93.
106. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002;**117**:444-50.
107. Schutze GE, Mason EO Jr, Wald ER, et al. Pneumococcal infections in children after transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:16-21.

108. Haddad PA, Repka TL, Weisdorf DJ. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* septic shock and meningitis complicating chronic graft versus host disease: a case report and review of the literature. *Am J Med* 2002;**113**:152-5.
109. Tauro S, Dobie D, Richardson G, et al. Recurrent penicillin-resistant pneumococcal sepsis after matched unrelated donor transplantation for refractory T cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2000;**26**:1017-9.
110. Steiner M, Villablanca J, Kersey J, et al. Viridans streptococcal shock in bone marrow transplantation patients. *Am J Hematol* 1993;**42**:354-8.
111. Ringden O, Heimdahl A, Lonnqvist B, et al. Decreased incidence of viridans streptococcal septicaemia in allogeneic bone marrow transplant recipients after the introduction of acyclovir. *Lancet* 1984;**314**:744.
112. Razonable RR, Litzow MR, Khaliq Y, et al. Bacteremia due to viridans group streptococci with diminished susceptibility to levofloxacin among neutropenic patients receiving levofloxacin prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1469-74.
113. Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A, et al. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2005;**7**:11-7.
114. Graber CJ, de Almeida KN, Atkinson JC, et al. Dental health and viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2001;**27**:537-42.
115. Gaviria JM, Garcia PJ, Garrido SM, et al. Nontuberculous mycobacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients: characteristics of respiratory and catheter-related infections. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;**6**:361-9.
116. Roy V, Weisdorf D. Mycobacterial infections following bone marrow transplantation: a 20 year retrospective review. *Bone Marrow Transplantation* 1997;**19**:467-70.
117. Maeda T, Kusumi E, Kami M, et al. Disseminated tuberculosis following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematological diseases. *Bone Marrow Transplant* 2005;**35**:91-7.
118. Lee J, Lee MH, Kim WS, et al. Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant recipients in Korea. *Int J Hematol* 2004;**79**:185-8.
119. George B, Mathews V, Srivastava V, et al. Tuberculosis among allogeneic bone marrow transplant recipients in India. *Bone Marrow Transplant* 2001;**27**:973-5.
120. Budak-Alpdogan T, Tangun Y, Kalayoglu-Besisik S, et al. The frequency of tuberculosis in adult allogeneic stem cell transplant recipients in Turkey. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;**6**:370-4.
121. Ip MSM, Yuen KY, Woo PCY, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in bone marrow transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**158**:1173-7.
122. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell–based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;**149**:177-84.
123. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis. new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;**146**:340-54.
124. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005;**54**(RR-15), 49-55.
125. Kobashi Y, Obase Y, Fukuda M, et al. Clinical reevaluation of the QuantiFERON TB-2G test as a diagnostic method for differentiating active tuberculosis from nontuberculous mycobacteriosis. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:1540-6.
126. Lee SS, Liu YC, Huang TS, et al. Comparison of the interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test for contact investigation of tuberculosis in BCG-vaccinated health care workers. *Scand J Infect Dis* 2008;**40**:373-80.
127. Kugler JW, Armitage JO, Helms CM, et al. Nosocomial Legionnaires' disease. Occurrence in recipients of bone marrow transplants. *Am J Med* 1983;**74**:281-8.
128. Oren I, Zuckerman T, Avivi I, et al. Nosocomial outbreak of *Legionella pneumophila* serogroup 3 pneumonia in a new bone marrow transplant unit: evaluation, treatment and control. *Bone Marrow Transplant* 2002;**30**:175-9.
129. Harrington RD, Woolfrey AE, Bowden R, et al. Legionellosis in a bone marrow transplant center. *Bone Marrow Transplant* 1996;**18**:361-8.
130. Schwebke JR, Hackman R, Bowden R. Pneumonia due to *Legionella micdadei* in bone marrow transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990;**12**:824-8.
131. van Burik J-A, Hackman R, Nadeem S, et al. Nocardiosis after bone marrow transplantation: a retrospective study. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:1154-60.
132. Martino R, Lopez R, Pericas R, et al. Listeriosis in bone marrow transplant recipient. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:419-20.
133. Chang J, Powles R, Mehta J, et al. Listeriosis in the bone marrow transplant recipient. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:1289-90.
134. Long SG, Leyland MJ, Milligan DW. *Listeria* meningitis after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993;**12**:537-9.
135. Ljungman P, Larsson K, Kumlien G, et al. Leukocyte depleted, unscreened blood products give a low risk for CMV infection and disease in CMV seronegative allogeneic stem cell transplant recipients with seronegative stem cell donors. *Scand J Infect Dis* 2002;**34**:347-50.
136. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, et al. Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant. *Blood* 1991;**78**:246-50.
137. Saral R, Burns WH, Laskin OL, et al. Acyclovir prophylaxis of herpes simplex virus infections. A randomized, double-blind, controlled trial in bone marrow transplant recipients. *N Engl J Med* 1981;**305**(2), 63-7.
138. Dignani MC, Mykietiuk A, Michelet M, et al. Valacyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus reactivation in recipients of progenitor cells transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;**29**:263-7.
139. Liesveld JL, Abboud CN, Ifthikharuddin JJ, et al. Oral valacyclovir versus intravenous acyclovir in preventing herpes simplex virus infections in autologous stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;**8**:662-5.
140. Nichols WG, Price TH, Gooley T, et al. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* 2003;**101**:4195-200.
141. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995;**86**:3598-603.
142. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, et al. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1991;**325**:1601-7.
143. Reusser P, Einsele H, Lee J, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;**99**:1159-64.
144. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, et al. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med* 1993;**118**:173-8.
145. Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, et al. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo- controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1993;**118**:179-84.
146. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1994;**343**:749-53.
147. Burns LJ, Miller W, Kandaswamy C, et al. Randomized clinical trial of ganciclovir vs acyclovir for prevention of cytomegalovirus antigenemia after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;**30**:945-51.
148. Winston DJ, Yeager AM, Chandrasekar PH, et al. Randomized comparison of oral valacyclovir and intravenous ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:749-58.
149. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, et al. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1988;**109**:783-8.
150. Limaye AP, Bowden RA, Myerson D, et al. Cytomegalovirus disease occurring before engraftment in marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:830-5.
151. Limaye AP, Huang ML, Leisenring W, et al. Cytomegalovirus DNA load in plasma for the diagnosis of CMV disease before engraftment in hematopoietic stem-cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2001;**183**:377-82.
152. Hackman RC, Wolford JL, Gleaves CA, et al. Recognition and rapid diagnosis of upper gastrointestinal cytomegalovirus infection in marrow transplant recipients. A comparison of seven virologic methods. *Transplantation* 1994;**57**:231-7.
153. van Burik JA, Lawatsch EJ, DeFor TE, et al. Cytomegalovirus enteritis among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;**7**:674-9.
154. Crippa F, Corey L, Chuang EL, et al. Virological, clinical, and ophthalmologic features of cytomegalovirus retinitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:214-9.
155. Reed EC, Shepp DH, Dandliker PS, et al. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1988;**3**:199-206.
156. Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, et al. Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *N Engl J Med* 1995;**333**:1038-44.
157. Erice A, Borrell N, Li W, et al. Ganciclovir susceptibilities and analysis of UL97 region in cytomegalovirus isolates from bone marrow recipients with CMV disease after antiviral prophylaxis. *J Infect Dis* 1998;**178**:531-4.
158. Arvin AM. Varicella-zoster virus: pathogenesis, immunity, and clinical management in hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;**6**:219-30.
159. Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, et al. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 2000;**25**:657-64.
160. Erard V, Guthrie KA, Varley C, et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood* 2007;**110**:3071-7.
161. David DS, Tegtmeier BR, O'Donnell MR, et al. Visceral varicella-zoster after bone marrow transplantation: report of a case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1998;**93**:810-3.
162. Schiller GJ, Nimer SD, Gajewski JL, et al. Abdominal presentation of varicella zoster infection in recipients of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991;**7**:489-91.
163. Tenenbaum T, Kramm CM, Laws HJ, et al. Pre-eruptive varicella zoster virus encephalitis in two children after haematopoietic stem cell transplantation. *Med Pediatr Oncol* 2002;**38**:288-9.
164. Verdonck LF, Cornelissen JJ, Dekker AW, et al. Acute abdominal pain as a presenting symptom of varicella zoster virus infection in recipients of bone marrow transplants. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:190-1.
165. Austin R. Clinical review. Progressive outer retinal necrosis syndrome: a comprehensive review of its clinical presentation, relationship to immune system status, and management. *Clin Eye Vision Care* 2000;**12**:119-29.
166. Han CS, Miller W, Haake R, et al. Varicella zoster infection after bone marrow transplantation: incidence, risk factors and complications. *Bone Marrow Transplant* 1994;**13**:277-83.
167. Sauerbrei A, Prager J, Hengst U, et al. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;**20**:381-3.
168. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective recommendations of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR®), the National Marrow Donor Program (NMDP), the European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT), the American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), the Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG), the Infectious Disease Society of America (IDSA), the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the Health Resources and Services Administration (HRSA). *Biol Blood Marrow Transplant*. (in press).
169. Weinstock DM, Boeckh M, Boulad F, et al. Postexposure prophylaxis against varicella-zoster virus infection among recipients of hematopoietic stem cell transplant: unresolved issues. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;**25**:603-8.
170. Bruno B, Gooley T, Hackman RC, et al. Adenovirus infection in hematopoietic stem cell transplantation: effect of ganciclovir and impact on survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;**9**:341-52.
171. Symeonidis N, Jakubowski A, Pierre-Louis S, et al. Invasive adenoviral infections in T-cell–depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: high mortality in the era of cidofovir. *Transpl Infect Dis* 2007;**9**:108-13.
172. Shields AF, Hackman RC, Fife KH, et al. Adenovirus infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1985;**312**:529-33.
173. Erard V, Huang ML, Ferrenberg J, et al. Quantitative real-time polymerase chain reaction for detection of adenovirus after T cell–replete hematopoietic cell transplantation: viral load as a marker for invasive disease. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:958-65.
174. Fanourgiakis P, Georgala A, Vekemans M, et al. Intravesical instillation of cidofovir in the treatment of hemorrhagic cystitis caused by adenovirus type 11 in a bone marrow transplant recipient. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:199-201.
175. Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, et al. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;**31**:481-6.
176. Small TN, Casson A, Malak SF, et al. Respiratory syncytial virus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;**29**:321-7.
177. Chakrabarti S, Collingham KE, Marshall T, et al. Respiratory virus infections in adult T cell-depleted transplant recipients: the role of cellular immunity. *Transplantation* 2001;**72**:1460-3.
178. Nichols WG, Gooley T, Boeckh M. Community-acquired respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;**7**(Suppl):11S-5S.
179. Chakrabarti S, Avivi I, Mackinnon S, et al. Respiratory virus infections in transplant recipients after reduced-intensity conditioning with Campath-1H: high incidence but low mortality. *Br J Haematol* 2002;**119**:1125-32.
180. Veys P, Owens C. Respiratory infections following haemopoietic stem cell transplantation in children. *Br Med Bull* 2002;**61**:151-74.
181. Gutman JA, Peck AJ, Kuypers J, et al. Rhinovirus as a cause of fatal lower respiratory tract infection in adult stem cell transplantation patients: a report of two cases. *Bone Marrow Transplant* 2007;**40**:809-11.
182. Kim YJ, Boeckh M, Englund JA. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;**28**:222-42.
183. Peck AJ, Englund JA, Kuypers J, et al. Respiratory virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: evidence for asymptomatic parainfluenza virus infection. *Blood* 2007;**110**:1681-8.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

184. Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al. Parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, response to antiviral therapy, and effect on transplant outcome. *Blood* 2001;**98**:573-8.
185. Lewis VA, Champlin R, Englund J, et al. Respiratory disease due to parainfluenza virus in adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:1033-7.
186. Ison MG, Hayden FG, Kaiser L, et al. Rhinovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients with pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1139-43.
187. Englund JA, Boeckh M, Kuypers J, et al. Brief communication: fatal human metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients. *Ann Intern Med* 2006;**144**:344-9.
188. Harrington RD, Hooton TM, Hackman RC, et al. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis* 1992;**165**:987-93.
189. Wendt CH, Weisdorf DJ, Jordan MC, et al. Parainfluenza virus respiratory infection after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;**326**:921-6.
190. Whimbey E, Champlin RE, Englund JA, et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995;**16**:393-9.
191. Boeckh M, Englund J, Li Y, et al. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:245-9.
192. Vu D, Peck AJ, Nichols WG, et al. Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:187-93.
193. Cortez K, Murphy BR, Almeida KN, et al. Immune-globulin prophylaxis of respiratory syncytial virus infection in patients undergoing stem-cell transplantation. *J Infect Dis* 2002;**186**:834-8.
194. Brunstein CG, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Marked increased risk of Epstein-Barr virus–related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2006;**108**:2874-80.
195. Loren AW, Porter DL, Stadtmauer EA, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a review. *Bone Marrow Transplant* 2003;**31**:145-55.
196. van Esser JW, van der Holt B, Meijer E, et al. Epstein-Barr virus reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell–depleted SCT. *Blood* 2001;**98**:972-8.
197. Clave E, Agbalika F, Bajzik V, et al. Epstein-Barr virus reactivation in allogeneic stem-cell transplantation: relationship between viral load, EBV-specific T-cell reconstitution and rituximab therapy. *Transplantation* 2004;**77**:76-84.
198. van Esser JW, Niesters HG, van der Holt B, et al. Prevention of Epstein-Barr virus–lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;**99**:4364-9.
199. Zerr DM, Corey L, Kim HW, et al. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:932-40.
200. Sashihara J, Tanaka-Taya K, Tanaka S, et al. High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. *Blood* 2002;**100**:2005-11.
201. Boutolleau D, Fernandez C, Andre E, et al. Human herpesvirus-6 and HHV-7: two closely related viruses with different infection profiles in stem cell transplantation recipients. *J Infect Dis* 2003;**187**:179-86.
202. Cone RW, Hackman RC, Huang ML, et al. Human herpesvirus 6 in lung tissue from patients with pneumonitis after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1993;**329**:156-61.
203. Zerr DM, Gupta D, Huang ML, et al. Effect of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:309-17.
204. Eid AJ, Brown RA, Patel R, et al. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:40-8.
205. Solano C, Juan O, Gimeno C, et al. Engraftment failure associated with peripheral blood stem cell transplantation after B19 parvovirus infection. *Blood* 1996;**88**:1515-7.
206. Cohen BJ, Beard S, Knowles WA, et al. Chronic anemia due to parvovirus B19 infection in a bone marrow transplant patient after platelet transfusion. *Transfusion* 1997;**37**:947-52.
207. Azzi A, Fanci R, Ciappi S, et al. Human parvovirus B19 infection in bone marrow transplantation patients. *Am J Hematol* 1993;**44**:207-9.
208. van Burik J-A, Leisenring W, Myerson D, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis: an autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;**77**:246-54.
209. Riley DK, Pavia AT, Beatty PG, et al. The prophylactic use of low-dose amphotericin B in bone marrow transplant patients. *Am J Med* 1994;**97**:509-14.
210. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004;**103**:1527-33.
211. Winston DJ, Emmanouilides C, Bartoni K, et al. Elimination of *Aspergillus* infection in allogeneic stem cell transplant recipients with long-term itraconazole prophylaxis: prevention is better than treatment. *Blood* 2004;**104**:1581.
212. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;**138**:705-13.
213. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, et al. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:891-6.
214. Lyytikainen O, Ruutu T, Volin L, et al. Late onset *Pneumocystis carinii* pneumonia following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;**17**:1057-9.
215. Saito T, Seo S, Kanda Y, et al. Early onset *Pneumocystis carinii* pneumonia after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2001;**67**:206-9.
216. Maltezou HC, Petropoulos D, Choroszy M, et al. Dapsone for *Pneumocystis carinii* prophylaxis in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;**20**:879-81.
217. Colby C, McAfee S, Sackstein R, et al. A prospective randomized trial comparing the toxicity and safety of atovaquone with trimethoprim/sulfamethoxazole as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;**24**:897-902.
218. Milstone AM, Balakrishnan SL, Foster CB, et al. Failure of intravenous pentamidine prophylaxis to prevent *Pneumocystis* pneumonia in a pediatric hematopoietic stem cell transplant (HSCT) patient. *Pediatr Blood Cancer* 2006;**47**:859-60.
219. Goodrich JM, Reed EC, Mori M, et al. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1991;**164**:731-40.
220. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, et al. Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:402-8.
221. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, et al. Invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after nonmyeloablative conditioning: risks and outcomes. *Blood* 2003;**10**:10.
222. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;**96**:2055-61.
223. Marr KA, Seidel K, White TC, et al. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000;**181**:309-16.
224. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:531-40.
225. Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:909-17.
226. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002;**100**:4358-66.
227. Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, et al. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1041-50.
228. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2004;**126**:852-60.
229. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, et al. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002;**186**:1297-306.
230. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001;**97**:1604-10.
231. Foy PC, van Burik JA, Weisdorf DJ. Galactomannan antigen enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;**13**:440-3.
232. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:359-66.
233. Denning DW, Marr KA, Lau WM, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect* 2006;**53**:337-49.
234. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;**347**:408-15.
235. Morrison VA, Weisdorf DJ. The spectrum of *Malassezia* infections in the bone marrow transplant population. *Bone Marrow Transplant* 2000;**26**:645-8.
236. Bufill JA, Lum LG, Caya JG, et al. *Pityrosporum* folliculitis after bone marrow transplantation. Clinical observations in five patients. *Ann Intern Med* 1988;**108**:560-3.
237. Jahagirdar BN, Morrison VA. Emerging fungal pathogens in patients with hematologic malignancies and marrow/stem-cell transplant recipients. *Semin Respir Infect* 2002;**17**:113-20.
238. Goodman D, Pamer E, Jakubowski A, et al. Breakthrough trichosporonosis in a bone marrow transplant recipient receiving caspofungin acetate. *Clin Infect Dis* 2002;**35**(3), E35-6.
239. Grauer ME, Bokemeyer C, Bautsch W, et al. Successful treatment of a *Trichosporon beigelii* septicemia in a granulocytopenic patient with amphotericin B and granulocyte colony-stimulating factor. *Infection* 1994;**22**:283-6.
240. Blazar BR, Hurd DD, Snover DC, et al. Invasive *Fusarium* infections in bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1984;**77**:645-51.
241. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1237-42.
242. Maertens J, Demuynck H, Verbeken EK, et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant* 1999;**24**:307-12.
243. Morrison VA, McGlave PB. Mucormycosis in the BMT population. *Bone Marrow Transplant* 1993;**11**:383.
244. Oliver MR, Van Voorhis WC, Boeckh M, et al. Hepatic mucormycosis in a bone marrow transplant recipient who ingested naturopathic medicine. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:521-4.
245. Siwek GT, Dodgson KJ, de Magalhaes-Silverman M, et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:584-7.
246. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med* 2004;**350**:950-2.
247. Ustun C, Farrow S, DeRemer D, et al. Early fatal *Rhizopus* infection on voriconazole prophylaxis following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;**39**:807-8.
248. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005;**191**:1350-60.
249. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006;**42**(7), e61-5.
250. Martino R, Maertens J, Bretagne S, et al. Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:1188-95.
251. Villalba R, Fornes G, Alvarez MA, et al. Acute Chagas' disease in a recipient of a bone marrow transplant in Spain: case report. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:594-5.
252. Altclas J, Jaimovich G, Milovic V, et al. Chagas' disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;**18**:447-8.
253. Pasternak J, Amato Neto V, Hammerschlack N. Chagas' disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;**19**:958.
254. Dictar M, Sinagra A, Veron MT, et al. Recipients and donors of bone marrow transplants suffering from Chagas' disease: management and preemptive therapy of parasitemia. *Bone Marrow Transplant* 1998;**21**:391-3.
255. Fores R, Sanjuan I, Portero F, et al. Chagas disease in a recipient of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;**39**:127-8.
256. Dharmasena F, Gordon-Smith EC. Transmission of malaria by bone marrow transplantation. *Transplantation* 1986;**42**:228.
257. Lefrere F, Besson C, Datry A, et al. Transmission of *Plasmodium falciparum* by allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;**18**:473-4.
258. Salutari P, Sica S, Chiusolo P, et al. *Plasmodium vivax* malaria after autologous bone marrow transplantation: an unusual complication. *Bone Marrow Transplant* 1996;**18**:805-6.
259. O'Donnell J, Goldman JM, Wagner K, et al. Donor-derived *Plasmodium vivax* infection following volunteer unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;**21**:313-4.
260. Raina V, Sharma A, Gujral S, Kumar R. *Plasmodium vivax* causing pancytopenia after allogeneic blood stem cell transplantation in CML. *Bone Marrow Transplant* 1998;**22**:205-6.
261. Tran VB, Lin KH. Malaria infection after allogeneic bone marrow transplantation in a child with thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 1997;**19**:1259-60.
262. Steiner B, Riebold D, Wolff D, et al. *Strongyloides stercoralis* eggs in a urethral smear after bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1280-1.
263. Mahmoud HK. Schistosomiasis as a predisposing factor to veno-occlusive disease of the liver following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;**17**:401-3.
264. Woo PC, Lie AK, Yuen K, et al. Clonorchiasis in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:382-4.
265. Blakey JL, Barnes GL, Bishop RF, et al. Infectious diarrhea in children undergoing bone-marrow transplantation. *Aust N Z J Med* 1989;**19**:31-6.
266. Bromiker R, Korman SH, Or R, et al. Severe giardiasis in two patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989;**4**:701-3.

267. Faraci M, Cappelli B, Morreale G, et al. Nitazoxanide or $CD3^+$/$CD4^+$ lymphocytes for recovery from severe Cryptosporidium infection after allogeneic bone marrow transplant? *Pediatr Transplant* 2007;**11**:113-6.
268. Muller CI, Zeiser R, Grullich C, et al. Intestinal cryptosporidiosis mimicking acute graft-versus-host disease following matched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2004;**77**:1478-9.
269. Dimicoli S, Bensoussan D, Latger-Cannard V, et al. Complete recovery from *Cryptosporidium parvum* infection with gastroenteritis and sclerosing cholangitis after successful bone marrow transplantation in two brothers with X-linked hyper-IgM syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2003;**32**:733-7.
270. Nachbaur D, Kropshofer G, Feichtinger H, et al. Cryptosporidiosis after CD34-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation. Treatment with paromomycin, azithromycin and recombinant human interleukin-2. *Bone Marrow Transplant* 1997;**19**:1261-3.
271. Kelkar R, Sastry PS, Kulkarni SS, et al. Pulmonary microsporidial infection in a patient with CML undergoing allogeneic marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1997;**19**:179-82.
272. Orenstein JM, Russo P, Didier ES, et al. Fatal pulmonary microsporidiosis due to *Encephalitozoon cuniculi* following allogeneic bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. *Ultrastruct Pathol* 2005;**29**:269-76.
273. Teachey DT, Russo P, Orenstein JM, et al. Pulmonary infection with microsporidia after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;**33**:299-302.
274. Feingold JM, Abraham J, Bilgrami S, et al. *Acanthamoeba* meningoencephalitis following autologous peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;**22**: 297-300.
275. Peman J, Jarque I, Frasquet J, et al. Unexpected postmortem diagnosis of *Acanthamoeba* meningoencephalitis following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Transplant* 2008;**8**:1562-6.
276. Castellano-Sanchez A, Popp AC, Nolte FS, et al. *Acanthamoeba castellani* encephalitis following partially mismatched related donor peripheral stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2003;**5**:191-4.
277. Okamoto S, Wakui M, Kobayashi H, et al. *Trichomonas foetus* meningoencephalitis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;**21**:89-91.
278. Derouin F, Devergie A, Auber P, et al. Toxoplasmosis in bone marrow-transplant recipients: report of seven cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:267-70.
279. Mele A, Paterson PJ, Prentice HG, et al. Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2002;**29**:691-8.
280. Martino R, Cordonnier C. Toxoplasmosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;**31**:617-8.
281. Slavin MA, Meyers JD, Remington JS, et al. *Toxoplasma gondii* infection in marrow transplant recipients: a 20 year experience. *Bone Marrow Transplant* 1994;**13**:549-57.
282. Matsuo Y, Takeishi S, Miyamoto T, et al. Toxoplasmosis encephalitis following severe graft-vs.-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 17 yr experience in Fukuoka BMT group. *Eur J Haematol* 2007;**79**: 317-21.
283. Duband S, Cornillon J, Tavernier E, et al. Toxoplasmosis with hemophagocytic syndrome after bone marrow transplantation: diagnosis at autopsy. *Transpl Infect Dis* 2008;**10**:372-4.
284. Lewis JS Jr, Khoury H, Storch GA, et al. PCR for the diagnosis of toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Mol Diagn* 2002;**2**:616-24.
285. Martino R, Bretagne S, Einsele H, et al. Early detection of *Toxoplasma* infection by molecular monitoring of *Toxoplasma gondii* in peripheral blood samples after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:67-78.
286. Cibickova L, Horacek J, Prasil P, et al. Cerebral toxoplasmosis in an allogeneic peripheral stem cell transplant recipient: case report and review of literature. *Transpl Infect Dis* 2007;**9**:332-5.
287. Megged O, Shalit I, Yaniv I, et al. Breakthrough cerebral toxoplasmosis in a patient receiving atovaquone prophylaxis after a hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2008;**12**:902-5.
288. Bretagne S, Costa JM, Foulet F, et al. Prospective study of *Toxoplasma* reactivation by polymerase chain reaction in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2000;**2**:127-32.
289. Foot AB, Garin YJ, Ribaud P, et al. Prophylaxis of toxoplasmosis infection with pyrimethamine/sulfadoxine (Fansidar) in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1994;**14**:241-5.
290. Singhal S, Mehta J. Reimmunization after blood or marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;**23**: 637-46.
291. Henning KJ, White MH, Sepkowitz KA, et al. A national survey of immunization practices following allogeneic bone marrow transplantation. *JAMA* 1997;**277**:1148-51.
292. Gandhi MK, Egner W, Sizer L, et al. Antibody responses to vaccinations given within the first two years after transplant are similar between autologous peripheral blood stem cell and bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2001;**28**:775-81.
293. Jaffe D, Papadopoulos EB, Young JW, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in recipients of unrelated or related allogeneic hematopoietic cell transplants. *Blood* 2006;**108**:2470-5.
294. Storek J, Viganego F, Dawson MA, et al. Factors affecting antibody levels after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2003;**101**:3319-24.
295. Witherspoon RP, Storb R, Ochs HD, et al. Recovery of antibody production in human allogeneic marrow graft recipients: influence of time posttransplantation, the presence or absence of chronic graft-versus-host disease, and antithymocyte globulin treatment. *Blood* 1981;**58**:360-8.
296. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;**323**:705-12.
297. Sullivan KM, Storek J, Kopecky KJ, et al. A controlled trial of long-term administration of intravenous immunoglobulin to prevent late infection and chronic graft-vs.-host disease after marrow transplantation: clinical outcome and effect on subsequent immune recovery. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996;**2**:44-53.
298. Wolff SN, Fay JW, Herzig RH, et al. High-dose weekly intravenous immunoglobulin to prevent infections in patients undergoing autologous bone marrow transplantation or severe myelosuppressive therapy. A study of the American Bone Marrow Transplant Group. *Ann Intern Med* 1993;**118**: 937-42.
299. Winston DJ, Antin JH, Wolff SN, et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;**28**:187-96.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

312

Infecciones en los receptores de trasplantes de órganos sólidos

J. STEPHEN DUMMER | NINA SINGH

Tras la introducción de la ciclosporina como un inmunosupresor fundamental, se produjo un notable incremento del número de trasplantes de órganos sólidos. La supervivencia del injerto y de los pacientes mejoró en los receptores de todo tipo de órganos y los trasplantes hepático, cardíaco y pulmonar mejoraron y dejaron de ser una intervención casi experimental para convertirse en un tratamiento establecido y aceptado. La tabla 312-1 muestra los datos más recientes disponibles sobre la supervivencia de los pacientes y del injerto publicados por la United Network for Organ Sharing (UNOS)[1]. Los mejores resultados se obtienen para el trasplante renal de donante vivo familiar: el 98% de los receptores sigue vivo y un 95% tiene aloinjertos funcionantes 1 año después del trasplante. El máximo avance se ha conseguido en el trasplante hepático, en el que la supervivencia al año antes de la utilización de la ciclosporina era sólo del 32%, frente al 79% de supervivencia a los 3 años actual. La supervivencia de los receptores de trasplantes pulmonares, de corazón y pulmón y de intestino es inferior a la observada en otros grupos, pero estas intervenciones se comenzaron en la década de 1980 y se ha ido ganando experiencia lentamente dado el número limitado de intervenciones de este tipo que se realizan.

Las mejoras en la supervivencia del injerto y el paciente han sido paralelas a la reducción de la mortalidad secundaria a las infecciones[2,3]. Por ejemplo, el riesgo de muerte por infección de los receptores de un trasplante cardíaco operados en Pittsburgh se redujo de forma significativa entre 1981 y 1990 (fig. 312-1A). En el último grupo de pacientes estudiados, la mortalidad por causas infecciosas durante los primeros 3 años posteriores al trasplante sólo fue de aproximadamente un 4,5%[2]. Igualmente, la mortalidad durante el período precoz postrasplante en los receptores de trasplantes hepáticos de Pittsburgh se redujo de forma significativa: pasó de un 47% a principios de la década de 1980[4] a un 23% al final de ésta[5] y a un 7% a principios de la década de 1990[6]. Los datos más recientes acerca de las causas infecciosas de muerte tras el trasplante son limitados, aunque un estudio ha sugerido que la mortalidad secundaria a infecciones en los trasplantes cardíacos puede no estar mejorando más. En este estudio multicéntrico sobre la mortalidad, realizado en 7.290 receptores de trasplante cardíaco entre 1990 y 2000, la mortalidad secundaria a infecciones a los 3 años no mostró cambios y se mantuvo entre un 4,5% y un 5% durante toda la década. Por el contrario, la mortalidad secundaria a rechazo y vasculopatía del injerto disminuyó de forma significativa durante ese mismo período (fig. 312-1B)[7].

Momento de aparición de las infecciones tras el trasplante

El riesgo de infección es máximo durante los primeros meses tras el trasplante, durante los cuales el paciente sigue bajo estrecho control médico. El tipo de infecciones que se producen durante este período de alto riesgo no es uniforme, aunque sigue un esquema temporal típico[8]. Las infecciones frecuentes durante el primer mes tras el trasplante son las que podrían aparecer tras cualquier cirugía: infecciones respiratorias, del tracto urinario, de la herida y del catéter intravascular producidas por bacterias nosocomiales. Salvo la reactivación del virus del herpes simple (VHS), las infecciones secundarias a una deficiencia de la inmunidad por los linfocitos T no aparecen en este período. Pasado un mes se reduce la importancia de las infecciones quirúrgicas y aparecen las típicas infecciones oportunistas asociadas al estado de inmunosupresión. Entre ellas se incluyen la neumonía por *Pneumocystis,* las infecciones por hongos oportunistas, la nocardiosis y, sobre todo, la infección por citomegalovirus (CMV). Este esquema temporal de las infecciones fue descrito inicialmente para el trasplante renal, pero se puede aplicar a otros tipos de trasplantes con unas pocas modificaciones. En los pacientes trasplantados hepáticos, por ejemplo, las infecciones posquirúrgicas pueden llegar al segundo y tercer mes, por los retrasplantes o reintervenciones asociadas a complicaciones técnicas[5]. Además, se pueden producir infecciones por hongos oportunistas durante el primer mes en los receptores de trasplantes hepáticos y pulmonares, por su elevada susceptibilidad[5,9,10].

La figura 312-2 ilustra la incidencia de infecciones graves demostradas en distintos momentos tras el trasplante hepático[5]. Esta cifra no incluye infecciones menores, como la cistitis afebril o la infección localizada por VHS. Es evidente que la frecuencia de infecciones graves fue bastante elevada durante el primer y el segundo mes. Las infecciones bacterianas y fúngicas fueron las más frecuentes durante el primer mes, mientras que las virales (sobre todo por CMV) lo fueron en el segundo. Las infecciones por protozoos fueron sobre todo neumonías por *Pneumocystis* y ya no se producen actualmente debido a la eficacia de la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX). A los 6 meses, la frecuencia de infecciones graves se redujo hasta una infección por cada 4 pacientes-años. Estas infecciones tardías se debieron todas a bacterias u hongos. Esta frecuencia de infecciones tardías es similar a la de las infecciones graves tardías observadas en receptores de trasplante cardíaco[11].

Las infecciones más frecuentes que se producen más de 6 meses después del trasplante son sencillamente las infecciones comunes que se encuentran en cualquier población[2,8]. La neumonía comunitaria, la diverticulitis y la colecistitis no son exclusivas de los receptores de trasplantes, pero, dada la inmunosupresión que tienen, estas infecciones se pueden manifestar de un modo alterado o condicionar secuelas más graves[2,8]. Otras manifestaciones tardías pueden corresponder a infecciones virales reactivadas o crónicas. Las erupciones por herpes zóster se pueden producir en cualquier momento tras el trasplante[12]. La hepatitis subaguda o crónica, especialmente la producida por el virus de la hepatitis C (VHC), puede ponerse de manifiesto muchos años después del trasplante[13]. Algunos tumores secundarios a la infección viral pueden producirse también de forma tardía; destacan por su frecuencia las verrugas (verruga vulgar). Además, algunos linfomas y síndromes linfoproliferativos por virus de Epstein-Barr (VEB) se producen cuando ha pasado más de 1 año[14]. Un tercer tipo de infección tardía se relaciona con la disfunción crónica del injerto. Los receptores de trasplante pulmonar con rechazo crónico desarrollan una bronquiolitis obliterante y son susceptibles de sufrir bronquitis y neumonía bacterianas de repetición[15]. Los receptores de trasplante hepático pueden presentar colangitis de repetición, a menudo asociadas a una estenosis biliar[5].

Por último, el riesgo de infecciones «oportunistas» disminuye, aunque nunca desaparece por completo. La infección debida a hongos endémicos, como criptococos o histoplasmas, se suele manifestar de forma tardía y sin un aparente episodio inductor o cambios en la inmunosupresión.

Tipos de trasplantes e infecciones características

La tabla 312-2 presenta el tipo, la gravedad y las localizaciones características de las infecciones en 315 receptores de trasplante renal, cardíaco, de corazón-pulmón y hepático observados durante el primer año tras el trasplante[5,11,16-18]. Estos datos fueron recogidos en la Universidad de Pittsburgh en pacientes que recibieron regímenes de inmunosupresión similares, antes de la introducción de los complejos regímenes antimicrobianos profilácticos que se emplean en la actualidad. Por tanto, las diferencias entre los grupos deberían reflejar diferencias intrínsecas en la epidemiología de las infecciones en los

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 312-1 Supervivencias globales del paciente y del injerto en función del órgano trasplantado

	Supervivencia del injerto (%)		Supervivencia del paciente (%)	
Órgano	*1 año*	*3 años*	*1 año*	*3 años*
Riñón: donante vivo	95	89	98	95
Riñón: donante cadáver	90	79	95	88
Páncreas (con riñón)	86	80	95	91
Corazón	87	79	88	80
Hígado: donante cadáver	82	74	87	79
Intestino	73	54	81	67
Pulmón	82	65	84	68
Corazón-pulmón	75	55	75	56

Adaptada de *The 2007 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1997-2006.* Rockville, MD: Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation, 2007.

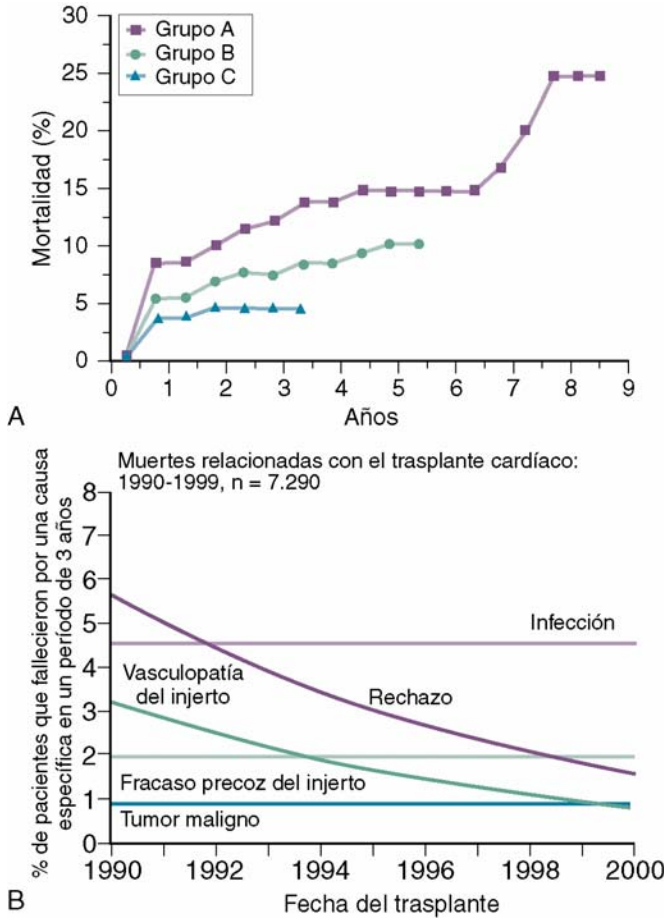


Figura 312-1 **A,** Mortalidad secundaria a infecciones en receptores de trasplante cardíaco en tres momentos temporales distintos: grupo A, 1980-1985 (179 pacientes); grupo B, 1985-1987 (179 pacientes); grupo C, 1987-1990 (180 pacientes). Comparación entre los grupos A y C, $P = 0{,}015$. La mortalidad de otras causas ha sido censurada. **B,** Proporción de pacientes fallecidos por causas específicas durante los primeros 3 años posteriores al trasplante cardíaco entre 1990 y 2000 en un estudio multicéntrico con 7.290 pacientes. La mortalidad por infecciones se mantuvo constante durante toda la década, mientras que las muertes secundarias a rechazo y vasculopatía del injerto se redujeron. (***A,*** *Datos tomados de Dummer JS. Antibiotic prophylaxis and management of infectious complications. En: Kaye MP, o'Connell JB, eds.* Heart and Lung Transplantation 2000. *Austin, TX: R.G. Landes; 1993:78.* ***B,*** *Datos tomados de Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, et al. Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: A ten-year multi-institutional study.* J Thorac Cardiovasc Surg. *2003;125:881.)*

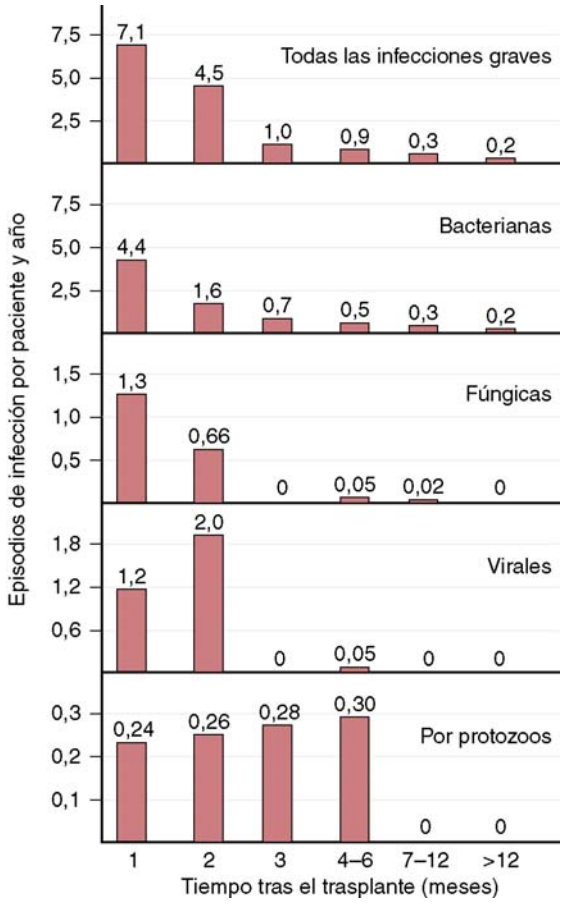


Figura 312-2 **Incidencia y momento de aparición de las infecciones graves tras el trasplante hepático, expresada en episodios de infección por receptor de trasplante hepático y año.** Se incluyen datos sobre todas las infecciones graves y las infecciones bacterianas, fúngicas, virales y por protozoos (principalmente *Pneumocystis*).

distintos grupos de órganos más que variaciones del entorno o el tratamiento médico.

Como se observa en la tabla, el tipo y la frecuencia de las infecciones y la mortalidad asociada a la infección variaron mucho según el órgano u órganos trasplantados. El número de episodios de infección por paciente fue mínimo en el grupo renal y ninguno de estos pacientes falleció por una infección. Por el contrario, los receptores de trasplante de corazón-pulmón presentaron el triple de infecciones y la mayor mortalidad asociada a la infección (45%); el grupo de trasplantados hepáticos tuvo una mortalidad alta y casi cinco veces más frecuencia de bacteriemia que el grupo renal. Las infecciones fúngicas profundas fueron frecuentes en los receptores de trasplante hepático y de corazón-pulmón, intermedias en el trasplante cardíaco y no se encontraron en los trasplantes renales. Resulta especialmente sorprendente el mejor pronóstico de los receptores de trasplante cardíaco en comparación con los receptores de trasplante de corazón-pulmón, aunque fueron tratados por el mismo equipo médico y recibieron los mismos regímenes de inmunosupresión. Por último, la tabla 312-2 resume las localizaciones más frecuentes de la infección tras el trasplante, que guardaron una estrecha relación con el sitio de la intervención.

RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

La localización más frecuente de las infecciones en los trasplantados renales es el tracto urinario, y en él se originan la mayoría de las bacteriemias de los receptores de trasplantes de este tipo[19]. A los 3 años del trasplante, a más de la mitad de todos los trasplantados renales se les diagnosticó una infección del tracto urinario superior o inferior[20]. Muchas infecciones corresponden a cistitis no complicadas, pero Giral y cols. han demostrado casos de pielonefritis del injerto en el 13% de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 312-2 Frecuencia, gravedad y tipo de infecciones observadas durante el primer año tras el trasplante

Tipo de trasplante	*n*	*Infecciones por paciente*	*Mortalidad relacionada con la infección (%)*	*Bacteriemia (%)*	*Enfermedad por CMV (%)**	*Infecciones fúngicas profundas (%)*	*Localización más frecuente*	*Proporción de todas las infecciones (%)*
Riñón	64	0,98	0	5	8 (5)	0	Tracto urinario	41
Corazón	119	1,36	15	13	16 (5)	8	Pulmón	27
Corazón-pulmón	31	3,19	45	19	39 (32)	23	Pulmón	57
Hígado	101	1,86	23	23	22 (5)	16	Abdomen y vía biliar	23

*Los números entre paréntesis indican el porcentaje de todos los pacientes con neumonía por citomegalovirus (CMV).
Los datos proceden de la experiencia de la Universidad de Pittsburgh, 1983-1990, obtenida de las referencias 5, 11 y 16-18.

1.387 trasplantados renales en un intervalo de 13 años[21]. En este estudio, la pielonefritis que se producía durante los primeros 3 meses se asociaba a una menor supervivencia del injerto, mientras que las infecciones tardías, no. Sin embargo, en un estudio multivariante más amplio sobre más de 28.000 trasplantados renales de la base de datos Medicare se observó que una infección del tracto urinario superior o inferior diagnosticada más de 6 meses después del trasplante se asociaba a una peor función a largo plazo del injerto y a menor supervivencia[20]. Las infecciones urinarias crónicas y recidivantes siguen siendo un problema. Se deberían buscar alteraciones como reflujo ureteral, estenosis en la unión ureterovesical o vejiga neurógena en los pacientes con infecciones de repetición. Evitar las complicaciones quirúrgicas y emplear profilaxis antimicrobiana primaria tras la cirugía son los medios más importantes para reducir la frecuencia de infecciones urinarias. A pesar de la importancia de la infección urinaria y la pielonefritis del injerto en esta población, no se dispone de datos de ensayos controlados en los que basar las decisiones sobre el tipo y duración del tratamiento y se recomienda un tratamiento convencional en la mayor parte de los casos. La administración de un ciclo ampliado de antibioterapia (≥4 semanas) o plantearse administrar un ciclo de profilaxis antibiótica secundaria resulta razonable en los pacientes con una pielonefritis grave del injerto o infecciones de repetición por el mismo germen[22].

El clínico debería estar atento a la posible aparición de patógenos urinarios poco frecuentes. Nosotros hemos visto casos de tuberculosis urinaria originados a partir de un foco en el riñón nativo durante las primeras 2 semanas tras el trasplante. La infección urinaria por *Mycoplasma hominis* puede provocar una dehiscencia de la anastomosis ureterovesical, con la consiguiente pérdida del injerto[23]. La histoplasmosis puede afectar al riñón trasplantado y producir una insuficiencia renal[24].

Históricamente, la neumonía afectaba al 25-30% de los trasplantados renales y era la causa de muerte de origen infeccioso más frecuente[25]. Antes, las bacterias eran una causa menos prominente de neumonía asociada al trasplante comparadas con el CMV o los gérmenes oportunistas, como hongos, *Nocardia* y *Pneumocystis*. De forma más reciente, las infecciones por CMV y otros oportunistas han quedado mejor controladas y la frecuencia de los patógenos bacterianos convencionales ha aumentado de forma relativa en las poblaciones de trasplantados[8,26].

Las infecciones de las heridas son relativamente infrecuentes, pero pueden plantear un problema grave, sobre todo si afectan al espacio perirrenal. En un estudio de 2.013 pacientes trasplantados renales en Minnesota entre 1984 y 1998 se encontró una frecuencia de infecciones de la herida superficiales y profundas combinada del 4,8%[27]. Los factores de riesgo de infección en función del riesgo relativo fueron un índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2, la fuga urinaria postrasplante, la reintervención a través de la misma incisión del trasplante, la inmunosupresión con micofenolato mofetilo y la diabetes mellitus.

Aunque en la tabla 312-2 no se recogen muertes por infección en los trasplantados renales, cabe esperar que se produzcan algunas. En una encuesta realizada a 604 receptores de trasplante renal de Minnesota, la supervivencia a los 3 años de los pacientes con infección fue del 88%, frente al 92% de los pacientes sin infección, lo que indica un incremento pequeño, aunque significativo, de la mortalidad[28].

Algunos trasplantados renales siguen teniendo problemas infecciosos frecuentes incluso después de los primeros 6 meses. Estos pacientes suelen haber recibido una inmunosupresión excesiva o muestran una disfunción crónica del aloinjerto o de otros órganos principales. Algunos de ellos presentan infecciones virales crónicas, como las de VHC[29].

RECEPTORES DE TRASPLANTE CARDÍACO

Los receptores de trasplante cardíaco tienen más infecciones y resultan más afectados por ellas que los trasplantados renales[11,18]. En una encuesta sobre 620 trasplantados cardíacos de la Universidad de Stanford, las infecciones fueron la causa más frecuente de muerte[30]. Las infecciones más frecuentes fueron las neumonías bacterianas, las infecciones urinarias, las infecciones por virus del herpes y las infecciones invasivas por hongos. La mayor parte de las neumonías de los trasplantados de corazón o de otros órganos se debe a bacterias patógenas frecuentes (tabla 312-3)[3,11,30]. Aunque la incidencia de neumonía es máxima durante los primeros meses tras el trasplante, las neumonías bacterianas se producen de forma esporádica en el período postrasplante tardío, cuando el paciente se ha recuperado ya de los efectos inmediatos de la cirugía.

La mediastinitis y las infecciones de la incisión esternal son complicaciones postoperatorias propias de los receptores de trasplante cardíaco o de corazón-pulmón. Los patógenos responsables son los mismos que se observan en otros pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica, entre los que destacan *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. La incidencia de mediastinitis en dos grandes series de trasplantes fue bastante parecida: 2,5% (9/361) y 2,9% (18/620)[30,31]. La presentación clínica inicial puede ser sutil, con febrícula o leucocitosis como única manifestación. Posteriormente aparecen otros signos más específicos, como eritema, hipersensibilidad o secreción a lo largo de la incisión esternal. Se debe estar atento a la posible presencia de patógenos infrecuentes. Se han descrito casos de mediastinitis e infección de la incisión esternal en trasplantados cardíacos por *M. hominis, Legionella pneumophila, Aspergillus* y *Nocardia*[23,30]. Puede ser necesario incluir medios de cultivo especiales dentro de los estudios microbiológicos de estas

TABLA 312-3 Causas microbianas de neumonía en receptores de trasplante

Neumonía precoz (≤30 días)	*Neumonía tardía (>30 días)*
Causas frecuentes	
Bacilos entéricos gramnegativos	Neumococos
Staphylococcus aureus	*Haemophilus influenzae*
Aspiración	No se identifica causa
Causas menos frecuentes	
Aspergillus	*Pneumocystis*
Virus del herpes simple	*Nocardia*
Legionella	*Legionella*
Toxoplasma gondii	*Aspergillus*
	Bacilos entéricos gramnegativos
	Staphylococcus aureus
	Aspiración
	Citomegalovirus
	Virus de la varicela-zóster
	Paramixovirus
	Tuberculosis
	Coccidioidomicosis
	Histoplasmosis

infecciones. Entre los factores que predisponen a la mediastinitis en esta población se encuentran las reintervenciones por hemorragia, el uso de tratamiento antirrechazo y la diabetes mellitus[31]. Parece que el drenaje quirúrgico es fundamental para que el tratamiento de la mediastinitis tenga buenos resultados en los pacientes trasplantados. Existen notables dudas sobre el mejor modo de drenaje.

Los dispositivos mecánicos de soporte del ventrículo izquierdo con una fuente de alimentación externa se emplean ahora de forma generalizada como puente para el trasplante[32]. Las infecciones de estos dispositivos son frecuentes y se clasifican en varios grupos: infecciones de la vía de alimentación, que se suelen limitar al punto de salida; infecciones profundas en el bolsillo que rodea al dispositivo, e infecciones hematógenas bacterianas o fúngicas, que pueden asociarse a una infección interna del dispositivo. El tratamiento de estas infecciones plantea muchas dificultades y está fuera del objetivo de este capítulo. En muchos casos se puede controlar la infección lo bastante bien como para posibilitar el trasplante[32] (v. cap. 79).

Algunas infecciones adicionales se describen con más frecuencia en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco que en otros tipos de trasplantes. Entre ellas destacan la toxoplasmosis, la nocardiosis y la enfermedad de Chagas[33-35]. Los receptores de trasplante cardíaco seronegativos para *Toxoplasma* tienen un mayor riesgo de sufrir una toxoplasmosis, porque pueden adquirir la infección a partir de los organismos enquistados en el músculo cardíaco de donantes seropositivos para este germen. La toxoplasmosis clínica se desarrolla semanas o unos pocos meses después del trasplante y se manifiesta como neumonitis necrosante, miocarditis y encefalitis. La toxoplasmosis clínica es infrecuente en la actualidad en los receptores de trasplante cardíaco, aparentemente debido a la protección que consiguen gracias a la profilaxis con TMP-SMX para *Pneumocystis*[30].

La reactivación sintomática de la infección por *Trypanosoma cruzi* se puede producir en los pacientes inmunocomprometidos, incluidos los trasplantados. Una cuarta parte de los pacientes sometidos a un trasplante cardíaco por una miocardiopatía secundaria a una infección crónica por *T. cruzi* sufre recidivas de la enfermedad de Chagas aguda, con clínica de fiebre, miocarditis y lesiones cutáneas[33]. En general, la enfermedad se controla con quimioterapia. Una amplia serie reciente de Brasil ha descrito un pronóstico global excelente en 117 pacientes trasplantados por enfermedad de Chagas y sólo describe dos muertes causadas por la infección por *T. cruzi*[33]. La detección de las secuencias del ADN del parásito en las muestras de sangre parece una forma útil de monitorizar a los pacientes para controlar la reactivación tras el trasplante[36].

Las infecciones por *Nocardia* también se han descrito con más frecuencia en pacientes sometidos a trasplante de corazón y pulmón que en trasplantados hepáticos o renales, pero se desconoce el motivo biológico de este aumento de la frecuencia de nocardiosis[30,35]. Las dosis de TMP-SMX empleadas para la profilaxis de *Pneumocystis* no consiguen una protección fiable frente a la infección por *Nocardia*.

Los receptores de trasplante cardíaco presentan con frecuencia traumatismos en la válvula tricúspide y el endocardio del ventrículo derecho producidos por las biopsias endomiocárdicas repetidas, una práctica habitual tras el trasplante. La endocarditis parece algo más frecuente en los trasplantados de corazón que en personas inmunocompetentes. La mayor parte de los casos se producen durante el primer año tras el trasplante y se pueden deber a gérmenes infrecuentes, como especies de *Aspergillus* o *Legionella*[37].

RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PULMÓN O CORAZÓN-PULMÓN

Dada la escasez de donantes adecuados, el campo de los trasplantes pulmonares o de corazón y pulmón ha progresado a menor velocidad que otros tipos de trasplantes. En muchos aspectos, los receptores de este tipo de trasplantes sufren unos problemas infecciosos parecidos a los receptores de trasplante cardíaco, pero las infecciones son más frecuentes y graves. Los estudios sobre los trasplantes de pulmón y corazón-pulmón resaltan la elevada frecuencia de infecciones bacterianas pulmonares, especialmente durante las primeras semanas posteriores al trasplante[10,16,38]. Estos pacientes muestran también una frecuencia más alta de mediastinitis, infecciones por hongos invasores y neumonía por CMV en comparación con los receptores de trasplante cardíaco[16,39].

Los receptores de trasplante de corazón-pulmón y de pulmón sufren con más frecuencia aspergilosis pulmonares invasivas que los pacientes con otros tipos de trasplantes de órganos[40]. Una forma especial de aspergilosis con afectación de la mucosa de la vía respiratoria, denominada aspergilosis traqueobronquial, se observa de forma casi exclusiva en pacientes sometidos a trasplante de pulmón o corazón-pulmón. Las lesiones de la vía respiratoria en este proceso se pueden visualizar de forma directa y se diagnostican mediante broncoscopia. Esta variante de aspergilosis se asocia a un mejor pronóstico que la que afecta al parénquima pulmonar[40]. La predisposición de los receptores de trasplantes pulmonares al desarrollo de aspergilosis invasiva ha llevado a algunos centros de trasplantes pulmonares a emplear de rutina la profilaxis antifúngica con cobertura de los mohos. Los fármacos más empleados son los azoles orales y la amfotericina inhalada.

La mayor vulnerabilidad del pulmón trasplantado a la infección posiblemente sea multifactorial. Además de los factores mecánicos relacionados con un menor aclaramiento mucociliar, una reducción del drenaje linfático y la anulación del reflejo tusígeno, parece que las reacciones del aloinjerto también tienen un papel importante, aunque mal comprendido[38]. En el período postrasplante tardío, hasta dos tercios de los pacientes sufren una bronquiolitis obliterante[41]. Este proceso es la principal manifestación patológica del rechazo crónico pulmonar y se ha asociado a infecciones pulmonares de repetición[15]. El aloinjerto pulmonar resulta también especialmente susceptible a las infecciones virales, como se ha demostrado para CMV, VHS, paramixovirus y adenovirus[11,15,16,39,42,43]. Por eso, los centros de trasplante pulmonar suelen emplear regímenes agresivos como profilaxis de las infecciones por virus del herpes e incluyen pruebas diagnósticas para los virus respiratorios durante el estudio de los pacientes que consultan con infecciones torácicas agudas.

El primer éxito en el trasplante pulmonar se obtuvo mediante el trasplante combinado corazón-pulmón. El trasplante de uno o ambos pulmones ha sustituido en gran parte al trasplante de corazón-pulmón como técnica de elección en la mayor parte de los pacientes con una neumopatía terminal. El trasplante de corazón-pulmón se suele reservar para pacientes con síndrome de Eisenmenger y aquéllos cuya enfermedad cardíaca no se puede reparar quirúrgicamente. Las intervenciones de trasplante pulmonar único o doble también permiten disponer del corazón para otro paciente con una cardiopatía terminal. Los tipos de infecciones que se encuentran en los receptores de trasplantes pulmonares se parecen a los observados en receptores de corazón-pulmón, aunque la supervivencia global es mejor[1,10]. Un aspecto único del trasplante de un solo pulmón es la aparición de infecciones en el pulmón nativo. Este pulmón puede estar predispuesto a sufrir infecciones por los defectos de ventilación o perfusión causados por la neumopatía de base[38,44].

Los posibles donantes para el trasplante pulmonar son intubados en las unidades de cuidados intensivos. Por eso, sus vías respiratorias suelen estar colonizadas por gérmenes y pueden existir infecciones parenquimatosas ocultas[38,44]. Antes de la implantación de los pulmones, se suelen obtener cultivos y tinción de Gram de las vías respiratorias del donante para administrar la antibioterapia. La profilaxis antibiótica inicial debe cubrir los patógenos nosocomiales frecuentes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos, incluidos *S. aureus* resistente a meticilina y bacilos entéricos gramnegativos. Otro problema propio del trasplante pulmonar es la dehiscencia de la anastomosis de la vía respiratoria, que se produce en las primeras semanas tras el trasplante. Con frecuencia se asocia a una infección bacteriana o fúngica de la anastomosis. Parece que la incidencia de esta complicación se está reduciendo[44].

RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Los receptores de trasplante hepático muestran una frecuencia de infección superior a los trasplantados renales o cardíacos y la mayor parte de las muertes se asocia a la infección como causa primaria o secundaria. A pesar de la reducción de la mortalidad en estos últimos años, la infección sigue siendo una gran amenaza[5,6]. Las bacterias son los patógenos más frecuentes responsables de infecciones graves tras el trasplante hepático y la incidencia publicada ha oscilado entre el 59% y el 68% en series amplias[5,45]. Aproximadamente la mitad de estas infecciones se produce en las primeras 2 semanas tras el trasplante[45]. Los factores de riesgo identificados son la duración prolongada de la cirugía, la transfusión de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

grandes cantidades de sangre, el uso de la coledocoyeyunostomía (técnica en Y de Roux) para drenaje biliar, la repetición del trasplante y la infección por CMV[5,45]. Los focos más importantes de infección son el abdomen y la vía biliar, la incisión quirúrgica, los pulmones y la sangre, asociada o no a infección del catéter.

Los receptores de trasplante hepático muestran una frecuencia más alta de infecciones por hongos que los receptores de otros trasplantes de órganos sólidos. Se ha descrito una incidencia del 15-42%, con una mortalidad por caso del 25-82%[4,5,46,47]. Un 80% de las infecciones por hongos se produce durante el primer mes y el 90%, durante los primeros 2 meses tras el trasplante[4]. Los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones invasivas por hongos son el aumento de la creatinina sérica, un tiempo quirúrgico más prolongado, el retrasplante, la sobrecarga hepática de hierro y la colonización por *Candida* en el momento del trasplante[47,48]. Otros factores de riesgo identificados en diversos estudios fueron la administración de corticoides antes o después de la cirugía, la duración de la antibioterapia de amplio espectro y la infección por CMV[4,5,47].

El patógeno predominante es *Candida,* responsable del 62-88% de las infecciones invasivas por hongos en esta población, aunque su importancia en relación con *Aspergillus,* otros mohos y *Cryptococcus* ha disminuido relativamente[49]. Casi un tercio de las infecciones por cándidas en los pacientes trasplantados hepáticos se debe a especies no *albicans*[50]. Se ha visto que la profilaxis con fluconazol era un factor de riesgo para que predominaran las especies de *Candida* no *albicans* como patógenos en los trasplantados hepáticos[50]. La candidiasis invasiva contribuye de forma significativa a la mortalidad tras el trasplante hepático. En un estudio de casos-controles, los receptores de trasplante hepático con candidiasis invasiva tuvieron una mortalidad del 36%, en comparación con el 2% de los pacientes control[50].

La aspergilosis invasiva se produce en el 1-8% de los trasplantados hepáticos. Los principales factores de riesgo para desarrollar una aspergilosis invasiva en el trasplante hepático son el retrasplante, el trasplante indicado por una insuficiencia hepática fulminante, la disfunción renal y la hemodiálisis y una mala función del aloinjerto[40,51]. La aspergilosis invasiva se desarrolla típicamente durante el período postrasplante precoz[51,52]. Sin embargo, recientemente se ha descrito que las infecciones por *Aspergillus* se producen más de 90 días después del trasplante, una posible consecuencia de un mejor tratamiento precoz y de la aparición tardía de algunos factores de riesgo, como la infección por CMV[51,53]. Los receptores de trasplante hepático muestran una predisposición especial a sufrir una aspergilosis invasiva diseminada, que se describe en el 50-60% de los casos[54]. La mortalidad de la aspergilosis invasiva en los receptores de trasplante hepático oscila entre el 65% y el 90%; la necesidad de diálisis y la infección por CMV son factores predictores independientes de mortalidad[53].

Infecciones abdominales en los receptores de trasplante hepático

El trasplante hepático se diferencia de otros trasplantes en la duración y dificultad de la cirugía y la frecuencia de problemas hemorrágicos. Además, muchos receptores de trasplante hepático tienen un mal estado nutricional y graves dificultades metabólicas. Las infecciones abdominales tras el trasplante hepático suelen estar relacionadas con aspectos técnicos y complicaciones de la cirugía[5,55]. Por ejemplo, la anastomosis del conducto biliar con un asa de yeyuno en Y de Roux se asocia a más infecciones intraabdominales, sobre todo infecciones por hongos invasores, que la anastomosis primaria del conducto colédoco del donante y del receptor[5,47].

La mayor parte de los *abscesos hepáticos* en el hígado trasplantado se relacionan con problemas quirúrgicos, como estenosis biliar o trombosis de la arteria hepática[5]. Los abscesos pueden ser solitarios o múltiples y cursan como una enfermedad febril con bacteriemia y leucocitosis. Los gérmenes responsables son bacilos gramnegativos entéricos, enterococos y anaerobios. El diagnóstico se establece mediante ecografía o tomografía computarizada. El tratamiento mediante drenaje y antibioterapia intravenosa suele tener buenos resultados, siempre que el origen sea una infección biliar y se puedan corregir todas las alteraciones estructurales. Si el factor predisponente es la trombosis de la arteria hepática, en general se podrán controlar los síntomas infecciosos con antibióticos, pero el retrasplante puede acabar siendo necesario en último término.

La *colangitis* tras el trasplante hepático también se relaciona con problemas técnicos. El problema predisponente más frecuente es la estenosis biliar. Los pacientes con estenosis pueden presentar brotes periódicos de colangitis. Algunos pacientes mejoran tras intervenciones de dilatación o colocación de endoprótesis, pero en otros se necesita la reparación quirúrgica. Puede resultar difícil establecer el diagnóstico de certeza de colangitis, dado que muchos pacientes no desarrollan la clásica tríada de Charcot, con fiebre, dolor abdominal e ictericia. La presentación clínica puede recordar al rechazo hepático. El diagnóstico resulta más fiable cuando existe bacteriemia o la biopsia hepática muestra pericolangitis con agregados de neutrófilos alrededor de los conductos biliares. En el tratamiento empírico de la colangitis se deberían incluir antibióticos para los bacilos entéricos gramnegativos, los enterococos y los anaerobios. Algunas intervenciones, como la colangiografía con tubo en T o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, pueden seguirse de una colangitis y, en ocasiones, de una bacteriemia. Por tanto, se recomienda una sola dosis de un antibiótico profiláctico.

La *peritonitis* puede asociarse a otras infecciones intraabdominales y con frecuencia complica las fugas biliares o la perforación de una víscera abdominal. La peritonitis biliar puede aparecer tras la extracción de un tubo en T. Con frecuencia se tolera bien y puede resolverse de forma espontánea, aunque en ocasiones persiste la fuga y la peritonitis química se infecta de forma secundaria. Los gérmenes que están implicados en la peritonitis con más frecuencia son los enterococos y los bacilos gramnegativos aerobios entéricos, pero tampoco son raros los estafilococos y las infecciones por cándidas. El tratamiento de la peritonitis establecida necesita una antibioterapia prolongada, además del drenaje de los abscesos asociados y la reparación de problemas técnicos, como las fugas biliares.

Los *abscesos abdominales* suelen afectar a pacientes que han sufrido intervenciones abdominales frecuentes o prolongadas[5]. Sólo un tercio de los abscesos abdominales se asocia a bacteriemia. La localización suele ser el espacio subhepático, pero también se describen abscesos esplénicos, pericólicos y pélvicos. La mayor parte de los pacientes con abscesos se han sometido a una cirugía abdominal en los 30 días previos[5]. Un tercio de los abscesos son polimicrobianos. Aunque los gérmenes entéricos comunes provocan la mayor parte de los abscesos, también se reconocen estafilococos coagulasa-positivos o coagulasa-negativos. Los estudios radiológicos (tomografía computarizada, ecografía) suelen definir la localización del absceso. Igual que sucede con otros abscesos, el tratamiento apropiado combina el drenaje y los antibióticos frente a los patógenos responsables. La fiebre forma parte del cuadro clínico en la mayor parte de los casos, aunque en algunos, sobre todo los producidos por *Candida,* puede no existir una fiebre significativa.

RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PÁNCREAS

Cada año se realizan en EE.UU. unas 1.300 cirugías de trasplante de páncreas, lo que equivale a una por cada 10 trasplantes renales[1]. La supervivencia actual del paciente y el injerto son similares a las descritas en el trasplante renal aislado, pero la morbilidad secundaria a las infecciones es más alta[1,56]. Una comparación formal entre las infecciones que aparecen tras el trasplante aislado de riñón y combinado de riñón-páncreas encontró más complicaciones en la herida y más enfermedad por CMV entre los receptores de órganos combinados[56].

La frecuencia de infecciones postoperatorias y los patógenos responsables dependen sobre todo de la técnica utilizada para el drenaje de las secreciones exocrinas del páncreas. En estos últimos años se prefiere drenar estas secreciones hacia el intestino delgado (drenaje entérico) en lugar de la costumbre anterior de drenarlas en la vejiga[57]. El drenaje entérico se ha asociado a una menor frecuencia de infección urinaria[58]. Sin embargo, las infecciones intraabdominales siguen siendo una complicación importante en las intervenciones de drenaje entérico y la flora entérica aerobia y anaerobia predomina en los abscesos asociados al drenaje entérico[59]. Los gérmenes que se encuentran en las infecciones en las que no se abre la víscera suelen corresponder a la flora cutánea[60]. Sin embargo, *Candida* es un patógeno frecuente en todos los tipos de infecciones del lecho quirúrgico, incluidas las que emplean drenaje vesical.

RECEPTORES DE TRASPLANTE DE INTESTINO DELGADO

Aunque se lleva más de dos décadas realizando trasplantes de intestino delgado, sigue siendo una intervención compleja y dificultosa a nivel técnico que sólo se realiza en unos pocos centros y a menos de 200 pacientes cada año. Se indica en pacientes que dependen de la nutrición parenteral para sobrevivir por una enfermedad congénita o adquirida del intestino o por un síndrome del intestino corto tras la resección intestinal[61]. Las supervivencias al año actuales del injerto y el paciente son del 73% y del 81%, respectivamente, y parecen aceptables. Sin embargo, muchos pacientes recuperan la función intestinal con lentitud tras la intervención y necesitan una hospitalización prolongada. Los episodios de rechazo provocan lesiones en la mucosa y pueden romper la barrera «sangre-intestino», con los consiguientes síndromes sépticos, que pueden resultar mortales[62]. Esta forma de trasplante se puede complicar también por una enfermedad injerto contra huésped, posiblemente como consecuencia de la gran cantidad de tejido linfoide que se trasplanta con el intestino.

Más del 90% de los receptores de un trasplante de intestino delgado desarrollan infecciones significativas y las frecuencias descritas de infección son superiores a las observadas en otros grupos de trasplantados[61,62]. Predominan las infecciones piógenas intraabdominales y las hematógenas, pero el intestino trasplantado, igual que el pulmón trasplantado, es muy susceptible a la infección por CMV, lo que incluye una tendencia a la recaída tras el tratamiento antiviral exitoso[64]. Los receptores de trasplantes multiviscerales y los que se someten a un trasplante de un segmento de colon con el trasplante del intestino delgado tienen más riesgo de sufrir infecciones[63]. Hay que recordar que los receptores de trasplante de intestino delgado siguen siendo muy susceptibles a las infecciones en el período tardío postrasplante (es decir, >6 meses tras la cirugía)[63]. La incidencia de síndromes linfoproliferativos asociados al VEB se aproxima al 10% y los tumores suelen afectar al intestino[61].

Localizaciones y tipos de infecciones

INFECCIONES DE LA PIEL Y LA HERIDA QUIRÚRGICA

Las infecciones cutáneas son frecuentes tras el trasplante, pero no suelen poner en riesgo la vida. Causan molestias importantes al trasplantado y pueden indicar la presencia de una infección sistémica grave. Los patógenos más importantes se recogen en la tabla 312-4.

Todos los receptores de trasplantes de órganos sólidos tienen riesgo de infecciones de las heridas, cuya incidencia varía de un centro a otro y según el tipo de trasplante; es máximo en los receptores de trasplantes hepáticos y pancreáticos, intermedio para los receptores de trasplante pulmonar y corazón-pulmón y mínimo en los trasplantados cardíacos y renales[4,5,11,16,27,31,38,57]. El germen que con más frecuencia se aísla es *S. aureus,* pero se pueden encontrar también infecciones por bacterias entéricas gramnegativas, *S. epidermidis, Candida* spp. y *M. hominis.* En raras ocasiones, la mucormicosis puede ser causa de una infección de la herida quirúrgica en un trasplantado[4]. En estos casos, la herida se ve típicamente negra por el infarto tisular secundario a la invasión vascular por el hongo. Se necesita una biopsia para establecer el diagnóstico definitivo y el tratamiento debería incluir un desbridamiento quirúrgico amplio.

Las infecciones virales cutáneas más frecuentes son las producidas por el VHS y el virus de la varicela-zóster (se comenta más adelante). Las verrugas son un problema frecuente y pueden ser extensas en los pacientes que sobreviven más de una década tras el trasplante. En general, se tratan mediante cirugía, incluidas la electrocirugía o la criocirugía, o mediante la aplicación de sustancias químicas como la podofilina.

TABLA 312-4 Patógenos cutáneos en receptores de trasplante de órganos sólidos

Staphylococcus aureus	*Mycobacterium chelonae*
Virus del herpes simple	*Candida* spp.
Virus de la varicela-zóster	Hongos dematiáceos
Virus del papiloma	Dermatofitos

Las infecciones por dermatofitos suelen responder a los antifúngicos tópicos, pero en algunos casos graves se necesita tratamiento sistémico. Las infecciones subcutáneas producidas por *Alternaria, Exophiala* y otros hongos muy pigmentados o dematiáceos se encuentran de forma ocasional[65]. Se manifiestan como lesiones nodulares ligeramente dolorosas. La mayor parte de las infecciones se extienden a nivel local, pero no se diseminan. Se necesita una biopsia con cultivo para hongos para establecer el diagnóstico específico. El tratamiento se debe particularizar, aunque en general una resección seguida de tratamiento con un azol oral, como el itraconazol, suele ser eficaz[65].

Mycobacterium chelonae produce lesiones cutáneas nodulares, aisladas o en grupos, a menudo en las extremidades. La mitad de los casos son multifocales en el momento de presentación[66]. La piel es órgano diana de muchas infecciones sistémicas. Las infecciones sistémicas bacterianas, fúngicas, por nocardias, por micobacterias y por CMV pueden cursar con alteraciones cutáneas. En general, se debería investigar de forma agresiva cualquier lesión cutánea nueva o poco habitual y realizar una biopsia.

INFECCIONES URINARIAS

Las infecciones urinarias se han tratado antes, en la sección sobre receptores de trasplante renal.

INFECCIONES HEMATÓGENAS

El enfoque básico ante la bacteriemia es el mismo independientemente de que el paciente esté o no trasplantado. El primer paso es valorar el origen de la bacteriemia. Los orígenes frecuentes de las infecciones hematógenas bacterianas son los pulmones, la vía urinaria, el abdomen (incluido el árbol biliar), los tejidos blandos y los catéteres intravenosos. No es raro que resulte imposible determinar el origen, sobre todo en los trasplantados hepáticos[5,25]. En un amplio estudio sobre bacteriemia en múltiples grupos de trasplantes de un solo centro, la mortalidad global fue del 23%[25]. La mortalidad fue mayor entre los receptores de trasplantes cardíacos y menor en trasplantados renales. Los factores de riesgo de mortalidad fueron la presencia de una infección polimicrobiana o por gramnegativos, la aparición de la infección de forma precoz tras el trasplante, la existencia de neumonía y las alteraciones de la función hepática y renal.

La fuente de la bacteriemia depende del tipo de trasplante y está relacionada sobre todo con el lecho del trasplante (v. tabla 312-2). Por ejemplo, el 41-50% de las bacteriemias en receptores de trasplantes renales se originan en el tracto urinario o en tejidos perirrenales[25]. La bacteriemia en los trasplantados renales es relativamente infrecuente durante el período inmediato tras el trasplante (14 días), mientras que son algo más frecuentes en el período tardío tras esta intervención.

De 101 receptores de trasplantes hepáticos monitorizados durante más de 1 año se encontraron 33 bacteriemias en 26 pacientes[5]. Un 36% de las bacteriemias resultó mortal. El origen más frecuente fue el abdomen (33%), seguido de la vía urinaria (21%), la herida quirúrgica (9%), los catéteres intravenosos (6%) y el pulmón (6%). En el 21% de las bacteriemias no se demostró el origen, aunque la mayor parte de ellas posiblemente se originaron en el abdomen. Los bacilos entéricos gramnegativos fueron los gérmenes aislados con más frecuencia en esta serie y en otra contemporánea[45]. En estos últimos años, la bacteriemia ha seguido siendo un problema importante, pero el espectro de los gérmenes aislados en la sangre se ha modificado y ahora predominan los gérmenes grampositivos resistentes, como estafilococos resistentes a meticilina y enterococos resistentes a vancomicina[67].

Hofflin y cols. describieron una reducción de la incidencia de bacteriemia del 29% al 15% en los trasplantados cardíacos de la Universidad de Stanford tras comenzar la inmunosupresión basada en ciclosporina[3]. Los gérmenes aislados se dividieron por igual entre bacterias gramnegativas y grampositivas. En los años posteriores, la incidencia de bacteriemia siguió disminuyendo. En una encuesta más reciente sobre las infecciones en trasplantados cardíacos del mismo centro, sólo se confirmaron 38 bacteriemias en 620 pacientes. Se observó un cambio en el tipo de gérmenes aislados: un 80% de las bacteriemias de este último estudio estuvo producido por gérmenes grampositivos, con predominio de estafilococos[30].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Se confirmó bacteriemia en 56 receptores de trasplantes pulmonares de cuatro centros en 3,5 años. La incidencia fue del 11,5% en 305 pacientes trasplantados durante el período de estudio. La infección pulmonar o del catéter vascular representó un 88% de todas las bacteriemias. Casi la mitad de los gérmenes aislados, tanto grampositivos como gramnegativos, fue resistente a múltiples antibióticos[68]. La mortalidad global fue del 25% y se asoció a ventilación mecánica simultánea y alteración del estado mental.

INFECCIONES TORÁCICAS

Las causas microbianas habituales de neumonía en los receptores de trasplante se recogen en la tabla 312-3. Se subdividen en función de que la neumonía suceda durante el primer mes tras el trasplante o después y de que se trate de una causa más o menos frecuente. La clave para el tratamiento de las infecciones pulmonares en trasplantados es la identificación rápida del patógeno responsable y el inicio de un tratamiento específico. Los pacientes con síntomas de corta duración (3 días) que presentan un infiltrado torácico focal y producen esputo con neutrófilos en la tinción de Gram suelen tener una neumonía bacteriana convencional. El tratamiento empírico para cubrir los patógenos bacterianos típicos y atípicos se puede iniciar mientras se esperan los resultados del cultivo. Los pacientes cuya enfermedad persiste más de 7 días, que presentan tos no productiva o tienen infiltrados difusos o lesiones nodulares en la radiografía de tórax posiblemente estén infectados por un patógeno poco frecuente u oportunista y se debería valorar la utilización de técnicas invasivas para establecer el diagnóstico. Los estudios invasivos también pueden estar indicados en pacientes que sufran un deterioro rápido o que parezcan tener una neumonía convencional pero no responden al tratamiento.

La frecuencia descrita de infección por *Legionella* varía mucho según el grado de endemia en el hospital y la sensibilidad de las técnicas diagnósticas[69]. Aunque *Legionella* esté ausente del ambiente nosocomial, se pueden producir casos esporádicos adquiridos en la comunidad en los receptores de trasplantes, dado que la infección por *Legionella* representa el 2-15% de las neumonías adquiridas en la comunidad[69]. La presentación radiológica es variable y puede incluir infiltrados focales que se extienden a múltiples lóbulos, lesiones globulares de base pleural, abscesos pulmonares, derrame pleural o derrame pericárdico. Cualquiera de los serotipos de *L. pneumophila* o *L. micdadei* pueden ser responsables. La legionelosis de pacientes trasplantados se puede tratar con azitromicina o una quinolona[69].

Las infecciones producidas por *Aspergillus, Nocardia* o micosis endémicas pueden ser relativamente frecuentes en algunos lugares. Los factores ambientales que determinan su aparición se comprenden mal. Las infecciones por *Aspergillus* se suelen diagnosticar en pacientes que han recibido recientemente dosis altas de corticoides, pero las infecciones por micosis endémicas o *Nocardia* suelen encontrarse en pacientes con grados basales de inmunosupresión. Los virus respiratorios adquiridos en la comunidad, como el virus respiratorio sincitial (VRS), pueden producir neumonía en trasplantados. Suponen un problema más importante en los trasplantados pulmonares que en los receptores de otros trasplantes de órganos sólidos[42-44].

INFECCIONES ABDOMINALES Y DIGESTIVAS

Las infecciones intraabdominales en los trasplantados hepáticos se han comentado ya. Estas infecciones son más frecuentes en los trasplantados de páncreas e intestino delgado[55,56,63]. Son menos frecuentes tras los trasplantes en los que no se afecta el abdomen. Cuando suceden, en general están relacionadas con trastornos médicos de base, como litiasis biliar o diverticulosis.

Los estudios realizados en países en vías de desarrollo demuestran que los receptores de trasplantes son muy susceptibles a la infección por *Salmonella,* pero las infecciones por *Shigella* o *Campylobacter* no parecen más frecuentes[70]. La colitis por *Clostridium difficile* se ha convertido en una de las causas más frecuentes de diarrea en trasplantados que han recibido tratamiento intenso con antibióticos[70-72]. Se desarrolla un megacolon tóxico en el 5-12% de los casos y colitis de repetición en un 22% de los pacientes trasplantados con colitis por *C. difficile*. La infección por *Helicobacter* se ha asociado a la aparición de un linfoma gástrico de bajo grado, llamado MALToma, en un pequeño número de trasplantados[73]. La mayor parte de estos tumores han experimentado una regresión cuando se reduce la inmunosupresión y se administran antibióticos para tratar la infección por *Helicobacter*.

La hiperinfección y la infección diseminada por *Strongyloides stercoralis* fue un problema antiguamente, pero en la actualidad casi ha desaparecido[8]. El cribado universal previo al trasplante de las heces para descartar *Strongyloides* posiblemente no resulte rentable, pero se debería mantener la vigilancia de esta infección en pacientes de áreas endémicas.

Hepatitis

Las causas más importantes de hepatitis en trasplantados son el virus de la hepatitis B (VHB), el VHC y el CMV. En muchos aspectos, el CMV es la causa menos importante de hepatitis, porque suele ser una infección leve y nunca produce una hepatitis crónica. Los candidatos a trasplante hepático con infección crónica por VHB suelen reinfectar el aloinjerto. En la década de 1980, la supervivencia a los 5 años tras el trasplante de estos pacientes era sólo del 50%[74]. La frecuencia de reinfecciones tras el trasplante ha sido menor y el pronóstico ha mejorado en los pacientes con una infección fulminante por hepatitis B y en los coinfectados por hepatitis D, pero éstos representan una minoría de los pacientes infectados por VHB. Antes, en muchos centros de trasplante se consideraba que la infección crónica por hepatitis B era una contraindicación para el trasplante hepático[75].

Actualmente, el pronóstico de los pacientes con riesgo de recidiva de la infección por VHB tras el trasplante hepático ha mejorado mucho por la introducción de fármacos capaces de prevenir o tratar esta recidiva y por el desarrollo de técnicas moleculares cuantitativas para medir la carga del virus de la hepatitis B en la sangre. El primer avance se logró a finales de la década de 1980, cuando se demostró que las infusiones regulares de inmunoglobulina de la hepatitis B (IGHB) tras el trasplante en pacientes infectados por VHB reducían de forma notable la frecuencia de recidivas del virus, hasta aproximadamente un 30%, y mejoraban la mortalidad[75]. La adición de un fármaco antiviral activo frente al VHB al régimen de IGHB permitió reducir todavía más la frecuencia de recidivas de VHB hasta ser inferior al 10% y de este modo se consiguió que la supervivencia a largo plazo de los pacientes infectados por VHB se correspondiera con la observada en pacientes no infectados por este virus[74].

El mejor tratamiento de la infección por VHB en los trasplantados hepáticos sigue siendo un campo de investigación activo, pero actualmente el problema fundamental no es si se debe administrar tratamiento preventivo, sino cómo simplificar los regímenes de IGHB y antivirales y reducir los costes[74,75]. La lamivudina es una opción atractiva para el tratamiento antiviral por su tolerancia y relativo bajo coste. Cuando se administra sola, se asocia a una frecuencia de resistencias del 25-50% en relación con mutaciones del motivo YMDD de la ADN polimerasa, aunque la frecuencia de resistencias es muy inferior cuando se combina la lamivudina con IGHB. Para los pacientes que desarrollan resistencias frente a la lamivudina, han proliferado otros fármacos antivirales activos frente al VHB. El adefovir es el mejor estudiado de ellos y es activo frente a los mutantes resistentes a la lamivudina, pero el entecavir, el tenofovir, la emtricitabina y la telbivudina también son activos y posiblemente tendrán un papel cada vez más importante en el futuro[74,75]. Sea cual sea el fármaco empleado, es importante monitorizar la carga viral del VHB tras el trasplante para detectar las infecciones intercurrentes antes de que tengan consecuencias clínicas. Se ha recomendado modificar el tratamiento antiviral frente al VHB siempre que se detecte una elevación persistente de la carga viral (>3 log copias/ml)[74].

Recientemente, un metaanálisis ha demostrado que la presencia de una infección crónica por VHB influye de forma adversa en el pronóstico a largo plazo tras el trasplante renal[76]. Parece que esto se debe, en parte, a la mayor mortalidad producida por la cirrosis y el carcinoma hepatocelular de base en los enfermos con infección por VHB[76]. Este hallazgo confirma la importancia de valorar con cuidado la serología de la hepatitis y la función hepática en los pacientes que se presentan como candidatos a trasplantes de órganos distintos del hígado.

La infección por VHC se describe en todos los grupos de trasplantados, aunque la prevalencia es máxima en los trasplantes hepáticos y renales[13,77]. Un pequeño número (4-7%) de receptores de trasplantes

infectados por VHC (de todos los tipos de órganos) desarrolla una colestasis hepática progresiva mortal durante el primer año tras el trasplante. Estos casos se caracterizan por una elevada carga viral y las biopsias hepáticas muestran una importante pérdida de hepatocitos con mínima inflamación parenquimatosa[78]. El pronóstico a largo plazo de otros pacientes infectados por VHC depende en cierto grado del órgano trasplantado. Los candidatos a trasplante hepático que tienen una viremia por VHC antes del trasplante casi siempre reinfectan el injerto después del trasplante y el 46-97% presenta una hepatitis a los 2-3,5 años del trasplante[13]. Esta infección mantenida por VHC produce una cirrosis del injerto hasta en el 30% de los pacientes a los 5 años del trasplante. Los hallazgos de la base de datos de trasplante hepático del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) han demostrado que el pronóstico a largo plazo (>5 años) después del trasplante hepático por VHC es similar al trasplante realizado por otras indicaciones[78]. Sin embargo, un análisis retrospectivo de más de 10.000 trasplantados hepáticos de la base de datos de la UNOS demostró que la supervivencia a medio plazo de los pacientes con infección por VHC era inferior a la de los pacientes no infectados[79]. Los estudios longitudinales en trasplantados renales han demostrado también que la infección crónica por VHC influye de forma adversa sobre la supervivencia, aunque este efecto no se discierne de forma clara hasta la segunda década tras el trasplante[80]. El exceso de mortalidad se debe no sólo a los efectos directos de la hepatopatía, sino también a una mayor frecuencia de sepsis[81].

Existe gran interés por descubrir factores que predigan la progresión de la hepatopatía secundaria a la infección por VHC en los receptores de trasplantes. Algunos de los factores implicados en el trasplante hepático son el grado de inmunosupresión, el uso de tratamiento antirrechazo, las cargas virales altas antes o poco después del trasplante, un donante de edad avanzada, la infección por CMV y, según algunos estudios, la infección por VHC de tipo 1b[82]. Aunque no se ha demostrado que el uso de un inhibidor de calcineurina y de micofenolato mofetilo influya de forma concluyente sobre la frecuencia de recaídas del VHC, una mayor exposición acumulada a los corticoides se asocia a una mayor mortalidad y una recaída histológica más grave del VHC[82].

El tratamiento antiviral de la infección recidivante por VHC tras el trasplante hepático es objeto de activas investigaciones. La monoterapia con interferón α consigue respuestas al final del tratamiento sólo en el 12-36% de los receptores de trasplantes hepáticos con infección por VHC, pero muy pocos pacientes mantienen las respuestas a los 6 meses[13]. El tratamiento combinado con interferones pegilados de acción prolongada y ribavirina ha conseguido unas respuestas virológicas mantenidas del 26-50%[13]. Según estos datos, el interferón pegilado, combinado o no con ribavirina, es el tratamiento de elección en las recidivas de hepatitis C confirmadas a nivel histopatológico, aunque existen diferencias de criterio en cuanto al momento óptimo de administración y la selección de pacientes para el tratamiento[13,82]. En la práctica real, el interferón y la ribavirina producen efectos secundarios que dificultan su administración a los trasplantados hepáticos, de forma que en realidad sólo un pequeño porcentaje de los pacientes se puede beneficiar de su uso.

El virus de la hepatitis E (VHE) es endémico en muchos países en vías de desarrollo. El virus es un virus ARN pequeño, sin cubierta, que se transmite por vía fecal-oral y se consideraba que sólo producía hepatitis aguda. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la infección aguda por VHE evolucionó a hepatitis crónica en 8 de 14 trasplantados[83]. En este momento no se dispone de opciones terapéuticas o preventivas eficaces para la infección por VHE.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) en trasplantados exigen una evaluación y diagnóstico inmediatos, con tratamiento precoz y adecuado. La tabla 312-5 recoge los principales agentes[84]. Es importante destacar la ausencia de esta lista de las bacterias piógenas y el VHS, que son patógenos frecuentes en los trasplantados en otras localizaciones distintas del sistema nervioso. El máximo riesgo de sufrir infecciones del SNC por gérmenes oportunistas se tiene 1-6 meses después del trasplante; una excepción es la meningitis por criptococos, que suele ser un episodio «tardío»[85].

TABLA 312-5 Patógenos del sistema nervioso central en receptores de trasplantes de órganos sólidos

Listeria monocytogenes	Hongos dematiáceos
Nocardia spp.	*Toxoplasma gondii*
Cryptococcus neoformans	Virus de la varicela-zóster
Aspergillus spp.	Poliomavirus (virus JC)
Agentes de la mucormicosis	Virus del herpes humano 6
Candida spp.	

Listeria monocytogenes es un bacilo móvil grampositivo que produce típicamente bacteriemia, meningitis y, en ocasiones, cerebritis en receptores de trasplantes inmunodeprimidos[86]. La tinción con Gram del líquido cefalorraquídeo (LCR) es negativa en más de la mitad de los casos. El diagnóstico se suele establecer mediante cultivo del germen en el LCR o la sangre. En todos los pacientes con bacteriemia por *Listeria* se debe realizar una punción lumbar, aunque no tengan signos del SNC, porque la mortalidad es muy superior cuando existe afectación del SNC[86]. Esta infección responde bien a los antibióticos, aunque se producen recaídas y se recomienda un ciclo de tratamiento prolongado (3 semanas).

Aspergillus fumigatus es un hongo ubicuo y es una causa importante de infección del SNC en pacientes inmunocomprometidos. La vía de entrada más frecuente es el pulmón; también se describen infecciones infiltrantes del seno, aunque son menos frecuentes. Los pacientes con infección por *Aspergillus* suelen referir un trasplante reciente y están recibiendo dosis altas de corticoides. El tipo de trasplante también es importante; los receptores de trasplante pulmonar y hepático son más susceptibles que otros trasplantados[9,84,40]. *Aspergillus* es un moho angiotropo y se puede producir una diseminación hematógena al cerebro en las fases precoces de la infección. *Aspergillus* es la causa más frecuente de lesiones cerebrales infecciosas en el período precoz postrasplante[84]. La tomografía computarizada cerebral muestra lesiones solitarias o múltiples de baja densidad con predilección por la unión entre la sustancia gris y blanca. Antes, la mortalidad de la aspergilosis del SNC casi llegaba al 100% (v. cap. 258)[40]. La reciente introducción de los nuevos antifúngicos con aumento de la actividad frente a *Aspergillus* puede mejorar el terrible pronóstico de la aspergilosis invasiva del SNC.

Otros hongos responsables de infecciones parenquimatosas cerebrales en trasplantados son *Candida* spp., *Mucorales* y hongos dematiáceos, como *Cladophialophora*[65,84]. Las lesiones candidiásicas suelen encontrarse en pacientes con candidiasis diseminada o candidemia. La mortalidad global es alta en los pacientes con infección del SNC asociada a *Mucorales* u hongos dematiáceos y en general se recomienda tratamiento con una combinación de fármacos antifúngicos y resección quirúrgica[65,84].

La meningitis por criptococos se suele producir en el período postrasplante tardío y su evolución es subaguda. La enfermedad pulmonar por *Cryptococcus* coexiste en el 40% de los casos y el 33-35% de los pacientes presentan una fungemia[87]. Se debería realizar una punción lumbar en todos los pacientes con criptococosis, aunque no tengan signos del SNC. El líquido cefalorraquídeo suele tener menos de 500 leucocitos por mililitro, predominan los linfocitos y la prueba de antígeno del criptococo es positiva[84,85]. La tinción con tinta china es positiva en el 40-50% de los pacientes. El antígeno de criptococo sérico es positivo en el 88-98% de los trasplantados con criptococosis del SNC[85,87-90].

Hasta un 33% de los pacientes con criptococosis del SNC tiene lesiones del SNC por *Cryptococcus* en los estudios de neurorradiología[87]. La aparición de lesiones nuevas tras el comienzo del tratamiento antifúngico puede corresponder al síndrome de reconstitución inmunitaria, una respuesta inflamatoria tisular derivada de la mejora de la inmunidad celular tras la reducción o interrupción de la inmunosupresión y la desaparición de la inmunosupresión asociada a *Cryptococcus*[90]. La mortalidad global de los receptores de trasplantes de órganos sólidos con criptococosis en este momento es aproximadamente del 15-20%[88]. En una serie de 28 casos de receptores de trasplantes de órganos sólidos con meningitis por criptococos, la mortalidad se correlacionó con las alteraciones del estado mental, la ausencia de cefalea y la insuficiencia hepática; este último factor fue un predictor independiente de la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mortalidad[85]. De forma más reciente se ha demostrado que la administración de inhibidores de calcineurina se asocia de forma independiente a una menor mortalidad en los trasplantados con criptococosis[88]. Este mejor pronóstico se puede atribuir en parte a las interacciones sinérgicas de los inhibidores de calcineurina con los azoles antifúngicos[88].

Toxoplasma gondii es un protozoo que puede producir una encefalopatía inespecífica, meningoencefalitis difusa o lesiones cerebrales solitarias o múltiples progresivas[84]. La infección por *Toxoplasma* se ha descrito en todos los tipos de trasplantes de órganos sólidos, aunque es más frecuente en el trasplante cardíaco, dado que el germen queda enquistado en el músculo cardíaco tras la infección primaria. El corazón donante se puede convertir en una fuente posterior de infección en un receptor cardíaco no inmunizado[34]. Se debería realizar una serología de todos los donantes y receptores de trasplante cardíaco para identificar a los pacientes con riesgo de transmisión de la enfermedad a través del aloinjerto. La mortalidad es elevada y con frecuencia el diagnóstico no se establece hasta la autopsia. El tratamiento de elección es la pirimetamina (50-75 mg/día) y la sulfadiazina (4-6 g/día). En general se añade ácido folínico (5-15 mg/día) al régimen para prevenir la supresión medular.

Nocardia asteroides es un bacilo ramificado con forma arrosariada grampositivo que puede producir abscesos cerebrales solitarios o múltiples o, con menos frecuencia, meningitis. Por motivos que se desconocen, la incidencia de nocardiosis pulmonar varía mucho entre los centros[86]. La principal vía de entrada de la infección es pulmonar y se produce la siembra metastásica al hueso, piel y SNC. Los abscesos cerebrales por *Nocardia* se pueden beneficiar de una biopsia estereotáctica y drenaje quirúrgico además del tratamiento antimicrobiano a largo plazo (9-12 meses). Las sulfonamidas son la base del tratamiento, porque penetran bien en el SNC y la mayor parte de los gérmenes aislados son sensibles. Cuando existe una enfermedad diseminada, puede ser prudente emplear más de un fármaco y realizar pruebas de sensibilidad en los gérmenes aislados. Algunos fármacos, como la amikacina, el imipenem y la cefotaxima, muestran buena actividad en modelos animales y causan una destrucción más rápida que las sulfonamidas[91].

Problemas específicos de las infecciones por virus

En esta sección se analiza la mayor parte de los aspectos relacionados con las infecciones virales en trasplantados. Los virus hepáticos se han comentado antes, en la sección sobre infecciones abdominales y digestivas. El complejo tema de la profilaxis antiviral y la valoración previa al trasplante de los candidatos a receptores y donantes se analiza en el capítulo 310.

El virus del herpes humano 6 (VHH-6) es una causa recientemente descrita de fiebre y leucopenia en trasplantados[92]. Este virus es el agente causal de la roséola y se asocia a convulsiones febriles en niños. Se han demostrado pruebas de infección previa por VHH-6 en el 87-91% de los receptores de trasplantes de órganos sólidos. Por tanto, la mayor parte de la enfermedad por este virus en trasplantados se considera debida a una reactivación de la infección. En general, el 38-55% de los trasplantados renales, el 22-54% de los trasplantados hepáticos y el 36-57% de los trasplantados de corazón o corazón-pulmón desarrollan la infección por VHH-6[92,93]. La mayor parte de estos infectados por el VHH-6 están asintomáticos, aunque unos pocos desarrollan fiebre y leucopenia.

INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE Y VARICELA-ZÓSTER

El VHS se reactiva tras el trasplante en un 60% de los receptores que no reciben profilaxis antiviral[11,12,17,18]. La mitad de ellos aproximadamente desarrolla lesiones orales o genitales sintomáticas. El herpes genital puede hacerse clínicamente evidente por vez primera tras el trasplante y resultar muy incómodo para el paciente. La reactivación del VHS se suele producir durante las primeras 1-2 semanas tras el trasplante. Se ha descrito una infección visceral por VHS en un pequeño número de pacientes; en la mayor parte de los casos se trató de hepatitis por VHS tras el trasplante hepático o neumonía por VHS tras el trasplante pulmonar[10,12]. Un episodio raro es la infección primaria por VHS que se produce poco tiempo después del trasplante; se ha demostrado que el órgano donante es la fuente en algunos pacientes[12]. Estas infecciones primarias por VHS pueden producir un síndrome séptico grave con hipotensión y coagulación intravascular diseminada[12].

La mayor parte de los casos de reactivación de la infección por VHS se diagnostica con facilidad y responde bien a los antivirales. El uso de profilaxis antiviral previene la infección por VHS; es una opción razonable y se prefiere en pacientes con riesgo de infección visceral por VHS, como los receptores de trasplante pulmonar o hepático. En general, es suficiente con una dosis baja de aciclovir (400 mg cada 12 horas) durante las primeras 3-4 semanas tras el trasplante.

Se describe herpes zóster en el 7-18% de los pacientes[11,12,17,30,94]. El tratamiento de inducción con anticuerpos frente a los linfocitos T fue un predictor independiente del desarrollo de herpes zóster en un estudio[94]. Está indicado el tratamiento antiviral, porque la curación suele ser lenta y los receptores de trasplantes pueden desarrollar complicaciones neurológicas o una infección diseminada. El tratamiento oral con aciclovir, valaciclovir o famciclovir es suficiente para el zóster de dermatomas. Si el paciente presenta un zóster oftálmico o existen pruebas de diseminación, se emplea inicialmente aciclovir intravenoso. La varicela en un trasplantado suele obligar al ingreso hospitalario para su tratamiento con aciclovir intravenoso, aunque algunos receptores de trasplante cardíaco pediátrico que reciben dosis bajas de inmunosupresores han sido tratados con éxito de la varicela mediante la administración de valaciclovir oral[95]. Los resultados de la serología para el virus de la varicela-zóster antes del trasplante permiten identificar a los pacientes con riesgo de varicela en los que se puede plantear la vacunación y también recomendarles que eviten (y notifiquen) posibles exposiciones[12]. Los receptores de trasplantes seronegativos para la varicela que presentan una exposición a la enfermedad se pueden beneficiar de la administración de la inmunoglobulina para varicela zóster, siempre que se pueda administrar en las primeras 96 horas (v. cap. 307)[12].

INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS

Cuando no se realiza ningún tipo de tratamiento preventivo, la infección por CMV (demostrada por presencia de virus en cultivo o con proteínas o ácido nucleico viral) se produce en el 36-100% de los receptores de trasplantes de órganos sólidos y el 11-72% desarrolla síntomas. Las infecciones primarias que se producen en receptores seronegativos por un donante seropositivo son las que más riesgo tienen de ser sintomáticas[17,96,97]. El porcentaje de pacientes infectados que desarrollan síntomas depende también de la intensidad de la inmunosupresión.

El tipo más frecuente y menos grave de enfermedad por CMV es el síndrome mononucleósico, caracterizado por fiebre, a menudo prolongada, con pocos o ningún síntoma focal. Pueden encontrarse alteraciones en las pruebas de función hepática, pero la ictericia es rara. A menudo existe leucopenia. La enfermedad invasiva tisular puede cursar con neumonitis, enfermedad digestiva o hepatitis. En esta época en la que se suele administrar tratamiento antiviral profiláctico prolongado, la enfermedad por CMV de los receptores de trasplantes de órganos suele ser una manifestación tardía y hasta un 60% de los casos puede tener una enfermedad invasiva tisular[97]. La neumonía intersticial es la complicación más grave de la infección por CMV y aparece en la mayor parte de los casos mortales. La fiebre, la disnea, la hipoxemia y los infiltrados difusos en la radiografía de tórax son hallazgos típicos, aunque no patognomónicos, y se necesita el lavado broncoalveolar o la biopsia pulmonar para establecer el diagnóstico. La neumonía por CMV puede coexistir con otros patógenos pulmonares, sobre todo *Pneumocystis*.

Una de las manifestaciones más problemáticas de la enfermedad por CMV son las úlceras digestivas. Estas úlceras suelen ser múltiples y se pueden localizar a cualquier nivel, desde el esófago hasta el recto[70,98]. Las complicaciones graves, como la hemorragia o la perforación, se describen en algunos pacientes. Siempre se debería incluir la enfermedad por CMV en el diagnóstico diferencial de los pacientes trasplantados con fiebre o síntomas abdominales subagudos, sobre todo si el trasplante se realizó en los últimos 4-6 meses o se ha intensificado recientemente la inmunosupresión. Resulta difícil determinar la frecuencia exacta de enfermedad digestiva por CMV, porque el diagnóstico definitivo depende de la endoscopia y el CMV puede afectar a partes del intestino inaccesibles[70].

La hepatitis por CMV afecta hasta al 17% de los trasplantados hepáticos y es más frecuente en la infección primaria que con la reactivación[99]. En la anatomía patológica se observan microabscesos dispersos alrededor del lobulillo hepático. Los cuerpos de inclusión por CMV

pueden ser escasos o fáciles de encontrar. La enfermedad suele ser leve y puede ser un hallazgo incidental en pacientes asintomáticos a los que se realiza una biopsia hepática para valorar un incremento de las enzimas hepáticas[99].

El ganciclovir intravenoso es el fármaco preferido para el tratamiento de la enfermedad sintomática por CMV en trasplantados. La duración del tratamiento suele ser de 2 semanas, aunque se puede prolongar a 3 semanas e incluso más en pacientes con enfermedad grave o infección primaria. En los pacientes con enfermedad por CMV y viremia, el tratamiento se debería mantener hasta que se resuelva la viremia por CMV, dado que el riesgo de recidiva es menor en los pacientes que no tienen ADN de CMV detectable tras el tratamiento con ganciclovir. Aunque se ha demostrado la eficacia del ganciclovir, este fármaco se administra por vía parenteral. Un amplio ensayo aleatorizado multicéntrico (el estudio VICTOR) demostró que el valganciclovir oral es seguro y consigue unos resultados a largo plazo comparables al ganciclovir intravenoso en el tratamiento de la enfermedad por CMV de trasplantados[100]. El foscarnet y el cidofovir también son activos frente a CMV, pero se usan poco en trasplantados de órganos sólidos por sus efectos secundarios. Pueden ser alternativas eficaces al ganciclovir en pacientes con un CMV resistente a este compuesto.

El mayor avance relacionado con la infección por CMV en trasplantados en estos últimos años ha sido el desarrollo de métodos cuantitativos precisos y reproducibles para valorar la carga viral y la aplicación de regímenes profilácticos y preventivos eficaces para prevenir la enfermedad producida por CMV. Estos temas se analizan en el capítulo 310.

INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES

Las infecciones respiratorias virales se mencionaban poco en los primeros estudios sobre infecciones tras el trasplante de órganos sólidos, aunque ahora se reconoce que son patógenos importantes[42,43,101]. La reciente introducción de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar los virus está contribuyendo mucho al diagnóstico y estudio de estas infecciones[102,103]. La mayor parte de los estudios sobre infecciones virales respiratorias graves procede de las poblaciones de trasplantados pediátricos o pulmonares[42,43,101-103]. Los adenovirus pueden ser causa de una infección asintomática, pero también producen neumonía difusa, hepatitis necrosante y cistitis hemorrágica[43,101]. En una serie de trasplantados pediátricos, la mortalidad de la infección invasiva por adenovirus fue del 45%[101]. Los antivirales, como la ribavirina y el cidofovir, se han empleado como tratamiento de la infección por adenovirus, aunque su eficacia sigue siendo incierta.

Las infecciones por paramixovirus, como el VRS, se deberían incluir en el diagnóstico diferencial de cualquier trasplantado con una enfermedad respiratoria, sobre todo si el paciente tiene síntomas respiratorios superiores previos, cuando la exploración física pone de manifiesto alteraciones importantes de la vía respiratoria, como sibilancias y roncus, y cuando no se identifica una causa clara bacteriana. La mayor parte de los casos se describen entre noviembre y abril, aunque las infecciones por el virus de la parainfluenza de tipo 3 aparecen durante todo el año. La ribavirina es activa frente al VRS y la preparación en aerosol se tolera bien cuando se emplea para tratar la infección pulmonar por VRS en poblaciones de trasplantados de células madre y pulmón. Los estudios existentes sugieren que puede ser un fármaco útil, aunque no se dispone de pruebas concluyentes de su eficacia[42,104].

Se han descrito casos frecuentes de gripe en trasplantados en estudios recientes. En un centro, la gripe fue 10-20 veces más frecuente en receptores de trasplantes pulmonares que en receptores de otros órganos[105]. La gripe causó mucha morbilidad, aunque en general no fue mortal. La neumonía por gripe parece rara y la principal amenaza es, igual que en los pacientes inmunocompetentes, la sobreinfección bacteriana. Los trasplantados y sus contactos en el domicilio deberían ser vacunados todos los años frente a la gripe. Se debe plantear también la administración de profilaxis antiviral a los pacientes de alto riesgo durante las epidemias de gripe[105].

INFECCIONES POR POLIOMAVIRUS Y NEFROPATÍA

La infección por poliomavirus de la vía urinaria fue descrita por primera vez en un trasplantado renal hace casi 40 años y los estudios posteriores han demostrado que se pueden detectar poliomavirus hasta en el 60% de los trasplantados renales[106]. Durante las más de dos décadas posteriores al descubrimiento de estos virus, se han asociado de forma ocasional con disfunción renal transitoria y estenosis ureteral. En los últimos 15 años se ha descrito que los poliomavirus son patógenos importantes y causa de una nefropatía infecciosa en el 2-8% de los trasplantados renales, que con frecuencia produce insuficiencia del injerto[107]. En casi todos los casos, el poliomavirus responsable ha sido el virus BK. Los virus JC y SV40 se han detectado como causa de nefropatía en unos pocos pacientes, aunque su papel patogénico está peor establecido[108].

No se sabe por qué la nefropatía por BK sólo se ha descrito recientemente. La explicación habitual es la introducción de medicamentos inmunosupresores nuevos y muy potentes[106]. El virus BK infecta fundamentalmente a las células tubulares renales y da lugar a inclusiones intranucleares en «vidrio esmerilado» asociadas a una nefritis intersticial[106,108]. A pesar de esta nefritis inflamatoria, los pacientes con nefropatía por poliomavirus no tienen fiebre ni otros síntomas de infección y sólo sufren un incremento de la concentración de creatinina sérica[106]. Es posible detectar los poliomavirus en la orina del paciente mediante distintas técnicas, como cultivo, citología, microscopio electrónico y PCR. Sin embargo, la mera detección del virus en la orina muestra una baja especificidad para la presencia de nefropatía por poliomavirus[106-108].

La especificidad del diagnóstico mediante PCR se puede incrementar mucho buscando el virus en el plasma o realizando una PCR cuantitativa[107]. Sin embargo, a pesar de estas mejoras para establecer el diagnóstico definitivo de nefropatía por poliomavirus, se necesita una biopsia renal[106]. La figura 312-3 muestra el típico aspecto al microscopio óptico de la nefropatía por poliomavirus, en la que destacan las células tubulares infectadas por el virus aumentadas de tamaño y el infiltrado intersticial asociado.

La disfunción renal asociada a la infección por poliomavirus se suele estabilizar o mejora cuando se reduce la inmunosupresión, aunque de un tercio a la mitad de los pacientes progresan a insuficiencia renal[108]. Algunos centros de trasplante monitorizan a los pacientes para detectar el poliomavirus y reducen la inmunodepresión de forma preventiva cuando la concentración de virus es alta. En un estudio prospectivo bien realizado, esta medida permitió prevenir de forma eficaz la nefropatía, aunque el seguimiento se limitó al primer año tras el trasplante[109]. Los fármacos antivirales, como el cidofovir y la leflunomida, han resultado tratamientos útiles en algunas publicaciones aisladas, pero no se dispone de evidencias sólidas acerca de la eficacia de estos compuestos[106].

Se produce una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con alteraciones de la inmunidad por linfocitos T que se debe al virus JC[108]. A diferencia de lo que sucede en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en el que se desarrolla LMP en el 4-5%

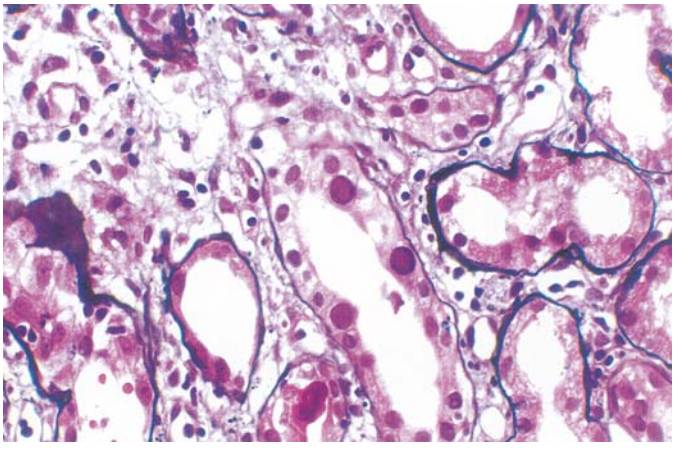


Figura 312-3 Aspecto histológico característico de la nefropatía por BK en el riñón. Las células tubulares muestran unas inclusiones intranucleares basófilas pulverulentas y se reconoce un infiltrado celular pleomorfo de linfocitos, células plasmáticas y algunos neutrófilos a nivel intersticial. (Tinción de plata de Jones; ×400.) *(Por cortesía de Agnes B. Fogo, MD.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de los pacientes con recuentos de CD4 muy bajos, la LMP es rara tras el trasplante. Los pacientes desarrollan un cuadro subagudo en semanas o meses con graves deficiencias neurológicas que pueden incluir alteraciones motoras, sensitivas, visuales o cognitivas. Es necesaria la biopsia cerebral para establecer el diagnóstico definitivo, pero éste se puede sospechar claramente cuando se encuentran las alteraciones características de la sustancia blanca en la resonancia magnética (RM) y se identifica ADN del virus JC mediante PCR en el LCR[108].

VIRUS DEL HERPES HUMANO 8 Y SARCOMA DE KAPOSI

A diferencia de lo que sucede con otros virus del herpes, la infección por VHH-8 está relativamente restringida a nivel geográfico. La máxima seroprevalencia de VHH-8 se describe en África central y del sur, en Oriente Medio y en los países europeos cercanos al Mediterráneo[110]. La infección por VHH-8 se ha relacionado con la aparición de sarcoma de Kaposi tras el trasplante y la mayor parte de los casos se produce en pacientes seropositivos antes del trasplante. Las actuales estimaciones indican que un 15% de los pacientes seropositivos para VHH-8 desarrolla sarcoma de Kaposi durante los primeros 3 años tras el trasplante[110]. La transmisión del VHH-8 por la donación de órganos con desarrollo posterior del sarcoma de Kaposi se ha descrito también, pero representa menos casos[111]. Casi todos los pacientes trasplantados con sarcoma de Kaposi presentan lesiones mucocutáneas; se reconocen lesiones digestivas en aproximadamente el 50% de los casos y afectación ganglionar o pulmonar en aproximadamente el 20%[110].

En hasta la mitad de los pacientes trasplantados con sarcoma de Kaposi, el tumor experimenta una regresión cuando se reducen de forma sustancial las dosis de inmunosupresores. El cambio de la inmunosupresión de un inhibidor de calcineurina por sirolimús se ha asociado también a la regresión del tumor[110]. Los pacientes que no responden a un cambio en la inmunosupresión necesitan quimioterapia. La mortalidad oscila entre el 10% y el 60% en función del grado de afectación visceral.

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO E INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR

La infección primaria por VEB se produce aproximadamente en tres cuartas partes de los receptores de trasplantes adultos o pediátricos seronegativos[112-114]. Se detecta una reactivación de la infección, que se define por el incremento serológico del antígeno de la cápside viral del VEB, en un tercio de los receptores de trasplantes seropositivos. La mayor parte de las infecciones se producen durante los primeros 4 meses tras el trasplante[114]. La enfermedad más importante asociada a la infección por VEB en los receptores de trasplantes es el síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT). La mayor parte de los pacientes con SLPT (80-90%) tienen datos de infección por VEB, bien por aumento serológico o por la determinación de la carga viral del VEB en la saliva o la sangre periférica[113,115]. El riesgo de SLPT es 10-76 veces superior en los receptores de trasplante que son seronegativos para el VEB antes del trasplante que en los pacientes seropositivos[113]. Por ejemplo, hemos observado que el 35% de 40 trasplantados hepáticos adultos seronegativos para el VEB desarrollaron un SLPT durante el seguimiento[14]. Esto contrasta con una frecuencia de SLPT de sólo un 2% en trasplantados hepáticos seropositivos para el VEB y recuerda la importancia de valorar la serología del VEB antes del trasplante[112,113]. El otro factor de riesgo fundamental para el SLPT es la utilización de dosis altas de inmunosupresión, especialmente preparados de anticuerpos monoclonales o policlonales frente a los linfocitos T[113]. La detección de una elevada carga viral del VEB en la sangre mediante PCR se ha asociado a un alto riesgo de SLPT en algunos estudios, aunque es necesario validar la potencia predictiva de este hallazgo en estudios prospectivos más amplios[113].

La presentación del SLPT es muy variable[113,114]. Puede recordar a la mononucleosis infecciosa sin datos de afectación tisular, salvo en las amígdalas y los ganglios periféricos. Una segunda manifestación es una infiltración polimorfa difusa por linfocitos B de muchos órganos viscerales. Este tipo puede estar precedido por un episodio similar a la mononucleosis, que puede evolucionar de forma directa a un proceso infiltrativo tisular o alejarse del mismo temporalmente. La tercera presentación clínica es la aparición de linfomas extraganglionares localizados a nivel del tubo digestivo, el tórax y otras partes del organismo, incluido el encéfalo. Se trata fundamentalmente de linfomas B que contienen el genoma del VEB, que se puede detectar mediante hibridación de ácidos nucleicos o detectando los antígenos específicos del VEB por inmunohistoquímica. Los tumores pueden ser monoclonales u oligoclonales según se determina con el fenotipo de las cadenas ligeras de la inmunoglobulina G (IgG) o mediante estudios de reordenamiento del gen de las inmunoglobulinas[116].

Los fármacos antivirales, como el aciclovir o el ganciclovir, inhiben la fase lítica de la infección por VEB y la producción de viriones, pero no afectan a la replicación de las células con una infección latente por VEB[113]. No existen pruebas definitivas de que el uso de fármacos antivirales aporte algún beneficio en el tratamiento o prevención del SLPT, pero las consideraciones teóricas y los datos de algunos estudios retrospectivos sugieren que la profilaxis antiviral tras el trasplante puede reducir la incidencia global del SLPT[113,117]. La reducción o eliminación de la inmunosupresión permite conseguir la regresión del SLPT en aproximadamente la mitad de los casos [113,116]. La regresión es más probable en los tumores que aparecen durante el primer año tras el trasplante y en los que tienen un aspecto polimorfo o contienen células tumorales que son policlonales en los estudios de laboratorio[113,116]. Sin embargo, no existe ningún indicador pronóstico totalmente fiable. El tratamiento del SLPT mediante la infusión de anticuerpos monoclonales frente a los antígenos de superficie de los linfocitos B es una aproximación atractiva desde una perspectiva teórica y ha conseguido remisiones iniciales aproximadamente en dos terceras partes de los pacientes con SLPT[113]. Los tumores de fenotipo más maligno necesitan quimioterapia. La infusión de linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos frente al VEB con antígeno leucocitario humano (HLA) compatible ha resultado un tratamiento eficaz en los casos de SLPT que afectan a receptores de trasplante de médula ósea[113]. Los LTC específicos para el VEB autólogos se han expandido también in vitro a partir de los trasplantados de órganos sólidos con SLPT, pero la experiencia clínica sobre el uso de estas células como tratamiento sigue siendo muy limitada[118].

BIBLIOGRAFÍA

1. United Network for Organ Sharing. *The 2007 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1997-2006.* Rockville, MD: Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Rockville, MD, Division of Transplantation; 2007.*
2. Dummer JS. Antibiotic prophylaxis and management of infectious complications. In. Kaye MP, O'Connell JB, editors. *Heart Lung Transplant 2000*. Austin, TX: R.G. Landes. 1993: p. 78.
3. Hofflin JM, Potasman I, Baldwin JC, et al. Infectious complications in heart transplant patients receiving cyclosporine and corticosteroids. *Ann Intern Med* 1987;**106**:209.
4. Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 1985;**40**:347.
5. Kusne S, Dummer JS, Singh N, et al. Infections after liver transplantation: An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 1988;**67**:132.
6. Kusne S, Fung J, Alessiani M, et al. Infections during a randomized trial comparing cyclosporine to FK 506 immunosuppression in liver transplantation. *Transplant Proc* 1992;**24**:429.
7. Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, et al. Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: A ten-year multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;**125**:881.
8. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;**357**:2601.
9. Kusne S, Torre-Cisneros J, Manez R, et al. Factors associated with invasive lung aspergillosis and the significance of positive *Aspergillus* culture after liver transplantation. *J Infect Dis* 1992;**166**:1379.
10. Maurer JR, Tullis E, Grossman RF, et al. Infectious complications following lung transplantation. *Chest* 1992;**101**:1056.
11. Dummer JS. Infectious complications of transplantation. *Cardiovasc Clin* 1990;**20**:163.
12. Miller GG, Dummer JS. Herpes simplex and varicella zoster viruses: Forgotten but not gone. *Am J Transplant* 2007;**7**:741.
13. Berenguer M. Management of hepatitis C virus in the transplant patient. *Clin Liver Dis* 2007;**11**:355.
14. Manez R, Breinig MC, Linden P, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: The role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 1997;**176**:1462.
15. Duncan AJ, Dummer JS, Paradis IL, et al. Cytomegalovirus infection and survival in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1991;**10**:638.
16. Dummer JS. Infectious complications of heart-lung recipients. In: Cooper DKC, Novitzky D, editors. *The Transplantation*

*Los datos y análisis del 2007 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network y del Scientific Registry of Transplant Recipients han sido aportados por UNOS y Arbor Research bajo contrato con HHS. Los autores son los únicos responsables de la comunicación e interpretación de estos datos; las ideas que se expresan en este artículo se corresponden exclusivamente con las de los autores, sin que reflejen necesariamente la opinión del Gobierno estadounidense.

and Replacement of Thoracic Organs. Lancaster, England: Kluwer; 1990. p. 325.
17. Singh N, Dummer JS, Kusne S, et al. Infections with cytomegalovirus and other herpesviruses in 121 liver transplant recipients: Transmission by donated organ and the effect of OKT3 antibodies. *J Infect Dis* 1988;**158**:124.
18. Ho M, Wajszczuk CP, Hardy A, et al. Infections in kidney, heart, and liver transplant recipients on cyclosporine. *Transplant Proc* 1983;**15**:2768.
19. Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: A prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors and outcomes. *Am J Infect Control* 1992;**20**:239.
20. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, et al. Late urinary infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;**44**:353.
21. Giral M, Pascuariello G, Karam G, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft dysfunction. *Kidney Int* 2002;**61**:1880.
22. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary tract infection in the immunocompromised host: Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic. *Infect Dis Clin North Am* 1997;**11**:707.
23. McMahon DK, Dummer JS, Pasculle AW, et al. Extragenital *Mycoplasma hominis* infections in adults. *Am J Med* 1990;**89**:275.
24. Superdock KR, Dummer JS, Koch MO, et al. Disseminated histoplasmosis presenting as urinary tract obstruction in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 1994;**23**:600.
25. Ramsey PG, Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE, et al. The renal transplant patient with fever and pulmonary infiltrates: Etiology, clinical manifestations, and management. *Medicine (Baltimore)* 1980;**59**:206.
26. Chang FY, Singh N, Gayowski T, et al. Fever in liver transplant recipients: Changing spectrum of etiologic agents. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:59.
27. Humar A, Ramcharan T, Denny R, et al. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation* 2001;**72**:1920.
28. Brayman KL, Stephanian E, Matas AJ, et al. Analysis of infectious complications occurring after solid-organ transplantation. *Arch Surg* 1992;**127**:38.
29. Rubin RH. Infection in the organ transplant patient. In: Rubin RH, Young LS, editors. *Clinical Approach to Infection in the Immunocompromised Host,* 4th ed. New York: Springer; 2002. p. 573.
30. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:629.
31. Baldwin RT, Radovancevic B, Sweeney MS, et al. Bacterial mediastinitis after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992;**11**:545.
32. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Medical progress: Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med* 1998;**329**:1522.
33. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi.* First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thoracic Surg* 2001;**71**:1833.
34. Luft BJ, Naot Y, Araujo FG, et al. Primary and reactivated toxoplasma infection in patients with cardiac transplants: Clinical spectrum and problems in diagnosis in a defined population. *Ann Intern Med* 1983;**99**:27.
35. Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, et al. Risk factors, clinical characteristics and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: A matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:1307.
36. Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant* 2007;**7**:1633.
37. Paterson DL, Dominguez EA, Chang FY, et al. Infective endocarditis in solid organ transplant recipients. *Clin Inf Dis* 1998;**26**:689.
38. Thomas LD, Dummer JS. Bacterial infections and *Pneumocystis* infection. In: Lynch JP, Ross D, editors. *Lung and Heart-Lung Transplantation.* New York: Marcel Dekker; 2006. p. 587.
39. Kramer MR, Marshall SE, Starnes VA, et al. Infectious complications in heart-lung transplantation: Analysis of 200 episodes. *Arch Intern Med* 1993;**153**:2010.
40. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005;**18**:44.
41. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**:440.
42. Englund JA, Piedra PA, Whimbey E. Prevention and treatment of respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997;**102**(Suppl 3A): 61.
43. Bridges ND, Spray TL, Colins MH, et al. Adenovirus infection in the lung results in graft failure after transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;**116**:617.
44. Speich R, van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;**33** (Suppl 1): S58.
45. George DL, Arnow PM, Fox AS, et al. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: Epidemiology and risk factors. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:387.
46. Castaldo P, Stratta R, Wood P. Clinical spectrum of fungal infections complicating liver transplantation. *Arch Surg* 1991;**126**:149.
47. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994;**170**:644.
48. Alexander J, Limaye AP, Ko CW, et al. Association of hepatic iron overload with invasive fungal infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006;**12**:1799.
49. Singh N, Wagener MM, Marino IR, et al. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: Correlation with evolution in transplantation practices. *Transplantation* 2002;**73**:63.
50. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, et al. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: Prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation* 2003;**75**:2023.
51. Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002;**8**:1065.
52. Paya CV. Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:677.
53. Singh N, Avery RK, Munoz P, et al. Trends in risk profiles for and mortality associated with invasive aspergillosis among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:46.
54. Singh N, Limaye AP, Forrest G, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: A prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006;**81**:302.
55. Lebeau G, Yanaga K, Marsh JW, et al. Analysis of surgical complications after 397 hepatic transplantations. *Surg Gynecol Obstet* 1990;**170**:317.
56. Rosen CB, Frohnert PP, Velosa JA, et al. Morbidity of pancreas transplantation during cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1991;**51**:123.
57. Auchincloss H, Shaffer D. Pancreas transplantation. In: Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ, editors. *Transplantation.* Malden, MA: Blackwell Science; 1999. p. 395.
58. Pirsch JD, Odorico JS, D'Allesandro AM, et al. Posttransplant infection in enteric- versus bladder-drained simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 1998;**66**:1746.
59. Berger N, Guggenbichler S, Steurer W, et al. Bloodstream infection following 217 consecutive systemic-enteric drained pancreas transplants. *BMC Infect Dis* 2006;**6**:127.
60. Lumbreras C, Fernandez I, Velosa J, et al. Infectious complications following pancreatic transplantation: Incidence, microbiological and clinical characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:514.
61. Grant D. Intestinal transplantation: Report of the international registry 1997. *Transplantation* 1999;**67**:1061.
62. Loinaz C, Kato T, Nishida S, et al. Bacterial infections after intrestine and multivisceral transplantation: The experience of the University of Miami (1994-2001). *Hepatogastroenterology* 2006;**53**:234.
63. Kusne S, Furukawa H, Abu-Elmagd K, et al. Infectious complications after small bowel transplantation in adults: An update. *Transplant Proc* 1996;**28**:2761.
64. Kusne S, Manez R, Frye BL, et al. Use of DNA amplification for diagnosis of cytomegalovirus enteritis after intestinal transplantation. *Gastroenterology* 1997;**112**:1121.
65. Singh N, Feng YC, Gayowski T, et al. Infections due to dematiaceous fungi in organ transplant recipients: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:369.
66. Wallace RJJ, Brown BA, Onyi GO. Skin, soft tissue and bone infections due to *Mycobacterium chelonae chelonae:* Importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections and resistance to antimicrobials other than clarithromycin. *J Infect Dis* 1992;**166**:405.
67. Newell KA, Millis JM, Arnow PM, et al. Incidence and outcome of infection by vancomycin-resistant *Enterococcus* following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1998;**65**:439.
68. Husain S, Chan KM, Palmer SM, et al. Bacteremia in lung transplant recipients in the current era. *Am J Transplant* 2006;**6**:3000.
69. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;**337**:682.
70. Dummer JS, Mishu B. Gastrointestinal infections in organ transplant recipients. In: Blaser M, Smith PD, Ravidin JI, et al. *Infections of the Gastrointestinal Tract,* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 457.
71. Keven K, Basu A, Re L, et al. *Clostridium difficile* colitis in patients after kidney and pancreas-kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2004;**6**:10.
72. Stelzmueller I, Goegele H, Biebl M, et al. *Clostridium difficile* colitis in solid organ transplantation: A single-center experience. *Dig Dis Sci* 2007;**52**:3231.
73. Aull MJ, Buell JF, Peddi VR, et al. MALToma: A *Helicobacter pylori*-associated malignancy in transplant patients. A report from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry with a review of published literature. *Transplantation* 2003;**75**:225.
74. Coffin CS, Terrault NA. Management of hepatitis B in liver transplant recipients. *J Viral Hepatitis* 2007;**14**(Suppl 1): 37.
75. Roche B, Samuel D. Treatment of hepatitis B and C after liver transplantation. Part 1: Hepatitis B. *Transpl Int* 2005;**17**:746.
76. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: Meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005;**5**:2913.
77. Kliem V, van den Hoff U, Brunkhorst R, et al. The long-term course of hepatitis C after kidney transplantation. *Transplantation* 1996;**62**:1417.
78. Charlton M, Ruppert K, Belle SH, et al. Long-term results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: Results of the NIDDK liver transplantation database. *Liver Transpl* 2004;**10**:1120.
79. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;**122**:689.
80. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;**74**:427.
81. Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C, et al. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998;**65**:667-70.
82. Charlton M. Natural history of hepatitis C and outcomes following liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2003;**7**:585.
83. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;**358**:811.
84. Singh N, Husain S. Infections of the central nervous system in transplant recipients. *Transplant Infect Dis* 2000;**2**:101.
85. Wu G, Vilchez RA, Eidelman B, et al. Cryptococcal meningitis: An analysis among 5,521 consecutive organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2002;**4**:183.
86. Dummer JS. Other bacterial infections after hematopoietic stem cell or solid organ transplantation. In: Bowden R, Paya CV, Ljungman P, Engelhard D, editors. *Transplant Infections,* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 259-76.
87. Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: Variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:375.
88. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. *Cryptococcus neoformans* in organ transplant recipients: Impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis* 2007;**195**:756.
89. Singh N, Lortholary O, Dromer F, et al. Central nervous system cryptococcosis in solid organ transplant recipients: Prognostic implications of cryptococcal antigen assay and abnormal neuroimaging findings. *Transplantation* 2008;**86**:647.
90. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. An "immune reconstitution syndrome"-like entity associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:1756.
91. Gombert ME, Aulicino TM, duBouchet L, et al. Therapy of experimental cerebral nocardiosis with imipenem, amikacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and minocycline. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;**30**:270.
92. Ljungman P, Singh N. Human herpesvirus-6 infection in solid organ and stem cell transplant recipients. *J Clin Virol* 2006;**37**: S87.
93. Seeley WW, Marty FM, Holmes TM, et al. Post-transplant acute limbic encephalitis clinical features and relationship to HHV-6. *Neurology* 2007;**69**:156.
94. Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, et al. Herpes zoster infection folowing solid organ transplantation: Incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant* 2004;**4**:108.
95. Dodd DA, Burger J, Edwards KM, et al. Varicella in a pediatric heart transplant population on nonsteroid immunosuppression. *Pediatrics* 2001;**108**:E80.
96. Ho M. *Cytomegalovirus: Biology and Infection,* 2nd ed. New York: Plenum Press; 1991. p. 249-56.
97. Sun HY, Wagener MM, Singh N. Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: A systematic review. *Am J Transplant* 2008;**8**:2111.
98. Dummer JS, White LT, Ho M, et al. Morbidity of cytomegalovirus infection in recipients of heart or heart-lung transplants who received cyclosporine. *J Infect Dis* 1985;**152**:1182.
99. Paya CV, Hermans PE, Wiesner RH, et al. Cytomegalovirus hepatitis in liver transplantation: Prospective analysis of 93 consecutive orthotopic liver transplantations. *J Infect Dis* 1989;**160**:752.
100. Asberg A, Humar A, Rollag H. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;**7**:2106.
101. Michaels MG, Green M, Wald ER, et al. Adenovirus infection in pediatric liver transplant recipients. *J Infect Dis* 1992;**165**:170.
102. Garbino J, Gerbase MW, Wunderli W, et al. Lower respiratory viral illnesses: Improved diagnosis by molecular methods and clinical impact. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:1197.
103. Milstone AP, Brumble LM, Barnes J, et al. A single season prospective study of respiratory viral infections in lung transplant recipients. *Eur Respir J* 2006;**28**:131.
104. McCurdy LH, Milstone A, Dummer S. Clinical features and outcomes of paramyxoviral infection in lung transplant recipients treated with ribavirin. *J Heart Lung Transpl* 2003;**22**:745.
105. Vilchez RA, Fung J, Kusne S. The pathogenesis and management of influenza virus infection in organ transplant recipients. *Transplant Infect Dis* 2002;**4**:177.
106. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: An overview and update. *Am J Transplant* 2006;**6**:2000.
107. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyoma type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;**347**:488.
108. Kwak EJ, Vilchez RA, Randhawa P, et al. Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant patients. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:1081.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

109. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of pre-emptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005;5:582.
110. Lebbe C, Legendre C, Frances C, et al. Kaposi sarcoma in transplantation. *Transpl Rev (Orlando)* 2008;22:252.
111. Regamey N, Tamm M, Wernli M, et al. Transmission of human herpesvirus-8 infection from renal transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 1998;339:1358-63.
112. Ho M, Jaffe R, Miller G, et al. The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestations in children. *Transplantation* 1988;45:719.
113. Preiksaitis JK. New developments in the diagnosis and management of posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients. *Clin Inf Dis* 2004;39:1016.
114. Breinig MK, Zitelli B, Starzl TE, et al. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and other viral infections in children after liver transplantation. *J Infect Dis* 1987;156:273.
115. Rowe DT, Qu L, Reyes J, et al. Use of quantitative competitive PCR to measure Epstein-Barr virus genome load in the peripheral blood of pediatric transplant patients with lymphoproliferative disorders. *J Clin Microbiol* 1997;35:2852.
116. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984;1:583.
117. Funch DP, Walker AM, Schneider G, et al. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2894.
118. Khanna R, Bell S, Sherritt M, et al. Activation and adoptive transfer of Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cells in solid organ transplant patients with posttransplant lymphoproliferative disease. *Proc Natl Acad Sci. U S A* 1999;96:10391.

313

Infecciones en los pacientes con lesiones medulares

RABIH O. DAROUICHE

Se han producido grandes cambios desde que los antiguos egipcios consideraran las lesiones medulares como «un sufrimiento que no se debe tratar»[1]. Sin embargo, al principio del siglo XX no se habían producido grandes modificaciones y un 80% de los soldados de EE.UU. que combatieron en la primera guerra mundial fallecían en las 2 semanas siguientes a una lesión medular (LM)[2]. Los primeros signos de un progreso significativo se observaron en la década de 1940, cuando se desarrollaron programas médicos exhaustivos para tratar a los heridos de la segunda guerra mundial[2]. Desde entonces, el tratamiento de los pacientes con LM ha mejorado de forma espectacular, y en este momento su esperanza de vida es casi normal.

En EE.UU. cada año sufren LM unas 40 personas por millón de habitantes. La incidencia anual de 11.000 casos contribuye a que en la actualidad existan más de 250.000 estadounidenses con LM[3]. Debido a que la causa infecciosa más frecuente de LM es el absceso epidural espinal[4], el incremento de la incidencia de esta infección ha contribuido a aumentar la población de pacientes con LM[5]. La infección no sólo provoca LM, sino que con frecuencia aparece después de la lesión y puede dar lugar a una morbimortalidad considerable. La infección del tracto urinario es la complicación infecciosa más habitual después de la LM traumática y no traumática[6].

La mayoría de las infecciones que aparecen en los pacientes con LM también afectan a los que no tienen discapacidad, pero la frecuencia y las características clínicas de las infecciones varían entre estas poblaciones. Mientras que las infecciones urinarias son las más frecuentes[7], la más mortal es la neumonía[8], en tanto que las infecciones de las úlceras por presión y del hueso subyacente son las de más difícil tratamiento[9]. Aunque los pacientes con LM son especialmente propensos a desarrollar una infección en el contexto agudo de la lesión, la inmensa mayoría de las infecciones aparecen mucho después en esta población, cuya esperanza de vida es casi similar a la de los pacientes no discapacitados. En este capítulo se exponen los factores que predisponen a la infección, se analizan las dificultades a la hora de evaluar a los pacientes para diagnosticar una infección, se describen las infecciones más destacadas en esta población y se analizan los microorganismos multirresistentes en el contexto de la LM.

Factores que predisponen a las infecciones

La LM no deprime la inmunidad general del huésped. Los linfocitos B y T de los pacientes con LM no infectados tienen una función normal. Aunque los enfermos con LM suelen tener niveles más elevados de marcadores inflamatorios, como proteína C reactiva y citocinas (p. ej., interleucina 6 y factor de necrosis tumoral α) que los pacientes sin discapacidad[10,11], la diferencia se puede explicar por inflamación no detectada o infección oculta. Sin embargo, las personas con LM pueden sufrir otras complicaciones (como estrés, malnutrición e insuficiencia renal) o recibir medicamentos (como glucocorticoides en dosis altas durante la LM aguda) que pueden alterar su respuesta inmunitaria frente a la infección. Más destacado es el hecho de que los pacientes con LM presentan factores específicos que les predisponen a las infecciones de sistemas orgánicos específicos.

Por ejemplo, la mayoría de los pacientes tiene una vejiga neurógena y episodios repetidos de infección urinaria, que se pueden atribuir a la estasis urinaria y al sondaje vesical. La estasis urinaria altera en gran medida los mecanismos protectores naturales de la vía urinaria, como el efecto de lavado de la micción y la capacidad fagocitaria de las células epiteliales vesicales. Aunque algunas técnicas de sondaje vesical son más seguras que otras, ninguna se puede realizar sin riesgo de introducir microorganismos en la vía urinaria. El íleo paralítico y los trastornos del nivel de consciencia asociados a un traumatismo craneal acompañante y/o al consumo de drogas ilegales pueden predisponer a la neumonía por aspiración en las fases agudas de la LM. En pacientes con lesiones de la médula cervical o torácica alta, la debilidad de los músculos intercostales y del diafragma altera la capacidad de eliminar las secreciones respiratorias. La rotura de la piel en las áreas de anestesia, la inmovilidad, la atrofia muscular secundaria al desuso, las pérdidas de orina y la contaminación fecal predisponen a la infección de las úlceras por presión. Las hospitalizaciones frecuentes y la introducción de dispositivos urinarios, vasculares, ortopédicos o neuroquirúrgicos predisponen a estos pacientes a la infección de las úlceras por presión.

En los pacientes con LM, la inserción frecuente de dispositivos urológicos, vasculares, ortopédicos, respiratorios, digestivos y neuroquirúrgicos les predispone a varias infecciones relacionadas con prótesis. Esto ayuda a explicar por qué las infecciones nosocomiales afectan sobre todo al aparato urinario, el torrente sanguíneo y el sistema musculoesquelético[12]. Los pacientes con LM suelen tener una tasa mayor de infecciones nosocomiales que otros grupos de enfermos. Alrededor de un 33% de los pacientes con LM desarrollan una infección durante la hospitalización, con una incidencia global de 35 episodios de infección nosocomial por cada 1.000 días de hospitalización.

Dificultades a la hora de evaluar a los pacientes en busca de una infección

Cuando se trata de establecer el diagnóstico y realizar el tratamiento de las infecciones en los pacientes con LM se plantean una serie de dificultades específicas (tabla 313-1). Las infecciones se manifiestan a menudo de forma distinta en estos enfermos que en las personas sin discapacidad. Las alteraciones o la ausencia de sensibilidad son el impedimento fundamental para diagnosticar las infecciones en estos pacientes. Por ejemplo, la disuria, la polaquiuria y la urgencia miccional, que son síntomas frecuentes en las personas sin discapacidad física afectadas por una infección urinaria, no suelen producirse en los enfermos con LM. El diagnóstico de absceso perirrenal es especialmente difícil en los pacientes con afectación de niveles sensitivos altos que no perciben molestia o dolor en el flanco[13]. La incapacidad de reconocer los signos y síntomas de la lesión medular contribuye al retraso en el diagnóstico de los abscesos epidurales en la zona distal a la lesión[5]. El dilema diagnóstico planteado por la escasez de hallazgos clínicos se agrava cuando el paciente tiene dolor neurógeno o referido, que puede no guardar relación con la infección. Además, hasta en el 20% de los casos se producen infecciones múltiples simultáneas. Más difícil aún que identificar la fuente de la infección es determinar si la fiebre es de origen infeccioso o no, ya que algunos trastornos no infecciosos se parecen mucho a las infecciones y son la causa de casi una quinta parte de los cuadros de fiebre en pacientes con LM.

Puede plantearse un grave problema diagnóstico cuando los enfermos con LM padecen fiebre por alteraciones específicas de la termorregulación y el sistema autónomo. Dado el desequilibrio entre la producción y la pérdida de calor, los pacientes con una LM por encima de T8 pueden ser incapaces de mantener la temperatura corporal normal en respuesta al calentamiento o enfriamiento (poiquilotermia)[14]. Este fenómeno de alteración de la termorregulación se atribuye a la pérdida de la sudoración y de la actividad muscular distal a la zona de la lesión medular. Estos factores pueden contribuir a la aparición de episodios febriles autolimitados en los pacientes con LM,

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 313-1 Dificultades en la valoración de las infecciones en pacientes con lesiones medulares

Factores generales
Alteración o ausencia de la sensibilidad
Interferencia del dolor neurógeno con la localización de la fuente de la infección
Coexistencia de infecciones múltiples
Confusión de la infección con otros procesos no infecciosos
Alteraciones de la termorregulación y autónomas
Necesidad de ajustar la dosis de vancomicina y aminoglucósidos
Factores específicos de la infección
Infecciones urinarias
Prevalencia casi universal de bacteriuria
Utilidad de la piuria como indicador de la infección
Manifestaciones inespecíficas de las infecciones sintomáticas
Estudio de los urocultivos en los que crecen varias especies de bacterias
Neumonía
Impacto de la tos ineficaz sobre la determinación de la causa bacteriana
Percepción defectuosa de la disnea y necesidad de valorar el intercambio de gases
Elegibilidad y eficacia de la inmunización
Infecciones de las úlceras por decúbito
Limitaciones de la historia aportada por el paciente
Relevancia suprema de los hallazgos físicos para el diagnóstico de la infección de las úlceras
Colonización bacteriana universal de las úlceras de decúbito y falta de fiabilidad de los cultivos con torunda
Posibles razones del fracaso del tratamiento
Aspecto engañoso de un trayecto fistuloso
Osteomielitis
Representatividad de las muestras cultivadas
Posibles variaciones de los hallazgos en los huesos subyacentes a distintas úlceras
Relevancia de los microorganismos que crecen en el cultivo de hueso
Escaso valor predictivo de la evaluación clínica
Adecuación de los estudios de imagen para el diagnóstico y seguimiento

que se resuelven de forma espontánea en horas o días. Sin embargo, ni las alteraciones de la temperatura ambiental ni los cambios en la sudoración o actividad muscular del paciente explican la aparición de fiebre prolongada en aquellos que sufren una cuadriplejía aguda y que no tienen un foco identificable de infección[15]. Este síndrome específico, que a veces se denomina fiebre de la cuadriplejía, dura semanas o meses y es problemático porque lleva a evaluar de forma reiterada al paciente en busca de una posible infección y a administrar ciclos repetidos de antibióticos, sin que se resuelva el proceso. Es menos frecuente que la fiebre aparezca en el contexto de un cuadro de disreflexia autónoma, un síndrome paroxístico caracterizado sobre todo por hipertensión, sudoración, rubefacción facial y cefalea. En ocasiones se produce también bradicardia, lo que puede ayudar a distinguir los episodios febriles causados por la disreflexia autónoma de las infecciones. Este tipo de hiperactividad autónoma sólo se produce en pacientes con una LM proximal a T6 y se suele desencadenar por la distensión de las vísceras (vejiga y recto), la estimulación cutánea (uñas de los pies encarnadas) e incluso por la infección.

El tratamiento de las infecciones en pacientes con LM también plantea problemas especiales. Por ejemplo, dos factores contrapuestos secundarios a los cambios de la composición corporal tras una LM pueden modificar la distribución de los antibióticos sistémicos, como la vancomicina[16] y los aminoglucósidos[17]. Por otro lado, los pacientes con LM muestran un aumento del volumen extracelular, que se explica por una retención de agua extracelular en forma de edema subclínico y sustitución de la masa muscular esquelética por agua extracelular. En consecuencia, estos pacientes tienen un volumen de distribución de fármacos más alto ajustado en función del peso y por ello pueden precisar mayores dosis de carga y mantenimiento que las personas sin discapacidad para conseguir una concentración similar de antibióticos. Es posible contrarrestar el efecto de la concentración de antibióticos, al menos en parte, mediante una sobrestimación frecuente del aclaramiento de creatinina usando fórmulas diseñadas inicialmente para personas sin LM con el fin de predecir dicho aclaramiento en personas con una LM crónica y baja creatinina sérica[18]. La mala aplicación de estas fórmulas ha llevado a evaluar métodos modificados para realizar una administración adecuada de vancomicina y otros antibióticos en los pacientes con LM.

Infecciones urinarias

Éste es el tipo de infección más frecuente en los pacientes con LM y su incidencia es de 2,5 episodios/paciente/año[7]. En los pacientes con sonda vesical permanente crónica (transuretral o suprapúbica), la bacteriuria se produce de forma casi universal (cultivos de muestras de orina obtenidas de forma aleatoria positivos en casi el 98% de los casos). Estos pacientes con LM muestran una frecuencia de bacteriuria mayor que los que se someten a un sondaje vesical intermitente (98% frente al 70%). Un intervalo más prolongado entre los sondajes intermitentes puede asociarse a una mayor incidencia de bacteriuria. Aunque los pacientes ambulatorios pueden pensar que resulta más práctico emplear sondas limpias reutilizables que sondas estériles para el sondaje vesical intermitente, existen evidencias contradictorias sobre la utilidad del sondaje limpio o estéril de la vejiga[19].

La colonización vesical asintomática puede progresar a una infección urinaria sintomática, pero a menudo no lo hace[20]. Las manifestaciones típicas de la infección urinaria (como disuria, urgencia miccional, polaquiuria, molestias suprapúbicas y, en pacientes con pielonefritis, hipersensibilidad en el ángulo costovertebral) no suelen estar presentes en los enfermos con LM. En su lugar, los únicos datos clínicos para sospechar una infección urinaria en este grupo de pacientes suelen ser los cambios en los hábitos miccionales, el aumento del volumen residual de orina en la vejiga, orina maloliente, empeoramiento de la espasticidad muscular y/o agravamiento de la disreflexia autónoma. Dada la falta de especificidad de estos hallazgos clínicos, se deben excluir otras causas antes de diagnosticar una infección urinaria. Aunque la ausencia de piuria predice de forma razonable la falta de infección urinaria en pacientes con LM, es posible encontrar piuria en personas no infectadas que tienen inflamación del tracto urinario por manipulaciones con sondas, cálculos renales y nefritis intersticial. Otras anomalías de laboratorio que suelen observarse en la orina, como los nitritos y la esterasa leucocitaria, tampoco son específicas de infección[21]. Otra limitación diagnóstica es que alrededor del 40% de los pacientes atribuyen de forma incorrecta sus brotes de enfermedad a una infección del tracto urinario (ITU)[22]. Como sucede en otros pacientes que necesitan sondas vesicales, la cuantificación de la bacteriuria en pacientes con LM puede no distinguir entre la colonización vesical asintomática y la infección urinaria sintomática. La presencia de tan sólo 10^2 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml de orina en pacientes sondados o 10^4 UFC/ml de orina en varones no sondados que utilizan colectores de orina se puede asociar a una ITU sintomática[23].

La mayor parte de los casos de infección urinaria en pacientes con LM se deben a microorganismos comensales intestinales o perineales, sobre todo bacilos gramnegativos y enterococos[24]. El sexo del paciente y el nivel de la lesión pueden condicionar la microbiología de las bacterias residentes en la vejiga. Por ejemplo, *Escherichia coli* y *Enterococcus* spp. causan más de dos terceras partes de las infecciones urinarias en mujeres sometidas a sondaje intermitente[25]. Por el contrario, *Klebsiella pneumoniae* se ha convertido en uno de los responsables más frecuentes de ITU en pacientes con LM hospitalizados[20], y la prevalencia de las cepas bacterianas que tienen una intensa adherencia de tipo 1 mediada por fimbrias a las células uroteliales es especialmente elevada[26]. En este sentido, las cepas de *E. coli* que producen infección urinaria en adultos con LM muestran más factores de virulencia, como hemólisis y hemaglutinación resistente a la D-manosa de eritrocitos humanos, que las cepas que residen en la vejiga de pacientes con LM sin producir síntomas o en el recto de voluntarios sanos[27].

El hallazgo de una bacteriuria polimicrobiana es especialmente problemática en los pacientes con LM. Casi la mitad de los urocultivos positivos de pacientes con LM presentan más de un microorganismo[28] y la bacteriuria polimicrobiana puede ser más prevalente entre los enfermos con una sonda uretral permanente. Aunque el aislamiento de múltiples especies bacterianas en la población general se suele considerar indicio de contaminación, un hallazgo similar en los pacientes con LM que dependen de la sonda debe tenerse en cuenta. El aislamiento de varios uropatógenos se puede asociar a una ITU que no responde a los antibióticos dirigidos frente a uno o varios microorganismos, pero que se erradica cuando se cubren los microorganismos aislados con antibióticos correctos. Aunque la mayor parte de los

cultivos de orina se realizan en pacientes con ITU baja y en quienes la rentabilidad del hemocultivo es muy escasa, la detección de una bacteriemia simultánea confirma que los microorganismos aislados en la orina son patógenos. Incluso en pacientes con una pielonefritis asociada a bacteriuria polimicrobiana, el aislamiento de un microorganismo en los hemocultivos no descarta que otras bacterias participen en la infección urinaria. Debido a que es difícil diferenciar con precisión entre los microorganismos encontrados en la orina que causan infección y los que son colonizadores asintomáticos, puede ser razonable tratar todos los microorganismos con potencial patógeno que crecen en los urocultivos en pacientes con diagnóstico de infección.

Desde la introducción del drenaje urinario cerrado hace casi medio siglo se ha desarrollado una estrategia preventiva que logra una protección drástica frente a las ITU. La principal forma de prevención es la optimización del sondaje de la orina y el cambio, cuando sea posible, de la sonda vesical permanente por una intermitente, e incluso por un drenaje de tipo colector externo[9,29]. La incidencia de cálculos vesicales, una alteración que se asocia a ITU, también es menor entre los pacientes que se someten a sondaje intermitente que en los que portan sondas permanentes[30]. Todavía no se ha establecido la relevancia que puede tener la frecuencia de cambios de la sonda sobre la incidencia de infecciones urinarias[31]. En un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y prospectivo, el uso de un dispositivo de fijación de la sonda en pacientes con LM ha demostrado que reduce las ITU asociadas a la sonda en comparación con los cuidados tradicionales de la misma[32]. Este beneficio se ha atribuido de forma teórica a que se limita la lesión del urotelio causada por el movimiento de la sonda permanente. Aunque hay datos clínicos sobre la capacidad de algunas sondas vesicales permanentes usadas a corto plazo y modificadas con antibióticos para reducir la tasa de bacteriuria en pacientes sin LM, no hay evidencias hasta el momento de que estas sondas puedan prevenir las ITU en pacientes con LM portadores de sondas vesicales permanentes a largo plazo.

Como la bacteriuria asintomática puede evolucionar a una infección sintomática, se ha diseñado una serie de alternativas para prevenirla o erradicarla. Aunque el uso de antisépticos o antibióticos para la profilaxis en pacientes con LM podría reducir la tasa de ITU causada por microorganismos sensibles a los fármacos administrados, la incidencia global por todos los microorganismos (incluidos los sensibles o resistentes al antibiótico utilizado) no se modifica de forma significativa[33,34]. Debido a la falta de eficacia global, los efectos adversos de los fármacos y la aparición de resistencia a los antibióticos, el uso profiláctico de antibióticos sistémicos no suele recomendarse. Las posibles excepciones son la presencia de cálculos urinarios de estruvita asociados a microorganismos urealíticos como *Proteus mirabilis*[35] y los contextos clínicos en los que la bacteriuria asintomática pueda asociarse a complicaciones, como en las embarazadas y en los pacientes sometidos a procedimientos urológicos[36].

El limitado éxito clínico de las medidas preventivas tradicionales ha llevado a analizar opciones más innovadoras, como la interferencia bacteriana usando una cepa no patógena de *E. coli* 83972[37]. Se ha descrito que la influencia de la colonización intencionada de una vejiga neurógena por una cepa no patógena de *E. coli* en dos ensayos clínicos piloto, uno prospectivo sin enmascaramiento[38] y otro aleatorizado, con doble enmascaramiento[39] y controlado con placebo, es segura y protege frente al desarrollo de ITU. Otra estrategia que puede ofrecer protección que se ha estudiado recientemente es el uso de suplementos dietéticos de arándanos para intentar inhibir la adherencia bacteriana al urotelio y reducir la formación de biopelícula por los patógenos urinarios sin alterar el pH urinario[40]. Sin embargo, la eficacia clínica de esta estrategia en pacientes con LM sigue estando rodeada de controversia, porque algunos estudios han demostrado que es beneficiosa[40], pero otros no[41].

La bacteriuria asintomática en pacientes dependientes de sonda no debería tratarse con antibióticos sistémicos[42] ni con irrigación vesical[43]. El tratamiento óptimo de la ITU sintomática depende de la localización de la infección y del estado del huésped. El análisis de muestras de orina obtenidas por sondaje ureteral (que es el procedimiento definitivo para distinguir entre ITU alta o baja) no es práctico en el contexto clínico. El análisis secuencial de las muestras de orina después de la irrigación vesical (técnica de lavado vesical) no es fiable para localizar el foco de la ITU, debido a la frecuente presencia de reflujo vesicoureteral en los pacientes con LM. A pesar de la ausencia de un respaldo adecuado en la literatura, la mayoría de los médicos sospechan una pielonefritis cuando hay fiebre alta, escalofríos, toxicidad sistémica o cilindros leucocíticos en el sedimento urinario.

Los resultados de estudios sobre personas por lo demás sanas donde se indica que los ciclos cortos de antibioterapia oral (una dosis única elevada o un ciclo de 3 días) son eficaces para erradicar las ITU bajas no complicadas no se deben extrapolar a los pacientes con LM. Un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo ha demostrado una respuesta significativamente mejor a un ciclo de 14 días de ciprofloxacino en lugar de a uno de 3 días para el tratamiento de ITU bajas en pacientes con LM, pero en este estudio se excluyeron los pacientes con sondas vesicales permanentes a largo plazo[44]. Como no se dispone de estudios clínicos que lo apoyen, la mayoría de las infecciones asociadas a la sonda en pacientes con vejiga neurógena se suelen tratar con antibióticos durante 10 días. En los pacientes con reflujo vesicoureteral y LM es posible que se produzca una pielonefritis, que se suele tratar con 2 semanas de antibioterapia. Se recomienda mantener más tiempo el tratamiento antibiótico (4-6 semanas) en pacientes con infección persistente, recidiva demostrada de la infección o prostatitis.

En los pacientes con una infección persistente, con recidivas demostradas de infección (por la misma cepa bacteriana) o reinfecciones frecuentes (por microorganismos distintos) se debe investigar la vía urinaria para descartar alteraciones anatómicas (cálculos, abscesos o estenosis) o funcionales (reflujo vesicoureteral o volumen residual elevado en la vejiga). Aunque la piuria desaparezca ($<10^4$ leucocitos/ml de orina no centrifugada) tras terminar el tratamiento de la ITU en pacientes con LM y sondaje vesical intermitente, puede persistir una piuria superior a lo normal después del tratamiento de la infección en portadores de una sonda permanente[45].

Neumonía

Aunque la neumonía suele ser menos habitual que las ITU, es la complicación pulmonar más frecuente en el período inmediatamente posterior a la lesión[46] y existe un riesgo elevado sobre todo en los primeros meses posteriores a una LM cervical o torácica alta y entre las personas con cuadriplejía y que tienen al menos 55 años[8]. La mortalidad relativamente alta de la neumonía la convierte en la primera causa de muerte por infección en esta población[8]. La neumonía en pacientes con lesiones agudas se asocia a una estancia prolongada y a mayores costes hospitalarios[47]. En los pacientes que aspiran el contenido gástrico, la neumonía se suele deber a microorganismos gramnegativos y/o anaerobios. Igual que sucede en personas sin discapacidad, la neumonía extrahospitalaria de los pacientes con LM suelen ser debida a *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Branhamella catarrhalis*[48]. *Staphylococcus aureus* (sobre todo *S. aureus* resistente a meticilina [SARM]) y *Pseudomonas aeruginosa* suelen producir neumonía en pacientes sometidos a ventilación mecánica y en los portadores de cánulas de traqueotomía. Las alteraciones en la percepción de la fatiga de los músculos respiratorios y de la percepción de la disnea determinan que la neumonía de los pacientes con LM progrese a insuficiencia respiratoria de una forma impredecible. Por tanto, se recomienda la valoración del intercambio de gases, sobre todo mediante estudio de la gasometría arterial, durante el tratamiento de la neumonía. También se puede determinar la saturación transcutánea de oxígeno, pero teniendo cuidado de que los electrodos calentados no causen quemaduras sobre la piel anestesiada.

Varios trastornos no infecciosos se pueden confundir a nivel clínico con una neumonía. Por ejemplo, las atelectasias, igual que la neumonía, son frecuentes por la retención de secreciones pulmonares poco tiempo después de la lesión a nivel cervical o torácico alto. En estos pacientes con alteración o ausencia de la sensibilidad dolorosa torácica o disnea y tos ineficaz, las únicas pistas clínicas para orientar el diagnóstico de neumonía pueden ser la taquipnea, taquicardia, fiebre y leucocitosis. Sin embargo, las atelectasias se pueden asociar también a febrícula y leucocitosis. La localización de la lesión pulmonar no

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

permite distinguir las atelectasias de la neumonía, porque ambos procesos suelen afectar más al pulmón izquierdo, dada la dificultad para aspirar su bronquio principal, que se origina con un ángulo más agudo que el derecho. En ocasiones se necesita la broncoscopia para realizar el diagnóstico y el tratamiento.

Otro proceso que se puede confundir a nivel clínico con la neumonía es la embolia pulmonar, que afecta a un 5% de los pacientes con LM, a menudo sin un origen trombógeno reconocible. Aunque la embolia pulmonar se puede diagnosticar en general con una gammagrafía de ventilación-perfusión, los defectos observados en ella pueden ser ininterpretables en pacientes que también presentan atelectasias. En este caso, la angiografía puede aportar el diagnóstico definitivo. La negatividad del análisis del dímero-D en la sangre descarta de forma razonable la embolia pulmonar. En las fases agudas de una LM, las fracturas asociadas de los huesos largos son en ocasiones el origen de una embolia grasa, que puede asociarse o no a los estigmas clínicos de petequias y disfunción cerebral. La aspiración del contenido gástrico en pacientes con íleo paralítico y reflejo tusígeno ineficaz puede determinar una neumonitis química, que también se confunde con una neumonía bacteriana; la valoración de una muestra adecuada de secreciones respiratorias permite distinguir estos dos procesos. Por último, es posible confundir la contusión pulmonar con la neumonía en la fase aguda de la LM.

Como los pacientes con LM pueden tener mayor riesgo de neumonía que los pacientes no discapacitados, se debe valorar su estado vacunal. Casi dos tercios de estos enfermos son elegibles por su edad (mayores de 50 años), por enfermedad respiratoria crónica, por vivir en hospitales de crónicos o por todos los motivos anteriores para recibir las vacunas contra *S. pneumoniae* y la gripe. La respuesta de anticuerpos de estos pacientes ante la vacunación antineumocócica[49] y contra la gripe es adecuada[50]. Pese a la ausencia de estudios sobre la utilidad clínica de estas vacunas en pacientes con LM, puede estar indicada la administración de las mismas frente a neumococos y gripe en todos ellos.

La neumonía en pacientes con LM suele tratarse con un ciclo de 10-14 días de antibióticos. Una quinolona o una combinación de un macrólido y una cefalosporina son adecuados para el tratamiento empírico de infecciones extrahospitalarias en pacientes sin aspiración ni dispositivos respiratorios[51,52]. Se requiere una cobertura contra anaerobios, bacterias gramnegativas y SARM para el tratamiento de una neumonía nosocomial por aspiración. Los fármacos activos contra SARM y *P. aeruginosa* deberían plantearse de forma empírica en pacientes con infecciones asociadas a dispositivos respiratorios. Se ha descrito que la mayoría de los antibióticos prescritos para afecciones respiratorias agudas en pacientes con LM se consideran innecesarios, lo que subraya el papel esencial de la educación para evitar abusar de ellos[53].

Infecciones de las úlceras por decúbito

Los factores locales que contribuyen a la infección de las úlceras por decúbito son las roturas en la integridad de la barrera cutánea, los cambios inducidos por la presión y la contaminación a partir de áreas adyacentes sucias. Por consiguiente, estas úlceras se infectan por estafilococos, estreptococos o bacterias gramnegativas y/o anaerobias. La mayor parte de las úlceras por decúbito en los pacientes con LM aparecen en áreas adyacentes al isquion, el sacro y el trocánter mayor. En personas paralizadas que no pueden ver por sí mismas las lesiones, la anamnesis suele resultar incompleta y la infección se encuentra muy avanzada cuando acuden a la consulta médica. Los pacientes con LM son más propensos que la población general a desarrollar gangrena de Fournier, la fascitis necrosante más temida de las que afectan a las regiones perineal y genital y que suele deberse a una infección polimicrobiana[54]. Dada la falta de sensibilidad, se suelen emplear los hallazgos clínicos para realizar el diagnóstico, como la fiebre, el drenaje purulento y la reacción inflamatoria circundante, con eritema, tumefacción y calor.

Como todas las úlceras por presión se colonizan por bacterias, no se deben obtener muestras para cultivo, salvo que la infección sea evidente a nivel clínico. En los pacientes con una úlcera aparentemente infectada, la biopsia de tejidos profundos puede ser la forma más fiable de determinar la causa infecciosa. Las muestras de cultivo tomadas con torunda de la úlcera o del trayecto fistuloso no suelen ser fiables y los cultivos de material obtenido mediante punción-aspiración suelen sobrestimar el número de bacterias aisladas. Si se observa celulitis adyacente a la úlcera por decúbito, la dificultad para el clínico consiste en distinguir el microorganismo responsable. La biopsia de los tejidos profundos es el método más fiable para determinar la causa microbiológica de la infección.

Suele ser preciso un enfoque combinado médico y quirúrgico para curar la infección. La aplicación continua de presión negativa sobre las úlceras profundas con un dispositivo de cierre por vacío (DCV) puede facilitar la cicatrización de las heridas en algunos pacientes seleccionados, ya que reduce el edema, favorece la granulación y estimula la angiogénesis. Aunque es posible que esta técnica facilite también la entrada del antibiótico administrado por vía sistémica en la zona infectada, los posibles beneficios de estos dispositivos de vacío como complementos de la antibioterapia no están claros[55]. La cirugía permite desbridar los tejidos no viables y drenar el material infectado. La falta de respuesta de las úlceras infectadas al tratamiento se puede deber a un tratamiento antibiótico inadecuado, a abscesos no reconocidos en las partes blandas, a la comunicación de la úlcera con un hueso o articulación infectados, o a la existencia de una fístula que se comunique con los aparatos urinario o digestivo. La aparición de nuevas especies bacterianas poco después del inicio de la antibioterapia indica posiblemente una colonización y, salvo que se haya producido una respuesta inicial seguida de recidiva de la fiebre, estos microorganismos pueden no tenerse en consideración. Incluso en pacientes con úlceras curadas en apariencia pueden existir abscesos en los tejidos blandos profundos, que a veces causan fiebre o incluso bacteriemia.

Aunque la sensibilidad de la gammagrafía para detectar abscesos de partes blandas suele ser muy elevada, esta prueba puede tener resultados positivos en los pacientes con LM que tienen una úlcera por decúbito infectada sin un absceso asociado. La forma más precisa de diagnosticar el absceso de los tejidos blandos asociado a una úlcera por decúbito infectada es la tomografía computarizada o la resonancia magnética, más que la gammagrafía. Como la necrosis por presión afecta a los tejidos subcutáneos y al músculo más que a la piel, la apertura del trayecto fistuloso a la piel puede ser sorprendentemente pequeña. Aunque en ocasiones resulta útil, la introducción de una sonda puede no mostrar toda la profundidad del trayecto. La sinografía muestra toda la longitud del trayecto y las posibles comunicaciones con huesos, articulaciones, abscesos intraabdominales u órganos viscerales. La inyección de contraste dentro de los intestinos o la vejiga también puede ayudar a determinar la existencia de fístulas.

Osteomielitis

La mayor parte de los casos de osteomielitis en pacientes con LM se localizan debajo de una úlcera por decúbito. Otras formas menos frecuentes son la osteomielitis asociada a prótesis, la postoperatoria, la hematógena o la vertebral. Resulta difícil, en general, determinar si existe infección en el hueso subyacente a una úlcera por decúbito y, cuando existe, qué microorganismo o microorganismos son los responsables. Los cultivos de una muestra obtenida con torunda de la úlcera tienen poca utilidad para predecir el microorganismo responsable de la osteomielitis. El diagnóstico definitivo de la osteomielitis en las zonas subyacentes a las úlceras por decúbito se realiza mediante estudio histológico del tejido óseo[9]. El estudio histopatológico de muestras del hueso subyacente a la úlcera obtenidas con punción con aguja percutánea muestra la presencia de osteomielitis en un 20-33% de los casos de úlcera por decúbito. Como es posible que la osteomielitis sea un proceso focal, y como la biopsia percutánea del hueso puede no acertar en la zona afectada, la infección ósea se demuestra con mayor frecuencia cuando se realizan biopsias intraoperatorias del hueso. En los pacientes con múltiples úlceras por presión, la valoración histopatológica de las muestras de hueso de una zona pueden no mostrar los mismos cambios existentes debajo de otra úlcera. Además, aunque las alteraciones histológicas fueran similares, los cultivos de muestras de distinto origen pueden revelar microorganismos distintos.

Dada la elevada frecuencia de colonización bacteriana de los tejidos fibrosos adyacentes al hueso, los cultivos de las muestras óseas resultan positivos en la mayoría de los pacientes con un estudio histopatológico óseo no compatible con osteomielitis[9]. Además, los cultivos cuantitativos de hueso no permiten distinguir la osteomielitis de la colonización o infección de las partes blandas suprayacentes. Por tanto, en los pacientes con evidencia histopatológica de osteomielitis puede ser razonable elegir el tratamiento antibiótico contra todos los microorganismos que crezcan en el cultivo del hueso, salvo frente a los colonizadores habituales, como *Staphylococcus epidermidis* o difteroides. La mayor parte de las osteomielitis subyacentes a las úlceras por decúbito se deben a dos o más especies bacterianas, incluidos cocos grampositivos (sobre todo *S. aureus* y estreptococos), bacilos gramnegativos (como *P. aeruginosa* y el grupo Enterobacteriaceae) y anaerobios (en especial *Bacteroides* y especies de *Fusobacterium*).

La valoración clínica predice mal la existencia de osteomielitis por debajo de las úlceras por decúbito profundas que no se curan. En especial, la información clínica (tiempo de evolución de la úlcera, exposición del hueso, drenaje purulento y fiebre), los datos de laboratorio (recuento leucocitario y velocidad de sedimentación globular) y las alteraciones radiológicas (radiografía simple y gammagrafía ósea con tecnecio) no se correlacionan bien con la probabilidad de encontrar evidencia histopatológica de infección ósea. La gammagrafía ósea es muy sensible, aunque poco específica para el diagnóstico de osteomielitis por debajo de las úlceras por decúbito[9,56]. Esta baja especificidad se atribuye a la capacidad del tecnecio de acumularse en áreas de hueso con cambios secundarios a la presión o en focos de osificación heterotópica. El hallazgo preferido en la gammagrafía ósea es el negativo, ya que así se puede excluir casi con certeza una osteomielitis y se evita la necesidad de realizar la biopsia ósea. Aunque se ha empleado con éxito la resonancia magnética para identificar la osteomielitis como causa de falta de curación de las úlceras por decúbito[57], esta opción diagnóstica se debe emplear con sensatez.

Aunque las úlceras por decúbito a veces no se curan debido a una osteomielitis subyacente[9], es más probable que esto se deba a causas no infecciosas, como cambios asociados a la presión, espasticidad, malnutrición y osificación heterotópica. Esta última entidad se puede parecer a una osteomielitis a nivel clínico y radiológico. La osificación heterotópica aparece hasta en la mitad de los pacientes con LM, sobre todo en los que sufren una parálisis completa o tienen úlceras por decúbito; en general, durante el primer año posterior al traumatismo se producen otros fenómenos favorecedores, como infecciones o cirugía. Puede originar una tumefacción caliente y eritematosa de las partes blandas, especialmente en las regiones adyacentes a la cadera y la rodilla. Aunque se puede producir una elevación de la fosfatasa alcalina sérica, no se puede considerar diagnóstica de osificación heterotópica porque muchas otras proliferaciones óseas reactivas también se asocian a este aumento. Las alteraciones radiológicas suelen faltar durante 1-2 semanas tras la aparición de los signos clínicos, aunque en este período se podría identificar un incremento de la captación en la gammagrafía ósea con tecnecio.

Los pacientes con LM y osteomielitis subyacente a las úlceras por decúbito se suelen tratar con antibióticos y, en caso de ser indicado, con cirugía. Aunque no está clara la duración ideal de la antibioterapia, la mayoría de los pacientes reciben tratamiento durante al menos 4-6 semanas. Si se reseca todo el hueso infectado en el momento de la cirugía (algo que se debe confirmar con estudio histológico), un ciclo de antibioterapia más corto puede bastar. Aunque tradicionalmente se han empleado antibióticos parenterales, puede ser preferible utilizar antibióticos eficaces por vía oral. La cirugía con un colgajo musculocutáneo puede ser mejor que el desbridamiento aislado, porque la transposición de un músculo bien vascularizado permite una resección más extensa de los tejidos desvitalizados, mejora las defensas del huésped frente a las infecciones y consigue un mejor aporte vascular para facilitar la curación del hueso. Se debe realizar un cuidado diligente con el fin de evitar las infecciones postoperatorias del colgajo, que podrían alterar su vitalidad. Los pacientes con una osteomielitis tratada de forma inadecuada pueden desarrollar abscesos profundos y formar trayectos fistulosos tras la cirugía de reconstrucción[58]. En los pacientes con infecciones recidivantes o enfermedad muy extensa se puede valorar una hemipelvectomía[59]. Los cambios en las radiografías simples y las gammagrafías óseas pueden persistir después de un tratamiento satisfactorio de la osteomielitis desde el punto de vista clínico[9].

Otras infecciones

BACTERIEMIA

Las infecciones urinarias, de las úlceras por decúbito, de los pulmones o de los accesos vasculares son los orígenes identificables más frecuentes de bacteriemia en los pacientes con LM[60]. En los enfermos que presentan bacteriemia sin una causa aparente el responsable puede ser un absceso profundo. La bacteriemia asociada a las infecciones urinarias o a los accesos de hemodiálisis de larga evolución suele ser producida por bacilos gramnegativos, mientras que en los hemocultivos de pacientes con infección debida a úlceras por decúbito o accesos vasculares de corta duración se aíslan por lo general más estafilococos[61]. Debido a que la bacteriemia relacionada con un catéter vascular tiene varias veces más probabilidad de deberse a bacterias gramnegativas en los pacientes con LM que en la población general[62], se debe plantear una cobertura contra gramnegativos cuando se instaura un tratamiento antibiótico empírico.

INFECCIÓN INTRAABDOMINAL

Las infecciones abdominales más habituales de los enfermos con LM afectan a la vesícula biliar o debutan como un absceso. La colelitiasis es más frecuente en las personas que tienen LM que en la población general. Aunque la mayor parte de las colelitiasis son asintomáticas, algunas pueden producir colecistitis o emigrar por el colédoco y causar una colangitis o pancreatitis. La rotura de una víscera o, con menos frecuencia, una conexión fistulosa con una úlcera por decúbito puede determinar la formación de un absceso intraabdominal. Estas infecciones intraabdominales pueden diagnosticarse mal, sobre todo en enfermos con lesiones medulares altas, porque suelen cursar con distensión abdominal, espasmo difuso de los músculos de la pared abdominal y rigidez a la palpación, pero no con dolor o molestias localizadas a nivel abdominal. La ecografía o la tomografía computarizada abdominal deben ayudar a establecer el diagnóstico correcto. La colocación de una sonda nasogástrica y las alteraciones del drenaje del seno en decúbito supino predisponen a los pacientes con LM a sufrir una forma oculta de sinusitis maxilar[63].

MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES CON LM

Las bacterias multirresistentes que tienen predilección por afectar a las unidades de LM más que a las plantas generales de hospital son el SARM, *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV), bacilos gramnegativos productores de betalactamasa de espectro ampliado (BLEA) y *Clostridium difficile*. Los contactos que comparten habitación de los pacientes colonizados o infectados por cualquiera de estas bacterias multirresistentes tienen un mayor riesgo de adquirir estos microorganismos[64].

El SARM es el más frecuente de estos microorganismos multirresistentes; provoca un gran número de infecciones nosocomiales y extrahospitalarias[65]. Aunque la descolonización sistemática no es necesaria, la vigilancia hospitalaria y el cumplimiento estricto de las prácticas de control de las infecciones pueden atenuar la propagación del SARM[66]. A diferencia del SARM, que puede existir en casi cualquier órgano corporal, el ERV se cultiva sobre todo a partir de la orina, en especial en pacientes dependientes de sonda. Aunque la mayor parte de las veces que crecen ERV en los urocultivos corresponde a bacteriuria asintomática y no requiere un tratamiento antibiótico, la colonización por ERV y la residencia en un centro de crónicos aumentan el riesgo de bacteriemia posterior[67]. Los pacientes con LM y que dependen de la sonda urinaria están predispuestos a desarrollar una ITU causada por bacilos gramnegativos multirresistentes productores de BLEA, como *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*[68]. La administración frecuente de antibióticos y una higiene relativamente inadecuada en los pacientes con LM explican el alto riesgo de presentar una infección clínica por *C. difficile*[69]. En los pacientes con intestino neurógeno y deficiencia de la sensibilidad, la enfermedad digestiva asociada a *C. difficile* puede pasar desapercibida clínicamente hasta que se produzca una catástrofe como un cuadro de megacolon tóxico o una perforación intestinal.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes JT. The Edwin Smith Surgical Papyrus: An analysis of the first case reports of spinal cord injuries. *Paraplegia* 1988;**26**:71-82.
2. Tulsky D. The impacts of the model SCI system: Historical perspective. *J Spinal Cord Med* 2002;**25**:310-5.
3. National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal cord facts and figures, June 2006 update. *J Spinal Cord Med* 2007;**30**: 539-40.
4. McKinley W, Merrell C, Meade M, et al. Rehabilitation outcomes after infection-related spinal cord disease: A retrospective analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;**87**:275-80.
5. Darouiche RO. Spinal epidural abscess. *N Engl J Med* 2006;**355**: 2012-20.
6. Tauqir SF, Mirza S, Gul S, et al. Complications in patients with spinal cord injuries sustained in an earthquake in Northern Pakistan. *J Spinal Cord Med* 2007;**30**:373-7.
7. Siroky MB. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am J Med* 2002;**113**(Suppl. 1A): 67S-79S.
8. DeVivo MJ, Kartus PL, Stover SL, et al. Cause of death for patients with spinal cord injuries. *Arch Intern Med* 1989;**149**: 1761-6.
9. Darouiche RO, Landon GC, Klima M, et al. Osteomyelitis associated with pressure sores. *Arch Intern Med* 1994;**154**:753-8.
10. Davies Al, Hayes KC, Dekaban GA. Clinical correlates of elevated serum concentrations of cytokines and autoantibodies in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;**88**:1384-93.
11. Wang TD, Wang YH, Huang TS, et al. Circulating levels of markers of inflammation and endothelial activation are increased in men with chronic spinal cord injury. *J Formos Med Assoc* 2007;**106**:919-28.
12. Evans CT, LaVela SL, Weaver FM, et al. Epidemiology of hospital-acquired infections in veterans with spinal cord injury and disorder. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**: 234-42.
13. Deck AJ, Yang CC. Perinephric abscesses in the neurologically impaired. *Spinal Cord* 2001;**39**:477-81.
14. Colachis S, Otis S. Occurrence of fever associated with thermoregulation dysfunction after acute spinal cord injury. *Am J Phys Rehabil* 1995;**74**:114-9.
15. Sugarman B. Fever in recently injured quadriplegic persons. *Arch Phys Med Rehabil* 1982;**63**:639-40.
16. Griver AR, Prince RA, Darouiche RO. A simple method for administering vancomycin in the spinal cord–injured population. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;**78**:459-62.
17. Gilman TM, Brunnemann SR, Segal JL. Comparison of population pharmacokinetic models for gentamicin in spinal cord-injured and able-bodied patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;**37**:93-9.
18. Mirahmadi MK, Byrne C, Barton C, et al. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine in spinal cord injury patients. *Paraplegia* 1983;**21**:23-9.
19. Shekelle PG, Morton SC, Clark KA, et al. Systematic review of risk factors for urinary tract infection in adults with spinal cord dysfunction. *J Spinal Cord Med* 1999;**22**:258-72.
20. Darouiche R, Cadle R, Zenon G, et al. Progression from asymptomatic to symptomatic urinary tract infection in patients with SCI: A preliminary study. *J Am Paraplegia Soc* 1993;**16**: 221-6.
21. Hoffman JM, Wadhwani R, Kelly E, et al. Nitrite and leukocyte dipstick testing for urinary tract infection in individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2004;**27**:128-32.
22. Linsenmeyer TA, Oakley A. Accuracy of individuals with spinal cord injury at predicting urinary tract infections based on their symptoms. *J Spinal Cord Med* 2003;**26**:352-7.
23. National Institute on Disability and Rehabilitation Research (NIDRR) Consensus Statement. The prevention and management of urinary tract infection among people with spinal cord injuries. *J Am Paraplegia Soc* 1992;**15**:194-207.
24. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Microbiology of the urethra and perineum and its relationship to bacteriuria in community-residing men with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2004;**27**:448-52.
25. Bennett CJ, Young MN, Darrington H. Differences in urinary tract infection in male and female spinal cord injury patients on intermittent catheterization. *Paraplegia* 1995;**33**:69-72.
26. Kil KS, Darouiche RO, Hull RA, et al. Identification of a *Klebsiella pneumoniae* strain associated with nosocomial urinary tract infection. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:2370-4.
27. Hull RA, Rudy DC, Wieser IE, et al. Virulence factors of *Escherichia coli* isolates from patients with symptomatic and asymptomatic bacteriuria and neuropathic bladders due to spinal cord and brain injuries. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:115-7.
28. Darouiche RO, Priebe M, Clarridge JE. Limited vs full microbiological investigation for the management of symptomatic polymicrobial urinary tract infection in adult spinal cord-injured patients. *Spinal Cord* 1997;**35**:534-9.
29. Esclarin De Ruz A, Garcia Leoni E, Herruzo Cabrera R. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Urol* 2000;**164**:1285-9.
30. Weld KJ, Dmochowski RR. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord–injured patients. *J Urol* 2000;**163**:768-72.
31. Ho CH, Kirshblum S, Linsenmeyer TA, et al. Effects of the routine change of chronic indwelling Foley catheters in persons with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2001;**24**:101-4.
32. Darouiche RO, Goetz L, Kaldis T, et al. Impact of StatLock securing device on symptomatic catheter-related urinary tract Infection: A prospective, randomized, multicenter clinical trial. *Am J Infect Control* 2006;**34**:555-60.
33. Morton SC, Shekelle PG, Adams JL, et al. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;**83**:129-38.
34. Salomon J, Denys P, Merle C, et al. Prevention of urinary tract infection in spinal cord–injured patients: Safety and efficacy of a weekly oral cyclic antibiotic (WOCA) programme with a 2-year follow-up—an observational prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2006;**57**:784-8.
35. Hung EW, Darouiche RO, Trautner BW. Proteus bacteriuria is associated with significant morbidity in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007;**45**:616-20.
36. Pannek J, Nehiba M. Morbidity of urodynamic testing in patients with spinal cord injury: Is antibiotic prophylaxis necessary? *Spinal Cord* 2007;**45**:771-4.
37. Hull R, Rudy D, Donovan W, et al. Urinary tract infection prophylaxis using *Escherichia coli* 83972 in spinal cord–injured patients. *J Urol* 2000;**163**:872-7.
38. Darouiche RO, Donovan WH, Del Terzo M, et al. Pilot trial of bacterial interference for preventing urinary tract infection. *Urology* 2001;**58**:339-44.
39. Darouiche RO, Thornby JI, Cerra-Stewart C, et al. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:1531-4.
40. Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR, et al. Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord* 2008;**46**:622-6.
41. Lee B, Haran MJ, Hunt LM, et al. Spinal-injured neuroptahic bladder antisepsis (SINBA) trial. *Spinal Cord* 2007;**45**:542-50.
42. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic treatment in adults. *Clin Infect Dis* 2005;**40**: 643-54.
43. Waites KB, Canupp KC, Roper JF, et al. Evaluation of three methods of bladder irrigation to treat bacteriuria in persons with neurogenic bladder. *J Spinal Cord Med* 2006;**29**:217-26.
44. Dow G, Rao P, Harding G, et al. A prospective, randomized trial of 3 or 14 days of ciprofloxacin treatment for acute urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:658-64.
45. Joshi A, Darouiche RO. Regression of pyuria during the treatment of symptomatic urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1996;**34**:742-4.
46. Burns SP. Acute respiratory infections in persons with spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2004;**42**:450-8.
47. Winslow C, Bode RK, Felton D, et al. Impact of respiratory complications on length of stay and hospital costs in acute cervical spine injury. *Chest* 2002;**121**:1548-54.
48. Chang HT, Evans CT, Weaver FM, et al. Etiology and outcomes of veterans with spinal cord injury and disorders hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;**86**:262-7.
49. Darouiche RO, Groover J, Rowland J, et al. Pneumococcal vaccination for patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;**74**:1354-7.
50. Trautner BW, Atmar RL, Hulstrom A, et al. Inactivated influenza vaccination for people with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;**85**:1886-9.
51. Buns SP, Weaver FM, Parada JP, et al. Management of community-acquired pneumonia in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2004;**42**:450-8.
52. Lodise TP, Kwa A, Cosler L, et al. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:3977-82.
53. Evans CT, Smith B, Parada JP, et al. Trends in antibiotic prescribing for acute respiratory infection in veterans with spinal cord injury and disorder. *J Antimicrob Chemother* 2005;**55**: 1045-9.
54. Nambiar PK, Lander S, Midha M, et al. Fournier gangrene in spinal cord injury: A case report. *J Spinal Cord Med* 2005;**28**: 121-4.
55. Ford CN, Reinhard ER, Yeh D, et al. Interim analysis of a prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus the health point system in the management of pressure ulcers. *Ann Plast Surg* 2002;**49**:55-61.
56. Melkun ET, Lewis VL Jr. Evaluation of (111) indium-labeled autologous leukocyte scintigraphy for the diagnosis of chronic osteomyelitis in patients with grade IV pressure ulcers, as compared with a standard diagnostic protocol. *Ann Plast Surg* 2005;**54**:633-6.
57. Ruan CM, Escobedo E, Harrison S, et al. Magnetic resonance imaging of nonhealing pressure ulcers and myocutaneous flaps. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;**79**:1080-8.
58. Han H, Lewis VL Jr, Wiedrich TA, et al. The value of Jamshidi core needle bone biopsy in predicting postoperative osteomyelitis in grade IV pressure ulcer patients. *Plast Reconstr Surg* 2002;**110**:118-22.
59. Chan JW, Virgo KS, Johnson FE. Hemipelvectomy for severe decubitus ulcers in patients with previous spinal cord injury. *Am J Surg* 2003;**185**:69-73.
60. Mylotte JM, Graham R, Kahler L, et al. Epidemiology of nosocomial infection and resistant organisms in patients admitted for the first time to an acute rehabilitation unit. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:425-32.
61. Wall BM, Mangold T, Huch KM, et al. Bacteremia in the chronic spinal cord injury population: Risk factors for mortality. *J Spinal Cord Med* 2003;**26**:248-53.
62. Hussain R, Cevallos ME, Darouiche RO, et al. Gram-negative intravascular catheter-related bacteremia in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;**89**:339-42.
63. Lew HL, Han J, Robinson LR, et al. Occult maxillary sinusitis as a cause of fever in tetraplegia: 2 case reports. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;**83**:430-2.
64. Zhou Q, Moore C, Eden S, et al. Mount Sinai Hospital Infection Control Team. Factors associated with acquisition of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in roommate contacts of patients colonized or infected with VRE in a tertiary care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**:398-403.
65. Kappel C, Widmer A, Geng V, et al. Successful control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a spinal cord injury center: A 10-year prospective study including molecular typing. *Spinal Cord* 2008;**46**:438-44.
66. Mylotte JM, Kahler L, Graham R, et al. Prospective surveillance for antibiotic-resistant organisms in patients with spinal cord injury admitted to an acute rehabilitation unit. *Am J Infect Control* 2000;**28**:291-7.
67. Olivier CN, Blake RK, Steed LL, et al. Risk of vancomycin-resistant enterococcus (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**:404-9.
68. Apisarnthanarak A, Bailey TC, Fraser VJ. Duration of stool colonization in patients infected with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1322-3.
69. Marciniak C, Chen D, Stein AC, et al. Prevalence of *Clostridium difficile* colonization at admission to rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;**87**:1086-90.

314 Infecciones en el anciano

KENT B. CROSSLEY* | PHILLIP K. PETERSON

Las edades extremas de la vida se consideran períodos de aumento de la susceptibilidad a las infecciones. En los ancianos (que se definen como personas con 65 años o más) existen muchas razones para explicar este aumento de la frecuencia de infecciones. Entre ellos destacan las alteraciones de la inmunidad humoral y mediada por células[1], y la reducción de las funciones fisiológicas, como el reflejo de la tos, la circulación y la curación de las heridas[2]. El aumento de prevalencia de enfermedades crónicas asociadas a infecciones, el uso de fármacos inmunosupresores y la residencia en comunidades contribuyen en parte a este incremento de la frecuencia de infecciones en ancianos. Está bien establecido que muchas infecciones son más habituales (como el herpes zóster, la listeriosis, las infecciones urinarias) y causan más mortalidad (bacteriemia, meningitis, paludismo[3]) en las personas mayores. Por el contrario, algunas infecciones son menos frecuentes en este grupo de edad (como las enfermedades de transmisión sexual).

Los ancianos constituyen un segmento importante de la población que se encuentra en expansión en todo el mundo. Se estima que de todos los seres humanos que han vivido durante la historia 65 años o más, la mitad están vivos en el momento actual[4]. En 1900, sólo 15 millones de personas tenían 65 años o más (es el 1% de la población global), mientras que en 1992 eran 342 millones las personas con esta edad (el 6,2% de la población global) y se espera que para el año 2050 sean 2.500 millones (un 20% de la población). En EE.UU. se espera que entre 2000 y 2030 se duplique la población mayor de 65 años[5].

Un elevado porcentaje de los costes sanitarios invertidos en una persona durante su vida se consumen en los pocos meses previos a su muerte. Los pacientes mayores tienen más ingresos hospitalarios, estancias más prolongadas, una mortalidad mayor y consumen más recursos hospitalarios totales que los jóvenes[1,2,6]. Las infecciones son una de las razones más frecuentes por las que el anciano es trasladado desde una residencia hasta un hospital de agudos[7]. Los traslados también se asocian a mayor riesgo de efectos adversos[3]. El desarrollo de mejores opciones de tratamiento de las infecciones en los ancianos en estas residencias (para evitar el traslado a un hospital de agudos) podría mejorar la calidad de la asistencia y suponer un importante ahorro de dinero.

En este capítulo se comentan las infecciones que muestran una frecuencia muy elevada en los ancianos. Muchas de ellas comparten signos y síntomas clínicos poco expresivos. Es fundamental recordar que la mayor parte de las respuestas fisiológicas frente a la infección se amortiguan en los ancianos[8]. Las temperaturas máximas, los recuentos leucocitarios y la intensidad de muchos síntomas y signos clínicos son menos llamativos en estos pacientes[4] y resulta fundamental recordarlo para darles la atención adecuada.

Infecciones urinarias

Las infecciones urinarias (ITU) son más frecuentes en las mujeres que en los varones hasta edades avanzadas. La incidencia de bacteriuria asintomática (que se define como la presencia de más de 10^5 microorganismos por mililitro de orina sin síntomas) aumenta en las mujeres aproximadamente un 1% por cada década, de forma que las mujeres de 70-80 años tendrán una incidencia anual del 7-8% de bacteriuria. En los varones la bacteriuria se vuelve cada vez más frecuente con la edad, sobre todo como consecuencia de la obstrucción uretral secundaria a la hipertrofia prostática. La prevalencia de bacteriuria en ancianos es de cerca del 10% en varones y del 20% en mujeres[9]. En pacientes que viven en residencias o en ancianos hospitalizados la bacteriuria es más frecuente y se iguala en ambos sexos[10]. Este trastorno suele desaparecer de forma espontánea sin intervención en los ancianos[11].

La bacteriuria asintomática en ancianos no precisa antibioterapia[6]. Los ancianos con discapacidad funcional tienen más riesgo de sufrir bacteriuria y también de fallecer como consecuencia de la causa de su discapacidad primaria[12]. Los estudios controlados sobre el tratamiento antibiótico en varones y mujeres ancianos con bacteriuria no han demostrado una menor supervivencia en los casos no tratados. Nicolle y cols.[13] demostraron que el tratamiento de la bacteriuria en varones y mujeres ancianos suele conseguir sólo una eliminación transitoria, y a menudo se complica con efectos secundarios de los fármacos. Aunque la mayoría de las mujeres ancianas que viven en residencias y sufren bacteriuria asintomática pueden padecer afectación de la vía alta, no existen evidencias de que el tratamiento consiga algún beneficio[14].

La etiología de las ITU sintomáticas en los ancianos depende en gran medida del lugar de adquisición de la misma. En los pacientes que residen en comunidad, la distribución de los microorganismos responsables de infección es igual en ancianos y jóvenes, mientras que en los institucionalizados se produce un gran cambio en los patógenos, de forma que un tercio de los casos de ITU o bacteriuria se deben a *Escherichia coli* y otro tanto a especies de *Proteus*. Se observa un incremento en 6 veces de la frecuencia de infecciones por especies de *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* respecto de enfermos no institucionalizados. Hasta un 25% de estas infecciones se deben a varios microorganismos[11]. Se ha descrito un exceso significativo de infecciones por microorganismos grampositivos en los varones ancianos con ITU[12]. Varios estudios han demostrado que la bacteriuria es transitoria y que los microorganismos responsables cambian a menudo[11,15-19]. El uso frecuente de antibioterapia en las residencias de crónicos es un factor que contribuye sin duda a modificar la etiología de estas infecciones. Los microorganismos recuperados y la susceptibilidad de los aislados parecen depender de la exposición del enfermo a los antibióticos.

La piuria no es un marcador fiable de la bacteriuria. En los estudios de Baldassarre y Kaye[12], un 60,9% de 133 mujeres con piuria no mostró bacteriuria. Por el contrario, de las 184 mujeres sin piuria, sólo el 4,3% presentó bacteriuria[12]. La no presencia de piuria en mujeres es un potente predictor de ausencia de infección.

La ITU sintomática se debe tratar siempre en los pacientes ancianos. La selección de antibióticos debe venir determinada por una muestra de orina teñida con Gram y por la anamnesis del enfermo. La estancia en residencia, un ingreso hospitalario reciente, los antecedentes de antibioterapia y de ITU múltiples se asocian a microorganismos más resistentes. Los enterococos y *Staphyloccus aureus* provocan una minoría importante de infecciones en pacientes ancianos. Como muchos de los fármacos empleados en el tratamiento de las infecciones por gramnegativos no resultan eficaces frente a estos microorganismos, es importante descartar que sean los responsables mediante un Gram de orina.

En los ancianos con una infección urinaria alta es más frecuente la inestabilidad hemodinámica que en los pacientes más jóvenes[20,21], y es habitual que la antibioterapia parenteral y la hospitalización sean apropiadas. Si se reconocen microorganismos positivos con Gram en la orina, la vancomicina será el mejor tratamiento empírico. En las infecciones por gramnegativos una buena opción inicial es una cefalosporina de tercera generación u otro β-lactámico (como ticarcilina-clavulanato) o ciprofloxacino. Los pacientes con alto riesgo de padecer una infección por microorganismo resistente deben recibir un tratamiento inicial con un β-lactámico de amplio espectro o un carbapenem

*Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

y un aminoglucósido, empezando con una dosis baja (1 mg/kg/día) hasta conseguir niveles de aminoglucósidos. Tanto en infecciones por gramnegativos como por grampositivos, el tratamiento definitivo se debe decidir según los estudios de susceptibilidad. Igual que sucede con los pacientes más jóvenes, la falta de resolución de los síntomas (escalofríos, fiebre), la persistencia de la lumbalgia o la positividad mantenida de los urocultivos obligan a realizar una valoración cuidadosa para descartar obstrucción o un absceso perirrenal.

La prevención de las ITU recidivantes en mujeres mayores se ha valorado en tres estudios. Raz y Stamm[22] encontraron que la administración intravaginal de estriol en mujeres posmenopáusicas se asoció a una reducción de la colonización por enterobacterias y a menos infecciones. Ouslander y cols. no encontraron efecto sobre la incidencia de bacteriuria en un ensayo controlado con placebo en el que se administró a mujeres ancianas institucionalizadas un tratamiento con estrógenos y progesterona orales durante 6 meses[23]. Raz y cols. compararon los pesarios vaginales con estriol con la administración de nitrofurantoína oral como prevención de las ITU repetidas en ancianas[24]. El pesario mostró una eficacia significativamente inferior a la nitrofurantoína en la prevención de la infección. Una revisión Cochrane reciente concluyó que la administración regular de zumo de grosella reducía la incidencia de ITU en mujeres con infecciones recurrentes[25]. Estudios realizados en ancianos han demostrado que este tipo de zumo reduce la incidencia de bacteriuria[26] pero no de ITU[27].

Las sondas urinarias representan una causa importante de ITU en ancianos[28]. Estos dispositivos deben ser evitados siempre que sea posible. Casi todos los pacientes con una sonda permanente durante 30 días o más sufren bacteriuria, aunque sólo un pequeño porcentaje padece síntomas de infección. Por el contrario, dos terceras partes de las enfermedades febriles en pacientes ancianos sondados son consecuencia de las ITU[29]. Warren y cols.[30] han demostrado que la mortalidad asociada a la infección en mujeres ancianas con bacteriuria sólo afecta a las muy debilitadas. Cuando se desarrollan infecciones sintomáticas en pacientes con sondas permanentes, se deben tratar de forma empírica según se describió antes. Aunque se suele recomendar la retirada de la sonda, existen pocas evidencias sobre la necesidad de hacerlo como parte del tratamiento de las ITU asociadas a la sonda. No está claro que el sondaje intermitente se asocie a una reducción de la frecuencia de bacteriuria o a infecciones sintomáticas[31,32]. Los colectores urinarios se asocian menos a bacteriuria o a ITU sintomática que las sondas permanentes[33].

La cistitis (que cursa con disuria, urgencia y frecuencia en un paciente afebril en general) se trata mejor con un ciclo corto de antibioterapia (3 días). Aunque se requieren más datos sobre la eficacia de un ciclo de tratamiento corto en las infecciones urinarias bajas en ancianos, se consigue reducir el coste y las complicaciones, y parece que la frecuencia de curaciones es similar a la obtenida con ciclos más prolongados de tratamiento[34,35]. El que se prescribe con dosis únicas resulta menos eficaz que el tratamiento durante 3 o 6 días, pero el paciente lo acepta mejor en general[35]. El tratamiento corto sólo se admite en mujeres, ya que los varones (que tienen riesgo de existencia de un foco prostático de infección) deben recibir tratamiento durante al menos 10-14 días[10]. Un estudio aleatorizado prospectivo reciente en varones demostró que el tratamiento con ciprofloxacino oral durante 2 semanas (500 mg dos veces diarias) es tan eficaz como el tratamiento durante 4 semanas. Dos tercios de las personas tenían más de 50 años[36]. Los fármacos adecuados para la cistitis son trimetoprima-sulfametoxazol y una de las quinolonas.

Neumonía

La asociación entre envejecimiento y neumonía se conoce desde hace muchos años. Sir William Osler (que falleció por una neumonía bacteriana) describió en su libro la enfermedad como «una amiga de los ancianos»[37]. Marrie[38] señaló que la neumonía adquirida en la comunidad afectaba 50 veces más a los pacientes mayores de 75 años que a los jóvenes de 15-19 años. Las tasas de hospitalización por neumonía también han aumentado de forma significativa durante los últimos 15 años[39]. La frecuencia de neumonía es 6-10 veces más elevada en los ancianos que viven en residencias para crónicos que en los que habitan en comunidad[40]. Además de su importante mortalidad, las neumonías resultan más caras de tratar en ancianos debido a la mayor duración del ingreso[41]. Por otra parte, a menudo anteceden a la muerte: según un estudio, la mitad de los ancianos con neumonía adquirida en comunidad fallecieron al año siguiente[42].

Streptococcus pneumoniae, los bacilos gramnegativos entéricos, *Haemophilus influenzae* y *S. aureus* son las bacterias identificadas con más frecuencia en estudios recientes sobre ancianos hospitalizados por neumonía[43]. Aunque la mayor parte de los estudios sobre la etiología de la neumonía en ancianos se ven limitados por el uso del esputo expectorado como fuente de cultivo, en general, tanto a nivel comunitario como institucional parece que los ancianos presentan más riesgo de infección pulmonar por microorganismos gramnegativos y *S. aureus*[43].

En pacientes de edad avanzada se identifican cada vez más orígenes no bacterianos en las neumonías. El virus respiratorio sincitial se ha descrito recientemente como uno de estos agentes[44,45]. Estas infecciones, que se producen sobre todo en residencias, a menudo son de inicio rápido y pueden ser muy similares clínicamente a las infecciones de origen gripal[46].

Algunos estudios han detectado que los rinovirus pueden asociarse a enfermedades del tracto respiratorio inferior en ancianos, pero se desconoce su importancia global[47]. El metapneumovirus humano también se ha identificado en estos pacientes[48]. Este microorganismo se detectó en el 4% de 193 adultos hospitalizados consecutivamente por neumonía[49]. *Chlamydophila pneumoniae* dio origen a un brote de infecciones respiratorias en una residencia[50].

Igual que sucede con otras infecciones en los ancianos, la presentación clínica de la neumonía en estos pacientes suele ser poco llamativa. Las temperaturas de los ancianos con neumonía por neumococo y bacteriemia son generalmente menores que en los jóvenes, y la tos y la fiebre pueden faltar en estos ancianos con neumonía[51]. Los enfermos muy ancianos (>80 años) tienen más riesgo de estar afebriles y sufrir sólo alteraciones del estado mental y menos riesgo de presentar dolor torácico pleurítico, cefaleas o mialgia que los jóvenes[52].

Es importante cultivar la sangre y el esputo de los ancianos con sospecha de neumonía. Sin embargo, resulta difícil conseguir muestras de esputo y en los enfermos ancianos graves puede resultar adecuado obtener muestras para cultivo que no atraviesen la orofaringe (como las de lavado broncoalveolar o usando un cepillo protegido). Estas técnicas invasivas de obtención de esputo se usan cuando se sospechan microorganismos distintos de los habituales.

El tratamiento empírico de la neumonía en los ancianos se realiza con un antibiótico eficaz frente a un amplio espectro de microorganismos responsables posibles[53]. Una de las cefalosporinas de tercera generación con buena actividad frente a *S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae* y otros microorganismos gramnegativos frecuentes (como cefotaxima o ceftriaxona) resulta apropiada para las infecciones adquiridas en la comunidad de pacientes hospitalizados. Las normas de la Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (IDSA-ATS Guidelines)[54] recomiendan la adición de azitromicina o el uso de una fluoroquinolona para cubrir bacterias atípicas, como *Legionella pneumophila* y *C. pneumoniae*.

Entre los pacientes hospitalizados, los mayores de 65 años desarrollan neumonía con una frecuencia doble que los más jóvenes[55]. Los factores de riesgo de neumonía nosocomial son: un mal estado de nutrición, intubación endotraqueal y enfermedad neuromuscular. Es interesante destacar que la mortalidad de los pacientes con enfermedad respiratoria de la unidad de cuidados intensivos no se puede predecir sólo en función de la edad, sino que depende de las patologías asociadas[56]. En las infecciones adquiridas en el hospital se debe emplear un antibiótico de amplio espectro inicial que cubra *P. aeruginosa* (como un carbapenem o un β-lactámico de amplio espectro y un aminoglucósido). Aunque los datos publicados sobre estudios en ancianos son limitados hasta el momento, las quinolonas de amplio espectro constituyen sustancias prometedoras para la neumonía adquirida en residencias. Se puede mejorar el pronóstico clínico si se realiza tratamiento sin traslado al hospital[57].

Es muy importante tratar de prevenir la neumonía, sobre todo en los ancianos frágiles. Entre las medidas se incluyen la vacunación con

vacuna de polisacáridos de neumococos y de la gripe[58]. Ambas vacunas se están empleando cada vez más. Un estudio realizado en 1999 sobre adultos estadounidenses de 65 años o más demostró que el 66,9% de ellos había sido vacunado contra la gripe el año anterior y que el 54,1% había sido vacunado contra neumococo alguna vez[59].

Se han acumulado datos con rapidez a favor de la utilidad de la vacuna contra la gripe en los ancianos. Los estudios de cohortes sobre ancianos tratados en organizaciones de asistencia controlada han demostrado una reducción importante de la incidencia de hospitalizaciones y muertes entre los enfermos vacunados contra la gripe[60,61]. Las máximas reducciones se observaron en los pacientes de mayor riesgo. Los estudios también han constatado una reducción de la mortalidad por causas distintas de la gripe (enfermedades cardíacas e ictus) en los ancianos vacunados[62,63]. Dos estudios recientes alcanzaron conclusiones dispares respecto al impacto de la vacuna de la gripe en la frecuencia de neumonías adquiridas en la comunidad observadas en la población anciana[64,65].

Los métodos para controlar la gripe durante una epidemia deben incluir la evitación de los contactos entre ancianos y pacientes con síntomas respiratorios. El uso de amantadina, rimantadina u oseltamivir puede reducir la duración de la infección por virus de la gripe y prevenir el desarrollo de la enfermedad cuando se administra como profilaxis en pacientes de residencias[66].

Es menos clara la evidencia a favor de que la vacuna con polisacáridos de neumococo reduzca la morbimortalidad de la enfermedad producida por *S. pneumoniae* en los ancianos[67]. Un estudio reciente sobre una cohorte de 47.000 personas de 65 años o más demostró una reducción del riesgo de bacteriemia neumocócica mediante la vacunación, pero el riesgo de neumonía no se modificó[68]. Una revisión de metaanálisis llegó a la misma conclusión[69]. Los datos de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) indican que la infección invasiva por neumococos se ha reducido en los ancianos entre 1996 y 2001. Se cree que esta disminución se debe al uso de vacunas de polisacáridos en niños pequeños, lo que se asocia a un beneficio en los ancianos que contactan con ellos[70].

Tuberculosis

La tuberculosis es la enfermedad notificable más habitual entre los mayores de 65 años[71]. Un 19% de los casos de tuberculosis acaecidos en EE.UU. en 2007 se produjo en pacientes de este grupo de edad[72]. En la comunidad de ancianos la incidencia es el doble que en la población general, mientras que entre los ancianos que viven en residencias llega al cuádruple que en la comunidad.

El desarrollo de esta enfermedad en ancianos parece reflejar una reactivación de la infección adquirida durante la juventud y se debe a una reducción de la inmunidad celular por el envejecimiento. Además, la mala nutrición, el incremento de la incidencia de diabetes y otras enfermedades propias de los ancianos junto con el tratamiento con corticoides pueden agravar la inmunodeficiencia y aumentar el riesgo de reactivación de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

Las pruebas para la tuberculosis se llevan a cabo en general antes del ingreso en residencias para crónicos. Estas pruebas se realizan mediante la administración intradérmica de derivado proteico purificado (prueba de Mantoux). Se recomienda una técnica en dos pasos en estos pacientes dado que en estas instituciones se realizan las pruebas cutáneas habituales[73]. Cuando el paciente tiene resultados positivos en la prueba de derivados proteicos purificados, se deben realizar radiografías de tórax y repetirlas de forma regular. Las pruebas de tuberculina y las radiografías de tórax de seguimiento se realizan con una frecuencia determinada en función de la prevalencia de tuberculosis en la comunidad (por lo general cada 6-24 meses). Los pacientes con prueba de tuberculina positiva deben ser sometidos a estrecho seguimiento[74]. Una pérdida de peso o fiebre no explicada, los síntomas pulmonares, las adenopatías no explicadas o los cambios en la función renal deben orientarnos sobre una posible tuberculosis activa.

La clave para el diagnóstico de la tuberculosis en pacientes ancianos consiste en mantener un elevado índice de sospecha. La prueba de la tuberculina puede ser más a menudo negativa en ancianos con tuberculosis activa que en personas jóvenes[75]. También es importante recordar que algunas manifestaciones pueden ser atípicas[76]. Un reciente metaanálisis observó una frecuencia significativamente menor de fiebre, sudoración nocturna y hemoptisis en pacientes mayores de 60 años[75]. Tres de cada 4 ancianos con tuberculosis muestran afectación pulmonar, aunque la cavitación es menos frecuente que en pacientes más jóvenes[77,78].

Las directrices en el tratamiento de la tuberculosis latente con isoniazida no son específicas según la edad[79]. La toxicidad de este fármaco en el anciano es infrecuente y no debe representar una limitación para utilizarlo[74]. Para más información sobre el tratamiento de la tuberculosis véase el capítulo 250.

Úlceras por decúbito e infecciones cutáneas

Las úlceras por decúbito son más frecuentes entre los ancianos gravemente discapacitados y resultan muy difíciles de tratar. En un estudio reciente realizado en ancianos de residencias de Baltimore se observó una prevalencia de este trastorno del 26,2% en el momento del ingreso[80]. La incidencia aumenta con la edad[81]. Las úlceras por decúbito tienen lugar sobre todo en pacientes con trastornos de la motilidad y la causa más habitual es la necrosis de la piel secundaria a isquemia[82]. La úlcera que se produce se puede asociar a una serie de complicaciones infecciosas, que en orden de frecuencia decreciente son: infecciones locales, celulitis de tejidos adyacentes, osteomielitis contigua y bacteriemia[83].

La American Geriatric Society y otros grupos han publicado pautas para la prevención de las úlceras por decúbito en adultos[84]. Los principales componentes son la monitorización de los pacientes de riesgo, la reducción de la exposición de la piel a la presión, el mantenimiento de la piel seca y limpia y un adecuado estado nutricional.

La mayor parte de las úlceras por decúbito en ancianos contienen múltiples microorganismos cuando se cultivan. Los aerobios que con más frecuencia se recuperan son estafilococos, enterococos, *Proteus mirabilis, E. coli* y especies de *Pseudomonas*. Además, se encuentran a menudo anaerobios, como *Peptostreptococcus, Bacteroides fragilis* y especies de *Clostridium*. Resulta difícil realizar un diagnóstico microbiológico exacto. Muchos de los problemas que se plantean a la hora de determinar la bacteriología en una úlcera por decúbito infectada son los mismos que aparecen al valorar una infección en las úlceras del pie diabético. Los frotis de las úlceras suelen mostrar microorganismos colonizadores, pero no los verdaderos responsables de la infección, por lo que puede resultar adecuado realizar una aspiración de los márgenes o la base de la úlcera, atravesando con la aguja la piel intacta.

El tratamiento de las úlceras por decúbito consiste en descarga de los puntos de presión, alimentación adecuada y desbridamiento[85]. Se han empleado distintas terapias y no existen claras evidencias a favor de una u otra[86]. Los agentes antimicrobianos tópicos no han demostrados ser eficaces. La antibioterapia sistémica debe reservarse para las úlceras infectadas.

Se han sugerido una serie de regímenes terapéuticos empíricos de antibioterapia para los pacientes con celulitis, osteomielitis o bacteriemia asociada a las úlceras por decúbito. La bacteriemia en estos casos se suele deber a *P. mirabilis, S. aureus* o *B. fragilis*[83]. En general, cualquier régimen activo frente a la mayoría de los microorganismos que suelen ser responsables resulta adecuado. Aunque normalmente se recomiendan ciclos de 10-14 días, no se han realizado estudios para definir bien la duración del tratamiento. Si bien una inanición evolucionada es la causa más frecuente de falta de curación de estas lesiones, se debe descartar siempre la osteomielitis mediante una exploración física y radiológica. Si existe una osteomielitis se debe ampliar la duración del tratamiento. Se ha publicado una revisión exhaustiva del tratamiento de las úlceras por decúbito infectadas[87].

Algunos tipos de celulitis pueden ser más graves y causar una mortalidad más elevada en los ancianos que en los jóvenes. Se han descrito epidemias de infección cutánea por estreptococos β-hemolíticos del grupo A asociadas a bacteriemia en residencias de ancianos de EE.UU.[88,89]. La infección invasiva por estreptococos del grupo B se presenta sobre todo en ancianos y su incidencia ha aumentado en los últimos años[90]. Como muchas de estas infecciones resultan mortales y suponen un alto coste de tratamiento hospitalario, se debe realizar un

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tratamiento precoz de todas las infecciones cutáneas en los ancianos. Las infecciones de piel y tejidos blandos son habituales en las residencias. En un reciente estudio sueco sobre infecciones en un grupo de 58 residencias, en el 16% de los casos estaban afectados los tejidos blandos y la piel[91]. El herpes zóster constituye otra infección especialmente frecuente en los ancianos y se suele asociar a dolor grave y prolongado. La patogenia y el tratamiento de este cuadro se abordan en otro lugar de esta obra (v. cap. 137).

Bacteriemia

Dada la elevada prevalencia de enfermedades crónicas en los ancianos las bacteriemias son más habituales y causan más muertes[92,93]. Las bacteriemias hospitalaria y comunitaria son más frecuentes en los ancianos[94]. En un estudio basado en la National Hospital Discharge Survey los pacientes mayores de 65 años presentaban una frecuencia de sepsis 13 veces superior[92].

Una serie de estudios han descrito que los ancianos tienen una respuesta atenuada ante la bacteriemia. Parece claro que estos pacientes pueden sufrir una bacteriemia y seguir afebriles[95]. Un porcentaje significativo de estos ancianos pueden no presentar neutrofilia[96]. La debilidad y el estado mental alterado son en ocasiones los síntomas de presentación.

Las principales fuentes de la bacteriemia adquirida en la comunidad en ancianos son, por orden decreciente de frecuencia, la vía urinaria, lesiones intraabdominales y los pulmones[97]. En las residencias para crónicos, el origen más frecuente es la vía urinaria seguida del aparato respiratorio[98]. Los microorganismos que se aíslan más a menudo en los pacientes con bacteriemia asociada a un origen cutáneo son *S. aureus, Staphylococcus epidermidis,* bacterias entéricas gramnegativas y anaerobios[97]. Las bacterias originadas en la vía urinaria suelen ser bacterias entéricas gramnegativas o enterococos, mientras que las procedentes de la vía biliar son en general bacterias entéricas gramnegativas o anaerobios, y las del aparato respiratorio son sobre todo *H. influenzae, S. pneumoniae*, estreptococos del grupo B o bacterias entéricas gramnegativas. La bacteriemia por estreptococos del grupo G (en general de origen cutáneo) es especialmente habitual en los ancianos, y en una revisión reciente la edad mediana de estos pacientes fue de 72 años[99].

Dado el mayor riesgo de complicaciones y la mayor mortalidad en los pacientes ancianos, éstos se deben tratar en cuanto se plantee el diagnóstico de bacteriemia. La selección del antibiótico adecuado depende de los mismos principios que en las personas más jóvenes. Es importante recordar que los ancianos eliminan la mayoría de los antibióticos con más lentitud que los jóvenes y es preciso ajustar la dosis en consecuencia. Los aminoglucósidos, por el mayor riesgo de toxicidad con la edad, se deben emplear con precaución[100].

Endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa es extremadamente habitual en los ancianos. En muchos de los estudios recientes sobre endocarditis, más del 50% de los pacientes tiene al menos 60 años[101-103]. Este aumento de la incidencia de endocarditis en ancianos parece relacionarse con la supervivencia más prolongada de los enfermos con valvulopatías y con la aplicación de prótesis valvulares cardíacas, dispositivos de monitorización intravascular y materiales implantados de manera quirúrgica.

El diagnóstico de endocarditis infecciosa puede resultar especialmente difícil en los ancianos. A menudo los signos y síntomas son inespecíficos y la única evidencia de infección puede ser debilidad, pérdida de peso, malestar o confusión. Un reciente estudio observó que los nódulos de Osler son menos frecuentes en los ancianos que en los jóvenes[104]. En un estudio, más de dos terceras partes de los casos de endocarditis en ancianos fueron mal diagnosticados en el momento del ingreso[105]. Las manifestaciones musculoesqueléticas se suelen confundir con trastornos reumatológicos primarios y los soplos cardíacos se consideran benignos o secuelas de una lesión calcificada del envejecimiento.

Varios estudios sugieren que los pacientes ancianos tienen una mayor incidencia de endocarditis por microorganismos grampositivos[101,102,104]. Entre ellos se incluye *Enterococcus faecalis* (en general de origen urinario) y *Streptococcus bovis* (en general de origen colónico)[104,105]. Es importante recordar la asociación entre *S. bovis* y el carcinoma digestivo. En los pacientes con prótesis valvulares existe elevado riesgo de que la infección se produzca por estafilococos o enterococos.

Aunque el tratamiento de la endocarditis infecciosa en el anciano no es distinto que en el joven (v. cap. 77), se deben recordar dos aspectos. En primer lugar, los antimicrobianos se eliminan con más lentitud en los ancianos que en los jóvenes, por lo que se debe ajustar y controlar la dosis de los fármacos con capacidad tóxica. En segundo lugar, los ancianos no toleran bien los ingresos prolongados en el hospital, de forma que se debe tratar de realizar el tratamiento parenteral de manera ambulatoria. Como en los pacientes más jóvenes, es necesaria una observación cuidadosa para evitar posibles complicaciones, incluidos episodios recurrentes de fiebre e insuficiencia cardíaca congestiva.

En los ancianos se produce un aumento de la frecuencia de complicaciones cardíacas de la endocarditis, como la insuficiencia cardíaca congestiva, como consecuencia de causas no valvulares de descompensación, como infarto de miocardio, alteraciones de la conducción, arritmias, miocarditis o abscesos miocárdicos. Los ancianos presentan más riesgo de embolización arterial, que es la segunda complicación más frecuente de la endocarditis infecciosa. La mortalidad asociada a endocarditis infecciosa es notablemente más alta en los ancianos que en los jóvenes y es habitual que el enfermo anciano sufra una discapacidad permanente o requiera cuidados a largo plazo tras este proceso[104,105].

La profilaxis antibiótica para evitar el desarrollo de endocarditis resulta esencial en los ancianos. Este tema se ha abordado en un consenso para la profilaxis desarrollado por la American Heart Association[106] (v. cap. 80).

Diarrea infecciosa

La diarrea es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los ancianos. Un estudio demostró que el 51% de las muertes producidas por diarrea en un período de 9 años afectó a pacientes mayores de 74 años[107]. Un número desproporcionadamente elevado de estas muertes por diarrea se produjo en pacientes que vivían en residencias de ancianos[10].

Los pacientes mayores parecen tener más riesgo de sufrir infecciones por *Salmonella* secundarias a aclorhidria, menor motilidad intestinal relacionada con los medicamentos, enfermedades digestivas asociadas o empleo más frecuente de antibióticos. Algunos autores han sugerido que los pacientes mayores de 50 años deben recibir antibióticos en caso de gastroenteritis por *Salmonella* no complicada. Esto se debe a que los ancianos toleran mal esta infección y, cuando desarrollan una bacteriemia, pueden tener más riesgo de infección vascular por salmonelas. Las quinolonas han adquirido un papel importante en el tratamiento empírico de las gastroenteritis agudas cuando se sospecha un origen bacteriano, y este tipo de fármacos suele ser eficaz contra las especies de *Salmonella*.

Como los antibióticos acortan la duración de la gastroenteritis por *Shigella,* está indicado el tratamiento para reducir los trastornos hidroelectrolíticos en los ancianos. Los antibióticos también se recomiendan para la diarrea producida por *Campylobacter jejuni, E. coli* invasiva, *Vibrio parahaemolyticus* y *Yersinia enterocolitica* (v. cap. 93).

En las residencias se producen frecuentes brotes de diarrea en los meses de invierno y como agentes implicados se han detectado norovirus y rotavirus[108]. Los norovirus, los causantes más habituales de gastroenteritis en la comunidad de origen no bacteriano, constituyen un origen frecuente de brotes de diarrea y vómitos en instituciones de larga estancia. La transmisión de los virus, que son infecciosos en inóculos bajos y relativamente resistentes a desinfectantes de uso corriente, se realiza vía fecal-oral, por vía aérea a partir de vómitos y por los alimentos. En un estudio reciente con voluntarios de edad avanzada se indicaba que la mediana de tiempo para la diseminación viral era de 28,7 días[109]. Mientras que la mediana de duración de la enfermedad en el entorno clínico es de tres días, un estudio observó que el 40% de los pacientes de 85 o más años permanecían sintomáticos después de 4 días[110]. Se han publicado casos de muertes en ancianos

residentes en centros de crónicos[111]. Los aseos compartidos, la excreción persistente de virus, los pacientes incontinentes y las limitaciones para el lavado de manos son factores que favorecen los brotes de norovirus en residencias.

También existen abundantes datos que vinculan la diarrea por *Clostridium difficile* con la estancia prolongada en residencias[112]. Este microorganismo se reconoce cada vez más como responsable de casos de diarrea esporádica en ancianos y es el que se ha notificado más frecuentemente como responsable de la diarrea en ancianos en Reino Unido[113]. En un estudio estadounidense reciente se observó que el promedio de edad de los pacientes con *C. difficile* era de 67,6 años. La mortalidad crecía bruscamente a medida que avanzaba la edad, con tasas multiplicadas por dos en mayores de 80 años respecto a los pacientes de alrededor de 50 años[114].

E. coli enterohemorrágica (O157:H7) ha provocado brotes de diarrea en residencias[115]. *Cryptosporidium* también es una causa recientemente reconocida de diarrea en ancianos[116]. Un estudio reciente indica que este microorganismo se puede asociar a una forma más grave de enfermedad, con un período de incubación más corto y mayor riesgo de transmisión secundaria en ancianos[117]. Aunque las especies de *Candida* se han relacionado con la diarrea en ancianos[118], parece que la presencia de este microorganismo en las heces, aunque sea en gran cantidad, indica colonización, pero no infección. Los microsporidios se han demostrado recientemente como causa de diarrea crónica en ancianos[119]. Un estudio realizado en China indica que la gravedad de la infestación por anquilostoma depende de la edad[120].

Infecciones del sistema nervioso central

MENINGITIS

Igual que sucede en otras infecciones graves en los ancianos, la mortalidad por caso de meningitis es más elevada que en pacientes jóvenes[121]. Un estudio reciente sobre meningitis por neumococo ha demostrado que la mortalidad en pacientes mayores de 60 años duplica la observada en los jóvenes (36,7% frente al 17,5%)[122].

Está bien establecido que los microorganismos que producen meningitis en los ancianos son distintos de los responsables de este proceso en jóvenes[123]. Las principales causas de meningitis en los ancianos son *S. pneumoniae, Listeria monocytogenes,* bacilos gramnegativos y *Streptococcus agalactiae.* La enfermedad producida por *Neisseria meningitidis* y *H. influenzae* es poco frecuente en los ancianos[124,125]. Como se ha observado en numerosos estudios, la meningitis viral también es poco habitual en los ancianos.

Los signos y síntomas de la meningitis bacteriana están atenuados en esta población. Es frecuente encontrar rigidez de nuca en los ancianos que no sufren meningitis bacteriana[126,127]. Estos enfermos suelen tener otras alteraciones neurológicas asociadas. La rigidez de nuca en ancianos sin otras alteraciones neurológicas no debe ser clasificada como «artrosis de columna cervical», sino que se debe descartar una meningitis con las pruebas necesarias. Otros síntomas que sugieren este diagnóstico son las alteraciones del nivel de consciencia y la fiebre[128]. En un estudio reciente se observó que era más frecuente la combinación de fiebre, rigidez de cuello y alteración de la consciencia en ancianos que en pacientes jóvenes[123].

Varias revisiones sobre el tema de la meningitis han indicado que las alteraciones de pacientes ancianos no se diferencian de las observadas en jóvenes. Sin embargo, las complicaciones son mucho más habituales en los ancianos[123-126]. Gorse y cols.[125] demostraron que la frecuencia de complicaciones, incluidas las neurológicas, neumonía e ITU, es aproximadamente el doble en pacientes mayores de 65 años que en los jóvenes.

El tratamiento empírico de la meningitis en ancianos debe cubrir *S. pneumoniae, L. monocytogenes* y bacilos gramnegativos. Como *L. monocytogenes* no es sensible a las cefalosporinas, un régimen antibiótico adecuado empírico incluye ampicilina con cefotaxima o ceftriaxona. En regiones con presencia de *S. pneumoniae* resistente a las cefalosporinas, se debe emplear vancomicina de forma empírica hasta conocer los resultados del cultivo y la sensibilidad del microorganismo.

INFECCIONES POR ARBOVIRUS

La infección por virus del Nilo occidental fue reconocida por vez primera en EE.UU. en 1999 y en los años siguientes se ha distribuido ampliamente por todo EE.UU. y Canadá (v. cap. 153). Está claro que este virus muestra predilección por producir infecciones graves en los ancianos. En el brote inicial de 1999 que tuvo lugar en la ciudad de Nueva York, un 88% de los pacientes hospitalizados tenía 50 años o más, y la mediana de edad de la población era de 71 años[127].

La mayor parte de los casos de enfermedad no resultaron aparentes, ni sufrieron síntomas. La fiebre es la única manifestación que aparece en la mitad de los casos sintomáticos. En un estudio sobre estos pacientes sólo el 23% tenían 65 años o más[128]. Los datos del brote epidémico de 1999 en Nueva York indican que la frecuencia de lesiones neurológicas graves fue 10 veces mayor en los enfermos de 50-59 años que en los pacientes de 0-19 años, y que esta diferencia llegó a ser 43 veces mayor al compararlos con enfermos de 80 años o más. Los mismos datos de esta epidemia indican que el riesgo de fallecer por la enfermedad fue 9 veces más alto en los enfermos de 75 años o más que en las personas jóvenes[129]. La base de este aumento de la gravedad del proceso en los ancianos se ignora y contrasta de forma clara con lo que sucede en otras infecciones por arbovirus. Un estudio reciente señala más tiempo de recuperación (>1 año) en el caso de los ancianos con meningoencefalitis[130]. La lesión neurológica focal puede no ser habitual en este grupo de edad[131].

Artritis séptica

En un estudio reciente un 61% de los pacientes con artritis séptica tenían más de 60 años[132]. La mortalidad en estos ancianos es más elevada y la recuperación de la funcionalidad articular menos satisfactoria. La artritis séptica se asocia a una artritis reumatoide de base, a articulaciones protésicas o a artritis degenerativa[133]. Estas asociaciones, así como la descrita con enfermedades como la diabetes mellitus y los tumores malignos o tratamientos como los citotóxicos o los corticoides, sugieren que los defectos inmunológicos intervienen en la patogenia de la artritis séptica en los ancianos.

La articulación de la rodilla es la que con más frecuencia se ve afectada, seguida de las articulaciones de la muñeca y el hombro. Aunque la mayoría de los ancianos con artritis séptica refiere una articulación tumefacta y dolorosa, a diferencia de lo que sucede en los pacientes jóvenes, no suelen presentar una inmovilización completa por el dolor o el espasmo muscular. Gavet y cols. observaron que casi la mitad de los casos no presentó leucocitosis[132]. Como sucede en pacientes más jóvenes, el microorganismo aislado más a menudo es *S. aureus*, aunque los bacilos gramnegativos son otras causas habituales en ancianos. Además, la artritis séptica se asocia con mayor frecuencia a osteomielitis en los ancianos.

Fiebre y fiebre de origen desconocido

Muchos ancianos tienen una temperatura corporal inferior a la que se considera normal en general y presentan una menor respuesta febril frente a las infecciones[134,135]. Una temperatura oral en ancianos superior a 37 °C se debe considerar elevada. Sin embargo, un 95% de los ancianos con infecciones muestra algún tipo de reacción febril[136]. Un estudio valoró la importancia de la fiebre en 470 ancianos atendidos de forma consecutiva en un servicio de urgencias con temperaturas de 37 °C o superiores[137]. Tres cuartas partes de los enfermos fueron clasificados por estos autores como gravemente enfermos. Los diagnósticos más habituales fueron neumonía (24%), ITU (21,7%) y septicemia (12,8%). Muchos de estos pacientes no tenían fiebre, taquicardia, leucocitosis ni taquipnea.

Se han publicado dos revisiones recientes de fiebre de origen desconocido (FOD) en ancianos[138,139]. Ambas apuntan a que los procesos inflamatorios no infecciosos (es decir, enfermedades reumáticas) constituyen en este grupo de pacientes una etiología de FOD tan frecuente como las infecciones. La arteritis temporal y la polimialgia reumática son los dos trastornos reumáticos más frecuentes en este grupo de edad. La tuberculosis fue la infección más frecuente en estudios re-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cientes. Una octava parte de los casos se debía a tumores y un 6% se asociaba con medicamentos. En cerca del 13% no hubo diagnóstico.

Consideraciones antimicrobianas

Aunque los ancianos constituyen el grupo que más a menudo recibe antibioterapia durante su hospitalización o en las residencias, la mayor parte de la información sobre la influencia de la edad en la farmacocinética y la toxicidad de los antimicrobianos es relativamente reciente[140,141]. Los cambios fisiológicos que acompañan al envejecimiento pueden afectar de forma significativa a la absorción, la distribución, la unión a las proteínas plasmáticas, el metabolismo o la eliminación de muchos antibióticos. El riesgo de toxicidad de algunos de ellos está aumentado también en los ancianos. Se han estudiado mucho los antibióticos más recientes en esta población. El fenómeno de polifarmacia, tan frecuente en este grupo de edad, incrementa en gran medida el riesgo de interacciones farmacológicas. Se han publicado extensos trabajos sobre el uso de antibióticos en las residencias y la manera de mejorar su aplicación[142-144].

Pocos estudios han analizado la relación entre la edad y la prevalencia de infecciones producidas por microorganismos resistentes a antibióticos. Recientes datos de EE.UU. demuestran un importante incremento del uso de fluoroquinolonas en los pacientes mayores[145]. Un estudio japonés indica que está aumentando la prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas de forma llamativa con la edad[146]. Dado el uso frecuente de fluoroquinolonas como tratamiento de las ITU y la neumonía en los ancianos, se puede esperar que se incrementen las resistencias de *S. pneumoniae* y otros microorganismos frente a esta clase de antibióticos, lo que se convertirá en un problema fundamental en este grupo de edad. La puesta en marcha de una norma de reducción de fluoroquinolonas en Ontario no provocó un aumento global de ingresos hospitalarios por causas infecciosas en la población anciana[147]. Sin embargo, sí aumentaron los ingresos debidos a infecciones del tracto urinario de forma significativa respecto a las cifras previstas ($p < 0{,}01$).

Es habitual que los ancianos al final de su vida sufran infecciones y necesiten antibioterapia. No se ha analizado bien si se deben prescribir antibióticos en esta situación. Se ha realizado una revisión reciente de este tema y de las consideraciones éticas que asocia[148].

Vacunaciones

Recientemente se ha revisado la información fundamental sobre las vacunaciones relacionadas con los viajes en ancianos. Aquí sólo recordaremos algunos de los aspectos más importantes. Como ya se ha comentado, muchas de las vacunas no se han analizado en los ancianos[149]. En general, la respuesta de anticuerpos a la mayoría de vacunas está suprimida en los ancianos, lo que posiblemente refleje una atenuación de las respuestas inmunitarias durante el envejecimiento.

Vacunas contra las hepatitis A y B. Los datos sugieren que los títulos de anticuerpos con estas vacunas (de forma separada o combinada) son menores en los ancianos. Una revisión reciente sugería un análisis de anticuerpos tras la vacunación en viajeros de edad avanzada[150].

Vacuna para la fiebre amarilla. Un estudio de los CDC indicó que los pacientes ancianos inmunizados por primera vez tienen un riesgo 4-6 veces mayor respecto a los jóvenes de sufrir una enfermedad grave tras la vacunación de la fiebre amarilla[151]. El mecanismo y la incidencia de esta reacción no se conocen todavía. Los datos del Vaccine Adverse Event Reporting System también indican que estas reacciones son más frecuentes con el envejecimiento[152].

Vacuna contra la rabia. Dos estudios sugieren que los títulos de anticuerpos con la vacuna de la rabia son notablemente menores en los ancianos. Como sucede con las vacunas de la hepatitis, se ignora la importancia de estos hallazgos[153,154].

Vacuna del zóster. El Advisory Committee on Immunization Practices ha propugnado el uso de una vacuna de una cepa viva atenuada en las personas de 60 años o más[155]. La vacuna se recomienda en todas ellas, incluidas las que hayan padecido algún episodio de zóster y las que presenten enfermedades crónicas. La vacuna reduce la incidencia de zóster y de dolor y neuralgia postherpética.

Prevención

Una serie de estudios indican que la edad en sí misma no es un factor de riesgo independiente para muchos tipos de infección. Aunque muchos de los estudios sobre infecciones en ancianos se han realizado con pacientes que sufren alteraciones fisiológicas por la edad (senescencia), la mayoría de los ancianos están sanos y viven de forma independiente en su propia casa. Un 89% de los estadounidenses entre 65 y 74 años tiene una capacidad funcional normal y se encuentran sanos, estado que se mantiene en el 73% de los que tienen entre 75 y 84 años y en el 40% de los que tienen 85 años o más, que siguen envejeciendo con normalidad[4].

La prevención de la infección en los ancianos se considera cada vez más una necesidad para evitar las patologías asociadas y las deficiencias nutricionales, que contribuyen a la patogenia de la infección. Además de las vacunaciones (para la gripe, para el neumococo y para el tétanos), existen evidencias que apoyan la utilidad de la nutrición adecuada, el ejercicio, la participación social y la implicación mantenida en actividades productivas para conseguir una vida larga y rica a nivel cualitativo[4].

BIBLIOGRAFÍA

1. Curns AT, Holman RC, Sejvar JJ, et al. Infectious disease hospitalizations among older adults in the United States from 1990 through 2002. *Arch Intern Med* 2005;**165**:2514-20.
2. Greenberg S. *A profile of older Americans: 2007*. Department of Health and Human Services Administration on Aging.
3. Boockvar KS, Gruber-Baldini AL, Burton L, et al. Outcomes of infection in nursing home residents with and without early hospital transfer. *J Am Geriatr Soc* 2005;**53**:590-6.
4. Meyer KC. Lung infections and aging. *Ageing Res Rev* 2004;**3**:55-67.
5. Crossley K, Peterson PK. Infections in the elderly—New developments. In: Remington JS, Swartz MN, editors. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Malden, Mass.: Blackwell Science; 1998. p. 75-100.
6. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:643-54.
7. Irvine PW, Van Buren N, Crossley K. Causes for hospitalization of nursing home residents: The role of infection. *J Am Geriatr Soc* 1984;**32**:103-7.
8. Norman DC, Toledo SD. Infections in elderly persons. *Clin Geriatr Med* 1992;**8**:713-9.
9. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. p. 582-611.
10. Lipsky BA. Urinary tract infections in men: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 1989;**110**:138-50.
11. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1997;**11**:647-62.
12. Baldassarre JS, Kaye D. Special problems of urinary tract infection in the elderly. *Med Clin North Am* 1991;**75**: 375-90.
13. Nicolle LE, Bjornson J, Harding GK, et al. Bacteriuria in elderly institutionalized men. *N Engl J Med* 1983;**309**:1420-5.
14. Nicolle LE, Mayhew WJ, Bryan L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. *Am J Med* 1987;**83**:27-33.
15. Mims AD, Norman DC, Yamamura RH, et al. Clinically inapparent (asymptomatic) bacteriuria in ambulatory elderly men: Epidemiological, clinical, and microbiological findings. *J Am Geriatr Soc* 1990;**38**:1209-14.
16. Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA, et al. Epidemiology of bacteriuria in an elderly ambulatory population. *Am J Med* 1986;**80**:208-14.
17. Gleckman RA. Urinary tract infection. *Clin Geriatr Med* 1992;**8**:793-819.
18. Kasviki-Charvati P, Drolette-Kefakis B, Papanayiotou PC, et al. Turnover of bacteriuria in old age. *Age Ageing* 1982;**11**: 169-74.
19. Sourander LB, Kasanen A. A 5-year follow-up of bacteriuria in the aged. *Gerontol Clin* 1972;**14**:274-81.
20. Gleckman R, Blagg N, Hibert D, et al. Acute pyelonephritis in the elderly. *South Med J* 1982;**75**:551-4.
21. Tal S, Guller V, Levi S, et al. A. Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. *J Infect* 2005;**50**:296-305.
22. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;**329**:753-6.
23. Ouslander JG, Greendale GA, Uman G, et al. Effects of oral estrogen and progestin on the lower urinary tract among female nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2001;**49**: 803-7.
24. Raz R, Colodner R, Rohana Y, et al. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1362-8.
25. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008:(1) CD001321.

26. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, et al. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994;**271**: 751-4.
27. McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ, et al. Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age Aging* 2005;**34**:256-61.
28. Warren HW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997;**11**:609-22.
29. Ouslander JG, Schapira M, Schnelle JF, et al. Pyuria and asymptomatic bacteriuria in elderly ambulatory women. *Ann Intern Med* 1989;**110**:404-5.
30. Warren JW, Damron D, Tenney JH, et al. Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with long-term urethral catheters. *J Infect Dis* 1987;**155**:1151-8.
31. Nicolle LE. Prevention and treatment of urinary catheter-related infections in older patients. *Drugs Aging* 1994;**4**:379-91.
32. Tang MW, Kwok TC, Hui E, et al. Intermittent versus indwelling urinary catheterization in older female patients. *Maturitas* 2006;**53**:274-81.
33. Saint S, Kaufman SR, Rogers MA, et al. Condom versus indwelling urinary catheters: A randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2006;**54**:1055-61.
34. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, et al. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: A double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2004;**170**:469-73.
35. Lutters M, Vogt N. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002:CD001535.
36. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: A randomized trial with a 1 year follow-up. *Scand J Infect Dis* 2003;**35**: 34-9.
37. Osler W, editor. *The Principles and Practice of Medicine,* 3rd ed. New York: Appleton; 1898. p. 109.
38. Marrie TJ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in the elderly. *Semin Respir Infect* 1990;**5**:260-8.
39. Fry AM, Shay DK, Holman RC, et al. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002. *JAMA* 2005;**294**:2712-9.
40. Marrie TJ. Pneumonia in the long-term-care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;**23**:159-64.
41. Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance study in Ohio. The community-based pneumonia incidence study group. *Arch Intern Med* 1997;**157**:1709-18.
42. Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, et al. Pneumonia: Still the old man's friend? *Arch Intern Med* 2003;**163**:317-23.
43. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis* 2004;**4**:112-24.
44. Falsey AR. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;**28**:171-81.
45. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:518-24.
46. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Is clinical recognition of respiratory syncytial virus infection in hospitalized elderly and high-risk adults possible? *J Infect Dis* 2007;**195**:1046-51.
47. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, et al. Risk factors for lower respiratory complications of rhinovirus infections in elderly people living in the community: Prospective cohort study. *BMJ* 1996;**313**:1119-23.
48. Falsey AR. Human metapneumovirus infection in adults. *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**(10 suppl):S80-3.
49. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, et al. Viral infection in adults hospitalized with community acquired pneumonia: Prevalence, pathogens and presentation. *Chest* 2008;**134**: 1141-8.
50. Nakashima K, Tanaka T, Kramer MH, et al. Outbreak of chlamydia pneumoniae infection in a Japanese nursing home, 1999-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;**27**:1171-7.
51. Bentley DW. Bacterial pneumonia in the elderly: Clinical features, diagnosis, etiology, and treatment. *Gerontology* 1984;**30**: 297-307.
52. Fernandez-Sabe N, Carratala J, Roson B, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: Causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003;**82**:159-69.
53. Norman DC. Pneumonia in the elderly: Empiric antimicrobial therapy. *Geriatrics* 1991;**46**:26-32.
54. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:S27-72.
55. Hanson LC, Weber DJ, Rutala WA, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1992;**92**:161-6.
56. Heuser MD, Case LD, Ettinger WH. Mortality in intensive care patients with respiratory disease: Is age important? *Arch Intern Med* 1992;**152**:1683-8.
57. Fried TR, Gillick MR, Lipsitz LA. Short-term functional outcomes of long-term care residents with pneumonia treated with and without hospital transfer. *J Am Geriatr Soc* 1997;**45**: 302-6.
58. Monto AS, Terpenning MS. The value of influenza and pneumococcal vaccines in the elderly. *Drugs Aging* 1996;**6**:445-51.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza and pneumococcal vaccination levels among persons aged ≥ 65 years—United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;**50**:532-7.
60. Hak E, Nordin J, Wei F, et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:370-7.
61. Voordouw BC, van der Linden PD, Simonian S, et al. Influenza vaccination in community-dwelling elderly: Impact on mortality and influenza-associated morbidity. *Arch Intern Med* 2003;**163**:1089-94.
62. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;**348**:1322-32.
63. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: A prospective study. *Lancet* 2001;**357**:1008-11.
64. Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, et al. Prevention of community-acquired pneumonia among a cohort of hospitalized elderly: Benefit due to influenza and pneumococcal vaccination not demonstrated. *Vaccine* 2007;**25**:4631-40.
65. Voordouw BC, Sturkenboom MC, Dieleman JP, et al. Annual influenza vaccination in community-dwelling elderly individuals and the risk of lower respiratory tract infections or pneumonia. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1980-5.
66. Arden NH, Patriarca PA, Fasano MB, et al. The roles of vaccination and amantadine prophylaxis in controlling an outbreak of influenza A (H_3N_2) in a nursing home. *Arch Intern Med* 1988;**148**:865-8.
67. Artz AS, Ershler WB, Longo DL. Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. *Clin Microbiol Rev* 2003;**16**: 308-18.
68. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;**348**:1747-55.
69. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: A comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004;**19**:353-63.
70. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;**348**:1737-46.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Ten leading nationally notifiable infectious diseases—United States, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;**45**:883-4.
72. Centers for Disease Control and Prevention. *Reported tuberculosis in the United States, 2007.* Atlanta, Ga.: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2008.
73. Stead WW, Dutt AK. Tuberculosis in elderly persons. *Annu Rev Med* 1991;**42**:267-76.
74. Dutt AK, Stead WW. Tuberculosis. *Clin Geriatr Med* 1992;**8**: 761-75.
75. Perez-Guzman C, Vargas MH, Torres-Cruz A, et al. Does aging modify pulmonary tuberculosis?: A meta-analytical review. *Chest* 1999;**116**:961-9670.
76. Davies P. Tuberculosis in the elderly: Epidemiology and optimal management. *Drugs Aging* 1996;**8**:436-44.
77. Rajagopalan S. Tuberculosis and aging: A global health problem. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1034-9.
78. Perez-Guzman C, Torres Cruz A, Villarreal-Velarde H, et al. Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:1738-40.
79. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;**49**:1-54.
80. Keelaghan E, Margolis D, Zhan M, et al. Prevalence of pressure ulcers in hospital admission among nursing home residents transferred to the hospital. *Wound Repair Regen* 2008;**16**:331-6.
81. Margolis DJ, Bilker W, Knauss J, et al. The incidence and prevalence of pressure ulcers among elderly patients in general medical practice. *Ann Epidemiol* 2002;**12**:321-5.
82. Kertesz D, Chow AW. Infected pressure and diabetic ulcers. *Clin Geriatr Med* 1992;**8**:835-52.
83. Bryan CS, Dew CE, Reynolds KL. Bacteremia associated with decubitus ulcers. *Arch Intern Med* 1983;**143**:2093-5.
84. AGS Clinical Practice Committee. Pressure ulcers in adults: Prediction and prevention. *J Am Geriatr Soc* 1996;**44**: 1118-9.
85. European Pressure Ulcer Advisory Panel. European guidelines for pressure ulcer treatment. ⟨http://www.epuap.org/gltreatment.html⟩.
86. Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, et al. Treatment of pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2008;**300**:2647-62.
87. Livesley NJ, Chow AW. Infected pressure ulcers in elderly individuals. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:1390-6.
88. Auerbach SB, Schwartz B, Williams D, et al. Outbreak of invasive group A streptococcal infections in a nursing home: Lessons on prevention and control. *Arch Intern Med* 1992;**152**:1017-22.
89. Rainbow J, Jewell B, Danila RN, et al. Invasive group a streptococcal disease in nursing homes, Minnesota 1995-2006. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:772-7.
90. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Active Bacterial Core Surveillance / Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008;**299**:2056-65.
91. Petterson E, Vernby A, Molstad S, et al. Infections and antibiotic prescribing in Swedish nursing homes: A cross-sectional study. *Scand J Infect Dis* 2008;**40**:393-8.
92. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006;**34**:15-21.
93. Meyers BR, Sherman E, Mendelson MH, et al. Bloodstream infections in the elderly. *Am J Med* 1989;**86**:379-84.
94. McBean M, Rajamani S. Increasing rates of hospitalization due to septicemia in the US elderly population, 1986-1997. *J Infect Dis* 2001;**183**:596-603.
95. Gleckman R, Hibert D. Afebrile bacteremia: A phenomenon in geriatric patients. *JAMA* 1982;**248**:1478-81.
96. Chassagne P, Perol M-B, Doucet J, et al. Is presentation of bacteremia in the elderly the same as in younger patients? *Am J Med* 1996;**100**:65-70.
97. Leibovici L. Bacteraemia in the very old. *Drugs Aging* 1995;**6**:456-64.
98. Mylotte JM, Tayara A, Goodnough S. Epidemiology of bloodstream infection in nursing home residents: Evaluation in a large cohort from multiple homes. *Clin Infect Dis* 2002;**35**: 1484-90.
99. Lewthwaite P, Parsons HK, Bates CJ, et al. Group G streptococcal bacteraemia: An opportunistic infection associated with immune senescence. *Scand J Infect Dis* 2002;**34**:83-7.
100. Morike K, Schwab M, Klotz U. Use of aminoglycosides in elderly patients. *Drugs Aging* 1997;**10**:259-77.
101. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: Clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987;**83**:626-34.
102. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990: A review of 210 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1993;**72**:90-102.
103. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. *JAMA* 2005;**293**:3022-8.
104. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, et al. Endocarditis in the elderly: Clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2003;**24**:1576-83.
105. Barrau K, Boulamery A, Imbert G, et al. Causative organisms of infective endocarditis according to host status. *Clin Microbiol Infect* 2004;**10**:302-8.
106. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;**116**:1736-54.
107. Lew JF, Glass RI, Gangarosa RE, et al. Diarrheal deaths in the United States, 1979 through 1987. *JAMA* 1991;**265**:3280-4.
108. Augustin AK, Simor AE, Shorrock C, et al. Outbreaks of gastroenteritis due to Norwalk-like virus in two long-term care facilities for the elderly. *Can J Infect Control* 1995;**10**:111-3.
109. Tu ET, Bull RA, Kim MJ, et al. Norovirus excretion in an aged-care setting. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:2119-21.
110. Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, et al. Clinical manifestation of norovirus gastroenteritis in health care settings. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:318-24.
111. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Norovirus activity—United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;**56**:842-6.
112. Bentley DW. *Clostridium difficile*-associated disease in long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;**11**: 434-8.
113. Wilcox MH. Cleaning up *Clostridium difficile* infection. *Lancet* 1996;**348**:767-9.
114. Ricciardi R, Rothenberger DA, Madoff RD, et al. Increasing prevalence and severity of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients in the United States. *Arch Surg* 2007;**142**:624-31.
115. Ryan CA, Tauxe RV, Hosek GW, et al. *Escherichia coli* O157:H7 diarrhea in a nursing home: Clinical, epidemiological, and pathological findings. *J Infect Dis* 1986;**154**:631-8.
116. Neill MA, Rice SK, Ahmad NV, et al. Cryptosporidiosis: An unrecognized cause of diarrhea in elderly hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:168-70.
117. Naumova EN, Egorov AI, Morris RD, et al. The elderly and waterborne *Cryptosporidium* infection: Gastroenteritis hospitalizations before and during the 1993 Milwaukee outbreak. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:418-25.
118. Danna PL, Urban C, Bellin E, et al. Role of *Candida* in pathogenesis of antibiotic-associated diarrhoea in elderly inpatients. *Lancet* 1991;**337**:511-4.
119. Lores B, Lopez-Miragaya I, Arias C, et al. Intestinal microsporidiosis due to *Enterocytozoon bieneusi* in elderly human immunodeficiency virus–negative patients from Vigo, Spain. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:918-21.
120. Bethony J, Chen J, Lin S, et al. Emerging patterns of hookworm infection: Influence of aging on the intensity of *Necator* infection in Hainan Province, People's Republic of China. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:1336-44.
121. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;**351**:1849-59.
122. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003;**126**:1015-25.
123. Choi C. Bacterial meningitis. *Clin Geriatr Med* 1992;**8**: 889-901.
124. Behrman RE, Meyers BR, Mendelson MH, et al. Central nervous system infections in the elderly. *Arch Intern Med* 1989;**149**:1596-9.
125. Gorse GJ, Thrupp LD, Nudleman KL, et al. Bacterial meningitis in the elderly. *Arch Intern Med* 1984;**144**:1603-7.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

126. Choi C. Bacterial meningitis in aging adults. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1380-5.
127. Nash D, Mostashari F, Fine A, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2001;**344**:1807-14.
128. Watson JT, Pertel PE, Jones RC, et al. Clinical characteristics and functional outcomes of West Nile fever. *Ann Intern Med* 2004;**141**:360-5.
129. Peterson LR, Marfin AA. West Nile virus: A primer for the clinician. *Ann Intern Med* 2002;**137**:173-9.
130. Gottfried K, Quinn R, Jones T. Clinical description and follow-up investigation of human West Nile virus cases. *South Med J* 2005;**98**:603-6.
131. Bhangoo S, Chua R, Hammond C, et al. Focal neurological injury caused by West Nile virus infection may occur independent of patient age and premorbid health. *J Neurol Sci* 2005;**234**:93-8.
132. Gavet F, Tournadre A, Soubrier M, et al. Septic arthritis in patients aged 80 and older: A comparison with younger adults. *J Am Geriatr Soc* 2005;**53**:1210-3.
133. McGuire NM, Kauffman CA. Septic arthritis in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1985;**33**:170-4.
134. Gomolin IH, Lester P, Pollack S. Older is colder: observations on body temperature among nursing home subjects. *J Am Med Dir Assoc* 2007;**8**:335-7.
135. Fox RH, MacGibbon R, Davies L, et al. Problem of the old and the cold. *BMJ* 1973;**1**:21-4.
136. McAlpine CH, Martin BJ, Lennox IM, et al. Pyrexia in infection in the elderly. *Age Ageing* 1986;**15**:230-4.
137. Marco CA, Schoenfeld CN, Hansen KN, et al. Fever in geriatric emergency patients: Clinical features associated with serious illness. *Ann Emerg Med* 1995;**26**:18-24.
138. Norman DC, Wong MB, Yoshikawa TT. Fever of unknown origin in older persons. *Infect Dis Clin Am* 2007;**21**:937-45.
139. Tal S, Guller V, Gurevich A. Fever of unknown origin in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007;**23**:649-68.
140. Stalam M, Kaye D. Antibiotic agents in the elderly. *Infect Dis Clin N Am* 2004;**18**:533-49.
141. Herring AR, Williamson JC. Principles of antimicrobial use in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007;**23**:481-97.
142. Monette J, Miller MA, Monnette M, et al. Effect of an educational intervention on optimizing antibiotic prescribing in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2007;**55**:1231-5.
143. O'Fallon E, Harper J, Shaw S, et al. Antibiotic and infection tracking in Minnesota long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2007;**55**:1243-7.
144. Schwartz D, Abiad H, DeMarais PL, et al. An educational intervention to improve antimicrobial use in a hospital-based long-term care facility. *J Am Geriatr Soc* 2007;**55**: 1236-42.
145. Centers for Disease Control and Prevention. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones—United States 1995-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;**50**: 800-4.
146. Yokota S, Sato K, Kuwahara O, et al. Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains occur frequently in elderly patients in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:3311-5.
147. Mamdani M, McNeely D, Evans G, et al. Impact of a fluoroquinolone restriction policy in an elderly population. *Am J Med* 2007;**120**:893-900.
148. Marcus EL, Clarfield AM, Moses AE. Ethical issues relating to the use of antimicrobial therapy in older adults. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1697-705.
149. Leder K, Weller PF, Wilson ME. Travel vaccines and elderly persons: Review of vaccines available in the United States. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1553-66.
150. Genton B, D'Acremont V, Furrer HJ, et al. Hepatitis A vaccines and the elderly. *Travel Med Infect Dis* 2006;**4**:303-12.
151. Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:850-6.
152. Khromova AY, Eidex RB, Weld LH, et al. The Yellow Fever Vaccine Safety Working Group. Yellow fever vaccine: An updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005;**23**:3256-63.
153. Ceddia T, Natellis C, Zigrino AG. Antibody response to rabies vaccine prepared in tissue culture of human diploid cells and inactivated, evaluated in different classes of age. *Ann Sclavo* 1982;**24**:491-5.
154. Mastroeni I, Vescia N, Pompa MG, et al. Immune response of the elderly to rabies vaccine. *Vaccine* 1994;**12**:518-20.
155. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;**57**:1-30.

315 Infecciones en pacientes asplénicos

LARRY I. LUTWICK

Este miembro tiene la capacidad en sí mismo de impedir a un hombre correr. . . Se dice que el bazo puede ser extraído del cuerpo a través de una incisión y que la criatura seguirá viviendo a pesar de ello.

Plinius Secundus

Es posible que Plinio, que vivía en la zona afectada por paludismo del mar Mediterráneo, observara que los bazos aumentados de tamaño debido a la infección por *Plasmodium* alteraban el rendimiento de los atletas[1]. Sus palabras también reflejan sus dificultades para comprender la función del bazo, situación que duró más de 25 siglos. La teoría griega de los humores corporales consideraba que la bilis negra producida en el bazo era la fuente de la melancolía, lo que dio lugar al concepto de «aventar el propio bazo». La asociación con la risa, que se consideraba un proceso terapéutico, también llevó a elaborar la idea profética de que el bazo expurgaba los materiales sucios de la sangre y el espíritu. En general, sin embargo, la opinión generalizada era que este órgano no era esencial y que se podía eliminar sin efectos graves.

El interés por la ausencia del bazo como origen de infecciones graves no se produjo hasta que en 1952, King y Schumacker publicaron un trabajo sobre infecciones con riesgo para la vida en lactantes sometidos a esplenectomía[2]. La relación entre la ausencia o hipofuncionalidad del bazo y la infección grave, que se denominó sepsis postesplenectomía (SPE) o infección masiva postesplenectomía (IMPE), está hoy en día perfectamente documentada como una enfermedad que puede llevar al enfermo de estar sano a morir en un solo día. Estas muertes sépticas, secundarias casi en su mayor parte a ciertas bacterias encapsuladas, son 600 veces más frecuentes que en las personas euesplénicas[3] y están condicionadas por factores como la edad en el momento de la resección del bazo y la causa de la misma.

Causas de la esplenectomía quirúrgica

El reconocimiento de la necesidad de conservar el tejido esplénico ha llevado a adoptar actitudes más conservadoras ante las indicaciones más recientes de resección. Así, por ejemplo, se trata de aplicar técnicas conservadoras en los traumatismos esplénicos además de evitar la esplenectomía en la enfermedad de Hodgkin. La resección sigue siendo importante en el tratamiento de los enfermos con anemias hemolíticas hereditarias, sobre todo la esferocitosis.

Equivalentes no quirúrgicos de la esplenectomía

ASPLENIA CONGÉNITA

En casos poco frecuentes, la asplenia es congénita en vez de adquirida. En los lactantes suele guardar relación con malformaciones orgánicas graves (síndrome de Ivemark). Sin embargo, la asplenia congénita aislada en adultos se puede diagnosticar incluso en pacientes de 50-70 años porque el paciente desarrolla una sepsis con riesgo para su vida[4]. A veces, la asplenia congénita, que puede ser un rasgo dominante desde el punto de vista genético, se reconoce en la autopsia del paciente fallecido por una infección fulminante. La combinación de cuerpos de Howell-Jolly (v. más adelante) y trombocitosis en la sangre de un paciente sin un bazo palpable o una cicatriz abdominal debe sugerir un diagnóstico de asplenia congénita. Un cuadro parecido a la SPE clásica se ha descrito en muy pocos casos en personas con bazos en apariencia normales.

HIPOESPLENISMO FUNCIONAL

Aunque la mayor parte de las SPE se producen tras la esplenectomía, pueden aparecer en presencia de un órgano normal a nivel anatómico pero que no funciona bien[5]. El hipoesplenismo funcional se asocia a diversos trastornos (tabla 315-1). Entre los mecanismos responsables de la disfunción esplénica se encuentran los infartos repetidos, la infiltración, la redistribución intraesplénica del flujo de sangre y el bloqueo por complejos antígeno-anticuerpo.

El hipoesplenismo puede ser reversible de forma parcial en algunas situaciones, como se demuestra por la mejoría de la función esplénica en los pacientes celíacos que reciben una dieta sin gluten[8] o en la enfermedad por inmunocomplejos cuando se realiza una plasmaféresis[9]. Es interesante señalar que la disfunción esplénica transitoria puede ser consecuencia de una neumococcemia[10,11], que contribuye a la SPE en los enfermos con hipoesplenismo.

Valoración de la función esplénica

Como órgano linfoide más grande del cuerpo humano y localizado en el centro de una superautopista de antígenos de la sangre, el bazo desempeña múltiples funciones inmunológicas, entre las cuales se incluyen la producción de anticuerpos opsonizantes y la eliminación eficiente de las bacterias encapsuladas. En la asplenia se requieren cantidades mayores de anticuerpos específicos para que el resto del sistema reticuloendotelial, y sobre todo el hígado, pueda eliminar de forma eficaz los microorganismos opsonizados intravasculares[12]. En el caso de microorganismos de mayor virulencia, como los neumococos, la ausencia o la disfunción del bazo no se compensan bien[13].

La esplenectomía se asocia de forma mecánica a una de reducción notable de los linfocitos B de tipo IgM circulantes[14]. Estas células desempeñan un papel fundamental en la producción de anticuerpos IgM específicos y naturales para controlar la infección bacteriana en las primeras fases. Las células de memoria IgM también están disminuidas en otros trastornos hipoesplénicos como la enfermedad celíaca[15] y la enfermedad intestinal inflamatoria[16]. Hay que destacar que el factor de necrosis antitumoral puede mejorar la función del bazo en la enfermedad de Crohn, con incrementos paralelos de esta reserva de células[17].

Los linfocitos B de memoria IgM se originan en la zona marginal esplénica B, que se encuentra en la zona de transición entre la pulpa roja y la blanca. Estas células tienen un umbral de activación bajo y una expresión de receptores de complemento elevada para responder con rapidez a antígenos polisacáridos independientes de los linfocitos T, como los presentes en las cápsulas bacterianas, facilitando de este modo el funcionamiento de los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos. Los macrófagos en la zona marginal esplénica B expresan lectinas (denominadas como SIGN-R1 en el ratón) que actúan de intermediarias en la captación de los polisacáridos neumocócicos[18] y que parecen estar implicadas en la protección contra la neumococcemia en el ratón[19].

El bazo parece que también desempeña funciones antiinflamatorias. Una producción descontrolada de citocinas proinflamatorias contribuye al papel deletéreo en la sepsis. El sistema nervioso central puede

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 315-1 Enfermedades que pueden asociarse a hipoesplenismo funcional

Trastornos autoinmunitarios
APECED*
Cirrosis biliar
Hepatitis activa crónica
Enfermedad de Graves
Tiroiditis de Hashimoto
Enfermedad mixta del tejido conectivo
Artritis reumatoide
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
Vasculitis
Enfermedades hematológicas
Trombocitemia esencial
Síndrome de Fanconi
Hemofilias
Hemoglobinopatías drepanocíticas
SS
SC
Talasemia S-β
Neoplasias
Carcinoma de mama
Leucemia mielógena crónica
Hemangiosarcoma del bazo
Linfoma no Hodgkin
Síndrome de Sézary
Enfermedades infiltrativas
Amiloidosis
Sarcoidosis
Trastornos hepáticos/intestinales
Enfermedad celíaca
Colitis colagenosa
Enfermedad de Crohn†
Dermatitis herpetiforme
Linfangiectasia intestinal
Hipertensión portal
Esprue tropical
Colitis ulcerosa
Enfermedad de Whipple
Miscelánea
Alcoholismo
Edad
Ancianos (>70 años)‡
Neonatos/lactantes prematuros
Trasplante de médula ósea
Reacción injerto contra huésped crónica
Hipopituitarismo
Nutrición parenteral, crónica
Hipertensión pulmonar primaria
Radiación esplénica
Externa
Dióxido de torio
Trombosis de los vasos esplénicos
Bazo errante con autoinfarto

*APECED, poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria.
†El grado de hipoesplenismo parece menor en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa[6].
‡Aunque la función esplénica se reduce algo con la edad, no suele llegar a producirse una hipoesplenia[7].

amortiguar esta *tormenta de citocinas* a través de las eferencias del nervio vago. Este efecto, que se produce a través de la vía entre el bazo y el receptor de acetilcolina nicotínico, está ausente en los ratones asplénicos[20]. El bazo parece que desempeña también cierto papel como amortiguador de la respuesta febril[21].

La arquitectura del bazo es la responsable de que actúe como una criba, eliminando las células sanguíneas, los microorganismos y los inmunocomplejos. Después de circular por la microvasculatura esplénica, los hematíes que contienen inclusiones regresan a la corriente sanguínea tras sufrir remodelación. Por eso, los cuerpos de Howell-Jolly (restos de núcleos) y los eritrocitos vacuolados en la sangre periférica indican una disminución de esta remodelación y eliminación, y se consideran indicios de disfunción esplénica. Las vacuolas contienen hemoglobina, presente sobre todo en los hematíes antiguos que se eliminan en el bazo normal[22].

La presencia de cuerpos de Howell-Jolly (fig. 315-1A) se utiliza como prueba para la detección de asplenia, pero es relativamente insensible en pacientes hipoesplénicos sin alteraciones funcionales graves[23]. Un incremento del número de hematíes con vacuolas intracitoplasmáticas se considera un indicador más sensible de disfunción esplénica[24] cuando se visualizan las vacuolas con un microscopio de interferencia de fases (v. fig. 315-1B). En personas con una función esplénica normal, menos del 2% de los hematíes muestra estas vacuolas, mientras que en personas hipoesplénicas se encuentran más del 12% y en asplénicas hasta un 50%[25]. Conforme aumenta el número de hematíes con vacuolas, también se observa un mayor número de cuerpos de Howell-Jolly, que se correlacionan bien con el recuento de células vacuoladas[23]. La ausencia del bazo puede valorarse mediante una serie de técnicas radiológicas y aunque la gammagrafía con azufre coloidal marcado con Tecnecio 99m puede detectar hipofunción, los resultados pueden ser discordantes con los de otras pruebas.

Características clínicas de la sepsis postesplenectomía

FRECUENCIA

Los factores que contribuyen a la dificultad para determinar la frecuencia de SPE[26,27] son la definición variable de la enfermedad, las diferencias en la duración del seguimiento y las consideraciones sobre la edad en el momento de realización de la esplenectomía y la causa de la misma. Styrt valoró el riesgo de SPE mortal y otorgó

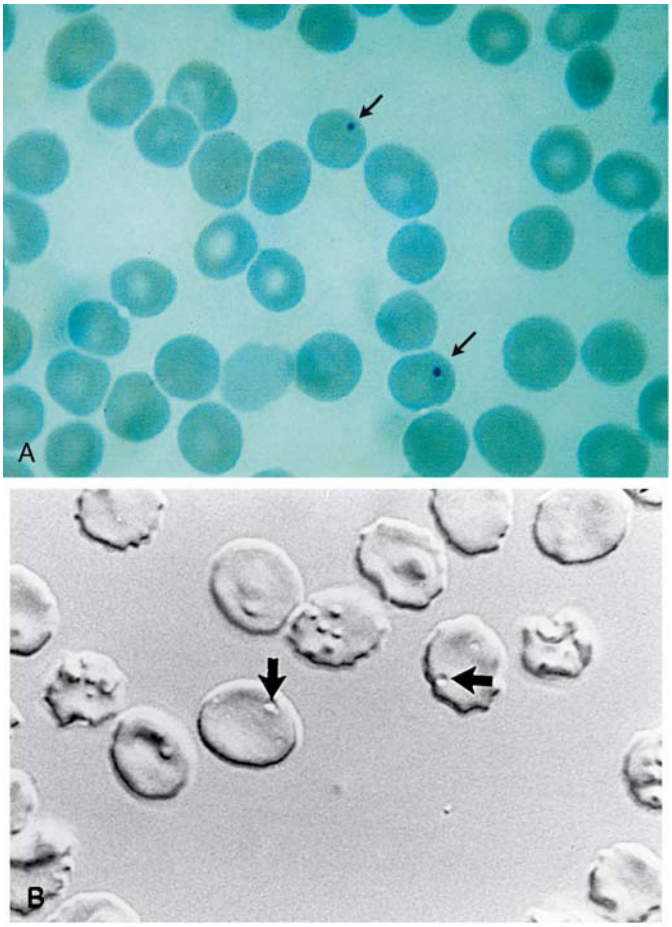


Figura 315-1 **A,** Microfotografía de los cuerpos de Howell-Jolly en los eritrocitos circulantes de un paciente sometido a esplenectomía quirúrgica. **B,** Microfotografía con microscopio de interferencia que muestra hematíes vacuolados (con vesículas intraeritrocitarias). (***A,*** *Por cortesía de la Dra. Carol Luhrs, Veterans Affairs New York Harbor Health System, Brooklyn Campus;* ***B,*** *Por cortesía del Dr. George Buchanan, Universidad de Texas.)*

importancia a las infecciones no clásicas más leves[26]. En los niños se observa una densidad de incidencia de 1 caso mortal por cada 350 pacientes-años durante el seguimiento o (si se asume una mortalidad del 50% de los casos) 1 caso por cada 175 enfermos-años. La frecuencia de SPE es más variable tras la resección esplénica en adultos. Styrt llegó a la conclusión de que el riesgo es menor que tras la esplenectomía en los niños[26], calculando que el riesgo global es de 1 caso mortal por cada 800-1.000 pacientes-años, lo que equivale a 1 caso por 400-500 pacientes-años.

También es posible estratificar el riesgo en función de la causa de la esplenectomía (tabla 315-2)[1,3,26,28]. Los riesgos más bajos se asocian a los traumatismos y la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Se observa un riesgo intermedio en los pacientes con esferocitosis, hipertensión portal y enfermedad de Hodgkin, y un riesgo máximo en la talasemia. El síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA) es un trastorno genético que cursa con una alteración en la apoptosis de los linfocitos que obliga a realizar una esplenectomía por hiperesplenismo, por lo que también se asocia a un riesgo elevado de SPE[29]. Tras 5.491 pacientes-años de seguimiento después de la esplenectomía por esferocitosis hereditaria se observó un riesgo de 1 caso mortal por 910 pacientes-años y 1 caso por cada 365 pacientes-años[30]. La hepatopatía asociada, con la consiguiente depresión de la función fagocítica de las células de Kupffer, puede incrementar el riesgo de SPE. La SPE repetida puede aparecer tras la esplenectomía, con comunicaciones en las que el riesgo de un segundo episodio puede ser 6 veces más alto que el primero, y de 14 veces para un tercer episodio[31]. En conjunto, cerca del 6% de los casos totales de SPE aparece en huéspedes hipoesplénicos[27]. En una causa de hipoesplenismo, la sepsis neumocócica en la enfermedad celíaca apareció con una frecuencia 3,9 veces mayor que en la población general[32].

Singer comparó la frecuencia de SPE en sus trabajos de 1973 y 2001 para encontrar una reducción global del riesgo de SPE del 18%[1]. Además, una comparación de los niños asplénicos de Toronto demostró una reducción del 47% en la bacteriemia por microorganismos encapsulados entre los períodos 1958-1970 y 1971-1995[33]. Estos estudios confirman la utilidad de la antibioterapia profiláctica y la vacunación en la prevención de la SPE.

CRONOLOGÍA ASOCIADA A LA ESPLENECTOMÍA

El riesgo de SPE es máximo en los primeros años posteriores a la esplenectomía. Sin embargo, la infección ha aparecido muchos años después, con intervalos superiores a 4 décadas[34]. Styrt encontró que 9 de 46 casos se producían durante el primer año, seguidos de 4-5 nuevos casos por cada año entre el 2.° y el 7.° año tras la esplenectomía[26]. En una revisión más amplia de 288 casos de SPE, el 32% de ellos tuvo lugar en el primer año y el 52% en el segundo (fig. 315-3)[27]. En general, cuanto más joven era el paciente en el momento de la esplenectomía, más breve era el intervalo hasta la SPE.

TABLA 315-2 Riesgo de sepsis postesplenectomía relacionado con la causa de la esplenectomía*† (casos/100 pacientes-años)

	Riesgo	*N*	*Intervalo*
Tasa de crisis baja			
Quirúrgica incidental	1,17	2.521	1,0-2,4
Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)	2,03	2.728	1,5-3,3
Traumatismos	2,07	6.612	1,5-2,4
Tasa de crisis intermedia			
Esferocitosis	3,15	4.816	2,4-3,6
Enfermedad de Hodgkin	6,15	2.507	4,1-11,6
Hipertensión portal	6,72	610	4,1-8,6
Tasa de crisis alta			
Talasemia	11,6	852	7,0-24,8
Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario	31,3[22]	16	

*De las referencias 1, 3, 26 y 28; todas son revisiones y puede haber solapamientos entre los casos.

†En estas revisiones, no está claro cuántos de los casos son prototipos de SPE comparados con las bacteriemias y otras infecciones graves.

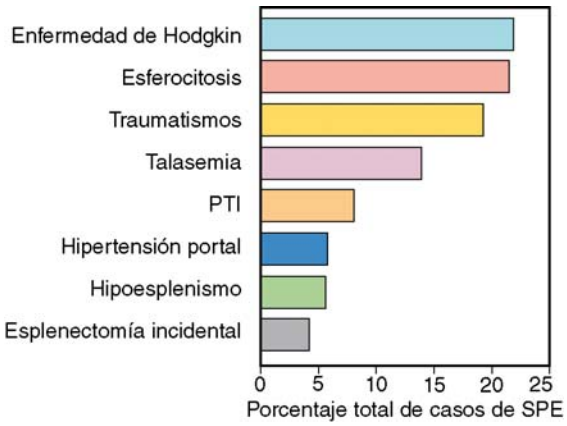


Figura 315-2 Causa de base de la deficiencia esplénica en 688 episodios de SPE. (*Modificada a partir de Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic ovewhelming sepsis: Postsplenectomy sepsis revisited.* Pediatr Dev Pathol *2001;4:105-121; Singer DB. Postsplenectomy sepsis. En: Rosenberg HS, Bolande RP, eds.* Perspectives in Pediatric Pathology, *vol. 1, Chicago: Year Book Medical; 1973:285-311; Styrt B. Infection associated with asplenia: Risks, mechanisms, and prevention.* Am J Med. *1990;88 [5N]:33N-42N; y Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: Actual versus perceived risks.* Br J Surg. *1991;78:1031-1038.*)

PRESENTACIÓN TÍPICA

La SPE tiene pródromos de corta duración, con febrícula, escalofríos, faringitis, mialgias y a menudo vómitos y diarrea, o ambos. Si se realiza una historia lo bastante detallada se podrá encontrar rigidez real hasta 1-2 días antes del deterioro clínico[26]. Cuando se sabe que el paciente tiene asplenia o un estado disfuncional del bazo, se debería sospechar SPE ante cualquier cuadro febril con síntomas digestivos o focales de otro tipo. En general, no es posible demostrar el foco de la infección en los adultos con SPE. En los niños menores de 5 años son más destacadas las infecciones focales, sobre todo la meningitis[27].

Se produce un deterioro franco de forma abrupta y progresiva, en horas más que en días, y por desgracia esta evolución no ha sufrido cambios. Un paciente asplénico puede entrar en un centro sanitario por su pie aquejado de fiebre y diarrea, y sólo unas horas más tarde sufrir un cuadro de shock. Esta evolución hacia la insuficiencia cardiovascular se suele asociar a coagulopatía intravascular diseminada (CID), convulsiones y coma. Las lesiones tisulares se pueden complicar

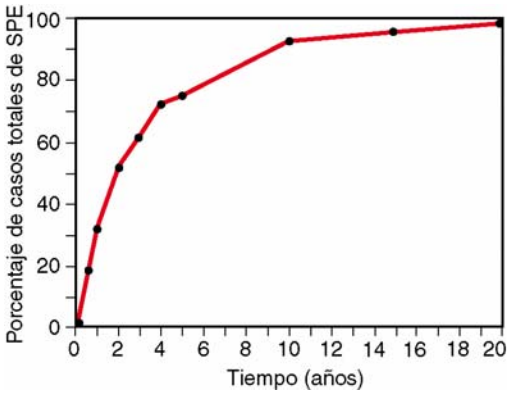


Figura 315-3 Intervalo entre la esplenectomía y la SPE. Del total (N = 288), el 3,1% se produjo más de 20 años después de la misma. (*Basada en datos de Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: Actual versus perceived risks.* Br J Surg. *1991;78:1031-1038.*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ante el desarrollo de una púrpura fulminante[35], en la cual se produce hipotensión y lesiones endovasculares con la consiguiente gangrena de extremidades y, si el paciente sobrevive, la necesaria amputación (o amputaciones, a menudo múltiples). También puede producirse una microangiopatía trombótica (púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico)[36] que en ocasiones no se ha diagnosticado en el pasado.

DIAGNÓSTICO

Resulta esencial plantearse pronto una SPE para facilitar una intervención intensiva y rápida. Se debe mantener un elevado índice de sospecha en los cuadros febriles en pacientes asplénicos o con patologías crónicas que puedan producir una disfuncionalidad del bazo. El estudio diagnóstico nunca debería retrasar el inicio de la antibioterapia empírica.

La presencia de una bacteriemia en niveles extremadamente elevados, aunque contribuye en gran medida a la morbimortalidad, permite un rápido diagnóstico. Es posible visualizar las bacterias en una tinción de la capa leucocitaria periférica teñida con tinción de Gram o Wright (fig. 315-4A) y también se pueden visualizar en un frotis de sangre periférica (v. fig. 315-4B). Este último hallazgo refleja una bacteriemia con un recuento celular por encima de 10^6 células/ml, 4 log superior al que se suele encontrar en la bacteriemia habitual, e incluso mayor[37].

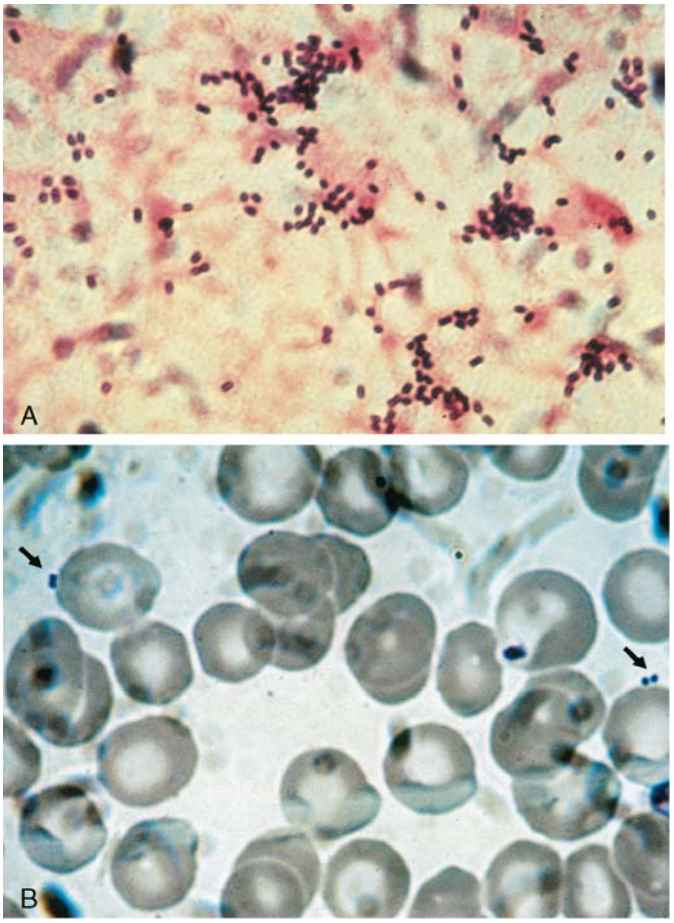


Figura 315-4 **A,** Tinción de Gram de un frotis leucocitario de un enfermo con SPE por neumococo que le causó la muerte con rapidez a los 7 años de una laparotomía para estadificación de la enfermedad de Hodgkin en la que se muestran numerosos diplococos grampositivos. **B,** Imagen de un frotis de sangre periférica teñido con tinción de Wright a mayor aumento del mismo paciente que muestra diplococos extracelulares. (*De Lynch AM, Kapila R. Onverwhelming postsplenectomy infection.* Infect Dis Clin North Am. *1996;10:693-707. Con autorización del editor.*)

Dado este grado de bacteriemia, los hemocultivos suelen ser positivos a las 6-12 horas. Las lesiones purpúricas o petequiales se deben aspirar para cultivo y tinción de Gram, y puede ser necesario un estudio del LCR, sobre todo en niños. El estudio de la sangre periférica para descartar paludismo o babesiosis puede ser necesario en función de la historia del paciente. Además, se deben buscar pruebas de la existencia de cuerpos de Howell-Jolly u otros signos de hipoesplenismo, sobre todo en pacientes con antecedentes de procesos que les predispongan a sufrir este cuadro.

MORTALIDAD

La SPE es un problema especialmente preocupante dada su elevada mortalidad, que suele ser del 50-70%, a pesar de la antibioterapia adecuada y el tratamiento intensivo[26,27]. La naturaleza dramática de esta enfermedad se pone de relieve aún más por el breve período de tiempo que transcurre entre los síntomas iniciales y la muerte. Un 68% de la mortalidad se produce en 24 horas y un 80% en 48 horas. En un estudio que se comentó antes, en el epígrafe sobre frecuencia, Jugenburg y cols. encontraron un notable descenso de la mortalidad asociada a la bacteriemia por microorganismos encapsulados cuando compararon su cohorte de pacientes asplénicos (1958-1970) con otra más reciente (1971-1995)[33]. Esta observación indica que un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo son eficaces para reducir la mortalidad de la SPE.

Es importante destacar que, a diferencia de la incidencia, la mortalidad por caso de SPE es independiente de la indicación de la resección esplénica. Probablemente suceda lo mismo en la SPE asociada a hipoesplenia. Se ha observado una menor mortalidad (31,8%) en el pequeño colectivo de casos infectados por *Haemophilus influenzae* en comparación con la SPE neumocócica[27]. Sin embargo, en total la mortalidad de los casos asociados a neumococo no es diferente de la observada con microorganismos no neumocócicos.

Microbiología de la sepsis postesplenectomía

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (NEUMOCOCO)

El neumococo es, de manera sobresaliente, el microorganismo más importante implicado en la SPE y aparece en el 50-90% de los casos[26,27]. Una revisión de 349 casos de SPE demostró que *S. pneumoniae* era responsable del 66% de los episodios en los que se pudo identificar la bacteria (fig. 315-5)[27]. Aunque es frecuente en todos los grupos etáreos, el porcentaje de casos por neumococo aumenta con la edad. No se encuentra un serotipo de polisacárido predominante ni existen

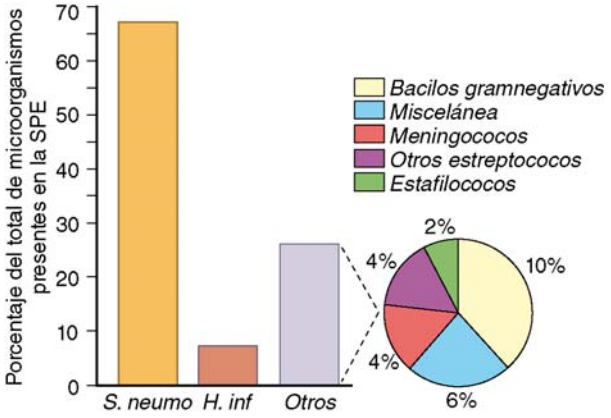


Figura 315-5 **Microbiología de la SPE según 298 episodios con cultivo positivo, incluidos los debidos a meningococo.** Del total, en 51 (14,6%) episodios adicionales no se consiguió demostrar un microorganismo. Los datos no están estratificados según la edad ni la etiología de la esplenectomía. (*Adaptada de Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: Actual versus perceived risks.* Br J Surg. *1991;78:1031-1038.*)

pruebas que sugieran que la distribución de serotipos implicados en la SPE sea distinta de la observada en otras formas de infección invasiva por neumococos.

La resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos es cada vez más prevalente. En algunas áreas, un porcentaje significativo de neumococos muestra resistencia a la penicilina, ya sea relativa o absoluta. Estos microorganismos también pueden mostrar resistencias a cefalosporinas de amplio espectro, como la ceftriaxona. Estos neumococos resistentes a la penicilina (PRP), así como el incremento en la resistencia a las quinolonas, deben ser tenidos en consideración a la hora de decidir el tratamiento empírico de la SPE.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

H. influenzae de tipo b (Hib) es el segundo microorganismo más frecuente implicado en la SPE[26,27]. La mayor parte de los casos de SPE asociada a Hib se produce en niños menores de 15 años, y éstos supusieron el 86% de los casos en una revisión[27], con una frecuencia 10 veces inferior a la de neumococo. Ni las cepas tipables, ni las capsulares distintas de b (a, c-f) se han descrito como patógenos importantes en la SPE. El uso de la vacuna conjugada para Hib ha reducido de forma notable la incidencia de enfermedad invasiva por este microorganismo. Las consecuencias de esta protección deberían ser una reducción de los casos de SPE por esta causa. Algunos casos de SPE asociados a Hib pueden guardar relación con cepas más virulentas con varias copias de locus de capsulación, como ha sucedido en un caso de SPE por Hib en un adulto[38]. La producción de β-lactamasas por muchas cepas de *H. influenzae* se debe tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento antibiótico empírico.

OTRAS BACTERIAS

Neisseria meningitidis, o meningococo, se suele citar como la tercera causa más frecuente de SPE. Aunque se produce meningococcemia invasiva en las personas asplénicas[39,40] y este microorganismo se describió en el trabajo original de King y Schumacker[2], la meningococcemia no es más habitual ni más leve en los pacientes asplénicos o hipoesplénicos que en los euesplénicos[41]. Los datos en ratones asplénicos parecen confirmar la ausencia de asociación[41]. Otros microorganismos encapsulados, como los estreptococos de los grupos A y B, la levadura *Cryptococcus neoformans* y las cepas hiperviscosas de *Klebsiella pneumoniae,* también son causas notables de infección en los pacientes asplénicos e hipoesplénicos.

Capnocytophaga canimorsus y *C. cynodegmi*, bacilos gramnegativos zoonóticos que antes se clasificaban por los CDC como grupo DF-2 y grupo seudo-DF-2, respectivamente, forman parte de la flora oral de perros y gatos. Estos microorganismos se transmiten a los seres humanos por el contacto con perros, en general mediante mordiscos. Ambas especies pueden infectar a personas sanas, pero suele ser un cuadro leve. De los casos graves publicados, casi todos secundarios a *C. canimorsus,* el 80% tenía trastornos predisponentes, sobre todo asplenia o hipoesplenia[42,43]. La identificación de bacilos gramnegativos en la capa leucocitaria o en los frotis de sangre periférica, o el hallazgo de una escara en el lugar de la mordedura[44] a los 1-7 días de la misma, sugieren infección por el género *Capnocytophaga* como origen de la SPE. La actividad β-lactamasa se describe hasta en el 30% de las cepas.

La salmonelosis grave se asocia al hipoesplenismo del bloqueo reticuloendotelial crónico en la bartonelosis, y la infección es más notable en los niños con disfunción esplénica vinculada a drepanocitosis. A pesar de estas observaciones, los subtipos de *Salmonella enterica* no desempeñan un papel importante en la SPE. De hecho, la mayor parte de los casos se asocia a enfermedades en las que los defectos en la inmunidad celular provenientes tanto de la propia enfermedad como del tratamiento predisponen a sufrir una sal-monelosis.

Muchas otras bacterias se han asociado, en ocasiones aisladas, a la SPE. Hay que destacar que *Streptococcus suis* ha producido SPE en personas expuestas a ganado porcino[45], y 22 de las 26 bacteriemias por *Bordetella holmesii* han tenido lugar en pacientes con asplenia o hipoesplenismo[46]. También hay que señalar que, al menos en un modelo de ratón, la esplenectomía puede inducir una resistencia mayor a la listerioris[47].

Relaciones entre la esplenectomía y otras infecciones

PERÍODO POSTOPERATORIO

Las infecciones postoperatorias precoces tras la esplenectomía se relacionan con los focos quirúrgicos habituales, como pulmón, vías urinarias y focos quirúrgicos superficiales o profundos. En el grupo de pacientes traumatológicos que requieren esplenectomía, las infecciones focales y las bacteriemias son más frecuentes en los pacientes con lesiones no esplénicas adicionales[48]. La microbiología de estas infecciones suele corresponder sobre todo a estafilococos y bacilos gramnegativos entéricos, no a los típicos microorganismos de la SPE. Todavía no se ha determinado bien si la esplenectomía representa un factor de riesgo independiente de infección postoperatoria. El riesgo puede ser mayor, pero sin un incremento paralelo en la mortalidad[49,50].

PARASITEMIAS INTRAERITROCITARIAS (BABESIOSIS Y PALUDISMO)

En la babesiosis, las infecciones más graves aparecen en los pacientes asplénicos[51]. Las personas esplenectomizadas sufren una parasitemia más intensa, desarrollan una hemólisis significativa e incluso con un tratamiento específico pueden recaer. La babesiosis en los pacientes euesplénicos suele ser subclínica o leve y no requiere tratamiento.

La esplenectomía permite la adaptación del paludismo humano a los primates, y la resolución espontánea del paludismo («crisis») viene mediada por el bazo en especies distintas del ser humano. Sin embargo, no se ha determinado bien si la esplenectomía afecta a la clínica del paludismo en los seres humanos. En las personas asplénicas con una inmunidad parcial frente al paludismo, la evolución de la infección por *Plasmodium falciparum* no se modificaba en un estudio tailandés[52], pero la enfermedad era más frecuente y grave en una comunicación de Malawi[53]. No obstante, el bazo humano desempeña un papel fundamental en la eliminación del parásito del paludismo, ya que elimina los parásitos intraeritrocitarios sin destruir el hematíe (formación de hendiduras). Las células con hendiduras se detectan en la sangre por la presencia del antígeno de superficie eritrocitario asociado al anillo (RESA)[54], que no se encuentra en personas asplénicas con paludismo[55]. Dado que este fenómeno de formación de hendiduras no se observa en los pacientes asplénicos infectados por *Plasmodium,* se produce un retraso en la eliminación del parásito, por lo que se aprecian valores de parasitemia más elevados, aunque este hallazgo no necesariamente indica una resistencia frente al antipalúdico empleado[55]. Es bastante importante para los pacientes asplénicos/hipoesplénicos evitar el paludismo y la babesiosis mediante técnicas para evitar el vector y, con el paludismo, con el uso de la profilaxis oral adecuada.

EHRLICHIOSIS (ANAPLASMOSIS)

Se ha descrito que la ehrlichiosis granulocítica humana, una infección transmitida por *Anaplasma phagocytophilum*, es más prolongada, recidivante o grave, o una combinación de ellas, en los pacientes asplénicos[56]. Si esto se confirma, se debe añadir la ehrlichiosis a la lista de infecciones graves en personas asplénicas e hipoesplénicas.

INFECCIONES BACTERIANAS HEMOTRÓPICAS

Bartonella bacilliformis es un bacilo gramnegativo endémico en la parte occidental de los Andes peruanos. Durante la infección humana activa (fiebre de Oroyo) se encuentran bacilos adheridos a los hematíes y aparece una anemia hemolítica grave. La asplenia parecía ser un factor en la bacteriemia prolongada sin hemólisis en un paciente peruano esplenectomizado con infección por *B. bacilliformis*[57]. Un trabajo de 1979 describió un paciente americano asplénico sin viajes recientes a zonas endémicas en el que se observó un microorganismo no identificable adherido a la mayor parte de sus hematíes[58], pero no se han publicado más casos.

INFECCIÓN CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

No existen evidencias de que haya un mayor riesgo de SPE en los pacientes asplénicos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o ninguna relación entre el riesgo y los niveles de linfocitos CD4. Tras la resección del bazo, los recuentos absolutos de CD4 y CD8 aumentan en las personas infectadas por el VIH y en las no infectadas[59]. Los cocientes CD4/CD8 no se modifican y son

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

importantes en la toma de decisiones terapéuticas en los enfermos esplenectomizados infectados por el VIH.

Estrategias terapéuticas

AUTOTRATAMIENTO INMEDIATO

Dado el riesgo de SPE fulminante, se suele recomendar la autoadministración de un antimicrobiano ante el primer signo de sospecha de enfermedad en la persona asplénica o hipoesplénica, a pesar de la ausencia de estudios controlados. Este procedimiento, que nunca debe ser un sustituto de la valoración médica inmediata, se debe iniciar sobre todo si la asistencia médica no va a ser rápida. Las indicaciones del tratamiento incluyen rigidez indiferenciada o un cuadro febril con postración.

Las opciones, que se deben elegir en función de las alergias medicamentosas y las resistencias locales frente a los antimicrobianos, son una quinolona, amoxicilina/ácido clavulánico, trimetoprima/sulfametoxazol o uno de los macrólidos más nuevos. La combinación amoxicilina/ácido clavulánico muestra actividad contra *H. influenzae* y *Capnocytophaga* productores de β-lactamasas, pero no contra PRP; tampoco los macrólidos ni la trimetoprima/sulfametoxazol tienen una actividad constante contra PRP. Se debe utilizar una quinolona con actividad contra PRP (como levofloxacino o mixofloxacino) en los pacientes de alto riesgo, aunque también existen neumococos resistentes a estos antimicrobianos.

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Si se sospecha que el paciente sufre SPE en la consulta del médico, se debe administrar un antibiótico, como ceftriaxona, por vía parenteral antes de trasladar al enfermo al hospital, independientemente de que se puedan obtener hemocultivos o no. Los antibióticos empíricos para la sospecha de SPE que se pueden administrar en el momento del ingreso se recogen en la tabla 315-3. En esa tabla también se muestran posibles intervenciones inmunológicas complementarias.

Estrategias de prevención

ANTIMICROBIANOS PROFILÁCTICOS

Tras la esplenectomía, los pacientes pediátricos suelen recibir una profilaxis con penicilina V oral durante los primeros años. En niños con drepanocitosis, esta práctica ha conseguido reducir un 84% la bacteriemia por neumococos[68]. El grado de protección frente a la SPE en los niños asplénicos no está bien determinado y se describen fracasos de la profilaxis. Una revisión realizada en 1986 antes de la aparición masiva de PRP detectó 14 casos de fracaso de la profilaxis, y ninguno de los microorganismos aislados era resistente a la penicilina[69]. En otro estudio llevado a cabo en 1986 sobre 248 personas-años de 88 niños con drepanocitosis tratados mediante penicilina oral y vacuna contra neumococo, se detectaron 8 episodios de sepsis por neumococo (3 de ellos mortales), pero éstos se relacionaron sobre todo con la falta de cumplimiento del tratamiento con penicilina[70].

Se ha interrumpido la profilaxis en los niños mayores de 5 años con drepanocitosis tras la vacunación contra neumococo y al menos después de 2 años de tratamiento. No se ha observado un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de complicaciones por neumococo en comparación con los que seguían recibiendo penicilina[71]. Las cepas de PRP aisladas fueron parecidas en el grupo placebo y en los pacientes tratados con antibióticos. Se puede realizar un tratamiento similar en niños asplénicos sin SPE, aunque se ha recomendado la profilaxis de por vida[72], sobre todo cuando existe una deficiencia inmunitaria de base. Los episodios previos de SPE pueden representar otra indicación de profilaxis de por vida en niños y adultos.

Se dispone de escasa información sobre la utilidad de esta pauta en personas asplénicas ancianas. Dada la menor incidencia de SPE en adultos, la posibilidad de efectos secundarios del tratamiento, la selección de cepas resistentes, los problemas de cumplimiento y la carga psicosocial del tratamiento de por vida, en general no se recomienda la profilaxis de este tipo en adultos sin un episodio previo de SPE[26]. Se ignora la importancia de la profilaxis antibiótica en los pacientes hipoesplénicos sin hemoglobinopatías S.

TABLA 315-3 Consideraciones terapéuticas en la sepsis postesplenectomía

Consideración	*Opciones terapéuticas*
Tratamiento antimicrobiano empírico para la SPE*	
Evidencia de *Streptococcus pneumoniae* en la tinción de Gram o no se visualiza ningún microorganismo	Vancomicina más ceftriaxona o moxifloxacino
Evidencia de un bacilo gramnegativo o un diplococo en la tinción de Gram o no se visualiza ningún microorganismo.	Según las circunstancias, si se sospecha un bacilo gramnegativo resistente a ceftriaxona, puede usarse cefepima ± gentamicina ± vancomicina.
Intervenciones inmunológicas potenciales	
Corticoides	A pesar del uso frecuente de dosis de corticoides fisiológicas, sigue sin estar clara la utilidad de esta terapia[60].
Inmunoglobulina humana intravenosa	En los animales asplénicos, la inmunoglobulina disminuirá la mortalidad de la infección[61,62].
Factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)	El GM-CSF aumentaba la actividad bactericida de los macrófagos en los ratones euesplénicos y asplénicos y los animales tratados mejoraban su supervivencia tras la exposición al neumococo[63].
Proteína C recombinante humana activada	Esta modalidad se ha utilizado anecdóticamente en la SPE por neumococo con supervivencia[64] y en otros episodios sépticos, pero conlleva un riesgo de sangrado alto[65].
Interleucina 18 (IL-18)	El tratamiento previo con IL-18 en los ratones esplenectomizados protegía frente a la sepsis por neumococo[66]. La IgM natural, estimulada por la IL-18 in vivo era útil después de la exposición[66].
Estimulación del nervio vago	En los pacientes hipoesplénicos se puede modular la producción de citocinas a través de la vía antiinflamatoria colinérgica[67].

*Dosis para adultos: ceftriaxona: 2-4 g i.v. cada 24 horas; vancomicina: 1 g i.v. cada 12 horas; cefepima: 2 g i.v. cada 8-12 horas: moxifloxacino: 400 mg i.v. cada 24 horas, se pueden emplear dosis equivalentes de otras fluoroquinolonas. Estos regímenes pueden requerir cambios si hay enfermedades renales o hepáticas. Muchos pacientes con alergia a las penicilinas mediada por IgE pueden tolerar las cefalosporinas, pero deben administrarse con cuidado o buscarse otras alternativas. Pueden ser precisas dosis más altas de vancomicina si existe meningitis. Las modificaciones del régimen elegido se deben hacer cuando se disponga de los datos de cultivo y antibiograma.

VACUNACIÓN

La vacunación contra neumococos con la vacuna 23 valente de polisacáridos capsulares del neumococo no conjugados (PPV23) se recomienda de forma uniforme en pacientes asplénicos o hipoesplénicos. La respuesta específica de anticuerpos (sobre todo IgM) frente a la vacunación en esta cohorte puede ser tardía y la magnitud de la respuesta es menor a la observada en pacientes normales[73]. Se producen amplias variaciones en la respuesta de un paciente a otro y frente a distintos tipos de vacunas capsulares.

En la esplenectomía programada se ha administrado la PPV23 al menos 2 semanas antes de la intervención para optimizar la respuesta de anticuerpos[72]. Tras una esplenectomía de urgencia, se puede administrar la vacunación en el momento del alta hospitalaria o a las 2 semanas de la cirugía, cualquiera que sea lo primero que suceda. No está claro si el momento de la vacunación condiciona la eficacia, aunque es razonable permitir al huésped recuperarse del catabolismo perioperatorio antes de vacunarlo. También se suele retrasar la vacunación durante al menos 3 meses o más después de la quimioterapia o radioterapia terapéuticas[72]. Sin embargo, si se administra quimioterapia antes de la esplenectomía, la inmunidad humoral funcional se puede recuperar a los 24 días de la quimioterapia[74].

Todavía no se ha definido de forma exacta el grado de protección de la PPV23 en el paciente asplénico y se han descrito casos anecdóticos

de fracaso por cepas relacionadas o no con la vacuna. Sin embargo, se ha demostrado cierto grado de eficacia en los pacientes hipoesplénicos y asplénicos[75,76]. Resulta razonable revacunar a esta cohorte, aunque la PPV23 sólo contenga antígenos de tipo 2 independientes de los linfocitos T que no inducen una respuesta de memoria inmunológica. De hecho, la PPV23 puede inducir una respuesta menos intensa a las dosis posteriores[77]. Como los niveles de anticuerpos específicos pueden reducirse con mayor rapidez en los pacientes asplénicos[78], se ha sugerido la revacunación cada 2-3 años[79]. Sin embargo, las pautas de vacunación de los adultos de los CDC recomiendan una sola revacunación a los 5 años[80]. Las reacciones adversas de tipo local frente a la revacunación con la PPV23 se relacionan de forma significativa con la existencia de títulos de anticuerpos previos a la dosis, como suele suceder en las revacunaciones. Sin embargo, por lo general una tercera o una cuarta dosis de PPV23 en los adultos no aumentaba el riesgo de reacciones adversas que las dosis iniciales[81,82].

Una vacuna neumocócica heptavalente recientemente aprobada (PCV7) contiene polisacáridos conjugados con un transportador proteico. La conjugación permite a los antígenos ser más dependientes de los linfocitos T, determinando no sólo una respuesta de anticuerpos protectores, sino también cebando al sistema inmunitario para el refuerzo[83]. Este efecto se produce incluso en niños menores de 2 años, en los que la PPV23 no resulta inmunógena, en personas con predisposición genética a no responder a los polisacáridos y en los ancianos[84]. Desde que se autorizara en EE.UU. la venta de PCV7 se ha observado una reducción global de la enfermedad invasiva por neumococos. Estas reducciones, aunque más llamativas en niños menores de 2 años, también se han descrito en adultos no vacunados con PCV7[85]. Cada vez son más los casos secundarios a serotipos no PCV7, y en particular del serotipo 19a[86] que tampoco está en la vacuna PPV23.

En niños con drepanocitosis[87] y pacientes con enfermedad de Hodgkin[88], la administración de dos dosis de PCV7 seguidas de PPV23 logra niveles más elevados de anticuerpos de tipo específico para los serotipos contenidos en las dos vacunas que tras la administración exclusiva de PPV23. Los serotipos adicionales en la PPV23 aumentan la cobertura en adultos desde el 50% de los microorganismos aislados (el 80% en niños) para la PCV7[87]. La vacuna conjugada puede, además, producir una inmunoglobulina más funcional al determinar un anticuerpo con mayor avidez por la diana[89]. Este efecto se puede relacionar con el desplazamiento de los subtipos de IgG desde IgG_2 a IgG_1, de los que el último tiene una mayor actividad opsonizante, facilitando la fagocitosis por opsonización. Todavía no se ha definido cómo responden a esta vacuna conjugada los pacientes asplénicos o hipoesplénicos, pero se ha sugerido su uso combinado con PPV23 en asplénicos[72] y la PCV7 es segura tras la administración previa de PPV23, además de ser más inmunógena que la repetición de esta última[90]. En un modelo de rata[91], la vacuna conjugada consiguió superar la dependencia del bazo de la respuesta de anticuerpos frente a los polisacáridos. Asimismo, la PCV7 era inmunógena en los asplénicos que desarrollaban SPE a pesar del uso de PPV23, aparentemente por un fracaso regulado genéticamente para responder a los antígenos polisacáridos no conjugados[92]. La capacidad de aumentar el número de conjugados en una sola vacuna para mejorar la cobertura de serotipos está limitada por los niveles de proteína transportadora, por encima de los cuales se puede inhibir la respuesta inmunitaria. Las diversas imperfecciones de las vacunas neumocócicas actuales (tabla 315-4) pueden vencerse mediante el uso de proteínas de virulencia, comunes a todos los serotipos, a modo de antígenos[93].

La vacuna de polisacáridos conjugada para Hib se administra también con frecuencia a pacientes asplénicos o con hipoesplenismo no vacunados en la infancia. En niños y adultos esplenectomizados la vacuna es inmunógena, pero los títulos de anticuerpos pueden no alcanzar los descritos en las personas euesplénicas[94]. No se han dado recomendaciones sobre refuerzos[72,80]. Sin embargo, en pacientes asplénicos resulta razonable administrar refuerzos por los títulos máximos de anticuerpos bajos, la necesidad de mayores niveles de opsoninas en esta cohorte[12] y por algunas evidencias que indican que las infecciones por Hib pueden estar aumentando entre los niños vacunados, en parte por la producción de anticuerpos con escasa avidez[95].

TABLA 315-4 Defectos de las vacunas neumocócicas actuales

La protección es específica del serotipo capsular
Cada vacuna puede contener un número de serotipos limitado
- especialmente en las vacunas conjugadas

Los polisacáridos no conjugados
- no producen memoria inmunológica
- no son inmunógenos en los niños menores de 2 años
- el 5-10% de los adultos está genéticamente predispuesto a no responder
- pueden producir una respuesta menos intensa a las dosis siguientes

Los serotipos capsulares en la PCV7 son 4, 6B, 9V, 14, 18C y 23F. Los serotipos de la PPV23 no incluidos en la PCV7 son 1, 2, 3, 5, 7F, 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 20, 22F y 33F.

La vacuna cuadrivalente no conjugada de polisacáridos frente al meningococo (tipos A, C, Y y W135)[96] es inmunógena en pacientes asplénicos, pero menos en los tratados con quimioterapia o radioterapia[97]. Existen productos conjugados y no conjugados, pero en los pacientes asplénicos es preferible utilizar la vacuna conjugada[96]. La no existencia de un aumento del riesgo y la ausencia de tipo B en la vacuna indican que esta vacuna puede no ser necesaria en enfermos asplénicos. Sin embargo, los CDC recomiendan la vacunación en adultos[80] o niños[96] asplénicos con consideración de dosis de refuerzo[96].

La vacuna de la gripe se debe administrar todos los años a la cohorte de enfermos con asplenia/hipoesplenismo. Además, es importante destacar que la asplenia y el hipoesplenismo no se consideran contraindicaciones para las vacunaciones normales, incluidas las que utilizan virus vivos atenuados[72].

EDUCACIÓN DEL PACIENTE Y LA FAMILIA

El grado de conocimientos sobre el riesgo de SPE es escaso. Según un estudio, sólo el 16% de los enfermos con asplenia conocía las precauciones sobre su salud, cifra que aumentaba hasta el 40% tras avisarles[98]. En la tabla 315-5 se enumeran algunos temas importantes que se deben comentar al paciente y su familia. Se deben entregar documentos escritos, además de la información verbal. Como la semivida del conocimiento es breve, se debe seguir haciendo hincapié en las visitas de seguimiento[99]. El enfermo debe llevar una alerta médica y un documento que informe de su hipoesplenismo o asplenia, su estado de vacunación, los antimicrobianos profilácticos y los planes de emergencia. También se ha propuesto la utilización de un registro de esplenectomía para ahondar en la educación y la prevención de la SPE[100].

TRATAMIENTOS CONSERVADORES DEL BAZO

El riesgo de SPE ha llevado a buscar alternativas a la resección completa del bazo. La conservación del bazo tras una rotura traumática se ha conseguido con éxito aplicando una estrategia conservadora, con una reparación del bazo o con una esplenectomía parcial[101], y se puede conseguir en más del 90% de las lesiones transcapsulares esplénicas[102]. La recuperación de cierta función esplénica tras la rotura traumática del bazo ha llevado a sugerir que la esplenosis (crecimiento de implantes peritoneales de tejido esplénico) podría explicar el bajo riesgo de SPE después de los traumatismos. Los cirujanos pueden realizar el autotrasplante de tejido esplénico durante la esplenectomía para facilitar el desarrollo de esplenosis. Sin embargo, se han descrito casos de SPE mortal por neumococo hasta con 92 g de esplenosis, lo que sugiere que las alteraciones en la irrigación esplénica pueden influir en el riesgo de SPE[103]. A favor de estas limitaciones, en los conejos sometidos a esta intervención, el trasplante se redujo de tamaño y se produjo una degeneración del parénquima y los vasos a los 6 meses, pero además no

TABLA 315-5 Aspectos educativos para el huésped asplénico e hipoesplénico

Las personas sin un bazo funcionante son más propensas a padecer determinadas infecciones
La infección puede progresar rápidamente y poner en peligro la vida
El riesgo de infección persiste durante toda la vida, pero es máximo en los 1-2 años posteriores a la cirugía
Todos los médicos que atienden al paciente deben ser informados de su situación, independientemente del tiempo que haya pasado desde la esplenectomía
Se pueden usar antimicrobianos o vacunas para la prevención

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se demostró una mejor eliminación de los neumococos que en animales asplénicos[104].

La resección parcial del bazo se puede emplear en niños con talasemia[105] o anemias hemolíticas hereditarias, como la esferocitosis[106]. Aunque el recrecimiento del bazo puede obligar a la resección completa del mismo, es posible que este retraso beneficie a los niños pequeños. La función esplénica es mayor tras la esplenectomía parcial o la reparación que con el autotrasplante[107].

BIBLIOGRAFÍA

1. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: Postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol*. 2001;4:105-121.
2. King H, Schumacker HB. Splenic studies. I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg*. 1952;136:239-242.
3. Singer DB. Postsplenectomy sepsis. In: Rosenberg HS, Bolande RP, editors. *Perspectives in Pediatric Pathology*. Vol 1. Chicago: Year Book Medical; 1973:285-311.
4. Gilbert B, Menetrey C, Belin V, et al. Familial isolated congenital asplenia: A rare, frequently hereditary dominant condition, often detected too late as a cause of overwhelming pneumococcal sepsis. Report of a case and review of 31 others. *Eur J Pediatr*. 2002;161:368-372.
5. Basem MW, Corazza GR. Hyposplenism: A comprehensive review. Part I: Basic concepts and causes. *Hematology*. 2007;12:1-13.
6. Muller AF, Cornford E, Toghill PJ. Splenic function in inflammatory bowel disease: Assessment by differential interference microscopy and splenic ultrasound. *Q J Med*. 1993;86:333-340.
7. Ravaglia G, Forti P, Biagi F, et al. Splenic function in old age. *Gerontology*. 1998;44:91-94.
8. Corazza GR, Frisoni M, Vaira D, et al. Effect of gluten-free diet on splenic hypofunction of adult coeliac disease. *Gut*. 1983;24:228-230.
9. Lockwood CM, Worlledge S, Nicholas A, et al. Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange. *N Engl J Med*. 1979;300:524-530.
10. Boughton BJ, Simpson A, Chandler S. Functional hyposplenism during pneumococcal septicaemia. *Lancet*. 1983;1:121-122.
11. Pelly MD, Huo Z, Henderson DC, et al. Severe pneumococcal disease and temporary splenic dysfunction. *Postgrad Med J*. 1997;73:173-174.
12. Hosea SW, Brown EJ, Hamburger MI, et al. Opsonic requirements for intravascular clearance after splenectomy. *N Engl J Med*. 1981;304:245-250.
13. Brown EJ, Hosea SW, Frank MM. The role of the spleen in experimental pneumococcal bacteremia. *J Clin Invest*. 1981;67:975-982.
14. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med*. 2003;197:939-945.
15. Di Sabatino A, Rosado MM, Miele L, et al. Impairment of splenic IgM-memory but not switched-memory B cells in a patient with celiac disease and splenic atrophy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1461-1463.
16. Di Sabatino A, Rosado MM, Ciccocioppo R, et al. Depletion of immunoglobulin M memory cells is associated with splenic hypofunction in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1788-1795.
17. Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P, et al. Splenic function and IgM-memory cells in Crohn's disease patients treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:591-596.
18. Kang Y-S, Kim JY, Bruening SA, et al. The C-type lectin SIGN-R1 mediates uptake of the capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* in the marginal zone of the mouse spleen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:215-220.
19. Lanoue A, Clatworthy MR, Smith P, et al. SIGN-R1 contributes to protection against lethal pneumococcal infections in mice. *J Exp Med*. 2004;200:1383-1393.
20. Huston JM, Ochani M, Rosas-Ballina M, et al. Splenectomy inactivates the cholinergic anti-inflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med*. 2006;203:1623-1628.
21. Felder C, Blatteis CM. The role of the spleen in the febrile response induced by endotoxin in guinea pigs. *J Thermal Biol*. 2006;31:220-228.
22. Willekens FL, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Groenen-Dopp YA, et al. Hemoglobin loss from erythrocytes in vivo results from spleen-facilitated vesiculation. *Blood*. 2003;101:747-751.
23. Corazza GR, Ginaldi L, Zoli G, et al. Howell-Jolly body counting as a measure of splenic function: A reassessment. *Clin Lab Haematol*. 1990;12:269-275.
24. Buchanan GR, Holtkamp CA, Horton JA. Formation and disappearance of pocked erythrocytes: Studies in human subjects and laboratory animals. *Am J Hematol*. 1987;25:243-251.
25. Muller AF, Toghill PJ. Hyposplenism in gastrointestinal disease. *Gut*. 1995;36:165-167.
26. Styrt B. Infection associated with asplenia: Risks, mechanisms, and prevention. *Am J Med*. 1990;88:33N-42N.
27. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: Actual versus perceived risks. *Br J Surg*. 1991;78:1031-1038.
28. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect*. 2001;43:182-186.
29. Straus SE, Sneller M, Lenardo MJ, et al. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: The autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;130:551-560.
30. Schilling RF. Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann Intern Med*. 1995;122:187-188.
31. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med*. 2006;119:e1-e7.
32. Ludvigsson JF, Olén O, Bell M, et al. Coeliac disease and risk of sepsis. *Gut*. 2008;57:1074.
33. Jugenburg M, Haddock G, Freedman MH, et al. The morbidity and mortality of pediatric splenectomy: Does prophylaxis make a difference? *J Pediatr Surg*. 1999;34:1064-1067.
34. Evans DI. Postsplenectomy sepsis 10 years or more after operation. *J Clin Pathol*. 1985;38:309-311.
35. Childers BJ, Cobanov B. Acute infectious purpura fulminans: A 15-year review of 28 consecutive cases. *Am Surg*. 2003;69:86-90.
36. von Eyben FE, Szpirt W. Pneumococcal sepsis with hemolytic-uremic syndrome in the adult. *Nephron*. 1985;40:501-502.
37. Lynch AM, Kapila R. Overwhelming postsplenectomy infection. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10:693-707.
38. Cerquetti M, Cardines R, Giufrè M, et al. Detection of six copies of the capsulation b locus in a *Haemophilus influenzae* type b strain isolated from a splenectomized patient with fulminant septic shock. *J Clin Microbiol*. 2006;44:640-642.
39. Shah A, Lettieri CJ. Fulminant meningococcal sepsis in a woman with previously unknown hyposplenism. *Medscape J Med*. 2008;10:36.
40. Condon RJ, Riley TV, Kelly H. Invasive meningococcal infection after splenectomy. *BMJ*. 1994;308:792-793.
41. Loggie BW, Hinchey EJ. Does splenectomy predispose to meningococcal sepsis? An experimental study and clinical review. *J Pediatr Surg*. 1986;21:326-330.
42. Zumla A, Lipscomb G, Corbett M, et al. Dysgonic fermenter—type 2: A zoonosis. Report of two cases and review. *Q J Med*. 1988;68:741-752.
43. Khawari AA, Myers JW, Ferguson DA Jr, et al. Sepsis and meningitis due to *Capnocytophaga cynodegmi* after splenectomy. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1709-1710.
44. Kalb R, Kaplan MH, Tenebaum MJ, et al. Cutaneous infection at dog bite wounds associated with fulminant DF-2 septicemia. *Am J Med*. 1985;78:687-690.
45. Kopič J, Tomič Paradžik M, Pandak N. *Streptococcus suis* infection as a cause of severe illness: 2 cases from Croatia. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:683-709.
46. Shepard CW, Daneshvar MI, Kaiser RM, et al. Bordetella holmesii bacteremia: A newly recognized entity among asplenic patients. *Clin Infect Dis*. 2004;38:799-804.
47. Kuranaga N, Kinoshita M, Kawabatta T, et al. A defective Th1 response of the spleen in the initial phase may explain why splenectomy helps prevent a Listeria infection. *Clin Exp Immunol*. 2005;140:11-21.
48. Malangoni MA, Dillon LD, Klamer TW, et al. Factors influencing the risk of early and late serious infection in adults after splenectomy for trauma. *Surgery*. 1984;96:775-783.
49. Weitz J, Jaques DP, Brennan M, et al. Association of splenectomy with postoperative complications in patients with proximal gastric and gastroesophageal junction cancer. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:682-689.
50. Wiseman J, Brown CVR, Weng J, et al. Splenectomy for trauma increases the rate of early postoperative infection. *Am Surgeon*. 2006;72:947-950.
51. Krause PJ, Gewurz BE, Hill D, et al. Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2008;46:370-376.
52. Looareesuwan S, Suntharasamai P, Webster HK, et al. Malaria in splenectomized patients: Report of four cases and review. *Clin Infect Dis*. 1993;16:361-366.
53. Bach O, Baier M, Pullwitt A, et al. Falciparum malaria after splenectomy: A prospective controlled study of 33 previously splenectomized Malawian adults. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 2005;99:861-867.
54. Angus BJ, Chotivanich K, Udomsangpetch R, et al. In vivo removal of malaria parasites from red blood cells without their destruction in acute falciparum malaria. *Blood*. 1997;90:2037-2040.
55. Chotivanich K, Udomsangpetch R, McGready R, et al. Central role of the spleen in malaria parasite clearance. *J Infect Dis*. 2002;185:1538-1541.
56. Rabinstein A, Tikhomirov V, Kaluta A, et al. Recurrent and prolonged fever in asplenic patients with human granulocytic ehrlichiosis. *Q J Med*. 2000;93:198-201.
57. Henríquez C, Hinojosa JC, Ventosilla P, et al. Report of an unusual case of persistent bacteremia by *Bartonella bacilliformis* in a splenectomized patient. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71:53-55.
58. Archer GL, Coleman PH, Cole RM, et al. Human infection from an unidentified erythrocyte-associated bacterium. *N Engl J Med*. 1979;301:897-900.
59. Domingo P, Fuster M, Muñiz-Diaz E, et al. Spurious postsplenectomy CD4 and CD8 lymphocytosis in HIV-infected patients. *AIDS*. 1996;10:106-107.
60. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111-124.
61. Offenbartl K, Christensen P, Gullstrand P, et al. Treatment of pneumococcal postsplenectomy sepsis in the rat with human γ-globulin. *J Surg Res*. 1986;40:198-201.
62. Camel JE, Kim KS, Tchejeyan GH, et al. Efficacy of passive immunotherapy in experimental postsplenectomy sepsis due to *Haemophilus influenzae* type B. *J Pediatr Surg*. 1993;28:1441-1445.
63. Hebert JC, O'Reilly M. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) enhances pulmonary defenses against pneumococcal infections after splenectomy. *J Trauma*. 1996;41:663-666.
64. Schumann C, Triantafilou K, Kamenz J, et al. Septic shock caused by *Streptococcus pneumoniae* in a post-splenectomy patient successfully treated with recombinant human activated protein C. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:139-142.
65. Vincent JL, Nadel S, Kutsogiannis DJ, et al. Drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis presenting with purpura fulminans, meningitis, or meningococcal disease: A retrospective analysis of patients enrolled in recent clinical studies. *Crit Care*. 2005;9:R331-R343.
66. Kuritsugu N, Kinoshita M, Kawabata T, et al. Interleukin-18 protects splenectomized mice from lethal *Streptococcus pneumoniae* sepsis independent of interferon-γ by inducing IgM production. *J Infect Dis*. 2006;194:993-1002.
67. Huston JM, Gallowitsch-Puerta M, Ochani M, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group box 1 levels and improves survival in murine sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35:2762-2768.
68. Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986;314:1593-1599.
69. Zarrabi MH, Rosner F. Rarity of failure of penicillin prophylaxis to prevent postsplenectomy sepsis. *Arch Intern Med*. 1986;146:1207-1208.
70. Buchanan GR, Smith SJ. Pneumococcal septicemia despite pneumococcal vaccine and prescription of penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. *Am J Dis Child*. 1986;140:428-432.
71. Falletta JM, Woods GM, Verter JI, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 1995;127:685-690.
72. Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med*. 2002;2:440-443.
73. Molrine DC, Silber GR, Samra Y, et al. Normal IgG and impaired IgM responses to polysaccharide vaccines in asplenic patients. *J Infect Dis*. 1999;179:513-517.
74. Zandvoort A, Ludewijk ME, Klok PA, et al. After chemotherapy, functional humoral response capacity is restored before complete restoration of lymphoid compartment. *Clin Exp Immunol*. 2003;131:8-16.
75. Ammann AJ, Addiego J, Wara DW, et al. Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle-cell anemia and patients with splenectomy. *N Engl J Med*. 1977;297:897-900.
76. Foss Abrahamsen A, Hoiby EA, Hannisdol E, et al. Systemic pneumococcal disease after staging for Hodgkin's disease 1969-1980 without pneumococcal vaccine protection: A follow-up study 1994. *Eur J Haematol*. 1997;58:73-77.
77. Törling J, Hedlund J, Konradsen HB, et al. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine*. 2003;22:96-103.
78. Giebink GS, Le CT, Cosio FG, et al. Serum antibody responses of high-risk children and adults to vaccination with capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Infect Dis*. 1981;3(Suppl):168-178.
79. Rutherford EJ, Livengood J, Higginbotham M, et al. Efficacy and safety of pneumococcal revaccination after splenectomy for trauma. *J Trauma*. 1995;39:448-452.
80. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule—United States, 2009. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2009;57:Q1-Q4.
81. Walker FJ, Singleton RJ, Bulkow LR, et al. Reactions after 3 or more doses of pneumococcal polysaccharide vaccine in adults in Alaska. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1730-1735.
82. Jackson LA, Nelson JC, Whitney CG, et al. Assessment of the safety of a third dose of pneumococcal polysaccharide in the Vaccine Safety Database population. *Vaccine*. 2006;24:151-156.

83. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2000;49:1-35.
84. de Roux A, Schmöele-Thomas B, Siber G, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: Conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1015-1023.
85. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348:1737-1746.
86. Singleton RJ, Hennessy T, Bulkow LR, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaskan native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*. 2007;297:1784-1792.
87. Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K, et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 1998;133:275-278.
88. Chan CY, Molrine DC, George S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after Hodgkin's disease. *J Infect Dis*. 1996;173:256-258.
89. Vidarsson G, Sigurdardottir ST, Gudnason T, et al. Isotypes and opsonophagocytosis of pneumococcus type 6B antibodies elicited in infants and adults by an experimental pneumococcus type 6B-tetanus toxoid vaccine. *Infect Immun*. 1998;66:2866-2870.
90. Smets F, Bourgois A, Vermylen C, et al. Randomised revaccination with pneumococcal polysaccharide or conjugate vaccine in asplenic children previously vaccinated with polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2007;25:5278-5282.
91. Breukels MA, Zandvoort A, van den Dobbelsteen GP, et al. Pneumococcal conjugate vaccines overcome splenic dependency of antibody response to pneumococcal polysaccharides. *Infect Immun*. 2001;69:7583-7587.
92. Musher DM, Ceasar H, Kojic EM, et al. Administration of protein-conjugate pneumococcal vaccine to patients who have invasive disease after splenectomy despite their having received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis*. 2005;191:1063-1067.
93. Ogunniyi AD, Grabowicz M, Briles DE, et al. Development of a vaccine against invasive pneumococcal disease based on combinations of virulence proteins of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun*. 2007;75:350-357.
94. Cimaz R, Mensi C, D'Angelo E, et al. Safety and immunogenicity of a conjugate vaccine against *Haemophilus influenzae* type b in splenectomized and nonsplenectomized patients with Cooley anemia. *J Infect Dis*. 2001;183:1819-1821.
95. Lee YC, Kelly DF, Yu LM, et al. *Haemophilus influenzae* vaccine failure in children is associated with inadequate production of high-quality antibody. *Clin Infect Dis*. 2008;46:186-192.
96. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedule for persons aged 0-18 years—United States, 2009. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2009;57:Q1-Q4.
97. Ruben FL, Hankins WA, Zeigler Z, et al. Antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccine in adults without a spleen. *Am J Med*. 1984;76:115-121.
98. White KS, Covington D, Churchill P, et al. Patient awareness of health precautions after splenectomy. *Am J Infect Control*. 1991;19:36-41.
99. Corbett SM, Rebuck JA, Rogers FB, et al. Time lapse of comorbidities influence patient knowledge and pursuit of medical care after traumatic splenectomy. *J Trauma*. 2007;62:397-403.
100. Woolley I, Jones P, Spelman D, et al. Cost-effectiveness of a post-splenectomy registry for prevention of sepsis in the asplenic. *Aust N Z J Public Health*. 2006;30:558-561.
101. Cooper MJ, Williamson RCN. Splenectomy: Indications, hazards and alternatives. *Br J Surg*. 1984;71:173-180.
102. Rozinov VM, Salel'ev SB, Keshishyan RA, et al. Organ-sparing treatment for closed spleen injuries in children. *Clin Orthoped*. 1995;320:34-39.
103. Rice HM, James PD. Ectopic splenic tissue failed to prevent fatal pneumococcal septicaemia after splenectomy for trauma. *Lancet*. 1980;1:565-566.
104. Tang WH, Wu FL, Huang MK, et al. Splenic tissue autotransplantation in rabbits: No restoration of host defense. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;387:379-385.
105. Tracey ET, Rice HE. Partial splenectomy for hereditary spherocytosis. *Pediatr Clin N Am*. 2008;55:503-519.
106. Sheikha AK, Salih ZT, Kasnazan KH, et al. Prevention of overwhelming postsplenectomy infection in thalassemia patients by partial rather than total splenectomy. *Can J Surg*. 2007;50:382-386.
107. Traub A, Giebink GS, Smith C, et al. Splenic reticuloendothelial function after splenectomy, spleen repair, and spleen autotransplantation. *N Engl J Med*. 1987;317:1559-1564.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

316

Infecciones en adictos a drogas por vía parenteral

DONALD P. LEVINE | PATRICIA D. BROWN

Según un informe de 2006 de la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 200 millones de personas en todo el mundo consumieron drogas al menos una vez durante el año anterior. El estudio National Survey on Drug Use and Health de 2007 calculó que 19,9 millones de estadounidenses mayores de 12 años eran consumidores de drogas. Esta cifra representa el 8% del total de ese grupo de población. En EE.UU. 106.000 individuos en ese grupo de edad ya habían consumido heroína[1]. Los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) presentan mayores tasas de infecciones bacterianas, víricas y micóticas que la población general, y las infecciones constituyen sin duda alguna la principal razón por la que estos individuos contactan con el sistema sanitario. Las circunstancias sociales de muchos adictos, como vivir en refugios o hacinados, aumentan el riesgo de tuberculosis pulmonar (incluidas las infecciones multirresistentes), y su rechazo a buscar asistencia médica y el fracaso en el seguimiento de las terapias son responsables de la continua diseminación de la infección. La malnutrición contribuye a alterar el sistema inmunitario, lo que favorece el proceso. La escasa higiene que acompaña muchas veces al consumo de drogas puede aumentar el riesgo de infección debida a microorganismos comensales. Además los ADVP presentan mayores tasas de colonización nasal y cutánea por patógenos potenciales que la población general. La inyección en zonas muy colonizadas, como la región inguinal, posiblemente aumente el riesgo de infección por flora entérica. Entre los adictos de San Francisco, el 22,8% presentaba colonización nasal por *Staphylococcus aureus*, un 12% de los cuales por *S. aureus* adquirido en la comunidad (SARM-AC)[2]. De hecho, el principal factor de riesgo entre los consumidores de drogas para la colonización por este microorganismo era el uso de la vía parenteral, y entre los colonizados, ese hecho se asociaba a la colonización por SARM. El hecho de que los adictos ingresen con frecuencia y que se expongan a antibióticos secundarios a complicaciones por el consumo de drogas por vía parenteral aumenta el riesgo de colonización e infección por SARM.

Algunas prácticas típicas de los ADVP, como aplastar los comprimidos o cápsulas en la boca antes de la inyección de la droga, puede ser el origen de infecciones provocadas por flora oral. Algunos adictos lamen la aguja para facilitar la inyección, una práctica que duplica el riesgo de celulitis o de abscesos producidos por anaerobios o estreptococos orales[3]. El uso de «speedball» (mezcla de heroína y cocaína) o la práctica del «bombeo» (extraer repetidamente pequeñas cantidades de sangre en la jeringuilla antes de administrar todo el contenido) también se ha asociado a mayor riesgo de infección. La «speedball» conduce a la necrosis tisular, con formación de abscesos, y una técnica de inyección poco cuidada o el uso de sustancias esclerosantes provoca la reducción de venas utilizables y la necesidad de recurrir al «popping» o inyección directa en la piel o el músculo, lo que conlleva riesgo de botulismo en la herida.

Aunque los primeros estudios no pudieron detectar bacterias patogénicas contaminando las drogas, datos recientes que demuestran una conexión entre el uso de la heroína «alquitrán negro» e infecciones graves por *Clostridium* indican que ciertas sustancias o prácticas favorecen el crecimiento de determinados microorganismos y que son responsables de cuadros que sólo se observan en la población que consume drogas. Por otra parte, tanto la negligencia en la higiene que rodea a la inyección como compartir el material también contribuyen a la transmisión de la infección. El contacto entre los adictos puede ser responsable de los brotes de infecciones graves en determinadas zonas. Un brote de infección provocada por *Clostridium novyi* en 2000 se asoció a un cuadro grave y a una alta tasa de mortalidad y se observó que se debió a los contactos en la red social de ADVP con compartición de agujas y sustancias[4]. Entre 1999 y 2001 se produjo un marcado aumento de casos provocados por *Streptococcus* del grupo A, y el número se incrementó un 15% durante 2002. La infección se produjo por cepas M no tipificables en un 38% de los casos. El responsable podría ser el claro aumento de compartición de agujas y jeringuillas que se produjo a finales de la década de 1990[4].

Por último, la infección conlleva la necesidad de asistencia tanto en el entorno ambulatorio como en el hospitalario. En el sistema sanitario británico los ADVP infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen menos tendencia que en otras partes a utilizar los servicios externos y sin embargo presentan más ingresos hospitalarios y además son de larga duración[5]. Los programas terapéuticos sobre abuso de sustancias pueden desempeñar una importante función en el uso de los sistemas sanitarios. La tasa de mortalidad entre los ADVP no adscritos a estos programas triplica a la de los que sí los emplean, sobre todo por la alta incidencia de infecciones, aunque los traumatismos también tienen un papel destacado. El tipo de programa también influye. Los adictos que siguen inyectándose pero que están adscritos a un programa de recambio de agujas tienen seis veces más posibilidades de tener una infección relacionada con la inyección que los que están adscritos a un programa de metadona[5]. Además, la frecuencia de infecciones aumenta con el número de inyecciones diarias desde una tasa de 1,8% en los consumidores que no se inyectan, 3,5% en los que sólo se inyectan una vez al día, 6,1% en los que lo hacen dos veces al día, al 11,4% en los que lo hacen tres o más veces al día[5]. La infección en ADVP no es sólo un problema para las personas de ese grupo de población sino que muchas veces también se disemina a otros miembros de la comunidad. Como ejemplos de infecciones que pueden diseminarse están el VIH, la hepatitis B y C y los microorganismos resistentes como los SARM. Como se comentó antes, los programas de mantenimiento con opiáceos han demostrado reducir de forma significativa las tasas de infección en los consumidores de drogas y pueden ayudar a reducir la diseminación de los microorganismos a los no consumidores[6]. Los programas que incluyen asesoramiento y servicios psicosociales, así como asistencia médica en los programas de metadona, pueden reducir el consumo de drogas y, de forma secundaria, la diseminación de las infecciones.

La tarea de disminuir las infecciones en los ADVP requiere múltiples estrategias. Los programas en los que se enseñan técnicas seguras de inyección a este grupo de población pueden evitar las infecciones locales así como su diseminación a otras personas. Los programas de recambio de agujas han reducido la incidencia de los abscesos pero no están disponibles en muchas zonas. Por otra parte, promover estrategias de sustitución con metadona u otros opiáceos puede mejorar el estado de salud de los adictos y además reducir el uso de sustancias ilegales y su participación en actividades también ilegales. Cuando se aplican con éxito, estos programas evitan la diseminación del VIH y de otros patógenos que se transmiten por vía hematógena así como el desarrollo de abscesos y celulitis cutánea. Las infecciones asociadas con la inyección de drogas son con frecuencia resultado de la situación de ilegalidad de estas sustancias. Los programas de reducción de heroína, la creación de locales más seguros para inyectarse y los programas de sustitución pueden disminuir el número de infecciones entre los adictos[6,7].

Defensas del huésped

Aunque hace más de un siglo que se sabe que el consumo de opioides se asocia a un mayor riesgo de complicaciones infecciosas, todavía no se

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

comprenden los efectos de esta sustancia sobre el sistema inmunitario. Los estudios han analizado los efectos de la exposición a opioides in vivo sobre la función de las células del sistema inmunitario aisladas de adictos a drogas, los efectos de la exposición in vitro a los opioides sobre las células inmunitarias de personas no adictas sanas y los efectos de la exposición in vivo e in vitro en modelos animales. Los resultados de los estudios realizados después de empezar la epidemia del VIH, pero antes de que se dispusiera de una prueba serológica, pueden estar confundidos por los efectos de la inmunodeficiencia asociada a una infección retroviral no detectada. Antes se pensaba que la disfunción inmunológica tenía una importancia relativamente menor en la patogenia de la infección en los ADVP en comparación con la de la introducción o inyección parenteral repetida de material no estéril y los factores de la vida ligada a la adicción a drogas por vía parenteral. Sin embargo, existen cada vez más evidencias de un efecto directo de los opioides sobre la función del sistema inmunitario, efectos que ya se han revisado y resumido[8-10].

Se ha demostrado que los opiáceos reducen la quimiotaxis, la fagocitosis y la producción de citocinas y quimiocinas, y también que tanto la heroína como la morfina (el principal metabolito de la heroína) reducen la actividad de las células citolíticas naturales (NK) y disminuyen la proliferación de los linfocitos en respuesta a la fitohemaglutinina y otros mitógenos. Además de sus efectos directos sobre las células del sistema inmunitario (que se ha demostrado que poseen receptores de opiáceos), estas sustancias afectan al sistema inmunitario de forma indirecta a través del sistema neuroendocrino (sobre todo vía eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal). También se ha sugerido una inmunosupresión mediada a través de efectos sobre el sistema nervioso autónomo. A pesar de la disminución de la inmunidad celular demostrada en los ADVP, las infecciones oportunistas típicas de la deficiencia de linfocitos T eran poco frecuentes antes de la epidemia de VIH. En el pulmón la heroína parece reducir la actividad de la óxido nítrico sintasa inducible, lo que puede aumentar la susceptibilidad de este órgano a las infecciones[11,12].

Se ha observado que el mantenimiento prolongado con metadona revierte algunos de los efectos inmunosupresores de la heroína[13-15]. La buprenorfina, que se usa cada vez más como terapia sustitutiva, también parece revertir estos efectos inmunosupresores[15].

Los niveles séricos de inmunoglobulina M y, en menor medida, de inmunoglobulina G suelen estar elevados en los ADVP, mientras que la inmunoglobulina A suele ser normal. Estas concentraciones aumentadas de inmunoglobulinas se normalizan por lo general tras la retirada prolongada de los opiáceos. Este incremento de las concentraciones de inmunoglobulinas se acompaña de una elevada frecuencia de autoanticuerpos, como el factor reumatoide, y de anticuerpos frente a distintos microorganismos. Este último fenómeno se pone de manifiesto como una respuesta falsa positiva de la prueba del Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), lo que puede generar confusiones diagnósticas en los ADVP que también tienen mayor riesgo de sufrir infecciones de transmisión sexual (ITS). La hipergammaglobulinemia asociada a la activación policlonal de los linfocitos B puede ser consecuencia de una estimulación inmunológica repetida por los antígenos extraños inyectados, así como de la enfermedad hepática crónica o de las infecciones crónicas por otros microorganismos.

Se ha demostrado que la morfina puede deprimir la función de los monocitos, que es esencial para las defensas frente a los virus[16]. Estas alteraciones podrían contribuir a la elevada eficiencia de transmisión de determinados virus en los ADVP, como el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el VIH. In vitro se ha demostrado que la morfina facilita la infección por VIH de las células mononucleares humanas mediante la regulación a la baja de la producción de betaquimiocinas y la regulación al alza de la expresión del receptor CCR5[17].

Infecciones de piel y tejidos blandos

Las infecciones de piel y tejidos blandos son las causas de ingreso más frecuentes en los ADVP. Estas infecciones también constituyen una proporción sustancial de asistencias en urgencias de centros médicos en el entorno urbano. Como respuesta, el San Francisco General Hospital estableció la consulta ISIS (Integrated Soft-Tissue Infection Clinic, consulta integral de infecciones de tejidos blandos), un centro de consultas externas en el cual los pacientes pueden recibir tratamiento para lesiones que de otra forma tendrían que atenderse en urgencias. Durante 3 años se atendió a 6.156 pacientes en un total de 12.012 visitas[18]. El 58% de los pacientes eran ADVP. Los datos apuntan a que las infecciones cutáneas y de tejidos blandos están aumentando en esta población. Entre 1997 y 2004 en los ADVP de Inglaterra se observó un aumento del 566% en el número de pacientes ingresados por abscesos inguinales o en el tronco y de un 469% por casos de celulitis en estas localizaciones[19].

La distribución de las lesiones de partes blandas es tan variada como los lugares empleados para la inyección y refleja tanto la duración del consumo de drogas como las prácticas locales entre los adictos. Lo habitual es que los ADVP pasen por diversas localizaciones en sus puntos de inyección, empiezan por la fosa antecubital y unos 2 años después pasan al antebrazo. Después de 4 años pasan a las venas de la mano y en 6 años a las venas del cuello, el pie y la pierna. Al cabo de 10 años utilizan la zona inguinal y los dedos[20]. La ingle es el lugar de elección una vez que el resto de zonas están agotadas, aunque en algunos casos prefieren la inyección femoral por comodidad y como forma de lograr concentraciones sanguíneas inmediatas de la droga y evitar el riesgo de efecto reducido asociado al «popping», es decir, la inyección accidental o intencionada de droga en la piel y el tejido subcutáneo[20].

Tras realizar inyecciones repetidas en una zona, con frecuencia sin una técnica estéril, se produce isquemia local con necrosis y los tejidos se vuelven susceptibles a la infección. Además, con frecuencia las sustancias inyectadas contienen materiales que se añaden como diluyentes, que suelen producir liberación de noradrenalina y vasoespasmo o lesiones locales en la íntima vascular. Estas alteraciones originan trombosis y comprometen todavía más a las partes blandas. El uso de cocaína se puede asociar a trombos vasculares en zonas alejadas de las inyecciones y puede ser responsable de infecciones musculares y cutáneas, incluso tras usarla de forma inhalada[21,22]. Los opiáceos también tienen propiedades inmunosupresoras que pueden predisponer a la infección[23]. La infección por VIH se considera en este momento un importante factor de riesgo de abscesos cutáneos. Las mujeres presentan un mayor riesgo, posiblemente por la dificultad que encuentran para acceder a las venas y las mayores lesiones que ocasionan en la piel y los tejidos blandos[24].

Los abscesos son la forma más habitual de infección de tejidos blandos, seguidos de cerca por la celulitis y las úlceras cutáneas[25]. La localización de las lesiones es tan variada como los puntos de inyección. En un estudio las infecciones del brazo (50%) eran más frecuentes que las de la pierna (22,7%) o la región glútea (19,8%). El 14,1% de los casos eran abscesos confinados a la región deltoidea[25]. Aunque los abscesos se producen con la inyección de heroína sola, también se producen en los adictos que utilizan una mezcla de heroína y cocaína, denominada «speedball», y son más probables en personas con antecedentes de uso prolongado de drogas y que practican «popping» cutáneo[26]. La práctica del bombeo se considera también un factor independiente de riesgo para la formación de abscesos[26]. Otros factores de riesgo son: sexo femenino (odds ratio [OR] 1,7, $P = 0{,}002$), encarcelamiento reciente (OR 1,7, $P = 0{,}001$), implicación en prostitución (OR 1,4, $P = 0{,}030$), uso frecuente de cocaína (OR 1,5, $P = 0{,}002$) y ser VIH-positivo (OR 1,5, $P = 0{,}003$)[27].

Los abscesos pueden diseminarse a los tejidos adyacentes, a menudo con consecuencias desastrosas. Puede producirse una mediastinitis como consecuencia de la extensión de un absceso cervical, mientras que las lesiones localizadas en el triángulo carotídeo pueden erosionar las arterias carótidas y determinar así una hemorragia masiva. La trombosis de la vena yugular interna se ha descrito como una complicación de los abscesos profundos del cuello, igual que la parálisis aguda de las cuerdas vocales[28,29]. Estas complicaciones pueden traducirse en una obstrucción grave y aguda de la vía respiratoria, que obliga a una traqueostomía inmediata. La trombosis venosa local o la extensión al espacio retroperitoneal pueden ser secundarias a un absceso en el triángulo femoral.

El patógeno más frecuente es *S. aureus*, seguido de los estreptococos, bien como patógenos únicos o combinados con otros microorganismos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Incluso en pacientes con cultivos de narinas negativos este microorganismo se aisló en el 66,4% de los cultivos de puntos de infección, un 77% de los cuales era SARM[30]. En Georgia se observó que la metanfetamina era un factor de riesgo para infección por SARM en los ADVP que acudían a urgencias. Las prácticas no estériles de inyección no parecían ser un factor de riesgo ya que sólo un 12,5% de los pacientes se inyectaban la droga frente al 62,5% que la fumaban o inhalaban. El factor de riesgo más significativo entre los consumidores de metanfetamina era haber sufrido una infección cutánea en los tres meses previos (OR ajustada 7,92). Los autores observaron que el uso de metanfetamina produce formicación, o sensación de que algo se arrastra en la piel. Esta sensación hace que el individuo se rasque, lo que puede producir laceraciones y servir de foco de infección[31]. Entre los estafilococos, los SARM se han constituido en la cepa predominante, en concreto los SARM-AC. El cuadro producido por estos estafilococos suele basarse en una lesión única en una extremidad, aunque también pueden observarse múltiples forúnculos. Son habituales las recurrencias[32]. También se pueden ver estafilococos coagulasa-negativos y estreptococos alfahemolíticos. Entre estos últimos, los más importantes son los estreptococos del grupo anginosus *(milleri)*, especialmente frecuentes en los adictos de Escocia que se inyectan los comprimidos de buprenorfina y temazepam machacados con los dientes[33,34]. También se han descrito otros microorganismos de la flora oral, sobre todo *Eikenella corrodens,* que en algunos centros se ha convertido en el tercer patógeno más importante. Los ADVP que lamen las agujas o contaminan la droga con saliva muestran un especial riesgo de esta infección. En algunos casos se encuentran neumococos en este contexto. La frecuencia de bacilos gramnegativos es variable. Antes eran raros los anaerobios, presentes particularmente en las infecciones de la extremidad superior. En un estudio reciente, un 39% de los microorganismos aislados en ADVP eran mezclas de aerobios y anaerobios, lo que contrasta con un 27% en personas no adictas. Además, los anaerobios se detectaron solos o como parte de una flora mixta, con mayor frecuencia en los adictos a droga que en los no adictos (44% frente al 35%)[35].

El diagnóstico de los abscesos en un ADVP puede ser difícil, sobre todo si se asocia a celulitis e induración local. En urgencias se ha utilizado la ecografía portátil con un alto grado de precisión. Estas máquinas tienen las ventajas de ser accesibles cuando el paciente está en el servicio de urgencias, pueden completar la exploración en menos de un minuto y son cómodas para el paciente. En un gran estudio realizado en urgencias se detectaron abscesos en el 37% de los ADVP explorados. Sólo hubo 5 falsos positivos, dos de los cuales resultaron ser hematomas. La sensibilidad de la ecografía fue del 98%, frente al 86% de la de la exploración física aislada. La especificidad fue del 85%, y se obtuvo un valor predictivo positivo del 93% y un valor predictivo negativo del 97%. Una gran ventaja adicional no prevista del uso de esta técnica es que también se identificaron seudoaneurismas que de otra forma se habrían confundido con abscesos, lo que evitó el peligroso intento de incisión y drenaje[36].

La primera decisión en el tratamiento de los pacientes con infecciones de tejidos blandos es si es necesario el ingreso. Puede ser una decisión difícil que depende de la gravedad del cuadro. Eron y cols. recomiendan un abordaje en el que los pacientes se agrupen en cuatro clases.[37] Los pacientes de clase 1 no presentan signos de intoxicación sistémica y no tienen otras enfermedades no controladas. Suelen responder a tratamiento oral o tópico. Los de clase 2 o bien presentan afectación sistémica, pero sin enfermedades inestables, o bien no tienen participación sistémica pero asocian enfermedades que pueden complicar el pronóstico. Los de clase 3 tienen enfermedades inestables que pueden interferir con la respuesta al tratamiento. Los de clase 4 sufren síndrome séptico o una infección grave y potencialmente mortal, como una fascitis necrosante. Los predictores de infección grave son: hipotensión, taquicardia, temperatura menor de 35 °C o mayor de 40 °C, confusión o disminución del nivel de consciencia. Los pacientes con dos o más de estos signos asocian disminución de respuesta a antibióticos y mal pronóstico. En cuanto a la decisión de ingreso, los pacientes de clase 1 evolucionarán bien con tratamiento ambulatorio. Los de clase 2 requerirían un período de observación; si responden bien pasarían al régimen ambulatorio y si no ingresarían. Los pacientes de clase 3 y 4 deben ser ingresados siempre.

La selección del tratamiento antibiótico es el siguiente punto de decisión. Los pacientes de clase 1 suelen responder a antibióticos orales, lo mismo que algunos de los de clase 2. En estos últimos pacientes puede ser mejor un tratamiento inicial con agentes parenterales con un cambio rápido a fármacos orales. Los pacientes con enfermedades más graves deben tratarse por vía parenteral, al menos hasta que empiecen a responder. No existen datos suficientes de ensayos aleatorizados que orienten sobre la duración del tratamiento. En la mayoría de los casos 1-2 semanas son suficientes, pero en un 20% de ellos la infección puede recurrir, por lo que no hay que olvidar las medidas preventivas[37].

Con independencia del uso de antibióticos, la incisión y el drenaje siguen siendo la base del tratamiento de los abscesos en la población de ADVP. En algunos informes los pacientes en tratamiento con antibióticos ineficaces basados en los cultivos respondieron bien al drenaje por sí solo. Otros autores han demostrado que el resultado es aún mejor si se aplica un tratamiento antibiótico según la sensibilidad de los patógenos aislados, sobre todo si se inicia en las primeras 48 horas[38]. Algunos datos indican que el drenaje por sí solo puede ser suficiente para eliminar pequeños abscesos. Los cultivos del material infectado ayudan a identificar al patógeno y a elegir la antibioterapia adecuada. No está clara aún la importancia de los antibióticos para la evolución del cuadro, ya que muchos pacientes responden bien sólo con el drenaje. En algunos casos los pacientes ingresados por abscesos están menos tiempo en el hospital que los que presentan celulitis o úlceras cutáneas infectadas. La infección en la zona deltoidea es consecuencia del «popping» y de la posterior necrosis de la fascia subyacente. Los ADVP con abscesos del deltoides son más susceptibles a un tratamiento quirúrgico que los que presentan otras lesiones, lo que subraya sin duda la importancia del drenaje como componente clave del tratamiento. Sin embargo, la celulitis es un factor de riesgo independiente para la hospitalización, junto con la taquicardia, la leucocitosis y la fiebre. El 40% de los pacientes que ingresaron por abscesos asociaban más posibilidades de requerir ingreso (72%) que los que presentaban celulitis (51%).

La limpieza de la piel con alcohol antes de la inyección protege frente a los abscesos y podría ser una intervención que redujera el número de casos y de ingresos[26]. El optimismo inicial acerca de los programas de recambio de agujas para reducir la incidencia no ha cristalizado. El acceso a agujas y jeringuillas estériles a través de amplios intercambios y las narcosalas no han demostrado eficacia a la hora de prevenir las altas tasas de abscesos en la población de ADVP. En un estudio en Vancouver, a pesar de tales programas, el 21,5% de estas personas había presentado un absceso en los 6 meses previos[27]. Las únicas medidas eficaces para eliminar este proceso en esta población pasan por el cese completo de las inyecciones o por un seguimiento escrupuloso de la técnica estéril.

La sinergia de la infección estreptocócica y de la isquemia tisular inducida por la cocaína puede producir grandes ulceraciones necróticas y extensas pérdidas de tejido[33]. Las úlceras cutáneas también pueden deberse a necrosis inducidas por la propia droga inyectada.

La celulitis puede ser extensa y originar una sepsis masiva con fallecimiento[39,40]. El diagnóstico no suele plantear dudas, y la mayoría de los enfermos acude con signos y síntomas relacionados con el lugar afectado; sin embargo, siempre se deben obtener hemocultivos, dado que resulta difícil predecir la bacteriemia[41]. Por el contrario, el diagnóstico de un absceso puede resultar difícil. Los pacientes muestran típicamente lesiones solitarias, cuyos signos y síntomas son parecidos a los observados en la celulitis aislada. Además, la mayoría de los enfermos presenta un área adyacente de celulitis. Menos de la mitad de los casos incluían fiebre. Son frecuentes el eritema, el dolor y la hipersensibilidad de la zona afectada, pero la crepitación falta en un 25% de los casos[42]. Los abscesos profundos resultan especialmente difíciles de detectar[43]. La tomografía computarizada (TC) sirve para localizar los abscesos cervicales[44] y probablemente resulta eficaz para detectar los abscesos de la región inguinal y femoral. La resonancia magnética (RM) también es útil, sobre todo para las infecciones de las extremidades inferiores[45]. La ecografía se ha considerado de utilidad, aunque su precisión es variable, sobre todo para diagnosticar lesiones inguinales.

El tratamiento antibiótico se dirige frente a los microorganismos que son recuperados en la sangre o en material purulento. En las celulitis no complicadas los cultivos no suelen resultar útiles. En estos casos la terapia es empírica y se basa en los patógenos más frecuentes en la localización geográfica. A menudo se requiere un tratamiento antibiótico prolongado[46]. El drenaje quirúrgico precoz del absceso resulta fundamental y, dada la tendencia de estas lesiones a diseminarse a regiones adyacentes o incluso alejadas, en ocasiones se necesitan múltiples drenajes[47]. Las infecciones profundas de la mano son mucho más frecuentes en los ADVP que en los no adictos y exigen una aproximación propia. La microbiología de este tipo de infecciones varía en función de la sustancia inyectada. Los pacientes que se inyectan principalmente cocaína muestran una elevada frecuencia de infecciones mixtas por anaerobios[42], mientras que los adictos a heroína albergan con mayor frecuencia estreptococos y estafilococos[48]. En ambos casos es mucho más frecuente que se requiera un desbridamiento quirúrgico en los ADVP que en los no adictos[48]. Es preciso tener cuidado antes de realizar una incisión en una lesión próxima a los vasos sanguíneos, dado que es fácil confundir un seudoaneurisma micótico con un absceso, y la incisión inadvertida de esta lesión podría tener consecuencias desastrosas.

Las úlceras cutáneas son muy frecuentes en los ADVP. Aparecen en cualquier sitio, aunque son especialmente frecuentes por debajo de la rodilla y cerca del tobillo[49]. Se originan en tejidos lesionados por inyecciones no estériles repetidas en la misma localización, con la consiguiente trombosis e infección. Pueden persistir durante años y constituyen una razón frecuente de ingreso hospitalario. Sus márgenes son típicamente irregulares y presentan un drenaje seropurulento. Los pacientes refieren un dolor grave y a menudo es el dolor, y no la propia úlcera, el motivo por el que se consulta al médico. La microbiología de estas lesiones es parecida a la de otras infecciones de partes blandas en adictos, aunque a menudo contienen más de un microorganismo. Los que se aíslan con mayor frecuencia siguen siendo *S. aureus* y estreptococos betahemolíticos, aunque los microorganismos gramnegativos, sobre todo *Klebsiella, Pseudomonas, Escherichia coli* y *Proteus,* tienen una gran importancia. Plantean problemas de tratamiento especialmente graves cuando las úlceras afectan a los pies y las manos y pueden determinar una pérdida de función.

El tratamiento de las úlceras cutáneas exige la administración de antibióticos sistémicos y un cuidado de la herida local y prolongado, que incluye lavados suaves, vendajes secos-húmedos y aplicación de cremas antibacterianas tópicas. La elevación de la pierna para reducir el edema es un importante componente del tratamiento y también sirve para tratar el dolor[50]. Los antibióticos parenterales se suelen mantener hasta que la herida se cubre de tejido de granulación. Las lesiones muy extensas pueden requerir injertos cutáneos o colgajos musculares, aunque éstos sólo resultan eficaces tras eliminar el tejido necrótico y cuando la herida se encuentra limpia y en fase de granulación. Un importante tratamiento adyuvante es la aplicación de vendajes compresivos, como las botas de Unna, cuya aplicación adecuada sirve para reducir el edema y estimular la cicatrización de la herida[51]. Con el tiempo la mayoría de las úlceras cutáneas se curan por completo y dejan cicatrices circulares y deprimidas. La complicación más importante es la osteomielitis por contigüidad, que puede ser difícil de diagnosticar, ya que a menudo las evidencias radiológicas indican reacción perióstica en las proximidades de úlceras grandes. Cuando se plantean dudas acerca de una posible osteomielitis, la gammagrafía ósea de triple fase puede ser útil. En último término, el diagnóstico de osteomielitis puede resultar imposible sin una biopsia ósea, que se obtiene con dificultad sin atravesar los tejidos superficiales infectados. En estos casos, la mejor alternativa es administrar antibióticos parenterales prolongados frente al microorganismo cultivado de la úlcera y realizar un seguimiento radiológico cuidadoso. Las infecciones crónicas o repetidas se complican a veces con una amiloidosis renal.

La fascitis necrosante, asociada o no a miositis, es la infección aislada en ADVP que con más frecuencia requiere un tratamiento inmediato y apropiado; sin embargo, la clínica es sutil y pocas veces genera la respuesta urgente que se necesita. En el San Francisco General Hospital un 1% de los ADVP que precisaban incisión y drenaje de una infección de partes blandas mostraron una infección necrosante que obligó a un extenso desbridamiento. Los clásicos hallazgos de fiebre alta, ampollas, crepitancia y necrosis cutánea suelen aparecer en las fases iniciales y la impresión se corresponde a una celulitis leve[48]. En algunos casos, la verdadera naturaleza de la enfermedad es tan sutil que puede pasar desapercibida durante un proceso de desbridamiento de un absceso o celulitis. La infección también se puede diseminar tras una incisión y un drenaje en apariencia eficaces[52]. La principal señal de la verdadera naturaleza de la infección es que los síntomas y los signos, como el dolor y la inestabilidad hemodinámica, resultan desproporcionados para la aparente extensión del proceso local[48]. Sin embargo, a menudo esto lleva a confusión, dado que la presentación clínica puede no ser muy distinta de la asociada a una celulitis habitual y consistir sólo en eritema de la zona afectada, lo que no orienta sobre la gravedad de la enfermedad de base[53]. Además, como los adictos se suelen considerar unos buscadores de droga «multisintomáticos», una queja considerada excesiva por una enfermedad menor se puede interpretar como un comportamiento de búsqueda de narcóticos, lo que contribuye a retrasar todavía más la necesaria acción rápida y agresiva. Por tanto, se requiere un elevado índice de sospecha para que este diagnóstico no pase desapercibido. Otros datos que orientan acerca de la gravedad del problema son la inestabilidad hemodinámica, la anestesia local, la rápida progresión de la inflamación y la presencia de ampollas azules o hemorrágicas. Cuando aparece, la crepitación constituye otro dato importante. Por último, una respuesta lenta frente a un tratamiento antibiótico adecuado sugiere un problema de base más profundo. Una RM o una TC puede ser una herramienta diagnóstica útil. Los hallazgos característicos consisten en un engrosamiento asimétrico de la fascia con tabiques fibrosos en la grasa, y posteriormente aparición de trayectos de gas a lo largo de las fascias. También se pueden ver abscesos[54]. La TC puede llevar a error porque se han descrito falsos positivos y falsos negativos, y porque el contraste no aporta información adicional. La única prueba diagnóstica definitiva es la exploración quirúrgica que resulta diagnóstica y terapéutica a la vez. El hallazgo de necrosis se considera característico, pero puede ser necesario explorar más de una zona. Una biopsia negativa de una localización no descarta el diagnóstico en tejidos adyacentes[55].

Como sucede en la mayoría de las infecciones de los adictos, en general se encuentran microorganismos grampositivos. Sin embargo, en el 50% de los casos predominan los estreptococos betahemolíticos, seguidos de *S. aureus,* estreptococos alfahemolíticos y estafilococos coagulasa-negativos. Los microorganismos gramnegativos son poco frecuentes y suelen corresponder a patógenos entéricos, sobre todo *E. Coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Pseudomonas* y *Enterobacter*. Se recuperan anaerobios en el 12% de los casos; las levaduras no son habituales *(Candida)*. Son frecuentes las infecciones polimicrobianas[56].

El tratamiento de la fascitis necrosante con antibióticos sólo permite la progresión de la infección en el 75% de los casos. El mejor pronóstico se consigue mediante la administración de antibióticos parenterales y una cirugía agresiva con nueva exploración a las 24 horas y posteriormente con la frecuencia necesaria para asegurar la eliminación completa de todo el tejido necrótico. En un estudio reciente, la frecuencia media de desbridamientos en ADVP fue de 3,4 para la fascitis necrosante[56]. El apoyo nutricional agresivo y la cobertura precoz de los defectos de partes blandas ayudan a superar el pronóstico[57], que suele ser algo mejor en los adictos que en otros grupos de pacientes con la misma enfermedad, dado que suelen ser personas jóvenes con una salud relativamente buena. Incluso con tratamiento agresivo, la tasa de mortalidad es elevada, del 10-23%, y es preciso amputar hasta en el 10% de los casos[56].

Recientemente, los ADVP de Escocia e Inglaterra fueron tratados por un síndrome que cursaba con abscesos, fascitis o miositis. La tasa de mortalidad de esta asociación fue del 45%. Las evidencias preliminares indican que la infección se debió a *C. novyi*. En las autopsias se encontraron evidencias de un proceso tóxico difuso con derrame pleural, edema de partes blandas o necrosis[58].

La piomiositis, una infección menos grave que afecta al músculo, es frecuente en los ADVP. La inoculación directa de las bacterias en el músculo parece ser la responsable. También se ha descrito siembra hematógena, a veces como complicación de una endocarditis[59]. La

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mayoría de los pacientes con piomiositis cursa con dolor y tumefacción en la región afectada. Se han descrito lesiones en el deltoides, el psoas, el bíceps, el gastrocnemio, el glúteo y el cuádriceps. La ecografía, la TC y la RM ponen de manifiesto un defecto subyacente dentro del músculo. El patógeno más habitual es *S. aureus*, aunque también se han descrito estreptococos viridans, bacilos gramnegativos aerobios e infecciones mixtas por anaerobios. Los pacientes responden bien al drenaje y a los antibióticos. Un trastorno poco frecuente, aunque relacionado, es el piomioma uterino. Parece que la causa de este proceso es la diseminación hematógena a un leiomioma infartado[60].

Del mismo modo que los programas de recambio de las agujas reducen la infección por VIH en los ADVP, la combinación de este tipo de servicios con una clínica para las heridas y abscesos puede reducir de forma notable los costes de la asistencia (hasta sólo 5 dólares por paciente) y el número de consultas a los servicios de urgencias. La disponibilidad generalizada de este tipo de clínicas podría tener una gran influencia sobre el tratamiento de las infecciones de piel y partes blandas en ADVP[61].

Infecciones óseas y articulares

Las infecciones esqueléticas son habituales en los ADVP y la mayoría se producen por la siembra hematógena de bacterias u hongos[62]. Las dianas de la infección vienen determinadas por el riego sanguíneo y afectan principalmente al esqueleto axial. La fuente original de estas infecciones puede resultar inaparente o las infecciones pueden representar complicaciones metastásicas de una endocarditis. Ser ADVP es un factor de riesgo para las infecciones osteoarticulares en pacientes con endocarditis[63]. Además, es frecuente que las infecciones óseas y articulares se deban a la diseminación por contigüidad de áreas de infección de la piel y las partes blandas, a menudo mal tratadas. Los ADVP con una infección hematógena suelen tener afectación simultánea de múltiples localizaciones y por lo general los hemocultivos son negativos en el momento de la presentación. No parece que los ADVP infectados por VIH tengan un riesgo aumentado de infecciones a este nivel, y cuando se producen las infecciones suelen deberse a patógenos bacterianos habituales, no a oportunistas[64,65].

Los ADVP con infecciones esqueléticas suelen ser jóvenes y sanos. La clínica incluye manifestaciones constitucionales y signos y síntomas locales en función del lugar afectado. Los enfermos con osteomielitis suelen presentar escasas alteraciones y sólo refieren dolor e hipersensibilidad locales. La ausencia de signos y síntomas se asocia en general a un retraso del diagnóstico. No se encuentra fiebre en un tercio de los pacientes[62]. En los enfermos con osteomielitis tampoco suelen hallarse signos de sepsis y leucocitosis o alteraciones radiológicas.

Predominan las infecciones piógenas y casi un 90% son de origen bacteriano, aunque las infecciones esqueléticas podrían estar ocasionadas por cualquier tipo de microorganismo. Los patógenos más importantes son *S. aureus* y los estreptococos de los grupos A y G. Los bacilos gramnegativos, sobre todo *Pseudomonas aeruginosa*, aunque son menos habituales, son bien conocidos, igual que las infecciones polimicrobianas. Los ADVP que lamen las agujas o la superficie cutánea antes de la inyección pueden desarrollar una osteomielitis o artritis séptica por *E. corrodens* («osteomielitis del lamedor de agujas»)[66]. Las especies de *Candida* se reconocen cada vez más como posible causa de las infecciones esqueléticas en los ADVP, sobre todo en la espondilodiscitis y la osteomielitis vertebral[67]. Una forma característica de candidiasis sistémica se ha descrito en los ADVP que se inyectan heroína, y se caracteriza por foliculitis, en general del cuero cabelludo y la barba, endoftalmitis y lesiones óseas y articulares, sobre todo costocondritis. Por último, siempre se debe plantear *Mycobacterium tuberculosis* entre las posibles causas de infecciones esqueléticas en los ADVP, especialmente en los casos de osteomielitis vertebral. Las infecciones esqueléticas producidas por micobacterias, incluidas las atípicas, se suelen asociar a afectación pulmonar, suprarrenal o de órganos pélvicos.

Las infecciones articulares que afectan a las extremidades se localizan sobre todo en la rodilla. Es más frecuente la afectación del lado izquierdo, algo que posiblemente se deba a la tendencia de los adictos diestros a inyectarse la droga en las venas de la ingle izquierda y que confirma la relación entre el sitio de inyección y la infección[62]. Los ADVP son especialmente susceptibles a sufrir una osteomielitis vertebral. La columna vertebral lumbosacra es la localización más habitual de la infección y se ha descrito una incidencia más elevada de afectación de la columna cervical en los ADVP que en los pacientes no adictos con osteomielitis vertebral[68]. Los ADVP con una osteomielitis vertebral presentan síntomas de duración más corta que otros enfermos con infección vertebral[68]. La osteomielitis esternal primaria, que se suele asociar a antecedentes de traumatismos cerrados sobre el esternón, también se ha descrito en ADVP. Este grupo tiende a sufrir, asimismo, artritis sépticas en localizaciones poco frecuentes, como las articulaciones esternoclaviculares y condrocostales y la sínfisis del pubis. Otros lugares que se afectan a menudo son la muñeca, el hombro, la cadera y la articulación sacroilíaca. La osteomielitis vertebral puede extenderse hacia los espacios subdural o epidural y puede originar un absceso, con la consiguiente compresión medular y paraplejía. Además, la osteomielitis vertebral lumbosacra se puede asociar a un absceso en el psoas.

Dado el amplio espectro de microorganismos que pueden estar implicados, es necesario realizar una punción-aspiración con un estudio patológico y cultivo en todos los casos. Aunque los hemocultivos sean positivos, se recomienda realizar pruebas diagnósticas invasivas, ya que las infecciones esquelética y hematógena pueden representar dos procesos distintos y las infecciones pueden ser polimicrobianas. Cuando estén clínicamente indicadas, se recomienda realizar artrocentesis frecuentes, drenaje artroscópico o abierto y desbridamiento del tejido óseo no viable. Se necesitan antibióticos durante 4-6 semanas y su selección dependerá de la identidad del microorganismo responsable y de los estudios de susceptibilidad. Cada vez más, se emplean antibióticos orales con buena biodisponibilidad y penetración ósea, al menos durante una parte del tratamiento[69]. En general, si se realiza un diagnóstico precoz, el pronóstico inmediato de las infecciones articulares y óseas en ADVP será excelente, aunque no se dispone de datos sobre el seguimiento a largo plazo[62]. Muchos ADVP aparecen en fases tardías de la evolución, y entonces el retraso del diagnóstico e inicio del tratamiento se asocian a una mayor probabilidad de osteomielitis crónica y recaídas tardías de la enfermedad. Otro problema que contribuye a esta situación es la falta de cumplimiento, ya que los ADVP suelen abandonar el hospital en contra de la opinión de los médicos cuando se les plantea recibir tratamiento antibiótico intravenoso intrahospitalario prolongado y muchos médicos son reacios a plantear esta terapia de forma ambulatoria en ADVP activos. La tendencia de los profesionales médicos a infravalorar y tratar de forma insuficiente el dolor producido por las infecciones esqueléticas puede conducir a que los pacientes abandonen el hospital antes de completar el tratamiento.

Hace tres décadas se publicaron casos de un síndrome musculoesquelético que se caracterizaba por fiebre, artralgias, mialgias (sobre todo de los músculos paravertebrales) y tumefacción de los tejidos periarticulares y que se consideraba una hipersensibilidad ante los contaminantes de la heroína, pero no han vuelto a aparecer más casos[70].

Endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa (EI) es una causa habitual de bacteriemia en los ADVP. En el Detroit Medical Center, 74 de los 180 adictos con bacteriemia tenían endocarditis[41]. El 16% de los casos de endocarditis registrados en un hospital universitario de Ohio entre 1980 y 1990 se debió a la inyección de drogas[71]. En el servicio de urgencias de otro hospital se diagnosticó EI en el 15% de los adictos con fiebre[72]. Los varones se afectan con más frecuencia que las mujeres (5,4:1 en el Detroit Medical Center, 2:1 en Chicago). Los varones con EI también son mayores que las mujeres y refieren unos antecedentes bastante más prolongados de abuso de drogas (10,2 frente a 7,1 años). La endocarditis repetida también es más habitual en los ADVP y el intervalo mediano entre los episodios es mucho más corto en los adictos que en los no adictos[73]. *S. aureus* sigue siendo el patógeno más frecuente y afecta a la válvula tricúspide o pulmonar en un 90% de los casos; las cepas resistentes a la meticilina son cada vez más prevalentes. El consumo

de cocaína y la infección por VIH constituyen factores de riesgo adicionales[24,74].

En este momento, los estafilococos coagulasa-negativos representan una causa poco frecuente de endocarditis en ADVP. Los estreptococos, sobre todo los grupos A, B y G, son la segunda causa más frecuente[41,75], y estos dos microorganismos provocan hasta un 75% de los casos[41]. *Enterococcus* era antes muy importante, pero su prevalencia está disminuyendo[41,75]. Los microorganismos gramnegativos son una causa poco frecuente, aunque se han producido epidemias intermitentes de endocarditis por *P. aeruginosa* en Chicago y Detroit[41,69,76,77] y *Serratia marcescens* fue responsable de una epidemia mantenida en Oakland, California[78,79]. Los hongos, sobre todo *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*, son responsables de un 4% de los casos[80], y recientemente se han publicado varios casos de EI por *Aspergillus*[81]. Dos de cada tres pacientes estaban infectados por VIH. La duración de los síntomas osciló entre dos semanas y un mes antes del diagnóstico. Los hemocultivos fueron negativos, pero se encontraron grandes vegetaciones y émbolos periféricos. Es habitual que *Aspergillus* contamine las drogas, y no está claro si el inóculo asociado a la infección es suficiente para producir la endocarditis. Es interesante que dos de cada tres pacientes fueran positivos para VIH, ya que esto parece indicar que la alteración del estado inmunitario interviene en la infección. Cada vez es más frecuente la endocarditis polimicrobiana en los adictos a drogas. En general, sólo participan unos pocos microorganismos, aunque en escasas oportunidades puede haber abundantes patógenos. En estos casos, las técnicas convencionales de laboratorio pueden resultar inadecuadas para aislar e identificar a todo el espectro de bacterias, lo que plantea una carga para el clínico que debe sospechar una endocarditis polimicrobiana asociada a la contaminación de las agujas o los sitios de infección por saliva siempre que se cultive un microorganismo orofaríngeo infrecuente en la sangre[82]. Entre los microorganismos más difíciles de tratar, el más habitual es *Eikenella*, aunque existen algunos casos de endocarditis producida por anaerobios, como especies de *Fusobacterium* y *Clostridium*. Además, numerosos trabajos describen endocarditis en ADVP por distintos microorganismos que a menudo no se consideran patógenos. Estas infecciones pueden guardar relación con las alteraciones de la inmunidad del huésped asociadas a la infección por VIH[83] o con prácticas poco frecuentes entre los adictos, como chupar las agujas antes de usarlas o «limpiar» el sitio de inyección con saliva.

La fisiopatología de la endocarditis en adictos no se conoce bien. El microorganismo suele formar parte de la flora del propio enfermo[41,84], aunque la parafernalia asociada a la inyección se ha implicado en las endocarditis por *Pseudomonas aeruginosa*. También se planteó una posible contaminación ambiental en el primer brote de endocarditis por *Serratia* de California, aunque luego se supo que años antes se había liberado este microorganismo en el aire para estudiar las corrientes del viento. Sin embargo, estas cepas no fueron las mismas responsables de la enfermedad y todavía sigue siendo un misterio la predilección regional por este infección. Tampoco está claro por qué en los ADVP existe predilección de la infección por algunas válvulas. Se sabe que, a diferencia de la endocarditis sobre válvula nativa de los pacientes no adictos, la válvula cardíaca afectada casi siempre era normal[41,76,85]. En un estudio de autopsia sobre adictos fallecidos por endocarditis, Dressler y Roberts publicaron que un 81% de las válvulas eran normales, incluidas todas las del lado derecho[85]. Los primeros trabajos sobre endocarditis en adictos destacaron el predominio de la afectación de la válvula tricúspide. En algunos estudios recientes predomina la afectación de las válvulas izquierdas y es frecuente que se afecten varias válvulas[75,86]. La afectación pulmonar sigue siendo poco habitual. En cualquier caso, la afectación de la válvula tricúspide es casi exclusiva de los ADVP.

Es evidente que ninguna hipótesis aislada explica la prevalencia de la afectación del lado derecho en los ADVP. Entre las posibles explicaciones se incluyen las lesiones del endotelio del lado derecho por la exposición repetida a partículas inyectadas, el espasmo vascular producido por los diluyentes inyectados o las propias drogas, sobre todo la cocaína, o bien la formación de trombos inducida por la droga con posterior agregación bacteriana. El hecho de que la endocarditis por *Enterococcus* y *Serratia* afecte principalmente al lado izquierdo indica que pueden intervenir otros mecanismos importantes. Se ha propuesto que el prolapso de la válvula mitral explica la predilección de la endocarditis por dicha válvula en las mujeres ADVP, pero esta explicación parece poco probable a la vista de los estudios que muestran una frecuencia similar de afectación mitral en varones y mujeres. Las propiedades específicas de la superficie de los patógenos más habituales, sobre todo *S. aureus*, podrían favorecer su unión a las proteínas de la matriz extracelular, cuya expresión es más importante en las válvulas del lado derecho. Este microorganismo también es fagocitado por las células endoteliales, dentro de las cuales queda protegido de las defensas del huésped. Estas bacterias pueden activar el sistema de coagulación, con la consiguiente formación de vegetaciones. La producción de coagulasa por parte de *S. aureus* puede favorecer la coagulación y la formación de vegetaciones. Las citocinas producidas tras la fagocitosis pueden facilitar el depósito de complejos inmunitarios responsables de la valvulitis, lo que origina una lesión susceptible de formar vegetaciones y generar una siembra bacteriana. Por último, las diferencias en los endotelios del lado derecho e izquierdo del corazón pueden contribuir a la predilección por la afectación de la válvula tricúspide. Otras hipótesis plantean una asociación entre la inoculación directa de grandes cantidades de bacterias y las alteraciones inmunitarias, que podrían traducirse en una bacteriemia mantenida con valvulitis[87]. Para demostrar que algunos de estos mecanismos son responsables de la afectación predominante del lado derecho, se requieren futuros estudios. Por razones que se ignoran, *S. aureus* afecta sobre todo a la válvula tricúspide, aunque también puede afectar a la mitral o la aórtica, mientras que *S. marcescens, Streptococcus pyogenes* y los enterococos afectan de forma casi exclusiva a las válvulas del lado izquierdo[78,88,89].

La infección por VIH tiene un papel importante en la fisiopatología de la endocarditis en ADVP. Los adictos infectados por VIH presentan un riesgo significativamente mayor de sufrir endocarditis que los adictos no infectados, y este riesgo es todavía más grande en los que tienen un recuento menor de linfocitos CD4[74]. Por el contrario, el consumo de alcohol confiere protección frente a la endocarditis, quizá porque induce un efecto inhibidor sobre la función plaquetaria[90].

A diferencia de las personas no adictas, que suelen presentar síntomas de más de 2 semanas de evolución[91], la mayor parte de los adictos con EI consultan en la primera semana de la enfermedad, con signos sugestivos de una infección aguda grave[41,75,92]. Por lo general, debutan con fiebre, escalofríos y disnea. Hasta la mitad de los casos tienen dolor torácico, que suele ser de naturaleza pleurítica, debido a émbolos pulmonares sépticos[41,75]. La tos aparece con frecuencia y puede ser no productiva o asociarse a esputo sanguinolento. Existe evidencia radiológica de neumonía en el 23% de los casos y de insuficiencia cardíaca congestiva en el 13%[75]. El neumotórax, a veces bilateral, es una complicación de la embolia pulmonar séptica[93]. La afectación de otros sistemas orgánicos es similar a la observada en la endocarditis en enfermos no adictos. La afectación del SNC se puede confundir en un principio con los efectos tóxicos de las drogas empleadas, pero el diagnóstico queda rápidamente de manifiesto cuando los hemocultivos son positivos.

La gravedad del cuadro clínico depende de la válvula o válvulas afectadas y de la existencia de lesiones asociadas en el propio corazón, como podrían ser el absceso del anillo valvular o la rotura de la válvula, o bien asociadas a una infección metastásica de otros órganos. Los nódulos de Osler y las lesiones de Janeway son poco frecuentes en los adictos. La esplenomegalia aparece sólo en el 10-15% y la frecuencia de soplos cardíacos es variable. Cuando la infección se limita a la válvula tricúspide, la frecuencia de soplos es del 35-72%[41].

Dado el alto grado de la bacteriemia y la naturaleza aguda de la endocarditis en los adictos, todos los órganos quedan afectados en cierta medida. Las complicaciones que afectan al corazón, aunque son poco frecuentes, pueden poner en riesgo la vida. Cuando la clínica venga dominada por los problemas cardíacos, algo más habitual en las infecciones de la válvula mitral o aórtica, el pronóstico será malo, sobre todo si el paciente desarrolla una insuficiencia cardíaca congestiva. Como se comentó antes, la EI recidivante es frecuente en los adictos. La mayoría de los pacientes sobrevive al primer episodio, pero con un daño valvular tan importante que casi el 70% padece alguna disfunción. Las lesiones valvulares previas predisponen a episodios

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

posteriores, que a menudo resultan mortales. Otras lesiones cardíacas son los abscesos ventriculares izquierdos que suelen ser multifocales y que se asocian a la aparición de agregados de bacterias en las arterias intramurales y a infarto de miocardio. Los abscesos del anillo valvular y la miocarditis intersticial aguda focal también pueden verse, aunque no son habituales[85,94]. Los abscesos cardíacos pueden ocasionar asimismo complicaciones graves, como un seudoaneurisma cardíaco, que se puede diagnosticar en la ecografía Doppler color o en la RM[95]. Igual que sucede en los enfermos no adictos, las infecciones del lado izquierdo predisponen a los émbolos sistémicos y a la pericarditis aguda. Determinados microorganismos, sobre todo *Serratia* y *Candida*, tienden a ocasionar émbolos sistémicos grandes. Su identificación en un enfermo con endocarditis debe alertar al clínico de una posible infección del lado izquierdo, con riesgo de una complicación embólica grave. Las complicaciones del SNC en la endocarditis son parecidas a las descritas en no ADVP, y consisten en aneurismas micóticos, abscesos cerebrales, ictus, meningitis y abscesos epidurales. También se reconocen abscesos esplénicos, sobre todo en las infecciones por *S. aureus*, que deben ser valorados antes de una cirugía cardíaca para no realizar un recambio valvular en un paciente que puede mantener una bacteriemia de origen no cardíaco. Los adictos a drogas tienen más probabilidades que los no adictos de desarrollar infecciones óseas y articulares, sobre todo osteomielitis vertebral por una endocarditis[96].

El diagnóstico de endocarditis en los ADVP suele ser sencillo en presencia del cuadro clínico característico. Los criterios modificados de Duke permiten clasificar de forma eficaz a los ADVP con una endocarditis posible o confirmada y se pueden emplear en los casos difíciles, sobre todo cuando haya que adoptar decisiones terapéuticas complejas[97]. Es frecuente que los enfermos con una EI confirmada no tengan un foco evidente de infección y presenten un mayor riesgo de sufrir fenómenos vasculares y muestren múltiples lesiones opacas en la radiografía de tórax[98]. Sin embargo, en los servicios de urgencias, la ausencia de signos específicos de endocarditis y la limitada información disponible dificultan especialmente este diagnóstico[99]. En el momento de la presentación inicial no se observan diferencias en la edad, el sexo, la temperatura máxima ni en el recuento de leucocitos entre los adictos con endocarditis y sin ella. Los enfermos con endocarditis sólo representan un 13% de los adictos ingresados por una infección y sólo los hallazgos positivos en el ecocardiograma, la presencia de émbolos pulmonares o sistémicos o la bacteriemia permiten distinguir a los enfermos con endocarditis de los que no la tienen[72].

Rothman y cols. han modificado los criterios de Duke con la intención de mejorar su precisión diagnóstica en las urgencias urbanas[100]. Los criterios mayores son los empleados por Duke, aunque se añade el ecocardiograma realizado en la urgencia, y sólo se utilizan datos disponibles durante las primeras 24 horas. Los criterios menores son los mismos. La definición de endocarditis confirmada es la que se utiliza en el sistema de Duke; la endocarditis se considera posible cuando se cumplen un criterio mayor y dos menores o cuatro criterios menores, y el diagnóstico se rechaza cuando no se cumplen estos criterios. Los resultados obtenidos han sido casi idénticos a los publicados con los criterios de Duke convencionales, pero los investigadores pudieron adoptar decisiones acerca del ingreso y el tratamiento mucho más pronto. Los mismos investigadores también analizaron la contribución al diagnóstico de la ecocardiografía transtorácica (ETT) en urgencias. La incorporación de esta técnica ayudó al diagnóstico en casi el 70% de los pacientes que no cumplían los criterios mayores de cultivo[101]. En otro intento por conseguir un diagnóstico más temprano, los investigadores emplearon la reacción en cadena de la polimerasa para detectar el ARN ribosómico universal 16S. Encontraron una sensibilidad y especificidad sólo del 86,7% y del 86,9%, respectivamente, pero identificaron bien a los 8 pacientes que tenían una endocarditis con hemocultivo positivo[102]. Si se validara, este método podría resultar una herramienta diagnóstica adicional útil para los clínicos de urgencias.

El indicador más sensible de endocarditis en los ADVP es el hemocultivo, que resulta positivo en el 80-100% de los casos. Sin embargo, como muchos adictos toman antibióticos orales antes del ingreso, los cultivos iniciales pueden ser negativos y sólo los cultivos posteriores pondrán de manifiesto el patógeno[103]. Incluso varios días después de un tratamiento parenteral adecuado, es posible que los hemocultivos sigan siendo positivos[104,105]. Como la EI con cultivos negativos es poco frecuente en los ADVP, un hemocultivo negativo debe llevar a considerar un diagnóstico alternativo.

La realización de estudios adicionales en sangre no ofrece especiales beneficios para el diagnóstico de la endocarditis. Los ADVP presentan con frecuencia anemia secundaria a la pérdida mantenida de sangre por el acto de inyectarse. La leucocitosis, en general con desviación izquierda, también es habitual, aunque en ocasiones se producen neutropenia y trombocitopenia. En un 40% de los casos existe una hiponatremia del orden de 125-133 mEq/l en el momento previo al ingreso, que predice una fiebre prolongada con mayor morbilidad[41]. La etiología no está clara, y este trastorno se corrige de forma inmediata tras administrar líquidos. Otras alteraciones de laboratorio indican una bacteriemia de alto grado asociada a endocarditis y se suelen normalizar en cuanto se elimina la bacteriemia. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es patológico en muchos de los casos con aumento de los leucocitos y las proteínas en los pacientes sin síntomas o signos evidentes de afectación del SNC[106]. El ecocardiograma muestra una sensibilidad relativamente alta (próxima al 90%) y no son habituales los resultados falsos positivos[72]. La ETT consigue unos resultados equivalentes a la ecocardiografía transesofágica (ETE) para detectar las presiones del lado derecho. En los casos en los que existe una elevada probabilidad previa a la prueba, se consideran equivalentes. Por tanto, se puede realizar en primer lugar una ETT y, si resulta negativa, una ETE. Como alternativa, se puede reservar la ETE para los pacientes con posible afectación del lado izquierdo o que presenten lesiones perivalvulares, como los abscesos en el anillo valvular o la perforación, o una válvula de Eustaquio vestigial[107]. Es importante recordar que una ETE negativa no excluye una endocarditis.

Los adictos con EI que se encuentran estables y presentan una enfermedad moderada pueden ser vigilados sin necesidad de antibióticos mientras se esperan los resultados del hemocultivo. En esta población se produce fiebre y bacteriemia transitorias y, como la bacteriemia es el indicador más sensible de endocarditis, el inicio del tratamiento antes de confirmar la naturaleza del trastorno séptico puede llevar a una hospitalización innecesaria y prolongada para la administración de antibióticos. Aunque el paciente esté enfermo de forma aguda, se deben obtener varios hemocultivos antes de empezar el tratamiento antibiótico. El régimen empírico inicial se basa en parte en los conocimientos sobre los microorganismos que a menudo producen endocarditis en esa zona geográfica. En la mayoría de los casos se debe cubrir *S. aureus*. Cuando exista una elevada prevalencia de SARM se deberá optar por la vancomicina. Cuando los microorganismos resistentes a la meticilina sean poco frecuentes, se optará por la nafcilina u otra penicilina resistente a betalactamasas. Cuando se utiliza vancomicina, la fiebre y la bacteriemia se prolongan de forma considerable en comparación con el tratamiento mediante nafcilina[104].

La trimetoprima-sulfametoxazol puede representar una alternativa para las infecciones de partes blandas por *S. aureus* sensibles y resistentes a la meticilina, pero su eficacia en la endocarditis es dudosa[108]. La endocarditis en los ADVP se ha tratado tradicionalmente con ciclos de antibióticos parenterales de 4-6 semanas. Sin embargo, algunos pacientes con endocarditis del lado derecho no complicada pueden recibir un tratamiento adecuado de sólo 2 semanas con nafcilina más un aminoglucósido[109], o incluso con cloxacilina sola[110]. Cuando se utilizan quinolonas, el tratamiento puede ser únicamente oral[111]. La adición de un aminoglucósido al tratamiento empírico inicial para cubrir los patógenos gramnegativos es controvertida. La dosis convencional de aminoglucósidos empleados con una penicilina frente a estafilococos puede tener escaso efecto frente a la mayor parte de los microorganismos gramnegativos preocupantes, sobre todo *Pseudomonas*. Reyes y cols. observaron que era necesaria una dosis de aminoglucósidos de 8 mg/kg/día en dosis divididas para obtener una actividad aceptable frente a pseudomonas[112,113]. La utilización de una dosis alta de aminoglucósido y un antibiótico betalactámico sinérgico conseguía mejores resultados en la endocarditis por *Pseudomonas* que cualquier otro régimen inicial[114]. Las quinolonas también resultan útiles frente a *Pseudomonas*, pero hay pocos datos para establecer recomendaciones de uso[115].

El tratamiento combinado con penicilina (o vancomicina) más un aminoglucósido se considera el tratamiento habitual en la endocarditis

por enterococos, pero la prevalencia de cepas resistentes hace que esta combinación sea menos fiable si no se estudia antes la susceptibilidad. Es habitual que los enterococos resistentes a la gentamicina sean sensibles a la estreptomicina, y es posible obtener sinergias añadiendo esta última[116].

La endocarditis por hongos se suele tratar con amfotericina B más cirugía. En este momento se pone en duda la necesidad de la cirugía en todos los pacientes. La información reciente indica que el pronóstico de los pacientes tratados sólo de forma médica puede ser similar al de los enfermos sometidos a cirugía de recambio valvular. En cualquier caso, muchos clínicos prefieren prescribir una supresión a largo plazo con fluconazol oral después de la fase de tratamiento inicial[80]. Todavía no se ha estudiado la utilidad de los nuevos triazoles y las equinocandinas en la endocarditis.

En la mayoría de los casos de EI en ADVP, la supervivencia es buena usando sólo antibióticos, a pesar de las complicaciones y la fiebre prolongada[117]. Es habitual que se produzcan émbolos sépticos tras empezar el tratamiento, pero no afectan al pronóstico y no siempre son una indicación para resecar o sustituir la válvula infectada[41,117]. La relación entre el tamaño de las vegetaciones determinado con la ecocardiografía y el riesgo de embolia es controvertida. Sin embargo, las vegetaciones mayores de 2 cm se asocian a una mortalidad del 33%, lo que contrasta con un 1,3% en enfermos cuyas vegetaciones son menores de este tamaño (P <0,001)[117]. Por tanto, algunos clínicos consideran que las vegetaciones grandes son indicación de cirugía. En general, las indicaciones de cirugía y el resultado final son iguales en los ADVP con endocarditis que en la población general. Aunque la cirugía se asocia a un riesgo importante, la mortalidad en los pacientes que no responden al tratamiento médico se aproxima al 100%, de forma que el tratamiento quirúrgico está indicado y mejora claramente el pronóstico en términos de supervivencia[118]. El estado para VIH-1 del paciente es un indicador pronóstico y significativo. El recuento de linfocitos CD4 se reduce tras la circulación extracorpórea, lo que puede acelerar la progresión a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)[119]. Los adictos infectados por VIH-1, cuya EI se controla mal en el momento de la cirugía cardíaca, o que tienen un SIDA evolucionado, presentan un mal pronóstico[120]. El principal problema tras la cirugía cardíaca de la endocarditis en los ADVP es su tendencia a seguir consumiendo drogas. En un estudio, apenas 4 de los 57 adictos observados dejaron de consumir drogas y la supervivencia a los diez años fue sólo del 10%[120]. Por tanto, algunos autores aconsejan la resección de la válvula tricúspide o la reparación de las válvulas del lado izquierdo en lugar de su recambio en los ADVP que necesitan una intervención quirúrgica[121]. El pronóstico no viene condicionado por la duración de los síntomas antes del inicio del tratamiento, por el uso de antibióticos antes del ingreso, por la existencia de insuficiencia cardíaca derecha, por el embolismo pulmonar ni por los resultados de las siguientes pruebas de laboratorio: recuento leucocitario, hemoglobina y creatinina sérica[117].

Infecciones vasculares no cardíacas

Cuando las venas de los brazos y las piernas se trombosan, se esclerosan y acaban siendo inutilizables, se empiezan a usar los vasos femorales, axilares y del cuello para las inyecciones. Los vasos que se emplean frecuentemente para inyectarse se lesionan o infectan, con la consiguiente formación de hematomas, trombosis, tromboflebitis séptica, aneurismas micóticos o fístulas arteriovenosas traumáticas[122,123]. Los principales patógenos son los cocos grampositivos, en general *S. aureus*, aunque también es habitual encontrar microorganismos gramnegativos, sobre todo *P. aeruginosa*. Cuando se produce una tromboflebitis séptica se observa dolor local, tumefacción y fiebre asociados a bacteriemia y sepsis. Los signos locales de infección pueden estar ocultos cuando se afectan los vasos más profundos. La infección o esclerosis de las grandes venas proximales se suele complicar con estasis venosa y la correspondiente trombosis. Después se produce un embolismo pulmonar séptico, que se parece mucho a una endocarditis bacteriana del lado derecho[41]. El tratamiento de la tromboflebitis séptica, que afecta especialmente a las venas femorales, sigue siendo controvertido. El tratamiento habitual son los antibióticos parenterales, pero no se ha determinado la utilidad de los anticoagulantes. Además, pueden producirse complicaciones hemorrágicas por la coexistencia de aneurismas micóticos femorales o cerebrales no diagnosticados. Las dificultades para realizar una flebografía en los ADVP impide llevar a cabo estudios controlados para valorar la eficacia y las complicaciones de los anticoagulantes. Algunos clínicos expertos consideran que los riesgos a corto plazo de la anticoagulación son inferiores al riesgo de embolismos pulmonares graves.

Una complicación vascular importante en los ADVP es la formación de aneurismas micóticos, que afectan sobre todo a los vasos femorales y, con menos frecuencia, a los del cuello. Los aneurismas verdaderos afectan a las tres capas de la pared arterial y son poco frecuentes. En los ADVP, los traumatismos directos habituales sobre los vasos periféricos determinan lesiones en la pared vascular y originan un hematoma perivascular inicialmente estéril. La inyección de sustancias químicas con las drogas también determina necrosis tisular. La pared vascular se suele infectar por diseminación contigua desde abscesos subcutáneos o áreas de celulitis adyacentes. La infección determina la licuefacción de la parte central del hematoma en comunicación con la pared arterial o, con menos frecuencia, venosa, lo que da lugar a un seudoaneurisma secundario (falso)[123,124]. La arteria femoral común constituye su localización más habitual, seguida de las arterias femorales superficial y profunda. Como la mayor parte de los ADVP son diestros, las infecciones y los aneurismas son más comunes en la ingle izquierda. Los aneurismas micóticos primarios en los cuales la pared vascular lesionada se infecta de forma secundaria por bacteriemias no relacionadas son poco frecuentes, y es más probable que afecten a los vasos cerebrales como complicación de una endocarditis. La patogenia incluye la embolización séptica a partir de vegetaciones valvulares hacia los vasa vasorum de los vasos de menor calibre, como las arterias cerebrales media y posterior, y las arterias intraabdominales viscerales, que se afectan más a menudo que la aorta.

La manifestación clínica de un aneurisma micótico es una masa dolorosa, de crecimiento progresivo e hipersensible, con frecuencia pulsátil, que se asocia a síntomas constitucionales variables. Es habitual la isquemia en la extremidad distal, y la compresión nerviosa y la detección de un soplo encima de la masa apoyan este diagnóstico. Muchos adictos refieren que han pinchado sin querer una arteria. La hemorragia en un lugar de inyección puede indicar un aneurisma. Como los adictos a drogas suelen presentar celulitis con edema e induración, la masa pulsátil puede quedar oculta y no se diagnostica el aneurisma. Cuando éste se rompe, suele originarse un dolor intenso que se puede confundir con una tromboflebitis o con un absceso de partes blandas. A diferencia de lo que sucede con un aneurisma en el miembro inferior, la isquemia distal en el miembro superior (mano) por espasmo arterial inducido es muy habitual.

La utilidad diagnóstica de la anemia, la leucocitosis y el incremento de la velocidad de sedimentación es limitada, a pesar de que son muy frecuentes. Resulta esencial mantener un elevado nivel de sospecha y realizar la confirmación angiográfica, ya que es habitual que se confunda el diagnóstico, dado que la celulitis, los abscesos y los hematomas infectados pueden enmascarar un aneurisma (fig. 316-1).

La ecografía, aunque es útil, no consigue distinguir en ocasiones un absceso de un aneurisma. En un estudio, la frecuencia de resultados falsos negativos de la ecografía alcanzó el 54%[125]. La TC, sobre todo con contraste, resulta muy útil y muestra la afectación de las partes blandas adyacentes. La ecografía Doppler color puede confirmar el diagnóstico, principalmente en las extremidades, aunque no define con claridad la anatomía vascular[126]. Por tanto, la angiografía sigue siendo la técnica diagnóstica definitiva, dado que no sólo delimita la lesión, sino que también permite planificar la cirugía; la angiografía de sustracción digital puede sustituir a la arteriografía tradicional para el diagnóstico de los aneurismas femorales y periféricos de otro tipo[127]. La angiografía con resonancia magnética (ARM) puede resultar útil en el diagnóstico de los aneurismas micóticos. Se debe evitar la punción-aspiración con aguja, la incisión y el drenaje de las masas inguinales no estudiadas, aunque no sean pulsátiles, por el riesgo de hemorragia incontrolada de un aneurisma micótico no diagnosticado.

El tratamiento de un aneurisma micótico exige un diagnóstico precoz antes de su rotura. No se debe retrasar la reparación quirúrgica,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 316-1 Arteriografía que muestra un aneurisma micótico de la arteria ilíaca común derecha en un adicto a drogas por vía parenteral.

dada la elevada frecuencia de rotura. El tratamiento consiste en la ligadura distal y proximal del aneurisma, con posterior resección de todo el material necrótico e infectado, incluido el vaso. La reconstrucción vascular tardía sólo se recomienda en pacientes que sufren una isquemia tras la resección del aneurisma, incluso en este caso, únicamente cuando sea posible colocar un injerto a través de un plano tisular no infectado.

Como el patógeno más habitual es *S. aureus*, el tratamiento antibiótico empírico inicial debe incluir una penicilina resistente a betalactamasas, como la nafcilina. Cuando existan numerosos SARM, se debe empezar con vancomicina. Se añade un aminoglucósido de entrada si se sospecha o se han confirmado bacilos gramnegativos en la tinción con Gram del drenaje sanguíneo purulento. Los posteriores cultivos de la sangre y el exudado local determinarán la selección de antibióticos. El tratamiento se debe mantener 4-6 semanas por vía intravenosa.

Infecciones pulmonares

Las manifestaciones pulmonares son muy habituales en los ADVP. El pulmón es la diana de numerosas lesiones infecciosas y no infecciosas. Entre estas últimas destacan el broncoespasmo, la obstrucción del flujo aéreo, la disminución de la perfusión, el enfisema y la hipertensión pulmonar en los consumidores de heroína[128]. La hipertensión pulmonar y la hemorragia alveolar se asocian a la inyección de cocaína[128]. La sobredosis de heroína se puede asociar a edema pulmonar unilateral o bilateral como consecuencia de la fuga a nivel de los capilares alveolares, y se puede relacionar con fiebre y leucocitosis; sin embargo, esta complicación se ha descrito con mucha menos frecuencia en los últimos estudios[129]. Las lesiones granulomatosas se producen como reacción a las partículas de algodón (que se usa para filtrar la droga antes de la inyección) y al material de relleno (sobre todo en inyecciones de comprimidos machacados). El almidón puede causar un granuloma pulmonar transitorio leve, mientras que las fibras de algodón de los filtros y el talco (utilizado como relleno) pueden producir granulomas intravasculares y perivasculares permanentes en las arterias y arteriolas pulmonares[130]. Las alteraciones consiguientes en las radiografías de tórax y la gasometría pueden inducir confusiones diagnósticas en los ADVP con fiebre. Los ADVP muestran un riesgo 10 veces mayor de neumonía respecto a los no adictos[131]. En los pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral la neumonía bacteriana era más frecuente en los que eran ADVP[132]. La incidencia de neumonía está aumentada en estos pacientes por una serie de razones, incluidas las alteraciones en la eliminación de las secreciones, la aspiración, la mayor exposición, la disminución de la función inmunitaria y la mayor prevalencia de infección por VIH. En una serie sobre complicaciones pulmonares en adictos a drogas por vía parenteral, las más frecuentes fueron los émbolos pulmonares sépticos, seguidos de la neumonía adquirida en la comunidad y la infección por *M. tuberculosis*[133].

La mayor parte de las infecciones pulmonares son episodios de neumonía adquirida en la comunidad y producidos por patógenos respiratorios habituales. En una serie sobre ADVP con fiebre, la neumonía representó la causa más frecuente de la misma[134], mientras que en una segunda serie la neumonía fue la segunda causa, sólo por detrás de la celulitis, como responsable de la fiebre en estos enfermos[135]. Es preciso distinguir la neumonía bacteriana de los émbolos sépticos originados en una endocarditis derecha o en una tromboflebitis distal y los consiguientes infartos pulmonares. Los émbolos sépticos originan múltiples lesiones redondas o en forma de cuña, que se pueden cavitar (fig. 316-2). Es habitual la afectación pleural en ambos trastornos y determina dolor torácico, derrame pleural o empiema. Los émbolos pulmonares repetidos pueden ocasionar hipertensión pulmonar. Los patógenos habituales en la neumonía bacteriana son *Streptococcus pneumoniae* y anaerobios orales por vía broncogénica y *S. aureus* o, con menos frecuencia, *P. aeruginosa* por vía hematógena. Un estudio sobre la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad, realizado en un hospital público de un área urbana, demostró la importancia de la neumonía por aspiración en esta población de pacientes, sobre todo en los enfermos con neumonía ingresados en la unidad de cuidados intensivos[136]. La inyección de drogas es un factor de riesgo para la bacteriemia en pacientes con neumonía neumocócica adquirida en la comunidad[137]. Se ha descrito una elevada incidencia de

Figura 316-2 Radiografía anteroposterior de tórax que muestra derrame pleural y múltiples infartos nodulares cavitados por émbolos sépticos en un enfermo con endocarditis tricuspídea.

neumonía bacteriana por *Haemophilus influenzae* entre los ADVP con infección simultánea por VIH[138-141]. Sin embargo, en un estudio reciente en pacientes VIH con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, la mayoría de los cuales eran ADVP, *S. pneumoniae* fue mucho más frecuente que *H. influenzae*[142]. Los abscesos pulmonares se pueden asociar a la neumonía por aspiración, a la neumonitis necrosante o a los émbolos sépticos. Las infecciones pulmonares oportunistas, sobre todo la neumonía por *P. jirovecii*, también deben ser consideradas en los ADVP con fiebre.

La tuberculosis (TB) pulmonar constituye un problema grave en los adictos a drogas infectados o no por VIH. La indigencia y la falta de cumplimiento de los tratamientos complican todavía más este problema. El riesgo de TB todavía es sustancial en pacientes VIH-positivos en tratamiento antirretroviral[143]. Entre los ADVP de Nueva York durante el resurgimiento de la TB en la década de 1990, los factores de riesgo para TB activa eran: VIH, menos de 6 meses de tratamiento con isoniazida para TB latente, recuento de CD4 <200 y resultado positivo de la prueba de la tuberculina (PT)[144]. La TB en los ADVP con SIDA suele ser extrapulmonar y los pacientes presentan menos enfermedad pulmonar cavitada y una menor presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en el esputo que otros enfermos tuberculosos. La tos inducida por el consumo de marihuana o cocaína crack puede aumentar la transmisión de la TB. Los ADVP VIH-negativos deben recibir tratamiento para TB latente con isoniazida durante 9 meses si la PT es ≥10 mm. Los ADVP infectados por VIH deben recibir el mismo tratamiento para TB latente que se recomienda en otros pacientes infectados por el virus (es decir, cuando la prueba de tuberculina es ≥5 mm, o si el paciente tiene contacto estrecho con personas afectadas por una TB activa, independientemente de los resultados de la prueba cutánea o del tratamiento para infección latente ya recibido)[145]. La duración recomendada del tratamiento para TB latente en pacientes VIH es de 9 meses, 2 meses si se utiliza la combinación rifampicina y pirazinamida, aunque esta combinación ya no se recomienda dada su hepatotoxicidad. Algunos expertos aconsejan que las personas infectadas por VIH anérgicas y con prueba cutánea negativa pertenecientes a grupos de riesgo (como los ADVP) o de regiones geográficas con una elevada prevalencia de infección por *M. tuberculosis* reciban tratamiento para TB latente; sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de esta alternativa. La aplicación de una PT en dos fases aumenta la proporción de diagnósticos de TB latente en ADVP[146]. Las pruebas de liberación de interferón γ muestran una concordancia moderada con los resultados de la PT en personas que son o han sido ADVP y puede aumentar las posibilidades de diagnósticos, ya que no es necesario regresar para la lectura de la prueba[147,148]. El posible riesgo de toxicidad hepática por isoniazida en los ADVP, que a menudo presentan una hepatitis de base y que en ocasiones utilizan otras sustancias con toxicidad hepática, como el alcohol y la cocaína, supone un problema. No obstante, un estudio sobre el tratamiento con isoniazida en una población de ADVP con una prevalencia de VHC del 95% encontró que los riesgos de toxicidad hepática y de abandono de la isoniazida fueron similares a los observados en poblaciones con menor prevalencia de infección por VHC[149]. Se ha demostrado que los incentivos monetarios son muy eficaces para aumentar la frecuencia de repetición de las lecturas de la prueba cutánea de la tuberculosis, así como para facilitar el cumplimiento del programa de tratamiento preventivo bajo observación directa en los ADVP[150,151].

Los ADVP con fiebre e infiltrados pulmonares representan un importante reto diagnóstico dado el amplio diagnóstico diferencial, en el que se incluyen causas no infecciosas. Por tanto, el tratamiento inicial suele realizarse con muchos agentes terapéuticos para cubrir distintos patógenos y puede requerirse la cobertura empírica de la TB en todos los enfermos críticos.

Hepatitis

La hepatitis se reconoce desde hace mucho tiempo como una complicación de la adicción a drogas por vía parenteral. Un número significativo de ADVP con infección por VHC también presentaba problemas de consumo excesivo de alcohol a pesar de que conocían los peligros que conlleva[152]. La combinación de alcohol e infección por VHB o VHC determina una hepatopatía más grave que cualquiera de los factores por separado y se asocia a una evolución más rápida a la cirrosis. No se sabe si la heroína es hepatotóxica por sí misma, aunque la cocaína puede producir lesiones hepáticas graves. La buprenorfina, utilizada como fármaco de sustitución en el tratamiento de la adicción a opiáceos, también ha producido casos de hepatitis, tanto en su administración por vía parenteral como sublingual[153,154]. Los conocimientos sobre los riesgos y la transmisión de la hepatitis viral entre los ADVP son notablemente menores de los que se tienen sobre los riesgos y la transmisión del VIH[61]. Los programas de recambio de agujas han demostrado menor eficacia preventiva en la transmisión del VHC y el VHB que en el caso del VIH[155,156]. Estos programas reducen la compartición de agujas pero los ADVP siguen compartiendo otros elementos necesarios en la inyección que posibilitan esa transmisión[157]. La validez de la autonotificación del estado serológico para la hepatitis A, B y C y sobre el estado de vacunación frente a VHB por parte de los adictos es escasa[158,159].

Los ADVP representan en este momento el 16% de los casos de infección aguda por VHB en EE.UU.[160]. Se pensaba que la mayoría adquiría la infección durante los primeros años de adicción a las drogas por vía parenteral, aunque un estudio reciente sobre ADVP menores de 30 años observó que un 22% presentaba datos de inmunidad por vacunación y un 56% no tenía marcadores de VHB, lo que sugería que los programas de vacunación preventivos dirigidos a los ADVP jóvenes podía evitar aún un número significativo de infecciones[161]. Es poco frecuente la infección por VHB clínicamente aparente, y muchos ADVP acaban teniendo un patrón serológico indicativo de inmunidad adquirida de forma natural. En EE.UU., el 60-80% de los ADVP presentan anticuerpos frente al antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg); sin embargo, sólo el 5-10% se convierten en portadores crónicos[162,163]. La reactivación espontánea de una infección crónica por virus de la hepatitis B se ha descrito en los ADVP, aunque el diagnóstico puede resultar difícil porque la presentación clínica es indistinguible de una hepatitis aguda, porque pueden aumentar las IgM anticore de VHB durante la reactivación, y porque a menudo se ignora el estado serológico previo del paciente[164,165]. Las personas infectadas por VIH y además por VHB tienen más riesgo de convertirse en portadores crónicos[166]. Por otra parte, se ha observado una alta prevalencia de infección por VHB oculta en ADVP con VIH[167]. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades y el Prevention Advisory Committee on Immunization Practices vienen recomendando la vacunación para el VHB en ADVP desde 1991, aunque las tasas de cobertura actuales son bajas[159,168]. Aunque existe una tendencia hacia un descenso en la respuesta de anticuerpos en la vacunación de ADVP VIH-positivos o VIH-negativos, no existen datos convincentes sobre la disminución de la protección frente a infecciones, por lo que la vacunación debe ofrecerse a toda esta población[169]. La incorporación de la vacuna de VHB en los programas de recambio de agujas puede resultar rentable y mejorar las tasas de cobertura[170]. Los ADVP con anticuerpos anticore de VHB aislados han demostrado una fuerte resistencia a la reinfección y no necesitan vacuna[171]. Están disponibles guías para el tratamiento de la infección crónica por VHB, pero no especifican la terapia en el caso de los ADVP activos, a diferencia de lo que ocurre con las guías de tratamiento del VHC[172,173].

El virus de la hepatitis delta (VHD) es un virus ARN defectuoso, que sólo puede replicarse y producir hepatitis en presencia de una infección activa por VHB. El VHD puede adquirirse al tiempo que el VHB como una coinfección primaria, o bien puede ser una sobreinfección en personas portadoras del VHB. Dada la naturaleza interdependiente de estos dos virus, la inmunidad frente al VHB aporta protección frente al VHD. En algunas áreas de elevada prevalencia del VHB, también es relativamente alta la frecuencia del VHD. En las regiones no endémicas, como EE.UU., la infección por VHD es casi exclusiva de los grupos de alto riesgo, como los ADVP[174,175]. Se ha publicado que la incidencia del VHD en los ADVP portadores de HBsAg alcanza casi el 50%[176], pero faltan datos sobre la seroprevalencia de VHD en EE.UU. La asociación entre la adicción a drogas por vía parenteral y las infecciones por VHB y VHD se aclaró en un estudio que comparó la transmisión y el estado de portador para cada microorganismo en dos poblaciones de riesgo, los ADVP y los varones homosexuales[177]. De 372 ADVP, un 52,4% tenía

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

evidencia de infección actual o previa por VHB, y de ellos el 8,7% eran portadores crónicos del virus. Un 70,6% de los portadores crónicos también lo eran para el virus D. Por el contrario, sólo el 27,4% de los homosexuales varones presentaban evidencia serológica de infección actual o antigua por VHB, el 7,9% de los cuales eran portadores crónicos. Sólo un tercio de estos portadores crónicos tenía evidencia de infección por VHD, una diferencia significativa respecto de los ADVP y que demuestra que el consumo de drogas por vía parenteral es un método mucho más eficiente de transmisión de VHD que el contacto sexual.

La sobreinfección por VHD de una persona previamente infectada por VHB es el patrón más habitual de la infección doble. La adquisición simultánea de ambos virus es más frecuente entre los ADVP y se asocia más a una infección fulminante[175]. Se siguen publicando episodios de brotes de coinfección por VHB y VHD en la población de ADVP de EE.UU.[178]. Los ADVP que sufren esta coinfección suelen presentar una enfermedad bifásica[177]. La fase inicial se debe a VHD y la segunda a VHB[179]. Cuanto más próximos se encuentren los picos bifásicos, mayor será el peligro de un pronóstico mortal. Los ADVP que sobreviven a esta enfermedad suelen recuperarse por completo y eliminan ambos virus[180]. Es posible prevenir la infección por VHD vacunando a los ADVP frente a VHB.

El uso de drogas parenterales constituye un factor de riesgo principal para la infección por VHC. Los ADVP representaron un 54% de los casos de infección por VHC aguda en 2006[160]. La prevalencia serológica de anticuerpos frente a VHC en los ADVP en cuatro ciudades de EE.UU. bajó entre 1994 y 2004 del 65% al 35%[181]. Sin embargo, los ADVP siguen siendo un importante reservorio de esta infección en la población general y la adicción a drogas intravenosas se considera la principal vía de transmisión del VHC en EE.UU. El uso materno de drogas, independiente de la coinfección por VIH, se ha reconocido como el principal factor de riesgo de transmisión perinatal del VHC[182]. Los estudios sobre seroconversión frente al VHC en los ADVP jóvenes han identificado que el intercambio de jeringas y el equipo para preparar la droga, el hecho de juntar dinero con otro ADVP para comprar droga, solicitar ayuda para inyectarse e inyectarse más de una vez al día son factores de riesgo independientes para adquirir la infección por VHC[183-185]. Aunque la inyección de drogas es una forma más eficiente de transmisión del VHC que la actividad sexual, la prostitución o el hecho de tener una pareja sexual que utiliza drogas parenterales son también factores de riesgo para la seroconversión. Aunque no se compartan las jeringas, compartir el equipo utilizado en la preparación de las drogas para la inyección, como los calentadores o los filtros de algodón, también constituye un factor de riesgo para la transmisión del VHC[186]. Estudios de mediados de las décadas de 1980 y 1990 observaron que la infección por VHC se adquirió tras un período muy corto de ADVP; sin embargo trabajos más recientes demuestran que ya no es así[181]. El promedio de tiempo para la seroconversión entre los ADVP VHC-negativos en Seattle fue de 3,4 años, lo suficiente como para justificar la provisión de recursos para tratar de reducir las prácticas de inyección de riesgo[185]. Puede haber otras ventajas adicionales además de la disminución de las infecciones transmitidas por vía sanguínea. Los ADVP VHC-negativos que participaron en un programa de reducción de riesgos para contraer este virus presentaron menos riesgo de infecciones bacterianas que otros grupos de ADVP[187]. Se ha observado que los ADVP que han superado una infección por VHC son menos propensos a desarrollar viremia persistente, a pesar de la exposición continuada, y parece que esto se correlaciona con las respuestas de los linfocitos T al virus[188-190].

La infección crónica por VHC afecta al 60-80% de los ADVP[162]. Las directrices actuales en la terapia del VHC abogan por plantear el tratamiento de los ADVP activos de forma individualizada[173]. Las tasas de respuesta son comparables a las publicadas en pacientes no ADVP, incluso con consumo continuado de drogas, sobre todo en programas multidisciplinares que incorporan tratamiento para la adicción y observación directa de la terapia[191-193]. A pesar de la voluntad de ser tratados se observa una baja adhesión al tratamiento entre los ADVP[191,194]. Los pacientes con coinfección por VIH son menos propensos a eliminar la viremia VHC tras la infección y experimentan una progresión más rápida a hepatopatías relacionadas con el virus. Además, la coinfección por VHC influye negativamente en la supervivencia de pacientes con VIH[195].

Los ADVP también presentan riesgo de infección por virus de la hepatitis A (VHA). Aunque se han descrito casos de transmisión parenteral de este virus en los ADVP, parece que otros factores dependientes del estilo de vida son más importantes para explicar el aumento del riesgo en esta población. En adictos de Baltimore, la evidencia de antecedentes de infección por VHA no se asoció de forma significativa a comportamientos de alto riesgo con las drogas, sino que guardó relación con bajos ingresos anuales[196]. Un estudio más reciente con ADVP en Alaska observó correlación entre el número de veces que un individuo se ha inyectado en los últimos 30 días y el estado de seropositividad frente a VHA[197]. Se han descrito casos de hepatitis fulminante por VHA en pacientes ADVP con hepatopatía crónica por VHB y VHC[198,199]. Los ADVP no inmunizados deberían ser vacunados contra el VHA.

Abscesos esplénicos

Los abscesos en el bazo son una complicación grave del consumo de drogas por vía parenteral. Las arterias esplénicas son arterias terminales y cualquier oclusión de las mismas determina isquemia o infarto. Las áreas isquémicas o infartadas son muy susceptibles a la infección y sirven como nido para la formación de abscesos en caso de bacteriemia. Los traumatismos, incluidos los cerrados, también pueden causar lesiones esplénicas y constituyen una lesión previa en algunos ADVP que desarrollan abscesos esplénicos[200]. También se han observado infartos esplénicos asociados a la cocaína con infección bacteriana secundaria[201]. La endocarditis es la infección de base más frecuente en los ADVP con abscesos esplénicos[200,202], aunque la afectación esplénica se puede ver también por la diseminación de una infección local directamente por la arteria esplénica o por la extensión de un proceso adyacente con erosión y trombosis de la misma[203].

Las lesiones esplénicas pueden ser múltiples y pequeñas o solitarias, a veces de gran tamaño[200,202,203]. Las lesiones dentro del bazo afectan sobre todo al polo superior (53,1%). Son menos frecuentes las lesiones del polo inferior (21,9%) y del tercio medio del bazo (15,6%)[203]. Los estafilococos y los estreptococos son los microorganismos implicados más a menudo, aunque se aíslan bacilos gramnegativos y anaerobios en un 25% y un 5% de los casos, respectivamente[203]. Los ADVP que lamen las agujas son susceptibles de sufrir abscesos esplénicos por anaerobios de la boca, sobre todo especies de *Fusobacterium*[204]. Se ha descrito *M. tuberculosis* como causa de abscesos esplénicos en pacientes ADVP infectados por VIH[205]. La bacteriemia es habitual en los enfermos con abscesos esplénicos y suele cultivarse el mismo organismo en la sangre y en la cavidad esplénica. Sin embargo, los ADVP tienden a desarrollar múltiples sitios de infección con distintos organismos. Por tanto, aislar un organismo en la sangre no permite asegurar que es el mismo el que aparece en el bazo[202].

Los signos y síntomas de los abscesos esplénicos pueden ser vagos o quedar ocultos por la endocarditis de base. Casi todos los pacientes refieren fiebre y cierto grado de dolor o molestia abdominal[200,202,203]. Es habitual el dolor pleurítico[200,202,203]. También se ha descrito dolor en el hombro izquierdo. La hipersensibilidad abdominal, que se suele limitar al cuadrante superior izquierdo, aparece en un 50% de los casos[200,202,203]. Se encuentra esplenomegalia, pero es poco frecuente el roce esplénico[200]. Las alteraciones torácicas se detectan en dos terceras partes de los casos, e incluyen infiltrados pulmonares en el lóbulo inferior izquierdo y derrame pleural. El diagnóstico diferencial incluye absceso subfrénico, empiema pulmonar, abscesos perirrenales e infarto esplénico oculto. Siempre se debe excluir un posible absceso esplénico en los ADVP con endocarditis infecciosa que no eliminan su bacteriemia o que siguen con fiebre a pesar de presentar hemocultivos negativos. No existen alteraciones características de laboratorio, aunque una leucocitosis extremadamente alta se ha correlacionado con mal pronóstico[203]. La radiografía de tórax puede mostrar una elevación del hemidiafragma, infiltrados o un derrame pleural; sin embargo, la radiografía abdominal no suele resultar útil. Las técnicas diagnósticas más útiles son la ecografía y la TC abdominal[200], que también permiten definir la extensión y localización de las lesiones y son de utilidad en el

postoperatorio para descartar colecciones residuales o abscesos intraabdominales.

Se ha recomendado tradicionalmente la esplenectomía como tratamiento de los abscesos esplénicos; aunque no son posibles los ensayos controlados aleatorizados, una serie de casos reciente sugiere que la intervención puede asociarse a mejor pronóstico[206]. La resección del bazo puede resultar difícil porque se adhiere a estructuras adyacentes y puede ser necesaria una resección parcial del órgano[200,202-204]. Se ha publicado un caso de esplenectomía laparoscópica para un absceso esplénico[207]. El drenaje percutáneo de los abscesos esplénicos bajo control ecográfico o de TC se utiliza cada vez más y se debe plantear, sobre todo en los casos de lesiones solitarias[208,209].

Las complicaciones de los abscesos esplénicos incluyen rotura espontánea, que en algunos casos es tan sutil que el paciente no desarrolla signos de peritonitis generalizada ni presenta pus en la cavidad abdominal[200]. Otras manifestaciones son la bacteriemia recidivante y la obstrucción intestinal[203]. Aunque presentan una morbimortalidad significativa los abscesos esplénicos que se detectan pronto y se tratan con rapidez se asocian a buen pronóstico.

Infecciones del sistema nervioso central

Los ADVP pueden presentar diversas manifestaciones del SNC, de origen infeccioso o no. El diagnóstico diferencial es extenso y con frecuencia difícil. Las complicaciones relacionadas con la inyección de drogas son: coma por sobredosis o intoxicación, encefalopatía secundaria a anoxia, delirio y estados confusionales agudos. Los procesos infecciosos y no infecciosos pueden ocasionar convulsiones, edema cerebral y demencia. La hemorragia y el infarto pueden ser secundarios a una infección y a alteraciones del sistema neurovascular. El parkinsonismo suele deberse a efectos de los fármacos, aunque también se ha descrito en las infecciones[210]. La etiología de estos trastornos puede parecer oscura y obliga a realizar estudios extensos para descartar posibles orígenes infecciosos. La infección del SNC puede ser local o secundaria a un proceso infeccioso a otro nivel. Cuando el problema primario sea la infección, se suelen identificar signos focales y fiebre. La presencia de hallazgos focales indica una posible masa que obliga a una intervención quirúrgica inmediata. Por tanto, un ADVP con alteraciones neurológicas debe ser sometido a un diagnóstico diferencial amplio en el que se incluyan causas infecciosas y no infecciosas, y es preciso distinguir entre los procesos locales y las complicaciones de las infecciones primarias alejadas.

Las manifestaciones del SNC son más habituales en los ADVP que en los no adictos y aparecen en el 45-58% de los adictos con endocarditis[211]. En un estudio sobre ADVP con EI del lado izquierdo, se encontraron complicaciones en el SNC en el 52% de los pacientes con infección de la válvula mitral, y sólo en el 28% de los que tenían afectación de la válvula aórtica[106]. Otros autores observaron una mayor incidencia de enfermedad valvular aórtica, en especial cuando participaba *S. aureus* y en enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva[212]. La endocarditis, sobre todo la producida por *S. aureus* o *S. pneumoniae*[213], es la causa más frecuente de enfermedad del SNC en ADVP, y también es responsable de las complicaciones más graves, incluidos los abscesos cerebrales, la meningitis, la encefalopatía y la hemorragia por rotura de un aneurisma micótico[41,214]. Los aneurismas micóticos pueden manifestarse con una deficiencia neurológica focal progresiva derivada de la expansión del mismo o como una hemorragia aguda subaracnoidea o intracerebral[215]. Antes de la rotura, los pacientes pueden referir una cefalea localizada intensa, síntoma que debe obligar a una valoración inmediata. La TC identifica de manera adecuada los aneurismas micóticos en la mayoría de los casos y también se puede emplear para demostrar abscesos cerebrales. La ARM puede ser más eficaz, y en un estudio su sensibilidad fue del 86% y su especificidad del 100% para los aneurismas superiores a 3 mm de diámetro combinada con la RM[216]. Si se mantiene un alto nivel de sospecha, un estudio negativo debe seguirse de una angiografía cerebral de cuatro vasos, que sigue siendo la prueba definitiva. Incluso cuando las pruebas son negativas, ante la persistencia de los síntomas, la angiografía repetida puede mostrar lesiones que no se detectaron antes.

El tratamiento de los aneurismas micóticos cerebrales todavía sigue sin definir. En algunos casos, las lesiones se resuelven por completo o disminuyen de tamaño con el tratamiento antibiótico, mientras que en otros casos pueden aumentar de tamaño o aparecer nuevos aneurismas. La cirugía es importante para controlar los aneurismas rotos de las arterias periféricas o cuando se produce una lesión intracraneal o una lesión de tipo masa. Algunos investigadores recomiendan las angiografías seriadas para valorar la progresión de los aneurismas, mientras que otros abogan por un tratamiento quirúrgico agresivo si la lesión resulta accesible. Cuando la situación clínica del enfermo impide la cirugía, se puede emplear un procedimiento endovascular para embolizarla[217]. La presencia de múltiples aneurismas puede imposibilitar una cirugía. En algunos de estos casos, los pacientes responden bien a los antibióticos, aunque se deberá individualizar cada caso[218].

Las alteraciones focales también pueden deberse a émbolos sépticos (que a menudo determinan deficiencias neurológicas focales transitorias) y a abscesos cerebrales múltiples. Las lesiones suelen resolverse en una o dos semanas con un tratamiento antibiótico adecuado[41]. Es frecuente que los ADVP desarrollen una encefalopatía difusa por bacteriemia o por las toxinas inyectadas.

La infección localizada del SNC en esta población se limita sobre todo a abscesos cerebrales y empiema subdural. Los abscesos cerebrales se suelen deber a bacterias piógenas, aunque también se han descrito casos por *Nocardia* y por algunos hongos, como especies de *Aspergillus, Chaetomium strumarium* y mucormicosis. En los ADVP, la mucormicosis se asocia, en escasas oportunidades, a una infección por VIH y se manifiesta en forma de cerebritis o absceso focal, a diferencia del proceso más extenso y agresivo que se observa en los huéspedes inmunodeprimidos. Puede haber una predilección multifocal, sobre todo por afectación de los ganglios basales. Esta región se afecta con mucha mayor frecuencia en los adictos que en los no adictos[219]. La mucormicosis cerebral no se produce por siembra desde los senos. Parece que el microorganismo puede ser un contaminante de las drogas o penetrar en la corriente sanguínea a partir de un lugar de inyección infectado que encuentra su camino hacia las áreas del cerebro predispuestas por lesiones previas debidas a drogas. El paciente suele debutar con signos y síntomas de una lesión de tipo masa. El diagnóstico diferencial de estas lesiones incluye toxoplasmosis, linfoma, TB y criptococosis. Es poco frecuente la afectación aislada de los ganglios basales en la toxoplasmosis y la tuberculosis. Se puede ver captación del contraste o no en los pacientes con mucormicosis, por lo que añade poco al diagnóstico. Es necesaria la biopsia de la lesión para llegar al diagnóstico, y si no se realiza, la mortalidad de este cuadro será muy elevada[219]. Hay que recordar que el pronóstico de esta enfermedad es muy bueno, ya que la mayoría de los enfermos sobreviven después del tratamiento prolongado con anfotericina B y de la resección de la mayor cantidad de tejido infectado posible[210,220,221].

Los signos y síntomas clínicos de los abscesos cerebrales en los ADVP son iguales a los observados en los no adictos y dependen de la localización de la lesión dentro del cerebro. En general, se deben a émbolos cerebrales infectados en pacientes con una endocarditis de la válvula mitral o aórtica[41,92,106,214]. En menos ocasiones, los émbolos viajan a través de la circulación pulmonar o se originan en la misma. A veces, los patógenos pueden llegar al cerebro tras la inyección inadvertida dentro del sistema arterial, en un intento fallido de inyección de la vena yugular. También se han descrito abscesos cerebrales tuberculosos, sobre todo en ADVP con infección simultánea por VIH. Las lesiones son solitarias, multiloculares y captan contraste. Deben distinguirse de las debidas a *Toxoplasma,* que suelen ser múltiples, no multiloculares, y del linfoma, que puede ser necrótico con múltiples lóbulos, pero que por lo general se halla más próximo a la superficie ependimaria[222]. Los ADVP infectados por VIH que tienen lesiones características pueden recibir tratamiento empírico de la toxoplasmosis, pero si no responden en 2 semanas se debe realizar una biopsia para obtener un diagnóstico correcto. En los ADVP también se observa empiema subdural, que puede ser secundario a la extensión directa de un proceso infeccioso local o a una bacteriemia complicada.

La meningitis en los ADVP suele ser secundaria a una endocarditis[214] y en general se debe a *S. aureus* o *S. pneumoniae*[211]. Sin embargo, en los pacientes con complicaciones de la endocarditis a nivel del SNC es

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

frecuente encontrar alteraciones del LCR. Los pacientes con meningitis pueden tener un LCR purulento, con pleocitosis neutrofílica e incremento de las proteínas, y una glucosa normal o baja. En ocasiones es hemorrágico. Un 25% de los pacientes muestra una meningitis aséptica y sólo el 30% tendrá un LCR normal[211]. En una minoría de los casos, los cultivos del LCR son positivos y la mayor parte de ellos presentará una infección por *S. aureus* y un LCR de aspecto purulento.

Se debe plantear un absceso epidural vertebral en cualquier adicto con lumbalgia o dolor de espalda, en especial si asocia signos neurológicos focales. En algunas ocasiones, un traumatismo cerrado predispone a una región de las vértebras a la infección durante un episodio de bacteriemia transitoria[223]. Los pacientes suelen tener una evolución sintomática prolongada, a menudo de varios meses. La enfermedad progresa típicamente desde un dolor vertebral focal hasta un dolor radicular, deficiencias neurológicas (motoras o sensitivas) y por último parálisis. Con frecuencia no se encuentra fiebre. La afectación es sobre todo de la columna vertebral torácica o lumbar, aunque en ocasiones se produce afectación de la médula cervical. La causa más habitual es *S. aureus*, aunque se han descrito otros microorganismos grampositivos y gramnegativos, a veces asociados a otro tipo de bacterias. *M. tuberculosis* es otra causa de abscesos epidurales vertebrales y a menudo se encuentra combinada con otros microorganismos[224], lo que obliga a realizar un estudio microbiológico de la etiología. La fisiopatología suele ser la extensión directa al espacio epidural a partir de una infección del disco o cuerpo vertebral adyacente, o bien una diseminación hematógena desde un foco de infección alejado. En la mayor parte de los casos, el drenaje inmediato alivia los síntomas, aunque cuando se produce una situación crónica sólo persiste tejido de granulación, lo que obligará a realizar una laminectomía de varios niveles para aliviar la presión sobre la médula espinal.

Se ha descrito un absceso intramedular en un ADVP con síntomas parecidos a un absceso epidural. La mielografía demostró aumento de tamaño de la médula como consecuencia del pus intramedular. Esta infección se debió a *Pseudomonas cepacia* y no respondió al tratamiento antibiótico frente al cual el microorganismo resultaba susceptible in vitro[225].

Las enfermedades mediadas por toxina, sobre todo el botulismo de las heridas y el tétanos, se producen cada vez más a menudo en los ADVP y deben descartarse en adictos con síntomas neurológicos. Se han descrito epidemias de tétanos y botulismo en California[226,227], y es probable que se encuentren casos en otras zonas. El paciente con tétanos suele ser un adicto de larga evolución con mal acceso venoso y con múltiples lesiones cutáneas asociadas a intentos fallidos de inyección intravenosa o a «popping» cutáneo (inyección intencionada en el tejido subcutáneo). Estas lesiones se colonizan por múltiples patógenos, incluidas especies de *Clostridium*. Cuando se produce un ambiente anaerobio adecuado, se genera toxina y aparece enfermedad[228]. De los pacientes de California con tétanos, un 89% fueron hispanos, lo que se puede explicar de acuerdo con los datos de un estudio que indica que sólo el 58% de los estadounidenses de origen mexicano tenía niveles protectores de anticuerpo frente al toxoide tetánico, lo que contrasta con el 73% en blancos no hispanos[226]. El botulismo en ADVP fue descrito en la ciudad de Nueva York en 1982, y con posterioridad se han publicado casos esporádicos de otras localizaciones. Desde 1990 se ha observado un importante incremento en el número de casos de botulismo de las heridas en California[228]. Con escasas excepciones, los pacientes eran ADVP que utilizaban heroína de tipo «alquitrán negro», una forma gomosa y negra de la droga que se sintetiza en México y se distribuye por el área occidental de Estados Unidos. La práctica de «popping» cutáneo con la heroína «alquitrán negro» fue el principal factor de riesgo de sufrir botulismo sobre la herida. El máximo riesgo se produjo en consumidores importantes, aunque la enfermedad también afectó a algunos adictos ocasionales que se inyectaban a nivel subcutáneo o intramuscular. Parece probable que la droga se contaminara durante el proceso de dilución, durante el cual se añaden sustancias a la heroína para incrementar la cantidad del producto y los beneficios del vendedor. El botulismo se debe a la colonización de las heridas por *Clostridium botulinum*, con posterior producción de toxina. Al comienzo los pacientes presentan visión borrosa o diplopía, disartria y disfagia, que se siguen de una debilidad muscular descendente e insuficiencia respiratoria. Los síntomas son parecidos a los del botulismo en personas no adictas, aunque faltan los síntomas digestivos. Además, a diferencia de lo que sucede en los no adictos, que suelen referir antecedentes dietéticos que sugieren el diagnóstico, en los ADVP el microorganismo se suele cultivar en muestras de la herida. Con frecuencia aparece fiebre como consecuencia de esa infección. Las pruebas serológicas para toxina botulínica son generalmente negativas; la antitoxina sólo es útil durante las primeras 24 horas y se debe administrar ante una sospecha alta, sin esperar a la identificación en cultivo[227,228].

Los adictos a drogas eran antes la población de Estados Unidos que más a menudo desarrollaba tétanos, pero en este momento sólo suponen el 40% de los casos[226]. Como se ha comentado antes, el «popping» cutáneo desempeña un papel esencial, ya que consigue un ambiente en las lesiones que permite la producción de toxina. Posiblemente esta práctica justifica la mayor mortalidad en adictos que en no adictos. Una razón propuesta es que, dado el mayor número y la gravedad de las lesiones cutáneas en los adictos, existe una mayor probabilidad de que se produzcan grandes cantidades de toxina. Además, es posible que un adicto que tiene los síntomas típicos de tétanos sea malinterpretado, y se puede considerar que está padeciendo toxicidad por la droga, sobredosis o abstinencia[229]. Dado el riesgo de tétanos asociado a las inyecciones parenterales, merece la pena plantearse la administración de un refuerzo de la vacuna en cualquier adicto que esté recibiendo tratamiento por otra causa, salvo que el paciente haya sido vacunado hace poco tiempo.

Manifestaciones oculares

La endoftalmitis es una complicación frecuente y grave de la adicción a drogas por vía parenteral[230]. El origen de la endoftalmitis bacteriana o micótica es hematógeno y a menudo constituye una complicación de la endocarditis infecciosa. El hongo más habitual es *Candida* y la endoftalmitis puede ser parte de un síndrome diseminado que afecta a los ojos, el hueso y la piel en adictos a la heroína. Se han publicado casos de endoftalmitis micótica tras la inyección de crack disuelto en zumo de limón (práctica que puede estar aumentando por el bajo coste y la accesibilidad al crack) y tras la inyección de buprenorfina prevista para administración sublingual[231,232]. Entre los síntomas destacan la visión borrosa, el dolor y la disminución de la agudeza visual. Se encuentran lesiones exudativas blancas y algodonosas en la coroides y en la retina, con una opacidad del vítreo. El diagnóstico exige un alto nivel de sospecha y, como los hemocultivos suelen ser negativos cuando aparecen los síntomas oculares, a menudo no se consigue el diagnóstico definitivo hasta obtener muestras de vítreo. El antifúngico más aplicado en la coriorretinitis por *Candida* es la anfotericina B, aunque también se han publicado buenos resultados con fluconazol y voriconazol[233]. Se ha publicado muy poco en relación con el uso de equinocandinas a pesar del uso de estos agentes en el tratamiento de la candidemia. Si se ha producido la extensión al humor vítreo (endoftalmitis), se recomienda anfotericina B intravítrea asociada o no a vitrectomía de la pars plana (v. cap. 112)[230,234].

Las especies de *Aspergillus* representan la segunda causa más frecuente de endoftalmitis por hongos en ADVP. Igual que sucede con *Candida*, la patogenia indica contaminación por el hongo de la parafernalia asociada a la droga o de la heroína que se inyectan, más que inmunosupresión del huésped. Los hallazgos físicos y el tratamiento son similares a los descritos en la infección por *Candida*.

La endoftalmitis bacteriana es menos frecuente y la presentación suele ser aguda, con progresión rápida de los síntomas. Suele aparecer inflamación en las cámaras anterior y posterior. Además de dolor, enrojecimiento y tumefacción palpebral, se producen a veces hemorragias en llama y manchas algodonosas. Se ha descrito una endoftalmitis rápidamente destructiva con *Bacillus cereus,* que se ha cultivado en la heroína y en la parafernalia empleada en la venopunción[235]. La endoftalmitis bacteriana se trata principalmente con antibióticos intravítreos, asociados o no a vitrectomía, aunque se sigue debatiendo la utilidad de los antibióticos sistémicos (v. cap. 112). En las endoftalmitis bacterianas y micóticas, el diagnóstico y la intervención precoces aumentan la probabilidad de buenos resultados. Aunque la

endoftalmitis bacteriana es poco frecuente, los émbolos oculares periféricos constituyen una complicación habitual de la endocarditis infecciosa en los ADVP. Pueden ser hemorragias subconjuntivales y émbolos retinianos (manchas de Roth), que se manifiestan con petequias, hemorragias retinianas e isquemia.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Al principio de la epidemia del SIDA, la adicción a drogas parenterales se asociaba a un alto riesgo de contraer la enfermedad. En EE.UU. la incidencia de infección por VIH en ADVP ha disminuido de forma mantenida; actualmente constituyen el 21% de mujeres infectadas y el 16% en el caso de los varones[236]. El contacto sexual con ADVP sigue siendo responsable de un importante número de casos entre las personas cuyo mecanismo de riesgo es el contacto heterosexual. En EE.UU. la infección por VIH asociada a la inyección de drogas afecta de forma desproporcionada a minorías étnicas y raciales, sobre todo en mujeres y niños[237]. De forma global, de los 13 millones de personas que se calcula que se inyectan drogas, 10 millones viven en países en transición o en vías de desarrollo; el 10% de las nuevas infecciones globales se producen en ADVP, pero fuera de África Subsahariana suponen el 30%[238]. En varios países del Sureste Asiático y de Europa del Este se ha descrito una transición de una epidemia concentrada casi exclusivamente en ADVP a una epidemia generalizada entre heterosexuales. Los programas de recambio de las agujas han sido eficaces para reducir la incidencia de nuevas infecciones por VIH. Además de aportar material de inyección estéril, estos programas sirven como punto de entrada para el tratamiento del abuso de sustancias y proporcionan otros servicios sanitarios y preventivos. La participación en los programas de recambio de las agujas reduce las consultas a los servicios de urgencias de los ADVP y facilita su entrada en programas formales de tratamiento[239,240]. En muchas zonas, las jeringas y agujas se venden sin receta en las farmacias. Se ha observado que en ciudades donde la distribución o el recambio de agujas es ilegal los ADVP son más propensos a obtener el material de inyección de fuentes no fiables y a realizar prácticas de inyección de riesgo[241]. Se ha observado que la existencia de locales supervisados por profesionales sanitarios reduce la práctica de inyección en lugares públicos, la compartición de jeringuillas y las sobredosis, y aumenta el acceso al tratamiento de la adicción[242,243]. A pesar de la ausencia de evidencias científicas que apoyen que estos programas llevan a un incremento en el consumo de drogas inyectadas, su aplicación sigue siendo controvertida. La terapia de sustitución en la adicción a opiáceos parece reducir el VIH relacionado con prácticas de inyección de riesgo pero tiene menos efecto en las conductas sexuales de riesgo[244,245].

En la época anterior al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) los estudios de cohortes no consiguieron demostrar diferencias en la velocidad de progresión a SIDA entre los ADVP, los homosexuales y los heterosexuales[246]. El TARGA ha aumentado la supervivencia libre de enfermedad de los ADVP infectados por VIH aunque no tanto como en la población no ADVP[247]. Diferentes factores parecen contribuir al hecho de que, como grupo, los ADVP no han logrado las ventajas completas del TARGA. El consumo de drogas inyectadas es un predictor independiente para el retraso del comienzo de la asistencia médica tras el diagnóstico de la infección por VIH[248]. Asistencialmente, los ADVP reciben con menos frecuencia la medicación para esta infección. La falta de respuesta al TARGA en esta población puede relacionarse con una peor adherencia a las terapias que se les pautan. En pacientes con respuesta virológica sostenida al TARGA el consumo de drogas inyectadas ha demostrado ser un predictor de respuesta inmunológica (linfocitos CD4) subóptima[249] y de déficit inmunitario tras la respuesta inicial[250]. A pesar de estas observaciones en un estudio de cohortes basado en la población publicado recientemente con más de 3.000 pacientes (de los cuales casi un tercio era ADVP), el consumo de drogas inyectadas no se asociaba a menor supervivencia entre los pacientes VIH-positivos que iniciaron el TARGA[251].

El tratamiento médico de los ADVP infectados por VIH debe incorporar el diagnóstico y tratamiento del abuso de sustancias. La terapia de sustitución puede facilitar la estabilidad social y ayudar a la adherencia al TARGA. Hace poco se han revisado y resumido las interacciones medicamentosas entre el TARGA y la metadona y la buprenorfina[252].

Otras enfermedades de transmisión sexual

Un factor importante que justifica la prevalencia de ITS es la práctica de sexo inseguro por parte de los adictos a drogas[253]. De los casi 3.000 ADVP activos de Baltimore, el 60% refiere antecedentes de alguna ITS y el 24,1% es VIH-positivo[254]. Un estudio más reciente sobre ADVP jóvenes en esta ciudad observó que la prevalencia de clamidia, gonococo y tricomonas era similar a la de la población general a pesar del hecho de que el 68% de los individuos había tenido 2 o más parejas sexuales en los 3 meses anteriores y menos de la mitad había utilizado preservativo de forma habitual[255]. Este mismo estudio informaba de una alta prevalencia de vaginosis bacteriana en mujeres jóvenes ADVP. La prevalencia de infección por virus del papiloma humano era mayor entre los jóvenes y significativamente superior en mujeres que en varones[256]. El consumo de alcohol y la intoxicación etílica se asocian con más prácticas sexuales de riesgo en los ADVP[257]. Es llamativo que el consumo de alcohol entre los adictos a drogas parece asociarse con más fuerza al comportamiento sexual de riesgo que a prácticas de inyección peligrosas[258]. En una gran cohorte de mujeres ADVP de Vancouver, no era frecuente el uso de preservativos con la pareja habitual, pero era más probable que se empleara cuando la pareja era esporádica o se trataba de un cliente[259]. Más de la mitad de las mujeres de esta cohorte referían más de 100 parejas sexuales distintas en su vida. En un estudio con ADVP varones jóvenes menos del 20% utilizaba preservativos de forma habitual con parejas heterosexuales, y en este sentido no había diferencias en cuanto a tener múltiples parejas o sólo una[260]. Las prostitutas que son ADVP presentan más prevalencia de ITS y es más frecuente que mantengan conductas de riesgo en el ámbito sexual con sus clientes cuando se comparan con las que no son ADVP[261]. Los varones con relaciones homosexuales que son ADVP, sobre todo los implicados en prostitución, son mucho más proclives a asumir conductas de riesgo sexual[262,263]. Se ha observado que controlar esta conducta sexual en la población de ADVP es mucho más difícil que controlar la conducta de riesgo a la hora de inyectarse.

Los factores de riesgo de sufrir una sífilis en ADVP incluyen el inicio reciente de la adicción, la inyección en grupo y la inyección en lugares públicos[264]. El diagnóstico y tratamiento de la sífilis en ADVP pueden verse complicados por la elevada frecuencia de resultados falsos positivos e inespecíficos en las pruebas de detección selectiva serológica. En contraste con la poca fiabilidad del seroestado autonotificado sobre hepatitis de esta población, los antecedentes autonotificados sobre sífilis sí presentan buena fiabilidad[265].

Dada la importancia de las ITS como cofactores de la transmisión sexual de VIH, la reducción de la prevalencia de las ITS en los ADVP se considera una estrategia adicional para disminuir la diseminación de VIH entre los adictos y de ellos a sus contactos sexuales no adictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Services, D.O.H.A.H., S.A.a.M.H.S. Administration, and O.o. A. Studies,xResults from the 2007 National Survey on Drug Use and Health: National Findings in ⟨http://oas.samhsa.gov/nsduh/2k7nsduh/2k7Results.pdf⟩. 2007, Department of Health and Human Services Substance Abuse and Mental Health Services Administration Office of Applied Studies.
2. Charlebois ED, et al. Population-based community prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the urban poor of San Francisco. *Clin Infect Dis*. 2002;34:425-433.
3. Gordon RJ, Lowy FD. Bacterial infections in drug users. *N Engl J Med*. 2005;353:1945-1954.
4. Efstratiou A, et al. Increasing incidence of group A streptococcal infections amongst injecting drug users in England and Wales. *J Med Microbiol*. 2003;52:525-526.
5. Stein MD. Anderson B. Injection frequency mediates health service use among persons with a history of drug injection. *Drug Alcohol Depend*. 2003;7:159-168.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

6. Bassetti S, Battegay M. *Staphylococcus aureus* infections in injection drug users: risk factors and prevention strategies. *Infection*. 2004;32:163-169.
7. Hankins C, Palmer D, Singh R. Unintended subcutaneous and intramuscular injection by drug users. *CMAJ*. 2000;163: 1425-1426.
8. Alonzo NC, Bayer BM. Opioids, immunology, and host defenses of intravenous drug abusers. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:553-569.
9. Friedman H, Newton C, Klein TW. Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:209-219.
10. Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther*. 2004;11: 354-365.
11. Lanier RK, et al. Self-administration of heroin produces alterations in the expression of inducible nitric oxide synthase. *Drug Alcohol Depend*. 2002;66:225-233.
12. Lysle DT, How T. Heroin modulates the expression of inducible nitric oxide synthase. *Immunopharmacology*. 2000;46:181-192.
13. Brown SM, et al. Immunologic dysfunction in heroin addicts. *Arch Intern Med*. 1974;134:1001-1006.
14. Novick DM, et al. Natural killer cell activity and lymphocyte subsets in parenteral heroin abusers and long-term methadone maintenance patients. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989;250: 606-610.
15. Sacerdote P, et al. Buprenorphine and methadone maintenance treatment of heroin addicts preserves immune function. *Brain Behav Immun*. 2008;22:606-613.
16. Stoll-Keller F, et al. Effects of morphine on purified human blood monocytes. Modifications of properties involved in antiviral defences. *Int J Immunopharmacol*. 1997;19: 95-100.
17. Guo CJ, et al. Morphine enhances HIV infection of human blood mononuclear phagocytes through modulation of beta-chemokines and CCR5 receptor. *J Investig Med*. 2002;50: 435-442.
18. Young DM, et al. An epidemic of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* soft tissue infections among medically underserved patients. *Arch Surg*. 2004;139:947-9512004. discussion 951-953.
19. Irish C, et al. Skin and soft tissue infections and vascular disease among drug users. *England. Emerg Infect Dis*. 2007;13:1510-1511.
20. Maliphant J, Scott J. Use of the femoral vein ("groin injecting") by a sample of needle exchange clients in Bristol. *UK. Harm Reduct J*. 2005;2:6.
21. Zamora-Quezada JC, et al. Muscle and skin infarction after free-basing cocaine (crack). *Ann Intern Med*. 1988;108: 564-566.
22. Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med*. 1986;315:1495-1500.
23. Risdahl JM, et al. Opiates and infection. *J Neuroimmunol*. 1998;83:4-18.
24. Spijkerman IJ, et al. Human immunodeficiency virus infection and other risk factors for skin abscesses and endocarditis among injection drug users. *J Clin Epidemiol*. 1996;49: 1149-1154.
25. Takahashi TA, et al. Type and location of injection drug use-related soft tissue infections predict hospitalization. *J Urban Health*. 2003;80:127-136.
26. Murphy EL, et al. Risk factors for skin and soft-tissue abscesses among injection drug users: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2001;33:35-40.
27. Lloyd-Smith E, et al. Prevalence and correlates of abscesses among a cohort of injection drug users. *Harm Reduct J*. 2005;2:24.
28. Tom MB, Rice DH. Presentation and management of neck abscess: a retrospective analysis. *Laryngoscope*. 1988;98: 877-880.
29. Hillstrom RP, Cohn AM, McCarroll KA. Vocal cord paralysis resulting from neck injections in the intravenous drug use population. *Laryngoscope*. 1990;100:503-506.
30. Frazee BW, et al. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. *Ann Emerg Med*. 2005;45:311-320.
31. Cohen AL, et al. Methamphetamine use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1707-1713.
32. Stryjewski ME, Chambers HF. Skin and soft-tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2008;46(Suppl):S368-S377.
33. Hoeger PH, Haupt G, Hoelzle E. Acute multifocal skin necrosis: synergism between invasive streptococcal infection and cocaine-induced tissue ischaemia? *Acta Derm Venereol*. 1996;76:239-241.
34. Hemingway DM, et al. *Streptococcus milleri* and complex groin abscesses in intravenous drug abusers. *Scott Med J*. 1992;37:116-117.
35. Talan DA, Summanen PH, Finegold SM. Ampicillin/sulbactam and cefoxitin in the treatment of cutaneous and other soft-tissue abscesses in patients with or without histories of injection drug abuse. *Clin Infect Dis*. 2000;31:464-471.
36. Squire BT, Fox JC, Anderson C. ABSCES.S: applied bedside sonography for convenient evaluation of superficial soft tissue infections. *Acad Emerg Med*. 2005;12:601-606.
37. Eron LJ, et al. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(Suppl 1):i3-i17.
38. Madaras-Kelly KJ, et al. Efficacy of oral beta-lactam versus non-beta-lactam treatment of uncomplicated cellulitis. *Am J Med*. 2008;121:419-425.
39. Whittiker DM. A fatal case of toxic shock associated with group A streptococcal cellulitis. *J Am Board Fam Pract*. 1992;5:523-526.
40. Organ CH Jr. Surgical procedures upon the drug addict. *Surg Gynecol Obstet*. 1972;134:947-952.
41. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. *Rev Infect Dis*. 1986;8:374-396.
42. Bergstein JM, et al. Soft tissue abscesses associated with parenteral drug abuse: presentation, microbiology, and treatment. *Am Surg*. 1995;61:1105-1108.
43. Henriksen BM, et al. Soft tissue infections from drug abuse. A clinical and microbiological review of 145 cases. *Acta Orthop Scand*. 1994;65:625-628.
44. Alcantara AL, Tucker RB, McCarroll KA. Radiologic study of injection drug use complications. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:713-7432002. ix-x.
45. Towers JD. The use of intravenous contrast in MRI of extremity infection. *Semin Ultrasound CT MR*. 1997;18:269-275.
46. Schnall SB, Holtom PD, Lilley JC. Abscesses secondary to parenteral abuse of drugs. A study of demographic and bacteriological characteristics. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76: 1526-1530.
47. Wallace JR, Lucas CE, Ledgerwood AM. Social, economic, and surgical anatomy of a drug-related abscess. *Am Surg*. 1986;52:398-401.
48. Simmen HP, et al. Soft tissue infections of the upper extremities with special consideration of abscesses in parenteral drug abusers. A prospective study. *J Hand Surg Br*. 1995;20:797-800.
49. Pieper B. A retrospective analysis of venous ulcer healing in current and former users of injected drugs. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 1996;23:291-296.
50. Pieper B, Rossi R, Templin T. Pain associated with venous ulcers in injecting drug users. *Ostomy Wound Manage*. 1998;44:54-581998. 60–67.
51. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. *Ostomy Wound Manage*. 1999;45:23-271999. quiz 41-42.
52. Gonzalez MH, et al. Necrotizing fasciitis of the upper extremity. *J Hand Surg Am*. 1996;21:689-692.
53. Callahan TE, Schecter WP, Horn JK. Necrotizing soft tissue infection masquerading as cutaneous abcess following illicit drug injection. *Arch Surg*. 1998;133:812-8171998. discussion 817-819.
54. Wysoki MG, et al. Necrotizing fasciitis: CT characteristics. *Radiology*. 1997;203:859-863.
55. Falasca GF, Reginato AJ. The spectrum of myositis and rhabdomyolysis associated with bacterial infection. *J Rheumatol*. 1994;21:1932-1937.
56. Chen JL, Fullerton KE, Flynn NM. Necrotizing fasciitis associated with injection drug use. *Clin Infect Dis*. 2001;33:6-15.
57. Sudarsky LA, et al. Improved results from a standardized approach in treating patients with necrotizing fasciitis. *Ann Surg*. 1987;206:661-665.
58. Soft tissue infections among injection drug users—San Francisco, California, 1996-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001;50:381-384.
59. Lo TS, Mooers MG, Wright LJ. Pyomyositis complicating acute bacterial endocarditis in an intravenous drug user. *N Engl J Med*. 2000;342:1614-1615.
60. Prahlow JA, Cappellari JO, Washburn SA. Uterine pyomyoma as a complication of pregnancy in an intravenous drug user. *South Med J*. 1996;89:892-895.
61. Grau LE, et al. Expanding harm reduction services through a wound and abscess clinic. *Am J Public Health*. 2002;92: 1915-1917.
62. Chandrasekar PH, Narula AP. Bone and joint infections in intravenous drug abusers. *Rev Infect Dis*. 1986;8:904-911.
63. Lamas C, Boia M, Eykyn SJ. Osteoarticular infections complicating infective endocarditis: a study of 30 cases between 1969 and 2002 in a tertiary referral centre. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:433-440.
64. Munoz-Fernandez S, et al. Osteoarticular infection in intravenous drug abusers: influence of HIV infection and differences with non drug abusers. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:570-574.
65. Zalavras CG, et al. Microbiology of osteomyelitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;439:97-100.
66. Swisher LA, Roberts JR, Glynn MJ. Needle licker's osteomyelitis. *Am J Emerg Med*. 1994;12:343-346.
67. Miller DJ, Mejicano GC. Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: case report and literature review. *Clin Infect Dis*. 2001;33:523-530.
68. Sapico FL, Montgomerie JZ. Vertebral osteomyelitis in intravenous drug abusers: report of three cases and review of the literature. *Rev Infect Dis*. 1980;2:196-206.
69. Kak V, Chandrasekar PH. Bone and joint infections in injection drug users. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:681-695.
70. Pastan RS, Silverman SL, Goldenberg DL. A musculoskeletal syndrome in intravenous heroin users: association with brown heroin. *Ann Intern Med*. 1977;87:22-29.
71. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990. A review of 210 episodes. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72:90-102.
72. Weisse AB, et al. The febrile parenteral drug user: a prospective study in 121 patients. *Am J Med*. 1993;94:274-280.
73. Baddour LM. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern antibiotic era. *Rev Infect Dis*. 1988;10:1163-1170.
74. Manoff SB, et al. Human immunodeficiency virus infection and infective endocarditis among injecting drug users. *Epidemiology*. 1996;7:566-570.
75. Mathew J, et al. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med*. 1995;155:1641-1648.
76. Reyes MP, Palutke WA, Wylin RF, et al. Pseudomonas endocarditis in the Detroit Medical Center, 1969-1972. *Medicine (Baltimore)*. 1973;52:173-194.
77. Shekar R, et al. Outbreak of endocarditis caused by *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 among pentazocine and tripelennamine abusers in Chicago. *J Infect Dis*. 1985;151: 203-208.
78. Mills J, Drew D. *Serratia marcescens* endocarditis: a regional illness associated with intravenous drug abuse. *Ann Intern Med*. 1976;84:29-35.
79. Cooper R, Mills J. *Serratia* endocarditis. A follow-up report. *Arch Intern Med*. 1980;140:199-202.
80. Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest*. 2002;122:302-310.
81. Petrosillo N, et al. Endocarditis caused by *Aspergillus* species in injection drug users. *Clin Infect Dis*. 2001;33:E97-E99.
82. Adler AG, et al. Seven-pathogen tricuspid endocarditis in an intravenous drug abuser. Pitfalls in laboratory diagnosis. *Chest*. 1991;99:490-491.
83. Szabo S, Lieberman JP, Lue YA. Unusual pathogens in narcotic-associated endocarditis. *Rev Infect Dis*. 1990;12:412-415.
84. Tuazon CU, Sheagren JN. Staphlococcal endocarditis in parenteral drug abusers: source of the organism. *Ann Intern Med*. 1975;82:788-790.
85. Dressler FA, Roberts WC. Infective endocarditis in opiate addicts: analysis of 80 cases studied at necropsy. *Am J Cardiol*. 1989;63:1240-1257.
86. Graves MK, Soto L. Left-sided endocarditis in parenteral drug abusers: recent experience at a large community hospital. *South Med J*. 1992;85:378-380.
87. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:374-379.
88. El-Khatib MR, Wilson FM, Lerner AM. Characteristics of bacterial endocarditis in heroin addicts in Detroit. *Am J Med Sci*. 1976;271:197-201.
89. Crane LR, et al. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. *Rev Infect Dis*. 1986;8:364-373.
90. Wilson LE, et al. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis*. 2002;185:1761-1766.
91. Stimmel B, Donoso E, Dack S. Comparison of infective endocarditis in drug addicts and nondrug users. *Am J Cardiol*. 1973;32:924-929.
92. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. *Staphylococcus aureus* endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. *Medicine (Baltimore)*. 1983;62:170-177.
93. Corzo JE, et al. Pneumothorax secondary to septic pulmonary emboli in tricuspid endocarditis. *Thorax*. 1992;47:1080-1081.
94. Dressler FA, Roberts WC. Modes of death and types of cardiac diseases in opiate addicts: analysis of 168 necropsy cases. *Am J Cardiol*. 1989;64:909-920.
95. Roberts JH, et al. Myocardial abscess resulting in a pseudoaneurysm: case report. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1991;14: 307-310.
96. Sapico FL, Liquete JA, Sarma RJ. Bone and joint infections in patients with infective endocarditis: review of a 4-year experience. *Clin Infect Dis*. 1996;22:783-787.
97. Li JS, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30: 633-638.
98. Palepu A, et al. Factors other than the Duke criteria associated with infective endocarditis among injection drug users. *Clin Invest Med*. 2002;25:118-125.
99. Young GP, et al. Inability to validate a predictive score for infective endocarditis in intravenous drug users. *J Emerg Med*. 1993;11:1-7.
100. Rothman RE, Walker T, Weiss JL, et al. *Diagnostic importance of transthoracic echocardiography (TTE) in febrile intravenous drug users (IDUs) at risk for infective endocarditis (IE): Is there a role for ultrasound in the emergency department (ED)?* Poster #66. In 7th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections. 2003. Chamonix Mont Blanc, France.
101. Rothman RE Walker T, Majumdar M, et al. *Criteria for the diagnosis of infective endocarditis (IE) in febrile intravenous drug users: A new gold standard for the acute care setting,* Abstract #38. In 7th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections. 2003. Chamonix Mont Blanc, France.
102. Rothman RE, et al. Detection of bacteremia in emergency department patients at risk for infective endocarditis using universal 16S rRNA primers in a decontaminated polymerase chain reaction assay. *J Infect Dis*. 2002;186:1677-1681.
103. Pazin GJ, Saul S, Thompson ME. Blood culture positivity: suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. *Arch Intern Med*. 1982;142:263-268.
104. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med*. 1991;115: 674-680.

105. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Ann Intern Med*. 1982;97:496-503.
106. Pruitt AA, et al. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 1978;57:329-343.
107. Brown PD, Levine DP. Infective endocarditis in the injection-drug user. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:645-6652002. viii-ix.
108. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med*. 1992;117:390-398.
109. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med*. 1988;109:619-624.
110. Ribera E, et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125:969-974.
111. Heldman AW, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med*. 1996;101:68-76.
112. Reyes MP, Brown WJ, Lerner AM. Treatment of patients with *Pseudomonas* endocarditis with high dose aminoglycoside and carbenicillin therapy. *Medicine (Baltimore)*. 1978;57: 57-67.
113. Reyes MP, et al. Synergy between carbenicillin and an aminoglycoside (gentamicin or tobramycin) against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with endocarditis and sensitivity of isolates to normal human serum. *J Infect Dis*. 1979;140:192-202.
114. Wieland M, et al. Left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. A report of 10 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65:180-189.
115. Daikos GL, et al. Long-term oral ciprofloxacin: experience in the treatment of incurable infective endocarditis. *Am J Med*. 1988;84:786-790.
116. Libertin CR, McKinley KM. Gentamicin-resistant enterococcal endocarditis: the need for routine screening for high-level resistance to aminoglycosides. *South Med J*. 1990;83: 458-460.
117. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med*. 1992;117:560-566.
118. Mathew J, et al. Results of surgical treatment for infective endocarditis in intravenous drug users. *Chest*. 1995;108:73-77.
119. Lemma M, et al. Cardiac surgery in HIV-positive intravenous drug addicts: influence of cardiopulmonary bypass on the progression to AIDS. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;40: 279-282.
120. Frater RW. Surgical management of endocarditis in drug addicts and long-term results. *J Card Surg*. 1990;5:63-67.
121. Monsuez JJ, et al. Recurrent infective endocarditis one year after mitral repair in a woman addicted to drugs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:864-866.
122. Benitez PR, Newell MA. Vascular trauma in drug abuse: patterns of injury. *Ann Vasc Surg*. 1986;1:175-181.
123. Yeager RA, et al. Vascular complications related to drug abuse. *J Trauma*. 1987;27:305-308.
124. Reddy DJ, et al. Infected femoral artery false aneurysms in drug addicts: evolution of selective vascular reconstruction. *J Vasc Surg*. 1986;3:718-724.
125. McIlroy MA, et al. Infected false aneurysms of the femoral artery in intravenous drug addicts. *Rev Infect Dis*. 1989;11: 578-585.
126. Tsao JW, et al. Presentation, diagnosis, and management of arterial mycotic pseudoaneurysms in injection drug users. *Ann Vasc Surg*. 2002;16:652-662.
127. Shetty PC, et al. Mycotic aneurysms in intravenous drug abusers: the utility of intravenous digital subtraction angiography. *Radiology*. 1985;155:319-321.
128. Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary effects of illicit drug use. *Clin Chest Med*. 2004;25:203-216.
129. Sporer KA, Dorn E. Heroin-related noncardiogenic pulmonary edema: a case series. *Chest*. 2001;120:1628-1632.
130. Pare JA, et al. Pulmonary "mainline" granulomatosis: talcosis of intravenous methadone abuse. *Medicine (Baltimore)*. 1979;58:229-239.
131. Hind CR. Pulmonary complications of intravenous drug misuse. 2. Infective and HIV related complications. *Thorax*. 1990;45:957-961.
132. Le Moing V, et al. Incidence and risk factors of bacterial pneumonia requiring hospitalization in HIV-infected patients started on a protease inhibitor-containing regimen. *HIV Med*. 2006;7:261-267.
133. O'Donnell AE, Pappas LS. Pulmonary complications of intravenous drug abuse. Experience at an inner-city hospital. *Chest*. 1988;94:251-253.
134. Marantz PR, et al. Inability to predict diagnosis in febrile intravenous drug abusers. *Ann Intern Med*. 1987;106: 823-828.
135. Samet JH, et al. Hospitalization decision in febrile intravenous drug users. *Am J Med*. 1990;89:53-57.
136. Park DR, et al. The etiology of community-acquired pneumonia at an urban public hospital: influence of human immunodeficiency virus infection and initial severity of illness. *J Infect Dis*. 2001;184:268-277.
137. Jover F, et al. A comparative study of bacteremic and non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2008;19:15-21.
138. Casadevall A, et al. *Haemophilus influenzae* type b bacteremia in adults with AIDS and at risk for AIDS. *Am J Med*. 1992;92:587-590.
139. Polsky B, et al. Bacterial pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1986;104:38-41.
140. Schlamm HT, Yancovitz SR. Haemophilus influenzae pneumonia in young adults with AIDS, ARC, or risk of AIDS. *Am J Med*. 1989;86:11-14.
141. Witt DJ, Craven DE, McCabe WR. Bacterial infections in adult patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Am J Med*. 1987;82: 900-906.
142. Madeddu G, et al. Bacterial community acquired pneumonia in HIV-infected inpatients in the highly active antiretroviral therapy era. *Infection*. 2008;36:231-236.
143. Girardi E, et al. Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1772-1782.
144. Scholten JN, et al. Effectiveness of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected injection drug users in methadone programs. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1686-1692.
145. Masur H, Kaplan JE, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Recommendations of the U. S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med*. 2002;137:435-478.
146. Swaminathan S, et al. Two-step tuberculin skin testing in drug users. *J Addict Dis*. 2007;26:71-79.
147. Dewan PK, et al. Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay. *BMC Infect Dis*. 2006;6:47.
148. Shah SS, et al. Agreement between Mantoux skin testing and QuantiFERON-TB assay using dual mycobacterial antigens in current and former injection drug users. *Med Sci Monit*. 2006;12:MT11-MT16.
149. Sadaphal P, et al. Isoniazid preventive therapy, hepatitis C virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1687-1691.
150. Malotte CK, Hollingshead JR, Rhodes F. Monetary versus nonmonetary incentives for TB skin test reading among drug users. *Am J Prev Med*. 1999;16:182-188.
151. Lorvick J, et al. Incentives and accessibility: a pilot study to promote adherence to TB prophylaxis in a high-risk community. *J Urban Health*. 1999;76:461-467.
152. Campbell JV, et al. High prevalence of alcohol use among hepatitis C virus antibody positive injection drug users in three US cities. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81:259-265.
153. Berson A, et al. Hepatitis after intravenous buprenorphine misuse in heroin addicts. *J Hepatol*. 2001;34:346-350.
154. Herve S, et al. Acute hepatitis due to buprenorphine administration. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1033-1037.
155. Hagan H, et al. Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses. *Am J Epidemiol*. 1999;149:203-213.
156. Mansson AS, et al. Continued transmission of hepatitis B and C viruses, but no transmission of human immunodeficiency virus among intravenous drug users participating in a syringe/needle exchange program. *Scand J Infect Dis*. 2000;32:253-258.
157. Dubois-Arber F, Balthasasr H, Huissoud T, et al. Trends in drug consumption and risk of transmission of HIV and hepatitis C virus among injecting drug users in Switzerland, 1993-2006. *Euro Surveill*. 2008;13:pii:18881.
158. Schlicting EG, et al. Validity of injecting drug users' self report of hepatitis A, B. *C Clin Lab Sci*. 2003;16:99-106.
159. Kuo I, et al. Poor validity of self-reported hepatitis B virus infection and vaccination status among young drug users. *Clin Infect Dis*. 2004;38:587-590.
160. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Surveillance for acute viral hepatitis—United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. 2008;57:1-24.
161. Lum PJ, et al. Hepatitis B virus infection and immunization status in a new generation of injection drug users in San Francisco. *J Viral Hepat*. 2008;15:229-236.
162. Lemberg BD, Shaw-Stiffel TA. Hepatic disease in injection drug users. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:667-679.
163. Murrill CS, et al. Age-specific seroprevalence of HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among injection drug users admitted to drug treatment in 6 US cities. *Am J Public Health*. 2002;92:385-387.
164. Davis GL, Hoofnagle JH. Reactivation of chronic type B hepatitis presenting as acute viral hepatitis. *Ann Intern Med*. 1985;102:762-765.
165. Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1984;86:230-235.
166. Thio CL. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. *Semin Liver Dis*. 2003;23:125-136.
167. Torbenson M, et al. High prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users. *Hepatology*. 2004;39:51-57.
168. Carey J, et al. Knowledge of hepatitis among active drug injectors at a syringe exchange program. *J Subst Abuse Treat*. 2005;29:47-53.
169. Baral S, et al. Vaccine immunogenicity in injecting drug users: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:667-674.
170. Hu Y, et al. Economic evaluation of delivering hepatitis B vaccine to injection drug users. *Am J Prev Med*. 2008;35: 25-32.
171. Quaglio G, et al. Isolated presence of antibody to hepatitis B core antigen in injection drug users: do they need to be vaccinated? *Clin Infect Dis*. 2001;32:E143-E144.
172. Hoofnagle JH, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007;45:1056-1075.
173. Strader DB, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-1171.
174. De Cock KM, et al. Delta hepatitis in the Los Angeles area: a report of 126 cases. *Ann Intern Med*. 1986;105:108-114.
175. Lettau LA, et al. Outbreak of severe hepatitis due to delta and hepatitis B viruses in parenteral drug abusers and their contacts. *N Engl J Med*. 1987;317:1256-1262.
176. Ponzetto A, et al. Hepatitis B markers in United States drug addicts with special emphasis on the delta hepatitis virus. *Hepatology*. 1984;4:1111-1115.
177. Smith HM, et al. Hepatitis B and delta virus infection among "at risk" populations in south east London. *J Epidemiol Community Health*. 1992;46:144-147.
178. Bialek SR, et al. Risk factors for hepatitis B in an outbreak of hepatitis B and D among injection drug users. *J Urban Health*. 2005;82:468-478.
179. Shattock AG, et al. Epidemic hepatitis B with delta-antigenaemia among Dublin drug-abusers. *Ir J Med Sci*. 1982;151:334-338.
180. Bonino F, Smedile A. Delta agent (type D) hepatitis. *Semin Liver Dis*. 1986;6:28-33.
181. Amon JJ, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among injection drug users in the United States, 1994-2004. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1852-1858.
182. Resti M, et al. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis*. 2002;185:567-572.
183. Miller CL, et al. Opportunities for prevention: hepatitis C prevalence and incidence in a cohort of young injection drug users. *Hepatology*. 2002;36:737-742.
184. Hahn JA, et al. Hepatitis C virus seroconversion among young injection drug users: relationships and risks. *J Infect Dis*. 2002;186:1558-1564.
185. Hagan H, Thiede H, Des Jarlais DC. Hepatitis C virus infection among injection drug users: survival analysis of time to seroconversion. *Epidemiology*. 2004;15:543-549.
186. Thorpe L, et al. The multiperson use of non-syringe injection equipment and risk of hepatitis c infection in a cohort of young adult injection drug users, Chicago 1997-1999. *Ann Epidemiol*. 2000;10:472-473.
187. Phillips KT, Anderson BJ, Stein MD. Predictors of bacterial infections among HCV-negative injection drug users in Rhode Island. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008;34:203-210.
188. Grebely J, et al. Hepatitis C virus reinfection in injection drug users. *Hepatology*. 2006;44:1139-1145.
189. Mehta SH, et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet*. 2002;359:1478-1483.
190. Mizukoshi E, et al. Hepatitis C virus (HCV)-specific immune responses of long-term injection drug users frequently exposed to HCV. *J Infect Dis*. 2008;198:203-212.
191. Grebely J, et al. Current approaches to HCV infection in current and former injection drug users. *J Addict Dis*. 2008;27:25-35.
192. Grebely J, et al. Treatment uptake and outcomes among current and former injection drug users receiving directly observed therapy within a multidisciplinary group model for the treatment of hepatitis C virus infection. *Int J Drug Policy*. 2007;18:437-443.
193. Seal KH, et al. Hepatitis C treatment candidacy and outcomes among 4318 US veterans with chronic hepatitis C virus infection: does a history of injection drug use matter? *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:199-205.
194. Mehta SH, et al. Limited uptake of hepatitis C treatment among injection drug users. *J Community Health*. 2008;33: 126-133.
195. Anderson KB, Guest JL, Rimland D. Hepatitis C virus coinfection increases mortality in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: data from the HIV Atlanta VA Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1507-1513.
196. Villano SA, et al. Hepatitis A among homosexual men and injection drug users: more evidence for vaccination. *Clin Infect Dis*. 1997;25:726-728.
197. Wells R, et al. Hepatitis A prevalence among injection drug users. *Clin Lab Sci*. 2006;19:12-17.
198. Vento S, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;338:286-290.
199. Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol*. 1995;90:201-205.
200. Nallathambi MN, et al. Pyogenic splenic abscess in intravenous drug addiction. *Am Surg*. 1987;53:342-346.
201. Dettmeyer R, Schlamann M, Madea B. Cocaine-associated abscesses with lethal sepsis after splenic infarction in an 17-year-old woman. *Forensic Sci Int*. 2004;140:21-23.
202. Fry DE, Richardson JD, Flint LM. Occult splenic abscess: an unrecognized complication of heroin abuse. *Surgery*. 1978;84:650-654.
203. Chun CH, et al. Splenic abscess. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59:50-65.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

204. Sastre J, et al. Splenic abscess due to *Fusobacterium necrophorum*. *Rev Infect Dis*. 1991;13:1249-1250.
205. Soriano V, et al. Multifocal splenic abscesses caused by *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected drug users. *AIDS*. 1991;5:901-902.
206. Tung CC, Chen FC, Lo CJ. Splenic abscess: an easily overlooked disease? *Am Surg*. 2006;72:322-325.
207. Carbonell AM, et al. Laparoscopic splenectomy for splenic abscess. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2004;14: 289-291.
208. Kang M, et al. Image guided percutaneous splenic interventions. *Eur J Radiol*. 2007;64:140-146.
209. Zerem E, Bergsland J. Ultrasound guided percutaneous treatment for splenic abscesses: The significance in treatment of critically ill patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12: 7341-7345.
210. Adler CH, Stern MB, Brooks ML. Parkinsonism secondary to bilateral striatal fungal abscesses. *Mov Disord*. 1989;4:333-337.
211. Tunkel AR, Pradhan SK. Central nervous system infections in injection drug users. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16: 589-605.
212. Garvey GJ, Neu HC. Infective endocarditis—an evolving disease. A review of endocarditis at the Columbia-Presbyterian Medical Center, 1968-1973. *Medicine (Baltimore)*. 1978;57: 105-127.
213. Roberts WC, Buchbinder NA. Right-sided valvular infective endocarditis. A clinicopathologic study of twelve necropsy patients. *Am J Med*. 1972;53:7-19.
214. Lerner PI. Neurologic complications of infective endocarditis. *Med Clin North Am*. 1985;69:385-398.
215. Gilroy J, Andaya L, Thomas VJ. Intracranial mycotic aneurysms and subacute bacterial endocarditis in heroin addiction. *Neurology*. 1973;23:1193-1198.
216. Ross JS, et al. Intracranial aneurysms: evaluation by MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11:449-455.
217. Turtz AR, Yocom SS. Contemporary Approaches to the Management of Neurosurgical Complications of Infective Endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2001;3:337-346.
218. Frazee JG, Cahan LD, Winter J. Bacterial intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1980;53:633-641.
219. Abbott SP, et al. Fatal cerebral mycoses caused by the ascomycete *Chaetomium strumarium*. *J Clin Microbiol*. 1995;33: 2692-2698.
220. Hopkins RJ, et al. Cerebral mucormycosis associated with intravenous drug use: three case reports and review. *Clin Infect Dis*. 1994;19:1133-1137.
221. Blazquez R, et al. Nonsurgical cure of isolated cerebral mucormycosis in an intravenous drug user. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15:598-599.
222. Farrar DJ, et al. Tuberculous brain abscess in a patient with HIV infection: case report and review. *Am J Med*. 1997;102: 297-301.
223. Nussbaum ES, et al. Spinal epidural abscess: a report of 40 cases and review. *Surg Neurol*. 1992;38:225-231.
224. Fraimow HS, et al. *Salmonella* meningitis and infection with HIV. *AIDS*. 1990;4:1271-1273.
225. Koppel BS, et al. Epidural spinal infection in intravenous drug abusers. *Arch Neurol*. 1988;45:1331-1337.
226. Centers for Disease Control and Prevention. Tetanus among injecting-drug users—California, 1997. *JAMA*. 1998;279:987.
227. Centers for Disease Control and Prevention. Wound botulism—California, 1995. *JAMA*. 1996;275:95-96.
228. Passaro DJ, et al. Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users. *JAMA*. 1998;279:859-863.
229. Redmond J, Stritch M, Blaney P. Severe tetanus in a narcotic addict. *Ir Med J*. 1984;77:325-326.
230. Kim RW, Juzych MS, Eliott D. Ocular manifestations of injection drug use. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:607-622.
231. Aboltins CA, Allen P, Daffy JR. Fungal endophthalmitis in intravenous drug users injecting buprenorphine contaminated with oral *Candida* species. *Med J Aust*. 2005;182:427.
232. Albini TA, et al. Lemon juice and *Candida* endophthalmitis in crack-cocaine misuse. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:702-703.
233. Hariprasad SM, et al. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:871-878.
234. Narendran N, et al. Five-year retrospective review of guideline-based management of fungal endophthalmitis. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:525-532.
235. Young EJ, et al. Panophthalmitis due to *Bacillus cereus*. *Arch Intern Med*. 1980;140:559-560.
236. Trends in HIV/AIDS diagnoses—33 states , 2001-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005;54:1149-1153.
237. Santibanez SS, et al. Update and overview of practical epidemiologic aspects of HIV/AIDS among injection drug users in the United States. *J Urban Health*. 2006;83:86-100.
238. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) (UNAIDS), J.U.N.P.o.H.A., *2008 Report on the global AIDS epidemic*. <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008/Globalreport.asp> Accessed: 12/18/2008.
239. Cohn JA. HIV-1 infection in injection drug users. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:745-770.
240. Pollack HA, et al. The impact of needle exchange-based health services on emergency department use. *J Gen Intern Med*. 2002;17:341-348.
241. Neaigus A, et al. Greater drug injecting risk for HIV, HBV, and HCV infection in a city where syringe exchange and pharmacy syringe distribution are illegal. *J Urban Health*. 2008;85: 309-322.
242. Kerr T, et al. The role of safer injection facilities in the response to HIV/AIDS among injection drug users. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2007;4:158-164.
243. Kerr T, Montaner J, Wood E. Supervised injecting facilities: time for scale-up? *Lancet*. 2008;372:354-355.
244. Gowing L, et al. Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. CD004145.
245. Sullivan LE, et al. Buprenorphine/naloxone treatment in primary care is associated with decreased human immunodeficiency virus risk behaviors. *J Subst Abuse Treat*. 2008;35:87-92.
246. Pezzotti P, et al. Direct comparison of time to AIDS and infectious disease death between HIV seroconverter injection drug users in Italy and the United States: results from the ALIVE and ISS studies. AIDS Link to Intravenous Experiences. Italian Seroconversion Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999;20:275-282.
247. Poundstone KE, Chaisson RE, Moore RD. Differences in HIV disease progression by injection drug use and by sex in the era of highly active antiretroviral therapy. *Aids*. 2001;15:1115-1123.
248. Torian LV, et al. Risk factors for delayed initiation of medical care after diagnosis of human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med*. 2008;168:1181-1187.
249. Gutierrez F, et al. Patients' characteristics and clinical implications of suboptimal CD4 T-cell gains after 1 year of successful antiretroviral therapy. *Curr HIV Res*. 2008;6:100-107.
250. Dragsted UB, et al. Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a EuroSIDA study. *J Infect Dis*. 2004;190:148-155.
251. Wood E, et al. Highly active antiretroviral therapy and survival in HIV-infected injection drug users. *JAMA*. 2008;300: 550-554.
252. Bruce RD, Altice FL. Case series on the safe use of buprenorphine/naloxone in individuals with acute hepatitis C infection and abnormal hepatic liver transaminases. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007;33:869-874.
253. Kanno MB, Zenilman J. Sexually transmitted diseases in injection drug users. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:771-780.
254. Nelson KE, et al. Sexually transmitted diseases in a population of intravenous drug users: association with seropositivity to the human immunodeficiency virus (HIV). *J Infect Dis*. 1991;164:457-463.
255. Plitt SS, et al. Prevalence and correlates of *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis* infections, and bacterial vaginosis among a cohort of young injection drug users in Baltimore. *Maryland. Sex Transm Dis*. 2005;32:446-453.
256. Plitt SS, et al. Human papillomavirus seroprevalence among young male and female drug users. *Sex Transm Dis*. 2007;34: 676-680.
257. Arasteh K, Des Jarlais DC, Perlis TE. Alcohol and HIV sexual risk behaviors among injection drug users. *Drug Alcohol Depend*. 2008;95:54-61.
258. Rees V, et al. Association of alcohol consumption with HIV sex- and drug-risk behaviors among drug users. *J Subst Abuse Treat*. 2001;21:129-134.
259. Tyndall MW, et al. Risky sexual behaviours among injection drugs users with high HIV prevalence: implications for STD control. *Sex Transm Infect*. 2002;78(suppl 1):i170-i175.
260. Kapadia F, et al. Correlates of consistent condom use with main partners by partnership patterns among young adult male injection drug users from five US cities. *Drug Alcohol Depend*. 2007;91(Suppl 1):S56-S63.
261. Strathdee SA, et al. Correlates of injection drug use among female sex workers in two Mexico-U.S. border cities. *Drug Alcohol Depend*. 2008;92:132-140.
262. Bacon O, et al. Commercial sex work and risk of HIV infection among young drug-injecting men who have sex with men in San Francisco. *Sex Transm Dis*. 2006;33:228-234.
263. Deiss RG, et al. High-risk sexual and drug using behaviors among male injection drug users who have sex with men in two Mexico-US border cities. *Sex Transm Dis*. 2008;35: 243-249.
264. Lopez-Zetina J, et al. Predictors of syphilis seroreactivity and prevalence of HIV among street recruited injection drug users in Los Angeles County, 1994-6. *Sex Transm Infect*. 2000;76:462-469.
265. Fisher DG, et al. Reliability, sensitivity and specificity of self-report of HIV test results. *AIDS Care*. 2007;19:692-696.

317

Infecciones de las heridas quirúrgicas y profilaxis antimicrobiana

THOMAS R. TALBOT

En 1862, los ingeniosos experimentos de Luis Pasteur sobre la naturaleza de la putrefacción fueron aceptados de forma oficial por la Academia de Ciencias de París. Este reconocimiento marcó el final de una creencia sostenida durante mucho tiempo de que la exposición de material orgánico al aire condicionaba la generación espontánea de microorganismos y se establecieron de forma firme los conceptos de *sepsis* y *asepsia*. Tan sólo 3 años después, Joseph Lister demostró las increíbles implicaciones de la antisepsia en su práctica como cirujano ortopédico. Por primera vez en la historia conocida era posible realizar cirugías mayores con una expectativa razonable de cicatrización primaria de la herida y recuperación. La revolución antibiótica de la década de 1940 permitió avances esenciales en la prevención y control de la sepsis de las heridas, lo que facilitó la llegada de la actual era de la cirugía moderna muy tecnificada e invasiva y de resultados muy satisfactorios. Como destacan McDermott y Rogers[1], los grandes logros de la era antibiótica pueden guardar relación, a largo plazo, con su papel fundamental en la mejora de la cirugía moderna. De hecho, la cirugía tal y como se concibe en este momento sería imposible en un entorno en el cual la infección fuera probable o, en caso de producirse, no fuera susceptible de tratamiento.

A pesar del papel fundamental de la antisepsia y los antibióticos para el desarrollo de la cirugía moderna, la aplicación de estos descubrimientos en la práctica quirúrgica ha encontrado resistencias. En 1880, por ejemplo, William Halstead fue expulsado del quirófano por criticar el desprecio de un cirujano experto por las técnicas antisépticas. El uso precoz de los antibióticos como profilaxis durante las intervenciones quirúrgicas también fue puesto en duda y muchos académicos respetables aireaban con libertad su desaprobación frente a la profilaxis antibiótica en las cirugías limpias[2]. Durante algunos años se siguió dudando de la utilidad de los antibióticos profilácticos para prevenir las infecciones de la herida quirúrgica. No se consiguió un consenso favorable sobre su uso hasta que se establecieron dos conceptos sobre la profilaxis y la infección perioperatorias. En primer lugar, unos investigadores de Cincinnati y Boston demostraron que, a pesar de la aplicación de las técnicas asépticas convencionales, era posible aislar de forma habitual *Staphylococcus aureus* en el campo quirúrgico[3-5]. De este modo resultaba evidente que la técnica aséptica puede reducir la contaminación bacteriana del campo quirúrgico, pero no eliminarla. Por tanto, parecía plausible que los antibióticos perioperatorios pudieran complementar las técnicas asépticas para contener la contaminación inevitable de la herida quirúrgica.

El segundo hallazgo relevante implicaba al momento de administración del antibiótico profiláctico. Ya en 1946, Howes había descrito una correlación entre la mejoría de la infección y el intervalo transcurrido entre la contaminación de las heridas y la administración de los antibióticos[6]. Varios años después, Miles y cols.[7] y Burke[8] demostraron en un modelo de infección de las heridas en cobayas la notable brevedad de la «ventana» de la eficacia profiláctica. Observaron que la administración de los antibióticos poco tiempo antes o en el momento de la inoculación de bacterias en el tejido subcutáneo del cobaya conseguía una notable disminución del tamaño de la induración subsiguiente de la herida si se comparaba con animales que no habían recibido profilaxis antibiótica (fig. 317-1). Un retraso de la administración de los antibióticos de tan sólo 3-4 horas, hacía que las lesiones observadas alcanzasen un tamaño idéntico al de los animales que no recibieron profilaxis antibiótica alguna. Esto permitió relacionar los «fracasos» de la profilaxis antibiótica observados en estudios clínicos previos con una administración de los antibióticos preoperatorios en un momento inadecuado[9-11]. Aunque ha resultado difícil reproducir estas observaciones in vitro[12], la experiencia derivada de la práctica actual ha condicionado que, siempre que sea posible, la profilaxis antimicrobiana se administre de forma que exista una concentración tisular adecuada de antibióticos desde el momento de la incisión quirúrgica inicial hasta la sutura de la misma. La eficacia de los antibióticos profilácticos se ha confirmado para la práctica totalidad de las intervenciones quirúrgicas mayores con una amplia variedad de antibióticos cuando se ha procurado obtener unas concentraciones tisulares y séricas adecuadas de los mismos durante la intervención quirúrgica. Los antibióticos perioperatorios y las técnicas asépticas se han convertido en aspectos rutinarios en la práctica totalidad de las intervenciones quirúrgicas mayores.

A pesar de los esfuerzos para prevenir las infecciones de la herida quirúrgica (IHQ), esta complicación no es infrecuente. Aunque no se ha valorado de forma exacta la carga que representan las IHQ en EE.UU., el análisis de los datos del National Center for Health Statistics[13] y el National Healthcare Safety Network (NHSN)[14] sugiere que entre 250.000 y un millón de IHQ complican los alrededor de 26,6 millones de procedimientos quirúrgicos con ingreso hospitalario realizados cada año en EE.UU. Se ha estimado que la influencia de las IHQ en EE.UU. supone por sí sola un exceso de 3,7 millones de días de estancia hospitalaria, con un sobrecoste de 1.600 millones de dólares[15]. Un paciente que presenta durante el ingreso una IHQ tiene un riesgo de más del 60% superior de ingresar en la unidad de cuidados intensivos (UCI), un riesgo 15 veces superior de ser reingresado en el hospital durante los 30 días posteriores al alta y genera una hospitalización extra atribuible de 6,5 días, lo que supone un coste directo de 3.000 dólares adicionales por cada infección[16]. Se ha demostrado que las IHQ secundarias a *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) se asocian en especial a una mayor mortalidad cuando se comparan con las cepas sensibles a meticilina de este microorganismo[17].

Los recientes avances tecnológicos (p. ej., introducción de técnicas mínimamente invasivas) y la aparición de microorganismos resistentes a antibióticos (p. ej., SARM adquiridos en la comunidad [SARM-AC]) han supuesto retos adicionales en la prevención e identificación de las IHQ. Además, la prevención de las IHQ se ha convertido en un aspecto clave de la mejora de calidad quirúrgica y de los programas de pago por rendimiento, sobre todo gracias a la introducción de programas centrados en el cumplimiento de los principios básicos clave de la asistencia quirúrgica y la profilaxis antimicrobiana, como el proyecto SCIP (acrónimo inglés de Proyecto de mejora de la asistencia quirúrgica)[18] de los CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services), y esto ha puesto de manifiesto aspectos no resueltos relacionados con la profilaxis antibiótica (p. ej., posología de fármacos en pacientes obesos, momento específico de administración del antibiótico y papel de la profilaxis frente a SARM). Actualmente, casi 150 años después de los descubrimientos de Pasteur y Lister, aún queda mucho por aprender sobre la fisiopatología, prevención y vigilancia de las IHQ.

Principios de prevención y control

DETERMINANTES Y FISIOPATOLOGÍA

La aparición de una infección de la herida tras la cirugía viene condicionada por una compleja interacción entre los siguientes elementos: 1) aspectos relacionados con el paciente (p. ej., inmunidad del huésped, estado nutricional, presencia o ausencia de diabetes), 2) factores relacionados con el procedimiento (p. ej., implantación de cuerpos extraños, grado de traumatismo sobre los tejidos del huésped), 3) factores del microorganismo (adherencia a los tejidos e invasión) y 4) profilaxis antimicrobiana perioperatoria.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

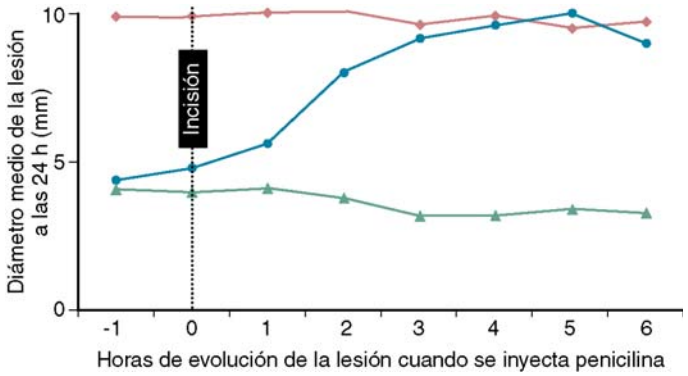


Figura 317-1 Relevancia del momento de administración del antibiótico. Relación entre el momento de administración del antibiótico y la eficacia de la profilaxis mostrada por el tamaño de la infección de la herida en un modelo de cobaya[8]. Los tamaños de las lesiones se midieron como el diámetro medio (mm) de la induración aparecida a las 24 horas de la inoculación intradérmica de *Staphylococcus aureus* (SA). La *línea roja* indica los animales inyectados con SA vivo que recibieron placebo, mientras que la *línea azul* se corresponde con los animales a los que se inyectó SA vivo, pero que recibieron penicilina. La *línea verde* indica los animales a los que se inyectó SA muerto.

TABLA 317-1 Clasificación de las heridas quirúrgicas en función del nivel de contaminación bacteriana

Clase I/herida limpia
Una herida quirúrgica no infectada en la cual no se encuentra inflamación y no se ha producido acceso a la vía respiratoria, alimentaria, genital o urinaria no infectada. Además, las heridas limpias se suturan de forma primaria y, en caso necesario, se drenan con un sistema de drenaje cerrado. Se deberían incluir las heridas quirúrgicas incisionales que se producen tras un traumatismo cerrado (no penetrante) dentro de este grupo si cumplen los criterios.
Clase II/herida limpia contaminada
Herida quirúrgica en la que se entra al aparato respiratorio, alimentario, genital o urinario en condiciones controladas y sin una contaminación fuera de la habitual. En concreto, se incluyen dentro de esta categoría las cirugías del árbol biliar, apéndice, vagina y orofaringe, siempre que no existan datos de infección o graves alteraciones en la técnica.
Clase III/herida contaminada
En esta categoría se deberían incluir las heridas abiertas accidentales recientes. Además, engloba las cirugías con graves alteraciones de la técnica estéril (p. ej., masaje cardíaco abierto) o diseminación evidente de material del tubo digestivo e incisiones en las que se encuentra inflamación aguda no purulenta.
Clase IV/herida sucia infectada
Heridas traumáticas antiguas en las que persiste tejido desvitalizado y aquéllas en las que existía una infección clínica o una perforación de una víscera. Esta definición sugiere que los microorganismos responsables de la infección postoperatoria estaban ya presentes en el campo quirúrgico antes de la intervención.

Adaptada de Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML y cols. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:250-278; quiz 279-280.

Especies y orígenes de las bacterias de las heridas

La contaminación bacteriana de la herida quirúrgica resulta inevitable. La técnica aséptica actual se ha relacionado con una reducción drástica de este fenómeno, pero no lo ha eliminado. Incluso en quirófanos dotados de sistemas de flujo laminar, se pueden aislar bacterias en las superficies de las heridas al poco tiempo de la intervención quirúrgica[19]. Desde hace décadas se conoce la importancia de la carga microbiana para determinar si la herida se infectará o no y es relevante incluso en la era de administración habitual de profilaxis antimicrobiana para la práctica totalidad de las cirugías mayores (fig. 317-2)[20]. Desde un punto de vista histórico, los cirujanos y epidemiólogos hospitalarios han estratificado las cirugías en función de la cantidad prevista de bacterias que se introducen en la herida quirúrgica durante la intervención (tabla 317-1). Aunque la intensidad de la inoculación bacteriana en la herida sigue teniendo cierto valor predictivo respecto al riesgo de desarrollar una infección de la herida, también los factores de riesgo relacionados con el huésped y con la intervención contribuyen en gran medida a este riesgo (tabla 317-2)[21]. Además de reconocer la relevancia que estos factores desempeñan en la patogenia de la IHQ, los nuevos índices predictivos usados para determinar el riesgo de infección en una herida quirúrgica concreta incorporan no sólo estas medidas de inoculación bacteriana, sino también factores de valoración de las enfermedades concurrentes de los pacientes y las características de las intervenciones que pueden condicionar un mayor riesgo de infección (v. Factores de riesgo).

Se han descrito numerosas especies como patógenos en las heridas y no se establece el origen del inóculo de forma certera en la mayor parte de las infecciones. La principal causa de infecciones de la incisión en las cirugías limpias es la propia flora endógena de la piel del paciente, con microorganismos grampositivos en general y especies de estafilococos

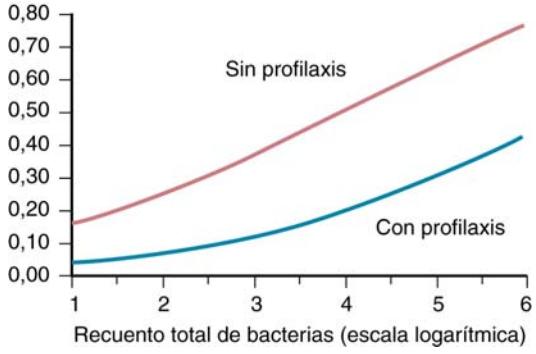


Figura 317-2 Infección de la herida y cuadro febril. Representación gráfica de la probabilidad de infección de la herida, morbilidad por fiebre o ambas en función del recuento total de bacterias en la herida quirúrgica en pacientes sometidas a una histerectomía abdominal. La administración de profilaxis antibiótica reduce el riesgo de infección o fiebre para un determinado nivel de contaminación bacteriana de la herida. Dicho de otro modo, la administración de profilaxis incrementa la cantidad del inóculo bacteriano necesario para provocar una infección. (*De Houang ET, Ahmet Z. Intraoperative wound contamination during abdominal hysterectomy.* J Hosp Infect. *1991;19:181-189. Copyright 1991, con autorización de The Hospital Infection Society*).

TABLA 317-2 Características seleccionadas de los pacientes e intervenciones que se asocian a un aumento del riesgo de infección de la herida quirúrgica

Factores del paciente	*Factores de la intervención*
Diabetes mellitus/hiperglucemia perioperatoria	Rasurado de la zona la noche previa a la intervención
Tabaquismo simultáneo	Uso de una maquinilla manual para el rasurado
Infección antigua en el momento de la cirugía	Mala preparación preoperatoria de la piel
Obesidad	Mala profilaxis antimicrobiana (fármaco, dosis o momento de administración inadecuados)
Malnutrición	No redosificar a tiempo los antibióticos en las intervenciones prolongadas
Hipoalbuminemia preoperatoria	Ventilación inadecuada del quirófano
Uso simultáneo de esteroides	Aumento del tránsito dentro del quirófano
Ingreso preoperatorio prolongado*	Mala técnica quirúrgica (hemostasia incorrecta, traumatismo tisular)
Antecedentes de radioterapia en la zona	Incumplimiento de la técnica estéril y la asepsia
Colonización por *S. aureus*	Hipotermia perioperatoria, hipoxia
	Uso inadecuado de la esterilización rápida del instrumental

*Es probable que sea un marcador indirecto de la gravedad de las enfermedades subyacentes y concurrentes.

Adaptada de Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML y cols. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:250-78; quiz 279-80.

TABLA 317-3 Principales patógenos en las infecciones de la herida quirúrgica

Patógeno	NHSN (2007) Porcentaje de infecciones*	Hospitales comunitarios DICON (2005) Porcentaje de infecciones†	Hospitales comunitarios DICON (2005) Prevalencia por cada 100 intervenciones
Staphylococcus aureus	30	33	0,37
SARM	N/D	17	0,2
SASM	N/D	15	0,17
Estafilococos coagulasa-negativos	14	11	0,13
Enterococcus spp.	11	8	0,09
Escherichia coli	10	6	0,06
Pseudomonas aeruginosa	6	4	0,05
Enterobacter spp.	4		
Streptococcus spp.		3	0,04
Klebsiella	4	4	0,04
Hongos (*Candida* spp.)	2	3	0,03
Anaerobios (*Bacteroides fragilis*, anaerobios grampositivos)		3	0,03
Acinetobacter spp.	1		
Otros	19		

*De un total de 7.025 cepas, según informe de la National Healthcare Safety Network (NHSN), enero de 2006 a octubre de 2007[22].

†De un total de 1.010 infecciones de la herida quirúrgica en un total de 89.302 intervenciones realizadas durante 2005 en 26 hospitales comunitarios dentro de la Duke Infection Control Outreach Network (DICON)[23].

N/D, no disponible.

(tabla 317-3)[22] en particular. Durante la pasada década parece haberse producido un cambio en la microbiología de las IHQ por la aparición de varios patógenos multirresistentes, sobre todo SARM-AC, según ha sugerido un trabajo de una extensa red de hospitales comunitarios en el que se observó una duplicación de la prevalencia de IHQ por SARM desde 2000 a 2005 (v. tabla 317-3)[23]. La colonización nasal del paciente por *S. aureus* es un factor de riesgo significativo para que se produzca una IHQ por este microorganismo, lo que supone un problema especial en algunas poblaciones de pacientes, como diabéticos y enfermos en hemodiálisis, que presentan tasas de colonización por *S. aureus* superiores al 50%. Un estudio sobre intervenciones quirúrgicas programadas de cirugía cardiotorácica, general, oncológica, ginecológica y neurocirugía demostró un incremento de más de cuatro veces del riesgo de IHQ por *S. aureus* en los pacientes colonizados frente a los que no lo estaban[24]. Las infecciones de las heridas por *S. aureus* y *S. epidermidis* también pueden aparecer de forma agregada, en ocasiones porque un cirujano o enfermero concreto está implicado en su transmisión. Las especies poco frecuentes o difíciles de cultivar, como las micobacterias no tuberculosas, *Nocardia* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma hominis* y *Propionibacterium acnes* también han causado en ocasiones infecciones de la herida quirúrgica.

Los métodos modernos de antisepsia pueden reducir, aunque no eliminar por completo, las bacterias asociadas a la piel de los pacientes quirúrgicos. Esta limitación se deriva, en parte, de la localización de hasta un 20% de las bacterias asociadas a la piel en los anejos cutáneos, como los folículos pilosos y las glándulas sebáceas (fig. 317-3)[25]. Dado que estas zonas se encuentran por debajo de la superficie de la piel, las bacterias que residen en ellas no se eliminan con la antisepsia tópica. El corte de estas estructuras cutáneas por la incisión quirúrgica puede trasladar las bacterias residentes del paciente hacia la profundidad de la herida y predisponer a la infección posterior.

En las intervenciones contaminadas, los patógenos de la herida suelen ser algunas de las especies bacterianas que constituyen la flora normal de la víscera a la que se accede durante la cirugía. Los patógenos entéricos gramnegativos y las bacterias anaerobias (p. ej., *Bacteroides fragilis*) son patógenos frecuentes tras las intervenciones en el colon y las infecciones polimicrobianas también son habituales en este contexto. Sin embargo, la infección por una especie determinada no se correlaciona de forma directa con su presencia cuantitativa en la flora normal, sino con los atributos de virulencia concretos de las bacterias.

Aunque se han descrito numerosas fuentes de contaminación bacteriana de las heridas quirúrgicas, es casi imposible identificar con certeza la fuente y vía de contaminación. Se cree que la inoculación directa de la flora endógena del paciente en el momento de la intervención es el mecanismo más frecuente, aunque sin duda existen otros. La transmisión por instrumental o material quirúrgico contaminado, la diseminación hematógena desde una infección preexistente a un foco distinto a la herida y la contaminación de la piel, las mucosas o la ropa del personal de quirófano, o una combinación de todo esto, se han implicado también como posible origen de la contaminación microbiana. Se han atribuido brotes de infección de las heridas por estreptococos del grupo A a portadores anales o vaginales de este microorganismo dentro del personal del quirófano[26,27], y la investigación epidemiológica de estos brotes ha indicado que se produjo una

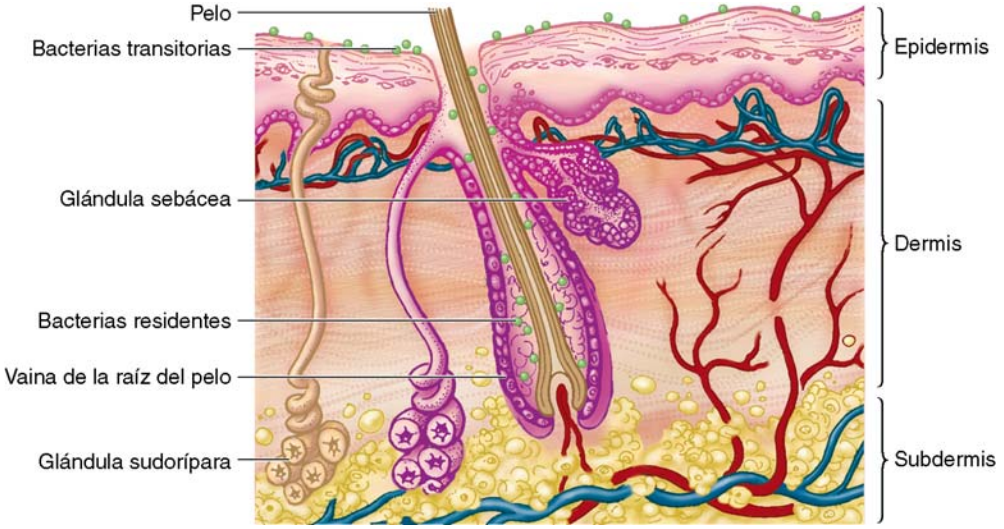


Figura 317-3 Diagrama de la piel. Diagrama esquemático de la piel que muestra la localización de las bacterias transitorias sobre la superficie cutánea, que se eliminan con facilidad, y las bacterias profundas residentes, que no se destruyen con antisépticos cutáneos. (*De Postlethwaite RW. Principles of operative surgery: Antisepsis, technique, sutures, and drains. En: Sabiston DC, ed.* Davis-Christopher Textbook of Surgery. *12.ª ed. Filadelfia: WB Saunders; 1981:322*).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

contaminación por vía aérea del campo quirúrgico. Se han atribuido infecciones, como osteomielitis y discitis por *Candida albicans* tras una laminectomía lumbar, al uso de uñas artificiales por parte del personal quirúrgico[28]. Estos microorganismos proliferaron entre las uñas naturales y artificiales, y quedaron así protegidos de la higiene manual convencional, convirtiéndose en una posible fuente de contaminación del campo quirúrgico. Muchos hospitales prohíben actualmente a su personal sanitario implicado en la asistencia directa del paciente usar uñas artificiales o naturales largas.

La importancia relativa de la siembra hematógena *(de dentro afuera)* de la herida quirúrgica no está clara. Se han encontrado datos a favor de esta vía de contaminación de la herida quirúrgica sobre todo en intervenciones para la implantación de dispositivos protésicos[23]; sin embargo, la publicación de casos de IHQ ligados al uso de propofol con contaminación extrínseca supone un sólido argumento epidemiológico a favor de este riesgo en otro tipo de intervenciones[29]. Además, aunque se suele aceptar que las válvulas y caderas protésicas tienen un riesgo durante un período de tiempo indefinido en el postoperatorio de contaminación e infección por vía hematógena, resulta difícil determinar con certeza si una infección postoperatoria tardía se relaciona con una siembra bacteriana intraoperatoria de la prótesis tras la cual se produce un prolongado período silente o si es realmente un fenómeno postoperatorio hematógeno. En un estudio aleatorizado controlado prospectivo sobre profilaxis antibiótica en la artroplastia total de cadera, Carlsson y cols. demostraron que las infecciones profundas de la herida aparecidas más de 2,5 años después de la intervención eran más frecuentes en los pacientes tratados con placebo que con cloxacilina (13,7% frente al 3,3%, respectivamente; $P < 0{,}05$)[30]. Estos datos sugieren con fuerza que las bacterias inoculadas en las heridas en el momento de la intervención pueden quedar en un estado quiescente dentro de las mismas durante años y esto condiciona que resulte casi imposible definir el origen exacto de una infección tardía de la herida. Si se puede producir una siembra hematógena tardía de una herida quirúrgica con o sin material protésico, parece razonable asumir que las heridas sean todavía más vulnerables a la siembra e infección secundaria en el postoperatorio inmediato. Durante este período, las incisiones quirúrgicas están hiperémicas por el traumatismo quirúrgico y todavía no se ha dispuesto de tiempo suficiente para que endotelicen las prótesis intravasculares. Además, es probable que el uso habitual de catéteres intravasculares permanentes aumente el riesgo de bacteriemia. Sin embargo, no se dispone de información para valorar la contribución relativa de la siembra hematógena intra o postoperatoria de la incisión quirúrgica.

Factores de virulencia de los principales patógenos de la herida

Infecciones de heridas limpias. La necesidad de inóculos grandes en los primeros modelos de infección de los tejidos blandos por *S. aureus* produjo una sensación errónea de que es necesaria la interacción cooperativa entre las bacterias para que se produzca la infección de la herida[7,8]. Los modelos posteriores con cuerpos extraños han demostrado unos valores de dosis infecciosa mediana (DI_{50}) inferiores a 100 unidades formadoras de colonias (UFC) para los implantes tisulares de politetrafluoroetileno (PTFE)[31], 10 UFC para los injertos vasculares de PTFE[32] e incluso de sólo 1 UFC en las microcuentas de dextrano[33]. Estos datos confirman la capacidad patógena incluso de una bacteria aislada para provocar una infección de la herida, siempre que se inocule en un nicho adecuado.

Se han analizado los determinantes de la virulencia de *S. aureus* durante décadas e incluyen una amplia gama de enzimas y toxinas con distintos efectos en el huésped. Se conoce mal cuáles de los factores de virulencia estafilocócica contribuyen al desarrollo de la infección de la herida. *S. aureus* y los estafilococos coagulasa-negativos se unen a diversas moléculas biológicas, como fibronectina, fibrinógeno, vitronectina, colágeno, laminina y trombospodina plaquetaria[34-36]. Los coágulos de sangre y el subendotelio son ricos en fibronectina y la adherencia a estos focos puede ser el primer paso de la patogenia de la infección de una herida quirúrgica limpia. Se ha demostrado que la administración de un fragmento recombinante de los dominios de unión a fibronectina de *S. aureus* inhibe la formación de abscesos y potencia los beneficios de la profilaxis con cefazolina en un modelo de infección de heridas en cobayas[37]. Cuando se encuentran en la herida, varias exoenzimas de los estafilococos pueden lesionar los tejidos del huésped, como la hialuronidasa, lipasa, proteasas, nucleasas y cuatro toxinas lesivas para la membrana[38]. En determinadas condiciones, la proteína A compite con las células fagocíticas por los receptores F_c, de forma que reduce la opsonización mediada por anticuerpos[39]. La coagulasa también puede interferir con la fagocitosis.

Infecciones de heridas contaminadas. Se ha aclarado el papel de los coliformes y anaerobios en la sepsis abdominal en un modelo en el cual se inserta una cápsula de gelatina que contiene un inóculo estandarizado de contenido cecal acumulado en la cavidad peritoneal de ratas[40,41]. La peritonitis aguda y la septicemia causada por los coliformes produjeron el fallecimiento rápido del 37% de los animales y todos los supervivientes presentaron abscesos que contenían anaerobios como microorganismos dominantes. El polisacárido capsular de *Bacteroides fragilis* induce la formación de abscesos y puede reducir la fagocitosis. En modelos experimentales, la vacunación frente al polisacárido capsular puede proteger frente a la formación de abscesos tras la inoculación de *B. fragilis* por un mecanismo dependiente de linfocitos T, salvo cuando existe un cuerpo extraño[42]. *B. fragilis* produce también diversas enzimas capaces de ocasionar lesiones tisulares, como fibrinolisina, condroitín sulfatasa, hialuronidasa y colagenasa.

Microentorno de la herida y efectos de la cirugía sobre la inmunidad

Gran parte de nuestros conocimientos acerca de la fisiopatología de la infección de la herida y la naturaleza de las heridas quirúrgicas proceden de modelos de investigación. Los primeros estudios que sugerían que la eficacia de los antibióticos para la prevención de la infección de la herida se limita a unas pocas horas tras la inoculación bacteriana indicaron que el microentorno de la herida no es estático[6,7]. Es probable que se produzcan modificaciones rápidas de los factores microbianos, como un cambio de un crecimiento exponencial a otro en fase estacionaria, con una reducción asociada de la sensibilidad bacteriana a los antibióticos y posiblemente la expresión de distintos factores de virulencia microbianos. Se deben producir también cambios relacionados con la herida, como una reducción gradual de la perfusión tisular y de la llegada de antibiótico en relación con el incremento de la presión oncótica tisular causado por efecto de los mediadores inflamatorios sobre la permeabilidad vascular.

Múltiples mecanismos defensivos del huésped participan en la respuesta frente a las bacterias inoculadas en la herida quirúrgica. Es probable que las células efectoras principales sean los neutrófilos y los patógenos más frecuentes de las heridas son muy susceptibles a la destrucción por las especies reactivas del oxígeno. La opsonización mediante anticuerpos y complemento facilita la fagocitosis. Dye y Kapral[43] han descrito otro mecanismo de defensa del huésped frente a la formación de abscesos por *S. aureus*. Los homogenados de los abscesos resultan bactericidas frente a los estafilococos y esta actividad viene mediada por los 2-monoglicéridos y los ácidos grasos libres insaturados. La mayoría de las cepas de *S. aureus* producen enzimas metabolizadoras de ácidos grasos (FAME por su acrónimo inglés), que inactivan los lípidos bactericidas. Las cepas con deficiencias de estas enzimas son eliminadas con rapidez de los abscesos intraperitoneales en ratones, mientras que las cepas productoras de FAME son capaces de una supervivencia prolongada in vivo. La fosfolipasa A_2, presente en los exudados inflamatorios, tiene una poderosa actividad antiestafilocócica[44]. Se ha demostrado que los mecanismos inmunitarios dependientes de linfocitos T son relevantes en las infecciones por *B. fragilis*[42], pero aún se desconoce bien su relevancia contra otros patógenos frecuentes de las heridas.

Cuerpos extraños y traumatismo quirúrgico sobre los tejidos. Los estudios sobre la infección por *S. aureus* en la piel de voluntarios humanos realizados por Elek y Conen establecieron de forma concluyente que los cuerpos extraños potenciaban la infección de la herida[45]. Cuando se incorporaba material de sutura con un inóculo de estafilococos intradérmicos, el número de microorganismos necesarios para que apareciera una pústula cutánea se podía reducir 10.000 veces en comparación con las lesiones sin suturas (es decir, una reducción de 5×10^6 a 3×10^2 microorganismos en el inóculo). Estos investigadores llegaron a la conclusión de que «otras circunstancias pueden permitir

un crecimiento sin oposición de inóculos pequeños, incluidos los tejidos muy traumatizados, las quemaduras o los tejidos desvitalizados distales a las ligaduras vasculares. Esto puede explicar la idea quirúrgica tradicional de que una técnica quirúrgica poco cuidadosa predispone a las infecciones»[45]. Debido a que en las intervenciones quirúrgicas limpias y limpias contaminadas la inoculación cuantitativa de bacterias dentro de la herida es pequeña, la desvitalización tisular macroscópica o microscópica proporciona un nicho en el que puede crecer un inóculo bacteriano pequeño de una forma relativamente aislada de las defensas del huésped, algo que desempeña un papel destacado en la patogenia de las infecciones.

Los modelos de investigación han demostrado cómo influyen las variables técnicas de la intervención sobre el riesgo de infección. Parece que algunos materiales de sutura tienen un efecto adyuvante más significativo sobre las infecciones que otros[46]. Se discute si la aplicación del bisturí eléctrico, que puede lesionar los tejidos del huésped por transferencia de calor, contribuye a la infección o no[47,48]. En un sistema in vitro, los fibroblastos destruidos por un mecanismo térmico activan la vía alternativa del complemento, lo que culmina en una alteración de la actividad antibacteriana de los neutrófilos[49].

Efecto de las técnicas quirúrgicas sobre la inmunidad local y sistémica. Las intervenciones quirúrgicas provocan cambios sistémicos y locales en los mecanismos defensivos inmunitarios del huésped. La función de los neutrófilos y la capacidad de opsonización del suero se alteran. La actividad microbicida de los neutrófilos obtenidos tras la cirugía en pacientes sometidas a una histerectomía abdominal es un 25% inferior a de los neutrófilos de las mismas pacientes antes de la intervención y tarda 9 días en normalizarse[50]. La depleción de los factores opsonizantes en el entorno del absceso puede contribuir también a una reducción de la función bactericida de los neutrófilos[51].

Las intervenciones quirúrgicas mayores alteran las defensas del huésped por otros mecanismos. Los niveles de antígenos HLA-DR en la superficie de los monocitos circulantes de los pacientes se reducen tras una cirugía mayor[52]. Sin embargo, se ha demostrado que los defectos de la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citocinas tras una cirugía mayor se relacionan con la incapacidad de dichos linfocitos de responder a las señales mediadas por el receptor del linfocito T y del correceptor CD28, más que con problemas derivados de la presentación de antígenos por los monocitos y macrófagos[53]. La hipotermia perioperatoria causada por la alteración inducida por los anestésicos de la termorregulación y la exposición a las bajas temperaturas ambientales del quirófano también puede asociarse a la cirugía mayor. En presencia de esta hipotermia perioperatoria, los neutrófilos pueden presentar una menor quimiotaxis, una alteración de la ingesta de los estafilococos y una reducción de la producción de superóxido[54]. La hipotermia también estimula la vasoconstricción y reduce la presión tisular de oxígeno, lo que por sí mismo es un factor de riesgo para la IHQ[55]. Debido a estos riesgos, se han estudiado intervenciones para reducir la hipotermia y la hipoxia perioperatorias para tratar de prevenir las IHQ (v. Prevención).

Las transfusiones perioperatorias de sangre se han asociado a un aumento del riesgo de infecciones postoperatorias, incluidas las infecciones de la herida quirúrgica, lo que se ha atribuido a la inmunosupresión inducida por los leucocitos donados[56]. Se ha demostrado una reducción de la inmunidad celular y un aumento de las concentraciones de citocinas (receptor de interleucina [IL]-2, IL-6) en ratones y personas tras una transfusión[57]. Sin embargo, los ensayos clínicos de comparación entre las transfusiones convencionales de sangre completa o de hemoderivados sin la capa leucocitaria (que, a pesar de su nombre, siempre conservan algunos leucocitos del donante) con otros productos sin leucocitos o la administración de sangre alogénica frente a autóloga no han proporcionado una respuesta aceptada de forma global sobre el papel de las transfusiones en el desarrollo de las infecciones postoperatorias[58]. Los estudios que describen este posible efecto de la transfusión han recibido críticas por emplear definiciones no estandarizadas de los criterios de valoración, por no tener en consideración algunos factores de riesgo conocidos para las infecciones postoperatorias y por realizar exclusivamente análisis unifactoriales[58]. La transfusión de sangre podría ser sencillamente un marcador de enfermedades concurrentes del paciente no identificadas y se necesitan estudios con un diseño más riguroso antes de establecer conclusiones generales sobre la relevancia de las transfusiones de sangre en la infección de las heridas.

Durante una cirugía cardíaca el paciente puede estar expuesto a hipotermia, circulación extracorpórea y una hipotensión arterial relativa durante gran parte del procedimiento. La exposición de la sangre a la circulación extracorpórea agota el complemento sérico, determina la liberación sistémica de citocinas proinflamatorias e influye de forma adversa en la función de los neutrófilos[59-61]. Asimismo, la desnaturalización de las proteínas y la agregación de los quilomicrones pueden contribuir a la oclusión de los vasos de pequeño calibre y a la hipoxia tisular, además de superar la capacidad del sistema reticuloendotelial de eliminar los agentes infecciosos de la sangre[62]. Esto plantea la posibilidad de que los pacientes puedan mostrar una predisposición tras la circulación extracorpórea al desarrollo de infecciones por siembra hematógena de bacterias como consecuencia de una menor capacidad de eliminación por parte del sistema reticuloendotelial.

La liberación de citocinas en la herida quirúrgica puede tener un efecto protector frente a la infección. El pretratamiento de cámaras tisulares con factor de necrosis tumoral, administrado de forma directa o generado in vivo por la exposición a los componentes de la pared celular de los estafilococos, inhibió la formación de abscesos por un inóculo de *S. aureus,* que en condiciones normales provocaría infección en el 100% de los casos[63]. Asimismo, la administración de agentes fibrinolíticos previene la formación de abscesos en modelos de investigación[64], lo que concuerda con la hipótesis de que la adherencia de las bacterias a los exudados fibrinosos es un paso fundamental en la patogenia de la infección de la herida.

FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN DE LAS HERIDAS QUIRÚRGICAS

Factores del paciente

Diversos factores del huésped se han asociado a un incremento del riesgo de IHQ (v. tabla 317-2), incluidas las enfermedades concurrentes de base (p. ej., diabetes mellitus)[65], la malnutrición[66], la obesidad[67], los antecedentes de radioterapia sobre el lugar de la intervención[68] y el uso de inmunosupresores[69]. El tabaquismo puede provocar una IHQ debido a los efectos vasoconstrictores e inhibidores de la cicatrización de las heridas que tiene la nicotina[70]. Como se ha comentado antes, la colonización por *S. aureus* puede aumentar también el riesgo de desarrollar una IHQ por estafilococos.

Aunque la diabetes mellitus se ha señalado a menudo como un factor de riesgo para las IHQ, también pueden ser relevantes las fluctuaciones agudas del control de la glucemia. En un estudio prospectivo sobre 1.000 pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica, la hiperglucemia (glucemia >200 mg/dl) durante las 48 siguientes a la intervención se asoció a un incremento del riesgo de infección de la herida del 102%[71]. El riesgo aumentaba de forma progresiva al hacerlo la glucemia; sin embargo, el grado de control a largo plazo de la glucosa (medido por las concentraciones de hemoglobina glucosilada en el momento de la cirugía) no influyó sobre el riesgo de infección. Gracias a este estudio y otros similares, actualmente se considera que el control intensivo de la glucemia en el período perioperatorio es una práctica de prevención básica de las IHQ en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca[18].

El incremento de la edad de los pacientes adultos se ha descrito a menudo como factor de riesgo de las IHQ; sin embargo, se suelen plantear dudas sobre si la edad es tan sólo un marcador de enfermedades subyacentes o si la inmunosenescencia asociada al envejecimiento aumenta el riesgo de infección. Por el contrario, un estudio reciente en más de 72.000 pacientes quirúrgicos demostró que, tras ajustar el tipo de hospital, de intervención, la duración del ingreso, la clase de herida y la escala de la ASA (American Society of Anesthesiologists), el riesgo de IHQ se reducía al aumentar la edad (reducción del 1,1% por cada año de incremento de la edad del paciente)[72].

Factores de la intervención

Las características de la propia intervención pueden incrementar el riesgo de IHQ. Las infracciones de la técnica estéril durante la intervención, una preparación incompleta o ausente de la piel con sustancias antisépticas, una ventilación inadecuada del quirófano y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la utilización de la esterilización flash (es decir, urgente, inmediata) del instrumental quirúrgico[73] pueden contribuir al desarrollo de una IHQ. La tasa de contaminación de las bandejas del instrumental estéril se correlaciona con el tiempo que dichas bandejas permanecen expuestas sin cobertura[74]. El mayor tránsito dentro del quirófano puede aumentar la dispersión de las bacterias y la contaminación por vía aérea. En un estudio realizado sobre casi 3.000 intervenciones quirúrgicas, se observó un incremento casi al cuádruple de la frecuencia de IHQ en los casos quirúrgicos en los que sólo accedían al quirófano entre 0 y 8 personas frente a las cirugías en las que entraban más de 17[75]. Aunque este hallazgo no fue significativo en un análisis multifactorial, parece prudente minimizar el tránsito en el quirófano como parte de una buena práctica quirúrgica. El método de rasurado es relevante, porque el uso de una maquinilla manual (frente a una maquinilla eléctrica o la ausencia de rasurado) deja pequeñas microabrasiones alrededor de la herida quirúrgica en las que pueden existir bacterias. Por último, la ausencia de administración de antibióticos profilácticos apropiados (fármaco y dosis correctos, momento adecuado antes de la incisión) es un factor fundamental en el desarrollo de las IHQ (v. la descripción posterior en este capítulo).

Valoración del riesgo del paciente

Muchos factores de riesgo para el desarrollo de infecciones se interrelacionan, de forma que es probable que un paciente con un factor también presente otros. Se han diseñado métodos para valorar el riesgo individual de desarrollar una IHQ que tienen en cuenta los múltiples factores implicados en la patogenia de las infecciones de las heridas. Uno de estos índices, desarrollado y evaluado en más de 58.000 pacientes durante el estudio SENIC (Estudio sobre la eficacia del control de la infección nosocomial) de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), considera la valoración tradicional del grado de contaminación de la herida, además de tres factores de riesgo relacionados con el paciente y la intervención (tabla 317-4)[76]. Una cirugía abdominal, una duración de más de 2 horas y la existencia al alta de tres o más diagnósticos (como marcador indirecto para identificar al paciente complicado) fueron factores de riesgo independientes de infección de la herida. Su inclusión, junto con el sistema de clasificación tradicional de las heridas, permitió predecir el riesgo de infección de la herida unas dos veces mejor que el sistema de clasificación por separado.

Este modelo se ha modificado aún más, dando lugar al índice de riesgo NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) (v. tabla 317-4), que engloba las tres variables siguientes: 1) pacientes con una valoración ASA prequirúrgica de 3, 4 o 5; 2) operación clasificada como contaminada o sucia infectada, y 3) intervención que dura más de *T* horas, donde *T* se corresponde con el percentil 75 de la duración de esa intervención específica[77-79]. Se ha demostrado que la laparoscopia reduce la frecuencia de IHQ en algunas poblaciones quirúrgicas seleccionadas (todos los pacientes sometidos a una colecistectomía laparoscópica o una cirugía colónica con independencia del riesgo y los que no tienen factores de riesgo de infección [puntuación en la escala NNIS de 0] sometidos a una apendicectomía o cirugía gástrica por laparoscopia). Por este motivo, se ha incorporado la laparoscopia al índice NNIS en estos subgrupos de pacientes[14]. La valoración de riesgos mediante estos índices ha permitido descripciones estratificadas detalladas de las tasas de IHQ específicas para cada intervención que han aparecido durante la última década (tabla 317-5)[14]. A pesar de la mejor valoración de los riesgos que permiten estos índices, se han planteado ciertas críticas porque en algunas intervenciones, como la cesárea y distintas operaciones neuroquirúrgicas, el índice NNIS puede no estratificar de forma adecuada el riesgo[80]. Será preciso por tanto modificar todavía más las herramientas de valoración del riesgo de IHQ para poder estratificar de forma precisa el riesgo de infección posquirúrgica, sobre todo en esta nueva era de notificación pública y de comparación entre los centros de las tasas de infecciones.

TABLA 317-4 Índices para valorar el riesgo individual de desarrollar una infección de la herida quirúrgica[14,21,76]

Índice	*Puntuación*
SENIC (Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control)	
Duración de la cirugía >2 horas	1 punto
Intervención abdominal	1 punto
Intervención contaminada o sucia	1 punto
≥3 diagnósticos al alta	1 punto
NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance System)	
Puntuación en la escala ASA de 3, 4 o 5	1 punto
Intervención contaminada o sucia	1 punto
Duración de la intervención >*T* horas (percentil 75 de la intervención específica)	1 punto
Uso de laparoscopia*	Menos 1 punto

*El uso de laparoscopia reduce la tasa de infecciones de la herida quirúrgica en todos los pacientes (con independencia de otros factores de riesgo) sometidos a colecistectomía o cirugía de colon y en aquéllos sin otros factores de riesgo (escala NNIS = 0) sometidos a cirugía gástrica o apendicectomía. Por tanto, este criterio de valoración se debería aplicar a subgrupos seleccionados al valorar el riesgo de infección.

ASA, American Society of Anesthesiologists.

TABLA 317-5 Tasas de infecciones de la herida quirúrgica en función de la intervención y del grupo de riesgo según el índice NNIS, enero de 1992 a junio de 2004*

Tipo de intervención quirúrgica	Tasa de infecciones† (n.° de intervenciones) en función del índice de riesgo NNIS =				
	M (–1)‡	*0*	*1*	*2*	*3*
Cardíaca		0,70	1,50	2,21	
CDAC: exclusivamente torácica		0	2,19	3,72	
CDAC: torácica y sitio donante		1,25	3,39	5,43	9,76
Cirugía torácica		0,42	0,99	2,47	
Apendicectomía (abierta)		1,31	2,55	4,85	
Apendicectomía (laparoscopia)§		0,67			
Cirugía gástrica (abierta)		2,58	4,69	8,34	
Cirugía gástrica (laparoscopia)§		0,68			
Colecistectomía	0,45	0,68	1,78	3,27	5,68
Cirugía de colon	3,98		5,66	8,54	11,25
Cirugía del intestino delgado		4,97	7,11	8,63	11,60
Laparotomía		1,71	3,08	4,71	7,19
Prostatectomía		0,81	2,05		
Genitourinaria distinta de la prostatectomía/nefrectomía		0,36	0,85	2,92	
Cirugía de cabeza y cuello		2,27	5,3	12,5	
Herniorrafía		0,81	2,14	4,53	
Mastectomía		1,74	2,20	3,42	
Craneotomía		0,91	1,72	2,40	
Derivación ventricular		4,42	5,36		
Cesárea		2,71	4,14	7,53	
Histerectomía abdominal		1,36	2,32	5,17	
Histerectomía vaginal		1,31			
Amputación de un miembro		3,50			
Reducción abierta de una fractura		0,79	1,41	2,81	4,97
Trasplante de órganos		4,63		13,71	26
Prótesis de cadera		0,86	1,65	2,52	
Prótesis de rodilla		0,88	1,28	2,26	
Laminectomía		0,88	1,35	2,46	
Artrodesis vertebral		1,04	2,64	6,35	
Cirugía vascular		0,90	1,72	4,34	

*Notificada por el National Nosocomial Infections Surveillance System[14]. Las frecuencias de infecciones de la herida quirúrgica que se agruparon dentro de índices de riesgo adyacentes sin diferencias significativas se unificaron.

†Por 100 cirugías.

‡Para la colecistectomía y la cirugía de colon se resta 1 punto de la escala de riesgo NNIS cuando se emplea un laparoscopio. Cuando no existen factores de riesgo y se emplea un laparoscopio, la escala se designa «M» o –1.

§Se ha observado que el uso de la laparoscopia sólo reduce la frecuencia de infecciones de la herida quirúrgica (IHQ) en pacientes con un índice de riesgo NNIS de 0; la frecuencia de IHQ en los pacientes sometidos a apendicectomía o cirugía gástrica laparoscópica con un índice de riesgo NNIS de 1 o superior es parecida a la encontrada en las intervenciones abiertas.

CDAC, cirugía de derivación arterial coronaria.

Prevención

Aunque sea un objetivo admirable, la percepción cada vez más observada de que todas las IHQ son prevenibles es poco realista e incorrecta, dada la existencia de los múltiples factores de riesgo descritos antes, que son en gran parte inalterables (como las enfermedades concurrentes del paciente o la obesidad). Sin embargo, y dicho lo anterior, el objetivo debería ser eliminar todas las infecciones susceptibles de prevención mediante la aplicación de procedimientos basados en la evidencia. A partir de las ideas sobre la patogenia de la infección de las heridas y los factores de riesgo descritos antes, se ha puesto en práctica una serie de intervenciones durante el último siglo para reducir el riesgo de IHQ. Estas intervenciones se pueden agrupar en dos categorías fundamentales (tabla 317-6). La primera línea de defensa implica medidas que reducen la inoculación de bacterias en la herida quirúrgica. Entre ellas destacan algunos rituales familiares, como la aplicación de antisépticos sobre la piel del paciente, el lavado de manos y el uso de guantes por parte del cirujano, el empleo de paños estériles, el cumplimiento estricto de una técnica estéril, el control del flujo de aire y la utilización de batas, gorros y mascarillas estériles por parte del personal de quirófano.

Los esfuerzos para reducir la colonización del paciente por estafilococos también pueden resultar beneficiosos. En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, se observó que la aplicación de mupirocina a las narinas de los pacientes sometidos a una intervención programada cardiotorácica, neuroquirúrgica, oncológica, ginecológica o de cirugía general desde el día previo a la intervención y durante 5 días consecutivos reducía la frecuencia de infecciones nosocomiales por *S. aureus* del 7,7% al 4% en los pacientes portadores nasales de este microorganismo en el preoperatorio. Sin embargo, las tasas de infecciones nosocomiales y, de forma específica, de IHQ en todos los pacientes, con independencia de la situación de portador de *S. aureus*, no se redujo por el uso de mupirocina[24]. Las duchas preoperatorias con una solución de clorhexidina suprimen la colonización bacteriana de la piel; sin embargo, en un metaanálisis de seis ensayos clínicos con más de 10.000 pacientes no se encontró que estas duchas con clorhexidina influyeran de forma significativa en la tasa de IHQ[81]. Estos hallazgos se pueden deber a la eliminación de la clorhexidina durante la ducha o poco después de la misma, lo que puede disminuir el beneficio de este compuesto de destrucción bacteriana prolongada.

Para la depilación preoperatoria se prefieren métodos que no provoquen microabrasiones, como maquinillas eléctricas o cremas depilatorias[82]. Esta recomendación se apoya en un gran ensayo aleatorizado con 1.013 pacientes en el que se observaron IHQ en un 3,2% de los pacientes después del rasurado con maquinilla eléctrica la misma mañana de la intervención, en comparación con un 10% en los que se rasuraron con una maquinilla eléctrica el mismo día[83]. Aunque algunas recomendaciones plantean no depilar a los pacientes[21], existen pocos datos a favor de un mayor riesgo de infección de las heridas por depilar a los pacientes con maquinillas eléctricas o cremas depilatorias la mañana de la intervención en comparación con la ausencia de depilación[82]. La infección de lugares alejados del campo quirúrgico es un factor de riesgo de infección postoperatoria propio del huésped que se puede corregir antes de la intervención[84]. Se deberían retirar los drenajes y otros dispositivos intravasculares lo antes posible para evitar una siembra hematógena y directa de la herida quirúrgica.

El segundo gran grupo de medidas preventivas se dirige a mejorar la capacidad del huésped de contención y eliminación de las bacterias que hayan superado la primera línea de defensa y se hayan inoculado en la herida. La mayor parte de los expertos ha destacado que el factor principal para la prevención de las infecciones de las heridas es la técnica quirúrgica. Una manipulación cuidadosa de los tejidos, evitar los espacios muertos, los tejidos desvitalizados y los hematomas, así como una aproximación cuidadosa de los planos titulares, se consideran fundamentales para mantener la incisión sin infección. Una buena técnica quirúrgica, junto con la reducción de la hipotermia y el uso de vasoconstrictores, ayuda a mejorar la perfusión y oxigenación de los tejidos, de forma que aumenta la llegada y actividad de los neutrófilos. La profilaxis antibiótica es otro componente fundamental de la prevención de las IHQ, que se pone de relieve en detalle más adelante en este capítulo.

En la cirugía colorrectal, las medidas activas orientadas a mantener la normotermia durante la cirugía se han asociado a una reducción de las IHQ en comparación con pacientes que sufrieron una hipotermia perioperatoria leve, como es habitual[85]. Sin embargo, no está claro el papel de la prevención de la hipoxia. En los pacientes de cirugía colorrectal, la administración de oxígeno suplementario (fracción de oxígeno inspirado [F_{IO_2}] del 80%) redujo de forma significativa la frecuencia de IHQ (5,2% frente al 11,2% en los pacientes tratados con F_{IO_2} del 30%)[86]. Un segundo ensayo clínico aleatorizado y con doble enmascaramiento de pacientes sometidos a una cirugía abdominal mayor asignó de forma aleatorizada a los pacientes para recibir una F_{IO_2} intraoperatoria del 80% o el 35%; sin embargo, en este estudio se observó que la incidencia de infección era significativamente *mayor* en los pacientes que recibieron la concentración de oxígeno más elevada (25% en el grupo de F_{IO_2} del 80% frente al 11,3% en el grupo de F_{IO_2} del 35%)[87]. En un tercer estudio, realizado también en pacientes sometidos a cirugía colorrectal, se observó una reducción del riesgo de IHQ cuando se empleó una F_{IO_2} del 80% (14,9% frente al 24,4% en el grupo que recibió una F_{IO_2} del 30%)[88]. El análisis de los datos combinados de estos tres estudios indica una reducción relativa del riesgo de IHQ del 24% cuando se emplea una F_{IO_2} del 80%[89]. Aunque esta diferencia no muestra significación estadística, estos datos, junto con los fundamentos fisiopatológicos para la prevención de la hipoxia en la herida quirúrgica, sugieren que el uso de oxígeno suplementario podría resultar beneficioso.

Un control intensivo de la glucosa mediante la infusión continua de insulina (ICI) dirigida a mantener la glucemia por debajo de 200 mg/dl durante el período perioperatorio (que debe durar hasta el segundo día postoperatorio) reduce las IHQ en los pacientes sometidos a una

TABLA 317-6 Maniobras intervencionistas con eficacia terapéutica demostrada o teórica para reducir el riesgo de infección de la herida quirúrgica

Maniobras para reducir la inoculación de bacterias en la herida

Factores preoperatorios

- Evitar el uso preoperatorio de antibióticos (salvo la profilaxis quirúrgica)
- Minimizar la duración de la hospitalización preoperatoria
- Tratar los focos de infección alejados
- Evitar el rasurado o el uso de maquinillas de afeitar en la herida quirúrgica
- Retrasar el rasurado de la herida quirúrgica hasta el momento de la cirugía y realizarla (*sólo* si fuera necesario) con maquinillas eléctricas o cremas depilatorias
- Asegurarse de administrar a tiempo una dosis adecuada de antibióticos profilácticos
- Plantear la eliminación de los portadores nasales de *Staphylococcus aureus* con técnicas de descolonización

Factores intra y postoperatorios

- Preparar con cuidado la piel del paciente mediante una solución que contenga povidona yodada o clorhexidina
- Seguir de forma rigurosa las técnicas asépticas sistemáticas
- Aislar las superficies quirúrgicas limpias de las contaminadas (p. ej., cambio de los guantes y el instrumental empleado para obtener el injerto de vena safena antes de empezar a trabajar en el campo intratorácico)
- Mantener un flujo alto de aire filtrado
- Plantear el uso de flujo laminar ambiental
- Administrar una nueva dosis de antibióticos profilácticos en las intervenciones prolongadas
- Minimizar el tránsito de personas en el quirófano
- Minimizar la esterilización urgente del instrumental quirúrgico
- Minimizar el uso de drenajes
- Colocar los drenajes, si son necesarios, en otra incisión distinta

Maniobras para mejorar la contención de las bacterias contaminantes en el huésped

Factores preoperatorios

- Resolver la malnutrición o la obesidad
- Dejar de fumar
- Maximizar el control de la diabetes

Factores intra y postoperatorios

- Reducir el espacio muerto, el tejido desvitalizado y los hematomas
- Plantear la administración de oxígeno complementario
- Mantener la normotermia perioperatoria
- Mantener una hidratación y nutrición adecuadas
- Identificar y reducir la hiperglucemia (en las 48 horas posteriores a la intervención)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cirugía cardíaca[90]. En un estudio comparativo con más de 2.400 pacientes diabéticos, el control intensivo de la glucosa mediante ICI consiguió reducir la incidencia de infecciones profundas de la herida quirúrgica en pacientes diabéticos sometidos a cirugía cardíaca del 2% al 0,8% ($P = 0{,}01$)[91]. Aunque sólo se ha evaluado en pacientes de cirugía cardíaca, los efectos fisiopatológicos de la hiperglucemia sobre la cicatrización de las heridas y la función inmunitaria no deberían ser muy distintos en otros pacientes. Por tanto, yo considero que los beneficios del control estricto de la glucosa en la prevención de las IHQ se deberían encontrar también en otros tipos de cirugías. La corrección de la malnutrición también puede reducir el riesgo de infecciones postoperatorias[92]. Por el contrario, los estudios acerca de los mecanismos de modificación directa del sistema inmunitario del huésped (administración de factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos[93], uso exclusivo de transfusiones de sangre autóloga[56] o administración de antagonistas del receptor de la histamina de tipo 2 [H_2][94]) están todavía en una fase demasiado preliminar o no son concluyentes para poder establecer recomendaciones en la práctica clínica.

PROFILAXIS PERIOPERATORIA ANTIBIÓTICA

La interacción in vivo entre las bacterias inoculadas y los antibióticos administrados de forma profiláctica es uno de los factores fundamentales a la hora de determinar la evolución de la herida. Por ejemplo, cuando no se emplea profilaxis antibiótica, el riesgo descrito de desarrollar una IHQ por *S. aureus* tras una cirugía cardíaca es del 21-44%[95,96], una incidencia que se aproxima a la frecuencia de colonización cutánea o nasal por este microorganismo. En los últimos 20 años se ha establecido de forma clara la eficacia de la profilaxis antibiótica en la cirugía limpia. El principio rector de la profilaxis con antibióticos sistémicos es la creencia de que los antibióticos en los tejidos del huésped pueden aumentar los mecanismos de defensa inmunitaria naturales y ayudar a destruir las bacterias que se inoculan en la herida. Los fundamentos para la administración de antibióticos orales en la cirugía de colon son distintos, dado que aunque algunos fármacos se absorben a nivel sistémico y pueden penetrar en los tejidos del huésped (p. ej., eritromicina y metronidazol, pero no la neomicina), el principal objetivo en este caso es reducir los posibles patógenos de la flora intestinal normal en el momento de la intervención. La profilaxis oral se suele asociar a una preparación mecánica del intestino para reducir la flora colónica.

Se debe hacer todo lo posible para mantener unas concentraciones adecuadas de antibióticos, por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los patógenos de interés durante toda la cirugía (fig. 317-4). Aunque las cirugías prolongadas se asocian a una frecuencia mayor de infecciones, no está claro si este aumento del riesgo es inevitable o se puede explicar por la mayor probabilidad de que las concentraciones tisulares de los antibióticos sean bajas o indetectables durante estas intervenciones largas. En concreto, para las intervenciones cardiotorácicas, la circulación extracorpórea puede reducir de forma espectacular las concentraciones de vancomicina sérica como consecuencia de alteraciones de la eliminación del fármaco y su volumen de distribución, y esto puede incrementar el riesgo de infección de la herida[97]. Por el contrario, las concentraciones de cefalosporinas suelen reducirse de forma más lenta durante los períodos de circulación extracorpórea. Por tanto, comprender la farmacocinética de los distintos antibióticos empleados para la profilaxis perioperatoria resulta fundamental para garantizar unas concentraciones adecuadas de antibióticos en la herida quirúrgica durante toda la intervención.

La eficacia de la profilaxis perioperatoria para la prevención de la IHQ tras muchas intervenciones quirúrgicas es indudable. Muchos investigadores han demostrado los beneficios de la administración precoz de antibióticos en distintos modelos animales, diferentes patógenos y distintos antibióticos, pero además se ha confirmado la eficacia de los antibióticos perioperatorios en cientos de ensayos clínicos. A pesar de todo, siguen existiendo dudas sobre la elección, la frecuencia y la duración óptimas de la profilaxis antibiótica perioperatoria.

Profilaxis antibiótica: selección y posología del fármaco

Los CDC recomiendan emplear profilaxis antibiótica en todas las intervenciones limpias contaminadas y algunas limpias (p. ej., aquéllas en las que se va a colocar una prótesis intravascular o articular y en las que una IHQ de la incisión o de un espacio/órgano pudiera tener un riesgo catastrófico)[21]. Para las intervenciones sucias o contaminadas no se suele necesitar una profilaxis antimicrobiana específica, dado que estos pacientes suelen recibir ya antibióticos dirigidos frente a una infección establecida; sin embargo, si este tratamiento no cubre de forma adecuada todos los patógenos de interés, se debería plantear la administración de una profilaxis adicional (p. ej., para intervenciones con una incidencia elevada de IHQ por SARM se debería plantear la administración de vancomicina si la pauta terapéutica no cubre estos microorganismos). Sin embargo, la indicación de la profilaxis antibiótica para todas las intervenciones limpias está menos clara. En algunas intervenciones limpias y mínimamente invasivas con un riesgo bajo de IHQ, el beneficio de la profilaxis puede verse superado por los posibles riesgos del tratamiento antibiótico. Además, los ensayos clínicos aleatorizados con potencia suficiente sobre la profilaxis antibiótica para estas intervenciones son limitados, porque se necesitarían tamaños muestrales muy grandes para demostrar una reducción significativa de las IHQ[98].

Las claves para seleccionar la pauta antibiótica profiláctica adecuada incluyen la cobertura de la flora endógena esperada en la herida quirúrgica (tabla 317-7), la valoración de las alergias de los pacientes y los costes de los antibióticos, el conocimiento de la ecología de los patógenos de las heridas nosocomiales en cada centro, tener en cuenta la penetración de los antibióticos en el tejido concreto de la herida quirúrgica y garantizar una posología y administración adecuadas de los antibióticos. A partir de estudios prospectivos sobre la profilaxis antibiótica, se han recomendado pautas profilácticas para una amplia gama de intervenciones quirúrgicas (tabla 317-8)[99-103] y se han utilizado muchas combinaciones aceptables de antibióticos profilácticos. Aunque sólo algunas de estas pautas se han valorado en ensayos clínicos controlados, otros fármacos con una cobertura antimicrobiana

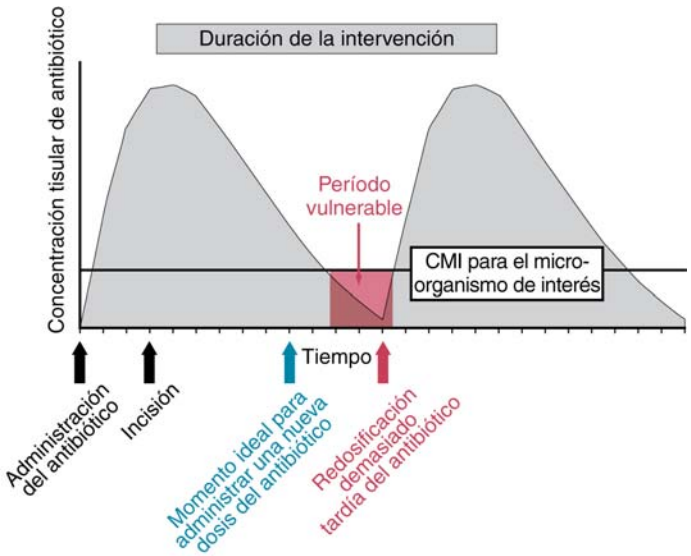


Figura 317-4 Concentración tisular del antibiótico a lo largo del tiempo. Dinámica de la concentración tisular de antibiótico durante una intervención. Tras una dosis inicial de antibiótico (que se marca en el extremo izquierdo del eje x), las concentraciones tisulares alcanzan el máximo con rapidez y luego disminuyen a lo largo del tiempo. Como se muestra, el objetivo de la profilaxis antibiótica es mantener concentraciones tisulares por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para los patógenos concretos de interés en el momento de la incisión y durante toda la intervención. En las intervenciones prolongadas se debe administrar una nueva dosis para prevenir un período con concentraciones tisulares inferiores a la CMI *(flecha azul)*. La falta de redosificación de los antibióticos en el momento adecuado *(flecha roja)* puede determinar un período durante el cual la herida resulta vulnerable.

TABLA 317-7 Flora microbiológica típica en las heridas quirúrgicas de distintas intervenciones

Operación	*Patógenos probables**
Colocación de cualquier tipo de injertos, prótesis o implantes	*Staphylococcus aureus,* ECN
Cardíaca	*S. aureus,* ECN
Neurocirugía	*S. aureus,* ECN
Mama	*S. aureus,* ECN, estreptococos
Oftalmológica	*S. aureus,* ECN, estreptococos, BGN
Ortopédica	*S. aureus,* ECN, estreptococos, BGN
Torácica no cardíaca	*S. aureus,* ECN, *Streptococcus pneumoniae,* BGN
Vascular	*S. aureus,* ECN
Apendicectomía	BGN, anaerobios
Vía biliar	BGN, anaerobios
Colorrectal	BGN, anaerobios
Gastroduodenal	BGN, estreptococos, anaerobios orofaríngeos
Cabeza y cuello (con incisión de la mucosa orofaríngea)	*S. aureus,* estreptococos, anaerobios orofaríngeos
Obstétrica y ginecológica	BGN, enterococos, estreptococos del grupo B, anaerobios
Urológica	BGN

*Los estafilococos se asocian a infecciones de la herida quirúrgica después de todos los tipos de intervenciones.

BGN, bacilos gramnegativos; ECN, estafilococos coagulasa-negativos.

Adaptada de Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML y cols. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:250-78; quiz 279-80.

y penetración tisular parecidas deberían aportar una protección similar, siempre que se cumplan las recomendaciones sobre las dosis.

Dado su espectro antibacteriano y la baja incidencia de alergias y efectos secundarios, las cefalosporinas se han considerado tradicionalmente los fármacos de elección para la inmensa mayoría de los procedimientos. Incluso en intervenciones limpias contaminadas, como la histerectomía y la colecistectomía, en las cuales se suelen recomendar cefalosporinas con una actividad aumentada in vitro frente a las bacterias anaerobias, la mayor parte de los estudios clínicos indica que la eficacia profiláctica de la cefazolina es similar. En las intervenciones en las que esté justificada la cobertura de anaerobios (p. ej., parte distal del tubo digestivo, cirugía mayor de cabeza y cuello, intervenciones biliares y ginecológicas), añadir metronidazol o emplear cefalosporinas de segunda generación con actividad frente a los anaerobios (p. ej., cefoxitina) se considera una selección profiláctica adecuada[21].

No se debería asumir que las cefalosporinas van a seguir siendo los fármacos profilácticos de elección. Se ha demostrado que las distintas clases de antibióticos muestran notables diferencias en cuanto a la actividad frente a las bacterias en la fase estacionaria de su crecimiento, efecto postantibiótico, capacidad de difusión dentro de los tejidos desvitalizados o los coágulos de fibrina, resistencia a la degradación enzimática, actividad dentro de los abscesos y en la penetración y la actividad dentro de los neutrófilos, que pueden haber ingerido las bacterias en la herida, pero son incapaces de destruirlas. Cada una de estas variables puede influir sobre la eficacia de los fármacos empleados para la profilaxis y es probable que las pautas profilácticas preferidas cambien con el tiempo en respuesta a un mejor conocimiento sobre la fisiopatología de las infecciones y la resistencia a los antibióticos de los patógenos de las heridas.

En concreto, la aparición de SARM-AC como causa de IHQ ha complicado el tema de la profilaxis antimicrobiana adcecuada[104]. Las recomendaciones actuales sugieren plantear la vancomicina como tratamiento y profilaxis empíricos ante la sospecha de una infección por estafilococos cuando la tasa de SARM en el centro sea alta; sin embargo, el umbral exacto a partir del cual se debería emplear vancomicina no se ha definido con claridad. La propuesta de emplear de forma habitual vancomicina como profilaxis quirúrgica es controvertida. En un ensayo clínico aleatorizado sobre 855 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se comparó el uso habitual de vancomicina frente a cefazolina como profilaxis y se observó que, aunque la tasa de IHQ por SARM era más alta en el grupo de cefazolina, los tratados con vancomicina mostraron una tasa mayor de IHQ por *S. aureus* sensibles a meticilina. Por tanto, no se encontraron diferencias significativas en la tasa global de IHQ entre ambos grupos[105]. En el análisis de una serie temporal

TABLA 317-8 Resumen de las recomendaciones de profilaxis antibiótica para las intervenciones quirúrgicas más frecuentes

Intervención	*Antibiótico*
Cardíaca (cirugía de prótesis valvular, CDAC, otras intervenciones a corazón abierto, colocación de marcapasos o desfibrilador automatizado)	Cefazolina 1-2 g Cefuroxima 1,5 g Vancomicina† 1 g
Colon	**Oral:** Tras una dieta y catarsis adecuadas: Sulfato de neomicina 1 g + eritromicina base 1 g orales a la 1 PM, 2 PM y 11 PM antes de una cirugía a las 8 AM Sulfato de neomicina 2 g + metronidazol 2 g a las 7 PM y 11 PM el día antes de una cirugía a las 8 AM **i.v.:** Cefoxitina 1-2 g Ampicilina/sulbactam 3 g Ertapenem 1 g Cefazolina 1-2 g + metronidazol 500 mg Cefuroxima 1,5 g + metronidazol 500 mg
Artroplastia total de cadera/rodilla	Cefazolina 1-2 g Cefuroxima 1,5 g Vancomicina† 1 g (Si se emplea un torniquete, los fármacos deberían infundirse antes de su insuflación)
Histerectomía	Cefazolina 1-2 g Cefoxitina 1-2 g Cefuroxima 1,5 g Ampicilina/sulbactam 3 g
Vascular	Cefazolina 1-2 g Cefuroxima 1,5 g Vancomicina† 1 g
Neuroquirúrgica (p. ej., craneotomía, derivación de LCR)	Cefazolina 1 g Vancomicina† 1 g
Momento de la dosis	La infusión se inicia 60 min (entre 60 y 120 min cuando se emplea vancomicina o una fluoroquinolona) antes de la incisión Se debe plantear una redosificación en las intervenciones prolongadas. Los intervalos recomendados son: Cefazolina: entre 3-5 h después de la primera dosis Cefuroxima: entre 3-4 h después de la primera dosis Cefoxitina: entre 2-3 h después de la primera dosis Metronidazol: entre 6-8 h después de la primera dosis Vancomicina: entre 6-12 h después de la primera dosis
Duración de la profilaxis	En la mayoría de las intervenciones se necesita una dosis profiláctica única. La duración máxima debería ser de 24 horas. La duración máxima en las intervenciones cardíacas debería ser de 48 horas

Adaptada de las recomendaciones del Surgical Care Improvement Project[99], The Medical Letter (2006)[103], The Sanford Guide (2008)[100], la American Society of Health System Pharmacists (1999)[101] y la Surgical Infection Society (1993)[102]. Se recomiendan antibióticos i.v. salvo que se indique lo contrario.

†Se debería desaconsejar la administración de vancomicina para la profilaxis habitual, salvo que el paciente sea alérgico a los antibióticos β-lactámicos o que la intervención implique la implantación de una prótesis o algún dispositivo en centros con una elevada frecuencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* o estafilococos coagulasa-negativos resistentes a meticilina. En las intervenciones en las que se puedan encontrar patógenos gramnegativos (p. ej., cirugía vascular con incisiones inguinales, intervenciones vasculares en el miembro inferior, histerectomía o intervenciones abdominales), se debería añadir otro antibiótico activo frente a gramnegativos, además de vancomicina.

CDAC, cirugía de derivación arterial coronaria; LCR; líquido cefalorraquídeo.

Adaptada de las recomendaciones del Surgical Care Improvement Project[99], The Medical Letter (2006)[103], The Sanford Guide (2008)[100], la American Society of Health System

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

interrumpida de más de 6.000 pacientes sometidos a cirugía cardíaca se observó, sin embargo, que en los pacientes sometidos a una cirugía de derivación arterial coronaria (CDAC), tras el cambio de cefazolina por vancomicina la tasa mensual de IHQ disminuía un 2,1 por cada 100 intervenciones, sobre todo por la reducción de las IHQ causadas por patógenos sensibles a vancomicina (p. ej., SARM)[106]. Esta reducción fue significativa al compararla con las tasas encontradas en pacientes que se sometieron a cirugía de recambio valvular que habían recibido una profilaxis rutinaria con vancomicina durante todo el período de estudio, lo que sugiere que otras actuaciones para la prevención de la infección realizadas durante el período de estudio en ambas poblaciones podrían no explicar la reducción observada en los pacientes sometidos a CDAC[106].

Las limitaciones prácticas que pueden condicionar la aplicación de la vancomicina en la cirugía incluyen un espectro de actividad antibiótica estrecho y la necesidad de una infusión lenta. Además, la creciente prevalencia de enterococos resistentes a vancomicina y la aparición de *S. aureus* resistentes a este antibiótico (SARV) suscita preocupaciones por los posibles efectos adversos sobre la sensibilidad a los antimicrobianos de los patógenos nosocomiales inducidos mediante la presión selectiva de la profilaxis antibiótica quirúrgica[107]. Por tanto, conforme aumente la prevalencia de SARM-AC, su implicación como agente fundamental en las infecciones posquirúrgicas se incrementará y será preciso considerar el uso de la vancomicina para la profilaxis quirúrgica rutinaria frente a los riesgos generados por un uso inadecuado.

Una estrategia basada en los riesgos en la cual se seleccionan las personas con factores de riesgo específicos de sufrir infecciones por SARM (p. ej., antecedentes de forunculosis de repetición, de infecciones por SARM, de diálisis o con una exposición sanitaria reciente) puede contribuir a limitar el uso de vancomicina a aquéllas con mayor riesgo de desarrollar una IHQ por SARM. La Society of Thoracic Surgeons recomienda emplear vancomicina con cefazolina en pacientes con antecedentes conocidos de colonización por SARM, en los sometidos a una cirugía de colocación de una prótesis valvular o un injerto vascular y en pacientes «susceptibles de colonización» (p. ej., ingreso hospitalario superior a 3 días, traslado desde un centro de crónicos o pacientes que tomaban antibióticos en el momento de la intervención)[108]. Sin embargo, los SARM complican estas recomendaciones, dado que los pacientes sanos con pocas de estas enfermedades concurrentes y factores de riesgo tradicionales pueden mostrar un mayor riesgo de colonización y posterior infección por SARM. La detección selectiva de los portadores nasales de SARM antes de la cirugía, seguida de una adaptación de las pautas profilácticas de forma que incluyan cobertura para SARM en los portadores (asociado o no a descolonización), puede ser una estrategia razonable para resolver el creciente problema de las IHQ por SARM[109]. En los pacientes que se someten a cirugías programadas se podría realizar el cribado durante la valoración preoperatoria inicial, pero todavía es preciso aclarar otros aspectos relacionados con este cribado (p. ej., necesidad de una segunda prueba de cribado para identificar a los portadores intermitentes de SARM, tipo de pruebas de cribado que se deberían emplear y rentabilidad del cribado en la población prequirúrgica).

En las intervenciones colorrectales se han empleado en general las siguientes tres estrategias de profilaxis antibiótica: 1) uso de fármacos orales (con frecuencia no absorbibles), 2) uso de agentes i.v. y 3) tratamiento combinado con ambos tipos de compuestos[99]. Muchos cirujanos emplean el tratamiento combinado con la intención de reducir la flora intraluminal a la vez que se consiguen concentraciones adecuadas en el tejido subcutáneo. Un metaanálisis de 13 estudios que evaluó el uso combinado de profilaxis oral e i.v. frente a profilaxis i.v. aislada en la cirugía colorrectal encontró una reducción significativa del 49% del riesgo de IHQ con el tratamiento combinado[110]. Por tanto, parece prudente emplear fármacos orales e i.v. para la profilaxis en la cirugía colorrectal.

En los pacientes obesos es posible que se precise una dosis de antibiótico más alta. Tras la administración de 1 g de cefazolina, las concentraciones tisulares y séricas del antibiótico fueron significativamente menores en los obesos mórbidos en comparación con los controles no obesos[111]. Una dosis mayor (2 g) de cefazolina proporcionó concentraciones tisulares superiores a la CMI de los patógenos que con más probabilidad producen las infecciones. Sin embargo, otro estudio sobre pacientes obesos a los que se trató con dosis de 2 g de cefazolina encontró que sólo un 48% de los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) de 40-49 tenían una concentración tisular terapéutica, cifra que se redujo al 29% en caso de IMC de 50-59 y al 10% para un IMC de 60 o superior, lo que llevó a estos autores a proponer la administración continua de cefazolina a los obesos mórbidos para mejorar la concentración tisular[112].

Profilaxis antimicrobiana: momento de administración

Salvo en las cirugías colónicas programadas en las que se deben administrar antibióticos orales varias horas antes de la intervención, la dosis inicial de antibióticos sistémicos se debe administrar de forma programada de manera que las concentraciones tisulares del antibiótico en el momento de la incisión resulten adecuadas. Una administración demasiado precoz antes o después de la incisión determinará que las concentraciones tisulares sean subóptimas, con un posible aumento del riesgo de infección postoperatoria de la herida. Las directrices y los estudios presentan ciertas variaciones en cuanto al momento exacto, que oscilan entre 2 horas y no más de 30 minutos antes de la incisión. El proyecto de mejora de calidad SCIP define el momento adecuado de administración de la profilaxis como su aplicación en la hora previa a la incisión, salvo en el caso de la vancomicina y las fluoroquinolonas que se deberían administrar en las 2 horas previas a la misma por la necesidad de un tiempo de infusión más prolongado. El uso de esta definición se ha generalizado como medida indicativa de una asistencia quirúrgica estándar de alta calidad[18].

Varios estudios a gran escala han analizado la relación entre el momento de administración de la profilaxis antibiótica y el riesgo de IHQ. En el estudio de referencia realizado por Classen y cols. se observó que el riesgo de IHQ se reducía al administrar los antibióticos en las 2 horas previas a la incisión (fig. 317-5A)[11]. De forma más reciente, en el estudio TRAPE (Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors) se ha valorado la asociación entre las IHQ y el momento de la profilaxis en pacientes de cirugía cardíaca, ortopédica e histerectomía[113]. Los investigadores del estudio TRAPE observaron que el riesgo de IHQ era mínimo en pacientes que recibían la profilaxis en los 30 minutos previos a la incisión (en el caso de las cefalosporinas) o en la hora previa (para vancomicina o una fluoroquinolona) (fig. 317-5B). La administración tras la incisión se asoció a un riesgo significativamente mayor de IHQ. Estos resultados se han confirmado también en un estudio con 1.922 pacientes sometidos a una artroplastia total de cadera en el que la frecuencia de IHQ fue mínima en los pacientes que recibieron los antibióticos entre 1 y 30 minutos antes de la incisión[114].

Puede existir también un umbral a partir del cual, a pesar de que la penetración tisular de muchos fármacos tiene lugar en minutos, la administración del antibiótico justo antes de la incisión puede no permitir contar con tiempo suficiente para que se alcancen las concentraciones tisulares deseadas del fármaco en el momento de la incisión. Weber y cols. observaron una duplicación del riesgo de IHQ cuando se administraba la profilaxis con cefuroxima menos de 30 minutos antes de la incisión, comparada con la administración entre 30 y 59 minutos antes de la misma[115]. Es curioso que, al analizar estos datos de forma más concreta, el riesgo resultó más alto en los pacientes que habían recibido el antibiótico entre 15 y 29 minutos antes de la incisión comparados con los que lo hicieron entre 0 y 14 minutos antes. Un estudio sobre el uso de vancomicina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca encontró que la profilaxis era más eficaz cuando se administraba entre 16 y 60 minutos antes de la incisión (riesgo relativo [RR] = 7,8 comparado con la administración entre 15 y 0 minutos antes de la misma)[116]. Esto se puede explicar por la necesidad de una infusión prolongada durante una hora de vancomicina para prevenir los efectos secundarios relacionados con la infusión, lo que sugiere que en el momento de la incisión sólo se había infundido una pequeña proporción de la dosis. Sin embargo, es curioso que los pacientes que habían recibido la dosis entre 16 y 60 minutos antes de la incisión pudieran no haber recibido la dosis completa del fármaco (aunque quizá sí la suficiente para conseguir una penetración tisular adecuada). Sin embargo, en el estudio TRAPE no se encontró este incremento del riesgo cuando se

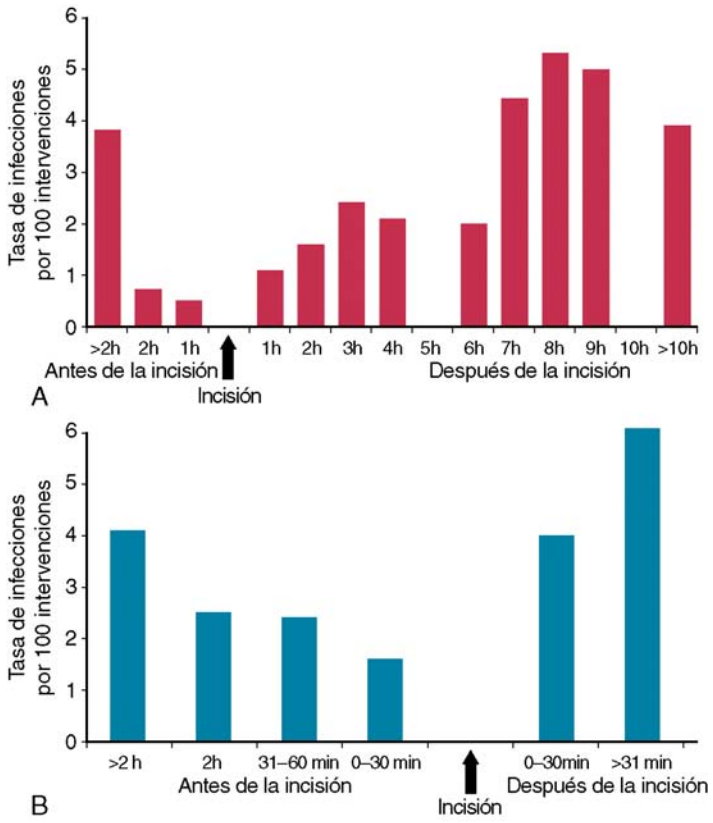


Figura 317-5 Momento de la administración y frecuencia de infecciones. Relación entre el momento de la administración de los antibióticos profilácticos y la tasa de infección de la herida quirúrgica en dos estudios extensos. **A,** Datos de 2.847 pacientes sometidos a una cirugía programada (Classen 1992)[11]. **B,** Datos de 3.656 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, ortopédica y ginecológica (Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors 2008)[113].

administraban los antibióticos demasiado «cerca» de la incisión. Por tanto, aunque la ventana del momento adecuado para la profilaxis quirúrgica se está acotando, son precisas más investigaciones sobre estos aspectos de la profilaxis antibiótica quirúrgica.

La administración de profilaxis en las pacientes sometidas a cesárea se retrasaba tradicionalmente hasta después del pinzamiento del cordón para evitar el problema de la administración del fármaco al recién nacido, que podría enmascarar los signos de una sepsis neonatal en desarrollo. Sin embargo, esta estrategia no consigue que la madre tenga las concentraciones tisulares deseables de antibióticos en el momento de la incisión. Dos ensayos aleatorizados han demostrado que la administración de antibióticos profilácticos antes de la incisión no se traduce en un aumento de una evolución neonatal desfavorable (sepsis neonatal, estudios para descartar sepsis e ingresos en la unidad de cuidados intensivos), lo que indica que la profilaxis antibiótica en la hora previa a la incisión es aceptable[117,118]. En las intervenciones ortopédicas en las que se emplea un torniquete, se debería realizar una infusión completa del fármaco antes de insuflarlo[99].

La administración de la dosis inicial del antibiótico en el momento adecuado es igual de fundamental que garantizar que las concentraciones tisulares sigan bien por encima de los valores de CMI para los patógenos habituales durante toda la intervención. Para conseguirlo, los antibióticos deberían administrarse de nuevo durante las cirugías prolongadas[119], dado que las bacterias no sólo se introducen en la herida quirúrgica en el momento de la incisión, sino de forma continua durante toda la cirugía. En las intervenciones prolongadas o cuando se emplean antibióticos de semivida corta, los pacientes pueden quedar mal protegidos si no se aportan nuevas dosis de forma habitual[120].

Desde una perspectiva histórica, se ha demostrado que resulta más difícil administrar la profilaxis antimicrobiana pre e intraoperatoria en los momentos óptimos de lo que se podría suponer. Un análisis realizado en 2001 sobre pacientes de Medicare sometidos a cirugías mayores en las que se recomienda la profilaxis antibiótica encontró que sólo en un 55,7% se administró un antibiótico en la hora previa a la incisión, mientras que sólo en un 40,7% se suspendió la profilaxis a las 24 horas de la cirugía[18]. Los estándares de calidad para la profilaxis antimicrobiana durante la cirugía recomiendan incorporar la profilaxis antibiótica perioperatoria a los procedimientos habituales realizados en el quirófano como responsabilidad del anestesista o la enfermera circulante[119]. Algunos grupos han empleado el «tiempo muerto» que ahora es habitual antes de la incisión o sistemas de alerta generados por ordenador para recordar la dosis, con el fin de garantizar la administración adecuada de la profilaxis antibiótica[121,122].

Profilaxis antimicrobiana: duración

Durante los primeros años de la profilaxis quirúrgica lo habitual parecía ser el uso de ciclos prolongados (7-10 días) de antibióticos[123]. Con el tiempo se han puesto en duda, con buen criterio, los beneficios de esta estrategia, sobre todo por los cambios fisiopatológicos en la zona de la incisión (p. ej., necrosis coagulativa, hemostasia inducida por el bisturí eléctrico en los vasos), que probablemente limitaran la capacidad de los antibióticos de llegar al lecho quirúrgico durante el postoperatorio precoz[123].

Unos pocos estudios han encontrado beneficios de la profilaxis prolongada en algunas subpoblaciones seleccionadas de pacientes, como las sometidas a cesárea[124], las reparaciones de articulaciones grandes[125], la cirugía vascular[126] y la cirugía colorrectal[127]. Sin embargo, muchos más estudios que han comparado la profilaxis con ciclos cortos frente a largos de antibióticos no han encontrado ningún incremento de las tasas de infección en los pacientes sometidos a tratamientos cortos. En una revisión sistemática de 28 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban una dosis única de profilaxis antimicrobiana frente a dosis múltiples no se observaron ventajas de la profilaxis prolongada para la prevención de las IHQ en una amplia gama de intervenciones quirúrgicas[128]. La profilaxis antibiótica prolongada (>48 horas tras la incisión) se ha asociado de forma significativa a un aumento del riesgo de adquirir una infección por patógenos resistentes a antibióticos[129]. Una justificación que se suele argumentar para prolongar la duración de la profilaxis quirúrgica tras el cierre de la incisión es el deseo de «cubrir» la herida mientras siguen colocados los drenajes quirúrgicos y «proteger» al paciente de la infección de los catéteres venosos centrales (CVC). Sin embargo, en un estudio realizado en Reino Unido se observó que la profilaxis prolongada hasta la retirada del CVC del paciente (frente a 3 dosis de cefuroxima perioperatoria) no logró reducir la colonización del CVC, un marcador indirecto de la infección del mismo[130].

La eficacia de la profilaxis quirúrgica se minimiza cuando se cierra la incisión. La mayor parte de las recomendaciones sobre profilaxis quirúrgica aconsejan interrumpir los antibióticos profilácticos a las 24 horas, una medida que también se recoge en el programa SCIP y que es un criterio de asistencia quirúrgica adecuada en un número cada vez mayor de programas de calidad y normativos. En la cirugía cardíaca, los expertos recomiendan mantener la profilaxis durante 48 horas, dado que se necesitan más datos antes de poder recomendar de forma uniforme un tiempo menor en esta población[131]. Una interrupción rápida de la profilaxis no influye sobre el riesgo de desarrollar una IHQ (como sucede con la administración en el momento adecuado de los antibióticos), pero la falta de administración contribuye a un uso innecesario de estos fármacos con los consiguientes problemas derivados de este uso excesivo.

Métodos novedosos de profilaxis antibiótica

Los nuevos métodos para la administración de la profilaxis antimicrobiana han ampliado el arsenal disponible para la prevención de las IHQ. Introducidos en primer lugar en 1939[132], los cementos impregnados en antibióticos que se colocan de forma directa en la herida quirúrgica (a modo de *braquiterapia* antibiótica local) se emplean cada vez más como método de profilaxis y tratamiento antibiótico, sobre todo en intervenciones que implican la sustitución de prótesis

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

articulares infectadas. La braquiterapia emplea antibiótico en polvo mezclado con un polímero de cemento (como polimetilmetacrilato polimerizado) para crear un compuesto que se puede aplicar de forma directa sobre el material protésico o incorporar en unas cuentas (de 3-10 mm de diámetro) que se introducen en la herida. Los antibióticos que se pueden emplear en la braquiterapia deben fabricarse en polvo de grado farmacéutico, han de ser estables con el calor (por la reacción exotérmica que induce la polimerización) y deben tener un espectro microbiológico de actividad adecuado para los patógenos predominantes en la herida quirúrgica[132]. Los aminoglucósidos y la vancomicina son los compuestos más empleados para la braquiterapia; la oxacilina y cefazolina muestran unas características de dilución parecidas, pero se emplean con menos frecuencia por el temor a una alergia a los β-lactámicos.

La mayor parte de la elución del fármaco tiene lugar durante los primeros días posteriores a la implantación, aunque se ha detectado liberación desde el cemento impregnado años después de la cirugía[132,133]. El uso de cemento impregnado en antibiótico (junto con profilaxis sistémica) se asoció de forma significativa a una reducción de las IHQ en los estudios de varios registros clínicos europeos amplios[134]. Persiste, sin embargo, la preocupación sobre el uso habitual de este tipo de profilaxis ante los posibles efectos adversos, como las reacciones alérgicas[135]. También existe un temor por la absorción sistémica de la braquiterapia antibiótica porque los bolos de altas dosis de antibiótico pudieran producir toxicidad. En una serie de 14 pacientes, se produjo hipoacusia de altas frecuencias en un caso de forma permanente y en otros 2 de forma temporal tras la implantación de cuentas impregnadas con gentamicina[136]. Se han descrito casos de insuficiencia renal secundaria al cemento impregnado, aunque es poco frecuente[137]. Parece necesario realizar más estudios sobre la absorción sistémica, la eficacia y los efectos adversos de estos compuestos de braquiterapia.

Efectos secundarios de la profilaxis

Uno de los efectos adversos de la profilaxis consiste en reacciones alérgicas, cuya gravedad oscila desde exantemas cutáneos leves hasta un cuadro de anafilaxia. La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) se ha descrito con varios fármacos profilácticos y en un estudio la incidencia de DACD fue de 14,9 casos por cada 1.000 pacientes quirúrgicos en los que la antibioterapia profiláctica era la única exposición a antibióticos[138,139]. Otro efecto secundario destacado es la hipotensión intensa y la rubefacción asociadas a la profilaxis con vancomicina (síndrome del hombre rojo), que suele aparecer con las infusiones rápidas del antibiótico[140].

El uso de antibióticos profilácticos tiene consecuencias para la institución, además de para el paciente concreto. Se ha demostrado que el empleo de antibióticos, y en concreto el uso profiláctico, desempeña un papel esencial en la selección de bacterias resistentes a antibióticos para que se conviertan en la flora residente mayoritaria y en los patógenos nosocomiales de los enfermos ingresados[141]. Se han descrito al menos dos mecanismos para este proceso. En primer lugar, la flora resistente a antibióticos puede ser endémica dentro del hospital y transmitirse al paciente durante el ingreso hospitalario[142]. En segundo lugar, una pequeña población de bacterias resistentes a antibióticos que forman parte de la flora endógena del paciente en el momento del ingreso puede aparecer como consecuencia de la presión selectiva ocasionada por la profilaxis perioperatoria y convertirse en la flora dominante[143]. La creciente prevalencia de SARM y bacterias gramnegativas resistentes tiene implicaciones significativas para la utilización mantenida o ampliada de los antibióticos profilácticos en la cirugía. Dada la mejora global de las tasas de infección de las heridas quirúrgicas en las últimas décadas, se ha llegado al consenso de que este posible efecto secundario merece claramente la pena.

Resistencia a los antibióticos perioperatorios

El éxito de la profilaxis en las cirugías limpias se correlaciona de forma directa con la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos in vitro, mientras que algunos fracasos de la profilaxis se explican por la resistencia bacteriana[144]. Dado que las cefalosporinas se han convertido en la base de la profilaxis, la creciente prevalencia de patógenos resistentes a estos fármacos tiene implicaciones significativas para la profilaxis. Algunas IHQ por *S. aureus* se deben a cepas descritas en el laboratorio como sensibles a cefalosporinas, pero que producen una variante de tipo A de β-lactamasa estafilocócica y que pueden degradar las cefalosporinas menos estables, como la cefazolina, con relativa rapidez[145]. Los estudios de infección de la herida en un modelo de cobaya con cepas isogénicas de *S. aureus,* que se diferencian exclusivamente por la presencia o ausencia del gen que codifica la β-lactamasa de tipo A del estafilococo, han demostrado que al administrar cefazolina como profilaxis el número de UFC necesarias para establecer una infección el 50% de las veces (DI_{50}) es significativamente menor en los microorganismos que producen β-lactamasa comparados con los que no la producen[146]. Una subpoblación de *S. aureus* perteneciente al grupo fago 94/96 y caracterizada por una sensibilidad límite frente a oxaciclina, presencia de un plásmido único de 17,2 kb y producción de grandes cantidades de β-lactamasa estafilocócica de tipo A se ha asociado a infecciones profundas de la herida en pacientes quirúrgicos tratados con cefazolina como profilaxis perioperatoria[147]. La degradación mediada por β-lactamasas de las cefalosporinas in vivo parece capacitar a las bacterias para sobrevivir a la colonización inicial en los tejidos que contienen antibióticos, lo que contribuye en último término al desarrollo de una infección de la herida[145].

Además, en los últimos años varias bacterias resistentes a múltiples antibióticos se han convertido en patógenos relevantes en los pacientes posquirúrgicos, como cepas de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, ampicilina, gentamicina o una combinación de estos tres, *S. aureus* resistente a los β-lactámicos y quinolonas, así como cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella* resistentes a cefotaxima y ceftacidima[148,149]. La aparición de SARV[107] indica un cambio ominoso en la complejidad de la ecología de las infecciones nosocomiales.

Rentabilidad de la profilaxis

Los antibióticos profilácticos encarecen algo la asistencia rutinaria de los pacientes quirúrgicos. En los principales centros quirúrgicos, el uso de antibióticos perioperatorios puede representar un gran porcentaje de los gastos de farmacia en antibióticos y se puede animar a los cirujanos a reducir o eliminar los antibióticos profilácticos en algunas situaciones. Por ejemplo, en la endarterectomía carotídea y la colecistectomía las infecciones son poco frecuentes, no suelen poner en riesgo la vida y puede resultar más costoso prevenirlas que tratarlas. Sin embargo, no parece adecuado valorar el uso de antibióticos exclusivamente en función del coste. Cuando la profilaxis o un tipo concreto de la misma ofrezca una clara ventaja al paciente, el sistema sanitario debería defender el mejor tratamiento sin pensar el coste. Además, resulta difícil analizar el coste de los antibióticos profilácticos, porque se debe incluir no sólo el coste del propio antibiótico, sino también los costes generados por la preparación, transporte y administración de dosis múltiples de antibióticos. Incluso más significativo es plantearse el coste en términos de mortalidad, morbilidad y recursos necesarios para tratar las infecciones de las heridas que se producen por el uso de una profilaxis inadecuada[150].

VIGILANCIA DE LAS INFECCIONES DE LA HERIDA QUIRÚRGICA

Un componente clave para la prevención de las IHQ es establecer una infraestructura de vigilancia para detectar y controlar de forma periódica las tasas de infecciones específicas de cada intervención, definir la ecología cambiante de los patógenos resistentes responsables de las infecciones quirúrgicas y analizar con exactitud los patrones de sensibilidad antimicrobiana cambiantes en cada centro para ajustar de forma individualizada las pautas profilácticas. Una vigilancia adecuada de las infecciones posquirúrgicas y la comparación de las tasas de infección respecto a cifras de referencia nacional también permite valorar de forma continuada la calidad de las estrategias preventivas de cada centro. Para conseguir estas comparaciones, en esta vigilancia se deben emplear definiciones de infección estandarizadas, como las que se recogen en la National Healthcare Safety Network de los CDC (tabla 317-9). Los estudios sobre los factores de riesgo de las IHQ y la evaluación de las intervenciones para reducir las infecciones posquirúrgicas emplean una amplia gama de definiciones de criterios de valoración, como material purulento en el lugar de la incisión con cultivo positivo o diagnóstico de infección por parte del médico responsable. Por eso, se debe tener cuidado al analizar la literatura y comparar los resultados de los distintos estudios, ya que el criterio

TABLA 317-9 Definiciones de infecciones de la herida quirúrgica del National Healthcare Safety Network (NHSN)

Tipo de infección	*Definición*
Infección de partes blandas	
Superficial	Infecciones que afectan exclusivamente a la piel y al tejido subcutáneo de la incisión, que se producen en los 30 días siguientes a la intervención con una o más de las siguientes: • Drenaje purulento de la incisión; • Cultivo positivo de la incisión superficial; • Dolor o hipersensibilidad, edema, eritema o calor en la herida quirúrgica que haya sido abierta de forma intencionada por el cirujano; *o* • Diagnóstico por parte del cirujano o médico responsable.
Profunda	Infecciones que afectan a los tejidos blandos profundos (fascia/músculo), que se producen en los 30 primeros días tras la cirugía (o hasta 1 año si se coloca un implante*) con una de las siguientes anomalías: • Drenaje purulento de la incisión profunda, pero no de un espacio orgánico; • Dehiscencia espontánea o apertura intencionada por parte del cirujano con cultivo positivo de la incisión *o*, si no se cultiva, presencia de fiebre o dolor local; • Absceso que afecta a una incisión profunda identificado mediante exploración directa, en un estudio radiológico o durante una reintervención; *o* • Diagnóstico por parte del cirujano o médico responsable.
Órgano/espacio	Infecciones que afectan a cualquier región del cuerpo abierta o manipulada durante la intervención, excluyendo la incisión cutánea/fascia/capa muscular, en los 30 días siguientes a la intervención (o hasta 1 año tras la misma si se colocó algún implante) con una de las siguientes anomalías: • Drenaje purulento por un drenaje colocado a través de la incisión en el órgano/espacio; • Cultivo positivo de una muestra de tejido o líquido obtenido mediante técnica aséptica durante la cirugía o mediante aspiración; • Evidencia de infección durante la intervención o en un estudio radiológico o anatomopatológico; *o* • Diagnóstico por parte del cirujano o médico responsable.

*Un implante se define como un objeto, material o tejido de origen no humano (p. ej., válvula cardíaca protésica, injerto vascular o prótesis de cadera) que se coloca de forma permanente en un paciente durante una intervención quirúrgica.

de valoración puede variar mucho[151]. La presencia de pus en una incisión quirúrgica es una evidencia inicial de IHQ, pero no se deberían emplear de forma exclusiva los resultados del cultivo de la herida quirúrgica o el exudado para decidir si existe infección o no. Los sistemas de vigilancia deberían utilizar también la información recogida por los expertos en epidemiología hospitalaria, cirugía y enfermedades infecciosas para el análisis y valoración de los datos.

En los entornos sanitarios con un elevado volumen de intervenciones quirúrgicas, se deberían conservar los microorganismos aislados de las heridas quirúrgicas durante varias semanas tras su identificación, si es posible. En general, los casos agregados o brotes de IHQ ocasionados por un patógeno común se suelen identificar de forma retrospectiva y la disponibilidad de los patógenos responsables de la infección para realizar electroforesis en gel de campo pulsado u otras técnicas de tipificación molecular puede resultar fundamental para identificar y eliminar la causa del brote.

Como se ha puesto de manifiesto en el proyecto de referencia SENIC, mantener y dar publicidad a las tasas de infección concretas de cada cirujano permite reducir de forma indirecta la frecuencia de IHQ[152]. Estos datos pueden identificar problemas no sospechados dentro de la plantilla quirúrgica o animar a los cirujanos individuales a cumplir de forma estricta las normas relacionadas con las técnicas asépticas perioperatorias. Cuando se emplea este tipo de programas, resulta fundamental incluir en cualquier análisis una valoración de la tasa de infección específica de cada intervención. Existen amplias diferencias en las tasas de infección entre las distintas intervenciones, incluso para aquéllas de la misma subespecialidad quirúrgica y categoría de contaminación bacteriana. Por ejemplo, en cirugía vascular las tasas de infección tras una endarterectomía carotídea son muy bajas (<0,1%). Por el contrario, los injertos de derivación del área femoropoplítea pueden asociarse a una frecuencia de infecciones del 2-3%, a pesar de que ambas intervenciones son limpias y pueden realizarlas los mismos cirujanos vasculares. Otras variables significativas, como la incidencia de factores de riesgo del paciente, también se deben considerar a la hora de comparar las tasas de infección entre los cirujanos.

Los sistemas de vigilancia de las infecciones posquirúrgicas tendrán que afrontar cada vez más retos en el futuro, como el paso de algunas técnicas quirúrgicas al contexto ambulatorio o la creciente presión para reducir las estancias hospitalarias con altas más precoces tras las intervenciones. Sands y cols. observaron que un 84% de las IHQ se produjeron tras el alta hospitalaria, por lo que pasarían desapercibidas en el tradicional sistema de vigilancia de base hospitalaria[153]. Los métodos para mejorar la detección de las infecciones de la herida quirúrgica que se producen tras el alta, como la exploración directa de las heridas en el seguimiento, las encuestas a pacientes y médicos, así como el seguimiento computarizado de los códigos diagnósticos ambulatorios y las prescripciones de antibióticos han tenido un éxito limitado y plantean dudas por su coste y dificultad para generalizar los resultados[142,154,155]. Cualquier método de vigilancia tras el alta deberá enfrentarse a estos temores y acomodarse a las características propias de cada hospital y población de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDermott W, Rogers DE. Social ramifications of control of microbial disease. *Johns Hopkins Med J* 1982;**151**:302-12.
2. Finland M. Antibacterial agents: Uses and abuses in treatment and prophylaxis. *R I Med J* 1960;**43**:499-504 passim.
3. Culbertson WR, Altemeier WA, Gonzalez LL, et al. Studies on the epidemiology of postoperative infection of clean operative wounds. *Ann Surg* 1961;**154**:599-610.
4. Howe CW, Marston AT. A study on sources of postoperative staphylococcal infection. *Surg Gynecol Obstet* 1962;**115**: 266-75.
5. Burke JF. Identification of the sources of Staphylococci contaminating the surgical wound during operation. *Ann Surg* 1963;**158**:898-904.
6. Howes EL. Prevention of wound infection by the injection of nontoxic antibacterial substances. *Ann Surg* 1946;**124**: 268-76.
7. Miles AA, Miles EM, Burke J. The value and duration of defence reactions of the skin to the primary lodgement of bacteria. *Br J Exp Pathol* 1957;**38**:79-96.
8. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961;**50**:161-8.
9. Sanchez-Ubeda R, Fernand E, Rousselot LM. Complication rate in general surgical cases; The value of penicillin and streptomycin as postoperative prophylaxis; a study of 511 cases. *N Engl J Med* 1958;**259**:1045-50.
10. Johnstone FR. An assessment of prophylactic antibiotics in general surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1963;**116**:1-10.
11. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;**326**: 281-6.
12. Warren MD, Kernodle DS, Kaiser AB. Correlation of in-vitro parameters of antimicrobial activity with prophylactic efficacy in an intradermal model of Staphylococcus aureus infection. *J Antimicrob Chemother* 1991;**28**:731-40.
13. National Center for Health Statistics. National Hospital Discharge Survey: 2005 Annual Summary with Detailed Diagnosis and Procedure Data. Available at http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_13/sr13_165.pdf. Accessed on August 15, 2008.
14. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-485.
15. Martone WJ, Nichols RL. Recognition, prevention, surveillance, and management of surgical site infections: Introduction to the problem and symposium overview. *Clin Infect Dis* 2001;**33**(suppl 2), S67-8.
16. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, et al. The impact of surgical-site infections in the 1990s: Attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;**20**:725-30.
17. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:592-8.
18. Bratzler DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: National initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:322-30.
19. Aglietti P, Salvati EA, Wilson PD Jr, et al. Effect of a surgical horizontal unidirectional filtered air flow unit on wound bacterial contamination and wound healing. *Clin Orthop Relat Res*, 1974:99-104.
20. Houang ET, Ahmet Z. Intraoperative wound contamination during abdominal hysterectomy. *J Hosp Infect* 1991;**19**:181-9.
21. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;**20**:250-78 quiz 279-280.
22. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**:996-1011.
23. Anderson DJ, Sexton DJ, Kanafani ZA, et al. Severe surgical site infection in community hospitals: Epidemiology, key procedures, and the changing prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;**28**:1047-53.
24. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2002;**346**:1871-7.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

25. Postlethwaite RW. Principles of operative surgery: Antisepsis, technique, sutures, and drains. In: Sabiston DC, editor. *Davis-Christopher Textbook of Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1981. p. 322.
26. Schaffner W, Lefkowitz LB Jr, Goodman JS, et al. Hospital outbreak of infections with Group A streptococci traced to an asymptomatic anal carrier. *N Engl J Med* 1969;**280**:1224-5.
27. Stamm WE, Feeley JC, Facklam RR. Wound infections due to group A streptococcus traced to a vaginal carrier. *J Infect Dis* 1978;**138**:287-92.
28. Parry MF, Grant B, Yukna M, et al. Candida osteomyelitis and diskitis after spinal surgery: An outbreak that implicates artificial nail use. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:352-7.
29. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med* 1995;**333**:147-54.
30. Carlsson AK, Lidgren L, Lindberg L. Prophylactic antibiotics against early and late deep infections after total hip replacements. *Acta Orthop Scand* 1977;**48**:405-10.
31. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, et al. Pathogenesis of foreign body infection: Description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis* 1982;**146**:487-97.
32. Arbeit RD, Dunn RM. Expression of capsular polysaccharide during experimental focal infection with Staphylococcus aureus. *J Infect Dis* 1987;**156**:947-52.
33. Kaiser AB, Kernodle DS, Parker RA. Low-inoculum model of surgical wound infection. *J Infect Dis* 1992;**166**:393-9.
34. Patti JM, Jonsson H, Guss B, et al. Molecular characterization and expression of a gene encoding a *Staphylococcus aureus* collagen adhesin. *J Biol Chem* 1992;**267**:4766-7472.
35. Paulsson M, Ljungh A, Wadstrom T. Rapid identification of fibronectin, vitronectin, laminin, and collagen cell surface binding proteins on coagulase-negative staphylococci by particle agglutination assays. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2006-12.
36. Froman G, Switalski LM, Speziale P, et al. Isolation and characterization of a fibronectin receptor from Staphylococcus aureus. *J Biol Chem* 1987;**262**:6564-71.
37. Menzies BE, Kourteva Y, Kaiser AB, et al. Inhibition of staphylococcal wound infection and potentiation of antibiotic prophylaxis by a recombinant fragment of the fibronectin-binding protein of Staphylococcus aureus. *J Infect Dis* 2002;**185**:937-43.
38. Rogolsky M. Nonenteric toxins of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Rev* 1979;**43**:320-60.
39. Dossett JH, Kronvall G, Williams RC Jr, et al. Antiphagocytic effects of staphylococcal protein A. *J Immunol* 1969;**103**:1405-10.
40. Weinstein WM, Onderdonk AB, Bartlett JG, et al. Experimental intra-abdominal abscesses in rats: Development of an experimental model. *Infect Immun* 1974;**10**:1250-5.
41. Onderdonk AB, Bartlett JG, Louie T, et al. Microbial synergy in experimental intra-abdominal abscess. *Infect Immun* 1976;**13**:22-6.
42. Onderdonk AB, Markham RB, Zaleznik DF, et al. Evidence for T cell-dependent immunity to Bacteroides fragilis in an intraabdominal abscess model. *J Clin Invest* 1982;**69**:9-16.
43. Dye ES, Kapral FA. Partial characterization of a bactericidal system in staphylococcal abscesses. *Infect Immun* 1980;**30**:198-203.
44. Weinrauch Y, Elsbach P, Madsen LM, et al. The potent anti-*Staphylococcus aureus* activity of a sterile rabbit inflammatory fluid is due to a 14-kD phospholipase A2. *J Clin Invest* 1996;**97**:250-7.
45. Elek SD, Conen PE. The virulence of Staphylococcus pyogenes for man: A study of the problems of wound infection. *Br J Exp Pathol* 1958;**38**:573-86.
46. McGeehan D, Hunt D, Chaudhuri A, et al. An experimental study of the relationship between synergistic wound sepsis and suture materials. *Br J Surg* 1980;**67**:636-8.
47. Soballe PW, Nimbkar NV, Hayward I, et al. Electric cautery lowers the contamination threshold for infection of laparotomies. *Am J Surg* 1998;**175**:263-6.
48. Kumagai SG, Rosales RF, Hunter GC, et al. Effects of electrocautery on midline laparotomy wound infection. *Am J Surg* 1991;**162**:622-3 discussion 620-622.
49. Yamada Y, Hefter K, Burke JF, et al. An in vitro model of the wound microenvironment: Local phagocytic cell abnormalities associated with in situ complement activation. *J Infect Dis* 1987;**155**:998-1004.
50. El-Maallem H, Fletcher J. Effects of surgery on neutrophil granulocyte function. *Infect Immun* 1981;**32**:38-41.
51. Bamberger DM, Herndon BL. Bactericidal capacity of neutrophils in rabbits with experimental acute and chronic abscesses. *J Infect Dis* 1990;**162**:186-92.
52. Cheadle WG, Hershman MJ, Wellhausen SR, et al. HLA-DR antigen expression on peripheral blood monocytes correlates with surgical infection. *Am J Surg* 1991;**161**:639-45.
53. Hensler T, Hecker H, Heeg K, et al. Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect Immun* 1997;**65**:2283-91.
54. Clardy CW, Edwards KM, Gay JC. Increased susceptibility to infection in hypothermic children: Possible role of acquired neutrophil dysfunction. *Pediatr Infect Dis* 1985;**4**:379-782.
55. Hopf HW, Hunt TK, West JM, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 1997;**132**:997-1004 discussion 1005.
56. Vamvakas EC, Moore SB. Blood transfusion and postoperative septic complications. *Transfusion* 1994;**34**:714-27.
57. Jensen LS, Hokland M, Nielsen HJ. A randomized controlled study of the effect of bedside leucocyte depletion on the immunosuppressive effect of whole blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1996;**83**:973-7.
58. Vamvakas EC. Transfusion-associated cancer recurrence and postoperative infection: Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Transfusion* 1996;**36**:175-86.
59. Tarnok A, Schneider P. Pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: Pathways contributing to transient systemic immune suppression. *Shock* 2001;**16**(suppl 1), 24-32.
60. Silva J Jr, Hoeksema H, Fekety FR Jr. Transient defects in phagocytic functions during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;**67**:175-83.
61. Parker DJ, Cantrell JW, Karp RB, et al. Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1972;**71**:824-7.
62. Subramanian VA, Gay WA Jr, Dineen PA. Effect of cardiopulmonary bypass on in vivo clearance of live Klebsiella aerogens. *Surg Forum* 1977;**28**:255-7.
63. Vaudaux P, Grau GE, Huggler E, et al. Contribution of tumor necrosis factor to host defense against staphylococci in a guinea pig model of foreign body infections. *J Infect Dis* 1992;**166**:58-64.
64. Rotstein OD, Kao J. Prevention of intra-abdominal abscesses by fibrinolysis using recombinant tissue plasminogen activator. *J Infect Dis* 1988;**158**:766-72.
65. Talbot TR. Diabetes mellitus and cardiothoracic surgical site infections. *Am J Infect Control* 2005;**33**:353-9.
66. Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: Results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999;**134**:36-42.
67. Bamgbade OA, Rutter TW, Nafiu OO, et al. Postoperative complications in obese and nonobese patients. *World J Surg* 2007;**31**:556-60 discussion 561.
68. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, et al. Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection: Results of prospective surveillance. *Ann Surg* 2006;**244**:758-63.
69. Busti AJ, Hooper JS, Amaya CJ, et al. Effects of perioperative antiinflammatory and immunomodulating therapy on surgical wound healing. *Pharmacotherapy* 2005;**25**:1566-91.
70. Myles PS, Iacono GA, Hunt JO, et al. Risk of respiratory complications and wound infection in patients undergoing ambulatory surgery: Smokers versus nonsmokers. *Anesthesiology* 2002;**97**:842-7.
71. Latham R, Lancaster AD, Covington JF, et al. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;**22**:607-12.
72. Kaye KS, Schmit K, Pieper C, et al. The effect of increasing age on the risk of surgical site infection. *J Infect Dis* 2005;**191**:1056-62.
73. Carlo A. The new era of flash sterilization. *AORN J* 2007;**86**:58-68 quiz 69-72.
74. Dalstrom DJ, Venkatarayappa I, Manternach AL, et al. Time-dependent contamination of opened sterile operating-room trays. *J Bone Joint Surg Am* 2008;**90**:1022-5.
75. Pryor F, Messmer PR. The effect of traffic patterns in the OR on surgical site infections. *AORN J* 1998;**68**:649-60.
76. Haley RW, Culver DH, Morgan WM, et al. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 1985;**121**:206-15.
77. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;**91**:152S-7S.
78. Emori TG, Culver DH, Horan TC, et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): Description of surveillance methods. *Am J Infect Control* 1991;**19**:19-35.
79. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: A study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978;**49**:239-43.
80. Gaynes RP. Surgical-site infections and the NNIS SSI Risk Index: Room for improvement. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;**21**:184-5.
81. Webster J, Osborne S. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006:CD004985.
82. Kjonniksen I, Andersen BM, Sondenaa VG, et al. Preoperative hair removal—a systematic literature review. *AORN J* 2002;**75**:928-38 940.
83. Alexander JW, Fischer JE, Boyajian M, et al. The influence of hair-removal methods on wound infections. *Arch Surg* 1983;**118**:347-52.
84. Valentine RJ, Weigelt JA, Dryer D, et al. Effect of remote infections on clean wound infection rates. *Am J Infect Control* 1986;**14**:64-7.
85. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996;**334**:1209-15.
86. Greif R, Akca O, Horn EP, et al. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. Outcomes Research Group. *N Engl J Med* 2000;**342**:161-7.
87. Pryor KO, Fahey TJ 3rd, Lien CA, et al. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**291**:79-87.
88. Belda FJ, Aguilera L, Garcia de la Asuncion J, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;**294**:2035-42.
89. Dellinger EP. Increasing inspired oxygen to decrease surgical site infection: Time to shift the quality improvement research paradigm. *JAMA* 2005;**294**:2091-2.
90. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, et al. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;**63**:356-61.
91. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;**67**:352-60 discussion 360-362.
92. Klein JD, Hey LA, Yu CS, et al. Perioperative nutrition and postoperative complications in patients undergoing spinal surgery. *Spine* 1996;**21**:2676-82.
93. Meropol NJ, Wood DE, Nemunaitis J, et al. Randomized, placebo-controlled, multicenter trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as infection prophylaxis in oncologic surgery. Leukine Surgical Prophylaxis Research Group. *J Clin Oncol* 1998;**16**:1167-73.
94. Moesgaard F, Jensen LS, Christiansen PM, et al. The effect of ranitidine on postoperative infectious complications following emergency colorectal surgery: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Inflamm Res* 1998;**47**:12-7.
95. Fong IW, Baker CB, McKee DC. The value of prophylactic antibiotics in aorta-coronary bypass operations: A double-blind randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;**78**:908-13.
96. Austin TW, Coles JC, Burnett R, et al. Aortocoronary bypass procedures and sternotomy infections: A study of antistaphylococcal prophylaxis. *Can J Surg* 1980;**23**:483-5.
97. Ortega GM, Marti-Bonmati E, Guevara SJ, et al. Alteration of vancomycin pharmacokinetics during cardiopulmonary bypass in patients undergoing cardiac surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2003;**60**:260-5.
98. Sanchez-Manuel FJ, Lozano-Garcia J, Seco-Gil JL. Antibiotic prophylaxis for hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007:CD003769.
99. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1706-15.
100. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy Inc.; 2008.
101. ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. American Society of Health-System Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 1999;**56**:1839-88.
102. Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993;**128**:79-88.
103. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Treat Guidel Med Lett*. 2006;**4**:83-88.
104. Kourbatova EV, Halvosa JS, King MD, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as a cause of health care-associated infections among patients with prosthetic joint infections. *Am J Infect Control* 2005;**33**:385-91.
105. Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;**123**:326-32.
106. Garey KW, Lai D, Dao-Tran TK, et al. Interrupted time series analysis of vancomycin compared to cefuroxime for surgical prophylaxis in patients undergoing cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:446-51.
107. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al. Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med* 2003;**348**:1342-7.
108. Engelman R, Shahian D, Shemin R, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice. *Ann Thorac Surg* 2007;**83**:1569-76.
109. Jog S, Cunningham R, Cooper S, et al. Impact of preoperative screening for meticillin-resistant Staphylococcus aureus by real-time polymerase chain reaction in patients undergoing cardiac surgery. *J Hosp Infect* 2008;**69**:124-30.
110. Lewis RT. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: A randomized study and meta-analysis send a message from the 1990s. *Can J Surg* 2002;**45**:173-80.
111. Forse RA, Karam B, MacLean LD, et al. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 1989;**106**:750-6 discussion 756-775.
112. Edmiston CE, Krepel C, Kelly H, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: Do we achieve therapeutic levels? *Surgery* 2004;**136**:738-47.
113. Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, et al. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: Results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors (TRAPE). *Arch Surg. (in press)*. 2009.
114. van Kasteren ME, Mannien J, Ott A, et al. Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: Timely administration is the most important factor. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:921-7.
115. Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, et al. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg* 2008;**247**:918-26.
116. Garey KW, Dao T, Chen H, et al. Timing of vancomycin prophylaxis for cardiac surgery patients and the risk of surgical site infections. *J Antimicrob Chemother* 2006;**58**:645-50.

117. Thigpen BD, Hood WA, Chauhan S, et al. Timing of prophylactic antibiotic administration in the uninfected laboring gravida: A randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;**192**:1864-8 discussion 1868-1871.
118. Sullivan SA, Smith T, Chang E, et al. Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: A randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;**196**: 455 e1-e5.
119. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. The Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;**15**:182-8.
120. Platt R, Munoz A, Stella J, et al. Antibiotic prophylaxis for cardiovascular surgery. Efficacy with coronary artery bypass. *Ann Intern Med* 1984;**101**:770-4.
121. Rosenberg AD, Wambold D, Kraemer L, et al. Ensuring appropriate timing of antimicrobial prophylaxis. *J Bone Joint Surg Am* 2008;**90**:226-32.
122. St Jacques P, Sanders N, Patel N, et al. Improving timely surgical antibiotic prophylaxis redosing administration using computerized record prompts. *Surg Infect (Larchmt)* 2005;**6**:215-21.
123. Nichols RL, Condon RE, Barie PS. Antibiotic prophylaxis in surgery—2005 and beyond. *Surg Infect (Larchmt)* 2005;**6**: 349-61.
124. Elliott JP, Freeman RK, Dorchester W. Short versus long course of prophylactic antibiotics. *Am J Obstet Gynecol* 1982;**143**:740-4.
125. Gatell JM, Garcia S, Lozano L, et al. Perioperative cefamandole prophylaxis against infections. *J Bone Joint Surg Am* 1987;**69**: 1189-93.
126. Hall JC, Christiansen KJ, Goodman M, et al. Duration of antimicrobial prophylaxis in vascular surgery. *Am J Surg* 1998;**175**:87-90.
127. Fujita S, Saito N, Yamada T, et al. Randomized, multicenter trial of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery: Single dose vs 3 doses of a second-generation cephalosporin without metronidazole and oral antibiotics. *Arch Surg* 2007;**142**:657-61.
128. McDonald M, Grabsch E, Marshall C, et al. Single- versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: A systematic review. *Aust N Z J Surg* 1998;**68**: 388-96.
129. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, et al. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000;**101**:2916-21.
130. Sandoe JA, Kumar B, Stoddart B, et al. Effect of extended perioperative antibiotic prophylaxis on intravascular catheter colonization and infection in cardiothoracic surgery patients. *J Antimicrob Chemother* 2003;**52**:877-9.
131. Edwards FH, Engelman RM, Houck P, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, Part I: Duration. *Ann Thorac Surg* 2006;**81**:397-404.
132. Wininger DA, Fass RJ. Antibiotic-impregnated cement and beads for orthopedic infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;**40**:2675-9.
133. Goodell JA, Flick AB, Hebert JC, et al. Preparation and release characteristics of tobramycin-impregnated polymethylmethacrylate beads. *Am J Hosp Pharm* 1986;**43**:1454-61.
134. Bourne RB. Prophylactic use of antibiotic bone cement: An emerging standard—in the affirmative. *J Arthroplasty* 2004;**19**:69-72.
135. Hanssen AD. Prophylactic use of antibiotic bone cement: An emerging standard—in opposition. *J Arthroplasty* 2004;**19**: 73-7.
136. Haydon RC, Blaha JD, Mancinelli C, et al. Audiometric thresholds in osteomyelitis patients treated with gentamicin-impregnated methylmethacrylate beads (Septopal). *Clin Orthop Relat Res*, 1993:43-6.
137. Patrick BN, Rivey MP, Allington DR. Acute renal failure associated with vancomycin- and tobramycin-laden cement in total hip arthroplasty. *Ann Pharmacother* 2006;**40**:2037-42.
138. Wren SM, Ahmed N, Jamal A, et al. Preoperative oral antibiotics in colorectal surgery increase the rate of Clostridium difficile colitis. *Arch Surg* 2005;**140**:752-6.
139. Carignan A, Allard C, Pepin J, et al. Risk of Clostridium difficile infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1838-43.
140. Dajee H, Laks H, Miller J, et al. Profound hypotension from rapid vancomycin administration during cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;**87**:145-6.
141. Roberts NJ Jr, Douglas RG Jr. Gentamicin use and Pseudomonas and Serratia resistance: Effect of a surgical prophylaxis regimen. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;**13**:214-20.
142. Archer GL, Armstrong BC. Alteration of staphylococcal flora in cardiac surgery patients receiving antibiotic prophylaxis. *J Infect Dis* 1983;**147**:642-9.
143. Kernodle DS, Barg NL, Kaiser AB. Low-level colonization of hospitalized patients with methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci and emergence of the organisms during surgical antimicrobial prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;**32**:202-8.
144. Kaiser AB, Clayson KR, Mulherin JL Jr, et al. Antibiotic prophylaxis in vascular surgery. *Ann Surg* 1978;**188**:283-9.
145. Kernodle DS, Classen DC, Burke JP, et al. Failure of cephalosporins to prevent *Staphylococcus aureus* surgical wound infections. *JAMA* 1990;**263**:961-6.
146. Kernodle DS, Voladri RK, Kaiser AB. Beta-lactamase production diminishes the prophylactic efficacy of ampicillin and cefazolin in a guinea pig model of *Staphylococcus aureus* wound infection. *J Infect Dis* 1998;**177**:701-6.
147. Kernodle DS, Classen DC, Stratton CW, et al. Association of borderline oxacillin-susceptible strains of *Staphylococcus aureus* with surgical wound infections. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:219-22.
148. Archibald L, Phillips L, Monnet D, et al. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: Increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:211-5.
149. Neu HC. Emergence and mechanisms of bacterial resistance in surgical infections. *Am J Surg* 1995;**169**:13S-20S.
150. Roach AC, Kernodle DS, Kaiser AB. Selecting cost-effective antimicrobial prophylaxis in surgery: Are we getting what we pay for? *DICP* 1990;**24**:183-5.
151. Lee JT. Nomenclature nightmare. *Surg Infect (Larchmt)* 2003;**4**:293-6.
152. Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;**121**: 182-205.
153. Sands K, Vineyard G, Platt R. Surgical site infections occurring after hospital discharge. *J Infect Dis* 1996;**173**:963-70.
154. Kent P, McDonald M, Harris O, et al. Post-discharge surgical wound infection surveillance in a provincial hospital: Follow-up rates, validity of data and review of the literature. *ANZ J Surg* 2001;**71**:583-9.
155. Mitchell DH. Post-discharge surgical wound surveillance. *ANZ J Surg* 2001;**71**:563.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

318 Quemaduras

CLINTON K. MURRAY*

Las lesiones secundarias a quemaduras graves son una de las formas más peligrosas de traumatismos y producen estrés anatómico, fisiológico, endocrinológico e inmunológico, sobre todo cuando afectan a más del 20% de la superficie corporal total (SCT). En 2006, los departamentos municipales de bomberos estadounidenses atendieron unos 1,6 millones de incendios y se produjeron alrededor de 3.245 muertes en personas que no pertenecían al cuerpo de extinción de incendios[1]. Alrededor del 75% de estas muertes ocurrieron en el lugar del incendio, sobre todo por inhalación de humo o absorción de carboxihemoglobina en la sangre[2,3]. En Estados Unidos, se tratan unas 500.000 quemaduras anuales en centros médicos, de las que unas 40.000 necesitan ingreso hospitalario, un 60% de ellas en centros de quemados especializados[3,4]. La mejora de la asistencia de los pacientes con quemaduras, especialmente de la reanimación inicial del shock por quemaduras, ha mejorado en gran medida la supervivencia[5,6]. A principios de la década de 1970, se producían unos 15.000 fallecimientos anuales secundarios a quemaduras, que contrastan con los 3.250 actuales. Además, en esa misma época una superficie corporal quemada del 30% se asociaba a una mortalidad del 50%, mientras que ahora esa mortalidad se observa cuando el paciente tiene quemado un 80% de su superficie corporal[4-7].

El estrés metabólico asociado a las quemaduras se ha revisado recientemente, aunque muchos aspectos no están aclarados todavía[8,9]. Queda fuera del objetivo de este capítulo revisar las alteraciones inmunológicas asociadas a las quemaduras; sin embargo, las alteraciones inmunológicas innatas y adaptativas asociadas con las quemaduras son numerosas y pueden persistir durante semanas o meses[6,10-25]. El National Institute of General Medicine Sciences y los National Institutes of Health han iniciado un estudio multicéntrico sobre la respuesta genómica y proteómica frente a las quemaduras graves que debería mejorar nuestros conocimientos sobre este tema[26].

La lesión primaria por una quemadura es la propia herida, que muestra tres áreas de afectación características[11]. La primera zona de lesión por quemadura es la de coagulación más cercana a la fuente de calor y engloba el tejido muerto que forma la escara de la quemadura. Adyacente a este tejido necrótico se encuentra la segunda zona, de coagulación, que se denomina también zona de estasis, que es viable pero tiene un riesgo de isquemia por los defectos de perfusión. La tercera zona es la de hiperemia, que está constituida por piel relativamente normal con aumento del flujo de sangre y vasodilatación, así como con lesiones celulares mínimas. De forma global, la principal preocupación en las quemaduras son las escaras en la zona quemada, porque su carácter avascular impide que las células inmunitarias y los antibióticos sistémicos lleguen a ella[27]. Al mismo tiempo, se trata de conseguir la homeostasis mediante distintas alteraciones vasculares, como contracción, retracción y coagulación.

Existen varios mecanismos mediante los cuales se pueden producir lesiones por quemadura, además de las quemaduras térmicas que producen lesiones celulares en función de la duración y la temperatura de la exposición. Se producen quemaduras químicas por agentes reductores como el ácido clorhídrico, por agentes oxidantes como el hipoclorito sódico y por agentes corrosivos como el fenol; todas estas sustancias tienen modos de acción distintos de producir la quemadura. Otros mecanismos de quemadura son la escaldadura, que es más frecuente en niños, el contacto con objetos calientes, las lesiones eléctricas y la radiación. Las unidades de quemados pueden tratar también algunos trastornos cutáneos, como el síndrome de Stevens-Johnson.

Epidemiología

La American Burn Association (ABA) mantiene un registro nacional sobre quemaduras que revisa cada 10 años los datos actualizados procedentes de 73 hospitales de 33 estados y el distrito de Columbia[28]. Durante el período comprendido entre 1998 y 2007, casi un 70% de los pacientes fueron varones; el promedio de edad fue de 35 años, el 12% de los pacientes eran menores de 5 años y el 14% tenían 60 años o más. La extensión total de las quemaduras fue inferior al 10% de la SCT en el 69% de los casos, con una mortalidad del 0,7%. Un aumento de la SCT se asociaba a una mayor mortalidad: una SCT del 40-49,9% se asoció a una mortalidad del 25%; una SCT del 70-79,9%, a una mortalidad del 58%, y cuando la SCT superaba el 90%, la mortalidad llegaba al 81%. La mortalidad global fue del 5% y se producía principalmente a las 2-3 semanas de la lesión; sin embargo, la mortalidad por las lesiones causadas por fuego o llamas era del 8%, lo que constituye la causa más frecuente de quemaduras. Las lesiones por inhalación incrementaban el riesgo de muerte 15 veces. En los supervivientes, la duración media del ingreso hospitalario fue ligeramente superior a 1 día/SCT quemada (%). De forma global, los factores predictivos de mortalidad siguen siendo las edades extremas, el porcentaje de SCT, la existencia de quemaduras de espesor completo y las lesiones por inhalación, aunque algunos datos indican diferencias según el sexo[29-34].

Las mejoras de la morbimortalidad asociadas a las quemaduras se han atribuido a los avances en la reanimación del shock por quemaduras, el control de la vía respiratoria y las estrategias de ventilación, el soporte nutricional, los cuidados de las quemaduras y las prácticas de control de las infecciones[5,35-39]. Si los pacientes sobreviven a las quemaduras iniciales y la fase de reanimación, las infecciones son una de las principales causas de fallecimiento (75% de los casos)[36,40-44]. Seis de las diez complicaciones más frecuentes en la revisión de las lesiones por fuego o llamas ocurridas en 10 años (13.666 complicaciones) fueron infecciosas: el 4,6% de los pacientes presentó una neumonía; el 2,7%, una septicemia; el 2,6%, celulitis o lesiones traumáticas; el 2,5%, insuficiencia respiratoria; el 2,2%, infección de la herida; el 2%, otra clase de infecciones; el 1,5%, insuficiencia renal; el 1,4%, infección de la vía intravascular; el 1,2%, síndrome de dificultad respiratoria aguda, y el 1%, arritmias. Los pacientes más ancianos con quemaduras presentaron más infecciones del tracto urinario. Las escaldaduras y las quemaduras ocasionadas por el contacto con un objeto caliente presentaban tasas más altas de infecciones de la herida y celulitis. El número de pacientes con neumonía aumentó cuando la ventilación mecánica duró más de 4 días.

La infección precedió a la disfunción multiorgánica una mediana de 4 días y la mortalidad aumentó en función de la gravedad de la sepsis, con un cociente de posibilidades (*odds ratio*, OR) de mortalidad de 12,5 para el shock séptico en comparación con la sepsis no complicada[40]. Las localizaciones primarias de las infecciones son la sangre, los pulmones, las heridas y el tracto urinario, siendo las más habituales las heridas y los pulmones, dependiendo de las definiciones diagnósticas empleadas[40,45-48]. Parece que las neumonías se producen con más frecuencia cuando existen lesiones concomitantes por inhalación[49-52]. Los pacientes infectados suelen ser mujeres, mayores y con intubación, presentan un porcentaje de SCT quemada más alto, un ingreso hospitalario más prolongado, más catéteres centrales arteriales y venosos y más cirugías[45]. Parece que el pronóstico es peor en las infecciones polimicrobianas[53]. La frecuencia de infecciones nosocomiales es de 77-90 infecciones/100 pacientes o una densidad de incidencia de

*Las opiniones o afirmaciones expresadas en este capítulo son los puntos de vista personales de su autor y no se deben considerar oficiales ni el reflejo de la opinión del U.S. Department of the Army o del U.S. Department of Defense ni tampoco del gobierno federal. El autor es empleado del gobierno estadounidense y este texto se ha realizado como parte de su trabajo oficial. Todo el material de este capítulo es de dominio público, salvo las figuras o tablas tomadas de otros autores.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

32-48 infecciones/1.000 pacientes-días[46]. La frecuencia de infecciones hematógenas asociadas al catéter es de 34/1.000 días de vía central y la de las neumonías asociadas al respirador, de 26/1.000 días de ventilador[48]. La National Healthcare Safety Network ha indicado que las unidades de quemados presentan la máxima incidencia de infecciones del tracto urinario asociadas a la sonda, neumonías asociadas al respirador e infecciones hematógenas por vía central en comparación con otras unidades[54]. Las endocarditis aparecen en alrededor del 0,4% de los ingresos en unidades de quemados y en el 9% de los pacientes con bacteriemia persistente[55].

Los microorganismos responsables de estas infecciones en los pacientes con quemaduras graves pueden ser endógenos o exógenos, y entre ellos incluyen bacterias, hongos y virus, que pueden cambiar con el tiempo en un paciente concreto. Las quemaduras graves producen una rotura mecánica de la piel, que permite a los microorganismos penetrar en los tejidos más profundos[56]. En el momento de la quemadura, la estructura normal de la piel se sustituye por una escara húmeda, rica en proteínas y avascular, que representa un entorno ideal para los microorganismos. Por lo general, la superficie quemada es estéril justo después de una quemadura térmica, pero pasadas 48 horas la herida se coloniza por patógenos de la piel, que suelen residir en las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos antes de la quemadura[57-59]. A los 5-7 días, la herida queda colonizada por levaduras y/o bacterias grampositivas o gramnegativas procedentes bien de la flora normal digestiva y de la vía respiratoria superior o bien del entorno hospitalario y de las manos de los profesionales sanitarios[57-67]. Los patógenos que se recuperan con más frecuencia dependen del lugar que se cultiva y reflejan los patógenos nosocomiales del hospital[57,68]. Antes *Streptococcus pyogenes* era el patógeno aislado con más frecuencia; ahora ha sido reemplazado por *Staphylococcus aureus* y patógenos gramnegativos, como *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii,* con un perfil de resistencia mayor conforme la estancia hospitalaria se prolonga más[68-72]. La infección por patógenos cada vez más resistentes posiblemente refleje más una contaminación cruzada que la adquisición de nuevos mecanismos de resistencia por parte de las bacterias endógenas del paciente[73]. Además, dentro del hospital las cepas aisladas de la unidad de quemados suelen ser más resistentes que las aisladas en otras UCI o plantas[74]. Aunque se ha señalado la presencia de bacterias anaerobias en numerosos estudios sobre heridas, no parece que estas bacterias se asocien a infecciones sistémicas como la bacteriemia[75].

Muchos hongos se asocian con las quemaduras, como *Aspergillus, Candida* y los agentes responsables de la mucormicosis (cigomicosis), hialohifomicosis y feohifomicosis, aunque *Aspergillus* se asocia a una mayor mortalidad[76-78]. Las infecciones micóticas suelen afectar a la piel o los pulmones y se producen en los pacientes más ancianos con un mayor porcentaje de SCT quemada y que permanecen ingresados en el hospital más de 14-28 días[78,79]. Un estudio de un solo centro ha demostrado que la existencia de una infección micótica de la herida aumenta la mortalidad un OR de 8,2, que equivale a aumentar la SCT quemada en un 33%[77]. La mortalidad asociada con la colonización de las heridas por hongos fue del 27%, mientras que para las infecciones fúngicas fue de un 76%.

El papel de las infecciones virales no se ha aclarado todavía en los pacientes con quemaduras, pero es posible que comprenda la reactivación, la primoinfección o la reinfección exógena por citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple o virus varicela-zóster[11]. El virus varicela-zóster se ha asociado en niños con enfermedad pulmonar[80]. El virus del herpes simple suele aparecer en las quemaduras de espesor parcial en fase de curación o recién cicatrizadas y en ocasiones alrededor de los márgenes de los lechos donantes de injertos cutáneos a las 2-6 semanas de una lesión térmica[11,27]. Aunque el CMV se ha asociado a los pacientes con quemaduras graves, todavía no está clara su repercusión clínica[81,82].

Diagnóstico

Los parámetros tradicionales empleados para detectar la infección, como temperatura, recuento leucocitario, estado respiratorio y frecuencia cardíaca, no son lo bastante sensibles ni específicos como para emplearlos del mismo modo en los pacientes quemados debido a las alteraciones metabólicas asociadas a las quemaduras. Los cambios o extremos de temperatura, el recuento leucocitario, el porcentaje de neutrófilos y los marcadores bioquímicos de inflamación, como la proteína C reactiva, la procalcitonina y numerosas citocinas, no resultan adecuados para predecir las infecciones activas[24,25,83-85]. Teniendo en consideración estas limitaciones, la ABA acaba de publicar unos criterios para la sepsis que se podrían emplear como indicador ante la sospecha de una infección activa; sin embargo, se han publicado pocos estudios controlados sobre estas recomendaciones, en especial en adultos (tabla 318-1)[86].

La neumonía se define por un síndrome clínico que debe constar de dos o más de los siguientes criterios: infiltrado nuevo o persistente, consolidación o cavitación en la radiografía de tórax (RXT), sepsis (según la definición de la tabla 318-1) y cambio reciente en el esputo o presencia de esputo purulento[86,87]. El diagnóstico se confirma cuando el paciente tiene el síndrome clínico con una confirmación microbiológica, es probable cuando el paciente tiene el síndrome clínico pero sin confirmación microbiológica y posible cuando el paciente tiene alteraciones en la RXT con una sospecha clínica baja o moderada, pero existe confirmación microbiológica. Los criterios microbiológicos consisten en aspirado traqueal con 10^5 microorganismos o más, lavado broncoalveolar con 10^4 microorganismos o más, o cepillado bronquial protegido con 10^3 microorganismos o más. Igual que sucede en otros pacientes en estado crítico, estas valoraciones no siempre se realizan de forma habitual. La traqueobronquitis purulenta, que se define por la presencia de fiebre y expectoración sin alteraciones de la RXT o presencia de una secreción purulenta que recubre la tráquea en la broncoscopia, se encuentra en los pacientes quemados. Existen datos de que la presencia de traqueobronquitis se asocia a una ventilación mecánica prolongada y que este efecto se puede mitigar con tratamiento antibiótico[88].

Las infecciones hematógenas se diagnostican mediante un análisis convencional del patógeno, el síndrome clínico y el número de cultivos positivos[86]. No está clara la cantidad de sangre necesaria o el tipo de envases en el momento del cultivo y todavía se tiene que definir si las recomendaciones recientemente publicadas para la fiebre en pacientes críticos se aplican a los quemados[75,89]. Aunque los pacientes pueden sufrir una bacteriemia tras la manipulación de la quemadura durante el período precoz tras la misma, se desconoce la relevancia clínica de esta bacteriemia.

TABLA 318-1 Criterios de sepsis de la American Burn Association*

I. Temperatura: >39° o <36,5 °C
II. Taquicardia progresiva • Adultos: >110 latidos/min • Niños: >2 DE por encima del valor de referencia específico para la edad (85% de la frecuencia cardíaca ajustada para la edad)
III. Taquipnea progresiva • Adultos: >25 respiraciones/min en pacientes no sometidos a ventilación o ventilación minuto >12 l/min en pacientes ventilados • Niños: >2 DE por encima del valor de referencia específico para la edad (85% de la frecuencia respiratoria ajustada para la edad)
IV. Trombocitopenia (sólo aplicable >3 días después de la reanimación inicial) • Adultos: <100.000/µl • Niños: >2 DE por debajo del valor de referencia específico para la edad
V. Hiperglucemia (sólo aplicable para los pacientes sin antecedentes de diabetes) • Glucemia sin tratamiento >200 mg/dl *o* • Resistencia a la insulina (>7 unidades de insulina/h en goteo i.v. o aumento de las necesidades de insulina en 24 h >25%)
VI. Incapacidad de mantener la alimentación enteral más de 24 h • Distensión abdominal *o* • Residuo superior al doble de la velocidad de alimentación para adultos o >150 ml/h en niños *o* • Diarrea no controlada (>2.500 ml/día en adultos o >400 ml/día en niños)

DE, desviación estándar.
*La sepsis se debe plantear cuando aparecen tres o más de estos factores.
Adaptada de Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH y cols. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res.* 2007;28:776-790.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 318-2 Diagnóstico de la infección de las quemaduras (directrices de la American Burn Association)

Síndrome	*Criterios clínicos y anatomopatológicos (directrices para la sepsis por quemadura)*
Colonización de la herida	Las bacterias están en bajas concentraciones en la superficie de la herida ($<10^5$ bacterias/g de tejido); infección no invasiva
Infección de la herida	Las bacterias están en altas concentraciones en la herida y la escara que la recubre ($>10^5$ bacterias/g de tejido); infección no invasiva
Infección invasiva	Presencia de suficientes patógenos en la quemadura ($>10^5$ bacterias/g de tejido [con frecuencia]), profundidad y superficie de la misma suficientes para producir una separación supurativa de la escara o la pérdida del injerto, invasión de los tejidos no quemados adyacentes o síndrome séptico (v. tabla 318-1)
Celulitis	Presencia de bacterias en la herida y/o la escara de la herida en altas concentraciones ($>10^5$ bacterias/g de tejido) con presencia de eritema en el tejido circundante (aunque esto por sí solo no requiere tratamiento), induración, calor y/o hipersensibilidad
Infección necrosante, fascitis	Infección invasiva agresiva con afectación por debajo de la piel que produce necrosis tisular

NOTAS:
1. La biopsia cuantitativa puede facilitar la identificación del patógeno y de los perfiles de resistencia frente a antibióticos, pero su capacidad de confirmar el diagnóstico es limitada.
2. Los frotis cuantitativos son poco fiables, pero pueden ayudar a identificar el patógeno y a determinar los perfiles de resistencia frente a antibióticos.
3. Es posible emplear el estudio histológico, pero existe poca experiencia.
4. Parámetros clínicos de infección de la herida: dolor, eritema, cambio de color; cambios inesperados del aspecto y la profundidad de la lesión; cambios sistémicos; separación prematura de la escara de la quemadura.

Adaptada de Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH y cols. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res*. 2007;28:776-790.

La ABA (tabla 318-2) y otras entidades han descrito los criterios para diagnóstico de las infecciones de las heridas[6,86,90]. Los cambios del aspecto de la escara, incluido el desarrollo de una decoloración parda oscura, negra o violácea, o la aparición de edema en los márgenes de la herida deben hacer sospechar una posible infección. Los cultivos de la piel mediante torunda o biopsia tienen una utilidad clínica limitada, dado que no siempre se correlacionan entre ellos, se asocian a errores de muestreo y no siempre se corresponden con una bacteriemia activa[91-94]. Aunque es probable que el diagnóstico definitivo de la infección de una herida deba ser histopatológico por la invasión bacteriana del tejido viable o de los vasos sanguíneos, la mayor parte de los centros carecen de experiencia y de una obtención rápida de los resultados. *Pseudomonas aeruginosa* puede colonizar la herida y provocar exudados amarillo-verdosos, pero sólo se debe plantear una infección invasiva cuando existan áreas negras o moradas y regiones excavadas en la herida[95]. Las infecciones por *Candida* pueden aparecer como pequeñas pápulas purulentas, mientras que *Aspergillus* cursa con placas pardo-grisáceas que se pueden separar de la herida. En algunos centros especializados en quemaduras se realiza un estudio histológico con unos criterios predeterminados; sin embargo, esta opción es muy laboriosa, muchos centros no tienen experiencia y no existe correlación entre los resultados del cultivo y las infecciones sistémicas[27,96]. El estudio histológico para diagnosticar los hongos se debe complementar con el cultivo por la imprecisión de la histología, por la existencia de cultivos mixtos y por la capacidad de identificar de forma definitiva el hongo para facilitar la selección del tratamiento antifúngico[78].

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones en pacientes con quemaduras se centra en el foco de la infección y el patógeno responsable. El tratamiento empírico se debería basar en el antibiograma específico propio de la unidad de quemados, dado que los perfiles de resistencia de unas unidades de quemados pueden no reflejar los de otras unidades o plantas del mismo hospital[74]. Algunas unidades de quemados se basan en los cultivos cuantitativos de las heridas de cada paciente al ingresar y realizan un cribado periódico sistemático de la piel para predecir los patógenos infecciosos. No está clara la utilidad de este método, que introduce sesgos de muestreo y técnicos[58,96-100]. Las opciones de tratamiento empírico se deberían centrar en los patógenos causantes de una mortalidad elevada, como *Klebsiella pneumoniae,* en lugar de buscar los patógenos con una mayor resistencia antimicrobiana, pero menos virulentos, como *Acinetobacter baumannii*[69,71]. Se pueden producir alteraciones significativas de la farmacocinética de los antimicrobianos en los pacientes con quemaduras y resulta cuestionable la utilización de las concentraciones de creatinina sérica para predecir el aclaramiento de creatinina con las ecuaciones habituales[101,102]. Se ha observado que el aclaramiento de la vancomicina está aumentado, incluso después del período de shock inicial por la quemadura, porque los pacientes mantienen un estado hipermetabólico con aumento del gasto cardíaco[103]. También se ha observado una variabilidad para los aminoglucósidos, los carbapenemes y las cefalosporinas[104-107]. Es posible mejorar la evolución clínica con una monitorización estrecha de las concentraciones del fármaco y una determinación más precisa de la función renal.

Se ha planteado el uso de vías alternativas para la administración de fármacos con el fin de mejorar el pronóstico. Aunque se han valorado los aerosoles de antibióticos como tratamiento adyuvante para la neumonía en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos (UCI), no se ha demostrado perjuicio ni beneficio claros en los quemados[108,109]. Por lo general, se ha empleado la infusión subescara por clisis en las quemaduras profundas, cuando la resección precoz no era parte del cuidado habitual, y se sigue empleando en áreas en las que no se dispone de intervenciones quirúrgicas precoces ni de un soporte adecuado. Los métodos consisten en la introducción de los fármacos antimicrobianos y de otros compuestos, como povidona yodada más la combinación de polimixina B, neomicina y gramicidina[110,111].

El tratamiento de las infecciones fúngicas depende de la identificación del género y la especie, además de la localización de la infección. En una unidad de quemados se ha descrito un gran número de infecciones por *Aspergillus terreus,* lo que limita la utilidad de la anfotericina B como tratamiento empírico de los mohos[78]. El papel del tratamiento empírico o preventivo cuando se identifica un hongo en la piel, pero todavía no es invasivo, es una incógnita, sobre todo en pacientes con una SCT quemada del 30-60%, dado que son los que más se podrían beneficiar de un tratamiento precoz para prevenir la infección invasiva y el consiguiente exceso de morbimortalidad[77].

Aunque el tratamiento quirúrgico se considera parte del cuidado de la herida, también se emplea como tratamiento y prevención de las infecciones[56]. Parece que la resección precoz, por lo general a los 5 días de la quemadura, se asocia a una mejora de la mortalidad en comparación con el uso exclusivo del tratamiento convencional en pacientes sin lesiones por inhalación, pero su influencia en la sepsis está poco clara[112-114]. Resulta fundamental cubrir la zona quemada para el cuidado de la herida; esto consiste en el uso de autoinjertos (piel de cadáver), xenoinjertos (por lo general, piel porcina) y cobertura sintética, además de aloinjertos[115]. La cobertura aporta una barrera para la herida y evita las pérdidas por evaporación, aunque la nueva cobertura puede sufrir infecciones, igual que los sitios donantes si se realiza un aloinjerto.

Los tratamientos tópicos se emplean para la prevención y tratamiento de la infección y consisten en acetato de mafenida, sulfadiazina argéntica, nitrato de plata y vendajes con plata (tabla 318-3)[116,117]. Estos fármacos muestran diversos perfiles de efectos adversos, características de aplicación clínica y actividad antimicrobiana. No está claro si la limitada cobertura antifúngica de estos compuestos podría aumentar las infecciones micóticas[77].

Prevención

El control de la infección resulta fundamental para reducir las complicaciones infecciosas asociadas a las quemaduras. La propagación bacteriana puede producirse a través del equipo hospitalario, como los colchones, durante el cuidado de los pacientes con la hidroterapia y por el traslado de pacientes y equipos entre la UCI general y la unidad de

TABLA 318-3 Aplicación de los agentes tópicos

Agente	*Penetración*	*Espectro*	*Efectos secundarios*	*Comentarios*
Acetato de mafenida	Penetra en la escara	Bacterias grampositivas y gramnegativas	Aplicación dolorosa; acidosis metabólica	Dos veces al día o alternando con sulfadiazina argéntica
Sulfadiazina argéntica	Mala penetración en la escara	Bacterias grampositivas y gramnegativas; especies de *Candida*	Leucopenia	Tratamiento posible durante la leucopenia
Nitrato de plata	Mala penetración en la escara	Bacterias grampositivas y gramnegativas	Descolora el lecho de la herida; cambios electrolíticos, como hiponatremia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia	Se aplica en capas gruesas con una gasa tejida, con frecuencia para mantener la humedad; tiñe la zona de negro; cambiar la venda dos veces al día
Vendajes con plata	Penetración limitada en la escara	Bacterias grampositivas y gramnegativas; especies de *Candida**	Descolora la herida	

*Los datos son limitados.

quemados[62,65,73,118]. Otros estudios han demostrado la aerosolización de bacterias durante los cambios de vendaje de las heridas[119]. Las unidades de quemados se deberían diseñar de forma que se redujera la transmisión mediante la existencia de un espacio exclusivo para las quemaduras, la ausencia de habitaciones comunes para el tratamiento, el uso de quirófanos e instalaciones centralizadas específicas y la existencia de habitaciones individuales para los pacientes con un vestíbulo o puerta individual. Además, se recomienda usar procedimientos estándar agresivos para el control de las infecciones dirigidos contra los patógenos resistentes[6,58,66].

Parece que la sepsis relacionada con el catéter central se asocia con el número de vías que tiene el paciente y el número total de días con una vía central, aunque no con el lugar en que se coloca (parte superior o inferior del cuerpo)[120]. Alejar el lugar de colocación del área quemada permite reducir las infecciones, aunque no está claro si el intercambio de los fiadores es comparable a la introducción en un nuevo lugar[121,122]. Cambiar las vías cada 3 días se ha asociado a menos infecciones que los cambios cada 4 días en un estudio[123].

Se ha demostrado que el uso de antibióticos perioperatorios en el momento del desbridamiento o del cambio de vendaje modifica las frecuencias de bacteriemia, pero no necesariamente la evolución clínica o del injerto, y su utilidad es cuestionable, sobre todo en pacientes con una SCT quemada inferior al 40-60%[93,124]. La administración de antibióticos profilácticos en niños se ha asociado a una mayor frecuencia de infecciones secundarias[125].

La descontaminación selectiva del tubo digestivo se ha asociado a una menor mortalidad y a menos frecuencia de neumonía, pero no se realiza de forma habitual[126]. Además, la alimentación enteral precoz puede reducir la respuesta hipermetabólica y disminuir la permeabilidad intestinal, lo que conserva la barrera intestinal y puede influir sobre las infecciones de origen entérico[127-131]. Cada unidad de sangre que se transfunde a pacientes con quemaduras se asocia a un incremento de la mortalidad y de las complicaciones infecciosas, incluso después de controlar la gravedad de la enfermedad[132]. Se ha valorado el tratamiento con oxígeno hiperbárico, con resultados diversos[133-135].

Conclusiones

Los pacientes con quemaduras sufren la mayoría de los cuadros de estrés fisiológico. Dado que las infecciones son la principal causa de mortalidad en los pacientes que sobreviven al período inicial tras la quemadura, se necesitan esfuerzos para reducir el exceso de mortalidad mediante las medidas preventivas adecuadas, así como con una mayor vigilancia de las infecciones y un tratamiento adecuado. Las unidades de quemados son los lugares ideales para que se produzcan brotes de patógenos multirresistentes, que pueden afectar a otros pacientes y a todo el centro sanitario si no se aplican las medidas adecuadas de control de la infección. El tratamiento de los pacientes quemados exige un enfoque multidisciplinario, que incluye a los especialistas en enfermedades infecciosas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Karter MJ Jr. Fire Loss in the United States 2007. Available at: http://www.nfpa.org/assets/files/PDF/OS.fireloss.pdf.
2. Gerling I, Meissner C, Reiter A, et al. Death from thermal effects and burns. *Forensic Sci Int* 2001;**115**:33-41.
3. American Burn Association. Burn Incidence and Treatment in the US: 2007 Fact Sheet. Available at: http://www.ameriburn.org/resources_factsheet.php.
4. Latenser BA, Miller SF, Bessey PQ, et al. National Burn Repository 2006: A ten-year review. *J Burn Care Res* 2007;**28**:635-58.
5. Pham TN, Cancio LC, Gibran NS. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *J Burn Care Res* 2008;**29**:257-66.
6. Mayhall CG. The epidemiology of burn wound infections: Then and now. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:543-50.
7. Holmes JH, Heimbach DM. Burns. In: Brunicardi FC, editor. *Schwartz's Principles of Surgery*. New York: McGraw Hill; 2005. p. 189-223.
8. Wolf SE. Nutrition and metabolism in burns: State of the science, 2007. *J Burn Care Res* 2007;**28**:572-6.
9. Atiyeh BS, Gunn SW, Dibo SA. Metabolic implications of severe burn injuries and their management: A systematic review of the literature. *World J Surg* 2008;**32**:1857-9.
10. Shankar R, Melstrom KA Jr, Gamelli RL. Inflammation and sepsis: Past, present, and the future. *J Burn Care Res* 2007;**28**:566-71.
11. Church D, Elsayed S, Reid O, et al. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev* 2006;**19**:403-34.
12. Padfield KE, Zhang Q, Gopalan S, et al. Local and distant burn injury alter immuno-inflammatory gene expression in skeletal muscle. *J Trauma* 2006;**61**:280-92.
13. Cohen MJ, Carroll C, He LK, et al. Severity of burn injury and sepsis determines the cytokine responses of bone marrow progenitor-derived macrophages. *J Trauma* 2007;**62**:858-67.
14. Venet F, Tissot S, Debard AL, et al. Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: Correlation with severity and secondary septic shock. *Crit Care Med* 2007;**35**:1910-7.
15. Schneider DF, Glenn CH, Faunce DE. Innate lymphocyte subsets and their immunoregulatory roles in burn injury and sepsis. *J Burn Care Res* 2007;**28**:365-79.
16. Miller AC, Rashid RM, Elamin EM. The "T" in trauma: The helper T-cell response and the role of immunomodulation in trauma and burn patients. *J Trauma* 2007;**63**:1407-17.
17. Cairns BA, Barnes CM, Mlot S, et al. Toll-like receptor 2 and 4 ligation results in complex altered cytokine profiles early and late after burn injury. *J Trauma* 2008;**64**:1069-77.
18. Cairns B, Maile R, Barnes CM, et al. Increased Toll-like receptor 4 expression on T cells may be a mechanism for enhanced T cell response late after burn injury. *J Trauma* 2006;**61**:293-8.
19. Barber RC, Chang LY, Arnoldo BD, et al. Innate immunity SNPs are associated with risk for severe sepsis after burn injury. *Clin Med Res* 2006;**4**:250-5.
20. Summer GJ, Romero-Sandoval EA, Bogen O, et al. Proin-flammatory cytokines mediating burn-injury pain. *Pain* 2008;**135**:98-107.
21. Wang K, Wang DC, Feng YQ, et al. Changes in cytokine levels and CD4+/CD8+ T cells ratio in draining lymph node of burn wound. *J Burn Care Res* 2007;**28**:747-53.
22. Suber F, Carroll MC, Moore FD Jr. Innate response to self-antigen significantly exacerbates burn wound depth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;**104**:3973-7.
23. Bhat S, Milner S. Antimicrobial peptides in burns and wounds. *Curr Protein Pept Sci* 2007;**8**:506-20.
24. Dehne MG, Sablotzki A, Hoffmann A, et al. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns* 2002;**28**:535-42.
25. Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients. *Arch Surg* 2004;**139**:641-7.
26. Klein MB, Silver G, Gamelli RL, et al. Inflammation and the host response to injury: An overview of the multicenter study of the genomic and proteomic response to burn injury. *J Burn Care Res* 2006;**27**:448-51.
27. Pruitt BA Jr, McManus AT, Kim SH, et al. Burn wound infections: Current status. *World J Surg* 1998;**22**:135-45.
28. American Burn Association. National Burn repository: 2007 Report. Available at: http://www.ameriburn.org/2007NBR AnnualReport.pdf.
29. Lumenta DB, Hautier A, Desouches C, et al. Mortality and morbidity among elderly people with burns—evaluation of data on admission. *Burns* 2008;**34**:965-74.
30. Cancio LC, Galvez E Jr, Turner CE, et al. Base deficit and alveolar-arterial gradient during resuscitation contribute independently but modestly to the prediction of mortality after burn injury. *J Burn Care Res* 2006;**27**:289-96.
31. Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Ann Emerg Med* 1982;**11**:260-2.
32. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, et al. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med* 1998;**338**:362-6.
33. Moreau AR, Westfall PH, Cancio LC, et al. Development and validation of an age-risk score for mortality predication after thermal injury. *J Trauma* 2005;**58**:967-72.
34. O'Keefe GE, Hunt JL, Purdue GF. An evaluation of risk factors for mortality after burn trauma and the identification of gender-dependent differences in outcomes. *J Am Coll Surg* 2001;**192**:153-60.
35. Ipaktchi K, Arbabi S. Advances in burn critical care. *Crit Care Med* 2006;**34**(Suppl), S239-44.
36. Benmeir P, Sagi A, Greber B, et al. An analysis of mortality in patients with burns covering 40/cent BSA or more: a retrospective review covering 24 years (1964-88). *Burns* 1991;**17**:402-405.
37. Bang RL, Sharma PN, Sanyal SC, et al. Septicaemia after burn injury: A comparative study. *Burns* 2002;**28**:746-51.
38. Atiyeh BS, Gunn SW, Hayek SN. State of the art in burn treatment. *World J Surg* 2005;**29**:131-48.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

39. Merrell SW, Saffle JR, Larson CM, et al. The declining incidence of fatal sepsis following thermal injury. *J Trauma* 1989;**29**:1362-6.
40. Fitzwater J, Purdue GF, Hunt JL, et al. The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma. *J Trauma* 2003;**54**:959-66.
41. Singh D, Singh A, Sharma AK, et al. Burn mortality in Chandigarh zone: 25 years' autopsy experience from a tertiary care hospital of India. *Burns* 1998;**24**:150-6.
42. Kumar V, Mohanty MK, Kanth S. Fatal burns in Manipal area: A 10-year study. *J Forensic Leg Med* 2007;**14**:3-6.
43. Pereira CT, Barrow RE, Sterns AM, et al. Age-dependent differences in survival after severe burns: A unicentric review of 1,674 patients and 179 autopsies over 15 years. *J Am Coll Surg* 2006;**202**:536-48.
44. Sharma BR, Harish D, Singh VP, et al. Septicemia as a cause of death in burns: An autopsy study. *Burns* 2006;**32**:545-9.
45. Appelgren P, Bjornhagen V, Bragderyd K, et al. A prospective study of infections in burn patients. *Burns* 2002;**28**:39-46.
46. Wurtz R, Karajovic M, Dacumos E, et al. Nosocomial infections in a burn intensive care unit. *Burns* 1995;**21**:181-4.
47. Soares de Macedo JL, Santos JB. Nosocomial infections in a Brazilian burn unit. *Burns* 2006;**32**:477-81.
48. Santucci SG, Gobara S, Santos CR, et al. Infections in a burn intensive care unit: Experience of seven years. *J Hosp Infect* 2003;**53**:6-13.
49. Rue LW 3rd, Cioffi WG, Mason AD Jr, et al. The risk of pneumonia in thermally injured patients requiring ventilatory support. *J Burn Care Rehabil* 1995;**16**(Pt 1), 262-8.
50. Herndon DN, Thompson PB, Traber DL. Pulmonary injury in burned patients. *Crit Care Clin* 1985;**1**:79-96.
51. Edelman DA, Khan N, Kempf K, et al. Pneumonia after inhalation injury. *J Burn Care Res* 2007;**28**:241-6.
52. de La Cal MA, Cerda E, Garcia-Hierro P, et al. Pneumonia in patients with severe burns: A classification according to the concept of the carrier state. *Chest* 2001;**119**:1160-5.
53. Still JM Jr, Belcher K, Law EJ. Experience with polymicrobial sepsis in a regional burn unit. *Burns* 1993;**19**:434-6.
54. Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, issued June 2007. *Am J Infect Control* 2007;**35**:290-301.
55. Regules JA, Glasser JS, Wolf SE, et al. Endocarditis in burn patients: Clinical and diagnostic considerations. *Burns* 2007;**34**:610-6.
56. Barret JP, Herndon DN. Effects of burn wound excision on bacterial colonization and invasion. *Plast Reconstr Surg* 2003;**111**:744-50.
57. Erol S, Altoparlak U, Akcay MN, et al. Changes of microbial flora and wound colonization in burned patients. *Burns* 2004;**30**:357-61.
58. Sharma BR. Infection in patients with severe burns: Causes and prevention thereof. *Infect Dis Clin North Am* 2007;**21**:745-59.
59. de Macedo JL, Santos JB. Bacterial and fungal colonization of burn wounds. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005;**100**:535-9.
60. Magnotti LJ, Deitch EA. Burns, bacterial translocation, gut barrier function, and failure. *J Burn Care Rehabil* 2005;**26**:383-91.
61. Gosain A, Gamelli RL. Role of the gastrointestinal tract in burn sepsis. *J Burn Care Rehabil* 2005;**26**:85-91.
62. Bayat A, Shaaban H, Dodgson A, et al. Implications for Burns Unit design following outbreak of multi-resistant Acinetobacter infection in ICU and Burns Unit. *Burns* 2003;**29**:303-6.
63. Manson WL, Pernot PC, Fidler V, et al. Colonization of burns and the duration of hospital stay of severely burned patients. *J Hosp Infect* 1992;**22**:55-63.
64. Mayhall CG, Polk RE, Haynes BW. Infections in burned patients. *Infect Control* 1983;**4**:454-9.
65. Sherertz RJ, Sullivan ML. An outbreak of infections with Acinetobacter calcoaceticus in burn patients: Contamination of patients' mattresses. *J Infect Dis* 1985;**151**:252-8.
66. Weber J, McManus A. Infection control in burn patients. *Burns* 2004;**30**:A16-24.
67. Fleming RY, Zeigler ST, Walton MA, et al. Influence of burn size on the incidence of contamination of burn wounds by fecal organisms. *J Burn Care Rehabil* 1991;**12**:510-5.
68. Agnihotri N, Gupta V, Joshi RM. Aerobic bacterial isolates from burn wound infections and their antibiograms—a five-year study. *Burns* 2004;**30**:241-3.
69. Albrecht MC, Griffith ME, Murray CK, et al. Impact of Acinetobacter infection on the mortality of burn patients. *J Am Coll Surg* 2006;**203**:546-50.
70. Altoparlak U, Erol S, Akcay MN, et al. The time-related changes of antimicrobial resistance patterns and predominant bacterial profiles of burn wounds and body flora of burned patients. *Burns* 2004;**30**:660-4.
71. Ressner RA, Murray CK, Griffith ME, et al. Outcomes of bacteremia in burn patients involved in combat operations overseas. *J Am Coll Surg* 2008;**206**:439-44.
72. Oncul O, Yuksel F, Altunay H, et al. The evaluation of nosocomial infection during 1-year-period in the burn unit of a training hospital in Istanbul, Turkey. *Burns* 2002;**28**:738-44.
73. Ferreira AC, Gobara S, Costa SE, et al. Emergence of resistance in Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter species after the use of antimicrobials for burned patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;**25**:868-72.
74. Yildirim S, Nursal TZ, Tarim A, et al. Bacteriological profile and antibiotic resistance: Comparison of findings in a burn intensive care unit, other intensive care units, and the hospital services unit of a single center. *J Burn Care Rehabil* 2005;**26**:488-92.
75. Regules JA, Carlson MD, Wolf SE, et al. Analysis of anaerobic blood cultures in burned patients. *Burns* 2007;**33**:561-4.
76. Ballard J, Edelman L, Saffle J, et al. Positive fungal cultures in burn patients: A multicenter review. *J Burn Care Res* 2008;**29**:213-21.
77. Horvath EE, Murray CK, Vaughan GM, et al. Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann Surg* 2007;**245**:978-85.
78. Schofield CM, Murray CK, Horvath EE, et al. Correlation of culture with histopathology in fungal burn wound colonization and infection. *Burns* 2007;**33**:341-6.
79. Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR, et al. Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns* 2008;**34**:1108-12.
80. Sheridan RL, Weber JM, Pasternak MM, et al. A 15-year experience with varicella infections in a pediatric burn unit. *Burns* 1999;**25**:353-6.
81. Hamprecht K, Pfau M, Schaller HE, et al. Human cytomegalovirus infection of a severe-burn patient: Evidence for productive self-limited viral replication in blood and lung. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:2534-6.
82. Rennekampff HO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in burns: A review. *J Med Microbiol* 2006;**55**(Pt 5), 483-7.
83. Murray CK, Hoffmaster RM, Schmit DR, et al. Evaluation of white blood cell count, neutrophil percentage, and elevated temperature as predictors of bloodstream infection in burn patients. *Arch Surg* 2007;**142**:639-42.
84. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, et al. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? *Burns* 2007;**33**:189-94.
85. Bargues L, Chancerelle Y, Catineau J, et al. Evaluation of serum procalcitonin concentration in the ICU following severe burn. *Burns* 2007;**33**:860-4.
86. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res* 2007;**28**:776-90.
87. Still J, Newton T, Friedman B, et al. Experience with pneumonia in acutely burned patients requiring ventilator support. *Am Surg* 2000;**66**:206-9.
88. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: Incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002;**20**:1483-9.
89. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;**36**:1330-49.
90. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the actue care setting. *Am J Infect Control* 2008;**36**:309-32.
91. Sjoberg T, Mzezewa S, Jonsson K, et al. Comparison of surface swab cultures and quantitative tissue biopsy cultures to predict sepsis in burn patients: A prospective study. *J Burn Care Rehabil* 2003;**24**:365-70.
92. Uppal SK, Ram S, Kwatra B, et al. Comparative evaluation of surface swab and quantitative full-thickness wound biopsy culture in burn patients. *Burns* 2007;**33**:460-3.
93. Steer JA, Hill GB, Wilson AP. The effect of burn wound surgery and teicoplanin on the bactericidal activity of polymorphonuclear leucocytes against Staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemother* 1995;**36**:851-5.
94. Danilla S, Andrades P, Gomez ME, et al. Concordance between qualitative and quantitative cultures in burned patients. Analysis of 2886 cultures. *Burns* 2005;**31**:967-71.
95. McManus AT, Mason AD Jr, McManus WF, et al. Twenty-five year review of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in a burn center. *Eur J Clin Microbiol* 1985;**4**:219-23.
96. McManus AT, Kim SH, McManus WF, et al. Comparison of quantitative microbiology and histopathology in divided burn-wound biopsy specimens. *Arch Surg* 1987;**122**:74-6.
97. Ramzy PI, Herndon DN, Wolf SE, et al. Comparison of wound culture and bronchial lavage in the severely burned child: Implications for antimicrobial therapy. *Arch Surg* 1998;**133**:1275-80.
98. Steer JA, Papini RP, Wilson AP, et al. Quantitative microbiology in the management of burn patients. II. Relationship between bacterial counts obtained by burn wound biopsy culture and surface alginate swab culture, with clinical outcome following burn surgery and change of dressings. *Burns* 1996;**22**:177-81.
99. Steer JA, Papini RP, Wilson AP, et al. Quantitative microbiology in the management of burn patients. I. Correlation between quantitative and qualitative burn wound biopsy culture and surface alginate swab culture. *Burns* 1996;**22**:173-6.
100. Miller PL, Matthey FC. A cost-benefit analysis of initial burn cultures in the management of acute burns. *J Burn Care Rehabil* 2000;**21**:300-3.
101. Conil JM, Georges B, Fourcade O, et al. Assessment of renal function in clinical practice at the bedside of burn patients. *Br J Clin Pharmacol* 2007;**63**:583-94.
102. Boucher BA, Kuhl DA, Hickerson WL. Pharmacokinetics of systemically administered antibiotics in patients with thermal injury. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:458-63.
103. Rybak MJ, Albrecht LM, Berman JR, et al. Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;**34**:792-5.
104. Bracco D, Landry C, Dubois MJ, et al. Pharmacokinetic variability of extended interval tobramycin in burn patients. *Burns* 2008;**34**:791-6.
105. Dailly E, Kergueris MF, Pannier M, et al. Population pharmacokinetics of imipenem in burn patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;**17**:645-50.
106. Conil JM, Georges B, Lavit M, et al. Pharmacokinetics of ceftazidime and cefepime in burn patients: The importance of age and creatinine clearance. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;**45**:529-538.
107. Hoey LL, Tschida SJ, Rotschafer JC, et al. Wide variation in single, daily-dose aminoglycoside pharmacokinetics in patients with burn injuries. *J Burn Care Rehabil* 1997;**18**:116-124.
108. Michalopoulos A, Fotakis D, Virtzili S, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: A prospective study. *Respir Med* 2008;**102**:407-12.
109. Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: A meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;**60**:1216-26.
110. Sinha R, Sharma N, Agarwal RK. Subeschar clysis in deep burns. *Burns* 2003;**29**:854-6.
111. McManus WF, Goodwin CW Jr, Pruitt BA Jr. Subeschar treatment of burn-wound infection. *Arch Surg* 1983;**118**:291-4.
112. Ong YS, Samuel M, Song C. Meta-analysis of early excision of burns. *Burns* 2006;**32**:145-50.
113. Herndon DN, Barrow RE, Rutan RL, et al. A comparison of conservative versus early excision. Therapies in severely burned patients. *Ann Surg* 1989;**209**:547-52.
114. Subrahmanyam M. Early tangential excision and skin grafting of moderate burns is superior to honey dressing: A prospective randomised trial. *Burns* 1999;**25**:729-31.
115. Atiyeh BS, Hayek SN, Gunn SW. New technologies for burn wound closure and healing—review of the literature. *Burns* 2005;**31**:944-56.
116. Mooney EK, Lippitt C, Friedman J. Silver dressings. *Plast Reconstr Surg* 2006;**117**:666-9.
117. Brown TP, Cancio LC, McManus AT, et al. Survival benefit conferred by topical antimicrobial preparations in burn patients: A historical perspective. *J Trauma* 2004;**56**:863-6.
118. Simor AE, Lee M, Vearncombe M, et al. An outbreak due to multiresistant Acinetobacter baumannii in a burn unit: Risk factors for acquisition and management. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;**23**:261-7.
119. Dansby W, Purdue G, Hunt J, et al. Aerosolization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus during an epidemic in a burn intensive care unit. *J Burn Care Res* 2008;**29**:331-7.
120. Still JM, Law E, Thiruvaiyaru D, et al. Central line-related sepsis in acute burn patients. *Am Surg* 1998;**64**:165-70.
121. Ramos GE, Bolgiani AN, Patino O, et al. Catheter infection risk related to the distance between insertion site and burned area. *J Burn Care Rehabil* 2002;**23**:266-71.
122. O'Mara MS, Reed NL, Palmieri TL, et al. Central venous catheter infections in burn patients with scheduled catheter exchange and replacement. *J Surg Res* 2007;**142**:341-50.
123. King B, Schulman CI, Pepe A, et al. Timing of central venous catheter exchange and frequency of bacteremia in burn patients. *J Burn Care Res* 2007;**28**:859-60.
124. Piel P, Scarnati S, Goldfarb IW, et al. Antibiotic prophylaxis in patients undergoing burn wound excision. *J Burn Care Rehabil* 1985;**6**:422-4.
125. Ergun O, Celik A, Ergun G, et al. Prophylactic antibiotic use in pediatric burn units. *Eur J Pediatr Surg* 2004;**14**:422-6.
126. de La Cal MA, Cerda E, Garcia-Hierro P, et al. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg* 2005;**241**:424-30.
127. Peng YZ, Yuan ZQ, Xiao GX. Effects of early enteral feeding on the prevention of enterogenic infection in severely burned patients. *Burns* 2001;**27**:145-9.
128. Wasiak J, Cleland H, Jeffery R. Early versus late enteral nutritional support in adults with burn injury: A systematic review. *J Hum Nutr Diet* 2007;**20**:75-83.
129. Chen Z, Wang S, Yu B, et al. A comparison study between early enteral nutrition and parenteral nutrition in severe burn patients. *Burns* 2007;**33**:708-12.
130. Kowal-Vern A, McGill V, Gamelli RL. Ischemic necrotic bowel disease in thermal injury. *Arch Surg* 1997;**132**:440-3.
131. Peck MD, Kessler M, Cairns BA, et al. Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. *J Trauma* 2004;**57**:1143-8.
132. Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, et al. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: A multicenter study. *Crit Care Med* 2006;**34**:1602-7.
133. Brannen AL, Still J, Haynes M, et al. A randomized prospective trial of hyperbaric oxygen in a referral burn center population. *Am Surg* 1997;**63**:205-8.
134. Villanueva E, Bennett MH, Wasiak J, et al. Hyperbaric oxygen therapy for thermal burns. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004;**63**:CD004727.
135. Wasiak J, Bennett M, Cleland HJ. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of burns: Can evidence guide clinical practice? *Burns* 2006;**32**:650-2.

319 Mordeduras

ELLIE J. C. GOLDSTEIN

Las lesiones por mordedura son habituales y con frecuencia se consideran inocuas de forma errónea, tanto por parte de los médicos como de los pacientes. La mayor parte de los datos sobre la incidencia de infección, los estudios bacteriológicos y la utilidad de los distintos métodos de tratamiento médico o quirúrgico derivan de estudios con series poco extensas o de la publicación de casos aislados, lo que determina un sesgo según el tipo de pacientes que optan por solicitar ayuda médica. Las lesiones por mordedura consisten en laceraciones, avulsiones, punciones y arañazos. Aunque un 80% de los pacientes nunca solicita ni necesita ayuda médica, cada vez es mayor la conciencia acerca de las complicaciones infecciosas derivadas de las mordeduras. Las bacterias asociadas a las infecciones por mordedura proceden del entorno, de la flora cutánea de la víctima o, con más frecuencia, de la flora «normal» del animal causante de la mordedura (tabla 319-1).

Se remite al lector al capítulo 163 para consultar los detalles del tratamiento de las mordeduras que tienen riesgo de transmitir la rabia.

Mordeduras de animales

En 2008, la Humane Society de EE.UU. estimó que existen unos 74,8 millones de perros y 88,3 millones de gatos que se mantienen como mascotas y que en alrededor del 33% de los hogares existe alguno de estos animales[1]. Previamente, se había estimado que uno de cada dos estadounidenses es mordido en algún momento de su vida, en general por un perro. Unos 4,7 millones de estadounidenses sufren mordeduras cada año[2], lo que justifica 800.000 consultas médicas, entre ellas el 1% de todas las consultas a los servicios de urgencia[3]. La mayor parte de las mordeduras de perro (85%) se relacionan con ataques producidos por la propia mascota del agredido o por otro perro conocido y tienen lugar en los meses cálidos[4]. Las mordeduras que necesitan atención suelen afectar a las extremidades, sobre todo a la mano dominante. Las mordeduras faciales afectan más a niños menores de 10 años y causan entre 5 y 10 muertes al año, en general porque el paciente se desangra[5]. Los perros grandes pueden ejercer una fuerza superior a 30 kg/cm^2 con sus mandíbulas, lo que puede ocasionar extensas lesiones por aplastamiento.

Los pacientes que acuden en las primeras 8 horas tras la lesión suelen estar preocupados por las lesiones por aplastamiento, la asistencia de las heridas desfigurantes o la necesidad de administrar tratamiento frente a la rabia o el tétanos[4]. Estas heridas suelen estar contaminadas por múltiples cepas de bacterias aerobias y anaerobias, un espectro similar al que se encuentra en las infecciones por mordedura documentadas. Entre el 2% y el 30% de las heridas «tratadas» se infectarán y puede que requieran un ingreso hospitalario[6-10]. Los pacientes que acuden más de 8 horas después de la lesión suelen tener ya una infección establecida[4,6,8,9,11]. La infección se manifiesta habitualmente con celulitis localizada, dolor en el lugar de la lesión y una secreción purulenta, con frecuencia gris y maloliente[12]. Una temperatura superior a 37,2 °C y la presencia de adenopatías regionales y linfangitis se describen en menos del 10% de los pacientes. Las lesiones punzantes se pueden infectar con más frecuencia que las avulsiones y culminar en la formación de un absceso. Las heridas situadas cerca de articulaciones o huesos pueden penetrar en estas estructuras y provocar artritis séptica, osteomielitis, tenosinovitis o abscesos locales en cualquier espacio anatómico virtual. La osteomielitis es una complicación frecuente y grave de las lesiones por mordedura y siempre se debe descartar cuando existe dolor en una articulación o limitación del rango de movimiento de la misma.

La aparición de sepsis, endocarditis, meningitis o abscesos cerebrales tras la mordedura es menos frecuente. Se han descrito infecciones mortales por *Capnocytophaga canimorsus* (antes denominada DF-2) asociadas a asplenia o hepatopatías[13-15]. Puede resultar difícil aislar e identificar este microorganismo, que puede necesitar hasta 14 días de incubación para crecer en el hemocultivo. *C. canimorsus* puede escapar del sistema inmunitario del huésped mediante mecanismos activos y pasivos[16]. En general, es sensible a las penicilinas, cefalosporinas y fluoroquinolonas, pero muestra una resistencia variable frente a aztreonam y aminoglucósidos (tabla 319-2)[17].

Las mujeres sometidas a una mastectomía radical o modificada, los enfermos con edema de una extremidad por cualquier causa, los pacientes con lupus eritematoso, sobre todo cuando reciben corticoides, y los huéspedes inmunocomprometidos (p. ej., pacientes con leucemia aguda) pueden ser propensos a sufrir infecciones más graves, como la sepsis, a partir de los microorganismos habituales que provocan una celulitis limitada en pacientes inmunocompetentes.

Las infecciones de las mordeduras de perro se consideran relacionadas fundamentalmente con la flora oral del perro[4,7,11,12,18-20]. Aunque la mayor parte del interés se ha centrado en *Pasteurella multocida,* el espectro de microorganismos asociados a las infecciones por mordeduras es mucho más amplio. Holst y cols.[21] describieron la siguiente distribución de 159 cepas de *P. multocida* aisladas en un período de 3 años a partir de las infecciones humanas, sobre todo producidas por mordeduras: *P. multocida* (60%), que fue el microorganismo aislado en todos los casos de bacteriemia; *P. multocida* subsp. *septica* (13%), que tiene en gatos una prevalencia mayor que en perros y puede tener una afinidad especial por el sistema nervioso central; *P. canis* biotipo 1 (18%), que se aisló exclusivamente en las infecciones por mordeduras de perro; *P. stomatis* (6%), y *P. dagmatis* (3%), que puede causar infecciones sistémicas. Un estudio[12] sobre 107 mordeduras de perros y gatos demostró que en un 75% de las mordeduras de gato crecía en cultivo alguna especie de *Pasteurella* (*P. multocida* subsp. *multocida,* 54%), igual que sucedía en un 50% de las mordeduras de perro (*P. canis,* 26%; *P. multocida* subsp. *multocida,* 12%). Otros microorganismos aislados con frecuencia son los estreptococos (50%), *Staphylococcus aureus* (20-40%) y anaerobios (70%). La tabla 319-1 recoge los patógenos más frecuentes en las mordeduras. *Staphylococcus intermedius* es un microorganismo coagulasa-positivo que se suele confundir con *S. aureus* y que es cuatro veces más frecuente en la flora canina[22,23], aunque presenta actividad β-galactosidasa, lo que lo diferencia de *S. aureus.* Puede confundirse con SARM por los resultados falsos positivos en las pruebas rápidas de proteínas de unión a la penicilina 2a en látex[24], aunque cada vez es mayor (~30%) el número de cepas que pueden ser resistentes a oxacilina. Se ha cultivado SARM en diversos animales de compañía, como los gatos, y se ha demostrado la transmisión de gatos domésticos sanos a humanos; además, las cepas humanas y felinas son indistinguibles[25,26]. Aunque todavía no se ha descrito su aislamiento en las mordeduras de animales, se debería pensar en SARM como un posible agente invasor secundario causal, sobre todo en pacientes con factores de riesgo conocidos de ser portadores de SARM. Resulta difícil cultivar *C. canimorsus*[15] (DF-2) en la mayoría de los medios de cultivo sólidos convencionales, aunque puede crecer en agar-chocolate y agar con infusión cardíaca y sangre de conejo al 5% cuando se incuba en CO_2 y en distintos medios de cultivo líquidos, incluido el medio aerobio BACTEC[14]. Es posible distinguir esta especie de otras especies de *Capnocytophaga* por la presencia de reacciones de oxidasa y catalasa positivas[15]. Las cepas «similares a DF-2» se han clasificado como *Capnocytophaga cynodegmi.* M5 se ha clasificado como *Neisseria weaveri*[27] y se ha asociado a las mordeduras de perros. EF-4 se denomina ahora *Neisseria animaloris* y EF-4b es *Neisseria zoodegmatis. Haemophilus felis,* que puede ser idéntico a *Aggregatibacter (Haemophilus) paraphrophilus,* necesita factor V y CO_2 para su crecimiento y es frecuente en la flora nasofaríngea del gato[28]. *Bergeyella (Weeksella) zoohelcum* se ha asociado a celulitis por mordeduras, sepsis y meningitis[29]. Otras nuevas especies de microorganismos aerobios son *Neisseria canis* por mordedura de gato[30], cepas similares a

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 319-1 Bacterias que se suelen aislar en las mordeduras de perros y gatos

Acinetobacter spp.
Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans
Aggregatibacter (Haemophilus) aphrophilus
Bacteroides tectus
Burgeyella (Weeksella) zoohelcum
Capnocytophaga canimorsus
Capnocytophaga cynodegmi
Corynebacterium minutissimum
Eikenella corrodens
Enterococcus spp.
Estreptococos α-hemolíticos, β-hemolíticos
Finegoldia magna
Fusobacterium nucleatum
Fusobacterium russii
Leifsonia (Corynebacterium) aquaticum
Leptotrichia buccalis
Micrococcus luteus
Moraxella spp.
Neisseria canis
Neisseria weaveri
Pasteurella canis
Pasteurella dagmatis
Pasteurella multocida subsp. *multocida*
Pasteurella multocida subsp. *septica*
Pasteurella stomatis
Peptostreptococci
Porphyromonas asaccharolytica
Porphyromonas canoris
Porphyromonas gulae (gingivalis)
Prevotella bivia
Prevotella heparinolytica
Prevotella intermedia
Prevotella melaninogenica
Prevotella zoogleoformans
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus intermedius
Veillonella parvula

Flavobacterium IIb tras una mordedura de cerdo[31], *Actinobacillus lignieresii* y bacterias parecidas a *Actinobacillus equi* en mordeduras de caballos[32], y NO1, un bacilo gramnegativo no oxidativo[33] distinto de las especies de *Acinetobacter*. La infección por el virus orf (ectima contagiosa) se ha transmitido por una mordedura de oveja[34]. Se identifican anaerobios hasta en un 70% de las mordeduras de animales, siempre en cultivos mixtos[4,9,11]. Alrededor del 50-60% de las mordeduras de perro y gato contienen *Bacteroides tectum, Prevotella heparinolytica, Prevotella zoogleoformans, Prevotella bivia, Porphyromonas gingivalis, Porphyromonas canoris,* fusobacterias y peptoestreptococos[35-38]. *Fusobacterium canifelinum* es una especie con resistencia intrínseca a las fluoroquinolonas que se aísla en las mordeduras de perros y gatos[39].

Las tinciones con Gram de las heridas por mordedura son indicadores específicos, aunque poco sensibles, del crecimiento bacteriano. Cuando se comparan, se encuentran pocas diferencias en los tipos de bacterias aisladas de heridas no infectadas que se diagnostican en fase temprana y de heridas infectadas que se diagnostican más tarde[4]. Todas las lesiones por mordedura de perro moderadas o graves, salvo las que no estén infectadas a nivel clínico y que tengan una evolución superior a un día, se deberían considerar contaminadas por posibles patógenos.

Las heridas ocasionadas por gatos suelen ser arañazos o pequeñas punciones localizadas en las extremidades y es probable que se infecten[40]. Se ha aislado *P. multocida* en un 50-70% de los gatos sanos; es un patógeno frecuente en las heridas asociadas a gatos[12,21,40]. *Erysipelothrix rhusiopathiae* se ha aislado en las heridas por mordedura de gato[12]. Las punciones localizadas encima o cerca de una articulación, sobre todo en las manos, deberían ser tratadas de forma agresiva con antibióticos y elevación por la gran incidencia de osteomielitis y artritis séptica. Las mordeduras de puma, tigre y otros felinos también contienen *P. multocida*[32]. También se ha descrito la transmisión de tularemia por mordeduras de gato[41]. Las personas pueden sufrir también mordeduras de otros animales, incluidos animales domésticos poco frecuentes, animales de granja, animales salvajes, animales acuáticos y animales de laboratorio[3,42-45]. Las mordeduras de mono producen más edema e infección que muchas otras mordeduras de animales[46]. Los monos del Viejo Mundo pueden transmitir el virus herpes B potencialmente mortal (virus herpes de simio; v. cap. 142)[47]. Se han publicado casos aislados de mordeduras de osos, caimanes y kinkajous con aislamiento de cepas poco frecuentes[48-50]. La bacteriología de la mayor parte de estas heridas se basa en la publicación de casos aislados.

TRATAMIENTO DE LAS MORDEDURAS DE ANIMALES

En la tabla 319-3 se resumen los aspectos referentes al tratamiento de las mordeduras de animales. Los elementos más problemáticos del tratamiento de estas heridas son los siguientes:

TABLA 319-2 Sensibilidades a los antibióticos de las bacterias que se aíslan con frecuencia de las mordeduras de animales*

	Porcentajes de cepas sensibles					
	*Staphylococcus aureus***	*Eikenella corrodens*	*Anaerobios*	*Pasteurella multocida*	*Capnocytophaga canimorsus*	*Staphylococcus intermedius*
Penicilina	10	99	50/95†	95	95	30
Dicloxacilina	99	5	50‡§	30	NE	70
Amoxicilina/ácido clavulánico	100	100	100‡§	100	95	70
Cefalexina	100	20	40‡§	30	NE	95
Cefuroxima	100	70	40‡§	90	NE	NE
Cefoxitina	100	95	100‡§	95	95	NE
Eritromicina	100	20	40‡§	20	95	95
Tetraciclina	95	85	60‡§	90	95	NE
TMP-SMX	100	95	0‡§	95	V	NE
Ciprofloxacino	100	100	40‡§	95	100	100
Levofloxacino	100	100	60‡§	100	100	100
Moxifloxacino	100	100	85‡§	100	100	100
Azitromicina	100	80	70‡§	100	100	NE
Claritromicina	100	60	70‡§	70	100	NE
Clindamicina		0	100‡§	0	95	95

*Datos recogidos de diversos estudios.
**SARM se ha descrito en raras ocasiones en las mordeduras, pero es una posibilidad cada vez más frecuente. En las mordeduras de animales, *S. intermedius* se puede confundir con SARM[24].
†Porcentaje de cepas en mordeduras de personas/porcentaje de cepas en mordeduras de animales.
‡*Fusobacterium canifelinum* es intrínsecamente resistente, mientras que *Fusobacterium nucleatum* humano es sensible.
§Algunos peptoestreptococos son resistentes.
NE, no estudiada; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol; V, variable.

TABLA 319-3 Tratamiento de las mordeduras

Anamnesis

Mordeduras de animales: determinar el tipo de animal, si la mordedura fue provocada o no y la situación/ambiente en que se produjo la mordedura. Si la especie puede tener rabia, localizar el animal para observación durante 10 días o sacrificio.

Paciente: obtener información sobre alergias a antibióticos, medicamentos actuales, esplenectomía, mastectomía, hepatopatías e inmunosupresión.

Exploración física

Realizar un diagrama de la herida con localización, tipo y profundidad de las lesiones; amplitud de movimiento; posibilidad de penetración en la articulación; presencia de edema o lesión por aplastamiento; función nerviosa y tendinosa; signos de infección, y olor del exudado.

Cultivo

Las heridas infectadas se deberían cultivar y debería realizarse una tinción de Gram. Se deberían obtener cultivos para anaerobios cuando existan abscesos, sepsis, celulitis grave, tejido desvitalizado o fetidez del exudado. Los pequeños desgarros y las punciones infectadas se deberían cultivar con una torunda de punta delgada (nasofaríngea).

Irrigación

Se deberían emplear cantidades abundantes de suero salino fisiológico para la irrigación. Las heridas punzantes se deberían irrigar mediante «chorro de alta presión» con una jeringa de 20 ml y una aguja de 18 G o la punta de un catéter.

Desbridamiento

Los tejidos desvitalizados o necróticos deberían desbridarse con cuidado. Se deberían eliminar los restos y cuerpos extraños.

Radiografías

Se deberían realizar radiografías si es posible una fractura o penetración del hueso para contar con una referencia basal en caso de producirse una osteomielitis en el futuro.

Sutura de la herida

Puede ser preciso suturar la herida en algunas heridas recientes no infectadas seleccionadas, sobre todo las faciales, pero la sutura primaria de la herida no está indicada en general. Los bordes de la herida se deberían aproximar con tiras adhesivas en algunos casos seleccionados.

Tratamiento antibiótico

Profilaxis: plantear la profilaxis de 1) lesiones moderadas o graves de menos de 8 horas de evolución, sobre todo cuando existan lesiones por aplastamiento o edema; 2) si es posible una penetración articular u ósea; 3) para las heridas de las manos; 4) en pacientes inmunocomprometidos (incluidas las mastectomías, hepatopatías o tratamientos con esteroides); 5) si la herida está adyacente a una prótesis articular, y 6) si la herida afecta a la región genital. Los antibióticos deberían cubrir *Pasteurella multocida, Staphylococcus aureus* y anaerobios (v. tabla 319-2).

Tratamiento: hay que cubrir *P. multocida, S. aureus* y anaerobios (v. tabla 319-2). Se deben usar fármacos orales si el paciente consulta pronto después de la mordedura y sólo presenta signos leves o moderados de infección. Se pueden plantear las siguientes alternativas para las mordeduras de perros o gatos en adultos:

- Primera elección: amoxicilina/ácido clavulánico, 875/125 mg/12 horas o 500/125 mg/8 horas con alimentos
- Alergia a la penicilina: no se ha establecido ningún tratamiento alternativo a la penicilina para las mordeduras de animales en los pacientes alérgicos a este antibiótico. Se pueden plantear las siguientes pautas para los adultos:
  - Clindamicina 300 mg/6 horas v.o. más levofloxacino 500 mg/día v.o. o trimetoprima-sulfametoxazol dos comprimidos de dosis doble v.o. cada 12 horas.
  - Doxiciclina 100 mg/12 horas v.o.
  - Moxifloxacino 400 mg/día v.o.
  - En las gestantes con una intensa alergia a la penicilina se han empleado macrólidos, pero las heridas deben ser vigiladas de forma estrecha.

Cuando el paciente recibe el alta de urgencias, puede ser útil una dosis única inicial de un antibiótico parenteral, como 1 g de ertapenem, en algunos casos seleccionados. Si se necesita un ingreso hospitalario o un seguimiento ambulatorio estrecho del paciente, se deberían emplear fármacos intravenosos. Las opciones actuales son ampicilina/sulbactam y cefoxitina. La incidencia creciente de cepas de *S. aureus* adquiridas en la comunidad que son resistentes a la meticilina y, por tanto, a los fármacos que se recomiendan aquí, subraya la relevancia de realizar un antibiograma ante cualquier cepa de *S. aureus*.

Hospitalización

Las indicaciones consisten en: fiebre, sepsis, extensión de la celulitis, edema significativo o lesiones por aplastamiento, pérdida de la función, huésped inmunocomprometido y falta de cumplimiento del paciente.

Vacunaciones

Administrar una dosis de recuerdo del tétanos (toxoides para Td, tétanos y difteria en adultos) si se hubieran administrado las series de tres dosis originales, pero ninguna en los últimos 5 años. Los adultos que no hayan recibido la vacuna de la tos ferina acelular (Tdap) deberían recibirla en lugar de Td. Administrar una serie primaria e inmunoglobulina antitetánica si el paciente nunca ha recibido vacunación (v. cap. 320).

Puede ser necesaria la vacuna antirrábica (en los días 0, 3, 7, 14 y 28) con globulina hiperinmune, en función del tipo de animal, la posibilidad de observarlo y la localización (v. cap. 163).

Elevación

Puede ser necesaria la elevación ante la presencia de edema de cualquier grado. La falta de elevación es causa frecuente de fracaso terapéutico.

Inmovilización

Se debe inmovilizar la extremidad, sobre todo las manos, con una férula.

Seguimiento

El seguimiento se debe realizar a las 24 horas o quizá a las 48 horas en los pacientes ambulatorios.

Notificación

Puede ser necesario notificar el accidente a un departamento de salud local.

1. El uso de antibióticos «profilácticos» en heridas que se valoran de forma precoz, pero que todavía no están infectadas. Dado que un 85% de estas heridas albergan posibles patógenos y no se puede predecir de forma fiable cuáles se van a infectar, algunas heridas seleccionadas se deberían tratar con antibióticos orales durante 3-5 días (v. tabla 319-2). Las recomendaciones para la selección de los pacientes son divergentes[51].
2. La decisión de suturar la herida. Las heridas faciales se suelen suturar tras una irrigación copiosa y se administran antibióticos en todas, salvo en las más leves. No se han realizado estudios prospectivos para determinar si esto aumenta el riesgo de infección. Mi experiencia y recomendación es que en otras heridas no es preciso realizar un cierre primario, sino que, tras irrigarlas y desbridarlas, se pueden aproximar y cerrar por primera intención diferida o por segunda intención.

Las causas más frecuentes de fracaso terapéutico son las siguientes:

1. No recalcar la relevancia de la elevación de una herida edematosa o la falta de cumplimiento por parte del paciente. Cuando la herida afecta a las manos, se debería recomendar el uso de cabestrillos, porque es poco probable el cumplimiento salvo que se realice de forma pasiva.
2. Selección de un antibiótico incorrecto (v. tabla 319-2). Los patógenos animales más difíciles de cultivar son sensibles a penicilina/amoxicilina. Dada la resistencia de algunas bacterias, como

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

P. multocida, se deberían evitar o usar con cuidado las cefalosporinas de primera generación, la dicloxacilina y la eritromicina. Los datos in vitro sugieren que algunas fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino o moxifloxacino), el sulfametoxazol-trimetoprima y las cefalosporinas de segunda generación orales (cefuroxima) son activas frente a muchos microorganismos aislados en las mordeduras[52-58].

3. Falta de reconocimiento de la penetración en una articulación. El dolor, la reducción de la amplitud de movimientos, el edema local y la proximidad de la herida punzante a una articulación deberían alertar de una posible artritis séptica.

Mordeduras de serpientes venenosas

Las serpientes venenosas, en general víboras (serpientes de cascabel, cabeza de cobre, boca de algodón o mocasines de agua), muerden cada año a unas 8.000 personas en EE.UU., con 5-6 fallecimientos por esta causa, generalmente niños o ancianos, que reciben el antídoto de forma tardía o no lo reciben[59]. La mayor parte de estas mordeduras se producen en el suroeste de EE.UU. entre abril y septiembre y se localizan en las extremidades de varones de 17-27 años[59]. El envenenamiento puede producir una extensa destrucción tisular con desvitalización, que predispone a la infección por la flora oral normal de la serpiente. Existen pocos datos sobre la incidencia y la bacteriología de las infecciones por mordedura de serpiente. La flora oral de las serpientes de cascabel parece de tipo fecal, porque las presas que ingiere vivas suelen defecar dentro de la boca de la serpiente mientras las ingiere. Entre los microorganismos que se suelen aislar de la boca se encuentran *Pseudomonas aeruginosa, Proteus* spp., estafilococos coagulasa-negativos y *Clostridium* spp.[60,61]. Otros microorganismos patógenos que se pueden aislar en las bocas de las serpientes de cascabel son *Bacteroides fragilis* y *Salmonella arizonae* (*Salmonella* grupos IIIa y IIIb). El veneno de la serpiente de cascabel *Crotalus* muestra una actividad innata amplia frente a las bacterias aerobias grampositivas y gramnegativas, pero no frente a los anaerobios[62,63]. No está bien definida la utilidad del tratamiento antibiótico empírico para las heridas no infectadas. Se debería administrar un tratamiento específico según los resultados del cultivo de las heridas infectadas.

Heridas labiales y paroniquia

Las heridas de la región labial y la paroniquia, así como las infecciones de la estructura periungueal, representan la mayor parte de las heridas por mordedura autoprovocadas que necesitan tratamiento médico. La paroniquia es más frecuente en niños que se chupan el dedo y se debe a la inoculación directa de la flora oral en los dedos. Brook[64] obtuvo cultivos de 33 niños con paroniquia. Se encontraron aerobios y anaerobios puros en el cultivo en el 27% de los casos, mientras que en el 46% la infección fue mixta. Los microorganismos aerobios aislados con más frecuencia fueron estreptococos viridans, estreptococos del grupo A, *S. aureus, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae* y *Eikenella corrodens.* Las bacterias anaerobias más frecuentes fueron especies de *Bacteroides* y *Fusobacterium* y cocos grampositivos. El tratamiento debería consistir en realizar un drenaje, administrar antibióticos adecuados y evitar la contaminación bacteriana posterior.

Mordeduras humanas

Las mordeduras humanas se asocian a una frecuencia de complicaciones e infecciones superior a la de las mordeduras animales. Las mordeduras humanas por oclusión pueden afectar a cualquier región del cuerpo, aunque suelen afectar a la falange distal de los dedos índice o medio de la mano dominante. Un 10-20% de las heridas se relacionan con «mordisquitos cariñosos» en las mamas o regiones genitales[18,65,66]. Las mordeduras de las manos son más graves y se infectan con más frecuencia que las de otras regiones[67]. Las mordeduras también pueden deberse a un maltrato infantil o ser un indicio de éste[68].

Los factores pronósticos relevantes para el desarrollo de la infección son la extensión de las lesiones tisulares, la profundidad de la herida y los compartimentos a los que afecta, además de la patogenicidad de las bacterias orales inoculadas[69-72]. El paciente típico es un varón de 27 años que es agredido por otro varón de 28 años; los primeros síntomas infecciosos se producen unas 22 horas después de la agresión, pero los pacientes no suelen consultar al médico hasta unas 36 horas después[72]. Los microorganismos que con más frecuencia se aíslan en la herida son los estreptococos viridans (sobre todo *S. anginosus*). Se produce una infección por *S. aureus* en el 30-40% de las heridas y suele aparecer en las personas que han tratado de desbridarse la herida ellas mismas y que han consultado a los 3-4 días de la lesión. De momento, la presencia de SARM en las mordeduras humanas es infrecuente. Aunque en ocasiones se ha aislado *H. influenzae,* también se han encontrado otras especies de *Haemophilus,* como *H. parainfluenzae, Aggregatibacter (H.) aphrophilus* y *Aggregatibacter (H.) paraphrophilus*, y algunos bacilos gramnegativos resistentes a penicilina, como *Klebsiella* spp. y *Enterobacter cloacae.* Otros microorganismos que se aislaron con frecuencia son *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp. y *Fusobacterium nucleatum*[59,72]. Hasta el 45% de los bacilos gramnegativos anaerobios aislados de las mordeduras humanas pueden ser resistentes a la penicilina y ser positivos para β-lactamasa[54,73]. Se encontraron especies de *Candida* en el 8% de los pacientes de un estudio, pero no se determinó su patogenicidad[72].

TRATAMIENTO DE LAS MORDEDURAS HUMANAS

Se debería realizar una tinción de Gram y un cultivo para microorganismos aerobios y anaerobios en todas las heridas infectadas antes de administrar ningún tipo de tratamiento. Las heridas se deberían irrigar de forma abundante, desbridarlas quirúrgicamente y dibujarlas o fotografiarlas (o ambas cosas). Se debe inmovilizar la zona afectada, e incluso poner una férula en caso necesario, y elevarla. El tratamiento antibiótico empírico debería basarse en los resultados de la tinción de Gram (específica, pero no sensible) o en el conocimiento de la sensibilidad de la flora oral. Los pacientes que consultan de forma precoz con heridas no infectadas deberían recibir una pauta antibiótica de corta duración y se puede plantear un tratamiento ambulatorio. Se deberían emplear amoxicilina/ácido clavulánico o penicilina más una penicilina resistente a penicilinasa o una cefalosporina. Las cefalosporinas de primera generación no son igual de eficaces en monoterapia, porque algunas bacterias anaerobias y *E. corrodens* son resistentes. La relevancia de SARM en las heridas por mordedura todavía no está definida. El papel de las fluoroquinolonas más nuevas con actividad frente a anaerobios no se ha evaluado con estudios clínicos. Muchos pacientes (32% en un estudio[72]) deben ser hospitalizados. Se deberían realizar radiografías basales de las heridas cercanas a un hueso para comparar más adelante y determinar la posibilidad de una osteomielitis. La mayor parte de los médicos desaconsejan una sutura primaria, incluso en mordeduras humanas no infectadas, sobre todo en las manos. Las heridas faciales plantean dificultades especiales, porque pueden producir cicatrices y desfigurar al paciente, y muchos investigadores recomiendan la sutura primaria. Con frecuencia, se puede realizar una aproximación de los márgenes de la herida o una sutura primaria tardía (3-5 días), incluso en casos infectados.

Lesiones por puñetazos

Las lesiones causadas con el puño cerrado son laceraciones traumáticas que se producen cuando una persona golpea a otra en la boca con el puño. Estas lesiones se localizan sobre todo en las articulaciones metacarpofalángicas tercera y cuarta de la mano dominante, pero también pueden extenderse a las articulaciones interfalángicas proximales. Estas laceraciones suelen medir sólo 12-14 mm de longitud, pero, a pesar de su aspecto inocuo, suelen provocar complicaciones graves por la proximidad de la piel que recubre los nudillos a la cápsula articular, con el consiguiente riesgo de que la infección se extienda a los espacios subcutáneo, subfascial, subtendinoso, subaponeurótico e interdigital.

Los pacientes suelen sufrir una lesión por puñetazo y tratan de limpiársela o, con más frecuencia, no le prestan atención hasta 36 horas después, cuando se despiertan con la mano edematosa, con sensación de latido y dolorosa. El edema se suele extender en dirección proximal, pero no distal, y limita la amplitud de movimientos. Suele haber una

secreción purulenta. La linfangitis, las adenopatías, la fiebre y otros signos de infección sistémica son infrecuentes.

La bacteriología de las lesiones por puñetazos se parece a la de las mordeduras humanas y suele corresponder a flora oral normal[8,69,74]. Los estreptococos viridans, sobre todo *S. anginosus,* son los microorganismos aislados con más frecuencia, aunque puede aparecer *S. aureus* en un 20-40% de los casos. Es posible encontrar bacterias anaerobias en más del 55% de las lesiones por puñetazos, entre ellas *Prevotella* spp., *F. nucleatum* y peptoestreptococos (incluida *Finegoldia magna*). *E. corrodens* es un patógeno que suele pasar desapercibido, pero tiene especial relevancia en las infecciones de las lesiones por puñetazo[74-77]. Su prevalencia en la placa gingival humana es del 59%[66] y se puede aislar en el 25% de las lesiones por puñetazos[75]. Puede actuar de forma sinérgica con los estreptococos viridans y es una causa habitual de osteomielitis. Aunque *E. corrodens* es sensible a la penicilina, no lo es frente a las penicilinas resistentes a la penicilinasa, la clindamicina y el metronidazol y muestra una resistencia variable frente a las cefalosporinas[54-58].

El tratamiento debería constar de la exploración por un cirujano experto en la mano para valorar la función nerviosa y muscular, así como la magnitud de las lesiones de huesos, tendones y articulaciones. Con frecuencia, se necesita realizar un desbridamiento y una irrigación abundante. La elevación e inmovilización con una férula de yeso desde los dedos al codo es fundamental y se debe mantener hasta observar una mejoría significativa. Se deberían realizar cultivos para microorganismos aerobios y anaerobios, así como radiografías (para descartar fracturas y osteomielitis). Muchos autores sugieren la administración de toxoide antitetánico o bien de toxoide y antitoxina cuando estén indicados. Puede ser aconsejable un desbridamiento secundario para eliminar el hueso y el tejido necróticos o drenar los abscesos.

El tratamiento antibiótico empírico suele ser intravenoso y debería consistir en cefoxitina o ampicilina/sulbactam o un carbapenem (imipenem, ertapenem, meropenem o doripenam) hasta que se disponga de los resultados del cultivo. Se ha descrito el fracaso de las cefalosporinas de primera generación y de las penicilinas resistentes a penicilinasas cuando se administran en monoterapia, sobre todo en relación con *E. corrodens*[75-80]. Si se aíslan bacilos gramnegativos resistentes, se debería modificar el tratamiento según los resultados del cultivo. Todavía está por determinar el papel de las especies de *Prevotella* y *Porphyromonas* positivas para β-lactamasas a la hora de seleccionar el tratamiento antibiótico.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Humane Society of the United States. American Pet Products Manufacturers Association (APPMA) 2007-2008 National Pet Owners Survey. ⟨http://www.americanpetproducts.org/pubs_survey.asp⟩; Accessed 3/31/09.
2. Sacks JJ, Kresnow M, Houston B. Dog bites: how big a problem? *InJ Prev* 1996;**2**:52-4.
3. Weiss HB, Friedman DJ, Cohen JH. Incidence of dog bite injuries treated in emergency departments. *JAMA* 1998;**279**:51-3.
4. Goldstein EJC, Citron DM, Finegold SM. Dog bite wounds and infection: a prospective clinical study. *Ann Emerg Med* 1980;**9**:508-12.
5. Lockwood R. Dog-bite-related fatalities—United States, 1995-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;**46**:463-7.
6. Brakenbury PH, Muwanga C. A comparative double blind study of amoxycillin/clavulanate vs placebo in the prevention of infection after animal bites. *Arch Emerg Med* 1989;**6**:251-6.
7. Feder HM, Shanley JD, Barbera JA. Review of 59 patients hospitalized with animal bites. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:24-8.
8. Goldstein EJC. Bite wounds and infection. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:633-40.
9. Goldstein EJC, Citron DM, Nesbit C, et al. Prevalence and characterization of anaerobic bacteria from 50 patients with infected dog and cat bite wounds. In: Ely A, Bennett K, editors. *Anaerobic Pathogens*. Sheffield, England: Sheffield Academic; 1997. p. 177-85.
10. Zook EG, Miller M, Van Beek AL, et al. Successful treatment protocol of canine fang injuries. *J Trauma* 1980;**20**:243-7.
11. Brook I. Microbiology of human and animal bite wounds in children. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:29-32.
12. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, et al. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N Engl J Med* 1999;**340**: 85-92.
13. Gallen IW, Ispahani P. Fulminant *Capnocytophaga canimorsus* (DF-2) septicaemia. *Lancet* 1991;**337**:308.
14. Hicklin H, Verghese A, Alvarez S. Dysgonic fermenter 2 septicemia. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:884-90.
15. Brenner DJ, Hollis DG, Fanning GR, et al. *Capnocytophaga canimorsus* sp. nov. (formerly CDC group DF2), a cause of septicemia following dog bite, and *C. cynodegmi* sp. nov., a cause of localized wound infection following dog bite. *J Clin Microbiol* 1989;**27**:231-5.
16. Shin H, Mally M, Kuhn M, et al. Escape from immune surveillance by *Capnocytophaga canimorsus*. *Clin Infect Dis* 2007;**195**:375-86.
17. Verghese A, Hamati F, Berk S, et al. Susceptibility of dysgonic fermenter 2 to antimicrobial agents in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;**32**:78-80.
18. Goldstein EJC, Citron DM, Finegold SM. Role of anaerobic bacteria in bite wound infections. *Rev Infect Dis* 1984;**6**(Suppl 1), S177-83.
19. Stucker FJ, Shaw GY, Boyd S, et al. Management of animal and human bites in the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;**116**:789-93.
20. Brook I. Human and animal bite infections. *J Fam Pract* 1989;**28**:713-8.
21. Holst E, Rollof J, Larsson L, et al. Characterization and distribution of *Pasteurella* species recovered from human infections. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2984-7.
22. Talan DA, Staatz D, Staatz A, et al. *Staphylococcus intermedius* in canine gingiva and canine inflicted human wound infections: laboratory characterization of a newly recognized zoonotic pathogen. *J Clin Microbiol* 1989;**27**:78-81.
23. Talan DA, Goldstein EJC, Staatz D, et al. *Staphylococcus intermedius*: clinical presentation of a new human dog bite pathogen. *Ann Emerg Med* 1989;**18**:410-3.
24. Pottumurthy S, Schapiro JM, Prentoce JL, et al. Clinical isolates of *Staphylococcus intermedius* masquerading as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2004;**42**: 5881-5884.
25. Leonard FC, Markey BK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: a review. *Vet J* 2008;**175**:27-36.
26. Singh A, Tuschak C, Hormansdorfer S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a family and its pet cat. *New Engl J Med* 2008;**358**:1200-1.
27. Andersen BM, Steigerwalt AG, O'Conner SP, et al. *Neisseria weaveri* sp. nov., formerly CDC group M-5, a gram-negative bacterium associated with dog bite wounds. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:2456-66.
28. Inzana TJ, Johnson JL, Shell L, et al. Isolation and characterization of a newly identified *Haemophilus* species from cats: *Haemophilus felis*. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:2108-12.
29. Holmes B, Steigerwalt AG, Weaver RE, et al. *Weeksella zoohelcum* sp. nov. (formerly group IIj) from human clinical specimens. *Syst Appl Microbiol* 1986;**8**:191-6.
30. Guibourdenche M, Lamber T, Riou JY. Isolation of *Neisseria canis* in mixed culture from a patient after a cat bite. *J Clin Microbiol* 1989;**27**:1673-4.
31. Goldstein EJC, Citron DM, Merkin TE, et al. Recovery of an unusual *Flavobacterium* Iib-like isolate from a hand infection following pig bite. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:1709-81.
32. Peel NM, Hornridge KA, Luppino M, et al. *Actinobacillus* spp. and related bacteria in infected wounds of humans bitten by horses and sheep. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:2535-8.
33. Hollis DG, Moss CW, Daneshaver MI, et al. Characterization of Centers for Disease Control group NO1, a fastidious, nonoxidative, gram negative organism associated with dog and cat bites. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:746-8.
34. Green G, Schnurr D, Knoll D, et al. Orf virus infection in humans—New York, Illinois, California, and Tenessee, 2004-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;**55**:65-8.
35. Citron DM, Gerardo SH, Claros MC, et al. Frequency of isolation of *Porphyromonas* species from infected dog and cat bite wounds in humans and their characterization by biochemical tests and arbitrarily primed-polymerase chain reaction fingerprinting. *Clin Infect Dis* 1996;**23**(Suppl 1), S78-82.
36. Alexander CJ, Citron DM, Gerardo SH, et al. Characterization of saccharolytic *Bacteroides* and *Prevotella* isolates from infected dog and cat bite wounds in humans. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:406-11.
37. Hudspeth MK, Gerardo SH, Citron DM, et al. Growth characteristics and a novel method of identification (the WEE-TAB system) of *Porphyromonas* species isolated from infected dog and cat bite wounds in humans. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:2450-3.
38. Love DN, Cato EP, Johnson JL, et al. Deoxyribonucleic acid hybridization among strains of fusobacteria isolated from soft tissue infections of cats: comparison with the human and animal type strains from oral and other sites. *Int J Syst Bacteriol* 1987;**37**:23-6.
39. Conrads G, Citron DM, Goldstein EJC. Genetic determinant of intrinsic quinolone resistance in *Fusobacterium canifelinum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;**49**:434-7.
40. Lucas GL, Bartlett DH. *Pasteurella multocida* infection in the hand. *Plast Reconstr Surg* 1981;**67**:49-53.
41. Capellan J, Fong IW. Tularemia from a cat bite: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993;**16**:472-5.
42. Ordog GJ, Balasubramianium S, Wasserberger J. Rat bites: fifty cases. *Ann Emerg Med* 1985;**14**:126-30.
43. Paisley JW, Lauer BA. Severe facial injuries to infants due to unprovoked attacks by pet ferrets. *JAMA* 1988;**259**:2005-6.
44. Barnham M. Pig bite injuries and infection: report of seven human cases. *Epidemiol Infect* 1988;**101**:641-5.
45. Flandry F, Lisecki EJ, Domingue GJ, et al. Initial antibiotic therapy for alligator bites. *South Med J* 1989;**82**:262-6.
46. Goldstein EJC, Pryor EP III, Citron DM. Simian bites and bacterial infection. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:1551-2.
47. Holmes GP, Chapman LE, Stewart J, et al. Guidelines for the prevention and treatment of B virus infections in exposed persons. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:421-39.
48. Kunimoto D, Rennie R, Citron DM, et al. Bacteriology of a bear bite wound infection and review. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:3374-6.
49. Hertner G. Caiman bite. *Wilderness Env Med* 2006;**17**:267-70.
50. Lawson PA, Malnick H, Collins MD, et al. Description of *Kingella potus* sp. nov., an organism isolated from a wound caused by an animal bite. *J Clin Microbiol.*, 2005:3526-9.
51. Medeiros I, Saconato H. Antibiotic prophylaxis for mamilian bites. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;**2**: CD001738.
52. Goldstein EJC, Citron DM, Richwald GA. Lack of in vitro efficacy of oral forms of certain cephalosporins, erythromycin and oxacillin against *Pasteurella multocida*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;**32**:213-5.
53. Gaillot O, Guilbert L, Maruejouls C, et al. In vitro susceptibility to thirteen of *Pasteurella* spp. and related bacteria isolated from humans. *J Antimicrob Chemother* 1995;**36**:878-80.
54. Goldstein EJC, Citron DM, Hudspeth M, et al. In vitro activity of Bay 12-8039, a new 8-methoxy-quinolone, compared to the activities of 11 other oral antimicrobial agents against 390 aerobic and anaerobic bacteria isolated from human and animal bite wounds in skin and soft tissue infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;**41**:1552-7.
55. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, et al. In vitro activities of the des-fluoro [6]-quinolone, BMS 284756, against aerobic and anaerobic pathogens isolated from skin and soft tissue animal and human bite wound infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:866-70.
56. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, et al. In vitro activity of GAR-936 against aerobic and anaerobic animal and human bite pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:2747-51.
57. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, et al. Comparative in vitro activity of ertapenem and 11 other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from skin and soft tissue animal and human bite wound infections. *J Antimicrob Chemother* 2001;**48**:641-51.
58. Goldstein EJC, Citron DM, Gerardo SH, et al. Activities of HMR 3004 (RU 64004) and HMR 3647 (RU 6647) compared to those of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin and eight other antimicrobial agents against unusual aerobic and anaerobic human and animal bite pathogens isolated from skin and soft tissue. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:1127-32.
59. Gold B, Dart RC, Barish RA. Bites of venomous snakes. *N Engl J Med* 2002;**347**:347-56.
60. Russell FE. Clinical aspects of snake venom poisoning in North America. *Toxicon* 1969;**7**:33-7.
61. Goldstein EJC, Citron DM, Gonzalez H, et al. Bacteriology of rattlesnake venom and implications for therapy. *J Infect Dis* 1979;**140**:818-21.
62. Williams FE, Freeman M, Kennedy E. The bacterial flora of the mouths of Australian venomous snakes in captivity. *Med J Aust* 1934;**2**:190-3.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

63. Talan D, Citron DM, Overturf GD, et al. Antibacterial activity of crotalid venoms against oral snake flora and other clinical bacteria. *J Infect Dis* 1991;**164**:195-8.
64. Brook I. Bacteriology study of paronychia in children. *Am J Surg* 1981;**141**:703.
65. Al Fallouji M. Traumatic love bites. *Br J Surg* 1990;**77**:100-1.
66. Wolf JS, Gomez R, McAninch JW. Human bites to the penis. *J Urol* 1992;**147**:2065-7.
67. Mann RJ, Hoffeld TA, Farmer CB. Human bites of the hand: Twenty years of experience. *J Hand Surg* 1977;**2**:97-104.
68. Sperber ND. Bite marks, oral and facial injuries: harbingers of severe child abuse? *Pediatrician* 1989;**16**:207-11.
69. Goldstein EJC, Citron DM, Wield B, et al. Bacteriology of human and animal bite wounds. *J Clin Microbiol* 1978;**8**:667-72.
70. Chuinard RG, D'Ambrosia RD. Human bite infections of the hand. *J Bone Joint Surg Am* 1977;**59**:416-8.
71. Zubowicz VN, Gravier M. Management of early human bites of the hand: a prospective randomized study. *Plastic Reconstr Surg* 1991;**88**:111-4.
72. Talan DA, Abrahamian FM, Moran GJ, et al. Clinical presentation and bacteriologic analysis of infected human bites presenting to emergency departments. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:1481-9.
73. Brook I. Microbiology of human and animal bite wounds in children. *Pediatr Infect Dis* 1987;**6**:29-32.
74. Merriam CV, Fernandez HT, Citron DM, et al. Bacteriology of human bite wound infections. *Anaerobe* 2003;**9**:83-6.
75. Goldstein EJC, Miller TA, Citron DM, et al. Infections following clenched-fist injury: a new perspective. *J Hand Surg* 1978;**3**:455-7.
76. Goldstein EJC, Barone M, Miller TA. *Eikenella corrodens* in hand infections. *J Hand Surg* 1983;**8**:563-7.
77. McDonald I. *Eikenella corrodens* infections of the hand. *Hand* 1979;**11**:224-7.
78. Goldstein EJC, Tarenzi LA, Agyare EO, et al. Prevalence of *Eikenella corrodens* in dental plaque. *J Clin Microbiol* 1983;**17**:636-9.
79. Goldstein EJC, Sutter VL, Finegold SM. Susceptibility of *Eikenella corrodens* to ten cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;**14**:639-41.
80. Goldstein EJC, Gombert ME, Agyare EO. Susceptibility of *Eikenella corrodens* to newer beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;**18**:832-3.

320

Inmunización

WALTER A. ORENSTEIN | LARRY K. PICKERING | ALISON MAWLE | ALAN R. HINMAN | MELINDA WHARTON

Los dos métodos más eficaces para prevenir la enfermedad, la discapacidad y la muerte por enfermedades infecciosas han sido la higiene y la inmunización. Estas dos medidas surgieron antes de que se comprendiera el papel de los microorganismos en la enfermedad. La inducción artificial de la inmunidad se inició hace siglos con la variolación, que era la práctica de inocular líquido de lesiones de viruela en la piel de personas vulnerables. Aunque esta técnica solía causar una enfermedad leve sin complicaciones, se producían algunos casos de diseminación de la misma con complicaciones ocasionales. En 1796, Jenner demostró que las lecheras que habían contraído la viruela de la vaca (vacuna) eran inmunes frente a la viruela. Inoculó el líquido de vesículas de viruela de la vaca en la piel de personas vulnerables y consiguió protegerlas frente a la viruela, lo que inició la era de la inmunización.

La inmunización es el acto de inducir de forma artificial la inmunidad o proporcionar protección frente a la enfermedad, y puede ser activa o pasiva. La inmunización activa consiste en inducir que el organismo desarrolle defensas frente a la enfermedad, algo que se suele conseguir mediante la administración de vacunas o toxoides que estimulan el sistema inmunitario de la persona para que genere anticuerpos, estimule la inmunidad celular, o ambos procesos, para protegerse frente al microorganismo infeccioso[1]. La inmunización pasiva consiste en aportar una protección transitoria mediante la administración de anticuerpos producidos de forma exógena. Dos situaciones en las que se suele producir una inmunización pasiva son la transferencia transplacentaria de anticuerpos al feto, que protegen al niño de determinadas enfermedades durante los primeros 3-6 meses de vida, y la inyección de inmunoglobulinas con fines preventivos específicos. A continuación se describen de forma más detallada los mecanismos inmunitarios implicados.

Las sustancias inmunizantes consisten en vacunas, toxoides y preparados que contienen anticuerpos de donantes animales o humanos. Algunas definiciones importantes son:

1. Vacuna: una suspensión de microorganismos vivos atenuados o muertos (bacterias, virus o rickettsias) o fracciones de los mismos, que se administran para generar inmunidad y prevenir de esta forma las enfermedades infecciosas.
2. Toxoides: una toxina bacteriana modificada que se ha convertido en atóxica pero conserva la capacidad de estimular la formación de antitoxinas.
3. Inmunoglobulinas (Ig): una solución estéril para su administración intramuscular que contiene anticuerpos de la sangre humana. Contiene un 15-18% de proteínas obtenidas mediante fraccionamiento con etanol frío de grandes agregados de plasma sanguíneo. Están indicadas principalmente para la protección sistemática de ciertos pacientes inmunodeprimidos y para la inmunización pasiva frente al sarampión y la hepatitis A. La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es un preparado especializado que se puede administrar por vía intravenosa y está indicado principalmente para el tratamiento de restitución en la deficiencia de IgG, el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki y la púrpura trombocitopénica idiopática.
4. Inmunoglobulina específica: preparados especiales obtenidos de donantes preseleccionados que contienen una gran cantidad de anticuerpos frente a una enfermedad específica, por ejemplo, la inmunoglobulina frente a la hepatitis B (IGHB), la inmunoglobulina contra el virus varicela-zóster (IGVZ), la inmunoglobulina antirrábica (IGR) y la inmunoglobulina antitetánica (IGT).

Entre los constituyentes de las sustancias inmunizantes figuran:

1. Líquido de suspensión: con frecuencia corresponde a agua estéril o suero salino en los casos más sencillos, pero puede ser más complejo, con pequeñas cantidades de proteínas u otros constituyentes derivados del medio de cultivo o del sistema biológico en el que se produjo la sustancia inmunizante (proteínas del suero, antígenos del huevo, antígenos derivados de cultivos celulares).
2. Conservantes, estabilizantes, antibióticos: estos elementos de las vacunas sirven para 1) inhibir o prevenir el crecimiento bacteriano en cultivos virales o el producto final o 2) para estabilizar el antígeno. Incluyen compuestos como mercuriales (tiomersal), gelatina y antibióticos específicos. Pueden aparecer reacciones alérgicas cuando el receptor es sensible a estos aditivos. Una revisión del contenido de mercurio de las vacunas señalaba que algunos niños habían recibido una cantidad de metilmercurio contenido en el tiomersal superior a las recomendaciones federales sobre metilmercurio. Como medida de precaución se recomendó eliminar el tiomersal de los calendarios vacunales en la medida de lo posible[2]. En EE.UU., el tiomersal se ha eliminado como conservante de casi todas las vacunas recomendadas de forma habitual para los niños en los primeros 7 años de vida, aunque en algunas de ellas todavía se pueden encontrar cantidades mínimas de este compuesto (http://www.fda.gov/cber/vaccine/thimerosal.htm). Algunas vacunas infantiles contienen otros conservantes o no los necesitan porque se envasan como monodosis. Algunas vacunas, sobre todo las utilizadas en adultos, pueden contener todavía tiomersal como conservante, igual que sucede en algunas de las vacunas contra la gripe (25 µg por cada dosis de 0,5 ml) y las vacunas combinadas de tipo adulto con toxoide diftérico y tetánico (Td). La vacuna de la gripe, que suele recomendarse en los niños desde los 6 meses hasta los 18 años de edad, puede contener unos 12,5-25 µg de mercurio como conservante por cada dosis (0,25 ml para los niños de 6-35 meses de edad y 0,5 ml desde los 35 meses de edad en adelante).
3. Adyuvantes: en algunas vacunas se utiliza una sal de aluminio para estimular la respuesta inmunitaria frente a las vacunas que contienen microorganismos inactivados o sus productos (p. ej., vacunas de la hepatitis B o toxoides). Las vacunas con este tipo de adyuvantes se deben inyectar profundamente en la masa muscular, dado que su administración subcutánea o intracutánea puede provocar irritación local, inflamación, formación de granulomas o necrosis[3]. Los adyuvantes en emulsión se utilizan en algunas vacunas aprobadas fuera de Estados Unidos y se ha comprobado que muestran una inmunogenicidad notablemente aumentada para algunas vacunas, como las de la gripe H5N1[4].

Bases inmunológicas de la vacunación

Se han empleado dos abordajes fundamentales para la inmunización activa: el uso de microorganismos infecciosos vivos (en general atenuados) o el uso de microorganismos inactivados o sin toxicidad, o de sus extractos. En muchas enfermedades (p. ej., gripe, poliomielitis, fiebre tifoidea y sarampión) se han utilizado ambas opciones. Se considera que las vacunas vivas atenuadas inducen una respuesta inmunológica mucho más parecida a la producida por la infección natural que las de microorganismos muertos. Las vacunas inactivadas o muertas pueden corresponder a microorganismos completos inactivados (p. ej., encefalitis japonesa), exotoxina sin toxicidad (p. ej., toxoides de la difteria y el tétanos), material soluble de la cápsula aislado (p. ej., polisacáridos del neumococo) o unido de forma covalente a proteínas transportadoras (p. ej., vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* de tipo b) o extractos purificados de algunos componentes del microorganismo (p. ej., vacunas acelulares contra la tos ferina, vacunas

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

de la gripe inactivadas) o proteínas recombinantes (virus del papiloma humano [VPH] o virus de la hepatitis B [VHB]).

DETERMINANTES DE LA INMUNOGENICIDAD

El sistema inmunitario es complejo y la composición y presentación de los antígenos resulta fundamental para la estimulación de la respuesta inmunitaria deseada. La inmunogenicidad viene determinada no sólo por la situación química y física del antígeno, sino también por las características genéticas del individuo que debe responder, la situación fisiológica del individuo (p. ej., edad, nutrición, sexo, gestación, estrés, infecciones, estado inmunitario) y la forma de presentación del antígeno (vía de administración, dosis y momento de administración de las mismas y presencia de adyuvantes)[5,6].

VACUNAS VIVAS FRENTE A MUERTAS

Dado que los microorganismos de las vacunas vivas se multiplican dentro del receptor, la producción de antígenos se suele incrementar de forma logarítmica hasta que queda detenida por la respuesta inmunitaria que trata de inducir. Se cree que los virus vivos atenuados (p. ej., sarampión, parotiditis, rubéola) confieren inmunidad de por vida en las personas que responden. Por el contrario, las vacunas muertas no suelen determinar inmunidad permanente con una dosis, lo que obliga a repetir la vacunación o a administrar dosis de recuerdo para conseguir y mantener niveles de anticuerpos altos (p. ej., difteria, tétanos, rabia, fiebre tifoidea). Existen excepciones para esta regla general, como la hepatitis B, en la que se ha demostrado memoria inmunológica a largo plazo, al menos hasta 10 años después de la vacunación, y la vacuna de la poliomielitis inactivada (VPI), en la que se ignora la duración de la inmunidad. Aunque la cantidad de antígenos que se introduce de forma inicial es mayor en las vacunas inactivadas, la multiplicación de los microorganismos en el huésped determina un mayor aporte de antígenos acumulados con las vacunas vivas.

La mayoría de las vacunas consta de antígenos proteicos que suelen generar una respuesta inmunitaria dependiente de los linfocitos T, con inducción de memoria inmunológica, efecto de recuerdo tras la administración repetida y buena inmunogenicidad en todos los grupos etarios. Sin embargo, las vacunas de polisacáridos capsulares bacterianos purificados provocan una respuesta inmunitaria independiente de los linfocitos T que no induce memoria inmunológica y que no es posible reforzar con inyecciones repetidas[7]. Las vacunas de polisacáridos tienen poca inmunogenicidad en los lactantes y los niños pequeños. La unión covalente de los polisacáridos capsulares a una proteína transportadora condiciona que deje de ser un antígeno independiente de los linfocitos T para ser dependiente de los mismos (p. ej., Hib, vacuna neumocócica), y esto produce una respuesta inmunitaria buena en estas poblaciones importantes.

DOSIS

La cantidad de antígeno es importante. La presentación de una cantidad insuficiente puede explicar la falta de respuesta inmunitaria. En general, se observa una relación curva de dosis y respuesta entre la dosis de antígeno y la respuesta máxima tras superar un umbral; sin embargo, la respuesta puede alcanzar un valor meseta que no aumenta más allá de un cierto nivel a pesar de incrementar las dosis de vacuna.

ADYUVANTES

La respuesta inmunitaria frente a algunas vacunas inactivadas o toxoides se puede aumentar añadiendo adyuvantes, como sales de aluminio. Resultan especialmente útiles cuando se emplean vacunas de productos inactivados, como los toxoides de la difteria y el tétanos y las vacunas acelulares contra la tos ferina (DTPa), y la vacuna de la hepatitis B. El mecanismo por el que los adyuvantes aumentan la antigenicidad no se ha definido por completo; sin embargo, cada vez está más claro que activan al sistema inmunitario innato a través de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Aunque en la actualidad las sales de aluminio son los únicos adyuvantes aprobados para su uso en seres humanos en Estados Unidos, otros adyuvantes basados en emulsiones oleoacuosas de escualeno o monofosforil lípido A parecen ser prometedores[8].

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La vía de administración puede determinar la rapidez y naturaleza de la respuesta inmunitaria frente a una vacuna o toxoide. Las vías intramuscular y subcutánea dan lugar predominantemente a una respuesta de IgG. La vacunación por vía oral o nasal tiene más probabilidades de producir IgA local en comparación con la inyección intramuscular, aunque también se induce IgG sistémica. La inmunogenicidad de algunas vacunas se reduce cuando no se administran por la vía recomendada. Por ejemplo, la administración de la vacuna de la hepatitis B por vía subcutánea en el tejido graso de la nalga se asociaba a una frecuencia de seroconversión muy inferior que la inyección intramuscular en el músculo deltoides[9].

La mayoría de las vacunas se administra por vía intramuscular o subcutánea. Sin embargo, ha aumentado el interés por la vía intradérmica, sobre todo por la posibilidad de reducir la cantidad de antígeno por dosis, disminuyendo de este modo las cepas con capacidad de producción y los costes potenciales de las vacunas[10].

EDAD

La respuesta inmunitaria frente a una vacuna depende de la edad. Aunque los niños y adultos jóvenes suelen responder bien a todas las vacunas, existen diferencias en la capacidad de respuesta entre la primera infancia y los ancianos. La presencia de concentraciones altas de anticuerpos maternos adquiridos de forma pasiva durante los primeros meses de vida altera la respuesta inmunológica inicial frente a algunas vacunas muertas (vacuna de la hepatitis A[11], toxoide diftérico) y muchas de las vacunas vivas (sarampión). Los lactantes prematuros de bajo peso deben ser vacunados a la edad cronológica habitual en la mayoría de los casos. Sin embargo, en los lactantes que pesaron al nacer menos de 2.000 gramos puede ser necesario realizar cambios en el momento de la administración de la profilaxis frente a la hepatitis B en función del estado serológico del antígeno de superficie (HBsAg) en la madre. Algunos estudios indican que la respuesta inmunitaria es menor en los lactantes de muy bajo peso (menos de 1.500 gramos) que reciben las vacunas según el calendario habitual; sin embargo, las concentraciones de anticuerpos que se consiguen suelen resultar protectoras. En los ancianos también se puede observar una menor respuesta ante la estimulación antigénica (p. ej., vacunas contra la gripe o hepatitis B).

Componentes de la respuesta inmunitaria

La respuesta inmunitaria se divide tradicionalmente en dos componentes: las respuesta inmunitaria innata, rápida, inespecífica y que actúa como la primera línea de defensa inmediata contra una infección; y la respuesta inmunitaria adaptativa, que se desarrolla a lo largo de unos días, específica del antígeno extraño y que da lugar a una memoria inmunológica a largo plazo, además de proteger al huésped contra ataques posteriores del mismo patógeno o de patógenos similares desde el punto de vista inmunológico, y constituye el fundamento de la vacunación. La respuesta inmunitaria innata está mediada por los linfocitos citolíticos (NK) que reconocen y destruyen las células infectadas por virus; por el complemento, que se activa por componentes de las paredes celulares bacterianas, y por los fagocitos, que abarcan a los macrófagos y las células dendríticas (CD), que ingieren los microorganismos y las partículas extrañas[12]. La respuesta inmunitaria adaptativa descansa en las células de presentación del antígeno (CPA), como las CD, para su activación, y está mediada por los linfocitos T y B. Los linfocitos T pueden dividirse en linfocitos CD4 (colaboradores) y CD8 (citotóxicos) y son responsables de las respuestas inmunitarias mediadas por células. Los linfocitos T colaboradores CD4 pueden subdividirse en linfocitos Th1, que dan lugar predominantemente a respuestas mediadas por células, y linfocitos Th2, que dan lugar a respuestas humorales. Los linfocitos B producen anticuerpos específicos para la sustancia inmunizante y requieren de la ayuda de los linfocitos T CD4. Las interacciones entre las CPA, los linfocitos T colaboradores y los linfocitos B implican a los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II, mientras que las interacciones entre los linfocitos T citotóxicos y sus dianas implican a los antígenos del MHC de clase I[13]. Los mediadores solubles o citocinas son secretados por todos los tipos celulares y actúan como factores de activación y diferenciación para las diferentes líneas celulares. Entre ellas están las interleucinas, los interferones y otros[14]. Otra clase adicional de linfocitos T CD4 (Treg) desempeña un papel esencial en la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa[15].

Cada vez está más claro que la respuesta inmunitaria innata es capaz de responder de manera diferente a cada patógeno concreto y que estas respuestas diferenciales ayudan a determinar la naturaleza de la respuesta adaptativa posterior[16]. Los receptores de reconocimiento de patrones (RRP) codificados en la línea germinal reconocen a los PAMP como los receptores tipo Toll (TLR), los receptores tipo NOD (NLR) y otros, y todos ellos contribuyen a la activación inmunitaria al inducir la producción de citocinas proinflamatorias, que a su vez modulan la respuesta inmunitaria adaptativa. Como ya se ha mencionado, esto conlleva implicaciones importantes para el desarrollo de los adyuvantes[17,18].

Movilización de la respuesta inmunitaria adaptativa

Una vez que se expone a un microorganismo infeccioso o una vacuna, el sistema inmunitario innato se moviliza a través del reconocimiento por parte de las CPA de los PAMP presentes en el microorganismo infeccioso o en el adyuvante. Las CPA activadas (macrófagos o CD) secretan citocinas y quimiocinas proinflamatorias que reclutan a otros leucocitos hasta el foco de la infección. Cuando se activan, las CD emigran hasta los ganglios linfáticos, donde interactúan con los linfocitos T a través del complejo péptido-MHC[19]. Una vez que se interioriza el microorganismo o el antígeno, se destruye o se desglosa en péptidos que son transportados hasta la superficie celular a través del tráfico de membrana y se unen a moléculas del MHC de clase I o de clase II. Las moléculas del MHC de clase I son capaces de ligar péptidos de 8-10 aminoácidos de longitud, mientras que las de clase II son más permisivas y pueden unirse a péptidos de 13 aminoácidos o más[20].

El primer paso en la inducción de la respuesta de anticuerpos dependientes de los linfocitos T es la activación de los linfocitos T colaboradores naturales mediante la presentación de un antígeno en los fagocitos o las células dendríticas. El receptor del linfocito T reconoce al complejo péptido-MHC, y dicho reconocimiento desencadena la secreción de citocinas que estimulan la maduración de los linfocitos T colaboradores naturales. En presencia de la interleucina-12 (IL-12), los linfocitos T se diferencian en Th1, y éstos a su vez secretarán IL-12 e interferón-γ. En presencia de IL-4 se diferenciarán en Th2, que secretarán IL-4 e IL-5. Estas dos citocinas son esenciales para la maduración y la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos.

Los linfocitos B naturales reconocen un epítopo antigénico específico sobre el antígeno natural a través de un receptor de inmunoglobulinas sobre su superficie, pero son incapaces de diferenciarse en células secretoras de anticuerpos sin la ayuda de los linfocitos T. Un linfocito B concreto únicamente puede activarse por un linfocito T que responda al mismo antígeno. Un linfocito T colaborador reconoce al complejo del MHC de clase II sobre la superficie del linfocito B y envía una señal para que este último se diferencie. Esto provoca que los linfocitos B proliferen y maduren de forma clonal. Tiene lugar el intercambio de clase (de IgM a IgG e IgA) y la maduración de la afinidad, y se desarrollan las células plasmáticas específicas de los antígenos. No obstante, no todos los linfocitos B se convierten en células plasmáticas. Algunas maduran a linfocitos B de memoria que perduran bastante tiempo y que constituyen la base de la respuesta secundaria rápida en el siguiente encuentro con el patógeno[21]. Aunque no está claro el mecanismo de mantenimiento de estas células, la capacidad para montar una respuesta secundaria sólida al cabo de muchos años va a favor de la existencia de un mecanismo homeostático de regulación de dichas células. Los anticuerpos formados tras la vacunación expresan una variedad de especificidades de unión al antígeno (es decir, se reconocen diferentes estructuras sobre un antígeno multideterminante complejo), reflejando la suma de un gran número de respuestas clonales individuales de los linfocitos B que constituyen la respuesta de anticuerpos.

Los anticuerpos actúan como intermediarios de la protección a través de varios mecanismos. Pueden inactivar los productos proteicos tóxicos solubles de las bacterias (antitoxinas), facilitan la digestión intracelular de las bacterias por los fagocitos (opsonización), interaccionan con componentes del complemento sérico para lesionar la membrana bacteriana con la bacteriólisis resultante (lisinas), evitan la proliferación de los virus infecciosos (anticuerpos neutralizantes) o interaccionan con componentes de la superficie bacteriana para evitar su adherencia a las superficies mucosas (antiadhesinas). Los anticuerpos no pueden alcanzar con facilidad los focos intracelulares de infección, los focos en los que se produce la replicación viral y de algunas bacterias. Sin embargo, los anticuerpos son eficaces frente a muchas enfermedades virales al interactuar con los virus antes de que se produzca su penetración intracelular y evitando la diseminación de éstos que se replica a nivel local desde el foco de entrada hacia órganos diana importantes, como la diseminación de los virus de la poliomielitis desde el intestino al sistema nervioso central o del virus de la rabia desde la herida incisiva al tejido nervioso periférico.

Las células infectadas por los virus pueden ser destruidas por los linfocitos T CD8 citotóxicos. A medida que el virus va replicándose en la célula, las proteínas virales son procesadas y presentadas sobre la superficie de la célula en forma de complejo péptido-MHC de clase I, el cual es reconocido a su vez por los linfocitos T citotóxicos. Las células infectadas por bacterias intracelulares como *Mycobacterium leprae* son reconocidas y destruidas de la misma manera.

Respuestas inesperadas

Independientemente de la producción de anticuerpos, la estimulación del sistema inmunitario mediante la vacunación puede ocasionar en algunos casos una respuesta de hipersensibilidad. La vacuna muerta del sarampión, que se empleó en Estados Unidos entre 1963 y 1967, inducía una inmunidad humoral incompleta e hipersensibilidad celular, lo que se traducía en el desarrollo de un síndrome de sarampión atípico en algunos niños con la dosis siguiente[22]. Además, algunos anticuerpos producidos no eran protectores, sino que «bloqueaban» la reacción de los anticuerpos protectores con los antígenos, inhibiendo las defensas corporales. Algunas vacunas pueden inducir tolerancia inmunológica con amortiguación de la respuesta inmunitaria tras la exposición consiguiente al antígeno (p. ej., vacuna de polisacáridos del meningococo)[23]. Se ha planteado la preocupación de que las vacunaciones puedan ocasionar trastornos alérgicos crónicos o autoinmunitarios. Sin embargo, revisiones cuidadosas sobre los posibles mecanismos biológicos y las pruebas epidemiológicas no han conseguido confirmar que las vacunas puedan producir este tipo de trastornos[24]. También se ha planteado la preocupación de que la gran cantidad de antígenos incluidos en el calendario vacunal actual pueda superar la capacidad del sistema inmunitario del lactante, dando lugar a enfermedades crónicas o predisponiendo a infecciones graves. Tras la retirada de la vacuna completa frente a la tos ferina y la vacuna de la viruela del calendario vacunal vigente, el número de proteínas y polisacáridos inmunógenos a los que queda expuesto un niño es en este momento menor que antes. Se estima que un lactante puede responder a 10.000 vacunas de forma simultánea[25]. El Institute of Medicine (IOM) ha llegado recientemente a la conclusión de que se puede rechazar una relación etiológica entre las vacunas y el aumento del riesgo de infecciones o de diabetes de tipo 1. Las pruebas eran insuficientes para aceptar o rechazar una posible relación etiológica entre las vacunas y ciertos trastornos alérgicos, y en particular con el asma[26]. Un estudio posterior tampoco pudo demostrar una asociación entre las vacunas y el asma[27].

Evolución temporal de la respuesta inmunitaria

La respuesta primaria se induce tras la primera exposición a una vacuna y en aproximadamente 2 semanas se desarrollará una respuesta inmunitaria protectora. No suelen aparecer anticuerpos circulantes durante los 7-10 primeros días y la clase de inmunoglobulinas responsable de la respuesta varía a lo largo del tiempo. Los primeros anticuerpos que aparecen suelen ser de la clase IgM y de baja afinidad, mientras que los más tardíos suelen ser de IgG de alta afinidad. Los anticuerpos de tipo IgM pueden fijar complemento, posibilitando la lisis y la fagocitosis. Al aumentar la concentración de IgG durante la segunda semana (o más tarde) tras la estimulación inmunógena disminuyen los títulos de IgM. Surgen entonces grandes cantidades de anticuerpos IgG que intervienen en la neutralización, precipitación y fijación del complemento. Las concentraciones de anticuerpos suelen

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

alcanzar el máximo a las 2-6 semanas, para después disminuir de forma gradual. El cambio de la síntesis predominante de IgM por los linfocitos B para producir IgG exige la cooperación de los linfocitos T. En pocas ocasiones, los sujetos no responden a una vacuna y presentan el denominado fracaso primario de la vacuna. Esto puede deberse a una incapacidad genética para responder a la vacuna, aparte de otros factores. Por ejemplo, casi todos los niños que no responden a la primera dosis de la vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) suelen desarrollar inmunidad tras una segunda dosis[28].

Tras una segunda exposición al mismo antígeno se observa una respuesta humoral o celular amplificada, denominada respuesta de memoria. Estas respuestas secundarias se producen antes que las primarias, en general en 4-5 días, y dependen de la importante proliferación de células productoras de anticuerpos o linfocitos T efectores. La respuesta secundaria depende de la memoria inmunológica tras la primera exposición mediada por linfocitos T y B. La infección por cepas de la vacuna del sarampión o la varicela evoca una respuesta celular y humoral. Algunas respuestas inmunológicas no confieren inmunidad por sí mismas, aunque pueden ser suficientes para conseguir protección como complemento a la inmunidad protectora (p. ej., anticuerpos séricos vibriocidas en el cólera).

Muchos patógenos se replican en las superficies mucosas antes de invadir al huésped y pueden inducir la síntesis de IgA secretora en las mucosas respiratoria y digestiva y en otros focos localizados (p. ej., poliomielitis, rubéola, gripe). Los anticuerpos IgA son eficientes para neutralizar los virus (p. ej., poliomielitis), fijan el complemento por la vía alternativa (p. ej., cólera), evitan la adsorción de microorganismos a la pared intestinal (p. ej., *Escherichia coli,* cólera) y pueden lisar las bacterias gramnegativas (con ayuda de complemento y lisozima)[29]. Las vacunas parenterales actuales, sobre todo las inactivadas, rara vez inducen concentraciones altas de anticuerpos de tipo IgA secretora.

Medición de la respuesta inmunitaria

La respuesta frente a las vacunas se suele calibrar midiendo la aparición y la concentración de anticuerpos específicos en el suero[30]. En el caso de algunas vacunas virales, como las del sarampión, la rubéola y la hepatitis B, la presencia de anticuerpos circulantes se correlaciona con la protección clínica. Aunque este indicador ha servido como signo de inmunidad, la seroconversión sólo mide la parte humoral de la respuesta inmunitaria. Se produce un fracaso secundario de la vacuna cuando un paciente que tenía una respuesta inmunitaria previa adecuada pierde los anticuerpos identificables a lo largo del tiempo. Esta merma de la inmunidad puede atribuirse a la pérdida de linfocitos T y B de memoria de larga duración, en ausencia de una exposición repetida al patógeno. Se ha empleado la valoración de la persistencia de anticuerpos para determinar la duración de la inmunidad producida por la vacuna. Sin embargo, la ausencia de anticuerpos identificables no indica necesariamente que el individuo esté desprotegido. Aunque en algunas vacunas se observa una disminución del título a lo largo del tiempo (p. ej., sarampión, rubéola o hepatitis B), cuando se produce una revacunación o una reexposición se observa una respuesta secundaria rápida con anticuerpos de tipo IgG y una respuesta de IgM escasa o nula, lo que indica que existía una protección persistente. En el caso de algunas vacunas y toxoides, la mera presencia de anticuerpos no es suficiente para garantizar la protección clínica, sino que se necesita un nivel mínimo de anticuerpos circulantes (p. ej., 0,01 UI/ml de antitoxina tetánica). Los anticuerpos funcionales son importantes para valorar la inmunidad a las vacunas de polisacáridos bacterianos. La actividad opsonofagocítica se considera el análisis de elección para monitorizar la respuesta a las vacunas[31] ya que éstas inducen también a anticuerpos no funcionales que se detectan en los análisis de inmunoabsorción enzimática (EIA), si bien puede usarse este último análisis por proximidad. Algunas respuestas inmunitarias no confieren por sí mismas inmunidad, pero pueden asociarse lo suficiente a la protección, de modo que siguen siendo medidas de la inmunidad protectora (p. ej., anticuerpos séricos vibriocidas en el cólera). La medición de la inmunidad celular, que resultaría útil para medir el grado de protección mantenida en numerosas circunstancias, se limita en general a laboratorios de investigación y sólo a unas pocas vacunas.

Desarrollo de las vacunas

La mayoría de las vacunas que se utilizan en la actualidad se han desarrollado con técnicas convencionales[32]. Para producir vacunas de virus vivos atenuados, se pasan los microorganismos de forma repetida por varias líneas celulares de cultivos tisulares para reducir sus propiedades virulentas, al tiempo que se mantiene su inmunogenicidad. Las vacunas inactivadas se desarrollan en general cultivando los microorganismos y posteriormente concentrándolos, purificándolos e inactivándolos, aunque no necesariamente en ese orden. Las vacunas de componentes se suelen obtener mediante la separación química del componente necesario a partir del organismo de origen.

Es posible que las vacunas futuras se obtengan con métodos nuevos de biotecnología, y en especial con técnicas de recombinación. Las vacunas de la hepatitis B actuales se desarrollaron clonando el gen del antígeno de superficie del virus (HBsAg) en levaduras para conseguir la síntesis del antígeno dentro de las mismas. Otras alternativas novedosas para producir vacunas son los vectores vivos, en cuyo genoma se podrían introducir uno o más genes que codificarán determinantes críticos de la inmunidad a partir de microorganismos patógenos. Estos vectores podrían incluir virus del grupo poxvirus (vacuna o viruela de canario) o bacterias, como salmonela o el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Otras técnicas más novedosas comprenden la microencapsulación de antígenos esenciales dentro de polímeros que pueden liberarlos de forma mantenida o pulsátil durante períodos de tiempo prolongados, para imitar el efecto de las inyecciones múltiples de un antígeno a lo largo de varios meses. Otras tecnologías consisten en el uso de ácidos nucleicos, que codifican antígenos esenciales. La inyección de ADN permite producir un antígeno sin el riesgo de generar microorganismos infecciosos completos. La vacuna de la gripe viva atenuada se elaboró mediante la selección genética de los genes que codifican dos de las glucoproteínas de superficie de los virus naturales, junto con otros seis genes derivados de la cepa de gripe termosensible y adaptada al frío. Técnicas similares se emplearon para desarrollar vacunas contra el rotavirus bovino[33].

PRINCIPIOS GENERALES DE LA INMUNIZACIÓN

La introducción y la generalización de las vacunas han conseguido erradicar de forma global la viruela, eliminar la poliomielitis por virus naturales en Estados Unidos y disminuir de forma muy importante la incidencia de otras enfermedades (tabla 320-1). El sarampión y la rubéola ya no se consideran endémicos en Estados Unidos[34,35]. La difteria y la rubéola se han reducido notablemente en los países desarrollados (más del 90%) y, si fuera posible mantener esfuerzos generalizados de vacunación, podrían llegar a ser eliminadas en muchos países. La Asamblea Mundial de la Salud había establecido como objetivo erradicar la poliomielitis de todo el mundo a finales del año 2000[36]. Aunque no se consiguió este objetivo, a finales del año 2008, sólo cuatro países en todo el mundo no habían interrumpido nunca la transmisión del virus de la poliomielitis natural, si bien varios países de África habían sido reinfectados[37] (www.polioeradication.org). El último caso de poliomielitis por virus natural en el hemisferio occidental se produjo en 1991 y la Organización Mundial de la Salud ha certificado que Europa y las regiones del Pacífico Occidental están libres de esta enfermedad[38-40].Por otra parte, la generalización de la vacuna frente a la hepatitis B en lactantes tendrá una influencia comparable a otras vacunas durante la infancia. Las vacunas frente a *H. influenzae* de tipo b (Hib) sólo han empezado a utilizarse de forma generalizada recientemente, aunque la incidencia de la enfermedad se ha reducido de forma notable en muchos países desarrollados[41-43].

Las vacunas de conjugados contra el neumococo han tenido un impacto notable sobre la enfermedad neumocócica invasiva en países en los que se ha generalizado su administración en los niños[44]. No sólo se apreciaron reducciones de la enfermedad en los niños, sino también en los adultos, los cuales presumiblemente no habían sufrido exposición a niños infectados porque estos últimos habían sido vacunados.

Las vacunas modernas son muy seguras y eficaces, aunque no del todo. Cada vacuna se asocia a algunos efectos secundarios, que pueden ir desde muy leves a otros que ponen en riesgo la vida, y ninguna

TABLA 320-1 Morbilidad representativa del siglo XX en el año 2007 y sus cambios

Enfermedad	*Morbilidad anual durante el siglo XX*	*2007*	*Descenso (%)*	*Objetivo de personas sanas en 2010**	*Cobertura en 2007 (%)*
Difteria	21.053	0	100	4 dosis, ≥90%	85
Sarampión	530.217	43	99,9	1 dosis, ≥90%	93
Parotiditis	162.344	800	99,5	1 dosis, ≥90%	93
Tos ferina	200.752	10.452	94,8	4 dosis, ≥90%	85
Poliomielitis (paralítica)	16.316	0	100	3 dosis, ≥90%	92
Rubéola	47.745	12	99,9	1 dosis, ≥90%	93
Síndrome de rubéola congénita	152	0	99,3	1 dosis, ≥90%	—
Viruela	29.005	0	100	—	—
Tétanos	580	28	95,2	4 dosis, ≥90%	85
Haemophilus influenzae de tipo b y desconocido (<5 años)	20.000	202	99	3 dosis, ≥90%	94

*Abarca a niños desde 19 a 35 meses (v. Centers for Disease Control and Prevention. National, state, and local area vaccination coverage among children aged 19-35 months—United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:961-966.)

Adaptada de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Nota para los lectores: Artículos finales del año 2007 de las enfermedades infecciosas de declaración nacional. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57:901,903-913.

vacuna alcanza un 100% de eficacia. En consecuencia, algunas personas que han recibido un ciclo de vacuna o toxoide completo pueden contraer la enfermedad cuando se exponen a la misma. La eficacia de las vacunas recomendadas para uso universal en niños está bien definida y la mayor parte de ellas protegen desde el 80% a más del 90-95% de los receptores tras una serie primaria. La vacuna acelular de la tos ferina tiene una eficacia del 71-89% según la mayor parte de los estudios[45-47]. La vacuna de la varicela tiene una eficacia del 95% o más frente a la varicela grave, aunque resulta menos eficaz frente a la varicela de cualquier gravedad[48-49]. En el año 2006 se mencionaron reducciones del 95% o más frente a la morbilidad basal en el siglo XX en Estados Unidos en cuanto a viruela, difteria, tétanos, poliomielitis, sarampión, parotiditis y rubéola. Según estimaciones históricas, se han obtenido reducciones similares para el síndrome de rubéola congénita y la enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b[50]. En la tabla 320-1 se observa que el impacto se ha mantenido a lo largo del año 2007.

Aunque es evidente la elevada eficacia de todas estas vacunas, sigue habiendo una controversia notable sobre los efectos adversos que se asocian temporalmente a la vacunación. Dadas estas controversias, el IOM revisó la información disponible durante la primera mitad de la década de 1990 sobre 9 de las 12 vacunas recomendadas de forma universal para niños y los efectos adversos graves asociados a las mismas[51-55]. En la mayoría de dichas complicaciones, las pruebas disponibles resultaban insuficientes para establecer una relación etiológica. Sin embargo, las pruebas sobre varias de estas complicaciones resultaron suficientes para 1) rechazar que la vacuna desempeñe un papel etiológico, 2) apoyar que la vacuna desempeña un papel etiológico o 3) establecer de forma definitiva el papel etiológico de la vacuna[54]. Las pruebas permitieron rechazar una posible relación etiológica entre la difteria y el toxoide tetánico combinado (DT) y la encefalopatía, y entre las vacunas conjugadas de Hib y la aparición precoz de enfermedad por Hib. De forma específica, el análisis del IOM sobre las vacunas comercializadas en Estados Unidos llegó a la conclusión de que existe un posible efecto etiológico entre la vacuna contra la rubéola RA27/3 y la artritis crónica, y estableció una relación etiológica entre la triple vírica (SPR) y la trombocitopenia, entre la vacuna de la rubéola y la artritis aguda, entre la DT y la neuritis braquial y el síndrome de Guillain-Barré (SGB), y entre distintas vacunas y la anafilaxia. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) revisó posteriormente los hallazgos del IOM junto con nuevos datos disponibles acerca del SGB. En este estudio se aceptaron la mayoría de las conclusiones del IOM. Sin embargo, los nuevos datos obtenidos en estudios de base poblacional sobre SGB y vacunas y la nueva información aportada por un estudio finlandés no respaldan una posible relación etiológica entre la vacuna oral de la poliomielitis, la vacuna de difteria, tétanos y tos ferina (DTP) o el toxoide tetánico y el SGB[54,56]. Del mismo modo, estudios más recientes no han encontrado pruebas de un mayor riesgo de artropatías crónicas de nueva aparición en mujeres vacunadas con la vacuna RA27/3, lo que parece indicar que esta vacuna de la rubéola no es una causa de artropatía crónica[57-59].

Más recientemente se ha pedido al IOM que revise la relación entre distintos trastornos y vacunas[54,55] (http://www.iom.edu/imsafety). Llegaron a la conclusión de que las pruebas no confirman una relación entre la triple vírica o el tiomerosal y el autismo, entre inmunizaciones múltiples e infecciones heterólogas, entre inmunizaciones múltiples y diabetes de tipo 1 y entre la vacuna de la hepatitis B y la esclerosis múltiple nueva o recidivante. La relación entre las vacunas y el autismo ha sido particularmente controvertida, sobre todo entre profanos en la materia. Sin embargo, hay una base de datos científicos sólida acumulada que no respalda ninguna asociación entre las vacunas y el autismo[60].

Durante el desarrollo de las vacunas, los estudios iniciales se realizan habitualmente en modelos animales para demostrar la protección (o al menos la producción de anticuerpos) y una relativa seguridad, y después se administra un número limitado de dosis a seres humanos para demostrar la síntesis de anticuerpos y la seguridad (fase I). Tras este estadio, se realizan habitualmente ensayos clínicos en seres humanos con un número limitado de sujetos para seleccionar los calendarios vacunales óptimos y demostrar todavía mejor la seguridad (fase II). Posteriormente, se realizan ensayos a mayor escala para demostrar la eficacia (fase III). Dado lo limitado de su tamaño, es de prever que estos ensayos de campo sólo detecten efectos secundarios que ocurran con una relativa frecuencia (1/1.000 dosis o más). Tras los ensayos clínicos se solicita la autorización de comercialización. En EE.UU., la producción de vacunas está regulada de forma estricta por el Center for Biologics Evaluation and Research de la Food and Drug Administration (FDA). La autorización de uso sólo se concede cuando una vacuna resulta segura y eficaz de forma demostrada. Es necesaria una vigilancia tras la comercialización (fase IV) para detectar efectos secundarios infrecuentes de la vacuna y controlar la seguridad de algunas prácticas de vacunación, como las vacunaciones simultáneas.

Aunque no se dispone de pruebas directas del riesgo para el feto, las mujeres embarazadas reciben las vacunas recomendadas de forma habitual. La mayoría de las vacunas de virus vivos genera viremia, con el consiguiente riesgo de infección fetal. Por este motivo, no se suelen administrar vacunas de virus vivos a embarazadas, salvo en condiciones especiales.

La decisión de utilizar una vacuna obliga a valorar los riesgos de la enfermedad, los beneficios de la vacunación y los riesgos asociados a la misma. El equilibrio relativo entre riesgos y beneficios puede variar con el tiempo; por eso resulta esencial valorar de forma continuada las vacunas. Las recomendaciones para el uso de vacunas proceden de distintas instituciones. El ACIP de los CDC desarrolla recomendaciones de vacunación para niños, adolescentes y adultos de la población civil. Dichas recomendaciones están disponibles en la página web http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/default.htm. El Committee on Infectious Diseases de la American Academy of Pediatrics (el comité

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 320-2 Vacunas y toxoides actualmente disponibles y año de su autorización*

Producto	*Año de autorización*
Vacuna contra al carbunco adsorbida	1970
Vacuna del bacilo de Calmette-Guérin	1950
Toxoides de difteria y tétanos y vacuna de tos ferina acelular	1991
Toxoides de difteria y tétanos adsorbidos (uso pediátrico, DT)	1949
Toxoides de difteria y tétanos y vacuna de tos ferina acelular adsorbida, vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* de tipo b y vacuna de poliomielitis inactivada combinada	2008
Toxoides de difteria y tétanos y vacuna de tos ferina acelular adsorbida, más vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* de tipo b	1996
Toxoides de difteria y tétanos y vacuna de tos ferina acelular adsorbida y vacuna de poliomielitis inactivada combinada	2008
Toxoides de difteria y tétanos y vacuna de tos ferina acelular adsorbida, de la hepatitis B (recombinante) y vacuna de la poliomielitis inactivada combinada	2002
Vacuna conjugada del *Haemophilus influenzae* de tipo b	1987
Vacuna de la hepatitis A	1995
Vacuna de la hepatitis A inactivada y de la hepatitis B (recombinante)	2001
Vacuna recombinante de la hepatitis B	1987
Vacuna recombinante de la hepatitis B y vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* de tipo b	1996
Vacuna contra el virus de la gripe (inactivada)	1945
Vacuna viva intranasal contra el virus de la gripe	2003
Vacuna contra la encefalitis japonesa	2009
Vacuna contra la enfermedad de Lyme	1998
Vacuna viva atenuada contra el virus del sarampión	1963
Vacuna contra los virus del sarampión, parotiditis, rubéola y varicela	2005
Vacuna viva contra los virus del sarampión, parotiditis, y rubéola	1971
Vacuna de polisacáridos meningocócicos, grupos A, C, Y, W135, combinada	1981
Vacuna de polisacáridos meningocócicos (serogrupos A, L, Y y W135) conjugada con toxoide diftérico	2005
Vacuna contra el virus de la parotiditis, vivo	1967
Vacuna conjugada contra el neumococo (heptavalente)	2000
Vacuna de polisacáridos del neumococo (23 valente)	1983
Vacuna contra la poliomielitis (inactivada, potencia aumentada)	1987
Vacuna contra la rabia (diploide humana)	1980
Vacuna contra el rotavirus	2006
Vacuna viva contra el virus de la rubéola	1969
Vacuna contra la viruela	1903
Toxoides del tétanos y la difteria, adsorbidos (uso en adultos, Td)	1955
Toxoide del tétanos	1933
Toxoide del tétanos, adsorbido	1949
Toxoide del tétanos, toxoide de la difteria reducido y vacuna de tos ferina acelular, adsorbida	2005
Vacuna tifoidea (polisacárida)	1994
Vacuna tifoidea (oral)	1990
Vacuna contra la varicela	1995
Vacuna contra la fiebre amarilla	1953
Vacuna contra el herpes zóster	2006

*A fecha de mayo de 2009.

del «Libro Rojo») desarrolla las recomendaciones de vacunación para lactantes, niños y adolescentes[61]. Desde 1995, el ACIP, la American Academy of Pediatrics (AAP) y la American Academy of Family Physicians han colaborado para editar un calendario vacunal infantil consensuado, que se actualiza anualmente[62]. El ACIP editó un calendario de vacunación para adultos en dos partes: 1) recomendaciones según el grupo de edad y 2) recomendaciones según los trastornos médicos de base, y que se puede encontrar en www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/adult-schedule.htm. El calendario de vacunación del adulto para el año 2009 ha sido aprobado por la American Academy of Family Physicians, el American College of Obstetricians and Gynecologists y el American College of Physicians.

Sustancias inmunizantes disponibles en la actualidad

Las tablas 320-2 y 320-3 recogen las sustancias inmunizantes y las inmunoglobulinas autorizadas actualmente. Esta sección aporta una información breve sobre la mayoría de las sustancias inmunizantes, sus principales indicaciones de uso, su eficacia relativa, el número de dosis y el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre las dosis, los efectos adversos conocidos y las precauciones y contraindicaciones de uso. Se deben consultar las indicaciones del prospecto y las referencias y recomendaciones específicas si se desea obtener información más detallada. Además de estos productos comercializados, se están desarrollando otras vacunas que pronto pueden estar disponibles.

VACUNAS

Vacuna para el carbunco

La vacuna del carbunco se prepara a partir de cultivos microaerófilos de una cepa no encapsulada avirulenta de *Bacillus anthracis*. La vacuna es un filtrado sin células que contiene una mezcla de componentes, como un antígeno protector (aquel que se considera responsable de la inmunidad) y otros productos bacterianos. Ante la preocupación por la posible aplicación de *B. anthracis como* arma de bioterrorismo, se inició la vacunación de los miembros del ejército norteamericano en 1998. Tras la liberación intencionada de carbunco en Estados Unidos en el año 2001, se recomendó esta vacuna contra los civiles con riesgo de exposición repetida a las esporas de *B. anthracis,* como el personal de laboratorio que maneja muestras ambientales o que realiza pruebas de confirmación de este bacilo en laboratorios seleccionados, así como en los trabajadores que acceden de forma repetida a focos contaminados por esporas del bacilo. La vacuna del carbunco también se empleó tras la exposición, junto con profilaxis antimicrobiana, en un protocolo de investigación[63]. Otros grupos en los que puede estar recomendada la vacuna son las personas que trabajan produciendo cultivos en gran cantidad de *B. anthracis* o en actividades con alto riesgo de generación de aerosoles y algunos otros trabajadores seleccionados con alto riesgo de exposición a las esporas de este bacilo[64]. Se ha demostrado eficacia en la protección frente a la enfermedad cutánea. Los datos sobre la eficacia clínica son limitados para el carbunco por inhalación, aunque los datos disponibles en seres humanos y animales concuerdan con la protección[65]. La vacuna induce anticuerpos en el 90% o más de las personas que reciben el ciclo primario recomendado actualmente de cinco inyecciones intramusculares en los momentos 0, a las 4 semanas, los 6, 12 y 18 meses, seguidas de dosis de recuerdo anuales[64,66]. Un estudio controlado sobre una vacuna parecida a la disponible en la actualidad demostró una eficacia protectora frente a la enfermedad cutánea en el 92,5% de los trabajadores de molinos[67]. La experiencia indica que dos dosis de la vacuna aportan cierta

TABLA 320-3 Preparados de inmunoglobulinas a partir del plasma de seres humanos*

Denominación	*Abreviatura*	*Vía de administración*	*Año de autorización*
Inmunoglobulina	IG	Intramuscular	1943
Inmunoglobulina contra la hepatitis B	IGHB	Intramuscular	1977
Inmunoglobulina contra la rabia	IGR	Intramuscular	1974
Inmunoglobulina antitetánica	IGT	Intramuscular	1957
Inmunoglobulina contra el virus varicela-zóster	IGVZ†	Intramuscular	1980
Inmunoglobulina intravenosa	IGIV	Intravenosa	1981
Inmunoglobulina intravenosa contra el citomegalovirus	IGIV-CMV	Intravenosa	1990
Inmunoglobulina intravenosa contra el botulismo	Baby BIG	Intravenosa	2003
Inmunoglobulina intravenosa contra la vacuna	IGIV-IGV	Intravenosa	2005
Inmunoglobulina subcutánea	IG-SC	Subcutánea	2006

*Existen preparados de antitoxinas a partir de sueros animales, aparte de los de seres humanos, para el botulismo y la difteria.
†Disponible como producto de investigación VariZIG.

protección[68]. Un 30% de los receptores desarrolla reacciones locales leves en el lugar de la inyección. Las reacciones locales más graves son raras (<4%) y las reacciones sistémicas aún más (0,2%). El control de efectos secundarios en el programa militar de vacunación no puso de manifiesto efectos secundarios graves[69,70]. Las reacciones adversas, como la incidencia y la duración de la reacción en el lugar de la inyección, eran menos frecuentes en las inyecciones intramusculares que en las subcutáneas[66]. Las vacunas que sólo contienen antígeno protector recombinante están en fase de desarrollo activo y pueden ser menos reactógenas que la vacuna actual[71,72].

Vacuna del bacilo de Calmette-Guérin

La vacuna BCG contiene el bacilo de Calmette-Guérin vivo, una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*. En muchos países se utiliza ampliamente en lactantes y niños pequeños para prevenir la tuberculosis diseminada. En Estados Unidos, el uso de esta vacuna sólo se recomienda en circunstancias especiales, dado el bajo riesgo general de infección y que la vacunación con BCG condiciona la conversión de la prueba de tuberculina cutánea, lo que altera los resultados de uno de los indicadores más importantes de infección tuberculosa (conversión de la tuberculina). Aunque se utiliza mucho en el mundo, han aparecido controversias sobre su eficacia. Estudios recientes indican que la vacuna resulta eficaz, sobre todo para prevenir complicaciones de tuberculosis diseminada en niños pequeños[73-75]. En Estados Unidos, el uso de la vacuna BCG debe plantearse en individuos como los lactantes, cuyas pruebas cutáneas sean negativas y hayan tenido un contacto estrecho y prolongado con pacientes con una tuberculosis activa no tratados, en aquellos tratados de forma ineficaz o con una infección resistente a los antibióticos. También se puede plantear vacunar a los profesionales sanitarios sanos de regiones en las que la infección por *M. tuberculosis* resistente a múltiples fármacos se haya convertido en un problema significativo[76].

Se administra una dosis única de vacuna por vía intradérmica o percutánea. Los efectos secundarios conocidos consisten en adenitis regional, infección diseminada por BCG y osteítis por este bacilo. Se produce adenitis en el 1-10% de los vacunados, mientras que las otras complicaciones son en apariencia muy raras (1 caso por millón de vacunados). Aparecen cicatrices hipertróficas en el lugar de inyección hasta en un tercio de las personas vacunadas, y queloides en el 2-4%. Los sujetos inmunodeprimidos no deben recibir esta vacuna por el mayor riesgo de infección diseminada por BCG[76].

Vacuna del cólera

En Estados Unidos se dispuso de una vacuna de células completas muertas frente al cólera desde la década de 1940 hasta 2001[77]. La eficacia de esta vacuna fue del 50% o menor, y la protección era de corta duración. La vacuna necesitaba dosis de recuerdo cada seis meses. En algunos países todavía se dispone de vacunas con células completas muertas y se están desarrollando vacunas muertas mejoradas, algunas de las cuales contienen la subunidad B de la toxina del cólera[78]. La vacuna viva frente al cólera, que contiene cepas de *Vibrio cholerae* elaboradas mediante ingeniería genética, está disponible en algunos países. También se están desarrollando vacunas vivas atenuadas del cólera.

Toxoide diftérico

El toxoide diftérico es una preparación purificada de toxina inactivada de la difteria. Es muy eficaz para inducir anticuerpos que prevendrán la enfermedad, aunque puede no prevenir la adquisición o el estado de portador del microorganismo. El toxoide diftérico está disponible en forma adsorbida, combinado con toxoide tetánico (fórmula Td adulta y fórmula DT pediátrica) o con toxoide tetánico y vacuna acelular de tos ferina (DTPa, formulación infantil, o Tdap, formulación para el adulto). En Estados Unidos no se distribuye el toxoide frente a un solo antígeno de difteria. Suelen comercializarse dos dosis, una para utilizar hasta el séptimo año de vida y otra para niños mayores y adultos. La formulación del adulto tiene una menor concentración del toxoide de la difteria (≤2,5 Lf) que la pediátrica (6,75-25 Lf) porque las reacciones locales parecen depender de la edad y la dosis. Con todos los preparados disponibles se consiguen concentraciones de antitoxina consideradas protectoras en más del 90% de los receptores que completan el calendario vacunal[45,79,80].

La inmunización frente a la difteria se recomienda a todos los residentes en Estados Unidos. Los niños menores de siete años sin contraindicaciones para la vacunación frente a la tos ferina deben recibir DTPa, y se administra la serie primaria en tres dosis separadas 4-8 semanas entre ellas y que se siguen de una cuarta dosis a los 6-12 meses y una dosis de refuerzo al incorporarse al colegio (4-6 años de edad). Los lactantes con contraindicaciones para la vacuna de la tos ferina deben recibir DT siguiendo el mismo calendario que la DTPa (v. Vacuna de la tos ferina y fig. 320-1). La serie de inmunización primaria con DT (niños de 1-6 años de edad) o Td (en niños mayores o adultos) consta de al menos dos dosis separadas 4-8 semanas y seguidas de una tercera entre 6-12 meses más tarde. No es necesario reiniciar una serie si se interrumpe este calendario y se debe proceder a administrar la siguiente dosis de la misma. Las dosis de refuerzo de Td se deben administrar cada diez años. Todas las personas de entre 10-64 años de edad deben recibir una dosis de Tdap, que puede servir como una de las dosis de refuerzo recomendadas para la difteria y el tétanos. Entre los efectos secundarios conocidos destacan reacciones locales y reacciones sistémicas leves a moderadas, como fiebre; la anafilaxia es rara. Parece que la neuritis braquial es una consecuencia infrecuente de la vacunación y posiblemente se deba al antígeno del tétanos[52]. La única contraindicación conocida son los individuos que han presentado reacciones neurológicas o de hipersensibilidad graves tras la inyección de toxoides tetánicos o de la difteria o, si se han combinado con tos ferina, que hayan tenido reacciones adversas similares a dichos antígenos.

Vacuna para Haemophilus influenzae de tipo b

Las vacunas conjugadas para prevenir la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b fueron comercializadas a finales del año 1987 y han sustituido a las vacunas previas de polisacáridos porque generan concentraciones de anticuerpos notablemente más elevadas y son eficaces en lactantes pequeños[81]. Los polisacáridos de estas vacunas están unidos mediante enlaces covalentes a proteínas transportadoras, lo que condiciona que dejen de ser antígenos independientes de los linfocitos T para ser dependientes de los mismos. En este momento existen dos vacunas conjugadas autorizadas para su uso en lactantes[82]. La proteína transportadora puede ser el complejo proteico de la membrana externa de *Neisseria meningitidis* (PRP-OMP) y el toxoide tetánico (PRP-T). Se ha demostrado que el PRP-OMP ha tenido una eficacia del 95% en un ensayo clínico en lactantes. El PRP-T se ha autorizado para su uso en lactantes porque induce una respuesta de anticuerpos similar a las de otras vacunas conjugadas eficaces.

El PRP-OMP se comporta de forma diferente al PRP-T, consiguiendo concentraciones más elevadas de anticuerpos tras una dosis única. La administración de una segunda dosis dos meses más tarde aumenta todavía más las concentraciones; parece que se obtienen menos beneficios de la administración de una tercera dosis. La serie básica de PRP-OMP consiste en dos dosis separadas dos meses, comenzando a los dos meses de edad, y seguidas de una dosis de refuerzo a los 12-15 meses de edad[81]. Por otro lado, PRP-T no induce una concentración importante de anticuerpos hasta la segunda dosis y los niveles de protección altos sólo se consiguen tras administrar tres dosis separadas dos meses. La serie básica de PRP-T se inicia a los dos meses de edad y consiste en la administración de tres dosis cada dos meses, seguida de una de refuerzo a los 12-15 meses[81]. Aunque se ha recomendado el uso de una sola vacuna conjugada para la serie primaria, varios estudios sugieren que las secuencias mixtas de vacunas conjugadas de Hib inducen una respuesta inmunitaria adecuada[83-85]. Por tanto, en los lactantes menores de seis meses, la administración de tres dosis de cualquier vacuna frente a la Hib comercializada administrada a intervalos de 2 meses debería aportar la protección necesaria; se debería administrar una cuarta dosis a los 12-15 meses. Cuando los lactantes empiezan la vacunación entre los 7-11 meses de edad, se deben administrar dos dosis de cualquiera de las vacunas frente al Hib comercializadas con dos meses de diferencia, seguidas de una dosis de refuerzo a los 12-15 meses siempre que hayan transcurrido al menos dos meses desde la segunda. Para esta dosis de refuerzo se puede emplear cualquiera de los conjugados[81].

Los niños que empiezan a vacunarse a los 12-14 meses de edad pueden recibir dos dosis de cualquiera de los conjugados y la segunda

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Calendario vacunal recomendado para personas de 0-6 años de edad, Estados Unidos, 2009

Vacuna ▼ Edad ►	0 meses	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	19–23 meses	2–3 años	4-6 años
Hepatitis B[1]	HepB	HepB		*Nota 1*	HepB						
Rotavirus[2]			Rota	Rota	*Rota*[2]						
Difteria, tétanos, tos ferina[3]			DTaP	DTaP	DTaP	*Nota 3*	DTaP				DTaP
Haemophilus influenzae tipo b[4]			HiB	HiB	*Hib*[4]	Hib					
Neumocócica[5]			PCV	PCV	PCV	PCV				PPSV	
Poliovirus inactivado			IPV	IPV	IPV						IPV
Gripe[6]					TIV (anual)						
Sarampión, parotiditis, rubéola[7]						Triple vírica		*Nota 7*			Triple vírica
Varicela[8]						Varicela		*Nota 8*			Varicela
Hepatitis A[9]						HepA (2 dosis)				Serie de HepA	
Meningocócica[10]										MCV	

Intervalo de edades recomendado para la vacunación Determinados grupos de alto riesgo

En este calendario se incluyen las edades recomendadas para la administración rutinaria de las vacunas infantiles aprobadas en la actualidad, con fecha 1 de enero de 2008, para niños entre 0-6 años de edad. Las dosis que no se administren en la edad recomendada deberán administrarse en una visita posterior, cuando estén indicadas y sea posible. Las vacunas combinadas aprobadas pueden administrarse siempre que sus componentes estén indicados y ninguno esté contraindicado, y cuando hayan sido aprobadas por la Food and Drug Administration para el uso en esta serie. El personal sanitario deberá consultar la información correspondiente del Advisory Committee on Immunization Practices para conocer las recomendaciones detalladas, así como las situaciones de alto riesgo: htttp://www.cdc.gov/bacines/pubs/acip-list.htm. Los episodios adversos clínicamente relevantes que aparezcan después de la vacunación deben notificarse al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Las normas del procedimiento de obtención y cumplimentación de un formulario VAERS pueden consultarse en http://vaers.hhs.gov o por teléfono en el 800-822-7967.

1. Vacuna de la hepatitis B (HepB) (*edad mínima: nacimiento*).

En el momento del nacimiento:

- Todos los lactantes deben recibir la vacuna HepB monovalente antes del alta hospitalaria.
- Si la madre es positiva para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), se debe administrar HepB y 0,5 ml de inmunoglobulina contra la hepatitis B (IGHB) a las 12 horas del parto.
- Los lactantes nacidos de madres con estado desconocido de HBsAg deben recibir la primera dosis de la serie de vacunas de HepB a las 12 horas del parto. Se debe determinar el estado de HBsAg lo antes posible y si es HBsAg-positivo se administrará IGHB (no más tarde de la primera semana de vida).

Después de la dosis del nacimiento:

- La serie de HepB debe completarse con HepB monovalente o una vacuna combinada que contenga HepB. La segunda dosis debe administrarse a la edad de 1-2 meses. La dosis final no debería administrarse antes de las 24 semanas.
- En los lactantes nacidos de madres con HBsAg-positivo debe determinarse el estado de HBsAg y de anticuerpos frente el HBsAg (anti-HBs) tras completar al menos 3 dosis de la serie de HepB, entre los 9-18 meses de edad (por lo general en la siguiente consulta de un niño sano).

Dosis de los 4 meses:

- Es permisible administrar 4 dosis de HepB a los lactantes cuando se administran vacunas combinadas que contienen HepB tras la dosis del nacimiento.

2. Vacuna para el rotavirus (*edad mínima: 6 semanas.*)

- Administrar la primera dosis entre las 6-14 semanas de vida (edad máxima: 14 semanas y 6 días). La vacunación no debe iniciarse en lactantes de 15 semanas o más (esto es, 15 semanas y 0 días, o más).
- Administrar la dosis final de la serie a la edad de 8 meses y 0 días.
- ISi se administra Rotarix a los 2 y 4 meses, no está indicada otra dosis a los 6 meses.

3. Vacuna de toxoide de difteria y tétanos y tos ferina acelular (DTPa) *(edad mínima: 6 semanas).*

- La cuarta dosis de DTPa se puede administrar a los 12 meses de edad, siempre que hayan transcurrido 6 meses desde la tercera dosis.
- La dosis final de la serie se debe administrar entre los 4 y los 6 años de edad.

4. Vacuna conjugada de Haemophilus influenzae de tipo b (Hib) *(edad mínima: 6 semanas).*

- Si se administra PRP-OMP a los 2 y 4 meses, no será necesaria una dosis a los 6 meses.
- TriHiBit (DTPa-Hib) no debería usarse para las dosis de los 2, 4 o 6 meses, pero puede usarse como la dosis final en niños de 12 meses de edad o mayores.

5. Vacuna contra el neumococo *(edad mínima de 6 semanas para la vacuna conjugada [PCV] y de 2 años para la vacuna de polisacáridos del neumococo [PPSV].*

- La vacuna conjugada contra el neumococo (PCV) se recomienda para todos los niños menores de 5 años. Se debe administrar una dosis de PCV a todos los niños sanos de 24-59 meses que no estén vacunados por completo a dicha edad.
- La vacuna de polisacáridos de neumococo (PPSV) se debe administrar a los niños de 2 años o más con ciertas patologías subyacentes (v. *MMWR* 2000; 49[No. RR-9]), como los implantes cocleares.

6. Vacuna de la gripe *(edad mínima: 6 meses para la vacuna de la gripe trivalente inactivada [VIT] y 2 años para la vacuna de virus vivos atenuados [VIVA]).*

- La vacuna de la gripe se debe administrar de forma anual en los niños desde los 6 meses a los 18 años.
- En personas sanas no embarazadas (esto es, aquéllas sin patología subyacente que pueda predisponer a complicaciones de la gripe) desde los 2 a los 49 años puede utilizarse VIVA o VIT.
- En los niños que reciban VIT deben administrarse 0,25 ml si tienen 6-35 meses o 0,5 ml si tienen 3 años o son mayores.
- Administrar 2 dosis (separadas al menos 4 semanas) a los niños menores de 9 años que estén recibiendo la vacuna de la gripe por primera vez o que se hayan vacunado por primera vez durante la campaña antigripal previa pero sólo hayan recibido una dosis.

7. Vacuna triple vírica (sarampión, parotiditis, rubéola) *(edad mínima: 12 meses).*

- La segunda dosis de triple vírica se recomienda de forma sistemática a los 4-6 años. No obstante, ésta puede administrarse antes de los 4 años, siempre y cuando hayan transcurrido al menos 28 días desde la primera dosis.

8. Vacuna de la varicela *(edad mínima 12 meses).*

- Administrar la segunda dosis a los 4-6 años. No obstante, ésta puede administrarse siempre y cuando hayan transcurrido al menos 3 meses desde la primera dosis.
- El intervalo mínimo entre las dosis en los niños de 12 meses a 12 años es de 3 meses. No obstante, si la segunda dosis se administró al menos 28 días después de la primera dosis, puede aceptarse como válido.

9. Vacuna de la hepatitis A (HepA) *(edad mínima 12 meses).*

- La vacuna de la hepatitis A se recomienda a todos los niños de 1 año (es decir, desde los 12-23 meses).
- Los niños que no estén vacunados por completo a la edad de 2 años pueden vacunarse en las consultas siguientes.
- La HepA se recomienda en los niños mayores de 1 año que vivan en áreas donde los programas de vacunación se dirijan a niños mayores o con un riesgo alto de infección. V. MMWR 2006: 55(No. RR-7).

10. Vacuna meningocócica *(edad mínima: 2 años para la vacuna conjugada para el meningococo [MCV] y para la vacuna de polisacáridos del meningococo [MPSV]).*

- Administrar la MCV a los niños de 2-10 años con un déficit terminal de un componente del complemento, asplenia anatómica o funcional o en otros grupos de riesgo alto. V. MMWR 2005; 54(No. RR-7).

Figura 320-1 Calendario vacunal recomendado para personas de 0-6 años de edad en Estados Unidos, 2009. *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades:http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/child-schedule.htm#printable.)*

debe administrarse después de los 15 meses de edad, al menos dos meses después de la primera dosis. Los niños que se vacunan por primera vez a los 15 meses de edad sólo necesitan una dosis de cualquiera de estas vacunas conjugadas. Se ha comercializado una vacuna combinada, DTPa-VPI/Hib para cualquiera de las cuatro primeras dosis durante los 2 primeros años de vida (http://fda.gov/cber/products/pentacel.htm). Las respuestas inmunitarias reducidas al componente Hib cuando se combina con vacunas acelulares de la tos ferina han retrasado la autorización para ciertas combinaciones en indicaciones para lactantes[86].

Según los datos sobre la epidemiología de la infección invasiva por *Haemophilus influenzae* de tipo b en Estados Unidos, no se recomienda la vacunación sistemática después de los cinco años de edad, salvo en determinados grupos de riesgo específicos. Aunque la vacuna no está indicada en los niños que tienen una infección invasiva demostrada por este microorganismo a los dos años de edad o después, sí lo está en los niños más pequeños porque la respuesta de anticuerpos es inadecuada tras la infección natural.

Las vacunas parecen bastante seguras. Se han descrito reacciones locales en el lugar de inyección y fiebre en menos del 4% de los vacunados. Se puede administrar de forma simultánea con las vacunas de sarampión, rubéola y parotiditis triple vírica, DTPa, PCV7, vacuna para rotavirus y poliomielitis inactivada (VPI), sin que aumente el riesgo de reacciones adversas ni se afecte la eficacia de ninguna de estas vacunas. No se deben administrar vacunas cuando existen antecedentes de anafilaxia frente a la vacuna o alguno de sus componentes. Aunque se observó un aumento leve del riesgo de enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b al poco tiempo de recibir la vacuna de polisacáridos no conjugados original, los datos disponibles no han confirmado esta asociación con las vacunas conjugadas.

Vacuna de la hepatitis A

Existen dos vacunas inactivadas de un antígeno de la hepatitis A disponibles en Estados Unidos, HAVRIX, de GlaxoSmithKline Biologicals, y VAQTA, de Merck & Company. Más del 97% de las personas de 2 años o mayores consiguen títulos de anticuerpos considerados protectores tras una dosis única de cualquiera de ellas. Más del 85% de los niños y adultos alcanzan concentraciones protectoras a los 15 días de una dosis de HAVRIX. Un estudio sobre la eficacia de esta vacuna empleando dosis de 360 unidades ELISA separadas por un intervalo de 1 mes en niños de 1-16 años demostró una eficacia del 94% frente a la hepatitis A[87]. La eficacia de una dosis de 25 unidades de VAQTA en niños de 2-16 años de edad fue del 100%[88].

Esta vacuna se recomienda en poblaciones con un riesgo aumentado de infección conocido, como las personas que viajan a zonas endémicas para la hepatitis A, niños de comunidades con una elevada frecuencia de esta infección, varones homosexuales, adictos a drogas ilegales y personas que trabajan con primates infectados por el virus de la hepatitis A o que investigan sobre el virus y receptores de factores de la coagulación. Los pacientes con una hepatopatía crónica pueden tener más riesgo de hepatitis A fulminante y también deben ser vacunados[89]. En cualquier caso, la mayoría de los casos de hepatitis A surge en personas que no pertenecen a estos grupos de riesgo, sino que se adquieren como parte de brotes epidémicos en la comunidad. Para prevenir esta infección a nivel comunitario se tendría que vacunar de forma generalizada a los niños y adultos[90]. En 1999, el ACIP recomendó que los niños que vivían en estados, condados o comunidades con frecuencias anuales comunicadas de hepatitis A de 20 por 100.000 o superiores entre 1987 y 1997, debían ser vacunados a partir de los dos años de edad. En el año 2006, el ACIP recomendó la vacunación de todos los niños en su segundo año de vida[91]. Se recomienda administrar HAVRIX en un protocolo de dos dosis separadas 6-12 meses. La dosis para niños de 1-18 años es de 720 unidades ELISA y para adultos, de 1.440. Se recomiendan dos dosis de 25 unidades de VAQTA separadas 6-18 meses para las personas de 1-18 años de edad, y dos de 50 unidades con seis meses de separación en las personas de 19 años o más. La vacuna de la hepatitis A no está autorizada para su uso en niños de menos de 1 año. Esta vacuna es poco inmunógena en lactantes cuyas madres son seropositivas para la hepatitis A[11,92]. La administración simultánea de inmunoglobulina puede reducir ligeramente la inmunogenicidad, pero no debería reducir la protección[93]. El ACIP recomienda la vacuna para la hepatitis A para aquellos viajeros que se desplacen a países con niveles endémicos de hepatitis A intermedios o altos. Aunque puede usarse inmunoglobulina, es preferible administrar la vacuna sola[91]. En las personas de 12 meses a 40 años de edad puede administrarse la vacuna sola para la profilaxis posterior a la exposición. En los mayores de 40 años, en los individuos con inmunodeficiencia y en los que padecen una hepatopatía es preferible administrar inmunoglobulina.

No se han atribuido efectos adversos graves a la vacuna de la hepatitis A. Los más frecuentes son reacciones locales. La única contraindicación la constituyen las personas sensibles a componentes de la vacuna[91].

Vacuna de la hepatitis B

La vacuna de la hepatitis B está constituida por partículas de HBsAg purificadas e inactivadas obtenidas a partir del plasma de portadores crónicos o de levaduras mediante tecnología de ADN recombinante. En Estados Unidos, las vacunas obtenidas del plasma han sido reemplazadas por vacunas recombinantes, aunque las primeras todavía están disponibles en algunos países extranjeros. En este momento, existen dos vacunas de un solo antígeno de la hepatitis B disponibles en Estados Unidos: Recombivax HB (Merck & Company) y Engerix-B (GlaxoSmithKline Biologicals) y cada una de ellas está disponible también como un producto combinado: con la vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* de tipo b (Comvax; Merck & Company), vacuna de la hepatitis A (Twinrix; GlaxoSmithKline Biologicals) o DTPa y vacuna de la poliomielitis inactivada (Pediarix; GlaxoSmithKline Biologicals). Como la dosis recomendada depende de la edad, se deben consultar las indicaciones del prospecto para elegir la dosis adecuada de cada producto. Cuando se autorizó inicialmente, la vacuna estaba destinada a sujetos con alto riesgo de exposición al virus de la hepatitis B; concretamente, algunas categorías de profesionales sanitarios (con riesgo de exposición a sangre o hemoderivados), pacientes sometidos a hemodiálisis, receptores de determinados hemoderivados, varones homosexuales, residentes en ciertas instituciones, adictos a drogas administradas por vía parenteral y contactos domésticos o sexuales de portadores crónicos de HBsAg. La vacuna sigue estando indicada en estos grupos, pero ahora las normas federales obligan a suministrar la vacuna sin cargo a todos los profesionales sanitarios y responsables de la seguridad pública que pueden estar expuestos a sangre o líquidos corporales humanos durante su trabajo[94]. La falta de influencia de la vacunación de los grupos de alto riesgo sobre la incidencia de la enfermedad y la conciencia de que la hepatitis B afecta a grandes grupos en la población general (p. ej., heterosexuales con parejas múltiples) ha llevado al desarrollo de estrategias de control basadas en la población[95,96].

En la actualidad se recomienda la vacuna de la hepatitis B para todos los lactantes en Estados Unidos. Las pautas aceptables son: 1) dosis al nacer, a los 1-2 meses y a los 6-18 meses de edad o 2) dosis a los 1-2 meses, a los 4 meses y a los 6-18 meses, aunque se prefiere la serie que se inicia nada más nacer. Cuando se utilizan vacunas combinadas, se acepta un calendario de cuatro dosis con una dosis de un solo antígeno de la hepatitis B al nacer. Es de prever que los lactantes inmunizados sigan estando protegidos cuando lleguen a la adolescencia y a ser adultos jóvenes, que es el período de máximo riesgo en Estados Unidos[95]. Para proteger a los lactantes con el mayor riesgo de desarrollar una infección crónica por el virus de la hepatitis B se debería medir de forma generalizada el estado de HBsAg de la madre, a ser posible en una visita prenatal precoz. Se debe administrar la vacuna en las 12 horas posteriores al nacimiento junto con IG contra la hepatitis B a los niños de madres positivas para el antígeno. El patrón de inmunización incluye tres dosis intramusculares al momento de nacer y a los 1 y 6 meses de vida[96].

La pauta habitual para los adolescentes y los adultos consiste en dosis administradas a los 0, 1 y 6 meses[97]. Todos los adolescentes que no hayan sido vacunados con anterioridad deben recibir tres dosis de la vacuna. La segunda y tercera se deben administrar 1-2 meses y 4-6 meses después de la primera, respectivamente. Existe un régimen alternativo de dos dosis para una de las vacunas de la hepatitis B comercializadas (Recombivax) para la recomendación habitual de los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

adolescentes, que se administra a los 0 y 4-6 meses. Un buen momento para iniciar la inmunización de los adolescentes es a los 11-12 años de edad cuando también se recomiendan otras vacunas[98].

La vacuna se debe administrar por vía intramuscular a los lactantes en la cara anteroexterna del muslo con una aguja de 2,5 cm y calibre 23 G, mientras que a los niños y adultos se les administra en la región deltoidea. Para la vacunación deltoidea se puede utilizar una aguja de 2 cm y 25 G en niños de hasta 10 años, mientras que en niños mayores y adultos se debe utilizar una aguja de 2,5 cm y 23 G. La administración glútea se asocia a una peor respuesta de anticuerpos[9]. Una serie de tres dosis por vía intramuscular produce una respuesta de anticuerpos protectora (anticuerpos frente a HBsAg superiores a 10 mUI/ml) en más del 95% de los lactantes y niños, en más del 90% de los adultos menores de 40 años y en el 75-90% de los adultos mayores de 40 años. Los factores del huésped, como el tabaquismo y la obesidad, contribuyen a una menor inmunogenicidad de la serie primaria de vacunas, aunque la edad es el principal determinante de la respuesta frente a la vacuna. La inmunogenicidad de la vacuna también puede ser menor en los pacientes inmunodeprimidos. Los seguimientos hasta los 12 años han demostrado la ausencia casi completa de infecciones de relevancia clínica en las personas que logran una concentración de anticuerpos protectora inicialmente[99]. La mayoría de las personas que pierde los anticuerpos detectables parece conservar memoria inmunológica frente a la infección. En un estudio a pequeña escala en niños de Alaska vacunados en el momento de nacer, se sugería que casi la mitad de los casos carecía de respuestas nemónicas tras una dosis de refuerzo 15 años más tarde[100]. No obstante, ninguno de los niños se había infectado, según la presencia de anticuerpo central. Por tanto, no existe indicación de administrar dosis de refuerzo en la primera década tras la vacunación de niños y adultos inmunocompetentes. Se necesitarán nuevos estudios para saber si son necesarias dosis de refuerzo en la segunda década tras la inmunización.

Los efectos adversos de la vacuna de la hepatitis B han sido escasos y principalmente han correspondido a reacciones locales y febrícula. Las reacciones graves han sido muy infrecuentes y, salvo en el caso de la anafilaxia, no se ha demostrado de forma convincente que fueran causadas por la vacuna. Algunos artículos han sugerido que la vacuna de la hepatitis B es causa de alopecia en casos raros. Este trastorno se ha descrito principalmente en adultos y en la mayoría de ellos ha sido reversible[101]. Una serie de casos clínicos ha relacionado la vacuna de la hepatitis B con síndromes desmielinizantes, como la esclerosis múltiple[102,103]. Sin embargo, los datos de los que se dispone hasta el momento no apoyan que esta relación sea causal. El Immunization Safety Review Committee del IOM revisó los datos disponibles y llegó a la conclusión de que las pruebas no confirman la relación entre la vacunación de la hepatitis B en adultos y la esclerosis múltiple. La evidencia se consideró inadecuada para poder aceptar o rechazar una posible relación etiológica con otros trastornos desmielinizantes[26].

La vacuna recombinante de la hepatitis B está contraindicada en personas con hipersensibilidad a las levaduras. No es eficaz para eliminar el estado de portador, aunque no se conocen riesgos por vacunar a sujetos que sean portadores o ya inmunes[96].

Vacunas contra el papilomavirus humano

Se han desarrollado dos vacunas contra el VPH que contienen proteínas de la cápside L1, que se acoplan por sí solas a las partículas seudovirales que se asemejan en su conformación a estructuras asociadas al virus natural[104]. Las dos se generan mediante técnicas de recombinación en las que se incorpora el gen que expresa la L1 en el interior de células de insectos infectadas por *Saccharomyces cerevisiae* o baculovirus. A fecha de mayo de 2009, solamente estaba aprobada una vacuna para su uso en Estados Unidos: un preparado tetravalente que contenía los tipos 16 y 18, responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino en todo el mundo, y los tipos 6 y 11, responsables del 90% de las verrugas genitales[105]. La vacuna se genera en levaduras y contiene como adyuvante hidróxido de aluminio. Se demostró su eficacia en la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) o del adenocarcinoma in situ (AIS) en mujeres. Un análisis combinado de cuatro estudios en los que se evaluaban lesiones de alto grado (CIN 2/3 o AIS) asociadas a los tipos 16 y 18 mencionaba una eficacia del 100% con un límite inferior del intervalo de confianza del 95% en 92,9%. La eficacia contra las verrugas genitales asociada a cualquiera de los cuatro tipos fue del 98,9% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 93,7-100%). No está clara la duración de la protección. Sin embargo, los datos preliminares sugieren que la protección contra la CIN o las lesiones en los genitales externos asociada a la vacuna era mayor del 95% tres años después de la vacunación. Aún está por determinar la eficacia en los varones y en el futuro se debatirá si deberían recomendarse estas vacunas para esta población también, tanto como medida de protección individual como para disminuir la transmisión del virus y proporcionar inmunidad agrupada. En los ensayos clínicos, la incidencia de acontecimientos adversos sistémicos era similar en los pacientes vacunados y en los que recibían placebo.

Las reacciones locales eran más frecuentes en los pacientes vacunados. Tras su aprobación, surgieron dudas acerca de la incidencia de reacciones adversas graves relacionadas temporalmente con la vacuna del VPH, pero la aparición de dichos episodios parece compatible con la incidencia prevista. El calendario vacunal recomendado se distribuye en tres dosis a los 0, 2 y 6 meses para todas las mujeres desde los 9 a los 26 años de edad. La edad a la que suele comenzarse la vacunación son los 11-12 años.

Una segunda vacuna, que todavía no está aprobada en Estados Unidos, está producida a partir de baculovirus y contiene los tipos 16 y 18. Esta vacuna bivalente contiene el adyuvante ASO4, compuesto de hidróxido de aluminio y monofosforil lípido A 3-desacilado[104]. Los primeros estudios con esta vacuna han demostrado una eficacia de al menos el 96% contra la infección persistente, con una protección mantenida durante más de 3 años. La vacuna se ha usado con un calendario de tres dosis a los 0, 1 y 6 meses de edad.

Vacunas contra el virus de la gripe, inactivadas

La vacuna del virus de la gripe trivalente (VIT) está compuesta por virus de la gripe interrumpidos e inactivados («divididos») o antígenos de superficie purificados. Como los virus de la gripe sufren cambios antigénicos frecuentes, el contenido antigénico de las vacunas frente a la gripe se cambia anualmente para reflejar las cepas de virus de la gripe A y B que están en circulación. Las personas a las que se recomienda esta vacunación deben hacerlo anualmente. La eficacia de la vacuna para proteger frente a la enfermedad guarda relación directa con el grado de concordancia entre las cepas de virus incluidas en la misma y las que circulan en una comunidad. Cuando se producen cambios periódicos importantes en la estructura antigénica del virus de la gripe, la vacuna que contiene antígenos representativos de virus previos muestra una eficacia reducida o nula. Se ha estimado que la vacuna de la gripe tiene una eficacia del 70-90% para prevenir la enfermedad en adultos sanos menores de 65 años. Parece que esta eficacia es menor en las personas ancianas. Un metaanálisis de 20 estudios de cohortes estimó una eficacia del 56%, 53%, 50% y 68% para prevenir enfermedades respiratorias, neumonía, ingreso hospitalario y muerte, respectivamente[106]. En las residencias de ancianos, la eficacia ha sido notablemente inferior, del orden del 30-40%. Sin embargo, la prevención de complicaciones de la gripe en estas residencias ha sido notablemente mayor, con una media de prevención de los ingresos hospitalarios o de la neumonía del 50-60% y hasta de un 80% en la prevención de la muerte[107]. Los datos de la eficacia en niños pequeños son limitados. Las estimaciones oscilan entre el 22-91%, aunque la mayoría de los estudios demuestra protección en un 56% o más[108]. En estudios comparativos, los niños más pequeños muestran una tendencia a una menor protección que los mayores. En un estudio de seguimiento de un número escaso de niños, la eficacia fue del 66% en los niños de 6 a 24 meses de edad durante el primer año, pero no se demostró eficacia en el segundo año cuando la tasa de crisis en los receptores de placebo fue muy baja[109].

La campaña de vacunación contra la gripe en Estados Unidos trata de reducir las complicaciones y la mortalidad asociadas a la enfermedad[110]. Como afectan principalmente a enfermos crónicos y ancianos, éstos son los grupos que deben ser vacunados con prioridad. De forma específica, se recomienda la vacunación anual en todas las personas de 65 años o más; en inquilinos de residencias para la tercera edad u otros centros de asistencia crónica con enfermedades de tipo médico con

independencia de su edad; personas con trastornos crónicos cardiovasculares o pulmonares, incluidos los niños asmáticos; personas que necesitan un seguimiento médico regular o que han sido hospitalizados en el año previo por una enfermedad metabólica crónica (como la diabetes mellitus), disfunción renal, hemoglobinapatías o inmunodepresión, y los niños o adolescentes que reciben tratamiento con ácido acetilsalicílico a largo plazo. Las mujeres gestantes que estarán en su segundo o tercer trimestre de embarazo durante la temporada de gripe (en general de diciembre a marzo) también deben ser vacunadas. Como una elevada proporción de las personas de 50 a 64 años tiene trastornos médicos de alto riesgo y las recomendaciones basadas en la edad se suelen cumplir mejor que las basadas en el riesgo, se recomienda la vacunación anual de todas las personas en estos grupos de edad. Los médicos y el personal que cuida de personas de alto riesgo deben ser vacunados para reducir la probabilidad de que sus pacientes se expongan al virus. Se aplican recomendaciones similares a los empleados de las residencias, los responsables de la asistencia domiciliaria y los familiares de personas con trastornos de alto riesgo. Muchas de las personas que precisan la vacuna de la gripe son hospitalizadas con frecuencia y deben ser vacunadas en el momento del alta si se les hospitaliza durante el otoño[110]. A partir del año 2002, el ACIP ha recomendado la vacunación anual de los niños de 6 a 23 meses cuando sea posible porque existen datos que demuestran una mayor frecuencia de hospitalización en este grupo de edad en comparación con los niños mayores. En octubre de 2003, el ACIP votó a favor de recomendar la vacuna anual de la gripe en todos los niños de 6 a 23 meses y en todos los contactos de niños menores de dos años de edad[110].

En el año 2008, el ACIP recomendó que todos los niños de 6 meses a 18 años se vacunaran anualmente, no más tarde de la temporada de vacunación de la gripe del 2009-2010[111]. Esto debería aportar beneficios individuales a los que se vacunan, pero también tiene el potencial de disminuir la transmisión del virus y de aportar beneficios indirectos a otras personas. Un niño de 6 meses a 8 años de edad que se vacuna por primera vez debe recibir dos dosis de la vacuna con un intervalo de al menos cuatro semanas entre ellas. Los niños del mismo grupo de edad que hubieran sido vacunados con anterioridad con dos dosis sólo necesitan una en los años siguientes. Los niños que recibieron una sola dosis cuando se vacunaron inicialmente contra la gripe necesitan dos en la temporada siguiente y una dosis anual en los años siguientes. La temporada de gripe puede alcanzar su punto álgido en cualquier momento entre noviembre y mayo, aunque la mayoría de los casos se producen en enero o más tarde, y febrero es el mes de mayor incidencia. Así pues, aunque octubre y noviembre han sido tradicionalmente los meses para llevar a cabo esta vacunación, la administración de la vacuna durante febrero, e incluso durante marzo, aportará beneficios durante la mayoría de las temporadas de gripe. A fecha del 2009, se recomienda la vacunación contra la gripe a cerca del 83% de la población estadounidense, incluyendo a todos los niños de 6 meses a 18 años, los contactos familiares y los cuidadores de niños menores de 5 años, todos los adultos de más de 50 años, las personas con patología médica de base que pueda colocarle en una situación de alto riesgo para complicaciones derivadas de la gripe, las mujeres embarazadas, los contactos familiares de personas de alto riesgo y los trabajadores sanitarios. No obstante, el ACIP muestra una recomendación permisiva, y deja que cualquier persona sin contraindicaciones que quiera prevenir la gripe pueda vacunarse. Los efectos secundarios asociados a las vacunas actuales contra la gripe son infrecuentes. El 3-5% de los receptores refiere dolor local o febrícula. Durante el programa de vacunación de la gripe porcina del año 1976 se describió una elevada incidencia de SGB en los receptores de esta vacuna[112]. El riesgo de SGB tras la vacuna de la gripe analizado durante seis temporadas posteriores no resultó significativamente mayor frente a las frecuencias esperadas. Sin embargo, los estudios realizados durante las temporadas de gripe de 1992-1993 y 1993-1994 sugieren que las vacunas de la gripe podrían haber estado asociadas a SGB con un riesgo atribuible de un caso por millón de dosis en esos años[113]. No se detectaron casos de SGB a las seis semanas de la vacunación en las personas de 18-44 años aunque se administraron unos 4 millones de dosis en las dos temporadas de gripe estudiadas[113]. El riesgo global de SGB en estos estudios fue una décima parte del observado con la vacuna de la gripe porcina. La probabilidad de que las vacunas actuales de la gripe produzcan SGB es muy rara, si es que existe. Por otro lado, el riesgo de ingreso hospitalario por la gripe y sus complicaciones es muchos órdenes de magnitud superior en la mayor parte de las poblaciones en las que se recomienda la vacuna. Dados los notables beneficios de esta vacuna en las poblaciones a las que está dirigida, cualquier posible riesgo de SGB, si existe, sería superado por los beneficios. Las personas con una reacción de hipersensibilidad inmediata ante una dosis previa o que presentan hipersensibilidad anafiláctica a los huevos, en los que se cultivan los virus de la vacuna, sólo deben ser vacunadas tras determinar de forma cuidadosa que los beneficios superan posiblemente a los riesgos[111]. Se han desarrollado protocolos para vacunar a este tipo de enfermos[114]. Han surgido dudas sobre la vacunación de los sujetos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las personas con inmunodepresión grave no responden bien y algunos estudios han demostrado un incremento transitorio del VIH-1 en el plasma a las 2-4 semanas de la vacunación, que no se ha asociado a deterioro clínico. Por otro lado, el riesgo de muerte por gripe es superior en las personas infectadas por el VIH que en la población general. Por tanto, se debe plantear vacunar contra la gripe a las personas infectadas por el VIH[111]. El IOM revisó la relación entre la vacuna de la gripe y determinados trastornos neurológicos. Llegó a la conclusión de que existían pruebas a favor de una relación etiológica entre el SGB y la vacuna de la gripe de 1976, aunque las pruebas resultaban insuficientes para aceptar o rechazar una posible relación etiológica en los años posteriores. El IOM concluyó que las pruebas permitían rechazar una relación entre la vacuna de la gripe y el agravamiento de la esclerosis múltiple. Como las pruebas eran insuficientes para llegar a conclusiones sobre casos nuevos de esclerosis múltiple, el comité determinó que era poco probable que causara nuevos casos de enfermedad si no produce exacerbación de la misma[115]. En 2009 se comunicó la existencia de un virus de la gripe A nuevo (H1N1) que infectaba a personas en todo el mundo. En la página web www.cdc.gov/H1N1flu/index.htm puede consultarse el estado actual de la epidemiología, la detección, los antivirales y la prevención, así como las recomendaciones para los viajes y el tratamiento de las personas enfermas[165].

Vacuna viva atenuada contra la gripe

En el 2003, la FDA autorizó una vacuna de virus de la gripe vivos atenuados (VIVA) para su administración intranasal. Cada cepa del virus de la vacuna trivalente consta de seis genes internos de un mutante atenuado, termosensible y adaptado al frío[111,116,117]. La hemaglutinina y la neuraminidasa derivan de cepas naturales circulantes. La adaptación al frío permite el crecimiento de los virus de la vacuna en las vías respiratorias superiores y la termosensibilidad reduce su crecimiento en las vías inferiores. La vacuna es trivalente e incluye los tres principales virus de la gripe circulantes: A (H_3N_2), A (H1N1) y B.

En un estudio de niños sanos, la vacuna fue eficaz en un 87% tras dos dosis en niños de 60 a 71 meses de edad en el año 1, con una buena correlación entre la vacuna y el virus natural circulante, y también se observó una eficacia del 87% en niños de 60 a 84 meses en el año 2, momento en el que se observó una diferencia sustancial entre las cepas de la vacuna y la circulante. Además, la vacuna redujo la otitis media febril asociada a la gripe en un 30%. Un pequeño estudio realizado en adultos sanos de 18 a 41 años demostró una eficacia del 85%. Un estudio de eficacia en adultos durante un año en el que la correlación entre los virus circulantes y las cepas contenidas en la vacuna no era buena siguió demostrando una reducción del 19% de las enfermedades febriles graves de cualquier etiología y del 24% de las enfermedades respiratorias febriles.

Los efectos secundarios en los adultos que han sido significativamente más frecuentes que en los receptores de placebo comprenden coriza o congestión nasal, cefalea y odinofagia. En los niños, la coriza, la cefalea, la fiebre y las mialgias fueron más frecuentes en los vacunados que en los que recibieron placebo. También se observaron con más frecuencia dolor abdominal y vómitos ocasionales en las personas vacunadas. Los niños pequeños (12-59 meses) que fueron vacunados mostraron un incremento inexplicado, aunque estadísticamente significativo, de la frecuencia de asma o enfermedad reactiva de las vías respiratorias en comparación con el grupo placebo, un hecho que no se

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

produjo en grupos de más edad. No se observaron efectos secundarios graves. Es frecuente la eliminación de virus de la vacuna a partir de la nasofaringe, sobre todo en los niños pequeños. Un estudio realizado en guarderías finlandesas reveló la eliminación de al menos una cepa en el 80% de los niños con una duración media de 7,6 días. Sin embargo la transmisión a contactos no vacunados fue rara (0,6-2,4%).

Los estudios comparativos de la VIVA y la VIT en niños pequeños sugieren que la primera proporciona más eficacia que la segunda con cepas equiparables de A/H1N1 y cepas no tan equiparables de A/H3N2, pero no para el virus de la gripe B[118]. No obstante, las tasas de crisis en la gripe confirmada por laboratorio entre los receptores de VIT seguían siendo bajas, de modo que se infirió que la VIT seguía proporcionando una protección sustancial. Por el contrario, en los adultos no parece que la VIVA ofrezca alguna ventaja sobre la VIT[119].

Se recomienda la vacunación de las personas de 2 a 49 años que no presentan trastornos médicos que aumenten su riesgo de complicaciones por la gripe[111]. Aquí se incluyen todas las personas de 2-18 años de edad que necesitan una vacunación de la gripe anual y otras personas seleccionables por la edad que hayan tenido contacto con personas con trastornos médicos de alto riesgo. Con la excepción del contacto con individuos con inmunodepresión intensa (p. ej., receptores de trasplantes de células pluripotenciales), no existen preferencias entre la VIVA y la VIT, salvo en los contactos de sujetos inmunodeprimidos. En ellos se prefiere la VIT, aunque la VIVA no está contraindicada. Los niños menores de nueve años precisan dos dosis separadas al menos durante 4 semanas, salvo que hayan recibido previamente dos dosis de vacuna contra la gripe[111].

Encefalitis japonesa

La vacuna de la encefalitis japonesa (EJ) es una vacuna de virus completos cultivados en cerebros de ratón, inactivados y purificados en un proceso que comprende al menos cinco pasos; ha dejado de producirse[120]. No se ha detectado proteína básica de la mielina en la vacuna. Ésta ha resultado eficaz en un 91% de los casos según los resultados de un ensayo a gran escala realizado en Tailandia[121]. La vacuna está indicada en las personas que viajan o residen en áreas endémicas o epidémicas, sobre todo en las que van a pasar 30 días o más en zonas de alto riesgo (en especial en áreas rurales) de Asia durante la estación de transmisión[122]. Las personas que viajan a dichas zonas durante períodos más cortos pueden necesitar la vacunación en circunstancias especiales. El régimen de inmunización primario para las personas de 4 años o más consiste en tres dosis de 1 ml por vía subcutánea los días 0, 7 y 30. Se puede utilizar un régimen abreviado en el que se administra la tercera dosis a los 14 días si las limitaciones de tiempo impiden aplicar el régimen habitual. La dosis es de 0,5 ml para los niños de 1-3 años y se administra siguiendo el mismo régimen. Las reservas restantes de esta vacuna se han restringido para usarlas en niños de 1 a 16 años. La FDA estadounidense ha autorizado una vacuna inactivada nueva para la EJ derivada de la célula Vero (IXIARO) para usarla en adultos viajeros de 18 años o más. Esta vacuna se autorizó en Estados Unidos basándose en un estudio de inmunogenicidad sin inferioridad en el que se comparaban los anticuerpos neutralizantes desencadenados por la vacuna nueva con la de la EJ disponible previamente. Es de prever que con esta nueva vacuna disminuyan los efectos adversos neurológicos y las reacciones de hipersensibilidad asociadas a la vacuna.

Vacuna del sarampión

La vacuna del sarampión es una vacuna de virus vivos atenuados recomendada para su uso en todos los niños de 12 meses o mayores que no presentan contraindicaciones[123]. Cuando se administra a un niño de 12-15 meses de edad o mayor, su eficacia es superior al 95%. Sólo se necesita una dosis única para conseguir una inmunidad de larga duración, posiblemente para toda la vida, en las personas que responden a la vacuna. Sin embargo, las pruebas indican que la transmisión del sarampión puede mantenerse en el 2-5% de las personas vacunadas sin seroconversión tras una dosis inicial de la vacuna. Por tanto, a partir de 1989 se ha empezado a recomendar en Estados Unidos una pauta de dos dosis. La primera se debe administrar a los 12-15 meses edad. Las concentraciones menores de anticuerpos maternos en las madres vacunadas hoy en día pueden permitir una mayor frecuencia de seroconversión a los 12 meses que antes, dado que la mayor parte de los anticuerpos maternos se debían a que estas mujeres habían pasado la enfermedad de forma natural[124].

La segunda dosis se debe administrar un mes o más después de la primera, habitualmente en el momento de ingresar en el colegio (4-6 años de edad). Ambas dosis deben administrarse sistemáticamente en forma de la vacuna triple vírica combinada o de la triple vírica y varicela[123]. Datos recientes sugieren que la triple vírica con varicela puede aumentar el riesgo de convulsiones tras la primera dosis de la serie de dos, ya que se asocia a un riesgo mayor de fiebre que la administración por separado de la triple vírica y la varicela[125].

Todas las personas que llegan a la universidad y no han recibido dos dosis de triple vírica después de cumplir el primer año de vida deben recibirlas[123]. Si es necesario, puede distanciarse la administración de ambas dosis un mes. Se recomienda la inmunización de todos los sujetos cuyo estado de inmunidad se desconozca. Como los sujetos nacidos antes de 1957 tienen una probabilidad elevada de haberse infectado de forma natural, en general se les considera inmunizados. Otra prueba aceptable de inmunidad frente al sarampión es la demostración de una vacunación adecuada, la evidencia de laboratorio de inmunidad frente a la enfermedad o la demostración confirmada por un médico de que ha padecido la enfermedad. Las mismas recomendaciones se aplican a los profesionales sanitarios. Los centros sanitarios se deben plantear recomendar una dosis de triple vírica a todos los profesionales no vacunados nacidos antes de 1957 y que no tengan antecedentes de sarampión diagnosticado por un médico o pruebas de laboratorio de inmunidad frente al sarampión y la rubéola[126,127].

Dado que el sarampión es mucho más prevalente fuera de Estados Unidos, se recomienda una vacunación adecuada de todos los viajeros nacidos después de 1956. Estas personas deben recibir una segunda dosis si no han sido vacunadas con anterioridad y no muestran otras pruebas de inmunidad frente al sarampión[123].

Entre las reacciones secundarias a la vacuna del sarampión está la fiebre de 39,4 °C o más en el 5% de los receptores y exantemas transitorios en aproximadamente el 5% de los vacunados. La fiebre y el exantema suelen empezar 7-12 días después de la vacunación y duran 1-2 días. Dado que la vacuna del sarampión produce fiebre, se puede asociar a convulsiones febriles[128]. Los niños con antecedentes personales de convulsiones o en sus familiares inmediatos pueden tener un mayor riesgo de convulsiones febriles tras la vacunación con la triple vírica[129]. Los antipiréticos pueden prevenir las convulsiones febriles tras esta vacuna cuando se administran antes de que aparezca la fiebre y se mantienen 5-7 días. Sin embargo, es muy difícil predecir la aparición de la fiebre, de forma que el uso de antipiréticos no resulta práctico en muchos casos. No se debe emplear ácido acetilsalicílico para prevenir o controlar la fiebre debido a su asociación con el síndrome de Reye. También parece que la triple vírica produce rara vez anafilaxia y púrpura trombocitopénica[52]. Se han descrito casos de encefalopatía a los diez días de la vacunación con una frecuencia de uno por cada 2 millones de vacunaciones, aunque no se ha establecido el papel causal de la vacuna del sarampión[130]. Las pruebas disponibles llevan a rechazar un posible papel etiológico de la triple vírica en el autismo[55,131].

La vacuna del sarampión está contraindicada en las gestantes y en las personas inmunodeprimidas por trastornos congénitos o adquiridos (p. ej., leucemia o fármacos inmunodepresores), salvo los infectados por el VIH. Dado que el sarampión puede causar una enfermedad grave en las personas infectadas por el VIH, los infectados asintomáticos o con escasos síntomas pueden ser vacunados cuando esté indicada la vacuna del sarampión. Sin embargo, la vacuna está contraindicada en las personas con inmunodepresión intensa. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas frente al huevo pueden ser vacunadas y controladas durante al menos 20 minutos, dado que la mayoría de ellas no muestra reacciones graves a la vacuna. Ya no se recomienda realizar pruebas cutáneas en las personas con estos antecedentes porque no parece que predigan las reacciones graves[123].

Vacunas frente al meningococo

En Estados Unidos existen dos vacunas frente al meningococo[132], una que contiene polisacáridos capsulares purificados de meningococo de los grupos A, C, Y y W135 que puede administrarse a individuos de más

de 2 años de edad (MPSV4), y otra que consta de cada uno de los cuatro polisacáridos, cada uno de ellos combinado con toxoide diftérico (MCV4), que puede administrarse a individuos de 2 a 55 años. La respuesta de anticuerpos frente a cada uno de estos cuatro polisacáridos de la vacuna tetravalente es específica del serogrupo e independiente. La vacuna está indicada para controlar los brotes epidémicos de enfermedad meningocócica de tipo C y también para su uso en determinados grupos de alto riesgo, como las personas con deficiencias de los componentes finales del complemento, asplenia anatómica o funcional y en personal de laboratorio que se expone de forma habitual a *N. meningitidis* en soluciones que pueden formar aerosoles. La MCV4 es preferible a la MPSV4 en los candidatos a ambas vacunas. La MCV4 se recomienda rutinariamente en forma de dosis única para todos los adolescentes, empezando a los 11-12 años. Las personas recién llegadas a la universidad, sobre todo si viven en residencias de estudiantes, deben recibir una dosis si no están vacunadas de antemano. Los niños de 2 a 10 años de edad con trastornos médicos de alto riesgo deben recibir también la MCV4, pero no se recomienda de forma rutinaria para otros niños de este mismo grupo de edad[133].

Los reclutas militares, que antes tenían una frecuencia elevada de enfermedad meningocócica, se están vacunando de forma habitual con la MCV4. También puede resultar beneficiosa para las personas que viajan a países con enfermedad endémica o hiperendémica que vayan a tener un contacto prolongado con la población local. Se producen epidemias frecuentes, en general entre diciembre y junio, en el «cinturón de la meningitis» del África Subsahariana (que se extiende de Senegal a Etiopía)[134]. Una inyección intramuscular única de MPSV4 induce protección en el 85% o más de los receptores en edad escolar y en los adultos contra los tipos C y A. La vacuna es inmunógena en los niños de 2 a 5 años de edad. La MCV4 induce respuestas inmunitarias equivalentes a la MPSV4. Debe plantearse la revacunación con MPSV4 al cabo de 3 años en los niños vacunados por primera vez antes de los 4 años de edad si siguen teniendo un riesgo alto. Las vacunas no son eficaces en los niños menores de dos años, salvo para el grupo A con la MPSV4. Es posible lograr protección a corto plazo frente a este grupo en niños de tan sólo tres meses de edad. Cuando se vacuna a niños de 3 a 18 meses, se recomiendan dos dosis con tres meses de separación entre ellas. Los efectos adversos asociados a la vacuna de polisacáridos de meningococo son leves y corresponden principalmente a dolor y eritema en el lugar de la inyección. Más del 40% de los receptores describe reacciones locales según algunos estudios, aunque en otros las reacciones han sido mucho menos frecuentes[135,136]. Hasta el 2% de los niños presenta fiebre. No existen contraindicaciones conocidas para usar la vacuna.

La conjugación de polisacáridos de meningococo con una proteína consigue una vacuna que es inmunógena en los lactantes y niños pequeños, ya que induce respuestas dependientes de los linfocitos T y memoria inmunológica frente a los polisacáridos del meningococo[23,136,137]. Las vacunas conjugadas también disminuyen los transportes e inducen inmunidad agrupada[138]. Las vacunas conjugadas de meningococo de tipo C también parecen superar la falta de respuesta inmunológica inducida por la vacuna de polisacáridos en los niños pequeños y adultos[139,140]. En Reino Unido, el uso de la vacuna conjugada contra el meningococo C en lactantes, niños y adolescentes desde noviembre de 1999 se ha traducido en una disminución muy importante de la enfermedad por el serogrupo C sin evidencia de sustitución de serotipos[138,141,142]. Los lactantes recibieron una serie primaria de tres dosis a los 2, 3 y 4 meses de edad y la inmunización de actualización en los niños de hasta 17 años se aplicó en forma de dos (niños de 5 a 11 meses de edad) o una (niños de 12 meses a 17 años) dosis de vacuna. En los adolescentes, la eficacia de la vacuna fue del 97% (IC del 95%, 77-99%), mientras que en los niños pequeños fue del 92% (IC del 95%, 65-98%)[141]. La eficacia también fue mayor en los lactantes que habían recibido al menos dos dosis de la vacuna, llegando al 89% (IC del 95%, 58-97%)[141]. La vigilancia de los efectos adversos en Reino Unido ha demostrado una buena tolerancia de la vacuna. Se produjeron reacciones anafilácticas en un caso por cada 500.000 dosis distribuidas[138]. La MCV4 se administra en una sola dosis[132]; en este momento no se recomiendan los refuerzos. Los artículos sobre reacciones adversas sugieren que la MCV4 puede asociarse a un mayor riesgo de SGB. Este riesgo, si fuese real, es muy bajo y se cifra en 1,25 casos por millón de dosis distribuidas a personas de 11-19 años[143].

Las reacciones sistémicas a la MCV4 son similares a la incidencia tras la MPSV4, con la excepción de la febrícula, que puede aparecer con algo más de frecuencia con la MCV4. Las reacciones locales son más frecuentes con la MCV4[132].

Vacuna de la parotiditis

La vacuna de la parotiditis es una vacuna de virus vivos atenuados que se recomienda en todos los niños de 12 meses o más que no presentan contraindicaciones. Esta vacuna se suele administrar como parte de la triple vírica con o sin varicela a los 12-15 meses de edad[123]. Cuando se administra en o a partir del primer año de vida, cabe esperar que el 90% de los receptores o más desarrolle anticuerpos protectores. Se cree que la protección dura toda la vida, pero los estudios llevados a cabo tras un resurgir de la parotiditis en el año 2006 sugerían que algunas personas pueden perder la inmunidad con el tiempo[144]. Se recomienda una segunda dosis de triple vírica con o sin varicela, habitualmente a los 4-6 años de edad[123]. Al igual que sucede en el caso del sarampión, la mayoría de las personas nacidas antes de 1957 puede haberse infectado de forma natural por el virus de la parotiditis y se puede considerar inmunizada de forma general; sin embargo, se debe tener en cuenta a todos los pacientes vulnerables, salvo que se demuestre que han sido vacunados con virus de la parotiditis vivos en o a partir del primer año de vida, tengan pruebas de laboratorio de inmunidad frente a la enfermedad o hayan padecido la enfermedad de forma confirmada por un médico[123]. En el caso de los trabajadores sanitarios, una evidencia aceptable de inmunidad consiste en dos dosis de vacunas que contengan la parotiditis[145]. Las contraindicaciones de esta vacuna incluyen la gestación y la inmunodepresión (v. Vacuna del sarampión). Las personas con antecedentes de reacción anafiláctica a los huevos pueden ser vacunadas. Los efectos adversos asociados a la vacuna de la parotiditis son muy escasos. Se han descrito casos infrecuentes de parotiditis y orquitis. También son raras la púrpura trombocitopénica y la anafilaxia asociadas a la triple vírica[52]. Se han descrito casos de meningitis aséptica con las cepas Urabe y Leningrado-Zagreb de la vacuna de la parotiditis, pero estas cepas no están disponibles en Estados Unidos[146,147]. No se ha confirmado que la cepa Jeryl Lynn empleada en las vacunas estadounidenses provoque meningitis aséptica[52].

Vacuna de la tos ferina

Las vacunas acelulares de la tos ferina se elaboran con componentes purificados del microorganismo *Bordetella pertussis* y toxina tosferínica (TT) carente de toxicidad. En Estados Unidos ya no se comercializan vacunas de la tos ferina de células completas elaboradas a partir de suspensiones de *B. pertussis* completas muertas, aunque se siguen empleando de forma generalizada a escala internacional[45]. La vacuna acelular de la tos ferina que está disponible en la actualidad en Estados Unidos contiene toxoide tosferínico y hemaglutinina filamentosa (HAF). Además, pueden contener pertactina (una proteína de 69 kDa) o fimbrias y pertactina[46]. La vacuna de la tos ferina se combina con los toxoides de la difteria y el tétanos en forma de DTPa (vacuna acelular de la tos ferina para los niños) o Tdap (para los adolescentes y los adultos). El ciclo de inmunización primaria en los niños consta de tres dosis de DTPa administradas por vía intramuscular en intervalos de 4-8 semanas, que se suelen administrar a los 2, 4 y 6 meses de edad. Se administra una cuarta dosis 6-12 meses después (a los 15-18 meses de edad) y una quinta a los 4 a 6 años de edad. Son preferibles las vacunas acelulares a las de células completas porque su eficacia es comparable y porque la incidencia de efectos adversos con las primeras es significativamente inferior. A fecha de mayo del 2009, existían tres vacunas acelulares en Estados Unidos: Tripedia (Sanofi Pasteur, Inc.), que contiene TT y HAF; Infanrix (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals), que contiene TT, HAF y pertactina, y DAPTACEL (Sanofi Pasteur, Inc.), que contiene TT, HAF, pertactina y fimbrias de los tipos 2 y 3. La eficacia para prevenir la tos ferina clásica, que cursa con 21 días o más de tos paroxística, ha oscilado entre el 71% y el 89% con las tres dosis[46]. Esta eficacia es considerablemente superior a la observada con una de las antiguas vacunas de células completas estadounidenses después de tres dosis en ensayos clínicos realizados en Europa (36-48%)[148,149]. Sin embargo, en ensayos comparativos, la mayoría de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las vacunas acelulares ha mostrado una eficacia ligeramente inferior a las de células completas.

Aparecen síntomas y signos de reacciones locales con las vacunas acelulares con una frecuencia situada entre la décima parte y la mitad de la observada con las de células completas. Por ejemplo, la incidencia de eritema en la tercera noche tras cualquiera de las primeras tres dosis de las vacunas acelulares para los niños osciló entre el 26,3% y 39,2% en un ensayo comparativo a gran escala, lo que contrasta con un 72,7% en los que recibieron la de células completas. En este estudio, la incidencia de fiebre (por encima de 39,4 °C) tras las vacunas acelulares fue del 3,3-5,2%, frente al 15,9% en los receptores de vacunas de células completas[46,150]. También parece que los efectos secundarios más graves, como convulsiones y episodios de hipotonía y falta de respuesta, son menos frecuentes tras las vacunas acelulares que con las de células completas[151,152]. Esta menor incidencia de fiebre con las vacunas acelulares podría reducir las convulsiones febriles, sobre todo tras la cuarta dosis.

Las contraindicaciones de la DTPa incluyen una reacción anafiláctica inmediata o encefalopatía en los siete días siguientes a una dosis previa. Se consideran complicaciones que aconsejan precaución: 1) temperatura de 40,5 °C o superior a las 48 horas de la dosis previa sin una causa identificable; 2) insuficiencia vascular o shock (episodio de hipotonía con falta de respuesta) a las 48 horas; 3) llanto persistente e inconsolable de tres horas de duración o más a las 48 horas de la vacuna y 4) convulsiones asociadas o no a fiebre en el plazo de tres días. Aunque en la mayoría de las circunstancias estos niños no se vacunarán, el médico puede optar por seguir con la vacunación de la tos ferina si considera que los beneficios superan los riesgos, como sucede en presencia de un brote de tos ferina en la comunidad. En los niños con trastornos neurológicos en evolución, la vacunación se debe retrasar hasta que se aclare la situación. Cuando se encuentren estables, podrán recibir la vacuna. Las decisiones sobre la vacunación de los niños con enfermedades neurológicas de base deben tomarse antes del primer cumpleaños. Si no se emplea vacuna de la tos ferina, estará indicado administrar el preparado pediátrico con toxoides de difteria y tétanos combinados (DT)[45].

Los niños con antecedentes personales o familiares de convulsiones parecen tener un mayor riesgo de sufrirlas tras la vacunación contra la tos ferina que la población general. Sin embargo, los beneficios de la vacunación superan a los riesgos. Los niños con un trastorno convulsivo estable o antecedentes familiares de convulsiones pueden recibir la vacuna. La administración de paracetamol, 15 mg/kg, en el momento de la vacunación, y posteriormente cada cuatro horas durante 24 horas y después a demanda, reduce el riesgo de fiebre tras la vacunación de la tos ferina y puede reducir la probabilidad de convulsiones tras la misma.

Se han descrito casos de tumefacción extensa del muslo o de toda la parte superior del brazo tras la cuarta o quinta dosis de la serie de DTPa. Parece que la frecuencia oscila entre el 2% y el 3% y la patogenia no está clara. No se sabe si los niños que presentan tumefacción del miembro tras la cuarta dosis de esta vacuna tienen un mayor riesgo de sufrir la misma reacción tras la quinta. Dados los beneficios de la dosis de refuerzo en los preescolares y que la reacción de tumefacción parece autolimitada, los antecedentes de tumefacción extensa tras la cuarta dosis no se consideran una contraindicación para la administración de la quinta dosis de la serie DTPa[45].

La DTPa está disponible en cuatro preparados combinados: con vacunas de la poliomielitis y la hepatitis B inactivadas (Pediarix; GlaxoSmithKline Pharmaceuticals), con vacunas de la poliomielitis e Hib inactivadas (Pentacel, Sanofi Pasteur, Inc.), con vacuna de la poliomielitis inactivada (KINRIX, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals), y con la Hib (TriHIBit, Sanofi Pasteur, Inc.). Las combinaciones de vacunas acelulares con Hib se han asociado en general a una menor respuesta de anticuerpos frente al componente Hib cuando se administran a lactantes[86]. Sin embargo, la respuesta inmunitaria al componente Hib en las personas que reciben Pentacel se considera adecuada. KINRIX sólo está aprobada para la quinta dosis de la DTPa, la cual suele administrarse al mismo tiempo que la cuarta dosis de la vacuna de la poliomielitis inactivada a la edad de 4-6 años. TriHIBit está autorizada para la cuarta dosis a los 15-18 meses después de 3 dosis de DTPa y una serie primaria de cualquier vacuna del componente Hib. Los datos disponibles son insuficientes para documentar la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de la utilización de las vacunas DTPa procedentes de diferentes fabricantes en una secuencia mixta. Por dicho motivo, y siempre que sea factible, deberá usarse la misma marca de DTPa para todas las dosis en la serie de vacunación. No obstante, si se desconoce o no está disponible el tipo de vacuna administrada previamente, puede usarse cualquiera de las vacunas de DTPa autorizadas disponibles para completar la serie de vacunación.

Las preocupaciones sobre la seguridad de las vacunas de la tos ferina de células completas han llevado a reducir la cobertura vacunal en algunos países. En Reino Unido, la vacunación frente a la tos ferina disminuyó de forma notable entre 1974 y 1978, lo que se tradujo en una epidemia grave de enfermedad entre 1977 y 1979, con una segunda epidemia en 1982. Esta experiencia y otras similares en Japón y otros países ponen de manifiesto la necesidad de mantener la protección frente a la tos ferina[153].

Estudios recientes sobre la epidemiología de la tos ferina indican que los adultos pueden intervenir de forma importante en la transmisión[154-161]. En un estudio prospectivo en personas de 10 a 14 años de edad con enfermedad caracterizada por tos, los resultados de laboratorio para tos ferina fueron positivos en el 13%, con una incidencia anual estimada de 507 casos de tos ferina por 100.000 personas-años[158]. La tos ferina en los adolescentes y los adultos podría justificar el incremento de esta enfermedad en lactantes demasiado pequeños para estar protegidos por la vacuna[161]. Los estudios señalan que las vacunas acelulares son seguras e inmunógenas en los adultos[162].

Durante el año 2005 se autorizaron dos vacunas de tos ferina acelulares. Ambas se combinan con toxoide tetánico y cantidades reducidas de toxoide diftérico (Tdap)[80,163]. ADACEL (Sanofi Pasteur, Inc.) contiene toxina tosferínica destoxificada (TT), hemaglutinina filamentosa, pertactina y fimbrias de los tipos 2 y 3, parecida a los componentes tosferínicos de DAPTACEL, el preparado infantil. Los componentes tosferínicos de BOOSTRIX (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals) constan de TT, pertactina y hemaglutinina filamentosa. Ambas vacunas contienen adyuvantes de aluminio. Las vacunas fueron aprobadas basándose en las respuestas de anticuerpos a los antígenos de la tos ferina con una magnitud similar a las respuestas asociadas a la vacunación infantil precoz, aunque la eficacia se demostró también en los adultos con una vacuna parecida a BOOSTRIX[164]. Las vacunas infantiles se anticipaban con una eficacia demostrada a la tos ferina.

BOOSTRIX está autorizada para su administración a personas de 10-64 años de edad, mientras que ADACEL lo está para personas de 11-64 años. La Tdap se indica de rutina como dosis de refuerzo para adolescentes a los 11-12 años, en lugar de los toxoides diftéricos y del tétanos previamente recomendados para su uso en adultos (Td). Además, todas las personas de más de 12 años pero menores de 65 deberían recibir una sola dosis de Tdap, que podría sustituir a cualquiera de los refuerzos de Td que se administran cada 10 años. La Tdap no está indicada para la inmunización primaria. Sin embargo, puede usarse para cualquiera de las dosis en las series primarias de Td para los adolescentes y los adultos no vacunados. Dada la posibilidad de que la Tdap pudiera dar lugar a reacciones de Arthus en las personas que habían recibido recientemente vacunas de difteria y tétanos, al principio se recomendó que transcurriese un mínimo de 5 años entre la DTPa y la Tdap o entre la Td y la Tdap. Sin embargo, los datos de varios estudios sugieren que los intervalos de menos de 2 años son aceptables. Los trabajadores sanitarios también deberían vacunarse. La Tadp está especialmente indicada en los adultos que se harán cargo de lactantes pequeños, ya que estos niños son sumamente propensos a la tos ferina antes de que pueda inducirse una inmunidad activa con la DTPa. No hay datos sobre la seguridad de la administración de la Tdap en las mujeres embarazadas. Lo ideal es que dichas mujeres se vacunasen antes de quedarse embarazadas o inmediatamente en el período posparto. Algunos expertos han recomendado la vacunación en las fases finales del embarazo como una manera para disminuir la tos ferina en los lactantes, disminuyendo el riesgo de transmisión de la enfermedad al lactante desde la madre y mediante la transferencia de anticuerpos maternos contra la tos ferina a través de la placenta[165]. Esto podría ser especialmente importante en las mujeres con mayor riesgo de tos ferina, como las adolescentes, las trabajadoras sanitarias y las em-

pleadas en instituciones en las que puede haber brotes de tos ferina. Las frecuencias de reacciones locales y sistémicas tras la Tdap son similares a las que aparecen tras la Td.

Vacuna de la peste

La vacuna de la peste ya no está comercializada en Estados Unidos. En otros lugares se utilizan vacunas de células enteras muertas y vacunas vivas atenuadas, y en este momento se están desarrollando nuevas vacunas de subunidades y mucosas[166].

Vacuna de polisacáridos neumocócicos

La vacuna de polisacáridos neumocócicos se autorizó inicialmente como un preparado purificado de 14 serotipos diferentes de polisacáridos capsulares de neumococo en el año 1979. Desde 1983, la versión original se ha sustituido por otra vacuna que contiene 23 tipos. Los tipos incluidos en la vacuna actual y los relacionados desde el punto de vista inmunológico con ellos son responsables del 85-90% de todas las bacteriemias por neumococos en Estados Unidos. Se demuestran incrementos de anticuerpos frente a los serotipos contenidos en la vacuna en el 80-95% o más de los receptores sanos. La vacuna ha resultado muy eficaz para reducir la enfermedad neumocócica en los mineros de oro de Sudáfrica (un grupo de especial riesgo) y los reclutas militares[167-169]. En las poblaciones con un riesgo elevado de infecciones neumocócicas, como los ancianos y los que presentan enfermedades de alto riesgo, se ha demostrado en general que la vacuna es eficaz frente a la bacteriemia por neumococos, pero no frente a la neumonía neumocócica no bacteriémica. Los estudios realizados en pacientes con cepas aisladas a partir de líquidos corporales estériles en condiciones normales han revelado una eficacia del 50-80% de forma global, que es menor en los pacientes con alteración del sistema inmunitario[170-173]. Un estudio reciente en indios navajos adultos no demostró eficacia frente a la enfermedad invasiva por neumococos en esta población de alto riesgo[174]. La vacuna se recomienda principalmente en los adultos con un riesgo elevado de complicaciones por infecciones respiratorias, sobre todo los que padecen enfermedades respiratorias o cardiovasculares crónicas, los adultos y niños mayores de dos años con riesgo alto de enfermedad neumocócica (p. ej., disfunción esplénica o asplenia anatómica, pacientes con enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, hepatopatía crónica —incluida la cirrosis—, alcoholismo, insuficiencia renal, fugas de líquido cefalorraquídeo, receptores de implantes cocleares y situaciones de inmunodepresión) y los ancianos por lo demás sanos (65 años o más)[175].

Las vacunas de polisacáridos no resultan eficaces en los niños menores de dos años. Los niños que completan la serie con vacuna conjugada frente al neumococo antes de los dos años y que pertenecen a estos grupos de alto riesgo deben recibir una dosis de vacuna de polisacáridos neumocócicos a los dos años[176].

Se administra una dosis única mediante inyección intramuscular. Se recomienda revacunar a las personas de 65 años o más que fueron vacunadas inicialmente antes de los 65 años si han transcurrido al menos cinco años desde aquella dosis. También se recomienda la revacunación de las personas menores de 65 años con asplenia funcional o anatómica o de las personas inmunodeprimidas, incluidos los pacientes con insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico. En los pacientes que tienen más de 10 años, la revacunación debe realizarse al menos cinco años después de la primera dosis. En los pacientes de menor edad, la revacunación se debe considerar a los tres años de la primera dosis[176].

En algunos estudios se han descrito reacciones leves, como eritema o dolor leve en el lugar de la inyección, en la mitad de los receptores. Son raras las reacciones anafilácticas. La revacunación a intervalos de cuatro años puede asociarse a un mayor riesgo de reacciones locales tras la vacuna, aunque suelen ser autolimitadas y no se deben considerar una contraindicación[177]. No se conocen contraindicaciones, aunque no se ha valorado su seguridad en mujeres gestantes[172]. Aunque en algunos estudios se han descrito incrementos transitorios de los niveles del VIH en plasma tras la vacunación, no se ha demostrado su importancia clínica. Por otro lado, el riesgo de enfermedad neumocócica es mayor en las personas infectadas por el VIH, de forma que se les debe vacunar lo más pronto posible tras el diagnóstico para conseguir la mejor respuesta inmunitaria frente a la vacuna[178].

Vacuna conjugada frente al neumococo

Las vacunas conjugadas frente al neumococo son aquellas en las que el polisacárido capsular del neumococo se une de forma covalente a proteínas transportadoras, y se ha autorizado el uso de una vacuna conjugada heptavalente (Prevnar; Wyeth Lederle Vaccines, PCV7) en los lactantes y niños pequeños en el año 2000. Los siete tipos de polisacáridos incluidos en la vacuna comercializada cubren el 80% de las infecciones invasivas en los niños menores de seis años en Estados Unidos[176]. En un ensayo de eficacia previo a la comercialización realizado en el norte de California, la eficacia de la vacuna conjugada fue del 97% frente a la enfermedad invasiva por los serotipos presentes en ella[179]. La vacuna también resultó eficaz para prevenir la neumonía y tuvo el efecto máximo durante el primer año de vida con una reducción del 32%[180], y sobre la prevención de la otitis media aguda por los serotipos de neumococo incluidos en la vacuna[179]. La eficacia frente a la enfermedad invasiva por neumococos se ha demostrado en niños indios americanos, una población con un riesgo elevado de enfermedad[181].

La vacuna conjugada frente al neumococo se administra en una serie de cuatro dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, seguida de una dosis de refuerzo a los 12-15 meses[176]. La vacuna se recomienda en todos los niños menores de dos años y también en los de 24 a 59 meses. Si los niños de 24 a 59 meses no han completado el calendario vacunal recomendado, deberían recibir una dosis[182]. Los niños con patología subyacente que hayan recibido tres dosis de PCV7 deben obtener una dosis adicional. Dichos niños que hayan recibido menos de tres dosis deberían vacunarse con dos de PCV7, separadas 8 semanas.

Entre los trastornos de alto riesgo están la anemia drepanocítica, la asplenia congénita o adquirida, la infección por el VIH, las inmunodeficiencias congénitas, la insuficiencia renal y el síndrome nefrótico, las enfermedades asociadas al tratamiento inmunodepresor o la radioterapia, las cardiopatías o neumopatías crónicas, la diabetes mellitus, las fugas de líquido cefalorraquídeo o los implantes cocleares[175,176]. Otros niños de 24 a 59 meses también pueden tener un mayor riesgo de enfermedad neumocócica, como los de 24-35 meses, los indios americanos o de Alaska, los de origen afroamericano o los que asisten a guarderías en grupos. En estos grupos se debe plantear el uso de la vacuna conjugada frente al neumococo.

La serie primaria de vacuna conjugada frente al neumococo se administra de forma simultánea con otras recomendadas en la infancia y se asocia a una incidencia elevada de fiebre de 38 °C o más en las 48 horas posteriores a la vacunación[176].

La generalización de la vacuna conjugada ha conseguido una disminución muy importante de la incidencia de la enfermedad en los niños pequeños en los que se recomienda la vacuna; además, también se ha observado una disminución de la incidencia de la enfermedad en los adultos, algo que se puede explicar por una menor transmisión de los neumococos de los niños a los adultos[183-184]. La vigilancia mantenida hasta la fecha no ha evidenciado cambios de serotipos, pero en la mayoría de los estudios, dicha sustitución se ha visto superada por la reducción en la enfermedad causada por los serotipos en la vacuna[183].

Se están desarrollando otras vacunas conjugadas frente al neumococo que contienen otros serotipos adicionales y que podrían ser aprobadas en el futuro. El uso de vacunas conjugadas frente al neumococo en adultos, solas o combinadas con las vacunas de polisacáridos neumocócicos, sigue en fase de investigación.

Vacuna de la poliomielitis

Aunque en el mundo existen dos vacunas de la poliomielitis para controlar la enfermedad, la vacuna de la poliomielitis oral viva atenuada (VPO) y la vacuna de la poliomielitis inactivada (VPI), que se administra mediante inyección, en Estados Unidos sólo se encuentra disponible esta última. El calendario vacunal incluye cuatro dosis de VPI a los 2, 4, 6-18 meses y 4-6 años[185]. La VPI se comercializa como vacuna única o combinada con las vacunas DTPa y de la hepatitis B (Pediarix), la DTPa y la vacuna de Hib (Pentacel), o la DTPa sola (Kinrix). Aunque Pediarix se puede emplear para administrar las tres primera dosis de VPI a los 2, 4 y 6 meses, a la hora de administrar la cuarta se prefiere la vacuna VPI aislada. Pentacel puede usarse para cualquiera de las tres primeras dosis de la VPI. A la edad de 4-6 se años se necesitaría una dosis independiente de VPI. No es necesario

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

reiniciar una serie cuando se interrumpe el protocolo de vacunación primaria y se debe proceder a administrar la siguiente dosis[3]. Las dosis previas de VPO se deben tener en cuenta al considerar si existe necesidad de vacunar frente a la poliomielitis.

La decisión de limitar la vacuna utilizada en Estados Unidos a la VPI se debió a la preocupación de que la VPO pudiera causar una poliomielitis paralítica en casos excepcionales, con el máximo riesgo tras la primera dosis (riesgo global de un caso por cada 750.000 primeras dosis), y al hecho de que la administración de VPI a una proporción elevada de los ciudadanos de países desarrollados como Suecia ha eliminado la enfermedad sin riesgos de efectos secundarios graves. En 1988, la Asamblea Mundial de la Salud se planteó el objetivo de erradicar la poliomielitis del planeta. La principal vacuna utilizada para este intento de erradicación a escala mundial es la VPO. Entre sus ventajas están la facilidad de uso, una mejor inducción de inmunidad intestinal para evitar la diseminación del virus de la poliomielitis natural que con la VPI, el paso del virus de la vacuna a los contactos no vacunados y el menor coste. Los esfuerzos realizados en América, con campañas masivas de vacunación con VPO dos veces al año orientadas a todos los niños menores de cinco años, independientemente de su estado de vacunación previa, consiguieron eliminar la poliomielitis en el hemisferio occidental. El último caso conocido de poliomielitis por virus natural en América apareció en Perú en 1991 y el hemisferio occidental se consideró libre de poliomielitis en 1994[40]. Desde 1988, casi todos los países con poliomielitis endémica han organizado días nacionales de vacunación e, incluso con una mejor vigilancia, los casos de poliomielitis se han reducido desde unos 350.000 estimados en 1988 a unos 1.700 en el 2008. A finales del año 2008, sólo cuatro países no habían logrado interrumpir la transmisión del virus de la poliomielitis, aunque algunos países de África se han reinfectado después de haber logrado erradicar la enfermedad[37].

La vacunación frente a la poliomielitis no se recomienda de forma sistemática en las personas de 18 años o más en Estados Unidos porque el riesgo del virus natural es bajo. Sin embargo, cuando la vacuna es necesaria, por ejemplo, en personas que viajan a regiones endémicas de poliomielitis, los adultos no vacunados con anterioridad deben recibir dos dosis de VPI con intervalos de 4-8 semanas y una tercera dosis a los 6-12 meses de la segunda. Los adultos que han recibido una serie primaria de VPO o VPI y que tienen un alto riesgo de exposición a los virus de la poliomielitis pueden recibir una dosis adicional de VPI.

Vacuna de la rabia

La vacuna de la rabia es una vacuna de virus inactivados preparados en cultivo de células diploides humanas o en cultivo de células embrionarias de pollo purificadas[186]. Se recomienda la vacunación frente a la rabia en dos situaciones: de forma sistemática en los sujetos con riesgo de exposición (veterinarios, personas que trabajan en los bosques) y tras la exposición a animales con diagnóstico o sospecha de padecer la enfermedad. El protocolo de inmunización primaria previo a la exposición consta de tres dosis de vacuna de la rabia administradas por vía intramuscular en el momento 0, a los 7 días y a los 21-28 días. Estas tres dosis consiguen concentraciones protectoras de anticuerpos en prácticamente el 100% de los vacunados. La vacuna de cultivo de células diploides humanas es inmunógena cuando se administra por vía intradérmica, aunque el fabricante dejó de distribuir el único compuesto aprobado para la vacunación previa a la exposición por vía intradérmica en marzo de 2001. Se recomiendan pruebas serológicas cada dos años para asegurarse de que persisten concentraciones protectoras de anticuerpos en los vacunados de alto riesgo. Los pacientes cuyas concentraciones disminuyen por debajo del nivel recomendado deben recibir un refuerzo. Como alternativa se pueden administrar refuerzos cada dos años sin pruebas serológicas en las personas con un alto riesgo de exposición. Para la vacunación posterior a la exposición se administran cuatro dosis de vacuna de la rabia por vía intramuscular en un período relativamente corto (días 0, 3, 7 y 14) a las personas no vacunadas con anterioridad. Las personas bien vacunadas previamente que se exponen a la rabia deben recibir dosis intramusculares de la vacuna los días 0 y 3. Siempre que se aplique la vacuna de la rabia tras una exposición en personas no vacunadas, se debe usar simultáneamente la IG frente a la rabia (v. Inmunoglobulina antirrábica). La vacuna de la rabia se debe administrar mediante inyección intramuscular en el deltoides en los adultos y niños o en la porción anteroexterna del muslo en los lactantes; se han descrito casos de posible fracaso de la vacuna tras su administración glútea[187,188]. Los corticoides, otros inmunodepresores, los antipalúdicos y las enfermedades inmunodepresoras pueden interferir en la respuesta inmunitaria frente a la vacuna de la rabia. Los efectos secundarios asociados a la vacuna de la rabia actual consisten en reacciones locales en el 30-74% de los receptores y reacciones sistémicas con cefalea, náuseas, mialgias, dolor abdominal y vértigo en el 5-40% de los receptores. Hasta el 6% de las personas puede desarrollar una reacción por inmunocomplejos a los 2-21 días de una dosis de refuerzo, con urticaria generalizada asociada en ocasiones a artralgias, artritis, angioedema, náuseas, vómitos, fiebre y malestar. Se han descrito en raras ocasiones reacciones neurológicas transitorias con la vacuna actual y, sin embargo, no se ha conseguido demostrar una relación etiológica. No existen contraindicaciones conocidas de la vacunación frente a la rabia en las personas con riesgo o expuestas[186] (v. cap. 163).

Vacunas frente al rotavirus

Hay dos vacunas autorizadas en Estados Unidos frente al rotavirus: RotaTeq (RV5) (Merck Vaccine Division) y Rotarix (RV1) (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals)[189]. La RV5 se consigue al recatalogar una cepa de rotavirus bovino progenitora (WC3) con cepas humanas, la cual dona proteínas de la cápside externa (proteínas G) o proteínas de acoplamiento (proteínas P) a la cepa WC3. La vacuna resultante contiene cinco virus independientes que expresan G1, G2, G3, G4, y P1A(8) humanas. Las proteínas G en la vacuna aportan cobertura frente al 90% de las cepas del virus natural detectadas en Estados Unidos desde 1996 a 2005. Otras muchas cepas tienen la proteína de acoplamiento P1A(8). Tras una serie de tres dosis, la eficacia contra la gastroenteritis asociada a los virus G1 a G4 era del 74% y contra la gastroenteritis grave del 98%. La RV5 disminuía en un 94% las visitas a las salas de urgencia en un análisis de 11 países y los ingresos hospitalarios en un 96%. Es de destacar que la vacuna era eficaz contra los rotavirus naturales G9. La incidencia de invaginación entre los casi 35.000 lactantes vacunados durante los 42 días posteriores a cualquiera de las dosis no era diferente de la incidencia entre 35.000 receptores de placebo. No se apreciaron diferencias en cuanto a la incidencia de fiebre entre los lactantes que recibían vacuna o placebo. Sin embargo, se apreciaban tasas ligeramente mayores de vómitos tras la primera dosis (6,7% de los vacunados frente al 5,4% de los que recibían placebo) y de diarrea tras la primera dosis (10,4% de los vacunados frente al 9,1% de los receptores de placebo) y la segunda dosis (8,6% de los vacunados frente al 6,4% de los que recibían placebo). La RV5 se recomendaba de manera sistemática en tres dosis, que se administraban normalmente a los 2, 4 y 6 meses de edad. La edad mínima para la primera dosis es 6 semanas, y la edad máxima es 14 semanas y 6 días. El intervalo mínimo entre las dosis es de 4 semanas, y no deben administrarse dosis una vez que el lactante llega a los 8 meses de edad. Los datos preliminares de los sistemas de vigilancia de la población sugieren que la RV5 no sólo induce protección individual, sino también protección a la comunidad mediante inmunidad gregaria[190].

La RV1 es una vacuna de virus atenuados derivados del rotavirus humano natural [G1P1A(8)][189]. En un estudio latinoamericano a gran escala, la eficacia frente a una infección grave por rotavirus era del 85% al año y del 81% hasta los 2 años. En un estudio europeo la eficacia era mayor, del 87% contra la infección por rotavirus y del 96% contra la enfermedad grave. Han surgido dudas sobre si la RV1 proporcionará protección contra la enfermedad por rotavirus naturales G2. Aunque el número de casos de enfermedad por G2 estaba limitado en los estudios europeos y latinoamericanos, la eficacia solía ser positiva, aunque los intervalos de confianza eran amplios. No se apreciaron diferencias significativas en las tasas de invaginación entre los receptores de vacuna o de placebo, con la excepción de una tos o secreción nasal de grado 3 (que interfería con la actividad cotidiana), que era ligeramente mayor en los vacunados (3,6% en éstos frente al 3,2% en los receptores de placebo). La RV1 se recomienda en un régimen de dos dosis, habitualmente a los 2 y 4 meses de edad. Las edades e intervalos mínimos y las edades máximas son las mismas que en el caso de la RV5.

No hay preferencias para una vacuna sobre otra, pero se recomienda utilizar la misma para todas las dosis. Cuando esto no es factible se desconoce el tipo de vacuna, debería administrarse un total de tres dosis.

Vacuna de la rubéola

La vacuna de la rubéola contiene virus vivos atenuados que se cultivan en células diploides humanas (RA27/3)[123]. Otros sustratos, como las células embrionarias de pato o las células de riñón de conejo, también se han empleado para elaborar vacunas de la rubéola, pero ya no están disponibles en Estados Unidos. Cuando se administra esta vacuna a una persona en o a partir de su primer año de vida, el 95% o más de los receptores desarrolla inmunidad. La inmunidad adquirida con una sola dosis es duradera y persiste de por vida. No se precisan refuerzos, aunque muchas personas reciben una segunda dosis como parte del protocolo de dos dosis de triple vírica para prevenir el sarampión. La vacuna de la rubéola se recomienda en todos los sujetos en o a partir de su primer año de vida, salvo que se demuestre que han recibido la vacuna de la rubéola viva o existan datos de laboratorio que confirmen la inmunidad frente a la enfermedad. La mayor parte de las personas nacidas antes de 1957 se pueden considerar inmunizadas. Sin embargo, resulta especialmente importante asegurarse de que las mujeres en edad fértil son verdaderamente inmunes frente a la rubéola. Se sabe que los virus de la vacuna de la rubéola pueden atravesar la placenta e infectar los tejidos fetales. A pesar de ello, no se han descrito casos de síndrome de rubéola congénita en la descendencia de 226 mujeres vulnerables que recibieron la vacuna RA27/3 contra la rubéola a los tres meses de la gestación y que decidieron llegar a término[191]. Estos datos indican que el riesgo de síndrome de rubéola congénita por el virus de la vacuna es tan pequeño que puede considerarse despreciable. El ACIP ha llegado a la conclusión de que la vacunación frente a la rubéola durante el embarazo no debe considerarse un motivo de aborto. Sin embargo, a pesar de que no se han observado riesgos por la administración de la vacuna de la rubéola durante el embarazo, no se debe aplicar a sabiendas a una embarazada. Una opción razonable es preguntar a las mujeres si están o pueden quedarse embarazadas en los siguientes tres meses y excluir a las que responden de forma afirmativa para vacunar sólo a las otras, después de explicarles los riesgos teóricos de la vacuna[123].

Los efectos secundarios conocidos de la vacuna de la rubéola consisten en febrícula y exantema en el 5-10% de los receptores y artralgias asociadas o no a manifestaciones objetivas de artritis. Esta última reacción se produce con mayor frecuencia en los sujetos de mayor edad y un 25% de las mujeres adultas vulnerables puede desarrollar artralgias transitorias tras vacunarse[192,193]. Aparecen artritis agudas en el 10% de las mujeres vulnerables. El riesgo de artritis es notablemente inferior con la vacuna de la rubéola que con la infección natural. El IOM revisó las consecuencias adversas de la vacunación frente a la rubéola y llegó a la conclusión de que la vacuna en una causa definida de artritis aguda y que las pruebas indicaban un papel etiológico de ésta en algunos casos raros de artritis crónica[51]. Sin embargo, estudios más recientes no han aportado pruebas de que haya un mayor riesgo de artropatías crónicas de nueva aparición en las mujeres vacunadas con RA27/3[57-59]. En lo que respecta a otras enfermedades asociadas de forma temporal a la vacuna de la rubéola, el IOM llegó a la conclusión de que no existían pruebas suficientes para implicar a esta vacuna como causa de púrpura trombocitopénica, radiculoneuritis y otras neuropatías. La púrpura trombocitopénica se ha relacionado con la triple vírica[52].

Las experiencias previas con programas constituidos por detección selectiva serológica y vacunación posterior de los sujetos vulnerables han demostrado una tasa baja de éxito de las campañas de vacunación de las personas vulnerables identificadas (habitualmente del orden del 30-50%). Dada la importancia de asegurarse de que todas las mujeres adultas son inmunes frente a la rubéola y que las reacciones sólo parecen surgir en los sujetos vulnerables, se recomienda vacunar a las mujeres sin efectuar estudios serológicos, salvo que se pueda contactar fácilmente con ellas para volver a vacunarlas en caso de que las pruebas serológicas confirmen la vulnerabilidad. Las contraindicaciones de la vacunación frente a la rubéola incluyen la gestación y la inmunodepresión (v. Vacuna del sarampión)[123].

Vacuna de la viruela

El uso eficaz de la vacuna de la viruela erradicó esta enfermedad de aparición natural en 1977[194]. La vacuna es un compuesto vivo no atenuado del virus vacuna que consigue la protección frente al virus de la viruela en el 95% o más de los receptores. Hay dos preparados autorizados: Dryvax, una vacuna linfática animal desarrollada por Wyeth, Inc. en 1978, y ACAM 2000 (Acambis, Inc.), producida en células Vero[195].

El uso sistemático de la vacuna frente a la viruela en la población civil de Estados Unidos se interrumpió en 1971 y en la militar en 1990. En mayo de 1983, Wyeth, Inc., que era el único productor activo autorizado en Estados Unidos, dejó de distribuir de forma general la vacuna, por lo que dejó de estar disponible para su uso civil generalizado. Ante la preocupación de que la viruela pudiera convertirse en un arma de bioterrorismo, se estudiaron lotes seleccionados de la vacuna y se autorizó su uso el 25 de octubre de 2002; la vacuna ACAM 2000 se autorizó en el año 2007. Se recomendó esta vacuna para los miembros de los equipos de salud pública y de respuesta sanitaria[196] y también en personal militar seleccionado; sigue siendo un fármaco en investigación en los sujetos que trabajan con el virus vacuna y otros ortopoxvirus. La vacuna de la viruela se administra por vía intradérmica con una técnica de punciones múltiples usando una aguja bifurcada esterilizada de antemano. Manteniendo esta aguja perpendicular a la piel, las punciones se realizan con rapidez, con la presión suficiente para que aparezca un indicio de sangre al cabo de 15-20 segundos.

Los efectos adversos reconocidos anteriormente con la vacuna de la viruela comprendían una vacuna diseminada, eccema vacunal, vacuna necrosante (vacuna progresiva) y encefalitis[197-199]. El riesgo de transmisión del virus vacuna desde el lugar de inoculación se puede reducir tapándolo con una gasa y una venda y con una buena higiene de manos. En las personas dedicadas al cuidado de pacientes se recomienda añadir un apósito semipermeable[198]. En el programa actual de vacunación previa a la exposición, la vacuna de la viruela está contraindicada en las personas con antecedentes o presencia de eccema, dermatitis atópica u otros trastornos dermatológicos; en los pacientes con inmunodepresión; en mujeres gestantes o lactantes, y en personas con alergias graves frente a cualquiera de los componentes de la vacuna. Tras los casos publicados de isquemia cardíaca en personas recién vacunadas, los pacientes con una cardiopatía reconocida o que tienen tres factores mayores de riesgo cardiovascular o más conocidos deben ser excluidos del programa de vacunación previo a la exposición[199], aunque no se ha establecido una relación etiológica entre la vacuna y la cardiopatía isquémica.

Una cardiopatía inflamatoria (miocarditis, pericarditis o miopericarditis) se describió en receptores de la vacuna de la viruela tanto de programas civiles como militares en el año 2003[200]. Aunque la miocarditis había sido comunicada en Europa y Australia tras la administración de otras cepas del virus vacuna, no se había descrito con anterioridad como efecto secundario con la cepa New York City Board of Health (NYCBOH), la empleada para producir la vacuna en Estados Unidos. El espectro clínico de la enfermedad oscila desde una sintomatología leve a insuficiencia cardíaca y se desconoce su evolución natural; no está claro si todos los pacientes se recuperan por completo o si algunas de las personas con miocarditis subclínica terminan desarrollando una miocardiopatía dilatada, como se cree que sucede en los enfermos con otros tipos de miocarditis. Los datos histopatológicos son limitados, pero en un paciente que se sometió a una biopsia endomiocárdica se identificó un infiltrado de eosinófilos sin presencia del virus vacuna. La enfermedad debuta habitualmente a los 7-19 días de la vacunación y su frecuencia es de uno por cada 10.000 vacunados[200].

Otras cepas de vacuna, como la vacuna Ankara modificada, que sólo sufre una replicación limitada en el ser humano, están en fase de estudio activo como posibles cepas que podrían asociarse a menos efectos secundarios o utilizarse con seguridad en poblaciones en las que las vacunas actuales están contraindicadas (p. ej., personas inmunodeprimidas)[194].

Toxoide tetánico

El toxoide tetánico, un preparado purificado de toxina inactivada del tétanos, es una de las sustancias inmunizantes más eficaces conocidas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El preparado de elección está adsorbido (precipitado con alumbre) porque resulta más inmunógeno que la formulación líquida. Se recomienda emplear toxoide tetánico en todos los residentes en Estados Unidos que no tengan contraindicaciones[79]. Siempre se debe combinar con el toxoide diftérico o con el toxoide diftérico y la vacuna de la tos ferina, para conseguir protección frente a ambas enfermedades. Un ciclo primario de dos dosis separadas 4-8 semanas, y una tercera dosis a los 6-12 meses, induce anticuerpos protectores en más del 95% de los receptores y se recomienda en todos los niños mayores (v. tabla 320-4) y adultos no vacunados. Tras la inmunización primaria se recomiendan dosis de refuerzo con toxoides diftérico y tetánico para adultos (Td) cada 10 años. Una dosis de Tdap puede sustituirse por una de las dosis de refuerzo de Td recomendadas. Cuando se administra toxoide tetánico a niños menores de 7 años en forma de DTPa, se aplican cinco dosis empezando a los 2 meses de edad. En los niños no vacunados durante el primer año de vida, en los que está contraindicada la vacuna de la tos ferina, se debe sustituir DTPa por DT pediátrica. En los niños no vacunados en su segundo año de vida en los que está contraindicada la vacuna de la tos ferina se deben administrar dos dosis de DT con 4-8 semanas de diferencia y una tercera dosis 6-12 meses más tarde (v. Vacuna de la tos ferina). Los efectos adversos comunes consisten en reacciones locales y fiebre. En algunos sujetos que han recibido dosis múltiples de toxoide tetánico se han descrito reacciones de tipo Arthus[201]. Se ha sugerido que el toxoide tetánico es una causa infrecuente de neuropatía del plexo braquial. El IOM llegó a la conclusión de que el toxoide tetánico producía neuritis braquial en el mes siguiente a la inmunización con una frecuencia de 0,5-1 casos/100.000 receptores de toxoide[52]. El toxoide tetánico también se ha relacionado como causa de SGB. La evidencia más convincente procede del caso de un individuo que desarrolló este síndrome en tres ocasiones tras administraciones sucesivas de toxoide[202]. Sin embargo, los estudios de población en niños y adultos han revelado una incidencia de SGB dentro de los límites esperados y no apoyan un papel etiológico. Si el toxoide tetánico provoca SGB, lo hace en muy raras ocasiones[203]. La única contraindicación se centra en los sujetos con antecedentes neurológicos o de reacciones de hipersensibilidad graves tras recibir toxoide tetánico. En la tabla 320-4 se resumen las recomendaciones del ACIP para utilizar el toxoide tetánico y la inmunoglobulina antitetánica como profilaxis posterior a la exposición del tétanos.

Vacuna antitifoidea

En EE.UU. se comercializan dos preparados de vacuna antitifoidea: una cepa viva atenuada oral de *Salmonella typhi* (Ty21a) y una vacuna del polisacárido capsular Vi (ViCPS). Ambas vacunas consiguen una protección del 50-80% tras una serie primaria[204]. Las vacunas antitifoideas están indicadas en los viajeros que van a estar expuestos de forma prolongada a alimentos o bebidas contaminadas en países en vías de desarrollo, los que tienen una exposición prolongada a portadores crónicos de fiebre tifoidea y los profesionales de laboratorio que trabajan con *S. typhi*.

La vacuna oral se comercializa como una cápsula con revestimiento entérico que se debe tomar con líquidos fríos a días alternos, aproximadamente una hora antes de las comidas. Las cuatro dosis recomendadas se deben conservar refrigeradas hasta que sean necesarias. No se dispone de datos para recomendar la necesidad de refuerzos con la vacuna oral, aunque el fabricante recomienda una nueva serie completa cada cinco años. La ViCPS se recomienda como una dosis única de 0,5 ml. Se recomiendan refuerzos cada dos años. La vacuna Ty21a no se recomienda en los niños menores de 6 años. La ViCPS se recomienda en los niños de 2 años o más. Las vacunas Ty21a y ViCPS producen fiebre y cefalea en menos de un 6% de los receptores. Otros efectos adversos con el preparado oral son infrecuentes y consisten en dolor abdominal, náuseas y vómitos. Se han descrito reacciones locales frente a la ViCPS en el 7% de los receptores. No se debe administrar la vacuna oral a inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH. La vacuna Ty21a no se debe administrar a personas que reciben el antipalúdico mefloquina o antibióticos, sobre todo sulfamidas, al menos hasta que hayan transcurrido 24 horas desde la última dosis.

Vacuna de la varicela

En Estados Unidos existen dos vacunas para la varicela: un producto independiente (VARIVAX; Merck & Co.) y una vacuna combinada con la triple vírica (ProQuad; Merck & Co.)[48]. Ambas utilizan la cepa Oka. El título en la triple vírica con varicela (mínimo de 3,99 $\log_{10}$ UFP por dosis) es mayor que la vacuna independiente, que tiene aproximadamente 3,13 $\log_{10}$ UFP por dosis. La vacuna viva atenuada de varicela (cepa Oka) se autorizó en Estados Unidos en 1995. La vacuna ha resultado en general muy eficaz frente a la varicela grave (95-100%) y menos frente a la enfermedad leve (70-90% según la mayoría de los estudios)[205-210]. La mayoría de las personas vacunadas que contraen la varicela presenta una enfermedad leve con menos de 50 lesiones, lo que contrasta con las 250-500 lesiones en las personas no vacunadas. Parece que la inmunidad persiste mucho tiempo. Sin embargo, en un estudio se observó un repunte de la enfermedad en los 10 años posteriores a una única dosis en el 7,3% de los casos[211]. La mayoría de estos repuntes se producía en los primeros 5 años. Por el contrario, sólo el 2,2% de los niños que recibían dos dosis tenía varicela. Dados los beneficios que suponen las dos dosis para disminuir los fracasos de la vacuna, en la actualidad se recomienda un régimen vacunal que consta de dos dosis[48]. La vacuna se recomienda de forma sistemática en todos los niños a los 12-15 meses de edad, con una segunda dosis a los 4-6 años, bien como vacuna de la varicela o como triple vírica con varicela. También se puede administrar a cualquier niño mayor o adulto vulnerable. Las personas de 13 años o mayores precisan dos dosis con 4-8 semanas de separación. Se recomienda la vacunación en todas los personas vulnerables de 13 años o más que: 1) vivan o trabajen en situaciones en que la transmisión de la varicela es muy probable o que pueda producirse, como escuelas, guarderías, instituciones, universidades, prisiones y centros militares; 2) sean mujeres en edad fértil no gestantes; 3) vivan en domicilios con niños, o 4) que viajen al extranjero. Dado que los adultos tienen más riesgo de sufrir complicaciones por la varicela que los niños, resulta deseable vacunar a todos los adolescentes y adultos vulnerables. Las personas con antecedentes fiables de haber sufrido la enfermedad se pueden considerar inmunizados. Aunque una historia negativa o dudosa de varicela en los niños pequeños sugiere vulnerabilidad, la mayoría de los adultos jóvenes con estos antecedentes es inmune. En algunos ambientes, la determinación serológica en personas con antecedentes negativos o desconocidos de varicela resulta rentable[212]. Sin embargo, puede resultar difícil volver a llamar y vacunar a las personas vulnerables que se identifiquen, lo que hace más atractiva la vacunación utilizando los antecedentes como determinante de su necesidad. También se ha demostrado la eficacia de la vacunación para controlar brotes epidémicos[213,214].

Los efectos secundarios más frecuentes consisten en reacciones locales y exantema. Un 3% de los niños desarrolla un exantema parecido a la varicela en el lugar de la inyección con una mediana de dos lesiones, mientras que el 4% presenta un exantema generalizado con una mediana de 5 lesiones. En el caso de los adultos, el 3% y el 1%

TABLA 320-4 Guía resumen para la profilaxis antitetánica en el tratamiento de rutina de las heridas: Estados Unidos*

Antecedente de toxoide tetánico adsorbido (dosis)	Heridas menores, limpias		Resto de heridas†	
	Td‡	*IGT*	*Td*‡	*IGT*
Desconocido o menos de tres	Sí	No	Sí	Sí
Tres§	No‖	No	No¶	No

*Los detalles importantes están en el texto.

†Comprenden heridas contaminadas por suciedad, heces, tierra, saliva, etc.; heridas por punción, arrancamientos y heridas secundarias a proyectiles, aplastamientos, quemaduras o congelación, pero sin limitarse a ellos.

‡En niños menores de 7 años, la DTPa o la DTP (DT si está contraindicada la vacuna contra la tos ferina) antes que el toxoide tetánico aislado. En los niños de 7 años o mayores, se prefiere Td antes que el toxoide aislado.

§Si sólo se han recibido tres dosis de toxoide líquido, se debe administrar una cuarta dosis, a ser posible de toxoide adsorbido.

‖Sí, cuando hayan pasado más de 10 años desde la última dosis.

¶Sí, si han pasado más de 5 años desde la última dosis. (Los refuerzos más frecuentes no son necesarios y pueden agravar los efectos secundarios.)

manifiesta exantemas localizados tras la primera y la segunda dosis, respectivamente, mientras que el 6% y el 1% tiene lesiones más generalizadas[48]. La transmisión del virus de la vacuna se ha descrito en raras ocasiones y sólo a partir de personas con exantema. No existen pruebas de que la vacunación aumente el riesgo de zóster. De hecho, la incidencia del zóster tras la vacunación parece menor de la que cabría esperar tras la infección natural. La vacuna está contraindicada en caso de hipersensibilidad de tipo anafiláctico frente a componentes de la vacuna, como neomicina y gelatina, y en la mayoría de las personas con deficiencias de la inmunidad celular[48]. Los datos disponibles sobre la seguridad y eficacia de la vacuna de la varicela en los niños infectados por el VIH sin inmunodepresión grave indican que la vacuna es inmunógena y tiene un perfil de seguridad aceptable[215]. Los niños infectados por el VIH asintomáticos y no inmunodeprimidos deben recibir dos dosis de la vacuna de la varicela, la primera de ellas a los 12-15 meses de edad o después, dejando un intervalo de tres meses entre las dosis[48,216]. Antiguamente, los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en remisión podían ser candidatos a recibir la vacuna en un protocolo de nuevos fármacos en investigación, pero dicho protocolo se ha interrumpido. Las mujeres gestantes no deben ser vacunadas y las mujeres en general deben recibir el consejo de no quedarse embarazadas durante el mes siguiente a la vacunación[48].

La vacuna de la varicela es más termolábil que otras vacunas. Debe ser almacenada congelada a una temperatura media de -15 °C o inferior.

Vacuna de la fiebre amarilla

La vacuna contra la fiebre amarilla es un preparado de virus vivos atenuados que resulta muy eficaz para inducir protección en los receptores[217]. Está indicada en los viajeros que visitan áreas endémicas de fiebre amarilla y puede ser exigida para entrar en algunos países. Sólo se necesita una dosis de vacuna que se administra por vía subcutánea. Se recomiendan refuerzos cada diez años, aunque no se ha determinado de forma concluyente que sean necesarios. Se producen reacciones locales o sistémicas leves en el 2-5% de los receptores a los 5-10 días de la vacunación; son raras las reacciones más graves, como encefalitis y encefalopatía. Parece que los niños menores de cuatro meses son los que tienen el riesgo más alto de presentar reacciones neurotrópicas graves y la vacuna está contraindicada en este grupo de edad. Otras contraindicaciones son la hipersensibilidad anafiláctica al huevo y la inmunodepresión. Si es posible, se debe retrasar la vacunación de los lactantes hasta los nueve meses de edad. La gestación no se considera una contraindicación absoluta. Sin embargo, se recomienda retrasar la vacunación hasta que la gestación llegue a término, si es posible. Recientemente se ha descrito un nuevo efecto secundario grave, un proceso viscerotrópico en personas que habían recibido la primera dosis de la vacuna, y en concreto los adultos de mayor edad. Se caracteriza por insuficiencia multiorgánica. Sus manifestaciones clínicas comprenden fiebre, hipotensión, insuficiencia respiratoria, hepatopatía, insuficiencia renal, trombocitopenia y otras manifestaciones, y su incidencia en Estados Unidos se estima en 1 por cada 400.000 dosis distribuidas[217].

Vacuna contra el zóster

La vacuna contra el zóster está diseñada para reforzar la inmunidad frente al virus varicela-zóster en personas previamente infectadas por el virus para prevenir el herpes al inhibir la reactivación del virus desde los ganglios nerviosos dorsales o para mermar la carga sanitaria del herpes, en caso de que se produjese[218]. La vacuna es un preparado liofilizado de una cepa Oka-Merck, con una potencia diferente de la vacuna de la varicela. La potencia mínima de la vacuna del zóster (4,29 $\log_{10}$ UFP por dosis) es aproximadamente 14 veces mayor que la de la vacuna de la varicela y similar a la del componente de la varicela de la triple vírica con varicela (3,993 $\log_{10}$ UFP por dosis)[48,213]. En un estudio de la vacuna en adultos de 60 años o más y un antecedente de varicela, una sola dosis de la vacuna era eficaz en el 51% de los casos para disminuir la incidencia del zóster, con una eficacia del 61% para reducir la carga global de la enfermedad por herpes, y con una eficacia del 67% para disminuir la incidencia de neuralgia posherpética (NPH) en la cohorte vacunada. De las personas que en realidad desarrollaban zóster, la NPH se reducía en un 39% en los vacunados, comparado con los placebos que tenían herpes. La eficacia en la prevención del zóster tendía a disminuir con la edad, logrando la máxima eficacia en las personas de 60-69 años. En las personas de 80 años o más, la tasa de eficacia era positiva, pero el IC del 95% se solapaba a 0, con lo que la eficacia no era estadísticamente significativa.

Las reacciones en el lugar de inyección son más frecuentes en los vacunados que en los receptores de placebo (48,3% frente al 16,6%). La mayoría se resuelve en 4 días. En el 0,1% de los vacunados apareció un exantema de tipo variceloso, frente al 0,04% de los receptores de placebo. La tasa de efectos adversos fue del 1,9% en los vacunados frente al 1,3% en los que recibieron placebo, una diferencia que era significativa. Sin embargo, no se observó ningún patrón clínico concreto que pudiera implicar a la vacuna con determinados incidentes adversos. La vacuna para el zóster está indicada para la vacunación sistemática de las personas de 60 años o más sin contraindicaciones. Las personas con antecedentes de zóster pueden vacunarse. La vacuna está contraindicada en las personas con alergia a alguno de los componentes de la vacuna y en las personas con inmunodeficiencia primaria o adquirida.

PREPARADOS DE INMUNOGLOBULINAS

La inmunización pasiva puede proporcionarse con anticuerpos formados de antemano en varios tipos de productos utilizados para tratar a personas con inmunodeficiencias primarias, y en menor medida secundarias, y para prevenir o, con menos frecuencia, para tratar ciertas enfermedades infecciosas. La elección se realiza en parte según los tipos de productos disponibles, el tipo de anticuerpo deseado, la vía de administración y el estado o las enfermedades que van a tratarse. Los productos empleados consisten en 1) inmunoglobulina administrada por vía intramuscular; 2) preparados de inmunoglobulinas específicas o hiperinmunes administrados por vía intramuscular; 3) IGIV; 4) inmunoglobulina específica (hiperinmune) administrada por vía intravenosa; 5) anticuerpos de origen animal; 6) anticuerpos monoclonales, y 7) inmunoglobulina subcutánea (humana), aprobada para el tratamiento de pacientes con inmunodeficiencias primarias (v. tabla 320-3). Las indicaciones para la administración de preparados de inmunoglobulinas, aparte de las relevantes para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, no se incluyen en este capítulo.

Inmunoglobulina intramuscular

La inmunoglobulina intramuscular se prepara a partir de plasma humano de adultos mediante un procedimiento de fraccionamiento con alcohol (v. cap. 6). La inmunoglobulina consta principalmente de IgG y cantidades muy pequeñas de IgA e IgM, es estéril y no se conoce que transmita ningún microorganismo infeccioso, como virus hepatotrópicos y el VIH. La inmunoglobulina es una solución proteica concentrada que contiene anticuerpos específicos que reflejan la exposición a la enfermedad infecciosa y la experiencia inmunitaria de las personas a partir de las cuales se obtuvo el plasma para preparar la inmunoglobulina. Para incluir inmunoglobulinas de personas con un espectro amplio de anticuerpos se utilizan más de 1.000 y hasta 60.000 donantes por cada lote. En cada donante se detecta selectivamente la presencia de marcadores para una serie de virus para minimizar el potencial de transmisión de la infección. La inmunoglobulina está autorizada y se recomienda para su administración en la profundidad de masas musculares grandes como la región glútea o en la cara anterior del muslo de un niño. La administración intravenosa de inmunoglobulina humana está contraindicada.

Indicaciones para el uso de inmunoglobulinas intramusculares. Las tres indicaciones para el uso de inmunoglobulinas son la terapia sustitutiva para los trastornos con déficit de anticuerpos y para la profilaxis contra el virus de la hepatitis A y del sarampión[34,91,123,219].

Terapia sustitutiva para los trastornos con déficit de anticuerpos. En la mayoría de los pacientes, la inmunoglobulina intramuscular ha sido reemplazada por IGIV o inmunoglobulina administrada por vía subcutánea, ya que la IGIV logra concentraciones de inmunoglobulina plasmáticas más altas y se pueden lograr títulos mayores con mínimas molestias.

Profilaxis de la hepatitis A. En las personas de 12 meses a 40 años se prefiere la inmunización de la hepatitis A a las inmunoglobulinas para

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la profilaxis posterior a la exposición (PPE) contra la infecciones por el virus de la hepatitis A y para la protección de las personas que viajan a áreas en las que la hepatitis A es endémica[219]. En los menores de 12 meses y en los adultos de más de 40 años, en los individuos inmunodeprimidos de cualquier edad y en los pacientes con hepatopatía crónica se prefiere la inmunoglobulina a la inmunización de la hepatitis A. La inmunoglobulina es eficaz para prevenir la hepatitis A cuando se administra en los 14 días posteriores a la exposición (una dosis de 0,02 ml/kg) o cuando se administra antes de la exposición en cantidades mayores (dosis de 0,02 ml/kg para viajes de 1-2 meses, 0,06 ml/kg cada 5 meses para viajes más largos).

Profilaxis del sarampión. La inmunización frente al sarampión es el método óptimo para lograr protección contra este virus. La inmunoglobulina administrada a personas expuestas y vulnerables al sarampión lo prevendrá o modificará si se administra en los 6 días posteriores a la exposición (una dosis de 0,25 ml/kg en personas inmunocompetentes y 0,5 ml/kg para huéspedes inmunodeprimidos hasta un máximo de 15 ml)[34,123].

Preparados de inmunoglobulinas intramusculares específicas. El término *globulina hiperinmune* se emplea para referirse a un grupo de productos conocidos como inmunoglobulinas específicas. Estos productos difieren de otros preparados en la selección de los donantes que han sido inmunizados o a los que se han administrado refuerzos de la vacunación, y a menudo en el número de donantes a partir de los que se obtiene el plasma que está incluido en el producto. Se seleccionan los donantes con títulos altos conocidos del anticuerpo deseado. Los compuestos de inmunoglobulinas específicas se preparan según el mismo procedimiento que para el resto de preparados de inmunoglobulinas. Los productos de esta categoría son IGHB, IGR, IGT y la inmunoglobulina de investigación IGVZ.

Inmunoglobulina de la hepatitis B. La IGHB se prepara a partir de plasma preseleccionado en función de una concentración alta de anticuerpos frente a HBsAg. En Estados Unidos, la IGHB tiene una concentración de estos anticuerpos superior a 1:100.000 mediante radioinmunoanálisis[96,99]. Se recomienda para su uso posterior a la exposición en sujetos vulnerables que hayan estado expuestos a parejas sexuales con una infección conocida por el virus de la hepatitis B o que hayan estado expuestos a sangre con HBsAg por vía percutánea o mucosa. La dosis es de 0,06 ml/kg administrada inmediatamente en el caso de los contactos sexuales o por exposición percutánea. Se debe empezar la vacuna de la hepatitis B de forma simultánea en los que no han sido vacunados con anterioridad. Por otro lado, se puede administrar una segunda dosis de IGHB un mes después en las personas en las que no está indicada la vacunación. En todas las mujeres embarazadas se debe comprobar el estado de HBsAg circulante. La IGHB se recomienda en los neonatos de mujeres positivas para HBsAg. Se debe administrar una dosis de 0,5 ml lo antes posible, en el plazo de 12 horas desde el parto, junto con una dosis de la vacuna. Están indicadas dosis adicionales de vacuna al mes y a los 6 meses. El único efecto adverso conocido es una molestia en el lugar de la inyección. No hay precauciones ni contraindicaciones conocidas[96,97].

Inmunoglobulina antirrábica. La IGR es una globulina hiperinmune elaborada a partir de personas vacunadas frente a la rabia que tienen concentraciones elevadas de anticuerpos contra la enfermedad[186]. Está diseñada para el tratamiento de los pacientes que se han expuesto a animales con rabia. La IGR siempre se debe usar combinada con la vacuna de la rabia en personas no vacunadas con anterioridad. Sin embargo, cuando hayan transcurrido más de ocho días desde la primera dosis de vacuna, la IGR resultará innecesaria porque ya habrá empezado a producirse probablemente una respuesta de anticuerpos activos. La experiencia disponible hasta la fecha indica que la administración de un ciclo completo de vacuna de cultivo de células diploides humanas o la de cultivo de células embrionarias de pollo purificadas con inmunoglobulina antirrábica tiene una eficacia del 100% para prevenir el desarrollo de la rabia tras la exposición a un animal infectado. Se debe infiltrar la mayor parte posible de la dosis de 20 UI/kg dentro y alrededor de la herida. El resto de IGR se debe administrar por vía intramuscular en una zona distinta de donde se haya administrado la vacuna. Los efectos adversos consisten en molestias locales mínimas y no existen contraindicaciones conocidas[186].

Inmunoglobulina antitetánica. La IGT es una globulina hiperinmune indicada en el tratamiento de las heridas con riesgo de tétanos en sujetos sin antecedentes de inmunización[79,80,163]. La dosis habitual es de 250 unidades por vía intramuscular, aunque algunos grupos recomiendan dosis de hasta 500 unidades. Las reacciones locales son raras y no existen contraindicaciones conocidas. Cuando se utiliza, se debe administrar de forma simultánea, aunque en un sitio diferente, a los toxoides de tétanos y difteria combinados. Posteriormente se debería completar la vacunación primaria frente al tétanos y la difteria con el calendario habitual. En la tabla 320-4 se resumen las recomendaciones del ACIP respecto a la profilaxis posterior a la exposición al tétanos[79]. También se puede emplear una dosis alta de IGT (3.000-6.000 unidades) para el desbridamiento y la limpieza de las heridas, junto con antibióticos y medidas sintomáticas en el tratamiento del tétanos.

Inmunoglobulina contra el virus varicela-zóster. La IGVZ es un preparado de inmunoglobulina humana purificada que se elabora seleccionando sueros con concentraciones altas de anticuerpos frente a la varicela-zóster[48]. La IGVZ que se utiliza en Estados Unidos es VariZIG, disponible bajo el protocolo *Investigational New Drug,* y puede solicitarse llamando al teléfono de 24 horas de FFF Enterprises (800-843-7477). La decisión de administrar VariZIG depende de estos factores: 1) probabilidad de que la persona expuesta carezca de pruebas de inmunidad a la varicela; 2) probabilidad de que una exposición concreta a la varicela o al zóster acabe en infección, y 3) probabilidad de que las complicaciones de la varicela se desarrollen si la persona se infecta. La administración de VariZIG abarca a los recién nacidos cuyas madres adquieren la varicela entre los 5 días y las 48 horas previas al parto. La vacuna debe administrarse en las 96 horas posteriores a la exposición, pero lo ideal es que se haga lo antes posible después de la exposición. La vacuna se administra por vía intramuscular con una dosis recomendada de 125 unidades por cada 10 kg de peso, hasta 625 unidades (esto es, cinco viales). Es posible que el producto no prevenga la infección; sin embargo, en caso de que se produzca, ésta suele ser subclínica o leve. Cualquier persona a la que se administre VariZIG para prevenir la varicela debe recibir posteriormente la vacuna de la varicela apropiada para su edad, siempre y cuando la vacuna no esté contraindicada. La vacuna debería retrasarse hasta 5 meses después de la administración de VariZIG para garantizar una respuesta óptima; no es necesaria si el paciente desarrolla varicela tras la administración de VariZIG. Las reacciones locales son raras y no hay contraindicaciones conocidas[48]. Sigue habiendo episodios de administración inadvertida de vacuna de la varicela a mujeres embarazadas en las que esté indicada la IGVZ a pesar del reconocimiento del problema de confusión del producto, y estos casos deberían comunicarse (http://www.merckpregnancyregistries.com). Los proveedores y el resto del personal implicado en la administración del producto deberían adoptar pasos para que no se produjesen estos episodios de confusión.

Inmunoglobulinas intravenosas

La IGIV se elabora a partir del plasma de personas adultas empleando los métodos diseñados para preparar un producto para su uso intravenoso. El número de donantes oscila entre 15.000 y 60.000. La IGIV consta de más de un 95% de inmunoglobulina y cantidades mínimas de IgA e IgM. La FDA especifica que todos los preparados de IGIV deben tener una concentración mínima de anticuerpos frente al virus del sarampión, *Corynebacterium diphtheriae,* virus de la poliomielitis y de la hepatitis B. Las concentraciones de anticuerpos contra otros patógenos son sumamente variables entre los diferentes productos. No todos los productos de IGIV han sido aprobados o están en estudio para todas las indicaciones autorizadas por la FDA.

Indicaciones para el uso de inmunoglobulinas intravenosas

La IGIV se formuló inicialmente para su uso i.v en pacientes con inmunodeficiencias primarias; les permite recibir una cantidad de inmunoglobulina suficiente a intervalos regulares para lograr protección frente a ciertas infecciones. La administración de IGIV da lugar a una elevación inmediata en el título total de inmunoglobulina y de anticuerpos específicos. La IGIV está aprobada por la FDA para

seis situaciones: 1) inmunodeficiencia primaria, 2) enfermedad de Kawasaki, 3) trombocitopenia inmunitaria, 4) infección pediátrica por el VIH, 5) inmunodeficiencia secundaria en la leucemia linfocítica crónica, y 6) prevención de la enfermedad injerto contra huésped e infección en adultos sometidos a trasplante de células hematopoyéticas. Los productos de IGIV también se usan para muchas otras situaciones, aunque no se dispone de estudios controlados sobre la eficacia en todos los casos.

Inmunoglobulinas específicas para uso intravenoso

Hay tres inmunoglobulinas específicas derivadas del plasma para administración intravenosa para la profilaxis o la terapia de las enfermedades infecciosas: IGIV para citomegalovirus (CMV), IGIV para el botulismo (para el infantil) e inmunoglobulina para la vacuna. También hay un preparado de anticuerpos monoclonales de ratón humanizado para uso intramuscular para prevenir el virus respiratorio sincitial (VRS) (v. más adelante).

La IGIV del CMV está indicada para la profilaxis de la enfermedad en los receptores de trasplantes de órganos seronegativos. Su utilización para la profilaxis de la enfermedad por CMV varía según el centro de trasplante. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de CMV entre los receptores de trasplante están el tipo de órgano, el tratamiento inmunosupresor y el estado de CMV del donante y el receptor. Los receptores de trasplantes con seronegatividad al CMV que reciben un órgano de un donante seropositivo para éste son los que están sometidos al riesgo más alto para enfermedad por CMV y por lo general reciben cierta forma de profilaxis contra esta infección.

La IGIV para el botulismo para uso en seres humanos (Baby-BIG) es una antitoxina derivada de seres humanos autorizada por la FDA para el tratamiento del botulismo del lactante provocado por *Clostridium botulinum* de tipo A o tipo B. La vacuna Baby-BIG se elabora y se distribuye por el California Department of Public Health (número de teléfono de 24 horas: 510-231-7600; http://www.infantbotulism.org). Se ha demostrado que la Baby-BIG disminuye notablemente el número de días de ventilación mecánica, el de días de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y la estancia hospitalaria global[220]. Existe una antitoxina equina para su uso en adultos con botulismo, pero *no* se usa en los lactantes.

Inmunoglobulina contra el virus vacuna

La inmunoglobulina contra el virus vacuna (IGV) es una globulina hiperinmune para uso intramuscular en el tratamiento de ciertas complicaciones de la vacunación frente a este virus. La IGV está indicada para el tratamiento de los casos graves de inoculación inadvertida, eczema de la vacunación, vacuna generalizada grave y vacuna progresiva. La IGV debe considerarse en los pacientes con complicaciones oculares graves, aparte de la queratitis aislada. No se recomienda para el tratamiento de la encefalitis o la encefalomielitis posvacuna; para la miopericarditis que aparece tras la vacuna de la viruela; en los casos leves de vacuna generalizada; el eritema multiforme, o la queratitis por vacuna aislada. Un preparado de IGV apto para su uso i.v. (IGIV-IGV) ha sido aprobado por la FDA. Todos los preparados de IGV están disponibles actualmente únicamente bajo los protocolos *Investigational New Drug* a través de los CDC (http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox) y el Departamento de Defensa estadounidense[197].

Inmunoglobulina contra el virus respiratorio sincitial y palivizumab

En EE.UU. se comercializa un producto para su administración a lactantes y niños con un riesgo elevado de contraer una enfermedad grave por el virus respiratorio sincitial (VRS); los grupos de alto riesgo son los lactantes y niños de menos de 24 meses con neumopatías crónicas o antecedentes de parto prematuro (35 semanas de gestación o menos). La inmunoglobulina intravenosa frente al virus respiratorio sincitial (IGIV-VRS), una globulina hiperinmune para administración intravenosa, ya ha dejado de producirse en Estados Unidos[221]. El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la proteína F del VRS y se fabrica con tecnología de ADN recombinante. La dosis recomendada es de 15 mg/kg por vía intramuscular una vez al mes durante la temporada del VRS. Se ha demostrado que el palivizumab es eficaz para reducir la hospitalización por VRS[222]. No se han descrito efectos secundarios importantes con este fármaco ni tampoco alteraciones de la respuesta inmunitaria frente a las vacunas de virus vivos. La AAP ha recomendado que, dado el elevado coste de estas intervenciones, su uso se debe limitar a los lactantes y niños con el máximo riesgo de sufrir una infección grave por VRS. Estas recomendaciones para el uso en lactantes prematuros se basan en la edad gestacional y la cronológica en el momento de empezar la temporada del virus[223-225].

Reacciones adversas a los preparados de inmunoglobulinas

Los efectos adversos más frecuentes de las inmunoglobulinas administradas por vía intramuscular son dolor local en el lugar de la inyección y, con menos frecuencia, rubefacción, cefaleas, escalofríos y náuseas. Las reacciones graves son inusuales. Se han publicado casos de reacciones anafilácticas tras la administración repetida a personas con déficit de IgA[226]. Aparte de las reacciones anafilácticas previas, no hay contraindicaciones conocidas para usar el producto. La inmunoglobulina inhibe la respuesta a ciertas vacunas de virus vivos (p. ej., sarampión y rubéola) durante 3-9 meses, dependiendo de la dosis administrada[227].

Las reacciones adversas tras la administración intravenosa de inmunoglobulina son frecuentes y consisten en reacciones sistémicas menores, reacciones pirógenas (fiebre alta y síntomas sistémicos), manifestaciones vasomotoras y cardiovasculares (cambios en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca) y reacciones graves pero infrecuentes (meningitis aséptica, insuficiencia renal aguda, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia). Las reacciones graves a la IGIV son inusuales, pero hasta en el 20% de las infusiones se han mencionado efectos adversos leves. Las secciones «Reacciones adversas» de los prospectos de cada producto detallan estas manifestaciones.

La administración simultánea de inmunoglobulina con la vacuna de la hepatitis A puede dar lugar a una disminución del título final de anticuerpos contra la hepatitis A logrado, pero no influye en la seroconversión y en la supuesta protección[91].

La hepatitis C se ha transmitido por la IGIV en Europa y Estados Unidos y por la inmunoglobulina Rh intravenosa en Irlanda[228-230]. Se ha detectado ARN del virus de la hepatitis C mediante la reacción en cadena de la polimerasa en varios preparados de inmunoglobulinas[231], pero no está clara la relevancia de este hallazgo; la enfermedad no se ha asociado a productos aparte de los ya señalados. En respuesta a estos hallazgos se han modificado los procedimientos de fabricación para añadir nuevos pasos de inactivación viral[232].

INMUNOGLOBULINA SUBCUTÁNEA

La administración subcutánea de inmunoglobulina mediante bombas impulsadas por una batería ha demostrado su eficacia y seguridad en adultos y niños con inmunodeficiencias primarias. Dosis menores administradas con más frecuencia (esto es, semanalmente), consiguen concentraciones de inmunoglobulina más uniformes a lo largo del tiempo. Las reacciones sistémicas son menos frecuentes que con la terapia intravenosa y a algunos pacientes y progenitores se les puede enseñar cómo funciona la infusión para realizarla en el domicilio. Los efectos adversos más frecuentes de la administración subcutánea de inmunoglobulina son las reacciones en el lugar de inyección, como tumefacción local, enrojecimiento, prurito, molestias, induración y calor local. Sólo hay un producto autorizado en Estados Unidos para su uso subcutáneo. No hay datos relativos a la administración de inmunoglobulina por vía subcutánea para procesos que requieran una terapia con dosis altas de inmunoglobulinas.

Inmunoglobulina Rh

La IG Rh es una globulina hiperinmune preparada para su uso en mujeres Rh negativas que acaban de dar a luz un niño Rh positivo o han tenido un aborto de un feto Rh positivo. Cuando se administra a las 24 horas del parto o aborto, resulta muy eficaz para prevenir la sensibilización de la madre frente a los hematíes Rh positivos que pueden aparecer en un embarazo futuro. La administración adecuada de IG Rh ha reducido la aparición de enfermedad hemolítica Rh en los recién nacidos de EE.UU. hasta niveles muy bajos. Para conseguir descensos aún más importantes se tendrá que realizar una administración más cuidadosa de este producto tras el aborto o el parto en todas las mujeres en las que puede estar indicado. No existen prácticamente efectos adversos de este producto ni se conocen contraindicaciones[233].

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Uso de las vacunas

SISTEMÁTICO

Niños

El calendario recomendado de administración de vacunas a lactantes, niños y adolescentes se recoge en las figuras 320-1 y 320-2[62]. En la tabla 320-5 se muestran los regímenes de actualización para niños de 4 meses a 6 años y de 7 a 18 años y adolescentes. Se recomienda que todos los niños y adolescentes reciban las vacunas enumeradas en la tabla, a menos que haya contraindicaciones médicas[62]. Se recomiendan cinco dosis de DTPa y cuatro dosis de vacunas que contengan poliomielitis. La quinta dosis de DTPa y la cuarta de poliomielitis se recomiendan a

Calendario vacunal recomendado para personas de 7-18 años de edad, Estados Unidos, 2009

Vacuna ▼ Edad ▶	7–10 años	11–12 años	13–18 años
Tétanos, difteria, tos ferina[1]	*Nota 1*	Tdap	Tdap
Virus del papiloma humano[2]	*Nota 2*	VPH (3 dosis)	Serie VPH
Meningocócica[3]	MCV4	MCV4	MCV4
Gripe[4]	VIT (anual)		
Neumocócica[5]	PPSV		
Hepatitis A[6]	Serie HepA		
Hepatitis B[7]	Serie HepB		
Poliovirus inactivado[8]	Serie VPI		
Sarampión, parotiditis, rubéola[9]	Serie triple vírica		
Varicela[10]	Serie varicela		

Intervalo de edades recomendado para la vacunación

Vacunación de actualización

Determinados grupos de alto riesgo

En este calendario se incluyen las edades recomendadas para la administración rutinaria de las vacunas infantiles aprobadas en la actualidad, con fecha 1 de diciembre de 2008, para niños de 7-18 años de edad. Las dosis que no se administren en la edad recomendada deberán administrarse en una visita posterior, cuando estén indicadas y sea posible. Las vacunas combinadas aprobadas pueden administrarse siempre que sus componentes estén indicados y ninguno esté contraindicado, y cuando hayan sido aprobadas por la Food and Drug Administration para el uso en esta serie. El personal sanitario deberá consultar la información correspondiente del Advisory Committee on Immunization Practices para conocer las recomendaciones detalladas, así como las situaciones de alto riesgo: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm. Los episodios adversos clínicamente relevantes que aparezcan después de la vacunación deben notificarse al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Las normas del procedimiento de obtención y cumplimentación de un formulario VAERS pueden consultarse en http://vaers.hhs.gov o por teléfono en el 800-822-7967.

1. **Toxoides del tétanos y la difteria y vacuna de la tos ferina acelular (Tdap) *(edad mínima: 10 años para BOOSTRIX® y 11 años para ADACEL®).***
   - Administrar a la edad de 11-12 años en aquellos que hayan completado la vacunación con DTP/DTPa en la infancia y no hayan recibido una dosis de refuerzo de toxoide tetánico y diftérico (Td).
   - Las personas de 13-18 años que no hayan recibido la Tdap deberían recibir una dosis.
   - Se aconseja que transcurra un mínimo de 5 años desde la última dosis de Td cuando se utilice Tdap como dosis de refuerzo; sin embargo, puede acortarse el intervalo si se necesita inmunidad frente a la tos ferina.
2. **Vacuna para el virus del papiloma humano (VPH) *(edad mínima: 9 años).***
   - Administrar la primera dosis a las niñas de 11-12 años.
   - Administrar la segunda dosis 2 meses después de la primera y la tercera dosis a los 6 meses de la primera (al menos 24 semanas después de la primera dosis).
   - Administrar la serie a las mujeres de 13-18 años si no se han vacunado con anterioridad.
3. **Vacuna conjugada contra el meningococo *(MCV).***
   - Administrar a la edad de 11-12 años, o a la edad de 13-18 años si no se ha vacunado previamente.
   - Administrar a los estudiantes universitarios de primer año que viven en las residencias de estudiantes si no se han vacunado con anterioridad.
   - La MCV se recomienda a los niños de 2-10 años con déficit de un componente final del complemento, asplenia anatómica o funcional y en ciertos grupos de alto riesgo. V. *MMWR* 2005; 54(No. RR-7).
   - Las personas que reciben MPSV con 5 o más años de anterioridad y permanecen en riesgo de enfermedad meningocócica deben revacunarse con VCM.
4. **Vacuna antigripal.**
   - Administrar anualmente a niños de 6 meses a 18 años.
   - En personas sanas no embarazadas (esto es, aquellas que no padecen trastornos médicos subyacentes que les predispongan a complicaciones de la gripe) de 2 a 49 años, puede usarse VIVA o VIT.
   - Administrar dos dosis (separadas al menos 4 semanas) a los niños menores de 9 años que están recibiendo la vacuna de la gripe por primera vez o que fueron vacunados por primera vez durante la temporada de gripe previa pero sólo recibieron 1 dosis.
5. **Vacuna de polisacáridos neumocócicos (PPSV).**
   - Administrar a los niños con ciertas enfermedades subyacentes (v. *MMWR* 1997; 46[No. RR-8]), incluidos los implantes cocleares. Una revacunación simple debería administrarse a los niños con asplenia anatómica o funcional u otra afección de inmunodepresión al cabo de 5 años.
6. **Vacuna de la hepatitis A (HepA).**
   - Administrar 2 dosis separadas al menos 6 meses.
   - La HepA se recomienda en los niños de más de 1 año de vida que viven en áreas en donde los programas de vacunación están dirigidos a niños mayores o con un riesgo alto de infección. V. *MMWR* 2006; 55(No. RR-7).
7. **Vacuna de la hepatitis B (HepB).**
   - Administrar una serie de 3 dosis a aquellos que no hayan sido vacunados con anterioridad.
   - Está autorizada una serie de 2 dosis (separadas al menos 4 meses) de formulación del adulto Recombivax HB para niños de 11 a 15 años.
8. **Vacuna del virus de la poliomielitis inactivado (VPI).**
   - En niños que recibieron una serie de VPI o de virus de la poliomielitis oral (VPO) no se necesita una cuarta dosis si la tercera se administró a la edad de 4 años o en adelante.
   - Si la VPO y la VPI se administraron como parte de una serie, debe administrarse un total de 4 dosis, independientemente de la edad actual del niño.
9. **Vacuna del sarampión, parotiditis y rubéola (triple vírica).**
   - Si no se ha vacunado previamente, administrar 2 dosis o la segunda dosis para aquellos que hayan recibido sólo una, con una separación de al menos 28 días entre las dosis.
10. **Vacuna de la varicela.**
    - En personas de 7-18 años sin pruebas de inmunidad (v. *MMWR* 2007; 56[No.RR-4]), administrar 2 dosis si no se ha vacunado previamente o la segunda dosis si sólo han recibido una.
    - En personas de 7-12 años, el intervalo mínimo entre las dosis es de 3 meses. Sin embargo, si la segunda se administró al menos 28 días después de la primera, puede aceptarse como válido.
    - En personas de 13 años en adelante, el intervalo mínimo entre las dosis es de 28 días.

Figura 320-2 Calendario vacunal recomendado para personas de 7-18 años de edad, Estados Unidos, 2009. *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades:http://www.cdc.gov/vaccines/.)*

los 4-6 años de edad[62]. Los refuerzos de Tdap se deben administrar a los 11-12 años y los de Td cada diez años posteriormente[80,163]. La administración de una sola dosis de vacuna triple vírica a los 12-15 meses de edad o después consigue una inmunidad duradera, probablemente de por vida, en más del 95% de los receptores. La segunda dosis de triple vírica a los 4-6 años de edad debería aportar inmunidad en la mayor parte de los niños que no quedaron protegidos por la primera dosis[34,123]. No hay contraindicaciones para administrar al mismo tiempo las vacunas DTPa, triple vírica, Hib, de la hepatitis B, la poliomielitis, conjugada antineumocócica, del rotavirus, la hepatitis A y de la varicela y cualquiera de las restantes vacunas. Aunque no se han evaluado todos los posibles protocolos de administración simultánea, la experiencia sugiere que la administración simultánea de la mayoría de las vacunas no incrementa la frecuencia de reacciones ni interfiere en las respuestas inmunitarias[1,2,234,235]. El estrés de los lactantes, medido en función del cortisol sérico, no aumenta cuando se administra una segunda inyección simultáneamente con la primera[235a,235b]. La vacuna Hib se administra en dos (PRP-OMP) o tres (HbOC, PRP-T) dosis durante el primer año de vida, seguidas de una dosis de refuerzo a los 12-15 meses[62]. La vacuna de la hepatitis B se puede administrar en el momento del nacimiento y se debe completar la serie de tres dosis antes de los 18 meses de edad. Es posible administrarla de forma simultánea con las demás vacunas infantiles[96]. Las vacunas combinadas que contienen la de la hepatitis B no están autorizadas para su uso antes de las 6 semanas de vida. La vacuna conjugada antineumocócica se debe administrar en una serie de cuatro dosis, de las cuales las tres primeras se aplican a los 2, 4 y 6 meses de edad y la cuarta a los 12-15 meses. Los niños deberían recibir de forma sistemática la vacuna de la varicela a los 12-18 meses de edad[48]. La vacuna anual contra la gripe está recomendada en los niños de 5 a 18 años[111]. Los niños menores de ocho años a los que se administra la antigripal por primera vez deben recibir dos dosis, separadas al menos cuatro semanas. Los niños entre 6 y 35 meses de edad deben recibir la mitad de la dosis (0,25 ml). Hay dos preparados de vacunas contra el rotavirus. La vacuna contra el rotavirus bovina debe administrarse en una serie de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, mientras que la vacuna humana atenuada debe administrarse en una serie de dos dosis a los 2 y 4 meses de edad. En ambas vacunas, la primera dosis debe administrarse entre las semanas 6 y 14 (máximo, 14 semanas y 6 días). La vacunación no debería iniciarse en los lactantes de 15 semanas y 0 días o más. La dosis final de la serie debería administrarse a los 8 meses y 0 días de vida. Todos los niños deben recibir dos dosis de la vacuna de la varicela, la primera a los 12-18 meses de edad y la segunda a los 4-6 años. La vacuna de la hepatitis A debe administrarse como una serie de dos dosis, con la primera a los 12-23 meses de edad y la segunda al menos 6 años más tarde. La edad mínima para la primera dosis es 6 meses de edad.

Adolescentes

Se ha establecido una consulta de medicina preventiva del adolescente a los 11-12 años de edad[62]. Este momento resulta adecuado para administrar 1) una dosis de refuerzo de Tdap a las personas que completaron la serie de vacunación DTP/DTPa de la infancia y no recibieron la dosis de refuerzo de Td; 2) la vacuna del VPH a las niñas de 11-18 años si no se han vacunado previamente (la vacuna está autorizada para mujeres de 9-26 años de edad); 3) la MCV4 a los 11-18 años de edad si no se han vacunado previamente; 4) la vacuna de la gripe anualmente a partir de los 18 años de edad; 5) una segunda dosis de triple vírica si no la habían recibido antes; 6) una dosis de vacuna de la varicela si el paciente es propenso; 7) la serie de vacunación de tres dosis de la hepatitis B si no se ha hecho previamente, y 8) la revisión de la vacunación de la poliomielitis. Otras inmunizaciones, como la vacuna contra el neumococo y la de la hepatitis A, se deben administrar en caso de estar indicadas.

Adultos

La inmunización sistemática de los adultos ha sido objeto de una atención creciente en estos últimos años desde que se reconoce la importante carga que suponen las enfermedades que se pueden prevenir con vacunas en este grupo de edad. Se han desarrollado dos calendarios de vacunación de los adultos desde el año 2002: uno centrado en las vacunas necesarias para cinco grupos de edad y el segundo basándose en 8 indicaciones médicas y de otro tipo (figs. 320-3 y 320-4). Todos los adultos deberían ser inmunes frente a la difteria y el tétanos y, si no están vacunados con anterioridad, deben recibir un ciclo de inmunización primaria (tres dosis de Td administradas en el momento 0, a las 4-8 semanas y a los 6-12 meses) con refuerzos cada 10 años[80,236].

TABLA 320-5 Puesta al día del calendario vacunal para las personas de 4 meses a 6 años que comienzan tarde o que van más de 1 mes por detrás; Estados Unidos, 2009

Vacuna	*Edad mínima para la dosis 1*	Intervalo mínimo entre las dosis			
		Dosis 1 a dosis 2	*Dosis 2 a dosis 3*	*Dosis 3 a dosis 4*	*Dosis 4 a dosis 5*
Puesta al día del calendario para personas de 4 meses a 6 años					
Hepatitis B[1]	Nacimiento	4 semanas	8 semanas (y al menos 16 semanas después de la primera dosis)		
Rotavirus[2]	6 semanas	4 semanas	4 semanas[2]		
Difteria, tétanos, tos ferina[3]	6 semanas	4 semanas	4 semanas	6 meses	6 meses[3]
Haemophilus influenzae de tipo b[4]	6 semanas	4 semanas si la primera dosis se administró antes de los 12 meses de edad 8 semanas (como dosis final) si la primera dosis se administró a los 12-14 meses No se necesitan más dosis si se administró la primera dosis a los 15 meses o en adelante	4 semanas[4] si la edad actual es inferior a 12 meses 8 semanas (como dosis final)[4] si la edad actual es de 12 meses o más y la segunda dosis se administró antes de los 15 meses de edad No se necesitan dosis adicionales si la dosis previa se administró a los 15 meses de edad o más	8 semanas (como dosis final); esta dosis sólo se necesita en niños de 12-59 meses que recibieron 3 dosis antes de los 12 meses de edad	
Neumocócica[5]	6 semanas	4 semanas si la primera dosis se administró a una edad inferior a los 12 meses 8 semanas (como dosis final para niños sanos) si la primera dosis se administró a una edad de 12 meses en adelante o si la edad actual es de 24-59 meses No se necesitan dosis adicionales en niños sanos si la primera dosis se administró a los 24 meses o en adelante	4 semanas si la edad actual es inferior a 12 meses 8 semanas (como dosis final en niños sanos) si la edad actual es de 12 meses de edad o más No se necesitan dosis adicionales en niños sanos si la dosis previa se administró a la edad de 24 meses o más	8 semanas (como dosis final); esta dosis sólo es necesaria en niños de 12-59 meses que recibieron 3 dosis antes de los 12 meses de edad o en los niños de alto riesgo que recibieron 3 dosis a cualquier edad	

(*Continúa*)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 320-5 Puesta al día del calendario vacunal para las personas de 4 meses a 6 años que comienzan tarde o que van más de 1 mes por detrás; Estados Unidos, 2009 *(cont.)*

Vacuna	*Edad mínima para la dosis 1*	Intervalo mínimo entre las dosis			
		Dosis 1 a dosis 2	*Dosis 2 a dosis 3*	*Dosis 3 a dosis 4*	*Dosis 4 a dosis 5*
Virus de la poliomielitis inactivado[6]	6 semanas	4 semanas	4 semanas	4 semanas[6]	
Sarampión, parotiditis, rubéola[7]	12 meses	4 semanas			
Varicela[8]	12 meses	3 meses			
Hepatitis A[9]	12 meses	6 meses			
Puesta al día del calendario en personas de 7-18 años					
Tétanos, difteria/ tétanos, difteria, tos ferina[10]	7 años[10]	4 semanas	4 semanas si la edad actual es menor de 12 meses 6 meses si la edad actual es de 12 meses o más	6 meses si la primera dosis se administró antes de los 12 meses de edad	
Virus del papiloma humano[11]	9 años	Se recomiendan los intervalos de dosificación de rutina[11]			
Hepatitis A[9]	12 meses	6 meses			
Hepatitis B[1]	Nacimiento	4 semanas	8 semanas (y al menos 16 semanas después de la primera dosis)		
Virus de la poliomielitis inactivado[6]	6 semanas	4 semanas	4 semanas	4 semanas[6]	
Sarampión, parotiditis, rubéola[7]	12 meses	4 semanas			
Varicela[8]	12 meses	3 meses si la persona es menor de 13 años 4 semanas si la persona tiene 13 años o más			

1. Vacuna de la hepatitis B (HepB).
   - Administrar una serie de tres dosis a aquellos que no hayan sido vacunados con anterioridad.
   - Está autorizada una serie de 2 dosis (separadas al menos 4 meses) de una formulación para adultos de Recombivax HB® para niños de 11-15 años.
2. Vacuna para el rotavirus (VR).
   - La edad máxima para la primera dosis es 14 semanas y 6 días. La vacunación no debe iniciarse en lactantes de 15 semanas o más (esto es, 15 semanas y 0 días o más de edad).
   - Administrar la dosis final de la serie a la edad de 8 meses y 0 días.
   - Si se administró Rotarix para la primera y la segunda dosis, no está indicada una tercera.
3. Toxoides de difteria y tétanos y vacuna de tos ferina acelular (DTPa).
   - La quinta dosis no es necesaria si se administró la cuarta dosis a los 4 años o más.
4. Vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib).
   - La vacuna Hib no suele recomendarse para personas de 5 años o más. No hay datos relativos a la eficacia sobre los cuales establecer una recomendación acerca del uso de la vacuna Hib para niños mayores y adultos. Sin embargo, los estudios sugieren una inmunogenicidad buena en personas con enfermedad drepanocítica, leucemia o infección por el VIH, o en aquéllos con esplenectomía; no está contraindicado administrar una dosis de la vacuna Hib a estas personas.
   - Si las dos primeras dosis fueron PRP-OMP (PedvaxHIB® o Comvax®), y se administraron antes de los 11 meses de edad, la tercera dosis (y final) debería administrarse a los 12-15 meses y al menos con una separación de 8 semanas tras la segunda dosis.
   - Si la primera dosis se administró a los 7-11 meses, administrar dos dosis separadas por 4 semanas y una dosis final a la edad de 12-15 meses.
5. Vacuna contra el neumococo.
   - Administrar una dosis de vacuna conjugada neumocócica (PCV) a todos los niños sanos de 24-59 meses de edad que no recibieron al menos 1 dosis de PCV en o después de los 12 meses de edad.
   - En los niños de 24-59 meses de edad con patología médica subyacente, administrar 1 dosis de PCV si recibieron 3 dosis con anterioridad.
   - Administrar vacuna de polisacáridos neumocócicos (PPSV) a los niños de 2 años o más con ciertos trastornos médicos subyacentes (v. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000;49 (RR-9), incluido el implante coclear, al menos 8 semanas después de la última dosis de PCV.
6. Vacuna del virus de la poliomielitis inactivada (VPI).
   - En niños que recibieron una serie completa de VPI o de virus de la poliomielitis oral (VPO), no se necesita una cuarta dosis si la tercera dosis se administró a los 4 años o más.
   - Si se administró la VPO o la VPI como parte de una serie, deben administrarse un total de 4 dosis, independientemente de la edad actual del niño.
7. Vacuna del sarampión, parotiditis y rubéola (triple vírica).
   - Administrar la segunda dosis a los 4-6 años de edad. Sin embargo, la segunda dosis puede administrarse antes de los 4 años, siempre que hayan transcurrido al menos 28 días desde la primera dosis.
   - Si no se ha vacunado con anterioridad, administrar 2 dosis con al menos una separación de 28 días entre las dosis.
8. Vacuna de la varicela.
   - Administrar la segunda dosis a la edad de 4-6 años. Sin embargo, ésta puede administrarse antes de los 4 años, siempre y cuando hayan transcurrido al menos 3 meses desde la primera dosis.
   - En personas de 12 meses-12 años, el intervalo mínimo entre las dosis es de 3 meses. Sin embargo, si la segunda dosis se administró al menos 28 días después de la primera dosis, puede aceptarse como válido.
   - En personas de 13 años o más, el intervalo mínimo entre las dosis es de 28 días.
9. Vacuna de la hepatitis A (HepA).
   - La HepA se recomienda en los niños mayores de 1 año que viven en áreas en las que los programas de vacunación van dirigidos a niños mayores o con un riesgo alto de infección. V. *MMWR* 2006;55(RR-7).
10. Vacuna de toxoide tetánico y diftérico (Td) y toxoides del tétanos y la difteria y vacuna de tos ferina acelular (Tdap).
    - Las dosis de DTPa se cuentan como parte de las series de Td/Tdap.
    - La Tdap debería sustituirse por una sola dosis de Td en la serie de puesta al día o como dosis de refuerzo en niños de 10-18 años; usar la Td para el resto de dosis.
11. Vacuna del virus del papiloma humano (VPH).
    - Administrar la serie a las mujeres de 13-18 años si no están vacunadas con anterioridad.
    - Usar los intervalos de dosificación recomendados para las series de puesta al día (esto es, la segunda y la tercera dosis deben administrarse a los 2 y 6 meses de la primera dosis). Sin embargo, el intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis es de 4 semanas. El intervalo mínimo entre la segunda y la tercera dosis es de 12 semanas, y la tercera dosis debe administrarse al menos 24 semanas después de la primera dosis.

De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades: http://www.cdc.gov/vaccines/.

Calendario vacunal recomendado para el adulto por vacunas y grupos de edad, 2009

Vacuna ▼ Grupo de edad ▶	19-26 años	27–49 años	50–59 años	60–64 años	≥ 65 años
Tétanos, difteria, tos ferina (Td/Tdap)[1,*]	Sustituir 1 dosis de Tdap por un refuerzo de Td; reforzar luego con Td cada 10 años				Refuerzos de Td cada 10 años
Virus del papiloma humano (VPH)[2]	3 dosis (mujeres)				
Varicela[3]	2 dosis				
Zóster[4]				1 dosis	
Sarampión, parotiditis, rubéola (triple vírica)	1 o 2 dosis		1 dose		
Gripe[6,*]			1 dosis anualmente		
Neumococo (polisacárido)[7,8]	1 o 2 dosis				1 dosis
Hepatitis A[9,*]	2 dosis				
Hepatitis B[10,*]	3 dosis				
Meningocócica[11,*]	1 o más dosis				

* Cubierto por el Vaccine Injury Compensation Program.

Para todas las personas de esta categoría que cumplen con los requisitos de edad y que carecen de pruebas de inmunidad (p. ej., falta de documentación de la vacunación o sin pruebas de infección previa)

Recomendadas si hay otros factores de riesgo (p. ej., basados en indicaciones médicas, laborales, del estilo de vida o de otra índole)

No recomendada

Figura 320-3 **Calendario vacunal recomendado para el adulto por vacunas y grupos de edad.** *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades:http://www.cdc.gov/vaccines/.)*

Una sola dosis de Tdap para adultos de 19-64 años de edad debería reemplazar a una de las dosis de refuerzo de Td. La vacuna para el VPH se recomienda a todas las mujeres de 11-26 años de edad que no hayan completado la serie de inmunización, que consta de tres dosis. La segunda dosis debería administrarse 2 meses después de la primera dosis, y la tercera a los 6 meses de la primera dosis. La FDA ha autorizado una vacuna tetravalente para el VPH y se está considerando una vacuna bivalente. La FDA está considerando la vacunación a las mujeres desde los 27 a los 46 años y a las adolescentes. Todos los adultos sin pruebas de inmunidad frente a la varicela deben recibir dos dosis de

B **Vacunas que podrían estar indicadas para los adultos según indicaciones médicas o de otra índole, 2009**

Indicación ▶ / Vacuna ▼	Embarazo	Situaciones de inmunodeficiencia (excluido el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH])[13]	Infección por VIH[3,12,13] recuento de linfocitos T CD4+ <200 células/µl	Infección por VIH[3,12,13] recuento de linfocitos T CD4+ ≥200 células/µl	Diabetes, cardiopatía, neumopatía crónica, alcoholismo crónico	Asplenia[12] (incluida la esplenectomía programada y los déficits de componentes finales del complemento)	Hepatopatía crónica	Insuficiencia renal, nefropatía terminal, receptor de hemodiálisis	Personal sanitario
Tétanos, difteria, tos ferina (Td/Tdap)[1,*]	Td	Sustituir 1 dosis de Tdap por un refuerzo de Td; reforzar luego con Td cada 10 años							
Virus del papiloma humano (VPH)[2]		3 dosis en mujeres a partir de los 26 años							
Varicela[3]	Contraindicada			2 dosis					
Zóster[4]	Contraindicada			1 dosis					
Sarampión, parotiditis, rubéola (triple vírica)[5,*]	Contraindicada			1 o 2 dosis					
Gripe[6,*]	1 dosis de VIT anualmente								1 dosis de VIT o VIVA anualmente
Neumococo (polisacárido)[7,8]		1 o 2 dosis							
Hepatitis A[9,*]	2 dosis								
Hepatitis B[10,*]	3 dosis								
Meningocócica[11,*]	1 o más dosis								

* Cubierto por Vaccine Injury Compensation Program.

Para todas las personas de esta categoría que cumplen con los requisitos de edad y que carecen de pruebas de inmunidad (p. ej., falta de documentación de la vacunación o sin pruebas de infección previa)

Recomendadas si hay otros factores de riesgo (p. ej., basados en indicaciones médicas, laborales, del estilo de vida o de otra índole)

No recomendada

Figura 320-4 **Vacunas que podrían estar indicadas para los adultos según indicaciones médicas o de otra índole.** *(De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades:http://www.cdc.gov/vaccines/.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vacuna contra esta infección con un solo antígeno si no se han vacunado con anterioridad o la segunda dosis si sólo han recibido una dosis, a menos que presenten alguna contraindicación médica. Se debe prestar una consideración especial a 1) los que tienen un contacto íntimo con personas con un riesgo alto de enfermedad grave (p. ej., personal sanitario y contactos familiares de personas con enfermedades inmunodeficientes) o 2) que están en riesgo de exposición o de transmisión (p. ej., profesores, empleados de guarderías, residentes y miembros del personal de entornos institucionales como correccionales, estudiantes universitarios, personal militar, adolescentes y adultos que viven con niños, mujeres no embarazadas en edad fértil y personas que viajan al extranjero). Las pruebas de inmunidad a la varicela en los adultos consisten en cualquiera de las siguientes[48]: 1) documentación de dos dosis de vacuna de la varicela, con al menos 4 semanas de separación; 2) nacimiento en Estados Unidos antes de 1980 (aunque el personal sanitario y las mujeres embarazadas nacidas antes de ese año no deberían considerarse como una prueba de inmunidad); 3) antecedentes de varicela basándose en el diagnóstico o la verificación de la varicela por parte de profesionales sanitarios (en los pacientes que refieren un antecedente o síntomas atípicos, un caso leve, o ambos, los profesionales sanitarios están obligados a buscar un nexo epidemiológico con un caso de varicela típica o con uno confirmado mediante laboratorio, o pruebas de confirmación de laboratorio si se realizaron en el momento de la enfermedad aguda); 4) antecedente de herpes zóster basado en el diagnóstico o la verificación por parte de un profesional sanitario, o 5) pruebas de laboratorio de inmunidad o confirmación de la enfermedad por laboratorio. Se recomienda una dosis única de vacuna contra el zóster en los adultos de 60 años o más, independientemente de que refieran un episodio previo de herpes zóster[218]. Las personas con trastornos médicos crónicos pueden vacunarse, a menos que su estado constituya una contraindicación. Todos los sujetos deben estar inmunizados frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola. A efectos prácticos, todas las personas nacidas antes de 1957 se consideran inmunes frente a estas tres enfermedades. El resto se debe vacunar con una o más dosis de la triple vírica, a menos que haya una contraindicación, que se demuestre que han recibido una o más dosis de la vacuna a partir de su primer año de vida, que han padecido el sarampión diagnosticado por un médico o que muestren pruebas de laboratorio de inmunidad. Se recomienda una dosis de triple vírica en las mujeres cuya historia de vacunación contra la rubéola no sea fiable o en las que no hay pruebas de laboratorio de inmunidad. En las mujeres en edad fértil, independientemente del año de su nacimiento, debe determinarse la inmunidad frente a la rubéola y se les debe asesorar acerca del síndrome de rubéola congénita. Las mujeres sin pruebas de inmunidad deben recibir la triple vírica hasta completar o finalizar el embarazo y antes del alta de la institución sanitaria. Los adultos nacidos antes de 1957 suelen considerarse inmunes a la parotiditis. Aquellos nacidos durante o después de ese año deben recibir una dosis de la triple vírica, a menos que presenten alguna contraindicación médica, antecedentes de parotiditis basados en el diagnóstico de un médico o pruebas de laboratorio de inmunidad. La vacuna de la gripe se recomienda de forma sistemática anualmente a los adultos de 50 años o más y a los adultos de cualquier edad que presenten indicaciones médicas especificadas, los profesionales sanitarios, los cuidadores de niños menores de 5 años, los ingresados en residencias para la tercera edad y otras centros de tratamiento crónico, en las personas con probabilidades de transmitir el virus de la gripe a personas de alto riesgo y a cualquiera que quiera disminuir su riesgo de adquirir la gripe. Las mujeres adultas y sanas menores de 50 años sin enfermedades médicas de alto riesgo que no están en contacto con personas con inmunodeficiencias graves en unidades de cuidados especiales pueden recibir la vacuna de la gripe con virus vivos atenuados (FluMist; MedImmune, Gaithersburg, Md) o inactivados. Otras personas deberían recibir la vacuna inactivada[111]. La vacuna de polisacáridos del neumococo se recomienda para su administración en pacientes ancianos y en los que presentan trastornos médicos específicos u otras indicaciones[172]. La vacuna para la hepatitis B se recomienda en las personas con indicaciones médicas, laborales o de conducta concretas en una serie de tres dosis a los 0, 1 y 6 meses. Si se usa la combinación de la vacuna de la hepatitis A con la de la hepatitis B (Twinrix), se administran tres dosis a los 0, 1 y 6 meses; como alternativa puede administrase una serie de cuatro dosis los días 0, 7 y 21-30 seguidas de una dosis de refuerzo a los 12 meses[91,96,97]. En los adultos sometidos a hemodiálisis o que padecen otros trastornos de inmunodeficiencia puede usarse una dosis de 40 µg/m (Recombivax HB) administrada según un régimen de tres dosis o dos dosis de 20 µg/m (Engerix-B) administrada simultáneamente en un régimen de cuatro dosis a los 0, 1, 2 y 6 meses[237]. La vacuna de la hepatitis A se administra a los adultos con indicaciones de conducta, laborales o de otra índole. Las formulaciones de la vacuna de un solo antígeno deben administrarse según un calendario de dos dosis a los 0 y los 6-12 meses (HAVRIX) o a los 0 y 6-18 meses (VAQTA)[91]. Si se utiliza la vacuna de la hepatitis A combinada con la de la hepatitis B (Twinrix), se administran tres dosis a los 0, 1 y 6 meses; otra alternativa es utilizar un calendario de cuatro dosis, administradas los días 0, 7 y 21-30 seguidas de una dosis de refuerzo a los 12 meses. La vacuna contra el meningococo se administra a adultos con indicaciones médicas y de otra índole[132]. La vacuna conjugada del meningococo (MCV4) es la vacuna de elección en los adultos con cualquiera de las indicaciones anteriores y que tienen 55 años de edad o menos, aunque la vacuna de polisacáridos del meningococo (MPSV4) constituye una alternativa aceptable. La revacunación con MCV4 al cabo de 5 años podría estar indicada para los adultos previamente vacunados con MPSV4.

CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Viajes

Las personas viajan al extranjero por motivos de negocios, turismo o educativos y para visitar a familiares y amigos (v. cap. 322). Las dos categorías de inmunización principales a tener en cuenta en los viajeros internacionales son el estado de las vacunas recomendadas sistemáticamente y la necesidad de vacunas específicas. Estas últimas deben basarse en las pruebas de beneficios y riesgos y en la opinión experta cuando los datos disponibles son escasos o nulos. Las vacunaciones para los viajeros pueden agruparse en dos categorías: *obligatorias* (aquellas que pueden ser exigidas para cruzar fronteras internacionales) y *recomendadas* (aquellas que se recomiendan según el riesgo de infección en la zona a la que se va a viajar). Todos los países disponen de normas específicas (http://www.cdc.gov/travel y http://www.who.int/ith/en). Las International Health Regulations permiten a los países imponer requisitos de vacunación frente a la fiebre amarilla como condición para permitir la entrada. Por tanto, los viajeros deben conocer si esta vacuna es exigida para entrar en el lugar de destino. Otras vacunas que se suelen plantear en los viajeros son la del sarampión, la poliomielitis y refuerzos de tétanos y difteria. Además, los viajeros que visitan determinadas regiones pueden recibir la vacuna de la peste, la fiebre tifoidea, la rabia, la encefalitis japonesa, la fiebre amarilla, las hepatitis A y B y la antimeningocócica. Se puede encontrar información actualizada sobre vacunas para viajeros en *Health Information for International Travel*[219] (http://www.cdc.gov/travel/contentYellowBook.aspx). La información sobre regiones y enfermedades específicas se puede encontrar en el servicio de información por fax de los CDC en el 888-232-3299.

Exposiciones profesionales

No se ha elaborado un conjunto completo de recomendaciones para vacunar a la mayoría de los grupos profesionales, aunque existen algunas específicas para los profesionales sanitarios[126,127,236]. Las normas federales exigen que éstos y el personal de seguridad pública que prevea una posible exposición a sangre humana o líquidos corporales sanguinolentos reciban la vacuna de la hepatitis B de forma gratuita[94,237]. Está claro que la transmisión de la rubéola en los centros médicos se puede producir a partir de un profesional sanitario, pero que también éstos se pueden infectar. Por tanto, es importante que todos los profesionales sanitarios que pudieran transmitir la enfermedad a una gestante estén inmunizados frente a ella. Se considera aceptable la administración demostrada de una dosis de vacuna frente a la rubéola a partir del primer año de vida o la evidencia serológica de inmunidad. Los profesionales sanitarios tienen un mayor riesgo de contraer el sarampión que la población general. Todos éstos deben ser inmunes, lo que se define como la documentación de haber recibido dos dosis de vacuna viva frente al sarampión en o a partir del primer

año de vida, al menos con 1 mes de separación, haber sufrido un sarampión confirmado por un médico o evidencia serológica de inmunidad. Aunque la mayor parte de las personas nacidas antes de 1957 se ha considerado inmune frente al sarampión, un 4% de los casos comunicados de enfermedad en profesionales sanitarios han afectado a personas nacidas antes de esta fecha. Por tanto, en el entorno sanitario se recomienda una segunda dosis de sarampión. Aunque la parotiditis no se ha considerado un problema grave en el entorno sanitario, se han descrito casos de transmisión de esta enfermedad y se debe confirmar la inmunidad a la vez que se analiza la de sarampión o rubéola si se va a emplear la triple vírica[123,145]. Se recomienda una segunda dosis de triple vírica en los adultos que trabajan en entornos sanitarios. Como los profesionales sanitarios que cuidan de pacientes con enfermedades crónicas pueden transmitir la gripe, se deben vacunar todos los años[111]. También deben ser inmunizados frente a la varicela[48]. Aquéllos sin pruebas de inmunidad deben recibir dos dosis de vacuna de un solo antígeno si no están vacunados con anterioridad, o la segunda dosis si sólo han recibido una dosis, a menos que esté contraindicado desde el punto de vista médico.

Gestación

Dada la falta de estudios sobre seguridad y eficacia de las vacunas en las mujeres embarazadas, las recomendaciones para la vacunación durante el embarazo se basan en la carga de la enfermedad y en la gravedad para las madres y los lactantes, en estudios realizados en otros países y en la opinión de expertos. Las únicas vacunas recomendadas en Estados Unidos para las mujeres embarazadas son la del tétanos de tipo adulto y la de la difteria reducida (Td) y las vacunas trivalentes inactivadas para la gripe. La transferencia de anticuerpos maternos a la toxina tetánica es un medio importante de prevención del tétanos neonatal. Si una mujer embarazada no se ha vacunado con Td en los últimos 10 años, debe administrarse Td durante el segundo o el tercer trimestre de la gestación[79]. Si la mujer recibió la última vacunación con Td en los 10 años precedentes, debe administrarse Tdap en el postparto inmediato[165]. La Tdap posparto debe administrarse antes del alta hospitalaria o del centro de maternidad o, si no fuese posible, cuanto antes. Una dosis de Tdap no sólo está recomendada para las mujeres en el posparto, sino también para los contactos íntimos de los lactantes de menos de 12 meses de edad, y a todo el personal sanitario implicado en un contacto directo si previamente no ha recibido Tdap. Se sugiere que el intervalo entre la administración de Tdap y la última dosis de Td sea menor de 2 años; pueden usarse intervalos más breves. La Td puede demorarse durante el embarazo y la Tdap sustituirse en el posparto inmediato, o bien puede administrarse Tdap en lugar de Td a la mujer embarazada una vez que se le ha informado con detalle.

La VIT inactivada debe administrarse a todas las mujeres que vayan a quedarse embarazadas durante la temporada de gripe, independientemente del trimestre de la gestación. La vacunación antigripal de las mujeres durante el embarazo no sólo protege a la embarazada, sino que parece que protege a los lactantes de menos de 6 meses de edad[111,238]. Los lactantes menores de 6 meses no pueden vacunarse ni recibir profilaxis antiviral porque no se han autorizado productos para este grupo de edad. La VIVA no está autorizada para su uso en las mujeres embarazadas y no debería administrarse a este grupo de población. Sin embargo, las mujeres embarazadas no necesitan evitar el contacto con personas vacunadas con VIVA. En general, las vacunas de virus vivos están contraindicadas en el embarazo, con la excepción de la vacuna para el virus de la fiebre amarilla, que puede administrarse si el riesgo de exposición a la enfermedad durante viajes internacionales es grande. Si estuviese indicado, algunas vacunas inactivadas, como la de la hepatitis B, la MCV4 (preferida, aunque es aceptable la MPS4), la de la hepatitis A y la $PPSV_{23}$, pueden administrarse a las mujeres embarazadas con trastornos médicos o situaciones de exposición con cierto riesgo de enfermedades infecciosas evitables con vacunas. Las recomendaciones de la ACIP para las mujeres embarazadas pueden encontrarse en la página web http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/adult-schedule.htm.

Estados de inmunodepresión

Los inmunodeprimidos (por inmunodeficiencias primarias o secundarias) son particularmente propensos a numerosas infecciones. También pueden tener una especial vulnerabilidad a los efectos secundarios de algunas vacunas de virus vivos[51,52], y pueden responder poco a las vacunas inactivadas. En consecuencia, en general no se administran vacunas de virus vivos a inmunodeprimidos, aunque las vacunas inactivadas son seguras y están indicadas[1]. La vacuna de la varicela también está contraindicada en las personas con la mayor parte de inmunodeficiencias celulares, aunque se puede administrar con seguridad a pacientes con deficiencias de la inmunidad humoral. Se han resumido las recomendaciones de vacunación para las personas con determinadas inmunodeficiencias (p. ej., receptores de trasplantes de células pluripotenciales hematopoyéticas[239] o de órganos sólidos)[240-242] y se administran siguiendo el esquema de vacunación del adulto recomendado. La eficacia de las vacunas inactivadas puede ser menor en los inmunodeprimidos que en las personas sanas, aunque estas vacunas resultan seguras y están indicadas en muchos pacientes[243-245]. Además, los contactos de los pacientes con estados de inmunodepresión que convivan con ellos deben vacunarse convenientemente, incluida la vacuna anual antigripal, para disminuir el riesgo de exposición de las personas inmunodeprimidas.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Las vacunas vivas atenuadas se consideran en general contraindicadas en los pacientes inmunodeprimidos, incluidos los que tienen una infección sintomática por el VIH. Los estudios limitados realizados en personas infectadas por el VIH no han conseguido demostrar en general un aumento del riesgo de efectos adversos de las vacunas vivas o inactivadas. Las excepciones incluyen la BCG administrada a pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y la vacuna del sarampión en pacientes con inmunodeficiencias graves[245-247]. Las personas con infección conocida por el VIH y asintomáticas deben recibir la vacuna triple vírica viva atenuada y las vacunas de la varicela si el recuento de linfocitos T está un 15% por encima y es mayor de 200 células/μl. Dado que se han publicado casos de sarampión graves, que incluso han conllevado la muerte en niños infectados por el VIH sintomáticos y en adultos, se debe plantear con cuidado la administración de la vacuna triple vírica en las personas infectadas por el VIH sintomáticas[123,248]. La vacuna triple vírica y la de la varicela están contraindicadas en las personas con inmunodeficiencias graves. Las recomendaciones de los CDC, el National Institutes of Health (NIH) y la Infectious Diseases Society of America (IDSA) para la administración de las vacunas en adultos se enumeran en la figura 320-5[248a]. Aunque se han descrito incrementos transitorios del VIH en la sangre de los pacientes en el mes siguiente a la administración de las vacunas contra el neumococo y la gripe, se desconoce su importancia clínica. Los adultos que cumplen con los requisitos de edad y sin pruebas de inmunidad (falta de documentación de la inmunización o sin pruebas de infección previa) deben vacunarse con Td/Tdap, vacuna antigripal (anualmente), PPSV23, triple vírica, varicela y HepB. Las mujeres menores de 27 años deben recibir la VPH. En caso de que haya factores de riesgo específicos, debe considerarse la administración de la vacuna para la hepatitis A y MCV4 (MPSV4 si tiene 55 años o más). Aunque en estas pacientes no se puede garantizar una respuesta inmunitaria protectora frente a las vacunas y toxoides en estos enfermos, se puede asegurar una cierta protección. Hay publicaciones de los CDC, el NIH y el IDSA bajo el título *Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults with HIV* (http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?GuidelineID=14).

Inmunización posterior a la exposición

En determinadas enfermedades, la administración de una inmunoglobulina al poco tiempo de la exposición permite prevenir o atenuar la expresión de la enfermedad[249]. Ya se ha mencionado la profilaxis pasiva mediante diferentes preparados de inmunoglobulinas. Los sujetos que han recibido un ciclo de vacunación completa frente al tétanos suelen estar bien protegidos frente al desarrollo de esta enfermedad, sobre todo si han recibido una dosis de refuerzo cada 10 años. Más problemática se considera la situación en la que los sujetos no recuerdan su estado de inmunización o ni siquiera han sido vacunados. En la tabla 320-4 se recogen las recomendaciones del ACIP sobre la profilaxis postexposición del tétanos. Además de la profilaxis pasiva, hay pruebas de que la administración de la vacuna del sarampión en los 6 días posteriores a la exposición puede prevenir las manifestaciones de la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Calendario vacunal para adultos infectados por VIH*

Vacuna ▼ Grupo de edad ►	19–49 años	50–64 años	≥ 65 años
Gripe†	1 dosis anual		
Neumocócica (polisacárido)	1 dosis		
Hepatitis B†	3 dosis (0, 1-2, 4-6 meses)		
Tétanos, difteria, tos ferina (Td/Tdap)†	Sustituir 1 dosis de Tdap por un refuerzo de Td; reforzar luego con Td cada 10 años		Refuerzos de Td cada 10 años
Virus del papiloma humano (VPH)†			
Sarampión, parotiditis, rubéola (triple vírica)†	No administrar a las personas con inmunodepresión grave		
Varicela†	No administrar a las personas con inmunodepresión grave		
Hepatitis A†	2 dosis		
Meningocócica†	1 o más dosis		

Para todas las personas de esta categoría que cumplen con los requisitos de edad y que carecen de pruebas de inmunidad (p. ej., falta de documentación de la vacunación o sin pruebas de infección previa)

Recomendadas si hay otros factores de riesgo (p. ej., basados en indicaciones médicas, laborales, del estilo de vida o de otra índole)

* Modificado del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Adult Immunization Schedule. Para más información sobre vacunación frente a gripe, neumococo, hepatitis B, virus del papiloma humano, varicela y hepatitis A, consultar las secciones específicas en el texto y en la tabla 1 de la referencia 248a. Para información sobre vacunación frente a tétanos, difteria, tos ferina, sarampión, parotiditis, rubéola y meningococo, consultar las recomendaciones del ACIP (www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm).

† Cubierto por el Vaccine Injury Compensation Program.

Figura 320-5 Calendario vacunal para adultos infectados por VIH. *(Adaptado de Kaplan JE, Benson C, Holmes KK y cols. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents.* MMWR Morb Mort Wkly Rep. *2009;58(RR04):1-98.)*

enfermedad[250]. Además, si la exposición no determina infección, la vacunación debería aportar protección ante futuras exposiciones. La vacuna de la varicela previene su aparición en las personas expuestas cuando se administra a los 3-5 días de la exposición[48,251,252].

OTRAS CONSIDERACIONES

Almacenamiento y manipulación de las vacunas

La falta de atención de las condiciones de almacenamiento y manipulación de las vacunas puede contribuir a su fracaso[1,253]. Las vacunas de virus vivos, como la triple vírica, la triple vírica más varicela, la de varicela, fiebre amarilla, antigripal de virus vivos atenuados, rotavirus y VPO, son sensibles a aumentos de la temperatura (termosensibles). Las vacunas inactivadas pueden tolerar una exposición limitada a temperaturas elevadas, pero se deterioran rápidamente al congelarse (criosensibles), como la exposición de las vacunas inactivadas a temperaturas de congelación (0,0 °C o más frías es el error de almacenamiento más frecuente). Algunos ejemplos de vacunas criosensibles son los toxoides tetánicos y diftéricos y la tos ferina acelular (DTPa) y el toxoide tetánico, el toxoide diftérico reducido y la vacuna de la tos ferina acelular (Tdap); la vacuna VPI; la Hib; las neumocócicas de polisacáridos y conjugadas; las de la hepatitis A y B; la antigripal inactivada, y las vacunas conjugada y de polisacáridos contra el meningococo. Algunas deben protegerse de la luz. El aspecto físico no constituye la base adecuada para determinar si una vacuna ha perdido su potencia por un almacenamiento o una manipulación inadecuados. Todo el personal responsable de la manipulación de las vacunas en la consulta o en el entorno clínico debe estar familiarizado con los procedimientos estándar diseñados para minimizar el riesgo de fracaso de la vacuna. Las recomendaciones para el almacenamiento y la manipulación de cada producto biológico están resumida en varias áreas, como el prospecto de cada producto; en una publicación titulada *Vaccine Management* disponible en los CDC. (*Vaccine Management: Recommendations for Handling and Storage of Selected Biologicals*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services. Public Health Service. 2007; http://www.cdc.gov/vaccines/recs/storage/default.htm.) Esta información también está disponible en una página web (http://www2a.cdc.gov/vaccines/ed/shtoolkit/). La información más actualizada acerca de las condiciones de almacenamiento y manipulación recomendadas para las vacunas puede obtenerse directamente de los fabricantes, y sus números de teléfono se señalan en las etiquetas del producto (prospectos) y en el *Physician's Desk Reference*, que se publica todos los años.

Valoración de la necesidad de inmunización

La inmunización se ha considerado tradicionalmente una misión de los pediatras y los médicos generales que cuidan de niños, pero con la autorización de las nuevas vacunas (Tdap, MCV4, VPH, zóster) y la expansión de las recomendaciones vacunales (triple vírica y triple vírica más varicela), todos los profesionales sanitarios a cargo de adolescentes y adultos deben conocer dichas recomendaciones. Los profesionales sanitarios deben valorar el estado de inmunización de sus pacientes desde el primer contacto y, según dicho estado y la edad, en visitas seleccionadas posteriores. Los sujetos se deben considerar vulnerables en general, salvo que se demuestre su inmunidad mediante la constatación de que han recibido la vacuna, datos de laboratorio que reflejen inmunidad o, en algunos casos, confirmación de la enfermedad por un médico.

Una elevada proporción de los ancianos de EE.UU. nunca se ha vacunado contra difteria o tétanos. Este dato queda reflejado por el hecho de que el 36% de los casos de tétanos en EE.UU. durante el período 1998-2000 ha afectado a sujetos mayores de 60 años[254]. Los internistas y otros médicos que atienden a adultos, y en especial a los ancianos, deben prestar mucha atención a la necesidad de administrar los toxoides de difteria y tétanos en estos pacientes. Del mismo modo, los estudios también han demostrado de forma repetida que menos del 70% de las personas de 65 años o más reciben la vacuna de la gripe en un año determinado o han recibido alguna vez la vacuna contra el neumococo[255]. Es vital que los internistas y los médicos de familia se acuerden y recuerden la necesidad de vacunarse anualmente frente a la gripe a los sujetos con procesos médicos, las personas de 50 años o más, los contactos o los cuidadores que conviven con niños

de 0 a 59 meses, los contactos de personas inmunodeprimidas, los profesionales sanitarios y cualquiera que quiera protegerse de la gripe.

Se han logrado grandes avances en la puesta en marcha de programas de vacunación de la hepatitis B en los niños y los adolescentes, y también en la inmunización de los adultos con factores de riesgo para infección por el VIH.

Registros de las inmunizaciones

En el año 2002, el National Vaccine Advisory Committee (NVAC) revisó los estándares de inmunización en los que se especificaban las recomendaciones de documentación mediante la utilización de registros de inmunización precisos, completos y fácilmente accesibles. También se recomiendan sistemas de rastreo para poder realizar notificaciones de recuerdo o de llamada cuando las vacunaciones deban administrarse o se hayan demorado. En los niños, los Immunization Information Systems (IIS) valoran las necesidades de mantenimiento de los registros y las funciones de rastreo y tienen otras capacidades (http://www.cdc.gov/vaccines/programs/iis/default.htm). Toda persona debe tener un registro actualizado de sus vacunaciones que contenga información acerca de cada una de las dosis de vacunas recibidas, con la fecha[1]. Se les debe pedir a los pacientes que lleven consigo dicho registro a todas sus visitas al médico, y el registro debe revisarse para garantizar su actualización. Deben usarse las tarjetas de registro de inmunizaciones oficiales, disponibles a partir de los departamentos de salud locales y estatales. El National Childhood Vaccine Injury Act exige que todos los suministradores de las vacunas estén cubiertos por el registro del programa (es decir, enumerados en la tabla de compensación de lesión vacunal) en la historia médica permanente del paciente con la fecha, el fabricante y el número de lote de cada dosis de vacuna administrada y el nombre de la persona que la administró[256]. Lo más prudente es registrar la misma información para el resto de vacunas.

Todo médico debe asegurarse de que el registro de inmunizaciones de cada paciente sea confidencial y permanente, de modo que pueda revisarse y actualizarse con facilidad, independientemente de que el registro esté en formato de disco duro o de registro sanitario electrónico. El formato de todos los registros debería facilitar la identificación y la llamada a los pacientes que necesitan una inmunización.

Formación del paciente y sus progenitores

Todos los pacientes (o sus progenitores o tutores) deben ser informados sobre los riesgos y beneficios de la vacunación[253]. Esta exposición se debe realizar en un lenguaje comprensible para el receptor (o su progenitor o tutor) y debe permitirse tiempo para preguntas y debates. La Vaccine Information Statement (VIS) se ha desarrollado para todas las vacunas recomendadas para los niños y los adultos y está disponible en varios idiomas. La National Childhood Vaccine Injury Act obliga a los médicos a administrar las vacunas cubiertas por el Vaccine Injury Compensation Program, con independencia de que se hayan adquirido con fondos privados o públicos, para proporcionar la VIS relevante en la fecha de cada vacunación. Además, el servicio de salud pública ha creado una serie de impresos en los que se explican los beneficios y los riesgos de las vacunas. Los responsables sanitarios que tengan interés pueden recibir copias de estos impresos a través de los departamentos de salud locales o en internet a través de www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/default.htm.

Administración simultánea e intervalos entre las vacunaciones

Las vacunas pueden administrarse con seguridad y eficacia a la vez[1]. En general, se pueden administrar vacunas inactivadas al mismo tiempo, pero en lugares distintos, y las observaciones de campo indican que la administración simultánea de las vacunas con virus vivos más empleadas no ha condicionado una alteración de la respuesta de anticuerpos ni un incremento de las reacciones adversas[234]. Cuando se administran vacunas de forma simultánea, se deben aplicar en extremidades separadas. Si no es posible, se deben alejar unos 2,5-5 cm. Sin embargo, se debe evitar la administración simultánea de inmunoglobulina y triple vírica porque puede provocar interferencias en las respuestas de anticuerpos. Con estas vacunas se debe esperar al menos 2 semanas antes de administrar la IG. Las personas que reciben dosis altas de IG u otros hemoderivados pueden tener una respuesta alterada frente a la vacuna hasta 11 meses después, según la dosis recibida[1,227]. Las personas que reciben dosis convencionales de IG contra la hepatitis A pueden recibir la vacuna viva a los 3 meses de la IG, mientras que los niños tratados por una enfermedad de Kawasaki con IGIV en dosis de 2 g/kg deben ser vacunados 11 meses después de la última dosis. Se aplican recomendaciones similares para la vacuna de la varicela. No parece que la IG interfiera en la vacuna de la fiebre amarilla o del rotavirus[257]. En general, la masa antigénica de las vacunas inactivadas es tan grande que la IG no interfiere en la respuesta de anticuerpos.

En el caso de las vacunas vivas existe un riesgo teórico de interferencia en el desarrollo de las respuestas de anticuerpos cuando se administran con intervalos de 3-14 días. Si se necesita más de una vacuna viva, se deben administrar de forma simultánea o separadas 1 mes entre sí[1]. En general, no hay limitaciones respecto a los intervalos entre las dosis de distintas vacunas inactivadas o entre vacunas inactivadas y vivas. Las únicas excepciones son las vacunas del cólera y la fiebre amarilla, que se deben separar al menos 3 semanas para conseguir la máxima respuesta inmunitaria frente a ambas vacunas.

Vacunas combinadas

El calendario de vacunación sistemática se ha ido complicando en estos últimos años tras la incorporación de más vacunas. En este momento, todos los niños deben estar protegidos frente a 15 enfermedades y las niñas contra 16 enfermedades, lo que puede exigir hasta 22 inyecciones de varias vacunas hacia los 18 meses de edad y otras 9 inyecciones más hacia los 18 años, lo que supone un gran reto para cualquier sistema sanitario. En este calendario no se incluye la vacuna de la gripe, que conlleva dos inyecciones en los niños menores de 9 años que se vacunan por primera vez y posteriormente una dosis anual hasta los 18 años. Las vacunas combinadas podrían proporcionar una protección equivalente con un número de dosis sustancialmente menor[235,258-264]. Las vacunas que combinan antígenos frente a distintas enfermedades han formado parte del calendario vacunal normal durante muchos años.

En los niños y los adolescentes hay numerosas combinaciones de vacunas disponibles (tabla 320-6) que pueden usarse en lugar de los componentes equivalentes cuando cualquiera de ellos esté indicado según la edad del paciente y otros componentes no estén contraindicados y estén autorizados por la FDA. Las vacunas combinadas representan una oportunidad para disminuir el número de inyecciones. En la tabla 320-6 se muestran las vacunas combinadas autorizadas para su uso en EE.UU. y las recomendaciones para su administración. No se incluyen la triple vírica, DTPa, Tdap y VPI, para las que no hay disponibles en Estados Unidos productos de un solo antígeno.

Para los adultos existe una vacuna en la que se combinan las de la hepatitis A y la B (Twinrix) en un régimen de tres o cuatro dosis. Esta vacuna puede administrarse a los 0, 1 y 6 meses o a los 7 y 21-30 días, seguida de una dosis de refuerzo a los 12 meses.

Calendarios interrumpidos

La memoria inmunológica conseguida con las vacunas suele ser a largo plazo. Por tanto, cuando se olvida una dosis del calendario previsto, no es necesario reiniciar la serie, sino que se vuelve a empezar desde el punto de interrupción.

Notificación de la enfermedad y de efectos secundarios

Los inspectores de salud pública de los departamentos de salud estatales y los CDC colaboran para establecer qué enfermedades deben notificarse a nivel nacional. Puede añadirse una enfermedad a la lista a medida que surjan patógenos nuevos o puede borrarse si la incidencia disminuye. La notificación de enfermedades de declaración obligatoria a los CDC por parte de los estados es voluntaria. La notificación es obligatoria por la legislación o la regulación de cada estado. La lista de enfermedades de declaración obligatoria (http://www.cdc.gov/ncphi/diss/nndss/phs/infdis2009.htm) incluye numerosas enfermedades que pueden prevenirse mediante vacunación. Los profesionales sanitarios deben asegurarse de que todos los casos posibles de enfermedades prevenibles con vacunas se notifican con rapidez a los responsables de salud local o estatal. Del mismo modo, los efectos secundarios graves tras la vacunación se deben notificar al sistema Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). Se pueden conseguir los impresos del VAERS llamando al 800-822-7967 o descargándolos de la página web http://vaers.hhs.gov. La National Childhood Vaccine Injury Act obliga

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 320-6 Vacunas combinadas autorizadas por la FDA*

		Autorización de la FDA	
Vacuna†	*Nombre comercial (año de autorización)*	*Grupo de edad*	*Recomendaciones*
Hib-HepB	Comvax (1996)	6 semanas-71 meses	Tres dosis a los 2, 4 y 12-15 meses de edad
DTPa/Hib	TriHIBit (1996)	15-18 meses	Cuarta dosis de Hib y serie de DTPa
HepA-HepB	Twinrix (2001)	≥18 años	Tres dosis a los 0, 1 y 6 meses
DTPa-HepB-VPI	Pediarix (2002)	6 semanas-6 años	Tres dosis a los 2, 4 y 6 meses
SPRV	ProQuad (2005)	12 meses-12 años	Dos dosis separadas 28 días en o después del primer cumpleaños
DTPa-VPI	KINRIX (2008)	4-6 años	Refuerzo para la quinta dosis de DTPa y cuarta dosis de VPI
DTPa-VPI/Hib	Pentacel (2008)	6 semanas-4 años	Cuatro dosis a los 2, 4, 6 y 15-18 meses

*Excluidas triple vírica, DTPa, Tdap y VPI porque en Estados Unidos no hay productos con un solo antígeno.

†Los guiones (-) indican que los productos son suministrados en su forma final por el fabricante y el usuario no necesita mezclarlos o reconstituirlos; la barra inclinada (/) indica que el usuario mezcla o reconstituye los productos.

DTPa, toxoides de tétanos y difteria y tos ferina acelular; HepA, vacuna de hepatitis A; HepB, vacuna de hepatitis B; SPRV, sarampión, parotiditis, rubéola y varicela; VPI/Hib, vacuna de la poliomielitis trivalente inactivada y vacuna contra el *Haemophilus influenzae* de tipo b.

Adaptado con autorización de la American Academy of Pediatrics. Active immunization. En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009:1-55.

Adaptada de los CDC. Nota: Aprobación de la FDA para los lactantes de la vacuna combinada contra el *Haemophilus influenzae* de tipo b conjugada y para la hepatitis B (recombinante). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:107-109; CDC. Aprobación de la FDA para la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* de tipo b combinada mediante reconstitución con vacuna de tos ferina acelular. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:993-995; CDC. Nota: Aprobación de la FDA para una vacuna combinada de hepatitis A y B. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;50:806-807; CDC. Nota: Aprobación de la FDA de vacuna combinada de toxoides tetánico y diftérico y tos ferina adsorbida, hepatitis B (recombinante) y virus de la poliomielitis (pediarix™) para su uso en lactantes. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:203-204; CDC. Nota: Autorización de una vacuna combinada atenuada contra el sarampión, parotiditis, rubéola y varicela. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:1212-1214; CDC. Autorización de toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular adsorbida y vacuna de la poliomielitis inactivada y guía para su uso y para las dosis de refuerzo. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:1078-1079; y CDC. Autorización de toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular adsorbida, virus de la poliomielitis inactivado y vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* de tipo b y guía para su uso en lactantes y niños. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:1079-1080.

a los responsables sanitarios a notificar los efectos secundarios cuando se producen en un período temporal determinado después de la inmunización[256,265]. Sin embargo, todos los efectos secundarios graves que guarden relación temporal con la vacunación se deben notificar independientemente de que se consideren provocados por la misma. Sólo una notificación y recogida exhaustiva de los casos de efectos adversos o de enfermedad posiblemente relacionados con las vacunas permitirá valorar adecuadamente el equilibrio cambiante entre sus riesgos y beneficios.

Compensación por daños producidos por las vacunas

La National Childhood Vaccine Injury Act de 1986 definió un programa de compensación sin determinación de culpabilidades para las personas dañadas por las vacunas[256]. Las vacunas cubiertas, los efectos secundarios y los intervalos temporales durante los cuales las personas pueden solicitar una compensación en ausencia de otras causas conocidas de los trastornos pueden encontrarse en la página http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/. Todas las personas que aleguen lesiones cubiertas por este programa deben solicitar su inclusión en el programa de compensación. Las personas que cumplan los criterios de la tabla (y otros requisitos legales) tendrán derecho a compensación sin necesidad de demostrar que la vacuna realmente produjo las lesiones. Las personas que aleguen un trastorno no incluido en esta tabla o que no cumplan los criterios que se exigen en ella deben demostrar que la vacuna fue la responsable. Los sujetos pueden aceptar las decisiones del programa o rechazarlas y acudir a los tribunales. La aceptación de la compensación protege a los fabricantes y responsables de la administración de las vacunas de posibles litigios[256,256a]. Se puede encontrar más información sobre el programa de compensación llamando al 800-338-2382 o en la página web de la Division of Vaccine Injury Compensation (*www.hrsa.gov/vaccinecompensation/).*

Normas para las prácticas de la inmunización

Para mejorar la calidad de las inmunizaciones, el National Vaccine Advisory Committee ha desarrollado unas normas para las prácticas de inmunización de niños y adolescentes (tablas 320-7 y 320-8)[266-268]. Estas normas tratan de reducir en la medida de lo posible las omisiones de vacunación, garantizar que se contemplan las contraindicaciones pertinentes y asegurarse de que los futuros vacunados, sus progenitores o ambos estén informados adecuadamente de los riesgos y beneficios de las vacunas. Además, estas normas contemplan otras medidas para aumentar el uso seguro y eficaz de las mismas.

Algunas de las normas más importantes consisten en disponer de vacunas en todos los niveles sanitarios; reducir al mínimo los requisitos previos a la inmunización, como la exploración física completa cuando dichos servicios no son de fácil acceso; la detección selectiva de contraindicaciones, realizando como mínimo una observación del niño, solicitando los antecedentes de enfermedades a los padres y preguntando de forma verbal la existencia de posibles contraindicaciones; el uso de vacunaciones simultáneas cuando a juicio del responsable de la vacunación no se altere el estado de inmunización del enfermo; aportar información válida sobre los beneficios y riesgos de las vacunas, y la realización de controles regulares de la historia del enfermo para asegurarse del nivel de vacunación en la consulta de cada médico. Las contraindicaciones válidas pueden verse en la página web http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vacadmin/contraindications.htm.

La IDSA ha definido 46 directrices que combinan los aspectos más relevantes de las normas pediátricas y de los adultos[253].

Métodos para mejorar la cobertura de la inmunización

El Task Force on Community Preventive Services ha revisado cuidadosamente la bibliografía para determinar intervenciones eficaces a fin de mejorar la cobertura vacunal en los niños, adolescentes y adultos[269]. Las intervenciones basadas en los profesionales han sido algunas de las que más éxito han tenido[270,271]. Dos de las más importantes consisten en valorar los niveles de inmunización en una consulta determinada, emitiendo un informe para el responsable de la misma, y en el uso de sistemas de aviso-recordatorio[270-272].

Los estudios han demostrado que los profesionales (y los progenitores) tienden a sobreestimar los niveles de cobertura en sus pacientes (o niños), y la revisión formal de los registros puede resultar útil para que los médicos sean conscientes de la necesidad de seguir prestando asistencia[269-271]. Bushnell solicitó a médicos y enfermeras de los sectores público y privado de Massachusetts que calcularan el grado de cobertura vacunal de sus poblaciones de pacientes. Las estimaciones oscilaron entre el 85% y el 100%, pero la revisión de las historias demostró una mediana de cobertura del 61% (intervalo 19-93%)[272]. Se ha demostrado que el hecho de informar de estos resultados a los profesionales sanitarios mejora la cobertura[273].

Los sistemas de aviso permiten recordar a los pacientes y los progenitores, o a los profesionales sanitarios, la fecha en que corresponde vacunar a un individuo concreto. Los sistemas de recordatorio notifican a los pacientes que se les ha pasado la fecha de vacunación. Estos dos sistemas se han estudiado mucho y han demostrado su eficacia[271].

TABLA 320-7 Normas para las prácticas de inmunización en niños y adolescentes

Disponibilidad de vacunas.
1. Los servicios de vacunación están disponibles con facilidad.
2. Las vacunaciones se coordinan con otros servicios de salud y se administran en un centro sanitario si es posible.
3. Se identifican y se reducen al mínimo las barreras a la vacunación.
4. Los costes para el paciente se reducen al mínimo.

Valoración del estado de vacunación.
5. Los profesionales sanitarios revisan el estado de salud y la vacunación de los pacientes para determinar qué vacunas están indicadas.
6. Los profesionales sanitarios valoran y siguen sólo las contraindicaciones aceptadas desde el punto de vista médico.

Comunicación eficaz sobre beneficios y riesgos de las vacunas.
7. Los progenitores/tutores y los pacientes son educados sobre los beneficios y los riesgos de la vacunación de una forma adecuada a su cultura y con un lenguaje fácil de comprender.

Almacenamiento y administración adecuados de las vacunas con documentación de las vacunaciones.
8. Los profesionales sanitarios siguen los procedimientos adecuados para almacenar y manipular las vacunas.
9. Los protocolos actualizados y por escrito de la vacunación están accesibles en todas las localizaciones donde se administran las vacunas.
10. Las personas que administran las vacunas o que las manipulan o apoyan la estrategia de vacunación deben ser conocidas y deben mantener actualizada su formación.
11. Los profesionales sanitarios deben administrar de forma simultánea la mayor parte de las dosis de vacunas indicadas.
12. Los registros por escrito de las vacunaciones deben ser claros, completos y de fácil acceso para cada paciente.
13. Los profesionales sanitarios deben notificar los efectos adversos tras la vacunación con rapidez y de forma exacta al programa VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) y deben conocer un programa independiente, el VICP (National Vaccine Injury Compensation Program).
14. Todo el personal que tiene contacto con los pacientes debe estar adecuadamente vacunado.

Aplicación de las estrategias para mejorar la cobertura vacunal.
15. Se deben utilizar sistemas para recordar a los progenitores/tutores, los pacientes y los profesionales sanitarios las fechas de vacunación e indicarles cuándo han vencido.
16. Se debe realizar una revisión ambulatoria de la historia del paciente y de su cobertura vacunal anualmente.
17. Los profesionales sanitarios deben adoptar una práctica comunitaria.

Del National Vaccine Advisory Committee. Standards for Child and Adolescent Immunization Practices. *Pediatrics.* 2003;112:958-963. Con autorización de la American Academy of Pediatrics.

TABLA 320-8 Normas para la práctica de inmunización en los adultos

Poner las vacunas a disposición.
1. Disponibilidad de servicios para la vacunación de los adultos.
2. Identificar y reducir las barreras para la inmunización.
3. Reducir los costes que la vacunación genera en el paciente.

Valorar el estado de vacunación del paciente.
4. Los profesionales sanitarios deben revisar de forma sistemática el estado de vacunación de los pacientes.
5. Los profesionales sanitarios deben descartar las contraindicaciones válidas.

Comunicación eficaz con los pacientes.
6. Los pacientes deben ser educados acerca de los riesgos y los beneficios de la vacunación con un lenguaje sencillo y fácil de comprender.

Administrar y documentar las vacunaciones de la forma adecuada.
7. Se dispone de protocolos de vacunación por escrito en todas las localizaciones en las que se administran las vacunas.
8. Las personas que administran vacunas tienen la formación adecuada.
9. Los profesionales sanitarios recomiendan la administración simultánea de las dosis de vacuna indicadas.
10. Los registros de vacunación de los pacientes están actualizados y son de fácil acceso.
11. Todas las personas que tienen contacto con los pacientes están bien vacunadas.

Aplicar estrategias para mejorar los índices de vacunación.
12. Se desarrollan sistemas para recordar a los pacientes y a los profesionales sanitarios la fecha de la vacunación e indicarles cuándo vencen.
13. Se emplean órdenes de vacunación.
14. Se realiza un control regular de los niveles de cobertura de la vacunación en la consulta.

Colaboración con la comunidad.
15. Se deben aplicar estrategias de base comunitaria y orientadas al paciente para llegar a la población diana.

De Poland GH, Shefer AM, McCauley M y cols. Standards for Adult Immunization Practices. *Am J Prev Med.* 2003;25:144-150. Reimpresión con autorización del American Journal of Preventive Medicine.

El ACIP, la AAP y la American Academy of Family Physicians han recomendado el «uso regular de los sistemas de aviso-recordatorio por parte de los profesionales sanitarios públicos y privados en los lugares en los que no se consigan niveles adecuados de vacunación apropiada para la edad»[274].

Los sistemas de información de la inmunización (SII), denominados en ocasiones registros de inmunización, permiten disponer de forma automatizada de evaluaciones, sistemas de aviso-recordatorio y otra serie de actividades, como ayudar al médico a decidir si es necesaria una vacuna, consolidar varias historias en una única completa para cada paciente, crear una historia de inmunizaciones o generar información sobre la cobertura vacunal a partir de los informes que solicita por ejemplo el Health Plan Employer Data Information System en contextos de asistencia gestionada[275]. Estos registros se están desarrollando cada vez más en EE.UU. y existía un objetivo de Gente Sana para 2010 de «aumentar al 95% el número de niños que participan en un registro de inmunizaciones de base poblacional y que funcione bien (entre el nacimiento y los 5 años de edad)»[270]. A fecha de 31 de diciembre de 2007, el 71% de los niños menores de 6 años en Estados Unidos estaba incluido en el SII, así como el 64% de los adolescentes de 11-18 años de edad y el 20% de los adultos (>18 años de edad). Muchos responsables de salud pública consideran que una red a escala nacional de registros poblacionales comunitarios-estatales capaz de intercambiar información al tiempo que se mantiene la privacidad y confidencialidad resulta esencial para mantener las mejoras conseguidas en la cobertura vacunal.

Fuentes de información

Existen numerosas fuentes en las que se pueden consultar listas de páginas de internet que proporcionan una información detallada sobre la inmunización[253,276].

BIBLIOGRAFÍA

1. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 (in press).
2. Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48:563-565.
3. Atkinson WL, Kroger AL, Pickering LS. General immunization practices. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:83-110.
4. Levie K, Leroux-Roels I, Hoppenbrouwers K, et al. An adjuvanted, low-dose, pandemic influenza A (H5N1) vaccine candidate is safe, immunogenic, and induces cross-reactive immune responses in healthy adults. *J Infect Dis.* 2008;198:642-649.
5. Claman HN. The biology of the immune response. *JAMA.* 1992;268:2790-2796.
6. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Vaccine immunogenetics: bedside to bench to population. *Vaccine.* 2008;26:6183-6188.
7. Fagarasan S, Honjo T. T-Independent immune response: new aspects of B cell biology. *Science.* 2000;290:89-92.
8. Vogel FR, Hem SL. Immunologic Adjuvants. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:59-71.
9. Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine.* 1989;7:425-430.
10. Nicolas JF, Guy B. Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination: from immunology to clinical practice. *Expert Rev Vaccines.* 2008;7:1201-1214.
11. Lieberman JM, Marcy SM, Partridge S, et al. Evaluation of hepatitis A vaccine in infants: Effect of maternal antibodies on the antibody response. *Infectious Diseases Society of America 36th Annual Meeting.* Denver, CO, 1998.
12. Ezekowitz RAB, Hoffmann JA, editors. *Innate Immunity.* Totowa, NJ: Humana Press; 2003.
13. Krogsgaard M, Davis MM. How T cells "see" antigen. *Nat Immunol.* 2005;6:239-245.
14. Kotb M, Calandra T. *Cytokines and Chemokines in Infectious Diseases Handbook.* Totowa, NJ: Humana Press; 2003.
15. O'Garra A, Vieira P. Regulatory T cells and mechanisms of immune system control. *Nat Med.* 2004;10:801-805.
16. Pulendran B, Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development. *Cell.* 2006;124:849-863.
17. Pulendran B, Palucka K, Banchereau J. Sensing pathogens and tuning immune responses. *Science.* 2001;293:253-256.
18. Petrilli V, Dostert C, Muruve DA, et al. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. *Curr Opin Immunol.* 2007;19:615-622.
19. Siegrist CA. Vaccine immunology. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:18-36.
20. Sercarz EE, Maverakis E. MHC-guided processing: binding of large antigen fragments. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:621-629.
21. McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG. Antigen-specific memory B cell development. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:487-513.
22. Fulginiti VA, Eller JJ, Downie AW, et al. Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

immunized with inactivated measles virus vaccines. *JAMA*. 1967;202:1075-1080.

23. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, et al. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280:1685-1689.
24. Offit PA, Hackett CJ. Addressing parents' concerns: do vaccines cause allergic or autoimmune diseases? *Pediatrics*. 2003;111:653-659.
25. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*. 2002;109:124-129.
26. *Immunization Safety Review: Multiple Immunizations and Immune Dysfunction*. Washington, DC: Institute of Medicine; 2002.
27. DeStefano F, Gu D, Kramarz P, et al. Childhood vaccinations and risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:498-504.
28. Watson JC, Pearson JA, Markowitz LE, et al. An evaluation of measles revaccination among school-entry-aged children. *Pediatrics*. 1996;97:613-618.
29. Eriksson K, Holmgren J. Recent advances in mucosal vaccines and adjuvants. *Curr Opin Immunol*. 2002;14:666-672.
30. Milgrom F, Abeyounis CJ, Kano K. *Principles of Immunological Diagnosis in Medicine*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981.
31. Romero-Steiner S, Libutti D, Pais LB, et al. Standardization of an opsonophagocytic assay for the measurement of functional antibody activity against Streptococcus pneumoniae using differentiated HL-60 cells. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997;4:415-422.
32. Ellis RW. Technologies for making new vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:1335-1356.
33. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:198-208.
34. Measles—United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000;49:557-560.
35. Reef SE, Cochi SL. The evidence for the elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the United States: a public health achievement. *Clin Infect Dis*. 2006;43(Suppl 3): S123-S125.
36. Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication.;1; *MMWR Recomm Rep*. 1993;42:1-38.
37. Progress toward interruption of wild poliovirus transmission—worldwide—2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:308-312.
38. Certification of poliomyelitis eradication—European Region, June 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:572-574.
39. Certification of poliomyelitis eradication—Western Pacific Region, October 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;50:1-3.
40. Certification of poliomyelitis eradication—the Americas, 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994;43:720-722.
41. Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet*. 1992;340:592-594.
42. Progress toward eliminating *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children—United States, 1987-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47:993-998.
43. Progress toward introduction of *Haemophilus influenzae* type b vaccine in low-income countries—worldwide, 2004-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:148-151.
44. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:144-148.
45. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1997;46:1-25.
46. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: Elsevier; 2008:467-518.
47. Use of diphtheria toxoid-tetanus toxoid-acellular pertussis vaccine as a five-dose series. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2000;49:1-8.
48. Marin M, Guris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56:1-40.
49. Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA*. 1997;278:1495-1499.
50. Roush SW, Murphy TV. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA*. 2007;298:2155-2163.
51. Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV. *Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines*. Washington, DC: Institute of Medicine; 1991.
52. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA*. 1994;271:1602-1605.
53. Howson CP, Fineberg HV. Adverse events following pertussis and rubella vaccines. Summary of a report of the Institute of Medicine. *JAMA*. 1992;267:392-396.
54. Chen RT, Davis RL, Sheedy KM. Safety of immunizations. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004:1557-1581.
55. *Immunization Safety Review: Vaccines and Autism*: Immunization Safety Review Committee, Board on Health Promotion, Institute of Medicine. 2004.
56. Rantala H, Cherry JD, Shields WD, et al. Epidemiology of Guillain-Barre syndrome in children: relationship of oral polio vaccine administration to occurrence. *J Pediatr*. 1994;124:220-223.
57. Slater PE, Ben-Zvi T, Fogel A, et al. Absence of an association between rubella vaccination and arthritis in underimmune postpartum women. *Vaccine*. 1995;13:1529-1532.
58. Frenkel LM, Nielsen K, Garakian A, et al. A search for persistent rubella virus infection in persons with chronic symptoms after rubella and rubella immunization and in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 1996;22:287-294.
59. Ray P, Black S, Shinefield H, et al. Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination. Vaccine Safety Datalink Team. *JAMA*. 1997;278:551-556.
60. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: A tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2009.
61. *Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2009.
62. Recommended schedules for persons o through 18 years immunization schedule—United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 57:Q1-Q4.
63. Use of anthrax vaccine in response to terrorism: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:1024-1026.
64. Use of anthrax vaccine in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009 (in press).
65. Friedlander AM, Pittman PR, Parker GW. Anthrax vaccine: evidence for safety and efficacy against inhalational anthrax. *JAMA*. 1999;282:2104-2106.
66. Marano N, Plikaytis BD, Martin SW, et al. Effects of a reduced dose schedule and intramuscular administration of anthrax vaccine adsorbed on immunogenicity and safety at 7 months: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300:1532-1543.
67. Brachman PS, Gold H, Plotkin SA, et al. Field evaluation of a human anthrax vaccine. *Am J Public Health Nations Health*. 1962;52:632-645.
68. Abramowicz M. Anthrax vaccine. *Med Lett Drugs Ther*. 1998;40:52-53.
69. Sever JL, Brenner AI, Gale AD, et al. Safety of anthrax vaccine: a review by the Anthrax Vaccine Expert Committee (AVEC) of adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11:189-202.
70. Lange JL, Lesikar SE, Rubertone MV, et al. Comprehensive systematic surveillance for adverse effects of anthrax vaccine adsorbed, US Armed Forces, 1998-2000. *Vaccine*. 2003;21: 1620-1628.
71. Leppla SH, Robbins JB, Schneerson R, et al. Development of an improved vaccine for anthrax. *J Clin Invest*. 2002;110: 141-144.
72. Campbell JD, Clement KH, Wasserman SS, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a recombinant protective antigen anthrax vaccine given to healthy adults. *Hum Vaccin*. 2007;3:205-211.
73. Snider DE Jr, Rieder HL, Combs D, et al. Tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7:271-278.
74. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 1993;22:1154-1158.
75. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994;271:698-702.
76. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 1996;45:1-18.
77. Cholera vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1988; 37:617-618, 23-4.
78. Tacket CO, Sack DA. Cholera vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:127-138.
79. Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1991;40:1-28.
80. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55: 1-37.
81. Haemophilus b conjugate vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children two months of age and older. Recommendations of the immunization practices advisory committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1991;40:1-7.
82. Recommendations for use of Haemophilus b conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and Haemophilus b vaccine. Recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1993;42:1-15.
83. Anderson EL, Decker MD, Englund JA, et al. Interchangeability of conjugated Haemophilus influenzae type b vaccines in infants. *JAMA*. 1995;273:849-853.
84. Greenberg DP, Lieberman JM, Marcy SM, et al. Enhanced antibody responses in infants given different sequences of heterogeneous *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Pediatr*. 1995;126:206-211.
85. Bewley KM, Schwab JG, Ballanco GA, et al. Interchangeability of *Haemophilus influenzae* type b vaccines in the primary series: evaluation of a two-dose mixed regimen. *Pediatrics*. 1996;98:898-904.
86. Unlicensed use of combination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine and diphtheria and tetanus toxoid and acellular pertussis vaccine for infants. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47:787.
87. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA*. 1994;271: 1328-1334.
88. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med*. 1992;327:453-457.
89. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1996;45:1-30.
90. Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, et al. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States-implications for vaccination strategies. *J Infect Dis*. 1998;178:1579-1584.
91. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1-23.
92. Shapiro CN, Letson GW, Kuehn D, et al. Effect of maternal antibody on immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants. *35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, 1995.
93. Green MS, Cohen D, Lerman Y, et al. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *J Infect Dis*. 1993;168:740-743.
94. U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration. 29 CFR Part 1910, 1030. Occupational exposure to bloodborne pathogens: final rule. *Federal Register*. 1991;56:64004-64182.
95. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1991;40:1-25.
96. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1-31.
97. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1-332006. quiz, CE1-4.
98. Immunization of adolescents. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association. *MMWR Recomm Rep*. 1996;45:1-16.
99. Mast E, Ward S. Hepatitis B vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:205-242.
100. Hammitt LL, Hennessy TW, Fiore AE, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine*. 2007;25:6958-6964.
101. Wise RP, Kiminyo KP, Salive ME. Hair loss after routine immunizations. *JAMA*. 1997;278:1176-1178.
102. Pirmohamed M, Winstanley P. Hepatitis B vaccine and neurotoxicity. *Postgrad Med J*. 1997;73:462-463.
103. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol*. 2003;60:504-509.
104. Schiller JT, Frazer IH, Lowy DR. Human papillomavirus vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:243-257.
105. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56:1-24.
106. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1995;123:518-527.
107. Patriarca PA, Arden NH, Koplan JP, et al. Prevention and control of type A influenza infections in nursing homes. Benefits and costs of four approaches using vaccination and amantadine. *Ann Intern Med*. 1987;107:732-740.
108. Bridges CB, Katz JM, Levandowski RA, et al. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA,

editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008: 259-290.
109. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1608-1616.
110. Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1-342003. quiz CE1-4.
111. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 (in press).
112. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol*. 1979;110:105-123.
113. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med*. 1998;339:1797-1802.
114. Murphy KR, Strunk RC. Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children hypersensitive to egg proteins. *J Pediatr*. 1985;106:931-933.
115. *Immunization Safety Review: Influenza vaccine and neurological complications*: Institute of Medicine. 2003.
116. Harper SA, Fukuda K, Cox NJ, et al. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1-8.
117. Belshe RB, Walker R, Stoddard JJ, et al. Influenza vaccine-live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:291-309.
118. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007;356:685-696.
119. Ohmit SE, Victor JC, Teich ER, et al. Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005-2006 by inactivated and live attenuated vaccines. *J Infect Dis*. 2008;198: 312-317.
120. Halstead SB, Jacobson J. Japanese encephalitis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Phildelphia: Elsevier; 2008:311-352.
121. Hoke CH, Nisalak A, Sangawhipa N, et al. Protection against Japanese encephalitis by inactivated vaccines. *N Engl J Med*. 1988;319:608-614.
122. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1993;42:1-15.
123. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, et al. Measles, mumps, and rubella—vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1998;47:1-57.
124. Pabst HF, Spady DW, Marusyk RG, et al. Reduced measles immunity in infants in a well-vaccinated population. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:525-529.
125. Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:258-260.
126. Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep*. 1997;46:1-42.
127. Weber DJ, Rutala WA. Vaccines for health care workers. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:1453-1478.
128. *Adverse events following immunization*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1989.
129. Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, et al. Risk of seizures after measles-mumps-rubella immunization. *Pediatrics*. 1991;88:881-885.
130. Measles and Mumps Vaccine. *Adverse Events Associated With Childhood Vaccines: Evidence Bearing on Causality*. Washington, DC: Institute of Medicine; 1994.
131. Hornig M, Briese T, Buie T, et al. Lack of association between measles, virus vaccine and autism with enteropathy: a case-control study. *PLoS ONE*. 2008;3:e3140.
132. Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1-21.
133. Notice to readers: recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4) in children aged 2-10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56: 1265-1266.
134. Riedo FX, Plikaytis BD, Broome CV. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:643-657.
135. Scheifele DW, Bjornson G, Boraston S. Local adverse effects of meningococcal vaccine. *CMAJ*. 1994;150:14-15.
136. Lepow ML, Beeler J, Randolph M, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children. *J Infect Dis*. 1986;154: 1033-1036.
137. Richmond P, Borrow R, Miller E, et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis*. 1999;179:1569-1572.
138. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine*. 2001;20(Suppl 1):S58-S67.
139. Richmond P, Kaczmarski E, Borrow R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2000;181:761-764.
140. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, et al. Influence of prior meningococcal C polysaccharide vaccination on the response and generation of memory after meningococcal C conjugate vaccination in young children. *J Infect Dis*. 2001;184:377-380.
141. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol*. 2002;51: 717-722.
142. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, et al. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet*. 2001;357:195-196.
143. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Guillain-Barré Syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine - United States, June 2005-September 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:1120-1124.
144. Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, et al. Recent resurgence of mumps in the United States. *N Engl J Med*. 2008;358: 1580-1589.
145. Notice to readers: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for the control and elimination of mumps. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:629-630.
146. Miller E, Goldacre M, Pugh S, et al. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. *Lancet*. 1993;341:979-982.
147. da Silveira CM, Kmetzsch CI, Mohrdieck R, et al. The risk of aseptic meningitis associated with the Leningrad-Zagreb mumps vaccine strain following mass vaccination with measles-mumps-rubella vaccine, Rio Grande do Sul, Brazil, 1997. *Int J Epidemiol*. 2002;31:978-982.
148. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med*. 1996;334:349-355.
149. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med*. 1996;334:341-348.
150. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics*. 1995;96:557-566.
151. Heijbel H, Rasmussen F, Olin P. Safety evaluation of one whole-cell and three acellular pertussis vaccines in Stockholm trial II. *Dev Biol Stand*. 1997;89:99-100.
152. Heijbel H, Ciofi degli Atti M, Harzer E, et al. Hypotonic hyporesponsive episodes in eight pertussis vaccine studies. *Dev Biol Stand*. 1997;89:101-103.
153. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet*. 1998;351:356-361.
154. Deen JL, Mink CA, Cherry JD, et al. Household contact study of *Bordetella* pertussis infections. *Clin Infect Dis*. 1995;21: 1211-1219.
155. Izurieta HS, Kenyon TA, Strebel PM, et al. Risk factors for pertussis in young infants during an outbreak in Chicago in 1993. *Clin Infect Dis*. 1996;22:503-507.
156. Mink CM, Cherry JD, Christenson P, et al. A search for *Bordetella* pertussis infection in university students. *Clin Infect Dis*. 1992;14:464-471.
157. Wright SW, Edwards KM, Decker MD, et al. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA*. 1995;273:1044-1046.
158. Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, et al. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. *JAMA*. 1996;275:1672-1674.
159. Edwards KM, Decker MD, Graham BS, et al. Adult immunization with acellular pertussis vaccine. *JAMA*. 1993;269:53-56.
160. Strebel P, Nordin J, Edwards K, et al. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995-1996. *J Infect Dis*. 2001;183:1353-1359.
161. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, et al. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *JAMA*. 2003;290:2968-2975.
162. Keitel WA, Muenz LR, Decker MD, et al. A randomized clinical trial of acellular pertussis vaccines in healthy adults: dose-response comparisons of 5 vaccines and implications for booster immunization. *J Infect Dis*. 1999;180:397-403.
163. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1-34.
164. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2005;353:1555-1563.
165. Murphy TV, Slade BA, Broder KR, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-51.
166. Williamson ED, Simpson AJ, Titball RW. Plauge vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:519-529.
167. MacLeod CM, Hodges RG, Heidelberger M, et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med*. 1945;82:445-465.
168. Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, et al. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA*. 1977;238:2613-2616.
169. Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians*. 1976;89:184-194.
170. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991;325:1453-1460.
171. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA*. 1993;270:1826-1831.
172. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1997;46:1-24.
173. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2003;348:1747-1755.
174. Benin AL, O'Brien KL, Watt JP, et al. Effectiveness of the 23-valent polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in Navajo adults. *J Infect Dis*. 2003;188:81-89.
175. Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:739-740.
176. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2000;49:1-35.
177. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA*. 1999;281:243-248.
178. Dworkin MS, Ward JW, Hanson DL, et al. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination. *Clin Infect Dis*. 2001;32:794-800.
179. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-195.
180. Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:810-815.
181. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet*. 2003;362: 355-361.
182. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children aged 24-59 months who are not completely vaccinated. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:343-344.
183. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2009;360:244-256.
184. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348: 1737-1746.
185. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: revised recommendations for routine poliomyelitis vaccination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:590.
186. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, et al. Human rabies prevention—United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-28.
187. Shill M, Baynes RD, Miller SD. Fatal rabies encephalitis despite appropriate post-exposure prophylaxis. A case report. *N Engl J Med*. 1987;316:1257-1258.
188. Human rabies despite treatment with rabies immune globulin and human diploid cell rabies vaccine—Thailand. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1987; 36:759-760, 65.
189. Cortese MM, Parashar UD. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009;58:1-25.
190. Clark HF, Lawley D, Mallette LA, et al. Decline in cases of rotavirus gastroenteritis presenting to The Children's Hospital of Philadelphia after introduction of a pentavalent rotavirus vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16:382-386.
191. Rubella vaccination during pregnancy–United States, 1971-1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1989;38:289-293.
192. Freestone DS, Prydie J, Smith SG, et al. Vaccination of adults with Wistar RA 27/3 rubella vaccine. *J Hyg (Lond)*. 1971;69: 471-477.
193. Polk BF, Modlin JF, White JA, et al. A controlled comparison of joint reactions among women receiving one of two rubella vaccines. *Am J Epidemiol*. 1982;115:19-25.
194. Henderson DA, Borio LL, Grabenstein JD. Smallpox and vaccinia. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:773-803.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

195. Weltzin R, Liu J, Pugachev KV, et al. Clonal vaccinia virus grown in cell culture as a new smallpox vaccine. *Nat Med*. 2003;9:1125-1130.
196. Wharton M, Strikas RA, Harpaz R, et al. Recommendations for using smallpox vaccine in a pre-event vaccination program. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1-16.
197. Cono J, Casey CG, Bell DM. Smallpox vaccination and adverse reactions. Guidance for clinicians. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1-28.
198. Talbot TR, Ziel E, Doersam JK, et al. Risk of vaccinia transfer to the hands of vaccinated persons after smallpox immunization. *Clin Infect Dis*. 2004;38:536-541.
199. Supplemental recommendations on adverse events following smallpox vaccine in the pre-event vaccination program: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52: 282-284.
200. Halsell JS, Riddle JR, Atwood JE, et al. Myopericarditis following smallpox vaccination among vaccinia-naive US military personnel. *JAMA*. 2003;289:3283-3289.
201. Relyveld EH, Henocq E, Bizzini B. Studies on untoward reactions to diphtheria and tetanus toxoids. *Dev Biol Stand*. 1979;43:33-37.
202. Pollard JD, Selby G. Relapsing neuropathy due to tetanus toxoid. *Report of a case. J Neurol Sci*. 1978;37:113-125.
203. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1996;45:1-35.
204. Typhoid immunization. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1990;39:1-5.
205. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine*. 1991;9:643-647.
206. White CJ, Kuter BJ, Ngai A, et al. Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of protection with antibody response. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:19-23.
207. Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, et al. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics*. 1993;91:17-22.
208. Bernstein HH, Rothstein EP, Watson BM, et al. Clinical survey of natural varicella compared with breakthrough varicella after immunization with live attenuated Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics*. 1993;92:833-837.
209. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA*. 2004;291:851-855.
210. Vessey SJ, Chan CY, Kuter BJ, et al. Childhood vaccination against varicella: persistence of antibody, duration of protection, and vaccine efficacy. *J Pediatr*. 2001;139:297-304.
211. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:132-137.
212. Lieu TA, Finkler LJ, Sorel ME, et al. Cost-effectiveness of varicella serotesting versus presumptive vaccination of school-age children and adolescents. *Pediatrics*. 1995;95: 632-638.
213. Watson B, Seward J, Yang A, et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics*. 2000;105:84-88.
214. Hall S, Galil K, Watson B, et al. The use of school-based vaccination clinics to control varicella outbreaks in two schools. *Pediatrics*. 2000;105:e17.
215. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. *J Pediatr*. 2001;139:305-310.
216. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Recommendations of the U. S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51:1-52.
217. Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, et al. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR Recomm Rep*. 2002; 51:1-11; quiz, CE1-4.
218. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-302008. quiz, CE2-4.
219. Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:1080-1084.
220. Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, et al. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med*. 2006;354(5):462-471.
221. Meissner HC, Long SS. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2003;112:1447-1452.
222. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. The PREVENT Study Group. *Pediatrics*. 1997;99:93-99.
223. Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH Jr, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr*. 1998;133:492-499.
224. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102:531-537.
225. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In :Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book 2009: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009:560-569.
226. Ellis EF, Henney CS. Adverse reactions following administration of human gamma globulin. *J Allergy*. 1969;43:45-54.
227. Siber GR, Werner BG, Halsey NA, et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr*. 1993;122:204-211.
228. Outbreak of hepatitis C associated with intravenous immunoglobulin administration—United States, October 1993-June 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994;43:505-509.
229. Hepatitis C virus and intravenous anti-D immunoglobulin. *Commun Dis Rep CDR Wkly*. 1995;5:111.
230. Schiff RI. Transmission of viral infections through intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 1994;331:1649-1650.
231. Yu MY, Mason BL, Tankersley DL. Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in immune globulins. *Transfusion*. 1994;34:596-602.
232. Khabbaz RF, Chamberland M. From prions to parasites: issues and concerns in blood safety. In: Scheld WM, Craig WA, Hughes JM, editors. *Emerging Infections 2*. Washington, DC: ASM Press; 1998:295-309.
233. *Selective Rho (D) immune globulin (RHIG)*. Chicago: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 1981.
234. King GE, Hadler SC. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:394-407.
235. Combination vaccines for childhood immunization. *MMWR Recomm Rep*. 1999;48:1-14.
235a. Ramsay DS, Lewis M. Developmental change in infant cortisol and behavioral response to inoculation. *Child Dev*. 1999;65:1491-1502.
235b. Lewis M, Ramsay DS, Suomi SJ. Validating current immunization practice with young infants. *Pediatrics*. 1992;90: 771-773.
236. Recommended adult immunization schedule—United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 57:Q1-Q4.
237. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Part II: Immunization of Adults. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2006;44:1-25.
238. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008;359:1555-1564.
239. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Recomm Rep*. 1993;42:1-18.
240. Avery RK, Ljungman P. Prophylactic measures in the solid-organ recipient before transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001;33(Suppl 1):S15-S21.
241. Stark K, Gunther M, Schonfeld C, et al. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet*. 2002;359:957-965.
242. Duchini A, Goss JA, Karpen S, et al. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:357-364.
243. Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:1-26.
244. Ljungman P. Vaccination in the immunocompromised host. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:1403-1416.
245. Moss WJ, Halsey NA. Vaccination of human immunodeficiency virus-infected persons. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:1417-1430.
246. Ninane J, Grymonprez A, Burtonboy G, et al. Disseminated BCG in HIV infection. *Arch Dis Child*. 1988;63:1268-1269.
247. Disseminated *Mycobacterium bovis* infection from BCG vaccination of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1985;34:227-228.
248. Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:603-606.
248a. Kaplan SE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mort Wkly Rep*. 2009;58(RR04): 1-198.
249. Siber GR, Snydman DR. Use of immune globulins in the prevention and treatment of infections. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1992;12:208-256.
250. Ruuskanen O, Salmi TT, Halonen P. Measles vaccination after exposure to natural measles. *J Pediatr*. 1978;93: 43-46.
251. Asano Y, Hirose S, Iwayama S, et al. Protective effect of immediate inoculation of a live varicella vaccine in household contacts in relation to the viral dose and interval between exposure and vaccination. *Biken J*. 1982;25:43-45.
252. Salzman MB, Garcia C. Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:256-257.
253. Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, et al. Immunization Programs for Infants, Children, Adolescents, and Adults; Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2009 (in press).
254. Pascual FB, McGinley EL, Zanardi LR, et al. Tetanus surveillance—United States, 1998-2000. *MMWR Surveill Summ*. 2003;52:1-8.
255. Centers for Disease Control and Prevention. *Early Release of Selected Estimates Based on Data from the 2002 National Health Interview Survey* 2004.
256. Evans G, Levine EM, Saindon EH. Legal issues. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:1651-1676.
256a. Stewart AM. When vaccine injury claims go to court. *N Engl J Med*. 2009;360:2498-2500.
257. Kaplan JE, Nelson DB, Schonberger LB, et al. The effect of immune globulin on the response to trivalent oral poliovirus and yellow fever vaccinations. *Bull World Health Organ*. 1984;62:585-590.
258. FDA approval for a combined hepatitis A and B vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;50:806-807.
259. FDA approval for infants of a *Haemophilus influenzae* type b conjugate and hepatitis B (recombinant) combined vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:107-109.
260. FDA approval of a Haemophilus b conjugate vaccine combined by reconstitution with an acellular pertussis vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:993-995.
261. FDA licensure of diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis adsorbed, hepatitis B (recombinant), and poliovirus vaccine combined, (PEDIARIX) for use in infants. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:203-204.
262. Notice to readers: licensure of a combined live attenuated measles, mumps, rubella, and varicella vaccine. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:1212-1214.
263. Licensure of a diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis adsorbed and inactivated poliovirus vaccine and guidance for use as a booster dose. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:1078-1079.
264. Licensure of a diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis adsorbed, inactivated poliovirus, and Haemophilus B conjugate vaccine and guidance for use in infants and children. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57: 1079-1080.
265. National Childhood Vaccine Injury Act: requirements for permanent vaccination records and for reporting of selected events after vaccination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1988;37:197-200.
266. Standards for child and adolescent immunization practices. National Vaccine Advisory Committee. *Pediatrics*. 2003;112: 958-963.
267. Poland GA, Shefer AM, McCauley M, et al. Standards for adult immunization practices. *Am J Prev Med*. 2003;25: 144-150.
268. The measles epidemic. The problems, barriers, and recommendations. The National Vaccine Advisory Committee. *JAMA*. 1991;266:1547-1552.
269. Recommendations regarding interventions to improve vaccination coverage in children, adolescents, and adults. Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med*. 2000; 18(Suppl 1):92-96.
270. Orenstein WA, Rodewald LE, Hinman AR, et al. Immunization in the United States. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:1479-1510.
271. Shefer A, Briss P, Rodewald L, et al. Improving immunization coverage rates: an evidence-based review of the literature. *Epidemiol Rev*. 1999;21:96-142.
272. Bushnell CJ. The ABC's of practice-based immunization assessments. Paper presented at 28th National Immunization Conference; 1994; Washington, DC.
273. Dini EF, Chaney M, Moolenaar RL, et al. Information as intervention: how Georgia used vaccination coverage data to double public sector vaccination coverage in seven years. *J Public Health Manag Pract*. 1996;2:45-49.
274. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, and the American Academy of Family Physicians: use of reminder and recall by vaccination providers to increase vaccination rates. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47: 715-717.
275. Linkins RW, Feikema SM. Immunization registries: the cornerstone of childhood immunization in the 21st century. *Pediatr Ann*. 1998;27:349-354.
276. Wexler DL, Anderson TA, eds. Websites that contain information about immunization. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

321

Zoonosis

CAMILLE NELSON KOTTON | ARNOLD N. WEINBERG

Las zoonosis son un complejo grupo de enfermedades causadas por una notable diversidad de microorganismos patógenos que tienen ciclos vitales y modos de diseminación distintos y que suelen residir y producir enfermedades en animales distintos al ser humano[1]. A medida que el transporte rápido y las distintas formas de comercio acercan a las personas dentro de esta «aldea global», que los cambios climáticos y geofísicos de otros tipos determinan una distribución impredecible de los artrópodos vectores portadores y transmisores de los patógenos y que la emigración de individuos y grupos da origen a un urbanismo con hacinamiento o invasión de hábitats selváticos de los individuos susceptibles, puede suponerse que las enfermedades zoonóticas aparecerán y reaparecerán en localizaciones y momentos no predecibles. Además de su aparición natural, muchos de estos microorganismos son candidatos de primera línea para las armas biológicas[2]. La respuesta ante esta amenaza potencial y el conocimiento de las enfermedades zoonóticas naturales han estimulado un renovado interés por desarrollar pruebas de diagnóstico rápido y vacunas protectoras y para la coordinación de los esfuerzos de la Organización Mundial de la Salud y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) para mejorar la comunicación en salud pública a escala nacional y global[3].

Los esfuerzos por identificar y monitorizar las enfermedades zoonóticas emergentes y otros tipos de enfermedades infecciosas, así como su distribución en regiones geográficas específicas, han aportado una información relevante sobre la mala distribución de la vigilancia, la investigación y la financiación destinadas a las enfermedades infecciosas emergentes. En un estudio reciente se observó que, en un período de 64 años, las zoonosis representaron un 60% de las enfermedades infecciosas emergentes, y la mayor parte de ellas (72%) se originó en entornos naturales, identificados sobre todo en regiones del mundo con recursos limitados[4]. La influencia del cambio geoclimático y la diseminación de las enfermedades infecciosas, sobre todo de las zoonosis y sus vectores, fue el tema de un informe muy bien fundamentado elaborado en 2007 en una conferencia patrocinada por el Institute of Medicine. Algunos factores, como los extremos de pluviosidad, los cambios térmicos en distintas latitudes y alturas, así como los ejemplos de la interacción entre algunos de éstos y la diseminación de las enfermedades infecciosas, fueron presentados de forma exhaustiva. Es evidente que se están produciendo alteraciones de las temperaturas oceánicas y terrestres, el aumento de la acidez de los mares, la expansión de la gama de vectores y patógenos competentes y fluctuaciones socioeconómicas; el consenso de la conferencia apoyó de forma enérgica estas observaciones, pero recomendó la realización urgente de estudios específicos para encontrar datos sólidos que apoyaran nuevas conclusiones[5].

Dificultades a la hora de establecer la definición de una enfermedad zoonótica

Los criterios empleados para definir una infección zoonótica varían y dependen de si se incluye de forma estricta en la definición un intermediario vertebrado, distinto del ser humano, dentro del ciclo natural de la infección. En este capítulo se definen las enfermedades zoonóticas como aquellas causadas por patógenos que se mantienen de forma natural o residen en animales vivos y que no cabe esperar que estén adaptados a los humanos o que sean responsables de una transmisión interpersonal de forma habitual. Las zoonosis pueden producir enfermedades en sus huéspedes naturales y pueden infectar a los seres humanos por contacto (tularemia, carbunco, ectima contagiosa), mediante la mordedura de animales (rabia, *Capnocytophaga*), por ingesta (giardiasis, *Escherichia coli* O157:H7, vibriosis, salmonelosis, listeriosis), por inhalación (tularemia, psitacosis) o a través de artrópodos intermediarios (fiebre amarilla, chikungunya) (en la tabla 321-1 se recogen muchos más ejemplos). Algunos microorganismos, como *Francisella tularensis,* se pueden diseminar a los seres humanos o a otros animales a través de las cinco vías de transmisión. Una zoonosis puede transmitirse de forma inadvertida de una persona infectada a otra a través de la transfusión de sangre o células progenitoras (p. ej., fiebre dengue, babesiosis)[6,7] o por el trasplante de órganos o tejidos (p. ej., virus de la coriomeningitis linfocitaria, rabia, enfermedad de Chagas)[6,8,9]. Las zoonosis, sobre todo los patógenos virales, han constituido un obstáculo considerable para el xenotrasplante y el uso de órganos y células animales o el contacto a través de la hemoperfusión (p. ej., hígado o bazo de cerdo), pero no se analizan en este capítulo[2]. En general, se excluyen del grupo de las enfermedades zoonóticas los microorganismos ambientales, como *Burkholderia pseudomallei* y *Legionella* spp. De modo similar, los hongos no se incluyen, salvo para citar la transmisión de *Histoplasma capsulatum* por murciélagos y la aparición de casos de infección por *Cryptococcus neoformans* por aves en algunas personas. Las zoonosis inversas son afecciones humanas que pueden producir enfermedad en animales, como las infecciones por virus de la hepatitis, *Staphylococcus aureus,* tuberculosis y *Streptococcus.*

En este capítulo se ha excluido el paludismo, porque su ciclo se produce de forma exclusiva entre los mosquitos y los seres humanos sin necesidad de residencia en otros animales. La babesiosis, una enfermedad producida por un protozoo animal, se incluye aquí porque la transmisión tiene lugar desde un huésped vertebrado no humano a través de las garrapatas del género *Ixodes* infectadas. La mayor parte de las zoonosis transmitidas por artrópodos (p. ej., la borreliosis de Lyme, la tularemia o la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas) tienen ciclos en los que se incluye un animal intermediario, aunque en ocasiones los ciclos vitales transováricos y transestadiales (del huevo al estadio adulto) pueden permitir una transmisión directa desde la garrapata al ser humano sin una fase animal no humana. La ingesta de *Vibrio* spp. al comer marisco crudo o de *Salmonella, E. coli, Yersinia pseudotuberculosis* o *Cryptosporidium* en el agua o en verdura contaminada representa una enfermedad adquirida de animales tanto vertebrados como no vertebrados. Cualquier definición rígida debe matizarse para reconocer algunas excepciones nuevas o cambiantes, tanto habituales como infrecuentes. Recientemente se ha identificado que *Plasmodium knowlesi,* un patógeno responsable del paludismo del mono, es un agente causal de paludismo en humanos en Malasia[10]. Muchos virus de la gripe han sufrido mutaciones desde su residencia natural en huéspedes distintos del ser humano para adaptarse por completo a las personas y han pasado a definirse como patógenos antroponóticos (es decir, de transmisión exclusiva interpersonal). El virus de la gripe A subtipo H5N1 o aviar sigue clasificándose como enfermedad zoonótica y tal vez no evolucione hasta causar una enfermedad antroponótica. El coronavirus responsable del síndrome respiratorio agudo grave es un ejemplo sorprendente de la cautela que se debe tener a la hora de definir los agentes infecciosos. Este virus se originó en murciélagos y se extendió al ser humano de forma directa o a través de animales intermediarios, como la civeta enmascarada, en los mercados concurridos de la provincia de Guangdong (China). Tras introducirse en la especie humana, el virus y la enfermedad se propagan con rapidez entre las personas, sobre todo por inhalación. Por tanto, el síndrome respiratorio agudo grave, que surgió como una enfermedad zoonótica, evolucionó con rapidez para convertirse en una afección antroponótica; su estado actual en el ser humano se desconoce, según los datos clínicos y de investigación actuales.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 321-1 Enfermedades que se adquieren de forma directa o indirecta de animales o de vectores artrópodos

		Modo de diseminación				*Epidemiología*		
Patógeno	*Enfermedad*	*Contacto/mordedura*	*Ingestión*	*Respiratoria*	*Vector artrópodo*	*Pública*	*Profesional*	*Ambiental*
VIRUS								
Alfavirus	Chikungunya				×			×
Alfavirus	**Encefalitis equina oriental**				×	×	×	×
Alfavirus	**Encefalitis equina venezolana**			×	×	×	×	×
Alfavirus	Encefalitis por virus del bosque Semliki				×			×
Alfavirus	Enfermedad por virus Mayaro				×			×
Alfavirus	Poliartritis del río Ross				×			×
Alfavirus	Virus Oropouche				×			×
Arenavirus	**Coriomeningitis linfocitaria**	×		×		×	×	×
Arenavirus	Fiebre de Lassa	×					×	×
Bunyavirus	**Encefalitis de California**				×	×	×	×
Flavivirus	**Encefalitis de San Luis**				×	×	×	
Flavivirus	Encefalitis del Valle de Murray				×			×
Flavivirus	Encefalitis japonesa				×			×
Flavivirus	Encefalitis por garrapatas del Viejo Mundo		×		×			×
Flavivirus	**Encefalitis por virus Powassan**		×		×	×	×	×
Flavivirus	Enfermedad del bosque de Kyasanur				×			×
Flavivirus	Fiebre amarilla				×			×
Flavivirus	Fiebre hemorrágica de Omsk	×		×	×		×	×
Flavivirus	**Virus del Nilo Occidental**				×	×		×
Flavivirus spp.	**Fiebre dengue**				×	×		×
Flebovirus	Fiebre del Valle del Rift	×	×	×	×	×	×	×
Hantavirus spp.	Síndrome de fiebre hemorrágica renal	×	×	×			×	×
Hantavirus spp. (del Nuevo Mundo)	**Síndrome pulmonar por hantavirus**	×		×			×	×
Herpesvirus simiae	Virus B	×				×	×	×
Orbivirus	**Fiebre por garrapatas del Colorado**				×		×	×
Orthopox	Tanapox	×				×		×
Orthopoxvirus	**Viruela del mono**	×				×	×	×
Paramixovirus del murciélago	Encefalitis de Nipah	×	×	×			×	×
Paramixovirus del murciélago	Síndrome respiratorio Hendra	×		×			×	×
Parapoxvirus	**Ectima contagiosa (orf)**	×					×	
Parapoxvirus	**Nódulo de los ordeñadores**	×					×	
Priones	**Encefalitis de Creutzfeldt-Jakob variante**		×			×		
Rabdovirus	**Rabia**	×				×	×	×
BACTERIAS								
Anaplasma phagocytophilum	**Anaplasmosis**				×	×		×
Bacillus anthracis	**Carbunco**	×	×	×		×	×	×
Bartonella henselae	**Enfermedad por arañazo de gato, angiomatosis bacilar**	×			×	×	×	×
Bartonella quintana	**Fiebre de las trincheras**	×			×	×		
Borrelia burgdorferi	**Borreliosis de Lyme**				×	×	×	×
***Borrelia* spp.**	**Fiebre recurrente**				×	×	×	
***Brucella* spp.**	**Brucelosis**	×	×	×		×	×	×
Burkholderia mallei	**Muermo**	×	×	×		×	×	
Campylobacter jejuni	**Campilobacteriosis**		×			×	×	×
Capnocytophaga canimorsus	**Septicemia asociada a la mordedura canina**	×				×		×
Coxiella burnetii	**Fiebre Q**			×	×	×	×	×
Chlamydia psittaci	**Psitacosis, ornitosis**			×		×	×	
Edwardsiella tarda	**Infección por *Edwardsiella***		×			×	×	×
Ehrlichia chaffeensis	**Ehrlichiosis monocítica**				×	×		
Erysipelothrix rhusiopathiae	**Erisipeloide**	×					×	×
***Escherichia coli* O157:H7, otros serotipos**	**Gastroenteritis enterohemorrágica**	×	×			×	×	
Francisella tularensis	**Tularemia**	×	×	×	×	×	×	×

TABLA 321-1 Enfermedades que se adquieren de forma directa o indirecta de animales o de vectores artrópodos *(cont.)*

		Modo de diseminación				*Epidemiología*		
Patógeno	*Enfermedad*	*Contacto/mordedura*	*Ingestión*	*Respiratoria*	*Vector artrópodo*	*Pública*	*Profesional*	*Ambiental*
***Leptospira interrogans* spp.**	**Leptospirosis**	×	×			×	×	×
Listeria monocytogenes	**Listeriosis**		×			×	×	
Mycobacterium bovis	**Tuberculosis**		×			×	×	
Orientia tsutsugamushi	Tifus de las malezas				×		×	×
Pasteurella multocida	**Pasteurelosis**	×		×		×		×
Plesiomonas shigelloides	**Gastroenteritis por *Plesiomonas***	×	×			×	×	
Rhodococcus equi	**Neumonía por *Rhodococcus***			×		×		
Rickettsia akari	**Rickettsiosis exantemática**				×	×	×	
Rickettsia rickettsii	**Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas**	×			×	×	×	×
***Rickettsia* spp.**	**Fiebres maculosas del Viejo Mundo**				×	×		×
Rickettsia typhi	**Tifus murino**				×	×	×	×
Salmonella enteritidis	**Salmonelosis**		×			×	×	×
Spirillum minor	**Fiebre por mordedura de rata (sodoku)**	×				×	×	×
Streptobacillus moniliformis	**Fiebre por mordedura de rata (fiebre de Haverill)**	×	×			×	×	
Streptococcus iniae	**Celulitis por estreptococos**	×				×	×	
Vibrio cholerae	**Cólera**		×			×	×	×
Vibrio parahaemolyticus	**Gastroenteritis**		×			×	×	×
***Vibrio vulnificus*, otros vibrios**	**Sepsis por gangrena cutánea asociada al agua de mar**	×	×			×	×	×
Yersinia enterocolitica	**Yersiniosis**		×			×	×	×
Yersinia pestis	**Peste**	×	×	×	×	×	×	×
Yersinia pseudotuberculosis	**Yersiniosis**		×			×	×	×
PARÁSITOS								
Angiostrongylus spp.	Angiostrongiliasis		×			×		
Babesia microti	**Babesiosis**				×		×	×
Clonorchis sinensis	Clonorquiasis		×					×
***Cryptosporidia* spp.**	**Criptosporidiosis**		×			×	×	×
Cyclospora cayetanensis	**Ciclosporiasis**		×			×		×
Diphyllobothrium latum	**Gusanos de los peces**		×			×		
Dirofilaria immitis	**Dirofilariasis**				×			×
Echinococcus granulosus	Equinococosis		×				×	
Fasciola hepatica	Fascioliasis		×				×	×
Giardia lamblia	**Giardiasis**		×			×	×	×
Leishmania donovani	Leishmaniasis visceral (kala-azar)				×			×
Leishmania mexicana	Leishmaniasis cutánea				×			×
Leishmania spp.	Leishmaniasis cutánea				×			×
***Microsporidia* spp.**	**Diarrea crónica por microsporidios**		×				×	×
Paragonimus westermani	Paragonimiasis		×				×	×
Parastrongylus cantonensis	Angiostrongiliasis	×	×					×
Plasmodium knowlesi	Paludismo del mono				×			×
Taenia solium	**Cisticercosis**		×			×		
Toxocara canis, cati	**Toxocariasis**	×	×			×		×
Toxoplasma gondii	**Toxoplasmosis**		×			×		
Trichinella spiralis	**Triquinosis**		×			×		
Trypanosoma brucei	Tripanosomiasis africana				×			×
Trypanosoma cruzi	Enfermedad de Chagas				×			×

La tabla incluye algunos patógenos frecuentes o interesantes seleccionados, pero no es exhaustiva para todas las zoonosis. Los nombres en negrita indican las zoonosis adquiridas en Norteamérica, aunque la enfermedad puede mostrar una distribución más amplia. La forma de diseminación comprende el contacto (directo, como picaduras, arañazos o agua), la ingestión, la vía respiratoria, el vector artrópodo (p. ej., mosquito, garrapata, pulga, ácaro). En la epidemiología, se incluye la exposición pública, personas con animales o que residen en áreas urbanas, exposiciones profesionales, granjeros, ganaderos y profesionales encargados del procesamiento de animales, pescadores y otros que trabajan en entornos acuáticos, profesionales sanitarios (veterinarios y médicos) y personal de laboratorio, así como exposiciones ambientales, como viajeros, personas que viven en regiones indígenas o que participan en actividades lúdicas al aire libre.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Influencia sobre las personas y las economías

La diversidad de las zoonosis, su distribución global en nichos habituales y exóticos, los complejos y glamurosos nombres que reciben algunas de ellas (p. ej., enfermedad del bosque de Kyasanur) y el creciente entusiasmo de las personas por los viajes y las actividades al aire libre contribuyen al aura y la complejidad que rodean a este grupo de afecciones. Los contactos domésticos y con animales de laboratorio, así como las distintas mascotas domésticas[11,12], incluidos los animales exóticos importados[13], tienen implicaciones económicas y emocionales. Es evidente que la posible transmisión al ser humano de infecciones animales puede tener una influencia significativa sobre todo el mundo, incluidos médicos y veterinarios, además de en las economías a escala local y nacional.

La influencia económica a largo plazo de la relación entre los animales y las enfermedades humanas alcanzó una nueva dimensión con la aparición en 1986 en Reino Unido de la enfermedad priónica denominada encefalopatía espongiforme bovina (enfermedad de las vacas locas). Los ganaderos lucharon para conservar su ganado, las personas consumidoras de ternera se preocuparon cada vez más cuando se descubrieron los primeros casos humanos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante y el conflicto político se agravó cuando otros países europeos reconocieron esta enfermedad en ganado importado o nativo. Fue necesario sacrificar millones de cabezas de ganado y limitar la importación y exportación de ganado vacuno; hasta el momento, se han producido más de 200 fallecimientos de personas, sobre todo en Reino Unido. Los esfuerzos de los investigadores de ciencias básicas y los epidemiólogos y la implicación de la Organización Mundial de la Salud han contribuido a aclarar en gran medida la etiología de la enfermedad y a asociar su aparición con los suplementos de proteínas con los que se alimentaba el ganado vacuno y que contenían tejido nervioso de rumiantes. Sigue existiendo una gran preocupación por la seguridad alimentaria y el desplazamiento del ganado. La latencia de las enfermedades priónicas en animales y personas todavía no ha permitido corregir las repercusiones económicas o sanitarias de este proceso después de más de dos décadas. La aparición de la gripe A subtipo H5N1 o aviar supone la amenaza reciente más grave para la salud global. Las epizootias diseminadas (epidemias de zoonotias) en las aves han provocado la desaparición de estos animales, lo que compromete la nutrición proteica y produce dificultades económicas en los países en vías de desarrollo, además de generar preocupación por que una adaptación con éxito del virus y la consiguiente transmisión interpersonal pudiera causar una pandemia de gripe. Como consecuencia de estas experiencias, la Organización Mundial de la Salud ha asumido una responsabilidad mayor en la vigilancia, el desarrollo de protocolos y los estudios de investigación en los laboratorios, lo que indica la globalización de estas preocupaciones, la organización y la acción frente a las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes[14].

Las mascotas pueden albergar patógenos zoonóticos significativos. Una cobaya doméstica transmitió el virus subclínico de la coriomeningitis linfocitaria a un donante de órganos a partir del cual se produjo la infección de los cuatro receptores de trasplantes, tres de ellos con resultado mortal[8]. El contacto con reptiles produce alrededor del 6% de las infecciones humanas por *Salmonella* en Estados Unidos. Las tortugas suelen ser portadoras de *Salmonella* y las tasas de portadoras fecales alcanzan el 90%; una epidemia de 103 casos de *Salmonella paratyphi* B var. Java ocurrida en 2007 se asoció a la exposición a tortugas pequeñas (a pesar de que en 1975 se prohibió el comercio de tortugas cuyos caparazones fueran menores de 10 cm por el alto riesgo de que fueran portadoras de *Salmonella*)[15]. En una encuesta realizada a supervivientes de la peste humana (debida a *Yersinia pestis*), ser dueño de un perro y, sobre todo, compartir la cama con él se asoció de forma significativa al riesgo de infección[16]. El envío por motivos humanitarios de 24 perros y gatos desde Iraq a EE.UU. (con posterior distribución a 16 estados), realizado para que los soldados que habían regresado de Iraq se pudieran reunir con los animales que habían adoptado durante su estancia en aquel país, se asoció a que uno de los animales al final falleció por un cuadro de rabia. Este virus era una variante del virus de la rabia asociada a los perros de Oriente Medio (los otros animales fueron inmediatamente vacunados y sometidos a 6 meses de cuarentena)[17].

Relevancia de las zoonosis en las enfermedades infecciosas contemporáneas

Cuando se consultan las tablas 321-1 y 321-2 se confirma la relevancia global de los agentes infecciosos asociados a animales, así como la gran

TABLA 321-2 Algunas zoonosis seleccionadas que se transmiten por contacto con animales o productos animales

Animal	Bartonelosis	Brucelosis	Campilobacteriosis	Carbunco	Coriomeningitis linfocitaria	Criptosporidiosis	Erisipeloide	Fiebre por mordedura de rata	Fiebre Q	Gastroenteritis por *Escherichia coli* O157:H7	Giardiasis	Leptospirosis	Listeriosis	*Mycobacteria* spp.	Neumona por hantavirus	Ornitosis/psitacosis	Pasteurelosis	Peste	Rabia	Salmonelosis	Sepsis por *Capnocytophaga*	Toxoplasmosis	Tularemia	Vibriosis	Yersiniosis distinta de la peste
Animales salvajes/murciélagos				×	×				×	×	×		×	×			×	×	×	×		×	×		
Aves			×				×						×			×	×			×			×		
Caballos				×						×									×	×					×
Cabras/ovejas		×	×	×		×				×		×	×						×	×		×		×	×
Cerdos		×	×	×			×			×		×	×	×			×		×	×			×		×
Conejos/liebres									×	×		×						×	×	×			×		
Ganado		×	×	×		×			×	×		×	×	×					×	×		×			×
Gatos	×		×	×		×			×	×		×					×	×	×	×		×	×		
Mamíferos acuáticos							×				×									×			×		
Peces/marisco							×							×						×				×	
Perros		×	×	×		×				×	×	×	×				×	×	×	×	×				×
Primates subhumanos			×								×	×	×	×						×					×
Reptiles, anfibios																				×					
Roedores	×				×			×				×			×			×	×	×		×	×		

Además, los animales (sobre todo los gatos y perros domésticos) pueden actuar como portadores de enfermedades transmitidas por vectores, como babesiosis, ehrlichiosis/anaplasmosis, enfermedad de Lyme, peste y tularemia.

proporción que es autóctona de América del Norte y que cuenta con reservorios en animales domésticos o salvajes. En números absolutos, los patógenos zoonóticos son frecuentes y las enfermedades en el ser humano producen una morbimortalidad considerable a escala mundial. Sin necesidad de revisar los estudios históricos sobre la peste bubónica epidémica, el tifus o la enfermedad de los escardadores de lana, numerosos ejemplos actuales ilustran el impacto real y potencial de las enfermedades zoonóticas en entornos rurales y urbanos. El envío por correo de esporas de carbunco con fines criminales en septiembre de 2001 es un ejemplo del potencial infeccioso de los microorganismos zoonóticos. La gravedad de la enfermedad, el factor miedo y el gasto necesario para la vigilancia y limpieza del entorno nos indican la complejidad de afrontar un acto de bioterrorismo[18]. Resulta difícil predecir la magnitud de la diseminación a través de los vectores artrópodos y animales, así como la consiguiente infección de las personas. Se ha destacado el riesgo de que la gripe aviar produzca una pandemia si el virus de la gripe A subtipo H5N1 se convirtiera de zoonótico a antroponótico. Las historias de la borreliosis de Lyme, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la fiebre chikungunya y el virus del Nilo Occidental ponen de manifiesto la gran repercusión de las zoonosis, en función del número de casos y la extensión de los intervalos geográficos.

TERRITORIO CONTINENTAL DE ESTADOS UNIDOS

Antes de 1991, el número medio anual de infecciones endémicas o importadas de tipo zoonótico (salvo la salmonelosis) era de unos 2.400 casos[19]. En 2007, este número había aumentado hasta llegar a 40.000, al añadirse la borreliosis de Lyme, la criptosporidiosis y *E. coli* O157:H7 a la lista de enfermedades de declaración obligatoria[20]. Este incremento refleja un mayor conocimiento de estos procesos y de la influencia que puede tener la mayor capacidad de los vectores, el desplazamiento de animales y huéspedes, la cercanía de las personas al entorno rural y la contaminación de las fuentes de alimentación. La recuperación del crecimiento de los bosques en la región nororiental de EE.UU. ha incrementado las poblaciones de ciervos de cola blanca, de ratones de patas blancas y de las garrapatas *Ixodes scapularis*. Se han identificado microorganismos responsables de la enfermedad de Lyme y de la ehrlichiosis/anaplasmosis en las ciudades y sus entornos, incluido un parque urbano en la periferia de la ciudad de Nueva York[21]. La babesiosis, una enfermedad zoonótica causada por protozoos, muy poco frecuente, que afecta sobre todo a ancianos y pacientes esplenectomizados, se está describiendo cada vez más en personas jóvenes y sanas. *Babesia microti* se transmite de forma natural por la alimentación de las garrapatas *Ixodes,* que pueden transmitir de forma simultánea la borreliosis de Lyme o la ehrlichiosis/anaplasmosis; se han descrito casos de infecciones triples simultáneas[22]. Cada vez se describen más casos de criptosporidiosis, causante de gastroenteritis esporádica o epidémica, en epidemias relacionadas con el agua[23] y también en enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida[24,25]. Este protozoo resistente al cloro se transmite por contacto con fuentes de agua durante actividades recreativas, como se produjo en Utah en el año 2007, donde hubo un brote con más de 1.900 casos, muchos por exposición directa a fuentes de agua con fines lúdicos o a contactos con enfermos[23]. *Cryptosporidium* se suele transmitir por la ingesta de alimentos o aguas contaminadas; existen muchos ejemplos de transmisión por contacto directo con animales[26]. La importación de unos pocos mapaches con infección subclínica por rabia desde Florida a campos de caza de Virginia Occidental en 1978 condicionó una rápida propagación de una epidemia epizoótica de rabia, sobre todo en los estados contiguos de la parte central de la costa atlántica[27], tras la cual se afectaron Nueva York y Nueva Inglaterra. Otros animales salvajes terrestres, sobre todo mofetas, también se infectaron y se produjo la diseminación epizoótica a muchos animales domésticos, como gatos no vacunados y conejos domésticos. El aislamiento, la contención y el sacrificio de estas mascotas y el riesgo que suponían para las personas añadieron una gran carga emocional a la carga económica que este episodio representó para los recursos de salud pública.

Se han confirmado con métodos serológicos y virológicos casos de infección por hantavirus en EE.UU. en distintos tipos de roedores del Nuevo Mundo[28]. No se ha confirmado ningún caso de enfermedad clínica en personas, aunque de forma global la fiebre hemorrágica con síndrome renal (p. ej., fiebre hemorrágica coreana) y la nefropatía epidémica (nefropatía escandinava leve) son enfermedades conocidas producidas por miembros de la familia Bunyaviridae. La drástica aparición de un síndrome de dificultad respiratoria aguda que afecta sobre todo a adultos jóvenes que pasan mucho tiempo al aire libre y que se asociaba a una mortalidad elevada fue descrita por vez primera en los periódicos y publicada en el *Morbidity Mortality Weekly Report* en 1993 en el área denominada Four Corners de cuatro estados del suroeste de EE.UU.[29]. Esta enfermedad respiratoria virulenta, producida por una serie de hantavirus que antes eran desconocidos, se ha identificado actualmente en todo EE.UU., en Centroamérica y en Sudamérica en una serie de diversos roedores que actúan como sus reservorios[30]. Parece que la epidemiología de este nuevo síndrome respiratorio es la inhalación del virus en las deyecciones secas o por contacto. Usando las imágenes recogidas por satélite y los estudios de muestras de mamíferos tras el fenómeno denominado como oscilación meridional de El Niño, los investigadores han sido capaces de predecir las condiciones ambientales que fomentan el crecimiento del vector, y esto puede permitir la identificación de las regiones con alto riesgo de transmisión de los hantavirus y sus refugios (persistencia de la enfermedad)[31].

En la última década, han aparecido en EE.UU. dos enfermedades que ilustran la influencia de las zoonosis sobre los animales y las personas. Ninguna de ellas había sido descrita en América antes de que aparecieran estos cuadros clínicos. La encefalitis del virus del Nilo Occidental fue diagnosticada en una serie de ancianos en Queens, Nueva York, durante el verano de 1999. La rápida colaboración entre los clínicos, epidemiólogos, anatomopatólogos veterinarios y virólogos permitió aislar el agente causal, que se transmitía de las aves a las personas a través de los mosquitos *Culex,* entre otros[32]. Aunque no está claro cómo llegó el virus a EE.UU., en la actualidad se ha extendido desde la costa este y es responsable de morbimortalidad en personas, aves, caballos y otros animales mientras sigue su avance implacable hacia la zona occidental del país en dirección a California y hacia el sur en dirección a México[33].

La viruela del mono llegó en un barco de animales de compañía exóticos procedente de África Occidental en la primavera de 2003. El virus de la viruela del mono, que se transmite por mamíferos pequeños de las regiones boscosas de la zona central y occidental de África, causa una enfermedad esporádica y epidémica en los primates subhumanos y las personas. Una rata gigante de carrillos procedente de Gambia y otros mamíferos pequeños de un centro de distribución de mascotas de Illinois fueron responsables de la infección de unos perros de las praderas que posteriormente fueron adquiridos como mascotas en una serie de estados del medio oeste. A su vez, estos perros de las praderas infectaron a unas 80 personas[34]. En la actualidad se ha prohibido la venta de perros de las praderas como mascotas y la importación de roedores africanos, mientras que las autoridades de salud pública están alerta ante la posible diseminación de la viruela del mono a los animales salvajes, los animales enjaulados y los humanos. Durante la investigación del primer caso descrito de transmisión de la tularemia de un perro de las praderas a una persona en Texas en 2002, se observó que más de mil animales más habían sido enviados a Europa y Asia[13]. Estos ejemplos ilustran la aparición inesperada de enfermedades zoonóticas en regiones nuevas, a las que llegan a través de vectores más o menos evidentes desde regiones lejanas. Una comunidad médica y veterinaria vigilante, unos procedimientos de cuarentena con alta sensibilidad y una infraestructura de salud pública fiable con laboratorios de investigación sofisticados resultan fundamentales para la identificación rápida de los nuevos patógenos, tanto si aparecen de forma natural como si son consecuencia de actos de bioterrorismo[2].

EXPERIENCIAS GLOBALES

Nuestra responsabilidad a la hora de velar por el bienestar de los pacientes incluye el asesoramiento a viajeros. La distribución de las enfermedades zoonóticas y sus modos de transmisión suelen orientar la selección de las vacunas protectoras, las medicaciones y las instrucciones específicas sobre alimentos y bebidas. En términos prácticos, muchos problemas derivan de una mala comunicación o de un

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

asesoramiento incompleto. Por ejemplo, en Boston y otras ciudades de EE.UU., se han observado más casos de fiebre maculosa del Viejo Mundo (p. ej., fiebre por picadura de garrapatas de Sudáfrica) en una década que de fiebre maculosa de las Montañas Rocosas autóctona. El análisis de la mayoría de estos casos indicó que el médico no había comentado con los pacientes las medidas de precaución en la consulta previa al viaje, aunque el itinerario del paciente incluía un safari a pie por una región endémica. El período de incubación puede condicionar el momento de aparición de una infección zoonótica emergente, con frecuencia cuando el viaje ha terminado y el paciente se encuentra de vuelta en su país.

El desplazamiento de un gran número de soldados jóvenes susceptibles a regiones del mundo endémicas para algunas enfermedades contagiosas, como algunas zoonosis infecciosas, siempre ha supuesto una preocupación. La fiebre hemorrágica representó un problema clínico agudo en los soldados de Naciones Unidas en la guerra de Corea y también para los médicos occidentales que se ocuparon de los soldados a su regreso. El editor de *Reviews of Infectious Diseases* demostró dotes de previsión al invitar a algunos expertos a elaborar un suplemento monográfico sobre el tema de los problemas infecciosos en el área del golfo Pérsico en otoño de 1990[35]. Este suplemento tuvo una amplia difusión y fue visto por especialistas en enfermedades infecciosas justo antes de que comenzara el conflicto denominado Tormenta del Desierto. Se revisaron las principales zoonosis endémicas de esta región con detalle. Tras la resolución de aquel breve conflicto, aparecieron algunas publicaciones sobre enfermedades asociadas a animales, como la fiebre Q, que habían aparecido en clínica tras un período de latencia. Se han seguido produciendo conflictos en otras regiones del planeta, como Iraq y Afganistán. La publicación responsable en la literatura médica y militar de los casos de zoonosis regionales ha conseguido atraer la atención de los médicos sobre este tema y sigue siendo una obligación permanente de los profesionales médicos de las fuerzas armadas, la Organización Mundial de la Salud y los CDC[36]. Se han publicado cientos de casos de leishmaniasis visceral y cutánea en militares de EE.UU. destinados en Iraq, Kuwait y Afganistán, así como casos de fiebre Q y brucelosis en Iraq[37].

El resurgimiento del dengue como problema de salud global es otra muestra de la imprevisibilidad de la diseminación de los arbovirus y de los múltiples factores que influyen sobre los brotes locales y las epidemias[38]. En América, la epidemia de dengue se relaciona de forma clara con la falta de control de los mosquitos, la urbanización y el crecimiento de la población y con la ausencia de procedimientos adecuados para el almacenamiento del agua y la eliminación de los residuos. Algunos mosquitos competentes, como *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus,* han extendido el dengue por el Caribe, Centroamérica y Sudamérica. El caso autóctono de dengue más meridional se ha descrito recientemente en Sudamérica, posiblemente por la llegada del principal vector del dengue, *Aedes aegypti,* en dirección sur hasta la latitud 35° S cerca de Buenos Aires (lejos de la zona tórrida y bastante en el interior de la zona sur templada, con una latitud norte equivalente a las Carolinas)[39]. La presencia de vectores artrópodos competentes en el sur de EE.UU. aumenta el riesgo de brotes de dengue a nivel local (diseminación autóctona), no sólo entre los turistas que vuelven de vacaciones de regiones endémicas[40]. El virus responsable del dengue es sólo uno de los más de 150 arbovirus conocidos en el mundo que producen enfermedad humana. Algunos de ellos, como el responsable de la fiebre amarilla, infectan a especies de animales en las que persisten como reservorios, con el riesgo de contagio de las personas. En las tablas del capítulo se recogen algunos ejemplos seleccionados. Seguirán apareciendo arbovirus nuevos como una amenaza para la salud humana a medida que se «desarrollen» las regiones boscosas lejanas y aumenten los episodios extremos de pluviosidad, temperatura y clima[5].

En esta época en la que las personas practican la aventura al aire libre, en la que se tarda menos en dar la vuelta al mundo de lo que dura el período de incubación de muchas zoonosis y en la que los pacientes inmunocomprometidos constituyen una proporción considerable de los viajeros al extranjero durante sus períodos de bienestar, se deben realizar esfuerzos continuados para advertir e investigar los síntomas clínicos de nueva aparición al regreso de los viajes. Se dispone de un texto útil en el que se analiza la distribución geográfica de las infecciones[41], y los CDC ofrecen una información excelente sobre salud para viajeros internacionales a través del *CDC Health Information for International Travel*[42] (disponible en la dirección de Internet http://www.cdc.gov/travel/contentYellowBook.aspx).

Distribución de los patógenos zoonóticos en la naturaleza

La aparición de zoonosis de reciente descripción y la diseminación de algunas enfermedades reconocidas en animales a regiones nuevas del planeta subrayan la necesidad de estudiar con urgencia las interrelaciones entre los múltiples factores contribuyentes. La diseminación zoonótica suele implicar alguno de los aspectos (o todos ellos) que se recogen en la tabla 321-3. La diseminación del virus del Nilo Occidental a EE.UU. es un excelente ejemplo de la confluencia de todos estos factores, como las condiciones geoclimáticas, en las que una pluviosidad excesiva produjo zonas de aguas estancadas con el aumento de la capacidad de los vectores; la influencia humana sobre los ecosistemas, de forma que el hacinamiento urbano y el desordenado crecimiento suburbano se convierten en factores que permiten la transmisión de la enfermedad; los patrones de migración de las aves, que permiten la extensión transcontinental; la facilidad de transmisión a otros animales, como los caballos, a partir de los huéspedes mamíferos y las aves; los reservorios y vectores artrópodos, con poblaciones de mosquitos que sobreviven durante el invierno y que parecen permitir una persistencia transovárica del virus, y el comercio y los viajes a escala global, mediante los cuales parece que se introdujo el virus en EE.UU. En un plano individual o colectivo, estos factores influyen sobre el comercio, el desarrollo económico, la conducta y la salud animal y humana, las actividades clandestinas y el desarrollo urbano y regional natural, además de centrar la atención en la amenaza significativa que el cambio geoclimático puede tener sobre la salud del planeta Tierra.

CONDICIONES GEOCLIMÁTICAS Y CALENTAMIENTO GLOBAL

Numerosos ejemplos ilustran la influencia de la temperatura, la humedad y las condiciones del terreno sobre la distribución de los agentes y las enfermedades zoonóticas. Para que se produzcan las enfermedades tropicales, debe existir un ambiente que facilite el crecimiento y transmisión de los agentes infecciosos que necesitan temperaturas altas y una pluviosidad abundante, que permitan el crecimiento de los artrópodos vectores y la existencia de unos huéspedes animales adecuados. Los extremos de temperatura global son un ejemplo de un aspecto geoclimático que está modificando la distribución de las zoonosis[43]. Los vectores artrópodos, como los mosquitos y las garrapatas, el incremento o supresión del crecimiento y la distribución de las plantas, así como las migraciones de animales, guardan una estrecha relación con los cambios de la temperatura ambiental. Unos investigadores suecos demostraron que el incremento de la incidencia de encefalitis transmitida por garrapatas desde mediados de la década de 1980 se relacionaba con un mayor número de inviernos más suaves y con la llegada anticipada de la primavera[44]. En Italia se produjeron más de 200 casos de

TABLA 321-3 Factores asociados a la distribución y posible aparición de patógenos zoonóticos en la naturaleza

Condiciones geoclimáticas y calentamiento global
Extremos de temperatura: terrestre y acuática
Patrones de pluviosidad, inundaciones, aguas estancadas
Características del suelo
Influencia humana sobre los ecosistemas
Patrones de migración de los animales y las aves
Huéspedes mamíferos, aviares y acuáticos como reservorios
Reservorios y vectores artrópodos
Efectos del comercio global
Alimentos
Animales y aves vivos
Elementos inertes (p. ej., neumáticos usados, agua contaminada en lastre de barcos)

infección por virus chikungunya durante el verano de 2007, favorecidos por la concentración de vectores competentes *(Aedes albopictus)* en el momento de la llegada de los casos índice humanos, posiblemente procedentes del océano Índico. Después, se han descrito casos autóctonos, lo que sugiere que el virus chikungunya puede haberse asentado en el sur de Europa, aunque la capacidad del virus de sobrevivir durante el invierno en los mosquitos y otros huéspedes animales todavía no se ha demostrado[45]. La presencia de mosquitos *Anopheles* y el número creciente de casos de paludismo en zonas de mayor altitud apoya la idea de los científicos que sostienen que ya se está produciendo un cambio climático[46]. Un estudio realizado en Kenia comparó las regiones altas boscosas y deforestadas en relación con los microclimas y el desarrollo esporogónico de los parásitos *Plasmodium falciparum* en los mosquitos *Anopheles gambiae*[47]. Los esporozoítos aparecieron antes y se estima que su capacidad como vector era un 78% superior en las zonas altas deforestadas, lo que aumenta de forma significativa el riesgo de paludismo en estas regiones. Los investigadores de la zona oriental de África han encontrado una asociación entre la pluviosidad y unas temperaturas máximas inusualmente elevadas y el número de casos de paludismo hospitalizados a los 3-4 meses, lo que ha permitido elaborar un modelo de predicción para las epidemias de paludismo[48].

Las esporas de *Bacillus anthracis* y el crecimiento vegetativo de estos microorganismos están muy condicionados por las temperaturas ambientales en áreas «incubadoras» en las que la degradación de las plantas añade calor y humedad en presencia de una tierra alcalina que contenga una cantidad adecuada de sales de calcio[49]. Los vibrios halófilos y no halófilos sobreviven durante el invierno en el hemisferio norte en el barro de los estuarios y sólo aparecen en cantidades significativas cuando la temperatura del agua se calienta hasta unos 20 °C. Se están diagnosticando casos de gastroenteritis, celulitis necrosante y septicemia causadas por *Vibrio* spp. en personas expuestas a las aguas de las costas marinas de Nueva Inglaterra, Alaska y Dinamarca, regiones que se consideraban tradicionalmente demasiado frías para permitir el crecimiento de este tipo de microorganismos[50,51].

INFLUENCIA HUMANA SOBRE LOS ECOSISTEMAS

La capacidad de los seres humanos de afectar de forma significativa a la velocidad del viento, las precipitaciones, las temperaturas extremas o las condiciones del terreno palidece cuando se compara con las fuerzas naturales que actúan sobre el planeta. Sin embargo, existen numerosos ejemplos a pequeña y gran escala de prácticas de irrigación, distribución de los residuos, purificación del agua, tecnología agrícola, uso de insecticidas e incursiones en áreas de vegetación virgen, que ponen de manifiesto los profundos efectos que las actividades humanas tienen sobre la aparición y diseminación de las zoonosis[52].

Se pueden encontrar ejemplos espectaculares en las epidemias producidas tras la contaminación de los sistemas de suministro de agua, entre los cuales destaca un brote masivo reciente de gastroenteritis por *Cryptosporidium* que se produjo tras unas lluvias torrenciales con inundaciones que afectaron a más de 400.000 habitantes de Milwaukee, Wisconsin[26]. La criptosporidiosis transmitida por el agua sigue siendo un riesgo grave, sobre todo para los pacientes inmunocomprometidos[53]. La primera de las múltiples epidemias de *Giardia* confirmadas por microbiología fue publicada en 1993 y se produjo por la transmisión desde castores salvajes a través del agua contaminada con material fecal que se suministraba a los habitantes de varias ciudades de la parte occidental de Canadá[54]. No se están protegiendo los sistemas de suministro de agua de forma adecuada para destruir y eliminar algunos patógenos zoonóticos seleccionados, que se enquistan y resisten de este modo a los métodos de purificación.

Las piscinas naturales pueden estar contaminadas por *Leptospira* spp. procedentes de granjas vecinas situadas aguas arriba[55]; la epidemia más extensa de leptospirosis ocurrida en EE.UU. se produjo en Illinois en 1998 durante un triatlón celebrado tras unas lluvias intensas[56]. Los aviones pueden facilitar el transporte inadvertido de vectores artrópodos potencialmente infecciosos de las zoonosis en los compartimentos de las ruedas de los vuelos intercontinentales y transcontinentales[57]. El uso indiscriminado de insecticidas ha influido sobre las poblaciones de aves, que resultan clave en el control de distintos vectores artrópodos transportadores de enfermedades. Quizá la influencia más devastadora que afecta a la distribución de los patógenos zoonóticos tiene lugar cuando las selvas vírgenes se talan o son invadidas por nuevas carreteras y ciudades en el nombre del desarrollo económico. Se ha planteado que muchos virus y bacterias patógenos todavía no descritos residen en huéspedes animales en ecosistemas lejanos que son inaccesibles para el ser humano hasta que estas regiones se desarrollan y las personas susceptibles empiezan a desplazarse por ellas. Un ejemplo que suele mencionarse es la detección de la enfermedad viral de Oropouche varios años después de la construcción de una nueva carretera que conectaba Brasilia con Belem en Brasil[58].

A medida que se expanden las comunidades humanas e invaden los hábitats de vida salvaje, cada vez más pequeños, más zoonosis (y zoonosis inversas) se empiezan a intercambiar en ambas direcciones. En un estudio prospectivo sobre la transmisión de bacterias entre las personas, los primates no humanos y el ganado realizado en la región occidental de Uganda, las personas que vivían cerca de algunas áreas boscosas portaban bacterias *E. coli* que tenían un 75% más de semejanzas con las bacterias de los primates de esas regiones que con las de los primates que vivían en bosques cercanos pero intactos. La similitud genética entre las bacterias de las personas, los primates y el ganado se triplicaba conforme aumentaba la alteración antropogénica de las regiones boscosas y pasaba de moderada a intensa. Las bacterias albergadas por los seres humanos y el ganado se parecen dos veces más a las encontradas en los cercopitecos de cola roja, que suelen entrar en los asentamientos humanos para robar cosechas, que a las bacterias de otras especies de primates. Los esfuerzos de conservación y el conocimiento de esta realidad pueden guiar los esfuerzos orientados a reducir la transmisión de las enfermedades zoonóticas y su aparición en algunas regiones seleccionadas[59].

PATRONES DE MIGRACIÓN DE LOS ANIMALES Y LAS AVES

La tularemia apareció en Vermont por primera vez a finales de la década de 1960, transmitida por musarañas infectadas que emigraban por vía acuática desde Canadá y el estado de Nueva York[60]. Han aparecido casos de fiebre maculosa de las Montañas Rocosas en lugares nuevos e inesperados, como pequeños parques rodeados de asfalto y hormigón en el Bronx, Nueva York[61]. Puede que las rickettsias las trajera algún perro a través de las garrapatas caninas adquiridas durante una visita a la zona oriental de Long Island, o bien que las trajera algún halcón que capturó un conejo en un área endémica. También es posible que *Rickettsia rickettsii* sea transportada por los pájaros que emigran y transportan artrópodos infectados. En la naturaleza, cuando se plantea el riesgo de aparición de una zoonosis, no existe ninguna zona segura. Se han descrito garrapatas portadoras de *Borrelia burgdorferi* y *Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophila* en parques de la ciudad de Nueva York, posiblemente transportadas por ratones de patas blancas[21]. Hay muchas preguntas, pero pocas respuestas. Las observaciones sobre la diseminación de las enfermedades zoonóticas confirman la influencia de los desplazamientos de los reservorios animales, la necesidad de que existan cohuéspedes para garantizar la supervivencia a largo plazo de algunos patógenos (p. ej., *B. burgdorferi*[62]) y la relevancia de las aves sedentarias que no se marchan durante el invierno y de los patrones migratorios para la persistencia y diseminación de algunas zoonosis seleccionadas (p. ej., virus del Nilo Occidental). La presencia de condiciones favorables para el crecimiento, supervivencia y multiplicación de las garrapatas, las moscas picadoras y los mosquitos, que son vectores cruciales de muchos patógenos zoonóticos (v. tabla 321-1), ilustra la posibilidad de un desplazamiento generalizado de los microorganismos que estos vectores transportan hacia regiones geográficas nuevas. En 1994 y 1998 se notificaron dos brotes, uno de enfermedad respiratoria aguda en caballos y cuidadores de caballos en Queensland, Australia, y otro de encefalitis grave en granjeros de cerdos en Malasia, respectivamente. Se aislaron dos paramixovirus atípicos estrechamente relacionados, a los que se denominó Hendra y Nipah, y ambos virus se relacionaron con murciélagos pterópidos (murciélagos voladores frugívoros) que posiblemente actúan como reservorios y diseminan el virus a los caballos y cerdos[63,64]. Una concentración sin precedentes de estos murciélagos pterópidos voladores de larga distancia en tierras con cultivo de frutas (en las que

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

había granjas de cerdos) podría haber precipitado este tipo de brotes nuevos. Posiblemente esta concentración de murciélagos se debió a cambios en el patrón de florecimiento y fructificación de los árboles del bosque de forma secundaria a la deforestación por tala y quema y la consiguiente niebla que cubrió una gran parte de la región suroriental de Asia en los meses previos al brote de la enfermedad por el virus Nipah, fenómeno agravado por la sequía ocasionada por el intenso fenómeno de oscilación meridional de El Niño durante 1997 y 1998[65].

HUÉSPEDES MAMÍFEROS, AVIARES Y ACUÁTICOS COMO RESERVORIOS

La diseminación de las zoonosis está condicionada por factores de susceptibilidad de los seres humanos y los animales, como las características genéticas y la inmunidad, tanto innata como adquirida. Las interacciones con los animales domésticos pueden ser un factor fundamental. La vacunación de los perros en los países desarrollados ha eliminado por completo la rabia adquirida a partir de estas mascotas, pero en los países en vías de desarrollo se siguen produciendo casos frecuentes de rabia relacionados con mordeduras de perro[27]. Cuando se permite a los animales domésticos vagabundear o volverse salvajes, pueden adquirir muchas infecciones zoonóticas, como tularemia, peste y rabia[66]. Los animales domésticos pueden transmitir los vectores artrópodos infectados a sus hogares o a otras regiones geográficas. La tendencia de los mapaches a entrar en regiones suburbanas facilitó claramente la diseminación de la rabia a los animales domésticos en los estados centrales de la costa atlántica y Nueva Inglaterra, sobre todo a los gatos, aunque también a perros, ganado, caballos e incluso conejos domésticos[67]. El síndrome pulmonar por hantavirus, descrito por vez primera en la zona suroccidental de EE.UU., surgió desde el punto de vista clínico cuando la abundancia de alimentos condicionó que más roedores vivieran cerca de los seres humanos susceptibles[29]. Las aves migratorias y sedentarias que no emigran durante el invierno son un reservorio para los arbovirus, incluido el virus del Nilo Occidental, y los mamíferos acuáticos son fuentes que permiten la multiplicación y diseminación de *Giardia lamblia*[54] y *F. tularensis*[60]. Los criaderos de mascotas y los zoológicos abiertos se han asociado con un gran número de patógenos, con predominio de los responsables de enfermedades digestivas, que van desde *E. coli* O157:H7 a *Salmonella, Shigella, Cryptosporidium,* viruela del mono y viruela de la foca[68]; la tuberculosis se puede transmitir como una zoonosis o como una zoonosis inversa entre las personas y los elefantes en muchos contextos[69].

RESERVORIOS Y VECTORES ARTRÓPODOS

La capacidad vectorial (la suma de muchos factores que contribuyen a la aptitud de un patógeno para perpetuarse en un huésped artrópodo) suele aumentar por acciones que incrementan la supervivencia y multiplicación de los artrópodos y los huéspedes vertebrados intermediarios[70]. Aunque no se comprende por completo, parece que la extensión de la borreliosis de Lyme a la mayor parte de los estados continentales de EE.UU. (salvo Alaska) se debió a una explosión de la población de ciervos de cola blanca y ratones de patas blancas, lo que permitió que el patógeno sobreviviera al invierno y aumentó la distribución de las garrapatas *Ixodes.* Un sugerente artículo que vinculaba los bosques de roble de la región oriental de EE.UU. con una reacción en cadena en la que se implicaban la actividad de las polillas, la densidad de ratones de patas blancas, la producción de bellotas y la presencia de ciervos de cola blanca ilustra el delicado equilibrio que puede influir en la distribución y prevalencia de la enfermedad de Lyme[71]. La aparición en la zona suroriental de EE.UU. de un mosquito vector de origen asiático, el mosquito tigre asiático *Aedes albopictus,* se correspondió con el almacenamiento comercial de cubiertas de neumáticos usados importados en Houston, Texas, a principios de la década de 1980[40,72]. Posteriormente, se detectó la transmisión a través de neumáticos procedentes de EE.UU. a la región del Veneto de Italia[73], lo que completa una transmisión a través de tres continentes y confirma el gran impacto del comercio y el transporte globales sobre los vectores zoonóticos. Este mosquito, que es un vector de laboratorio competente para más de 20 arbovirus, se ha identificado ahora en la mayor parte de EE.UU., incluido Hawái[40]. En un intento de control iniciado en Polk County, Florida, se han aislado 14 cepas del virus de la encefalitis equina oriental a partir de estos mosquitos[74]. Es posible mantener *F. tularensis* en garrapatas *Dermacentor* mediante transmisión transovárica, de forma que la garrapata es un reservorio destacado en la naturaleza, capaz de diseminar este patógeno a pequeños mamíferos y a las personas[75].

COMERCIO GLOBAL: ALIMENTOS, ANIMALES Y AVES VIVOS, TRANSMISIÓN POR ELEMENTOS INERTES

En este capítulo se han mencionado o comentado numerosos ejemplos de transmisión internacional de las zoonosis. La encefalitis espongiforme bovina se debió claramente al uso generalizado de cadáveres de animales como suplementos de proteínas; en Reino Unido y otros países se produjeron varios cientos de casos de encefalopatía de Creutzfeldt-Jakob variante. Las bayas frescas procedentes de Centroamérica y Sudamérica han producido epidemias de ciclosporiasis en otras regiones. Muchos de los patógenos alimentarios más frecuentes se asocian a fuentes animales, como *Campylobacter, Listeria, Salmonella, Shigella, E. coli* O157 productora de la toxina Shiga, *Vibrio, Yersinia* y *Cryptosporidium*. Tres de las cuatro causas principales de gastroenteritis (*Salmonella* no tifoidea, *Campylobacter* y *E. coli* productora de la toxina Shiga) tienen reservorios animales[76]. El aumento de múltiples factores, como la expansión de una cadena alimentaria global, el consumo de productos frescos procesados en masa y comer en restaurantes, incrementan el riesgo de sufrir zoonosis transmitidas por alimentos. Para reducir la incidencia de estas infecciones, se necesitan esfuerzos coordinados en toda la cadena alimentaria, desde las granjas y las plantas de procesamiento a las cocinas o los restaurantes. La investigación de un brote nacional de *E. coli* O157:H7 que se produjo en EE.UU. en 2006 relacionado con espinacas envasadas procedentes de California encontró que la cepa responsable del brote se correspondía con la descrita en cerdos salvajes, ganado, aguas superficiales, sedimentos y terreno de un rancho, por lo que se pensó que los cerdos salvajes podrían ser la fuente inicial del brote[77].

El transporte de animales y aves vivos puede producir la aparición de zoonosis en regiones nuevas. La reciente introducción del virus de la viruela del mono en animales exóticos procedentes de África Occidental (v. antes) y la diseminación del virus del Nilo Occidental mediante los desplazamientos de aves a Norteamérica son buenos ejemplos. El transporte de mapaches de Florida a Virginia y Carolina del Norte para la caza durante las décadas de 1970 y 1980 podría haber contribuido a la aparición de una epizoonosis de rabia del mapache en los estados centrales de la costa atlántica de EE.UU.[78]. La psitacosis importada ha motivado unas importantes y rígidas medidas de cuarentena para la familia de los loros y otras especies de aves. Otros ejemplos de zoonosis que se pueden transportar en animales vivos son la gripe H5N1, *Leishmania* y la equinococosis[79].

También se pueden transportar zoonosis a través de elementos inertes, como sucedió con el traslado de neumáticos usados (v. antes), que provocó la extensión por tres continentes del mosquito tigre asiático *Aedes albopictus*. Un reciente caso de carbunco por inhalación en un fabricante de tambores que transportó pieles de cabra a EE.UU. recuerda la necesidad de contar con una formación y un control de la importación adecuados[80]. El agua del lastre de los barcos ha transportado especies de *Vibrio* toxigénicas y otros patógenos, además de fitoplancton y otras especies capaces de modificar otros ecosistemas. Es evidente que el aumento del comercio global y los desplazamientos de muchos bienes entre los países hace que la diseminación de los patógenos responsables de las zoonosis sea un riesgo muy real, que exige medidas de control enérgicas y meditadas[2].

Estrategia diagnóstica de las zoonosis

Pocas áreas de la microbiología exigen la precisión a la hora de obtener detalles sobre los viajes, la profesión o los antecedentes de exposición que se necesita cuando se tiene que tratar a un paciente enfermo con un proceso febril poco claro que lo ha incubado en EE.UU. o en el extranjero, o que ha tenido algún contacto con animales, productos animales o artrópodos. La posibilidad de una zoonosis puede plantearse con facilidad mediante una anamnesis superficial, durante la exploración física o con ambas. Siempre se deberían valorar los siguientes factores

de riesgo de una posible zoonosis: antecedentes de residencia y viajes, profesión (p. ej., trabajador en matadero, veterinario, granjero), la ingesta de alimentos y agua que pudieran estar contaminados, actividades al aire libre (p. ej., caza, tramperos) o la presencia de una lesión cutánea característica (p. ej., eritema migratorio de la borreliosis de Lyme, lesiones petequiales periféricas en la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, mancha negra en la fiebre maculosa del Viejo Mundo). Conocer la epidemiología local de las enfermedades características, como la encefalitis de San Luis en Texas o la encefalitis equina oriental en Nueva Jersey, puede orientar al médico ante un diagnóstico similar en otros pacientes.

Se han descrito cientos de zoonosis bien conocidas, de las que casi 100 se incluyen en la tabla 321-1. El uso de las tablas 321-1 a 321-3 como referencias cruzadas permite acotar las posibilidades etiológicas en función de las actividades de riesgo o contactos animales de una persona. Se puede valorar la posible vía de transmisión mediante una anamnesis detallada. Las consideraciones geográficas y los datos clínicos permitirán a continuación elegir los posibles diagnósticos etiológicos. La epidemia de fiebre Q que se produjo en un grupo de jugadores de póquer tras la exposición a una gata parturienta en la zona urbana de Halifax, Nueva Escocia, en invierno, pone de manifiesto la posible utilidad de la tabla 321-2 para identificar algunas enfermedades específicas de cada especie animal que se deberían plantear[81]. La multiplicidad de posibles etiologías para un conjunto de pacientes que sufren, por ejemplo, una enfermedad respiratoria aguda, permite un diagnóstico más preciso si se cuenta con alguna referencia sobre los reservorios animales característicos de un patógeno específico[82].

Las pruebas de laboratorio, como los cultivos, las muestras serológicas pareadas, los análisis de diagnóstico molecular, las pruebas de bioquímica seleccionadas para valorar las lesiones de órganos diana y la valoración de parásitos específicos, pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de sospecha. Se emplean pruebas de diagnóstico rápido no basadas en cultivos para identificar algunas zoonosis, y otras están en desarrollo; entre ellas cabe citar el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas, la tinción con anticuerpos fluorescentes, la reacción en cadena de la polimerasa (cualitativa y cuantitativa) y las sondas de ARN/ADN[2,83]. Además, Internet permite un mejor control, seguimiento y comunicación sobre determinadas zoonosis. El diagnóstico rápido ha florecido como campo de actividad gracias a la creciente preocupación por el bioterrorismo, dada la necesidad de disponer de pruebas rápidas y eficientes para conseguir una defensa eficaz. En los casos agudos, se debería iniciar un tratamiento empírico en función de los datos disponibles antes de confirmar el diagnóstico específico, como sucede con la tularemia. Sin embargo, la mayor parte de los estudios sofisticados orientados a revelar la identidad de una zoonosis dependen, en último término, de una anamnesis detallada y exacta a partir de la cual se podrán seleccionar las pruebas específicas y el tratamiento eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Waltner-Toews D. Caught in the causal web: analytical problems in the epidemiology of zoonoses. *Acta Vet Scand Suppl.* 1988;**84**:296-8.
2. Burroughs T, Knobler S, Lederberg J, editors. *The Emergence of Zoonotic Diseases: Understanding the Impact on Animal and Human Health*. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy Press; 2002. p. 1-123.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Terrorism preparedness in state health departments—United States, 2001-2003 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;**52**:1051-3.
4. Jones KE, Patel NG, Levy MA, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature.* 2008;**451**:990-3.
5. Relman DA, Hamburg MA, Choffnes ER, et al. *Global Climate Change and Extreme Weather Events: Understanding the Contributions to Infectious Disease Emergence: Workshop Summary*. Washington, DC: National Academy Press; 2008.
6. Kotton CN. Zoonoses in solid-organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2007;**44**:857-66.
7. Tambyah PA, Koay ES, Poon ML, et al. Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med.* 2008;**359**:1526-7.
8. Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, et al. Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med.* 2006;**354**:2235-49.
9. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005;**352**:1103-11.
10. Kantele A, Marti H, Felger I, et al. Monkey malaria in a European traveler returning from Malaysia. *Emerg Infect Dis.* 2008;**14**:1434-6.
11. Fox JG, Lipman NS. Infections transmitted by large and small laboratory animals. *Infect Dis Clin.* 1991;**5**:131-63.
12. Goldstein EJC. Household pets and human infections. *Infect Dis Clin North Am.* 1991;**5**:117-30.
13. Avashia SB, Petersen JM, Lindley CM, et al. First reported prairie dog-to-human tularemia transmission, Texas, 2002. *Emerg Infect Dis.* 2004;**10**:483-6.
14. Meslin FX. Global aspects of emerging and potential zoonoses: a WHO perspective. *Emerg Infect Dis.* 1997;**3**:223-8.
15. Multistate outbreak of human Salmonella infections associated with exposure to turtles—United States, 2007-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57:69-72.
16. Gould LH, Pape J, Ettestad P, et al. Dog-associated risk factors for human plague. *Zoonoses Public Health.* 2008;**55**:448-54.
17. Rabies in a dog imported from Iraq—New Jersey, June 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:1076-1078.
18. Jernigan DB, Raghunathan PL, Bell BP, et al. Investigation of bioterrorism-related anthrax, United States, 2001: epidemiologic findings. *Emerg Infect Dis.* 2002;**8**:1019-28.
19. Summary of notifiable diseases, United States-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1991;40:1-63.
20. McNabb SJ, Jajosky RA, Hall-Baker PA, et al. Summary of notifiable diseases—United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;**55**:1-92.
21. Daniels TJ, Falco RC, Schwartz I, et al. Deer ticks (*Ixodes scapularis*) and the agents of Lyme disease and human granulocytic ehrlichiosis in a New York City park. *Emerg Infect Dis.* 1997;**3**:353-5.
22. Krause PJ, McKay K, Thompson CA, et al. Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2002;**34**:1184-91.
23. Communitywide cryptosporidiosis outbreak—Utah, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:989-993.
24. Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ. Human babesiosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;**22**:469-88 viii-ix.
25. Karp CL, Auwaerter PG. Coinfection with HIV and tropical infectious diseases. II. Helminthic, fungal, bacterial, and viral pathogens. *Clin Infect Dis.* 2007;**45**:1214-20.
26. Guerrant RL. Cryptosporidiosis. an emerging, highly infectious threat. *Emerg Infect Dis.* 1997;**3**:51-7.
27. Fishbein DB. Rabies. *Infect Dis Clin North Am.* 1991;**5**:53-71.
28. Tsai TF, Bauer SP, Sasso DR, et al. Serological and virulogical evidence of a Hantaan virus-related enzootic in the United States. *Infect Dis.* 1985;**152**:126-36.
29. Update: Hantavirus infection—United States, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;**42**:517-9.
30. Mertz GJ, Hjelle B, Crowley M, et al. Diagnosis and treatment of new world Hantavirus infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;**196**:437-42.
31. Glass GE, Yates TL, Fine JB, et al. Satellite imagery characterizes local animal reservoir populations of Sin Nombre virus in the southwestern United States. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:16817-22.
32. Nash D, Mostashari F, Fine A, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med.* 2001;**344**:1807-14.
33. West Nile virus update—United States, January 1-August 19, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:899-900.
34. Reed KD, Melski JW, Graham MB, et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med.* 2004;**350**:342-50.
35. Oldfield EC, Wallace MR, Hyams KC, et al. Endemic infectious diseases of the Middle East. *Rev Infect Dis.* 1991;**13**(Suppl 3), S119-217.
36. Deresinski S. Health hazards in Somalia. *Infect Dis Alert.* 1993;**12**:69-72.
37. Nguyen DR. Illness in a redeployed soldier. *Mil Med.* 2007;**172**:541-3.
38. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet.* 2008;**371**:500-9.
39. Natiello M, Ritacco V, Morales MA, et al. Indigenous dengue fever, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis.* 2008; **14**:1498-9.
40. Charrel RN, de Lamballerie X, Raoult D. Chikungunya outbreaks—the globalization of vectorborne diseases. *N Engl J Med.* 2007;**356**:769-71.
41. Wilson ME. *A World Guide to Infections: Disease, Distribution, Diagnosis.* New York: Oxford University Press; 1991.
42. Centers for Disease Control and Prevention. *Health Information for International Travel 2008 The Yellow Book.* Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2007. Available at <http://wwwn.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2008.aspx>. Accessed June 18, 2009. See also <http://wwwn.cdc.gov/travel/desinations/list.aspx>. Accessed June 18, 2009.
43. Colwell R, Epstein P, Gubler D, et al. Global climate change and infectious diseases. *Emerg Infect Dis.* 1998;**4**:451-2.
44. Lindgren E, Gustafson R. Tick-borne encephalitis in Sweden and climate change. *Lancet.* 2001;**358**:16-8.
45. Angelini P, Macini P, Finarelli AC, et al. Chikungunya epidemic outbreak in Emilia-Romagna (Italy) during summer 2007. *Parassitologia.* 2008;**50**:97-8.
46. Epstein RP, Diaz HF, Elias S, et al. Biological and physical signs of climate change: focus on mosquito-borne disease. *Bull Am Meteorol Soc.* 1998;**78**:409-17.
47. Afrane YA, Little TJ, Lawson BW, et al. Deforestation and vectorial capacity of *Anopheles gambiae* Giles mosquitoes in malaria transmission, Kenya. *Emerg Infect Dis.* 2008;**14**: 1533-1538.
48. Githeko AK, Ndegwa W. Predicting malaria epidemics in the Kenyan highlands using climate data: a tool for decision makers. *Global Change and Human Health.* 2001;**2**:54-63.
49. Van Ness GB. Ecology of anthrax. *Science.* 1971;**172**:1303-7.
50. Kontoyiannis DP, Calia KE, Basgoz N, et al. Primary septicemia caused by *Vibrio cholerae* non-O1 acquired on Cape Cod. *Massachusetts. Clin Infect Dis.* 1995;**21**:1330-3.
51. McLaughlin JB, DePaola A, Bopp CA, et al. Outbreak of *Vibrio parahaemolyticus* gastroenteritis associated with Alaskan oysters. *N Engl J Med.* 2005;**353**:1463-70.
52. Wilson ME, Levins R, Speilman A, eds. Diseases in evolution: global changes and emergence of infectious diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;740:1-461.
53. Tzipori S, Widmer G. A hundred-year retrospective on cryptosporidiosis. *Trends Parasitol.* 2008;**24**:184-9.
54. Isaac-Renton JL, Cordeiro C, Sarafis K, et al. Characterization of *Giardia duodenalis* isolates from a waterborne outbreak. *J Infect Dis.* 1993;**167**:431-40.
55. Jackson LA, Kaufmann AF, Adams WG, et al. Outbreak of leptospirosis associated with swimming. *Pediatr Infect Dis J* 1993;**12**:48-54.
56. Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, et al. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin Infect Dis.* 2002;**34**:1593-9.
57. Russell RC. Survival of insects in the wheel bays of a Boeing 747 aircraft on flights between tropical and temperate airports. *Bull World Health Organ.* 1987;**65**:659-62.
58. Momen H. Emerging infectious diseases—Brazil. *Emerg Infect Dis.* 1998;**4**:1-3.
59. Goldberg TL, Gillespie TR, Rwego IB, et al. Forest fragmentation as cause of bacterial transmission among nonhuman primates, humans, and livestock. *Uganda. Emerg Infect Dis.* 2008;**14**:1375-82.
60. Young LS, Bicknell DS, Archer BG, et al. Tularemia epidemic: Vermont 1968. *N Engl J Med.* 1969;**280**:1253-60.
61. Salgo MP, Telzak BE, Currie B, et al. A focus of Rocky Mountain spotted fever within New York City. *N Engl J Med.* 1988;**318**: 1345-1348.
62. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med.* 1989;**321**:586-96.
63. Field H, Young P, Yob JM, et al. The natural history of Hendra and Nipah viruses. *Microbes Infect.* 2001;**3**:307-14.
64. Lam SK, Chu KB. Nipah virus encephalitis outbreak in Malaysia. *Clin Infect Dis.* 2002;**34**(Suppl 2), 548-51.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

65. Chua KB, Chua BH, Wang CW. Anthropogenic deforestation, El Nino and the emergence of Nipah virus in Malaysia. *Malays J Pathol.* 2002;**24**:15-21.
66. Capellan J, Fong IW. Tularemia from a cat bite: case report and review of feline-associated tularemia. *Clin Infect Dis.* 1993;**16**:472-5.
67. Extension of the raccoon rabies epizootic—United States, 1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1992;41:661-664.
68. Stirling J, Griffith M, Dooley JS, et al. Zoonoses associated with petting farms and open zoos. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008;**8**:85-92.
69. Payeur JB, Jarnagin JL, Marquardt JG, Whipple DL. Mycobacterial isolations in captive elephants in the United States. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;**969**:256-8.
70. Telford SR 3rd, Pollack RJ, Spielman A. Emerging vector-borne infections. *Infect Dis Clin North Am.* 1991;**5**:7-18.
71. Jones CO, Ostfeld RS, Richard MP, et al. Chain reactions linking acorns to gypsy moth outbreaks and Lyme disease risk. *Science.* 1998;**279**:1023-6.
72. Kennedy D. A tiger tale. *Science.* 2002;**297**:1445.
73. Dalla Pozza GL, Romi R, Severini C. Source and spread of *Aedes albopictus* in the Veneto region of Italy. *J Am Mosq Control Assoc.* 1994;**10**:589-92.
74. Mitchell O, Niebylski ML, Smith GC, et al. Isolation of eastern equine encephalitis virus from *Aedes albopictus* in Florida. *Science.* 1992;**257**:526-7.
75. Parker RR, Spencer RR. Hereditary transmission of tularemia infection by the wood tick, *Dermacentor andersoni*, Stiles. *Public Health Rep.* 1926;**41**:1341-55.
76. DuPont HL. The growing threat of foodborne bacterial enteropathogens of animal origin. *Clin Infect Dis.* 2007;**45**:1353-61.
77. Jay MT, Cooley M, Carychao D, et al. *Escherichia coli* O157:H7 in feral swine near spinach fields and cattle, central California coast. *Emerg Infect Dis.* 2007;**13**:1908-11.
78. Jenkins SR, Winkler WG. Descriptive epidemiology from an epizootic of raccoon rabies in the Middle Atlantic states, 1982-1983. *Am J Epidemiol.* 1987;**126**:429-37.
79. Fevre EM, Bronsvoort BM, Hamilton KA, Cleaveland S. Animal movements and the spread of infectious diseases. *Trends Microbiol.* 2006;**14**:125-31.
80. Inhalation anthrax associated with dried animal hides—Pennsylvania and New York City, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55:280-282.
81. Langley JM, Marrie TJ, Covert A, et al. Poker players' pneumonia: an urban outbreak of Q fever following exposure to a parturient cat. *N Engl J Med.* 1988;**319**:354-6.
82. Weinberg AN. Respiratory infections transmitted from animals. *Infect Dis Clin North Am.* 1991;**5**:649-61.
83. Relman DA. Detection and identification of previously unrecognized microbial pathogens. *Emerg Infect Dis.* 1998;**4**:382-9.

322

Protección del viajero

DAVID O. FREEDMAN

La actitud previa a un viaje internacional se debería basar en unos principios de control del riesgo. Es necesario individualizar las estrategias de prevención y las intervenciones médicas en función del itinerario y de los factores dependientes de cada viajero. Un enfoque estructurado de la interacción con el paciente (tabla 322-1) es la forma más eficaz de satisfacer las intervenciones educativas y preventivas necesarias. Dado que muchas de estas medidas se iniciarán mucho más tarde, en el lugar de destino del viajero, se recomienda elaborar instrucciones impresas claras con lenguaje no técnico. La epidemiología mundial de las enfermedades relacionadas con los viajes está en constante cambio. Se han publicado unos conocimientos básicos sobre la medicina de los viajes, pero se deberían consultar los recursos de Internet e impresos (tabla 322-2) con frecuencia para mantenerse al día[1,2].

Epidemiología de las enfermedades relacionadas con los viajes

A nivel global, unos 100 millones de personas viajan desde países industrializados a países en vías de desarrollo cada año. Se debe destacar que muchos menos ciudadanos estadounidenses (800.000) que europeos realizan viajes a África, que conllevan un riesgo especialmente alto para varias enfermedades infecciosas. Gran parte de los datos que con frecuencia se citan acerca de la salud relacionada con los viajes tienen más de una década de antigüedad y puede que no todos sean aplicables en este momento[3]. Dos análisis recientes han aportado datos actualizados muy necesarios sobre los perfiles de las enfermedades asociadas a los viajes en función del destino concreto[4,5]. Según el destino, el 22-64% de los viajeros sufren alguna enfermedad, y la mayor parte de estos problemas son cuadros leves y autolimitados, como diarrea, infecciones respiratorias y trastornos cutáneos[3]. Esta incidencia es significativamente superior en verano. Alrededor del 8% de los viajeros consulta al médico durante o después del viaje, pero menos del 1% necesita ingreso hospitalario. Las enfermedades infecciosas causan hasta un 10% de la morbilidad durante un viaje, pero sólo el 1% de la mortalidad; la enfermedad más habitual es el paludismo. Las causas de mortalidad varían en función de la población analizada. En los destinos atractivos para pacientes mayores predominan las alteraciones cardiovasculares, mientras que en los países en vías de desarrollo prevalecen los accidentes de tráfico y los ahogamientos.

Vacunación

La selección de las vacunas para cada viajero concreto depende del riesgo de exposición a las enfermedades que se pueden prevenir con vacunas en el itinerario elegido, la gravedad de la enfermedad si se adquiriera y los posibles riesgos asociados a la propia vacuna. Los viajeros muestran diferencias en cuanto a la tolerancia al riesgo. Es difícil que el médico se niegue a vacunar al paciente frente a enfermedades que representan un riesgo muy bajo para el viajero, pero que si se adquieren tienen mal pronóstico, dado que cada año se producen casos esporádicos en relación con los viajes. En el caso de las enfermedades que se pueden prevenir con vacunas, la incidencia mensual en viajeros no vacunados que viajan a países en vías de desarrollo es más elevada para la hepatitis A (HA) sintomática, cuya incidencia global es del 0,03% mensual y sigue siendo considerable en algunos destinos considerados de bajo riesgo, como México[6]. El riesgo de hepatitis B (HB) sintomática es más elevado en viajeros de estancias largas y expatriados, en los que alcanza el 0,25% mensual. El riesgo de fiebre entérica (tifoidea y paratifoidea) es del 0,03% mensual en el subcontinente indio y es 10 veces inferior en África y en algunas regiones de Latinoamérica[5,7]. El riesgo de fiebre amarilla (FA) puede alcanzar el 0,1% mensual cuando se viaja a una zona en la que existe en la actualidad una transmisión epidémica, aunque el riesgo descrito en los distintos destinos englobados en el mapa de áreas endémicas es muy variable[8]. El riesgo de meningitis meningocócica, rabia, cólera, poliomielitis, sarampión, varicela y encefalitis japonesa en los viajeros se desconoce, aunque se cree que es bajo (<0,0001%) incluso si se viaja a regiones de alta endemia.

La tabla 322-3 recoge datos sobre la dosificación, administración, necesidad de recuerdos y posibles pautas aceleradas para las vacunas que se administran en el contexto de la medicina de viajes. En el capítulo 320 se recogen detalles sobre la composición de las vacunas, su mecanismo de acción, la administración habitual de vacunación primaria en adultos y niños y las reacciones adversas. En los siguientes apartados, la atención se centra en las indicaciones de cada vacuna en el contexto de los viajes.

ACTUALIZACIÓN DE LAS VACUNAS HABITUALES

Dada la mayor prevalencia de muchas infecciones en los países en vías de desarrollo, las vacunaciones habituales de los adultos deben estar actualizadas[9]. Se deberían administrar dosis de recuerdo de la vacuna frente al tétanos/tos ferina acelular/difteria si han pasado más de 10 años desde la última vacunación frente al tétanos/difteria, pero los que viajen a regiones lejanas en las que el toxoide tetánico sea inaccesible (aunque estaría indicado en casos de traumatismos sucios) deberían recibir dosis de recuerdo cada 5 años. Las personas nacidas en EE.UU. antes de 1957 o que han nacido en un país en vías de desarrollo se consideran inmunes frente al sarampión. Otros viajeros adultos deberían haber recibido al menos dos dosis de vacuna con virus del sarampión vivo durante su vida salvo que se demuestre un antecedente de infección por sarampión. Aunque se asume que los estadounidenses nacidos antes de 1957 son inmunes, se debe plantear una dosis de sarampión/parotiditis/rubéola o una dosis de las vacunas de un antígeno único frente al sarampión y la parotiditis en personas que no tienen datos adicionales de inmunidad y que realizan un viaje con fines humanitarios o sanitarios, ya que pueden entrar en contacto estrecho con enfermos. Las personas no vacunadas que cumplen los criterios habituales aceptados para recibir las vacunas frente a la gripe o el neumococo (v. cap. 320) deberían recibir estas vacunas en la consulta previa al viaje. La varicela es una enfermedad fundamentalmente de adolescentes y adultos jóvenes en los países tropicales no industrializados. Se debe plantear la administración de dos dosis de vacuna frente a la varicela distanciadas al menos 4 semanas en los viajeros adultos sin datos de inmunidad frente a este trastorno. Los adultos nacidos en EE.UU. antes de 1980 se consideran inmunes.

VACUNAS QUE SE DEBEN PLANTEAR PARA CUALQUIER DESTINO EN LOS PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO

Hepatitis A

La vacuna frente a la HA está indicada en todos los viajeros no inmunes que se desplazan a países o regiones con un riesgo moderado o alto de infección (fig. 322-1), por lo que se incluye básicamente a cualquier persona que se desplaza fuera de EE.UU., Canadá, Japón, Australia, Nueva Zelanda, Escandinavia y los países europeos desarrollados. Se consigue una protección adecuada administrando una dosis única de vacuna frente a la hepatitis A en cualquier momento antes del viaje. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la administración simultánea de inmunoglobulina en los viajeros mayores de 40 años y que piensan salir de viaje en 2 semanas o menos[9], aunque esta recomendación no se sigue de forma generalizada en la práctica. Las personas originarias de países en vías de desarrollo suelen ser inmunes frente a la HA. En aquellas con antecedentes de hepatitis o que han residido en un país endémico durante

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 322-1 Estrategia estructurada de la consulta previa al viaje en un viajero que se dirige a un país en vías de desarrollo

Realizar una valoración del riesgo

Siempre se debería valorar lo siguiente para determinar las recomendaciones médicas preventivas adecuadas. Se pueden emplear formularios de historia clínica preimpresos para registrar esta información.

Itinerario exacto, incluidas las regiones de cada país que se van a visitar.
Fechas de los viajes para valorar el riesgo de enfermedades estacionales.
Edad.
Antecedentes de vacunación previa.
Enfermedad o enfermedades de base.
Medicamentos actuales.
Embarazo.
Alergias.
Objetivo del viaje.
Exposiciones de riesgo: sangre, líquidos corporales, aventura o exposición amplia al aire libre.
Viaje urbano o rural.
Tipo de alojamiento.
Grado de aversión al riesgo.
Limitaciones económicas, que pueden obligar a priorizar las intervenciones.

Administrar vacunaciones

Administrar las vacunas habituales que no estén actualizadas.
Administrar las vacunas indicadas para el viaje.
Aportar al paciente la declaración sobre vacunas obligatorias a nivel legal que elaboran los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/).
Dar al paciente un listado impreso con las vacunas que se le han administrado.
Registrar en la historia clínica las vacunas administradas, el número de lote y la fecha. Registrar también las vacunas ofertadas que el paciente no ha consentido ponerse y las vacunas no recomendadas que se han puesto por solicitud del propio paciente.

Realizar la prevención del paludismo (si existe indicación)

Determinar si existe riesgo de paludismo en el país de destino. Ante una respuesta afirmativa:
¿Supone un riesgo para el paciente el itinerario que quiere realizar dentro del país? Si la respuesta es afirmativa:
Recomendar quimioprofilaxis frente al paludismo. Pueden estar indicados varios fármacos de elección con eficacia similar. Valorar cuál es el más adecuado para el paciente concreto y su itinerario.
Informar al paciente acerca de las medidas de protección personal frente a los artrópodos.

Informar al paciente sobre la diarrea del viajero

Recomendar precauciones para los alimentos y el agua.
Prescribir y formar al paciente sobre el tratamiento de mantenimiento con un antibiótico de tipo quinolona o azitromicina y recomendar el uso de loperamida e hidratación oral si fuera preciso.

Enseñar las conductas preventivas esenciales

La mayor parte de los problemas de salud asociados a los viajes, incluidas las enfermedades prevenibles por vacunas, se pueden evitar mediante conductas sencillas que debe iniciar el propio viajero.
Hay que informarle sobre las estrategias adecuadas en las siguientes categorías (algunos temas no se pueden aplicar a todos los destinos): enfermedades de transmisión sexual y hematógenas, cómo evitar los delitos y medidas de seguridad, prevención de las lesiones, seguridad durante la natación, rabia, cuidado de la piel y las heridas, tuberculosis, elaboración del equipaje para un viaje saludable, obtención de cuidados sanitarios en el extranjero.

Comentar otros aspectos relacionados con la salud que se puedan aplicar

Hacer recomendaciones y prescripciones para las enfermedades de las alturas, la cinetosis o el desfase horario.
Comentar la prevención de las infecciones específicas relacionadas con el viaje que supongan algún riesgo para el viajero y elaborar alguna estrategia preventiva posible que no esté incluida en las estrategias anteriores.
Comentar cualquier trastorno con un riesgo mínimo (p. ej., fiebre hemorrágica) que sea una causa frecuente de preocupación para el paciente.

TABLA 322-2 Recursos con información detallada para la medicina de los viajes

Páginas autorizadas en Internet que se actualizan de forma constante con información epidemiológica y de brotes epidémicos

Salud de los viajeros de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)
www.cdc.gov/travel
Salud de los viajeros de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
www.who.int/ith
Sistema de salud de Canadá. Comité asesor de medicina tropical y viajes (CATMAT)
http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/catmat-ccmtmv/index-eng.php
Noticias sobre brotes de enfermedades de la OMS
http://www.who.int/csr/don/en/
Registro epidemiológico semanal de la OMS
www.who.int/wer
Informe semanal de morbilidad y mortalidad de los CDC
www.cdc.gov/mmwr
Temas de salud por enfermedades de la OMS
www.who.int/health_topics/en/

Referencias exhaustivas sobre temas especializados:

Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Health Information for International Travel 2010. (The «CDC Yellow Book»). U.S. Public Health Service. Atlanta. Se solicita en www.phf.org. Información con el texto completo y copia en papel en http://www.cdc.gov/travel/contentYellowBook.aspx
Organización Mundial de la Salud. International Travel and Health 2009. (WHO «Green» Book). Publicado anualmente. Disponible en los agentes de reservas autorizados de la OMS. Texto completo en www.who.int/ith
Keystone JS, Kozarsky P, Freedman DO, et al (eds.). *Travel Medicine.* 2.ª ed. St. Louis: Mosby; 2008. (ISBN: 9780323034531)
Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P. *Vaccines.* 5.ª ed. Filadelfia: WB Saunders; 2008. (ISBN:9781416036111)
Schlagenhauf-Lawlor P. *Travelers' Malaria.* 2.ª ed. Hamilton, Ontario, Canadá: BC Decker; 2008. (ISBN 9781550093360)
Auerbach PS. *Wilderness Medicine.* 5.ª ed. St. Louis: Mosby; 2007. (ISBN 9780323032285)

un período de tiempo prolongado se puede realizar un análisis de los anticuerpos séricos antes de la vacunación.

Hepatitis B

Los viajeros naturales de EE.UU. que han nacido después de 1992 ya han recibido una serie de vacunas frente a la HB. La vacunación frente a la HB antes de un viaje está indicada en todos los viajeros no vacunados que cumplan las indicaciones convencionales, como profesionales sanitarios, pero también en todos los que piensan quedarse mucho tiempo visitando o residiendo en regiones de riesgo alto o moderado (v. fig. 322-1). Resulta difícil controlar o predecir otras vías de transmisión, como el contacto sexual, las transfusiones de sangre, los equipos médicos contaminados, los *piercings* corporales, los tatuajes, la acupuntura o el uso compartido de cuartos para cocinar o bañarse durante un viaje. En general, se recomienda la vacunación para los viajeros que van a estar poco tiempo, sobre todo los jóvenes o los que vayan a tener un contacto estrecho con la población local, aunque no presenten factores de riesgo específicos. Los viajeros de aventuras (propensos a los accidentes), los mochileros y los que tengan alguna enfermedad de base tienen más probabilidades de tener que contactar con el sistema médico. Los viajeros que se desplazan a escala internacional por negocios u otros motivos de forma regular en viajes cortos, pero múltiples, presentan un riesgo acumulado que se incrementa con el tiempo y deberían ser vacunados frente a la HB. Las pautas aceleradas e hiperaceleradas (v. tabla 322-3) se emplean mucho en la práctica y están aprobadas en muchos países. Resultan útiles para administrar las tres dosis primarias que se precisan para garantizar una alta protección en el contexto frecuente en el que el viajero va a partir en breve y tiene riesgo de exposición a la HB[10].

Vacuna combinada frente a las hepatitis A y B

La vacuna combinada HA y HB es cómoda para viajeros en los que están indicadas ambas vacunas individuales. La pauta acelerada de 3 semanas (v. tabla 322-3) fue autorizada en EE.UU. en 2007[11].

Fiebre tifoidea

La vacuna antitifoidea está indicada en todas las personas que viajan al subcontinente indio y se puede plantear en quienes viajan a otras regiones endémicas, salvo que lo hagan en las condiciones más lujosas y protegidas. El riesgo aumenta con la duración del viaje, cuando el viajero se aloja o come con los residentes locales y cuando el viaje se aleja de los circuitos turísticos más habituales. En las regiones de riesgo se deberían seguir de forma meticulosa las precauciones con el agua y los alimentos, dado que las vacunas frente a la fiebre tifoidea sólo ofrecen una protección del 53-72%[12] y un inóculo oral grande podría superar incluso una respuesta de anticuerpos óptima. El reciente incremento de *Salmonella typhi* resistente a quinolonas en Asia ha hecho disminuir el umbral para la vacunación antitifoidea, dado que, cuando el paciente se infecta, se suele necesitar tratamiento parenteral con ceftriaxona o un carbapenem[13]. Las actuales vacunas frente a la fiebre

TABLA 322-3 Vacunas para adultos relacionadas con los viajes

Enfermedad	*Vacuna*	*Ciclo primario*	*Vía*	*Dosis de recuerdo*
Vacunas que se deben plantear en todos los destinos				
Hepatitis A	Virus muertos	0, 6-18 meses*	i.m.	Ninguna
Hepatitis B	Antígeno viral recombinante	0, 1, 6 meses	i.m.	Ninguna
		A: 0, 1, 2 y 12 meses	i.m.	Ninguna
		A: 0, 1, 3 sem y 12 meses†	i.m.	
Hepatitis A/B	Combinación de preparaciones monovalentes	0, 1, 6 meses	i.m.	Ninguna
		A: 0, 1, 3 sem y 12 meses	i.m.	Ninguna
Fiebre tifoidea	Polisacárido Vi capsular	Dosis única	i.m.	2-3 años
	Bacterias vivas atenuadas Ty21a	0, 2, 4, 6 días	Oral	5 años
Gripe	Virus inactivados	Dosis única	i.m.	Anual
	Virus vivos atenuados	Dosis única	Nasal	Anual
Varicela	Virus vivos atenuados	0, 4-8 sem	s.c.	Ninguna
Vacunas para algunos destinos seleccionados				
Fiebre amarilla	Virus vivo atenuado 17D	Dosis única	s.c.	10 años
Meningococo	Polisacárido conjugado cuatrivalente (A, C, Y, W135)	Dosis única	i.m.	>10 años
Rabia	Virus inactivados en cultivo celular	0, 7, 21-28 días	i.m.‡	Ninguna de forma habitual, pero dos dosis después de cada exposición
Encefalitis japonesa (células Vero)	Virus inactivados	0, 28 días	i.m.	Desconocida en este momento
Poliomielitis§	Virus inactivados	Dosis única si la vacunación infantil es adecuada	s.c.; i.m. aceptable	Ninguna
Cólera‖	Bacterias muertas + subunidad de la toxina B recombinante¶	0, 1 sem	Oral	2 años para el cólera; 3 meses para ECET
Encefalitis transmitida por garrapatas**	Virus inactivados	0, 1-3 meses, 9-12 meses	i.m.	3 años

*La segunda dosis se puede retrasar hasta 8 años sin reducción de la eficacia.
†Pauta no aprobada por la Food and Drug Administration estadounidense para la vacuna HB monovalente, pero aprobada para la vacuna combinada Hep A/B que contiene igual cantidad de antígeno HB.
‡La vacuna antirrábica intradérmica previa a la exposición ya no se produce y los viales intramusculares de 1 ml no están autorizados por vía intradérmica en dosis de 0,1 ml.
§La vacuna oral frente a la poliomielitis ya no se produce en EE.UU.
‖No disponible en EE.UU. pero sí en Canadá y en la mayor parte de los países europeos. En este momento no se comercializa en EE.UU. ningún tipo de vacuna frente al cólera.
¶También está autorizada en algunos países para la diarrea del viajero secundaria a *Escherichia coli* enterotoxigénica.
**No disponible en EE.UU., aunque sí en áreas endémicas y en Canadá y Reino Unido previa solicitud especial.
A, régimen acelerado que se debe emplear en salidas inminentes; ECET, *E. coli* enterotoxigénica; i.m., intramuscular; s.c., subcutánea.

tifoidea no protegen frente a *Salmonella paratyphi,* que es un patógeno emergente en muchas áreas[13]. El cumplimiento de la pauta de vacunación oral puede ser sólo del 70%[14].

Gripe

La gripe se transmite durante todo el año en los trópicos. Cada vez hay más datos que demuestran que la gripe puede ser la enfermedad prevenible con vacunas más frecuente entre los viajeros[15-17]. Se ha descrito un mayor riesgo de gripe en los viajeros de cruceros[18]. Se debería plantear la vacunación frente a la gripe en todos los viajeros que acuden a destinos en los que circula el virus de la gripe en ese momento, sin limitarse a los que tienen los factores de riesgo habituales[19]. No se ha demostrado que revacunar antes de iniciar un viaje estival a los pacientes ya vacunados durante el otoño previo aporte algún tipo de beneficio.

VACUNAS QUE SE DEBERÍAN PLANTEAR SÓLO PARA ALGUNOS DESTINOS

Fiebre amarilla

La principal indicación de la vacuna frente a la FA es prevenir la infección en personas de riesgo. Sin embargo, en este momento la vacuna de la FA es la única sometida a las normativas de salud internacional que puede ser obligatoria por motivos puramente legales[20]. En este momento, no se exige ni la vacuna de la FA ni ninguna otra para regresar a EE.UU. En general, los viajeros adultos sanos que se dirigen a áreas con riesgo de transmisión de la fiebre amarilla (v. fig. 322-1) deberían recibir la vacuna. El área endémica puede ser sólo una parte de un país. Dado el riesgo de efectos secundarios graves por la vacuna, aunque sean infrecuentes (v. cap. 320), las personas que no tengan riesgo de exposición no deberían ser vacunadas[21]. Se han descrito casos urbanos de FA en Sudamérica de forma poco frecuente, pero varias áreas urbanas se consideran de riesgo. Un viaje corto limitado a áreas urbanas grandes de la zona endémica de Sudamérica se asocia a un riesgo inapreciable o nulo, pero esta situación puede cambiar con rapidez. Resulta prudente vacunar a las personas que no tengan un itinerario fijo y que podrían dirigirse a cualquier región cerca de áreas con riesgo de transmisión.

Algunos países africanos (Angola, Benín, Burkina Faso, Burundi, Camerún, República Centroafricana, Congo, Costa de Marfil, República Democrática del Congo, Gabón, Ghana, Liberia, Mali, Níger, Ruanda, Santo Tomé y Príncipe, Sierra Leona, Togo) y en Sudamérica la Guayana Francesa exigen la demostración de la vacuna frente a la FA a todos los viajeros que entran en el país. Otros países, dentro y fuera del área de riesgo, han remitido exigencias más complejas a la Organización Mundial de la Salud. Pueden exigir un certificado oficial de vacunación exclusivamente a los individuos que proceden directamente o que han pasado por un país de la zona endémica para FA (aunque sea en una parada breve de tránsito), pero no se lo exigen a los viajeros procedentes de otros países. Estos países libres de FA suelen tener las condiciones y los vectores adecuados para iniciar el ciclo de transmisión de la FA, y el objetivo de la exigencia de esta vacuna es evitar la entrada de viajeros con viremia. Las exigencias actualizadas respecto de la FA para la entrada a cada país se recogen en la página de Internet www.who.int/ith. Estas exigencias se suelen aplicar aunque el viajero que llega a un país no haya visitado una región del país de origen endémica para la FA.

Es necesario disponer de un permiso especial, que en EE.UU. emiten los departamentos de salud estatales, para poder expedir legalmente un

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

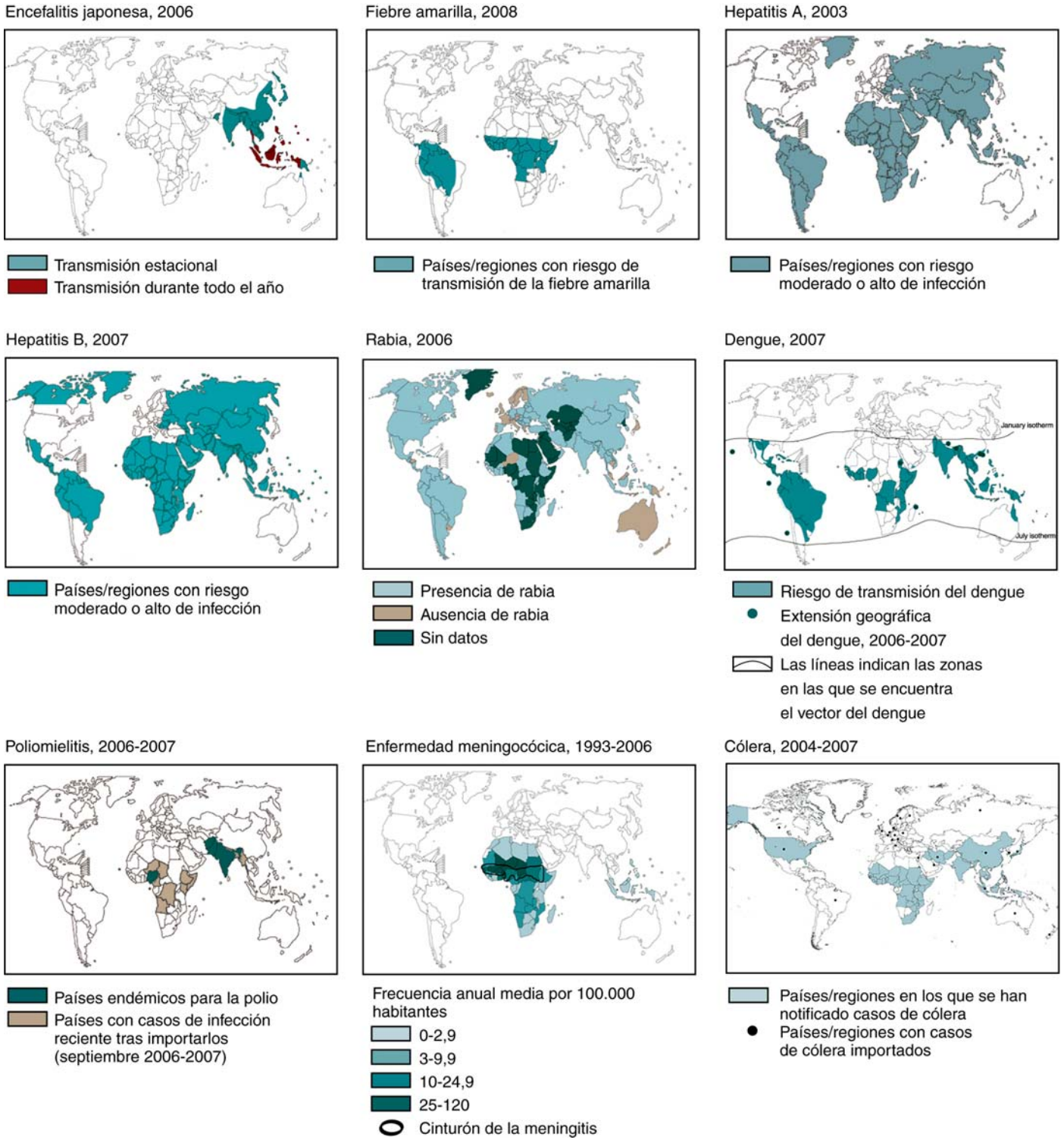


Figura 322-1 **Distribución mundial de las principales enfermedades relacionadas con viajes.** *(Reimpresa con autorización de la Organización Mundial de la Salud <http://www.who.int/ith/maps/en/>.)*

certificado oficial de vacunación internacional como centro autorizado para la vacunación frente a la FA. Las normas de salud internacional permiten a los clínicos que deciden si la vacuna frente a la FA está contraindicada por motivos médicos dar a los viajeros una carta en la que se recogen los motivos de esta decisión y que se puede presentar a las autoridades de inmigración al llegar al país de destino. La aceptación de estas «cartas de dispensa» queda totalmente sujeta a los criterios del país de destino[20]. En el momento de la llegada, el país receptor puede obligar al paciente a estar en cuarentena durante 6 días como máximo u optar por una vigilancia del viajero.

No existe un formato específico para la documentación escrita de una contraindicación médica. Las cartas de dispensa resultan más adecuadas para las personas que necesitan un certificado por motivos normativos. Se debería tratar de evitar la entrega de este tipo de cartas a pacientes con contraindicaciones médicas para la vacunación (v. cap. 320) que se planteen visitar un área endémica. Hay que tener en cuenta

el riesgo variable dentro de las regiones endémicas del mundo (consultando con un experto si fuera preciso) y se debería aconsejar al paciente que suspenda el viaje siempre que el riesgo supere el umbral de lo inapreciable. El certificado de la FA es válido a los 10 días de ser sellado y fechado. Aunque oficialmente tiene validez para 10 años, es posible que la inmunidad generada por esta vacuna sea mucho más prolongada y supere incluso los 30 años. Algunos países pueden reforzar las normativas frente a la FA en personas que hayan estado en áreas endémicas incluso 30 días antes, aunque las normativas de salud internacional sólo exigen 6 días.

Meningococo

La vacuna frente al meningococo se recomienda para los viajeros que visitan el «cinturón de la meningitis» del África Subsahariana (v. fig. 322-1) durante la estación seca que va de diciembre a junio, sobre todo si es probable un contacto prolongado con la población local. Recientemente se han empezado a describir epidemias fuera de esta estación en Etiopía, Somalia y Tanzania, lo que indica posibles cambios en las tendencias epidemiológicas, quizá asociadas a cambios climáticos[22,23]. Los musulmanes que realizan las peregrinaciones del Hajj y Umrah en Arabia Saudí tienen un mayor riesgo de enfermedad meningocócica y se exige una vacunación demostrada con la vacuna cuatrivalente en los 3 años anteriores para obtener el visado de peregrino[24].

Rabia

Está indicada una serie previa a la exposición frente a la rabia para viajeros que van a estar durante mucho tiempo en áreas endémicas de Latinoamérica, Asia o África (v. fig. 322-1), donde la amenaza de la rabia es constante y el acceso a la inmunoglobulina y a la vacuna adecuadas frente a la rabia tras la exposición posiblemente esté limitado. Los países con el máximo riesgo de rabia son el subcontinente indio, Tailandia, Vietnam y la mayoría de los países del África Subsahariana. En los viajes de corta duración se debería plantear la vacunación de los grupos de riesgo, como viajeros de aventura, ciclistas, senderistas, espeleólogos o viajeros de negocios, que realizan viajes cortos frecuentes y se plantean salir a correr al exterior durante los mismos. Independientemente del estado vacunal, se debería recomendar a los viajeros que se laven bien con agua jabonosa cualquier mordedura o arañazo de un animal que implique una solución de continuidad de la piel de forma inmediata y que soliciten el tratamiento postexposición para la rabia (v. cap. 163).

Encefalitis japonesa

La encefalitis japonesa (EJ) es endémica en muchas áreas de granjas rurales de la región suroriental de Asia y el subcontinente indio (v. fig. 322-1). Se siguen produciendo casos esporádicos con secuelas graves en viajeros. En las regiones de clima templado, la estación durante la cual se produce la transmisión va de abril a noviembre. En las regiones tropicales o subtropicales de Oceanía y el sudeste asiático, la transmisión tiene lugar durante todo el año. Se recomienda la vacunación para 1) estancias prolongadas en áreas endémicas rurales, 2) expatriación a cualquier lugar de un país endémico, 3) viaje de corta duración a áreas rurales endémicas con una exposición prolongada al ambiente externo sin protección, como los viajes de aventuras, o 4) viajes de corta duración durante una epidemia local[25]. Una nueva vacuna inactivada frente a la EJ de células Vero con un perfil de seguridad excelente ha sustituido a la vacuna frente a la EJ más antigua y tóxica elaborada con cerebro de ratón en 2009 y la FDA ha aprobado su venta en EE.UU.[26,27].

Poliomielitis

Gracias a los esfuerzos para lograr su erradicación, la poliomielitis sólo persiste en unos pocos países, aunque el control completo no se ha conseguido (v. fig. 322-1). Los adultos que se desplazan a países en los que existen actualmente epidemias de poliomielitis (información actualizada en www.polioeradication.org) y que han recibido un ciclo vacunal completo previo deberían recibir una sola dosis de vacuna inactivada frente a la polio como recuerdo si la última dosis o la dosis de recuerdo se administró al menos 10 años antes.

Cólera

Ningún país exige ya la vacuna frente al cólera y el riesgo de los viajeros tropicales es insignificante[28]. Sin embargo, los profesionales sanitarios y el personal de cooperación que permanecen durante períodos cortos de tiempo en áreas donde ha sucedido una catástrofe o en campos de refugiados pueden plantearse la administración de la vacuna. La vacuna parenteral inactivada ya no se comercializa en EE.UU. y la Organización Mundial de la Salud ha renunciado a poseerla de forma oficial. Fuera de EE.UU. se comercializa de forma generalizada una vacuna oral muy eficaz que contiene la subunidad de la célula B completa muerta[28]. Esta vacuna también consigue una eficacia aproximada del 50% frente a *Escherichia coli* enterotoxigénica y tiene una eficacia del 7-23% frente a la diarrea del viajero (DV), por lo que se emplea para esta indicación en algunos países (v. fig. 322-1).

Encefalitis transmitida por garrapatas

La encefalitis transmitida por garrapatas (ETG) es una infección emergente y grave del sistema nervioso central que está producida por flavivirus en áreas endémicas. La distribución es muy focal dentro de un territorio amplio que se extiende desde Alemania a Escandinavia y del Báltico a Siberia y Vladivostok en la región oriental. El riesgo para los viajeros es bajo, salvo que se planteen realizar muchas actividades en el exterior en regiones forestales de áreas endémicas[29]. Se recomienda la vacunación frente a la ETG en los viajes de aventuras, cuando se realicen actividades al aire libre durante mucho tiempo o para acampadas en los bosques de las regiones endémicas entre abril y octubre. Se recomienda también adoptar precauciones frente a las garrapatas. La vacuna está disponible en la mayor parte de los países endémicos y se puede conseguir con un permiso especial en Canadá y Reino Unido[30].

ESPACIAMIENTO E INTERACCIONES ENTRE LAS VACUNAS RECOMENDADAS PARA LOS VIAJES

Todas las vacunaciones que están indicadas en este momento se pueden y deben administrar a la vez y en cualquier combinación. Cuando dos antígenos de virus vivos no se administran el mismo día, se deben distanciar un mes. Sin embargo, la vacuna frente a la FA se puede administrar en cualquier momento en relación con la vacuna del sarampión de antígeno único. Las vacunas orales vivas (tifoidea, polio) se pueden administrar en cualquier momento en relación con cualquier vacuna de virus vivos. Se deberían respetar los intervalos mínimos entre las dosis de las vacunas, aunque se acepta un intervalo de 4 días o menos entre las dosis[31]. Las pautas que implican intervalos de una semana son excepciones (rabia, EJ, hepatitis acelerada). No existe un intervalo máximo entre las dosis para las series vacunales primarias; cuando se interrumpe una serie (salvo la fiebre tifoidea oral y la rabia), no es preciso reiniciarla y se puede retomar con la dosis que se ha retrasado. La alergia anafiláctica frente al huevo impide administrar las vacunas frente a la FA, la gripe y el sarampión/parotiditis/rubéola. Ninguna vacuna actual contiene penicilina. Las pruebas cutáneas basales con derivado proteico purificado, que se suelen indicar antes de un viaje, se pueden realizar el mismo día de administración de las vacunas con virus vivos; si no se hace así, se tendría que esperar más de 4 semanas para realizarlas. No se deberían administrar antibióticos en las 24 horas siguientes a una dosis de vacuna viva oral para la fiebre tifoidea o el cólera. La administración simultánea de mefloquina puede interferir con la vacuna antitifoidea oral.

Quimioprofilaxis frente al paludismo

Cada año se notifica en EE.UU. una media de 1.500 casos importados de paludismo. Se estima que el riesgo que asumen los viajeros que no toman la quimioprofilaxis es variable según el destino, aunque oscila entre el 3,4% mensual en África Occidental y el 0,34% en el subcontinente indio y un riesgo 10 veces menor en América del Sur[5,32]. La mayor parte de los casos de paludismo importado en EE.UU. y Europa se produce en inmigrantes no nacionalizados que visitan a amigos o familiares en el extranjero[33]. Estas minorías étnicas infrautilizan los fármacos quimioprofilácticos frente al paludismo. Un 80% de todos los casos importados de paludismo por *P. falciparum* se origina en África.

El riesgo de sufrir paludismo del viajero puede no ser el mismo que se describe en las poblaciones locales. Con frecuencia, los viajeros se mueven en un entorno más protegido. La transmisión, sobre todo la alta transmisión, se produce de una forma muy focal incluso dentro de las áreas sombreadas de la figura 322-2. Además de la región exacta

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

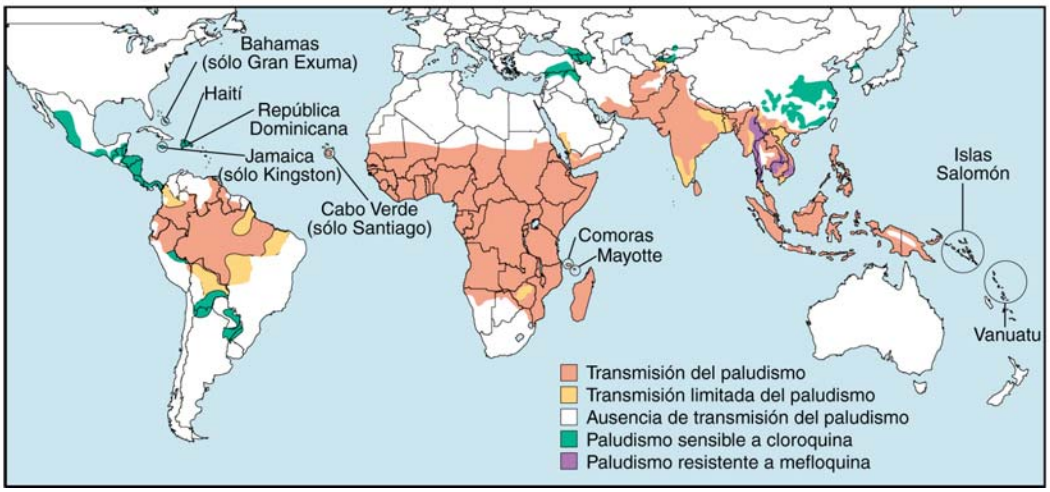


Figura 322-2 Las zonas sombreadas indican las áreas en las que el paludismo es endémico y los patrones de sensibilidad a los fármacos que determinan la elección del fármaco profiláctico. *(Reimpresa con autorización de Freedman DO. Clinical practice. Malaria prevention in short-term travelers.* N Engl J Med. *2008;359:603-612.)*

dentro de los países que se visitan, el riesgo de que un viajero desarrolle paludismo depende de la duración del viaje, de la estación, del cumplimiento de las precauciones relacionadas con los mosquitos y de las actividades que realiza durante la tarde y la noche, momento en el que se puede producir una exposición significativa al vector. La limitación de estas actividades nocturnas a los hoteles con aire acondicionado y otros locales en los que existan pocos mosquitos reduce el riesgo. Con la excepción del África Subsahariana y determinadas ciudades de India, los viajes que se limitan a capitales u otras áreas urbanas (como sucede habitualmente en los viajes de negocios) se asocian a un riesgo nulo o insignificante de contraer paludismo, a pesar de que existan áreas de riesgo vecinas. La amplitud de vuelo del mosquito *Anopheles* durante su vida es de 1 km. Los viajes diurnos a las regiones con paludismo no presentan riesgo. Al mismo tiempo, la exposición a los mosquitos incluso durante pocas horas en áreas con alto riesgo de transmisión puede causar una infección. La decisión de si se debe prescribir quimioprofilaxis debe tener en consideración la posibilidad de que el paciente se haya desviado del itinerario previsto que se comentó durante la consulta previa al viaje y también de la tolerancia personal del viajero a un riesgo que puede ser insignificante desde una perspectiva epidemiológica para un viaje concreto.

Los recursos en los que se describe la microepidemiología actualizada del paludismo específica para cada país deberían ser fácilmente accesibles para los profesionales que prescriben profilaxis frente a dicha enfermedad (v. tabla 322-1). En los capítulos 44 y 275 se describen las dosis y las propiedades farmacológicas de los antipalúdicos. Los patrones de resistencia farmacológica que condicionan la selección del fármaco antipalúdico se muestran en la figura 322-2. En el limitado número de países en los que sigue siendo eficaz, la cloroquina, 500 mg de sal (300 mg de base) a la semana a partir de la semana previa a la primera exposición al paludismo y mantenida durante 4 semanas tras la última exposición, sigue siendo el fármaco de elección; sin embargo, se puede emplear atovacuona/proguanil en viajeros que vayan a estar poco tiempo y que prefieren esta pauta más corta.

En todas las demás regiones del mundo, estos fármacos tienen la misma eficacia y su elección depende del viajero y de los factores propios del itinerario. La combinación atovacuona/proguanil (250/100 mg) se tolera bien y se administra en una dosis única diaria, que debería comenzarse 1 día antes de llegar a la zona de paludismo (puede no coincidir con el primer destino en el extranjero) y continuarse durante 7 días tras la última exposición. Este corto período de uso tras la exposición la convierte en una opción cómoda para muchos viajeros que realizan los típicos viajes de 1-3 semanas de duración. Su elevado coste y el uso diario dificultan su utilización durante períodos de tiempo prolongados. La mefloquina semanal (250 mg) se administra 2 semanas o, preferiblemente, 3 semanas antes de la primera exposición al paludismo y se mantiene durante 4 semanas desde ese momento. Las dosis semanales y una larga historia de eficacia convierten a este fármaco en el más eficaz para viajeros de estancias prolongadas. Si existen contraindicaciones para la mefloquina en este tipo de viajeros, se puede emplear doxiciclina diaria (100 mg) a partir del día previo a la exposición; a diferencia de la atovacuona/proguanil, este fármaco se debe mantener durante 4 semanas tras la exposición. La doxiciclina genérica es con gran diferencia el fármaco antipalúdico más barato, de forma que es atractivo para los viajes de negocios de corta y larga duración. Cuando los viajeros que se desplazan a regiones con paludismo sensible a cloroquina no toleran este fármaco, cualquiera de los otros tres fármacos resulta eficaz. Alrededor del 5% de las personas que reciben mefloquina o doxiciclina interrumpen el tratamiento por efectos secundarios[34]. La quimioprofilaxis puede comenzarse mucho antes de la partida (3-4 semanas en el caso de la mefloquina) en los pacientes preocupados por una posible intolerancia a los fármacos. La mefloquina se ha asociado a efectos secundarios de tipo neuropsiquiátrico[35] en algunos casos y no se debería administrar a pacientes con una depresión activa o antecedentes recientes de depresión, trastorno por ansiedad generalizada, psicosis, esquizofrenia u otro trastorno psiquiátrico mayor. Se debería emplear con cuidado en pacientes con antecedentes de depresión. Si se producen síntomas psiquiátricos prodrómicos durante su uso, se debería suspender el fármaco y emplear otro alternativo. La doxiciclina produce irritación esofágica y gástrica. Se debe tomar con un vaso entero de agua y con el estómago lleno, y el paciente no debe echarse a dormir o tumbarse durante 30 minutos después de tomarla. Las mujeres pueden desarrollar una candidiasis vaginal y deberían llevar tratamiento para autoadministrarlo frente a este problema cuando toman doxiciclina. En los infrecuentes viajeros que presenten intolerancia a los tres fármacos, se puede plantear la primaquina diaria tras consultar con un especialista en paludismo y realizar pruebas de G6PD.

Se debe recordar a los viajeros por escrito la necesidad de seguir tomando los antipalúdicos durante el período adecuado tras la última exposición posible, que pueden sufrir paludismo a pesar de la quimioprofilaxis y que es obligado realizar un frotis de gota gruesa o una prueba rápida reactiva para descartar esta enfermedad ante cualquier trastorno febril que se produzca en los 3 meses siguientes al viaje. Salvo que se emplee la primaquina para la profilaxis primaria durante el viaje, ninguno de los fármacos profilácticos primarios que se han comentado antes resulta eficaz frente a los hipnozoítos hepáticos durmientes de *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale,* que pueden provocar recidivas tardías del paludismo. El tratamiento preventivo frente a las recidivas es una pauta terapéutica que se inicia al final del período

de exposición para destruir los hipnozoítos residuales de estas dos especies. Según las recomendaciones de los CDC, estaría indicado administrar 30 mg diarios de primaquina base durante 14 días tras comprobar las concentraciones de G6PD, pero sólo en personas con una exposición prolongada y extensa a *P. vivax* o *P. ovale*. Este criterio excluye a la mayor parte de los viajeros de estancias cortas. Es probable que las recomendaciones de quimioprofilaxis frente al paludismo cambien periódicamente. Los médicos pueden consultar las páginas de Internet sobre viajes de los CDC o de la Organización Mundial de la Salud (v. tabla 322-2).

En los destinos en los que predomina *P. vivax*, los CDC recomiendan actualmente considerar la primaquina como una de las opciones de primera línea para la profilaxis primaria frente al paludismo, dado que aporta el beneficio añadido de eliminar los hipnozoítos durmientes y prevenir las recidivas tardías mediante la administración de un solo fármaco. *P. vivax* resistente a cloroquina aparece sólo en áreas en los que los otros fármacos ya están indicados para la profilaxis por la presencia concomitante de *Plasmodium falciparum* resistente.

Para estancias en regiones con tasas de transmisión del paludismo muy bajas, algunos médicos, sobre todo en Europa, pueden recomendar llevar sólo un fármaco de reserva, que se debería tomar sólo si se produjeran síntomas sugestivos de paludismo y no se dispusiera de acceso a un médico o centro capaz de realizar el frotis de gota gruesa para diagnosticar el paludismo en 6-12 horas. Esta estrategia se considera especialmente atractiva para viajeros de estancias largas. En las regiones en las que se describe *P. falciparum* resistente a cloroquina se recomienda administrar atovacuona/proguanil (cuatro comprimidos de 250/100 mg orales en una sola dosis diaria durante tres días consecutivos) o arteméter/lumefantrina (cuatro comprimidos de 20/120 mg dos veces al día durante 3 días consecutivos). En las regiones que no tienen *P. falciparum* resistente a cloroquina, este fármaco se considera la alternativa de elección. La prevención del paludismo en los viajeros que residen en regiones afectadas por la enfermedad durante 6 meses o más plantea un problema más complejo, que se ha revisado en otros trabajos[36].

Dengue

Se estima que cada año se producen 100 millones de casos de fiebre dengue (FD) y 250.000 de fiebre hemorrágica por dengue (FHD) (v. cap. 153). En los últimos 20 años se ha observado una espectacular expansión geográfica de la FD y la FHD epidémicas (v. fig. 322-1). El dengue representa hasta un 2% de todas las enfermedades en personas que regresan de viajes y consultan en las clínicas GeoSentinel y es la enfermedad febril sistémica más frecuente en los viajeros que proceden de cualquier región, salvo el África Subsahariana, dado que en ella sigue predominando el paludismo. Los estudios prospectivos sobre seroconversión han estimado que la tasa de ataque de la FD en las personas que viajan a los trópicos es del 2,9% en viajeros holandeses que pasan un mes en Asia; esta tasa de seroconversión fue del 6,7% en los israelíes que viajaron durante un promedio de 5 meses. La FD presenta estacionalidad en las personas que regresan de viajes de muchas regiones del mundo, con picos específicos según la región en el sudeste asiático (junio, septiembre), la región central y sur de Asia (octubre), Sudamérica (marzo) y el Caribe (agosto, octubre)[37]. Existen varias vacunas candidatas frente al dengue en fase avanzada de estudio clínico. La FD se transmite por la picadura de los mosquitos *Aedes* durante el día, lo que obliga a recordar a los viajeros que acuden a los trópicos la necesidad de emplear repelentes durante el día y la noche.

Diarrea del viajero

La DV es el trastorno más frecuente en las personas que viajan a países en vías de desarrollo. La DV clásica se define como la eliminación de tres o más deposiciones no conformadas al día asociada a uno de los siguientes signos clínicos: dolor abdominal cólico, fiebre, náuseas o vómitos. La incidencia oscila entre el 8% en personas que viajan a países muy desarrollados y alrededor del 20% en Europa meridional, Israel, Japón, Sudáfrica y algunas islas del Caribe. En la mayor parte de los países en vías de desarrollo, el riesgo oscila entre el 20% y el 66% durante las primeras 2 semanas de estancia y se reduce algo después. La causa más frecuente de DV es *E. coli* enterotoxigénica y, en algunos lugares, *E. coli* enteroagregante. *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter* representan cada uno el 5-15% y los vibrios de tipo distinto del cólera son relevantes en Asia. Los protozoos suponen menos del 5% y en adultos se pueden detectar norovirus o rotavirus de forma excepcional. Se pueden producir brotes de norovirus en los cruceros en barco. Un 30% de los episodios de diarrea quedan sin explicación en la práctica clínica habitual, aunque parecen de origen bacteriano, dado que responden a los antibióticos. *E. coli* enteroagregante, que no se busca habitualmente, puede ser la causa de muchos de estos casos. La duración media de la DV, incluso sin tratamiento, es de 4 días. Varios estudios limitados indican que la incidencia de síndrome del intestino irritable tras una infección a los 6 meses del episodio de DV aguda puede oscilar entre el 4% y el 14%. No se ha determinado la verdadera incidencia de este síndrome y se están investigando todavía los factores adicionales que pueden contribuir y las posibles intervenciones preventivas[38].

Se ha demostrado la eficacia de la profilaxis antibiótica para la DV con quinolonas o rifamixina en muchas situaciones. La mayor parte de las directrices no recomiendan la profilaxis para un viajero típico, debido al riesgo de efectos secundarios del fármaco mientras el paciente está lejos de la asistencia médica y porque se puede contar con un tratamiento eficaz rápido si se produjera la diarrea[39]. Sin embargo, se puede plantear la quimioprofilaxis en viajeros con una infección evolucionada por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los pacientes con un problema médico crónico de base que los haga más susceptibles a las consecuencias negativas de la diarrea y en viajeros que realizan una misión trascendental durante un período de tiempo corto (menos de una semana) y que no pueden asumir ni tan siquiera un día de incapacidad. La profilaxis antibiótica se debería realizar con una quinolona en una dosis diaria o con rifaximina si el viaje se realiza a una zona con predominio de *E. coli:* la profilaxis sólo se debería emplear en viajes de 2 semanas de duración o menos.

Es posible reducir el riesgo de DV, aunque no eliminarlo, instruyendo al viajero para que evite las imprudencias dietéticas. A pesar de todo, cada vez existen más pruebas sobre la pequeña diferencia en la incidencia de DV entre las personas que siguen una conducta alimentaria meticulosa y las que practican una conducta dietética más arriesgada[40-44]. Todos los viajeros que van a países en vías de desarrollo deberían recibir formación exhaustiva sobre el autotratamiento de la diarrea y llevar los fármacos adecuados durante el viaje. Un 80% de los viajeros responde a un régimen con loperamida y un antibiótico en 24 horas. En general, es suficiente con una sola dosis de quinolona, que se administra el propio paciente, aunque se debe indicar a los viajeros que completen 3 días de tratamiento con 500 mg de levofloxacino diarios o 500 mg de ciprofloxacino cada 12 horas si la DV no se resolviera en 24 horas. Debido al aumento significativo de *Campylobacter* resistentes a quinolonas en el sudeste asiático, India y Nepal, los viajeros con estos destinos deberían realizar el tratamiento con azitromicina, 500 mg diarios durante 3 días o una dosis única de 1.000 mg[45]. Se debe informar a los pacientes sobre cuándo consultar al médico. Es posible emplear rifaximina para la DV por *E. coli* en adultos y se puede emplear en las regiones con predominio de este patógeno, aunque no se recomienda cuando los pacientes presentan fiebre o sangre en las heces.

Conductas preventivas fundamentales

La mayor parte de los problemas de salud asociados a los viajes, incluidas muchas enfermedades infecciosas, se pueden reducir de forma significativa con una conducta adecuada por parte del viajero.

PROTECCIÓN PERSONAL FRENTE A LOS ARTRÓPODOS

Los fármacos antipalúdicos tienen una eficacia inferior al 100%. La protección frente a los artrópodos ayuda a prevenir el dengue (v. fig. 322-1), la leishmaniasis, la filariasis y varias enfermedades relevantes causadas por arbovirus. Los viajeros deben recibir indicaciones para vestirse de un modo que reduzca al máximo la piel expuesta y también se les debe recomendar la aplicación de un repelente con *N,N*-dietil-*meta*-toluamida (DEET) (concentración del 30-35%) en todas las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

zonas expuestas no sensibles del cuerpo cada 4-6 horas[46,47]. Se necesitan aplicaciones más frecuentes cuando se utilizan sustancias con menos concentración de DEET. Los fármacos que contienen una concentración de picaridina (KBR 3023) del 20% o superior muestran una actividad frente a los mosquitos *Anopheles* parecida a la de los que contienen la misma concentración de DEET. Los viajeros deberían dormir en una cama cubierta por una malla impregnada en permetrina en las regiones de paludismo, salvo que se encuentren en un entorno con aire acondicionado sellado. Cuando los factores de riesgo sean especialmente intensos, los viajeros deberían tratar las ropas de exterior con permetrina. Aunque los mosquitos *Anopheles* pican de noche, *Aedes* spp. y los culicinos suelen hacerlo de día, por lo que es necesaria la vigilancia durante todo el tiempo.

PROTECCIÓN FRENTE A LAS ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN ALIMENTARIA

Las personas que viajan a los países en vías de desarrollo deben lavarse las manos de forma exhaustiva con frecuencia; se deben evitar los alimentos servidos en lugares dudosos, mercados y puestos de vendedores ambulantes, así como los bufés en los que no se tapen los alimentos o no se controlen las moscas; hay que evitar los alimentos de mucho riesgo, como los mariscos, los peces de arrecife (riesgo de ciguatera), la carne y el pollo poco hechos, los lácteos, las frutas no peladas, las salsas frías y las ensaladas, además del agua del grifo y las bebidas o hielos elaborados con ella; también se recomienda consumir agua embotellada precintada o agua hervida, filtrada o sometida a tratamiento químico a la hora de beber o cepillarse los dientes.

RELACIONES SEXUALES

Se debe impartir formación sobre la incidencia de VIH y de enfermedades de transmisión sexual a las prostitutas de los países extranjeros, sobre el uso del preservativo y sobre la frecuencia de fracaso de esta medida (3-5% de rotura o deslizamiento) independientemente de las circunstancias aparentes del viajero. Las relaciones sexuales sin protección, incluso entre los compañeros de viaje, se consideran de alto riesgo. El viaje es una situación que produce desinhibición y durante los viajes aumenta el consumo de alcohol. Entre el 19-26% de todos los viajeros refieren haber mantenido relaciones sexuales con personas nuevas durante su último viaje al extranjero[48,49]. El uso de preservativos en las relaciones sexuales ocasionales que se mantienen durante un viaje siempre es inferior al 25%, incluso en personas asesoradas antes del viaje. En ocasiones es adecuado comentar las estrategias de anticoncepción de urgencia para las mujeres.

PROTECCIÓN FRENTE A LAS ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN HEMATÓGENA

La sangre, los hemoderivados, las jeringas y los instrumentos médicos o dentales contaminados son un riesgo tras un accidente o traumatismo. Los viajeros deberían plantearse llevar su propio dispositivo de infusión, agujas y un equipo para suturas a las regiones de alto riesgo. Si es posible, deberían retrasar el tratamiento médico y desplazarse a un centro que garantice su seguridad. Los tatuajes, la acupuntura y los *piercings* corporales se asocian a un riesgo parecido. Los profesionales sanitarios y otras personas de riesgo que visiten áreas de prevalencia alta de VIH sin infraestructura médica sofisticada se pueden plantear llevar unas dosis de zidovudina/3TC y lopinavir/ritonavir para 1-2 semanas, lo que les permitiría iniciar de forma inmediata la profilaxis con dos dosis al día tras la exposición, siempre recordando que se trata de una medida inicial para que el viajero disponga de tiempo para desplazarse a un centro médico que pueda realizar pruebas sofisticadas y asesorarle.

PROTECCIÓN FRENTE A LAS ENFERMEDADES CUTÁNEAS[50]

Las infecciones de las picaduras de mosquitos son frecuentes. Una buena higiene de las manos en los ambientes sucios y la cobertura de las heridas abiertas son medidas de prevención que todos los viajeros deberían adoptar. Las infestaciones por piojos y la sarna se pueden prevenir con una buena higiene personal. En África se deberían planchar todas las ropas secadas al aire libre para evitar las miasis cutáneas asociadas a la mosca tumbu. En el trópico es obligatorio utilizar sombrero y protectores solares. Siempre se debe poner protector solar en la piel antes, pero no después, de aplicar DEET.

PROTECCIÓN FRENTE A LOS PATÓGENOS ASOCIADOS A LA NATACIÓN Y LA EXPOSICIÓN AL AGUA

Se debe recomendar a los viajeros que eviten la exposición recreativa (natación, *rafting,* vadeo) o de cualquier tipo al agua dulce en regiones endémicas de esquistosomiasis. Los ciclistas, senderistas y viajeros de aventura se deberían plantear la profilaxis con 200 mg de doxiciclina una vez a la semana por el riesgo considerable de leptospirosis asociado al agua dulce en los países en vías de desarrollo. Caminar descalzo en las áreas tropicales predispone a la infección por anquilostomas, *Strongyloides,* larva migratoria cutánea y tungiasis.

PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS

Está indicada una prueba de tuberculina cutánea basal antes del viaje, con repetición anual en los viajeros que permanecen mucho tiempo en países en vías de desarrollo[51]. Un tratamiento agresivo de los pacientes con conversión de la prueba cutánea permite prevenir los casos posteriores de tuberculosis activa. Los viajeros deberían evitar el transporte público concurrido o los espacios públicos hacinados y alejarse de cualquier persona con tos crónica o intensa. Los expatriados deberían solicitar la ayuda doméstica para la tuberculosis.

Problemas no infecciosos asociados a los viajes

BOTIQUÍN Y ASISTENCIA SANITARIA EN EL EXTRANJERO

Los viajeros deberían transportar un botiquín compacto. Además de los elementos que se han descrito en otros lugares de este capítulo, disponer de algunos elementos sencillos para primeros auxilios, como vendas, gasas, antiséptico, pomada antibiótica y pinzas dentadas, permite realizarse a uno mismo un tratamiento de las heridas menores antes de que se infecten. El viajero debería llevar un termómetro para confirmar el aumento de temperatura y también debe disponer de antipiréticos. También se pueden llevar cremas antifúngicas, remedios para la tos y el catarro, antiácidos, crema de hidrocortisona y parches para las ampollas. Se debe disponer de los detalles para contactar con los responsables de la asistencia médica local y tenerlos accesibles en todo momento. Los viajeros que permanecen mucho tiempo en un lugar deben acudir nada más llegar al centro médico local para expatriados de forma que si enferman puedan tener garantizada una asistencia médica competente durante las fases precoces de la enfermedad. Se deberían arreglar los documentos médicos y el seguro de evacuación correspondiente. Todos los pacientes cardiópatas deben llevar una copia de un electrocardiograma reciente en una memoria USB portátil o tener acceso a ella a través de Internet.

MORBILIDAD RELACIONADA CON LAS AEROLÍNEAS

Se ha establecido una relación causal entre la inmovilidad ocasionada por los viajes y la trombosis venosa profunda/embolia pulmonar en viajeros en principio sanos. El riesgo de embolia pulmonar no existe en los vuelos de menos de 6 horas de duración, aunque se incrementa hasta 5 por millón en los que duran más de 10 horas. El riesgo de trombosis venosa profunda, en la mayoría de los casos asintomática, es de alrededor de 1:5.000 en los vuelos de más de 4 horas de duración, pero los datos no diferencian a las personas que tienen factores de riesgo[52]. En algunos pacientes con una coagulopatía silente previa, ésta puede manifestarse por primera vez durante un viaje. Los pacientes con factores de riesgo evidentes conocidos presentan el máximo riesgo y, entre ellos, se incluyen los antecedentes personales o familiares de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar; los antecedentes familiares o personales de un trastorno de la coagulación conocido que predisponga a la trombosis (trombofilia); cirugía mayor, traumatismos graves o inmovilización prolongada (incluidos los yesos para los miembros) en las 6 semanas previas; tumores malignos; fases finales del embarazo; tratamiento con estrógenos, incluidos los anticonceptivos orales; edad superior a 50 años; obesidad grave, y ser demasiado alto o demasiado bajo. Todos los viajeros deberían evitar la deshidratación y el alcohol, y han de realizar ejercicio regular con las piernas durante el vuelo. La administración subcutánea profiláctica de heparina de bajo peso molecular justo antes de la salida y a las 24 horas

en pacientes con una trombofilia o con un episodio previo de trombosis se suele realizar en la práctica, aunque todavía no se han publicado estudios definitivos que confirmen su utilidad. En este contexto, no se ha demostrado la eficacia del tratamiento con aspirina. Se produce un desfase horario tras atravesar tres zonas horarias o más, y el tratamiento con zolpidem durante unas pocas noches a la hora de acostarse en el país de destino resulta eficaz[53]. Las personas con tendencia a sufrir cinetosis deberían sentarse en la parte central de los aviones, barcos u otros medios de transporte y fijar la vista en objetos lejanos. La meclizina o la escopolamina resultan beneficiosas. La mayor parte de las urgencias médicas ocurridas durante los vuelos se relacionan con una enfermedad de base y resulta difícil predecirlas en la consulta previa al viaje. Para evitar la enfermedad por descompresión, se han determinado unos períodos establecidos de espera para volar después de haber buceado[54].

Altitud

El mal agudo de montaña se produce en al menos un 25% de las personas que ascienden con rapidez hasta 2.500 m o más, ya lo hagan en avión o por carretera, y en la mayor parte de los que ascienden con rapidez hasta 3.000 m o más. Los viajeros modernos no suelen realizar un ascenso gradual en varios días. Para prevenir el mal de altura, la acetazolamida (125-250 mg cada 12 horas empezando la mañana del día previo al ascenso y manteniéndola hasta el día después) es eficaz. Si los síntomas asociados al mal de montaña, como náuseas, vómitos, anorexia, mareos, fatiga o insomnio, persisten después del día posterior al ascenso, los viajeros podrían seguir tomando un comprimido cada tarde[55]. Las complicaciones graves, como el edema cerebral o pulmonar, son infrecuentes por debajo de 3.500 m y el mejor tratamiento consiste en la administración de oxígeno y el descenso inmediato. Las personas que viajan por encima de 3.500 m durante un período de tiempo mayor que un tránsito breve de unas pocas horas deberían consultar a un experto.

Viajeros adultos con necesidades especiales

VIAJEROS INMUNOCOMPROMETIDOS Y PERSONAS INFECTADAS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Los viajeros inmunocomprometidos tienen riesgo de sufrir una complicación o exacerbación de la enfermedad de base en un destino mal dotado o poco familiar desde el punto de vista médico. Los viajeros potenciales deberían entender los riesgos del viaje en su situación personal. Las precauciones de los viajeros inmunocomprometidos frente al paludismo (incluida la quimioprofilaxis), las enfermedades transmitidas por alimentos o agua y las enfermedades transmitidas por vectores no son distintas de las descritas para los viajeros sanos. Las vacunas vivas (FA, varicela, sarampión, fiebre tifoidea oral y polio oral) se deberían evitar en caso de verdadera inmunodepresión, aunque esto retrase el viaje. Otras vacunas, aunque sean seguras, pueden tener una eficacia subóptima en pacientes inmunocomprometidos, por lo que las implicaciones generadas por su necesidad se deberían comentar con el viajero.

Las personas infectadas por VIH y que tengan una función inmunitaria adecuada (recuento de CD4 del orden de 350 células/mm^3 o superior) y los viajeros que reciben menos de 20 mg/día de prednisona durante más de 2 semanas no tienen riesgo de infección y pueden vacunarse con el protocolo normal. Los pacientes que reciben ciclos cortos (<2 semanas) de corticoides en dosis altas e inhaladores de corticoides y los que han recibido corticoides intraarticulares pueden ser tratados como huéspedes sanos. Sin embargo, las personas infectadas por VIH asintomáticas deberían recibir una carta de dispensa, aunque tengan una función inmunitaria adecuada, si la única razón por la que se les tiene que administrar la vacuna frente a la FA es por motivos legales. En los pacientes que interrumpen los fármacos realmente inmunosupresores, se recomienda esperar un mes antes de administrar una vacuna viva. Las personas con tumores hematológicos malignos en remisión deberían esperar hasta que transcurran 3 meses del último ciclo de quimioterapia para recibir vacunas de virus vivos. Los pacientes con defectos inmunitarios de bajo grado, como enfermedades renales, hepáticas o endocrinológicas crónicas, deberían recibir asesoramiento sobre el mayor riesgo de sufrir distintas infecciones, aunque en general no se recomiendan cambios en las vacunaciones previas al viaje. Los pacientes con una hipoesplenia funcional deben vacunarse frente al neumococo, meningococo, *Haemophilus influenzae* de tipo B y gripe si no han sido vacunados previamente. Los ancianos pueden desarrollar respuestas subóptimas con muchas vacunas relacionadas con los viajes.

VIAJERAS GESTANTES

La gestación plantea varios aspectos complejos durante los viajes, sobre todo respecto a muchos de los fármacos empleados de forma habitual para éstos. El obstetra debe valorar las contraindicaciones directas para el viaje relacionadas con la madre y el feto. Es mejor viajar durante el segundo trimestre. En general, las gestantes no deben recibir vacunas vivas. La vacuna frente a la FA sólo debería administrarse cuando el riesgo de contraer la enfermedad sea elevado y el médico no pueda convencer a la mujer de que no realice el viaje. Incluso las vacunas muertas se deberían retrasar hasta el segundo trimestre, si es posible. Se puede administrar la vacuna frente a la hepatitis A y B, el tétanos y el meningococo sin reservas. Otras vacunas muertas, como la rabia, EJ, fiebre tifoidea, *H. influenzae* B y neumococo, se deberían administrar de forma individualizada cuando el riesgo sea elevado. En general, las gestantes no deberían desplazarse a regiones con paludismo a menos que el viaje resulte absolutamente necesario. La cloroquina es segura si el viaje tiene como destino alguno de los pocos países en los que sigue siendo el fármaco de elección. En los demás países, se recomienda la mefloquina, que posiblemente sea segura, aunque no se dispone de datos amplios sobre su uso seguro en el embarazo, en especial durante el primer trimestre. La doxiciclina, la atovacuona/proguanil y la primaquina no deben administrarse durante el embarazo. La azitromicina es el tratamiento de elección para la DV durante la gestación. En este período no se recomienda practicar esquí, submarinismo, esquí acuático o viajar a grandes alturas. Ninguna vacuna afecta a la seguridad de la lactancia. La mefloquina y la cloroquina se consideran seguras durante la lactancia. Se dispone de datos insuficientes sobre el uso de doxiciclina, atovacuona/proguanil o primaquina. El uso limitado de DEET al 20% durante el embarazo se considera seguro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freedman DO. Sources of travel medicine information. In: Keystone J, Kozarsky P, Freedman DO, editors. *Travel Medicine,* 2nd ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2008. p. 29-34.
2. Kozarsky PE. Body of knowledge for the practice of travel medicine—2006. *J Travel Med* 2006;**13**:251-4.
3. Steffen R, deBernardis C, Banos A. Travel epidemiology—A global perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2003;**21**:89-95.
4. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006;**354**:119-30.
5. Steffen R, Amitirigala I, Mutsch M. Health risks among travelers—need for regular updates. *J Travel Med* 2008;**15**:145-6.
6. Mutsch M, Spicher VM, Gut C, et al. Hepatitis A virus infections in travelers, 1988-2004. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:490-7.
7. Steffen R, Banos A, deBernardis C. Vaccination priorities. *Int J Antimicrob Agents* 2003;**21**:175-80.
8. Monath TP, Cetron MS. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1369-78.
9. Recommendations and Guidelines. Adult immunization schedule—United States. Updated annually. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/adult-schedule.htm>.
10. Marchou B, Excler JL, Bourderioux C, et al. A 3-week hepatitis B vaccination schedule provides rapid and persistent protective immunity: A multicenter, randomized trial comparing accelerated and classic vaccination schedules. *J Infect Dis* 1995;**172**:258-60.
11. Connor BA, Blatter MM, Beran J, et al. Rapid and sustained immune response against hepatitis A and B achieved with combined vaccine using an accelerated administration schedule. *J Travel Med* 2007;**14**:9-15.
12. Typhoid vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;**83**:49-59.
13. Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. *Lancet Infect Dis* 2005;**5**:623-8.
14. Stubi CL, Landry PR, Petignat C, et al. Compliance to live oral Ty21a typhoid vaccine, and its effect on viability. *J Travel Med* 2000;**7**:133-7.
15. Leder K, Sundararajan V, Weld L, et al. Respiratory tract infections in travelers: A review of the GeoSentinel surveillance network. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:399-406.
16. Mutsch M, Tavernini M, Marx A, et al. Influenza virus infection in travelers to tropical and subtropical countries. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:1282-7.
17. Marti F, Steffen R, Mutsch M. Influenza vaccine: a travelers' vaccine? *Expert Rev Vaccines* 2008;**7**:679-87.
18. Miller JM, Tam TW, Maloney S, et al. Cruise ships: High-risk passengers and the global spread of new influenza viruses. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:433-8.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

19. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. MMWR Recomm Rep. 2008; 57(Aug 8(RR-7)):1-60.
20. Wilder-Smith A, Hill DR, Freedman DO. The revised International Health Regulations (2005): impact on yellow fever vaccination in clinical practice. *Am J Trop Med Hyg* 2008;**78**:359-60.
21. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine* 2008;**26**: 6077-82.
22. Wilder-Smith A. Meningococcal vaccine in travelers. *Curr Opin Infect Dis* 2007;**20**:454-60.
23. Meningococcal disease. Ethiopia. *Wkly Epidemiol Rec* 2000;**75**:273.
24. Memish ZA. Meningococcal disease and travel. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:84-90.
25. Shlim DR, Solomon T. Japanese encephalitis vaccine for travelers: Exploring the limits of risk. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:183-8.
26. Tauber E, Kollaritsch H, Korinek M, et al. Safety and immunogenicity of a Vero-cell–derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:1847-53.
27. Tauber E, Kollaritsch H, von Sonnenburg F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of the safety and tolerability of IC51, an inactivated Japanese encephalitis vaccine. *J Infect Dis* 2008;**198**:493-9.
28. Hill DR, Ford L, Lalloo DG. Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infect Dis* 2006;**6**:361-73.
29. Zent O, Bröker M. Tick-borne encephalitis vaccines: past and present. *Expert Rev Vaccines* 2005;**4**:747-55.
30. Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infect Dis Clin North Am* 2008;**22**:561.
31. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, et al. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;**55**: (Dec 1(RR-15)1-48).
32. Leder K, Black J, O'Brien D, et al. Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1104-12.
33. Leder K, Tong S, Weld L, et al. Illness in travelers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:1185-93.
34. Freedman DO, Clinical practice. Malaria prevention in short-term travelers. *N Engl J Med* 2008;**359**:603-12.
35. Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers. *JAMA* 2007;**297**:2251-63.
36. Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Prevention of malaria in long-term travelers. *JAMA* 2006;**296**:2234-44.
37. Schwartz E, Weld LH, Wilder-Smith A, et al. Seasonality, annual trends, and characteristics of dengue among ill returned travelers, 1997-2006. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1081-8.
38. DuPont AW. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:594-9.
39. Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, et al. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:1499-539.
40. Hoge CW, Shlim DR, Echeverria P, et al. Epidemiology of diarrhea among expatriate residents living in a highly endemic environment. *JAMA* 1996;**275**:533-8.
41. Steffen R, Tornieporth N, Clemens SA, et al. Epidemiology of travelers' diarrhea: details of a global survey. *J Travel Med* 2004;**11**:231-7.
42. Shlim DR, Hoge CW, Rajah R, et al. Persistent high risk of diarrhea among foreigners in Nepal during the first 2 years of residence. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:613-6.
43. Steffen R, Collard F, Tornieporth N, et al. Epidemiology, etiology, and impact of traveler's diarrhea in Jamaica. *JAMA* 1999;**281**:811-7.
44. von Sonnenburg F, Tornieporth N, Waiyaki P, et al. Risk and aetiology of diarrhoea at various tourist destinations. *Lancet* 2000;**356**:133-4.
45. Tribble DR, Sanders JW, Pang LW, et al. Traveler's diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis* 2007;**44**: 338-46.
46. Fradin MS. Mosquitoes and mosquito repellents: A clinician's guide. *Ann Intern Med* 1998;**128**:931-40.
47. Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med* 2002;**347**:13-8.
48. Cabada MM, Echevarria JI, Seas CR, et al. Sexual behavior of international travelers visiting Peru. *Sex Transm Dis* 2002;**29**: 510-3.
49. Mulhall BP. Sex and travel: Studies of sexual behaviour, disease and health promotion in international travellers—A global review. *Int J STD AIDS* 1996;**7**:455-65.
50. Lederman E, Weld LH, Elyazar IRF, et al. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Int J Infect Dis* 2008;**12**: 593-602.
51. Cobelens FG, van Deutekom H, Draayer-Jansen IW, et al. Association of tuberculin sensitivity in Dutch adults with history of travel to areas of with a high incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:300-4.
52. WHO Research into Global Hazards of Travel (WRIGHT) project on air travel and venous thromboembolism. <http://www.who.int/cardiovascular_diseases/wright_project/en/>.
53. Suhner A, Schlagenhauf P, Hofer I, et al. Effectiveness and tolerability of melatonin and zolpidem for the alleviation of jet lag. *Aviat Space Environ Med* 2001;**72**:638-46.
54. Freiberger JJ, Denoble PJ, Pieper CF, et al. The relative risk of decompression sickness during and after air travel following diving. *Aviat Space Environ Med* 2002;**73**:980-4.
55. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001;**345**:107-14.

323 Infecciones al regreso de viajes

DAVID O. FREEDMAN

De los 80 millones de personas que aproximadamente viajan de un país industrializado a otro en vías de desarrollo cada año, el 22-64% refiere alguna enfermedad[1-3]. El enfoque del paciente exige contar con conocimientos sobre la geografía mundial, la epidemiología de los patrones de las enfermedades en unos 230 países y la presentación clínica de un amplio espectro de trastornos[4]. La mayor parte de las enfermedades son leves, la mayoría son autolimitadas y muchas no tienen un origen infeccioso. Hasta un 10% de los viajeros puede consultar al médico durante o después del viaje y 1 de cada 100.000 de estos viajeros fallece.

Los viajeros enfermos que acuden a clínicas de enfermedades infecciosas suelen ser los más graves o los que se sospecha que presentan afecciones causadas por agentes infecciosos que no resultan familiares en su país de origen. Basándose en los datos de 17.353 viajeros que regresaron enfermos recogidos por la GeoSentinel Surveillance Network en 31 clínicas distintas de 6 continentes, en los pacientes que consultaron con especialistas de enfermedades infecciosas o tropicales tras un viaje a países en vías de desarrollo, el destino específico del viaje se asoció a la probabilidad de diagnóstico de algunas enfermedades[5]. Es posible orientar el diagnóstico y el tratamiento empírico en función de estas diferencias de destino. Algunos datos significativos sobre la aparición de enfermedades específicas de una región indican que las enfermedades febriles son más importantes en África y el sudeste asiático; el paludismo es uno de los tres diagnósticos principales en todas las regiones, aunque en la última década el dengue se ha convertido en la enfermedad febril más frecuente en todas las regiones, salvo el África Subsahariana; en el África Subsahariana, las rickettsiosis son la segunda causa de fiebre, tras el paludismo; las enfermedades respiratorias son más relevantes en el sudeste asiático, mientras que la diarrea aguda predomina de forma desproporcionada en la región sur y central de Asia. Cuando se recogieron los diagnósticos individuales en grupos sindrómicos y se analizaron todas las regiones en conjunto, 226 de cada 1.000 viajeros que regresaron enfermos presentaron una enfermedad febril sistémica, 222 tenían diarrea aguda, 170 un trastorno dermatológico, 113 diarrea crónica y 77 un trastorno respiratorio.

Los viajeros que enferman durante el viaje o en cualquier momento durante los meses siguientes a un viaje al extranjero asociarán con frecuencia esta enfermedad con una posible etiología específica del viaje. Aunque esto es lo habitual, no siempre es así. Los trastornos comunes son frecuentes y los trastornos frecuentes se pueden producir por haberse contraído durante el viaje o algún tiempo después. Por tanto, la aparición de fiebre, odinofagia y adenopatías cervicales en un universitario que ha regresado hace 2 semanas de un país en vías de desarrollo suele indicar como primera opción una faringitis estreptocócica o una mononucleosis infecciosa, antes que una difteria. Cuando el médico recibe a un paciente con antecedentes de un viaje, debe elaborar de forma sistemática dos listas separadas de diagnósticos diferenciales, la primera teniendo en cuenta el viaje y la segunda considerando los síntomas y signos de presentación como haría en cualquier otro paciente. A continuación, la valoración y las pruebas se deberán realizar en paralelo, dando la correspondiente prioridad al posible diagnóstico más urgente o más tratable de cada una de las listas.

En este capítulo se consideran viajeros las personas que vuelven tras una visita corta a un país en vías de desarrollo, pero no se incluyen los inmigrantes, refugiados y residentes durante mucho tiempo que proceden de estos países. La tabla 323-1 recoge las asociaciones de exposiciones y presentaciones clínicas más sugestivas de un diagnóstico concreto en los viajeros de regreso a su país de origen. Las enfermedades endémicas muy exóticas que los viajeros contraen en muy raras ocasiones, o casi nunca, no se comentan. La descripción se centra en la identificación de las causas infecciosas de la enfermedad de presentación, en los factores de riesgo asociados a los viajes y en las manifestaciones de las enfermedades propias de los viajeros. En cada capítulo específico para cada enfermedad dentro de esta obra se puede encontrar una descripción detallada de la fisiopatología, el espectro de manifestaciones clínicas y el tratamiento para cada agente infeccioso. La fiebre, la diarrea del viajero y los problemas cutáneos son los procesos patológicos más frecuentes al regreso de viajes. La eosinofilia es menos habitual, aunque es una causa frecuente de derivación a los especialistas en medicina infecciosa. Cada uno de estos trastornos se expone a continuación.

Fiebre

EPIDEMIOLOGÍA

El 2-3%[1-3] de los europeos o estadounidenses que viajan a países en vías de desarrollo desarrollan un cuadro febril. El porcentaje de viajeros que regresan enfermos y consultan a un especialista por una enfermedad febril es del 28%, aunque varía según la región de destino: América (18%), la región sur y central de Asia (incluida India) (27%), el sudeste asiático (33%) y el África Subsahariana (41%).

Varias series amplias de casos de unidades de enfermedades tropicales que atienden a un gran número de pacientes indican que el paludismo es la causa de la fiebre en el 27-42% de los casos[6-8]. Las demás etiologías tropicales más frecuentes específicas de los viajeros que regresan a sus países son el dengue, las rickettsiosis, la fiebre tifoidea y los patógenos entéricos. Otras opciones menos frecuentes, pero relevantes, son la leptospirosis, la fiebre chikungunya, la esquistosomiasis aguda y los abscesos hepáticos amebianos. Todos estos trastornos están ampliamente distribuidos por los trópicos y se deben plantear inicialmente en todos los viajeros con fiebre. Algunos se pueden descartar enseguida mediante una anamnesis detallada del viaje y de la exposición, así como consultando con las fuentes de información relevantes sobre la distribución de las enfermedades. Las infecciones respiratorias altas y bajas, incluida la faringitis por estreptococos y la gripe, además de las infecciones del tracto urinario, son causas de fiebre no tropicales, cosmopolitas, que resultan muy frecuentes entre los viajeros y siempre se deberían tener en cuenta. En todas las series de los centros de referencia más especializados, hasta el 22-25% de los pacientes que consultan por fiebre presentan una enfermedad autolimitada, en la que nunca se llega a establecer un diagnóstico etiológico[8]. Se trata sobre todo de síndromes virales provocados por alguno de los cientos de virus que existen fuera de los países desarrollados y para los cuales puede no haber pruebas diagnósticas en ningún lugar. En muchos casos, no está justificado el tiempo y gasto que supone la realización de un extenso panel de pruebas para el aislamiento y estudio serológico viral fuera de los estudios de investigación. La fiebre secundaria a una trombosis venosa profunda o embolia pulmonar puede guardar relación con el viaje, sobre todo en pacientes con trastornos de base o una coagulopatía asociada. La enfermedad tromboembólica se debería plantear siempre desde el principio, aunque no se detalla más en este capítulo[9].

ANAMNESIS

En medicina clínica siempre es esencial una buena anamnesis del paciente, pero en ningún ámbito lo es tanto como al regreso de viajes. La lista acumulada de agentes infecciosos en 230 países distintos es abrumadora. Un itinerario detallado del viaje, el conocimiento de los factores de riesgo y las exposiciones a las enfermedades del viajero más frecuentes, el conocimiento de los períodos de incubación habituales de estas enfermedades y conocer o tener acceso a la distribución geográfica documentada de las posibles enfermedades infecciosas permitirán orientar las pruebas complementarias de forma adecuada[10,11].

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 323-1 Asociaciones de exposiciones y presentaciones clínicas sugestivas de un diagnóstico concreto al regreso de un viaje*

Contexto de la exposición	*Hallazgos distintivos*	*Diagnóstico*
Cualquier exposición en una región con transmisión de paludismo demostrada	Fiebre asociada o no a otras alteraciones	Paludismo
La mayor parte de los países tropicales	Fiebre y alteraciones del nivel de consciencia	Paludismo, meningitis meningocócica, rabia, virus del Nilo Occidental
Viajes de negocios a India, Nepal, Pakistán o Bangladesh	Fiebre elevada de aparición insidiosa sin remisiones, paciente tóxico, escasez de alteraciones físicas	Fiebre entérica por *Salmonella typhi* o *Salmonella paratyphi*
Exposición a agua dulce con fines lúdicos en África	Fiebre, eosinofilia, hepatomegalia, frotis negativo para el paludismo	Esquistosomiasis aguda (fiebre de Katayama)
Picaduras por *Aedes aegypti* en Centroamérica, el sudeste asiático o el Pacífico Sur	Fiebre, cefalea, mialgias, exantema maculoso difuso, trombocitopenia leve a moderada	Dengue
Picaduras por *A. aegypti* o *Aedes albopictus* en India, Malasia, Singapur o una isla del océano Índico	Fiebre, cefalea, mialgias, exantema maculoso difuso, artralgias, tenosinovitis seguida con frecuencia de una poliartritis crónica cuando se resuelve la fiebre	Fiebre chikungunya
Cazar o visitar las reservas de la región sur de África	Fiebre, escara, exantema petequial difuso	Tifus por garrapatas africanas relacionado con *Rickettsia africae*
Viajes al sudeste asiático	Fiebre, escara, exantema petequial difuso	Tifus de las malezas por *Orientia tsutsugamushi*
Senderismo, montar en bicicleta, nadar, hacer *rafting* con exposición a agua dulce superficial	Fiebre, mialgias, sufusión conjuntival, ictericia leve o grave, exantema variable	Leptospirosis
Cruceros de verano a Alaska, viajeros ancianos	Enfermedad seudogripal	Gripe A o B
Exposición al aire libre en cualquier lugar de América	Lesión de tipo forúnculo, solitaria, grande, en cualquier lugar del cuerpo con sensación de movimiento en su interior	Miasis por *Dermatobia hominis* (tábano)
Lavar o secar la ropa al aire libre en África	Múltiples forúnculos alrededor de los puntos de contacto entre la ropa y la piel	Miasis por *Cordylobia anthropophaga* (mosca tumbu)
Nueva pareja sexual durante el viaje	Fiebre, exantema, cuadro parecido a la mononucleosis	Infección aguda por el virus de la inmunodeficiencia humana
Viajes a cualquier país en vías de desarrollo	Coriza, conjuntivitis, manchas de Koplik, exantema	Sarampión
Visita más prolongada a regiones húmedas de África, América o el sudeste asiático	Eosinofilia asintomática o con tos o sibilancias periódicas	Estrongiloidosis
Picadura por flebotomos (jején) en la región tropical del Viejo o el Nuevo Mundo	Úlcera cutánea indolora de base limpia y húmeda en un área expuesta	Leishmaniasis cutánea
Complejo hotelero en la región sur de Europa ± exposición a las piscinas con jacuzzi	Neumonía	Legionelosis
Exploración de una cueva en América	Fiebre, tos, dolor torácico retroesternal, adenopatía hiliar	Histoplasmosis
Ingesta de queso de cabra no pasteurizado	Fiebre crónica, fatiga	*Brucella melitensis*
Viajes prolongados a África Occidental/Central	Afebril, exantema maculopapuloso muy pruriginoso, evanescente en el tronco	Oncocercosis
Viajes prolongados a África Occidental/Central	Angioedema localizado migratorio o edema en las articulaciones grandes, eosinofilia	Loiasis
Safaris a parques recreativos de África Oriental	Fiebre, chancro no genital, exantema maculoso fino	Tripanosomiasis de África Oriental
Viajes a Australia	Fiebre, fatiga, poliartritis	Virus del río Ross
Áreas ganaderas de India y el sudeste asiático	Fiebre, alteraciones del nivel de consciencia, parálisis	Encefalitis japonesa
Áreas boscosas de Europa Central y Oriental y Rusia	Fiebre, alteraciones del nivel de consciencia, parálisis	Encefalitis transmitida por garrapatas
Exposición a roedores en África Occidental	Fiebre, odinofagia, ictericia, manifestaciones hemorrágicas	Fiebre de Lassa
Ingesta de *sushi,* ceviche o pescado de agua dulce crudo	Nódulos migratorios en la región del tronco recubiertos de eritema o con hemorragia leve	Gnathostomiasis
Peregrinos del Hajj que regresan o contactos familiares	Fiebre, meningitis	Meningitis meningocócica
Ingesta de caracoles, peces o mariscos en Asia	Meningitis eosinofílica	Angioestrongiliasis, gnathostomiasis
Exposición durante el verano a las heces de roedores en Escandinavia	Fiebre con reducción de la función renal	Virus Puumala
Ingesta de carne poco cocinada de cualquier animal en cualquier país	Fiebre, edema facial, miositis, aumento de la creatina fosfocinasa, eosinofilia masiva, velocidad de sedimentación globular normal	Triquinosis
Personas no vacunadas que regresan del África Subsahariana o áreas boscosas de la Amazonia	Fiebre, ictericia, proteinuria, hemorragia	Fiebre amarilla
Exposición a animales de granja	Neumonía, hepatitis leve	Fiebre Q
Posible exposición a garrapatas prácticamente en cualquier lugar	Fiebre, cefalea, exantema, inyección conjuntival, hepatoesplenomegalia	Fiebre recurrente transmitida por garrapatas
Malas condiciones higiénicas con posible exposición al piojo corporal en Etiopía o Sudán	Fiebre, cefalea, exantema, inyección conjuntival, hepatoesplenomegalia	Fiebre recurrente transmitida por piojos

*En esta tabla se incluyen enfermedades de los viajeros (las que se enumeran primero), además de enfermedades menos frecuentes con presentaciones que deberían sugerir la posibilidad del diagnóstico adecuado. Muchas enfermedades tienen un espectro de formas de presentación y en la tabla se describen las presentaciones más habituales de estas afecciones. Muchas enfermedades tienen un espectro de orígenes geográficos y en la tabla se describen las exposiciones más frecuentes encontradas en la práctica diaria.

Es posible ahorrar mucho tiempo, gastos e incomodidad para el paciente en relación con algunas pruebas diagnósticas invasivas cuando se descartan los diagnósticos que no resultan posibles desde los puntos de vista epidemiológico o cronológico en función de la historia del paciente.

El patrón de la fiebre y los hallazgos clínicos suelen ser inespecíficos por sí mismos y presentan un gran solapamiento entre muchas de las enfermedades infecciosas tropicales más frecuentes. En la anamnesis se deberían incluir los elementos clave que se detallan en las secciones siguientes.

Itinerario detallado del viaje

Debería constar de todas las localidades visitadas en cada uno de los países, incluidas las paradas en tránsito. Algunas personas son viajeros frecuentes, por lo que inicialmente se deberían tener en consideración al menos los desplazamientos realizados en los 6 meses previos. Si no se consigue establecer el diagnóstico, se deberían valorar viajes más antiguos, sobre todo los realizados a regiones con paludismo. Con frecuencia es fundamental conocer la fecha exacta del regreso al país de origen para valorar la última fecha posible de exposición a un patógeno exótico. Estos detalles se valoran de forma más eficiente mediante un cuestionario que se cumplimenta en la sala de espera. Por ejemplo, no es suficiente con saber que un paciente ha estado en Perú. Algunas regiones de este país tienen paludismo y otras no, sólo en algunas existe riesgo de fiebre amarilla, mientras que en los destinos a gran altura existen pocos riesgos de enfermedad transmitida por vectores y no se produce riesgo de estrongiloidosis en la zona costera desértica.

Cronología del viaje y la enfermedad

Se debería incluir la fecha exacta en la que el paciente ha estado en cada lugar y relacionarla con el momento de aparición de la enfermedad. Conocer los períodos de incubación típicos (tabla 323-2) de las posibles causas infecciosas es una herramienta clave para acotar el diagnóstico diferencial. Muchos agentes no resultan posibles desde el punto de vista biológico fuera de su período de incubación habitual. Las enfermedades por arbovirus, como el dengue, muestran siempre períodos de incubación cortos. Si la enfermedad debuta más de 2 semanas después de la última exposición posible, se puede descartar de forma completa este tipo de enfermedad viral. Ninguno de los virus que producen las fiebres hemorrágicas conocidas tiene un período de incubación posible superior a 21 días. Las infecciones de incubación más prolongada, como la esquistosomiasis, no pueden debutar antes de unas semanas después de la primera exposición posible. Algunos trastornos, como el paludismo o las fiebres entéricas, muestran un período de incubación más variable, aunque siempre tienen uno típico en el que se presenta la mayor parte de los pacientes. Algunas enfermedades, sobre todo las transmitidas por artrópodos, son estrictamente estacionales, con interrupción de la transmisión durante los períodos de clima seco o frío. Un ejemplo de este tipo es el paludismo en los países no tropicales, como Corea, Tayikistán o el norte de China, la borreliosis de Lyme o la encefalitis transmitida por garrapatas, cuya propagación se interrumpe por completo durante el invierno. Los datos recientes de seguimiento de GeoSentinel indican que los casos de dengue en viajeros muestran picos específicos marcados en cada región, como el sudeste asiático (junio y septiembre), la región sur y central de Asia (octubre), Sudamérica (marzo) y el Caribe (agosto y octubre)[12].

TABLA 323-2 Períodos de incubación de las infecciones más frecuentes asociadas a viajes*

Incubación corta (<10 días)	*Incubación media (10-21 días)*	*Incubación prolongada (>21 días)*
Paludismo	Paludismo	Paludismo
Arbovirus, incluidos dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa	Flavivirus: encefalitis transmitida por garrapatas y encefalitis japonesa	Esquistosomiasis
Fiebres hemorrágicas: Lassa, Ébola, arenavirus de Sudamérica	Fiebres hemorrágicas: Lassa, Ébola, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	Tuberculosis
Virus respiratorios, incluido el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)	Infección aguda por VIH	Infección aguda por VIH
Fiebre tifoidea y paratifoidea	Fiebre tifoidea y paratifoidea	Hepatitis viral
Enteritis bacteriana	*Giardia*	Filariasis
Rickettsia: grupo de las fiebres maculosas: fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, tifus africano por garrapatas, fiebre maculosa mediterránea, fiebre de las malezas, fiebre Q	*Rickettsia:* tifus transmitido por pulgas, transmitido por piojos y de las malezas, fiebre Q, fiebres maculosas (infrecuentes)	*Rickettsia:* fiebre Q
Neumonía bacteriana, incluida *Legionella*	Citomegalovirus	Sífilis secundaria
Fiebres recidivantes	*Toxoplasma*	Virus de Epstein-Barr, incluida la mononucleosis
Disentería amebiana	Disentería amebiana	Hepatopatía amebiana
Meningococemia	Histoplasmosis	Leishmaniasis
Brucella (en raras ocasiones)	*Brucella*	*Brucella*
Leptospirosis	Leptospirosis	Bartonelosis (crónica)
Fascioliasis	Babesiosis	Babesiosis
Rabia (en raras ocasiones)	Rabia	Rabia
Tripanosomiasis africana (aguda), de África Oriental (raras veces)	Tripanosomiasis africana (aguda), de África Oriental	Tripanosomiasis africana (crónica)
	Hepatitis A (en raras ocasiones)	Citomegalovirus
	Sarampión	

*Las enfermedades que suelen tener períodos de incubación variables aparecen más de una vez. Sin embargo, la mayor parte de las enfermedades pueden tener en raras ocasiones un período de incubación atípico y no se recogen en la tabla.

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Exposiciones

Se debería incluir una historia detallada de la dieta. Los viajes de negocios y los hábitos alimentarios de alto riesgo asociados predisponen a algunos patógenos entéricos frecuentes. Se debería recoger una historia con los alimentos específicos asociados a patógenos conocidos. Entre ellos, se deben incluir los productos lácteos no pasteurizados (*Brucella, Campylobacter, Salmonella,* tuberculosis), el marisco (vibrios, virus entéricos, hepatitis viral), la carne cruda, como el *carpaccio* o el *steak tartare* (*Toxoplasma, Campylobacter, Escherichia coli* O157:H7), el pescado crudo, como *sushi* y ceviche (vibrios, *Anisakis, Gnathostoma*) y la carne de cerdo o de caza cruda (triquinosis). La exposición a agua dulce o agua superficial durante las actividades lúdicas o de otro tipo puede asociarse a esquistosomiasis[13,14] o leptospirosis[15]. Los antecedentes de exposición a mosquitos y moscas no suelen ser útiles, pero se debe descartar el dato de picaduras de garrapatas (rickettsias, fiebres recurrentes, encefalitis transmitidas por garrapatas) o de la mosca tse-tsé en los contextos adecuados. También se debe preguntar por nuevas parejas sexuales[16,17] y el contacto con agujas o sangre. La exposición a roedores se asocia a la fiebre de Lassa, la infección por hantavirus o la fiebre por mordedura de rata. Es fundamental preguntar por contactos con otros enfermos durante el período posterior al viaje. Los viajeros suelen desplazarse en grupos o con familiares o amigos, que pueden haber tenido una exposición común.

Antecedentes de vacunaciones

Se debe recoger la fecha exacta de la última dosis de cada vacuna y, en algunos casos, si se había completado la primera serie de forma adecuada. La mayor parte de las vacunas, salvo las de la fiebre tifoidea, son muy eficaces. Por tanto, es poco probable que el paciente sufra una hepatitis A o B, fiebre amarilla, sarampión o difteria si la vacunación es adecuada y está actualizada.

Toma de antipalúdicos

Si el paciente puede tener paludismo, se debería recoger el antecedente de utilización de fármacos antipalúdicos, incluyendo el nombre y la dosis de todos los compuestos empleados como profilaxis o tratamiento. Los pacientes con frecuencia malinterpretan las instrucciones de posología o del momento de administración que reciben en la consulta previa al viaje o pueden haber tomado un fármaco inadecuado para el destino que visitaron. Es posible que hayan sido tratados con fármacos adecuados o inadecuados durante el trayecto por una enfermedad febril. Algunos fármacos muy eficaces no se comercializan en EE.UU. y puede ser necesario consultar una farmacopea internacional, como la de Martindale, cuando no se conocen bien esos fármacos. Los antecedentes de profilaxis adecuada disminuyen la posibilidad de que se trate de paludismo, pero no evitan la necesidad de realizar un frotis con gota gruesa para descartar este cuadro, que puede estar precedido por una prueba rápida para detección del paludismo en cualquier paciente expuesto de forma clara a esta enfermedad.

Ingesta de otros medicamentos

Los viajeros que enferman durante el viaje suelen automedicarse con antibióticos o consultar a un médico local y recibir un antibiótico de amplio espectro. En estos casos también puede ser necesario consultar la farmacopea internacional. La ingesta reciente de un ciclo de una semana de duración de quinolonas, tetraciclinas o cefalosporinas puede modificar

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la evolución de la enfermedad e incluso afectar a la posibilidad de algunos diagnósticos. En concreto, el paludismo se puede suprimir con azitromicina, doxiciclina, quinolonas o clindamicina.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Las infecciones tropicales habituales suelen debutar con una fiebre sin hallazgos focales ni rasgos diferenciales. Sin embargo, cuando aparece alguna alteración focal, como artritis, meningitis o neumonía, a menudo se puede acotar el diagnóstico diferencial. Por desgracia, algunos signos físicos, como la ictericia, la hepatomegalia, la esplenomegalia y las adenopatías, se producen en algún momento en muchas de las infecciones asociadas al viajero más frecuentes, por lo que no resultan lo bastante específicos como para limitar mucho el diagnóstico diferencial[18]. La mayor parte de las enfermedades febriles importadas asociadas a exantema plantean el mismo diagnóstico diferencial que en pacientes que no han viajado. Sin embargo, siempre se deben tener en cuenta las infecciones por arbovirus, la fiebre tifoidea, las enfermedades por rickettsias, la leptospirosis, el sarampión, las fases iniciales de las fiebres hemorrágicas virales, las fiebres recurrentes y la tripanosomiasis africana aguda.

CONSIDERACIONES PARA LAS ENFERMEDADES FEBRILES MÁS FRECUENTES ASOCIADAS A VIAJES

Paludismo

La fiebre en un viajero procedente de una región afectada de paludismo es una urgencia y la realización «instintiva» de un frotis inmediato para detectar el paludismo evitará muertes innecesarias. El diagnóstico se puede acelerar con pruebas diagnósticas rápidas de paludismo, aunque un resultado negativo no descarta la enfermedad y siempre se debe acompañar de un frotis de sangre[19]. El paludismo por *Plasmodium falciparum* se puede tratar con facilidad si se diagnostica de forma precoz, aunque su mortalidad puede superar el 20% pese a un tratamiento óptimo si éste se inicia cuando aparecen ya complicaciones orgánicas. Es necesario repetir los frotis al menos cada 12-24 horas un mínimo de tres veces para descartar el paludismo. Puede producirse un deterioro rápido en un plazo de horas. Los pacientes con resultados negativos en el frotis pero en los que exista un alto índice de sospecha de paludismo por *P. falciparum* pueden necesitar ser ingresados para observación.

Dado que el paludismo es una enfermedad principalmente africana y que casi el 80% de todos los casos de *P. falciparum* importados a los países desarrollados se originan en este continente[20,21], esta enfermedad se debe sospechar sobre todo en viajeros de esta procedencia. Por lo demás, la tendencia del origen geográfico de los casos de paludismo importados no siempre se correlaciona bien con los patrones de transmisión regionales, dado que el número absoluto de casos de una región geográfica determinada puede reflejar también la intensidad de los viajes a la región afectada. El riesgo de infección es máximo en viajeros de minorías étnicas que regresan a sus países de origen en áreas de paludismo a visitar a amigos o familiares. Los médicos que evalúan los casos de fiebres tropicales deberían tener acceso inmediato a los recursos que describen la microepidemiología actualizada del paludismo específica para cada país[11]. En general, el paludismo es una enfermedad rural, pero existen excepciones en las ciudades de África e India.

El paludismo por *P. falciparum* en los viajeros no inmunizados suele tener un período de incubación de 9-14 días y un 90% de los casos se produce en el mes siguiente a la última exposición. El paludismo por *Plasmodium* distintos de *P. falciparum* no suele resultar mortal, pero puede debutar mucho más tarde después del regreso. Los períodos de incubación son prolongados en los pacientes que han tomado una quimioprofilaxis inadecuada o incompleta. Las recidivas de la enfermedad por *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale* pueden ocurrir muchos meses después del viaje durante el cual se produjo el ataque inicial, que no tuvo repercusión clínica por la quimioprofilaxis supresora, pero en la que no se usó una profilaxis terminal con primaquina (v. cap. 275).

Los signos y síntomas de presentación del paludismo importado son lo bastante variados como para confundirse con algunos trastornos tropicales y no tropicales frecuentes[22-24]. Ninguna asociación de síntomas o signos permite distinguir el paludismo por *P. falciparum* del ocasionado por otros *Plasmodium* distintos de *P. falciparum.* La fiebre periódica clásica del paludismo no se suele encontrar en los casos importados, aunque cuando la fiebre se produce en ciclos definidos que se repiten cada 48 o 72 horas, el diagnóstico es casi seguro. El parásito del paludismo de los simios, *Plasmodium knowlesi,* del que ahora se sabe que infecta con frecuencia a los habitantes de Malasia e Indonesia, muestra una periodicidad de sólo 24 horas. No está todavía clara el área geográfica exacta de esta especie. Los pacientes infectados muestran parasitemias significativas (>1%) por un plasmodio que resulta casi idéntico desde el punto de vista morfológico a *Plasmodium malariae.* Este último se caracteriza por una parasitemia inferior al 1%. Hasta en el 40% de los pacientes con paludismo no se encuentra fiebre en el momento exacto de la valoración médica inicial. Pueden predominar los síntomas respiratorios o digestivos. La aparición de exantema, adenopatías o leucocitosis sugiere otro diagnóstico. La anemia es infrecuente en los viajeros que consultan durante los primeros días de la enfermedad palúdica. La trombocitopenia aparece en más del 50% y, cuando existe, se considera un indicador fiable, aunque inespecífico, de paludismo.

En las áreas de paludismo existen otras muchas infecciones graves. La búsqueda del paludismo no debe impedir que se realicen estudios simultáneos para descartar otros patógenos en los pacientes con un frotis negativo. De forma similar, los residentes semiinmunes de áreas endémicas pueden tener una parasitemia leve crónica con poca repercusión patológica, por lo que un resultado positivo del frotis en este tipo de pacientes no debería frenar la realización de más pruebas para descartar otras infecciones si se sospechan por la clínica.

Dengue

El dengue, transmitido por el mosquito *Aedes aegypti,* que pica durante el día, es un problema significativo que se asocia a los viajes, sobre todo en las regiones con una intensa actividad turística del sudeste asiático, el Pacífico Sur, Centroamérica y el Caribe[12,25]. Parece que las personas que viajan a Tailandia tienen una propensión especial a sufrir esta infección[26], mientras que el dengue es relativamente infrecuente en África. A diferencia de lo que sucede con muchas otras fiebres tropicales, el dengue es una infección de predominio urbano, por lo que puede afectar incluso a viajeros que realizan una escala en un centro urbano durante un viaje de negocios. El período de incubación suele ser de 2-7 días después de la picadura del mosquito, por lo que muchos viajeros enferman mientras están todavía en el extranjero. El espectro clínico es muy variado, desde un paciente asintomático a formas graves de mialgia y artralgia propias de la «fiebre quebrantahuesos» (v. cap. 153). El paludismo, otras enfermedades por arbovirus como la fiebre chikungunya, la leptospirosis, las rickettsiosis, el sarampión o la fiebre tifoidea pueden debutar de una forma similar. Sin embargo, en los casos en los que aparece alguno de los distintos tipos de exantema asociados (fig. 323-1A), el dengue se considera más probable que los demás diagnósticos.

Se encuentra un resultado positivo en la prueba del torniquete hasta en el 50% de los pacientes con un dengue clásico y en casi todos los pacientes con fiebre hemorrágica por dengue, aunque se trata de un dato inespecífico que puede aparecer también en la leptospirosis. Esta prueba se realiza insuflando un manguito de presión hasta un valor intermedio entre la presión sistólica y diastólica durante 5 minutos y, cuando se libera la presión, se mide el número de petequias que han aparecido en una zona de 2,5 × 2,5 cm situada por debajo del manguito. Se considera positivo cuando se encuentran más de 20 petequias.

La confirmación serológica se suele realizar en un laboratorio de referencia. La inmunoglobulina M (IgM) no está elevada hasta 5 días o más después del comienzo de la enfermedad, pero la mayor parte de los pacientes consultan antes de ese momento. Si una muestra para determinación de IgM extraída más de 5 días después de comenzar la enfermedad es negativa, será necesaria una tercera consulta para valorar incrementos de cuatro veces la concentración de IgG. Dado que la mayor parte de los pacientes estará mejor cuando se disponga de los resultados de cualquier estudio de confirmación y el tratamiento es de soporte, muchos clínicos no tratan de obtener la confirmación de laboratorio. El aislamiento del virus a partir de la sangre sólo es posible

Figura 323-1 Algunas enfermedades frecuentes de los viajeros con efectos patológicos localizados en áreas delimitadas de la piel y el tejido subyacente. A, Úlcera indolora de base limpia en un paciente que viajó a Perú y que presentaba una leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo por ***Leishmania braziliensis***. **B,** Lesiones más nodulares e inflamatorias con costras y ligera ulceración, en un viajero procedente de Afganistán, que son más características de la leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo por *Leishmania major*. **C,** Perforación indolora de la nariz, que suele ser la manifestación inicial de la leishmaniasis mucocutánea secundaria a la diseminación metastásica de *L. braziliensis* a partir de una lesión cutánea previa. **D,** Larva migratoria cutánea o erupción reptante relacionada con el gusano canino *Ancylostoma caninum*. **E,** Miasis forunculosa por *Dermatobia hominis* (tábano). Los pacientes suelen referir sensación de movimiento en el interior. Obsérvese el diminuto agujero para la espícula respiratoria del tábano. **F,** Larva de *D. hominis* tras la migración a la superficie cuando se bloqueó la espícula respiratoria con vaselina. **G,** Presentación característica con múltiples lesiones de la miasis forunculosa africana por *Cordylobia anthropophaga* (mosca tumbu). **H,** Fitofotodermatitis en un paciente que viajó a Ecuador tras la aplicación de una mezcla que contenía zumo de lima por parte de un chamán durante una ceremonia nativa. Este mismo efecto se observa cuando se derraman algunos cócteles tropicales comunes en zonas expuestas al sol. Las lesiones pigmentadas pueden tardar semanas en resolverse. **I,** Piomiositis tropical en un viajero que estuvo en el Amazonas. La piomiositis por infecciones estafilocócicas profundas es frecuente en los climas húmedos y cálidos y se caracteriza por pus pardo cuando se disuelven las fibras musculares. Las lesiones iniciales se caracterizan por áreas eritematosas localizadas extremadamente dolorosas sobre el músculo afectado. *(Imágenes reproducidas con autorización del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú, y el Gorgas Memorial Institute, University of Alabama, Birmingham, Alabama.)*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

durante los primeros 5 días de la enfermedad, pero no se encuentra disponible de forma habitual. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa durante la fase virémica están cada vez más disponibles. Puede encontrarse una fatiga posviral de hasta 6 meses de duración. Se debe recordar a los pacientes que un nuevo viaje a un área endémica de dengue podría causar una infección por otro serotipo, con el riesgo de la consiguiente fiebre hemorrágica por dengue.

Fiebre chikungunya

Aunque la fiebre chikungunya, una infección por alfavirus transmitido por mosquitos (virus chikungunya [CHIKV]), se aisló por primera vez a principios de la década de 1950 cuando se produjeron epidemias en África Oriental y es endémica en el África Tropical y Asia, la mayor parte de los clínicos de América y Europa no la conocían en las dos últimas décadas. La fiebre chikungunya ha resurgido como el paradigma de enfermedad infecciosa emergente que se ha globalizado a gran escala porque los viajeros con viremias altas actúan como vectores eficientes. El CHIKV apareció en 2004 en África Oriental, se diseminó a las islas del océano Índico Occidental adyacentes y produjo un brote de magnitud sin precedentes en 2005-2006. Al extenderse hacia India, afectó a millones de personas antes de proseguir su expansión hacia Asia Oriental. Desde 2006, se ha identificado la infección por este virus en más de 2.000 viajeros estadounidenses y europeos que regresaron a sus países tras un viaje por áreas epidémicas. Un brote que afectó a la población local en Italia durante agosto de 2007 demostró la realidad de la transmisión de algunos patógenos relevantes introducida por vectores receptivos como las especies de mosquitos *Aedes,* que son autóctonas en gran parte de Europa. La enfermedad aguda recuerda al dengue, pero con síntomas articulares más destacados. Los pacientes presentan fiebre, artralgias y, en ocasiones, artritis aguda. Se produce exantema en un 50% de los casos y puede parecerse al del dengue; puede ser pruriginoso y macular o maculopapuloso. Aunque los síntomas agudos mejoran en general en una semana, pueden persistir síntomas articulares discapacitantes durante meses.

Fiebre tifoidea y paratifoidea

La fiebre tifoidea suele ser la causa menos descrita de las etiologías relativamente frecuentes de fiebre relacionada con viajes[27-29]. El período de incubación suele ser de una semana, aunque se puede prolongar hasta incluso 3 semanas. El riesgo es al menos 10 veces superior en el subcontinente indio en comparación con todos los demás lugares, aunque existe riesgo en toda la zona tropical en los contextos de malas condiciones higiénicas. A diferencia del paludismo, el dengue o las rickettsiosis, la enfermedad debuta de un modo insidioso y no se suelen encontrar alteraciones físicas. Las molestias abdominales y el estreñimiento son frecuentes, pero la diarrea es suficientemente habitual como para no descartar este diagnóstico. Los pacientes suelen sentirse mal y tener una apariencia de enfermedad grave, con postración intensa y fiebre alta que no cede. La leucopenia y la trombocitopenia son frecuentes. Los hemocultivos no siempre resultan positivos, pero su rendimiento mejora si se cultiva la médula ósea. Las pruebas serológicas, incluida la aglutinación y el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), muestran una baja sensibilidad global, sobre todo en las primeras fases evolutivas del proceso, y algunas carecen de especificidad en ciertos contextos, por lo que tienen mala fama. Sin embargo, cuando existe un título elevado de forma indudable en un viajero que antes era negativo, se obtiene un diagnóstico más rápido que con el hemocultivo. La vacunación actualizada frente a la fiebre tifoidea sólo consigue una protección parcial frente a *Salmonella typhi* y no aporta protección alguna frente a *Salmonella paratyphi*[30]. Dadas las resistencias, las fluoroquinolonas ya no se consideran una alternativa de tratamiento empírico en el subcontinente indio y el sudeste asiático, y se deberían emplear cefalosporinas de tercera generación o un carbapenem[27].

Hepatitis viral

La incidencia de hepatitis viral asociada a los viajes parece haber empezado a descender, porque cada vez más personas vacunadas de forma habitual frente a la hepatitis B durante la infancia se están incorporando a la población viajera y más viajeros de alto riesgo reciben protección a largo plazo mediante la vacunación previa al viaje frente a las hepatitis A y B[31]. Las vacunas actuales no protegen frente a la hepatitis E, que se adquiere por vía entérica[32], ni tampoco frente a la C, que, al igual que la hepatitis B, se puede adquirir en el extranjero tras una transfusión de sangre o por contacto con jeringas, equipos médicos o por instrumentos de tatuaje o *piercing* corporal contaminados. La hepatitis viral tiene una incubación prolongada, de forma que no siempre le resulta fácil al médico o al paciente vincular su adquisición con un viaje.

Rickettsiosis

Las rickettsiosis están apareciendo en los viajeros[5,33]. La mayor parte de la larga lista de especies de rickettsias que infectan a las personas se transmite por garrapatas, ácaros y pulgas. Se observan escaras en la mayoría de los pacientes con tifus por garrapata africana secundario a *Rickettsia africae* (v. fig. 323-2F)[34], en las fiebres maculosas mediterráneas por *Rickettsia conori* y en el tifus de las malezas causado por una infección por *Orientia tsutsugamushi,* que son las tres rickettsiosis asociadas a viajes más frecuentes. En un grupo de 940 personas que habían viajado a Sudáfrica, el 4% de todos los viajeros y el 27% de todos los que tenían síntomas seudogripales estaban infectados por *R. africae*[35]. *R. africae* es la segunda causa más frecuente de fiebre en viajeros que visitan África (después del paludismo) y es más prevalente en Sudáfrica. Aunque existen rickettsiosis en la mayor parte de los países del mundo, las especies concretas muestran una distribución geográfica definida (v. cap. 186), algo que ayuda a establecer el diagnóstico. La fiebre alta, la cefalea, la leucopenia y la trombocitopenia son frecuentes. Las rickettsias infectan las células endoteliales y con frecuencia producen lesiones diseminadas similares a las de una vasculitis (v. fig. 323-2F). Las infecciones graves pueden debutar con una coagulación intravascular diseminada y confundirse con una fiebre hemorrágica viral. Dado que la fiebre por picadura de garrapatas africanas y el tifus de las malezas pueden aparecer en regiones de paludismo, está indicado realizar un frotis con gota gruesa, incluso en los pacientes febriles con lesiones cutáneas patognomónicas. Dado que la respuesta a las tetraciclinas es rápida y espectacular en todos los casos y los resultados de las pruebas serológicas tardan mucho, en general se sospecha el diagnóstico y se establece de forma clínica. Dicho diagnóstico se debería replantear cuando los pacientes no respondan a las 48 horas de comenzar el tratamiento con doxiciclina o tetraciclina.

Leptospirosis

La leptospirosis se considera una enfermedad profesional y una afección de habitantes de zonas urbanas deprimidas con exposición a roedores. En los últimos años, se han descrito brotes extensos de leptospirosis en aventureros y en participantes de carreras de aventura, como personas que practican *rafting,* triatletas y participantes de la carrera Eco-Challenge de Borneo del año 2000[15]. En la actualidad, se recomienda la profilaxis con doxiciclina para los civiles y militares que vayan a practicar ciclismo, senderismo, natación o *rafting* en áreas tropicales[15]. Las variadas manifestaciones clínicas, que pueden consistir en fiebre, cefalea, mialgias de la porción proximal de las extremidades inferiores y dolor de la pared abdominal, no se pueden distinguir clínicamente del dengue, pero también se pueden confundir con algunas infecciones tropicales frecuentes. Se produce sufusión conjuntival e ictericia en un subgrupo de pacientes y son más frecuentes que en otras enfermedades febriles indiferenciadas, aunque ambos síntomas pueden aparecer en la fiebre recurrente. Existe una prueba mediante tira reactiva fiable y rápida para detectar IgM en la leptospirosis, y se emplea mucho. Reconocer una posible leptospirosis modifica el tratamiento, dado que los antibióticos suelen comenzarse cuando se sospecha este diagnóstico[36].

Enfermedades respiratorias

Los viajeros pasan mucho tiempo en espacios cerrados y suelen encontrarse con muchas personas distintas a lo largo del viaje. Se producen infecciones respiratorias agudas en el 10-20% de los viajeros, con frecuencias que llegan incluso a 1.261 por cada 100.000 viajeros durante una estancia de un mes en un país en vías de desarrollo. De todos los viajeros que regresaron enfermos a sus países de origen y que fueron valorados en los centros GeoSentinel Surveillance Network, un 7,8% fueron diagnosticados de infecciones respiratorias y casi la mitad de ellas fueron infecciones respiratorias bajas, como neumonías o neumonías atípicas[37].

Las enfermedades respiratorias son la segunda causa de morbilidad en los viajeros, tras las infecciones digestivas. Además, son el diagnóstico más frecuente en los brotes de infecciones durante los cruceros[38]. La gripe es el ejemplo más frecuente de enfermedad del viajero prevenible con vacuna y su incidencia aproximada es del 1%. Alrededor del 25% o más de los casos de legionelosis se asocian a viajes en las 2 semanas previas y parece que esta frecuencia está aumentando. Entre los factores de riesgo, se encuentran las estancias en grandes complejos hoteleros con aire acondicionado, los balnearios y los viajes en crucero[39,40]. Se pueden observar casos de histoplasmosis aguda tras excursiones breves a cuevas de cualquier zona de América y también se han descrito casos de coccidioidomicosis relacionados con viajes[41]. La tuberculosis constituye un riesgo evidente en las personas que pasan períodos prolongados de tiempo en países de muy alto riesgo, sobre todo cuando realizan un trabajo como médicos o cooperantes[42,43]. Se pueden encontrar infiltrados pulmonares y síntomas respiratorios en las fases migratorias de las helmintiasis, como la esquistosomiasis, la estrongiloidosis, las infestaciones por nematodos y las ascariasis. Se puede encontrar una neumonitis hemorrágica en la leptospirosis. La fiebre Q se debería descartar en pacientes con exposición a animales. Las pruebas complementarias se deben orientar en función de los hallazgos clínicos y radiológicos.

ENFOQUE INICIAL DEL PACIENTE FEBRIL EN LA CONSULTA

La primera prioridad es valorar las enfermedades con riesgo vital inmediato o peligrosas, como cuando existen manifestaciones hemorrágicas evidentes. Si el paciente refiere una exposición adecuada para una fiebre hemorrágica viral, debería ser aislado de forma inmediata y hay que avisar a las autoridades de salud pública. Ninguno de los virus responsables de las fiebres hemorrágicas aislables tiene períodos de incubación superiores a las 3 semanas. Las infecciones por arenavirus se deberían tratar con ribavirina, tanto si proceden de África Occidental (virus de Lassa) como de Sudamérica (virus Junin, Machupo, Guanarito). La mayor parte de los autores también recomiendan tratar la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo con ribavirina[44]. Otras fiebres hemorrágicas menos frecuentes de los viajeros, como la fiebre del Valle del Rift, la fiebre amarilla, la fiebre hemorrágica por dengue o la fiebre hemorrágica por virus Ébola, deben recibir tratamiento de soporte con los mejores cuidados intensivos posibles[45]. La meningococemia y las infecciones por rickettsias que se presentan con lesiones purpúricas, así como la sepsis bacteriana y el paludismo grave, son causas serias, aunque susceptibles de tratamiento, de hemorragia relacionada con una coagulación intravascular diseminada. Cualquier paciente febril con alteración del nivel de consciencia y cualquier otro signo de lesión orgánica compatible con paludismo y en quien se pueda pensar en un paludismo por *P. falciparum* debería recibir tratamiento empírico frente al paludismo, independientemente del resultado del frotis sanguíneo. El resultado de esta prueba suele ser negativo en la enfermedad evolucionada, porque los parásitos quedan secuestrados en los lechos capilares.

En los pacientes que no están graves, pero presentan una fiebre indiferenciada sin síntomas ni signos de localización, la primera prioridad será realizar tres frotis de sangre si están indicados desde el punto de vista epidemiológico. Al mismo tiempo, otras pruebas diagnósticas obligatorias durante el estudio de todas las fiebres tropicales son los hemocultivos (para la fiebre entérica), el hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas, las pruebas de función hepática, el análisis de orina y una radiografía de tórax. Los frotis de sangre también permiten diagnosticar una bartonelosis, la tripanosomiasis aguda y las fiebres recurrentes. La aparición de leucopenia descarta las infecciones bacterianas frecuentes y orienta más a dengue, fiebre tifoidea, brucelosis, rickettsiosis o infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La trombocitopenia indica paludismo, dengue o brucelosis. La eosinofilia puede sugerir los estadios migratorios iniciales de algunos helmintos (v. más adelante). Se encuentran siempre alteraciones de las pruebas de función hepática en las hepatitis virales y las lesiones por toxinas, mientras que su alteración es variable en las leptospirosis, las rickettsiosis (incluida la fiebre Q), la fiebre recurrente, la fiebre amarilla, los abscesos amebianos, la brucelosis, la fiebre tifoidea, la fiebre hemorrágica y el dengue. Un beneficio indirecto de la radiografía de tórax consiste en la identificación de una elevación del hemidiafragma derecho en muchos casos de abscesos hepáticos amebianos.

La segunda tanda de pruebas diagnósticas estará determinada por las alteraciones encontradas en los resultados de las pruebas iniciales. Cuando no se encuentran alteraciones orientativas, se podrán solicitar más serologías en función del itinerario del viaje, los períodos de incubación y las exposiciones conocidas, según se ha comentado ya. En esta fase se debe descartar la infección por VIH y sus complicaciones, la sífilis y la tuberculosis en todos los casos con exposiciones sospechosas. Tras descartar todas las infecciones graves y que sean susceptibles de tratamiento mediante la anamnesis, la exploración física y los estudios de laboratorio habituales, el médico debe decidir, sobre todo en pacientes con recursos económicos limitados, si espera 48-72 horas antes de realizar otras pruebas serológicas o diagnósticas sofisticadas. Dado que hasta un 25% de las enfermedades febriles al regreso de viajes son síndromes virales autolimitados, un paciente con fiebre alta y de aspecto bastante tóxico en la valoración inicial se suele encontrar perfectamente a las 48 horas sin intervención alguna. Para adoptar esta actitud es necesaria una experiencia clínica razonable y contar con un laboratorio que tenga experiencia y que sea fiable, aunque desde la perspectiva del paciente sería la actitud más deseable. Como mínimo se debería guardar suero de la fase aguda para posibles usos posteriores. Si el paciente se encuentra estable, no muestra datos de laboratorio ni clínicos sugestivos de lesiones orgánicas y tiene un acompañante de confianza, se le podría seguir de forma ambulatoria durante la evolución clínica y realizar las pruebas complementarias adecuadas según los hallazgos clínicos que vayan surgiendo.

En ocasiones, se administra ciprofloxacino oral como tratamiento empírico cuando exista la más mínima posibilidad de que se trate de una fiebre tifoidea, dado que resulta difícil establecer el diagnóstico y el tratamiento es sencillo. Sin embargo, actualmente en el subcontinente indio y el sudeste asiático predominan los casos de fiebres tifoidea y paratifoidea resistentes a quinolonas; estos lugares son el origen de gran parte de las fiebres entéricas relacionadas con viajes. Por tanto, dada esta situación y cuando la sospecha clínica es alta, puede ser necesario ingresar al paciente para administrarle tratamiento parenteral. El tratamiento empírico del paludismo sin tener confirmación mediante frotis sanguíneo sólo resulta adecuado si hay datos clínicos de disfunción cerebral o cualquier otra lesión orgánica compatible con esta enfermedad. Si no es así, la exploración de estos pacientes con frotis de sangre seriados durante varios días y la valoración por alguien con suficiente experiencia permitirá siempre establecer el diagnóstico parasitológico de paludismo, si es que existe[46]. Este tipo de expertos no suelen estar tan lejos como para comprometer la asistencia de los pacientes. Además de las posibles toxicidades de los fármacos, el tratamiento empírico evitará el diagnóstico del tipo de especie cuando el paciente realmente tenga paludismo. Después del tratamiento empírico, el médico se verá obligado a completar el ciclo de tratamiento con primaquina, un fármaco con toxicidad potencial, para cubrir la posibilidad de que la infección previa se debiera a un paludismo recidivante (*P. vivax* o *P. ovale*).

Los pacientes febriles que consultan inicialmente por síntomas o signos focales deberían someterse a pruebas más dirigidas según la distribución de la enfermedad, el período de incubación y las posibles exposiciones. Las alteraciones del nivel de consciencia y otras deficiencias del sistema nervioso central aparecen como secuelas inespecíficas de muchas infecciones sistémicas. Sin embargo, siempre se deben buscar itinerarios adecuados, exposiciones y períodos de incubación para las siguientes infecciones menos habituales: encefalitis japonesa, rabia, virus del Nilo Occidental, encefalitis por garrapatas, tripanosomiasis africana, angioestrongiliasis, gnathostomiasis y meningococos en los peregrinos del Hajj que hayan visitado la Meca recientemente[47].

Diarrea del viajero

DIARREA AGUDA DEL VIAJERO

La diarrea es, con gran diferencia, la causa más frecuente de enfermedad durante los viajes y se produce hasta en un 60% de los viajeros con algunos destinos de alto riesgo. El sur de Asia es la región de máximo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

riesgo para la diarrea del viajero (DV), a gran distancia de otros destinos[48]. La causa más frecuente de DV es *E. coli* enterotoxigénica (6-70%). Otros tipos de *E. coli* (sobre todo *E. coli* enteroagregante)[49], *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter* producen cada uno entre un 5% y un 15% de los casos. *Vibrio parahaemolyticus* se relaciona con la ingesta de marisco y se encuentra de forma casi exclusiva en Asia. Los protozoos son responsables de menos del 5% de los casos y en los adultos se pueden detectar casos contados de norovirus o rotavirus[50-52]. Sin embargo, parece que están aumentando los brotes de norovirus en los cruceros marítimos[53]. Alrededor de un 30% de los episodios de diarrea quedan sin explicación, aunque es probable que muchos se deban a *E. coli* enteroagregante, que no se suele cultivar porque estos episodios responden a los antibióticos.

La diarrea bacteriana suele ser un cuadro de aparición súbita molesta y con dolores cólicos[54,55]. Cuando existe fiebre, náuseas o vómitos, aumenta todavía más la probabilidad de un origen bacteriano. Por el contrario, la diarrea por protozoos (sobre todo debida a *Giardia lamblia* o *Entamoeba histolytica*) suele comenzar de forma gradual, con episodios definidos de heces poco consistentes, y se va haciendo cada vez más incapacitante en un período de 1-2 semanas. En la diarrea por protozoos, no se suele consultar de forma inmediata al médico porque los síntomas tienen baja intensidad. Como la mayor parte de las DV son de origen bacteriano, muchos viajeros reciben instrucciones para tratarse ellos mismos estos cuadros con antibióticos del grupo de las quinolonas y consultar al médico sólo si la diarrea no se ha resuelto tras 3-5 días de tratamiento[56].

La DV clásica se define como la eliminación de tres o más deposiciones diarias no conformadas, aunque algunos autores definen una DV no clásica con menos deposiciones, pero con síntomas asociados. Los viajeros pueden diferir en su propia definición de la alteración del patrón intestinal y esto se debe establecer de forma cuantitativa con cada paciente desde un principio. Los viajeros que regresan con diarrea aguda de pocos días de evolución y que no han recibido todavía un ciclo de quinolonas pueden recibir un ciclo de tratamiento empírico sin necesidad de realizar más pruebas o coprocultivo. En los pacientes con estado tóxico que presenten una diarrea sanguinolenta se puede realizar un frotis en fresco de heces y una sigmoidoscopia inmediata para buscar trofozoítos amebianos. En pacientes que no han respondido en 36-48 horas, se debe enviar una muestra de heces para cultivo de bacterias, determinación de huevos y parásitos (H-P), pruebas para determinación de bacilos ácido-alcohol resistentes (que detectan *Cryptosporidium* y *Cyclospora*), ELISA o estudios de inmunofluorescencia para *Giardia,* ELISA para *Entamoeba* y detección de toxinas de *Clostridium difficile.* Los cultivos para *Vibrio* requieren por lo general una solicitud especial. La incidencia de *Campylobacter* resistente a quinolonas está aumentando en todo el mundo y es la forma habitual en el sudeste asiático, por lo que se puede administrar un ciclo empírico de azitromicina mientras se esperan los resultados del cultivo cuando el paciente está moderadamente enfermo[57]. La rifaximina se ha aprobado hace poco como tratamiento de la DV secundaria a *E. coli*[58]. Dada la dificultad para establecer el diagnóstico de giardiasis, en la práctica se suele administrar un ciclo empírico de tinidazol a los pacientes con síntomas subagudos y negatividad de las pruebas complementarias. El síndrome de Reiter es una secuela ocasional de la enteritis ocasionada por *Shigella* o *Campylobacter*.

DIARREA PERSISTENTE DEL VIAJERO

Un 2% de los pacientes con DV evoluciona a una diarrea crónica, de un mes o más de duración. El manejo de estos pacientes puede ser muy frustrante, porque el diagnóstico suele resultar imposible a pesar de la realización de múltiples pruebas diagnósticas[59]. Es evidente que todavía existen algunos patógenos entéricos no identificados. Algunos estudios realizados con un número pequeño de pacientes indican que la incidencia de síndrome del intestino irritable postinfeccioso a los 6 meses de un episodio de DV aguda puede oscilar entre el 4% y el 14%. La verdadera incidencia de este síndrome no está clara y se sigue estudiando qué factores adicionales contribuyen y cuáles podrían ser las posibles intervenciones preventivas[60]. Entre los estudios adecuados, además de los ya mencionados, se encuentran la serología para el VIH, la determinación de las concentraciones de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), las pruebas de función tiroidea, la calcemia, los estudios de malabsorción y la endoscopia digestiva alta y baja, analizando con cuidado la presencia de parásitos en todas las muestras de aspiración y biopsia. Algunas causas de diarrea persistente son *G. lamblia, Strongyloides stercoralis, Cryptosporidium parvum* y *Cyclospora cayetanensis,* que puede que se descubran sólo tras la realización de pruebas invasivas. La serología de *S. stercoralis, Schistosoma mansoni* o *E. histolytica* está indicada cuando pueda haberse producido una exposición a estos agentes. La biopsia intestinal casi siempre muestra hallazgos inespecíficos, aunque en ocasiones se encuentran casos de esprúe tropical o no tropical, o se establece el primer diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal. En muchos pacientes, la etiología del aplanamiento inespecífico y frecuente de las vellosidades descrito en estos casos no queda clara. Este síndrome se ha denominado con frecuencia *enteropatía tropical* o *malabsorción tropical postinfecciosa*[61] y se cree que es una lesión residual producida por una agresión inicial bacteriana o de otro tipo. Puede observarse una deficiencia temporal de disacaridasas luminales. La diarrea puede persistir durante meses antes de resolverse. Cuando no se llega a un diagnóstico definitivo en pacientes con DV crónica, está indicado el tratamiento sintomático con loperamida. Las dietas de eliminación en las que se restringe el contenido en lactosa, fructosa, gluten y grasa resultan útiles en algunos casos. En algunos pacientes, un síndrome del intestino irritable previo se desenmascara por un viaje y es frecuente que se exacerbe durante o después del mismo. Puede ser necesario el uso de tegaserod, alosetrón, antiespasmódicos u otros fármacos adecuados para el problema de base[62].

Problemas cutáneos

Las erupciones que acompañan a las enfermedades febriles se han comentado ya en las secciones previas y algunas se ilustran en la figura 323-2. Algunas infecciones dermatológicas primarias frecuentes se muestran en la figura 323-1. El porcentaje de viajeros enfermos que acuden a especialistas en enfermedades infecciosas o tropicales por un problema dermatológico es del 18%, aunque varía según la región del viaje. Los diagnósticos cutáneos más frecuentes son: larva migratoria cutánea (9,8% de todos los diagnósticos cutáneos), picaduras de insectos, incluidas las sobreinfecciones (15%), abscesos cutáneos (7,7%) y reacciones alérgicas (5,5%). Otros motivos destacados de presentación son el dengue (3,4%), la leishmaniasis (3,3%), las miasis (2,7%) y las rickettsiosis del grupo de las fiebres maculosas (1,5%). Las enfermedades cutáneas relacionadas con artrópodos supusieron un 31% de todos los diagnósticos cutáneos[63,64]. Entre las lesiones ulcerativas que se producen en viajeros se encuentran las leishmaniasis, las enfermedades por micobacterias, las micosis profundas y, en menos casos, el carbunco. Las rickettsiosis suelen presentar escaras negras en el lugar de picadura del artrópodo. La loiasis[65], la gnathostomiasis[66] y la cisticercosis pueden presentarse como nódulos subcutáneos indoloros. Las picaduras de artrópodos y las infestaciones, como la sarna, los piojos, las pulgas y los ácaros, se presentan de un modo similar al descrito en países no tropicales. La oncocercosis cursa con un exantema papuloso evanescente muy pruriginoso[67,68]. La varicela, el sarampión y otros exantemas infantiles se producen en viajeros no vacunados y no se deben olvidar a favor de diagnósticos más exóticos. La erupción del bañista (llamada en ocasiones *piojos del mar*) es un exantema pruriginoso papuloso que se caracteriza porque afecta de forma exclusiva a la zona de la piel cubierta por el traje de baño del paciente[69]. Las larvas de la anémona marina quedan atrapadas en la tela mientras el paciente nada. El chancro eritematoso indurado de la infección por *Trypanosoma rhodesiense* (v. cap. 278) no debe pasar desapercibido[70]. Las erupciones por arbovirus suelen debutar con una enfermedad febril aguda, aunque sin predominio de exantema. Siempre se debe descartar el VIH y las enfermedades de transmisión sexual como causa de exantemas y lesiones ulcerativas.

Eosinofilia

Además de las causas parasitarias, la eosinofilia en sangre periférica se puede asociar a diversas causas dermatológicas, inmunológicas, inflamatorias, neoplásicas e idiopáticas. Los viajeros que regresan de países

tropicales y los residentes a largo plazo en ellos tienen la misma tendencia a sufrir causas no parasitarias de eosinofilia que la población general y estas causas se deben tener en cuenta al realizar la anamnesis y las pruebas diagnósticas en los viajeros recién llegados. La esquistosomiasis y la estrongiloidosis son las causas parasitarias más frecuentes de eosinofilia intensa al regreso de viajes y se debería solicitar una serología en todos los pacientes que puedan haber tenido exposición a estos parásitos[71,72].

La eosinofilia es una reacción frente a un helminto que invade un tejido; su intensidad es proporcional al grado de invasión tisular. Durante la fase inicial de migración de las larvas tras una infección reciente por un parásito específico (p. ej., un anquilostoma), se puede producir una eosinofilia intensa (hasta 5.000/mm^3). Varias semanas o meses más tarde, cuando los gusanos adultos maduros residen ya en el intestino con un contacto mínimo con el tejido, la eosinofilia puede ser leve o estar ausente. Aunque no se encuentra eosinofilia en las infecciones por protozoos, se pueden encontrar infiltrados locales por eosinófilos de forma excepcional en las regiones del tubo digestivo por las que ha penetrado *E. histolytica, G. lamblia* o *Isospora belli*.

Aunque en la mayor parte de los informes de laboratorio se expresa el recuento de eosinófilos como porcentaje respecto del recuento total de leucocitos, esta costumbre puede dificultar el seguimiento de las determinaciones seriadas en un paciente concreto. Se puede calcular con facilidad el recuento absoluto de eosinófilos, que oscila entre o y 350/mm^3 (media, 120/mm^3). Dado que la lista de helmintos que provocan eosinofilia (tabla 323-3) es amplia y que muchas de las técnicas parasitológicas y serológicas necesarias para el diagnóstico específico son laboriosas y caras, se necesita una historia epidemiológica bien realizada para acotar el diagnóstico diferencial y reducirlo a un volumen manejable. Algunos signos físicos útiles son la dermatitis (oncocercosis, larva cutánea migratoria, larva corredora), tumefacciones migratorias (loiasis, gnathostomiasis), sibilancias o tos (larvas de *Strongyloides,* anquilostoma, *Ascaris* o *Schistosoma* en los pulmones), hemoptisis *(Paragonimus),* hepatomegalia *(Toxocara, Echinococcus),* linfedema (filariasis), edema facial, miositis (triquinosis), masa subcutánea (cisticercosis), signos meníngeos (angioestrongiliasis, gnathostomiasis) y dolor abdominal (angioestrongiliasis, anisakiasis, fasciolíasis).

El primer paso es la determinación de H-P en las heces y, por desgracia, esta técnica diagnóstica fundamental depende de la experiencia del laboratorio concreto. Se debería realizar una técnica de concentración y analizar al menos tres muestras distintas. Los huevos sólo los producen los gusanos adultos maduros, de forma que los estudios de heces serán negativos durante la fase migratoria inicial de las larvas en el caso de los helmintos intestinales, durante hasta 6 semanas tras la exposición. Los huevos de *Strongyloides* eclosionan mientras aún están en el intestino y está indicada la concentración de Baermann o el cultivo en placa de agar cuando existe una sospecha alta. Como la mayor parte de los fármacos antihelmínticos sólo actúan sobre los gusanos adultos, y no sobre las larvas inmaduras, el tratamiento empírico de un viajero con eosinofilia al poco tiempo del regreso carece de utilidad.

Las siguientes técnicas complementarias están indicadas en los casos adecuados según el criterio epidemiológico[73] o los síntomas específicos: concentraciones en sangre diurna y nocturna (filariasis), punciones de la piel (oncocercosis), punciones o raspados rectales (esquistosomiasis), concentración de orina (esquistosomiasis), aspirado duodenal (estrongiloidosis), esputo para detectar H-P (larva migratoria, *Strongyloides, Paragonimus*) y biopsia de cualquier lesión anómala. Se dispone de serología para muchas de las infecciones por helmintos frecuentes, pero se ve limitada por la falta de estandarización y las amplias reactividades cruzadas entre muchas especies de helmintos. A pesar de todo, un incremento evidente de la concentración de IgG sérica específica para un parásito puede resultar extraordinariamente útil en un viajero que antes tenía un resultado negativo y se ha expuesto sólo a uno o unos pocos parásitos específicos. La esquistosomiasis y la estrongiloidosis son las dos causas más frecuentes de eosinofilia parasitaria. Las determinaciones en heces y otras pruebas más invasivas suelen ser negativas y el diagnóstico se basa a menudo en la serología positiva.

La detección de una infección parasitaria no excluye la presencia de otra. Todos los pacientes deben realizarse el estudio diagnóstico indicado según el criterio clínico y epidemiológico. Además, todos los pacientes tratados deberían seguirse para confirmar que se resuelve tanto la infección como la eosinofilia. Se puede producir una exacerbación anómala de la eosinofilia a las 2-3 semanas del tratamiento porque los parásitos mueren y liberan sus antígenos. Es posible que la eosinofilia no se resuelva por completo durante 6 meses o más tras el tratamiento adecuado del helminto responsable, pero la ausencia de respuesta durante un mes o más tras el tratamiento puede considerarse un signo de respuesta terapéutica inadecuada.

TABLA 323-3 Causas parasitarias de eosinofilia

Distribución geográfica amplia	*Distribución geográfica limitada*
Ascariasis (fase migratoria)	Clonorquiasis†
Anquilostoma†	Paragonimiasis†
Estrongiloidosis*‡	Fascioliasis†
Eosinofilia tropical pulmonar*	Angioestrongiliasis
Filariasis linfática	Opistorquiasis†
Esquistosomiasis	Oncocercosis, loiasis y otras filariasis no linfáticas
Toxocariasis*	Gnathostomiasis
Cisticercosis *(Taenia solium)*	Capilariasis
Equinococosis (rotura del quiste)	Tricoestrongiliasis
Triquinosis*	
Tricuriasis	
Helmintiasis aberrantes de animales	

*Causas parasitarias más frecuentes de eosinofilia masiva (>5.000/mm^3).
†Moderada o marcada durante la migración de la larva en la infección precoz; suele ser muy leve o falta por completo en la infección crónica.

Cribado de la infección asintomática

Algunos viajeros que regresan totalmente asintomáticos pueden acudir a consulta solicitando un estudio para descartar posibles enfermedades tropicales. El número limitado de estudios que se han realizado sobre la rentabilidad de este enfoque aún no ha demostrado que exista un beneficio significativo con base poblacional[74-76]. No está indicada la visita en consulta ni ningún cribado de laboratorio no dirigido en los viajeros que regresan tras viajes muy cortos. Algunas excepciones son los casos con una exposición de alto riesgo definida y conocida en situaciones proclives a la transmisión de algunos agentes específicos. Entre ellas se pueden citar las pruebas para VIH y otras enfermedades de transmisión sexual, la prueba cutánea con derivado proteico purificado (PPD) o la serología para *Schistosoma*. En personas que hayan permanecido durante 6 meses o más en un país en vías de desarrollo en cualquier tipo de situación, la principal prioridad sería la prueba cutánea con PPD, aunque no se refiera una exposición específica. En las personas que hayan estado sometidas a condiciones más duras, se debería buscar antes cualquier anomalía en una exploración física completa, incluida la evaluación dermatológica, que pudiera orientar hacia una prueba específica de laboratorio. En un cribado general, la mayor parte de los médicos realizan un estudio de H-P en heces y un recuento de eosinófilos. Es frecuente efectuar una serología para esquistosomiasis, infección por filaria y estrongiloidosis, aunque se deberían limitar de forma estricta a las personas que hayan realizado viajes prolongados a una zona endémica conocida para el patógeno analizado. En las personas con parejas sexuales nuevas se deben descartar el VIH y otras infecciones de transmisión sexual tras un intervalo apropiado después de la última exposición posible. Los frotis de gota gruesa para descartar el paludismo no están indicados en los viajeros asintomáticos, ni siquiera cuando refieran antecedentes lejanos de exposición al paludismo durante el viaje, pero está indicado administrar tratamiento con primaquina en los pacientes con riesgo de sufrir una recidiva posterior de la enfermedad por *P. vivax* o *P. ovale*.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 323-2 **Manifestaciones cutáneas de algunas enfermedades sistémicas o ampliamente diseminadas frecuentes. A,** Exantema macular generalizado en el dengue; el exantema suele aparecer a los 4-5 días, pero puede aparecer también un exantema más leve y precoz, parecido a la rubefacción. **B,** Fiebre hemorrágica viral por la fiebre amarilla; los signos típicos de las fiebres hemorrágicas virales consisten en hemorragia por los orificios y las vías intravenosas, además de petequias y equimosis difusas, sobre todo en los puntos de presión. **C,** Sepsis secundaria a la infección por *Vibrio vulnificus* tras la ingesta de marisco contaminado: se observan ampollas hemorrágicas en la sepsis, los envenenamientos y las enfermedades autoinmunitarias, pero no en las fiebres hemorrágicas virales. **D,** Lesiones migratorias en la infección por *Gnathostoma spinigerum* tras la ingesta de pescado de agua dulce crudo; las larvas suelen dejar un trayecto ligeramente hemorrágico. **E,** Dermatitis papulosa tenue, muy pruriginosa, secundaria a una infección por *Onchocerca volvulus* tras un viaje a Sierra Leona; los viajeros pueden no consultar hasta un año después del viaje o incluso más y suelen tener una infección leve sin manifestaciones oculares. **F,** Escara típica del tifus por garrapata africana causado por *Rickettsia africae;* suelen aparecer también lesiones vasculíticas petequiales ampliamente diseminadas. **G,** Verruga peruana secundaria a una infección crónica por *Bartonella bacilliformis,* que aparece sólo si el paciente no recibe tratamiento y sobrevive a la fase bacteriémica aguda. **H,** Lesiones indoloras del carbunco cutáneo; el edema circundante es característico y la base evoluciona con rapidez; queda totalmente negra y necrótica. **I,** Picadura de una araña en relación con *Loxosceles laeta;* a diferencia del carbunco, las picaduras de araña son dolorosas y suelen tener márgenes muy irregulares sin edema significativo. *(Imágenes reproducidas con autorización del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú, y el Gorgas Memorial Institute, University of Alabama, Birmingham, Alabama.)*

BIBLIOGRAFÍA

1. Steffen R, deBernardis C, Banos A. Travel epidemiology—A global perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2003;**21**:89-95.
2. Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, et al. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis* 1987;**156**:84-91.
3. Hill DR. Health problems in a large cohort of Americans traveling to developing countries. *J Travel Med* 2000;**7**:259-66.
4. Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. *N Engl J Med* 2002;**347**:505-16.
5. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006;**354**:119-30.
6. Doherty JF, Grant AD, Bryceson AD. Fever as the presenting complaint of travellers returning from the tropics. *QJM* 1995;**88**:277-81.
7. O'Brien D, Tobin S, Brown GV, et al. Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:603-9.
8. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:1560-8.
9. World Health Organization. WHO Research into Global Hazards of Travel (WRIGHT) Project on Air Travel and Venous Thromboembolism. Available at: <http://www.who.int/cardiovascular_diseases/wright_project/en/>.
10. D'Acremont V, Ambresin AE, Burnand B, et al. Practice guidelines for evaluation of fever in returning travelers and migrants. *J Travel Med* 2003;**10**(suppl 2): S25-S52.
11. Keystone JS. GIDEON computer program for diagnosing and teaching geographic medicine. *J Travel Med* 1999;**6**:152-4.
12. Schwartz E, Weld LH, Wilder-Smith A, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Seasonality, annual trends, and characteristics of dengue among ill returned travelers, 1997-2006. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1081-8.
13. Cetron MS, Chitsulo L, Sullivan JJ, et al. Schistosomiasis in Lake Malawi. *Lancet* 1996;**348**:1274-8.
14. Nicolls DJ, Weld LH, Schwartz E, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Characteristics of schistosomiasis in travelers reported to the GeoSentinel Surveillance Network 1997-2008. *Am J Trop Med Hyg* 2008;**79**:729-34.
15. Sejvar J, Bancroft E, Winthrop K, et al. Leptospirosis in "Eco-Challenge" athletes, Malaysian Borneo, 2000. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:702-7.
16. Cabada MM, Echevarria JI, Seas CR, et al. Sexual behavior of international travelers visiting Peru. *Sex Transm Dis* 2002;**29**:510-3.
17. Mulhall BP. Sex and travel: studies of sexual behaviour, disease and health promotion in international travellers—A global review. *Int J STD AIDS* 1996;**7**:455-65.
18. Felton JM, Bryceson AD. Fever in the returning traveller. *Br J Hosp Med* 1996;**55**:705-11.
19. Farcas GA, Zhong KJ, Lovegrove FE, et al. Evaluation of the Binax NOW ICT test versus polymerase chain reaction and microscopy for the detection of malaria in returned travelers. *Am J Trop Med Hyg* 2003;**69**:589-92.
20. Mali S, Steele S, Slutsker L, et al. Malaria surveillance—United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;**57**(SS-5): 24-39.
21. Leder K, Black J, O'Brien D, et al. Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1104-12.
22. Dorsey G, Gandhi M, Oyugi JH, et al. Difficulties in the prevention, diagnosis, and treatment of imported malaria. *Arch Intern Med* 2000;**160**:2505-10.
23. Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, et al. Imported malaria: clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med* 1995;**155**:861-8.
24. D'Acremont V, Landry P, Mueller I, et al. Clinical and laboratory predictors of imported malaria in an outpatient setting: an aid to medical decision making in returning travelers with fever. *Am J Trop Med Hyg* 2002;**66**:481-6.
25. Lindback H, Lindback J, Tegnell A, et al. Dengue fever in travelers to the tropics, 1998 and 1999. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:438-42.
26. Schwartz E, Moskovitz A, Potasman I, et al. Changing epidemiology of dengue fever in travelers to Thailand. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;**19**:784-6.
27. Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. *Lancet Infect Dis* 2005;**5**:623-8.
28. Steinberg EB, Bishop R, Haber P, et al. Typhoid fever in travelers: who should be targeted for prevention? *Clin Infect Dis* 2004;**39**:186-91.
29. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ* 2004;**82**:346-53.
30. Schwartz E, Shlim DR, Eaton M, et al. The effect of oral and parenteral typhoid vaccination on the rate of infection with *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* A among foreigners in Nepal. *Arch Intern Med* 1990;**150**:349-51.
31. Mutsch M, Spicher VM, Gut C, et al. Hepatitis A virus infections in travelers, 1988-2004. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:490-7.
32. Piper-Jenks N, Horowitz HW, Schwartz E. Risk of hepatitis E infection to travelers. *J Travel Med* 2000;**7**:194-9.
33. Cazorla C, Socolovschi C, Jensenius M, et al. Tick-borne diseases: tick-borne spotted fever rickettsioses in Africa. *Infect Dis Clin North Am* 2008;**22**:531-44.
34. Raoult D, Fournier PE, Fenollar F, et al. *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2001;**344**:1504-10.
35. Jensenius M, Fournier PE, Vene S, et al. African tick bite fever in travelers to rural sub-Equatorial Africa. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1411-7.
36. Yersin C, Bovet P, Smits HL, et al. Field evaluation of a one-step dipstick assay for the diagnosis of human leptospirosis in the Seychelles. *Trop Med Int Health* 1999;**4**:38-45.
37. Leder K, Sundararajan V, Weld L, et al. Respiratory tract infections in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:399-406.
38. Miller JM, Tam TW, Maloney S, et al. Cruise ships: high-risk passengers and the global spread of new influenza viruses. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:433-8.
39. Ricketts KD, McNaught B, Joseph CA; European Working Group for *Legionella* Infections. Travel-associated legionnaires' disease in Europe: 2004. *Eurosurveillance.* 2006;11:107-110.
40. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for travel-associated legionnaires disease—United States, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;**56**:1261-3.
41. Panackal AA, Hajjeh RA, Cetron MS, et al. Fungal infections among returning travelers. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:1088-95.
42. Cobelens FG, van Deutekom H, Draayer-Jansen IW, et al. Association of tuberculin sensitivity in Dutch adults with history of travel to areas of with a high incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:300-4.
43. Updated guidelines on tuberculosis and air travel. *Wkly Epidemiol Rec.* 2008;83:209-213.
44. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2008;**78**:125-31.
45. Peters CJ. Emerging infections: ebola and other filoviruses. *West J Med* 1996;**164**:36-8.
46. Svenson JE, Gyorkos TW, MacLean JD. Diagnosis of malaria in the febrile traveler. *Am J Trop Med Hyg* 1995;**53**:518-21.
47. Memish ZA. Meningococcal disease and travel. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:84-90.
48. Greenwood Z, Black J, Weld L, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Gastrointestinal infection among international travelers globally. *J Travel Med* 2008;**15**:221-8.
49. Adachi JA, Jiang ZD, Mathewson JJ, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* as a major etiologic agent in traveler's diarrhea in 3 regions of the world. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1706-9.
50. von Sonnenburg F, Tornieporth N, Waiyaki P, et al. Risk and aetiology of diarrhoea at various tourist destinations. *Lancet* 2000;**356**:133-4.
51. Steffen R, Collard F, Tornieporth N, et al. Epidemiology, etiology, and impact of traveler's diarrhea in Jamaica. *JAMA* 1999;**281**:811-7.
52. Paredes P, Campbell-Forrester S, Mathewson JJ, et al. Etiology of travelers' diarrhea on a Caribbean island. *J Travel Med* 2000;**7**:15-8.
53. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of gastroenteritis associated with noroviruses on cruise ships—United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;**51**:1112-5.
54. Farthing MJ. Travellers' diarrhoea. *Gut* 1994;**35**:1-4.
55. Shlim DR, Hoge CW, Rajah R, et al. Persistent high risk of diarrhea among foreigners in Nepal during the first 2 years of residence. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:613-6.
56. Adachi JA, Ostrosky-Zeichner L, DuPont HL, et al. Empirical antimicrobial therapy for traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:1079-83.
57. Tribble DR, Sanders JW, Pang LW, et al. Traveler's diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:338-46.
58. DuPont HL, Jiang ZD, Ericsson CD, et al. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1807-15.
59. Cook GC. Persisting diarrhoea and malabsorption. *Gut* 1994;**35**:582-6.
60. DuPont AW. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:594-9.
61. Veitch AM, Kelly P, Zulu IS, et al. Tropical enteropathy: a T-cell–mediated crypt hyperplastic enteropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;**13**:1175-81.
62. Talley NJ, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet* 2002;**360**:555-64.
63. Caumes E, Carriere J, Guermonprez G, et al. Dermatoses associated with travel to tropical countries: a prospective study of the diagnosis and management of 269 patients presenting to a tropical disease unit. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:542-8.
64. Lederman ER, Weld LH, Elyazar IR, et al. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Int J Infect Dis* 2008;**12**:593-602.
65. Klion AD, Massougbodji A, Sadeler BC, et al. Loiasis in endemic and nonendemic populations: immunologically mediated differences in clinical presentation. *J Infect Dis* 1991;**163**:1318-25.
66. Moore DA, McCroddan J, Dekumyoy P, et al. Gnathostomiasis: an emerging imported disease. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:647-50.
67. McCarthy JS, Ottesen EA, Nutman TB. Onchocerciasis in endemic and nonendemic populations: differences in clinical presentation and immunologic findings. *J Infect Dis* 1994;**170**:736-41.
68. Lipner EM, Law MA, Barnett E, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Filariasis in travelers presenting to the GeoSentinel Surveillance Network. *PLoS Negl Trop Dis* 2007;**1**:e88.
69. Freudenthal AR, Joseph PR. Seabather's eruption. *N Engl J Med* 1993;**331**:542-4.
70. McGovern TW, Williams W, Fitzpatrick JE, et al. Cutaneous manifestations of African trypanosomiasis. *Arch Dermatol* 1995;**131**:1178-82.
71. Schulte C, Krebs B, Jelinek T, et al. Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:407-11.
72. Whitty CJ, Mabey DC, Armstrong M, et al. Presentation and outcome of 1107 cases of schistosomiasis from Africa diagnosed in a non-endemic country. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;**94**:531-4.
73. Whetham J, Day JN, Armstrong M, et al. Investigation of tropical eosinophilia: assessing a strategy based on geographical area. *J Infect* 2003;**46**:180-5.
74. Carroll B, Dow C, Snashall D, et al. Post-tropical screening: how useful is it? *BMJ* 1993;**307**:541.
75. MacLean JD, Libman M. Screening returning travelers. *Infect Dis Clin North Am* 1998;**12**:431-43.
76. Whitty CJ, Carroll B, Armstrong M, et al. Utility of history, examination and laboratory tests in screening those returning to Europe from the tropics for parasitic infection. *Trop Med Int Health* 2000;**5**:818-23.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ÍNDICE ALFABÉTICO

Volumen 1 págs. 1-1916 / Volumen 2 págs. 1917-3980

Nota: los números de página seguidos de f o t indican figuras o tablas, respectivamente.

A

Abacavir, 1844f, 1845t, 1846
  dosificación, 748t-749t
  formulaciones, 715t
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
  niños infectados por VIH, 1830t-1831t
  reacción de hipersensibilidad, 269, 1740-1741, 1846
  resistencia, 1846
Abacavir-lamivudina, 715t
Abacavir-lamivudina-zidovudina, 715t
Abdomen
  absceso, receptores de trasplante hepático, 3840
  actinomicosis, 1406t-1407t, 1410, 3209-3211, 3210f
  anatomía, 1016f, 1017-1034
  angiostrongiloidiasis, 3616t, 3618-3619
  cólicos
    diarrea, 1420-1421
    sin diarrea, 1421
  dolor
    infección por *Campylobacter*, 2800
    peritonitis, 1024
    síndrome de diarrea con eosinofilia, 1413-1415, 1414t
  infecciones. *Véanse* Infecciones, intraabdominales. *Véase también* Peritonitis.
  pastoso, peritonitis tuberculosa, 3155
  sensibilidad dolorosa, peritonitis, 1024
Abiotrophia, 2677t, 2680
Abiotrophia defectiva, 2680
  endocarditis sobre válvula protésica, 1125-1127
ABO, grupo sanguíneo
  cólera, 50t
  malaria, 49, 49t, 3438
  susceptibilidad a enfermedades, 51-52
Aborto
  brucelosis, 2926
  espontáneo, infección por parvovirus B19, 2104
  infección pélvica, 1516-1517
  médico, síndrome de shock tóxico, 1517
  séptico, *Campylobacter jejuni*, 2800
Absceso
  abdominal, receptores de trasplante hepático, 3840
  autoinducido, 1317
  Brodie, 1469
  cerebro. *Véase* Cerebro, absceso.
  cutáneo. *Véase también* Piel, infección(es).
    cromoblastomicosis, 3273-3274, 3274f
    gonocócico, 2766
  drogadictos por vía parenteral, 3873, 3881-3883
  epidural espinal, 1289-1291, 1291f, 1464-1465, 1465f, 3883
    drogadictos por vía parenteral, 3883
  especímenes, 233t-234t, 241
  esplénico
    drogadictos por vía parenteral, 3881-3882
    endocarditis, 1077-1078
    melioidosis, 1059-1060, 2879f-2880f
    microbiología, 1059, 1060t
  hígado. *Véase* Hígado, absceso.
  interno, melioidosis, 2877, 2879f-2880f
  intracraneal
    Blastomyces dermatitidis, 3321, 3322f
    epidural, 1289-1290
    oxigenoterapia hiperbárica, 631
  intraperitoneal, 1034-1037
    diagnóstico, 1034-1036, 1036f
    etiología, 1034
    hallazgos bacterianos, 1034
    tratamiento, 1036-1037
  miocárdico, endocarditis, 1077
  muermo, 2882, 2883f
  músculo, 1327
  orbitario. *Véase* Órbita, absceso/celulitis.
  pancreático, 1051t, 1052
  paravertebral
    Coccidioides, 3333-3334, 3334f
    enfermedad de Pott, 3152-3153
  pélvico, 1518-1520
  periamigdalino
    bacilos anaerobios gramnegativos, 3114
    faringitis, 827
  periapical, 862
  pericolónico, 3085, 3086f
  perihepático, 1015, 1034
  perinéfrico, 979-982, 981f
  periodontal, 864
    anaerobios, 3085
  piógeno
    hepático
      diagnóstico, 1042-1043
      epidemiología/etiología, 1040
      infección epidémica por *Klebsiella pneumoniae*, 1041-1042
      manifestaciones clínicas, 1042, 1042t
      microbiología, 1041, 1041t
      patogenia y fisiopatología, 1040-1041, 1041t
      tratamiento, 1043-1044, 1043f, 1044t
    intraabdominal, diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1410
  prostático, 1526-1527, 1527f, 2877-2878, 2880f
  psoas, 1327, 2879f
  pulmón, 931-935, 932t, 933f. *Véase también* Pulmón, absceso.
  renal, 979-982, 980f-981f
  sitio de inyección, 1317
  subcutáneo, 1307, 1317-1318
  subfrénico, 1034
  subperióstico, 1575-1576, 1575f-1576f
    tromboflebitis supurativa, 1101
  tuboovárico, 1522
Absidia, 3254, 3255f, 3255t
Absorción
  de anticuerpos treponémicos fluorescentes, prueba
    meningitis neurosifilítica, 1217
    sífilis, 3046-3047
  medicamentos, 297
  tasa, constante, 297
Abuso
  alcohol
    cirrosis, 1017-1018, 2175-2176
    defensas pulmonares del huésped, 897
    hepatitis, 1591
  sexual, niños, infección por VIH, 1838
  sustancias. *Véase también* Drogadictos por vía parenteral.
    neumonía crónica, 937-938
Abuso sexual, niños, infección por VIH, 1838
ABVD, régimen, enfermedad de Hodgkin, 1784
Acanthamoeba, 3421-3430
  características, 3421, 3422f-3423f, 3424t
  encefalitis, 3421-3430. *Véase también* Encefalitis amebiana, granulomatosa.
  enfermedad diseminada, 3428
  meningitis, crónica, 1248
  queratitis, 1552, 3421-3430
Ácaro(s), 3639, 3641f, 3642t
  de la paja, dermatitis, 3641-3642, 3643f
  de las hojas de roble, 3641-3642, 3643f
  de los cereales, dermatitis, 3641-3642, 3643f
  enfermedades transmitidas, 3639-3644
    diagnóstico y tratamiento, 3642t, 3644
    epidemiología, 3639-3642
    prevención, 3644
    taxonomía, 3639, 3640t-3641t
  vegetales, 3641-3642, 3643f
Acceso vascular, sitio, infección, pacientes en hemodiálisis, 1140-1141, 1141t
Accidente cerebrovascular, pacientes, fiebre de origen desconocido, 791
Acedapsona, lepra, 548
Acetazolamida, enfermedad de la altitud, 3966
Aciclovir, 567t-568t, 569-572
  citomegalovirus, 572
  dosificación, 744t-747t
  enfermedad linfoproliferativa, 2016
  esofagitis por virus herpes simple, 1362t
  espectro de actividad, 569, 569t
  estructura, 569f
  estudios clínicos, 571-572
  farmacocinética, 570, 571t
  formulaciones, 715t
  interacciones medicamentosas, 570, 750t-770t
  mecanismo de acción, 569
  necrosis retiniana aguda, 1570
  profiláctico
    infecciones relacionadas con el cáncer, 3798t, 3800
    receptores de trasplante, 3813
  resistencia, 569-570
  toxicidad, 570-571
  uveítis anterior herpética, 1570
  virus
    herpes B, 2037
    herpes simple, 571-572, 1968, 1970t, 1970
    varicela-zóster, 572, 1979-1980
Ácido aminosalicílico
  dosificación, 740t-741t
  formulaciones, 714t
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
Ácido bórico
  candidiasis vulvovaginal, 1505
  meningitis bacteriana, 1507
Ácido colánico, 2818
Ácido domoico, alimentos marinos, 3569
Ácido folínico
  encefalitis por *Toxoplasma*, 1757-1758
  infección por *Isospora belli*, 3562
  toxoplasmosis
    infección por VIH, 3514, 3516, 3517t
    pacientes embarazadas, 3519
Ácido fusídico, 354-356, 529t, 531
  actividad antimicrobiana, 354, 355t
  dosificación, 354, 355t, 734t-735t
  estructura, 354
  farmacología, 354-355, 355t
  formulaciones, 713t
  interacciones medicamentosas, 355
  mecanismo de acción, 354
  reacciones adversas, 355, 531
  resistencia, 354
    de *Staphylococcus aureus*, 2563t
  usos, 355
Ácido hipocloroso, actividad bactericida de los neutrófilos, 109
Ácido lipoteicoico, *Staphylococcus aureus*, 2551-2552
Ácido nalidíxico
  actividad antimicrobiana, 492t-493t
  dosificación, 738t-739t
  estructura, 488, 489f
  formulaciones, 714t
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
  resistencia, mecanismos, 490
  Salmonella no tifoidea resistente, 2894, 2894f
Ácido oxolínico, 738t-739t
Ácido paraaminosalicílico, tuberculosis, 542
Ácido peracético
  desinfección, 3679t, 3682
  esterilización, 3684t, 3685-3686
  peróxido de hidrógeno, desinfección, 3679t, 3682
Ácido pipemídico, 714t

Ácido poli-gamma-DL-glutámico, *Staphylococcus epidermidis*, 2585
Ácido salicílico, verrugas cutáneas, 2053
Ácido siálico, 84
Ácido tricloroacético, condiloma acuminado, 2054
Ácidos grasos, 154
  omega-3, 154
Ácidos nucleicos
  hibridación, *Chlamydia trachomatis*, 2454-2455
  pruebas diagnósticas, 246-250, 246t, 259-261
    infección por VIH, 1668, 1676-1677, 1677f
    parásitos, 265
    rinovirus, 2403
Ácidos teicoicos, 2627-2628
  Staphylococcus aureus, 2551, 2553f
Acidosis metabólica, malaria, 3436
Acinetobacter, 2885-2889
  aspectos misceláneos, 2887
  bacteriemia, 2887
  características, 2885, 2886t
  carbapenemes, 342t
  detección en el laboratorio, 238t-240t
  epidemiología, 2885-2886
  extrahospitalario, 2886
  genitourinario, 2887
  intracraneal, 2887
  manifestaciones clínicas, 2886-2887
  microbiología, 2885
  nomenclatura, 2885, 2886t
  patogenia, 2886
  resistencia a los antibióticos, 2887
  respiratorio, 2886-2887
  tejidos blandos, 2887
  tratamiento, 2887-2888
Acinetobacter baumannii
  bacteriemia, 3698
  resistencia
    a antibióticos múltiples, polimixinas, 470
    mecanismos, 292t
Acinetobacter calcoaceticus, 2885
Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii, complejo, 2885
Aclaramiento
  corporal total, 300
  distribución, 298-299
  no renal, 300
  renal, 300
Acné vulgar.. *Véase también Propionibacterium acnes*.
  antibacterianos tópicos, 527-528, 529t
Acremonium, micetoma, 3276, 3277t, 3278f
Acridina naranja, tinción, 242, 243t
Acrodermatitis crónica atrófica, 809, 3076
Actinobacillus, 3016-3018, 3017t
Actinomicetoma, 3211, 3276, 3279
Actinomicetos aerobios
  epidemiología, 255
  evaluación de la sensibilidad, 255
  identificación, 255
  muestras con
    detección directa, 254
    obtención y transporte, 254
    procesamiento y siembra, 254-255
  pruebas de laboratorio, 254-255
Actinomicosis, 3206-3216
  abdominal, 1406t-1407t, 1410, 3209-3211, 3210f
  agentes causales, 3206
  cervicofacial, 3207-3208, 3208f
  diagnóstico, 3212-3213, 3213f
  diseminada, 3212
  enfermedad del sistema nervioso central, 3211
  epidemiología, 3206
  hepática, 3210, 3211f
  manifestaciones clínicas, 3207-3208, 3207f-3209f
  mediastínica, 3208-3209
  musculoesquelética, 3211-3212
  oral-cervicofacial, 3207-3208, 3207f-3208f
  patología y patogenia, 3206-3207
  pélvica, 3211, 3211f
  perianal/perirrectal, 3210
  perimandibular, 3207-3208, 3208f
  pleuropulmonar, 923
  torácica, 3208, 3209f
  tratamiento, 3213-3214, 3214t
  urogenital, 3210
  vesícula biliar, 3210-3211
Actinomucor, 3254, 3255t
Actinomyces. *Véase también* Actinomicosis.
  absceso subcutáneo, 1317
  apendicitis, 3209-3210
  cavidad oral, 859-860, 860t
  detección en el laboratorio, 238t-240t
  endocarditis, 3208-3212
  meningitis, 1248
  osteomielitis, 3208, 3208f
  pericarditis, 3208-3212
Actinomyces meyeri, 3212
Activador de plasminógeno tisular (t-PA), meningitis bacteriana, 1211
Actividad laboral
  exposición
    inmunización, 189, 3939
    VIH, 3750-3768. *Véase también* Virus de la inmunodeficiencia humana, infección, laboral.
  neumonía crónica, 936-937
Achromobacter, 3017t-3018t, 3022-3023
Achromobacter xylosoxidans, 3022-3023
Adalimumab, lepra, 3171
Adefovir, 567t-568t, 573-574
  dosificación, 744t-747t
  estructura, 573f
  estudios clínicos, 574
  formulaciones, 715t
  infección por el virus de la hepatitis B, crónica, 1601-1602, 1605t, 2088, 2088t
  insuficiencia renal, 573, 574t
Adenilato ciclasa, toxina, 27t, 29
  Bordetella pertussis, 29, 2958
Adenitis, mesentérica. *Véase* Linfadenitis, mesentérica.
Adenoidectomía, otitis media, 841
Adenopatía preauricular, 1533
Adenosina
  desaminasa
    deficiencia, 166-167, 168t-170t
    derrame pleural tuberculoso, 926
  monofosfato cíclico
    beta-lactamasa, 284
    cefalosporinasa, 329
Adenovirus, 2038-2045
  bronquiolitis, 889t
  clasificación, 2038, 2039t
  conjuntivitis, 1533
  crup, 832-833, 833f
  descripción, 2038, 2039f
  detección, 259t-260t, 2042, 2042f
  encefalitis, 1260t-1261t
  enfermedad ocular, 2040
  epidemiología, 2039-2040
  faringitis, 825
  infecciones
    del sistema nervioso central, 2041
    del tracto genitourinario, 2041
    del tracto urinario, 967
    gastrointestinales, 2040-2041
    por VIH, 2042
  interacciones del huésped, 2038-2039
  latencia, 2039
  miocarditis, 1158
  prevención, 2044
  queratitis, 1549
  receptores de trasplante
    de células progenitoras hematopoyéticas, 2041, 3827
    de órganos sólidos, 2041-2042
  reducción de moléculas MHC clase I, 134
  síndromes clínicos asociados, 2040-2041, 2040t
  tipo, 14, 203-204
  transmisión, 2040
  tratamiento, 2042-2044
  vacuna, 2044
  vectores
    para la terapia génica y la vacunación, 2044
    para las vacunas contra el VIH, 1900, 1902-1904
Adherencia, 15-25
  Bacillus, 2735
  biopelículas, 22-23, 23t
  diarrea, 1349-1350
  endocarditis, 1150
  Entamoeba histolytica, 3407-3408
  fimbrias P, 16f, 20-21, 21f
  infección del tracto urinario, 965
  inhibición por anticuerpos, 15
  mecanismos, 18-21
  Staphylococcus epidermidis, 2584-2585
  Streptococcus agalactiae (grupo B), 2664
Adhesinas
  bacterianas, 1349-1350
    función, 2568-2569
  Bordetella pertussis, 2958
  Campylobacter jejuni, 2798-2799
  dianas terapéuticas, 21-22, 22t
  enterobacteriaceae, 2820-2821
  Escherichia coli uropatógeno, 16f, 20-21, 21f, 962-963, 962t
  estomatitis vesicular, 16f
  Gal/GalNac, 19-20, 19f
  gp120/160 del VIH, 18-19, 18f
  identificación, 15, 16t
  Moraxella catarrhalis, 2776-2777, 2777t
  receptores
    identificación, 15-16, 16t
    interacciones, 17-18, 17f, 17t
  sinergia microbiana, 21
  Staphylococcus aureus, 2550-2551, 2552f, 2551t
  Streptococcus grupo A, 2598
ADN, 1119
  bacteriano
    líquido sinovial, 1450
    persistencia, 1119-1120
  elementos de integración, resistencia a los antimicrobianos, 282, 282f
  girasa, resistencia a las quinolonas, 290, 488, 490
  micromatrices, 11
  proteínas de unión
    agrA activada, 2548
    patogenia de *Staphylococcus aureus*, 2548-2549, 2548f, 2549f
  reacción en cadena de la polimerasa. *Véase* Reacción(es) en cadena de la polimerasa, ADNr bacteriano, identificación de microorganismos..
  reordenamiento, células B, 65-66, 66f, 66t
Adolescentes
  esquema de vacunación, 3937
  infección por VIH, 1642, 1818-1819, 1828, 1837-1838
  resurgimiento de tos ferina, 2960, 2960f
  tuberculosis, 3136, 3137f-3138f
ADP-ribosilación, toxinas, 27t
Adult Pertussis Trial (APERT), 2964
Adventicia periarteriolar, 143
Aedes aegypti
  chikungunya, 206
  dengue, 206, 206f. *Véase también* Dengue.
  distribución, 2145, 2145f
  infección, 3972
Aedes albopictus, chikungunya, 206
Aedes flavicollis, fiebre hemorrágica con síndrome renal, 2298
Aedes mcintoshi, fiebre del Valle del Rift, 2297-2298
Aerobactina, 2822
Aeromonas, 3017t-3018t, 3018-3020
Aeromonas caviae, 3019
Aeromonas hydrophila, 3019
  celulitis, 1303
  mionecrosis, 1327
África
  del Norte, infección por VIH, 1625
  Subsahariana
    infección por VIH, 1623-1625, 1624f
    niños infectados por VIH, 1819
Agammaglobulinemia, 71
  Bruton, 71
  infección neumocócica, 2633
  ligada al cromosoma X, 71, 168t-170t, 171
  meningoencefalitis enterovírica, 1212, 1222, 2368-2369
Agar, pruebas de dilución, 250
Agente(s), 186-187
  adrenérgicos, descongestionantes nasales, 819
  comparación con huésped, 185-188
  destructivos dependientes del tiempo (independientes de la concentración), 302, 302f

Agente(s) (*Continúa*)
físicos
inactivación de los rinovirus, 2399
resistencia del VHA, 2376
químicos
inactivación de los rinovirus, 2399
resistencia del VHA, 2376
Aggregatibacter, 238t-240t, 2921-2922, 2921t, 3016-3018, 3017t-3018t
Aggregatibacter actinomycetemcomitans, 3016-3018
Aggregatibacter aphrophilus, 2921-2922, 2921t
Aggregatibacter israelii, 3016
Aggregatibacter paraphrophilus, 2921-2922, 2921t
Aglutinación
análisis, 64, 248, 248t
de partículas, infección por VIH, 1674, 1674f
látex
infección rotavírica, 2121
meningitis bacteriana, 1215
microscópica, leptospirosis, 3064
partículas, infección por VIH, 1674, 1674f
toxoplasmosis, 3507-3508
Aglutininas en frío
fenómeno de Raynaud, 2490
Mycoplasma pneumoniae, 2489-2491
Agr, regulación, patogenia de *Staphylococcus aureus*, 2547-2548, 2548f, 2549f
Agranulocitosis, congénita, 172
Agrupamiento
geográfico, 195
temporal, 195
Agua
contaminada
por *Chromobacterium violaceum*, 3020-3021
por *Cryptosporidium*, 3547
por *Legionella*, 2978-2979
enfermedad transmitida, 1424, 1424t
criptosporidiosis, 3954-3955
exposición, viajes, protección contra los patógenos, 3966
hepatitis A, 2380, 2384
leptospirosis, 3955
shigelosis, 2910, 2912
tratamiento con monocloramina, 2982
grifo, soluciones de hipoclorito, 3680
infección relacionada, tipos, 1344, 1344t
Agujas
intercambio, programas, profilaxis de la infección por VIH, 1656
punciones, prevención, 3754-3755
sutura, romas, 3755
Aire acondicionado, torres de enfriamiento, contaminación por *Legionella pneumophila*, 2982
Aislamiento
dispositivo, móvil con filtro HEPA, 228, 228f
habitación, 227-228, 228f, 228t
precauciones, 188, 3671-3674
basadas en la transmisión, 3672-3674
por aire, 3672-3673, 3673t
por contacto, 3673-3674, 3673t
por gotitas, 3673, 3673t
elementos esenciales, 3672t
estándar, 3671-3672
guantes, 3671-3672
higiene de las manos, 3671
profilaxis del VIH, 3754
respiratorio, precauciones, preparación para las situaciones de emergencia, 224, 225f
técnica, preparación para las situaciones de emergencia, 224-225, 224t, 225f
Ajellomyces dermatitidis, 3314
Albaconazol, 561
Scedosporium prolificans, 3360
Albendazol
anquilostomiasis, 3578
ascariasis, 3576-3577
cisticercosis, 3610
dosificación, 667
enterobiasis, 3581
equinococosis, 3611
estrongiloidiasis, 3580
giardiasis, 3530, 3531t
microsporidiosis, 3396t, 3397
parasitosis intestinales, 634t-637t, 669-669
resistencia, 667
trematodos hepáticos, 3599
tricuriasis, 3577-3578
triquinosis, 3585
Albúmina, evaluación nutricional, 151, 152t
Alcaligenes, 3017t, 3022-3023
Alcohol
abuso
cirrosis, 1017-1018, 2175-2176
defensas pulmonares del huésped, 897
hepatitis, 1591
desinfección, 522, 523t, 3679-3680
Aldesulfona, lepra, 548
Aleatorización, ensayos clínicos, 695-696
Alemtuzumab, 3810
Alergia
eritromicina, 431
infección por *Helicobacter pylori*, 2809t, 2810-2811
penicilina, 349. *Véase también* Antibióticos beta-lactámicos, alergia.
recomendaciones del CDC, 3048t
tratamiento de la sífilis, 3052
Alfavirus, 2126-2135, 2127t, 3950t-3951t
antecedentes históricos, 2126
artritis, 1454
descripción, 2126-2127, 2128f
diagnóstico, 2132-2134
diseminación epizoótica, 2129, 2129f
encefalitis, 2127-2129, 2131-2132
epidemiología, 2127-2130
erupción cutánea, 2129-2130, 2132
fiebre, 2129-2130, 2132
infecciones, 3972
manifestaciones clínicas, 2131-2132
Nuevo Mundo, 2126
patogenia, 2130-2131, 2131f
poliartritis, 2129-2130, 2132
tratamiento y prevención de las enfermedades causadas, 2134
Viejo Mundo, 2126
Algas tóxicas
enfermedad, 3568-3570
sitios y tipos, 3568, 3569f
Alginato, diseminación de *Pseudomonas aeruginosa*, 2850
Alimentos
interacciones medicamentosas
metronidazol, 420t, 423
tetraciclina, 391, 393t
selección, preparación y almacenamiento, prevención de la infección, 1431
Alimentos, enfermedades transmitidas, 1419-1434
alimentos, 1424-1426, 1425t
Amanita, 1423t, 1424
Bacillus cereus, 1419-1421, 1420t-1421t, 1424
brotes, 194
cambios de población, 1426
Campylobacter jejuni, 1420t, 1421
características clínicas, 1419-1424
Clostridium botulinum, 1420t-1421t, 1422, 1425, 3097-3098
Clostridium difficile, 1419
Clostridium perfringens, 1420-1421, 1420t, 1424, 3107
cólicos abdominales
con diarrea
a las 6 a 48 horas, 1421
a las 8 a 16 horas, 1420-1421
a las 16 a 72 horas, 1421
sin diarrea, 1421
Corinub, 1423-1424, 1423t
Cyclospora, 1425
diagnóstico de laboratorio, 1427-1429, 1427t
diarrea
cólicos abdominales, 1420-1421
persistente, 1422
sin fiebre, 1421-1422
vómitos, 1421
enfermedad sistémica, 1422
epidemiología, 1424-1427, 1425t-1426t
Escherichia coli, 1420t, 1421-1422, 1424-1425
espectro, 1419
estacionalidad, 1425t, 1426
etiología, 1425t
género *Bacillus*, 2735-2736
Gyromitra, 1423t, 1424
hepatitis, 2380, 2384
incidencia
asociadas a diferentes patógenos, 1419, 1420t
causa conocida notificada al CDC, 1419, 1420t
de alimentos específicos, 1426-1427, 1426t
período 2008-2007, 1419, 1420f
Listeria monocytogenes, 1419, 1420t, 1421, 1424-1425
localización geográfica, 1425t, 1426
metales pesados, 1425
náuseas y vómitos, 1419-1420, 1422
diarrea y parálisis, 1422
moluscos y crustáceos, 1422-1423, 1423t
norovirus, 1420t, 1421, 1425, 2409
parestesias, 1422-1424
patogenia, 1419-1424
pescado, 1422-1423, 1423t, 1425-1426
prevención, 1431-1432, 1431t
Salmonella, 1420t, 1421, 1424-1425, 2892-2894, 2893f, 2904
Shigella, 1420t, 1421, 1425
síndromes postinfecciosos, 1422
Staphylococcus aureus, 2556
Staphylococcus epidermidis, 1419
toxinas
bacterianas, 1419-1422, 1421t
no bacterianas, 1422-1424, 1423t
tratamiento, 1429-1431, 1429t
trematodos, 3601
Trichinella, 1420t, 1422, 1425
viajeros, 3971
protección, 3965
Vibrio cholerae, 1419, 1420t, 1421, 1425
Vibrio parahaemolyticus, 1420t, 1421
Vibrio vulnificus, 1422
vigilancia, 182-183, 1431
vómitos y diarrea no hemorrágica, 1421
Yersinia enterocolitica, 1420t, 1421, 1425
Alimentos, manipulación, errores, 1431-1432
Alitretinoína, gel, sarcoma de Kaposi, 1775
Aloinjerto, aórtico, 1121
Altitud, efecto, viajeros, 3966
Alucinaciones, voriconazol, 560
Amanita, intoxicación, 1423t, 1424
Amantadina, 567t-568t, 574-578
dosificación, 744t-747t
espectro de actividad, 574
estructura, 574f
estudios clínicos, 576-578
farmacocinética, 575, 576t-576t
formulaciones, 715t
gripe, 2284-2285, 2284t, 2292
interacciones medicamentosas, 576, 750t-770t
mecanismo de acción, 574
resistencia, 574-575, 2285
toxicidad, 576
Ambler, clasificación, beta-lactamasas, 284t, 311t
Amblyomma americanum, 3645, 3646f, 3648
AMD-070, infección por VIH, 21-22
AMD-3100, infección por VIH, 21-22
Amdinocilina, 716t-719t
Amebas
absceso hepático, 923, 926, 3406, 3410-3411, 3412f
diagnóstico, 1042-1043
epidemiología/etiología, 1040
manifestaciones clínicas, 1042, 3412, 3414f
microbiología, 1041
patogenia y fisiopatología, 1040
tratamiento, 634t-637t, 1043, 3417, 3416t
absceso pulmonar, 931
colitis, 3412, 3413f, 3416t
disentería, 1397-1398, 3405
diagnóstico, 1399
manifestaciones clínicas, 3412, 3413f
encefalitis granulomatosa
diagnóstico de laboratorio, 3427
epidemiología, 3424-3425
etiología, 3421, 3424t
manifestaciones clínicas, 3426
patología y patogenia, 3425
tratamiento, 3428
infecciones
Acanthamoeba, 3421-3430. *Véase también Acanthamoeba*.
amebas en el medio exterior, 3421-3430
Balamuthia, 3421-3430
Entamoeba histolytica, 3405-3420. *Véase también Entamoeba histolytica*.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Amebas (*Continúa*)
Naegleria, 3421-3430
Sappinia diploidea, 3421-3430. *Véase también Sappinia diploidea.*
interacción con *Legionella pneumophila*, 2973, 2973f
meningitis, 1199, 1214, 1217-1218, 1227
meningoencefalitis, 3421-3430
diagnóstico de laboratorio, 3426
epidemiología, 3423-3424
etiología, 3421, 3424t
manifestaciones clínicas, 3426
patología y patogenia, 3425
prevención, 3429
tratamiento, 634t-637t, 3427-3428
queratitis, 1552, 3421-3430
diagnóstico de laboratorio, 3427
epidemiología, 3425
etiología, 3421, 3424t
manifestaciones clínicas, 1552, 1553f, 3426, 3426f
patología y patogenia, 3425
prevención, 3429
tratamiento, 1553, 3428
Amebiasis. *Véase Entamoeba histolytica.*
intraluminal, 3411-3412. *Véase también Entamoeba histolytica.*
América Latina, infección por VIH, 1626-1627, 1627f
Amfotericina B, 551-555
absceso cerebral, 1281t-1282t, 1283
artritis fúngica, 1455-1456
asociada a lípidos, 554-555
aspergilosis, 3249, 3250t
candidiasis, 3232
colesteril sulfato, complejo, 714t
complejo lipídico, 554-555, 714t
desoxicolato, 551-554
administración, 554
aspergilosis, 3249, 3250t
dosificación, 554
farmacología, 551-552
leishmaniasis, 634t-637t
dérmica poskala-azar, 3470
visceral, 3470
mucormicosis, 3262
nefrotoxicidad, 552-553
reacciones adversas, 554
dispersión coloidal, 554-555
dosificación, 742t-743t
endocarditis sobre válvula protésica, 1126t
esofagitis por *Candida*, 1362t
espectro de actividad, 551
estructura, 552f-553f
formulaciones, 551-555, 714t
histoplasmosis, 3309-3310
infección
por *Blastomyces dermatitidis*, 3326
por *Coccidioides*, 3336-3337
por *Coccidioides brasiliensis*, 3356
por *Fusarium*, 3364
por *Penicillium marneffei*, 3366
por *Scedosporium prolificans*, 3360
inhalada, 555
interacciones medicamentosas, 750t-770t
leishmaniasis, 634t-637t
liposómica, 554-555
formulaciones, 714t
leishmaniasis, 634t-637t
cutánea, 3472
dérmica poskala-azar, 3470
mucosa, 3472
visceral, 3469
más flucitosina, 556
mecanismo de acción, 551, 553f
meningitis criptocócica, 3292
infección por VIH, 1753
mucormicosis, 1283, 3262-3263
neutropenia febril, 3803t
parasitosis, 667
peritonitis, 1034t
resistencia, 551
tromboflebitis supurativa, 1102
Amigdalitis
Actinomyces, 3208
Corynebacterium diphtheriae, 2600, 2696, 2697f
Amikacina, 357, 358f, 358t-359t
absceso cerebral, 1282t
actinomicetoma, 3279
dosificación, 726t-727t
diaria múltiple
dosis inicial, 372, 373t
insuficiencia renal, 372
niños, 377t
una vez al día, 375, 376t
endoftalmitis, 1559
enfermedad
por el complejo *Mycobacterium avium*, 3181t
pulmonar por *Mycobacterium abscessus*, 3189t, 3190
formulaciones, 712t
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 544
meningitis, 1220t
neumonía nosocomial, 3715t
neutropenia febril, 3803t
nocardiosis, 3201-3202, 3201t
tuberculosis, 542
Amiloide, 2431
placas
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante, 2436
síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, 2434
suero, respuesta febril, 779
Aminoalcoholes, 667-667
Aminocandina, 563
Aminoglucósidos, 357-383
actividad antimicrobiana
efecto postantibiótico, 362
estructura, 357, 359f
evolución temporal, 362
in vitro, 361-363
mecanismos, 360
microbiología, 361-362
modelos animales, 363-364
régimen de dosificación, 364
sinergia, 362-363, 363t
tratamiento de combinación, 363, 363t-364t
actividad biológica, 357-359
administración, 365
antibióticos beta-lactámicos, 273
bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, 2853
bloqueo neuromuscular, 370
características químicas, 359
cemento óseo, 378
control renal, 367f
distribución, 365
dosificación, 372-378, 726t-727t
diaria múltiple, 372-375
diálisis, 374, 374t
dosis de mantenimiento, 374, 374t
dosis inicial, 372, 373t
función renal, 374, 374t
endocarditis, 378
fibrosis quística, 377-378
individualizada, 374-375
niños, 377, 377t
una vez al día, 375-377
regímenes, 375-376, 375t-377t
vigilancia de la concentración sérica, 377
Enterococcus, 2653-2655
estructura, 357, 358f, 359t
excreción, 365
farmacocinética, 365-366
farmacología, 365-366, 726t-727t
formulaciones, 712t
inactivación enzimática, 360
indicaciones, 371-372
empíricas, 371, 372t
específicas, 371-372, 372t
profilácticas, 372
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 544
interacciones medicamentosas, 359, 750t-770t
metabolismo, 365
nefrotoxicidad, 366-369, 367f, 367t-368t
nombres y fuentes, 357, 358t
ototoxicidad, 369-370
parasitosis, 667
penicilinas, 273
peritonitis, 1027t, 1029, 1034t
diálisis peritoneal ambulatoria continua, 378
modelos experimentales, 364-365
resistencia, 360-361
adaptativa, 360
adquirida, 360-361
alteración del sitio de unión ribosómico, 288
enterococos, 361
enzimática, 285-286, 286t
epidemiología clínica, 361
intrínseca, 360
prevención, 364
toxicidad coclear, 369-370
toxicidad vestibular, 370
Aminopenicilinas, 317-318, 318f
indicaciones, 315
sensibilidad, 311
4-Aminoquinolinas, 667-669
8-Aminoquinolinas, 669-667
Amitiozona, tuberculosis, 543
Amodiaquina
malaria, 667
resistencia, 3440
Amonio
compuestos, desinfección, 3682
cuaternario, compuestos, desinfección, 3682
Amoxicilina, 318, 318f
alergia, 350
carbunco, 2728
dosificación, 316t, 716t-719t
enfermedad de Lyme, 3079t
faringitis
estreptocócica, 2603t
por estreptococos del grupo A, 826-827
fiebre tifoidea, 2902
formulaciones, 712t
indicaciones, 315
infección
del tracto urinario inferior, 976
por *Chlamydia trachomatis*, 2463
por *Helicobacter pylori*, 2813t
leptospirosis, 3065t
linfadenitis, 1339
linfangitis, 1340-1341
otitis media, 840
profiláctica, 840-841
profiláctica, 316
sensibilidad, 311t-312t
sífilis, 3048t, 3050-3052
sinusitis, 850t
Amoxicilina-clavulanato, 319t, 320
absceso pulmonar, 933
celulitis, 1304-1305
dosificación, 716t-719t
formulaciones, 712t
heridas por mordedura, 3911t
melioidosis, 2881
neutropenia febril, 3803t
profiláctico, infecciones relacionadas con el cáncer, 3798t
sinusitis, 849-850, 850t
Ampicilina, 318, 318f
absceso cerebral, 1282t
alergia, 350
dosificación, 316t, 716t-719t
embarazo, 270
endocarditis, 1092-1093
endocarditis por *Enterococcus*, 1125t
erupción cutánea, mononucleosis infecciosa, 2005-2006, 2006f
fiebre tifoidea, 2902
formulaciones, 712t
infección
por *Enterococcus*, 2653-2655
por *Streptococcus agalactiae* (grupo B), 2669t
por *Yersinia pseudotuberculosis*, 2954
leptospirosis, 3065t
meningitis, 1220t
neumonía neumocócica, 2642
osteomielitis, 1463t
peritonitis, 1028-1029, 1034t
profiláctica, 316
sensibilidad, 311t-312t
Ampicilina
sódica
trihidratada
Ampicilina-probenecid
Ampicilina-sulbactam, 321
celulitis, 1304
dosificación, 716t-719t
endocarditis
HACEK, 1126t
por *Enterococcus*, 1125t
epiglotitis, 857
formulaciones, 712t

Ampicilina-sulbactam (*Continúa*)
neumonía nosocomial, 3715t
peritonitis, 1034t
pielonefritis aguda, 975
profiláctica, procedimientos quirúrgicos, 3897t
Amplicones, contaminación, 247
Amplificación mediante rotación de la cubierta del vial (SVA), cultivos, 259
Ampollas, síndrome de la piel escaldada estafilocócico, 2553, 2555f
Amprenavir, 1851
Anaerobios
bacterias, infecciones, 3083-3089
articulaciones, 3086
boca, cabeza y cuello, 3084-3085
bacteriemia, 3086-3087
cocos gramnegativos
descripción, 3119-3120
microbiología, 3119
cocos grampositivos, 3119-3125
cepas clínicas, 3120, 3122-3123
descripción, 3119-3120
identificación, 3120
microbiología, 3119, 3123
microbiotas comensales, 3122
sensibilidad a los antimicrobianos, 3120, 3121t, 3124t
taxonomía, 3119, 3120t, 3122-3123
tratamiento, 3120, 3121t, 3123-3124, 3124t
diagnóstico, 3088
endocarditis, 1087-1088
etiología, 3084
gangrena de Meleney, 3084, 3085f
hueso, 3086
intraabdominales, 3085, 3086f
manifestaciones clínicas, 3084-3085, 3084t, 3085f
meningitis, 1199
metronidazol, 421t, 424
patogenia, 3087-3088, 3087t
pelvis, 3085-3086
piel, 3086
pleuropulmonares, 3085-3087
sistema nervioso central, 3086, 3086f
tejidos blandos, 3086
tratamiento, 3088-3089, 3088t
definición, 3083
factores de virulencia asociados, 3087, 3087t
fibrosis quística pulmonar, 954-955
flora normal, 3083-3084, 3084t
mionecrosis
estreptocócica, 1326
sinérgica por microorganismos distintos de los clostridios, 1326
Anaerococcus lactolyticus, 3121t
Anaerococcus murdochii, 3121t
Anaerococcus prevotii, 3121t
Anaerococcus tetradius, 3121t
Anaerococcus vaginalis, 3121t
Anafilatoxina, 83
inactivador, 77t, 80t
Anafilaxia.. *Véase también* Hipersensibilidad, reacciones.
penicilina, 346
rifamicinas, 403
Análisis con repeticiones en tándem y número variable de locus múltiples, *Francisella tularensis*, 2930
Análisis de unidades repetitivas intercaladas micobacterianas, *Mycobacterium tuberculosis*, 3128-3129
Anaplasma, 2532. *Véase también* Anaplasmosis.
bacteriología, 2498, 2499t
diagnóstico, 2499
enfermedades médicas y veterinarias, 2533t
epidemiología, 2498-2499
fisiopatología, 2498
genética, 2498
hallazgos clínicos, 2499, 2501t
perspectiva histórica, 2498, 2500t
taxonomía, 2532
tratamiento, 2499
ultraestructura, 2532-2533
Anaplasma marginale, 2532-2533, 2533t
Anaplasma phagocytophilum, 2532-2533, 2533t
anaplasmosis granulocitotrópica humana, 2534-2535
detección en el laboratorio, 238t-240t
transmisión, 2534
Anaplasma platys, 2532-2533, 2533t
Anaplasmosis, 811
granulocitotrópica humana, 3654t
diagnóstico, 2536-2537, 2537f
diferencias con la fiebre de las Montañas Rocosas, 2536t
epidemiología y epizootiología, 2534
patogenia y patología, 2534-2535
prevención, 2537
signos y síntomas, 2535t, 2536
tratamiento, 2537
relacionada con transfusiones, 3746
transmitida por garrapatas, 3652, 3654t
Ancianos, 3855-3862
artritis séptica, 3859
bacteriemia, 3857-3858
bacteriuria, 968-969, 3855
cambios fisiológicos, 269
diarrea, 3858
endocarditis, 3858
fiebre de origen desconocido, 790, 790t, 3859
infección
cutánea, 3857
del tracto urinario, 969-970, 973, 3855-3856
por el virus del Nilo Occidental, 3859
por el virus parainfluenza, 2206
por el virus sincitial respiratorio, 2221-2222, 2222t
infecciones del sistema nervioso central, 3859
inmunidad, 43-44
inmunizaciones, 3860
malnutrición, 156-157, 157t
meningitis, 3859
bacteriana, 1213
neumonía, 897-898, 3856-3857
extrahospitalaria, 909
reacciones de hipersensibilidad, 269
temperatura, 774, 776
tratamiento antimicrobiano, 269, 3859-3860
tuberculosis, 3137, 3857
progresiva en los lóbulos inferiores, 3139
úlceras por decúbito, 3857
vacuna contra la gripe, 3924
Ancylostoma, 634t-637t
Ancylostoma braziliense, 3617
Ancylostoma caninum, 3617
gastroenteritis eosinofílica, 3619
Ancylostoma duodenale, 634t-637t, 3575t, 3578-3579
Anemia
aplásica, cloranfenicol, 396
drepanocítica
infección por *Mycoplasma pneumoniae*, 2488f, 2489
osteomielitis, 1468
ferropénica, uncinaria, 3578
hemolítica
citomegalovirus, 1987
cloranfenicol, 397
mononucleosis infecciosa, 2006
nitrofurantoína, 518
infección
por parvovirus B19
persistente, 2103
transitoria, 2103
por VIH, 1727
leishmaniasis visceral, 3464
linezolid, 474
malaria, 3435, 3444
megaloblástica, *Diphyllobothrium latum*, 3606
tripanosomiasis africana, 3488
Aneurisma(s)
arteria coronaria, síndrome de Kawasaki, 3660-3661
micóticos, 1077, 1103-1107
agentes causales, 1105-1106
clasificación, 1103t
drogadictos por vía parenteral, 3878-3879, 3880f, 3882
endocarditis, *Staphylococcus aureus*, 2569
epidemiología, 1103
hallazgos analíticos, 1105
intracraneales, 1105
manifestaciones clínicas, 1104-1105
patogenia, 1103-1104
patología, 1104
tratamiento, 1106-1107
Rasmussen, 3139-3140
Angina
Ludwig, 866t, 867, 867f
mediastinitis, 1178
Vincent, 863-864, 865t, 3085, 3114
Angioedema, hereditario, deficiencia del inhibidor C1, 91-92
Angiogénesis, inhibidores, sarcoma de Kaposi, 1775-1776
Angiografía, resonancia magnética
miocarditis, 1163
tromboflebitis intracraneal supurativa, 1293, 1293f
Angiomatosis bacilar
Bartonella, 3000-3002, 3000f-3001f
infección por VIH, 1309-1310, 1722-1723
tratamiento, 3008
Angioplastia
coronaria transluminal percutánea, sepsis, 1141-1142, 1142t
Angiostrongiloidiasis, abdominal, 3616t, 3618-3619
Angiostrongylus cantonensis, 3617
meningitis, 1199-1200, 1214, 1218, 1227-1229, 3617-3618
crónica, 1248
tratamiento, 634t-637t
Angiostrongylus costaricensis, 3618-3619
dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1414
tratamiento, 634t-637t
Anidulafungina, 562
aspergilosis, 3250t, 3250
dosificación, 742t-743t
estructura, 552f-553f, 561
formulaciones, 714t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
Animal(es). *Véase también* Zoonosis.
huéspedes para la enfermedad de Lyme, 3071-3072
mordeduras, 3909-3911, 3910t
cabeza y cuello, 866t, 873
infección por *Pasteurella*, 2942, 2944-2945
tratamiento, 3910-3911, 3910t-3911t
virus sincitial respiratorio, 2217
Anisakiasis, 634t-637t, 3616-3617
dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1414
Anisakis, ciclo vital, 3616
Anncaliia, 3386, 3387t. *Véase también* Microsporidios.
Ano, cáncer
abordaje clínico, 1783
papilomavirus humano, 1781-1782
relacionado con VIH, 1781-1782
Anquilostomas, 634t-637t, 3575t, 3576f-3577f, 3577-3578
gastroenteritis eosinofílica, 3616t, 3619
larva migratoria cutánea, 3616t, 3617
Antiácidos, interacciones con las quinolonas, 495
Antibióticos. *Véase* Antimicrobianos.
Antibióticos beta-lactámicos
alergia, 346-353
clasificación
Gell y Coombs, 346, 347f-348f, 347t
manifestaciones clínicas, 347, 348t
momento de aparición, 346-347, 347t
desensibilización, 350, 351t
diagnóstico, 349-350
factores de riesgo, 348-349
penicilinas semisintéticas, 350
aminoglucósidos, 273
desensibilización, 350, 351t
dosificación, 724t-725t
Enterococcus, 2653-2655
estructura, 348f
farmacología, 724t-725t
infecciones
micobacterianas no tuberculosas, 546
por bacilos anaerobios gramnegativos, 3116
por *Staphylococcus aureus*, 2562
inhibidor de beta-lactamasa, 319, 319t
inmunoquímica, 347-348, 348f
osteomielitis, 1463
peritonitis, 1029
reactividad cruzada, 351-352
resistencia, 282
alteración de la enzima objetivo, 289
beta-lactamasa, 285
mecanismos, 286t, 310-311
Neisseria gonorrhoeae, 2760-2761
potenciación de la salida de la célula, 288
Staphylococcus aureus, 2558-2560, 2563t

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Antibióticos beta-lactámicos (*Continúa*)
semisintéticos, alergia, 350
tuberculosis, 543
Anticitocinas, tratamiento, riesgo de infecciones asociadas, 623
Anticoagulantes
sepsis, 1008
tromboflebitis intracraneal supurativa, 1293-1294
Anticonceptivos. *Véanse también* Preservativo(s). *Véase también* Dispositivos intrauterinos.
mujeres infectadas por VIH, 1810, 1810t
orales, transmisión del VIH, 1651, 1810, 1810t
transmisión oral, VIH, 1651, 1810, 1810t
Anticuerpo(s), 58-74. *Véanse también* B, células. *Véase también* Inmunoglobulina(s).
activación del complemento, 61
afinidad, 59
alotipos, 58
antiidiotípicos, 69
autorreactivos
origen, 70
reumatoides, 71
avidez, 59
cadenas
ligeras, 59
pesadas, 58
cuantificación en el laboratorio, 63-65, 64f
dependencia de la citotoxicidad celular, 62
encefalitis, 1257-1258
especificidad para el VHS, 1257
especificidad antigénica, 68
estructura, 58-62, 59f
fragmentos de división, 59, 59f-60f
función
de bloqueo, 61
neutralizante, 61
funcionales, cuantificación, 63-65
funciones efectoras mediadas, 61
idiotipos, 58
infección del tracto urinario, 965-966
isotipos, 58-61, 59t
monoclonales, 63
inmunosupresión en el trasplante, infecciones, 3809, 3809t
usos terapéuticos, 73
naturales, inmunidad, 44
opsonización, 61-62
patología mediada, 69-71
policlonales, inmunosupresión en el trasplante, infecciones, 3809, 3809t
producción
cinética, 62-63, 62f
maduración de las células B, 65-69
reducida, 69
respuesta
primaria, 62, 62f
secundaria, 62, 62f
unión al antígeno, 59
usos terapéuticos, 72-73
Anticuerpos
heterófilos, virus de Epstein-Barr, 2004, 2011-2012, 2012t
intratecales frente a *T. pallidum* (ITPA), índice, cálculo, 3047
monoclonales, 63
inmunosupresión en el trasplante, infecciones, 3809, 3809t
usos terapéuticos, 73
policlonales
inmunosupresión en el trasplante, infecciones, 3809, 3809t
Anti-factor de necrosis tumoral, tratamiento, riesgo de infecciones, 623
Antifúngicos, 551-565. *Véanse también los agentes específicos.*
amfotericina B. *Véase* Amfotericina B.
aspergilosis, 3248-3250, 3250t
azólicos. *Véase* Azoles
candidiasis vulvovaginal, 1504
combinación, 274
dosificación, 742t-743t
equinocandinas. *Véase* Equinocandinas.
estructuras, 552f-553f
farmacología, 742t-743t
formulaciones, 714t
mecanismos de acción, 553f
mucormicosis, 3262-3263
profilácticos
infecciones relacionadas con el cáncer, 3798t, 3799
receptores de trasplante, 3814
resistencia de los mucorales, 3261-3262
Antigenicidad, 186
Antígeno(s)
células B activadas, 68
células presentadoras, 139
células T, interfaz, 132
especificidad antigénica, células B, 68
ligandos B7, 68
receptores con reconocimiento de patrones, 68
cuantificación, análisis, 64f, 65
determinación, 245-246, 245t, 259, 265
infecciones rinovíricas, 2403
meningitis bacteriana, 1215
neumonía, 902
epítopos, 59
independientes de las células T, 68-69
leucocitario humano. *Véanse las entradas* HLA.
procesamiento
asociado a transportador, 134
CD1, 137, 137f
mecanismos, 133-137
moléculas MHC
de clase I, 133-135, 134f
de clase II, 135-136, 136f
protector, *Bacillus anthracis*, 29, 2722
unión a anticuerpos, 59
Antígeno(s), sitios de unión, generación, 65-66, 66f, 66t
Anti-HB, desarrollo, 2077
Anti-HBc
detección, 2077
presencia aislada, 2086
Antihelmínticos
cisticercosis, 3609-3610
equinococosis, 3611
tenias, 3608
Antiherpéticos, 578f
Antihistamínicos
otitis media con derrame, 840
rinorrea, 819
Antiinflamatorios
fibrosis quística, 955
meningitis bacteriana, 1227-1228
no esteroideos (AINE)
actividad antipirética, 783-784
artritis reactiva, 1495
interacciones con las quinolonas, 495
sepsis, 1007-1008
Antimicobacterianos, 534-550
dosificación, 740t-741t
farmacología, 740t-741t
formulaciones, 714t
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 543-546
lepra, 546-548
tuberculosis. *Véase* Antituberculosos.
Antimicrobianos. *Véanse también los agentes específicos.*
alteraciones genéticas, 269-270
ancianos, 3859-3860
catéteres recubiertos, 3707-3708, 3729
colitis asociada, 1381-1394. *Véase también* Colitis seudomembranosa.
concentración, 711
dosificación, 275-276, 711, 716t-719t
edad, 268-269
eficacia, 276
embarazo, 270
enjuagues orales, 874
ensayos clínicos, 692-704
aleatorización, enmascaramiento y estratificación, 695-696
análisis de los resultados, 699-701, 701f
criterios de inclusión y exclusión, 695
diseños de los estudios de investigación, 693, 693t
examen de las conclusiones, 701-703, 702t
fuentes de sesgo, 697-698
objetivos, 693-695
observaciones clínicas y de investigación, 692-693
puntos terminales, 698-699
selección del régimen de control, 697
tamaño de la muestra, comprobación de la hipótesis y error, 696-697
evaluación de la sensibilidad. *Véase* Sensibilidad.
farmacocinética, 297. *Véase también* Farmacocinética.
farmacodinámica, 300-306
farmacología, tablas, 711
hepatopatía, 271
identificación de microorganismos, 267
insuficiencia renal, 270-271
ajuste de la dosificación, 711
interacciones medicamentosas, 750t-770t
interacciones
antagonistas, 274-275
sinérgicas, 273-274
nuevos, 513-515
parenterales, tratamiento, extrahospitalario. *Véase* Tratamiento, antimicrobiano parenteral extrahospitalario (TAPE).
profilácticos, 189-190. *Véase también* Quimioprofilaxis.
defectos de los neutrófilos, 117
deficiencia del complemento, 95
diarrea del viajero, 3965
heridas por mordedura, 3910, 3911t
infecciones del sitio quirúrgico
análisis de la relación coste-beneficio, 3899-3901
cronología de la administración, 3889, 3890f, 3897-3898, 3899f
duración, 3898-3899
efectos adversos, 3899
métodos nuevos, 3899
preoperatorio, 3895-3901, 3896f
resistencia, 3899
selección y dosificación de los medicamentos, 3896-3897, 3897t-3897t
infecciones relacionadas con catéteres, 3707
vías urinarias, 3729
extracción o sustitución de catéteres, 3730
infecciones relacionadas con el cáncer, 3797-3799, 3798t
receptores de trasplante, 3813, 3813t
reacciones adversas, 268
resistencia, 211-213, 213f
alteraciones
de la enzima objetivo, 289-290
del sitio de unión ribosómico, 288-289
del sitio objetivo, 288-290
en los precursores de la pared celular de la célula objetivo, 289, 289t
enzimáticas, 282-287
auxótrofos, 290
control, 293, 293f
decisiones basadas en protocolo, 686
elementos de integración del ADN, 282, 282f
elementos genéticos transposicionables, 280-282, 281f
mecanismos, 282-292, 283t, 292t
moleculares, 280-296, 281f
medicamentos múltiples, mecanismos, 292-293, 293f
permeabilidad de la membrana, 287
plásmidos, 280
potenciación de la salida de la célula, 287-288
prevención, 273
programas de responsabilidad antimicrobiana, 685-686
protección del sitio objetivo, 290
sobreproducción del objetivo, 290
Staphylococcus aureus con resistencia intermedia frente a vancomicina, 290-291
vigilancia, 182
rotación, 686
sellado, profilaxis, infecciones relacionadas con catéteres, 3707
sensibilidad de los microorganismos, 267-268
sitio de la infección, 271-272
teratogenicidad, 270
tópicos. *Véase* Tratamiento, antibacteriano tópico.
trastornos metabólicos, 269
tratamiento
combinación, 272-274
antagonismo, 274-275
coste, 275
desventajas, 274-275

Antimicrobianos (*Continúa*)
efectos adversos, 275
indicaciones, 272-274
infecciones polimicrobianas, 273
patógenos fúngicos, 274
resultados in vitro, 272, 273f
sinergia, 273-274
toxicidad reducida, 273
factores del huésped, 268-272
filosofía, 681-682
heterogeneidad, 686
infecciones nosocomiales, 3668
principios, 267-278
responsabilidad. *Véase* Responsabilidad antimicrobiana.
selección de medicamentos, 267-272
vía de administración, 275
vía parenteral en el medio extrahospitalario, 705-709
futuro, 708-709
idoneidad, 706-707, 707t
infecciones con respuesta, 705-706, 706t
modos de aplicación, 705, 706t
selección de pacientes, 707-708, 708t
tecnología, 707
vigilancia del paciente, 708
vigilancia de la respuesta, 276
uso inapropiado, 212, 681-682
uso intraventricular, 1241, 1241t
Antimiosina, anticuerpos, miocarditis, 1163
Antimoniales
leishmaniasis
cutánea, 3471
mucosa, 3472
visceral, 3469-3470
parasitosis, 667-669
Antimotilidad, agentes
colitis por *Clostridium difficile*, 1389
criptosporidiosis, 3552
Antiparasitarios, 667-672, 634t-637t
criptosporidiosis, 3552
Antipiréticos, 781-785
beneficios frente a riesgos, 784-785
consideraciones diagnósticas, 784
endógenos, 779-780, 780f
físicos, 783-784
indicaciones, 785
Antipseudomonas, beta-lactámicos, bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, 2852-2853
Antiretroviral Pregnancy Registry, 3762-3764, 3762t
Antirretrovirales, 1843-1864. *Véanse también los agentes específicos.*
agentes, 1843-1854
cambio de regímenes, 1859
criptosporidiosis, infección por VIH, 3552
demencia del SIDA, 1755-1756, 1756t
direcciones futuras, 1860
dosificación, 748t-749t
efecto de la transmisión del VIH, 1650, 1793
efectos, infección por el virus de la hepatitis C, 2186-2187
farmacodinámica, 305
farmacología, 748t-749t
formulaciones, 715t
gran actividad
aspectos terapéuticos, 1811-1812
cáncer anal, 1782
cáncer cervicouterino, 1781
complicaciones metabólicas, 1811
embarazo, 1796, 1798t, 1800t-1802t
directrices recomendadas, 1797
interrupción, 1794
mecanismos potenciales, 1796-1797
período intraparto, 1806
profilaxis de la transmisión perinatal, 1819-1820, 1820t
teratogenicidad, 1806
enfermedad de Hodgkin, 1784
esofagitis, 1363
farmacocinética y fenómenos adversos, 1811
infección por VIH, 209, 1791
coinfección por VHB, 1605
criptococosis, 3288
efectos sobre la evolución natural, 1716-1717, 1716f-1717f
lactancia materna, 1794
infección por VPH, 1807
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 2063-2066
linfoma
del SNC, 1780
no Hodgkin relacionado con el VIH, 1777
niños
combinación, complicaciones, 1825-1826
directrices, 1828-1830, 1830t-1833t-1834t
ensayos clínicos, 1830
fracaso, evidencia, 1834t
quimioterapia, linfoma no Hodgkin relacionado con el VIH, 1777-1778
respuesta, 1810-1811
sarcoma de Kaposi, 1776
hepatotoxicidad, 1748
inhibidores
de la entrada, 1852-1853, 1854f, 1854t
de la proteasa, 1848-1849, 1849f, 1850t
de la transcriptasa inversa
no nucleósidos, 1847, 1847f, 1848t
nucleósidos y nucleótidos, 1843, 1844f, 1845t
de la transferencia de banda de la integrasa, 1854f, 1854t, 1854
iniciación, 1854-1857, 1855t
interrupción del tratamiento, 1856-1857
neurotoxicidad, 1764t
objetivos en el ciclo de replicación del VIH, 1843, 1844f
profilaxis postexposición, 1859-1860
cronología y duración, 3764
efectos adversos, 3761-3762
embarazo, 3762-3764, 3762t
exposiciones a «fuentes desconocidas», 3764
indicaciones, 3764
justificación, 3759-3760
laboral, 1859-1860, 3758-3765, 3761t-3762t
no laboral, 1860, 3764
recursos, 3762t
régimen, 3751t, 3760-3761
seguimiento, 3764-3765
profilaxis preexposición, 1656
pruebas de laboratorio, 1857-1859, 1858t
puntuaciones de penetración-eficacia, 1756t
recursos disponibles, 1633f-1634f, 1635
resistencia, evaluación, 1859
riesgo de neumonía, 1733-1734
rifabutina, 541t
rifampicina, 536-537, 538t
síndrome de reconstitución inmunitaria, 1860
Antisépticos, 3675
Antisuero antiofídico, 72
Antitimocito, globulina
inmunosupresión en el trasplante, infecciones, 3809-3810, 3809t
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3818
Antitoxina diftérica (ATD), 2698-2699
Antituberculosos, 3141-3142. *Véanse también* Tuberculosis, tratamiento. *Véase también los agentes específicos.*
insuficiencia hepática o renal, 535t
nuevos, 543
primera línea, 534-540
regímenes convencionales, 3142-3143
segunda línea, 541-543
selección del régimen, 3142, 3144t
Antivirales, 566-613. *Véanse también* Antirretrovirales. *Véase también los agentes específicos.*
administración, 567
combinaciones, 567
resistencia cruzada, 1990, 1991f
cinética vírica tras iniciación, 1599
desarrollo dirigido, 1925
dosificación, 567, 567t-568t, 744t-747t
enfermedad linfoproliferativa, 2016
enterovirus, 2350-2351
evaluación de la sensibilidad, 262-263
farmacología, 744t-747t
formulaciones, 715t
gripe, 2284, 2284t, 2292
aviar, 2287
hepatitis vírica aguda, 1592
infección
por citomegalovirus, 1988-1991
por el virus de la hepatitis B, crónica
elección, 1604-1605, 1605t
recomendaciones, 1603-1605, 1604t
uso óptimo, 1603, 1604t
por el virus de la hepatitis C, crónica
candidatos, 1613-1614, 1614t
eficacia, 1609-1610, 1611t
ensayos clínicos para la aprobación, 1610-1611, 1612t
específicos, 1611
molécula pequeña, 2184-2185, 2186f
por ortopoxvirus, 1942
interferón alfa, 618
investigación, 600-602, 601f, 602f
mecanismos de acción, 566
mononucleosis infecciosa, 2015
profilácticos, infecciones relacionadas con el cáncer, 3798t, 3800
resistencia, 566-567
respuesta inmunitaria del huésped, 566
tópicos, 567
Ántrax, lesiones cutáneas, 1299-1300
Staphylococcus aureus, 2566
Aorta
aloinjerto, 1121
aneurisma micótico, 1105. *Véase también* Aneurisma(s), micóticos.
tuberculosis, 3157
Aparato mucociliar, disfunción, 845
Apéndice, 1061
gangrenoso, 1061
normal, apendicectomía, 1062
Apendicectomía, abierta, comparación con laparoscópica, 1062-1063
Apendicitis, 1061-1064
actinomicótica, 3209-3210
diferencias
con la linfadenitis mesentérica, 1412
con la peritonitis primaria, 1018
dolor, 1062, 1062t
perforación, 1021
recurrente, 1063
retrocecal, 1333
tomografía computarizada, 1062, 1062f
tratamiento, 1062-1063
Apnea
bronquiolitis, 891
infección por el virus sincitial respiratorio, 2224
Apodemus agrarius, fiebre hemorrágica con síndrome renal, 2298
Apophysomyces, 3254, 3255t
Apoptosis
complemento, 84
meningitis bacteriana, 1210
neutrófilos, 108
virus, 1925, 1925f
Apoyo extrahospitalario, preparación para las situaciones de emergencia, 220-221
Arándano, productos
infección del tracto urinario asociada a catéter, 3730
profilaxis de la infección del tracto urinario, 22, 673-675, 674t, 675f, 974
Arbekacina, 357, 358f, 358t-359t
Arbovirus
detección, 259t-260t
encefalitis, 1254t, 1263-1267
incidencia, 1254-1255, 1256f
patogenia, 1264
pruebas serológicas, 262
Arcanobacterium, 2706-2708
faringitis, 2600
Arcanobacterium bernardiae, 2708
Arcanobacterium haemolyticum, 2707, 2707f
faringitis, 823
Arcanobacterium pyogenes, 2707-2708
Ardillas voladoras, transmisión del tifus, 2523
Área bajo la curva de concentración sérica de 24 horas, relación con la concentración mínima inhibitoria, 303-304, 303f
Área preóptica, termorregulación, 776-777, 777f
Arenavirus, 2303-2310, 3950t-3951t
características, 2303
detección, 259t-260t
diagnóstico, 2307-2308
epidemiología/epizootiología, 2303-2305, 2304t
manifestaciones clínicas, 2306-2307
patogenia, 2305-2306
prevención, 2308
tratamiento, 2308
Argyll Robertson, pupila, sífilis ocular, 3043

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Arizona, aneurismas micóticos, 1106
Armas biológicas. *Véase* Bioterrorismo.
ARN
  empalme, ciclo vital del VIH, 2335-2336, 2336f
  glicosidasa, toxinas, 27t
  reacción en cadena de la polimerasa. *Véase* Reacción(es), en cadena transcriptasa-polimerasa inversa, análisis.
  vírico, replicación, 2398
ARNr
  ARNr 16S
    análisis de la secuencia
      Actinomyces, 3206
      Nocardia, 3200
    gen, pacientes con fibrosis quística, 954
  gen, microsporidios, 3387
Arriesgar, estudios epidemiológicos, 180-181, 181f
Arritmias
  leptospirosis, 3063
  miocarditis, 1162
Arsenicales, tripanosomiasis africana, 3490-3491
Arteméter-lumefantrina, 667-667
  malaria, 3964
Artemisininas
  esquistosomiasis, 3594t, 3597-3598
  malaria, 669-669, 673, 675f, 3447t-3448t, 3448-3449
  mecanismo de acción, 3442
  neurotoxicidad, 667
  resistencia, 3440-3442
Arteria(s)
  carótidas
    erosión
    infecciones odontogénicas, 868-869
  coronaria
    aneurisma, síndrome de Kawasaki, 3660-3661
    arteritis, síndrome de Kawasaki, 3660
    endoprótesis, infección, 1142
    injerto de derivación, mediastinitis, 1178-1180
    vasoconstricción, antipiréticos, 784
  ilíaca
    aneurisma micótico, 1105. *Véase también* Aneurisma(s), micóticos.
  mamaria interna
    mediastinitis, 1180
  pulmonar
    infecciones, 3704. *Véase también* Catéter(es), infecciones relacionadas..
  temporal
    fiebre de origen desconocido, 796
Arteritis
  coronaria, síndrome de Kawasaki, 3660
  de células gigantes (arteria temporal), fiebre de origen desconocido, 796
  temporal (células gigantes), fiebre de origen desconocido, 796
Artesunato
  malaria, 634t-637t, 669-667
Arthrobacter, 2708
Articulación(es)
  esternoclavicular, artritis séptica, *Pseudomonas aeruginosa*, 2854
  infecciones. *Véase también* Artritis.
    anaerobios, 3086
    Coccidioides, 3333-3334
    Cryptococcus neoformans, 3288t, 3290
    drogadictos por vía parenteral, 3875-3876
    Pasteurella, 2943
    protésicas. *Véase* Prótesis, articulares, infecciones.
    Pseudomonas aeruginosa, 2855
    quinolonas, 500-501
    Scedosporium prolificans, 3360, 3360f
    Sporothrix schenckii, 3267-3269, 3268f
  sacroilíaca, osteomielitis, 1468
Artralgias
  infección
    por *Mycoplasma pneumoniae*, 2489
    por VIH, 1767
Artritis, 1447-1460
  ancianos, 3859
  bacteriana
    aproximación clínica al paciente, 1451-1452
    causas, 1453t
    diagnóstico diferencial, 1452
    factores predisponentes, 1447, 1448t
    gonocócica, 1450-1451, 1451f
    no gonocócica, 1447-1450, 1448t-1450t, 1449f-1451f
    tratamiento, 1451-1453, 1453t
  Blastomyces dermatitidis, 1455, 3321
  Brucella, 2926
  Candida, 1455, 3230
  Coccidioides immitis, 1455
  Coccidioides posadasii, 1455
  Cryptococcus neoformans, 1455
  daptomicina, 465
  fiebre por mordedura de rata, 2968-2969
  fiebre reumática, 2617-2618
  fúngica, 1454-1456
  gonocócica, 1448t, 1450-1451
    características clínicas, 1451, 1451f
    patogenia, 1451
    quinolonas, 497
  Haemophilus influenzae, 1448, 1448t
  Haemophilus influenzae tipo b, 2918
  Histoplasma capsulatum, 1455
  infecciosa crónica, 1454-1457
  Lyme, 3076, 3079-3080, 3079t
  micobacteriana, 1456-1457, 1457f
  Mycobacterium leprae, 1457
  Mycobacterium marinum, 1457
  Mycobacterium tuberculosis, 1456, 1457f, 3153
  no gonocócica, 1447-1450
    características
      clínicas, 1449-1450, 1449f, 1450t
      radiográficas, 1450, 1451f
    fisiopatología, 1447-1448
    microbiología, 1448-1449, 1448t-1449t
  Pantoea agglomerans, 1448-1449, 1449t
  Pasteurella, 2943
  prótesis articulares, quinolonas, 501
  Pseudomonas aeruginosa, 1448, 1448t
  reactiva, 1452. *Véase también* Reiter, síndrome.
    relacionada con el sexo, *Chlamydia trachomatis*, 1494-1495, 2460
    uretritis, 1494-1495
  reumatoide
    diferencias con la artritis bacteriana, 1452
    juvenil, fiebre de origen desconocido, 796
  rubéola, 2137
  Scedosporium prolificans, 3360, 3360f
  séptica, 1458t, 1457
  Sporothrix schenckii, 1455
  Staphylococcus aureus, 1447-1448, 1448t-1449t, 2574
  Streptobacillus moniliformis, 1448-1449, 1449t
  Streptococcus, 2618
  Streptococcus agalactiae (grupo B), 2667
  Streptococcus grupos C y G, 2682-2683
  Streptococcus pneumoniae, 1448, 1448t
  Streptococcus pyogenes, 1448, 1448t
  vírico, 1453-1454, 1454f
Artrocentesis, artritis inflamatoria, 1452
Artroconidias, inhalación, coccidioidomicosis, 3330-3331. *Véase también Coccidioides*..
Artropatía
  Histoplasma capsulatum, 3312
  parvovirus B19, 2103
  quinolonas, 505
Artrópodos
  reservorios zoonósicos y vectores, 3955-3956
  viajeros, protección personal, 3965
Artrosporas, 3343
Ascariasis, 3574-3577, 3575t
  ciclo vital, 3574, 3575f-3576f
  diagnóstico, 3576
  dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1414
  epidemiología, 3574-3575
  manifestaciones clínicas, 3575-3576
  tratamiento, 634t-637t, 3576-3577
Ascitis
  bacteriana
    peritonitis, 1017-1018
    polimicrobiana, 1018
  neutrofílica, peritonitis, 1017-1018
  peritonitis, 1017-1019
Aschoff, nódulo, fiebre reumática, 2616
Asia, infección por VIH, 1625-1626, 1626f-1627f
Asistencia
  ambulatoria, preparación para las situaciones de emergencia, 228-229
  equipo, desinfección, 3679-3682
  sanitaria, infecciones asociadas. *Véase también* Infecciones, nosocomiales.
    comparación con SARM adquirido en el medio extrahospitalario, 2559-2560
    endocarditis, 1069
    fiebre de origen desconocido, 789t, 790-791
    hematológicas, *Staphylococcus aureus*, 2568
    piel/tejidos blandos, micobacterias no tuberculosas, 3191
    programas epidemiológicos hospitalarios, 3667-3670, 3668t
Asma
  Chlamydophila pneumoniae, 2477-2478, 2478t
  infección
    por *Helicobacter pylori*, 2809t, 2810-2811
    por *Mycoplasma pneumoniae*, 2488
  metaneumovirus humano, 2232-2233
  rinovirus, 2400, 2402
  vacunas, 3917
Aspergillus, 3239-3253. *Véase también* Aspergilosis.
  absceso cerebral, 1274, 1274t, 1277, 1279-1280, 3246-3247, 3247f
    tratamiento, 1283
  aneurismas micóticos, 1106
  características, 3239-3241, 3240f-3241f, 3240t
  cultivo, 3247-3248
  endocarditis, 1088
  endoftalmitis, 1557-1558
  enfermedad granulomatosa crónica, 174, 174f
  epidemiología, 3242
  evaluación de la sensibilidad, 3248
  patogenicidad, 3242-3243
  respuesta inmunitaria, 3242-3243
  toxinas, 3243
Aspergillus calidoustus, 3241
Aspergillus flavus, 3240-3241, 3240f, 3240t
Aspergillus fumigatus
  características, 3239-3240, 3240f, 3240t
  fibrosis quística, 955
  receptores de trasplante, 3843
Aspergillus fumigatus, complejo de especies, 3240-3241
Aspergillus nidulans, 3241
Aspergillus niger, 3240t, 3241, 3241f
Aspergillus terreus, 3240t, 3241, 3241f
Aspergiloma, 3243-3244
Aspergilosis
  broncopulmonar alérgica
    fibrosis quística, 955, 3244, 3244t
    manifestaciones clínicas, 3243-3244
    patogenia, 3243
  caspofungina, 562
  cerebral, 3246-3247, 3247f
  colonización saprofítica, 3244-3245
  cutánea, 3247, 3248f
  diagnóstico, 3247-3248
  diseminada, 3246
  endocarditis, 3247
  epidemiología, 3242, 3242t
  hueso, 3247, 3248f
  infección por VIH, 1870t-1880t, 1888
  invasiva, 3245-3246
  manifestaciones clínicas, 3243-3247
  onicomicosis, 3245
  otomicosis, 3245
  pacientes oncológicos, 3794t, 3796-3797
  pericarditis, 3247
  prevención, 3250-3251
  pulmonar
    infección por VIH, 1738
    manifestaciones, 3245, 3246f
    necrosante crónica, 947f
    patogenia, 3242, 3243f
    receptores de trasplante pulmonar, 3839
  queratitis, 3245
  receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3828-3830
  sinusitis, 3243-3244, 3246, 3247f
  superficial, 3244-3245
  traqueobronquitis, 3245-3246
  tratamiento, 3248-3250, 3250t
  voriconazol, 560
Aspiración
  absceso
    cerebral, 1279, 1283
    hepático, 1043-1044, 1043f
      amebiano, 3417

Aspiración (*Continúa*)
pulmonar, 934
bronquiolitis, 891
cavidad peritoneal, 1025
infección por el virus sincitial respiratorio, 2224
neumonía, 907
absceso pulmonar, 931
crónica, 938
secreciones subglóticas, 3721
suprapúbica, obtención de orina, 971
vítreo, 1558, 1558f
Aspirado endotraqueal, neumonía nosocomial, 3716-3717
Aspirina
actividad antipirética, 783
fiebre reumática, 2620t
síndrome de Kawasaki, 3662-3663
Asplenia
babesiosis, 3867
Bartonella bacilliformis, 3867
congénita, 3863
diagnóstico, 3863-3864, 3864f
ehrlichiosis, 3867
infecciones, 3863-3871
por VIH, 3867
inmunizaciones, 3868-3869, 3869t
malaria, 3867
quirúrgica, 3863. *Véase también* Esplenectomía..
terapia profiláctica de los antimicrobianos, 3868-3869, 3868t
Astrovirus, 2414-2415, 2415f, 2415t
gastroenteritis, 1370
Ataxia cerebelosa, varicela, 1977-1978
Ataxia-telangiectasia, 168t-170t, 171
Atazanavir, 1849f, 1850t, 1851-1852
dosificación, 748t-749t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t, 1833t-1834t
Atelectasia, pacientes con lesión de la médula espinal, 3851
Atención médica en el extranjero, viajeros, 3966
Aterosclerosis, *Chlamydophila pneumoniae*, 2478-2479
Atopodium, 3123
Atovacuona
encefalitis por *Toxoplasma*, 1757-1758
neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, 1870t-1880t, 1882, 3376
profiláctica, 1868t-1869t, 1884, 3381, 3798t
niños, 1833-1834
toxoplasmosis, infección por VIH, 3517t
Atovacuona-azitromicina
absceso cerebral, 1282t
babesiosis, 3543, 3543t
Atovacuona-proguanil
malaria, 634t-637t, 669, 3446, 3447t-3448t, 3963-3964
profiláctica, 3451t, 3452
mecanismo de acción, 3442
resistencia, 3440, 3442
Auramina-rodamina, tinción, 242, 243t
Autismo
vacunas, 3919
de sarampión, parotiditis y rubéola (triple vírico), 2242
Autoadministración, modelo, antimicrobianos por vía parenteral en el medio extrahospitalario, 705, 706t
Autoclave, desplazamiento de la gravedad, 3684
Autofagia, defensas del huésped, 40
Autolimitada, enfermedad febril, fiebre Q, 2514
Autolisina, 2631, 2633t
Auxótrofos, antimicrobianos, resistencia, 290-291
Aves
ácaros, 3641
exposición, psitacosis, 2470-2472
Avión, viajeros, morbilidad relacionada, 3966
Azálidos
dosificación, 730t-733t
formulaciones, 713t
Azaspiracid, intoxicación por moluscos y crustáceos, 3569, 3569t
Azitromicina, 434-438
absceso cerebral, 1282t
actividad antimicrobiana, 429t, 434-435
aterosclerosis por *Chlamydophila*, 2479
chancroide, 2921
cólera, 2787-2788, 2787t
disentería bacilar, 2911-2912, 2912t
donovanosis, 3015
dosificación, 730t-733t
encefalitis por *Toxoplasma*, 1757-1758
enfermedad de los legionarios, 2982t
enfermedad por arañazo de gato, 3008
enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium*, 3181t-3183t
faringitis estreptocócica, 2603t
farmacología, 435
formulaciones, 713t
infección
micobacteriana no tuberculosa, 544
por *Chlamydia trachomatis*, 2463
por *Neisseria gonorrhoeae*, 2770
respiratoria por *Chlamydophila*, 2477, 2477t
interacciones medicamentosas, 431t, 750t-770t
linfadenitis, 1339
mecanismo de acción, 434
neumonía nosocomial, 3715t
neumonía por fiebre Q, 2516
parasitosis, 669
preparaciones, 434
profilaxis de la diarrea del viajero, 3965
química, 434, 434f
reacciones adversas, 435-436
resistencia, mecanismo, 434
sinusitis, 850t
tifus de los matorrales, 2531
toxoplasmosis, infección por VIH, 3517t
uretritis, 1493-1494, 1494t
usos, 432t-433t, 436-438
Azlocilina, 318, 319f
dosificación, 716t-719t
formulaciones, 712t
Azoemia. *Véase también* Nefrotoxicidad.
amfotericina B, 552-553
Azoles, 556-561
interacciones medicamentosas, 557t
mecanismo de acción, 553f, 556-557
meningitis criptocócica, 3292-3294
Aztreonam
absceso cerebral, 1282t
actividad antibacteriana, 343, 344t
bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, 2852-2853
bursitis séptica, 1458t
dosificación, 344, 724t-725t
estructura, 343, 343f
formulaciones, 713t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
meningitis, 1220t
peritonitis, 1029, 1034t
pielonefritis aguda, 975
semivida, 344
Azufre
gránulos, actinomicosis, 3212, 3213f
sarna, 3632t

B

B, células
activación
de las células T, 68, 69f
por antígeno, 68
análisis, 171t, 172
antígenos independientes de las células T, 68-69
bazo, 143-144, 143f
complejo correceptor, 67
defectos congénitos, 168t-170t, 171-172
deleción clonal autorreactiva, 66
desarrollo, etapas, 66t
folículos, 143, 143f
ganglios linfáticos, 142, 144
infección por VIH, 1703
interacciones con las células T, 67-68, 68f
linfoma, infección por el virus de la hepatitis C crónica, 1615
producción de anticuerpos, 64-69
autorreactivos, 70
reordenamiento del ADN, 65-66, 66f, 66t
respuesta inmunitaria
frente a las vacunas, 3917
primaria, 62, 62f
señales
mediadas por antígeno, 66-67, 68f
secundarias, 67-68, 68f
sepsis, 1001
B1, células, 69
Babesia, 3538-3540. *Véase también* Babesiosis.
Babesia bigemina, 3538
Babesia bovis, 3538
Babesia divergens, 3538, 3542, 3652, 3655t
Babesia duncani, 3538, 3543
Babesia microti, 3538-3539, 3652-3653, 3655f, 3655t
clasificación, 3539
epidemiología, 3540
manifestaciones clínicas, 3541
tratamiento, 3542-3543, 3543t
Babesiosis, 3538-3544, 3652-3653, 3655f, 3655t, 3953
asplenia, 3867
características clínicas, 3541-3542
diagnóstico, 3542
epidemiología
Estados Unidos, 3540
Europa, 3540-3541
resto del mundo, 3541
interacciones patógeno-huésped, 3538-3540
garrapatas, 3538-3539
huésped vertebrado, 3539, 3539f
patogenia, 3542
prevención, 3543
relacionada con transfusiones, 3543, 3746
transmisión, 3538
tratamiento, 634t-637t, 3542-3543, 3543t
Bacampicilina, 712t, 716t-719t
Bacillus, 2734-2738
adherencia, 2735
contaminación, 2734-2735
endocarditis, 1084t, 1086-1087, 1097
epidemiología, 2734
gramnegativos aerobios
clasificación, 3018t
meningitis, 1199, 1225
infecciones
cutáneas, 2736-2737
de los tejidos blandos, 2736-2737
del sistema nervioso central, 2736
musculares, 2736-2737
oculares, 2736
respiratorias, 2736
sistémicas, 2736, 2736t
intoxicación alimentaria, 2735-2736
microbiología, 2734
profilaxis de la infección, 2737
seudoinfección, 2734-2735
tratamiento, 2737
usos comerciales, 2735
Bacillus anthracis, 2722-2733, 2734. *Véase también* Carbunco.
concentraciones mínimas inhibitorias de los antibióticos, 2730t
cultivo, 2725, 2727t
detección en el laboratorio, 238t-240t
factores de virulencia, 6t
microbiología, 2722-2723, 2723f
toxinas, 29
Bacillus cereus, 2734, 2736t
confirmación en el laboratorio, 1428
enfermedad transmitida por los alimentos, 1419-1421, 1420t-1421t, 1424, 2735
Bacillus circulans, 2736t
Bacillus licheniformis, 2735, 2736t
intoxicación alimentaria, 2735
Bacillus megaterium, 2736t
Bacillus pumilus, 2736t
Bacillus sphaericus, 2736t
Bacillus subtilis, 2735, 2736t
intoxicación alimentaria, 2736
Bacillus thuringiensis, 2735
Bacilos aerobios gramnegativos, infecciones
clasificación, 3018t
meningitis, 1199, 1225
Bacilos anaerobios gramnegativos
aspectos generales, 3110
bacteriemia, 3113
clínicamente importantes, 3111t
enteritis, 3115
enzimas, 3113
historia, 3110
infecciones, 3113
cardiovasculares, 3115
esqueléticas, 3113-3114
glándulas salivales, 3115

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bacilos anaerobios gramnegativos (*Continúa*)
intraabdominales, 3115
orofaríngeas, 3114
piel, 3114
sistema nervioso central, 3114
sistemas respiratorio y digestivo, 3114-3116
tejidos blandos, 3114
torácicas, 3115
tracto urogenital, 3115-3116
tratamiento, 3116-3117
antibioticoterapia, 3116-3117, 3117t
quirúrgico, 3116
lipopolisacáridos endotóxicos, 3112
microbiología, 3110-3111, 3111f
oportunismo, 3112
orofaringe, 3112
otitis media, 3114
peritonitis, 3115
pili y fimbrias, 3112
polisacáridos capsulares, 3112
productos finales metabólicos, 3113
respuesta inmunitaria del huésped, 3113
simbiosis y mutualismo, 3111-3114
toxinas, 3113
tracto urogenital, 3112
Bacilos gramnegativos, infecciones
endocarditis, 1084t, 1086-1087
neumonía nosocomial, 3714
resistentes a antibióticos múltiples, polimixinas, 470
Bacilos grampositivos, infecciones
endocarditis, 1087
Bacitracina, 528-529, 750t-770t
Bacterias. *Véase también las bacterias específicas.*
cambios taxonómicos, 231, 232t
clasificación, 248t, 2540
corineformes, 2702-2708, 2703t. *Véanse también las entradas Corynebacterium.*
aspectos misceláneos, 2708
crecimiento excesivo, intestino delgado, 1374-1375
esprue tropical, 1435-1436
rifamicinas, 413
cultivables, cavidad oral, 860t
evitación de las defensas del huésped, 110-118
evolución, 2541
extracelulares, 140
gramnegativas
endotoxina neutralizante, sepsis, 1008
infecciones, endocarditis, 1087
nombres actuales y anteriores, 3017t
grampositivas
infecciones
anaerobias, 3122-3125
aspectos microbiológicos, 3123
cepas clínicas, 3122-3123
microbiotas comensales, 3122
taxonomía, 3122-3123
tratamiento, 3123-3124, 3124t
resistencia a las quinolonas, 490-491
resistencia a vancomicina, 453
infecciones. *Véanse también las infecciones específicas.*
anaerobias. *Véase* Anaerobios, bacterias, infecciones.
artritis. *Véase* Artritis, bacteriana.
bronquitis aguda, 877, 878t
conjuntivitis. *Véase* Conjuntivitis, bacteriana.
del sitio quirúrgico
especies y fuentes, 3890-3892, 3890f-3891f, 3890t-3891t
factores de virulencia, 3892
endocarditis, 1087-1088. *Véase también* Endocarditis.
evolución temporal, 2540, 2541t
exacerbaciones de la EPOC, 883-884
hemocultivo, 234-236, 235t
mecanismos de enfermedad, 2540, 2541t
meningitis. *Véase* Meningitis, bacteriana.
neumonía. *Véase* Neumonía, bacteriana.
polimorfismos, 2540
queratitis, 1543-1546
receptores de trasplante, 3810t
hepático, 3839
relacionadas con transfusiones, 3743-3746, 3744f, 3745t
respuesta inmunitaria celular, 139-140
sistémicas, participación cutánea, 1310-1312
transmitidas por garrapatas, 3646-3652
tras trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3824-3825
vaginosis. *Véase* Vaginosis, bacteriana.
variación, 2540
zoonósicas, 3950t-3951t
ingeridas, 104-105, 105f
disposición intracelular, 105-108
intracelulares, 139-140
linfadenitis piógena, regional, 1332
medios de cultivo, 242-245, 244t
métodos
de detección, 238t-240t, 241-247
de identificación, 247-250
multirresistentes, pacientes con lesión de la médula espinal, 3853
no HACEK, endocarditis, válvula protésica, 1126t, 1128
no piógena, linfadenitis regional, 1334-1336
normas relativas al espécimen y a su procesamiento inicial, 234-241
nuevas causas de enfermedades antiguas, 2541
obtención y transporte de muestras, 232, 233t-234t
pruebas
antigénicas, 245-246, 245t
basadas en ácidos nucleicos, 246-247, 246t
bioquímicas, 247-248, 247t
moleculares, 246t, 248-250
serológicas, 248, 248t
tinciones microscópicas, 242, 243t
translocación, peritonitis, 1018
usos terapéuticos, 2541-2542
Bactericida, 3675
Bacteriemia, 1310-1311. *Véase también* Sepsis.
absceso subcutáneo, 1307
Acinetobacter, 2887
Aeromonas hydrophila, 3019
ancianos, 3857-3858
asociada a dispositivos, 1133. *Véase también* Catéter (es), infecciones relacionadas.
diagnóstico diferencial, 3698-3699, 3699t
factores de riesgo, 3697, 3697t
microbiología, 3698, 3698t
patogenia, 3705-3708
prevención, 3705-3708
bacilos anaerobios gramnegativos, 3113
Bartonella, 2999-3000
Campylobacter jejuni, 2799-2800
Clostridium, 3107-3108
definición, 990, 991t
diferencias con la malaria, 3445
Enterococcus, 2652
Erysipelothrix rhusiopathiae, 2740-2741
factor desencadenante de la sepsis grave, 999
grupo *Streptococcus anginosus*, 2691
grupo *Streptococcus viridans*, 2677-2678
Haemophilus influenzae, 1311
no tipificable, 2917-2918
tipo b, 2918
Helicobacter cinaedi, 1311
huéspedes inmunocomprometidos, 3787
infecciones por anaerobios, 3086-3087
Kingella, 2780
Listeria monocytogenes, 2716
meningitis bacteriana, 1202-1203
Moraxella catarrhalis, 2778
Neisseria gonorrhoeae, 1311, 2767-2768
Neisseria meningitidis, 1311
neonatal, *Escherichia coli*, 2824
Ochrobactrum anthropi, 3025
pacientes
con lesión de la médula espinal, 3853
con quemaduras, 3905
oncológicos, 3794-3796, 3794f-3796f, 3795t
posparto, *Streptococcus agalactiae*, 2666
Pseudomonas aeruginosa, 1310-1311, 2851-2853, 2852f
quinolonas, 503
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3841
relacionada con catéter, 3787
relacionada con la alteración de la barrera mucosa, 3784f
Salmonella, 2899, 2902
Salmonella typhi, 1311
Staphylococcus aureus, 1310
daptomicina, 465
extrahospitalaria, 2568
Staphylococcus coagulasa-negativo, 2585-2589
Streptococcus agalactiae (grupo B), 2667
posparto, 2666
Streptococcus grupos C y grupo G, 2683-2685
transitoria, endocarditis, 1071-1072, 1073t
vancomicina, 456-457
Bacteriodes
absceso cerebral, 1273, 1274t
colon, 3111
efectos inmunomoduladores, 3111-3112
microbiología, 3110, 3111f, 3111t
orofaringe, 3112
resistencia, mecanismos, 292t
tracto urogenital femenino, 3112
tromboflebitis supurativa, 1102
Bacteriodes fragilis
abscesos, 3115
colonización temprana, 3111
enteritis, 3115
enterotoxinas, 31
infecciones cardiovasculares, 3115
peritonitis, 1021-1022
resistencia, clindamicina, 440-441
sensibilidad a los antibióticos, 3117t
tratamiento, 342t, 442-443
Bacteriodes thetaiotaomicron, 3111-3112
Bacteriuria. *Véase también* Tracto urinario, infección.
adulto, 968
ancianos, 968-969, 3855
asintomática, 973, 977
asociada a catéter
asintomática, 3723
detección y tratamiento, 3731
complicaciones, 3723-3724
definición, 3723
factores de riesgo, 3723
incidencia y prevalencia, 3723
prevención, 3726-3730
tratamiento, 3731
duración del antibiótico, 3731
elección del antibiótico, 3731
urocultivo y sustitución del catéter, 3731
definición, 960
embarazo, 978-979
epidemiología, 967-969
niños, 967-968, 968f
pacientes con lesión de la médula espinal, 3853
piuria, 970, 976-977
recurrente, metenamina, 520
significativa, diagnóstico, 3725-3726
verdadera, 971
BAD-1, proteína
anticuerpos, 3317
Blastomyces dermatitidis, 3316
Bailisascariasis, 634t-637t, 3616
Balamuthia, 3421-3430
Balamuthia mandrillaris, 3421-3430. *Véase también* Encefalitis, amebiana, granulomatosa.
características, 3421, 3422f-3423f, 3424t
epidemiología, 3425
meningitis, 634t-637t
Balanitis, *Candida*, 3226
Balanopostitis, 1485
Balantidiasis, 634t-637t, 3564-3565
Balantidium coli, 3564-3565, 3565f
ciclo vital, 3564
disentería, 1398
Balnearios, contaminación bacteriana, 2983
Balofloxacino
Banna, virus, 2113
Baño caliente, foliculitis, 806, 2858
Barbitúricos, hipertensión intracraneal, 1193, 1228
Barotraumatismo, oxigenoterapia hiperbárica, 629
Barrera hematoencefálica, meningitis bacteriana, 1206-1207
Barreras físicas, inmunidad innata, 37-40
Barrett, esófago, infección por *Helicobacter pylori*, 2809t, 2810
Bartonella, 2998-3012
clasificación, 2998, 2999t
contexto, 2998
cultivo, 3006-3007
diagnóstico de laboratorio, 238t-240t, 3006-3008
enfermedades, 811
epidemiología, 2998
evaluación de la sensibilidad a los antimicrobianos, 3007

Bartonella (*Continúa*)
examen directo, 3006
identificación, 3007, 3007f
infección por VIH, 1868t-1881t, 1892, 3005
manifestaciones clínicas, 2998-3005
obtención y control de las muestras, 3006
patogenia, 3005-3006
prevención, 3008-3009
pruebas serológicas, 3007-3008
reacción en cadena de la polimerasa, 3007
tratamiento, 3008-3009
Bartonella bacilliformis, 2998
asplenia, 3867
epidemiología, 2998
manifestaciones clínicas, 2998-2999, 2999f
patogenia, 3005
tratamiento, 3008
Bartonella clarridgeiae
enfermedad por arañazo de gato, 3002
epidemiología, 2998
Bartonella elizabethae
bacteriemia y endocarditis, 3000
epidemiología, 2998
Bartonella henselae, 811
angiomatosis bacilar/peliosis, 3000-3002, 3000f-3001f
bacteriemia y endocarditis, 2999-3000
enfermedad por arañazo de gato, 1335, 3002-3005. *Véase también* Enfermedad(es), por arañazo de gato.
epidemiología, 2998
identificación, 3007, 3007f
infección por VIH, 3005
patogenia, 3005
síndrome de Parinaud, 1567
tratamiento, 3008
Bartonella koehlerae, epidemiología, 2998
Bartonella quintana, 811
angiomatosis bacilar/peliosis, 3000-3002, 3000f-3001f
bacteriemia y endocarditis, 2999-3000
epidemiología, 2998
infección por VIH, 3005
tratamiento, 3008
Bartonelosis (fiebre Oroya), 1406t-1407t, 1409, 2998-2999, 2999f, 3008
Basidiobolomicosis, 3264
Basidiobolus, 3255t
Bata
aislamiento, 3671, 3672t
desechable, 3671, 3672t
Batería, bombas controladas por ordenador, tratamiento antimicrobiano parenteral extrahospitalario, 707
Bazo, 3863-3871
absceso
endocarditis, 1077-1078
drogadictos por vía parenteral, 3881-3882
melioidosis, 1059-1060, 2879f-2880f
microbiología, 1059, 1060t
anatomía, 143-144, 143f
ausencia congénita, 3863
esplenomegalia, endocarditis, 1077-1079
evaluación, 3863-3864, 3864f
extirpación. *Véase* Esplenectomía.
funciones, 3863-3864
hipofunción, causas, 3863, 3864t
infarto, endocarditis, 1077-1078
respuesta sistémica a la infección, 993
rotura, mononucleosis infecciosa, 2006
Behçet, síndrome, meningitis, 1250
Bejel, 3057-3058
Bell, parálisis, 582, 1959
Belmont Report, principios éticos y directrices, 692-693
Benzatropina, tétanos, 3094t
Benzimidazoles, 669-669
Benznidazol, 669
tripanosomiasis americana, 3483
Benzoato de benzoílo, sarna, 3632t
Benzodiazepinas, tétanos, 3094, 3094t
Bergeyella, 3017t-3018t, 3030
Beta-lactamasas
AmpC, 284
clasificación, 282-283, 284t, 310, 311t
derivada de CTX-M, 284
derivada de OXA, 284
derivada de SHV, 284, 285f
derivada de TEM, 284, 285f
espectro ampliado, 284-285, 285f
inhibidores, 319-321, 319t
producción, detección, 251
resistencia a los antibióticos beta-lactámicos, 285, 286t
resistencia a los antibióticos frente a anaerobios, 285
resistencia a los antimicrobianos, 282-287
Beta-lactámico/inhibidor de la beta-lactamasa, combinación, 274
infecciones por anaerobios, 3088-3089, 3088t
peritonitis, 1027t
Bifidobacteria, 161, 162t-163t, 3123. *Véase también* Probióticos.
Bilis, colonización por *Campylobacter jejuni*, 2798
Biodisponibilidad, 297
Biopelícula(s), 859
adquirida, 861
microbiana, 22-23, 23t
Pseudomonas aeruginosa, percepción quórum, 2849-2850
Staphylococcus aureus, 2549-2550
Staphylococcus epidermidis, 2584-2585, 2585f
Biopsia
cerebro. *Véase* Cerebro, biopsia.
duodenal, enfermedad de Whipple, 1443, 1443f
endomiocardíaca, miocarditis, 1162-1163
guiada mediante TC, fiebre de origen desconocido, 794
hígado
hepatitis vírica aguda, 1582
infección por el virus de la hepatitis A, 2387
infección por el virus de la hepatitis C, 2179, 2180t
intestinal
criptosporidiosis, 3548, 3548f
enfermedad de Whipple, 1443, 1443f
pulmón. *Véase* Pulmón, biopsia.
renal, nefropatía asociada al virus BK, 2067, 2067f
Bioterapia
linfoma no Hodgkin relacionado con el VIH, 1778
Bioterrorismo, agentes, inactivación, 3687-3689
preparación para las situaciones de emergencia, 220-230. *Véase también* Situaciones de emegencia, preparación.
toxina botulínica, 3100
tularemia, 2930. *Véase también* Tularemia.
Yersinia pestis, 2946. *Véase también* Peste.
Bióticos, 161, 162t. *Véase también* Probióticos.
Biotransformación, 299
Bitionol
parasitosis, 669
trematodos hepáticos, 3600
BK, virus
cistitis hemorrágica, 2067
estenosis ureteral, 2067
historia, 2062
nefropatía, 2066-2067
diagnóstico, 2067, 2067f
epidemiología, 2066
manifestaciones clínicas, 2066-2067
patogenia, 2066
pronóstico, 2067
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3845
tratamiento, 2067
receptor, 2063
Blastocistosis, 3566
Blastocystis hominis, 3565-3566, 3565f
Blastomicosis
meningitis, 1247
párpado, 1572, 1573f
sudamericana, manifestaciones gastrointestinales, 1401
Blastomyces dermatitidis, 3314-3328
absceso cerebral, 1274
artritis, 1455, 3321
características, 3314, 3315f
citología, 3322-3323
cultivo, 3323
detección antigénica, 3323-3324
diagnóstico, 3322-3324, 3323f
embarazo, 3322
epidemiología, 3314-3315, 3315f
forma de levadura, 3314, 3315f
forma micélica, 3314
historia, 3314
huéspedes inmunocomprometidos, 3322
identificación molecular, 3323
infección(es)
del sistema nervioso central, 3321, 3322f
genitourinarias, 3321
por VIH, 3322
pulmonares, 3315
agudas, 3317, 3319f, 3320f
crónicas/recurrentes, 3318-3322, 3319f, 3320f
infección por VIH, 1738
radiografía torácica, 948f-949f
lesiones cutáneas, 3320, 3320f, 3321f
manifestaciones clínicas, 3318t-3318t, 3317-3322, 3319f
niños, 3322
nódulos subcutáneos, 3320
osteomielitis, 3320-3321, 3321f
patogenia y patología, 3315
prueba de transformación linfocitaria, 3324
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3322
respuesta inmunitaria, 3315-3317
serología, 3323
serotipos, 3314
tinción, 3323, 3323f
tratamiento, 3324-3326
cirugía, 3326
quimioterapia, 3324-3326, 3325t
Blastoschizomyces capitatus, 3365
Blefaritis
marginal, 1572, 1573f
virus herpes simple, 1572, 1964
Blefaroconjuntivitis, 1538, 1572
Bleomicina
enfermedad pulmonar, radiografía torácica, 942f
linfoma no Hodgkin relacionado con el VIH, 1777
Bloqueo
auriculoventricular, enfermedad de Lyme, 3075, 3075t, 3079t
neuromuscular, aminoglucósidos, 370
BMS-806, infección por VIH, 21
Boca
difteria, 2697, 2697f
infecciones por anaerobios, 3084-3085, 3084t, 3085f
protección, 3671, 3672t
Boca de zanja (angina de Vincent), 863-864
anaerobios, 3085, 3114
tratamiento antimicrobiano, 865t
Bocavirus, 2105
humano, 201, 2105
bronquiolitis, 889t
crup, 832-833, 833f
Boceprevir, 600, 601f
Boerhaave, síndrome, 1178
Bolsa, infección, dispositivo de control del ritmo cardíaco, 1133
Bomba protónica, inhibidores, infección por *Helicobacter pylori*, 2812, 2813t
Bombesina, actividad antipirética, 780
Bordetella ansorpii, 2958
Bordetella avium, 2958
Bordetella bronchiseptica, 2958
Bordetella hinzii, 2958
Bordetella holmesii, 2958
Bordetella parapertussis, 2958
Bordetella pertussis. *Véase también* Tos ferina.
cultivo, 2961-2962
descripción, 2958
detección en el laboratorio, 238t-240t
diagnóstico molecular, 2962
estado portador, 2961
evolución, 7
factores determinantes de la virulencia, 2958
historia, 2958
prueba de fluorescencia directa con anticuerpos, 2962
pruebas serológicas, 2962
sistemas reguladores de la virulencia, 9t
toxinas, 29-30, 2958-2959
transmisión, quimioprofilaxis, 2964-2965
Bordetella trematum, 2958
Bornholm, enfermedad, 2365-2366
Borrelia
detección en el laboratorio, 238t-240t
especies patógenas, 3071
fiebre recidivante, 3068-3070. *Véase también* Fiebre, recidivante.
Borrelia afzelii, 3071, 3646

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Borrelia burgdorferi, 809, 3071, 3645-3646, 3646f. *Véase también* Lyme, enfermedad.
coinfección, 3077
difusión, 3073
genoma, 3071
meningitis, 1199, 1213, 1217, 1217f, 1219t, 1226-1227
micrógrafos electrónicos, 3072f
miocarditis, 1161
proteínas de la superficie externa, 3071, 3073
títulos de anticuerpos, 3077, 3077f
transmisión
transplacentaria, 3076
vectores, 3071-3072
Borrelia garinii, 3071, 3646
Borrelia lonestari, 3645, 3646f
Borreliosis, espiroquetósicas, 3646-3649, 3647t-3648t
Botriomicosis, 3276
Botulismo, 3097-3102. *Véase también Clostridium botulinum*.
adulto, 3097
contexto, 3097
diagnóstico, 3099-3100, 3100f
epidemiología, 3097
heridas, 3097, 3099
drogadictos por vía parenteral, 3883
lactante, 3097, 3099
manifestaciones clínicas, 3098-3099, 3099t
patogenia, 3098, 3098f
prevención, 3100-3101
transmitido por los alimentos, 1422, 1425, 3097-3098
tratamiento, 1429, 3100
Botulismo, inmunoglobulina intravenosa, 3920t, 3934
Bowen, enfermedad, 2051
BPI, actividad bactericida de los neutrófilos, 109
Brachiola, 3386. *Véase también* Microsporidios.
Bradicinina, faringitis, 822
Brainerd, diarrea, 1374
Braquiterapia, antibióticos, 3899
Brazo, micetoma, 3277f. *Véase también* Micetoma.
Brevibacillus brevis, 2736t
Brevibacillus laterosporus, 2736t
Brevibacterium, 2708
Brevibacterium casei, 2708
Brill-Zinsser, enfermedad, 2523-2524
Brivudina, 580f, 600
Brodie, absceso, 1469
Broncodilatadores
bronquiolitis, 892
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 885t
fibrosis quística, 955
Bronconeumonía, 940t-941t
Broncoscopia
drenaje del absceso pulmonar, 934
neumonía, 903, 942-943
neumonía crónica, 947
neumonía por *Pneumocystis*, 3377
tuberculosis, 3140-3141
Bronquiectasias, *Pseudomonas aeruginosa*, 2854
Bronquiolitis, 888-893
adenovirus, 889t
bocavirus, 889t
complicaciones, 891
coronavirus no causante de SRAG, 888, 889t
definición, 888
diagnóstico, 891
enterovirus, 888
epidemiología, 889
etiología, 888, 889t
fisiopatología, 889-890, 890f
manifestaciones clínicas, 890-891
metaneumovirus humano, 888, 889t
obliterante y neumonía organizada (BONO), 941f
rinovirus, 888, 889t
tratamiento, 891-892
virus de la gripe, 889t
virus parainfluenza, 888, 889t
virus sincitial respiratorio, 888, 889t, 2218
Bronquitis
aguda, 877-880
diagnóstico, 878-879
etiología microbiana, 877, 878t
manifestaciones clínicas, 878
patogenia, 877-878
tratamiento, 879
crónica
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 881-882
quinolonas, 499
exacerbación
rinovirus, 2401
Streptococcus pneumoniae, 2636
trimetoprima-sulfametoxazol, 482
Brotes, investigación, 193-197. *Véase también* Enfermedad(es), infecciosa, brotes.
Brucella, 2924-2929
características, 2924
detección en el laboratorio, 238t-240t, 2926-2927
inmunidad, 2925
patogenia, 2925
vacuna, 2927
Brucelosis, 2924-2929
complicaciones, 2925-2926
diagnóstico, 2926-2927
epidemiología, 2924-2925, 2925f
fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1409
historia, 2924
manifestaciones clínicas, 2925
meningitis, 1248
prevención, 2927
rifamicinas, 412
tratamiento, 2927
uveítis, 1568
Brudzinski, signo, meningitis bacteriana, 1212
Brugia, 667
Brugia malayi
eosinofilia pulmonar tropical, 3589
filariasis, 3587, 3587t. *Véase también* Filariasis, linfática.
Brugia timori, 3587, 3587t. *Véase también* Filariasis, linfática.
Bruton, agammaglobulinemia, 71
Bubones
enfermedad de transmisión sexual, inguinal, 1335
peste bubónica, 2948-2949
axilar, 2949, 2949f
femoral e inguinal, 1335-1336, 2949, 2949f
Budd-Chiari, síndrome, hepatitis, 1591
Budesónida, crup, 2207
Bullas, 800, 1310
hemorrágica, *Vibrio vulnificus*, 2792-2793, 2793f
Bunyaviridae, 2297-2302, 2298t
Burkholderia ambifaria, 2865
Burkholderia anthina, 2865
Burkholderia cepacia, 2865-2873
epidemiología, 2867-2868
factores de virulencia, 2865-2867
fibrosis quística, 953-954, 2868-2869, 2870f
infecciones relacionadas con dispositivos, 3695, 3698
manifestaciones clínicas, 2869, 2870f
microbiología, taxonomía e identificación, 2865
patogenia, 2865-2867, 2866f
prevención y control, 2870
tratamiento, 2870
carbapenemes, 342t
rifamicinas, 411
Burkholderia dolosa, 2865
Burkholderia mallei, 2882-2883, 2883f
Burkholderia multivorans, 2865, 2869-2870
Burkholderia pseudomallei, 2874-2882. *Véase también* Melioidosis.
cultivo, 2880
detección en el laboratorio, 238t-240t
etiología, 2874
historia, 2874
patogenia, 2875-2876
reactivación, 2878-2880
transmisión, 2875, 2875f
Burkholderia pyrrocinia, 2865
Burkholderia stabilis, 2865
Burkholderia ubonensis, 2865
Burkholderia vietnamiensis, 2865
Burkitt, linfoma, virus de Epstein-Barr, 2001, 2009t, 2009
Bursitis
olécranon, *Pseudallescheria boydii*, 3359, 3360f
séptica, 1457
Staphylococcus aureus, 2574
tratamiento, 1458t, 1457
Bursitis séptica, 1457
Staphylococcus aureus, 2574
tratamiento, 1458t, 1457
Buschke-Lowenstein, tumores, 2051
Bush-Jacoby-Medeiros, clasificación de las beta-lactamasas, 284t

C

C, polisacárido, 2627-2628
C, proteína reactiva
meningitis bacteriana, 1216
respuesta febril, 778-779
C1
activación del complemento, 77
inhibidor, 80t
deficiencia, angioedema hereditario, 91-92
purificado, 91-92
sustitución, shock endotóxico, 93
regulación, 81, 80t
C1-esterasa, sepsis grave, 997
C1q, 77t
deficiencia, 88, 168t-170t
lupus eritematoso sistémico, 86-88
C1qR, 80t, 82
C1r, 77t
activación del complemento, 77-78
deficiencia, 168t-170t
C1s, 77t
activación del complemento, 77-78
deficiencia, 168t-170t
C2, 77t
deficiencia, 88, 168t-170t
lupus eritematoso sistémico, 86
C3, 77t
activación, 78, 79f
cascada del complemento, 76-77
deficiencia, 89, 168t-170t
shock endotóxico, 93
respuesta inmunitaria adaptativa, 83-84
C3 convertasa
activación de la vía alterna, 78-80, 78f-79f
activación de la vía clásica, 77-78, 78f-79f
regulación, 81-82, 80t
C3a/C4aR, 80t
C3b, 78-80
opsonina, 61
C4, 77t
deficiencia
lupus eritematoso sistémico, 86
shock endotóxico, 93
C4a
activación del complemento, 78
deficiencia, 88, 168t-170t
C4b, 77t
deficiencia, 88, 168t-170t
C4b BP, 80t
C5, 77t
anticuerpo monoclonal, 93
deficiencia, 89-91, 168t-170t
sepsis, 93-94
C5a, sepsis grave, 997
C5aR, 80t, 82
C5b-7, complejo, 82
C6, 77t
deficiencia, 89-91, 168t-170t
C7, 77t
deficiencia, 89-91, 168t-170t
C8, 77t
deficiencia, 89-91, 168t-170t
C9, 77t, 82
deficiencia, 89-91, 168t-170t
Cabeza y cuello. *Véase también* Cuello.
infecciones, 859. *Véase también* Infecciones, orofaciales.
anaerobios, 3084-3085, 3084t, 3085f
aspectos misceláneos, 871-873
grupo *Streptococcus anginosus*, 2691
mediastinitis secundaria, 1178, 1180t
supurativas, regímenes antimicrobianos, 866t
mordeduras, 866t, 873
radioterapia, complicaciones, 873
Cadena de infección, 185
Cafeína, interacciones con las quinolonas, 495
CagA, gen, infección por *Helicobacter pylori*, 2806-2808
CagA, proteína, infección por *Helicobacter pylori*, 2806-2808
Calcio más vitamina D, osteoporosis, 1811
Cálculos
biliares. *Véase* Colecistitis.
urinarios, 966, 967f
Calentamiento global, zoonosis, 3954
Calicivirus, 2407-2413. *Véase también* Norovirus, infección.

California
características, 2298t
diagnóstico, 2300
distribución geográfica, 1254-1255, 1256f, 2297-2298
encefalitis
grupo, meningitis, 1196
virus, 1267
Encephalitis Project (CEP), 1251
epidemiología, 2297-2299
manifestaciones clínicas, 2299
prevención y tratamiento, 2300
transmisión, 2298
Calmette-Guérin, bacilo (BCG), vacuna, 3148, 3920, 3920t
exposición micobacteriana, 3135
niños infectados por VIH, 1836
prevención de la lepra, 3171
Cambio macroevolutivo, 280
cAMP, factor, bacterias corineformes, 2703
Campo oscuro, estudio, sífilis, 3045, 3046f
Campylobacter
detección en el laboratorio, 238t-240t
diarrea, 205
enteritis, 1397
infecciones, 2801
por VIH, 1870t-1880t, 1890
Campylobacter coli, 1397, 2797, 2797t, 2801
Campylobacter fetus
etiología, 2796, 2797t
manifestaciones clínicas, 2800-2801, 2800t
patogenia, 2799, 2799f
pronóstico, 2802
síndrome de tipo fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1408
Campylobacter hyointestinalis, 2797, 2797t, 2801
Campylobacter insulaenigrae, 2801
Campylobacter jejuni, 1397, 2796-2805
ácido gástrico, 1345
características bioquímicas, 2807t
diagnóstico
estudios bacteriológicos, 2801
examen fecal, 2801, 2801f
enfermedad transmitida por los alimentos, 1420t, 1421
epidemiología, 2797-2798
etiología, 2796-2797, 2797f, 2797t
inmunidad, 2799
manifestaciones clínicas, 2799-2801, 2800t
patogenia, 2798-2799, 2799f
pronóstico, 2802
resistencia a las quinolonas, 504
tratamiento, 2801-2802
Campylobacter lari, 2797t
Campylobacter sputorum, 2801
Campylobacter upsaliensis, 2797, 2797t, 2801
Canaliculitis, 1573-1574
Cáncer. *Véanse también* Tumor(es). *Véase también los tipos específicos*.
deficiencias de anticuerpos, 72
infecciones, 3791-3806. *Véase también* Neutropenia, febril.
complicaciones, 3793t, 3796f
epidemiología, 3791-3793, 3792t-3794t
estrategia clínica, 3791, 3792t
etiología, 3794-3797
fúngica, 3791, 3794t, 3796-3797
quimioprofilaxis, 3797-3799, 3798t
antibacteriana, 3797-3799, 3798t
antifúngica, 3798t, 3799
antivírica, 3798t, 3800
factores estimuladores de colonias, 3798t, 3800
inmunoglobulinas, 3798t, 3800
Pneumocystis jirovecii, 3798t, 3799-3800
toxinas, 32-33
tuberculosis, 3798t, 3800
relacionadas con acceso venoso central, 3793, 3795t
resistencia bacteriana, antibióticos, 3794-3796, 3794f-3796f
vírica, 3797
por infecciones víricas, 1928-1929
quimioprofilaxis, toxinas, 32-33
relacionados con el VIH, 1773-1787. *Véanse también* Neoplasia, anogenital. *Véase también* Kaposi, sarcoma; Linfoma.
mujeres, 1807
tuberculosis, 3141
Candida, 3222-3238. *Véase también* Candidiasis.
absceso cerebral, 1274, 1274t, 1283
aneurismas micóticos, 1106
artritis, 1455, 3230
balanitis, 1485, 3226
cistitis, 3230
conjuntivitis, 1538-1539, 1539f
costocondritis, 3230
ecología, 3222
endocarditis, 1073, 1088, 3229, 3233
endoftalmitis, 1557-1558, 1557f, 1567, 3231, 3232f
esofagitis, 1360-1361, 1361f, 3224-3225, 3225f
tratamiento, 1362-1364, 1362t, 3234
factores de virulencia, 3224
foliculitis, 1299, 3226, 3227f
formas, 3222
gastrointestinal, 3224
granulomas, 3228, 3228f
infección del tracto urinario, 3724-3725, 3731-3732
lesiones genitales, 1485
meningitis, 1247, 3228-3229
miocarditis, 3229
miositis, 3230
neumonía, 3229
osteomielitis, 3230, 3230f
peritonitis, 1021-1022
perspectiva histórica, 3222
queratitis, 1551
tromboflebitis supurativa, 1102
vaginitis. *Véase* Vaginitis/vulvovaginitis, *Candida*.
vía de entrada, 3223-3224
Candida albicans, 3222
Candida dubliniensis, 3222
Candida glabrata, 1503, 3222
Candida guilliermondii, 3222
Candida krusei, 3222
Candida lusitaniae, 3222
Candida parapsilosis, 3222, 3731-3732
infecciones relacionadas con dispositivos, 3695
Candida pseudotropicalis, 3222
Candida tropicalis, 1503, 3222
Candidatos, ejército, infección por VIH, 1642
Candidemia, 3231-3232
tratamiento
pacientes neutropénicos, 3233
pacientes no neutropénicos, 3233
Candidiasis
anidulafungina, 562
aspectos misceláneos, 3232, 3236
bazo, 3230, 3231f
cardíaca, 3229, 3233
cutánea, 3225-3228
área perianal, 3227, 3228f
dedos de las manos y los pies, 3225, 3227f
diseminada, 809-810, 1311-1312, 3226-3227, 3227f
generalizada, 3225, 3226f
región intertriginosa, 3227
uñas, 3227, 3227f
zona del pañal, 3227, 3227f
diseminada, 3231-3232
lesiones cutáneas, 809-810, 1311-1312, 3226-3227, 3227f
vulvovaginal, infección por VIH, 1807-1806
epidemiología, 3222
esofágica
indicador de SIDA, 1647
infección por VIH, 1743
factores predisponentes, 3223
gastrointestinal, 1401
no esofágica, 3225
hepatoesplénica, 3230, 3231f, 3234
hígado, 3230, 3231f
infección por VIH, 1868t-1881t, 1887
oral, 1720-1721, 1721f
profilaxis, 1868t-1869t, 1881t
tratamiento, 1870t-1880t
vulvovaginal, 1807-1806
manifestaciones clínicas, 3224-3232
mucocutánea
crónica, 3227-3228, 3228f, 3236
tratamiento, 3234-3236
mucosas, 3224-3225, 3224f-3226f
ocular, 3231, 3232f, 3236
oral (candidiasis bucal), 3224, 3224f
infección por VIH, 1720-1721, 1721f
tratamiento, 3234
pacientes oncológicos, 3794t, 3796-3797
patología y patogenia, 3223-3224
perianal, 3227, 3228f
peritoneo, 3230, 3234
profilaxis orofaríngea, posaconazol, 561
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3828
sistema nervioso central, 1247, 3228-3229, 3233
tras trasplante, 3814
tratamiento, 3232-3236
caspofungina, 561-562
equinocandinas, 3233
flucitosina, 3233
fluconazol, 559
micafungina, 562-563
observaciones generales, 3232
polienos, 3232
sistémico, 3232-3233
triazoles, 3232-3233
vasculatura, 3231
vesícula biliar, 3230, 3234
vías respiratorias, 3229
vías urinarias, 3229-3230, 3234, 3731-3732
vulvovaginal. *Véase* Vaginitis/vulvovaginitis, *Candida*.
Candiduria, 3230
erradicación, 3234
poscateterismo, 3234
Caninos, espacios, infecciones, 867. *Véase también* Infecciones, odontogénicas.
Cánulas intravenosas, infecciones, 3695. *Véase también* Catéter(es), infecciones relacionadas.
Capilariasis, 634t-637t, 667, 3616t, 3619
Capillaria philippinensis, 3619
dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1414
Capnocytophaga, 2994-2997
diagnóstico e identificación de laboratorio, 2995-2996, 2996f
epidemiología, 2995
infecciones
asociadas a animales, 2995, 2995t
humanas asociadas a la cavidad oral, 2994-2995, 2995t
patogenia, 2994-2995
prevención, 2996
taxonomía, 2994
tratamiento, 2996
Capnocytophaga canimorsus, 2994-2995, 3021-3022
erupción cutánea, 809
infección mortal, 3909
Capnocytophaga cynodegmi, 2994-2995
Capnocytophaga gingivalis, 2994
Capnocytophaga granulosa, 2994
Capnocytophaga ochracea, 2994
blefaroconjuntivitis, 1572
Capnocytophaga sputigena, 2994
Capreomicina
dosificación, 740t-741t
formulaciones, 714t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
tuberculosis, 542
Cápside, aglutinantes, infecciones por rinovirus, 2404-2405
Cápsulas, enterobacteriáceas, 2818, 2822
Cara
dermatofitosis, 3345, 3345f
infecciones. *Véase* Infecciones, orofaciales.
Carbapenemasas, 285
Carbapenemes. *Véase también* Antibióticos beta-lactámicos.
actividad antibacteriana, 341-342, 342t
estructura, 348f
farmacología, 342
infecciones por bacilos anaerobios gramnegativos, 3116
mecanismo de acción, 341
química, 341, 342f
reacciones adversas, 343
reactividad cruzada, 352
resistencia, 341
uso clínico, 343
Carbenicilina, 318, 319f
dosificación, 716t-719t
formulaciones, 712t
Carbenicilina indanilo sódica
dosificación, 716t-719t
formulaciones, 712t

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Carbohidrato, grupo, valvulitis reumática, 2616
Carboxipenicilinas, 311, 318, 319f
Carboxipeptidasa N, 77t, 80t
Carbunco, 2722-2733. *Véase también Bacillus anthracis.*
  cutáneo
    lesión chancriforme, 1300-1301, 1301f, 1301t
    manifestaciones clínicas, 2724-2725, 2725f
    tratamiento, 2728-2729
  derrame pleural, 2730
  diagnóstico, 2724-2728, 2727t
  edema cerebral, 2730
  epidemiología, 2723-2724, 2724f
  gastrointestinal
    manifestaciones clínicas, 2727
    tratamiento, 2729t, 2729-2730
  inhalación (pulmonar)
    manifestaciones clínicas, 2725-2727
    tratamiento, 2729t, 2729-2730
  inmunoterapia, 2730
  intestinal, 1406t-1407t, 1409, 2727
  manifestaciones clínicas, 2724-2728
  meningitis, 2727-2730
  obtención y transporte de muestras de laboratorio, 2727t
  orofaríngeo, 2727
  quinolonas, 501
  tratamiento, 2728-2732, 2729t-2730t
  vacunas, 2730-2732, 3919-3920, 3920t
Carcinoma nasofaríngeo, infección por el virus de Epstein-Barr, 2009t, 2009-2010, 2011f, 2013, 2014f-2015f, 2016
Cardiobacterium, 3017t-3018t, 3020
Cardiobacterium hominis, endocarditis, 3020
  válvula protésica, 1126t, 1128
Cardiobacterium valvarum, endocarditis, válvula protésica, 1126t, 1128
Cardiopatía
  congénita
    dispositivos de cierre, complicaciones infecciosas, 1146
    infección por el virus sincitial respiratorio, 2223
  endocarditis, 1075-1077
  reumática, crónica, 2618, 2618f
Cardioversor-desfibrilador, implantable, infección, 1132-1136, 1133f, 1133t, 1135f. *Véanse también* Dispositivo de control del ritmo cardíaco, infecciones.
Carditis. *Véanse también* Endocarditis. *Véase también* Miocarditis; Pericarditis.
  síndrome de Kawasaki, 3660
  fiebre reumática, 2617-2618
Cardo lechoso, hepatitis crónica, 678, 678f
Caribe, infección por VIH, 1626-1627, 1627f
Caries. *Véase* Caries dental.
Caries dental
  mecanismos preventivos, 861
  prevención, 865t
  Streptococcus mutans, 859-861, 860t
  Streptococcus sobrinus, 860-861
  tratamiento, 874
Carne vacuna, tenias, 3605t, 3606f, 3607
Casos y controles, estudios, 183-184
Caspofungina, 561-562
  aspergilosis, 3250t, 3250
  Coccidioides, 3338
  dosificación, 742t-743t
  esofagitis por *Candida*, 1362t, 1363-1364
  estructura, 552f-553f, 561
  formulaciones, 714t
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
  neutropenia febril, 3803t
Cassette cromosómico estafilocócico *mec*, isla de resistencia, 2558
Castleman, enfermedad, multicéntrica, herpesvirus humano, 8, 2031-2032, 2032f
Cataratas, cirugía, avances, 1555
Catarro. *Véase* Catarro común.
Catarro común, 817-821. *Véase también* Tracto respiratorio, infecciones.
  complicaciones, 819, 2401-2402
  congestión nasal, 818-819
  diagnóstico, 2403
    diferencial, 818-819
  duración, 2401
  epidemiología, 817-818
  equinácea, 674t, 677-678, 820
  estornudos, 819
  etiología, 817, 818t
  faringitis, 818-820
  hallazgos analíticos, 819
  incidencia, 817
  incidencia estacional, 817, 2399
  inmunidad, 818
  manifestaciones clínicas, 818, 2401, 2402f
  patogenia, 818, 2400
  prevención, 820
  protección, 2400-2401
  rinorrea, 818-819
  rinovirus, 2397-2406. *Véase también* Rinovirus, infección.
  tos, 818, 820
  transmisión, 817-818, 2399
  tratamiento, 819-820, 819t, 2403-2405
  vitamina C, 153
  zinc, 153, 674t, 677, 820
CATCH, 22, 168t-170t
Catéter(es)
  arteria pulmonar, infecciones, 3704
  bacteriemia, 3787
  bacteriuria. *Véase* Bacteriuria, asociada a catéter.
  cambios rutinarios, 3730
  central con inserción periférica (CCIP)
    acceso a plazos intermedio y largo, 3703
    tratamiento antimicrobiano parenteral extrahospitalario, 707
  complicaciones crónica, infecciosas asociadas, 3702, 3703t
  conexiones y luz, contaminación, 3696
  extracción o sustitución, profilaxis antimicrobiana, 3730
  impregnados con antibióticos, derivaciones de líquido cefalorraquídeo, 1243
  infecciones relacionadas, 3695-3713
    acceso venoso central
      pacientes oncológicos, 3793, 3795t
      problemas a corto plazo, 3696, 3702t
      problemas crónica, 3696, 3703t
    Candida, 3230
    canulación intravenosa periférica, 3695
    catéteres intraarteriales, transductores y cúpulas de transducción, 3704-3705, 3705t
    cateterismo arterial pulmonar, 3704
    contaminación de las conexiones y la luz, 3696
    contaminación del líquido de infusión, 3695
    contaminación del sitio de introducción, 3696
    epidemiología, 3696-3698
    factores de riesgo, 3696-3698
    huéspedes inmunocomprometidos, 3787-3788
    micobacterias no tuberculosas, 3192
    nutrición parenteral total, 3696, 3702t
    Ochrobactrum anthropi, 3025
    pacientes oncológicos, 3791-3806. *Véase también* Cáncer, infecciones.
      quimioprofilaxis, 3797-3799, 3798t
    patogenia, 3695-3696, 3696f
    prevención, 3705-3708
      antes de la introducción del catéter, 3705
      antibacterianos tópicos, 525
      catéteres antimicrobianos, 3707-3708
      introducción del catéter, 3705-3706
      otros aspectos, 3708
      profilaxis antimicrobiana, 3707
      profilaxis mediante sellado con antimicrobianos, 3707
      rifamicina, 410
      tras la introducción del catéter, 3706-3707
    Staphylococcus aureus, 2567-2568
    vías urinarias, 3723-3735. *Véase también* Tracto urinario, infección, asociada a catéter.
  introducción y mantenimiento, técnicas, 3728
  líquido de infusión, contaminación, 3695
  normas para la obtención de muestras y para el transporte, 233t-234t
  permanentes, alternativas, 3727-3728
  recubiertos por antimicrobianos, 3707-3708, 3729
  sitio de introducción, contaminación, 3696
  tubos para la infusión, contaminación, 3696
  urinarios, ancianos, 3856
  venoso central, infecciones
    pacientes oncológicos, 3793, 3795t
    problemas a corto plazo, 3696, 3702t
    problemas crónica, 3696, 3703t
Cateterismo
  cardíaco, sepsis, 1141-1142, 1142t
  condón, 3727-3728
  innecesario, reducción, 3727
  intermitente, 3728
  recogida de orina, 971
  suprapúbico, 3728
Cavidad oral. *Véase también* Boca.
  antisépticos, prevención de la neumonía asociada a respirador, 3721
  candidiasis (candidiasis bucal), 3224, 3224f
    infección por VIH, 1720, 1721f
    tratamiento, 3234
  flora, 859, 860t
  higiene, 874
  infecciones. *Véase también* Infecciones, orofaciales.
    huéspedes inmunocomprometidos, 3785, 3787
    papilomavirus, 2052, 2055
    por VIH, 1720-1721
  mucosa
    infecciones, 870-871
    inmunidad, 861-862, 861f
  úlceras
    aftosas, 870
    citomegalovirus en la infección por VIH, 1721
    virus herpes simple en la infección por VIH, 1721
  verrugas, 2052, 2055
Cavitación, pulmonar, 939, 940t-941t
CCL3, gen, susceptibilidad al VIH, 50-51
CCR2, gen, susceptibilidad al VIH, 50-51, 50t
CCR5
  antagonista, maraviroc, 1853-1854
  ausencia de progresión del VIH, 1698
  defecto, 42-43
  receptor del VIH, 1693, 1694f
  replicación del VIH, 18, 18f, 2333-2334
  susceptibilidad al VIH, 50-51, 50t, 53-54
CD1, 136-137
  antígenos presentados, 137
  defensas del huésped, 140
  estructura, 136-137, 136f
  isoformas, 137
  procesamiento y carga de los antígenos, 137, 137f
CD2, susceptibilidad a enfermedades, 51
CD4
  agotamiento, 1701-1702
  apoptosis, 1701-1702
  aspectos generales, 128-130
  cáncer anal, 1782
  criptococosis, 3286
  criptosporidiosis, 3548-3549
  enfermedad de Whipple, 1441
  enfermedad diseminada por el complejo *Mycobacterium avium*, 3174
  infección
    por el virus de la hepatitis B, 1598, 2077-2078
    por el virus de la hepatitis C, 2174
    por el virus herpes simple, 1957-1958
    por VIH, 1697-1698, 1701-1702, 1807-1806
      embarazo, 1796, 1794-1806
  linfoma no Hodgkin, 1777-1778
  microsporidiosis, 3390
  presentación de antígenos, 133
  producción reducida, 1702
  recambio linfocitario, 1702
  receptor del VIH, 1693, 1694f
  recuento
    estadificación del VIH, 1712, 1712t
    infecciones oportunistas, 1715, 1716f
    neumonía, 898
      por *Pneumocystis jirovecii*, 1733
    niños infectados por VIH, 1822t-1826t, 1826
    pronóstico del VIH, 1714-1715, 1715f, 1714t
    tratamiento antirretroviral, 1855, 1857
  redistribución, 1702
  reposo, reservorio del VIH, 1699
  respuesta de la tuberculosis, 3133
  respuestas in vivo frente a la infección, 129-130
  selección tímica, 141-142
  soluble, infección por VIH, 21
  subgrupos, 167-171
  toxoplasmosis, 3497
  tularemia, 2934
CD4, linfopenia idiopática, 176-177, 1646
CD4, unión a los receptores, 1852-1853
  replicación del VIH, 18, 18f, 2334

CD8
aspectos generales, 130
criptococosis, 3286
enfermedad de Whipple, 1441
infección
por el virus de la hepatitis B, 1598, 2078
por el virus de la hepatitis C, 2174
por el virus herpes simple, 1956-1958
por VIH, 1702-1703
actividad antivírica no citolítica, 1697
citotóxico, 1696-1697, 1696t
vírica, 139
microsporidiosis, 3390
presentación de antígenos, 132-133
selección tímica, 141-142
toxoplasmosis, 3497
tularemia, 2934
CD18, deficiencia, reducción de la adhesión leucocitaria, 172
CD19, 68CD21, 67
CD28, 70
CD28, receptor, activación, 68
CD36, malaria por *Plasmodium falciparum*, 3434-3435
CD40, 132
CD40L, 132
CD59, 80t, 82
deficiencia, 92-93
CD81, 67
Cefaclor
dosificación, 720t-723t
estructura, 324f
formulaciones, 712t
usos, 334
Cefadroxilo
celulitis, 1304-1305
dosificación, 720t-723t
estructura, 324f
formulaciones, 712t
usos, 333-334
Cefalea
absceso cerebral, 1277, 1277t
tras punción lumbar, 1190
Cefalexina
dosificación, 720t-723t
estructura, 324f
formulaciones, 712t
impétigo ampollar, 1298
linfadenitis piógena, 1339
linfangitis, 1340-1341
usos, 333-334
Cefalosporinas, 323-339
absceso cerebral, 1281t-1282t, 1282
actividad frente a SARM
dosificación, 334t
química, 324, 325f
usos, 336
cadena lateral MTT, reacciones adversas, 331-332
clasificación, 324-325, 326t
colitis seudomembranosa, 1384
cuarta generación
dosificación, 334t
química, 323, 325f
usos, 335-336
disentería bacilar, 2911-2912, 2912t
distribución, 330-331, 330t
dosificación, 333, 334t, 720t-723t
nefropatía, 331, 332t
embarazo, 333
espectro de actividad, 326, 327t-328t
estructura, 348f
farmacología, 329-331, 330t, 720t-723t
formulaciones, 712t
infección
meningocócica, 2750, 2751t
por *Enterococcus*, 2657
interacciones medicamentosas, 750t-770t
mecanismo de acción, 325-326
peritonitis, 1027t, 1028, 1034t
pielonefritis aguda, 975
primera generación
dosificación, 334t
química, 323, 324f
usos, 333-334
química, 323-324, 324f
reacciones adversas, 331-333, 333t
reactividad cruzada, 331, 351-352
resistencia
mecanismos, 326-329
Streptococcus pneumoniae, 2639
segunda generación
dosificación, 334t
química, 323, 324f
usos, 334
sensibilidad de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, 3017-3018
tercera generación
dosificación, 334t
química, 323, 325f
usos, 334-335
usos, 333-336
Cefalosporinasa, AmpC, 329
Cefalotina
dosificación, 720t-723t
endocarditis, 1091-1092
estructura, 324f
formulaciones, 712t
usos, 333-334
Cefamandol
dosificación, 720t-723t
formulaciones, 712t
Cefapirina
dosificación, 720t-723t
formulaciones, 712t
Cefazolina
celulitis, 1304-1305
dosificación, 720t-723t
endocarditis, 1092, 1097
endocarditis por *Staphylococcus aureus*, 2574t
estructura, 324f
formulaciones, 712t
osteomielitis, 1463t
peritonitis, 1034t
profiláctica
mediastinitis postoperatoria, 1183
procedimientos quirúrgicos, 3897t
usos, 333-334
Cefdinir
dosificación, 720t-723t
estructura, 325f
formulaciones, 712t
sinusitis, 849-850, 850t
usos, 334-335
Cefditoreno
dosificación, 720t-723t
estructura, 325f
interacciones medicamentosas, 750t-770t
usos, 334-335
Cefditoreno pivoxilo, 712t
Cefepima
absceso cerebral, 1282t
bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, 2852-2853
bursitis séptica, 1458t
dosificación, 720t-723t
estructura, 325f
formulaciones, 712t
meningitis, 1220t
neutropenia febril, 3803t
osteomielitis, 1463t
peritonitis, 1034t
pielonefritis aguda, 975
usos, 335-336
Cefeptina, neumonía nosocomial, 3715t
Cefixima
artritis gonocócica, 1453
dosificación, 720t-723t
estructura, 325f
fiebre tifoidea, 2901-2902, 2902t
formulaciones, 712t
infección por *Neisseria gonorrhoeae*, 2769, 2770t, 2771
neutropenia febril, 3803t
sinusitis, 850t
uretritis, 1494, 1494t
usos, 334-335
Cefmetazol
dosificación, 720t-723t
formulaciones, 712t
Cefonicida
dosificación, 720t-723t
formulaciones, 712t
Cefoperazona
dosificación, 720t-723t
formulaciones, 712t
Cefoperazona-sulbactam
Cefotaxima
absceso cerebral, 1281t-1282t, 1282
dosificación, 720t-723t
epiglotitis, 857
estructura, 325f
fiebre tifoidea, 2901-2902, 2902t
formulaciones, 712t
Haemophilus influenzae tipo b, 2919
meningitis, 1220t
peritonitis, 1034t
usos, 334-335
Cefotetán
dosificación, 720t-723t
estructura, 324f
formulaciones, 712t
infección por *Neisseria gonorrhoeae*, 2771t
peritonitis, 1027t, 1028
usos, 334
Cefoxitina
dosificación, 720t-723t
enfermedad pulmonar por *Mycobacterium abscessus*, 3189t, 3190
estructura, 324f
formulaciones, 712t
peritonitis, 1027t, 1028
profiláctica, procedimientos quirúrgicos, 3897t
usos, 334
Cefpiroma
estructura, 325f
usos, 335-336
Cefpodoxima
dosificación, 720t-723t
estructura, 325f
formulaciones, 712t
infección por *Neisseria gonorrhoeae*, 2769
sinusitis, 849-850, 850t
usos, 334-335
Cefprozilo
dosificación, 720t-723t
estructura, 324f
formulaciones, 712t
sinusitis, 850t
usos, 334
Cefradina
dosificación, 720t-723t
formulaciones, 712t
Cefsulodina
dosificación, 720t-723t
formulaciones, 712t
Ceftarolina
estructura, 325f
usos, 336
Ceftazidima
absceso cerebral, 1281t-1282t, 1282
bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, 2852-2853
bursitis séptica, 1458t
dosificación, 720t-723t
endoftalmitis, 1559
estructura, 325f
formulaciones, 712t
melioidosis, 2881, 2881t
meningitis, 1220t
meningitis por *Pseudomonas aeruginosa*, 2855
neutropenia febril, 3803t
osteomielitis, 1463t
peritonitis, 1034t
pielonefritis aguda, 975
sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* a partir de heridas por quemadura, 2858
usos, 334-335
Ceftibuteno
dosificación, 720t-723t
estructura, 325f
formulaciones, 712t
usos, 334-335
Ceftizoxima
dosificación, 720t-723t
formulaciones, 712t
peritonitis, 1028
Ceftobiprol
dosificación, 720t-723t
estructura, 325f
formulaciones, 712t
usos, 336

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ceftriaxona
absceso cerebral, 1281t-1282t, 1282
administración parenteral extrahospitalaria, 706
artritis gonocócica, 1453
bursitis séptica, 1458t
chancroide, 2921
dosificación, 720t-723t
endocarditis, 1092-1093
endocarditis estreptocócica, 2676-2677, 2677t
endocarditis HACEK, 1126t
endocarditis no HACEK, 1126t
endocarditis por *Enterococcus*, 1125t
endocarditis por *Streptococcus*, 1124t
enfermedad de Lyme, 3079t
enfermedad de Whipple, 1444-1445, 1445t
epiglotitis, 857
estado de portador nasal de *Neisseria meningitidis*, 2752-2753
estructura, 325f
fiebre tifoidea, 2901-2902, 2902t
formulaciones, 712t
infección
meningocócica, 2751t
por *Haemophilus influenzae* tipo b, 2919
por *Neisseria gonorrhoeae*, 2769, 2770t-2771t, 2771
leptospirosis, 3065t
linfangitis, 1340-1341
meningitis, 1220t
estreptocócica, 2642
neumonía
neumocócica, 2642
nosocomial, 3715t
neurosífilis, infección por VIH, 1753
neutropenia febril, 3803t
osteomielitis, 1463t
por *Staphylococcus aureus*, 2574
sífilis, 3048t, 3050-3052
uretritis, 1494, 1494t
usos, 334-335
Cefuroxima
dosificación, 720t-723t
enfermedad de Lyme, 3079t
estructura, 324f
formulaciones, 712t
infecciones pancreáticas, 1055
profiláctica, procedimientos quirúrgicos, 3897t
usos, 334
Ceguera. *Véase también* Visión, pérdida.
lepra, 3168
ríos. *Véase* Oncocercosis.
Células
citolíticas naturales, 132
infección
por el virus de la hepatitis B, 2077
por el virus de la hepatitis C, 2174
por *Entamoeba histolytica*, 3410
por VIH, 1703-1705
toxoplasmosis, 3497
dendríticas
defensa antimicrobiana, 139
ganglios linfáticos, 142
infección, 139
por VIH, 1705
epiteliales
intestinales, infección por *Entamoeba histolytica*, 3410
resistencia frente a *Pseudomonas aeruginosa*, 2842, 2843f
eritroides, susceptibilidad a parvovirus B19, 2101
escamosas, papiloma, oral, 2052, 2055
granulares, neuronopatía, virus JC, 2064
mononucleares, defectos de los fagocitos y los linfocitos, 175-177, 175f
progenitoras hematopoyéticas, trasplante, 3818-3835. *Véase también* Médula ósea, trasplante.
adenovirus, 2041
autólogo, comparación con alogénico, 3818
cistitis hemorrágica, 3819
citomegalovirus, 1992-1993
aparición tardía, 1993
compatibilidad HLA, 3819
diarrea tras, 3820
enfermedad injerto contra huésped, 3818-3819, 3823
enfermedad venooclusiva, 3819
erupción cutánea, 3820
factor estimulador de colonias de granulocitos, 616
hepatitis, 3819-3820
infecciones, 3821-3823, 3821t, 3822f
bacterianas, 3824-3825
evolución natural, 3824-3830
fúngicas, 3828-3830
medidas de control de la infección, 3824
parasitarias, 3830
períodos de riesgo, 3821-3823, 3821t, 3822f
prevención, 3819
secuencia de acontecimientos, 3781, 3782t
víricas, 3825-3828
inmunización tras, 3830-3831, 3830t
inmunoglobulinas, 3831
mieloablativo, 3821-3823, 3821t, 3822f
no mieloablativo, 3819, 3823-3824
osteomielitis, 3821
profilaxis con micafungina, 563
quimioterapia, 3818
radioterapia, corporal total, 3818-3819
reconstitución del sistema inmunitario, 3830-3831, 3830t
síndromes neumónicos, 3820
tasa de mortalidad, 3800
técnicas, 3818-3819
toxoplasmosis, 3502
Celulitis, 1302-1305. *Véase también* Tejidos blandos, infecciones.
Acinetobacter, 2887
Aeromonas hydrophila, 1303
anaerobios
clostridios, 1312-1315, 1314t
microorganismos distintos de los clostridios, 1311, 1314t
Cryptococcus neoformans, 1303-1304, 3289, 3290f
diagnóstico diferencial, 1304, 1304t
drogadictos por vía parenteral, 3874
en brazalete, 1518
en manguito, 1518
Erysipelothrix rhusiopathiae, 1303, 2740, 2740f
gangrenosa, 1305-1307, 1306f, 1310
diagnóstico diferencial, 1307, 1308t
huéspedes inmunocomprometidos, 1306-1307
Haemophilus influenzae, 1303
Haemophilus influenzae tipo b, 2918
necrosante sinérgica, 1314t, 1317, 1326
orbitaria. *Véase* Órbita, absceso/celulitis.
Pasteurella multocida, 1303
perianal, *Streptococcus pyogenes*, 2610
preseptal, 1574-1577, 1574f-1576f
quinolonas, 501
recurrente (seudoerisipela), 1302-1303
Staphylococcus aureus, 2567, 2569f
Streptococcus pyogenes (grupo A), 1302, 2606
perianal, 2610
variantes anatómicas, 1303t
Vibrio alginolyticus, 1303-1304
Vibrio parahaemolyticus, 1303-1304
Vibrio vulnificus, 1303
Cemento
impregnado con antibióticos, 3899
óseo, impregnado con aminoglucósidos, 378
Centros
brotes de infección por VHA, 2383-2384
diseminación de la tuberculosis, 3132
Centros asistenciales de día. *Véase* Niños, centros asistenciales.
Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), 3030
estrategia para la prevención de la transmisión del VIH, 1792
grupo EF-4, 3017t-3018t, 3022
grupo NO-1, 3030
grupo O-1, O-2, O-3, 3030
grupo WO-1, 3030
grupo WO-2, 3030
recomendaciones para la profilaxis de la listeriosis, 1432, 1431t
Cenurosis, 3613
Cercaria, dermatitis, 3620
Cerdos
tenias, 3605t, 3606f, 3607
Toxoplasma gondii, 3495
Cerebro
absceso, 1273-1286
Actinomyces, 3211
anaerobios, 3086, 3086f
Aspergillus, 1274, 1274t, 1277, 1279-1280, 3246-3247, 3247f
bacteriano
etiología, 1273-1274, 1274t
tratamiento, 1281-1283, 1281t-1282t
Bacteriodes, 1273, 1274t
Blastomyces dermatitidis, 1274
Candida, 1274, 1274t, 1283
Cryptococcus neoformans, 1274, 1274t
diagnóstico, 1278-1280, 1279f-1279f
drogadictos por vía parenteral, 3882-3883
enfermedades predisponentes, 1274t, 1280t
Enterobacteria, 1273, 1274t
epidemiología, 1273-1275
etiología, 1273-1275, 1274t
evolución natural, 1276
feohifomicosis, 3361-3362, 3362f
fúngico, 1274, 1274t, 1283
Haemophilus influenzae, 1273-1274, 1274t
helmíntico, 1274-1275
iniciación de la infección, 1275-1276
Listeria monocytogenes, 1273-1274, 2717
manifestaciones clínicas, 1190, 1277-1278, 1277t
mecanismos de defensas del huésped, 1276-1277
microbiología, 1274t
mortalidad, 1273
Mycobacterium tuberculosis, 1274
Nocardia, 1274, 1274t, 3198, 3199f
patogenia, 1275
Prevotella, 1273, 1274t
Proteus, 1273
protozoario, 1274-1275
Pseudallescheria boydii, 1274, 3359
Pseudomonas aeruginosa, 1275-1276
resonancia magnética, 1278-1279, 1279f
Salmonella, 1274
Scedosporium, 1274, 1274t
secuelas neurológicas, 1273
signos y síntomas, 1245
Staphylococcus, 1273, 1274t, 1275-1277
Streptococcus, 1273-1276, 1274t
tomografía computarizada, 1278-1279, 1279f
tomografía por emisión de fotón único, 1280
Toxoplasma gondii, 1274-1275, 1274t
tratamiento, 1281-1283
antimicrobiano, 1281-1283, 1281t
dosificaciones recomendadas, 1282t
estrategia inicial, 1280-1281, 1280t-1281t
quirúrgico, 1283
traumatismo craneoencefálico, 1275
biopsia
demencia del SIDA, 1754-1755
encefalitis por citomegalovirus, 1761
encefalitis por *Toxoplasma*, 1757
lesiones ocupantes de espacio en el sistema nervioso central, 1761
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 1760, 2064
linfoma del sistema nervioso central, 1758
toxoplasmosis, 3511
criptococomas, 3288-3289, 3289f
herniación, tras punción lumbar, 1190
malaria, 3434f, 3435, 3444
mucormicosis, 1274
drogadictos por vía parenteral, 3882-3883
Cervicitis, 1508-1510, 1509f, 1509t
Chlamydia trachomatis, 2460
gonocócica, 2764-2768, 2766f
mucopurulenta, mujeres con infección por VIH, 1806
virus herpes simple, 1961, 1962f
Cesárea
endomiometritis, 1514-1516, 1515f
profilaxis antibiótica, 3898
programada, prevención de la transmisión del VIH, 1793
Cestodos. *Véase* Tenias.
Cetromicina
dosificación, 730t-733t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
CFRT, gen, 951
CFRT, proteína, 951-952
CH_{50}, prueba, deficiencia del complemento, 94
Chagas, enfermedad, 3478-3486. *Véase también* Tripanosomiasis, americana.

Chagoma, 3478, 3479f
Chalazión, 1572
Chancro
  sífilis, 1480, 1480f, 1483-1484, 3039-3040, 3040f
  tripanosomiasis africana, 3487
Chancroide, 1480, 1481f, 1484, 2920-2921
  adenopatía inguinal, 1335
Chandipura, virus, 2254
Changuinola, virus, 2110
Chapare, arenavirus, 2304t. *Véase también* Fiebre, hemorrágica(s), sudamericanas.
Chaperones, 9
Chédiak-Higashi, síndrome, 168t-170t, 172
  infección por *Staphylococcus aureus*, 2563
Chikungunya
  fiebre, 206, 1454
    viajeros, 3972
  virus, 2126-2135, 2127t. *Véase también* Alfavirus.
    aislamiento, 206
    encefalitis, 1260t-1261t
    erupción cutánea, 810
    uveítis, 1568
China, niños infectados por VIH, 1819
Chlamydia
  aspectos comparativos, 2446-2449, 2447t
  ciclo vital, 2446, 2447f, 2450-2451, 2451f
  conjuntivitis, 1535-1536
  cuerpos elementales, 2446, 2450
  cuerpos reticulados, 2446, 2447f, 2450-2451
  evolución natural, 2448
  genoma, 2447
  inclusiones, 2446-2447, 2447f
  infección genital, quinolonas, 497
Chlamydia pneumoniae. *Véase Chlamydophila pneumoniae*.
Chlamydia psittaci. *Véase Chlamydophila psittaci*.
Chlamydia trachomatis, 2450-2469
  aislamiento, 2454
  amplificación de los ácidos nucleicos, 2455
  artritis reactiva por transmisión sexual, 1494-1495, 2460
  biovariantes, 2446
  características, 2446-2449, 2447f, 2447t
  cervicitis, 2460
  ciclo vital, 2446, 2447f, 2450-2451, 2451f
  coinfección por *Neisseria gonorrhoeae*, 2770
  composición antigénica, 2452
  conjuntivitis, 1535
    inclusión
      adultos, 2457-2458, 2460t
      recién nacidos, 2463-2464
    recién nacidos, 1537-1538
  detección, 2465, 2465t
  detección antigénica, 2454-2455
  diagnóstico de laboratorio, 238t-240t, 241, 2454-2456, 2455t
  embarazo, 2461-2463
  embarazo ectópico, 2461
  endometritis, 2461
  enfermedad inflamatoria pélvica, 2461-2463
  epidemiología, 2450, 2451f
  epididimitis, 1527, 2458-2459, 2460t
  genoma, 2452
  hibridación de ácidos nucleicos, 2454-2455
  inclusiones, 2446-2447, 2447f
  infecciones
    del tracto genitourinario, 2458, 2460t
      femenino, 2460, 2463
      tratamiento, 2463
    perinatales, 2463-2464
  infertilidad, 2461
  inmunidad, 2453-2454
  linfogranuloma venéreo, 1480-1481, 1483-1484, 2456-2457
    tratamiento, 2457
  manifestaciones clínicas, 2456-2464, 2458f, 2460t
  neumonía, 2463
    lactantes, 2464, 2464f
  otitis media, 839
  patogenia, 2452-2453
  persistencia, 2451
  prevención, 2464-2465, 2465t
  proctitis y proctocolitis, 2459-2460, 2460t
  prostatitis, 2458-2459, 2460t
  pruebas serológicas, 2455-2456
  queratitis, 1546-1547
  reinfección, 2453
  rifamicinas, 411
  salpingitis, 2461
  serovariantes, 2452
  tracoma ocular, 2453, 2456, 2456t
  uretra femenina, 1493
  uretritis, 2458, 2460t, 2460-2461
  uretritis no gonocócica, 1491-1492. *Véase también* Uretritis, no gonocócica.
  vacuna, 2453-2454
Chlamydophila pecorum, 2446-2449, 2447t
Chlamydophila pneumoniae, 2473-2481
  asma, 2477-2478, 2478t
  aterosclerosis, 2478-2479
  características, 2446-2449, 2447t
  ciclo vital, 2473, 2474f
  coinfección
    por *Mycoplasma pneumoniae*, 2476
    por *Streptococcus pneumoniae*, 2476
  conjuntivitis, 1535
  crónica, 2473-2474
  enfermedad
    crónica, 2477-2480
    pulmonar obstructiva crónica, 883
  epidemiología, 2476, 2476t
  esclerosis múltiple, 2479-2480
  faringitis, 824
  historia, 2473
  manifestaciones clínicas, 2476
  microbiología, 2473-2474
  prevalencia, 2446
  pruebas de laboratorio, 238t-240t, 2474-2475
    detección antigénica, 2474-2475
    cultivo celular, 2474, 2475f
    pruebas serológicas, 2475
    técnicas de amplificación de los ácidos nucleicos, 2475
  respiratoria, 2476-2480
  tratamiento, 2476-2480, 2477t
Chlamydophila psittaci, 238t-240t, 2470-2472
  características, 2446-2449, 2447t
  endocarditis, 1089, 1098
Chromobacterium, 3017t-3018t, 3020-3021
Chromobacterium violaceum, 3017t, 3021, 3021f
Chryseobacterium, 3017t-3018t, 3023-3024
Ciclacilina
  dosificación, 716t-719t
  formulaciones, 712t
Ciclitis, 1563
Ciclofilina, replicación del VIH, 2334
Ciclofosfamida, linfoma no Hodgkin relacionado con el VIH, 1777
Ciclooxigenasa, variantes, afinidades con los antipiréticos, 783
Cicloserina
  dosificación, 740t-741t
  formulaciones, 714t
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
  tuberculosis, 542-543
Ciclosporiasis
  diagnóstico, 3561, 3561f
  epidemiología, 3560-3561
  manifestaciones clínicas, 3561
  tratamiento, 634t-637t, 3561-3562
Ciclosporina
  inmunosupresión en el trasplante, infecciones, 3809
  miocarditis, 1165
Cidofovir, 567t-568t, 578-580
  administración parenteral extrahospitalaria, 706, 707t
  condiloma acuminado, 2055
  dosificación, 744t-747t
  espectro de actividad, 569t, 578
  estructura, 578f
  estudios clínicos, 579-580
  formulaciones, 715t
  infección
    por citomegalovirus, 1990
    por ortopoxvirus, 1942
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
Cierre por vacío (CPV), tratamiento, mediastinitis, 1183
Ciguatera, pescado, intoxicación, 1423, 1423t, 1429, 3568
Ciguatoxina, 1423
Cilindros leucocitarios, infección del tracto urinario, 970
Cinasas transmembrana, *Entamoeba histolytica*, 3406-3407, 3407f
Cininas, secreciones nasales, catarro rinovírico, 2400
Cinoxacino
  dosificación, 738t-739t
  formulaciones, 714t
Ciprofloxacino
  absceso cerebral, 1282t
  actividad antimicrobiana, 492t-493t
  artritis gonocócica, 1453
  bursitis séptica, 1458t
  carbunco, 1301t, 2729t
  celulitis, 1304-1305
  chancroide, 2921
  ciclosporiasis, 3561-3562
  cólera, 2787t
  dosificación, 495t, 738t-739t
  endocarditis HACEK, 1126t
  enfermedad de los legionarios, 2982t
  Enterococcus, 2658
  estructura, 488, 489f
  farmacología, 493t
  fiebre maculosa, 2508
  fiebre tifoidea, 2901, 2902t
  formulaciones, 714t
  infección
    del tracto urinario inferior, 976
    meningocócica, 2751t
    pancreática, 1055
    por *Campylobacter*, 2802
    por *Isospora belli*, 3562
    respiratoria por *Chlamydophila*, 2477t
  meningitis, 1220t
  neumonía nosocomial, 3715t
  neutropenia febril, 3803t
  osteomielitis, 1463t
    por *Pseudomonas aeruginosa*, 2855
  parasitosis, 667
  peritonitis, 1027t, 1029, 1034t
  pielonefritis aguda, 975-976
  profiláctico
    diarrea del viajero, 3965
    infecciones bacterianas en los pacientes oncológicos, 3798t
    peritonitis primaria, 1020
  resistencia, mecanismos, 490
  tularemia, 2938
Circulación, sepsis, 1001-1002
Circuncisión, transmisión del VIH, 1628-1629
Cirrosis
  alcohólica, 2175-2176
  infección por el virus de la hepatitis C, 2175-2176
  peritonitis, 1017-1018
Cirugía
  cardíaca
    hipotermia, 3893
    profilaxis de la endocarditis, 1154-1155
  cardiotorácica, mediastinitis secundaria, 1178-1180, 1180t
  colorrectal, mantenimiento de la normotermia, 3895
  ginecológica, infección del sitio quirúrgico tras, 1517-1520, 1517t, 1518f
Cisteína proteinasas, *Entamoeba histolytica*, 3409
Cisticercosis, 634t-637t, 1330, 3608-3610, 3609f
  racemosa, 3609
Cistitis. *Véase también* Tracto urinario, infección.
  Acinetobacter, 2887
  ancianos, 3856
  Candida, 3230
  definición, 960
  hemorrágica
    adenovirus, 2041
    inducida por el virus BK, 2067
    receptores de trasplante, 3819
  no complicada, nitrofurantoína, 517
  quinolonas, 496
Cistouretrografía, miccional, infección del tracto urinario, 985, 985f-986f
Citocinas. *Véanse también las citocinas específicas*.
  criptosporidiosis, 3548
  efecto protector, posquirúrgico, 3893
  enfermedad de los legionarios, 2974
  infección
    del tracto urinario, 964

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Citocinas (*Continúa*)
por el virus de la hepatitis C, 2176
por VIH, 1706
inflamación del espacio subaracnoideo en la meningitis bacteriana, 1205
inmunidad innata, 40-42, 41t-42t
inmunomoduladores, 614, 615t
peritonitis, 1018, 1023-1024
pirógenas
receptores, pérdida, 780
respuesta febril, 777-778, 778f, 780
producción de células CD4, 128-129
producción de células CD8, 130
producción de células dendríticas, 139
resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, 2840-2841
respuesta de la tuberculosis, 3133
sepsis, 1004
sepsis grave, 996-997
síndrome del shock tóxico estreptocócico, 2608
susceptibilidad a las infecciones, 53
tinción intracelular, 145, 145f
Citocromo P-451, isoenzima 3A4, sistema
capsular, *Staphylococcus aureus*, 2544t
inhibición de quinupristina-dalfopristina, 462
Citocromo P-451, sistema, 299-300
Citolisinas, unión a colesterol, toxinas que forman poros, 32
Citomegalovirus
ADN, 1984-1985
infección por, 1950t-1952t, 1983-2000
anemia hemolítica, 1987
complicaciones, 1986-1987, 1986f
congénito, 1995
cultivo, 1985
descripción, 1983-1984
detección, 259t-260t
diagnóstico de laboratorio, 1984-1985
embarazo, 1995, 1996t
encefalitis, 1262
enfermedades cardiovasculares, 1994-1995
erupción cutánea, 1987
esofágico, infección por VIH, 1743-1744
esofagitis, 1361, 1362t, 1363
gástrico, infección por VIH, 1744
genoma, 1983
hepatitis, 1589, 1596, 1986
infección por VIH, 1716-1717, 1717f, 1885-1887, 1987-1988, 1988f
colitis, 1988
diarrea, 1988
encefalopatía, 1758f, 1760-1761
enfermedad inflamatoria pélvica, 1806
enterocolitis, 1749
neumonitis, 1738
polirradiculopatía, 1765, 1988
proctitis, 1749
retinitis, 1725, 1987
TARGA, 1728
tratamiento, 1987-1988
úlceras orales, 1721
latencia, 1984
meningoencefalitis, 1987
miocarditis, 1161, 1987
mononucleosis infecciosa, 1985-1986, 2014-2015
neumonía intersticial, 1986, 1986f
nosocomial, 3773-3775
pacientes oncológicos, 3797
prevención, 586, 1991-1992
pruebas serológicas, 262
receptores de trasplante, 1992-1994, 3743, 3811-3812, 3814
donante del órgano, 1992
farmacorresistencia, 1994
órganos sólidos, 3844
prevención, 3813
trasplante de células progenitoras, 1992-1993
hematopoyéticas, 3823, 3825-3826, 3826t-3826t
trasplante hepático, 1993
trasplante renal, 1993-1994
tratamiento inmunosupresor, 1992
vigilancia, 3811
reducción de moléculas MHC clase I, 134
retinitis, 1565, 1987-1988, 1988f
tratamiento, 1988
antivirales, 567t-568t
cidofovir, 579
fomivirseno, 582
foscarnet, 584
ganciclovir/valganciclovir, 586
síndrome de Guillain-Barré, 1986-1987
tipos de células infectadas, 1984
tratamiento antivírico, 1988-1991
aciclovir, 572
cidofovir, 1990
foscarnet, 1989-1990
ganciclovir, 1988-1989
resistencia, 1989, 1989f
maribavir, 1990-1991
resistencia cruzada, 1990, 1991f
valganciclovir, 1989
trombocitopenia, 1987
inmunoglobulina intravenosa, 621, 3920t, 3933-3934
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3831
Citometría, flujo, 144, 145f
Citrobacter, 342t, 2831
Citrobacter freundii, 2831
asociado a dispositivos, 3698
Citrobacter koseri, 2831
Claritromicina, 434-438
actividad antimicrobiana, 429t, 434-435
dosificación, 730t-733t
enfermedad de los legionarios, 2982t
enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium*, 3181t-3183t
enfermedad pulmonar por *Mycobacterium abscessus*, 3189t, 3190
faringitis estreptocócica, 2603t
farmacología, 435
formulaciones, 713t
infección
micobacteriana no tuberculosa, 543-544
por *Helicobacter pylori*, 2813t
respiratoria por *Chlamydophila*, 2477, 2477t
interacciones medicamentosas, 431t, 436, 750t-770t
mecanismo de acción, 434
preparaciones, 434
química, 434, 434f
reacciones adversas, 435-436
resistencia, mecanismo, 434
sinusitis, 850t
toxoplasmosis, infección por VIH, 3517t
usos, 432t-433t, 436-438
Clavícula, osteomielitis, 1467-1468
Clavulanato, 320, 320f
Clethrionomys glareolus, fiebre hemorrágica con síndrome renal, 2298
Clevudina, 600-601, 601f
hepatitis B crónica, 1603
Clindamicina
absceso cerebral, 1282t
absceso pulmonar, 933
actinomicosis, 3214t
actividad antimicrobiana, 440-441, 441t
babesiosis, 3542, 3543t
dosificación, 730t-733t
encefalitis por *Toxoplasma*, 1757-1758
faringitis estreptocócica, 2603t
farmacología, 441-442
formulaciones, 713t
heridas por mordedura, 3911t
infección
por bacilos anaerobios gramnegativos, 3116
por *Neisseria gonorrhoeae*, 2771t
interacciones medicamentosas, 442, 750t-770t
linfadenitis, 1339
mecanismo de acción, 440
meningitis bacteriana, 1507
neumonía por *Pneumocystis*, 3376
parasitosis, 669
peritonitis, 1027-1028
química, 440, 440f
reacciones adversas, 442, 3514-3515
resistencia, mecanismos, 440
tópica, 443
toxoplasmosis
infección por VIH, 3517t
ocular, 3519
tromboflebitis supurativa, 1102-1103
usos, 442-443
vaginitis inflamatoria descamativa, 1508
Clindamicina-benzoílo peróxido, gel, acné vulgar, 528, 529t
Clindamicina-primaquina, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, 1870t-1880t, 1882
Clindamicina-quinina, babesiosis, 3543, 3543t
Clofazimina
dosificación, 740t-741t
formulaciones, 714t
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 546
interacciones medicamentosas, 750t-770t
lepra, 547, 3169
reacciones leprosas adversas, 3170
Clonorchis sinensis, 3594t, 3595f, 3598-3600, 3599f
Clonos, secuenciación multilocus, 2546
Cloranfenicol, 394-398
absceso cerebral, 1282t
acetiltransferasa, 286
resistencia, 286
actividad in vitro, 395, 395t
características, 396
concentraciones mínimas inhibitorias, 395, 395t
dosificación, 730t-733t
efectos hematológicos, 396-397
endocarditis, 1097
Enterococcus, 2658
estructura, 394, 394f
farmacología, 395-396, 395f
fiebre de las Montañas Rocosas, 2506
fiebre tifoidea, 2902
formulaciones, 713t
hepatopatía, 396
indicaciones, 397-398
infección por *Bartonella bacilliformis*, 3008
insuficiencia renal, 396
interacciones medicamentosas, 397, 398t, 750t-770t
intoxicación neonatal por cloranfenicol, 397
mecanismo de acción, 394-395
melioidosis, 2881
meningitis, 1220t
neuritis óptica, 397
niños, 269, 396
peritonitis, 1027
peste, 2951
preparaciones, 394
resistencia de *Staphylococcus aureus*, 2563t
rickettsia de la fiebre maculosa, 2508
tifus
de los matorrales, 2531
epidémico, 2524
murino, 2528
toxicidad, 396-397
tularemia, 2938
Clorfeniramina, tos, 879
Clorhexidina
desinfección, 522-523, 523t
profiláctica
neumonía asociada a respirador, 3721
profilaxis de la caries dental, 874
queratitis amebiana, 3428
Cloro, desinfección, 3680
Cloroguanida, malaria, 666
Cloroquina
interacciones medicamentosas, 750t-770t
malaria, 667-669, 634t-637t, 3446, 3447t-3448t, 3963
enfermedad no drepanocítica, 3449
profilaxis, 3451, 3451t
mecanismo de acción, 3441-3442
Plasmodium falciparum resistente, 210-211
halofantrina, 634t-637t, 667
mecanismo de acción, 3442
tendencias de mortalidad, 3431, 3432f
Plasmodium vivax resistente, 634t-637t
resistencia, 667, 3440-3442
Clostridios, enteritis necrosante, 1400
Clostridium
bacteriemia, 3107-3108
características, 3103-3104, 3104t
características de la tinción de Gram, 3105f
clasificación, 3103
colitis asociada a antibióticos, 3104-3106
esporas, 3104
infecciones
abdominales, 3108
del tracto biliar, 3108
del tracto genitourinario femenino, 3108
pleuropulmonares, 3108
mionecrosis. *Véase* Gangrena, gaseosa.
neurotoxinas, 30

Clostridium (*Continúa*)
perspectiva histórica, 3103
toxinas, 3103
Clostridium botulinum, 3097-3102. *Véase también* Botulismo.
características, 3097
detección en el laboratorio, 238t-240t
enfermedad transmitida por los alimentos, 1420t-1421t, 1422, 1425
esporas, 3097
factores de virulencia, 6t
toxinas, 30, 3097. *Véase también* Toxina(s), botulínica.
Clostridium difficile
carbapenemes, 342t
cepas epidémicas, 1385
colitis asociada a antibióticos, 1381-1394, 3104-3106, 3106f. *Véase también* Colitis seudomembranosa, *Clostridium difficile*.
cultivo, 1387
detección, 238t-240t, 240
detección en el laboratorio, 1387, 1387t
diarrea, 205, 1343
profilaxis antibiótica, 3899
efectos de la edad, 1344
enfermedad transmitida por los alimentos, 1419
infección por VIH, 1890
microbiología, 1382-1383
pacientes oncológicos, 3796
reservorios, 1384-1385
rifamicinas, 412
toxinas, 31, 1349t, 1349, 1382
análisis, 1352
detección, 1383f, 1386-1387
Clostridium novyi, 3105f
Clostridium perfringens, 3105f
carbapenemes, 342t
confirmación en el laboratorio, 1428
enfermedad transmitida por los alimentos, 1420-1421, 1420t, 1424, 3107
gangrena gaseosa, 1324-1325, 3106-3107
infecciones
abdominales, 3108
del tracto biliar, 3108
pleuropulmonares, 3108
peritonitis, 1017, 1021-1022
toxinas, 1349t, 1349, 3106, 3106t
Clostridium ramosum, 3105f
Clostridium septicum, 3107-3108, 3108f
gangrena gaseosa, 1325
Clostridium tetani, 3091-3096. *Véase también* Tétanos.
características, 3091
cultivo, 3093
detección en el laboratorio, 238t-240t
factores de virulencia, 6t
inmunización pasiva, 72
tinción de Gram, 3092f
toxinas, 30
Clotrimazol, 714t
Cloxacilina, 317, 317f
dosificación, 316t, 716t-719t
formulaciones, 712t
Clusterina, 77t
Clutton, articulaciones, sífilis congénita, 3045
Co-arteméter, 667-667
malaria, 3964
Coagulación
activada por la inflamación, 994, 995f
factores, sepsis, 1001-1002
intravascular diseminada, sepsis, 1001-1002
Coagulopatía, sepsis grave, 997
Cobalamina, 153
deficiencia, infección por VIH/SIDA, 155
Coccidioides, 3329-3340
crecimiento esferular (parasitario), 3329, 3330f
crecimiento micélico (sapróbico), 3329
cultivo, 3335
defensas del huésped, 3331
diagnóstico, 3335-3336
diseminación extrapulmonar, 3333-3334, 3334f, 3337
epidemiología, 3329-3330, 3330f
histopatología, 3331
historia, 3329
infecciones pulmonares
cavitarias, 3332, 3333f-3334f, 3337
difusas, 3337
fibrocavitarias crónicas, 944f, 3332, 3337
infección por VIH, 1738
nodulares, 3332, 3332f
tempranas, 3331-3332, 3332f, 3337
manifestaciones clínicas, 3331-3334
meningitis, 1246-1247, 3334, 3337
micología, 3329
patogenia, 3330-3331
prevención, 3338
pruebas cutáneas, 3336
serología, 3335
tratamiento, 3336-3338
vacuna, 3338
Coccidioides immitis, 3329
aneurismas micóticos, 1106
artritis, 1455
Coccidioides posadasii, 3329
artritis, 1455
Coccidioidomicosis
aguda, 3331
infección por VIH, 1868t-1881t, 1888
Coccidiosis, diarrea, 1402
Cociente
de posibilidades, 180-181, 181f
inhibitorio, 305
Cóclea, lesión inducida por aminoglucósidos, 369-370
Cocos anaerobios
gramnegativos, infecciones
descripción, 3119-3120
microbiología, 3119
grampositivos, infecciones, 3119-3125
cepas clínicas, 3120, 3122-3123
descripción, 3119-3120
identificación, 3120
microbiología, 3119, 3123
microbiotas comensales, 3122
sensibilidad a los antimicrobianos, 3120, 3121t
taxonomía, 3119, 3120t, 3122-3123
tratamiento, 3120, 3121t, 3123-3124, 3124t
Colágeno, protectores, administración de antibióticos a través, queratitis, 1545
Colangiografía, resonancia magnética, 1045-1046
Colangiopatía, SIDA, 1046, 1744-1745
Colangitis
absceso hepático piógeno, 1040-1041
diagnóstico, 1045
manifestaciones clínicas, 1045
microbiología, 1046, 1046t
patogenia, 1045
receptores de trasplante hepático, 3840
tratamiento, 1047
Colecistitis
acalculosa, 1045
infección por VIH, 1744
Candida, 3234
diagnóstico, 1045
estudios de imagen, 1045-1046, 1046f
manifestaciones clínicas, 1045
microbiología, 1046, 1046t
patogenia, 1044-1045, 1045f
tratamiento, 1046-1047
Colectinas, resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, 2840
Colegios
brotes de infección por VHA, 2383-2384
brotes de tos ferina, 2965
Colelitiasis
infección por VIH, 1744
pacientes con lesión de la médula espinal, 3853
Cólera, 2782-2790. *Véase también Vibrio cholerae*.
alteraciones analíticas, 2785-2786
casos notificados, 2782, 2783f
diarrea, 1370
epidemiología, 2783-2785, 2784t
época moderna, 2782
estacionalidad, 2784-2785, 2785f
fisiopatología, 2783, 2783t
manifestaciones clínicas, 2785-2786, 2786f, 2786t
niños, 2786
pandemia, 2782
prevención, 2788
síndrome similar, diarrea, 1370
toxina, 30-31
transmisión
alimentos y agua contaminados, 2784
factores de riesgo, 2784
factores del huésped, 2785
tratamiento, 2786-2788, 2787f
antibióticos, 2787-2788, 2787t
fluidoterapia, 2786, 2787t
quinolonas, 497
vacunas, 1354, 2788, 3920-3921
viajeros, 3961t, 3963
Colesterol, citolisinas de unión, toxinas que forman poros, 32
Colistimetato
dosificación, 734t-735t
formulaciones, 713t
Colistina
fibrosis quística, 956
infección por *Pseudomonas aeruginosa*, 2860
neumonía nosocomial, 3715t
Colitis. *Véase también* Enterocolitis.
amebiana, 3412, 3413f, 3416t. *Véase también Entamoeba histolytica*.
asociada a antibióticos, 1381-1394. *Véase también* Colitis seudomembranosa.
Clostridium, 3104-3106
citomegalovirus, infección por VIH, 1988
seudomembranosa. *Véase* Colitis seudomembranosa.
Colitis seudomembranosa
aspectos históricos, 1381-1382, 1382f-1383f
Clostridium difficile, 1381-1394
agentes iniciadores, 1384, 1384t
cepas epidémicas, 1385
diagnóstico, 1383f, 1386-1388, 1387t
endoscopia, 1387
epidemiología, 1384-1385, 1384t
factores contribuyentes, 1384
manifestaciones clínicas, 1385
microbiología, 1382-1383
patogenia, 1382-1383
patología, 1385-1386, 1386f
prevención, 1390
recurrente, 1389-1390
reservorios, 1384-1385
tratamiento, 1388-1389, 1388t
eritromicina, 431
tratamiento
teicoplanina, 459
vancomicina, 458
Colon
absceso, 3085, 3086f
alteraciones
esprue tropical, 1438
infección por VIH, 1748-1749
aumentado de calibre, tripanosomiasis americana, 3481, 3482f, 3484
colonización bacteriana, 3111
resección, diverticulitis, 1066
Colonización, factores, *Escherichia coli* enterotoxígeno, 2824
Colonoscopia, infección por *Entamoeba histolytica*, 3416
Colposcopia, papilomavirus, 2052
Coltivirus, 2112-2113
transmitidos por garrapatas, 3655-3656
Comamonas, 3017t-3018t, 3024
Comamonas acidovorans, 3024
Comamonas testosteroni, 3024
Comercio global, zoonosis, 3955-3956
Complejo *Burkholderia cepacia*, 238t-240t
Complejo de activación supramolecular, activación de células T, 132
Complejo de ataque de membrana
ensamblaje, 80-81
regulación, 82
Complejo principal de histocompatibilidad (MHC)
moléculas
alteradas, 168t-170t
clase I
estimulación cruzada, 134-135
estructura, 132-133, 132f
infecciones víricas, 139
intervención vírica, 134
procesamiento antigénico, 133-135, 134f
clase Ib, 141
clase II
estructura, 133, 133f
procesamiento antigénico, 135-136, 136f
clase III, 83
inmunogenética, 140-144, 141f
tinción tetrámero, 145-146, 146f

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Complemento, 76-98
  activación, 76-81, 78f
    anticuerpos, 61
    aspectos generales, 76-77
    meningitis bacteriana, 1202
    modelo de ralentí, 78-80, 79f
    modelo dirigido por properdina, 80
    regulación, 81-82, 80t
    sepsis grave, 997
    Streptococcus pneumoniae, 2631
    vía
      alterna, 78-80, 78f-79f
      clásica, 77-78, 78f-79f
      de lectina de unión a manosa, 78, 78f
  apoptosis, 84
  cascada, 76-81, 78f
  catabolismo, 76
  deficiencia, 85-93, 86t
    base molecular, 86, 88
    congénita, 168t-170t, 176
    enfermedad meningocócica, 86, 85f, 89-90, 88t
    evaluación, 94-95
    incidencia, 85-86, 85f
    infección neumocócica, 2634
    infecciones bacterianas, 88
    lupus eritematoso sistémico, 86-88
    tardía, 89-91
    tratamiento, 95
    vía
      alterna, 89, 88t, 168t-170t
      clásica, 86-88, 168t-170t
      de lectina de unión a manosa, 88-89
  distinción entre lo propio y lo extraño, 82
  distribución, 76
  eliminación de los microorganismos, 83
  enfermedades infecciosas, 93-94
  evaluación, 171t
  funciones mediadas, 83-84
  inflamación, 83
  inmunocomplejos, 84
  interacciones microbianas, 84-85
  lactantes prematuros, 76
  lupus eritematoso sistémico, 94
  proteínas, 76, 77t, 83. *Véanse también las proteínas específicas, por ejemplo*, C1.
    plasmáticas, 76, 77t
    reguladoras, 80t
      deficiencias, 91-93
  pruebas de fijación, 64
  receptores, 82-83
  resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, 2840
  respuesta febril, 779, 779t
  respuesta inmunitaria adaptativa, 83-84
  síntesis, 76
  trastornos
    renales, 94
    reumatológicos, 94
Comportamiento sexual, transmisión del VIH, 1628-1629, 1629f, 1649-1651, 1654-1656
Compresas frías, efectos antipiréticos, 783-784
Comunicación, plan, preparación para las situaciones de emergencia, 220, 222f
Concentración
  bactericida mínima, 268
  estado de equilibrio, 300
  letal mínima, 268
  mínima inhibitoria, 268, 300
    área bajo la curva, concentración sérica de 24 horas, 303-304, 303f
    dependiente del tiempo (independiente de la concentración), microbicidas, 302, 302f
    determinación, 250
    microbicidas dependientes de la concentración, 301-302, 301f
    relación con la concentración sérica máxima, 302-303, 302f
    relaciones farmacodinámicas, 301, 301f
    tiempo, 304
  sérica máxima, relación con la concentración mínima inhibitoria, 302-303, 302f
Condiloma
  acuminado, 1481, 1481f, 1484. *Véase también* Papilomavirus.
    antivirales, 567t-568t
    diagnóstico, 2052-2053
    extracto de té verde, 674t, 678, 678f
    incidencia y prevalencia, 2047
    manifestaciones clínicas, 2050-2051, 2051f-2051f
    oral, 2052, 2055
    peneano, 2051, 2051f
    transmisión, 2047
    tratamiento, 2053-2055
    vulvar, 2051f, 2051
  plano, 1480, 1480f, 3040-3041
Condón, cateterismo, 3727-3728
Conducto(s)
  auditivo externo, infección. *Véase* Otitis, externa.
  deferentes, anatomía, 1524, 1525f
  oclusión mediante cinta adhesiva, verrugas cutáneas, 2053
  tirogloso, quiste, infectado, 866t, 871
Conejo, fiebre. *Véase* Tularemia.
Conidiobolomicosis, 3264
Conidiobolus, 3255t
Conjuntiva
  congestión y exudado, queratitis, 1542
  infección por *Rhinosporidium seeberi*, 1538-1539, 1539f
Conjuntivitis, 1531-1540, 1534f, 1535t. *Véanse también* Queratitis. *Véase también* Queratoconjuntivitis; Ojo, infecciones.
  adenovírica, 1533
  anatomía, 1531
  artritis reactiva, 1495
  bacteriana, 1536-1537
    aguda (mucopurulenta), 1536-1537
    crónica, 1537
    hiperaguda (purulenta), 1537
    patogenia, 1536
  Candida, 1538-1539, 1539f
  Chlamydia trachomatis, 1535
    recién nacidos, 1537-1538
  Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae, 1535
  clamidiácea, 1535-1536
  cuerpos de inclusión
    adulto, 1536
    Chlamydia trachomatis
      adultos, 2457-2458, 2460t
      recién nacidos, 2463-2464
  evaluación analítica, 1533
  fiebre faringoconjuntival, 1533
  fúngica, 1538-1539, 1539f
  gonocócica, 2766
    recién nacidos, 1538, 2768
    tratamiento, 2770t
  granulomatosa, síndrome oculoglandular de Parinaud, 3003, 3003f
  Haemophilus influenzae, no tipificable, 2918
  hemorrágica aguda, 1534, 1534f, 2369-2370
  herpes simple, 1534, 1964
    recién nacidos, 1538
  herpes zóster, 1534
  Leishmania, 1538
  linfogranuloma venéreo, 1536
  manifestaciones clínicas, 1531-1533
  microsporidios, 1538
  neonatal, 1537-1538
  nitrato de plata, 1537-1538
  oculoglandular de Parinaud, 1538
  parasitaria, 1538
  queratoconjuntivitis epidémica, 1533-1534
  síndrome de Kawasaki, 3660, 3661f
  Streptococcus pneumoniae, 2638
  vacuna (vaccinia), 1534-1535, 1535t
  varicela, 1534
  vírica, 1533-1535, 1534f, 1535t
  viruela, 1534
Conjuntivocalasia, 1532
Consentimiento informado, niños infectados por VIH, 1828
Consolidación lobar, 940t-941t
Contacto, precauciones, basadas en la transmisión, 3672t-3673t, 3673-3674
Contrapulsación intraaórtica con sonda de balón, infección relacionada con catéter, 1145, 1145t
Control, régimen, selección, ensayos clínicos, 697
Convulsión febril, 783-784
Corazón
  anticuerpos reactivos, fiebre reumática, 2616
  enfermedades, endocarditis, 1150t, 1151-1152, 1152t
  frecuencia, temperatura, 776
  insuficiencia
    fiebre reumática, 2618
    tripanosomiasis americana, 3481, 3481f
  soplos, endocarditis, 1079
  trasplante, receptores
    cifras de supervivencia, 3836, 3837f, 3837t
    infecciones, 3838-3839, 3838t
    mediastinitis, 1179
    profilaxis de la endocarditis, 1155
    toxoplasmosis, 3501
  válvulas.. *Véanse también las válvulas específicas*.
    cirugía
      contraindicaciones, 1120, 1121t
      indicaciones, 1120, 1121t
    infección aislada, 1442
    protésicas
      elección, 1120-1121
      infecciones, endocarditis, 1117-1131. *Véase también* Endocarditis, válvula protésica.
    sustitución, endocarditis, 1098-1099
  vegetaciones, endocarditis, 1075-1077
Corea, fiebre reumática, 2617-2618
Corinub, intoxicación, 1423-1424, 1423t
Corioamnionitis, 1514-1517
  Capnocytophaga oral, 2994
Coriomeningitis linfocitaria, virus, 2303-2310
  características, 2303
  diagnóstico, 2307-2308
  encefalitis, 1260t-1261t
  epidemiología/epizootiología, 2303-2304, 2304t
  manifestaciones clínicas, 2306-2307
  meningitis, 1196
  patogenia, 2305-2306
  prevención, 2308
  tratamiento, 2308
Coriorretinitis
  toxoplásmica
    paciente con SIDA, 3499, 3503, 3503f
    paciente inmunocompetente, 3500
  virus herpes simple, 1964
Córnea
  anatomía, 1541
  anestesia, queratitis por herpes zóster, 1548
  edema, 1543
  infiltrado, 1542
  inflamación. *Véanse* Queratitis; Queratoconjuntivitis.
  neovascularización, 1543
  trasplante, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 2437
Coroides, 1563
Coronavirus, 2196-2203
  catarros, características clínicas, 2200, 2200t
  descripción, 2197-2198, 2197f-2198f
  desinfección/esterilización, 3687
  detección, 259t-260t
  filogenia, 2196, 2197f
  gastrointestinales, 2196
    diagnóstico de laboratorio, 2201
    manifestaciones clínicas, 2200-2201
  historia, 2196
  no causantes de SRAG, bronquiolitis, 888, 889t
  respiratorios, 2196, 2197f
    diagnóstico de laboratorio, 2201
    epidemiología, 2198
    esclerosis múltiple, 2201
    manifestaciones clínicas, 2200, 2200t
    patogenia, 2199-2200
    SRAG, 2196. *Véase también* Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG).
    vacunas, 2201
Correccionales, centros
  infección por VIH, 1642
  tuberculosis, diseminación, 3132
Corticoides. *Véanse también los agentes específicos*.
  actividad antipirética, 780, 783
  bronquiolitis, 892
  crup, 2207
  encefalitis toxoplásmica, 3516-3517
  enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 885t
  estrongiloidiasis, 3579
  inmunomoduladores, 621-622
  inmunosupresión en el trasplante, infecciones, 3808-3809
  insuficiencia, enfermedad crítica relacionada, 1001
  meningitis, 1219-1221
    por carbunco, 2730
    tuberculosa, 3151
  mononucleosis infecciosa, 2015
  neumonía
    crónica, 947

Corticoides (*Continúa*)
por *Pneumocystis jirovecii*, infección por VIH, 1870t-1880t, 1882-1883
neutropenia, cáncer, 3805
otitis media con derrame, 840
pericarditis tuberculosa, 1170-1171, 3152
queratitis amebiana, 3428
shock séptico, 1007
síndrome de Kawasaki, 3662
tópicos, queratitis, 1546
tuberculosis, 3144-3145
Corticotropina
actividad antipirética, 780
hormona liberadora, actividad antipirética, 780
inmunidad innata, 44
CORYNE, base de datos, bacterias corineformes, 2702-2703
Corynebacterium, 2702-2708, 2703t
aspectos misceláneos, 2708
evaluación bioquímica, 2702-2703
evaluación de la sensibilidad, 2703
infecciones
extrahospitalarias, 2702, 2703t
nosocomiales, 2702, 2703t
lipofílico, 2705-2706
microbiología, 2702-2703
no lipofílico
fermentativo, 2703-2705
no fermentativo, 2705
prueba CAMP, 2703
relevante desde el punto de vista clínico, 2702, 2704t
taxonomía, 2702, 2704t
Corynebacterium accolens, 2706
Corynebacterium afermentans subsp. *afermentans*, 2705
Corynebacterium afermentans subsp. *lipophilum*, 2706
Corynebacterium amycolatum, 2705
Corynebacterium argentoratense, 2705
Corynebacterium auris, 2705
Corynebacterium bovis, 2706
Corynebacterium confusum, 2705
Corynebacterium diphtheriae, 2694-2701. *Véase también* Difteria.
biovariantes, 2694
descripción, 2694-2695
detección en el laboratorio, 238t-240t
factores de virulencia, 6t
faringitis, 823-824
historia, 2694
producción de exotoxina, 2694-2695
reservorios, 2695
toxinas, 29-30
úlceras membranosas, 1305
Corynebacterium glucuronolyticum, 2705
Corynebacterium jeikeium, 2705-2706
Corynebacterium kroppenstedtii, 2706
Corynebacterium kutscheri, 2706
Corynebacterium lipophiloflavum, 2706
Corynebacterium macginleyi, 2706
Corynebacterium matruchotii, 2705
Corynebacterium minutissimun, 2704
Corynebacterium propinquum, 2705
Corynebacterium pseudodiphtheriticum, 2705
Corynebacterium pseudotuberculosis, 2703-2704
linfadenitis, 1334
Corynebacterium resistens, 2706
Corynebacterium riegelii, 2705
Corynebacterium striatum, 2704
Corynebacterium tuberculostearicum, 2706
Corynebacterium ulcerans, 2703-2704
Corynebacterium urealyticum, 2705-2706
infección del tracto urinario, 967
Corynebacterium ureicelerivorans, 2706
Corynebacterium xerosis, 2704
Coslistimetato, 470-471
Coslistina, 470-471
Costocondritis, *Candida*, 3230
Cotrimoxazol. *Véase* Trimetoprima-sulfametoxazol.
Coxiella burnetii, 2514f, 3650-3651
detección en el laboratorio, 238t-240t
endocarditis, 1089, 2517-2518, 2517f. *Véase también* Q, fiebre.
tratamiento, 1098, 2517-2518, 2517f
hepatitis, 2518
neumonía, 2514-2517, 2516f-2517f
Coxsackievirus
biología molecular, 2346-2347, 2347t
características, 2346
conjuntivitis hemorrágica aguda, 2369-2370
diabetes mellitus, 2370-2371
diagnóstico de laboratorio, 2350
encefalitis
huéspedes inmunocomprometidos, 2368-2369
no causada por poliovirus, 2363
epidemiología, 2348-2350, 2350t
exantema vírico de manos, pies y boca, 2364
exantemas diversos, 2363-2364
herpangina, 2364-2365
huéspedes, 2347t
incidencia, 2349-2350
infecciones respiratorias, 2364-2365
meningitis, 2362-2363
huéspedes inmunocomprometidos, 2368-2369
miocardiopatía dilatada, 2367
miocarditis, 1158, 1160, 1160of
miopericarditis, 2366-2367
miositis, 2365-2366
mutación, 2348
parálisis, no causada por poliovirus, 2363
patogenia, 2347-2348
pericarditis, 1166
período de incubación, 2350
período de transmisibilidad, 2350
pleurodinia, 1328, 2365-2366
prevención, 2350-2351
receptores, 2346, 2347t
recién nacidos, 2367-2368
respuesta inmunitaria, 2348
transmisión, 2349
trastornos gastrointestinales, 2370
tratamiento, 2350-2351
Coxsackievirus B-adenovirus, receptor, 2038
Coxsackievirus B3, cardiovirulencia, 1160
CPAF (factor de actividad clamidiáceo similar a proteasa), 2453
CR1 (CD35), 80t, 83
CR2 (CD21), 80t, 83
CR3 (CD11b/CD18), 80t, 83
CR4 (CD11c/CD18), 80t, 83
Cráneo, fractura basilar, meningitis, 1216, 1230
Craneotomía
absceso cerebral, 1283
empiema subdural, 1288
CRASP (proteínas de superficie con función reguladora del complemento), 84
Creatina cinasa, isoenzima MB, miocarditis, 1162
Creatinina, excreción urinaria, evaluación nutricional, 151, 152t
Crecimiento, alteraciones, niños infectados por VIH, 1822-1823
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad
diagnóstico, 2437t, 2438-2441, 2440f
esporádica, 2433-2434, 2437t
genética, 2430f, 2434-2435
iatrógena, 2437-2438
priones, descontaminación, 3687
relacionada con transfusiones, 3746
resonancia magnética, 2439-2441, 2440f
susceptibilidad genética, 50t, 51, 54
variante, 2435-2437, 2437t
Crimea-Congo, fiebre hemorrágica, 2297-2300, 2298t
Crioglobulinemia, relacionada con VHC, 2178
Crioterapia
condiloma acuminado, 2054
sarcoma de Kaposi, 1775
verrugas cutáneas, 2053
Criptococomas, cerebrales, 3288-3289, 3289f
Criptococosis, infección por VIH, 1724, 1725f, 3284, 3288, 3290
tratamiento, 3294
Criptosporidiosis, 3545-3559, 3953
diagnóstico, 3551-3552, 3552f
diarrea, 1370-1371
dosis infecciosa, 3547
enfermedad transmitida por el agua, 3954-3955
epidemiología, 3545-3548
huésped inmunocompetente, 3550
infección por VIH, 1870t-1880t, 1890, 3551-3552
tratamiento, 3552-3553
inmunidad, 3549
macrólidos, 438
malnutrición, 3550
manifestaciones clínicas, 3549-3551
países en vías de desarrollo, diarrea infantil, 3550
parásitos, 3545, 3546f
patología y patogenia, 3548-3549, 3548f
prevención, 3553-3555
pulmonar, infección por VIH, 1740
respuesta del huésped, 3549
transmisión, 3545, 3546f
entre personas, 3547
secundaria, 3547
sexual, 3547
tratamiento, 634t-637t, 3552-3553
Crisis aplásica, transitoria, parvovirus B19, 2103
Crisis convulsivas
encefalitis, 1253-1254, 1258
toxoplásmica, 3517
febril, 783-784
herpesvirus humano, 6, 2023-2024
infección por VIH, 1767-1768
infecciones del SNC, 1191, 1193
penicilina, 314
Cristaloides, sepsis, 1005
Criterios de exclusión, ensayos clínicos, 695
Cromoblastomicosis, 3272-3275
agentes causales, 3272
diagnóstico, 3273-3274, 3274f
epidemiología, 3272
hongos de pared oscura, 3361-3363, 3361t
manifestaciones clínicas, 3272-3273, 3273f
patología y patogenia, 3272, 3273f
tratamiento, 3274
Crotamitón, sarna, 3632t
Crup, 832-836
alérgico, 832
clasificación, 835, 835t
diagnóstico, 834-835
diagnóstico diferencial, 834-835
diferencias con la aspiración de cuerpos extraños, 835
diferencias con la epiglotitis, 855
diferencias con la epiglotitis bacteriana, 834
diferencias con la traqueítis bacteriana, 834-835
epidemiología, 833
espasmódico, 832, 834
etiología, 832-833, 834f
evaluación, puntuación clínica de Westley, 835
evolución, 835
fisiopatología, 833, 834f
gripe, 2283
hallazgos radiográficos, 834, 834f
historia, 832
hospitalizaciones, 832, 2205-2206
incidencia, 832
manifestaciones clínicas, 834, 2206
membranoso o verdadero, 832
recurrente, 832, 834
tratamiento, 835, 835t, 2207
Cryptococcus, taxonomía, 3281-3282
Cryptococcus albidus, 3281-3282
Cryptococcus laurentii, 3281-3282
Cryptococcus neoformans, 3281-3298
absceso cerebral, 1274, 1274t
artritis, 1455
cápsula, 3285
celulitis, 1303-1304, 3289, 3290f
cepas, 3285
ciclo vital, 3281
clasificación taxonómica, 3281-3282
coinfección por VIH, 3284, 3288, 3290
tratamiento, 3294
crecimiento a temperaturas altas, 3285
cultivos, 3291
diagnóstico de laboratorio, 3290-3292
ecología, 3283
endocarditis, 1088-1089, 1098
epidemiología, 3283-3284, 3284t
factores de virulencia, 3285
gen de la fosfolipasa B, 3285-3286
genética, 3281
historia, 3281
hueso y articulaciones, 3288t, 3290
identificación, 3282-3283
incidencia, 3283-3284
localizaciones corporales poco habituales, 3288t, 3290
manifestaciones clínicas, 3287-3290, 3288t
meningitis, 1246
estudio microscópico, 3290, 3291f-3291f

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cryptococcus neoformans (*Continúa*)
fluconazol, 559
infección por VIH, 1753, 1887
profilaxis, 1868t-1869t, 1881t
tratamiento, 1870t-1880t
receptores de trasplante, 3843
tratamiento, 3292-3295
neumonía, infección por VIH, 1737
ojo, 3288t, 3290
patogenia, 3284-3287
peritonitis, 3290
piel, 3288t, 3289, 3289f, 3290f
prevención, 3295
producción de melanina, 3285
pronóstico, 3295
próstata, 3288t, 3289-3290
pruebas serológicas, 3291-3292
pulmón, 3287-3288, 3288t, 3288f
estudio microscópico, 3290, 3291f
radiografía torácica, 3292
radiografía, 3292
respuestas del huésped, 3286
serotipos
A, D y AD, 3283
B y C, 3283
síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, 3290
sistema nervioso central, 3288t, 3288-3289, 3289f
estudio microscópico, 3290, 3291f-3291f
tratamiento, 3292-3295
transmisión, 3284
tratamiento, 3292-3295
análisis de la sensibilidad in vitro, 3292
estrategias, 3292-3295
úlceras, 3289, 3289f
Cryptococcus neoformans var. *gattii*, 3281, 3283
clasificación taxonómica, 3281-3282
Cryptococcus neoformans var. *grubii*, 3281-3283
Cryptococcus neoformans var. *neoformans*, 3281-3283
Cryptosporidium, 3545-3559
características, 3545
ciclo vital, 3545, 3546f
diarrea, 1402
niños, 3550
dosis infecciosa, 3547
oocistos, 3547
Cryptosporidium andersoni, 3545
Cryptosporidium baylei, 3545
Cryptosporidium felis, 3545
Cryptosporidium hominis, 3545
Cryptosporidium meleagridis, 3545
Cryptosporidium muris, 3545
Cryptosporidium parvum, 3545, 3547-3548
desinfección/esterilización, 3686
rifamicinas, 412
Cryptosporidium suis, 3545
CTX-M, beta-lactamasa derivada, 284
Cuarentena, 188
Cuello. *Véase también* Cabeza y cuello.
fascia, relación con los espacios faríngeo, retrofaríngeo y pretraqueal, 862, 863f
masa, carcinoma nasofaríngeo, 2013, 2014f
Cuello uterino
cáncer
abordaje clínico, 1782
detección, 2056, 2057t
indicador del SIDA, 1647-1648
patogenia, papilomavirus, 2048
relacionado con el VIH, 1781, 1806-1807
infección por citomegalovirus, embarazo, 1995, 1996t
normal, 1500, 1500f
Cuero cabelludo
dermatofitosis, 3342t, 3345-3346, 3346f, 3348t
infecciones por *Bacillus*, 2736-2737
tiña del. *Véase* Tiña, de la cabeza.
Cuerpo(s)
ciliar, 1563
de inclusión, 1924
conjuntivitis
adulto, 1536
Chlamydia trachomatis
adultos, 2457-2458, 2460t
recién nacidos, 2463-2464
miositis, esporádica, infección por VIH, 1767
esclerótico, cromoblastomicosis, 3272, 3273f
extraños
actividad antimicrobiana, 272
aspiración, comparación con crup, 835
infección, profilaxis con rifamicina, 410
infecciones del sitio quirúrgico, 3892
Culiseta inornata, infección por el virus Jamestown Canyon, 2300
Cultivo. *Véanse también los patógenos específicos*.
absceso hepático, 1042
esputo
neumonía aguda, 901-902
neumonía neumocócica, 2637, 2637f, 2638t
garganta, faringitis estreptocócica, 826
hongos, 256
líquido cefalorraquídeo, infecciones de las derivaciones, 1240
medio, bacterias, hongos y parásitos, 242-245, 244t
microbacterias, 251-252
operativo, infecciones de prótesis articulares, 1474, 1474t
orina, 970-972, 972f
parásitos, 265
sangre. *Véase* Hemocultivo.
sepsis, 1003-1004
virus, 259, 259t-260t
Cultivos ambientales, *Legionella*, 2983
Cunninghamella, 3254, 3255t
Cupriavidus, 3017t, 3026-3027
CURB y CURB-64, sistemas de puntuación en la neumonía, 913
Curvas epidémicas, 194, 195f
Curvularia geniculata, micetoma, 3276, 3277t, 3278f
CXCR4
receptor del VIH, 1693, 1694f
replicación del VIH, 18, 18f, 2334
Cyanobacteria, síndromes de exposición, 3569-3570, 3569t
Cyclospora, 3560-3562
ciclo vital, 3560
diarrea, 1402
enfermedad transmitida por los alimentos, 1425
infección por VIH, 1890
Cyclospora cayetanensis, 3560
diarrea, 204
transmisión, 3560

D

Dacrioadenitis, 1572
Dacriocistitis, 1574
Dacron, parche carotídeo infección, 1145-1146
Dalbavancina, 734t-735t
Dallas, criterios, miocarditis, 1159-1160, 1163
Dapsona, 667
absceso cerebral, 1282t
dosificación, 736t-737t
formulaciones, 713t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
lepra, 546-547, 3169
neumonía por *Pneumocystis*, 3376
infección por VIH, 1870t-1880t, 1882
profilaxis de *Pneumocystis*, 3381, 3798t
infección por VIH, 1868t-1869t, 1883-1884
niños, 1833-1834
reacciones adversas, 547
toxoplasmosis, infección por VIH, 3516, 3517t
Dapsona-pirimetamina, profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis*, 1868t-1869t, 1883-1884
Dapsona-trimetoprima, 481
Daptomicina, 463-466
actividad antimicrobiana, 463
administración, 464
bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, 465
celulitis, 1304-1305
distribución y eliminación, 464
dosificación, 464, 734t-735t
endocarditis, 465, 1095
farmacocinética, 464
farmacodinámica, 464
formulaciones, 713t
infecciones
articulares por SARM, 1453
cutáneas, 465
de los tejidos blandos, 465
enterocócicas, 465-466, 2657-2657
osteoarticulares, 465
interacciones medicamentosas, 464-465, 750t-770t
mecanismo de acción, 463
osteomielitis, 1463-1464, 1463t
reacciones adversas, 464-465
resistencia, 292, 293t, 463-464
resistencia de *Staphylococcus aureus*, 2563t, 2560-2561
sensibilidad a la concentración mínima inhibitoria, 462t
unión al surfactante, 271-272
usos clínicos, 465-466
Darmbrand, 1400
Darunavir, 1849f, 1850t, 1852
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t, 1833t-1834t
Decisiones basadas en protocolo, responsabilidad antimicrobiana, 682-683, 686
Dectina-1, inmunidad innata, 138
Dedo(s)
del pie
infección por *Candida*, 3225, 3226f
infecciones de los espacios interdigitales, 2860
osteomielitis, 1465-1466
infección
por *Candida*, 3225, 3226f
por el virus herpes simple, 1963-1964
necrosis, anemia drepanocítica con infección por *Mycoplasma pneumoniae*, 2488f, 2489
DEET
protección frente a las enfermedades cutáneas, 3965-3966
protección frente a los artrópodos, 3965
Defensinas, actividad bactericida de los neutrófilos, 109
Dehidroemetina
parasitosis, 666
Delavirdina, 1847f, 1848t, 1848
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
Demeclociclina, 386t
dosificación, 728t-729t
formulaciones, 713t
Demencia, SIDA. *Véase* SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), demencia.
Demodex, ácaros, 3641
Dengue, 205-206, 206f, 3954
Aedes aegypti, 206, 206f
características clínicas, 2153-2154
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1410
diferencias con la malaria, 3445
epidemiología, 2144-2145
hemorrágico
características clínicas, 2152f, 2153-2154
epidemiología, 2144-2145
patogenia, 2151-2152, 2152f
tratamiento, 2159
viajeros, 3964-3965
patogenia, 2151-2152
perspectiva histórica, 2142
recién nacidos, 2154
síndrome de shock, 2152, 2154
tratamiento, 2159
viajeros, 3964-3965, 3972
2-Desoxiestreptamina, 357, 358f
Desoxiguanosina, 569f
Dependovirus, 2105
Dependovirus humanos, 2105
Depresión, brucelosis, 2926
Derivación
infecciones. *Véase* Líquido cefalorraquídeo, derivaciones, infecciones.
meningitis, 462
nefritis, 1239-1240
Dermabacter hominis, 2708
Dermacentor andersoni, 2112
Dermacentor variabilis, 3651, 3651f
Dermatitis.. *Véase también* Piel, infección(es).
del pañal, *Candida*, 3227, 3227f
esquistosomiásicas, 3595, 3616t, 3620
Pseudomonas aeruginosa, 2858
seborreica
infección por VIH, 1723-1724, 1724f
Malassezia, 3350
síndrome, HTLV, 2324
Dermatobia hominis, miasis, 3634, 3973f

Dermatofito(s)
características, 3341
clasificación y taxonomía, 3341, 3342t
especies, 3341-3343
micetoma, 3276
producción de anticuerpos, 3341
respuesta inmunitaria, 3343
Dermatofitosis, 3341-3351. *Véase también* Tiña.
antropófilas, 3342-3343, 3342t
cara, 3345, 3345f
características clínicas, 3343-3347
cuero cabelludo, 3342t, 3345-3346, 3346f, 3348t
diagnóstico de laboratorio, 3347
edad, 3343
epidemiología, 3341-3343, 3342t
geófilas, 3342, 3342t
ingle, 3344
mano, 3345
patogenia, 3343
pie, 3344, 3348, 3348t
profundas, 3346-3347, 3347f
reacciones, 3347
tratamiento, 3347-3348, 3348t
uñas, 3346, 3348
zoófilas, 3341, 3342t
Derrames paraneumónicos, 904, 906f
Desamidación, toxinas, 27t
Desarrollo, alteraciones, niños infectados por VIH, 1822-1823
Desbridamiento
gingivitis, 874
mediastinitis, 1183
osteomielitis, 1464
síndrome del shock tóxico estreptocócico, 874, 2609
Descamación cervicovaginal, infección por VIH, 1791, 1807
Descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (DELP), encefalitis, 2299
Descolonización, portadores de *Staphylococcus aureus*, 2565
Descongestionantes
catarro común, 819
otitis media con derrame, 840
sinusitis, 851
Descontaminación, 3675
ambiental, brotes de enfermedad de los legionarios, 2978
intestinal
selectiva, infecciones pancreáticas, 1053, 1054t
tras trasplante hepático, 3814
SARM, 2563, 2566t
Desechos infecciosos, 3689-3691
eliminación, 3690t
Desetilcloroquina, 667-669
Desgranulación, neutrófilos, 107-108
Deshidratación, bronquiolitis, 890-891
Desinfección
ácido peracético/peróxido de hidrógeno, 3679t, 3682
agentes de bioterrorismo, 3687-3689
alcoholes, 522, 523t, 3679-3680
clorhexidina, 522-523, 523t
cloro y sus compuestos, 3680
compuestos de amonio cuaternario, 3682
definición, 3675
elementos no críticos, 3676t-3677t, 3679, 3689
elementos semicríticos, 3676t-3677t, 3678-3679, 3689
enfoque racional, 3675-3679
equipo asistencial, 3679-3682
estándar para los patógenos hematógenos de la OSHA, 3686-3689
fenólicos, 3682
glutaraldehído, 3679t, 3680-3681
hospitales, 3679-3682
métodos, 3676t-3677t
orto-ftalaldehído, 3679t, 3681-3682
peróxido de hidrógeno, 3679t, 3681
piel, 522-523
povidona yodada, 522, 523t
problemas actuales, 3689-3691
trilostano, 523, 523t
yodóforos, 522, 523t, 3681
Desinfectantes, 3675
nivel alto, 3675, 3679t
nivel bajo, 3675
nivel intermedio, 3675
químicos, 3679-3682
Destete, diarrea, 1367-1369
Detección antigénica rápida, faringitis estreptocócica, 826, 2601-2602
Dexametasona
bronquiolitis, 892
crup, 835, 835t, 2207
fiebre tifoidea, 2902
linfoma del sistema nervioso central, 1758
linfoma no Hodgkin relacionado con el VIH, 1777
meningitis, 1219-1221, 1227
bacteriana, 622
por *Haemophilus influenzae* tipo b, 2919
tuberculosa, 621-622
Diabetes mellitus
celulitis, 1304
dependiente de la insulina, enterovirus, 2370-2371
infección del tracto urinario, 969, 973
juvenil, parotiditis, 2212
osteomielitis, 1465-1467, 1466f, 1466t
rubéola congénita, 2138
tratamientos antimicrobianos, 269
úlceras del pie, 1307-1309, 1465-1466, 1466t
Diagnóstico, procedimientos, profilaxis de la endocarditis, 1150t, 1152t, 1155
Diálisis. *Véanse también* Hemodiálisis; Peritoneo, diálisis.
dosificación de las quinolonas, 494-495, 495t
infecciones relacionadas con catéteres, 1032. *Véase también* Catéter(es), infecciones relacionadas.
profilaxis antibacteriana, 525-526
Staphylococcus coagulasa-negativo, 2588
síndrome del shock tóxico estreptocócico, 2609
Diarilquinolina TMC207, tuberculosis, 543
Diarrea, 204-205. *Véase también* Gastroenteritis.
adherencia bacteriana, 1349-1350
Aeromonas, 3019
ancianos, 3858
asociada a antibióticos, 1385. *Véase también* Colitis seudomembranosa.
Bacillus, 2735
Brainerd, 1374
brotes, 204
campañas militares, función, 1343
Campylobacter jejuni, 205, 2799
centros institucionales, 1372
Chromobacterium violaceum, 3020-3021
citomegalovirus, 1988
Clostridium difficile, 205
profilaxis antibiótica, 3899
coccidiosis, 1402
cólicos abdominales, 1420-1421
Cryptosporidium, 3548
huésped inmunocompetente, 3550
niños, 3550
Cyclospora cayetanensis, 204
destete, 1367-1369
dolor abdominal con eosinofilia, síndrome, 1413-1415, 1414t
Dysgonomonas capnocytophagoides, 3021
enfermedad transmitida por los alimentos
cólicos abdominales, 1420-1421
no hemorrágica, 1421
persistente, 1422
sin fiebre, 1421-1422
Entamoeba histolytica, 3412. *Véase también Entamoeba histolytica.*
epidémica, guarderías de recién nacidos, 1366-1367, 1367t
Escherichia coli, 204-205, 1347-1348, 1348t, 2823t
Escherichia coli enteroinvasivo, 1397
Escherichia coli enteropatógeno, 1401
esprue tropical, 1437
gastroenteritis vírica epidémica, 1369
Giardia lamblia, 3529, 3529t
giardiasis, 1402
hospitales, 1372
idiopática, crónica, 1373
infantil, epidémica, 1366-1367, 1367t
infección por VIH, 1371-1372, 1372t
infecciosa
diagnóstico, 1352-1354, 1354f
tratamiento mediante rehidratación oral, 1355
malnutrición, 1343
moluscos y crustáceos, intoxicación, 3568-3569, 3569t
niños
Cryptosporidium, 3550
mortalidad, 1343
zinc, 674t, 676-677
no inflamatoria
aguda, 1370-1371, 1374
crónica, 1374
norovirus, 204
patrón global, 205
Plesiomonas shigelloides, 3022
probióticos, 674t, 678-679
rotavirus, 205
destete, 1368
diagnóstico, 1368, 2116f, 2121
estacionalidad, 2119, 2120f
manifestaciones clínicas, 2117
patogenia, 2117-2118
tratamiento, 2121-2122
Salmonella, 204-205
sobrecrecimiento bacteriano, 1374-1375
tras trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3820
viajeros, 1372-1374, 3965, 3975-3976
aguda, 3975
amebiana, 3410-3411, 3411f
definición, 3975
etiología, 1373, 1373t
persistente, 3975-3976
prevención, 1374
tratamiento, 1374
Vibrio cholerae, 204
Diazepam, tétanos, 3094, 3094t
Dibekacina, 357, 358f, 358t-359t
Dicloxacilina, 317, 317f
celulitis, 1304-1305
dosificación, 316t, 716t-719t
formulaciones, 712t
impétigo ampollar, 1298
linfadenitis piógena, 1339
linfangitis, 1340-1341
Didanosina, 1844f, 1845, 1845t
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t
pancreatitis, 1748
Dientamebiasis, 634t-637t
Diente(s)
alteraciones de la coloración, tetraciclinas, 391
infecciones. *Véase* Infecciones, odontogénicas.
Dietilcarbamazina, 666
angiostrongiloidiasis, 3619
filariasis, 3588
loiasis, 3589
Difteria. *Véase también Corynebacterium diphtheriae.*
cutánea, 1305, 2698
diagnóstico, 2698
diagnóstico diferencial, 2698
diferencias con la epiglotitis, 855
epidemiología, 2695-2696, 2695f
incidencia
Estados Unidos, 2695, 2695f
Rusia y estados bálticos, 2695, 2695f
invasiva, 2698
manifestaciones clínicas, 2697-2698
patogenia, 2696, 2697f
prevención, 2699-2701
recomendaciones de inmunización, 2699-2701
respiratoria, 2697-2698, 2697f
tos ferina-tétanos (DTP), vacuna, 2696, 2699-2701, 2963-2964, 3094t, 3095, 3920t, 3921
calendario recomendado, 3922f
toxina, 29-30
toxoide, 3920t, 3921
tratamiento, 2698-2699
antibióticos, 2699
antitoxina diftérica, 2698-2699
medidas terapéuticas complementarias, 2699
Difteria-tétanos-tos ferina acelular (DTPa), vacuna, 3920t, 3921, 3922f, 3927-3928
Difteria traqueobronquial, 2697-2698
DiGeorge, síndrome, 168t-170t, 171
Dihidrofolato reductasa, inhibidores, 666
Dihidropteroato sintetasa, inhibidores, 667

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Diloxanida
furoato, 669
infección por *Entamoeba histolytica*, 3416t
Diphyllobothrium, 3607
Diphyllobothrium caninum, 634t-637t
Diphyllobothrium latum, 634t-637t, 3605-3606, 3605t, 3606f
Dipylidium caninum, 3607
Diritromicina
dosificación, 730t-733t
formulaciones, 713t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
Dirofilaria immitis, 3619
Dirofilaria repens, 3592
Dirofilariasis, 3619
Disentería. *Véanse también* Diarrea.; Gastroenteritis.
aguda, 1395-1399
amebiana, 1397-1398, 3405. *Véase también Entamoeba histolytica.*
diagnóstico, 1399
manifestaciones clínicas, 3412, 3413f
bacilar, 1395-1397, 1396f, 2908-2914. *Véase también Shigella.*
complicaciones, 2912
control, 2912-2914
diagnóstico, 2911
epidemiología, 2910-2911
hallazgos analíticos, 2911
incidencia, 2910
inmunidad, 2912-2914
patogenia, 2908-2910, 2909t
patrones cíclicos, 2910
transmisibilidad, 2908-2909, 2909t
transmisión, 2910-2911
tratamiento, 2911-2912, 2912t
vacunas, 2912
ciliar, 1398
corteza de ipecacuana, 3405
diagnóstico, 1395, 1396f, 1399-1400
diagnóstico diferencial, 1396t
epidemiología, 1395
Escherichia coli, 1396-1397, 1396t
espirilósica o espiroquetósica, 1399
esquistosomiásica, 1398
historia, 1395
leucocitos fecales, 1395, 1396f
tratamiento, 1399-1400
tricuriasis, 3577
Diseño transversal, estudios, 184
Disfagia, infección por VIH, 1743
Disfunción autonómica, sepsis, 1001
Disgenesia reticular, 166-167, 168t-170t
Dispositivo cardiovascular, infecciones, 1132-1148, 1133t. *Véanse también los tipos de dispositivos específicos, por ejemplo,* Dispositivo de control del ritmo cardíaco, infecciones.
Dispositivo de cierre vascular, percutáneo, infección, 1144
Dispositivo de control del ritmo cardíaco, infecciones, 1132-1136
complicaciones, 1134
diagnóstico, 1133-1134
ecocardiografía, 1134
epidemiología, 1132
factores de riesgo, 1132, 1133t
manifestaciones clínicas, 1133
microbiología, 1132-1133, 1133f
patogenia, 1132
prevención, 1134-1136
Staphylococcus coagulasa-negativo, 2587
tratamiento, 1134, 1135f
Dispositivo de soporte ventricular, infección, 1136-1137, 1137t
Dispositivos intrauterinos
enfermedad inflamatoria pélvica, *Actinomicosis*, 3211, 3211f
mujeres infectadas por VIH, 1810
Dispositivos intravasculares percutáneos
específicos. *Véanse también los dispositivos específicos.*
cuestiones relacionadas, 3700-3705, 3702t-3703t, 3705t
infecciones, 3695-3713. *Véase también* Catéter(es), infecciones relacionadas.
contaminación
de catéteres de las conexiones y la luz, 3696
del líquido de infusión, 3695
del sitio de introducción, 3696
diagnóstico, 3698-3700, 3699t
epidemiología, 3696-3698
factores de riesgo, 3697, 3697t
microbiología, 3698, 3698t
patogenia, 3695-3696, 3696f
prevención, 3705-3708
Distribución
aclaramiento, 298-299
medicamentos, 297-300, 298f
Distrofina-glucoproteína, complejo, miocarditis enterovírica, 1161
Disulfiram, efecto, metronidazol, 423
Disuria
infección por el virus herpes simple, 1961
inicio agudo, 971-972, 972f
síndrome, 976-977
tratamiento, 974
tricomoniasis, 1493
Diverticulitis, 1065-1066
actinomicótica, 3209-3210
definición, 1065
DMSA (ácido dimercaptosuccínico), gammagrafía, pielonefritis aguda, 985, 986f
Dobra, virus, 2299
Docosanol, 567t-568t, 580
Dominio de oligomerización de nucleótidos (NOD), proteínas, 991-992, 992f
Donovan, cuerpos, 3014-3015, 3014f
Donovanosis, 1479-1480, 1481f, 1483, 1484f, 3013-3015
agente patógeno, 3013
diagnóstico, 3014-3015, 3014f
distribución geográfica, 3013
epidemiología, 3013
manifestaciones clínicas, 3013-3014, 3014f
tratamiento, 3015
Dopamina, shock séptico, 1007
Doripenem
actividad antibacteriana, 342t
bursitis séptica, 1458t
dosificación, 724t-725t
dosis recomendada, 343
farmacología, 342
formulaciones, 713t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
neumonía nosocomial, 3715t
Pseudomonas aeruginosa, 2860
química, 341, 342f
uso clínico, 343
Down, síndrome, infección por *Staphylococcus aureus*, 2563
Doxiciclina, 386t
actinomicetoma, 3279
actinomicosis, 3214t
angiomatosis bacilar/peliosis, 3008
brucelosis, 2927
carbunco, 1301t, 2729t
celulitis, 1304-1305
cólera, 2787, 2787t
donovanosis, 3015
dosificación, 728t-729t
efectos adversos, 391t
ehrlichiosis, 2537
enfermedad de los legionarios, 2982t
enfermedad de Lyme, 3079t
farmacología, 386-389, 389t
fiebre de las Montañas Rocosas, 2506
fiebre maculosa, 2508
formulaciones, 713t
gingivitis, 865t, 874
heridas por mordedura, 3911t
indicaciones, 391-394, 394t
infección
micobacteriana no tuberculosa, 546
por *Chlamydia trachomatis*, 2463
por *Mycoplasma pneumoniae*, 2492
por *Neisseria gonorrhoeae*, 2770-2771, 2771t
por *Rickettsia*, 2499
respiratoria por *Chlamydophila*, 2477, 2477t
interacciones alimentarias, 393t
leptospirosis, 3065, 3065t
malaria, 3963-3964
profiláctica, 3451t, 3452
mecanismo de acción, 3442
meningitis, 1220t
neumonía por fiebre Q, 2516
neurorretinitis, 3008
oncocercosis, 3590
parasitosis, 669
peste, 2951
profiláctica, 2952
psitacosis, 2472
rickettsiosis exantemática, 2511
sífilis, 3048t, 3050-3052
tifus
de los matorrales, 2531
epidémico, 2524
murino, 2528
toxoplasmosis, infección por VIH, 3516
uretritis, 1493-1494, 1494t
Doxiciclina-hidroxicloroquina, enfermedad de Whipple, 1445, 1445t
Doxorubicina, linfoma no Hodgkin relacionado con el VIH, 1777
Dr, familia de hemaglutininas, uropatógenas, 963
Dracunculiasis, 3586, 3586f
tratamiento, 634t-637t, 667
Dracunculus medinensis, 3586, 3586f
Drenaje
absceso
cerebral, 1283
hepático, 1043-1044, 1043f
amebiano, 3417
pulmonar, 934
bolsa, antimicrobianos, infección del tracto urinario asociada a catéter, 3730
derrame pleural, 927-929
gastrointestinal, peritonitis, 1030
percutáneo, absceso esplénico, 1060
quirúrgico, sepsis, 1005
Drogadictos por vía parenteral, 3872-3888
absceso esplénico, 3881-3882
aneurismas micóticos, 3878-3879, 3880f, 3882
defensas del huésped, 3872-3873
endocarditis, 1080, 3876-3878
corazón derecho, 2570, 2574t, 3877
etiología, 1088
manifestaciones del sistema nervioso central, 3882
VIH, 3877-3878
endoftalmitis, 3883-3885
enfermedades de transmisión sexual, 3885
infección(es)
de la piel y los tejidos blandos, 3873-3875
del sistema nervioso central, 3882-3883
oculares, 3883-3885
óseas y articulares, 3875-3876
por el virus de la hepatitis A, 2384, 3881
vacunación, 2391
por el virus de la hepatitis B, 3880-3881
por el virus de la hepatitis C, 2181, 3881
por el virus de la hepatitis D, 3881
por VIH, 1623, 1624f, 1628, 1641, 1788-1789, 3885
pulmonares, 3879-3880, 3880f
riesgo de neumonía, 1734
transmisión, 1628, 1651, 1656
tuberculosis, 3880
vasculares, extracardíacas, 3878-3879
osteomielitis, 1468, 3875-3876
piomiositis, 1322, 3875
tromboflebitis séptica, 3878
Duffy
antígeno, negatividad, malaria, 3438-3439
grupo sanguíneo, susceptibilidad a la malaria, 49, 49t
Duke, criterios, diagnóstico de la endocarditis, 1120, 3877
Duodeno
biopsia, enfermedad de Whipple, 1443, 1443f
ulceración, infección por *Helicobacter pylori*, 2809-2810, 2809t
Duramadre, injertos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 2437
Dysgonomonas, 3017t-3018t, 3021-3022
Dysgonomonas capnocytophagoides, 3021-3022

E

E, prueba, 251
Ébola, virus
Echinococcus granulosus, 634t-637t
Echinococcus multilocularis, 634t-637t

Echovirus
biología molecular, 2346-2347, 2347t
características, 2346
conjuntivitis hemorrágica aguda, 2369-2370
diabetes mellitus, 2370-2371
diagnóstico de laboratorio, 2350
encefalitis
huéspedes inmunocomprometidos, 2368-2369
no causada por poliovirus, 2363
epidemiología, 2348-2350, 2350t
exantema vírico de manos, pies y boca, 2364
exantemas diversos, 2363-2364
herpangina, 2364-2365
huéspedes, 2347t
incidencia, 2349-2350
infecciones respiratorias, 2364-2365
meningitis, 1250, 2362-2363
huéspedes inmunocomprometidos, 2368-2369
miocardiopatía dilatada, 2367
miopericarditis, 2366-2367
miositis, 2365-2366
mutación, 2348
parálisis, no causada por poliovirus, 2363
patogenia, 2347-2348
período de incubación, 2350
período de transmisibilidad, 2350
pleurodinia, 2365-2366
prevención, 2350-2351
receptores, 2346, 2347t
recién nacidos, 2367-2368
respuesta inmunitaria, 2348
transmisión, 2349
trastornos gastrointestinales, 2370
tratamiento, 2350-2351
características, 2267, 2268f
diagnóstico, 2270
epidemiología, 2267-2270, 2269f
manifestaciones clínicas, 2270
patología y patogenia, 2270
prevención y tratamiento, 2270-2271
subtipo Reston, 2268
subtipos de Zaire, Sudán y Costa de Marfil, 2267-2268
transmisión, 2268-2270
Ecocardiografía
absceso
esplénico, 1059-1060
intraperitoneal, 1036
perinéfrico, 980, 981f
colecistitis, 1045, 1046f
derrame pleural, 924
infección
de los dispositivos de control del ritmo cardíaco, 1134
del injerto vascular protésico, 1139, 1139t
miocarditis, 1162
pericarditis, 1169
pielonefritis aguda, 981, 983f-984f
piomiositis, 1323
síndrome de Kawasaki, 3663
sinusitis, 849
transesofágica, endocarditis, 1080, 1082-1083
válvula protésica, 1120
transtorácica, endocarditis, 1082
Econazol, 714t
Ectima, 1300
gangrenoso, 806-807, 1310
bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, 2852, 2852f
sepsis, 1003
Ectoparásitos. *Véanse también los parásitos específicos*.
comunes, 3623t
taxonomía, 3622, 3623t
Ectoparasitosis, 3622-3624
epidemiología, 3622
manifestaciones clínicas, 3623t
mecanismos, 3622
seleccionadas, 3624t
Eculizumab, 93
Eczema vacunal, 811
Edad. *Véanse también* Niños; Ancianos; Lactantes; Recién nacidos.
antimicrobianos, 268-269
incidencia del VHA, 2382, 2382f
infecciones gastrointestinales, 1344
neumonía crónica, 936
tuberculosis, 3130, 3136
vacunas, 3916
Edema
cerebral. *Véase también* Hipertensión, intracraneal.
carbunco, 2730
meningitis bacteriana, 1207-1209
conjuntival, 1532
corneal, 1543
factor, *Bacillus anthracis*, 29, 2722
glomerulonefritis postestreptocócica, 2623
labio, síndrome de Kawasaki, 3660, 3661f
periorbitario, sinusitis, 851
pulmonar, malaria, 3435-3436
Educación
infecciones nosocomiales, 3668
padres y pacientes, inmunización, 3941-3943
preparación para las situaciones de emergencia, 226
responsabilidad antimicrobiana, 682
Edwardsiella tarda, 2832
Efavirenz, 1847f, 1848t, 1848
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t
profilaxis postexposición al VIH, 3751t, 3761
resistencia, 1848
toxicidad, 1848
Efavirenz-emtricitabina-tenofovir, 715t
Efecto postantibiótico, 304-305
Eflornitina, 669-666
tripanosomiasis africana, 3490
Eggerthella, 3123
Ehrlichia, 2532
bacteriología, 2498, 2499t
enfermedades médicas y veterinarias, 2533t
epidemiología, 2498-2499
genética, 2498
perspectiva histórica, 2498, 2500t
taxonomía, 2532
ultraestructura, 2532-2533
Ehrlichia canis, 2532-2533, 2533t
Ehrlichia chaffeensis, 2532-2533, 2533t, 3653f
detección en el laboratorio, 238t-240t
Ehrlichia ewingii, 2532-2533, 2533t, 2536
detección en el laboratorio, 238t-240t
Ehrlichia muris, 2532-2533, 2533t, 2536
Ehrlichia ruminantium, 2532-2533, 2533t
Ehrlichiosis, 811
asplenia, 3867
diagnóstico, 2499
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1410
fisiopatología, 2498
granulocitotrópica humana, 3654t
hallazgos clínicos, 2499, 2501t
monocitotrópica humana, 3654t
curso, 2535
diagnóstico, 2535-2536
diagnóstico diferencial, 2536, 2536t
diferencias con la fiebre de las Montañas Rocosas, 2536t
epidemiología, 2533-2534
etiología, 2532-2533, 2533f
manifestaciones clínicas, 2535-2537
patogenia y patología, 2534
prevención, 2537
signos y síntomas, 2535, 2535t
tratamiento, 2537
relacionada con transfusiones, 3746
rifamicinas, 412
transmitida por garrapatas, 3652, 3653f, 3654t
tratamiento, 2499
Eikenella, 238t-240t, 3017t-3018t, 3024-3025
Eikenella corrodens, 3024-3025
Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal
sepsis, 1000
síndrome de fatiga crónica, 1909
Ejercicio físico, síndrome de fatiga crónica, 1912
Electrocardiografía
miocarditis, 1162
pericarditis, 1169
virus de la parotiditis, 2211
Electroencefalografía
encefalitis, 1258
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 2441
Electrofisiología, estudios, sepsis tras, 1141-1142, 1142t
Electroforesis
gel del campo pulsada, 180, 250
diagnóstico de *Staphylococcus aureus*, 2546
proteínas séricas, gammapatías monoclonales, 63, 64f
Electrólitos, tratamiento
infecciones por *Campylobacter*, 2801-2802
peritonitis, 1030
Elementos genéticos transposicionables, resistencia a los antimicrobianos, 280-282, 281f
Eliminación
medicamentos, 300
transepitelial, cromoblastomicosis, 3272
Elizabethkingia, 3017t, 3023-3024
Elizabethkingia meningoseptica, 3017t, 3023-3024, 3024f
Embarazo
antimicrobianos, 270
bacteriuria, 978-979
Blastomyces dermatitidis, 3322
cefalosporinas, 333
Chlamydia trachomatis, 2461-2463
donovanosis, 3013
ectópico, *Chlamydia trachomatis*, 2461
fiebre Q, 2518
giardiasis, 3531
hígado graso agudo, 1591
Histoplasma capsulatum, 3312
infección
del tracto urinario, 978-979
por arenavirus, 2307
por citomegalovirus, 1995, 1996t
por el virus de la hepatitis A, 2385
por el virus de la hepatitis B, crónica, 1605
por el virus de la hepatitis E, 1587, 2422-2423
por el virus herpes simple, 1966-1967, 1968t
curso clínico, 1967
prevención, 1967-1968
por *Neisseria gonorrhoeae*, 2766-2767
por *Streptococcus agalactiae* (grupo B), 2664
por *Trichomonas vaginalis*, 1503
por VIH, 1683
ausencia de antecedentes de tratamiento antirretroviral, 1791-1794
evolución, 1796
impacto, 1794-1796
soporte nutricional, 156
transmisión, 1792-1807
cronología, 1792
factores de riesgo, 1792-1794, 1793t
seguimiento posparto, 1806-1807
tratamiento antirretroviral, 1796
directrices recomendadas, 1797
interrupción, 1794
mecanismos potenciales, 1796-1797
teratogenicidad, 1806
tratamiento, 1797
período anteparto, 1797-1800, 1798t, 1800t-1802t
período intraparto, 1806
vigilancia fetal y materna, 1802-1806
Listeria monocytogenes, 2716
malaria, 3436, 3448
metronidazol, 422-423
nitrofurantoína, 518
quinolonas, 506
rubéola, 2137
tetraciclina, 388
toxoplasmosis, 3504, 3512-3514, 3513f, 3519
tricomoniasis, 3536
trimetoprima-sulfametoxazol, 483
tuberculosis, 3146, 3148
vacunas, 3919, 3939
vaginosis bacteriana, 1507
vancomicina, 456
viaje, 3968
virus del sarampión, 2240
Embolia cerebral, endocarditis, 1077
Émbolo (embolia)
endocarditis, 1077, 1080
cerebral, 1077
pulmonar, 1078
Staphylococcus aureus, 2569, 2573f
pulmonar. *Véase* Émbolo (embolia) pulmonar.
Emetina, parasitosis, 666

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Empiema, 922-930
  estudios de imagen, 924-925, 924f-925f
  fisiopatología, 922
  fístula broncopleural, 927-929
  Haemophilus influenzae tipo b, 2918
  hallazgos analíticos, 925-926, 925t
  manifestaciones clínicas, 924
  microbiología, 922-924
  neumonía neumocócica, 2638
  subdural, 1287, 1289f-1290f
    craneal, 1287, 1289f-1290f
    espinal, 1287-1288
  tratamiento, 926-929, 927t
Emtricitabina, 601, 1844f, 1845t, 1846
  dosificación, 748t-749t
  estructura, 580f
  formulaciones, 715t
  niños infectados por VIH, 1830t-1831t
  profilaxis postexposición al VIH, 3751t, 3761
  resistencia, 1846
Emtricitabina-tenofovir, 715t
ENA-77, derrame pleural, 922
Encefalitis. *Véase también* Meningoencefalitis.
  agentes causales, 1254t
  aguda, 1189
  alfavirus, 2126-2135, 2127t. *Véase también* Alfavirus.
  amebiana
    granulomatosa
      diagnóstico de laboratorio, 3427
      epidemiología, 3424-3425
      etiología, 3421, 3424t
      manifestaciones clínicas, 3426
      patología y patogenia, 3425
      tratamiento, 3428
    no granulomatosa, 3421, 3424t
  anticuerpos, específicos para el VHS, 1257
  arbovirus, 1254t, 1263-1267
    incidencia, 1254-1255, 1256f
    patogenia, 1264
  California, 1267, 2297-2300, 2298t
  características clínicas, 1189-1190, 1253-1255, 1256f
  causas no víricas, 1189
  citomegalovirus, 1262
    infección por VIH, 1758f, 1760-1761
  crónica, 1189-1190
  definición, 1251
  diagnóstico, 1255-1258
  electroencefalografía, 1258
  enterovirus, 1268
    huéspedes inmunocomprometidos, 2368-2369
    no causada por poliovirus, 2363
  enterovirus de no poliovirus, 1268
  equina, 2126-2135, 2127t. *Véase también* Alfavirus.
    occidental, 1267
    oriental, 1254t, 1265-1267, 2126-2135, 2127t
      distribución geográfica, 1254-1255, 1256f
    venezolana, 1254t, 1267, 2126-2135, 2127t
  esclerosante subaguda, virus del sarampión, 2238
  estrategia clínica, 1251-1258, 1252f, 1252t, 1253t, 1257f
  europea, 2147t-2148t
  flavivirus, 2150f, 2152-2153, 2159-2162, 2161t
  herpesvirus B, 1263
  herpesvirus humano, 6, 1263, 2024-2025
  infección por parvovirus B19, 2104
  japonesa, 1254t, 1267-1268
    características clínicas, 2154-2155
    distribución geográfica, 2143f
    epidemiología, 2146-2148, 2147t-2148t, 2150f
    patogenia, 2152-2153
    perspectiva histórica, 2142-2143
    resonancia magnética, 1257
    tratamiento, 2159-2162
    vacuna, 2159-2161, 2161t, 3920t, 3925
      viajeros, 3961t, 3963
  Kyasanur Forest, 2162-2163
  Lejano Oriente, 2147t-2148t
  Listeria monocytogenes, 2717
  Murray Valley, 2162
  neuroimagen, 1255-1257, 1257f
  Nilo Occidental, 1264-1265. *Véase también* Nilo Occidental, encefalitis.
  perfil del líquido cefalorraquídeo, 1257
  poliomielitis, 2356
  poliovirus, 1268
  Powassan, 2157
  reacción en cadena de la polimerasa, 1257-1258
  Rocío, 2162
  rubéola, 2138
  San Luis, 1265
  siberiana, 2147t-2148t
  signos y síntomas, 1245. *Véase también* Sistema nervioso central, infecciones.
  Toxoplasma gondii, infección por VIH, 1278-1279, 1756-1758, 1758f, 3499
    incidencia, 3496
    tratamiento, 3516-3517
  transmitida por garrapatas. *Véase* Garrapata(s), encefalitis transmitida por.
  transmitida por vector, 1263-1267. *Véase también* Garrapata(s), encefalitis transmitida por.
  tratamiento, 1258
  vírica, 1189, 1251-1272
    etiologías, 1258-1269, 1260t-1261t
  virus
    de Epstein-Barr, 1262-1263, 2006-2007
    de la fiebre por garrapatas de Colorado, 1268
    de la parotiditis, 2211
    de la rabia, 1268-1269
    del sarampión, 1269, 2239
    Hendra, 2250
    herpes simple, 1258-1261, 1964
      antivirales, 567t-568t, 572
      resonancia magnética, 1255-1256, 1257f
    Nipah, 1260t-1261t, 2246-2249. *Véase también* Nipah, virus, encefalitis.
    varicela-zóster, 1261-1262, 1978
Encefalomielitis
  diseminada aguda, 1251-1258, 1252f, 1253t, 1254t
    vacuna antirrábica, 2262
  melioidosis, 2877-2878, 2880f
  ovina, virus, encefalitis, 1260t-1261t
  posvacunación, 1936
Encefalopatía, 1251. *Véase también* Leucoencefalopatía, multifocal progresiva.
  asociada al virus JC, 2064
  enfermedad por arañazo de gato, 3004
  espongiforme transmisible, agentes genéticos, 259t-260t
  hepática, rifamicinas, 413
  Lyme, 3076
  niños infectados por VIH, 1824-1825
  posvacunación, lactantes, 1936
  VIH-1. *Véase* SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), demencia.
Encephalitozoon, 3386, 3387t. *Véase también* Microsporidios.
  infección por VIH, 3394
Endarteritis, obliterante, sífilis, 3039, 3039f
Endocarditis, 1069-1116. *Véanse también* Miocarditis; Pericarditis.
  Actinomyces, 3208-3212
  agentes causales, 1084-1089, 1084t
  Aggregatibacter actinomycetemcomitans, 3016-3017
  ancianos, 3858
  aneurismas micóticos, 1077. *Véase también* Aneurisma(s), micóticos.
  Aspergillus, 1088, 3247
  Bacillus, 1084t, 1086-1087, 1097
  bacilos
    anaerobios, 1097
    gramnegativos, 1084t, 1086-1087
    grampositivos, 1087
  bacterias
    anaerobias, 1087-1088
    gramnegativas, 1087
  bacteriemia transitoria, 1071-1072, 1073t
  Bartonella, 2999-3000
  bazo, 1077-1078
  Brucella, 2926
  Candida, 1073, 1088, 3229, 3233
  Cardiobacterium hominis, 3020
  cardiopatías, 1150t, 1151-1152, 1152t
  Chlamydia, 1098
  Chlamydophila psittaci, 1089
  corazón, 1075-1077
  Coxiella burnetii, 1089, 2517-2518, 2517f
    tratamiento, 1098, 2517-2518, 2517f
  cultivos negativos, 1089, 1098
  diagnóstico
    criterios, 1083, 1083t-1084t
    evidencia, 1081-1083
  drogadictos, 1080
    etiología, 1088
    por vía parenteral, 1080, 3876-3878
      corazón derecho, 2570, 2574t, 3877
      etiología, 1088
      manifestaciones del sistema nervioso central, 3882
      VIH, 3877-3878
    tratamiento, 2570, 2574t
  enfermedad de Whipple, 1442
  enfermedades predisponentes, control, 1149
  Enterobacteriaceae, 1096-1097
  Enterococcus, 1072-1075, 1073t, 2652
    tratamiento, 2655, 2654f
  epidemiología, 1069-1070
  Erysipelothrix rhusiopathiae, 2740-2741
  experimental, 1153
  factor
    reumatoide, 1075
    hemodinámico, 1071
    inmunopatológico, 1075
  fiebre, 1079
    de origen desconocido, 796
  fisiopatología, 1070-1075
  grupo *Streptococcus anginosus*, 2691
  grupo *Streptococcus viridans*, 2675-2677, 2677t
  grupos *Streptococcus* C y G, 2683
  Haemophilus, 2922
  hallazgos analíticos, 1080-1083
  Histoplasma capsulatum, 3307, 3312
  hongos, 1088-1089, 1097-1098
  iatrógena, 1069
  infección del dispositivo de control del ritmo cardíaco, 1133
  Kingella, 2780
  lesiones cutáneas, 807, 1078, 1077f, 1078f, 1311
  Listeria monocytogenes, 2717
  manifestaciones clínicas, 1078-1080, 1079t
  meningocócica, 1097
  mialgias, 1328
  Neisseria gonorrhoeae, 1097, 2768
  neumocócica, 1097
  nódulos de Osler, 807, 1079
  ojo, 1078, 1077f
  organismos HACEK, 3016-3017
  Pasteurella, 2943
  patogenia, 1070-1075, 1071f
  patología, 1075-1078
    aneurismas micóticos, 1077
    manifestaciones
      cardíacas, 1075-1077
      cutáneas, 1078, 1078f
      esplénicas, 1077-1078
      neurológicas, 1077
      oculares, 1078, 1078f
      pulmonares, 1077-1078
      renales, 1077
  polimicrobiana, 1089
  prevención, 1149-1157
    antibióticos, 1150-1151
    cirugía cardíaca, 1154-1155
    consideraciones relativas a la patogenia, 1149, 1150t
    cuestiones de responsabilidad medicolegal, 1155
    durante los procedimientos diagnósticos, 1155
    durante los procedimientos invasivos en sitios infectados, 1155
    eliminación de las puertas de entrada, 1149-1150
    enfermedades predisponentes, 1149
    inhibición de la adherencia bacteriana, 1150
    inmunización, 1150
    intervenciones potenciales, 1149-1151
    quimioprofilaxis
      consideraciones procedimentales, 1154-1155
      cronología, 1155
      duración, 1155
      eficacia, 1152-1153
      evolución, 1154
      niños, 1155
      relación coste-beneficio y análisis de la relación coste-efectividad, 1153-1154
    recomendaciones, 1154-1155, 1155t
  procedimientos dentales/diagnósticos/terapéuticos que causan bacteriemia, 1150t, 1151, 1152t, 1154, 1155t
  procedimientos que causan, 1150t, 1151, 1152t, 1154, 1155t
  Pseudomonas, 1096-1097
  Pseudomonas aeruginosa, 2858-2859
  puertas de entrada, eliminación, 1149-1150
  pulmón, 1078

Endocarditis (*Continúa*)
riesgo, 1151-1152
cardiopatías preexistentes, 1150t, 1151-1152, 1152t
procedimientos dentales/diagnósticos/terapéuticos, 1150t, 1151, 1152t
tasa de infección, 1150t
riñón, 1077
sistema nervioso central, 1077
Spirillum minus, 1089
Staphylococcus, 1084t, 1085-1086, 1095-1096
Staphylococcus aureus, 1073-1075, 2568-2570
adhesinas bacterianas, 2568-2569
características clínicas, 2569-2570, 2573f
complicaciones neurológicas, 2569-2570
complicaciones vasculares, 2569, 2573f
defensas del huésped, 2569
diagnóstico, 2570
epidemiología, 2568
patogenia, 2568-2569
plaquetas, 2569
rifamicinas, 409
tratamiento, 2570, 2574t
válvula protésica, 1117-1119, 1119t
Staphylococcus epidermidis, 409, 1124-1125, 2586-2587
Streptococcus, 1072-1075, 1073t, 1084-1085, 1084t
resistente a penicilina, 1092-1093
sensible a penicilina, 1091-1092
tratamiento, 1091-1098
Streptococcus agalactiae (grupo B), 2667
Streptococcus gordonii, 1073
Streptococcus mutans, 1072, 1073t
Streptococcus pneumoniae, 2638
Streptococcus sanguis, 1072-1073, 1073t
tratamiento, 1089-1099
aminoglucósidos, 378
antimicrobiano, 1091-1098
por vía parenteral en el medio extrahospitalario, 705, 706t
vigilancia, 1090-1091
daptomicina, 465
principios, 1090
quinolonas, 503
quirúrgico, 1098-1099
teicoplanina, 460
vancomicina, 456-457
profiláctica, 454
trombótica no bacteriana, 1071, 1119-1120
Tropheryma whipplei, 1089
válvula protésica, 1117-1131
diagnóstico, 1119-1120
criterios de Duke, 1120
epidemiología, 1117
evolución, 1128-1129
tras tratamiento médico, comparación con tratamiento médico-quirúrgico combinado, 1128-1129
extrahospitalaria, 1117
iatrógena, 1117
incidencia, 1117
manifestaciones clínicas, 1118-1119
microorganismos, 1119-1120, 1119t
mortalidad
factores asociados, 1120, 1121t
hospitalaria, 1128
patogenia, 1117-1118
patología, 1118
precoz, 1118, 1128t, 1128
prevención, 1154-1155, 1155t
procesos inflamatorios, 1120
tardía, 1118, 1128t, 1128
tratamiento, 1120-1128, 1121t
estrategia médica, 1121-1122, 1123t-1128t
quirúrgica combinada, 1120-1121, 1121t
regímenes recomendados por la AHA, 1122-1128
vancomicina/gentamicina, 457
Endocitosis
mediada por receptor, 1923, 1923f
Salmonella, 2895, 2895f
Endoftalmitis, 1555-1562. *Véase también* Ojo, infecciones.
aguda tras cataratas, 1555, 1556f
aspectos anatómicos, 1555, 1556f
Aspergillus, 1557-1558
Bacillus, 2736
bacteriana
endógena, 1556-1557
evolución visual, 1561
tratamiento, 1559
Candida, 1557-1558, 1557f, 1567, 3231, 3232f
clasificación, 1555-1558, 1556t
diagnóstico, 1558-1559, 1558f
drogadictos por vía parenteral, 3883-3885
evolución visual tras, 1561
fúngica, 1557-1558, 1557f
evolución visual, 1561
tratamiento, 1559-1561
Klebsiella pneumoniae, 1556-1557
patogenia, 1555
postraumática, 1556
Propionibacterium acnes, 1557, 1561, 1567
Pseudomonas aeruginosa, 2857
relacionada con bullas, 1555-1556
seudofáquica crónica, 1557, 1559
Sporothrix schenckii, 3268
Staphylococcus coagulasa-negativo, 1555, 2588
Staphylococcus epidermidis, 1555
tratamiento, 1559-1561
vancomicina, 458
Endometritis
Chlamydia trachomatis, 2461
posparto, 1514-1516, 1515f
Endomiocardio, biopsia, miocarditis, 1162-1163
Endomiometritis, posparto, 1514-1516, 1515f
Endophthalmitis Vitrectomy Study (EVS), 1559
Endoprótesis, infección
arteria coronaria, 1142
vascular periférica, 1142-1144, 1143t
Endoscopia
colitis por *Clostridium difficile*, 1387
enfermedad de Whipple, 1442f, 1443
esofagitis por *Candida*, 1360, 1361f
infección por *Helicobacter pylori*, 2811, 2811t
Endotelio
activación o lesión, sepsis grave, 996
alto, vénulas (VEA), ganglios linfáticos, 142
Endotoxemia, factor desencadenante de sepsis grave, 999-1000
Endotoxina, 2818
Enfermedad(es)
autoinmunitaria, virus de Epstein-Barr, 2011
biliar
criptosporidiosis, 3552
infección por VIH, 1744-1745
cardiovascular
citomegalovirus, 1994-1995
infecciones odontogénicas asociadas, 869
niños infectados por VIH, 1825
crítica
insuficiencia de corticoides, 1001
polineuropatía y miopatía, sepsis, 1001
soporte nutricional, 154-155
tratamiento antimicrobiano de combinación, 273
de la «mejilla abofeteada». *Véase* Eritema, infeccioso, parvovirus B19.
de los legionarios, 2972-2987
agentes causales, 2972-2973, 2973f
brotes
descontaminación ambiental, 2978
investigación, 2978
contagiosidad, 2976
diagnóstico de laboratorio, 2979-2981, 2980t
epidemiología, 2976-2978
extrahospitalaria, 2976-2977
factores de riesgo, 2977
historia, 2972
infecciones
extrapulmonares, 2979
metastásicas, 2979
manifestaciones clínicas, 2978-2979
niños, 2976
nosocomial, 2976
patogenia, 2973-2976, 2975f
patrones, 2976-2977
período de incubación, 2976
prevención, 2982-2983
modificaciones y mantenimiento de aparatos, 2982-2983
quimioprofilaxis, 2982
tasas de mortalidad, 2977
transmisión, 2977-2978
tratamiento, 2981-2982, 2982t
respuesta, 2982
viajeros, 2977
de Still, fiebre de origen desconocido, 796
emaciante
crónica, 2438
indicador del SIDA, 1647
infección por VIH, 155-156, 156t, 1719-1720
emergente. *Véase* Enfermedad(es), infecciosa, emergente y reemergente.
eruptiva del sur asociada a garrapatas (STARI), 3071-3072, 3649f, 3647t-3648t, 3648
granulomatosa
crónica, 114-116, 115t, 168t-170t, 173-175
Chromobacterium violaceum, 3020-3021
diagnóstico, 115-116
infecciones, 174, 174f
interferón gamma, 619
ligada al cromosoma X, 174
linfadenitis, 1334
nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa, 173-174, 173f
tratamiento, 116
diseminada, fiebre, 795
infecciosa
altamente contagiosa, preparación para las situaciones de emergencia. *Véase* Situaciones de emergencia, preparación.
brotes
consecuencias, 197
curvas epidémicas, 194, 195f
definiciones, 193
epidemiología, 194
estudios de observación, 184-185
investigación, 193-197
nosocomiales, 3667-3668, 3668t
principios epidemiológicos básicos, 194-195
respuesta, 196-197
estrategia paso a paso, 196, 196t
vigilancia, 184, 193-194
causas de muerte, 198, 199f, 199t
definición, 3
emergente y reemergente, 198-218, 810-814. *Véanse también las infecciones específicas.*
control de la amenaza, 213-214, 215f
factores contribuyentes, 198, 200t
microorganismos recién identificados, 198, 200t
morbilidad y mortalidad, 198-199, 199f
origen zoonósico, 6
preparación para las situaciones de emergencia. *Véase* Situaciones de emergencia, preparación.
genética, 49-51
aplicaciones, 54
aspectos evolutivos, 54
magnitud, 48-49, 49t
pacientes oncológicos, 3791-3806. *Véase también* Cáncer, infecciones.
relacionada con viajes, 3969-3979. *Véase también* Viajeros.
sensibilidad
factores genéticos, 198, 199t
genes de resistencia, 51-54
tras punción lumbar, 1190
inflamatoria, rifamicinas, 413
injerto contra huésped
profilaxis con posaconazol, 560-561
tras trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3818-3819, 3823
linfoproliferativa
hepatitis, 1589
ligada al cromosoma X, 72, 168t-170t, 171
hepatitis, 1589
virus de Epstein-Barr, 2007
tras trasplante, 2008-2009, 2009f, 3845-3847
virus de Epstein-Barr, 2002t, 2007, 2008-2009, 2009t
tras trasplante, 2008-2009, 2009f, 2013-2014
tratamiento, 2015-2016
neurológicas, infección por VIH, 1752-1772, 1767t
recuento de linfocitos CD4, 1768f
tendencias temporales y envejecimiento, 1769
por arañazo de gato, 3002-3005, 3636t
diagnóstico, 3004-3005
diagnóstico diferencial, 3005
encefalopatía, 3004
epidemiología, 2998
lesiones cutáneas, 811

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Enfermedad(es) (*Continúa*)
linfadenitis/linfadenopatía, 1335, 3002, 3002f-3003f
manifestaciones musculoesqueléticas, 3002-3003
neurorretinitis, 3004, 3004f, 3008
papiledema, 3004, 3004f
pápula o pústula, 3002, 3002f
respuesta inflamatoria, 3005-3006
síndrome oculoglandular de Parinaud, 3003, 3003f
«típica», 3002, 3002f-3003f
tomografía computarizada, 3003-3004, 3004f
tratamiento, 1339, 3008
uveítis, 1567, 1568f
prevención y control, 188-190
evaluación, 188-189
niveles, 188
primarios, 189-190
secundarios, 190
terciarios, 190
pulmonar obstructiva crónica, 881-886
antimicrobianos, 884-885, 885t
profilácticos, 884
bronquitis crónica, 881-882
definición, 881
estable
bacterias, 882
atípicas, 883
virus, 882-883
exacerbaciones, 882-884
gripe, 2283
Haemophilus influenzae, no tipificable, 2916-2917
infecciones, 882-883
microbiología, 883-884
tratamiento, 884-885, 885t
factores de riesgo, 881
histoplasmosis pulmonar crónica, 3305
manifestaciones clínicas, 881-882
Moraxella catarrhalis, 2776-2778, 2778f
neumonía, 898
patología respiratoria, 881
prevalencia, 881
tratamiento, 884-885, 884t-885t
simuladas, 1317
sistémica, infección por VIH, 1719
supurativas. *Véase también* Sepsis.
tromboembólica, fiebre de origen desconocido, 795-796
venooclusiva, tras trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3819
vigilancia. *Véase* Vigilancia.
viscerotrópica, asociada a la vacuna frente a la fiebre amarilla, 2158
Enfermero visitante, modelo, antimicrobianos parenterales extrahospitalarios, 705, 706t
Enfermos crónicos, residencias
diarrea, 1372, 3858
infección del tracto urinario
incidencia y prevalencia, 3723
prevención, 3726-3727
tuberculosis, 3148
Enfisema
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 881
infección por VIH, 1740
tuberculosis, 3152
Enfriamiento, externo, fiebre, 783-785
Enfuvirtida, 1853, 1854f, 1854t
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
infección por VIH, 22
niños infectados por VIH, 1830t-1831t
Enoxacino
dosificación, 738t-739t
formulaciones, 714t
Ensayos clínicos, 185, 692-704
aleatorización, 695-696
comprobación de la hipótesis, 696-697
conclusiones, 701-703, 702t
criterios
de exclusión, 695
de inclusión, 695
de valoración, 698-699
estratificación, 695-696
extrahospitalarios de intervención, 185
interpretación, 693, 693t
objetivos, 693-695
observaciones, 692-693
participación, 695-696
resultados, 699-701, 701f
selección del régimen control, 697
sesgo, 693, 697-698
tamaño de la muestra, 696-697
tipos de diseño, 693, 693t
tipos de error, 696-697
Entamoeba, 3405-3420
Entamoeba chattoni, 3405
Entamoeba dispar, 1040, 3405
disentería, 1398
Entamoeba gingivalis, 3405
Entamoeba hartmannii, 3405
Entamoeba histolytica, 3405-3420
adherencia, 3407-3408
ADN, 3407
biología celular, 3406-3407, 3407f
células
citolíticas naturales, 3410
epiteliales intestinales, 3410
ciclo vital, 3406, 3406f
cisteína proteinasas, 3409
citólisis, 3408
colonoscopia y biopsia, 3416
cultivo, 3416
detección de antígenos, 3416
diagnóstico, 3414-3417, 3415t
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1410
efecto de las bacterias intestinales, 3409
epidemiología, 3410-3411, 3411f
estructura del genoma, 3407
examen de huevos y parásitos en las heces, 3414-3416
expresión del ARNm, 3407
fagocitosis, 3408
genotipos, 3405-3406
inmunidad
adquirida, 3410
innata, 3409-3410, 3409f
interacciones con el complemento, 85
lectina de adherencia Gal/GalNac, 19-20, 19f
lisis, mediada por complemento, 3410
macrófagos, 3409, 3409f
manifestaciones clínicas, 3411-3412
absceso hepático amebiano, 3412, 3414f
diarrea amebiana, 3412
disentería o colitis amebiana, 3412, 3413f
enfermedad intraluminal asintomática, 3411-3412
enfermedad metastásica, 3412
mastocitos activados, 3410
metabolismo, 3406
metastásica, 3412
neutrófilos, 3409
patogenia, 3407-3409, 3408f
prevención, 3417
pruebas serológicas, 3416-3417
reacción en cadena de la polimerasa, 3416
receptores, 3409
respuesta de la IgA de las mucosas, 3410, 3410f
respuesta mediada por células, 3410, 3411f
tratamiento, 634t-637t, 666, 3417, 3416t
viajeros, 3410-3411, 3411f
Entamoeba moshkovskii, 3405
Entamoeba polecki, 3405
Entamoeba suis, 3405
Entecavir, 580-581
dosificación, 744t-747t
estructura, 580f
estudios clínicos, 581
formulaciones, 715t
infección por el virus de la hepatitis B, crónica, 1602, 1605t, 2088, 2088t
interacciones medicamentosas, 580, 750t-770t
Enteritis. *Véanse también* Diarrea; Disentería; Gastroenteritis.
bacilos anaerobios gramnegativos, 3115
Campylobacter, 1397, 2799
inflamatoria, 1395-1404
aguda, 1395-1399. *Véase también* Disentería.
crónica, 1400-1402
necrosante, 1400
parasitaria, 1401-1402
regional, dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1415
triquinosis, 1398
Enterobacter, 2829
absceso cerebral, 1273, 1274t
carbapenemes, 342t
tromboflebitis supurativa, 1101-1102
Enterobacter aerogenes, 2829
Enterobacter cloacae, 2829
Enterobacter sakazakii, 2829
Enterobacteriaceae, 2817-2836, 2818t
adhesinas, 2820-2821
adquisición de hierro, 2822
cápsulas, 2818, 2822
endocarditis, 1096-1097
epidemiología, 2817
espacio periplásmico, 2817-2818
estructura y características antigénicas de superficie, 2817-2820, 2819f-2820f
factores de virulencia, 2820
fimbrias, 2819-2821, 2820f
flagelos, 2818-2819, 2820f
infección del tracto urinario, 3724-3725
lipopolisacárido, 2818, 2822
membrana
externa, 2818
interna, 2817
meningitis, 1219t
pared celular de peptidoglicanos, 2818
pili, 2820-2821
plásmidos, 2822
polisacáridos superficiales, 2818
sistemas de secreción, 2821-2822
toxinas, 2821-2822
Enterobacteriáceas, antígeno común, 2818
Enterobactina, 2822
Enterobiasis, 634t-637t, 3575t, 3576f-3577f, 3580-3581
Enterococcus, 2649-2660
bacteriemia, 2652
características fenotípicas, 2650t
colonización, 2649
dependiente de vancomicina, 451-452
endocarditis, 1072-1075, 1073t, 2652
tratamiento, 2655, 2654f
válvula protésica, 1125t, 1127-1128
epidemiología, 2651-2652
farmacorresistente, mecanismos, 292t
genómica, 2651
infecciones
de la piel y los tejidos blandos, 2653
del tracto urinario, 2652, 2658
intraabdominales, 2653
neonatales, 2653
pélvicas, 2653
meningitis, 2652-2653, 2658
microbiología, 2649, 2650f, 2650t-2651t
perspectiva histórica, 2649
resistencia a los aminoglucósidos, 361
resistente a vancomicina, 451-452
detección, 240
epidemiología, 2651-2652
linezolid, 474
metronidazol, 423-425
pacientes con lesión de la médula espinal, 3853
tratamiento, 2654f
sensibilidad a los antimicrobianos, 2653-2658, 2654f, 2655t
taxonomía, 2649, 2651t
tratamiento, 2653-2658, 2654f, 2655t
aminoglucósidos y antibióticos beta-lactámicos, 2653-2655
daptomicina, 465-466, 2657-2657
glucopéptidos y lipoglucopéptidos, 2657
linezolid, 2657
quinupristina-dalfopristina, 2657-2658
rifamicinas, 410
tigeciclina, 2657
virulencia, 2649-2651
Enterococcus faecalis
endocarditis, válvula protésica, 1127-1128
genómica, 2651
microbiología, 2650f, 2651
resistente a quinupristina-dalfopristina, 461
resistente a vancomicina, 2654f
tromboflebitis supurativa, 1102
virulencia, 2651-2651
Enterococcus faecium
pacientes oncológicos, 3794-3796
resistente a vancomicina, 462, 2654f

Enterocolitis
infección por VIH, 1748-1749, 1748t
inflamatoria, diagnóstico diferencial, 1396t
necrosante, recién nacidos, 1399-1400
neutropénica (tiflitis), 1066-1067
receptores de trasplante, 3820
Salmonella, 1398
Enterocytozoonidae. *Véase también* Microsporidios.
infección por VIH, 3393-3394
Enteropatía tropical, viajeros, 3975-3976
Enterotoxina(s), 30-31. *Véase también* Toxina(s).
Bacteriodes fragilis, 31
Clostridium difficile, 31
diarrea epidémica infantil, 1366-1367, 1367t
Escherichia coli, 2824-2825. *Véase también* *Escherichia coli*, enterotoxígeno.
termoestable, 31
termolábil, 31
estafilocócica, 2543, 2556
infecciones gastrointestinales, 1348-1349, 1349t
Vibrio cholerae, 30-31
Enterovirus
biología molecular, 2346-2347, 2347t
bronquiolitis, 888
características, 2346
clasificación, 2346, 2347t
conjuntivitis hemorrágica aguda, 2369-2370
crup, 832-833, 834f
detección, 259t-260t
diabetes mellitus, 2370-2371
diagnóstico de laboratorio, 2350
encefalitis, 1254t, 1268
huéspedes inmunocomprometidos, 2368-2369
no causada por poliovirus, 1268, 2363
poliovirus, 1268
epidemiología, 2348-2350, 2350t
exantema vírico de manos, pies y boca, 2364
exantemas diversos, 2363-2364
faringitis, 824-825
herpangina, 2364-2365
huéspedes, 2347t
incidencia, 2349-2350
infecciones respiratorias, 2364-2365
meningitis, 1195, 1211-1212, 1214, 1227, 2360-2363
huéspedes inmunocomprometidos, 2368-2369
meningoencefalitis con agammaglobulinemia, 1212, 1222, 2368-2369
miocardiopatía dilatada, 2367
miocarditis, 1158, 1160-1161
miopericarditis, 2366-2367
miositis, 2365-2366
mutación, 2348
parálisis, no causada por poliovirus, 2363
patogenia, 2347-2348
período de incubación, 2350
período de transmisibilidad, 2350
pleurodinia, 2365-2366
prevención, 2350-2351
receptores, 2346, 2347t
recién nacidos, 2367-2368
respuesta inmunitaria, 2348
transmisión, 2349
trastornos gastrointestinales, 2370
tratamiento, 2350-2351
Entomoftoramicosis, 3263-3264
agentes, organización taxonómica, 3255t
diagnóstico, 3264
tratamiento y prevención, 3264
Envenenamiento, 1304, 1304t, 3911-3912
Enzima(s)
bacilos anaerobios gramnegativos, 3113
inmunoabsorción, 63-64, 64f
Bordetella pertussis, 2962
Cryptosporidium, 3551-3552
enfermedad de Lyme, 3077-3079, 3077f
Entamoeba histolytica, 3416
histoplasmosis, 3308
infección por VIH
alternativa, 1674-1675
estándar, 1673-1674, 1674f
historia, 1667
orina, 1675
saliva, 1675
toxoplasmosis, 3507-3508
Yersinia pestis, 2950-2951
inmunoanálisis
Bartonella, 3008
Coccidioides, 3336
hepatitis C, 2178-2181
Mycoplasma pneumoniae, 2491
niños infectados por VIH, 1827
norovirus, 2411
inmunotransferencia, 64-65, 144-145, 145f
sífilis ocular, 1570
tuberculosis, 3135
resistencia a las quinolonas, 491
resistencia a los antimicrobianos, 282-287
Staphylococcus aureus, 2544t, 2553
Eosinofilia
dolor abdominal, diarrea o ambos, síndrome, 1413-1415, 1414t
esquistosomiasis, 3596
estrongiloidiasis, 3579
helmintosis, 3572
líquido pleural, 925
mialgias, 1328-1330
pulmonar, tropical, 3589
viajeros, 3976, 3977t
Eosinofilia pulmonar tropical, 3589
Eosinófilo(s), 118-119
circulantes, 119
desarrollo, 118-119
gránulos, 118-119, 119f
migración, 119
Eperezolida, 473f, 474
Epidémico(s). *Véanse también las infecciones específicas*.
definición, 193
diferencias con la infección endémica, 193
preparación para las situaciones de emergencia. *Véase* Situaciones de emergencia, preparación.
Epidemiología
brotes de enfermedades, 193-197. *Véase también* Enfermedad(es), infecciosa, brotes.
factores del agente, 186-187
factores del huésped, 187, 188t
objetivos, 179
prevención y control de enfermedades, 188-190
evaluación, 188-189
niveles, 188
primaria, 189-190
secundaria, 190
terciaria, 190
principios, 179-191
programas hospitalarios, 3667-3670, 3668t
relación huésped-patógeno, 185-188
vías de transmisión, 187-188
Epidemiólogo, hospitalario, 3669
Epidermodisplasia verruciforme, papilomavirus, 2050, 2055
Epidermophyton floccosum, 3341-3342
Epididimitis, 1527-1528
bacteriana inespecífica, 1527
Blastomyces dermatitidis, 3321
Chlamydia trachomatis, 2458-2459, 2460t
gonocócica, 2764, 2771
infección por VIH, 1528-1529
seguimiento, 1528
transmisión sexual, 1527-1528
tuberculosa, 1527
Epidídimo, anatomía, 1524, 1525f
Epididimoorquitis, virus de la parotiditis, 2211
Epigalocatequina galato, 678, 678f
Epiglotitis, 855-858, 856f, 856t
adultos, 855
bacteriana, 834
diagnóstico diferencial, 855
Haemophilus influenzae tipo b, 2918
huéspedes inmunocomprometidos, 855-856
inmunidad, 857
tratamiento, 856-857
Epinefrina, nebulizada, crup, 835, 835t
Epiplón menor, 1015, 1016f
Episiotomía, infecciones, 1516
Epitelio, defecto, queratitis, 1542
Epítopo, 59
propagación, 70
Epstein-Barr, virus, infección, 1950t-1952t, 2001-2022
anticuerpos, 2012, 2013t
heterófilos, 2004, 2011-2012, 2012t
carcinoma nasofaríngeo, 2009t, 2009-2010, 2011f, 2013, 2014f-2015f, 2016
carga vírica, 2013
ciclo vital, 2002, 2002t
crónica activa, 2007-2008
detección, 259t-260t, 2012
diagnóstico de laboratorio, 2011-2013
eliminación, 2002, 2002t
encefalitis, 1262-1263
enfermedad
autoinmunitaria, 2011
linfoproliferativa, 2002t, 2008-2009, 2009t
ligada al cromosoma X, 2007
tras trasplante, 2008-2009, 2009f, 2013-2014
tratamiento, 2015-2016
maligna asociada, 2008-2011, 2009t
latencia, 2002t, 2003
tratamiento, 2016
pulmonar obstructiva crónica, 883
epidemiología, 2003-2004
esclerosis múltiple, 2011
faringitis, 824
granulomatosis linfomatoide, 2010
hepatitis, 1589, 1596
histopatología, 2004-2005
historia, 2001
infección por VIH, 1887
infecciones líticas, 2003
interacciones con el complemento, 85
latencia, 2002-2003, 2002t
leucoplasia oral pilosa, 2008, 2016-2017
linfocitosis, 2004, 2011, 2011t
linfohistiocitosis hemofagocítica, 2008
linfoma
de Burkitt, 2001, 2009t, 2009
de Hodgkin, 2009t, 2009, 2010f, 2016
del SNC, 1779-1780
nasal de células NK y de células T, 2010
primario asociado a derrames, 2010-2011
manifestaciones clínicas, 2005-2011
meningitis, 1207-1209
mononucleosis infecciosa, 2005-2007, 2005t, 2006t. *Véase también* Mononucleosis infecciosa.
nosocomial, 3775-3776
oncogénesis, 1928, 1952
patogenia, 2004-2005
prevalencia de anticuerpos séricos, 2003
prevención, 2017
propiedades físicas, 2001
pruebas serológicas, 262
receptores de trasplante
de células progenitoras hematopoyéticas, 3827
de órganos sólidos, 3845-3847
respuesta inmunitaria del huésped, 2004
síndrome de fatiga crónica, 1907
transmisión, 2003-2004
tratamiento, 2015-2017
antivirales, 572
vacuna, 2017
Equimosis, subcutáneas, sepsis meningocócica, 2746-2748, 2747f, 2748f
Equinácea, catarro común, 674t, 677-678, 820
Equinocandinas, 561-563
Blastomyces dermatitidis, 3326
candidiasis, 3233
estructura, 552f-553f, 561
investigación, 563
mecanismo de acción, 553f, 561
Equinococosis, 634t-637t, 3605t, 3610-3613, 3610f-3611f
Equipo de protección personal, preparación para las situaciones de emergencia, 224-225
Equivalencia, pruebas, 693t, 694. *Véase también* Ensayos clínicos.
Erisipela, 1301-1302, 1302f
ampollar, 1301
Staphylococcus aureus, 2567
Streptococcus pyogenes, 2605, 2605f, 2606f
Eritema, 800. *Véase también* Erupción, cutánea.
diseminado, 803
infeccioso, parvovirus B19, 2102-2103, 2103f
marginado, 803
fiebre reumática, 2617-2618, 2619f
migratorio
enfermedad de Lyme, 3074, 3074f, 3075t
tratamiento, 3079, 3079t
infecciones transmitidas por garrapatas, 3646-3647, 3649f
multiforme, 802
mayor. *Véase* Stevens-Johnson, síndrome.
virus herpes simple, 1959
necrosante, lepra, 3168, 3168f

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Eritema (*Continúa*)
nudoso
infección por *Yersinia enterocolitica*, 2954
lepra, 548, 3166-3168, 3168f, 3170
Eritrasma, 527, 1307
Eritrodermia, sepsis, 1003
Eritromicina, 427-434
actinomicosis, 3214t
actividad antimicrobiana, 428-430, 429t
angiomatosis bacilar/peliosis, 3008
base, 427, 428f
chancroide, 2921
dosificación, 730t-733t
formulaciones, 713t
celulitis, 1305
concentraciones séricas, 430, 430t
difteria, 2699
cutánea, 1305
distribución, 430
donovanosis, 3015
efectos antiinflamatorios, 430
efectos procinéticos, 430
enfermedad de los legionarios, 2982t
enfermedad de Lyme, 3079t
erisipela, 1302
eritrasma, 1307
estearato
dosificación, 730t-733t
formulaciones, 713t
estolato, 713t, 730t-733t
etil succinato
dosificación, 730t-733t
formulaciones, 713t
farmacología, 430-431, 430t
fiebre recidivante
transmitida por garrapatas, 3069-3070
transmitida por piojos, 3069-3070
gluceptato
dosificación, 730t-733t
formulaciones, 713t
infección
clamidiácea perinatal, 2464
por *Campylobacter*, 2802
por *Neisseria gonorrhoeae*, 2770
respiratoria por *Chlamydophila*, 2477, 2477t
interacciones medicamentosas, 431-432, 431t, 750t-770t
lactobionato
dosificación, 730t-733t
formulaciones, 713t
linfadenitis, 1339
mecanismo de acción, 427
Mycoplasma pneumoniae, 2492
neumonía por fiebre Q, 2516
preparaciones, 427
química, 427, 428f
reacciones adversas, 431
resistencia
enzimas, 286
mecanismos, 427-428
tos ferina, 2963
uretritis, 1493-1494
usos, 432-434, 432t-433t
Erm, genes, 461
Erosión interdigital blastomicósica, 3225, 3226f
Error, tipos, ensayos clínicos, 696-697
Ertapenem
dosificación, 724t-725t
farmacología, 342
formulaciones, 713t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
pielonefritis aguda, 975
profiláctico, procedimientos quirúrgicos, 3897t
química, 341, 342f
uso clínico, 343
Erupción
cutánea
rubeoliforme, mononucleosis por CMV, 1987
vesicular, rickettsiosis exantemática, 2511
vesicoampollar, 801t, 803-804. *Véase también* Erupción, cutánea.
Erwinia, 2832
Erysipelothrix rhusiopathiae, 2605, 2740-2742, 2740f
infecciones por mordedura, 3910
celulitis, 1303
detección en el laboratorio, 238t-240t
Escala de coma de Glasgow, absceso cerebral, 1273
Escalofríos, 776
Escara
rickettsiosis exantemática, 2511, 2511f
tifus de los matorrales, 2530
Escarlatina
erupción cutánea, 808, 2600
estafilocócica, 808, 1298-1299
estreptocócica, 2600
Escleroma, respiratorio (rinoescleroma), *Klebsiella pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis*, 2829, 2829f
Esclerosis
lateral amiotrófica, infección por VIH, 1765-1767
múltiple
Chlamydophila pneumoniae, 2479-2480
coronavirus, 2201
herpesvirus humano, 6, 2025
virus de Epstein-Barr, 2011
Escrófula, 1334, 3156, 3157f
Escroto
hinchazón, epididimitis, 1527
úlcera, melioidosis, 2880f
Escherichia albertii, 2828, 2831
Escherichia blattae, 2828
Escherichia coli, 2822-2828
análisis clonal, 7
bomba de expulsión AcrAB-TolC de resistencia a múltiples fármacos, 292, 293f
dacriocistitis, 1574
desinfección/esterilización, 3686
diagnóstico de laboratorio, 238t-240t, 1428
diarrea, 204-205
diarreógeno
aspectos generales, 2823t
mecanismos patogénicos, 1347-1348, 1348t
difusamente adhesivo, 2823t, 2826f, 2828
enfermedad transmitida por los alimentos, 1420t, 1421-1422, 1424-1425
enteroagregante, 2823t, 2826f, 2827-2828
enteritis crónicas, 1401
enterohemorrágico, 2823t, 2826-2827, 2827f
detección, 240
factores de virulencia, 6t
enteroinvasivo, 2823t, 2828
diarrea, 1397
disentería, 1396-1397, 1396t
factores de virulencia, 6t
enteropatógeno, 2823t, 2825-2826, 2826f-2826f
diarrea crónica, 1401
diarrea epidémica infantil, 1366-1367, 1367t
efecto de adherencia y borramiento, 2825, 2826f
protección inducida por la lactancia materna, 2826
seudópodos, 9, 11f
enterotoxígeno, 1348-1349, 1349t, 2823t, 2824-2825
diarrea de los viajeros, 2825
diarrea del destete, 1368
diarrea del viajero, 1373, 1373t
factores de virulencia, 6t
síndrome similar al cólera, 1370
enterotoxinas, 2824-2825
termoestables, 31
termolábiles, 31
examen fecal, 1352
extraintestinal
factores de virulencia, 6t
patógeno, 2823-2824
hemolisinas, 2821
infección del tracto urinario, 3724-3725
invasividad, 1350
invasivo
disentería, 2908, 2909f
hallazgos analíticos, 2911
invasión de mucosas, 2909
membrana interna, 2817
meningitis, 1219t
peritonitis, 1017-1018
productor de toxina Shiga, 2823t, 2826-2827, 2827f
resistencia a las quinolonas, 490, 504
sistemas reguladores de la virulencia, 9t
tipo *Shigella*, 2908
toxinas, 1349t, 1349
uropatógeno, 961-964, 967, 2823
adhesinas, 16f, 20-21, 21f, 962-963, 962t
características de virulencia, 963
fimbrias P, 16f, 20-21, 21f, 962-963
fimbrias tipo, 1, 963
fimbrias tipo, 3, 963
Escherichia coli O157:H7, 180
Escherichia fergusonii, 2828
Escherichia vulneris, 2828
ESKAPE, patógenos, 513
Esofagitis, 1360-1365
Candida, 1360-1361, 1361f, 3224-3225, 3225f
tratamiento, 1362-1364, 1362t, 3234
citomegalovirus, 1361
etiología, 1360-1362, 1361f, 1361t
infección por VIH, 1743
manifestaciones clínicas, 1360
tratamiento, 1362-1364
consideraciones generales, 1362-1363, 1362t
infección por VIH, 1363-1364, 1363t
virus herpes simple, 1361-1362, 1362f, 1964-1965
Esófago
aumentado de calibre, tripanosomiasis americana, 3481, 3482f, 3484
Barrett, infección por *Helicobacter pylori*, 2809t, 2810
candidiasis, indicador de SIDA, 1647
enfermedades, infección
por *Helicobacter pylori*, 2809t, 2810
por VIH, 1743-1744
perforación, mediastinitis secundaria, 1178, 1180t
ulceración aftosa, 1362, 1362t
Esofagografía, esofagitis por *Candida*, 1360-1361, 1361f
Espacio
bucal, infecciones, 867. *Véase también* Infecciones, odontogénicas.
discal, infección, 1464-1465, 1465f
faringomaxilar (faríngeo lateral)
infecciones, 867-868
mediastinitis, 1178
relaciones, fascia cervical, 862, 863f
fascial profundo, infecciones, 863f, 864-868, 867f. *Véase también* Infecciones, odontogénicas.
infrahioideo, infecciones, 868. *Véase también* Infecciones, odontogénicas.
parotídeo, infecciones, 867. *Véase también* Infecciones, odontogénicas.
perihepático, absceso, 1015, 1034
periplásmico, enterobacteriáceas, 2817-2818
pretraqueal
infecciones, 868
mediastinitis, 1178
relación, fascia cervical, 862, 863f
retrofaríngeo
infecciones, 866t, 868
mediastinitis, 1178
linfadenitis, 1333
relación, fascia cervical, 862, 863f
retroperitoneal, 1016
subaracnoideo
inflamación, meningitis bacteriana, 1205-1206, 1205t, 1227-1228
supervivencia, meningitis bacteriana, 1203-1205
subfrénico, 1015, 1016f
absceso, 1034
subhepático, 1015, 1016f
sublingual, infecciones, 867
submandibular, infecciones, 867
suprahioideo, infecciones, 867-868. *Véase también* Infecciones, odontogénicas.
Espacios masticadores, infecciones, 865-867. *Véase también* Infecciones, odontogénicas.
Esparfloxacino
dosificación, 738t-739t
formulaciones, 714t
Esparganosis, 3605t, 3613
Espasmo
crup, 832, 834
tétanos, 3092-3093, 3093f
Especificidad, diagnóstico, 179-180
Especímenes, selección, 232
Espectinomicina, 358f, 358t-359t
dosificación, 726t-727t
infección por *Neisseria gonorrhoeae*, 378, 2770
interacciones medicamentosas, 750t-770t
Espiramicina
criptosporidiosis, 3553
dosificación, 730t-733t
toxoplasmosis, 669
congénita, 3519
pacientes embarazadas, 3519
Espiroquetemia, 3042
examen directo, 3045, 3046f

Esplenectomía, 176-177. *Véase también* Asplenia.
absceso esplénico, 1060
causas, 3863
equivalentes no quirúrgicos, 3863, 3864t
infecciones, 3781-3782
opciones, 3869
relación con otras infecciones, 3867
sepsis tras
características clínicas, 3864-3866, 3865f-3866f, 3865t
educación, 3869, 3869t
microbiología, 3866-3867, 3866f
prevención, 3868-3869, 3869t
tratamiento, 3867-3868, 3868t
Espondilitis
Brucella, 2926
tuberculosa, 3152-3153, 3154f
Espondilodiscitis, 1464-1465, 1465f
Esporicidas, 3675
Esporotricosis, 3267-3271
diagnóstico, 3270, 3270f
diagnóstico diferencial, 3268t
epidemiología, 3267
extracutánea, 3267-3268, 3268f-3269f
multifocal, 3268-3269, 3269f
linfocutánea, 3267, 3268f
manifestaciones clínicas, paciente infectado por VIH, 3269-3270, 3269f
meningitis, 1247
pronóstico, 3271
síndromes clínicos, 3267-3269
tratamiento, 3270-3271
paciente infectado por VIH, 3270-3271
Esprue tropical, 1435-1439
alteraciones intestinales, 1437-1438
causas, 1435-1437, 1437f
diagnóstico, 1438
epidemiología, 1435
histopatología, 1438
manifestaciones clínicas, 1437
tratamiento, 1438
Espundia, 3467f, 3468-3469
Esputo
aislamiento de *Moraxella catarrhalis*, 2776, 2778f
cultivo
neumonía aguda, 901-902
neumonía neumocócica, 2637, 2637f, 2638t
neumonía aguda, 899-902, 900f-901f
neumonía crónica, 939-942
procesamiento en el laboratorio, 237
Estadísticas
bacteriológicas, 267
estudios epidemiológicos, 180-181
Estallido
oxidativo (respiratorio)
anómalo, 114-116
enfermedad granulomatosa crónica, 114-116, 115t
glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 116
neutrófilos, 105-107, 107f
respiratorio. *Véase* Estallido, oxidativo (respiratorio).
Estatinas
efectos antiinflamatorios, 623
neumonía, 912-913
rabdomiólisis, infección por VIH, 1767
Estavudina, 1844-1845, 1844f, 1845t
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t
Esterasa leucocitaria, determinación, infección del tracto urinario, 970
Esterilidad, nivel de seguridad (NSE), 3683
Esterilización. *Véase también* Desinfección.
ácido peracético, 3684t, 3685-3686
agentes de bioterrorismo, 3687-3689
definición, 3675
elementos críticos, 3676t-3677t, 3678, 3689
enfoque racional, 3675-3679
gas óxido de etileno, 3684t, 3684-3685
gas peróxido de hidrógeno plasmático, 3684t, 3685
hospitales, 3682-3686
instantánea, 3684
métodos, 3676t-3677t
ozono, 3685
problemas actuales, 3689-3691
técnicas, 3684t
vapor, 3683-3684, 3684t
Esterilizador prevacío, alta velocidad, 3684
Esterilizantes, químicos, 3675, 3679t
Esteroides. *Véase* Corticoides.
Estertores crepitantes, tuberculosis, 3140
Estibogluconato sódico
parasitosis, 634t-637t, 667-669
Estimación puntual, cálculo, ensayos clínicos, 699
Estímulos ambientales, regulación de la virulencia, 7, 9t
Estómago
ácido
edad, 268
prevención de la colonización del tracto gastrointestinal, 1345
carcinoma, infección por *Helicobacter pylori*, 2809t, 2810
linfoma, infección por *Helicobacter pylori*, 2809t, 2810
trastornos, infección por VIH, 1744
ulceración, infección por *Helicobacter pylori*, 2809t, 2810
Estomatitis
aftosa, 870
variantes, 865t
gangrenosa, 865t, 870
huéspedes inmunocomprometidos, 870-871
papular bovina, virus, 1945
vesicular, virus, 2253-2255, 2254t
adhesinas, 16f
exantema. *Véase* Exantema(s), vírico de manos, pies y boca, enterovirus.
virus herpes simple, 1959, 1960f
Estornudos, catarro común, 819
Estratificación, ensayos clínicos, 695-696
Estreptidina, 357, 358f
Estreptocinasa, derrame/empiema pleural, 927
Estreptococos, anticuerpos, determinación, fiebre reumática, 2620
Estreptograminas, 460-463. *Véase también* Quinupristina-dalfopristina.
resistencia
alteración del sitio de unión ribosómico, 288
enzimas, 286
mecanismos, 288t
potenciación de la salida de la célula, 288
Staphylococcus aureus, 2563t
Estreptolisina O, 2598
Estreptolisina S, 2598
Estreptomicina, 357, 358f, 358t-359t
actinomicetoma, 3279
brucelosis, 2927
donovanosis, 3015
dosificación, 726t-727t, 740t-741t
diaria múltiple, dosis inicial, 372, 373t
una vez al día, 375, 376t
embarazo, 270
endocarditis, 1091-1092
enfermedad por el complejo. *Mycobacterium avium*, 3181t-3182t
fiebre por mordedura de rata, 2969
formulaciones, 712t, 714t
infección *Bartonella bacilliformis*, 3008
peste, 2951
peste bubónica, 1339
reacciones adversas, 539
resistencia
alto nivel, 273
enterococos, 361
tuberculosis, 535t, 539t, 539-540, 3141
tularemia, 2938
Estrés
inmunidad, 44
psicológico, huéspedes inmunocomprometidos, 3786
Estricnina, intoxicación, comparación con tétanos, 3093-3094
Estridor, crup, 833-834
Estrógenos
candidiasis vulvovaginal, 1503
deficiencia
infección del tracto urinario, 961
vaginitis, 1510
inmunidad innata, 44
profilaxis de la infección del tracto urinario, 978
Estroma
fusión, queratitis, 1543
inflamación, queratitis, 1548
supuración, queratitis, 1543
Estudios
analíticos, 182, 182t
de cohorte, 184
de no inferioridad, 694, 699-701, 701f. *Véase también* Ensayos clínicos.
descriptivos, 182, 182t
epidemiológicos
analíticos, 182, 182t
consideraciones de diseño, 181-182
definición de casos, 180
descriptivos, 182, 182t
estadística, 180-181
experimentales, 185
incidencia, 180
infección, comparación con enfermedad, 179-180, 185
métodos, 179-182
observación, 182-185
población en riesgo, 179-180
prevalencia, 180
riesgo, 180-181, 181f
tipos, 182-185, 182t
experimentales, 185
ensayos clínicos, 185
ensayos de intervención extrahospitalarios, 185
explicativos, 694. *Véase también* Ensayos clínicos.
seroincidencia, 184
seroprevalencia, 184
transversales, 184
Etambutol
absceso cerebral, 1282t
dosificación, 740t-741t
enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium*, 3181t-3183t
enfermedad pulmonar por *Mycobacterium kansaii*, 3189, 3189t
formulaciones, 714t
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 544
reacciones adversas, 539
tuberculosis, 535t, 539t, 539, 3141-3142, 3144t, 3146
Etilenodiamina-SQ109, tuberculosis, 543
Etionamida
dosificación, 740t-741t
formulaciones, 714t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
lepra, 548
tuberculosis, 543
Etopósido, sarcoma de Kaposi, 1775
Etravirina, 1847f, 1848t, 1848
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t
resistencia, 1848
Eubacterium, 3123
Eugónico, fermentador-4, bacterias, 3022
Eumicetoma, 3276, 3277t, 3278f
tratamiento, 3279-3280
Europa
Occidental
infección por VIH, 1622-1623
niños infectados por VIH, 1819
Oriental
infección por VIH, 1623
Eustaquio, trompa, infección rinovírica, 2401
Evaluación domiciliaria, infección por VIH, 1685
Evernimicina, 734t-735t
Ewingella americana, 2832
Exantema(s), 800, 805. *Véase también* Erupción, cutánea.
enterovirus, 2363-2364
estomatitis vesicular. *Véase* Exantema(s), vírico de manos, pies y boca enterovirus.
herpetiformes, enterovirus, 2364
infección por VIH aguda, 1722
morbiliformes, enterovirus, 2363-2364
roseoliformes, enterovirus, 2364
rubeoliformes, enterovirus, 2363-2364
súbito, herpesvirus humano, 6, 2024, 2024f
vírico de manos, pies y boca, enterovirus, 824-825, 2364
Exoenzimas, *Pseudomonas aeruginosa*, 2848
Exophiala (Wangiella) jeanselmei, 3365

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Exotoxina(s). *Véase también* Toxina(s).
Corynebacterium diphtheriae, 2694-2695
estreptocócicas, 32, 2608
pirógenas, 32
Pseudomonas, 29
Exotoxina A, *Pseudomonas aeruginosa*, 2847-2848
Exploración ginecológica, vaginitis/vulvovaginitis, 1500-1501, 1500f-1501f, 1500t
Expresión in vivo, tecnología, 11
Expulsión, bombas
resistencia
a las cefalosporinas, 329
a las quinolonas, 491
a los antimicrobianos, 287-288
a múltiples fármacos, 292, 293f
EYAV, virus, 2113

F

Fab, fragmento, 59, 59f-60f
Factor(es)
acelerador de la descomposición (CD55), 80t
ambientales, infecciones gastrointestinales, 1344, 1344t
antibacteriano prostático, 1524
de crecimiento, infecciones relacionadas con el cáncer, 3798t
de necrosis tumoral
alfa (TNF-α)
apoptosis de neutrófilos, 108
enfermedad de los legionarios, 2974
infección
meningocócica, 2751-2752
por *Streptococcus agalactiae* (grupo B), 2665
resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, 2840-2841
respuesta febril, 777
respuesta inflamatoria inicial, 42
síndrome de Kawasaki, 3662
síndrome del shock tóxico estreptocócico, 2608
toxoplasmosis, 3497
susceptibilidad
a la hepatitis B, 51
a la leishmaniasis, 51
a las infecciones, 53
estimulador(es) de colonias, 614-618
granulocitos. *Véase* Granulocitos, factor estimulador de colonias.
granulocitos-macrófagos. *Véase* Granulocitos, factor estimulador de colonias, macrófagos.
macrófagos, 617-618
neutropenia, cáncer, 3805
profilácticos, infecciones relacionadas con el cáncer, 3798t, 3800
sarcoma de Kaposi, 1775
letal, *Bacillus anthracis*, 29, 2722
neurotrópico ciliado, respuesta febril, 777
nuclear κ B (NF-κ B)
inflamación del espacio subaracnoideo en la meningitis bacteriana, 1206
resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, 2842, 2843f
reumatoides, 71
endocarditis, 1075
Fagocitos. *Véanse también* Eosinófilo(s); Neutrófilo(s).
defectos
congénitos, 168t-170t, 172-175
células mononucleares, 175-177, 175f
de señal, 175, 175f
defensas
microbianas, 110
pulmonares del huésped, 894-895
estudio, 171t
función, evaluación, 118, 119t
granulocíticos, 99-127
respuestas, 110
Fagocitosis, 104
anómala, 114
Cryptococcus neoformans, 3286
defensas del huésped, 40
Entamoeba histolytica, 3408
inmunoglobulina G, 104-105
lectina de unión a manosa, 104-105
Fagos, factores de virulencia codificados, 5, 6t
Fagosoma, lisis de patógenos, 10
Famciclovir, 567t-568t, 581-582
dosificación, 744t-747t
esofagitis por virus herpes simple, 1362t
estudios clínicos, 582
formulaciones, 715t
infección por el virus herpes simple, 1968, 1970t
insuficiencia renal, 581, 581t
profiláctico, infecciones relacionadas con el cáncer, 3800
virus varicela-zóster, 1980
Faringe
difteria, 2697, 2697f
espacio lateral (faringomaxilar)
infecciones, 866t, 867-868
mediastinitis, 1178
relación, fascia cervical, 862, 863f
Faringitis, 822-828
adenovirus, 825
Arcanobacterium, 2600
Arcanobacterium haemolyticum, 823, 2707, 2707f
catarro común, 818-820
Chlamydophila pneumoniae, 824
complicaciones, 827
Corynebacterium diphtheriae, 823-824
diagnóstico, 825-826, 825t
enterovirus, 824-825
epidemiología, 822
estreptocócica
diferencias con la mononucleosis infecciosa, 2015
fiebre reumática, 2615
grupo A, 2599-2603
complicaciones, 827
no supurativas, 2600
supurativas, 2600
cultivo del exudado faríngeo, 2601
detección antigénica rápida, 2601-2602
diagnóstico, 825-826, 825t, 2600-2602
epidemiología, 822, 2599, 2599f
etiología, 822
manifestaciones clínicas, 823, 2599-2600
patogenia, 822-823
supurativa, 2600
tratamiento, 826-827, 827t, 2602-2603, 2603t
grupos C y G, 823, 2681-2682
etiología, 822, 823t
Francisella tularensis, 2936
infección por VIH, 824
linfonodular aguda, coxsackievirus A10, 2365
manifestaciones clínicas, 823-825
Mycoplasma pneumoniae, 824
Neisseria gonorrhoeae, 824, 2765, 2770t
patogenia, 822-823
peste, 2950
síndrome de Marshall, 1336
virus de Epstein-Barr, 824
virus herpes simple, 825, 1959
Yersinia enterocolitica, 2600, 2954
Farmacocinética, 297
abreviaturas/definiciones, 298t
absorción, 297
biotransformación, 299
distribución, 297-300, 298f
eliminación, 300
farmacodinámica, interacciones, 298f
metabolismo, 299
patrones, 297
sistema del citocromo P-451, 299-300
Farmacodinámica, 300-306
abreviaturas/definiciones, 298t
actividad antimicrobiana, 300
agentes
antirretrovirales, 305
destructivos dependientes del tiempo (independientes de la concentración), 302, 302f
cociente área bajo la curva de concentración sérica de 24 horas/concentración mínima inhibitoria, 303-304, 303f
cociente concentración sérica máxima/concentración mínima inhibitoria, 302-303, 302f
dependiente de la concentración microbicida, 301-302, 301f
efecto postantibiótico, 304-305
estudios en el ser humano, 301, 301f
farmacocinética, interacciones, 298f
índices, 305-306
metodología de los estudios, 300-305
modelos animales, 301
modelos in vitro, 300-301
proporción de tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria, 304
Fascias, espacios
anatomía, 862, 863f
profundos, infecciones, 863f, 864-868, 867f. *Véase también* Infecciones, odontogénicas.
Fasciola hepatica, 3594t, 3595f, 3598-3600, 3599f
Fascioliasis, 667-666
Fasciolopsis buski, 3594t, 3600
Fascitis necrosante, 1314t, 1315-1317
características clínicas, 1315-1316
causas microbianas, 1316
drogadictos por vía parenteral, 3875
estreptocócica, 1324
formas anatómicas, 1316
oxigenoterapia hiperbárica, 630
Staphylococcus aureus, 2567
Streptococcus pyogenes, 2606
tras episiotomía, 1516
tratamiento, 1316-1317
Fase aguda
proteínas, 778, 779t
respuesta, 993-995. *Véase también* Respuesta inflamatoria, inicial.
antiinfecciosa, 993-994
antiinflamatoria, 994
febril, 778-779, 778t-779t
inmunidad innata, 36, 40-43, 41t-42t
metabólica, 994
procoagulante, 994, 995f
termorreguladora, 995
Fatiga
crónica, 1907-1915, 1909t. *Véase también* Síndrome de fatiga crónica.
postinfección, 1908
tras fiebre Q, 2518-2519
Favo, 3343, 3346
Fc, receptores, 59, 59f, 62, 62t
Fc, región, anticuerpos, 59, 59f-60f
Fcγ R, opsonización, 62
Fcγ RII, receptor, susceptibilidad a enfermedades, 51
Fcγ RIIB, 67
Fecundidad. *Véase* Infertilidad.
Fenitoína, interacciones con isoniazida, 535-536
Fenólicos, desinfección, 3682
Feohifomicosis, 3361-3363, 3361t, 3368t
cerebro, 3361-3362, 3362f
cutánea, 3363, 3363f
meningitis, 1247
subcutánea, 3361, 3361f, 3361t
Fermentadores, glucosa, 3016-3022, 3017t-3018t
Ferripioquelina, 2847
Feto
efectos de la vacuna contra la rubéola, 2140
efectos del virus de la rubéola, 2138, 2138t
impacto de la infección por VIH materna, 1796
infección por parvovirus B19, 2104
vigilancia, madre infectada por VIH, 1802-1806
Fibra hueca, sistema, modelo, 300-301
Fibrina, cavidad peritoneal, 1022
Fibromialgia, 1912
Fibrosis
hepatitis C, 2176
marcadores no invasivos, 2179-2180
mediastínica, *Histoplasma capsulatum*, 3304, 3304f, 3305f, 3310
pulmonar, difusa, 940t-941t, 943
quística, 951-959
aminoglucósidos, 377-378
anaerobios, 954-955
aspergilosis broncopulmonar alérgica, 3244, 3244t
complejo *Burkholderia cepacia*, 953-954, 2868-2869, 2870f
complejo *Mycobacterium avium*, 3177
hongos, 955
infecciones pulmonares
microbiología, 952-955
tratamiento, 955-956
macrólidos, 438
manifestaciones clínicas, 951
micobacterias no tuberculosas, 954
patogenia, 951-952
Pseudomonas aeruginosa, 953

Fibrosis (*Continúa*)
alginato, 2850
quinolonas, 500
regulador transmembrana, 51, 54
Pseudomonas aeruginosa, 2842, 2843f
Staphylococcus aureus, 952-953
susceptibilidad genética, 51, 54
virus, 955
Ficomicosis, manifestaciones gastrointestinales, 1401. *Véase también* Mucormicosis.
Fiebre. *Véanse también las fiebres específicas*.
alfavirus, 2129-2130, 2132
amarilla
características clínicas, 2153
diferencias con la malaria, 3445
distribución geográfica, 2143f
epidemiología, 2144-2145
hepatitis, 1589
patogenia, 2150-2151
perspectiva histórica, 2142
tratamiento, 2158-2159
vacuna, 2158, 3920t, 3932
viajeros, 3961-3962, 3961t
ancianos, 3859
botonosa, 2507, 3649-3650, 3650t
de la mosca del venado. *Véase* Tularemia.
de las trincheras, 2998-3000
efectos beneficiosos, 780-781
endocarditis, 1079, 1118-1119
enfermedades dermatológicas asociadas, 805
entérica. *Véase* Fiebre, tifoidea.
evaluación, 792
termometría, 773-776, 775f
faringoconjuntival
adenovirus, 825, 2040
conjuntivitis, 1533
gripe, 2281
hemorrágica(s)
argentinas. *Véase* Fiebre, hemorrágica(s), sudamericanas.
boliviana. *Véase* Fiebre, hemorrágica(s), sudamericanas.
Crimea-Congo, 2297-2300, 2298t
dengue
características clínicas, 2152f, 2153-2154
epidemiología, 2144-2145
patogenia, 2151-2152, 2152f
tratamiento, 2159
viajeros, 3964-3965
erupción cutánea, 810
filovirus, 2267-2271. *Véase también* Filovirus.
Omsk, 2163
síndrome renal, 597, 2298t, 2299-2300
sudamericanas, 2303-2310
características, 2303
diagnóstico, 2307-2308
epidemiología/epizootiología, 2304t, 2305
manifestaciones clínicas, 2307
patogenia, 2305-2306
prevención, 2308
tratamiento, 2308
transmitidas por garrapatas, 3655, 3656t
venezolana. *Véase* Fiebre, hemorrágica(s), sudamericanas.
víricas. *Véanse también las fiebres específicas*.
infección por VIH, 1719
lepra, 548
maculosa, 2498, 2502-2510. *Véase también Rickettsia*, infecciones.
brasileña, 3649-3650, 3650t
grupo, 3649-3650, 3650t, 3650f
japonesa, 2507, 3649-3650, 3650t
mediterránea, 3649-3650, 3650t
Rickettsia conori, 3974
rifamicinas, 411
transmitida por pulgas, 3636t
mediterránea familiar, 1304, 1304t
mordedura de rata, 2968-2971, 2969t
ondulante, 2925
origen desconocido, 788-798
ancianos, 790, 790t, 3859
arteritis temporal, 796
causas seleccionadas, 795-797
clásica, 788-790, 790f, 789t
comprobación, 792
definiciones, 788, 789t
endocarditis, 796
enfermedad de Still, 796
enfermedad tromboembólica, 795-796
estudios de imagen, 794
evaluación clínica, 791-795, 792t
granulomatosis diseminadas, 795
hallazgos en la exploración física, 792-793, 794t
historia clínica detallada, 792
iatrógena, 790t, 790-791
inducida por medicamentos, 796
infecciones responsables, 788, 789t
inmunodeficiencia, 790t, 791
lactantes, 788-790, 792
linfoma, 795
neutropénica, 791, 791t. *Véase también* Neutropenia, febril.
niños, 788-790, 792
pacientes con accidente cerebrovascular, 791
pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos, 790-791
patrones, 792, 793f
periódica, 797
polimialgia reumática, 796
postoperatorio, 790
procedimientos diagnósticos invasivos, 794
pronóstico, 795
pruebas de laboratorio, 793-794
relacionada con infección por VIH, 791, 792t
simulada, 796-797
tratamiento, 795
limitaciones y riesgos, 795
de prueba, 794-795
viajeros que vuelven, 790, 790t
pacientes con lesión de la médula espinal, 3849-3850
paratifoidea
resistente a las quinolonas, 3975
Salmonella paratyphi, 3972-3974
viajeros, 3972-3974
patrones, 792, 793f
periódica, 797
origen desconocido, 797
úlceras aftosas, faringitis y adenitis, 1336
perspectiva histórica, 773
por garrapatas africana, 3445, 3649-3650, 3650t
posparto, origen indeterminado, 1516
postoperatorio, 790
puerperal de origen indeterminado, 1516
purpúrica brasileña, 2920
receptores de trasplante, 3814-3815
recidivante, 3068-3070
diagnóstico, 3069
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1409
epidemiología, 3068
etiología, 3068
fisiopatología, 3068-3069
manifestaciones clínicas, 3069, 3069t
prevención, 3070
transmisión, 3068
por garrapatas, 3068, 3647t-3648t, 3648
por piojos, 3068
tratamiento, 3069-3070
reacción de Jarisch-Herxheimer, 3070
relación riesgo-beneficio, 780-781
relacionada con viaje, 3969-3975
consideraciones, 3971-3974
erupciones cutáneas acompañantes, 3976, 3978f
estrategia inicial, 3974-3975
reumática, 2615-2626
diagnóstico, 2619-2620, 2619t
epidemiología, 2617
etiología y patogenia, 2615-2616, 2616t
historia, 2615
manifestaciones clínicas, 2617-2619, 2618f-2619f
patología, 2616
prevención, 2620-2621, 2621t
diferencias con la profilaxis de la endocarditis, 1155
pronóstico, 2620
tratamiento, 2620, 2620t
simulada, 796-797
terminología, 773, 788, 792
tifoidea, 1405-1411, 2898-2899
antecedentes, 2890
características clínicas, 1405-1408, 1406t-1407t
comparación con las infecciones sistémicas, 1409-1411
comparación con los síndromes febriles entéricos, 1408-1409
diagnóstico, 1408, 2898-2899
diferencial, 1406t-1407t, 1408-1411
diferencias con la malaria, 3445
epidemiología, 1408, 2891-2892, 2892f
hallazgos
analíticos, 1406t-1407t, 1407-1408
en la exploración física, 1405-1407, 1408t
hemorragia intestinal, 1398
máculas rosadas, 1311, 2898, 2899f
patogenia, 1405
quinolonas, 497-498
resistente a las quinolonas, 3975
Salmonella typhi, 3972-3974
síndromes similares, 1408-1409
síntomas, 1405, 1408t
sistema de notificación, 2901
tratamiento, 1411, 2901-2902, 2902t
vacuna, 2899-2901, 3920t, 3931
viajeros, 3960, 3961t
viajeros, 3972-3974
tratamiento, 781-785. *Véase también* Antipiréticos.
Filariasis, 2498, 3586-3589, 3587t
linfadenitis, 1336
linfangitis, 1340
linfática, 3587-3589
características clínicas, 3587-3588, 3588f
diagnóstico, 3588
epidemiología, 3587
parásitos, 3587
patogenia, 3588
prevención, control y erradicación, 3588-3589
tratamiento, 3588
tratamiento, 634t-637t
Filgrastim, 614-615
Filovirus, 2267-2271
características, 2267, 2268f
detección, 259t-260t
diagnóstico, 2270
epidemiología, 2267-2270, 2269f
erupción cutánea, 810
manifestaciones clínicas, 2270
patología y patogenia, 2270
prevención y tratamiento, 2270-2271
transmisión, 2268-2270
FimA, gen, 1073
Fimbrias
bacilos anaerobios gramnegativos, 3112
enterobacteriáceas, 2819-2821, 2820f
Escherichia coli uropatógeno
P, 16f, 20-21, 21f, 962-963
tipo, 1, 963
tipo, 3, 963
meningitis bacteriana, 1201
Finegoldia magna, 3121t
Fístula
broncopleural
empiema, 927-929
tuberculosa, 3152
faringocutánea, posradiación, 873
Fite, tinción, *Mycobacterium leprae*, 3166, 3167f
Fitofotodermatitis, 3973f
Fitz-Hugh Curtis, síndrome
infección por *Neisseria gonorrhoeae*, 2766
peritonitis, 1018
Flagelos
Campylobacter jejuni, 2798-2799
enterobacteriaceae, 2818-2819, 2820f
Pseudomonas aeruginosa, 2845-2846
Flavivirus, 2142-2166, 3950t-3951t
características, 2144
clínicas, 2153-2157
diagnóstico de laboratorio, 2157-2158
distribución geográfica, 2143f
encefalitis, 2150f, 2152-2153, 2159-2162, 2161t
epidemiología, 2144-2150
erupción cutánea, 810
patogenia, 2150-2153
perspectiva histórica, 2142-2144
poco habituales, 2162-2163, 2162t
prevención, 2158-2162
tratamiento, 2158-2162
Flavobacterium, 3017t, 3025
Flebitis, séptica, absceso pulmonar, 931
Flebótomos, transmisión de la leishmaniasis, 3460-3461, 3462f

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Flucitosina, 555-556
  absceso cerebral, 1282t
  candidiasis, 3233
  dosificación, 742t-743t
  endocarditis sobre válvula protésica, 1127t
  formulaciones, 714t
  mecanismo de acción, 553f
  meningitis criptocócica, 3292
    infección por VIH, 1753
Flucloxacilina, 317, 317f
  dosificación, 316t, 716t-719t
  endocarditis por *Staphylococcus aureus*, 2574t
  formulaciones, 712t
  osteomielitis por *Staphylococcus aureus*, 2574
Fluconazol, 557-559
  absceso cerebral, 1282t
  artritis fúngica, 1455-1456
  candidiasis de mucosas, 1806
  candidiasis vulvovaginal, 1504
  candiduria, 3234
  dermatofitosis, 3348
  dosificación, 742t-743t
  endocarditis sobre válvula protésica, 1126t
  endoftalmitis fúngica, 1559-1561
  esofagitis por *Candida*, 1362t, 1363-1364
  esporotricosis, 3270
  estructura, 552f-553f
  formulaciones, 714t
  infección
    por *Blastomyces dermatitidis*, 3325t, 3326
    por *Coccidioides*, 3336-3337
  interacciones medicamentosas, 557t, 750t-770t
  leishmaniasis cutánea, 3471
  meningitis criptocócica, 3292-3294
    infección por VIH, 1753, 3294
  neutropenia febril, 3803t
  peritonitis, 1034t
  profiláctico
    infecciones relacionadas con el cáncer, 3798t
    receptores de trasplante, 3814
  tromboflebitis supurativa, 1102
Fludrocortisona, sepsis, 622
Fluidoterapia
  cólera, 2786, 2787t
  criptosporidiosis, 3552
  diarrea infecciosa, 1355
  infección
    del SNC, 1193-1194
    del tracto urinario, 973
    por *Campylobacter*, 2801-2802
  peritonitis, 1030
  sepsis, 1005-1007
  síndrome del shock tóxico estreptocócico, 2609
Flujo sanguíneo cerebral, meningitis bacteriana, 1209-1210
Fluorescencia
  diferencial, inducción, 11
  directa, anticuerpos
    Bordetella pertussis, 2962
    Legionella pneumophila, 2980, 2980t
    rabia, 2261
    tinciones, 242, 243t
  indirecta, anticuerpos
    ehrlichiosis, 2535-2536
    Toxoplasma gondii, 3507
  inmunoadsorción (FLISA), 63-64
  ordenación celular (FACS), 167
  tinciones, 242, 243t
    microbacterias, 252
Fluorimetría, análisis, enfermedad granulomatosa crónica, 115-116
5-Fluorocitosina
  endocarditis, 1097-1098
  estructura, 552f-553f
  tromboflebitis supurativa, 1102
Fluorodesoxiglucosa, tomografía por emisión de positrones, infecciones de prótesis articulares, 1473-1474
Fluoroquinolonas. *Véase* Quinolonas.
5-Fluorouracilo, condiloma acuminado, 2055
Fluoruro, profilaxis de la caries dental, 874
Folato, 153
  antagonistas
    formulaciones, 713t
    parasitosis, 666-667
  deficiencia, esprue tropical, 1437
  efectos de trimetoprima, 480
  esprue tropical, 1438
Foliculitis, 1299
  baño caliente, 806, 2858
  Candida, 1299, 3226, 3227f
  eosinofílica
    infección por VIH, 1723-1724, 1725f
    pustulosa, 1299
  Malassezia, 3350
  Pseudomonas aeruginosa, 1299
  Staphylococcus aureus, 2566
Folículo(s)
  conjuntivales, 1532
  piloso, ácaros, 3641
Fomivirseno, 567t-568t, 582
FoodNet, 182-183
Formaldehído, orina, factores, 519
Fosamprenavir, 1849f, 1850t, 1851
  dosificación, 748t-749t
  formulaciones, 715t
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
  niños infectados por VIH, 1830t-1831t, 1833t-1834t
Foscarnet, 567t-568t, 582-584
  dosificación, 744t-747t
  encefalitis por citomegalovirus, 1761
  esofagitis
    por citomegalovirus, 1362t, 1363
    por virus herpes simple, 1362t
  espectro de actividad, 582-583
  estructura, 578f
  estudios clínicos, 584
  farmacocinética, 583, 583t
  formulaciones, 715t
  infección
    por citomegalovirus, 1989-1990
      receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3825, 3826t
    por el virus herpes simple, 1970t
  interacciones medicamentosas, 583, 750t-770t
  mecanismo de acción, 583
  necrosis retiniana externa progresiva, 1570
  resistencia, 583
  toxicidad, 583-584
Fosfolipasa B, gen, *Cryptococcus neoformans*, 3285-3286
Fosfolipasa C, *Pseudomonas aeruginosa*, 2847-2848
Fosfomicina
  dosificación, 738t-739t
  formulaciones, 714t
Fotosensibilidad, reacciones, tetraciclina, 389-391
Fototoxicidad, quinolonas, 505
Fournier, gangrena, 630, 1316
Fractura
  abierta contaminada, osteomielitis, 1464
  craneal basal, meningitis, 1216, 1230
Frambesia, *Treponema pallidum* subsp. *pertenue*, 3056-3057, 3057f
Francisella, isla de patogenicidad (FPI), genes, 2931-2932
Francisella holartica, 2930, 2931t
Francisella novicida, 2930, 2931t
Francisella philomiragia, 2931t, 2932
Francisella tularensis, 2930-2941, 3651-3652. *Véase también* Tularemia.
  análisis genómico y proteómico, 2931-2932
  arma biológica, 2930
  características de crecimiento, 2931
  descripción, 2930-2932
  detección en el laboratorio, 238t-240t
  diferenciación, 2931
  subespecie, 2930, 2931t
Friedlander, enfermedad, 2828
Fuente
  continua, brotes de enfermedad, 195, 195f
  puntual, brotes de enfermedad, 195, 195f
Fumagilina, 667
  microsporidiosis, 3396t, 3397-3398
Función cerebral, sepsis, 1000
Fungemia, lesiones cutáneas, 1311-1312
Fungicidas, 3675
Furazolidona
  cólera, 2787t
  giardiasis, 3530, 3531t
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
  microsporidiosis, 3397
  parasitosis, 667-669
Furúnculos, 1299-1300
  Staphylococcus aureus, 2566
Fusarium, 3363-3364, 3363f-3364f, 3368t
  queratitis, 1551
Fusobacterium
  microbiología, 3111, 3111f, 3111t
  sensibilidad a los antibióticos, 3117t
Fusobacterium necrophorum, factores de virulencia asociados, 3087-3088, 3087t
Fusobacterium nucleatum
  caries dental, 860, 860t
  factores de virulencia asociados, 3087-3088, 3087t

G

Gal/GalNac, lectina de adherencia, *Entamoeba histolytica*, 19-20, 19f, 3407-3408
Galactomanano, evaluación, neumonía crónica, 939-942
α -Galactosil ceramida, CD_1, 137
GALT, reservorio del VIH, 1699-1700
Gammaglobulinemia ligada al cromosoma X, 71, 168t-170t, 171
Gammagrafía ósea, infecciones de prótesis articulares, 1473-1474
Gammapatías monoclonales, electroforesis de las proteínas séricas, 63, 64f
Ganciclovir, 567t-568t, 584-587
  citomegalovirus, 1988-1989
    profiláctico, 1991-1992
    receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3825, 3826t
    resistencia, 1989, 1989f
  colitis por citomegalovirus, 1988
  dosificación, 744t-747t
  encefalitis por citomegalovirus, 1761
  enfermedad linfoproliferativa, 2016
  esofagitis por citomegalovirus, 1362t
  espectro de actividad, 569t, 584
  estructura, 569f
  estudios clínicos, 586-587
  farmacocinética, 585, 585t
  formulaciones, 715t
  interacciones medicamentosas, 585-586, 750t-770t
  mecanismo de acción, 584
  necrosis retiniana externa progresiva, 1570
  profiláctico, receptores de trasplante, 3813
  receptores de trasplante, 1993
  resistencia, 585
  retinitis por citomegalovirus, 1987-1988
    liberación sostenida, 1988
  toxicidad, 586
  virus herpes B, 2037
Ganglio linfático
  anatomía, 142-143, 142f
  preauricular, linfadenopatía por el complejo *Mycobacterium avium*, 3179, 3179f
Gangosa, 3057, 3057f
Gangrena
  diagnóstico diferencial, 1308t
  estreptocócica, 1306, 1308t, 2606
  Fournier, 1316
  gaseosa, 1324-1326, 3106-3107
    agentes causales, 1326
    diagnóstico diferencial, 1314t, 1326
    hallazgos analíticos, 1325
    hallazgos clínicos, 1325, 1326f
    oxigenoterapia hiperbárica, 629-630
    tras episiotomía, 1516
    tratamiento, 1326
  infecciosa, 1305-1307
  Meleney, 3084, 3085f
  periférica simétrica, 805-806
  pulmonar, 932
  sinérgica bacteriana progresiva, 1306, 1306f, 1308t
  tratamiento, 1307
  vascular, infectada, 1327
Gardnerella, 3030-3031
Gardnerella vaginalis, 3030-3031
  cultivo, 1506
  vaginosis bacteriana, 1506
Garenoxacino
  dosificación, 738t-739t
  estructura, 488
  formulaciones, 714t
Garganta
  cultivo, faringitis estreptocócica, 826, 2601
  dolor. *Véase* Faringitis.
  irritada. *Véase* Faringitis.
  torundas, procesamiento en el laboratorio, 236-237

Garrapata(s)
  argásidas, 3645
  biología y ecología, 3645, 3646f
  del venado, 3071, 3072f
  encefalitis transmitida por
    características clínicas, 2156-2157
    cultivo de virus, 1260t-1261t, 3653-3655, 3656t
    distribución geográfica, 2143f
    epidemiología, 2149-2150
    inmunización, viajeros, 3961t, 3963
    perspectiva histórica, 2143-2144
    subtipos, 2147t-2148t
    tratamiento, 2159-2162
    vacuna, 2161
  fiebre, Oklahoma, 2110
  infección(es) transmitidas, 3645-3659. *Véanse también las infecciones específicas.*
    anaplasmosis, 3652, 3654t
    babesiosis, 3538-3544, 3652-3653, 3655f, 3655t
    bacterianas, 3646-3652
    borreliosis espiroquetósicas, 3646-3649, 3647t-3648t
    coltivirus, 3655-3656
    comportamiento de las garrapatas, 3645, 3646f
    ehrlichiosis, 2532-2539, 3652, 3653f, 3654t
    encefalitis víricas, 3653-3655, 3656t
    epidemiología, 3645-3646
    erupción cutánea, 804-805, 811
    fiebre hemorrágica
      Crimea-Congo, 2297-2300, 2298t
      víricas, 3655, 3656t
        tratamiento, 3069-3070
    fiebre Q, 3650-3651
    fiebre recidivante, 3068
    grupo de la fiebre maculosa rickettsiósica, 3649-3650, 3650t, 3650f
    prevención y control, 3658
    protozoarias, 3652-3653
    relacionadas con transfusiones, 3746
    tularemia, 2930-2941, 3651-3652
    víricas, 3653-3656
  ixódidas, 3071, 3072f, 3645-3646, 3648f
  parálisis por, 3656, 3658t
  picadura, fiebre de las Montañas Rocosas, 2502-2506
  repelentes, profilácticos, tularemia, 2938-2940
  tifus, 2507
Gasto cardíaco, peritonitis, 1024
Gastritis, infección por VIH, 1744
Gastroenteritis. *Véanse también* Diarrea; Disentería; Enteritis.
  adenovirus, 2040-2041
  artritis reactiva, 1495
  astrovirus, 2414-2415, 2415t
  calicivirus, 2407-2413
  eosinofílica, 3616t, 3619
    dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1415
  febril, *Listeria monocytogenes*, 2718
  picobirnavirus, 2415
  quinolonas, 497
  rotavirus, 1368. *Véase también* Rotavirus, diarrea.
  Salmonella no tifoidea, 2897-2898
  vírica, 1369-1370, 1370t
Gatifloxacino
  actividad antimicrobiana, 492t-493t
  dosificación, 495t
  estructura, 488, 489f
  farmacología, 493t
  infección respiratoria por *Chlamydophila*, 2477t
Gato, mordeduras, 3910, 3910t
  infección por *Pasteurella*, 2942, 2944-2945
Gaucher, enfermedad, 1468
Gell y Coombs, clasificación, reacciones de hipersensibilidad, 69-71, 346, 347t
Gemella morbillorum, 2674-2675, 2675t
Gemifloxacino
  actividad antimicrobiana, 492t-493t
  dosificación, 495t, 738t-739t
  estructura, 488, 489f
  farmacología, 493t
  formulaciones, 714t
  neumonía nosocomial, 3715t
Gen(es). *Véanse también los genes específicos.*
  de respuesta primaria de diferenciación mieloide, 168t-170t
  resistencia, 51-54
  sensibilidad, 48-49, 49t-50t
Genética, 48-58
  enfermedades
    infecciosas, 49-51
      aplicaciones, 54
      aspectos evolutivos, 54
      magnitud, 48-49, 49t
    micobacterianas, 49-50, 50t
  hepatitis, 51
  infección por VIH/SIDA, 50-51, 50t, 1668f, 2333f, 2335-2336, 2337t
  variación, 2342
  malaria, 49, 49t, 3436-3439
  toxoplasmosis, 3498
  tuberculosis, 48, 49t, 3137
Gentamicina, 357, 358f, 358t-359t
  absceso cerebral, 1282t
  actinomicetoma, 3279
  angiomatosis bacilar/peliosis, 3008
  brucelosis, 2927
  donovanosis, 3015
  dosificación, 726t-727t
    diaria múltiple
      dosis inicial, 372, 373t
      insuficiencia renal, 372
    niños, 377t
    una vez al día, 375, 375t
  endocarditis, 1070-1071, 1091-1092, 1095
    no HACEK, 1126t
    por *Enterococcus*, 1125t
    por *Staphylococcus*, 1123t
    por *Staphylococcus aureus*, 2574t
    por *Streptococcus*, 1124t, 1127
    por *Streptococcus viridans*, 2677, 2677t
    sobre válvula protésica, 1128t
  formulaciones, 712t
  infección por *Neisseria gonorrhoeae*, 2771t
  intraventricular, 1241, 1241t
  meningitis, 1220t
  neumonía nosocomial, 3715t
  osteomielitis, 1463t
  peritonitis, 1034t
  peste, 2951
  pielonefritis aguda, 975
  resistencia
    alto nivel, 273
    de *Staphylococcus aureus*, 2563t
    enterococos, 361
  Streptococcus agalactiae (grupo B) la infección, 2669t
  tromboflebitis supurativa, 1102
  tularemia, 2938
Germicidas, 3675
Gerstmann-Straussler-Scheinker, síndrome, 2434
Gianotti-Crosti, síndrome, hepatitis B, 2084
Giardia agilis, 3526, 3527t
Giardia duodenalis, 3526
Giardia intestinalis, 3526
Giardia lamblia, 3526-3533, 3527t. *Véase también* Giardiasis.
  adquisición, 3527
  ciclo vital, 3526, 3527f
  descripción, 3526-3527
  enfermedad transmitida por el agua, 1424, 1424t
  fase de trofozoíto, 3526, 3527f
  fase quística, 3526, 3527f
  transmisión, 3527
Giardia microti, 3526, 3527t
Giardia muris, 3526, 3527t
Giardiasis
  diagnóstico, 3529-3530
  diarrea, 1374, 1402
  embarazo, 3531
  epidemiología, 3527-3528
  manifestaciones clínicas, 3529, 3529t
  patogenia, 3528-3529
  predisposición, 3528
  prevención, 3531
  respuesta inmunitaria, 3528
  sensibilidad, 3528
  tratamiento, 634t-637t, 3530-3531, 3531t
Giemsa, tinción, 242, 243t
  malaria, 3441f, 3443
  tripanosomas africanos, 3488f, 3489-3490
GILT, procesamiento antigénico, MHC clase I, 135-136
Gingivitis, 863-864. *Véanse también* Infecciones, odontogénicas; Periodontopatía/periodontitis.
  gonocócica, 2766
  infección por VIH, 1721
  manifestaciones clínicas, 863-864
  tratamiento, 865t, 874
  ulcerativa necrosante aguda, 863-864, 865t, 3085, 3114
  virus herpes simple, 1959, 1960f
Glándula(s) salival(es), infecciones, 871
  bacilos anaerobios gramnegativos, 3115
Glándulas suprarrenales, infecciones, *Coccidioides brasiliensis*, 3355
Glicerol, disminución de la presión intracraneal, 1228
Glicilciclinas, 385-386
Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, 1634
Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN), 213
Global Public Health Intelligence Network (GPHIN), 213
Glomerulonefritis. *Véase también* Nefritis.
  endocarditis, 1077
  infección por parvovirus B19, 2104
  membranoproliferativa, tipo II, deficiencia de factor H, 92
  postestreptocócica, 2621-2624, 2682
    diagnóstico, 2623
    epidemiología, 2622, 2622t
    etiología y patogenia, 2616t, 2621-2622
    historia, 2621
    manifestaciones, 2623
    patología, 2622
    prevención, 2623-2624
    pronóstico, 2624
    tratamiento, 2623
Glucoesfingolipasas, vías urinarias, 962-963
Glucolípidos, presentación de CD1, 137
Glucopéptidos, 450-460. *Véanse también* Teicoplanina; Vancomicina.
  Enterococcus, 2657
  resistencia de *Staphylococcus aureus*, 2563t, 2560
Glucoproteína principal de superficie, *Pneumocystis*, 3371-3372
Glucocorticoides. *Véase* Corticoides.
Glucosa
  control, sepsis, 1009
  detección, paciente embarazada e infectada por VIH, 1806
  fermentadores, 3016-3022, 3017t-3018t
  líquido cefalorraquídeo, 1191, 1191t
  metabolismo, interacciones con las quinolonas, 495
  no fermentadores (fermentadores débiles), 3017t-3018t, 3022-3031
  perioperatoria, disminución de las infecciones del sitio quirúrgico, 3895
  sepsis, 1001
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 116
  deficiencia
    primaquina, 667
    tafenoquina, 669
    tratamiento antimicrobiano, 269
  malaria, 49, 49t, 52, 3438
Glucosilación, toxinas, 27t
Glutamato
  meningitis bacteriana, 1211
  monosódico (GMS), complejo sintomático, 1423
Glutaraldehído, desinfección, 3679t, 3680-3681
Gnatostomiasis, 634t-637t, 667, 3618
Golpe de calor, 773
Goma, sífilis, 3044
Gomori, metenamina plata, tinción
  Blastomyces dermatitidis, 3323, 3323f
  Paracoccidioides brasiliensis, 3356, 3356f
Gonococemia, lesiones cutáneas, 1311
Gonococia, infección(es), 2758-2775. *Véase también Neisseria gonorrhoeae.*
  absceso cutáneo, 2766
  artritis, 1448t, 1450-1451
  bacteriemia, 1311, 2767-2768
  cervicitis, 2764-2768, 2766f
  coinfección por *Chlamydia trachomatis*, 2770
  complicaciones, 2764
  conjuntival, 2766
    recién nacidos, 1538, 2768
    tratamiento, 2770t

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Gonococia, infección(es) (*Continúa*)
diagnóstico, 2768-2769
análisis del ADN, 2769
cultivos, 2768
frotis teñido con Gram, 2769
pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos, 2768
diseminadas, 2767-2768, 2768f, 2770t, 2771
embarazo, 2766-2767
endocarditis, 1097, 2768
endocervical, 2764-2768, 2766f
enfermedad inflamatoria pélvica, 2766, 2770-2771, 2771t
epidemiología, 2761-2764
epididimaria, 2764, 2771
epididimitis, 1527
exudado uretral, 1489, 1489f
faríngea, 2765, 2770t
faringitis, 824
genital
hombres, 2764, 2765f-2766f
mujeres, 2764-2768, 2766f
gingival, 2766
homosexuales, 2761-2763, 2763f
incidencia, 2761-2763, 2761f-2762f
interacciones con el complemento, 85
lesiones cutáneas, 806
manifestaciones clínicas, 2764-2768
niños, 2768, 2771
no complicada, 2764, 2765f-2766f
seguimiento de los pacientes, 2770
tratamiento, 2769-2770, 2770t
patología, 2761, 2761f
peritonitis, 1022
prevención y control, 2771-2772
antibióticos sistémicos, 2772
desarrollo de vacunas, 2772
estrategias de salud pública, 2771-2772
preservativos y microbicidas, 2772
proctitis, 1399
queratitis, 1544
raza/grupo étnico, 2763, 2763t
recién nacidos, 2768
conjuntival, 2768
rectal, 2768
rectal, 2765
recién nacidos, 2768
tratamiento, 2770t
resistencia a las quinolonas, 504
síndrome artritis-dermatitis, 2767
síndrome de Fitz-Hugh Curtis, 2766
transmisión, 2763
tratamiento, 2769-2771
azitromicina, 2770
carbapenemes, 342t
cefixima, 2769, 2770t, 2771
cefotetán, 2771t
cefpodoxima, 2769
ceftriaxona, 2769, 2770t-2771t, 2771
clindamicina, 2771t
coinfección por clamidias, 2770
dosis única inicial, 2769-2770, 2770t
doxiciclina, 2770-2771, 2771t
eritromicina, 2770
espectinomicina, 2770
fluoroquinolonas, 2769-2770
gentamicina, 2771t
levofloxacino, 2758, 2771
metronidazol, 2770, 2771t
ofloxacino, 2758
quinolonas, 496-497
tratamiento de las parejas sexuales, 2771
trimetoprima-sulfametoxazol, 482
uretral, 2764, 2765f-2766f
hombres, 2764, 2765f-2766f
uretritis, 1490-1492, 1491f, 1490t, 2764, 2765f-2766f
exudado purulento, 1490-1491, 1491f
quinolonas, 497
Gonorrea. *Véanse* Gonococia, infección(es); *Neisseria gonorrhoeae*.
Gordonia bronchialis, 2710-2711
Gordonia rubripertinctus, 2710-2711
Gotitas respiratorias, precauciones, transmisión, 3672t-3673t, 3673
Gp91*phox*, 107
Gp120/160, adhesina, VIH, 18-19, 18f
alterada, 114-115, 115t
Gradenigo, síndrome, 1290
Gradiente biológico, 186
Gram, tinción, 242, 243t, 267
absceso cerebral, 1279
esputo, neumonía aguda, 899, 900f-901f
flora vaginal, 1501
infección por *Neisseria gonorrhoeae*, 2761f, 2769
líquido cefalorraquídeo, 1192
meningitis bacteriana, 1215
neumonía neumocócica, 2637, 2637f, 2638t
Granos. *Véase también* Gránulos.
actinomicetoma, 3277t, 3279f
eumicetoma, 3277t, 3278f
micetoma, 3276-3279, 3277t
Granulicatella, 2677t, 2680
Granulicatella adiacens, endocarditis, válvula protésica, 1124t, 1125
Granulocito(s). *Véanse también* Eosinófilo(s); Neutrófilo(s).
maduración, 100
transfusión
defectos de los neutrófilos, 117
neutropenia, cáncer, 3805
Granulocitopenia
huésped inmunocomprometido, 3780, 3781t, 3788, 3788f
transfusión de leucocitos, 117
Granulocitos, factor estimulador de colonias, 614-617
dosificación, 616
efectos adversos, 616-617
endógeno, 614
formulaciones, 614-615
infección del pie diabético, 616
macrófagos, 617
dosificación, 617
efectos adversos, 617
formulaciones, 617
neutropenia, 111
sarcoma de Kaposi, 1775
usos, 617
melioidosis septicémica, 2882
neumonía extrahospitalaria, 616
neutropenia, 615
adquirida, 111
cáncer, 3805
infección por VIH, 615
niños, 615
sarcoma de Kaposi, 1775
sepsis, 616
tras trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 616
Granuloma
actinomicótico, 3211
Candida, 3228, 3228f
conjuntival, 1532
esquistosomiasis, 3594-3595
Histoplasma capsulatum, 3302, 3302f
infección por *Coccidioides brasiliensis*, 3354
inguinal. *Véase* Donovanosis.
Majocchi, dermatofitosis, 3347
pericarditis tuberculosa, 1167-1169, 1168f
piscinas, 1340
Granulomatosis
diseminada, fiebre, 795
linfomatoide, virus de Epstein-Barr, 2010
Wegener, 948f
Gránulos. *Véase también* Granos.
eosinofílicos, 118-119, 119f
neutrófilos
deficiencia, 116-117
específicos (secundarios), 100, 100t
deficiencia, 117
primarios (azurófilos), 100, 100t
Grasa, alimentaria, esprue tropical, 1436-1437
Gripe
aviar, 202-203, 202t, 203t, 203f, 2277-2278, 2287
porcina, 2278
síndrome similar, rifamicinas, 406
vacuna, 2287-2292
ancianos, 3856, 3924
asplenia, 3869
brotes pandémicos, 2291
calendario recomendado, 3922f
comparación, 2291
infección por VIH, 3924-3925
neumonía, 913
niños, 3924-3925
infectados por VIH, 1834
recomendaciones, 2291-2292, 2291t
viajeros, 3960, 3961t
virus
inactivados, 2287-2288, 3920t, 3924-3925
vivos atenuados (por frío), 2288-2291, 2289f, 3920t, 3925
virus, 2272-2296
adhesina de la hemaglutinina, 15, 17, 17f
aislamiento, 2283
antecedentes históricos, 2272
aves, 202-203, 203t, 203f, 2277-2278
tratamiento, 2287
bronquiolitis, 889t
brotes
epidémicos, 2274-2275, 2275f
pandémicos, 2275
cambio antigénico, 2276-2277, 2277f
cerdos, 2278
clasificación, 2272, 2273t
complicaciones, 2282-2283
extrapulmonares, 2283
pulmonares, 2282-2283, 2282t
tratamiento, 2286-2287
crup, 2283
descamación, 2278, 2279f
detección, 259t-260t
diagnóstico, 2283-2284
diferencias con la infección por el virus sincitial respiratorio, 2222, 2222t-2224t
diferencias con la malaria, 3445
encefalitis, 1260t-1261t
epidemiología, 2272-2278
estructura, 2272, 2273f
exacerbación de la EPOC, 2283
fisiopatología, 2279-2280
H5N1, 2277, 2287
H7, 2277
H9, 2277
hallazgos clínicos, 2281-2283
histopatología, 2278-2279, 2279f-2280f
huéspedes inmunocomprometidos, 2282
infección por VIH, 1738, 1868t-1869t
mialgias, 1327-1328
miositis, 2283
morbilidad y mortalidad, 2272-2274, 2274f, 2274t
neumonía, 2279-2280, 2280f, 2282, 2282t
bacteriana secundaria, 2280, 2282, 2282t
bacteriana tras, 21
no complicada, 2281-2282
patogenia, 2278-2281
celular, 2278
patogenicidad, 2280
prevención, 2287-2292
inmunoprofilaxis. *Véase* Gripe, vacuna.
quimioprofilaxis, 2292
pruebas rápidas, 2283-2284
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3845
relacionada con viajes, 3974
respuestas
celulares, 2281
de anticuerpos, 2280-2281
inmunitarias, 2280
síndrome
de Guillain-Barré, 2283
de Reye, 2283
del shock tóxico, 2283
tendencia antigénica, 2276
tipo A, 2273t
brotes, 202-203, 202t, 203f
estructura, 2272, 2273f
notificación en los distintos países, 203t
subtipos, 2272, 2273t
tipo B, 2273t
tipo C, 2273t
tratamiento
amantadina/rimantadina, 576-578, 2284-2285, 2284t
antivirales, 567t-568t, 2284, 2284t
oseltamivir, 594
peramivir, 595
zanamivir, 600
zanamivir/oseltamivir, 2284t, 2285-2286
variación antigénica, 2275
Gris, recién nacido, síndrome (intoxicación neonatal por cloranfenicol), 397

Griseofulvina
dermatofitosis, 3348
dosificación, 742t-743t
formulaciones, 714t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
Grupo racial
incidencia del VHA, 2382-2383, 2382f
infección
por *Neisseria gonorrhoeae*, 2763, 2763t
por VIH, 1788
neumonía crónica, 936
tuberculosis, 3129-3130
Guanarito, virus, 2304t. *Véase también* Fiebre, hemorrágica(s), sudamericanas.
Guanosina, 595f
Guantes
precauciones estándar, 3671-3672
quirúrgicos, 3755
Guerra, lesión relacionada, *Acinetobacter*, 2887
Guillain-Barré, síndrome
Campylobacter jejuni, 1422, 2800
citomegalovirus, 1986-1987
diagnóstico diferencial, 3658t
poliomielitis comparación, 2356
tras gripe, 2283
tras vacuna contra la gripe, 2287
Gyromitra, intoxicación, 1423t, 1424

H

H, factor, 77t, 80t, 82
deficiencia, 92, 168t-170t
H2-M3, 141
HACEK, bacterias, 3016-3018
endocarditis, válvula protésica, 1117
tratamiento, 1126t, 1128
Haemophilus, 2922
Haemophilus, 2915-2923, 2921t
Haemophilus aphrophilus. *Véase* Aggregatibacter aphrophilus.
Haemophilus ducreyi, 2920-2922, 2921t
detección en el laboratorio, 238t-240t, 241
lesiones genitales, 1482-1483, 1482t, 1483f
Haemophilus haemolyticus, 2915, 2921-2922, 2921t
Haemophilus influenzae, 2915-2920
absceso cerebral, 1273-1274, 1274t
adhesinas, 2916, 2916t
artritis, 1448, 1448t
bacteriemia, 1311
biopelículas, 2916
celulitis, 1303
preseptal, 1575
colonización de las vías respiratorias, 2915-2916
dacriocistitis, 1574
deficiencia genética Vκ A2, 72
descripción, 2915
detección en el laboratorio, 238t-240t
diagnóstico, 2918-2919
epidemiología, 2915-2916
epiglotitis, 855, 857
infección por VIH, 1888-1889
inmunidad, 2916-2917
interacciones huésped-patógeno, 187
manifestaciones clínicas, 2917-2918
meningitis
epidemiología y etiología, 1196t-1197t, 1197-1198
prevención, 1229-1230
tratamiento, 1219t-1219t, 1222-1223
neumonía, infección por VIH, 1736-1737
no tipificable, 2916t
bacteriemia, 2917-2918
conjuntivitis, 2918
diagnóstico, 2918-2919
exacerbaciones de la EPOC, 2916-2917
infecciones
invasivas, 2917-2918
respiratorias pediátricas, 2917
inmunidad, 2916-2917
neumonía extrahospitalaria, 2917
otitis media, 2916-2917
sepsis
neonatal, 2917
posparto, 2917
sinusitis, 2917
tratamiento, 2919
otitis media, 839
quinolonas, 499
sepsis postesplenectomía, 3866-3867
tipo b, 2916t
artritis séptica, 2918
bacteriemia, 2918
celulitis, 2918
diagnóstico, 2919
empiema, 2918
epiglotitis, 2918
infecciones invasivas, 2916
inmunidad, 2917
meningitis, 2918
neumonía, 2918
quimioprofilaxis, 2919
tratamiento, 2919-2920
vacunas, 2917, 2919-2920, 2920t, 3920t, 3921, 3922f
tratamiento, 2919-2920
carbapenemes, 342t
rifamicinas, 411
Haemophilus influenzae biogrupo aegyptius, 2920
Haemophilus parahaemolyticus, 2921-2922, 2921t
Haemophilus parainfluenzae, 2921-2922, 2921t
Haemophilus paraphrophilus. *Véase Aggregatibacter paraphrophilus*.
Hafnia alvei, 2828, 2831
Halo, signo, 3198
Halofantrina
interacciones medicamentosas, 750t-770t
malaria, 667
Hamman, signo, 1181
Hansen, enfermedad. *Véase* Lepra.
Hantavirus, 2298-2299, 3953
detección, 259t-260t
erupción cutánea, 810
fiebre hemorrágica con síndrome renal, 2298t, 2299-2300
síndrome pulmonar, 2298t, 2300
Haptenización, penicilina, 347-348, 348f
Hartmann, procedimiento, diverticulitis, 1066
Hawai, virus, 2408-2410, 2410f
Haycocknema perplexum, 3585-3586
Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP), programa, prevención de la infección, 1431
HBx, 2074
hepatocarcinoma, 2078-2079
Heces
examen, infecciones
por *Campylobacter*, 2801, 2801f
por *Cryptosporidium*, 3551-3552, 3552f
por *Entamoeba histolytica*, 3414-3416
flora, efectos de metronidazol, 423
muestras, 233t-234t, 240, 263
pH, 1352
Heck, enfermedad, 2052
Helicobacter cinaedi, 2796, 2801
bacteriemia, 1311
Helicobacter felis, 2807t
Helicobacter fennelliae, 2796, 2801
Helicobacter heilmannii, 2813
Helicobacter mustelae, 2807t
Helicobacter pylori, 2806-2816
adquisición aguda, 2808
asma, 2809t, 2810-2811
carcinoma gástrico, 2809t, 2810
coinfección por *Vibrio cholerae*, 2785
colonización
persistente, 2808-2809, 2809f
prevalencia, 2807-2808, 2807f
consecuencias clínicas, 2806, 2807t, 2808-2810, 2809f, 2809t
desinfección/esterilización, 3686
detección, 238t-240t, 240
diagnóstico, 2811-2812, 2811t
enfermedad esofágica, 2809t, 2810
epidemiología, 2807-2808, 2807f
infección por VIH, 1744
linfoma gástrico, 2809t, 2810
macrólidos, 437
microbiología, 2806-2807, 2807t
pacientes oncológicos, 3796
patología y patogenia, 2806
púrpura trombocitopénica idiopática, 2809t, 2811
susceptibilidad genética, 48, 49t
trastornos
alérgicos, 2809t, 2810-2811
metabólicos, 2811
tratamiento, 2812-2813
indicaciones, 2812
quinolonas, 498
rifamicinas, 411
terapias, 2812-2813, 2813t
ulceración
duodenal, 2809-2810, 2809t
gástrica, 2809t, 2810
Helio/oxigenoterapia, crup, 835
HELLP, síndrome, hepatitis, 1591
Helmintosis, 3571-3573, 3615-3621. *Véanse también las helmintosis específicas*.
absceso cerebral, 1274-1275
biología, 3571
diagnóstico, 3572-3573, 3572t
epidemiología, 3571
meningitis
características clínicas, 1214
diagnóstico, 1217-1218
epidemiología y etiología, 1199-1200
tratamiento antimicrobiano, 1227
tratamiento complementario, 1228-1229
patogenia, 3571-3572
prevención, 3573
relación huésped-parásito, 3571-3572
síndromes clínicos asociados, 3616t
tratamiento, 3573
Hemaglutinina, 15, 17, 17f
Hematíes, transfusiones, infecciones bacterianas, 3744
Hematuria
endocarditis, 1080
infección del tracto urinario, 970
Hemocromatosis, mucormicosis, 3256
Hemocultivo
antisepsia cutánea, 235
infecciones
bacterianas y fúngicas, 234-236, 235t
de las derivaciones, 1240
víricas, 257t
neumonía, 904
neumocócica, 2637, 2638t
obtención de muestras y normas para su transporte, 233t-234t
período de incubación, 235-236
Hemodiálisis. *Véanse también* Diálisis; Peritoneo, diálisis.
dosificación de aminoglucósidos, 374, 374t
osteomielitis, 1468
Hemofiltración, arteriovenosa continua, dosificación de aminoglucósidos, 374, 374t
Hemoglobina, gen
susceptibilidad a la talasemia, 52
variantes, 52
Hemoglobina C, malaria, 49, 3436-3438
Hemoglobina E, malaria, 3436-3438
Hemoglobina F, malaria, 3438
Hemoglobina S, malaria, 52, 3436-3438
Hemoglobinuria paroxística nocturna, deficiencia de CD59, 92-93
Hemoglobinuria, malaria, 3444
Hemolisinas
Escherichia coli, 2821
estreptocócicas, 2598
Pseudomonas aeruginosa, 2847-2848
Staphylococcus aureus, 2553
Hemólisis
pielonefritis, 964
primaquina, 667
Hemoperfusión, síndrome del shock tóxico estreptocócico, 2609
Hemoptisis, tuberculosis, 3139-3140
Hemorragia(s)
alveolar difusa, receptores de trasplante, 3820
«en astilla», endocarditis, 1079
intracraneal, tipranavir, 1852
local, tras punción lumbar, 1190
pulmonar, leptospirosis, 3063
rubéola, 2137-2138
Henderson-Paterson, cuerpos, molusco contagioso, 1946
Hendra, virus, 207-208
aparición, 2245
brotes, 2246t
características clínicas, 2249-2250
detección, 259t-260t
encefalitis, 1260t-1261t
epidemiología, 2249
estructura y biología molecular, 2245

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hendra, virus (*Continúa*)
patología, 2250
pruebas diagnósticas, 2250
tratamiento, 2250
Henipavirus. *Véanse también* Hendra, virus; Nipah, virus.
aparición, 2250
clasificación, 2245, 2246f
genomas, 2245
HEPA
dispositivo de aislamiento móvil con filtro, 228, 228f
filtros, receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3828
Hepatitis
autoinmunitaria, 1591
citomegalovirus, 1596, 1986
coinfección por esquistosomiasis, 3597
colestásica, 2385-2386
eritromicina, 431
fibrosante, 1581-1582
VHA, 1581
comparación con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1410
Coxiella burnetii, 2518
crónica, 1596-1621
cardo lechoso, 678, 678f
clasificación histológica, 1597t
diferencias con la mononucleosis infecciosa, 2015
fulminante, 1582
tratamiento, 1592-1593
VHB, 2081
VHS, 1589
histopatología, 1582
infección
por parvovirus B19, 2104
por VIH, 1892-1893
TARGA, 1728
isoniazida, 535, 3143, 3147
isquémica, 1591
marmota, 2070
no A a E, 1580
relacionada con transfusiones, 3743
nosocomial, 3736-3739, 3737t
transmisión fecal-oral, 3736
transmisión hematógena, 3736-3739
pato, 2070
patogenia, 1588-1589
pruebas serológicas, 262
receptores de trasplante, 3819-3820, 3842-3843
recidivante/bifásica, 1581
recién nacidos, enterovirus, 2368
rifampicina, 536
sifilítica, 3042
susceptibilidad genética, 51
viajeros, 3974
vírica aguda, 1579-1595
asintomática, 1581
características, 1579, 1580t
clínicas, 1581
contexto, 1579-1583, 1580t
diagnóstico diferencial, 1589-1591, 1589t
epidemiología, 1579-1580, 1580f-1581f, 1580t
espectro de enfermedad, 1581-1582
fulminante, 1582
hallazgos en la exploración física, 1582
perspectiva histórica, 1579
prevención, 1593, 1592t
tratamiento, 1591-1593
VHA, 1583-1584. *Véase también* Hepatitis A, virus.
VHB, 1584-1586. *Véase también* Hepatitis B, virus.
VHC, 1586-1587. *Véase también* Hepatitis C, virus.
VHD, 1586. *Véase también* Hepatitis D, virus.
VHE, 1587-1588. *Véase también* Hepatitis E, virus.
VHG, 1588. *Véase también* Hepatitis G, virus.
virus herpes simple, 1965
Hepatitis A, infección por el virus
brotes, vacunación, 2392
características clínicas, 1581, 1583-1584, 1584t, 2385-2386, 2386t
colestásica, 1581
complicaciones, 2385-2386, 2386t
contextos asistenciales, 2384
diagnóstico de laboratorio, 2386-2387
direcciones futuras, 2392
drogadictos por vía parenteral, 2384, 3881
vacunación, 2391
embarazo, 2385
epidemiología, 1579-1580, 1580f, 1580t, 1583, 1583f, 2379-2384, 2379f
Estados Unidos, 2381-2382, 2381f-2383f
época posterior a la vacuna, 2382
época previa a la vacuna, 2381-2382, 2381f-2383f
evolución temporal, 1584, 1584f
factores de riesgo, 1583, 1583t, 2383, 2383f
fulminante, 1582
grupos y entornos específicos, 2383-2384
guarderías, escuelas y centros, 2383-2384
hepatopatía crónica, vacunación, 2392
homosexuales, 2384
vacunación, 2391
incidencia
edad, 2382-2383, 2382f
raza y grupo étnico, 2382-2383, 2383f
región, 2382-2383, 2383f
infección por VIH, 1868t-1869t
inmunidad, 2387
niños, vacunación convencional, 2390-2391, 2391t
patogenia, 2384-2385
patrones globales de enfermedad, 2380-2381, 2380f-2381f
período de incubación, 2384
perspectiva histórica, 1579, 2375
posibles fuentes, 2383, 2383f
prevención, 1593, 1592t, 2387-2390
estrategias para el control de la enfermedad, 2390-2392, 2390t
inmunoglobulina intramuscular, 3932-3933
postexposición, 2388t, 2390
preexposición, 2390, 2390t
recomendaciones, 2390-2392
recidiva, 1581
relacionada con transfusiones, 2380, 2384
vacunación, 2392
síntomas, 2385
transmisión
entre personas, 2380
modalidades, 2379-2384
nosocomial, 3736, 3737t
por el agua, 2380, 2384
por la sangre, 2380
por los alimentos, 2380, 2384
relacionada con transfusiones, 3743
vertical, 2380
tratamiento, 1592, 2392
viajeros internacionales, 2384
vacunación, 2392, 3959, 3961t
Hepatitis A, vacuna, 1593, 3920t, 3921-3923
infección por VHB crónica, 2091
inmunización
activa, 2388-2390
pasiva, 2387-2388
niños, 2390-2391, 2391t
personas con riesgo aumentado, 2391-2392
postexposición, 2388t, 2390-2392
viajeros, 3959, 3961t
virus vivos atenuados, 2390
Hepatitis A, virus, 1583-1584, 2375-2396
biología, 2377-2379
características, 1579, 1580t, 1583-1584
clasificación, 2375-2379
composición antigénica, 2377, 2377f
cultivo celular, 2377-2379
detección, 259t-260t
diversidad, 2377
estructura, 2375, 2376f
genética, 1583-1584
genoma, 2376-2377, 2377f
huéspedes, 2379
patogenia, 1588
propiedades fisioquímicas y biológicas, 2375-2379
proteínas, 2376-2377, 2377f
purificación, 2375
replicación, sitio, 2384-2385
resistencia, agentes físicos y químicos, 2376
sitios de neutralización, 2377
Hepatitis B, ADN, 1585-1586, 1596-1597, 2070, 2071f
supresión relacionada con el tratamiento, 1599-1603, 1604t
Hepatitis B, antígeno temprano, 1585-1586, 2072-2073
negativo, 1597-1598, 2083
reactivo, 1597
Hepatitis B, infección por el virus
aguda
diagnóstico, 2085, 2085t
hallazgos analíticos, 2080-2081
incidencia, 2079, 2080f
manifestaciones clínicas, 2080
patogenia, 2077, 2078f
pronóstico, 2080
tratamiento, 2086
artritis, 1454
características clínicas, 1581, 2080-2084
coinfección por el virus de la hepatitis C, 2085
cirrosis, 2175-2176
coinfección por VIH, 2084
profilaxis, 1868t-1869t
tratamiento, 1870t-1880t, 2090-2091
crónica, 1596-1606
características clínicas, 1598, 2081
definición, 2081
diagnóstico, 2085-2086, 2085t
diferencias entre los pacientes
basadas en consideraciones epidemiológicas, 1597, 1597t
basadas en la replicación del VHB, 1596, 1597t
basadas en las variantes víricas, 1597, 1597t
embarazo, 1605
evolución natural, 1598, 2081-2083
fisiopatología, 1598
patogenia, 2077-2078, 2078f
precore o mutantes con negatividad para el HBe, 2083
pronóstico, 2083-2084
pruebas de laboratorio, 2081
tras trasplante hepático, 1605, 2090
tratamiento, 1598-1603, 2086
adefovir, 573, 1601-1602, 1605t, 2088, 2088t
antivirales, 567t-568t, 574, 1599
elección, 1604-1605, 1604t
uso óptimo, 1603, 1604t
clevudina, 1603
coinfección por VIH, 1605
cuestiones diversas, 2091
embarazo, 1605
enfermedad por inmunocomplejos, 1605
entecavir, 1602, 1605t, 2088, 2088t
famciclovir, 582
interferón alfa, 590-591, 1599-1600, 1605t, 2086-2087
lamivudina, 592, 1600-1601, 1605t, 2087-2088, 2088t
poblaciones especiales, 1605-1606, 2090-2091
receptores de quimioterapia citotóxica, 1605-1606, 2091
recomendaciones, 1603-1605, 1604t
resistencia vírica, 2089-2090
selección de pacientes, 2086, 2087t
telbivudina, 1603, 1605t, 2088-2089, 2088t
tenofovir, 1603, 1605t, 2089
tratamiento de combinación, 2090
diagnóstico, 2085-2086, 2085t
drogadictos por vía parenteral, 3880-3881
epidemiología, 1579-1580, 1580f, 1580t, 1584-1585, 1585t, 1585f, 2078-2080, 2080f, 2080t
factores de riesgo, 1585, 1585f
fulminante, 1582
hepatocarcinoma, 2078-2079
hepatotropismo, 2070-2072
manifestaciones extrahepáticas, 2084
marcadores serológicos, 1585
pacientes oncológicos, 3797
patogenia, 2077-2078
perspectiva histórica, 1579, 2070
prevalencia global, 2078-2079, 2079f, 2080t
prevención, 1593, 2091-2093
previa, diagnóstico, 2085, 2085t
profilaxis postexposición, 2091-2092
pronóstico, 2080-2084
reactivación postrasplante, 2084-2085, 2090
receptores de trasplante, 3820, 3842
transmisión, 1585, 1585f, 2080, 2081t
nosocomial, 3736-3738, 3737t
relacionada con transfusiones, 3742
tratamiento, 1592, 2086-2090
entecavir, 581
ganciclovir, 587

Hepatitis B, infección por el virus (*Continúa*)
interferón alfa, 618
telbivudina, 598
tenofovir, 598
Hepatitis B, inmunoglobulina, 1593, 3920t, 3933
Hepatitis B, vacuna, 1585, 1593, 3920t, 3923
contactos de las personas infectadas por VHB, 2091
duración de la respuesta, 2093
eficacia, 2093
estudios epidemiológicos, 180
indicaciones, 2092
inmunización activa, 2092
postexposición, 2091-2092
profilaxis de la transmisión prenatal, 2092-2093
régimen de dosis, 2092, 2093t
Hepatitis B, virus, 1584-1586, 2070-2099
adhesión, 2070-2072
anticuerpos, 1585
antígeno
de superficie, 1585, 2070, 2072-2073
estructura, 2070, 2071f
mutantes de escape, 2093
del núcleo (HBcAg), 2070
biología, 2070
características, 1579, 1580t
ciclo vital, 2070-2072, 2072f
clasificación, 2070
detección, 259t-260t
entrada, 2070-2072
estructura, 2070, 2071f
genética, 1584
genoma, 2070, 2071f
HBx, 2074
morfogénesis y ensamblaje, 2074-2075
patogenia, 1588
precore o mutantes con negatividad para el HBe, 2083
proteína de la polimerasa, 2073-2074, 2074f
replicación, 1596, 1597t, 2074, 2075f
evaluación, 2086
susceptibilidad genética, 48, 49t
traducción, 2073-2074, 2074f
transcripción, 2073
variantes, 1597, 1597t
Hepatitis C, ARN
detección directa, 2178
no traducido, 2167
Hepatitis C, infección por el virus
aguda
hepatitis C crónica, 1614
manifestaciones clínicas, 2177
tratamiento, 2184
artritis, 1453-1454
biopsia hepática, 2179, 2180t
cáncer, 1928-1929
cirrosis, 2175-2176
coinfección
por el virus de la hepatitis B, 2085
cirrosis, 2175-2176
por VIH, 1609, 1614-1615, 2186-2187
diagnóstico, 2187
efecto sobre el curso de la infección por VHC, 2186
efecto sobre el curso de la infección por VIH, 2186
epidemiología, 2186
evolución natural, 2186-2187
patogenia, 2187
pruebas serológicas, 2187
tratamiento, 1870t-1880t, 2187
crónica, 1587, 1606-1615
características clínicas, 1608-1609
coinfección por VIH, 1609, 1614-1615
enfermedad por inmunocomplejos, 1615
evolución natural, 1607-1608
fisiopatología, 1607-1608
hepatitis C aguda, 1614
linfoma de células B, 1615
progresión, 1608
tras trasplante hepático, 1614
tratamiento, 1609-1613, 1611t-1612t
adaptado, 1611
amantadina, 578
antivirales, 567t-568t
beneficios clínicos, 1613
candidatos, 1598-1603, 1613t
efectos adversos, 1610
interferón alfa, 1609
peginterferón alfa, 1609-1610, 1611t-1612t
poblaciones especiales, 1614-1615
respuesta, 1611
ribavirina, 597
ribavirina/peginterferón alfa, 1610-1611, 1612t
detección directa, 2178
diagnóstico, 2178-2179
drogadictos por vía parenteral, 3881
efectos del tratamiento antirretroviral, 2186-2187
epidemiología, 1579-1580, 1580t, 1581f, 1586, 2180-2182
evaluación
analítica, 2178-2180
pretratamiento, 2179
evolución natural, 2173-2177, 2175f
fibrosis hepática, 2176
marcadores no invasivos, 2179-2180
fulminante, 1582, 2177
hepatocarcinoma, 2176-2177
incidencia, 2180
inmunidad
celular, 2174
humoral, 2173-2174
manifestaciones
clínicas, 1586-1587, 2177-2178
extrahepáticas, 2178
nosocomial, 2181
pacientes oncológicos, 3797
patogenia, 2173-2177
persistencia vírica, 2173-2175, 2174f
mecanismos, 2174-2175
perspectiva histórica, 1579
prevalencia, 2180
prevención, 2185-2186
postexposición, 2186
preexposición, 2185
progresión de la enfermedad, 2175-2177, 2175f, 2176t
pruebas, aplicación clínica, 2178-2179
receptores de trasplante, 3820, 3842
retratamiento, 2184
serología, 2178
transmisión, 2180-2182
base biológica, 2180
cofactores, 2182
madre a lactante, 2181-2182
nosocomial, 2181, 3737t, 3738-3739
percutánea, 2180-2181
relacionada con transfusiones, 3742-3743
sexual, 2181
tratamiento, 1592, 2182-2185
antivirales de molécula pequeña, 2184-2185, 2186f
eficacia e indicadores de la respuesta, 2183-2184, 2184f
interferón alfa, 591, 618, 2182-2183
peginterferón alfa, 2183
reacciones adversas, 2184
respuestas histológicas y clínicas, 2182
respuestas virológicas, 2182, 2183f
ribavirina/interferón alfa, 2183, 2184f
Hepatitis C, virus, 1586-1587, 2167-2195
anticuerpos, 1586-1587
características, 1579, 1580t
clasificación, 2167
detección, 259t-260t
distribución geográfica, 2171, 2172f
diversidad genética, 2170-2171
genoma, 2167-2170, 2168f-2169f
genotipos, 2171, 2171f-2172f
determinación, 2178
respuesta al tratamiento, 1610-1613
patogenia, 1589
poliproteína, 2167, 2168f
propiedades del virión, 2167, 2168f
proteínas
estructurales, 2167-2169, 2169f
no estructurales, 2169-2170
NS2, 2169
p7, 2169
replicación, 2170
autónoma, 2171-2172, 2173f
cultivos celulares, 2172, 2173f
modelos animales, 2172-2173
modelos experimentales, 2171-2173
supresión, 2185
tropismo, 2171
vacuna, 2185
variación de semiespecies, 2170-2171
Hepatitis D, antígeno, 1586, 2076, 2076f
Hepatitis D, ARN, 2076
Hepatitis D, infección por el virus
coinfección por el virus de la hepatitis B, 1586
crónica, 1606
tratamiento, 1606
drogadictos por vía parenteral, 3881
epidemiología, 2080
manifestaciones clínicas, 1586, 2084
patogenia, 2078
transmisión
nosocomial, 3737t, 3739
relacionada con transfusiones, 3742
tratamiento, 1592, 2091
Hepatitis D, virus, 1586, 2076-2077
anticuerpos, 1586
características, 1579, 1580t
detección, 259t-260t
distribución geográfica, 1586
estructura, 2076, 2076f
genética, 1586
genoma, 2076
patogenia, 1588
replicación, 2076-2077, 2077f
Hepatitis E colestásica, 2422-2423
Hepatitis E, infección por el virus
animales, 2421
colestásica, 2422-2423
complicaciones, 2423
diagnóstico de laboratorio, 2423-2425
embarazo, 1587, 2422-2423
epidemias, 1587, 1587t
epidemiología, 2419-2420, 2420f
evolución temporal, 1588, 1588f
fulminante, 1582, 2422-2423
inmunidad, 2425
manifestaciones clínicas, 1587-1588, 2423
patogenia, 2421-2423
patología, 2422
perspectiva histórica, 2417
prevención, 2425
pruebas
moleculares, 2425
serológicas, 2424-2425, 2425f
receptores de trasplante, 3843
respuesta inmunitaria, 2422-2423, 2423f
transmisión, 1587, 2420-2421
nosocomial, 3736, 3737t
relacionada con transfusiones, 3743
tratamiento, 2425
Hepatitis E, virus, 2417-2428
características, 1579, 1580t, 2417-2421
clasificación, 2418
composición antigénica, 2419
detección, 259t-260t
distribución geográfica, 2418-2419, 2419f
estructura, 2417-2418, 2418f
genética, 1587, 2418-2419, 2419f
genoma, 2417, 2418f
huéspedes, 2421
período de incubación, 2421
replicación, 2421-2422, 2422f
vacuna, 1593, 2425
Hepatitis F, virus, 1580
Hepatitis G, virus, 259t-260t, 1580, 1588
Hepatocarcinoma
HBx, 2078-2079
manifestaciones clínicas, 2177
relacionado con hepatitis B, 1596-1597, 2078
pronóstico, 2083-2084
relacionado con hepatitis C, 1608, 2176-2177
vigilancia, 2091
Hepatomegalia
enfermedad de Still, 796
esquistosomiasis, 3596
Hepatopatía(s)
antimicrobianos, 271
cloranfenicol, 396
crónica, infección por el virus de la hepatitis A, vacunación, 2392
infección por VIH, 1745-1748, 1745t
quinolonas, 495
relacionada con el VHC, infección por VIH, 2186
tetraciclinas, 388-389, 390t
tuberculosis, 3146

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hepatotoxicidad
pirazinamida, 538
quinolonas, 506
rifamicinas, 404
telitromicina, 439
Hepatotropismo, hepatitis B, 2070-2072
Herencia, factores, inmunidad innata, 36-37, 37f
Heridas, infecciones
botulismo, 3097, 3099
Capnocytophaga canimorsus, 3909
cepas bacterianas, 3910t
contaminadas, 3890t, 3892
relacionadas con la actividad laboral, 1309
curación, oxigenoterapia hiperbárica, 628
Erysipelothrix rhusiopathiae, 3910
especímenes, 241
limpias, 3890t, 3892
prevención, 523-524
morbilidad febril, 3890, 3890f
mordeduras, 866t, 873
Pasteurella multocida, 3909-3910
patógenos, 3891t
factores de virulencia, 3892
posquirúrgicas, 866t, 873. *Véase también* Sitio quirúrgico, infecciones.
prevención, antibacterianos tópicos, 523-524
Pseudomonas aeruginosa, pérdida de la resistencia, 2839-2840
receptores de trasplante
cardíaco, 3838
de órganos sólidos, 3841, 3841t
renal, 3838
riesgo, reducción de las maniobras de intervención, 3895t
Herniación, cerebral, tras punción lumbar, 1190
Heroína
consumo. *Véase* Drogadictos por vía parenteral.
efectos inmunitarios, 3873
Herpangina, enterovirus, 824-825, 2364-2365
Herpes
intercostal, 1964
labial, 567t-568t, 571-572
recurrente, 1959
zóster. *Véase también* Varicela-zóster, virus.
conjuntivitis, 1534
crónico, 1979
diagnóstico, 1979
epidemiología, 1977
infección por VIH, 1868t-1869t, 1885
lesiones cutáneas, 1722, 1723f
profilaxis, 1868t-1869t, 1881t
retinitis, 1725-1727
TARGA, 1728
tratamiento, 1870t-1880t
manifestaciones clínicas, 1978-1979, 1978f
meningitis, 1195-1196
oftálmico, 1548, 1978
patogenia, 1977
perspectiva histórica, 1976
queratitis, 1548-1549, 1550t
tratamiento, 1979-1980
vacuna, 1980-1981
Herpesvirus humano, 4. *Véase también* Epstein-Barr, virus, infección.
Herpesvirus humano, 6, 1950t-1952t, 2023-2026
características, 2023
congénito, 2025
crisis convulsivas, 2023-2024
detección, 259t-260t
diagnóstico, 2025-2026
encefalitis, 1263, 2024-2025
epidemiología, 2023, 2024f
erupción cutánea, 810
esclerosis múltiple, 2025
exantema súbito, 2024, 2024f
fiebre infantil, 2023-2024, 2024f
historia, 2023
huéspedes inmunocomprometidos, 2025-2026
infección por VIH, 1870t-1880t, 1887
manifestaciones clínicas, 2023-2025, 2024f, 2024t
mononucleosis infecciosa, 2025, 2025f
nosocomial, 3776
patogenia, 2023
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3827
tratamiento, 2026
Herpesvirus humano, 7, 1950t-1952t, 2026-2027
detección, 259t-260t
diagnóstico, 2027
epidemiología, 2024f, 2026
erupción cutánea, 810
historia, 2026
manifestaciones clínicas, 2026-2027
nosocomial, 3776
patogenia, 2026
tratamiento, 2027
Herpesvirus humano, 8, 2028-2033
biología, 2028-2029
clasificación, 2028
detección, 259t-260t
enfermedad de Castleman multicéntrica, 2031-2032, 2032f
epidemiología, 2029
historia, 2028
infección por VIH, 1870t-1880t, 1892
linfoma primario asociado a derrames, 2031, 2031f
manifestaciones clínicas, 2029-2032
nosocomial, 3776
objetivo específico, 1776
oncogénesis, 1952
patogenia, 2029
prevención, 2032
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3845
reducción de moléculas MHC clase I, 134
relacionado con transfusiones, 3743
sarcoma de Kaposi, 1773-1774, 2029-2031, 2030f-2031f. *Véase también* Kaposi, sarcoma.
síndrome de infección primaria, 2029
transmisión, 1774
tratamiento, 2032
Heterophyes heterophyes, 3594t, 3600
Hexaplex, análisis, 261
Hibridación
genómica comparativa, 11
sustractiva, 11
Hidatídicos, quistes, 3605t, 3610-3613, 3610f-3611f
Hidradenitis supurativa, 1310
Staphylococcus aureus, 2566
Hidratación. *Véase* Fluidoterapia.
Hidrocefalia
derivación de líquido cefalorraquídeo, 1238
meningitis coccidioidea, 3337
Hidrocortisona, sepsis, 622, 1007
Hidrofobia, rabia furiosa, 2260
Hidropesía fetal, infección por parvovirus B19, 2104
Hidroxicloroquina, 669
endocarditis por fiebre Q, 2517-2518
interacciones medicamentosas, 750t-770t
malaria, 634t-637t
Hidroxilo, radical, actividad bactericida de los neutrófilos, 109
Hierro, 154
adquisición
enterobacteriáceas, 2822
infección del tracto urinario, 964
Pseudomonas aeruginosa, 2847
deficiencia, 154
proteínas de unión, 39
regulación de la virulencia, 7
suero, respuesta inflamatoria inicial, 43
Hígado. *Véanse también las entradas* Hepato; Hepatitis.
absceso, 1040-1044
amebiano, 923, 926, 3406, 3410-3411, 3412f
diagnóstico, 1042-1043
epidemiología/etiología, 1040
manifestaciones clínicas, 1042, 3412, 3414f
microbiología, 1041
patogenia y fisiopatología, 1040
tratamiento, 634t-637t, 1043, 3417, 3416t
diagnóstico, 1042-1043
epidemiología/etiología, 1040
estafilocócico, enfermedad granulomatosa crónica, 174, 174f
manifestaciones clínicas, 1042, 1042t
microbiología, 1041-1042, 1041t
patogenia y fisiopatología, 1040-1041, 1041t
piógeno
diagnóstico, 1042-1043
epidemiología/etiología, 1040
Klebsiella pneumoniae, 1041-1042
manifestaciones clínicas, 1042, 1042t
microbiología, 1041, 1041t
patogenia y fisiopatología, 1040-1041, 1041t
tratamiento, 1043-1044, 1043f, 1044t
receptores de trasplante hepático, 3840
tratamiento, 1043-1044, 1043f, 1044t
actinomicosis, 3210, 3211f
aumentado de tamaño
enfermedad de Still, 796
esquistosomiasis, 3596
biopsia
hepatitis vírica aguda, 1582
infección por el virus de la hepatitis A, 2387
infección por el virus de la hepatitis C, 2179, 2180t
efectos de nitrofurantoína, 518
enzimas, infección por el virus de la hepatitis C, 2179
fibrosis, hepatitis C, 2176, 2179-2180
función, evaluación, mononucleosis infecciosa, 2013
histología, indicadores de enfermedad, 2177
insuficiencia
aguda
definición, 1582
etiología, 1582
antituberculosos, 535t
fulminante
hepatitis vírica, 1582
tratamiento, 1592-1593
hiperaguda, 1582
sepsis, 1003
subaguda, 1582
respuesta sistémica a la infección, 993
trasplante, receptores
cifras de supervivencia, 3836, 3837t
descontaminación intestinal, 3814
hepatitis B, 1605, 2084
hepatitis C, 1614
infecciones, 3808, 3808f, 3836, 3837f, 3838t, 3839-3840
abdominales, 3840
por adenovirus, 2041-2042
por citomegalovirus, 1993
toxoplasmosis, 3502
trematodos, 1414t, 1415, 3594t, 3595f, 3598-3600, 3599f
tuberculosis hepática, 3150
Higiene
infecciones gastrointestinales, 1345, 1345t
manos, 3671
oral, 874
Higroma quístico, infectado, 866t, 871
Hiperbilirrubinemia, malaria, 3444
Hiperemia, conjuntival, 1532
Hipergammaglobulinemia, 71
Hiperinmunoglobulinema E, 113-114, 129, 168t-170t, 176, 176f
alteración de la quimiotaxis, 113-114
infección por *Staphylococcus aureus*, 2563
Hiperinmunoglobulinema M, 71, 168t-170t, 171
Hiperleucocitosis, factor estimulador de colonias de granulocitos, 617
Hiperparasitemia, malaria, 3444
Hiperpirexia, malaria, 3444
Hipersensibilidad
neumonitis, complejo *Mycobacterium avium*, 3180, 3183
reacciones
abacavir, 269, 1740-1741, 1846
ancianos, 269
anticuerpos citotóxicos (tipo II), 346
cefalosporinas, 331
clasificación de Gell y Coombs, 69-71, 346, 347t
idiopática, 346
inmediata (tipo I), 346, 347f-348f, 347t
inmunocomplejos (tipo III), 346
isoniazida, 535
mediada por células (tipo IV), 346
penicilina, 313, 314f, 314t
rifamicinas, 403
rifampicina, 536
Staphylococcus, 1544
sulfamidas, 478
tetraciclina, 389-391
tipo I, 70
tipo II, 70
tipo III, 70-71
tipo IV, 167, 171t
vacunas, 3917

Hipertensión
glomerulonefritis postestreptocócica, 2623
intracraneal
meningitis bacteriana, 1207-1209, 1228
vigilancia
encefalitis, 1258
infecciones del SNC, 1193
pulmonar, infección por VIH, 1740
Hipertermia, definición, 773
Hiperventilación, reducción de la presión intracraneal, 1228
Hipoacusia
aminoglucósidos, 369-370
eritromicina, 431
Hipocloritos, desinfección, 3680
Hipoestesia, lepra, 3166
Hipogammaglobulinemia, 168t-170t
Hipoglucemia
malaria, 3435, 3444
quinolonas, 506
Hipoglucorraquia, 1191
Hipogonadismo, infección por VIH, 1719
Hipopotasemia, penicilina, 314
Hipotálamo, termorregulación, 776-777, 777f
Hipotensión
asociada a sepsis. *Véase* Shock, séptico.
postural, ivermectina, 666
Hipotermia
cirugía cardíaca, 3893
mantas, tratamiento, efectos antipiréticos, 783-784
Hipótesis
alternativa, ensayos clínicos, 696
comprobación, ensayos clínicos, 696-697
nula, ensayos clínicos, 696
Hipovitaminosis E, 153
Hipoxia, citopática, sepsis grave, 995-996
Histamina, intoxicación por pescado, 1422-1423, 1423t, 1425-1426, 1428
Histerectomía
celulitis del manguito vaginal tras, 1518
infección del sitio quirúrgico, 1517-1520, 1517t, 1518f
Histiocitosis sinusal, linfadenopatía, 1338
Histoplasma capsulatum (histoplasmosis), 3299-3313
africano, 3308
artritis, 1455
artropatía, 3312
cultivo, 3308
diagnóstico, 3308-3309, 3310f
diseminada progresiva, 3305-3307
aguda, 3306, 3307f, 3310
crónica, 3307, 3308f, 3310-3312
subaguda, 3306-3307, 3310-3312
ecología, 3299
embarazo, 3312
endocarditis, 3307, 3312
epidemiología, 3299, 3300f
fase de levadura, 3300, 3301f
fase micélica, 3299-3300, 3300f
granulomas, 3302, 3302f
mediastínico y fibrosis, 3304, 3304f, 3305f, 3310
historia, 3299
huéspedes inmunocomprometidos, 3306, 3312
infecciones
por VIH, 1724, 1725f, 1868t-1881t, 1888, 3305-3306, 3307f, 3312
laríngeas, 830
oculares, 3307-3308, 3312
pulmonares, 3302-3304
cavitaria, 3304-3305, 3305f, 3310
crónica, 3304-3305, 3305f
fibrocavitarias crónicas, 943f
por VIH, 1738
primaria aguda, 3302-3304, 3303f, 3309-3310
reinfección aguda, 3304
manifestaciones
clínicas, 3303t
gastrointestinales, 1401
mediastinitis, 1185
meningitis, 1247, 3307, 3312
micología, 3299-3301, 3300f-3301f
niños, 3306
patogenia, 3301-3302, 3302f
pericarditis, 3312
prevención, 3312
huéspedes inmunocomprometidos, 3312
infección por VIH, 3312
prueba cutánea, 3309
relacionada con viajes, 3974
serología, 3308-3309
supuesto síndrome de histoplasmosis ocular, 1568
tinción, 3309, 3310f
tratamiento, 3309-3312
vacuna, 3312
Histoplasma capsulatum var. *duboisii*, 3308
Histoplasmoma, 3304, 3307, 3310
Histoplasmosis africana, 3308
HLA (antígeno leucocitario humano)
alelos, 141
ausencia de progresión del VIH, 1698
compatibilidad, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3819
fiebre reumática, 2616
susceptibilidad a
hepatitis B, 51
infecciones, 49, 52-53
malaria, 49, 54
VIH, 50, 54
HLA-A, 141
HLA-B*5701
detección, tratamiento antirretroviral, 1857
reacción de hipersensibilidad frente a abacavir, 269
HLA-B27
artritis reactiva, 1494-1495
ausencia de progresión del VIH, 50
HLA-B35, susceptibilidad al VIH, 50
HLA-B53, resistencia a la malaria, 49, 52, 54
HLA-B57, ausencia de progresión del VIH, 50
HLA-DM, procesamiento antigénico MHC clase I, 135-136
HLA-DQ
resistencia a la hepatitis C, 50t
susceptibilidad a la toxoplasmosis, 3498
HLA-DR, tras cirugía, 3893
HLA-DR2, susceptibilidad a la lepra, 50t, 52
HLA-DR13, resistencia a la malaria, 49
HLA-DRB1
artritis de Lyme, 3076
susceptibilidad a la hepatitis B, 50t, 51-52
HLA-E, 141
HLA-G, 141
HMGB, secuencia de grupo de movilidad alta-1, sepsis grave, 996
HN, proteína, virus parainfluenza, 2204
Hodgkin, enfermedad
infección por VIH, 1783-1784
virus de Epstein-Barr, 2009t, 2009, 2010f, 2016
Hombre rojo, síndrome, vancomicina, 455
Homosexuales
brotes de infección por VHA, 2384
vacunación, 2391
donovanosis, 3013
infección
por *Neisseria gonorrhoeae*, 2761-2763, 2763f
por VIH, 1640-1641, 1643, 1655
prevalencia de VHC, 2181
SARM, 482
Hongos, 3217-3221. *Véanse también los hongos específicos.*
aislamiento, significación, 257
aspecto, 3219f-3220f, 3220t
de pared oscura, 3361-3363, 3361t, 3368t. *Véase también* Feohifomicosis.
epidemiología, 257
esporas, 3217-3218
evaluación de la sensibilidad, 257
fibrosis quística, 955
identificación, 257
infecciones. *Véanse también las infecciones específicas.*
absceso cerebral, 1274, 1274t, 1283
antifúngicos, 551-565. *Véase también* Antifúngicos.
conjuntivitis, 1538-1539, 1539f
diagnóstico, 3218-3219, 3219f-3220f, 3220t
endémicas, 1309
endocarditis, 1088-1089, 1097-1098
válvula protésica, 1127t, 1128
endoftalmitis, 1557-1558, 1557f
resultado visual, 1561
tratamiento, 1559-1561
epidemiología, 3219-3221
factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos, 617
hemocultivo, 234-236, 235t
infección por VIH, profilaxis con fluconazol, 559
interferón gamma, 619
neumonía, 895t
oportunistas, 3364
pacientes oncológicos, 3791, 3794t, 3796-3797
pancreatitis, 1057
queratitis, 1550-1552, 1551f
receptores de trasplante, 3810t
hepático, 3839
rifamicinas, 412
sinusitis, 846-847, 847t
alérgica, 3243-3244, 3246, 3247f, 3362, 3362f
sistémicas, participación cutánea, 1310-1312
tras trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3827
uñas. *Véase* Onicomicosis.
levaduras
aspecto, 3219f-3220f, 3220t
características, 3217-3218
medios de cultivo, 242-245, 244t
muestras
detección directa, 256-257
recogida, transporte y procesamiento, 256
oscuro-amurallado, 3361-3363, 3361t, 3368t
patógenos, características, 3217-3218, 3218t
pruebas
antigénicas, 245-246, 245t
basadas en ácidos nucleicos, 246-247, 246t
de laboratorio, 234-241, 255-258, 255t
serológicas, 257-258, 3218-3219
relación con los microsporidios, 3389
seguridad, aspectos, 255-256
sinusitis, 846-847, 847t
taxonomía, 3217
terminología, 255, 255t
tinciones microscópicas, 242, 243t
Hormona(s)
de crecimiento humana, procedente de cadáver, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob asociada, 2437
inmunidad, 44
sexuales, infección por VIH, 1808
Hospital(es)
acreditación, control de la infección, 3669-3670
control de la infección, 3667-3670, 3668t
desechos, 3689-3691
eliminación, 3690t
desinfección, 3679-3682. *Véase también* Desinfección.
enfoque racional, 3675-3679, 3676t-3677t
epidemiólogos, 3669
esterilización, 3682-3686. *Véase también* Esterilización.
enfoque racional, 3675-3679, 3676t-3677t
infecciones adquiridas. *Véase* Infecciones, nosocomiales.
preparación para las situaciones de emergencia. *Véase* Situaciones de emergencia, preparación.
programas epidemiológicos, 3667-3670, 3668t
tuberculosis, 3132
Howell-Jolly, cuerpos, asplenia, 3864, 3864f
Hueso
lesiones, leucemia/linfoma de células T del adulto, 2320, 2321f
necrosis avascular, infección por VIH, 1721
Hueso, infecciones. *Véase también* Osteomielitis.
Actinomyces, 3211
anaerobios, 3086
Cryptococcus neoformans, 3288t, 3290
drogadictos por vía parenteral, 3875-3876
implante, rifamicinas, 409-410
Pasteurella, 2943
Pseudomonas aeruginosa, 2855
quinolonas, 500-501
Huesos largos, osteomielitis, 1462-1463
Huésped(es), 187, 188t
comparación con patógeno, 185-188
defensas, 991-995
autofagia, 40
cutáneas, 37-39
dependientes de los neutrófilos, defectos, 110-118, 111t
entéricas, 1344-1347, 1344t
fagocitosis, 40
fase aguda, 993-995. *Véase también* Fase aguda, respuesta.
innatas, 36-46, 37t. *Véase también* Inmunidad, innata.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Huésped(es) (*Continúa*)
locales, 991-992, 992f, 993t
mecanismo, sitio quirúrgico, 3892
metabólicas, 43
mucosas, 39
ojo, 40
patológicas, 995-998
pulmonares, 894-896, 896t
deficiencia, 896-897
sepsis, potenciación, 1009
sistémicas, 992-993, 993t
subversión, 10
tracto genitourinario, 39-40
tracto intestinal, 39
tracto urogenital inferior masculino, 1524
vías respiratorias, 39
factores, tratamiento antimicrobiano, 268-272
genética
enfoques, 48-49
susceptibilidad a enfermedades, 48-49, 49t
variaciones, 48
inmunocomprometidos
alteración de la barrera mucosa, 3784-3785, 3784f
aspergilosis, 3242, 3242t
bacteriemia, 3787
Blastomyces dermatitidis, 3322
complicaciones de la infección por el virus sincitial respiratorio, 2223-2224
criptosporidiosis, 3550
defectos inmunitarios, 3780-3786, 3781t
celulares, 3780-3782, 3781t
humorales, 3780-3782, 3781t
deficiencias nutricionales, 3786
disfunción de órganos, 3785-3786
empiema, 923
enfermedades concurrentes, 3786
epiglotitis, 855-856
estomatitis, 870-871
fiebre de origen desconocido, 791
fiebre Q, 2518
granulocitopenia, 3780, 3781t, 3788, 3788f
gripe, 2282
herpesvirus, 1951, 1951t
Histoplasma capsulatum, 3306
profilaxis, 3312
infección(es)
adenovíricas, 2041-2042
cutáneas, 3782-3783, 3787
del tracto urinario, 3788
fiebre, origen, 3786-3787, 3787f
gastrointestinales, 3785, 3785f, 3788
microbiológicamente definidas, 3787
oportunistas, postraumáticas, 1309
orales, 3785, 3787
por el virus herpes simple, 1966, 1967f, 1970t
por el virus varicela-zóster, 1978
por herpesvirus humano, 6, 2025-2026
por metaneumovirus humanos, 2233, 2234f
por *Rhodococcus equi*, 2710
principios, 3780-3790
reducción de las defensas del huésped, 3780-3786, 3781t
relacionadas con catéteres, 3787-3788
respiratorias, 3787
rinovíricas, 2402
secuencia de acontecimientos, 3782t, 3788, 3788f
lepra, 3171
lesiones cutáneas, 812-814, 813t
meningoencefalitis enterovírica, 2368-2369
miocarditis, 1159
mucositis, 865t, 870-871, 871f
neumonía, 913
crónica, 938
neutropenia febril, 3786-3787, 3787f. *Véase también* Neutropenia, febril.
patógenos comunes, 3781t
sarampión, 2240
prevención, 2241
sepsis/síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 3786-3787
toxoplasmosis, 3500-3501
del SNC, 1278
detección serológica y profilaxis, 3520
diagnóstico, 3510-3511, 3512f
tratamiento, 3516-3517, 3517t
trimetoprima-sulfametoxazol, profilaxis, 483
tripanosomiasis americana, 3481-3482
trombocitopenia, 3786
vacunas, 3940
viajes, 3966
Huésped-patógeno, relación, 185-188
Huésped-virus, interacciones, 1925-1930, 1926f-1928f, 1926t
Humidificación, crup, 835
Humor vítreo, aspiración, 1558, 1558f
Hutchinson, dientes, sífilis congénita, 3045
Hyalomma, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, 2298
Hybrid Capture CMV ADN técnica, 1984-1985
Hymenolepis diminuta, 3607
Hymenolepis nana, 634t-637t, 3606-3607, 3605t, 3606f

I

I, factor, 77t, 80t
deficiencia, 168t-170t
IB4, inflamación del espacio subaracnoideo, 1198
Ibuprofeno, tos, 879
Iclaprim, 483, 514
Ictericia, infección por el virus de la hepatitis E, 2423
Idoxuridina, 578f, 587
Iliopsoas, miositis, 1327
Imidazoles, 556
Imipenem
absceso cerebral, 1282, 1282t
actividad antibacteriana, 342t
bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, 2852-2853
bursitis séptica, 1458t
dosificación, 724t-725t
dosis recomendada, 343
enfermedad pulmonar por *Mycobacterium abscessus*, 3189t, 3190
farmacología, 342
formulaciones, 713t
infecciones pancreáticas, 1055
interacciones medicamentosas, 750t-770t
melioidosis, 2881, 2881t
neumonía nosocomial, 3715t
neutropenia febril, 3803t
pielonefritis aguda, 975
química, 341, 342f
uso clínico, 343
Imipenem-cilastatina
endocarditis por *Enterococcus*, 1125t
peritonitis, 1034t
Imiquimod, 567t-568t, 587-588, 587f, 623
condiloma acuminado, 2054
Impétigo, 1296-1298
ampollar, 807, 1298
Staphylococcus aureus, 2554, 2555f
diagnóstico diferencial, 1289
estreptocócico, 1289, 2604
no ampollar, 1289, 2604
Staphylococcus aureus, 1289, 1298, 2565-2566, 2568f
tratamiento, 1298
Implante(s), infecciones
mamario, *Staphylococcus* coagulasa-negativo, 2589
Staphylococcus coagulasa-negativo, 2589
tratamiento antimicrobiano parenteral extrahospitalario, 706, 706t
Incidencia, 180
secundaria, 186
Inclusiones
Chlamydia trachomatis, 2446-2447, 2447f
criterios, ensayos clínicos, 695
intranucleares, herpesvirus, 1952, 1953f
víricas, 1924
Incubación, período, 194
definición, 194
enfermedad infecciosa, 194
infecciones de los viajeros, 3970t
India, niños infectados por VIH, 1819
Índice de actividad histológica, biopsia hepática, 2179, 2180t
Índice de masa corporal, clasificación, 152t
Indinavir, 1849f, 1850, 1850t
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t, 1833t-1834t
Indio-111, leucocitos marcados, gammagrafía, absceso intraperitoneal, 1034-1036
Indometacina, efectos vasoconstrictores, 784
Infarto, esplénico, endocarditis, 1077-1078
Infección puerperal, *Streptococcus* grupos C y G, 2683
Infección
cadena, 185
control, comité, 3669. *Véase también* Enfermedad (es), prevención y control.
hospitales, 3667-3670, 3668t. *Véase también* Infecciones, nosocomiales.
infección del tracto urinario, 3726-3727
infecciones respiratorias relacionadas con el VIH, 1734
preparación para las situaciones de emergencia, 222-224
detección y diagnóstico, 222-223, 223t
normas, procedimientos y controles administrativos, 223-224, 224t
vigilancia sindrómica, 222
profesionales especializados, 3669
tras trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3824
acreditación, 3669-3670
funciones, 3667, 3668t
organización, 3669
virus sincitial respiratorio, 2226, 2227t
definición, 3, 991t, 2567-2568
del torrente sanguíneo
Acinetobacter baumannii, 3698
prevención, 3707-3708
relacionada con acceso central, 3695
gradiente, 186
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3841
respuestas del huésped, 991-995
fase aguda, 993-995. *Véase también* Fase aguda, respuesta.
local, 991-992, 992f, 993t
patológicas, 995-998. *Véase también* Sepsis.
sistémicas, 992-993, 993t
Staphylococcus aureus, 2567-2568
extrahospitalaria, 2568
nosocomial, 2568
tratamiento, 2568
tras procedimientos cardiológicos no quirúrgicos invasivos, 1141-1142, 1142t
vírica, 1926f, 1927
Infecciones
congénitas
Toxoplasma gondii, 3504-3506. *Véase también Toxoplasma gondii*/toxoplasmosis.
detección serológica y profilaxis, 3520-3521, 3519t
diagnóstico, 3514, 3515f
tratamiento, 3519
Treponema pallidum, 3044-3045, 3045t. *Véase también* Sífilis.
diagnóstico, 3049
tratamiento, 3048t
dentoalveolares, 862-863, 865t. *Véase también* Infecciones, odontogénicas.
endémicas, comparación con epidémicas, 193
endovasculares, *Pseudomonas aeruginosa*, 2858-2859
espiroquetósicas, meningitis
características clínicas, 1213
diagnóstico, 1216-1217
epidemiología y etiología, 1199
tratamiento antimicrobiano, 1226-1227
ginecológicas. *Véanse también* Tracto genitourinario, infecciones; Transmisión, sexual, enfermedades.
infección por VIH, 1807-1808
intraabdominales, 1015. *Véase también* Peritonitis.
anaerobios, 3085, 3086f
bacilos anaerobios gramnegativos, 3115
bacterias, 1021
Candida, 3230, 3231f, 3234
Clostridium, 3108
Enterococcus, 2653
fallecimiento, 1025
grupo *Streptococcus anginosus*, 2691
pacientes con lesión de la médula espinal, 3853
Pasteurella, 2944
quinolonas, 498
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3842-3843
receptores de trasplante hepático, 3840
metastásicas, enfermedad de los legionarios, 2979

Infecciones (*Continúa*)
nosocomiales
citomegalovirus, 3773-3775
Corynebacterium, 2702, 2703t
desarrollo de directrices, 3668
educación, 3668
evaluación de productos nuevos, 3669
hematológicas
brotes, 194
neumonía, 3714-3722. *Véase también* Neumonía, nosocomial.
relacionadas con el VHC, 2181
Staphylococcus aureus, 2568
tuberculosas
control, 3132
diseminación, 3132
vías urinarias, 3723-3735. *Véase también* Tracto urinario, infección, nosocomial.
hepatitis, 3736-3739, 3737t
herpesvirus, 3769-3779
herpesvirus 6 y herpesvirus 7 humanos, 3776
herpesvirus 8 humano, 3776
higiene ambiental, 3668-3669
investigación de brotes, 3667-3668, 3668t
Legionella pneumophila, 2976, 2978
mejora de la calidad, 3669-3670
Moraxella catarrhalis, 2778
programas epidemiológicos hospitalarios, 3667-3670, 3668t
acreditación, 3669-3670
funciones, 3667, 3668t
organización, 3669
receptores de trasplante, 3746, 3811
salud de los profesionales, 3668
transfusiones, 3739-3746, 3742t, 3740f-3741f, 3744f, 3745t
uso de antimicrobianos, 3668
vigilancia, 3667
VIH, 3750-3768. *Véase también* Virus de la inmunodeficiencia humana, infección, nosocomial.
virus de Epstein-Barr, 3775-3776
virus herpes simple, 3769-3770
virus varicela-zóster, 3770-3773
odontogénicas, 862-873
complicaciones, 868-869
consideraciones anatómicas, 862, 862f-864f
defensas del huésped, 861-862, 861f
dentoalveolares, 862-863, 865t
diagnóstico, 873-874
diseminación, 862, 862f-864f
enfermedades cardiovasculares asociadas, 869
espacio fascial profundo, 863f, 864-868, 867f
estudios de imagen, 873-874
flora nativa, 859, 860t
gingivales, 863-864
investigación microbiológica, 873
manifestaciones clínicas, 862-873, 864f
microbiotas asociadas, 859
especificidad, 859-860, 860f
periodontales, 863-864
supurativas, 866t, 874-875
tratamiento, 865t, 874-875
oportunistas
recuento de linfocitos CD4, 1715, 1716f
fúngicas, 3364
infección por VIH, 1865-1897
efecto del tratamiento antirretroviral, 1866
fundamentos del tratamiento, 1867-1868
interacciones medicamentosas, 1867
mujeres, 1807
niños, 1823-1824, 1823f
profilaxis, 1830-1834
patógenos asociados, 1866-1867
pediátricas, 1823-1824, 1823f
profilaxis, 1830-1834
profilaxis, 1868t-1869t, 1881t
tratamiento, 1868-1893, 1870t-1880t
antimicrobiano parenteral extrahospitalario, 706, 706t
vigilancia prospectiva, 1865-1866
postraumáticas, pacientes inmunocomprometidos, 1309
orofaciales, 859-876
Actinomyces, 3207-3208, 3207f-3208f
consideraciones anatómicas, 862, 862f-864f
consideraciones microbiológicas, 859-860, 860f, 860t
mecanismos patogénicos, 860-861
no odontogénicas, 869-871, 871f
tratamiento antimicrobiano, 865t
odontogénicas, 862-873. *Véase también* Infecciones, odontogénicas.
virus herpes simple, 1959, 1960f
perimandibulares, anaerobios, 3085
pleuropulmonares
anaerobios, 3085-3087
bacilos anaerobios gramnegativos, 3115
Clostridium, 3108
postoperatorias. *Véanse* Sitio quirúrgico, infecciones.; Heridas, infecciones.
urogenitales. *Véase* Tracto genitourinario, infecciones.
vasculares.. *Véase también* Bacteriemia.
Candida, 3231
extracardíacas, drogadictos por vía parenteral, 3878-3879
mucorales, 3257
Salmonella, 2899
Infecciosidad, 186
Infectividad, 186
Infertilidad
Chlamydia trachomatis, 2461
enfermedad inflamatoria pélvica, 2766
infección por VIH, 1808-1810
Inflamación
complemento, 83
intraocular, queratitis, 1543
local, 991-992, 992f
neutrófilos, 101-108. *Véase también* Neutrófilo(s), respuesta inflamatoria.
sistémica, 992-993, 993t. *Véase también* Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).
Inflamasoma, 10, 138
Infliximab, lepra, 3171
Información, recursos
medicina de los viajes, 3960t
tratamiento antirretroviral, 1633f-1634f, 1635
Infusión
centro, modelo, tratamiento antimicrobiano parenteral extrahospitalario, 705, 706t
dispositivos, tratamiento antimicrobiano parenteral extrahospitalario, 707
líquido, catéter, contaminación, 3695
Ingle, dermatofitosis, 3344
Inhibidores
de la entrada, 1852-1853, 1854f, 1854t
transcriptasa inversa no nucleósidos, 1847, 1847f, 1848t
demencia del SIDA, 1755
interacción farmacocinética con los anticonceptivos orales, 1810, 1810t
niños infectados por VIH, 1830t-1832t
profilácticos, transmisión perinatal del VIH, 1798t, 1791, 1800t-1802t
puntuaciones de penetración-eficacia, 1756t
tratamiento inicial, 1856
transcriptasa inversa nucleósidos y nucleótidos, 1843, 1844f, 1845t
demencia del SIDA, 1755
farmacodinámica, 305
farmacoterapia triple y cuádruple, 1856
infección crónica por el virus de la hepatitis B, 2087
neuropatía, 1763-1764, 1764t
neurotoxicidad, 1763-1764, 1764t
niños infectados por VIH, 1830t-1832t
profilácticos, transmisión perinatal del VIH, 1798t, 1791, 1800t-1802t
puntuaciones de penetración-eficacia, 1756t
tratamiento doble, 1855-1856
Injerto vascular
infecciones
protésico, 1137-1140. *Véase también* Injerto vascular, protésico, infecciones.
Staphylococcus coagulasa-negativo, 2587
protésico, infecciones, 1137-1140
diagnóstico, 1138-1139, 1139t
epidemiología, 1137
factores de riesgo, 1137-1138, 1138t
manifestaciones clínicas, 1138
microbiología, 1138, 1138f
pacientes en hemodiálisis, 1140-1141, 1141t
patogenia, 1137
prevención, 1140
tratamiento, 1139-1140, 1140t
Inmigrantes, tuberculosis, 3130, 3130t
Inmunidad
adaptativa, 36, 37t, 991, 993t. *Véase también* Respuesta inflamatoria, inicial.
complemento, 83-84
infecciones víricas, 1929
inmunidad innata, 138
alterada, fiebre de origen desconocido, 791
anticuerpos naturales, 44
celular, 128-150. *Véase también* T, células.
huéspedes inmunocomprometidos, 3780-3782, 3781t
infección del tracto urinario, 960
infecciones víricas, 1929
patogenia microbiana, 139-140
tipo IV, 167, 171t
disregulación, 44
efectos del microambiente de la herida, 3892-3893
envejecimiento, 43-44
estrés, 44
evaluación, 171t
flora de comensal, 44
hormonas, 44
humoral. *Véanse también* Anticuerpo(s); B, células; Inmunoglobulina(s).
huéspedes inmunocomprometidos, 3780-3782, 3781t
infección del tracto urinario, 965-966
infecciones víricas, 1929-1930
inespecífica, 36, 37t
alteraciones, 43-44
innata, 36-46, 37t, 137-140, 991, 993t
alteraciones, 43-44
barreras físicas, 37-40
citocinas, 40-42, 41t-42t
dectina-1, 138
factores hereditarios, 36-37, 37f
infección del tracto urinario, 964
infecciones víricas, 1929
inmunidad adaptativa, 138
interferencia del patógeno, 4, 10, 43
NOD, 138
quimiocinas, 40-43, 41t-42t
receptor de manosa, 138
receptores similares a Toll, 42, 138
resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, 2840-2841
respuesta inflamatoria inicial, 40-43, 41t-42t
tropismos tisulares, 36-37
intestinal, 1346-1347
mucosas orales, 861-862, 861f
nutrición, 43, 152-154
polisacáridos capsulares, 3285
sistémica y local, procedimientos operatorios, 3893
Inmunización, 3915-3948. *Véase también* Vacuna(s).
activa, 189, 3915
agentes utilizados
constituyentes, 3915
definiciones, 3915
disponibles actualmente, 3919-3934, 3920t
ancianos, 3860
calendario recomendado, 3919
adolescentes, 3937
adultos, 3937-3939, 3939f
niños, 3922f, 3934-3936, 3936f, 3937t-3938t
deficiencia del complemento, 95
directrices, 3944, 3945t
documentación, 3941
educación de padres y pacientes, 3941-3943
fuentes de información, 3945
intervalos, 3943
mejoras de la cobertura, 3944-3945
necesidad, evaluación, 3941
niños infectados por VIH, 1834, 1835f-1836f
pasiva, 72, 189, 3915
postexposición, 3941
principios, 3918-3919, 3919t
profilaxis de la endocarditis, 1150
tras trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3830-3831, 3830t
viajeros. *Véase* Viajeros, inmunizaciones.
Inmunocaptura, análisis cuantitativos, infección por VIH, 1675
Inmunocomplejo(s)
complemento, 84
cuantificación, 65

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Inmunocomplejo(s) (*Continúa*)
endocarditis, 1081
enfermedades
hepatitis B crónica, 1605
hepatitis C crónica, 1615
Inmunodeficiencia, 71-72, 166-178. *Véase también* Virus de la inmunodeficiencia humana.
adquirida, 176-177
al cromosoma X con síndrome hiperIgG, criptosporidiosis, 3549
cáncer, 72
combinada grave, 72, 167, 168t-170t
congénita, 168t-170t
de origen desconocido, fiebre, 789t, 791. *Véase también* Fiebre, origen desconocido.
detección, 166, 171t
evaluación inicial, 166, 171t
huéspedes inmunocomprometidos, 3780-3786, 3781t
humoral, 72
índice de sospecha, 166, 167t-170t
patógenos asociados, 166, 167t
selectiva, 72
trastornos primarios, inmunoglobulina intravenosa, 620
variable común, 71-72, 168t-170t, 172
Inmunodifusión, prueba
Blastomyces dermatitidis, 3317
Coccidioides, 3336
Inmunofluorescencia, análisis, 64
Babesia microti, 3542
Bartonella, 3008
Cryptosporidium, 3551
flavivirus, 2157
infección por VIH, 1678-1679
metaneumovirus humanos, 2234
neumonía *Pneumocystis*, 3377
Inmunogenética, 186
moléculas MHC, 140-144, 141f
polisacáridos, 2743
Inmunoglobulina(s), 58-74, 620-621, 3920t, 3932-3934. *Véanse también los medicamentos específicos.*
activación del complemento, 61
carbunco, 2730
clases, 58-61, 59t
defectos, 171
definición, 3915
disponibles actualmente, 3920t
endocarditis, 1075
específicas, 3915
estructura, 58-62, 59f
Francisella tularensis, 2937-2938
frente a *Cryptosporidium*, 3553
inmunización pasiva, 189
intramusculares, 3932-3933
hepatitis, 3932-3933
indicaciones, 3932-3933
preparaciones específicas, 3933
sarampión, 3933
intravenosas, 72-73, 3920t
colitis por *Clostridium difficile*, 1389
dosificación, 621
efectos adversos, 621
indicaciones, 3933
infección
por metaneumovirus humano, 2236
por parvovirus B19, 2105
meningitis enterovírica, 1227
miocarditis, 1165
niños infectados por VIH, 1834
preparaciones específicas, 3933-3934
profilácticas, receptores de trasplante, 3814
síndrome del shock tóxico estreptocócico, 2609
usos, 620-621
profilácticas
infecciones relacionadas con el cáncer, 3798t, 3800
VHA, 1593, 1592t
reacciones adversas, 3934
Rh, 3934
síndrome de Kawasaki, 3662
subcutáneas, 3920t, 3934
totales, cuantificación, 63
tras trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3831
VHA, 2387-2388, 2388t, 2390t
Inmunoglobulina A, 59t, 60
Campylobacter jejuni, 2799
cuantificación, 63
deficiencia, 71, 168t-170t
endocarditis por fiebre Q, 2517
función de bloqueo, 61
infección por *Toxoplasma gondii*, 3497, 3508, 3514
mucosas, 39
infección por *Entamoeba histolytica*, 3410, 3410f
opsonización, 61-62
proteasa, meningitis bacteriana, 1202
receptores, 62
Inmunoglobulina D, 61, 66
Inmunoglobulina E, 59t, 61
anticuerpos, específicos frente a los beta-lactámicos, 346, 347f-348f
cuantificación, 63
exceso, 113-114, 129, 168t-170t, 176, 176f
alteración de la quimiotaxis, 113-114
infección por *Staphylococcus aureus*, 2563
infección por *Toxoplasma gondii*, 3497, 3508
Inmunoglobulina G, 59t, 60
activación del complemento, 61
citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, 62
cuantificación, 63
deficiencia de inmunoglobulina A, 71
deficiencias de subclases, 72
fagocitosis, 104-105
frente a *Toxoplasma*, 1279-1280, 3511
infección por *Helicobacter pylori*, 2811
infección por *Toxoplasma gondii*, 3497, 3507, 3514
inmunoanálisis enzimático, toxoplasmosis, 3507
inmunotransferencia, *Bartonella*, 3007-3008
opsoninas, 61
prueba de la avidez, toxoplasmosis, 3507
receptores, 62
Inmunoglobulina M, 59-60, 59t
anti-VHA, 2387
dengue, 3972
diagnóstico de las infecciones, 62-63, 62f
exceso, 71, 168t-170t, 171
fiebre Q, 2516-2517
infección por citomegalovirus, 1986
infección por *Helicobacter pylori*, 2811
infección por *Toxoplasma gondii*, 3507, 3514
inmunoanálisis enzimático, toxoplasmosis, 3507-3508
membrana, 66-67
opsonización, 61-62
Inmunohistoquímica, 64
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 2441
Inmunomoduladores, 614-626. *Véanse también los agentes específicos, por ejemplo*, Factor(es), estimulador(es) de colonias.
citocinas, 614, 615t
clasificación, 614
enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium*, 3182
infecciones víricas, 566
Inmunonutrición, enteral, 155, 155f
Inmunoprofilaxis, 189
infecciones meningocócicas, 2753-2754
Inmunosupresión. *Véase también* Huésped(es), inmunocomprometidos.
miocarditis, 1165
reactivación de citomegalovirus, 1992
receptores de trasplante, infecciones, 3808-3810, 3809t
rifamicinas, 406
sepsis grave, 997
tuberculosis pulmonar, tratamiento, 3146
Inmunoterapia
adoptiva, enfermedad linfoproliferativa, 2016
carbunco, 2730
Inmunotransferencia recombinante, hepatitis C, 2178-2179
Inserción, secuencias, resistencia a los antimicrobianos, 281-282
Insomnio, familiar mortal, 2434-2435
Insuficiencia hepatorrenal, enfermedad transmitida por los alimentos, 1423t, 1424
Insuficiencia suprarrenal
histoplasmosis diseminada progresiva subaguda, 3307
sepsis, 1001
shock séptico, 1004
Insulina, infusión, perioperatoria, disminución de las infecciones del sitio quirúrgico, 3895
Integrasa, inhibidores de transferencia de cadenas, 1854f, 1854t, 1854
Integrones, resistencia a los antimicrobianos, 282, 282f
Intención de tratar, población, ensayos clínicos, 699
Interacciones célula-virus, 1921-1925, 1922f, 1923t
Interferón(es), 588-592, 618-619
clasificación, 588, 588t, 618
condiloma acuminado, 2055
estudios clínicos, 590-592
farmacocinética, 589
interacciones, 589
interacciones medicamentosas, 590
más la ribavirina, coinfección por el virus de la hepatitis C/VIH, 1746
mecanismos de acción, 588-589
miocarditis, 1165
respuesta febril, 777
toxicidad, 590
Interferón alfa
efectos adversos, 618, 2184
infección
por el virus de la hepatitis B, crónica, 1599-1600, 1605t, 2086-2087
por el virus de la hepatitis C, crónica, 591, 1609, 2182-2183
por el virus herpes simple, 591
por rinovirus, 2403-2404
por VIH, 591
interacciones medicamentosas, 750t-770t
papilomavirus, 591
pegilado, 589-590
infección
por el virus de la hepatitis B, crónica, 1600, 1605t, 2087, 2088t
por el virus de la hepatitis C, crónica, 1609-1610, 1611t-1612t, 2183
sarcoma de Kaposi, 1775
usos, 618
virus de la hepatitis B crónico, 590-591
virus respiratorios, 591-592
Interferón alfa/lamivudina, pegilado, infección por el virus de la hepatitis B, crónica, 2090
Interferón alfa/ribavirina
infección por el virus de la hepatitis C, 2183, 2184f
pegilado, infección por el virus de la hepatitis C, 2183
crónica, 1610-1611, 1612t
respuesta, 2183-2184, 2184f
Interferón alfa-2a
dosificación, 744t-747t
formulaciones, 715t
pegilado, 567t-568t
formulaciones, 715t
más ribavirina, 567t-568t
virus de la hepatitis B, 590
Interferón alfa-2b, 567t-568t
dosificación, 744t-747t
formulaciones, 715t
más ribavirina, dosificación, 744t-747t
pegilado
dosificación, 744t-747t
formulaciones, 715t
más ribavirina, formulaciones, 715t
Interferón alfa-n3
dosificación, 744t-747t
formulaciones, 715t
Interferón beta, 588, 588t
Interferón gamma
derrame pleural tuberculoso, 926
enfermedad granulomatosa crónica, 116
expresión, criptosporidiosis, 3549
infección por *Entamoeba histolytica*, 3410, 3411f
microsporidiosis, 3390
procesamiento de antígenos MHC clase I, 134
producción, células T Th1, 128
receptor, gen, mutaciones, 48-50
resistencia de la tuberculosis, 50t
susceptibilidad a las infecciones, 53
toxoplasmosis, 3497
usos, 619
vía de señal, defectos, enfermedad diseminada por el complejo *Mycobacterium avium*, 3176
Interferón gamma 1 receptor, deficiencia, 168t-170t, 175

Interferón-alfacon-1
dosificación, 744t-747t
Interleucina(s), secreciones nasales, catarro por rinovirus, 2400
Interleucina, 1
incremento de la resistencia a la infección, 781
resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, 2840
respuesta febril, 777
usos, 619
Interleucina 1 receptor, deficiencia de cinasa 4 asociada, 168t-170t
Interleucina 1β
respuesta inflamatoria inicial, 42
síndrome del shock tóxico estreptocócico, 2608
Interleucina, 2
deficiencia, 168t-170t
enfermedad de Whipple, 1441
infección por VIH, 1706-1707
usos, 619-620
Interleucina, 6
enfermedad de Whipple, 1441
respuesta febril, 777
respuesta inflamatoria inicial, 42
sepsis grave, 996
Interleucina 7 infección por VIH, 1707
Interleucina 8 derrame pleural, 922
Interleucina, 10
actividad antipirética, 780
enfermedad de Whipple, 1441
inducción, oxigenoterapia hiperbárica, 629
susceptibilidad a la hepatitis B, 51
susceptibilidad a las infecciones, 53
toxoplasmosis, 3497
usos, 620
Interleucina, 12
enfermedad de los legionarios, 2974
microsporidiosis, 3390
producción, células T Th1, 128
receptor, deficiencia, 168t-170t, 175-176
toxoplasmosis, 3497
usos, 620
Interleucina 12 P40, deficiencia, 168t-170t
Interleucina 18 enfermedad de los legionarios, 2974
Intertrigo, 3227, 3234-3236
Intestino
delgado
alteraciones
esprue tropical, 1437
infección por VIH, 1748-1749
sobrecrecimiento bacteriano, 1374-1375
esprue tropical, 1435-1436
rifamicinas, 413
trasplante, receptores, infecciones, 3838t, 3840-3841
descontaminación
selectiva, infecciones pancreáticas, 1053, 1054t
tras trasplante hepático, 3814
epitelio, *Salmonella*, 2895-2896, 2895f
gripe, 1369-1370, 1370t
grueso. *Véase* Colon.
inmunidad, 1346-1347
invaginación, tras la vacuna antirrotavírica, 2122
motilidad, 1345
mucosa, células T, 144
nematodos, 3572t, 3574-3583, 3575f-3576f, 3575t
obstrucción, ascariasis, 3575-3576
trasplante, receptores
cifras de supervivencia, 3836, 3837t
infecciones, 3838t, 3840-3841
trematodos, 3594t, 3600
Intoxicación amnésica por moluscos y crustáceos, 1422-1423, 1423t, 3569, 3569t
Invaginación
adenovirus, 2041
intestinal, tras vacuna antirrotavírica, 2122
Invasina-intimina, familia de proteínas, 2821
Inversión, reacciones, lepra, 3166-3167, 3168f
tardías, 3170
tratamiento, 3170
Investigación, estudios, tipos de diseño, 693, 693t
Inyección, sitio, absceso, 1317
Ipecacuana, corteza, disentería, 3405
Ipratropio, rinorrea, 819
Iridociclitis, 1563
Iris, 1563
Iritis, 1563
Irrigantes, antimicrobianos y antisépticos, mediastinitis, 1183
Isavuconazol, 561
aspergilosis, 3249-3250
Isepamicina, 726t-727t
Isfahan, virus, 2254
Islas genómicas. *Véase* Patogenicidad, islas.
Isohemaglutininas, 172
Isoniazida, 534-535
absceso cerebral, 1282t
dosificación, 536, 740t-741t
enfermedad pulmonar por *Mycobacterium kansaii*, 3189, 3189t
formulaciones, 714t
hepatitis, 3143, 3147
hepatotoxicidad, 269
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 544-546
interacciones medicamentosas, 535-536, 750t-770t
profilaxis de la tuberculosis en los pacientes oncológicos, 3798t
reacciones adversas, 535-536
tuberculosis, 534-535, 535t, 539t, 3141-3142, 3144t, 3146
Isoniazida-pirazinamida, tuberculosis, 3143
Isoniazida-rifampicina, tuberculosis, 3143
Isospora, infección por VIH, 1868t-1881t, 1890
Isospora belli, 3562
Isosporosis, 634t-637t, 3562
Isoxazolina, penicilinas, 317, 317f
Itraconazol, 557
absceso cerebral, 1282t, 1283
artritis fúngica, 1456
aspergilosis, 3249, 3250t
cromoblastomicosis, 3274
dermatofitosis, 3348
dosificación, 742t-743t
esofagitis por *Candida*, 1362t, 1363-1364
esporotricosis, 3270
paciente infectado por VIH, 3270-3271
estructura, 552f-553f
eumicetoma, 3279-3280
formulaciones, 714t
histoplasmosis, 3309-3312
profiláctico, 3312
infección
por *Blastomyces dermatitidis*, 3324-3326, 3325t
por *Coccidioides*, 3336-3337
por *Penicillium marneffei*, 3366
interacciones medicamentosas, 557t, 750t-770t
leishmaniasis cutánea, 3471
meningitis criptocócica, 3294
microsporidiosis ocular, 3397-3398
pitiriasis (tiña) versicolor, 3350
Ivermectina, 669-669
ascariasis, 3576-3577
enterobiasis, 3581
estrongiloidiasis, 667, 3580
gnatostomiasis, 667, 3618
hipotensión, 666
larva migratoria cutánea, 667, 3617
oncocercosis, 669, 667, 3590
parasitosis, 634t-637t, 669-669
resistencia, 669
sarna, 3631, 3632t
Ixodes
babesiosis, 3538-3539. *Véase también* Babesiosis.
ciclo vital, 3538
enfermedad de Lyme, 3071-3072
Ixodes persulcatus, encefalitis transmitida por garrapatas, 2150
Ixodes ricinus, encefalitis transmitida por garrapatas, 2150

J

Jamestown Canyon, virus, 2300
Janeway, lesiones, 807
endocarditis, 1078, 1078f
Staphylococcus aureus, 2569, 2573f
Jarisch-Herxheimer, reacción
tratamiento de
fiebre recidivante, 3070
infección transmitida por garrapatas, 3648-3649
sífilis, 3052-3053
tularemia, 2938
JC, virus
encefalitis, 1260t-1261t
encefalopatía, 2064
historia, 2062
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 2063-2066, 2064t
diagnóstico, 2064, 2065f-2066f
epidemiología, 2063
manifestaciones clínicas, 2063-2064
patogenia, 2063
pronóstico, 2064-2065
tratamiento, 2065-2066
mapa genómico, 2062, 2063f
meningitis, 2064
neuronopatía de células granulares, 2064
receptor, 2062-2063
Jeringa, bombas, tratamiento antimicrobiano parenteral extrahospitalario, 707
Job, síndrome, 113-114, 129, 168t-170t, 176, 176f
alteración de la quimiotaxis, 113-114
infección por *Staphylococcus aureus*, 2563
Jones, criterios, fiebre reumática, 2619, 2619t
Josamicina, 730t-733t
Junin, virus, 2304t. *Véase también* Fiebre, hemorrágica(s), sudamericanas.

K

Kala-azar, 3462-3464, 3463f
antimoniales, 669
lesiones cutáneas, 3461t, 3464-3465, 3465f
diagnóstico diferencial, 3465
tratamiento, 3470
Kanamicina, 357, 358f, 358t-359t
dosificación, 375, 376t, 726t-727t
formulaciones, 712t
tuberculosis, 542
Kaposi, sarcoma, 1773-1776
cutáneo, 1774
epidemiología, 1773
época previa al TARGA, 1773
herpesvirus asociado, 1773-1774, 1950t-1952t, 2028-2033. *Véase también* Herpesvirus humano 8.
infección por VIH, 1338, 1892, 2342-2343
gástrico, 1744
hepático, 1748
lesiones cutáneas, 1723, 1724f
lesiones orales, 1721
mujeres, 1807-1806
pulmonar, 1740, 1739f
manifestaciones clínicas, 1774, 2029-2031, 2030f-2031f
patogenia, 1773-1774
pulmonar, 1740, 1739f, 1774
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3845
tratamiento, 1775-1776
recomendaciones, 1776
tratamiento
local, 1775
sistémico, 1775-1776
variantes, 2030
Katayama fiebre, 3596. *Véase también Schistosoma/* esquistosomiasis.
Kawasaki, enfermedad
afectación cardíaca, 3660-3661
características
clínicas, 3660, 3661f, 3661t
de laboratorio, 3661
diagnóstico diferencial, 3661, 3661t
diferencias con la celulitis, 1304, 1304t
epidemiología, 3660
erupción cutánea, 3660, 3661f
etiología y patogenia, 3662
infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, 2954
patología, 3662
tratamiento, 3662-3663
Kell, sistema antigénico, 117
Kemerovo, virus, complejo antigénico, 2110
Kernig, signo, meningitis bacteriana, 1212
Ketoconazol, 557
Coccidioides, 3336-3337
dosificación, 742t-743t
esporotricosis, 3270
estructura, 552f-553f
eumicetoma, 3279-3280
formulaciones, 714t

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ketoconazol (*Continúa*)
infección
por *Blastomyces dermatitidis*, 3324, 3325t
por *Coccidioides brasiliensis*, 3356
interacciones medicamentosas, 750t-770t
leishmaniasis cutánea, 3472
pitiriasis (tiña) versicolor, 3350
Ketólidos, 438-440. *Véase también* Telitromicina.
dosificación, 730t-733t
resistencia, alteración del sitio de unión ribosómico, 288
KEX, gen, *Pneumocystis*, 3372
KI, virus, 2062-2063
Kikuchi, enfermedad, 1336-1338
Kingella, 2779-2780
bacteriemia, 2780
colonización de las vías respiratorias, 2779-2780
contexto, 2779
diagnóstico de laboratorio, 238t-240t, 2779t
endocarditis, 2780
epidemiología, 2779-2780
esquelética, 2780
manifestaciones clínicas, 2780
microbiología, 2779
tratamiento, 2780
Kingella kingae
historia y microbiología, 2779
sistema esquelético, 2780
vías respiratorias, 2779-2780
Kinyoun, tinción, 252
Kirby-Bauer, método de difusión en placa, 250-251
Kit médico, viajeros, 3966
Klebsiella, 2828-2829
tromboflebitis supurativa, 1101-1102
Klebsiella granulomatis, 2829. *Véase también* Donovanosis.
biología, 3013
detección en el laboratorio, 238t-240t, 241
Klebsiella oxytoca, 2829
Klebsiella pneumoniae, 2828-2829
absceso hepático piógeno, 1041-1042
endoftalmitis, 1556-1557
infección del tracto urinario, 2828
intoxicación por pescado, 1422-1423
neumonía, 899, 900f-901f, 906f, 2828
peritonitis, 1017
resistencia, mecanismos, 292t
resistente a antibióticos múltiples, 2828-2829
subsp. *ozaenae*, 2829
subsp. *rhinoscleromatis*, 2829, 2829f
Kluyvera, 2832
Knodell, puntuación, biopsia hepática, 2179, 2180t
Koch
postulados, patogenicidad, 11
tuberculina, 3133-3134. *Véase también* Tuberculina, prueba cutánea.
Koeppe, nódulos, 1563
Koplik, manchas, 805, 2239
Kuru, 2429, 2435-2436
Kyasanur Forest, encefalitis, 2162-2163
Kytococcus schroeteri, endocarditis sobre válvula protésica, 1128

L

Labetalol, tétanos, 3094t
Labio
edema, síndrome de Kawasaki, 3660, 3661f
heridas, 3912
Laboratorio, pruebas, 231-266
actinomicetos aerobios, 254-255
bacterias, 234-250, 238t-240t
cambios taxonómicos, 231, 232t
hongos, 234-241, 255-258, 255t
interferencia con metronidazol, 423
micobacterias, 238t-240t, 251-254, 251t
obtención de muestras y normas para su transporte, 232, 233t-234t
parásitos, 263-265, 264t
responsabilidades del microbiólogo/clínico, 231, 232t
selección de especímenes, 232
sensibilidad a los antimicrobianos. *Véase* Sensibilidad.
virus, 258-263, 257t, 259t-260t
Lacazia loboi, 3366, 3367f, 3368t
Lactancia materna, TARGA, 1794
Lactantes. *Véanse también* Niños; Recién nacidos.
agranulocitosis, 111
aminoglucósidos, 377, 377t
botulismo, 3097, 3099
diarrea epidémica, 1366-1367, 1367t
encefalopatía posvacunación, 1936
estenosis pilórica hipertrófica, eritromicina, 431
fiebre
herpesvirus 6 humano, 2023-2024, 2024f
origen desconocido, 788-790, 792
fiebre Q, 2518
inmunización contra la tos ferina, 2964
malaria, 3448
meningitis bacteriana, 1213, 1220t
neumonía por *Chlamydia trachomatis*, 2464, 2464f
pretérmino
complemento, 76
infección por el virus sincitial respiratorio, 2223
profilaxis con fluconazol, 559
tos ferina, 2961
tuberculosis, 3136
Lactato, sepsis, 1001
Lactato deshidrogenasa
derrame pleural, 926
neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, 1735
Lactobacillus, 161, 162t-164t, 3123. *Véase también* Probióticos.
cavidad oral, 859, 860t
secreciones vaginales, 1498, 1499f
Lactoferrina
actividad bactericida de los neutrófilos, 109
inmunidad de la mucosa oral, 862
Lamivudina, 567t-568t, 592, 1844f, 1845t, 1846
dosificación, 748t-749t
estructura, 573f
estudios clínicos, 592
formulaciones, 715t
infección por el virus de la hepatitis B
coinfección por VIH, 1605
crónica, 1600-1601, 1605t, 2087-2088, 2088t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t
profiláctica, infecciones relacionadas con el cáncer, 3798t, 3800
profilaxis postexposición al VIH, 3751t, 3761
resistencia, 592, 1846
toxicidad, 592
Laparoscopia, fiebre de origen desconocido, 794
Laringe
difteria, 2697-2698
infecciones, *Histoplasma capsulatum*, 830
neuralgia, superior, 831
Laringitis
aguda, 830-831, 831t
tuberculosa, 3157
Larva migratoria
cutánea, 3616t, 3617
tratamiento, 634t-637t, 666, 667
ocular, 3616
visceral
Anisakis, 3616, 3616t
Baylisascaris procyonis, 3616, 3616t
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1410
dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1414
Toxocara, 3615-3616, 3616t
tratamiento, 634t-637t, 666
Lassa, fiebre, 2303-2310
características, 2303
diagnóstico, 2307-2308
epidemiología/epizootiología, 2304-2305, 2304t
manifestaciones clínicas, 2307
patogenia, 2305-2306
prevención, 2308
tratamiento, 2308
Látex
aglutinación, reacción
infección rotavírica, 2121
meningitis bacteriana, 1215
prueba, *Coccidioides*, 3336
Lavado broncoalveolar
neumonía
aguda, 903
crónica, 939-943
no broncoscópica, 903
nosocomial, 3717
Pneumocystis, 1735, 3377
procesamiento en el laboratorio, 237
LDL, proteínas del complemento relacionadas con el receptor, 83
Lebombo, virus, 2110
Leche materna
antimicrobianos, 270
efectos protectores, 1347
contra la giardiasis, 3528
contra los rotavirus, 2120
transmisión del VHC, 2181-2182
transmisión del VIH, 1657, 1794, 1820-1821
Legionelosis
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3825
rifamicinas, 411
Legionella, 2988-2993, 2989t. *Véase también* Enfermedad(es), de los legionarios.
cultivos ambientales, 2983
descripción, 2988
detección en el laboratorio, 238t-240t
diagnóstico, 2990
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1410
ecología, 2973
epidemiología, 2988-2989
factores de virulencia, 2976
manifestaciones clínicas, 2989-2990, 2990f-2991f
prevención, 2991
tratamiento, 2990-2991
Legionella bozemanii, 2988
neumonía, paciente con inmunosupresión, 2989-2990, 2991f
Legionella feeleii, 2988
Legionella longbeachae, 2974
Legionella maceachernii, 2988
Legionella micdadei, 2988-2990, 2990f
Legionella pneumophila, 2988. *Véase también* Enfermedad(es), de los legionarios.
aerosolización, 2977
desinfección, 2978
amebas, 2973, 2973f
cultivos, 2972-2973, 2973f, 2979-2980, 2980t
ecología, 2973, 2973f
factores de virulencia, 2975-2976
identificación, 2972
macrófagos, 2974, 2975f
neumonía, 912
Leifsonia aquatica, 2708
Leiomiosarcoma, relacionado con el VIH, 1783
Leishmania, 3459-3477
ciclo vital, 3459, 3460f
clasificación, 3461t, 3461
conjuntivitis, 1538
queratitis, 1552
taxonomía, 3461t, 3461
Leishmania amazonensis, 3467-3468
Leishmania braziliensis, 3467-3468
Leishmania donovani
blefaroconjuntivitis, 1572
leishmaniasis visceral, 3461t, 3462-3465
Leishmania guyanensis, 3467f, 3467-3468
Leishmania major
defensa, células T, 128-129
leishmaniasis cutánea, 3467f, 3468f, 3468
Leishmania mexicana, 3467f, 3467
Leishmania panamensis, 3466f, 3467
Leishmania peruviana, 3467f, 3467
Leishmania tropica
leishmaniasis cutánea, 3468
leishmaniasis recidivante, 3468
leishmaniasis viscerotrópica, 3464
Leishmaniasis, 3459-3477
antimoniales, 667-669
aspectos generales, 3459-3462
cutánea, 634t-637t, 3465-3468
americana, 3461t, 3465-3467, 3466f, 3467f
diagnóstico, 3468
difusa, 3461t, 3468, 3472
epidemiología, 3466-3467
manifestaciones clínicas, 3468
Nuevo Mundo (americana), 3461t, 3465-3467, 3466f, 3467f
patogenia, 3467-3468
respuesta inmunitaria, 3467-3468
tratamiento, 3471-3472, 3472t
Viejo Mundo, 3461t, 3466, 3468f

Leishmaniasis (*Continúa*)
diagnóstico, 3461
diseminada, 3461t, 3468
epidemiología, 3459-3461, 3462f
infección por VIH, 1870t-1881t
interferón gamma, 619
mucosa americana, 3461t, 3467f, 3468-3469, 3472
mucosas, 634t-637t, 3461t, 3467f, 3468-3469, 3472
patogenia, 3461, 3462f
poskala-azar dérmico, 3461t, 3464-3465, 3465f
diagnóstico diferencial, 3465
tratamiento, 3470
prevención, 3472-3473
recidivante, 3461t, 3468f, 3468
tratamiento, 634t-637t, 3461-3462, 3469-3472
vacuna, 3472-3473
viajeros, 3973f
visceral, 634t-637t, 3461t, 3462-3465
epidemiología, 3461t, 3462-3463
evolución natural, 3463
fase avanzada (kala-azar), 3462-3464, 3463f
infección por VIH, 3464
manifestaciones clínicas, 3463-3464
patogenia, 3463
tratamiento, 3469-3471
viscerotrópica, 3464
Lemierre
enfermedad (tromboflebitis supurativa yugular), 866t, 868-869, 869f, 2707
síndrome, faringitis, 827
Lengua en fresa, 805
Lenograstim, 614-615
Lentillas
administración de antibióticos a través, queratitis, 1545
queratitis asociada, 1541-1542
Lepra, 3162-3173. *Véase también Mycobacterium leprae.*
clasificación, 3164
complicaciones, 3168
contexto, 3162
diagnóstico, 3166-3167, 3167f-3168f
epidemiología, 3162-3163
Estados Unidos, 3163
global, 3162-3163
eritema nudoso leproso, 3166-3168, 3168f, 3170
evaluación de la resistencia, 3170-3171
fenómeno de Lucio (eritema necrosante), 3168, 3168f
genética, 48-49, 49t, 3162-3164, 3163t
hipoestesia, 3166
huéspedes inmunocomprometidos, 3171
infección por VIH, 3171
inmunología, 3164
lepromatosa, 3164-3167, 3167f
lesión nerviosa, 3164-3165, 3168
limítrofe, 3165-3166
manifestaciones clínicas, 3165-3166
medidas terapéuticas complementarias, 3171
multibacilar, 3164
neuropatía periférica, 3165-3166
oligobacilar, 3164, 3166, 3167f
prevención, 3171
reacciones asociadas a la quimioterapia, 548
reacciones de inversión, 3166-3167, 3168f
tardías, 3170
tratamiento, 3170
recidivas, 3170
rehabilitación, 3171
transmisión, 3162
tratamiento, 546-548, 3168-3170
agentes, 3169
interferón gamma, 619
reacciones, 3170
recidiva, 3170
regímenes, 3169
respuesta, 3169-3170
rifamicinas, 408
tuberculoide, 3164-3166
uveítis, 1568
Lepromina reacción, 3167
Leptomeningitis, *Toxoplasma gondii*, 3499
Leptospira/leptospirosis, 3060-3067
clasificación, 3060, 3061f, 3061t
contexto, 3060
diagnóstico de laboratorio, 238t-240t, 3063-3064, 3064f
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1409
diferencias con la malaria, 3445
enfermedad transmitida por el agua, 3955
epidemiología, 3060
etiología, 3060, 3061f
hepatitis, 1589
manifestaciones clínicas, 3062-3063, 3062t, 3063f
naturaleza bifásica, 3062-3063, 3063f
patogenia, 3060-3061
prevención, 3065, 3065t
prueba de aglutinación microscópica, 3064
transmisión, 3060
tratamiento, 3064-3065, 3065t
uveítis, 1568
vacuna, 3065
viajeros, 3974
Leptospiras
aislamiento e identificación, 3064
detección indirecta, 3064
visualización, 3060, 3061f, 3063-3064, 3064f
Lesión(es)
ampollares, sepsis, 800, 804
chancriformes, 1300-1301, 1301f, 1301t
en escarapela, 802
herpéticas perianales, 1961-1962
macronodulares, candidiasis difusa, 3226-3227, 3227f
papulopustulares, *Blastomyces dermatitidis*, 3320, 3320f
térmica, inmunodeficiencia, 176-177
Leucemia
cloranfenicol, 396-397
linfocitos T, adulto, 2321f-2322f, 2324-2325
mieloide aguda, factor estimulador de colonias de granulocitos, 616-617
Leucemia/linfoma de células T del adulto, 2321f-2322f, 2324-2325
Leucocidina, *Pseudomonas aeruginosa*, 2847
Leucocito(s)
adhesión, reducción, 112, 172-173
periodontopatía, 166, 171f
tipo, 1, 112, 168t-170t, 172-173
tipo, 2, 112, 168t-170t, 173
tipo, 3, 112, 168t-170t
artritis séptica, 1449-1450, 1450t
fecales, disentería, 1395, 1396f
función, antígeno asociado-1, 103
líquido cefalorraquídeo, 1191
meningitis bacteriana, 1204
marcados con indio-111, absceso intraperitoneal, 1034-1036
neumonía crónica, 938-939
neumonía por fiebre Q, 2516
resistencia a *Pseudomonas aeruginosa*, 2841-2842
transfusión, granulocitopenia, 117
Leucocitosis
absceso hepático, 1042
aguda, 993-994
celulitis, 1303
erisipela, 1301-1302
linfadenitis mesentérica, 1412
sepsis, 1001
Leucoencefalopatía, multifocal progresiva, 2063-2066, 2064t
clásica, 2063, 2064t
diagnóstico, 2064, 2065f-2066f
epidemiología, 2063
infección por VIH, 1759-1760, 1760f, 1870t-1880t, 1887
manifestaciones clínicas, 2063-2064
patogenia, 2063
pronóstico, 2064-2065
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3845
tratamiento, 2065-2066
Leuconostoc, 2650t, 2659
Leucoplasia
Candida, 3224, 3224f
oral pilosa
infección por VIH, 1721
virus de Epstein-Barr, 2008, 2016-2017
Levaduras. *Véase también* Hongos.
aspecto, 3219f-3220f, 3220t
infecciones, lesiones genitales, 1485
priones, 2433
terminología, 255, 255t
Levamisol, ascariasis, 669, 3576-3577
Levine, clasificación, alergia a los beta-lactámicos, 346-347, 347t
Levofloxacino
actividad antimicrobiana, 492t-493t
artritis gonocócica, 1453
bursitis séptica, 1458t
dosificación, 495t, 738t-739t
enfermedad de los legionarios, 2982t
estructura, 488, 489f
farmacología, 493t
formulaciones, 714t
infección
por *Helicobacter pylori*, 2813t
por *Neisseria gonorrhoeae*, 2758, 2771
respiratoria por *Chlamydophila*, 2477, 2477t
neumonía nosocomial, 3715t
osteomielitis, 1463t
peritonitis, 1027t, 1029
profiláctico
diarrea del viajero, 3965
infecciones bacterianas en los pacientes oncológicos, 3798t
sinusitis, 849-850, 850t
úlcera del pie diabético, 1466
uretritis, 1493
Levovirina, 601
Liebre, virus, encefalitis, 1260t-1261t
Ligamento frenocólico, 1015, 1016f
Limpieza, 3675
Lincomicina, 440-443
dosificación, 730t-733t
formulaciones, 713t
mecanismo de acción, 440
química, 440, 440f
resistencia, mecanismos, 440
Lincosamidas, 440-443. *Véase también* Clindamicina.
dosificación, 730t-733t
formulaciones, 713t
resistencia
alteración del sitio de unión ribosómico, 288
de *Staphylococcus aureus*, 2563t
enzimas, 286
mecanismos, 288t
Lindano, sarna, 3632t
Linezolid, 472-475
absceso cerebral, 1282-1283
actividad antimicrobiana, 472, 473t
celulitis, 1304-1305
dosificación, 734t-735t
endocarditis por *Enterococcus*, 1125t
endocarditis por *Staphylococcus*, 1123t
Enterococcus, 2657
enterococos resistentes a vancomicina, 474
farmacología, 472-473
formulaciones, 713t
infección(es)
articulares por SARM, 1453
micobacterianas no tuberculosas, 546
por estafilococos coagulasa-negativos, 474
por *Streptococcus pneumoniae*, 474
interacciones medicamentosas, 750t-770t
mecanismo de acción, 472
neumonía nosocomial, 3715t
nocardiosis, 3201t, 3202
osteomielitis, 1463, 1463t
química, 472, 473f
reacciones adversas, 474
resistencia, 291-292, 293t, 474
de *Staphylococcus aureus*, 2563t, 2561
Staphylococcus aureus, 473-474
tuberculosis, 542
úlcera del pie diabético, 1466
usos, 473-474, 473t
Linfadenitis
axilar, 1333
cervical, 866t, 871, 1332-1333. *Véase también* Linfadenitis/linfadenopatía.
síndrome de Kawasaki, 3660
tuberculosa, 1334
cervicofacial, complejo *Mycobacterium avium*, 3179
epitroclear, 1333
ilíaca, 1333
inguinal
enfermedad de transmisión sexual, 1335
peste bubónica, 1335-1336
mesentérica, 1411-1413
características clínicas, 1411-1412, 1412t
diagnóstico diferencial, 1412
epidemiología, 1412

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Linfadenitis (*Continúa*)
etiología y patogenia, 1411
infección por *Pseudomonas aeruginosa*, 2954
tratamiento, 1412-1413
tuberculosa, 3156
necrosante histiocitaria, 1336-1338
parafaríngea, 1333
subpectoral, 1333
supurativa, 1332-1333
epitroclear, 1333
ilíaca, 1333
Linfadenitis/linfadenopatía, 1332-1339
aguda, 1332
axilar, 1333
características clínicas, 1332
cervical, 866t, 871, 1332-1333
síndrome de Kawasaki, 3660
tuberculosa, 1334
complejo *Mycobacterium avium*, 1334
clasificación y microbiología, 3176
diagnóstico, 3180
epidemiología, 3174-3175
inmunidad del huésped, 3176
manifestaciones clínicas, 3179, 3179f
tratamiento, 3183
crónica, 1332
diagnóstico diferencial, 1336-1338, 1337t
enfermedad
de Rosai-Dorfman, 1338
por arañazo de gato, 1335, 3002, 3002f-3003f
epitroclear, 1333
espacio cervical profundo, 1333
etiología, 1336-1338, 1337t
faringitis estreptocócica asociada al grupo A, 823
filariasis, 1336, 3587f, 3588
generalizada, 1336, 1338-1339
granulomatosa
Corynebacterium no diftérico, 1334
no relacionada con la difteria por *Corynebacterium*, 1334
ilíaca, 1333
infección por VIH
generalizada, 1338-1339
persistente, 1719
inguinal
chancroide, 2921
Chlamydia trachomatis, 2456-2457
enfermedad de transmisión sexual, 1335
filariásica, 1336
lesiones genitales, 1479
peste bubónica, 1335-1336
lesiones genitales, 1479
mediastínica, 1333, 1335, 3156
mesentérica, 1411-1413
características clínicas, 1411-1412, 1412t
diagnóstico diferencial, 1412
epidemiología, 1412
etiología y patogenia, 1411
infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, 2954
tratamiento, 1412-1413
tuberculosa, 3156
micobacterias no tuberculosas, 3190
muermo, 2882
Mycobacterium, 1334
Mycobacterium avium-intracellulare, 1334
necrosante histiocitaria, 1336-1338
no piógena, 1334
tipos específicos, 1334-1336
Paracoccidioides brasiliensis, 3355
patogenia y patología, 1332
periauricular, 1335
piógena, 1332
recurrente, 1336
regional, 1332
no piógena, 1334
tipos específicos, 1334-1336
piógena, 1332
síndrome
de Kawasaki, 3660
de Marshall, 1336
oculoglandular (Parinaud), 1335
Sporothrix schenckii, 3267, 3268f, 3268t
subpectoral, 1333
supurativa, 1332-1333
epitroclear, 1333
ilíaca, 1333
Toxoplasma gondii, 1338
toxoplasmosis, 3498
transmitida por garrapatas, 3649-3650, 3650t
tratamiento, 1339
tuberculosa, 3156, 3157f
tularemia, 2935-2936, 2936f
virus linfotrópico T humano, 2324
Linfadenopatía
inguinal
chancroide, 2921
Chlamydia trachomatis, 2456-2457
lesiones genitales, 1479
periauricular, 1335
Linfangioleiomiomatosis, radiografía torácica, 942f
Linfangioma, infectado, 866t, 871
Linfangitis, 1339-1341
agentes causales, 1340, 1341t
aguda, 1339-1340
características clínicas, 1339-1340
diagnóstico diferencial, 1340
filariásica, 1340
granulomatosa crónica, 1340
patogenia y patología, 1339
Streptococcus pyogenes, 2610
tratamiento, 1340-1341
Linfedema, dermatofitosis profunda, 3346-3347, 3347f
Linfocitos
B. *Véase* B, células.
pulmonares, 896
recuento
evaluación de la inmunodeficiencia, 167
evaluación nutricional, 151, 152t
T. *Véase* T, células.
Linfocitosis
atípica, diagnóstico diferencial, 2011, 2011t
infección por el virus de Epstein-Barr, 2004, 2011, 2011t
infiltrativa difusa, neuropatía, infección por VIH, 1765
Linfogranuloma venéreo, 1480-1481, 1483-1484
bubones inguinales, 1335, 1338
Chlamydia trachomatis, 2456-2457
conjuntivitis, 1536
Linfohistiocitosis, hemofagocítica, virus de Epstein-Barr, 2008
Linfoma
asociado a piotórax, 2010-2011
células B, coinfección por el virus de la hepatitis C crónica, 1615
derrame primario
herpesvirus humano, 8, 2031, 2031f
virus de Epstein-Barr, 2010-2011
dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1415
fiebre de origen desconocido, 795
gástrico, infección por *Helicobacter pylori*, 2809t, 2810
Hodgkin. *Véase* Hodgkin, enfermedad.
infección por VIH, 1776-1780, 2343. *Véase también* Linfoma, no Hodgkin, infección por VIH.
gastrointestinal, 1744
hepático, 1748
Hodgkin, 1783-1784
pulmonar, 1740
sistema nervioso central, 1758, 1759f
linfocitos T, adulto, 2321f-2322f, 2324-2325
no Hodgkin, infección por VIH, 1776-1779, 2343
características clínicas, 1777
epidemiología, 1776
lesiones orales, 1721
patogenia, 1776-1777
pronóstico, 1777
tratamiento, 1777-1779
bioterapia, 1778
época previa al TARGA, 1777
quimioterapia
mediante infusión, 1778
TARGA, 1777-1778
recomendaciones, 1779
TARGA, 1777
tratamiento de rescate, 1778-1779
sistema nervioso central, relacionado con el VIH, 1779-1780
ADN del VEB, 2014
tratamiento, 1780
Lípido(s)
alteraciones, infección por VIH, 1720
micobacterianos, presentación por CD1, 137, 140
plasma, sepsis, 1001
Lípido A, 2818
Lipoglucopéptidos
infección por *Enterococcus*, 2657
infección por *Staphylococcus aureus*, 2562-2563
resistencia de *Staphylococcus aureus*, 2563t
Lipooligosacáridos
Moraxella catarrhalis, 2777
Neisseria gonorrhoeae, 2760
Lipopéptidos, 463-466. *Véase también* Daptomicina.
Lipopolisacáridos
Campylobacter jejuni, 2799
endotóxicos, bacilos anaerobios gramnegativos, 3112
enterobacteriáceas, 2818, 2822
Helicobacter pylori, 2808
Pseudomonas aeruginosa, 2837, 2838f, 2846
Líquido cefalorraquídeo
análisis
concentración
de glucosa, 1191, 1191t
de proteínas, 1191-1192, 1191t
cultivo, infecciones de las derivaciones, 1240
demencia del SIDA, 1754
encefalitis, 1257
pacientes inmunocomprometidos, 1253
enfermedades causadas por priones, 2438-2439
frotis teñido con tinta china, 1192
infección(es)
de las derivaciones, 1240
del sistema nervioso central, 1190-1192, 1191t
meningocócica, 2749-2750
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 1759, 2064
linfoma del sistema nervioso central, 1758
meningitis, 1191, 1191t
aséptica, 1962
bacteriana, 1215-1216, 1215t
crónica, 1246
tuberculosa, 3150
vírica, 1214-1215
neurosífilis, 3042, 3042t
presión de apertura, 1190-1191
reacción en cadena de la polimerasa, 1192
recuento de células, 1191
tinción de Gram, 1192
toxoplasmosis, 3510
tripanosomiasis africana, 3490
aspecto, 1190-1191
derivaciones, infecciones, 1238-1244
características clínicas, 1239-1240
cronología, 1239
diagnóstico, 1240
eliminación de la derivación, 1241-1243
epidemiología, 1238
etiología, 1238, 1239t
factores de riesgo, 1238, 1239t
patogenia, 1239
prevención, 1243
reimplantación de la derivación, 1243
Staphylococcus coagulasa-negativo, 2588
tratamiento, 1240-1243, 1241t
hipoglucorraquia, 1191
infección por VIH, 1754
obtención, 1190
penetración de los medicamentos, 1193
pleocitosis, 1191
procesamiento en el laboratorio, 236
vancomicina, 454
Líquido sinovial
evaluación analítica, artritis séptica, 1449-1450, 1450t
procesamiento en el laboratorio, 236
Líquidos
equilibrio, gastrointestinal, 1351, 1351f
orgánicos
distinción, rifamicinas, 406
obtención de muestras y normas para su transporte, 233t-234t
procesamiento en el laboratorio, 236
sobrecarga, glomerulonefritis postestreptocócica, 2623
Lisis, mediada por complemento, *Entamoeba histolytica*, 3410
Lisis-centrifugación, sistema, hemocultivo, 235, 235t
Lisofilina, 623
Lisozima
actividad bactericida de los neutrófilos, 109
inmunidad de la mucosa oral, 862

Listeria monocytogenes/listeriosis, 2714-2721
absceso cerebral, 1273-1274, 2717
bacteriemia, 2716
complicaciones, 2718
detección en el laboratorio, 238t-240t
diagnóstico, 2718, 2719t
embarazo, 2716
encefalitis, 2717
endocarditis, 2717
enfermedad transmitida por los alimentos, 1419, 1420t, 1421, 1424-1425
epidemiología, 2714-2715
gastroenteritis febril, 2718
infección
de la médula espinal, 2717
del SNC, 2716-2717
focal, 2717
inmunidad, 2716
lisis por fagosomas, 10
meningitis, 1196t-1197t, 1198, 2716-2717, 2717t
tratamiento, 1219t-1219t, 1224-1225
microbiología, 2714, 2715t
patogenia, 2715
prevención, 2719-2720, 2720t
recomendaciones del CDC, 1432, 1431t
receptores de trasplante, 3843
recién nacidos, 2716
rombencefalitis, 2717, 2718f
tratamiento, 2719
Ljungan, virus, 2346. *Véase también* Parechovirus.
Loa loa, 667, 3589
Lobectomía, neumonía crónica, 947
Loiasis, 634t-637t, 3587t, 3589, 3589f
Lomefloxacino
dosificación, 738t-739t
formulaciones, 714t
Lopinavir-ritonavir, 1849f, 1850t, 1851
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t, 1833t-1834t
profilaxis postexposición al VIH, 3751t, 3761
Loracarbef
dosificación, 724t-725t
estructura, 324f
formulaciones, 713t
usos, 334
Lorazepam, tétanos, 3094, 3094t
Lucio, fenómeno, lepra, 3168, 3168f
Ludwig, angina, 866t, 867, 867f
mediastinitis, 1178
Lumefantrina, 667-667
arteméter, 667-667
malaria, 3964
Lupus, síndrome similar, rifamicinas, 406
Lupus eritematoso
complemento, 94
deficiencia del complemento, 86-88
Lyell, síndrome, alergia a los beta-lactámicos, 346
Lyme
enfermedad, 3071-3081, 3646, 3647t-3648t
acrodermatitis crónica atrófica, 3076
afectación cardíaca, 3075, 3075t, 3079t
agente causal, 3071
alteraciones neurológicas, 3074-3075, 3075t, 3079, 3079t
artritis, 3076, 3079-3080, 3079t
características clínicas, 3074-3076
coinfección, 3077
congénita, 3076
crónica, 3076
diagnóstico de laboratorio, 3077-3079, 3077f-3078f
diagnóstico diferencial, 3079
encefalitis transmitida por garrapatas, comparación, 2150
encefalopatía, 3076
epidemiología, 3072-3073
eritema migratorio, 3074, 3075t, 3079, 3079t
erupción cutánea, 809, 3649f
fase 1 (infección localizada), 3074, 3074f, 3075t
fase 2 (infección difusa), 3074-3075, 3074f, 3075t
fase 3 (infección persistente), 3074f, 3075t, 3076
huéspedes animales, 3071-3072
infecciones oculares, 3075, 3075t
macrólidos, 437
meningitis, crónica, 1248
patogenia, 3073-3074
prevención, 3080
queratitis intersticial, 1547
síndrome tras, 3076
tratamiento, 3079-3080, 3079t
uveítis, 1567
vectores, 3071-3072
prueba del antígeno en la orina (LUAT), 3077
Lyngbya, síndromes de exposición, 3569-3570, 3569t
Lyssavirus, 2256, 2257f, 2257t
Lyssavirus del murciélago australiano, 2256, 2257t

M

M, proteína, *Streptococcus* grupo A, 2597-2598
Macrófago(s), 40
actor estimulador de colonias, 617-618
enfermedad de Whipple, 1441-1442
Entamoeba histolytica, 3409, 3409f
factor inhibidor de la migración (MFI), sepsis grave, 996
infección por VIH, 1705
Legionella pneumophila, 2974, 2975f
Salmonella, 2896-2897
tuberculosis, 3133
Macrólidos, 427-434. *Véanse también* Azitromicina; Claritromicina; Eritromicina.
dosificación, 730t-733t
formulaciones, 713t
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 543-544
parasitosis, 669
resistencia
alteración del sitio de unión ribosómico, 288
de *Staphylococcus aureus*, 2563t, 2561
enzimas, 286
mecanismos, 288t
potenciación de la salida de la célula, 288
usos, 432t-433t
Macronutrientes, suplementos, infección por VIH/SIDA, 156, 156t
Máculas, 800
degeneración, asociada a la edad, deficiencia de factor H, 92
lesiones, 1310
rosadas
fiebre entérica, 1405-1407
fiebre tifoidea, 1311, 2898, 2899f
tifus epidémico, 2523
Maculopápulas, erupción cutánea, 800-803, 801t, 1310. *Véase también* Erupción, cutánea.
mononucleosis por CMV, 1987
Machupo, virus, 2304t. *Véase también* Fiebre, hemorrágica(s), sudamericanas.
Madurella, micetoma, 3276, 3277f, 3277t, 3279-3280
Maduromicosis (pie de Madura), 3276
Mafenida acetato, 476-477, 3907t
Maitotoxina, 1423
Majocchi, granuloma, dermatofitosis, 3347
Malabsorción
Giardia lamblia, 3529
tropical, postinfecciosa. *Véase* Esprue tropical.
Malaria, 3431-3458
acidosis metabólica, 3436
aeropuertos, 3440
anemia, 3435, 3444
aparición, 210-211
asplenia, 3867
cerebral, 3434f, 3435, 3444
consideraciones generales, 3432
diagnóstico, 3442-3444
diferencial, 3444-3445, 3445t
enfermedad grave, 3444, 3444t
frotis sanguíneos, 3441f, 3443
pruebas rápidas, 3443
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1409-1410, 3445
dificultad respiratoria, 3435-3436, 3444
edema pulmonar, 3435-3436
embarazo, 3436, 3448
epidemiología, 3439-3440, 3439f
erupción cutánea, 805
exploración física, 3442-3443
farmacorresistente
distribución geográfica, 3440-3441, 3439f
epidemiología, 3439, 3439f
tendencias de mortalidad, 3431, 3432f
fisiopatología, 3432-3436, 3433f-3434f
genética, 49, 49t, 3436-3439
glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 49, 49t, 52, 3438
grave
criterios, 3444, 3444t
exanguinotransfusión, 3449
sepsis, 3449
tratamiento, 3447t-3448t, 3448
grupos sanguíneos ABO, 3438
hemoglobina C, 49, 3436-3438
hemoglobina E, 3436-3438
hemoglobina F, 3438
hemoglobina S, 52, 3436-3438
hemoglobinuria, 3444
hiperbilirrubinemia, 3444
hiperparasitemia, 3444
hiperpirexia, 3444
hipoglucemia, 3435, 3444
historia, 3442-3443
impacto en la salud pública, 3431, 3432f
infección por VIH, 1868t-1880t
iniciativas globales de control, 211
inmunología, 3439, 3439f
insuficiencia renal, 3444
manifestaciones clínicas, 3442-3444
mortalidad, 3431, 3432f
negatividad de antígeno Duffy, 3438-3439
ovalocitosis del sudeste asiático, 3438
paroxismos, 3432
placentaria, 3436
Plasmodium falciparum, 3432-3436, 3433f-3434f
Plasmodium knowlesi, 3436
Plasmodium malariae, 3436
Plasmodium ovale, 3436
Plasmodium vivax, 3436
postración, 3444
prevención, 3449-3452
evaluación del riesgo, 3449-3451
quimioprofilaxis, 3451, 3451t
repelentes y medidas de evitación de los mosquitos, 3452
relacionada con transfusiones, 3746
resistente a cloroquina, 667
shock, 3444
talasemia, 52, 3438
transmisión, 3439
tratamiento, 634t-637t, 3446-3449, 3447t-3448t
artemisininas, 673, 675f
embarazo, 3448
enfermedad grave, 3447t-3448t, 3448-3449
enfermedad no complicada, 3446, 3447t-3448t
exanguinotransfusión, 3449
farmacorresistencia, 210-211
lactantes, 3448
macrólidos, 437-438
malaria no falcípara, 3449
mecanismos de acción, 3441-3442
principios generales, 3451-3452
resistencia, 3441-3442
viajeros, 3448, 3971
vacuna, 3452
viajeros, 3971-3972
autotratamiento, 3448
quimioprofilaxis, 3451, 3451t, 3963-3964
riesgo, 3963, 3964f
vómitos, 3444
Malassezia
dermatitis seborreica, 3350
foliculitis, 3350
pitiriasis (tiña) versicolor, 3349-3350
Malassezia furfur, 3365
infecciones relacionadas con dispositivos, 3695
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3830
tromboflebitis supurativa, 1102
Malatión, sarna, 3632t
Malnutrición
ancianos, 156-157, 157t
ascariasis, 3575
criptosporidiosis, 3550
definición, 151
diagnóstico, 151, 152t
diarrea, 1343
epidemiología, 151
huéspedes inmunocomprometidos, 3786
infección por VIH/SIDA, 155-156, 156t
niños infectados por VIH, 1822-1823

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Malnutrición (*Continúa*)
proteinoenergética, 151-152
uncinaria, 3578
virulencia de los patógenos, 157-158, 158f
Mama, cáncer, mujeres infectadas por VIH, 1807
Mamíferos, células, receptores de reconocimiento de patógenos, 2631
Mandíbula
actinomicosis, 3208
osteomielitis, 866t, 869, 875
Manitol, hipertensión intracraneal, 1209
Mano
dermatofitosis, 3345
limpieza, soluciones basadas en alcohol, 3671
Manosa
lectina de unión
activación del complemento, 78, 78f
deficiencia, 88-89
fagocitosis, 104-105
susceptibilidad a la hepatitis B, 51, 53
susceptibilidad a las enfermedades micobacterianas, 50t, 53
proteína de unión, 77t
deficiencia, 88-89
proteasa de serina asociada 2, deficiencia, 89
receptor, inmunidad innata, 138
Mansonelosis, 634t-637t, 3587t, 3590-3592
Mansonella, 667
Mansonella ozzardi, 3590
Mansonella perstans, 3590-3592
Mansonella streptocerca, 3592
Mantas, tratamiento, hipotermia, efectos antipiréticos, 783-784
Mapaches, rabia, 2257-2258
Mar
erupción del bañista, 3976
piojos, 3976
Maraviroc, 1853-1854, 1854f, 1854t
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
infección por VIH, 21-22
interacciones medicamentosas, 750t-770t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t
Marburg, virus
características, 2267, 2268f
diagnóstico, 2270
ecología, 2267, 2269f
epidemiología, 2267
manifestaciones clínicas, 2270
patología y patogenia, 2270
prevención y tratamiento, 2270-2271
transmisión, 2268-2270
Marcapasos, infección, 1132-1136, 1133f, 1133t, 1135f. *Véase también* Dispositivo de control del ritmo cardíaco, infecciones.
Maribavir, 601-602, 602f
infección por citomegalovirus, 1990-1991
Marshall, síndrome, 1336
Mascarilla facial, aislamiento, 3671, 3672t
MASP (proteasas del suero asociadas a MBP), 77t, 78
Mastitis, *Staphylococcus aureus*, 2566
Mastocitos, activados, infección por *Entamoeba histolytica*, 3410
Mastoiditis, 841-842, 842f
Maxilar, actinomicosis, 3208, 3208f
Mayaro, virus, 2126-2135, 2127t. *Véase también* Alfavirus.
McBurney, punto, apendicitis, 1061
MDX-1310, carbunco, 2730
Me Tri, virus, encefalitis, 1260t-1261t
Meato, cuidados adecuados, prevención de la infección del tracto urinario, 3729-3730
Mebendazol
angiostrongiloidiasis, 3619
ascariasis, 3576-3577
capilariasis, 3619
enterobiasis, 3581
equinococosis, 3611
interacciones medicamentosas, 750t-770t
parasitosis intestinales, 634t-637t, 669-666
tricuriasis, 3577-3578
triquinosis, 3585
uncinaria, 3578
MecA, gen, *Staphylococcus*, 2546, 2558
Mecanismos microbicidas, neutrófilos, 108-110
intracelulares, alteración, 114-117, 115t
Mediastinitis, 1178-1188
aguda, 1178-1185
bacteriología, 1180-1181, 1180t
causas, 1179t
complicaciones, 1183
crónica, 1185-1186, 1184t
diagnóstico, 1181-1182, 1181f
epidemiología, 1178-1180
esclerosante, 1185-1186, 1184t. *Véase también* Mediastinitis.
fibrosante, tuberculosa, 3156
hallazgos radiográficos, 1181, 1181f
infecciones de la cabeza y el cuello, 1178, 1180t
manifestaciones clínicas, 1181-1182
profilaxis postoperatoria, antibióticos, 1183
pronóstico, 1185
receptores de trasplante cardíaco, 3838
tomografía computarizada, 1181-1182, 1181f
tras cirugía cardiotorácica, 1178-1180, 1180t
tras perforación esofágica, 1178, 1180t
tratamiento, 1182-1183
tuberculosa fibrosante, 3156
Mediastino
actinomicosis, 3208-3209
anatomía, 1178, 1179f
fibrosis, *Histoplasma capsulatum*, 3304, 3304f, 3305f, 3310
linfadenitis, 1333
tuberculosa, 3156
Medicamento(s). *Véanse también los medicamentos o grupos de medicamentos específicos*.
abuso. *Véase también* Drogadictos por vía parenteral.
neumonía crónica, 937-938
antimicrobianos. *Véase* Antimicrobianos.
antivirales. *Véase* Antivirales.
farmacocinética, 297. *Véase también* Farmacocinética.
farmacodinámica, 300-306. *Véase también* Farmacodinámica.
fiebre, 796
Medicina complementaria y alternativa, 673-680, 674t. *Véanse también los tratamientos específicos*.
Medicina nuclear, estudios de imagen, neumonía, 908
Medio
de cultivo, dilución, 250, 268
extrahospitalario, infecciones adquiridas
Acinetobacter, 2886
Corynebacterium, 2702, 2703t
infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) asociada a medidas asistenciales, 2559-2560
Legionella pneumophila, 2976-2977
neumonía. *Véase* Neumonía, extrahospitalaria.
SARM, 807, 2558
Staphylococcus aureus, 2568
rural, transmisión del VIH, 1629-1630, 1630f
urbano, transmisión del VIH, 1629-1630, 1630f
Medios de comunicación, control, preparación para las situaciones de emergencia, 229
Médula espinal
absceso, drogadictos por vía parenteral, 3883
bacterias multirresistentes, 3853
bacteriemia, 3853
cervical, tumores, diagnóstico diferencial, 3658t
fiebre, 3849-3850
infección
abdominal, 3853
del tracto urinario, 3850-3851
evaluación, 3849-3850, 3850t
factores predisponentes, 3849
lesión, pacientes
Listeria monocytogenes, 2717
neumonía, 3851-3852
osteomielitis, 3852-3853
Toxoplasma gondii, pacientes con SIDA, 3503
úlceras por decúbito, 3852
Médula ósea
aspiración, tripanosomiasis africana, 3490
efectos de cloranfenicol, 396
obtención de muestras y normas para su transporte, 233t-234t
trasplante. *Véase también* Trasplante, células progenitoras hematopoyéticas.
defectos de los neutrófilos, 118
factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos tras, 617
infección por el virus herpes simple, 1966, 1967f
inmunoglobulina intravenosa, 620-621
toxoplasmosis, 3502
Mefloquina
malaria, 634t-637t, 669-666, 3446, 3447t-3448t, 3963-3964
profilaxis, 3451-3452, 3451t
mecanismo de acción, 3442
neurotoxicidad, 666
resistencia, 3440
Meglumina antimonato
parasitosis, 634t-637t, 667-669
Meibomio, glándulas, 1572, 1573f
Mejora de la calidad, programas, programas de control de la infección, 3669-3670
Melanina, producción, *Cryptococcus neoformans*, 3285
α -Melanocitos, hormona estimulante, actividad antipirética, 779-780
Melarsoprol, 666
tripanosomiasis africana, 3490-3491
Meleney, gangrena, 3084, 3085f
Melfalán, riesgo de mucositis, 3784
Melioidosis, 2874-2882
absceso prostático, 2877-2878, 2880f
abscesos internos, 2877, 2879f-2880f
consolidación pulmonar, 2876, 2878f
crónica, 2876, 2878f
cutánea, 2877, 2879f
diagnóstico de laboratorio, 2880
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1409
encefalomielitis, 2877-2878, 2880f
epidemiología, 2874-2875
etiología, 2874
evolución natural, 2875, 2875f
factores de riesgo, 2876, 2876t
historia, 2874
manifestaciones clínicas, 2876-2880, 2881t
neumonía, 2876, 2877f-2878f
neurológica, 2877-2878, 2880f
osteomielitis, 2877, 2879f
patogenia, 2875-2876
prevención, 2882
sepsis, 2876, 2882
tratamiento, 2880-2882, 2881t
Membrana, permeabilidad, resistencia a los antimicrobianos, 287
Menangle, virus
aparición, 2245
brotes, 2246t
características clínicas y pruebas diagnósticas, 2250-2251
epidemiología, 2250
erupción cutánea, 2250-2251
estructura y biología molecular, 2245-2246
patogenia, 2250
Mendigos, albergues, propagación de la tuberculosis, 3132
Meningitis. *Véase también* Meningoencefalitis.
Acinetobacter, 2887
adenovirus, 2041
aguda, 1189, 1195-1237
amebiana, 1199, 1214, 1217-1218, 1227
análisis del líquido cefalorraquídeo, 1191, 1191t
ancianos, 3859
Angiostrongylus cantonensis, 1199-1200, 1214, 1218, 1227-1229, 3617-3618
aséptica, 1195
infección por parvovirus B19, 2104
infección por VIH, 1752
bacilos gramnegativos aerobios, 1199, 1225
bacteriana
absceso cerebral, 1276
agentes antiinflamatorios, 1227-1228
alteraciones
de la barrera hematoencefálica, 1206-1207
del flujo sanguíneo cerebral, 1209-1210
ancianos, 1213
características clínicas, 1212-1213, 1212t
cirugía, 1228
colonización de las mucosas e invasión sistémica, 1201-1202
dexametasona, 622
diagnóstico, 1215-1216, 1215t, 1216f
epidemiología y etiología, 1196-1199, 1196t-1197t
examen del líquido cefalorraquídeo, 1215-1216, 1215t
hipertensión intracraneal, 1207-1209, 1228

Meningitis (*Continúa*)
inflamación del espacio subaracnoideo, 1205-1206, 1205t, 1227-1228
invasión meníngea, 1202-1203
lactantes y niños, 1213, 1220t
lesión neuronal, 1210-1211
patogenia y fisiopatología, 1201-1211, 1201f, 1201t
prevención, 1229-1231
procalcitonina, 1216
proteína C reactiva, 1216
radiografía, 1216, 1216f
recién nacidos, 1213, 1220t
supervivencia
del espacio subaracnoideo, 1203-1205
intravascular, 1202
tratamiento
antimicrobiano, 1222-1226
complementario, 1227-1228
Borrelia burgdorferi, 1199, 1213, 1217, 1217f, 1219t, 1226-1227
Candida, 1247, 3228-3229
carbunco, 2727-2730
Coccidioides, 3334, 3337
crónica, 1189, 1245-1250
Acanthamoeba, 1248
actinomicosis, 1248
Actinomyces, 3211
análisis de sangre, 1246
análisis del líquido cefalorraquídeo, 1246
Angiostrongylus cantonensis, 1248
blastomicosis, 1247
borreliosis de Lyme, 1248
brucelosis, 1248
Candida, 1247, 3228-3229
Coccidioides, 1246-1247
contexto, 1245-1246
Cryptococcus, 1246
diagnóstico diferencial, 1247t
echovirus, 1250
esporotricosis, 1247
estudios de imagen, 1246
feohifomicosis, 1247
Histoplasma, 1247
manifestaciones clínicas iniciales, 1245
neoplásica, 1250
neurocisticercosis, 1248-1250
Nocardia, 1248
sarcoidosis, 1250
Scedosporium, 1247
sifilítica, 1248
signos físicos, 1245
síndrome de Behçet, 1250
síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, 1250
tratamiento empírico, 1250
tuberculosa, 1248
Cryptococcus neoformans, 1246
estudio microscópico, 3290, 3291f-3291f
fluconazol, 559
infección por VIH, 1753, 1887
profilaxis, 1868t-1869t, 1881t
tratamiento, 1870t-1880t
receptores de trasplante, 3843
tratamiento, 3292-3295
diagnóstico, 1214-1218
diferencial, 1196t
drogadictos por vía parenteral, 3883
Elizabethkingia meningoseptica, 3023-3024
enterobacteriáceas, 1219t
Enterococcus, 2652-2653, 2658
enterovirus, 1195, 1211-1212, 1214, 1227, 2362-2363
huéspedes inmunocomprometidos, 2368-2369
eosinofílica, 3616t, 3617-3618
epidemiología y etiología, 1195-1200
Escherichia coli extraintestinal, 2823
espinal, tuberculosa, 3151
espiroquetósica
características clínicas, 1213
diagnóstico, 1216-1217
epidemiología y etiología, 1199
tratamiento antimicrobiano, 1226-1227
fractura craneal basal, 1216, 1230
grupo *Streptococcus*, 1199
grupo *Streptococcus viridans*, 2678
Haemophilus influenzae
epidemiología y etiología, 1196t-1197t, 1197-1198
prevención, 1229-1230
tipo b, 2918
tratamiento, 1219t-1219t, 1222-1223
herpesvirus, 1195-1196, 1212
Histoplasma capsulatum, 3307, 3312
infección por VIH, 1196, 1752-1753
leptospirosis, 3062
Listeria monocytogenes, 1196t-1197t, 1198, 2716-2717, 2717t
tratamiento, 1219t-1219t, 1224-1225
manifestaciones clínicas, 1189, 1211-1214
meningocócica, 2742. *Véase también* Meningococos, infecciones.
Mollaret, 1962
Naegleria fowleri, 634t-637t
Neisseria meningitidis, 2742, 2746. *Véase también* Meningococos, infecciones.
epidemiología y etiología, 1196t-1197t, 1198
manifestaciones clínicas, 1213
prevención, 1229-1231
tratamiento, 1219t-1219t, 1223
neonatal, *Escherichia coli*, 2824
Pasteurella, 2943
patogenia y fisiopatología, 1200-1211
peste, 2950
prevención, 1229-1231
rifamicinas, 411
protozoaria y helmíntica
características clínicas, 1214
diagnóstico, 1217-1218
epidemiología y etiología, 1199-1200
tratamiento antimicrobiano, 1227
tratamiento complementario, 1228-1229
Pseudallescheria boydii, 3359
Pseudomonas aeruginosa, 2855
relacionada con derivación, 462
Sporothrix schenckii, 3268
Staphylococcus aureus, 1199, 1219t, 1225, 2571
Staphylococcus epidermidis, 1199, 1219t
Streptococcus agalactiae, 1196t-1197t, 1198-1199, 1219t-1219t, 1225, 1230, 2668
Streptococcus grupos C y G, 2683
Streptococcus pneumoniae, 2636
epidemiología y etiología, 1196t-1197t, 1198
prevención, 1230-1231
tratamiento, 1219t-1219t, 1219-1221, 1223-1224, 2642
subaguda, 1189
tratamiento
antimicrobiano, 1219t-1220t, 1222-1227
empírico, 1218-1219, 1219t
complementario, 1227-1229
dexametasona, 1219-1221, 1227
inicial, 1218-1221, 1218f, 1219t
quinolonas, 503-504
vancomicina, 457
Treponema pallidum, 1199, 1213, 1216-1217, 1219t, 1226, 1752-1753
tuberculosa, 3150-3151, 3152f
medular, 3151
vírica
características clínicas, 1211-1212
diagnóstico, 1214-1215
epidemiología y etiología, 1195-1200
examen del líquido cefalorraquídeo, 1214-1215
patogenia y fisiopatología, 1200-1201
tratamiento antimicrobiano, 1222
tratamiento complementario, 1227
virus
de la parotiditis, 1195, 1212, 1212t, 1214
herpes simple, 1962
JC, 2064
Meningococemia
crónica, 2749
deficiencia del complemento, 2749
erupción cutánea, 806
petequial, 2746-2748, 2747f-2748f
similar a rubéola, 2742, 2748f
fulminante, 999
lesiones cutáneas, 1311
sin meningitis, 2746
Meningococos
estructura antigénica, 2742-2743
infecciones. *Véase también Neisseria meningitidis.*
antígenos de la pared celular, 2743
deficiencia del complemento, 86, 85f, 89-90, 88t
diagnóstico de laboratorio, 2749-2750
endocarditis, 1097
epidemiología, 2745-2746
inmunoprofilaxis, 2753-2754
manifestaciones clínicas, 2746-2749, 2747f-2748f
polisacáridos capsulares, 2742-2743
respiratorias, 2749
supraglotitis fulminante, 2749
tratamiento, 2750-2754, 2751t
transmisión, 2744-2745
uretritis, 2749
vacuna, 2753-2754, 3920t, 3926
asplenia, 3869
recomendaciones, 2754
viajeros, 3961t, 3962
Meningoencefalitis. *Véanse también* Encefalitis; Meningitis.
adenovirus, 2041
agammaglobulinemia enterovírica, 1212, 1222, 2368-2369
amebiana, 3421-3430
diagnóstico de laboratorio, 3426
epidemiología, 3423-3424
etiología, 3421, 3424t
manifestaciones clínicas, 3426
patología y patogenia, 3425
prevención, 3429
tratamiento, 634t-637t, 3427-3428
Campylobacter fetus, 2801
citomegalovirus, 1987
Coxiella burnetii, 2518
tripanosomiasis africana occidental, 3489
virus de la parotiditis, 2211
Menopausia, mujeres infectadas por VIH, 1808
Menstruación
mujeres infectadas por VIH, 1808
sangre, VIH, 1791
síndrome del shock tóxico, 2555
Mercurio, vacunas, 3915
Merkel, células, poliomavirus, 2062-2063
Meropenem
absceso cerebral, 1282, 1282t
actividad antibacteriana, 342t
bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, 2852-2853
bursitis séptica, 1458t
dosificación, 343, 724t-725t
dosis recomendada, 343
farmacología, 342
formulaciones, 713t
infecciones pancreáticas, 1056
interacciones medicamentosas, 750t-770t
melioidosis, 2881, 2881t
meningitis, 1220t
neumonía nosocomial, 3715t
neutropenia febril, 3803t
pielonefritis aguda, 975
química, 341, 342f
uso clínico, 343
Metabolismo
cambios, respuesta inflamatoria inicial, 43
medicamento, 299
peritonitis, 1024
productos finales, bacilos anaerobios gramnegativos, 3113
respuesta, aguda, 994
trastornos
antimicrobianos, 269
foscarnet, 583-584
infección
por el virus de la hepatitis C crónica, 2177
por *Helicobacter pylori*, 2811
por VIH, 1719-1720
Metaciclina
dosificación, 728t-729t
formulaciones, 713t
Metagonimus yokogawai, 3594t, 3600
Metahemoglobinemia, primaquina, 667-669
Metales pesados, intoxicación, 1425, 1428, 1431
Metaloproteasas
de la matriz, meningitis bacteriana, 1207
toxinas, 27t
Metaneumovirus, infección humana, 200-201, 2231-2236
adultos, 2233
bronquiolitis, 888, 889t
características, 2231, 2232f
cultivo, 2234, 2234f
detección, 259t-260t

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Metaneumovirus, infección humana (*Continúa*)
diagnóstico, 2233-2234, 2234f
epidemiología, 2231-2232
genética, 201, 2231, 2232f
huéspedes inmunocomprometidos, 2233, 2234f
manifestaciones clínicas, 2232-2233, 2232t, 2233f-2234f
niños, 2232-2233, 2232t, 2233f
patogenia, 2231
tratamiento, 2236
vacuna, 2236
Metástasis cutáneas linfáticas, comparación con celulitis, 1304, 1304t
Metenamina
dosificación, 519
efectos adversos, 520
estructura química, 519, 519f
farmacología, 519
formulaciones, 714t
hipurato, 738t-739t
infección del tracto urinario, 974
asociada a catéter, 3729
interacciones medicamentosas, 750t-770t
mandelato, 738t-739t
mecanismo de acción, 519
usos clínicos, 519-520
Meticilina, 317, 317f
dosificación, 716t-719t
formulaciones, 712t
resistencia. *Véase también Staphylococcus aureus*, resistencia, a meticilina.
alteración de la enzima objetivo, 289-290
Metilmetacrilato, cemento
impregnado con antimicrobianos, 1474-1475
infecciones de prótesis articulares, 1472-1473
respuestas del huésped, 1473
Metilprednisolona
histoplasmosis, 3310
meningitis, 1219-1221
neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, 621
síndrome de dificultad respiratoria aguda, 622
síndrome de Kawasaki, 3662
Metionina, mielopatía vacuolar, 1762
Método limpio, obtención de orina, 971
Metotrexato, linfoma no Hodgkin relacionado con el VIH, 1777
Metrifonato, 666-667
esquistosomiasis, 3594t, 3597-3598
Metronidazol, 418-426, 669
absceso cerebral, 1281-1282, 1281t-1282t
absceso hepático amebiano, 1043
administración, 420, 421t
balantidiasis, 3565
colitis por *Clostridium difficile*, 1388-1389
dosificación, 419-420, 420t-421t, 730t-733t
efecto de disulfiram, 423
efectos en la flora fecal, 423
embarazo, 422-423, 1503
enterococos resistentes a vancomicina, 423-425
espectro de actividad, 418-419
farmacocinética, 419-420, 420t
formulaciones, 713t
giardiasis, 3530, 3531t
gingivitis, 865t, 874
indicaciones, 421t, 424
infección(es)
pancreáticas, 1055-1056
por anaerobios, 421t, 424
por bacilos anaerobios gramnegativos, 3117
por *Entamoeba histolytica*, 3416t
por *Helicobacter pylori*, 2813t
por *Neisseria gonorrhoeae*, 2770, 2771t
por *Trichomonas vaginalis*, 1502
interacciones
alimentarias, 420t, 423
medicamentosas, 420t, 423, 750t-770t
interferencia con las pruebas de laboratorio, 423
mecanismo de acción, 418
meningitis bacteriana, 1507
mutagenicidad, 422-423
parasitosis, 421t, 424
peritonitis, 1027t, 1028
profilaxis, 421t, 424-425
reacciones adversas, 420-423
resistencia, 292, 293t, 419
tétanos, 3094t
tópico, 419-420
tricomoniasis, 3535-3536
resistencia, 3536
tromboflebitis supurativa, 1102-1103
uretritis, 1494
Mezlocilina, 318, 319f
dosificación, 716t-719t
formulaciones, 712t
Mialgias, 1327-1328
en la gripe, 1327-1328
endocarditis, 1328
eosinofilia, 1328-1330
infecciones sistémicas, 1330
por la gripe, 2281
quinupristina-dalfopristina, 462
toxoplasmosis, 1328
Miasis, 3634-3636, 3635f, 3636f, 3635t
Miastenia grave, exacerbación, telitromicina, 439
Micafungina, 562-563
aspergilosis, 3250t, 3250
dosificación, 742t-743t
estructura, 552f-553f, 561
formulaciones, 714t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
Micelios estériles, 3218
Micetoma, 3276-3280
Actinomyces, 3211-3212
agentes causales, 3276, 3277t
Coccidioides, 3332, 3333f
diagnóstico, 3278-3279, 3278f-3279f
epidemiología, 3276
hongos de pared oscura, 3361-3363, 3361t
manifestaciones clínicas, 3277-3278, 3277f
mucorales, 3259
Nocardia, 3197-3198, 3198f, 3276, 3277t, 3278-3279, 3279f
patología y patogenia, 3276-3277
prevención, 3280
tratamiento, 3279-3280
Micobacterias
aislamiento, significación, 253
aspectos de seguridad, 251
clasificación, 3175-3176
enfermedades, susceptibilidad mendeliana, 140
epidemiología, 254
evaluación de la sensibilidad, 253-254
identificación, 253
microbiología, 3175-3176
muestras
detección directa, 252
obtención y transporte, 251-252
procesamiento y siembra, 252-253, 251t
no tuberculosas, 3187-3195. *Véase también Mycobacterium avium*, complejo.
comparación de cepas, 3193
crecimiento
intermedio, 3187
lento, 3187, 3193
rápido, 3187, 3193
cultivo, 3192
defectos de los fagocitos y los linfocitos, 175-177, 175f
diagnóstico de laboratorio, 3192-3193
distribución geográfica, 3188
enfermedad
diseminada, 3192
pulmonar, 3188-3190, 3188t-3189t
fibrosis quística, 954
infecciones
de la piel/tejidos blandos, 3189t, 3190-3191
del sistema nervioso central, 3192
musculoesqueléticas, 3191-3192
oculares, 3192
relacionadas con catéteres, 3192
linfadenitis, 3190
nichos ambientales, 3187-3188
quinolonas, 503
rifamicinas, 408
sensibilidad, 546, 3193
síndromes clínicos asociados, 3188, 3188t
tratamiento
medicamentos importantes, 543-544
medicamentos secundarios, 544-546
pruebas de laboratorio, 238t-240t, 251-254, 251t
queratitis, 1544-1545
quinolonas, 501-503
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3824-3825
sensibilidad mendeliana, 140
susceptibilidad genética, 49-50, 50t
Micofenolato mofetilo, inmunosupresión en el trasplante, infecciones, 3809
Miconazol
dosificación, 742t-743t
formulaciones, 714t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
Micosis, gastrointestinal, 1401
Microbacterium, 2708
Microbicidas
prevención de la infección por *Neisseria gonorrhoeae*, 2772
prevención de la infección por VIH, 1810
Microbiología, laboratorio, 231-266. *Véase también* Laboratorio, pruebas.
Microcirculación, disfunción, sepsis grave, 995-996
Microdilución, pruebas, 250
β_2-Microglobulina, unión peptídica, 133
Microhemaglutinación, análisis, anticuerpos frente a *Treponema pallidum*, 64
Microinmunofluorescencia, psitacosis, 2471-2472
Micronutrientes
inmunidad, 152-154
suplementos
ancianos, 157, 157t
infección por VIH/SIDA, 156
Microorganismos
adherencia. *Véase* Adherencia.
biopelículas, 22-23, 23t. *Véase también* Biopelícula(s).
componentes de superficie, reacción con moléculas de adhesión de la matriz (MSCRAMM), infecciones de válvula protésica, 1117
factores, infecciones gastrointestinales, 1347-1351, 1348t
flora. *Véase también* Patógenos.
anaerobios, 3083-3084, 3084t
cavidad oral, 859, 860f
endógena, 3
gastrointestinal, 1344-1347, 1344t
infecciones gastrointestinales, 1345-1346
infecciones pancreáticas, 1052
interacciones con el complemento, 84-85
piel, 3782, 3783f
primaria, comparación con oportunista, 3
residente, superficies corporales, 3783f
tracto digestivo, 3783-3785
vagina, 1501
sinergia, adhesinas, 21
Microorganismo-ser humano, relaciones, diversidad, 3-4
Microscopia
electrónica
rotavirus, 2116f, 2121
virus de la hepatitis C, 2168f
infección del tracto urinario, 970, 970t
obtención de muestras y normas para su transporte, 233t-234t
parásitos, 263-265, 264t
tinciones
bacterias, hongos y parásitos, 242, 243t
microbacterias, 252
virus, 259, 259t-260t
Microsporidios, 3386-3402
características, 3386-3388
ciclo vital, 3388
conjuntivitis, 1538
esporas, estructura, 3386, 3387f
filogenia, 3388-3389
germinación
enfermedades, 3386-3387
tubo polar, 3386, 3388f
patógenos, 3386, 3387t
queratitis, 1552-1553
relación con los hongos, 3389
sinusitis, 3393
tubo polar, 3386, 3388f
Microsporidiosis
cutánea, 3393
diagnóstico, 3394-3396, 3395t
epidemiología, 3389-3390
gastrointestinal, 3390-3392, 3391f, 3396-3397
genitourinaria, 3392
infección por VIH, 1868t-1881t, 1890, 3393-3394
inmunología, 3390
manifestaciones clínicas, 3387t, 3393-3394

Microsporidiosis (*Continúa*)
musculoesquelética, 3392-3393
ocular, 3392, 3392f, 3397-3398
pacientes sin SIDA, 3393
patogenia, 3390-3393
patología, 3390-3393
prevención, 3398
pulmonar, infección por VIH, 1740
respiratoria, 3393
sistema nervioso central, 3392
tratamiento, 634t-637t, 3396-3398, 3396t
Microsporum. *Véase también* Dermatofito(s).
Microsporum audouinii, 3342-3343
Microsporum canis, 3341, 3346f
Microsporum gypseum, 3342
Microsporum nanum, 3341
Microsporum persicolor, 3341
Mielitis, 1245. *Véase también* Encefalomielitis.
virus herpes simple, 1962
Mielocatexia, 168t-170t
Mielopatía
infección por VIH
no compresiva, 1762
vacuolar, 1761-1762
virus linfotrópico T humano, 2322-2326
Mieloperoxidasa, deficiencia, 116-117, 168t-170t, 173
Mielorradiculitis, 1245
Migración, patrones, zoonosis, 3955
Mikulicz, células, 2829, 2829f
Miltefosina, 667
leishmaniasis, 3470-3472
Mimetismo molecular
fiebre reumática, 2616
reacciones autoinmunitarias, 70
Minerales, oligoelementos, 153-154
suplementos, ancianos, 157, 157t
Minociclina, 386t
actinomicosis, 3214t
dosificación, 728t-729t
efectos adversos, 391t
farmacología, 386-389, 389t
formulaciones, 713t
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 546
interacciones alimentarias, 393t
nocardiosis, 3201t, 3202
vértigo, 391
Miocardio
absceso, endocarditis, 1077
enfermedad, infección por VIH, 1727
Miocardiopatía
dilatada
enterovirus, 2367
fase final de la miocarditis vírica, 1163
infección por VIH, 1727
Miocarditis, 1158-1166. *Véanse también* Endocarditis; Pericarditis.
adenovirus, 1158, 2041
Candida, 3229
causas no infecciosas, 1165t
causas no víricas, 1159, 1159t
causas víricas, 1158-1159, 1159t
citomegalovirus, 1987
Corynebacterium diphtheriae, 2697
coxsackievirus B, 1158, 1160, 1160f
criterios de Dallas, 1159-1160
diagnóstico, 1162-1164, 1165t
enterovirus, 1158, 1160-1161
etiología, 1158-1159, 1159t
fulminante, 1162, 1164
infección por parvovirus B19, 2104
manifestaciones clínicas, 1162
patología y patogenia, 1159-1161, 1160f-1161f
prevención, 1165-1166
recién nacidos, enterovirus, 2368
síndrome de Kawasaki, 3660
Toxoplasma gondii, 1161, 1161f
toxoplasmosis, 3499
paciente inmunocompetente, 3500
tratamiento, 1164-1165
vacuna, 1165-1166
Mionecrosis
Aeromonas hydrophila, 1327
anaerobios
estreptocócica, 1326
sinérgica por microorganismos distintos de los clostridios, 1326
clostridios. *Véase* Gangrena, gaseosa.
Streptococcus pyogenes, 2606-2607
tras episiotomía, 1516
Miopatía, enfermedad crítica, sepsis, 1001
Miopericarditis, enterovirus, 2366-2367
Miositis
adenovirus, 2041
Candida, 3230
clasificación, 1322t
clostridios. *Véase* Gangrena, gaseosa.
Cysticercus cellulosae, 1330
enterovirus, 2365-2366
estreptocócica necrosante, 1324
gripe, 2283
iliopsoas, 1327
microorganismos distintos de los clostridios (crepitante), 1326-1327
no piógena, 1322t, 1327-1328
parasitaria, 1328-1330
patogenia, 1324-1325
piógena, 1322-1324, 1322t, 1323f. *Véase también* Piomiositis.
psoas, 1327
Streptococcus pyogenes, 2606-2607
toxoplasmosis, 3499
paciente inmunocompetente, 3500
Miringotomía, otitis media, 841
Mitocondrias, disfunción
inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos y nucleótidos, 1843
sepsis grave, 995-996
Mitosoma, *Entamoeba histolytica*, 3406
Mobiluncus, 3031, 3123
Modelos animales
farmacodinámica, 301
vacunas contra el VIH, 1900-1901
Modificadores de la respuesta biológica. *Véase* Inmunomoduladores.
Mohos. *Véase también* Hongos.
aspecto, 3218t, 3219f-3220f
características, 3217-3218
endoftalmitis, 1557-1558
infección
oportunista, 3364
posaconazol, 561
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3830
terminología, 255, 255t
Molécula de adhesión intercelular-1, 103
malaria por *Plasmodium falciparum*, 3434-3435
receptor, bloqueo, infección por rinovirus, 2404
rinovirus, 2397
susceptibilidad a la malaria, 49
Molécula de adhesión intercelular-2, 103
Molécula de adhesión intercelular-3, 103
Molgramostim, 617
Mollaret, meningitis, 1962
Mollicutes, taxonomía y distribución, 2482, 2484f
Molusco contagioso, 1481, 1481f, 1484, 1946-1947, 1946f
comparación con condiloma acuminado, 2052
infección por VIH, lesiones cutáneas, 1722, 1724f
Moluscos y crustáceos, intoxicación, 1422-1423, 1423t
amnésica, 3569, 3569t
azaspiracid, 3569, 3569t
confirmación, 1428
diarreica, 3568-3569, 3569t
neurotóxica, 1422-1423, 1423t, 3568, 3569t
paralítica, 1422-1423, 1423t, 3568, 3569t
Monoaminooxidasa, inhibición, linezolid, 474
Monobactámicos, 343-344, 343f, 344t
estructura, 348f
reactividad cruzada, 352
Monocitos, 40
infección por VIH, 1705
Monocloramina, tratamiento del agua, 2982
Mononeuritis múltiple, infección por VIH, 1764
Mononucleosis infecciosa
anemia hemolítica, 2006
anticuerpos heterófilos, 2004, 2011-2012, 2012t
citomegalovirus, 1985-1986, 2014-2015
complicaciones, 2006-2007, 2007t
complicaciones neurológicas, 2006-2007, 2007t
curso clínico, 2007
diagnóstico de laboratorio, 2011-2013, 2012t-2013t
diagnóstico diferencial, 2014-2015
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1410
epidemias, 2004
epidemiología, 2003-2004
faringitis, 824
herpesvirus 6 humano, 2025, 2025f
impacto en la salud pública, 2004
incidencia, 2003
medidas de salud pública, 2017
negativa para anticuerpos heterófilos, 2014
neutropenia, 2011
patogenia, 2004-2005
perspectiva histórica, 2001
rotura esplénica, 2006
signos, 2005-2006, 2006t, 2006f
síntomas, 2005, 2005t
tratamiento, 2015
trombocitopenia, 2006, 2011
virus de Epstein-Barr, 2005-2007, 2005t, 2006t
Monos
infección por arenavirus, 2305-2306
viruela, 208, 811-812, 1938-1940, 1940f, 3953
características clínicas, 1939
control, 1940
diagnóstico, 1939-1940
encefalitis, 1260t-1261t
patogenia, 1939
Monospot, prueba, mononucleosis infecciosa, 2011-2012
Montaña, enfermedad, aguda, viajeros, 3966
Montañas Rocosas, fiebre, 2502, 3649-3650, 3650t
agente patógeno, 2502
diagnóstico, 2506
diferencias con la ehrlichiosis y la anaplasmosis, 2536t
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1410
epidemiología, 2502-2506, 2503f, 2504f
erupción cutánea, 809, 2505, 2505f, 2506f, 3649-3650, 3650f
fulminante, 2505
manifestaciones clínicas, 2504-2506, 2505t, 2505f, 2506f
patogenia, 2504
prevención, 2506
tratamiento, 2506
Moraxella, 2779
cavidad oral, 860t
identificación, procedimientos de laboratorio, 2779t
Moraxella catarrhalis
bacteriemia, 2778
bioquímica, 2779t
características de crecimiento, 2779t
colonización de las vías respiratorias, 2776
epidemiología, 2776
EPOC, 2776-2778, 2778f
historia, 2776
manifestaciones clínicas, 2777-2778, 2777f-2778f
microbiología, 2776
neumonía, 2778
nosocomial, 2778
otitis media, 839, 2777, 2777f
patogenia, 2776-2777, 2777t
sinusitis, 2778
tratamiento, 2778
Mordeduras/picaduras, 3909-3914
animales, 3909-3911, 3910t
cabeza y cuello, 866t, 873
infección por *Pasteurella*, 2942, 2944-2945
tratamiento, 3910-3911, 3910t-3911t
mosquitos, 3965-3966
personas, 3912
cabeza y cuello, 866t, 873
tratamiento, 3912
serpientes, venenosas, 1304, 1304t, 3911-3912
Morfina, tétanos, 3094t
Morganella, carbapenemes, 342t
Morganella morganii, 2831-2832
Morrison, bolsa, 1015-1016, 1016f
Moscas
arena, transmisión de la leishmaniasis, 3460-3461, 3462f
miasis, 3634-3636, 3635t
tse-tsé, transmisión de la tripanosomiasis africana, 3487
Mosquito(s)
anofelinos, transmisión de la malaria, 3439
exposición asociada a viajes, 3971
infecciones transmitidas
Aedes aegypti, 3972. *Véase también* Dengue.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Mosquito(s) (*Continúa*)
alfavirus, 3972
Bunyaviridae, 2297-2302, 2298t
Plasmodium. *Véase* Malaria.
picaduras, viajeros, 3965-3966
repelentes y medidas de evitación, 3452
Motavizumab, virus sincitial respiratorio, 2227
Motilidad, intestinal, 1345
Mousepox, virus, diseminación, 1927, 1928f
Moxalactam
dosificación, 720t-723t
formulaciones, 712t
Moxifloxacino
absceso cerebral, 1282-1283
actividad antimicrobiana, 492t-493t
dosificación, 495t, 738t-739t
enfermedad de los legionarios, 2982t
Enterococcus, 2658
estructura, 488, 489f
farmacología, 493t
formulaciones, 714t
heridas por mordedura, 3911t
infección respiratoria por *Chlamydophila*, 2477, 2477t
meningitis, 1220t
neumonía nosocomial, 3715t
peritonitis, 1027t, 1029
sinusitis, 849-850, 850t
Mucor, 3254, 3255f, 3255t
Mucor indicus, 3259
Mucorales
formación de micetomas, 3259
identificación, 3260-3261
invasión de los vasos sanguíneos, 3257
resistencia, antifúngicos, 3261-3262
Mucormicosis
agentes, organización taxonómica, 3255t
características histopatológicas, 3260, 3261f
cerebral, 1274
cutánea, 3259, 3260f
diagnóstico, 3260-3262, 3261f
diseminada, 3259-3260
epidemiología, 3254-3255, 3255f
etiología, 3254, 3255f
gastrointestinal, 3259
manifestaciones clínicas, 3257-3260, 3257t
manifestaciones clínicas poco habituales, 3260
oxigenoterapia hiperbárica, 631
patogenia, 3255-3257, 3256f
patrones, poblaciones de huéspedes, 3257, 3257t
pronóstico, 3263
pulmonar, 3258-3259
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3830
rinocerebral, 1277, 3257-3258, 3257f-3258f
senoorbitaria, 3257, 3257f
senopulmonar, 3257-3258, 3258f
sensibilidad a los antifúngicos, 3261-3262
tejidos blandos, 3259
tratamiento, 1283, 3262-3263
antifúngico, 3262-3263
complementario, 3263
quirúrgico, 3263
Mucosa(s)
cavidad oral, inmunidad, 861-862, 861f
dañada, relacionada con bacteriemia, 3787
defensas del huésped, 39
infección por *Candida*, 3224-3225, 3224f-3226f
lesión de barrera, huéspedes inmunocomprometidos, 3784-3785, 3784f
lesiones, *Paracoccidioides brasiliensis*, 3355, 3355f
tejidos inmunitarios asociados, 144
Mucositis, 3781t, 3784
huéspedes inmunocomprometidos, 865t, 870-871, 871f
Muermo, 2882-2883, 2883f
Muestras, obtención y transporte
actinomicetos aerobios, 254
hongos, 256
micobacterias, 251-252
normas, 232, 233t-234t
parásitos, 263-264, 264t
virus, 258-259, 257t
Muguet (candidiasis oral), 3224, 3224f
infección por VIH, 1720, 1721f
tratamiento, 3234
Mujeres
cirugía ginecológica, infección del sitio quirúrgico, 1517-1520, 1517t, 1518f
embarazadas. *Véase* Embarazo.
infección(es)
del tracto genitourinario. *Véase* Tracto genitourinario, infecciones, femenino.
gonocócicas genitales, 2764-2768, 2766f
pélvicas, 1514-1523. *Véanse también* Pelvis, infección(es); Pelvis, enfermedad inflamatoria.
anaerobios, 3085-3086
por micoplasmas, 2495-2496
por VIH, 1788-1817. *Véase también* Virus de la inmunodeficiencia humana, infección, mujeres.
infección del tracto urinario, 961, 965, 968, 972-973
preservativos, 1655
tuberculosis genital, 3155
Multilocus, secuencias, tipificación, 250
Burkholderia cepacia, 2865
Staphylococcus aureus, 2546-2547
Staphylococcus epidermidis, 2584
Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC), estudio, 3800-3801, 3802t
Mupirocina, 529t, 530-531
actividad antibacteriana, 530
efectos adversos, 531
estado de portador nasal de *Staphylococcus aureus*, 528, 531, 1300
estructura, 530
farmacocinética, 530
impétigo, 1298
profiláctica
infecciones de la piel/tejidos blandos, 524
infecciones relacionadas con catéteres, 525-526
Murciélagos, rabia, 2258
Murray Valley, encefalitis, 1254t, 1260t-1261t, 2162
Músculo
absceso, 1327
infecciones, género *Bacillus*, 2736-2737
piriforme, piomiositis, 1327
proteólisis, infecciones sistémicas, 1330
toxicidad, daptomicina, 464
Mutagenia, marca genética, 10-11
Mutagenicidad, metronidazol, 422-423
Mutantes
prevención, concentración, 300
ventana de selección, 300
Mycobacterium abscessus, 3187
enfermedad diseminada, 3192
enfermedad pulmonar, 3189t, 3190
infecciones de la piel/tejidos blandos, 3190
Mycobacterium avium, complejo, 253, 3174-3186. *Véase también* Micobacterias, no tuberculosas.
cutáneo, 3181-3182
diagnóstico, 3179-3180
diseminado
clasificación y microbiología, 3175-3176, 3175f-3176f
diagnóstico, 3180
epidemiología, 3174
inmunidad del huésped, 3176
manifestaciones clínicas, 3178-3179, 3179f
tratamiento, 3183, 3183t
epidemiología, 3174-3175
fibrosis quística, 3177
infección por VIH, 1716-1717, 1717f, 1889-1890, 3174-3176, 3175f-3176f
profilaxis, 1868t-1869t
TARGA, 1728
tratamiento, 1870t-1880t
inmunidad del huésped, 3176
linfadenitis, 1334
clasificación y microbiología, 3176
diagnóstico, 3180
epidemiología, 3174-3175
inmunidad del huésped, 3176
manifestaciones clínicas, 3179, 3179f
tratamiento, 3183
manifestaciones clínicas, 3176-3179
neumonitis por hipersensibilidad, 3180, 3183
niños infectados por VIH, 1834
profilaxis, 3184
pulmonar
clasificación y microbiología, 3175
diagnóstico, 3179-3180
epidemiología, 3174
inmunidad del huésped, 3176
manifestaciones clínicas, 3176-3178, 3177f-3179f
tratamiento, 3182-3183, 3182t
reservorio, 3174
resistente a los macrólidos, 3182
rifamicinas, 408
tratamiento, 3180-3182
dosis de los medicamentos, 3181t-3183t, 3182
inmunomodulador, 3182
interacciones medicamentosas, 3181-3182
planes específicos, 3182-3183, 3182t
principios, 3180-3182
quirúrgico, 3183
tolerabilidad medicamentosa, 3181, 3181t
tuberculosis atípica, 943f
vía de adquisición, 3174
virulencia, 3175
Mycobacterium bovis, 3126
pacientes oncológicos, 3796
Mycobacterium chelonae, 3187
enfermedad diseminada, 3192
infecciones de la piel/tejidos blandos, 3190
Mycobacterium fortuitum, 3187
infecciones de la piel/tejidos blandos, 3190
Mycobacterium genavense, 3187
Mycobacterium gordonae, 3187
Mycobacterium haemophilum, 3187
infecciones de la piel/tejidos blandos, 3191
Mycobacterium intracellulare, 3174-3175
Mycobacterium kansasii
enfermedad diseminada, 3192
enfermedad pulmonar, 3189, 3189t
infección por VIH, 1737
Mycobacterium leprae, 49, 3162-3173. *Véase también* Lepra.
artritis, 1457
defensa, células T, 129
detección, 3167
genoma, 3163-3164
lesión nerviosa, 3165, 3168
microbiología, 3163-3164
proteína de unión a laminina, 3165
reacción de la lepromina, 3167
reacciones, 3167-3168, 3167f-3168f
respuesta inmunitaria, 3164
tinción de Fite, 3166, 3167f
Mycobacterium marinum, 3187
artritis, 1457
infecciones de la piel/tejidos blandos, 3189t, 3190
Mycobacterium mucogenicum, 3187
Mycobacterium smegmatis, 3187
Mycobacterium tuberculosis, 3126-3161. *Véase también* Tuberculosis.
absceso cerebral, 1274
ADN, 3128-3129
amenaza global, 209, 210f
amplificación de los ácidos nucleicos, 3128t, 3128
aneurismas micóticos, 1106
artritis, 1456, 1457f, 3153
complejo, 253
cultivo, 3128t, 3128
defensa, células T, 128
detección en el laboratorio, 238t-240t
especiación, 3128t, 3128
evaluación de la sensibilidad a los medicamentos, 3128t, 3129
farmacorresistente, aumento del riesgo de infección, 3131, 3131t
genotipificación, 3128t, 3128-3129
latente, detección en el laboratorio, 253-254
linfadenitis cervical, 1334
microbiología, 3126-3129
osteomielitis, 1468-1469
prueba cutánea de la tuberculina, 3133-3135
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3824-3825
susceptibilidad a la infección, 49-50
tinción para demostración de bacilos ácido-alcohol resistentes, 3127-3128, 3128t
Mycobacterium ulcerans, 3187
infecciones de la piel/tejidos blandos, 3191
Mycobacterium xenopi, 3187
Mycoplasma, 2482-2485, 2495-2497
animal, patógeno humano, 2483
características, 2482, 2483t
clasificación, 2482, 2484f

Mycoplasma (*Continúa*)
cultivo, 2482, 2483f
evaluación de la sensibilidad, 2497
genital
causa de infección no genital, 2483
cultivo y detección, 2495-2496, 2496f
hombres, 2495
mujeres, 2495-2496
prevalencia, 2495, 2496t
infrecuente, 2482-2483
patogenia, 2482-2483
Mycoplasma amphoriforme, 2482-2483
Mycoplasma argini, 2483
Mycoplasma fermentans, 2482-2483
genital, 2495-2497, 2496t
Mycoplasma genitalium, 2495-2497, 2496f, 2496t
detección, 2496
uretritis no gonocócica, 1492, 2495, 2496t. *Véase también* Uretritis, no gonocócica.
Mycoplasma hominis, genital, 2495-2497, 2496t
Mycoplasma incognitus, 2482-2483
Mycoplasma penetrans, 2482-2483
genital, 2495-2497, 2496t
Mycoplasma phocicerebrale, 2483
Mycoplasma pirum, 2482-2483
Mycoplasma pneumoniae/M. pneumoniae, infección, 2486-2494
características, 2486
Chlamydophila pneumoniae, coinfección, 2476
crup, 832-833
cultivo, 2482, 2483f, 2490-2491
detección en el laboratorio, 238t-240t
diagnóstico, 2490-2491, 2491t
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1410
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 883
epidemiología, 2487
factores de riesgo, 2489
faringitis, 824
historia, 2486
manifestación(es) clínica(s), 2487-2489
cardíacas, 2489
dermatológicas, 2488-2489, 2488f
extrapulmonares, 2488
fenómeno de Raynaud, 2488f, 2489
musculoesqueléticas, 2489
neurológicas, 2489
renales, 2489
respiratorias, 2487-2488, 2487f
neumonía, 2487-2488, 2487f
otitis media, 839
pacientes oncológicos, 3796
patología y fisiopatología, 2490
prevención, 2492
respuesta inmunitaria, 2489-2490
transmisión, 2487
tratamiento, 2491-2492
vacuna, 2492
Mycoplasma primatum, genital, 2495-2497, 2496t
Mycoplasma spermatophilum, genital, 2495-2497, 2496t
Myroides, 3017t, 3025

N

Naegleria, 3421-3430
Naegleria fowleri
características, 3421, 3422f, 3424t
meningitis, 634t-637t, 1199, 1219t, 3421-3430. *Véase también* Meningoencefalitis, amebiana.
Nafcilina, 317, 317f
absceso cerebral, 1282t
celulitis, 1304-1305
dosificación, 316t, 716t-719t
endocarditis, 1095
por *Staphylococcus*, 1122, 1123t
por *Staphylococcus aureus*, 2574t
formulaciones, 712t
meningitis, 1220t
osteomielitis, 1463t
síndrome de la piel escaldada estafilocócico, 1298
tromboflebitis supurativa, 1102
Nanofietasis, 3620
Nanophyetus salmincola, 3620
Nariz
cavidad
difteria, 2697
estado de portador de *Neisseria meningitidis*, 2744-2745
quimioprofilaxis, 2752-2753
estado de portador de *Staphylococcus aureus*, 2544
erradicación, 528
mupirocina, 528, 531, 1300
tratamiento antibacteriano tópico, 528
secreciones, 844
congestión, catarro común, 818-819
en silla de montar, sífilis congénita, 3045
linfoma de células NK y T, infección por el virus de Epstein-Barr, 2010
protección, 3671, 3672t
pulverización de suero salino, sinusitis, 851
secreción, eliminación de rinovirus, 2401
torundas
procesamiento en el laboratorio, 237
Nasofaringe, colonización por *Moraxella catarrhalis*, 2776
Natación, viajes, protección contra los patógenos, 3966
National Healthcare Safety Network (NHSN), definiciones, infecciones del sitio quirúrgico, 3901, 3901t
National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS), índice de riesgo, 3894, 3894t
Náuseas y vómitos
agudos, 1369-1370, 1370t
Bacillus, 2735
enfermedad transmitida por los alimentos, 1419-1420, 1422
diarrea no hemorrágica, 1421
malaria, 3444
Necator americanus, 634t-637t, 3575t, 3578-3579
Necrólisis epidérmica tóxica, 800, 802-803
alergia a los beta-lactámicos, 346
Necrosis
infecciones pancreáticas, 1051, 1051t
papilar, infección, 960-961, 961f
Nefritis. *Véanse también* Glomerulonefritis; Pielonefritis.
derivación, 1239-1240
intersticial
crónica, 960, 961f
penicilina, 314
quinolonas, 505
tuberculosa, 3153
Nefropatía
complemento, 94
endocarditis, 1077
inducida por el VBK, 2066-2067
diagnóstico, 2067, 2067f
epidemiología, 2066
manifestaciones clínicas, 2066-2067
patogenia, 2066
pronóstico, 2067
tratamiento, 2067
infección por VIH, 1724-1725
reflujo, 972
niños infectados por VIH, 1825
rifamicinas, 405
terminal, tuberculosis, tratamiento, 3146
Nefrotoxicidad
aciclovir, 571
adefovir, 573
aminoglucósidos, 366-369, 367f, 367t-368t
cidofovir, 579
foscarnet, 583
polimixinas, 471
teicoplanina, 460
tenofovir, 1847
vancomicina, 455
Negri, cuerpos, rabia, 2258, 2259f
Neisseria, 2778-2779
bioquímica, 2779t
características de crecimiento, 2779t
Neisseria gonorrhoeae, 2758-2761. *Véase también* Gonococia, infección(es).
ADN, 2760
amplificación de los ácidos nucleicos, 2768
bacteriemia, 1311, 2767-2768
crecimiento, 2758
cultivo, 2758, 2768
descripción, 2758
detección en el laboratorio, 238t-240t, 241
epididimitis, 1527
estructura de superficie, 2758-2760, 2759f
frotis teñido con Gram, 2761f, 2769
genética, 2760-2761
membrana externa, 2759-2760, 2759f
mutaciones cromosómicas y transformación, 2760-2761
pili, 2758-2759, 2759f
plásmidos conjugativos, 2760
pruebas para el estudio del ADN, 2769
resistencia, 292t, 2763-2764
tipificación de cepas, 2760
uretra femenina, 1493
Neisseria meningitidis, 2742-2757. *Véase también* Meningococos, infecciones.
actividad de anticuerpos bactericidas, 2744
antígenos de la pared celular, 2743
bacteriemia, 1311
sin sepsis, 2746
características morfológicas, de cultivo y bioquímicas, 2742-2745
detección en el laboratorio, 238t-240t
diagnóstico, 2749-2750
epidemiología, 2745-2746
erupción cutánea, 2742, 2746-2748, 2747f-2748f
estructura antigénica, 2742-2743
extrahospitalaria, 2746
infecciones respiratorias, 2749
inmunoprofilaxis, 2753-2754
lesiones cutáneas, 806
manifestaciones clínicas, 2746-2749, 2747f-2748f
meningitis, 2742, 2746. *Véase también* Meningococos, infecciones.
epidemiología y etiología, 1196t-1197t, 1198
manifestaciones clínicas, 1213
prevención, 1229-1231
tratamiento, 1219t-1219t, 1223
meningococemia, 2749
patogenia, 2743-2744
polisacáridos capsulares, 2742-2743, 2743t
portadores, 2744-2745
quimioprofilaxis, 2752-2753
reactividad cruzada, 2744
respuesta inmunológica, 2744
serotipos, 2743
transmisión, 2744-2745
tratamiento, 2749-2750
antibióticos, 2750-2751, 2751t
carbapenemes, 342t
medidas terapéuticas complementarias, 2751-2752
Neisseria weaveri, 2778
Nelfinavir, 1849f, 1850-1851, 1850t
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t, 1833t-1834t
Nematodos
intestinales, 3572t, 3574-3583, 3575f-3576f, 3575t
tisulares, 3572t, 3584-3592. *Véanse también* Dracunculiasis; Filariasis; Triquinosis.
Neomicina, 357, 358f, 358t-359t, 529
dosificación, 726t-727t
formulaciones, 712t
profiláctica, procedimientos quirúrgicos, 3897t
Neomicina-bacitracina-polimixina, pulverizable, 529t
profiláctica, infecciones de la herida quirúrgica, 524
Neoplasia
anogenital, relacionada con el VIH, 1780-1783
histopatología, 1781
implicaciones clínicas, 1782, 1782t
papilomavirus humano, 1780
recomendaciones terapéuticas, 1782-1783
enfermedad
meningitis, 1250
niños infectados por VIH, 1825
intraepitelial
cervical
papilomavirus humano, 1781, 2052
relacionada con el VIH, 1780-1781, 1807-1807
escamosa
anal, tratamiento clínico, 1783
Neorickettsia, 2532-2533, 2533t
Neorickettsia risticii, 2532-2533, 2533t
Neorickettsia sennetsu, 2532-2533, 2533t
Neotestudina rosatii, micetoma, 3276, 3277t, 3278f

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Nervios craneales, parálisis, encefalitis, 1254
Netilmicina, 357, 358f, 358t-359t
  dosificación, 726t-727t
    una vez al día, 375, 376t
  formulaciones, 712t
Neumatoceles
  hiperinmunoglobulinemia E, 176, 176f
  neumonía por *Staphylococcus aureus*, 905-907, 907f
Neumococo. *Véase Streptococcus pneumoniae*.
  adhesina de superficie, 2631, 2633t
  neumonía, 2636-2638
    complicaciones, 2638
    diagnóstico microbiológico, 2637-2638, 2637f, 2638t
    esputo, 901, 900f
    extrahospitalaria, 908
    factores predisponentes, 2636
    hallazgos analíticos, 2637
    manifestaciones clínicas, 2636
    radiografía torácica, 905-907, 905f-906f, 2636
    receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3824
    sensibilidad a los antibióticos, 914, 915t
    tratamiento, 914-912, 915t, 2641-2642
  proteína de superficie, 2631, 2633t
  vacuna, 2642-2644, 2644t, 2644f
    ancianos, 3857
    anticuerpos tras, 2643
    asplenia, 3868, 3869t
    conjugada, 2643-2644, 2644f, 3920t, 3928-3929
    deficiencias, 3869t
    eficacia, 2643
    neumonía, 913
    niños infectados por VIH, 1836
    polisacáridos, 2643-2644, 3920t, 3928
    profilaxis de la otitis media, 841, 841t
    protección, 2643, 2644t
    recomendaciones, 2643-2644
Neumolisina, 2630-2631, 2633t
Neumonectomía, neumonía crónica, 947
Neumonía. *Véase también* Pulmón, infección(es).
  adenovirus, 2040
  aguda
    etiología, 894, 895t
    evaluación clínica, 897-908
    exploración física, 899
    factores predisponentes, 897-898
    historia, 897-898, 899t
    patogenia, 894-897
    pruebas diagnósticas, 899
    tratamiento, 913-913
      complementario, 912-913
      duración, 912
      empírico, 914-912, 915t-916t
  ancianos, 897-898, 3856-3857
  asociado a respirador, 3714. *Véase también* Neumonía, nosocomial.
  aspiración, 907, 912
    absceso pulmonar, 931
    bacteriana, 912
  atípica, 911-912, 2486-2494. *Véase también Mycoplasma pneumoniae/M. pneumoniae*, infecciones.
  bacilos gramnegativos, 909
  bacteriana
    ancianos, 909
    etiología, 895t
    gripe, 2280, 2282, 2282t
    indicador del SIDA, 1647
    radiografía torácica, 905-907, 905f-907f
    tras gripe, 21
  biopsia pulmonar, 903-904
  broncoscopio de fibra óptica, 903, 942-943
  Candida, 3229
  Chlamydia pneumoniae, 911 *Véase Chlamydophila pneumoniae*.
  Chlamydia trachomatis, 911, 2463
    lactantes, 2464, 2464f
  citomegalovirus, 1983, 1986, 1986f
  Coxiella burnetii, 2514-2517, 2516f-2517f. *Véase también* Q, fiebre.
    diagnóstico, 2516
    tratamiento, 2516
  crónica, 936-950. *Véanse también las infecciones específicas*.
    causas, 936, 937t
    características clínicas, 938
    diagnóstico, 938-943
      estudios de laboratorio iniciales, 938-939
      pacientes con evidencia radiográfica de infiltración difusa y fibrosis, 943
      pacientes con evidencia radiográfica de infiltrados o cavitación localizados, 939-942
      procedimientos invasivos, 942-943
      radiografía torácica, 939, 940t-941t
    epidemiología, 936-938
    tratamiento, 943-947
      antimicrobianos, 943-947
      broncoscopia, 947
      cirugía, 947
      corticoides, 947
Cryptococcus neoformans, 3287-3288, 3288f
derrame pleural, 904, 906f
detección antigénica, 902
diferencias con la bronquitis aguda, 878
drogadictos por vía parenteral, 3879-3880
empiema, 923
eosinofílica, 912-913
EPOC, 898
estudio del esputo, 899-902, 900f-901f
estudios de imagen nucleares, 908
etiología, historia ambiental, 898, 899t
evaluación antigénica en la orina, 905
extrahospitalaria
  aguda, 908-909
  ancianos, 909
  factor estimulador de colonias de granulocitos, 616
  grave, 910
  Haemophilus influenzae, no tipificable, 2917
  infección por VIH, 910
  macrólidos, 436
  quinolonas, 499
  tetraciclina, 394
  tratamiento empírico, 914-912, 915t-916t
factores de riesgo, 896-898, 899t
Francisella tularensis, 2936-2937, 2937f
fúngica, 895t
grupo *Streptococcus viridans*, 2679
Haemophilus influenzae, 901, 901f, 908
  tipo b, 2918
hemocultivo, 904
hospitalización, 913
huéspedes inmunocomprometidos, 913
iatrógena, 898, 910-911
índice de gravedad, 913
infección por VIH, 898
  bacteriana, 1736-1737, 1737f
  extrahospitalaria, 910
  fúngica, 1737-1738
  micobacteriana, 1737
  parasitaria, 1738-1740
  Pneumocystis jirovecii. *Véase* Virus de la inmunodeficiencia humana, infección, neumonía, por *Pneumocystis*.
  tratamiento antirretroviral, 1733-1734
  vírica, 1738
Klebsiella pneumoniae, 899, 900f-901f, 906f, 2828
lavado broncoalveolar, 903
Legionella, 909, 912
Legionella bozemanii, pacientes con inmunosupresión, 2989-2990, 2991f
leve, 2487
melioidosis, 2876, 2877f-2878f
micobacterias, 901, 901f
Moraxella catarrhalis, 909, 2778
Mycoplasma pneumoniae, 907, 911, 2487-2488, 2487f. *Véase también Mycoplasma pneumoniae/M. pneumoniae*, infecciones.
necrosante, 931-932, 3085
neumocócica. *Véase* Neumococo, neumonía.
nosocomial, 913, 3714-3722
  ancianos, 3856
  asociada a respirador, 3714
  definición, 3714
  diagnóstico, 3716-3717
  epidemiología, 3714
  etiología, 913, 3714, 3715t
  factores de riesgo, 913
  Legionella, 2976
  patogenia, 3714-3716, 3716f
  prevención, 1009, 3718-3721, 3719t
    colonización de las vías respiratorias, 3721
    objetivos fundamentales, 3718
    sonda endotraqueal y biopelícula, 3718-3721
  tratamiento, 3717-3718, 3717f
    limitación de la duración del tratamiento, 3718
    pacientes sin respuesta clínica, 3718
    quinolonas, 500
    regímenes antibióticos, 3715t, 3717-3718
  pacientes
    con lesión de la médula espinal, 3851-3852
    con quemaduras, 3905
  Pneumocystis jirovecii. *Véase Pneumocystis*, neumonía.
  prevención, 913
  pruebas
    de amplificación de los ácidos nucleicos, 902
    serológicas, 904, 939-942
  Pseudallescheria boydii, 3359
  Pseudomonas aeruginosa, 2850
    aguda, 2853-2854
  radiografía torácica, 905-908, 905f-907f
  receptores de trasplante, 3820
    de órganos sólidos, 3838, 3838t, 3841
  recién nacidos, enterovirus, 2368
  recurrente, 897
  residencias de ancianos, 909-910
  Rhodococcus equi, 2709-2710
  sarampión, 2239
  síndromes asociados, 908-913
  sistemas
    de defensa pulmonares, 894-896, 896t
    de puntuación, 910, 913
  Staphylococcus aureus, 901, 901f, 907f, 2553, 2554f
    resistente a meticilina extrahospitalario, 908-909
  Stenotrophomonas maltophilia, 2868-2869, 2869f
  Streptococcus agalactiae (grupo B), 2667
  Streptococcus grupos C y G, 2683
  Streptococcus pneumoniae. *Véase* Neumococo, neumonía.
  Streptococcus pyogenes, 2610
  succión endotraqueal ciega, 903
  tomografía computarizada, 907-908
  tos ferina, 2961
  vancomicina, 457
  vírica, 911
    ancianos, 909
    etiología, 895t
    radiografía torácica, 907, 907f
  virus sincitial respiratorio, 2219
  vitamina A, 674t, 675-676
Neumonitis
  citomegalovirus
    infección por VIH, 1738
    receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3826
  hipersensibilidad, complejo *Mycobacterium avium*, 3180, 3183
  intersticial linfocitaria
    infección por VIH, 1740
    niños infectados por VIH, 1824, 1823f
  trimetoprima-sulfametoxazol, 482
  varicela, 1978
  virus herpes simple, 1965
Neuralgia
  laríngea superior, laringitis, 831
  postherpética, 1979
Neuramidasa, 2631, 2633t
Neuritis
  óptica
    cloranfenicol, 397
    etambutol, 539
  periférica, *Corynebacterium diphtheriae*, 2697
Neurocirugía, instrumentos, contaminados, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 2437-2438
Neurocisticercosis, 3608-3609, 3609f
  meningitis, 1248-1250
Neurodegeneración
  enfermedades causadas por priones, 2432
  enfermedades, transmisibles, 2429-2445. *Véase también* Prión(es), enfermedades.
Neuronas, lesión, meningitis bacteriana, 1210-1211
Neuropatía. *Véase también* Polineuropatía.
  células granulares, asociada al virus JC, 2064
  Corynebacterium diphtheriae, 2697
  infección por VIH, 1762-1765
  lepra, 3165-3166
  linezolid, 474
  nitrofurantoína, 518
  nucleósidos, infección por VIH, 1763-1764, 1764t
  periférica, nitrofurantoína, 518

Neurorretinitis, enfermedad por arañazo de gato, 3004, 3004f, 3008
Neurosífilis. *Véase también* Sífilis.
aguda, 3042-3043
clasificación, 3043t
cronología, 3050, 3051f
estudio del LCR, 3042, 3042t
evidencia, 3047
infección por VIH, 1752-1753
manifestaciones clínicas, 3043t
meningitis, 1199, 1213, 1216-1217, 1219t, 1226, 1752-1753
meningovascular, 3043
parenquimatosa, 3043
tardía, 3042-3044
tratamiento, 3044, 3050-3052
Neurotoxicidad
aciclovir, 570-571
amantadina, 576
ganciclovir, 586
isoniazida, 535
medicamentos utilizados frente al VIH, 1764t
mefloquina, 666
polimixinas, 471
rimantadina, 576
Neurotoxinas
clostridios, 30
infecciones gastrointestinales, 1348, 1349t
Neutrófilo(s), 99-110
apoptosis, 108
cinética, 101
circulación, 101-102
defectos
congénitos, 168t-170t, 172-175
defensas del huésped, 110-118, 111t
destrucción intracelular, 114-117, 115t
profilaxis antimicrobiana, 117
quimiotácticos, 112-114, 114f
terapia génica, 118
transfusiones de granulocitos, 117
trasplante de médula ósea, 118
defensas microbianas, 110
deficiencia de gránulos específicos, 168t-170t, 173
desgranulación, 107-108
estallido oxidativo (respiratorio), 105-107, 107f
anómalo, 114-116
enfermedad granulomatosa crónica, 114-116, 115t
glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 116
estimulación, 101-102
estructura, 99-101, 100f, 100t
función, evaluación, 118, 119t
infección por *Entamoeba histolytica*, 3409
maduros, 100f-101f, 101
mecanismos microbicidas, 108-110
migración, 102-103, 102f
tejidos, 104
morfología, 99-101, 100f, 100t
polimorfonucleares, 101
espécimen uretral, 1488-1489
receptores de superficie, 101
respuesta inflamatoria, 101-108
disposición de los fagosomas, 105-108, 107f
ingestión, 104-105, 104f-105f
inicios, 101-102
reclutamiento, 102-104, 102f
resolución, 108
semivida, 108
síndrome de Chédiak-Higashi, 113, 114f
síndromes de reducción de la adhesión leucocitaria, 112
Neutropenia, 111-112, 168t-170t, 172
adquirida, 111
cíclica, 111-112
congénita grave, 111
factor estimulador de colonias de granulocitos, 615
cáncer, 3805
infección por VIH, 615
macrófagos, 617
niños, 615
febril, 791, 791t. *Véanse también* Cáncer, infecciones; Neutropenia.
caspofungina, 562
pacientes oncológicos, tratamiento, 3800-3805
antibacteriano empírico, 3802-3803, 3803t
antifúngico empírico o anticipado, 3803
esteroides, 3805
factores estimuladores de colonias, 3805
infección relacionada con catéter, 3803
infiltrados pulmonares, 3803
pacientes de riesgo alto, 3801-3802, 3803t
pacientes de riesgo bajo, 3800-3801, 3802t
síntomas abdominales, 3803-3805
transfusiones de granulocitos, 3805
Pseudomonas aeruginosa, 2859-2860
quinolonas, 503
vancomicina, 458
voriconazol, 560
origen, 3786-3787, 3787f
ganciclovir, 586
hereditaria, 111
huéspedes, infección por *Staphylococcus* coagulasa-negativo, 2589
infección por VIH, 1727
leishmaniasis visceral, 3464
mononucleosis infecciosa, 2011
profilaxis
con fluconazol, 559
con posaconazol, 560-561
prolongada, mucormicosis, 3256
resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, 2841-2842
secuencia de acontecimientos, 3788, 3788f
tratamiento con antimicrobianos de combinación, 273
vancomicina, 455
Nevirapina, 1847-1848, 1847f, 1848t
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t
resistencia, 1848
NF-κ B, modulador esencial (NEMO), mutaciones, 175
Ngari, virus, 2302
Niacina, intoxicación, 1423
Niclosamida, 667
tenias, 3608
Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa, enfermedad granulomatosa crónica, 173-174, 173f
Nifurtimox, 667
tripanosomiasis americana, 3483
Nikkomicina Z, 563
infección por *Coccidioides*, 3338
Nikolsky, signo, 807-808, 2554
Nilo Occidental
encefalitis, 1264-1265, 3953
características clínicas, 2155-2156, 2156f-2156f
distribución geográfica, 1254-1255, 1256f, 2143f
epidemiología, 2148-2149, 2148t, 2150f
erupción cutánea, 800-802
patogenia, 2152-2153
perspectiva histórica, 2143
resonancia magnética, 1256-1257
transmisión, 2149f
vacuna, 2161
virus, infección, 206-207, 207f
ancianos, 3859
meningitis, 1196
transmisión, relacionada con transfusiones, 3743
uveítis, 1567
Nimodipino, hipertensión intracraneal, 1209
Niños. *Véanse también* Lactantes; Recién nacidos.
abuso sexual, infección por VIH, 1838
aminoglucósidos, 377, 377t
bacteriuria, 967-968, 968f
Blastomyces dermatitidis, 3322
centros asistenciales
brotes de infección por VHA, 2383-2384
diarrea, 1372
tos ferina, 2965
cloranfenicol, 396
convulsión febril, 783-784
criptosporidiosis, 3550
malnutrición, 3550
diarrea
Cryptosporidium, 3550
mortalidad, 1343
zinc, 674t, 676-677
disentería bacilar, 2911-2912, 2912t
drenaje de derrame/empiema pleural, 929
enfermedad de los legionarios, 2976
exposición al VIH
accidental, 1838
sin infección, 1821
fiebre de origen desconocido, 788-790, 792
hepatitis A, vacunación, 2390-2391, 2391t
Histoplasma capsulatum, 3306
infección del tracto urinario
estudios de imagen, 985, 984f-985f
evolución natural, 972
síntomas, 969
infección por *Neisseria gonorrhoeae*, 2768, 2771
infección por VIH, 1648-1649, 1648f, 1818-1842
accidente cerebrovascular, 1825
alteraciones
del crecimiento, 1822-1823
del desarrollo, 1822-1823
nutricionales, 1822-1823
análisis del ARN, 1827
antígeno p24, 1827
asesoramiento, 1837
aspectos de la vida cotidiana, 1838
clasificación, 1822, 1822t-1826t
complicaciones del sistema nervioso central, 1824-1825
consentimiento informado, 1828
cultivo, 1827
encefalopatía, 1824-1825
enfermedades cardiovasculares, 1825
epidemiología, 1818-1821
Estados Unidos, 1818-1819, 1819f
evolución natural, 1821-1822, 1822f
exposición accidental, 1838
hallazgos analíticos, 1822t, 1826
infecciones oportunistas, 1823-1824, 1824f
profilaxis, 1830-1834
inmunizaciones, 1834, 1835f-1836f
inmunoglobulina intravenosa, 1834
manifestaciones
clínicas, 1821-1826
orales, 1825
nefropatía, 1825
neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, 1823, 1824f
profilaxis, 1830-1834
neumonitis intersticial linfocitaria, 1824, 1824f
perspectiva general, 1818-1819
pruebas
diagnósticas, 1826-1828
rápidas, 1827
serológicas, 1827
reacción en cadena de la polimerasa, 1826-1827
revelación, 1836-1837
síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, 1826
sitios web, 1834t
transmisión perinatal, 1819-1821, 1820t. *Véase también* Virus de la inmunodeficiencia humana, infección, transmisión, perinatal.
trastornos hematológicos, 1825
tratamiento antirretroviral
combinación, complicaciones, 1825-1826
directrices, 1828-1830, 1830t-1833t-1834t
ensayos clínicos, 1830
fracaso, evidencia, 1834t
tumores, 1825
infecciones
por enterovirus, 2348-2349
respiratorias, *Haemophilus influenzae*, no tipificable, 2917
inmunizaciones, 189
calendario, 3922f, 3934-3936, 3936f, 3937t-3938t
meningitis bacteriana, 1213, 1220t
nitrofurantoína, 518
papilomatosis respiratoria recurrente. *Véase* Papilomatosis, respiratoria recurrente.
peritonitis primaria, 1017
profilaxis de la endocarditis, 1155
quinolonas, 505
síndrome de Kawasaki, 3660-3663, 3661f, 3661t
temperatura, 776
tos ferina, 2961
tratamiento antimicrobiano, 269
tuberculosis, 3136-3137, 3146
vacuna contra la gripe, 3924-3925
virus sincitial respiratorio, 2220-2222, 2221f, 2223t-2224t
Nipah, virus, 208
aparición, 2245
cepas, diferencias genéticas, 208
detección, 259t-260t
encefalitis, 1260t-1261t, 2248-2249, 2248f

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Nipah, virus (*Continúa*)
brotes, 2246t
características clínicas, 2248-2249, 2248f
epidemiología, 2246-2247
patología, 2249
período de incubación, 2248
prevención, 2249
pruebas diagnósticas, 2249
recidivante o de aparición tardía, 2248-2249
tratamiento, 2249
estructura y biología molecular, 2245, 2247f
reservorios y huéspedes intermedios, 2247-2248
Nistatina
dosificación, 742t-743t
formulaciones, 714t
Nitazoxanida, 667-669
ciclosporiasis, 3561-3562
criptosporidiosis, 3552-3553
giardiasis, 3530, 3531t
microsporidiosis, 3397
trematodos hepáticos, 3600
Nitrito, infección del tracto urinario, 970
Nitroblue tetrazolio (NBT), prueba sobre portaobjetos, enfermedad granulomatosa crónica, 115
Nitrofurantoína, 516-518
actividad antimicrobiana, 516
cistitis no complicada, 517
dosificación, 738t-739t
efectos adversos, 518
embarazo, 518
estructura química, 516, 517f
farmacología, 516-517
formulaciones, 714t
infección del tracto urinario, 517
interacciones medicamentosas, 750t-770t
mecanismo de acción, 516
niños, 518
pielonefritis no complicada, 517
profiláctica, infección del tracto urinario, 517-518, 978
resistencia, 516
usos clínicos, 517-518
Nitrógeno, compuestos reactivos, meningitis bacteriana, 1210-1211
Nitroimidazoles, 669
Nitroimidazoles-PA-831, tuberculosis, 543
NK, células, linfoma, nasal, virus de Epstein-Barr, 2010
Nocardia asteroides, 3196-3198
receptores de trasplante, 3843
sulfamidas, 478
Nocardia brasiliensis, 3196-3197
Nocardia farcinica, 3196-3197
Nocardia nova, 3196
Nocardia/nocardiosis, 3196-3205
absceso cerebral, 1274, 1274t, 3198, 3199f
análisis de secuencias de ADN, 3200
clasificación, 3196
colonización, 3198
crecimiento, 3198-3199, 3200f
diagnóstico de laboratorio, 238t-240t, 3198-3200, 3200f
diseminada, 3198, 3198f
ecología, 3196
epidemiología, 3196
clínica, 3197
evolución clínica, 3203
identificación molecular, 3200
lesiones cutáneas, 3197-3198, 3198f-3199f
manifestaciones clínicas, 3197-3198, 3198f-3199f
meningitis, 1199, 1248
micetoma, 3197-3198, 3198f, 3276, 3277t, 3278-3279, 3279f
neumonía, infección por VIH, 1736-1737
nódulos pulmonares, 3198, 3198f
patogenia, 3196
patología, 3196, 3197f, 3198, 3198f
profilaxis, 3203
pronóstico, 3202-3203
pulmonar, 3196, 3197f, 3198, 3198f
radiografía torácica, 945f
receptores de trasplante
cardíaco, 3839
de células progenitoras hematopoyéticas, 3825
tratamiento, 3200-3203, 3201t
duración, 3202-3203
quirúrgico, 3202
virulencia, 3196-3197
Nódulos, 800, 803
Koeppe, 1563
molusco contagioso, 1946, 1946f
ordeñador (paravacuna), 1945
Osler, endocarditis, 807, 1079
pulmonares, 940t-941t
Cryptococcus neoformans, 3287-3288, 3288f
Nocardia, 3198, 3198f
subcutáneos, 803, 807, 1310
Blastomyces dermatitidis, 3320
fiebre reumática, 2617-2618
Noma, 866t, 870
recién nacido, 2860
Nonoxinol, 9
actividad contra el VIH, 1791
prevención de la infección por VIH, 1655
profilaxis de *Chlamydia trachomatis*, 2464-2465
Trichomonas vaginalis, 1502
Norfloxacino
actividad antimicrobiana, 492t-493t
cólera, 2787t
dosificación, 495t, 738t-739t
estructura, 488, 489f
farmacología, 493t
formulaciones, 714t
profiláctico, peritonitis primaria, 1020
Normotermia, mantenimiento, cirugía colorrectal, 3895
Norovirus, infección, 2407-2413
características, 2407-2408, 2408f
confirmación en el laboratorio, 1427
desinfección/esterilización, 3686-3687
detección, 259t-260t
diagnóstico, 2411
diarrea, 204
enfermedad transmitida por los alimentos, 1420t, 1421, 1425
epidemiología, 2408-2409
gastroenteritis, 1369
historia, 2407
manifestaciones clínicas, 2410-2411, 2411f
patogenia, 2409-2410, 2410f
respuesta inmunitaria, 2410
tratamiento, 2411
vacuna, 2411
Norwalk, virus, 2407-2413, 2408f, 2411f. *Véase también* Norovirus, infección.
Nosema, 3386, 3387t. *Véase también* Microsporidios.
NS2, proteína, 2169
NS3, proteína, 2169-2170
NS3/4A, proteasa, inhibición, 2185
NS4A, proteína, 2170
NS5A, proteína, 2170
NS5B, proteína, 2170
Nucleocápside, 1919, 1921f
Nuevo Mundo (americana), leishmaniasis cutánea, 3461t, 3465-3467, 3466f, 3467f
Nutrición, 151-159. *Véase también* Malnutrición.
clasificación de estado, 152t
enteral, 154-155, 155f
evaluación, 151, 152t
inmunidad, 43, 152-154
parenteral
contaminación, 3695
infecciones relacionadas con catéteres, 3696, 3702t
total, 154
soporte
ancianos, 156-157, 157t
hepatitis vírica aguda, 1592
infección por VIH/SIDA, 155-156, 156t
infecciones pancreáticas, 1053
infecciones relacionadas con catéteres, 3696, 3702t
pacientes quirúrgicos y en situación clínica crítica, 154-155
sepsis, 1009
NXL103, 513-514
NXL104, 514

O

O, antígeno, 2818
O, grupo sanguíneo, susceptibilidad a las infecciones por *Helicobacter pylori*, 51
O'nyong-nyong, virus, 2126-2135, 2127t. *Véase también* Alfavirus.
Obesidad, definición, 151
Observación, estudios, 182-185
casos y controles, 183-184
cohortes, 184
diseño transversal, 184
estudios, 695. *Véase también* Ensayos clínicos.
investigaciones de los brotes, 184-185
series de casos, 183
vigilancia de enfermedades, 182-183
Obstrucción subglótica
crup, 833
fuentes no infecciosas, 835
Obturador, signo, 1061
Occupational Safety and Health Administration (OSHA), patógenos convencionales transmitidos por la sangre, desinfección, 3686-3689
Ochrobactrum, 3017t-3018t, 3025
Octreotida, criptosporidiosis, 3552
Odinofagia, infección por VIH, 1743
Oerskovia, 2708
Ofloxacino
actividad antimicrobiana, 492t-493t
dosificación, 495t, 738t-739t
estado de portador de *Neisseria meningitidis*, 2752-2753
estructura, 488, 489f
farmacología, 493t
fiebre tifoidea, 2901, 2902t
formulaciones, 714t
infección
por *Chlamydia trachomatis*, 2463
por *Neisseria gonorrhoeae*, 2758
uretritis, 1493
Oftalmía, recién nacido, 1537-1538
Oído
barotraumatismo, oxigenoterapia hiperbárica, 629
de nadador, 837, 2857
infecciones. *Véase* Otitis.
medio, infección. *Véase* Otitis, media.
obtención de muestras y normas para su transporte, 233t-234t
Ojo
defensas del huésped, 40
diseminación candidiásica, 1557, 1557f
dolor, queratitis, 1542
herpes zóster, 1548
infecciones
adenovirus, 2040
Candida albicans, 3231, 3232f, 3236
Capnocytophaga, 2994
Cryptococcus neoformans, 3288t, 3290
drogadictos por vía parenteral, 3883-3885
endocarditis, 1078, 1077f
enfermedad de Lyme, 3075, 3075t
género *Bacillus*, 2736
Histoplasma capsulatum, 3307-3308, 3312
micobacterias no tuberculosas, 3192
microsporidios, 3392, 3392f, 3397-3398
Pseudomonas aeruginosa, 2855-2857
Sporothrix schenckii, 3268
Toxocara, 1567, 3616
Toxoplasma gondii, 1567
diagnóstico, 3511-3512
paciente inmunocompetente, 3504
tratamiento, 3517-3519
tuberculosas, 1566, 1567f
sifilíticas, 1565-1566
pupila de Argyll Robertson, 3043
tratamiento, 1570, 3052
virus herpes simple, 1964, 1964f
larva migratoria, 3616
protección, 3671, 3672t
rojo, 1533-1535, 1534f, 1535t
diagnóstico diferencial, 1539
tracoma, *Chlamydia trachomatis*, 2456, 2456t
patogenia, 2453
tratamiento, 2456
vacuna contra la viruela, 1548-1550
Oklahoma, fiebre por garrapatas, 2110
OKT3, inmunosupresión en el trasplante, infecciones, 3809-3810, 3809t
Olécranon, bursitis, *Pseudallescheria boydii*, 3359, 3360f
Oligella, 2779t, 3017t-3018t, 3025-3026
Oligella urethralis, 3025-3026
Oligominerales, 153-154
suplementos, ancianos, 157, 157t

Olsenella, 3123
Omega 3 ácidos grasos, 154
Omsk, fiebre hemorrágica, 2163
Onchocerca lupi, 3592
Onchocerca volvulus, 3587
Oncocercosis, 3587t, 3590
  ivermectina, 669, 667
  queratitis, 1552-1553
  tratamiento, 634t-637t
Oncogénesis, herpesvirus, 1952
Oncolíticos, reovirus, 2109-2110
Onicomicosis, 3348t
  aspergilosis, 3245
  blanca superficial, 3349
  Candida, 3227, 3227f
  dermatofitos, 3346, 3348
  Scopulariopsis brevicaulis, 3349
  Scytalidium, 3349, 3349f
Opa, proteínas, *Neisseria gonorrhoeae*, 2759, 2759f
OPC-67683, tuberculosis, 543
Opiáceos/opioides
  abuso. *Véase* Drogadictos por vía parenteral.
  criptosporidiosis, 3552
  efectos inmunitarios, 3872-3873
Opisthorchis felineus, 3594t, 3595f, 3598-3600, 3599f
Opisthorchis viverrini, 3594t, 3595f, 3598-3600, 3599f
Oportunismo, bacilos anaerobios gramnegativos, 3112
Opsonización
  anticuerpos, 61-62
  infección por *Streptococcus agalactiae* (grupo B), 2665
Opsonofagocitosis
  mediada por complemento, 83
  vigilancia de la respuesta a la vacuna, 3918
OPTAR-80, 514
Órbita
  absceso/celulitis, 1574, 1574f
    epidemiología, 1574-1575
    estudios analíticos y radiológicos, 1576, 1576f
    etiología y bacteriología, 1575
    manifestaciones clínicas, 1575-1576, 1575f
    sinusitis, 850f, 851
    tratamiento, 1576-1577
  vértice, síndrome, 1576
Orbivirus, 2110
Orf, virus, 1945
Órganos
  insuficiencia
    sepsis, 1002-1003, 1003f
    síndrome del shock tóxico, 2608
  sólidos, trasplante, receptores. *Véanse los órganos específicos*.
    adenovirus, 2041-2042
    blastomicosis, 3322
    cifras de supervivencia, 3836, 3837f, 3837t
    citomegalovirus, 1992, 3844
    herpesvirus 8 humano, 3845
    infecciones, 3836-3848
      abdominales, 3842-3843
      cronología, 3836, 3837f
      gastrointestinales, 3842-3843
      piel y heridas, 3841, 3841t
      sistema nervioso central, 3843, 3843t
      sitios y tipos, 3841-3843
      tipo de trasplante, 3836-3841, 3838t
      tórax, 3841-3842, 3845f
      torrente sanguíneo, 3841
      vías urinarias, 3841
      víricas, 3843-3847
        respiratorias, 3844-3845
    poliomavirus, 3845
    sarcoma de Kaposi, 3845
    trastornos linfoproliferativos postrasplante, 3845-3847
    virus de Epstein-Barr, 3845-3847
    virus herpes simple, 3844
    virus varicela-zóster, 3844
  trasplante. *Véase* Órganos, sólidos, trasplante, receptores.
Oriente Medio, infección por VIH, 1625
Orientia tsutsugamushi, 2530-2531, 2530f, 2530t, 3639, 3641f, 3642t
Orina
  acidificación, 973-974
    tratamiento con metenamina, 519
  actividad antibacteriana, 39, 964-965, 965f
  análisis, infección del tracto urinario, 970, 970t
  antígenos, evaluación
    Legionella pneumophila, 2980
    neumonía, 905
  concentraciones de formaldehído, factores, 519
  cultivo, 970-972, 972f
  estudio, infección del tracto urinario, 970, 970t
  métodos de obtención, 971
  muestras
    obtención y normas de transporte, 233t-234t
    procesamiento en el laboratorio, 237
Oritavancina
  dosificación, 734t-735t
  Enterococcus, 2657
Ornidazol, 669
Orofaringe
  infecciones
    bacilos anaerobios gramnegativos, 3114
    candidiásicas, profilaxis con posaconazol, 561
    colonización, reducción, profilaxis de la endocarditis, 1149
  úlcera, histoplasmosis, 3307, 3308f
Oropouche, virus, 2300
Oroya, fiebre (bartonelosis), 1406t-1407t, 1409, 2998-2999, 2999f, 3008
Orquitis, 1528
  bacteriana (piógena), 1528
  infección por VIH, 1528-1529
  melioidosis, 2880f
  vírica, 1528
  virus de la parotiditis, 2211, 2213
Orthoreovirus, 2109-2110
Orto-ftalaldehído, desinfección, 3679t, 3681-3682
Ortopoxvirus, infección, 811-812, 1934-1944
  contexto, 1934
  hallazgos analíticos, 1940-1942
  morfología y estructura, 1934, 1935f
  patogenia, 1934
  tratamiento, 1942
  vacuna contra la viruela, 1935-1938, 1935f
  viruela, 1935f, 1937-1938, 1938f
    bovina, 1940-1942
    de los monos, 1938-1940, 1940f
Orungo, virus, 2110
Orzuelo, 1572
Oseltamivir, 567t-568t, 593-594
  dosificación, 744t-747t
  estructura, 593f
  estudios clínicos, 594
  formulaciones, 715t
  gripe, 2284t, 2285-2286, 2292
  gripe aviar, 2287
  resistencia, 2286
Osler, nódulos, endocarditis, 807, 1079
Osler-Weber-Rendu, síndrome, absceso cerebral, 1275
Oslo, estudio, sífilis, 3039
Osteítis, pubis, 1467
Osteomielitis, 1461-1471
  absceso subcutáneo, 1317
  anemia drepanocítica, 1468
  articulación sacroilíaca, 1468
  Aspergillus, 3247, 3248f
  Blastomyces dermatitidis, 3320-3321, 3321f
  Brucella, 2926
  Candida, 3230, 3230f
  clasificación, 1461, 1462t
  clavícula, 1467-1468
  Coxiella burnetii, 2518
  crónica contigua, *Pseudomonas aeruginosa*, 2854-2855
  crónica, 1464
  crónica recurrente multifocal, 1467
  cultivos negativos, 1469
  diabetes mellitus, 1465-1467, 1466f, 1466t
  diagnóstico, 1461-1462
  drogadictos por vía parenteral, 1468, 3875-3876
  enfermedad micobacteriana esquelética, 1468-1469
  fúngica, 1469
  hematógena, 1467
  huesos largos, 1462-1463
  infecciones de prótesis articulares, 1472
  mandíbula, 866t, 869, 875. *Véase también* Infecciones, odontogénicas.
  maxilar, *Actinomyces*, 3208, 3208f
  melioidosis, 2877, 2879f
  micobacterias no tuberculosas, 1469
  microbiología, 1462-1463, 1463t
  modelos experimentales, 1461
  multifocal, crónica recurrente, 1467
  Mycobacterium tuberculosis, 1468-1469
  pacientes con lesión de la médula espinal, 3852-3853
  pacientes en hemodiálisis, 1468
  Pasteurella, 2943
  pie, *Pseudomonas aeruginosa*, 2854
  principios generales, 1461-1464, 1462f, 1463t
  Pseudomonas aeruginosa, 2854-2855
  pubis, 1520
  refractaria, oxigenoterapia hiperbárica, 630-631
  resonancia magnética, 1461-1462, 1462f, 1465, 1465f
  sínfisis del pubis, 1467
  Sporothrix schenckii, 3267, 3268f
  Staphylococcus aureus, 1461-1463, 1465, 1465f, 2572-2574
    características clínicas, 2572-2573
    diagnóstico, 2574
    epidemiología, 2572, 2575t
    patogenia, 2572, 2576f
    prótesis articulares, 2573
    rifamicinas, 409-410
    tratamiento, 2574
  Streptococcus agalactiae (grupo B), 2667
  Streptococcus grupos C y G, 2683
  tomografía computarizada, 1461-1462, 1462f
  tras fractura abierta contaminada, 1464
  tras trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3821
  tratamiento
    antimicrobiano, 1463-1464, 1463t
      parenteral en el medio extrahospitalario, 705-706, 706t
    daptomicina, 465, 1463-1464, 1463t
    desbridamiento quirúrgico, 1464
    objetivo, 1463
    oxigenoterapia hiperbárica, 1464
    quinolonas, 500
    vancomicina, 457-458
  tuberculosa, 3153
  vértebras, 1464-1465, 1465f
Osteopenia, infección por VIH, 1721, 1811
Osteoporosis
  factores de riesgo, 1811
  infección por VIH, 1811
Otitis
  externa, 837
    crónica, 837
    difusa aguda, 837
    maligna, 837
      oxigenoterapia hiperbárica, 631
  media
    absceso cerebral, 1274t, 1275, 1280t
    Actinomyces, 3208
    bacilos anaerobios gramnegativos, 3114
    bacteriana, 838-839, 839t
    catarro común, 819
    Chlamydia trachomatis, 839
    curso, 839-840
    derrame, 838, 840
      Haemophilus influenzae no tipificable, 2916
    diagnóstico, 839-840
    epidemiología, 838
    formas poco frecuentes, 839
    Haemophilus influenzae, no tipificable, 2916-2917
    inmunología, 839
    macrólidos, 436
    maligna
      Pseudomonas aeruginosa, 2857
      tratamiento, 2857-2858
    mastoiditis, 841-842, 842f
    microbiología, 838-839, 839t
    Moraxella catarrhalis, 2777, 2777f
    Mycoplasma pneumoniae, 839
    patogenia, 838
    prevención, 840-841
    quimioprofilaxis, 840-841
    quinolonas, 500
    rinovirus, 2401
    Streptococcus pneumoniae, 2629, 2634-2635
      tratamiento, 2641
    supurativa
      anaerobios, 3085
      crónica, *Pseudomonas aeruginosa*, 2857
    tratamiento quirúrgico, 841

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Otitis (*Continúa*)
trimetoprima-sulfametoxazol, 482
vacunas
neumocócica, 841, 841t
virus respiratorios, 841
vírica, 839
virus sincitial respiratorio, 2221
Pseudomonas aeruginosa, 2857-2858
sifilítica, tratamiento, 3052
tuberculosa, 3157
Otomicosis, aspergilosis, 3245
Otosífilis, 3042-3043
Ototoxicidad
aminoglucósidos, 369-370
eritromicina, 431
vancomicina, 455
Ovalocitosis, sudeste asiático, malaria, 3438
Ovaritis, virus de la parotiditis, 2211
Ovoquistes
Cyclospora, 3561, 3561f
Isospora belli, 3562, 3563f
Sarcocystis, 3564, 3564f
Toxoplasma gondii, 3493, 3494f
Ovulación, mujeres infectadas por VIH, 1808
OXA, beta-lactamasa, 284
Oxacilina, 317, 317f
absceso cerebral, 1282t
dosificación, 316t, 716t-719t
endocarditis, 1095
por *Staphylococcus*, 1122, 1123t, 2574t
formulaciones, 712t
meningitis, 1220t
osteomielitis, 1463t
peritonitis, 1034t
sensibilidad, 311t-312t
Oxamniquina, 669
esquistosomiasis, 3594t, 3597-3598
Oxazolidinonas, 472-475. *Véase también* Linezolid.
resistencia, alteración del sitio de unión ribosómico, 289
Óxido de etileno, esterilización, 3684t, 3684-3685
Óxido nítrico
meningitis bacteriana, 1210-1211
sepsis grave, 996
Oxígeno
compuestos reactivos
meningitis bacteriana, 1210-1211
virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*, 2848-2849
metabolitos, actividad bactericida de los neutrófilos, 109
radicales, meningitis bacteriana, 1210
toxicidad, oxigenoterapia hiperbárica, 629
Oxigenoterapia
contraindicaciones, 629
efectos adversos, 629, 629t
efectos fisiológicos, 628-629
equipo, 628, 629f
fascitis necrosante, 630
gangrena
de Fournier, 630
gaseosa, 1326
helio, crup, 835
hiperbárica, 628-632
indicaciones, 628, 629t
mionecrosis por clostridios, 629-630
mucormicosis, 631
osteomielitis, 1464
refractaria, 630-631
peritonitis, 1030
suplementaria, bronquiolitis, 890-892
Oxitetraciclina, 386t
dosificación, 728t-729t
formulaciones, 713t
Oxiuros, 3575t, 3576f-3577f, 3580-3581
Ozono, esterilización, 3685

P

P, antígeno, eritrocitos, 2101
P, valor, estudio estadístico, 699-701
P22*phox*, 107
alterado, 114-115, 115t
P24, antígeno
detección, 1646, 1667, 1675-1676, 1827
síndrome retrovírico agudo, 1718
transmisión del VIH, 1793
P40*phox*, 106-107
P47*phox*, 101-102, 106-107
deficiencia, 114-116, 115t
P55, gen, *Pneumocystis*, 3372
P67*phox*, 106-107
deficiencia, 114-116, 115t
P7, proteína, virus de la hepatitis C, 2169
Pacientes
educación, inmunización, 3941-3943
quirúrgicos, soporte nutricional, 154-155
traslado, preparación para las situaciones de emergencia, 228, 228f
Paclitaxel, sarcoma de Kaposi, 1775
Paenibacillus alvei, 2736t
PAIR, procedimiento, equinococosis, 3611
Países en vías de desarrollo
diarrea
niñez, *Cryptosporidium*, 3550
zinc, 674t, 676-677
poliomielitis, 2358-2359
transmisión del VIH, 1627-1631
tuberculosis, 3130, 3131t
viaje
consulta previa al viaje, 3960t
inmunizaciones, 3959-3960, 3962f
Palivizumab, 621
dosificación, 744t-747t
formulaciones, 715t
virus sincitial respiratorio, 2226-2227
Palpación, detección de la fiebre, 774
PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos), 40, 43
Panadizo herpético, 1963-1964
Panbronquiolitis, *Pseudomonas aeruginosa*, 2854
Páncreas
infecciones, 1050-1058
absceso, 1051t, 1052
alimentación enteral, 1053
antibioterapia profiláctica, 1053-1056, 1054t, 1056t
definiciones, 1051-1052, 1051t
descontaminación intestinal selectiva, 1053, 1054t
diagnóstico, 1052
flora, 1052
necrosis, 1051, 1051t
pancreatitis aguda, 1050-1057
prevención, 1053-1057
seudoquiste, 1051t, 1052
tratamiento, 1052-1053
trasplante, receptores, infecciones, 3838t, 3840
trastornos, infección por VIH, 1748
Pancreatitis
acumulación de líquido, 1051t, 1052
aguda, 1051t
causas infecciosas, 1050, 1051t
grave, 1051t, 1052
inducida por medicamentos, 1051t
infección, 1050-1057
inducida por medicamentos, 1748
infección
fúngica, 1057
por VIH, 1050
probióticos, 164
virus de la parotiditis, 2211
PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios postestreptocócicos asociados a estreptococos), 2619
Pandemia. *Véanse también las infecciones específicas.*
cólera, 2782
definición, 193
gripe, 2275
preparación para las situaciones de emergencia. *Véase* Situaciones de emergencia, preparación.
vacuna contra la gripe, 2291
Pantoea agglomerans, 2829
artritis, 1448-1449, 1449t
Panton-Valentine, toxinas, *Staphylococcus aureus*, 2553, 2554f
Papanicolaou, tinción, 2056, 2057t
Papilas, conjuntivales, 1532
Papiledema, enfermedad por arañazo de gato, 3004, 3004f
Papiloma
escamoso, oral, 2052, 2055
virus, 2046-2061. *Véase también* Papilomavirus.
detección, 259t-260t
interferón alfa, 591
Papilomatosis, respiratoria recurrente
incidencia y prevalencia, 2047
manifestaciones clínicas, 2051-2052
transmisión, 2047
tratamiento, 2055
Papilomavirus, 2046-2061
cáncer, 1928
cáncer anal, 1781-1782
cáncer cervicouterino, 2048
desinfección/esterilización, 3686
diagnóstico, 2052-2053
epidemiología, 2046-2048
epidermodisplasia verruciforme, 2050, 2055
genital, 2047
genoma, 2046
incidencia y prevalencia, 2046-2047
infección por VIH, 1806-1807, 1868t-1880t
interferón alfa, 618
lesiones orales, 2052, 2055
manifestaciones clínicas, 2050-2052
neoplasia anogenital, 1780
neoplasia cervical, 1781
papilomatosis respiratoria recurrente. *Véase* Papilomatosis, respiratoria recurrente.
patogenia, 2048-2050, 2049f
prevención, 2056-2057
respuesta inmunitaria, 2049
tipos, enfermedades, 2047t
transmisión, 2047
tratamiento, 2053-2055
vacuna, 2056, 3923-3924
verrugas anogenitales *Véase* Condiloma, acuminado.
verrugas cutáneas
incidencia y prevalencia, 2046-2047
manifestaciones clínicas, 2050
patogenia, 2048, 2049f
tratamiento, 2053
virología, 2046, 2047t
Pápulas, 800
enfermedad por arañazo de gato, 3002, 3002f
lardáceas, artritis reactiva, 1495
sífilis, 3040-3041
Papulosis bowenoide, 2051, 2051f
Paracetamol, actividad antipirética, 783
Paracoccidioides brasiliensis, 3352-3358
características, 3352, 3353f
cultivo, 3357
diagnóstico de laboratorio, 3356-3357, 3356f
diagnóstico diferencial, 3355
ecología y epidemiología, 3352-3353
forma del adulto crónica, 3353
forma juvenil, 3353
histopatología, 3356, 3356f
infecciones
pulmonares, 3354, 3354f
suprarrenales, 3355
lesiones mucosas, 3355, 3355f
linfadenopatía, 3355
manifestaciones clínicas, 3353-3354
patogenia, 3353-3354
prueba cutánea, 3357
respuesta inmunitaria, 3353-3354
serología, 3357
tratamiento, 3356
Paragonimiasis, triclabendazol, 669
Paragonimus westermani, 3594t, 3600-3601
Parainfluenza, virus, 2204-2208
bronquiolitis, 888, 889t
clasificación, 2204
crup, 832-833, 833f, 2205-2206. *Véase también* Crup.
detección, 259t-260t
diagnóstico, 2206
epidemiología, 2205-2206, 2206t
historia, 2204
huéspedes inmunocomprometidos, 2206
manifestaciones clínicas, 2206, 2206t
patogenia, 2204-2205
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3827
replicación, 2204
respuesta inmunitaria, 2205, 2205f
tratamiento, 2206-2207
tropismo, 2204-2205
vacuna, 2207
Parálisis
Bell, 582, 1959
encefalitis del Nilo Occidental, 2155-2156

Parálisis (*Continúa*)
enterovirus, no causada por poliovirus, 2363
facial, enfermedad de Lyme, 3074-3075, 3075t
músculos respiratorios, poliomielitis, 2356
nervios craneales, encefalitis, 1254
por garrapatas, 3656, 3658t
Paramixovirus, zoonósicos, 2245-2252
clasificación, 2245, 2246f
estructura y biología molecular, 2245-2246
virología, 2245-2246
virus Hendra, 2249-2250
virus Menangle, 2250-2251
virus Nipah, 2246-2249
Paraparesia espástica tropical, HTLV, 2322-2326
Paraplejía
Pott, 3153
sifilítica (parálisis de Erb), 3041-3042
Parapoxvirus, 1945-1946
Parasitemia, babesiosis, 3541, 3543
Parásitos
clasificación, 263, 263t
cultivo, 242-245, 244t, 265
detección e identificación, 264
microscopia, 264-265
obtención y transporte de muestras, 263-264, 264t
pruebas
antigénicas, 245-246, 245t, 265
basadas en ácidos nucleicos, 265
de laboratorio, 263-265, 264t
serológicas, 265
tinciones microscópicas, 242, 243t
Parasitosis. *Véanse también* Ectoparásitos; *los parásitos específicos*.
conjuntivitis, 1538
enteritis, 1401-1402
metronidazol, 421t, 424
relacionadas con transfusiones, 3746
tras trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3830
tratamiento, 667-672, 634t-637t. *Véase también* Antiparasitarios.
zoonósicas, 3950t-3951t
Paravacuna, 1945
Parche carotídeo, dacron, infección, 1145-1146
Parechovirus, 2351
características, 2351
clasificación, 2346
epidemiología, 2351
humano, 1, 2351
características, 2351
clasificación, 2346
epidemiología, 2351
receptores, 2347t, 2351
manifestaciones clínicas, 2371
receptores, 2347t, 2351
Pared
abdominal, rigidez, peritonitis, 1024
celular, antígenos, meningocócicos, 2743
Pareja sentimental, violencia, infección por VIH, 1630-1631
Parejas sexuales. *Véase también* Homosexuales.
hombres con uretritis no gonocócica, 1493
infección por *Neisseria gonorrhoeae*, 2771
PARESIS, mnemónico, 3043
Parestesias, enfermedad transmitida por los alimentos, 1422-1424
Parinaud, síndrome
Bartonella henselae, 1567
conjuntivitis, 1538
enfermedad por arañazo de gato, 3003, 3003f
linfadenitis, 1335
Parkinsonismo, encefalitis, 1253-1254
Paromomicina, 357, 358f, 358t-359t
criptosporidiosis, 3553
infección por *Entamoeba histolytica*, 3416t
leishmaniasis
cutánea, 3471
visceral, 3470
parasitosis, 667
Paroniquia, 3912
Candida, 3227, 3227f, 3236
Parotiditis
bacteriana crónica, 871
supurativa, 865t, 871
virus de la parotiditis, 871, 2210, 2213
Paroxismos, malaria, 3432
Párpado
anatomía, 1572, 1573f
infecciones, 1572, 1573f
Parto
cesárea
endomiometritis, 1514-1516, 1515f
profilaxis antibiótica, 3898
programado, prevención de la transmisión del VIH, 1793
evaluación del VIH, 1683
prematuro, pielonefritis aguda, 978
Parvovirus
asociados a adenovirus, 2105
detección, 259t-260t
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3828
Parvovirus B19, 2100
aplasia pura de la serie roja, 2103-2104
artritis, 1453, 1454f
artropatía, 2103
características, 2100-2101, 2101f
crisis aplásica transitoria, 2103
diagnóstico, 2105
epidemiología, 2102
eritema infeccioso, 2102-2103, 2103f
erupción cutánea, 803
infección fetal, 2104
manifestaciones clínicas, 2101t, 2102-2104, 2103f
patogenia, 2101-2102, 2101f-2102f
prevención, 2105-2105
relacionado con transfusiones, 3743
respuesta inmunitaria, 2102f, 2104-2105
síndrome hemofagocítico asociado a virus, 2104
transmisión, 2102-2103
tratamiento, 2105
vacuna, 2105-2105
Parvovirus humano, 4, 2105
Parvovirus humano B19. *Véase* Parvovirus B19.
Pasteurella, 2942-2945
descripción, 2942, 2943t
detección en el laboratorio, 238t-240t
endocarditis, 2943
epidemiología, 2942
infecciones
de la piel y los tejidos blandos, 2943
del sistema nervioso central, 2943
intraabdominales, 2944
óseas y articulares, 2943
respiratorias, 2943-2944
manifestaciones clínicas, 2943-2944, 2943t
mordeduras animales, 2942, 2944-2945
patogenia, 2942-2943
prevención, 2944-2945
sepsis, 2943
tratamiento, 2944-2945
Pasteurella canis, 2943t
Pasteurella dagmatis, 2943t
Pasteurella multocida, 2943t
celulitis, 1303
infecciones de mordeduras, 873, 3909-3910
productora de beta-lactamasa, 2944
Pasteurella stomatis, 2943t
Pasteurización, 3682
Patogenicidad, 186
evolución, 7
genes de virulencia, 5, 6t, 10-11
genómica, 7
islas, 7
Staphylococcus aureus, 2556-2558, 2558t
movilización, 2557
tipos y nomenclatura, 2557-2558
perspectiva molecular, 1-13
postulados de Koch, 11
regulación, 7-9, 9t
Patógenos
brotes, 3686-3689. *Véase también* Enfermedad(es), infecciosa, emergente y reemergente.
características, 4-6, 6t
citoplásmicos, 140
definición, 3
detección, 11-12, 267
entéricos
adhesión, 1349-1350
huésped, 1344-1345
infección por VIH, 1870t-1880t, 1890
invasividad, 1350
estrategias de multiplicación, 5
evitación de los mecanismos de subversión del huésped, 10
fagosomas, 140
hematógenos, normas, OSHA, 3686-3689
infecciones del sitio quirúrgico, 3891t
especie, 3890-3891, 3891f, 3891t
factores de virulencia, 3892
fuentes, 3890, 3890f, 3890t
interferencia con la inmunidad innata, 4, 10, 43
naturaleza clonal, 6-7
parásitos intracelulares, 9-10, 11f
primarios, comparación con oportunistas, 3-4
protección, viajeros expuestos al agua, 3966
replicación, 10
respuesta inmunitaria celular, 139-140
Pavlivizumab, 3934
Pazufloxacino, 714t
PCV7, vacuna, profilaxis de la otitis media, 841, 841t
Peces
tenias, 3605-3606, 3605t, 3606f
venenosos, 1422-1423, 1423t, 1425-1426, 3568, 3569t
Pediculicidas, 3627-3628, 3627t
Pediculosis, 3625-3628. *Véase también* Piojos, infestaciones.
Pediococcus, 2686
Pefloxacino
actividad antimicrobiana, 492t-493t
dosificación, 495t, 738t-739t
estructura, 488, 489f
farmacología, 493t
formulaciones, 714t
infecciones pancreáticas, 1056
Pegfilgrastim, 614-616
Peginterferón alfa, 589-590
infección por el virus de la hepatitis B, crónica, 1600, 1605t, 2087, 2088t
infección por el virus de la hepatitis C, crónica, 1609-1610, 1611t-1612t, 2183
Peginterferón alfa-2a, 567t-568t
formulaciones, 715t
más ribavirina, 567t-568t
virus de la hepatitis B, 590
Peginterferón alfa-2b
dosificación, 744t-747t
formulaciones, 715t
más ribavirina, formulaciones, 715t
Peginterferón alfa/lamivudina, infección por el virus de la hepatitis B, crónica, 2090
Peginterferón alfa/ribavirina, infección por el virus de la hepatitis C, 2183
crónica, 1610-1611, 1612t
respuesta, 2183-2184, 2184f
Peliosis bacilar, 3002, 3008
Pelo, obtención de muestras y normas para su transporte, 233t-234t
Pelvis
absceso, 1518-1520
dolor, crónico
prostatitis crónica, 1525-1526
uretritis, 1493
enfermedad inflamatoria, 1520-1522
Actinomyces, asociada a DIU-, 3211, 3211f
Chlamydia trachomatis, 2461-2463
diagnóstico, 1521, 1520f
factores de riesgo, 1520-1521
infección por VIH, 1806
citomegalovirus, 1806
Neisseria gonorrhoeae, 2766, 2770-2771, 2771t
quinolonas, 497
secuelas, 1522
tratamiento, 1517t, 1521-1522, 1521t
infección(es), 1514-1523
anaerobios, 3085-3086
endometritis posparto, 1514-1516, 1515f
Enterococcus, 2653
episiotomía, 1516
fiebre puerperal de origen indeterminado, 1516
intraparto, 1514-1517
osteomielitis púbica, 1520
postaborto, 1516-1517
tras cirugía ginecológica, 1517-1520, 1517t, 1518f
tromboflebitis, séptica, 1516
Penciclovir, 567t-568t, 581-582
espectro de actividad, 569t
estructura, 569f
Pene, infección, virus herpes simple, 1959-1961, 1961f

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Penicilina(s), 309-322. *Véase también* Antibióticos beta-lactámicos.
absceso cerebral, 1282t
actinomicosis, 3214t
alergia, 349. *Véase también* Antibióticos beta-lactámicos, alergia.
recomendaciones del CDC, 3048t
tratamiento de la sífilis, 3052
aminoglucósidos, 273
antipseudomonas, 315-316
benzatínica. *Véase* Penicilina G (bencilpenicilina).
clasificación, 311
dosificación, 316t, 716t-719t
nefropatía, 312, 313t
endocarditis, 1091-1093, 1097
erisipela, 1302
espectro ampliado, 315-316
espectro antimicrobiano, 315t
estructura, 348f
faringitis por estreptocos del grupo A, 826, 827t
farmacología, 312-313, 313t, 716t-719t
fiebre por mordedura de rata, 2969
formulaciones, 712t
glomerulonefritis postestreptocócica, 2623-2624
haptenización, 347-348, 348f
impétigo, 1298
indicaciones, 314-316, 315t
infección meningocócica, 2750-2751, 2751t
inmunoquímica, 347-348, 348f
linfangitis crónica, 1341
mecanismo de acción, 309, 310f
meningitis estreptocócica, 2642
naturales, 316
neumonía, 914
neumocócica, 2642
peritonitis, 1028-1029, 1034t
profiláctica, 316
proteína de unión, 309, 310f, 2558
química, 309, 310f
reacciones adversas, 313-314, 314f, 314t
reactividad cruzada, 351-352
resistencia, 310-311
de *Staphylococcus aureus*, 2558, 2563t
de *Streptococcus pneumoniae*, 2638
semisintéticas, alergia, 350
sensibilidad, 311, 311t-312t
sífilis ocular, 1570
tetraciclinas, 391
treponematosis endémicas, 3058
Penicilina G (bencilpenicilina), 316, 317f, 316t
absceso cerebral, 1281, 1281t
benzatínica
dosificación, 716t-719t
formulaciones, 712t
profilaxis de la fiebre reumática, 2621, 2621t
difteria, 2699
dosificación, 316t, 716t-719t
endocarditis, 1093
por *Enterococcus*, 1125t
por *Streptococcus*, 1124t, 1127
por *Streptococcus viridans*, 2676, 2677t
enfermedad de Lyme, 3079t
erisipela, 1302
faringitis estreptocócica, 2603t
formulaciones, 712t
gangrena gaseosa, 1326
indicaciones, 314-315
infección
meningocócica, 2751t
por bacilos anaerobios gramnegativos, 3116
por el grupo *Streptococcus anginosus*, 2692
por *Erysipelothrix rhusiopathiae*, 2740-2741
por *Streptococcus agalactiae* (grupo B), 2669t
leptospirosis, 3065t
linfadenitis, 1339
linfangitis, 1340-1341
mediastinitis, 1182
meningitis, 1220t
por *Streptococcus viridans*, 2678
neurosífilis, infección por VIH, 1753
osteomielitis, 1463t
por *Staphylococcus aureus*, 2574
peritonitis, 1028-1029, 1034t
peste, 2951-2952
procaína
dosificación, 716t-719t
formulaciones, 712t
profiláctica, 316
sensibilidad, 311, 311t-312t
sífilis, 3048t, 3050-3052
treponematosis endémicas, 3058
Penicilina V (fenoximetilpenicilina), 317f, 317
celulitis recurrente, 1305
difteria, 2699
dosificación, 316t
erisipela, 1302
faringitis estreptocócica, 2603t
linfadenitis, 1339
linfangitis, 1340-1341
potásica
dosificación, 716t-719t
formulaciones, 712t
profiláctica, 316
profilaxis de la fiebre reumática, 2621, 2621t
sensibilidad, 311, 311t
Penicilina-clindamicina, gangrena gaseosa, 1326
Penicilinasa
resistente, 317, 317f
de *Staphylococcus aureus*, 2563t
indicaciones, 315
Peniciliosis, infección por VIH, 1870t-1881t
Penicillium marneffei, 3365-3366, 3366f, 3368t
Peniciloil
polilisina (PPL), prueba cutánea, alergia a los beta-lactámicos, 349
prueba de radioalergoadsorción, alergia a los beta-lactámicos, 350
Pentamidina
interacciones medicamentosas, 750t-770t
isoetionato, 669-666
leishmaniasis
cutánea, 3472
visceral, 3470
tripanosomiasis africana, 3490
neumonía por *Pneumocystis*, 3379
infección por VIH, 1870t-1880t, 1882
pancreatitis, 1748
profilaxis frente a *Pneumocystis*, 3381, 3798t
infección por VIH, 1868t-1869t, 1883-1884
Pentoxifilina, 623
inflamación del espacio subaracnoideo, 1227-1228
leishmaniasis mucosa, 3472
Peptidoglucano, 309, 2627-2628
Neisseria gonorrhoeae, 2760
pared celular, enterobacteriáceas, 2818
proteína de reconocimiento (PGRP), actividad bactericida de los neutrófilos, 109
Staphylococcus aureus, 2552-2553, 2553f
Péptidos
ácidos nucleicos, hibridación in situ fluorescente, diagnóstico de *Staphylococcus aureus*, 2546
unión
MHC clase I, 132-133
MHC clase II, 135-136
y proteínas antimicrobianos, 36, 38t-39t
Peptococcus niger, 3119
Peptoniphilus anaerobius, 3121t
Peptoniphilus asaccharolyticus, 3121t
Peptoniphilus gorbachii, 3121t
Peptoniphilus harei, 3121t
Peptoniphilus micros, 3121t
Peptoniphilus olsenii, 3121t
Peptostreptococcus, 3119
cavidad oral, 859-860, 860t
Peramivir, 594-595
estructura, 593f
estudios clínicos, 595
Pericardio
derrame, infección por VIH, 1727
líquido, procesamiento en el laboratorio, 236
roce, pericarditis, 1169
Pericardiocentesis, 3152
pericarditis, 1170
Pericardiotomía, pericarditis, 1170
Pericarditis, 1166-1171. *Véanse también* Endocarditis; Miocarditis.
Actinomyces, 3208-3212
aspergilosis, 3247
bacteriana, 1166-1169, 1167t
causas
no infecciosas, 1169t
no víricas, 1166-1167, 1167t
víricas, 1166, 1167t
constrictiva, 1169-1171
diagnóstico, 1169-1170, 1169t
etiología, 1166-1167, 1167t
fúngica, 1167
Histoplasma capsulatum, 3312
manifestaciones clínicas, 1169
patología y patogenia, 1167-1169, 1168f
Staphylococcus aureus, 2571
Streptococcus pneumoniae, 2638
taponamiento, 1169
tratamiento, 1170-1171
tuberculosa, 1167-1171, 1168f, 3152
Pericoronitis, 864. *Véase también* Infecciones, odontogénicas.
Periodontopatía/periodontitis, 863-864. *Véanse también* Gingivitis; Infecciones, odontogénicas.
Aggregatibacter actinomycetemcomitans, 3016
infección por VIH, 1721
infecciones por anaerobios, 3085
manifestaciones clínicas, 864
microbiología, 861
reducción de la adhesión leucocitaria, 166, 171f
tratamiento, 874
antimicrobiano, 865t
Peritoneo
cavidad
absceso. *Véase* Absceso, intraperitoneal.
anatomía, 1015-1016, 1016f
aspiración con aguja, 1025
líquido y fibrina intraperitoneales, 1022
diálisis. *Véanse también* Diálisis; Hemodiálisis.
aguda, 1033-1034
ambulatoria continua, 1031-1032
dosificación de los aminoglucósidos, 374, 374t
peritonitis, 1031-1032
vancomicina, 454
crónica, 1031-1033
infecciones relacionadas con catéteres, 1032. *Véase también* Catéter(es), infecciones relacionadas.
Staphylococcus coagulasa-negativo, 2588
peritonitis, 1031-1034
antimicrobianos, 1032-1033, 1034t
líquido, procesamiento en el laboratorio, 236
membrana, 1017
parietal, 1016
Peritonitis, 1017-1034
aminoglucósidos
diálisis peritoneal ambulatoria continua, 378
modelos experimentales, 364-365
anaerobios, 3085
bacilos anaerobios gramnegativos, 3115
bacteriana espontánea, 1017
Candida, 3230, 3234
Cryptococcus neoformans, 3290
diálisis, 1031-1034
antimicrobianos, 1032-1033, 1034t
mortal, 1022
Pasteurella, 2944
primaria, 1017-1020
características bacteriológicas, 1017-1018
diagnóstico, 1019
etiología, 1017
hallazgos analíticos, 1019
manifestaciones clínicas, 1018-1019
patogenia, 1018
prevención, 1020
pronóstico, 1019
tratamiento, 1020
química, 1022
quinolonas, 498
receptores de trasplante hepático, 3840
secundaria, 1020-1031
características microbiológicas, 1020-1022
diagnóstico diferencial, 1024-1025
etiología, 1020
hallazgos en la exploración física, 1024
manifestaciones clínicas, 1024
patogenia, 1022-1023
prevención, 1031
pronóstico, 1025
respuestas fisiopatológicas, 1023-1024
locales, 1023-1024
sistémicas, 1024
tratamiento, 1025-1031
administración de líquidos y electrólitos, 1030

Peritonitis (*Continúa*)
antimicrobiano, 1025-1030, 1027t
dosificaciones, 1034t
consideraciones farmacodinámicas, 1030
drenaje gastrointestinal, 1030
oxigenoterapia hiperbárica, 1030
quirúrgico, 1031
soporte respiratorio, 1030-1031
transfusión de plasma y sangre y, 1030
Streptococcus pneumoniae, 2638
terciaria, 1020
tuberculosa, 1018-1019, 3155
Permetrina
control de los piojos, 2524
sarna, 3631, 3632t
Peromyscus leucopus, virus Sin Nombre, 2298
Peróxido de hidrógeno
desinfección, 3679t, 3681
gas plasma, esterilización, 3684t, 3685
Peroxinitrito, meningitis bacteriana, 1211
Perros
mordeduras, 3909-3910, 3910t
infección por *Pasteurella*, 2942, 2944-2945
rabia, 2257-2258, 2262
Pescado, aceites, 154
Peso corporal, pérdida, infección por VIH/SIDA, 155-156, 156t
Peste. *Véase también Yersinia pestis*.
arma biológica, 2946
bubónica, 2948-2949, 3636t
bubón axilar, 2949, 2949f
bubones femorales e inguinales, 1335-1336, 2949, 2949f
linfadenitis inguinal, 1335-1336
tratamiento, 1339
control de vectores, 2952
diagnóstico, 2950-2951
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1409
epidemiología, 2946-2948, 2948f
faringitis, 2950
hallazgos analíticos, 2950, 2950f
historia, 2946, 2947f
manifestaciones clínicas, 2948-2950
meningitis, 2950
negra, 2948, 2949f
neumónica, 2949-2950
transmisión entre personas, prevención, 2950
patogenia, 2948, 2948f
prevención, 2952
quimioprofilaxis, 2952
reservorios, 2952
septicémica, 2949
síntomas digestivos, 2950
transmisión, 2947, 2948f
tratamiento, 2951-2952
antimicrobianos, 2951
protocolos de precaución, 2952
tratamiento complementario, 2951-2952
vacunas, 3928
Petequias, 800, 801t, 804-805. *Véase también* Piel, erupciones.
endocarditis, 1078-1079, 1077f
exantemas, enterovirus, 2364
meningococemia, 2746-2748, 2747f-2748f
Pfiesteria, síndrome asociado, 3569t, 3570
pH
actividad antimicrobiana, 272
fecal, 1352
regulación de la virulencia, 7
vaginal, 1500, 1501f
Phaeoanellomyces werneckii, tiña negra, 3350-3351
Phlebotomus papatasi, infección por el virus Toscana, 2300-2302
PhoP/PhoQ, sistema regulador, *Salmonella*, 2896-2897
Photorhabdus asymbiotica, 2832
Pichia (Hansenula) anomala, 3365
Picobirnavirus, 2415
Picornavirus. *Véanse también* Enterovirus; Hepatitis A, virus; Rinovirus, infección.
clasificación, 2397
función de adherencia, 17f
tratamiento basado en adhesinas, 22t, 22
Pie
atleta, 3344
cromoblastomicosis, 3272, 3273f
dermatofitosis, 3344, 3348, 3348t
insensible, lepra, 3171
micetoma, 3277f. *Véase también* Micetoma.
osteomielitis, 1465-1466
ulceración, diabéticos, 1307-1309, 1465-1466, 1466t
Piedra
blanca, 3351
negra, 3351
Piedraia hortae, piedra negra, 3351
Piel
absceso. *Véase también* Piel, infección(es).
cromoblastomicosis, 3273-3274, 3274f
gonocócico, 2766
colonización, reducción, profilaxis de la endocarditis, 1149
contaminación, sitio de introducción de dispositivos, 3696
desinfección, 522-523
erupciones, 799-816. *Véanse también* Exantema(s); Piel, lesiones.
acrodermatitis crónica atrófica, 809
alergia a los beta-lactámicos, 346
ampicilina, mononucleosis infecciosa, 2005-2006, 2006f
anaplasmosis, 811
aproximación clínica al paciente, 799-800, 801t
bartonelosis, 811
candidiasis, 809-810
características de las lesiones, 800-805, 801t
dengue hemorrágico, 2153
dermatofitosis, 3347
diagnóstico diferencial, 802t
ectima gangrenoso, 806-807
eczema vacunal, 811
ehrlichiosis, 811
endocarditis, 807
enfermedad(es)
de Lyme, 809
por arañazo de gato, 811
transmitidas por garrapatas, 804-805, 811
eritema
infeccioso, 2102-2103, 2103f
marginado, 803
multiforme, 802
eritematosas diseminadas, 803
escarlatina, 808, 2600
estrongiloidiasis, 3579
faringitis estreptocócica asociada al grupo A, 823
fiebre
de las Montañas Rocosas, 809, 2505, 2505f, 2506f, 3649-3650, 3650f
hemorrágica vírica, 810
por mordedura de rata, 2968-2970
infección(es)
estreptocócicas, 808
por alfavirus, 2129-2130, 2132
por *Arcanobacterium haemolyticum*, 823, 2707, 2707f
por *Borrelia burgdorferi*, 809
por *Capnocytophaga*, 2995
por *Capnocytophaga canimorsus*, 809
por citomegalovirus, 1987
por el virus del Nilo Occidental, 800-802
por herpesvirus, 810
por *Mycoplasma pneumoniae*, 2488, 2488f
por *Neisseria gonorrhoeae*, 806
por *Neisseria meningitidis*, 806, 2746-2748, 2747f
por ortopoxvirus, 811-812
por parvovirus B19 humano, 803
por *Pseudomonas*, 806-807
por *Staphylococcus aureus*, 807-808
por *Streptococcus pyogenes*, 807-808
por virus de Menangle, 2250-2251
maculopapular, 800-803, 801t
malaria, 805
meningococemia, 806
petequiales, 2746-2748, 2747f-2748f
similares a rubéola, 2742, 2748f
necrólisis epidérmica tóxica, 800, 802-803
pañal, *Candida*, 3227, 3227f
patogenia, 800
patógenos asociados, 801t, 804t, 805-810
petequiales, 801t, 804-805
purpúricas, 801t, 804-805
pustulosas vesiculares febriles, diagnóstico diferencial, 1938, 1939t
quinolonas, 505
rickettsiósicas, 809
rickettsiosis exantemática, 2511
rifamicinas, 405-406
rubéola, 2137
rubeoliformes, mononucleosis por CMV, 1987
sarampión, 2239, 2239f
sepsis, 805-806
sífilis, 803
síndrome
de Kawasaki, 3660, 3661f
de la piel escaldada estafilocócico, 807-808
de Stevens-Johnson, 800, 802-803
del shock tóxico estafilocócico, 808, 809t
tifus
de los matorrales, 2530
epidémico, 2523
murino, 2527
tras trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3820
tularemia, 2937
uncinaria, 3578
vesicoampollares, 801t, 803-804
viajeros, 3976
viruela, 811
de los monos, 811-812
especímenes, 233t-234t, 241
estructura, 523f
función de barrera, 37-39, 3782-3783
grietas, tinción, lepra, 3166
infecciones. *Véase también* Dermatitis.
agentes de la mucormicosis, 3259, 3260f
anaerobios, 3086
ancianos, 3857
autoinducidas, 1310
bacilos anaerobios gramnegativos, 3114
Candida. *Véase* Candidiasis, cutánea.
clasificación, 1297t
Corynebacterium diphtheriae, 2698
Cryptococcus neoformans, 3288t, 3289, 3289f, 3290f
drogadictos por vía parenteral, 3873-3875
Enterococcus, 2653
género *Bacillus*, 2736-2737
huéspedes inmunocomprometidos, 3782-3783, 3787
micobacterias no tuberculosas, 3189t, 3190-3191
microsporidios, 3393
Mycobacterium marinum, 1340
oportunistas, postraumáticas, pacientes inmunocomprometidos, 1309
Pasteurella, 2943
PTK, 0796, 513
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3841, 3841t
recurrente, prevención, antibacterianos tópicos, 524, 529t
secundarias, 1307-1310
Sporothrix schenckii, 3267-3269, 3268f-3269f, 3268t
Staphylococcus aureus, 2565-2567, 2568f
tratamiento, 2567
Streptococcus agalactiae (grupo B), 2667-2668
Streptococcus grupos C y G, 2682
Streptococcus pyogenes, 2604-2609
tratamiento
daptomicina, 465
quinolonas, 501
teicoplanina, 460
trimetoprima-sulfametoxazol, 482
vancomicina, 456
viajeros, 3976, 3978f
prevención, 3965-3966
larva migratoria, 3616t, 3617
tratamiento, 634t-637t, 666, 667
leishmaniasis. *Véase* Leishmaniasis, cutánea.
lesiones. *Véanse también* Piel, erupciones; *las lesiones específicas*.
aspergilosis cutánea, 3247, 3248f
bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, 2852, 2852f
Blastomyces dermatitidis, 3320, 3320f, 3321f
brucelosis, 2926
candidiasis diseminada, 809-810, 1311-1312, 3226-3227, 3227f
características, 800-805, 801t
Coccidioides, 3333, 3334f

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Piel (*Continúa*)
conjuntivitis, 1531
endocarditis, 807, 1078, 1078f
Erysipelothrix rhusiopathiae, 2740, 2740f
Fusarium, 3363, 3363f-3364f
gonorrea diseminada, 2767, 2768f
herpes zóster, 1978, 1978f
infección
por *Mycoplasma pneumoniae*, 2488-2489, 2488f
por VIH, 1722-1724
Lacazia loboi, 3366, 3367f
leishmaniasis dérmica poskala-azar, 3464-3465, 3465f
lepra, 3165-3166
leucemia/linfoma de células T del adulto, 2320, 2321f
melioidosis, 2877, 2879f
mononucleosis por CMV, 1987
nocardiosis, 3197-3198, 3198f-3199f
pacientes inmunocomprometidos, 812-814, 813t
sarcoma de Kaposi, 1774
sepsis, 1003
varicela, 1977
viruela, 1937, 1938f
de los monos, 1939, 1940f
microflora, 3782, 3783f
pruebas
Coccidioides, 3336
histoplasmina, 3309
neumonía crónica, 939
paracoccidioidina, 3357
representación esquemática, 3891, 3891f
temperatura, 774
úlceras
drogadictos por vía parenteral, 3874-3875
cromoblastomicosis, 3272, 3273f
Cryptococcus neoformans, 3289, 3289f
Pielonefritis. *Véase también* Tracto urinario, infección.
Acinetobacter, 2887
aguda
antimicrobianos, 975-976, 987t
definición, 960
embarazo, 978
estudios de imagen, 981, 982f-984f, 985-987, 985f
necrosis papilar, 960-961, 961f
parto prematuro, 978
patología, 960
crónica
definición, 960
patología, 960, 961f
enfisematosa, 976, 976f, 979-980, 982-983
función renal, 970
hemólisis, 964
no complicada, nitrofurantoína, 517
receptores de trasplante renal, 3837-3838
síntomas, 969
xantogranulomatosa, 979-980, 983-985, 984f
Pierna, micetoma, 3277f. *Véase también* Micetoma.
Pigmentación, cambios, tetraciclina, 389-391
Pili
bacilos anaerobios gramnegativos, 3112
enterobacteriáceas, 2820-2821
Neisseria gonorrhoeae, 9, 2758-2759, 2759f
Pseudomonas aeruginosa, 2845
Pinto, mal, *Treponema carateum*, 3058
Piocianina, virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*, 2848-2849
Piodermia. *Véanse también los tipos específicos*.
antibacterianos tópicos, 527
primaria, 1296-1307
absceso subcutáneo, 1317-1318
quinolonas, 501
Streptococcus pyogenes, 2604, 2605f
Piojos, infestaciones, 3625-3628
control, 2524
diagnóstico, 3625, 3626f
epidemiología, 3625
manifestaciones clínicas, 3625-3627
protección, 3628, 3965-3966
transmisión del tifus, 2522-2525, 2523f, 2523t
tratamiento, 3627-3628, 3627t
Piomiositis, 1322-1324
diagnóstico, 1323-1324
drogadictos por vía parenteral, 3875
estreptocócica necrosante, 1324
etiología, 1323-1323
hallazgos clínicos, 1322-1323, 1323f
ilíaca, 1327
infección por VIH, 1721
músculo
ilíaco, 1327
piriforme, 1327
patogenia, 1322
Staphylococcus aureus, 2574-2575
tratamiento, 1324
tropical, 1322
Pionefrosis, 982, 984f
Pioquelina, 2847
Piotórax, linfoma asociado, 2010-2011
Pioverdina, 2847
Piperacilina, 318-319, 319f
dosificación, 316t, 716t-719t
endocarditis no HACEK, 1126t
formulaciones, 712t
indicaciones, 315-316
peritonitis, 1034t
sensibilidad, 311t-312t
Piperacilina-tazobactam, 321
bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, 2852-2853
bursitis séptica, 1458t
dosificación, 716t-719t
formulaciones, 712t
neumonía nosocomial, 3715t
neutropenia febril, 3803t
pielonefritis aguda, 975
Piperazina, 666, 750t-770t
Pirantel pamoato
ascariasis, 3576-3577
enterobiasis, 3581
interacciones medicamentosas, 750t-770t
parasitosis, 667
tricuriasis, 3577-3578
Pirazinamida
absceso cerebral, 1282t
dosificación, 740t-741t
formulaciones, 714t
interacciones medicamentosas, 539
reacciones adversas, 538
tuberculosis, 535t, 537-539, 539t, 3141-3142, 3144t, 3146
Piretrina, profilaxis de los ácaros, 3644
Piridoxina, 153
Pirimetamina
absceso cerebral, 1282t
encefalitis por *Toxoplasma*, 1757-1758
infección por *Isospora belli*, 3562
parasitosis, 634t-637t, 666-667
profiláctica, receptores de trasplante, 3814
toxoplasmosis, 3515
congénita, 3519
infección por VIH, 3516, 3517t
ocular, 3517-3519
Pirimetamina-sulfadiazina, toxoplasmosis, 478
Pirógenos
endógenos, 777-778, 778f, 780
exógenos, 777
Pitiriasis (tiña) versicolor, 3349-3350
Piuria
bacteriuria, 970, 976-977
infección del tracto urinario, 3726
uretritis, 972
Pivmecilinam, 712t
Placa dental
acumulación, prevención, 865t
anaerobios, 3085
microorganismos residentes, 859, 860f
Placas, 800
Placenta, malaria, 3436
Plantas medicinales, 673-680, 674t
hepatitis, 1591
Plaqueta(s)
endocarditis por *Staphylococcus aureus*, 2569
transfusiones, infecciones bacterianas, 3744-3746, 3744f
Plaquetas-célula endotelial, molécula de adhesión, 103
Plasma, transfusión
deficiencias del complemento, 95
peritonitis, 1030
receptores, vacunación contra la hepatitis A, 2392
Plásmidos
Campylobacter jejuni, 2798-2799
conjugativos, *Neisseria gonorrhoeae*, 2760
enterobacteriáceas, 2822
factores de virulencia codificados, 5, 6t
resistencia a las quinolonas, 491
resistencia a los antimicrobianos, 280
Plasmodium, 3431-3458
características, 3431-3432, 3433f
ciclo vital, 3431-3432, 3433f
respuesta inmunitaria, 3439, 3439f
variación antigénica, 3439, 3439f
Plasmodium falciparum, 210. *Véase también* Malaria.
características, 3431-3432, 3433f
epidemiología, 3439
farmacorresistente, distribución geográfica, 3440-3441, 3439f
patogenia, 3432-3436, 3433f-3434f
protección por la hemoglobina S, 52
resistente a cloroquina, 210-211
halofantrina, 634t-637t, 667
mecanismo de acción, 3442
tendencias de mortalidad, 3431, 3432f
respuesta inmunitaria, 49
viajeros no vacunados, 3972
Plasmodium falciparum, proteína-1 de la membrana eritrocitaria, 3433-3435
Plasmodium knowlesi, 210, 3972
epidemiología, 3439
patogenia, 3436
Plasmodium malariae, 210, 3972
características, 3431-3432, 3433f
epidemiología, 3439
patogenia, 3436
tratamiento, 3449
Plasmodium ovale, 210
características, 3431-3432, 3433f
epidemiología, 3439
patogenia, 3436
tratamiento, 3449
Plasmodium vivax, 210. *Véase también* Malaria.
características, 3431-3432, 3433f
epidemiología, 3439
grupo sanguíneo Duffy, 49, 52
patogenia, 3436
resistente a cloroquina, 634t-637t
tratamiento, 3449
Plata
iones, vendajes, 3907t
nitrato, 1537-1538, 3907t
sulfadiazina, 476-477, 3907t
Pleconaril, 602f, 602
enterovirus, 2350-2351
meningitis vírica, 1222
miocarditis, 1165
Pleistophora, 3386, 3387t. *Véase también* Microsporidios.
Pleocitosis, líquido cefalorraquídeo, infecciones del SNC, 1191
Plesiomonas, 3017t-3018t, 3022
Plesiomonas shigelloides, 2832, 3022
Pleura
células mesoteliales, 922
derrame, 922-930
carbunco, 2730
estudios de imagen, 924-925, 924f-925f
exudado, comparación con trasudado, 925, 925t
fisiopatología, 922
hallazgos analíticos, 925-926, 925t
manifestaciones clínicas, 924
microbiología, 922-924
Mycoplasma pneumoniae, 2488
neumonía, 904, 906f
tratamiento, 926-929, 927t
tuberculoso, 923, 926
líquido, procesamiento en el laboratorio, 236
Pleuresía, tuberculosa, 3151-3152
Pleurodinia
enterovirus, 2365-2366
síndromes, 1328
Pneumocystis, 3371-3385
antígenos, 3371-3372
características, 3371-3372
ciclo vital, 3371, 3372f
cultivo, 3371, 3372f
enfermedad extrapulmonar, 3376
epidemiología, 3372-3373
genética, 3371
histopatología, 3374-3375, 3375f

Pneumocystis (*Continúa*)
neumonía. *Véase Pneumocystis*, neumonía.
respuesta inmunitaria, 3373-3375, 3375f
serología, 3377-3378
taxonomía, 3371
tinción, 3377
transmisión, 3373
Pneumocystis carinii. Véase Pneumocystis jirovecii.
Pneumocystis jirovecii, 3371
detección, 256
neumonía. *Véase Pneumocystis*, neumonía.
tratamiento, 634t-637t
Pneumocystis, neumonía
corticoides, 621
curso y pronóstico, 3378, 3379t
diagnóstico, 3376-3378, 3377f
epidemiología, 3372-3373
forma epidémica, 3375
infección por VIH, 1716-1717, 1717f, 1735-1741, 1868-1884
coroiditis, 1727
diagnóstico, 1733, 1736, 1880
indicador del SIDA, 1647
profilaxis, 1733, 1868t-1869t, 1881t, 1883
recuentos $CD4^+$, 1733
tratamiento, 1870t-1880t, 1882
manifestaciones clínicas, 3375-3376, 3376f, 3377f
manifestaciones extrapulmonares, 3376
niños infectados por VIH, 1823, 1823f
profilaxis, 1830-1834
pacientes oncológicos, quimioprofilaxis, 3798t, 3799-3800
patología y patogenia, 3373-3375, 3375f
prevención, 3381-3382
primaquina, 634t-637t, 669
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3828
síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, 3376
tratamiento, 3377f, 3378-3381
trimetoprima-sulfametoxazol, 482-483
Población
riesgo, 179-180
según protocolo, ensayos clínicos, 699
Pobreza, infección por VIH, 1630
Podofilino, condiloma acuminado, 2054
Podofilox, condiloma acuminado, 2054
Polaquiuria, 971-972, 972f, 976-977
Poliartritis
alfavirus, 2129-2130, 2132
HTLV, 2324
nudosa, hepatitis B, 2084
reactiva, infección por *Yersinia enterocolitica*, 2954
virus de la parotiditis, 2211
Polienos, candidiasis, 3232
Polihexametileno biguanida, queratitis amebiana, 3428
Polimerasa, reacción en cadena, 247, 250
Bartonella, 3007
Bordetella pertussis, 2962
Chlamydophila pneumoniae, 2475
citomegalovirus, 1984
Cryptosporidium parvum, 3552
Cyclospora, 3561
derrame pleural tuberculoso, 926
ehrlichiosis, 2535
encefalitis, 1257-1258
Entamoeba histolytica, 3416
enterovirus, 2350
flavivirus, 2157
Francisella tularensis, 2937
herpesvirus, 1952
histoplasmosis, 3308
identificación de microorganismos, 1119-1120
infección meningocócica, 2750
infecciones de las derivaciones, 1240
líquido cefalorraquídeo
infecciones del SNC, 1192
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 2064
meningitis bacteriana, 1215-1216
miocarditis, 1164
multiplex en tiempo real, *Staphylococcus aureus*, 2546
Mycoplasma pneumoniae, 2491
nefropatía asociada al virus BK, 2067
neumonía por *Pneumocystis*, 3377
neurosífilis, 3047
niños infectados por VIH, 1826-1827
psitacosis, 2471-2472
sífilis, 3049
Streptococcus agalactiae (grupo B), 2668
Toxoplasma gondii, 1279, 3506
transcriptasa inversa. *Véase* Reacción en cadena transcriptasa-polimerasa inversa, análisis.
Tropheryma whipplei, 1443-1444
Trypanosoma cruzi, 3483
virus linfotrópico T humano, 2315
Polimialgia reumática, fiebre de origen desconocido, 796
Polimiositis
HTLV, 2324
infección por VIH, 1721
Polimixina B, 470-471, 529, 529t
dosificación, 734t-735t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
neumonía nosocomial, 3715t
resistencia, 291-292, 293t
Polimixina E. *Véase* Colistina.
Polimorfismo
de la longitud de los fragmentos de restricción, 250
Mycobacterium tuberculosis, 3128-3129
infecciones bacterianas, 2540
nucleotídico único (SNP), secuencia genómica humano, 48, 54
sepsis grave, 998
Polimorfonucleares, neutrófilos, 40, 101
espécimen uretral, 1488-1489
Polineuropatía. *Véase también* Neuropatía.
desmielinizante inflamatoria, infección por VIH, 1762-1763
enfermedad crítica, sepsis, 1001
sensitiva distal, infección por VIH, 1763
Polioencefalitis, 2356
Poliomavirus, 2062-2069. *Véanse también* BK, virus; JC, virus.
contexto, 2062
detección, 259t-260t
enfermedades asociadas, 2063-2067, 2064t
humanos nuevos, 2063
mapa genómico, 2062, 2063f
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3845
Poliomielitis
abortiva, 2355
asociada a la vacuna, 2357-2359
complicaciones, 2356
diagnóstico de laboratorio, 2356
diagnóstico diferencial, 2356, 3658t
encefalitis, 2356
erradicación, 2358-2359
etiología. *Véase* Poliovirus.
factores de riesgo, 2356
manifestaciones clínicas, 2355-2356, 2355f
no paralítica, 2355
paralítica
bulbar, 2355-2356
medular, 2355
países en vías de desarrollo, 2358-2359
patogenia, 2355
perspectiva histórica, 2354
pronóstico, 2356
síndrome pospoliomielitis, 2357
susceptibilidad genética, 48, 49t
tratamiento, 2356
vacuna, 2357
inactivada, 2357, 3920t, 3922f, 3929
monovalente oral, 2357
países en vías de desarrollo, 2358
poliomielitis, 2357-2358
viajeros, 3961t, 3963
virus vivos atenuados, 2357
Poliovirus, 2354-2361. *Véase también* Enterovirus.
biología molecular, 2346-2347, 2347t
características, 2346, 2354
diagnóstico de laboratorio, 2350, 2356
diseminación, 1927-1928
encefalitis, 1268
epidemiología, 2348-2350, 2350t
factores de riesgo, 2356
historia, 2354
huéspedes, 2347t
incidencia, 2349-2350
manifestaciones clínicas. *Véase* Poliomielitis.
mutación, 2348
patogenia, 2347-2348, 2355
período
de incubación, 2350, 2355
de transmisibilidad, 2350
prevención, 2350-2351
receptores, 2346, 2347t
respuesta inmunitaria, 2348
transmisión, 2349
tratamiento, 2350-2351
tropismo, 1928
vacuna. *Véase* Poliomielitis, vacuna.
Poliproteínas, virus de la hepatitis C, 2167, 2168f
Polirradiculitis, 1245
Polirradiculopatía
citomegalovirus, infección por VIH, 1765, 1988
progresiva, infección por VIH, 1765
Polisacárido
antígeno, criptocócico, determinación serológica, 3291-3292
capsular
bacilos anaerobios gramnegativos, 3112
impacto, inmunidad del huésped, 3285
meningitis bacteriana, 1202
meningococo, 2742-2743, 2743t
Staphylococcus aureus, 2544t
Poliserositis, tuberculosa, 3151
Politetrafluoretileno, injerto, infección, pacientes en hemodiálisis, 1140-1141, 1141t
Polvo, ácaros, 3639
Polyphenon E
verrugas genitales, 674t, 678
Pollo rojo, ácaros, 3641, 3643f
Pontiac, fiebre, 2972. *Véase también* Enfermedad(es), de los legionarios.
contexto, 2972
manifestaciones clínicas, 2979
patogenia, 2975
patrones, 2977
PORF, poliproteínas, virus de la hepatitis E, 2417, 2418f
Porfiria cutánea tardía, relacionada con el VHC, 2178
Porfiromonas
caries dental, 860, 860t
microbiología, 3110-3111, 3111t
sensibilidad a los antibióticos, 3117t
Porinas, *Neisseria gonorrhoeae*, 2759-2760, 2759f
Poros, toxinas formadoras, 32
Porphyromonas gingivalis, factores de virulencia, 3087, 3087t
Posaconazol, 560-561
absceso cerebral, 1282t
aspergilosis, 3249-3251, 3250t
cromoblastomicosis, 3274
dosificación, 742t-743t
estructura, 552f-553f
formulaciones, 714t
infección por *Blastomyces dermatitidis*, 3326
infección por *Coccidioides*, 3336-3337
infección por *Coccidioides brasiliensis*, 3356
infección por *Pseudallescheria boydii*, 3359-3360
interacciones medicamentosas, 557t, 750t-770t
mucormicosis, 3262-3263
profiláctico
infecciones relacionadas con el cáncer, 3798t
receptores de trasplante, 3814
Postración, malaria, 3444
Pott
enfermedad, 1468, 3152-3153, 3154f
paraplejía, 3153
Povidona-yodo
desinfección, 522, 523t
profiláctica, infecciones relacionadas con catéteres, 525-526
Powassan, encefalitis, 1260t-1261t, 2157, 3654-3655, 3656t
Poxvirus
detección, 259t-260t
molusco contagioso, 1946-1947, 1946f
ortopoxvirus, 1934-1944
parapoxvirus, 1945-1946
vectores, vacunas frente al VIH, 1899-1900, 1902
yatapoxvirus, 1947
Prazicuantel
cisticercosis, 3610
esquistosomiasis, 3594t, 3597-3598
parasitosis, 634t-637t, 666-667
tenias, 3608
trematodos
hepáticos, 3599
pulmonares, 3601

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Prealbúmina, evaluación nutricional, 151, 152t
Prednisona
  fiebre reumática, 2620t
  histoplasmosis, 3310
  infección por el virus varicela-zóster, 1980
  meningitis criptocócica, 3294-3295
  meningitis tuberculosa, 3151
  miocarditis, 1165
  neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, 621
  pericarditis tuberculosa, 1170-1171
  reacciones de inversión en la lepra, 3170
  sífilis ocular, 1570
  síndrome de Kawasaki, 3662
  síndrome de Marshall, 1336
  ulceración esofágica aftosa, 1362t, 1363
Prematuros
  complemento, 76
  infección por el virus sincitial respiratorio, 2223
  profilaxis con fluconazol, 559
Preservativo(s)
  prevención de la infección por *Neisseria gonorrhoeae*, 2772
  prevención de la infección por VIH, 1654-1655
    mujeres, 1655, 1791-1792, 1810
  prevención de la infección por VPH, 2056
  transmisión del VIH, 1629, 1629f
President's Emergency Plan for AIDS Relief, 1634
Prevalencia, 180
Prevención. *Véase* Enfermedad(es), prevención y control.
  asistencia rutinaria, 3754-3755
  enfermedades, profilaxis del VIH
  procedimientos y cirugía, 3755-3756
Prevotella
  absceso cerebral, 1273, 1274t
  factores de virulencia asociados, 3087t, 3088
  microbiología, 3110-3111, 3111f, 3111t
  sensibilidad a los antibióticos, 3117t
Primaquina
  deficiencia de G6PD, 667
  estrés oxidativo, 669
  hemólisis, 667
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
  malaria, 669-669, 3964
    no falcípara, 3449
  neumonía por *Pneumocystis*, 634t-637t, 669, 3376
  resistencia, 669
Primer pase, efecto, 297
Principal proteína de la cripta, resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, 2842
Prión(es)
  enfermedades, 2429-2445
    biología molecular, 2429-2433
    bovinas, 2438, 3952
    cepas de priones, 2432, 2432t, 2433f
    crónicas, 2435
    de Creutzfeldt-Jakob
      descontaminación, 3687
      esporádica, 2433-2434, 2437t
      genética, 2430f, 2434-2435
      iatrógena, 2437-2438
      variante, 2435-2437, 2437t
    diagnóstico de laboratorio, 2438-2441, 2440f
    emaciante crónica, 2438
    humanas, 2433-2438
    insomnio familiar mortal, 2434-2435
    kuru, 2429, 2435
    priones infecciosos, 2430-2433, 2430t, 2432t
    relacionadas con transfusiones, 3746
    rumiantes, 2438
    scrapie, 2429, 2438
    síndrome Gerstmann-Straussler-Scheinker, 2434
    transmisión infecciosa, 2435-2438
    tratamiento, 2441-2442
  hongos, 2433
  proteína
    infecciosa, 2430-2433, 2430t
    normal, 2429-2430, 2430f, 2430t
    susceptibilidad a las infecciones, 50t, 51, 54
PRNP, gen
  enfermedad de Creutzfeldt-Jakob genética, 2430f, 2434
  polimorfismos, 2435
  susceptibilidad a las infecciones, 50t, 51, 54
PRO 140, infección por VIH, 21-22
PRO 543, infección por VIH, 21
Probenecid
  farmacocinética, 579
  interacciones medicamentosas, 579
  sífilis, 3048t, 3050-3052
Probióticos, 161-165
  direcciones futuras, 164
  efectos adversos, 164, 164t
  enfermedad gastrointestinal, 674t, 678-679
  estado GRAS, 161, 162t
  estudios clínicos, 161-162, 162t-163t
  infecciones pancreáticas, 1053
  mecanismos de acción, 162-164
  preocupaciones, 161, 162t
  revisiones Cochrane, 161-162, 163t
Procaína, 316t
Procalcitonina
  meningitis bacteriana, 1216
  neumonía nosocomial, 3717-3718
  sepsis, 1004
Procedimientos
  cardiológicos, invasivos no quirúrgicos, sepsis, 1141-1142, 1142t
  dentales
    prevención de lesiones, 3756
    profilaxis de la endocarditis, 1150t, 1151, 1152t, 1154, 1155t
Proctitis
  Chlamydia trachomatis, 2459-2460, 2460t
  Neisseria gonorrhoeae, 1399
  virus herpes simple, 1961-1962
Prodigiosina, 2829-2831
Profesionales asistenciales
  exposición al VIH, 1652-1653, 1656-1657, 3750-3768. *Véase también* Virus de la inmunodeficiencia humana, infección, laboral.
  infectados por VIH, tratamiento, 3758
  inmunización contra la tos ferina, 2964
  precauciones estándar, 3671-3672, 3672t
  salud, infecciones nosocomiales, 3668
  transmisión
    del VHA, 2384
    del VHC, 2181
  tuberculosis, 937
  vigilancia y control de la exposición, preparación para las situaciones de emergencia, 226
Profilaxis
  antibiótica intraparto, infección por *Streptococcus agalactiae* (grupo B), 2669-2670, 2670t
  anticipada, 694
  definición, ensayo clínico, 693-694
  secundaria, 694
Proguanil, malaria, 666
Properdina, 77t, 80t
  activación del complemento, 80
  deficiencia, 89, 88t, 168t-170t
Propio y extraño, distinción, complemento, 82
Propionibacterium, 3122-3123
Propionibacterium acnes, 527-528. *Véase también* Acné vulgar.
  endoftalmitis, 1557, 1567
    visión tras, 1561
Prostaglandina(s), criptosporidiosis, 3548
Prostaglandina E_2, respuesta febril, 777
Próstata
  absceso, 1526-1527, 1527f
    melioidosis, 2877-2878, 2880f
  infección por *Cryptococcus neoformans*, 3288t, 3289-3290
Prostatitis, 1524-1527
  bacteriana aguda, 1524-1525
  bacteriana crónica, 1525
  Blastomyces dermatitidis, 3321
  Chlamydia trachomatis, 2458-2459, 2460t
  clasificación, 1524-1527, 1525t
  crónica
    síndrome de dolor pélvico crónico, 1525-1526
    uretritis, 1493
  defensas del huésped, 1524
  granulomatosa, 1526
  infección por VIH, 1528-1529
  inflamatoria asintomática, 1526
  quinolonas, 496
Prostitutas, infección por VIH, 1641-1642, 3965
Proteasa, inhibidores, 1848-1849, 1849f, 1850t
  3C, infecciones por rinovirus, 2405
  anticonceptivos orales, interacción farmacocinética, 1810, 1810t
  demencia del SIDA, 1755
  farmacodinámica, 305
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
  niños infectados por VIH, 1830t-1833t-1834t
  Pseudomonas aeruginosa, 2846-2847
  puntuaciones de penetración-eficacia, 1756t
  tratamiento inicial, 1856
Proteína(s)
  antimicrobianas, 36, 38t-39t
  de la pared quística, *Giardia lamblia*, 3526
  de superficie con especificidad de variante (VSP), *Giardia lamblia*, 3526
  del cofactor de membrana (CD46), 80t
  del factor de agrupamiento (Clf), infecciones de válvula protésica, 1117-1118
  fase aguda, 778, 779t
  líquido cefalorraquídeo, 1191-1192, 1191t
  síntesis, inhibidores, resistencia de *Staphylococcus aureus*, 2561
  transactivatora clase II (CIITA), 133
  unión, 299
    a la penicilina, 2558
    al hierro, 39
    antimicrobianos, 271
Proteína C, activada
  respuesta de fase aguda, 994
  sepsis grave, 1008
Proteinuria
  endocarditis, 1080
  infección del tracto urinario, 970
Prótesis
  articulares, infecciones, 1472-1477
    antibioticoterapia supresora, 1475-1476
    bacteriología, 1472, 1473t
    diagnóstico, 1473-1474, 1474f, 1474t
    manifestaciones clínicas, 1473, 1473t
    patogenia, 1472-1473, 1473t
    prevención, 1476
    quinolonas, 501
    Staphylococcus aureus, 2573
    tratamiento, 1474-1475
  ortopédicas, infecciones, *Staphylococcus* coagulasa-negativo, 2587-2588
Proteus, absceso cerebral, 1273
Proteus mirabilis, 2831
Proteus vulgaris, 2831
Protionamida, lepra, 548
Prototheca, 3367, 3367f, 3368t
Protozoos
  clasificación, 3403-3404, 3403t
  infecciones, 3403-3404. *Véanse también las infecciones específicas.*
    absceso cerebral, 1274-1275
    diarrea del viajero, 1373
    distribución geográfica, 3403t
    dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1415
    meningitis
      características clínicas, 1214
      diagnóstico, 1217-1218
      epidemiología y etiología, 1199-1200
      tratamiento
        antimicrobiano, 1227
        complementario, 1228-1229
    pruebas diagnósticas, 3404, 3404t
    receptores de trasplante, 3810t
    síndromes clínicos, 3404, 3404t
    transmisión, 3403t
    transmitidas por garrapatas, 3652-3653
Providencia, infección, carbapenemes, 342t
Providencia rettgeri, 2832
Providencia stuartii, 2831-2832
Provirus, 1924
Pruebas
  bioquímicas, infecciones bacterianas, 247-248, 247t
  de amplificación de los ácidos nucleicos
    Chlamydia trachomatis, 1489, 2455
    grupo *Streptococcus anginosus*, 2689
    lesiones genitales, 1484
    líquido cefalorraquídeo, 1192
    microbacterias, 252
    Mycobacterium tuberculosis, 3128t, 3128
    Neisseria gonorrhoeae, 2768
    neumonía, 902
  moleculares, infecciones bacterianas, 246t, 248-250

Pruebas (*Continúa*)
rápidas
gripe, 2283-2284
infección por VIH, 1674-1675, 1827
malaria, 3443
sífilis, 3049
reagínicas no treponémicas, sífilis, 3046
serológicas, 247
arbovirus, 262
bacterias, 248, 248t
enterovirus, 2350
hongos, 257-258, 3218-3219
infección por VIH, 261-262
detección
de anticuerpos, 1673-1675, 1674f
del antígeno p24, 1667, 1675-1676
vigilancia, 1640-1643
meningitis crónica, 1246
neumonía, 904, 939-942
parásitos, 265
virus, 259t-260t, 261-262
Prurito
colestasis, rifamicinas, 412
enterobiasis, 3581
lesiones genitales, 1479
Pseudallescheria boydii, 3359-3360, 3360f, 3368t. *Véase también Scedosporium apiospermum*.
absceso cerebral, 1274
micetoma, 3276-3277, 3277t, 3278f
Pseudomonas, 3017t-3018t, 3026
detección en el laboratorio, 238t-240t
endocarditis, 1096-1097
exotoxinas, 29
lesiones cutáneas, 806-807
sistema de quinolonas, 2849
Pseudomonas aeruginosa, 2837-2864
absceso cerebral, 1275-1276
adherencia, 2845-2846
adquisición de hierro, 2847
artritis, 1448, 1448t
bacteriemia, 1310-1311, 2851-2853, 2852f
barreras anatómicas y fisiológicas, 2839-2840
blefaroconjuntivitis, 1572
colonización, 2839, 2845-2846
diseminación
en el torrente sanguíneo, 2850-2851
en los tejidos, 2850
enfermedad pulmonar, 2850
entrada, 2845-2846
epidemiología, 2837-2839
estructura, 2837, 2838f
extrahospitalaria, 2838
factores de virulencia, 2844-2851, 2844t
fibrosis quística, 953
flagelos, 2845-2846
foliculitis, 1299
formación de biopelícula, percepción quórum, 2849-2850
historia, 2837
infecciones
cutáneas, 2858
de las heridas por quemadura, 2858
de los tejidos blandos, 2858
del oído, 2857-2858
del sistema nervioso central, 2855
del tracto urinario, 2858
endovasculares, 2858-2859
oculares, 2855-2857
óseas y articulares, 2855
por VIH, 2860
respiratorias crónicas, 2854
lipopolisacárido, 2837, 2838f, 2846
manifestaciones clínicas, 2851-2861
meningitis, 1219t
microbiología, 2837
morfología, 2837, 2838f
neumonía, 2850
aguda, 2853-2854
infección por VIH, 1736-1737
neutropenia febril, 2859-2860
nosocomial, 2837-2839
patogenia, 2839-2851
factores bacterianos, 2844-2851, 2844t
factores del huésped, 2839-2842, 2843f
percepción quórum, 2849-2850
peritonitis, 1020-1022
pili, 2845
producción de toxinas, 2847-2848
proteasas, 2846-2847
queratitis, 1544
regulador transmembrana de la fibrosis quística, 2842, 2843f
resistencia
a las quinolonas, 490
a los antibióticos, 2860-2861
polimixinas, 470
mecanismos, 292t
pérdida, 2839-2840
rifamicinas, 411
sepsis, lesiones cutáneas, 806
sistemas de secreción, 2848
tipificación, 2839
tratamiento antimicrobiano de combinación, 274
vacunas, 2851, 2851t
virulencia
adquisición de hierro, 2847
compuestos reactivos del oxígeno, 2848-2849
percepción quórum, 2849
piocianina, 2848-2849
Pseudomonas fluorescens, 3026
Pseudomonas luteola, 3026
Pseudomonas putida, infecciones relacionadas con dispositivos, 3695
Pseudomonas stutzeri, 3026
Pseudoterranova, 3616
Psicotrópicos, abuso. *Véase también* Drogadictos por vía parenteral.
neumonía crónica, 937-938
Psitacosis, 1406t-1407t, 1410, 2470-2472
Psoas
absceso, 1327
melioidosis, 2879f
signo, 1061
Ptiriasis palpebral, 1572
PTK, 0796, 513
Pubertad, retardada, niños infectados por VIH, 1823
Pubis, osteomielitis, 1520
Pulgas
arena, tungiasis, 3636-3638, 3636t, 3637f
enfermedades infecciosas, 3636, 3636t
peste, 2947-2948, 2949f
Pulmón
absceso, 931-935
amebiano, 931
clasificación, 931
diagnóstico diferencial, 932-933, 932t, 933f
fisiopatología, 931
manifestaciones clínicas, 932, 933f
melioidosis, 2877f-2878f
microbiología, 932, 932t
pronóstico, 934
tratamiento, 933-934
bacterias comensales, 882
barotraumatismo, oxigenoterapia hiperbárica, 629
biopsia
neumonía, 903-904
por fiebre Q, 2516, 2517f
por *Pneumocystis jirovecii*, 1735, 3377
procesamiento en el laboratorio, 237
bola micótica, 3243-3244
cáncer, infección por VIH, 1740
cavidades, infección por *Coccidioides*, 3332, 3333f-3334f, 3337
consolidación, melioidosis, 2876, 2878f
defensas del huésped, 894-896, 896t
deficiencia, 896-897
edema, malaria, 3435-3436
efectos de nitrofurantoína, 518
embolia
aire, relacionada con los viajes, 3966
derrame pleural, 923-924, 926
endocarditis, 1078
pacientes con lesión de la médula espinal, 3851-3852
séptica, drogadictos por vía parenteral, 3879-3880, 3880f
enfermedad(es)
endocarditis, 1078
inducidas por medicamentos, 937-938
micobacterias no tuberculosas, 3188-3190, 3188t-3189t
obstructiva crónica. *Véase* Enfermedad(es), pulmonar obstructiva crónica.
eosinofilia, tropical, 3589
gangrena, 932
hemorragia, leptospirosis, 3063
hipertensión, infección por VIH, 1740
infección(es). *Véanse también* Neumonía; Tracto respiratorio, infecciones; *las infecciones específicas*.
agentes de la mucormicosis, 3258-3259
ascariasis, 3575
aspergilosis
manifestaciones, 3245, 3246f
necrosante crónica, radiografía torácica, 947f
patogenia, 3242, 3243f
Blastomyces dermatitidis, 3315
aguda, 3317, 3319f, 3320f
crónico/recurrente, 3318-3322, 3319f, 3320f
infección por VIH, 1738
radiografía torácica, 3319f, 3320f
Coccidioides
cavitaria, 3332, 3333f-3334f, 3337
diseminadas, 3337
fibrocavitarias crónicas, 3332, 3337
iniciales, 3331-3332, 3332f, 3337
nodulares, 3332, 3332f
complejo *Mycobacterium avium*
clasificación y microbiología, 3175
diagnóstico, 3179-3180
epidemiología, 3174
inmunidad del huésped, 3176
manifestaciones clínicas, 3176-3178, 3177f-3179f
tratamiento, 3182-3183, 3182t
Cryptococcus neoformans, 3287-3288, 3288t, 3288f
estudio microscópico, 3290, 3291f
radiografía torácica, 3292
drogadictos por vía parenteral, 3879-3880, 3880f
Histoplasma capsulatum, 3302-3304
aguda primaria, 3302-3304, 3303f, 3309-3310
cavitaria, 3304-3305, 3305f, 3310
crónica, 3304-3305, 3305f
fibrocavitarias crónicas, 3347f
infección por VIH, 1738
reinfección aguda, 3304
nocardiosis, 3196, 3197f, 3198, 3198f
Paracoccidioides brasiliensis, 3354, 3354f
sarcoidosis, 942f
seudoalesqueriasis, 3359
Sporothrix schenckii, 3267-3268, 3269f
Staphylococcus aureus, 2571-2572
toxoplasmosis, 3499, 3503
infiltración y fibrosis, diseminadas, 940t-941t, 943
infiltrados
eosinofilia, 912-913
localizados, 939-942, 940t-941t
pacientes oncológicos febriles, 3803
lesión, aguda, sepsis, 1002
nódulos, 940t-941t
Coccidioides, 3332, 3332f
Nocardia, 3198, 3198f
pruebas funcionales, neumonía crónica, 943
sarcoma de Kaposi, 1774
trasplante, receptores
cifras de supervivencia, 3836, 3837t
infecciones, 3808, 3808f, 3838t, 3839
trematodos, 3594t, 3600-3601
Pulpa dental, infecciones, 862
Pulpitis, 862-863
Pulvinar, signo, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 2439-2441
Punción lumbar, 1190-1192, 1191t. *Véase también* Líquido cefalorraquídeo.
complicaciones, 1190
estudios de neuroimagen previos, 1190
Puño cerrado, lesiones, 3912-3914
Pupila, Argyll Robertson, sífilis ocular, 3043
Purina nucleósido fosforilasa, deficiencia, 166-167, 168t-170t
Púrpura, 800, 801t, 804-805. *Véase también* Piel, erupciones.
trombocitopénica
idiopática, infección por *Helicobacter pylori*, 2811
trombótica, infección por VIH, 1727
Pústulas. *Véase también* Piel, erupciones.
artritis gonocócica, 1451, 1451f
enfermedad por arañazo de gato, 3002, 3002f
melioidosis, 2877f
Puumala, virus, 2299
Pyrrole-LL-3856, tuberculosis, 543

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Q

Q, fiebre, 2513-2521, 3650-3651
  embarazo, 2518
  endocarditis, 2513, 2514f, 2517-2518, 2517f
    tratamiento, 2517-2518
  enfermedad febril, 2514
  epidemiología, 2513-2514
  hepatitis, 1591, 2518
  huéspedes inmunocomprometidos, 2518
  lactantes, 2518
  manifestaciones clínicas, 2514-2519
  manifestaciones neurológicas, 2518
  neumonía, 2514-2517, 2516f-2517f
    diagnóstico, 2516
    tratamiento, 2516
  osteomielitis, 2518
  patogenia, 2514
  prevención, 2519
  rifamicinas, 412
  síndrome de fatiga, 2518-2519
  transmisión, 2513
  vacuna, 2519
QT, intervalo, prolongación
  quinolonas, 505-506
  voriconazol, 560
Quantiferon-TB Gold, prueba, 3135
Queensland, tifus transmitido por garrapatas, 3649-3650, 3650t
Queilitis angular, infección por VIH, 1720, 1721f
Quemaduras, infecciones, 3904-3908. *Véase también* Heridas, infecciones.
  criterios, 3905-3906, 3906t
  diagnóstico, 3905-3906, 3905t-3906t
  epidemiología, 3904-3905
  mecanismos, 3904
  prevención, 3906-3907
    antibacterianos tópicos, 526-527, 529t
  Pseudomonas aeruginosa, 2839-2840, 2858
  tratamiento, 3905t, 3906
  tromboflebitis supurativa, 1101
Queratinocitos, orales, 861
Queratitis, 1541-1554
  Acanthamoeba, 1552, 3421-3430
  adenovírica, 1549
  asociada a lentillas, 1541-1542
  aspectos anatómicos, 1541
  aspergilosis, 3245
  Bacillus, 2736
  bacteriana, 1543-1546
    etiología, 1543-1544
    gramnegativos, 1544, 1544f
    grampositivos, 1544
    patogenia, 1544
    tratamiento, 1545-1546
    variación geográfica, 1544
  Candida, 1551
  Chlamydia trachomatis, 1546-1547
  congestión y exudado conjuntivales, 1542
  etiología, 1541-1542, 1542t
  factores de riesgo, 1541
  fúngica, 1550-1552, 1551f
  Fusarium, 1551
  hallazgos analíticos, 1542-1543
  herpes zóster, 1548-1549, 1550t
  infección micobacteriana, 1544-1545
  intersticial, 1546-1547
  microsporidios, 1552-1553
  neurotrófica, 1548
  oncocercosis, 1552-1553
  parasitaria, 1552-1553
  Pseudomonas aeruginosa, 2855-2857
  recurrente, 1547-1548
  sifilítica, 1546-1547
  tripanosomas, 1552-1553
  vírica, 1543, 1547-1550
  virus herpes simple, 1547, 1549, 1550t, 1564-1565, 1964, 1964f
Queratoconjuntivitis, 1532-1533. *Véanse también* Conjuntivitis; Ojo, infecciones.
  Candida guilliermondii, 1538-1539, 1539f
  epidémica, 1533-1534
    adenovirus, 2040
    diagnóstico diferencial, 1549
    tratamiento, 1550
Queratólisis, 1543
Queyrat, eritroplasia, 2051
Quimioatracción, factores, migración de los neutrófilos, 104
Quimiocina(s). *Véanse también las quimiocinas específicas.*
  CC, 42-43
  criptosporidiosis, 3548
  CXC, 42-43
  enfermedad de los legionarios, 2974
  infección por VIH, 2340
  inmunidad innata, 40-43, 41t-42t
  migración de los neutrófilos, 104
  producción por células CD8, 130
  receptores, susceptibilidad a las infecciones, 50-51, 53
  resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, 2840-2841
Quimioprofilaxis, 189-190
  Bordetella pertussis, 2964-2965
  enfermedad de los legionarios, 2982
  estado de portador nasal de *Neisseria meningitidis*, 2752-2753
  infecciones relacionadas con el cáncer, 3797-3799, 3798t
    antibacterianos, 3797-3799, 3798t
    antifúngicos, 3798t, 3799
    antivirales, 3798t, 3800
    factores estimuladores de colonias, 3798t, 3800
    inmunoglobulinas, 3798t, 3800
    Pneumocystis jirovecii, 3798t, 3799-3800
    tuberculosis, 3798t, 3800
  malaria, viajeros, 3963-3964
Quimiotaxis, alterada, 112-114, 114f
Quimioterapia
  alteración de la barrera mucosa, 3784-3785, 3784f
  citotóxica, hepatitis B crónica, 1605-1606, 2091
  colitis seudomembranosa, 1384
  factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos, 617
  influencia, diseminación de la tuberculosis, 3131-3132
  leucemia/linfoma de células T del adulto, 2325
  linfoma no Hodgkin relacionado con el VIH
    mediante infusión, 1778
    TARGA, 1777-1778
  profilaxis con posaconazol, 560-561
  receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3818
  sarcoma de Kaposi
    intralesional, 1775
    sistémico, 1775
Quinacrina
  giardiasis, 3530, 3531t
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
  parasitosis, 667
Quinidina
  malaria, 3447t-3448t, 3448-3449
  mecanismo de acción, 3442
  parasitosis, 667
Quinina
  diclorhidrato, malaria, 3447t-3448t, 3449
  gluconato, malaria, 634t-637t
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
  más doxiciclina, malaria, 3446, 3447t-3448t
  mecanismo de acción, 3442
  parasitosis, 667
  resistencia, 3442
  sulfato
    malaria, 634t-637t
Quinolonas, 488-512
  actividad antimicrobiana, 491-492, 492t-493t
  ancianos, 3859-3860
  combinación, 492
  disentería bacilar, 2911-2912, 2912t
  distribución, 494, 494t
  dosificación, 494-495, 495t, 738t-739t
  efecto postantibiótico, 492
  eliminación, 494
  embarazo, 506
  enfermedad inflamatoria pélvica, 1522
  enfermedades de transmisión sexual, 496-497
  Enterococcus, 2658
  estructura, 488, 489f
  farmacología, 492-495, 493t, 738t-739t
  fiebre tifoidea, 2901, 2902t
  formulaciones, 714t
  infecciones
    del tracto urinario, 496
    del tracto urinario inferior, 976
    gastrointestinales y abdominales, 497-498
    micobacterianas no tuberculosas, 546
    óseas y articulares, 500-501
    por anaerobios, 3089
    por *Neisseria gonorrhoeae*, 2769-2770
    respiratorias, 498-500
  interacciones medicamentosas, 495, 750t-770t
  lepra, 3169
  mecanismo de acción, 488-489
  Mycoplasma pneumoniae, 2492
  neumonía, 914-912
  niños, 269, 505
  parasitosis, 667
  peritonitis, 1027t, 1029, 1034t
  piel e infecciones de los tejidos blandos, 501
  pielonefritis aguda, 975-976
  proceso de curación, fracturas, 1461
  profilácticas
    diarrea del viajero, 3965
    receptores de trasplante, 3813
  prostatitis, 496
  psitacosis, 2472
  reacciones adversas, 505-506, 541
  resistencia
    alteración de la enzima objetivo, 290
    de *Neisseria gonorrhoeae*, 2764
    de *Staphylococcus aureus*, 2563t, 2561-2562
    mecanismos, 490-491
    potenciación de la salida de la célula, 288
    protección del sitio objetivo, 290
  tópicas, queratitis, 1545-1546
  tuberculosis, 539t, 541-542, 3141
  tularemia, 2938
  uretritis, 1493
  usos, 496-504
Quinta enfermedad. *Véase* Eritema, infeccioso, parvovirus B19.
Quinupristina-dalfopristina, 460-463
  actividad antimicrobiana, 461
  administración, 462
  distribución y eliminación, 462
  dosificación, 462, 734t-735t
  endocarditis por *Enterococcus*, 1125t
  Enterococcus, 2657-2658
  farmacodinámica y farmacocinética, 462
  formulaciones, 713t
  infección por *Staphylococcus aureus*, 2562
  interacciones medicamentosas, 462
  mecanismo de acción, 460-461
  reacciones adversas, 462
  resistencia, 461-462
    de *Staphylococcus aureus*, 2563t
  sensibilidad a la concentración mínima inhibitoria, 461, 462t
  usos clínicos, 462-463
Quirófano
  contención de enfermedades infecciosas, 228
  prevención de lesiones, 3755-3756
Quiste(s)
  alveolares, 3605t, 3611-3613
  de la hendidura bronquial, infectado, 866t, 871
  de la hendidura faríngea, infectado, 866t, 871
  embriológico, infectado, 866t, 871
  epidérmico, infectado, 1310
  hidatídico, 3605t, 3610-3613, 3610f-3611f
Quisticidas, equinococosis, 3611
Quórum, percepción, 8
  Pseudomonas aeruginosa, 2849-2850

R

Rabdomiólisis
  aguda, 1330
  estatinas, infección por VIH, 1767
Rabia, 2256-2266, 3953
  animal
    epidemiología, 2257-2258, 2258f
    manifestaciones clínicas, 2260, 2261t
  detección, 259t-260t
  diagnóstico, 2260-2262, 2261f, 2262f
    diferencial, 2261-2262
  encefalitis, 1254t, 1268-1269
  epidemiología, 2256-2258, 2258f
  furiosa, 2258-2260, 2259f
  genoma, 2256, 2257t
  historia, 2256
  inmunoglobulina, 2262, 3920t, 3933

Rabia (*Continúa*)
manifestaciones clínicas, 2259-2260, 2260t
miocarditis, 2259
paralítica (muda), 2258-2260
patología y patogenia, 2258-2259, 2259f
prevención, 2262-2264
postexposición, 2262-2264, 2263f
preexposición, 2262
replicación, 2256
respuesta inmunitaria, 2259
tratamiento, 2264-2265
vacuna, 3920t, 3929
animales, 2262
disponible actualmente, 2264
encefalomielitis diseminada aguda, 2262
heridas por mordedura, 3911t
postexposición, 2262-2264, 2263f
preexposición, 2262
viajeros, 3961t, 3963
virología, 2256, 2257f, 2257t
Racecadotrilo, gastroenteritis por rotavirus, 2121-2122
Radiculopatía, sacra, virus herpes simple, 1962
Radioalergoadsorción, prueba, peniciloil, alergia a los beta-lactámicos, 350
Radiografía
absceso intraperitoneal, 1034
infecciones de prótesis articulares, 1473, 1474f
meningitis bacteriana, 1216, 1216f
sinusitis, 849
tórax
absceso pulmonar, 932, 933f
aspergilosis pulmonar, 3245, 3246f
necrosante crónica, 947f
blastomicosis, 3318, 3319f, 3320f
pulmonar, 948f
bronquiolitis obliterante y neumonía organizada (BONO), 941f
coccidioidomicosis, 944f
criptococosis pulmonar, 3292
crup, 834, 834f
derrame pleural, 924, 924f
enfermedad pulmonar
inducida por bleomicina, 942f
por el complejo *Mycobacterium avium*, 3177, 3177f
esporotricosis, 3267-3268, 3269f
granulomatosis de Wegener, 948f
histoplasmosis, 3303-3305, 3303f-3305f
pulmonar fibrocavitaria crónica, 943f
infección por VIH, 1734, 1735t
linfangioleiomiomatosis, 942f
mediastinitis, 1181, 1181f
metaneumovirus humano, 2233f
neumonía
aguda, 905-908, 905f-907f
crónica, 939, 940t-941t
neumocócica, 2636
por fiebre Q, 2515, 2516f
por *Pneumocystis*, 3375-3376, 3376f, 3377f
por *Rhodococcus equi*, 946f
por tularemia, 2936-2937, 2937f
nocardiosis, 945f
paracoccidioidomicosis, 3354, 3354f
psitacosis, 2471
sarcoidosis pulmonar, 942f
tuberculosis, 945f, 3137f, 3139f-3141f, 3140
miliar, 949f
por el complejo *Mycobacterium avium*, 943f
Radioinmunología, técnicas, 63-64
Radioinmunoprecipitación, técnica, infección por VIH, 1679-1680
Radioisótopos
exploración, fiebre de origen desconocido, 794
sistema biliar, gammagrafía, 1045
Radioterapia
alteración de la barrera mucosa, 3784-3785, 3784f
cabeza y cuello, complicaciones, 873
corporal total, receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3818-3819
linfoma del SNC, 1780
sarcoma de Kaposi, 1775
Ralstonia, 3017t-3018t, 3026-3027
Ralstonia pickettii, 3027
Raltegravir, 1854f, 1854t, 1854
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t
Ramoplanina, 514-515
Rasgo drepanocítico, bacteriuria, 969
Rasmussen, aneurisma, 3139-3140
Rata(s)
ácaros, 3641
fiebre por mordedura, 2968-2971, 2969t
diagnóstico, 2969
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1409
epidemiología, 2968
manifestaciones clínicas, 2968-2969
Spirillum minus, 2969-2970, 2969t
Streptobacillus moniliformis, 2968, 2969t
tratamiento, 2969
peste, 2947
Ratón doméstico, ácaros, 3639, 3642t
Rattus norvegicus, infección por el virus Seoul, 2299
Ravuconazol, 561
aspergilosis, 3249-3250, 3250t
Raynaud, fenómeno
aglutininas en frío, 2490
Mycoplasma pneumoniae, 2488f, 2489
Raza
incidencia del VHA, 2382-2383, 2383f
infección
por *Neisseria gonorrhoeae*, 2763, 2763t
por VIH, 1640-1641, 1643-1645
neumonía crónica, 936
tuberculosis, 3129-3130
Reacción(es)
anafilactoides, vancomicina, 455
de fase I, 299
en cadena de la polimerasa, ADNr bacteriano, identificación de microorganismos, 1119-1120
en cadena transcriptasa-polimerasa inversa, análisis
crup, 832-834
metaneumovirus humanos, 2234
niños infectados por VIH, 1827
Nocardia, 3200
norovirus, 2411
rabia, 2261
rinovirus, 2403
rotavirus, 2121
virus
respiratorios, 891
sincitial respiratorio, 2225
fase II, 299
Reagina plasmática, rápida, prueba, sífilis, 3046
Receptor, endocitosis mediada, 1923, 1923f
Recesos paracólicos, 1015-1016, 1016f
Recién nacidos. *Véanse también* Niños; Lactantes.
Chlamydia trachomatis, 2463-2464
prevención y tratamiento, 2464
conjuntivitis, 1537-1538
dengue, 2154
diarrea, epidémica, 1366-1367, 1367t
enterocolitis necrosante, 1399-1400
enterovirus, 2367-2368
hepatitis, enterovirus, 2368
infección
por el virus herpes simple, 1966
por *Elizabethkingia meningoseptica*, 3023-3024
por *Enterococcus*, 2653
por *Listeria monocytogenes*, 2716
por *Neisseria gonorrhoeae*, 2768
conjuntival, 2768
rectal, 2768
por *Staphylococcus* coagulasa-negativo, 2589-2591
por *Streptococcus agalactiae* (grupo B), 2663
intoxicación neonatal por cloranfenicol, 397
meningitis
bacteriana, 1213, 1220t
enterovírica, 1211-1212
miocarditis, enterovirus, 2368
neumonía, enterovirus, 2368
sepsis
Haemophilus influenzae, no tipificable, 2917
Streptococcus grupo C, 2683
síndrome de la muerte súbita, vacunación de la tos ferina, 2962-2963
tétanos, 3093, 3093f
toxoplasmosis, 3504-3506
detección serológica y profilaxis, 3520-3521, 3519t
diagnóstico, 3514, 3515f
tratamiento, 3519
tratamiento antimicrobiano, 269
varicela, 1978
vulvovaginitis, 1498-1499
Reconocimiento de patrones, receptores, células presentadoras de antígeno, 68
Reconstitución inmunitaria, síndrome, 622
complejo *Mycobacterium avium*, 3178, 3179f
criptococosis, 3290
infección por VIH, 1727-1728
neumonía por *Pneumocystis*, 3376
niños infectados por VIH, 1826
tratamiento antirretroviral, 1860
tuberculosis, 3145
Recto
infección por *Neisseria gonorrhoeae*, 2765
recién nacidos, 2768
tratamiento, 2770t
temperatura, 773-774
Reducción modificable, proteína, *Neisseria gonorrhoeae*, 2759-2760, 2759f
Reflujo
nefropatía, 972
gastroesofágico, enfermedad
infección por *Helicobacter pylori*, 2809t, 2810
infección por VIH, 1743
vesicoureteral
estudios de imagen, 985, 985f
cicatrización renal, 972
infección del tracto urinario, 967, 967f-968f
Región periuretral, adherencia y colonización bacterianas, 965
Regramostim, 617
Regulador
Autoinmunitario, factor de transcripción (AIRE), 141
genético accesorio, patogenia de *Staphylococcus aureus*, 2547-2548, 2548f, 2549f
función, 2549
implicaciones ecológicas y epidemiológicas, 2549
Rehidratación oral, tratamiento
diarrea infecciosa, 1355
gastroenteritis por rotavirus, 2121
Reiter, síndrome
Chlamydia trachomatis, 2460
diferencias con la artritis bacteriana, 1452
infección por VIH, 1721
uretritis, 1494-1495
características
clínicas, 1495
de laboratorio, 1495
tratamiento, 1495
Relaciones sexuales
infección del tracto urinario, 961, 965, 968
sin protección, viajeros, 3965
transmisión del VHC, 2181
«ReloJ de arena», signo, crup, 834, 834f
Reolisina, 2109-2110
Reovirus, 2109-2110
inducción de apoptosis, 1925, 1925f
Repelentes químicos, garrapatas, profilaxis de la tularemia, 2938-2940
Repeticiones consenso cortas (SCR), 82
Reposo en cama, hepatitis vírica aguda, 1591-1592
Reservorios
peste, 2952
zoonosis, 3952, 3952t, 3955-3956
Residencia de ancianos. *Véase* Enfermos crónicos, residencias.
neumonía, 909-910
Residuos médicos, 3689-3691
eliminación, 3690t
Resiquimod, 587-588, 587f
Resistencia a múltiples fármacos
isla, cassette cromosómico estafilocócico *mec*, 2558
mecanismos, 292-293, 293f
neumonía nosocomial, 3714
tratamiento antibiótico empírico, 3717
tuberculosis, 534
quinolonas, 501-503
tratamiento, 3143
Resonancia magnética
absceso
cerebral, 1278-1279, 1279f
epidural espinal, 1290, 1291f
esplénico, 1060
intraperitoneal, 1036

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Resonancia magnética (*Continúa*)
angiografía
miocarditis, 1163
tromboflebitis intracraneal supurativa, 1293, 1293f
artritis séptica, 1450, 1451f
colangiografía, 1045-1046
demencia del SIDA, 1754, 1755f
derrame pleural, 924-925
empiema subdural craneal, 1288, 1289f
encefalitis, 1255-1257, 1257f
por *Toxoplasma*, 1756-1757, 1758f
por virus del Nilo Occidental, 2156, 2156f
por virus Nipah, 2248, 2248f
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 2439-2441, 2440f
infección
del injerto vascular protésico, 1139, 1139t
del sistema nervioso central, 1192-1193, 2717, 2718f
del tracto urinario, 983
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 1759, 1760f, 2064, 2065f
linfoma del sistema nervioso central, 1758, 1759f
meningoencefalitis criptocócica, 3292
miocarditis, 1163
mucormicosis senopulmonar, 3257-3258, 3258f
neurocisticercosis, 3609, 3609f
osteomielitis, 1461-1462, 1462f, 1465, 1465f
piomiositis, 1323-1324
rabia, 2261, 2262f
toxoplasmosis, 3508-3510, 3509f
tromboflebitis intracraneal supurativa, 1293, 1293f-1294f
Respiración, dificultad
aguda
grave. *Véase* Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG).
metilprednisolona, 622
malaria, 3435-3436, 3444
músculos, parálisis, poliomielitis, 2356
soporte, peritonitis, 1030-1031
Respirador
neumonía asociada, 3714. *Véase también* Neumonía, nosocomial.
protocolos de retirada, ventilación, 3719-3721
traqueobronquitis asociada, 3714-3716, 3721
Respirovirus, 2204
Responsabilidad antimicrobiana, 681-691
asistida por ordenador, 684
aspectos básicos, 681
auditoría prospectiva y programas de retroalimentación, 683-684
decisiones basadas en protocolo, 682-683, 686
diseño e implementación de programas, 686-687, 688t
enfoques multidisciplinarios, 684
estrategias, 682-684, 682f, 682t
futuro, 687-689
prevención de la resistencia, 685-686
programas
de aprobación previa, 683
educativos, 682
resultados, 684-685, 685t
rotación de antibióticos, 686
Responsabilidad medicolegal, aspectos, profilaxis de la endocarditis, 1155
Respuesta antiinflamatoria, aguda, 994
Respuesta febril. *Véase también* Fiebre.
antipiréticos endógenos, 779-780, 780f
definición, 773
modelo, 778f
perspectiva evolutiva, 780-781, 781f
pirógenos
endógenos, 777-778, 778f, 780
exógenos, 777
respuesta de fase aguda, 778-779, 778t-779t
Respuesta inflamatoria, inicial. *Véase también* Fase aguda, respuesta.
cambios metabólicos, 43
inmunidad innata, 36, 40-43, 41t-42t
receptores similares a Toll, 42
Retamapulina, 529t, 531-532
efectos adversos, 532
farmacocinética, 531-532
piodermia, 527
Retina
externa, necrosis progresiva, 1565
infección por VIH, 1870t-1880t
tratamiento, 1570
necrosis
aguda, 1565, 1565f
aciclovir, 1570
infección por VIH, 1870t-1880t
periférica, 1563
Retinitis, 1563. *Véase también* Coriorretinitis.
citomegalovirus, 1565, 1987-1988, 1988f
infección por VIH, 1725, 1987
TARGA, 1728
tratamiento, 1987-1988
tratamiento, 1988
antivírico, 567t-568t
cidofovir, 579
fomivirseno, 582
foscarnet, 584
ganciclovir/valganciclovir, 586
neurológica, enfermedad por arañazo de gato, 3004, 3004f, 3008
Retinopatía, infección por VIH, 1725
Retrovirología, 2332
Retrovirus
humano. *Véanse también* Virus de la inmunodeficiencia humana; Virus linfotrópico de células T humano.
diagnóstico, 1685-1687
estructura, 2335-2336, 2335f
organización genómica, 2335f
origen, 2332-2333
replicación, 2332
ventaja de supervivencia, 2333
Reumatismo, desierto, 3331
Revascularización, infección del injerto vascular protésico, 1139-1140, 1140t
Reye, síndrome, tras la gripe, 2283
Rh, inmunoglobulina, 3934
Rhabdovirus, 2256-2266
características, 2256, 2257t
clasificación, 2256, 2257t
Rhamnolípidos, *Pseudomonas aeruginosa*, 2848
Rhinosporidium seeberi, 3366-3367, 3367f, 3368t
Rhizobium, 3017t-3018t, 3027
Rhizobium radiobacter, 3027
Rhizopus, 3254, 3255f, 3255t
Rhodococcus, 2709-2711
Rhodococcus equi, 2709-2710
detección en el laboratorio, 238t-240t
neumonía, 946f
infección por VIH, 1737, 1737f
rifamicinas, 411
Rhodococcus erythropolis, 2710-2711
Rhodococcus fasciens, 2710-2711
Rhodococcus rhodochrous, 2710-2711
Ribavirina, 567t-568t, 595-597
arenavirus, 2308
dosificación, 744t-747t
espectro de actividad, 595-596
estructura, 595f
estudios clínicos, 597
farmacocinética, 596
fiebre
del Valle del Rift, 2300
hemorrágica
con síndrome renal, 2300
de Crimea-Congo, 2300
formulaciones, 715t
infección
por el virus sincitial respiratorio, 2225
por metaneumovirus humanos, 2236
interacciones medicamentosas, 596-597, 750t-770t
más peginterferón alfa-2a, 567t-568t
mecanismo de acción, 596
reacciones adversas, 2184
resistencia, 596
toxicidad, 596
Ribavirina-interferón alfa, infección por el virus de la hepatitis C, 2183, 2184f
Ribavirina-peginterferón alfa, infección por el virus de la hepatitis C, 2183
crónica, 1610-1611, 1612t
respuesta, 2183-2184, 2184f
Ribosomas
resistencia de *Staphylococcus aureus*, 2561
sitios de unión, alteración, resistencia a los antimicrobianos, 288-289
Rickettsia, infecciones
bacteriología, 2498, 2499t
criterios, 2502
diagnóstico, 2499
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1410
epidemiología, 2498-2499
erupción cutánea, 809
fisiopatología, 2498
genética, 2498
grupo de la fiebre maculosa, 2502-2510, 3649-3650, 3650t, 3650f
hallazgos clínicos, 2499, 2501t
perspectiva histórica, 2498, 2500t
tratamiento, 2499
viajeros, 3974
Rickettsia aeschlimanii, 2507-2508
Rickettsia africae, 2507, 3974
Rickettsia akari (rickettsiosis exantemática), 238t-240t, 2511-2512, 2511f, 2511t, 3639, 3642t
Rickettsia australis, 2507
Rickettsia conorii, 2506-2507, 3974
Rickettsia felis, 2507-2508, 2526
Rickettsia heilongjiangensis, 2507
Rickettsia helvetica, 2507-2508
Rickettsia honei, 2507
Rickettsia massilae, 2507-2508
Rickettsia parkeri, 2507
Rickettsia prowazekii, 238t-240t, 2522-2525, 2523f, 2523t-2524t
Rickettsia rickettsii, 2502. *Véase también* Montañas Rocosas, fiebre.
aislamiento, 2506
detección en el laboratorio, 238t-240t
transmisión, 2503
Rickettsia sibirica, 2506-2507
Rickettsia slovaca, 2507-2508
Rickettsia typhi, 238t-240t, 2526-2529
Riesgo/fracción atribuibles, 181, 181f
Riesgo relativo, 180-181, 181f
Rifabutina
dosificación, 740t-741t
enfermedad
por el complejo *Mycobacterium avium*, 3181t-3183t
pulmonar por *Mycobacterium kansasii*, 3189, 3189t
estructura, 404f
formulaciones, 714t
infecciones
por *Helicobacter pylori*, 2813t
micobacterianas no tuberculosas, 544
interacciones medicamentosas, 403, 405t, 540-541, 541t
lepra, 548
reacciones adversas, 540
tuberculosis, 540-541
infección por VIH, 541t
Rifalazil, 413
Rifamicinas, 402-417
actividad antimicrobiana, 403t
brucelosis, 412
diarrea del viajero, 412
ehrlichiosis, 412
encefalopatía hepática, 413
enfermedad intestinal inflamatoria, 413
estructura, 404f
farmacología, 402-403
fiebre maculosa del Mediterráneo, 411
fiebre Q, 412
infecciones
enterocócicas, 410
estafilocócicas, 408-410
estreptocócicas, 410
fúngicas, 412
micobacterianas no tuberculosas, 408
por *Burkholderia cepacia*, 411
por *Chlamydia*, 411
por *Chlamydophila*, 411
por *Clostridium difficile*, 412
por *Cryptosporidium parvum*, 412
por *Haemophilus influenzae*, 411
por *Helicobacter pylori*, 411
por *Pseudomonas aeruginosa*, 411
por *Rhodococcus equi*, 411
interacciones medicamentosas, 403, 405t, 750t-770t
legionelosis, 411
mecanismo de acción, 402

Rifamicinas (*Continúa*)
profilaxis
de la infección asociada a cuerpo extraño, 410
de la meningitis, 411
prurito colestásico, 412
reacciones adversas, 403-406
resistencia, mecanismos, 402
síndrome del colon irritable, 413
sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, 413
tuberculosis, 406-408
usos, 406-413
Rifampicina. *Véase también* Rifamicinas.
absceso cerebral, 1282t
actividad antimicrobiana, 403t
brucelosis, 2927
dosificación, 740t-741t
endocarditis
por *Staphylococcus*, 1123t
por *Staphylococcus aureus*, 2574t
sobre válvula protésica, 1128t
enfermedad
de los legionarios, 2982t
por el complejo *Mycobacterium avium*, 3181t-3182t
pulmonar por *Mycobacterium kansaii*, 3189, 3189t
estructura, 404f
formulaciones, 714t
infecciones
de prótesis articulares, 1475
meningocócicas, 2751t
micobacterianas no tuberculosas, 544
por *Bartonella bacilliformis*, 3008
respiratorias por *Chlamydophila*, 2477t
interacciones medicamentosas, 403, 405t, 536-537, 537t
lepra, 547, 3169
meningitis, 1220t
estreptocócica, 2642
neumonía por fiebre Q, 2516
neurorretinitis, 3008
profilaxis frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, 2919
reacciones adversas, 536
resistencia de *Staphylococcus aureus*, 2563t
tifus de los matorrales, 2531
tuberculosis, 535t, 536-537, 539t, 3141-3142, 3144t, 3146
infección por VIH, 536-537, 537t-538t
opciones, 540-541
Rifapentina. *Véase también* Rifamicinas.
dosificación, 740t-741t
estructura, 404f
formulaciones, 714t
lepra, 548
tuberculosis, 406, 541, 3141
Rifaximina. *Véase también* Rifamicinas.
criptosporidiosis, 3553
estructura, 404f
formulaciones, 713t
Rimantadina, 567t-568t, 574-578
dosificación, 744t-747t
espectro de actividad, 574
estructura, 574f
farmacocinética, 575-576, 576t
formulaciones, 715t
gripe, 2284-2285, 2284t, 2292
interacciones medicamentosas, 576
mecanismo de acción, 574
resistencia, 2285
toxicidad, 576
Rinoescleroma, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis*, 2829, 2829f
Rinorrea, catarro común, 818-819
Rinosinusitis. *Véase también* Sinusitis.
crónica, 847
patogenia, 844-845
vírica, 2401. *Véase también* Catarro común.
Rinovirus, infección, 2397-2406
aglutinantes de la cápside, 2404-2405
aislamiento, 2403, 2404f
inicial, 2397
análisis serológicos, 2403
asma, 2402
bronquiolitis, 888, 889t
características, 2398t
catarro, 2200, 2200t. *Véase también* Catarro común.
clasificación, 2397
complicaciones, 2401-2402
crup, 832-833, 833f
detección, 259t-260t
antigénica, 2403
de los ácidos nucleicos, 2403
diagnóstico de laboratorio, 2403
distribución geográfica, 2399
epidemiología, 2399
especificidad, 2399
estacionalidad, 2399
exacerbación de la bronquitis, 2401
genoma, 2397-2398
inactivación, agentes físicos y químicos, 2399
inhibidores de la proteasa 3C, 2405
interferón alfa, 2403-2404
labilidad a los ácidos, 2405
manifestaciones clínicas, 2401, 2402f
morfología y estructura, 2397-2398, 2398f
otitis media, 2401
pacientes inmunocomprometidos, 2402
patogenia, 2400
perspectivas históricas, 2397
prevalencia, 2399
prevención, 2403-2405
protección, 2400-2401
replicación, 2398
sinusitis, 2401
tracto respiratorio inferior, 2402
transmisión, 2399
tratamiento virucida, 2405
vacunas, 2403
Riñón
absceso, 979-982, 980f-981f
biopsia, nefropatía asociada al virus BK, 2067, 2067f
cicatrización, reflujo vesicoureteral, 972
depuración, 300
función, edad, 269
gammagrafía, infección del tracto urinario, 983, 984f
infección
barreras, 40
localización, 972
insuficiencia
aminoglucósidos, 374-376, 374t, 376t
antimicrobianos, 270-271
ajuste de la dosificación, 711
antituberculosos, 535t
cefalosporinas, 331, 332t
cloranfenicol, 396
infección del tracto urinario, 970
leishmaniasis visceral, 3464
leptospirosis, 3062-3063
malaria, 3444
parotiditis, 2211
quinolonas, 494-495, 495t
sepsis, 1002
tetraciclinas, 388-389, 390t
vancomicina, 454-455, 455t
trasplante, receptores
cifras de supervivencia, 3836, 3837t
citomegalovirus, 1993-1994
infecciones, 3837-3838, 3838t
adenovíricas, 2041-2042
del tracto urinario, 969
toxoplasmosis, 3502
virus BK, 2066-2067
tuberculosis, 3153, 3155t
Ritonavir, 1849, 1849f, 1850t
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t, 1833t-1834t
Rituximab
enfermedad linfoproliferativa, 2016
linfoma no Hodgkin relacionado con el VIH, 1778
Rocío, encefalitis, 1260t-1261t, 2162
Roedores, infección por arenavirus, 2305-2306
Romaña, signo, tripanosomiasis americana, 3481, 3481f
Rombencefalitis, *Listeria monocytogenes*, 2717, 2718f
Ronquera, crup, 833
Rosácea, antibacterianos tópicos, 527
Rosahn, estudio, sífilis, 3039
Rosai-Dorfman, enfermedad, linfadenitis, 1338
Rosenbach, erisipeloide, 2740, 2740f
Roseola infantum. *Véase* Exantema(s), súbito, herpesvirus humano 6.
Roseomonas, 3017t-3018t, 3027-3028
Roseomonas gilardii, 3027-3028
Rosetas, proteína-1 de la membrana eritrocitaria con *Plasmodium falciparum*, 3435
Rosoxacino, 714t
Ross River, virus, 2126-2135, 2127t. *Véase también* Alfavirus.
Rotavirus, 2115-2125
clasificación serológica, 2118-2119
detección, 259t-260t
diarrea, 205
destete, 1368
diagnóstico, 1368, 2116f, 2121
estacionalidad, 2119, 2120f
manifestaciones clínicas, 2117
patogenia, 2117-2118
tratamiento, 2121-2122
epidemiología, 2119-2120, 2119f-2120f
estructura, 2115, 2116f
fallecimientos, 2119, 2119f
perspectiva histórica, 2115
replicación, 2115-2117
respuesta inmunitaria, 2120-2121
vacuna, 1368-1369, 2122, 3920t, 3929-3930
niños infectados por VIH, 1834
Roth, manchas, endocarditis, 1078-1079, 1078f
Rothia dentocariosa, 2708
Rothia mucilaginosa, 2708
Rovsing, signo, 1061
Roxitromicina
aterosclerosis por *Chlamydophila*, 2479
dosificación, 730t-733t
formulaciones, 713t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
RpoB, gen, resistencia a rifampicina, 402
RTX, toxinas, familia, 32
Rubéola, 2136-2141
artritis, 1453-1454
complicaciones, 2137-2138
congénita, 2138, 2138t
detección, 259t-260t
diagnóstico, 2138-2139
embarazo, 2137
encefalitis, 1260t-1261t
epidemiología, 2136
inmunidad, mantenimiento, 2136-2137
manifestaciones clínicas, 2137-2138
patogenia, 2137
transmisión, 2136
tratamiento, 2139
vacuna, 2139-2140, 3920t, 3930. *Véase también* Sarampión, parotiditis, rubéola, vacuna (triple vírica).
Rubulavirus, 2204, 2209. *Véase también* Parotiditis, virus de la parotiditis.
Rufloxacino, 714t
Ruidos respiratorios anfóricos, tuberculosis, 3140
Rumiantes, enfermedad por priones, 2438
Ruminococcus, 3121t
Runyoung, grupos micobacterianos, 253

S

S, proteína, 77t, 80t
Sabia, virus, 2304t. *Véase también* Fiebre, hemorrágica(s), sudamericanas.
Sabin-Feldman, prueba del colorante, toxoplasmosis, 3507
Saccharomyces boulardii, 161, 162t-164t. *Véase también* Probióticos.
Sacroilitis
artritis reactiva, 1495
Brucella, 2926
Saksenaea, 3254, 3255t
Saliva
inmunidad de la mucosa oral, 862
secretores, determinación genética, 51
transmisión del VIH, 1653
Salivaria, 3478
Salmon River, virus, 2113
Salmonella, 2890-2907
absceso cerebral, 1274
ácido gástrico, 1345
aneurismas micóticos, 1105-1106

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Salmonella (*Continúa*)
bacteriemia, 2899
infección por VIH, 2902
tratamiento, 2902
clasificación, 2890, 2891t
coinfección por esquistosomiasis, 3596-3597
complicaciones extraintestinales, 2899, 2901t, 2902
detección en el laboratorio, 238t-240t, 1407-1408, 1428
diarrea, 204-205
endocitosis, 2895, 2895f
enfermedad transmitida por los alimentos, 1420t, 1421, 1424-1425, 2892-2894, 2893f, 2904
enterocolitis, 1398
entrada en la célula huésped, 9-10
epidemiología, 2891-2894
epitelio intestinal, 2895-2896, 2895f
fiebre tifoidea, 1405-1411, 2898-2899, 2899f. *Véase también* Fiebre, tifoidea.
genoma, 2890
historia, 2890
infección por VIH, 1870t-1880t, 1890
infecciones vasculares, 2899
inmunidad innata, 2897
invasividad, 1350
manifestaciones clínicas, 2897-2899
meningitis, 1225-1226
microbiología, 2890-2891
no tifoidea
epidemiología, 2892-2894, 2892f-2894f
gastroenteritis, 2897-2898
infección por VIH, 2899
nosocomial, 2894
portador crónico, 2899, 2902-2904
resistencia a múltiples fármacos, 2894, 2894f
resistente al ácido nalidíxico, 2894, 2894f
tratamiento, 2902
patogenia, 2895-2897
prevención, 2904
proteínas SPI-1 traslocadas, 2895
resistencia a múltiples fármacos, 1429
respuesta
de los macrófagos, 2896-2897
del huésped, 2897
sistema regulador PhoP/PhoQ, 2896-2897
sistema secretorio, 2895, 2897
taxonomía, 2890, 2891t
Salmonella bongori, 2890, 2891t
Salmonella choleraesuis, 1405, 1406t-1407t
Salmonella enterica, 2890, 2891t
Salmonella enterica serotipo Typhi, 1405, 1406t-1407t
Salmonella paratyphi
epidemiología, 2891-2892, 2893f
fiebre
paratifoidea, 3972-3974. *Véase también* Fiebre, paratifoidea.
tifoidea, 2898-2899, 2899f. *Véase también* Fiebre, tifoidea.
Salmonella paratyphi, 1405, 1406t-1407t
Salmonella schottmuelleri, 1405, 1406t-1407t
Salmonella SopE, 10
Salmonella typhi
bacteriemia, 1311
epidemiología, 2891-2892, 2893f
fiebre tifoidea, 2898-2899, 2899f. *Véase también* Fiebre, tifoidea.
infección del tracto gastrointestinal, 1344
tifoidea, 3972-3974. *Véase también* Fiebre, tifoidea.
toxinas, 29
tratamiento, 2901-2902, 2902t
vacuna, 2899-2901
virulencia, 1350-1351
Salmonella typhimurium
defensa, células T, 128
evolución, 7
infección del tracto gastrointestinal, 1344-1346
sistemas reguladores de la virulencia, 8, 9t
Salpingitis
aguda, 1521, 1521f
Chlamydia trachomatis, 2461
Salud pública
emergencias, preocupación internacional (PHEIC), 213, 215f
estrategias
mononucleosis infecciosa, 2017
Neisseria gonorrhoeae, 2771-2772
treponematosis endémicas, 3059
Sangre
del cordón umbilical, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3818
enfermedades transmitidas, viajeros, protección, 3965
estudio clínico-bioquímico, endocarditis sobre válvula protésica, 1120
estudio microscópico
obtención de muestras y normas para su transporte, 233t-234t
parásitos, 263, 264t
grupos. *Véanse también los grupos sanguíneos específicos.*
susceptibilidad a enfermedades, 51-52
transfusiones. *Véase* Transfusiones.
SAPHO, síndrome, 1467
Sapovirus, 2407, 2409
Sappinia diploidea, 3421-3430
características, 3421-3423, 3423f, 3424t
meningoencefalitis, 3421-3430
Saquinavir, 1849-1850, 1849f, 1850t
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t, 1833t-1834t
Sarampión, 2237-2244
adultos, 2241
atípico, 2240
características, 2237
complicaciones, 2239-2240
crup, 833
detección, 259t-260t
diagnóstico, 2241
embarazo, 2240
encefalitis, 1269
epidemiología, 2237-2238
exantema, 2239, 2239f
huéspedes inmunocomprometidos, 2240
inmunoglobulina, 1836, 2241
manchas de Koplik, 2239
manifestaciones clínicas, 2239-2241, 2239f
modificado, 2240
panencefalitis esclerosante subaguda, 2238
parotiditis, rubéola, vacuna (triple vírica), 2241, 3920t, 3925-3926, 3930
autismo, 2242
niños infectados por VIH, 1834
patogenia, 2238-2239
prevención, 2241-2242
huéspedes inmunocomprometidos, 2241
inmunoglobulina intramuscular, 3933
respuesta inmunitaria, 2239
transmisión, 2238
tratamiento, 2242
tuberculosis, 2240
vacuna, 2241
sarampión atípico tras, 2240
Sarcocistosis, 3563-3564
muscular, 3564
Sarcocystis, 3562-3564
Sarcoidosis
meningitis, 1250
radiografía pulmonar, tórax, 942f
Sarcoma, Kaposi. *Véase* Kaposi, sarcoma.
Sarcoptes scabiei, 669, 3629-3633, 3630f. *Véase también* Sarna.
Sargramostim, 617
Sarna, 3629-3633, 3630f, 3641
costrosa (noruega), 3629, 3630f, 3631t
de nadador, 3595, 3616t, 3620
diagnóstico, 3629-3630
epidemiología, 3629
infección por VIH, 1724, 1725f
lesiones genitales, 1481, 1482f, 1484
manifestaciones clínicas, 3629, 3630f
nodular por transmisión sexual, 3629, 3630f, 3631t
noruega, 3629, 3630f, 3631t
infección por VIH, 1724, 1725f
prevención, 3631
protección, 3965-3966
transmisión, 3629
tratamiento, 3631, 3632t
SCC*mec*, isla de resistencia, SARM, 2558
Scedosporium, absceso cerebral, 1274, 1274t
Scedosporium apiospermum, 3360, 3360f, 3368t
fibrosis quística, 955
meningitis, 1247
Scopulariopsis brevicaulis, onicomicosis, 3349
Scrapie, 2429, 2438
Scytalidium, 3349, 3349f
Scytalidium dimidiatum, 3349, 3349f
Scytalidium hyalinum, 3349
Schistosoma/esquistosomiasis
aguda, 3596
características, 3593, 3594t, 3595f
coinfección por el virus de la hepatitis, 3597
coinfección por *Salmonella*, 3596-3597
coinfección por VIH, 3597
crónica, 3596-3597
dermatitis, 3595, 3616t, 3620
diagnóstico, 3597
diferencias
con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1410
con la malaria, 3445
disentería, 1398
dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1415
epidemiología, 3593-3594, 3594t
etiología, 3593, 3594t, 3595f
patogenia, 3594-3595
prevención, 3598
síndromes clínicos, 3595-3597
transmisión, 3593
tratamiento, 634t-637t, 3594t, 3597-3598
Schistosoma mansoni, carga de helmintos, 51
Seadornavirus, 2113
Secreción, sistemas
enterobacteriaceae, 2821-2822
Pseudomonas aeruginosa, 2848
Salmonella, 2895, 2897
toxinas, 28, 28t
Secreciones subglóticas, aspiración continua, 3721
Secuenciación genómica, enterovirus, 2350
Sedación, paciente ventilado, 3719-3721
Selectinas, adhesión de los neutrófilos, 102
Selenio, 154
deficiencia, 154
infección por VIH/SIDA, 155
virulencia de los patógenos, 157-158, 158f
Semen, vector para la infección por VIH, 1528-1529
Sendai, virus, 2204
Sennetsu, neorickettsiosis, 2537
Seno(s)
bola micótica, 3244
cavernoso
tromboflebitis, 1574-1576
séptica, 869, 869f, 1291-1294, 1292f
cirugía endoscópica, 851
esfenoides, anatomía y fisiología, 844
etmoidal, anatomía y fisiología, 844
frontal, anatomía y fisiología, 844
maxilar
anatomía y fisiología, 844, 845f
orificio, obstrucción, 844-845, 845t
paranasales. *Véanse también* Sinusitis; *los senos específicos.*
anatomía y fisiología, 844, 845f
sinusitis, 869
venoso, trombosis, supurativa intracraneal, 1291-1294, 1293f-1294f
Sensibilidad
diagnóstico, 179-180
evaluación, 250-251, 267-268
actinomicetos aerobios, 255
hongos, 257
métodos
de dilución, 250
difusión en agar, 250-251
especializados, 251
micobacterias, 253-254
micobacterias no tuberculosas, 3193
virus, 262-263
Seoul, virus, 2299
Sepsis, 990-1014
Arcanobacterium haemolyticum, 2707
asociada a catéteres centrales (SACC), 3695
Acinetobacter baumannii, 3698
prevención, 3707-3708
bacteriana, antipiréticos, 784-785
Capnocytophaga, 2994-2995
circulación, 1001-1002
complemento, 93-94
concentraciones de citocinas, 1004
concentraciones de los marcadores biológicos, 1004
control de la glucemia, 1009

Sepsis (*Continúa*)
corticoides, 622
cultivos, 1003-1004
defensas del huésped, potenciación, 1009
definiciones, 990, 991t, 995
diagnóstico, 1003-1004
diagnóstico diferencial, 1003
diferencias con la malaria, 3445
disfunción autonómica, 1001
disfunción de órganos, 1002-1003, 1003f
disfunción hepática, 1003
disfunción inmunitaria, 1003
disfunción renal, 1002
eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, 1000
epidemiología, 990-991
erupción cutánea, 805-806
espectro continuo, 1002
estudios de imagen, 1004
factor estimulador de colonias de granulocitos, 616
función cerebral, 1000
grave, 995-997
activación
del complemento, 997
o lesión endotelial, 996
coagulopatía, 997
definición, 990, 991t
disfunción microcirculatoria y mitocondrial, 995-996
factores desencadenantes microbianos, 998-1000
inmunosupresión, 997
mediadores, 996-997
polimorfismos genéticos, 998
sitios de infección, 998, 999f
tratamiento antimicrobiano, 1004-1007
huéspedes inmunocomprometidos, 3786-3787
infección por *Yersinia enterocolitica*, 2954
infecciones secundarias, prevención, 1009
insuficiencia suprarrenal, 1001
intraabdominal, estudios de imagen, 1025
leptospirosis, 3062
lesión del tracto gastrointestinal, 1002-1003
lesión pulmonar aguda, 1002
lesiones ampollares, 800, 804
manifestaciones clínicas, 1000-1003
manifestaciones cutáneas, 1003
melioidosis, 2876, 2882
meningocócica
equimosis subcutánea, 2746-2748, 2747f, 2748f
erupción petequial cutánea, 2746-2748, 2747f-2748f
neonatal, enterocócica, 2653
pacientes con quemaduras, 3905, 3905t
Pasteurella, 2943
patogenia, 991-1000
polineuropatía y miopatía de la enfermedad crítica, 1001
posparto, *Haemophilus influenzae*, no tipificable, 2917
postesplenectomía, 3863-3871. *Véase también* Esplenectomía.
pronóstico, 1009
prótesis articular. *Véase* Prótesis, articulares, infecciones.
Pseudomonas aeruginosa, 1310-1311, 2858
lesiones cutáneas, 806
relacionada con catéter, sin tromboflebitis supurativa, 1099-1100
soporte nutricional, 1009
tratamiento, 1004-1007
anticoagulantes, 1008
antiinflamatorios, 622-623, 1007-1008
antimicrobianos, 1004, 1006t
drenaje quirúrgico, 1005
endotoxina de neutralización de las bacterias gramnegativas y moléculas relacionadas, 1008
fluidoterapia, 1005-1007
hidrocortisona, 1007
inmunoglobulina intravenosa, 621
oxigenoterapia hiperbárica, 628
transfusión de sangre, 1005-1007
vasopresina, 1007
vasotensores, 1007
Serie de casos, estudios, 183
Serie roja, aplasia, pura, parvovirus B19, 2103-2104
Seroincidencia, estudios, 184
Seroprevalencia, estudios, 184
Serpientes, mordeduras
inmunización pasiva, 72
venenosas, 1304, 1304t, 3911-3912
Serratia, 2829-2831
Serratia marcescens, 2829-2831
infecciones relacionadas con dispositivos, 3695
Sesgo, ensayos clínicos, 693, 697-698
Setaria labiatopillosa, 3592
Setas, intoxicación, 1423-1424, 1423t
confirmación, 1428
tratamiento, 1429-1431
Seudoapendicitis, *Campylobacter jejuni*, 2800
Seudobubones
donovanosis, 3013
granuloma inguinal, 1335
Seudoerisipela, 1302-1303
Seudoinfección, género *Bacillus*, 2734-2735
Seudolinfangitis, 1340
Seudópodos, *Escherichia coli* enteropatógeno, 9, 11f
Seudoquiste, pancreático, 1051t, 1052
Seudoviruela vacuna, virus, 1945
Sexo. *Véase también* Mujeres.
infección por VIH, 1630-1631, 1643-1645, 1644t
neumonía crónica, 936
temperatura corporal, 774, 776
Sexta enfermedad. *Véase* Exantema(s), súbito, herpesvirus humano 6.
Shewanella, 3017t-3018t, 3028
Shiga
toxina, 31, 2827
Escherichia coli productor, 2823t, 2826-2827, 2827f
Shigelosis
colitis seudomembranosa, 1395-1396, 1396f
quinolonas, 497
Shigella, 2908-2914
ácido gástrico, 1345
aislamiento, 2908
detección en el laboratorio, 238t-240t, 1428, 2911
diagnóstico, 2911
diseminación, 2910-2911
disentería, 1395-1397, 1396f
enfermedad transmitida por los alimentos, 1420t, 1421, 1425
entrada en la célula huésped, 9-10
epidemiología, 2910-2911
factores de virulencia, 6t
identificación, 2908
infección por VIH, 1870t-1880t, 1890
infectividad, 2908-2909, 2909t
invasión de las mucosas, 2909
invasividad, 1350
lisis por fagosomas, 10
localización anatómica, 2909-2910
microbiología, 2908
patogenia, 2908-2910, 2909t
reservorios, 2910-2911
sistemas reguladores de la virulencia, 9t
toxigenicidad, 2909
tratamiento, 2911-2912, 2912t
Shigella boydii, 1395
Shigella dysenteriae, 1, 1395, 2910
toxinas, 1349t, 1349
Shigella flexneri, 1395, 2910
Shigella sonnei, 1395, 2910
Shock
endotóxico, complemento, 93
malaria, 3444
séptico
definición, 990, 991t
espectro continuo, 997-998, 1002
estreptocócico, viridans, 2676
impacto cardiovascular, 1002
insuficiencia suprarrenal, 1004
síndrome, toxina, factor desencadenante de la sepsis grave, 1000
síndrome, toxina-1, 2554
síndrome del shock por dengue, 2152, 2154
tóxico, síndrome, 2555-2556, 2608
gripe, 2283
estafilocócico, 1299
diagnóstico, 2555, 2557t
erupción cutánea, 808, 809t
factores predisponentes, 2555
menstrual, 2555
no menstrual, 2555
tratamiento y prevención, 2555-2556
estreptocócico, 2607-2609, 2607f
definición de caso, 2608t
diagnóstico, 2555, 2557t
erupción cutánea, 808, 809t
exotoxinas, 2608
factores, 2607, 2608t
inducción de citocinas, 2608
manifestaciones clínicas, 2608-2609
patogenia, 2607-2608
riesgo de los casos secundarios, 2610
secundario, profilaxis, 2610
tratamiento, 2609
inmunoglobulina intravenosa, 621
menstrual, 2555
no menstrual, 2555
tras aborto médico, 1517
SHV, beta-lactamasa, 284, 285f
Sibilancias
bronquiolitis, 891
neumonía crónica, 938
tras infección por el virus sincitial respiratorio, 2224
SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). *Véase también* Virus de la inmunodeficiencia humana, infección.
definición de caso, 1638-1639, 1639t-1640t
demencia, 1753-1756
análisis histológico, 1754-1755
biopsia cerebral, 1754-1755
estudios de imagen, 1754, 1755f
hallazgos analíticos, 1754
manifestaciones clínicas, 1753-1754, 1754t
patogenia, 1755, 1755t
tratamiento, 1755-1756, 1756t
demografía, 1643-1645, 1644t
distribución geográfica, 1645-1646, 1645f
enfermedades indicativas, 1647-1648
mortalidad, 1648
niños, 1648-1649, 1648f
tendencias, 1643, 1644f
Sideróforos, 2822
Pseudomonas aeruginosa, 2847
Sífilides pustulosas, 3040-3041
Sífilis, 3036-3055. *Véase también Treponema pallidum*.
agente causal, 3037
aspectos históricos, 3036-3037
atípica, 3045, 3050-3052
características patológicas, 3039, 3039f
cardiovascular, 3044
chancro, 1480, 1480f, 1483-1484, 3039-3040, 3040f
coinfección por VIH, 1642, 1870t-1880t, 1890-1892, 3052-3053
condiloma plano, 1480, 1480f, 3040-3041
congénita, 3044-3045, 3045t
diagnóstico, 3049
tratamiento, 3048t
diagnóstico de laboratorio, 3045-3049
drogadictos por vía parenteral, 3885
endarteritis obliterante, 3039, 3039f
endémica, 3057-3058
epidemiología, 3037-3038, 3038f
erupción cutánea, 803
espiroquetas, 3042
examen campo oscuro, 3045, 3046f
etiología, 3037
gastrointestinal, 1401, 3042
gomas, 3044
hepatitis, 3042
incubación, 3039
inmunidad, 3053
latente, 3042
manifestaciones clínicas, 3039-3045
meningitis, 1248
infección por VIH, 1752-1753
no tratada, evolución, 3039
ocular
pupila de Argyll Robertson, 3043
tratamiento, 1570, 3052
uveítis, 1565-1566
otitis, 3052
pápulas, 3040-3041
paraplejía, 3041-3042
parches mucosos, 3040-3041, 3042f
patogenia, 3038-3039
persistente, 3052
primaria, 3039-3040, 3040f

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sífilis (*Continúa*)
pruebas
rápidas, 3049
reagínicas no treponémicas, 3046
serológicas, 3045-3049, 3046t
resultados falsamente positivos, 3047-3049, 3049t
treponémicas específicas, 3046-3047
queratitis, 1546-1547
reacción en cadena de la polimerasa, 3049
secundaria (diseminada), 3040-3042, 3041f, 3042f, 3041t
sistema nervioso central, 3041-3042. *Véase también* Neurosífilis.
tardía, 3042-3044, 3042t-3043t
benigna, 3044
tratamiento, 3048t, 3050-3052
tratamiento, 3048t, 3049-3053
alergia a la penicilina, 3052
idoneidad, 3052
reacción de Jarisch-Herxheimer, 3052-3053
seguimiento y retratamiento, 3052
Sifuvirtida, infección por VIH, 22
Silibinina, 678, 678f
Silimarina, 678, 678f
Simbióticos, 161, 162t. *Véase también* Probióticos.
Simios
herpesvirus. *Véase* Virus herpes B.
virus de la inmunodeficiencia (VIS), 2332-2333
Sin Nombre, virus, 2297-2298
Sinapsis inmunológica, activación de células T, 132
Sincitios, infección por el virus parainfluenza, 2204-2205
Sindbis, virus, 2126-2135, 2127t. *Véase también* Alfavirus.
Síndrome artritis-dermatitis, gonocócico, 2767-2768
Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)
metilprednisolona, 622
grave. *Véase* Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG).
Síndrome de fatiga crónica, 1907-1915
causas infecciosas propuestas, 1907, 1909t
contexto, 1907
definición de consenso, 1907, 1909t
epidemiología, 1907-1908
hallazgos analíticos, 1910
manifestaciones clínicas, 1910
patogenia, 1908-1910
tratamiento, 1910-1912
Síndrome de histoplasmosis ocular, supuesto (SHOS), 1568, 3307-3308, 3312
Síndrome de infección intraamniótica, 1514-1517
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Véanse* SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida); Virus de la inmunodeficiencia humana, infección.
Síndrome de la piel escaldada estafilocócico, 1298, 1299f, 2553-2554, 2555f
aspectos clínicos, 2554
erupción cutánea, 807-808
generalizado, 2554
localizado, 2554, 2555f
patogenia molecular, 2554
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)
definición, 990, 991t
huéspedes inmunocomprometidos, 3786-3787
niños, 990
Síndrome del intestino irritable, rifamicinas, 413
Síndrome del linfocito no comprometido, 133
Síndrome del restaurante chino, 1423
Síndrome espinal, infección por VIH, 1761-1762
Síndrome hemofagocítico, parvovirus B19, 2104
Síndrome hemolítico urémico
deficiencia de factor H, 92
Escherichia coli enterohemorrágico, 2826-2827
Síndrome mielodisplásico, factor estimulador de colonias de granulocitos, 616-617
Síndrome nefrótico, hepatitis B, 2084
Síndrome oculoglandular. *Véase* Parinaud, síndrome.
Síndrome pospoliomielitis, 2357
Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), 201-202
brotes, 201
coronavirus (HCoV), 2196
genoma, 2197, 2197f
diagnóstico de laboratorio, 2201
epidemiología, 2198-2199, 2199f
identificación, 2196
manifestaciones clínicas, 2200
patogenicidad, 2199-2200
patología pulmonar, 2200
preparación para las situaciones de emergencia, 222-224. *Véase también* Situaciones, de emergencia, preparación.
prevención, 2201
tratamiento, 2201
Síndrome velocardiofacial, 168t-170t
Síndromes neurológicos, brucelosis, 2926
Síndromes postinfecciosos, enfermedad transmitida por los alimentos, 1422
Sínfisis del pubis, osteomielitis, 1467
Sinusitis, 844-854
anaerobios, 3085
bacteriana, 846, 847t
catarro común, 819
complicaciones, 851, 852f
crónica, 847
definición, 847
bacilos anaerobios gramnegativos, 3114
cultivo endoscópico del meato medio, comparación con la punción del seno, 846, 846t
definición, 844
diagnóstico, 848-849, 848t
epidemiología, 847-848
estreptococos grupo C, 2683
estudios de imagen, 849
etiología, 846, 847t
extrahospitalaria, 844, 846, 847t
fúngica alérgica, 3243-3244, 3246, 3247f, 3362, 3362f
Haemophilus influenzae, no tipificable, 2917
manifestaciones clínicas, 848
maxilar, 844, 869
microbiología, 845-847, 847t
microsporidios, 3393
Moraxella catarrhalis, 2778
mucormicosis rinocerebral, 3257-3258, 3258f
nosocomial, 847, 847t
patogenia, 844-845, 845t
prevención, 851-852
quinolonas, 500
rinovírica, 2401
Streptococcus pneumoniae, 2635-2636, 2641
tratamiento, 849-851
antimicrobiano, 849-851, 850f, 850t-851t
por vía parenteral en el medio extrahospitalario, 706, 706t
complementario, 851
vírica, 846, 2401. *Véase también* Catarro común.
Sirolimús, inmunosupresión en el trasplante, infecciones, 3809
Sisomicina, 357, 358f, 358t-359t
Sistema biliar, gammagrafía, radioisótopos, 1045
Sistema cardiovascular
infecciones por bacilos anaerobios gramnegativos, 3115
sífilis, 3044
Sistema esquelético
especímenes, 241
esquelético, infecciones. *Véase también* Sistema musculoesquelético, infecciones.
bacilos anaerobios gramnegativos, 3113-3114
Kingella, 2780
Mycobacterium tuberculosis, 3152-3153, 3154f
Sistema hematológico, trastornos, niños infectados por VIH, 1825
Sistema inmunitario
barreras físicas, 3782-3785, 3783f
reconstitución, tras trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3830-3831, 3830t
sepsis, 1003
superficies mucosas, 144
tejidos linfoides, 142-144, 142f-143f
Sistema lagrimal
anatomía, 1572, 1573f
infecciones, 1572-1574
Actinomyces, 3208
Sistema linfoide, anatomía, 142-144, 142f-143f
Sistema musculoesquelético
infecciones
Actinomyces, 3211-3212
enfermedad por arañazo de gato, 3002-3003
micobacterias no tuberculosas, 3191-3192
microsporidios, 3392-3393
síndromes
infección por VIH, 1767-1769
Sistema nervioso central
enfermedades causadas por priones, 2429-2445. *Véase también* Prión(es), enfermedades.
infecciones, 1189-1194. *Véanse también los sitios y tipos específicos*.
Actinomyces, 3211
adenovirus, 2041
anaerobios, 3086, 3086f
ancianos, 3859
bacilos anaerobios gramnegativos, 3114
Blastomyces dermatitidis, 3321, 3322f
Campylobacter fetus, 2801
Candida, 1247, 3228-3229, 3233
Capnocytophaga, 2994
citomegalovirus, 1988
Cryptococcus neoformans, 3288t, 3288-3289, 3289f
estudio microscópico, 3290, 3291f-3291f
tratamiento, 3292-3295
drogadictos por vía parenteral, 3882-3883
encefalitis, 1189-1190. *Véase también* Encefalitis.
endocarditis, 1077
enfermedad de Whipple, 1442
estudios de neuroimagen, 1192-1193
género *Bacillus*, 2736
grupo *Streptococcus anginosus*, 2691
histoplasmosis, 3307
lesiones focales, 1190
Listeria monocytogenes, 2716-2717
manifestaciones clínicas, 1189-1190
meningitis, 1189. *Véase también* Meningitis.
micobacterias no tuberculosas, 3192
microsporidios, 3392
Pasteurella, 2943
Pseudallescheria boydii, 3359
Pseudomonas aeruginosa, 2855
punción lumbar, 1190-1192, 1191t
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3843, 3843t
sífilis, 3041-3042. *Véase también* Neurosífilis.
Toxoplasma gondii, 3499. *Véase también* Encefalitis, Toxoplasma gondii, infección por VIH.
tratamiento, 1193-1194
antimicrobiano, 1193
parenteral en el medio extrahospitalario, 705, 706t
complementario, 1193-1194
quirúrgico, 1193
tripanosomiasis africana, 3488
tuberculosa, 3150-3151, 3152f
virus herpes simple, 1962, 1964, 1970t
lesiones ocupantes de espacio, infección por VIH, 1756-1761, 1762f
biopsia cerebral, 1761
linfoma relacionado con el VIH, 1779-1780
ADN del VEB, 2014
tratamiento, 1780
respuesta sistémica a la infección, 993
Sistema reticuloendotelial, 40
Sitafloxacino, 714t
Sitio quirúrgico, infecciones, 3889-3903
cuerpos extraños, 3892
factores
de riesgo, 3893-3894
evaluación, 3893-3894, 3894t
paciente, 3890, 3890t, 3893
procedimientos, 3890, 3890t, 3893
determinantes, 3889
inmunológicos, 3892-3893
fisiopatología, 3889-3893, 3890f-3891f, 3890t-3891t
heridas
contaminadas, 3890t, 3892
limpias, 3890t, 3892
medidas de control, 3889-3894
patógenos, 3890-3891, 3891t
especie, 3890-3891, 3891f, 3891t
factores de virulencia, 3892
fuentes, 3890, 3890f, 3890t
perspectiva histórica, 3889
prevención, 3894-3901, 3895t
antibacterianos tópicos, 524-525
citocinas, 3893
principios, 3889-3894
profilaxis antimicrobiana
análisis de la relación coste-beneficio, 3899-3901

Sitio quirúrgico, infecciones (*Continúa*)
cronología de la administración, 3889, 3890f, 3897-3898, 3899f
duración, 3898-3899
efectos adversos, 3899
métodos nuevos, 3899
preoperatoria, 3895-3901, 3896f
resistencia, 3899
selección y dosificación de los medicamentos, 3896-3897, 3897t-3897t
Staphylococcus aureus, 2566-2567
Staphylococcus coagulasa-negativo, 2588
tras cirugía ginecológica, 1517-1520, 1517t, 1518f
traumatismo tisular, 3892
vigilancia, 3901, 3901t
Situaciones de emergencia, preparación, 220-230
apoyo al paciente y al medio extrahospitalario, 220-221
asistencia ambulatoria, 228-229
capacidad de respuesta, 221-222
control de la infección, 222-224
detección y diagnóstico, 222-223, 223t
normas, procedimientos y controles administrativos, 223-224, 224t
vigilancia sindrómica, 222
control de los medios de comunicación, 229
educación, 226
equipo de protección personal, 224-225
espectadores, 228
flujo de pacientes, 221-222
infraestructura, 227-228, 228f, 228t
plan de comunicación, 220, 222f
planes generales, 220-222, 221f-222f
precauciones de aislamiento respiratorio, 224, 225f
problemas en los servicios de urgencia, 228-229
procedimientos de detección, 226-227, 227f
técnica de aislamiento, 224-225, 224t, 225f
trabajo en equipo, 221
traslado de pacientes, 228, 228f
vigilancia de los profesionales asistenciales y control de la exposición, 226
Sjögren, síndrome, 871
SLC11A1, gen, susceptibilidad a la tuberculosis, 48, 50-51, 50t
SNARE, complejo, neurotoxinas de los clostridios, 30
Snow Mountain, virus, 2407, 2408f
Sobreinfección
eritromicina, 431
herpes genital, 1962-1963
tetraciclina, 391
Sodoku, 2969-2970, 2969t
Solución salina, irrigación vesical, prevención de la infección del tracto urinario, 3730
Sonda endotraqueal
colonización bacteriana, estrategias de prevención, 3718-3721
recubierta por plata, 3721
Soplos, endocarditis, 1079
Sordarinas, 563
SP-39, 39, 77t
SPA-CLFS, tipificación, *Staphylococcus aureus*, 2547
SPATE (autotransportadores de serinproteasa de las Enterobacteriaceae), familia, 2821
Sphingobacterium, 3017t-3018t, 3028
Sphingomonas, 3017t-3018t, 3028-3030
Sphingomonas paucimobilis, 3030
SPI-1, proteínas traslocadas, *Salmonella*, 2895
Spirillum minus
endocarditis, 1089
fiebre por mordedura de rata, 2969-2970, 2969t
Spirometra mansonoides, 3605t
Sporothrix schenckii, 3267-3271
artritis, 1455
micología, 3267
osteomielitis, 3267, 3268f
síndromes causados, 3267-3269
St. Louis, encefalitis, 1254t, 1265
características clínicas, 2156
distribución geográfica, 1254-1255, 1256f
epidemiología, 2149, 2150f
meningitis, 1196
patogenia, 2152-2153
perspectiva histórica, 2143
tratamiento, 2159-2162
vacuna, 2161
St-246, infección por ortopoxvirus, 1942
Stanford V, régimen, enfermedad de Hodgkin, 1784
Staphylococcus
absceso hepático, enfermedad granulomatosa crónica, 174, 174f
coagulasa-negativos, 2583-2594. *Véase también Staphylococcus epidermidis.*
bacteriemia, 2585-2589
ecología, 2583
endocarditis, 1124-1125, 2586-2587
endoftalmitis, 1555, 2588
epidemiología molecular, 2584
factores de virulencia, 2584-2585, 2584t
huéspedes neutropénicos infectados, 2589
infección
de dispositivos e implantes misceláneos, 2589
de la derivación de líquido cefalorraquídeo, 2588
de la prótesis
genitourinaria, 2589
ortopédica, 2587-2588
del dispositivo cardíaco, 2587
del implante mamario, 2589
del injerto vascular, 2587
del sitio quirúrgico, 2588
del tracto urinario, 2589
relacionada con catéter, 2586, 2587f, 2588
linezolid, 474
microbiología, 2583
no *epidermidis*, 2591
receptores de trasplante infectados, 2589
recién nacidos infectados, 2589-2591
resistencia
a antibióticos, 2583-2584
a vancomicina, 453
taxonomía, 2584t
cultivo, 2544-2545
descripción, 2543-2546, 2545t
endocarditis, 1084t, 1085-1086
tratamiento, 1095-1096
válvula protésica, tratamiento, 1123t, 1123
enterotoxinas, 2543
hábitat, 2543-2544
identificación, 2544-2545
infección del tracto urinario, 967
tratamiento
ácido fusídico, 355
clindamicina, 443
linezolid, 474
rifamicinas, 408-410
Staphylococcus aureus, 2543-2578
absceso cerebral, 1273, 1274t, 1275-1277
ácidos lipoteicoicos, 2551-2552
ácidos teicoicos, 2551, 2553f
activación plaquetaria, 1117-1118
adhesinas, 2550-2551, 2552f, 2551t
aneurismas micóticos, 1105-1106
ántrax, 2566
ARN pequeño, patogenia, 2549
artritis, 1447-1448, 1448t-1449t, 2574
aspectos clínicos, 2563-2565
bacteriemia, 1310
extrahospitalaria, 2568
biopelícula, 2549-2550
bursitis séptica, 2574
cápsula, 2550
celulitis, 2567, 2569f
colonización, rifamicinas, 410
descripción, 2543-2546, 2545f, 2545t
detección en el laboratorio, 238t-240t
diagnóstico molecular, 2546-2547
electroforesis sobre gel en campo pulsado, 2546
elementos genéticos móviles, 2556-2558, 2558t
endocarditis, 1073-1075, 2568-2570
adhesinas bacterianas, 2568-2569
características clínicas, 2569-2570, 2573f
complicaciones
neurológicas, 2569-2570
vasculares, 2569, 2573f
defensas del huésped, 2569
diagnóstico, 2570
epidemiología, 2568
patogenia, 2568-2569
plaquetas, 2569
rifamicinas, 409
tratamiento, 2570, 2574t
válvula protésica, 1117-1119, 1119t
enfermedad transmitida por los alimentos, 2556
enterotoxinas, 2556
enzimas, 2553
epidemiología, 2563-2565
erisipela, 2567
erupción cutánea, 807-808
especie, 2543, 2545t
espectro clínico, 2563
estado de portador nasal, 2544
erradicación, 528
mupirocina, 528, 531, 1300
factores
de riesgo, 2563, 2566t
de virulencia, 6t determinantes, 2547-2556
fascitis, 2567
fibrosis quística, 952-953
foliculitis, 2566
furúnculos, 2566
hemolisinas, 2553
hidradenitis supurativa, 2566
impétigo, 1289, 1298, 2565-2566, 2568f
infección(es)
cutáneas, 2565-2567, 2568f
de los tejidos blandos, 2565-2567, 2568f
de prótesis articulares, 2573
del sitio quirúrgico, 2566-2567
pulmonares, 2571-2572
linezolid, 473-474
locus doble *SPA-CLFS*, tipificación, 2547
mastitis, 2566
meningitis, 1199, 1219t, 1225, 2571
neumonía
empiema, 923
infección por VIH, 1736-1737
osteomielitis, 1461-1463, 1465, 1465f, 2572-2574
características clínicas, 2572-2573
diagnóstico, 2574
epidemiología, 2572, 2575t
patogenia, 2572, 2576f
prótesis articulares, 2573
rifamicinas, 409-410
tratamiento, 2574
otitis media, 839
patogenia, 2547-2556
factores
determinantes de la superficie celular, 2549-2553, 2550f
extracelulares, 2544t
reguladores de potencial y ARN pequeños, 2548f, 2549f, 2549
islas patogénicas (genómicas), 2556-2558, 2558t
movilización, 2557
tipos y nomenclatura, 2557-2558
proteínas de unión al ADN y reguladores de otro tipo, 2548-2549, 2548f, 2549f
regulador
de dos componentes, 2547-2548
de genes accesorios, 2547-2548, 2548f, 2549f
función, 2549
implicaciones ecológicas y epidemiológicas, 2549
sistemas reguladores, 2547-2549
peptidoglucano, 2552-2553, 2553f
pericarditis, 2571
peritonitis, 1017, 1020
perspectivas, 2563
piomiositis, 1323-1323, 2574-2575
portador, 2564-2565
descolonización, 2565
nasal, 2544
erradicación, 528
mupirocina, 528, 531, 1300
prevención, 2563
resistencia
a macrólidos, 428-429, 429t
a meticilina, 212, 2558-2560
carga, 2563-2564
estado de portador, 2565
evolución, SARM, 2546-2547, 2547f
extrahospitalario, 807, 2558
heridas por mordedura animal, 3909-3910
homosexuales, 482
infecciones del sitio quirúrgico, 3890-3891, 3891t, 3896-3897
isla de resistencia SCC*mec*, 2558
mecanismo, 2560
mediastinitis postoperatoria, 1180
pacientes con lesión de la médula espinal, 3853

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Staphylococcus aureus (*Continúa*)
portadores, descolonización, 2565
precauciones de contacto, 3673-3674
rifamicinas, 409
tipificación molecular, 2546
tratamientos alternativos, 2562-2563
vancomicina/gentamicina, 456-457
al ácido fusídico, 354
intermedia frente a vancomicina, 290-291, 1123
mecanismos, 292t
resistencia a los antibióticos, 2558-2563, 2563t
beta-lactámicos, 2558-2560, 2563t
carga, 2563-2564
daptomicina, 2563t, 2560-2561
glucopéptidos, 2563t, 2560
inhibidores de la síntesis proteica, 2561
linezolid, 2561
modificación de los ribosomas, 2561
penicilinas, 2558, 2563t
quinolonas, 2561-2562
vancomicina, 289, 452, 1123, 2560
sepsis, 2567-2568
extrahospitalaria, 2568
iatrógena, 2568
nosocomial, 2568
tratamiento, 2568
síndrome
clínico, 2565-2575
de la piel escaldada, 2553-2554, 2555f. *Véase también* Síndrome de la piel escaldada estafilocócico.
del shock tóxico, 2555-2556. *Véase también* Shock, tóxico, síndrome, estafilocócico.
sistemas reguladores de la virulencia, 9t
superantígenos, 2554-2556
tipificación
de secuencias multilocus, 2546-2547
molecular, 2546
SPA, 2547
toxinas, 1349t, 1349
exfoliativas, 2553-2554
Panton-Valentine, 2553, 2554f
tratamiento
alternativo, 2562-2563
beta-lactámicos, 2562
lipoglucopéptidos, 2562-2563
quinupristina-dalfopristina, 2562
tigeciclina, 2562
tromboflebitis supurativa, 1101-1102
variantes
de colonias pequeñas, 2545-2546
morfológicas, 2545-2546
Staphylococcus capitis, 2543, 2545t
endocarditis, válvula protésica, 1124
Staphylococcus epidermidis, 2543, 2545t
adherencia, 2584-2585
antibióticos producidos, 2585
bacteriemia, 2585-2589
dispersión, 2585
electroforesis sobre gel de campo pulsado, 2584
endocarditis, 2586-2587
rifamicinas, 409
válvula protésica, 1124
endoftalmitis, 1555, 2588
enfermedad transmitida por los alimentos, 1419
formación de biopelícula, 2584-2585, 2585f
infección
derivación de líquido cefalorraquídeo, 2588
dispositivos cardíacos, 2587
implantes mamarios, 2589
injertos vasculares, 2587
pacientes en riesgo, 2589-2591
prótesis
genitourinaria, 2589
ortopédicas, 2587-2588
relacionada con catéter, 2586, 2587f, 2588
síndromes clínicos, 2585-2589
sitio quirúrgico, 2588
vías urinarias, 2589
maduración, 2585
meningitis, 1199, 1219t
microbiología, 2583, 2584t
patogenia, 2584-2585, 2584t, 2585f
producción de poli-gamma-DL-ácido glutámico, 2585
queratitis, 1544
tipificación de secuencias multilocus, 2584
Staphylococcus haemolyticus, 2545t, 2591
Staphylococcus lugdunensis, 2545t, 2591
endocarditis, válvula protésica, 1124
Staphylococcus saprophyticus, 2545t, 2591
Steeple, signo, crup, 834, 834f
Stenotrophomonas maltophilia, 2865-2873
detección en el laboratorio, 238t-240t
epidemiología, 2867-2868
factores de virulencia, 2865-2867
infecciones relacionadas con dispositivos, 3695
manifestaciones clínicas, 2868-2869, 2869f
microbiología, taxonomía e identificación, 2865
neumonía, 2868-2869, 2869f
patogenia, 2865-2867
prevención y control, 2870
resistencia, mecanismos, 292t
tratamiento, 2869-2870
ticarcilina-clavulanato, 2869
TMP-SMZ, 2869
Stercoraria, 3478
Stevens-Johnson, síndrome, 800, 802-803
alergia a los beta-lactámicos, 346
infección por *Mycoplasma pneumoniae*, 2488, 2488f
Stomatococcus, 2686
Streptobacillus moniliformis
artritis, 1448-1449, 1449t
fiebre por mordedura de rata, 2968, 2969t
Streptococcus
aislado en los animales, 2596t
aislados en el ser humano, 2596t
beta-hemolítico, 2680-2681. *Véanse también* *Streptococcus*, grupo C; *Streptococcus*, grupo G.
epidemiología, 2681
linfadenitis mesentérica, 1411
manifestaciones clínicas, 2681-2685
microbiología, 2680-2681
tratamiento, 2685-2686
clasificación, 2595-2596, 2595f, 2596t
endocarditis, 1072-1075, 1073t, 1091-1093
tratamiento, 1091-1098
válvula protésica, 1117-1118
tratamiento, 1124t
erupción cutánea, 808
exotoxinas pirógenas, 32
gangrena, 1306, 2606
hemolítico, grupos A y B, endometritis posparto, 1515-1516
mionecrosis, anaerobios, 1326
queratitis, 1544
rifamicinas, 410
secuelas no supurativas, 2615-2626
variante nutricional (deficiente), 2677t, 2680
Streptococcus, grupo C, 2680-2681
artritis, 2682
bacteriemia, 2683-2685
endocarditis, 2683
epidemiología, 2681
faringitis, 2682
infección
de la piel/tejidos blandos, 2682
puerperal, 2683
respiratoria, 2683
meningitis, 2683
microbiología, 2681
osteomielitis, 2683
sepsis neonatal, 2683
tratamiento, 2685
Streptococcus, grupo G, 2680-2681
artritis, 2682-2683
bacteriemia, 2685
endocarditis, 2683
epidemiología, 2681
faringitis, 2682
infección
de la piel/tejidos blandos, 2682
puerperal, 2683
respiratoria, 2683
meningitis, 2683
microbiología, 2681
osteomielitis, 2683
tratamiento, 2685-2686
Streptococcus agalactiae (grupo B), 2596t, 2662-2673
adherencia, 2664
artritis, 2667
asociado al embarazo, 2664
bacteriemia, 2667
características morfológicas, 2662
clasificación, 2662
colonización, factores, 2663, 2663t
descripción, 2662-2663
detección en el laboratorio, 238t-240t
diagnóstico, 2668
endocarditis, 2667
epidemiología, 2663-2664, 2663t
factores del huésped, 2665
identificación, 2662
incidencia, 2663-2664
infecciones
cutáneas, 2667-2668
de los tejidos blandos, 2667-2668
del aparato genital, femenino, 2667
invasión, 2664
invasivo recurrente, 2668
manifestaciones clínicas, 2665-2668
adultos, 2666-2668, 2667t
infrecuente, 2668
recién nacidos, 2665-2666
mecanismos patogénicos, 2664-2665
mediadores inflamatorios, 2665
meningitis, 1196t-1197t, 1198-1199, 1219t-1219t, 1225, 1230, 2668
neumonía, 2667
osteomielitis, 2667
perspectiva histórica, 2662
prevención, 2669-2670, 2670t
profilaxis antibiótica intraparto, 2669-2670, 2670t
recién nacidos
manifestaciones clínicas, 2665-2666
transmisión, 2663
reservorio, 2663
tipificación, 2662-2663
tratamiento, 2668-2669, 2669t
vacunas, 2670
virulencia, 2664-2665
Streptococcus anginosus, grupo, 2596t, 2674, 2675t, 2689-2693
absceso cerebral, 1273-1276, 1274t
bacteriemia, 2691
características bacteriológicas, 2689, 2690f, 2690t
empiema, 922-923
endocarditis, 2691
hábitat, 2689
infección
abdominal, 2691
aspectos misceláneos, 2691-2692
cabeza y cuello, 2691
manifestaciones clínicas, 2691-2692
sistema nervioso central, 2691
torácica, 2691
tratamiento, 2691
patogenicidad, 2689-2691
taxonomía, 2689
Streptococcus bovis, grupo, 2596t, 2650t, 2658-2659
Streptococcus canis, 2596t, 2681
Streptococcus dysgalactiae
subsp. *dysgalactiae*, 2596t
subsp. *equisimilis*, 2596t, 2681
Streptococcus equi
subsp. *equi*, 2596t
subsp. *zooepidemicus*, 2596t, 2681
Streptococcus gallolyticus, 2658
endocarditis, válvula protésica, 1124t, 1125
Streptococcus gordonii, endocarditis, 1073
Streptococcus iniae, 2596t, 2686
Streptococcus mitis, 2596t, 2674, 2675t
caries dental, 859, 860t
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3824
Streptococcus morbillorum, 2674-2675
Streptococcus mutans, 2596t, 2674, 2675t
caries dental, 859-861, 860t, 2676
endocarditis, 1072, 1073t
Streptococcus oralis, 860
Streptococcus pneumoniae, 2596t, 2627-2648
activación del complemento, 2631
adherencia, 2630
anatomía y fisiología, 2627-2628, 2628f
anticuerpo anticapsular, 2631-2633
artritis, 1448, 1448t
cápsula, 2627-2628, 2628f
coinfección por *Chlamydophila pneumoniae*, 2476

Streptococcus pneumoniae (*Continúa*)
colonización, 2630, 2633
conjuntivitis, 2638
defensas
esplénicas, 2633
inmunológicas, 2631
detección en el laboratorio, 238t-240t
endocarditis, 2638
epidemiología, 2628-2629
exacerbación de la bronquitis, 2636
factores
de virulencia, 2630-2631, 2633t
predisponentes, 2633-2634, 2633t-2634t
fagocitosis, evitación, 2630
historia, 2627
infección por VIH, 1736-1737, 1888-1889
invasivo, 2629-2630
linezolid, 474
mecanismos patogénicos, 2629-2631, 2633t
meningitis, 2636
epidemiología y etiología, 1196t-1197t, 1198
prevención, 1230-1231
tratamiento, 1219t-1219t, 1219-1221, 1223-1224, 2642
microbiología, 2627
neumonía. *Véase* Neumococo, neumonía.
otitis media, 838-839, 2629, 2634-2635, 2641
pericarditis, 2638
peritonitis, 1017, 1020, 2638
prevención, 2642-2644, 2644t, 2644f
resistencia, 306, 2638-2639, 2639t
cefalosporinas, 2639
clindamicina, 441
macrólidos, 428, 429t
mecanismos, 292t
penicilina, 2638
prevalencia, 2639-2641, 2641t
quinolonas, 504-505
vancomicina, 453
sepsis postesplenectomía, 3866
serotipos, 2628
síndromes clínicos asociados, 2634-2638, 2635f
sinusitis, 2635-2636, 2641
transformación, 2628
tratamiento, 2641-2642
vacuna, 2642-2644, 2644t, 2644f. *Véase también* Neumococo, vacuna.
Streptococcus porcinus, 2596
Streptococcus pyogenes (grupo A), 2596t, 2597-2614
artritis, 1448, 1448t
bacteriemia, 2609-2610
celulitis, 1302, 2606
perianal, 2610
constituyentes somáticos, 2597-2598, 2598f
descripción, 2597-2599
detección en el laboratorio, 238t-240t
empiema, 923
erisipela, 2605, 2605f, 2606f
erupción cutánea, 807-808
factores de virulencia, 6t
faringitis, 2599-2603. *Véase también* Faringitis, estreptocócica, grupo A.
fascitis necrosante, 2606
historia, 2597
impétigo, 1289
infecciones
cutáneas, 2604-2609
de los tejidos blandos, 2604-2609
linfangitis, 2610
meningitis, 1199
mionecrosis, 2606-2607
miositis, 2606-2607
necrosante, 1324
neumonía, 2610
otitis media, 839
piodermia, 2604, 2605f
productos extracelulares, 2598-2599
resistencia
clindamicina, 441
macrólidos, 428-429, 429t
secuencia genómica, 2597
serotipos M
fiebre reumática, 2615-2616, 2616t
glomerulonefritis, 2616t, 2621-2622. *Véase también* Glomerulonefritis, postestreptocócica.
síndrome del shock tóxico, 2607-2609, 2607f, 2608t. *Véase también* Shock, tóxico, síndrome, estreptocócico.
transmisión, 2599, 2599f
vulvovaginitis, 2610
Streptococcus salivarius, 2596t, 2674, 2675t
cavidad oral, 859, 860t
Streptococcus sanguis, 2674, 2675t
activación plaquetaria, 1118
cavidad oral, 859-860, 860t
endocarditis, 1072-1073, 1073t
válvula protésica, 1118, 1119t
Streptococcus sobrinus, caries dental, 860-861, 2676
Streptococcus suis, 2596t
Streptococcus viridans, grupo, 2674-2680
bacteriemia, 2677-2678
características bioquímicas, 2674, 2675t
clasificación, 2674, 2675t
endocarditis, 2675-2677, 2677t
válvula protésica, 1124t, 1125
epidemiología, 2675
identificación, 2674-2675, 2675t
manifestaciones clínicas, 2676-2679
meningitis, 2678
microbiología, 2674
neumonía, 2679
patogenicidad, 2675-2676
sensibilidad a los antimicrobianos, 2679-2680
tolerancia, 2679
tratamiento, 2676-2679
Strongyloides stercoralis (estrongiloidiasis), 3575t, 3576f, 3579-3580
dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1413, 1414t
ivermectina, 667
manifestaciones pulmonares, infección por VIH, 1740
tratamiento, 634t-637t, 666
Succión endotraqueal, ciega, neumonía, 903
Sueño, enfermedad, 3487-3492. *Véase también* Tripanosomiasis, africana.
Suero
enfermedad, penicilina, 313
factor(es)
de opacidad, *Streptococcus* grupo A, 2598
protectores, infecciones gastrointestinales, 1347
prueba bactericida, infecciones de prótesis articulares, 1475
Sulbactam, 320-321, 321f
Sulfadiazina, 476, 477f
dosificación, 736t-737t
encefalitis por *Toxoplasma*, 1757-1758
estado de portador de *Neisseria meningitidis*, 2752
formulaciones, 713t
infección por *Coccidioides brasiliensis*, 3356
profilaxis de la fiebre reumática, 2621, 2621t
reacciones adversas, 478
toxoplasmosis
congénita, 3519
infección por VIH, 3516, 3517t
ocular, 3517-3519
pacientes embarazadas, 3519
Sulfadoxina, 667
dosificación, 736t-737t
formulaciones, 713t
Sulfadoxina-pirimetamina
interacciones medicamentosas, 750t-770t
mecanismo de acción, 3442
resistencia, 3440, 3442
Sulfametizol
dosificación, 736t-737t
formulaciones, 713t
Sulfametoxazol, 476, 477f. *Véase también* Trimetoprima-sulfametoxazol.
dosificación, 736t-737t
formulaciones, 713t
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 546
resistencia de *Staphylococcus aureus*, 2563t
Sulfamidas, 476-479, 667
absceso cerebral, 1281t-1282t, 1282-1283
acción
corta, 476
intermedia, 476
prolongada, 476
actividad antimicrobiana, 477
derivación, 476-477
distribución, 477, 477t
dosificación, 736t-737t
embarazo, 270
estructura, 476, 477f
farmacología, 477-478, 477t, 736t-737t
gastrointestinales, 476
infecciones
micobacterianas no tuberculosas, 546
por *Coccidioides brasiliensis*, 3356
interacciones medicamentosas, 478, 750t-770t
mecanismos de acción, 477
niños, 269
nocardiosis, 3200-3201
reacciones adversas, 478, 669
tópicas, 476-477
toxicidad, 478
trimetoprima, 274
resistencia, 477
alteración de la enzima objetivo, 290
sobreproducción objetivo, 290
usos clínicos, 478-479
Sulfisoxazol, 476, 477f
dosificación, 736t-737t
formulaciones, 713t
profilaxis de la otitis media, 840-841
Sulfonas, 667
Superantígenos
Staphylococcus aureus, 2544t, 2554-2556
toxinas bacterianas, síndrome de Kawasaki, 3662
Superficie
celular, determinantes, patogenia por *Staphylococcus aureus*, 2549-2553, 2550f
externa, proteínas, *Borrelia burgdorferi*, 3071, 3073
Superioridad, estudios, 694, 699, 701f. *Véase también* Ensayos clínicos.
Suplementos multivitamínicos/minerales, ancianos, 157, 157t
Suramina
parasitosis, 634t-637t, 667-669
tripanosomiasis africana, 3490
Surfactante
defensas pulmonares del huésped, 894
Pneumocystis, 3375
unión a daptomicina, 271-272
Sutura cardíaca, línea, infección, 1146
Sweet, síndrome, 805, 1531
diferencias con la celulitis, 1304, 1304t
Sydenham, corea, fiebre reumática, 2618
Syncephalastrum, 3254, 3255t

T

T, células. *Véanse también* CD4; CD8.
activación, 132-137
células B, 68, 69f
agotamiento, infección por VIH, 2340-2342
alergia a los beta-lactámicos, 346
análisis, 167, 171t
antígenos independientes, 68-69
bazo, 143-144, 143f
células presentadoras de antígeno, interfaz, 132
citolíticas, 130
naturales, 132. *Véase también* Células, citolíticas naturales.
citotóxicas, infección por VIH, 1696-1697, 1696t
de memoria, 130-132
defectos congénitos, 166-171, 168t-170t
ganglios linfáticos, 142, 144
interacciones con células B, 67-68, 68f
leucemia/linfoma
adulto, 2321f-2322f, 2324-2325
nasal, virus de Epstein-Barr, 2010
memoria, 130-132
mucosa intestinal, 144
periféricas, selección tímica, 141
pulmonares, 896
reacciones autoinmunitarias, 70
reconocimiento de antígenos, 132-133
reguladoras, 129
resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, 2841
respuesta inmunitaria frente a las vacunas, 3917
selección tímica, 141-142
sepsis, 1001
subgrupos y diversidad fenotípica, 128-132
Th1, 128
Th2, 128-129
Th17, 129

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabaquismo
  bronquitis crónica, 882
  enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 881
  infección por VIH, riesgo de neumonía, 1734
Tacrolimús, inmunosupresión en el trasplante, infecciones, 3809
Taenia asiatica, 3607
Taenia multiceps, 3605t, 3613
Taenia saginata, 634t-637t, 3605t, 3606f, 3607
Taenia solium, 634t-637t, 3605t, 3606f, 3607
  cisticercosis, 3608-3610, 3609f
Tafenoquina
  deficiencia de G6PD, 669
  malaria, 669-667
Talasemia, malaria, 52, 3438
Talidomida
  efecto inmunomodulador, 623
  eritema nudoso leproso, 548, 3170
  inflamación del espacio subaracnoideo, 1227-1228
  microsporidiosis, 3397
  úlceras aftosas
    esofágicas, 1362t, 1363
    orales, 870
Tamm-Horsfall, proteína, 39, 964-965, 965f
Tanapox, virus, 1947
Taponamiento, pericarditis, 1169
Taquicardia
  supraventricular en entorchado, voriconazol, 560
  ventricular polimorfa, eritromicina, 431
Taquizoítos, *Toxoplasma gondii*, 3493-3494, 3494f
TARGA. *Véase* Tratamiento, antirretroviral de gran actividad (TARGA).
Tasa de mortalidad, 186
Taxonomía, bacteriana, cambios, 231, 232t
Tazobactam, 321, 321f
Té verde, extracto, verrugas genitales, 674t, 678, 678f
Técnicas inmunológicas, 144-146, 145f-146f, 267
Tegumento, función de barrera, 3782-3783, 3783f
Teicoplanina, 458-460
  actividad antimicrobiana, 458-459
  administración peritoneal, 459
  distribución, 459
  dosificación, 459, 734t-735t
    lactantes y niños, 459
  farmacocinética, 459-460
  formulaciones, 713t
  infecciones por *Enterococcus*, 2657
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
  neutropenia febril, 3803t
  profiláctica, 460
  reacciones adversas, 460
  resistencia, 459
    alteraciones de los precursores de la pared celular de la célula objetivo, 289, 289t
  sensibilidad a la concentración mínima inhibitoria, 462t
  usos clínicos, 460
Tejido linfoide
  asociado a mucosas (MALT), oral, 861-862
  reservorio del VIH, 1699-1700
Tejido subcutáneo
  absceso, 1307, 1317-1318
  equimosis, sepsis meningocócica, 2746-2748, 2747f, 2748f
  infecciones, 1312-1318
    anaerobios no clostridios, 1314t, 1315
    clostridios, 1312-1315, 1314t
    diagnóstico diferencial, 1312, 1314t
    focos contiguos, 1317-1318
    necrosantes, 1314t, 1315-1317
      sinérgicas, 1314t, 1317
    secundarias, 1317
  inmunoglobulinas, 3920t, 3934
  nódulos, 803, 807, 1310
    Blastomyces dermatitidis, 3320
    fiebre reumática, 2617-2618
Tejidos blandos
  especímenes, 241
  infecciones. *Véanse también* Absceso; Celulitis.
    Acinetobacter, 2887
    Aeromonas, 3019
    agentes de la mucormicosis, 3259
    anaerobios, 3086
    Arcanobacterium haemolyticum, 2707
    bacilos anaerobios gramnegativos, 3114
    drogadictos por vía parenteral, 3873-3875
    Enterococcus, 2653
    género *Bacillus*, 2736-2737
    micobacterias no tuberculosas, 3189t, 3190-3191
    orofacial, 874-875
    pacientes con lesión de la médula espinal, 3852
    Pasteurella, 2943
    recurrentes, prevención, antibacterianos tópicos, 524, 529t
    Staphylococcus aureus, 2565-2567, 2568f
    Streptococcus agalactiae (grupo B), 2667-2668
    Streptococcus grupos C y G, 2682
    Streptococcus pyogenes, 2604-2609
    tratamiento
      daptomicina, 465
      quinolonas, 501
      teicoplanina, 460
      vancomicina, 456
    trimetoprima-sulfametoxazol, 482
Telangiectasia hemorrágica hereditaria, absceso cerebral, 1275
Telaprevir, 601f, 602
  inhibición de la proteasa NS3/4A, 2185
Telavancina
  dosificación, 734t-735t
  infecciones por *Enterococcus*, 2657
Telbivudina, 597-598
  dosificación, 744t-747t
  estructura, 573f
  estudios clínicos, 598
  formulaciones, 715t
  infección por el virus de la hepatitis B, crónica, 1603, 1605t, 2088-2089, 2088t
Telitromicina, 438-440
  actividad antimicrobiana, 429t, 439
  dosificación, 730t-733t
  farmacología, 439
  formulaciones, 713t
  infección respiratoria por *Chlamydophila*, 2477t
  interacciones medicamentosas, 439, 750t-770t
  mecanismo de acción, 438-439
  preparaciones, 438
  química, 438, 439f
  reacciones adversas, 439
  resistencia, 439
  usos, 440
TEM, beta-lactamasa derivada, 284, 285f
Temafloxacino, 506
Temperatura
  ancianos, 774, 776
  aurícula derecha, 774
  basal, 777
  central, 773
  cuantificación, 773-776
    variables anatómicas, 773-774
    variables fisiológicas, 774-775
  elevada. *Véase* Fiebre.
  frecuencia cardíaca, 776
  género, 774, 776
  niños, 776
  oral, 775, 775f
  piel, 774
  rectal, 773-774
  regulación, 776-777, 777f
    de la virulencia, 8
  salud mental, 774
  superficial, 773
  tímpano, 774
  valores normales, 774-775, 775f
  variabilidad diurna, 774, 776
Tenesmo, urinario, 971-972, 972f, 976-977
Tenias, 3604-3614
  anatomía, 3604, 3606f
  cerdo, 3605t, 3606f, 3607
  ciclo vital, 3604-3605, 3605f-3606f
  diagnóstico, 3607-3608
  dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1415
  enanas, 3605t, 3606-3607, 3606f
  intestinales, 3572t
  invasivas, 3608-3613
  larvarias, 3572t
  patogenicidad, 3605
  peces, 3605-3606, 3605t, 3606f
  prevención, 3613
  respuesta inmunitaria, 3605
  tratamiento, 634t-637t, 3608
  vacuno, 3605t, 3606f, 3607
Tenofovir, 598, 1844f, 1845t, 1846-1847
  dosificación, 748t-749t
  formulaciones, 715t
  infección por el virus de la hepatitis B, crónica, 1603, 1605t, 2089
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
  nefrotoxicidad, 1847
  niños infectados por VIH, 1830t-1831t
  profilaxis postexposición al VIH, 3751t, 3761
  resistencia, 1847
Tenosinovitis, *Sporothrix schenckii*, 3267
  paciente infectado por VIH, 3269-3270, 3269f
Teofilina, interacciones con las quinolonas, 495
Terapia génica
  defectos de los neutrófilos, 118
  fibrosis quística, 956
  vectores, adenovirus, 2044
Teratogenicidad
  antimicrobianos, 270
  tratamiento antirretroviral, 1806
Terbinafina
  cromoblastomicosis, 3274
  dermatofitosis, 3348
  dosificación, 742t-743t
  esporotricosis, 3270
  eumicetoma, 3279-3280
  formulaciones, 714t
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
Terconazol, 714t
Termogénesis, 776
  regulación de la infección, 995
  sin escalofríos, 776
Termometría, 773-776, 775f
Termorregulación, 776-777, 777f
Termoterapia, leishmaniasis cutánea, 3471
Testículo
  anatomía y fisiología, 1524, 1525f
  disfunción, lepra, 3168
  infección. *Véase* Orquitis.
Tetanolisina, 3091
Tétanos, 3091-3096. *Véase también Clostridium tetani*.
  cefálico, 3093, 3093f
  diagnóstico, 3093-3094
  diferencias con la intoxicación por estricnina, 3093-3094
  drogadictos por vía parenteral, 3883
  epidemiología, 3091, 3092f
  espasmo, 3092-3093, 3093f
  generalizado, 3092-3093, 3092f-3093f
  historia, 3091
  inmunoglobulina, 3092f, 3094-3095, 3920t, 3933
    niños infectados por VIH, 1836
  localizado, 3093
  manifestaciones clínicas, 3092-3093
  neonatal, 3093, 3093f
  patogenia, 3091-3092
  profilaxis, 3095. *Véanse también* Difteria-tétanos-tos ferina (DTPa), vacuna; Tétanos, inmunoglobulina; Tétanos, toxoide.
    heridas por mordedura, 3911t
    postexposición, 3941
  tasa de mortalidad, 3091, 3092f, 3095
  toxina, 30, 3091
  toxoide, 3095, 3920t, 3931
  tratamiento, 3094-3095, 3094t
Tétanos-difteria (Td), toxoides, 2964, 3920t, 3921, 3931
Tétanos-difteria-tos ferina acelerada, (Tdap), vacuna, 2964, 3095, 3920t, 3921, 3927-3928, 3931
  durante el embarazo, 2964
Tetanospasmina, 3091
Tetraciclinas, 384-394
  absorción, 386-387, 389t
  actinomicosis, 3214t
  alteraciones de la coloración de los dientes, 391
  balantidiasis, 3565
  brucelosis, 2927
  cambios de la pigmentación, 389-391
  clasificación, 384
  cólera, 2787t
  concentraciones mínimas inhibitorias, 384-385, 387t
  distribución tisular, 387-388, 389t
  donovanosis, 3015
  dosificación, 728t-729t
  efectos adversos, 389-391, 391t

Tetraciclinas (*Continúa*)
efectos sobre el tracto gastrointestinal, 391
ehrlichiosis, 2537
eliminación, 388
embarazo, 270, 388
enfermedades no infecciosas, 394
espectro de actividad, 384-385, 387t
esprue tropical, 1438
estructuras, 384, 385f
farmacología, 386-389, 389t, 728t-729t
fiebre
de las Montañas Rocosas, 2506
por mordedura de rata, 2969
Q, 2516
recidivante transmitida por piojos, 3069-3070
formulaciones, 386t, 713t
hepatopatía, 388-389, 390t
hepatotoxicidad, 391
historia, 384
indicaciones, 391-394, 394t
infección(es)
micobacterianas no tuberculosas, 546
por *Campylobacter*, 2802
por *Helicobacter pylori*, 2813t
por *Mycoplasma pneumoniae*, 2492
respiratoria por *Chlamydophila*, 2477
insuficiencia renal, 388-389, 390t
interacciones
alimentarias, 391, 393t
medicamentosas, 391, 393t, 750t-770t
mecanismo de acción, 384-386
nefrotoxicidad, 391
neurotoxicidad, 391
niños, 269
parasitosis, 669
penicilina, 391
peritonitis, 1028
psitacosis, 2472
reacciones
de fotosensibilidad, 389-391
de hipersensibilidad, 389-391
resistencia
alteración del sitio de unión ribosómico, 288, 385, 388t
enzimas, 286-287
mecanismos, 287t, 385-386, 387t-388t
potenciación de la salida de la célula, 287, 385, 388t
protección del sitio objetivo, 290
Staphylococcus aureus, 2563t
sífilis, 3048t
sobreinfección, 391
tifus epidémico, 2524
tularemia, 2938
uretritis, 1493
Tetrámero, tinción, MHC, 145-146, 146f
Tetraplejía, fiebre, 3849-3850
Th1
células T, 128
inmunidad, patógenos fagosómicos, 140
Th2, células T, 128-129
Th17, células T, 129
ThyA, gen, *Staphylococcus*, 2545-2546
Tiabendazol
angiostrongiloidiasis, 3619
interacciones medicamentosas, 750t-770t
parasitosis intestinales, 634t-637t, 666-667
Tiacetazona
lepra, 547
Tianfenicol, 394
TIBOLA (linfadenopatía transmitida por garrapatas), 2507-2508
Ticarcilina, 318, 319f
dosificación, 716t-719t
formulaciones, 712t
indicaciones, 315-316
sensibilidad, 311t-312t
Ticarcilina-clavulanato, 320
dosificación, 716t-719t
formulaciones, 712t
infección por *Stenotrophomonas maltophilia*, 2869
Tienamicina, química, 341, 342f
Tiflitis, 1066-1067
receptores de trasplante, 3820
Tifus
epidémico, 2522-2525, 2523f, 2523t-2524t
garrapata, 2507
africana, *Rickettsia africae*, 3974
matorrales, 2498, 2530-2531, 2530f, 2530t, 3639, 3641f, 3642t, 3974
Orientia tsutsugamushi, 3974
murino, 2526-2529, 3636t
recidivante, 2523-2524
Tigeciclina, 386t
dosificación, 728t-729t
efectos adversos, 391t
espectro de actividad, 384-385, 387t
farmacología, 386-389, 389t
formulaciones, 713t
indicaciones, 391-394, 394t
infección
micobacteriana no tuberculosa, 546
por bacilos anaerobios gramnegativos, 3116-3117
por *Enterococcus*, 2657
por *Staphylococcus aureus*, 2562
respiratoria por *Chlamydophila*, 2477t
peritonitis, 1027t, 1030
resistencia, 292, 293t
Timidina, análogos, mutaciones, resistencia a zidovudina, 1844
Timo, selección de las células T, 141-142
Timosina alfa, 623
Tímpano, temperatura, 774
Timpanostomía, tubos, otitis media, 841
Tinción para demostración de bacilos ácido-alcohol resistentes, 242, 243t
Mycobacterium tuberculosis, 3127-3128, 3128t
Tinidazol, 669
absceso hepático amebiano, 1043
dosificación, 730t-733t
embarazo, 1503
formulaciones, 714t
giardiasis, 3530, 3531t
infección
por *Entamoeba histolytica*, 3416t
por *Helicobacter pylori*, 2813t
por *Trichomonas vaginalis*, 1502
interacciones medicamentosas, 750t-770t
meningitis bacteriana, 1507
tricomoniasis, 3535-3536
uretritis, 1494
Tinta china, frotis teñido, líquido cefalorraquídeo, 1192
Tiña
crural, 3344
de la barba, 3345
de la cabeza, 3342t, 3345-3346, 3346f, 3348t
de la cara, 3345, 3345f
de la mano, 3345
del cuerpo, 3344, 3344f, 3348t
del pie, 3344, 3348, 3348t
imbricada, 3342, 3345, 3345f
inguinal, 3344
negra, 3350-3351
oculta, 3343
versicolor, 3349-3350
Tioéster, enlace, modelo de ralentí de la activación del complemento, 78-80, 79f
Tiomersal, vacunas, 3915
Tipranavir, 1849f, 1850t, 1852
dosificación, 748t-749t
formulaciones, 715t
niños infectados por VIH, 1830t-1831t, 1833t-1834t
Tiroiditis supurativa, 866t, 873
TMA/HPA, técnica, infección por VIH, 1676-1677, 1677f
Tobramicina, 357, 358f, 358t-359t
absceso cerebral, 1282t
dosificación, 726t-727t
diaria múltiple
dosis inicial, 372, 373t
insuficiencia renal, 372
niños, 377t
una vez al día, 375, 375t
endocarditis, 1097
no HACEK, 1126t
fibrosis quística, 956
formulaciones, 712t
meningitis, 1220t
neumonía nosocomial, 3715t
peritonitis, 1034t
resistencia, enterococos, 361
Tolevamer, colitis por *Clostridium difficile*, 1389-1390
Toll, receptor similar, 40, 41t
activación, mucosa oral, 861
deficiencia genética, 42
distribución, 42, 42t
enfermedad de los legionarios, 2974, 2977
infección por *Streptococcus agalactiae* (grupo B), 2665
inflamación del espacio subaracnoideo en la meningitis bacteriana, 1206
inmunidad innata, 42, 138
receptor similar, genes, 53-54
receptor similar, 2, 53-54
receptor similar, 3, 168t-170t
receptor similar, 4, 53-54
receptor similar, 5, 53
respuesta inflamatoria inicial, 42
secuencia de citocinas, 41-42
señal de los fagocitos, 175, 175f
Tomografía
computarizada
absceso
cerebral, 1278-1279, 1279f, 3086, 3086f
esplénico, 1060
intraperitoneal, 1036, 1036f
intrarrenal, 980, 981f
perinéfrico, 980, 981f
subperióstico, 1576, 1576f
alta resolución
neumonía crónica, 939, 940t-941t
neumonía por *Pneumocystis*, 3376-3377, 3377f
paracoccidioidomicosis, 3354, 3354f
antes de la punción lumbar, 1190
apendicitis, 1062, 1062f
artritis séptica, 1450, 1451f
aspergilosis pulmonar, 3245, 3246f, 3248
derrame pleural, 924, 925f
diverticulitis, 1066
emisión de fotón único, absceso cerebral, 1280
empiema subdural craneal, 1288
enfermedad
diseminada por el complejo *Mycobacterium avium*, 3179f
por arañazo de gato, 3003-3004, 3004f
pulmonar por el complejo *Mycobacterium avium*, 3177, 3177f-3179f
fibrosis mediastínica, 3304f, 3305f
fiebre de origen desconocido, 794
infecciones
del injerto vascular protésico, 1138-1139, 1139t
del sistema nervioso central, 1192-1193
del tracto biliar, 1045
mediastinitis, 1181-1182, 1181f
meningitis
bacteriana, 1216, 1216f, 1219
tuberculosa, 3150, 3152f
meningoencefalitis criptocócica, 3292
mucormicosis senopulmonar, 3257-3258, 3258f
neumonía, 907-908
osteomielitis, 1461-1462, 1462f
pielonefritis aguda, 981, 982f-983f
piomiositis, 1323-1324
rabia, 2261, 2261f
sinusitis, 849
toxoplasmosis, 3508-3510, 3509f
tromboflebitis intracraneal supurativa, 1293
por emisión de fotón único, absceso cerebral, 1280
por emisión de positrones
fiebre de origen desconocido, 794
fluorodesoxiglucosa, infecciones de prótesis articulares, 1473-1474
infección del injerto vascular protésico, 1139, 1139t
toxoplasmosis, 3508
TonB, proteína, 2822
Topoisomerasa IV, inhibición de las quinolonas, 290, 488, 490
Toracocentesis, derrame/empiema pleural, 927
Toracoscopia, neumonía, 903-904
Toracotomía, neumonía crónica, 947
Tórax
actinomicosis, 3208, 3209f
cirugía, asistida por vídeo, drenaje de derrame/empiema pleural, 929
dolor, pericarditis, 1169
infecciones
bacilos anaerobios gramnegativos, 3115
grupo *Streptococcus anginosus*, 2691

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tórax (*Continúa*)
percusión, fibrosis quística, 955
radiografía. *Véase* Radiografía, tórax.
sonda, derrame/empiema pleural, 927
Torniquete, prueba, dengue, 3972
Toronto, virus, 2409
Torovirus, infección, 2196, 2415
descripción, 2198
diagnóstico de laboratorio, 2201
manifestaciones clínicas, 2200-2201
patogenicidad, 2201
Tos
bronquitis aguda, 878-879
catarro común, 818, 820
crup, 833-834
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 882
Mycoplasma pneumoniae, 2487
paroxística, tos ferina, 2961
tuberculosis, 3138-3140
Tos ferina, 2958-2967. *Véase también Bordetella pertussis*.
adultos y adolescentes, aspectos pertinentes, 2960-2961, 2960f
colegios y guarderías infantiles, 2965
complicaciones, 2961
definición de la OMS, 2961
diagnóstico, 2961-2962
epidemiología, 2959-2961, 2960f
época posterior a la vacuna, 2960
época previa a la vacuna, 2960
inmunización, 2963
calendarios, 2964
lactantes, 2964
profesionales asistenciales, 2964
lactantes, 2961
manifestaciones clínicas, 2961
niños pequeños, 2961
patogenia, 2958-2959, 2959f
prevención, 2963-2965
quimioprofilaxis, 2964-2965
toxina, 29, 2958
tratamiento, 2962-2963
antibióticos, 2962-2963
macrólidos, 437
medidas terapéuticas complementarias, 2963
vacunas, 2963-2964, 3920t, 3927-3928. *Véase también* Difteria-tétanos-tos ferina (DTPa), vacuna.
acelulares, 2964
calendarios, 2964
células completas, 2963-2964
lactantes, 2964
profesionales asistenciales, 2964
Toscana, virus, 2300-2302
encefalitis, 1260t-1261t
Toxicidad hematológica
linezolid, 474
rifamicinas, 404
Toxina(s), 26-35. *Véanse también* Enterotoxina(s); Exotoxina(s).
A-B, 26, 29
adenilato ciclasa, 27t, 29
adhesión, 28-29
ARN glucosidasa, 27t
Bacillus, 2735
Bacillus anthracis, 29
bacilos anaerobios gramnegativos, 3113
Bordetella pertussis, 29-30, 2958-2959
botulínica, 30, 3097
arma biológica, 3100
inmunidad, 3100-3101
mecanismo de liberación, 3098, 3098f
síntesis, 3098
transporte, 3098
usos terapéuticos, 33, 3099
clasificación, 26, 27t
Clostridium, 3103
Clostridium botulinum, 30, 3097
Clostridium difficile, 31, 1349t, 1349, 1382
detección, 1383f, 1386-1387
evaluación, 1352
Clostridium perfringens, 1349t, 1349, 3106, 3106t
Clostridium tetani, 30
cólera, 30-31
Corynebacterium diphtheriae, 29-30
de distención citoletal, *Salmonella typhi*, 29
dermonecrosante, *Bordetella pertussis*, 30, 2958-2959
desaminadoras, 27t
enfermedad transmitida por los alimentos
bacteriana, 1419-1422, 1421t
no bacteriana, 1422-1424, 1423t
Enterobacteriaceae, 2821-2822
entrada, 28-29
Escherichia coli, 1349t, 1349
exfoliativas, *Staphylococcus aureus*, 2553-2554
formadoras de poros, 32
glucosilantes, 27t
infecciones gastrointestinales, 1348-1349, 1349t
metaloproteinasa, 27t
moluscos y crustáceos, 1422-1423, 1423t, 3568-3569, 3569t
peces ciguatera, 1422-1423, 1423t, 3568, 3569t
pirógenas, 32
Pseudomonas aeruginosa, 2847-2848
regulación, 26-28, 28t
ribosilación del ADP, 27t
secreción, 28, 28t
Shiga y similar a Shiga, 31
Shigella dysenteriae, 1349t, 1349
síndrome del shock tóxico, 1000
sinergohimenótropas, 2553
Staphylococcus aureus, 1349t, 1349
exfoliativas, 2553-2554
Panton-Valentine, 2553, 2554f
usos terapéuticos, 32-33
Toxocara, 634t-637t
Toxocara canis, 3615
Toxocara cati, 3615
Toxocariasis, 3615-3616, 3616t
ocular, 1567, 3616
Toxoide. *Véanse también los agentes específicos*.
definición, 3915
existentes en la actualidad, 3920t
Toxoplasma gondii/toxoplasmosis, 3493-3525
absceso cerebral, 1274-1275, 1274t
aislamiento, 3506
ciclo vital, 3495, 3495f
congénita, 3504-3506
detección serológica y profilaxis, 3520-3521, 3519t
diagnóstico, 3514, 3515f
tratamiento, 3519
coriorretinitis, 3499
infección por VIH, 1727, 3503, 3503f
diagnóstico, 3506-3514
alteraciones del LCR, 3510
anticuerpos séricos, 3506-3508
entidades clínicas específicas, 3510
histológico, 3506
paciente
inmunocompetente, 3510
inmunodeficiente, 3510-3511, 3512f
radiológico, 3508-3510, 3509f
reacción en cadena de la polimerasa, 3506
diferencias con la mononucleosis infecciosa, 2015
embarazo, 3504
diagnóstico, 3512-3514, 3513f
tratamiento, 3519
encefalitis, infección por VIH, 1278-1279, 1756-1758, 1758f, 1884-1885, 3499
incidencia, 3496
profilaxis, 1868t-1869t
tratamiento, 3516-3517
entrada en la célula huésped, 9
epidemiología, 3495-3496, 3495f
etiología, 3493-3495, 3494f
infección por VIH, 3502-3504, 3503f
coriorretinitis, 1727
encefalitis. *Véase Toxoplasma gondii*/toxoplasmosis, encefalitis.
pulmonar, 1738-1740
linfadenitis, 1338, 3498
manifestaciones
clínicas, 3500-3506
del sistema nervioso central, 1278, 3499
mialgias en, 1328
miocarditis, 1161, 1161f, 3499
miositis, 3499
ocular, 1567
diagnóstico, 3511-3512
paciente inmunocompetente, 3504
tratamiento, 3517-3519
ovoquistes, 3493, 3494f
paciente
inmunocompetente, 3500
diagnóstico, 3510
ocular, 3504
tratamiento, 3516
inmunodeficiente, 3500-3501
detección serológica y profilaxis, 3520
diagnóstico, 3510-3511, 3512f
tratamiento, 3516-3517, 3517t
patogenia, 3496-3498
patología, 3498-3500, 3498f
prevención, 3520-3521
detección serológica y profilaxis, 3520-3521, 3519t
métodos generales, 3498f, 3520
pulmonar, 3499
infección por VIH, 1738-1740, 3503
quistes tisulares, 3494-3495, 3494f
receptor de trasplante
cardíaco, 3501, 3839, 3843
de células progenitoras hematopoyéticas, 3502, 3830
de médula ósea, 3502
de órganos, 3501, 3501t
hepático, 3502
renal, 3502
respuesta inmunitaria, 3496-3498
susceptibilidad genética, 3498
taquizoítos, 3493-3494, 3494f
transmisión, 3495, 3495f
tratamiento, 634t-637t, 3514-3519
casos congénitos, 3519
embarazo, 3519
infecciones oculares, 3517-3519
paciente
inmunocompetente, 3516
inmunodeficiente, 3516-3517, 3517t
sulfamidas, 478
ToxR, proteína, 8
Tracoma, 1535-1536
macrólidos, 437
ocular, *Chlamydia trachomatis*, 2453, 2456, 2456t
queratitis, 1546-1547
Tracto biliar, infecciones, 1044-1047
absceso hepático piógeno, 1040-1041
Clostridium, 3108
diagnóstico, 1045
estudios de imagen, 1045-1046, 1046f
manifestaciones clínicas, 1045
microbiología, 1046, 1046t
patogenia, 1044-1045, 1045f
quinolonas, 498
tratamiento, 1046-1047
Tracto digestivo
alteración de la barrera mucosa, 3784-3785, 3784f
microflora, 3783-3785
Tracto gastrointestinal
defensas del huésped, 39, 1344-1347, 1344t
drenaje, peritonitis, 1030
efectos de las cefalosporinas, 332
efectos de nitrofurantoína, 518
equilibrio de líquidos, 1351, 1351f
especímenes, 240
flora, 1344-1347, 1344t
infecciones. *Véanse también las infecciones y los patógenos específicos*.
acidez gástrica, 1345
adenovirus, 2040-2041
adhesión de los patógenos, 1349-1350
agua relacionada con, 1344, 1344t
alcance, 1343
barreras físicas, 1345
Candida, 3224
no esofágica, 3225
citomegalovirus, 1988
citotoxinas, 1349t, 1349
control, 1354-1355
coronavirus, 2196, 2200-2201
diagnóstico, 1352-1354, 1354f
edad, 1344
enterotoxinas, 1348-1349, 1349t
enterovirus, 2370
especies del huésped, 1344-1345
esprue tropical, 1435
factores
de virulencia, 1350-1351
del huésped, 1344-1347, 1344t
epidemiológicos y ambientales, 1344, 1344t

Tracto gastrointestinal (*Continúa*)
microbianos, 1347-1351, 1348t
séricos protectores, 1347
genotipo, 1344-1345
higiene personal, 1345, 1345t
histoplasmosis, 3306-3307
huéspedes inmunocomprometidos, 3785, 3785f, 3788
incidencia, 1343
inmunidad, 1346-1347
invasividad de los patógenos, 1350
microflora entérica, 1345-1346
microsporidios, 3390-3392, 3391f, 3396-3397
motilidad intestinal, 1345
mucormicosis, 3259
neurotoxinas, 1348, 1349t
prevención, 1354-1355
protección de la leche materna, 1347
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3842-3843
trastornos fisiológicos, 1351-1352, 1352t
tratamiento, 1354-1355
trimetoprima-sulfametoxazol, 482
tuberculosas, 3155
infección por VIH, 3155
tipos, 1351-1352, 1352t
inmunidad, 1346-1347
lesión, sepsis, 1002-1003
microbiología, 3111
motilidad, 1345
peritonitis, 1024
peste, 2950
sífilis, 3042
trastornos
esprue tropical, 1437-1438
penicilina, 314
probióticos, 674t, 678-679
rifamicinas, 404
Tracto genital
enfermedades, 1478-1487
duración, 1481-1482
epidemiología, 1482, 1482t
etiología, 1478, 1479t
infección por VIH, 1482
linfadenopatías, 1479
localización, 1478-1479
manifestaciones clínicas, 1478-1482
morfología, 1479-1481, 1479f-1482f
no venéreas, 1479t, 1485
pruebas de laboratorio, 1482-1484, 1484f
transmisión del VIH, 1627-1628, 1650
tratamiento, 1484
venéreas, 1478, 1479t. *Véase también* Transmisión, sexual, enfermedades.
especímenes, 233t-234t, 240-241
tuberculosis
mujer, 3155
varones, 3153-3155
úlceras
chancroide, 2921
infección por VIH, 1807-1808 *Véase* Condiloma, acuminado.
Tracto genitourinario
defensas del huésped, 39-40
femenino, bacilos anaerobios gramnegativos, 3112
infecciones. *Véase también* Tracto urinario, infección.
Actinomyces, 3210
adenovirus, 2041
anaerobios, 3085-3086
Blastomyces dermatitidis, 3321
Chlamydia trachomatis, 2458, 2460t
femenino, 2460, 2463
tratamiento, 2463
especie *Mycoplasma*, 2495-2496, 2496f, 2496t
femenino
bacilos anaerobios gramnegativos, 3115-3116
Chlamydia trachomatis, 2460, 2463
Clostridium, 3108
Streptococcus agalactiae (grupo B), 2667
VIH, 1791
masculino, 1524-1530. *Véanse también* Epididimitis; Orquitis; Prostatitis.
aspectos anatómicos, 1524, 1525f
defensas del huésped, 1524
infección por VIH, 1528-1529
microsporidios, 3392
tuberculosas, 3153, 3155t
infección por VIH, 3155
prótesis, infecciones, *Staphylococcus* coagulasa-negativo, 2589
Tracto respiratorio
colonización *Moraxella catarrhalis*, 2776
colonización por *Haemophilus influenzae*, 2915-2916
colonización por *Kingella*, 2779-2780
defensas del huésped, 39
infecciones. *Véanse también* Neumonía; Pulmón, infección(es); las infecciones específicas.
Acinetobacter, 2886-2887
adenovirus, 2039-2040
agudas, 199-204
bacterianas, infección por VIH, 1870t-1880t
bocavirus humanos, 201
brotes, 194
Candida, 3229
Chlamydophila pneumoniae, 2476-2480, 2476t-2478t
coronavirus, 2196, 2197f
diagnóstico de laboratorio, 2201
epidemiología, 2198
esclerosis múltiple, 2201
manifestaciones clínicas, 2200, 2200t
patogenia, 2199-2200
SRAG, 2196. *Véase también* Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG).
vacunas, 2201
Corynebacterium diphtheriae, 2697-2698, 2697f
crónicas, *Pseudomonas aeruginosa*, 2854
enterovirus, 2364-2365
género *Bacillus*, 2736
huéspedes inmunocomprometidos, 3787
metaneumovirus humanos, 200-201
microsporidios, 3393
Moraxella catarrhalis, 2777-2778, 2778f
nosocomial, 2778
Neisseria meningitidis, 2749
nosocomiales, 2778
Pasteurella, 2943-2944
quinolonas, 498-500
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3827
rinovirus, 2402
Streptococcus grupos C y G, 2683
superior
laringitis, 830-831, 831t
rinovirus, 2397-2406
tratamiento antimicrobiano parenteral extrahospitalario, 706, 706t
trimetoprima-sulfametoxazol, 482
viajeros, 3974
víricas
exacerbaciones de la EPOC, 883
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3844-3845
inferior, especímenes
obtención y normas de transporte, 233t-234t
procesamiento en el laboratorio, 236-237
peritonitis, 1024
superior, infección. *Véase también* Tracto respiratorio, infecciones.
laringitis, 830-831, 831t
rinovirus, 2397-2406
Tracto urinario
cálculos, 966, 967f
infección, 960-989. *Véanse también* Bacteriuria; Cistitis; Tracto genitourinario, infecciones.
adherencia y colonización bacterianas, 965
alteraciones estructurales, 966-967, 967f
ancianos, 969-970, 973, 3855-3856
ascendente, 961
asociada a catéter, 3723-3735
epidemiología, 3723-3725
patogenia, 3725
prevención, 3726-3730, 3727t
alternativas al cateterismo permanente, 3727-3728
antimicrobianos en la bolsa de drenaje, 3730
cambio sistemático del catéter, 3730
catéteres recubiertos por antimicrobianos, 3729
cuidados mejorados del meato, 3729-3730
derivados del arándano, 3730
introducción y mantenimiento del catéter, 3728
irrigación vesical, 3730
profilaxis antimicrobiana, eliminación o sustitución de catéteres, 3729, 3730
programas de control de la infección, 3726-3727
reducción del cateterismo innecesario, 3727
Candida, 3229-3230, 3234, 3724-3725, 3731-3732
complicada, 960
crónica, 960
defensas del huésped, 964, 964t
inmunidad
celular, 966
humoral, 965-966
innata, 39-40, 964
orina y actividad antibacteriana vesical, 964-965, 965f
detección rápida, 237
diagnóstico, 970-972
cultivo, 970-972, 972f
localización del sitio de origen, 972
presunto, 970, 970t
embarazo, 978-979
Enterococcus, 2652, 2658
epidemiología, 967-969, 969t
Escherichia coli, 3724-3725
extraintestinal, 2823-2824
estudios de imagen, 981-987, 982f-985f
evolución natural, 972-973
factores de riesgo, 969t
genético, 966
función renal, 970
fúngica, 978
huéspedes inmunocomprometidos, 3788
infección por VIH, 1528
inferior, 969
antimicrobianos, 976, 987t
Klebsiella pneumoniae, 2828
manifestaciones clínicas, 969-970
microorganismos, 961-964, 962t, 967
mujeres diabéticas, 969, 973
niños
estudios de imagen, 985, 985f-986f
evolución natural, 972
síntomas, 969
no complicada, diferencias con la infección del tracto urinario nosocomial, 3723, 3724t
nosocomial, 3723-3735. *Véase también* Tracto urinario, infección, asociada a catéter.
asintomática, 3731
complicaciones, 3723-3724
diagnóstico, 3725-3726
diferencias con la infección del tracto urinario no complicada, 3723, 3724t
epidemiología, 3723-3725
factores de riesgo, 3723
fúngica, 3731-3732
incidencia y prevalencia, 3723
microbiología, 3724-3725
patogenia, 3725
prevención, estrategias, 3726-3730
con escasa utilidad, 3729-3730
con posible utilidad, 3729
convencionales, 3726-3728, 3727t
para la investigación adicional, 3730
tratamiento, 3731
número escaso de microorganismos, 971-972, 972f
pacientes con lesión de la médula espinal, 3850-3851
patogenia, 961-964
patología, 960-961, 961f
persistencia, 974-975
prevención
arándano, 22, 673-675, 674t, 675f
crónica, 977-978
Pseudomonas aeruginosa, 2858
receptores de trasplante
de órganos sólidos, 3841
renal, 3837-3838
recidiva, 960, 969-970, 975, 977
recurrente
metenamina, 519-520
nitrofurantoína, 517-518
reflujo vesicoureteral, 967, 967f-968f
reinfección, 960, 975, 977-978

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tracto urinario (*Continúa*)
síntomas, 969-970
Staphylococcus coagulasa-negativo, 2589
Streptococcus agalactiae (grupo B), 2668
tratamiento, 973-987
analgésicos, 974
antimicrobianos, 974-975
concentraciones, 974
dosificación, 738t-739t
formulaciones, 714t
respuesta, 974-975
trastornos específicos, 975-978
aspectos generales, 986f, 987, 987t
consideraciones generales, 973
hidratación, 973
nitrofurantoína, 517
pH urinario, 973-974
quinolonas, 496
quirúrgico, 987
trimetoprima-sulfametoxazol, 481-482
vía
hematógena, 961
infática, 961
obstrucción, infección, 966-967, 967f
Trachipleistophora, 3386, 3387t. *Véase también* Microsporidios.
infección por VIH, 3394
Transcripción inversa, replicación del VIH, 2334
Transductor/cúpula de transductor, infecciones, vigilancia hemodinámica, 3704-3705, 3705t
Transductor de la señal y activador de la transcripción 1 (STAT1), mutaciones, 168t-170t, 176
Transferrina, evaluación nutricional, 151, 152t
Transfusiones
ámbito, 3739-3741
coste, 3741
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 2438
evaluación del VIH, 1684
granulocitos
defectos de los neutrófilos, 117
neutropenia, cáncer, 3805
hematíes, infecciones bacterianas, 3744
infecciones
detección en el donante, 3739, 3742t, 3740f-3741f
nosocomiales, 3739-3746, 3742t, 3740f-3741f, 3744f, 3745t
por el virus linfotrópico T humano, 2319
receptores de trasplante, 3811, 3811t
peritonitis, 1030
plaquetas, infecciones bacterianas, 3744-3746, 3744f
plasma
deficiencias del complemento, 95
peritonitis, 1030
receptores, vacunación contra la hepatitis A, 2392
sangre
contaminada por el VHA, 2380, 2384
vacunación, 2392
contaminada por el VHC, 2177, 2185
sepsis, 1005-1007
transmisión del VIH, 1628, 1642-1643, 1651-1652, 1656
Translocación mediada por citolisina, 32
Transmisión
directa, 187
entre personas, enfermedades, brotes, 194-195, 195f
criptosporidiosis, 3547
hepatitis, 2380
precauciones de aislamiento, 3672-3674
por el aire, 3672-3673, 3673t
por contacto, 3673-3674, 3673t
por gotitas respiratorias, 3673, 3673t
sexual
artritis reactiva, 1494-1495, 2460
enfermedades. *Véanse también las enfermedades específicas.*
brotes, 194
del VIH, 1627-1628, 1651, 1790-1791
detección, 1791
drogadictos por vía parenteral, 3885
estrategias de salud pública, 2771-2772
linfadenitis inguinal, 1335
prevención, mujeres, 1810
profesionales del sexo, 1641-1642, 3965
quinolonas, 496-497
tratamiento de las parejas sexuales, 2771
trimetoprima-sulfametoxazol, 482
vías, 187-188
Transportador asociado al procesamiento antigénico (TAP), transporte de péptidos MHC clase I, 134
Transposones, 10-11
comparación con las secuencias de introducción, 281-282
conjugativos, 281-282
resistencia a los antimicrobianos, 280-282, 281f
Tráquea
aspirados, procesamiento en el laboratorio, 237
citotoxina, *Bordetella pertussis*, 29
Traqueítis, bacteriana, 834-835
Traqueobronquitis
asociada a respirador, 3714-3716, 3721
aspergilosis, 3245-3246
Mycoplasma pneumoniae, 2487
pacientes con quemaduras, 3905
Trasplante. *Véanse también los órganos específicos.*
aspergilosis tras, 3242, 3242t
cardiopulmonar, receptores
cifras de supervivencia, 3836, 3837t
infecciones, 3838t, 3839
células progenitoras hematopoyéticas. *Véase* Células, progenitoras hematopoyéticas, trasplante.
citomegalovirus, 1992-1994. *Véase también* Citomegalovirus, receptores de trasplante.
enfermedad linfoproliferativa, 2008-2009, 2009f, 2013-2014, 3845-3847
fiebre tras, estrategia, 3814-3815
hepatitis B tras, 2084-2085
infecciones, 3807-3817, 3811t
agentes microbianos, 3810-3811, 3810t-3811t
evaluación pretrasplante, 3811-3812, 3812t
factores de riesgo, 3807, 3808t
factores del huésped, 3807
fiebre, 3814-3815
inmunosupresión, 3808-3810, 3809t
por *Staphylococcus* coagulasa-negativo, 2589
prevención, 3813-3814, 3813t
de la exposición a patógenos, 3814, 3815t
tipo de trasplante, 3807-3808, 3808f
transmisión, 3746
trasplante de células progenitoras, 3818-3835. *Véase también* Células, progenitoras hematopoyéticas, trasplante.
vigilancia, 3812
lepra tras, 3171
médula ósea. *Véase* Médula ósea, trasplante.
obtención de tejidos, evaluación del VIH, 1684
órganos sólidos. *Véase* Órganos, sólidos, trasplante, receptores.
toxoplasmosis, 3501, 3501t
VIH, 1651-1652
Trastorno(s)
cognitivo/motor, asociado al VIH-1
mayor. *Véase* SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), demencia.
menor, 1753
neurocognitivo, asociado al VIH-1. *Véase* SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), demencia.
neuropsiquiátricos autoinmunitarios postestreptocócicos asociados a estreptococos (PANDAS), 2619
reumatológicos, complemento, 94
Tratamiento
alternativos y complementarios, 673-680, 674t. *Véanse también los tratamientos específicos.*
antibacteriano tópico, 522-533
acné vulgar, 527-528
agentes específicos, 523t. *Véanse también los agentes específicos.*
desinfección de la piel, 522-523
eliminación del estado de portador nasal de *Staphylococcus aureus*, 528
eritrasma, 527
infecciones de las heridas por quemadura, 3905t, 3906
piodermia, 527
profiláctico, infecciones
de heridas limpias, 523-524
de la herida quirúrgica, 524-525
de las heridas por quemadura, 526-527
del catéter de diálisis, 525-526
relacionadas con catéteres, 525
recurrentes de la de piel/tejidos blandos, 524
queratitis, 1545
rosácea, 527
uso general, 522-528
ventajas, 522, 523t
anticipado, 694
antimicrobiano parenteral extrahospitalario (TAPE), 705-709
futuro, 708-709
idoneidad de los medicamentos, 706-707, 707t
infecciones sensibles, 705-706, 706t
modos de aplicación, 705, 706t
selección de pacientes, 707-708, 708t
tecnología, 707
vigilancia del paciente, 708
antirretroviral de gran actividad (TARGA)
cáncer anal, 1782
cáncer cervicouterino, 1781
enfermedad de Hodgkin, 1784
esofagitis, 1363
infección
por VIH, 1791
coinfección por VHB, 1605
criptococosis, 3288
efectos sobre la evolución natural, 1716-1717, 1716f-1717f
lactancia materna, 1794
por VPH, 1807
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 2063-2066
linfoma
del SNC, 1780
no Hodgkin relacionado con el VIH, 1777
microsporidiosis, 3396, 3396t
quimioterapia, linfoma no Hodgkin relacionado con el VIH, 1777-1778
sarcoma de Kaposi, 1776
toxoplasmosis, 3503
empírico, 694
antifúngico, 3803
antiinflamatorio, fiebre de origen desconocido, 794-795
fracaso, definición propuesta, 3802-3803, 3803t
limitaciones y riesgos, 795
meningitis tuberculosa, 1250
neutropenia febril, 3803t
estudios (estrategia), 694. *Véase también* Ensayos clínicos.
fibrinolítico, derrame/empiema pleural, 927
parenteral domiciliario, actinomicosis, 3213
Traumatismo
craneoencefálico, absceso cerebral, 1275
endoftalmitis, 1556
infecciones
misceláneas secundarias, 1317
oportunistas tras, pacientes inmunocomprometidos, 1309
maxilofacial, 873
puñetazo, 3912-3914
tisular, posquirúrgico, 3892
Trematodos, 3572t, 3593-3603
ciclo vital, 3595f
dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1415
enfermedad transmitida por los alimentos, 3601
hígado, 1414t, 1415, 3594t, 3595f, 3598-3600, 3599f
intestinal, 3594t, 3600
pulmón, 3594t, 3600-3601
tratamiento, 634t-637t
Treponema carateum, 3056, 3058
Treponema pallidum, 3036. *Véase también* Sífilis.
aislamiento, 3049
detección en el laboratorio, 238t-240t, 241
índice de aglutinación de partículas (TPPA), cálculo, 3047
meningitis, 1199, 1213, 1216-1217, 1219t, 1226, 1752-1753
sistema nervioso central, 3042-3044. *Véase también* Neurosífilis.
subsp. *endemicum*, 3056-3058
subsp. *pertenue*, 3056-3057, 3057f
uveítis, 1566. *Véase también* Sífilis, ocular.
Treponemas, pruebas
específicas, sífilis, 3046-3047
treponematosis endémicas, 3058
Treponematosis, endémicas, 3056-3059
control de salud pública, 3059
diagnóstico, 3058

Treponematosis, endémicas (*Continúa*)
epidemiología, 3056
etiología, 3056
manifestaciones clínicas, 3056-3058, 3057f
tratamiento, 3058
Triazoles, 553f, 556-557
candidiasis, 3232-3233
investigación, 561
Trichinella, 3584, 3585t
ciclo vital, 3584
enfermedad transmitida por los alimentos, 1420t, 1422, 1425
larvas, 3584, 3585f
transmisión, 3584
Trichinella britova, 3585t
Trichinella murrelli, 3585t
Trichinella nativa, 3585t
Trichinella nelsoni, 3585t
Trichinella pseudospiralis, 3585t
Trichinella spiralis
dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1414
huéspedes y distribución geográfica, 3585t
Trichomonas tenax, 3534
Trichomonas vaginalis, 1501-1503, 3534-3537
diagnóstico, 1501-1502, 1502f
embarazo, 1503
etiología y patogenia, 1501, 1502t
tratamiento, 1502-1503, 1503t
uretritis no gonocócica, 1492, 3534-3535. *Véase también* Uretritis, no gonocócica.
vaginitis, infección por VIH, 1806
Trichophyton, 3342t. *Véanse también* Dermatofito(s); Dermatofitosis.
Trichophyton concentricum, 3342, 3345, 3345f
Trichophyton erinacei, 3341, 3344f
Trichophyton interdigitale, 3342
Trichophyton mentagrophytes, 3341-3342, 3344
Trichophyton mentagrophytes quinckeanum, 3341
Trichophyton rubrum, 3342, 3344-3345, 3345f, 3347f
Trichophyton schoenleinii, 3343
Trichophyton tonsurans, 3342-3343
Trichophyton verrucosum, 3341
Trichophyton violaceum, 3342-3343
Trichosporon, 3364, 3368t
piedra blanca, 3351
Triclabendazol
parasitosis, 667-669
trematodos hepáticos, 3600
Tricocéfalo, 3575t, 3577-3578
Tricoestrongiliasis, 634t-637t
Tricomonas, exudado uretral, 1489
Tricomoniasis, 3534-3537
asociada a VIH, 3536
características clínicas, 3534-3535, 3535f, 3535t
complicaciones, 3536
diagnóstico, 3535
disuria, 1493
embarazo, 3536
epidemiología, 3534
taxonomía, 3534
tratamiento, 634t-637t, 3535-3536
Tricosporonosis, receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3830
Tricuriasis, 634t-637t, 3575t, 3576f-3577f, 3577-3578
Trifluorotimidina
estructura, 578f
infección por ortopoxvirus, 1942
Trifluridina, 567t-568t, 598
vacuna ocular, 1550
Trilostano, desinfección, 523, 523t
Trimetoprima, 479-483
actividad antimicrobiana, 479-480
derivación, 479
dosificación, 736t-737t
estructura, 479, 479f
farmacología, 480
formulaciones, 713t
infección del tracto urinario inferior, 976
interacciones medicamentosas, 750t-770t
mecanismo de acción, 479, 479f
otros antimicrobianos, 481
pielonefritis aguda, 975
resistencia, 479-480
alteración de la enzima objetivo, 290
de *Staphylococcus aureus*, 2563t
sobreproducción objetivo, 290
Trimetoprima-dapsona, 481
Trimetoprima-sulfametoxazol
absceso cerebral, 1281t-1282t, 1282-1283
actinomicetoma, 3279
actividad antimicrobiana, 479
brucelosis, 2927
ciclosporiasis, 3561
cólera, 2787t
dosificación, 736t-737t
efectos adversos, 480-481
embarazo, 483
enfermedad
de Whipple, 1444-1445, 1445t
de transmisión sexual, 482
epiglotitis, 857
fiebre tifoidea, 2902
formulaciones, 713t
infecciones
de la piel y de los tejidos blandos, 482
del tracto urinario, 481-482
inferior, 976
gastrointestinales, 482
micobacterianas no tuberculosas, 546
por *Coccidioides brasiliensis*, 3356
por *Isospora belli*, 3562
por *Stenotrophomonas maltophilia*, 2869
respiratorias, 482
interacciones medicamentosas, 481, 481t
melioidosis, 2881
meningitis, 1220t
neumonía por *Pneumocystis*, 482-483
infección por VIH, 1870t-1880t, 1882
nocardiosis, 3201, 3201t, 3203
peritonitis, 1034t
pielonefritis aguda, 975
profiláctica
infección del tracto urinario, 978
nocardiosis, 3203
pacientes inmunocomprometidos, 483
peritonitis primaria, 1020
receptores de trasplante, 3813
profilaxis de *Pneumocystis*, 483, 634t-637t, 3381-3382, 3798t
infección por VIH, 1868t-1869t, 1881t, 1883
niños, 1833-1834
resistencia, 480
toxicidad, 480-481
toxoplasmosis
infección por VIH, 3516, 3517t
ocular, 3519
usos clínicos, 481-483
Trimetrexato
formulaciones, 713t
neumonía por *Pneumocystis*, 3379
Tripanosoma
características, 3478
clasificación, 3478
distribución, 3478, 3479f
queratitis, 1552-1553
Tripanosomiasis
africana, 3487-3492
curso clínico, 3489
diagnóstico, 3488f, 3489-3490
diferencias con la malaria, 3445
epidemiología, 3488-3489, 3488t
etiología, 3487
melarsoprol, 666
patología y patogenia, 3487-3488
prevención, 3491
tratamiento, 3490-3491, 3490t
americana, 3478-3486
aguda, 3481-3482, 3481f
crónica, 3481-3483, 3481f-3482f
curso clínico, 3480-3481
diagnóstico, 3482-3483
epidemiología, 3479-3481
etiología, 3478, 3479f
huéspedes inmunocomprometidos, 3481-3482
infección por VIH, 1870t-1880t
miocarditis, 1161
patología, 3478-3479, 3479f
prevención, 3484
relacionada con transfusiones, 3746
transmisión, 3478, 3479f, 3480
tratamiento, 3483-3484
tratamiento, 634t-637t, 669-666
Triptanos, hipertensión intracraneal, 1209
Triquinelosis, 3584-3585
características clínicas, 3585
diagnóstico, 3585
epidemiología, 3584
parásitos, 3584, 3585t
patología, 3584, 3585f
prevención, 3585
Triquinosis, 1328-1330
diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1410
enteritis, 1398
tratamiento, 634t-637t, 667
Trismo, tétanos, 3092-3093, 3092f
Trisulfapirimidinas
nocardiosis, 3200-3201
Trofozoítos, *Giardia lamblia*, 3526, 3527f
Trombocitopenia
huéspedes inmunocomprometidos, 3786
infección
por citomegalovirus, 1987
por VIH, 1727
linezolid, 474
mononucleosis infecciosa, 2006, 2011
rifamicinas, 404
sepsis, 1001
teicoplanina, 460
Tromboflebitis
drogadictos por vía parenteral, 3878
pélvica séptica, 1516
seno cavernoso, 1574-1576
supurativa, 1099-1103
absceso subperióstico, 1101
agentes causales, 1101-1102
epidemiología, 1099-1100
hallazgos analíticos, 1101
intracraneal, 1291-1294, 1293f-1294f
manifestaciones clínicas, 1100-1101
pacientes con quemaduras, 1101
patogenia, 1100
patología, 1100
pélvica, 1101
prevención, 1103
séptica, 1099-1100
Staphylococcus aureus, 1101-1102
superficial, 1100
tratamiento, 1102-1103
yugular (enfermedad de Lemierre), 866t, 868-869, 869f, 2707
Trombosis
seno cavernoso, 869, 869f, 1291-1294, 1292f
lateral, séptica, 1291-1294
sagital superior, séptica, 1291-1294, 1293f
venosa profunda, viajes aéreos, 3966
Tronco encefálico, encefalitis, *Listeria monocytogenes*, 2717, 2718f
Tropheryma whipplei, 1440, 1441f. *Véase también* Whipple, enfermedad.
detección en el laboratorio, 238t-240t
endocarditis, 1089
portadores asintomáticos, 1442
replicación, 1440-1441
Tropininas, miocarditis, 1162
Tropismo
virus, 1928
de la hepatitis C, 2171
Tropismos tisulares, inmunidad innata, 36-37
Trovafloxacino, hepatotoxicidad, 506
Trypanosoma brucei, complejo, 3487
Trypanosoma brucei gambiense
distribución, 3478, 3479f, 3488
transmisión, 3487
tripanosomiasis africana occidental, 3488, 3488t
Trypanosoma brucei rhodesiense
detección, 3488f, 3489-3490
distribución, 3478, 3479f, 3488-3489
transmisión, 3487
tripanosomiasis africana oriental, 3488-3489, 3488t
Trypanosoma cruzi
ciclo vital, 3478, 3479f
distribución, 3478, 3479f
interacciones con el complemento, 85
miocarditis, 1159
receptores de trasplante cardíaco, 3839
transmisión, 3478, 3479f
Tse-tsé, moscas, transmisión de la tripanosomiasis africana, 3487
Tsukamurella paurometabola, 2710-2711

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tuberculina, prueba cutánea, 3133-3135
  aspectos técnicos, 3134
  dirigida, 3134
  dosificación, 3134
  efecto del refuerzo, 3134
  infección por VIH, 3134-3135
  interpretación, 3134
  neumonía crónica, 939
  pérdida de la reactividad, 3134, 3136t
  positividad, 3130
  reacciones falsamente negativas/falsamente positivas, 3134
  reactividad variante (retardada), 3134
Tuberculocidas, 3675
Tuberculoma, 3139, 3141f, 3151
Tuberculosis, 3126-3161. *Véase también Mycobacterium tuberculosis.*
  activa
    incidencia, 3130, 3131t
    manifestaciones clínicas, 3140t
    progresión, 3132
    tratamiento, 3147
  adolescentes, 3136, 3137f-3138f
  adultos
    de edad intermedia, 3136-3137
    jóvenes, 3136, 3137f-3138f
  ancianos, 3137, 3857
  antecedentes, 3126
  aórtica, 3157
  aparición, 209-210, 210f
  cáncer, 3141
  casos notificados
    inmigrantes, 3130, 3130t
    nivel mundial, 3130, 3131t
  centros de acogida a mendigos, 3132
  comunidades pequeñas, 3130
  correccionales, 3132
  cutánea, 3156-3157
  derrame pleural, 923, 926
  diagnóstico, 3140-3141
    autopsia, 3141
    broncoscopio de fibra óptica, 3140-3141
    métodos, 3128t
  diseminación, 3131
    influencia del tratamiento medicamentoso, 3131-3132
    hematógena, 3137
    institucional, 3132
  distribución de edades, 3130
  endobronquial, 3139
  enfisema, 3152
  epidemiología, 3129-3132, 3130f
  epididimitis, 1527
  espinal, 3151
  esquelética, 3152-3153, 3154f
  extrapulmonar, 3148-3157
    paciente con SIDA, 3148
    tratamiento, 3148
  factores genéticos, 48, 49t, 3137
  farmacorresistente, 3131, 3131t
    intensamente, 534
    prevención, 273
    tratamiento, 3143
  fístula broncopleural, 3152
  gastrointestinal, 1401, 3155
    infección por VIH, 3155
  genital
    femenina, 3155
    masculina, 3153-3155
  genitourinaria, 3153, 3155t
    infección por VIH, 3155
  hepática, 3150
  hospitales, 3132
  infección por VIH, 209, 210f, 1642, 1737, 1889, 3129-3131
    epidemiología local, 1734
    extrapulmonar, 3148
    gastrointestinal, 3155
    genitourinaria, 3155
    impacto, 1630f, 1633
    miliar, 3150
    profilaxis, 1868t-1869t
    pulmonar, 3137, 3139, 3140t
    TARGA, 1728
    tratamiento, 1870t-1880t, 3144-3145
  infección primaria, 3135-3136
  influencia del envejecimiento, 3136
  inmigrantes, 3130, 3130t
  inmunidad, 3132-3133
  intestinal, diferencias con la fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1409-1410
  lactancia, 3136
  laríngea, 830
  laringitis, 3157
  latente
    métodos diagnósticos recientes, 3135
    tratamiento, 3146, 3148t
      infección por VIH, 3147
      pacientes con factores de riesgo adicionales, 3147-3148
      regímenes medicamentosos, 3146-3147
      riesgo de hepatotoxicidad por isoniazida, 3147
  linfadenitis/linfadenopatía, 3156, 3157f
  mediastinitis fibrosante, 3156
  meningitis, 621-622, 1248-1250
  microbiología, 3127-3128
  miliar, 3148
    alteraciones hematológicas, 3150
    convencional (aguda), 3148-3149, 3151f, 3150t
    infección por VIH, 3150
    oculta, 3149
    pleuresía con derrame, 3151-3152
    radiografía torácica, 949f
  minorías étnicas/raciales, 3129-3130
  niños, 3136-3137, 3146
  no reactiva, 3149-3150
  nosocomial
    control, 3132
    diseminación, 3132
  ocular, 1566, 1567f
  osteoarticular periférica, 3153
  otitis, 3157
  pacientes oncológicos, quimioprofilaxis, 3798t, 3800
  países en vías de desarrollo, 3130, 3131t
  patogenia, 3135-3136
  pericarditis, 1167-1171, 1168f, 3152
  peritonitis, 3155
  pleuresía, 3151-3152
  prueba cutánea de la tuberculina, 3133-3135. *Véase también* Tuberculina, prueba cutánea.
  pulmonar
    corticoides, 621-622
    crónica, 3136-3137
    cuadros intercurrentes, 3137
    diagnóstico, 3140-3141
    drogadictos por vía parenteral, 3880
    endobronquial, 3139
    exploración física, 3140
    hallazgos
      analíticos, 3140
      radiográficos, 3140
    infección por VIH, 3137, 3139, 3140t. *Véase también* Tuberculosis, infección por VIH.
    lóbulo inferior, 3139
    localización apical, 3136
    niñez, 3137
    pleuresía con derrame, 3151
    posprimaria, 3138, 3139f
    síntomas, 3139-3140
  quiescente, tratamiento, 3147
  radiografía torácica, 945f
  receptores de trasplante, 3812
  reinfección, 3135-3136
    endógena frente a exógena, 3136
  relacionada con viajes, 3974
    prevención, 3966
  renal, 3153, 3155t
  resistencia a múltiples fármacos, 534
    quinolonas, 501-503
    tratamiento, 3143
  resurgimiento, 210
  retratamiento, 3144
  riesgo, 3131
  síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, 3145
  sistema nervioso central, 3150-3151, 3152f
  tendencias de morbilidad y mortalidad, 3129-3131, 3130f, 3133t
  tratamiento, 3141-3148
    algoritmo, 3144, 3146f
    antituberculosos, 3141-3142. *Véanse también* Antituberculosos; *los agentes específicos.*
    circunstancias especiales, 3146
    comprimidos de combinación medicamentosa con dosis fija, 3143
    corticoides, 3144-3145
    curso, 3143-3144
    duración, 3146
    duración de la observación, 3143-3144
    enfermedad
      activa, 3147
      con resistencia a múltiples fármacos, 3143
      latente, 3146, 3148t. *Véase también* Tuberculosis, latente, tratamiento.
      mínima, 3143
      quiescente, 3147
    infección por VIH, 536-537, 537t, 3144-3145
    intensamente farmacorresistente, 3143
    regímenes medicamentosos convencionales, 3142-3143
    selección del régimen medicamentoso, 3142, 3144t
    vacunación, 3148
  vacuna, 3148
  virus del sarampión, 2240
Tularemia, 2930-2941, 3651-3652
  antecedentes, 2930
  arma biológica, 2930
  clasificación clínica, 3652t
  complicaciones, 2937
  diagnóstico, 2937-2938
  epidemiología, 2932-2933, 2932f-2933f
  erupciones cutáneas, 2937
  evolución, 2937
  faríngea, 2936
  Francisella tularensis, 2930. *Véase también Francisella tularensis.*
  garrapatas vector, 3651, 3651f
  glandular, 2936f, 2936
  incidencia, 2932-2933, 2933f
  manifestaciones clínicas, 2934-2937, 2936f, 2937f
  neumónica, 2936-2937, 2937f
  oculoglandular, 2936
  patogenia, 2933-2934
  período de incubación, 2934-2935
  prevención, 2938-2940
  tifoidea, 1406t-1407t, 1409, 2936
  transmisión, 2933
  tratamiento, 2938
  ulceroglandular, 2935-2936, 2936f
  vacuna, 2940
Tumor(es). *Véase también* Cáncer.
  Buschke-Lowenstein, 2051
  dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1415
  médula espinal cervical, 3658t
Tungiasis, pulgas de la arena, 3636-3638, 3636t, 3637f
Turicella otitidis, 2708
Tuskegee, estudio, sífilis, 3037, 3039

U

Úlceras
  actinomicóticas, 3208
  aftosas
    esofágica, 1362, 1362t
    infección por VIH, 1718, 1719f
    oral, 870
    síndrome de Marshall, 1336
    vaginal, 1485
  Blastomyces dermatitidis, 3320, 3321f
  candidiasis vulvovaginal, 1503-1504, 1504f-1505f
  decúbito, 1307
    ancianos, 3857
    pacientes con lesión de la médula espinal, 3852
  duodenales, infección por *Helicobacter pylori*, 2809-2810, 2809t
  escrotales, melioidosis, 2880f
  gástricas, infección por *Helicobacter pylori*, 2809t, 2810
  gastroduodenales, infección por VIH, 1744
  genitales
    chancroide, 2921
    infección por VIH, 1807-1808
  membranosas, 1305
  nasolabial, *Coccidioides*, 3333, 3334f
  neurotróficas, lepra, 3171
  orales
    aftosas, 870
    citomegalovirus en la infección por VIH, 1721
    virus herpes simple en la infección por VIH, 1721

Úlceras (*Continúa*)
orofaríngeas, histoplasmosis, 3307, 3308f
pie diabético, 1307-1309, 1465-1466, 1466t
piel
cromoblastomicosis, 3272, 3273f
Cryptococcus neoformans, 3289, 3289f, 3290f
drogadictos por vía parenteral, 3874-3875
por decúbito, 1307
ancianos, 3857
pacientes con lesión de la médula espinal, 3852
UNC93B1, gen, susceptibilidad a la encefalitis herpética, 48-49
Unidad de cuidados intensivos, pacientes ingresados
fiebre de origen desconocido, 790-791
síndrome del shock tóxico estreptocócico, 2609
Unión, proteínas asociadas, víricas, 1923
Uñas
infecciones fúngicas. *Véase* Onicomicosis.
obtención de muestras y normas para su transporte, 233t-234t
verde, síndrome, 2860
Ureaplasma, 2482-2485
características, 2482, 2483t
clasificación, 2482, 2484f
evaluación de la sensibilidad, 2497
Ureaplasma urealyticum, 2495-2497, 2496t
uretritis no gonocócica, 1492, 2495, 2496t. *Véase también* Uretritis, no gonocócica.
Ureasa, prueba del aire espirado, infección por *Helicobacter pylori*, 2811-2812
Ureidopenicilinas, 318-319, 319f
indicaciones, 315-316
sensibilidad, 311
Uremia
endocarditis, 1080
tuberculosis, 3146
Uréter
estenosis, inducida por el VBK, 2067
obstrucción ureteral, infección del tracto urinario, 966
Uretra
candidiasis, 3229
espécimen, estudio, 1488-1490, 1489f, 1489t
estudio anatómico, 1488
Chlamydia trachomatis, 1493
evaluación, 1488
Neisseria gonorrhoeae, 1493
exudado, gonocócico, 1489, 1489f
femenina
síndrome, 971-972, 1493
Uretritis, 1488-1497
asintomática, 1492
características clínicas, 1495
Chlamydia trachomatis, 2458, 2460t, 2460-2461
complicaciones, 1493
estudio de muestras uretrales, 1488-1490, 1489f, 1489t
exploración física, 1488
gonocócica, 1490-1492, 1491f, 1490t, 2764, 2765f-2766f
exudado purulento, 1490-1491, 1491f
quinolonas, 497
meningocócica, 2749
no gonocócica, 1490-1492, 1490t, 1491f
artritis reactiva, 1494-1495
Chlamydia trachomatis, 1491-1492
etiología, 1491-1492
Mycoplasma genitalium, 1492, 2495, 2496t
tratamiento, 1493-1494, 1494t
compañeros sexuales, 1493
Trichomonas vaginalis, 1492, 3534-3535
Ureaplasma urealyticum, 1492, 2495, 2496t
no infecciosa, 1490
piuria, 972
posgonocócica, 1492
recurrente, 1494
síndrome uretral, 1493
tratamiento, 1493-1494, 1494t
Urocinasa, derrame/empiema pleural, 927
Uromucoide, 964-965, 965f
Uropatógenos, 961-964, 967
Escherichia coli. *Véase Escherichia coli*, uropatógeno.
pacientes cateterizados, 3725
Urosepsis, 960
Urovirulencia, bacterias, 961-964, 962t
Ushers, 9
Útero, infección posparto, 1514-1516, 1515f
Úvea, 1563
Uveítis, 1563-1571
brucelosis, 1568, 2926
clasificación, 1564t
diagnóstico, 1568
endoftalmitis crónica, 1567
enfermedad
de Lyme ocular, 1567
de Whipple, 1568
por arañazo de gato, 1567, 1568f
epidemiología, 1563
etiologías, 1563, 1564f
infecciosas
infrecuentes, 1567-1568
principales, 1564-1567
fisiopatología, 1563
granulomatosa, 1563, 1564f
HTLV, 2324
infección
por el virus chikungunya, 1568
por el virus del Nilo Occidental, 1567
lepra, 1568
leptospirosis, 1568
necrosis retiniana
aguda, 1565, 1565f
externa progresiva, 1565
retinitis por citomegalovirus, 1565
rifamicinas, 405
sífilis ocular, 1565-1566
supuesto síndrome de histoplasmosis ocular, 1568
toxocariasis ocular, 1567
toxoplasmosis ocular, 1567
tratamiento, 1568-1570
tuberculosis ocular, 1566, 1567f
virus herpes simple, 1564-1565, 1570

V

V, factor, crecimiento de *Haemophilus influenzae*, 2915
VacA, gen, *Helicobacter pylori*, 2807
VacA, proteína, *Helicobacter pylori*, 2808
Vacuna(s), 3915-3948. *Véanse también* Inmunización; enfermedades o vacunas específicas.
administración simultánea, 3943
adyuvantes, 3915-3916
almacenamiento y tratamiento, 3941
autismo, 3919
base inmunológica, 3915-3916
calendario
interrumpido, 3943
recomendado, 3919
adolescentes, 3937
adultos, 3937-3939, 3939f
niños, 3922f, 3934-3936, 3936f, 3937t-3938t
combinación, 3943, 3944t
conjugadas, 68, 69f
constituyentes, 3915
definición, 3915
desarrollo, 3918-3919, 3919t
dosis, 3916
edad, 3916
efectos adversos, 3919
eficacia, 3919
embarazo, 3919, 3939
época
posterior
infección por el virus de la hepatitis A, 2382
tos ferina, 2960
previa
crup, 833
hepatitis A, 2381-2382, 2381f-2383f
tos ferina, 2960
existentes en la actualidad, 3919-3932, 3920t
exposición laboral, 3939
factores determinantes de la inmunogenicidad, 3916
huéspedes inmunocomprometidos, 3940
impacto, 3918, 3919t
infección por VIH, 1898-1907, 3940-3941, 3942f. *Véase también* Virus de la inmunodeficiencia humana, vacunas.
lesiones, compensación, 3944
microorganismos muertos (inactivados), 3915-3916
notificación de la enfermedad y de los efectos adversos, 3943-3944
principios de inmunización, 3918-3919, 3919t
profilaxis de la miocarditis, 1165-1166
respuesta inmunitaria
componentes, 3916-3917
cuantificación, 3918
curso temporal, 3917-3918
edad, 3916
movilización, 3917
no prevista, 3917
vectores, adenovirus, 2044
vía de administración, 3916
viajeros. *Véase* Viajeros, inmunizaciones.
virus vivos atenuados, 3915-3916
Vacuna (vaccinia). *Véase* Viruela, vacuna
conjuntivitis, 1534-1535, 1535t
encefalitis, 1260t-1261t
generalizada, 1936
inmunoglobulina, 1550, 3920t, 3934
progresiva, 1936
queratitis, 1548-1550
zoonosis, 1937
Vagina
flora, evaluación, 1501
infección, barreras, 40
manguito, celulitis, tras histerectomía, 1518
secreciones
anómalas, 1498, 1499t
estudio, 1500, 1500t, 1501f
normales, 1498, 1499f, 1499t
obtención de muestras, 1500
úlceras aftosas, 1485
vestíbulo, adherencia y colonización bacterianas, 965
Vaginitis/vulvovaginitis
bacteriana, 241
Candida, 241, 1503-1505, 3225, 3226f
características clínicas, 1503-1504, 1504t, 1504f-1505f
complicada, 1505, 1505t
diagnóstico, 1504, 1504f-1505f
etiología y patogenia, 1503
infección por VIH, 1807-1806
no complicada, 1504, 1505t
tratamiento, 1504-1505, 1505t, 3236
deficiencia de estrógenos, 1510
descamativa inflamatoria, 1507-1508, 1508f-1509f, 1508t
edad, 1498-1499
estudio, 1500-1501, 1500f-1501f, 1500t
historia, 1498-1500, 1499t
Streptococcus pyogenes, 2610
Trichomonas vaginalis, 1501-1503, 1502t-1503t, 1502f, 3535, 3535f
infección por VIH, 1806
Vaginosis, bacteriana, 1505-1507
anaerobios, 3086
diagnóstico, 1506-1507, 1506f-1507f, 1507t-1507t
embarazo, 1507
epidemiología, 1506
fisiopatología, 1506
Gardnerella vaginalis, 1506, 3030-3031
infección por VIH, 1807
tratamiento, 1507
Valaciclovir, 567t-568t, 569-572
dosificación, 744t-747t
esofagitis por virus herpes simple, 1362t
espectro de actividad, 569
estudios clínicos, 571-572
farmacocinética, 570, 571t
formulaciones, 715t
interacciones medicamentosas, 570, 750t-770t
mecanismo de acción, 569
profiláctico, infecciones relacionadas con el cáncer, 3798t, 3800
resistencia, 569-570
toxicidad, 570-571
virus
herpes B, profilaxis postexposición, 2035-2037
herpes simple, 571-572, 1968, 1970t
varicela-zóster, 1980
Valganciclovir, 567t-568t, 584-587
citomegalovirus, 1989
profiláctico, 1991
receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 3825

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Valganciclovir (*Continúa*)
dosificación, 744t-747t
encefalitis por citomegalovirus, 1761
esofagitis por citomegalovirus, 1362t
espectro de actividad, 584
estudios clínicos, 586-587
farmacocinética, 585, 585t
formulaciones, 715t
interacciones medicamentosas, 750t-770t
profiláctico, receptores de trasplante, 3813-3814
toxicidad, 586
Valle del Rift, fiebre, virus, 2297-2300, 2298t
encefalitis, 1260t-1261t
Válvula
aórtica, endocarditis, 1069-1070
corazón. *Véase* Corazón, válvulas.
insuficiencia, fiebre reumática, 2619-2620
mitral, endocarditis, 1069-1071
Staphylococcus aureus, 2569, 2573f
protésica
biosintética, 1120-1121. *Véase también* Válvula, protésica, cardíaca.
cardíaca
elección, 1120-1121
infecciones, endocarditis, 1117-1131. *Véase también* Endocarditis, válvula protésica.
mecánica, 1120-1121. *Véase también* Válvula, protésica, cardíaca.
tricúspide, endocarditis, 1080
Staphylococcus aureus, 2569, 2573f
VanA, grupo genético, 451-452, 459
VanB, grupo genético, 451-452
Vancomicina, 450-458
absceso cerebral, 1281-1282, 1281t-1282t
actividad antimicrobiana, 450
administración, 454
bacteriemia, 456-457
bursitis séptica, 1458t
celulitis, 1304-1305
colitis
por *Clostridium difficile*, 1388-1390
seudomembranosa, 458
distribución, 453-454
dosificación, 734t-735t
insuficiencia renal, 454-455, 455t
lactantes y niños, 454
vigilancia, 456
endocarditis, 456-457, 1091-1093
por *Staphylococcus*, 1123t, 2574t
válvula protésica, 1128t
Enterococcus, 2657
epiglotitis, 857
estructura, 450, 451f
excreción, 454
farmacodinámica y farmacocinética, 453-455
formulaciones, 713t
infecciones
articulares por SARM, 1453
de la piel y los tejidos blandos, 456
por *Streptococcus agalactiae* (grupo B), 2669t
interacción
de teicoplanina, 460
medicamentosa, 456, 750t-770t
intraventricular, 1241, 1241t
mecanismo de acción, 450
meningitis, 457, 1220t
neumonía, 457
nosocomial, 3715t
neutropenia febril, 458, 3803t
osteomielitis, 457-458, 1461, 1463t
por *Staphylococcus*, 2574
peritonitis, 1034t
profiláctica, 458
endocarditis, 454
mediastinitis postoperatoria, 1183
procedimientos quirúrgicos, 3897t
reacciones adversas, 455-456
resistencia, 450-453
alteraciones en los precursores de la pared celular de la célula objetivo, 289, 289t
bacterias grampositivas, 453
enterococos, 451-452
detección, 240
epidemiología, 2651-2652
linezolid, 474
metronidazol, 423-425
pacientes con lesión de la médula espinal, 3853
tratamiento, 2654f
Staphylococcus aureus, 289, 452, 1123, 2560
Staphylococcus coagulasa-negativo, 453
Streptococcus pneumoniae, 453
sensibilidad a la concentración mínima inhibitoria, 462t
Staphylococcus aureus con resistencia intermedia, 290-291
usos clínicos, 456-458
ventriculitis, 457
Vapor, esterilizadores, portátiles, 3684
Vaporizadores, crup, 835
Varicela. *Véase también* Varicela-zóster, virus.
conjuntivitis, 1534
diagnóstico, 1979
epidemiología, 1976-1977
huéspedes inmunocomprometidos, 1978
manifestaciones clínicas, 1977-1978
patogenia, 1977
perspectiva histórica, 1976
tratamiento, 1979-1980
vacuna, 1980, 3920t, 3931
calendario recomendado, 3922f
niños infectados por VIH, 1834
viajeros, 3961t
Varicela-zóster
inmunoglobulina, 1980, 3920t, 3933
niños infectados por VIH, 1836
profilaxis, 3771
virus, 1950t-1952t, 1976-1982. *Véase también* Herpes, zóster.
características, 1976
detección, 259t-260t
diagnóstico, 1979
encefalitis, 1261-1262
epidemiología, 1976-1977
huéspedes inmunocomprometidos, 1978
infección por VIH
profilaxis, 1868t-1869t, 1881t
tratamiento, 1870t-1880t
manifestaciones clínicas, 1977-1979
meningitis, 1207-1209
nosocomial, 3770-3773
patogenia, 1977
perspectiva histórica, 1976
prevención, 1980-1981
queratitis, 1548-1549, 1550t
receptores de trasplante
de células progenitoras hematopoyéticas, 3826-3827
de órganos sólidos, 3844
replicación, 1976
resistente a aciclovir, 570
tratamiento, 567t-568t, 572, 1979-1980
vacuna, 1953, 3920t, 3932
Vasculitis
dolor abdominal, diarrea o ambos, con eosinofilia, 1414t, 1415
infección por parvovirus B19, 2104
Vasoconstricción
coronaria, antipiréticos, 784
shock séptico, 997-998
Vasodilatación, shock séptico, 997-998
Vasopresina
actividad antipirética, 779
sepsis, 1007
Vasotensores, sepsis, 1007
Vat, genes, 462
VDRL, prueba, líquido cefalorraquídeo, meningitis neurosifilítica, 1217
Vectores
control, peste, 2952
infecciones transmitidas, 205-208. *Véanse también las infecciones específicas.*
brotes, 194
víricos, 1263-1267
transmisión por, 188
Vecuronio, tétanos, 3094t
Vehículo, transmisión por, 187-188
Veillonella, 3121t
cavidad oral, 859, 860t
Vejiga
disfunción, infección por VIH, 1528
infección, localización, 972
irrigación, prevención de la infección del tracto urinario, 3730
mecanismo
antiadherencia, 965
de expulsión, 965
Velocidad sedimentación eritrocitaria, endocarditis, 1080
Vena cava inferior, filtro, infección, 1145
Venereal Disease Research Laboratory, prueba, 3036
neurosífilis, 3047
sífilis, 3046, 3046t
Ventilación
no invasiva con presión positiva, neumonía nosocomial, 3719
presión positiva no invasiva, neumonía nosocomial, 3719
protocolos de retirada del respirador, 3719-3721
Ventriculitis, vancomicina, 457
Ventrículo izquierdo, dispositivo de soporte (DSVI), infección, 1136-1137, 1137t. *Véase también* Papilomavirus.
anogenital. *Véase también* Condiloma, acuminado.
común (verrugas vulgares), 2046-2047, 2050, 2053
cutáneas
incidencia y prevalencia, 2046-2047
manifestaciones clínicas, 2050
patogenia, 2048, 2049f
tratamiento, 2053
cromoblastomicosis, 3272, 3273f
imiquimod, 623
oral, 2052, 2055
peruana, 2998-2999, 2999f
planas (verrugas planas), 2046-2047, 2050
plantares (verrugas plantares), 2046-2047, 2050
vaginales, 2055
venéreas. *Véase* Condiloma, acuminado.
vulgares, 2046-2047, 2050, 2053
Vértebras, osteomielitis, 1464-1465, 1465f
Aspergillus, 3247, 3248f
drogadictos por vía parenteral, 3876
Vértigo, minociclina, 391
Vesícula(s), 800, 1310
biliar
actinomicosis, 3210-3211
bolas micóticas, 3230
seminales, anatomía, 1524, 1525f
Vesiculovirus, 2253-2255, 2254t, 2256
Vestibulitis vulvar, 1511-1512, 1511f
Vestíbulo, toxicidad, aminoglucósidos, 370
Vgb, genes, 462
Vía aérea
colonización, prevención, 3721
defensas pulmonares del huésped, 894, 896t
líquido superficial, 894
obstrucción, epiglotitis, 857
patología, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 881
transmisión, 188
precauciones, 3672-3673, 3672t-3673t
Vía hematógena, diseminación, absceso cerebral, 1275
Viajeros
altitud, 3966
antecedentes de inmunización, 3971
artrópodos, protección personal, 3965
asistencia médica en el extranjero, 3966
cronología de la enfermedad, 3971, 3970t
dengue, 3964-3965, 3972
diarrea, 1372-1374, 3965, 3975-3976
aguda, 3975
amebiana, 3410-3411, 3411f
definición, 3975
Escherichia coli, 2825
etiología, 1373, 1373t
persistente, 3975-3976
prevención, 1374
rifamicinas, 412
tratamiento, 1374
embarazadas, 3968
enfermedad
cutánea, prevención, 3965-3966
de la montaña aguda, 3966
de los legionarios, 2977
de transmisión sexual, 3965
protección, 3965
respiratoria, 3974

Viajeros (*Continúa*)
transmitida
por la sangre, protección, 3965
por los alimentos, 3971
eosinofilia, 3976, 3977t
erupción cutánea, 3973f, 3976, 3978f
exploración física, 3971
exposición al agua, protección contra los patógenos, 3966
fiebre, 3969-3975
chikungunya, 3972
consideraciones, 3971-3974
erupciones cutáneas acompañantes, 3976, 3978f
estrategia inicial, 3974-3975
origen desconocido, 790, 790t
paratifoidea, 3972-3974
tifoidea, 3972-3974
hepatitis A, 2384
vacunación, 2392, 3959, 3961t
hepatitis vírica, 3974
infecciones, 3969-3979
antecedentes, 3969-3971, 3970t
asintomáticas, detección, 3979
distribución mundial, 3962f
epidemiología, 3959, 3969
exposición y manifestaciones clínicas, 3969, 3970t
frecuentes, 3973f
manifestaciones cutáneas, 3976, 3978f
períodos de incubación, 3971t
por VIH, 3966
inmunizaciones, 189, 3939, 3959-3963, 3961t. *Véanse también las vacunas específicas*.
actualización de las vacunaciones rutinarias, 3959
ancianos, 3860
ciertos destinos, 3961-3963
espaciamiento, 3963
interacciones, 3963
todos los destinos en los países en vías de desarrollo, 3959-3960, 3962f
inmunocomprometidos, 3966
kit médico, 3966
leptospirosis, 3974
malaria, 3971-3972
autotratamiento, 3448
quimioprofilaxis, 3451, 3451t, 3963-3964
riesgo, 3963, 3964f
medicamentos consumidos, 3971
antimaláricos, 3971
morbilidad relacionada con las compañías aéreas, 3966
natación, protección contra los patógenos, 3966
necesidades especiales, 3966-3968
países en vías de desarrollo
consulta previa al viaje, 3960t
inmunizaciones, 3959-3960, 3962f
problemas no infecciosos, 3966
protección, 3959-3968
rickettsiosis, 3974
sexo sin protección, 3965
tuberculosis, 3974
prevención, 3966
Viajes
itinerario, detallado, 3970
medicina, recursos de información, 3960t
Viannia, subgénero de *Leishmania*, 3459
Vías de monitorización arterial, infecciones, 3704-3705, 3705t. *Véase también* Catéter(es), infecciones relacionadas.
Vibrio
detección en el laboratorio, 238t-240t
disentería, 1398
halófilo, 2794
no halófilo, 2794
Vibrio alginolyticus, 2793-2794
celulitis, 1303-1304
Vibrio carchariae, 2794
Vibrio cholerae, 2782-2790. *Véase también* Cólera.
Vibrio cincinnatiensis, 2794
ácido gástrico, 1345
aislamiento, 2782-2783
ciclo vital, 2783-2784, 2784f
confirmación en el laboratorio, 1428
diarrea, 204
enfermedad transmitida por los alimentos, 1419, 1420t, 1421, 1425
enterotoxinas, 30-31
factores de virulencia, 6t
identificación, 2782-2783
microbiología, 2782-2783
no O1, 2794
O1, 2782
O139, 2782
secuencia genómica, 2783
sistemas reguladores de la virulencia, 8, 9t
virulencia, 1350-1351
Vibrio damsela, 2794
Vibrio fluvialis, 2794
Vibrio hollisae, 2794
Vibrio metschnikovii, 2794
Vibrio mimicus, 2794
Vibrio parahaemolyticus, 2791-2792
celulitis, 1303-1304
disentería, 1398
enfermedad transmitida por los alimentos, 1420t, 1421
respuesta inmunitaria, 2792
Vibrio vulnificus, 2792-2793
ampollas hemorrágicas, 2792-2793, 2793f
celulitis, 1303, 2793, 2793f
enfermedad transmitida por los alimentos, 1422
virulencia, 2793
Vicriviroc
infección por VIH, 21-22
Vidarabina, 567t-568t, 598-599
dosificación, 744t-747t
estructura, 578f
interacciones medicamentosas, 750t-770t
vacuna (vaccinia) ocular, 1550
Vídeo, cirugía torácica asistida, drenaje de derrame/empiema pleural, 929
Viejo Mundo, leishmaniasis cutánea, 3461t, 3466, 3468f
Vigilancia
activa, 182-183
centinela, 193
detección de brotes, 184, 193-194
estudios de observación, 182-183
infecciones nosocomiales, 3667
pasiva, 182-183
resistencia a los antimicrobianos, 182
sindrómica, 182, 193
preparación para las situaciones de emergencia, 222
VIH. *Véase* Virus de la inmunodeficiencia humana.
Vincent, angina (boca de zanja), 863-864
anaerobios, 3085, 3114
tratamiento antimicrobiano, 865t
Vincristina, linfoma no Hodgkin relacionado con el VIH, 1777
Vinorelbina, sarcoma de Kaposi, 1775
Violencia, pareja sentimental, infección por VIH, 1630-1631
Viramidina, 601
Viremia, meningitis vírica, 1200
Viridans, grupo de *Streptococcus*. *Véase Streptococcus viridans*, grupo.
Viriones, 1919, 1920f
Virucidas, 566, 3675
tratamiento, infecciones por rinovirus, 2405
Viruela
bovina, 1940-1942
comparación con erupciones pustulosas vesiculares febriles, 1938, 1939t
conjuntivitis, 1534
erupción cutánea, 811
vacuna, 811, 1935-1938, 1935f, 3920t, 3930-3931
complicaciones, 1936-1937
inmunidad, 1936
recomendaciones, 1937
virus, 1935f, 1937-1938, 1938f
Virulencia, 186
definición, 3
estado de nutrición, 157-158, 158f
factores. *Véanse también los patógenos específicos*.
codificado por fagos, 5, 6t
codificado por plásmidos, 5, 6t
definición, 3
Enterobacteriaceae, 2820
infecciones gastrointestinales, 1350-1351
genes, patogenicidad, 5, 6t, 10-11
perspectiva molecular, 1-13
regulación, 7-9, 9t
virus, factores determinantes, 1929
Virus, 1916-1933. *Véanse también los virus específicos*.
ARN, replicación, 2398
carga, vigilancia, tratamiento antirretroviral, 1857-1859
clasificación, 257t, 1919, 1920t
con cubierta, 1921, 1921f
cultivo, 259, 259t-260t
diseminación, 1926-1928, 1926f-1928f
endocitosis mediada por receptor, 1923, 1923f
ensamblaje, 1920-1921
entrada en el huésped, 1926, 1926f
estructura, 1919-1921, 1920f-1921f, 1920t
fibrosis quística pulmonar, 955
inclusiones, 1924
infecciones. *Véanse también las infecciones específicas*.
agentes virucidas, 566
antivirales. *Véase* Antivirales.
bronquitis aguda, 877, 878t
cáncer, 1928-1929
conjuntivitis, 1533-1535, 1534f, 1535t
defensas pulmonares del huésped, 897
encefalitis, 1189, 1251-1272
etiologías, 1258-1269, 1260t-1261t
exacerbaciones de la EPOC, 883
gastroenteritis, 1369-1370, 1370t
infección cutánea por VIH, 1722, 1723f
inmunomoduladores, 566
meningitis. *Véase* Meningitis, vírica.
miocarditis, 1158-1159, 1159t
neumonía. *Véase* Neumonía, vírica.
pacientes oncológicos, 3797
pericarditis, 1166, 1167t
receptores de trasplante, 3810t
de células progenitoras hematopoyéticas, 3825-3828
de órganos sólidos, 3843-3847
respuesta inmunitaria celular, 139
respuestas del huésped, 1929-1930
rinosinusitis, 2401. *Véase también* Catarro común.
transmitida por garrapatas, 3653-3656
vías respiratorias
exacerbaciones de la EPOC, 883
receptores de trasplante de órganos sólidos, 3844-3845
zoonósicas, 3950t-3951t
interacciones
células, 1921-1925, 1922f, 1923t
huésped, 1925-1930, 1926f-1928f, 1926t
microscopia, 259, 259t-260t
neutralización de anticuerpos, 1929-1930
obtención y transporte de muestras, 258-259, 257t
oncógenos, 1928-1929
persistencia, 1928
perspectiva histórica, 1919
proteínas de unión, 1921-1922
pruebas
antigénicas, 245-246, 245t, 259
basadas en ácidos nucleicos, 246-247, 246t, 259-261
de laboratorio, 258-263, 257t, 259t-260t
serológicas, 259t-260t, 261-262
receptores, 1922-1923, 1923t
replicación, 1921-1925, 1923t
adhesión, 1921-1923, 1922f, 1923t
desmontaje, 1923
destrucción de células, 1925, 1925f
genómica, 1923-1924
medicamentos específicos, 1925
penetración en las células, 1923, 1923f
simetría, 1920, 1920t
síndrome hemofagocítico asociado, parvovirus B19, 2104
tropismo, 1928
virulencia, factores determinantes, 1929
Virus de la enfermedad del caballo africana, 2110
Virus de la fiebre de las garrapatas de Colorado, 2112-2113
encefalitis, 1268
meningitis, 1196
Virus de la hepatitis
A. *Véase* Hepatitis A, infección por el virus.
de la marmota (VHM), 2070
del pato (VHP), 2070

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Virus de la inmunodeficiencia humana
adhesina gp120/160, 18-19, 18f
aparición, 208-209
ARN
niños, 1826
síndrome retrovírico agudo, 1718
cubierta proteica, vacunas, 1899, 1901-1902
infección, 176-177
África Subsahariana, 1623-1625, 1624f
agentes enteropatógenos, 1870t-1880t, 1890
agotamiento de células T, 2340-2342
aguda (primaria), 1646
diferencias con la mononucleosis infecciosa, 2015
evaluación del VIH, 1680, 1684
exantema, 1722
América Latina y Caribe, 1626-1627, 1627f
angiomatosis bacilar, 1309-1310, 1722-1723
antecedentes históricos, 1711, 2332
artritis reactiva, 1495
asesoramiento, 1657-1659
Asia, 1625-1626, 1626f-1627f
aspergilosis, 1870t-1880t, 1888
asplenia, 3867
Bartonella, 1868t-1881t, 1892, 3005
Blastomyces dermatitidis, 3322
Campylobacter, 1870t-1880t, 1890
Campylobacter jejuni, 2799
cáncer, 1773-1787, 2342-2343. *Véanse también los tumores específicos*.
cervicouterino, 1781, 1806-1807
candidiasis, 1868t-1881t, 1887
esofágica, 1743
oral, 1720-1721, 1721f
profilaxis, 1868t-1869t, 1881t
tratamiento, 1870t-1880t
vulvovaginal, 1807-1806
carga vírica, pronóstico, 1714-1715, 1715f, 1714t
categorías de exposición, 1643
citomegalovirus, 1716-1717, 1717f, 1885-1887, 1987-1988, 1988f
colitis, 1988
diarrea, 1988
encefalitis, 1758f, 1760-1761
enfermedad inflamatoria pélvica, 1806
polirradiculopatía, 1765, 1988
retinitis, 1725, 1987
TARGA, 1728
tratamiento, 1987-1988
úlceras orales, 1721
clasificación, 1639, 1640t, 1711-1712, 1712t-1713t
Clostridium difficile, 1890
coccidioidomicosis, 1868t-1881t, 1888
coinfección
por esquistosomiasis, 3597
por sífilis, 1642, 1870t-1880t, 1890-1892, 3053
tratamiento, 3052
colangiopatía, 1046, 1744-1745
colitis seudomembranosa, 1384
complejo *Mycobacterium avium*, 1716-1717, 1717f, 1889-1890, 3174-3176, 3175f-3176f
macrólidos, 437
profilaxis, 1868t-1869t
rifamicinas, 408
TARGA, 1728
tratamiento, 1870t-1880t
complicaciones
musculoesqueléticas, 1721
oculares, 1725-1727
criptococosis, 1724, 1725f, 3284, 3288, 3290
tratamiento, 3294
criptosporidiosis, 1890, 3551-3552
tratamiento, 1870t-1880t, 3552-3553
crisis convulsivas, 1767-1768
Cyclospora, 1890
definición de caso para vigilancia, 1638-1639, 1639t-1640t, 1711, 1712t
del tracto genitourinario, 1528-1529, 1791
demencia. *Véase* SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), demencia.
demografía, 1643-1645, 1644t
dermatitis seborreica, 1723-1724, 1724f
desechos, 155-156, 156t, 1719-1720
diagnóstico, 1646, 1667-1692. *Véase también* Virus de la inmunodeficiencia humana, infección.
algoritmos, 1680, 1681f
análisis
aprobados por la FDA, 1671, 1672t
confirmatorios, 1671f, 1677-1682, 1678f-1679f
de aglutinación de partículas, 1674, 1674f
de detección, 1673-1677, 1674f
no serológicos, 1676-1677
serológicos, 261-262
detección de anticuerpos, 1673-1675, 1674f
detección del antígeno p24, 1667, 1675-1676
aspectos
de distribución, 1687
normativos, 1687
características del rendimiento de las pruebas diagnósticas, 1669-1671, 1671f, 1670t-1672t
contexto/perspectiva, 1667-1669, 1668f-1669f
determinación de anticuerpos, 1657-1659
embarazo, 1683
estrategias alternativas, 1682
evaluación de los ácidos nucleicos, 1668, 1676-1677, 1677f
evaluación domiciliaria, 1685
infecciones dobles por VIH 1/2, 1682-1683
inmunoanálisis enzimático
alternativas, 1674-1675
estándar, 1673-1674, 1674f
historia, 1667
orina, 1675
saliva, 1675
inmunocaptura cuantitativa y análisis sensibles/menos sensibles, 1675
inmunofluorescencia, 1678-1679
inmunotransferencia Western, 1677-1678, 1678f-1679f
métodos de laboratorio, 1672-1682
perinatal, 1683-1684, 1827-1828
período ventana, 1672, 1672f
pruebas rápidas, 1674-1675
radioinmunoprecipitación, 1679-1680
recomendaciones, 1680-1682, 1681f
subtipos no B, 1683
técnicas virológicas, 1680
terminología, 1669-1671, 1670t
valor predictivo positivo, 1669-1671, 1671f, 1671t, 1676
diarrea, 1371-1372, 1372t
difusión, 1693-1694, 1695f
disfunción inmunitaria, 1700-1705
disregulación de las citocinas, 1706
distribución geográfica, 1645-1646, 1645f
drogadictos por vía parenteral, 1623, 1624f, 1628, 1641, 1788-1789, 3885
riesgo de neumonía, 1734
transmisión, 1628, 1651, 1656
tuberculosis, 3880
embarazo. *Véase* Embarazo, infección, por VIH.
encefalitis, 1260t-1261t
enfermedad(es)
de Chagas, 1870t-1880t
de Hodgkin, 1783-1784
indicativas de SIDA, 1647-1648
micobacteriana, no tuberculosa diseminada, 3192
neurológicas, 1752-1772, 1767t
recuento de linfocitos CD4, 1768f
tendencias temporales y envejecimiento, 1769
oral, 1720-1721
sistémica, 1719
enterocolitis, 1748-1749, 1748t
epidemia
fuera de Estados Unidos, 1653-1654
impacto, 1630f, 1633-1634
respuestas globales, 1634-1635, 1633f-1634f
vigilancia serológica, 1640-1643
epidemiología, 179, 1638-1666
epiglotitis, 855
esclerosis lateral amiotrófica, 1765-1767
esofagitis, 1360-1364, 1363t, 1743
espectro, 1646-1647
esporotricosis, 3269-3271, 3269f
Europa Occidental, 1622-1623
Europa Oriental y Asia Central, 1623
evaluación. *Véase también* Virus de la inmunodeficiencia humana, infección, diagnóstico.
asesoramiento, 1682
detección en los donantes de sangre, 1684
estudios sobre las vacunas, 1684
exposición laboral, 1684-1685, 3757
fase aguda, 1680, 1684
notificación de la proporción de la población, 1669, 1669f
obtención de tejidos trasplante, 1684
procedimientos para el control de la infección, 3758
evolución natural, 1712-1717, 1714f-1716f, 1714t
factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos, 617
faringitis, 824
fases tempranas, proteínas víricas necesarias, 2336f
fiebre de origen desconocido, 791, 792t
foliculitis eosinofílica, 1723-1724, 1724f
fúngicas, profilaxis con fluconazol, 559
gingivitis, 1721
gripe A y B, 1868t-1869t
Haemophilus influenzae, 1888-1889
hepatitis, 1892-1893
hepatitis A, 1868t-1869t
hepatitis B, 1745, 2084
profilaxis, 1868t-1869t
tratamiento, 1605, 1870t-1880t, 2090-2091
hepatitis C, 1609, 1614-1615, 1746, 2186-2187
diagnóstico, 2187
epidemiología, 2186
evolución natural, 2186-2187
impacto sobre el curso de la infección
por VHC, 2186
por VIH, 2186
patogenia, 2187
pruebas serológicas, 2187
tratamiento, 1870t-1880t, 2187
TARGA, 1728
hepatopatía, 1745-1748, 1745t
herpes zóster, 1868t-1869t, 1885, 1979
lesiones cutáneas, 1722, 1723f
profilaxis, 1868t-1869t, 1881t
retinitis, 1725-1727
TARGA, 1728
tratamiento, 1870t-1880t
herpesvirus humano, 6, 1870t-1880t, 1887
herpesvirus humano, 8, 1870t-1880t, 1892
Histoplasma capsulatum, 3305-3306, 3307f
profilaxis, 3312
histoplasmosis, 1724, 1725f, 1868t-1881t, 1888
homosexuales, 1640-1641, 1643, 1655
impacto global, 208-209
incidencia, 1639-1640
inmunoglobulina intravenosa, 620
inmunología, 1693-1710
Isospora, 1868t-1881t, 1890
laboral
casos notificados, 3750, 3751f
definición, 3750-3751
diagnóstico, 1684-1685
factores de riesgo, 3751-3752, 3751t
mecanismos, 3750
prevención
evaluación del VIH, 3758
primaria, 3754-3756
secundaria, 3758-3765, 3761t-3762t
profilaxis postexposición, 3758-3765, 3761t-3762t
quimioprofilaxis antirretroviral, 1859-1860, 3758-3765, 3761t-3762t
seguimiento, 3764-3765
transmisión, 1652-1653, 3750-3754, 3751f
tratamiento inicial, 3756-3757
leiomiosarcoma, 1783
leishmaniasis, 1870t-1881t
lepra, 3171
lesiones
cutáneas por molusco contagioso, 1722, 1723f
genitales, 1482
ocupantes de espacio en el sistema nervioso central, 1756-1761, 1762f
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 1759-1760, 1760f, 1870t-1880t, 1887, 2063
leucoplasia oral pilosa, 1721
linfadenitis, 1338-1339
linfadenopatía, generalizada persistente, 1719
linfoma, 1776-1780, 2343. *Véase también* Linfoma, no Hodgkin, infección por VIH.
gastrointestinal, 1744
hepático, 1748

Virus de la inmunodeficiencia humana (*Continúa*)
Hodgkin, 1783-1784
no Hodgkin, 1776-1779, 2343. *Véase también* Linfoma, no Hodgkin, infección por VIH.
pulmonar, 1740
sistema nervioso central, 1758, 1759f, 1779-1780
ADN del VEB, 2014
tratamiento, 1780
líquido cefalorraquídeo, 1754
malaria, 1868t-1880t
malnutrición, 155-156, 157t
manifestaciones
cardíacas, 1727
clínicas, 1646-1648, 1711-1732
efecto del tratamiento antirretroviral, 1716-1717, 1716f-1717f
cutáneas, 1722-1724
hematológicas, 1727
pulmonares, 1733-1742
clasificación, 1734
diagnóstico diferencial, 1733-1734, 1734t
epidemiología, 1733
neoplásicas, 1740-1741, 1739f
no infecciosas, 1740-1741, 1739f
pruebas diagnósticas, 1734-1735
urológicas, 1528
meningitis, 1196, 1752-1753
criptocócica, 1887
profilaxis, 1868t-1869t, 1881t
tratamiento, 1870t-1880t
mialgias, 1328
microsporidiosis, 1868t-1881t, 1890, 3393-3394
mielopatía
no compresiva, 1762
vacuolar, 1761-1762
miocarditis, 1159
miopatía, 1767
mononeuritis múltiple, 1764
mortalidad, 1648
mujeres, 1788-1817
anticoncepción, 1810, 1810t
aparato genital, 1791
aspectos de fecundidad, 1808-1810
candidiasis vulvovaginal, 1807-1806
cervicitis mucopurulenta, 1806
descamación cervicovaginal, 1807
enfermedad
inflamatoria pélvica, 1806
ulcerosa genital, 1807-1808
epidemiología, 1643-1645, 1644t, 1788-1789
Estados Unidos, 1788-1789
función menstrual, 1808
hormonas sexuales, 1808
infección por papilomavirus humano, 1806-1807
infecciones ginecológicas, 1807-1808
manifestaciones clínicas, 1807-1812
ovulación, 1808
prevalencia global, 1789
prevención de las enfermedades de transmisión sexual, 1810
progresión, 1810-1811
proporción, 1619, 1623f
sarcoma de Kaposi, 1807-1806
transmisión
heterosexual, 1790-1792
eficiencia, 1790
estrategias preventivas, 1791-1792
factores asociados, 1790-1791, 1790t
mediante inseminación por donante, 1789
mujer a mujer, 1789
perinatal. *Véase* Virus de la inmunodeficiencia humana, infección, transmisión, perinatal.
tratamiento antirretroviral
aspectos terapéuticos, 1811-1812
complicaciones metabólicas, 1811
farmacocinética y fenómenos adversos, 1811
respuesta, 1810-1811
vaginitis por *Trichomonas*, 1806
vaginosis bacteriana, 1807
nefropatía, 1724-1725
neoplasia
anogenital, 1780-1783
histopatología, 1781
implicaciones clínicas, 1782, 1782t
papilomavirus humano, 1780
recomendaciones terapéuticas, 1782-1783
intraepitelial cervical, 1780-1781, 1807-1807
neumonía, 898
bacteriana, 1736-1737, 1737f
extrahospitalaria, 910
fúngica, 1737-1738
micobacteriana, 1737
parasitaria, 1738-1740
por *Pneumocystis*, 1716-1717, 1717f, 1735-1736, 1868-1884
coroiditis, 1727
diagnóstico, 1880
indicador del SIDA, 1647
profilaxis, 1868t-1869t, 1881t, 1883
recuentos de linfocitos $CD4^+$, 1733
tratamiento, 1870t-1880t, 1882
tratamiento antirretroviral, 1733-1734
vírica, 1738
neuropatía, 1762-1765
asociada al síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa, 1765
por nucleósidos, 1763-1764, 1764t
neurosífilis, 1752-1753
niños, 1648-1649, 1648f, 1818-1842. *Véase también* Niños, infección por VIH.
no oportunistas, 1867
nosocomial, 3750-3768. *Véase también* Virus de la inmunodeficiencia humana, infección, laboral.
paciente a paciente, 3754
paciente a profesional asistencial, 3750-3754, 3751f, 3751t
prevención
evaluación del VIH, 3758
primaria, 3754-3756
secundaria, 3758-3765, 3761t-3762t
profesional asistencial a paciente, 3752-3754, 3753t
profilaxis postexposición, 3758-3765, 3761t-3762t
notificación, 1668
oportunistas, 1865-1897
efecto del tratamiento antirretroviral, 1716-1717, 1716f-1717f, 1866
fundamentos del tratamiento, 1867-1868
interacciones medicamentosas, 1867
patógenos asociados, 1866-1867
probabilidad, 1715, 1716f
profilaxis, 1868t-1869t, 1881t
tratamiento, 1868-1893, 1870t-1880t
antimicrobiano parenteral extrahospitalario, 706, 706t
vigilancia prospectiva, 1865-1866
Oriente Medio y África del Norte, 1625
oxigenoterapia hiperbárica, 631
pacientes sin progresión a largo plazo, 1698-1699, 1698t, 1713-1714
pancreatitis, 1050
papilomavirus humano, 1868t-1880t
patogenia, 2340-2342
activación inmunitaria, 1705-1706
peniciliosis, 1870t-1881t
periodontitis, 1721
perspectivas globales, 1622-1637, 1623f, 1623t
piomiositis, 1322
polineuropatía
desmielinizante inflamatoria, 1762-1763
sensitiva distal, 1763
polirradiculopatía progresiva, 1765
por el virus sincitial respiratorio, 2224
prevalencia, 1619, 1623f, 1639-1640
prevención, 1654-1657
contextos asistenciales, 1656-1657
contextos de transfusión, 1656
drogadictos por vía parenteral, 1656
modificaciones del comportamiento sexual, 1654-1656
perinatal, 1657
profesionales del sexo, 1641-1642, 3965
progresión, 1646-1647, 1712-1717, 1714f-1716f, 1714t
Pseudomonas aeruginosa, 2860
reservorios, 1699-1700
respiratorias bacterianas, 1870t-1880t
respuesta
de anticuerpos neutralizantes, 1898
de células B, 1703
de células citolíticas naturales, 1703-1705
de células dendríticas, 1705
de las células CD4, 1697-1698, 1701-1702
de las células CD8, 1696-1697, 1696t, 1702-1703
de monocitos-macrófagos, 1705
inmunitaria, 1694-1698, 1898
celular, 1696-1698, 1696t, 1898
humoral, 1694-1696, 1898
retinopatía, 1725
Rhodococcus equi, 2709-2710
Salmonella, 1870t-1880t, 1890
bacteriemia, 2902
no tifoidea, 2899
sarcoma de Kaposi, 1338, 1773-1776, 1892, 2342-2343. *Véase también* Kaposi, sarcoma.
lesiones
cutáneas, 1723, 1724f
orales, 1721
mujeres, 1807-1806
sarna, 1724, 1725f
Shigella, 1870t-1880t, 1890
simulada, 1685
síndrome
de reconstitución inmunitaria, 1727-1728. *Véase también* Reconstitución inmunitaria, síndrome.
medular, 1761-1762
retrovírico agudo, 824, 1717-1719, 1719f, 1718t
musculoesqueléticas, 1767-1769
Streptococcus pneumoniae, 1888-1889
subtipo N, 1683
susceptibilidad genética, 50-51, 50t
tendencias del SIDA, 1643, 1644f
tipo, 2
detección, 1682-1683
infección por VIH-1, 1682-1683
toxoplasmosis, 3502-3504, 3503f
coriorretinitis, 1727, 3499, 3502-3504, 3503f
encefalitis, 1278-1279, 1884-1885
incidencia, 3496
profilaxis, 1868t-1869t
tratamiento, 3516-3517
pulmonar, 1738-1740
transmisión
biología, 2333
circuncisión masculina, 1628-1629
comportamiento sexual, 1628-1629, 1629f, 1649-1651
contacto casual, 1653
contexto demográfico/social, 1629-1630, 1630f
drogadictos por vía parenteral, 1628, 1651
enfermedades de transmisión sexual, 1627-1628, 1651
estigma/discriminación, 1631
heterosexual, 1641, 1643
infectividad de la pareja, 1650
insectos, 1653
laboral, 1652-1653, 3750-3754, 3751f
modalidades, 1627-1628, 1649-1653
nosocomial, 1628
países en vías de desarrollo, 1627-1631
patrones, 1640-1643
perinatal, 1628, 1792-1807, 1819-1821, 1820t
cronología, 1792
diagnóstico, 1827-1828
factores de riesgo, 1792-1794, 1793t
impacto sobre el embarazo, 1794-1796
prevención, 1657, 1819-1820, 1820t
resultado del embarazo, 1796
seguimiento posparto, 1806-1807
tratamiento antirretroviral, 1796
directrices recomendadas, 1797
interrupción, 1794
mecanismos potenciales, 1796-1797
período intraparto, 1806
teratogenicidad, 1806
prevención, 1631-1633, 1654-1657
saliva, 1653
sangre y otros tejidos, 1651-1652
sexo masculino o femenino, 1630-1631
susceptibilidad de las parejas, 1650-1651
transfusiones, 1628, 1642-1643, 1651-1652, 1656, 3742
trasplante, 3812
trastornos
colónicos, 1748-1749
del intestino delgado, 1748-1749
del tracto biliar, 1744-1745

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Virus de la inmunodeficiencia humana (*Continúa*)
endocrinos, 1719-1720
esofágicos, 1743-1744
gástricos, 1744
hepáticos, 1745-1748, 1745t
metabólicos, 1719-1720
pancreáticos, 1748
tratamiento
antirretroviral. *Véase* Tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).
basados en adhesina, 21-22, 22t
citocinas, 1706-1707
interferón alfa, 591
oxigenoterapia hiperbárica, 631
tricomoniasis, 3536
tripanosomiasis americana, 3482
tuberculosis, 536-537, 537t, 1642, 1648, 1889, 3129-3131
epidemiología local, 1734
extrapulmonar, 3148
gastrointestinal, 3155
genitourinaria, 3155
impacto, 1630f, 1633
miliar, 3150
profilaxis, 1868t-1869t
pulmonar, 3137, 3139, 3140t
TARGA, 1728
tratamiento, 1870t-1880t, 3144-3145
úlcera aftosa, 1718, 1719f
ulceración esofágica, 1362
vacuna
antisarampionosa, 2242
contra la gripe, 3924-3925
vector, semen, 1528-1529
viajeros, 3966
vigilancia serológica, 1640-1643
víricas, cutáneas, 1722, 1723f
virus
de Epstein-Barr, 1887
del sarampión, 2240
herpes simple, 1885, 1965-1966, 1966t
lesiones cutáneas, 1722, 1723f
profilaxis, 1868t-1869t, 1881t
tratamiento, 1870t-1880t
úlceras orales, 1721
linfotrópico T humano, 2324-2325
varicela-zóster
profilaxis, 1868t-1869t, 1881t
tratamiento, 1870t-1880t
carga de ARN vírico, 1810-1811
carga vírica, 2340-2342
ciclo de replicación, tratamiento antirretroviral dirigido, 1843, 1844f
ciclo vital, 2333-2336, 2333f, 2336f
clasificación, 2332-2333
detección, 259t-260t
entrada en la célula, 1693, 1694f
enzimas víricas, 2337
estructura, 2335-2336, 2335f
fusión virus-célula, 2338, 2339f
genética, 50-51, 50t, 1668f, 2335f, 2335-2336, 2337t
variaciones, 2342
genes accesorios/reguladores, 2338-2339
genoma, 2335f
genotipos, 1793
glucoproteínas, 2337-2338
inhibidores de la entrada, dianas terapéuticas, 21-22, 22t
inmunotransferencia Western, 64
integrasa, 2337
interacciones con el complemento, 85
quimiocinas, 2340
oncogénesis, 2342-2343
origen, 2332-2333
proteasa, 2337
proteína Nef, 2339
proteína Pol, 2337
proteína Rev, 2339
proteína Tat, 2338
proteína Vif, 2339
proteína Vpr, 2339
proteína Vpu, 2339
proteínas estructurales, 2336f, 2336-2340, 2337t
proteínas Gag, 2336-2337, 2337t
receptores, 1693, 1694f, 2340
repeticiones terminales largas, 2340, 2340f
reservorios, 1699-1700
respuesta inmunitaria, 1672-1673, 1672f
sangre menstrual, 1791
subtipo O, 1683
tipo, 2, 1654
África Subsahariana, 1625
relacionado con transfusiones, 3742
transmisión del VIH, 1628
transcriptasa inversa, 2337
tropismo, 2340
uso correceptor, 1859
vacunas, 1898-1907, 3940-3941, 3942f
ADN, 1900, 1904
candidato, 1898-1900
ensayos clínicos, 1901-1905
fase I, 1901-1904
fase II, 1901t, 1904
fases IIB y III, 1902t, 1904-1905
evaluación del VIH, 1684
modelos animales, 1900-1901
péptido sintético, 1899, 1902
proteína de la cubierta, 1899, 1901-1902
proteína interna o central, 1899
vectores adenovirus, 1900, 1902-1904
vectores poxvirus, 1899-1900, 1902
vectores víricos vivos, 1899-1900, 1902
virus muertos, 1899
virus vivos atenuados, 1899
variabilidad, 2342
Virus de la parotiditis, 2209-2215
características, 2209
complicaciones, 2212
detección, 259t-260t
diagnóstico, 2212-2213
encefalitis, 1260t-1261t
epidemiología, 2209-2210
historia, 2209
inmunología, 2212
manifestaciones clínicas, 2210-2212, 2210t
meningitis, 1195, 1212, 1212t, 1214
orquitis, 1524
parotiditis, 871
patogenia, 2210
patología, 2210
prevención, 2213
tratamiento, 2213
vacuna, 2213, 3920t, 3926-3927. *Véase también* Sarampión, parotiditis, rubéola, vacuna (triple vírica).
Virus herpes B, 1950t-1952t, 2034-2037
características, 2034
diagnóstico, 2034-2037
encefalitis, 1254t, 1263
epidemiología, 2034
historia, 2034
manifestaciones clínicas, 2034
patogenia, 2034, 2035f
prevención, 2037
profilaxis postexposición, 2035-2037, 2036t
tratamiento, 2037
Virus herpes/infección por el virus herpes, 1949-1954
alfa, 1949
beta, 1949
clasificación, 1949
diagnóstico, 1952, 1953f
epidemiología, 1951
erupción cutánea, 810
estructura, 1949, 1950f
farmacorresistente, 1953
gamma, 1949
genoma, 1949, 1950t
huéspedes inmunocomprometidos, 1951, 1951t
inmunidad, 1951-1952
latencia, 1949-1950
manifestaciones clínicas, 1951, 1951t-1952t
meningitis, 1195-1196, 1212
nosocomial, 3769-3779
oncogénesis, 1952
patogenia, 1950
prevención, 1953
reactivación, 1950
relacionada con transfusiones, 3743
replicación, 1949
tratamiento, 1952-1953
Virus herpes simple, 1954-1975
adenopatía inguinal, 1335
ADN, 1943
asesoramiento, 1970
conjuntivitis, 1534
recién nacidos, 567t-568t, 1538
dedo (panadizo), 1963-1964
descripción, 1954-1955
detección, 259t-260t
diagnóstico, 1968
diseminado, 1962
embarazo, 1966-1967, 1968t
curso clínico, 1967
prevención, 1967-1968
encefalitis, 1258-1261, 1964
antivirales, 567t-568t, 572
resonancia magnética, 1255-1256, 1257f
epidemiología, 1955, 1956t
esofagitis, 1361-1362, 1362f, 1964-1965
tratamiento, 1362t, 1363
espectro de enfermedades, 1958-1959
faringitis, 825
genital, 1959-1962, 1961f
adenopatía inguinal, 1335
antivirales, 567t-568t, 571
complicaciones, 1962-1963
embarazo, 1967
lesiones, 1479-1484, 1479f-1480f
extragenitales, 1962
sobreinfección, 1962-1963
tratamiento, 1970t
hepatitis, 1589, 1965
huéspedes inmunocomprometidos, 1966, 1967f, 1970t
incidencia, 1955
infección
mucocutánea, 1966, 1967f
foscarnet, 584
huéspedes inmunocomprometidos, 567t-568t, 572, 579
recurrente, 1963
tratamiento, 1968, 1970t
por VIH, 1885, 1965-1966, 1966t
lesiones cutáneas, 1722, 1723f
profilaxis, 1868t-1869t, 1881t
tratamiento, 1870t-1880t
úlceras orales, 1721
latencia, 1954-1955
meningitis, 1195-1196, 1207-1209, 1214-1215, 1962
mielitis, 1962
mucocutáneo, 1966, 1967f
foscarnet, 584
huéspedes inmunocomprometidos, 567t-568t, 572, 579
recurrente, 1963
tratamiento, 1968, 1970t
neumonitis, 1965
nosocomial, 3769-3770
ojo, 1964, 1964f
orofacial, 1959, 1960f
orolabial, 567t-568t, 571-572, 1959
patogenia, 1956-1958, 1958f-1959f
prevención, 1970
queratitis, 1547, 1549, 1550t
radiculopatía sacra, 1962
reactivación
frecuencia, 1957, 1959f, 1963
tratamiento, 1970t
receptores de trasplante, 1966, 1967f
de células progenitoras hematopoyéticas, 3825
de órganos sólidos, 3844
recién nacidos, 1966
reducción de moléculas MHC clase I, 134
replicación, 1943, 1956
resistente a aciclovir, 569-570
sistema nervioso central, 1962, 1964, 1970t
tipo, 1, 1950t-1952t, 1943
anticuerpos, 1955
interacciones con el complemento, 85
seroprevalencia, 1956t, 1968
transcripción asociada a latencia, 1955
tipo, 2, 1950t-1952t, 1943
adquisición, cofactores de riesgo, 1955
anticuerpos, 1955
detección, 1968
seroprevalencia, 1956t, 1968
transcripción asociada a latencia, 1955
transmisión, 1955-1956
tratamiento
aciclovir, 571-572
antivirales, 567t-568t, 1968-1970, 1970t

Virus herpes simple (*Continúa*)
docosanol, 580
famciclovir, 582
idoxuridina, 587
interferón alfa, 591
trifluridina, 598
uveítis, 1564-1565, 1570
visceral, 1964-1965, 1970t
Virus linfotrópico de células T humano, 2311-2331
aislamiento, 2313-2314
artritis, 1454
asintomático, 2325
biología, 2313, 2314f
descubrimiento, 2311, 2332-2333
detección, 259t-260t, 2313-2315, 2315f
distribución geográfica, 2315-2316, 2316f
epidemiología
molecular, 2316-2318
serológica, 2315-2316, 2316f-2317f
estructura, 2311-2313, 2312f, 2312t
genoma, 2311-2313, 2312f, 2312t, 2335f
leucemia/linfoma de células T del adulto, 2321f-2322f, 2324-2325
tratamiento, 2325
manifestaciones clínicas, 2320-2325, 2321t
mialgias, 1328
mielopatía, 2322-2326
patrones demográficos, 2316, 2317f
prevención, 2326
proteína(s)
Env, 2311-2312, 2312f, 2312t
estructurales y reguladoras, 2311-2313, 2312f, 2312t
Gag, 2311-2312, 2312f, 2312t
Orf I/II, 2312f, 2312t, 2313
Pol, 2311-2312, 2312f, 2312t
Rex, 2312f, 2312t, 2313
Tax, 2312-2313, 2312f, 2312t
relacionado con transfusiones, 2319, 3742
replicación, 2313, 2314f
respuesta inmunitaria, 2319-2320
celular, 2320, 2320f
humoral, 2319
tipo I, 2316-2317, 2320-2322
tipo II, 2317-2318, 2324-2325
tipos III y IV, 2318
transmisión, 2313, 2314f, 2318-2319, 2318t
madre a hijo, 2318-2319
parenteral, 2319
sexual, 2319
tratamiento, 2325-2326
vacuna, 2326
VIH, 2324-2325
Virus respiratorios
detección, 261
tratamiento
interferón alfa, 591-592
ribavirina, 597
vacunas, profilaxis de otitis media, 841
Virus sincitial respiratorio, 2216-2230
animales, 2217
bronquiolitis, 888, 889t
características, 2216-2217, 2217f
clasificación, 2216
coinfección por el virus de la tos ferina, 2961
complicaciones, 2222-2225
agudas, 2224
crónicas, 2224-2225
factores de riesgo, 2222-2224
huéspedes inmunocomprometidos, 2223-2224
control de la infección, 2226, 2227t
crup, 832-833, 833f
detección, 259t-260t
diagnóstico, 2225
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 882-883
epidemiología, 2217-2218
estacional, 2217
genoma, 2216, 2217f
historia, 2216
incidencia y prevalencia, 2218
inmunoglobulina, 3934
manifestaciones clínicas, 2220-2222, 2221f, 2223t-2224t
niños mayores y adultos, 2221-2222, 2223t-2224t
niños pequeños, 2220-2221, 2221f
nosocomial, prevención, 2226, 2227t
otitis media, 2221
patogenia, 2218-2220
prevención, 2226-2227, 2227t
receptores de trasplante
de células progenitoras hematopoyéticas, 3827
de órganos sólidos, 3844-3845
respuesta inmunitaria, 2219-2220, 2219f
tratamiento, 2225-2226
motavizumab, 2227
palivizumab, 621, 2226-2227
ribavirina, 567t-568t, 597
vacuna, 2227
variación antigénica, 2217-2218
Visión
pérdida
etambutol, 539
linezolid, 474
tras endoftalmitis, 1561
trastornos, voriconazol, 560
Visitantes, preparación para las situaciones de emergencia, 228
Vitamina(s)
hidrosolubles, 153
liposolubles, 152-153
Vitamina A, 152
deficiencia, 152
infección por VIH/SIDA, 155
mujeres embarazadas e infectadas por VIH, 1793
neumonía, 674t, 675-676
sarampión, 2242
toxicidad, 152
Vitamina B_6 (piridoxina), 153
Vitamina B_{12} (cobalamina), 153
deficiencia, infección por VIH/SIDA, 155
Vitamina C, 153
catarros, 153
deficiencia, 153
Vitamina D, 152-153
deficiencia, 152
receptor
resistencia a la tuberculosis, 50t
susceptibilidad a la hepatitis B, 51, 54
Vitamina E, 153
deficiencia, 153
suplementos, ancianos, 157
Vitamina K, hepatitis vírica aguda, 1592
Vitrectomía, 1558-1559, 1558f
Vítreo, lavados, 1558
Vitritis en «bolas de algodón», 1557-1558
Vittaforma, 3386, 3387t. *Véase también* Microsporidios.
Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome, meningitis, 1250
Volumen
de distribución total, 297-298
del compartimento periférico, 298-299
Vómitos. *Véase* Náuseas y vómitos.
Voriconazol, 559-560
absceso cerebral, 1282t, 1283
aspergilosis, 3248, 3250t
Blastomyces dermatitidis, 3326
Coccidioides, 3336-3337
dosificación, 742t-743t
esofagitis por *Candida*, 1362t, 1363-1364
estructura, 552f-553f
formulaciones, 714t
interacciones medicamentosas, 557t, 750t-770t
neutropenia febril, 3803t
profiláctico, receptores de trasplante, 3814
Pseudallescheria boydii, 3359-3360
Scedosporium prolificans, 3360
Vulva, infección por el virus herpes simple, 1959-1961, 1961f
Vulvitis, 1511
Vulvovaginitis. *Véase* Vaginitis/vulvovaginitis.

W

Wak, fermentadores, 3017t-3018t, 3022-3031
Warfarina, interacciones con las quinolonas, 495
Weeksella, 3017t-3018t, 3030
Wegener, granulomatosis, 948f
Weil, enfermedad, leptospirosis, 3062
Weil-Felix, prueba, tifus de los matorrales, 2531
Well, síndrome, diferencias con la celulitis, 1304, 1304t
Western, análisis de transferencia, 64
enfermedad de Lyme, 3077-3078, 3078f
infección por VIH, 1677-1678, 1678f-1679f
virus linfotrópico T humano, 2314, 2315f
Western, inmunotransferencia, sífilis, 3047
Westley, puntuación clínica, evaluación del crup, 835
Whipple, enfermedad, 1440-1446
clásica, 1442
diagnóstico, 1443-1444, 1443f-1444f
epidemiología, 1440-1441
etiología, 1440
patogenia, 1440-1441
patología, 1441-1442, 1442f
pronóstico, 1445
pruebas de laboratorio, 1444
signos y síntomas, 1443t
tratamiento, 1444-1445, 1445t
uveítis, 1568
Whitfield, pomada, *Scytalidium*, 3349
Widal, prueba, fiebre tifoidea, 1408, 2899
Wilson, enfermedad, hepatitis, 1591
WIN, compuestos, picornavirus, 22t, 22
Winslow, hiato, 1015, 1016f
Wisconsin, protocolo, rabia, 2264-2265
Wiskott-Aldrich, síndrome, 168t-170t, 171
infección por *Staphylococcus aureus*, 2563
Wolbachia, 2498
Wright-Giemsa, tinción, 242, 243t
WU, virus, 2062-2063
Wuchereria bancrofti, 667
ciclo vital, 3587
eosinofilia pulmonar tropical, 3589
filariasis, 3587, 3587f, 3587t. *Véase también* Filariasis, linfática.

X

X, factor, crecimiento de *Haemophilus influenzae*, 2915
Xantocromía, líquido cefalorraquídeo centrifugado, 1190-1191

Y

Yaba, virus del tumor de los monos, 1947
Yatapoxvirus, 1947
Yersinia, 2946-2957
apendicitis, 1061
factores de virulencia, 6t
sistemas reguladores de la virulencia, 9t
Yersinia enterocolitica, 2946
contexto, 2952
descripción, 2952-2953
diagnóstico, 2954
diagnóstico de laboratorio, 238t-240t, 1428
enfermedad transmitida por los alimentos, 1420t, 1421, 1425
epidemiología, 2953, 2954f
eritema nudoso, 2954
faringitis, 2600, 2954
interacciones con el complemento, 85
linfadenitis mesentérica, 1411-1412, 1412t
manifestaciones clínicas, 1398-1399, 2953-2954
patogenia, 2953
poliartritis reactiva, 2954
prevención y tratamiento, 2954-2956
sepsis, 2954
síndrome de tipo fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1408
Yersinia frederiksenii, 2956
Yersinia intermedia, 2956
Yersinia kristensenii, 2956
Yersinia pestis, 2946-2952. *Véase también* Peste.
arma biológica, 2946
biovariantes clásicas, 2946
contexto, 2946, 2947f
cultivo, 2946, 2950
detección en el laboratorio, 238t-240t
estudios genómicos, 2946
evolución, 7
resistente a los antimicrobianos, 2951
virulencia y factores de transmisión, 2947t
Yersinia pseudotuberculosis, 2946
contexto, 2952
descripción, 2952-2953
diagnóstico, 2954
epidemiología, 2953
linfadenitis mesentérica, 1411-1412, 1412t
manifestaciones clínicas, 2954
patogenia, 2953
prevención y tratamiento, 2954
síndrome de tipo fiebre tifoidea, 1406t-1407t, 1408
Yersinia YopH, proteína efectora, 10

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Yodóforos, desinfección, 522, 523t, 3681
Yodoquinol, 669
  balantidiasis, 3565
Yoduro potásico, solución saturada, esporotricosis, 3270
Yogur, profiláctico, candidiasis vulvovaginal, 1505

Z

Zanamivir, 567t-568t, 599-600
  conjugados poliméricos, 592-593
  estructura, 593f
  formulaciones, 715t
  gripe, 2284t, 2285-2286, 2292
  resistencia, 2286
Zeis, glándulas, 1572
Zidovudina, 1843-1844, 1844f, 1845t
  demencia del SIDA, 1755
  dosificación, 748t-749t
  efectos adversos, 1843
  eficacia, 1797
  formulaciones, 715t
  interacciones medicamentosas, 750t-770t
  miopatía, 1767
  niños infectados por VIH, 1830t-1831t
  profiláctica
    período intraparto, 1806
    transmisión perinatal del VIH, 1793, 1796, 1798t, 1800t-1802t, 1819-1820, 1820t
    tras la exposición al VIH, 3751t, 3761
  resistencia, 1844
Ziehl-Neelsen, tinción, 252
Zoonosis, 205-208, 3949-3958. *Véanse también las infecciones y los vectores específicos.*
  brotes, 194
  clasificación, 3949, 3950t-3951t
  criterios definitorios, 3949
  diagnóstico, 3956
  distribución de los patógenos, factores, 3954-3956, 3954t
  epidemiología, 3950t-3951t, 3952-3954
  Estados Unidos, 3953
  etiología, 3950t-3951t
  experiencias globales, 3953-3954
  impacto en la salud pública, 3949-3952
  paramixovirus, 2245-2252
    clasificación, 2245, 2246f
    estructura y biología molecular, 2245-2246
    virología, 2245-2246
    virus
      Hendra, 2249-2250
      Menangle, 2250-2251
      Nipah, 2246-2249
  reservorios
    animales, 3952, 3952t, 3955
    vectores artrópodos, 3955-3956
  retrovirus, 1685-1687
  transmisión, 3950t-3951t
Zinc, 153
  catarro común, 153, 674t, 677, 820
  deficiencia, 153
    infección por VIH/SIDA, 155
  diarrea, niños, 674t, 676-677
  gastroenteritis por rotavirus, 2121
  respuesta inflamatoria inicial, 43
Zóster, sin herpes, 1195-1196

booksmedicos.org